

Synthese des Indolalkaloids α -Cyclopiazonic Acid



DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.
Angefertigt im Fachbereich C, Mathematik und
Naturwissenschaften
der Bergischen Universität Wuppertal

Von

Wolfgang Rudolf Christian Beyer

geb.: 20.07.1981 in Halle/S.

Diese Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20110202-094002-7

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn:nbn:de:hbz:468-20110202-094002-7>]

Meiner Familie in Dankbarkeit.

*„Wer kämpft, kann verlieren,
wer nicht kämpft, hat schon verloren.“*

Bertold Brecht (1898-1956)

Eingereicht am: 20.12.2010

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2011

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Scherkenbeck

2. Gutachter: Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2006 bis Dezember 2010 am Lehrstuhl für Organische Chemie des Fachbereichs C - Mathematik und Naturwissenschaften, Fachgruppe Chemie der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jürgen Scherkenbeck für die Überlassung des interessanten Themas und den produktiven, wissenschaftlichen Diskussionen.

Des Weiteren danke ich Herrn Andreas Siebert und Frau Ilka Polanz für die Aufnahme der Kernresonanzspektren, Frau Melanie Dausend und Herrn Jürgen Dönecke für die Aufnahme der GC-, HPLC- und hochauflösenden Massenspektren sowie Herrn Prof. Dr. Eduard Bernhardt und Prof. Dr. Fabian Mohr für die Aufnahme und Auswertung der Kristallstrukturanalysen. Katharina Woithe, Michael Schindler und Horst Antonicek von Bayer Crop Science danke ich für die Messung der biologischen Daten und die Erstellung der Molecular-Modelling Grafiken.

Herrn Frank Sondermann und Frau Karolin Sembritzki danke ich für die synthetische Unterstützung.

Dem gesamten Arbeitskreis Scherkenbeck danke ich für die freundliche Aufnahme, die netten Unterhaltungen und die wissenschaftlichen Diskussionen.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine gesamte Familie, die mich stets unterstützt und zu mir gehalten hat. Durch die moralische und menschenfreundliche Ader meiner Mutter, die durchdachte und wissbegierige Art meines Vaters sowie die lebensfreudige Einstellung meines Bruders und last but not least die unterstützende und liebende Einwirkung meiner Freundin bin ich zu dem gereift was mich ausmacht. Dafür bin ich zutiefst dankbar.

Abstract

The indole alkaloid α -cyclopiazonic acid (CPA) is one of the few known inhibitors of sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA) besides thapsigargin and artemisinin. Inhibitors of SERCA hold promise as novel anticancer and antimalarial drugs. Since its structure elucidation three racemic syntheses of α -cyclopiazonic acid have been published.

The first part of this dissertation describes the enantioselective and high yielding synthesis of CPA by a modification of the Knight synthesis, currently the most efficient route to CPA. The synthesis of the enantiomerically pure key intermediate **38** is based on a diastereoselective 1,4-cuprate addition followed by an enolate azidation of an indolylacrylic acid modified with the Evans auxiliary. The main step, a cationic cascade cyclisation, is induced by triflic acid and builds up two fused rings. The tetramic acid moiety as the pharmacophoric unit is introduced in the last steps with acetyl Meldrum's acid.

The second part deals with a new approach towards CPA starting with (*R*)-carvone, a chiral pool reagent. The amino acid moiety is introduced by a C-C-coupling reaction of a glycine imine with a silyl ester enolate. This route provides an easy way to smaller CPA analogues.

The last part of this work consists of Molecular-Modelling studies and the analysis of biological data of CPA and their analogues. Two sets of analogues have been synthesised either by variation of the acyl Meldrum's acid and reaction with a CPA-precursor or by reacting CPA with different amines. All compounds were tested in a functional *Heliothis virescens* biochemical SERCA assay using a luciferin / luciferase-coupled assay. The obtained IC_{50} values show that only a slight variation of the tetramic acid moiety is tolerated without significant loss of activity.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Vorkommen, Isolierung und Strukturaufklärung	1
1.1.1. Vorkommen	1
1.1.2. Isolierung und Strukturaufklärung	2
1.2. Biologische Eigenschaften	6
1.2.1. Mode of Action.....	6
1.3. Biosynthese.....	9
1.4. Bisherige chemische Synthesen	13
1.5. Zielsetzung	16
2. Allgemeiner Teil.....	17
2.1. Retrosynthetische Betrachtung.....	17
2.1.1. Retrosyntheseweg A.....	17
2.1.2. Retrosyntheseweg B.....	20
2.2. Syntheseroute 1	21
2.2.1. Synthese der Vorstufen	21
2.2.2. Synthese der enantiomerenreinen Zyklisierungsvorstufe	27
2.2.3. Zyklisierung und letzte Schritte der Totalsynthese.....	43
2.3. Syntheseroute 2.....	69
2.3.1. Carvonweg	69
2.3.2. Organokatalyse.....	75
2.3.3. Kupplungsreaktion	82
2.4. Analyse und Auswertung der biologischen Daten	91
2.4.1. Biologische Ergebnisse und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	91
2.4.2. Molecular-Modelling Untersuchungen	94

3. Zusammenfassung und Ausblick	98
4. Experimenteller Teil	101
4.1. Allgemeine Angaben	101
4.1.1. Verwendete Geräte und Reagenzien.....	101
4.1.2. Durchführung der biologischen Tests	102
4.2. Synthesevorschriften	103
4.2.1. Synthese von (1 <i>H</i> -Indol-4-yl)-methanol (57, CHB-034)	103
4.2.2. Synthese von 4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1 <i>H</i> -indol (58, CHB-014)	104
4.2.3. Synthese von 4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1 <i>H</i> -indol-3-carbalde-hyd (59, CHB-016)	105
4.2.4. Synthese von 4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-carbaldehyd (51, CHB-017)	106
4.2.5. Synthese von (<i>E</i>)-3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)acrylsäureethylester (50, CHB-018).....	106
4.2.6. Synthese von 3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäureethylester (rac-63, CHB-019)	107
4.2.7. Synthese von 2-Azido-3-(4-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäureethylester (rac-65 und rac-66, CHB-020).....	109
4.2.8. Synthese von 2-Amino-3-(4-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäureethylester (rac-67 und rac-68, CHB-024).....	110
4.2.9. Synthese von 3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-5-methyl-2-(4-nitrophenylsulfonamido)hex-4-ensäureethylester (rac-38 und rac-69, CHB-025)	111
4.2.10. Synthese von 7,7-Dimethyl-8-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2 <i>H</i> -isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]indol-9-carbonsäureethylester (rac-70 und rac-71, CHB-026).....	113
4.2.11. Synthese von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3-dihydroxypropansäureethylester (41, CHB-051).....	114

4.2.12. Synthese von (<i>E</i>)-3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)acrylsäure (85, CHB-033)	116
4.2.13. Synthese von (<i>S</i>)-3-(2-Bromoacetyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-on (94, CHB-040).....	117
4.2.14. Synthese von (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(2-bromoacetyl)oxazolidin-2-on (95, SEM-001)	117
4.2.15. Synthese von (<i>S</i>)-2-Oxo-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)ethylphosphonsäurediethylester (96, CHB-041)	118
4.2.16. Synthese von (<i>S</i>)-2-Oxo-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)ethylphosphonsäuredimethylester (97, CHB-078)	119
4.2.17. Synthese von (<i>S</i>)-2-Oxo-2-(2-oxo-4-benzyloxazolidin-3-yl)ethylphosphonsäuredimethylester (98, SEM-002)	120
4.2.18. Synthese von (<i>S,E</i>)-3-(3-(4-(((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)acryloyl)-4-phenyloxazolidin-2-on (90, CHB-036).....	121
4.2.19. Methode 1.....	121
4.2.20. Methode 2.....	122
4.2.21. Synthese von (<i>S,E</i>)-3-(3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)acryloyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (91, CHB-048).....	123
4.2.22. Synthese von (<i>S,E</i>)-3-(3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)acryloyl)-4-benzyloxazolidin-2-on (99, SEM-003).....	124
4.2.23. Synthese von (<i>S</i>)-3-((<i>R</i>)-3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-5-methylhex-4-enoyl)-4-phenyloxazolidin-2-on (102, CHB-037).....	125
4.2.24. Synthese von (<i>S</i>)-3-((<i>R</i>)-3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-5-methylhex-4-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (103, CHB-049).....	126
4.2.25. Synthese von (<i>S</i>)-3-((<i>R</i>)-3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-5-methylhex-4-enoyl)-4-benzyloxazolidin-2-on (104, SEM-004)	128
4.2.26. Synthese von (<i>S</i>)-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-Azido-3-(4-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-methyl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-5-methylhex-4-enoyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-on (114, CHB-050)	129

4.2.27. Synthese von (S)-3-((2S,3R)-2-Amino-3-(4-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-methylhex-4-enoyl)-4-phenyloxazolidin-2-on (118, CHB-059)	130
4.2.28. Synthese von (2S,3R)-2-Azido-3-(4-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäuremethylester (120, CHB-060).....	131
4.2.29. Synthese von (2S,3R)-2-Amino-3-(4-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäuremethylester (122, CHB-063).....	133
4.2.30. Synthese von (2S,3R)-3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-methyl-2-(4-nitrophenylsulfonamido)-hex-4-ensäuremethylester (124, CHB-064)	134
4.2.31. Synthese von (6aR,9S,9aR)-7,7-Dimethyl-8-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2H-isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]indol-9-carbonsäuremethylester (136, CHB-065), (6aS,9S,9aR)-7,7-Dimethyl-8-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2H-isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]indol-9-carbonsäuremethylester (142, CHB-065), N-((6aS,10S,10aR)-7,7-Dimethyl-9-oxo-2-tosyl-6,6a,7,9,10,10a-hexa-hydro-2H-isochromeno-[5,6,7- <i>cd</i>]indol-10-yl)-4-nitrophenylsulfonamid (141, CHB-128) und 2-(4-Nitrophenylsulfonamido)-2-(4-(prop-1-en-2-yl)-1-tosyl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[<i>cd</i>]indol-3-yl)-essigsäuremethylester (140, CHB-129).....	135
4.2.32. Synthese von (2S,3R)-2-Azido-3-(4-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäureethylester (65, CHB-020)	137
4.2.33. Synthese von (2S,3R)-2-Amino-3-(4-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäureethylester (67, CHB-024)	138
4.2.34. Synthese von (2S,3R)-3-(4-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-methyl-2-(4-nitrophenylsulfonamido)-hex-4-ensäureethylester (38, CHB-025).....	139
4.2.35. Methode 1	140
4.2.36. Methode 2.....	141
4.2.37. Synthese von (6aR,9S,9aR)-7,7-Dimethyl-8-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2H-isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]indol-9-carbonsäureethylester (70, CHB-026), (6aS,9S,9aR)-7,7-Dimethyl-8-(4-nitro-	

phenylsulfonyl)-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2 <i>H</i> -isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]-indol-9-carbonsäureethylester (71, CHB-026) und <i>N</i> -((6 <i>aS</i> ,10 <i>S</i> ,10 <i>aR</i>)-7,7-Dimethyl-9-oxo-2-tosyl-6,6a,7,9,10,10a-hexahydro-2 <i>H</i> -isochromeno-[5,6,7- <i>cd</i>]indol-10-yl)-4-nitrophenylsulfonamid (141, CHB-128)	142
4.2.38. Synthese von (6 <i>aR</i> ,9 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-7,7-Dimethyl-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2 <i>H</i> -isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]indol-9-carbonsäureethylester (147, CHB-027) und (6 <i>aS</i> ,9 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-7,7-Dimethyl-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2 <i>H</i> -isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]indol-9-carbonsäureethylester (148, CHB-027).....	144
4.2.39. Synthese von 5-(1-Hydroxyethyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (155, CHB-066).....	146
4.2.40. Synthese von 5-(Cyclopropyl(hydroxy)methyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (156, CHB-100).....	146
4.2.41. Synthese von 5-(Cyclohexyl(hydroxy)methyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (157, CHB-101).....	147
4.2.42. Synthese von 5-(1-Hydroxy-2-phenylethyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (159, CHB-108).....	148
4.2.43. Synthese von 5-(Hydroxy(phenyl)methyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (158, CHB-103).....	149
4.2.44. Synthese von 5-((4-Chlorphenylamino)hydroxymethyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (160, CHB-117)	150
4.2.45. Synthese von 4-Chlor- <i>N</i> -((2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yliden)-(hydroxy)methyl)benzensulfonamid (161, CHB-119)	151
4.2.46. Synthese von (6 <i>aR</i> ,11 <i>aS</i> ,11 <i>bR</i> , <i>Z</i>)-10-(1-Hydroxyethyliden)-7,7-dimethyl-2-tosyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]-indol-9,11(6 <i>H</i> ,10 <i>H</i>)-dion (164, CHB-068) und (6 <i>aS</i> ,11 <i>aS</i> ,11 <i>bR</i> , <i>Z</i>)-10-(1-Hydroxyethyliden)-7,7-dimethyl-2-tosyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]indol-9,11(6 <i>H</i> ,10 <i>H</i>)-dion (165, CHB-068)	151
4.2.47. Synthese von (6 <i>aRS</i> ,11 <i>aS</i> ,11 <i>bR</i> , <i>Z</i>)-10-(Cyclopropyl(Hydroxy)methyliden)-7,7-dimethyl-2-tosyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrrolo[1',2':2,3]-isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]indol-9,11(6 <i>H</i> ,10 <i>H</i>)-dion (166, CHB-107)	153

4.2.48. Synthese von (6aRS,11aS,11bR,Z)-10-(1-Hydroxy-2-phenylethyliden)-7,7-dimethyl-2-tosyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]-isoindolo-[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (169, CHB-109)	154
4.2.49. Synthese von (6aRS,11aS,11bR,Z)-10-(Cyclohexyl(Hydroxy)methyliden)-7,7-dimethyl-2-tosyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]-isoindolo[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (167, CHB-111)	155
4.2.50. Synthese von (6aS,11aS,11bR,Z)-10-(Hydroxy(phenyl)methyliden)-7,7-dimethyl-2-tosyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo-[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (170, CHB-115), (6aR,11aS,11bR,Z)-10-(Hydroxy(phenyl)methyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (171, CHB-116) und (6aS,11aS,11bR,Z)-10-(Hydroxy(phenyl)methyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo-[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (172, CHB-116).....	156
4.2.51. Synthese von (6aR,11aS,11bR,Z)-10-(1-Hydroxyethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-cd]indol-9,11 (6H,10H)-dion (CPA, 1, CHB-069), (6aS,11aS,11bR,Z)-10-(1-Hydroxyethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo-[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (<i>all-trans</i> -CPA, 173, CHB-069) und (6aR,11aR,11bR,Z)-10-(1-Hydroxyethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo-[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (<i>iso</i> -CPA, 5, CHB-069)	157
4.2.52. Synthese von (6aRS,11aS,11bR,Z)-10-(Cyclopropyl(Hydroxy)methyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (175, CHB-113), (6aRS,11aS,11bR,Z)-10-(Cyclohexyl(Hydroxy)methyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (176, CHB-112) und (6aRS,11aS,11bR,Z)-10-(1-Hydroxy-2-phenyl-ethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]-isoindolo[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (177, CHB-110).....	159
4.2.53. Synthese von (6aR,11aRS,11bR,Z)-10-(1-Aminoethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (182, CHB-121).....	160

4.2.54. Synthese von (6a <i>R</i> ,11a <i>RS</i> ,11b <i>R</i> , <i>Z</i>)-10-(1-Hydrazinylethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]-indol-9,11(6 <i>H</i> ,10 <i>H</i>)-dion (185, CHB-122)	161
4.2.55. Synthese von (6a <i>R</i> ,11a <i>RS</i> ,11b <i>R</i> , <i>Z</i>)-10-(1-Hydroxylaminoethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]-indol-9,11(6 <i>H</i> ,10 <i>H</i>)-dion (183, CHB-123)	162
4.2.56. Synthese von (6a <i>RS</i> ,11a <i>S</i> ,11b <i>R</i> , <i>Z</i>)-10-(1-(4-Chlorphenylamino)ethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]indol-9,11(6 <i>H</i> ,10 <i>H</i>)-dion (186, CHB-125)	162
4.2.57. Synthese von (6a <i>RS</i> ,11a <i>S</i> ,11b <i>R</i> , <i>Z</i>)-10-(1-(Methoxyamino)ethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6- <i>cd</i>]indol-9,11(6 <i>H</i> ,10 <i>H</i>)-dion (184, CHB-126).....	163
4.2.58. Synthese von (4 <i>R</i>)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo-[4.1.0]-hept-an-2-on (192, CHB-001)	164
4.2.59. Synthese von (5 <i>R</i>)-2,3-Dihydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon (193, CHB-002).....	165
4.2.60. Synthese von (<i>R</i>)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)-4-methylpent-4-ensäuremethylester (194, CHB-009)	166
4.2.61. Synthese von (<i>R</i>)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)-4-methylpent-4-ensäure (195, CHB-010).....	167
4.2.62. Synthese von (<i>R</i>)-5-Oxo-3-(prop-1-en-2-yl)hexanal (200, CHB-011)	167
4.2.63. Synthese von (<i>R</i>)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)- <i>N</i> -methoxy- <i>N</i> ,4-dimethylpent-4-enamid (202, CHB-086).....	168
4.2.64. Synthese von (<i>R</i>)-4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-methylhex-5-en-2-on (198, CHB-070).....	169
4.2.65. Synthese von (<i>R</i>)-5-(Prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon (55, CHB-012)	169
4.2.66. Synthese von (6 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-6-Bromo-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon (207, CHB-013).....	170
4.2.67. Synthese von (5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-Brom-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon (208, CHB-022).....	171
4.2.68. Synthese von Kaliumtrifluoroisopropenylborat (204, CHB-004).....	172
4.2.69. Synthese von 3-Isopropenylcyclohexanon (rac-206, CHB-005)	172
4.2.70. Synthese von 4-(Prop-1-en-2-yl)-tetrahydropyran-2-on (235, CHB-052)....	173

4.2.71. Synthese von 4-(2-Hydroxyethyl)-5-methylhex-5-en-2-on (rac-237, CHB-054) und 2-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-ol (rac-237, CHB-054)	174
4.2.72. Synthese von (S)-3-((R)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)-4-methylpent-4-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (244, CHB-075)	175
4.2.73. Synthese von 3-((R)-5,5-Dimethoxy-2-methylpent-1-en-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-4-oxoazetidin-2-carbonsäureethylester (247, CHB-079)	176
4.2.74. Synthese von Glycinethylester (250, CHB-088)	177
4.2.75. Synthese von 2-Benzamidoessigsäuremethylester (252, CHB-080)	178
4.2.76. Synthese von 2-Benzamidoessigsäureethylester (253, CHB-090)	178
4.2.77. Synthese von 2-Benzamido-2-bromoessigsäuremethylester (255, CHB-081)	179
4.2.78. Synthese von 2-Benzamido-2-bromoessigsäureethylester (256, CHB-092)	179
4.2.79. Synthese von [(E)-(R)-3-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-1-methoxy-4-methylpenta-1,4-dienyloxy]-trimethylsilan (260, CHB-082)	180
4.2.80. Synthese von (R)-1-Benzoyl-4-isopropenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin-2,3-dicarbon säuredimethylester (264, CHB-130)	181
4.2.81. Synthese von 2-Benzamido-3-((R)-5,5-dimethoxy-2-methylpent-1-en-3-yl)bernsteinsäuredimethylester (261, CHB-083)	182
4.2.82. Synthese von 2-Benzamido-3-((R)-5,5-dimethoxy-2-methylpent-1-en-3-yl)succinsäure-1-ethyl-4-methylester (262, CHB-095)	183
5. Literaturverzeichnis	184

Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: CPA-produzierende Pilzarten	2
Tabelle 2: DC LM-Systeme CPA	5
Tabelle 3: ¹ H-NMR Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Amine rac-38 und rac-69	26
Tabelle 4: Ergebnisse der Esterspaltung	33
Tabelle 5: Übersicht Horner-Emmons-Testreaktionen	35
Tabelle 6: Kopplungskonstanten Acrylsäurederivate	37
Tabelle 7: Ausbeute und Diastereomerenüberschuss Cuprat-Addition	38
Tabelle 8: NOE-Signale des Lactons 141	48
Tabelle 9: NOE-Signale des Pyrrolidins	53
Tabelle 10: Kopplungskonstanten der CPA-Diastereomere 1, 5 und 173	65
Tabelle 11: Reaktionsbedingungen der Ketalisierung von Bromcarvon	75
Tabelle 12: Reaktionsbedingungen der Organokatalysereaktionen mit Carvon	78
Tabelle 13: Screening der Organokatalysereaktion mit Butanon	80
Tabelle 14: Ergebnisse des Lewissäure-Screenings der Kupplungsreaktion	88
Tabelle 15: IC ₅₀ -Werte der reinen Diastereomere von CPA und Derivaten	92
Tabelle 16: IC ₅₀ -Werte der Diastereomerenmischung von CPA und Derivaten	93
Abb. 1: Cyclopiazonic Acid	1
Abb. 2: (-)-Aflatoxin B1	2
Abb. 3: Dihydroisolysergamid	3
Abb. 4: Tenuazonensäure	3
Abb. 5: Strukturisomere der CPA	4
Abb. 6: CPA und <i>iso</i> CPA	4
Abb. 7: Röntgenstruktur CPA-SERCA mit Thapsigargin-Bindungsstelle	7
Abb. 8: SERCA-Inhibitoren	9
Abb. 9: Biosynthese DMAPP	10
Abb. 10: Biosynthese cAATrp	11
Abb. 11: Biosynthese CPA	12
Abb. 12: Syntheseroute nach Kozikowski	14
Abb. 13: Syntheseroute nach Natsume	15

Abb. 14: Syntheseroute nach Knight	15
Abb. 15: Retrosynthese nach Aggarwal	16
Abb. 16: Übersicht Retrosynthese CPA.....	17
Abb. 17: Retrosynthese Variante A - enantiomerenreine azyklische Vorstufe.....	18
Abb. 18: Retrosynthese Variante A - mögliche Wege zur azyklischen Vorstufe	19
Abb. 19: Retrosynthese Variante A - Ausgangsverbindung.....	20
Abb. 20: Retrosynthese Variante B	20
Abb. 21: Reaktionssequenz zum Acrylsäureethylester 44.....	22
Abb. 22: 1,4-Cuprat-Addition nach Overman.....	23
Abb. 23: 1,4-Cuprat-Addition zum Ester rac-63.....	23
Abb. 24: Azidierung zu den racemischen diastereomeren Aziden rac-65 und rac-66.....	24
Abb. 25: Synthese der Zyklisierungsvorstufe ausgehend vom Azidoester rac-65 und rac-66.....	25
Abb. 26: Auszug der NMR-Spektren der Diastereomere rac-38 und rac-69.....	26
Abb. 27: Zyklisierung der racemischen Vorstufe	27
Abb. 28: Sharpless Dihydroxylierung zum Diol 47	28
Abb. 29: Geplante Synthese zur enantiomerenreinen Vorstufe.....	28
Abb. 30: Aziridinierung des Acrylsäureesters 50	29
Abb. 31: HPLC-MS-Spektren der Aziridinierungsprodukte 75 und 76	30
Abb. 32: Isomere der Nitreninsertion	30
Abb. 33: Synthese von 4-substituierten Oxazolidinonen	32
Abb. 34: Produkte der Esterspaltung des Acrylsäureesters 50.....	32
Abb. 35: Synthese der Acrylsäureoxazolidinone 90 und 91	33
Abb. 36: Reaktion zu den Phosphonsäureestern	34
Abb. 37: Horner-Emmons-Reaktion mit Oxazolidinonderivaten.....	36
Abb. 38: Heck-Kupplung des Bromindols 100 mit einem Acrylsäureoxazolidinon	36
Abb. 39: Diastereoselektive Cuprat-Addition	37
Abb. 40: Abschirmung durch das Evans-Auxiliar.....	37
Abb. 41: Oxazolidinonderivate.....	39
Abb. 42: Mögliche Diastereomere des Azids 114	40
Abb. 43: Reduktion des Azidoxazolidinons 114.....	41
Abb. 44: Spaltung des Evans-Auxiliar mit Natriummethanolat.....	42
Abb. 45: Synthese der enantiomerenreinen Zyklisierungsvorstufe 124.....	43

Abb. 46: Zyklisierung von Alkenylsulfonamiden nach Knight.....	44
Abb. 47: Zyklisierung zum Ester 136 und zur Säure 137.....	45
Abb. 48: Mechanismus und Produkte der kationischen Zyklisierung.....	46
Abb. 49: Auszug aus dem ¹ H-NMR-Spektrum des Lactons 141.....	47
Abb. 50: Stereoisomere Cyanide 143 und 144 nach Somei.....	49
Abb. 51: Auszug aus dem ¹ H-NMR-Spektrum des Monozyklus 140.....	50
Abb. 52: Auszug aus dem ¹ H-NMR-Spektrum der Pyrrolidine 136 und 142.....	51
Abb. 53: Auszug aus den ¹ H-NMR-Spektren der getrennten Pyrrolidine 70 und 71.....	51
Abb. 54: Mögliche Stereoisomere des Pyrrolidins aus der Zyklisierungsreaktion.....	52
Abb. 55: Modell des Übergangszustandes der Zyklisierung und der Produkte mit NOE-Pfeilen.....	54
Abb. 56: Röntgenkristallstruktur der enantiomerenreinen Zyklisierungsvorstufe 38.....	56
Abb. 57: Zyklisierung des enantiomerenreinen Esters 38.....	56
Abb. 58: Dünnschichtplatte der Zyklisierungstestreaktion.....	57
Abb. 59: Mechanismus der Nosylspaltung.....	59
Abb. 60: Synthese der Acyl-Meldrum's Säuren und Aufbau der Tetransäuren.....	60
Abb. 61: Tautomerie der Tetransäure.....	61
Abb. 62: NMR-Spektren der Mischung und der einzelnen Diastereomere 164 und 165.....	61
Abb. 63: Stabilisierung der negativen Ladung im offenkettigen Benzylderivat 162 bzw. 163.....	63
Abb. 64: Produkte der Reaktion mit Phenacetyl-Meldrum's Säure.....	63
Abb. 65: Stereoisomere von CPA.....	64
Abb. 66: Ausschnitt NOESY-Spektrum CPA.....	65
Abb. 67: Röntgenkristallstruktur Konformer 1 von CPA (1).....	66
Abb. 68: Röntgenkristallstruktur Konformer 2 von CPA (1).....	66
Abb. 69: Reaktion zu den CPA-Acyl-Derivaten.....	67
Abb. 70: Mechanismus der <i>N</i> -Alkylierung von <i>N</i> -Tosylindol.....	67
Abb. 71: Reaktion zu den CPA-Derivaten.....	68
Abb. 72: Retrosynthese des Aminosäurederivates 54.....	69
Abb. 73: Synthese des Methylesters 194.....	70
Abb. 74: Synthese des Ketons 198.....	71

Abb. 75: Aldolkondensation zu (<i>R</i>)-Normethylcarvon 55	71
Abb. 76: Alternative Synthese des Ketons 198.....	72
Abb. 77: Enantioselektive Michael-Addition an Cyclohexenon	72
Abb. 78: Bromierung der Ketone 55 und 56 sowie Umsetzung mit dem Glycinderivat 209	74
Abb. 79: Reaktion zu den Bromcarvonketalen 214 und 215.....	75
Abb. 80: Mechanismus Organokatalyse	76
Abb. 81: Organokatalysereaktion mit Carvon	77
Abb. 82: Übergangszustand der Organokatalysereaktion mit Carvon	78
Abb. 83: Organokatalysereaktion mit Butanon	79
Abb. 84: Organokatalysereaktion mit dem Keton 198	81
Abb. 85: Organokatalyse nach Cordova.....	81
Abb. 86: Synthese des offenkettigen Ketoalkohols 237.....	82
Abb. 87: Retrosynthese des Carvonderivates 54	82
Abb. 88: Umsetzung des Esters 194 mit dem Imin 227	83
Abb. 89: Umsetzung der Säure 195 zum Oxazolidinon 244 und Reaktion mit dem Imin 227	83
Abb. 90: Synthese des 4-Ringlactams 247.....	84
Abb. 91: Synthese der Bromglycinderivate 255 und 256.....	85
Abb. 92: Synthese der TMS-Enolate 259 und 260	86
Abb. 93: Kupplungsreaktion des Silylenolesters 260 mit den Bromglycinderivaten 255 und 256.....	87
Abb. 94: Mechanismus und mögliche Produkte der Kupplungsreaktion mit TiCl ₄	88
Abb. 95: Synthese des zyklischen Imids 267.....	89
Abb. 96: Umsetzung des Diesters 262 zum Weinreb-Amid.....	90
Abb. 97: Esterhydrolyse des Diesters 262 zur Monosäure 270.....	90
Abb. 98: CPA-Derivate und Speradine	92
Abb. 99: CPA-Bindetasche ^[159]	95
Abb. 100: Überlagerung von CPA (1, gelb) und <i>iso</i> CPA (5, grün) in SERCA.....	96
Abb. 101: Überlagerung von 1/175 (links), 1/177 (mitte) und 175/177 (rechts)	97
Abb. 102: Zusammenfassung der CPA-Syntheseroute	98
Abb. 103: Zusammenfassung der zweiten Syntheseroute	99
Abb. 104: Mögliche Syntheseroute zu einfachen trizyklischen Tetransäuren.....	100

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	-	Bezeichnung
Äq. oder äq.	-	Äquivalente
aq.	-	aqueous (wässrig)
ACP	-	Acyl-Carrier-Protein
ACN	-	Acetonitril
AT	-	Acyl-Transferase
ATP	-	Adenosintriphosphat
Bn	-	Benzyl
Bz	-	Benzoyl
cAATrp	-	Cycloacetoactyl-L-tryptophan
CH	-	Cyclohexan
CPA	-	Cyclopiazonic Acid
DBN	-	1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en
DBU	-	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	-	Dünnschichtchromatographie
DCM	-	Dichlormethan
DMAP	-	Dimethylaminopyridin
DMAPP	-	Dimethylallylpyrophosphat
DMF	-	Dimethylformamid
EE	-	Essigsäureethylester
EGTA	-	Ethylenglycoltetraessigsäure
GC	-	Gas Chromatography
HPLC	-	High Performance Liquid Chromatography
HV	-	Hochvakuum
IPP	-	Isopentenylidiphosphat
IR	-	Infrarot
KHMDS	-	Kaliumhexamethyldisilazid
KS	-	Keto-Synthase
konz.	-	konzentriert
LAH	-	Lithiumaluminiumhydrid
Lg	-	Leaving group
LM	-	Lösungsmittel

MOPS	-	3-(<i>N</i> -morpholino)propansulfonsäure
MS	-	Mass Spectrometry
MTBE	-	<i>tert</i> -Butylmethylether
NMR	-	Nuclear Magnetic Resonance
Nr.	-	Nummer
NRPS	-	nonribosomale Peptid-Synthase
Ns	-	<i>p</i> -Nitrophenylsulfonyl
NsCl	-	<i>p</i> -Nitrophenylsulfonsäurechlorid
PCP	-	Phosphopantethein-Peptid-Carrier-Protein
Pg	-	Protecting group
Ph	-	Phenyl
PKS	-	Polyketid-Synthase
PMP	-	<i>p</i> -Methoxyphenyl
PTAB	-	Phenyltrimethylammoniumtribromid
PTSA	-	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
PTSCI	-	<i>p</i> -Toluolsulfonylchlorid
pyr	-	Pyridin
RF	-	Rückfluss
RT	-	Raumtemperatur
SERCA	-	Sarcoendoplasmatisches Retikulum Ca ²⁺ -ATPase
TBDPS	-	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TEA	-	Triethylamin
TfOH	-	Trifluormethansulfonsäure
TG	-	Thapsigargin
THF	-	Tetrahydrofuran
TMSCI	-	Trimethylsilylchlorid
TMSOTf	-	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
Ts	-	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
TsCl	-	<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
UV	-	Ultraviolett

1. Einleitung

1.1. Vorkommen, Isolierung und Strukturaufklärung

1.1.1. Vorkommen

α -Cyclopiazonic Acid (CPA, 1, Abb. 1) ist ein mykotoxischer Metabolit, der erstmals 1968 von C. W. Holzappel aus *Penicillium cyclopium* Westling (strain 1082) als toxischster Bestandteil isoliert und charakterisiert wurde^[1]. Vermutlich wurde CPA schon 1945 von Bush^[2] als toxischer Extrakt aus einem Stamm von *Aspergillus flavus* bei der Isolierung von Flavicin gefunden. Der Extrakt wurde aber nicht weiter untersucht bzw. charakterisiert. Erst 20 Jahre später zeigte Wilson^[3], dass diese Substanz bei der gastrointestinalen Verabreichung an Mäuse zu Krämpfen, Zittern und in Abhängigkeit der Dosis zum Tod führt.

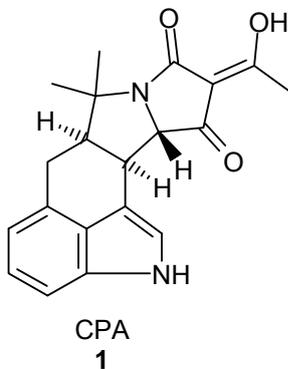


Abb. 1: Cyclopiazonic Acid

Der Stamm *Penicillium cyclopium* Westling wurde später von Dr. J. I. Pitt (CSIRO, Australien) der Art *Penicillium griseofulvum* Dierckx zugeordnet^[4]. In den folgenden Jahren wurde Cyclopiazonic Acid als Metabolit in vielen weiteren Stämmen verschiedener *Penicillium* und auch *Aspergillus* Arten (Tabelle 1)^[5] oftmals einhergehend mit den ebenfalls stark toxisch wirkenden Aflatoxinen (Abb. 2) und einer Vielzahl anderer Toxine (Aflatrem, Aspergillussäure, etc.) gefunden.

1. Einleitung

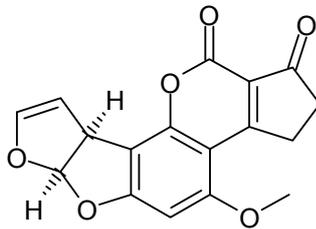
Penicillium Arten:

P. cyclopium, *P. veridicatum*, *P. camemberti*, *P. griseofulvum*, *P. urticae*, *P. patulum*, *P. biforme*, *P. puberulum*, *P. chrysogenum*, *P. commune*, *P. hirsutum*, *P. nalgiovense*

Aspergillus Arten:

A. flavus, *A. tamarii*, *A. oryzae*, *A. versicolor*

Tabelle 1: CPA-produzierende Pilzarten



2

Abb. 2: (-)-Aflatoxin B1

Dabei ist die Fähigkeit der einzelnen Stämme, CPA oder Aflatoxin zu produzieren, stark unterschiedlich, da nicht jeder Stamm das gleiche Genmaterial trägt, wie eine Untersuchung an *Aspergillus flavus* zeigte^[6]. Das Vorkommen von CPA in verschiedenen Lebensmitteln ist somit stark abhängig von der Region und den dort vorkommenden Bakterienstämmen. So wurde eine hohe Kontamination in indonesischen und philippinischen Getreideproben gefunden. Im Gegensatz dazu wurde bei einer Untersuchung von 155 südafrikanischen Getreideproben keine Kontamination festgestellt. Weiterhin konnte CPA in Erdnüssen, Tomatenprodukten und Käse festgestellt werden^[5], ebenso in tierischen Produkten wie Milch und Eiern^[7] aber auch in Hühnerfleisch^[8]. Voraussetzung dafür ist allerdings das Verfüttern kontaminierter Nahrung.

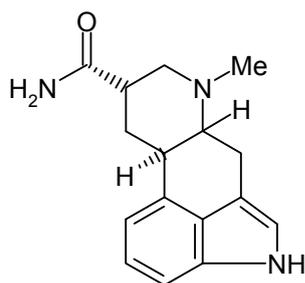
1.1.2. Isolierung und Strukturaufklärung

Wie bereits erwähnt wurde CPA erstmals 1968 von Holzapfel isoliert. Dazu ließ er *Penicillium cyclopium* Westling auf sterilisiertem Maismehl wachsen. Das getrocknete

1. Einleitung

Maismehl (20 kg) wurde durch mehrfache Extraktions- und Chromatographieschritte aufgereinigt und CPA (395 mg) durch Umkristallisation rein erhalten.

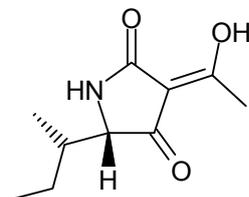
Für die im Folgenden vorgestellte Strukturaufklärung nutzte Holzapfel NMR-, IR- und UV-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie und verschiedene qualitativ-analytische Methoden. Die positive Probe mit Ehrlich-Reagenz weist auf ein Indolgerüst hin und mittels NMR-Spektroskopie und Vergleich mit Dihydroisolysergamid (**3**) konnte die angegebene 3,4-Substitution bestimmt werden.



3

Abb. 3: Dihydroisolysergamid

Durch Titration wurde der monosaurer Charakter nachgewiesen. Die Acetylgruppe der Tetransäureeinheit gibt eine positive Iodoform-Reaktion und die intensive IR-Bande bei 1618 cm^{-1} weist auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen einem enolisierten β -Diketon hin. Zusätzlich zeigen die NMR-Spektren von Abbauprodukten der CPA starke Ähnlichkeit mit Tenuazonsäure (**4**, Abb. 4), was die zweite Teilstruktur, eine Tetransäureeinheit, bestätigt.



4

Abb. 4: Tenuazonsäure

Der schwierigere Teil an der Strukturaufklärung lag allerdings in der Ermittlung der Verknüpfung des Indolgrundkörpers und der Tetransäureeinheit sowie der Bestimmung der absoluten Stereochemie. Durch Ermittlung der Bruchstücke der

1. Einleitung

Massenspektrometrie konnte die Struktur auf zwei mögliche Isomere **1a** und **1** eingeschränkt werden.

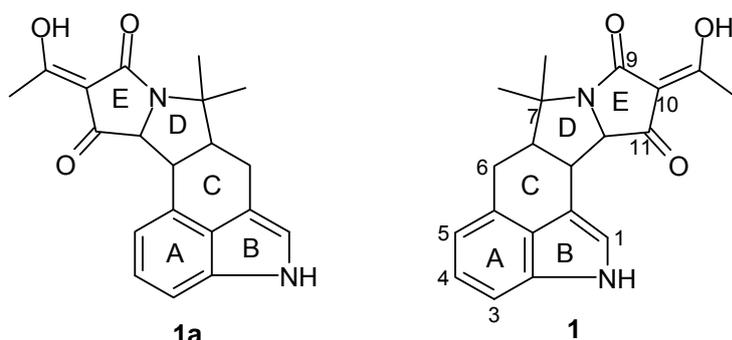


Abb. 5: Strukturisomere der CPA

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von verschiedenen CPA-Derivaten (O-Methyl, Epoxid, Deacetyl und *iso*) zeigen eine unterschiedliche Verschiebung von H-1. Dies ist auf die Nähe des Ringes E von Verbindung **1** (Abb. 5) zurückzuführen. Für Verbindung **1a** sollte eine Verschiebungsänderung von H-5 oder H-4 beobachtet werden. Da dies in keinem Derivat der Fall ist, wird die Verknüpfung der Ringe C/D wie in Verbindung **1** angenommen.

Die Bestimmung der absoluten Stereochemie wurde von Holzapfel nicht durchgeführt. Allerdings konnte er die relative Stereochemie bestimmen. Dreiding Modelle zeigen, dass bei einer *trans*-C/D Ringverknüpfung ein Dihedralwinkel von 180° für H-6a und H-11b vorliegen sollte. Dies ist allerdings nicht mit der geringen Kopplungskonstante von 6 Hz sowohl für CPA (**1**) als auch *iso*CPA (**5**, Abb. 6) erklärbar. Somit sollten diese beiden Ringe *cis*-verknüpft sein. Einhergehend mit der großen Kopplungskonstante von 11 Hz für H-11a mit H-11b für CPA und 6 Hz für *iso*CPA führt dies zu der in Abb. 6 angegebenen Stereochemie.

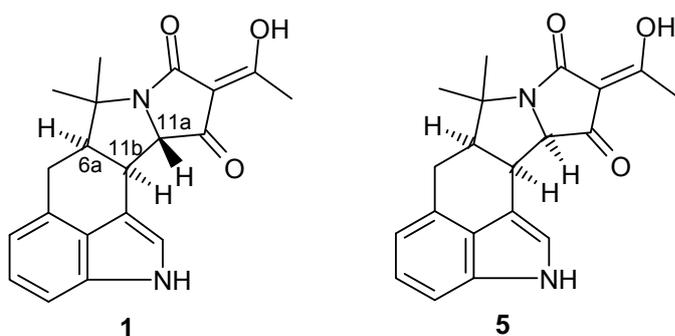


Abb. 6: CPA und *iso*CPA

1. Einleitung

Bedingt durch ihre hohe Toxizität und weite Verbreitung haben schnelle Identifizierungsmöglichkeiten immer mehr an Bedeutung gewonnen. Als einfache Methode bietet sich die Dünnschichtchromatographie an. Dazu eignen sich am besten Kieselgelplatten, die zuvor mit Oxalsäure oder Weinsäure imprägniert wurden^[9]. In Tabelle 2 sind verschiedene Laufmittelsysteme und die R_f -Werte angegeben.

Nr.	Lösungsmittel-System	Verhältnis	R_f -Wert
1	Chloroform-Methanol	49:1	0.63
2	Chloroform-Aceton	9:1	0.47
3	Chloroform-MTBE	4:1	0.55
4	Ethylacetat-Isopropanol-Ammoniak (aq., 25%)	4:3:2	0.37
5	Toluol-Ethylacetat-Ameisensäure	5:4:1	0.64
6	Chloroform-Aceton	49:1	0.23

Tabelle 2: DC LM-Systeme CPA

Durch Anfärben mit Ehrlich Reagenz und Vergleich mit einem Standard kann die Dünnschichtchromatographie auch zur Quantifizierung genutzt werden^[10]. Eine weitere wichtige Methode zur Identifizierung kleinster Mengen CPA ist die High Performance Liquid Chromatographie (HPLC). Hier sind drei Systeme aus der Literatur sowie das in dieser Arbeit verwendete aufgezählt.

- Normalphasensäule (Kieselgel Develosil 60-5, 4 mm x 10 cm) LM-System: EE-iPrOH-NH₃ (25% aq.) 55:20:5^[11].
- Umkehrphasensäule (Tosoh ODS-80TM, 4.6 mm x 25 cm) LM-System: H₂O (50 mM H₃PO₄ mit 1 mM ZnSO₄)-ACN 45:55^[12].
- Aminopropylphasensäule (Supelcosil LC-NH₂, 4.6 mm x 25 cm) LM-System: H₂O (50 mM NH₄OAc)-ACN 20:80^[13].
- Umkehrphasensäule (PerfectSil Target ODS-3 HD, 4.6 mm x 10 cm) LM-System: Gradient H₂O (0.1% HCOOH)-ACN (0.1% HCOOH) 90:10 auf 10:90 sowie isokratisch 60:40.

Werden die Bedingungen von d) mit Ammoniumacetat statt Ameisensäure verwendet, wird der Peak enorm breit und eine Unterscheidung der Diastereomere ist nicht mehr möglich.

1.2. Biologische Eigenschaften

1.2.1. Mode of Action

Cyclopiazonic Acid ist ein Inhibitor der Sarco(endo)plasmatischen Retikulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA). Diese P-Typ ATPase konvertiert ATP in das energetisch höherwertige Aspartylphosphat, das anschließend für den Transport von Kationen durch die Zellmembran verwendet wird. Die Ca^{2+} -ATPase ist ein Protein der Zellmembran und besteht aus 994 Aminosäuren. Sie besitzt drei zytoplasmatische Domänen, die die ATP-Bindungsstelle enthalten, sowie 10 transmembrane Helices, die zwei Calcium-Bindungsstellen aufweisen. Eine Phosphorylierungs-Domäne ist an die Calcium-Bindungsstellen durch zwei transmembrane Helices gebunden. Angeknüpft an diese P-Domäne ist ein Nukleotid-Bindungsgebiet. An drei weiteren Helices ist die Schalter-Domäne gekoppelt, die die für den Calciumtransport notwendige konformative Umlagerung des Proteins auslöst (Abb. 7)^[14].

1. Einleitung

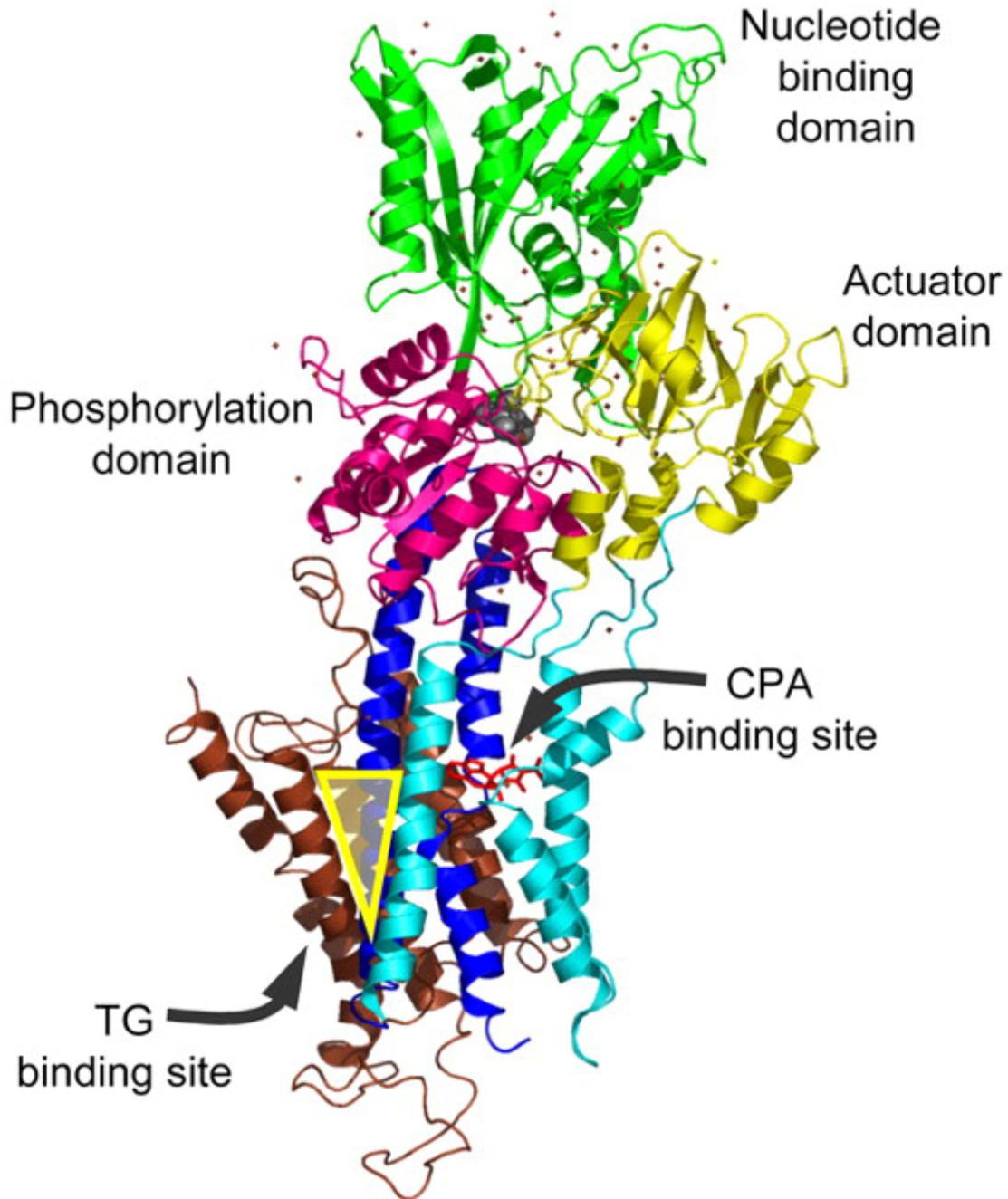


Abb. 7: Röntgenstruktur CPA-SERCA mit Thapsigargin-Bindungsstelle

CPA inhibiert alle Arten von SERCA, hat aber keinen Einfluss auf andere Kationenpumpen wie Na^+/K^+ -ATPase von Niere und Hirn, die zum Magen gehörende H^+/K^+ -ATPase, die mitochondrische F_1 -ATPase, die Ca^{2+} -ATPase der Erythrocyten oder die Mg^{2+} -aktivierte ATPase von T-Gefäßen und Oberflächenmembranen aus Skelettmuskeln von Ratten^[15]. Die selektive Inhibierung von SERCA durch CPA wird in verschiedenen Publikationen für unterschiedliche Gewebe und Zellen beschrieben^[16]:

1. Einleitung

- glatte, skelettartige und kardiale Muskeln^[17,18,19,20,21,22,23,24,25,26];
- kultivierte Nierenepithelzellen^[27];
- Thymuslymphozyten von Ratten^[28];
- Bauchfellmakrophagen von Mäusen^[29];
- Harnleiter des Meerschweins^[30];
- Samenleiter und Blase des Meerschweins^[31];
- Oozyten des Schweins^[32] und
- menschliche Jurkat-Zellen^[33].

Die Inhibierung von SERCA und somit dem Calciumtransport bewirkt einen Eingriff in den Zyklus der Muskelkontraktion und -relaxation und kann bis zum Stillstand des Muskels führen. Dies erklärt auch die von Wilson^[3] gezeigten Effekte (Zittern, Krämpfe, Tod) bei der direkten gastrointestinalen Abgabe von CPA an Mäuse.

Eine Untersuchung an skelettalen Muskelfasern von Fröschen zeigte, dass die Inhibierung nicht immer vollständig ist. Bei einer sehr hohen CPA-Konzentration findet eine langsame und anhaltende Abgabe von Ca^{2+} aus dem sarcoplasmatischen Retikulum (SR) statt. Diese wird erst beendet, wenn die Calciumpumpenaktivität durch Entzug von ATP gestoppt wird^[25]. Erste Untersuchungen^[34] ließen ein konkurrierende Beziehung zwischen CPA und ATP Komplexierung vermuten. In einer neueren Hypothese schwächt CPA die Bindungsaffinität von ATP durch seine eigene CPA-Bindungsstelle. Einhergehend mit dem neueren Modell ist die Affinität, CPA zu binden, abhängig vom konformativen Zustand des Enzyms und wird sowohl durch Ca^{2+} als auch durch ATP abgeschwächt^[35,36].

Weitere wichtige Inhibitoren von SERCA sind 2,5-Di-(*tert*-butyl)-1,4-hydrochinon (BHQ, **6**), Thapsigargin (TG, **7**) und Artemisinin (**8**) (Abb. 8)^[37,38].

1. Einleitung

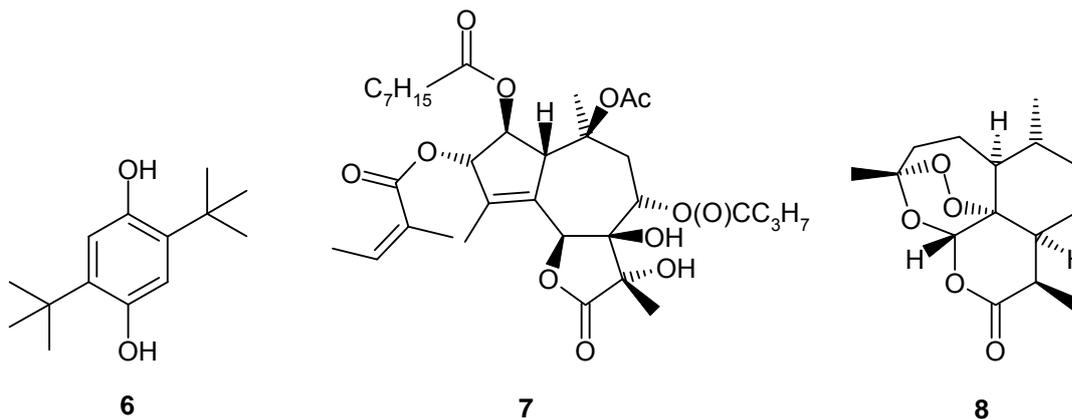


Abb. 8: SERCA-Inhibitoren

TG ist ein oxidiertes Terpen, das 1978 aus *Thapsia garganica* isoliert wurde^[39]. Es induziert den programmierten Zelltod und hat eine starke Wirkung gegen Androgen-unabhängigen Prostata-Krebs. In Abb. 7 ist die Bindungsstelle von TG in SERCA dargestellt.

Artemisinin ist ein Inhaltsstoff des einjährigen Beifusses (*Artemisia annua*) und bekannt für seine Wirkung gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum*. Da Artemisinin ebenfalls SERCA inhibiert, liegt die Vermutung nahe, CPA ebenfalls als potentiellen Malariawirkstoff zu betrachten.

1.3. Biosynthese

CPA kann in recht guten Ausbeuten aus *Penicillium griseofulvum* Dierckx, gezüchtet auf Czapek's Medium, erhalten werden. Die Strukturanalyse zeigt, dass CPA auf zwei Wegen synthetisiert werden kann^[40,41]:

- aus Tryptophan, einer C₅-Einheit abgeleitet von Mevalonsäure und zwei Molekülen Essigsäure.
- aus Tryptophan und zwei C₅-Einheiten abgeleitet von Mevalonsäure

Die erste Möglichkeit, allerdings mit Isoleucin und ohne die C₅-Einheit, wurde schon bei der Biosynthese von Tenuazonsäure (Abb. 4) gefunden^[42]. Für die Biosynthese von CPA wurden ¹⁴C-Radioisotope von Natriumacetat, Mevalonsäure und Tryptophan verwendet und an den Bakterienstamm verfüttert. Durch den chemischen Abbau der daraus resultierenden CPA konnte die Syntheseroute über a) bestätigt werden. Ebenfalls wurde gezeigt, dass γ,γ -Dimethylallyltryptophan nicht als Vorstufe von α -Cyclopiazonic Acid dient, sondern β -Cyclopiazonic Acid (**22**) (Abb. 11),^[43] die

1. Einleitung

Holzapfel bereits aus *Penicillium* Spezies isoliert hatte^[44]. Diese wiederum entsteht aus Cyclo-acetoacetyl-L-tryptophan (cAATrp) durch Umsetzung mit Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP).

In den vergangenen Jahren konnten die einzelnen Enzyme isoliert und charakterisiert werden, die für den Aufbau von CPA aus den bereits genannten drei Substraten nötig sind.

Zunächst wird aus Acetyl-CoA (**9**) und Acetoacetyl-CoA (**10**) mit 3-Hydroxy-3-methylglutaryl(HMG)-CoA-Synthase (a) und darauf folgende Reduktion mit HMG-CoA-Reduktase (b) Mevalonsäure (**12**) gewonnen. Mittels ATP und Mevalonat-Kinase (c) entsteht Mevalonat-5-phosphat (**13**), das wiederum durch ATP und Phosphomevalonat-Kinase (d) in Mevalonat-5-diphosphat (**14**) überführt wird. Die folgende Decarboxylierung wird durch die entsprechende Decarboxylase (e) erreicht und Isopentenylidiphosphat (IPP; **15**) erhalten. IPP ist ein bekanntes Zwischenprodukt bei der Biosynthese von Terpenen, Steroiden und Carotinoiden. Hier wird es durch die IPP-Isomerase (f) in Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP; **16**) isomerisiert (Abb. 9)^[45].

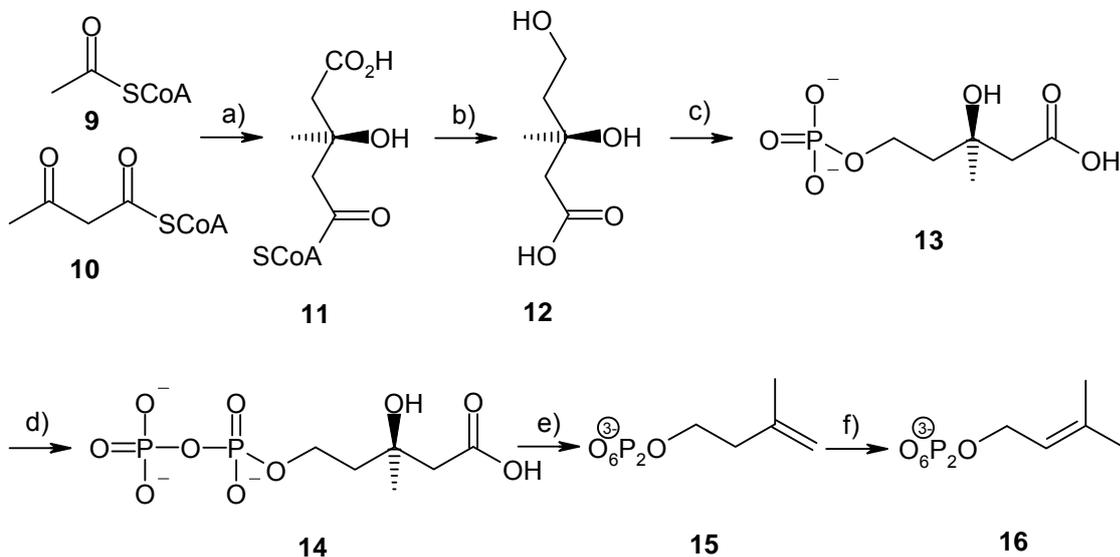


Abb. 9: Biosynthese DMAPP

Das erste stabile Intermediat der CPA-Biosynthese ist (cAATrp) und wird aus Tryptophan und zwei Molekülen Acetat durch die CPA-Synthase (CpaS) generiert. CpaS ist ein 431 kDa schweres Polyketid-Synthase/nonribosomale Peptid-Synthase (PKS/NRPS) Polyketid mit sieben funktionellen und vier nicht funktionellen

1. Einleitung

katalytischen Domänen. Der PKS-Teil besitzt drei der funktionellen katalytischen Domänen:

- eine Keto-Synthase (KS),
- eine Acyl-Transferase (AT) und
- ein Acyl-Carrier-Protein (ACP).

Der NRPS-Teil von CpaS besitzt die folgenden vier katalytischen Domänen:

- eine Kondensations-Domäne (C),
- eine Adenylierungs-Domäne (A), um eine Aminosäure zu aktivieren,
- eine Thiolat-Domäne (T), die zum Aufbau des Peptids dient und an ein Phosphopantethein-Peptid-Carrier-Protein (PCP) gekoppelt ist, sowie
- eine Abgangs-Domäne (R), um das Peptid vom Enzym zu lösen.

Im ersten Schritt wird durch die KS und die AT aus zwei Molekülen Acetat Acetoacetyl-CoA hergestellt und an das ACP gebunden (a). Parallel dazu wird (*L*)-Tryptophan (**18**) über die Säurefunktion an der A-Domäne aktiviert und an PCP gekoppelt (b). Anschließend überträgt Acetoacetyl-ACP (**17**) die Acetoacetylfunktion über die C-Domäne auf die Aminogruppe des Tryptophans (c), und das offenkettige Intermediat **20** wird durch die R-Domäne in einer Dieckmann-Zyklisierung vom Protein (d) abgespalten und liefert Cycloacetoacetyl-Tryptophan (cAATrp, **21**) (Abb. 10)^[41].

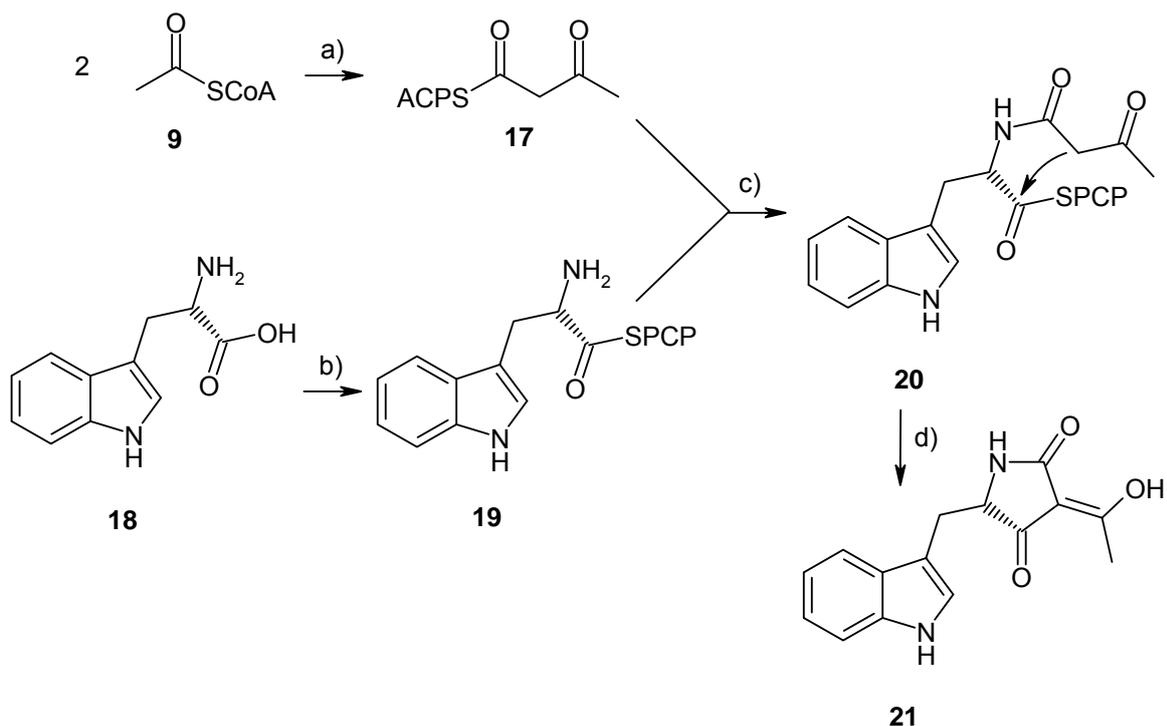


Abb. 10: Biosynthese cAATrp

1. Einleitung

In den letzten beiden Schritten wird zunächst das bereits beschriebene DMAPP mittels einer Cycloacetoacetyltryptophanyl-Dimethylallyl-Transferase (CpaD)^[46,47] an cAATrp geknüpft und liefert β -Cyclopiazonic Acid (**22**). Dabei sitzt DMAPP in dem Proteinkomplex exakt über der 4-Position des aromatischen Tryptophanrestes und wird in einer Friedel-Crafts-Alkylierung übertragen. Das intermediär gebildete Kation resultiert aus der Interaktion des Pyrophosphats mit Arginin- und Lysin-Resten sowie der Stabilisierung durch fünf Tyrosin-Einheiten, die eine hydrophobe Tasche um das Kation bilden^[48].

Der zweite Schritt wird durch eine Flavin-Adenin-Dinukleotid(FAD)-Synthetasen-abhängige Oxidoreduktase (CpaO) katalysiert und ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Vermutlich wird ein Hydrid in der β -Position des Tryptophans abstrahiert und anschließend die Ringe C und D gebildet.

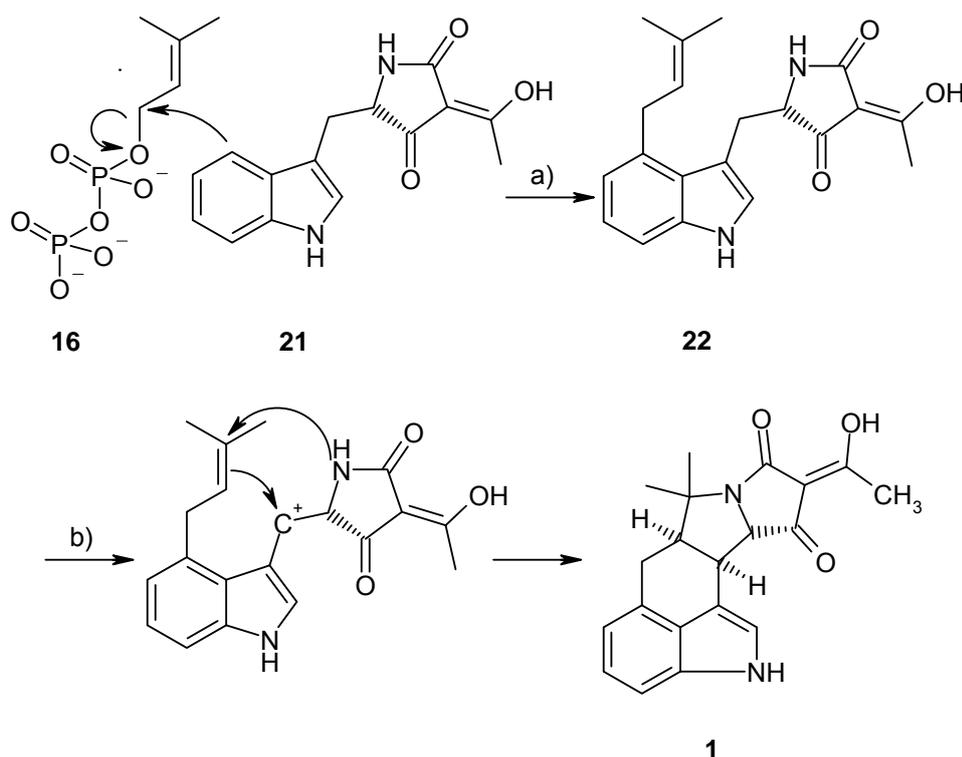


Abb. 11: Biosynthese CPA

1.4. Bisherige chemische Synthesen

Bis heute wurden drei racemische Synthesen von CPA publiziert.

Die erste Synthese wurde 1984 von Kozikowski veröffentlicht (Abb. 12)^[49]. Die Synthese beginnt mit *N*-Tosyl-indol-4-carbaldehyd (**23**), der in einer Wittig-Reaktion in das α,β -ungesättigte Methylketon überführt wird. Anschließende Reduktion des Olefins, Überführung des Ketons in das zyklische Ketal und Abspaltung der Tosylschutzgruppe ergibt das Ketal **24**. Über eine Vilsmeier-Reaktion wird der Aldehyd in 3-Position eingeführt und durch eine Horner-Emmons-Reaktion in das Aminosäurederivat **25** überführt. Der Indolstickstoff wird erneut geschützt, das Ketal gespalten und über den thermodynamischen Silylenolether sulfenyliert (**26**). Die Zyklisierungsreaktion wird mit DBU als intramolekulare Michael-Addition durchgeführt. Hierbei entsteht die *trans*-verknüpfte Verbindung **rac-27**. Durch die folgende Hydrierung wird die Sulfenylgruppe unter kompletter Inversion des Zentrums abgespalten. Wird die Verbindung **rac-28** mit DBU gerührt, findet eine komplette Epimerisierung zum *trans*-verknüpften Ring statt. Die Zyklisierung zum D-Ring wird durch Thiophenol und Magnesiumtriflat erreicht. Anschließend wird die Sulfenylgruppe mit Dimethylzink in eine Methylgruppe überführt und gibt Verbindung **30**. Abspaltung der Acetylgruppe und Umsetzung mit Diketen liefert die offenkettige Vorstufe **31**, die unter basischen Bedingungen zu CPA **rac-1** umgesetzt wird (Abb. 12). Hierbei beobachtet Kozikowski eine Epimerisierung an H-11, die zu einem 1.5:1 Gemisch von CPA und *iso*CPA führt. Durch Rühren mit NEt_3 wird das Verhältnis auf 2.5:1 verbessert. Die Synthese umfasst 17 Stufen, wobei die Synthese der Ausgangsverbindung **23** weitere sechs Schritte benötigt^[50].

1. Einleitung

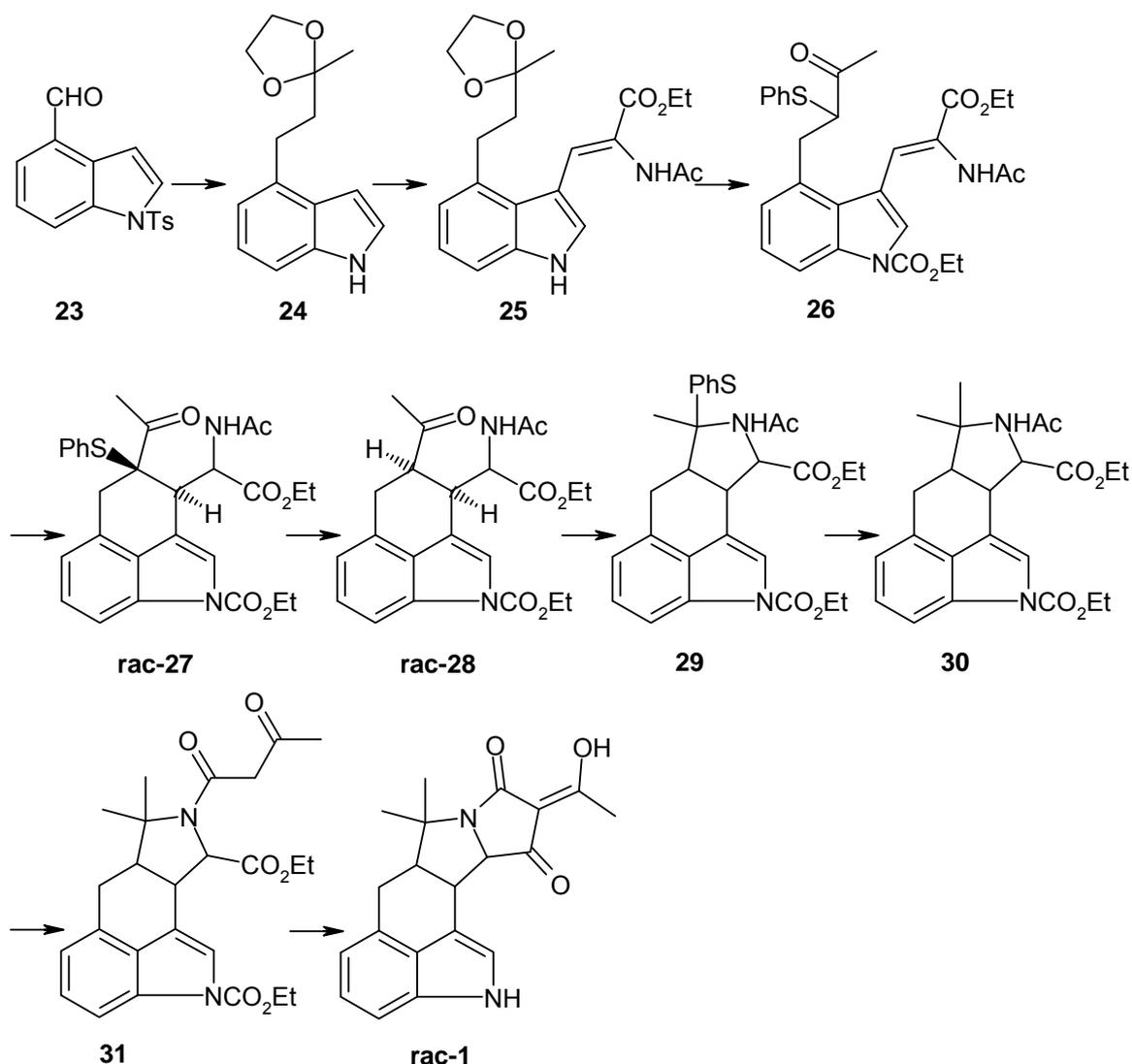


Abb. 12: Syntheseroute nach Kozikowski

Die zweite Synthese wurde von Natsume 1985 publiziert (Abb. 13)^[51]. Die ersten Schritte sind identisch mit der Synthese von Kozikowski. Die Einführung der Aminosäuregruppierung erfolgt allerdings nicht über eine Horner-Emmons-Reaktion sondern mit Isocyanoessigsäureethylester. In zwei Schritten wird so ebenfalls die analoge Verbindung **33** erhalten. An dieser Stelle führt er eine weitere Schutzgruppe am Stickstoff ein und zyklisiert direkt mit DBU zur *trans*-verknüpften Verbindung **34**. Bei der sauren Hydrolyse und gleichzeitigen Zyklisierung des D-Ringes epimerisiert diese Verbindung allerdings zur *cis*-C/D-Ringverbindung **35**. Die zweite Methylgruppe wurde mit Bortrifluorid-Etherat und Methyllithium eingeführt und gibt Verbindung **36**. Anschließend wurde die Tosylschutzgruppe abgespalten und analog zu Kozikowski mit Diketen und Base CPA (*rac-1*) erhalten (Abb. 13).

1. Einleitung

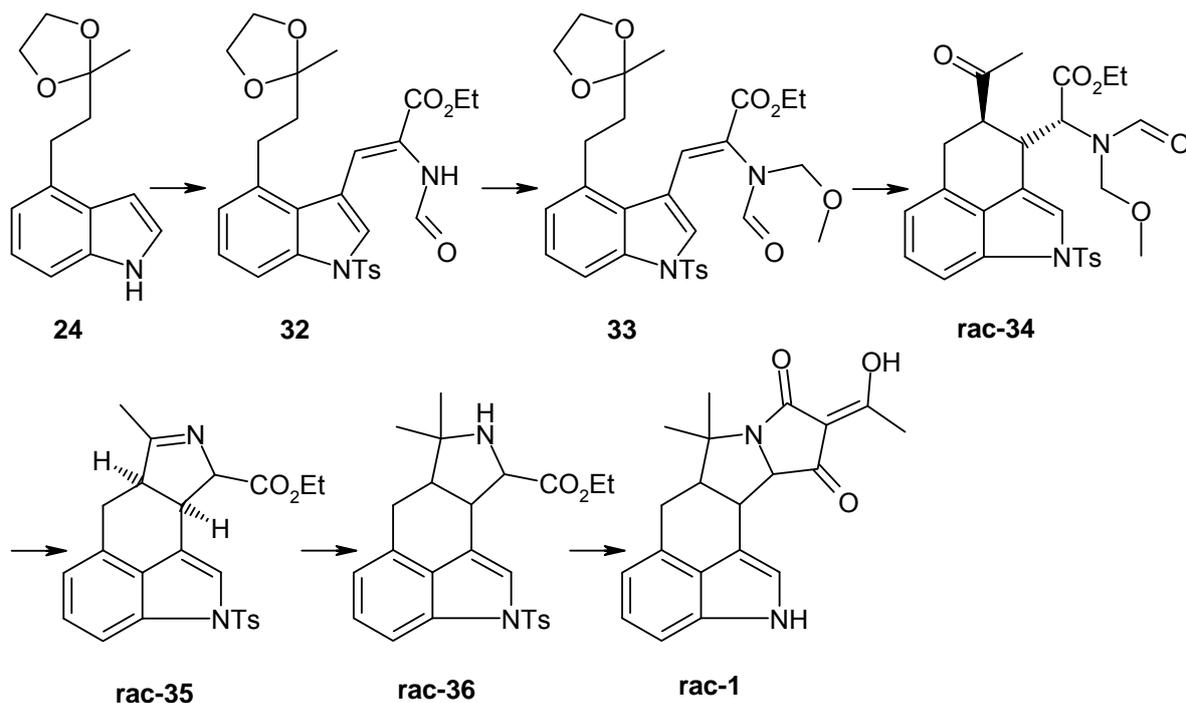


Abb. 13: Syntheseroute nach Natsume

Die letzte beschriebene Synthese von Knight^[52] 2005 geht ebenfalls von einem 4-substituierten Indol **37** aus, das über mehrere Schritte in die azyklische Vorstufe **38** überführt wird. Durch eine kationische Zyklisierungskaskade mit Trifluormethansulfonsäure entstehen sowohl Ring C als auch Ring D in der Verbindung **39**. Nachfolgende Schutzgruppenabspaltung und oben beschriebener Aufbau der Tetransäure liefern CPA (**rac-1**) (Abb. 14).

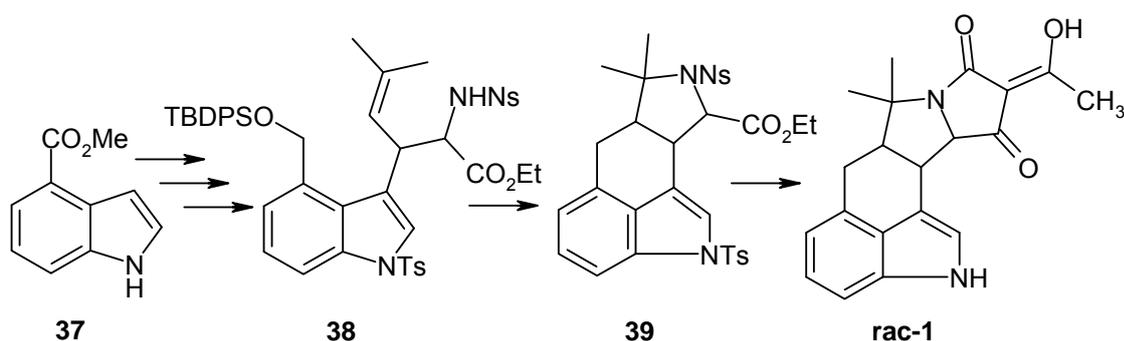


Abb. 14: Syntheseroute nach Knight

Ein biochemischer Ansatz wurde von Aggarwal 2007 beschrieben^[53]. Die Retrosynthese (Abb. 15) basiert auf einem analogen Syntheseweg der Biosynthese und hat als Zwischenprodukt das Aziridin **41**. Dieses ist über die zwei aufgezeigten Wege möglich. Die Synthese der Intermediate **42-45** wurden von Aggarwal beschrieben.

1. Einleitung

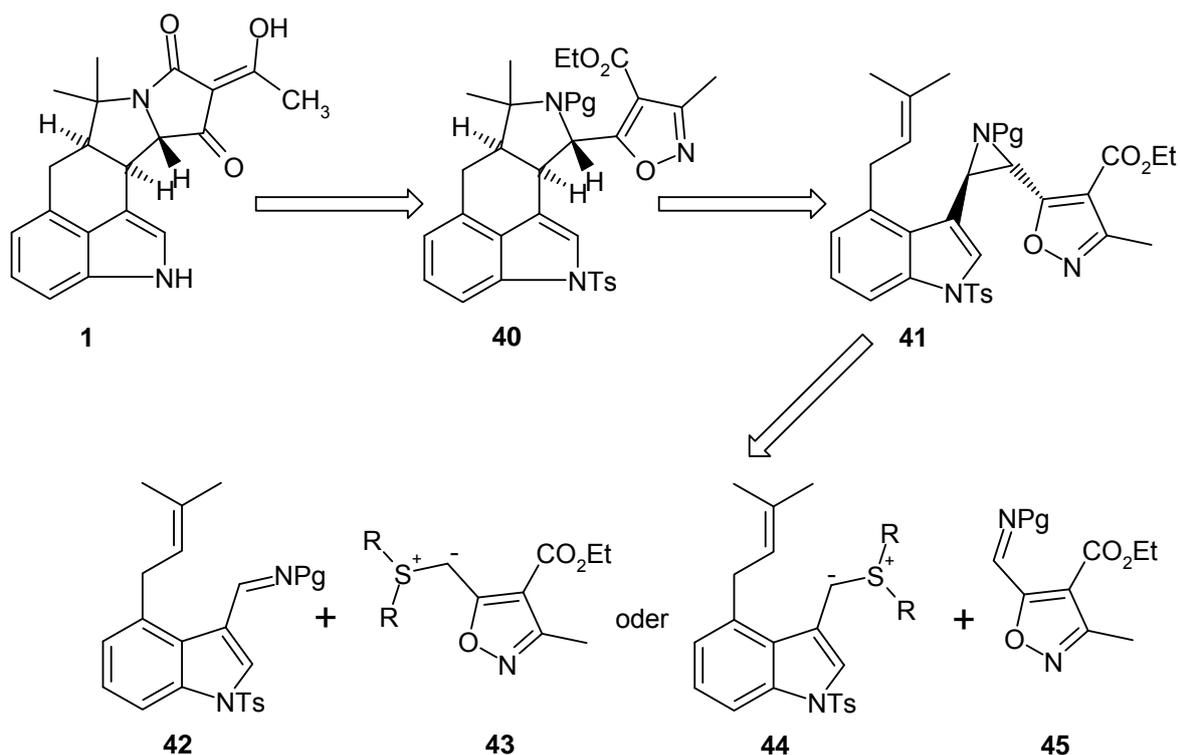


Abb. 15: Retrosynthese nach Aggarwal

1.5. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die enantiomerenreine Totalsynthese des Indolalkaloids α -Cyclopiazonic Acid sowie die Herstellung von Derivaten für die Etablierung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Dazu soll eine enantioselektive Variante der Knight-Synthese als momentan effizientester Zugang zu CPA entwickelt werden. Des Weiteren soll nach alternativen Möglichkeiten des CPA-Aufbaus geforscht werden. Bisherige Synthesen beginnen stets mit dem Indolgrundkörper, wodurch eine breitere Variation des aromatischen Gerüsts durch die lange Reaktionssequenz kaum möglich ist. Der Zugang zu einer alternativen Syntheseroute ist somit unabdingbar. Dieser zweite Ansatz soll zudem vereinfachte CPA-Analoga schnell zugänglich machen.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Retrosynthetische Betrachtung

Bei der retrosynthetischen Zerlegung von α -Cyclopiazonic Acid bieten sich drei Möglichkeiten an (Abb. 16).

In Variante A wird im letzten Schritt die Tetramsäureeinheit aufgebaut. Dies ist für die Synthese verschiedener Tetramsäurederivate von Bedeutung.

Bei der retrosynthetischen Betrachtung von Variante B wird zum Schluss das Indolgerüst aufgebaut. Somit ist ein einfacher Zugang zu verschiedenen Derivaten des aromatischen Grundgerüsts möglich.

In der dritten Möglichkeit werden beide Grundkörper (Indolgerüst und Tetramsäureeinheit) direkt miteinander verknüpft. Dies könnte über einen konzertierten Reaktionsmechanismus verlaufen.

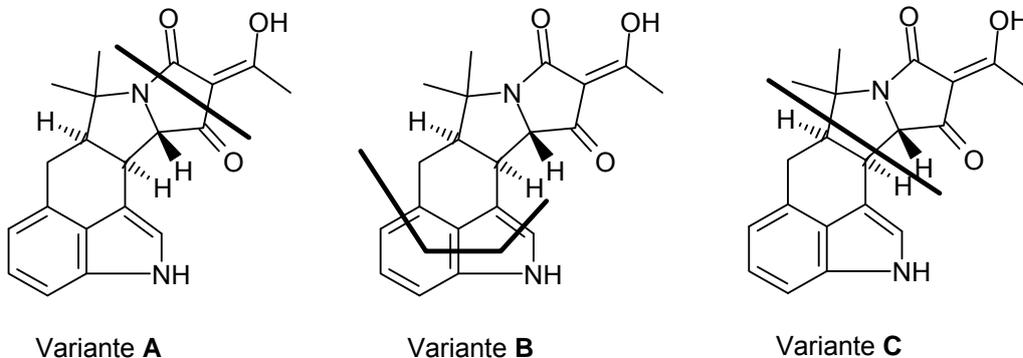


Abb. 16: Übersicht Retrosynthese CPA

Für die Durchführung dieser Arbeit wurde auf die Varianten A und B eingegangen, da sie nach Literaturrecherche zu Beginn am Einfachsten zu realisieren schienen.

2.1.1. Retrosyntheseweg A

Die Zerlegung von CPA nach dem Weg A führt zum Ester **36**. Dieser ist durch die bereits erwähnte kationische Zyklisierung von Knight zugänglich. Im Gegensatz zu

2. Allgemeiner Teil

der beschriebenen Synthese wird allerdings die enantiomerenreine Vorstufe **38** benötigt.

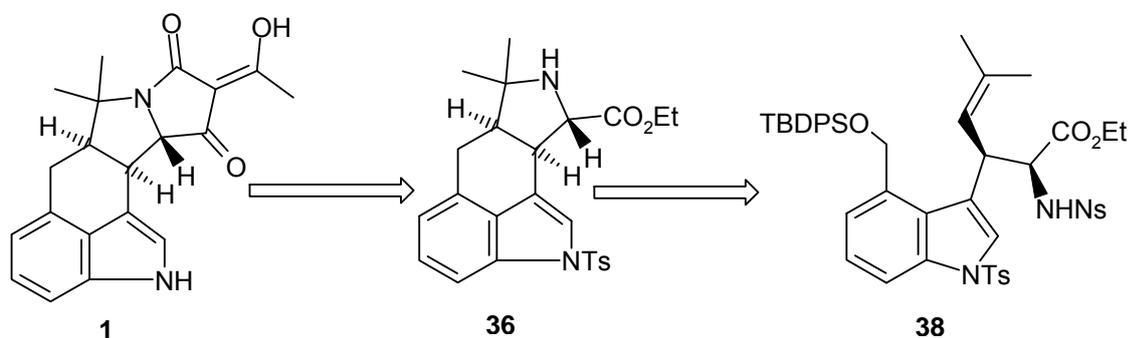


Abb. 17: Retrosynthese Variante A - enantiomerenreine azyklische Vorstufe

Diese lässt sich nun auf verschiedenen Wegen realisieren. Alle drei aufgeführten Varianten gehen auf den Acrylsäureester **50** (Abb. 18) zurück.

Über den Weg 1 ist der Aminosäureester **38** aus der Verbindung **39** durch nucleophile Substitution der Abgangsgruppe (Lg) zugänglich. Diese ist wiederum auf das Aziridin **46** zurückzuführen, das durch enantioselektive Aziridinierung des Acrylsäureesters **50** erhältlich ist.

Weg 2 führt ebenfalls zunächst zu Verbindung **39**. Diese wird durch Umwandlung der α -Hydroxygruppe des Diols **47** in das nosylgeschützte Amin erhalten. Das Diol ist über eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung des Acrylsäureesters **50** zugänglich.

Im dritten Weg wird die Aminofunktion diastereoselektiv in das Oxazolidinon **48** eingeführt. Dieses kann aus dem Acrylsäureoxazolidinon **49** erhalten werden, das ebenfalls aus dem Acrylsäureester **50** zugänglich ist. Das chirale Evans-Auxiliar soll hierbei beide diastereoselektive Reaktionen steuern.

2. Allgemeiner Teil

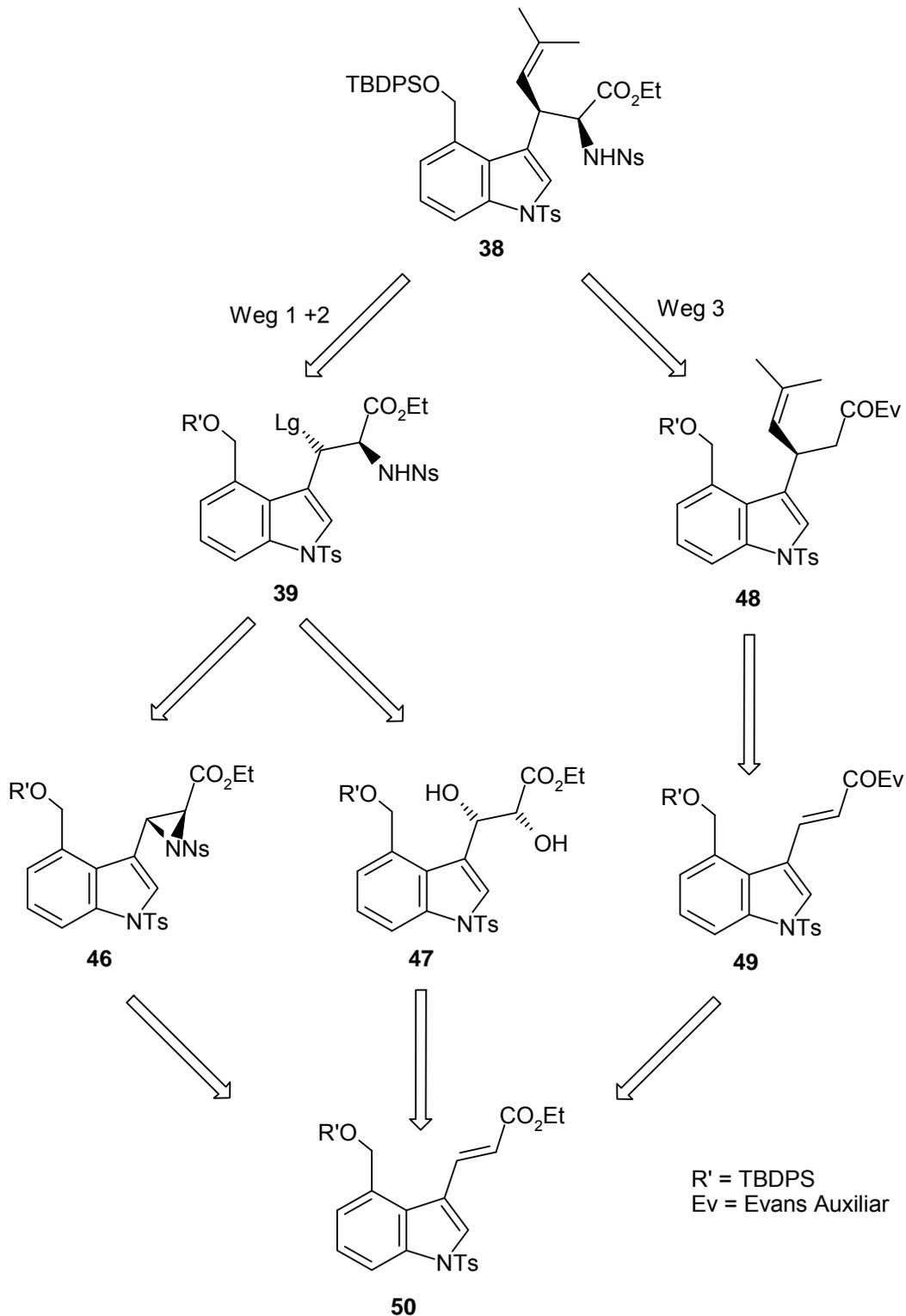


Abb. 18: Retrosynthese Variante A - mögliche Wege zur azyklischen Vorstufe

Die weitere Zerlegung des Moleküls führt zurück zum Aldehyd **51** über eine Horner-Emmons-Reaktion bis hin zum kommerziell erhältlichen Indol-4-carbonsäuremethylester **37**.

2. Allgemeiner Teil

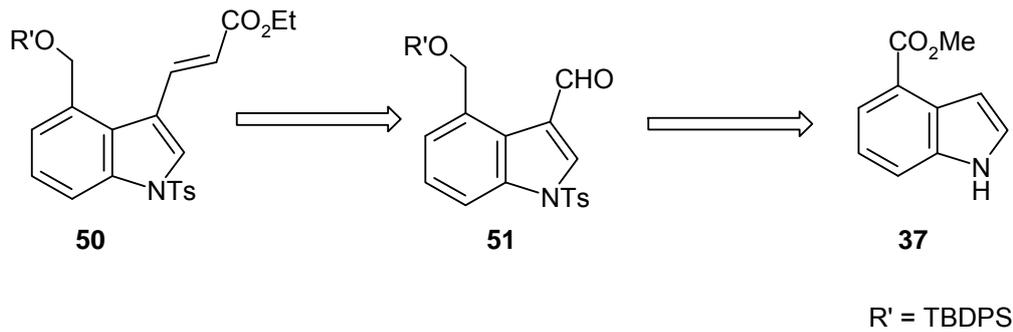


Abb. 19: Retrosynthese Variante A - Ausgangsverbindung

2.1.2. Retrosyntheseweg B

Wie bereits beschrieben, wird auf diesem Weg der Indolring zum Schluss aufgebaut. Dies kann analog der Literatur^[54] ausgehend von der Tetramsäure **52** durchgeführt werden. Diese lässt sich aus dem Ester **53** durch Aufbau der Tetramsäure herstellen. Der Ester wiederum kann auf das Aminosäurederivat **54** zurückgeführt werden. Dieses sollte aus Normethyl-Carvon **55** zugänglich sein. Die Entfernung der Methylgruppe aus der preisgünstigen Chiral Pool Substanz (*R*)-Carvon **56** ist literaturbeschrieben^[55].

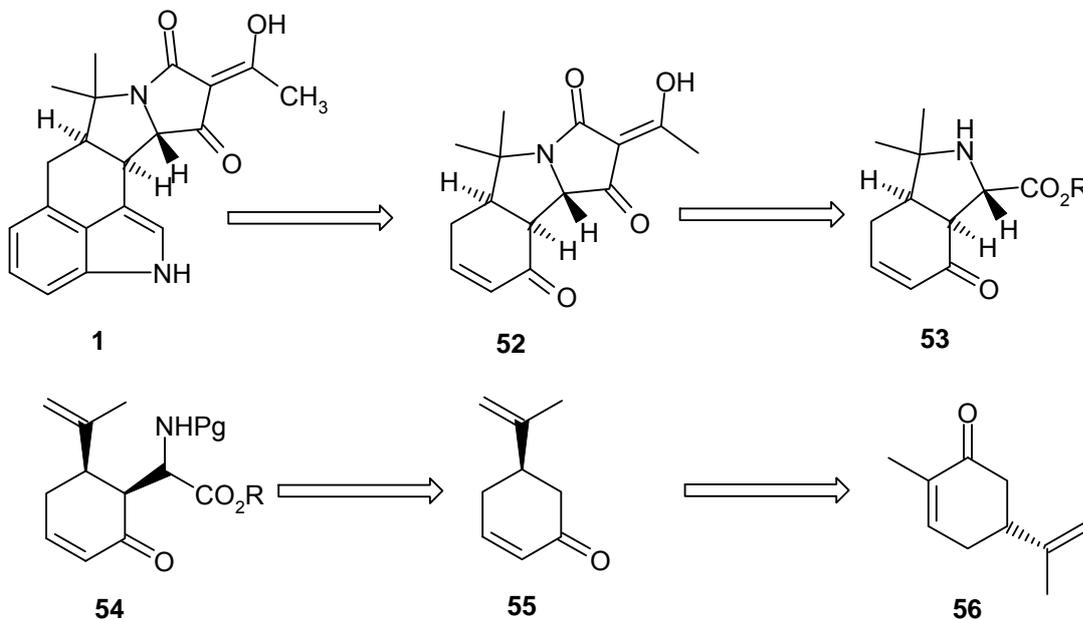


Abb. 20: Retrosynthese Variante B

2.2. Syntheseroute 1

Im Folgenden wird die Syntheseroute nach Knight beschrieben, die zu enantiomerenreiner CPA führt. Hierzu wird zunächst auf die Synthese der Zwischenstufe der racemischen Route, dann der Weg hin zur enantiomerenreinen Zyklisierungsvorstufe und anschließend auf die Zyklisierung sowie Synthese der Derivate eingegangen. Die Synthese wurde zunächst racemisch durchgeführt, um den Reaktionsweg auf Durchführbarkeit zu überprüfen und Referenzmaterial zur Verfügung zu haben.

2.2.1. Synthese der Vorstufen

Sowohl auf dem racemischen als auch dem enantioselektiven Weg startet die Synthese mit kommerziell erhältlichem Indol-4-carbonsäuremethylester (**37**). Dieser wurde nach der Literatur^[56] mit LiAlH_4 in den korrespondierenden Alkohol **57** überführt. Nach chromatographischer Reinigung wurde der Alkohol mit einer Ausbeute von 93% erhalten.

Die Einführung der *tert*-Butyldiphenylsilylschutzgruppe (TBDPS) wurde in DMF mit Imidazol als Base durchgeführt^[57]. Der Silylether **58** wurde nach chromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 85% erhalten. Beim Ersatz des schwer zu entfernenden Lösungsmittels DMF durch THF konnte das Produkt nicht isoliert werden.

Der folgende Schritt ist eine Vilsmeier-Haack-Reaktion, die analog der Literatur^[58] durchgeführt wurde. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Aldehyd **53** mit einer Ausbeute von 78% isoliert. Die Einführung der Tosylschutzgruppe am Indolstickstoff erfolgte mit Tosylchlorid und Triethylamin in DCM in annähernd quantitativer Ausbeute.

Der so entstandene sauerstoff- und stickstoffgeschützte Indol-3-carbaldehyd **51** wurde nun in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum entsprechenden Acrylsäureester umgesetzt. Die Reaktion wurde in Acetonitril mit DBN als Base durchgeführt und liefert den Acrylsäureester **50** nach säulenchromatographischer Reinigung mit 83% Ausbeute. Die Reaktion gelang mit DBU als Base ebenfalls, allerdings mit nur 65% Ausbeute. Aufgrund des bekannten Reaktionsmechanismus

2. Allgemeiner Teil

entstehen bei dieser Reaktion disubstituierte (*E*)-Alkene. Die Selektivität wird hierbei durch den Zusatz von Lithiumsalzen noch erhöht. Dass es sich tatsächlich um das gewünschte Isomer handelt, wird durch die sehr hohe Kopplungskonstante von 15.8 Hz für die olefinischen Protonen bestätigt. Bei disubstituierten (*Z*)-Alkenen liegt diese normalerweise bei 6-14 Hz^[59].

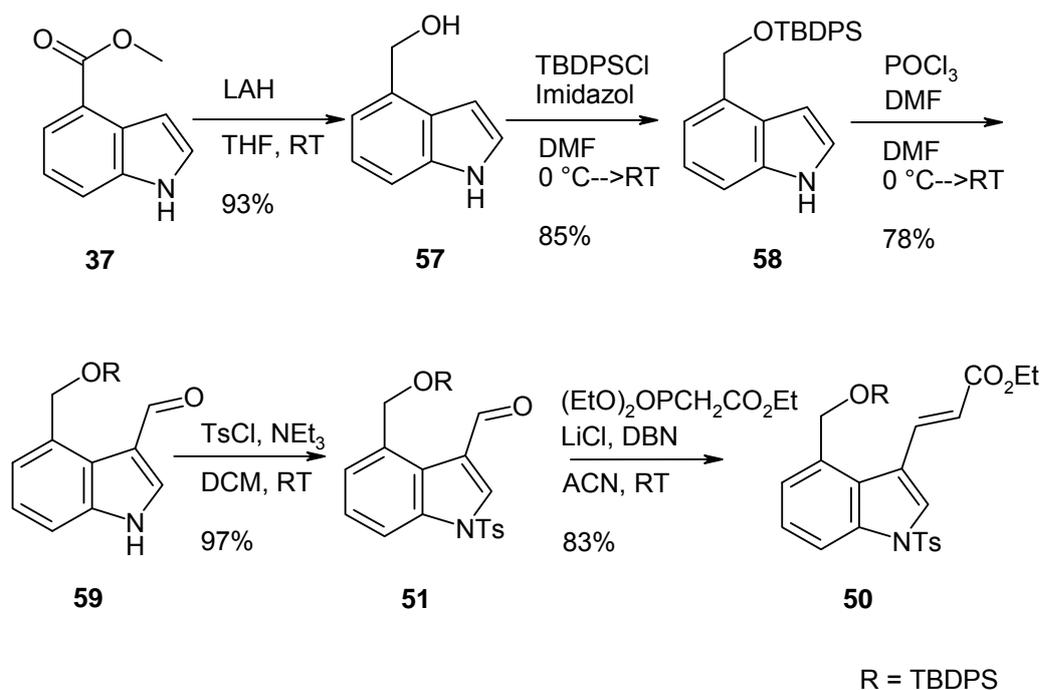


Abb. 21: Reaktionssequenz zum Acrylsäureethylester 44

An dieser Stelle der Syntheseroute spaltet sich der Weg der racemischen und der enantiomerenreinen Synthese.

Auf dem racemischen Weg sollte nun die 2-Methylprop-1-enylgruppe durch eine 1,4-Cuprat-Addition eingeführt werden. Cahiez beschrieb 1990, dass die Reaktion von Vinylgrignardverbindungen mit CuCl und TMSCl mit sehr schlechten Ausbeuten verläuft^[60]. Overman zeigte 1994 dagegen, dass die Reaktion von Pent-2-endisäure-dimethylester (**60**), CuI, RMgX und TMSCl mit guten Ausbeuten entsprechend dem in Abb. 22 dargestellten Reaktionsverlauf verläuft^[61].

2. Allgemeiner Teil

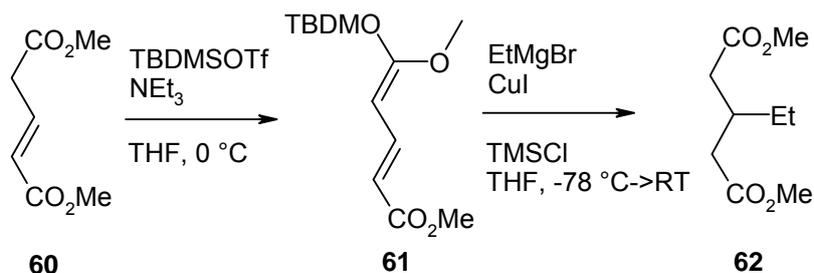


Abb. 22: 1,4-Cuprat-Addition nach Overman

Behforouz hingegen beschrieb schon 1986 die erfolgreiche Reaktion von sterisch anspruchsvollen Grignardreagenzien mit Thioarylcupraten und Zimtsäureestern^[62]. Diese Reaktion wurde aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit dem vorliegenden System für die folgende 1,4-Addition zugrunde gelegt. Dazu wurde Thiophenolkupfer-(I) zunächst mit 2-Methylpropenylmagnesiumbromid umgesetzt. Das Grignard-Reagenz muss hierbei in dreifachem Überschuss eingesetzt werden. Anschließende Zugabe des Arcylsäureester **50** ergab nach säulenchromatographischer Reinigung den Ester **rac-63** mit einer Ausbeute von 88%. Die Reaktionsbedingungen wurden hierbei schon optimiert, da erste Ausbeuten bei unter 60%, wie auch von Knight beschrieben, lagen^[52].

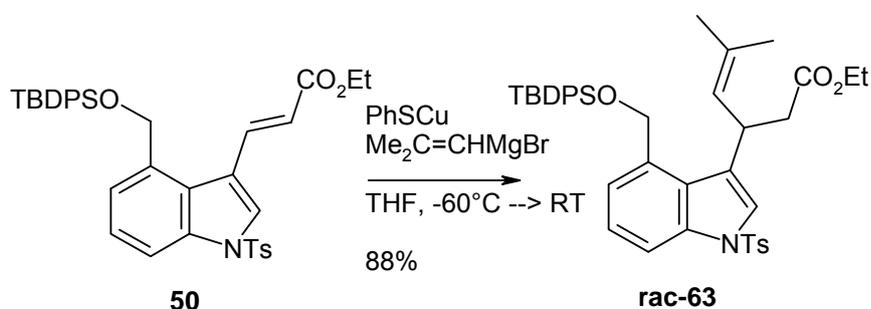


Abb. 23: 1,4-Cuprat-Addition zum Ester **rac-63**

Die folgende Azidierung stellte die erste Hürde der Synthese dar. Das Protokoll von Evans^[63] und die exakte Reihenfolge der Teilschritte dieser Reaktion ist unabdingbar, um einen guten Umsatz und somit gute Ausbeuten zu erhalten. Der Ester **rac-63** gelöst in THF wurde auf -78 °C gekühlt und mittels einer gekühlten Metallkanüle in eine auf -78 °C gekühlte Lösung von KHMDS (als Lösung in Toluol) gepumpt und bei dieser Temperatur gerührt. Das resultierende Enolat **rac-64** wird anschließend in eine auf -78 °C gekühlte Lösung von Trisylazid in THF gepumpt, nach 2-3 Minuten Rühren mit Eisessig gequench und sofort auf 30 °C erwärmt.

2. Allgemeiner Teil

Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnten die diastereomeren Azide **rac-65** und **rac-66** als Mischung mit 53% Ausbeute isoliert werden. Ebenfalls isoliert wurde nicht umgesetzter Ester **rac-63**, sodass die Ausbeute bezogen auf den Umsatz 71% beträgt. Die kurze Reaktionszeit mit Trisylazid ist notwendig, da ansonsten mehrfache Azidierung oder aber Zersetzung zur Diazoniumkomponente eintritt.

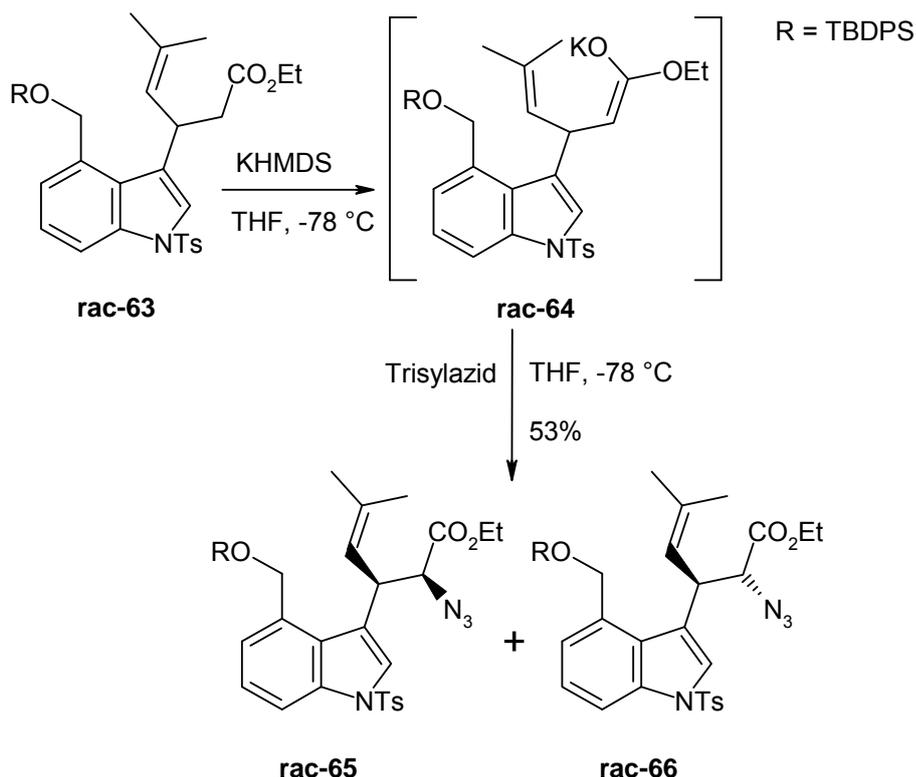


Abb. 24: Azidierung zu den racemischen diastereomeren Aziden **rac-65** und **rac-66**

Bei der Reaktion entstehen die Diastereomere im Verhältnis von ca. 3-4:1. Das Hauptdiastereomer ist hierbei das *syn*-Produkt.

Im folgenden Schritt sollte das Azid mit Triphenylphosphan und Wasser/THF reduziert werden^[64]. Hierbei wurde kein korrespondierendes Amin isoliert. Im HPLC-MS-Spektrum wurde als Molpeak das Addukt aus Amin und Triphenylphosphan identifiziert. Im Anschluss daran wurde die Reduktion mit Zinn(II)-chlorid in Methanol durchgeführt^[65]. Das Amin wurde nach Extraktion sauber als ebenfalls 3:1 Mischung der Diastereomere **rac-67** und **rac-68** isoliert (Abb. 25).

Der letzte Schritt auf dem Weg zur azyklischen Vorstufe bestand in der Einführung der *p*-Nosylschutzgruppe. Dies gelang durch die Umsetzung desamins mit *p*-

2. Allgemeiner Teil

Nitrophenylsulfonylchlorid (NsCl), DMAP und Pyridin in Chloroform mit einer Ausbeute von 73% (Abb. 25)^[52-52].

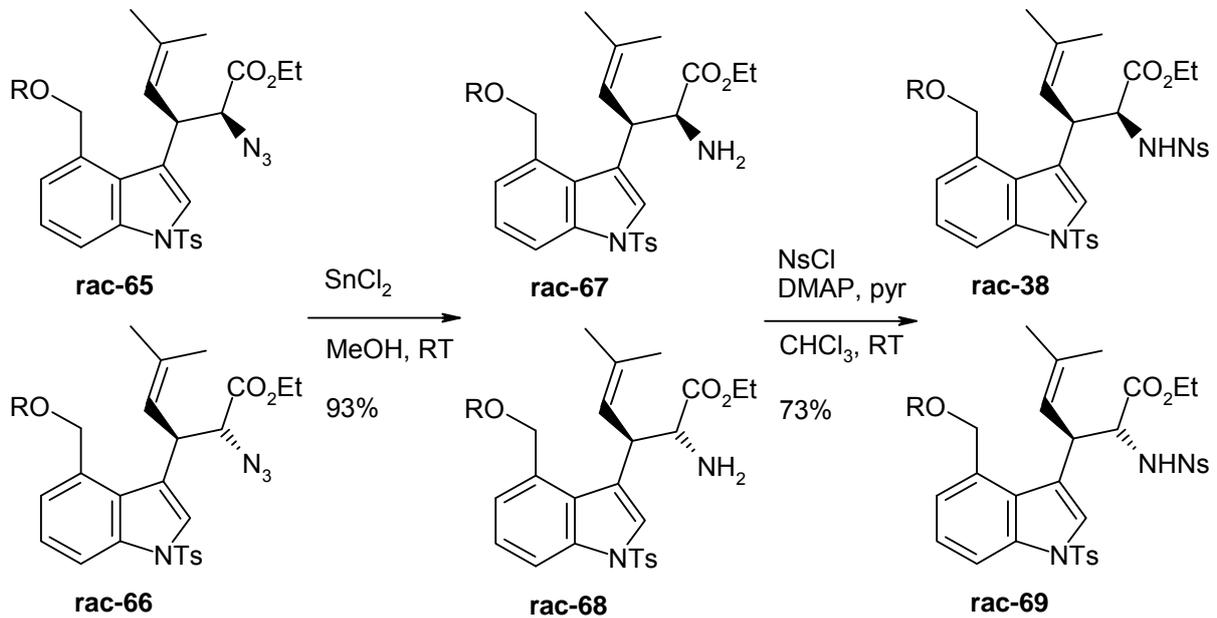


Abb. 25: Synthese der Zyklisierungsvorstufe ausgehend vom Azidoester **rac-65** und **rac-66**

An dieser Stelle war es möglich, die Diastereomere durch säulenchromatographische Reinigung voneinander zu trennen. In Abb. 26 ist ein Auszug aus den 1H -NMR-Spektren der beiden Diastereomere **rac-38** und **rac-69** des geschützten Amins dargestellt. Deutlich zu erkennen ist die Aufspaltung der diastereotopen Protonen der Methylengruppe des Silylethers und die unterschiedlich starke Verschiebung der Protonen H-2 und H-3.

2. Allgemeiner Teil

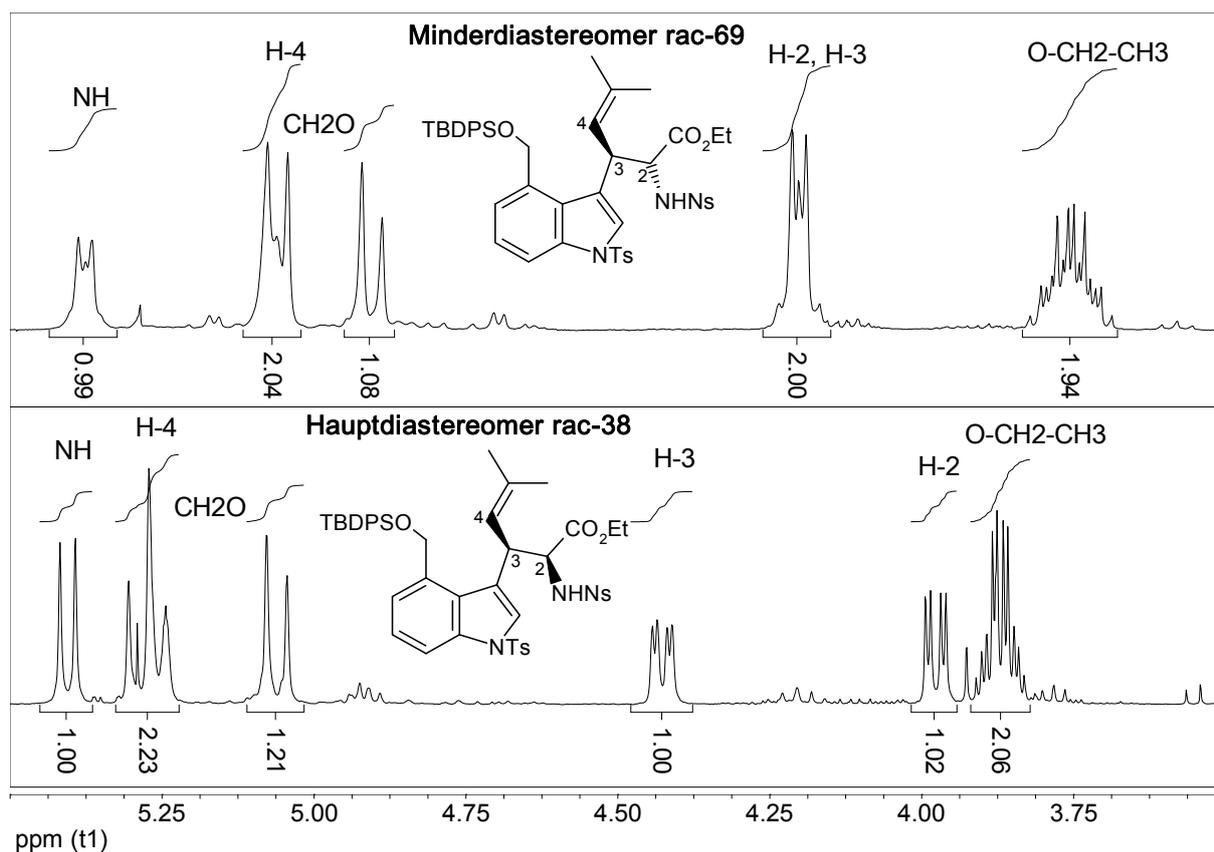


Abb. 26: Auszug der NMR-Spektren der Diastereomere rac-38 und rac-69

In Tabelle 3 sind die Kopplungskonstanten und Verschiebungen der relevanten Protonen dargestellt. Für das Minderdiastereomer konnten keine Kopplungskonstanten ermittelt werden, da die Protonen im Spektrum zusammenfallen und die Signale nicht differenziert werden können. Deutlich zu erkennen ist, dass die unterschiedliche Konformation einen großen Einfluss auf die Verschiebung der Protonen der Methylengruppe des Silylethers hat. Dies und die Größe der Kopplungskonstanten zeigen, dass das Molekül in Lösung in einer Vorzugskonformation vorliegt, die einen entscheidenden Einfluss auf die nachfolgende Zyklisierungsreaktion ausübt.

Diastereomer	NH δ [ppm] (J [Hz])	H-2 δ [ppm] (J [Hz])	H-3 δ [ppm] (J [Hz])	H-4 δ [ppm] (J [Hz])
rac-38	5.47 (10)	3.99 (10, 3)	4.43 (10, 3)	5.27 (10)
rac-69	5.38 (9)	~4.2 (-)	~4.2 (-)	~5.07 (-)

Tabelle 3: ¹H-NMR Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Amine rac-38 und rac-69

2. Allgemeiner Teil

Die Zyklisierung wurde in Chloroform mit einem Äquivalent Trifluormethansulfonsäure durchgeführt^[52]. Als Edukt wurde das reine Hauptdiastereomer **rac-38** verwendet. Die Reaktion ist nach spätestens einer Stunde beendet und nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde das Zyklisierungsprodukt mit einer Ausbeute von 63% als 60:40 Mischung zweier Diastereomere **rac-70** und **rac-71** isoliert.

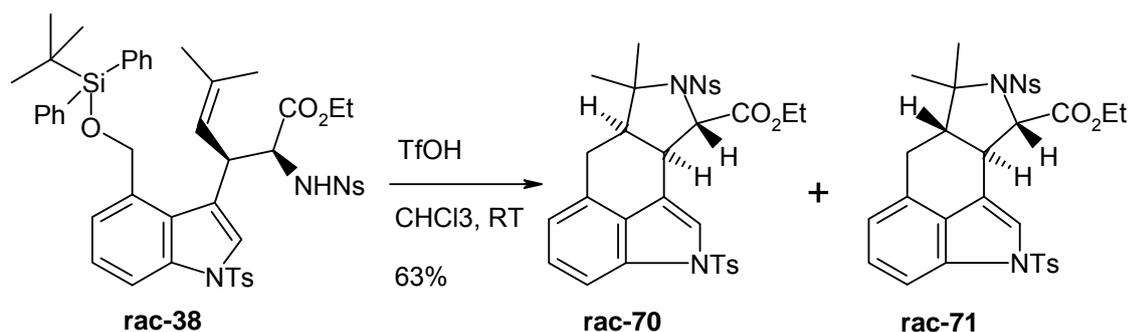


Abb. 27: Zyklisierung der racemischen Vorstufe

Interessanterweise wurde hierbei keine reine *cis*-Ringverknüpfung wie von Knight beschrieben^[52] gefunden. Die beiden Diastereomere weisen aufgrund der Kopplungskonstanten zwischen H-6a und H-9a von 5.3 Hz für das eine Diastereomer und 12.6 Hz für das zweite sowohl auf eine *cis*- als auch eine *trans*-Ringverknüpfung hin. An dieser Stelle wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt, da das Ziel der racemischen Synthese nur die Evaluierung der einzelnen Schritte war.

2.2.2. Synthese der enantiomerenreinen Zyklisierungsvorstufe

Die Synthese der enantiomerenreinen Vorstufe **38** wurde auf drei verschiedenen Wegen (Abb. 18) untersucht.

Der erste Versuch, die chirale Information an beiden Positionen einzuführen, ist eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung mit AD-Mix- α . Die Reaktionssequenz ist von Feldman 2004 sowie Oguri und Oikawa 2006 für ein ähnliches Substrat publiziert worden^[66,67]. In der Reaktion wurde der Acrylsäureester **50** mit AD-Mix- α nach der Vorschrift von Oguri und Oikawa umgesetzt. Nach Rühren über Nacht wurde die Suspension aufgearbeitet und das Diol **47** nach säulenchromatographischer

2. Allgemeiner Teil

Reinigung mit einer Ausbeute von 24% erhalten. Ebenfalls isoliert wurde nicht umgesetztes Edukt, sodass die Ausbeute bezogen auf den Umsatz 51% beträgt.

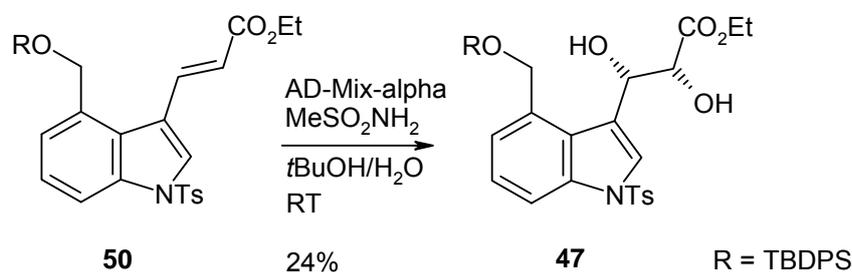


Abb. 28: Sharpless Dihydroxylierung zum Diol 47

Sowohl das Substrat als auch das Reagens lösen sich nicht vollständig in dem Lösungsmittelgemisch. Die geringe Ausbeute liegt möglicherweise an dieser heterogenen Mischung. Das Produkt wurde als ein sauberes Diastereomer isoliert. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch chirale HPLC bestimmt und beträgt nur 55%. Die fortführende Reaktionssequenz hätte eine Schützung der α -Hydroxygruppe mit *p*-Nosylchlorid, anschließende S_N2-Reaktion mit Natriumazid, Reduktion zum Amin und Schützung desamins beinhaltet. Weiterhin wäre die β -Hydroxygruppe in eine Abgangsgruppe umgewandelt und unter S_N2-Bedingungen die 2-Methylpropenylgruppe eingeführt worden (Abb. 29).

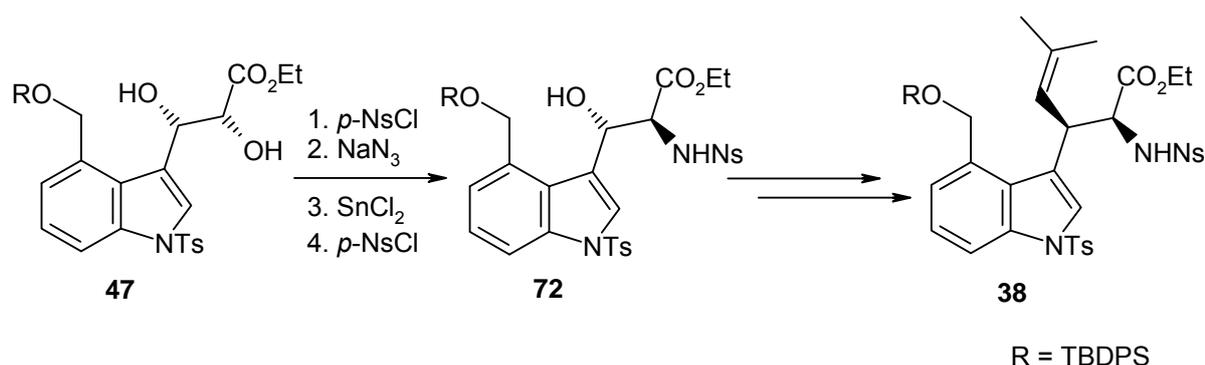


Abb. 29: Geplante Synthese zur enantiomerenreinen Vorstufe

Insgesamt drei Faktoren sprechen jedoch gegen die Fortführung der Synthese auf diesem Weg. Zunächst die um drei Stufen verlängerte Synthese bezogen auf die racemische Synthese nach Knight, dann die relativ geringe Ausbeute auf der ersten Stufe sowie der schon erwähnte moderate Enantiomerenüberschuss.

2. Allgemeiner Teil

Der zweite Ansatz sieht vor, den Acrylsäureester enantioselektiv in ein Aziridin zu überführen und dieses anschließend diastereoselektiv zu öffnen. Die Synthese des Aziridins **46** sollte durch die hypervalente Iodverbindung PhINNs (**73**) und Kupferkatalyse erfolgen, da hierbei gleich die gewünschte *p*-Nosylschutzgruppe der α -Aminogruppe mit eingeführt wird. Diacetoxyiodbenzol und 4-Nitrophenylsulfonamid wurden zu der hypervalenten Iodverbindung **73** umgesetzt und das Produkt nach Filtration rein erhalten^[68,69,70]. Die Verbindung ist nicht lange stabil und zersetzt sich bei Raumtemperatur innerhalb kürzester Zeit. Daher wurde sie unmittelbar vor der Verwendung hergestellt. Evans zeigte 1993, dass Bisoxazoline gute Liganden für kupferkatalysierte Aziridinierungen sind^[71]. Die Umsetzung mit **50** erfolgte nach der Vorschrift von Lipton^[72]. Hierzu wurde Kuper-(II)-triflat mit dem Bisoxazolinliganden (+)-2,2'-Isopropylidenbis[(4*R*)-4-phenyl-2-oxazolin] (**77**) und Molsieb 3A in DCM suspendiert und anschließend nacheinander der Acrylsäureester **50** und PhINNs zugegeben. Die Aufarbeitung und somit Ringöffnung des intermediär gebildeten Aziridins wurde mit Wasser, Methanol oder Essigsäure durchgeführt (Abb. 30).

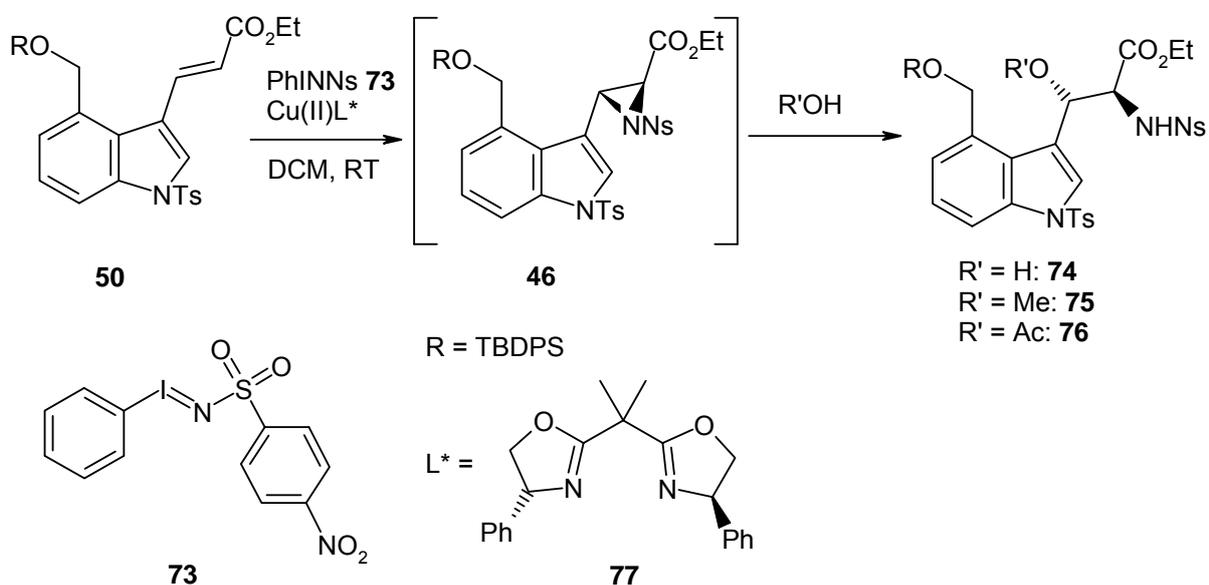


Abb. 30: Aziridinierung des Acrylsäureesters **50**

Die gebildeten Produkte **74**, **75** und **76** konnten nur in Spuren per HPLC-MS nachgewiesen werden. Hauptbestandteil der aufgearbeiteten Rohprodukte war nicht umgesetztes Edukt. In Abb. 31 sind Ausschnitte der beiden HPLC-MS-Spektren von **75** (links) und **76** (rechts) aufgetragen. Sowohl im linken als auch im rechten

2. Allgemeiner Teil

Spektrum stellt der oberste Graph die UV-Spur und die beiden Spuren darunter die Ion-Counts des Produkts sowie des Edukts dar.

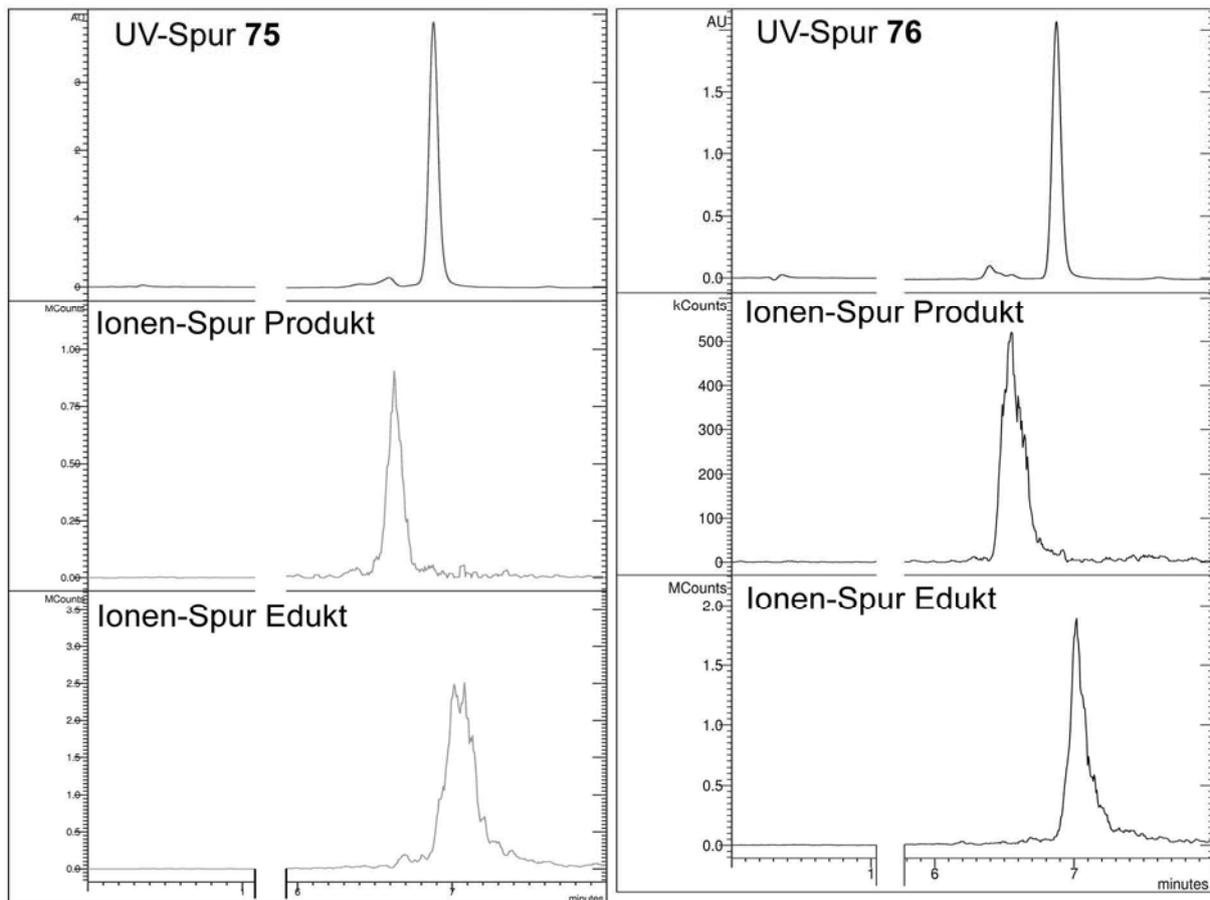


Abb. 31: HPLC-MS-Spektren der Aziridinierungsprodukte 75 und 76

Bei der Reaktion mit Wasser konnte allerdings neben dem Edukt auch in einer kleinen Menge ein weiteres Produkt isoliert werden. Dabei handelt es sich um eine der Verbindungen aus Abb. 32. Diese entsteht durch Insertion des intermediär gebildeten Nitrens in das Edukt. Solche Insertionsreaktionen sind in der Literatur auch als Nebenreaktionen von Aziridinierungen bekannt^[73].

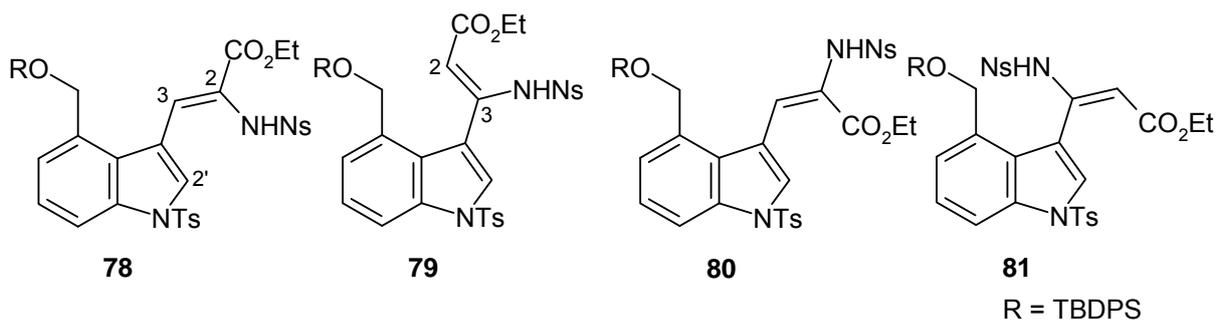


Abb. 32: Isomere der Nitreninsertion

2. Allgemeiner Teil

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieser Verbindung sind zwei Singulett bei 8.39 und 8.21 ppm vorhanden. Durch ein klares NOE-Signal zwischen dem Proton bei 8.21 ppm und der Methylengruppe des Silylethers sowie der *tert*-Butylgruppe kann dieses dem olefinischen Proton H-2 oder H-3 zugeordnet werden. Dies kann für die Verbindung **81** nicht zutreffen, da das olefinische Proton räumlich zu weit entfernt ist. Des Weiteren gibt H-2' (8.39 ppm) ein NOE-Signal mit NH, womit die Verbindung **80** ebenfalls aus der Betrachtung herausfällt. Durch die chemische Verschiebung der olefinischen Kohlenstoffatome mit 132.0 ppm (CH) und 150.0 ppm (C) ist eine Zuordnung zu der Verbindung **78** möglich.

Lipton verwendete bei seiner Synthese 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-zimtsäuremethylester und erreichte eine Ausbeute von 89% bei einem Enantiomerenverhältnis von 28:1 und einem Diastereomerenverhältnis von 19:1, während Evans unsubstituierte Zimtsäureester einsetzte und dabei Ausbeuten von 16-89% bei e.e.-Werten von 19-97% angibt. Elektronenziehende Substituenten in der β -Position der ungesättigten Carbonylverbindung wurden in beiden Publikationen nicht verwendet. Allerdings beschrieb Ding^[74] die Synthese eines Aziridins mit 2-Nitrozimtsäure-*tert*-butylester und PhINTs statt PhINNs mit einer moderaten Ausbeute von 63% unter Verwendung eines Cu(I)-Katalysators. Das Substrat wurde hierbei im fünffachen Überschuss zu PhINTs eingesetzt. Dies bedeutet einen enormen Nachteil für die geplante Syntheseroute. Auch Lipton verwendete das Olefin im 3.5-fachen Überschuss. In einer Arbeit von Li^[75] wird die Synthese von 2- und 4-Nitrozimtsäuremethylester mit TsNCl_2 und CuOTf beschrieben. Die Ausbeuten mit dieser Methode sind gut, allerdings wird die Synthese ohne einen chiralen Liganden durchgeführt. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass dieser Syntheseweg nicht ohne erheblichen Aufwand einer Methodenentwicklung für das Substrat durchzuführen ist. Der große Vorteil dieser Route wäre eine Verkürzung der Reaktionssequenz um zwei Schritte, da das *p*-Nosylamin direkt eingeführt wird.

Für die dritte Route wurde das klassische Evans-Auxiliar gewählt. Dieses ist einfach aus Aminosäuren **82** zugänglich. Die Aminosäure wird zunächst zum Aminoalkohol **83** reduziert und mit Diethylcarbonat in das Oxazolidinon **84** überführt (Abb. 33)^[76]. Einige dieser Oxazolidinone sind kommerziell erhältlich und wurden im Folgenden direkt eingesetzt.

2. Allgemeiner Teil

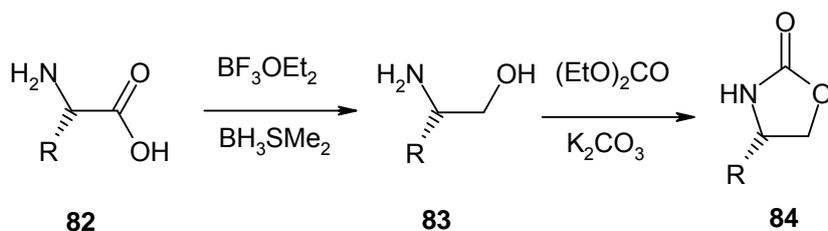


Abb. 33: Synthese von 4-substituierten Oxazolidinonen

Die Einführung des Auxiliars erfolgte zunächst durch zwei Schritte, ausgehend vom Acrylsäureester **50**. Dieser sollte zunächst in die korrespondierende Säure **85** überführt werden (Abb. 34). Die eigentlich einfache Esterspaltung bereitete zunächst erhebliche Probleme. Mit KOH in Methanol wurde das Edukt detosyliert und der Ethylester in den Methylester (Verbindung **88**) umgewandelt. Die Reaktion von KOH in MeOH/H₂O war auch unter Zusatz eines Phasentransferkatalysators nicht erfolgreich^[77]. Mit LiOH in THF/H₂O wurde im ersten Versuch nach Aufarbeitung ein Produkt-/Eduktverhältnis von 1:5 nach HPLC-MS-Analyse nachgewiesen^[78]. Die Hydrolyse nach einer Vorschrift von Guy^[79] mit Bariumhydroxid in Methanol führte wie die Reaktion mit KOH zum detosylierten Methylester. Weitere Versuche mit LiOH (20 Äq. bzw. 50 Äq.) ergaben nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte Produkt **85** in einer Ausbeute von 37% bzw. 45%. Ebenfalls isoliert wurde die detosylierte Verbindung **86**. Bei der Umsetzung mit Kaliumcarbonat oder Trifluoressigsäure wurde ebenfalls kein Produkt isoliert. Die Ergebnisse sind noch einmal in Tabelle 4 zusammengefasst.

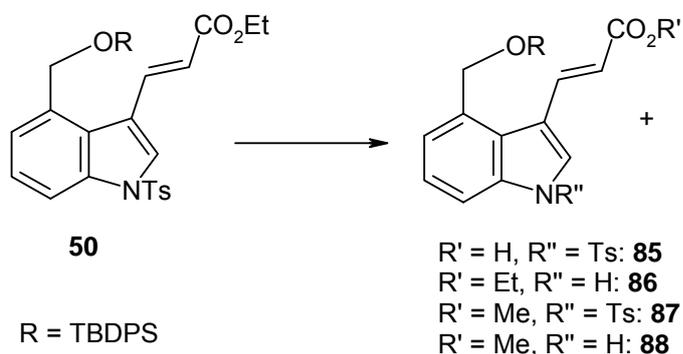


Abb. 34: Produkte der Esterspaltung des Acrylsäureesters 50

2. Allgemeiner Teil

Nr.	Bedingung	Base (Äq.)	LM	Ausbeute
1	RT	KOH (5)	MeOH	Nebenreaktion
2	RT/RF	KOH (5)	MeOH/H ₂ O	Keine Reaktion
3	RT	KOH (10)+TBAB	MeOH/H ₂ O	Keine Reaktion
4	RF	Ba(OH) ₂ (1.5)	THF/H ₂ O	Nebenreaktion
5	RF	K ₂ CO ₃ (50)	THF/H ₂ O	Keine Reaktion
6	RF	CF ₃ CO ₂ H (1.25)	THF/H ₂ O	Keine Reaktion
7	RF	LiOH (10)	THF/H ₂ O	Spuren
8	RF	LiOH (20)	THF/H ₂ O	37
9	RF	LiOH (50)	THF/H ₂ O	45

Tabelle 4: Ergebnisse der Esterspaltung

Das Oxazolidinon wurde *in situ* über das gemischte Anhydrid **89** eingeführt und ergab die Acrylsäurederivate **90** (58%) und **91** (53%)^[80].

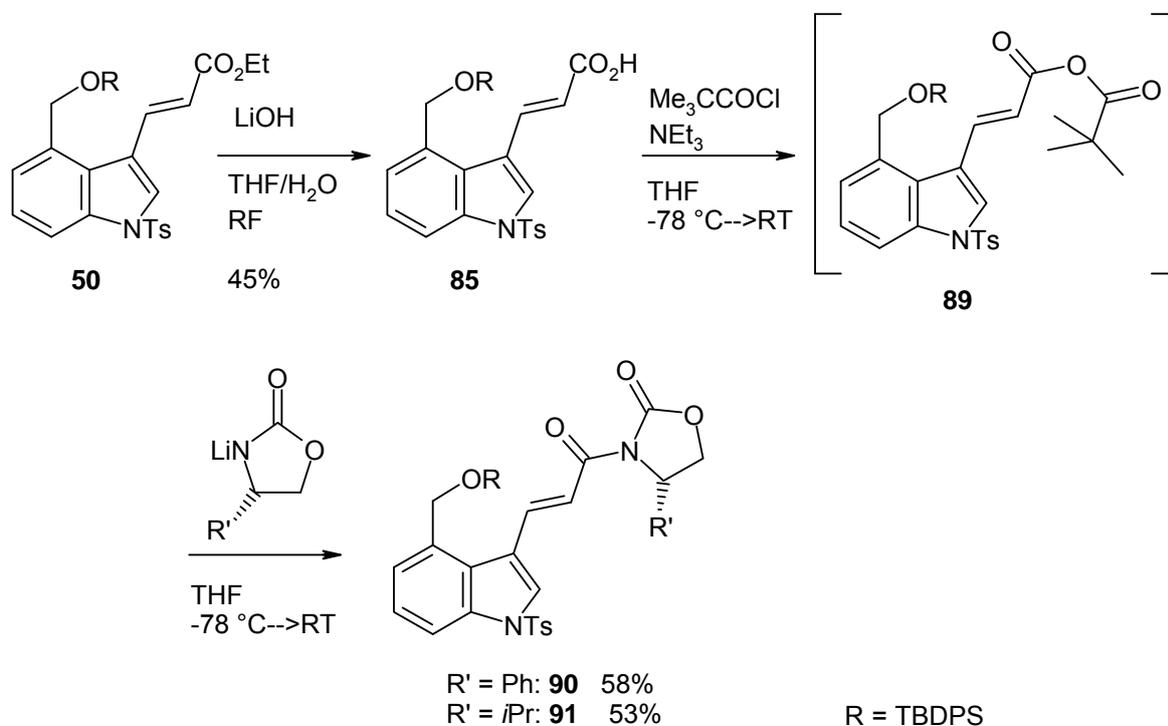


Abb. 35: Synthese der Acrylsäureoxazolidinone **90** und **91**

2. Allgemeiner Teil

Dieser Syntheseweg verlängert die Route um drei Schritte - Esterspaltung, Einführung und spätere Abspaltung des Evans-Auxiliars. Deshalb wurde ein alternativer, konvergenter Weg entwickelt, um das Auxiliar einfach und mit besseren Ausbeuten einzuführen. Da ein Acrylsäurederivat für die Synthese nötig ist, bietet sich die Einführung direkt an der Stelle der Horner-Emmons-Reaktion an. Dazu wurde Bromacetyl bromid mit dem Evans-Auxiliar zum Phenyloxazolidinon **94** (73%) bzw. Benzyloxazolidinon **95** (62%) umgesetzt. Anschließend wurde das Bromid mit Triethyl- oder Trimethylphosphit als Lösungsmittel zu den Phosphonsäureestern **96**, **97** und **98** (Abb. 36) umgesetzt^[81,82,83,84].

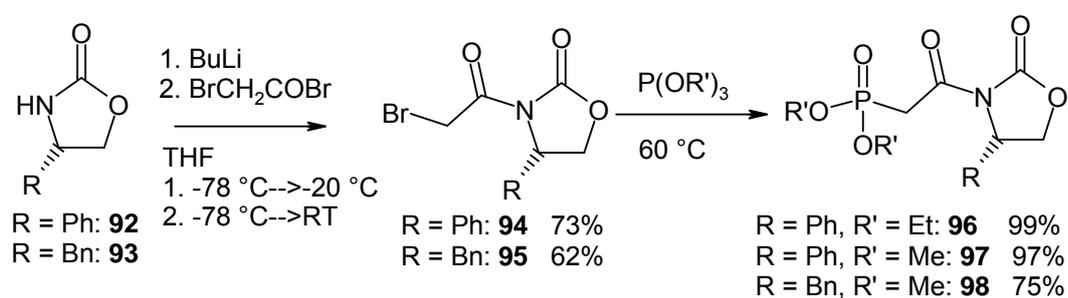


Abb. 36: Reaktion zu den Phosphonsäureestern

Der Ester **96** wurde analog einer Vorschrift von Masamune und Roush^[85,86,87] mit dem Aldehyd **51** umgesetzt (Abb. 37). Die Reaktion mit DIPEA als Base ergab auch nach Rühren über Nacht keine Umsetzung. Die Zugabe von DBN lieferte nach 60 h in Spuren das Produkt (HPLC-MS). Im Folgenden wurde die Reaktion mit unterschiedlichen Basen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (Tabelle 5) durchgeführt. Hierbei ergab KO^tBu die höchste Ausbeute an Produkt. Eine vollständige Umsetzung wurde auch nach langen Reaktionszeiten nicht erreicht. Neben dem Produkt (39%) wurde in diesem Testansatz ebenfalls nicht umgesetzter Aldehyd zurück gewonnen. Auf den Umsatz bezogen betrug die Ausbeute 74% (Abb. 37).

2. Allgemeiner Teil

Base	LM	Temperatur	Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i> Pr ₂ NEt (3 äq.)	ACN	RT	12 h	0
DBU (3 äq.)	ACN	RT	12 h	10
DBU (1 äq.)	ACN	RF	8 h	6
DBU (2 äq.)	ACN	RF	330 h	0
DBU (2 äq.)	DMF	RF	12	Zersetzung
DBU (1 äq.)	ACN	100 °C, MW 130 W	1 h	Zersetzung
NaH (1.2 äq.)	DME	RF	160 h	< 5
NaH (2.2 äq.)	DME	RF	72 h	0
KHMDS (1.2 äq.) ^[88]	THF	RF	160 h	< 5
BuLi (1 äq.)	THF	RT	12 h	Zersetzung
KOtBu (1.2 äq.)	THF	RF	12 h	39
KOtBu (20 äq.)	THF	RT	1 h	Zersetzung
LDA (1.2 äq.) ^[89]	THF	RF	26 h	12
NaOMe (1.2 äq.)	MeOH	RF	43 h	< 5

Tabelle 5: Übersicht Horner-Emmons-Testreaktionen

Bei der ersten Reaktion in größerem Maßstab wurden nach chromatographischer Reinigung Edukt (39%), Produkt (14%) und detosyliertes Edukt **59** (45%) isoliert. Aufgrund des großen Anteils an Nebenprodukt wurden die folgenden Reaktionen bei Raumtemperatur statt unter Rückfluss durchgeführt und die Reaktionszeit verlängert. Der Ersatz des Phosphonsäurediethylesters **96** durch den Dimethylester **97** lieferte das Produkt **90** in einer Ausbeute von 72% (89% auf umgesetztes Edukt bezogen) (Abb. 37). Ebenfalls über diesen Weg wurde das Benzylderivat **99** dargestellt.

2. Allgemeiner Teil

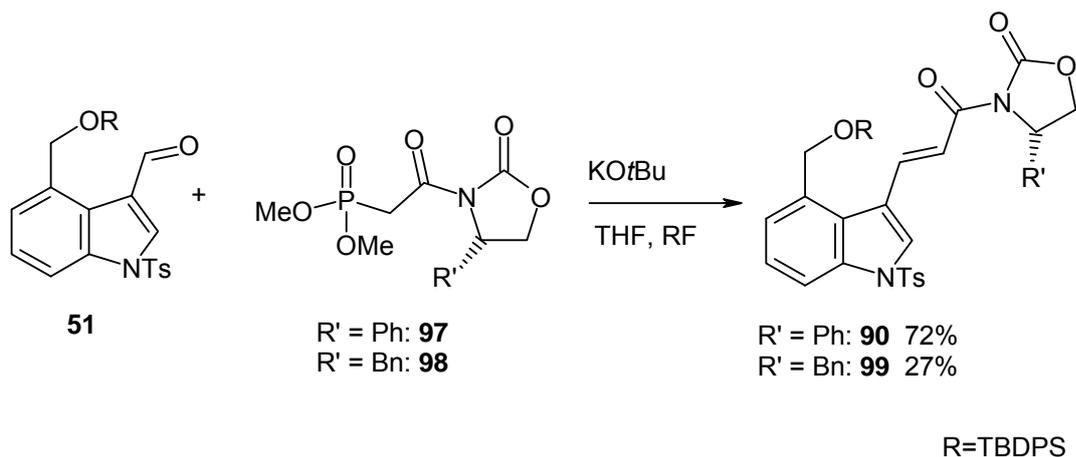


Abb. 37: Horner-Emmons-Reaktion mit Oxazolidinonderivaten

Eine weitere Möglichkeit, das Acrylsäureoxazolidinon **90** zu synthetisieren, besteht darin, das Indolylbromid **100** in einer Heck-Reaktion mit der Verbindung **101** umzusetzen (Abb. 38). Die Reaktion wurde von Burke Jr.^[90] mit einem Phenylbromid beschrieben. In dieser Arbeit wurde die Kupplung nicht versucht, da sie keine Verkürzung der Reaktionssequenz bewirkt.

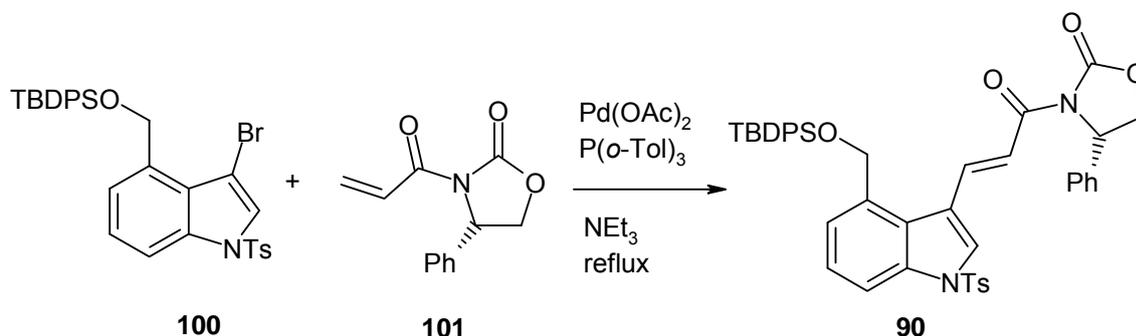


Abb. 38: Heck-Kupplung des Bromindols **100** mit einem Acrylsäureoxazolidinon

Mit der Horner-Emmons-Reaktion stand nun ein kurzer und effektiver Weg zur Verfügung, die chirale Information an den zwei stereogenen Zentren einzuführen. Aus der drei Stufen umfassenden Synthese ausgehend vom Aldehyd **51** über den Acrylsäureester **50** zur Säure **85** und letztendlich zum Oxazolidinon **90** (Abb. 21, Abb. 35) mit einer Gesamtausbeute von 22% wurde durch den konvergenten Weg eine mehr als dreifach höhere Ausbeute von 72% erzielt. Durch die Bestimmung der Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen wurde verifiziert, dass es sich bei den jeweiligen Acrylsäurederivaten **50**, **90**, **91** und **99** auch tatsächlich um die (*E*)-konfigurierte Verbindung handelt. Die Kopplungskonstante dieser Wasserstoffatome in (*E*)-Zimtsäure beträgt 15.8 Hz und in (*Z*)-Zimtsäure 12.3 Hz und ist exemplarisch

2. Allgemeiner Teil

für disubstituierte (*E*)- oder (*Z*)-Alkene^[91]. Die Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen der synthetisierten Verbindungen **50**, **90**, **91** und **99** sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Verbindung	50	90	91	99
J (Hz)	15.8	15.6	15.7	15.7

Tabelle 6: Kopplungskonstanten Acrylsäurederivate

Die 2-Methylpropenylgruppe wurde nun über die drei Oxazolidinone **90**, **91** und **99** eingeführt (Abb. 39). Die Reaktionsbedingungen wurden analog der racemischen Synthese nach der Vorschrift von Behforouz gewählt^[62].

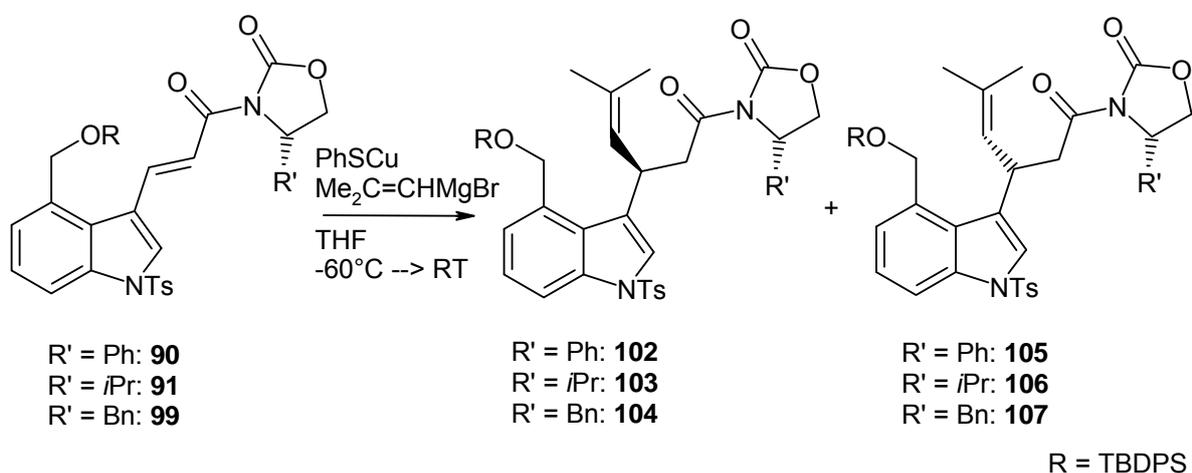


Abb. 39: Diastereoselektive Cuprat-Addition

Der Angriff des Cuprates erfolgt hierbei von der Oberseite des Moleküls, da die Unterseite durch den Rest an Position 4 des Oxazolidinons abgeschirmt wird (Abb. 40, TBDPS- und Tosyl-Rest sind ausgeblendet).

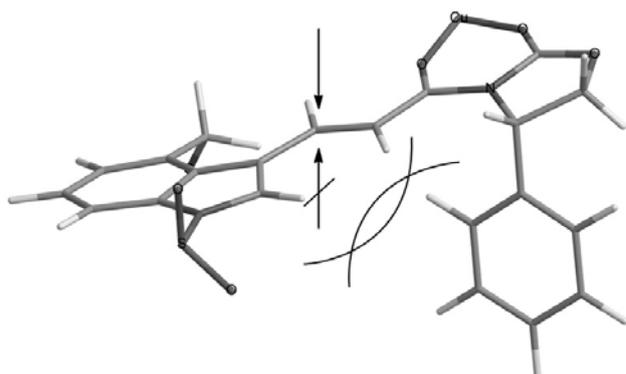


Abb. 40: Abschirmung durch das Evans-Auxiliar

2. Allgemeiner Teil

Die Ausbeuten und Diastereomerenüberschüsse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Verbindung	R	Ausbeute [%]	d.e. [%] ^{a)}
102	Phenyl	74	93
103	<i>i</i> Propyl	87	70
104	Benzyl	66	67

a) bestimmt durch HPLC-UV

Tabelle 7: Ausbeute und Diastereomerenüberschuss Cuprat-Addition

Deutlich zu erkennen ist, dass die Phenylgruppe hier den größten Einfluss auf den Angriff des Cuprats hat und somit die höchste sterische Hinderung bewirkt. Die schwächere Induktion der Benzylgruppe liegt vermutlich daran, dass sich der Phenylring der Benzylgruppe durch die zusätzliche CH₂-Einheit von der Doppelbindung wegdrehen kann. Die schwache Induktion durch die Isopropylgruppe kann mit der ungenügenden Reichweite der sterischen Hinderung begründet werden. Die Übertragung der chiralen Information in die α -Position eines Acyloxazolidinons, beispielsweise durch eine Aldoladdition, erreicht wesentlich höhere Diastereoselektivitäten. Evans beschreibt dies bereits 1981^[92] mit dem aus Valin erhältlichen Oxazolidinon. Die Diastereomerenverhältnisse gibt er mit bis zu 500:1 an. In Abb. 40 sind, wie bereits erwähnt, die Tosylgruppe und die sterisch sehr anspruchsvolle TBDPS-Gruppe ausgeblendet. Allerdings ist diesen sicherlich auch ein gewisser Effekt auf die Diastereoselektivität anzurechnen. Des Weiteren zeigte Sibi 1996,^[93] dass bei der radikalischen Reaktion von α -Bromacyloxazolidinonen mit Allyltributylstannan nicht nur sterische Effekte einen Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis haben. Er vermutet, dass π -Wechselwirkungen mit dem Aromaten ebenfalls eine Rolle spielen könnten.

Eine Auswahl weiterer möglicher Oxazolidinonderivate ist in Abb. 41 dargestellt^[94]. Davies variierte das klassische Evans-Auxiliar **108** mit der Dimethylgruppierung in Position 5 des Oxazolidinons und verwendete das Auxiliar **111** für eine diastereoselektive Cuprat-Addition mit dem Crotonsäure- bzw. Zimtsäureoxazolidinon^[95]. Die Ausbeuten liegen bei 67 bzw. 87% und die Diastereoselektivitäten bei 95 respektive 92%. Seebach hingegen erreichte bei der gleichen Reaktion mit seinem 4-Isopropyl-5,5-diphenyloxazolidinon (**113**) zwar eine Ausbeute

2. Allgemeiner Teil

von 90 bzw. 92% allerdings sank die Diastereoselektivität auf 33% für das Crotonsäurederivat und im Falle des Zimtsäureanalogons kehrte sich die Selektivität gar um^[96].

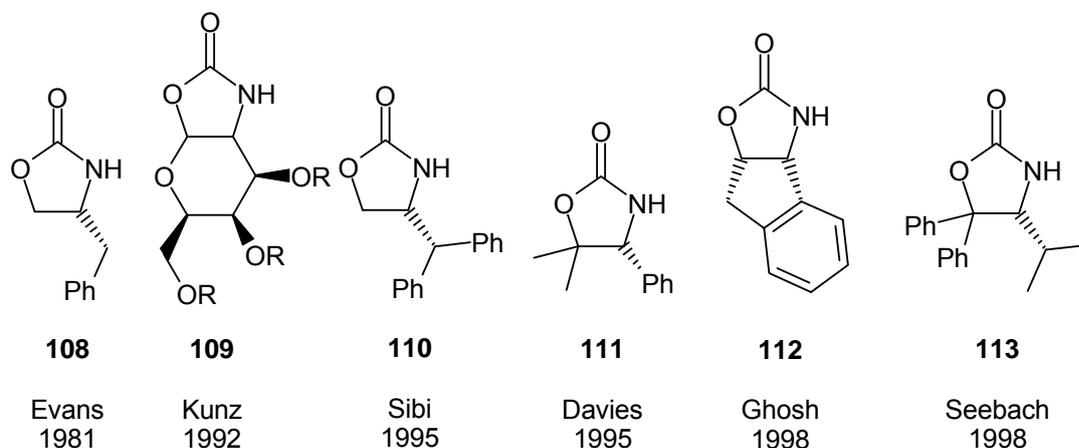


Abb. 41: Oxazolidinonderivate

Mit (S)-4-Phenyloxazolidin-2-on als Auxiliar wurden in drei weiteren großen Ansätzen Diastereomerenverhältnisse von 88:12, 89:11 und 93:7 erreicht. Die Unterschiede können an den unterschiedlichen Ansatzgrößen liegen, da eventuell durch eine zu schnelle Zugabe des Edukts und damit eine zu schnelle Erwärmung der Reaktionsmischung das falsche Diastereomer bevorzugt wird. Die gereinigten Produktgemische wurden dann für die nächste Stufe, die Azidierung, eingesetzt.

Analog der bereits für die Azidierung zum racemischen Azid **rac-65** (Abb. 24) genutzten Vorschrift wurde das Oxazolidinon **102** zum Azid **114** umgesetzt. Hierbei wird auch der große Vorteil des Evans-Auxiliars deutlich. Die Einführung der beiden stereogenen Zentren kann durch ein einziges Auxiliar erfolgen, da es in beiden Reaktionen die gewünschte Steuerung ermöglicht. Bei der Umsetzung des 96.5% reinen Edukts **102** (Verunreinigung: 3.5% des anderen Diastereomers) wurde nach Aufarbeitung und Reinigung ein Diastereomerenverhältnis der Produkte von 98:2 gefunden. In Abb. 42 sind alle 4 möglichen Stereoisomere aufgeführt, die bei der Azidierung entstehen können.

2. Allgemeiner Teil

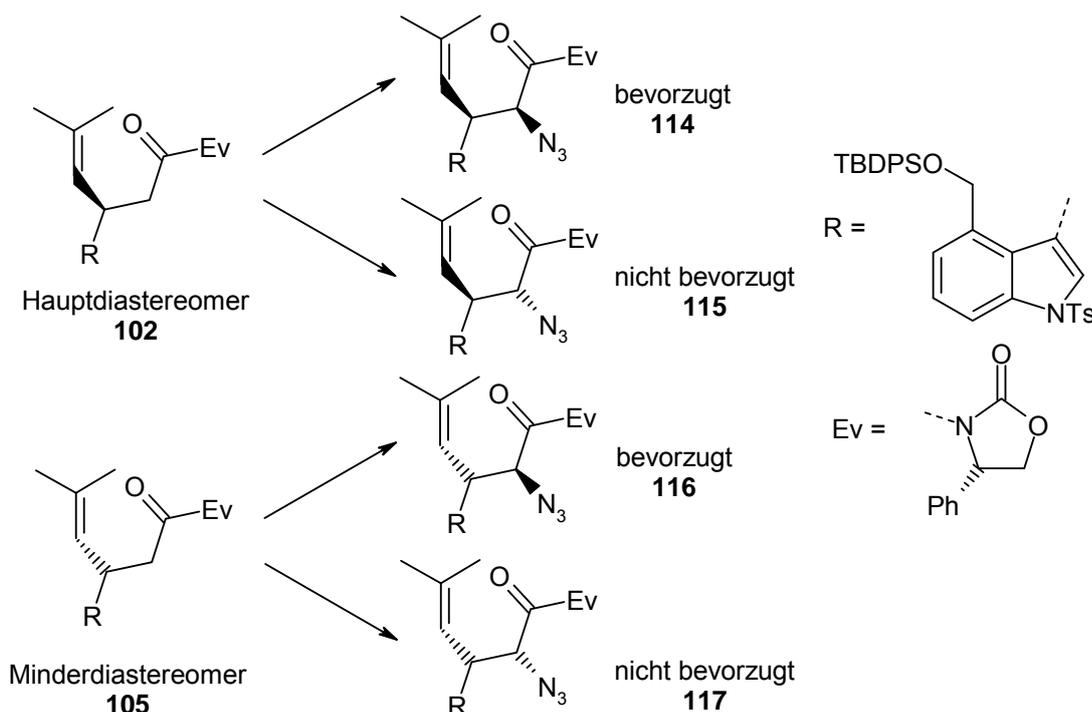


Abb. 42: mögliche Diastereomere des Azids 114

Die oberste Verbindung **114** ist das bevorzugte Reaktionsprodukt aus dem Hauptdiastereomer **102**. Bevorzugt bedeutet in diesem Fall, dass der Angriff des Trisylazids im Übergangszustand durch das Evans-Auxiliar substratkontrolliert stattfindet. Der Einfluss des benachbarten Stereozentrums ist in dieser Betrachtung allerdings nicht eingeschlossen und sollte auch nicht weiter untersucht werden.

Mit der Einführung der Azidfunktion sind beide Stereozentren aufgebaut und die weiteren Schritte bis zur Vorstufe der Zyklisierung sollten mit Reduktion des Azids und Einführung der Schutzgruppe keine prinzipielle Schwierigkeit mehr darstellen. Allerdings hat der Unterschied - Ester **65** vs. Evans-Auxiliar **114** - einen großen Einfluss auf die Reduktion der Azidfunktion mit Zinn(II)-chlorid. Die Reaktion wurde unter den gleichen Bedingungen wie bereits für das Azid **65** durchgeführt. Es wurde auch nach weiterer Zugabe des Reduktionsmittels (8 Äq.) kein Umsatz beobachtet. Eine Variation der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittelgemisch Methanol/Dioxan bzw. Dioxan/Wasser und/oder erhöhte Reaktionstemperatur sowie längere Reaktionszeit) brachte ebenfalls keine Umsetzung. Letztendlich gelang eine Umsetzung mit Ethanol unter Rückfluss. Dabei wurde eine 6:1 Mischung aus Evans-Auxiliar **118** und Ethylester **67** mit einer Ausbeute von ca. 60% erhalten (Abb. 43). Warum die Reaktion so schlecht verläuft, wurde nicht geklärt. Dies kann daran liegen, dass das Zinn chelatisiert wird und deshalb nicht reagiert. Das erklärt

2. Allgemeiner Teil

allerdings nicht, warum auch mit einem Überschuss von Zinn(II)-chlorid kaum eine Reaktion stattfindet. Eine weitere Erklärung ist die sterische Abschirmung des Azids, die durch das Evans-Auxiliar größer als durch einen Ester ist.

Die Mischung des α -Aminoesters **67** und α -Amino-Evans-Auxiliars **118** wurde nun mit *p*-Nosylchlorid wie in der Reaktion zum nosylgeschützten racemischen Amin **38** umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung wurde quantitativ das Edukt isoliert. In einem weiteren Ansatz wurde die Reaktionszeit von 16 h auf 100 h erhöht und anschließend noch in der Mikrowelle bei 70 bzw. 100 °C gerührt. Es konnte ebenfalls kein Produkt isoliert werden.

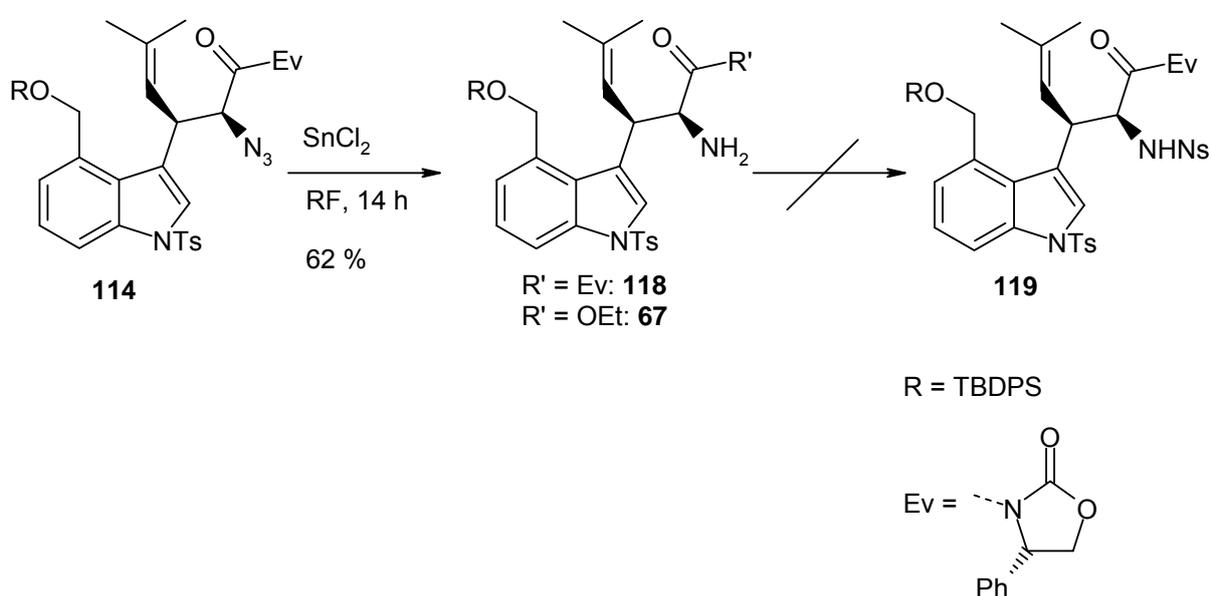


Abb. 43: Reduktion des Azidoxazolidinons **114**

Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass das Evans-Auxiliar eine entscheidende sterische Abschirmung der α -Position bewirkt. Somit erweist sich die ursprüngliche Planung, durch das Evans-Auxiliar einen steuernden Einfluss auch auf die Zyklisierungsreaktion auszuüben, als nicht realisierbar. Die Abspaltung des Auxiliars muss also auf der Stufe des Azids erfolgen. Die Abspaltung mit Natriummethanolat und somit direkte Überführung in den Ester gelang mit einer Ausbeute von 35%. Ebenfalls isoliert wurde das offenkettige Amid **121** (41%), das durch den Angriff am Carbamat-Kohlenstoff entsteht (Abb. 44).

2. Allgemeiner Teil

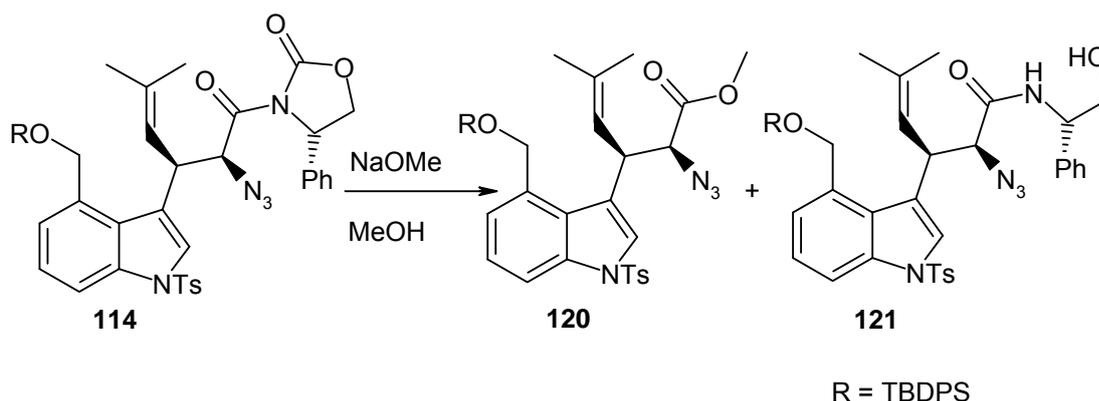


Abb. 44: Spaltung des Evans-Auxiliar mit Natriummethanolat

Wesentlich erfolgreicher war die Hydrolyse mit Lithiumhydroxid und Wasserstoffperoxid in Tetrahydrofuran/Wasser. Die Säure **122** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 58% isoliert. Das Evans-Auxiliar wurde unter diesen Spaltbedingungen in quantitativer Ausbeute zurückgewonnen. In weiteren Versuchen wurde die Säure nicht gereinigt, sondern direkt nach Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels mit Aceton gelöst und mit Kaliumcarbonat/Methyliodid in den Ester überführt (Abb. 45). Der Methylester **120** wurde mit einer Ausbeute von 87% im Multigrammmaßstab isoliert.

Die Reduktion erfolgte unter den milden Bedingungen mit Zinn(II)-chlorid in Methanol und lieferte das Amin **123** mit einer Ausbeute von 91% (Abb. 45). Das Amin wurde durch Extraktion aus der Reaktionslösung als reines Produkt erhalten und so im nächsten Schritt eingesetzt.

Die Nosylierung unter den bereits genutzten Bedingungen für den racemischen Ester **rac-38** (Dimethylaminopyridin, Pyridin, *p*-Nosylchlorid in Dichlormethan) lieferte die enantiomerenreine Zyklisierungsvorstufe **124** mit einer Ausbeute von 52%. Unter veränderten Reaktionsbedingungen (Ethyl-diisopropylamin, *p*-Nosylchlorid in Acetonitril) wurde die Ausbeute auf 91% gesteigert^[97].

2. Allgemeiner Teil

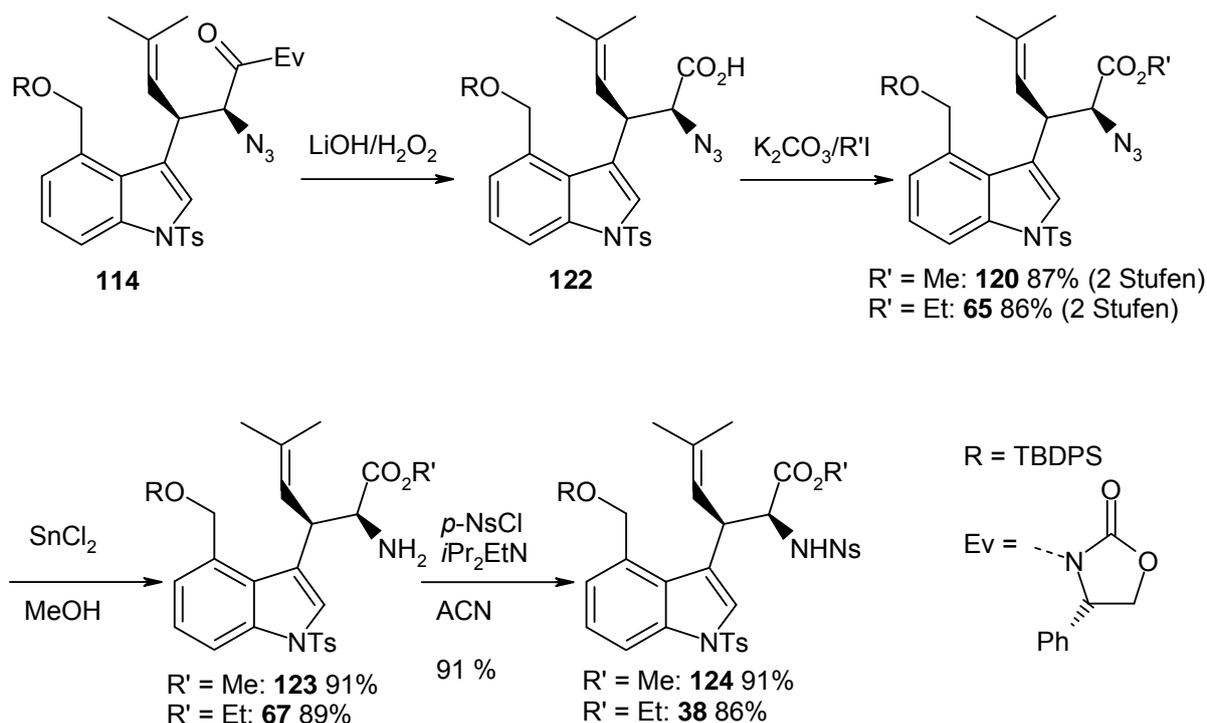


Abb. 45: Synthese der enantiomerenreinen Zyklisierungsvorstufe 124

2.2.3. Zyklisierung und letzte Schritte der Totalsynthese

Die kationische Zyklisierung wurde von Knight bereits 2002 beschrieben^[98]. Er verwendete verschiedene Alkenyl-*p*-toluolsulfonamide **125** und zyklisierte diese mit Trifluormethansulfonsäure in Chloroform zu den entsprechenden Pyrrolidinen **126** (Abb. 46). Bei der Zyklisierung der Alkene **127** und **128** entstehen ausschließlich die Pyrrolidine **129** bzw. **130**. Interessanterweise bildet die Verbindung **131** ebenfalls nur das Pyrrolidin **132**, obwohl im Reaktionsverlauf ein sekundäres Carbeniumion involviert und ein Reaktionsverlauf hin zum Piperidin **133** möglich ist. Des Weiteren wurde die Verwendung der Zyklisierung als Kaskadenreaktion dargestellt. Exemplarisch ist die Reaktion des Alkadiens **134** zum *trans*-annulierten Bicyklus **135** aufgeführt. Beschrieben wurde aber auch eine Kaskade zu einem Azasteroid.

2. Allgemeiner Teil

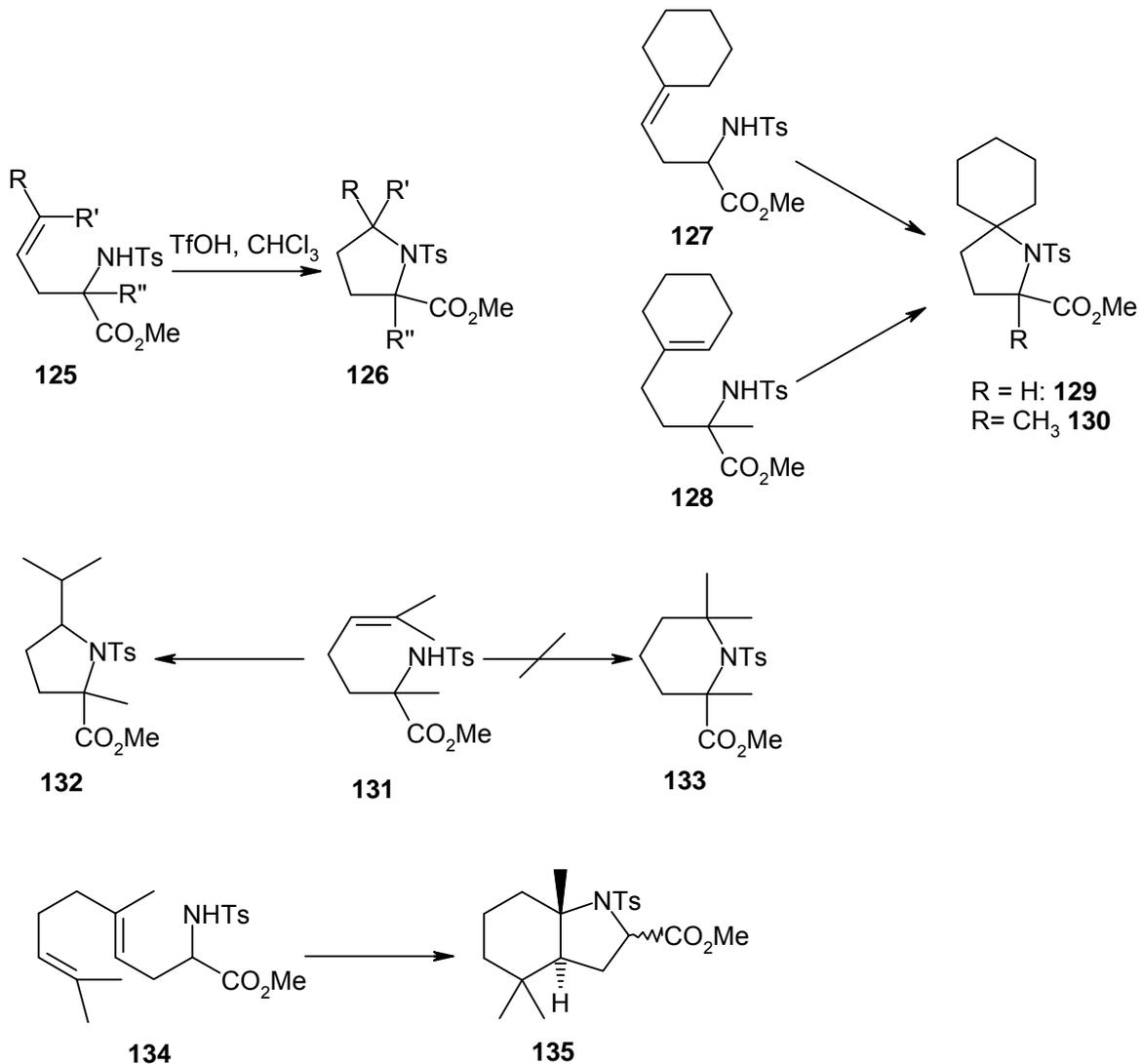


Abb. 46: Zyklisierung von Alkenylsulfonamiden nach Knight

Darüber hinaus wurde die Abhängigkeit des Diastereomenverhältnisses der Produkte (**126**: R = Ph, R' = H und R'' = H oder CH₃) von der Konzentration an Trifluormethansulfonsäure untersucht. Knight fand, dass eine Erhöhung der Konzentration die Bildung des thermodynamisch stabileren *cis*-Diastereomeres begünstigt.

Die Reaktion mit der enantiomerenreinen Vorstufe **124** wurde zunächst mit einem Äquivalent Trifluormethansulfonsäure in Chloroform bei Raumtemperatur durchgeführt. Eine vollständige Umsetzung war bereits nach einer Stunde erfolgt. Nach Aufarbeitung wurde ein Hauptprodukt und ein Nebenprodukt (Verhältnis 9:2, HPLC) festgestellt. Das Massenspektrum der beiden Substanzen zeigt für das Hauptprodukt den Molpeak 608 ([M-H]⁻) sowie 1215 ([2M-H]⁻) und für das Nebenprodukt den gewünschten Molpeak 622 ([M-H]⁻) des zyklisierten Methylesters

2. Allgemeiner Teil

136. Aufgrund der Molmasse wurde das Hauptprodukt der Säure **137** (Abb. 47) zugeordnet. Diese kann unter den sauren Reaktionsbedingungen oder während der Aufarbeitung (Natriumhydrogencarbonat) entstehen.

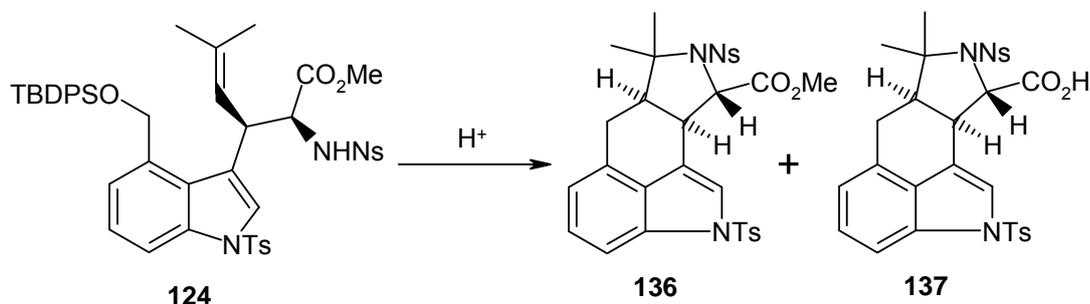


Abb. 47: Zyklisierung zum Ester 136 und zur Säure 137

Aus diesem Grund wurde das Rohprodukt mit Kaliumcarbonat/Methyliodid in Aceton versetzt und nach Aufarbeitung erneut ein HPLC-MS aufgenommen. In diesem ist ein neuer Hauptpeak mit der Molmasse 559 zu erkennen, der keiner Struktur zugeordnet werden kann. Die vermeintliche Säure ist ebenfalls noch zum Großteil vorhanden. In einem zweiten Experiment (Temperatur $-15\text{ }^\circ\text{C}$ - $0\text{ }^\circ\text{C}$) wurde fast ausschließlich das Produkt mit der Molmasse 609 isoliert. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde dagegen überhaupt keine Umsetzung beobachtet. In einem weiteren, größeren Ansatz bei Raumtemperatur wurde im Rohprodukt eine Verteilung von ca. 2.5:1 für die beiden Produkte mit den Molmassen 623 und 609 gefunden. Nach säulenchromatographischer Trennung wurden drei Produkte isoliert. Diese wurden nach eingehenden NMR-Untersuchungen als Monozyklus **140** (37%), Lacton **141** (21%) und Pyrrolidin **136** bzw. **142** (11%) (alle Abb. 48) charakterisiert. Der Monozyklus und die Pyrrolidine haben die gleiche Molmasse und überlagern im HPLC-Spektrum, wodurch sie zuvor nicht differenziert werden konnten. Dies zeigt, dass es sich bei der Zyklisierung um einen zweistufigen Prozess handelt. Nach saurer Spaltung des Silylethers entsteht zunächst das benzyliche Carbeniumion **138**, das die Doppelbindung angreift und somit den 6-Ring **139** bildet. In Abb. 48 ist dieser Mechanismus dargestellt. Die drei weiteren Reaktionspfade sind einzeln aufgeführt. Der erste Reaktionspfad führt über einen $E1$ -Mechanismus zu dem bereits beschriebenen Monozyklus **140**. Im zweiten Fall ist die Estergruppierung dem Kation zugewandt und die Reaktion führt zum Lacton **141**⁹⁹. Unklar ist hierbei, ob der Ester zuvor sauer gespalten wurde und die Zyklisierung mit der freien Säure abläuft oder ob die Reaktion direkt mit dem Ester

2. Allgemeiner Teil

über eine elektrophile Substitution der Methylgruppe stattfindet. Im letzten Fall ist der *p*-nosylgeschützte Stickstoff dem intermediären Kation zugewandt und bei der Zyklisierung entsteht das gewünschte Pyrrolidin **136**.

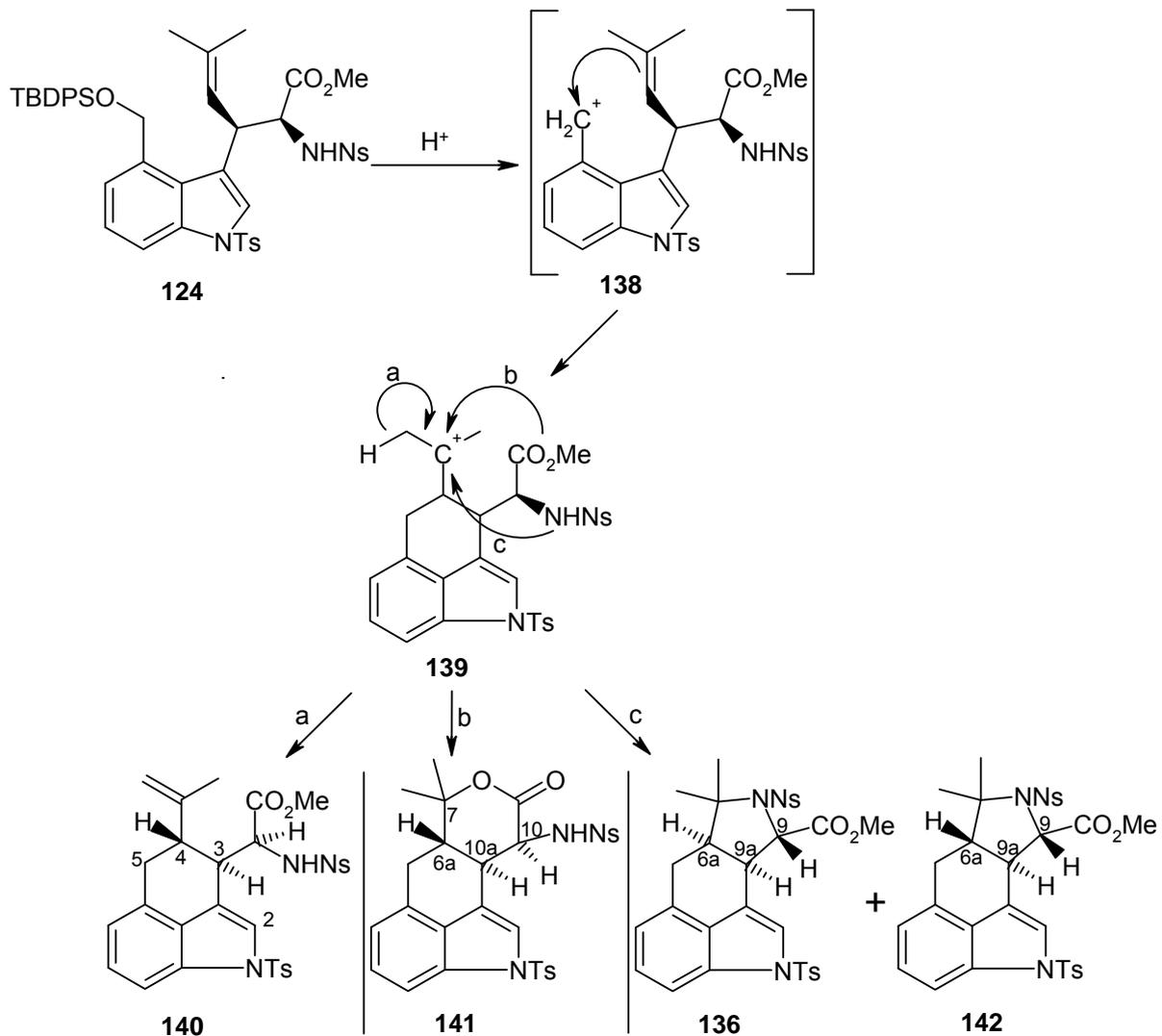


Abb. 48: Mechanismus und Produkte der kationischen Zyklisierung

Zur besseren Veranschaulichung ist der Übergangszustand **138** mit dem Ethylester als Chem3D-Modell in Abb. 55 dargestellt. Dieser kann sowohl in einer *s-cis*-Konformation als auch in der *s-trans*-Konformation vorliegen. Aus den beiden Übergangszuständen resultieren die beiden Pyrrolidine **136** und **142**. Diese sind in der Grafik (ebenfalls als Ethylester) mit NOE-Pfeilen versehen und werden im Folgenden bei der Charakterisierung der Reaktionsprodukte näher beschrieben.

Wie bereits erwähnt wurden die Produkte der Reaktion durch eingehende NMR-Untersuchungen charakterisiert. Die bis dahin als Säure deklarierte Verbindung **137**

2. Allgemeiner Teil

(Abb. 47) wurde als Lacton **141** identifiziert. Beide haben die gleiche Summenformel und unterscheiden sich hinsichtlich der NMR-Spektren nur minimal. Für die Säure **137** ist eine Verschiebung von C-7 bei ca. 50 ppm, wie bereits für das Pyrrolidin **rac-70** (Abb. 27) gefunden, zu erwarten. Tatsächlich liegt das Signal des quarternären Kohlenstoffs aber bei 87 ppm. Eine Verschiebung von >80 ppm wird für das quarternäre Kohlenstoffatom von *tert*-Butylestern angegeben^[91]. Als weitere Validierung für diese Struktur wurde das Dublett im ¹H-NMR-Spektrum bei 4.97 ppm (³J = 8.8 Hz) herangezogen. Es zeigt im ¹H-¹³C-HSQC keine Korrelation zu einem Kohlenstoff, sehr wohl aber ein Signal zu H-10 im ¹H-¹H-COSY. In der Säure **137** sind weder diese Korrelation noch die große Kopplungskonstante zu erwarten. Alle anderen Signale wurden eindeutig dem Lacton **141** zugeordnet (Abb. 49). Das Lacton wurde mit einer Ausbeute von 21% als einzelnes Diastereomer isoliert.

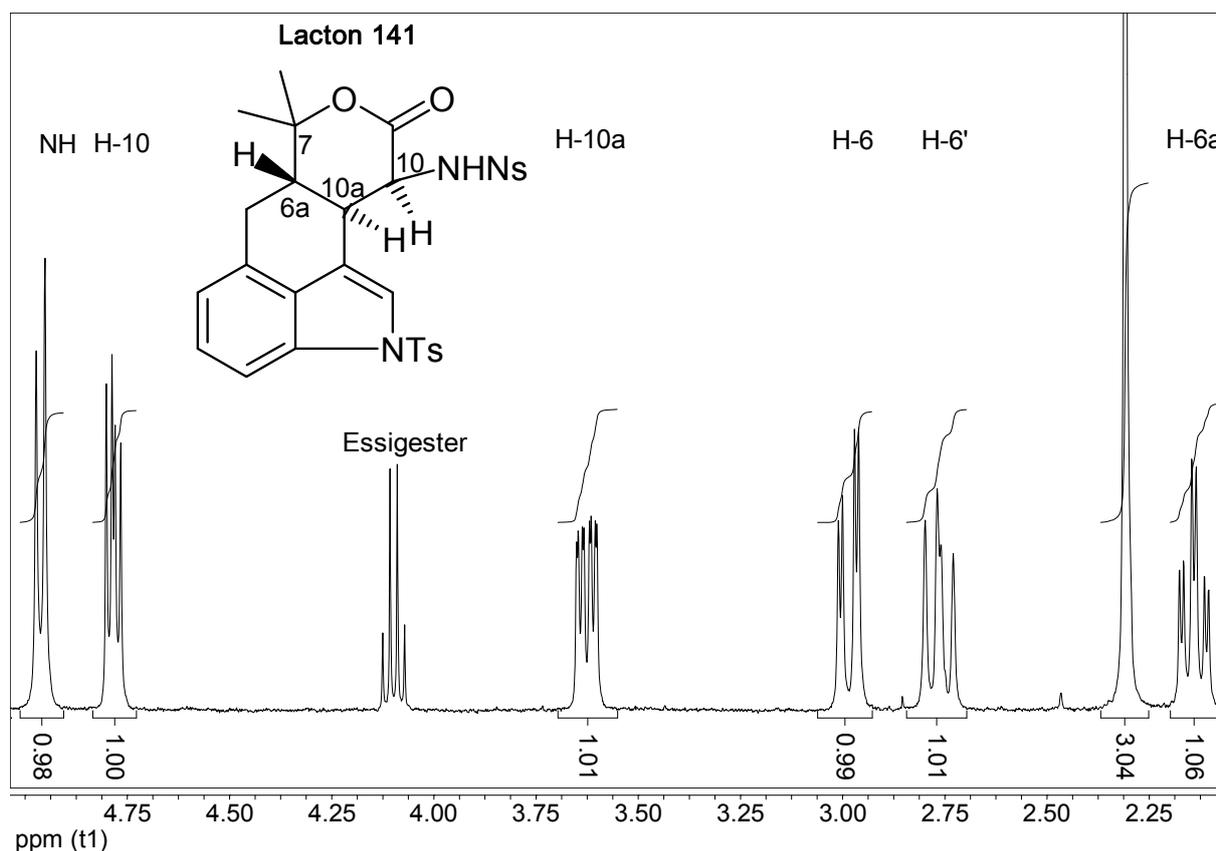


Abb. 49: Auszug aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Lactons **141**

Die Ermittlung der Stereochemie des Lactons **141** erfolgte durch genaue Untersuchungen der Kopplungskonstanten und Zuordnung der NOE-Signale. Lediglich H-6a wird als neues Stereozentrum während der Zyklisierung gebildet. Die Kopplungskonstante zwischen H-10 und H-10a beträgt 6.6 Hz, was auf die erwartete

2. Allgemeiner Teil

cis-Anordnung dieser Protonen hindeutet und mit der Stereochemie der enantiomerenreinen Ausgangsverbindung **124** (Abb. 48) übereinstimmt. In *cis*-verknüpften 6-Ringen beträgt der Dihedralwinkel ca. 50° und die Kopplungskonstante sollte auf Grundlage der Karpluskurve in einem Bereich von 2-7 Hz liegen. In einer *trans*-Verknüpfung der beiden 6-Ringe ist ein Dihedralwinkel zwischen den beiden Protonen von ca. 180° und somit eine Kopplungskonstante zwischen 10-15 Hz zu erwarten. Die Kopplungskonstante zwischen H-6a und H-10a beträgt 12.7 Hz. In Tabelle 8 sind die NOE-Signale des Lactons dargestellt. Deutlich zu erkennen ist, dass das NH mit einer CH₃-Gruppe und H-6a korreliert. H-10 und H-10a geben sowohl miteinander als auch mit der anderen CH₃-Gruppe Signale. Diese Ergebnisse stützen die bereits durch die Kopplungskonstanten ermittelte Konfiguration, wie sie für das Lacton **141** in Abb. 48 angegeben ist.

	NH	H-10	H-10a	H-6a	H-6	H-6'	CH ₃
CH ₃ '	-	+	++	-	-	++	++
CH ₃	++	-	-	++	++	-	
H-6'	-	-	+	-	++		
H-6	-	-	-	++			
H-6a	++	-	+				
H-10a	-	++					
H-10	-						

++: starkes Signal, +: schwaches Signal, -: kein Signal

Tabelle 8: NOE-Signale des Lactons **141**

Bei dem zweiten isolierten Produkt handelte es sich ebenfalls nicht um das gewünschte Pyrrolidin **136**, sondern um die monozyklisierte Verbindung **140** (Abb. 48). Der Monozyklus wurde als einzelnes Diastereomer mit einer Ausbeute von 37% isoliert. Im ¹H-NMR-Spektrum ist zu erkennen, dass nur noch eine Methylgruppe vorhanden ist und dafür zwei neue Singulets bei 4.85 und 4.71 ppm auftauchen, die eindeutig einem olefinischen Kohlenstoff zuzuordnen sind. Des Weiteren sind das Signal der Methylgruppe des Esters und das NH noch vorhanden. Zur Bestimmung der Stereochemie wurde H-3 herangezogen. Die Kopplungskonstanten für H-3

2. Allgemeiner Teil

betragen 9.1, 4.1 und 1.7 Hz. Die kleinste Kopplungskonstante ist eine 4J -Kopplung zu H-2. Die mittlere Kopplungskonstante entspricht der 3J -Kopplung zum Aminosäure- α -H und weist auf die angegebene *cis*-Anordnung hin. Somei fand für die zwei stereoisomeren Cyanide **143** und **144** (Abb. 50) Kopplungskonstanten von 4.0 Hz (*cis*) und 9.2 Hz (*trans*) zwischen H-3 und H-4^[100].

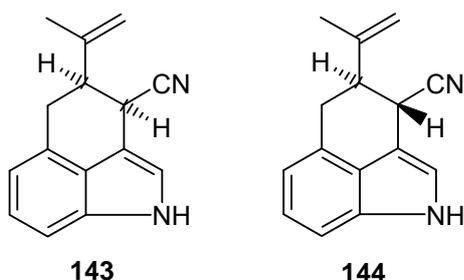


Abb. 50: stereoisomere Cyanide 143 und 144 nach Somei

Die Kopplungskonstante zwischen H-3 und H-4 im Monozyklus **140** liegt bei 9.1 Hz und gibt somit ebenfalls eine *trans*-Stellung der beiden Protonen wieder. Im NOESY-Spektrum sind deutliche Signale zwischen H-3 und einem olefinischen Proton sowie der Isopropenyl-CH₃-Gruppe zu sehen. H-4 und die beiden Wasserstoffe H-5 können hierbei nicht zur Aufklärung beitragen, da sie im ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 51) miteinander überlagern.

2. Allgemeiner Teil

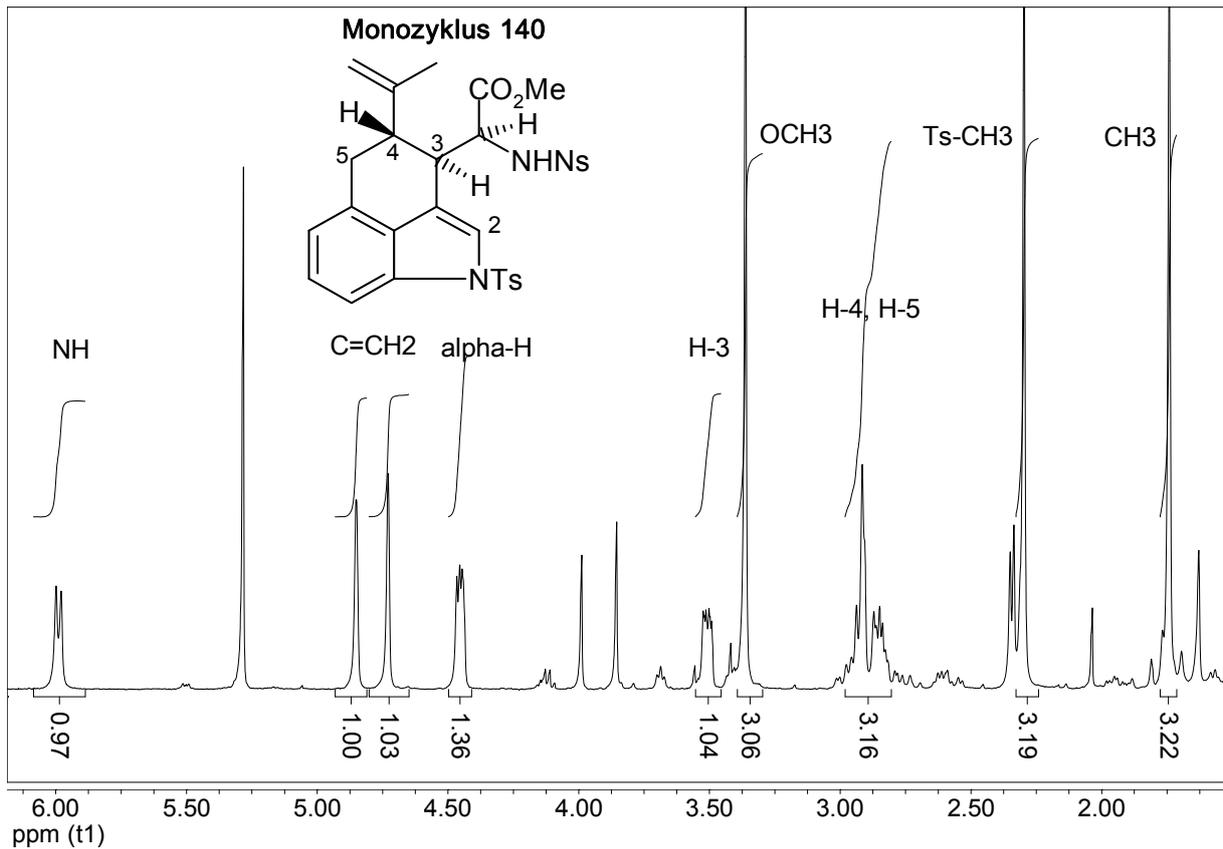


Abb. 51: Auszug aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Monozyklus 140

Bei der dritten isolierten Verbindung handelt es sich um das gewünschte Pyrrolidin, das als 1:1 Mischung der diastereomeren Methylesterpyrrolidine **136** und **142** (Abb. 48) mit einer Ausbeute von 11% anfällt. In Abb. 52 ist ein Ausschnitt aus dem ¹H-NMR Spektrum dargestellt. Die Zuordnung der einzelnen Protonen ist durch die 2D-Spektren möglich. In Abb. 53 sind dazu die Spektren der später synthetisierten und getrennten Ethylesterpyrrolidine **70** und **71** zum Vergleich dargestellt.

2. Allgemeiner Teil

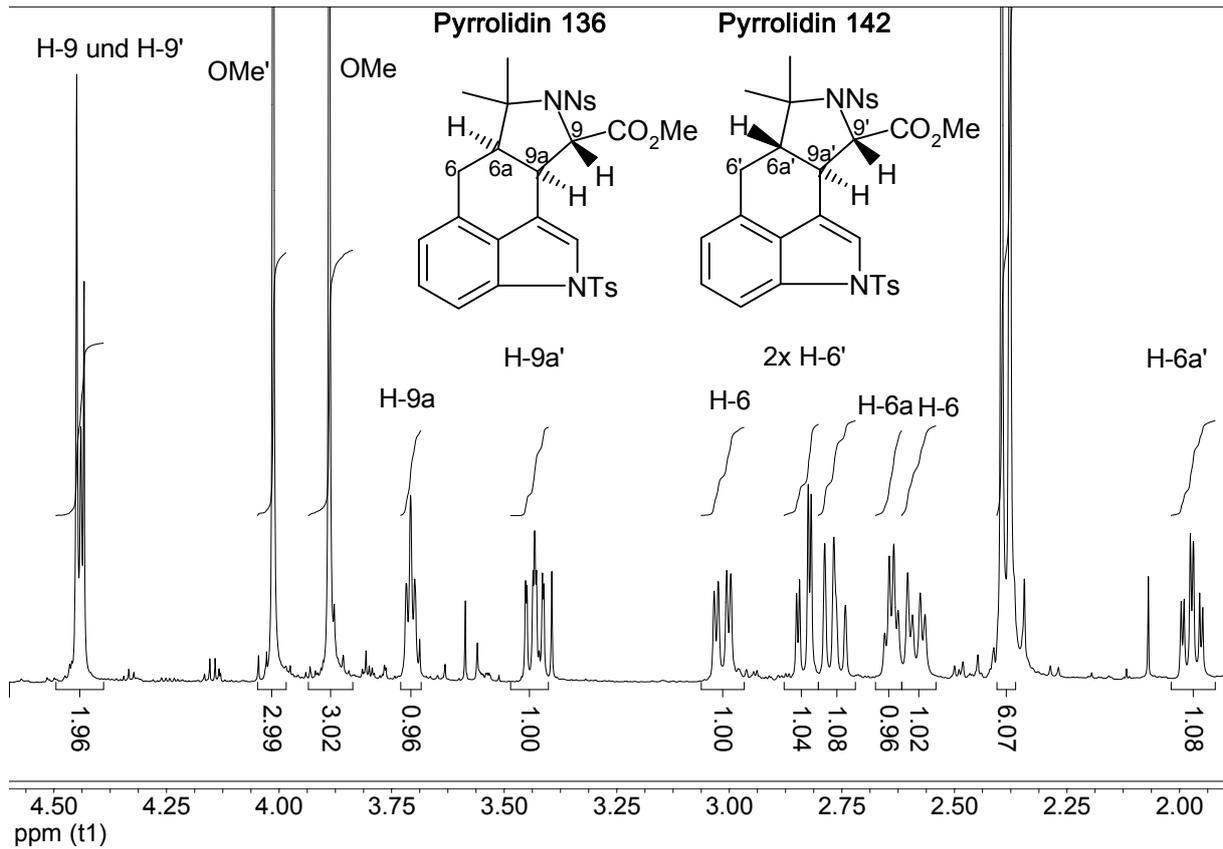


Abb. 52: Auszug aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Pyrrolidine 136 und 142

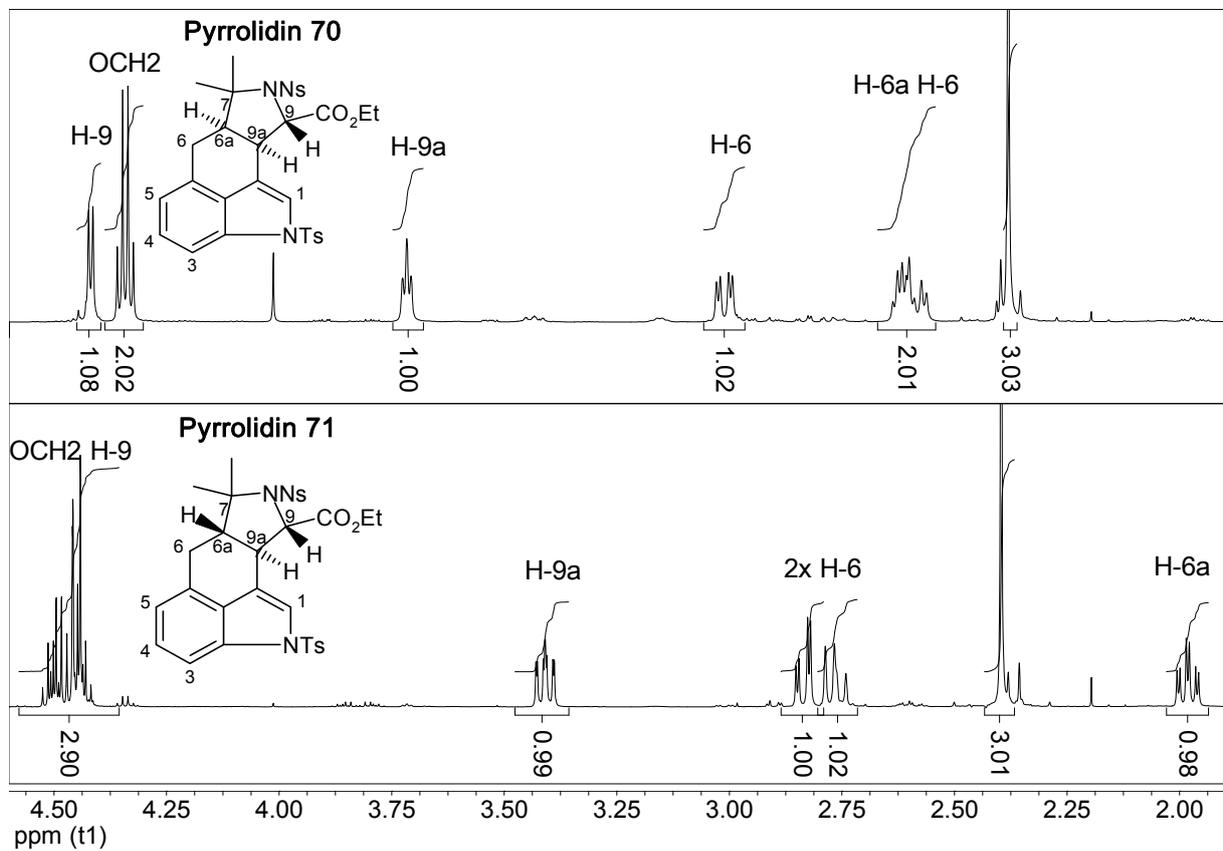


Abb. 53: Auszug aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der getrennten Pyrrolidine 70 und 71

2. Allgemeiner Teil

Das Signal von H-9a des einen Diastereomers liegt als Pseudotriplett mit einer Kopplungskonstante von 5.6 Hz vor. Dies deutet sowohl auf eine *cis*-Verknüpfung zwischen H-6a und H-9a als auch zwischen H-9 und H-9a hin und entspräche Verbindung **145** (Abb. 54). Die Kopplungskonstanten von H-9a' des zweiten Diastereomeres betragen 12.5 (H-6a' und H-9a'), 9.8 (H-9' und H-9a') und 1.8 Hz (4J zwischen H-1' und H-9a') und weisen auf eine *all-trans*-Verknüpfung der drei Protonen wie in Verbindung **142** hin. Die Entstehung dieser beiden Diastereomere ist allerdings nicht mit dem postulierten Reaktionsmechanismus (Abb. 48) erklärbar. Diesem zufolge entsteht bei der Reaktion nur ein neues Stereozentrum H-6a und somit die Verbindungen **136** und **142**. Unter den stark sauren Bedingungen ist eine Racemisierung von H-9 möglich, die unter einer *cis*-Ringverknüpfung zu den Stereoisomeren **136** und **145** führt. Allerdings kann keine dieser Verbindungen eine Kopplungskonstante zwischen H-6a und H-9a von 12.5 Hz besitzen. Dies kann nur für die Verbindungen **142** und **146** zutreffen. Findet sowohl eine *cis*- als auch *trans*-Ringverknüpfung unter gleichzeitiger Racemisierung statt, sind alle vier Stereoisomere (Abb. 54) zu erwarten. Allerdings werden im Rohprodukt nur zwei davon gefunden.

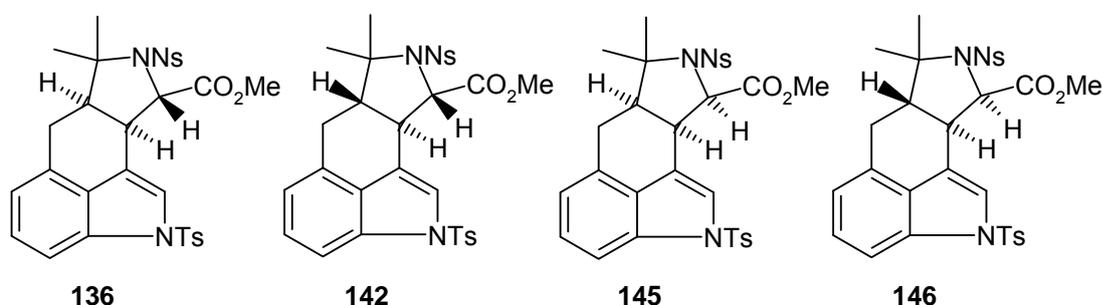


Abb. 54: Mögliche Stereoisomere des Pyrrolidins aus der Zyklisierungsreaktion

Bei der Auswertung des NOESY-Spektrums der Mischung kann nur das eine Stereoisomer genau ausgewertet werden, da in dem zweiten Isomer sowohl die beiden Wasserstoffe an C-6 als auch die beiden diastereotopen CH₃-Gruppen direkt nebeneinander liegen und somit zur Strukturaufklärung nicht beitragen können. In Tabelle 9 sind die NOE-Signale des Diastereomeres mit der vermuteten *all-cis*-Anordnung **145** aufgelistet. Die *cis*-Verknüpfung der beiden Ringe wird durch NOE-Signale zwischen H-6a, H-9a und einer der CH₃-Gruppen bewiesen. Eine Korrelation dieser CH₃-Gruppe zu H-9 ist nicht zu erkennen. Allerdings zeigt H-9 ein schwaches

2. Allgemeiner Teil

Signal zu der zweiten Methylgruppe. Das Fehlen eines Signals zwischen H-9 und H-6a widerspricht ebenfalls einer *all-cis*-Anordnung. Zwischen H-9 und H-9a ist ein schwaches Signal zu sehen.

	H-9	H-9a	H-6a	H-6	H-6'	CH ₃
CH ₃ '	+	-	+	++	++	++
CH ₃	-	++	++	-	+	
H-6'	+	-	n.e.	++		
H-6	-	-	++			
H-6a	-	++				
H-9a	+					

++: starkes Signal, +: schwaches Signal, -: kein Signal, n.e.: nicht erkennbar

Tabelle 9: NOE-Signale des Pyrrolidins

In Abb. 55 sind Chem3D-Modelle der Ethylesterpyrrolidine **70** und **71** dargestellt, mit dem die aufgezeigten NOE-Signale vereinbar sind. Hierbei sind sowohl die Tosyl- als auch die Nosylschutzgruppe aus Gründen der Übersichtlichkeit ausgeblendet. Es ist deutlich zu erkennen, dass der 6-Ring nicht als cyclohexanartige Struktur vorliegt, da fünf der Kohlenstoffatome fast planar angeordnet sind und nur einer aus der Ebene herausragt. Dies hat einen entscheidenden Einfluss auf die Verknüpfung mit dem 5-Ring, dessen Konformation zusätzlich durch den sterischen Anspruch des *p*-nosylgeschützten Stickstoffs und der zwei Methylgruppen beeinflusst wird. Der Dihedralwinkel zwischen H-6a und H-9a beträgt 30 ° und unterscheidet sich somit von dem für axial-äquatorial angegebenen Winkel in Cyclohexan von 60 °^[91]. Die Kopplungskonstante ist in der Karpluskurve mit 5-10 Hz abzulesen. Zwischen H-9 und H-9a beträgt der Dihedralwinkel 134 ° und ergibt eine Kopplungskonstante von 5-9 Hz nach der Karpluskurve. Das isolierte Produkt wurde somit eindeutig dem Pyrrolidin **136** zugeordnet.

2. Allgemeiner Teil

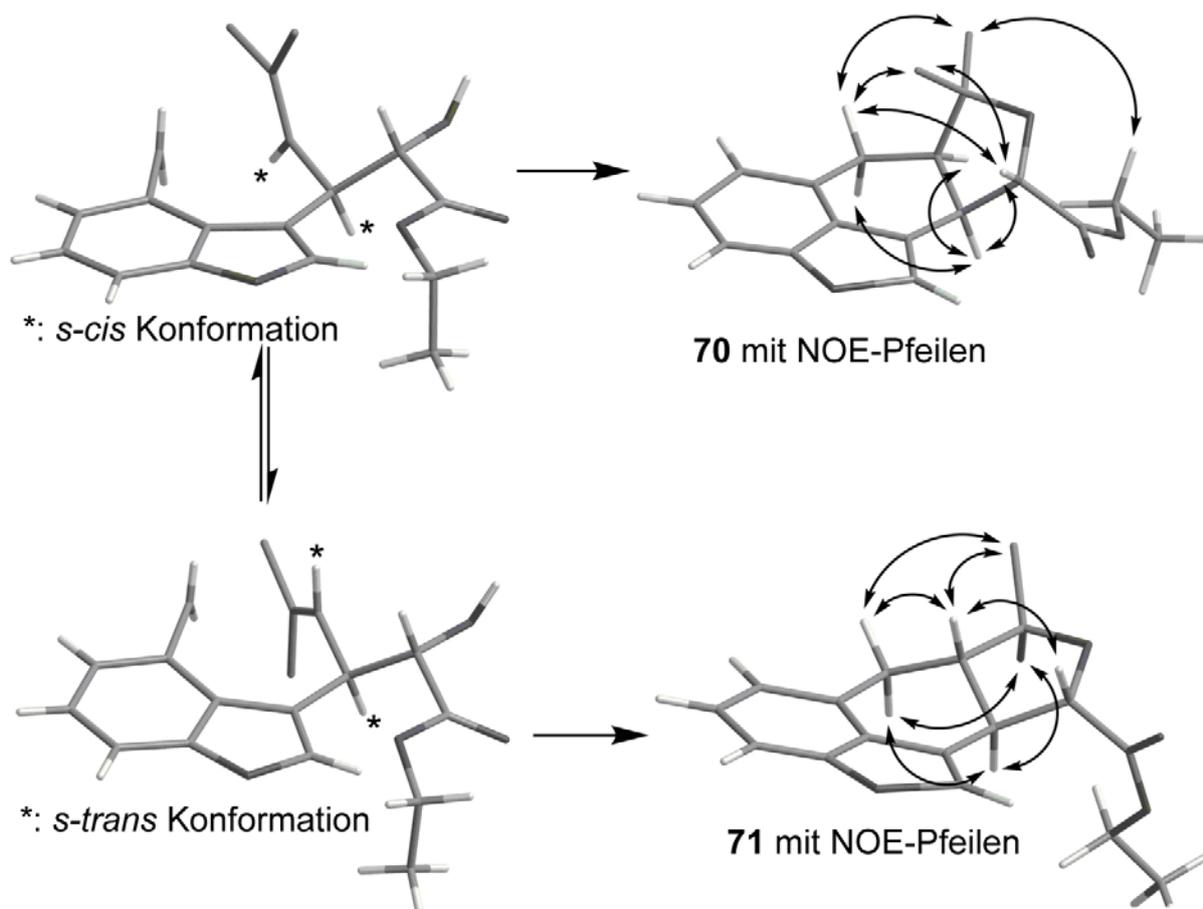


Abb. 55: Modell des Übergangszustandes der Zyklisierung und der Produkte mit NOE-Pfeilen

Bei dem zweiten Diastereomer handelt es sich aufgrund der beiden großen Kopplungskonstanten wie bereits erwähnt um die *all-trans*-Verbindung **142** und somit um das Epimer an C-6a. Gleiches trifft für die Ethylester der Pyrrolidine **70** und **71** zu. Die allerdings sehr schlechte Ausbeute und große Menge an Nebenprodukten im Gegensatz zur racemischen Synthese lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Einführung des Methylesters statt des Ethylesters eine falsche Entscheidung war. Der Methylester wurde verwendet, um im späteren Reaktionsverlauf, dem Aufbau der Tetransäure, eine bessere Abgangsgruppe zur Verfügung zu haben.

Der vorliegende Methylester sollte nun in einer Umesterungsreaktion in den Ethylester umgewandelt werden. Die Umesterung mit NaOEt (katalytisch, äquimolar und im Überschuss) in EtOH führt zu einem Gemisch aus Methylester, Ethylester und den korrespondierenden detosylierten Verbindungen in unterschiedlichen Konzentrationen. Mit einer katalytischen Menge $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ^[101] oder $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ oder mit 1.5 äq. InI_3 ^[102] in EtOH wurde keine Umsetzung beobachtet. LiBr und DBU in EtOH ergaben bei Raumtemperatur ebenfalls keine Umesterung^[103]. Erst nach 17 h unter Rückfluss fand eine minimale Umesterung statt. Die Reaktion wurde somit 140 h

2. Allgemeiner Teil

unter Rückfluss gerührt. Die HPLC-MS Analyse des Rohprodukts zeigt ein Produktgemisch aus freier Säure (7.6%), Methylester (7.9%) und Ethylester (84.5%). In einem größeren Ansatz unter diesen Bedingungen war die Umesterung nach erneuter Zugabe von DBU und Lithiumbromid sowie neun Tagen Rühren unter Rückfluss vollständig. Der Ethylester **38** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 54% erhalten.

Beim Nachziehen der gesamten Synthese in größerem Maßstab wurde die Umesterung umgangen, indem der Ethylester direkt nach der Spaltung des Evans-Auxiliars eingeführt wurde. Hierzu wurde der erste Schritt ausgehend vom Azid **114**, wie bereits beschrieben, mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{LiOH}$ durchgeführt und anschließend mit $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{EtI}$ statt $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeI}$ mit einer Ausbeute von 86% verestert. Die anschließende Reduktion mit SnCl_2 gelang mit 89% und die Einführung der *p*-Nosylschutzgruppe zur enantiomerenreinen Zyklisierungsvorstufe **38** mit 86% (Abb. 45). Die NMR-Spektren der racemischen Vorstufe **rac-38**, der enantiomerenreinen Vorstufe aus der Umesterung und aus dem soeben beschriebenen Weg sind identisch.

Abb. 56 zeigt die Röntgenkristallstruktur des N-geschützten Aminosäureesters **38**. Die Arylreste sind aus Gründen der Übersichtlichkeit ausgeblendet. Lediglich die *ipso*-Kohlenstoffatome sind noch dargestellt. Dabei ist deutlich zu sehen, dass die gewünschte Konfiguration an C-2 bzw. C-3 vorhanden ist.

2. Allgemeiner Teil

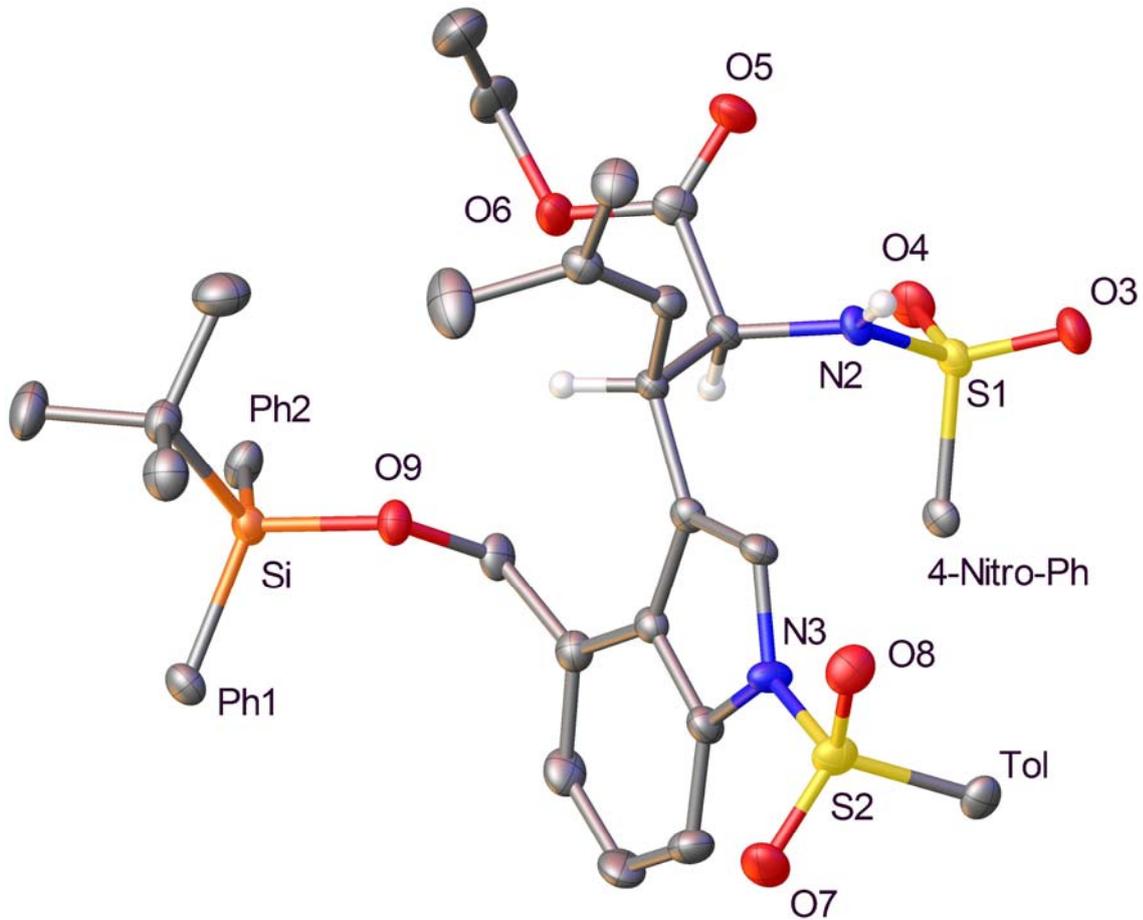
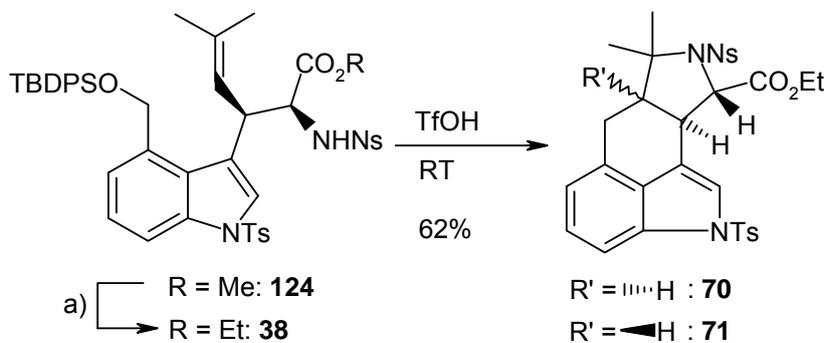


Abb. 56: Röntgenkristallstruktur der enantiomerenreinen Zyklisierungsvorstufe **38**

Die Zyklisierung unter den bereits erprobten Bedingungen nach Knight ergab das gewünschte Pyrrolidin als 1:1 Mischung der Diastereomere **70** und **71** mit einer Ausbeute von 62%. Ebenfalls isoliert wurde das bereits bekannte Lacton **141** (Abb. 46) als einzelnes Diastereomer mit einer Ausbeute von 27%.



a) LiBr, DBU, EtOH, RF, 54 %

Abb. 57: Zyklisierung des enantiomerenreinen Esters **38**

2. Allgemeiner Teil

Die Reaktionsbedingungen wurden hier ebenso gewählt wie in der racemischen Synthese und bei der Umsetzung des offenkettigen Methylesters **124** (Abb. 45): Konzentration 1 mg/ml Lösungsmittel, Reaktionszeit 1 h bei Raumtemperatur. Um den Einfluss der Konzentration auf die Reaktion zu überprüfen, wurde die Zyklisierung mit drei verschiedenen Eduktkonzentrationen 1 mg/ml, 10 mg/ml und 100 mg/ml sowie einem Äquivalent Trifluormethansulfonsäure durchgeführt. In Abb. 58 ist eine Dünnschichtplatte zu sehen, auf der die drei Reaktionen zusammen mit dem Edukt und dem gewünschten Produkt nebeneinander aufgetragen sind. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Reaktion mit der mittleren Verdünnung hierbei das beste Ergebnis erzielt.

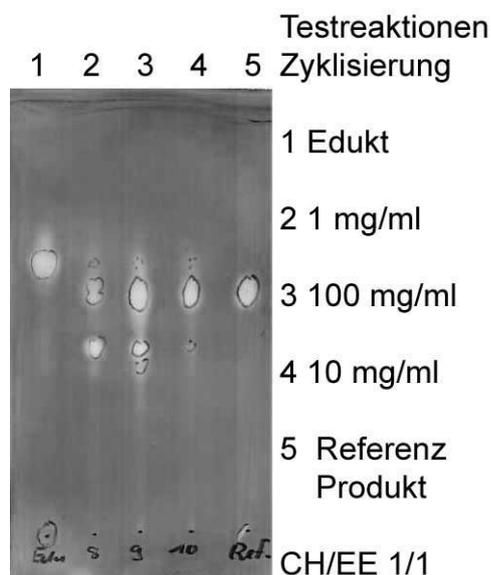


Abb. 58: Dünnschichtplatte der Zyklisierungstestreaktion

Zwei weitere Testansätze wurden durchgeführt, um den Einfluss der Säurekonzentration zu überprüfen. Hierzu wurden gleiche Mengen des Edukts der Konzentration 30 mg/ml mit 0.16 bzw. 3.22 Äquivalenten TfOH versetzt und die Rohprodukte der Reaktion per HPLC-MS untersucht. Bei der Reaktion mit einer katalytischen Menge TfOH war das Hauptprodukt das Lacton **141**. Das Pyrrolidin war nur in Spuren vorhanden. Im zweiten Ansatz mit einem Überschuss TfOH wurden drei Hauptprodukte gefunden: das Lacton **141** (10%) und die beiden Pyrrolidine **70** und **71** (zusammen 54%) als 1:1 Gemisch.

Die Ergebnisse der Zyklisierungen zeigen, dass für die Reaktion mehrere Faktoren eine entscheidende Rolle spielen. Am Wichtigsten ist die Wahl des Substrates bzw. der Estergruppierung. Mit dem Ethylester statt des Methylesters konnte das

2. Allgemeiner Teil

Verhältnis Produkt:Nebenprodukt von ca. 1:2 auf 5:1 gesteigert werden. Dies lässt die Vermutung zu, dass eine sterisch anspruchsvollere Estergruppe das Verhältnis weiter zu Gunsten des Produktes verschiebt. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Wahl der Lösungsmittelmenge und somit die Konzentration des Edukts oder der Säure eine Auswirkung auf die Produktverteilung hat. Ebenfalls relevant ist die Menge an Säure, die zugegeben wird. Im Unterschuss an Säure entsteht fast ausschließlich das Lacton, während bei 1 bzw. 3.2 Äquivalenten als Hauptanteil das gewünschte Pyrrolidin entsteht. Eine Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses zu Gunsten des Pyrrolidins **70** wurde in keinem Fall gefunden.

Im nächsten Schritt der Synthese sollten nun die beiden anderen Schutzgruppen entfernt werden. Nach der Vorschrift von Knight geschieht dies durch Lösen des Pyrrolidins in Dimethylformamid, gefolgt von der Zugabe von LiOH und Mercaptoessigsäure^[52]. Nach 4 h Rühren bei RT isolierte er das detosylierte und denosylierte Produkt in 82% Ausbeute. Dieses Ergebnis konnte in eigenen Experimenten nicht reproduziert werden. Es wurde ausschließlich das denosylierte Produkt auch nach Erhöhung der Reaktionstemperatur, längeren Reaktionszeiten und Zugabe größerer Mengen des Spaltreagenzes isoliert. Die Ausbeute der Reaktion betrug lediglich 16%. Deshalb wurden mehrere Spaltreagenzien getestet, um die Reaktion zu optimieren. Mit K₂CO₃/Thiophenol in DMF^[104] wurde nach 15 h Rühren bei RT das Produkt mit einer Reihe von Verunreinigungen gefunden. Ein Wechsel der Base zu Cs₂CO₃ und Verwendung von ACN als Lösungsmittel sowie Rühren bei 70 °C für 96 h lieferte 34% (HPLC-MS) des Produkts. Mit LiOH/Mercaptoessigsäure in DMF^[Fehler! Textmarke nicht definiert.] betrug der Anteil des Produkts im Rohprodukt 53%. Allerdings entstanden ebenfalls einige Verunreinigungen. Die beste und sauberste Umsetzung wurde mit DBU/Mercaptoethanol in DMF^[105] erreicht (67%). Das Problem, dass die Tosylschutzgruppe nicht gleichzeitig mit gespalten wurde, konnte vorteilhaft für die geplanten biologischen Untersuchungen genutzt werden.

2. Allgemeiner Teil

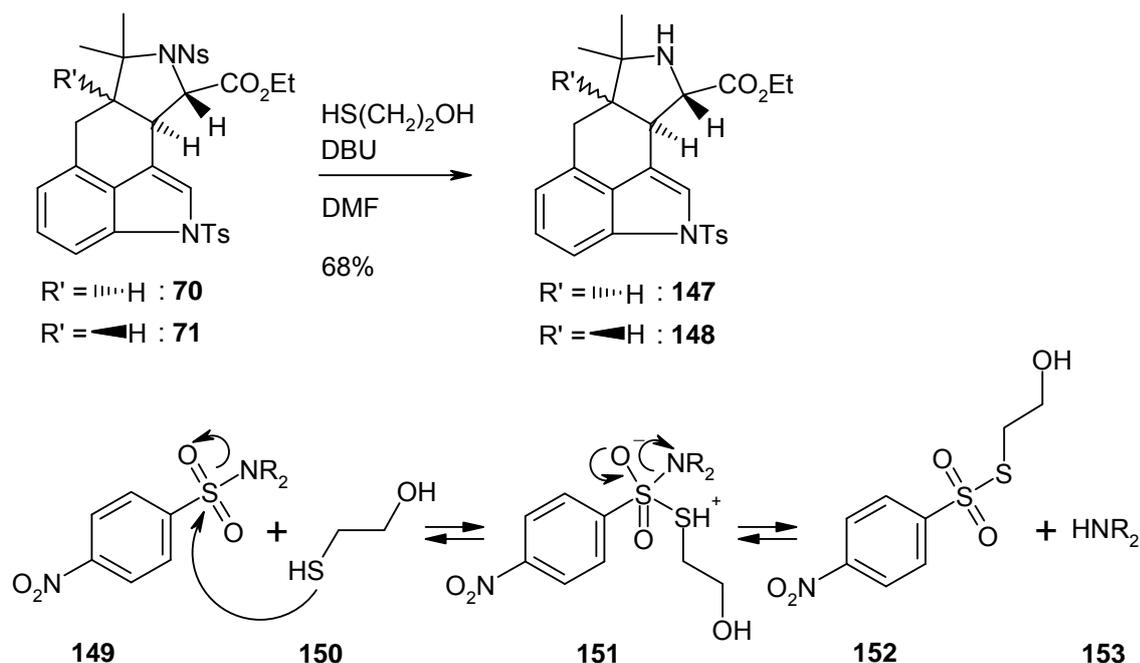


Abb. 59: Mechanismus der Nosylspaltung

Die Reaktion wurde schließlich 24 h bei RT gerührt und die denosylierten Pyrrolidine **147** und **148** nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 68% erhalten.

Der Aufbau der Tetramsäure erfolgte nicht wie von Knight beschrieben durch Diketen. Als sehr gute Alternative erwies sich Meldrum's Säure **154** bzw. deren Acylderivate (Abb. 60). Die Synthese von Acetyl-Meldrum's Säure ist literaturbeschrieben^[106]. Das Produkt wird durch Umkristallisation erhalten. Auf diesem Weg wurden die Acyl-Meldrum's Säuren aus Acetylchlorid (**155**, 93%) Cyclopropyl- (**156**, 41%), Cyclohexyl- (**157**, 94%) und Benzylcarbonsäurechlorid (**159**, 37%) dargestellt. Die Umsetzung von Methacrylsäurechlorid nach dieser Vorschrift oder mit Dimethylaminopyridin in Chloroform lieferte nicht das gewünschte Produkt. Die Synthese von Phenacetyl-Meldrum's Säure (**157**, 37%) gelang stattdessen durch Umsetzung des Natriumsalzes der Meldrum's Säure (Reaktion von Meldrums Säure mit NaOH) mit Benzoesäureanhydrid in Dimethylformamid^[107]. Bei der Umsetzung mit Trifluoressigsäureanhydrid analog dieser Vorschrift wurde kein Produkt isoliert. Weiterhin wurde Meldrum's Säure mit 4-Chlorphenylisocyanat und mit 4-Chlorbenzolsulfonsäureisocyanat in Dimethylformamid^[108] zu den korrespondierenden Acyl-Meldrum's Säuren **160** (33%) und **161** (30%) umgesetzt.

Die Synthese der verschiedenen *N*-Tosyl-CPA-Derivate **164** - **169** erfolgte in einer 2-Stufen-Eintopfreaktion. Hierzu wurde die Diastereomerenmischung der Pyrrolidine

2. Allgemeiner Teil

147 und **148** in Dioxan gelöst und mit der entsprechenden Acyl-Meldrum's Säure (2.5 Äq.) bei 50 - 80 °C zu den offenkettigen β -Ketoamiden **162** und **163** umgesetzt. Im zweiten Schritt wurde eine Lösung von KOH in MeOH (0.1 M) zugegeben und die Reaktion bis zur vollständigen Umsetzung gerührt (Abb. 60)^[109].

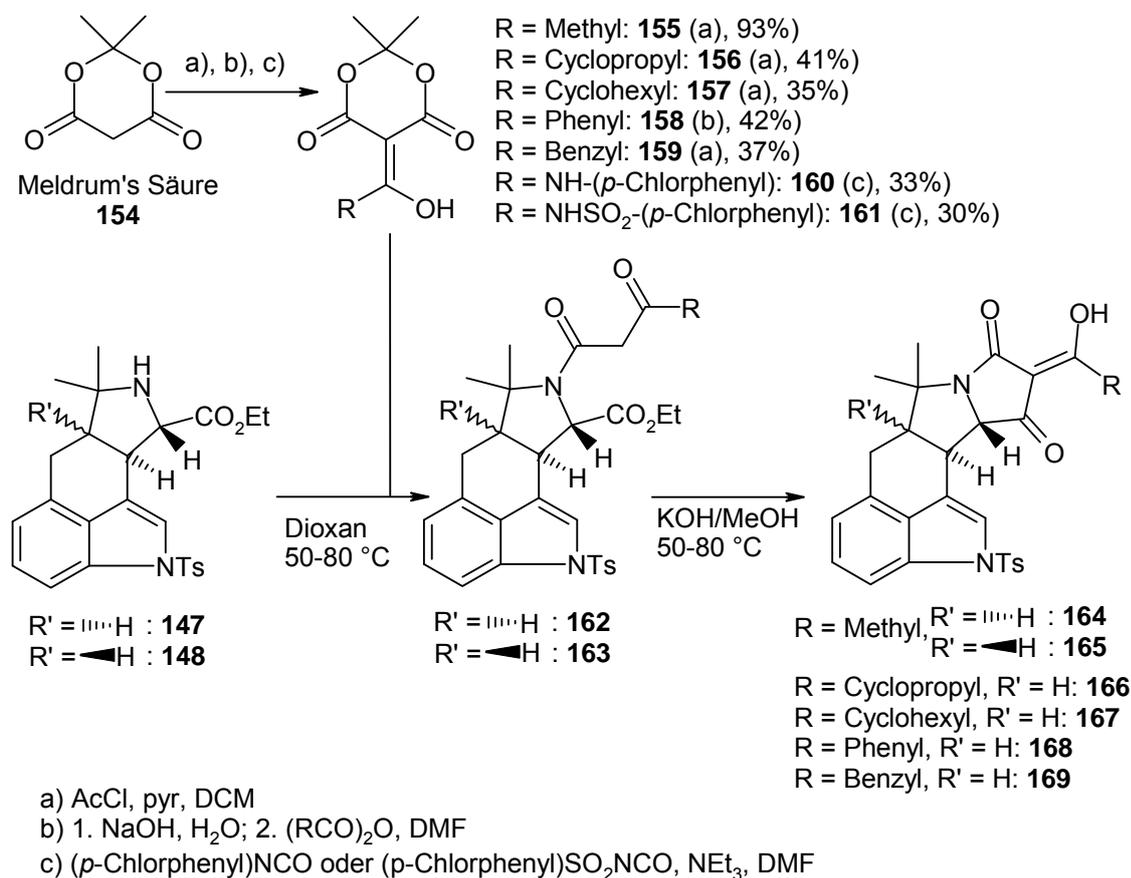


Abb. 60: Synthese der Acyl-Meldrum's Säuren und Aufbau der Tetramsäuren

Auf diesem Weg wurden die Methyl- (**164** und **165**), Cyclopropyl- (**166**) und Cyclohexylderivate (**167**) als Mischung der Diastereomere im Verhältnis 1:1 erhalten. Die ¹H-NMR-Spektren der Mischung weisen enorm breite Signale auf und sind zur genauen Charakterisierung nicht zu verwenden. Dies hat verschiedene Ursachen. Einerseits liegen die Verbindungen als Mischung aus den beiden Diastereomeren vor, was den Signalsatz schon verdoppelt. Andererseits liegt in jedem Diastereomer eine (*E*)/(*Z*)-Isomerie der Acylgruppierung vor bzw. ist eine Tautomerie der Tetramsäure möglich (Abb. 61). Weiterhin sind in den HPLC-MS Spektren sowohl die [M-H]⁻-Massen als auch die [M₂-H]⁻-Massen zu finden. Dies deutet auf eine Wechselwirkung zwischen zwei Molekülen hin. Es kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob dies auch in Lösung vorliegt. Allerdings wäre das ein weiterer Hinweis auf

2. Allgemeiner Teil

die Verbreiterung der NMR-Signale, da sich sowohl zwei gleiche als auch zwei unterschiedliche Diastereomere „paaren“ können.

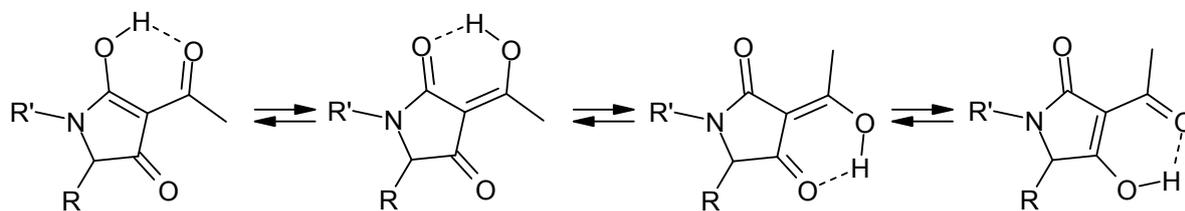


Abb. 61: Tautomerie der Tetramsäure

Die Diastereomere **164** und **165** wurden durch semipräparative HPLC getrennt und dadurch hochwertige NMR-Spektren aufgenommen. In Abb. 62 sind die ^1H -NMR-Spektren der Diastereomerenmischung (oben) sowie der beiden getrennten Diastereomere übereinander aufgetragen.

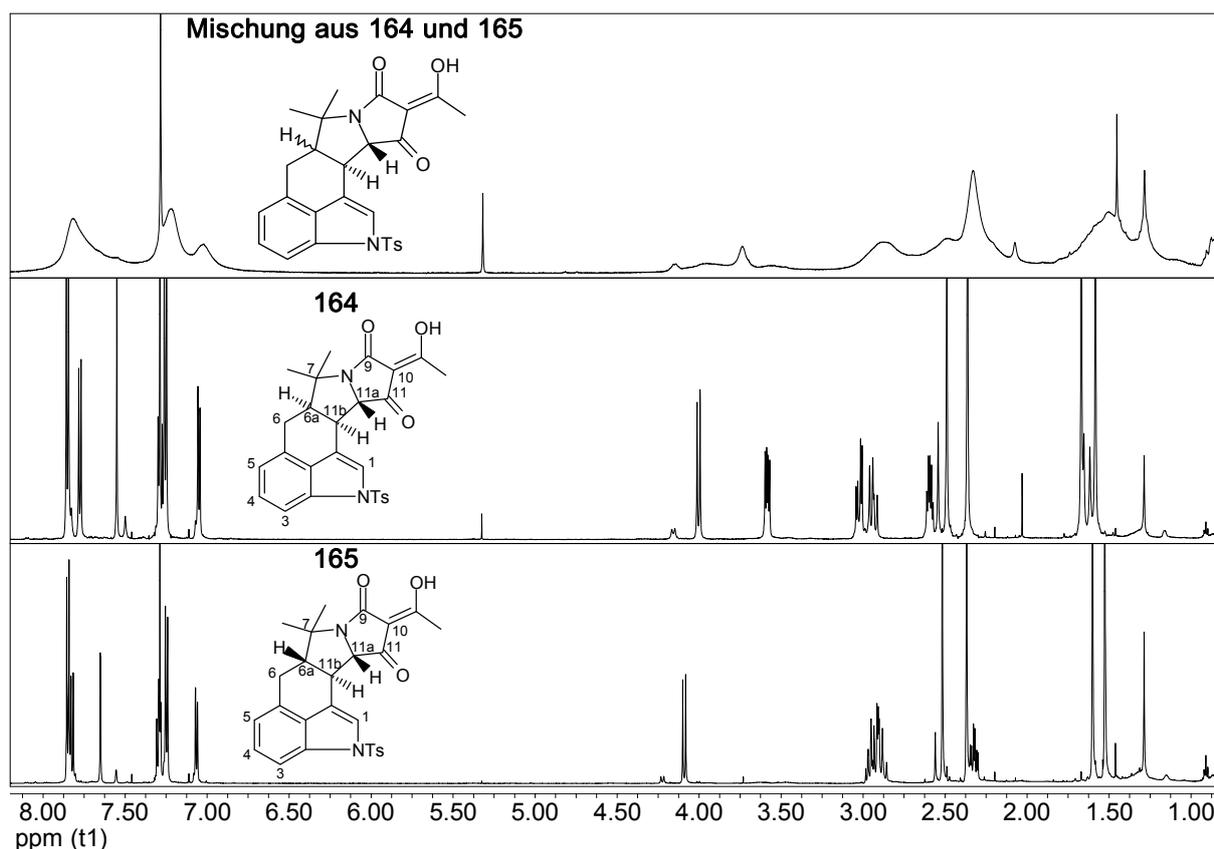


Abb. 62: NMR-Spektren der Mischung und der einzelnen Diastereomere **164** und **165**

Das Diastereomer **164** weist eine Kopplungskonstante von 10,9 Hz für H-11a mit H-11b auf und deutet auf eine *trans*-Anordnung hin. Zudem gibt H-11a ein kleines Signal bei 4,16 ppm und ein großes Signal bei 4,00 ppm. Beide liegen im Verhältnis

2. Allgemeiner Teil

von ca. 1:5 vor. Hierbei handelt es sich um die bereits erwähnten (*E*)/(*Z*)-Isomere. Die zweite Kopplungskonstante von H-11b mit H-6a beträgt 6.0 Hz und gibt die gewünschte *cis*-Verknüpfung der Ringe C/D wieder. Im zweiten Diastereomer **165** beträgt die Kopplungskonstante von H-11a und H-11b 10.7 Hz und somit ebenfalls eine *trans*-Anordnung. Die Kopplungskonstante zwischen H-6a und H-11b hingegen beträgt 11.8 Hz und deutet auf eine *trans*-Verknüpfung der beiden Ringe. Dies wird zusätzlich durch die NOESY-Spektren gestützt. Das erste Diastereomer zeigt deutliche Signale zwischen H-11b, H-6a und einer Methylgruppe sowie zwischen H-11a, H-6' und der anderen Methylgruppe. Im zweiten Diastereomer sind deutliche Korrelationen zwischen H-6a, H-11a und einer Methylgruppe zu sehen, während H-11b ein Signal zu der anderen Methylgruppe gibt. Dies ist nur durch eine *all-trans*-Anordnung der drei Protonen H-11a, H-11b und H-6a zu erklären.

Bei der Reaktion mit Phenacetyl- und Benzoyl-Meldrum's Säure traten im zweiten Reaktionsschritt allerdings Probleme auf. Während die Umsetzung der erstgenannten Derivate nach kurzer Zeit beendet war, musste bei diesen beiden Substraten mehrmals KOH-Lösung zugegeben und die Reaktionszeit verlängert werden. Diese Unterschiede sind mit dem Reaktionsmechanismus recht gut zu erklären. Das offenkettige Zwischenprodukt wird durch die Base deprotoniert und das entstehende Anion in α -Stellung greift den Carbonylkohlenstoff der Estergruppe nukleophil an. Dies funktioniert für die Alkyl-Derivate wie bereits erwähnt ohne Probleme. Im Falle des Benzylderivates ist allerdings eine Deprotonierung auch in der α' -Position möglich, da die benzyliche Position durch Konjugation mit dem Phenylrest ebenfalls sehr acide ist. Die erhöhte Reaktionszeit kann damit gut erklärt werden, da es sich hierbei um Gleichgewichtsreaktionen handelt (Abb. 63).

2. Allgemeiner Teil

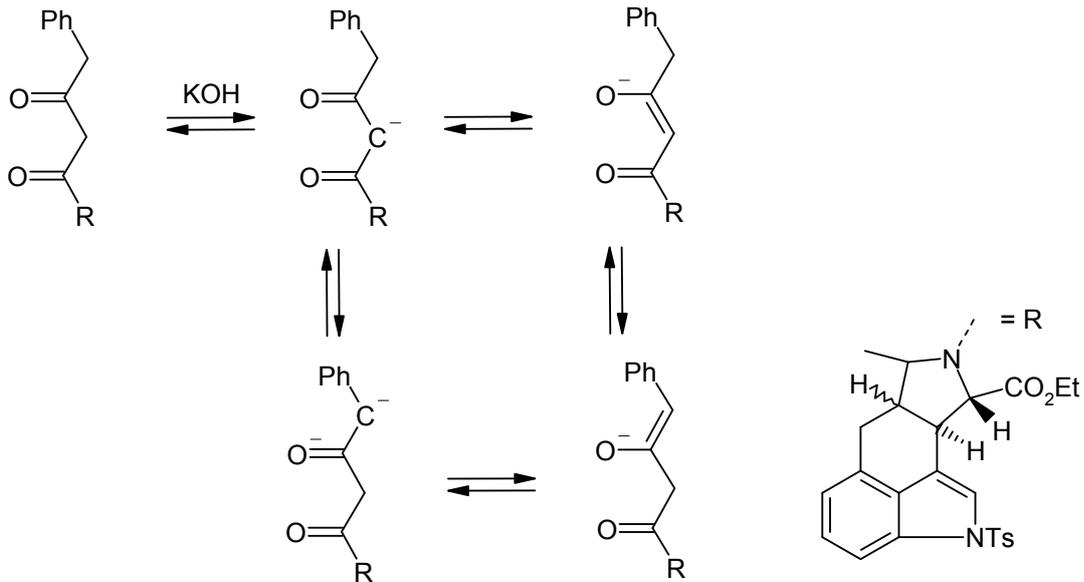


Abb. 63: Stabilisierung der negativen Ladung im offenkettigen Benzylderivat 162 bzw. 163

Bei der Reaktion des Phenylderivates musste die Reaktion ebenfalls sehr viel länger und mit weiterer Zugabe von KOH-Lösung durchgeführt werden. Hierbei könnte die geringere Reaktivität aufgrund der Konjugation des Anions mit dem Phenylrest der ausschlaggebende Grund sein. Nach Aufarbeitung der Reaktion wurde interessanterweise neben dem gewünschten Produkt auch die detosylierte Verbindung gefunden. Die Mischung wurde mittels semipräparativer HPLC in die einzelnen Bestandteile aufgetrennt. Dabei wurden drei Hauptkomponenten rein isoliert: die *N*-Tosyl-phenyl-CPA (**170**) und die beiden detosylierten Phenyl-CPA Diastereomere **171** und **172** (Abb. 64).

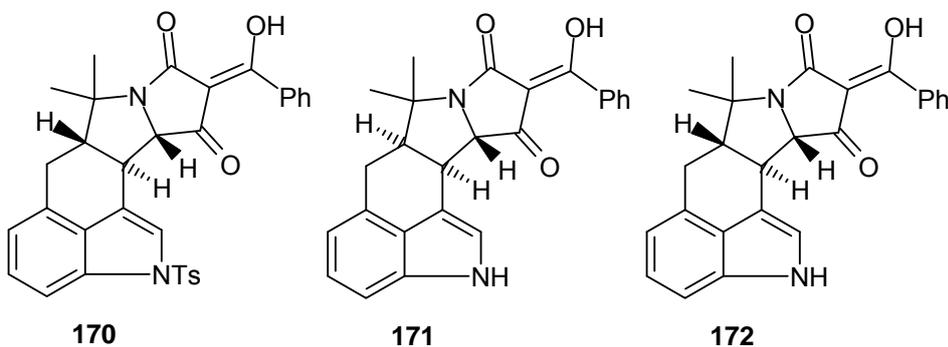


Abb. 64: Produkte der Reaktion mit Phenacetyl-Meldrum's Säure

Die Reaktion der Meldrum's Säure **160** mit den Pyrrolidinen **147** bzw. **148** (Abb. 60) lieferte verschiedene Produkte unterschiedlicher Molmasse, die keiner gewünschten

2. Allgemeiner Teil

Verbindung zugeordnet werden konnten. Die Meldrum's Säure **161** wurde nicht umgesetzt, da vom Edukt **147/148** nicht genügend Substanz vorhanden war.

Der letzte Schritt der Totalsynthese war die Abspaltung der Tosylschutzgruppe, die zunächst mit NaOH in Tetrahydrofuran/Wasser durchgeführt wurde. Unter diesen Bedingungen wurde bereits bei der Reaktion des Acrylsäureesters **44** (Abb. 34) gezeigt, dass eine Detosylierung stattfindet. Die Umsetzung war zunächst nicht vollständig, wurde jedoch durch die Verwendung von Cs₂CO₃ in Tetrahydrofuran/Methanol vervollständigt. Die harschen Reaktionsbedingungen (Rückfluss und Reaktionszeit von mehreren Tagen) führten zu einer Racemisierung an H-11a. Die Racemisierung ist allerdings nicht vollständig und konnte auch nur für das Stereoisomer mit der *cis*-Verknüpfung der Ringe C/D nachgewiesen werden. Dies zeigt, dass es sich hierbei um ein thermodynamisches Gleichgewicht handelt, das bei den Diastereomeren **1/5** auf der Seite der CPA liegt und für die Diastereomere **173/174** scheinbar komplett auf der Seite der *all-trans*-Verbindung.

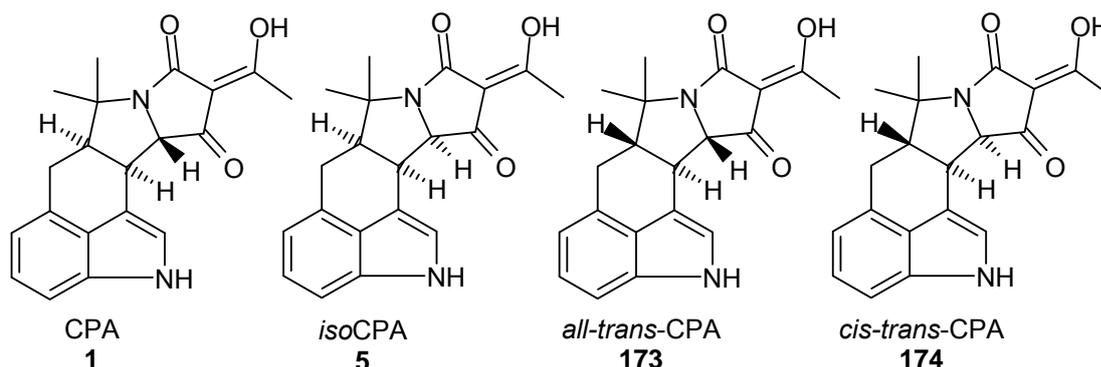


Abb. 65: Stereoisomere von CPA

Da das ¹H-NMR-Spektrum, wie schon bei der Vorstufe erwähnt, nur sehr breite Signale liefert, wurden die Stereoisomere durch semipräparative HPLC aufgetrennt und anschließend charakterisiert. Die relative Stellung der Protonen zueinander wurde durch die Kopplungskonstanten von H-11b bestimmt. In Tabelle 10 sind sowohl die Verschiebungen als auch die Kopplungskonstanten von H-11b dargestellt.

2. Allgemeiner Teil

Verbindung	δ H-11b [ppm]	$^3J(\text{H-11a/H-11b})$ [Hz]	$^3J(\text{H-6a/H-11b})$ [Hz]
1	3.66	11.0	5.8
5	3.86	5.6	5.6
173	3.11	11.3	11.3

Tabelle 10: Kopplungskonstanten der CPA-Diastereomere 1, 5 und 173

Vom *all-trans*-Isomer **173** konnte nicht ausreichend Substanz für ein ^{13}C - bzw. NOESY-Spektrum sauber isoliert werden.

Zwei Ausschnitte aus dem NOESY-Spektrum von CPA sind in Abb. 66 dargestellt. Die Methylenprotonen H-6 haben beide ungefähr die gleiche chemische Verschiebung und können nicht voneinander differenziert werden. Auf der linken Seite sind die NOE-Signale zwischen H-11a und H-6 (vermutlich nur zu einem Proton) sowie zwischen H-11b und H-6a zu sehen. Die Bestimmung der genauen Stereochemie kann durch die NOE-Signale mit den Methylgruppen geschehen. Dazu ist auf der rechten Seite ein stark vergrößerter Ausschnitt gewählt. In diesem ist deutlich zu sehen, dass H-11b und H-6a eine Korrelation mit einer C-7-Methylgruppe eingehen, während H-11a mit der anderen C-7-Methylgruppe interagiert.

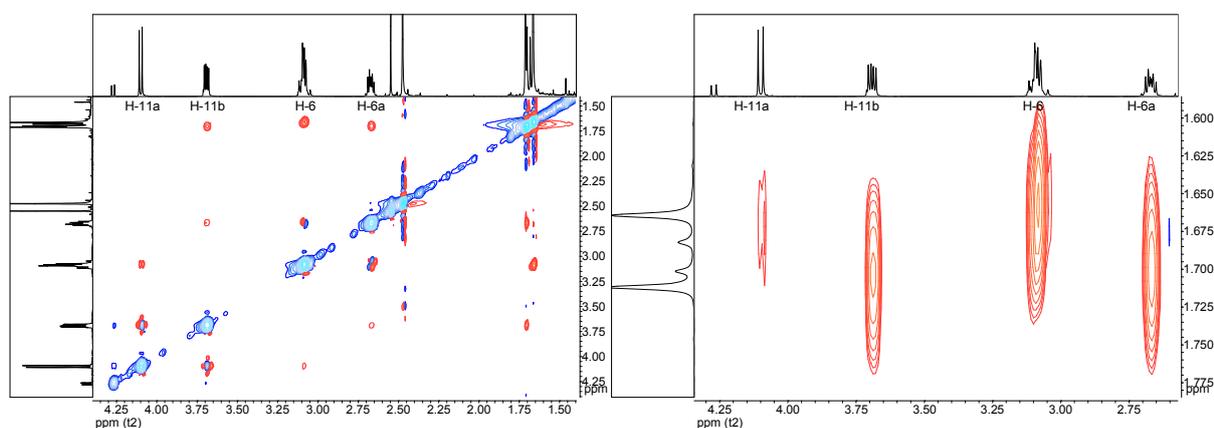


Abb. 66: Ausschnitt NOESY-Spektrum CPA

Die Charakterisierung und Bestimmung der Stereochemie wird durch die Röntgenkristallstruktur bestätigt. Dabei liegt CPA als Paar von 2 Konformeren vor. Diese sind einzeln in Abb. 67 und Abb. 68 gezeigt. Die Konformere unterscheiden sich durch die Ausrichtung von C-6a. Dieses zeigt in Konformer 1 nach oben aus der Ebene des Indolrings heraus. Im Konformer 2 knickt es dagegen nach unten ab. Des Weiteren liegen beide Konformere als Mischung der (*E*)- und (*Z*)-Isomere vor.

2. Allgemeiner Teil

Deshalb wurde in den Darstellungen für Konformer 1 die (Z)-Konformation inklusive der Wasserstoffbrückenbindung dargestellt und für Konformer 2 die (E)-Konformation.

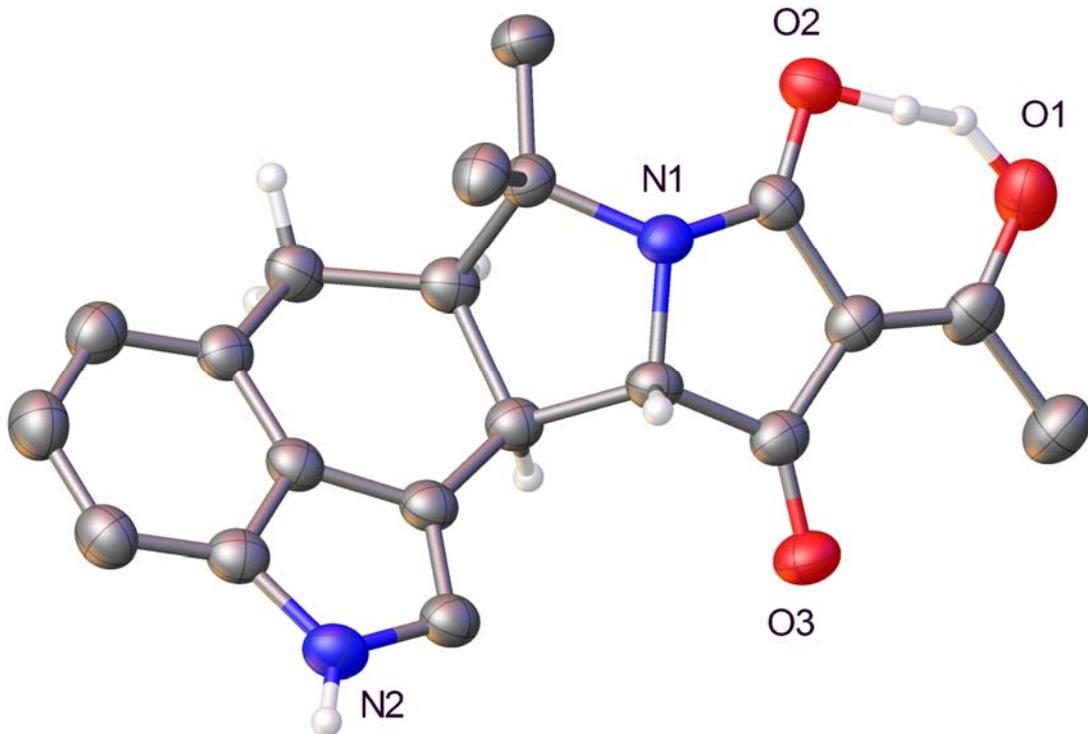


Abb. 67: Röntgenkristallstruktur Konformer 1 von CPA (1)

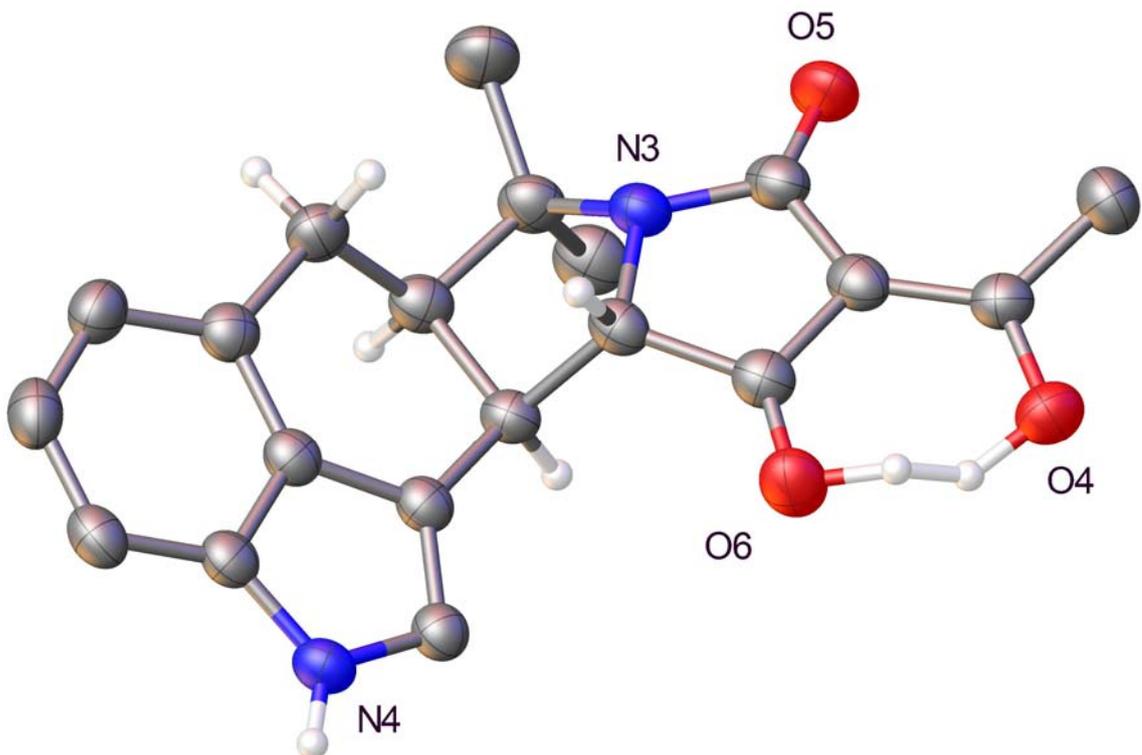


Abb. 68: Röntgenkristallstruktur Konformer 2 von CPA (1)

2. Allgemeiner Teil

Die Spaltbedingungen wurden ebenfalls für die CPA-Vorstufen **166** und **167** verwendet und lieferten die CPA-Derivate **175** und **176** als Diastereomerenmischung. *N*-Tosyl-benzyl-CPA **169** wurde ebenfalls durch diese Methode detosyliert und lieferte die Verbindung **177**. Hier wurde allerdings als Nebenprodukt eine um 14 g/mol (HPLC-MS) schwerere Verbindung isoliert und dem *N*-Methyl-Derivat **179** zugeordnet.

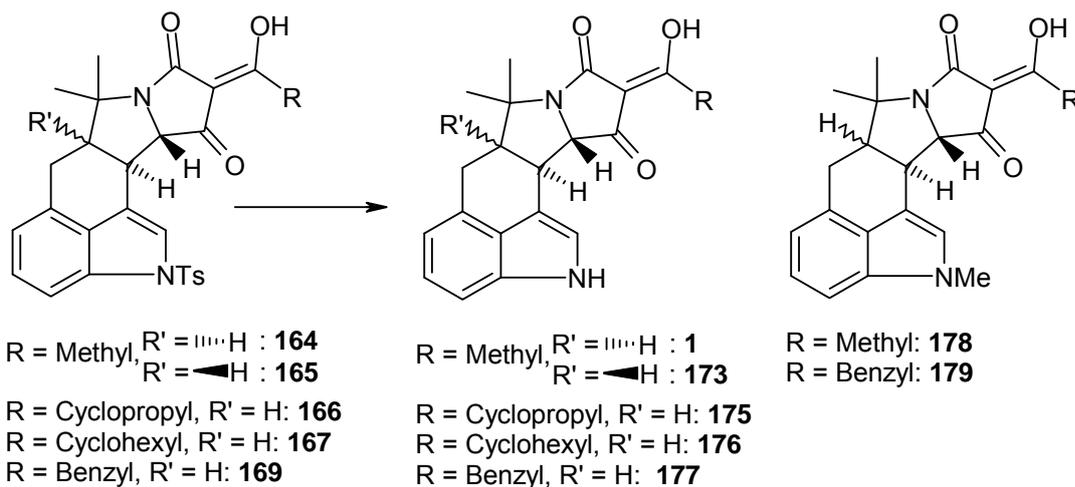


Abb. 69: Reaktion zu den CPA-Acyl-Derivaten

Die Synthese des *N*-Methyl-Derivates **178** sollte durch die Reaktion von *N*-Tosyl-CPA mit Natriummethanolat direkt zu *N*-Methyl-CPA führen^[110,111]. Die Reaktion verläuft über den nucleophilen Angriff des Alkoholats auf das Sulfonylschwefelatom, woraus das Anion des Indols resultiert. Dieses greift wiederum an der Alkylgruppe an, die nun eine gute Abgangsgruppe trägt (Abb. 70).

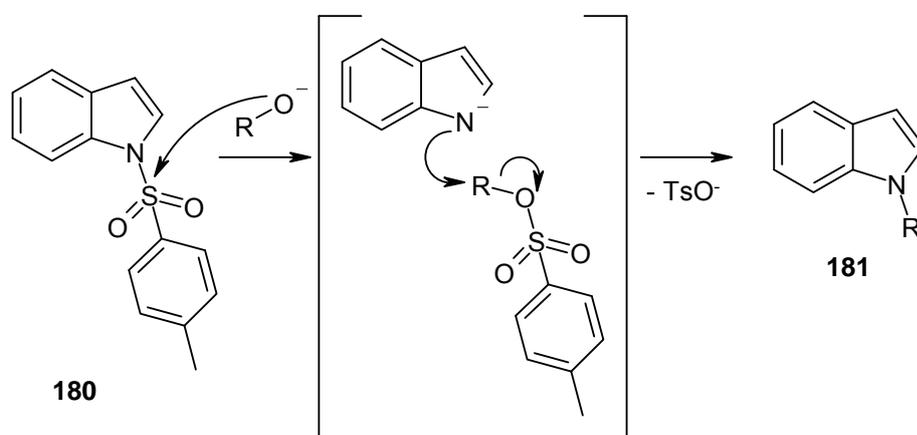


Abb. 70: Mechanismus der *N*-Alkylierung von *N*-Tosylindol

2. Allgemeiner Teil

Nach Aufarbeitung der Reaktion wurde reines Edukt isoliert. Drei weitere Ansätze für die *N*-Methylierung von CPA (**1**) wurden versucht. Im ersten Ansatz wurde CPA mit Trimethylsilylchlorid und Triethylamin an der OH-Gruppe geschützt und anschließend mit einem Phasentransferkatalysator, Base und Methyljodid am Stickstoff methyliert. Die Abspaltung der TMS-Schutzgruppe sollte mit Tetrabutylammoniumfluorid erfolgen^[112,113]. Allerdings wurde nach Aufarbeitung der Methylierungsreaktion im HPLC-MS-Spektrum kein Produktpeak gefunden. Lediglich das Edukt wurde isoliert. Im zweiten Ansatz wurde CPA mit 2.1 Äquivalenten Butyllithium versetzt und anschließend Methyljodid zugegeben. Hier wurde ebenfalls nach der Aufarbeitung nur CPA isoliert. Für den dritten Ansatz^[114] wurde CPA durch Umsetzung mit Kaliumhydroxid in Ethanol in das Kaliumsalz überführt. Das Kaliumsalz wurde in Aceton gelöst und Dimethylsulfat zugegeben. Nach Aufarbeitung wurde im HPLC-MS-Spektrum die Produktmolmasse neben dem Hauptanteil aus nicht umgesetztem Edukt gefunden. Beide Substanzen haben ungefähr die gleiche Retentionszeit, wodurch eine Trennung nicht möglich war.

Fünf weitere Derivate wurden ausgehend von CPA synthetisiert (Abb. 71). Zwei unterschiedliche CPA-Fractionen wurden dafür verwendet. CPA-amin (**182**), CPA-hydroxylamin (**183**) und CPA-hydrazin (**185**) wurden aus einer CPA-Mischung (Verhältnis **1:5:173** 65:32:3) dargestellt. CPA-*O*-methylhydroxylamin (**184**) und CPA-*p*-chlorphenylhydrazin (**186**) wurden aus einer späteren CPA-Fraktion (Verhältnis **1:5:173** 69:9:22) synthetisiert. Die Reaktion erfolgte durch Umsetzung von CPA mit den entsprechenden Aminen im Überschuss und gelang in Ausbeuten zwischen 41 und 98%. Die Identifizierung der Derivate erfolgte durch HPLC-MS bzw. HR-ESI-MS. Die NMR-Spektren sind wie schon bei den vorhergehenden Derivaten nicht charakterisierbar.

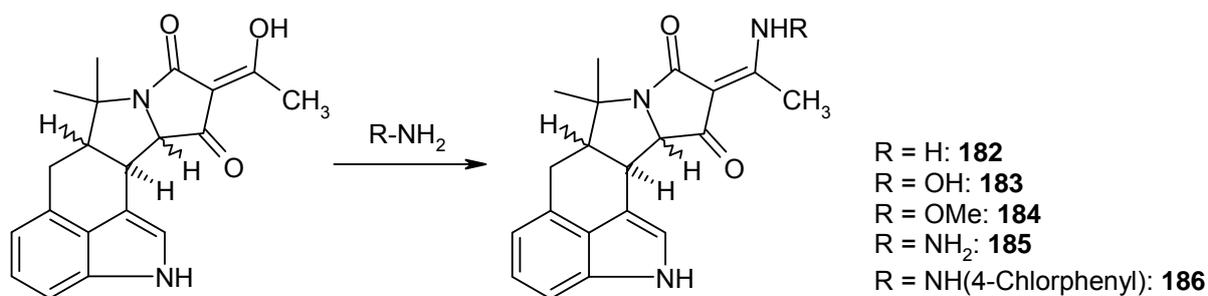


Abb. 71: Reaktion zu den CPA-Derivaten

2.3. Syntheseroute 2

2.3.1. Carvonweg

Wie bereits in der Retrosynthese beschrieben, geht die zweite Syntheseroute von (*R*)-Carvon aus (Abb. 20). Ziel war es zunächst, das Aminosäurederivat **54** zu synthetisieren. Die Retrosynthese dieser Verbindung offenbart drei mögliche Wege (Abb. 72)^[115].

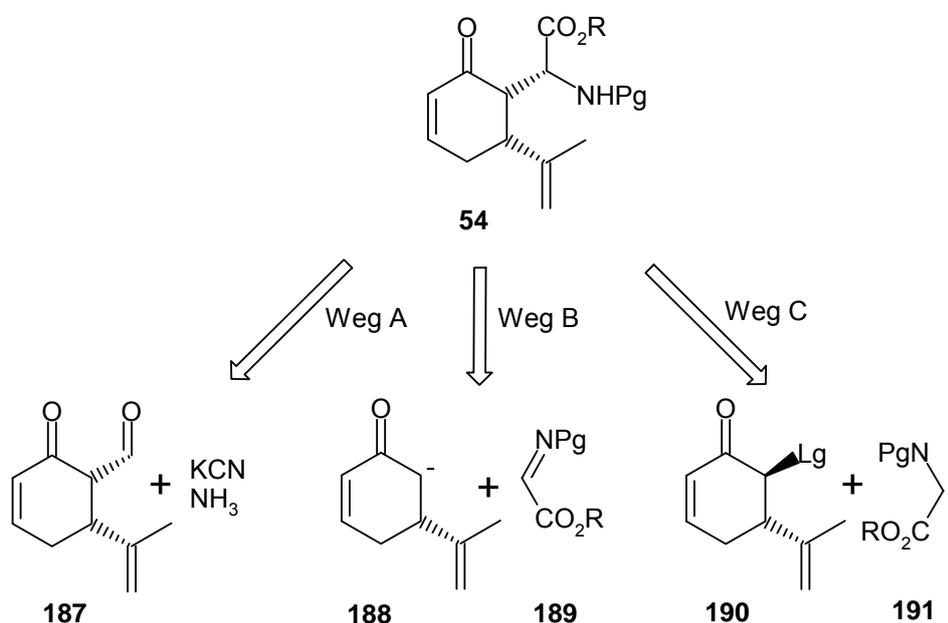


Abb. 72: Retrosynthese des Aminosäurederivates **54**

In Weg A wird die Aminosäuregruppe über eine enantioselective Strecker-Synthese mit dem Ketoaldehyd **187** eingeführt. Weiterhin könnte die Aminosäuregruppe über ein Glycinkationenäquivalent **189** (Weg B)^[116] oder über ein Glycinanionenäquivalent **191** (Weg C)^[117] eingeführt werden. Für die Synthese wurden Weg B und C gewählt, da der Aldehyd **187** nicht so einfach zugänglich ist, wie die beiden Ketone **188** und **190**. In Abb. 20 wurde bereits gezeigt, dass das Keton **188** aus (*R*)-Carvon erhältlich ist. Diese Syntheseroute hat gegenüber der Knight-Synthese den Vorteil, dass die Tetramsäure und somit die pharmakophore Einheit viel früher aufgebaut wird. Dadurch sind potentiell aktive Verbindungen schneller zugänglich. Ein weiterer

2. Allgemeiner Teil

Vorteil besteht darin, dass die chirale Information bereits im Ausgangsmaterial vorhanden ist. Die Verwendung chiraler Auxiliare wird dadurch umgangen.

Das Edukt (*R*)-Carvon wurde zunächst über mehrere Schritte in die Normethylverbindung überführt. Im ersten Schritt wurde (*R*)-Carvon **56** durch Wasserstoffperoxid mit Natronlauge in Methanol in das entsprechende Epoxid umgesetzt (Abb. 73). Die Destillation des Rohproduktes ergab das Epoxid **192** mit 83% Ausbeute. Das Produkt fällt dabei als Diastereomergemisch an und wird nicht aufgetrennt, da beide entstehenden Stereozentren im weiteren Verlauf der Synthese wieder zerstört werden.

Die anschließende Hydrolyse des Epoxids mit Schwefelsäure in Tetrahydrofuran und Wasser ergab nach Destillation des Rohproduktes das Diol **193** (Abb. 73) als Diastereomergemisch. Zur genauen Charakterisierung wurde eine kleine Menge eines einzelnen Diastereomers durch säulenchromatographische Reinigung erhalten. Das vicinale Diol **193** wurde mit Natriumperodat in Methanol/Wasser in die ω -Aldehyd-Carbonsäure überführt und direkt mit Trimethylorthoformiat in Methanol und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure zum Methylester **194** (Abb. 73) umgesetzt. Dieser wurde nach Destillation des Rohproduktes als klare Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 49% erhalten^[118,119].

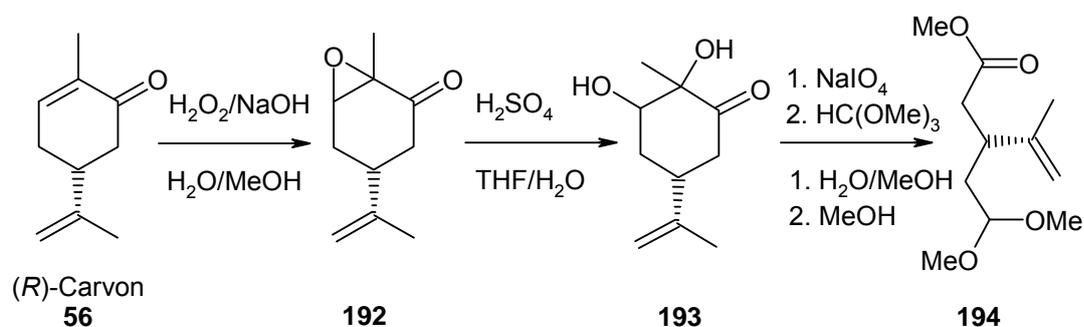


Abb. 73: Synthese des Methylesters **194**

Die folgende Esterhydrolyse wurde mit Natronlauge in Tetrahydrofuran/Methanol durchgeführt (Abb. 74). Bei der Aufarbeitung ist es wichtig, den pH-Wert größer 4 zu halten, da ansonsten auch das Dimethylketal gespalten wird. Die Säure **195** wurde anschließend durch Extraktion quantitativ erhalten^[120].

Die Carbonsäure **195** wurde mit Methylolithium in THF in das Keton **198** überführt. Die Aufarbeitung der Reaktion erfolgte mit Trimethylsilylchlorid und anschließender saurer Hydrolyse. Wird der erste Schritt der Aufarbeitung übergangen, entsteht als

2. Allgemeiner Teil

Nebenprodukt der tertiäre Alkohol **199**^[121]. Neben dem Keton **198** entstand bei der Aufarbeitung teilweise auch der Aldehyd **200**.

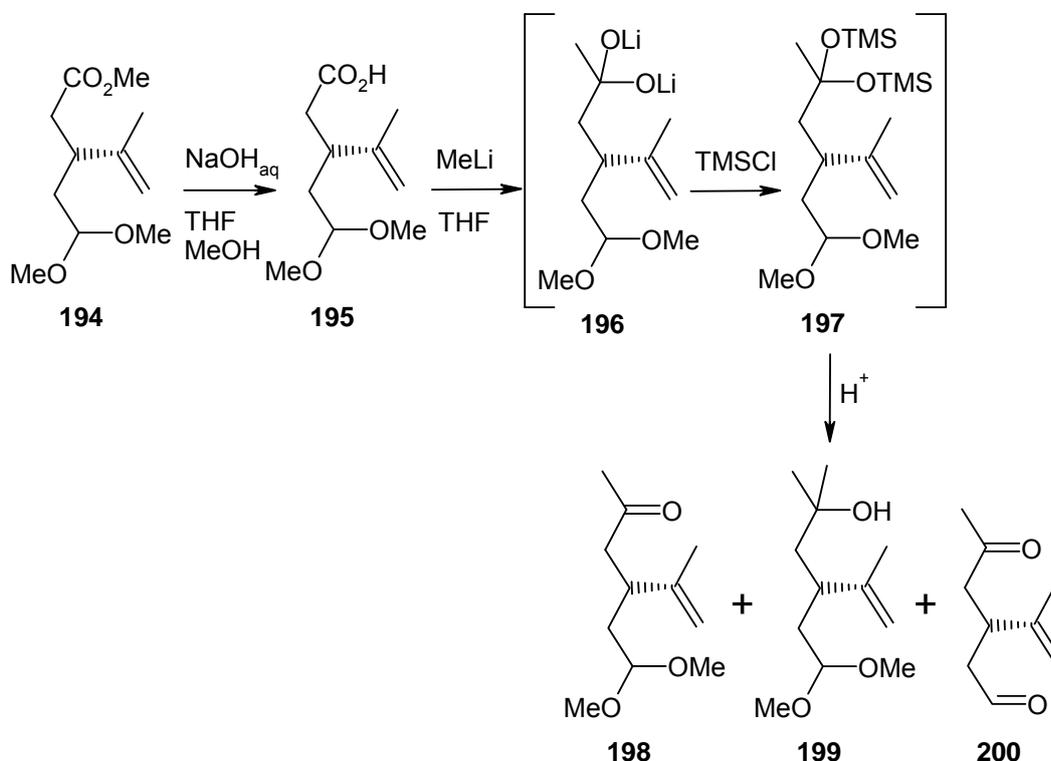


Abb. 74: Synthese des Ketons **198**

Die folgende Aldolkondensation (Abb. 75) wird in der Literatur^[122] mit *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol unter Rückfluss beschrieben. Unter diesen Bedingungen wurde das Produkt nicht sauber erhalten. Durch leichte Variation der Reaktionsbedingungen (1 Äquivalent HCl in Dioxan) wurde (*R*)-Normethylcarvon **201** nach Destillation erhalten.

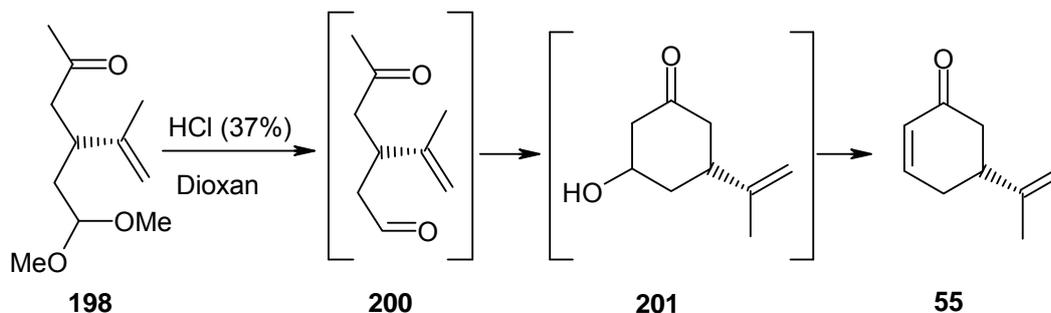


Abb. 75: Aldolkondensation zu (*R*)-Normethylcarvon **55**

2. Allgemeiner Teil

Das Keton **198** wurde auch auf einem anderen Weg ausgehend vom Ester **194** synthetisiert. Dazu wurde der Ester mit dem Lithiumsalz von *N,O*-Dimethylhydroxylamin bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Weinreb-Amid **202** umgesetzt und dieses mit Methylmagnesiumiodid in das Keton **198** überführt (Abb. 76)^[123]. Die Ausbeute über beide Stufen betrug 68%. Über diesen Weg entstand das Keton **198** in reiner Form und nicht als Mischung mit dem Aldehyd **200**.

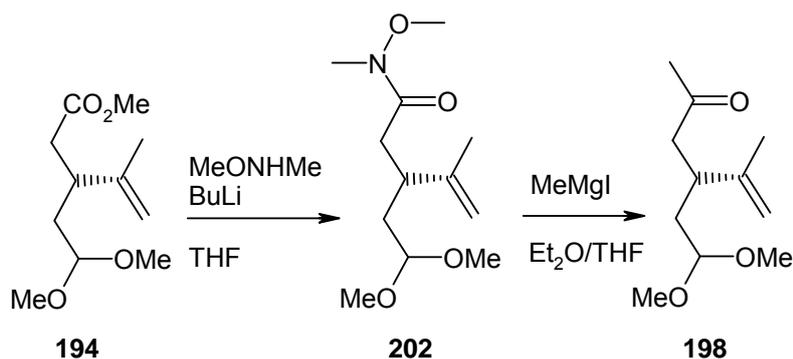


Abb. 76: Alternative Synthese des Ketons **198**

Die Reaktionssequenz in Abb. 74 hat zwar den Vorteil, dass sie zu dem enantiomerenreinen Keton **55** führt. Sie ist allerdings durch die vielen Schritte sehr zeitaufwendig. Deshalb wurde ein weiterer Versuch unternommen, ein analoges Keton enantioselektiv zu synthetisieren. Dazu wurde zunächst Kaliumisopropenyltrifluorborat **204** analog der Literatur^[124] (Abb. 77) dargestellt. Das Produkt fiel als weißer luft- und feuchtigkeitsstabiler Feststoff mit einer Ausbeute von 71% an. Anschließend wurde eine enantioselektive Michael-Addition mit Cyclohexenon **205** unter Rhodiumkatalyse und Verwendung von (*R*)-BINAP als chiraalem Liganden durchgeführt^[125].

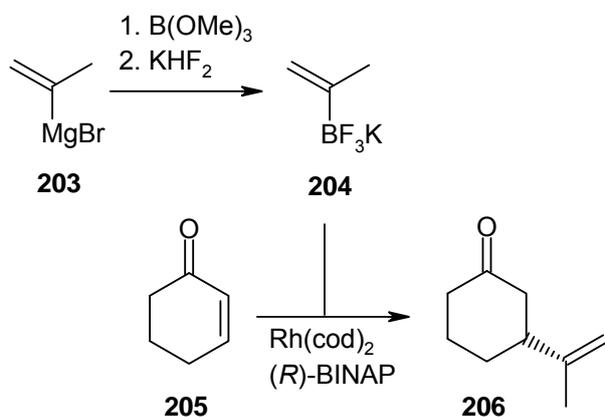


Abb. 77: Enantioselektive Michael-Addition an Cyclohexenon

2. Allgemeiner Teil

Die Reaktion wurde in einem Gemisch aus Toluol und Wasser durchgeführt und benötigt Temperaturen größer 100 °C, da andernfalls der Enantiomerenüberschuss gravierend abnimmt. Dieser Faktor wird von Genêt allerdings nicht weiter diskutiert. Der Einfluss der Temperatur auf die Enantioselektivität bei Michael-Additionen von Organocupraten an Cycloalkanone wurde von Gladysz untersucht^[126]. Die Ergebnisse zeigen eine Abhängigkeit entsprechend dem von Scharf vorgestellten Isoinversionsprinzip^[127,128]. Weiterhin ist die Wahl des chiralen Liganden, wie von Genêt gezeigt, ausschlaggebend für die Reaktion. Die Ausbeute an Keton **206** lag sowohl für die Reaktion mit racemischen BINAP als auch mit (*R*)-BINAP unter 25%. Genêt verwendete nur terminale Alkenyltrifluoroborate, während in dieser Reaktion ein sekundäres Alkenyltrifluoroborat eingesetzt wurde. Aufgrund der schlechten Ausbeute wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

Für die Einführung der Aminosäuregruppe über den Weg C (Abb. 72) musste in α -Stellung des Ketons **55** eine Abgangsgruppe eingeführt werden. Dazu wurde das Keton mittels Trimethylsilyltriflat und Phenyltrimethylammoniumtribromid bei 0 °C in das Bromderivat **207** überführt (Abb. 78). Mit Trimethylsilylchlorid statt des Triflats wurde kein Produkt isoliert. Das Diastereomerenverhältnis beträgt laut NMR- und GC-MS-Analyse 3:1 *trans:cis*. Für die Testreaktionen zur Einführung der Aminosäuregruppe wurde die Bromierung ebenfalls mit (*R*)-Carvon **56** durchgeführt und ergab das Bromderivat **208**. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Absenken der Reaktionstemperatur auf -40 °C auf 12:1 erhöht. Die Ausbeute war bei beiden Reaktionen ähnlich, sodass die Vermutung nahe liegt, dass bei noch tieferen Temperaturen eine höhere Diastereoselektivität erreicht werden kann.

Die folgende Einführung der Aminosäuregruppe wurde mit *N*-(Diphenylmethyl)-glycin-*tert*-butylester **209** analog der Literatur^[129] durchgeführt. Als Phasentransferkatalysator wurde *O*-Allyl-*N*-(9-anthracenylmethyl)-cinchonidiniumbromid (**213**) eingesetzt. Das Substitutionsprodukt **210** wurde nicht isoliert. Stattdessen wurden das Eliminierungsprodukt **211** sowie das Michael-Addukt **212** gefunden. In Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur variiert die Produktverteilung.

2. Allgemeiner Teil

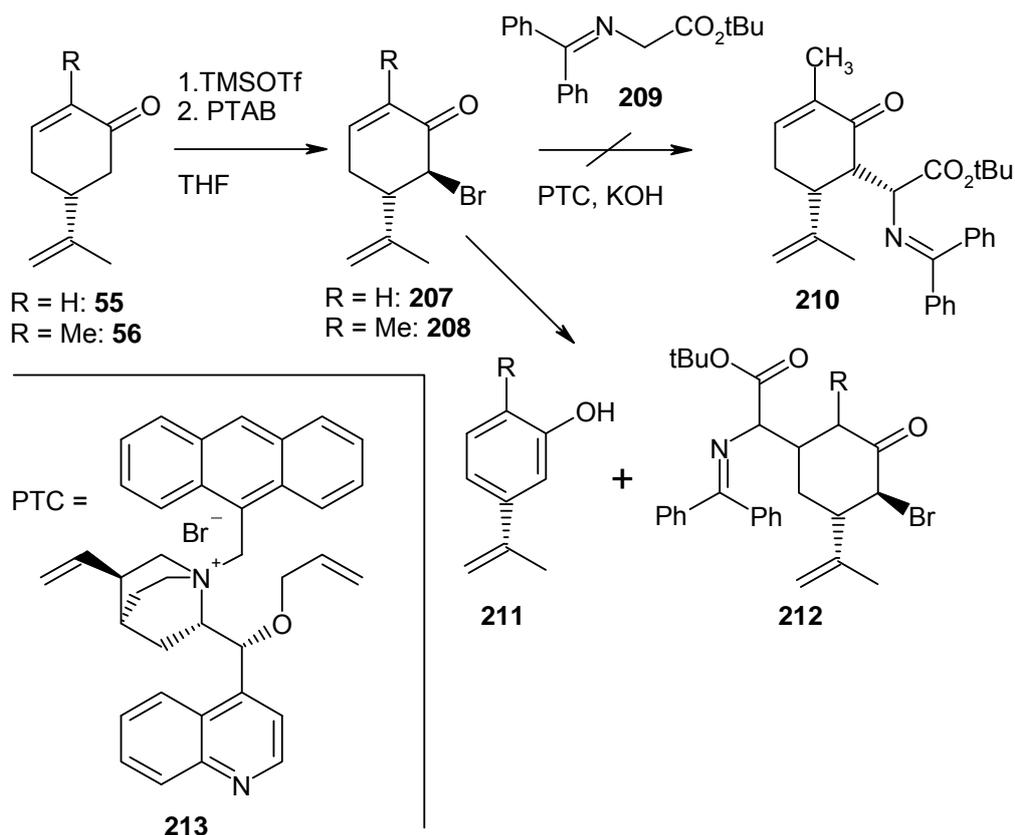
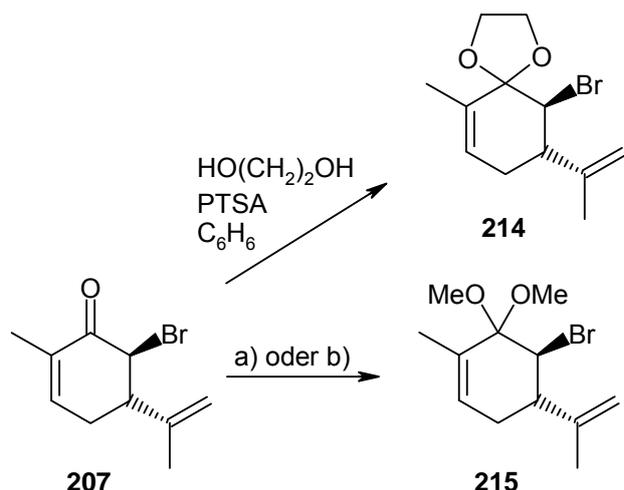


Abb. 78: Bromierung der Ketone **55** und **56** sowie Umsetzung mit dem Glycinderivat **209**

Das Keton sollte deshalb in ein Ketal überführt werden, um die 1,4-Addition an dem bestehenden Michael-System zu unterbinden. Hierzu wurde zunächst Bromcarvon **207** nach einer Vorschrift von Wong^[130] mit Ethylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator in Benzol unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion zum zyklischen Ketal **214** (Abb. 79) war weder durch Zugabe von Natriumsulfat als Trockenmittel noch durch Reaktion am Wasserabscheider erfolgreich. Dem zweiten Versuch lag eine Arbeit von Patel^[131] zu Grunde. Bromcarvon **207** wurde mit Trimethylorthoformiat und Phenyltrimethylammoniumtribromid als Katalysator in Methanol unter gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Auch nach längerer Reaktionszeit und erneuter Zugabe der Reagenzien entstand das Ketal **215** (Abb. 79) nicht. Ein dritter Versuch wurde nach den Bedingungen von Noyori^[132] mit Bromcarvon, Trimethylsilylmethanolat und Trimethylsilyltriflat durchgeführt. Zum Vergleich wurde die Reaktion ebenfalls mit Carvon getestet. In keinem Fall entstand das gewünschte Ketal **215**. Die Versuche sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

2. Allgemeiner Teil



a) HC(OMe)_3 , PTAB, MeOH; b) TMSOTf, MeOTMS, DCM

Abb. 79: Reaktion zu den Bromcarvonketalen 214 und 215

Edukt	Reagenz	Katalysator	LM	
Bromcarvon	Ethylenglykol	PTSA	Benzol	keine Reaktion
Bromcarvon	Trimethylorthoformiat	PTAB	MeOH	keine Reaktion
Bromcarvon	TMSOMe	TMSOTf	DCM	keine Reaktion
Carvon	$(\text{TMSOCH}_2)_2$	TMSOTf	DCM	keine Reaktion

Tabelle 11: Reaktionsbedingungen der Ketalisierung von Bromcarvon

Bei allen Reaktionen wurde nach der Aufarbeitung lediglich das Edukt isoliert. Das Produkt liegt in einer annähernden Sesselkonformation vor. Dadurch kommt es aufgrund der 1,3-diaxialen Wechselwirkung des Ketals mit dem großen Substituenten Isopropenyl und dem weiteren Substituenten Brom zu einer sterischen Abstoßung (Newman-Spannung). Dies Aufgrund der aufgetretenen Schwierigkeiten und Probleme wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

2.3.2. Organokatalyse

Barbas beschrieb 2000^[Fehler! Textmarke nicht definiert.] die Reaktion von Aceton mit 4-Nitrobenzaldehyd und einer Aminosäure als enantioselektive Aldoladdition auf Grundlage der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion^[133,134]. Er untersuchte den Einfluss verschiedener Aminosäuren auf den Enantiomerenüberschuss der

2. Allgemeiner Teil

Produkte. Prolin erwies sich als hervorragender Katalysator für diese Reaktion. Aceton bildet mit Prolin ein Halbaminal **218**, das nach Dehydratisierung ein Iminiumion **219** gibt. Dieses lagert nun weiter zum Enamin **220** um und greift an der Carbonylgruppe des Aldehyds an. In diesem Schritt wird auch die Stereochemie der Reaktion gesteuert. Durch einen dem Zimmerman-Traxler-Modell ähnlichen Übergangszustand ist die Induktion der stereochemischen Information deutlich zu erkennen. Der Angriff des Enamins erfolgt hierbei von der Re-Seite. Hydrolyse und Abspaltung des Katalysators führen dann zum Aldoladdukt **224** (Abb. 80).

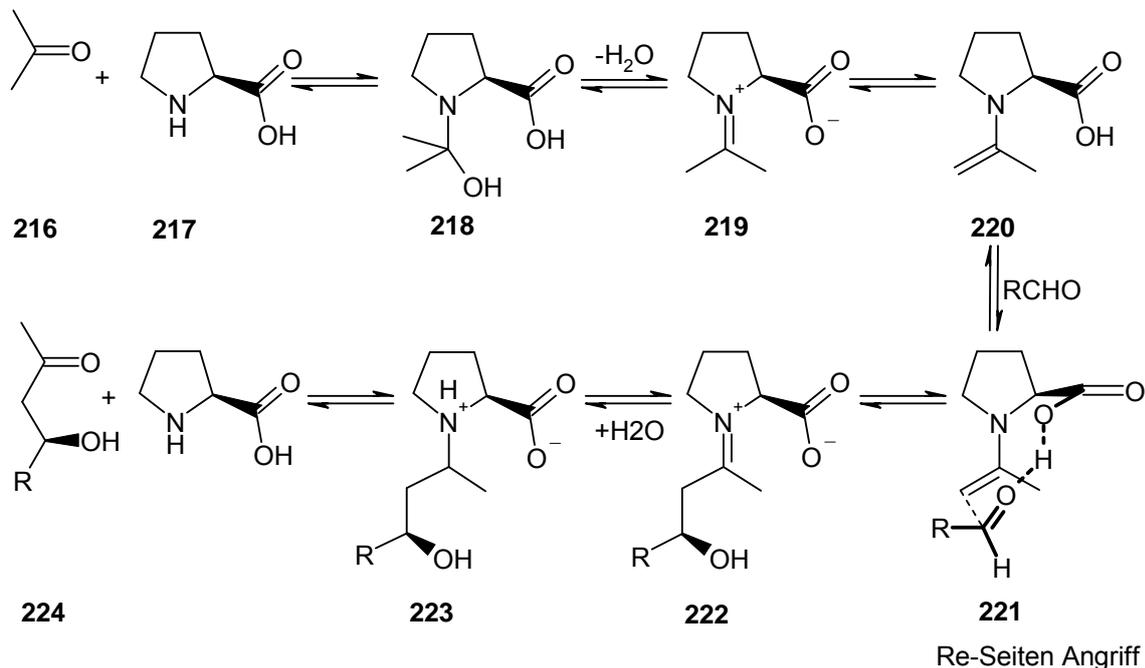


Abb. 80: Mechanismus Organokatalyse

Diese Reaktion wurde in den folgenden Jahren von Barbas auch auf andere Systeme erfolgreich angewendet:

- mit Aceton und verschiedenen Iminen (sowohl als Imin vorliegend, als auch *in situ* hergestellt aus einem Aldehyd und einem Amin) in einer Mannich-ähnlichen Reaktion,^[135]
- mit Hydroxyaceton und verschiedenen Ketonen als Aldoladdition sowie mit Aceton und Michael-Systemen (Alkenylmalonester und Nitroalkene),^[136]
- in Diels-Alder-Reaktionen^[137] und
- mit verschiedenen Ketonen und (*E*)-2-((4-Methoxyphenyl)imino)essigsäureethylester zur Synthese chiraler Aminosäuren^[Fehler! Textmarke nicht definiert.].

2. Allgemeiner Teil

Die letzte aufgeführte Methode wurde schließlich zur Einführung der Aminosäuregruppe auf dem Carvonweg verwendet, da sowohl das Stereozentrum der Aminosäure stereoselektiv gebildet wird als auch das α -Zentrum des entsprechenden Ketons.

In der von Barbas beschriebenen Reaktion wird das Imin in DMSO (ca. 0.1 M) vorgelegt und das Keton (25 Vol-%) gefolgt von Prolin (20 mol-%) zugegeben. Die Reaktion wird bis zum vollständigen Umsatz des Imins gerührt und dann aufgearbeitet. Für die Testsysteme sind Ausbeuten von 47-81% und e.e.-Werte bis >99% angegeben^[Fehler! Textmarke nicht definiert.]. (*E*)-2-((4-Methoxyphenyl)imino)essigsäureethylester **227** wurde aus Glyoxylsäureethylester **225** und *p*-Anisidin **226** analog der Literatur^[138] synthetisiert (Abb. 81). Die Organokatalysereaktion wurde mit (*R*)-Carvon als Testsubstanz durchgeführt.

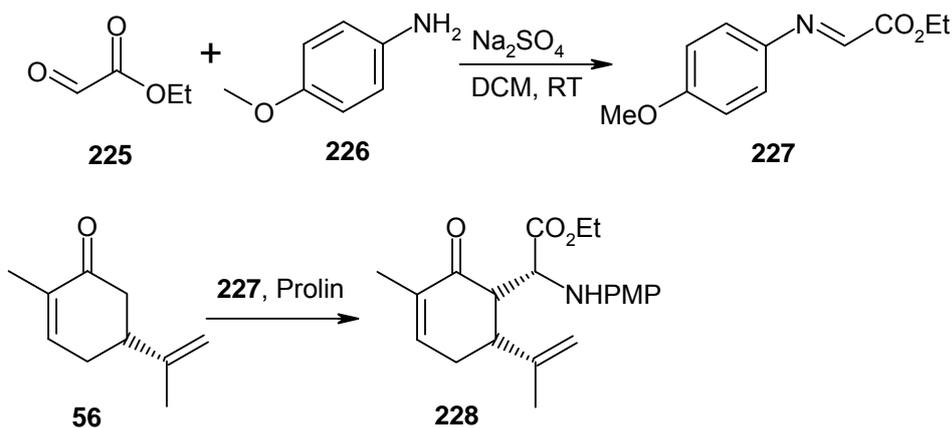


Abb. 81: Organokatalysereaktion mit Carvon

Unter den genannten Reaktionsbedingungen von Barbas fand keine Umsetzung statt. Aus diesem Grund wurden die Reaktionsbedingungen variiert. Die unterschiedlichen Ansätze sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Eine Umsetzung zum gewünschten Produkt wurde in keinem Fall beobachtet.

2. Allgemeiner Teil

lfd. Nr.	LM	T [°C]	mol-% Prolin	Äq. Carvon
1	DMSO	RT	20	12.75
2	DCM	RT	20	12.75
3	DMSO	RT	20	1
4	DCM	RT	20	1
5	DMSO	RF	20	12.75
6	DMSO	RT	110	12.75
7 ^{a)}	DMSO	variierend	10	12.75
8	THF	RF	20	12.75
9	THF	RT	110	12.75

a) Mikrowelle 10 min bei 50 °C, 20 min bei 70 °C, 30 min bei 120 °C

Tabelle 12: Reaktionsbedingungen der Organokatalysereaktionen mit Carvon

Die Darstellung des bevorzugten Übergangszustandes der Reaktion^[139] mit Carvon ist in Abb. 82 links dargestellt. Es ist dabei deutlich zu erkennen, dass die Isopropenylgruppe den Raum über dem Enamin abschirmt und das Imin sich somit nicht annähern kann. Auf der rechten Seite ist der Übergangszustand mit nach hinten gedrehter Isopropenylgruppe dargestellt. In dieser Konformation kann die Doppelbindung allerdings nicht mit dem Imin überlappen, da die Carbonsäurefunktion des Prolins eine Annäherung verhindert. Dies zeigt, dass die Reaktion mit dem zyklischen Substrat (*R*)-Carvon nicht stattfinden kann.

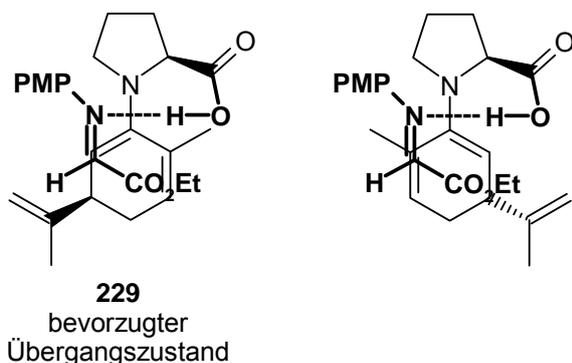


Abb. 82: Übergangszustand der Organokatalysereaktion mit Carvon

2. Allgemeiner Teil

Somit musste ein anderes Substrat verwendet werden, um die enantioselektive Einführung der Aminosäuregruppe zu ermöglichen. Als Alternative wurde das Keton **198** (Abb. 76) in Betracht gezogen. In den von Barbas beschriebenen Bedingungen wird die Reaktion mit 20 Vol-% des Ketons durchgeführt. Diese Vorgehensweise ist allerdings nur für einfache und günstige Ketone möglich. Die Verwendung von über mehrere Stufen synthetisierten Ketonen nach dieser Vorschrift ist äußerst ineffizient. Deshalb wurde zuvor ein Screening mit Butanon durchgeführt (Abb. 83), um festzustellen, ob auch andere Reaktionsbedingungen möglich sind.

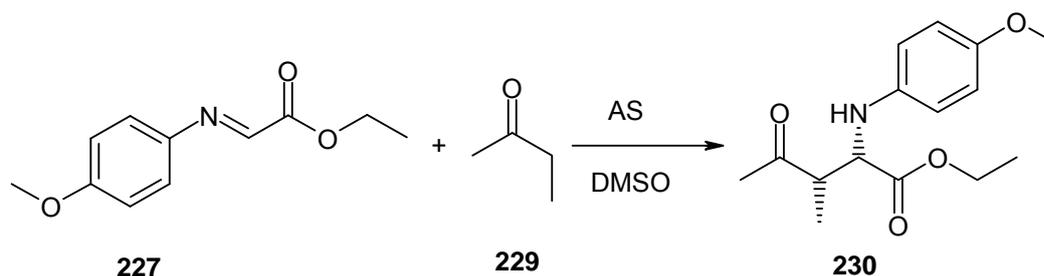


Abb. 83: Organokatalysereaktion mit Butanon

Hierzu wurde Butanon mit dem Glycinderivat **227** in verschiedenen Konzentrationen, mit unterschiedlichen Lösungsmitteln und Katalysatoren über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend per GC untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

2. Allgemeiner Teil

Lfd. Nr.	227 mmol	Butanon mmol	Kat. (mol-%)	LM (ml)	Umsetzung (%)
01	0.5	1 ml	Pro (20)	DMSO (4)	100
02	0.5	5	Pro (10)	<i>i</i> PrOH (1)	24
03	0.45 ^{a)}	1.5	Ala (30)	DMSO (2)	0
04	1	1	Pro (20)	DMSO (4)	20
05	1	1	Pro (10)	<i>i</i> PrOH (1)	2
06	1 ^{a)}	1	Ala (30)	DMSO (2)	0
07	5	0.5	Pro (20)	DMSO (3)	0
08	0.5	2.5	Pro (20)	DMSO (3)	90 ^{d)}
09	0.5	5	Pro (20)	DMSO (3)	97 ^{e)}
10	0.5	7.5	Pro (20)	DMSO (3)	86 ^{e)}
11	0.5	10	Pro (20)	DMSO (3)	52
12	0.5	0.5	Pro (500)	DMSO (3)	35
13 ^{b)}	0.5	0.5	Pro (20)	DMSO (3)	9
14 ^{c)}	0.5	0.5	Pro (20)	DMSO (3)	n.g.

a) *p*-Anisidin und Ethylglyoxylat als Edukte; b) Mikrowelle, 30 min, 50 °C; c) Mikrowelle, 60 min, 100 °C; d) d.r.: 85:6; e) d.r.: 89:7

Tabelle 13: Screening der Organokatalysereaktion mit Butanon

In Eintrag 1 wurden die Standardbedingungen von Barbas verwendet und eine komplette Umsetzung zum gewünschten Produkt erreicht. In Eintrag 4 wurde das Keton im äquimolaren Verhältnis zum Imin eingesetzt. Dabei fand immerhin eine Umsetzung von 20% statt. Durch den Einsatz von Prolin im 5-fachen Überschuss wurde der Umsatz auf 35% gesteigert. Immer noch sehr gute Ergebnisse ergaben die Versuche 8 und 9 mit 90 bzw. 97% Umsetzung. Allerdings wurde ebenfalls eine Änderung der Diastereoselektivität beobachtet.

Die Reaktion mit dem offenkettigen Keton **198** (Abb. 84) wurde unter den Bedingungen in Eintrag 8 (Tabelle 13) durchgeführt. Auch nach einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 64 h fand keine Umsetzung statt.

2. Allgemeiner Teil

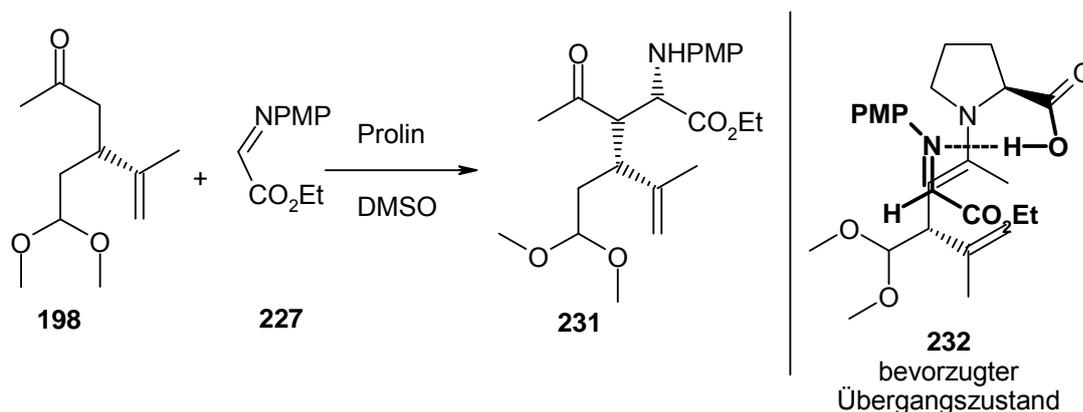


Abb. 84: Organokatalysereaktion mit dem Keton 198

Betrachtet man den bevorzugten Übergangszustand (Abb. 84 rechts) dieser Reaktion, sollte eine Umsetzung allerdings möglich sein. In der Literatur sind verschiedene Beispiele organokatalysierter Reaktionen mit Cyclohexanon- und azyklischen β -monosubstituierten Ketonen sowohl mit terminalem Alken als auch mit Ketalen beschrieben^[140,141,142]. Cordova beschrieb die Reaktion von Cycloalkanonen mit dem Glycinderivat **227** in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion (Abb. 85)^[143].

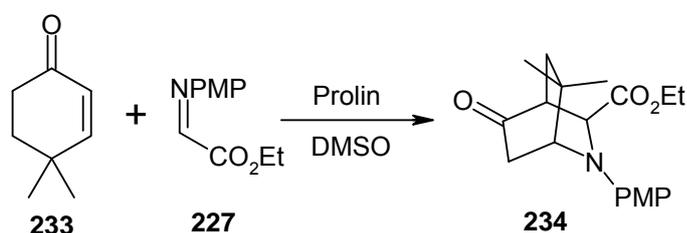


Abb. 85: Organokatalyse nach Cordova

Bisher ist allerdings kein Beispiel in der Literatur bekannt, das in β -Position eines zyklischen oder azyklischen Ketons einen tertiären Kohlenstoff aufweist. Vermutlich verhindern wiederum sterische Aspekte, dass die Reaktion abläuft.

In einem weiteren Ansatz wurde ein alternatives offenkettiges Substrat synthetisiert. Damit wurde ebenfalls ein neuer Zugang zum zyklischen Keton **55** (Abb. 75) eröffnet. Als Ausgangsstoff wurde 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on **235** verwendet. Dieses wurde in einer Cuprat-Addition unter den Bedingungen für den Acrylsäureester **60** (Abb. 23) in das Isopropenyladdukt **236** überführt (Abb. 86). Die Reaktion wurde für die Testreaktion unter racemischen Bedingungen durchgeführt. In der Literatur ist sie allerdings auch unter Verwendung eines chiralen Liganden beschrieben^[144]. Das Lacton **236** wurde mit einer Ausbeute von 62% erhalten und in der folgenden

2. Allgemeiner Teil

Reaktion mit Methyllithium in Diethylether zum offenkettigen Keton **237** umgesetzt. Im GC-MS Spektrum sind 2 Substanzen gleicher Molmasse mit unterschiedlichen Retentionszeiten zu sehen. Durch die NMR-Spektren wurde die Verbindung dem zyklischen Halbacetal **238** zugeordnet (Abb. 86).

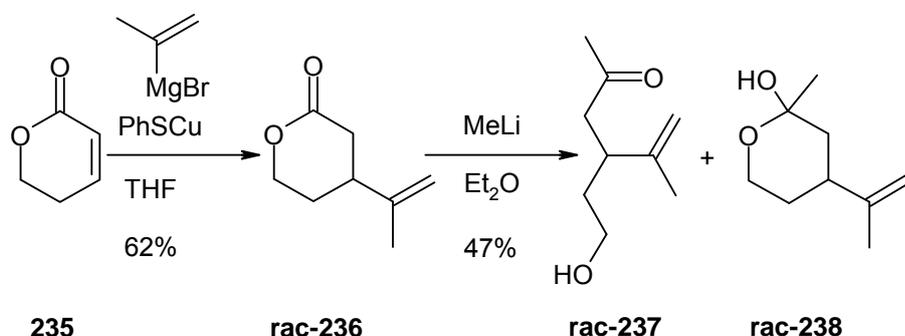


Abb. 86: Synthese des offenkettigen Ketoalkohols 237

Die Umsetzung dieses Gemisches mit einer äquimolaren Menge des Glycinderivates **227** und Prolin in DMSO resultierte in einer Substanzmischung, deren Bestandteile nicht charakterisiert werden konnten.

In keiner der durchgeführten organokatalysierten Reaktionen wurde eine gewünschte Kupplung des Glycinkationenäquivalents erreicht.

2.3.3. Kupplungsreaktion

Für die Einführung der Aminosäuregruppe wurde nun ein neuer Ansatz verfolgt. Die Retrosynthese des Carvonderivates **54** führt über das Keton **239** zum Ester **240**. Dieser wird durch Umsetzung des Enolats **241** des Esters **194** (Abb. 73) mit einem Imin **242** erhalten.

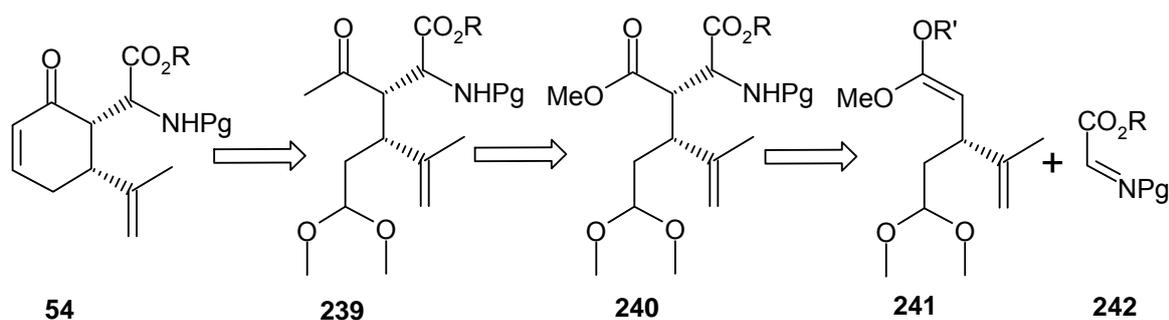


Abb. 87: Retrosynthese des Carvonderivates 54

2. Allgemeiner Teil

In einem ersten Versuch wurde der Methylester **194** mit LDA deprotoniert und mit dem bereits in der Organokatalyse verwendeten Imin **227** umgesetzt (Abb. 88).

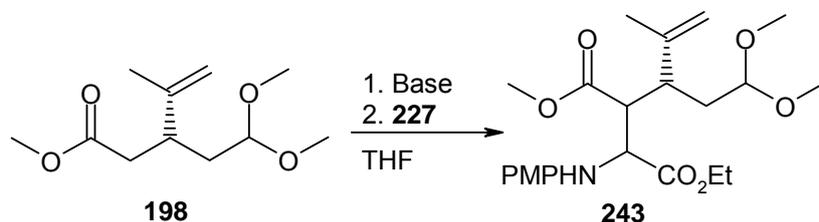


Abb. 88: Umsetzung des Esters **194** mit dem Imin **227**

Das Kupplungsprodukt **243** wurde im HPLC-MS-Spektrum gefunden. Allerdings war das Produkt sehr stark verunreinigt und wurde auch durch säulenchromatographische Reinigung nicht rein isoliert. Ein zweites Hauptprodukt mit der Molmasse 391 entstand ebenfalls bei der Reaktion. Aufgrund von Verunreinigungen wurde erst durch den Vergleich mit dem Produkt der nachfolgend erwähnten Reaktion (Abb. 90) die Identifizierung als 4-Ringlactam **247** möglich. Die Reaktion (Abb. 88) wurde ebenfalls mit Kaliumhexamethyldisilazid als Base durchgeführt. Dies resultierte allerdings in einer nicht trennbaren Mischung verschiedener Nebenprodukte.

In einem weiteren Versuch wurde die Säure **195** (Abb. 74) mit Pivaloylchlorid in das gemischte Anhydrid überführt und mit dem *in situ* hergestellten Lithiumsalz von (S)-4-Isopropylloxazolidin-2-on umgesetzt. Das resultierende Acyloxazolidinon **244** wurde mit KHMDS deprotoniert und mit dem Imin **227** umgesetzt (Abb. 89).

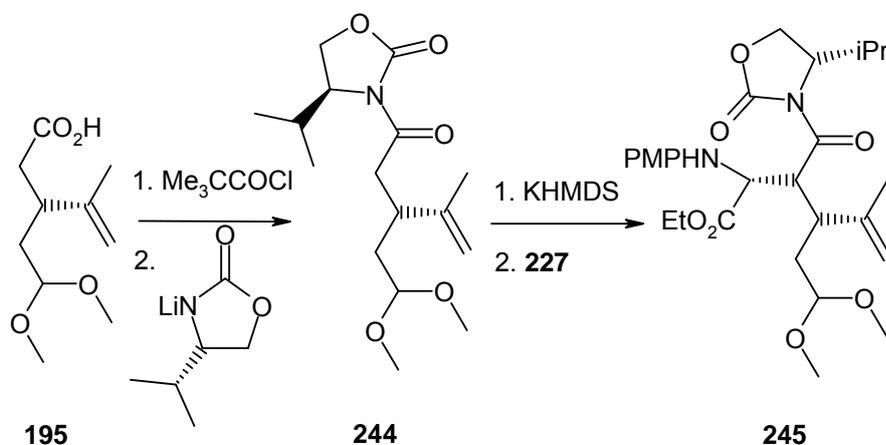


Abb. 89: Umsetzung der Säure **195** zum Oxazolidinon **244** und Reaktion mit dem Imin **227**

2. Allgemeiner Teil

Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde ein sauberes Hauptprodukt isoliert. Die Auswertung der NMR-Spektren zeigte allerdings, dass das Evans-Auxiliar nicht mehr in dem Molekül vorhanden ist. Ein Dublett im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 4.49 ppm ($^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum: 55 ppm) weist auf das Vorhandensein des Aminosäure- α -Protons hin. Durch das H-H-COSY Spektrum ist eine Korrelation mit einem einzelnen Proton bei 3.66 ppm (dd) zu sehen, das wiederum mit einem weiteren Proton bei 2.95 ppm (ddd) wechselwirkt. Weiterhin sind der Ethylester und die *p*-Methoxyphenylgruppe sowie die Isopropenylgruppe und das Dimethylketal vorhanden. Die C-C-Bindungsknüpfung war somit erfolgreich. Das Produkt wurde schließlich als das 4-Ringlactam **247** charakterisiert. Die im HPLC-MS-Spektrum gefundene Molmasse von 391 g/mol bestätigt diesen Strukturvorschlag.

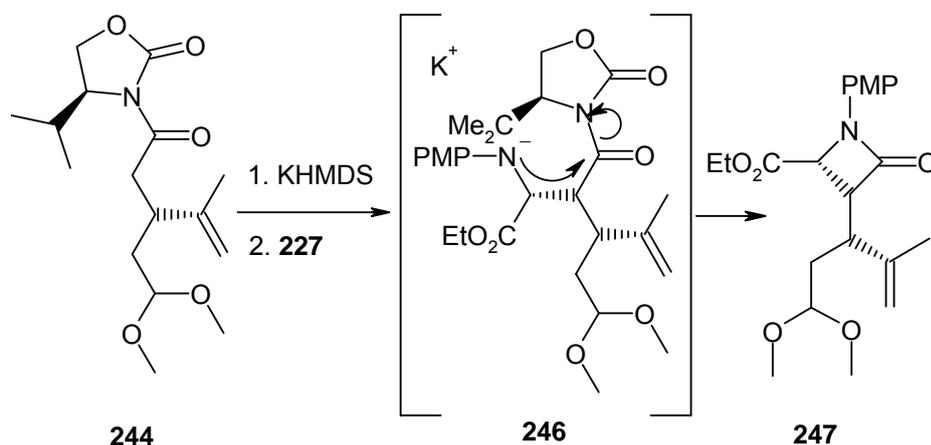


Abb. 90: Synthese des 4-Ringlactams **247**

Die Reaktion verläuft über die Bildung des Enolats des Oxazolidinons **244**, das das Imin **227** angreift und das Kaliumamid **246** bildet. Dieses greift nun intramolekular am Carbonylkohlenstoff des Amids an und bildet das Lactam **247**.

In der Literatur wird die Synthese verschiedener 4-Ringlactame ausgehend von dem Imin **227** mit Acylchloriden oder Estern beschrieben^[145,146]. Bisher ist allerdings noch keine Reaktion mit einem Amid bzw. Oxazolidinon erwähnt. Die Lactambildung wird durch die aktivierende *p*-Methoxyphenylgruppe begünstigt, da diese die Nucleophilie des entstehenden Kaliumamids **246** stark erhöht.

Aus diesem Grund wurde ein alternatives Imin in Betracht gezogen, das eine desaktivierende Schutzgruppe trägt. Dies hat zudem den Vorteil, dass bei einer späteren Zyklisierung des Amins zur terminalen Doppelbindung die Bedingungen der Zyklisierung nach Knight verwendet werden können.

2. Allgemeiner Teil

Die Synthese des Imins erfolgte ausgehend von Glycin (Abb. 91). Durch Reaktion mit SOCl_2/ROH und anschließende Umsetzung mit Benzoylchlorid wurden die N-benzoylgeschützten Ester **252**, **253** und **254** synthetisiert. Die folgende radikalische Bromierung in α -Stellung mit Brom und Azobis(isobutyronitril) verlief nur für den Methylester **252** und den Ethylester **253** erfolgreich. Bei der Reaktion des Benzylesters **254** deutete der typische, stark beißende Geruch auf das Entstehen von Benzylbromid und somit Zersetzung des Edukts hin. Die Bromide des Methyl-**255** (77%) bzw. Ethylesters **256** (83%) wurden als weißer kristalliner Feststoff erhalten. Der letzte Schritt zu den Iminen **257** und **258** ist die Eliminierung von HBr durch Triethylamin. Diese Reaktion wurde vor der Kupplungsreaktion *in situ* durchgeführt.

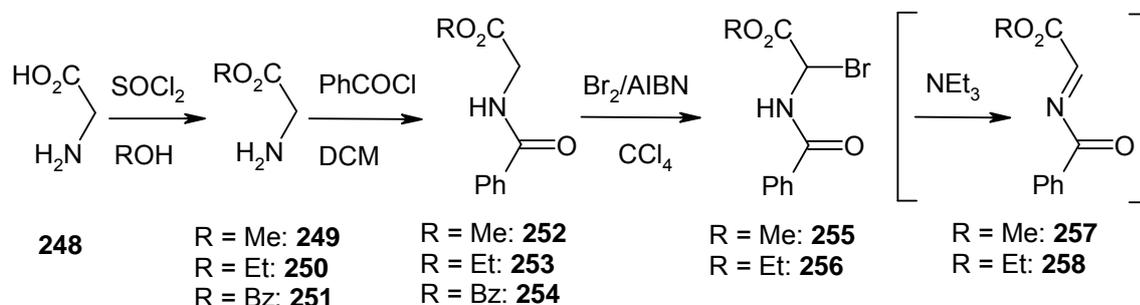


Abb. 91: Synthese der Bromglycinderivate **255** und **256**

Das zweite Substrat, der Trimethylsilylenolether **259** (Abb. 92), für die C-C-Knüpfungsreaktion sollte aus dem Keton **198** synthetisiert werden. Drei Ansätze wurden durchgeführt:

- mit Diazabicycloundecen (DBU)/Trimethylsilylchlorid in Dichlormethan,^[147]
- mit Imidazol/Trimethylsilylchlorid in Dichlormethan^[57] und
- mit Triethylamin/ Trimethylsilylchlorid/Natriumbromid in Dimethylformamid^[148].

Alle Ansätze wurden bei Raumtemperatur durchgeführt, um das thermodynamische Silylenolat zu erhalten. In keinem Ansatz wurde der Trimethylsilylenolether **259** isoliert. In einer weiteren Reaktion wurde der kinetische Silylenolether mit endständigem Olefin durch die Umsetzung des Ketons **198** mit LDA und TMSCl bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ synthetisiert^[149]. Dieser sollte durch Isomerisierung mittels Triethylammoniumchlorid nach einer Vorschrift von Deyne^[150] in den thermodynamischen Silylenolether **259** überführt werden. Dabei wurde in einem ersten Ansatz ausschließlich das Edukt isoliert. In einem zweiten Ansatz bei höherer

2. Allgemeiner Teil

Temperatur fand eine Zersetzung statt und der schwarze Rückstand konnte nicht charakterisiert werden. Aufgrund dieser Probleme wurde eine Untersuchung der Enolbildung durch zeitaufgelöste $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie durchgeführt. Dazu wurde das Keton **198** bei Raumtemperatur in CD_3OD gelöst und mit Natrium versetzt. Bereits nach fünf Minuten waren sowohl die Methyl- als auch die Methylenprotonen ausgetauscht. In einem weiteren Experiment wurde statt Natrium Triethylamin zugegeben. Dabei fand ein kompletter Austausch der Methylgruppe nach ca. zwei Stunden statt. Die Methylengruppe wurde auch nach zwei Tagen durch die schwache Base Triethylamin nicht deprotoniert. Dies zeigt, dass unter thermodynamischen Bedingungen die Enolbildung zur endständigen Methylgruppe hin stattfindet. Eine Umsetzung zum Silylenolether **259** ist somit auf diesem Weg nicht möglich.

Als Alternative wurde ausgehend vom Ester **194** das korrespondierende Trimethylsilylesterenolat **260** mit Lithiumdiisopropylamid/Trimethylsilylchlorid synthetisiert. Das Produkt wurde durch Destillation rein erhalten und ist unter Schutzgas längere Zeit stabil.

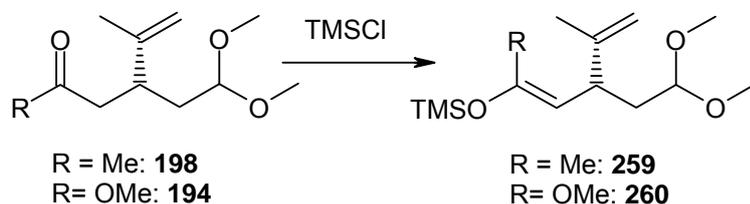


Abb. 92: Synthese der TMS-Enolate **259** und **260**

Die folgende Reaktion zwischen dem Silylenolester **260** und dem Imin erfolgte zunächst mit dem Bromglycinderivat **255** nach einer Vorschrift von Steglich^[151]. Das Bromglycinderivat wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Triethylamin zum Imin **257** (Abb. 92) umgesetzt. Anschließend wurde eine Lösung von Titan-tetrachlorid in Dichlormethan und darauf folgend der Silylenolester **260** zugegeben (Abb. 93).

2. Allgemeiner Teil

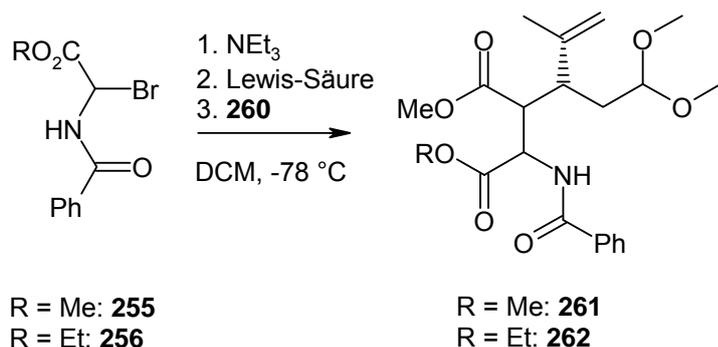


Abb. 93: Kupplungsreaktion des Silylenolesters 260 mit den Bromglycinderivaten 255 und 256

Entgegen der Literaturvorschrift wurde mit Ammoniumchloridlösung statt mit Zitronensäure aufgearbeitet, um das Ketal nicht zu hydrolysieren. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde ein Hauptprodukt als Mischung zweier Diastereomere (6:1) erhalten. Im HPLC-MS-Spektrum wurde weder die Molmasse von 421 für das gesuchte Produkt noch das typische Zerfallsmuster des Dimethylketals gefunden. Stattdessen sind zwei Peaks bei 344 ($[M+H]^+$) sowie bei 366 ($[M+Na]^+$) zu sehen. Weitere Zerfallspeaks bei 312 ($[M-MeO]^-$), 284 ($[M+H-CO_2Me]^+$) zeigen, dass das Produkt eine Molmasse von 343 g/mol besitzt. Im 1H -NMR-Spektrum sind die aromatischen Protonen der Phenylgruppe zu sehen und vier olefinische Protonen 6.67 (d), 4.91(s), 4.85 (dd) und 4.70 (s). Zwei davon befinden sich an einem Kohlenstoff, die anderen beiden geben miteinander eine H-H-Korrelation. Weiterhin sind die zwei Methylestergruppen vorhanden. Allerdings fehlen die Peaks der Dimethylketalgruppierung. Ein Aldehydsignal ist ebenfalls nicht vorhanden. Zwei mögliche Strukturen lassen sich daraus ableiten. Die erste Verbindung, das Oxazetidin **263** (Abb. 94), kann wie bereits schon bei der Reaktion des Oxazolidinons **244** (Abb. 90) über Bildung des 4-Ringlactams und anschließende Eliminierung von Methanol entstehen. Die zweite Verbindung, das Tetrahydropyridin **264** (Abb. 94), ist durch Hydrolyse des Ketals **261** zum Aldehyd **265** und anschließende intramolekulare Kondensation mit dem Amid erhältlich.

2. Allgemeiner Teil

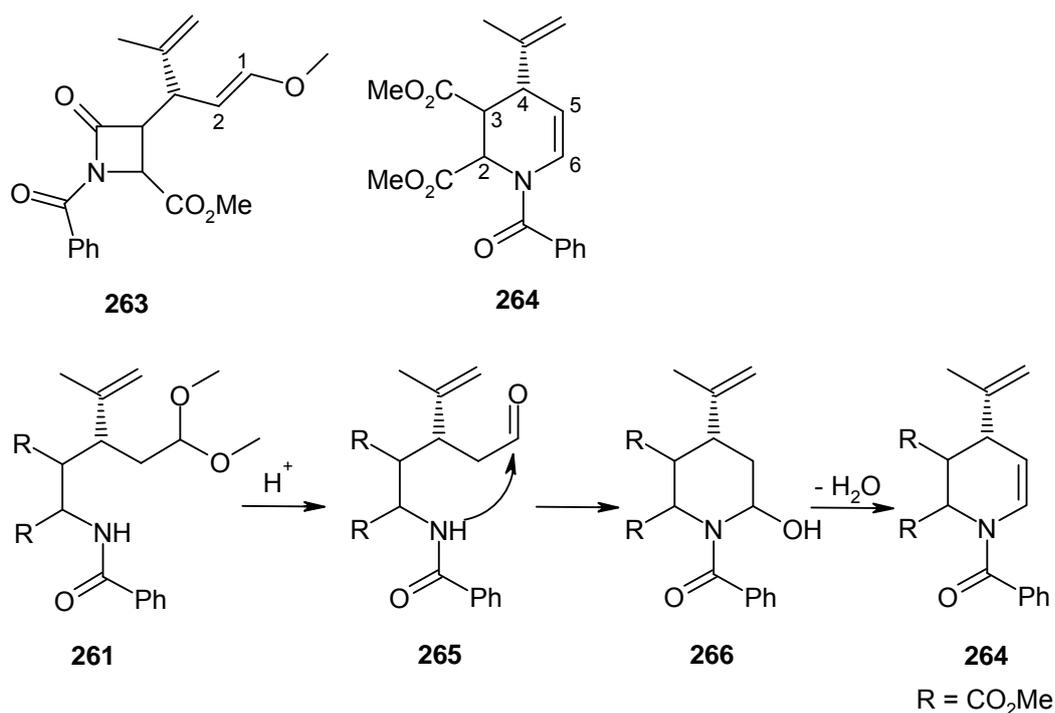


Abb. 94: Mechanismus und mögliche Produkte der Kupplungsreaktion mit $TiCl_4$

Für beide Moleküle beträgt die Molmasse 343 und das Zerfallsmuster im MS kann erklärt werden. Ebenfalls passen die 1H -NMR-Verschiebungen der Protonen auf beide Substanzen. Die eindeutige Charakterisierung geschah durch die ^{13}C -NMR-Verschiebung der olefinischen Kohlenstoffatome C-1 und C-2 im Azetidin bzw. C-5 und C-6 im Tetrahydropyridin. Diese liegen bei 105.9 und 126.9 ppm und passen im Vergleich mit berechneten Spektren nach dem Inkrementsystem zum Tetrahydropyridin **264**.

Die Reaktion wurde daraufhin mit verschiedenen anderen Lewisäuren durchgeführt. Die höchsten Ausbeuten wurden mit Zinntetrachlorid, Zinkchlorid und Kupferperchlorat erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Lewis säure	$TiCl_4$	$Cu(OTf)_2$	$BF_3 \cdot OEt_2$	$SnCl_4$	$ZnCl_2$	$In(OTf)_3$	$In(OTf)_3$ in H_2O	$Cu(ClO_4)_2$
Aus-beute	12%	Spuren	Spuren	59%	38%	Spuren	---	40%

Tabelle 14: Ergebnisse des Lewisäure-Screenings der Kupplungsreaktion

Die Ausbeute mit der Lewisäure Titan-tetrachlorid bezieht sich auf das isolierte Tetrahydropyridin **264**. Alle weiteren Ergebnisse geben die Ausbeute des

2. Allgemeiner Teil

gewünschten Produktes **261** (Abb. 93) wieder. Das beste Ergebnis wurde mit Zinntetrachlorid erzielt. Der erhaltene Dimethylester **261** wurde mit Benzylamin analog der Literatur^[152] umgesetzt, um die Stereochemie der Verbindung **267** zu untersuchen.

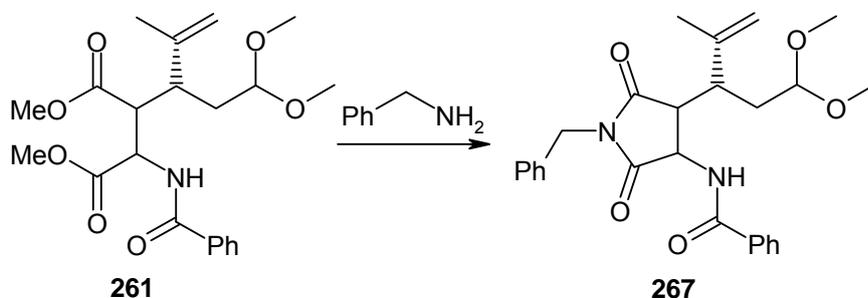


Abb. 95: Synthese des zyklischen Imids **267**

Das Rohprodukt wies nach Aufarbeitung eine Mischung mehrerer nicht identifizierbarer Produkte auf, die auch durch Säulenchromatographie nicht auftrennbar waren.

Die weiteren Kupplungsreaktionen wurden mit dem Bromglycinethylester **256** (Abb. 91) durchgeführt, um eine Differenzierung der beiden Estergruppen zu ermöglichen. Interessanterweise wurde in einem Testansatz ohne Lewisäure das gewünschte Produkt **262** (Abb. 93) ebenfalls mit guter Ausbeute erhalten. Die Reaktion wurde schließlich im Multigrammmaßstab mit einer Ausbeute von 65% durchgeführt.

Ziel war es nun, den Methylester in das Methylketon zu überführen und anschließend durch Spaltung des Ketals und intramolekulare Aldolkondensation Verbindung **54** (Abb. 20) zu erhalten.

Dazu wurde der Diester **262** mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin analog der Synthese des Weinreb-Amids **202** (Abb. 76) umgesetzt. Die Reaktion lieferte ein sauberes Produkt. Dabei handelte es sich allerdings nicht um das gewünschte Weinreb-Amid **268** sondern um das Weinreb-Amid **269** (Abb. 96). Das bedeutet, dass die Reaktivität des Ethylesters sehr viel höher ist als die des Methylesters.

2. Allgemeiner Teil

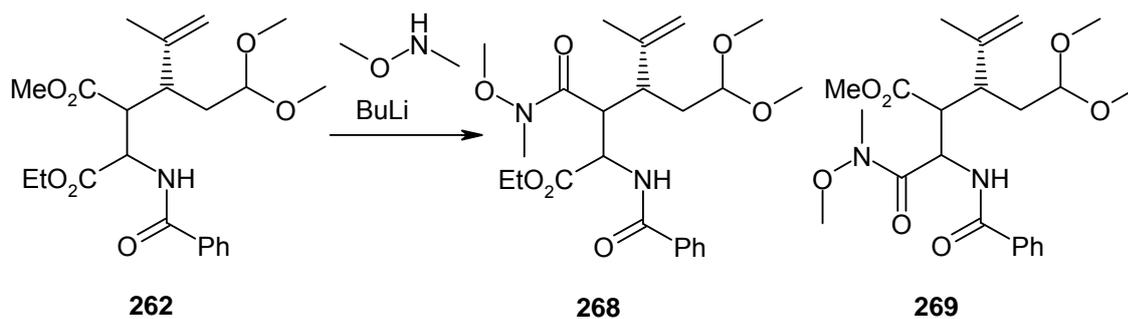


Abb. 96: Umsetzung des Diesters **262** zum Weinreb-Amid

Als Alternative wurde die Umsetzung des Diesters **262** in die Monosäure **270** gewählt (Abb. 97). Die Esterhydrolyse kann allerdings nicht unter sauren Bedingungen durchgeführt werden, da dies die Hydrolyse des Ketals zur Folge hat. Des Weiteren sind zu stark basische Bedingungen ebenfalls nicht sinnvoll, da dadurch die Spaltung beider Ester möglich ist. Aus diesen Gründen wurde die Umsetzung mit Lithiumiodid^[153] gewählt, da diese Methode selektiv für die Spaltung von Methylestern verwendet wird.

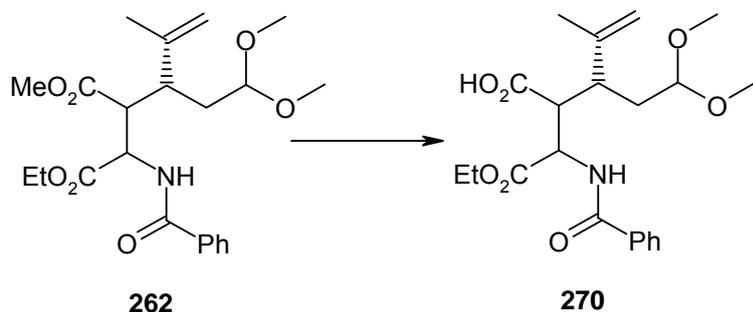


Abb. 97: Esterhydrolyse des Diesters **262** zur Monosäure **270**

Der Diester **262** wurde zunächst mit Lithiumiodid in Pyridin 3 h bei 120 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde ausschließlich das Edukt isoliert. In einem weiteren Ansatz wurde der Diester **262** mit Lithiumiodid in Dimethylformamid 64 h bei 100 °C und anschließend noch 30 h bei 130 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt per HPLC-MS analysiert. Die gesuchte Produktmolmasse war in dem Substanzgemisch zu ca. 5% enthalten. Den Hauptanteil machten das Edukt sowie verschiedene nicht identifizierbare Nebenprodukte aus. In einem dritten Ansatz mit Lithiumiodid in Dimethylformamid wurde das Edukt 18 h bei 170 °C gerührt und resultierte in einer teerartigen Masse.

2. Allgemeiner Teil

Eine weitere milde und selektive Esterspaltung wurde mit Trimethylzinnhydroxid beschrieben^[154]. Nicolaou zeigte, dass die Spaltung eines Methylesters in Gegenwart eines Ethyl- bzw. Isopropylesters wesentlich selektiver verläuft. Die Reaktion wurde in Dichlorethan 64 h unter Rückfluss gerührt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt. Das HPLC-MS-Spektrum zeigt ein sauberes Produkt der Molmasse 393. Das bedeutet allerdings, dass der Ethylester statt des Methylesters gespalten wurde. Das ¹H-NMR-Spektrum der Substanz weist sehr breite Signale auf und lässt vermuten, dass die Säure an das Zinn koordiniert ist. Deshalb wurde die Substanz in Dichlormethan gelöst und mit einer basischen Ethylendiamintetraacetatlösung extrahiert. Dadurch wurde das ¹H-NMR-Spektrum in einer besseren Qualität erhalten und bestätigte die Vermutung, dass der Ethylester gespalten wurde. Somit ist diese Methode ebenfalls nicht zweckmäßig für die Esterspaltung.

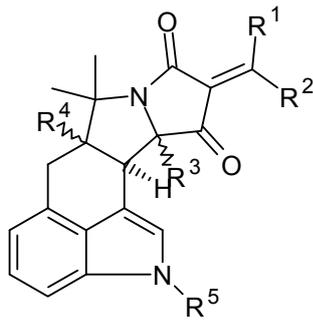
Das Problem ist die höhere Aktivität des Ethylesters aufgrund der benachbarten Aminogruppe. Weitere Arbeiten zu dieser Thematik sind geplant und beinhalten die Verwendung von Glycin-*tert*-butylester oder aber eine Variation des Methylesters hin zu anderen selektiv spaltbaren Estergruppen beispielsweise den 2-(Trimethylsilyl)-ethylester.

2.4. Analyse und Auswertung der biologischen Daten

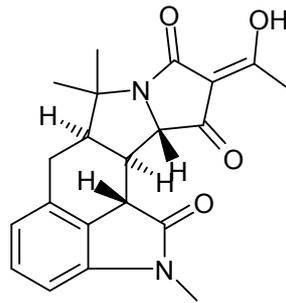
2.4.1. Biologische Ergebnisse und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Alle relevanten Verbindungen wurden in einem funktionellen *Heliothis virescens* SERCA-Assay vermessen. Dazu wurde ein Luciferin/Luciferase-gekoppelter Assay verwendet und der ATP-Gehalt während der Reaktion ermittelt. Durch die SERCA wird ATP verbraucht und dadurch eine Abnahme der Lumineszenz des Luciferin/Luciferase Assays bewirkt. Über diesen Weg ist eine Bestimmung der IC₅₀-Werte möglich.

2. Allgemeiner Teil



CPA-Derivate



Speradine
271

Abb. 98: CPA-Derivate und Speradine

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(IC ₅₀ , μM)
CPA (1) (Referenz)	OH	Methyl	◀H	▬▬▬H	H	0.01 ± 0.005
CPA (1) (synthetisch)	OH	Methyl	◀H	▬▬▬H	H	0.01 ± 0.006
<i>iso</i> CPA (5)	OH	Methyl	▬▬▬H	▬▬▬H	H	0.50 ± 0.1
<i>all-trans</i> -CPA (173)	OH	Methyl	◀H	◀H	H	5.0
164	OH	Methyl	◀H	▬▬▬H	Ts	0.40 ± 0.05
165	OH	Methyl	◀H	◀H	Ts	25.0 ± 5
171	OH	Phenyl	◀H	▬▬▬H	H	>50
172	OH	Phenyl	◀H	◀H	H	>50
Speradine A (Abb. 98) ^[155]						8.0

Tabelle 15: IC₅₀-Werte der reinen Diastereomere von CPA und Derivaten

2. Allgemeiner Teil

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(IC ₅₀ , μM)
CPA/ <i>iso</i> CPA (1/5)	OH	Methyl	~\wH	H	H	0.16 ± 0.02
182	NH ₂	Methyl	~\wH	H	H	0.50 ± 0.08
183	NHOH	Methyl	~\wH	H	H	16.0 ± 2
185	NH-NH ₂	Methyl	~\wH	H	H	0.78 ± 0.08
175	OH	Cyclopropyl	◀H	~\wH	H	0.14 ± 0.02
176	OH	Cyclohexyl	◀H	~\wH	H	>50
177	OH	Benzyl	◀H	~\wH	H	1.9 ± 0.4
178	OH	Benzyl	◀H	~\wH	Me	1.7 ± 0.2
184	NHOMe	Methyl	◀H	~\wH	H	8.8 ± 1.4
186	NH-NH- (<i>p</i> -Cl-Ph)	Methyl	◀H	~\wH	H	7.0 ± 1.3

Tabelle 16: IC₅₀-Werte der Diastereomerenmischung von CPA und Derivaten

Verschiedene CPA-Derivate wurden aufgrund der geringen verfügbaren Menge nicht in die einzelnen Diastereomere aufgetrennt und somit als Mischung vermessen. Zum Vergleich der Aktivitäten wird die Mischung aus CPA/*iso*CPA verwendet.

Die synthetische CPA besitzt ein IC₅₀-Wert von 10 nM und stimmt mit einer Referenzprobe des Naturstoffs überein. *iso*CPA hat eine 50-fach geringere Wirkung, liegt mit 500 nM allerdings immer noch in einem signifikanten Bereich. Wie zu erwarten, zeigt die Mischung aus CPA/*iso*CPA eine gemittelte Aktivität von 160 nM. *all-trans*-CPA besitzt eine um den Faktor 800 geringere Wirkung.

Tosyl-CPA **164** zeigt eine um den Faktor 40 verringerte Aktivität gegenüber CPA. Dies kann an der sterischen Hinderung oder an elektronischen Effekten aufgrund des elektronenziehenden Einflusses der Tosylgruppe liegen. Das Epimer **165** zeigt eine 60-fach geringere Wirkung gegenüber **164**. Das Zyklisierungsprodukt Lacton **141**, der Monozyklus **142** (Abb. 48) und die Pyrrolidine **70** bzw. **71** (Abb. 57) sowie **147+148** (Abb. 59) besitzen keine messbare SERCA-Aktivität. Dies belegt, dass die Tetransäure für die Wirkung unbedingt benötigt wird.

Die CPA-Derivate mit einem Cyclohexyl- (**176** als Diastereomerenmischung) bzw. Phenylrest (**171** und **172** als reine Diastereomere) an der Tetransäure zeigten

2. Allgemeiner Teil

ebenfalls keinerlei messbare Aktivität. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sterisch anspruchsvolle Reste in dieser Position einen ausgesprochen negativen Einfluss auf die Koordination in der Bindetasche haben. Im Gegensatz dazu besitzt Cyclopropyl-CPA **175** (Diastereomerenmischung) eine ebenso starke Wirkung wie das Diastereomeregemisch von CPA und belegt damit, dass Variationen in der Acyl-Bindetasche durchaus möglich sind. Dies wird gestützt durch die Aktivität des Benzylderivates **177** (Diastereomerenmischung), die zwar um den Faktor 12 geringer ist als CPA (Mischung), sich allerdings immer noch im niederen mikromolaren Bereich befindet. Interessanterweise zeigt das *N*-Methyl-Derivat **178** die gleiche Aktivität wie **177** und deutet somit darauf hin, dass eine Variation des Indolsystems durchaus möglich ist. Im Gegensatz dazu zeigt Speradine, das sich ebenfalls nur im Indolsystem von CPA unterscheidet, eine ca. 800-fach schlechtere Inhibierung. Unklar bleibt hingegen, ob diese schlechtere Wirkung auf die Oxogruppe oder auf das zusätzliche Stereozentrum an C-11c zurückzuführen ist.

Die wichtige Rolle der Tetramsäureeinheit wird durch den zweiten Satz an CPA-Derivaten ebenfalls belegt. Sowohl das Amin **182** als auch das Hydrazin **185** haben mit Werten von 500 nM bzw. 780 nM zwar eine geringere aber immer noch signifikante Wirkung. Allerdings zeigt dies ebenfalls, dass diese Variation einen negativen Einfluss auf die chelatisierende Eigenschaft der Tetramsäure hat. Sowohl das Hydroxylamin **183**, *O*-Methylhydroxylamin **184** und *p*-Chlorphenylhydrazin **186** zeigen einen nur noch eine geringe SERCA-Aktivität.

Cyclopiazonic Acid wurde ebenfalls auf seine Antimalariawirkung getestet. An zwei Strängen von *Plasmodium falciparum* wurde eine deutliche Wirkung auf dem Niveau von Chloroquin festgestellt^[156].

2.4.2. Molecular-Modelling Untersuchungen

Obwohl bereits einige Röntgenstrukturen von SERCA publiziert worden sind, existiert bisher keine Struktur einer *Heliothis virescens* SERCA^[157]. Aus diesem Grund wurde ein Homologiemodell mittels der Molecular-Modelling Software Tripos (Sybylx 1.1) generiert^[158]. Als Grundlage des Modells wurde die Struktur von isolierter SERCA eines Kaninchenmuskels komplexiert mit CPA und einem Metallion gewählt^[14]. Diese unterscheidet sich kaum von der räumlichen Umgebung der CPA-Bindetasche der SERCA von *Heliothis virescens*. Im Abstand von 5 Å zu CPA befinden sich 24

2. Allgemeiner Teil

Aminosäuren (Leu²⁵³ Asp²⁵⁴ Phe²⁵⁶ Gly²⁵⁷ Leu²⁶⁰ Ile³⁰⁷ Pro³⁰⁸ Glu³⁰⁹ Gly³¹⁰ Leu³¹¹ Pro³¹² Ile³¹⁵ Ile⁷⁶¹ Gln⁵⁶ Phe⁵⁷ Asp⁵⁹ Leu⁶¹ Val⁶² Leu⁶⁵ Ile⁹⁷ Leu⁹⁸ Ile⁹⁹ Asn¹⁰¹ Ala¹⁰²), 5 Moleküle Wasser und ein Mg²⁺-Ion. Ein wenig außerhalb dieses Abstandes befindet sich die Aminosäure 58, die bei *Heliothis virescens* Asparagin darstellt und im Falle der Kaninchen-SERCA das längere Glutamin. Deshalb sollten keine gravierenden Abweichungen der räumlichen Struktur der CPA-Bindetasche in diesem Modell auftreten. Der Nachteil des Homologiemodells liegt darin, dass es ein statisches Modell ist. Dieses stellt den dynamischen Endpunkt der Konformation des Enzyms dar. Dadurch sind keine Veränderungen der Tertiärstruktur durch das Einbringen anderer Liganden möglich.

Die CPA-Bindungstasche besteht aus drei chemisch unterschiedlichen Regionen mit spezifischer Selektivität für bestimmte funktionelle Gruppen (Abb. 99):^[14,159]

eine polare Einheit (A), die die Tetramsäure hauptsächlich durch die Aminosäuren Gln⁵⁶, Asp⁵⁹ und Asn¹⁰¹ sowie Mg²⁺ koordiniert,

im Zentrum eine hydrophobe Tasche (B), die den mittleren Teil (Ring C) bindet und im Falle von BHQ einen Vorzug für konjugierte π -Systeme darstellt sowie

eine erweiterte hydrophobe Gegend (C), die die CPA- mit der TG-Bindetasche verbindet und den Indolring beherbergt.

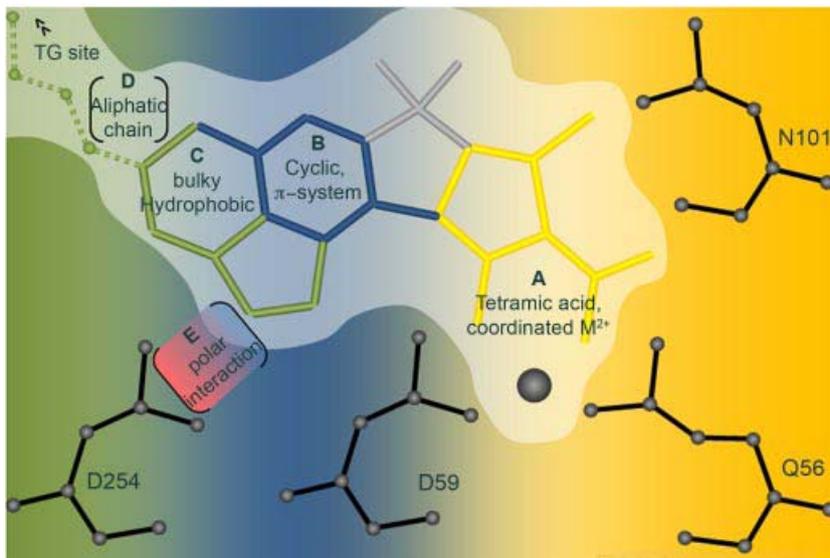


Abb. 99: CPA-Bindetasche^[159]

Durch die *trans*-Konformation von H-11a und H-11b besitzt CPA eine Art wellenförmige Konformation und passt sich genau in die Bindetasche ein. Im Gegensatz dazu hat *iso*CPA durch die *cis*-Konformation einen starken Knick in der

2. Allgemeiner Teil

Struktur. Dies führt dazu, dass die Tetramsäure und der Indolring in einer Richtung von dem Pyrrolidinring wegzeigen (Abb. 100).

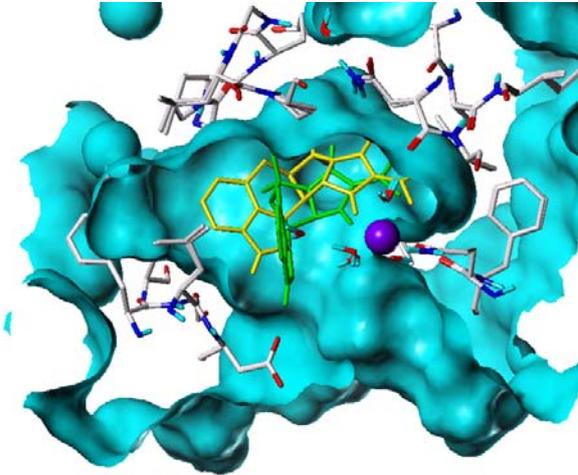


Abb. 100: Überlagerung von CPA (1, gelb) und *iso*CPA (5, grün) in SERCA

Dadurch orientiert sich *iso*CPA vollkommen anders im Vergleich mit CPA. Das Indolsystem befindet sich nun vollständig außerhalb des lipophilen Areal, allerdings kommt der indolische Stickstoff der Aminosäure Asp²⁵⁴ sehr viel näher (Indol-N ... O-Asp: 2.8 Å) und kann somit eine neue Wasserstoffbrücke bilden. Zusammen mit der ungehinderten Koordination des Magnesium-Ions kann die gute aber dennoch reduzierte Wirkung von *iso*CPA erklärt werden.

Durch die Einführung der sperrigen Acylreste können zwei Effekte beobachtet werden. Die Phenyl-, Benzyl- und Cyclohexylsubstituenten schieben das Molekül deutlich in Richtung der hydrophoben Tasche und bewirken eine Veränderung der Wasserstoffbrückenbindungen der Tetramsäure im Gegensatz zu CPA. Diese starke Verschiebung tritt allerdings nicht bei dem kleinen Cyclopropyl-Substituenten auf und erklärt damit auch dessen exzellente Wirkung. Der zweite Effekt ist die Überlagerung der sperrigen und hydrophoben Reste mit der Phenylgruppe von Phe⁵⁷, die wiederum die Orientierung der α -Helix M1 nahe ihrem Knick beeinflussen kann. In Abb. 101 sind die Überlagerungsmodelle einiger CPA-Derivate dargestellt.

2. Allgemeiner Teil

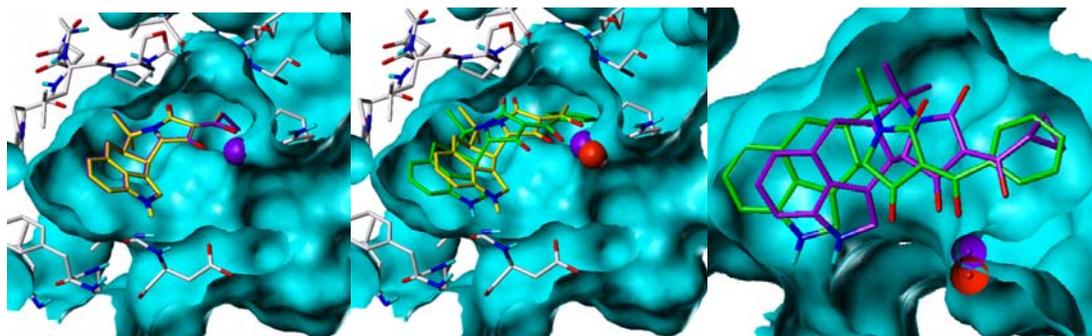


Abb. 101: Überlagerung von 1/175 (links), 1/177 (mitte) und 175/177 (rechts)

Auf der linken Seite ist CPA **1** (gelb) mit Cyclopropyl-CPA **175** (violett) dargestellt. Die Überlappung ist sowohl sterisch als auch elektronisch perfekt und geht einher mit den gefundenen biologischen Daten. Die Chelatisierung des Magnesium-Ion (violette Kugel) ist deutlich zu erkennen. Das mittlere Bild zeigt die Überlagerung von CPA **1** (gelb) mit Phenyl-CPA **177** (grün), wobei die starke Verschiebung des Moleküls in der Bindetasche deutlich wird. Weiterhin zu erkennen ist, dass die Chelatisierung des Magnesium-Ions (violett für CPA, rot für Phenyl-CPA) nicht mehr gegeben ist. **177** kann nur noch mit einem Sauerstoff an das Magnesium koordinieren. Auf dem rechten Bild ist schließlich Cyclopropyl-CPA **175** (violett) mit Phenyl-CPA **177** (grün) in einer anderen Perspektive dargestellt. Die Verschiebung des Magnesium-Ions ist hier deutlich zu erkennen. Die Unterschiede der Mg^{2+} -Komplexierung sind für die sterisch anspruchsvolleren Benzyl- und Cyclohexylderivate nicht so ausgeprägt, allerdings scheint die bereits erwähnte Interaktion mit Phe⁵⁷ in den Vordergrund zu springen.

In den unsubstituierten Enaminen **182** und **185** übernimmt ein Stickstoffatom die Wechselwirkung mit dem Magnesium-Ion, was die leicht verminderte Aktivität erklären kann. Unklar bleibt hingegen die Ursache der drastisch reduzierten Wirkung der Oxime **183** und **184**. Wahrscheinlich wirkt sich die Oximstruktur negativ auf die Koordination mit dem Magnesium-Ion aus.

3. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wird die erste enantioselektive Totalsynthese des Indolalkaloids α -Cyclopiazonic Acid (CPA, **1**, Abb. 102) vorgestellt. Ausgehend von kommerziell erhältlichem Indol-4-carbonsäuremethylester wurden durch ein Evans-Auxiliar zwei chirale Zentren aufgebaut und die enantiomerenreine azyklische Vorstufe **38** erhalten. Durch die folgende, elegante, kationische Zyklisierungskaskade wurden in einem Schritt zwei Ringe und das dritte Stereozentrum aufgebaut. Die finalen Schritte umfassten die Schutzgruppenabspaltung sowie den Aufbau der Tetransäureeinheit durch acylierte Meldrum's. Die Synthese verläuft über 14 Teilschritte mit einer Gesamtausbeute von 2% (76% pro Stufe) und kann im Multigrammmaßstab durchgeführt werden.

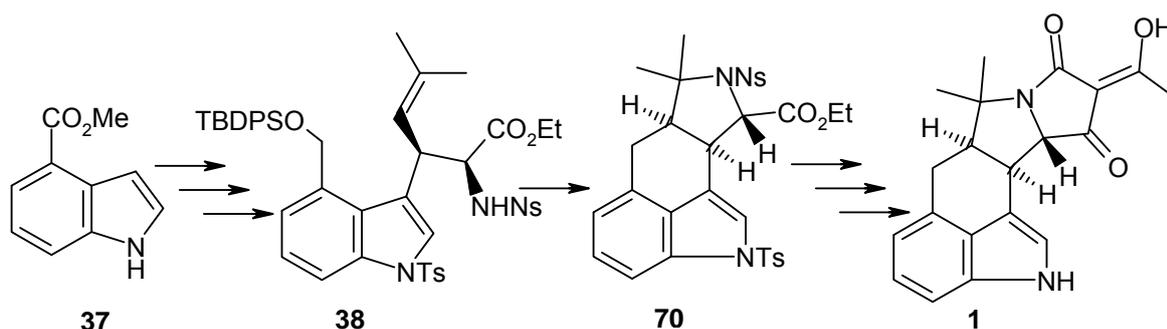


Abb. 102: Zusammenfassung der CPA-Syntheseroute

Der Nachteil dieser Route besteht darin, dass die pharmakophore Einheit erst am Ende aufgebaut wird und wirksame Substanzen somit erst im letzten Syntheseschritt erhalten werden. Ein weiterer Nachteil liegt in der nicht stereoselektiv verlaufenden Zyklisierungsreaktion, bei der zwei Diastereomere zu gleichen Anteilen entstehen. In dieser Arbeit wurde dieses Manko allerdings vorteilhaft für die Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen genutzt. Eine Optimierung könnte durch die Verwendung chiraler Reagenzien beispielsweise durch eine metallkatalysierte, ligandengestützte Zyklisierung geschehen.

Im zweiten Teil der Dissertation wurde eine Chiral Pool Synthese in Angriff genommen. Ausgehend von (*R*)-Carvon (**56**, Abb. 103) bzw. Normethyl-Carvon (**55**, Abb. 75) wurde versucht, in α -Stellung der Ketogruppe durch C-C-Bindungsknüpfung ein Glycinderivat einzuführen. Dies gelang weder durch nukleophile Substitution

3. Zusammenfassung und Ausblick

einer zuvor eingeführten Abgangsgruppe, noch durch organokatalytische Methoden. Der Grund dafür ist die sterische Abschirmung durch den Isopropenylsubstituenten. Weitere Versuche mit den offenkettigen Systemen **194** und **198** (Abb. 76) erbrachten keinen Vorteil für die organokatalytische Reaktion. Allerdings wurde bei der Umsetzung des Oxazolidinons **244** (Abb. 90) mit dem Glycinimin **227** eine erste C-C-Bindungsknüpfung gefunden. Die Aminosäuregruppe wurde schließlich erfolgreich durch die Reaktion des Glycinimins **258** mit dem offenkettigen Silylenolester **260** eingeführt (Abb. 103).

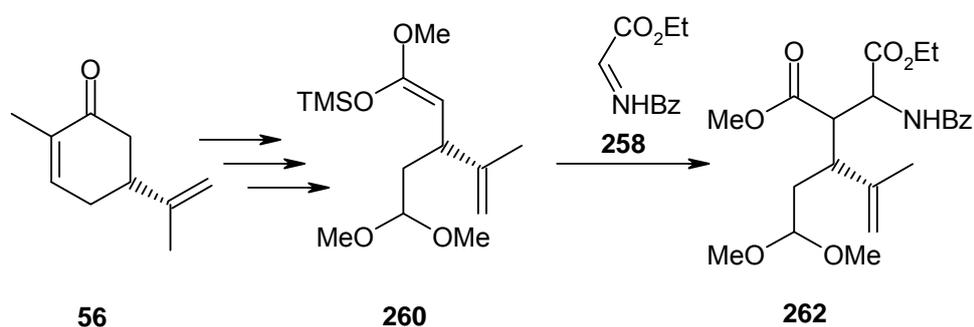


Abb. 103: Zusammenfassung der zweiten Syntheseroute

Die entwickelte Methode zur Einführung der Aminosäuregruppe besitzt ein großes Potential. Die aufgetretenen Probleme bei der Differenzierung der beiden Ester könnte in zukünftigen Arbeiten durch den Einsatz leichter spaltbarer Ester (Verbindung **272**, Abb. 104) gelöst werden. Des Weiteren könnte die Benzoylschutzgruppe durch die *p*-Nitrophenylsulfonylschutzgruppe ersetzt werden. Dadurch kann das bereits erfolgreich verwendete Zyklisierungsprotokoll mit Trifluormethansulfonsäure genutzt werden. Ein einfacher und schneller Zugang zu dem bicyklischen System **276** sollte somit möglich sein. Daraus resultierend ergibt sich die einfache trizyklische Tetransäure **277**.

4. Experimenteller Teil

4.1. Allgemeine Angaben

4.1.1. Verwendete Geräte und Reagenzien

Die eingesetzten Reagenzien wurden kommerziell erworben und direkt eingesetzt. THF, Et₂O und Dioxan wurden über LiAlH₄ getrocknet und anschließend destilliert. ACN, CH₂Cl₂, CHCl₃, CCl₄, DMF, DBU, DBN, NEt₃, *i*Pr₂NH, *i*Pr₂NEt und Pyridin wurden entweder über CaH₂ getrocknet und anschließend destilliert oder durch Filtrieren über eine kurze Säule mit basischem Aluminiumoxid getrocknet. TMSCl wurde vor der Verwendung unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Die **Dünnschichtchromatographie** wurde mit Kieselgelplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄, 250 µm) der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte entweder durch UV-Licht (254 nm) oder/und durch Eintauchen in KMnO₄-Lösung und anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön.

Die **Säulenchromatographie** wurde mit Kieselgel 60 (0.04-0.063 mm) der Firma Macherey Nagel durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden zuvor am Rotationsverdampfer destilliert.

NMR-Spektren wurden mit den Geräten Bruker Avance 400 (¹H: 400.13 MHz, ¹³C: 100.62 MHz) oder Bruker Avance 600 (¹H: 600.13 MHz, ¹³C: 150.90 MHz) bei 25 °C mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Kopplungskonstanten beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf zwei Protonen und sind in Hz angegeben. Aufgrund der Tautomerie und (*E*)/(*Z*)-Isomerie der Tetramsäure sind die Signale der Proton-NMR-Spektren stark verbreitert. Dies macht die Auswertung der Spektren einiger CPA-Derivate unmöglich.

HPLC-MS-Spektren wurden mit den Geräten Varian 500 IonTrap (LC-ESI-MS System, Säule: RP18, 5 µm) oder Bruker MicrOTOF (LC-ESI-MS System, Säule: RP18, 5 µm) aufgenommen. Für die hochaufgelösten Massenspektren wurde das Bruker MicrOTOF verwendet.

Chirale HPLC-Messungen wurde mit einer DAD-Chiralpac IA Säule und Heptan/Ethanol als Eluent durchgeführt.

4. Experimenteller Teil

Die **GC-MS-Spektren** wurden mit einem Shimadzu GC-17A und daran gekoppeltem Shimadzu GCMS-QP 5050 A aufgenommen. Für die GC wurden die Kapillarsäulen FS-OV-1-CB 0.25 (l = 25 m) und Optima-1-Accent-0.25 (l = 25 m) verwendet.

Infrarot-Spektren wurden entweder an einem JASCO FT/IR-4200 oder an einem Nicolet Protégé 460 Spectrometer E.S.P. gemessen.

Die **Röntgenbeugungsanalyse** wurde bei 150 K mit einem Oxford Diffraction Gemini E Ultra Diffraktometer [Mo-K α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)], ausgestattet mit einem EOS CCD Flächendetektor und einem Vier-Kreis-Kappa-Goniometer, durchgeführt. Datenintegration, Skalierung und empirische Absorptionkorrektur wurden mit dem Programm CrysAlis Pro^[160] durchgeführt. Die Strukturlösung erfolgte mit Direkten-Methoden und wurde nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F2 verfeinert. Alle Atome außer den Wasserstoffatomen wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatomlagen wurden aus der Geometrie der Umgebung berechnet und bei jedem Verfeinerungszyklus neu angepasst. Alle Berechnungen wurden mit dem Programm Olex2^[161] ausgeführt.

Semipräparative HPLC-Trennungen wurden mit den beiden Säulen Kromasil 100 (C18 5 μm , 250x20 mm) oder Zorbax ODS (250x21.2 mm) an einem Gilson Abimed System durchgeführt.

4.1.2. Durchführung der biologischen Tests

Die biologischen Tests wurden von der Firma Bayer wie folgt durchgeführt.

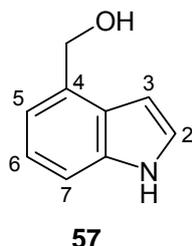
Sf9-Zellen (Invitrogen) wurden unter serumfreien Bedingungen bei 27 °C mit Sf-900 II SFM nach den Herstellerangaben gewonnen. Zur Expression wurden die Sf9-Zellen mit dem Baculovirus von *Heliothis virescens* (SERCA: aa 2-1000, accession number AF115572, MOI = 0.3) koinfiziert. Die Zellen wurden nach 3 Tagen aufgearbeitet und mikrosomale Membranen nach der Standardprozedur hergestellt und bei -80 °C gelagert^[162]. Der Test wurde auf Mikrotiterplatten mit variierenden Inhibitorkonzentrationen (3.2 nM - 50 μM) und 0.4 $\mu\text{g/ml}$ des rekombinanten Enzyms zusammen mit 0.05 mM ATP im Puffersystem (45 mM MOPS pH 7.5, 5 mM MgSO₄, 1 mM KCl, 0.41 mM CaCl₂, 0.4 mM EGTA, 5% (w/v) Glycerol, 0.01% (w/v) Tween 20, 0.05 mg/ml BSA and 0.002 mM A23187) durchgeführt. Nach 60 min Inkubationszeit bei Raumtemperatur wurde der ATP-Abbau durch eine nachfolgende Luciferase Reaktion (193.5 nM Luciferin (BioSynth), 38.29 ng/ml Luciferase (Promega) und

4. Experimenteller Teil

111 nM Coenzym A) ermittelt. Die Lumineszenz wurde mit einem Tecan Infinity M1000 (Integrationszeit 100 ms) gemessen. Die IC_{50} -Werte wurden aus vier Messungen mit der Software Graph Pad Prism (Graph Pad Prim Inc., San Diego, USA) ermittelt. Zusätzlich wurde der Luciferase-Assay mit allen Inhibitoren ohne Zusatz der SERCA vermessen, um eine direkte Inhibierung der Luciferase auszuschließen.

4.2. Synthesevorschriften

4.2.1. Synthese von (1*H*-Indol-4-yl)-methanol (**57**, CHB-034)



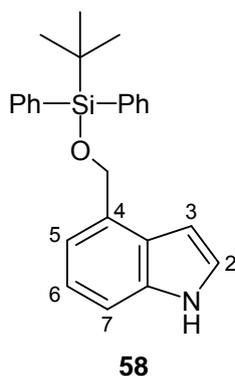
4-Indolcarbonsäuremethylester (**37**) (40.0 g, 228.3 mmol) gelöst in THF (400 ml) wird unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt und langsam eine LAH-Suspension (1 M in THF, 242.0 mmol) zugetropft. Die Suspension wird bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) gerührt. Es wird mit Et_2O (400 ml) verdünnt und vorsichtig mit H_2O (3x 200 ml) und Brine (200 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden erneut mit Et_2O und anschließend mit DCM extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (32.6 g) wird säulenchromatographisch (DCM) gereinigt und der Indolalkohol **57** (30.6 g, 91%) als klares Öl erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.33; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.45 (s br, 1 H, NH), 7.31 (d, 1 H, 3J = 8.1, H-7), 7.20 (Ψ t, 1 H, 3J = 7.6, H-6), 7.15-7.12 (m, 2 H, H-2 und H-5), 6.66 (m, 1 H, H-3), 4.98 (s, 1 H, OCH_2), 2.19 (s br, 1 H, OH) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 135.9 (C-7a), 132.3 (C-4), 126.0 (C-2a), 124.4 (C-5), 121.8 (C-6), 118.2 (C-2), 110.9 (C-7), 100.3 (C-3), 63.8 (OCH_2) ppm; HPLC-MS m/z (%) = 170.1 (100,

4. Experimenteller Teil

[M+Na], 130.1 (10, [M-OH]); **HR-ESI-MS** $m/z = 130.0651$ (ber. 130.0651 für C₉H₈N, [M-OH]⁺); **IR** $\nu = 3519$ (NH), 3268 (OH) cm⁻¹.

4.2.2. Synthese von 4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1*H*-indol (**58**, CHB-014)

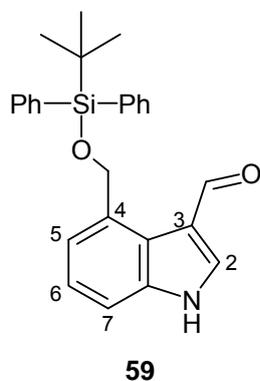


Der Alkohol **57** (10.9 g, 74.1 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in DMF (250 ml) bei 0 °C gelöst und unter Rühren mit Imidazol (15.1 g, 222.2 mmol) versetzt. TBDPSCI (32.6 ml, 125.9 mmol) wird langsam zugetropft und anschließend 1 h bei 0 °C und 40 h bei RT gerührt. DMF wird am Rotationsverdampfer bei 80 °C destilliert und der Rückstand mit EE (400 ml) versetzt. Das dabei ausfallende Imidazol wird abfiltriert. Das Filtrat wird auf das halbe Volumen eingeeengt. CH (200 ml) wird zugegeben und die Lösung erneut von ausfallendem Imidazol filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer destilliert und der ölige Rückstand (49.9 g) säulenchromatographisch (CH/THF 9/1 + 0.1% NEt₃) gereinigt. Der Silylether **58** (24.4 g, 86%) wird als klares Öl erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.56; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.15$ (s br, 1 H, NH), 7.78-7.76 (m, 4 H, H-ar), 7.46-7.37 (m, 6 H, H-ar), 7.33 (d, 1 H, ³J = 8.1, H-7), 7.29 (d, 1 H, ³J = 6.8, H-5), 7.22 (d, 1 H, ³J = 7.6, H-6), 7.18-7.16 (m, 1 H, H-2), 6.54-6.53 (m, 1 H, H-3), 5.11 (s, 2 H, OCH₂), 1.13 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 135.7$ (CH-ar), 133.8 (C-ar), 132.9 (C-ar), 129.6 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.2 (C-ar), 125.4 (C-ar), 123.7 (C-2), 122.0 (C-6), 117.0 (C-5), 109.9 (C-7), 100.9 (C-3), 64.4 (OCH₂), 26.9 (C(CH₃)₃), 19.4 (C(CH₃)₃) ppm; **GC-MS** m/z (%) = 328 (100, [M-*t*Bu]), 308 (50, [M-Ph]), 257 (30, [TBDPS-OH]), 199 (45, [Ph₂SiOH]); **HR-ESI-MS** $m/z = 408.1755$ (ber. 408.1754 für C₂₅H₂₇NOSiNa, [M+Na]⁺); **IR** $\nu = 3412$ (N-H) cm⁻¹.

4. Experimenteller Teil

4.2.3. Synthese von 4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**59**, CHB-016)

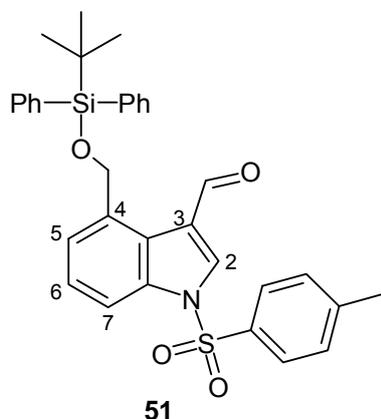


DMF (9.03 ml) wird auf 0 °C gekühlt und Phosphoroxchlorid (2.66 ml, 28.5 mmol) langsam zugetropft. Es wird 45 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend der Silylether **58** (10.0 g, 25.9 mmol) gelöst in DMF (100 ml) langsam bei 0 °C zugetropft. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt, auf Eis gegeben und mit NaOH (1 M) basisch gestellt. Die Lösung wird kurz auf 100 °C erwärmt und nach Abkühlen mit DCM extrahiert. Trocknen mit Na₂SO₄ und Destillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer gibt das Rohprodukt des Aldehyds (15.0 g). Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EE 1/1 + 0.1% NEt₃) wird der Aldehyd **59** (7.64 g, 71%) als gelblicher Schaum erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.27; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.02 (s, 1 H, CHO), 9.51 (s br, 1 H, NH), 7.81-7.80 (m, 1 H, H-2), 7.75-7.73 (m, 4 H, H-ar), 7.50-7.49 (m, 1 H, H-ar), 7.43-7.26 (m, 8 H, H-ar), 5.41 (s, 2 H, OCH₂), 1.13 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 185.9 (CHO), 137.3 (C-ar), 135.6 (CH-ar), 134.9 (C-2), 134.6 (C-ar), 133.7 (C-ar), 129.6 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 123.9 (CH-ar), 121.7 (C-ar), 120.7 (CH-ar), 120.3 (C-ar), 111.0 (CH-ar), 65.7 (OCH₂), 27.0 (C(CH₃)₃), 19.4 (C(CH₃)₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 412.32 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 436.1703 (ber. 436.1704 für C₂₆H₂₇NO₂SiNa); **IR** ν = 1624 (C=O) cm⁻¹.

4. Experimenteller Teil

4.2.4. Synthese von 4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**51**, CHB-017)

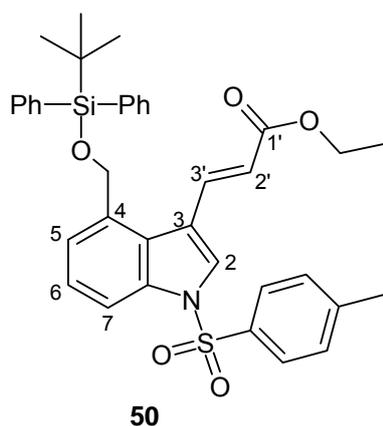


Der Aldehyd **59** (5.0 g, 12.2 mmol) wird mit DCM (350 ml), PTSCI (3.37 g, 17.7 mmol) und NEt_3 (2.48 ml, 17.7 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird erneut NEt_3 (1 ml) zugegeben, 5 h unter Rückfluss gerührt und nach Abkühlen mit NaHCO_3 -Lösung und anschließend H_2O extrahiert. DCM wird am Rotationsverdampfer destilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EE 8/2 + 0.1% NEt_3) gereinigt. Der Aldehyd **51** (6.68 g, 97%) wird als gelblicher Schaum erhalten.

R_f (DCM): 0.48; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.09 (s, 1 H, CHO), 8.31 (s, 1 H, H-2), 7.92 (d, 1 H, 3J = 8.4, H-7), 7.86 (d, 2 H, 3J = 8.4, H-ar), 7.68-7.66 (m, 4 H, H-ar), 7.49 (d, 1 H, 3J = 7.6, H-5), 7.43-7.29 (m, 9 H, H-ar), 5.25 (s, 2 H, OCH_2), 2.38 (s, 3 H, Ts- CH_3), 1.10 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 185.5 (CHO), 146.1 (C-ar), 135.7 (C-ar), 135.6 (C-2), 135.5 (CH-ar), 135.4 (CH-ar), 134.4 (C-ar), 133.4 (C-ar), 130.2 (CH-ar), 129.7 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.3 (CH-ar), 125.8 (C-6), 123.6 (C-ar), 123.5 (C-ar), 123.0 (C-5), 112.4 (C-7), 65.3 (OCH_2), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.6 (Ts- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 590.1 (59, $[\text{M}+\text{Na}]$), 568.1 (26, $[\text{M}+\text{H}]$), 490.0 (13, $[\text{M}-\text{Ph}]$), 312.0 (100, $[\text{M}-\text{TBDPSO}]$); **HR-ESI-MS** m/z = 590.1787 (ber. 590.1792 für $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{SSiNa}$); **IR** ν = 1685 (C=O) cm^{-1} .

4.2.5. Synthese von (*E*)-3-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)acrylsäureethylester (**50**, CHB-018)

4. Experimenteller Teil

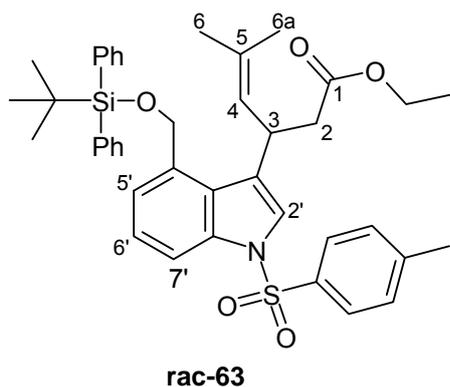


Triethylphosphonoacetat (4.20 ml, 21.2 mmol) und LiCl (896 mg, 21.2 mmol) werden in ACN (100 ml) suspendiert. DBN (2.2 ml, 17.6 mmol) wird zugegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Aldehyd **51** (10.0 g, 17.6 mmol) gelöst in ACN (100 ml) wird langsam zugetropft und die Reaktion 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EE 9/1 + 0.1% NEt₃) gereinigt. Der Acrylsäureester **50** (9.3 g, 83%) wird als gelblicher Schaum erhalten.

R_f (DCM): 0.31; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (d, 1 H, ³J = 15.9, H-3'), 7.93 (d, 1 H, ³J = 8.3, H-7), 7.90 (s, 1 H, H-2), 7.80 (d, 2 H, ³J = 8.3, H-ar), 7.64-7.63 (m, 4 H, H-ar), 7.42-7.39 (m, 2 H, H-ar), 7.34-7.30 (m, 4 H, H-ar), 7.27-7.25 (m, 2 H, H-ar), 7.19 (Ψt, 1 H, ³J = 7.9, H-6), 6.96 (d, 1 H, ³J = 7.4, H-5), 6.33 (d, 1 H, ³J = 15.8, H-2'), 5.00 (s, 2 H, SiOCH₂), 4.25 (q, 2 H, ³J = 7.1, OCH₂CH₃), 2.36 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.29 (t, 3 H, ³J = 7.1, CH₂CH₃), 1.02 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.4 (C-1'), 145.4 (C-ar), 137.1 (CH-ar), 135.7 (CH-ar), 135.6 (C-ar), 134.9 (C-ar), 133.9 (C-ar), 133.3 (C-ar), 130.0 (CH-ar), 129.6 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.0 (CH-ar), 127.0 (C-ar), 124.8 (C-6), 124.5 (C-2), 123.6 (C-5), 119.6 (C-2'), 119.6 (C-ar), 113.1 (C-7), 64.5 (SiOCH₂), 60.3 (OCH₂CH₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 21.5 (Ts-CH₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 14.3 (CH₂CH₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 660.1 (35, [M+Na]), 638.0 (22, [M+H]), 382.0 (100, [M-TBDPSO]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 660.2210 (ber. 660.2210 für C₃₇H₃₉NO₅SSiNa); **IR** ν = 1706 (C=O), 1631 (konj. C=C) cm⁻¹.

4.2.6. Synthese von 3-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäureethylester (rac-**63**, CHB-019)

4. Experimenteller Teil



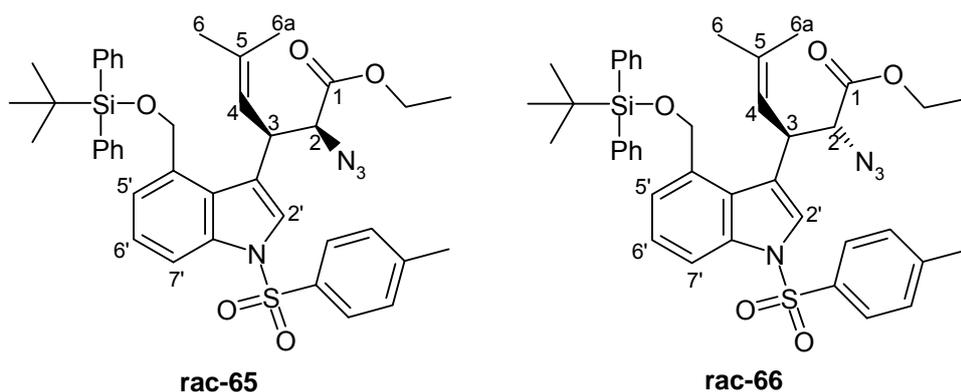
Thiophenolkupfer(I) (1.35 g, 7.84 mmol) wird in THF (75 ml) unter Stickstoffatmosphäre aufgeschlämmt und auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Das Grignard-Reagenz (0.5 M in THF, 47.0 ml, 23.5 mmol) wird zugetropft und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt (Grünfärbung, klare Lösung). Es wird erneut auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und der Acrylester **50** (5.00 g, 7.84 mmol) gelöst in THF (25 ml) tropfenweise über 10 min zugegeben. Die Reaktion wird bis zur vollständigen Umsetzung bei maximal $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Erwärmen auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird auf gesättigte NH_4Cl -Lösung (1500 ml) gegeben, 15 min bei RT gerührt und anschließend mit DCM (3x 500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (5.50 g) wird säulenchromatographisch (CH/EE 10/1 + 0.1% NEt_3) gereinigt und gibt den racemischen Ester **rac-63** (4.76 g, 88%) als gelblichen Schaum.

R_f (CH/EE 7/3): 0.57; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.88 (d, 1 H, 3J = 8.3, H-7'), 7.71-7.69 (m, 2 H, H-ar), 7.68-7.66 (m, 2 H, H-ar), 7.62-7.60 (m, 2 H, H-ar), 7.40-7.19 (m, 11 H, H-ar), 5.22 (d, 1 H, 2J = 13.7, OCH_2), 5.08 (d, 1 H, 2J = 13.8, OCH_2'), 5.04 (d, 1 H, 3J = 8.8, H-4), 4.19 (Ψ q, 1 H, 3J = 8.0, H-3), 3.92 (q, 2 H, 3J = 7.1, CH_2CH_3), 2.63 (dd, 1 H, 2J = 14.9, 3J = 6.9, H-2), 2.40 (dd, 1 H, 2J = 14.9, 3J = 8.2, H-2), 2.34 (s, 3 H, Ts- CH_3), 1.49 (s, 3 H, H-6), 1.28 (s, 3 H, H-6a), 1.06 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (t, 3 H, 3J = 7.1, CH_2CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.2 (C-1), 144.7 (C-ar), 135.6 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 135.3 (C-ar), 134.6 (C-ar), 133.6 (C-ar), 133.4 (C-ar), 133.4 (C-ar), 129.7 (CH-ar), 129.7 (C-ar), 129.6 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.3 (C-ar), 126.9 (C-4), 126.8 (CH-ar), 126.8 (C-ar), 124.5 (CH-ar), 122.8 (CH-ar), 121.3 (CH-ar), 112.5 (C-7'), 63.4 (SiOCH_2), 60.2 (OCH_2CH_3), 41.7 (C-2), 33.2 (C-3), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.4 (C-6), 21.5 (Ts- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 (C-6a), 14.0 (CH_2CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 716.4 (33, $[\text{M}+\text{Na}]$), 438.2 (100, $[\text{M}$ -

4. Experimenteller Teil

TBDPSO]); **HR-ESI-MS** $m/z = 716.2835$ (ber. 716.2836 für $C_{41}H_{47}NO_5SSiNa$); **IR** $\nu = 1731$ (C=O) cm^{-1} .

4.2.7. Synthese von 2-Azido-3-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäureethylester (**rac-65** und **rac-66**, CHB-020)



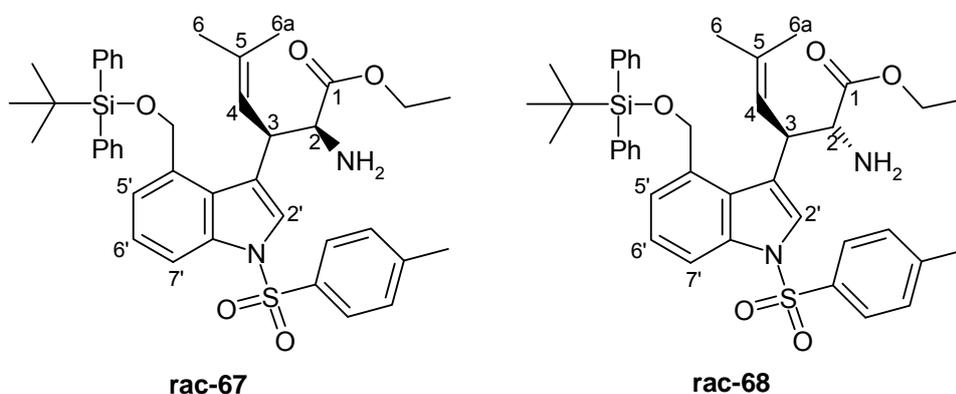
KHMDS (7.9 ml, 0.5 M in Toluol, 3.96 mmol) in THF (7.5 ml) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und über eine gekühlte Metallkanüle eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung des Esters **rac-63** (2.50 g, 3.60 mmol) in THF (7.5 ml) zugepumpt und mit THF (2.5 ml) nachgespült. Es wird 90 min bei dieser Temperatur gerührt und die Lösung erneut über eine gekühlte Metallkanüle in eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung von Trisylazid (1.39 g, 4.5 mmol) in THF (7.5 ml) gepumpt und mit THF (5 ml) nachgespült. 3 min nach der Zugabe wird mit Eisessig bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gequenchet. Es wird sofort auf $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, 30 min gerührt und anschließend mit Brine und DCM (3x) extrahiert. Das Lösungsmittel wird destilliert und das Rohprodukt (4.20 g) säulenchromatographisch (CH/DCM 2/1 + 0.1% NEt_3) gereinigt. Der Azidoester (1.40 g, 53%) wird als Mischung der Diastereomere **rac-65** und **rac-66** im Verhältnis 3:1 als gelblicher Schaum erhalten.

R_f (DCM): 0.50; NMR-Spektren als Mischung der Diastereomere: **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.93$ (d, 1 H, $^3J = 8.0$, H-7'), 7.77-7.74 (m, 2 H, H-ar), 7.63-7.62 (m, 4 H, H-ar), 7.51 (s, 1 H, H-2'), 7.42-7.22 (m, 10 H, H-ar), 5.39-5.05 (m, 3 H, $SiOCH_2$ und H-4), 4.39 (dd, 1 H, $^3J = 9.4$ und 4.4 , H-3), 4.29 (dd, 1 H, $^3J = 9.1$ und 7.3 , *diast.*-H-3), 4.08-3.82 (m, 3 H, H-2 und CH_2CH_3), 2.34 (s, 3 H, Ts- CH_3), 1.68 (s, 3 H, H-6), 1.37 (s, 3 H, H-6a), 1.09 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$), 0.96 (t, 3 H, $^3J = 7.1$, CH_2CH_3) ppm; **^{13}C -NMR**

4. Experimenteller Teil

(100 MHz, CDCl₃): δ = 168.5 (C-1), 144.8 (C-ar), 144.7 (*diast.*-C-ar), 136.1 (C-ar), 135.7 (CH-ar), 135.6 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 135.5 (C-ar), 135.3 (C-ar), 135.1 (C-ar), 135.1 (C-ar), 135.0 (C-ar), 134.3 (C-ar), 134.0 (C-ar), 133.3 (C-ar), 133.2 (C-ar), 133.1 (C-ar), 129.8 (CH-ar), 129.7 (CH-ar), 129.6 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 126.9 (CH-ar), 126.9 (C-ar), 126.1 (C-ar), 125.6 (CH-ar), 124.5 (CH-ar), 124.4 (CH-ar), 123.4 (CH-ar), 122.6 (C-ar), 122.3 (C-ar), 121.9 (CH-ar), 121.1 (*diast.*-C-4), 120.7 (C-4), 112.8 (C-7'), 112.5 (*diast.*-C-7'), 67.0 (*diast.*-C-2), 66.3 (C-2), 63.6 (SiOCH₂), 63.4 (*diast.*-SiOCH₂), 61.6 (CH₂CH₃), 61.4 (*diast.*-CH₂CH₃), 38.5 (*diast.*-C-3), 38.5 (C-3), 26.8 (C(CH₃)₃), 25.7 (C-6), 25.5 (*diast.*-C-6), 21.5 (Ts-CH₃), 19.3 (*diast.*-C(CH₃)₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 18.5 (C-6a), 18.1 (*diast.*-C-6a), 13.8 (*diast.*-CH₂CH₃), 13.8 (CH₂CH₃) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 757.3 (44, [M+Na]), 451.2 (100, [M-TBDPSO]); **HR-ESI-MS** m/z = 757.2849 (ber. 757.2850 für C₄₁H₄₆N₄O₅SSiNa); **IR** ν = 1731 (C=O) cm⁻¹.

4.2.8. Synthese von 2-Amino-3-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäureethylester (*rac*-67 und *rac*-68, CHB-024)



Der Mischung der Azidoesterdiastereomere **rac-65** und **rac-66** (1.18 g, 1.61 mmol) gelöst in MeOH (20 ml) wird mit SnCl₂·2H₂O (725 mg, 3.21 mmol) versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer destilliert und der Rückstand mit H₂O (50 ml) und Natronlauge (6 M, 5 ml) versetzt. Die Suspension wird 20 min bei RT gerührt und anschließend mit DCM (3x) extrahiert. Das Lösungsmittel wird mit Na₂SO₄ getrocknet und am

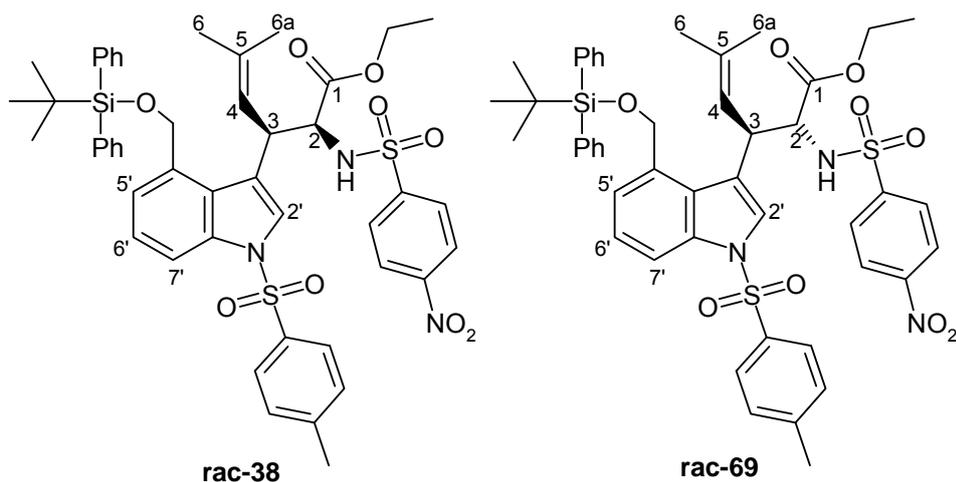
4. Experimenteller Teil

Rotationsverdampfer destilliert. Der Aminosäureester (1.06 g, 93%) wird als Mischung der Diastereomere **rac-67** und **rac-68** als gelblicher Schaum erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.59; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) nur Hauptstereoisomer: δ = 7.92 (d, 1 H, 3J = 8.3, H-7'), 7.75-7.73 (m, 2 H, H-ar), 7.71-7.63 (m, 4 H, H-ar), 7.53 (s, 1 H, H-2'), 7.46-7.20 (m, 10 H, H-ar), 5.35-5.06 (m, 3 H, SiOCH₂ und H-4), 4.21 (dd, 1 H, 3J = 9.5 und 4.3, H-3), 3.92-3.78 (m, 2 H, CH₂CH₃), 3.46 (d, 1 H, 3J = 4.3, H-2), 2.34 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.65 (s, 3 H, H-6), 1.31 (s, 3 H, H-6a), 1.09 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 0.88 (t, 3 H, 3J = 7.1, CH₂CH₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) beide Stereoisomere: δ = 173.4 (*diast.*-C-1), 173.3 (C-1), 144.7 (C-ar), 144.7 (*diast.*-C-ar), 135.6 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 135.4 (C-ar), 135.3 (C-ar), 135.2 (C-ar), 135.2 (C-ar), 135.1 (C-ar), 134.5 (C-ar), 134.5 (C-ar), 134.2 (C-ar), 133.4 (C-ar), 133.3 (C-ar), 129.7 (CH-ar), 129.7 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.4 (C-ar), 127.2 (C-ar), 126.8 (CH-ar), 126.4 (C-ar), 124.8 (CH-ar), 124.4 (CH-ar), 124.3 (CH-ar), 124.0 (CH-ar), 124.0 (C-ar), 123.8 (C-ar), 121.3 (CH-ar), 121.3 (CH-ar), 112.6 (C-7'), 112.6 (*diast.*-C-7'), 63.6 (*diast.*-SiOCH₂), 63.5 (SiOCH₂), 60.7 (CH₂CH₃), 60.4 (*diast.*-CH₂CH₃), 59.8 (*diast.*-C-2), 58.3 (C-2), 41.4 (*diast.*-C-3), 40.1 (C-3), 26.9 (*diast.*-C(CH₃)₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 25.7 (C-6), 25.7 (*diast.*-C-6), 21.5 (Ts-CH₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 18.5 (C-6a), 18.2 (*diast.*-C-6a), 13.9 (*diast.*-CH₂CH₃), 13.8 (CH₂CH₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 709.1 (20, [M+Na]), 453.2 (100, [M-TBDPSO]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 709.3129 (ber. 709.3126 für C₄₁H₄₉N₂O₅SiNa); **IR** ν = 3386 (N-H), 1731 (C=O), 1598 (C=C) cm⁻¹.

4.2.9. Synthese von 3-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methyl-2-(4-nitrophenylsulfonamido)hex-4-ensäureethylester (**rac-38** und **rac-69**, **CHB-025**)

4. Experimenteller Teil



Die Mischung der Aminosäureester **rac-67** und **rac-68** (804 mg, 1.13 mmol) wird in CHCl_3 (50 ml) gelöst und Pyridin (110 μl , 1.36 mmol), gefolgt von NsCl (317 mg, 1.36 mmol) und DMAP (6.60 mg, 54.0 μmol , 0.05 Äquivalente) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 15 h bei RT gerührt. Es wird mit H_2O extrahiert und die wässrige Phase erneut mit CHCl_3 (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (1.36 g) wird säulenchromatographisch (CH/EE 9/1) gereinigt und die N-geschützten Aminosäureester **rac-38** (566 mg, 56%) und **rac-69** (178 mg, 18%) als gelblicher Schaum erhalten.

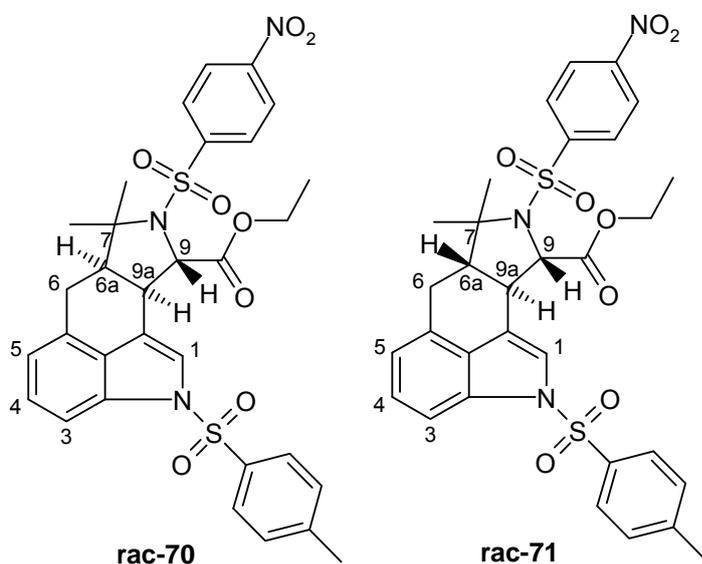
Rac-38: R_f (CH/EE 1/1): 0.52; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (d, 2 H, 3J = 8.8, H-ar), 7.71 (d, 2 H, 3J = 8.8, H-ar), 7.64-7.58 (m, 5 H, H-7' und H-ar), 7.46 (d, 2 H, 3J = 8.8, H-ar), 7.46-7.27 (m, 7 H, H-ar), 7.22-7.18 (m, 3 H, H-5' und H-ar), 7.13 (Ψ t, 1 H, 3J = 7.8, H-6'), 5.47 (d, 1 H, 3J = 10.1, NH), 5.30 (d, 1 H, 2J = 13.3, SiOCH_2), 5.27 (d, 1 H, 3J = 9.6, H-4), 5.01 (d, 1 H, 2J = 13.4, SiOCH_2 '), 4.43 (dd, 1 H, 3J = 9.6 und 3.2, H-3), 3.99 (dd, 1 H, 3J = 10.0 und 3.3, H-2), 3.92-3.84 (m, 2 H, CH_2CH_3), 2.32 (s, 3 H, Ts- CH_3), 1.68 (s, 3 H, H-6), 1.32 (s, 3 H, H-6a), 1.05 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (t, 3 H, 3J = 7.1, CH_2CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.8 (C-1), 149.6 (C-ar), 145.0 (C-ar), 144.6 (C-ar), 137.4 (C-ar), 135.5 (C-ar), 135.5 (C-ar), 134.9 (C-ar), 134.9 (C-ar), 133.5 (C-ar), 133.2 (C-ar), 133.1 (C-ar), 129.9 (C-ar), 129.8 (C-ar), 127.7 (C-ar), 127.7 (C-ar), 127.6 (C-ar), 126.9 (C-ar), 125.6 (C-ar), 125.3 (C-2'), 124.4 (C-6'), 123.8 (C-ar), 122.0 (C-5'), 121.1 (C-ar), 118.5 (C-4), 112.5 (C-7'), 63.6 (SiOCH_2), 62.0 (CH_2CH_3), 60.0 (C-2), 38.2 (C-3), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (C-6), 21.5 (Ts- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 (C-6a), 13.8 (CH_2CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) =

4. Experimenteller Teil

892.3 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** m/z = 916.2723 (ber. 916.2728 für $C_{47}H_{51}N_3O_9S_2SiNa$); **IR** ν = 3284 (N-H), 1736 (C=O) cm^{-1} .

Rac-69: R_f (CH/EE 1/1): 0.57; **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.99 (d, 2 H, 3J = 8.6, H-ar), 7.83 (d, 2 H, 3J = 8.6, H-ar), 7.83 (d, 1 H, 3J = 7.9, H-7'), 7.71-7.68 (m, 2 H, H-ar), 7.62-7.60 (m, 4 H, H-ar), 7.53 (s, 1 H, H-2'), 7.47-7.39 (m, 4 H, H-ar), 7.32 (Ψ t, 2 H, 3J = 7.5, H-ar), 7.28 (d, 2 H, 3J = 8.3, H-ar), 7.18 (Ψ t, 1 H, 3J = 7.2, H-5'), 7.14 (d, 1 H, 3J = 7.3, H-6'), 5.46 (d br, 1 H, 3J = 7.5, NH), 5.09 (d, 1 H, 3J = 8.5, H-4), 5.08 (d, 1 H, 2J = 13.3, $SiOCH_2$), 4.93 (d, 1 H, 2J = 13.3, $SiOCH_2'$), 4.24-4.21 (m, 2 H, H-2 und H-3), 3.83-3.72 (m, 2 H, CH_2CH_3), 2.34 (s, 3 H, Ts- CH_3), 1.56 (s, 3 H, H-6), 1.32 (s, 3 H, H-6a), 1.13 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$), 1.01 (t, 3 H, 3J = 7.2, CH_2CH_3) ppm; **^{13}C -NMR** (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.0 (C-1), 149.7 (C-ar), 145.3 (C-ar), 145.0 (C-ar), 136.0 (C-ar), 135.7 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 134.9 (C-ar), 134.8 (C-ar), 133.3 (C-ar), 133.1 (C-ar), 133.0 (C-ar), 130.0 (CH-ar), 129.9 (CH-ar), 129.8 (CH-ar), 127.8 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.1 (CH-ar), 126.9 (CH-ar), 124.5 (C-6'), 124.2 (C-2'), 123.8 (CH-ar), 122.8 (C-4), 122.2 (C-5'), 121.9 (C-ar), 112.7 (C-7'), 63.8 ($SiOCH_2$), 61.4 (CH_2CH_3), 61.0 (C-2), 39.8 (C-3), 26.9 ($C(CH_3)_3$), 25.6 (C-6), 21.5 (Ts- CH_3), 19.3 (C-6'), 18.2 ($C(CH_3)_3$), 13.8 (CH_2CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 892.3 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** m/z = 892.2765 (ber. 892.2763 für $C_{47}H_{50}N_3O_9S_2Si$); **IR** ν = 3222 (N-H), 1739 (C=O) cm^{-1} .

4.2.10. Synthese von 7,7-Dimethyl-8-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2H-isoindolo[4,5,6-cd]indol-9-carbonsäureethylester (rac-70 und rac-71, CHB-026)



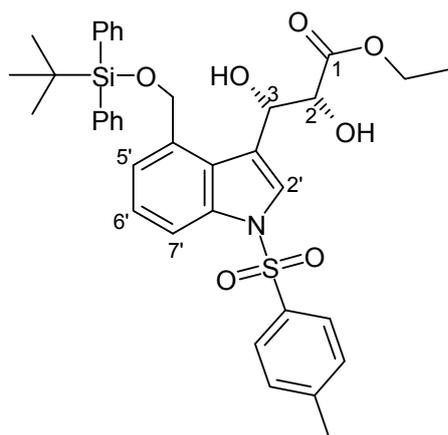
4. Experimenteller Teil

Der N-geschützte Aminosäureester **rac-38** (200 mg, 224 μmol) wird in CHCl_3 (200 ml) gelöst und TfOH (20.7 μl , 224 μmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Stickstoffatmosphäre bei RT 1 h gerührt. Anschließend wird mit NaHCO_3 -Lösung extrahiert und die wässrige Phase erneut mit CHCl_3 (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt (213 mg) wird säulenchromatographisch (DCM) gereinigt und liefert die racemischen, diastereomeren Pyrrolidine **rac-70** und **rac-71** (90 mg, 63%) als 1:1 Mischung eines gelblichen Schaums.

R_f (CH/EE 1/1): 0.52; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.32-8.28 (m, 2 H, H-ar), 8.14-8.02 (m, 2 H, H-ar), 7.79-7.67 (m, 3 H, H-3 und H-ar), 7.34-7.20 (m, 4 H, H-1 und H-4 und H-ar), 6.99-6.95 (m, 1 H, H-5), 4.50-4.29 (m, 3 H, H-9 und SiOCH_2), 3.70-3.68 (m, 1 H, H-9a), 3.41-3.35 (m, 1 H, *diast.*-H-9a), 3.00-2.95 (m, 1 H, *diast.*-H-6), 2.84-2.70 (m, 2 H, H-6 und H-6'), 2.62-2.53 (m, 2 H, *diast.*-H-6a und *diast.*-H-6'), 2.36 (s, 3 H, Ts- CH_3), 2.35 (s, 3 H, *diast.*-Ts- CH_3), 1.99-1.92 (m, 1 H, H-6a), 1.62 (s, 3 H, *diast.*- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (t, 3 H, CH_2CH_3), 1.41 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (t, 3 H, *diast.*- CH_2CH_3), 1.38 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3')_2$), 0.97 (s, 3 H, *diast.*- $\text{C}(\text{CH}_3')_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.1 (C=O), 171.7 (*diast.*-C=O), 150.0 (C-ar), 149.9 (C-ar), 147.9 (C-ar), 147.0 (C-ar), 145.0 (C-ar), 145.0 (C-ar), 135.5 (C-ar), 135.3 (C-ar), 133.5 (C-ar), 133.2 (C-ar), 130.4 (C-ar), 129.9 (CH-ar), 129.1 (C-ar), 128.7 (CH-ar), 128.7 (CH-ar), 128.2 (C-ar), 126.8 (CH-ar), 126.8 (CH-ar), 126.0 (C-5), 125.9 (*diast.*-C-5), 124.2 (CH-ar), 124.1 (CH-ar), 121.3 (C-4), 121.1 (*diast.*-C4), 120.8 (C-1), 119.0 (*diast.*-C-1), 118.6 (C-ar), 116.9 (C-ar), 111.9 (C-3), 111.6 (*diast.*-C3), 69.3 (C-7), 67.4 (*diast.*-C7), 66.5 (C-9), 65.5 (*diast.*-C-9), 62.1 (SiOCH_2), 61.9 (*diast.*- SiOCH_2), 54.7 (C-6a), 48.2 (*diast.*-C-6a), 41.2 (C-9a), 37.8 (*diast.*-C-9a), 30.0 (*diast.*- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.6 (C-6), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.5 (*diast.*-C-6), 23.7 ($\text{C}(\text{CH}_3')_2$), 23.3 (*diast.*- $\text{C}(\text{CH}_3')_2$), 21.6 (Ts- CH_3), 21.5 (*diast.*-Ts- CH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 14.2 (*diast.*- CH_2CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 655.2 (100, $[\text{M}+\text{NH}_4]$); **HR-ESI-MS** m/z = 660.1444 (ber. 660.1445 für $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2\text{SiNa}$); **IR**: ν = 1739 (C=O) cm^{-1} .

4.2.11. Synthese von (2R,3S)-3-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-2,3-dihydroxypropansäureethylester (41, CHB-051)

4. Experimenteller Teil

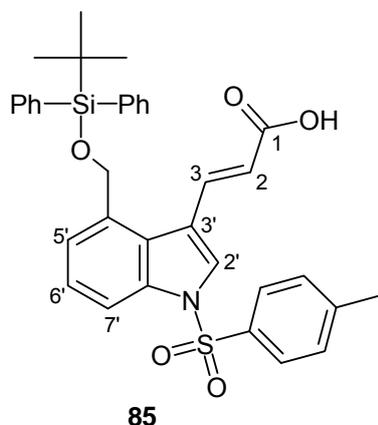


41

Der Acrylsäureester **50** (150 mg, 235 μmol) wird in einer Mischung aus *t*BuOH/H₂O (1 ml, 1/1) und Methansulfonamid (67 mg, 706 μmol) suspendiert und AD-Mix α (788 mg entsprechend 2.35 μmol K₂OsO₂(OH)₄) zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt und Natriumdisulfit (176 mg) zugegeben. Es wird mit Wasser verdünnt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wird mit Brine gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Destillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt (145 mg) säulenchromatographisch (DCM, dann EE) gereinigt. Das Diol **41** (38 mg, 24%, e.e. 55%) wird neben nicht umgesetztem Edukt (79 mg) isoliert.

R_f (EE): 0.65; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (s, 1 H, H-2'), 7.92 (d, 1 H, ³J = 8.0, H-7'), 7.78 (d, 2 H, ³J = 8.4, H-ar), 7.60-7.59 (m, 4 H, H-ar), 7.42-7.22 (m, 9 H, H-ar), 7.15 (Ψ t, 1 H, ³J = 7.9, H-6'), 6.91 (d, 1 H, ³J = 7.3, H-5'), 5.54 (dd, 1 H, ³J = 8.0 und 1.8, H-3), 5.14-5.07 (m, 2 H, SiOCH₂), 4.52 (dd, 1 H, ³J = 5.6 und 1.8, H-2), 4.29-4.14 (m, 2 H, CH₂CH₃), 3.34 (d, 1 H, ³J = 5.6, C-2-OH), 3.05 (d, 1 H, ³J = 8.1, C-3-OH), 2.35 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.16 (t, 3 H, ³J = 7.1, CH₂CH₃), 1.00 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.8 (C-1), 145.0 (C-ar), 135.7 (CH-ar), 135.6 (CH-ar), 135.6 (C-ar), 135.3 (C-ar), 133.3 (C-ar), 133.2 (C-ar), 133.2 (C-ar), 129.9 (CH-ar), 129.8 (CH-ar), 129.7 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.4 (CH-ar), 127.0 (CH-ar), 125.6 (C-2'), 124.4 (C-6'), 123.8 (C-5'), 122.1 (C-ar), 113.2 (C-7'), 73.3 (C-2), 67.6 (C-3), 64.9 (SiOCH₂), 62.3 (CH₂CH₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 21.5 (Ts-CH₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 14.1 (CH₂CH₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 689.3 (4, [M+NH₄]), 654.2 (100, [M-OH]), 398.1 (43, [M-H₂O-OH-TBDPS]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 694.2268 (ber. 694.2265 für C₃₇H₄₁NO₇SSiNa); **IR** ν = 3480 (OH), 1732 (C=O) cm⁻¹.

4.2.12. Synthese von (*E*)-3-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)acrylsäure (**85**, CHB-033)

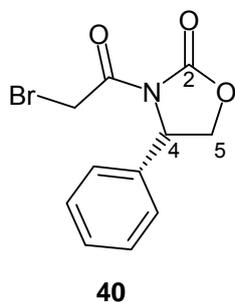


Der Acrylsäureester **50** (1.00 g, 1.57 mmol) wird in THF (50 ml) gelöst und eine wässrige Lösung von LiOH (10 ml, 3.14 M, 31.4 mmol) zugegeben. Die Lösung wird bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und mit DCM (3x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (780 mg) wird durch säulenchromatographische Reinigung (DCM, dann EE) gereinigt und die Acrylsäure **85** (358 mg, 37%) erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.33 (schmiert); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (d, 1 H, ³J = 15.8, H-3), 7.97 (s, 1 H, H-2'), 7.93 (d, 1 H, ³J = 8.3, H-7'), 7.82 (d, 2 H, ³J = 8.3, H-ar), 7.64 (d, 4 H, ³J = 7.0, H-ar), 7.40 (t, 2 H, ³J = 7.4, H-ar), 7.32 (Ψt, 4 H, ³J = 7.4, H-ar), 7.28 (d, 2 H, ³J = 8.3, H-ar), 7.22 (dd, 1 H, ³J = 8.3 und 7.4, H-6'), 7.01 (d, 1 H, ³J = 7.0, H-5'), 6.39 (d, 1 H, ³J = 15.8, H-2), 4.99 (s, 2 H, OCH₂), 2.37 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.01 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.6 (C-1), 145.5 (C-ar), 139.8 (C-3), 135.7 (CH-ar), 135.6 (C-ar), 134.9 (C-ar), 134.0 (C-ar), 133.3 (C-ar), 130.1 (CH-ar), 129.7 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.3 (C-ar), 127.0 (CH-ar), 126.9 (C-ar), 125.0 (C-2'), 125.0 (CH-ar), 123.7 (C-5'), 119.1 (C-ar), 118.2 (C-2'), 113.2 (C-7'), 64.6 (OCH₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 21.6 (Ts-CH₃), 19.2 (C(CH₃)₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 608.3 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 632.1901 (ber. 632.1897 für C₃₅H₃₅NO₅SSiNa); **IR** ν = 1679 (C=O), 1623 (C=C) cm⁻¹.

4. Experimenteller Teil

4.2.13. Synthese von (S)-3-(2-Bromoacetyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-on (94, CHB-040)

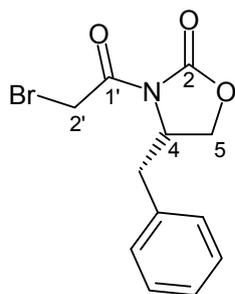


Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von (S)-4-Phenyl-2-oxazolidinon **92** (20.0 g, 123 mmol) in trockenem THF (600 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 76.6 ml, 123 mmol) zugetropft. Die Lösung wird 30 min gerührt und dabei auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Es wird anschließend wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und Bromacetyl bromid (10.6 ml, 123 mmol) in trockenem THF (200 ml) zugegeben und die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Phosphatpuffer (pH=7) gequenchet, mit DCM extrahiert und die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer destilliert und das Rohprodukt (33.0 g) säulenchromatographisch (DCM) gereinigt. Das Acyloxazolidinon **94** (25.3 g, 73%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.41; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.30 (m, 5 H, H-ar), 5.41 (dd, 1 H, 3J = 8.8 und 3.9, H-4), 4.71 (Ψ t, 1 H, 2J = 8.8, 3J = 8.8, *cis*-H-5), 4.51 (d, 1 H, 2J = 12.3, BrCH_2), 4.44 (d, 1 H, 2J = 12.6, BrCH_2'), 4.29 (dd, 1 H, 2J = 8.9, 3J = 3.9, *trans*-H-5) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.3 ($\text{BrCH}_2\text{C=O}$), 153.1 (C-2), 138.0 (C-ar), 129.0 (CH-ar), 128.8 (CH-ar), 125.9 (CH-ar), 70.3 (C-5), 57.7 (C-4), 27.9 (CH_2Br) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 286.0 (100, [$^{81}\text{BrM}+\text{H}$]), 284.0 (96, [$^{79}\text{BrM}+\text{H}$]); **HR-ESI-MS** m/z = 305.9735 (ber. 305.9736 für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{79}\text{BrNO}_3\text{Na}$) und 307.9720 (ber. 307.9717 für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{81}\text{BrNO}_3\text{Na}$); **IR** ν = 1772 (C=O), 1759 (C=O), 1702 (C=O) cm^{-1} .

4.2.14. Synthese von (S)-4-Benzyl-3-(2-bromoacetyl)oxazolidin-2-on (95, SEM-001)

4. Experimenteller Teil

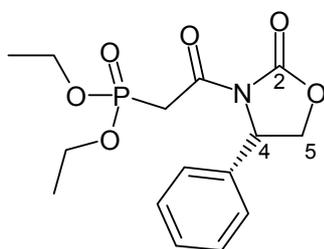


95

Die Reaktion wird analog der Vorschrift für das Acyloxazolidinon **94** mit (S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (500 mg, 2.82 mmol) durchgeführt. Das Rohprodukt (953 mg) wird säulenchromatographisch (DCM) gereinigt und liefert das Acyloxazolidinon **95** (519 mg (62%) als farblosen Feststoff.

R_f (CH/EE 8/2): 0.33; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36-7.21 (m, 5 H, H-ar), 4.74-4.68 (m, 1 H, H-4), 4.57-4.50 (m, 2 H, H-2'), 4.28 (dd, 1 H, 2J = 9.1, 3J = 7.7, H-5), 4.23 (dd, 1 H, 2J = 9.1, 3J = 3.2, H-5), 3.33 (dd, 1 H, 2J = 13.5, 3J = 3.3, Bz- CH_2), 2.82 (dd, 1 H, 2J = 13.5, 3J = 9.5, Bz- CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 166.0 (C-1'), 152.9 (C-2), 134.7 (C-ar), 129.4 (CH-ar), 129.0 (CH-ar), 127.5 (CH-ar), 66.7 (C-5), 55.4 (C-4), 37.5 (Bz- CH_2), 28.1 (C-2') ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 300.0 (97, [$^{81}\text{BrM}+\text{H}$]), 298.0 (100, [$^{79}\text{BrM}+\text{H}$]); **IR** ν = 1771 (C=O), 1694 (C=O) cm^{-1} .

4.2.15. Synthese von (S)-2-Oxo-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)ethylphosphonsäurediethylester (96, CHB-041)



96

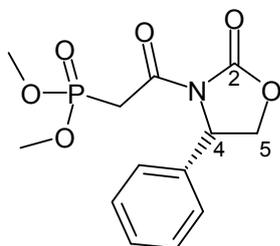
Das Acyloxazolidinon **94** (3.47 g, 12.2 mmol) wird mit frisch destilliertem Triethylphosphit (6.3 ml, 36.6 mmol) versetzt und 3 h bei 55-60 °C gerührt. Überschüssiges Triethylphosphit wird im Vakuum destilliert, das Rohprodukt

4. Experimenteller Teil

säulenchromatographisch (EE) gereinigt und der Phosphonsäureester **96** (4.12 g, 99%) als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

R_f (EE): 0.40; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.29 (m, 5 H, H-ar), 5.44 (dd, 1 H, ³J = 8.7 und 3.9, H-4), 4.68 (Ψt, 1 H, ²J = 8.9, ³J = 8.9, *cis*-H-5), 4.25 (dd, 1 H, ²J = 8.9, ³J = 3.9, *trans*-H-5), 4.10 (m, 4 H, ³J_{PH} = 7.1, ³J = 7.1, POCH₂), 3.80 (dd, 1 H, ²J_{PH} = 22.8, ²J = 13.9, PCH₂), 3.74 (dd, 1 H, ²J_{PH} = 22.4, ²J = 13.9, PCH₂'), 1.27 (t, 1 H, ³J = 7.1, CH₂CH₃), 1.25 (t, 1 H, ³J = 7.1, CH₂CH₃') ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.3 (d, ²J_{PC} = 6.8, CH₂C=O), 153.5 (C-2), 138.4 (C-ar), 128.9 (CH-ar), 128.6 (CH-ar), 125.9 (C-ar), 69.7 (C-5), 62.6 (d, ²J_{PC} = 5.6, OCH₂), 62.6 (d, ²J_{PC} = 5.6, OCH₂'), 57.7 (C-4), 34.3 (d, ¹J_{PC} = 130.4, PCH₂), 16.1 (d, ³J_{PC} = 6.1, CH₂CH₃), 16.1 (d, ³J_{PC} = 6.3, CH₂CH₃') ppm; **³¹P-NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = 20.22 (tq, ²J_{PH} = 22.1, ³J_{PH} = 8.4) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 342.1 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 364.0926 (ber. 364.0920 für C₁₅H₂₀NO₆PNa); **IR** ν = 1775 (C=O), 1699 (C=O) cm⁻¹.

4.2.16. Synthese von (S)-2-Oxo-2-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)ethylphosphonsäuredimethylester (**97**, CHB-078)



97

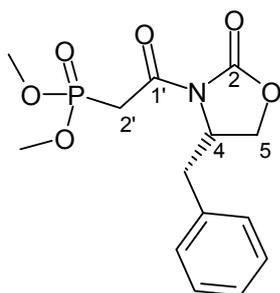
Das Bromoxazolidinon **94** (41.4 g, 146 mmol) wird mit frisch destilliertem Trimethylphosphit (51.6 ml, 437 mmol) versetzt und 3 h bei 55-60 °C gerührt. Überschüssiges Trimethylphosphit wird im Vakuum destilliert und das Rohprodukt aus EE umkristallisiert. Der Phosphonsäureester **97** (4.12 g, 99%) wird als weißes Pulver erhalten.

R_f (EE): 0.24; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.29 (m, 5 H, H-ar), 5.44 (dd, 1 H, ³J = 8.7 und 3.9, H-4), 4.68 (Ψt, 1 H, ²J = 8.9, ³J = 8.9, *cis*-H-5), 4.26 (dd, 1 H, ²J = 9.0, ³J = 3.9, *trans*-H-5), 3.86-3.69 (m, 2 H, PCH₂), 3.73 (d, 3 H, ³J_{PH} = 11.2, POCH₃), 3.72 (d, 3 H, ³J_{PH} = 11.2, POCH₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.2 (d, ²J_{PC} = 6.5, CH₂C=O), 153.5 (C-2), 138.4 (C-ar), 129.0 (CH-ar), 128.7 (CH-ar), 126.0

4. Experimenteller Teil

(C-ar), 69.8 (C-5), 57.8 (C-4), 53.1 (d, $^2J_{PC} = 4.8$, OCH₃), 53.0 (d, $^2J_{PC} = 4.8$, OCH₃'), 133.5 (d, $^1J_{PC} = 131.7$, PCH₂) ppm; $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.4\text{-}22.7$ (m) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 314.1 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** $m/z = 336.0606$ (ber. 336.0607 für C₁₃H₁₆NO₆PNa); **IR** $\nu = 1771$ (C=O), 1676 (C=O) cm⁻¹.

4.2.17. Synthese von (S)-2-Oxo-2-(2-oxo-4-benzylloxazolidin-3-yl)ethylphosphonsäuredimethylester (98, SEM-002)



98

Die Reaktion wird analog der Vorschrift für den Phosphonsäureester 96 mit dem Acyloxazolidinon **95** (473 mg, 1.59 mmol) durchgeführt. Das Rohprodukt (579 mg) wird säulenchromatographisch (CH/EE 1/1) gereinigt und der Phosphonsäureester **98** (381 mg, 73%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f (EE): 0.35; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32\text{-}7.18$ (m, 5 H, H-ar), 4.72-4.66 (m, 1 H, H-4), 4.19 (dd, 1 H, $^2J = 9.5$, $^3J = 7.1$, H-5), 4.14 (dd, 1 H, $^2J = 9.0$, $^3J = 3.1$, H-5), 3.82 (dd, 1 H, $^2J = 14.5$, $^2J_{PH} = 21.8$, H-2'), 3.81 (d, 3 H, $^3J_{PH} = 11.3$, OCH₃), 3.80 (d, 3 H, $^3J_{PH} = 11.3$, OCH₃'), 3.75 (dd, 1 H, $^2J = 14.5$, $^2J_{PH} = 22.2$, H-2'), 3.31 (dd, 1 H, $^2J = 13.5$, $^3J = 3.3$, Bz-CH₂), 3.31 (dd, 1 H, $^2J = 13.4$, $^3J = 9.7$, Bz-CH₂) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.7$ (d, $^3J_{CP} = 6.4$, C-1'), 153.2 (C-2), 135.0 (C-ar), 129.3 (CH-ar), 128.9 (CH-ar), 127.3 (CH-ar), 66.0 (C-5), 55.3 (C-4), 53.1 (m, OCH₃), 37.5 (Bz-CH₂), 33.4 (d, $^1J_{CP} = 133.2$, C-2') ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 672.2 (12, [2M+NH₄]), 328.1 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** $m/z = 350.0768$ (ber. 350.0764 für C₁₄H₁₈NO₆PNa); **IR** $\nu = 1773$ (C=O), 1692 (C=O) cm⁻¹.

4. Experimenteller Teil

$^2J = 8.7$, $^3J = 8.7$, H-5), 4.33 (dd, 1 H, $^2J = 8.8$, $^3J = 3.7$, H-5), 2.36 (s, 3 H, Ts-CH₃), 0.93 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.0$ (C-1'), 153.9 (C-2), 145.4 (C-ar), 139.3 (C-ar), 139.2 (C-3'), 135.7 (CH-ar), 135.7 (CH-ar), 135.6 (C-ar), 134.9 (C-ar), 134.1 (C-ar), 133.3 (C-ar), 133.2 (C-ar), 130.0 (CH-ar), 129.6 (CH-ar), 129.5 (CH-ar), 129.1 (CH-ar), 128.6 (CH-ar), 127.5 (CH-ar), 127.5 (CH-ar), 127.1 (C-6''), 126.9 (C-ar), 126.1 (CH-ar), 125.4 (CH-ar), 124.8 (C-2''), 123.5 (C-5''), 119.5 (C-3''), 117.4 (C-2'), 113.1 (C-7''), 70.0 (C-5), 64.5 (SiOCH₂), 57.8 (C-4), 26.7 (C(CH₃)₃), 21.6 (Ts-CH₃), 19.1 (C(CH₃)₃) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 755.3 (100, [M+H]), 499.1 (75, [M-TBDPSO]).

4.2.20. Methode 2

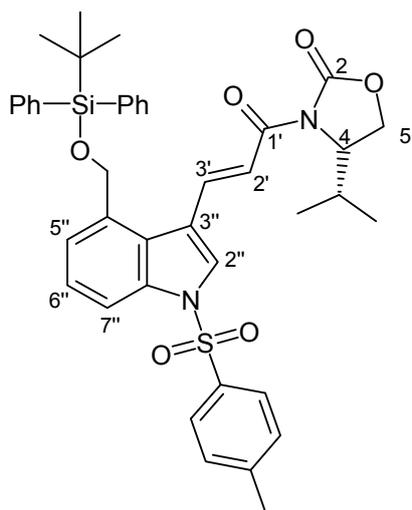
Der Phosphonsäureester **97** (9.50 g, 30.4 mmol) gelöst in THF (250 ml) wird bei RT unter Stickstoffatmosphäre mit KO^tBu (2.85 g, 25.4 mmol) versetzt und 30 min gerührt. Der Aldehyd **51** (14.4 g, 25.4 mmol) gelöst in THF (250 ml) wird zugetropft. Die Lösung wird 112 h bei RT gerührt, mit NH₄Cl-Lösung neutralisiert und mit DCM (3x 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (20.6 g) wird säulenchromatographisch (CH/EE 5/1) gereinigt und das Acrylsäureoxazolidinon **90** (13.8 g, 72%) neben nicht umgesetztem Edukt (2.81 g, 20%) isoliert.

R_f (DCM): 0.35; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.30$ (d, 1 H, $^3J = 15.3$, H-3'), 8.08 (s, 1 H, H-2''), 7.93 (d, 1 H, $^3J = 8.3$, H-7''), 7.83 (d, 2 H, $^3J = 7.8$, H-ar), 7.82 (d, 1 H, $^3J = 15.8$, H-2'), 7.61-7.58 (m, 4 H, H-ar), 7.43-7.19 (m, 14 H, H-6 und H-ar), 7.04 (d, 1 H, $^3J = 7.3$, H-5''), 5.57 (dd, 1 H, $^3J = 8.7$ und 3.8 , H-4), 4.97 (s, 2 H, SiOCH₂), 4.74 (Ψ_t , 1 H, $^2J = 8.8$, $^3J = 8.8$, H-5), 4.33 (dd, 1 H, $^2J = 8.8$, $^3J = 3.9$, H-5), 2.35 (s, 3 H, Ts-CH₃), 0.95 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.0$ (C-1'), 153.9 (C-2), 145.4 (C-ar), 139.3 (C-ar), 139.1 (C-3'), 135.6 (CH-ar), 135.6 (CH-ar), 135.5 (C-ar), 134.8 (C-ar), 134.1 (C-ar), 133.3 (C-ar), 133.2 (C-ar), 130.0 (CH-ar), 129.5 (CH-ar), 129.5 (CH-ar), 129.1 (CH-ar), 128.5 (CH-ar), 127.5 (CH-ar), 127.5 (CH-ar), 127.0 (C-6''), 126.9 (C-ar), 126.0 (CH-ar), 125.3 (CH-ar), 124.8 (C-2''), 123.4 (C-5''), 119.5 (C-3''), 117.4 (C-2'), 113.0 (C-7''), 70.0 (C-5), 64.5 (SiOCH₂), 57.8 (C-4), 26.7 (C(CH₃)₃), 21.5 (Ts-CH₃), 19.1 (C(CH₃)₃) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 755.3

4. Experimenteller Teil

(18, [M+H]), 499.2 (100, [M-TBDPSO]); **HR-ESI-MS** $m/z = 777.2418$ (ber. 777.2425 für $C_{44}H_{42}N_2O_6SSiNa$); **IR** $\nu = 1770$ (C=O), 1681 (C=O) cm^{-1} .

4.2.21. Synthese von (S,E)-3-(3-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)acryloyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (91, CHB-048)



91

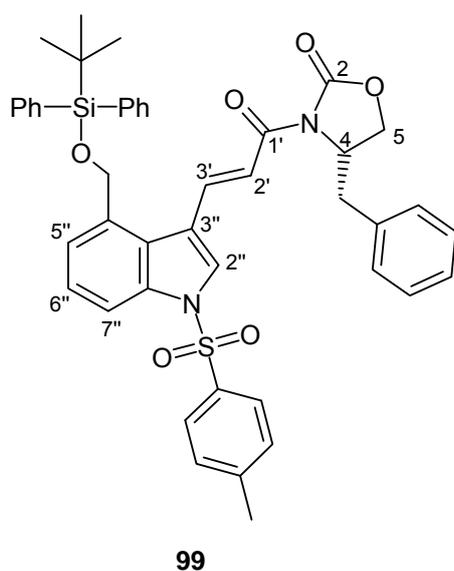
Die Reaktion wird analog Methode 1 der Synthese des Acrylsäureoxazolidinons **90** mit der Säure **85** (300 mg, 492 μ mol) und (*S*)-4-Isopropyl-2-oxazolidinon (63.5 mg, 492 μ mol) durchgeführt. Das Rohprodukt (378 mg) wird säulenchromatographisch (CH/DCM 1/1) gereinigt und gibt das Acrylsäureoxazolidinon **91** (195 mg, 55%).

R_f (DCM): 0.55; **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.39$ (d, 1 H, $^3J = 15.7$, H-3'), 8.06 (s, 1 H, H-2''), 7.92 (d, 1 H, $^3J = 8.4$, H-7''), 7.83 (d, 2 H, $^3J = 8.5$, H-ar), 7.82 (d, 1 H, $^3J = 15.5$, H-2'), 7.61 - 7.66 (m, 4 H, H-ar), 7.42-7.25 (m, 8 H, H-ar), 7.19 (Ψ t, 1 H, $^3J = 7.9$, H-6''), 6.99 (d, 1 H, $^3J = 7.3$, H-5''), 5.05 (d, 1H, $^2J = 12.8$, $SiOCH_2$), 5.01 (d, 1 H, $^2J = 12.8$, $SiOCH_2'$), 4.57 (ddd, 1 H, $^3J = 8.2$, 4.0 und 3.1, H-4), 4.32 (Ψ t, 1 H, $^2J = 8.7$, $^3J = 8.7$, H-5), 4.26 (dd, 1 H, $^2J = 9.0$, $^3J = 3.3$, H-5), 2.47 (dhept, 1 H, $^3J = 6 \times 7.0$ und 4.0, $CHMe_2$), 2.35 (s, 3 H, Ts- CH_3), 1.01 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$), 0.98 (d, 3 H, $^3J = 7.1$, $CH(CH_3)_2$), 0.93 (d, 3 H, $^3J = 6.9$, $CH(CH_3)_2'$) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 164.6$ (C-1'), 154.2 (C-2), 145.4 (C-ar), 138.8 (C-3'), 135.7 (CH-ar), 135.6 (C-ar), 134.9 (C-ar), 134.0 (C-ar), 133.4 (C-ar), 133.3 (C-ar), 130.0 (CH-ar), 129.6 (CH-ar), 129.5 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.5 (CH-ar), 127.0 (CH-ar), 125.3 (C-2''), 124.8 (C-6''), 123.6 (C-5''), 119.6 (C-ar), 117.8 (C-2'), 113.1 (C-7''), 64.6 ($SiOCH_2$), 63.4 (C-5),

4. Experimenteller Teil

58.6 (C-4), 28.6 (CHMe₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 21.5 (Ts-CH₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 18.0 (CH(CH₃)₂), 14.8(CH(CH₃)₂) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 721.4 (37, [M+H]), 465.2 (100, [M-TBDPSO]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 743.2580 (ber. 743.2582 für C₄₁H₄₄N₂O₆SSiNa); **IR** ν = 1770 (C=O), 1679 (C=O) cm⁻¹.

4.2.22. Synthese von (S,E)-3-(3-(4-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)acryloyl)-4-benzyloxazolidin-2-on (**99**, SEM-003)



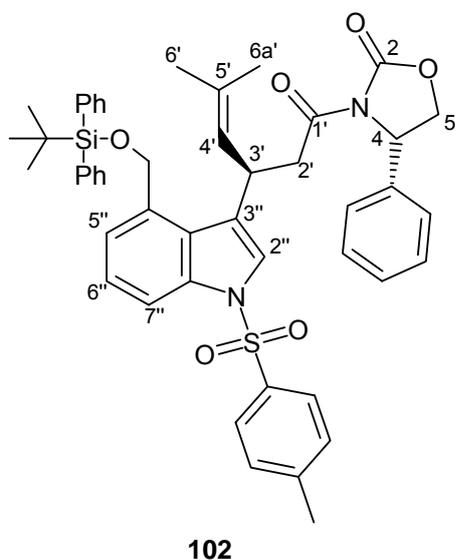
Der Phosphonsäureester **98** (300 mg, 0.92 mmol) gelöst in THF (9 ml) wird bei 0 °C mit KO^tBu (103 mg, 0.92 mmol) versetzt. Die Reaktion wird 30 min gerührt und der Aldehyd **51** (416 mg, 0.73 mmol) gelöst in THF (7 ml) zugegeben. Die Reaktion wird 21 h unter Rückfluss gerührt, mit NH₄Cl-Lösung neutralisiert und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. das Rohprodukt (584 mg) wird säulenchromatographisch (CH/EE 8/2) gereinigt und liefert das Acrylsäureoxazolidinon **99** (187 mg, 27%) als gelblichen Schaum.

R_f (DCM): 0.35; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.46 (d, 1 H, ³J = 15.7, H-3'), 8.06 (s, 1 H, H-2''), 7.93 (d, 1 H, ³J = 8.3, H-7''), 7.83 (d, 2 H, ³J = 8.3, H-ar), 7.78 (d, 1 H, ³J = 15.6, H-2'), 7.68-7.63 (m, 4 H, H-ar), 7.39-7.25 (m, 13 H, H-ar), 7.21 (Ψt, 1 H, ³J = 8.8, H-6''), 7.91 (d, 1 H, ³J = 7.5, H-5''), 5.08-5.01 (m, 2 H, SiOCH₂), 4.82-4.77 (m, 1 H, H-4), 4.26 (d, 1 H, ²J = 9.0, ³J = 7.6, H-5), 4.21 (d, 1 H, ²J = 9.0, ³J = 3.2, H-5), 3.38 (d, 1 H, ²J = 13.4, ³J = 3.1, Bz-CH₂), 2.85 (d, 1 H, ²J = 13.4, ³J = 9.5, Bz-CH₂),

4. Experimenteller Teil

2.37 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.01 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.6 (C-1'), 153.6 (C-2), 145.4 (C-ar), 139.2 (C-3'), 135.8 (CH-ar), 135.6 (C-ar), 135.5 (C-ar), 134.9 (C-ar), 134.1 (C-ar), 133.4 (C-ar), 133.4 (C-ar), 130.1 (CH-ar), 129.6 (CH-ar), 129.6 (CH-ar), 129.5 (CH-ar), 129.0 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.3 (CH-ar), 127.1 (CH-ar), 127.1 (C-ar), 125.4 (C-2''), 124.9 (C-6''), 123.6 (C-5''), 119.5 (C-ar), 117.6 (C-2'), 113.2 (C-7''), 66.2 (C-5), 64.7 (SiOCH₂), 55.5 (C-4), 38.0 (Bz-CH₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 21.6 (Ts-CH₃), 19.3 (C(CH₃)₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 769.3 (100, [M+H]), 513.2 (78, [M-TBDPSO]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 791.2582 (ber. 791.2582 für C₄₅H₄₄N₂O₆SSiNa); **IR** *v* = 1770 (C=O), 1675 (C=O), 1608 (C=C) cm⁻¹.

4.2.23. Synthese von (S)-3-((R)-3-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methylhex-4-enoyl)-4-phenyloxazolidin-2-on (102, CHB-037)



Thiophenolkupfer (1.72 g, 9.93 mmol) wird in THF (37.5 ml) unter Stickstoffatmosphäre aufgeschlämmt und auf -40 °C gekühlt. 2-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid (59.6 ml, 29.8 mmol) wird über 10 min zugetropft und die Lösung unter Rühren für 20 min auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird auf -60 °C gekühlt und das Acrylsäureoxazolidinon **90** (7.50 g, 9.93 mmol) in THF (12.5 ml) tropfenweise über 20 min zugegeben und die Reaktion unter Rühren auf 0 °C erwärmt. Es wird 1 h bei dieser Temperatur weiter gerührt und auf kalte, gesättigte

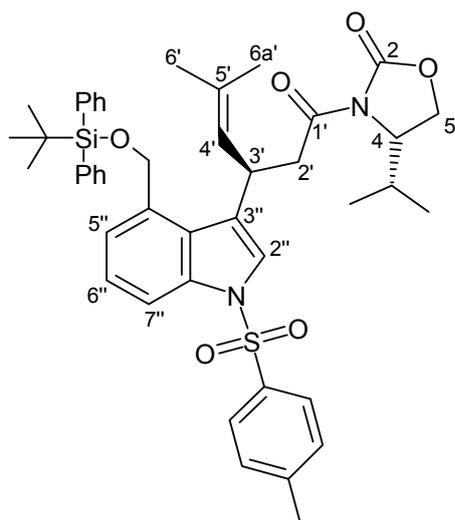
4. Experimenteller Teil

NH₄Cl-Lösung (200 ml) gegeben, 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit DCM (3x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (7.85 g) wird säulenchromatographisch (DCM) gereinigt und die Indoloxazolidinone **102** und **105** (5.96 g, 74%, Diastereomerenverhältnis 96.5:3.5) als gelblicher Schaum erhalten.

R_f (DCM): 0.59; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (d, 1 H, ³J = 8.2, H-7''), 7.72 (d, 2 H, ³J = 8.3, H-ar), 7.66-7.63 (m, 4 H, H-ar), 7.48 (d, 1 H, ³J = 7.3, H-5''), 7.39 (s, 1 H, H-2''), 7.37-7.10 (m, 14 H, H-ar), 5.26 (d, 1 H, ²J = 15.0, SiOCH₂), 5.23 (dd, 1 H, ³J = 9.0 und 4.1, H-4), 5.09 (d, 1 H, ²J = 14.0, SiOCH₂'), 5.00 (d, 1 H, ³J = 9.0, H-4'), 4.57 (Ψt, 1 H, ²J = 8.8, ³J = 8.8, *cis*-H-5), 4.26 (Ψq, 1 H, ³J = 7.6, H-3'), 4.17 (dd, 1 H, ²J = 8.8, ³J = 3.9, *trans*-H-5), 3.29 (dd, 1 H, ²J = 16.2, ³J = 7.5, H-2'), 3.16 (dd, 1 H, ²J = 16.2, ³J = 7.5, H-2'), 2.34 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.42 (s, 3 H, H-6'), 1.08 (s, 3 H, H-6a'), 1.07 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.0 (C-1'), 153.6 (C-2), 144.6 (C-ar), 138.8 (C-ar), 135.6 (CH-ar), 135.4 (C-ar), 135.3 (C-ar), 134.7 (C-ar), 133.5 (C-ar), 133.4 (C-ar), 133.4 (C-ar), 129.7 (CH-ar), 129.5 (CH-ar), 129.5 (CH-ar), 128.9 (CH-ar), 128.4 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.2 (C-ar), 127.0 (CH-ar), 126.8 (C-4'), 126.6 (C-ar), 126.3 (C-ar), 125.7 (CH-ar), 124.4 (CH-ar), 123.0 (C-2''), 120.8 (C-5''), 112.3 (C-7''), 69.8 (C-5), 63.2 (SiOCH₂), 57.4 (C-4), 41.8 (C-2'), 32.7 (C-3'), 26.8 (C(CH₃)₃), 25.4 (C-6'), 21.5 (Ts-CH₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 17.7 (C-6a') ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 828.3 (100, [M+NH₄]), 555.2 (12, [M-TBDPSO]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 833.3056 (ber. 833.3051 für C₄₈H₅₀N₂O₆SSiNa); **IR** ν = 1778 (C=O), 1703 (C=O) cm⁻¹.

4.2.24. Synthese von (*S*)-3-((*R*)-3-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methylhex-4-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (**103**, **CHB-049**)

4. Experimenteller Teil

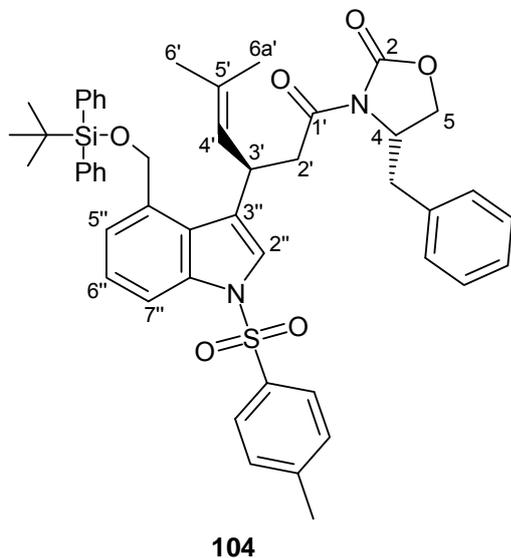


103

Die Reaktion wird analog der Vorschrift für das Indoloxazolidinon **102** mit dem Acrylsäureoxazolidinon **91** (150 mg, 208 μmol) durchgeführt. Das Rohprodukt (157 mg) wird säulenchromatographisch (CH/DCM 1/1) gereinigt und die Indoloxazolidinone **103** und **106** (141 mg, 87%, Diastereomerenverhältnis 85:15) als gelblicher Schaum erhalten.

R_f (DCM) 0.62; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.90 (d, 1 H, 3J = 8.3, H-7''), 7.75 (d, 2 H, 3J = 8.1, H-ar), 7.70-7.65 (m, 4 H, H), 7.47-7.21 (m, 11 H, H-ar), 5.29 (d, 1 H, 2J = 13.7, SiOCH_2), 5.13 (d, 1 H, 2J = 14.3, SiOCH_2'), 5.09 (d, 1 H, 3J = 8.5, H-4'), 4.34 (Ψq , 3J = 8.2, 8.0 und 8.0, H-3'), 4.24 (Ψdt , 3J = 7.5, 3.7 und 3.7, H-4), 4.18-4.10 (m, 2 H, H-5), 3.32 (dd, 1 H, 2J = 16.5, 3J = 7.9, H-2'), 3.12 (dd, 1 H, 2J = 16.4, 3J = 6.5, H-2a'), 2.34 (s, 3 H, Ts- CH_3), 2.21-2.13 (m, 1 H, CHMe_2), 1.51 (s, 3 H, H-6'), 1.30 (s, 3 H, H-6a'), 1.09 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 (d, 3 H, 3J = 7.1, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.72 (d, 3 H, 3J = 6.9, $\text{C}(\text{CH}_3)_2'$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.6 (C-1'), 153.9 (C-2), 144.6 (C-ar), 135.6 (CH-ar), 135.4 (C-ar), 135.3 (C-ar), 134.7 (C-ar), 133.5 (C-ar), 133.4 (C-ar), 129.7 (CH-ar), 129.5 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.1 (C-4'), 126.8 (CH-ar), 126.7 (C-ar), 126.6 (C-ar), 124.4 (C-6''), 123.0 (C-2''), 121.0 (C-5''), 112.3 (C-7''), 63.3 (SiOCH_2), 63.2 (C-5), 58.3 (C-4), 41.9 (C-2'), 32.7 (C-3'), 28.2 (CHMe_2), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.4 (C-6'), 21.5 (Ts- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 (C-6a'), 17.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2'$) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 794.5 (100, $[\text{M}+\text{NH}_4]$), 521.2 (16, $[\text{M}-\text{TBDPSO}]$); **HR-ESI-MS** m/z = 799.3205 (ber. 799.3208 für $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSiNa}$); **IR** ν = 1775 (C=O), 1697 (C=O) cm^{-1} .

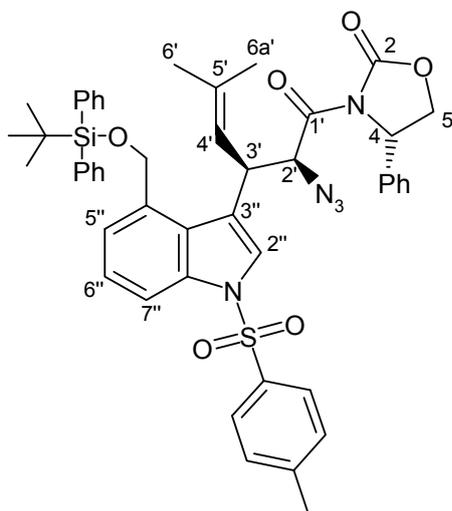
4.2.25. Synthese von (S)-3-((R)-3-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methylhex-4-enoyl)-4-benzyloxazolidin-2-on (104, SEM-004)



Die Reaktion wird analog der Vorschrift für das Indoloxazolidinon **102** mit dem Acrylsäureoxazolidinon **99** (100 mg, 130 μmol) durchgeführt. Das Rohprodukt (92 mg) wird säulenchromatographisch (DCM/CH 1/1) gereinigt und liefert die Indoloxazolidinone **104** und **107** (71 mg, 66%, Diastereomerenverhältnis 83.3:16.7).

R_f (DCM) 0.39; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (d, 1 H, 3J = 8.3, H-7''), 7.76-7.67 (m, 6 H, H-ar), 7.50-7.09 (m, 16 H, H-ar), 5.33 (d, 1 H, 3J = 13.9, SiOCH_2), 5.17-5.08 (m, 2 H, SiOCH_2 und H-4'), 4.55-4.37 (m, 2 H, H-3' und H-4), 4.12-4.08 (m, 2 H, H-5), 3.37-3.01 (m, 3 H, H-2' und Bz- CH_2), 2.63 (dd, 1 H, 2J = 13.4, 3J = 9.3, Bz- CH_2), 2.31 (s, 3 H, Ts- CH_3), 1.54 (s, 3 H, H-6'), 1.34 (s, 3 H, H-6a'), 1.11 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.6 (C-1'), 153.3 (C-2), 144.7 (C-ar), 135.6 (CH-ar), 135.5 (C-ar), 135.4 (C-ar), 135.3 (C-ar), 135.2 (C-ar), 134.7 (C-ar), 133.5 (C-ar), 133.5 (C-ar), 133.4 (C-ar), 129.7 (CH-ar), 129.6 (CH-ar), 129.6 (CH-ar), 129.3 (CH-ar), 128.9 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.3 (CH-ar), 127.2 (CH-ar), 126.8 (C-4'), 126.7 (C-ar), 126.6 (C-ar), 124.5 (CH-ar), 123.0 (C-2''), 121.0 (C-5''), 112.4 (C-7''), 66.0 (C-5), 63.3 (SiOCH_2), 54.9 (C-4), 42.1 (C-2'), 37.6 (Bz- CH_2), 32.5 (C-3'), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.5 (C-6'), 21.5 (Ts- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 (C-6a') ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 842.4 (100, $[\text{M}+\text{NH}_4]$), 569.2 (17, $[\text{M}-\text{TBDPSO}]$); **HR-ESI-MS** m/z = 847.3206 (ber. 847.3208 für $\text{C}_{49}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSiNa}$); **IR** ν = 1770 (C=O), 1675 (C=O), 1608 (C=C) cm^{-1} .

4.2.26. Synthese von (S)-3-((2S,3R)-2-Azido-3-(4-((tert-butyl)diphenylsilyloxy)-methyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-methylhex-4-enoyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-on (114, CHB-050)



114

KHMDS (0.5 M in Toluol, 62.8 ml, 31.4 mmol) in THF (65 ml) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und über eine Metallkanüle eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung des Indoloxazolidinons **102** (23.2 g, 28.5 mmol) in THF (65 ml) zugepumpt und mit THF (2x5 ml) nachgespült. Die Reaktion wird 90 min bei dieser Temperatur gerührt und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erneut über eine Metallkanüle **IN** eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung von Trisylazid (11.0 g, 35.7 mmol) in THF (65 ml) gepumpt und mit THF (2x5 ml) nachgespült. Nach 3 min Rühren wird mit Eisessig (8.2 ml, 143 mmol) gequencht, sofort auf $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und dabei 30 min gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (500 ml) versetzt und mit DCM (3x 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (33.0 g) wird säulenchromatographisch (DCM/CH 7/3) gereinigt und das Azid **114** (17.6 g, 73%) als gelblicher Schaum erhalten.

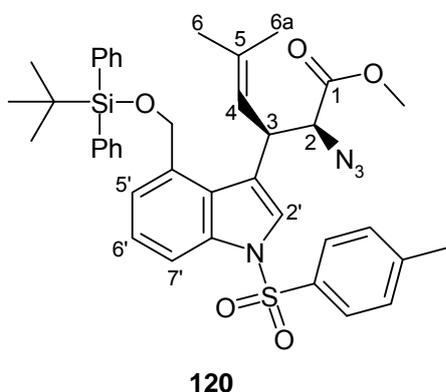
R_f (DCM): 0.15; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.87 (d, 1 H, 3J = 8.4, H-7''), 7.79 (d, 2 H, 3J = 8.3, H-ar), 7.66-7.60 (m, 5 H, H-5'' und H-ar), 7.49 (s, 1 H, H-2''), 7.37-7.14 (m, 14 H, H-ar), 5.46 (d, 1 H, 2J = 14.1, SiOCH_2), 5.35 (d, 1 H, 3J = 10.0, H-2'), 5.08 (d, 1 H, 3J = 10.4, H-4'), 5.05 (d, 1 H, 2J = 14.2, SiOCH_2'), 4.85 (dd, 1 H, 3J = 8.5 und 3.6, H-4), 4.21 (Ψ t, 1 H, 2J = 8.8, 3J = 8.8, *cis*-H-5), 4.19 (Ψ t, 1 H, 3J = 9.9, H-3'), 4.09

4. Experimenteller Teil

(287 mg) säulenchromatographisch (CH/EE 8/2) gereinigt. Das Produkt wird als 3:1 Gemisch aus Evans-Auxiliar **118** und Ethylester **67** (154 mg) erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.42; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (d, 1 H, ³J = 7.7, H-7''), 7.75 (d, 2 H, ³J = 8.3, H-ar), 7.65-7.60 (m, 4 H, H-ar), 7.49 (s, 1 H, H-2''), 7.40-7.21 (m, 14 H, H-ar), 7.17 (d, 1 H, ³J = 6.9, H-5''), 5.86 (s, 1 H, NH), 5.37 (d, 1 H, ³J = 9.6, H-4'), 5.24 (dd, 1 H, ³J = 8.1 und 4.4, H-4), 5.16 (s, 2 H, SiOCH₂), 4.61 (dd, 1 H, ³J = 9.6 und 2.2, H-3'), 4.43 (dd, 1 H, ²J = 11.6, ³J = 8.4, H-5), 4.18-4.16 (m, 1 H, H-2'), 4.06 (dd, 1 H, ²J = 12.0, ³J = 4.4, H-5), 2.96 (s br, 1 H, NH), 2.34 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.63 (s, 3 H, H-6'), 1.42 (s, 3 H, H-6a'), 1.06 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.6 (C-1), 158.0 (C-2'), 145.1 (C-ar), 138.0 (C-ar), 136.6 (C-ar), 135.7 (CH-ar), 135.7 (CH-ar), 134.9 (C-ar), 134.0 (C-ar), 133.2 (C-ar), 133.2 (C-ar), 129.9 (CH-ar), 129.7 (CH-ar), 129.7 (CH-ar), 128.5 (CH-ar), 127.9 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 126.8 (CH-ar), 126.1 (C-ar), 124.9 (CH-ar), 124.5 (C-2''), 123.2 (C-5''), 122.8 (C-ar), 117.6 (C-4'), 113.0 (C-7''), 64.1 (SiOCH₂), 62.5 (C-5), 60.5 (C-2'), 57.9 (C-4), 37.2 (C-3'), 26.9 (C(CH₃)₃), 25.9 (C-6'), 21.5 (Ts-CH₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 18.9 (C-6a') ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 826.4 (6, [M+H]), 570.2 (100, [M-TBDPSO]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 848.3153 (ber. 848.1360 für C₄₈H₅₁N₃O₆SSiNa); **IR** *v* = 1770 (C=O), 1726 (C=O), 1598 (C=C) cm⁻¹.

4.2.28. Synthese von (2*S*,3*R*)-2-Azido-3-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäuremethylester (**120**, CHB-060)



Das Azidooxazolidinon **114** (3.50 g, 4.11 mmol) wird in THF (30 ml) gelöst, Wasser (10 ml) zugegeben und auf 0 °C gekühlt. H₂O₂ (1.9 ml, 30%ig, 16.4 mmol) und anschließend LiOH (197 mg, 8.22 μmol) werden zugefügt. Die Lösung wird auf

4. Experimenteller Teil

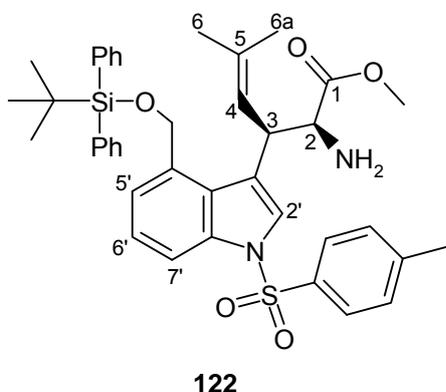
Raumtemperatur erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt (DC-Kontrolle). Der Reaktionsansatz wird bei 0 °C mit wässriger Na₂SO₃-Lösung (12 ml, 1.5 M, 18.1 mmol) gequenchet, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (150 ml) verdünnt und THF am Rotationsverdampfer destilliert. Die verbleibende wässrige Phase wird mit DCM (3x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt der Säure **122** (3.64 g) wird direkt im nächsten Schritt weiter eingesetzt.

R_f (EE): 0.38; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, 1 H, ³J = 8.4, H-7'), 7.76 (d, 2 H, ³J = 8.3, H-ar), 7.68-7.62 (m, 4 H, H-ar), 7.52 (s, 1 H, H-2'), 7.44-7.22 (m, 10, H-ar), 5.38 (d, 1 H, ³J = 9.3, H-4), 5.26-5.17 (m, 2 H, ²J = 13.6, SiOCH₂), 4.42 (dd, 1 H, ³J = 9.4 und 3.9, H-3), 3.96 (d, 1 H, ³J = 3.9, H-2), 3.38 (s, 3 H, OCH₃), 2.35 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.68 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.37 (s, 3 H, C(CH₃)₂'), 1.09 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 1410.2 (51, [2M-H]), 705.6 (100, [M-H]).

Die Säure **122** (3.64 g) wird mit Aceton (10 ml) versetzt, wasserfreies K₂CO₃ (2.84 g) zugegeben und Mel (771 µl, 12.32 mmol) zugetropft. Die Reaktion wird 2 h bei RT gerührt. Aceton wird am Rotationsverdampfer destilliert, der Rückstand mit DCM aufgenommen und mit NH₄Cl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (3.44 g) wird säulenchromatographisch (CH/EE 8/2) gereinigt und der Azidoester **120** (2.59 g, 87%) erhalten.

R_f (CH/EE 8/2): 0.61; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, 1 H, ³J = 8.4, H-7'), 7.76 (d, 2 H, ³J = 8.3, H-ar), 7.68-7.62 (m, 4 H, H-ar), 7.52 (s, 1 H, H-2'), 7.44-7.22 (m, 10, H-ar), 5.38 (d, 1 H, ³J = 9.3, H-4), 5.26-5.17 (m, 2 H, ²J = 13.6, SiOCH₂), 4.42 (dd, 1 H, ³J = 9.4 und 3.9, H-3), 3.96 (d, 1 H, ³J = 3.9, H-2), 3.38 (s, 3 H, OCH₃), 2.35 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.68 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.37 (s, 3 H, C(CH₃)₂'), 1.09 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.9 (C-1), 144.9 (C-ar), 136.3 (C-ar), 135.5 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 135.3 (C-ar), 135.1 (C-ar), 134.8 (CH-ar), 133.9 (C-ar), 133.3 (CH-ar), 133.2 (C-ar), 129.8 (CH-ar), 129.7 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 126.9 (CH-ar), 126.0 (C-ar), 125.6 (CH-ar), 124.6 (CH-ar), 122.5 (C-ar), 121.9 (CH-ar), 120.4 (C-4), 112.8 (C-7'), 66.3 (C-2), 63.6 (SiOCH₂), 52.1 (OCH₃), 38.4 (C-3), 26.8 (C(CH₃)₃), 25.7 (C(CH₃)₂), 21.5 (Ts-CH₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 18.3 (C(CH₃)₂') ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 738.3 (100, [M+NH₄]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 743.2692 (ber. 743.2694 für C₄₀H₄₄N₄O₅SSiNa); **IR** ν = 2108 (N₃), 1670 (C=O), 1598 (C=C) cm⁻¹.

4.2.29. Synthese von (2*S*,3*R*)-2-Amino-3-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäuremethylester (**122**, CHB-063)



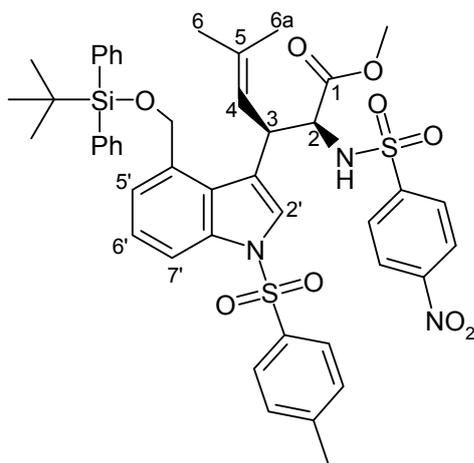
Der Azidoester **120** (2.51 g, 3.48 mmol) wird mit MeOH (50 ml) gelöst und SnCl₂·2H₂O (1.57 g, 6.96 mmol) zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei RT und anschließend 1.5 h unter Rückfluss gerührt. MeOH wird am Rotationsverdampfer destilliert und der Rückstand mit Natronlauge (50 ml, 1 M) aufgenommen und mit DCM (3x 50 ml) extrahiert. Trocknen mit Na₂SO₄ und Destillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer gibt das Rohprodukt (2.61 g), das säulenchromatographisch (CH/EE 8/2) gereinigt wird. Der Aminosäureester **122** (1.82 g, 75%) wird als gelblicher Schaum erhalten.

R_f (CH/EE 1/1) 0.37; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, 1 H, ³J = 8.3, H-7'), 7.74 (d, 2 H, ³J = 8.3, H-ar), 7.70-7.64 (m, 4 H, H-ar), 7.55 (s, 1 H, H-2'), 7.46 (d, 1 H, ³J = 7.6, H-5'), 7.43-7.26 (m, 7 H, H-ar), 7.21 (d, 2 H, ³J = 8.2, H-ar), 5.34 (d, 1 H, ³J = 9.6, H-4), 5.27 (s, 2 H, SiOCH₂), 4.25 (dd, 1 H, ³J = 9.5 und 3.7, H-3), 3.45 (d, 1 H, ³J = 3.8, H-4), 3.30 (s, 3 H, OCH₃), 2.34 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.67 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.31 (s, 3 H, C(CH₃)₂'), 1.25 (s br, 2 H, NH₂), 1.10 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.8 (C-1), 144.7 (C-ar), 135.5 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 135.4 (C-ar), 135.2 (C-ar), 134.4 (C-ar), 133.4 (C-ar), 133.3 (C-ar), 129.7 (CH-ar), 129.7 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 126.8 (CH-ar), 126.3 (C-ar), 124.8 (CH-ar), 124.5 (C-2'), 124.0 (C-ar), 121.3 (C-5'), 120.8 (C-4), 112.6 (C-7'), 63.5 (SiOCH₂), 58.1 (C-2), 51.5 (OCH₃), 39.9 (C-3), 26.8 (C(CH₃)₃), 25.8 (C(CH₃)₂), 21.5 (Ts-CH₃), 19.3 (C(CH₃)₂), 18.4 (C(CH₃)₂') ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 695.4 (100, [M+H]), 439.2 (16,

4. Experimenteller Teil

[M-TBDPSO]); **HR-ESI-MS** $m/z = 695.2972$ (ber. 695.2969 für $C_{40}H_{47}N_2O_5SSi$); **IR** $\nu = 1737$ (C=O), 1597 (C=C) cm^{-1} .

4.2.30. Synthese von (2S,3R)-3-(4-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-methyl-2-(4-nitrophenylsulfonamido)-hex-4-ensäuremethylester (**124**, CHB-064)



124

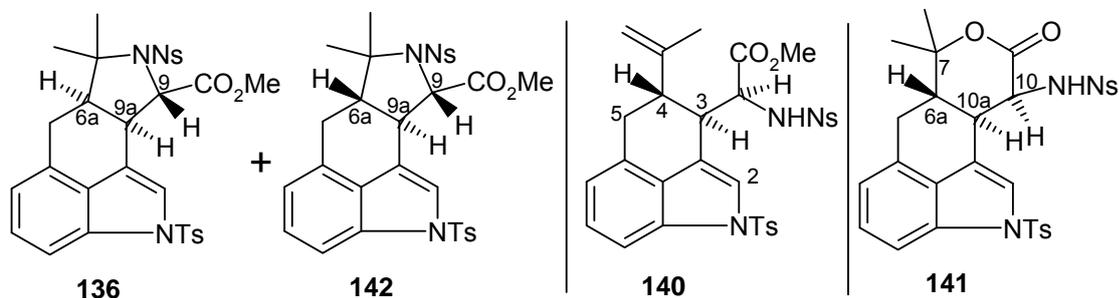
Der Aminosäureester **122** (1.78 g, 2.56 mmol) wird in ACN (25 ml) gelöst und mit *p*-NsCl (850 mg, 3.84 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und destilliertes *i*Pr₂NEt (1.52 ml, 8.95 mmol) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 30 min bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer destilliert, der Rückstand in DCM gelöst und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung extrahiert. Trocknen mit Na₂SO₄ und Destillieren des Lösungsmittels gibt das Rohprodukt (2.39 g). Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EE 8/2) wird der N-geschützte Aminosäureester **124** (2.04 g, 91%) als gelblicher Schaum erhalten.

R_f (CH/EE 1/1) 0.68; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.93$ (d, 1 H, $^3J = 8.3$, H-7'), 7.71-7.61 (m, 5 H, H-ar), 7.46-7.14 (m, 13 H, H-ar), 5.41 (d, 1 H, $^3J = 10.1$, NH), 5.29-5.25 (m, 2 H, H-4 und SiOCH₂), 5.09 (d, 1 H, $^2J = 13.5$, SiOCH₂'), 4.42 (dd, 1 H, $^3J = 9.8$ und 2.9, H-3), 3.98 (dd, 1 H, $^3J = 10.1$ und 3.1, H-2), 3.34 (s, 3 H, OCH₃), 2.32 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.70 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.31 (s, 3 H, C(CH₃)₂'), 1.07 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.3$ (C-1), 149.7 (C-ar), 145.0 (C-ar), 144.5 (C-ar), 137.7 (C-ar), 135.5 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 134.9 (C-ar), 134.9 (C-ar), 133.5 (C-ar), 133.3 (C-ar), 133.2 (C-ar), 129.9 (CH-ar), 129.8 (CH-ar), 127.7

4. Experimenteller Teil

(CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.0 (CH-ar), 125.4 (C-ar), 125.2 (CH-ar), 124.5 (CH-ar), 123.9 (CH-ar), 121.8 (CH-ar), 120.9 (C-ar), 118.0 (C-4), 112.5 (C-7'), 63.6 (SiOCH₂), 59.9 (C-2), 52.5 (OCH₃), 38.1 (C-3), 26.8 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₂), 21.5 (C₁₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₂') ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 878.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 878.2606 (ber. 878.2607 für C₄₆H₄₈N₃O₉S₂Si); **IR** ν = 1742 (C=O) cm⁻¹.

4.2.31. Synthese von (6a*R*,9*S*,9a*R*)-7,7-Dimethyl-8-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2*H*-isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9-carbonsäuremethylester (136, CHB-065), (6a*S*,9*S*,9a*R*)-7,7-Dimethyl-8-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2*H*-isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9-carbonsäuremethylester (142, CHB-065), *N*-((6a*S*,10*S*,10a*R*)-7,7-Dimethyl-9-oxo-2-tosyl-6,6a,7,9,10,10a-hexahydro-2*H*-isochromeno[5,6,7-*cd*]indol-10-yl)-4-nitrophenylsulfonamid (141, CHB-128) und 2-(4-Nitrophenylsulfonamido)-2-(4-(prop-1-en-2-yl)-1-tosyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-yl)-essigsäuremethylester (140, CHB-129)



Der N-geschützte Aminosäureester **124** (250 mg, 284 μ mol) wird in Chloroform (250 ml) gelöst und TfOH (26.3 μ l, 284 μ mol) zugegeben. Die Reaktion wird unter Stickstoffatmosphäre bei RT 1 h gerührt. Es wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (314 mg) wird säulenchromatographisch (DCM, dann DCM/EE 27/1) gereinigt und das Lacton **141** (37 mg, 21%) isoliert. Der Monozyklus **140** (66 mg, 37%) und eine 1:1 Mischung der Pyrrolidine **136** und **142** (19 mg, 11%) werden in einer zweiten säulenchromatographischen Trennung (Toluol/Aceton 30/1) erhalten.

Pyrrolidine **136** und **142**: **R_f** (CH/EE 1/1): 0.66; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.35-8.32 (m, 4 H, H-ar und *diast.*-H-ar), 8.15-8.13 (m, 2 H, H-ar), 8.05-8.03 (m, 2 H,

4. Experimenteller Teil

diast.-H-ar), 8.83-8.82 (m, 2 H, H-ar), 8.35-8.32 (m, 4 H, H-ar), 7.78-7.76 (m, 3 H, *diast.*-H-ar und H-3), 7.70 (d, 1 H, *diast.*-H-3), 7.34 (d, 1 H, $^2J = 1.8$, H-1), 7.28-7.25 (m, 6 H, H-ar, *diast.*-H-ar, H-4 und *diast.*-H-4), 7.21 (s, 1 H, *diast.*-H-1), 7.01 (d, 1 H, $^3J = 7.3$, H-5), 6.99 (d, 1 H, $^3J = 7.3$, *diast.*-H-5), 4.45 (d, 1 H, $^3J = 5.5$, *diast.*-H-9), 4.44 (d, 1 H, $^3J = 9.8$, H-9), 4.01 (s, 3 H, OCH₃), 3.89 (s, 3 H, *diast.*-OCH₃), 3.71 (Ψ t, 1 H, $^3J = 5.6$, *diast.*-H-9a), 3.43 (ddd, 1 H, $^3J = 12.5$ und 9.8 , $^4J = 1.8$, H-9a), 3.02 (dd, 1 H, $^2J = 16.7$, $^3J = 5.5$, *diast.*-H-6), 2.83 (dd, 1 H, $^2J = 15.5$, $^3J = 4.0$, H-6), 2.77 (dd, 1 H, $^2J = 15.3$, $^3J = 12.2$, H-6), 2.64 (Ψ q, 1 H, $^3J = 5.9$, *diast.*-H-6a), 2.58 (dd, 1 H, $^2J = 16.7$, $^3J = 6.4$, *diast.*-H-6), 2.40 (s, 3 H, Ts-CH₃), 2.38 (s, 3 H, *diast.*-Ts-CH₃), 1.97 (ddd, 1 H, $^3J = 12.4$, 12.4 und 4.0 , H-6a), 1.66 (s, 3 H, *diast.*-C(CH₃)₂), 1.44 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.42 (s, 3 H, C(CH₃)₂'), 0.98 (s, 3 H, *diast.*-C(CH₃)₂') ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.6$ (C=O), 172.2 (*diast.*-C=O), 150.0 (C-ar), 149.9 (C-ar), 147.7 (C-ar), 146.8 (C-ar), 145.1 (C-ar), 145.0 (C-ar), 135.5 (C-ar), 135.2 (C-ar), 134.8 (C-ar), 133.5 (C-ar), 133.2 (C-ar), 130.4 (C-ar), 129.9 (CH-ar), 129.9 (CH-ar), 129.1 (C-ar), 129.1 (C-ar), 128.7 (CH-ar), 128.7 (CH-ar), 128.2 (C-ar), 127.7 (C-ar), 126.8 (CH-ar), 126.8 (CH-ar), 126.1 (C-4), 125.9 (*diast.*-C-4), 124.2 (CH-ar), 124.1 (CH-ar), 121.3 (C-5), 121.0 (*diast.*-C-1), 120.8 (*diast.*-C-5), 119.0 (C-1), 118.4 (C-ar), 116.9 (C-ar), 111.9 (C-3), 111.6 (*diast.*-C-3), 69.4 (*diast.*-C-7), 67.5 (C-7), 66.3 (*diast.*-C-9), 65.4 (C-9), 54.7 (C-6a), 53.2 (OCH₃), 52.9 (*diast.*-OCH₃), 48.1 (*diast.*-C-6a), 41.1 (C-9a), 37.8 (*diast.*-C-9a), 30.1 (*diast.*-C(CH₃)₂), 27.6 (C-6), 25.7 (C(CH₃)₂), 25.5 (*diast.*-C-6), 23.8 (C(CH₃)₂'), 23.3 (*diast.*-C(CH₃)₂'), 21.6 (Ts-CH₃), 21.5 (Ts-CH₃) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 641.2 (100, [M+NH₄]); **HR-ESI-MS** $m/z = 646.1296$ (ber. 646.1288 für C₃₀H₂₉N₃O₈S₂Na).

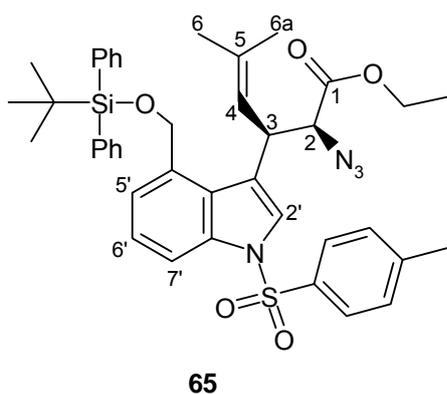
Monozyklus **140**: **R_f** (Toluol/Aceton 20/1): 0.33; **¹H-NMR** (600 MHz, Aceton-D₆): $\delta = 8.44$ -8.41 (m, 2 H, H-ar), 8.14-8.12 (m, 2 H, H-ar), 7.82-7.81 (m, 2 H, H-ar), 7.69 (d, 1 H, $^3J = 8.3$, H-8), 7.44 (d, 1 H, $^4J = 1.3$, H-2), 7.38-7.37 (m, 2 H, H-ar), 7.27 (dd, 1 H, $^3J = 8.3$ und 7.3 , H-7), 7.03 (d, 1 H, $^3J = 7.1$, H-6), 4.81-4.80 (m, 1 H, C=CH₂), 4.70 (s, 1 H, C=CH₂'), 4.42 (d, 1 H, $^3J = 5.9$, CH(CO₂Me)), 3.54-3.51 (m, 1 H, H-3), 3.32 (s, 3 H, OCH₃), 3.03-2.97 (m, 3 H, H-4 und H-5), 2.36 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.77 (s, 3 H, CH₃) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.4$ (C=O), 147.5 (C-ar), 146.9 (C-ar), 136.9 (C-ar), 134.7 (C-ar), 132.7 (C-ar), 131.6 (C-ar), 131.5 (CH-ar), 130.3 (C-ar), 130.2 (C-ar), 130.0 (CH-ar), 128.4 (C-ar), 128.3 (CH-ar), 127.2 (C-7), 125.8 (CH-ar), 123.1 (C-2), 122.0 (C-6), 119.5 (C-2a), 114.5 (C=CH₂), 112.5 (C-8), 59.4 (CH(CO₂Me)), 53.0 (OCH₃), 45.1 (C-4), 41.8 (C-3), 31.9 (C-5), 22.1 (Ts-CH₃), 21.4

4. Experimenteller Teil

(CH₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 641.2 (100, [M+NH₄]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 646.1281 (ber. 646.1288 für C₃₀H₂₉N₃O₈S₂Na); **IR** ν = 3281 (NH), 1738 (C=O) cm⁻¹.

Lacton **141**: **R_f** (CH/EE 1/1): 0.53; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.28-8.25 (m, 2 H, H-ar), 8.04-8.01 (m, 2 H, H-ar), 7.90-7.88 (m, 2 H, H-ar), 7.74 (d, 1 H, ³J = 8.3, H-3), 7.66 4 (d, 1 H, ⁴J = 1.7, H-1), 7.27-7.23 (m, 3 H, H-4 und H-ar), 6.97 (d, 1 H, ³J = 7.2, H-5), 4.96 (d, 1 H, ³J = 8.6, NH), 4.78 (dd, 1 H, ³J = 8.5 und 5.6, H-10), 3.62 (ddd, 1 H, ³J = 12.7 und 5.7, ⁴J = 1.6, H-10a), 2.98 (dd, 1 H, ²J = 15.8, ³J = 4.0, H-6), 2.76 (dd, 1 H, ²J = 15.6, ³J = 12.0, H-6'), 2.31 (s, 3 H, Ts-CH₃), 2.14 (dΨt, 1 H, ³J = 12.2, 12.1 und 4.1, H-6a), 1.51 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3 H, C(CH₃)₂) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.8 (C-9), 150.2 (C-ar), 145.7 (C-ar), 144.9 (C-ar), 135.1 (C-ar), 133.0 (C-ar), 130.0 (CH-ar), 128.8 (C-ar), 128.7 (C-ar), 128.6 (CH-ar), 127.3 (CH-ar), 125.6 (C-4), 124.1 (CH-ar), 122.1 (C-1), 120.2 (C-5), 114.4 (C-10b), 111.8 (C-3), 87.0 (C-7), 53.4 (C-10), 41.2 (C-6a), 34.5 (C-10a), 29.0 (C-6), 29.0 (C(CH₃)₂), 23.0 (C(CH₃)₂'), 21.5 (Ts-CH₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 608.1 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 608.1154 (ber. 608.1156 für C₂₉H₂₆N₃O₈S₂).

4.2.32. Synthese von (2*S*,3*R*)-2-Azido-3-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäureethylester (**65**, CHB-020)



Das Oxazolidinon **114** (27.0 g, 31.7 mmol) wird in THF (160 ml) gelöst, Wasser (50 ml) zugegeben und auf 0 °C abgekühlt. H₂O₂ (30%ig, 12.9 ml, 127 mmol) und anschließend LiOH (1.52 g, 63.3 mmol) werden zugefügt. Die Lösung wird auf RT erwärmt und 90 min gerührt. Die Reaktion wird mit wässriger Na₂SO₃-Lösung (1.5 M, 80 ml, 139 mmol) gequencht, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (160 ml) verdünnt und

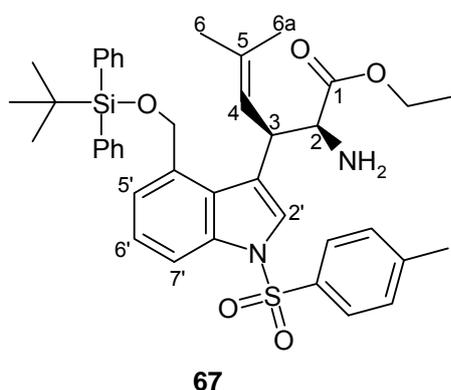
4. Experimenteller Teil

mit DCM (3x 100 ml) extrahiert. Trocknen mit Na₂SO₄, Destillieren des Lösungsmittels und Trocknen im HV gibt das Rohprodukt der Säure **122** (26.8 g).

Die Säure wird mit Aceton (50 ml) versetzt, wasserfreies K₂CO₃ (21.9 g) zugegeben und Etl (7.6 ml, 95.0 mmol) zugetropft. Die Reaktion wird 18 h bei RT gerührt. Aceton wird am Rotationsverdampfer destilliert, der Rückstand mit DCM aufgenommen und mit NH₄Cl-Lösung extrahiert. Das Rohprodukt (27.2 g) wird säulenchromatographisch (DCM/CH 7/3) gereinigt und gibt den Azidoester **65** (20.0 g, 86%) als gelblichen Schaum.

R_f (CH/EE 1/1): 0.60; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, 1 H, ³J = 8.2, H-7'), 7.77 (d, 2 H, ³J = 8.3, H-ar), 7.69-7.64 (m, 4 H, H-ar), 7.52 (s, 1 H, H-2'), 7.45-7.24 (m, 10 H, H-ar), 5.38 (d, 1 H, ³J = 9.4, H-4), 5.27-5.19 (m, 2 H, SiOCH₂), 4.40 (dd, 1 H, ³J = 9.4 und 4.3, H-3), 4.03-3.82 (m, 2 H, CH₂CH₃), 3.99 (d, 1 H, ³J = 4.3, H-2), 2.37 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.69 (s, 3 H, H-6), 1.38 (s, 3 H, H-6a), 1.10 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 0.97 (t, 3 H, ³J = 7.1, CH₂CH₃) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 168.5 (C-1), 144.9 (C-ar), 136.2 (C-ar), 135.6 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 135.2 (C-ar), 135.1 (C-ar), 134.0 (C-ar), 133.3 (C-ar), 133.1 (C-ar), 129.8 (CH-ar), 129.8 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 126.9 (CH-ar), 126.1 (C-ar), 125.6 (C-2'), 124.5 (CH-ar), 122.6 (C-ar), 121.9 (CH-ar), 120.7 (C-4), 112.8 (C-7'), 66.3 (C-2), 63.6 (SiOCH₂), 61.6 (CH₂CH₃), 38.5 (C-3), 26.8 (C(CH₃)₃), 25.7 (C-6), 21.5 (Ts-CH₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 18.5 (C-6a), 13.8 (CH₂CH₃); **HPLC-MS** *m/z* (%) = 751.7 (67, [M+NH₄]), 451.1 (100, [M-TBDPSO]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 757.2848 (ber. 757.2850 für C₄₁H₄₆N₄O₅SSiNa); **IR**: ν = 1731 (C=O) cm⁻¹.

4.2.33. Synthese von (2*S*,3*R*)-2-Amino-3-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methylhex-4-ensäureethylester (**67**, CHB-024)



4. Experimenteller Teil

Der Azidoester **65** (7.78 g, 10.6 mmol) gelöst in MeOH (100 ml) wird mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4.78 g, 21.2 mmol) versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer destilliert und der Rückstand mit H_2O (50 ml) und Natronlauge (6 M, 0.5 ml) versetzt. Die Suspension wird 20 min bei RT gerührt und anschließend mit DCM (3x) extrahiert. Das Lösungsmittel wird mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. Der Aminosäureester **67** (6.67 g, 89%) wird als gelblicher Schaum erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.41; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.93 (s, 1 H, H-2'), 7.89 (d, 2 H, $^3J = 8.4$, H-ar), 7.88 (d, 1 H, $^3J = 8.4$, H-ar), 7.65 (d, 2 H, $^3J = 6.8$, H-ar), 7.62 (d, 2 H, $^3J = 6.8$, H-ar), 7.42-7.38 (m, 2 H, H-ar), 7.34-7.31 (m, 5 H, H-6' und H-ar), 7.23-7.21 (m, 3 H, H-ar), 5.72 (d, 1 H, $^3J = 9.5$, H-4), 5.20 (d, 1 H, $^2J = 13.6$, SiOCH_2), 5.16 (d, 1 H, $^2J = 13.6$, SiOCH_2'), 4.52 (dd, 1 H, $^3J = 9.7$ und 4.0, H-3), 4.02 (d, 1 H, $^3J = 4.0$, H-2), 3.93 (q, 2 H, $^3J = 7.1$, CH_2CH_3), 2.33 (s, 3 H, Ts- CH_3), 1.65 (s, 3 H, H-6), 1.31 (s, 3 H, H-6a), 1.07 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (t, 3 H, $^3J = 7.1$, CH_2CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 168.8 (C-1), 144.7 (C-ar), 137.9 (C-5), 135.5 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 135.2 (C-ar), 135.0 (C-ar), 133.9 (C-ar), 133.3 (C-ar), 133.1 (C-ar), 129.8 (CH-ar), 129.7 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.2 (CH-ar), 126.1 (C-ar), 125.8 (C-2'), 124.4 (C-5'), 121.6 (C-6'), 121.3 (C-ar), 119.8 (C-4), 112.6 (C-7'), 63.6 (SiOCH_2), 62.2 (CH_2CH_3), 57.5 (C-2), 37.7 (C-3), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 (C-6), 21.5 (Ts- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 (C-6a), 13.6 (CH_2CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 709.1 (100, [M+Na]), 453.2 (81, [M-TBDPSO]); **HR-ESI-MS** m/z = 709.3124 (ber. 709.3126 für $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_5\text{SiNa}$); **IR** ν = 3386 (N-H), 1731 (C=O), 1598 (C=C) cm^{-1} .

4.2.34. Synthese von (2S,3R)-3-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-methyl-2-(4-nitrophenylsulfonamido)-hex-4-ensäure-ethylester (**38**, CHB-025)

4. Experimenteller Teil

= 169.9 (C-1), 149.6 (C-ar), 145.1 (C-ar), 144.5 (C-ar), 137.6 (C-ar), 135.6 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 134.9 (C-ar), 134.8 (C-ar), 133.5 (C-ar), 133.2 (C-ar), 133.1 (C-ar), 129.9 (CH-ar), 129.8 (CH-ar), 127.8 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.0 (CH-ar), 125.6 (C-ar), 125.2 (C-2'), 124.5 (C-6'), 123.9 (CH-ar), 122.0 (C-5'), 121.1 (C-ar), 118.3 (C-4), 112.6 (C-7'), 63.6 (SiOCH₂), 62.1 (CH₂CH₃), 60.0 (C-2), 38.2 (C-3), 26.8 (C(CH₃)₃), 25.9 (C-6), 21.6 (Ts-CH₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 18.6 (C-6a), 13.9 (CH₂CH₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 892.9 (100, [M-H]);

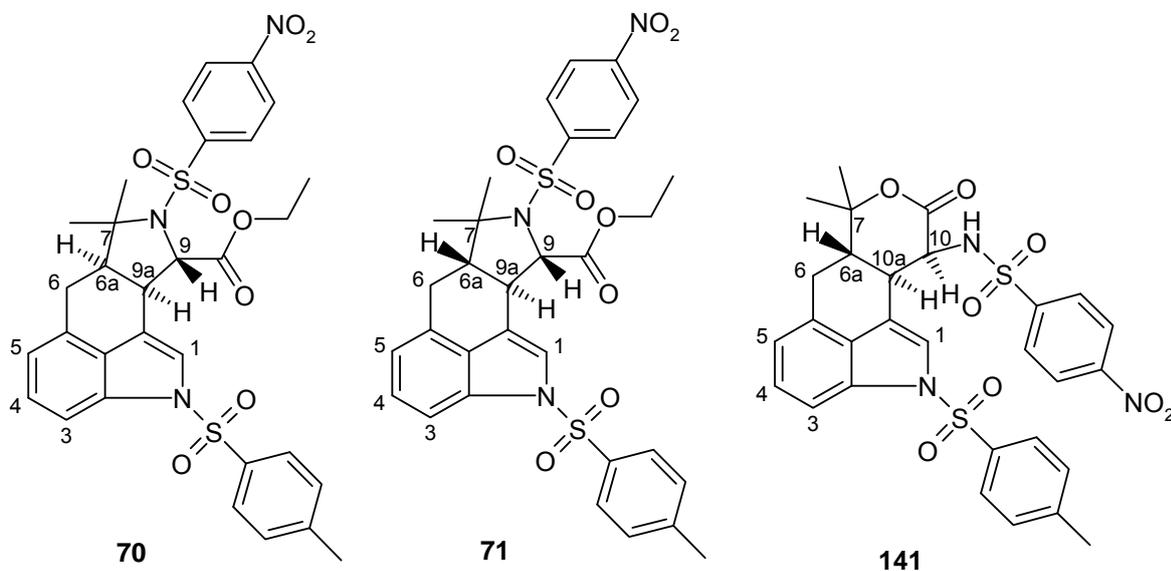
4.2.36. Methode 2

Der Aminosäureester **67** (6.67 g, 9.40 mmol) gelöst in ACN (80 ml) wird mit NsCl (3.13 g, 14.1 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und *i*Pr₂NEt (5.6 ml, 32.9 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird 30 min bei 0 °C gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Der Rückstand wird in DCM gelöst und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung extrahiert. Trocknen der organischen Phase mit Na₂SO₄ und Destillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert das Rohprodukt (9.29 g). Durch säulenchromatographische Reinigung (CH/EE 1/1) wird und der N-geschützte Aminosäureester **38** (7.27 g, 86%) als gelblicher Schaum erhalten. **R_f** (CH/EE 1/1): 0.54; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.92-7.89 (m, 2 H, H-ar), 7.72 (d, 2 H, ³J = 8.5, H-ar), 7.67-7.65 (m, 3 H, H-7' und H-ar), 7.61-7.59 (m, 2 H, H-ar), 7.47-7.45 (m, 2 H, H-ar), 7.43-7.39 (m, 2 H, H-ar), 7.39 (s, 1 H, H-2'), 7.33 (Ψt, 2 H, ³J = 7.4, H-ar), 7.30 (Ψt, 2 H, ³J = 7.6, H-ar), 7.22 (d, 2 H, ³J = 8.3, H-ar), 7.19 (d, 1 H, ³J = 7.3, H-5'), 7.13 (Ψt, 1 H, ³J = 7.9, H-6'), 5.58 (d, 1 H, ³J = 9.6, NH), 5.31 (d, 1 H, ²J = 13.3, SiOCH₂), 5.30 (d, 1 H, ³J = 9.5, H-4), 5.07 (d, 1 H, ²J = 13.5, SiOCH₂'), 4.45 (d, 1 H, ³J = 9.8 und 3.3, H-3), 4.00 (d, 1 H, ³J = 9.7 und 3.2, H-2), 3.94-3.85 (m, 2 H, CH₂CH₃), 2.32 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.70 (s, 3 H, H-6), 1.33 (s, 3 H, H-6a), 1.06 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 0.96 (t, 3 H, ³J = 7.1, CH₂CH₃) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 169.8 (C-1), 149.6 (C-ar), 145.0 (C-ar), 144.6 (C-ar), 137.4 (C-ar), 135.5 (CH-ar), 135.5 (CH-ar), 134.8 (C-ar), 134.8 (C-ar), 133.5 (C-ar), 133.2 (C-ar), 133.1 (C-ar), 129.8 (CH-ar), 129.8 (CH-ar), 127.7 (CH-ar), 127.6 (CH-ar), 127.5 (CH-ar), 126.9 (CH-ar), 125.6 (C-ar), 125.3 (C-2'), 124.4 (C-6'), 123.8 (CH-ar), 122.0 (C-5'), 121.1 (C-ar), 118.4 (C-4), 112.5 (C-7'), 63.6 (SiOCH₂), 62.0 (CH₂CH₃), 59.9 (C-2), 38.1 (C-3), 26.8 (C(CH₃)₃), 25.8 (C-6), 21.5 (Ts-CH₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 18.5 (C-6a), 13.8 (CH₂CH₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 911.3 (100, [M+NH₄]); **HR-ESI-MS** *m/z* =

4. Experimenteller Teil

892.2769 (ber. 892.2763 für $C_{47}H_{50}N_3O_9S_2Si$); IR $\nu = 3284$ (NH), 1736 (C=O) cm^{-1} ;
Kristalldaten: $C_{47}H_{51}N_3O_9S_2Si$, $M = 894.12$, Orthorhombisch, $a = 9.42659(18)$ Å, $b = 13.3503(3)$ Å, $c = 35.0070(9)$ Å, $U = 4405.55(17)$ Å³, $T = 150(2)$, Raumgruppe $P2_12_12_1$ (Nr. 19), $Z = 4$, $\mu(Mo-K\alpha) = 0.209$, 12831 gemessene Reflektionen, 12831 eindeutige ($R_{int} = 0.0000$) welche zur Berechnung verwendet wurden. Das endgültige $wR(F_2)$ ist 0.0843 (alle Daten).

4.2.37. Synthese von (6*R*,9*S*,9*aR*)-7,7-Dimethyl-8-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-tosyl-6,6*a*,7,8,9,9*a*-hexahydro-2*H*-isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9-carbonsäureethylester (70, CHB-026), (6*aS*,9*S*,9*aR*)-7,7-Dimethyl-8-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-tosyl-6,6*a*,7,8,9,9*a*-hexahydro-2*H*-isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9-carbonsäureethylester (71, CHB-026) und *N*-((6*aS*,10*S*,10*aR*)-7,7-Dimethyl-9-oxo-2-tosyl-6,6*a*,7,9,10,10*a*-hexahydro-2*H*-isochromeno[5,6,7-*cd*]indol-10-yl)-4-nitrophenylsulfonamid (141, CHB-128)



Der enantiomerenreine *N*-geschützte Aminosäureester **38** (600 mg, 671 μ mol) wird in DCM (500 ml) gelöst und TfOH (62.2 μ l, 671 μ mol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Stickstoffatmosphäre bei RT 1 h gerührt. Anschließend wird mit $NaHCO_3$ -Lösung extrahiert und die wässrige Phase erneut mit DCM (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt (689 mg) wird säulenchromatographisch (DCM, dann DCM/MeOH 20/1) gereinigt und liefert die

4. Experimenteller Teil

diastereomeren Pyrrolidine **70** und **71** (265 mg, 62%) als ca. 1:1 Mischung eines gelblichen Schaums. Ebenfalls isoliert wird das Lacton **141** (109 mg, 27%). Eine kleine Menge der Diastereomere wurde durch semipräparative HPLC (Säule: Zorbax ODS RP18, isokratisch mit ACN/H₂O 40/60, 10 ml/min) für die NMR-Spektroskopie aufgetrennt.

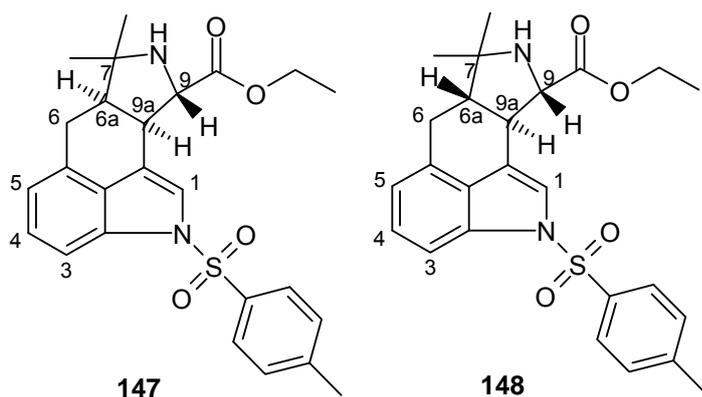
Pyrrolidin 70: R_f (CH/EE 1/1): 0.48; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.33 (d, 2 H, 3J = 8.8, H-ar), 8.06 (d, 2 H, 3J = 8.8, H-ar), 7.78 (d, 2 H, 3J = 8.4, H-ar), 7.71 (d, 1 H, 3J = 8.3, H-3), 7.27-7.26 (m, 3 H, H-4 und H-ar), 7.23 (s, 1 H, H-1), 6.99 (d, 1 H, 3J = 7.3, H-5), 4.42 (d, 1 H, 3J = 5.7, H-9), 4.34 (q, 2 H, 3J = 7.1, OCH₂), 3.72 (Ψ t, 1 H, 3J = 5.6, H-9a), 3.01 (dd, 1 H, 2J = 16.2, 3J = 5.0, H-6), 2.62 (Ψ q br, 1 H, 3J = 5.9 und 5.6, H-6a), 2.58 (dd, 1 H, 2J = 16.3, 3J = 6.8, H-6'), 2.38 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.65 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.42 (t, 3 H, 3J = 7.1, CH₂CH₃), 1.00 (s, 3 H, C(CH₃)₂') ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.8 (C=O), 150.0 (C-ar), 147.0 (C-ar), 145.1 (C-ar), 135.3 (C-ar), 133.1 (C-ar), 129.9 (CH-ar), 129.1 (C-ar), 128.7 (CH-ar), 128.2 (C-5a), 126.8 (CH-ar), 126.1 (C-4), 124.1 (CH-ar), 121.1 (C-1), 120.8 (C-5), 116.8 (C-9b), 111.6 (C-3), 69.3 (C-7), 66.5 (C-9), 62.0 (OCH₂), 48.2 (C-6a), 37.8 (C-9a), 30.0 (C(CH₃)₂), 25.5 (C-6), 23.3 (C(CH₃)₂'), 21.6 (Ts-CH₃), 14.2 (CH₂CH₃) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 655.2 (100, [M+NH₄]); **HR-ESI-MS** m/z = 660.1445 (ber. 660.1445 für C₃₁H₃₁N₃NaO₈S₂); **IR** ν = 1747 (C=O) cm⁻¹.

Pyrrolidin 71: R_f (CH/EE 1/1): 0.48; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (d, 2 H, 3J = 8.9, H-ar), 8.16 (d, 2 H, 3J = 8.9, H-ar), 7.78 (d, 2 H, 3J = 8.3, H-ar), 7.71 (d, 1 H, 3J = 8.3, H-3), 7.37 (d, 1 H, 4J = 1.9, H-1), 7.29-7.26 (m, 3 H, H-4 und H-ar), 7.01 (d, 1 H, 3J = 7.3, H-5), 4.45 (d, 1 H, 3J = 9.8, H-9), 4.53-4.42 (m, 2 H, OCH₂), 3.41 (ddd, 1 H, 3J = 12.8 und 9.8, 4J = 1.9, H-9a), 2.84 (dd, 1 H, 2J = 15.5, 3J = 4.0, H-6), 2.76 (dd, 1 H, 2J = 15.4, 3J = 12.1, H-6'), 2.40 (s, 3 H, Ts-CH₃), 1.98 (ddd, 1 H, 3J = 12.4, 12.3 und 4.0, H-6a), 1.49 (t, 3 H, 3J = 7.1, CH₂CH₃), 1.43 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3 H, C(CH₃)₂') ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): δ = 172.1 (C=O), 149.9 (C-ar), 147.9 (C-ar), 145.0 (C-ar), 135.5 (C-ar), 133.5 (C-ar), 130.4 (C-ar), 129.9 (CH-ar), 129.2 (C-ar), 128.8 (CH-ar), 126.8 (CH-ar), 125.9 (C-4), 124.2 (CH-ar), 121.4 (C-5), 119.0 (C-1), 118.6 (C-9b), 111.9 (C-3), 67.4 (C-7), 65.6 (C-9), 62.2 (OCH₂), 54.7 (C-6a), 41.2 (C-9a), 27.6 (C-6), 25.7 (C(CH₃)₂), 23.7 (C(CH₃)₂'), 21.6 (Ts-CH₃), 14.2 (CH₂CH₃) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 655.2 (100, [M+NH₄]); **HR-ESI-MS** m/z = 660.1457 (ber. 660.1445 für C₃₁H₃₁N₃NaO₈S₂); **IR** ν = 1751 (C=O) cm⁻¹.

4. Experimenteller Teil

Lacton **141**: R_f (CH/EE 1/1): 0.40; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.24 (d, 2 H, 3J = 8.8, H-ar), 8.01 (d, 2 H, 3J = 8.9, H-ar), 7.89 (d, 2 H, 3J = 8.4, H-ar), 7.73 (d, 1 H, 3J = 8.3, H-3), 7.65 (d, 1 H, 4J = 1.8, H-1), 7.25-7.23 (m, 3 H, H-4 und H-ar), 6.97 (d, 1 H, 3J = 7.3, H-5), 5.08 (d br, 1 H, 3J = 8.7, NH), 4.78 (dd, 1 H, 3J = 8.7 und 5.6, H-10), 3.62 (ddd, 1 H, 3J = 12.7 und 5.6, 4J = 1.8, H-10a), 2.98 (dd, 1 H, 2J = 15.8, 3J = 4.0, H-6), 2.75 (dd, 1 H, 2J = 15.6, 3J = 12.0, H-6'), 2.30 (s, 3 H, Ts- CH_3), 2.15 (Ψ dt, 1 H, 3J = 12.2, 12.2 und 4.0, H-6a), 1.51 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2'$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 166.8 (C-9), 150.1 (C-ar), 145.7 (C-ar), 144.9 (C-ar), 135.0 (C-ar), 132.9 (C-ar), 130.0 (CH-ar), 128.8 (C-ar), 128.7 (C-ar), 128.6 (CH-ar), 127.3 (CH-ar), 125.6 (C-4), 124.1 (CH-ar), 122.1 (C-1), 120.2 (C-5), 114.4 (C-10b), 111.7 (C-3), 87.1 (C-7), 53.3 (C-10), 41.0 (C-6a), 34.4 (C-10a), 29.0 (C-6), 29.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2'$), 21.5 (Ts- CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 608.1 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** m/z = 632.1132 (ber. 632.1132 für $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$); **IR** ν = 3264 (OH), 1732 (C=O) cm^{-1} .

4.2.38. Synthese von (6a*R*,9*S*,9a*R*)-7,7-Dimethyl-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2*H*-isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9-carbonsäureethylester (**147**, CHB-027) und (6a*S*,9*S*,9a*R*)-7,7-Dimethyl-2-tosyl-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2*H*-isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9-carbonsäureethylester (**148**, CHB-027)



Die Mischung der Pyrrolidine **70** und **71** (190 mg, 297.9 μmol) wird in DMF (3 ml) gelöst und bei Raumtemperatur DBU (133 μl , 894 μmol), gefolgt von Mercaptoethanol (62 μl , 894 μmol) zugegeben. Es wird bis zur vollständigen Umsetzung gerührt und mit Et_2O (15 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit NaHCO_3 -Lösung, H_2O und Brine (je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen

4. Experimenteller Teil

Extrakte werden mit Et₂O (2x 5 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (240 mg) wird säulenchromatographisch (CH/EE 1/1) gereinigt und liefert eine 1:1 Mischung der diastereomeren Pyrrolidine **147** und **148** (92 mg, 68%). Dabei wurde eine kleine Menge des reinen Diastereomers **148** ebenfalls isoliert und für die Differenzierung der NMR-Signale verwendet.

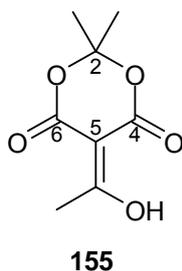
Diastereomer **147** (6aR,9S,9aR): ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, 2H, ³J = 8.4, H-ar), 7.74 (d, 1 H, ³J = 8.2, H-3), 7.35 (d, 1 H, ⁴J = 0.9, H-1), 7.29-7.26 (m, 1 H, H-4), 7.22 (d, 2 H, ³J = 8.1, H-ar), 7.03 (d, 1 H, ³J = 7.4, H-5), 4.39-4.30 (m, 2 H, OCH₂), 3.79 (d, 1 H, ³J = 8.0, H-9), 3.74 (Ψt, 1 H, ³J = 7.5, H-9a), 3.04 (dd, 1 H, ²J = 16.8, ³J = 6.3, H-6), 2.84 (dd, 1 H, ²J = 16.8, ³J = 7.8, H-6'), 2.35 (s, 3 H, Ts-CH₃), 2.29 (Ψq, 1 H, ³J = 7.3, H-6a), 1.41 (t, 3 H, ³J = 7.2, CH₂CH₃), 1.34 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 0.95 (s, 3 H, C(CH₃)₂') ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.6 (C=O), 144.7 (C-ar), 135.5 (C-ar), 134.6 (C-ar), 133.1 (C-ar), 130.4 (C-ar), 129.7 (CH-ar), 128.6 (C-ar), 126.7 (C-ar), 125.5 (C-4), 121.1 (C-1), 120.6 (C-ar), 120.6 (C-5), 111.1 (C-3), 65.0 (C-9), 62.3 (C(CH₃)₂), 61.4 (OCH₂), 48.3 (C-6a), 40.0 (C-9a), 30.0 (C(CH₃)₂), 26.0 (C-6), 24.3 (C(CH₃)₂'), 21.5 (Ts-CH₃), 14.3 (CH₂CH₃) ppm.

Diastereomer **148** (6aS,9S,9aR): ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.79-7.73 (m, 3 H, H-3 and H-ar), 7.41 (d, 1 H, ⁴J = 1.7, H-1), 7.27-7.21 (m, 3 H, H-4 and H-ar), 7.05 (d, 1 H, ³J = 7.6, H-5), 4.45-4.29 (m, 2 H, OCH₂), 3.90 (d, 1 H, ³J = 10.1, H-9), 3.15 (ddd, 1 H, ³J = 12.4 und 9.9, ⁴J = 1.7, H-9a), 2.92 (dd, 1 H, ²J = 15.6, ³J = 3.9, H-6), 2.75 (ddd, 1 H, ²J = 15.4, ³J = 12.6, H-6'), 2.36 (s, 3 H, Ts-CH₃), 2.03 (Ψdt, 1 H, ³J = 12.4, 12.3 und 3.8, H-6a), 1.44 (t, 3 H, ³J = 7.1, CH₂CH₃), 1.30 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.20 (s, 3 H, C(CH₃)₂'); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.1 (C=O), 144.6 (C-ar), 135.3 (C-ar), 133.5 (C-ar), 132.1 (C-ar), 130.1 (C-ar), 129.6 (CH-ar), 128.5 (C-ar), 126.5 (CH-ar), 125.4 (CH-ar), 121.1 (C-ar), 121.0 (CH-ar), 119.4 (CH-ar), 111.4 (CH-ar), 61.4 (C-9), 61.2 (OCH₂), 58.7 (C(CH₃)₂), 54.6 (C-6a), 43.5 (C-9a), 29.3 (C(CH₃)₂), 28.0 (C-6), 25.0 (C(CH₃)₂'), 21.3 (Ts-CH₃), 14.1 (CH₂CH₃).

Mischung der Diastereomere **147** und **148**: R_f (CH/EE 1/1): 0.19; HPLC-MS m/z (%) = 905.4 (8, [2M+H]), 453.2 (100, [M+H]); HR-ESI-MS m/z = 453.1843 (ber. 453.1843 für C₂₅H₂₉N₂O₄S); IR: ν = 1731 (C=O) cm⁻¹.

4. Experimenteller Teil

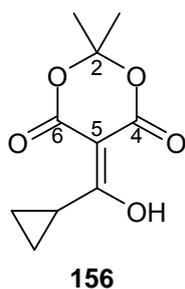
4.2.39. Synthese von 5-(1-Hydroxyethyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (155, CHB-066)



Meldrum's Säure (**154**) (840 mg, 5.83 mmol) wird in DCM (5.7 ml) unter Inertgasatmosphäre vorgelegt, Pyridin (939 μ l, 11.7 mmol) zugegeben und die Lösung auf $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Acetylchlorid (499 μ l, 6.99 mmol) gelöst in DCM (700 μ l) wird langsam zugetropft. Nach der vollständigen Zugabe wird langsam (3 h) auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktion wird mit Methanol (1.2 ml) gequencht und mit DCM und gesättigter NH_4Cl -Lösung extrahiert. Das Lösungsmittel wird mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. Das Produkt wird im Hochvakuum getrocknet und Acetylmeldrum's Säure (**155**) (1.01 g, 93%) als farbloses, kristallines Produkt erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.13 (schmiert); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 15.09 (s br, 1 H, OH), 2.68 (s, 3 H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$), 1.74 (s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.6 ($\text{C}(\text{OH})\text{Me}$), 170.2 (C-4), 160.5 (C-6), 104.9 (C-2), 91.8 (C-5), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.5 (CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 143.0 (100, [M-Ac]); **HR-ESI-MS** m/z = 185.0456 (ber. 185.0455 für $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_5$); **IR** ν = 1732 (C=O), 1656 (C=O) cm^{-1} .

4.2.40. Synthese von 5-(Cyclopropyl(hydroxy)methyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (156, CHB-100)

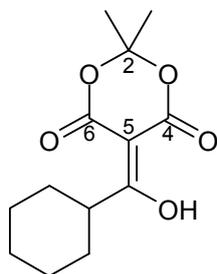


4. Experimenteller Teil

Meldrum's Säure (1.00 g, 6.94 mmol) wird in DCM (10 ml) unter Inertgasatmosphäre vorgelegt, Pyridin (1.19 ml, 13.9 mmol) zugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Cyclopropancarbonsäurechlorid (631 µl, 6.94 mmol) gelöst in DCM (5 ml) wird tropfenweise zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wird 1.5 h bei 0 °C und anschließend 1.5 h bei RT gerührt. Cyclopropancarbonsäurechlorid (315 µl, 3.47 mmol) wird erneut zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit HCl (2 M, 10 ml) extrahiert und die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird destilliert und das Rohprodukt (1.48 g) säulenchromatographisch (CH/EE 9/1 + 1% AcOH) gereinigt. Die Acylmeldrum's Säure **156** (610 mg, 41%) wird als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f (CH/EE 1/2 + 1% AcOH): 0.39; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 15.45 (s br, 1 H, OH), 3.54 (tt, 1 H, ³J = 8.0 und 4.7, CH), 1.77 (s, 6 H, C(CH₃)₂), 1.49-1.46 (m, 2 H, CH₂), 1.33-1.30 (m, 2 H, CH₂) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 197.9 (C=C(OH)), 170.6 (C-4), 162.2 (C-6), 104.6 (C-2), 91.1 (C-5), 26.7 (C(CH₃)₂), 15.6 (CH), 14.1 (CH₂) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 657.2 (79, [3M-2H+Na]), 445.1 (84, [2M-2H+Na]), 211.1 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 211.0615 (ber. 211.0612 für C₁₀H₁₁O₅); **IR** *v* = 1736 (C=O), 1655 (C=O) cm⁻¹.

4.2.41. Synthese von 5-(Cyclohexyl(hydroxy)methyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**157**, CHB-101)



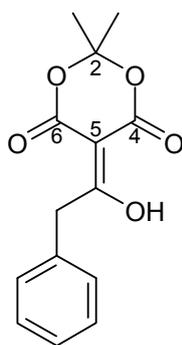
157

Meldrum's Säure (1.00 g, 6.94 mmol) wird analog der Vorschrift für die Acylmeldrum's Säure **156** mit Cyclohexylcarbonsäurechlorid (1.40 ml, 6.94 mmol) umgesetzt. Die Acylmeldrum's Säure **157** (621 mg, 35%) wird als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

4. Experimenteller Teil

R_f (CH/EE 1/2 + 1% AcOH): 0.51; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 15.52 (d, 1 H, ⁴J = 1.1, OH), 3.84-3.80 (m, 1 H, CH), 1.88-1.83 (m, 4 H, H-alk), 1.78-1.73 (m, 1 H, H-alk), 1.75 (s, 6 H, C(CH₃)₂), 1.58-1.51 (m, 2 H, H-alk), 1.46-1.38 (m, 2 H, H-alk), 1.31-1.25 (m, 1 H, H-alk) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 201.4 (C=C(OH)), 171.0 (C-4), 160.0 (C-6), 104.6 (C-2), 90.2 (C-5), 42.9 (CH), 29.2 (2x CH₂), 26.7 (C(CH₃)₂), 25.6 (CH₂), 25.5 (2x CH₂) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 783.4 (28, [3M-2H+Na]), 529.2 (53, [2M-2H+Na]), 253.1 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 253.1085 (ber. 253.1081 für C₁₃H₁₇O₅); **IR** *v* = 1741 (C=O), 1663 (C=O) cm⁻¹.

4.2.42. Synthese von 5-(1-Hydroxy-2-phenylethyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (159, CHB-108)



159

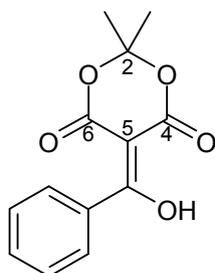
Meldrum's Säure (1.00 g, 6.94 mmol) wird analog der Vorschrift für die Acylmeldrum's Säure **156** mit Phenylessigsäurechlorid (925 µl, 6.94 mmol) umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (CH/EE 2/1 + 1% AcOH) werden die erhaltenen rotbraunen Kristalle aus Hexan umkristallisiert. Die Acylmeldrum's Säure **159** (669 mg, 37%) wird als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f (CH/EE 1/2 + 1% AcOH): 0.31; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 15.36 (s br, 1 H, OH), 7.42-7.41 (m, 2 H, H-ar), 7.37-7.34 (m, 2 H, H-ar), 7.32-7.29 (m, 1 H, H-ar), 4.46 (s, 2 H, CH₂), 1.75 (s, 6 H, C(CH₃)₂) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 194.6 (C=C(OH)), 170.5 (C-4), 160.3 (C-6), 134.1 (C-ar), 129.6 (CH-ar), 128.7 (CH-ar), 127.5 (CH-ar), 104.9 (C-2), 91.4 (C-5), 40.8 (CH₂), 26.8 (C(CH₃)₂) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 807.3 (75, [3M-2H+Na]), 545.2 (82, [2M-2H+Na]), 261.1 (100, [M-H]);

4. Experimenteller Teil

HR-ESI-MS $m/z = 261.0772$ (ber. 261.0768 für $C_{14}H_{13}O_5$); **IR** $\nu = 1737$ (C=O), 1665 (C=O) cm^{-1} .

4.2.43. Synthese von 5-(Hydroxy(phenyl)methyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**158**, CHB-103)



158

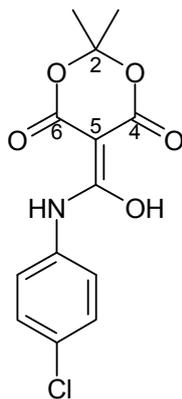
NaOH (255 mg, 6.38 mmol) wird in H_2O (5 ml) gelöst und bei ca. 10 °C gerührt. Meldrum's Säure (1.0 g, 6.94 mmol) wird zugegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wird filtriert und das Wasser lyophilisiert. Das Rohprodukt (1.37 g) wird fein gemörsert und bei 40 °C im Hochvakuum getrocknet. Ein Teil des getrockneten Salzes (300 mg) wird in DMF (3 ml) gelöst. Benzoessäureanhydrid (471 mg, 2.08 mmol) gelöst in DMF (1.6 ml) wird tropfenweise bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre über eine Glasspritze zugegeben und die Reaktion anschließend noch 1 h bei 0 °C gerührt. Das Eisbad wird entfernt und der Ansatz über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird mit DCM (7.5 ml) versetzt und unter kräftigem Rühren HCl (2.0 M, 2.5 ml) zugegeben. Die organische Phase wird separiert und mit Wasser (15 ml) extrahiert. Trocknen der organischen Phase mit Na_2SO_4 und Destillieren des Lösungsmittels liefert das Rohprodukt (712 mg). Dieses wird mit Et_2O gelöst und mit Wasser extrahiert. Aus der Ätherphase kristallisiert das Produkt anschließend aus und die Acylmeldrum's Säure **158** (189 mg, 42%) wird als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f (CH/EE 1/2 + 1% AcOH): 0.25; ^1H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.50$ (s br, 1 H, OH), 7.71-7.69 (m, 2 H, H-ar), 7.63-7.61 (m, 1 H, H-ar), 7.50-7.48 (m, 2 H, H-ar), 1.86 (s, 6 H, $C(CH_3)_2$ ppm; $^{13}C-NMR$ (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 189.2$ (C=C(OH)), 170.9 (C-4), 159.7 (C-6), 133.3 (CH-ar), 132.7 (C-ar), 129.4 (CH-ar), 128.0 (CH-ar), 104.9 (C-2), 90.9 (C-5), 26.8 ($C(CH_3)_2$) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 765.2 (100, [3M-

4. Experimenteller Teil

2H+Na]), 517.1 (53, [2M-2H+Na]), 247.1 (61, [M-H]); **HR-ESI-MS** m/z = 247.0616 (ber. 247.0612 für C₁₃H₁₁O₅); **IR** ν = 1749 (C=O), 1683 (C=O), 1640 (C=O) cm⁻¹.

4.2.44. Synthese von 5-((4-Chlorphenylamino)hydroxymethylen)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**160**, CHB-117)



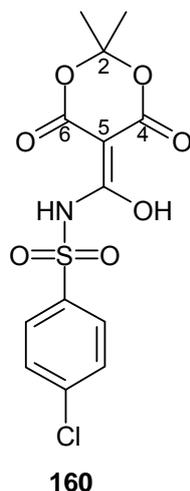
160

Meldrum's Säure (300 mg, 2.08 mmol) wird in DMF (1.5 ml) gelöst und unter Argonatmosphäre mit TEA (577 μ l, 4.16 mmol) versetzt. Die Lösung wird 5 min bei RT gerührt und langsam 4-Chlorphenylisocyanat (391 mg, 2.50 mmol) in DMF (1 ml) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei RT gerührt und erneut 4-Chlorphenylisocyanat (65 mg, 0.42 mmol) zugegeben. Nach Rühren für weitere 60 min wird die Reaktionsmischung in einem Scheidetrichter mit Eis (5 g) und HCl (2 M, 10 ml) versetzt. Die organische Phase wird erneut mit Eiswasser (2x 10 ml) ausgeschüttelt und anschließend mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingedunstet und die ausfallenden blassgrauen Kristalle (1.20 g) aus Cyclohexan umkristallisiert. Die Acylmeldrum's Säure **160** (202 mg, 33%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

R_f (CH/EE 1/2 + 1% AcOH): 0.18 (schmiert); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 15.97 (s, 1 H, OH), 11.18 (s, 1 H, NH), 7.44-7.42 (m, 2 H, H-ar), 7.40-7.38 (m, 2 H, H-ar), 1.80 (s, 6 H, C(CH₃)₂) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.9 (C=C(OH)), 169.2 (C-4), 164.2 (C-6), 133.4 (C-ar), 131.9 (C-ar), 129.5 (CH-ar), 123.3 (CH-ar), 105.3 (C-2), 73.8 (C-5), 26.3 (C(CH₃)₂) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 615.1 (100, [2M-2H+Na]), 296.1 (64, [M-H]); **HR-ESI-MS** m/z = 296.0329 (ber. 296.0331 für C₁₃H₁₁ClNO₅); **IR** ν = 1688 (C=O), 1651 (C=O) cm⁻¹.

4. Experimenteller Teil

4.2.45. Synthese von 4-Chlor-*N*-((2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yliden)-(hydroxy)methyl)benzensulfonamid (161, CHB-119)



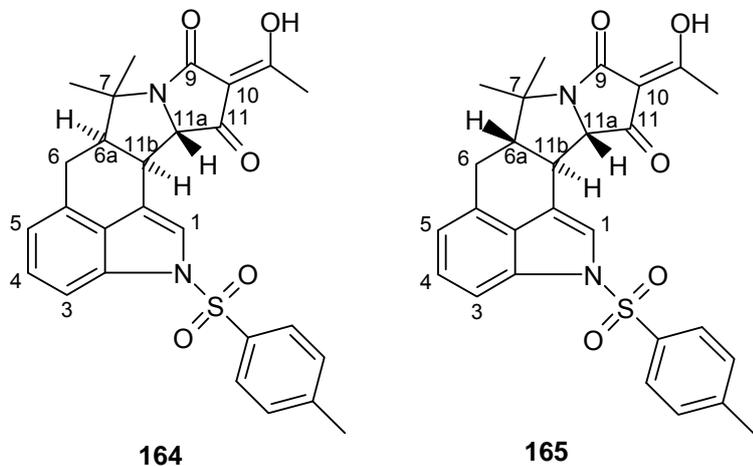
Meldrum's Säure (300 mg, 2.08 mmol) wird in DMF (1.5 ml) gelöst und unter Argonatmosphäre mit TEA (577 μ l, 4.16 mmol) versetzt. Die Lösung wird 5 min bei RT gerührt und langsam 4-Chlorphenylisocyanat (467 mg, 2.08 mmol) in DMF (1 ml) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 96 h bei RT gerührt und in einen Scheidetrichter mit Eis (5 g) und HCl (2 M, 10 ml) überführt. Die organische Phase wird erneut mit Eiswasser (2x 10 ml) ausgeschüttelt und anschließend mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingeeengt und die ausfallenden blassgrauen Kristalle (737 mg) aus Cyclohexan umkristallisiert. Die Acylmeldrum's Säure **161** (226 mg, 30%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

R_f (CH/EE 1/2 + 1% AcOH): 0.15 (schmiert); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ = 12.20 (s br, 1 H, OH), 8.05 (d, 2 H, ³J = 8.5, H-ar), 7.45 (d, 2 H, ³J = 8.4, H-ar), 3.38 (s br, 1 H, NH), 1.55 (s, 6 H, C(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-D₆): δ = 165.9 (C-4), 164.6 (C-6), 138.4 (C-ar), 138.3 (C-ar), 129.6 (CH-ar), 128.3 (CH-ar), 127.2 (C=C(OH)), 101.1 (C-2), 77.4 (C-5), 25.6 (C(CH₃)₂) ppm; HPLC-MS m/z (%) = 743.0 (21, [2M-2H+Na]), 360.0 (100, [M-H]); HR-ESI-MS m/z = 359.9958 (ber. 359.9950 für C₁₃H₁₁ClNO₇S); IR ν = 1693 (C=O), 1643 (C=O) cm⁻¹.

4.2.46. Synthese von (6a*R*,11a*S*,11b*R*,*Z*)-10-(1-Hydroxyethyliden)-7,7-dimethyl-2-tosyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-*cd*]-

4. Experimenteller Teil

indol-9,11(6*H*,10*H*)-dion (164, CHB-068) und (6*aS*,11*aS*,11*bR*,*Z*)-10-(1-Hydroxyethyliden)-7,7-dimethyl-2-tosyl-6*a*,7,11*a*,11*b*-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9,11(6*H*,10*H*)-dion (165, CHB-068)



Die Mischung der Pyrrolidine **70** und **71** (300 mg, 663 μmol) wird in Dioxan (15 ml) gelöst und Acetyl-Meldrum's Säure (**155**) (309 mg, 1.66 mmol) zugegeben. Die Lösung wird 90 min bei 80 °C gerührt und mit einer Lösung von KOH in MeOH (0.1 M, 16.6 ml, 1.66 mmol) versetzt und bei 80 °C 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer destilliert, der Rückstand mit gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel destilliert. Das Rohprodukt (347 mg) wird säulenchromatographisch (DCM/MeOH 25/1) gereinigt und eine 1:1 Mischung der diastereomeren *N*-Tosyl-CPA-Derivate **164** und **165** (260 mg, 80%) als braunes Pulver erhalten. Eine kleine Menge der Mischung wird für die Charakterisierung durch semipräparative HPLC getrennt.

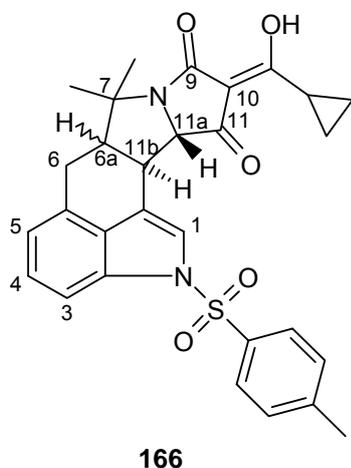
Diastereomer **164**: R_f (DCM/MeOH 95/5): 0.45; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.85 (d, 2 H, 3J = 8.4, H-ar), 7.78 (d, 1 H, 3J = 8.3, H-3), 7.55 (s, 1 H, H-1), 7.30-7.27 (m, 1 H, H-4), 7.25 (d, 2 H, 3J = 8.2, H-ar), 7.05 (d, 1 H, 3J = 7.3, H-5), 4.00 (d, 1 H, 3J = 10.9, H-11a), 3.58 (dd, 1 H, 3J = 10.9 und 6.0, H11b), 3.02 (dd, 1 H, 2J = 16.3, 3J = 5.8, H-6), 2.94 (dd, 1 H, 2J = 16.1, 3J = 11.7, H-6'), 2.59, (Ψdt , 3J = 11.6, 3J = 5.9, 3J = 5.9, H-6a), 2.49 (s, 3 H, C(OH)- CH_3), 2.36 (s, 3 H, Ts- CH_3), 1.67 (s, 3 H, C(CH_3) $_3$), 1.58 (s, 3 H, C(CH_3) $_3'$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 194.3 (C-11), 185.0 (C=C(OH)Me), 175.4 (C-9), 144.7 (C-ar), 135.6 (C-ar $_{23}$), 133.1 (C-ar), 129.8 (CH-ar), 129.3 (C-ar), 128.4 (C-5a), 126.9 (CH-ar), 125.5 (C-4), 122.9 (C-1), 120.6 (C-5),

4. Experimenteller Teil

116.2 (C-11c), 111.6 (C-3), 105.4 (C-10), 70.7 (C-11a), 63.6 (C-7), 52.4 (C-6a), 35.4 (C-11b), 26.1 (C(CH₃)₃), 26.1 (C-6), 24.4 (C(CH₃)₃'), 21.5 (Ts-CH₃), 19.8 (C(OH)-CH₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 491.2 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 513.1449 (ber. 513.1455 für C₂₇H₂₆N₂O₅SNa); **IR** ν = 3415 (OH), 1709 (C=O), 1611 (C=O) cm⁻¹.

Diastereomer **165**: **R_f** (DCM/MeOH 95/5): 0.45; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (d, 2 H, ³*J* = 8.4, H-ar), 7.82 (d, 1 H, ³*J* = 8.2, H-3), 7.55 (d, 1 H, ³*J* = 1.7, H-1), 7.29 (Ψ t, 1 H, ³*J* = 7.8, H-4), 7.25 (d, 2 H, ³*J* = 8.1, H-ar), 7.06 (d, 1 H, ³*J* = 7.3, H-5), 4.09 (d, 1 H, ³*J* = 10.7, H-11a), 2.98-2.91 (m, 2 H, H-11b und H-6), 2.88 (dd, 1 H, ²*J* = 15.5, ³*J* = 11.8, H-6'), 2.52 (s, 3 H, C(OH)-CH₃), 2.37 (s, 3 H, Ts-CH₃), 2.59, (Ψ dt, ³*J* = 11.8, 11.8 und 4.6, H-6a), 1.60 (s, 3 H, C(CH₃)₃), 1.53 (s, 3 H, C(CH₃)₃') ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 193.6 (C-11), 185.6 (C=C(OH)Me), 174.6 (C-9), 144.7 (C-ar), 135.7 (C-ar), 133.7 (C-ar), 130.9 (CH-ar), 129.9 (C-ar), 129.4 (C-ar), 126.9 (CH-ar), 125.6 (C-4), 121.3 (C-5), 121.2 (C-1), 118.0 (C-11c), 111.9 (C-3), 105.3 (C-10), 71.2 (C-11a), 62.1 (C-7), 58.0 (C-6a), 38.4 (C-11b), 28.0 (C(CH₃)₃), 27.2 (C-6), 21.5 (Ts-CH₃), 19.8 (C(OH)-CH₃), 19.7 (C(CH₃)₃') ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 489.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 489.1497 (ber. 489.1490 für C₂₇H₂₅N₂O₅S); **IR** ν = 3362 (OH), 1611 (C=O) cm⁻¹.

4.2.47. Synthese von (6a*RS*,11a*S*,11b*R*,*Z*)-10-(Cyclopropyl(Hydroxy)methyliden)-7,7-dimethyl-2-tosyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1',2':2,3]-isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9,11(6*H*,10*H*)-dion (166, CHB-107)

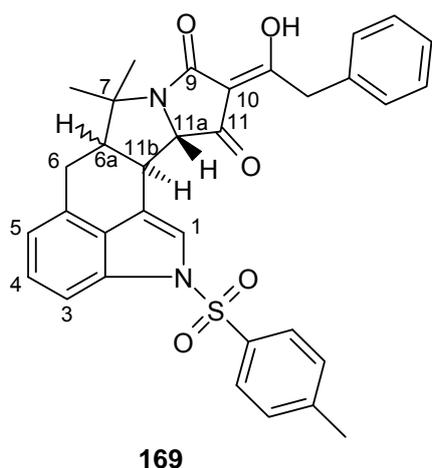


4. Experimenteller Teil

Die Reaktion wird analog der Vorschrift für *N*-Tosyl-CPA (**164**) mit der Mischung der Pyrrolidine **70** und **71** (100 mg, 221 μmol) und der Acyl-Meldrum's Säure **156** (117 mg, 552 μmol) durchgeführt. *N*-Tosyl-cyclopropyl-CPA (**166**) (68 mg, 60%) wird erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.96-7.43 (m br, 4 H, H-ar), 7.35-6.82 (m br, 4 H, H-ar), 4.14-3.76 (m br, 1 H, H-11a), 3.79-3.08 (m br, 2 H, H-alk), 3.00-2.00 (m br, 7 H, H-alk), 1.75-0.72 (m br, 10 H, H-alk) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 515.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** m/z = 515.1645 (ber. 515.1646 für $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$); **IR** ν = 3399 (OH), 1608 (C=O) cm^{-1} .

4.2.48. Synthese von (6a*RS*,11a*S*,11b*R*,*Z*)-10-(1-Hydroxy-2-phenylethyliden)-7,7-dimethyl-2-tosyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9,11(6*H*,10*H*)-dion (**169**, CHB-109)



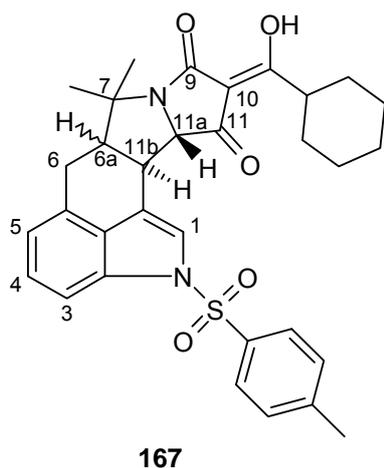
Die Mischung der Pyrrolidine **70** und **71** (100 mg, 221 μmol) wird in Dioxan (5 ml) gelöst und die Acyl-Meldrum's Säure **159** (145 mg, 552 μmol) zugegeben. Die Lösung wird 1 h bei 50 °C gerührt und anschließend 30 min bei 80 °C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktion abgekühlt und mit KOH (31 mg, 552 μmol) in MeOH (5 ml) versetzt und bei 50 °C 2.5 h gerührt. Es wird auf 80 °C erwärmt und weitere 1.5 h gerührt. Anschließend wird über Nacht bei RT und nach Zugabe von KOH (31 mg, 552 μmol) in MeOH (5 ml) 3 h bei 50 °C gerührt. Nach erneuter Zugabe der gleichen Menge KOH in MeOH und 2 h Rühren bei 80 °C wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand mit gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

4. Experimenteller Teil

Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (166 mg) wird säulenchromatographisch (DCM, dann DCM/MeOH) gereinigt und liefert *N*-Tosyl-benzyl-CPA (**169**) (45 mg, 36%).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.86-7.61 (m br, 3 H, H-ar), 7.47-6.88 (m br, 10 H, H-ar), 5.29-3.31 (m br, 3 H, H-alk), 2.89-2.05 (m br, 5 H, H-alk), 1.72-0.74 (m br, 9 H, H-alk) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 565.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 567.1949 (ber. 567.1948 für C₃₃H₃₁N₂O₅S); **IR** ν = 3349 (OH), 1713 (C=O), 1673 (C=O), 1614 (C=O) cm⁻¹.

4.2.49. Synthese von (6a*RS*,11a*S*,11b*R*,*Z*)-10-(Cyclohexyl(Hydroxy)methyliden)-7,7-dimethyl-2-tosyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9,11(6*H*,10*H*)-dion (**167**, CHB-111)



Die Reaktion wird analog der für *N*-Tosyl-CPA (**164**) mit der Mischung der Pyrrolidine **70** und **71** (100 mg, 221 μmol) und der Acyl-Meldrum's Säure **157** (117 mg, 552 μmol) durchgeführt. *N*-Tosyl-cyclohexyl-CPA (**167**) (48 mg, 39%) wird erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.91-7.51 (m br, 4 H, H-ar), 7.31-7.20 (m br, 3 H, H-ar), 7.09-7.04 (m br, 1 H, H-ar), 4.06-3.48 (m br, 2 H, H-alk), 3.25-2.74 (m br, 3 H, H-alk), 2.38-2.28 (m br, 5 H, H-alk), 1.93-0.88 (m br, 16 H, H-alk) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 557.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 559.2261 (ber. 559.2261 für C₃₂H₃₅N₂O₅S); **IR** ν = 3423 (OH), 1685 (C=O), 1611 (C=O) cm⁻¹.

4. Experimenteller Teil

130.9 (C-ar), 129.8 (CH-ar), 129.5 (CH-ar), 129.4 (C-ar), 128.2 (CH-ar), 126.9 (CH-ar), 125.5 (C-4), 121.4 (C-1), 121.3 (C-5), 118.0 (C-ar), 111.9 (C-3), 103.3 (C-10), 70.6 (C-11a), 62.6 (C-7), 57.9 (C-6a), 38.6 (C-11b), 27.9 (C(CH₃)₂), 27.2 (C-6), 21.5 (Ts-CH₃), 19.7 (C(CH₃)₂') ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 551.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 553.1791 (ber. 557.1792 für C₃₂H₂₉N₂O₅S); **IR** ν = 1695 (C=O), 1595 (C=O) cm⁻¹.

Phenyl-CPA (**171**): **R_f** (DCM/MeOH 20/1): 0.3; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (d, 2 H, ³*J* = 7.7, H-ar), 8.13 (s br, 1 H, NH), 7.61 (Ψ t, 1 H, ³*J* = 7.2, H-ar), 7.51 (Ψ t, 2 H, ³*J* = 7.5, H-ar), 7.23 (d, 1 H, ³*J* = 7.9, H-3), 7.19-7.17 (m, 2 H, H-1 und H-4), 6.95 (d, 1 H, ³*J* = 6.7, H-5), 4.18 (d, 1 H, ³*J* = 11.0, H-11a), 3.73 (dd, 1 H, ³*J* = 10.9 und 5.7, H-11b), 3.12-3.11 (m, 2 H, H-6), 2.71-2.67 (m, 1 H, H-6a), 1.76 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.71 (s, 3 H, C(CH₃)₂') ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 193.4 (C-11), 181.1 (C=C(OH)), 177.3 (C-9), 133.5 (CH-ar), 133.4 (C-ar), 132.2 (C-ar), 129.6 (CH-ar), 128.6 (C-ar), 128.1 (CH-ar), 125.9 (C-ar), 123.0 (C-4), 121.0 (C-1), 116.5 (C-5), 110.1 (C-ar), 108.7 (C-3), 103.6 (C-10), 71.1 (C-11a), 64.0 (C-7), 53.0 (C-6a), 36.2 (C-11b), 26.6 (C-6), 26.4 (C(CH₃)₂), 24.3 (C(CH₃)₂') ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 399.2 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 399.1703 (ber. 399.1703 für C₂₅H₂₃N₂O₃); **IR** ν = 3402 (OH), 1694 (C=O), 1594 (C=O) cm⁻¹.

all-trans-Phenyl-CPA (**172**): **R_f** (DCM/MeOH 20/1): 0.3; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, 2 H, ³*J* = 7.6, H-ar), 8.03 (s br, 1 H, NH), 7.63 (Ψ t, 1 H, ³*J* = 7.3, H-ar), 7.54 (Ψ t, 2 H, ³*J* = 7.6, H-ar), 7.34 (s, 1 H, H-1), 7.23 (d, 1 H, ³*J* = 7.8, H-3), 7.18 (Ψ t, 1 H, ³*J* = 7.4, H-4), 6.95 (d, 1 H, ³*J* = 6.9, H-5), 4.19 (d, 1 H, ³*J* = 10.5, H-11a), 3.16 (Ψ t, 1 H, ³*J* = 11.2, H-11b), 3.03-3.01 (m, 2 H, H-6), 2.48 (ddd, ³*J* = 11.6, 9.7 und 6.8, H-6a), 1.68 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.68 (s, 3 H, C(CH₃)₂') ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 192.2 (C-11), 181.6 (C=C(OH)), 176.6 (C-9), 134.0 (C-ar), 133.5 (CH-ar), 132.3 (C-ar), 130.2 (C-ar), 129.5 (CH-ar), 128.1 (CH-ar), 127.1 (C-ar), 123.1 (C-4), 119.6 (C-1), 117.1 (C-5), 112.1 (C-ar), 108.9 (C-3), 103.5 (C-10), 71.6 (C-11a), 62.8 (C-7), 58.9 (C-6a), 39.2 (C-11b), 27.9 (C(CH₃)₂), 27.5 (C-6), 19.9 (C(CH₃)₂') ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 399.2 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 399.1702 (ber. 399.1703 für C₂₅H₂₃N₂O₃); **IR** ν = 3391 (OH), 1695 (C=O), 1593 (C=O) cm⁻¹.

4.2.51. Synthese von (6a*R*,11a*S*,11b*R*,*Z*)-10-(1-Hydroxyethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9,11 (6*H*,10*H*)-dion (CPA, 1, CHB-069), (6a*S*,11a*S*,11b*R*,*Z*)-10-(1-Hydroxyethyl-

4. Experimenteller Teil

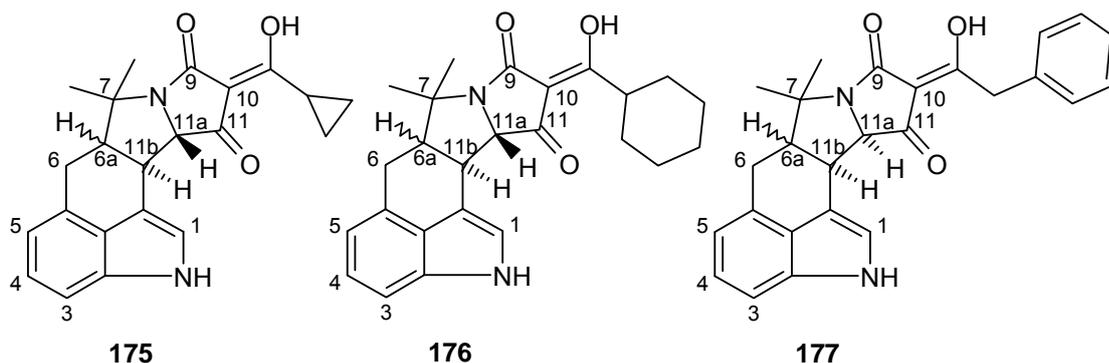
6542.26(16) Å³, $T = 150(2)$, Raumgruppe $P4_32_12$ (Nr. 96), $Z = 16$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.093$, 21646 gemessene Reflektionen, 7071 eindeutige ($R_{\text{int}} = 0.0274$) welche zur Berechnung verwendet wurden. Das endgültige $wR(F_2)$ ist 0.0864 (alle Daten).

iso-CPA (5): R_f (DCM/MeOH 1/1): 0.22; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.91$ (s br, 1 H, NH), 7.13-7.12 (m, 2 H, H-3 und H-4), 6.90 (s, 1 H, H₁), 6.87-6.86 (m, 1 H, H-5), 4.51 (d, 1 H, ³ $J = 5.6$, H-11a), 3.84 (Ψ t, 1 H, ³ $J = 5.1$, H-11b), 3.32 (dd, 1 H, ² $J = 17.4$, ³ $J = 6.2$, H-6), 2.98 (d, 1 H, ² $J = 17.6$, H-6'), 2.96 (Ψ t, 1 H, ³ $J = 5.6$, H-6a), 2.47 (s, 3 H, C(OH)-CH₃), 1.51 (s, 3 H, C(CH₃)₃), 0.90 (s, 3 H, C(CH₃)₃') ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 194.4$ (C-11), 184.4 (C=C(OH)Me), 173.0 (C-9), 133.5 (C-2a), 128.8 (C-5a), 127.3 (CH-ar), 123.3 (CH-ar), 120.0 (C-1), 116.3 (CH-ar), 108.5 (C-ar), 108.2 (CH-ar), 106.2 (C=C(OH)Me), 71.7 (C-11a), 62.6 (C-7), 52.9 (C-6a), 35.6 (C-11b), 30.0 (C(CH₃)₃), 26.4 (C-6), 21.5 (C(CH₃)₃'), 19.9 (C(OH)-CH₃) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 359.1 (85, [M+Na]), 337.2 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS:** $m/z = 337.1531$ (ber. 337.1547 für C₂₀H₂₁N₂O₃); **IR** $\nu = 3444, 1682, 1599$ cm⁻¹.

all-trans-CPA (173): R_f (DCM/MeOH 1/1): 0.22; **¹H-NMR** (600 MHz; CDCl₃): 8.02 (s br, 1 H, NH), 7.31 (s, 1 H, H-1), 7.25 (d, 1 H, ³ $J = 8.1$, H-3), 7.19-7.17 (m, 1 H, H-4), 6.95 (d, 1 H, ³ $J = 7.0$, H-5), 4.12 (d, 1 H, ³ $J = 10.8$, H-11a), 3.11 (Ψ t, 1 H, ³ $J = 11.3$, H-11b), 3.01-2.98 (m, 2 H, H-6 und H-6'), 2.51 (s, 3 H, C(OH)-CH₃), 2.44 (ddd, 1 H, ³ $J = 11.7, 10.1$ und 6.6 , H-6a), 1.64 (s, 3 H, C(CH₃)₃), 1.58 (s, 3 H, C(CH₃)₃') ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 335.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS:** $m/z = 335.1402$ (ber. 335.1401 für C₂₀H₁₉N₂O₃); **IR** $\nu = 3407, 1659, 1590$ cm⁻¹.

4.2.52. Synthese von (6aRS,11aS,11bR,Z)-10-(Cyclopropyl(Hydroxy)methyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (175, CHB-113), (6aRS,11aS,11bR,Z)-10-(Cyclohexyl(Hydroxy)methyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-cd]-indol-9,11(6H,10H)-dion (176, CHB-112) und (6aRS,11aS,11bR,Z)-10-(1-Hydroxy-2-phenylethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1',2':2,3]-isoindolo[4,5,6-cd]indol-9,11(6H,10H)-dion (177, CHB-110)

4. Experimenteller Teil



Die CPA-Derivate **175**, **176** und **177** werden analog der Vorschrift für CPA (**1**) synthetisiert. Die Reaktionen werden durch DC-Kontrolle auf ihren vollständigen Umsatz geprüft und bis zur kompletten Umsetzung gerührt.

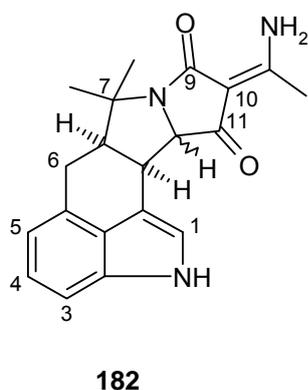
Cyclopropyl-CPA (**175**): R_f (DCM/MeOH 9/1): 0.38; **HPLC-MS** m/z (%) = 745.3 (22, [2M-2H+Na]), 361.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** m/z = 361.1557 (ber. 361.1558 für $C_{22}H_{21}N_2O_3$).

Cyclohexyl-CPA (**176**): **HPLC-MS** m/z (%) = 829.4 (5, [2M-2H+Na]), 403.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** m/z = 405.2179 (ber. 405.2173 für $C_{25}H_{29}N_2O_3$).

Benzyl-CPA (**177**): **HPLC-MS** m/z (%) = 845.3 (3, [2M-2H+Na]), 411.2 (100, [M-H]).

Während der Tosyl-Spaltung von *N*-Tosyl-benzyl-CPA wurde eine kleine Menge *N*-Methyl-benzyl-CPA (**179**) isoliert: **HPLC-MS** m/z (%) = 873.4 (2, [2M-2H+Na]), 425.2 (100, [M-H]).

4.2.53. Synthese von (6*a**R*,11*a**RS*,11*b**R*,*Z*)-10-(1-Aminoethyliden)-7,7-dimethyl-6*a*,7,11*a*,11*b*-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9,11(6*H*,10*H*)-dion (**182**, CHB-121)

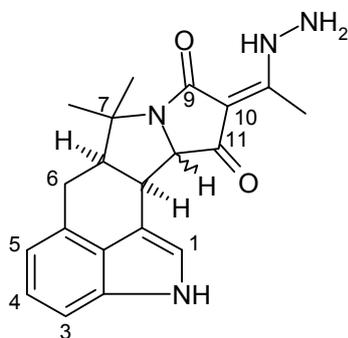


4. Experimenteller Teil

CPA (**1**) (19.3 mg, 57.4 μmol) wird in Dioxan (2 ml) gelöst und wässrige NH_3 -Lösung (25%, 2.2 ml) zugegeben. Die Lösung wird 18 h bei RT gerührt, mit Wasser (10 ml) verdünnt und HCl (37%, 0.5 ml) zugefügt. Nach Extraktion mit DCM (4x 5 ml) werden die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. CPA-Amin (**182**) (11.8 mg, 61%) wird erhalten.

R_f (DCM/MeOH 9/1) 0.48; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): 10.07-9.67 (m, 1 H), 8.19-7.99 (m, 1 H, NH), 7.23-7.11 (m, 3 H, H-ar), 6.95-6.92 (m, 1 H, H-ar), 5.94-5.68 (m, 1 H), 4.10-4.02 (m, 1 H, H-11a), 3.68-2.37 (m, 4 H, H-11b, H-6 und H-6a), 2.56-2.50 (3x s, 3 H, CH_3), 1.68-0.90 (6 x s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 334.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** m/z = 336.1707 (ber. 336.1707 für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$); **IR** ν = 3307 (NH), 1669 (C=O), 1616 (C=O) cm^{-1} .

4.2.54. Synthese von (6a*R*,11a*RS*,11b*R*,*Z*)-10-(1-Hydrazinylethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-*cd*]-indol-9,11(6*H*,10*H*)-dion (**185**, CHB-122)



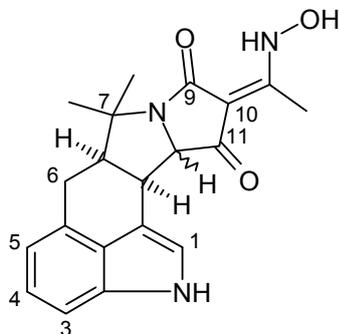
185

Die Reaktion wird analog der Vorschrift für CPA-Amin (**182**) mit CPA (**1**) (19 mg, 56.5 μmol) in Chloroform/Methanol (1:1, 3 ml) und Hydrazinhydrat (55 μl , 1.13 mmol) durchgeführt. CPA-Hydrazin (**185**) (16.7 mg, 84%) wird erhalten.

R_f (DCM/MeOH 9/1) 0.46; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): 8.47-8.06 (m, 1 H), 7.22-6.85 (m, 4 H), 4.45-3.61 (m, 2 H), 3.08-2.88 (m, 3 H), 2.69-2.65 (m, 3 H), 1.64-0.86 (6x s, 6 H) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 349.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** m/z = 351.1817 (ber. 351.1816 für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$); **IR** ν = 1677 (C=O), 1586 (C=O) cm^{-1} .

4. Experimenteller Teil

4.2.55. Synthese von (6*aR*,11*aRS*,11*bR*,*Z*)-10-(1-Hydroxylaminoethyliden)-7,7-dimethyl-6*a*,7,11*a*,11*b*-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9,11(6*H*,10*H*)-dion (183, CHB-123)



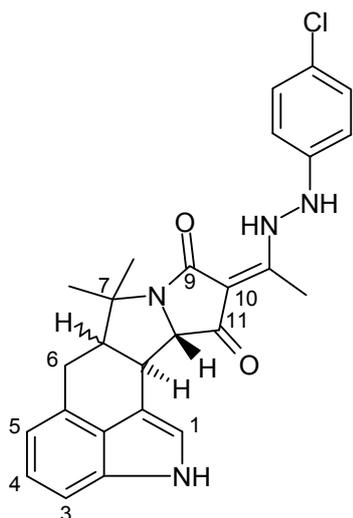
183

Die Reaktion wird analog der Vorschrift für CPA-Amin (**182**) mit CPA (**1**) (18.4 mg, 54.7 μmol) und wässriger Hydroxylaminlösung (50%, 1.7 ml, 27.4 mmol) durchgeführt. CPA-Hydroxylamin (**185**) (18.0 mg, 94%) wird erhalten.

R_f (DCM/MeOH 9/1) 0.58; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): 8.26-8.03 (3x s br, 1 H, NH), 7.18-6.89 (m, 4 H, H-ar), 4.56-1.91 (m, 8 H, H-alk), 1.57-0.79 (m, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 350.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** m/z = 352.1658 (ber. 352.1656 für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$); **IR** ν = 3391 (OH), 1682 (C=O), 1622 (C=O) cm^{-1} .

4.2.56. Synthese von (6*aRS*,11*aS*,11*bR*,*Z*)-10-(1-(4-Chlorphenylamino)ethyliden)-7,7-dimethyl-6*a*,7,11*a*,11*b*-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9,11(6*H*,10*H*)-dion (186, CHB-125)

4. Experimenteller Teil

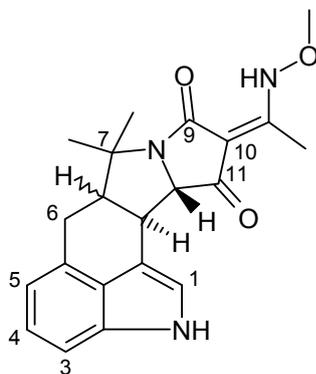


186

Die Reaktion wird analog der Vorschrift für CPA-Amin (**182**) mit CPA (**1**) (10.0 mg, 29.7 μmol) in Chloroform/MeOH (1:1, 3 ml) und *p*-Chlorphenylhydrazinhydrochlorid (107 mg, 595 μmol) durchgeführt. Die Lösung wird 90 h gerührt und nach der Aufarbeitung säulenchromatographisch (DCM, dann DCM/MeOH) gereinigt. CPA-*p*-Chlorphenylhydrazin (**186**) (7.0 mg, 51%) wird erhalten.

R_f (DCM/MeOH 20/1) 0.32; **HPLC-MS** m/z (%) = 459.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** m/z = 459.1584 (ber. 459.1593 für $\text{C}_{26}\text{H}_{24}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$); **IR** ν = 3294 (NH), 1669 (C=O), 1607 (C=O) cm^{-1} .

4.2.57. Synthese von (6a*RS*,11a*S*,11b*R*,*Z*)-10-(1-(Methoxyamino)ethyliden)-7,7-dimethyl-6a,7,11a,11b-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1',2':2,3]isoindolo[4,5,6-*cd*]indol-9,11(6*H*,10*H*)-dion (**184**, CHB-126)



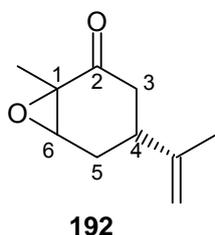
184

4. Experimenteller Teil

Die Reaktion wird analog der Vorschrift für CPA-Amin (**182**) mit CPA (**1**) (15.0 mg, 44.6 μmol) in Chloroform/MeOH (1:1, 3 ml) und O-Methylhydroxylaminhydrochlorid (74.5 mg, 892 μmol) durchgeführt. Die Lösung wird 90 h gerührt und nach der Aufarbeitung säulenchromatographisch (DCM/MeOH 20/1) gereinigt. CPA-O-Methylhydroxylamin (**184**) (6.6 mg, 41%) wird erhalten.

R_f (DCM/MeOH 6/1) 0.72; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): 13.60-11.49 (m br, 1 H, NH), 8.16-7.96 (3x s, 1 H, Indol-NH), 7.25-6.86 (m, 4 H, H-ar), 4.66-4.03 (m, 1 H, H-11a), 3.94-3.77 (6x s, 3 H, OCH_3), 3.68-2.93 (m, 3 H, H-alk), 3.17-2.93 (m, 2 H), 2.64-2.41 (6x s, 3 H, CH_3), 1.66-0.87 (11x s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 366.2 (100, [M-H]); **HR-ESI-MS** m/z = 366.1813 (ber. 366.1812 für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$); **IR** ν = 3307 (NH), 1668 (C=O), 1626 (C=O) cm^{-1} .

4.2.58. Synthese von (4R)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo-[4.1.0]-heptan-2-on (**192**, CHB-001)



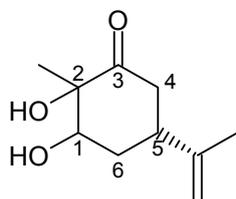
(*R*)-Carvon (**56**) (50.0 g, 333.0 mmol) gelöst in MeOH (250 ml) wird mit wässriger Natronlauge (4 M, 25.0 ml, 99.9 mmol) bei 0 °C versetzt. H_2O_2 (30%, 42.0 ml, 366.1 mmol) wird langsam bei 0 °C zugetropft. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und auf Wasser (400 ml) gegeben. Die Lösung wird mit DCM (4 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Das Exoxid **192** (50.7 g, 92%) fällt als gelbliche Flüssigkeit eines Haupt- und eines Minderdiastereomeren an und ist nach GC-MS rein (99%). Es wird ohne weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

b.p. 115-123 °C (18-20 mbar); R_f (CH/EE 8/2): 0.48; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.78 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.71 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2'$), 3.43 (dd, 1 H, $^3J = 3.1$ und 0.9 , H-6), 2.71 (Ψtt , 1 H, $^3J = 11.3$, 11.3 , 4.5 und 4.5 , H-4), 2.56 (ddd, 1 H, $^2J = 17.6$, $^3J = 4.7$ und

4. Experimenteller Teil

1.3, H-3), 2.36 (Ψ dt, 1 H, $^2J = 14.8$, $^3J = 3.1$ und 3.1 , H-5), 2.01 (dd, 1 H, $^2J = 17.6$, $^3J = 11.5$, H-3'), 1.89 (ddd, 1 H, $^2J = 14.7$, $^3J = 11.2$ und 0.9 , H-5'), 1.70 (s, 3 H, $\text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.40 (s, 3 H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.4$ (C-2), 146.3 (C= CH_2), 110.4 (C= CH_2), 61.3 (C-1), 58.8 (C-6), 41.8 (C-3), 36.1 (C-4), 28.7 (C-5), 20.5 ($\text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_3$), 15.2 (CH_3) ppm; **GC-MS** m/z (%): 167 (88, [M+H]), 149 (100, [M-OH]); **IR** $\nu = 1705$ (C=O), 1645 (C=C) cm^{-1} .

4.2.59. Synthese von (5R)-2,3-Dihydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon (193, CHB-002)

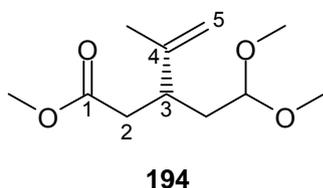


193

Zu einer Lösung des Epoxids **192** (174.0 g, 1.05 mol) in THF (975 ml) und Wasser (70.0 ml) wird Schwefelsäure (konz., 23.0 ml) zugetropft. Es wird 3 h unter Rückfluss gerührt, nach Abkühlen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (500 ml) neutralisiert und mit DCM (500 ml) extrahiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer destilliert und das schwarze, ölige Rohprodukt über eine Vigreux-Kolonne destilliert (40-95 °C, $6 \cdot 10^{-3}$ mbar). Das Diol **193** wird als gelbes Öl (145.0 g, 75%) einer Diastereomerenmischung erhalten. Für die NMR-Auswertung wurde eine kleine Menge eines einzelnen Diastereomers durch Säulenchromatographie (CH/EE 3/1) abgetrennt.

R_f (CH/EE 1/1): 0.26; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.82$ (d, 1 H, $^4J = 1.1$, C= CH_2), 4.78 (s, 1 H, C= CH_2'), 4.24 (s, 1 H, OH), 4.06 (t, 1 H, $^3J = 2.7$, H-1), 2.96-2.87 (m, 2 H, H-5 und OH), 2.55-2.52 (m, 2 H, H-4), 2.20-2.14 (m, 1 H, H-6), 1.92-1.85 (m, 1 H, H-6'), 1.70 (s, 3 H, $\text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.40 (s, 3 H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 212.8$ (C-3), 146.5 (C= CH_2), 110.4 (C= CH_2), 78.2 (C-2), 75.9 (C-1), 41.7 (C-4), 40.0 (C-5), 33.1 (C-6), 23.5 (CH_3), 20.6 ($\text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_3$) ppm; **GC-MS** m/z (%): 184 (19, [M]), 166 (9, [M-H $_2$ O]), 123 (58), 98 (37, [C $_6$ H $_{10}$ O]), 87 (95, [C $_4$ H $_7$ O $_2$]), 69 (100, [C $_4$ H $_5$ O]); **HR-ESI-MS** $m/z = 207.0995$ (ber. 207.0992 für C $_{10}$ H $_{16}$ O $_3$ Na); **IR** $\nu = 3458$ (O-H), 1713 (C=O), 1667 (C=C) cm^{-1} .

4.2.60. Synthese von (*R*)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)-4-methylpent-4-ensäuremethylester (**194**, CHB-009)

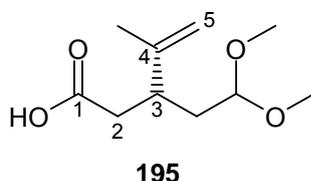


Das Diol **193** (36.7 g, 199.2 mmol) wird mit MeOH (400 ml) gelöst und bei 0 °C kräftig mit einem KPG-Rührer gerührt. NaIO₄ (98.0 g, 458.2 mmol) suspendiert in Wasser (450 ml) wird zugegeben und die Reaktion 3 h bei maximal 20 °C gerührt. Die Suspension wird filtriert und das Filtrat mehrmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine (200 ml) gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. Der Rückstand (30.7 g) wird mit MeOH (110 ml), HC(OMe)₃ (110 ml) und PTSA (515 mg) versetzt und 5 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum destilliert, der Rückstand mit DCM gelöst und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt wird destillativ (73-90 °C, 3.5*10⁻¹ mbar) gereinigt und gibt den Methylester **194** (29.07 g, 68%) als klare Flüssigkeit.

R_f (CH/EE 1/1): 0.56; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.78 (s, 2 H, H-5), 4.31 (dd, 1 H, ³J = 7.3 und 4.3, CH(OMe)₂), 3.63 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.29 (s, 3 H, OCH₃), 3.28 (s, 3 H, OCH₃'), 2.72 (dddd, 1 H, ³J = 13.3, 7.6, 7.4 und 6.0, H-3), 2.39 (d, 1 H, ³J = 6.8, H-2), 2.38 (d, 1 H, ³J = 8.2, H-2'), 1.69 (s, 3 H, CH₂=C-CH₃), 1.74-1.60 (m, 2 H, CH₂CH(OMe)₂) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.7 (C-1), 145.9 (C-4), 112.3 (C-5), 102.8 (HC(OMe)₂), 52.8 (OCH₃), 52.6 (OCH₃'), 51.4 (CO₂CH₃), 39.6 (C-3), 39.0 (CH₂CH(OMe)₂), 35.8 (C-2), 18.9 (CH₂=C-CH₃) ppm; **GC-MS** *m/z* (%): 185 (70, [M-MeO]), 153 (100, [M-MeOH-MeO]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 239.1250 (ber. 239.1254 für C₁₁H₂₀O₄Na); **IR** *v* = 1737 (C=O), 1646 (C=C) cm⁻¹.

4. Experimenteller Teil

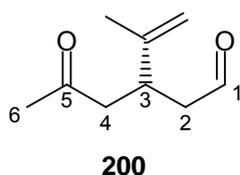
4.2.61. Synthese von (*R*)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)-4-methylpent-4-ensäure (**195**, CHB-010)



Zu einer Lösung des Diketals **194** (5.79 g, 26.8 mmol) in MeOH (58 ml) und THF (116 ml) wird langsam Natronlauge (3 M, 26.8 ml, 3 Äquivalente) zugegeben und die Lösung bis zum Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) gerührt. Es wird mit HCl (0.1 M) vorsichtig neutralisiert und langsam auf pH = 4 angesäuert. Die Lösung wird mit DCM extrahiert und die organische Phase anschließend mit Brine erneut extrahiert und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Destillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird die Säure **195** (5.4 g, quant.) erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.48; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.82 (s, 2 H, H-5), 4.34 (dd, 1H, ³J = 7.2, ³J = 4.2, CH(OMe)₂), 3.31 (s, 3 H, OCH₃), 3.30 (s, 3 H, OCH₃'), 2.74 (m, 1 H, H-3), 2.45-2.43 (m, 1 H, H-2), 1.79-1.64 (m, 2 H, CH₂CH(OMe)₂), 1.71 (s, 3 H, CH₂=C-CH₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.4 (C-1), 145.7 (C-4), 112.5 (C-5), 102.9 (CH(OMe)₂), 52.7 (O(CH₃)₂), 52.7 (O(CH₃)₂'), 39.4 (C-3), 38.8 (CH₂CH(OMe)₂), 35.8 (C-2), 19.1 (CH₂=C-CH₃) ppm; **GC-MS** *m/z* (%): 170 (100, [M-MeOH]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 201.1129 (ber. 201.1132 für C₁₀H₁₇O₄); **IR** ν = 1706 (C=O), 1646 (C=C) cm⁻¹.

4.2.62. Synthese von (*R*)-5-Oxo-3-(prop-1-en-2-yl)hexanal (**200**, CHB-011)



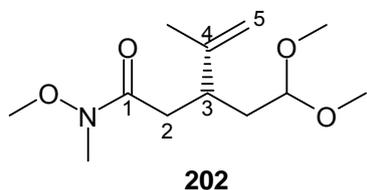
Zu einer Lösung der Säure **195** (5.00 g, 24.7 mmol) in trockenem THF (200 ml) wird bei 0 °C und unter Stickstoffatmosphäre schnell eine Lösung von MeLi in Et₂O (38.6 ml, 61.8 mmol) gegeben. Es wird 2 h bei 0 °C gerührt, frisch destilliertes TMSCl

4. Experimenteller Teil

(6.3 ml, 49.4 mmol) zugegeben und bis Erreichen der RT gerührt. Salzsäure (500 ml, 0.1 M) wird zugegeben und bis zur vollständigen Hydrolyse gerührt. Es wird mit DCM (3x 100 ml) extrahiert, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (3.9 g) wird säulenchromatographisch (DCM) gereinigt und gibt den Ketoaldehyd **200** (1.78 g, 47%). Dieser ist nicht lange stabil und zersetzt sich im NMR-Röhrchen. Aus diesem Grund ist kein ¹³C-NMR-Spektrum verfügbar.

R_f (CH/EE 1/1): 0.36; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.67 (t, 1 H, ³J = 2.2, H-1), 4.83-4.82 (m, 1 H, C=CH₂), 4.79 (s, 1 H, C=CH₂'), 3.19 (Ψp, 1 H, ³J = 7.0, H-3), 2.61 (dd, 1 H, ²J = 16.8, ³J = 6.6, H-2), 2.55-2.48 (m, 3 H, H-2' und H-4), 2.14 (s, 3 H, H-6), 1.72 (s, 3 H, CH₃) ppm; **GC-MS** *m/z* (%): 155 (100, [M+H]), 137 (72, [M-OH]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 307.1918 (ber. 307.1915 für C₁₈H₂₇O₄, [2M-H]⁻); **IR** ν = 1715 (C=O), 1645 (C=C) cm⁻¹.

4.2.63. Synthese von (*R*)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)-*N*-methoxy-*N*,4-dimethylpent-4-enamid (**202**, CHB-086)



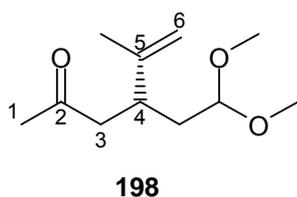
N,*O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (1.08 g, 11 mmol) wird in THF (50 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 13.8 ml, 22 mmol) wird zugegeben, das Kühlbad entfernt und 15 min gerührt. Die Lösung wird erneut auf -78 °C gekühlt und der Methylester **194** (2.16 g, 10 mmol) gelöst in THF (20 ml) zugetropft. Der Ansatz wird 2 h bei RT gerührt und anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 ml) gequenchet und Wasser (50 ml) zugegeben. Es wird mit EE (2x 50 ml) extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel destilliert. Das Rohprodukt (2.44 g) wird säulenchromatographisch (CH/EE 1/1) gereinigt und das Weinreb-Amid **202** (1.89 g, 77%) als klares Öl erhalten.

R_f (CH/EE 1/1) 0.25; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.79-4.78 (m, 2 H, H-5), 4.33 (dd, 1 H, ³J = 7.6 und 4.0, CH(OMe)₂), 3.66 (s, 3 H, NOCH₃), 3.28 (s, 3 H, OCH₃),

4. Experimenteller Teil

3.27 (s, 3 H, OCH_3'), 3.14 (s, 3 H, NCH_3), 2.83-2.76 (m, 1 H, H-3), 2.54-2.43 (m, 2 H, H-2), 1.79-1.59 (m, 2 H, CH_2), 1.70 (s, 3 H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.0 (C-1), 146.7 (C-4), 111.7 (C-5), 102.7 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$), 61.1 (NOCH_3), 52.7 (OCH_3), 52.1 (OCH_3'), 38.7 (C-3), 36.5 (C-2), 35.8 (CH_2), 32.0 (NCH_3), 19.4 (CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%): 268.1 (27, $[\text{M}+\text{Na}]$), 214.1 (100, $[\text{M}-\text{MeO}]$), 182.1 (66, $[\text{M}-\text{MeOH}-\text{MeO}]$); **HR-ESI-MS** m/z = 268.1519 (ber. 268.1519 für $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$); **IR** ν = 1659 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

4.2.64. Synthese von (*R*)-4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-methylhex-5-en-2-on (**198**, CHB-070)

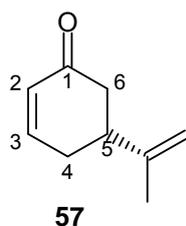


Das Weinreb-Amid **202** (1.89 g, 7.70 mmol) wird in THF (80 ml) gelöst und bei 0 °C frisch hergestelltes MeMgI (1 M in Et_2O , 23.1 ml, 23.1 mmol) zugegeben. Die Lösung wird anschließend 1 h bei RT gerührt und mit NH_4Cl -Lösung und DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel destilliert. Das Rohprodukt (1.53 g) wird am Kugelrohrföfen ($1.7 \cdot 10^{-1}$ mbar, 150 °C) gereinigt und liefert das Methylketon **198** (1.36 g, 88%) als klares Öl.

R_f (CH/EE 1/1): 0.42; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.79-4.77 (m, 2 H, C-6), 4.31 (dd, 1 H, $^3J = 7.3$ und 4.1 Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.30 (s, 3 H, OCH_3), 3.28 (s, 3 H, OCH_3'), 2.81-2.74 (m, 1 H, H-4), 2.45 (d, 2 H, $^3J = 7.2$, H-3), 2.11 (s, 3 H, H-1), 1.73-1.58 (m, 2 H, CH_2), 1.58 (s, 3 H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.5 (C-2), 146.4 (C-5), 112.0 (C-6), 102.8 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$), 52.6 (OCH_3), 48.2 (C-3), 38.6 (C-4), 36.0 (CH_2), 30.1 (C-1), 19.2 (CH_3) ppm; **GC-MS** m/z (%): 168 (26, $[\text{M}-\text{MeOH}]$), 136 (100, $[\text{M}-2\text{MeOH}]$); **HR-ESI-MS** m/z = 223.1302 (ber. 223.1305 für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$); **IR** ν = 1712 ($\text{C}=\text{O}$), 1646 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

4.2.65. Synthese von (*R*)-5-(Prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon (**55**, CHB-012)

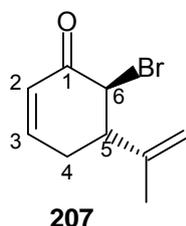
4. Experimenteller Teil



Der Ketoaldehyd **200** (1.33 g, 8.64 mmol) wird mit Dioxan (50 ml) und HCl (37%, 852 μ l, 1 Äquivalent) versetzt und 3 h unter Rückfluss gerührt. Es wird mit Wasser und DCM extrahiert und die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer destilliert und das Rohprodukt (1.23 g) durch Destillation am Kugelrohrföfen (150 °C, 7*10⁻¹ mbar) gereinigt. Das Cyclohexenon **55** (1.03 g, 88%) wird als klare Flüssigkeit erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.49; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.98 (ddd, 1 H, ³J = 9.9, 5.7 und 2.5, H-3), 6.02 (d, 1 H, ³J = 10.0, H-2), 4.81 (s, 1 H, C=CH₂), 4.76 (s, 1 H, C=CH₂'), 2.74-2.66 (m, 1 H, H-5), 2.56-2.24 (m, 4 H, H-4 und H-6), 1.74 (s, 1 H, CH₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.5 (C-1), 149.5 (C-2), 146.4 (C=CH₂), 129.6 (C-3), 110.7 (C=CH₂), 43.0 (C-6), 42.0 (C-5), 31.0 (C-4), 20.4 (CH₃) ppm; **GC-MS** *m/z* (%): 137 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 295.1672 (ber. 295.1669 für C₁₈H₂₄O₂Na, [2M+Na]⁺); **IR** ν = 1673 (konj. C=O), 1645 (C=C), 1615 (konj. C=C) cm⁻¹.

4.2.66. Synthese von (6*S*,5*R*)-6-Bromo-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon (**207**, CHB-013)



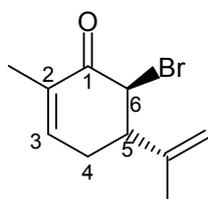
Zu einer Lösung des Cyclohexenons **55** (500 mg, 3.67 mmol) und NEt₃ (2.04 ml, 14.7 mmol) in DCM (25 ml) wird bei 0 °C TMSOTf (1.33 ml, 7.30 mmol) unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Reaktion wird 3 h gerührt und PTAB (1.52 g, 4.04 mmol) in DCM (10 ml) zugegeben. Es wird 15 Minuten gerührt, auf wässrige Natriumthiosulfatlösung (10%, 100 ml) gegeben und mit DCM extrahiert. Das

4. Experimenteller Teil

Lösungsmittel wird mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (*cis/trans* 23/51) wird säulenchromatographisch (CH/DCM 2/1) gereinigt und ergibt das Bromketon **207** (90 mg, 11%) als farblosen, kristallinen Feststoff.

R_f (DCM): 0.53; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.94 (dt, 1 H, ³J = 10.1, 4.1 und 4.1, H-3), 6.06 (dt, 1 H, ³J = 10.1, ⁴J = 2.0 und 2.0, H-2), 4.91-4.91 (m, 1 H, C=CH₂), 4.79-4.79 (m, 1 H, C=CH₂'), 4.53 (d, 1 H, ³J = 8.2, H-6), 3.05-3.01 (m, 1 H, H-5), 2.70 (dddd, 1 H, ²J = 19.4, ³J = 5.5 und 4.3, ⁴J = 1.9, H-4), 2.55-2.50 (m, 1 H, H-4'), 1.76 (s, 3 H, CH₃) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 190.8 (C-1), 148.6 (C-3), 143.3 (C=CH₂), 127.2 (C-2), 114.4 (C=CH₂), 53.5 (C-6), 50.0 (C-5), 29.6 (C-4), 19.9 (CH₃) ppm; **GC-MS** *m/z* (%): 217 (48, [⁸¹BrM+H]), 215 (48, [⁷⁹BrM+H]), 137 (100, [M-Br]); **IR** ν = 1673 (C=O), 1618 (konj. C=C) cm⁻¹.

4.2.67. Synthese von (5*S*,6*S*)-6-Brom-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon (**208**, CHB-022)



208

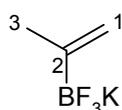
(*R*)-Carvon (**56**) (15.0 g, 100 mmol) wird mit TEA (55.5 ml, 400 mmol) in DCM (400 ml) vorgelegt und bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. TMSOTf (20.0 ml, 110 mmol) wird zugegeben und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird auf -78 °C gekühlt und PTAB (41.5 g, 110.0 mmol) suspendiert in DCM (600 ml) langsam zutropft. Es wird unter Erwärmen auf Raumtemperatur 64 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser (2x) extrahiert, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (22.5 g) wird säulenchromatographisch (CH/DCM 2/1) gereinigt und ergibt das Bromcarvon **208** (10.3 g, 45%) als weißen kristallinen Feststoff.

R_f (DCM): 0.50; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.70-6.67 (m, 1 H, H-3), 4.93-4.91 (m, 1 H, C=CH₂), 4.79 (s, 1 H, C=CH₂'), 4.56 (d, 1 H, ³J = 7.9, H-6), 3.02 (Ψ_q, 1 H, ³J = 6.4, H-5), 2.74-2.67 (m, 1 H, H-4), 2.51-2.45 (m, 1 H, H-4'), 1.84 (s, 3 H, CH₃), 1.78

4. Experimenteller Teil

(s, 3 H, CH₂=C-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 191.4 (C-1), 143.7 (C=CH₂), 143.2 (C-3), 133.7 (C-2), 114.2 (C=CH₂), 54.0 (C-6), 50.6 (C-5), 29.5 (C-4), 20.1 (CH₂=C-CH₃), 16.3 (CH₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%) = 231.0 (100, [⁸¹BrM+H]), 229.0 (98, [⁷⁹BrM+H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 251.0044 (ber. 251.0042 für C₁₀H₁₃⁷⁹BrNaO), 253.0026 (ber. 253.0022 für C₁₀H₁₃⁸¹BrNaO); **IR** *v* = 1672 (konj. C=O), 1648 (C=C) cm⁻¹.

4.2.68. Synthese von Kaliumtrifluoroisopropenylborat (204, CHB-004)



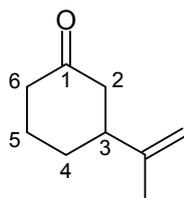
204

Zu einer Lösung von Borsäuretrimethylester (1.56 g, 15.0 mmol) in trockenem THF (40 ml) wird langsam unter Stickstoffatmosphäre Isopropenylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 20.0 ml, 10.0 mmol) bei -78 °C zugetropft. Die Lösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt und dann langsam auf RT erwärmt. Nach 30 min wird auf 0 °C gekühlt und Kaliumhydrogendifluorid (4.69 g, 60.0 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Anschließend wird langsam Wasser (40 ml) zugefügt, die entstehende Suspension 30 min bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum bei 40-50 °C destilliert. Der Rückstand wird mit heißem Aceton (3x 20 ml und 3x 15 ml) extrahiert und das Kaliumsalz **204** (1.07 g, 72%) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-D₆): δ = 4.89 (s, 1 H, H-1), 4.79 (s br, 1 H, H-1'), 1.62 (s, 3 H, H-3) ppm; ¹¹B-NMR (250 MHz, Aceton-D₆): δ = 2.95 (q, ¹J_{B-F} = 56) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-D₆): δ = 128.9 (C-2), 114.6 (d, ²J_{C-B} = 2.6, C-1), 23.6 (C-3) ppm; ¹⁹F-NMR (376 MHz, Aceton-D₆): δ = -146.5 (q, ¹J_{B-F} = 56) ppm; **HPLC-MS** *m/z* = 241.1 (48, [2M-2K+Na]), 109.0 (100, [M-K]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 109.0442 (ber. 109.0442 für C₃H₅BF₃); **IR** *v* = 1276, 1012, 914 cm⁻¹.

4.2.69. Synthese von 3-Isopropenylcyclohexanon (rac-206, CHB-005)

4. Experimenteller Teil



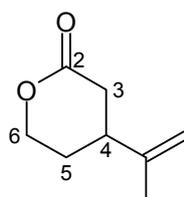
rac-206

Kaliumtrifluoroisopropenylborat (**204**) (1.00 g, 6.76 mmol), $[\text{Rh}(\text{cod})_2][\text{BF}_4]$ (41.4 mg, 102 μmol) und rac-BINAP (75.3 mg, 112 μmol) werden in einem Kolben unter Stickstoffatmosphäre vorgegeben und anschließend ein mit N_2 entgastes Toluol/Wasser-Gemisch (13.5 ml / 3.38 ml) zugegeben. Cyclohexenon (326 mg, 3.38 mmol) wird zugegeben und in einem vorgeheizten Ölbad bei 105-110 °C eine Woche gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und der Rückstand mit DCM gewaschen. Die organische Phase wird von der wässrigen Phase getrennt und am Rotationsverdampfer destilliert. Ein Teil (100 mg) des Rohproduktes (575 mg) wird säulenchromatographisch (DCM) gereinigt und das Keton **rac-206** (45 mg, 10%).

Der Rest des Rohproduktes wird am Kugelrohrföfen bei $2.0\text{-}4.5 \cdot 10^{-2}$ mbar und 50-60 °C destilliert und ebenfalls das Keton **rac-206** (54 mg, 12%) erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.56; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.78 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.73 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2'$), 2.45-2.24 (m, 5 H, H-alk), 2.11-2.04 (m, 1 H, H-alk), 1.96-1.90 (m, 1 H, H-alk), 1.74 (s, 3 H, CH_3), 1.72-1.54 (m, 3 H, H-alk) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 211.4 (C-1), 127.3 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 110.0 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 46.7 (C-2), 45.7 (C-6), 41.3 (C-3), 30.0 (C-4), 25.1 (C-5), 20.6 (CH_3) ppm; **GC-MS** m/z = 276 (2, [2M]), 138 (100, [M]).

4.2.70. Synthese von 4-(Prop-1-en-2-yl)-tetrahydropyran-2-on (**235**, CHB-052)



rac-235

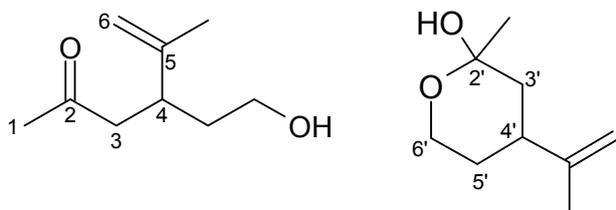
Thiophenolkupfer (1.73 g, 10 mmol) wird in THF (50 ml) unter Stickstoffatmosphäre aufgeschlämmt und auf -40 °C gekühlt. Das Isopropenylmagnesiumbromid (0.5 M in

4. Experimenteller Teil

THF, 60 ml, 30 mmol) wird zugetropft und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on **235** (981 mg, 10 mmol) in THF (50 ml) zugegeben und die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird auf NH_4Cl -Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und destilliert. Das Rohprodukt (2.83 g) wird säulenchromatographisch (DCM) gereinigt und das Lacton **236** (1.50 g, 67%) als klare Flüssigkeit erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.38; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.84 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.75 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2'$), 4.43-4.38 (m, 1 H, H-6), 4.29-4.23 (m, 1 H, H-6'), 2.72-2.66 (m, 1 H, H-3), 2.61-2.54 (m, 1 H, H-4), 2.40 (dd, 1 H, $^2J = 17.0$, $^3J = 10.0$, H-3'), 2.02-1.96 (m, 1 H, H-5), 1.80-1.70 (m, 1 H, H-5'), 1.74 (s, 3 H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.9 (C-2), 145.6 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 110.8 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 66.2 (C-6), 38.2 (C-4), 35.1 (C-3), 27.5 (C-5), 20.3 (CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 141.1 ([$\text{M}+\text{H}$]); **IR** ν = 1722 (C=O), 1645 (C=C) cm^{-1} .

4.2.71. Synthese von 4-(2-Hydroxyethyl)-5-methylhex-5-en-2-on (*rac*-237, CHB-054) und 2-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-ol (*rac*-237, CHB-054)

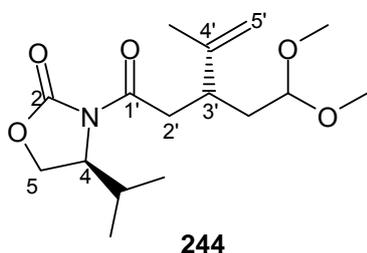


Zu einer Lösung des Lactons **rac-235** (500 mg, 3.57 mmol) in Et_2O (20 ml) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ MeLi (1.6 M in Et_2O , 2.23 ml, 3.57 mmol) zugegeben. Es wird 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und NH_4Cl -Lösung (20 ml) zugefügt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase erneut mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer destilliert. Das Rohprodukt (543 mg) wird säulenchromatographisch (DCM) gereinigt und liefert eine 1:1 Mischung des Ketoalkohols **rac-237** und des Halbacetals **rac-238** (264 mg, 47%).

4. Experimenteller Teil

R_f (DCM/Aceton 9/1): 0.32; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.78 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.76 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.72 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.68 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.68-3.59 (m, 2 H, CH_2OH), 3.42-3.30 (m, 2 H, H-6'), 2.81-2.73 (m, 1 H, H-4), 2.57-2.46 (m, 3 H, H-4' und H-3), 2.12 (s, 3 H, H-1), 1.86-1.80 (m, 1 H, H-alk), 1.72 (s, 3 H, CH_3), 1.69 (s, 3 H, CH_3), 1.67-1.55 (m, 4 H, H-alk), 1.30 (s, 3 H, CH_3), 1.48-1.26 (m, 3 H, H-alk) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.8 (C-2), 149.1 (C-5), 146.4 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 146.3 (*diast.*- $\text{C}=\text{CH}_2$), 112.0 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 111.9 (*diast.*- $\text{C}=\text{CH}_2$), 108.6 (C-6), 97.9 (C-2'), 61.3 (CH_2OH), 61.2 (*diast.*- CH_2OH), 58.1 (C-6'), 57.9 (*diast.*-C-6'), 48.5 (CH_2 -alk), 48.4 (CH_2 -alk), 41.0 (CH_2 -alk), 41.0 (CH_2 -alk), 40.0 (C-4), 40.0 (C-4), 37.1 (C-4'), 37.0 (C-4'), 33.4 (CH_2 -alk), 30.3 (CH_2 -alk), 30.3 (CH_2 -alk), 30.2 (CH_3), 30.1 (CH_3), 24.7 (CH_3), 20.7 (CH_3), 19.1 (CH_3), 19.0 (CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%) = 157.1 (39, [M+H]), 139.1 (100, [M-OH]).

4.2.72. Synthese von (S)-3-((R)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)-4-methylpent-4-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (244, CHB-075)



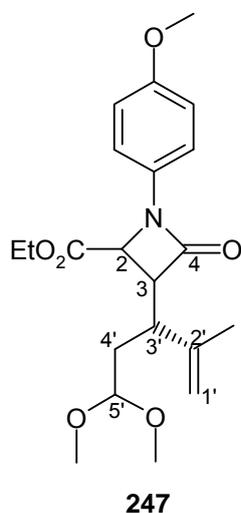
Die Säure **195** (3.1 g, 15.3 mmol) wird in THF (75 ml) gelöst und NEt_3 (2.55 ml, 18.4 mmol) zugetropft. Es wird auf -78°C gekühlt und Pivaloylchlorid (1.98 ml, 16.1 mmol) zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und mit THF (150 ml) verdünnt.

(S)-4-Isopropylloxazolidin-2-on (646 mg, 5.0 mmol) wird bei -78°C in THF (25 ml) gelöst, *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 3.13 ml, 5.0 mmol) zugegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Ein Teil der Lösung des zuvor hergestellten gemischten Anhydrids (75 ml, 5.0 mmol) wird zu der zweiten Lösung zugetropft. Anschließend wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Wasser und Dichlormethan extrahiert, das Lösungsmittel mit Na_2SO_4 getrocknet und destilliert. Das Rohprodukt (1.33 g) wird säulenchromatographisch (CH/EE 9/1) gereinigt und das Acyloxazolidinon **244** (762 mg, 49%) erhalten.

4. Experimenteller Teil

R_f (CH/EE 7(3): 0.24; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 4.82-4.80 (m, 2 H, H-5'), 4.44-4.41 (m, 1 H, H-4), 4.36-4.34 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.25 (t, 1 H, $^3J = 8.7$, H-5), 4.25 (t, 1 H, $^3J = 8.7$, H-5), 4.13 (s, 3 H, OCH_3), 3.94 (s, 3 H, OCH_3'), 3.19 (dd, 1 H, $^2J = 16.0$, $^3J = 8.0$, H-2'), 2.96-2.92 (m, 1 H, H-2'), 2.86-2.82 (m, 1 H, H-3'), 2.40-2.30 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.80-1.65 (m, 2 H, CH_2), 1.74 (s, 3 H, CH_3), 0.90 (d, 3 H, $^3J = 7.1$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (d, 3 H, $^3J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2'$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 171.7 (C-1'), 154.0 (C-2), 146.3 (C-4'), 112.2 (C-5'), 102.8 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 63.2 (C-5), 58.5 (C-4), 52.7 (OCH_3), 52.6 (OCH_3'), 39.3 (C-2'), 39.1 (C-3'), 35.8 (CH_2), 28.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.4 (CH_3), 17.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2'$) ppm; **HPLC-MS** m/z (%): 336.2 (16, $[\text{M}+\text{Na}]$), 282.2 (, $[\text{M}-\text{MeO}]$), 250.1 (91, $[\text{M}-\text{MeOH}-\text{MeO}]$); **HR-ESI-MS** $m/z = 336.1782$ (ber. 336.1781 für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$); **IR** $\nu = 1771$ (C=O), 1676 (C=O) cm^{-1} .

4.2.73. Synthese von 3-((R)-5,5-Dimethoxy-2-methylpent-1-en-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-4-oxoazetidin-2-carbonsäureethylester (247, CHB-079)



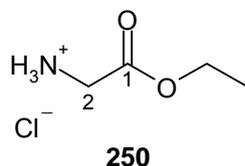
Das Acyloxazolidinon **244** (313 mg, 1.0 mmol) wird in THF (5 ml) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. KHMDs (0.5 M in Toluol, 2.2 ml, 1.1 mmol) wird zugegeben und 30 min gerührt. Das Glycinimin **227** (228 mg, 1.1 mmol) in THF (5 ml) wird zugegeben und erneut 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (10 ml) gequencht, mit Brine (50 ml) versetzt und mit DCM (3x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und destilliert. Das Rohprodukt (530 mg) wird

4. Experimenteller Teil

säulenchromatographisch (DCM) gereinigt und ergibt das 4-Ring-Lactam **247** (120 mg, 31%).

R_f (DCM/MeOH 99/1): 0.48; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.22-7.19 (m, 2 H, H-ar), 6.85-6.82 (m, 2 H, H-ar), 4.84-4.83 (m, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.74 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2'$), 4.46 (d, 1 H, $^3J = 5.8$, H-2), 4.40 (dd, 1 H, $^3J = 8.0$ und 3.9 , H-5'), 4.22-4.06 (m, 2 H, OCH_2), 3.77 (s, 3 H, Ar- OCH_3), 3.64 (dd, 1 H, $^3J = 12.0$ und 5.9 , H-3), 3.00 (s, 3 H, OCH_3), 3.00 (s, 3 H, OCH_3'), 2.92 (ddd, 1 H, $^3J = 11.9$, 10.6 und 3.8 , H-3'), 2.40 (ddd, 1 H, $^2J = 14.1$, $^3J = 8.0$ und 3.7 , H-4'), 1.68 (s, 3 H, CH_3), 1.64 (ddd, 1 H, $^2J = 14.3$, $^3J = 10.5$ und 3.9 , H-4'), 1.25 (t, 3 H, $^3J = 7.2$, CH_2CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 168.7 (CO_2Et), 164.9 (C-4), 156.4 (C-ar), 142.9 (C-2'), 130.9 (C-ar), 117.8 (CH-ar), 114.5 (CH-ar), 114.4 (C-1'), 101.8 (C-5'), 61.5 (OCH_2), 55.5 (Ar- OCH_3), 55.0 (C-2), 55.0 (C-3), 52.6 (OCH_3), 51.7 (OCH_3'), 40.2 (C-3'), 33.2 (C-4'), 18.1 (CH_3), 13.9 (CH_2CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%): 800.4 (54, $[\text{2M}+\text{NH}_4]$), 392 (8, $[\text{M}+\text{H}]$), 360.2 (100, $[\text{M}-\text{MeO}]$); **HR-ESI-MS** $m/z = 414.1881$ (ber. 414.1887 für $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$); **IR** $\nu = 1746$ (C=O) cm^{-1} .

4.2.74. Synthese von Glycinethylester (250, CHB-088)

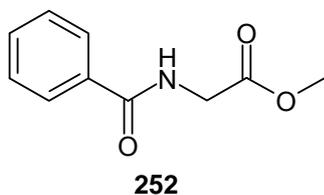


Glycinhydrochlorid (11.1 g, 100 mmol) wird in Ethanol (250 ml) gelöst und bei 0 °C SOCl_2 (14.5 ml, 200 mmol) zugetropft. Die Reaktion wird 1 h bei Raumtemperatur und anschließend 1 h unter Rückfluss gerührt. Überschüssiges Ethanol und SOCl_2 werden destilliert. Ethanol (60 ml) und Diethylether (300 ml) werden nacheinander zugegeben. Der ausfallende Feststoff wird filtriert und mit Diethylether (3x 100 ml) gewaschen. Glycinethylester (**250**) (13.6 g, 97%) wird als farbloses Pulver erhalten.

R_f (EE/MeOH 1/1 +1% AcOH): 0.69; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.64 (s, br, 3 H, NH), 4.19 (q, 2 H, $^3J = 7.1$, OCH_2), 3.73 (s, 2 H, H-2), 1.23 (t, 3 H, $^3J = 7.1$, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.4 (C-1), 61.4 (OCH_2), 39.5 (C-2), 13.9 (CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%): 104.1 (100, $[\text{M}+\text{H}]$).

4. Experimenteller Teil

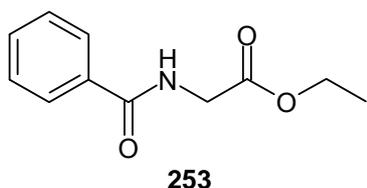
4.2.75. Synthese von 2-Benzamidoessigsäuremethylester (252, CHB-080)



Glycinmethylesterhydrochlorid (1.38 g, 11 mmol) wird in DCM (20 ml) gelöst und TEA (4.2 ml, 30 mmol) zugegeben. Die Lösung wird bei 0 °C gerührt und langsam Benzoylchlorid (1.15 ml, 10 mmol) zugetropft. Es wird 2 h bei RT gerührt und DCM (200 ml) zugegeben. Nach Extraktion mit Essigsäure (5%, 40 ml) und Wasser (40 ml) wird die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und destilliert. *N*-Bz-Gly-OMe (**252**) (1.99 g, 94%) resultiert als farbloser Feststoff.

R_f (EE): 0.49; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.84-7.82 (m, 2 H, H-ar), 7.54-7.51 (m, 1 H, H-ar), 7.45-7.43 (m, 2 H, H-ar), 6.87 (s br, 1 H, NH), 4.25 (d, 2 H, ³J = 5.2, CH₂), 3.80 (s, 3 H, OCH₃) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.6 (CO₂Me), 167.6 ((NH)C=O), 133.7 (C-ar), 131.8 (CH-ar), 128.6 (CH-ar), 127.1 (CH-ar), 52.4 (OCH₃), 41.7 (CH₂) ppm **HPLC-MS** *m/z* (%): 216.1 (100, [M+Na]), 194.1 (47, [M+H]).

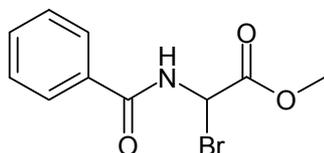
4.2.76. Synthese von 2-Benzamidoessigsäureethylester (253, CHB-090)



Die Durchführung erfolgt mit Glycineethylester (13.5 g, 96.7 mmol) analog der Vorschrift für *N*-Bz-Gly-OMe (**252**) und liefert *N*-Bz-Gly-OEt (**253**) (17.5 g, 92%).

R_f (CH/EE 1/1): 0.35; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.80-7.79 (m, 2 H, H-ar), 7.46-7.43 (m, 1 H, H-ar), 7.37-7.35 (m, 2 H, H-ar), 7.21 (s, br, 1 H, NH), 4.18 (q, 2 H, ³J = 7.2, OCH₂), 4.15 (d, 2 H, ³J = 5.4, NCH₂), 1.24 (t, 3 H, ³J = 7.2, CH₃) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 169.9 (C=O), 167.5 (N-C=O), 133.7 (C-ar), 131.7 (CH-ar), 128.5 (CH-ar), 127.0 (CH-ar), 61.6 (OCH₂), 41.8 (NCH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

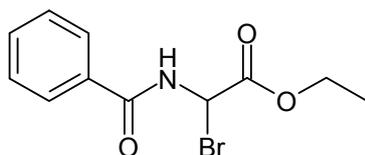
4.2.77. Synthese von 2-Benzamido-2-bromoessigsäuremethylester (**255**, CHB-081)

**255**

N-Bz-Gly-OMe (**252**) (1.80 g, 9.32 mmol) und AIBN (25 mg) werden in CCl₄ (20 ml) gelöst und unter Rückfluss gerührt. Brom (1.64 g, 10.3 mmol) in CCl₄ (15 ml) wird langsam zugetropft und die Reaktion anschließend 3 h weiter gerührt. Das Lösungsmittel wird destilliert und der Rückstand mit MTBE (20 ml) gelöst und nach Abkühlen mit Hexan (10 ml) versetzt und über Nacht im Kühlschrank auskristallisiert. Das Bromglycin **255** (1.95 g, 77%) wird als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten. Das Produkt zersetzt sich bei RT und an der Luft innerhalb kürzester Zeit.

R_f (EE): 0.47; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85-7.82 (m, 2 H, H-ar), 7.59-7.55 (m, 1 H, H-ar), 7.49-7.45 (m, 3 H, H-ar und NH), 6.68 (d, 1 H, ³J = 10.1, CHBr), 3.90 (s, 3 H, OCH₃) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.4 (CO₂Me), 165.6 ((NH)C=O), 132.9 (CH-ar), 132.3 (C-ar), 128.9 (CH-ar), 127.4 (CH-ar), 53.8 (OCH₃), 49.6 (CHBr) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%): 273.1 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 271.1873 (ber. 271.9917 für C₁₀H₁₀⁷⁹BrNO₃) und 273.0841 (ber. 273.9902 für C₁₀H₁₀⁸¹BrNO₃); **IR** ν = 3232 (NH), 1743 (C=O), 1646 (C=O) cm⁻¹.

4.2.78. Synthese von 2-Benzamido-2-bromoessigsäureethylester (**256**, CHB-092)

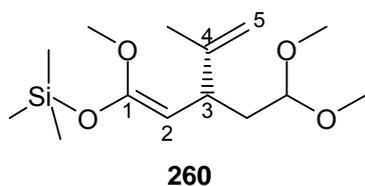
**256**

4. Experimenteller Teil

Die Durchführung erfolgt mit *N*-Bz-Gly-OMe (**253**) (17.4 g, 84.0 mmol) analog der Vorschrift für das Bromglycin (**255**) und liefert das Bromglycin (**256**) (20.0 g, 83%). Die Umkristallisation erfolgt aus DCM/Hexan. Das Produkt zersetzt sich bei RT und an der Luft innerhalb kürzester Zeit.

R_f (CH/EE 1/1): 0.22; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.86-7.84 (m, 2 H, H-ar), 7.61-7.60 (m, 1 H, H-ar), 7.53 (s br, 1 H, NH), 7.51-7.47 (m, 2 H, H-ar), 6.68 (d, 1 H, 3J = 10.1, CHBr), 4.43-4.32 (m, 2 H, OCH_2), 1.38 (t, 3 H, 3J = 7.1, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 166.8 (CO_2Et), 165.6 ((NH)C=O), 132.9 (CH-ar), 132.3 (C-ar), 128.9 (CH-ar), 127.4 (CH-ar), 63.2 (OCH_2), 50.1 (CHBr), 13.8 (CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%): 287.1 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** m/z = 228.0635 (ber. 228.0637 für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$, [M-HBr+Na]); **IR** ν = 3288 (NH), 1738 (C=O), 1660 (C=O) cm^{-1} .

4.2.79. Synthese von [(*E*)-(*R*)-3-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-1-methoxy-4-methylpenta-1,4-dienyloxy]-trimethylsilan (**260**, CHB-082)



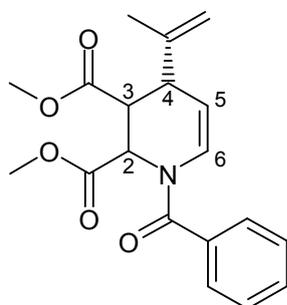
Zu einer Lösung von Diisopropylamin (3.9 ml, 24 mmol) in THF (26 ml) wird bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre langsam *n*-Buli in Hexan (13.8 ml, 22 mmol) zugetropft und 15 min gerührt. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und eine Lösung des Methylesters **194** (4.33 g, 20 mmol) und TMSCl (6.7 ml, 24 mmol) in THF (14 ml) zugegeben. Nach Zugabe wird das Kältebad entfernt und die Reaktion bei RT über Nacht gerührt. THF wird destilliert und Pentan zugegeben. Der Rückstand wird filtriert und mit Pentan gewaschen. Die vereinigten Pentanphasen werden destilliert und das Rohprodukt destillativ (125 °C, $3 \cdot 10^{-2}$ mbar) am Kugelrohrföfen gereinigt. Der Silylenolester **260** (5.06 g, 88%) wird als klare, ölige Flüssigkeit erhalten.

R_f (CH/EE 1/1): 0.53; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.73 (m, 1 H, H-5), 4.67 (m, 1 H, H-5'), 4.38 (dd, 1 H, 3J = 7.0 und 4.6 Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.56 (d, 1 H, 3J = 9.6, H-2), 3.52 (s, 3 H, HCOCH_3), 3.33 (s, 3 H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.32 (s, 3 H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2'$), 3.06 (ddd 1 H, 3J = 9.4 und 6.0, H-3), 1.82 (ddd 1 H, 2J = 13.6, 3J = 6.9 und 5.9, CH_2), 1.71 (s, 3 H, CH_3), 1.56 (ddd 1 H, 2J = 13.8, 3J = 9.3 und 4.6, CH_2'), -0.24 (s, 9 H,

4. Experimenteller Teil

Si(CH₃)₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 153.9 (C-1), 149.0 (C-4), 108.8 (C-5), 103.5 (CH(OMe)₂), 87.5 (C-2), 54.6 (OCH₃), 53.1 (CH(OCH₃)₂), 52.4 (CH(OCH₃)₂'), 38.4 (C-3), 37.1 (CH₂), 20.4 (CH₃), 0.2 (Si(CH₃)₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%): 239.1 (15, [M-TMS+Na]), 185.1 (8, [M-TMS-MeO]), 153.1 (100, [M-TMS-MeOH-MeO]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 239.1252 (ber. 239.1254 für C₁₁H₂₀O₄Na, [M-TMS+Na]); **IR** *v* = 1737 (C=O), 1646 (C=C) cm⁻¹.

4.2.80. Synthese von (*R*)-1-Benzoyl-4-isopropenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin-2,3-dicarbon säuredimethylester (**264**, CHB-130)



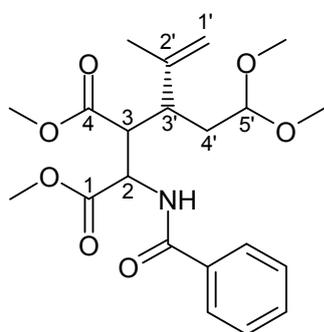
264

Die Reaktion wird analog der Vorschrift für das Aminosäurederivat **261** mit dem Bromglycin **255** (816 mg, 3.0 mmol) und dem Silylenolester **260** (952 mg, 3.3 mmol) durchgeführt. Als Lewis-Säure wird TiCl₄ (364 µl, 3.3 mmol) verwendet. Das Rohprodukt (1.022 g) wird säulenchromatographisch (CH/EE 9/1) gereinigt und liefert das Tetrahydropyridin **264** (122 mg, 12%).

R_f (CH/EE 1/1): 0.43; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54-7.44 (m, 5 H, H-ar), 6.67 (m, 1 H, ³J = 8.4, H-6), 5.68 (s, br, 1 H, H-2), 4.91 (s, 1 H, C=CH₂), 4.83 – 4.87 (m, 1 H, H-5), 4.70 (s, 1 H, C=CH₂'), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.71 (s, br, 1 H, H-3), 3.62 (s, 3 H, OCH₃'), 3.27 (s, br, 1 H, H-4), 1.83 (s, 3 H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 (AS-C=O), 169.6 (C=O), 168.7 (N-C=O), 143.9 (C=CH₂), 134.1 (C-ar), 130.7 (CH-ar), 128.4 (CH-ar), 126.9 (C-6), 114.6 (C=CH₂), 105.9 (C-5), 52.6 (OCH₃), 51.9 (OCH₃'), 51.6 (C-2), 41.4 (C-3), 39.9 (C-4), 20.7 (CH₃) ppm; **HPLC-MS** *m/z* (%): 687.3 (8, [2M+H]), 344.1 (100, [M+H]); **HR-ESI-MS** *m/z* = 366.1307 (ber. 366.1312 für C₁₉H₂₁NO₅Na); **IR** *v* = 3311 (NH), 1761 (C=O), 1731 (C=O), 1645 (C=O) cm⁻¹.

4. Experimenteller Teil

4.2.81. Synthese von 2-Benzamido-3-((R)-5,5-dimethoxy-2-methylpent-1-en-3-yl)bernsteinsäuredimethylester (261, CHB-083)

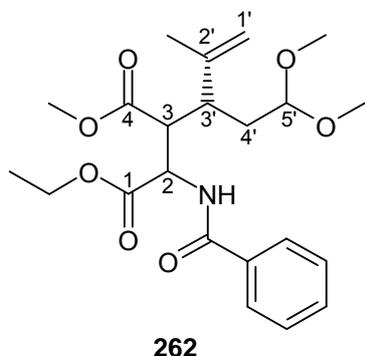


261

Das Bromglycin **255** (272 mg, 1.0 mmol) wird in DCM (8 ml) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. TEA (195 μl , 1.1 mmol) wird zugegeben und die Reaktion 20 min gerührt. SnCl_4 (129 μl , 1.1 mmol) wird zugegeben und nach weiteren 10 min Rühren wird eine Lösung des Silylenolesters **260** (317 mg, 1.1 mmol) in DCM (2 ml) zugetropft. Die Reaktion wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (10 ml) hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit DCM (3x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und anschließend destilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (CH/EE 9/1) gereinigt und liefert das Aminosäurederivat **261** (240 mg, 59%).

R_f (CH/EE 1/1): 0.39; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.81-7.79 (m, 2 H, H-ar), 7.55-7.52 (m, 1 H, H-ar), 7.48-7.45 (m, 2 H, H-ar), 7.06 (d, 1 H, 3J = 7.0, NH), 5.11 (m, 1 H, H-1'), 5.08 (m, 1 H, H-1'), 4.95 (dd, 1 H, 3J = 7.1 und 3.4, H-2), 4.32 (dd, 1 H, 3J = 8.1 und 3.5, H-5'), 3.85 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.73 (s, 3 H, $\text{CO}_2\text{CH}_3'$), 3.31 (s, 3 H, OCH_3), 3.30 (s, 3 H, OCH_3'), 3.16 (dd, 1 H, 3J = 11.5 und 3.4, H-3), 3.01 (ddd, 1 H, 3J = 11.3, 11.2 und 4.1, H-3'), 1.91 (s, 3 H, CH_3), 1.71-1.62 (m, 2 H, H-4') ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 172.8 (C-4), 171.0 (C-1), 166.7 (N-C=O), 142.9 (C-2'), 133.8 (C-ar), 131.9 (CH-ar), 128.6 (CH-ar), 127.1 (CH-ar), 116.6 (C-1'), 102.5 (C-5'), 53.4 (OCH_3), 52.6 ($(\text{C}-1)\text{O}_2\text{CH}_3$), 52.6 (C-2), 52.1 ($(\text{C}-4)\text{O}_2\text{CH}_3$), 52.0 (OCH_3'), 51.7 (C-3), 42.4 (C-3'), 33.8 (C-4'), 18.0 (CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%): 832.5 (5, $[2\text{M}+\text{NH}_4]$), 376.2 (57, $[\text{M}-\text{MeO}]$), 344.2 (100, $[\text{M}-\text{MeOH}-\text{MeO}]$); **HR-ESI-MS** m/z = 430.1833 (ber. 430.1836 für $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{Na}$); **IR** ν = 3288 (NH), 1738 (C=O), 1726 (C=O), 1638 (C=O) cm^{-1} .

4.2.82. Synthese von 2-Benzamido-3-((*R*)-5,5-dimethoxy-2-methylpent-1-en-3-yl)succinsäure-1-ethyl-4-methylester (**262**, CHB-095)



Das Bromglycin **256** (100 mg, 350 μmol) wird in DCM (3 ml) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. TEA (68 μl , 384 μmol) wird zugegeben und nach 20 min Rühren eine Lösung des Silylenolesters **260** (111 mg, 384 μmol) in DCM (1 ml) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und erneut 1 h gerührt. Der Ansatz wird durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (4 ml) hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit DCM (2x 5 ml) extrahiert mit Na_2SO_4 getrocknet und destilliert. Das Rohprodukt (170 mg) wird säulenchromatographisch (CH/EE 9/1) gereinigt und liefert das Aminosäurederivat **262** (110 mg, 68%) als gelbes Öl.

R_f (CH/EE 1/1): 0.42; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.81-7.80 (m, 2 H, H-ar), 7.55-7.52 (m, 1 H, H-ar), 7.48-7.45 (m, 2 H, H-ar), 7.08 (d, 1 H, 3J = 6.9, NH), 5.13-5.12 (m, 1 H, H-1'), 5.10 (s, 1 H, H-1'), 4.91 (dd, 1 H, 3J = 6.9 und 3.3, H-1), 4.42-4.25 (m, 2 H, OCH_2), 4.34 (dd, 1 H, 3J = 7.8 und 3.9, H-5'), 3.73 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.32 (s, 3 H, OCH_3), 3.30 (s, 3 H, OCH_3'), 3.19 (dd, 1 H, 3J = 11.7 und 3.3, H-3), 3.10 (ddd, 1 H, 3J = 11.6, 10.4 und 4.7, H-3'), 1.94 (s, 3 H, CH_3), 1.67-1.64 (m, 2 H, H-4'), 1.41 (t, 3 H, 3J = 7.2, CH_2CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.7 (C-4), 170.5 (C-1), 166.5 (N-C=O), 142.8 (C-2'), 133.8 (C-ar), 131.7 (CH-ar), 128.5 (CH-ar), 126.9 (CH-ar), 116.6 (C-1'), 102.3 (C-5'), 62.0 (OCH_2), 53.4 (OCH_3), 52.5 (C-2), 51.9 (CO_2CH_3), 51.6 (C-3), 51.5 (OCH_3'), 42.2 (C-3'), 33.5 (C-4'), 17.8 (CH_3), 14.0 (CH_2CH_3) ppm; **HPLC-MS** m/z (%): 860.4 (16, $[\text{2M}+\text{NH}_4]$), 390.2 (44, $[\text{M}-\text{MeO}]$), 358.2 (100, $[\text{M}-\text{MeOH}-\text{MeO}]$); **HR-ESI-MS** m/z = 444.1970 (ber. 444.1993 für $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{Na}$); **IR** ν = 3334 (NH), 1732 (C=O), 1661 (C=O) cm^{-1} .

5. Literaturverzeichnis

- ¹ Holzapfel, C.W. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2101-2119.
- ² Bush, M.T.; Goth, A.; Dickison, H.L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1945**, *84*, 262-277.
- ³ Wilson, B.J.; Wilson, C.H. *Science*, **1964**, *144*, 177-178.
- ⁴ de Jesus, A.E.; Steyn, P.S.; Vleggaar, R.; Kirby, G.W.; Varley, M.J.; Ferreira, N.P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 3292-3294.
- ⁵ Bryden, W.L. in *Mycotoxins in Farm Animals*; Oswald, I.P.; Taranu, I., Kerala, Transworld Research Network, **2008**, 219-234.
- ⁶ Duran, R.M.; Cary, J.W.; Calvo, A.M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2007**, *73* (5), 1158-1168.
- ⁷ Dorner, J.W.; Cole, R.J.; Erlington, D.J.; Suksupath, S.; McDowell, G.H.; Bryden, W.L. *J. Agric. Food Chem.*, **1994**, *42*, 1516-1518.
- ⁸ Norred, W.P.; Porter, J.K.; Dorner, J.W.; Cole, R.J. *J. Agric. Food Chem.*, **1988**, *36* (1), 113-116.
- ⁹ Betina, V. *J. Chromatogr.*, **1985**, *334*, 211-276.
- ¹⁰ Le Bars, J. *Appl. Environ. Microbiol.*, **1979**, *38* (6), 1052-1055.
- ¹¹ Goto, T.; Shinshi, E.; Tanaka, K.; Manabe, M. *Agric. Biol. Chem.*, **1987**, *51* (9), 2581-2582.
- ¹² Matsudo, T.; Sasaki, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **1995**, *59*, (3), 355-357.
- ¹³ Monaci, L.; Vatinno, R.; De Benedetto, G.E. *Eur. Food Res. Technol.*, **2007**, *225*, 585-588.
- ¹⁴ Moncoq, K.; Trieber, C.A.; Young, H.S. *J. Biol. Chem.*, **2007**, *282* (13), 9748-9757.
- ¹⁵ Seidler, N.W.; Jona, I.; Vegh, M.; Martonosi, A. *J. Biol. Chem.*, **1989**, *264* (30), 17816-17823.
- ¹⁶ Burdock, G.A.; Flamm, W.G. *Int. J. Toxicol.*, **2000**, *19*, 195-218.
- ¹⁷ Goeger, D.E.; Riley, R.T. *Biochem. Pharmacol.*, **1989**, *38*, 3995-4004.
- ¹⁸ Suzuki, M.; Muraki, K.; Imaizumi, Y.; Watanabe, M. *Br. J. Pharmacol.*, **1992**, *107*, 134-140.
- ¹⁹ Wong, A.Y.; Klassen, G.A. *Cell Calcium*, **1993**, *14*, 227-243.
- ²⁰ Agata, N.; Tanaka, H.; Shigenobu, K. *Br. J. Pharmacol.*, **1993**, *108*, 571-572.
- ²¹ Montano, L.M.; Jones, G.L.; O'Byrne, P.M.; Daniel, E.E. *J. Appl. Physiol.*, **1993**, *75*, 1315-1322.
- ²² Gomez, J.P.; Potreau, D. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1996**, *27*, 335-346.
- ²³ Sekiguchi, F.; Shimamura, K.; Akashi, M.; Sunano, S. *Br. J. Pharmacol.*, **1996**, *118*, 857-864.
- ²⁴ Rahimian, R.; vanBreenen, C.; Karkan, D.; Dube, G.; Laher, I. *Eur. J. Pharmacol.*, **1997**, *327*, 143-149.
- ²⁵ Duke, A.M.; Steele, D.S. *Pflugers Arch. - Eur. J. Physiol.*, **1998**, *436* (1), 104-111.
- ²⁶ Takahashi, S.; Tanaka, H.; Shigenobu, K. *Gen. Pharmacol.*, **1998**, *30*, 745-748.
- ²⁷ Riley, R.T.; Showker, J.L.; Cole, R.J.; Dorner, J. *J. Biochem. Toxicol.*, **1986**, *1*, 13-30.
- ²⁸ Wilson, O.I.; Marriott, I.; Mahaut-Smith, M.P.; Hymel, L.J.; Mason, M.J. *J. Membr. Biol.*, **1994**, *137*, 159-168.
- ²⁹ Bost, K.L.; Mason, M.J. *J. Immunol.*, **1995**, *155*, 285-296.
- ³⁰ Maggi, C.A.; Giuliani, S.; Santicoli, P. *Br. J. Pharmacol.*, **1995**, *114*, 127-137.
- ³¹ Ziganshin, A.U.; Hoyle, C.H.V.; Ziganshina, L. E.; Burnstock, G. *Br. J. Pharmacol.*, **1994**, *113*, 669-674.

5. Literaturverzeichnis

- ³² Petr, J.; Rozinek, J.; Jilek, F. *Zygote*, **1997**, *5*, 193-205.
- ³³ Breitmayer, J.P.; Ticchioni, M.; Ferrua, B.; Bernard, A.; Aussel, C. *Cell. Immunol.*, **1993**, *149*, 248-257.
- ³⁴ Karon, B.S.; Mahaney, J.E.; Thomas, D.D. *Biochemistry*, **1994**, *33*, 13928-13937.
- ³⁵ Plenge-Tellechea, F.; Soler, F.; Fernandez-Belda, F. *J. Biol. Chem.*, **1997**, *272*, 2794-2800.
- ³⁶ Soler, F.; Plenge-Tellechea, F.; Fortea, I.; Fernandez-Belda, F. *Biochemistry*, **1998**, *37*, 4266-4274.
- ³⁷ Mason, M.J.; Garcia-Rodriguez, C.; Grinstein, S. *J. Biol. Chem.*, **1991**, *266* (31), 20856-20862.
- ³⁸ Meshnick, S.R. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1994**, *88*, 31-32.
- ³⁹ Rasmussen, U.; Christensen, S.B.; Sandberg, F. *Acta Pharm. Suec.*, **1978**; *15* (2); 133-40.
- ⁴⁰ Holzapfel, C.W.; Wilkins, D.C. *Phytochemistry*, **1971**, *10*, 351-358.
- ⁴¹ Chang, P.-K.; Ehrlich, L.C.; Fujii, I. *Toxins*, **2009**, *1*, 74-99.
- ⁴² Stickings, C.E.; Townsend, R.J. *Biochem. J.*, **1961**, *78* (2), 412-418.
- ⁴³ McGrath, R.M.; Steyn, P.S.; Ferreira, N.P.; Neethling, D.C. *Biorg. Chem.*, **1976**, *5* (1), 11-23.
- ⁴⁴ Agurell, S.; Lindgren, J.-E. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, *9* (49), 5127-5128.
- ⁴⁵ Wilding, E.I.; Brown, J.R.; Bryant, A.P.; Chalker, A.F.; Holmes, D.J.; Ingraham, K.A.; Iordanescu, S.; So, C.Y.; Rosenberg, M.; Gwynn, M.N. *J. Bacteriol.*, **2000**, *182*, 4319-4327.
- ⁴⁶ McGrath, R.M.; Steyn, P.S.; Nourse, P.N.; Neethling, D.C.; Ferreira, N.P. *Biorg. Chem.*, **1977**, *6* (1), 53-69.
- ⁴⁷ Liu, X.; Walsh, C.T. *Biochemistry*, **2009**, *48* (36), 8746-8757.
- ⁴⁸ Metzger, U.; Schall, C.; Zocher, G.; Unsold, I.; Stec, E.; Li, S.M.; Heide, L.; Stehle, T. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2009**, *106* (34), 14309-14314.
- ⁴⁹ Kozikowski, A.P.; Greco, M.N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6873-6814.
- ⁵⁰ Kozikowski, A.P.; Ishida, H.; Chen, Y.-Y. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45* (16), 3350-3352.
- ⁵¹ Muratake, H.; Natsume, M. *Heterocycles*, **1985**, *23* (5), 1111-1117.
- ⁵² Haskins, C.M.; Knight, D.W. *Chem. Commun.*, **2005**, 3162-3164.
- ⁵³ Moorthie, V.A.; McGarrigle, E.M.; Stenson, R.; Aggarwal, V.A. *ARKIVOC*, **2007**, *5*, 139-151.
- ⁵⁴ Greshock, T.J.; Funk, R.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4946-4947.
- ⁵⁵ González, M.A.; Ghosh, S.; Rivas, F.; Fischer, D.; Theodorakis, E.A. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5039-5041.
- ⁵⁶ Madsen, P.; Ling, A.; Plewe, M.; Sams, C.K.; Knudsen, L.B.; Sidelmann, U.G.; Ynddal, L.; Brand, C.L.; Andersen, B.; Murphy, D.; Teng, M.; Truesdale, L.; Kiel, D.; May, J.; Kuki, A.; Shi, S.; Johnson, M.D.; Teston, K.A.; Feng, J.; Lakis, J.; Anderes, K.; Gregor, V.; Lau, J. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45* (26), 5755-5775.
- ⁵⁷ Zhang, S.; Xu, L.; Trudell, M.L. *Synthesis*, **2005**, *11*, 1757-1760.
- ⁵⁸ Somei, M.; Kizu, K.; Kunitomo, M.; Yamada, F. *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33* (9), 3696-3708.
- ⁵⁹ Becker, H.G.O.; Beckert, R.; Domscke, G.; Fanghänel, E.; Habicher, W.D.; Metz, P.; Pavel, D.; Schwetlick, C. *Organikum*, 21. überarbeitete Auflage, Weinheim New York Chichester Brisbane Singapore Toronto, Wiley-VCH, 2005.
- ⁶⁰ Cahiez, G.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31* (51), 7425-7428.
- ⁶¹ Leotta, G.J.; Overman, L.E.; Welmaker, G.S. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59* (7), 1946.
- ⁶² Behforouz, M.; Currar, T.T.; Bolan, J.L. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27* (27), 3107-3110.

5. Literaturverzeichnis

- ⁶³ Evans, D.A.; Britton, T.C.; Ellman, J.A.; Dorow, R.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4011-4030.
- ⁶⁴ Girodeau, J.-M.; Agouridas, C.; Masson, M.; Pineau, R.; Le Goffic, F. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 1023-1030.
- ⁶⁵ Boger, D.L.; Patane, M.A.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8544-8556.
- ⁶⁶ Feldman, K.S.; Karatjas, A.G. *Org. Lett.*, **2004**, *6* (17), 2849-2852.
- ⁶⁷ Koketsu, K.; Oguri, H.; Watanabe, K.; Oikawa, H. *Org. Lett.*, **2006**, *8* (21), 4719-4722.
- ⁶⁸ Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.*, **1975**, 361-362.
- ⁶⁹ Besenyei, G.; Németh, S.; Simándi, L.I. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34* (38), 6105-6106.
- ⁷⁰ Södergren, M.J.; Alonso, D.A.; Bedekar, A.V.; Andersson, P.G. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38* (39), 6897-6900.
- ⁷¹ Evans, D.A.; Faul, M.A.; Bilodeau, M.T.; Anderson, B.A.; Barnes, D.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5328-5329.
- ⁷² Cranfill, D.C.; Lipton, M.A. *Org. Lett.*, **2007**, *9* (18), 3511-3513.
- ⁷³ Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.*, **2003**, *103* (8), 2905-2920.
- ⁷⁴ Wang, X.; Ding, K. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4568-4568.
- ⁷⁵ Chen, D.; Timmons, C.; Guo, L.; Xu, X.; Li, G. *Synthesis*, **2004**, *15*, 2479-2484.
- ⁷⁶ Gage, J.R.; Evans, D.A. *Org. Synth.*, **1989**, *68*, 77-82.
- ⁷⁷ Andreani, A.; Rambaldi, M.; Locatelli, A.; Pifferi, G. *Eur. J. Med. Chem.*, **1994**, *29*, 903-906.
- ⁷⁸ Raj, T.T.; Eftink, M.R. *Synth. Comm.*, **1998**, *28* (20), 3787-3794.
- ⁷⁹ Anderson, M.O.; Moser, J.; Sherrill, J.; Guy, R.K. *Synlett*, **2004**, *13*, 2391-2393.
- ⁸⁰ Evans, D.A.; Weber, A.E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6757-6761.
- ⁸¹ Abdel-Magid, A.; Pridgen, L.N.; Eggleston, D.S.; Lantos, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4595-4602.
- ⁸² Pridgen, L.N.; Abdel-Magid, A.; Lantos, I.; Shilcrat, S.; Eggleston, D.S. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5107-5117.
- ⁸³ Romo, D.; Rzasas, R.M.; Shea, H.A.; Park, K.; Langenhan, J.M.; Sun, L.; Akhiezer, A.; Liu, J.O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12237-12254.
- ⁸⁴ Yokokawa, F.; Asano, T.; Okino, T.; Gerwick, W.H.; Shioiri, T. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6859-6880.
- ⁸⁵ Blanchette, M.A.; Choy, W.; Davis, J.T.; Essinfeld, A.P.; Masamune, S.; Roush, W.R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25* (21), 2183-2186.
- ⁸⁶ Evans, D.A.; Scheidt, K.A.; Downey, C.W. *Org. Lett.*, **2001**, *3* (19), 3009-3012.
- ⁸⁷ Liu, F.; Zha, H.-Y.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6679-6684.
- ⁸⁸ Broka, C.A.; Ehrler, J. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32* (42), 5907-5910.
- ⁸⁹ Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Kinoshita, T.; Nishida, K. *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7* (19), 4107-4116.
- ⁹⁰ Gao, Y.; Wie, C.-Q.; Burke Jr., T.R. *Org. Lett.*, **2001**, *3* (11), 1617-1620.
- ⁹¹ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. 7. überarbeitete Auflage*, Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag, **2005**.
- ⁹² Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103* (8), 2127-2129.
- ⁹³ Sibi, M.P.; Ji, J. *Angew. Chem.*, **1996**, *108* (2), 198-200.
- ⁹⁴ Evans, D.A.; Kleinbeck, F.; Rueping, M. *Asymmetric Synthesis - The Essentials*, WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA Weinheim, **2007**, 72-77.

5. Literaturverzeichnis

- ⁹⁵ Davies, S.G.; Sangamee, H.J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6 (3), 671-674.
- ⁹⁶ Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 2093-2126.
- ⁹⁷ Fei, X.; Zheng, Q.-H.; Hutchins, G.D.; Liu, X.; Stone, K.L.; Carlson, K.A.; Mock, B.H.; Winkle, W.L.; Glick-Wilson, B.E.; Miller, K.D.; Fife, R.S.; Sledge, G.W.; Sun, H.B.; Carr, R.E. *J. Labelled. Comp. Rad.*, **2002**, 45, 449-470.
- ⁹⁸ Haskins, C.M.; Knight, D.W. *Chem. Commun.*, **2002**, 2724-2725.
- ⁹⁹ Ishibashi, H.; Nakatani, H.; So, T.S.; Fujita, T.; Ikeda, M. *Heterocycles*, **1990**, 31, 215-218.
- ¹⁰⁰ Somei, M.; Tokutake, S.; Kaneko, C. *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31 (6), 2153-2156.
- ¹⁰¹ Imwinkelried, R.; Schiess, M.; Seebach, D. *Org. Synth.*, **1993**, Coll. Vol. 8, 201.
- ¹⁰² Ranu, B.C.; Dutta, P.; Sarkar, R. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63 (17), 6027-6028.
- ¹⁰³ Seebach, D.; Thaler, A.; Blaser, D.; Ko, S.Y. *Helv. Chim. Acta*, **1991**, 74, 1102-1118.
- ¹⁰⁴ Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36 (36), 6373-6374.
- ¹⁰⁵ Reichwein, J.F.; Liskamp, R.M.J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2335-2344.
- ¹⁰⁶ Crimmins, M.T.; Washburn, D.G.; Zawacki, F.J. *Org. Synth.*, **2004**, Coll. Vol. 10, 355-359.
- ¹⁰⁷ Houghton, R.P.; Lapham, D.J. *Synthesis*, **1982**, 451-452.
- ¹⁰⁸ Lee, H.K.; Lee, J.P.; Lee, G.H.; Pak, C.S. *Synlett*, **1996**, 12, 1209-1210.
- ¹⁰⁹ Raillard, S.P.; Ji, G.; Mann, A.D.; Baer, T.A. *US Pat. 0028466 A1/2002*.
- ¹¹⁰ Eissenstat, M.; Weaver III, J.D. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36 (12), 2029-2032.
- ¹¹¹ Sobolov, S.B.; Sun, J.; Cooper, B.A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5685-5688.
- ¹¹² Yang, J.; Wu, H.; Shen, L.; Qin, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129 (45), 13794-13795.
- ¹¹³ López-Alvarado, P.; Steinhoff, J.; Miranda, S.; Avendano, C.; Menéndez, J.C. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1660-1672.
- ¹¹⁴ Ottoni, O.; Cruz, R.; Alves, R. *Tetrahedron*, **1998**, 54 (46), 13915-13928.
- ¹¹⁵ Córdova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J.M.; Barbas III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (9), 1842-1843.
- ¹¹⁶ List, B.; Lerner, R.A.; Barbas III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395-2396.
- ¹¹⁷ Corey, E.J.; Noe, M.C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5347-5350.
- ¹¹⁸ Mori, K.; Fukamatsu, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 489-493.
- ¹¹⁹ Lavallée, J.-F.; Spino, C.; Ruel, R.; Hogan, K.T.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.*, **1992**, 70, 1406-1426.
- ¹²⁰ Vader, J.; Sengers, H.; De Groot, A. *Tetrahedron*, **1989**, 45 (7), 2131-2142.
- ¹²¹ Rubottom, G.M.; Kim, C.-w. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1550-1552.
- ¹²² Chen, J.; Marx, J.N. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38 (11), 1889-1892.
- ¹²³ Davis, F.A.; Chao, B. *Org. Lett.*, **2000**, 2 (17), 2623-2625.
- ¹²⁴ Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 8, 1875-1883.
- ¹²⁵ Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 21, 3552-3557.
- ¹²⁶ Wang, Y.; Gladysz, J.A. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 903-909.
- ¹²⁷ Buschmann, H.; Scharf, H.-D.; Hoffmann, N.; Esser, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, 30 (5), 477-515.
- ¹²⁸ Heller, D.; Buschmann, H. *Top. Catal.*, **1998**, 5, 159-176.

5. Literaturverzeichnis

- ¹²⁹ Lygo, B.; Crosby, J.; Lowdon, T.R.; Peterson, J.A.; Wainwright, P.G. *Tetrahedron*, **2001**, *57* (12), 2403-2409.
- ¹³⁰ Yick, C.-Y.; Tsang, T.-K.; Wong, H.N.C. *Tetrahedron*, **2003**, *59* (3), 325-333.
- ¹³¹ Gopinath, R.; Haque, S.J.; Patel, B.K. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5842-5845.
- ¹³² Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1357-1358.
- ¹³³ Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, *10*, 496-497.
- ¹³⁴ Hajos, T.G.; Parrish, D.R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615-1621.
- ¹³⁵ Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas III, C.F. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 199-201.
- ¹³⁶ Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5260-5267.
- ¹³⁷ Ramachary, D. B.; Chowdari, N. S.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6743-6746.
- ¹³⁸ Manhas, M.S.; Ghosh, M.; Bose, A.K. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 575-580.
- ¹³⁹ Córdova, A. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1987-1997.
- ¹⁴⁰ Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45* (39), 7243-7246.
- ¹⁴¹ Ibrahim, I.; Córdova, A. *Chem. Commun.*, **2006**, *16*, 1760-1762.
- ¹⁴² Dzedzic, P.; Córdova, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18* (9), 1033-1037.
- ¹⁴³ Sundén, H.; Ibrahim, I.; Eriksson, L.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4877-4880.
- ¹⁴⁴ Liang, L.; Yan, M.; Li, Y.-M.; Chan, A.S.C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2575-2578.
- ¹⁴⁵ Araki, K.; Wichtowski, J.A.; Welch, J.T. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32* (40), 5461-5464.
- ¹⁴⁶ Barbaro, G.; Battaglia, A.; Guerrini, A. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64* (13), 4643-4651.
- ¹⁴⁷ Elder, J.S.; Mann, J.; Walsh, E.B. *Tetrahedron*, **1985**, *41* (15), 3117-3125.
- ¹⁴⁸ Ahmad, S.; Khan, M.A.; Iqbal, J. *Synth. Commun.*, **1988**, *18* (14), 1679-1683.
- ¹⁴⁹ Oisaki, K.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125* (19), 5644-5645.
- ¹⁵⁰ Deyine, A.; Dujardin, G.; Mammeri, M.; Poirier, J.-M. *Synth. Commun.*, **1998**, *28* (10), 1817-1821.
- ¹⁵¹ Bretschneider, T.; Miltz, W.; Münster, P.; Steglich, W. *Tetrahedron*, **1988**, *44* (17), 5403-5414.
- ¹⁵² Bergman, J.; Koch, E.; Pelcman, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2609-2614.
- ¹⁵³ Dean, P. D. G. *J. Chem. Soc.*, **1955**, 6655.
- ¹⁵⁴ Nicolaou, K.C.; Estrada, A.A.; Zak, M.; Lee, S.H.; Safina, B.S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1378-1382.
- ¹⁵⁵ Tsuda, M.; Mugishima, T.; Komatsu, K.; Sone, T.; Tanaka, M.; Mikami, Y.; Shiro, M.; Hirai, M.; Ohizumie, Y.; Kobayashia, J. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3227-3230.
- ¹⁵⁶ Korrespondenz mit Prof. Chiba, Universität Wien.
- ¹⁵⁷ P.J. Lockyer, E. Puente, J. Windass, F. Earley, J.M. East, A.G. Lee, *Biochim. Biophys. Acta*, 1998, **1369**, 14-18. Zugangscode O96696_HELVI.
- ¹⁵⁸ Technische Details: Zugangscode für die *Heliopsis virescens* Sequenz: SERCA_HELVI 096696 1496038, PDB Codes und FUGUE Punkte: 1su4 zscore120.75, 3b8e 87.31.
- ¹⁵⁹ Laursen, M.; Bublit, M.; Monocq, K.; Olesen, C.; Møller, J.V.; Young, H.S.; Nissen, P.; Morth, J.P. *J. Biol. Chem.*, **2009**, *284*, 13513-13518.
- ¹⁶⁰ CrysAlis Pro version 171.33.42, Oxford Diffraction Ltd. **2009**.
- ¹⁶¹ Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H. *J. Appl. Cryst.*, **2009**, *42*, 339-341.
- ¹⁶² Autry, J.M.; Jones, L.R. *J. Biol. Chem.*, **1997**, *272*, 15872-15880.