

Studien zur Synthese der Signermycin B Kernstruktur

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Khoa Linh Pham

aus Leonberg

Tübingen

2023

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:	28.03.2023
Dekan:	Prof. Dr. Thilo Stehle
1.Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin E. Maier
2.Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Ziegler

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2018 bis Dezember 2022 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

Danksagung

Allen voran möchte ich Prof. Dr. Martin E. Maier dafür danken, dass er mir die Promotion als einer seiner letzten Doktoranden ermöglicht hat und dafür, dass er mir stets konstruktive Ideen zu meinem interessanten Forschungsthema geben konnte. Prof. Dr. Thomas Ziegler danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Magdalena Muresan danke ich vielmals für die administrative Unterstützung in den letzten Jahren. Maria Munari danke ich für das Beschaffen und Entsorgen der Chemikalien sowie die Absolutierung der Lösemittel. An dieser Stelle danke ich ebenso Tamer Kocakaya, der die Absolutierung der Lösemittel nach Marias Abgang netterweise übernommen hat.

Bei meinen vergangenen sowie auch gegenwärtigen Kollegen möchte ich mich für die tolle Arbeitsatmosphäre bedanken. Insbesondere gilt mein Dank Csaba Szabó, für das Korrekturlesen der Doktorarbeit, die stetigen fachlichen Ratschläge sowie die schöne Zeit in den vergangenen Jahren im Labor. Marc Halang danke ich für die Freundschaft in den vergangenen sieben Jahren während des Studiums und der Promotion sowie die vielen interessanten Gespräche. Florian Höse und Dr. John Bauer danke ich für die unterhaltsame Zeit in unserer Laborbox. Dr. Michael Wormann danke ich ebenso für die vielen interessanten Gespräche während der Laborzeit und der Betreuung der Laborpraktika.

Dr. Dorothee Wistuba, Claudia Krause, Dr. Norbert Grzegorzek sowie Dr. Peter Haiss danke ich für das Messen der hochaufgelösten Massenspektren. Priska Kolb und Dominik Brzecki danke ich für das Messen der hochaufgelösten NMR-Spektren. Dr. Markus Ströbele danke ich für die Messung und Auswertung der Kristallstrukturen.

Zum Schluss danke ich meinen Eltern für die lebenslange Unterstützung in jeder Hinsicht, durch die es überhaupt zum Studium und der Promotion gekommen ist.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund	5
2.1 Signermycin B	5
2.1.1 Isolierung und Charakterisierung	5
2.1.2 Wirkungsweise eines Zweikomponentensystems (TCS)	6
2.1.3 Hemmung der Sensorkinaseaktivität	8
2.1.4 Hemmung der Regulationsproteinaktivität	12
2.1.5 Alternative Abfangungs- und Hemmungsmechanismen	15
2.2 Decalinstrukturen	18
2.2.1 Diels-Alder-Reaktion	19
2.2.2 Verschiedene Decalin-Darstellungsmethoden	23
3 Aufgabenstellung	50
4 Ergebnisse und Diskussion	51
4.1 Syntheseroute I zur Signermycin B Kernstruktur	51
4.1.1 Synthese des Aldehyds 4-3	53
4.1.2 Synthese der Decalin-Kernstruktur	58
4.2 Syntheseroute II zur Signermycin B Kernstruktur	67
4.2.1 Retrosynthese der ersten Oxy-Cope-Umlagerung	67
4.2.2 Retrosynthese des zweiten Oxy-Cope-Umlagerungsansatzes	71
5 Zusammenfassung und Ausblick	91
6 Experimenteller Teil	99
6.1 Arbeitsvorschriften	99
6.1.1 Arbeitstechniken	99
6.1.2 Dünnschichtchromatographie	99
6.1.3 Säulenchromatographie	100
6.1.4 Chemikalien	100
6.1.5 NMR-Spektroskopie	100
6.1.6 Hochauflösende Massenspektrometrie	101
6.1.7 Polarimetrie	101
6.1.8 Röntgenkristallstrukturanalyse	101
6.1.9 Ozonolyse	102
6.2 Synthesevorschriften	103
7 NMR-Spektrenanhang	142
8 Kristallstrukturen	186
9 Literaturverzeichnis	193

Abkürzungsverzeichnis

abs.	Absolutiert
ATP	Adenosintriphosphat
Äq.	Äquivalente
°C	Grad Celsius
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
d	Dublett
DA	Diels-Alder
DAIB	Diacetoxiodbenzol
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DE	Diethylether
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EA	Ethylacetat
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HMDS	Hexamethyldisilazan
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
IMDA	Intramolekulare Diels-Alder Reaktion
LCA	Lithocholsäure
M	Molar
m	milli
m (NMR)	Multipllett
Me	Methyl
min	Minuten
MO	Molekülorbital
HOMO	Highest occupied molecular orbital
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
MOB	Maskiertes ortho-Benzochinon
MOM	Methoxymethyl
MRSA	Methicillin-resistent Staphylococcus aureus
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear-Magnetic-Resonance

NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
PBbCl	<i>p</i> -Brombenzoylchlorid
PE	Petrolether
ppm	Parts per Million
q	Quartett
RCM	Ring closing metathesis
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
sext	Sxt
t	Triplett
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCS	Two-component system
TEP	Thienopyridin
TEPA	Triethylphosphonoacetat
THF	Tetrahydrofuran
Tol	Toluol
TPFPB	Tris(pentafluorophenyl)boran
Trt	Trityl
UV	Ultraviolett
VMAR	Vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktion

1 Einleitung

Es sind mit heutigem Stand fast 100 Jahre vergangen, als es Alexander Fleming im Jahr 1928 erstmals gelungen ist Penicillin (**Abbildung 1, 1-1**) zu isolieren, welches sich als das erste Antibiotikum herausgestellt hat.^[1] Dennoch mussten viele Jahre vergehen, bis dieses in der Bekämpfung gegen bakterielle Erkrankungen eingesetzt wurde. Im Jahr 1935 veröffentlichte Gerhard Domagk erstmals seine Beobachtungen bei der Verwendung des Sulfonamids Prontosil (**Abbildung 1, 1-2**), das vielversprechende Wirkungen gegenüber bakteriellen Erkrankungen in Tierversuchen aufweisen konnte.^[2] 1945 markierte schließlich den Beginn der großflächigen Anwendung des Penicillins gegenüber bakteriellen Infektionen.

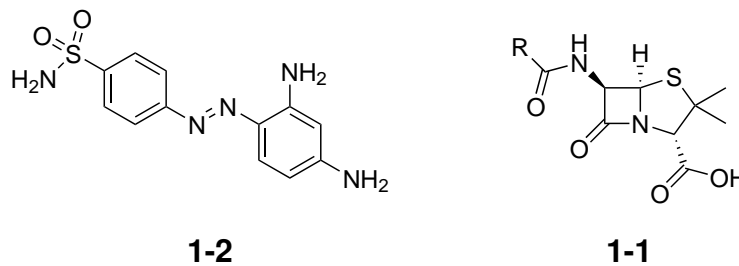


Abbildung 1 Strukturformeln von Prontosil **1-2** und Penicillin **1-1**.

Produktionen im Großmaßstab konnten durch die effizienten Aufreinigungsmethoden von Florey und Chain ermöglicht werden. Rückblickend kann gesagt werden, dass der Zeitraum von 1940 bis 1962 die goldene Ära der Antibiotika umfasst. Die meisten Antibiotikaklassen wurden in dieser Zeit entdeckt und in den Markt eingeführt. Jede dieser Klassen umfasst wiederum mehrere Antibiotika, die im Laufe der Zeit entdeckt oder in modifizierten Varianten aufgetaucht sind. Im Vergleich zu dieser Zeit sind in den letzten Jahren relativ wenige neuartige Antibiotika erforscht oder entwickelt worden. Gleichzeitig nimmt die Zahl an antibiotikaresistenten Bakterien stetig zu, was zur Folge hat, dass verfügbare Antibiotika immer ineffizienter werden. Die Frage stellt sich somit, wie es überhaupt zu dieser Situation kommen konnte? Antibiotika resistente Infektionen sind bereits zu Beginn der Anwendungszeit aufgetreten, jedoch konnte der kontinuierliche Nachschub an neuen Antibiotika dieser Resistenz entgegenwirken.

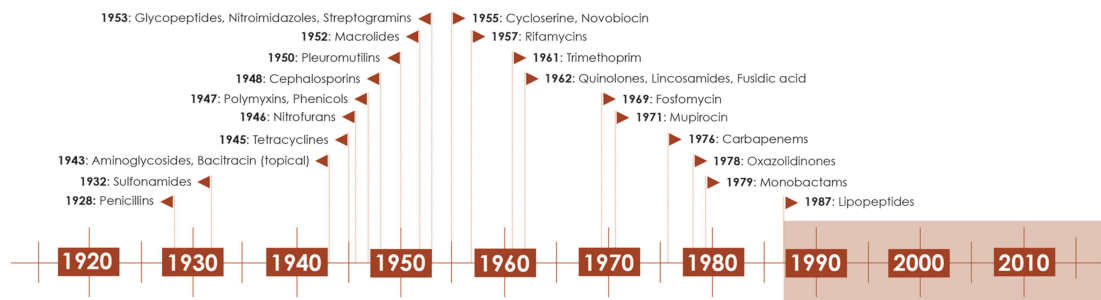


Abbildung 2 Zeitlicher Rückblick in der Erforschung verschiedener Antibiotikaklassen. Die Zeit von 1987 bis heute markiert dabei eine entdeckungsarme Zeitspanne.^[4]

Die letzte neuartige Antibiotikaklasse, die es auch auf den Markt geschafft hat, wurde im Jahr 1987 entdeckt. Seitdem ist es zu einer regelrechten Knappheit an Innovationen in diesem Forschungsgebiet gekommen (**Abbildung 2**).^[3] Des Weiteren ist es sehr schwierig antibiotische Verbindungen zu entwickeln. Der Wirkstoff muss zunächst an der richtigen Stelle im Körper seine gewünschte Wirkung erzielen und das ebenso mit einer ausreichenden Konzentration, die wiederum keine toxischen Nebenwirkungen für den Patienten hervorruft. Außerdem ist es nötig in die Bakterienzelle einzudringen und auch dort zu verweilen, was sich als schwierig erwiesen hat.^[4] Die Entwicklung eines Antibiotikums kann weitaus mehr als zehn Jahre in Anspruch nehmen. Sämtliche Schritte in der Entwicklung müssen zahlreiche Tests durchlaufen, um somit die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, wobei nur eine kleine Anzahl an Entwicklungskandidaten es bis zum Endprozess schafft. Die Entwicklung der Resistenz kann hierbei sehr kurz gehalten werden, was zu negativen Folgen bei der nachhaltigen Verwendbarkeit führt. Zudem werden neuartige Antibiotika sehr sparsam eingesetzt, um eine zu schnelle Resistenzentwicklung der Bakterien zu verlangsamen.^[4] Es kann somit gesagt werden, dass dieses Problem nicht komplett gelöst werden kann und ein Weg gefunden werden muss, bestmöglich damit umzugehen. Die sparsame Anwendung neuartig entwickelter Antibiotika ist unausweichlich genauso wie ein kontinuierlicher Zufluss solcher Verbindungen,

der aufrecht erhalten werden sollte. Eine Möglichkeit dies zu gewährleisten stellt unter anderem die Totalsynthese dar, deren Geburtsstunde im Jahr 1828 durch die zufällige Synthese des Harnstoffs von Friedrich Wöhler eingeläutet wurde.^[5] Unter der Totalsynthese wird hierbei der Versuch verstanden, Verbindungen aus der Natur im Labor zu replizieren um somit ihre Struktur zu bestätigen.^[6] Dies ist auch lange Zeit der Hauptzweck dieser Disziplin geblieben bis im 20. Jahrhundert R.B. Woodward zur führenden Person in diesem Gebiet aufgestiegen ist. In den 1940er und 1950er Jahren konnte Woodward bedeutende Synthesen veröffentlichen, die sich durch ihre ästhetisch ansprechenden Strategien auszeichnen. Im weiteren Verlauf ist es schließlich E. J. Corey gelungen, die Totalsynthese als eine systematische Kunstform zu präsentieren, die sich durch die Einführung retrosynthetischer Analysen und Konzepte auszeichnet. Corey konnte die Wichtigkeit der Totalsynthese durch die erfolgreiche Synthese einiger Naturstoffe unterstreichen, die sehr knapp vorhanden waren. Dadurch konnte ihre Struktur bestätigt und diese ebenso weiter auf ihre biologische Aktivität untersucht werden. Zu seinen eindrucksvollsten Veröffentlichungen zählen hierbei die Synthesen einiger Prostaglandine^[7–9], Leukotriene^[10–11] und vieler weiterer Verbindungen. Mit Anbruch der 1970er Jahre ist das Fundament der organischen Synthese bereits gelegt worden, wodurch viele erfolgreiche Synthesen die logische Konsequenz in den darauffolgenden Jahrzehnte gewesen sind, die sich als potentielle Medikamente erwiesen haben, wie in etwa in der Ära der Antibiotika. Die Ära der kombinatorischen Chemie ist im weiteren Verlauf eingetreten, welche vielversprechende Ansätze geliefert hat. Dadurch ist die Hoffnung entstanden, sämtliche Medikamente herzustellen, was zur Folge hätte, dass die traditionelle Synthese obsolet werden könnte. Allerdings können durch die rein zufällig und zugleich systematische Vorgehensweise der kombinatorischen Chemie nicht die versteckten Verhaltensweisen der Natur untersucht werden, die Ideen für chemische, biologische als auch medizinische Innovation liefern können. Aus diesem Grund ist die Totalsynthese isolierter Naturstoffe bis heute immer noch ein relevantes Fachgebiet, das weiterhin praktiziert wird um die Lebensqualität der Menschheit aufrechtzuerhalten. Einer dieser interessanten Naturstoffe stellt hierbei Signermycin B dar, welches erstmals im Jahr 2012 von Watanabe entdeckt und

untersucht wurde.^[12]

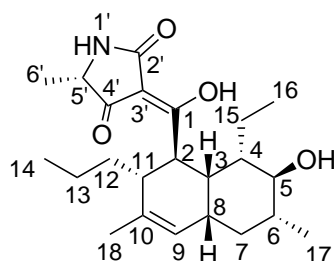
Diese Verbindung konnte in ihren Untersuchungen antimikrobielle Aktivitäten gegenüber grampositiven Bakterien vorweisen. Nach dem Screening von 10.000 Streptomyces-Extrakten konnte Signermycin B ebenso als die erste Verbindung identifiziert werden, die als Inhibitor in einem Zweikomponenten Stoffwechselsystem wirkt. Diese besonderen Eigenschaften machen Signermycin B somit zu einem interessanten Ziel für eine Naturstoffsynthese, welches das Zielmolekül dieser Doktorarbeit darstellt. Im weiteren Verlauf wird mehr auf die Isolierung und biologische Wirkungsweise des Signermycin B eingegangen.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Signermycin B

2.1.1 Isolierung und Charakterisierung

Watanabe konnte Signermycin B erstmals isolieren, nachdem der Bakterienstamm *Streptomyces* sp. strain MK851-mF8 im wässrigen Medium mit weiteren Zuckerverbindungen kultiviert wurde. Nach tagelanger Fermentation erfolgte die Extraktion und anschließende chromatographische Aufreinigung, welches schließlich Signermycin B (**2-1**) als farbloses Pulver ergab. NMR-Spektroskopische Analysen sowie Röntgenkristallstrukturanalysen zeigten schließlich eine Decalinstruktur, die mit einer Tetramsäure substituiert vorliegt (**Abbildung 3**). Interessanterweise konnte antibakterielle Aktivität gegenüber grampositiven Bakterien beobachtet werden, die ein Zweikomponentensystem vorweisen. Die Wirkungsweise der Zweikomponentensysteme wird nun etwas genauer betrachtet.



2-1

Abbildung 3 Strukturformel des Signermycin B (**2-1**) mit Nummerierung nach Watanabe.^[12]

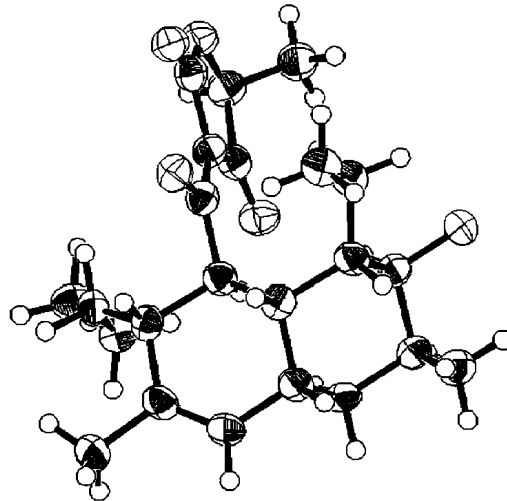


Abbildung 4 Röntgenkristallstruktur des Signermycin B (2-1).^[12]

2.1.2 Wirkungsweise eines Zweikomponentensystems (TCS)

Das Zweikomponentensystem (Two-component system, TCS) stellt ein System dar, das Bakterien ermöglicht sich verschiedenen Veränderungen in der Umwelt anzupassen. TCS sind sowohl in Bakterien wie auch in pflanzlichen Krankheitserregern allgegenwärtig.^[13,14] Viele Publikationen berichten von der zusammenhängenden Wirkung zwischen der Entwicklung bakterieller Erkrankungen und dem TCS.^[15,16] Zudem werden einige TCS für das Wachstum sowie Überleben der Bakterienzelle benötigt.^[17–21] Aus diesem Grund wird dieses System als potentielles Ziel von Antibiotika untersucht. TCS bestehen hauptsächlich aus zwei Arten von Proteinen, nämlich einem membrangebundenen Histidin-Kinase-Enzym, welches die Aufgabe eines Sensors übernimmt und einem Protein, das die Regulation eines Prozesses steuert.^[22,23] Bei der Übertragung von Signalen widerfährt dem Kinase-Enzym eine externe Stimulation, wodurch sich beispielsweise der Nährstoffgehalt, osmotische Druck oder pH-Wert ändert. Danach wird ein konservierter Histidinrest in der Sensorkinase phosphoryliert, gefolgt vom Transfer einer Phosphatgruppe zu einem konservierten Aspartatrest im Regulationsprotein.^[22] Sensorkinasen

sind Transmembranproteine, die Autophosphorylierungen und Phosphattransferaseaktivitäten durchführen.^[24] Die Konsequenz daraus ist, dass das Regulationsprotein eine Konformationsänderung nach erfolgter Phosphorylierung initiiert, woraufhin das Helix-Turn-Helix-Motiv im Regulationsprotein an eine gezielte DNA-Region bindet, benachbart zu einem Promoter. Anschließend ändert das Regulationsprotein die Genexpression durch eine Anpassung des Promoters. Einige Sensor-kinasen zeigen ebenfalls Phosphataseaktivitäten in Abwesenheit eines Signal- und dephosphorylierungs-Regulatorproteins (**Abbildung 5**).^[25,26]

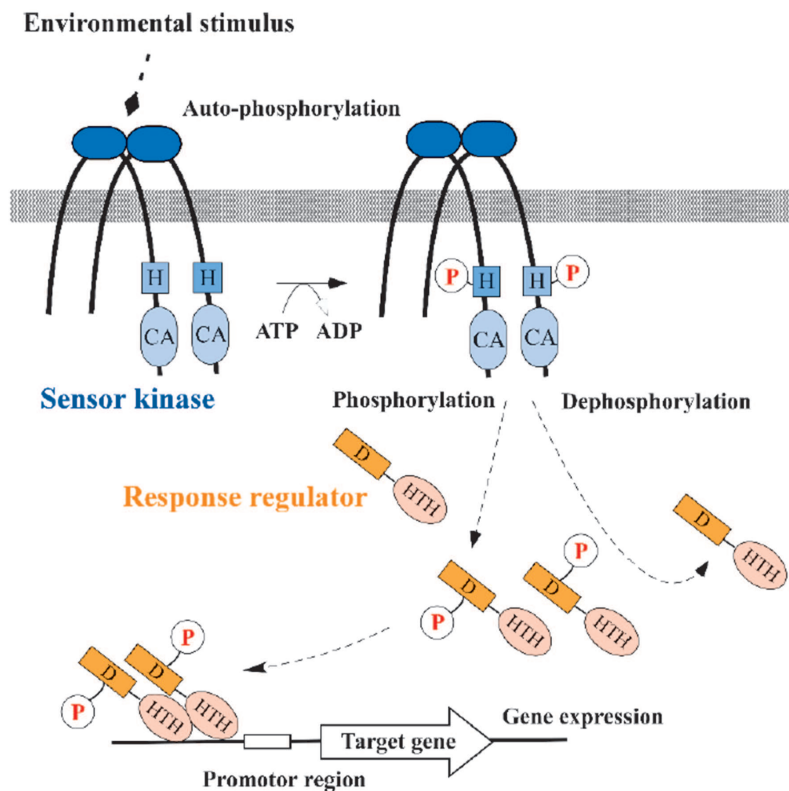


Abbildung 5 Wirkungsweise des TCS in Bakterien.^[27]

Im Jahr 1992 wurden die ersten Studien veröffentlicht, in denen ungesättigte Fettsäuren, wie die Ölsäure, eine hemmende Wirkung gegenüber TCS vorweisen.^[28] Diese Naturstoffe wirken entgegen der Autophosphorylierung des Sensorproteins KinA, welches für die Sporenbildung des *Bacillus subtilis* mitverantwortlich ist. Die ersten synthetisierten Inhibitoren wurden 1993 publiziert. Sie wurden gezielt auf *Pseudo-*

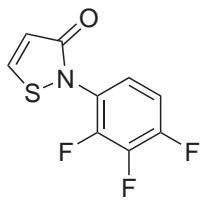
monas aeruginosa angewendet.^[29] Seit diesen ersten Studien wurde eine breite Variante an TCS-Inhibitoren veröffentlicht (**Abbildung 6** und **Abbildung 7**). Diese Inhibitoren können die TCS durch unterschiedliche Mechanismen stören, wie 1) Hemmung der Sensorkinaseaktivität, 2) Hemmung der Regulationsproteinaktivität, 3) Abfangen des Übertragungssignals und 4) Hemmung der Signalerzeugung. Im folgenden Abschnitt werden die Entwicklungen der TCS-Inhibitoren betrachtet.

2.1.3 Hemmung der Sensorkinaseaktivität

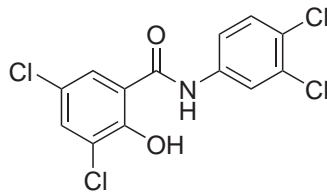
In Bakterien hängt die Aktivität einer Sensorkinase von einem konservierten Histidinrest ab, das phosphoryliert werden kann. Potentielle Inhibitoren werden in der Regel *in vitro* gescreent, indem eine Kinase-Autophosphorylierung mit Adenosintriphosphat (ATP) als Phosphordonor analysiert wird.^[30,31] Die halogenierten Verbindungen 2-(2,3,4-Trifluorphenyl)-2,3 dihydrothiazol-3-on und 2-(3-chlor, 4-fluorphenyl)-2,3 dihydrothiazol-3-on stellen die ersten synthetischen Kinaseinhibitoren dar. Diese Verbindungen zeigten hemmende Wirkungen gegenüber der AlgR2 Sensorkinase. Dieses Enzym katalysiert Autophosphorylierungen und die Phosphorylierung des verwandten Regulationsproteins AlgR1, welches an Alginat Genaktivierungen beteiligt ist.^[29] Alginat ist eines der Polysaccharide, das zur Biofilmsynthese von *P. aeruginosa* beiträgt.^[32]

Im Laufe weiterer Studien wurden stark hydrophobe Verbindungen wie das Salicylanilid (**2-2**) (**Abbildung 6**), Bisphenole, Benzoxazine, Benzimidazole, Cyclohexene und Trityle als potentielle Inhibitoren vorgeschlagen.^[33,34] Diese Verbindungen weisen jedoch geringe Selektivitäten und „nicht-spezifische“ Hemmungsmechanismen auf.^[35] Nachdem die nicht-spezifischen Inhibitoren charakterisiert worden sind, wurde ein Thienopyridin (TEP) (**2-3**) als die erste Verbindung charakterisiert, die als spezifischer Inhibitor ATP-kompetitiv wirkt, indem es an die ATP-Bindestelle der Kinase bindet. TEP beeinträchtigte die Aktivität verschiedener Sensorkinasen des *E. coli*-Bakterium, jedoch zeigte es keine Hemmungen gegenüber Säugetier

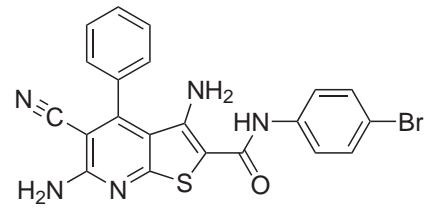
Serin/Theronin-Kinasen.^[36] Zudem wurden keine toxischen Wirkungen bei Rattenmyoblasten beobachtet.

**2-4**

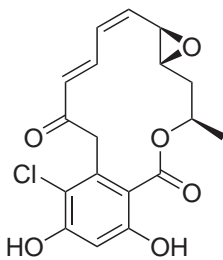
Phenylthiazol

**2-2**

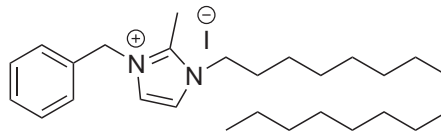
Salicylanilid

**2-3**

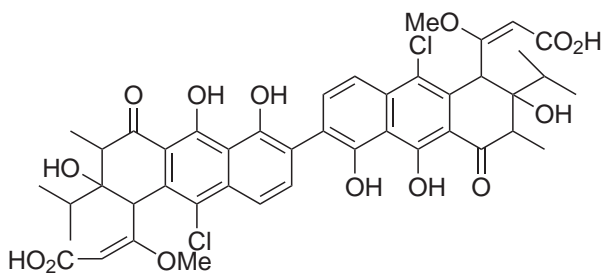
Thienopyridin (TEP)

**2-5**

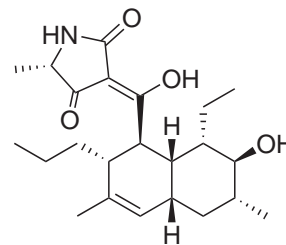
Radicol

**2-6**

NH125

**2-7**

Walkmycin B

**2-1**

Signermycin B

Abbildung 6 Strukturen verschiedener Sensorkinaseinhibitoren.

Neben dem TEP ist das Radicicol (**2-5**) ein weiterer ATP-kompetitiver Inhibitor.^[37,38] Es wurde ursprünglich als Inhibitor des HSP90^[37,38] charakterisiert, einem growth hormone-like (GHL)-Protein, gemeinsam mit Gyrase B und MutL (mutationally inactivated Protein-ein DNA-Mismatch-Reparaturprotein in Lebewesen, welches eine Fehlpaarung in DNA-Doppelsträngen identifizieren und ausschneiden kann).^[39] Dieses Protein hat eine einzigartig ATP katalytische Domäne, welche als Bergeratfaltung benannt wurde.^[39] Die Kristallstruktur verschiedener Sensorkinaseproteine, einschließlich dem PhoQ (Teil des Zweikomponentensystems, es reguliert die Bildung von Genprodukten als Antwort auf Umgebungssignale), zeigen topologische Ähnlichkeiten zwischen der Bergeratfaltung, welche eine ATP-bindende Seite an der Sensorkinase und den GHL-Proteinen vorweist. Diese Proteine, welche die Bergeratfaltung vorweisen, werden momentan auch als GHKL Proteine bezeichnet. GHKL-Inhibitoren könnten somit gezielt für Sensorkinasen eingesetzt werden.^[39] In der Gegenwart von geringen Mg^{2+} -Konzentrationen wird PhoQ autophosphoryliert und aktiviert anschließend das PhoP Regulatorprotein.^[40] Obwohl das TCS ursprünglich als regulierendes System beschrieben wurde, das die Anpassung an eine Umgebung geringer Mg^{2+} -Konzentrationen steuert, haben andere Studien wiederum vorgeschlagen, dass es eine entscheidende Rolle im Verlauf einer Salmonellerkrankung einnimmt.^[41,42] Unter den GHKL-Inhibitoren zeigte Radicicol hemmende Wirkungen gegenüber Autokinase-Aktivitäten des PhoQ.^[43] Die Wirkung erwies sich zwar als sehr moderat, dennoch könnte es für die Entwicklung potenterer Sensorkinase-Inhibitoren nützlich sein.

Das TCS, welches aus einem WalK Sensorkinase und einem WalR Regulationsprotein besteht, ist essenziell für das Wachstum einiger grampositiver Bakterien, wie zum Beispiel *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* and *B. subtilis*.^[17,18,20,21] Dieses TCS trägt zur Zellwandbiosynthese bei. Es wurden Verbindungen gefunden, die sich als potentielle WalK-Inhibitoren erwiesen haben. Beispielsweise zeigte Imidazolderivat NH125 (**2-6**) eine hemmende Wirkung gegenüber dem WalK.^[44–46] Diese Verbindungen sind jedoch aller Voraussicht nach nicht-spezifische Inhibitoren, da sie an Sensorproteine am vier-Helix-Bündel binden, welches konservierte Histidinreste ent-

hält. Folglich kommt es durch die Bindung zu einer Konformationsänderung, die zu einer Proteinansammlung führt, bei der fehlerhaft gefaltete Proteine verklumpen und dadurch zu Erkrankungen führen können. Nach dieser anfänglichen Studie wurden weitere spezifische Walk-Inhibitoren in Publikationen erwähnt. Ein Beispiel wäre das Di-anthracenon Walkmycin B (**2-7**), das aus einem Methanolextrakt einer Bodenmikrobe isoliert wurde und gezeigt hat, dass es spezifisch an Walk in *B. subtilis* und *S. aureus* bindet und dadurch die Autophosphorylierung der Sensorkinase hemmt.^[47] Diese Verbindung könnte das Wachstum von einigen multiresistent grampositiven Krankheitserregern, einschließlich den MRSA hemmen. Das Walkmycin C, eine der analogen Verbindungen zu B, zeigt zudem noch hemmende Wirkungen gegenüber der Autophosphorylierung weiterer Sensorkinasen.^[48] Diese Sensorkinasen stehen in Verbindung mit der Biofilmbildung, Säuretoleranz und der Entwicklung genetischer Kompetenz (die Aufnahme von DNA Fragmenten aus der Umgebung, um durch homologe Rekombinationen den Genotyp einer Zelle zu verändern^[49]).

Velikova hat in ihrer Publikation weitere Inhibitoren vorgeschlagen, die Kinase Autophosphorylierungen hemmen, antibakterielle Effekte gegen klinische Isolate des *S. aureus* und ebenso multiresistente Bakterienstämme entfalten.^[50] Signermycin B (**2-1**) ist hierbei eine Verbindung, welche die Walk Dimerisierung hemmt und sich im strukturellen Aufbau von Walkmycin B unterscheidet.^[12] Signermycin B wirkt gezielt auf die Dimerisationsseite, die weiter von der katalytisch ATP-bindenden Seite entfernt liegt, welche die Dimerisation des Walk-Proteins beeinträchtigen ohne jedoch Proteinanhäufungen zu verursachen.

2.1.4 Hemmung der Regulationsproteinaktivität

Das Regulationsprotein ist ein alternatives Ziel für die Störung des TCS. Die Schlüsselschritte, an denen das Regulationsprotein beteiligt ist, sind die Phosphorylierung des konservierten Aspartatrests, welches von der Sensorkinase übertragen wird sowie die darauffolgende Bindung an die Ziel-DNA.^[25,26] Aus diesem Grund werden die Inhibitoren in zwei Arten von Aktivitäten unterteilt, nämlich der Hemmung der Phosphorylierung sowie Hemmung der DNA-Bindung. In manchen Fällen kann das Regulationsprotein ein geeigneteres Ziel als die Sensorkinase darstellen, da manche Regulationsproteine durch nichtverwandte alternative Kinasen und kleinere Phosphatdonormoleküle wie zum Beispiel Acetylphosphat phosphoryliert werden können.^[51,52] *in silico* basierende Analyse der 3D-Struktur des Regulationsproteins ist eine alternative Strategie zum Screening von Inhibitoren. Ein Beispiel wäre eine *in silico* Analyse unter Verwendung der Struktur des PhoP Regulationsproteins und einer Chemischen Datenbank, die vorschlug, dass die Anthrachinonverbindung Rhein (**2-8**) (**Abbildung 7**) ein potenzieller PhoP-Inhibitor darstellen könnte. Dieses simulierte Assay deutet darauf, dass Rhein an den N-Terminus der Empfängerdomäne bindet, welches die phosphorylierte Seite enthält, das die Phosphorylierung von PhoP blockieren würde.^[53] Diese Anthrachinonverbindung wurde ursprünglich aus mehreren Pflanzenspezies isoliert, wie zum Beispiel *Rheum undulatum* und zeigte antibakterielle Aktivitäten.^[54] Rhein könnte ebenso weitere Anwendungen als potenzieller TCS Inhibitor vorweisen.

Zusätzlich wurden zu den Phosphorylierungsinhibitoren noch weitere Verbindungen gefunden, welche die Bindung des Regulationsproteins an die DNA beeinträchtigen. Alkylimidazole (**2-9**) wurden isoliert,^[29] die die Bindung des *P. aeruginosa* AlgR1 Regulationsproteins an die Ziel-DNA mit dem Promoter *algD* hemmen, ohne jedoch dabei die Phosphorylierung des AlgR1 oder der verwandten Sensorkinase AlgR2 zu beeinträchtigen.

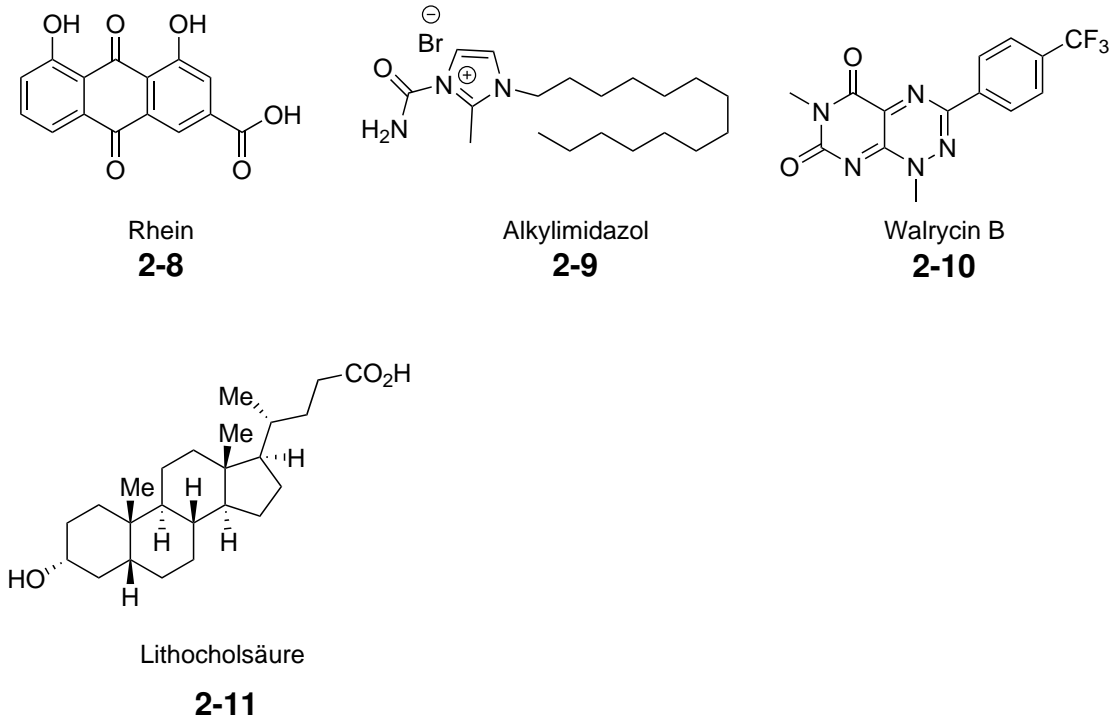


Abbildung 7 Strukturen bekannter Regulationsproteininhibitoren.

Es wurde vorgeschlagen, dass diese Verbindungen die Bindung mit dem *algD* Promoter an die Ziel-DNA unterdrücken, ohne dabei das Bakterienwachstum zu hemmen.^[29] Neben den Inhibitoren des WalK sind ebenfalls Inhibitoren des WalR Regulationsproteins erforscht worden. Gotoh publizierte zwei neuartige WalR Inhibitoren, 4-Methoxy-1-naphthol- und Phenyl-pyrimido-Derivate, die als Walrycin A und Walrycin B (**2-10**) bekannt sind.^[55] Die Arbeitsgruppe rund um Gotoh entwickelte ein Screeningsystem mit einer hohen Datenrate um die Dimerisation des WalR und dessen Bindung an die DNA zu untersuchen. Diese identifizierten Verbindungen könnten die Konformation des WalR Homodimer ändern und dessen Bindungsaffinität an die Ziel-DNA reduzieren. Ähnlich zu den WalK Inhibitoren, wie zum Beispiel Walkmycin B, konnten auch bei beiden Walrycinen antibakterielle Aktivitäten gegen *B. subtilis* und *S. aureus* beobachtet werden. Kürzlich wurden Tiratricol (ein Schilddrüsenhormon-Analogon), Propidiumiodid, Lithocholsäure (LCA) (**2-11**) und Lorglumid Natriumsalz als potenzielle Inhibitoren des ArsR Regulations-

proteins des *Helicobacter pylori*-Bakteriums durch das Screening der Prestwick Verbindungskollektion identifiziert, welche mehr als 1100 kleine Moleküle umfasst.^[56] ArsR wird durch die ArsR Sensorkinase unter sauren Bedingungen phosphoryliert und erweist sich als essenziell für das Wachstum von *H. pylori*.^[57,58] Diese Verbindungen zeigten hemmende Wirkungen gegenüber der Bindung des ArsR an die DNA. Unter diesen Inhibitoren konnte LCA die antibakterielle Aktivität des Clarithromycins und Levofloxacins durch additive Interaktionen verstärken. *H. pylori* hat ebenso noch ein weiteres Regulationsprotein, das HsrA, welches auch essenziell für das bakterielle Überleben ist, wobei die zugehörige Sensorkinase unbekannt ist.^[59] Eine Analyse der Prestwick Verbindungskollektion konnte sieben natürliche Flavenoide als potenzielle Inhibitoren des HsrA identifizieren.^[59] Die Verbindungen interagieren mit bestimmten Aminosäureresten im Regulationsprotein, die mit der Ausbildung des Helix-Turn-Helix DNA-Bindungsmotiv in Verbindung stehen und dadurch die DNA-Bindungsaktivität hemmen. Das Helix-Turn-Helix-Motiv ist eine Struktur, die aus zwei benachbarten Helix-Strukturen besteht, die um 120 Grad gegenüberliegen und über eine Schleife (Turn) mit einander verbunden sind.^[60] Das Motiv kommt in verschiedenen Proteinen vor, die an wichtigen Prozessen wie der Regulation der Proteinbiosynthese beteiligt sind.

2.1.5 Alternative Abfangungs- und Hemmungsmechanismen

Als eine alternative Technik um TCS-Aktivitäten zu hemmen wurde das Abfangen des Übertragungssignals vor Erreichen der Zelle vorgeschlagen, wodurch die Aktivierung der Sensorkinaseaktivität unterbunden würde. AST-120 ist ein oralverabreicht-kohlenstoffhaltiger Adsorbent, der in der Behandlung von Nierenerkrankungen im fortgeschrittenen Stadium angewendet wird. Dieses Medikament adsorbiert Indol, welches ein Präkursor des urämischen Toxins ist, das von Darmbakterien produziert wird und mildert die Akkumulierung urämischer Toxine in der Niere des Patienten.^[61] Die CpxA und BaeS Sensorkinasen nehmen das Indol wahr und aktivieren ihre Regulationsproteine CpxR und BaeR. Das AST-120 beeinträchtigt den Effekt des Indols schließlich, indem es das Indolsignal adsorbiert.^[27] Diese Studie zeigt zudem die mögliche Anwendung des AST-120 in der antibakteriellen Chemotherapie.

Die Hemmung der Signalerzeugung ist eine weitere Strategie, um das TCS zu stören. Eine Studie beschreibt die Blockierung der Bakterienkompetenz in *S. pneumoniae* durch mehrere kleine Moleküle namens COM-blockers. Diese Spezies ist dazu in der Lage natürlich-genetische Transformationen durchzuführen. Genetische Transformation ist ein Verfahren, bei dem ein bestimmtes Gen oder eine Reihe von Genen in die DNA einer Zelle eingebaut werden. Diese Veränderung der DNA kann entweder durch natürliche Prozesse oder durch künstliche Methoden herbeigeführt werden. Ein möglicher Prozess wäre zum Beispiel die Transformation mithilfe von Bakteriophagen (Viren, die Bakterien infizieren) oder die Transformation mithilfe von Plasmiden (kleine, ringförmige DNA-Moleküle, die von Bakterien produziert werden). Natürliche Prozesse wären zum Beispiel Mutationen oder Kreuzungen von Organismen. Über künstlichen Methoden wie der Gentechnik oder genetische Ingenieurwesen würde die Transformation herbeigeführt werden, indem spezifische Gene oder DNA-Sequenzen gezielt in die DNA von Organismen eingebaut werden.^[62,63] Die Transformation in *S. pneumoniae* wird durch die ComD Sensorkinase, dem ComE Regulationsprotein und seinem autokrinen Signalpeptid dem Competence

stimulating peptide (CSP) gesteuert.^[64] Domenech und seine Mitarbeiter konnten COM-Blocker erforschen, welche die Protonen bewegende Kraft unterbrechen und dadurch die CSP-Absonderung in *S. pneumoniae* schließlich reduzieren.^[65] Die Protonen bewegende Kraft wird auch als ATP-Synthase bezeichnet. Es handelt sich hierbei um ein Protein, das in Membranen von Zellen vorkommt und für den Transport von Protonen verantwortlich ist. Die Protonen bewegende Kraft ist aus mehreren Teilen aufgebaut, die sich in der Membran der Zelle befinden. Sie umfasst eine Membran-eingebettete Führungsschiene, die von einem Rotor getragen wird, welcher sich dreht und dabei Protonen durch die Membran transportiert. Dieser Rotor ist mit einem Katalysator verbunden, der die ATP-Synthese aus ADP und Phosphat ermöglicht. Sobald die Protonen bewegenden Kraft in Aktion ist, bewegen sich Protonen von einer Seite der Membran zur anderen, was die Synthese von ATP zur Folge hat.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Blockierung des TCS eine vielversprechende Strategie in der antibakteriellen Therapie darstellt. Bis heute wurde eine Vielfalt an verschiedenen Verbindungen über Naturstoffe sowie über synthetische Verbindungskollektionen entdeckt. Diese Verbindungen stören das TCS durch die Hemmung der Kinaseaktivität, Phosphorylierung des Regulationsproteins und Bindung an die Ziel-DNA, Abfangen des Übertragungssignals sowie Hemmung der Signalerzeugung. Einige der TCS-Inhibitoren fungieren als antibakterielle Wirkstoffe, indem sie die Aktivität des TCS stören wie zum Beispiel beim WalK/WalR und ArsS/ArsR. Diese Verbindungen bieten einige Vorteile, da ihre Struktur sich erheblich von den gängigeren Antibiotika unterscheidet. Dadurch könnte die Entwicklung einer Kreuzresistenz in den bekannten multiresistenten Krankheitserregern ausgeschlossen werden. Zu diesen Verbindungen gehört wie zuvor schon erwähnt das Signermycin B, das effektive Wirkungen gegenüber MRSA aufweist. Die Decalinkernstruktur macht es aus synthetischer Sicht zu einem interessanten Zielmolekül. Die Synthese von Decalinverbindungen ist hierbei mit einigen stereochemischen Herausforderungen verbunden, die im Laufe vergangener Jahrzehnte von vielen organi-

schen Synthesechemikern in Angriff genommen wurden. Diese Auseinandersetzung mit dem Aufbau von Decalinen wird im folgenden Abschnitt genauer vorgestellt.

2.2 Decalinstrukturen

Die Decalinstruktur ist eine der am häufigsten in der Natur auftretenden Strukturen. Viele Naturstoffe weisen das bicyclische Grundgerüst auf, wie in etwa Isoprenoide. Diese Decalingerüste sind wiederum häufig mehrfach substituiert und weisen zudem interessante geometrische Anordnungen vor. Die komplexen Strukturen und diversen biologischen Aktivitäten der Decaline haben im Laufe der vergangenen Jahrzehnte das Interesse vieler Wissenschaftler weltweit geweckt, die sich der Untersuchung ihrer therapeutischen Anwendung sowie ihrer Synthesen gewidmet haben. Die Herstellung solcher Verbindung ist mit vielen potentiellen Schwierigkeiten verbunden, weshalb die Entwicklung neuer und vor allem stereoselektiver Synthesen heute immer noch zu den begehrtesten Forschungsthemen unter den organischen Chemikern gehört. Im folgenden Abschnitt werden verschiedene Herangehensweisen vorgestellt, die zur selektiven Synthese von *cis*- und *trans*-Decalinstrukturen führen.

Bindungsbrüche können hierbei an an der exendo-Bindung (e), der f-Bindung (f) oder der offexendo-Bindung (oe) durchgeführt werden und lassen sich in zwei Bindungsbruchtypen unterscheiden.

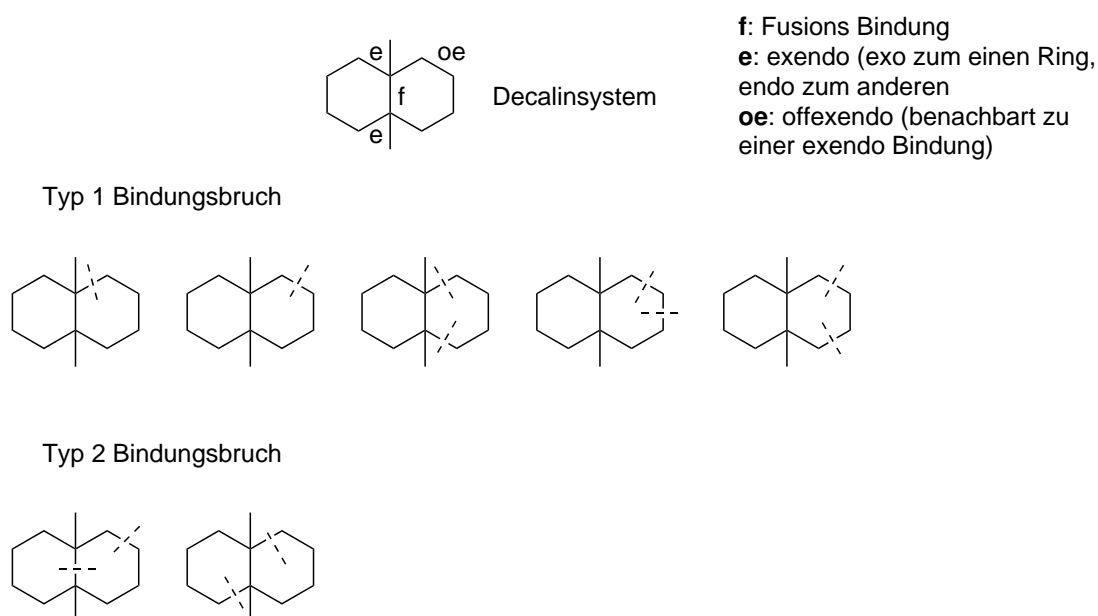


Abbildung 8 Unterscheidung der Decalinsynthese in Typ 1 und 2.

Typ 1 beginnt hierbei ausgehend von einer Cyclohexanstruktur, die im weiteren Reaktionsverlauf eine oder zwei C-C-Bindungen durchführt, welche das Decalingerüst ausbilden. Typ 2 wiederum beschreibt die Decalinbildung in einem konzertierten Schritt. Die Decalinsynthese kann grob auf diese Methoden zusammengefasst werden, wobei die Diels-Alder-Reaktion, sowohl inter- als auch intramolekular, nukleophile und anionische Cyclisierung und schließlich noch die kationische oder radikalinduzierte Polyencyclisierung die Hauptherangehensweisen darstellen (**Abbildung 8**). Da die Diels-Alder-Reaktion in Schlüsselschritten in dieser Doktorarbeit vorkommt, wird sie nun etwas näher betrachtet.

2.2.1 Diels-Alder-Reaktion

Die Diels-Alder (DA) Cycloaddition hat sich im Laufe der Zeit als eine der mit Abstand effizientesten Reaktionen etabliert um Sechsringe mit hoher Chemo-, Regio- und Stereoselektivität atomökonomisch herzustellen. Seit der Entdeckung von Otto Diels und Kurt Alder im Jahr 1928^[66] folgten viele weitere Publikationen, welche sich der Weiterentwicklung der Reaktion gewidmet haben.

Bei der Diels-Alder-Reaktion handelt es sich um eine pericyclische Reaktion, in der es bei der Reaktion zwischen einem Dien und einem Dienophil zu einer konzertierten Verschiebung der Ladungsdichte kommt unter Bildung zwei neuer σ -Bindungen und einer neuen π -Bindung.

Viele Diels-Alder-Reaktionen finden unter Verwendung eines Dienophils mit einem elektronenziehenden Substituenten statt. Die Anwesenheit des elektronenziehenden Substituenten (Z) beschleunigt hierbei die Reaktionsgeschwindigkeit. Ein Beispiel wäre die Diels-Alder-Reaktion zwischen Butadien **2-12** und Ethen **2-13**, die lediglich bei 200 °C, hohem Druck und geringer Ausbeute zu Cyclohexen **2-14** miteinander reagieren.^[67] Das Butadien **2-12** geht vorzugsweise Diels-Alder-Reaktionen mit sich selber ein als eine Cycloaddition mit Ethen **2-13**. Anders verhält es sich bei der Verwendung von Acrolein **2-15** als Reaktionspartner. Die Diels-Alder-Reaktion mit

Acrolein **2-15** läuft erheblich schneller bei niedrigeren Temperaturen unter Bildung von Cyclohexen **2-16** ab. Bei Reaktionen mit zusätzlich vorhandenen elektronenschiebenden Substituenten (X) am Dien konnte des Weiteren ein ebenso schnellerer Ablauf der Reaktion beobachtet werden. *trans*-Piperylene **2-17** und Isopren **2-18** reagieren mit Acrolein **2-15** bereits bei 130 °C regioselektiv unter Bildung von **2-19** und **2-20**. Reaktionszeiten und Temperaturen sind zwar keine verlässlichen Parameter um Reaktionsabläufe relativ zueinander zu betrachten. Allerdings konnte in diesen letzten beiden Reaktionen Ausbeuten von fast 80% beobachtet werden (**Abbildung 9**).

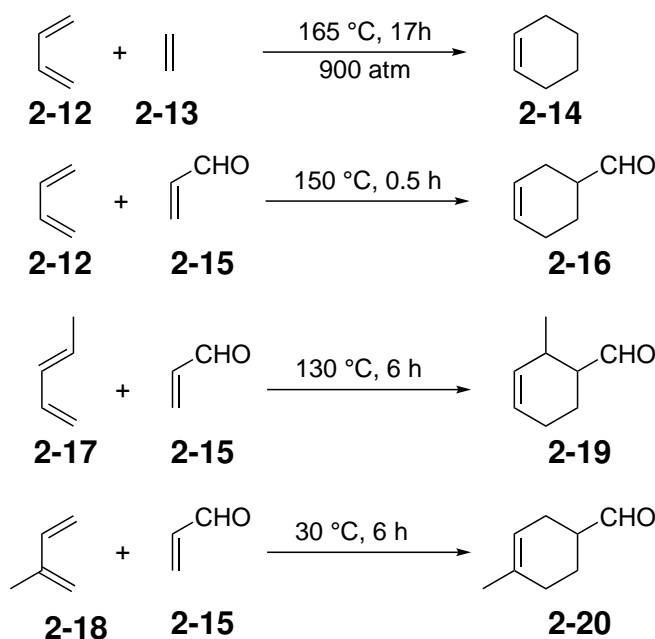


Abbildung 9 Diels-Alder-Reaktionen unter Einfluss verschiedener Substituenten.^[68]

Diese Beobachtungen können durch die Betrachtung der an der Reaktion beteiligten Molekülorbitale (MO) erklärt werden. Bei Dienophilen, die elektronenziehende Substituenten vorliegen haben, verringert sich der energetische Abstand ihres höchstbesetzten Molekülorbitals (HOMO) zum unbesetzten Molekülorbital (LUMO). Außerdem kommt es zu einer energetischen Absenkung beider MOs. Des Weiteren erhöhen elektronenschiebende Substituenten an Dienen das energetische Niveau des HOMO, wodurch sich die energetische Lücke zum LUMO des Dienophils wiederum verringert (**Abbildung 10**), was mit einer Reaktionsbeschleunigung ein-

hergeht.

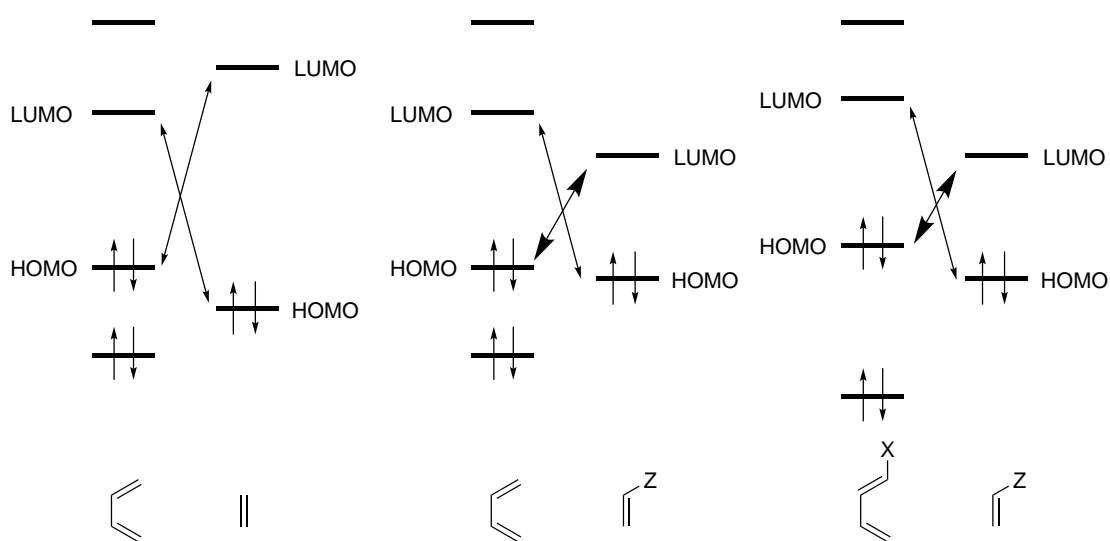


Abbildung 10 MO-Schema verschiedener Diels-Alder-Reaktionen.^[68]

Regioselektivität

Die Regioselektivität kann durch die Größe der Orbitalkoeffizienten erklärt werden. So reagiert Methoxybutadien **2-21** mit Acrolein **2-15** überwiegend zum „ortho“-Produkt **2-22** und nicht zum „meta“-Produkt **2-23**, da der Koeffizient an C-4 (HOMO) durch den Einfluss der elektronenschiebenden Methoxygruppe am größten ist, genauso wie er an C-2 des Acroleins (LUMO) durch die elektronenziehende Aldehydgruppe am größten vorliegt (**Abbildung 11**).

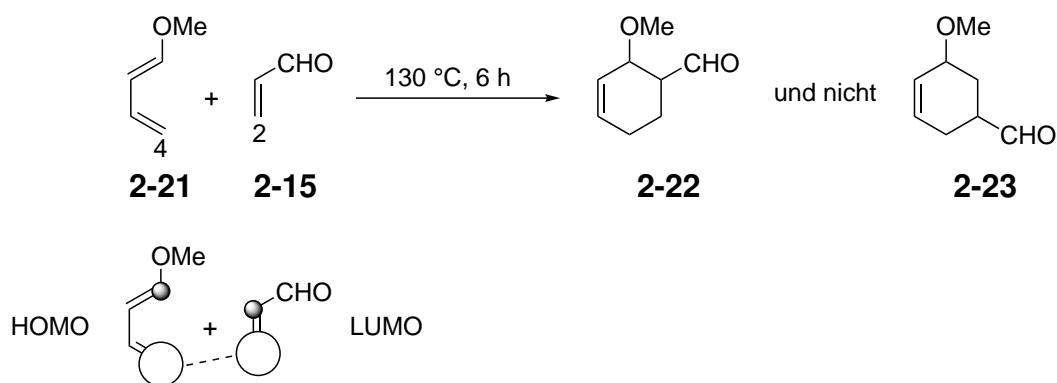


Abbildung 11 Regioselektivität der Diels-Alder-Reaktion anhand verschiedener Substituenten.^[68]

Stereoselektivität

Eine interessante stereochemische Beobachtung, die bei Diels-Alder-Reaktionen gemacht wird, ist die *endo*-Selektivität. Maleinsäureanhydrid reagiert mit Cyclopentadien, wie es im Übergangszustand zu sehen ist, zunächst zum kinetisch bevorzugten Produkt **2-24**, welches wiederum nach längeren Erhitzen zum thermodynamisch stabileren *exo*-Produkt **2-25** weiter reagiert. Die *endo*-Selektivität lässt sich durch eine sekundäre Orbitalwechselwirkung an C-2 und C-3 erklären.^[69] Diese Interaktion führt nicht unbedingt zu einer Bindungsbildung, jedoch könnte es dadurch zu einer Verringerung der Energie des Übergangszustands führen, welche im *exo*-Produkt nicht vorliegt (**Abbildung 12**).

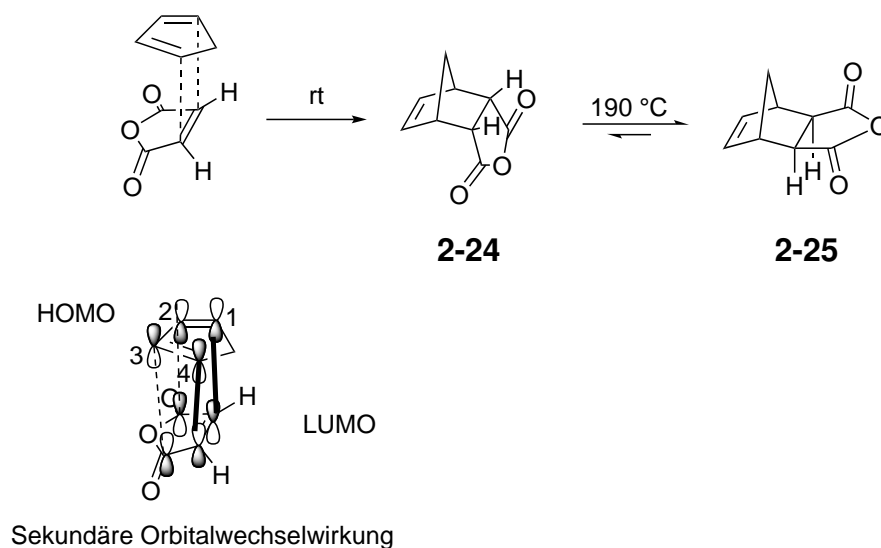


Abbildung 12 Stereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion.

Faciale Selektivität

1969 haben Woodward und Hoffmann eine Regel verfasst, die besagt, dass Cycloaditionen symmetriee erlaubt sind, wenn sie thermisch und suprafacial ablaufen und die Anzahl an π -Elektronen $4n+2$ entspricht.^[70] Durch die suprafaciale Annäherung von Dienophil und Dien bleibt somit die Stereochemie an mehrfach substituierten Dienophilen und Dienen erhalten. Butadien **2-12** würde somit mit Maleinsäuredimethylester **2-26** unter Bildung von *syn*-Produkt **2-27** reagieren (**Abbildung 13**).



Abbildung 13 Faciale Selektivität der Diels-Alder-Reaktion zwischen Butadien **2-12** und Maleinsäuredimethylester **2-26**.

Die DA-Reaktion ist seit ihrer Entdeckung nicht mehr von der organischen Chemie wegzudenken. Hierbei lässt sich die DA-Reaktion in zwei Versionen unterteilen: die inter- und intramolekulare DA-Reaktion, durch die es möglich ist, Decaline herzustellen.

2.2.2 Verschiedene Decalin-Darstellungsmethoden

Intermolekulare Diels-Alder Reaktion

Die intermolekulare Diels-Alder-Reaktion ist weitflächig angewendet worden, um *cis*-Decaline darzustellen. Chinone sind hierbei eine der ersten Dienophile, die verwendet worden sind und bis heute immer noch ihren Einsatz in der Synthese vorfinden. Die elektronenarmen Strukturen begünstigen hierbei ihr Potential als Reaktionspartner für elektronenreiche als auch elektronenneutrale Diene. Ein Beispiel, welches diese Eigenschaften unterstreicht, wäre eine Publikation von Greck aus dem Jahr 2013.

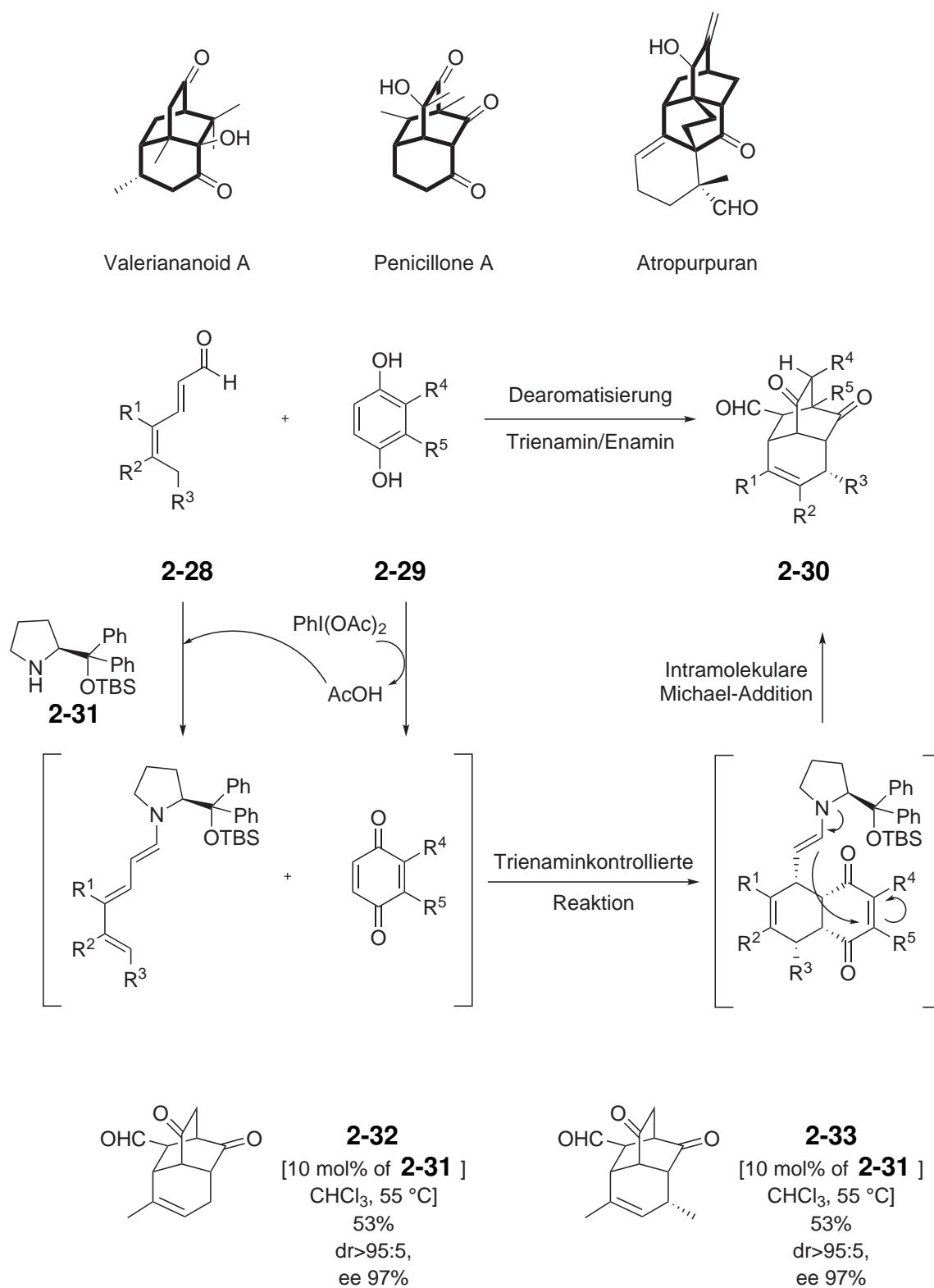


Abbildung 14 Grecks Methode zur Bildung eines trizyklischen Systems.^[71]

In einer one-pot DA/Michael-Kaskade konnte das trizyklische Ringsystem **2-30** gebildet werden, welches in vielen Naturstoffen vorkommt, wie etwa Valeriananoid A, Penicillone A und Atropurpuran.^[71] In der Gegenwart eines sterisch anspruchsvollen Aminkatalysators **2-31** und $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ als Oxidationsmittel konnte beobachtet werden, dass Dienal **2-28** und Hydrochinon **2-29** eine stereoselektive Reaktion zu Verbindungen **2-32** und **2-33** eingehen (**Abbildung 14**).

Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

Die Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (IMDA) ist ebenfalls mehrfach angewendet worden, um Decalinsysteme aufzubauen. Viele kreative Strategien lassen sich in dutzenden Publikationen wiederfinden. Ein Beispiel markiert hierbei die Totalsynthese des Amphilectene, einem Wirkstoff gegen Malaria, welche von Shenvi in sieben Schritten beschrieben wird.^[72] Die Synthese verläuft hierbei unter Verwendung des Danishefsky-Dienderivats **2-34** ab, welches zwei DA-Reaktionen durchläuft um am Ende Trizyklus **2-35** zu erhalten. Zunächst findet hierbei eine intermolekulare DA-Reaktion zwischen **2-34** und Dienon **2-36** statt, die bei Raumtemperatur und Zugabe von 5 mol% $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ das Enon **2-37** liefert. Die zweite DA-Reaktion findet anschließend intramolekular unter Hitze statt und bildet schließlich den gewünschten Trizyklus (\pm)-**2-35** mit 56% Ausbeute über zwei Schritte mit hoher Selektivität (d.r. > 10:1) (**Abbildung 15**).

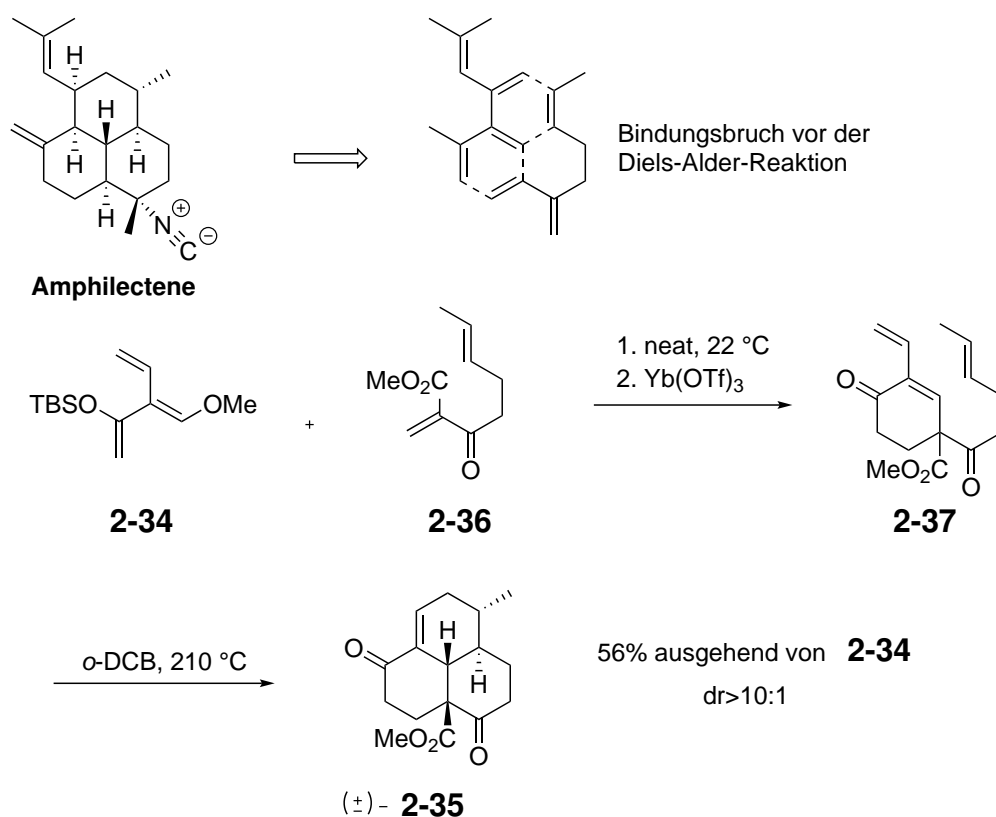


Abbildung 15 Shenvis Totalsynthese des Amphilectene.^[72]

Die erste Totalsynthese des (+)-Kalihinol A ist Miyaoka gelungen.^[73] Es handelt sich hierbei um ein Diterpenoid, das aus einem marinen Tiefseeschwamm isoliert wurde und Eigenschaften eines Antimalariamittels vorweist. Das *cis*-konfigurierte Decalinsystem **2-38** wird hier über eine IMDA-Reaktion hergestellt, das zum Ende der Synthese zum *trans*-Decalin isomerisiert und zunächst funktionalisiert wird. Das dafür benötigte Trien **2-39** wird aus dem optisch aktiven Diol **2-40** in 19 Schritten mit einer Ausbeute von 20% hergestellt. Die Oxidation des Triens **2-39** erfolgt mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) zum Keton **2-41**, das anschließend eine spontane *endo*-selektive IMDA-Reaktion unter Bildung des *cis*-Decalins **2-38** durchführt mit einer Ausbeute von 99%. Decalin **2-38** wird in darauffolgenden Schritten zu Epoxid **2-42** transformiert und dieses daraufhin mit NaN_3 umgesetzt, woraufhin ein Gemisch (*trans*-/*cis*- = 2:1) mit einer Ausbeute von 95% entsteht. Durch die Zugabe der Base *t*-BuOK zum *cis*-Decalin **2-43** wird ein Gleichgewicht erzeugt,

das zur Bildung eines neuen *trans*-**2-44** und *cis*-**2-43** Gemisch mit einer Ausbeute von 99% bei einem Verhältnis von 3:2 führt. Das gewünschte *trans*-Decalin wird schließlich zum Zielmolekül umgesetzt (**Abbildung 16**).

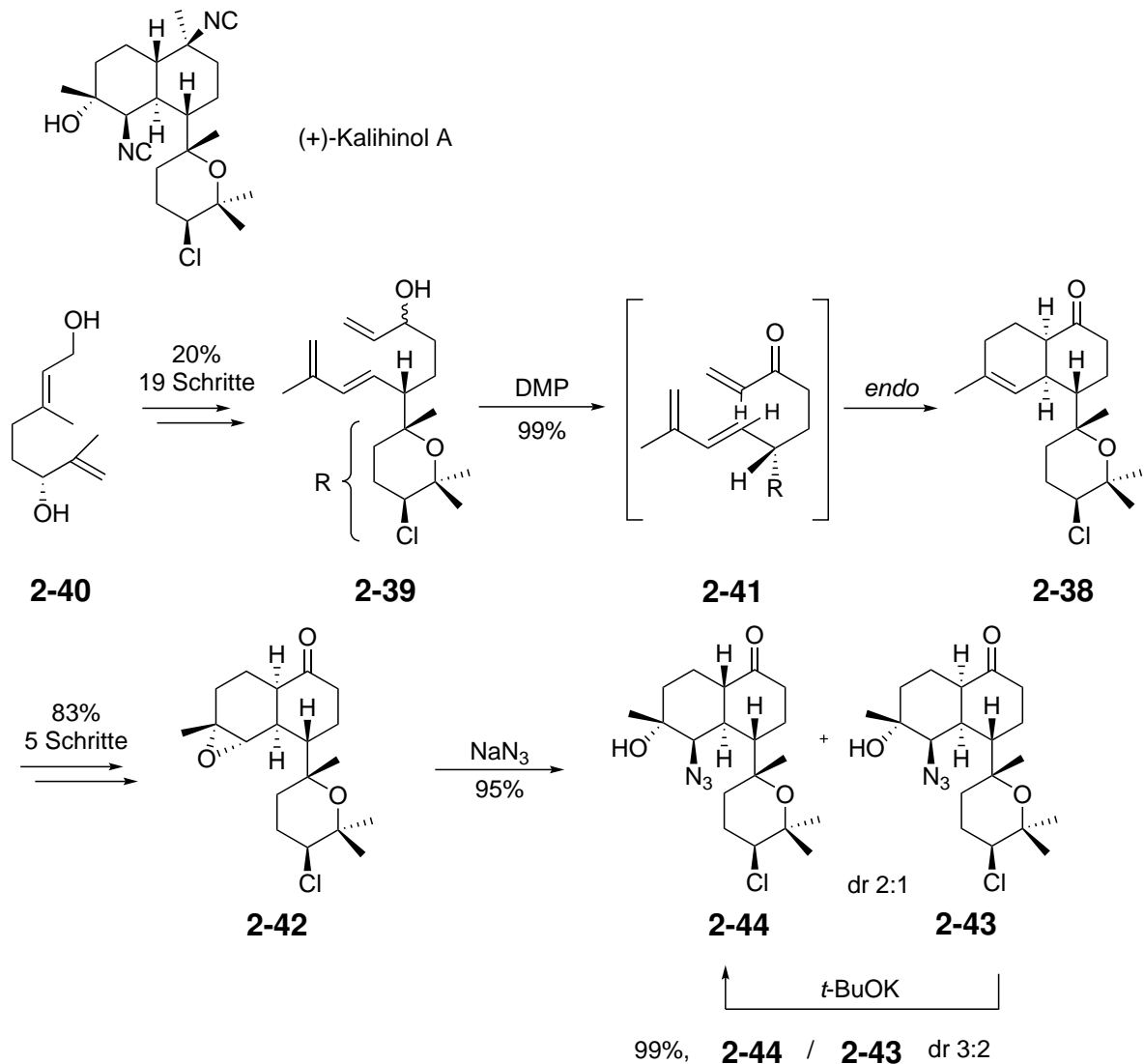


Abbildung 16 Miyaokas Synthese des Kalihinol.^[73]

Cyclisierungen von Alkenen/Alkinen (π -Bindungen) mit elektrophilen Reagenzien (kationische Reste)

Es ist nun 60 Jahre her, als Stork und Eschenmoser die kationische π -Cyclisierung

formuliert haben um verschiedene Decaline und Polycyclen herzustellen.^[74] Seit dem folgten viele Publikationen, die solche Synthesen selektiv ermöglichen. Ein Beispiel für solch eine Reaktion wäre die Synthese von Triptolid, welche von Corey publiziert wurde. Hierbei wird ein 1:1 Komplex aus *o,o'*-Dichloro-*R*-BINOL und SbCl_5 verwendet, welches eine enantioselektiv kationische Polyzyklisierung eines mehrfach ungesättigten Substrats an erwarteten π -Bindungen durchführt.^[75,76] Diese Strategie zeichnet sich durch die Anordnung der π -Bindungen innerhalb des Substrats **2-45** zueinander aus, welche die Zyklisierung ermöglichen. Die Reaktion läuft schnell und effizient bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ab und zeigt die starke Acidität des Komplexes **2-46** und ebenso die hohe Selektivität in der Protonierung des Olefins **2-45** (**Abbildung 17**). Diese Methode zeigte sich als sehr nützlich in der enantioselektiven Synthese mehrerer Naturstoffe .

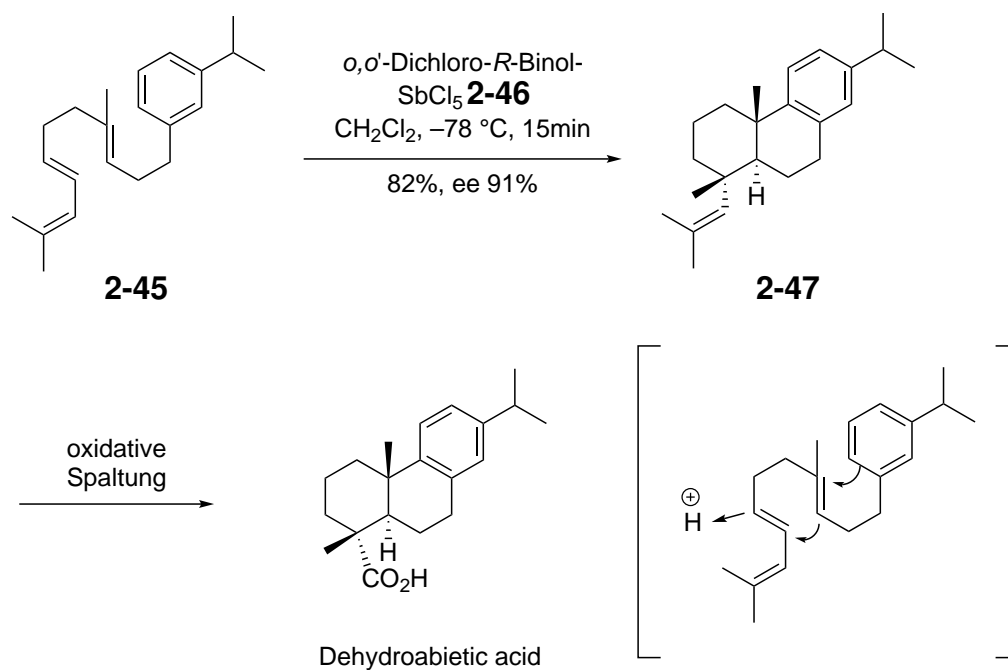


Abbildung 17 Coreys Totalsynthese der Dehydroabieticsäure.^[75]

Ein weiteres Beispiel, welches ebenso auf die Anwendung des Komplexes **2-46** zurückgreift, wird in (**Abbildung 18**) aufgezeigt. In einem einzigen Schritt konnte das Acetylen-Olefin **2-48** zu Trizyklus **2-49** mit einer Ausbeute von 75% und 87%

ee umgesetzt werden. Die Sequenz wird hierbei durch die Protonierung der internen Doppelbindung ermöglicht, welches ein bitykisches Acetylen ausbildet, das eine zweite langsamere Zyklisierung durchläuft, woraufhin Trizyklus **2-49** erhalten wird. Trizyklus **2-49** ist interessant, da es eine analoge Kernstruktur der Pseudopterosine darstellt. Der Erfolg der Reaktion beruht auf der geringeren Protonenaffinität der Dreifachbindung im Vergleich zur Doppelbindung.

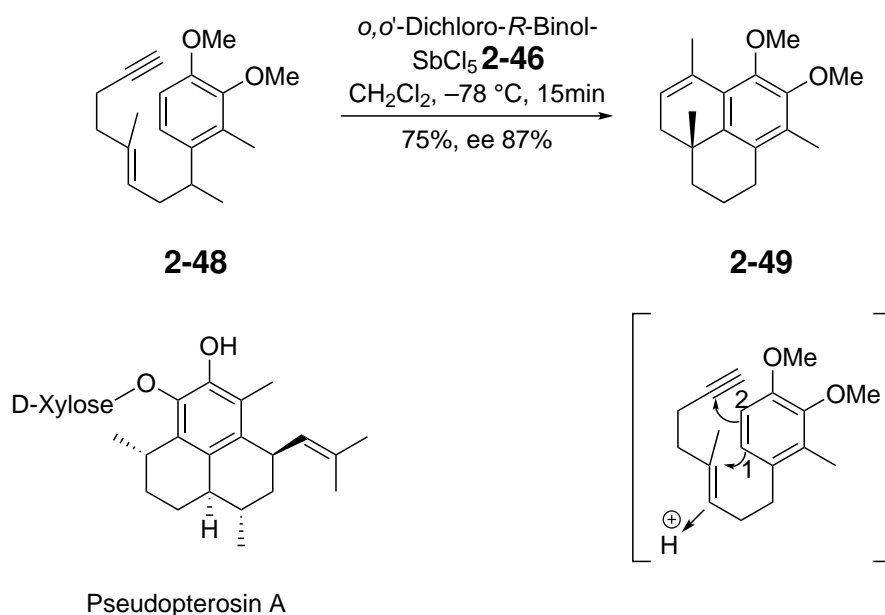


Abbildung 18 Corey's Totalsynthese des Pseudopterosin A.^[75]

Nukleophile und anionische Cyclisierungen

Wieland-Miescher-Ketone

Unter den vielen Strategien, die zur Synthese von Decalinsystemen entwickelt wurden, ist die Robinson-Anellierung eine der ersten^[77] und meist angewendeten. Auch in der heutigen Zeit findet sie immer noch ihre Anwendung. So griff Jung bei der Synthese des Rhodexin A erfolgreich auf das Wieland-Miescher-Keton zurück.^[78] Die asymmetrische Synthese von **2-50** erfolgte durch eine organokatalytisch intramolekulare Aldol-Reaktion des prochiralen Triketon **2-51** unter Verwendung von (*S*)-(-)-Prolin so wie es von Buchschacher, Fürst und Gutzwiller beschrieben

wird.^[79]

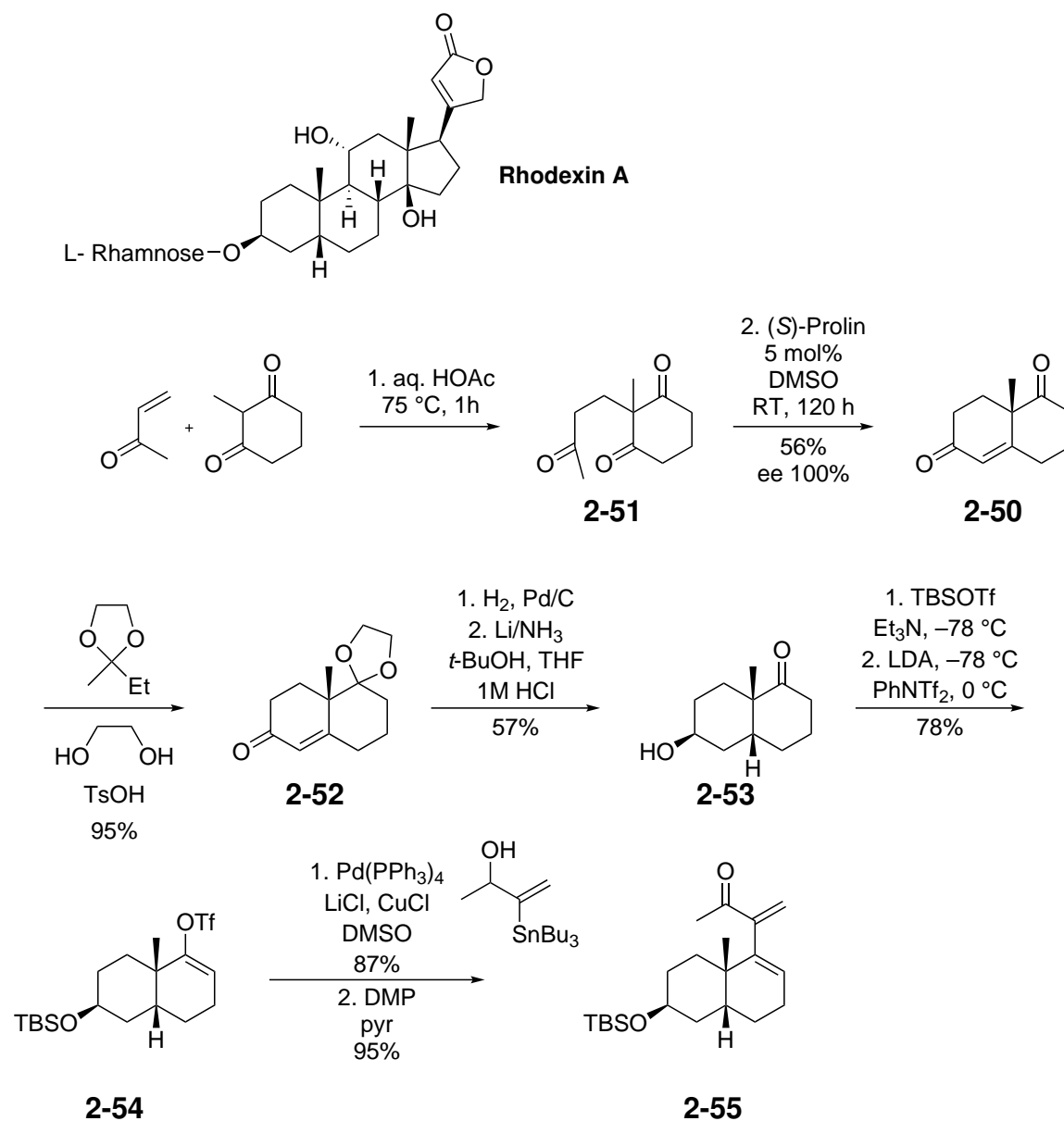


Abbildung 19 Jungs Synthesestrategie zur Totalsynthese von Rhodexin A.^[78]

Nach regioselektiver Schützung des Diketons **2-50**, katalytischer Hydrierung und der Reduktion durch solvatisierte Elektronen wird das *cis*-Decalin **2-53** als Hauptprodukt erhalten. Die darauffolgenden Umsetzungen zum Vinyltriflat **2-54**, Stille-Kupplung sowie Oxidation liefern das Dienon **2-55**, welches zur Komplettierung der Totalsynthese benötigt wird (**Abbildung 19**).

Eine anionische Oxy-Cope/transannulare Michael-Addition zur Synthese des Antimalariamittels 7,20-Diisocyanoadociane ist von Vanderwal entwickelt worden.^[80] Die Deprotonierung der Spiroverbindung (\pm)-**2-56** initiiert eine effiziente sigmatrope Umlagerung, woraufhin nach Entschützung durch Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) das gewünschte Cyclodecenon (\pm)-**2-57** mit 77% Ausbeute über zwei Stufen erhalten wird. Bei der Umsetzung von (\pm)-**2-57** mit basischem Methanol erfolgt eine transannular konjugierte Addition, die Diastereomere (\pm)-**2-58** und (\pm)-**2-59** liefert, welche eine *cis*-Konfiguration in der Fusions-Bindung vorweisen (**Abbildung 20**).

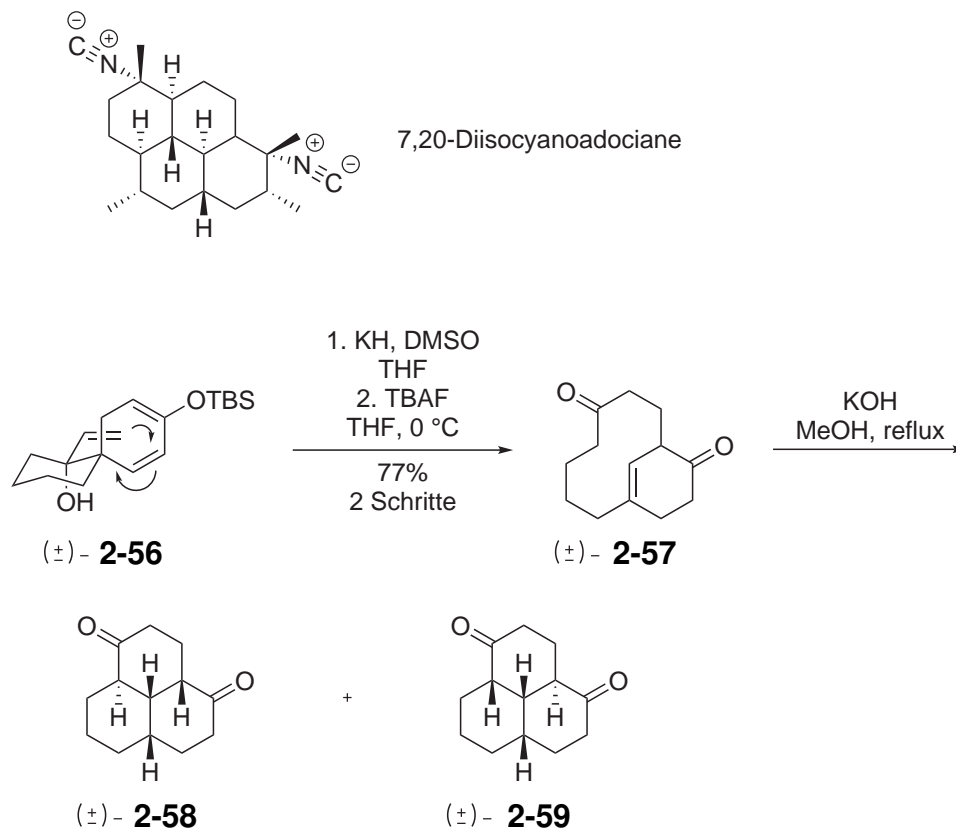


Abbildung 20 Vanderwals Synthesestrategie zum 7,20-Diisocyanoadociane.^[80]

Radikalische Reaktionen

Die Anwendung radikalischer Reaktionen zur Herstellung von Decalinverbindungen hat sich im Laufe der Jahre als bewährte Methode etabliert. So ist es Carreira im Jahr 2013 gelungen, die erste Totalsynthese des (+)-Crotogoudin zu publizieren, einem cytotoxischen Diterpen.^[81]

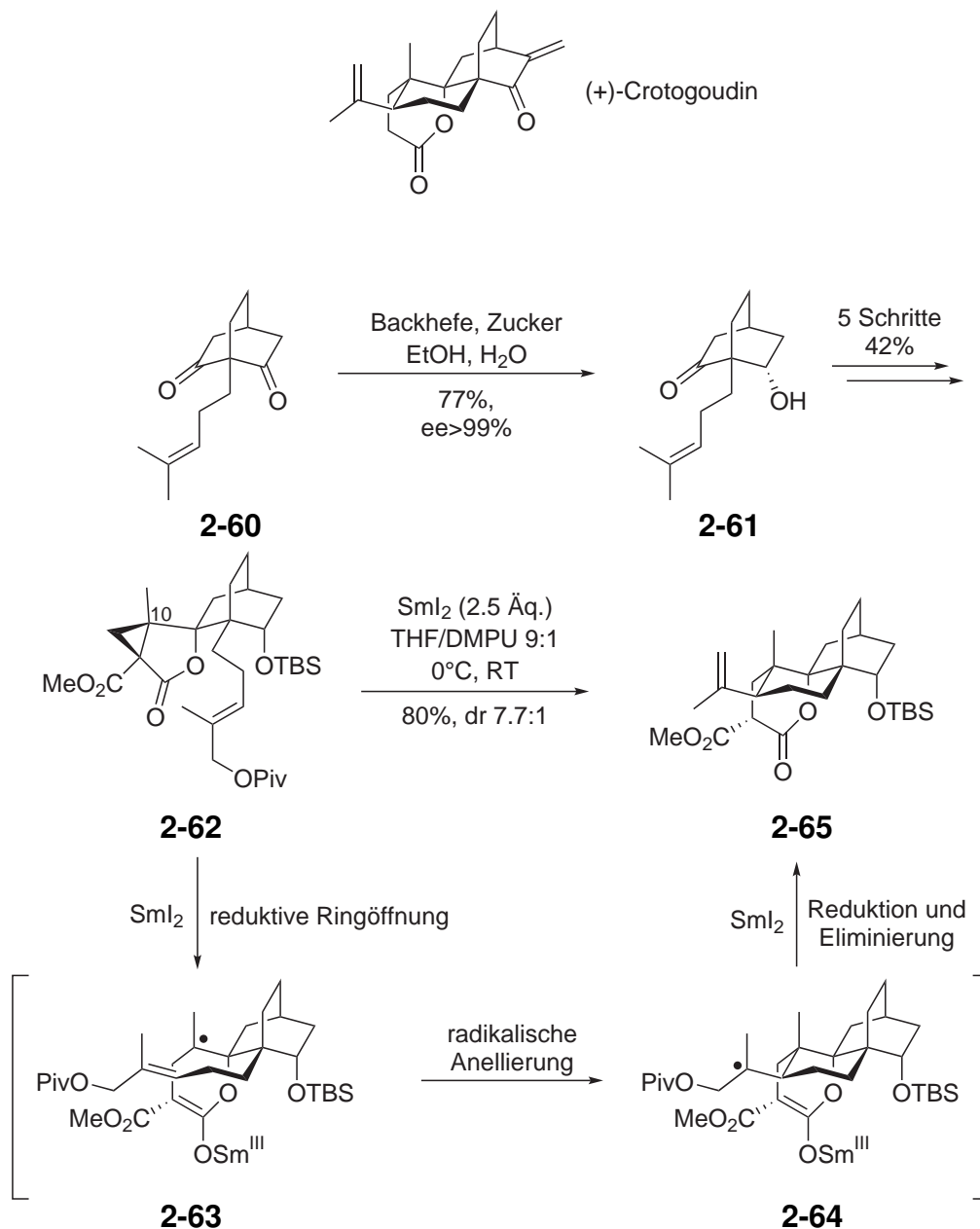


Abbildung 21 Carreiras Synthese des (+)-Crotogoudin.^[81]

Die Synthese umfasst hierbei eine radikalische Cyclopropanöffnung, Anellierung und Eliminierungskaskade um diastereoselektiv den Tetrazyklus **2-65** zu erhalten. Eine Desymmetrisierung des *meso* Diketon **2-60** mit Backhefe und Zucker liefert *endo*-Alkohol **2-61** als einziges Diastereomer und Enantiomer. Die wichtige kaskadische

Umsetzung des Allylpivaloat **2-62** zum tetrazyklischen Produkt **2-65** erfolgte durch Samarium(II)diodid mit 80% Ausbeute und hoher Diastereoselektivität. Mechanistisch fungiert hier das Alken als Akzeptor gegenüber einer reaktiven nukleophilen Gruppe an C-10 welche durch die reduktive Ringöffnung des Cyclopropanrings entsteht (**Abbildung 21**).

Ein weiteres Beispiel einer erfolgreich angewendeten radikalischen Zyklisierung ist die Totalsynthese des (\pm)-Platencin, welche im Jahr 2011 von Yoshimitsu veröffentlicht wurde.^[82] Hierbei wird die Cyclisierung über ein Titan(III)-Intermediat ermöglicht. Die Cyclisierung des Epoxids (\pm)-**2-66** (d.r. 2:3) konnte selektiv mit einer Ausbeute von 87% über das Intermediat **2-67** hergestellt werden (**Abbildung 22**).

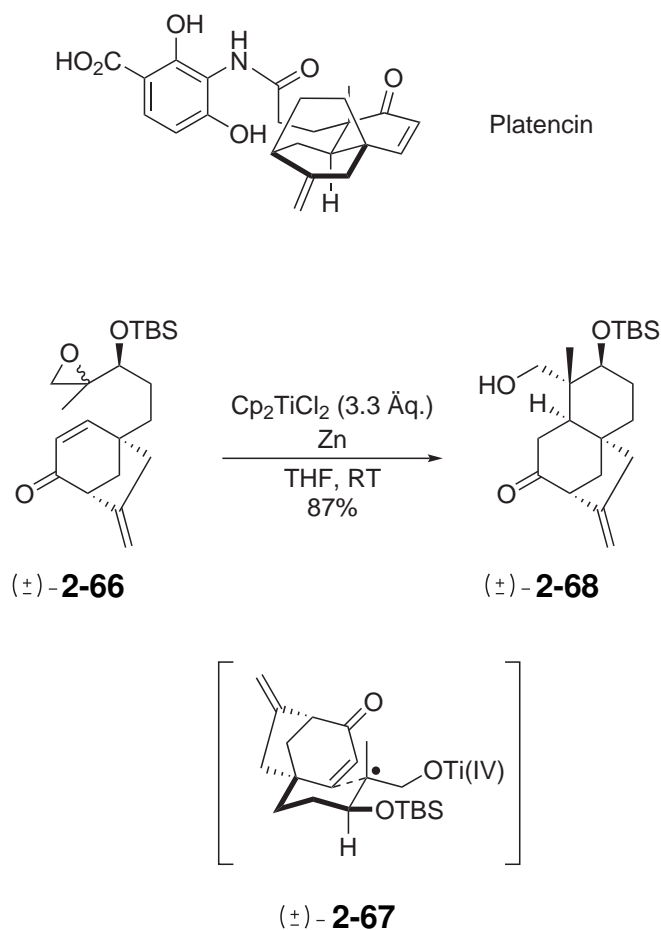


Abbildung 22 Platencinsynthese nach Yoshimitsu.^[82]

Weitere pericyclische Reaktionen (außer der Diels-Alder-Reaktion)

Die Oxy-Cope-Umlagerung ist eine interessante Reaktion, die bei Verwendung von Cyclohexanolderivaten zur Bildung von Decalinen führen kann. Arthur Cope konnte in seinen Experimenten beobachten, dass ^[83] Ethyl(1-methyl-propenyl)-allylcynoacetat in einer intramolekularen Reaktion zunächst zu einer instabilen und daraufhin zu einer neuen stabilen Verbindung reagiert, die sich in ihrem Siedepunkt vom Ausgangsstoff unterscheidet. Mit dem heutigen Wissensstand ist längst erklärt worden, dass eine thermisch induzierte sigmatrope Umlagerung stattfindet, die das entsprechende Konstitutionsisomer liefert. Sauerstoffmodifizierte Varianten sind ebenfalls untersucht worden, in der Allylalkohole analoge Umlagerungen durchführen um Aldehyde oder Ketone zu bilden (**Abbildung 23**).

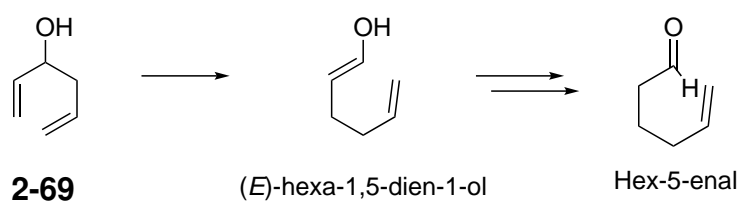


Abbildung 23 Oxy-Cope-Umlagerung des Allylalkohols **2-69**.^[84]

Die anfänglichen Reaktionsbedingungen erforderten jedoch sehr hohe Reaktionstemperaturen für ihren Ablauf, bis schließlich Evans in seinen Forschungen den beschleunigenden Einfluss von Alkalimetallhydriden beobachtete (**Abbildung 24**).^[85] Diese beschleunigten den Ablauf der Reaktion um den Faktor 10^{10} - 10^{17} . Zudem greift Evans ebenfalls auf die Verwendung von Ionophoren wie [18]-Krone-6 zurück, die durch ihre Fähigkeit Metallionen an sich zu binden zur besseren Löslichkeit des Alkalimetalloxids **2-70** beitragen und somit eine schnellere Umlagerung zu **2-71** ermöglichen.^[86,87]

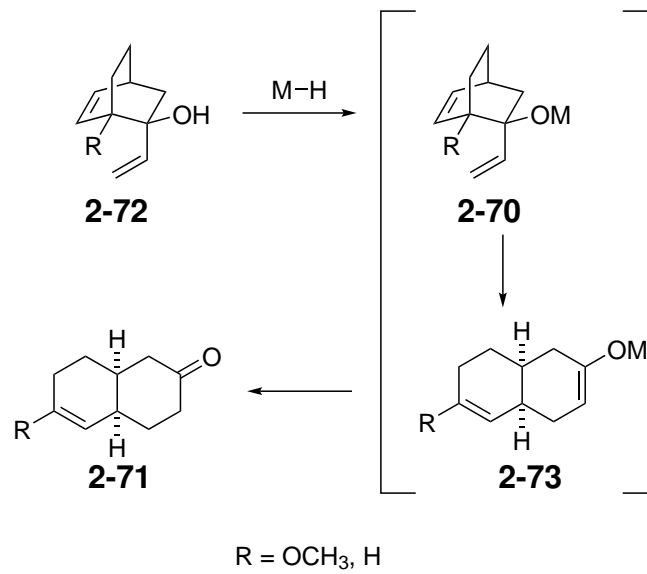


Abbildung 24 Oxy-Cope-Umlagerung nach Evans.^[85]

Ein Beispiel für die erfolgreich angewendete Oxy-Cope-Umlagerung in einer Naturstoffsynthese wäre die asymmetrische Totalsynthese von Eudesmadiene-12,6-olid und Frunaloid, zwei Sesquiterpenlactone die von Liao publiziert wurde.^[88]

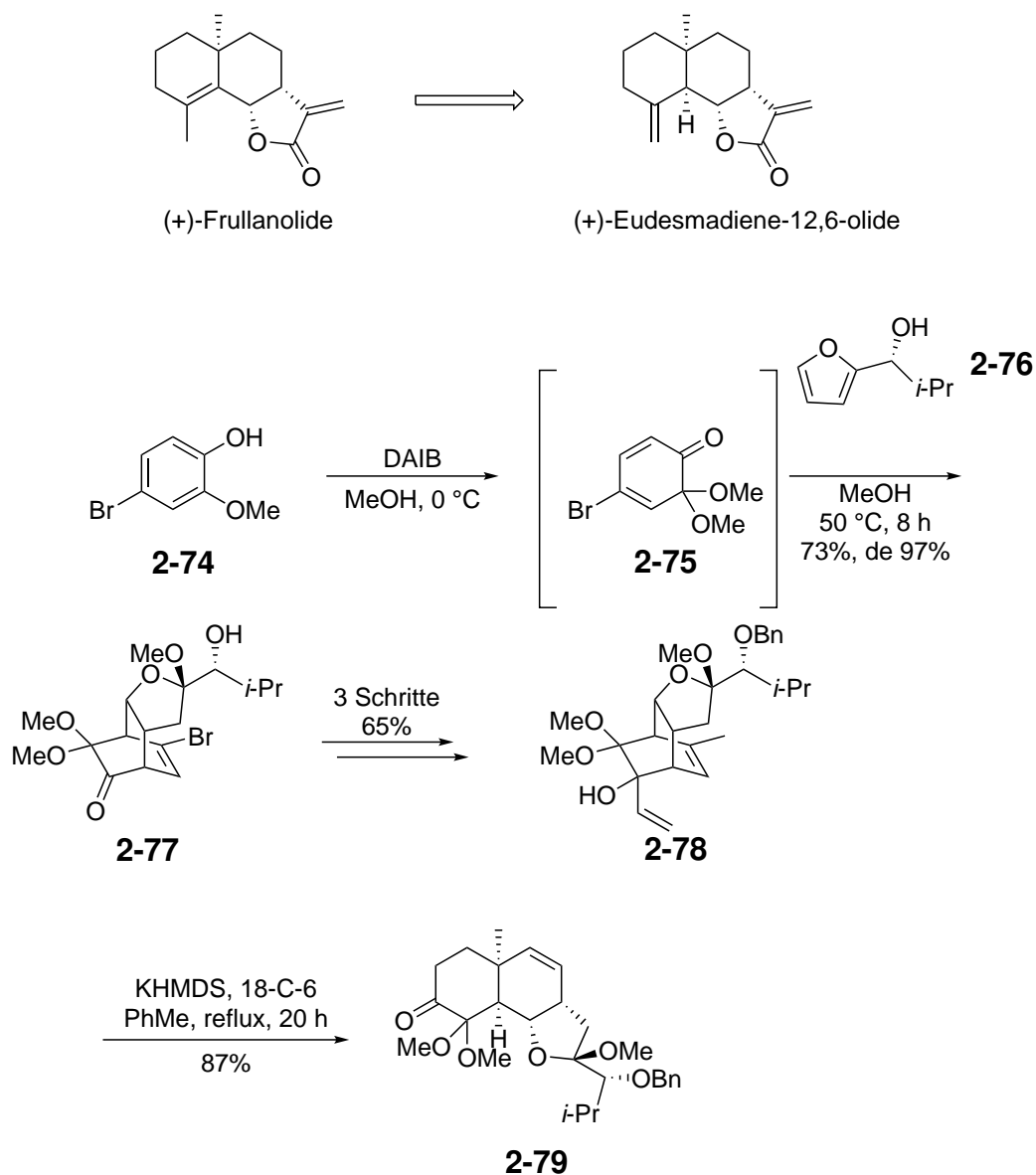


Abbildung 25 Liaos Synthese von Eudesmadiene-12,6-olid und (+)-Frullanolid.^[88]

Die Synthese der Schlüsselverbindung konnte hierbei durch eine anionische Oxy-Cope-Umlagerung ausgehend von Allylalkohol **2-78** erfolgen. Zu Beginn wird eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion zwischen dem maskierten *o*-Benzoquinon (MOB) **2-75**, das *in situ* aus Methoxyphenol **2-74** generiert wird, und Furan **2-76** durchgeführt. Das tricyclische Keton **2-77** wird hierbei mit einer Ausbeute von 73% und 97% de erhalten. Dieses Keton wird daraufhin in drei Schritten zum Allyl-

kohol **2-78** umgesetzt, welcher die Umlagerung zum gewünschten *cis*-Decalin **2-79** unter Verwendung von KHMDS und 18-Krone-6-Ether mit einer Ausbeute von 87% eingeht. Dieses Decalin konnte in weiteren Folgestufen zum Eudesmadiene-12,6-olid und schließlich (+)-Frullanolid überführt werden (**Abbildung 25**).

Eine ähnliche Sequenz wird bei der Totalsynthese der potenziell anticancerogenen Verbindungen Superstolid A und B durchlaufen.^[89] Jin ist es gelungen, durch eine [4+2]-Cycloaddition zwischen Vinylsulfon **2-80** und Dien **2-81** den Trizyklus **2-82** mit einer *anti/endo*-facialen Selektivität zu erhalten. Das Vinylacetat **2-82** wird daraufhin über acht Stufen zum tertiären Alkohol **2-83** mit einer Ausbeute von 41% umgesetzt. Der Allylalkohol **2-83** führt anschließend eine anionische Oxy-Cope-Umlagerung durch, wodurch *cis*-Decalin **2-84** mit einer Ausbeute von 88% generiert wird. Dieses wird in weiteren Folgestufen schließlich zur Kernstruktur **2-85** der Superstolide umgesetzt (**Abbildung 26**).

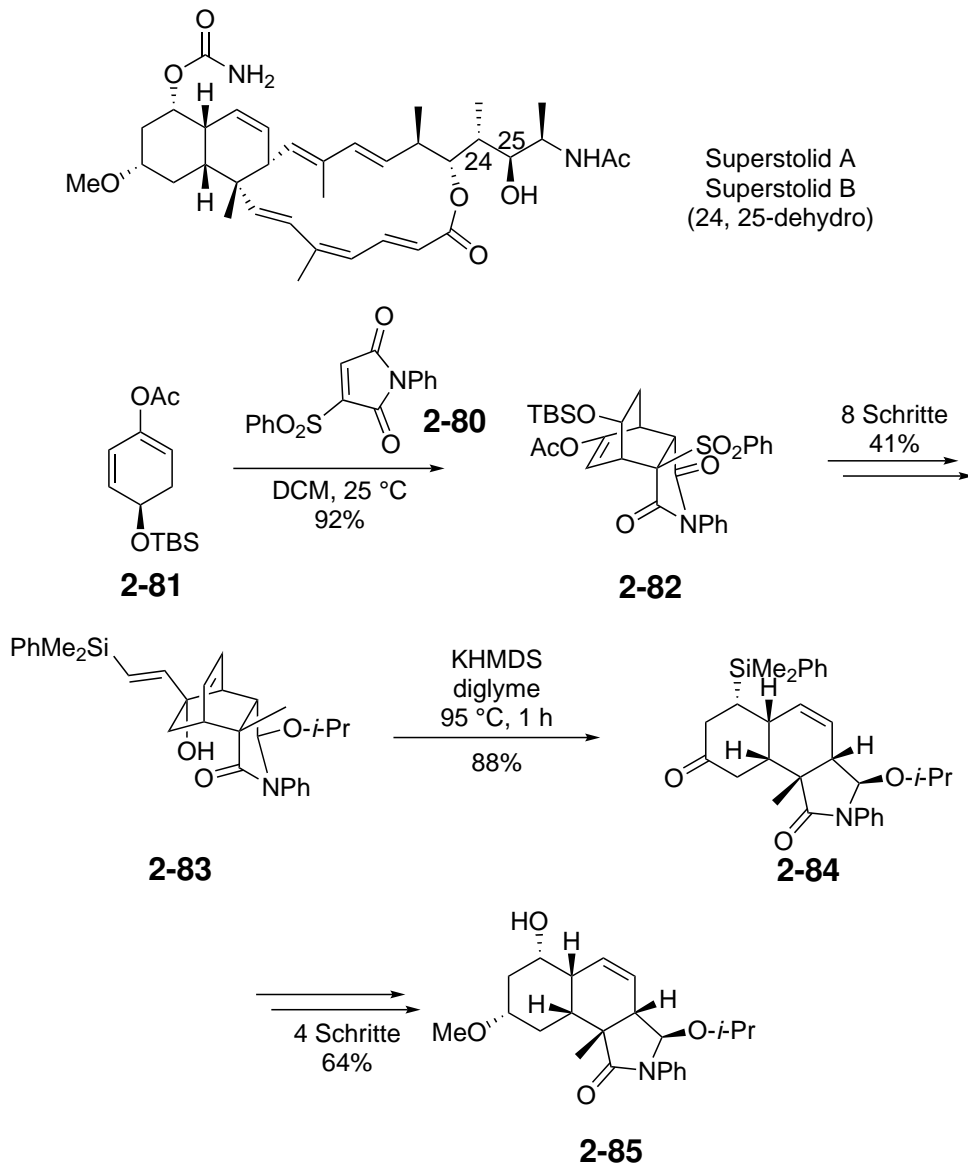


Abbildung 26 Jins Synthese der Kernstruktur der Superstolide A und B.^[89]

Ringschlussmetathese (RCM)

Morkens Synthese des Glycoterpens Pumilasid zeichnet sich dadurch aus, dass eine RCM zum Aufbau der Decalinkernstruktur angewendet wird.^[90] Die RCM wird

hierbei unter Verwendung des Hoveyda-Grubbs Katalysators der 2. Generation durchgeführt, welche ausgehend vom optisch aktiven Cyclohexan **2-86** den Bizyklus **2-87** bildet. Eine weitere erwähnenswerte Reaktion in der Totalsynthese nach Morken ist die Synthese des RCM-Substrats **2-86**. **2-86** wird durch eine enantioselektive Tandem-Allylierungsstrategie synthetisiert. Unter Verwendung von Ligand **2-88** findet eine 1,2-Diborierung des 1,3-Diensystems von Geranialderivat **2-89** statt, das zuerst ein α -chirales Allylboran generiert. Eine darauffolgende kaskadische Allylborierungsreaktion führt zur Bildung des *trans*-1,5-Diols **2-86** mit guter Ausbeute und Stereoselektivität (**Abbildung 27**).

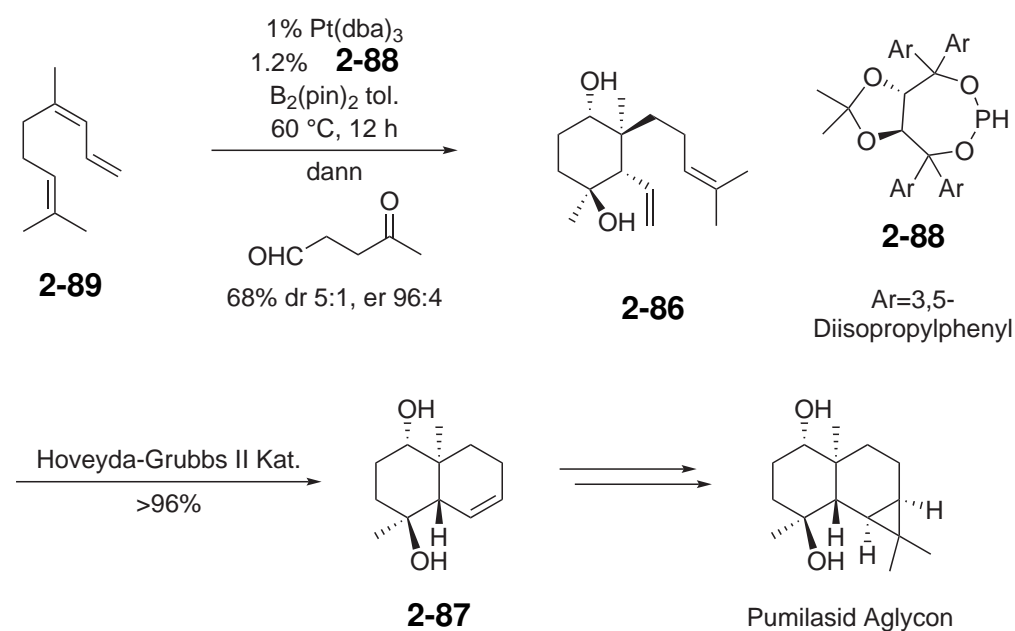


Abbildung 27 Morkens Synthese des Pumilasin Aglycons.^[90]

Der Aufbau der *cis*-Decalinkernstruktur **2-92** des Branimycin wird in Mulzers Publikation durch eine RCM an Cyclohexan **2-93** ermöglicht. Das Metathesesubstrat wird ausgehend von *meso*-Diol **2-94** hergestellt.^[91,92] Die Synthese beginnt mit der Umsetzung des *meso*-**2-94** zum Alken **2-95** über eine enzymatisch enantiodifferenzierende Acetylierung und Funktionalisierung. Eine kupferkatalysierte $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Öffnung des Oxabizyklus **2-95** mit einem Grignardreagenz liefert Cyclohexen **2-96**, welches zum Dien **2-93** mit einer Ausbeute von 42% über sechs Schritte umgesetzt wird.

Die RCM von **2-93** wird unter Verwendung von 5 mol% des Grubbs-Katalysators der 2. Generation durchgeführt, wodurch das *cis*-Decalin **2-97** mit einer Ausbeute von 92% erhalten wird.

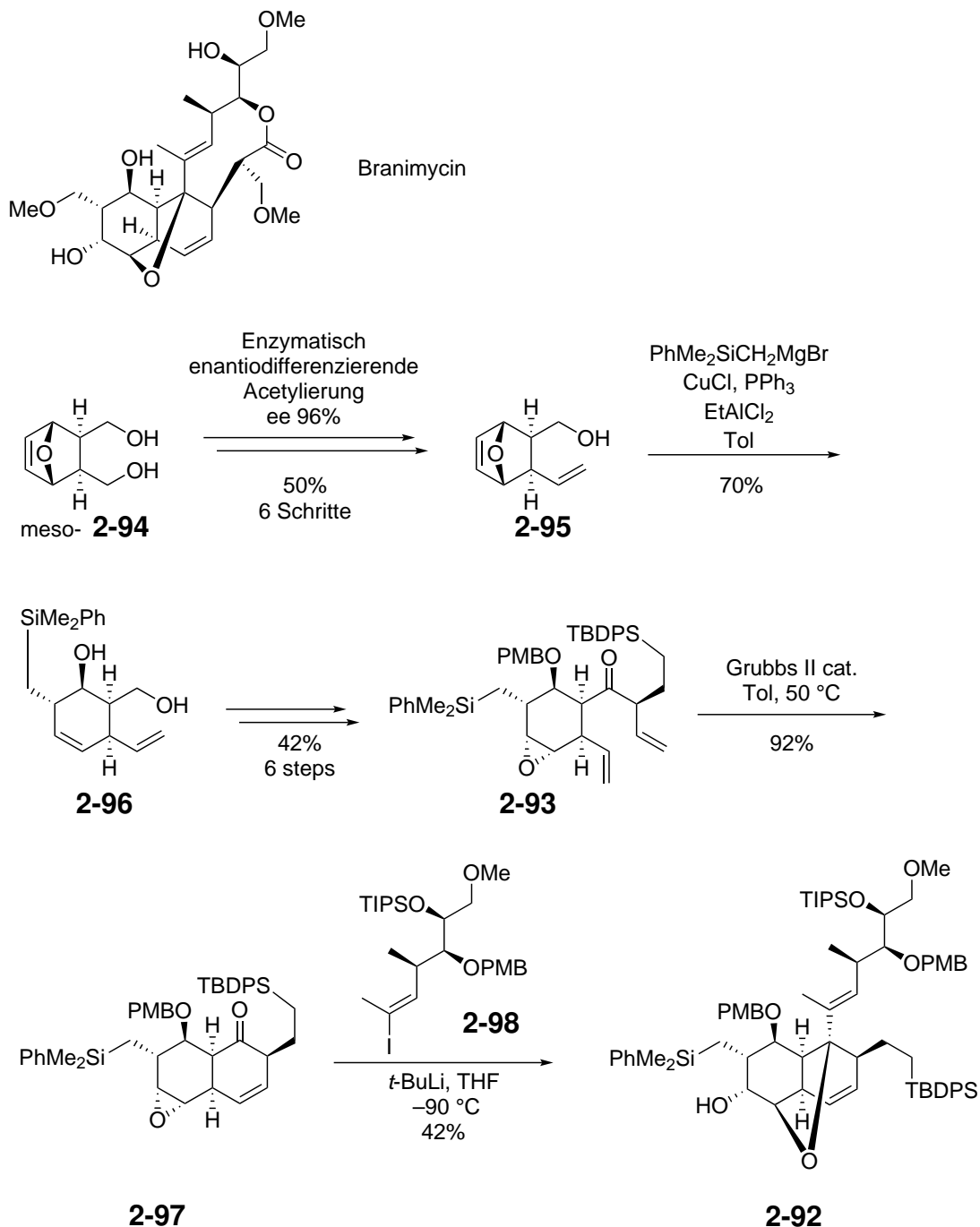
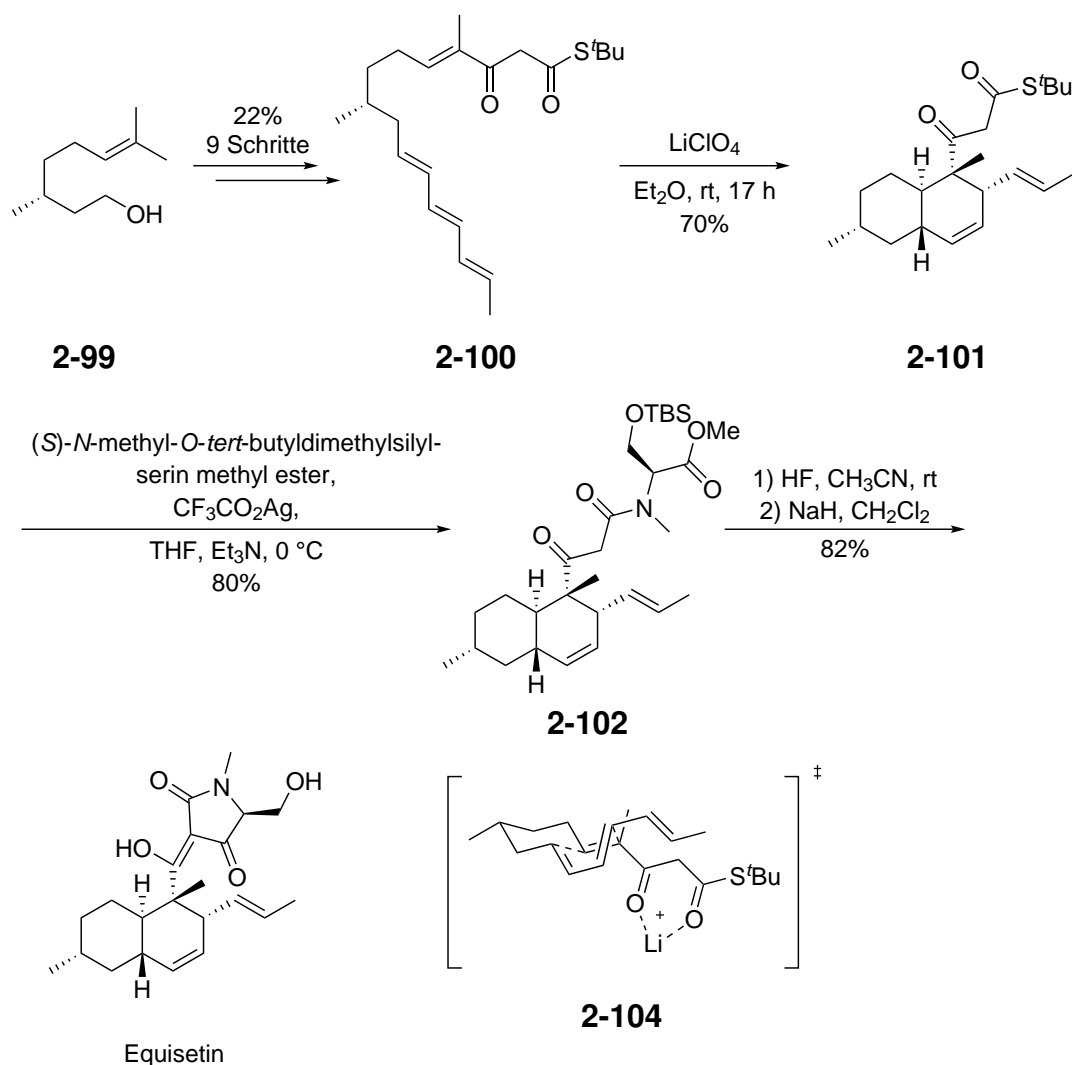


Abbildung 28 Mulzers Synthese der *cis*-Decalindingrundstruktur des Branimycin.^[91,92]

Die Reaktion zwischen Keton **2-97** und Vinyljodid **2-98** führt schließlich zur Bildung des sauerstoffverbrückten Produkts **2-92** (**Abbildung 28**).

Im Unterschied zu etlichen anderen Tetramsäuren, die mit einer Octahydro-1-carbonsäure acyliert sind, liegt im Signermycin B eine *cis*-Anellierung der beiden Sechsringe vor. Decalinsysteme mit einer *trans*-Anellierung lassen sich relativ selektiv über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion aufbauen. Dies trifft zum Beispiel für Equisetin, Hymenosetin, Trichosetin, Methiosetin und Amycolamicin zu.

Burke^[93] ist es ausgehend von (*R*)-Citronellol (**2-99**) über neun Stufen gelungen das konjugierte *E,E,E*-Trien **2-100** mit einer Ausbeute von 22% herzustellen. Über zwei HWE-Reaktionen konnten die benötigten Doppelbindungen für das Diels-Alder-Substrat **2-100** ausgebildet werden. Die Diastereokontrolle in der Diels-Alder-Reaktion konnte durch eine pseudo-äquatoriale Stellung der stereogenen Methylgruppe in einem sesselförmigen Übergangszustand ermöglicht werden. Des Weiteren muss sich das „lithiumaktivierte“-Dienophil einer *endo*-selektiven Annäherung zum Dien des *E,E,E*-Triens anpassen. Im darauffolgenden Schritt erfolgt eine Aminolyse am *tert*-Butylthioester **2-101** unter Verwendung von *O-tert*-Butyldimethylsilyl-*N*-methylserinmethylester unter Bildung des β -Ketoamids **2-102** mit 80% Ausbeute. In den zwei letzten Schritten konnte nach der Methode von Danishefsky^[102] die Silyl-Schutzgruppe abgespalten werden und das gewünschte Equisetin über eine basen-induzierte Cyclisierung mit einer Ausbeute von 85% erhalten werden (**Abbildung 29**).

Abbildung 29 Burkes Synthese des Equisetin.^[93]

Opatz's Synthese des Hymenoseetin beginnt ausgehend von (+)-Citronellal, welches unter anderem über eine allylische Oxidation und Wittig-Reaktion über eine Reaktionssequenz aus vier Schritten zum Aldehyd **2-105** umgesetzt wird. Dieses konjugierte Trien **2-105** geht unter Zugabe von $BF_3 \cdot Et_2O$ eine IMDA bei $-78 \text{ }^\circ C$ ein, wodurch *trans*-Decalin **2-106** über insgesamt fünf Schritte mit einer Ausbeute von 24% erhalten wird. Über eine Reformatsky-Reaktion und anschließende Oxidation konnte β -Ketoester **2-107** mit einer Ausbeute von 74% hergestellt werden. Eine Verseifung sowie Aminolyse unter Verwendung eines L-Threoninderivats bil-

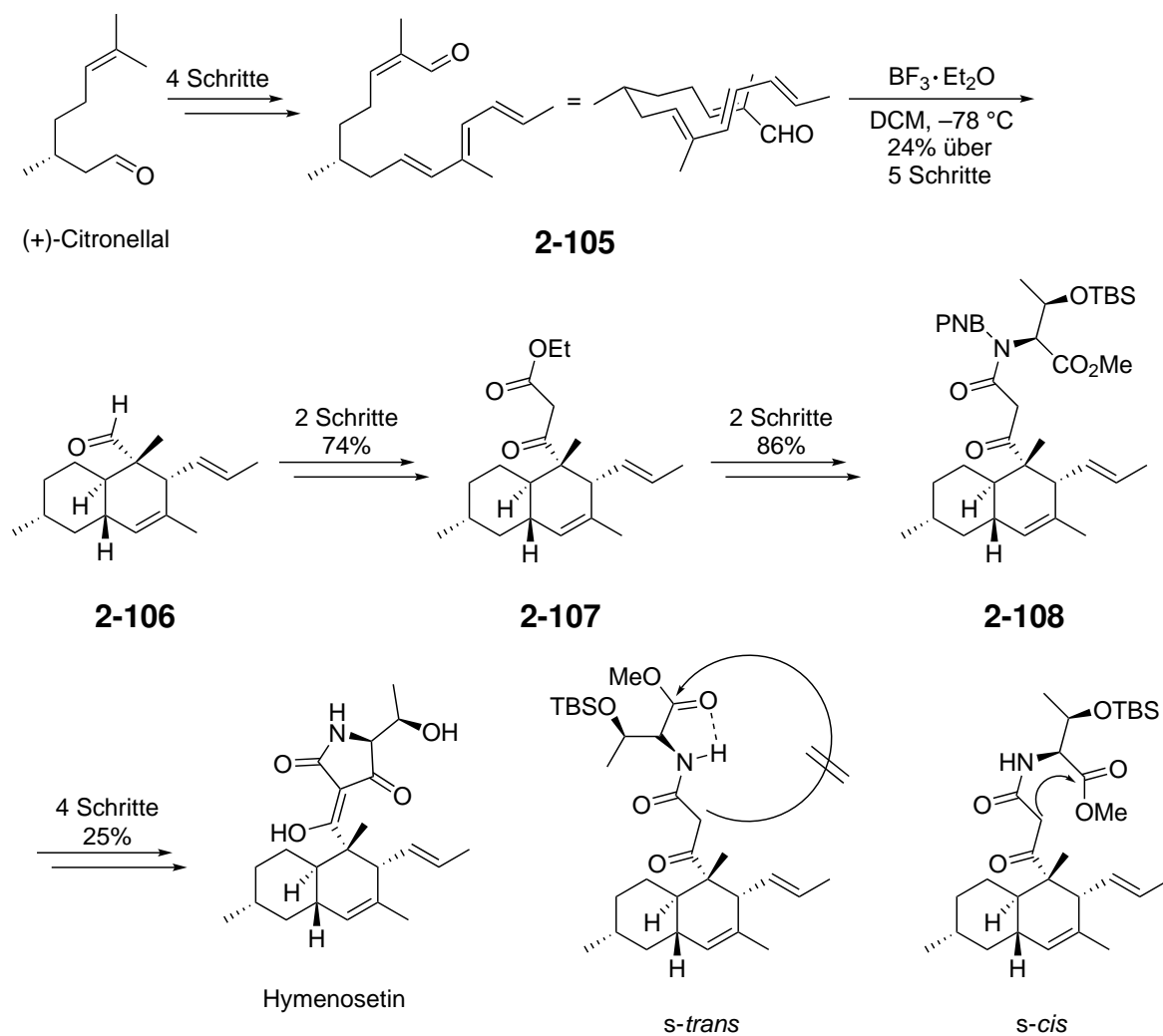


Abbildung 30 Opatz's Synthese des (-)-Hymenoseetin **2-103**.^[94]

den das Amid **2-108** mit einer Ausbeute von 86%. Die Lacey-Dieckmann-Cyclisierung unter Verwendung von Natriummethanolat sowie Entschützungen liefern das Hymenoseetin über eine Reaktionssequenz aus vier Schritten mit einer Ausbeute von 25% (**Abbildung 30**). Opatz beschreibt, dass es wichtig ist das Stickstoffatom in der Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zu schützen, in diesem Fall mit der PNB-Schutzgruppe. Eine *s-trans* Konformation würde eine Cyclisierung im Vergleich zu einer *s-cis* Konformation nicht ermöglichen (Opatz zeigte die Cyclisierungen an einem TBS-geschützten Edukt).^[94]

Ähnlich wie bei der Hymenosepinsynthese konnten Opatz und seine Mitarbeiter das Trichosetin ausgehend von (+)-Citronellal herstellen, welches in den ersten zwei Stufen über eine Riley Oxidation und Wittig-Reaktion zum konjugierten Trien umgesetzt wird. Das Trien wird nach einer Oxidation und Isomerisierung in einer IMDA unter Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ schließlich zum *trans*-Decalin **2-110** umgesetzt. Opatz beschreibt Übergangszustände, bei denen die *endo*-Selektivität für die Bildung des *trans*-Decalins **2-110** sprechen würde, wodurch die Bildung des *cis*-Decalins somit nicht eintritt. Über eine Reformatzki-Reaktion und Oxidation wird Aldehyd **2-110** zu β -Ketoester **2-111** umgesetzt, welcher nach einer Verseifung und anschließender Steglich-Reaktion unter Zugabe eines L-Serinderivats zu Amid **2-112** transformiert wird. Die baseninduzierte Lacey-Dieckmann-Cyclisierung und Entschützung der Silylschutzgruppe liefert schließlich *epi*-Trichosetin (**Abbildung 31**).^[95]

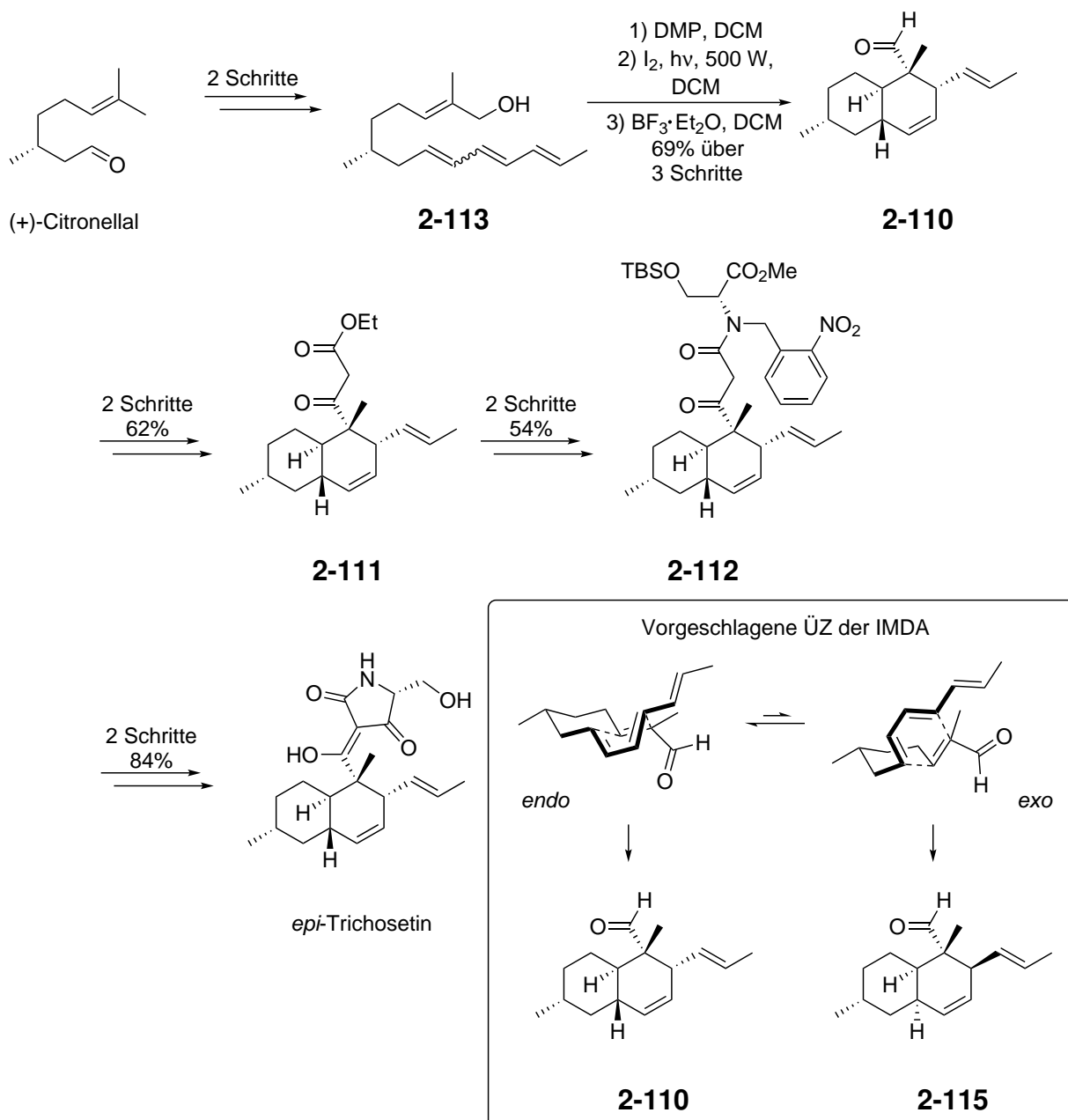


Abbildung 31 Opatz's Synthese des *epi*-Trichosetin.^[95]

Schober publizierte die Synthese des Methiosetin 1 Isomers ausgehend von Tetramsäure **2-116**,^[96,97] welche mit dem Bestmann-Ylid Ph₃PCCO zum Acylierungsprodukt **2-117** mit einer Ausbeute von 99% umgesetzt wird. Das stabilisierte Ylid **2-117** wird im nächsten Schritt deprotoniert und führt mit Aldehyd **2-118** eine *E*-

selektive Olefinierung zu IMDA-Vorstufe **2-119** mit einer Ausbeute von 81% durch. Die IMDA erfolgte unter Verwendung von $\text{La}(\text{OTf})_3$ als Katalysator. Die Stereokontrolle kann durch die Bildung eines Chelatkomplexes zwischen verschiedenen Metallen^[98] und der exocyclischen Enol OH-Gruppe an C-1 und der 4'-Ketogruppe oder dem Amid 2'-Carbonyl des Heterocyclus erklärt werden. Ebenso kann durch den sterischen Einfluss der relativ großen TIPS-Schutzgruppe die Bildung von lediglich einem Stereoisomer erklärt werden. Der unaufgereinigte Lanthan-Komplex wurde schließlich mit HF in Pyridin entschützt und das Lanthan unter Verwendung von Et_3SiH entfernt, woraufhin das Methiosetin 1 Isomer nach diesen drei Stufen mit einer Ausbeute von 59% erhalten wird (**Abbildung 32**).^[99]

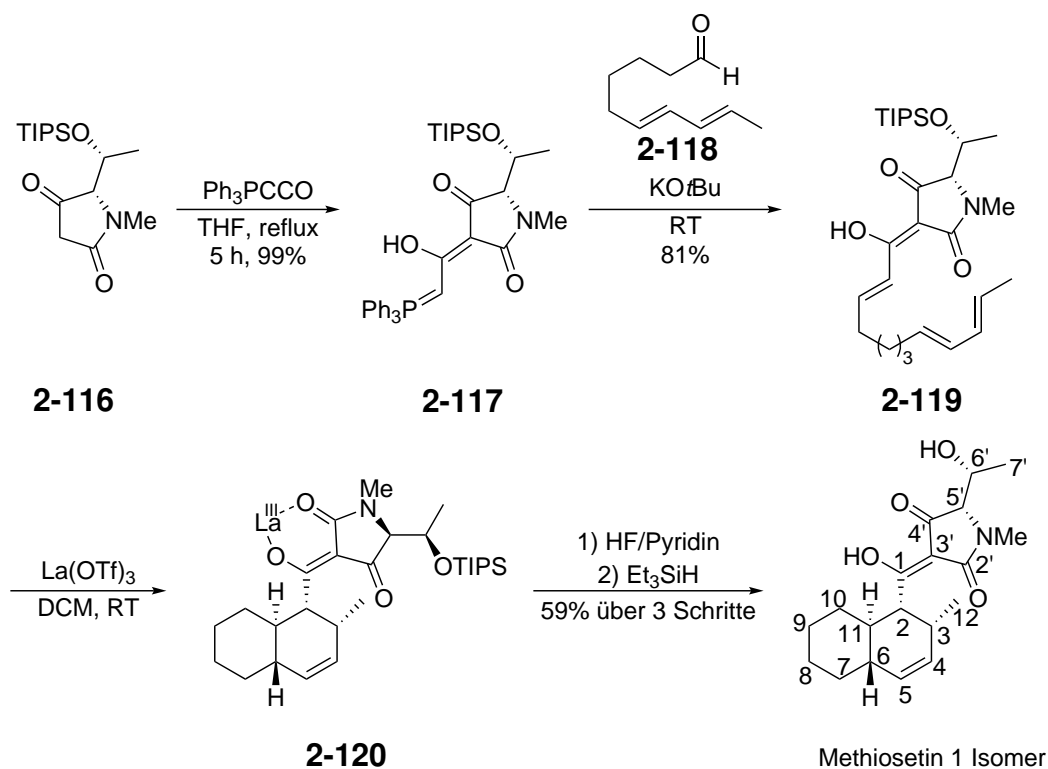


Abbildung 32 Schoberts Synthese des Methiosetin 1 Isomers.^[99]

Kuwahara ist es gelungen das Amycolamicin herzustellen, einem Antibiotikum das aus fünf Ringen besteht in dem ebenso ein *trans*-Decalin vorkommt. Die Synthe-

se des Decalins beginnt ausgehend von 2,3-Dibrompropen (**2-122**). Dieses wird über vier Stufen zum Alkohol **2-123** umgesetzt, in denen eine HWE-Reaktion sowie Heck-Kupplung zur Kettenverlängerung eingesetzt werden und die Einführung der Stereochemie am Alkohol C-Atom durch eine Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion (CBS) mit einer Ausbeute von 37% erfolgt. Nach der aciden Umsetzung zu Tetranal **2-124** wurde die IMDA unter Zugabe von 2 Äq. Et_2AlCl zum *trans*-Decalin **2-125** mit einer Ausbeute von 71% über zwei Stufen durchgeführt. Die Selektivität zur Bildung des *endo*-equatorialen Produkts (**2-125**/**2-126** = 96:4) erklärt Kuwahara über einen *endo*-Übergangszustand, der die Bildung von Decalin **2-125** begünstigt. Nach weiteren Fragmentknüpfungen, in denen unter anderem noch die Tetramsäure über eine Dieckmann-Kondensation mit anschließender Ringöffnung mit einem Amin gebildet wird, konnte schließlich Amycolamicin erhalten werden.^[100]

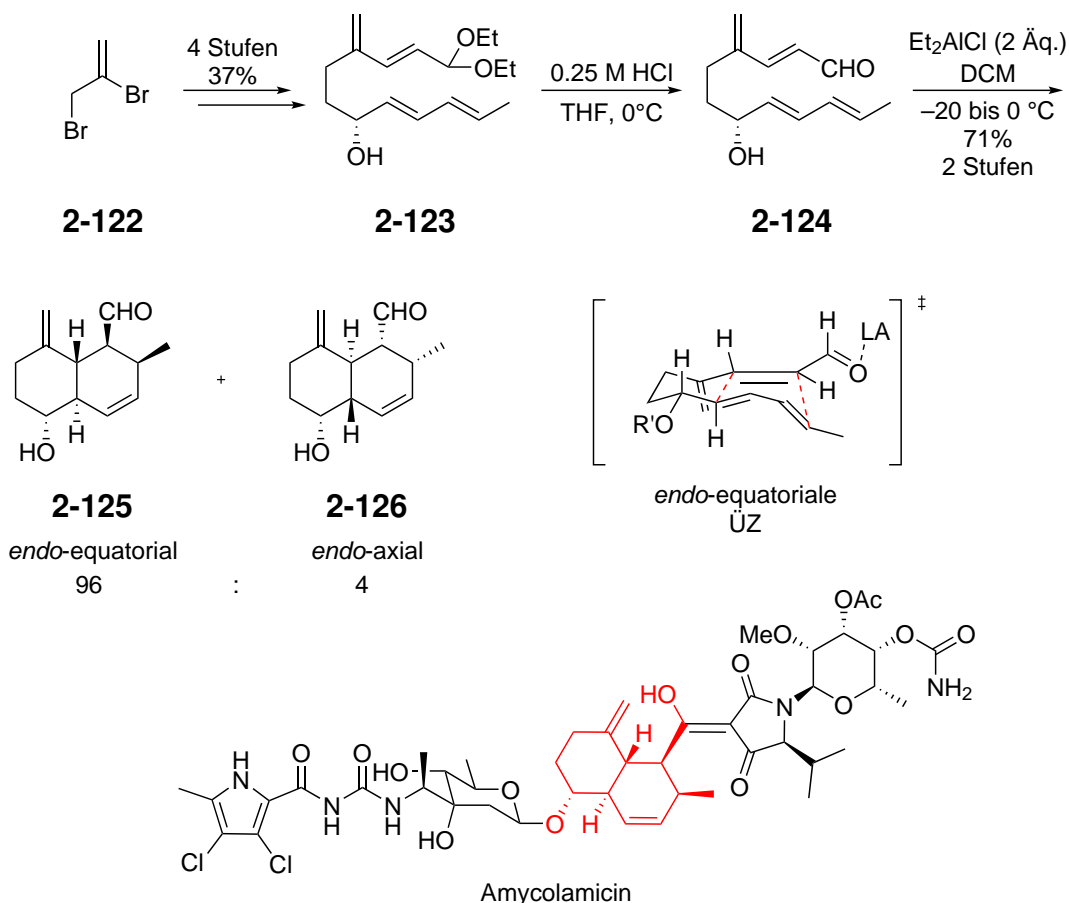


Abbildung 33 Kuwaharas Synthese des Amycolamicin.^[100]

Nach der Betrachtung verschiedener Methoden zum Aufbau von Decalinstrukturen kann ihre Wichtigkeit nur unterstrichen werden. Die Synthese funktionalisierter Decaline stellt einen wichtigen Schlüssel zum Zugang diverser Naturstoffe dar, die sowohl für die Chemie als auch Medizin von immenser Bedeutung sind. Viele Reaktionen, die bereits vor mehreren Jahrzehnten publiziert wurden finden nach wie vor in der heutigen Zeit ihre Anwendung und regen stetig dazu an, immer neuere und vor allem effizientere Alternativen zu erforschen. Im folgenden Abschnitt werden unter Berücksichtigung der betrachteten Reaktionen die Ergebnisse der Studien zur Synthese der Signermycin B Kernstruktur vorgestellt, welche ebenfalls die Decalinstruktur vorweist.

3 Aufgabenstellung

Das Signermycin B zeigt wie im vorherigen Abschnitt vorgestellt einige interessante biologische Aktivitäten gegenüber gram-positiven Bakterien. Als das einzige Molekül aus 10.000 untersuchten Streptomycesextrakten konnte Signermycin B antimikrobielle Aktivitäten gegenüber Bakterien vorweisen, welche ein Zweikomponentensystem haben, das den Zellwandmetabolismus und dessen Wachstum reguliert. Bislang sind jedoch noch keine Totalsynthesen bekannt, welche die Darstellung des Signermycin B ermöglichen. Aus diesem Grund ist es wichtig, sich dieser Aufgabe zu widmen, um somit die Verfügbarkeit des Naturstoffs für wichtige Untersuchungen bereitzustellen und ebenso die von Watanabe vorgeschlagene Molekülstruktur zu bestätigen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es eine effiziente Synthese zur Grundstruktur des Signermycin B zu entwickeln. Wie bereits im vorherigen Kapitel gezeigt wird, gibt es diverse Methoden, mit denen es möglich ist das Decalingerüst aufzubauen. Diese Doktorarbeit greift dabei auf die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (IMDA) sowie die anionische Oxy-Cope-Umlagerung in den Schlüsselschritten zurück, um somit die Bildung des Decalinsystems zu ermöglichen. Auf die Synthese der für die Schlüsselschritte notwendigen Substrate wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

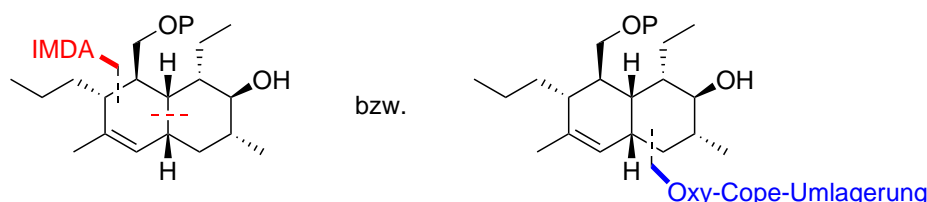


Abbildung 34 Schlüsselreaktionen zur Synthese der Signermycin B Kernstruktur.

Prinzipiell bietet sich die Kernstruktur von Signermycin B für eine intramolekulare Diels-Alder-Strategie an, doch die Herausforderung besteht darin die *cis*-Anellierung der beiden Ringe zu gewährleisten.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Syntheseroute I zur Signermycin B Kernstruktur

Die Synthese der Decalinkernstruktur **4-1** des Signermycin B (**2-1**) könnte im Schlüsselschritt über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion ausgehend von Trien **4-2** erfolgen. Trien **4-2** wiederum könnte unter Einbeziehung einer vinylogenen Mukaiyama-Aldol-Reaktion (VMAR) aus Aldehyd **4-3** und dem literaturbekannten Silylketenacetal **4-4** hergestellt werden (**Abbildung 35**).

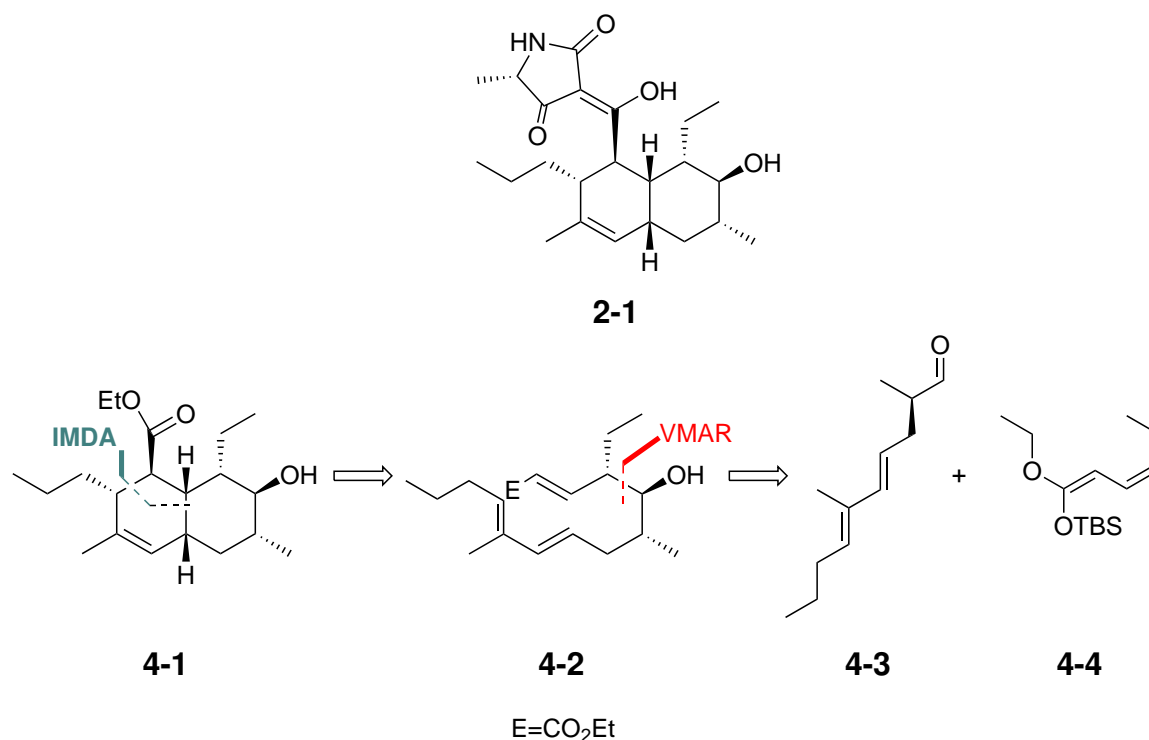


Abbildung 35 Retrosynthese zum Aufbau des Decalinsystems **4-1**.

Die Synthese des Aldehyds **4-3** erfolgt durch eine Oxidation des Alkohols **4-5**. Über eine reduktive Abspaltung am Säurederivat **4-6** würde Alkohol **4-5** entstehen. Eine Evans-Allylierung zwischen Allylbromid **4-7** und dem acylierten Evans-Auxiliar **4-8** würde zur Bildung des Säurederivats **4-6** führen (**Abbildung 36**).

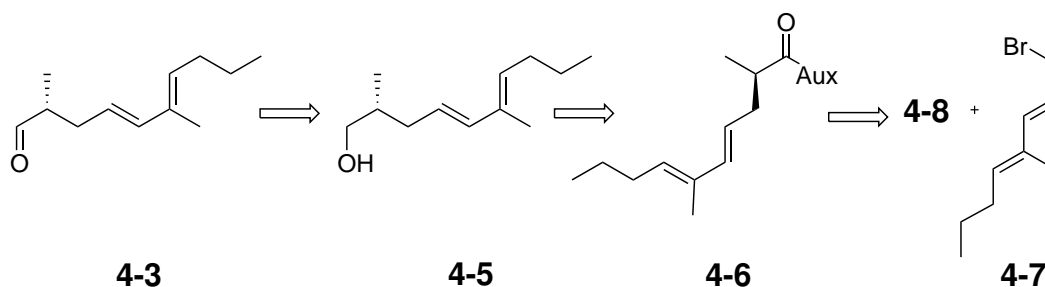


Abbildung 36 Retrosynthese zur Herstellung des Aldehyds **4-3**.

Mit einem Substrat wie **4-2**, mit einem *E,E*-Dien und einem *E*-konfigurierten Dienophil würde man die gewünschte Stereochemie über einen *exo*-Übergangszustand erhalten (**Abbildung 37**). Die Erklärung der stereochemischen Selektivität innerhalb einer IMDA ist bereits auf die Publikation von Craig zurückzuführen.^[101] Eine Energieminimierung der Struktur des Decalins **4-1** zeigt, dass die Bildung der aufgezeigten *cis*-Konformation energetisch bevorzugt wird. In Opatz zuvor gezeigten Synthese des *epi*-Trichosetins wurde die Bildung des *trans*-Decalins **2-110** über einen *endo*-Übergangszustand erklärt, wodurch im Umkehrschluss der *exo*-Übergangszustand zum *cis*-Decalin führt, was beim IMDA-Ansatz zur Signermycin B Kernstruktur vorliegen würde (**Abbildung 38**).

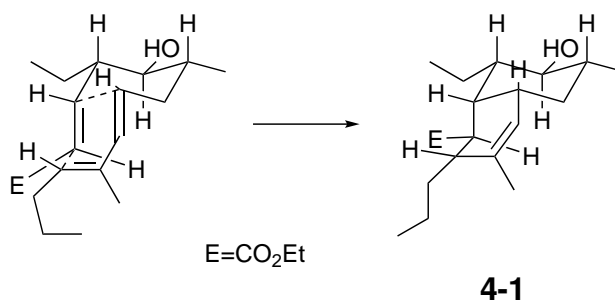


Abbildung 37 Möglicher ÜZ der IMDA-Reaktion zur Bildung des *cis*-Decalins **4-1**.

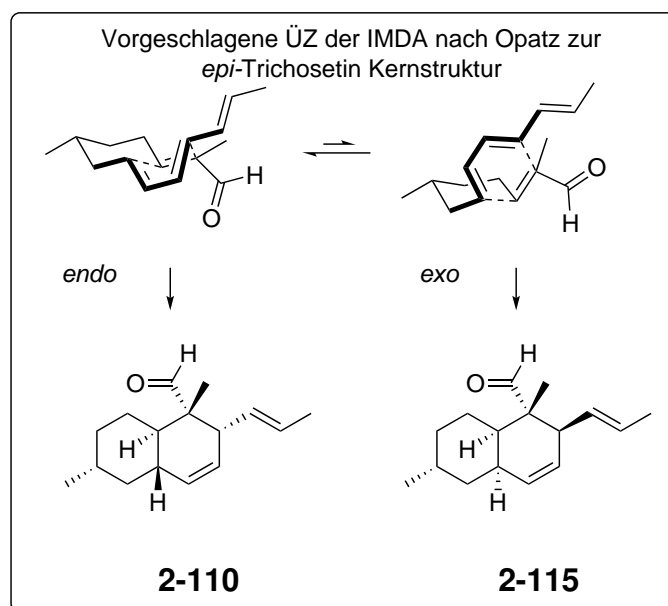


Abbildung 38 Vorgeschlagene ÜZ der IMDA-Reaktion zur Bildung des *epi*-Trichosetinkernstruktur nach Opatz.

4.1.1 Synthese des Aldehyds 4-3

Der in der Literatur bekannte Aldehyd **4-11**^[104] wird in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat (TEPA) **4-12** und Natriumhydrid als Base erfolgreich zum Dien-Ester **4-10** mit einer Ausbeute von 82% umgesetzt. Im ¹H-NMR-Spektrum ist im olefinischen Bereich durch die Kopplungskonstanten zu sehen, dass lediglich das gewünschte *trans*-Olefin gebildet wurde (**Abbildung 39**).

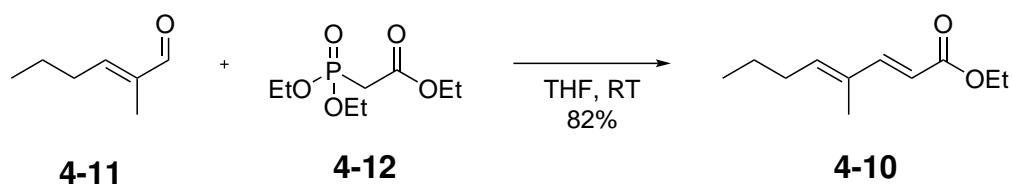


Abbildung 39 HWE-Reaktion zur Synthese des Esters **4-10**.

Die Reduktion des Esters **4-10** erfolgte unter der Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel bei 50 °C in Diethylether und generiert Allylalkohol **4-9** mit einer Ausbeute von 65% (**Abbildung 40**).

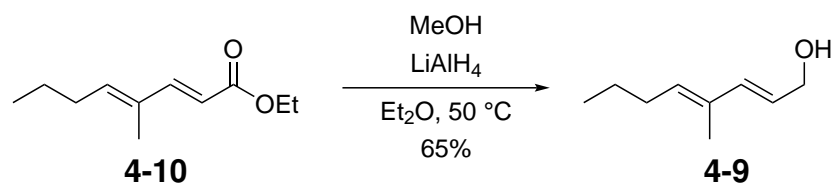


Abbildung 40 Reduktion des Esters **4-10** zur Synthese des Allylkohols **4-9**.

Die Synthese des Allylbromids **4-7** erfolgte über eine Substitutionsreaktion unter Verwendung von Phosphortribromid ausgehend von Allylkohol **4-9**. Die Reaktion verläuft unter Bildung der beiden Diastereomere *E,E*-**4-7a** und *Z,E*-**4-7b** (**4-7a**/**4-7b**~2:1) ab, die über säulenchromatographische Aufreinigung untrennbar sind. Aus diesem Grund wird das Gemisch aus den Diastereomeren **4-7a** und **4-7b** im nächsten Schritt ohne Aufreinigung weiter umgesetzt (**Abbildung 41**).^[105]

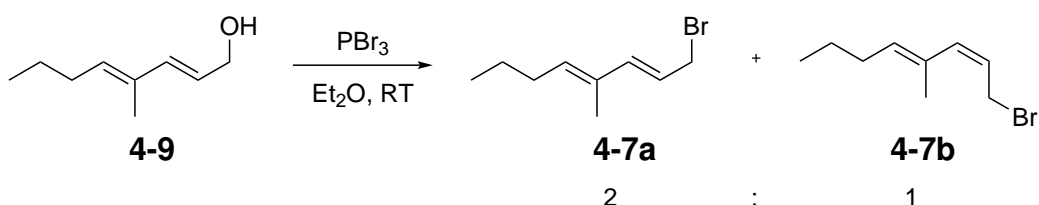


Abbildung 41 Synthese der Allylbromide **4-7a** und **4-7b**.

Dien **4-6** wird über eine Evans-Allylierung am literaturbekannten Säurederivat **4-8** mit dem zuvor synthetisierte Allylbromid **4-7a** hergestellt. Unter Verwendung von Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS) wird an der α -Position des Amidderivats deprotoniert, woraufhin das gebildete Enolat eine diastereoselektive Allylierungsreaktion mit dem Allylbromid **4-7b** durchführt unter Bildung des Allylierungsprodukts **4-6** mit einer Ausbeute von 40% über zwei Stufen (**Abbildung 42**).^[106]

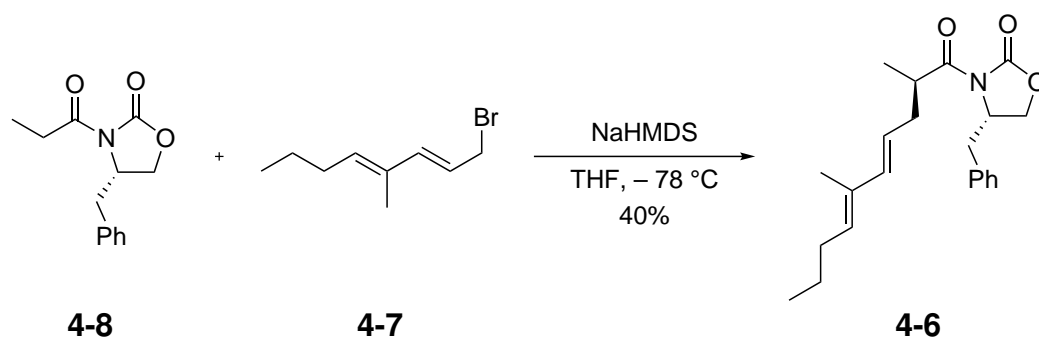


Abbildung 42 Allylierung des Ketons **4-8** mit Allylbromid **4-7** zur Synthese von Dien **4-6**.

Alternativ ist ebenfalls der Versuch unternommen worden, Dien **4-6** über eine Wittig-Reaktion aus Aldehyd **4-13** und Phosphoniumbromid **4-14** herzustellen. Das Phosphoniumbromid wird ausgehend von Cyclopropanol **4-15**^[107] hergestellt. Über eine Sulfonierung zu **4-16** gefolgt von einer elektrocyclischen Ringöffnung wird Allylbromid **4-17** erhalten.^[108] Dieses reagiert mit Triphenylphosphan schließlich zu Phosphoniumbromid **4-14**. Aldehyd **4-13** wird hierbei aus dem literaturbekannten Allylderivat **4-18** über eine Ozonolyse mit einer Ausbeute von 67% erhalten.^[109] Die darauffolgende Wittig-Reaktion verläuft mit einer Ausbeute von 41% unter Bildung des Diens **4-6**. Dieses liegt in einem 3:1 *trans/cis*-Gemisch vor, welches durch eine Isomerisierung unter Zugabe von Iod zum reinen 4,5-*trans*-Produkt umgesetzt wird (**Abbildung 43**).

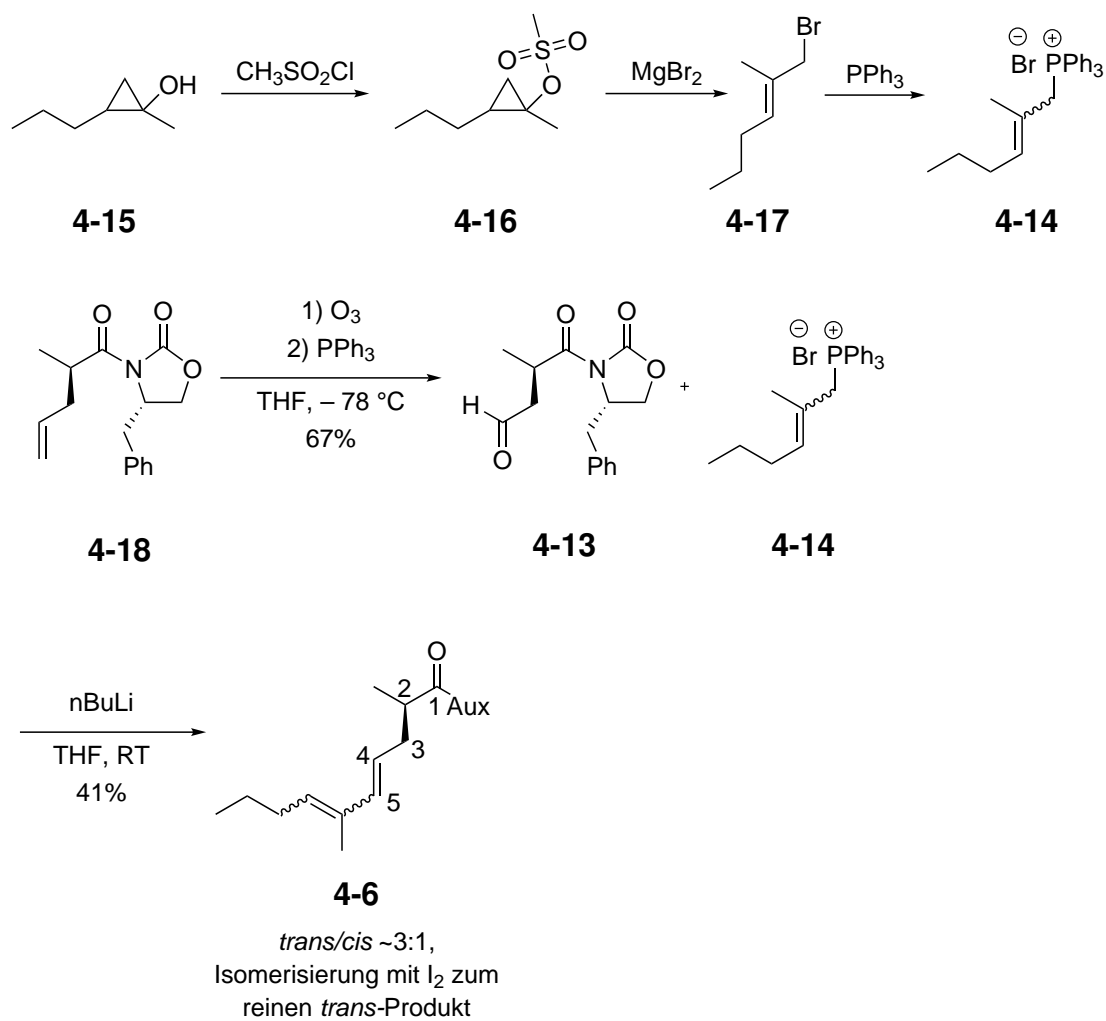


Abbildung 43 Synthese des Diens **4-6** über eine Wittig-Reaktion.

Nachdem Dien **4-6** hergestellt wurde, erfolgte im nächsten Schritt die reduktive Abspaltung des Evans-Oxazolidinons **4-19**. Dies wird unter der Zugabe von Lithiumborhydrid und Methanol in THF bei Raumtemperatur durchgeführt und resultiert in der Bildung des Dienols **4-5** mit einer Ausbeute von 67% (**Abbildung 44**).^[105]

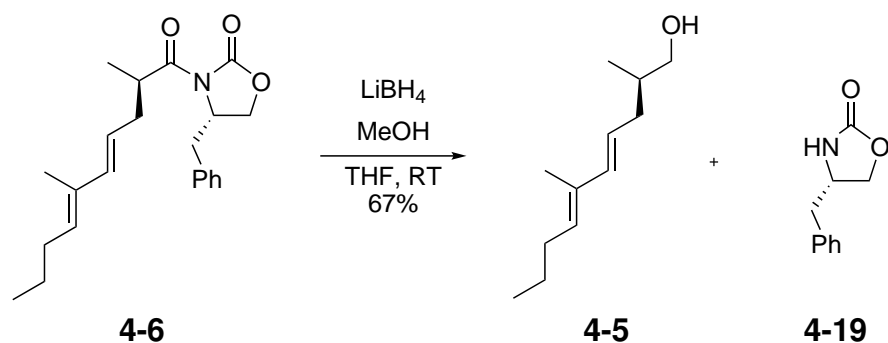


Abbildung 44 Reduktive Abspaltung des Dienols **4-5** vom Evans-Auxiliar **4-19**.

Im letzten Schritt wird *E,E*-Dienol **4-5** mit Dess-Martin-Periodinan **4-20** zum Aldehyd **4-3** mit einer Ausbeute von 56% oxidiert (**Abbildung 45**).^[110] Die erfolgreiche Synthese des Aldehyds **4-3** ermöglichte nun einen der Schlüsselschritte zum Aufbau des Decalingerüsts durchzuführen.

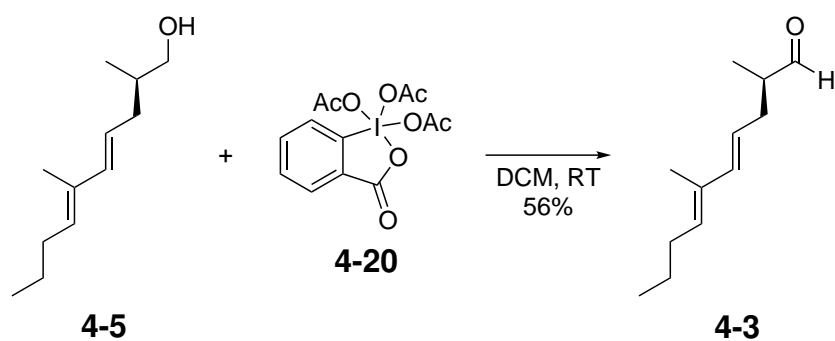


Abbildung 45 Oxidation des *E,E*-Dienols **4-5** zum Aldehyd **4-3**.

4.1.2 Synthese der Decalin-Kernstruktur

Die Synthese des Triens **4-2** erfolgte über eine vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktion (VMAR) zwischen Aldehyd **4-3** und dem Silylketenacetal **4-4** mit einer Ausbeute von 43% (**Abbildung 46**). Die Reaktion wurde unter den Bedingungen von Kalesse mit 1.0 Äquivalenten der Lewis-Säure Tris(pentafluorophenyl)boran (TPFPB) und 1.1 Äquivalenten Isopropanol in Diethylether bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Das Produkt liegt als 1:1 Gemisch zwischen dem gewünschten *syn*-Produkt **4-2a** und dem *anti*-Felkin-Anh-Produkt **4-2b** vor, welches sich säulenchromatographisch nicht abtrennen lässt (**Abbildung 46**).

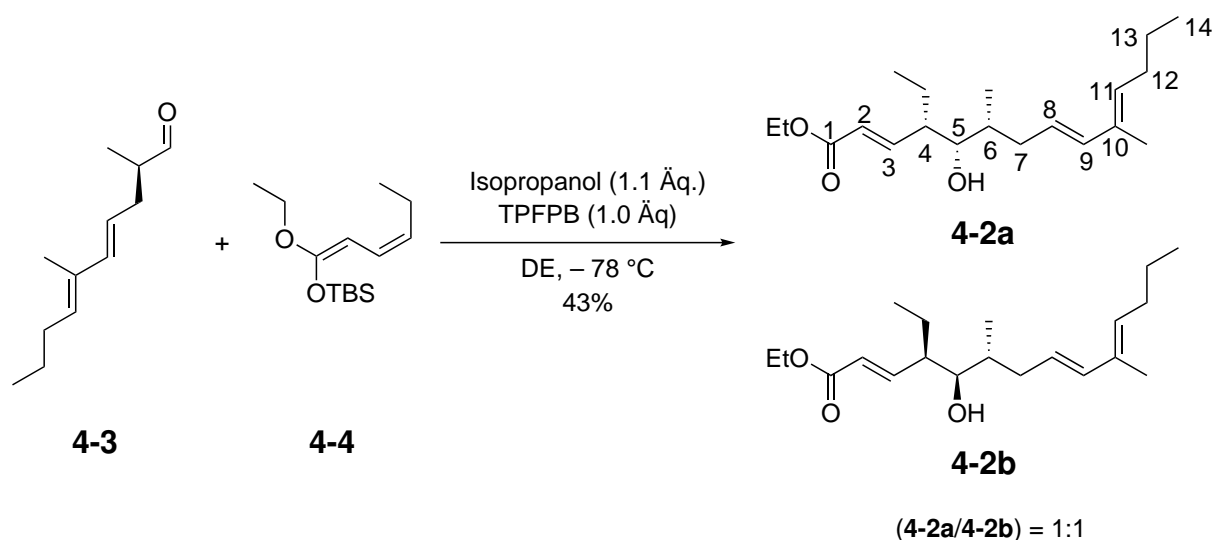


Abbildung 46 VMAR zwischen Aldehyd **4-3** und **4-4** zur Bildung der Trienester **4-2a** und **4-2b**.

Nach der Vorschrift von Kalesse kann unter Verwendung von Tris(pentafluorophenyl)boran (TPFPB) in Kombination mit einem *Z*-Ketenacetal eine Felkin-Anh-selektive Reaktion an der γ -Position des Ketenacetals durchgeführt werden.^[112] Kalesse und seine Mitarbeiter haben auf die Verwendung der kommerzielleren Lewis-Säure $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ verzichtet und stattdessen die sterisch anspruchsvollere Lewis-Säure TPFPB eingesetzt, da diese in ihren Untersuchungen eine größere Felkin-Anh-Selektivität gewährleistet (vgl. ÜZ (**Abbildung 48**)).^[111] Bei der Verwendung von *E*-Ketenacetalen wird in der Regel noch die Alkylierung

an der α -Position beobachtet, bei denen das *syn/anti*-Verhältnis nicht sehr selektiv vorliegt.

Dieser Befund lässt sich dadurch erklären, dass im offenen Übergangszustand des *E*-Ketenacetals stets ein Substituent auf der selben Seite des Aldehydrestes R zu liegen kommt. Dadurch wird die α -Position für die Alkylierung zugänglich.

Bei Betrachtung des Übergangszustands des *Z*-Ketenacetals orientieren sich beide Substituenten der Doppelbindung in verschiedene Richtungen zum Rest R des Aldehyds. Gleichzeitig wird durch sterische Hinderung der benachbarten Methylgruppe eine α -Alkylierung verhindert (**Abbildung 47**).

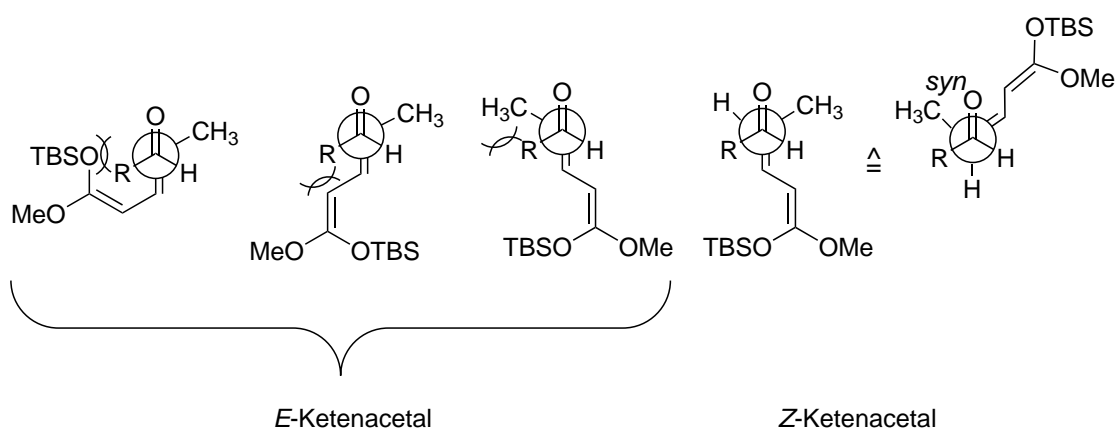


Abbildung 47 Übergangszustand des nukleophilen Angriffs nach Kalesse.^[112]

Bei der Reaktion spaltet sich zudem noch die TBS-Schutzgruppe ab, die ebenso wie das TPFPB eine Carbonylaktivierung hervorrufen kann. Um die unerwünschte Aktivierung durch die freigewordene Silyl-Schutzgruppe zu verhindern haben sie Isopropylalkohol als weiteres Additiv verwendet, um die reaktive Siliciumspezies abzufangen und die Bildung unerwünschter Silylether als Nebenprodukte zu vermeiden. Die unterschiedlichen Diastereoselektivitäten lassen sich durch die unterschiedlichen Bindungslängen der Silicium-Sauerstoff und Bor-Sauerstoff-Bindungen erklären (**Abbildung 48**).

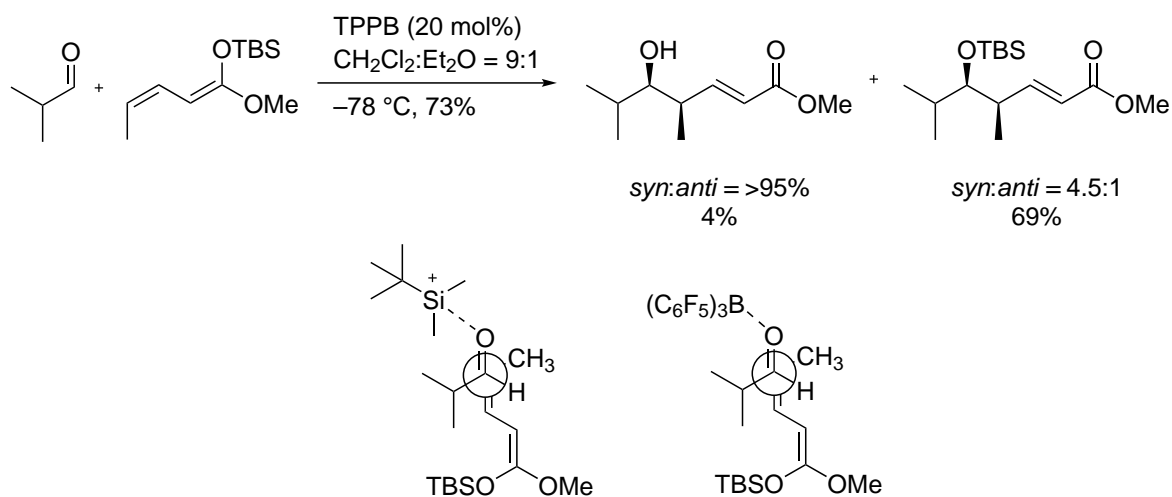


Abbildung 48 Unterschiedliche katalytische Aktivierungen.^[112]

Unter Einbeziehung des Stereozentrums neben der Aldehydfunktion lässt sich nachstehender Übergangszustand formulieren. Dadurch ergibt sich die all-*syn*-Stereochemie im Produkt (**Abbildung 49**).

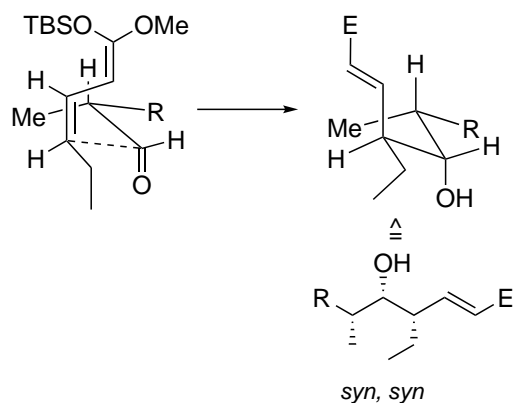


Abbildung 49 Vorgeschlagener Übergangszustand zur Bildung des gewünschten all-*syn*-Triens **4-2a**.

Vermutlich handelt es sich bei dem anderen Isomer um das *anti*-Felkin-Anh-Produkt. Dies erscheint plausibel, da die Methylgruppe und der Alkylrest ähnlich groß sind. Von der *anti*-periplanaren Annäherung des ungesättigten Ketenacetals an den Aldehyd kann man ausgehen (**Abbildung 50**).

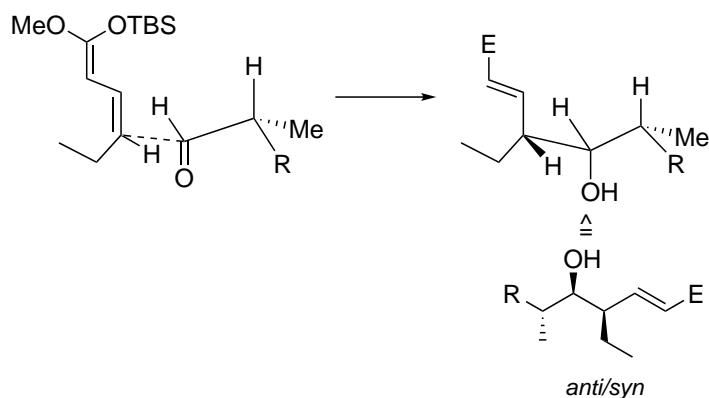


Abbildung 50 Vorgeschlagener Übergangszustand zur Bildung des *anti*-Felkin-Anh-Produkts **4-2b**.

Bei Betrachtung des ^1H -NMR-Spektrums können auf den ersten Blick sechs Olefinsignale betrachtet werden anstatt fünf erwarteter Signale. Die Integration der Dublett von Dublett Signale bei 6.66 und 6.80 ppm ergeben jedoch nur gemeinsam ein Integral von eins. Bei diesem Signal handelt es sich um das 3-H-Signal (**Abbildung 51**). Es kann dadurch geschlossen werden, dass es sich um die Signale zweier Produkte handelt, die im Verhältnis 1:1 in einem Gemisch vorliegen. Ein Blick auf den Olefinbereich des ^{13}C -NMR-Spektrums zeigt ebenfalls, dass immer ein weiteres unmittelbar benachbartes Signal vorliegt (**Abbildung 52**).

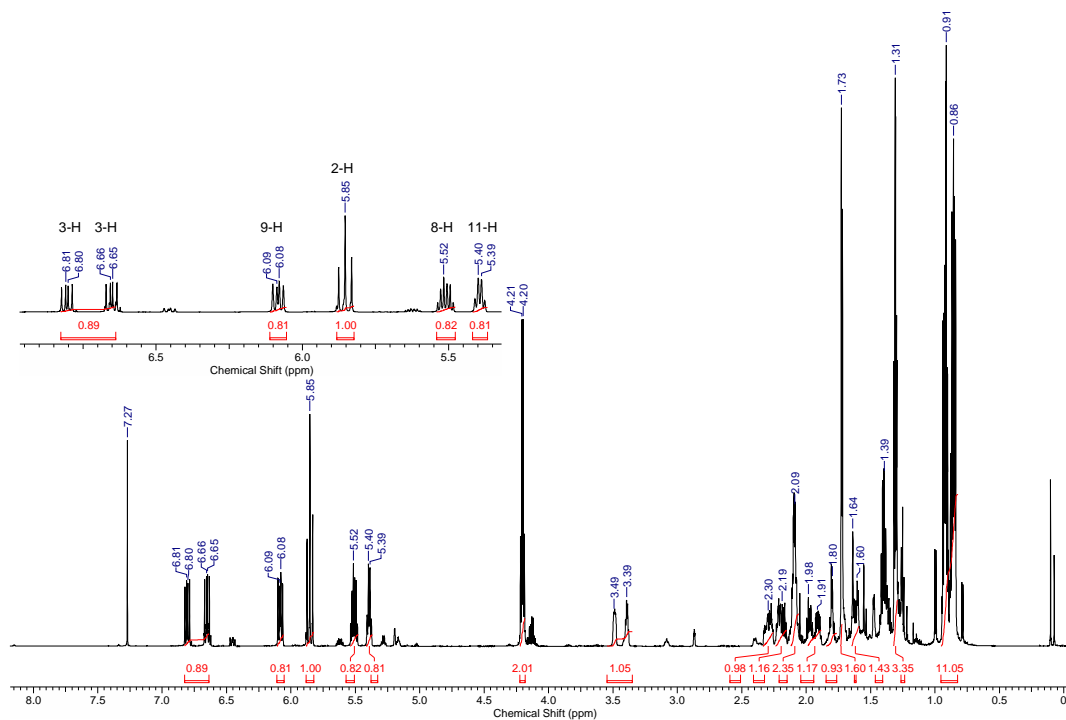


Abbildung 51 ^1H -NMR-Spektrum des **4-2a/4-2b**-Gemischs mit Vergrößerung der olefinischen Signale.

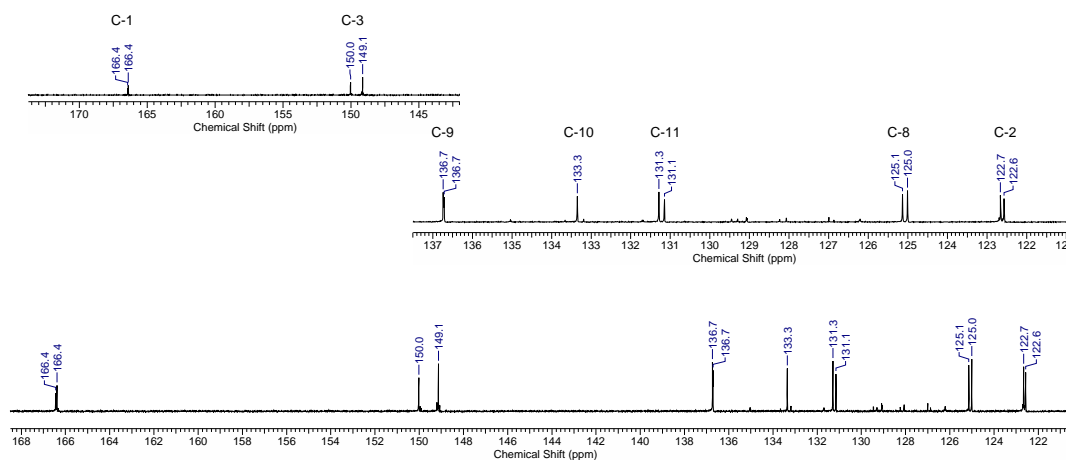


Abbildung 52 ^{13}C -NMR-Spektrum des **4-2a/4-2b**-Gemischs mit Vergrößerung der olefinischen Signale.

Die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion wurde unter Verwendung des Isomeren-gemischs aus **4-2a** und **4-2b** in abs. Toluol bei einer Temperatur von 165 °C durch-geführt und resultierte in der Bildung des untrennbaren 1:1 Gemischs der Decaline

4-1a und **4-1b** mit einer Ausbeute von 34% (**Abbildung 53**).

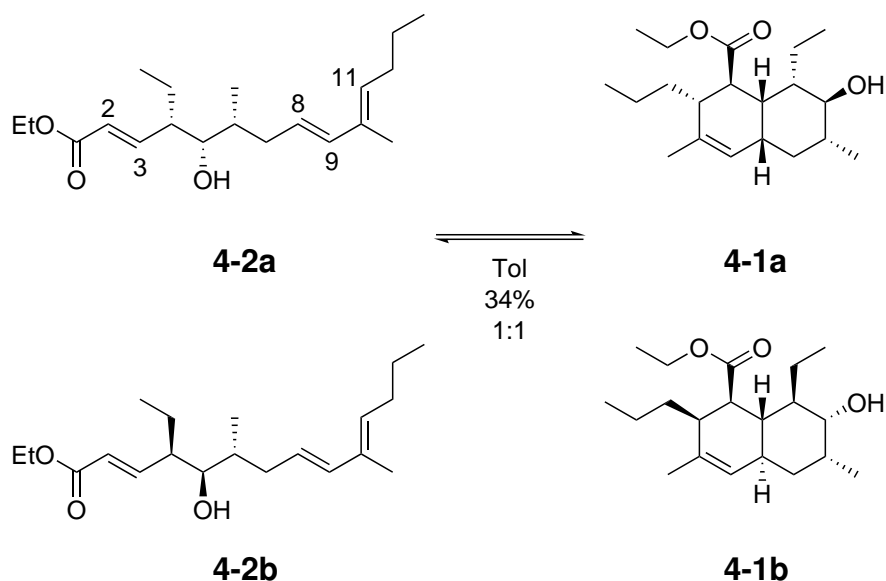


Abbildung 53 IMDA von Trien **4-2** zur Bildung des Decalins **4-1**.^[112]

Die niedrige Ausbeute von 34% ist dadurch zu erklären, dass sich ein Gleichgewicht in der Reaktion einstellt. Selbst nach einer Reaktionszeit von 148 Stunden konnte sich dieses nicht vollständig zur Produktseite hin verschieben, wodurch keine weitere Möglichkeit blieb als die Reaktion abubrechen und wiederholt eine Fraktion des entstandenen Produkts sowie das Edukt zu isolieren.

Unter Betrachtung konformativer Darstellungen lässt sich die Bildung des Decalinnebenprodukts **4-1b** erklären. Das *anti*-Felkin-Anh-Produkt könnte einerseits über einen *exo*-Übergangszustand eine IMDA zu einem Decalin durchführen, welches im Gleichgewicht zwischen einer Konformation mit zwei axialen und einer weiteren Konformation mit zwei equatorialen Resten vorliegt. Bereits am Übergangszustand ist zu sehen, dass es dort aufgrund von zwei axialen Substituenten zu sterischen Wechselwirkungen kommt. (**Abbildung 54**).

Aus diesem Grund dürfte eine IMDA über einen *endo*-Übergangszustand wahrscheinlicher sein, der schließlich zur Bildung von *trans*-Decalin **4-1b** führt (**Abbildung 55**).

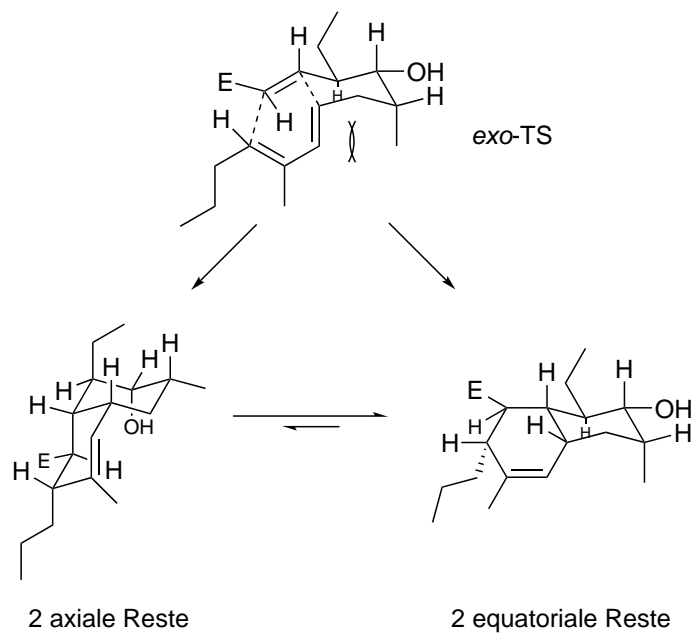


Abbildung 54 Vorgeschlagener *exo*-ÜZ der IMDA.

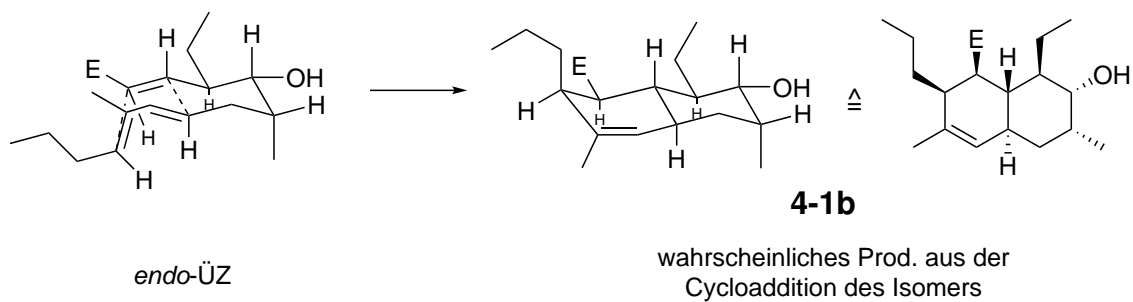


Abbildung 55 Vorgeschlagener *endo*-ÜZ zur Bildung des Decalins **4-1b**.

Die Betrachtung der NMR-Spektren bestätigt die Bildung von zwei Decalinen. Die Tatsache, dass nur noch jeweils ein olefinisches Protonensignal bei 5.45 und 5.47 ppm vorliegt deutet darauf hin, dass die IMDA stattgefunden hat (**Abbildung 56**). Ein Blick auf das ^{13}C -Spektrum bestätigt durch das Vorliegen von zwei olefinischen Signalen die Bildung einer Decalinstruktur. Bei genauerem Hinsehen ist zu erkennen, dass immer zwei unmittelbar benachbarte Signale mit vergleichbarer Intensität vorliegen, nämlich bei 129.1 und 129.2 sowie 138.2 und 138.4 ppm. Ebenso liegen zwei benachbarte Signale für das Carbonyl-C-Atom bei 176.3 vor (**Abbildung 57**).

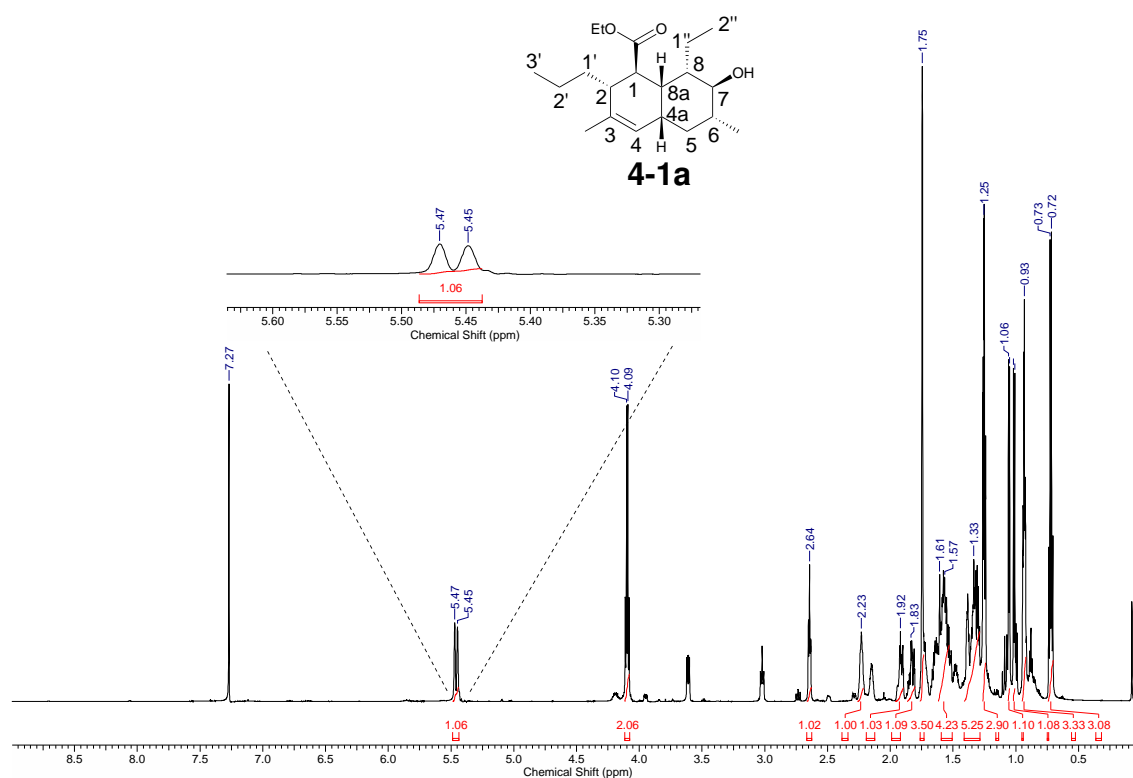


Abbildung 56 ^1H -NMR-Spektrum des 4-1a/4-1b-Gemischs mit Vergrößerung des Signals von 4-H.

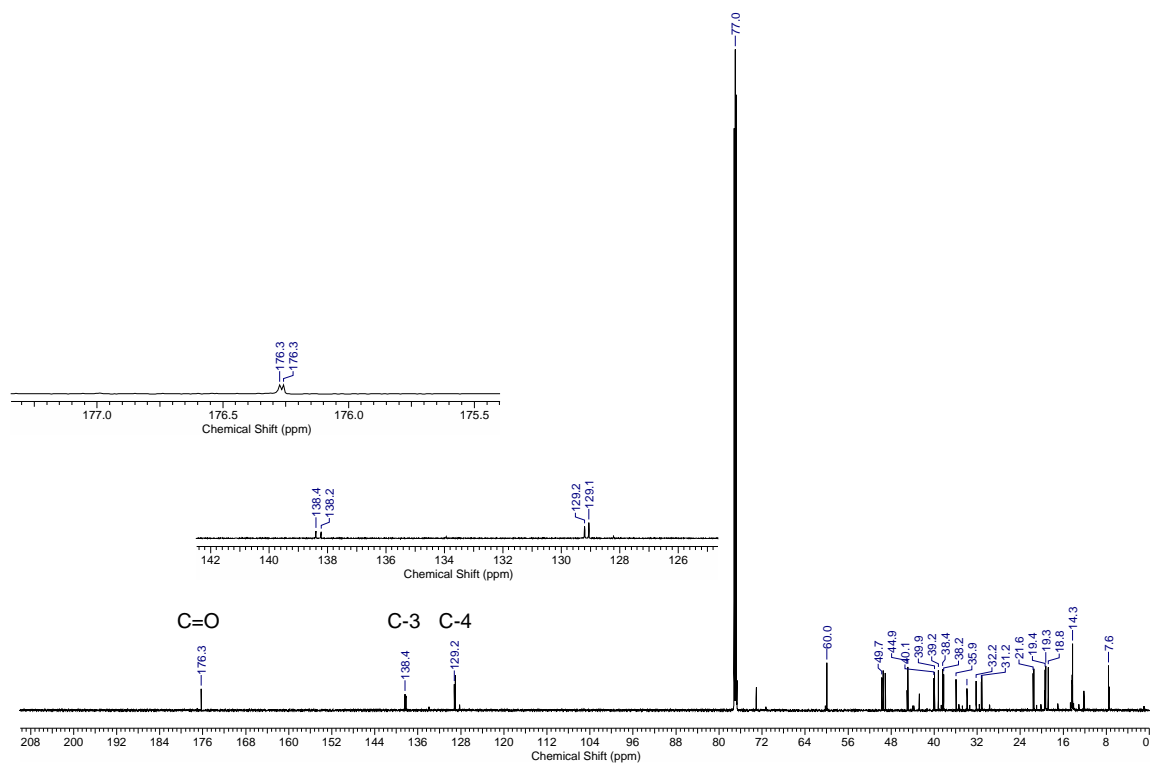


Abbildung 57 ^{13}C -NMR-Spektrum des 4-1a/4-1b-Gemischs mit Vergrößerung der olefinischen Signale und des Carbonylsignals.

4.2 Syntheseroute II zur Signermycin B Kernstruktur

4.2.1 Retrosynthese der ersten Oxy-Cope-Umlagerung

Anstelle einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion war nun eine Oxy-Cope-Umlagerung geplant, um die *cis*-Anellierung zu gewährleisten. Zeichnet man den Tricyclus **4-22** in etwas anderer Form und das Keton in der Enolform ergibt eine Cope-Umlagerung an Allylalkohol **4-23** das tricyclische Ringsystem **4-22**.

Wie man erkennen kann, würde sich automatisch die *cis*-Anellierung der beiden Sechsringe ergeben. Allerdings würde der Rest an C11 (Signermycin B Nummerierung) nach oben (β -Position) zeigen und man müsste die Gruppe nach einer oxidativen Spaltung der Cyclopenten-Doppelbindung epimerisieren. Mit dem literaturbekannten Tricyclus wollten wir diese Strategie als Modellstudie austesten (**Abbildung 58**).

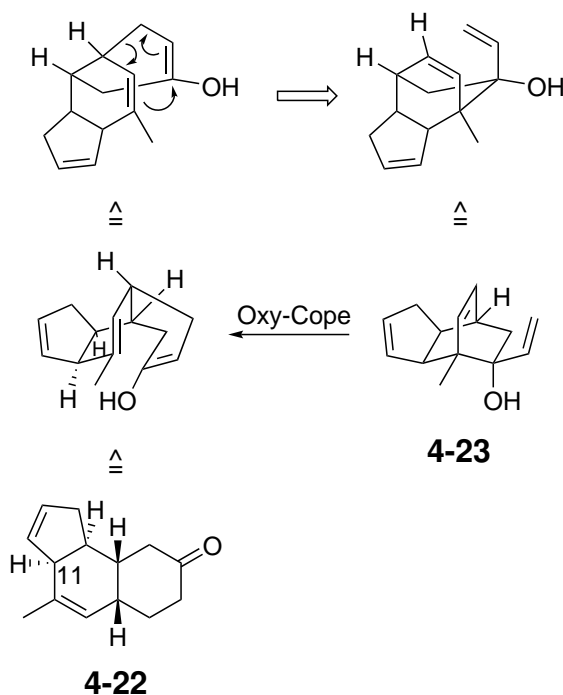


Abbildung 58 Oxy-Cope-Umlagerung zur Bildung des Decalins **4-22**.

Allylalkohol **4-23** kann durch eine Grignardaddition an Keton **4-25** hergestellt

werden. Über eine Reduktion unter Verwendung von Samarium(II)-diiodid wird schließlich Acetal **4-26** zu Keton **4-25** umgesetzt. Eine oxidative Dearomatisierung und anschließende Diels-Alder-Reaktion zwischen Methoxyphenol **4-27** und Cyclopentadien **4-28** führt zur Bildung von Tricyclus **4-26**.

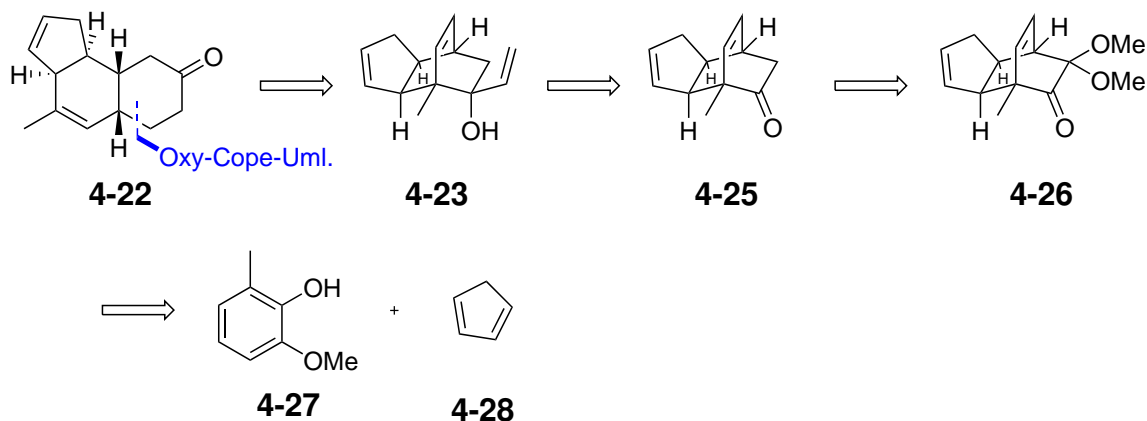


Abbildung 59 Retrosynthese zur Herstellung des Decalins **4-22**.

Die Cycloaddition zur Bildung von Tricyclus **4-26** wird ausgehend von Methoxyphenol **4-27** und frisch destilliertem Cyclopentadien durchgeführt.^[113] Das Diacetoxyiodobenzol (DAIB) führt unter Verwendung von Methanol in dieser Reaktion zur oxidativen Dearomatisierung, wodurch zwischenzeitlich ein maskiertes *ortho*-Benzochinon (MOB) erzeugt wird.

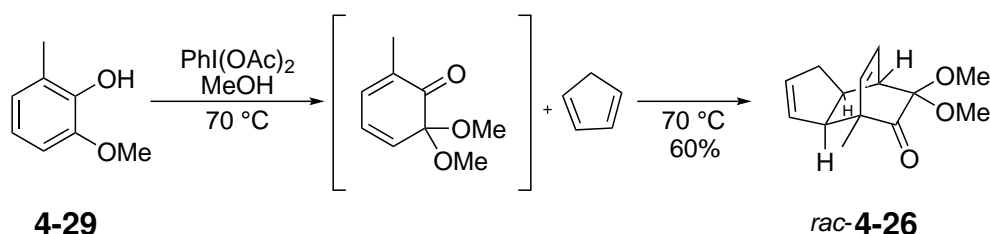


Abbildung 60 Synthese des Trizyklus **4-26**.

Dieses führt im Anschluss die Diels-Alder-Reaktion als Dien mit Cyclopentadien durch, woraufhin Tricyclus *rac*-**4-26** mit einer Ausbeute von 60% erhalten wird (**Abbildung 60**).^[114,115] An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass im weiteren Verlauf der Synthese lediglich eines der beiden Enantiomere des Racemats von

4-26 betrachtet wird, welches in der Oxy-Cope-Umlagerung zur Bildung des gewünschten Decalins führt.

Unter der Verwendung von 4.5 Äq. SmI_2 und Methanol wird Acetal **4-26** zu Keton **4-25** mit einer Ausbeute von 73% reduziert. Die Synthese des SmI_2 wurde erstmals von Kagan publiziert und beschreibt die Herstellung aus Samarium und 1,2-Diodethan (**Abbildung 61**).^[118] Wie am Mechanismus zu sehen ist, ist es wichtig mindestens vier Äquivalente SmI_2 einzusetzen, da insgesamt vier Elektronen benötigt werden, um beide Methoxygruppen abzuspalten.^[131]

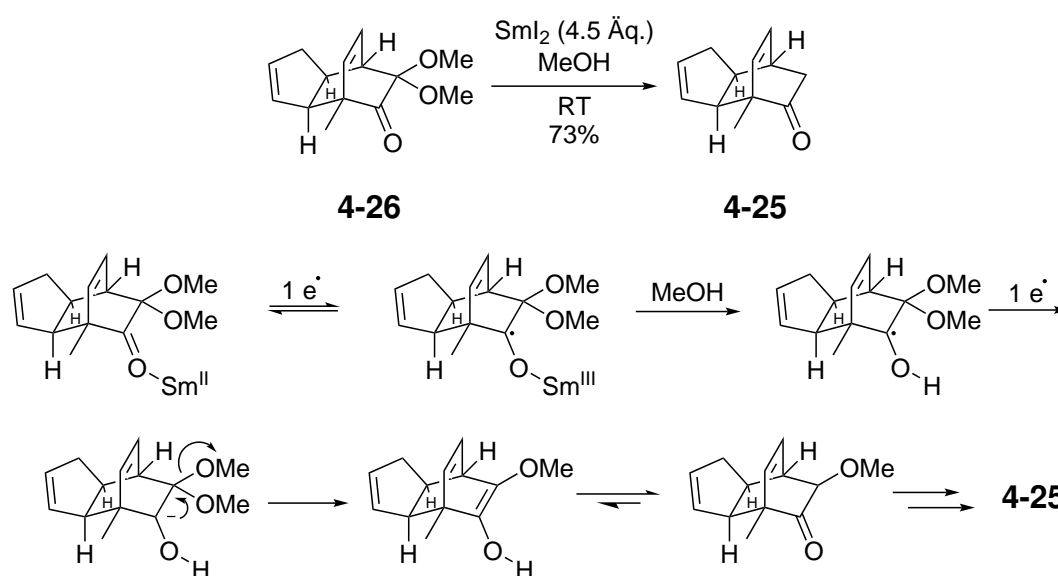


Abbildung 61 Reduktive Abspaltung am Acetal **4-26** zur Bildung von Keton **4-25**.

Die darauffolgende Grignardaddition an Keton **4-25** wird unter Verwendung von 3.0 Äq. Vinylmagnesiumbromid durchgeführt und liefert Allylalkohol **4-23** als einziges Produkt mit einer Ausbeute von 50% (**Abbildung 62**).

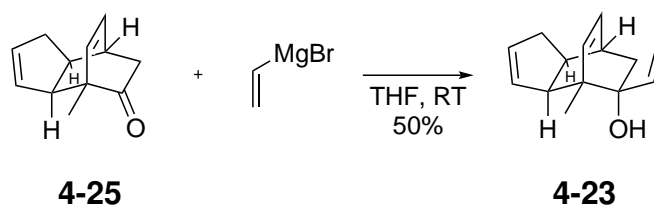


Abbildung 62 Grignardaddition an Keton **4-25** zur Bildung von Allylalkohol **4-23**.

Die sauberen NMR-Spektren deuten darauf hin, dass lediglich das gewünschte *syn*-Isomer entstanden ist, welches für die Oxy-Cope-Umlagerung im folgenden Schritt benötigt wird. Die Bildung des *syn*-Produkts kann dadurch erklärt werden, dass das nucleophile Grignard-Reagenz sich von der Seite des Olefins annähert.

Im nächsten Schritt wird nun die anionische Oxy-Cope-Umlagerung durchgeführt. Hierfür wird Allylkohol **4-23** nach der Vorschrift von Lee mit 2.0 Äq. Kaliumhydrid (KH) deprotoniert, wodurch die anionische Oxy-Cope-Umlagerung stattfinden kann.^[117] Als Ionophor werden zudem 2.0 Äq. [18]Krone-6 hinzugegeben, welches in der Literatur dafür bekannt ist, die Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zu rein thermischen Reaktionsbedingungen in Kombination mit Kaliumhydrid um mehrere Zehnerpotenzen zu beschleunigen (**Abbildung 63**).^[85]

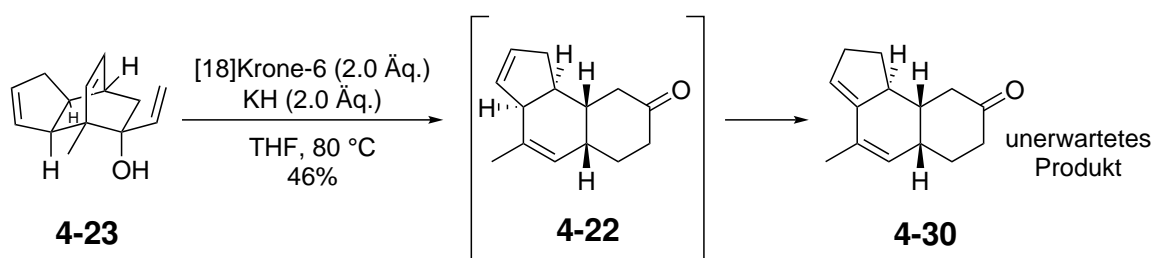


Abbildung 63 Oxy-Cope-Umlagerung zur Bildung des Decalin **4-22**.

Wie in **Abbildung 63** zu sehen ist, wurde jedoch nicht das gewünschte Decalin **4-22** erhalten, sondern das Isomer **4-30**. Durch den Überschuss an Kaliumhydrid hat im Anschluss an die [3,3]-sigmatrope Umlagerung offenbar eine Isomerisierung stattgefunden, die zur Bildung des konjugierten Decalins **4-30** mit einer Ausbeute von 46% führt. Das ¹H-NMR-Spektrum deutete bereits durch lediglich zwei vorhandene olefinische Protonensignale an, dass nicht Decalin **4-22** gebildet wurde. Nach einem Kristallisationsansatz aus einem Chloroform/Hexan Gemisch konnte ein Einkristall gezüchtet werden. Eine Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigte schließlich die Bildung des Decalin **4-30**, wodurch eine weitere Verwendung nicht mehr ohne Weiteres zum gewünschten Naturstoff führen würde (**Abbildung 64**).

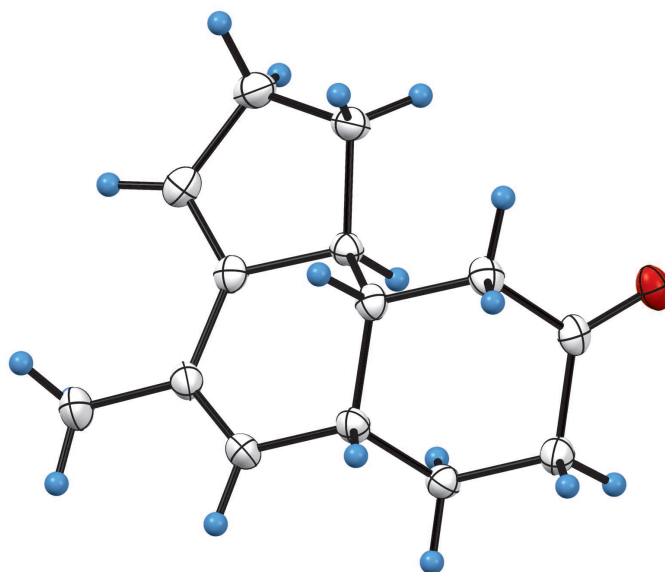


Abbildung 64 Kristallstruktur des Decalins **4-30**.

4.2.2 Retrosynthese des zweiten Oxy-Cope-Umlagerungsansatzes

Eine weitere Möglichkeit, um das Decalinsystem **4-24** des Signermycin B aufzubauen, wäre über eine anionische Oxy-Cope-Umlagerung an Allylalkohol **4-31**. Durch eine Grignardaddition an Keton **4-32** würde man den für die Oxy-Cope-Umlagerung benötigten Allylalkohol **4-31** erhalten. Um Nebenreaktionen am primären Alkoholsauerstoffatom zu vermeiden, müsste dieser an Verbindung **4-33** geschützt werden, um zur Grignardreaktionsvorstufe **4-32** zu kommen.

Alkohol **4-33** könnte aus Acetal **4-35** über eine reduktive Abspaltung generiert werden. Über eine metallkatalysierte Debromierung würde Bromverbindung **4-36** zu Olefin **4-35** umgesetzt. Vinylbromid **4-36** wird schließlich über eine oxidative Dearomatisierung sowie intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zwischen Methoxyphenol **4-37** und Hexenol **4-38** synthetisiert. Die Darstellung des literaturbekann-

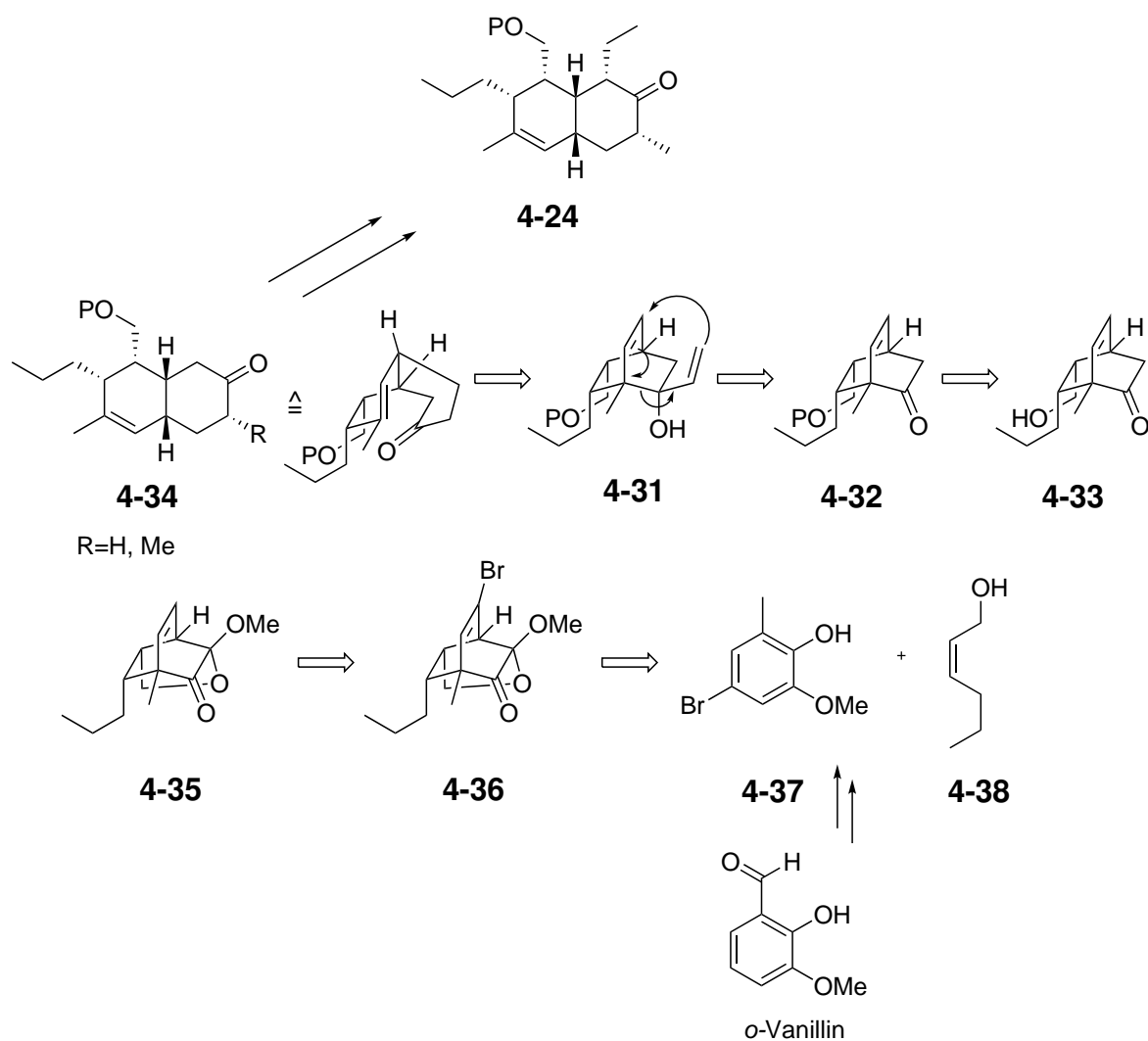


Abbildung 65 Retrosynthese zum Decalin **4-24**.

ten Methoxyphenol **4-37** erfolgt über eine Wolff-Kishner-Reaktion und Bromierung ausgehend von *ortho*-Vanillin (**Abbildung 65**).^[132,133]

MOBs sind hoch reaktive Dienone, die *in situ* aus 2-Methoxyphenolen durch Hypervalente Iodverbindungen wie DAIB in der Gegenwart von Methanol oxidiert werden. Dieses MOB kann im Anschluss mit einem Olefin in einer intermolekularen Diels-Alder-Reaktion reagieren. Alternativ zur Zugabe von Methanol können auch Alkenole eingesetzt werden, die mit dem oxidierten Phenolderivat eine Acetalbildung und anschließend eine IMDA eingehen.

Hsieh setzte in der Synthese des Palhinin A das MOB **4-39** ein, um zum Tricyclus

4-40 zu kommen. MOB **4-39** wird hierbei unter Zugabe des DAIB in Gegenwart von Methanol generiert. Die Bildung des Tricyclus **4-40** erfolgte hier über eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion mit Acrolein, welcher in weiteren Folgestufen zum Palhinin A umgesetzt wird (**Abbildung 66**).^[134]

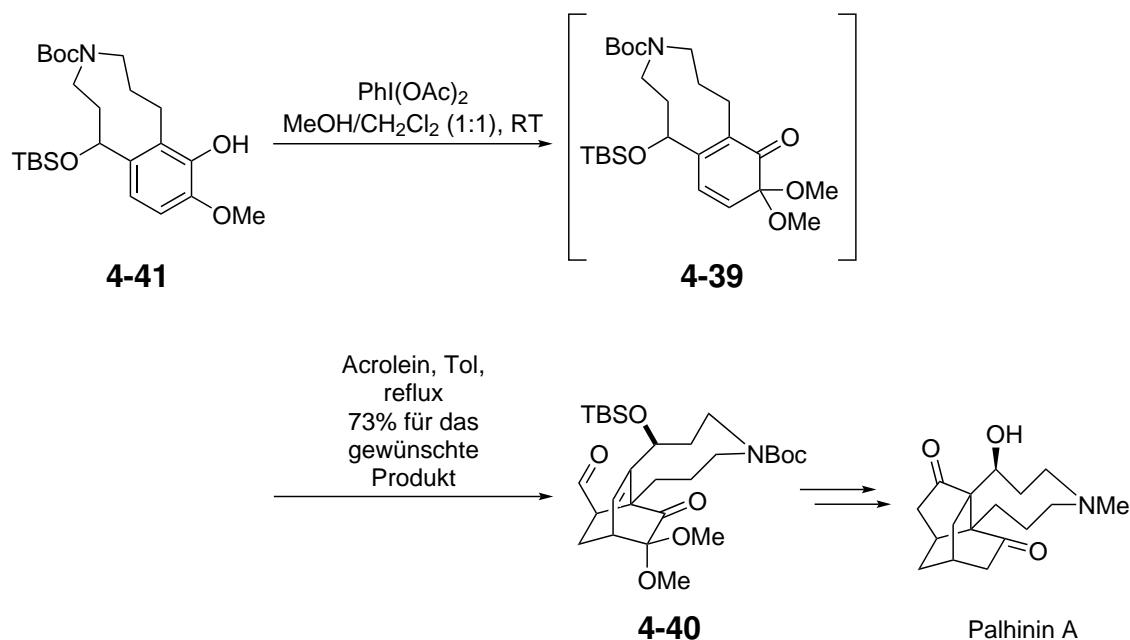
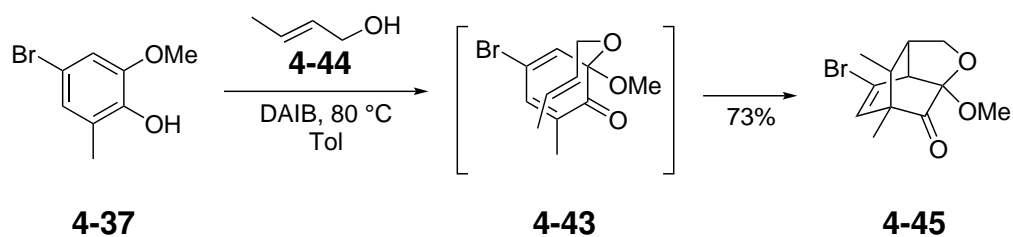


Abbildung 66 Hsiehs Bildung des MOB **4-39** zur Synthese des Palhinin A.^[134]

Ein Beispiel für eine IMDA konnte Lin aufzeigen. Lin führte die Bildung des MOB **4-43** ebenso unter Zugabe von DAIB durch jedoch nicht in der Gegenwart von Methanol. Er griffte unter anderem auf die Verwendung von (*E*)-Crotylalkohol (**4-44**) zurück um das MOB zu generieren, welches eine IMDA zum Tricyclus **4-45** durchführt (**Abbildung 67**). Auf diese Methode wird im weiteren Verlauf zurückgegriffen.^[103]

Abbildung 67 Lins Synthese des Tricyclus 4-44.^[103]

Nach der Vorschrift von Lin konnte durch die Verwendung von 1.2 Äquivalenten DAIB 4-37 oxidativ dearomatisiert werden, wodurch nach der Reaktion mit *cis*-Hexenol 4-38 ein maskiertes *o*-Benzochinon 4-46 gebildet wird. Dieses *in situ* erzeugte Intermediat reagiert daraufhin in einer IMDA zum gewünschten Tricyclus 4-36 mit einer Ausbeute von 62%.^[103]

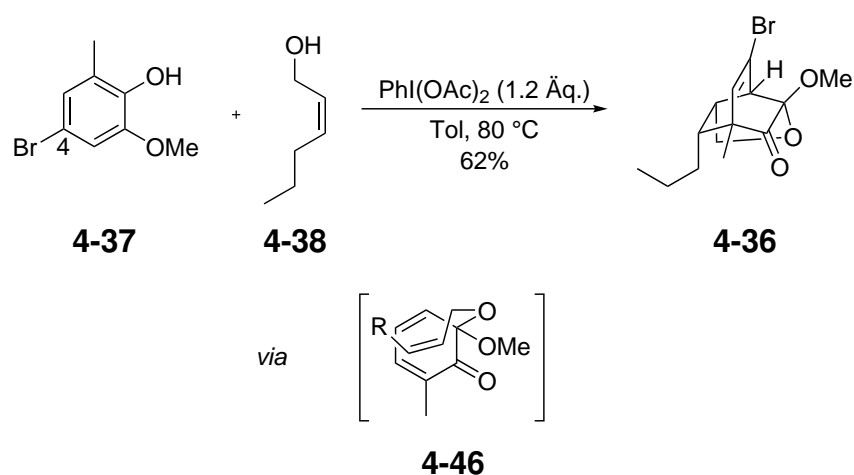


Abbildung 68 Synthese des Tricyclus 4-36.

Lin beschreibt in seiner Publikation die Notwendigkeit des Bromatoms an der C-4 Position. Bei der Verwendung von nicht-bromsubstituierten Substraten fanden Acetylierungen am Ring mit Essigsäure statt, die vom DAIB entsteht sowie Dimerisierungen, die zu unerwünschten Nebenprodukten geführt haben. Aus diesem Grund wird hier das Bromsubstrat 4-37 als Ausgangsverbindung verwendet (Abbildung 68).

Die Debromierung konnte im nächsten Schritt erfolgreich unter Verwendung des Tributylammoniumformiat-Palladium(II)-Katalysators [Bu₃N, HCO₂H/Pd(PPh₃)₂Cl₂] mit einer Ausbeute von 53% durchgeführt werden. Dieser wurde aus 3.0 Äquivalenten Tributylamin, 2.0 Äquivalenten Ameisensäure und 5 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂ hergestellt (**Abbildung 69**).^[116]

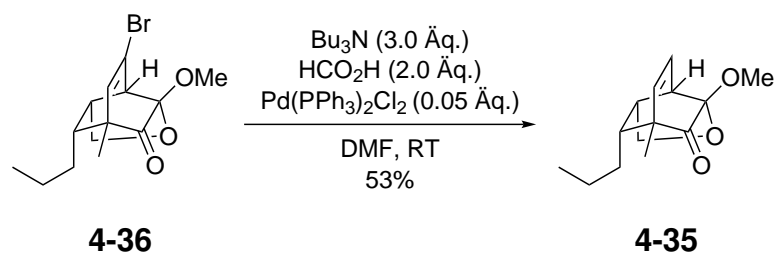


Abbildung 69 Debromierung von **4-36** zur Bildung des Ketons **4-35**.

Im ¹H-NMR-Spektrum ist anhand der vorhandenen charakteristischen Signale der Olefinprotonen (4-H und 5-H), der Methylenprotonen benachbart zum Acetalsauerstoff (2-H), Methoxygruppe sowie 6-CH₃ Methylgruppe (Singulett) zu erkennen, dass es sich um den gewünschten Tricyclus handelt (**Abbildung 70**).

Im ¹³C-NMR-Spektrum sind das Carbonylsignal (C-7), die beiden Olefin-C-Atome, das Signal des quartären C7a sowie das Methylen C2-Signal charakteristische Indizien für die erfolgreiche Synthese zum Tricyclus **4-35** (**Abbildung 71**).

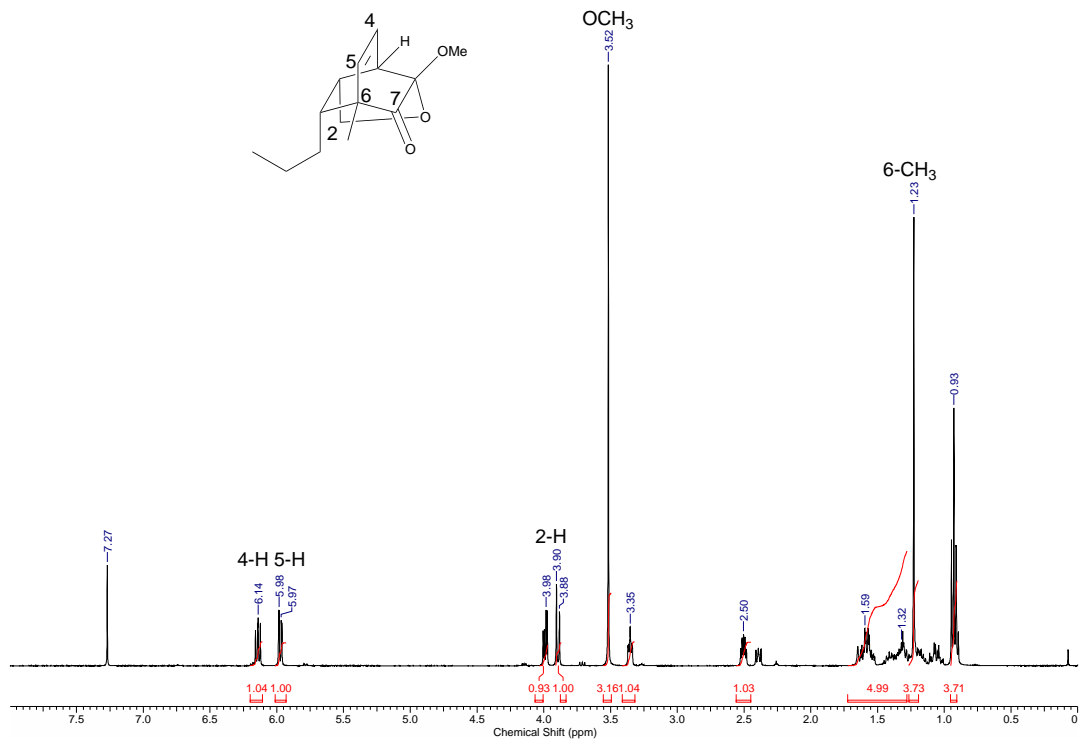


Abbildung 70 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Tricyclus 4-35.

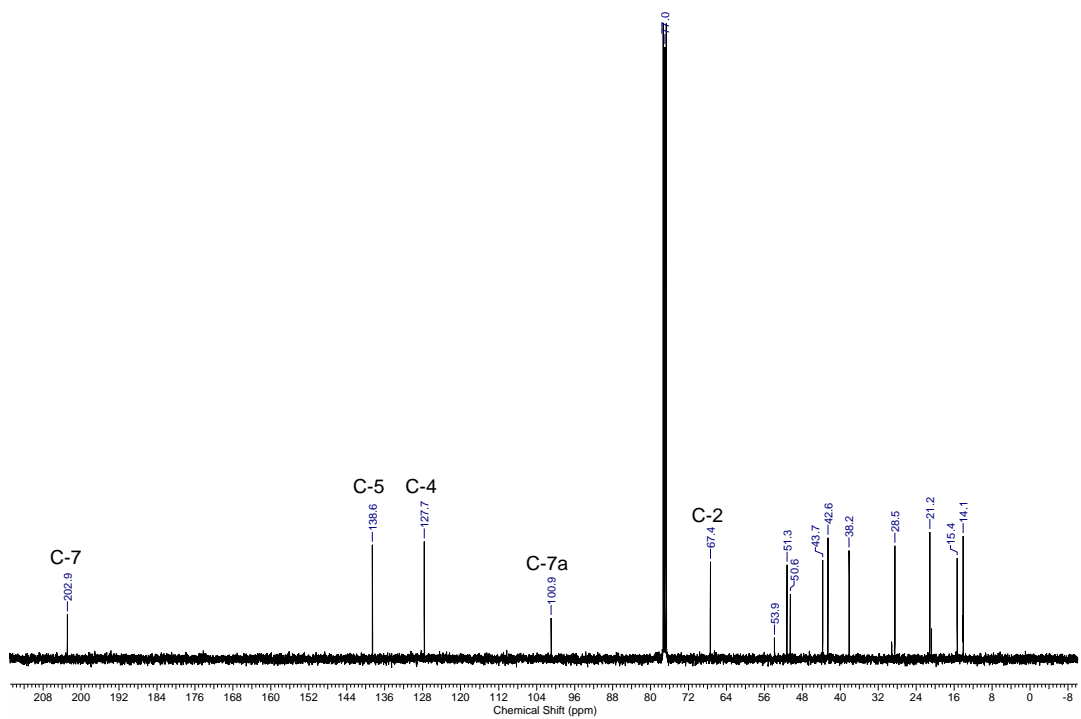


Abbildung 71 $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Tricyclus 4-35.

Im nächsten Schritt wurde die reduktive Abspaltung an Acetal **4-35** unter Verwendung von 4.5 Äquivalenten Samariumdiodid und Methanol durchgeführt, wodurch Alkohol **4-33** mit einer relativ guten Ausbeute von 87% erhalten wurde (**Abbildung 72**).^[118]

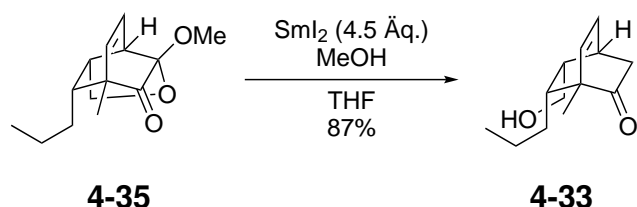


Abbildung 72 Reduktive Abspaltung an Acetal **4-35** zur Bildung des Alkohols **4-33**.

Nach der erfolgreichen Synthese des Alkohols **4-33** wurde dieser nun geschützt. Es wurden verschiedene Schutzgruppen auf ihren Einfluss in der darauffolgenden Grignardaddition getestet. Die angewendeten Schutzgruppen waren die *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS)-, Trityl (Trt), Methyl- sowie Methoxymethyl (MOM)-Schutzgruppe (**Abbildung 73**).

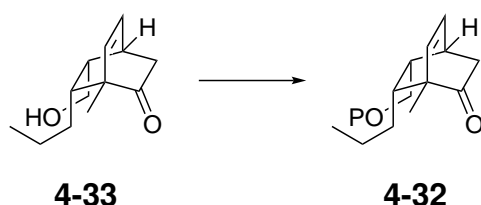


Abbildung 73 Schützung des Alkohols **4-33**.

Die Synthese des Silylethers **4-47** konnte unter Verwendung von TBSCl und Imidazol als Base in THF bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 81% durchgeführt werden (**Eintrag 1, Tabelle 1**).^[120] Methylether **4-48** wurde durch Zugabe von Methyljodid und Natriumhydrid als Base mit einer Ausbeute von 60% erfolgreich hergestellt (**Eintrag 2, Tabelle 1**). Der MOM-Ether **4-49** wurde unter Verwendung von MOM-Chlorid, Tetrabutylammoniumjodid sowie der Hünigsbase DIPEA

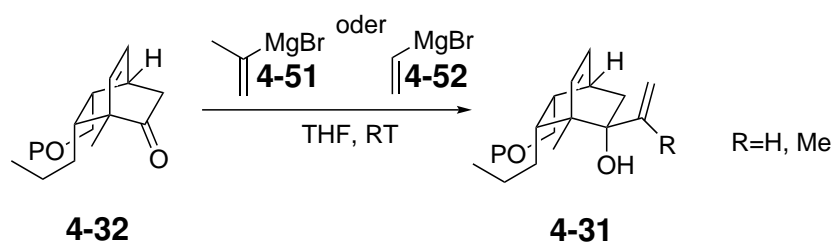
Tabelle 1 Schützung des Alkohols **4-33**.

Eintrag	Schutzgruppe	Produkt	Ausbeute [%]
1	TBS	4-47^a	81
2	Me	4-48^b	60
3	MOM	4-49^c	84
4	Trt	4-50^d	63

Konditionen: a) Reaktion bei RT in DMF, Imidazol (1.0 Äq.), TBSCl (1.1 Äq.). b) Reaktion bei RT in THF, NaH (1.2 Äq.), MeI (0.95 Äq.). c) Reaktion bei RT in DCM, DIPEA (2.0 Äq.), TBAI (0.1 Äq.), MOMCl (1.5 Äq.). d) Reaktion bei RT in DCM, NEt₃ (1.2 Äq.), TrtCl (1.0 Äq.).

mit einer Ausbeute von 60% hergestellt (**Eintrag 3, Tabelle 1**).^[119] Der Tritylether **4-50** wurde schließlich durch Zugabe von NEt₃ und Tritylchlorid in DCM mit einer Ausbeute von 63% hergestellt (**Eintrag 4, Tabelle 1**).^[121]

Nachdem Alkohol **4-33** erfolgreich geschützt wurde, konnte die Grignardaddition untersucht werden. Hierzu wurden Isopropenylmagnesiumbromid **4-51** sowie Vinylmagnesiumbromid **4-52** verwendet, um den sterischen Einfluss der Methylgruppe in der Additionsreaktion zu untersuchen.

**Abbildung 74** Grignardaddition zur Synthese des Allylalkohols **4-31**.

Die Grignardaddition für beide Reagenzien führte bei der Verwendung des Silylethers **4-47** nicht zur Bildung des gewünschten Allylalkohols (**Eintrag 1 und 4, Tabelle 2**). Es konnte lediglich eine Abspaltung der TBS-Schutzgruppe unter Rückbildung des Alkohols **4-33** beobachtet werden. Bei der Grignardaddition an Tritylether **4-50** hat keine Reaktion stattgefunden, es konnte lediglich die selbe Ausgangsverbindung reisoliert werden (**Eintrag 2 und 5, Tabelle 2**). Es könnte dadurch erklärt werden, dass die Phenylreste der Tritylschutzgruppe sterisch zu anspruchsvoll sind, wodurch eine Grignardaddition somit erschwert wäre. Die

Grignardaddition an Methylether **4-48** konnte zumindest mit Vinylmagnesiumbromid **4-52** mit einer Ausbeute von 37% durchgeführt werden (**Eintrag 3 und 6, Tabelle 2**).

Tabelle 2 Grignardaddition an unterschiedlich geschützte Ketone **4-32** zur Generierung des Allylalkohols **4-31**.

Eintrag	Keton/P	Grignardreagenz	Produkt/Ausbeute
1	4-47 /TBS	4-51	-/0
2	4-50 /Tr	4-51	-/0
3	4-48 /Me	4-51	-/0
4	4-47 /TBS	4-52	-/0
5	4-50 /Tr	4-52	-/0
6	4-48 /Me	4-52	4-53 /37

Konditionen: Durchführung bei RT in THF mit 1.0-3.0 Äq. Grignardreagenz.

Anhand der oben gemachten Beobachtungen wurde im weiteren Verlauf eine Grignardaddition an MOM-Ether **4-49** durchgeführt (**Abbildung 75**).

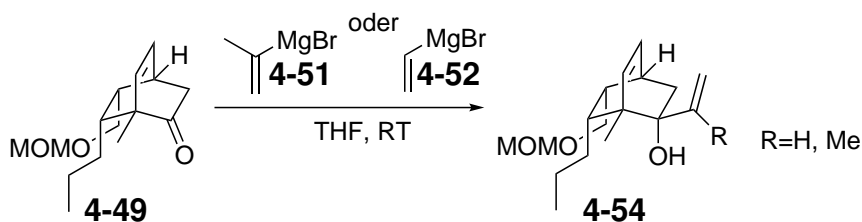


Abbildung 75 Grignardaddition zur Synthese des Allylalkohols **4-54**.

Tabelle 3 Grignardaddition an MOM-Ether **4-49** zur Herstellung des Allylalkohols **4-54**.

Eintrag	Grignardreagenz	Produkt/Ausbeute [%]
1	4-51	-/0
2	4-52	4-54 /26

Lediglich mit Vinylmagnesiumbromid **4-52** verlief die Grignardaddition erfolgreich mit einer Ausbeute von 26% in THF bei Raumtemperatur (**Eintrag 2, Tabelle 3**). Über eine Kristallstrukturanalyse konnte die Struktur bestätigt werden (**Abbildung 76**).

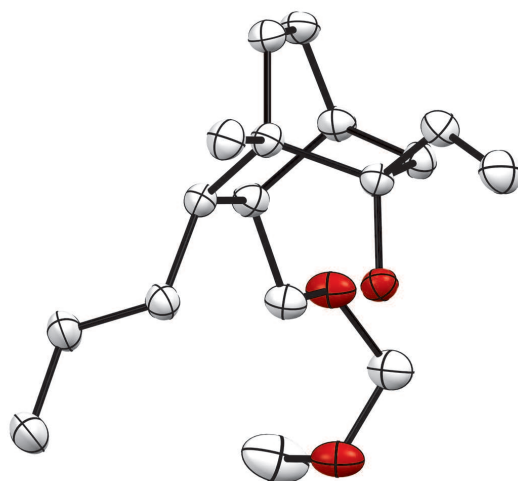


Abbildung 76 Kristallstruktur von Mom-Ether **4-54** (für eine bessere Übersicht wurde auf die Darstellung der Wasserstoffatome verzichtet).

Unter Verwendung von Isopropenylmagnesiumbromid (**4-51**) konnte lediglich eine Abspaltung der MOM-Schutzgruppe an MOM-Ether **4-54** beobachtet werden (**Eintrag 1, Tabelle 3**). Die Ausbeute von 26% ist ebenfalls äußerst gering ausgefallen. Bei wiederholter Durchführung der Reaktion unter Verwendung von frisch gekauftem Vinylmagnesiumbromid konnte ebenso lediglich die quantitative Abspaltung der MOM-Schutzgruppe beobachtet werden, wodurch diese Schutzgruppe sich somit nicht als effektiv für die geplante Grignardaddition erweist.

Nachdem die Grignardaddition zumindest für Methylether **4-48** und MOM-Ether **4-49** unter Verwendung von Vinylmagnesiumbromid funktioniert hat, wurde im weiteren Verlauf die Oxy-Cope-Umlagerung an Allylether **4-55** durchgeführt (**Abbildung 77**).

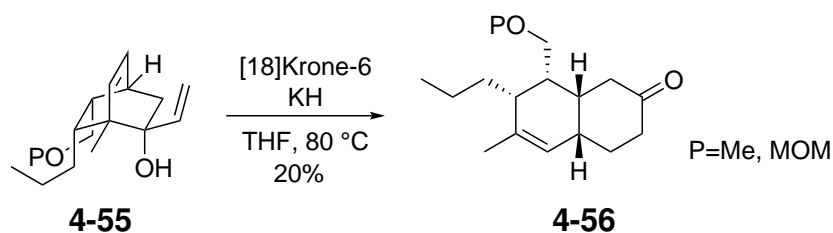


Abbildung 77 Oxy-Cope-Umlagerung zur Synthese des Decalingerüsts **4-56**.

Tabelle 4 Ergebnisse der Oxy-Cope-Umlagerung.

Eintrag	Edukt/P	Produkt/Ausbeute [%]
1	4-53 /Me	4-57 /20
2	4-54 /MOM	4-58 /24

Die Oxy-Cope-Umlagerung konnte unter Verwendung von [18]Krone-6 und Kaliumhydrid für Methyl ether **4-53** mit einer Ausbeute von 20% und MOM-Ether **4-54** mit einer Ausbeute von 24% durchgeführt werden (**Eintrag 1 und 2, Tabelle 4**). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutet insbesondere durch das Vorhandensein von nur noch einem olefinischen Signal darauf hin, dass die Umlagerung erfolgreich stattgefunden hat. Ebenso sind im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum nur noch zwei olefinische Signale zu sehen. Die Ketogruppe erscheint bei 212.7 ppm. Massenspektroskopische Messungen bestätigen ebenfalls das Vorhandensein der gewünschten Zielverbindungen. Lediglich die Ausbeuten sind nicht zufriedenstellend, was auf nicht vollständig optimierte Reaktionsbedingungen zurückzuführen ist. Aus diesem Grund wurde im weiteren Verlauf der Versuch unternommen, eine direkte Grignardaddition an Keton **4-35** durchzuführen, um den Einsatz von Schutzgruppen vor der Umlagerung zu vermeiden.

Die alternative Synthese zur Signermycin B Kernstruktur **4-59a** würde nun aus Keton **4-60** erfolgen, welches in einer Alkylierungsreaktion zu Kernstruktur **4-59a**

umgesetzt würde. Das MOM-geschützte Methylketon **4-60** würde durch die MOM-Schutzung des Alkohols **4-61** entstehen. Über eine Reduktion unter Verwendung von Samarium(II)-diiodid würde Acetal **4-62** zu Alkohol **4-61** umgesetzt werden. Eine Oxy-Cope-Umlagerung des Allylalkohols **4-63** müsste zur Bildung des Decalingerüsts in Verbindung **4-62** führen, welches die Schlüsselreaktion in der Synthese markiert (**Abbildung 78**).

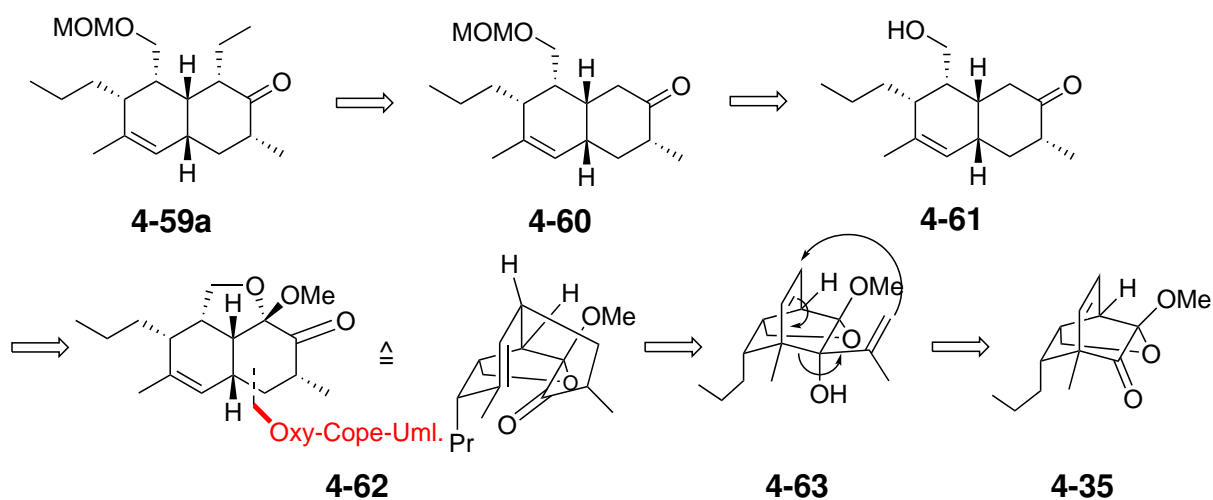


Abbildung 78 Retrosynthese zum Decalin **4-59a**.

Allylalkohol **4-63** wurde erfreulicherweise durch die Grignardaddition von Isopropenylmagnesiumbromid an das Keton **4-35** mit einer Ausbeute von 88% erhalten (**Abbildung 79**).

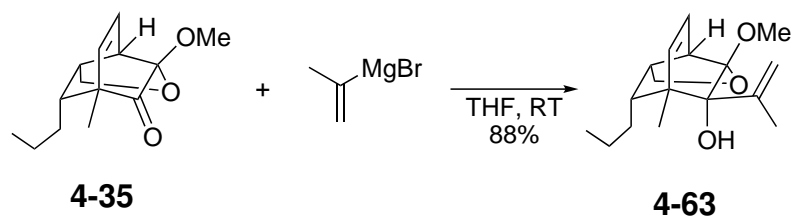


Abbildung 79 Grignardaddition an Keton **4-35** zur Bildung des Allylalkohols **4-63**.

Nachdem der notwendige Allylalkohol **4-63** erfolgreich hergestellt wurde, konnte nun die Synthese des Decalinsystems **4-62** nach der Vorschrift von Lee mit einer Ausbeute von 83% erfolgen ^[85] Die Bildung des gewünschten Decalins in der Oxy-Cope-Umlagerung lässt rückschließend schlussfolgern, dass in der Grignard-Addition zuvor lediglich das gewünschte *syn*-Isomer entstanden ist (**Abbildung 80**).

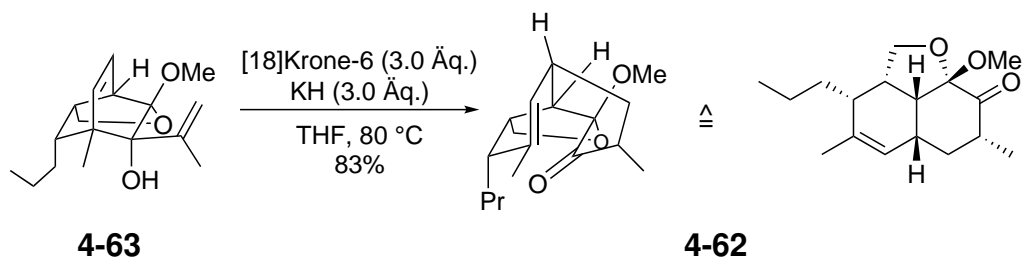


Abbildung 80 Oxy-Cope-Umlagerung zur Bildung des Decalingerüsts **4-62**.

Nach langsamen Abdampfen aus Aceton konnte ein Einkristall gezüchtet werden. Eine Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigte die erwartete Struktur des Decalins **4-62** (**Abbildung 81**).

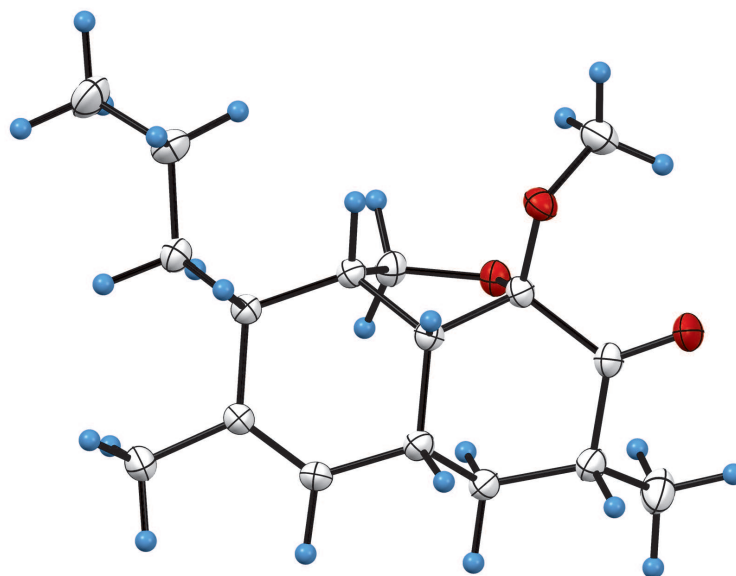


Abbildung 81 Kristallstruktur des Decalins 4-62.

Nach erfolgreicher Synthese des Decalinderungsgerüsts wurde die Abspaltung der Acetalgruppe unter Verwendung von Samarium(II)-diiodid durchgeführt.

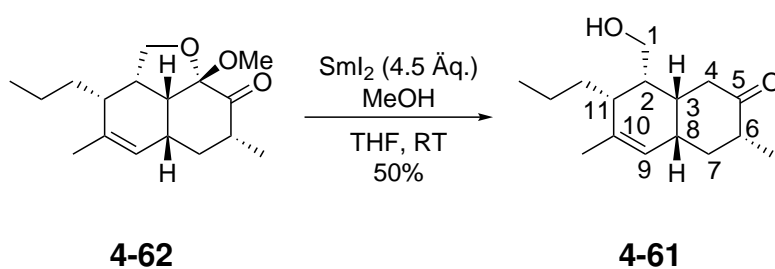


Abbildung 82 Reduktion des Acetals 4-62 zum Alkohol 4-61 (Nummerierung nach Watanabe).^[118]

Unter Verwendung eines Überschusses von 4.5 Äq an Samarium(II)-diiodid sowie der Zugabe von Methanol konnte die Reduktion mit einer Ausbeute von 50% durchgeführt werden (**Abbildung 82**). Die Ausbeute ist im Vergleich zu vorherigen Anwendungen und literaturbekannten Beispielen relativ gering. Kagan beschreibt in seinen Arbeiten, dass das hergestellte Samariumdiiodid in der Regel ein stabiles Reagenz ist, das ohne Bedenken unter Schutzgas über einen längeren Zeitraum gelagert werden kann. Aus diesem Grund kann die Qualität des Reagenzes als limitierender Faktor ausgeschlossen werden, da die Herstellung unter Verwendung von absolutierten Lösemitteln unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt wurde. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist zudem zu beobachten, dass kein Ketonsignal vorhanden ist. Vermutlich ist der Alkohol-Sauerstoff an der C5-Position eine Cyclisierung eingegangen, welches einen Sechsring ausbilden würde und dadurch das Fehlen eines Ketonsignals erklärt. In einer konformativen Darstellung lässt sich die intramolekulare Halbacetalbildung gut verstehen. Außerdem erkennt man die equatoriale Anordnung der C6-Methylgruppe (**Abbildung 83**).

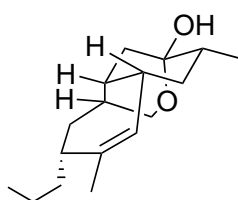


Abbildung 83 Halbacetal des Alkohols **4-61**.

Zur Strukturaufklärung wurde zudem eine Derivatisierung der Alkoholgruppe vorgenommen. Alkohol **4-61** wurde dafür mit Triethylamin deprotoniert und unter Zugabe von 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) und *p*-Bromobenzoylchlorid (PBB-Cl) zu Benzoat **4-64** mit einer Ausbeute von 69% umgesetzt (**Abbildung 84**). Das Benzoat kristallisierte aus, nachdem es zuvor in Aceton gelöst wurde und das Aceton langsam abdampfte. Über eine Röntgenkristallstrukturanalyse konnte die erwartete Struktur bestätigt werden (**Abbildung 85**).

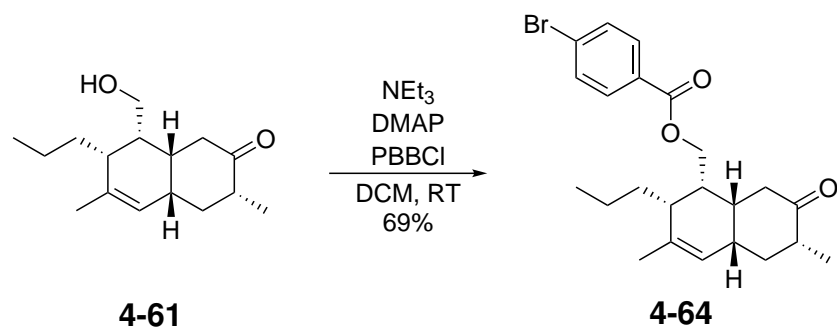


Abbildung 84 Umsetzung des Alkohols **4-61** zum Benzoat **4-64**.

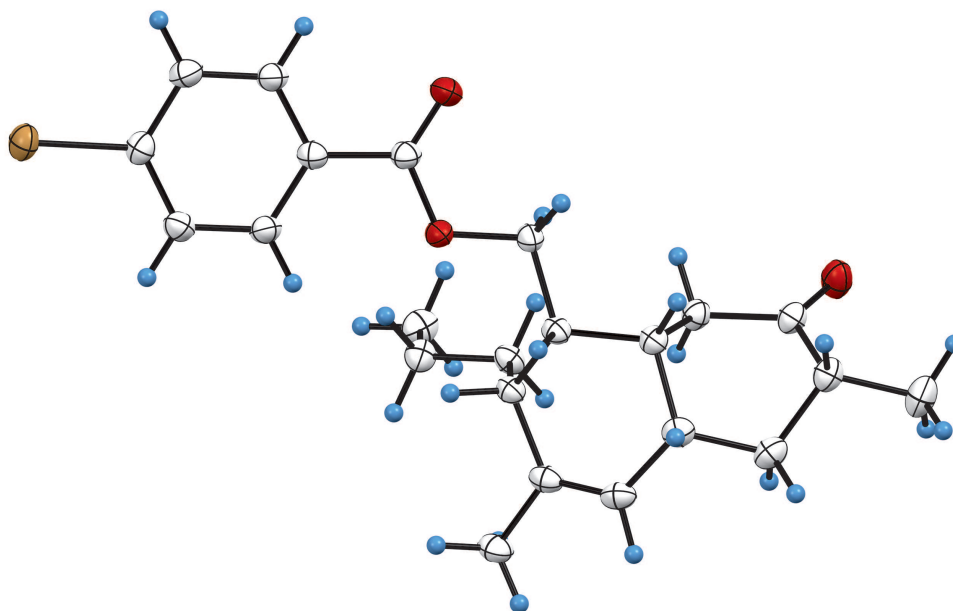


Abbildung 85 Kristallstruktur des Benzoats **4-64**.

Mit dem Decalinol **4-61** in der Hand wird im nächsten Schritt eine MOM-Schützung durchgeführt, um eine Alkylierung im nächsten Schritt an der C1-Position durchzu-

führen. Die Schützung wurde unter Verwendung von MOM-Chlorid, der Hünigsbase Diisopropylethylamin (DIPEA) sowie Tetrabutylammoniumiodid mit einer Ausbeute von 70% erfolgreich durchgeführt (**Abbildung 86**).

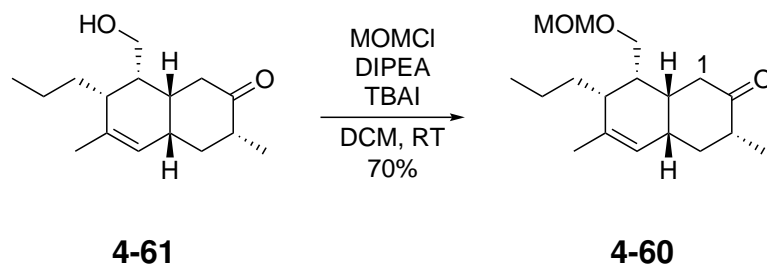


Abbildung 86 Schützung des Alkohols **4-61** zum MOM-Ether **4-60**.^[119]

Im letzten Schritt wird eine Alkylierung an der C1-Position des Decalin **4-60** durchgeführt. Hierbei wird durch Zugabe von 1.0 Äq. LiHMDS-Lösung in THF zunächst an der C1-Position deprotoniert und anschließend unter Zugabe von 3.0 Äq. Ethyliodid alkyliert. Nach der Zugabe sämtlicher Reagenzien konnte das ungewünschte Alkylierungsprodukt **4-59b** (C1-Epimer) mit einer Ausbeute von 33% erhalten werden (**Abbildung 87**). Die Alkylierung verlief erfolgreich an der C1-Position. Dies kann durch das Vorhandensein des aliphatischen Dublettsignals der Methylgruppe im Protonen-NMR-Spektrum an C3 bestätigt werden (**Abbildung 88**). Das Vorhandensein von zwei zusätzlichen Signalen im ¹³C-Spektrum sind ein weiteres Indiz für die regioselektive Alkylierung. Es liegen noch leichte Verunreinigungen vor, die auf die Bildung eines Isomers hindeuten das sich säulenchromatographisch nicht abtrennen ließ.

Über die Auswertung des NOESY-Spektrums konnte die relative Konfiguration der Ethylgruppe zur Methylgruppe definiert werden. Zwischen 1''-H und 8a-H ist eine Korrelation zu beobachten, die auf eine axiale Anordnung der Ethylgruppe hinweist, wodurch somit das ungewünschte Epimer **4-59b** entstanden ist. Des Weiteren liegen Korrelationen zwischen 8a-H und 3-H sowie 8a-H und 7-H vor. Diese Korrelationen bestätigen die gewünschte Anordnung der verbliebenen Substituenten des Decalins. Die Konfiguration an C8 sollte sich in dieser Reaktion nicht ändern. Die Korrelation zwischen 4a-H und 8a-H bestätigt zudem, dass es sich um ein *cis*-Decalin handelt (**Abbildung 89**).

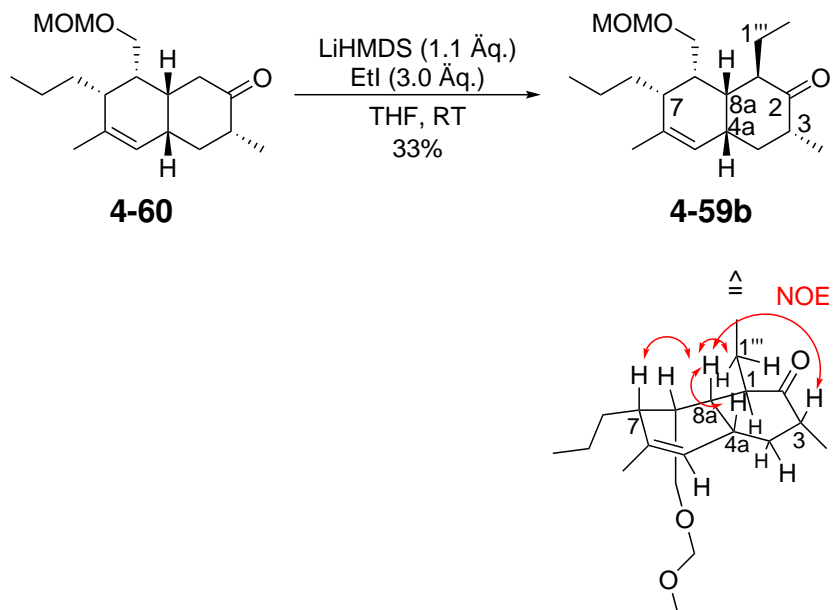


Abbildung 87 Alkylierung des Decalin **4-60** zu **4-59b**.

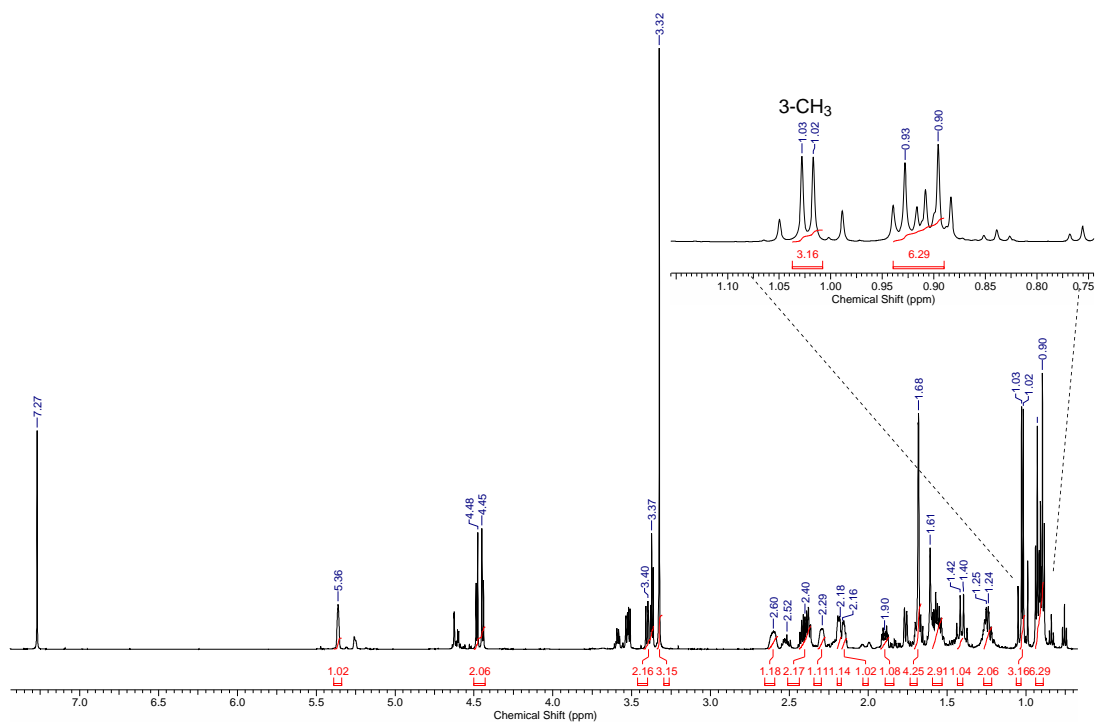


Abbildung 88 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Alkylierungsprodukt **4-59b** mit Vergrößerung.

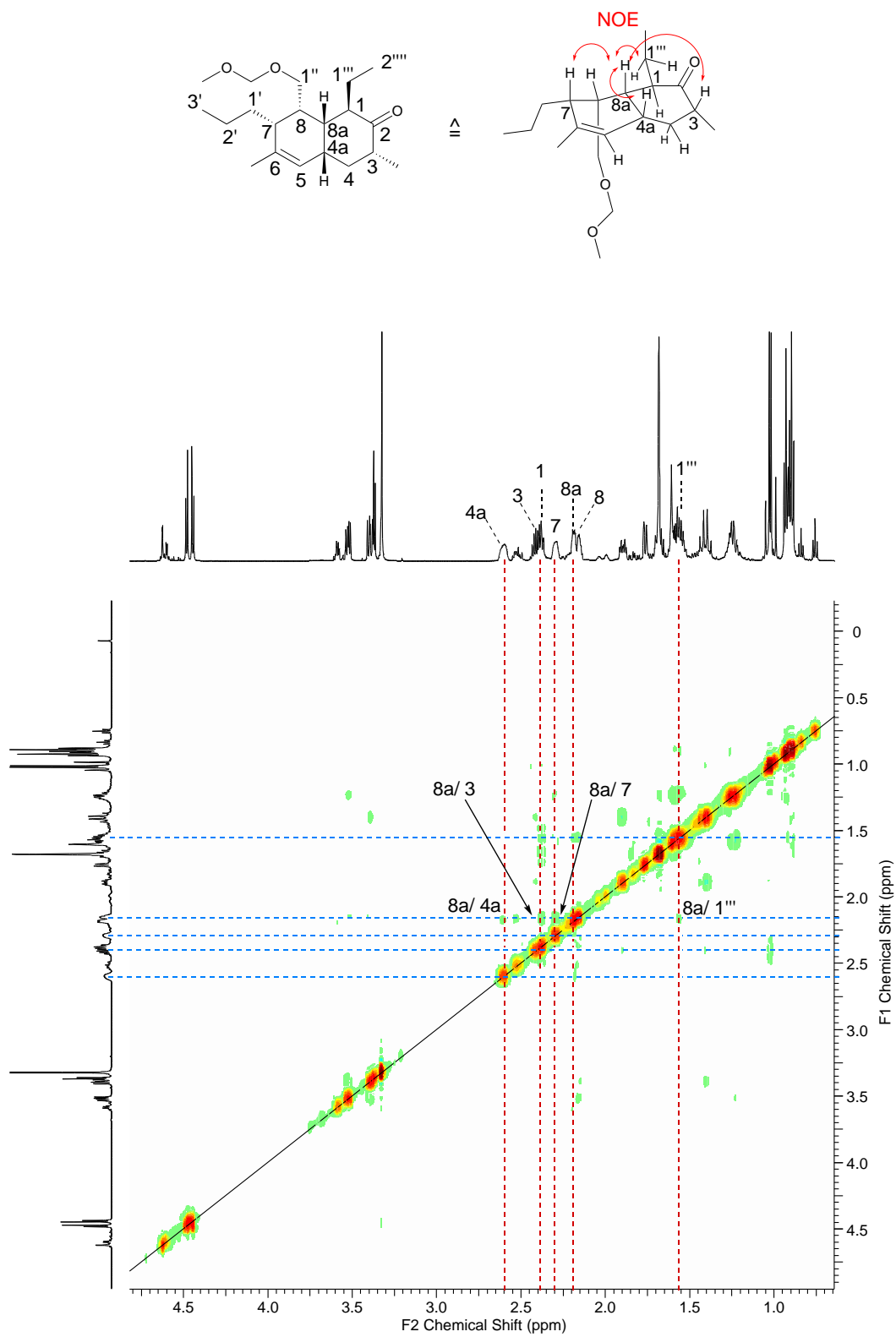


Abbildung 89 NOESY-Spektrum von Alkylierungsprodukt 4-59b.

Energieminimierungen an Methoxydecalin **4-65a** und **4-65b** als Näherungsmodelle haben gezeigt, dass die beiden Cyclohexanringe des Decalins eine Zwischenform aus einer Boot- und Twistkonformation einnehmen (**Abbildung 90**). Die axiale Anordnung der Ethylgruppe wäre um fast 7 kcal/mol energetisch günstiger als die gewünschte equatoriale Anordnung. **4-65a** könnte möglicherweise aus **4-65b** erhalten werden, indem **4-65b** enolisiert und anschließend protoniert wird und somit an C1 epimerisiert. Dieser Näherungsversuch könnte die Bildung des Alkylierungsprodukts **4-59b** in dieser Doktorarbeit erklären, jedoch sollten absolute Aussagen vorsichtig getroffen werden.

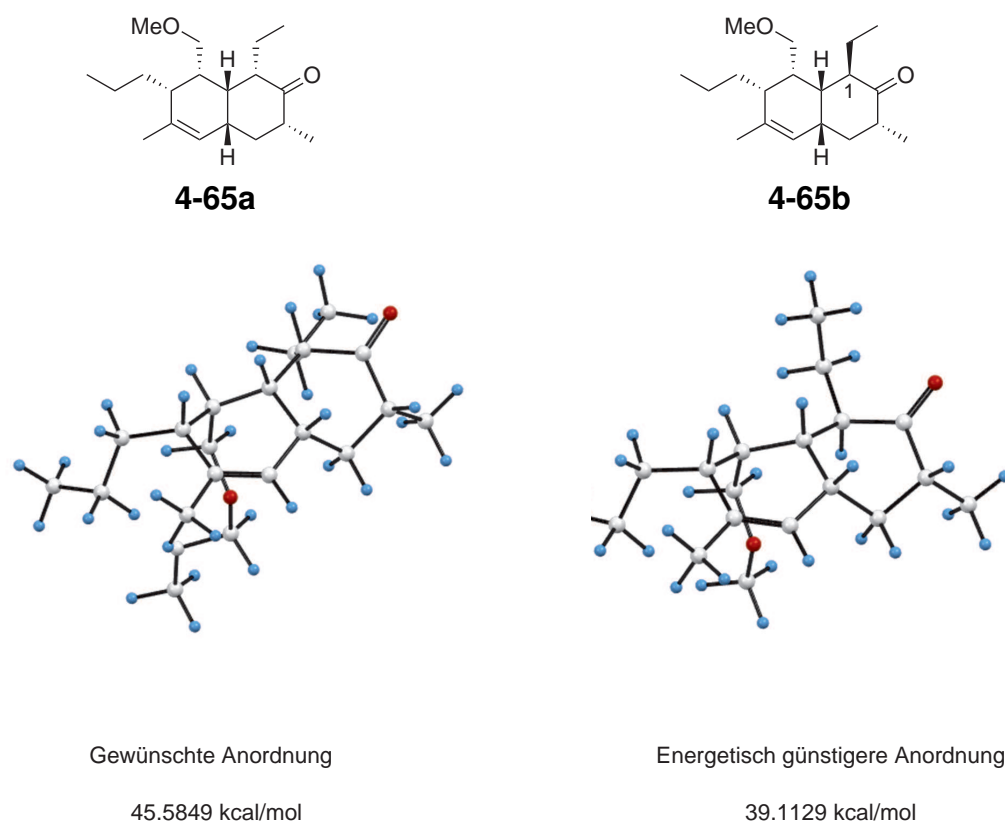


Abbildung 90 Energieminimierungen der Methoxydecaline **4-65a** und **4-65b**.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Verlauf dieser Dissertation konnten Untersuchungen zur Synthese der Decalinkernstruktur des Signermycin B durchgeführt werden. Die Kernstruktur unterscheidet sich von den Strukturen einiger gängiger Verbindungen, die als antibiotische Medikamente angewendet werden, wodurch Kreuzresistenzen ausgeschlossen werden können.

Die Synthese der Decalinkernstruktur **4-1** erfolgte hierbei über eine IMDA aus Trien **4-2**. Die Synthese des Triens konnte über eine VMAR aus Aldehyd **4-3** und Ketenacetal **4-4** durchgeführt werden (**Abbildung 91**).

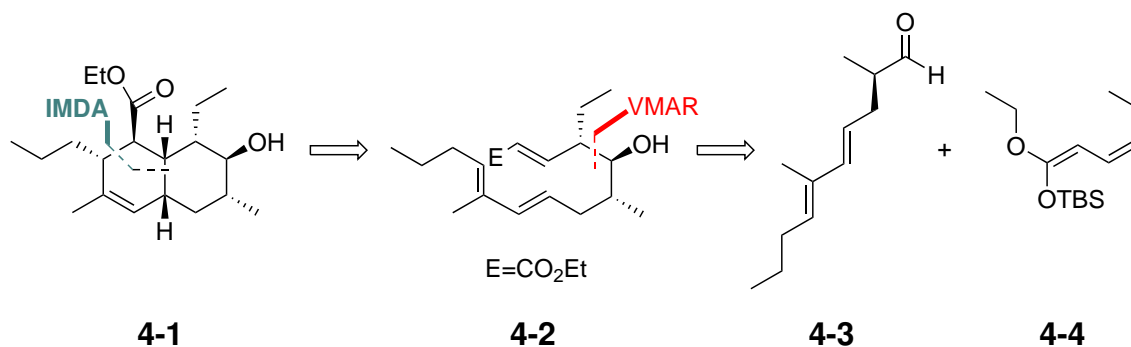


Abbildung 91 Retrosynthese 1 der Decalinkernstruktur.

Aldehyd **4-3** wurde in einer sechsstufigen Synthese ausgehend vom literaturbekannten Aldehyd **4-11** mit einer Gesamtausbeute von 4% hergestellt werden. Eine Wittig-Horner-Reaktion, Reduktion sowie Substitutionsreaktion setzten Aldehyd **4-11** zu Allylbromid **4-7** um, das mit dem acylierten Auxiliar **4-8** zu Verbindung **4-6** reagierte und schließlich nach reduktiver Abspaltung und Oxidation Dienal **4-3** nach sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 4% lieferte (**Abbildung 92**).

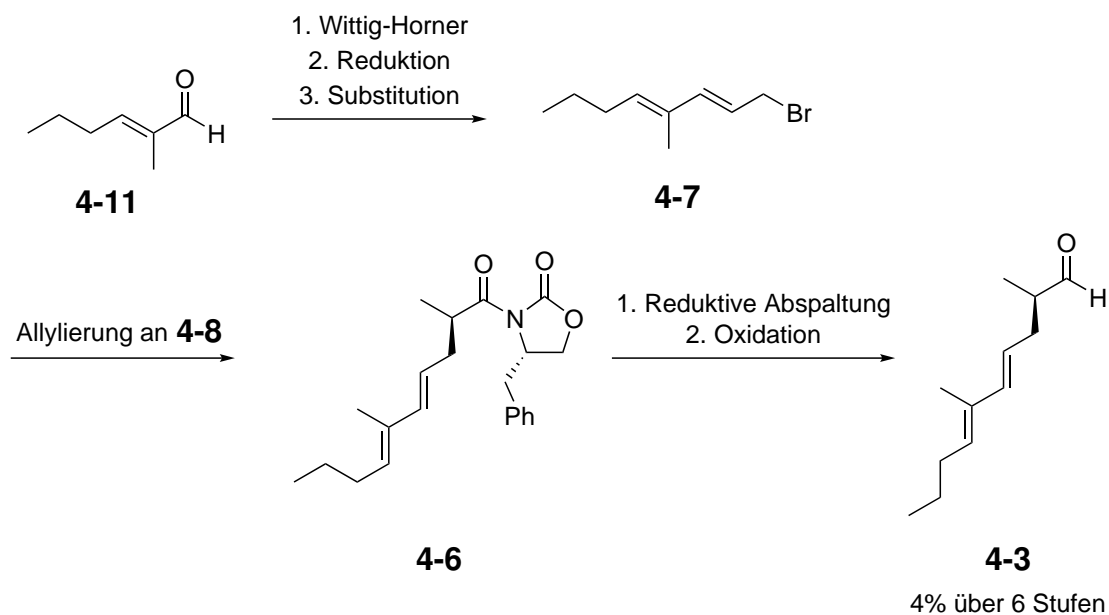


Abbildung 92 Synthese des Aldehyd **4-3**.

Alternativ ist es ebenfalls möglich gewesen, Dien **4-6** über eine Wittig Reaktion aus Phosphoniumbromid **4-14** und Aldehyd **4-13** herzustellen.

Die VMAR erfolgte schließlich zwischen dem Aldehyd **4-3** und dem literaturbekannten Silylketenacetal **4-4** zum Trien **4-2**. Das Trien lag als untrennbares 1:1 Gemisch zwischen dem gewünschten *syn*-Produkt **4-2a** und dem *anti*-Felkin-Anh-Produkt **4-2b** vor, welches in einer anschließenden IMDA zu den Decalinen **4-1a** und **4-1b** reagierte. Zusammengefasst konnte Decalin **4-1** über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 3% hergestellt werden (**Abbildung 93**).

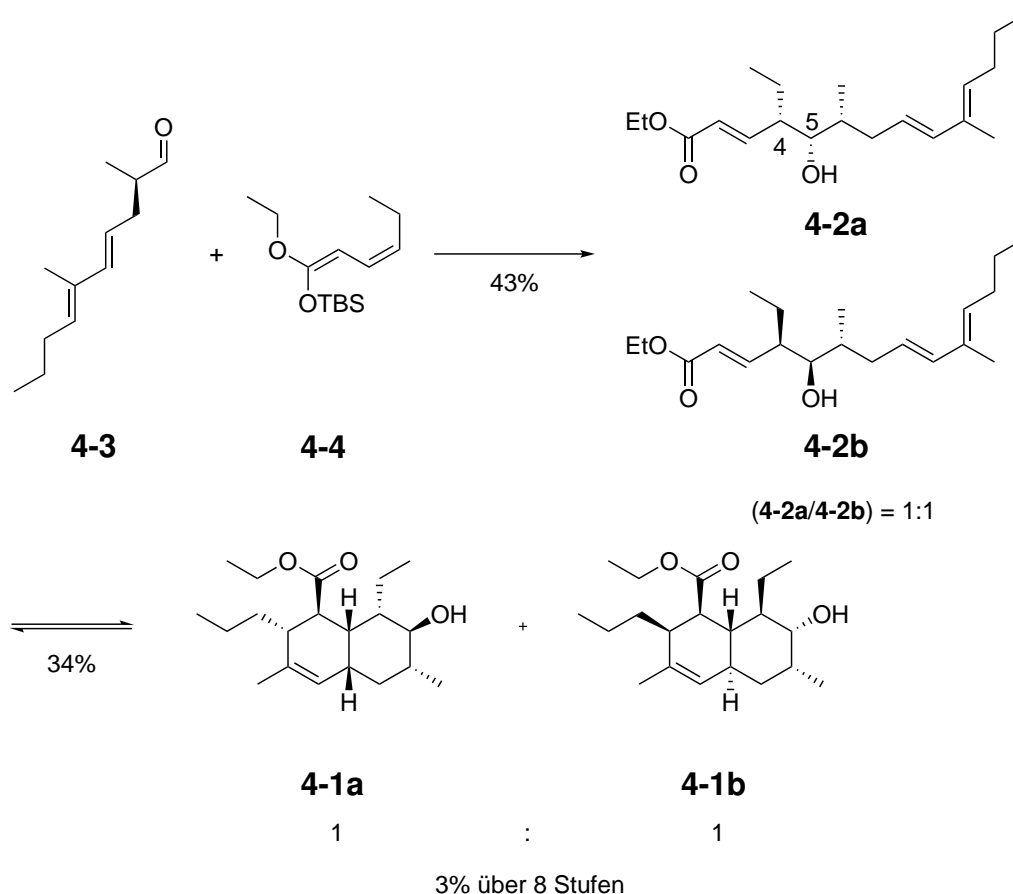


Abbildung 93 Synthese des Decalins 4-1.

Die alternativ verfolgten Routen zur Synthese der Decalinkernstruktur konnten unter Verwendung der Oxy-Cope-Umlagerung im Schlüsselschritt durchgeführt werden.

Der Versuch das Decalin 4-22 aus Allylalkohol 4-23, welcher wiederum über drei Stufen aus Phenol 4-27 und Cyclopentadien 4-28 hergestellt wurde, ist gescheitert (Abbildung 94).

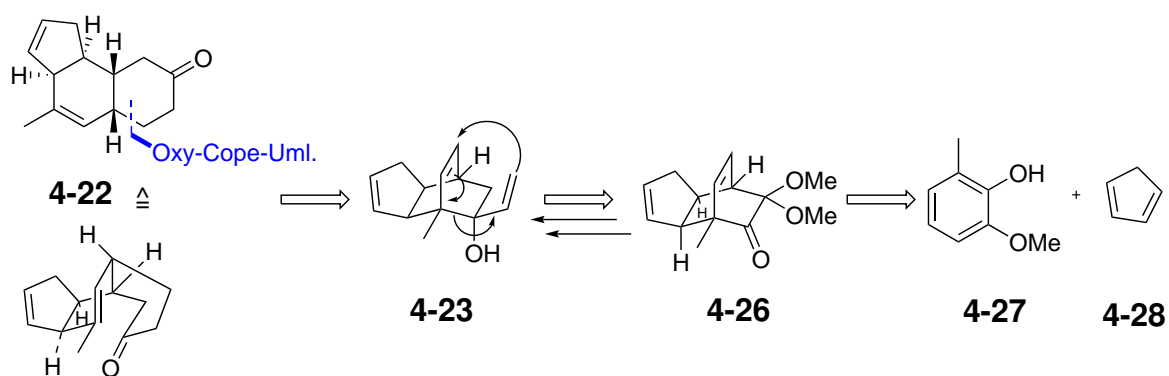


Abbildung 94 Synthese des Decalins 4-22.

Die Synthese des Tricyclus **4-26** ist zunächst erfolgreich verlaufen. In den Folgeschritten wurden eine Reduktion mit Samariumdiodid, Grignardaddition sowie schließlich die Oxy-Cope-Umlagerung durchgeführt, die allerdings nicht das gewünschte Decalin **4-22**, sondern das Isomer **4-30** mit einer Ausbeute von 10% über insgesamt vier Stufen ergeben hat (Abbildung 95).

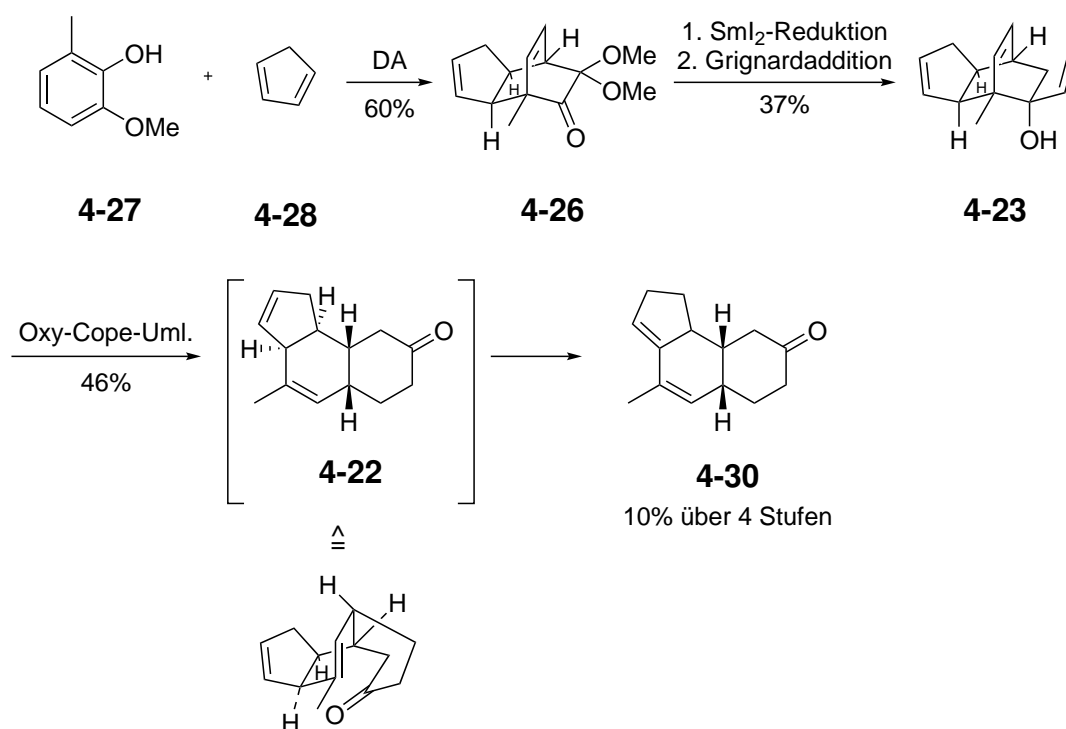


Abbildung 95 Synthese des Decalins 4-22.

Ein alternativer Ansatz wurde durchgeführt, bei dem anstelle des Cyclopentadiens das *cis*-Hexenol **4-38** als Reaktionspartner in der Diels-Alder-Reaktion eingesetzt wurde, um den Tricyclus **4-35** herzustellen.

Dieser reagierte in weiteren Folgestufen schließlich zum Decalin **4-59b**, welcher in insgesamt sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 2% erhalten wurde (**Abbildung 96**).

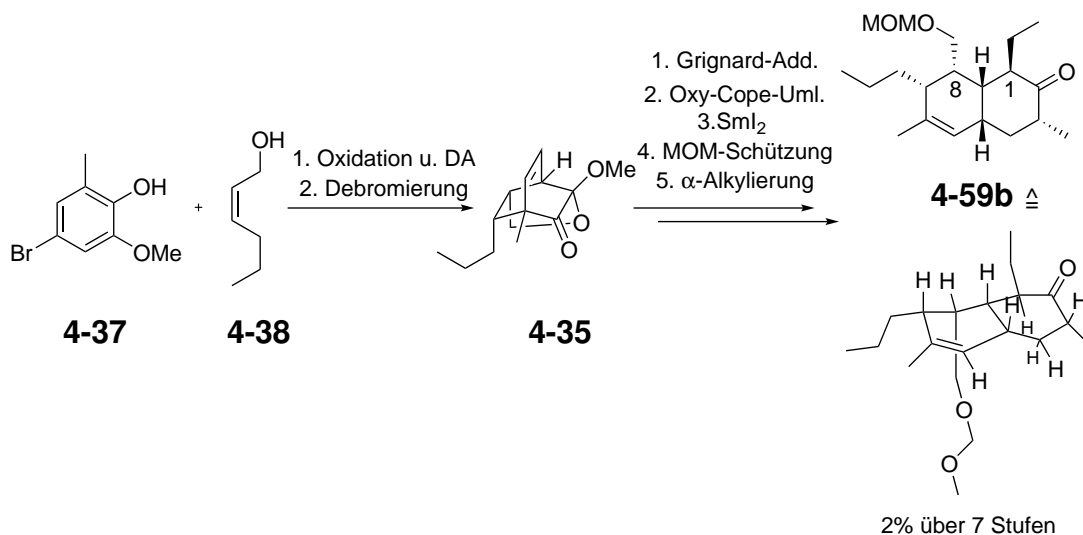


Abbildung 96 Synthese des Decalins **4-59b**.

Ausblick

Die Totalsynthese des Signermycin B müsste im weiteren Verlauf noch vervollständigt werden. Hierfür wäre es notwendig **4-59b** zu **4-59a** zu epimerisieren (eventuell auch im späteren Verlauf) und anschließend ebenso das Stereozentrum an C8. Für letztere Epimerisierung müsste zunächst die MOM-Schutzgruppe abgespalten werden. Das Keton an C2 würde zwischenzeitlich geschützt beziehungsweise reduziert und geschützt werden. Der Alkohol wird daraufhin zum Aldehyd aufoxidiert. Die Generierung des Enolats sowie anschließende Protonierung müsste die equatoriale Anordnung der Formylgruppe an C8 liefern (**Abbildung 97**).^[122]

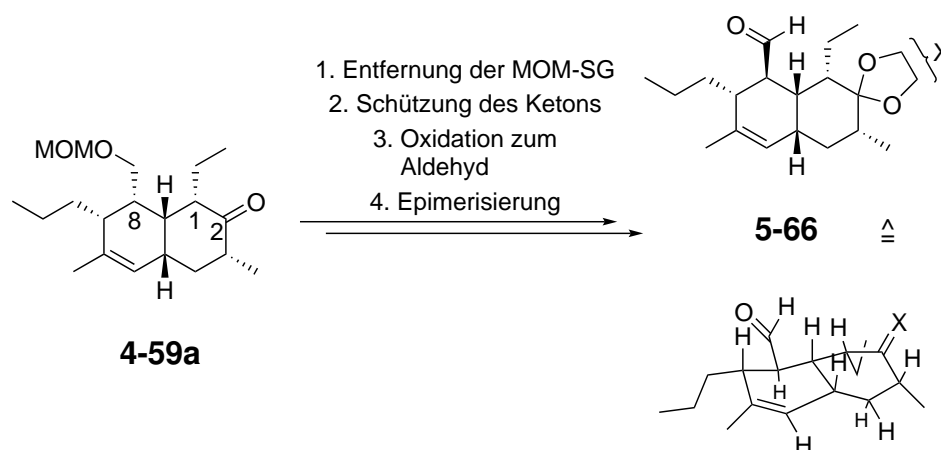


Abbildung 97 Epimerisierung an C8 zur Generierung von Aldehyd **5-66**.

Schließlich müsste noch die Tetramsäure eingeführt werden. Eine mögliche Strategie besteht darin, den Aldehyd **5-66** zur Säure zu oxidieren und diesen über eine Steglich-Veresterung mit Tetramsäure **5-67** zu verknüpfen, welche zuvor aus Boc-L-Alanin über eine Kondensation-Decarboxylierung und Entschützenssequenz hergestellt wird. Eine O- to C-Acyl-Umlagerung, auf die bereits Sengoku^[123] und Schobert^[135] zurückgegriffen haben, würde schließlich das Signermycin B liefern (**Abbildung 98**). Problematisch könnte hier die Stereochemie der Aminosäure sein, die im weiteren Verlauf der Tetramsäureknüpfung zur Bildung von Diastereomeren mit dem racemischen Decalin führen würde.

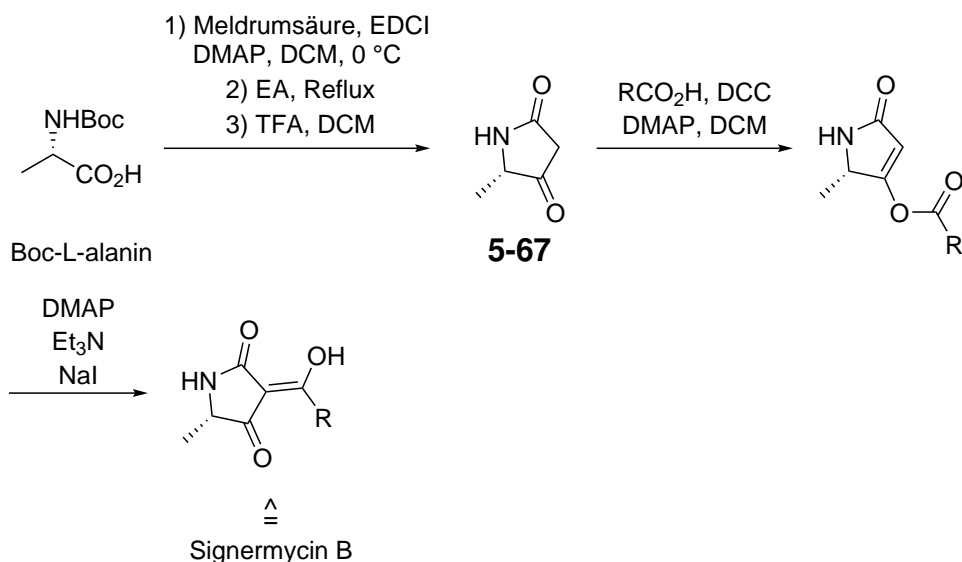


Abbildung 98 Umlagerungsstrategie zur Totalsynthese des Signermycin B.^[123]

Alternativ wäre es ebenfalls möglich, die Tetramsäure über eine Zyklisierung herzustellen. Hierfür müsste Aldehyd **5-66** zunächst über eine Reformatsky-Reaktion und anschließender Verseifung zu Ketoester **5-68** umgesetzt werden. Dieser würde im Folgeschritt in einer steglichartigen Reaktion mit PNB-geschütztem L-Alanin zu Amid **5-69** reagieren. Eine Lacey-Dieckman-Zyklisierung würde schließlich die gewünschte Tetramsäure liefern, welche nur noch entschützt werden müsste und nach einer weiteren Ketonreduktion am Decalingerüst schließlich Signermycin B (**2-1**) liefern sollte (**Abbildung 99**).^[94]

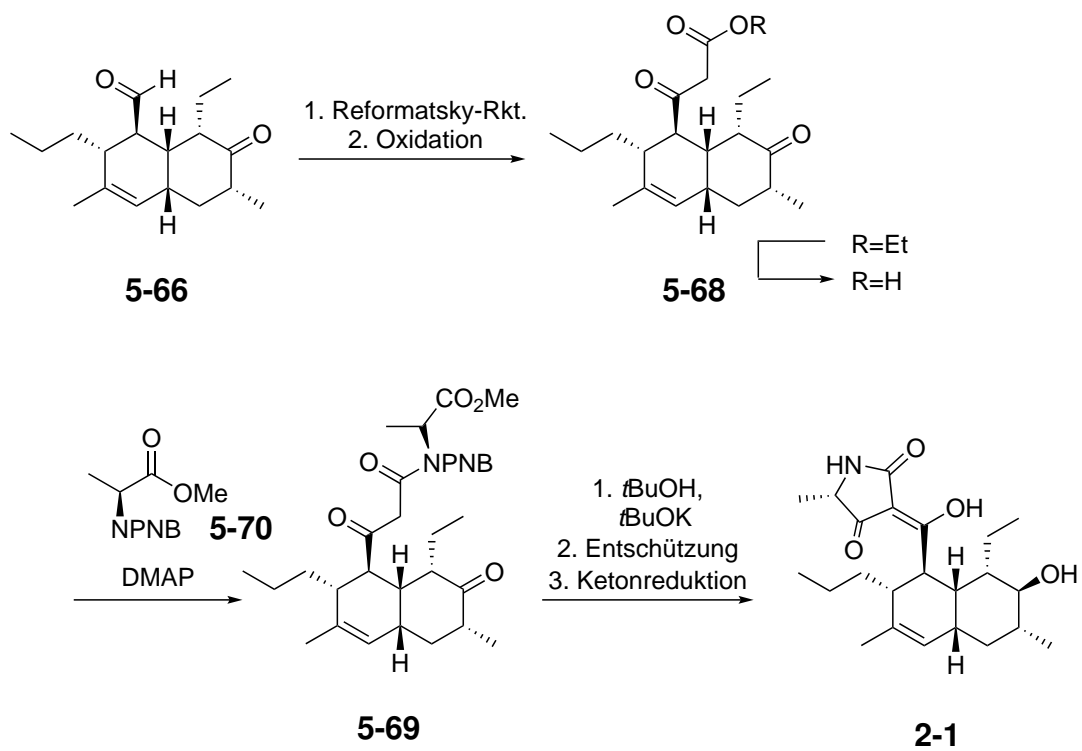


Abbildung 99 Lacey-Dieckmann-Strategie zur Totalsynthese des Signermycin B.^[94]

6 Experimenteller Teil

6.1 Arbeitsvorschriften

6.1.1 Arbeitstechniken

Luftempfindliche Reaktionen sind unter Argon- oder Stickstoffatmosphäre mithilfe der Schlenk-Technik durchgeführt worden. Die Glasgeräte wurden dafür heiß zusammengebaut und anschließend unter Vakuum evakuiert. Danach wurden die Glasgeräte mit Schutzgas wieder auf atmosphärischen Druck befüllt und dieser Zyklus zwei-dreimal wiederholt. Die Zugabe von flüssigen Chemikalien erfolgte mithilfe der Kanülentechnik oder mit zuvor inertisierten Tropftrichtern. Lösemittel wurden nach Ablauf der Reaktion am Rotationsverdampfer der Marke *Büchi* bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C entfernt. Zwischenprodukte wurden im Gefrierschrank bei -30 °C zwischengelagert. Reaktionstemperaturen von -78 °C sind durch Kryostaten der Marke *Julabo* des Typs FT 902 erreicht worden.

6.1.2 Dünnschichtchromatographie

Der Reaktionsfortschritt wurde mithilfe von DC-Platten der Firma *MACHEREY & NAGEL* des Typs SIL G/UV 254 verfolgt. Als Laufmittel wurden PE und EtOAc (PE/EA), PE und DE (PE/DE) oder Pentan und DE (Pentan/DE) verwendet. Die Dünnschichtchromatogramme werden bei UV-aktiven Verbindungen unter UV-Licht der Wellenlänge von 254 nm betrachtet und mit einer KMnO_4 - oder Vanillin-Lösung angefärbt, die wie folgt hergestellt werden:

KMnO_4 -Lsg.:

3.0 g Kaliumpermanganat und 20 g Kaliumcarbonat in 5 mL 5%iger Natronlauge und 300 mL Wasser.

Vanillin-Lsg:

2.0 g Vanillin in 100 mL Ethanol und 1 mL Schwefelsäure (18M).

6.1.3 Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Aufreinigungen sind mit der Flash-Chromatographie unter Verwendung von Kieselgel der Firma *MACHERRY & NAGEL* vorgenommen worden, welches eine Korngröße von 40-63 μm aufweist. Die Größe der Säule wurde anhand der Rohproduktmenge gewählt. Verwendete Laufmittelgemische sind PE/EA und PE/DE. Es wurde mit einem leichten Überdruck von etwa 0.30 bar gearbeitet.

6.1.4 Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien stammen von den Firmen *Sigma Aldrich*, *ABCR*, *TCI*, *Fluka*, *Merck* sowie *Roth* und sind ohne weitere Aufarbeitung verwendet worden. Die verwendeten absolutierten Lösemittel wurden nach literaturbekannten Methoden absolutiert.^[126] Der verwendete Petrolether besitzt einen Siedebereich von 40-60 °C. Cyclopentadien wurde durch die Retro-Diels-Alder-Reaktion von Dicyclopentadien bei 170 °C erhalten. Das Cp wurde abdestilliert und der Auffangkolben währenddessen in einem Eiswasserbad gekühlt. Das Cp wurde sofort weiter umgesetzt.^[127]

SmI_2 wurde nach der Vorschrift von Kagan^[118] hergestellt, indem Samariumpulver (-40 mesh) (1.4 Äq.) mit 1,2-Diodethan (1.0 Äq.) in abs. THF (0.1 M Lsg.) unter Argon Atmosphäre suspendiert wurde und das Reaktionsgemisch für 24 h bei RT gerührt wurde. Der Erfolg der Reaktion ist an der dunkelblauen Farbe der Reaktionslösung zu erkennen.

6.1.5 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren sind an einem Bruker Avance III HD 400-Spektrometer mit einer Protonenresonanz-Frequenz von 400.16 MHz und 100.62 MHz für ^{13}C -Kerne aufgenommen worden. Hochaufgelöste Spektren wurden an einem Bruker Avance 700 Spektrometer bei einer Protonenresonanz-Frequenz von 700.29 MHz und einer Frequenz von 176.09 MHz für ^{13}C -Kerne oder einem Bruker AMX 600 Spektrometer bei einer Protonenresonanz-Frequenz von 600.13 MHz und einer Frequenz

von 150.90 MHz für ^{13}C -Kerne aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm angegeben und Kopplungskonstanten J in Hz. Die Referenzierung erfolgte für die ^1H -Spektren auf die Restsignale der undeuterten Lösemittelanteile und für die ^{13}C -Spektren auf das Signal des deuterierten Lösemittels: CDCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7.27$ ppm) und C_6D_6 ($\delta_{\text{H}} = 7.16$ ppm). Die Beschreibung der Signale erfolgt mit folgenden Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), sxt (Sextett), m (Multiplet), dd (Dublett vom Dublett), dt (Dublett vom Triplet) und tq (Triplet vom Quartett).

6.1.6 Hochauflösende Massenspektrometrie

Die hochauflösenden Massenspektren wurden entweder an einem Finnigan MAT95-Massenspektrometer (Elektronenstoß-Ionisation (EI)) oder einem Bruker maXis 4G TOF HRMS (Elektronenspray-Ionisation (ESI)) aufgenommen.

6.1.7 Polarimetrie

Spezifische Drehwerte wurden an einem Polarimeter der Firma Jasco des Typs P-1020 gemessen. Die Messung erfolgte in einer Küvette mit einer Länge von 10 cm und 1 cm Durchmesser, bei 20 °C und der Wellenlänge von 589 nm (Na-Lampe). Die Konzentration c beträgt hierbei [g/100 mL] und der Drehwert wird in ° als $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ angegeben.

6.1.8 Röntgenkristallstrukturanalyse

Die zu untersuchenden Verbindungen wurden in Chloroform gelöst und mit *n*-Pentan überschichtet. Nach langsamen Verdampfen des Lösemittels wurden die Kristalle erhalten.

Die Messungen und Untersuchungen wurden von Dr. Markus Ströbele vom Anorganischen Institut der Eberhard Karls Universität Tübingen durchgeführt.

Experimentelle Durchführung

Die Messungen der Einkristalle wurde an einem Rigaku XtaLAB Synergy-S Dif-

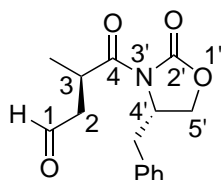
fraktometer durchgeführt. Die Einkristalle wurden während der Messung bei einer Temperatur von 150.00 K temperiert. Die Strukturaufklärung erfolgte mithilfe des Programms **ShelXT**^[124] sowie der Verwendung von ω Scans mit Cu K $_{\alpha}$ Strahlung. Die graphische Darstellung erfolgte unter Verwendung des Programms **Mercury**.

6.1.9 Ozonolyse

Das Ozon wurde durch einen Ozongenerator der Firma Fischer OZ 502 aus getrocknetem Sauerstoff (CuSO $_4$ -Säule) generiert. Dabei betrug der angelegte Druck 1.2 Bar, der Betriebsdruck 0.5 Bar und die Durchflussgeschwindigkeit 50 l/h. Die eingestellte Umwandlung von 100% entspricht hierbei ca. 1.6 mol Ozon pro Stunde.

6.2 Synthesevorschriften

(*R*)-4-((*S*)-4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-methyl-4-oxobutanal (4-13**)**^[109]



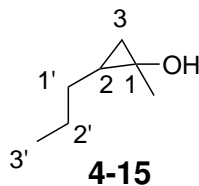
4-13

(*S*)-4-Benzyl-3-((*R*)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on^[106] (3.88 g, 14.20 mmol, 1.00 Äq.) wird in DCM (200 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Für 1 h wird O_3 durch das gelöste Edukt geleitet, wobei nach 15 min eine intensive Blaufärbung eintritt. Es wird mit PPh_3 (11.58 g, 44.16 mmol, 3.11 Äq.) gequench und für 1 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wird entfernt und das Rohprodukt als farbloses Feststoffgemisch erhalten. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 2:1) wird der Aldehyd **4-13** als farbloses Öl erhalten (2.60 g, 9.45 mmol, 67%).

$R_f = 0.52$ (PE/DE, 9:1, UV/ KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.16 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 3- CH_3), 2.54 (dd, $J=18.5, 4.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.74 (dd, $J=13.5, 9.5$ Hz, 1H, CH_2Ar), 3.05 (dd, $J=18.5, 9.4$ Hz, 1H, 2-H), 3.20 (dd, $J=13.6, 3.3$ Hz, 1H, CH_2Ar), 4.09–4.16 (m, 4H, 3-H, 5'-H), 4.53–4.65 (m, 1H, 4'-H), 7.16–7.20 (m, 3H, $H\text{-Ar}$), 7.23–7.30 (m, 2H, $H\text{-Ar}$), 9.69 (s, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 17.0 (3- CH_3), 32.4 (C-3), 37.5 (CH_2Ar), 47.6 (C-2), 55.3 (C-4'), 66.0 (C-5'), 127.2 (aryl C), 128.9 (aryl C), 129.4 (aryl C), 135.4 (aryl C), 153.0 (C-2'), 175.8 (C-4), 200.0 (C-1).

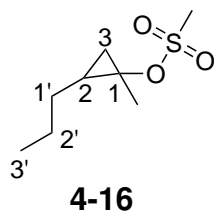
1-Methyl-2-propylcyclopropan-1-ol (4-15)^[107]

Ethylacetat (15.50 mL, 158.90 mmol, 1.00 eq.) wird in Et₂O (500 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Ti(*i*OPr)₄ (4.70 mL, 15.59 mmol, 0.10 eq.) wird zugegeben. Anschließend wird Pentylmagnesiumbromid-Lsg. (2.0 M in Et₂O, 336.87 mmol, 2.12 Äq.) über einen Zeitraum von 1 h zugegeben. Das schwarze Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zum Quenchen in eisgekühlte 10 % H₂SO₄-Lsg. gegeben. Es wird mit Diethylether (200 mL) extrahiert und mit Wasser (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt und das Rohprodukt als gelbes Öl erhalten. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/DE, 1:1) wird Cyclopropanol **4-15** als farbloses Öl erhalten (10.53 g, 92.17 mmol, 58%) und ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

R_f = 0.52 (*n*Pentan/DE, 9:1, UV/KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.07 (dd, *J*=6.4, 5.3 Hz, 1H, 3-H), 0.81–0.86 (m, 1H, 3-H), 0.93 (t, *J*=7.3 Hz, 3H, 3'-H), 0.97–1.03 (m, 1H, 2-H), 1.06–1.23 (m, 2H, 1'-H), 1.24–1.36 (m, 2H, 2'-H), 1.41 (s, 3H, 1-CH₃), 1.92 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 13.9 (C-3'), 20.2 (C-3), 20.5 (1-CH₃), 22.8 (C-1'), 25.4 (C-2), 31.9 (C-2'), 55.6 (C-1).

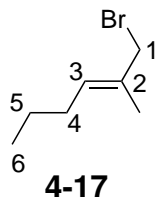
1-Methyl-2-propylcyclopropyl-methansulfonat (4-16)

Cyclopropanol **4-15** (3.34 g, 29.25 mmol, 1.00 Äq.) wird in EA (150 ml) gelöst und mit DMAP (714.70 mg, 5.85 mmol, 0.20 Äq.), NEt₃ (5.30 mL, 38.03 mmol, 1.30 eq.) und Methansulfonylchlorid (2.49 mL, 32.18 mmol, 1.10 Äq.) versetzt. Ein weißer Feststoff fällt nach vollständiger Zugabe aus. Nach 2.5 h wird mit 1N HCl (50 mL) gequenchet, mit EA (50 mL) extrahiert und die organische Phase mit Wasser (50 mL) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Na₂SO₄ wird das Sulfonat **4-16** (4.54 g, 23.61 mmol, 81%) als gelbes Öl erhalten welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

$R_f = 0.43$ (PE/DE, 1:1, UV/KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, 3'-H), 1.14–1.55 (m, 7H, 1'-H, 2'-H, 2-H, 3-H), 1.67 (s, 3H, 1-CH₃), 2.98 (s, 3H, SCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 13.9 (C-3'), 18.3 (1-CH₃), 18.4 (C-3), 22.2 (C-1'), 23.6 (C-2), 31.3 (C-2'), 40.1 (SCH₃), 55.5 (C-1).

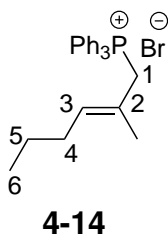
(E)-1-Brom-2-methylhex-2-en (4-17)^[108]

Mg-Späne (4.54 g, 23.60 mmol, 1.00 Äq.) werden in abs. Et₂O (10 mL) gelöst und langsam mit wenigen Tropfen 1,2-Dibromethan versetzt. Das Anspringen der Reaktion macht sich durch Blubbern der Reaktionslösung bemerkbar. Die verbliebene Menge an 1,2-Dibromethan (3.00 mL, 35.39 mmol, 1.50 eq.) wird in Et₂O (20 mL) verdünnt und langsam zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch für 2 h bei 45 °C erhitzt, bis sich sämtliches Magnesium gelöst hat. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C gekühlt und mit Cyclopropanderivat **4-16** (4.54 g, 23.60 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in Et₂O (10 mL) versetzt. Nach Erwärmen auf RT wird für 40 min gerührt und anschließend mit H₂O (5 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 10 mL) extrahiert und die Etherphasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE) wird Allylbromid **4-17** als farbloses Öl erhalten (2.42 g, 13.65 mmol, 58%).

R_f = (nPentan/DE, 9:1, UV/KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.91 (t, *J*=7.5 Hz, 3H, 6-H), 1.40 (qt, *J*=7.5, 7.3 Hz, 2H, 5-H), 1.76 (s, 3H, 2-CH₃), 2.02 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, 4-H), 3.99 (s, 2H, 1-H), 5.62 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, 3-H).

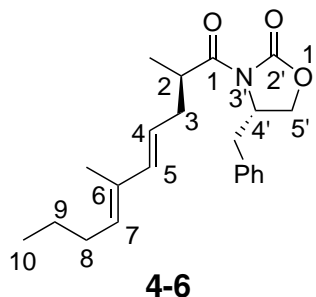
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 13.7 (C-6), 14.6 (2-CH₃), 22.3 (C-5), 30.3 (C-4), 40.0 (C-1), 131.6 (C-3), 132.0 (C-2).

(E)-(2-Methylhex-2-en-1-yl)triphenylphosphoniumbromid (4-14)

Allylbromid **4-17** (3.81 g, 21.53 mol, 1.00 Äq.) und Triphenylphosphan (5.65 g, 21.53 mmol, 1.00 Äq.) werden in abs. Tol (30 mL) für 17 h auf 130 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird das Salz abfiltriert. Das Phosphoniumbromid **4-14** wird als weißer Feststoff erhalten (7.74 g, 21.53 mmol) und ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Smp.: 149.5 °C.

**(*S*)-4-Benzyl-3-((*R,4E,6E*)-2,6-dimethyldeca-4,6-dienoyl)oxazolidin-2-one
(4-6)**



Phosphoniumbromid **4-14** (8.77 g, 19.96 mmol, 1.30 Äq) wird in abs. THF (50 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 7.90 mL, 19.96 mmol, 1.30 Äq.) wird langsam zugegeben und das rote Reaktionsgemisch für 30 min bei RT gerührt. Aldehyd **4-13** (4.23 g, 15.35 mmol, 1.00 Äq) wird in abs. THF (50 mL) gelöst, dem Reaktionsgemisch langsam zugegeben und für 1.5 h bei RT gerührt. Es wird anschließend mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequenchet und die wässrige Phase zweimal mit EA (100 mL) extrahiert. Mit Wasser (150 mL) und ges. NaCl-Lsg. (150 mL) wird gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Rohprodukt als orangefarbenes Öl erhalten. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 5:1) wird Dien **4-6** als farbloses Öl erhalten (3.80 g, 10.69 mmol, 41%).

Variante 2:

Das acylierte Auxilliar **4-8** (800.67 mg, 3.43 mmol, 1.2 Äq.) wird in abs. THF (25 mL) gelöst und die gelbe Lösung auf -78 °C gekühlt. NaHMDS-Lsg. (1.0 M in THF, 5.2 mL, 1.0 M, 5.15 mmol, 1.5 Äq.) wird langsam zugetropft und das dunkelgelbe Reaktionsgemisch für 1 h bei -78 °C gerührt. Allylbromid **4-7** wird in abs. THF (5 mL) gelöst und langsam zugetropft. Das dunkelgelbe Reaktionsgemisch wird für eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt und anschließend mit H₂O (10 mL) gequenchet. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert (je 20 mL) und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird

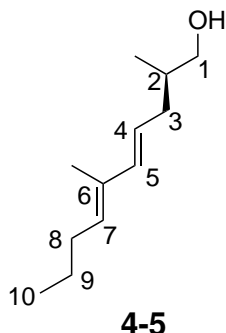
im Vakuum entfernt und das Rohprodukt als braunes Öl erhalten. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 7:1) wird das allylierte Produkt **4-6** als gelbes Öl erhalten (183.0 mg, 0.515 mmol, 18%).

$R_f = 0.24$ (PE/EA, 7:1, UV/KMNO₄); $[\alpha]_D^{20} = 37.8$ (c=1 in CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.79 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, 10-H), 1.12 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.28 (sxt, $J=7.3$ Hz, 2H, 9-H), 1.64 (s, 3H, 6-CH₃), 1.99 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8-H), 2.17–2.25 (m, 1H, 3-H), 2.42–2.51 (m, 1H, 3-H), 2.57 (dd, $J=13.3, 9.8$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.19 (dd, $J=13.5, 3.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.81 (sxt, $J=6.9$ Hz, 1H, 2-H), 4.03–4.14 (m, 2H, 5'-H), 4.57–4.65 (m, 1H, 4'-H), 5.32 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, 7-H), 5.49 (dt, $J=14.9, 7.2$ Hz, 1H, 4-H), 6.04 (d, $J=15.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.12 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.20–7.28 (m, 3H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 12.5 (6-CH₃), 13.8 (C-10), 16.5 (2-CH₃), 22.8 (C-9), 30.2 (C-8), 38.4 (C-3), 37.9 (CH₂Ph), 38.0 (C-2), 55.3 (C-4'), 66.0 (C-5'), 123.3 (C-4), 127.3 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 131.8 (C-7), 133.3 (C-Ar), 135.4 (C-6), 137.6 (C-5), 153.1 (C-2'), 167.8 (C-1).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₂H₁₉NO₃Na: 378.20396, gemessen 378.20436, $\Delta m_{rel}=1.06$ pm.

(*R,4E,6E*)-2,6-Dimethyldeca-4,6-dien-1-ol (4-5)

Das Säurederivat **4-6** (406.0 mg, 1.14 mmol, 1 Äq.) wird in abs. THF (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Abs. MeOH (55 μ L, 1.38 mmol, 1.21 Äq.) sowie LiBH₄-Lsg. (1M in THF, 0.86 mL, 3.43 mmol, 3.0 Äq.) werden nacheinander zugetropft und das farblose Reaktionsgemisch für 1 h bei RT gerührt. Mit ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) wird gequencht und dreimal mit Diethylether (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt als farbloses Öl erhalten, welches nach kurzer Zeit auskristallisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/DE, 1:1) wird Dienol **4-5** als gelbes Öl erhalten (140.0 mg, 767.2 μ mol, 67%).

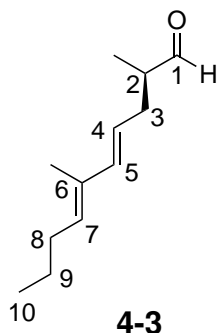
R_f = 0.40 (PE/DE, 1:1, UV/KMnO₄); $[\alpha]_D^{20}$ = 3.6 (*c*=1 in CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.92–0.95 (m, 6H, 2-CH₃, 10-H), 1.35–1.46 (m, 4H, 8-H, 9-H), 1.73 (s, 3H, 6-CH₃), 1.96–2.05 (m, 1H, 3-H'), 2.08–2.10 (m, 1H, 2-H), 2.16–2.26 (m, 1H, 3-H), 3.45–3.56 (m, 2H, 1-H), 5.40 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, 7-H), 5.55 (dt, *J*=15.0, 7.3 Hz, 1H, 4-H), 6.10 (d, *J*=15.5 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 12.5 (C-6), 13.9 (C-10), 16.5 (2-CH₃, C-10), 22.8 (C-8, C-9), 30.2 (C-2), 36.3 (6-CH₃), 36.8 (C-3), 67.7 (C-1), 126.0 (C-4), 131.1 (C-7), 136.5 (C-5).

HRMS (EI): [M]⁺ berechnet für C₁₂H₂₂O: 182.166516; gefunden: 182.16581,

Δm_{rel} =0.71 pm.

(*R*,4*E*,6*E*)-2,6-Dimethyldeca-4,6-dienal (4-3)

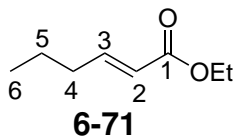
Aldehyd **4-5** (140.0 mg, 767.9 μmol , 1 Äq.) wird in abs. DCM (5 mL) gelöst und mit DMP (390.9 mg, 921.5 μmol , 1.2 Äq.) versetzt. Die weiße Suspension wird für 1 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. Na_2SO_3 -Lsg. (5 mL) und ges. NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) gequenchet. Dreimal wird mit DCM extrahiert (je 5 mL) und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt als gelbes Öl erhalten. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/DE, 10:1) und Aldehyd **4-3** als farbloses Öl erhalten (78.0 mg, 432.6 μmol , 56%).

$R_f = 0.41$ (PE/DE, 10:1, UV/ KMnO_4); $[\alpha]_D^{20} = -16.1$ ($c=1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3, 10-H), 1.12 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.40 (q, $J=7.3$ Hz, 2H, 8-H), 1.72 (s, 3H, 6- CH_3), 2.10 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 9-H), 2.17–2.27 (m, 1H, 3-H), 2.42–2.54 (m, 2H, 2-H, 3-H), 5.38–5.52 (m, 2H, 4-H, 7-H), 6.12 (d, $J=15.7$ Hz, 1H, 5-H), 9.68 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 12.5 (C-6), 13.1 (2- CH_3), 13.9 (C-10), 22.8 (C-8), 30.9 (C-9), 33.9 (C-3), 46.6 (C-2), 122.74 (C-4), 131.9 (C-7), 137.6 (C-5), 204.9 (C-1).

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$: 180.150866; gefunden: 180.15079, $\Delta m_{rel}=0.71$ pm.

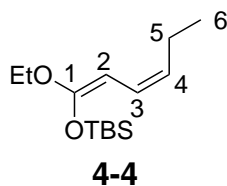
Ethyl (*E*)-hex-2-enoat (6-71)^[128]

NaH (60%, in Mineralöl, 1.35 g, 56.1 mmol, 1.2 eq.) wird in abs. THF (120 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Zur weißen Suspension wird TEPA (11.1 mL, 56.1 mmol, 1.2 eq.) zugetropft. Eine Gasentwicklung wird beobachtet, während das Reaktionsgemisch klar wird. Für 1 h wird bei 0 °C gerührt. Aldehyd **4-3** (4.30 mL, 47.8 mmol, 1 eq.) wird dem Reaktionsgemisch zugetropft. Für 30 min wird bei RT gerührt und anschließend mit ges. NH₄Cl-Lsg. (60 mL) gequenchet. Es wird dreimal mit DCM (60 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösemittel unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt als gelbes Öl erhalten. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/DE, 9:1) wird Ester **6-71** als gelbes Öl erhalten (3.956 g, 21.7 mmol, 82%).

$R_f = 0.48$ (PE/DE, 9:1, UV/KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, 6-H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.50 (sxt, $J=7.4$ Hz, 2H, 5-H), 2.19 (qd, $J=7.2, 1.6$ Hz, 2H, 4-H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.82 (dt, $J=15.5, 1.5$ Hz, 1H, 2-H), 6.97 (dt, $J=15.7, 7.0$ Hz, 1H, 3-H).

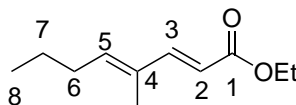
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 13.6 (C-6), 14.3 (OCH₂CH₃), 21.3 (C-5), 34.2 (C-4), 60.1 (OCH₂CH₃), 121.4 (C-2), 149.2 (C-3), 166.8 (C-1).

(1Z, 3Z)-(1-Methoxy-1,3-hexadienyloxy)tert-butyldimethylsilan (4-4)^[129]

KHMDS-Lsg. (1 M in THF, 15.8 mmol, 1.2 Äq.) wird mit abs. THF (20 mL) verdünnt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Der Ester **6-71** wird in abs. THF (10 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 10 min zur KHMDS-Lsg. zugetropft. Das gelbe Reaktionsgemisch wird für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. TBSCl (2.39 g, 15.8 mmol, 1.2 Äq.), gelöst in abs. THF (15 mL), wird über einen Zeitraum von 10 min zum Reaktionsgemisch zugetropft. Das gelbe Reaktionsgemisch wird für 15 min im Eiswasserbad und anschließend bei RT für weitere 2.5 h gerührt. Es wird über Celite abfiltriert, dreimal mit Petrolether nachgewaschen und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt liegt als gelbes Öl vor und wird über Destillation aufgereinigt und Silylketenacetal **4-4** als farbloses Öl (2.97 g, 12.3 mmol, 48%, Sdp.: $85\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 mbar) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ [ppm]: 0.19 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (s, 9H, Si-*t*Bu), 1.06 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 6-H), 2.05–2.43 (m, 2H, 5-H), 3.09 (s, 3H, OCH_3), 4.66 (dd, $J=10.6, 0.9$ Hz, 1H, 2-H), 5.19–5.37 (m, 1H, 4-H), 6.53–6.67 (m, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ [ppm]: -3.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 15.1 (C-6), 22.0 (C-5), 26.2 (Si-*t*Bu), 54.7 (OCH_3), 76.9 (C-2), 123.9 (C-4), 125.1 (C-3), 159.0 (C-1).

Ethyl (2*E*,4*E*)-4-methylocta-2,4-dienoat 4-10

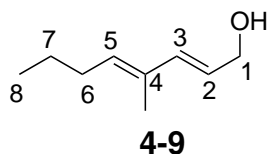
NaH (60%, in Mineralöl, 0.930 mg, 38.8 mmol, 1.5 eq.) wird in abs. THF (120 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Zur weißen Suspension wird TEPA (7.80 mL, 38.8 mmol, 1.5 eq.) zugetropft. Eine Gasentwicklung wird beobachtet, während das Reaktionsgemisch klar wird. Für 1 h wird bei 0 °C gerührt. Aldehyd **4-11** (2.97 g, 26.46 mmol, 1 eq.) wird in abs. THF (40 mL) gelöst und dem Reaktionsgemisch zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbt sich dabei gelb. Für 1 h wird bei RT gerührt und anschließend mit ges. NH₄Cl-Lsg. (40 mL) gequenchet. Es wird dreimal mit DCM (40 mL) extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/DE, 9:1) wird Ester **4-10** als gelbes Öl erhalten (3.956 g, 21.7 mmol, 82%).

$R_f = 0.44$ (PE/DE, 9:1, UV/KMNO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, 8-H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 1.45 (sext, $J=7.3$ Hz, 2H, 7-H), 1.77 (s, 3H, 4-CH₃), 2.18 (q, $J=7.3$ Hz, 2H, 6-H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.79 (d, $J=15.7$ Hz, 1H, 2-H), 5.91 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.33 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 12.1 (4-CH₃), 13.8 (C-8), 14.3 (OCH₂CH₃), 22.3 (C-7), 30.8 (C-6), 60.1 (OCH₂CH₃), 115.41 (C-2), 132.9 (C-4), 142.1 (C-5), 149.7 (C-3), 167.6 (C-1).

HRMS (EI): [M]⁺ berechnet für C₁₁H₁₈O₂: 182.13095; gefunden: 182.130131, $\Delta m_{rel}=0.82$ pm.

(2*E*,4*E*)-4-Methylocta-2,4-dien-1-ol (4-9)

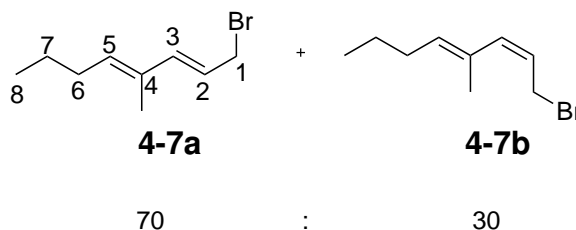
LiAlH₄ (1.931 g, 49.91 mmol, 2.40 eq.) wird in abs. Et₂O (100 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Ester **4-10** (3.79 g, 20.79 mmol, 1.00 eq.) wird in abs. Et₂O (20 mL) gelöst und langsam zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wird für 4 h auf 50 °C unter Rückfluss erhitzt. Mit H₂O (5 mL) wird gequencht, das gequenchte Reaktionsgemisch mit 15% NaOH-Lsg. (2.5 mL) versetzt und für 15 min gerührt. Die weiße Suspension wird über MgSO₄ getrocknet, über Celite abfiltriert, mit warmen EA (100mL) nachgewaschen und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das gelbölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/DE, 1:1) aufgereinigt und *E,E*-Alkohol **4-9** als gelbes Öl erhalten (1.896 g, 13.52 mmol, 65%).

R_f = 0.39 (PE/DE, 1:1, UV/KMNO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.92 (t, *J*=7.3 Hz, 3H, 8-H), 1.42 (sext, *J*=7.5 Hz, 2H, 7-H), 1.76 (s, 3H, 4-CH₃), 2.12 (q, *J*=7.5 Hz, 2H, 6-H), 4.21 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, 1-H), 5.51 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, 5-H), 5.73 (dt, *J*=15.7, 6.2 Hz, 1H, 2-H), 6.28 (d, *J*=15.7 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 12.4 (4-CH₃), 13.8 (C-8), 22.7 (C-7), 30.3 (C-6), 64.0 (C-1), 125.0 (C-2), 132.9 (C-4), 133.6 (C-5), 136.9 (C-3).

HRMS (EI): [M]⁺ berechnet für C₁₁H₁₈O₂: 140.119566; gefunden: 140.11645, Δ*m_{rel}*=3.12 pm.

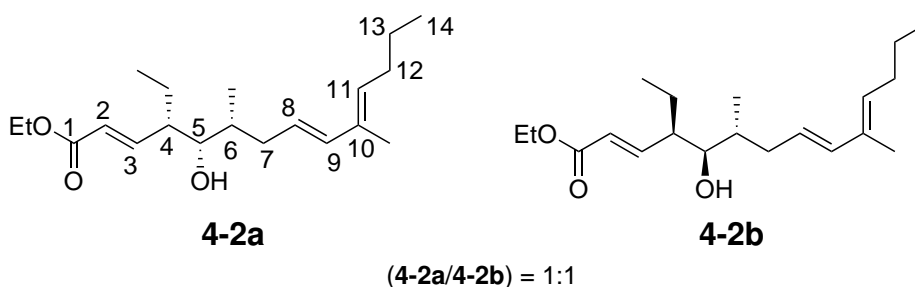
(2E,4E)-1-Bromo-4-methylocta-2,4-dien (4-7)

Allylalkohol **4-9** (449.00 mg, 3.20 mmol, 1.00 Äq.) wird in abs. Diethylether (25 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. PBr₃ (320.00 μL, 3.36 mmol, 1.05 Äq.) werden zugegeben und das Reaktionsgemisch für 20 min bei 0 °C gerührt. Danach wird für 40 min bei RT gerührt. Mit ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) wird gequench, dreimal mit Diethylether (10mL) extrahiert und die organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Über Na₂SO₄ wird getrocknet, das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt des Allylbromid-Diastereomereengemischs **4-7a** und **4-7b** (70:30 lt. ¹H-NMR) (581 mg, 2.86 mmol) als gelbliches Öl erhalten das ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.92 (t, *J*=7.3 Hz, 3H, 8-H), 1.42 (sext, *J*=7.3 Hz, 2H, 7-H), 1.75 (s, 3H, 4-CH₃), 2.13 (q, *J*=7.5 Hz, 2H, 6-H), 4.10 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, 1-H), 5.56 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, 5-H), 5.76 (dt, *J*=15.5, 7.8 Hz, 1H, 2-H), 6.32 (d, *J*=15.3 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 12.3 (4-CH₃), 13.8 (C-8), 22.6 (C-7), 30.4 (C-6), 34.6 (C-1), 118.9 (C-2), 120.0 (C-4), 135.5 (C-5), 140.02 (C-3).

Ethyl (2*E*,4*S*,5*S*,6*R*,8*E*,10*E*)-4-ethyl-5-hydroxy-6,10-dimethyltetradeca-2,8,10-trienoat (4-2)



Aldehyd **4-3** (209.00 mg, 1.16 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. DE (10 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. TPFPB (593.50 mg, 1.16 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. DE (5 mL) gelöst und dem Aldehyd langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbt sich hierbei gelb. Silylketenacetal^[112] **4-4** (588.65 mg, 2.30 mmol, 2.0 Äq.) und abs. Isopropanol (96.50 μL , 1.25 mmol, 1.1 Äq.) werden zusammen in abs. DE (5 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 10 min zum Reaktionsgemisch zugetropft. Das gelbe Reaktionsgemisch wird für 22 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und das Lösemittel anschließend im Vakuum entfernt. Das dunkelgelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EA, 5:1) aufgereinigt und Aldol-Produkte **4-2a** und **4-2b** als gelbes Öl (161.00 mg, 0.50 mmol, 43%) in einem untrennbaren 1:1 Gemisch erhalten.

$R_f = 0.37$ (PE/EA, 5:1, UV/Vanillin).

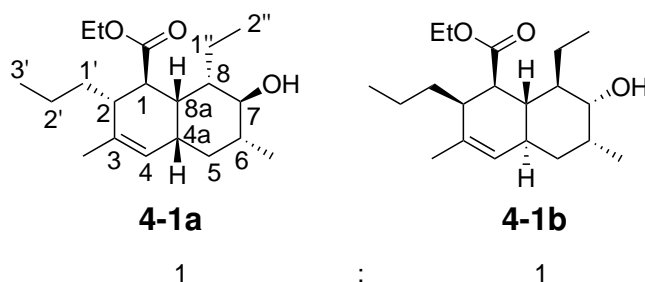
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.85–0.93 (m, 9H, 4- CH_2CH_3 , 14-H, 6- CH_3), 1.29–1.32 (m, 3H, OCH_2CH_3), 1.34–1.45 (m, 4H, 13-H, 4- CH_2CH_3), 1.71–1.73 (m, 3H, 10- CH_3), 1.88–1.98 (m, 1H, 6-H), 2.06–2.12 (m, 3H, 7-H, 12-H), 2.15–2.24 (m, 1H, 7-H), 2.25–2.33 (m, 1H, 4-H), 3.38–3.50 (m 1H, 5-H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.37–5.42 (m, 1H, 11-H), 5.48–5.54 (m 1H, 8-H), 5.85 (t, $J=6.7$ Hz, 1H, 2-H), 6.05–6.11 (m, 1H, 9-H), 6.64–6.83 (m, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 11.8 (C-14, 4- CH_2CH_3), 12.5 (C-14, 4- CH_2CH_3), 13.9 (OCH_2CH_3), 14.2 (6- CH_3), 21.5 (10- CH_3), 22.8 (C-13, 4- CH_2CH_3), 23.4 (C-13, 4- CH_2CH_3), 34.3 (C-12), 36.7 (C-6), 38.1 (C-7), 48.9 (C-4),

60.3 (OCH₂CH₃), 75.7 (C-5), 122.6 (C-2), 125.0 (C-8), 131.3 (C-11), 133.4 (C-10), 136.7 (C-9), 150.0 (C-3), 166.4 (C-1).

HRMS (EI): [M]⁺ berechnet für C₂₀H₃₄O₃: 322.250246; gefunden: 322.25199, Δ*m_{rel}*=0.94 pm.

Ethyl (1*S*,2*R*,4*S*,6*R*,7*S*,8*S*,8*S*)-8-ethyl-7-hydroxy-3,6-dimethyl-2-propyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-carboxylat (4-1)



Triene **4-2a** und **4-2b** (20.0 mg, 62.0 μ mol) wird in abs. Tol (2 mL) für 148 h auf 165 °C erhitzt und das Lösemittel anschließend im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 5:1) werden Decaline **4-1a** und **4-1b** als farbloses Öl in einem untrennbaren 1:1 Gemisch erhalten (3 mg, 9.30 μ mol, 34%).

R_f = 0.27 (PE/EA, 5:1, UV/Vanillin).

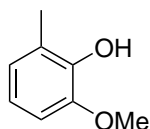
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.70–0.77 (m, 3H, 3'-H), 0.92–0.95 (m, 3H, 2''-H), 1.00–1.06 (m, 3H, 6-CH₃), 1.24–1.26 (m, 3H, OCH₂CH₃), 1.29–1.41 (m, 5H, 6-H, 1'-H, 1''-H), 1.50–1.68 (m, 6H, 2-H, 2'-H, 5-H, 8a-H), 1.75 (s, 3H, 3-CH₃), 1.80–1.86 (m, 1H, 1-H), 1.89–1.96 (m, 1H, 4a-H), 2.21–2.26 (m, 1H, 8-H), 2.62–2.67 (m, 1H, 7-H), 4.10 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.44–5.49 (m, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.6 (C-3'), 12.2 (6-CH₃), 14.3 (C-2''), 14.4 (OCH₂CH₃), 18.8 (C-2'), 19.3 (C-2, C-8a), 19.5 (3-CH₃), 21.6 (C-5, C-1', C-1''), 31.2 (C-5, C-1', C-1''), 32.2 (C-4a), 33.9 (C-1), 35.9 (C-5, C-1', C-1''), 38.2 (C-2'), 39.2 (C-2, C-8a), 39.9 (C-8), 40.1 (C-2, C-8a), 49.5 (C-6), 49.7 (C-7), 59.9 (OCH₂CH₃),

129.2 (C-4), 138.4 (C-3), 176.2 (C=O).

HRMS (EI): [M]⁺ berechnet für C₂₀H₃₄O₃: 322.250246; gefunden: 322.25080, Δm_{rel} =0.55 pm.

2-Methoxy-6-methylphenol (**4-27**)^[130]



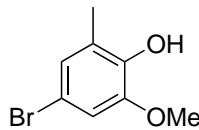
4-27

o-Vanillin (10.00 g, 65.73 mmol, 1 Äq.) wird in Diethylenglycol (50 ml) suspendiert, mit Hydrazinhydrat (6.58 g, 131.45 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und auf 110 °C erhitzt. Dem dunkel-braunen Reaktionsgemisch wird KOH (22.13 g, 394.35 mmol, 6.0 Äq.) vorsichtig zugegeben und das orangefarbene Reaktionsgemisch auf 140 °C erhitzt. Die Farbe verdunkelt sich hierbei. Nach 24 h wird unter Eisbadkühlung HCl (1N, 20 mL) zugegeben, mit DCM (3 x 100 mL) extrahiert, die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt von Kresolderivat **4-27** (8.45g, 61.23 mmol, 93%) wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

$R_f = 0.63$ (PE/EA, 2:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.67–6.84 (m, 3H, Ar-*H*).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 15.4 (CH₃), 56.0 (OCH₃), 108.1 (aryl C), 119.1 (aryl C), 123.1 (aryl C), 123.9 (aryl C), 143.7 (aryl C), 146.2 (aryl C).

4-Brom-2-methoxy-6-methylphenol (4-37)^[132]**4-37**

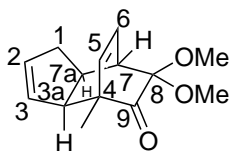
Kresolderivat **4-27** (10.28 g, 74.40 mmol, 1.0 Äq.) wird in AcOH (100 mL) gelöst und mit NBS (13.90 g, 78.12 mmol, 1.05 Äq.) versetzt. Das braune Reaktionsgemisch wird für 2 h bei RT gerührt, anschließend mit ges. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Daraufhin wird die wässrige Phase mit DCM (2 x 100 mL) extrahiert, die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und Bromverbindung **4-37** (14.11 g, 65.00 mmol, 87%) als orangefarbenes Öl erhalten, das ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

$R_f = 0.60$ (PE/EA, 2:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.23 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 5.61 (s, 1H, OH), 6.82–6.85 (m, 1H, Ar-*H*), 6.88–6.92 (m, 1H, Ar-*H*).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 15.2 (CH₃), 56.2 (OCH₃), 110.7 (aryl C), 111.6 (aryl C), 125.5 (aryl C), 125.7 (aryl C), 142.8 (aryl C), 146.7 (aryl C).

(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-8,8-Dimethoxy-4-methyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-ethanoinden-9-on (**4-26**)^[113]



4-26

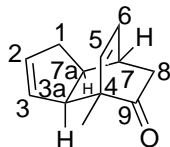
Frisch ge cracktes Cp^[127] (16.00 mL, 189.98 mmol, 13.7 Äq.) wird in abs. MeOH (40 mL) gelöst, DAIB (5.36 g, 16.64 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und das Gemisch auf 70 °C erhitzt. Kresolderivat **4-27** (1.92 g, 13.87 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. MeOH (20 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Ein orange-farbenes Reaktionsgemisch entsteht hierbei. Nach 1 h wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. (40 mL) gequenchet, mit EA (40 mL) extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EA, 2:1) aufgereinigt und Tricyclus **4-26** (1.95 g, 8.33 mmol, 60%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.57$ (PE/EA, 2:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.25 (s, 3H, 4-CH₃), 2.00–2.12 (m, 1H, 1-H), 2.50–2.63 (m, 1H, 1-H), 2.85–2.90 (m, 1H, 3a-H), 2.95–3.01 (m, 1H, 7a-H), 3.13–3.20 (m, 1H, 7-H), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 5.44–5.63 (m, 1H, 3-H), 5.67–5.82 (m, 2H, 2-H, 5-H), 6.13–6.33 (m 1H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 15.5 (4-CH₃), 35.2 (C-7a), 38.7 (C-1), 43.3 (C-7), 49.7 (OCH₃), 50.3 (OCH₃), 52.4 (C-4), 54.7 (C-3a), 94.5 (C-8), 128.7 (C-3), 131.3 (C-6), 133.3 (C-2/C-5), 133.9 (C-2/C-5), 204.6 (C-9).

(3aR,4R,7S,7aR)-4-Methyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-ethanoinden-9-on (4-25)^[113]



4-25

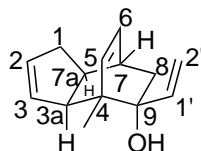
Diels-Alder Produkt **4-26** (300.00 mg, 1.28 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. MeOH (0.50 mL) suspendiert und mit SmI₂-Lsg.^[118] (576.00 mL, 0.1 M in THF, 57.60 mmol, 4.5 eq.) versetzt. Das grüne Reaktionsgemisch wird bei RT für 2.5 h gerührt und das Lösemittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser (40 mL) versetzt, mit konz. HCl (5 mL) angesäuert und mit DCM (50 mL) extrahiert. Mit ges. NaHCO₃-Lsg, Na₂S₂O₃-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg (jeweils 50 mL) wird gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Vakuum wird säulenchromatographisch (PE/EA, 4:1) aufgereinigt und Keton **4-25** (29.0 mg, 166.43 mmol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.42$ (PE/EA, 4:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.26 (s, 3H, 4-CH₃), 1.98–2.06 (m, 1H, 3a-H), 2.12 (d, $J=2.8$ Hz, 2H, 8-H), 2.51–2.60 (m, 1H, 1-H), 2.68–2.77 (m, 1H, 7a-H), 2.80–2.89 (m, 1H, 3a-H), 2.94–3.03 (m, 1H, 7-H), 5.51–5.60 (m, 1H, 1-H), 5.69–5.81 (m, 2H, 2-H, 5-H), 6.33 (dd, $J=8.0, 6.7$ Hz, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 15.7 (4-CH₃), 36.9 (C-7), 39.4 (C-1), 40.3 (C-8), 41.4 (C-7a), 52.6 (C-4), 54.9 (C-3a), 128.9 (C-3), 133.6 (C-3/C-5), 133.7 (C-3/C-5), 134.1 (C-6), 213.7 (C-9).

(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*R*,9*S*)-4-Methyl-9-vinyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-ethanoinden-9-ol (4-23)



4-23

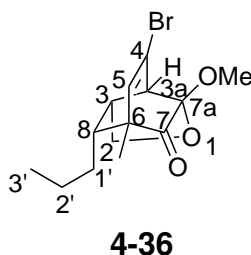
Keton **4-25** (1.78 g, 10.22 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. THF (150 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Vinylmagnesiumbromid (31.0 mL, 1.0 M in THF, 31.07 mmol, 3.0 Äq.) wird langsam zugegeben und das Gemisch für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. gequenchet, mit EA (150 mL) extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 4:1) wird Allylalkohol **4-23** (0.954 g, 4.71 mmol, 46%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.53 (PE/EA, 4:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.08 (s, 3H, 4-CH₃), 1.57 (dd, *J*=13.5, 2.2 Hz, 1H, 1-H), 1.72 (dd, *J*=13.5, 3.6 Hz, 1H, 1-H), 1.86–1.96 (m, 1H, 8-H), 2.46–2.57 (m, 1H, 8-H), 2.59–2.71 (m, 2H, 3a-H/7a-H), 3.21–3.30 (m, 1H, 7-H), 5.00 (dd, *J*=10.8, 1.3 Hz, 1H, 2'-H), 5.15 (dd, *J*=17.4, 1.3 Hz, 1H, 2'-H), 5.55–5.66 (m, 2H, 2-H, 3-H), 5.66–5.71 (m, 2H, 5-H, 1'-H), 6.11–6.19 (m, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 16.7 (4-CH₃), 36.8 (C-7a), 39.7 (C-8), 40.8 (C-3a), 43.4 (C-1), 44.3 (C-4), 51.8 (C-7), 109.9 (C-1'), 131.5 (C-2/C-3), 131.9 (C-2/C-3), 132.1 (C-6), 137.5 (C-5/C-1'), 146.2 (C-5/C-1').

(3a*R*,6*R*,7a*R*,8*R*)-4-Brom-7a-methoxy-6-methyl-8-propyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-3,6-methanobenzofuran-7(6*H*)-on (4-36)



PIDA (5.45 g, 16.91 mmol, 1.2 Äq.) und *cis*-Hexen-1-ol (8.40 mL, 70.44 mmol, 5.0 Äq.) werden in abs. DCM (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Phenol **4-37** (3.06 g, 14.09 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. DCM (20 mL) gelöst und langsam zum Reaktionsgemisch hinzu getropft. Es entsteht eine dunkel orangefarbene Lösung. Das Reaktionsgemisch wird 10 min gerührt und das Lösemittel anschließend am Vakuum entfernt. Das aufkonzentrierte Gemisch wird in abs. Tol (80 mL) gelöst und für 12 h auf 80 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) gequench, die Phasen werden voneinander getrennt und die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Vakuum wird säulenchromatographisch (PE/EA, 3:1) aufgereinigt und Trizyklus **4-36** (2.767 g, 8.78 mmol, 62%) als farbloses Öl erhalten.

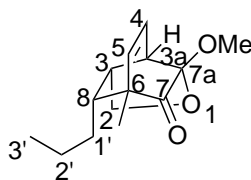
$R_f = 0.46$ (PE/EA, 3:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, 3'-H), 0.99–1.14 (m, 2H, 1-H'/2'-H), 1.23 (s, 3H, 6-CH₃), 1.31–1.58 (m, 4H, 1-H', 2-H'), 1.69–1.73 (m, 1H, 8-H), 2.69–2.79 (m, 1H, 3-H), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.85–3.91 (m, 1H, 2-H), 3.96–4.03 (m, 1H, 2-H), 6.14 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.1 (C-3'), 15.4 (6-CH₃), 21.0 (C-1'/C-2'), 28.3 (C-1'/C-2'), 38.3 (C-3), 43.6 (C-8), 51.6 (OCH₃), 51.9 (C-6), 66.8 (C-2), 100.8 (C-7a), 118.1 (C-4), 136.5 (C-5), 200.8 (C-7).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₁₉BrO₃Na: 337.04098, gemessen 337.04097, $\Delta m_{rel}=0.03$ pm.

(6*S*)-7a-Methoxy-6-methyl-8-propyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-3,6-methanobenzofuran-7(6*H*)-on (4-35)



4-35

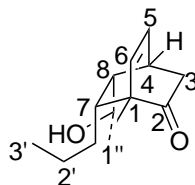
Bromverbindung **4-36** (4.92 g, 15.52 mmol, 1 Äq.) wird in abs. DMF (70 mL) gelöst und nacheinander mit Bu₃N (11.06 mL, 45.55 mmol, 3 Äq.), HCO₂H (1.17 mL, 31.03 mmol, 2.0 Äq.) und Pd(PPh₃)₂Cl₂ (544.53 mg, 775.79 μmol, 0.05 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend für 16 h auf 80 °C erhitzt. Danach wird mit EA (100 mL) extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Vakuum wird säulenchromatographisch (PE/EA, 3:1) aufgereinigt und Olefin **4-35** (2.08 g, 8.28 mmol, 53 %) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.35$ (PE/EA, 3:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.93 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, 3'-H), 1.23 (s, 3H, 6-CH₃), 1.29–1.46 (m, 2H, 2'-H), 1.55–1.64 (m, 2H, 1'-H), 2.32–2.42 (m, 1H, 8-H), 2.46–2.56 (m, 1H, 3a-H), 3.32–3.40 (m, 1H, 3-H), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 3.87–3.91 (m, 1H, 2-H), 3.97–4.03 (m, 1H, 2-H), 5.98 (dd, $J=1.9, 8.1$ Hz, 1H, 5-H), 6.14 (dd, $J=6.6, 7.9$ Hz, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.1 (C-3'), 15.4 (6-CH₃), 21.2 (C-2'), 28.5 (C-1'), 38.2 (C-3a), 42.6 (C-3), 43.7 (C-6), 50.6 (OCH₃), 53.9 (C-8), 67.4 (C-2), 100.9 (C-7a), 127.7 (C-4), 138.6 (C-5), 202.9 (C-7).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₀O₃Na: 259.13047, gemessen 259.13084, $\Delta m_{rel}=1.46$ pm.

(6*S*)-7a-Methoxy-6-methyl-8-propyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-3,6-methanobenzofuran-7(6*H*)-on (4-33)**4-33**

Acetal **4-35** (1.29 g, 5.45 mmol, 1 Äq.) wird bei RT mit abs. MeOH (2.20 mL, 54.38 mmol, 10.0 Äq.) und einer SmI₂-Lsg.^[118] (0.1 M in THF, 245 mL, 4.5 Äq.) versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Das braune Reaktionsgemisch wird anschließend eingengt und daraufhin mit konz. HCl (3 Pasteurpipettenportionen) angesäuert. Mit DCM (200 mL) wird extrahiert und die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lsg., ges. Na₂SO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (jeweils 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 1:1) wird Hydroxyketon **4-33** (996.00 mg, 4.79 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

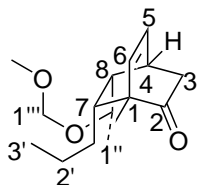
$R_f = 0.41$ (PE/EA, 1:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.86 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, 3'-H), 0.98–1.15 (m, 2H, 1'-H), 1.22 (s, 3H, 1-CH₃), 1.34–1.51 (m, 1H, 2'-H, 7H), 1.96–2.05 (m, 1H, 8-H), 2.06–2.13 (m, 1H, 3-H), 2.15–2.22 (m, 1H, 3-H), 3.00–3.11 (m, 1H, 4-H), 3.50–3.67 (m, 1H, CH₂OH), 3.91–4.02 (m, 1H, CH₂OH), 5.69–5.89 (m, 1H, 6-H), 6.55–6.62 (m, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.1 (C-3'), 16.3 (1-CH₃), 24.9 (C-1'), 28.1 (C-2'), 33.2 (C-4), 34.9 (C-3), 42.0 (C-7), 42.4 (C-8), 54.1 (C-1), 61.7 (C-1''), 134.4 (C-6), 138.5 (C-5), 212.8 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₀O₂Na: 231.13555, gemessen 231.13549, $\Delta m_{rel}=0.26$ pm.

(6*S*)-7a-Methoxy-6-methyl-8-propyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-3,6-methanobenzofuran-7(6*H*)-on (4-49)



4-49

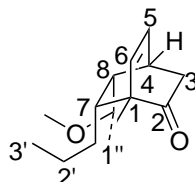
Alkohol **4-33** (1.71 g, 8.19 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. DCM (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander werden DIPEA (2.78 mL, 16.37 mmol, 2.0 Äq.), TBAI (302.30 mg, 818.53 μ mol, 0.1 Äq.) und MOMCl (0.93 mL, 12.28 mmol, 1.50 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) gequenchet und mit DE (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen. Über Na₂SO₄ wird getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 2:1) wird MOM-Ether **4-49** (1.24 g, 4.92 mmol, 60%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.63$ (PE/EA, 1:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.87 (t, $J=8.3$ Hz, 3H, 3'-H), 1.02–1.13 (m, 2H, 1'-H), 1.23 (s, 3H, 1-CH₃), 1.28–1.47 (m, 2H, 2'-H), 1.65–1.71 (m 1H, 7-H), 1.97–2.04 (m, 1H, 3-H), 2.16–2.24 (m, 2H, 3-H, 8-H), 2.97–3.05 (m, 1H, 4-H), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.55–3.63 (m, 1H, 1''-H), 3.73–3.78 (m, 1H, 1''-H), 4.63–4.67 (m, 2H, 1'''-H), 5.78–5.83 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H, 6-H), 6.55–6.61 (m, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.1 (C-3'), 16.3 (1-CH₃), 25.0 (C-2'), 28.9 (C-1'), 33.9 (C-4), 34.9 (C-3), 39.8 (C-8), 42.0 (C-7), 54.0 (C-1), 55.3 (OCH₃), 66.9 (C-1''), 96.6 (C-1'''), 134.4 (C-6), 138.5 (C-5), 212.6 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₂₄O₃Na: 275.16177, gemessen 275.16193, $\Delta m_{rel}=0.61$ pm.

(1*S*,4*R*,8*S*)-8-(Methoxymethyl)-1-methyl-7-propylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (4-48)**4-48**

NaH (60%, in Mineralöl, 100.23 mg, 4.18 mmol, 1.2 Äq.) wird in abs. THF (5 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Alkohol **4-33** (725.00 mg, 3.48 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. THF (5 mL) gelöst und dem suspendierten NaH bei 0 °C hinzugegeben. Anschließend erfolgt die Zugabe von MeI (0.21 mL, 3.31 mmol, 0.95 Äq.), woraufhin bei 0 °C für 30 min gerührt wird. Für weitere 1.5 h wird bei RT gerührt und das Reaktionsgemisch danach mit ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) gequenchet. Mit EA (2 x 5 mL) wird extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 5:1) wird Methylether **4-48** (486.00 mg, 2.19 mmol, 63%) als farbloses Öl erhalten.

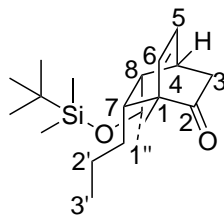
$R_f = 0.40$ (PE/EA, 5:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.87 (t, $J=8.3$ Hz, 3H, 3'-H), 0.97–1.17 (m, 2H, 1'-H), 1.22 (s, 3H, 1-CH₃), 1.24–1.46 (m, 2H, 2'-H), 1.64–1.69 (m, 1H, 7-H), 1.94–2.04 (m 1H, 3-H), 2.11–2.22 (m, 2H, 3-H/8-H), 2.95–3.00 (m, 1H, 4-H), 3.29–3.35 (m, 1H, CH₂OCH₃), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.52–3.63 (m, 1H, CH₂OCH₃), 5.77–5.81 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H, 6-H), 6.54–6.60 (m, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.2 (C-3'), 16.3 (1-CH₃), 24.9 (C-1'), 28.8 (C-2'), 33.8 (C-4), 35.1 (C-3), 39.8 (C-8), 41.9 (C-7), 53.9 (C-1), 58.9 (OCH₃), 72.1 (C-1''), 134.3 (C-6), 138.6 (C-5), 213.1 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₂O₂Na: 245.15120, gemessen 245.15145, $\Delta m_{rel}=1.02$ pm.

(1*R*,4*S*,7*S*,8*S*)-8-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-7-propylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (4-47)



4-47

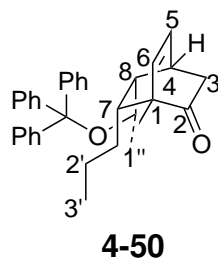
NaH (60%, in Mineralöl, 100.23 mg, 4.18 mmol, 1.2 Äq.) wird in abs. DMF (5 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Alkohol **4-33** (854.00 mg, 4.10 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. DMF (10 mL) gelöst und bei RT werden Imidazol (32.68 mg, 480.07 μ mol, 1.0 Äq.) und TBSCl (79.59 mg, 528.08 μ mol, 1.1 Äq.) hinzugegeben. Nach 4 h wird die Reaktion durch die Zugabe von Wasser (20 mL) gequencht. Mit EA (2 x 20 mL) wird extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 9:1) wird Silylether **4-47** (1.066 g, 3.31 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.37$ (PE/EA, 9:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3'-H), 0.90–0.92 (s, 9H, Si^tBu), 1.01–1.13 (m, 2H, 1'-H), 1.21 (s, 3H, 1-CH₃), 1.25–1.43 (m, 2H, 2'-H), 1.61–1.67 (m, 1H, 7-H), 1.94–2.02 (m, 1H, 3-H), 2.03–2.10 (m, 1H, 8-H), 2.15–2.22 (m, 1H, 3-H), 3.01–3.05 (m, 1H, 4-H), 3.51–3.57 (m, 1H, 1''-H), 3.83–3.88 (m, 1H, 1''-H), 5.77–5.81 (m, 1H, 6-H), 6.55–6.62 (m, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: –5.4 (Si(CH₃)₂), 14.5 (C-3'), 16.3 (1-CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 25.1 (C-1'), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 33.5 (C-4), 35.1 (C-3), 42.1 (C-8), 42.2 (C-7), 54.1 (C-1), 62.1 (C-1''), 134.4 (C-6), 138.8 (C-5), 213.2 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₃₄O₂SiNa: 345.22203, gemessen 345.22173, $\Delta m_{rel}=0.86$ pm.

(1*R*,4*S*,7*S*,8*S*)-1-Methyl-7-propyl-8-((trityloxy)methyl)bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (4-50)

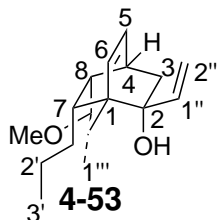
Alkohol **4-33** (866.00 mg, 4.16 mmol, 1.0 Äq) wird in abs. DCM (10 mL) gelöst, danach werden NEt_3 (0.70 mL, 4.99 mmol, 1.2 Äq.) sowie TrtCl (1.16 g, 4.16 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT für 24 h gerührt und anschließend zu Wasser (10 mL) hinzugegeben. Es wird mit DCM (2 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EA, 5:1) und Trt -Ether **4-50** als farbloses Öl (1.57 g, 3.49 mmol, 84%) erhalten.

$R_f = 0.57$ (PE/EA, 5:1, UV/Vanillin).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.56 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, 3'-H), 0.77–1.00 (m, 4H, 1'-H, 2'-H), 1.08 (s, 3H, 1- CH_3), 1.48–1.54 (m, 1H, 7-H), 1.81–1.86 (m, 2H, 3-H), 2.18–2.19 (m, 1H, 8-H), 2.86–2.94 (m, 1H, 4-H), 3.16–3.19 (m, 1H, 1''-H), 3.21–3.26 (m, 1H, 4-H), 5.70–5.74 (m, 1H, 6-H), 6.53–6.59 (m, 1H, 5-H), 7.21–7.25 (m, 6H, H-Ar), 7.35–7.38 (m, 7H, H-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 13.9 (C-3'), 16.3 (1- CH_3), 24.7 (C-1'), 28.7 (C-2'), 33.9 (C-4), 35.0 (C-3), 39.9 (C-8), 42.4 (C-7), 53.9 (C-1), 62.4 (C-1''), 86.7 ($\text{OC}(\text{Ph})_3$), 127.0 (aryl C), 127.8 (aryl C), 128.6 (aryl C), 134.5 (C-6), 138.5 (C-5), 144.1 (aryl C), 212.9 (C-2).

(1*R*,2*S*,4*S*,7*S*,8*S*)-8-(Methoxymethyl)-1-methyl-7-propyl-2-vinylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (4-53)



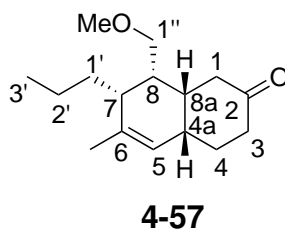
Keton **4-48** (527.00 mg, 2.37 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. THF (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Vinylmagnesiumbromid (7.21 mL, 1M in THF, 7.21 mmol, 3.0 Äq.) wird langsam zugegeben und das gelbe Reaktionsgemisch bei RT gerührt. Nach 2 h wird mit ges. NH₄Cl (30 mL) gequencht und mit EA (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 5:1) wird Allylkohol **4-53** (163.00 mg, 652 μmmol, 28%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.37$ (PE/EA, 5:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, 3'-H), 0.98 (s, 3H, 1-CH₃), 1.34–1.56 (m, 5H, 1'-H, 2'-H, 3-H), 1.92 (dd, $J=14.1, 2.8$ Hz 1H, 7-H), 2.02–2.14 (m, 2H, 3-H, 8-H), 2.60–2.75 (m, 1H, 4-H), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.56–3.63 (m, 1H, CH₂OMe), 3.71–3.79 (m, 1H, 1''-H), 4.92 (dd, $J=10.8, 1.6$ Hz, 1H, 2''-H), 5.09 (dd, $J=17.2, 1.5$ Hz, 1H, 2''-H), 5.67 (dd, $J=17.2, 10.6$ Hz, 1H, 1''-H), 5.93 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 6.21–6.29 (m, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.4 (C-3'), 18.2 (1-CH₃), 25.1 (C-2'), 29.4 (C-1'), 33.0 (C-4), 35.3 (C-8), 38.5 (C-3), 44.2 (C-1), 58.7 (OCH₃), 72.8 (CH₂OMe), 78.4 (C-2), 109.1 (C-2''), 134.3 (C-6), 141.3 (C-5), 147.0 (C-1'').

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₂₆O₂Na: 273.18262, gemessen 273.18250, Δm_{rel}=0.45 pm.

(4a*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-8-(Methoxymethyl)-6-methyl-7-propyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-on (4-57)

KH (30%, in Mineralöl, 49.02 mg, 1.22 mmol, 2.0 Äq.) und [18]Krone-6 (323.03 mg, 1.22 mmol, 2.0 Äq.) werden vorgelegt und mit Allylkohol **4-53** (153.00 mg, 0.61 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (5 mL) suspendiert. Das hellbraune Reaktionsgemisch wird für 5.5 h auf 80 °C erhitzt und anschließend zum Quenchen zu einer ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) hinzugegeben. Es wird mit EA (3 x 5 mL) extrahiert und die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 5:1) wird Decalin **4-57** (30.00 mg, 0.12 mmol, 20%) als farbloses Öl erhalten.

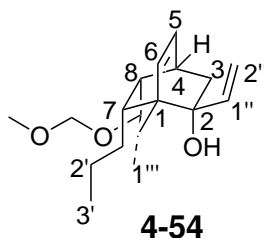
$R_f = 0.40$ (PE/EA, 5:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, 3'-H), 1.18–1.27 (m, 2H, 2'-H), 1.38–1.43 (m, 2H, 1'-H), 1.78 (s, 3H, 6-CH₃), 1.83–1.97 (m, 3H, 3-H, 8a-H), 2.00–2.05 (m, 1H, 7-H), 2.14–2.21 (m, 2H, 4-H), 2.28–2.36 (m, 3H, 1-H, 8-H), 2.48–2.54 (m, 1H, 4a-H), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.37–3.45 (m, 2H, 1''-H), 5.16–5.20 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.4 (C-3'), 22.5 (6-CH₃), 25.8 (C-2'), 30.7 (C-1'), 33.0 (C-3), 35.9 (C-8a), 36.4 (C-4a), 37.8 (C-4), 40.1 (C-1), 40.3 (C-7), 42.3 (C-7), 58.8 (OMe), 72.5 (C-1''), 122.8 (C-5), 139.8 (C-6), 212.7 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₂₆O₂Na: 273.18250, gemessen 273.18252, $\Delta m_{rel}=0.07$ pm.

((1*R*,2*S*,4*S*,7*S*,8*S*)-8-((Methoxymethoxy)methyl)-1-methyl-7-propyl-2-vinylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (4-54)



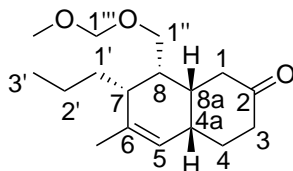
Keton **4-49** (155.00 mg, 614.22 μmol , 1.0 Äq.) wird in abs. THF (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Vinylmagnesiumbromid (1.90 mL, 1M in THF, 1.90 mmol, 3.05 Äq.) wird langsam zugegeben und das gelbe Reaktionsgemisch bei RT gerührt. Nach 23 h wird mit ges. NH_4Cl -Lsg. (100 mL) gequenchet und mit EA (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 3:1) wird Allylkohol **4-54** (44.00 mg, 159.64 μmmol , 26%) als farblose Kristalle erhalten.

$R_f = 0.39$ (PE/EA, 3:1, UV/Vanillin).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.90 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, 3'-H), 0.99 (s, 3H, 1- CH_3), 1.36–1.56 (m, 6H, 3-H, 1'-H, 2'-H), 1.88–1.94 (m, 1H, 7-H), 2.74–2.80 (m, 1H, 4-H), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.71–3.79 (m, 1H, CH_2OMOM), 3.88–3.95 (m, 1H, CH_2OMOM), 4.64–4.70 (m, 2H, CH_2OCH_3), 4.94 (dd, $J=10.6, 1.4$ Hz, 1H, 2''- H_{cis}), 5.08 (dd, $J=17.3, 1.3$ Hz, 1H, 2''- H_{trans}), 5.70 (dd, $J=17.2, 10.6$ Hz, 1H, 1''-H), 5.94 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 6.23–6.31 (m, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.3 (C-3'), 18.2 (1- CH_3), 25.0 (C-2'), 29.3 (C-1'), 32.5 (C-4), 35.2 (C-8), 38.1 (C-3), 44.1 (C-7), 45.1 (C-1), 55.4 (OCH_3), 67.4 (C-1''), 78.6 (C-2), 96.7 (OCH_2OMe), 109.2 (C-2''), 134.1 (C-5), 141.4 (C-6), 147.1 (C-1'').

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$: 303.19307, gemessen 303.19350, $\Delta m_{rel}=1.42$ pm.

(4a*S*,7*R*,8*S*,8a*R*)-8-((Methoxymethoxy)methyl)-6-methyl-7-propyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-on (4-58)**4-58**

KH (30%, in Mineralöl, 11.85 mg, 295.55 μmol , 2.0 Äq.) und [18]Krone-6 (78.12 mg, 295.55 μmol , 2.0 Äq.) werden vorgelegt und mit Allylkohol **6-72** (37.00 mg, 147.77 μmol , 1.0 Äq.) gelöst in abs. THF (5 mL) suspendiert. Das hellbraune Reaktionsgemisch wird für 1.5 h auf 80 °C erhitzt und anschließend zum Quenchen in eine ges. NH_4Cl -Lsg. (5 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wird mit EA (3 x 5 mL) extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 3:1) wird Decalin **4-58** (10.00 mg, 35.00 μmol , 24%) als farbloses Öl erhalten.

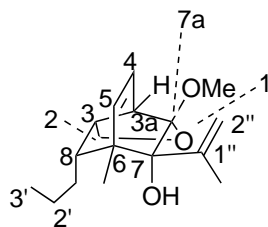
$R_f = 0.37$ (PE/EA, 3:1, UV/Vanillin).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.89 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, 3'-H), 1.13–1.44 (m, 6H, 1'-H, 2'-H, 3-H), 1.79 (s, 3H, 6- CH_3), 1.89–1.96 (m, 2H, 1-H), 2.00–2.05 (m, 1H, 7-H), 2.18–2.21 (m, 1H, 4-H), 2.27–2.37 (m, 3H, 8-H, 4a-H, 8a-H), 2.49–2.55 (m, 1H, 4-H), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.55–3.61 (m, 2H, 1''-H), 4.59–4.70 (m, 2H, CH_2OMe), 5.15–5.25 (m, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.4 (C-3'), 22.5 (6- CH_3), 26.1 (C-2'), 30.8 (C-1'), 33.2 (C-3), 36.0 (C-7), 36.2 (C-4a, C-8a, C-8), 37.8 (C-1), 39.8 (C-4), 40.2 (C-4a, C-8a, C-8), 42.3 (C-4a, C-8a, C-8), 55.3 (OCH_3), 67.4 (C-1''), 96.7 (C-1'''), 122.8 (C-5), 139.8 (C-6), 212.6 (C-2).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$: 303.19307, gemessen 303.19316, $\Delta m_{rel}=0.32$ pm.

(7a-Methoxy-6-methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-8-propyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-3,6-methanobenzofuran-7-ol (4-63)



4-63

Keton **4-35** (1.95 g, 8,26 mmol, 1,0 Äq.) wird in abs. THF (100 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Isopropenylmagnesiumbromid-Lsg. (49.5 mL, 0.5 M in THF, 24.78 mmol, 3.0 Äq.) wird langsam zugetropft und das gelbe Reaktionsgemisch bei RT gerührt. Nach 2 h wird die Reaktion durch die Zugabe zu einer ges. NH₄Cl-Lsg. (50 mL) gequencht und mit EA (2 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das braune Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EA, 5:1) und Allylalkohol **4-63** (2.03 g, 7.31 mmol, 88%) als farblose Kristalle erhalten.

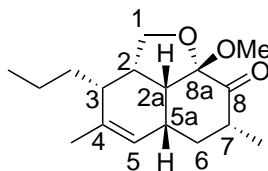
$R_f = 0.39$ (PE/EA, 5:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.90 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, 3'-H), 0.94–1.04 (m, 5H, 6-CH₃, 1'-H), 1.17–1.32 (m, 2H, 2'-H, 8-H), 1.63–1.71 (m, 5H, 2'-H, 1''-CH₃), 2.20–2.25 (m, 1H, 3-H), 3.22–3.27 (m, 1H, 3a-H), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.93–4.02 (m, 2H, 2-H), 4.89–4.95 (m, 1H, 2''-H), 5.30 (bs, 1H, 2''-H), 5.81 (dd, $J=8.1, 6.6$ Hz, 1H, 4-H), 6.09 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.3 (C-3'), 17.0 (6-CH₃), 22.2 (C-1'), 25.6 (C-6), 29.5 (C-2'), 37.1 (C-3), 41.6 (C-3a), 47.4 (C-8), 51.1 (OCH₃), 66.8 (C-2), 84.8 (C-7), 111.4 (C-7a), 115.1 (C-2''), 121.1 (C-4), 145.2 (C-1''), 146.5 (C-5).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₆O₃Na: 301.17742, gemessen 301.17801, $\Delta m_{rel}=1.96$ pm.

rel-(2*aS*,2*aR*,3*R*,5*aR*,7*R*,8*aS*)-8*a*-Methoxy-4,7-dimethyl-3-propyl-2,2*a*,2*a*,3,5*a*,6,7,8*a*-octahydro-8*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-8-on
(4-62)



4-62

KH (30%, in Mineralöl, 1.52 g, 38.02 mmol, 3.0 Äq.) und [18]Krone-6 (10.05 g, 38.02 mmol, 3.0 Äq.) werden vorgelegt und mit Allylalkohol **4-63** (3.53 g, 12.67 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Dioxan (60 mL) suspendiert. Das hellbraune Reaktionsgemisch wird für 2.5 h auf 80 °C erhitzt und anschließend zum Quenchen in eine ges. NH₄Cl-Lsg. (50 mL) hinzugegeben. Es wird mit EA (3 x 50 mL) extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 8:1) wird Decalin **4-62** (2.91 g, 10.47 mmol, 83%) als farblose Kristalle erhalten.

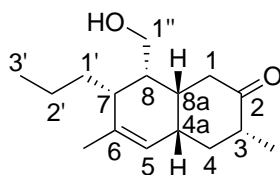
$R_f = 0.46$ (PE/EA, 8:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, 3'-H), 1.21 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 7-CH₃), 1.26–1.44 (m, 2H, 2'-H), 1.50–1.59 (m, 2H, 1'-H), 1.72 (d, $J=1.5$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.75–1.80 (m, 1H, 6-H), 1.82–1.91 (m, 1H, 6-H), 2.25–2.40 (m, 3H, 2-H, 6-H, 7-H), 2.43–2.51 (m, 1H, 2*a*-H), 3.03–3.13 (m, 1H, 5*a*-H), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (dd, $J=11.2, 8.1$ Hz, 1H, 1-H), 4.08 (t, $J=8.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.31 (bs, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.4 (C-3'), 17.7 (7-CH₃), 20.9 (4-CH₃), 21.7 (C-6), 30.8 (C-2, C-7), 32.9 (C-2'), 36.4 (C-3), 37.0 (C-1') 38.4 (C-5*a*), 42.5 (C-2, C-7), 47.1 (C-2*a*), 51.7 (OCH₃), 70.6 (C-1), 106.2 (C-8*a*), 124.5 (C-5), 133.5 (C-4), 210.0 (C-8).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₆O₃Na: 301.17742, gemessen 301.17784, $\Delta m_{rel}=1.42$ pm.

***rel*-(3*R*,4*aS*,7*R*,8*R*,8*aR*)-8-(Hydroxymethyl)-3,6-dimethyl-7-propyl-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-on (4-61)**



4-61

Zu Acetal **4-62** (2.91 g, 10.46 mmol, 1.0 Äq.) wird abs. MeOH (5.0 mL) und anschließend eine SmI₂-Lsg.^[118] (470.00 mL, 0.1 M in THF, 47.00 mmol, 4.5 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 23 h bei RT gerührt. Das braune Reaktionsgemisch wird anschließend eingeeengt, mit DCM (100 mL) extrahiert und die organische Phase daraufhin mit Wasser (100 mL), konz. HCl (5 mL), ges. Na₂SO₃-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. (je 100 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das braune Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EA, 2:1) und Alkohol **4-61** (1.316 g, 5.26 mmol, 50%) als farbloses Öl erhalten.

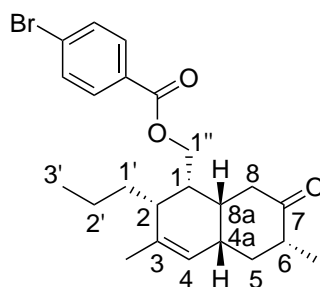
R_f = 0.40 (PE/EA, 2:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.91 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, 3'-H), 1.04 (d, *J*=6.7 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.29–1.44 (m, 4H, 1'-H, 2'-H), 1.70 (s, 3H, 6-CH₃), 2.03–2.18 (m, 2H, 4-H), 2.32–2.38 (m, 1H, 4-H), 2.54–2.61 (m, 1H, 4a-H), 3.72–3.79 (m, 2H, 1''-H), 5.30 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.4 (C-3'), 14.7 (3-CH₃), 22.3 (6-CH₃), 26.4 (C-2'), 33.1 (C-1'), 34.1 (C-8a), 37.4 (C-3, C-8), 39.7 (C-3, C-8), 39.8 (C-4), 40.6 (C-4a), 40.8 (C-1), 45.2 (C-7), 62.6 (s), 63.6 (C-1''), 123.1 (C-5), 125.1 (C-6).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₂₆O₂Na: 273.18250, gemessen 273.18238, Δ*m_{rel}*=0.44 pm.

rel-((1*R*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-3,6-Dimethyl-7-oxo-2-propyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-naphthalen-1-yl)methyl 4-bromobenzoat (**4-64**)



4-64

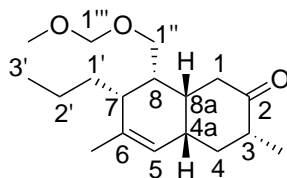
Alkohol **4-61** (215.00 mg, 858.69 μmol , 1.0 Äq.) wird in abs. DCM (10.0 mL) gelöst, DMAP (104.91 mg, 858.69 μmol , 1.0 Äq.), NEt_3 (120.0 μL , 858.69 μmol , 1.0 Äq.) sowie PBBCl (226.12 mg, 1.03 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und das gelbe Reaktionsgemisch bei RT gerührt. Nach 2 h wird die Reaktion unter Zugabe von Wasser (10 mL) beendet, mit DCM (2 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das gelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EA, 7:1) und Benzoat **4-64** (255.00 mg, 577.4 μmol , 69%) als farbloses Öl erhalten, das nach langsamen Abdampfen aus DE auskristallisiert. $R_f = 0.34$ (PE/EA, 7:1, UV/Vanillin).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, 3'-H), 1.04 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.29–1.44 (m, 5H, 2-H, 1'-H, 2'-H), 1.76 (s, 3H, 3- CH_3), 2.02–2.16 (m, 2H, 8-H), 2.37–2.50 (m, 5H, 1-H, 5-H, 6-H, 8a-H), 2.65–2.79 (m, 1H, 4a-H), 4.28–4.44 (m, 2H, 1''-H), 5.21 (s, 1H, 4-H), 7.53–7.64 (m, 2H, Ar-H), 7.81–7.95 (m, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.4 (C-3'), 15.0 (6- CH_3), 22.6 (3- CH_3), 24.5 (C-2'), 32.9 (C-1'), 34.4 (C-1, C-6, C-8a), 36.0 (C-8), 40.1 (C-5), 40.7 (C-1, C-6, C-8a), 41.5 (C-1, C-6, C-8a), 64.9 (C-1''), 124.1 (C-4), 128.1 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 131.1 (C-Ar), 131.7 (C-Ar), 136.4 (C-3), 165.7 (C=O), 214.5 (C-7).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BrO}_3\text{Na}$: 455.11923, gemessen 455.11908, $\Delta m_{rel}=0.33$ pm.

***rel*-(3*R*,4*aS*,7*R*,8*R*,8*aR*)-8-((Methoxymethoxy)methyl)-3,6-dimethyl-7-propyl-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-on (4-60)**



4-60

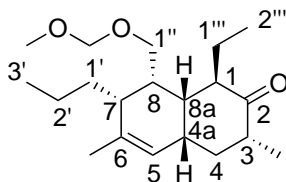
Alkohol **4-61** (446.00 mg, 1.78 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. DCM (10 mL) gelöst und anschließend auf 0 °C gekühlt. DIPEA (0.60 mL, 3.56 mmol, 2.0 Äq.), TBAI (65.80 mg, 0.18 mmol, 0.1 Äq.) sowie MOMCl (0.20 ml, 2.67 mmol, 1.5 Äq.) werden anschließend zugegeben und das farblose Reaktionsgemisch für 24 h bei RT gerührt. Nach 24 h wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) gequenchet und mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 2:1) wird MOM-Ether **4-60** (349.40 mg, 1.26 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.60$ (PE/EA, 2:1, UV/Vanillin).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, 3'-H), 1.06 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.22–1.43 (m, 6H, 7-H, 8-H 1'-H, 2'-H), 1.73 (s, 3H, 6-CH₃), 1.99–2.08 (m, 2H, 1-H), 2.17–2.25 (m, 1H, 8-H), 2.33–2.46 (m, 4H, 3-H, 4-H, 8a-H), 2.63–2.72 (m, 1H, 4a-H), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.49–3.54 (m, 1H, 1''-H), 4.54–4.61 (m, 2H, 1'''-H), 5.19 (bs, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.4 (C-3'), 15.0 (3-CH₃), 22.6 (6-CH₃), 24.2 (C-2'), 32.3 (C-2), 32.9 (C-1'), 33.2 (C-4), 33.4 (C-4a), 34.5 (C-4a), 36.1 (C-1), 39.8 (C-7), 40.6 (C-3, C-8a), 41.0 (C-8), 41.5 (C-3, C-8a), 55.3 (OCH₃), 67.3 (C-1''), 96.4 (C-1'''), 124.2 (C-5), 136.6 (C-6), 214.6 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₃₀O₃Na: 317.20872, gemessen 317.20915, $\Delta m_{rel}=1.37$ pm.

***rel*-(1*S*,3*R*,4*aS*,7*R*,8*R*,8*aR*)-1-Ethyl-8-((Methoxymethoxy)methyl)-3,6-dimethyl-7-propyl-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-on (4-59b)****4-59b**

Keton **4-60** (112.00 mg, 402.25 μmol , 1.00 Äq.) wird in abs THF (2 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. LiHMDS-Lsg. (1.0 M in THF, 0.44 mL, 442.47 μmol , 1.10 Äq.) wird zugegeben und das gelbe Reaktionsgemisch für 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. EtI (97.02 μL , 1.21 mmol, 3.00 Äq) wird daraufhin zugegeben und das Gemisch für 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Danach wird auf RT erwärmt und für 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird anschließend durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (2 mL) gequenchet, die wässrige Phase mit EA (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wird Alkylierungsprodukt **4-59b** (41.00 mg, 133.77 μmol , 33%) als farbloses Öl erhalten. Es liegen noch leichte Verunreinigungen vor die sich nicht abtrennen lassen, bei denen es sich vermutlich um ein Isomer handelt.

$R_f = 0.53$ (PE/EA, 4:1, UV/Vanillin).

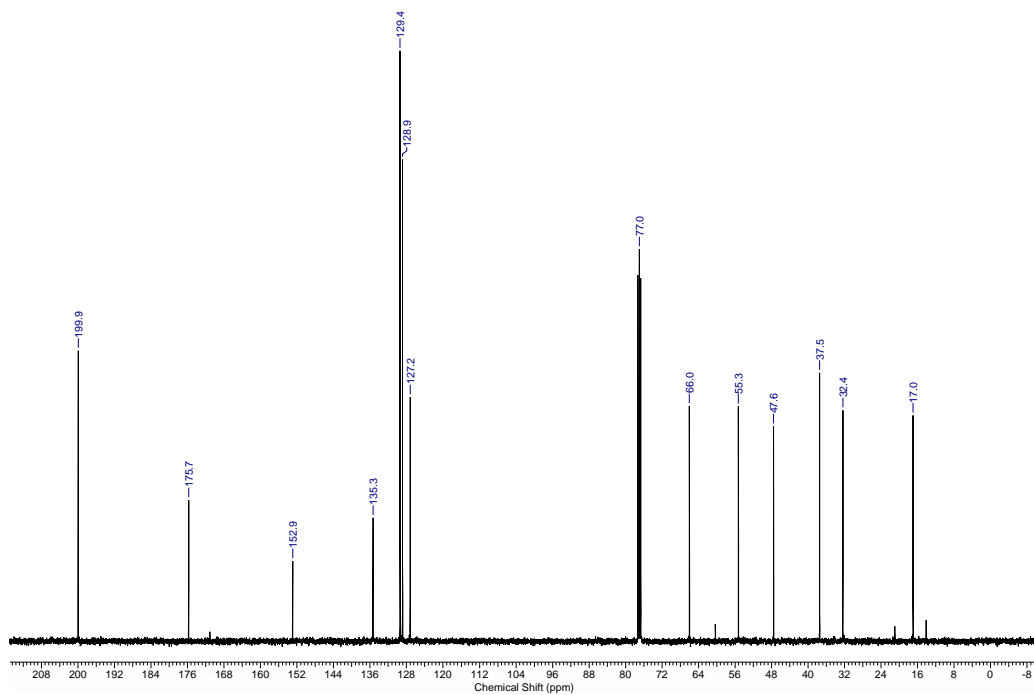
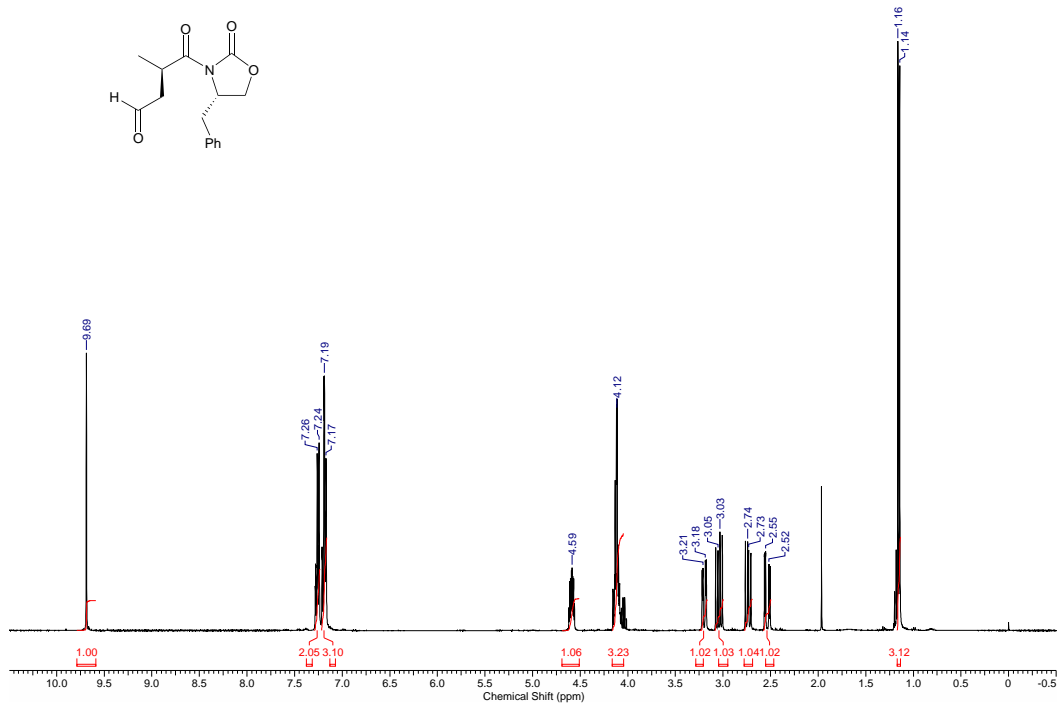
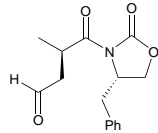
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.86–0.93 (m, 6H, 2''-H, 3'-H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3- CH_3), 1.22–1.27 (m, 2H, 1'-H, 1''-H), 1.40–1.44 (m, 1H, 4-H), 1.53–1.60 (m, 3H, 1'-H, 2'-H, 1''-H), 1.67–1.71 (m, 4H, 6- CH_3 , 2'-H), 1.87–1.92 (m, 1H, 4-H), 2.13–2.17 (m, 1H, 8-H), 2.17–2.20 (m, 1H, 8a-H), 2.27–2.32 (m, 1H, 7-H), 2.37–2.44 (m, 2H, 1-H, 3-H), 2.57–2.65 (m, 1H, 4a-H), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 3.36–3.44 (m, 2H, 1''-H), 4.43–4.50 (m, 2H, OCH_2O), 5.34–5.39 (m, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 12.5 (C-2''), 14.4 (C-3'), 15.1 (3- CH_3), 20.8 (C-1''), 21.7 (6- CH_3), 27.1 (C-2'), 31.3 (C-1'), 33.5 (C-4a), 38.5 (C-4), 40.1 (C-8), 41.1 (C-3), 43.0 (C-7), 45.1 (C-8a), 55.3 (OCH_3), 55.7 (C-1), 65.7 (C-1''), 96.1 (OCH_2O), 125.6 (C-5), 135.1 (C-6), 215.6 (C-2).

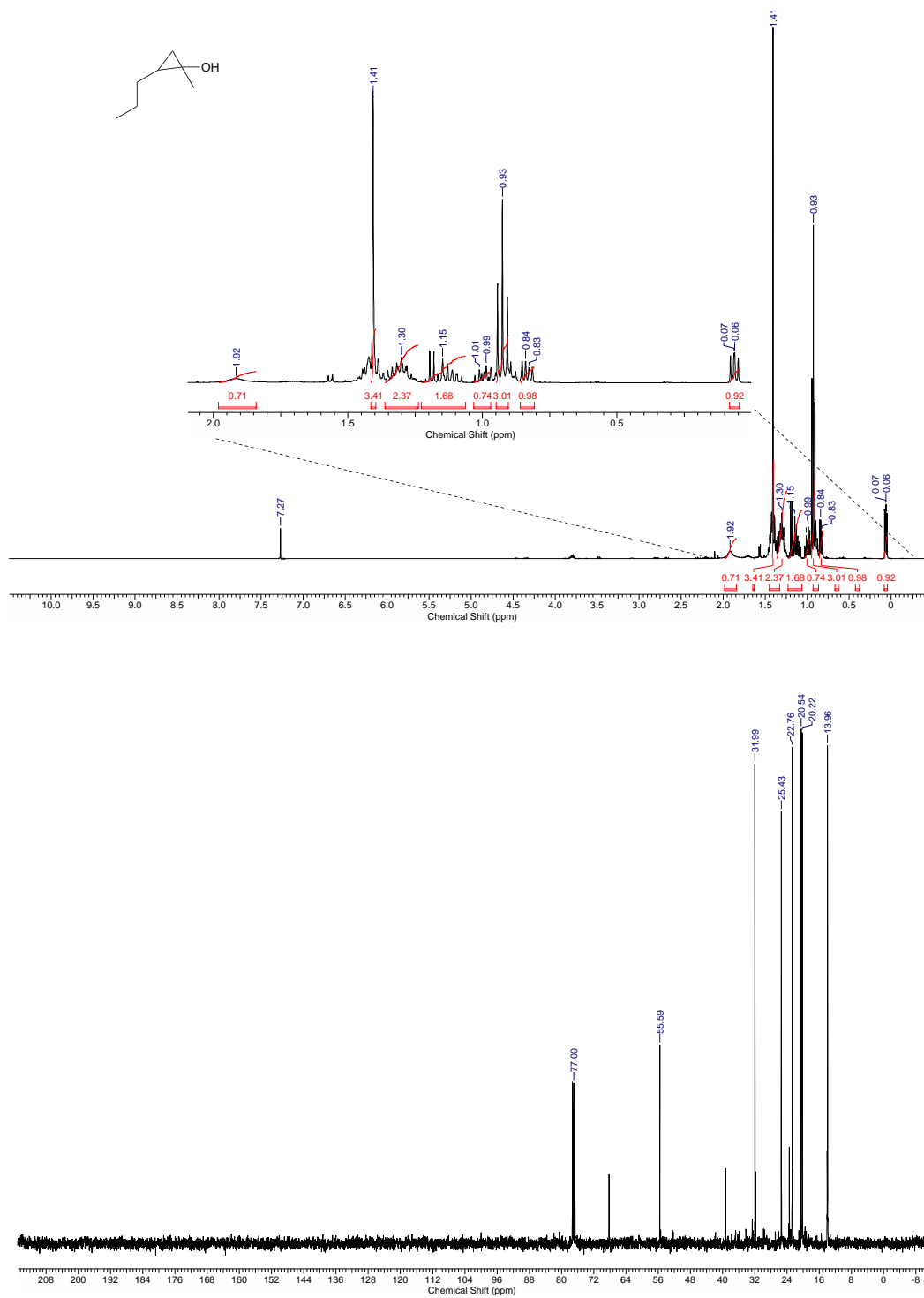
HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{20}H_{34}O_3Na$: 345.24002, gemessen 345.23995,
 $\Delta m_{rel}=0.19$ pm.

7 NMR-Spektrenanhang

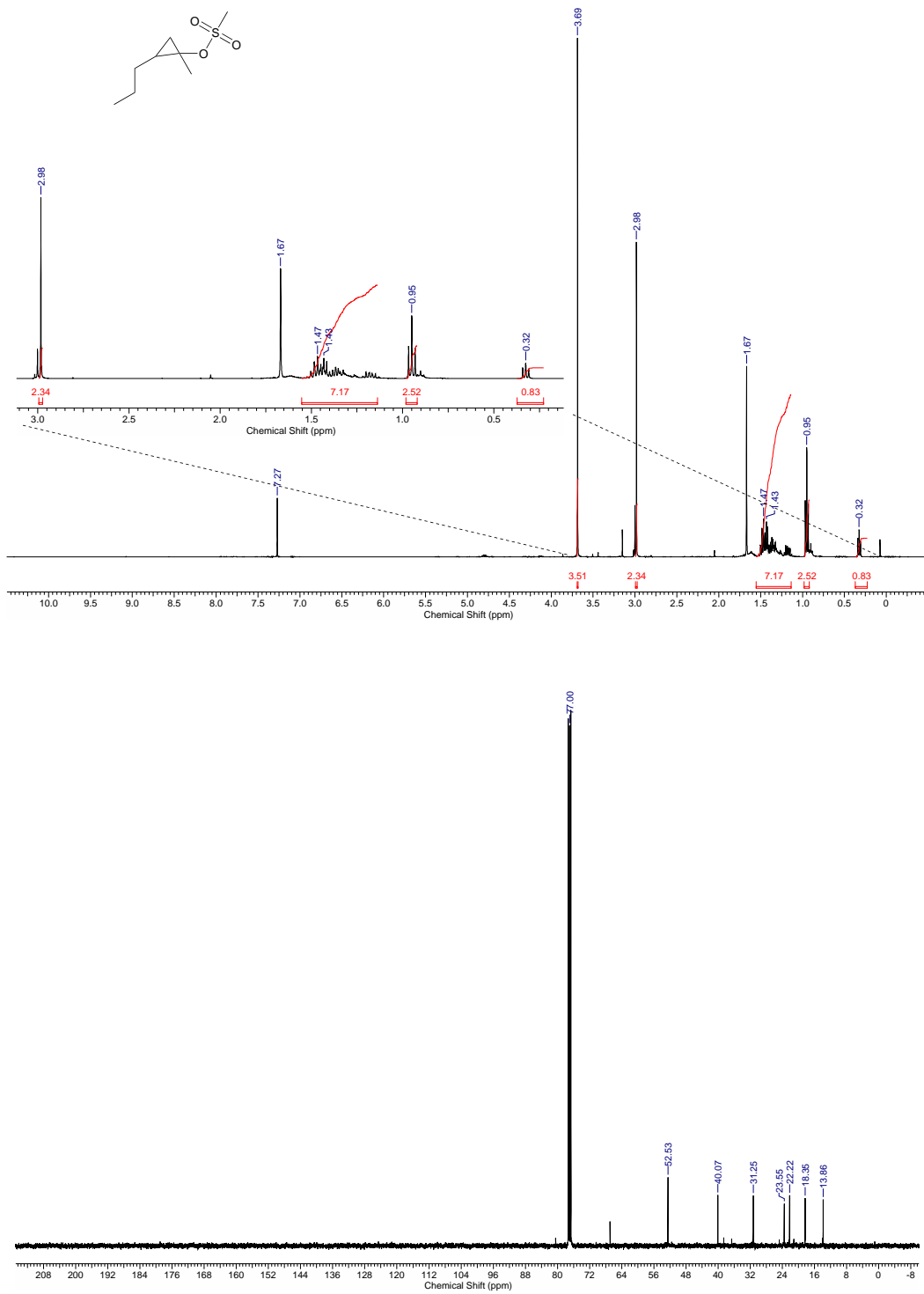
(*R*)-4-((*S*)-4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-methyl-4-oxobutanal (4-13)

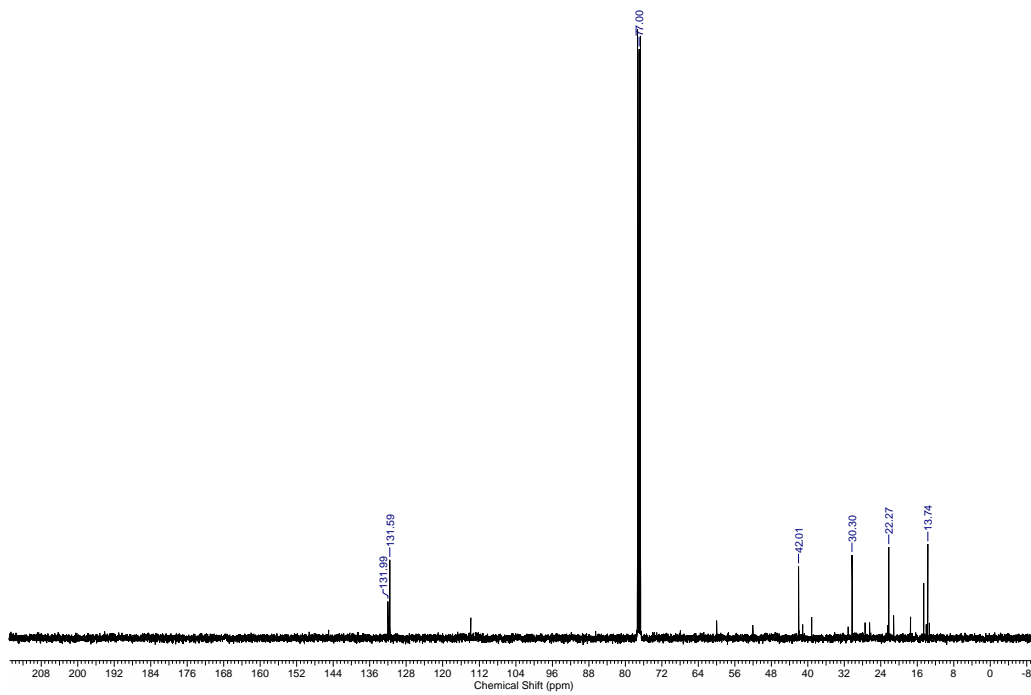
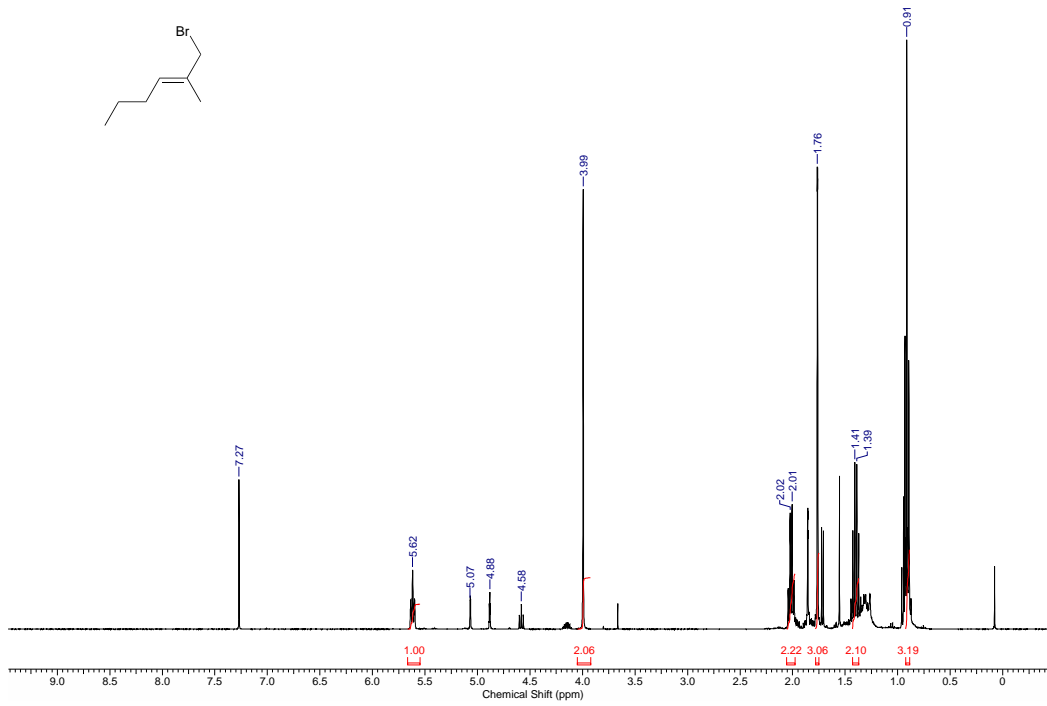
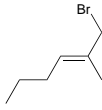


1-Methyl-2-propylcyclopropan-1-ol (4-15)

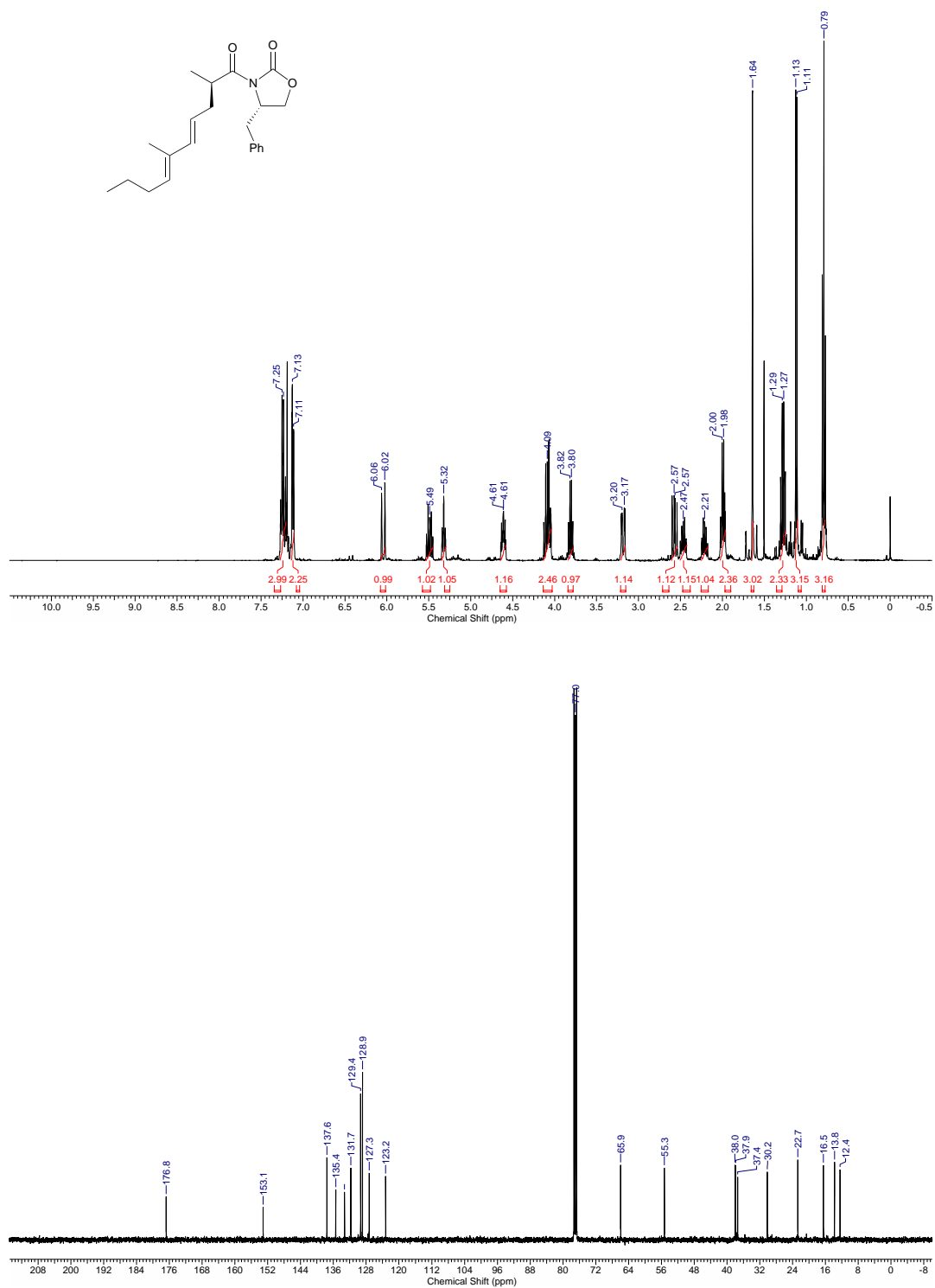


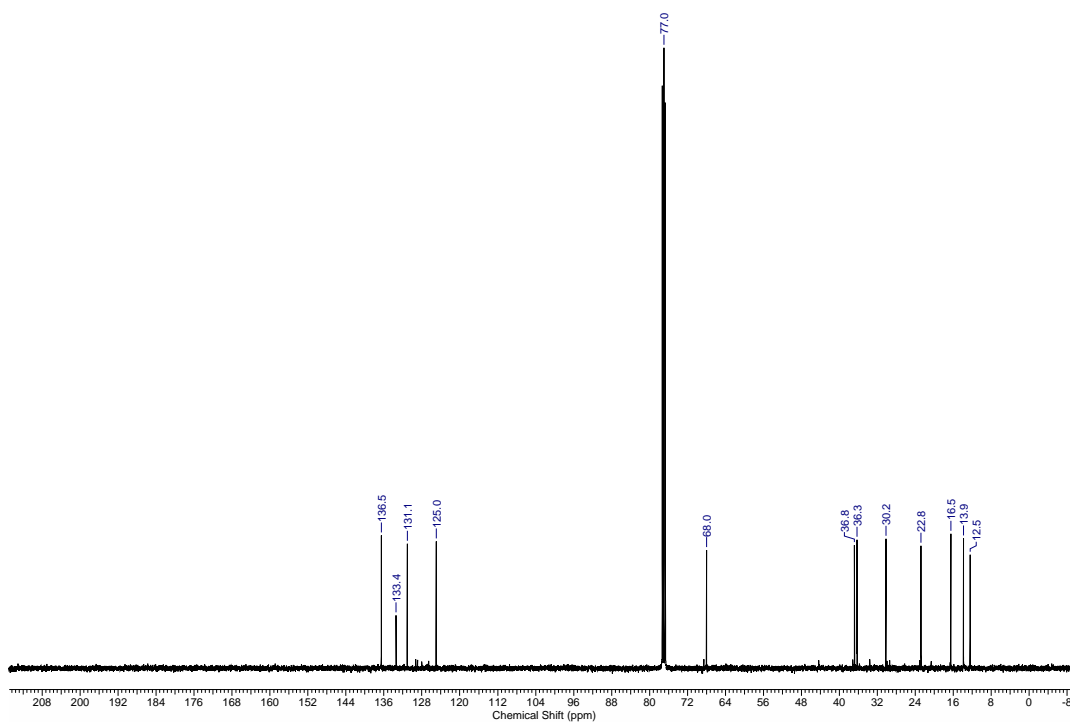
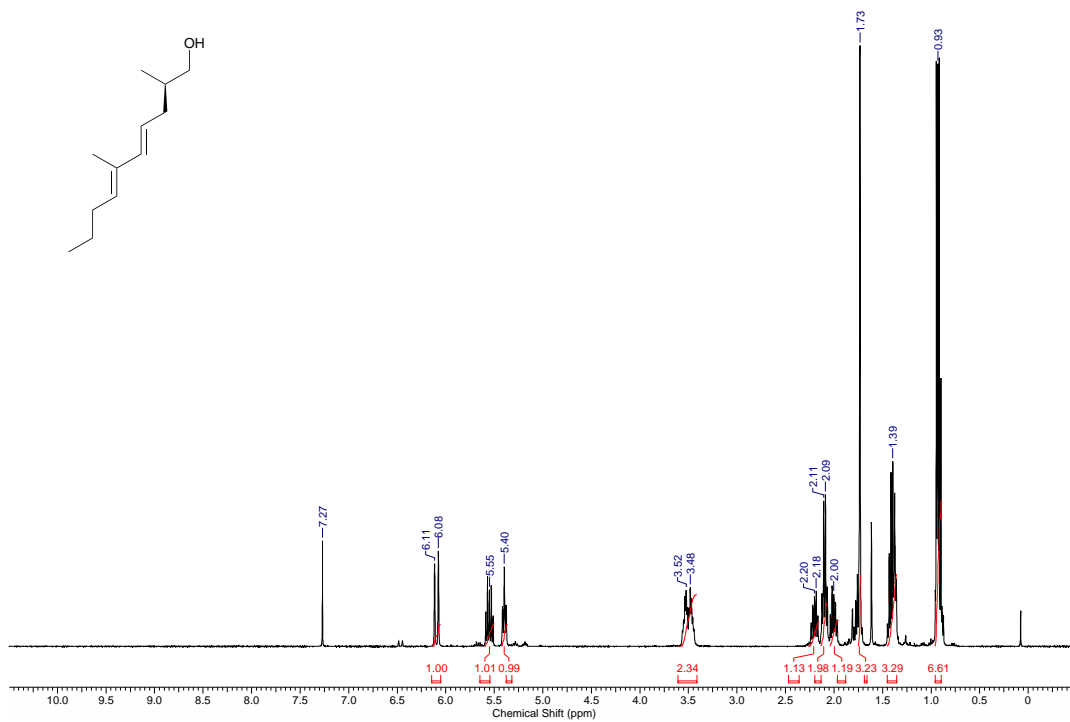
1-Methyl-2-propylcyclopropyl-methansulfonat (4-16)

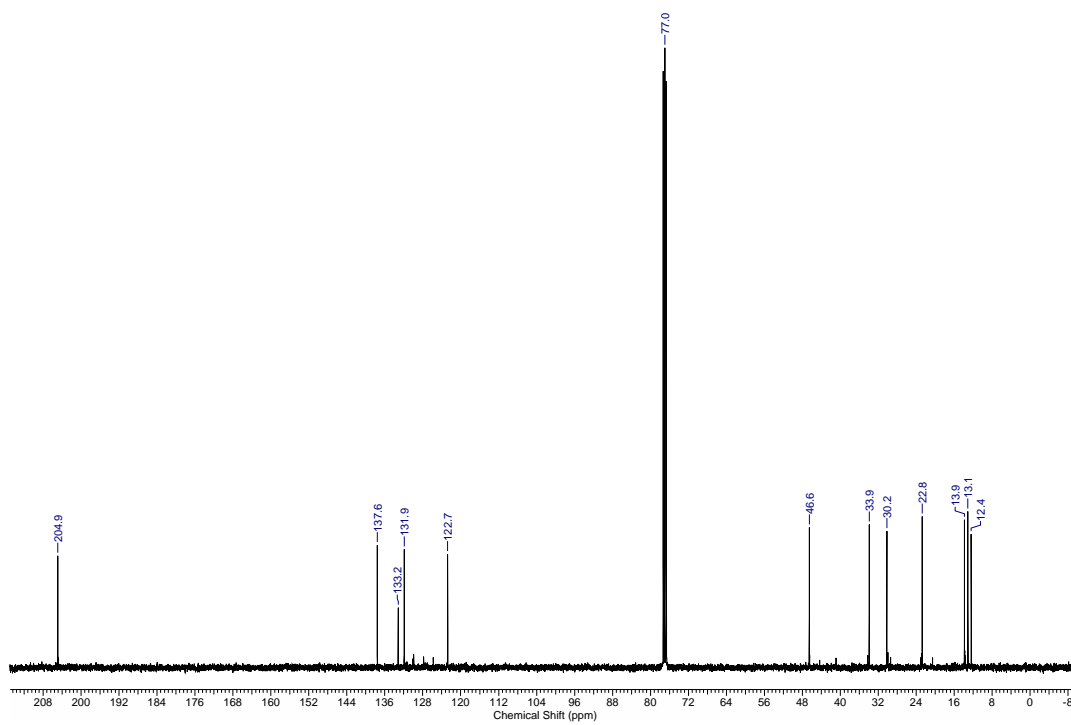
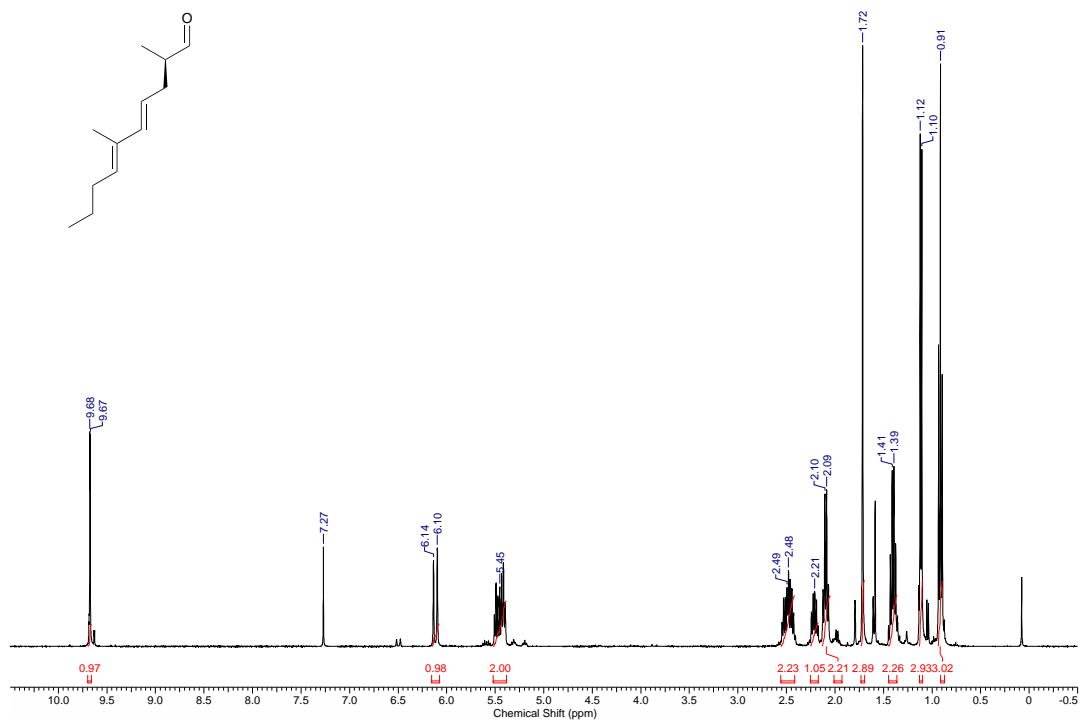


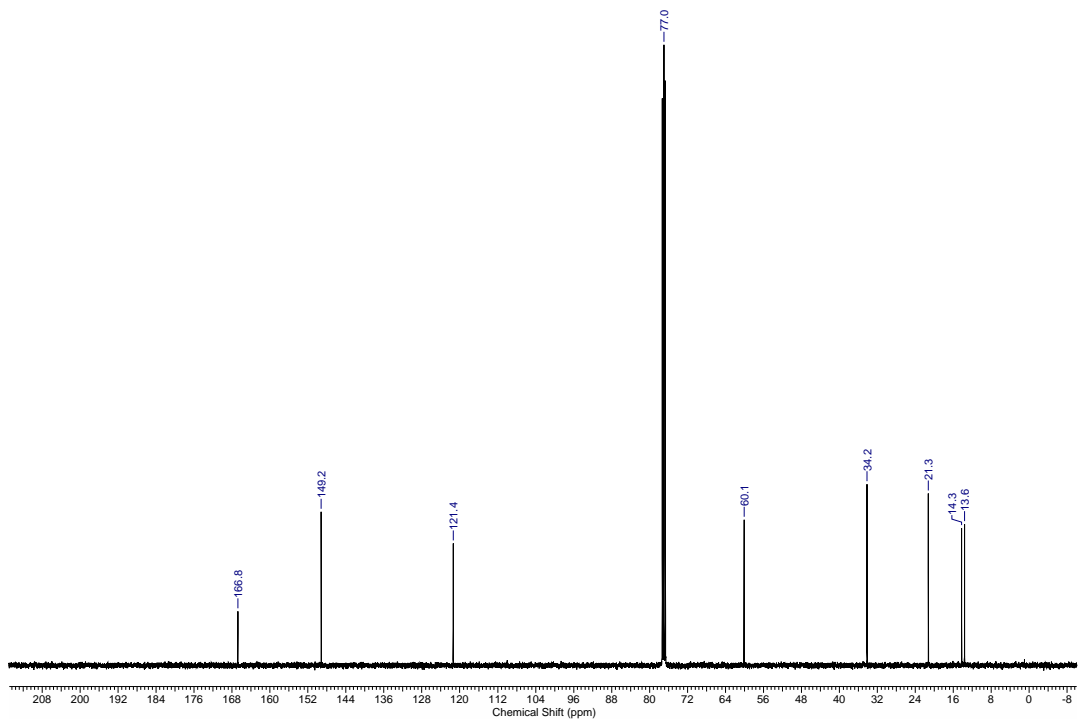
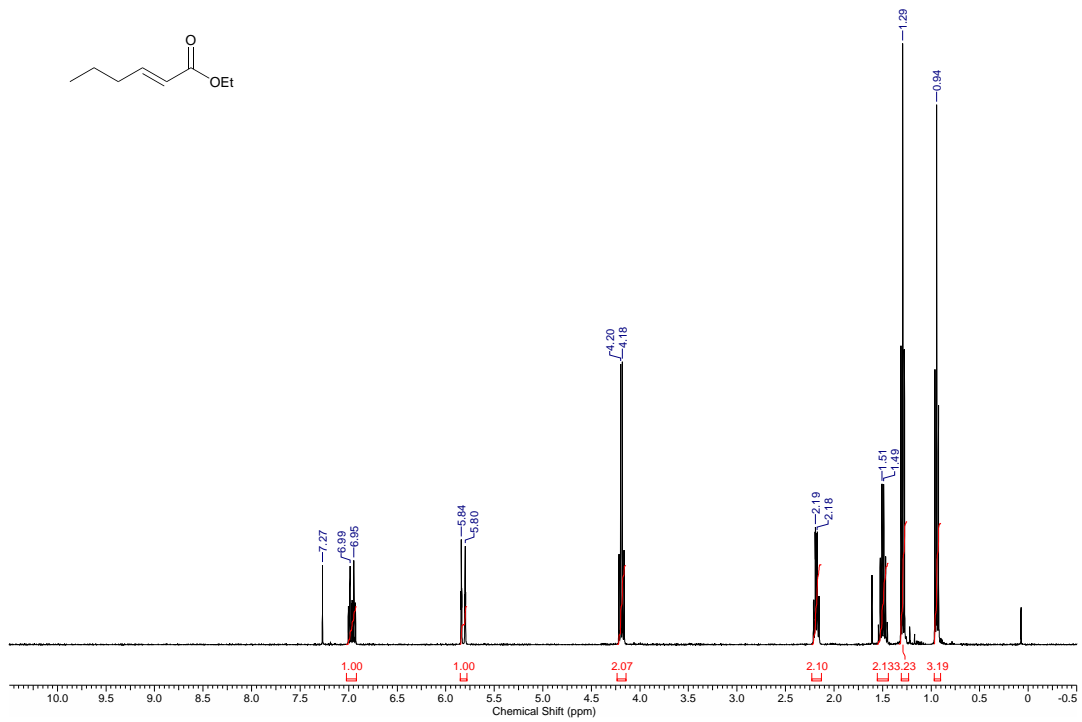
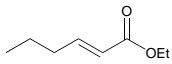
(E)-1-Brom-2-methylhex-2-en (4-17)

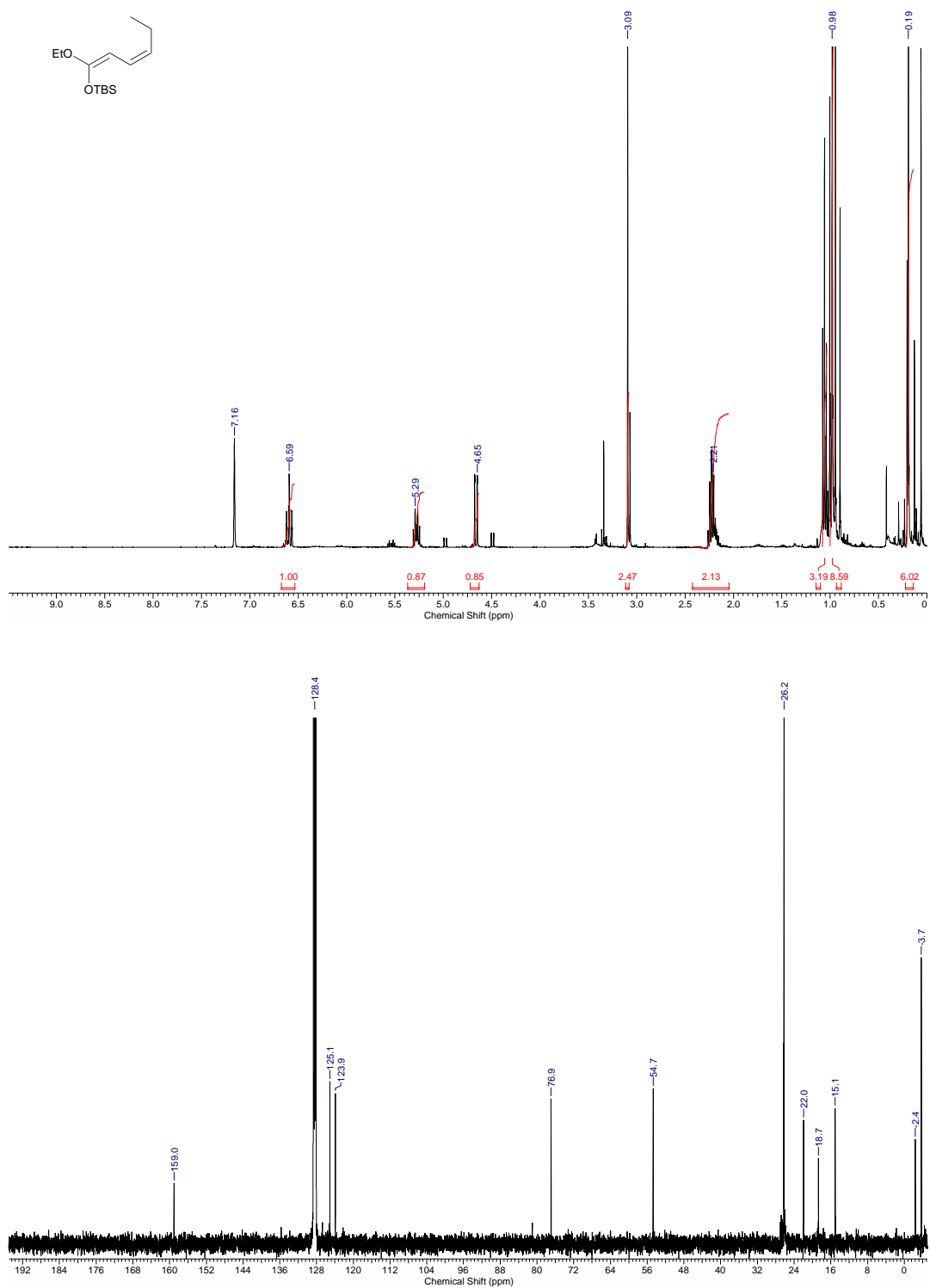
(*S*)-4-Benzyl-3-((*R*,4*E*,6*E*)-2,6-dimethyldeca-4,6-dienoyl)oxazolidin-2-on
(4-6)

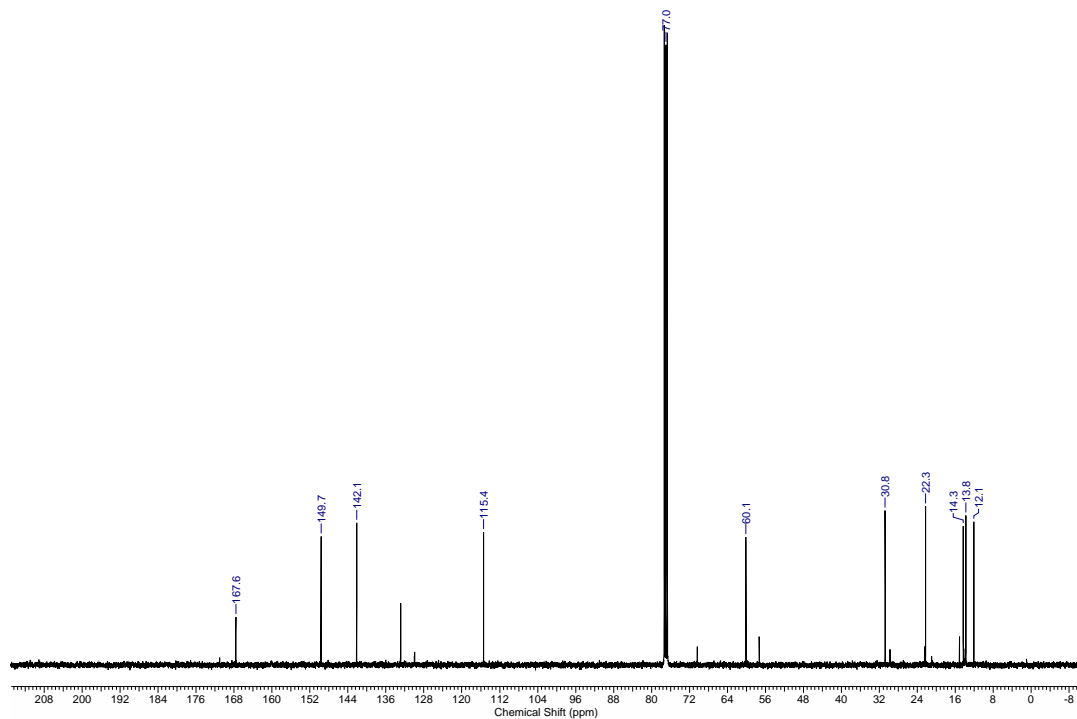
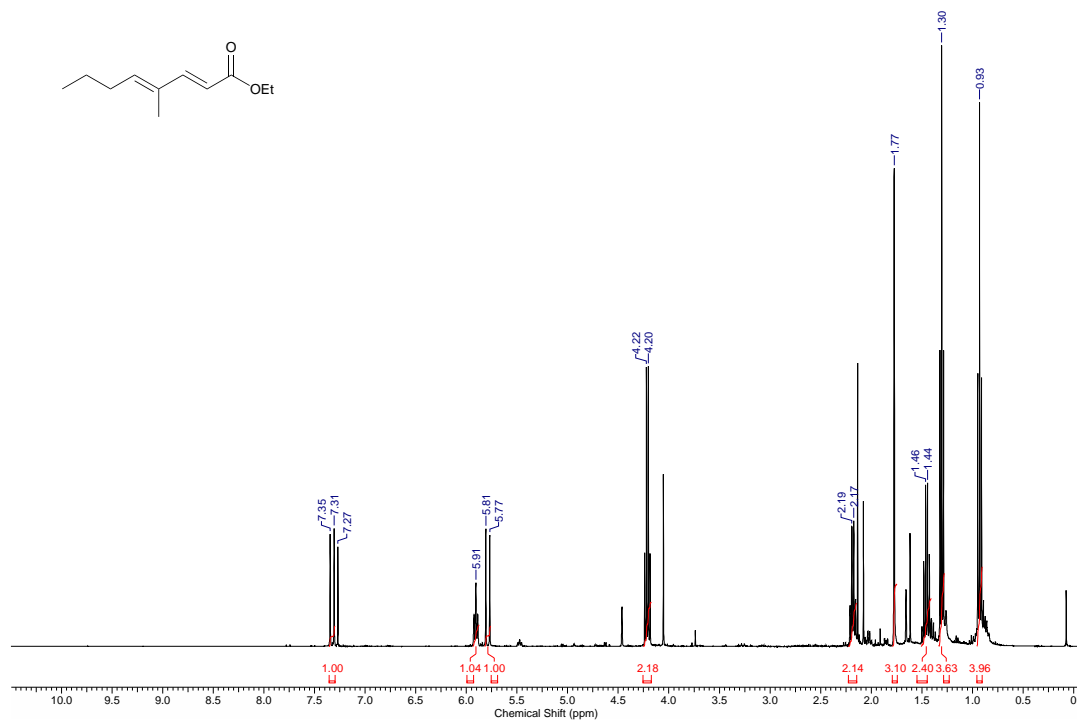
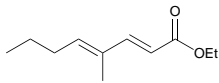


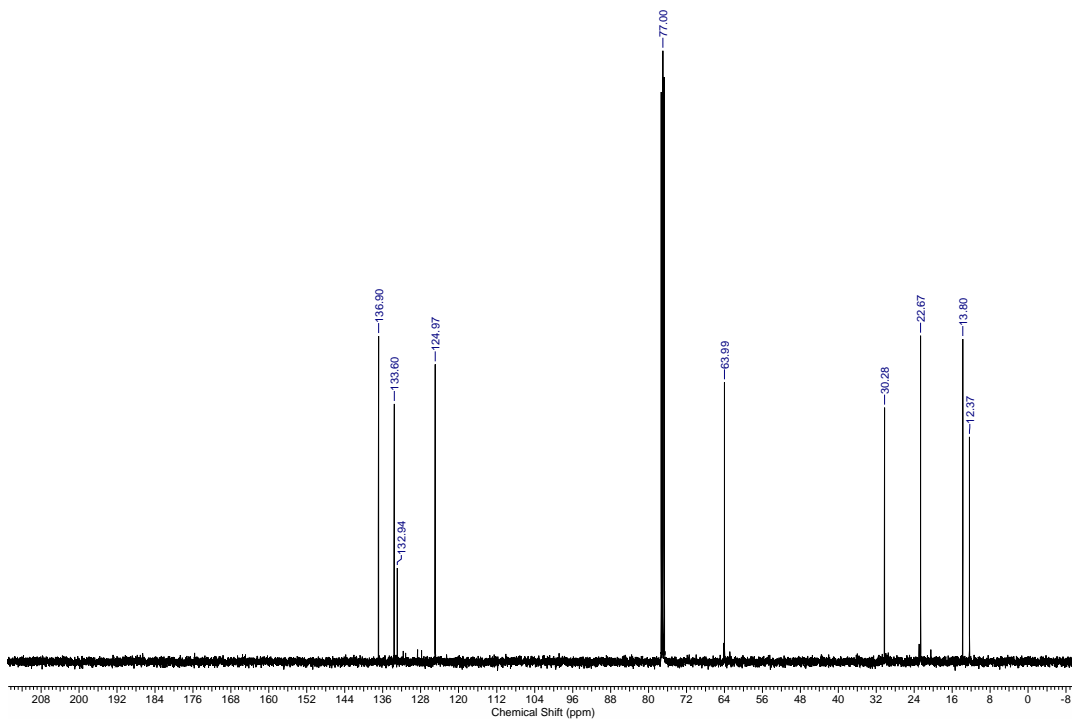
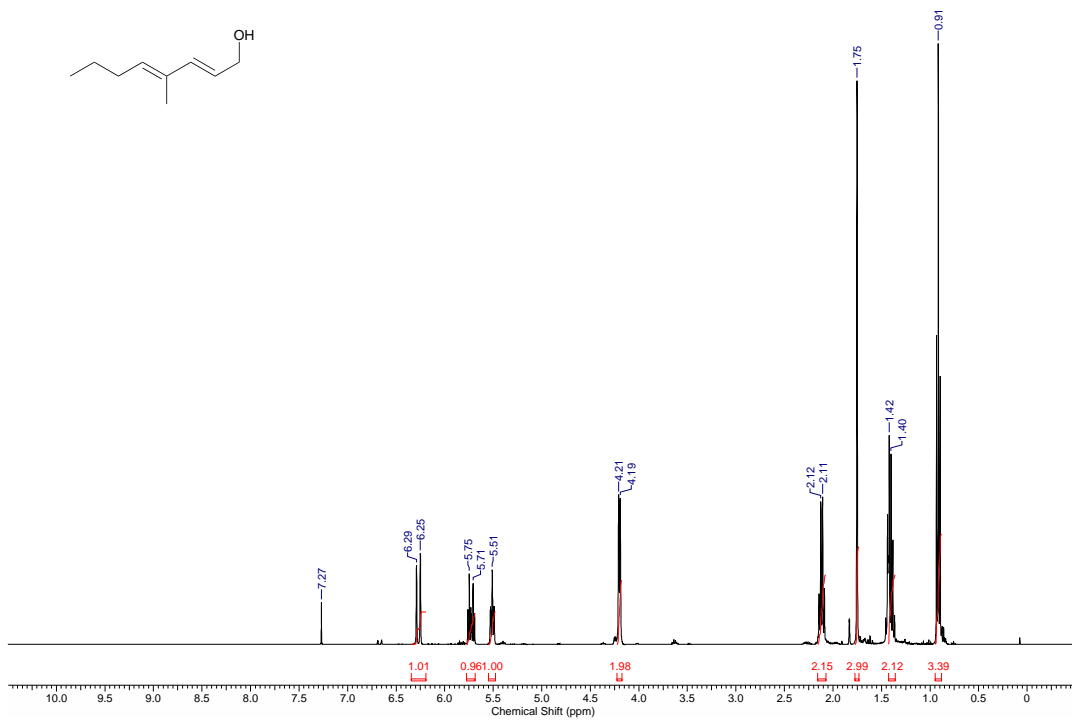
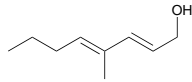
(*R,4E,6E*)-2,6-Dimethyldeca-4,6-dien-1-ol (4-5)

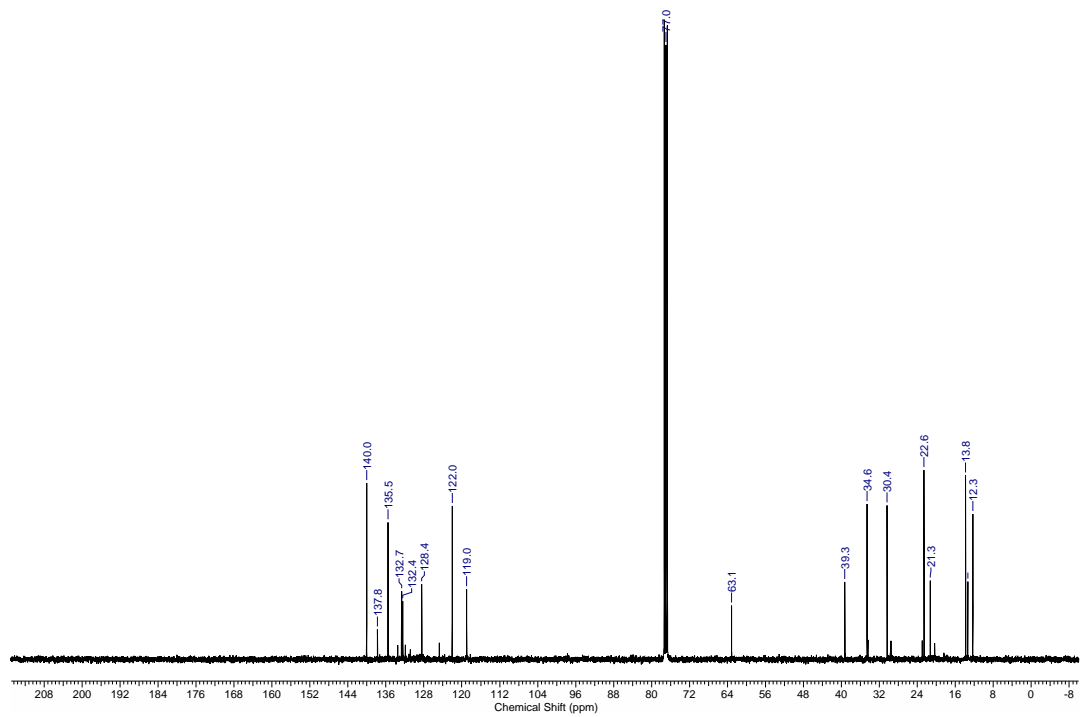
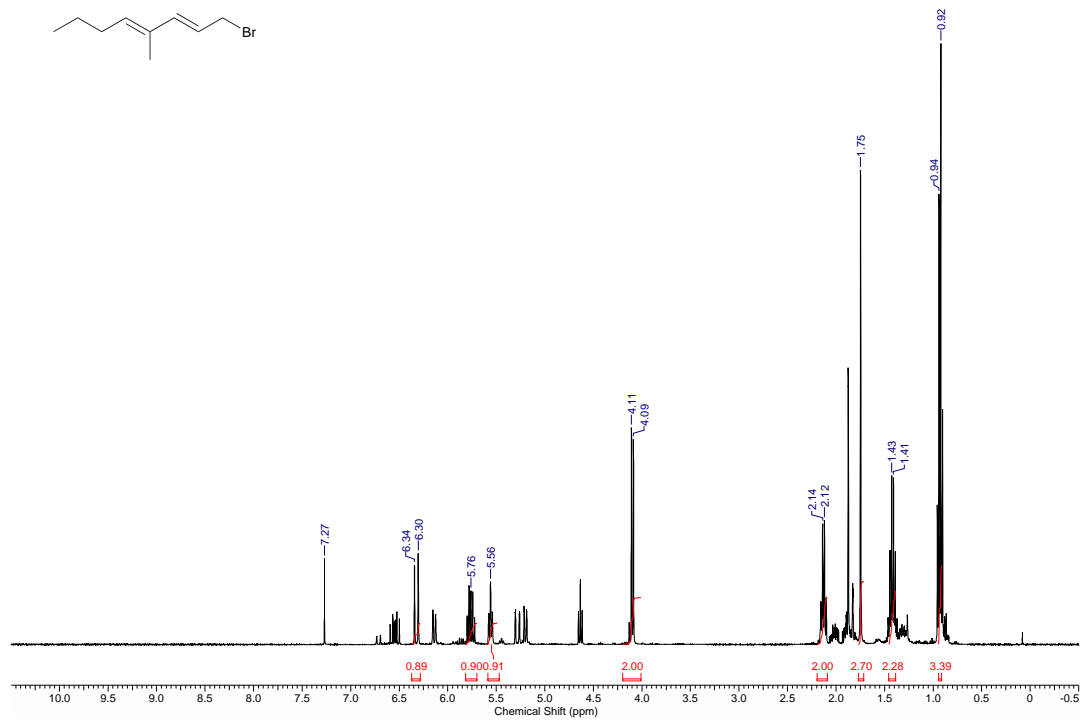
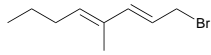
(*R,4E,6E*)-2,6-Dimethyldeca-4,6-dienal (4-3)

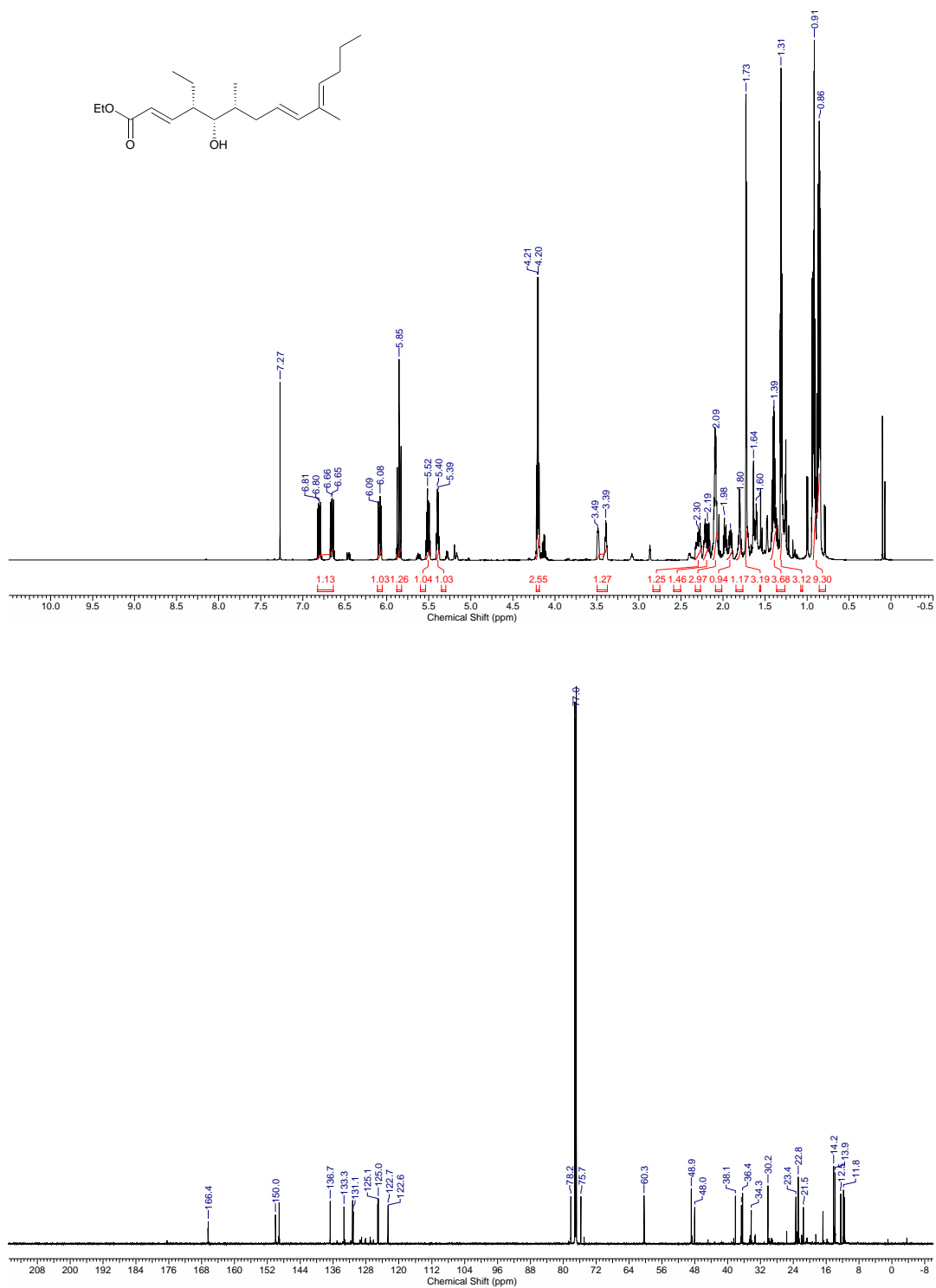
Ethyl (*E*)-hex-2-enoat (6-71)

((1Z, 3Z)-(1-Methoxy-1,3-hexadienyloxy)tert-butyl)dimethylsilan (4-4)

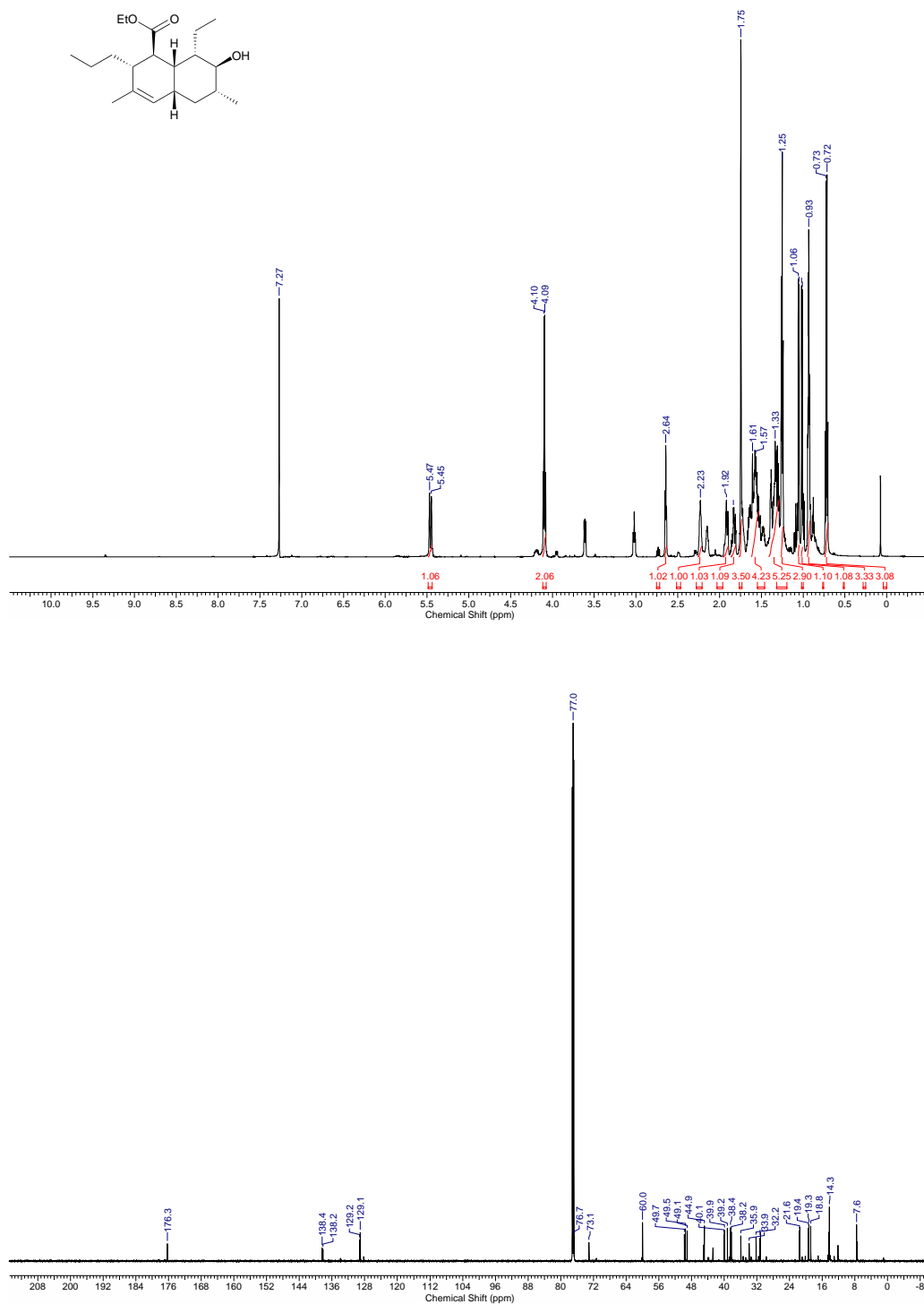
Ethyl-(2*E*,4*E*)-4-methylocta-2,4-dienoat (4-10)

(2E,4E)-4-Methylocta-2,4-dien-1-ol (4-9)

(2*E*,4*E*)-1-Brom-4-methylocta-2,4-dien (4-7)

Ethyl (2*E*,4*S*,5*S*,6*R*,8*E*,10*E*)-4-ethyl-5-hydroxy-6,10-dimethyltetradeca-2,8,10-trienoat (4-2)

Ethyl (1*S*,2*R*,4*S*,6*R*,7*S*,8*S*,8*S*)-8-ethyl-7-hydroxy-3,6-dimethyl-2-propyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-carboxylat (4-1)



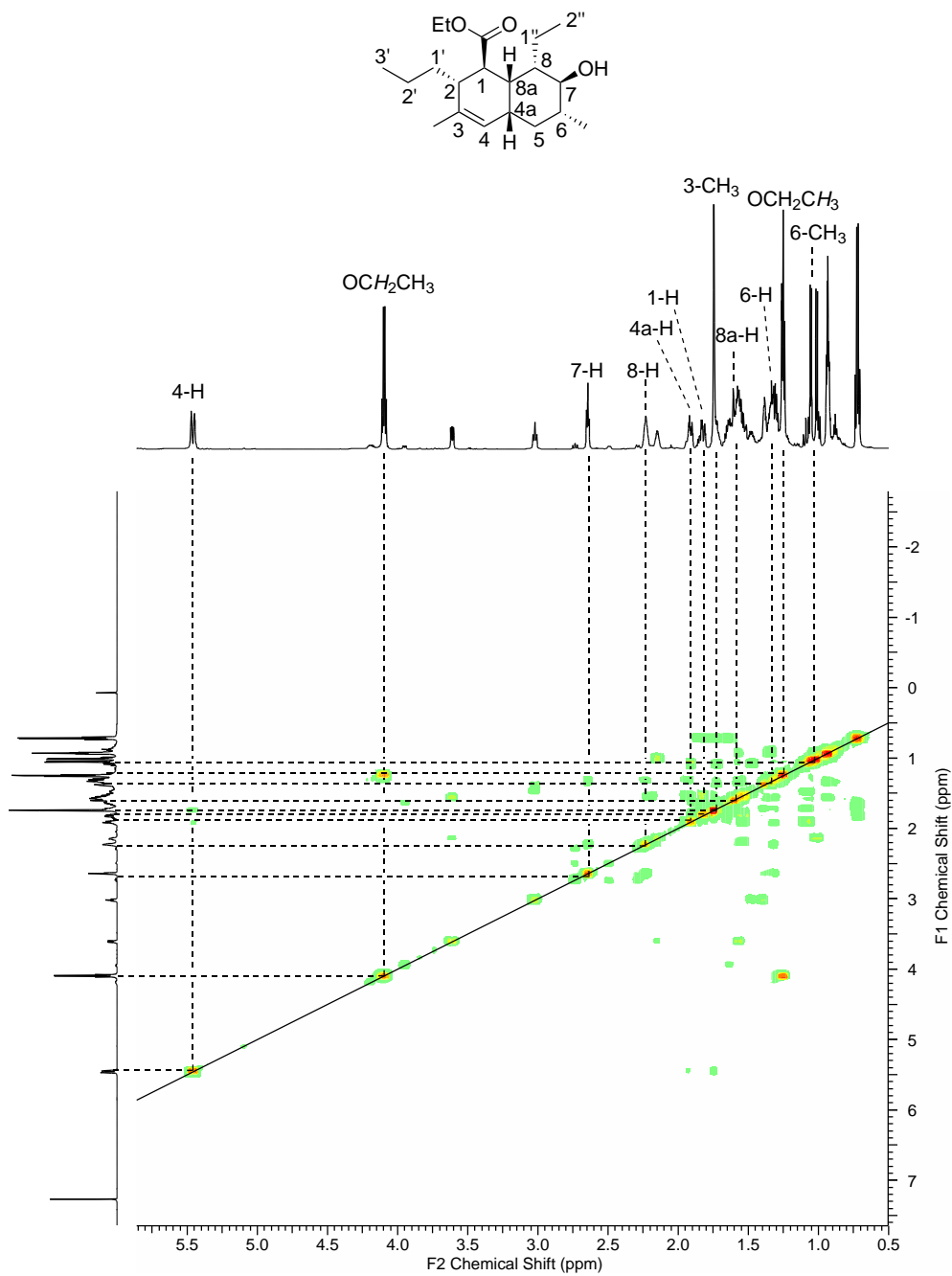


Abbildung 100 COSY-Spektrum von Decalin 4-1. Es wurden nur Signale ausgewählt, die sich eindeutig zuordnen lassen, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten.

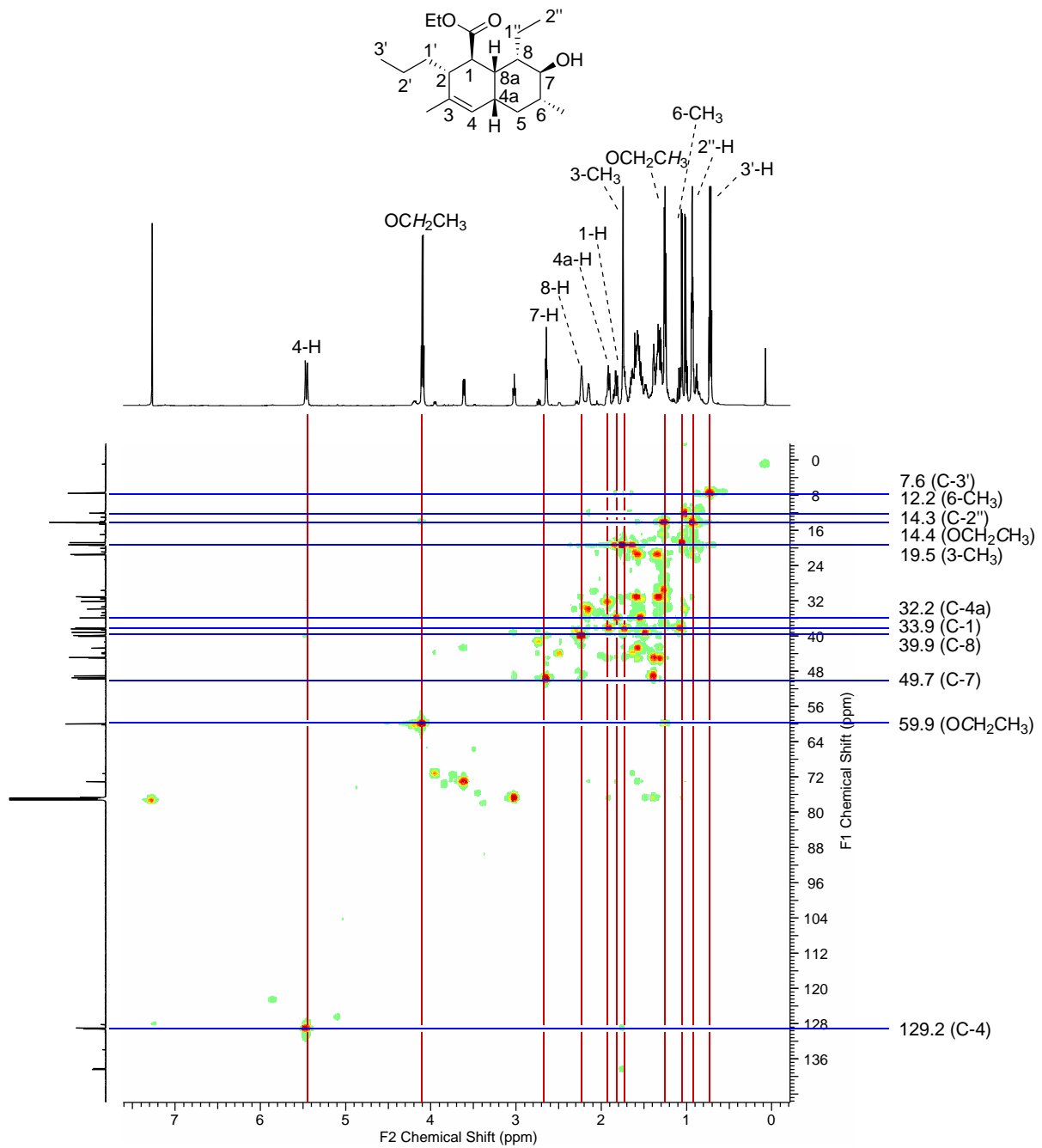


Abbildung 101 HSQC-Spektrum von Decalin 4-1. Es wurde die Markierung der Signale weggelassen, die sich nicht eindeutig zuordnen lassen, um eine bessere Übersicht im aliphatischen Bereich zu gewährleisten.

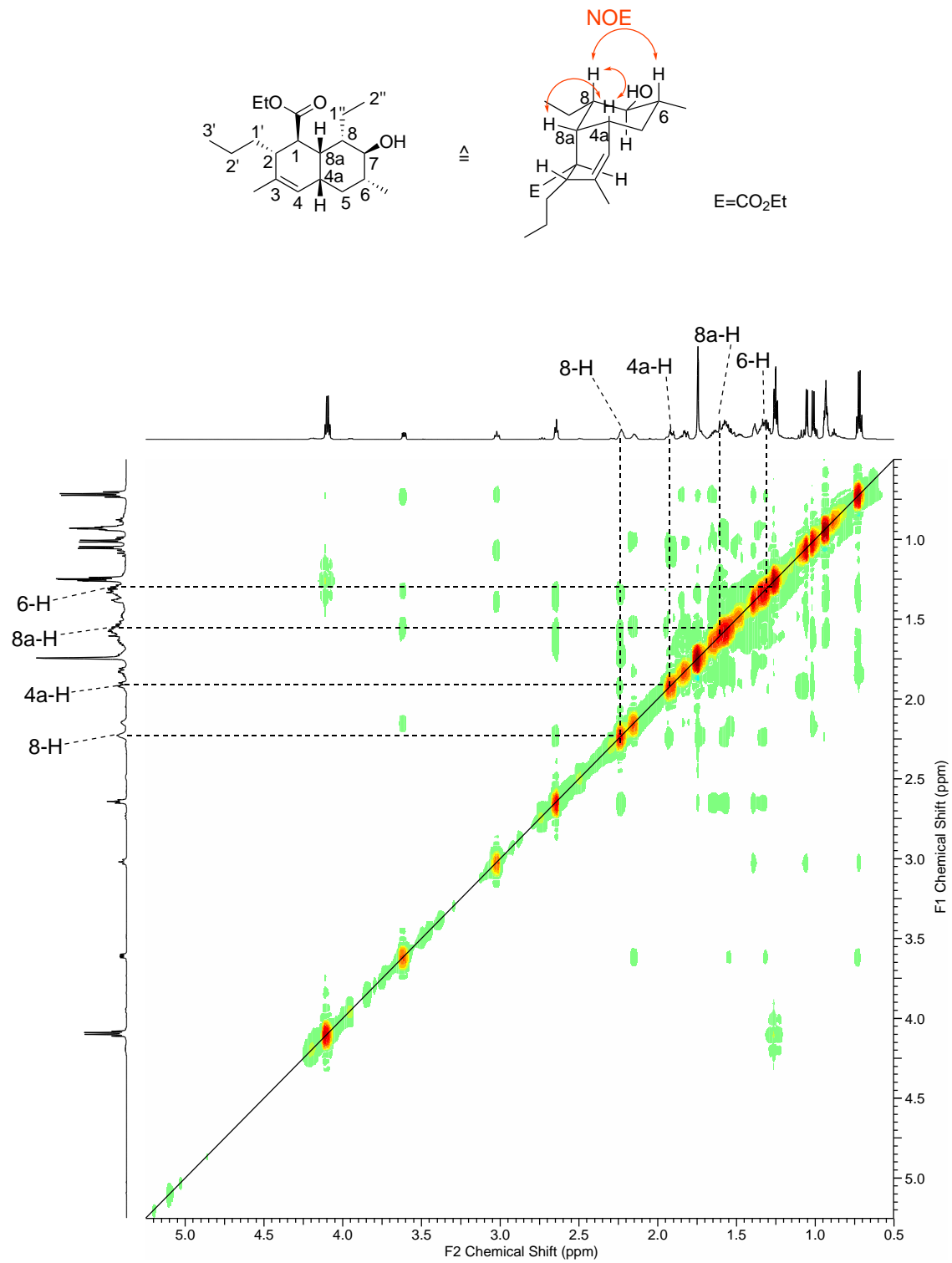
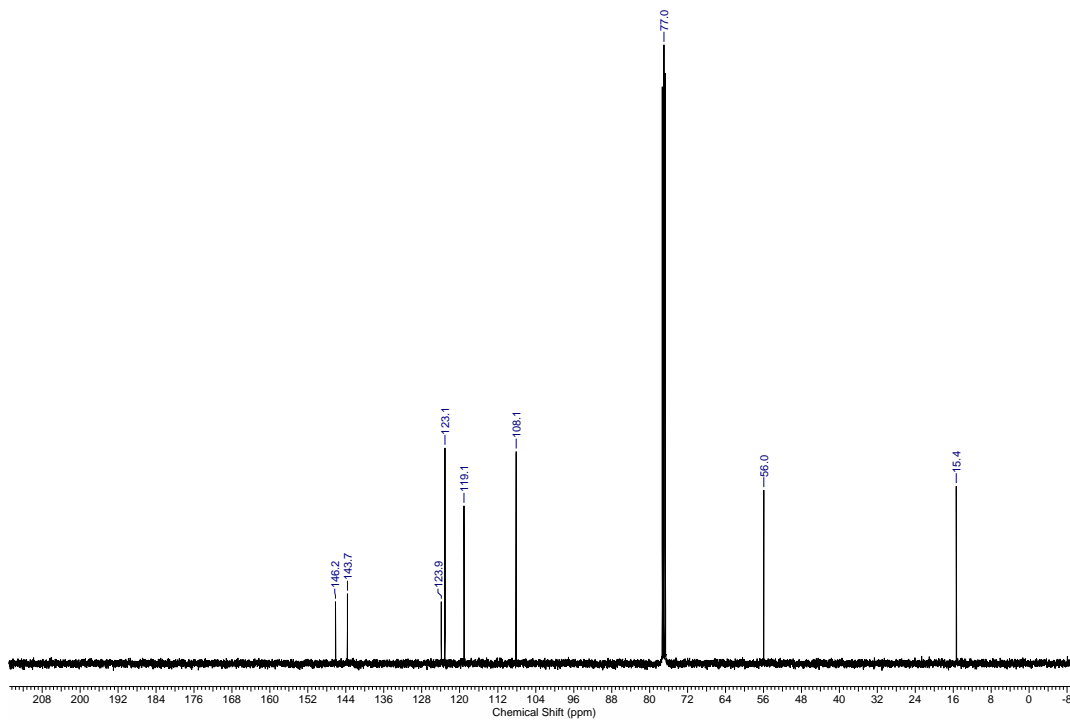
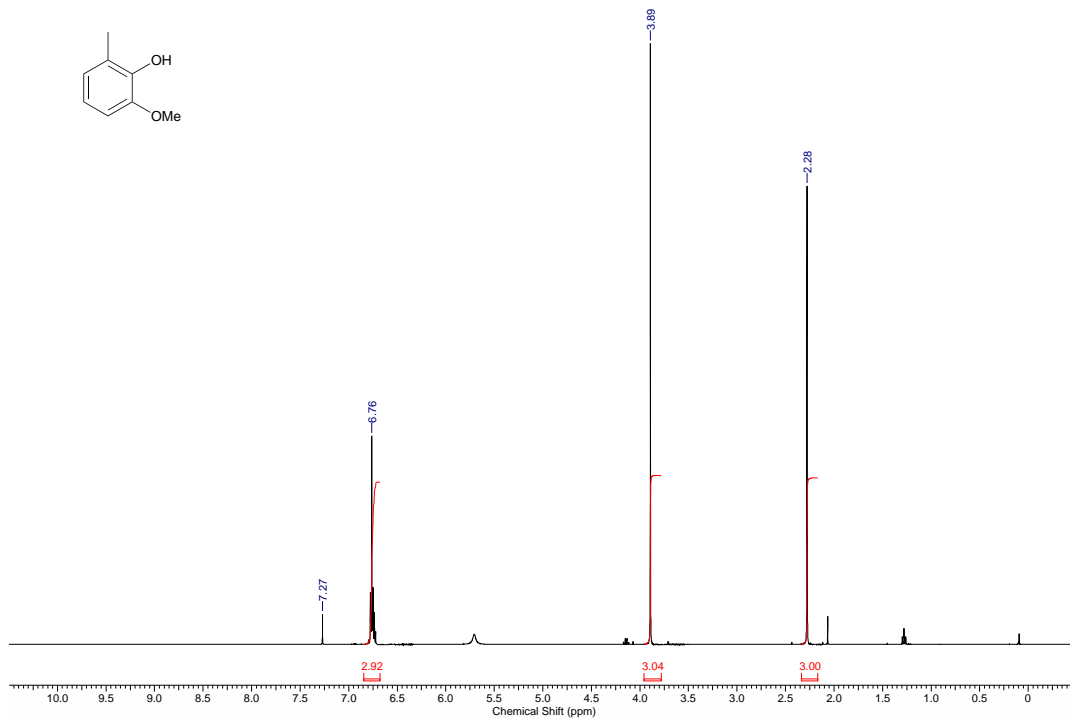
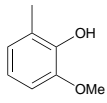
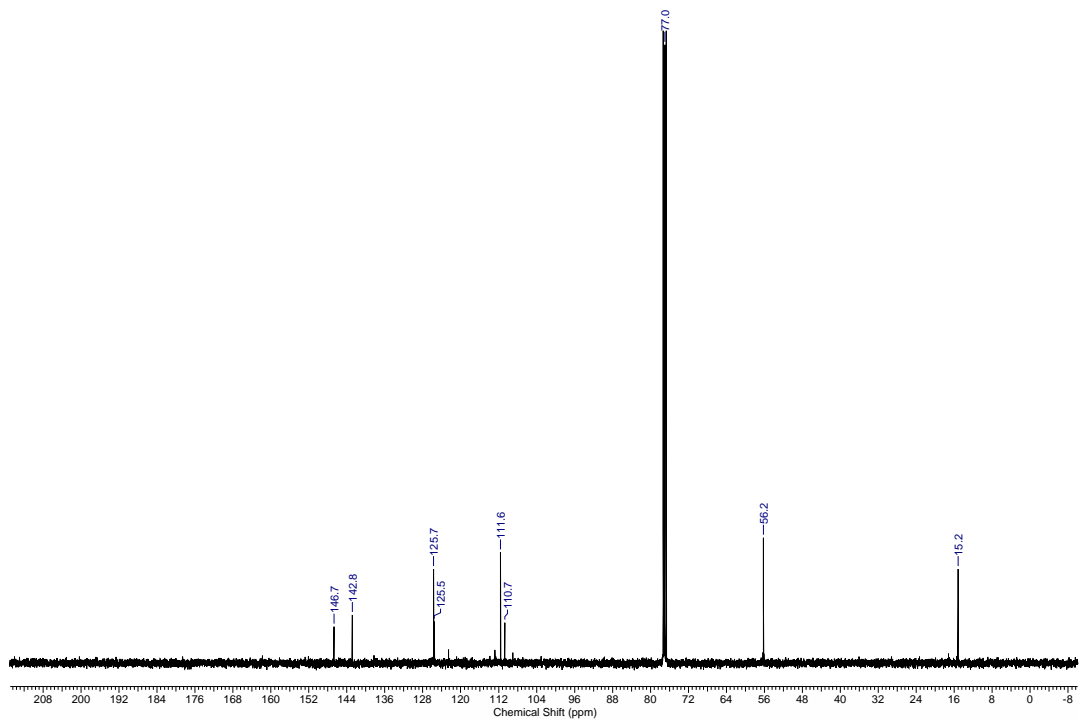
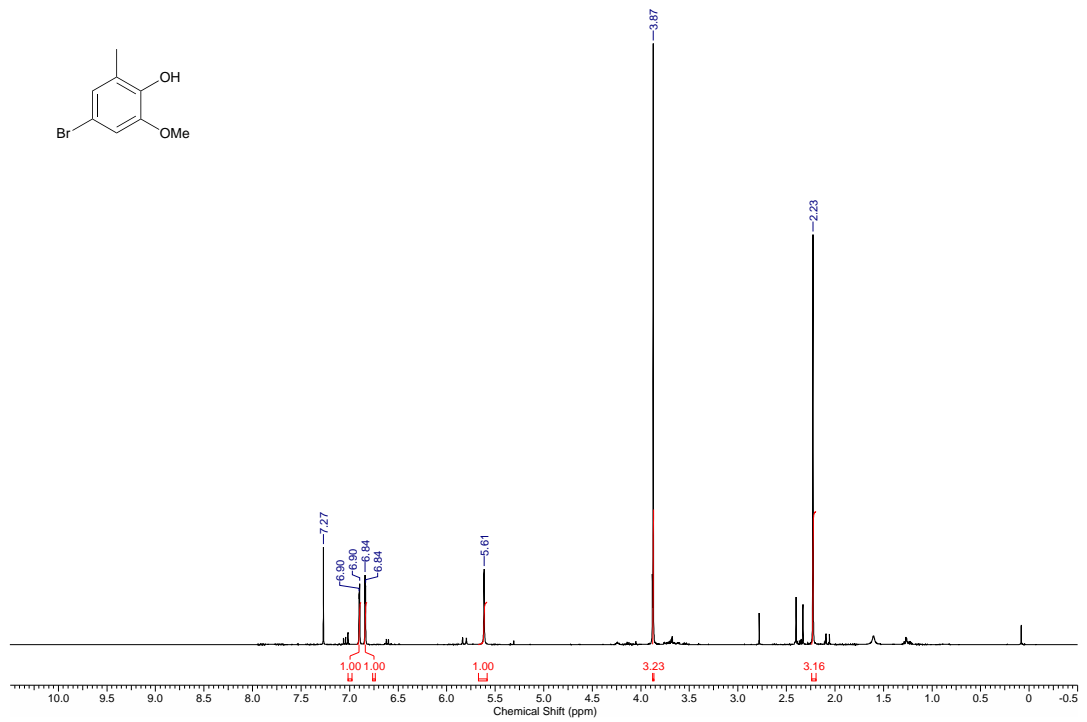


Abbildung 102 NOESY-Spektrum von Decalin 4-1.

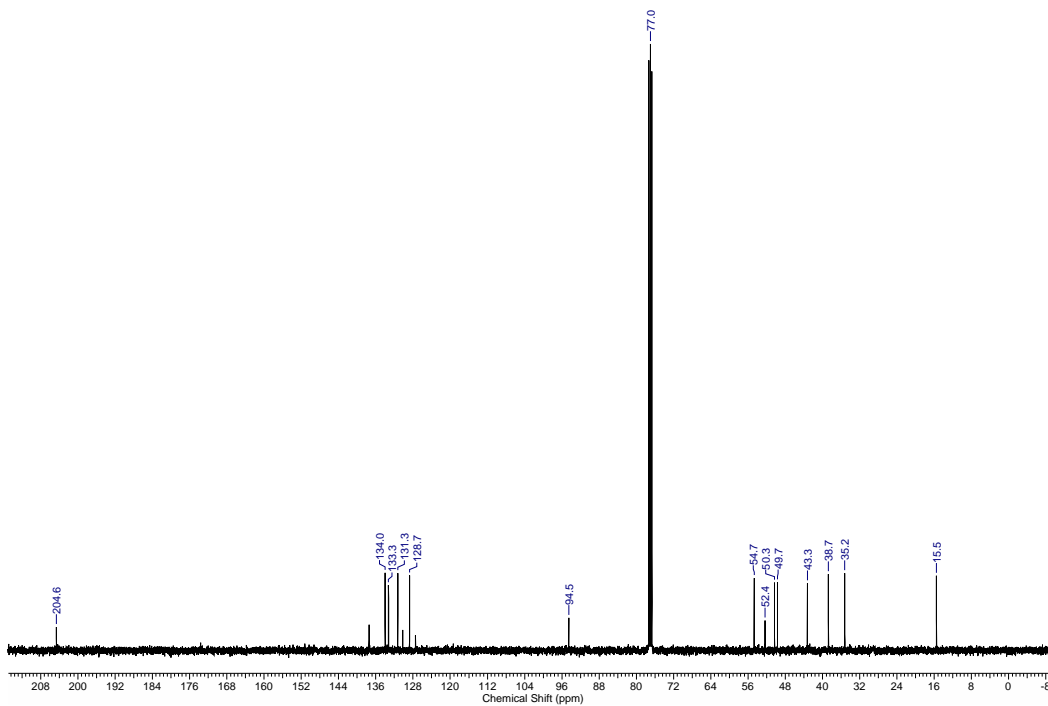
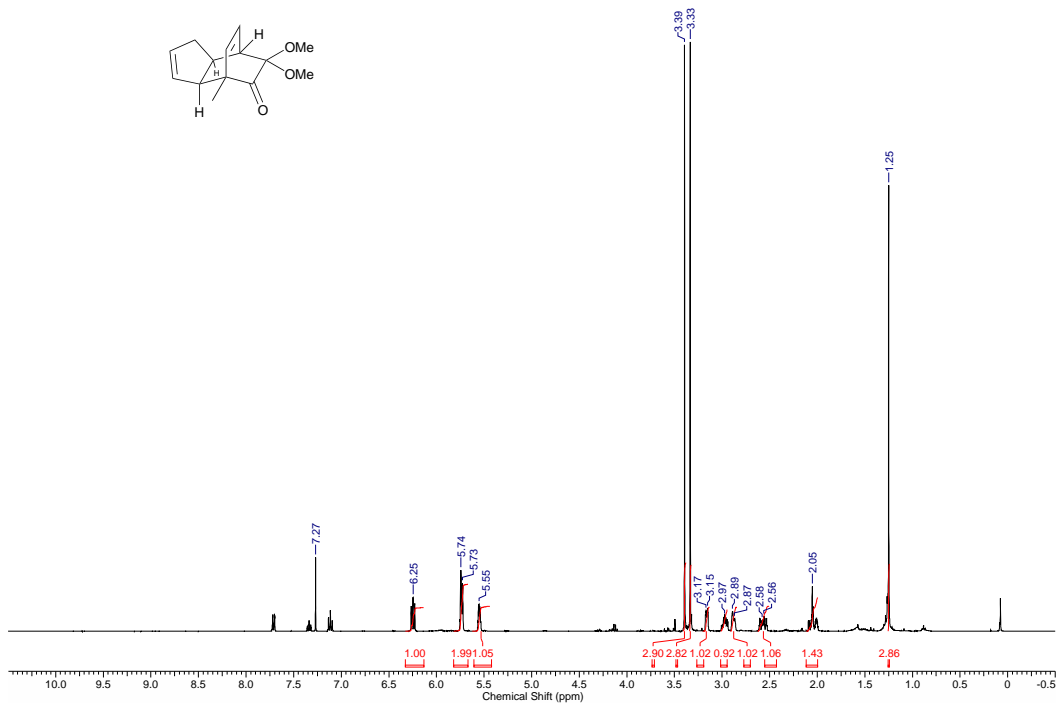
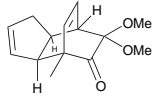
2-Methoxy-6-methylphenol (4-27)



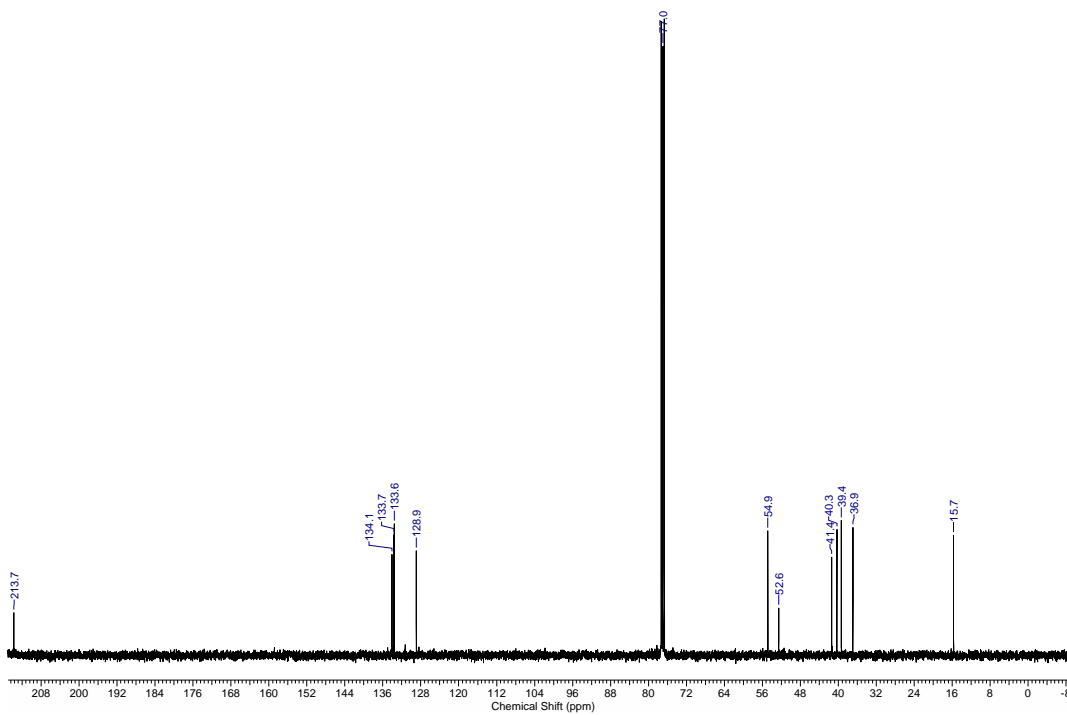
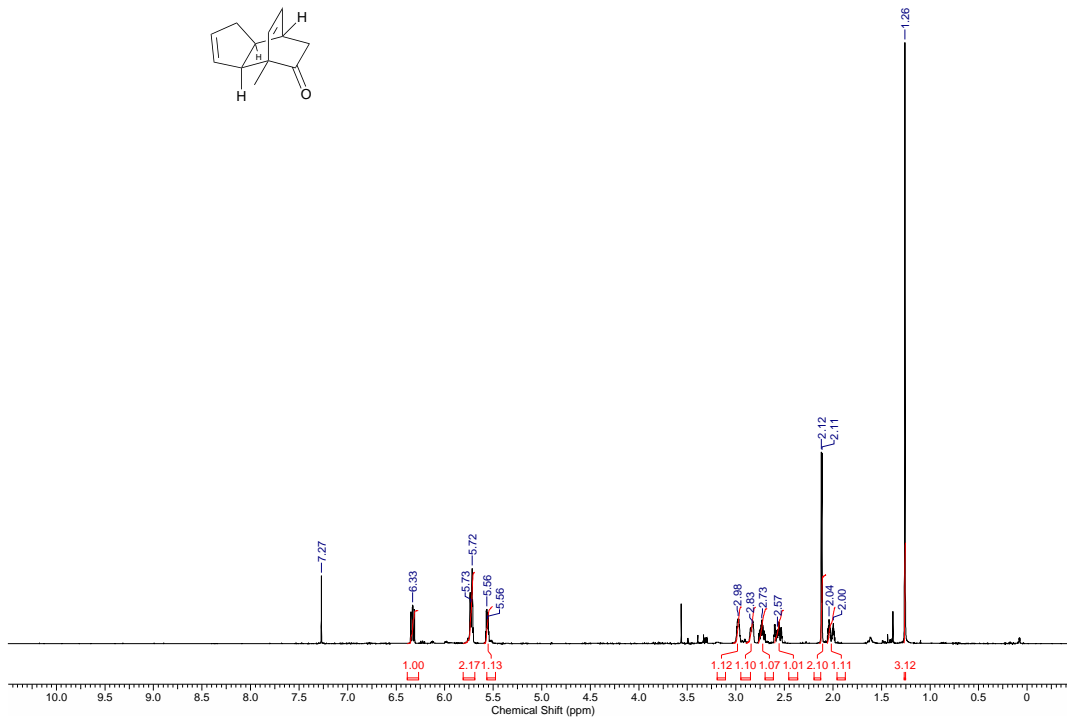
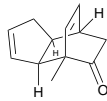
4-Brom-2-methoxy-6-methylphenol (4-37)



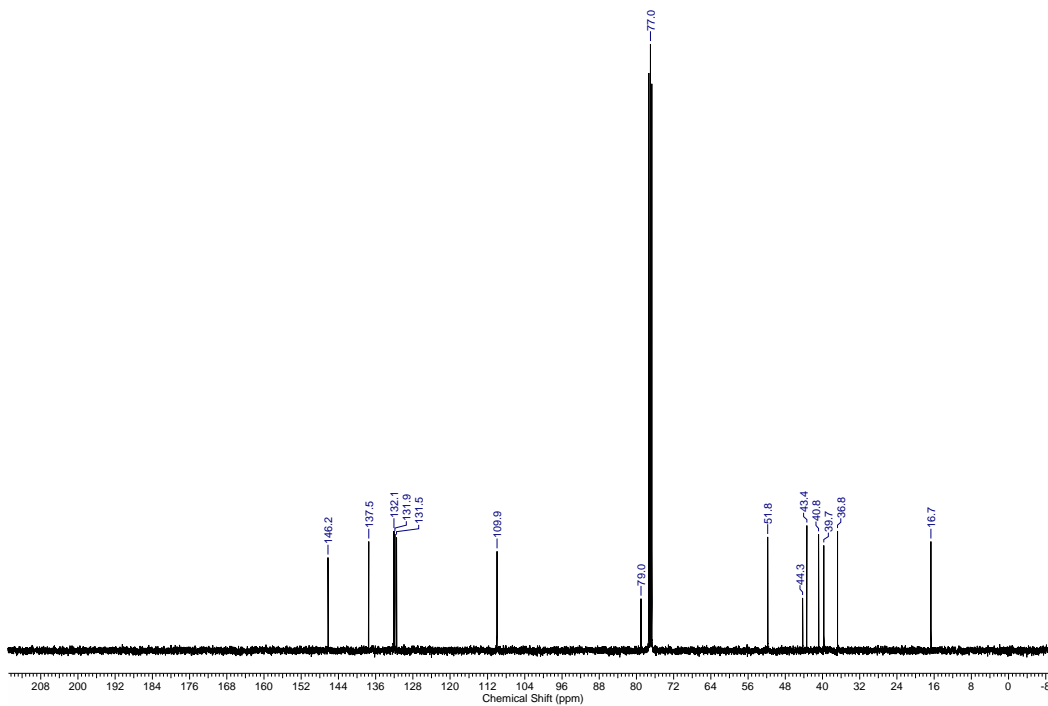
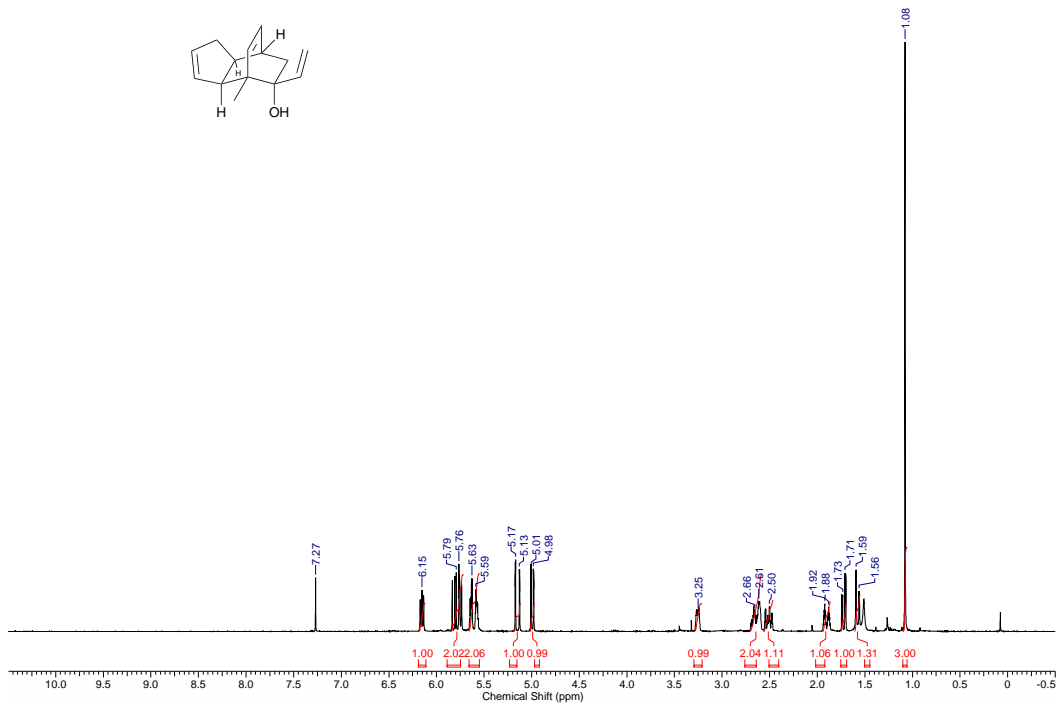
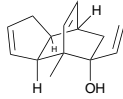
rel-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-8,8-Dimethoxy-4-methyl-3*a*,4,7,7*a*-
tetrahydro-1*H*-4,7-ethanoiden-9-on (4-26)



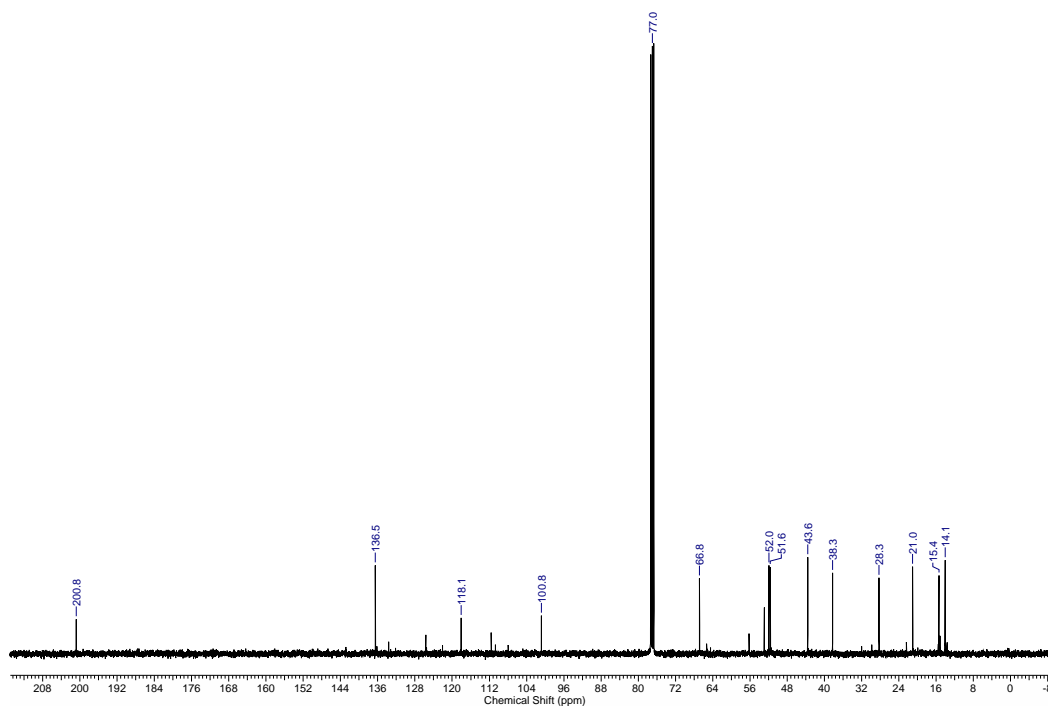
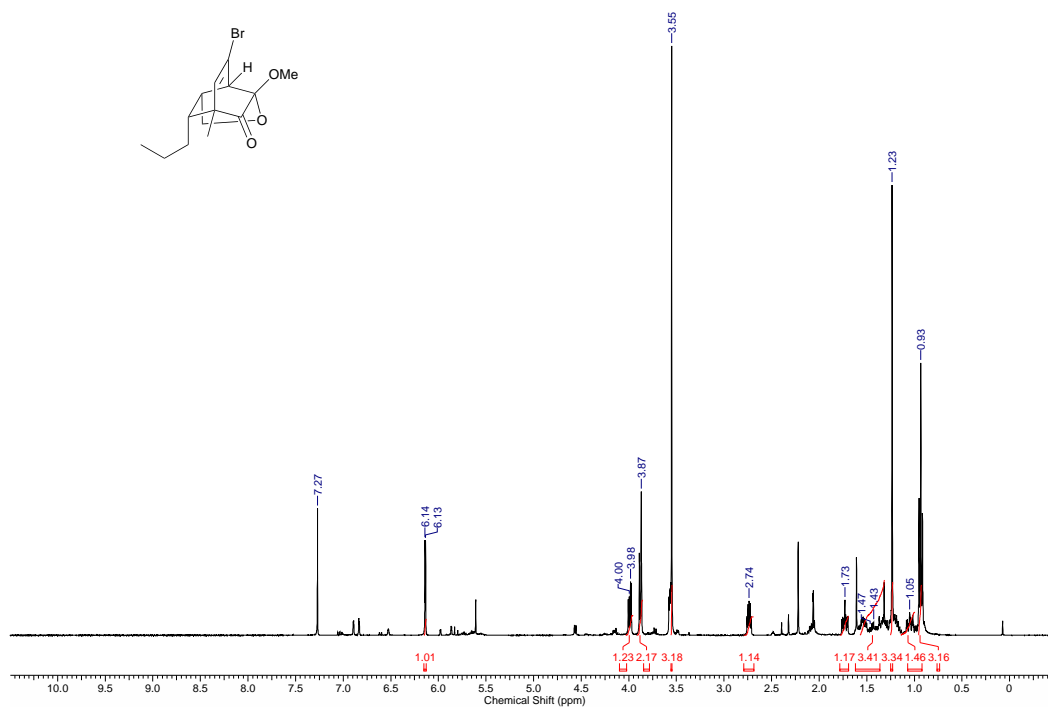
rel-(3*aS*,4*R*,7*S*,7*aS*)-7-Methyl-3*a*,4,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-4,7-ethanoinden-8-on (4-25)



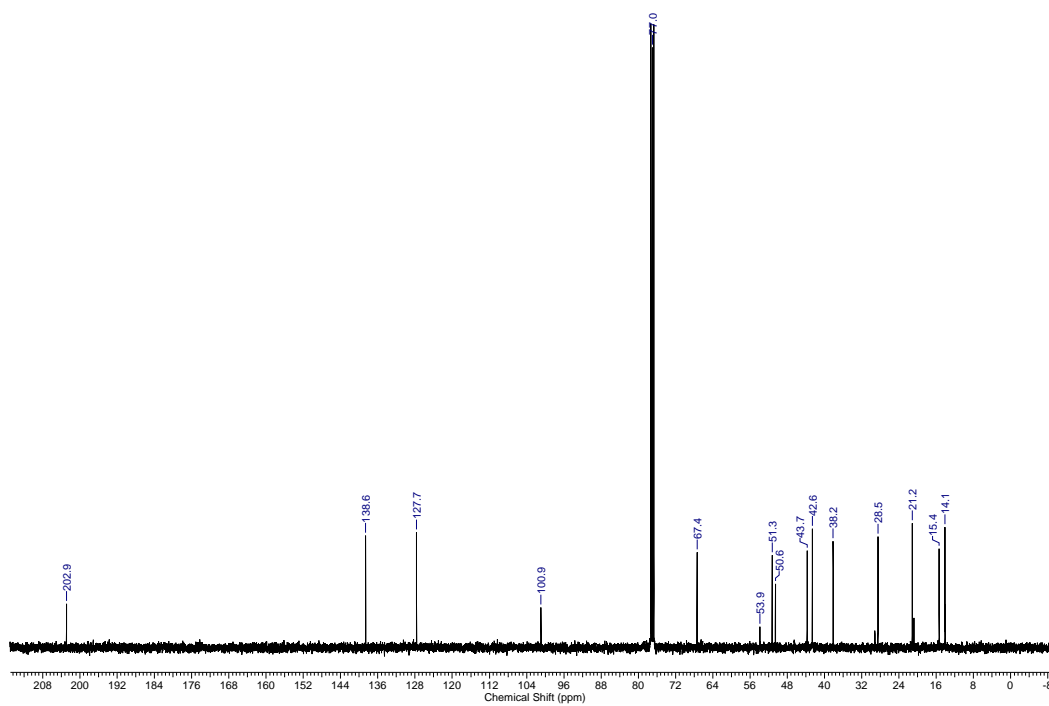
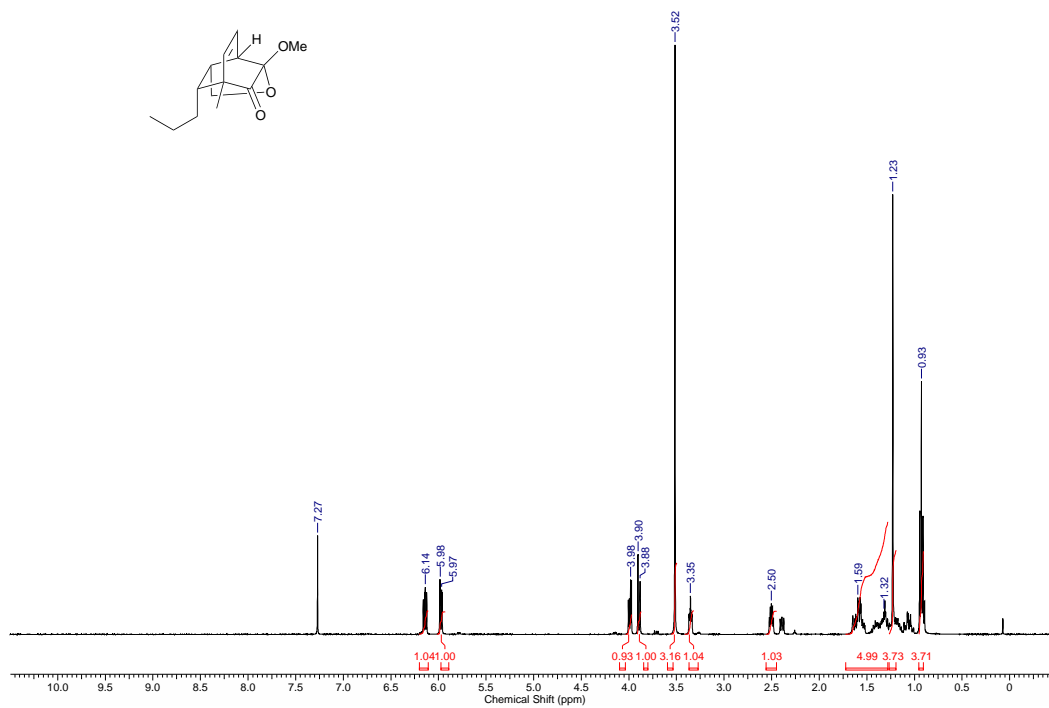
rel-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aR*,9*S*)-4-Methyl-9-vinyl-3*a*,4,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-4,7-ethanoinden-9-ol (4-23)



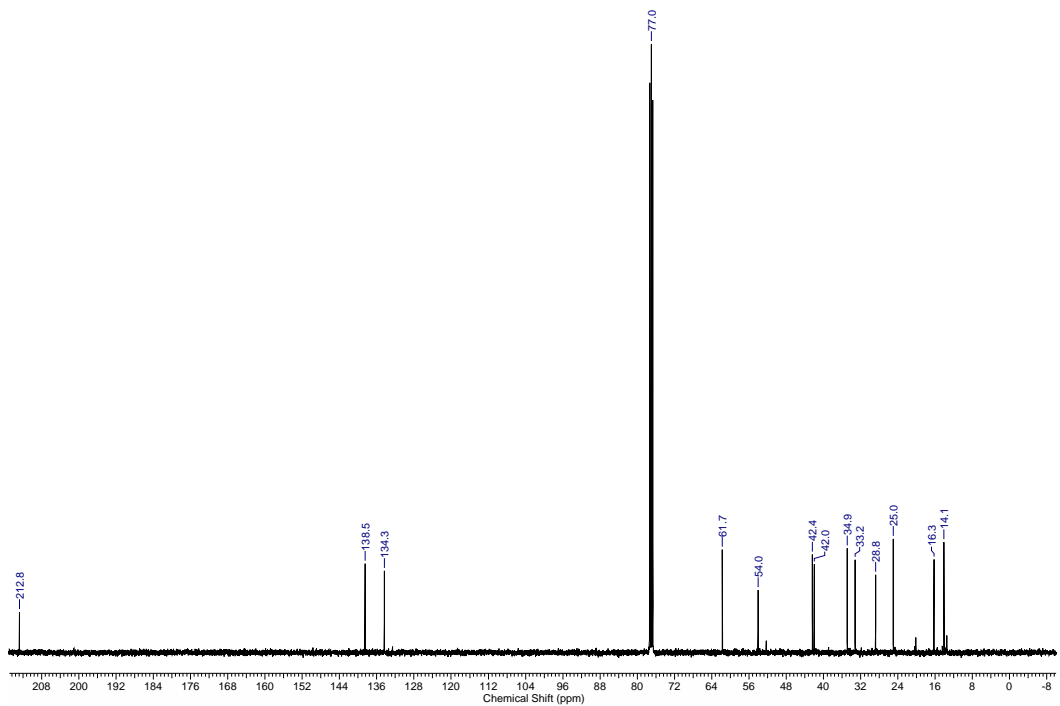
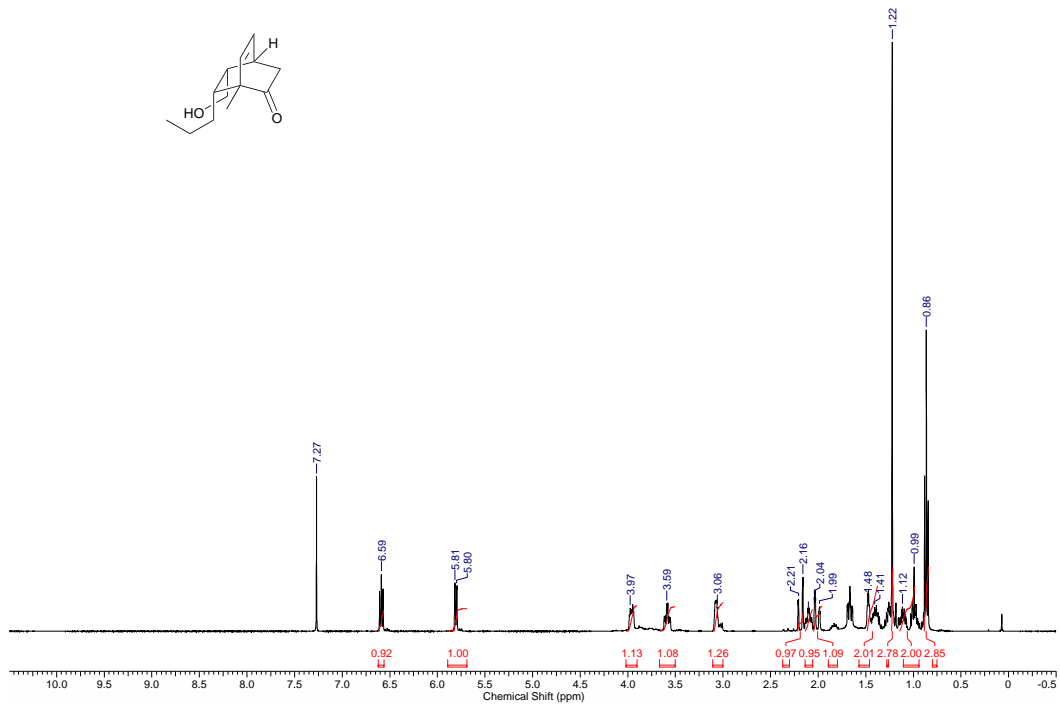
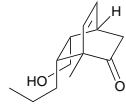
rel-(3a*R*,6*R*,7a*R*,8*R*)-4-Brom-7a-methoxy-6-methyl-8-propyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-3,6-methanobenzofuran-7(6*H*)-on (4-36)



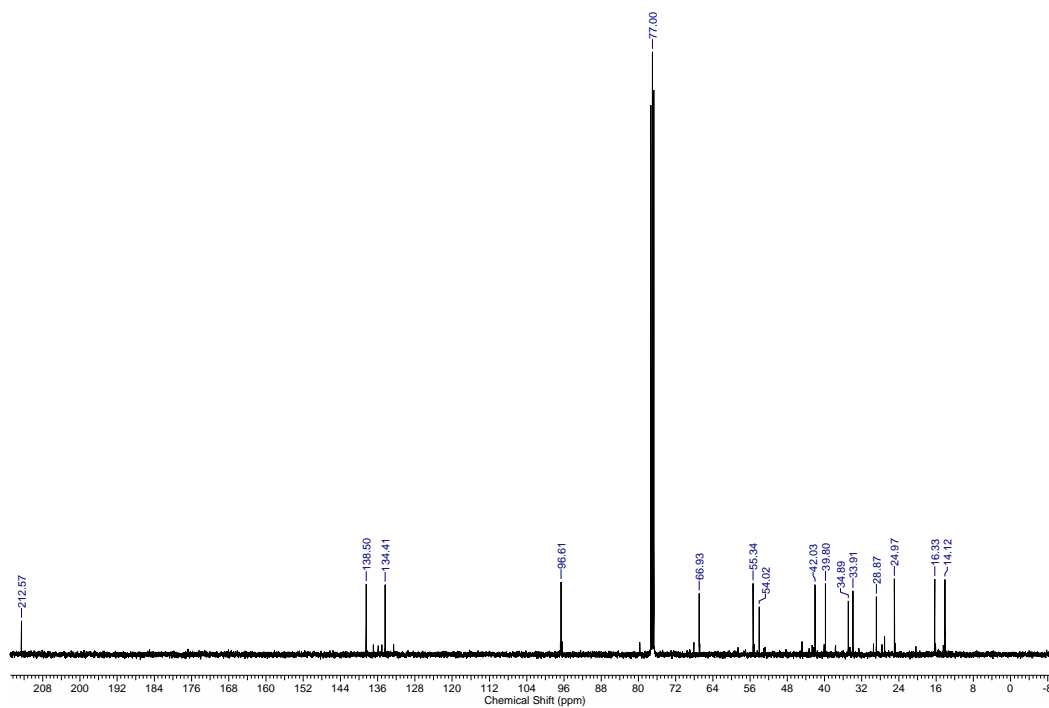
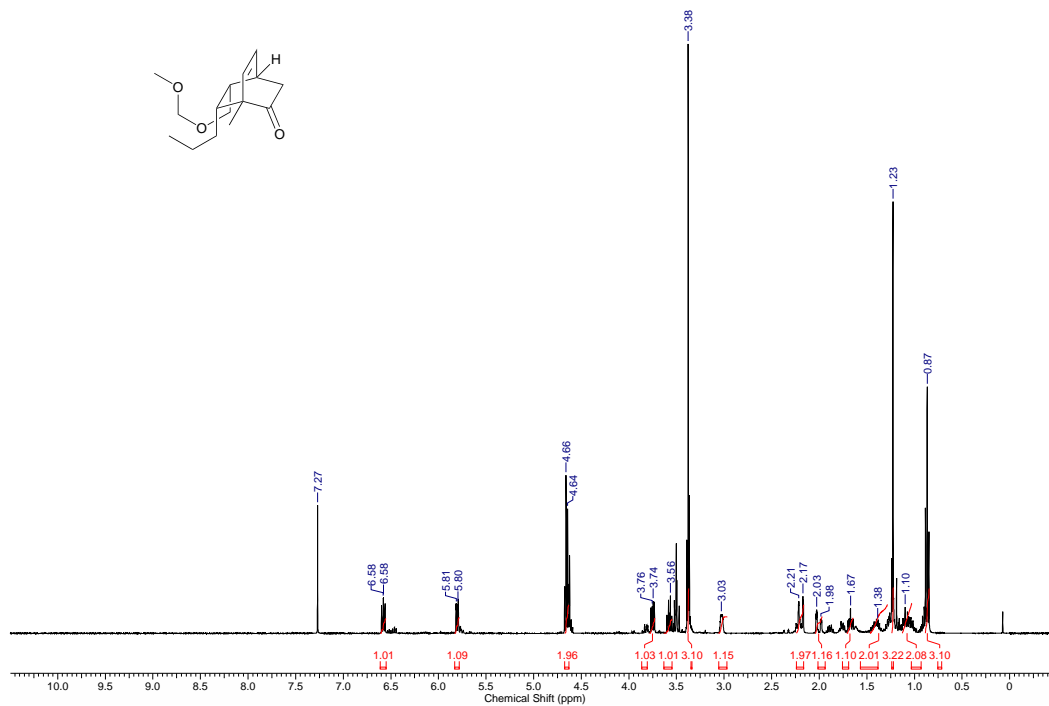
rel-(6*S*)-7a-Methoxy-6-methyl-8-propyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-3,6-methanobenzofuran-7(6*H*)-on (4-35)



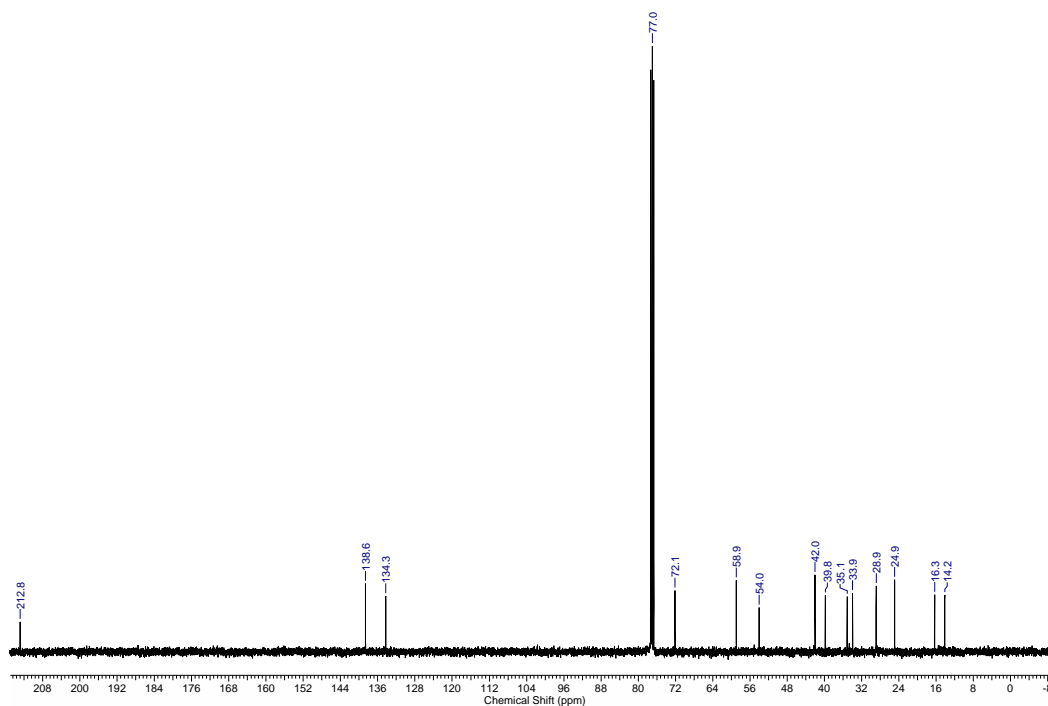
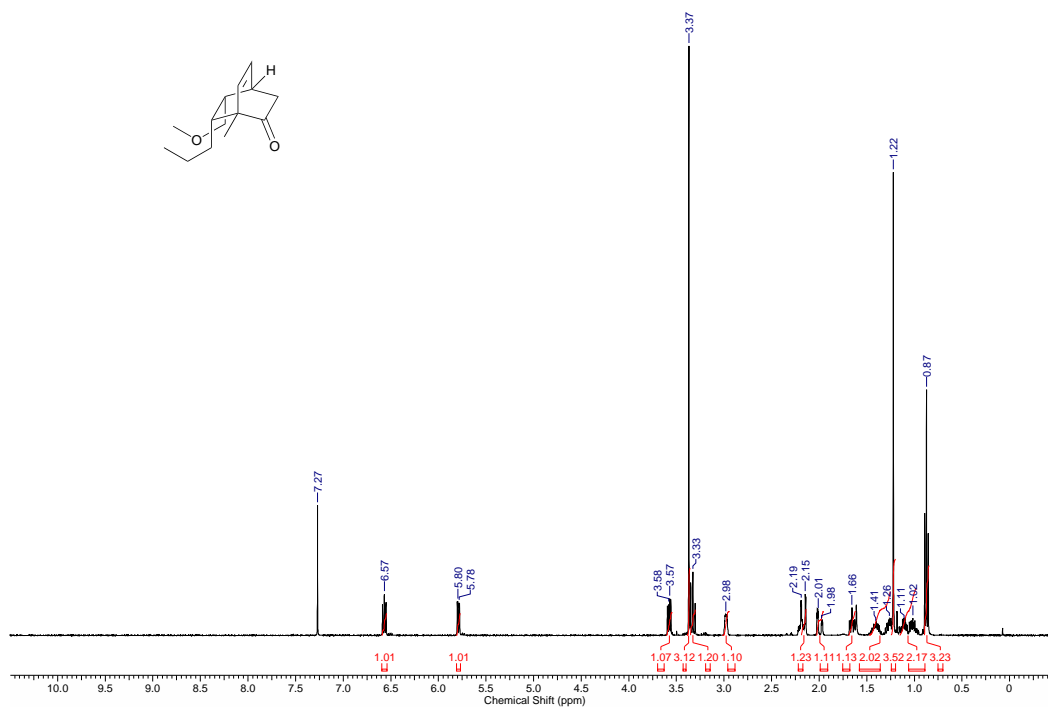
rel-(6*S*)-7a-Methoxy-6-methyl-8-propyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-3,6-methanobenzofuran-7(6*H*)-on (4-33)



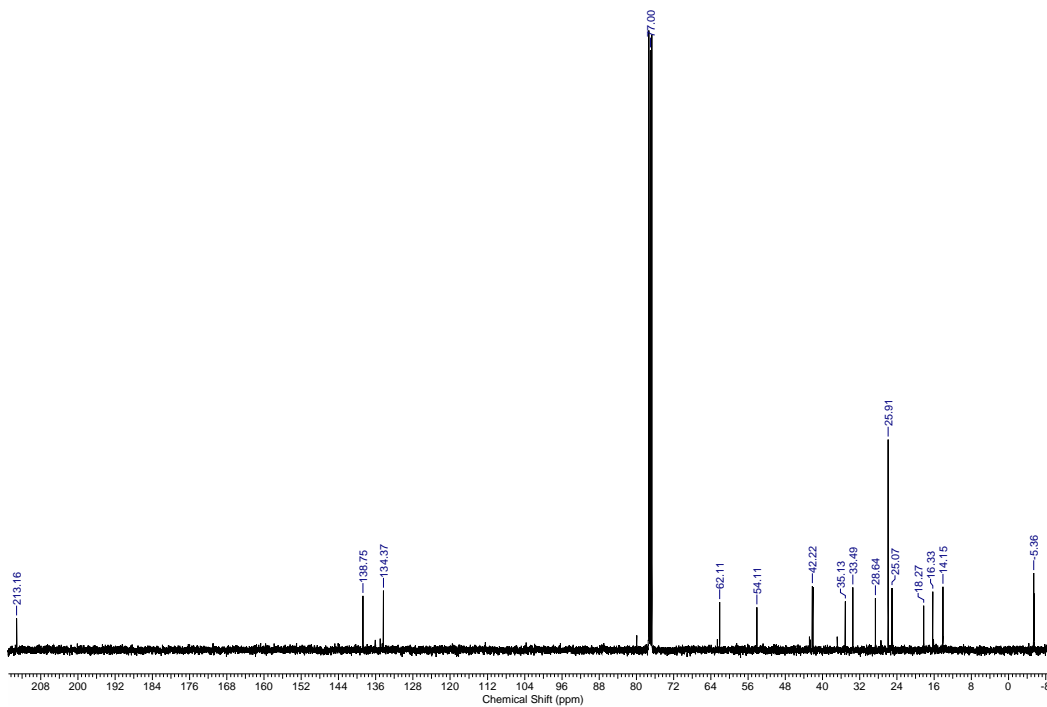
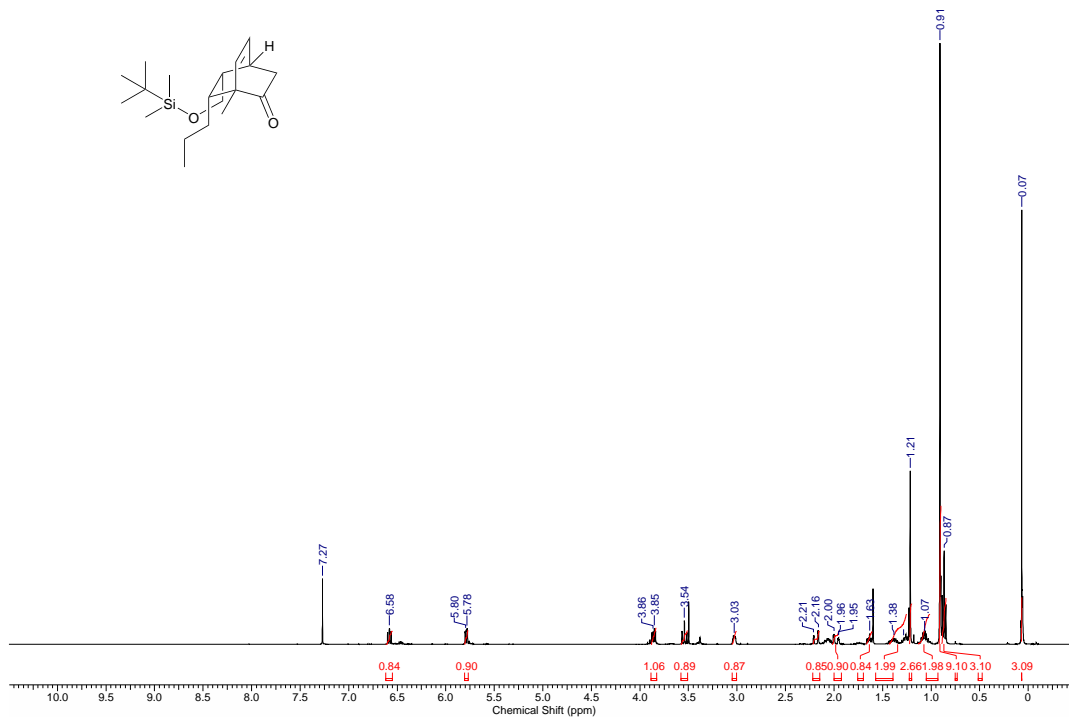
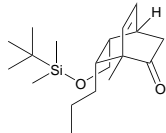
rel-(6*S*)-7a-Methoxy-6-methyl-8-propyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-3,6-methanobenzofuran-7(6*H*)-on (4-49)



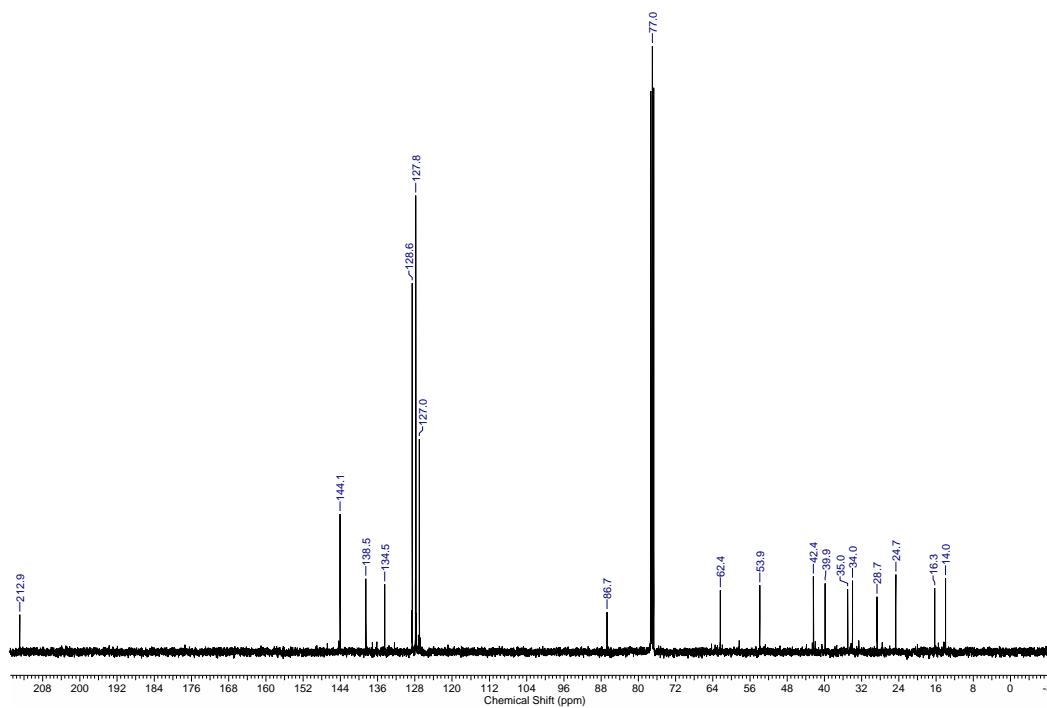
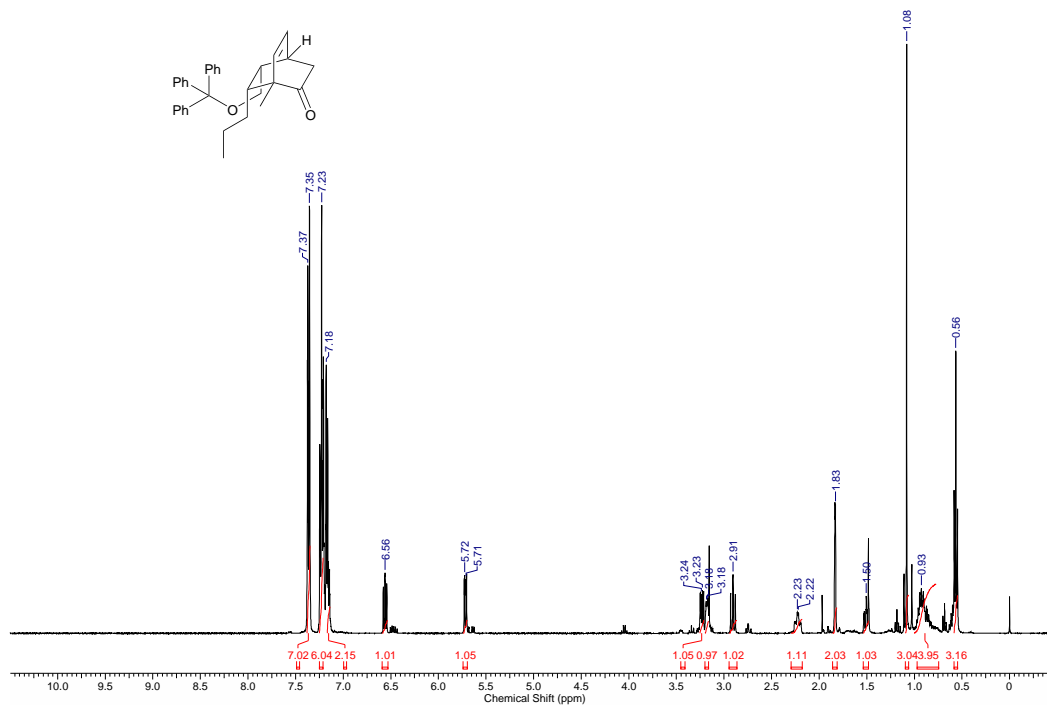
rel-(1*S*,4*R*,8*S*)-8-(Methoxymethyl)-1-methyl-7-propylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (4-48)



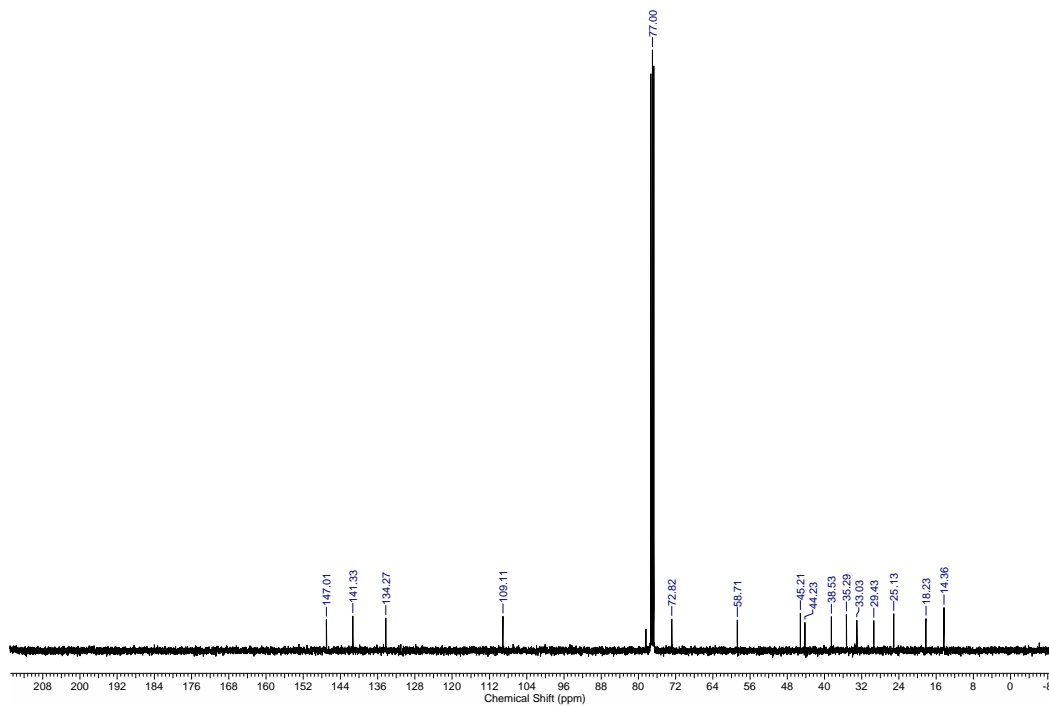
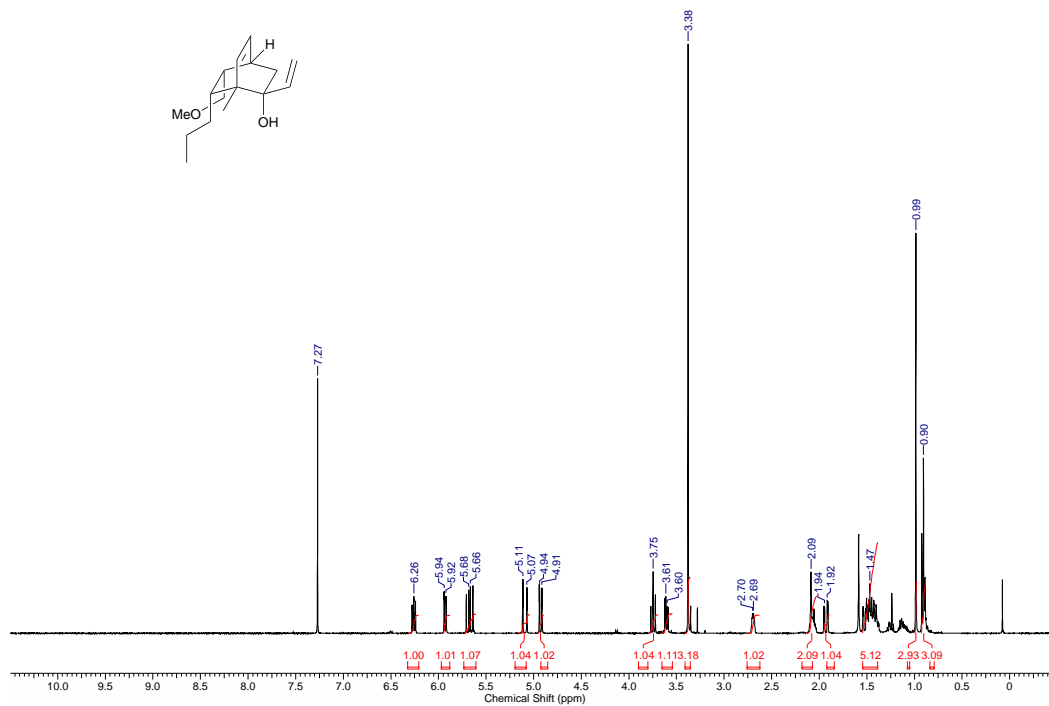
rel-(1*R*,4*S*,7*S*,8*S*)-8-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-7-propylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (4-47)



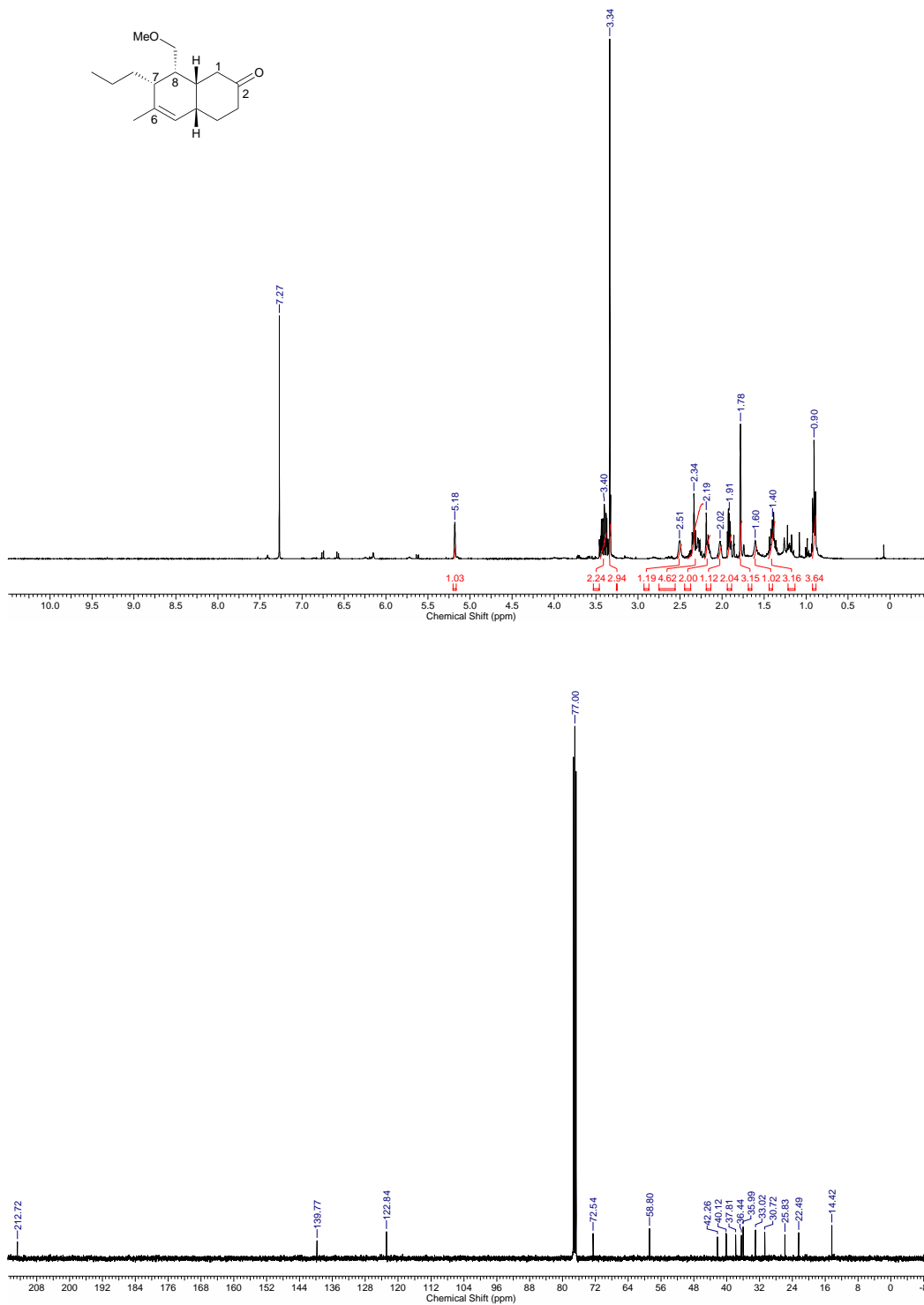
rel-(1*R*,4*S*,7*S*,8*S*)-1-Methyl-7-propyl-8-((trityloxy)methyl)
bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (4-50)



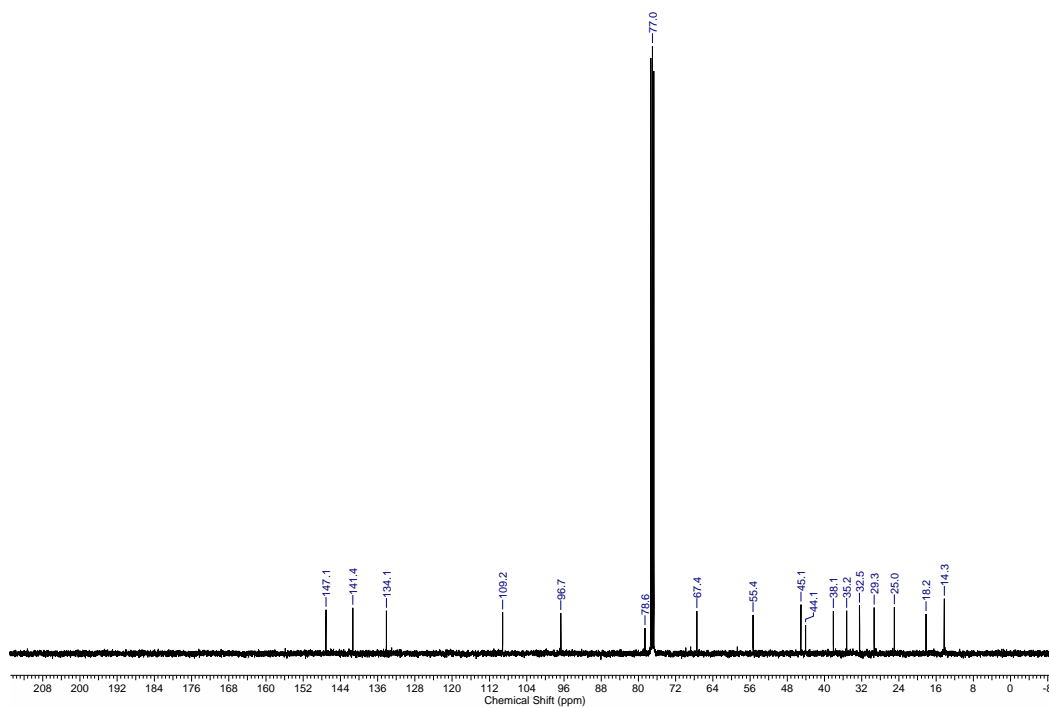
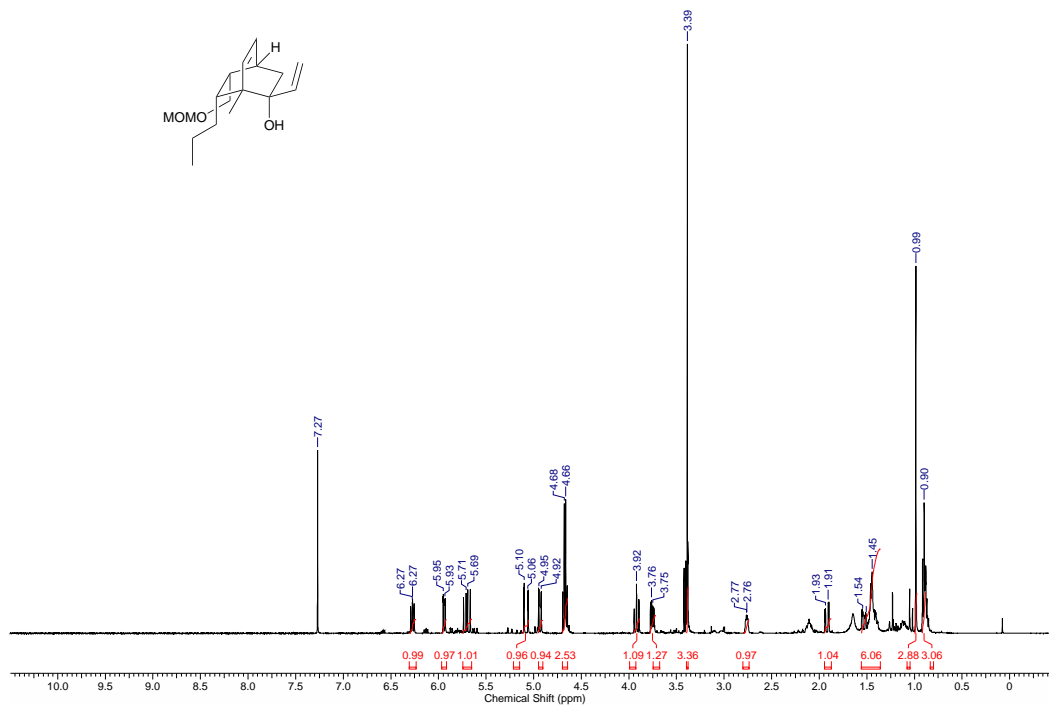
rel-(1*R*,2*S*,4*S*,7*S*,8*S*)-8-(Methoxymethyl)-1-methyl-7-propyl-2-vinylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (4-53)



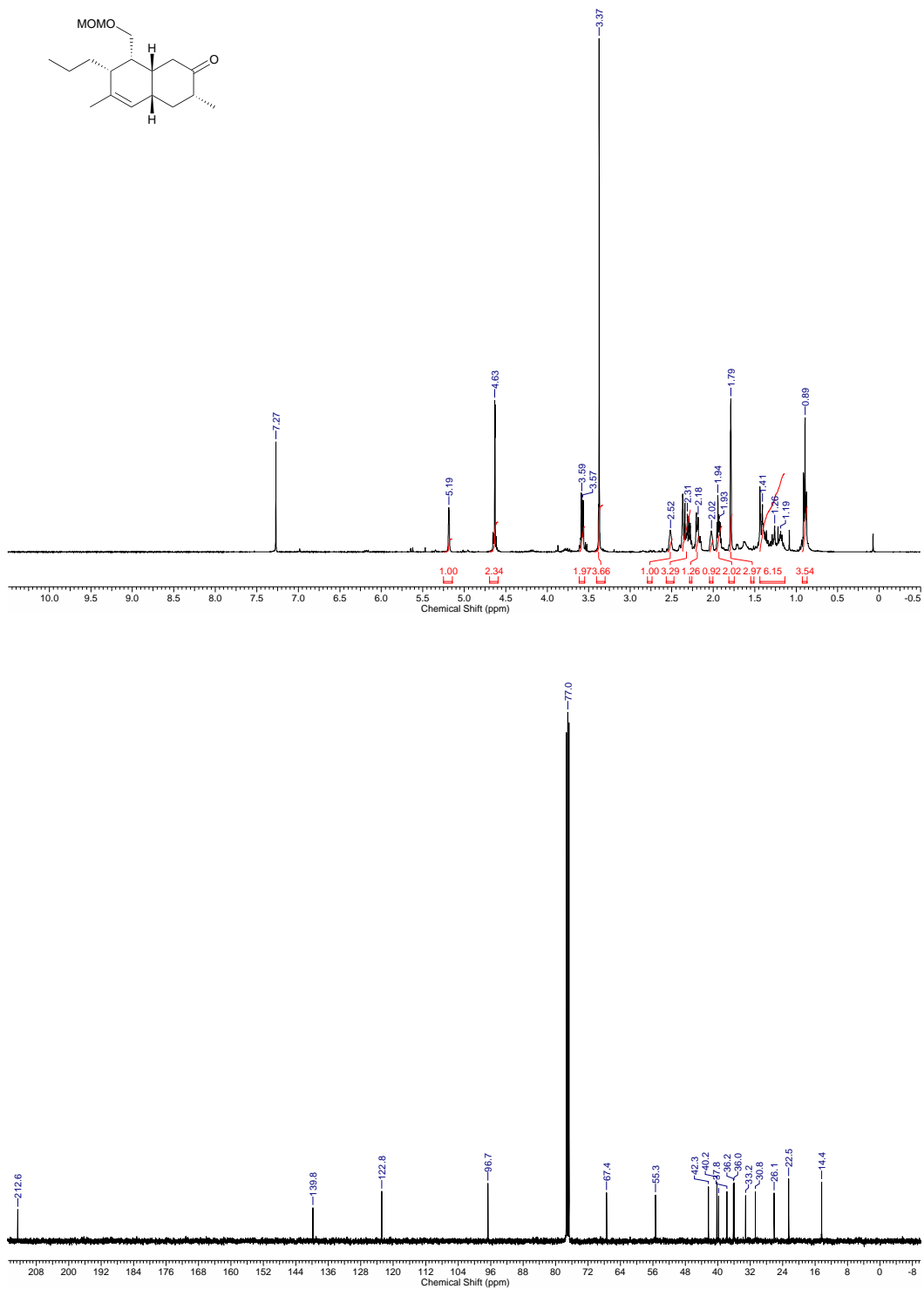
rel-(4*aS*,7*R*,8*R*,8*aR*)-8-(Methoxymethyl)-6-methyl-7-propyl-
3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-on (4-57)



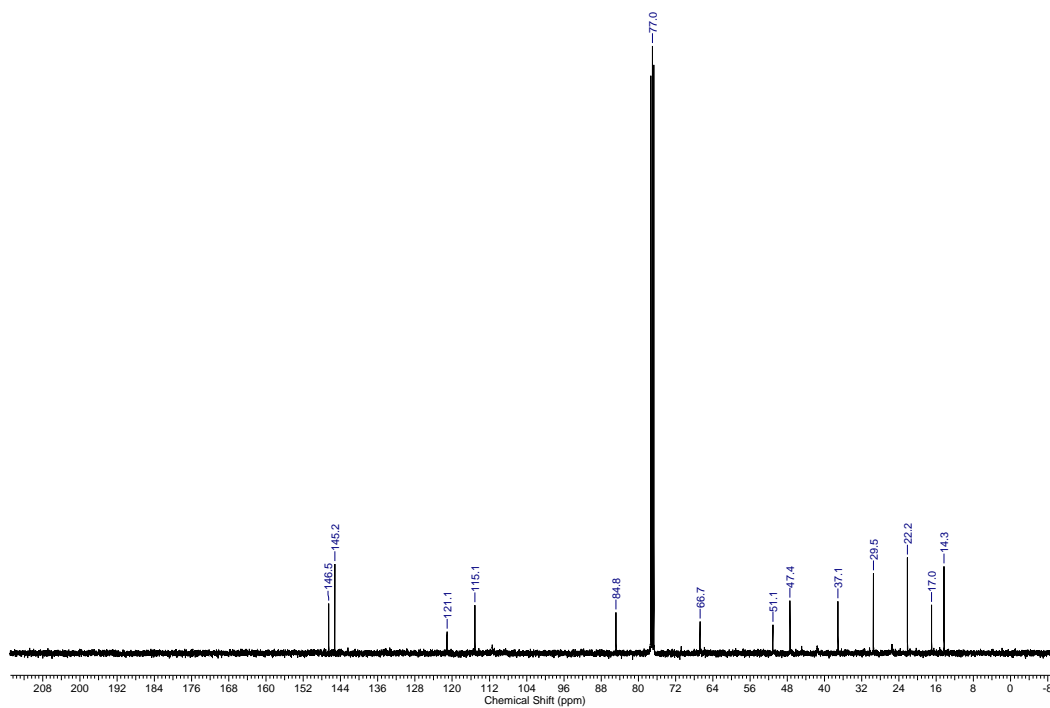
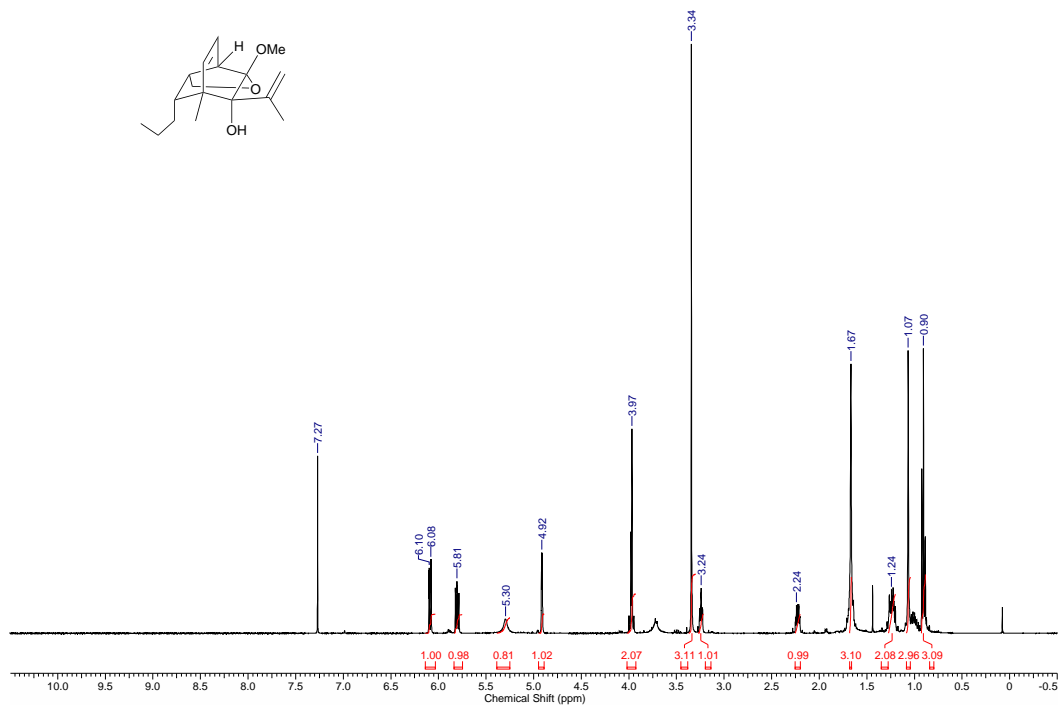
rel-(1*R*,2*S*,4*S*,7*S*,8*S*)-8-((Methoxymethoxy)methyl)-1-methyl-7-propyl-2-vinylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (4-54)



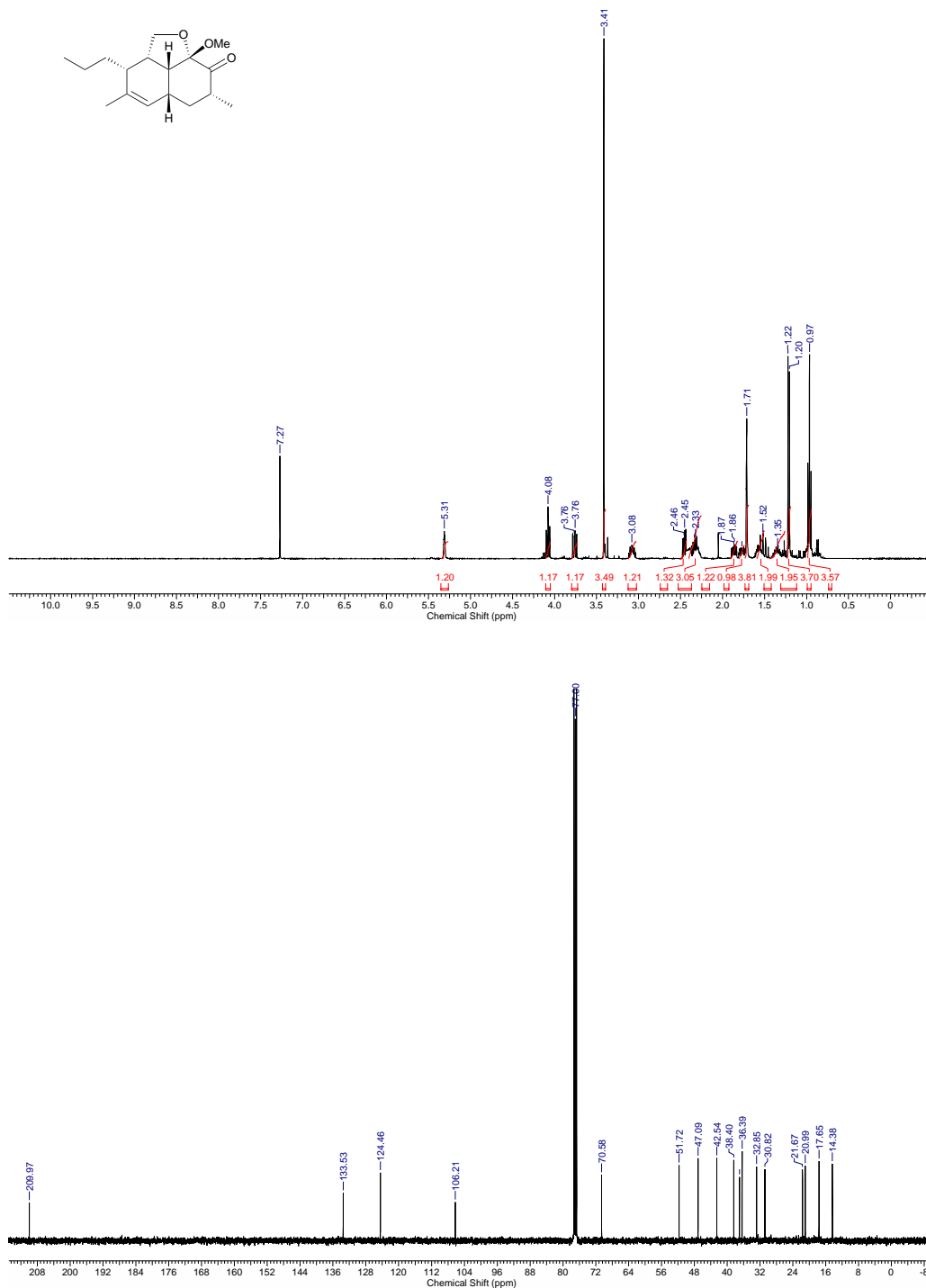
rel-(4*aS*,7*R*,8*S*,8*aR*)-8-((Methoxymethoxy)methyl)-6-methyl-7-propyl-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-on (4-58)



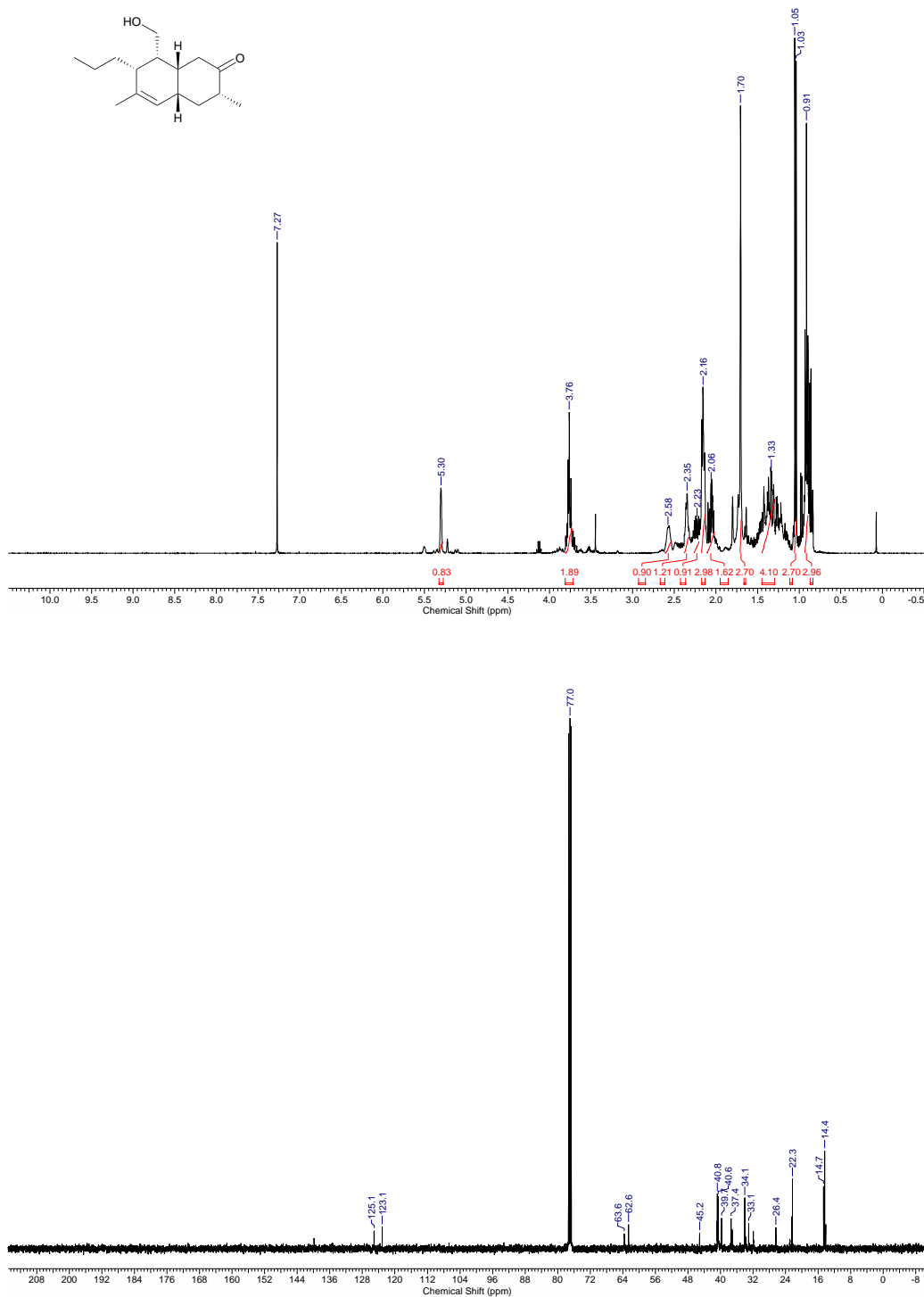
(7a-Methoxy-6-methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-8-propyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-3,6-methanobenzofuran-7-ol (4-63)



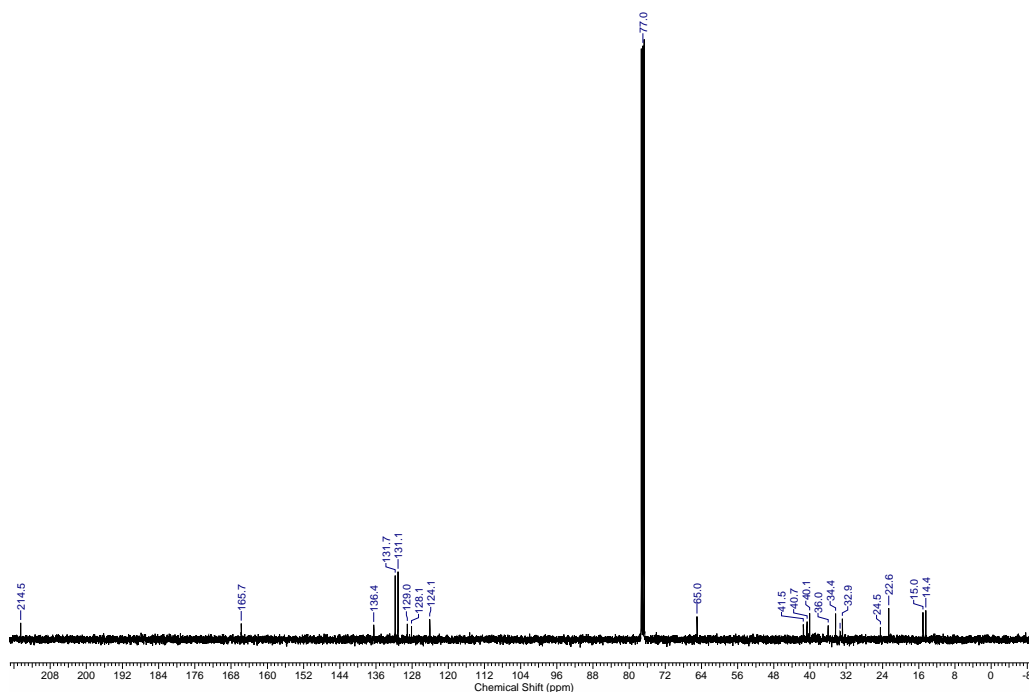
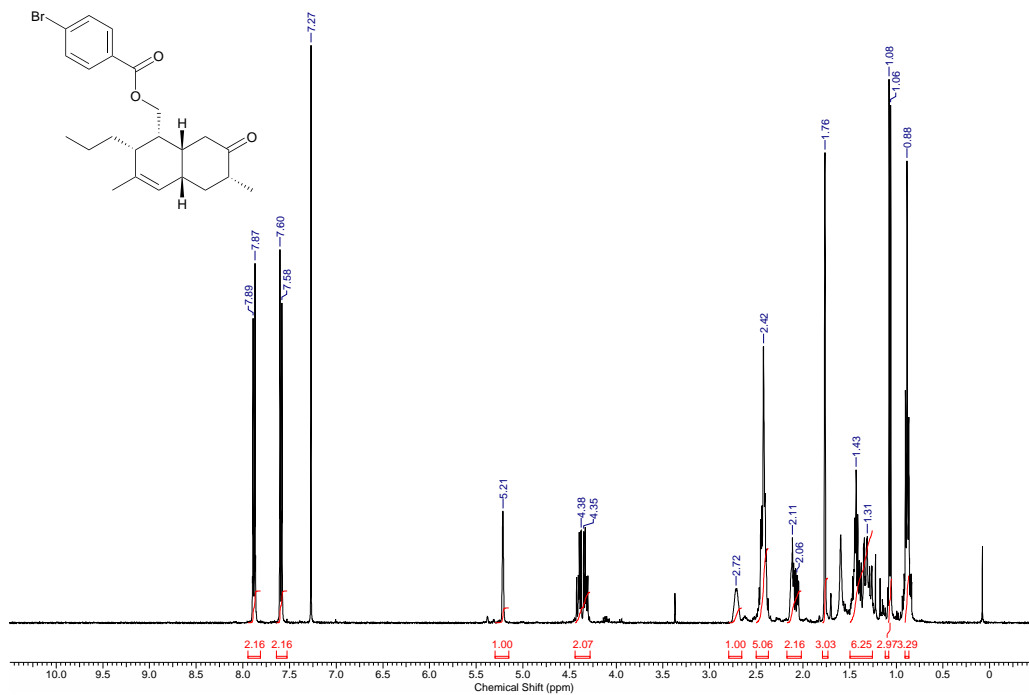
rel-(2*aS*,2*aR*,3*R*,5*aR*,7*R*,8*aS*)-8a-Methoxy-4,7-dimethyl-3-propyl-2,2*a*,2*a*,3,5*a*,6,7,8*a*-octahydro-8*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-8-on (4-62)



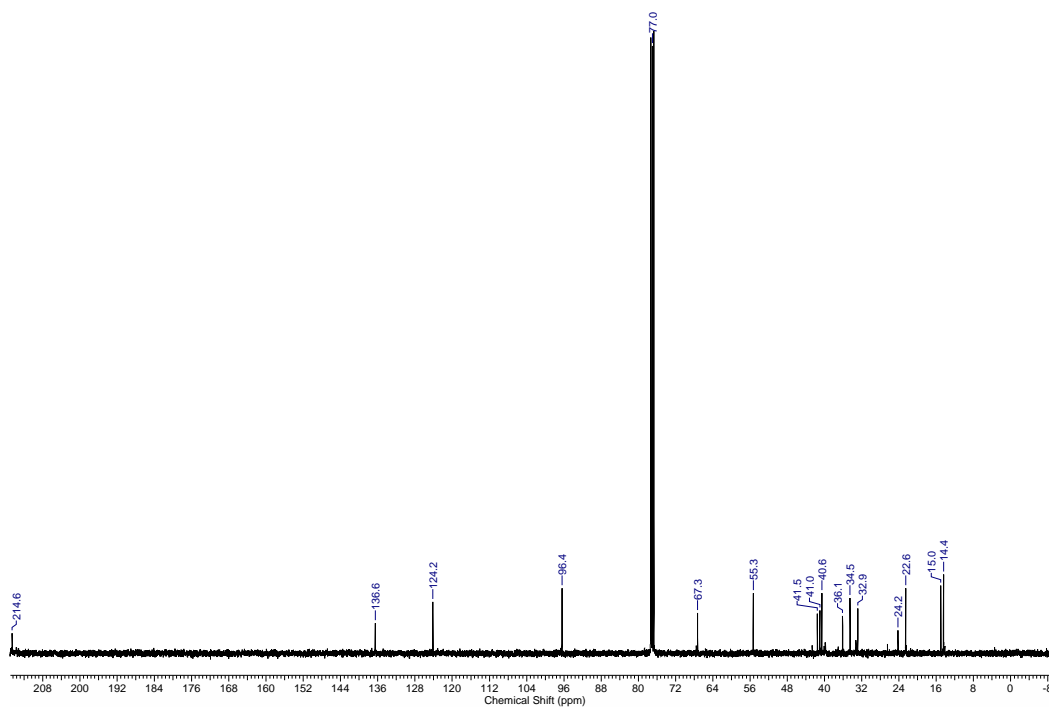
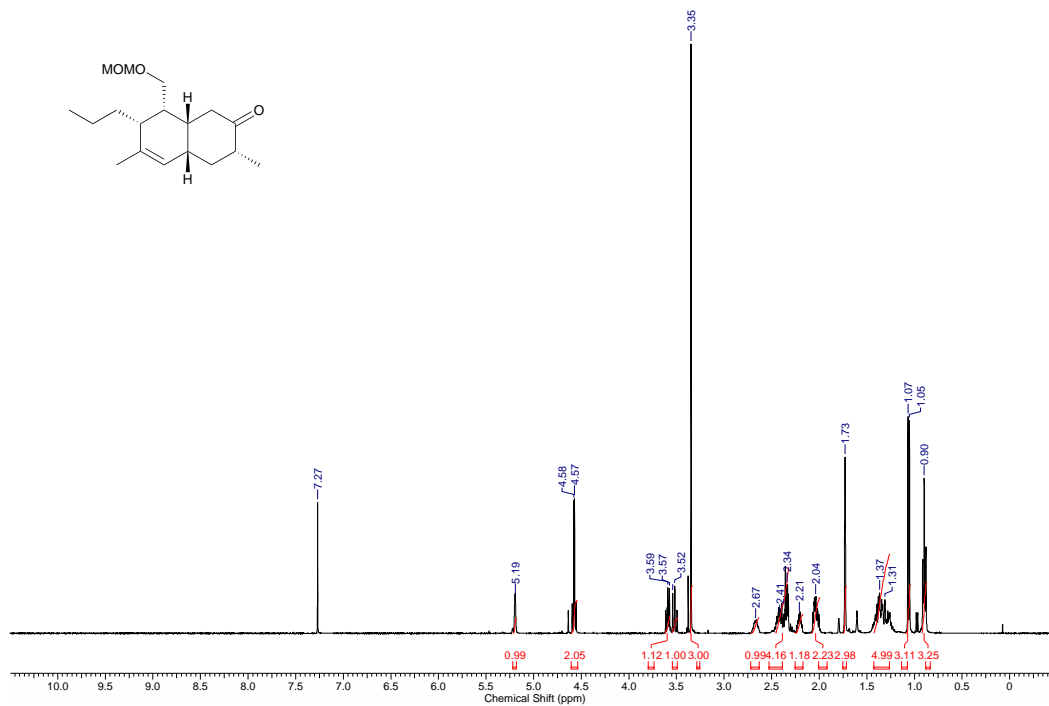
rel-(3*R*,4*aS*,7*R*,8*R*,8*aR*)-8-(Hydroxymethyl)-3,6-dimethyl-7-propyl-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-on (4-61)



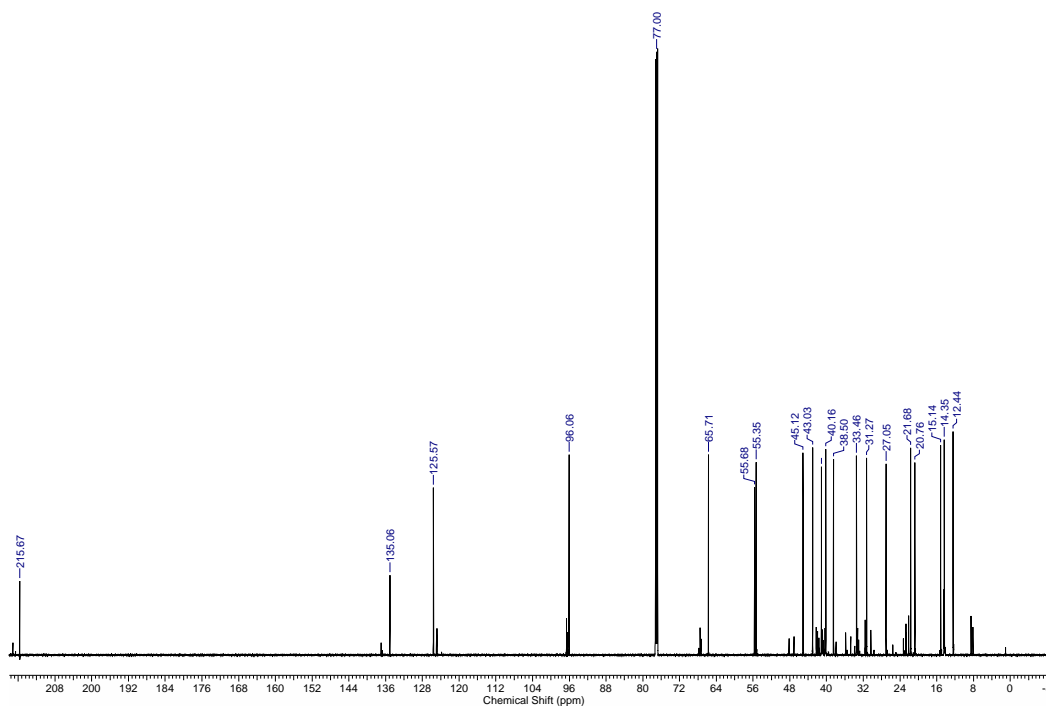
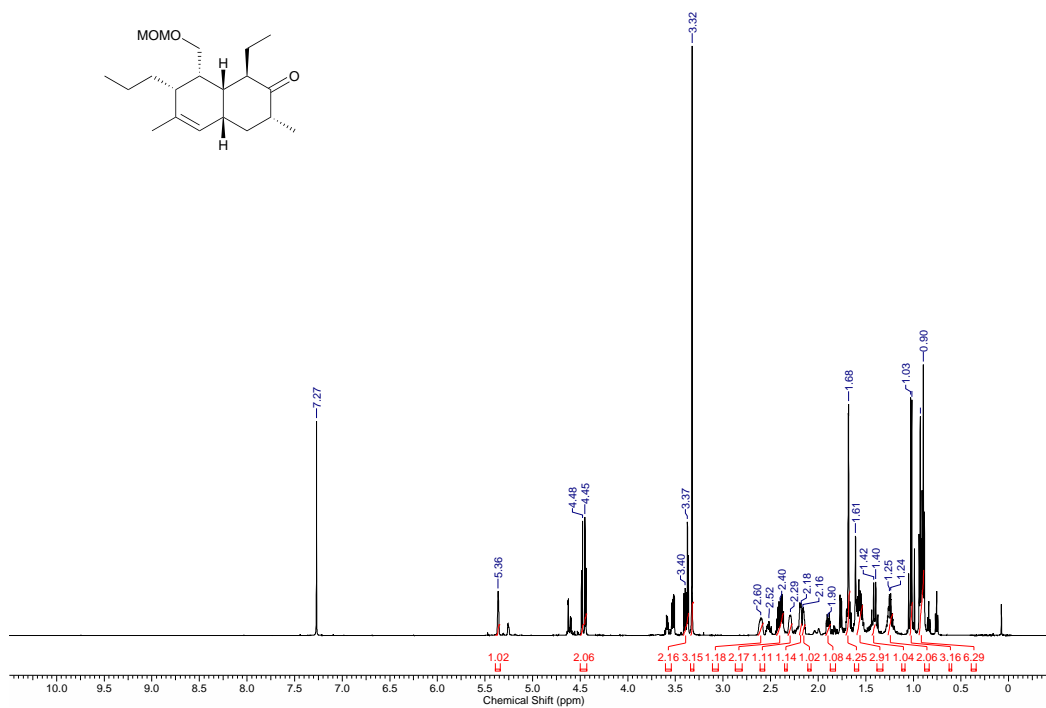
rel-((1*R*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-3,6-Dimethyl-7-oxo-2-propyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-naphthalen-1-yl)methyl 4-bromobenzoat (4-64)



rel-(3*R*,4*aS*,7*R*,8*R*,8*aR*)-8-((Methoxymethoxy)methyl)-3,6-dimethyl-7-propyl-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-on (4-60)



rel-(1*S*,3*R*,4*aS*,7*R*,8*R*,8*aR*)-1-Ethyl-8-((methoxymethoxy)methyl)-3,6-dimethyl-7-propyl-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-on (4-59b)



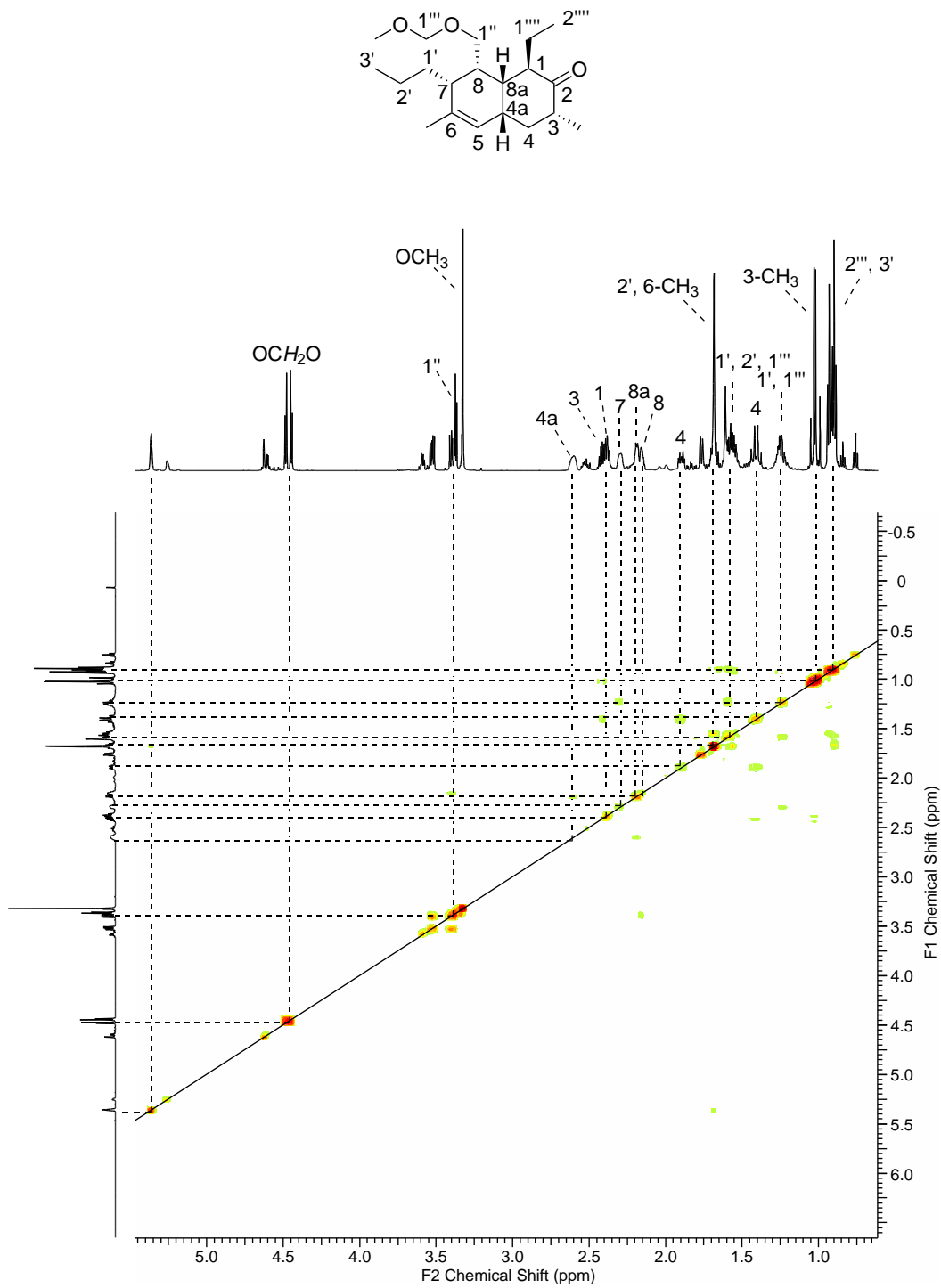


Abbildung 103 COSY-Spektrum von Alkylierungsprodukt 4-59b.

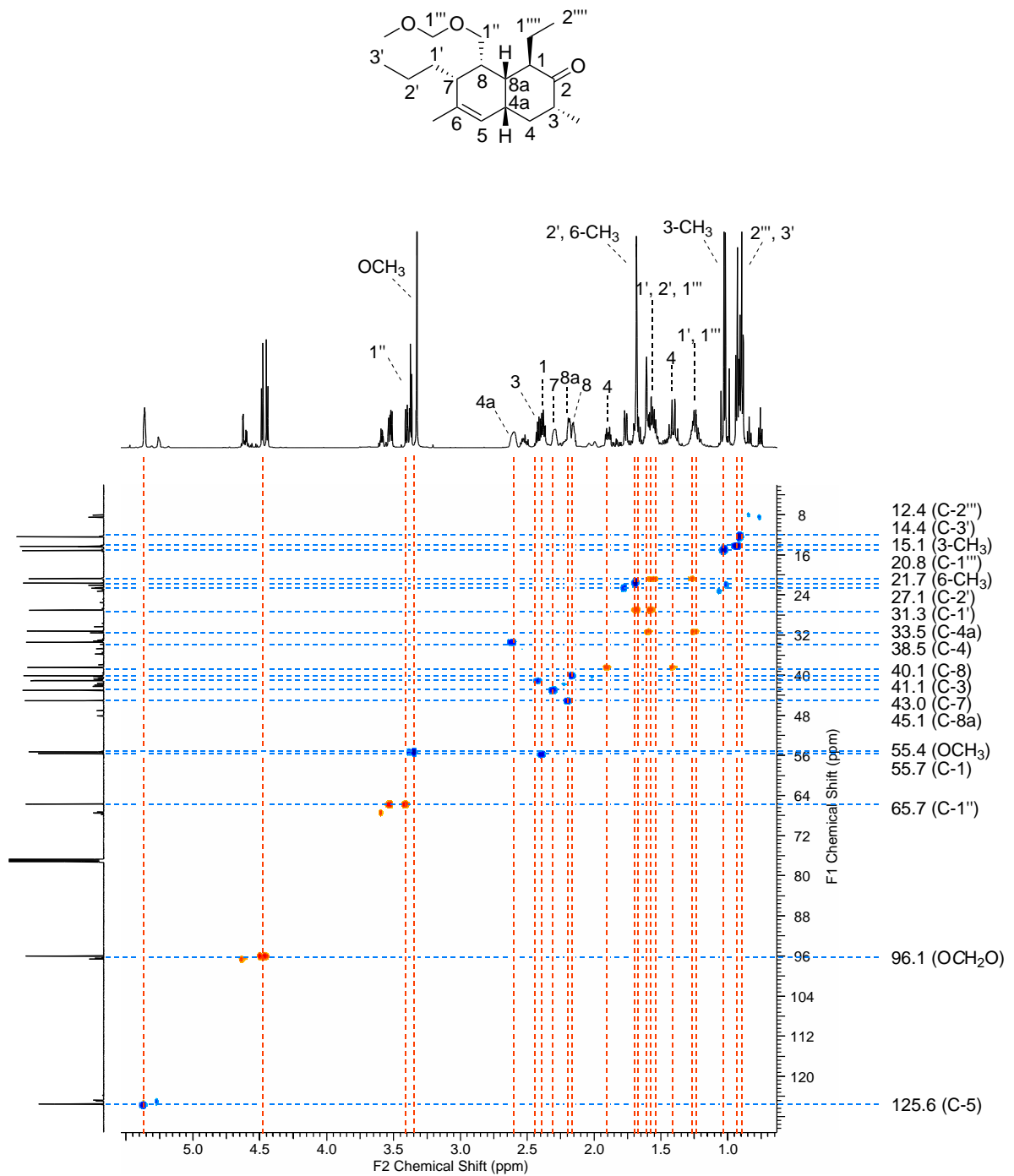


Abbildung 104 HSQC-Spektrum von Alkylierungsprodukt 4-59b.

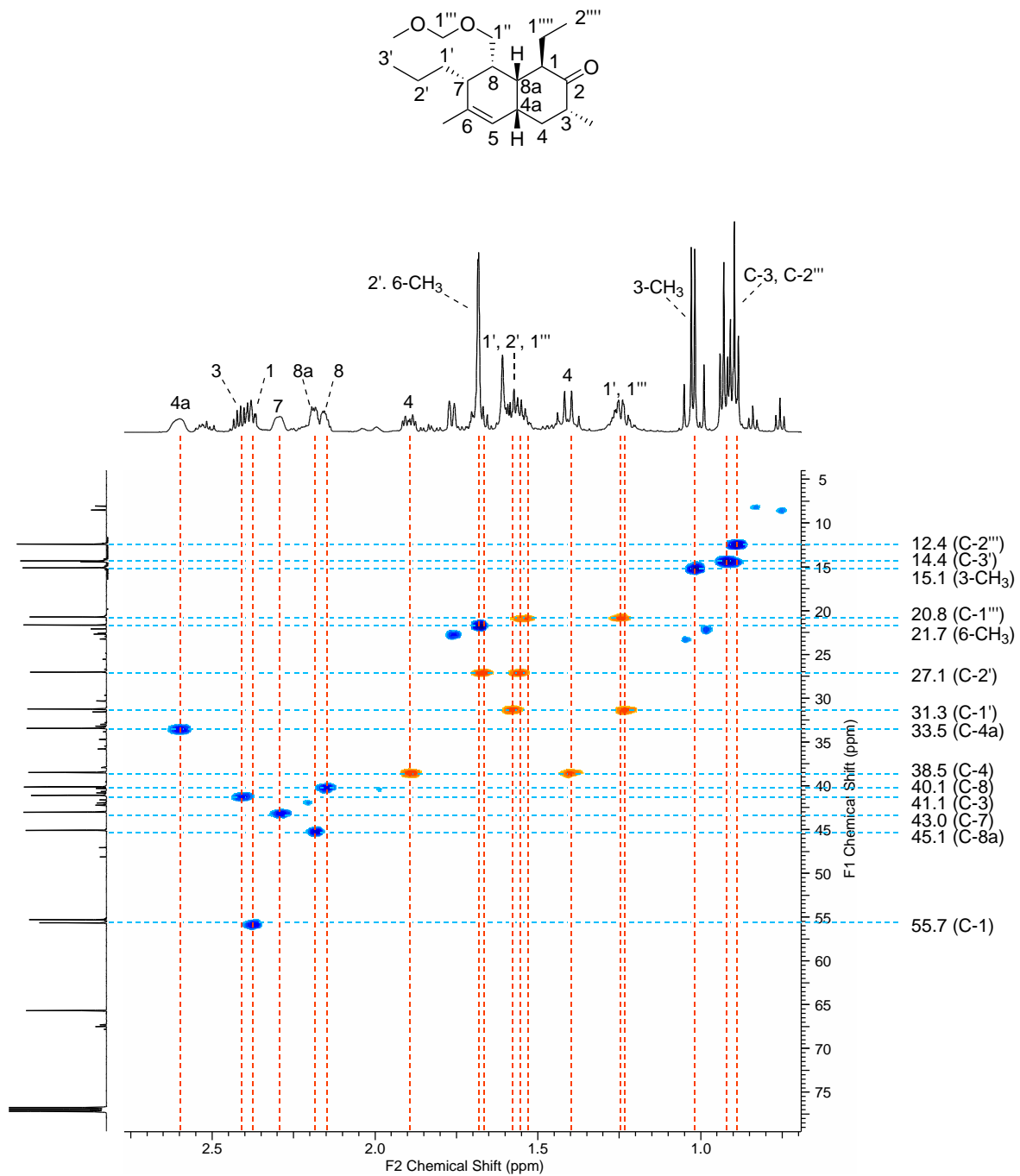


Abbildung 105 HSQC-Spektrum von Alkylierungsprodukt **4-59b** mit Vergrößerung des aliphatischen Bereichs.

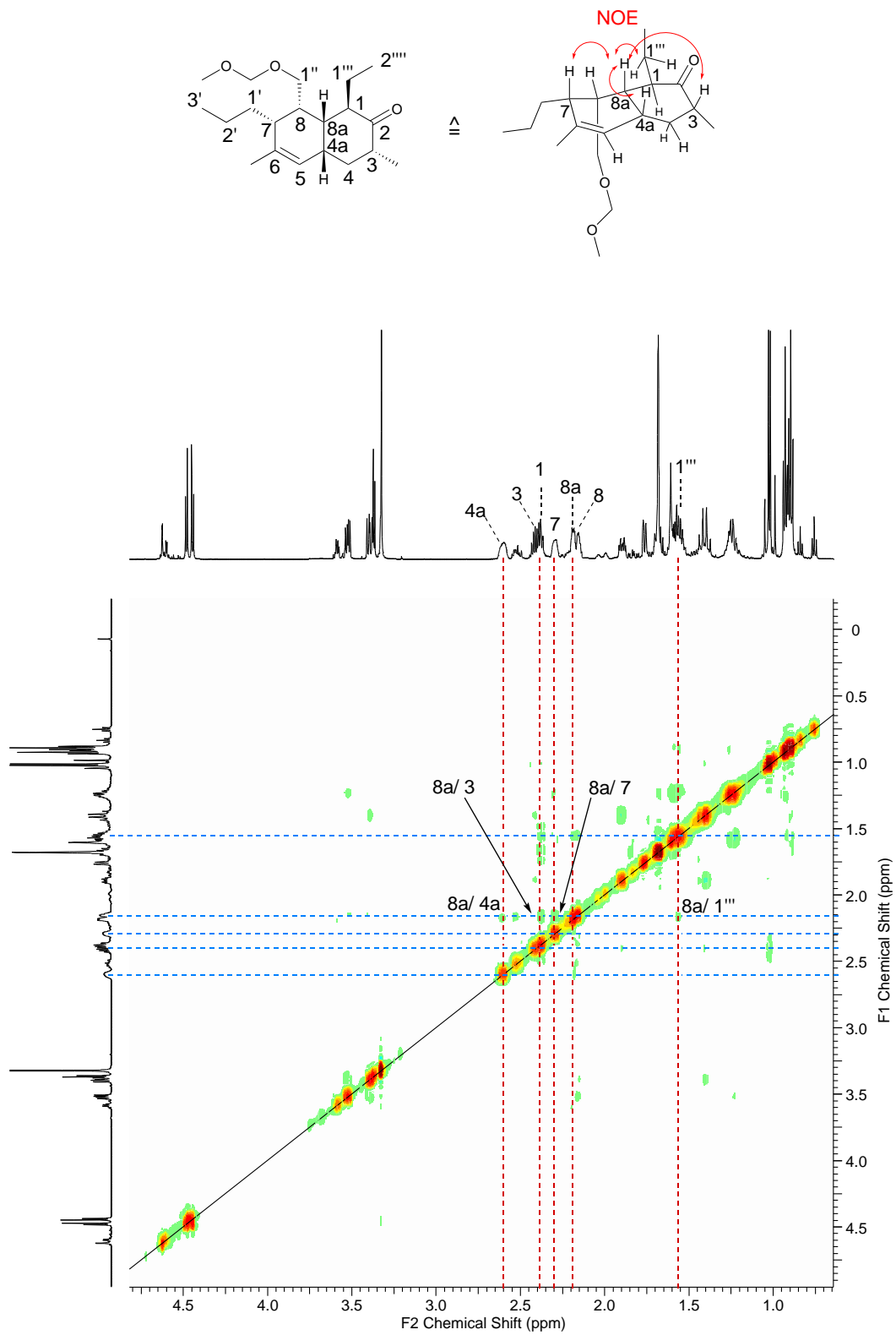


Abbildung 106 NOESY-Spektrum von Alkylierungsprodukt 4-59b.

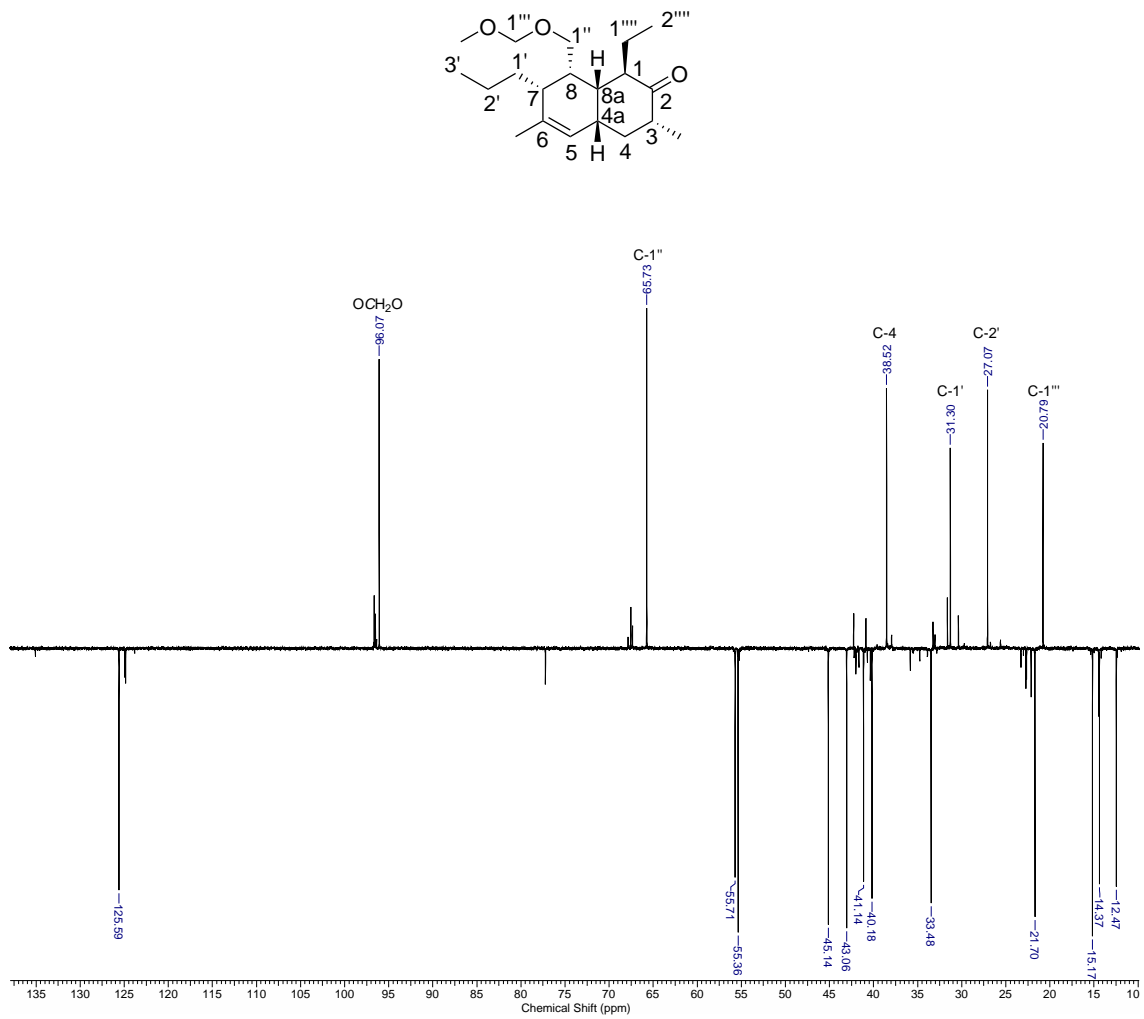
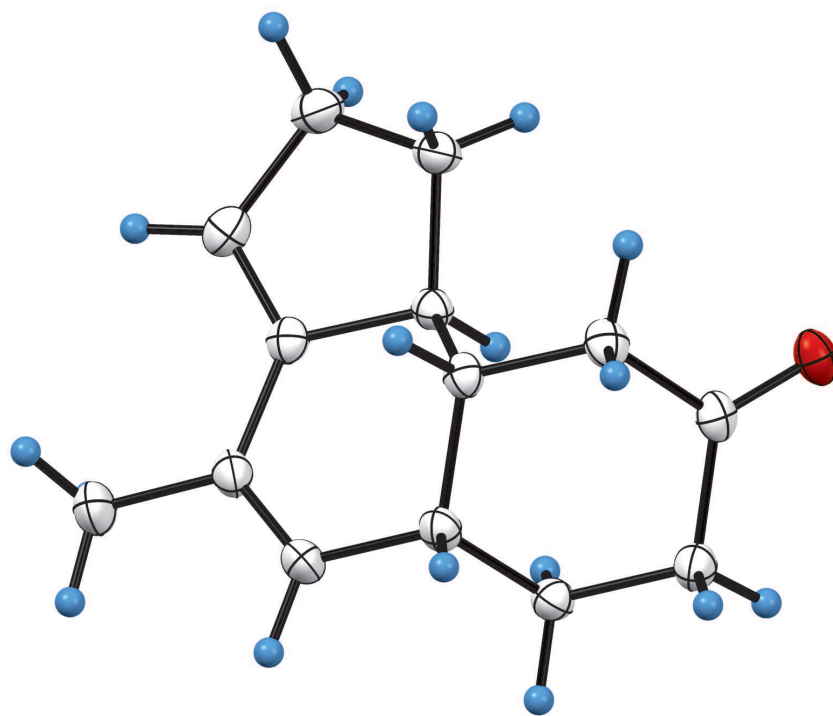


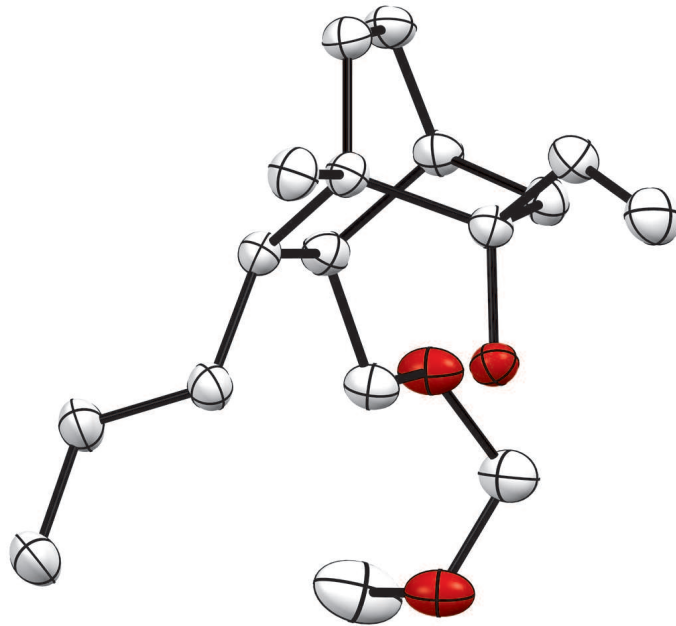
Abbildung 107 DEPT-Spektrum von Alkylierungsprodukt 4-59b.

8 Kristallstrukturen

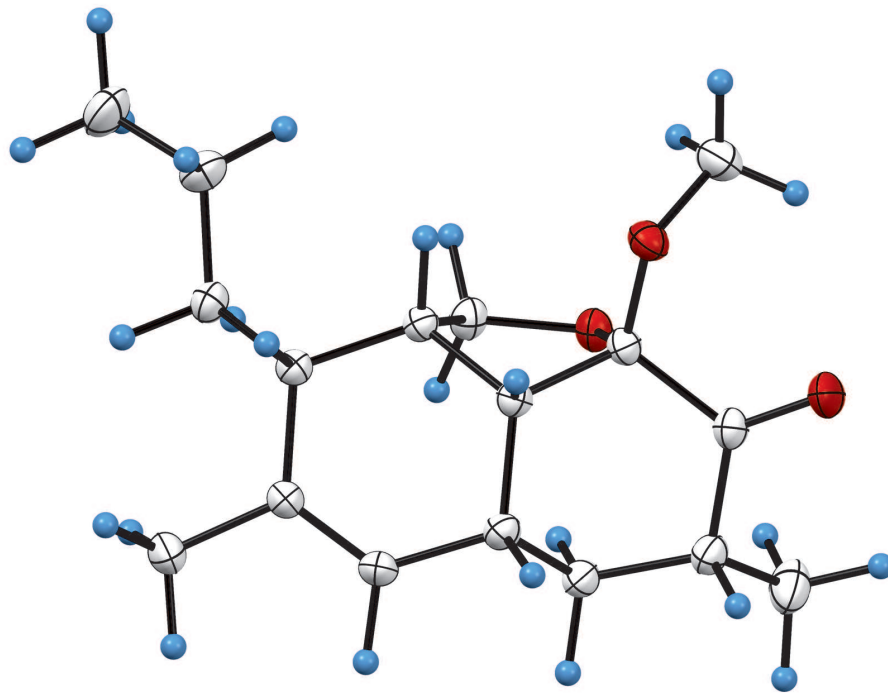
rel-(5*aS*,9*aR*)-4-Methyl-1,2,5*a*,6,7,9,9*a*,9*b*-octahydro-8*H*-cyclopenta[*a*]
naphthalen-8-on (4-30)



rel-(1*R*,2*S*,4*S*,7*S*,8*S*)-8-((Methoxymethoxy)methyl)-1-methyl-7-propyl-2-vinylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (4-56)



rel-(2*aS*,2*aR*,3*R*,5*aR*,7*R*,8*aS*)-8*a*-Methoxy-4,7-dimethyl-3-propyl-2,2*a*,2*a*,3,5*a*,6,7,8*a*-octahydro-8*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-8-on (4-62)



rel-((1*R*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-3,6-Dimethyl-7-oxo-2-propyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-naphthalen-1-yl)methyl 4-bromobenzoat (4-64)

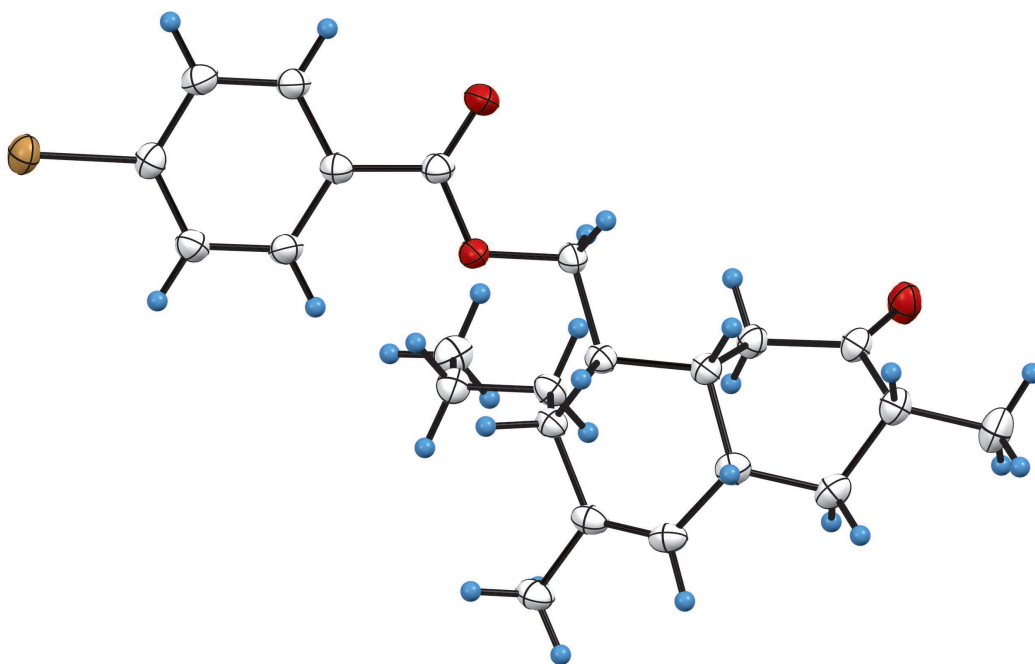


Tabelle 5 Kristallographische Daten des Decalinderivats **4-30**.

4-30		
CCDC Identifikationscode	2090538	
Summenformel	C ₁₄ H ₁₈ O	
Molekulargewicht	202.28	
Temperatur	100.0(2) K	
Wellenlänge	154.184 pm	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P 1 21/n 1	
Elementarzelle Dimensionen	a = 1286.18(3) pm	a = 90°.
	b = 612.49(1) pm	b = 110.368(2)°.
	c = 1494.57(3) pm	g = 90°.
Volumen	1.10377(4) nm ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.217 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient	0.571 mm ⁻¹	
F(000)	440	
Kristallgröße	0.182 x 0.145 x 0.123 mm ³	
Theta range Datensammlung	3.917 to 79.876.	
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -7 ≤ k ≤ 7, -19 ≤ l ≤ 18	
Gesammelte Reflexionen	38696	
Unabhängige Reflexionen	2400 [R(int) = 0.0272]	
Vollst. zu Theta = 67.684°	100.0 %	
Absorptionskorrektur	Analytisch	
Max. and min. Transmission	0.954 and 0.935	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Beschränkungen / Parameter	2400 / 0 / 209	
Übereinstimmung zu F ²	1.042	
Finale R Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0346, wR2 = 0.0875	
R Indizes (all data)	R1 = 0.0356, wR2 = 0.0883	
Extinktionskoeffizient	0.0016(4)	
Größte Diff. zw. Peak und Loch	0.283 and -0.160 e.Å ⁻³	

Tabelle 6 Kristallographische Daten des Trizyklus 4-54.

4-54		
CCDC Identifikationscode	2162972	
Summenformel	C ₁₇ H ₂₈ O ₃	
Molekulargewicht	280.39	
Temperatur	150.0(1) K	
Wellenlänge	154.184 pm	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P 1 21/n 1	
Elementarzelle Dimensionen	a = 1079.94(2) pm	a = 90°.
	b = 1302.09(2) pm	b = 99.970(2)°.
	c = 1168.77(2) pm	g = 90°.
Volumen	1.61868(5) nm ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.151 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient	0.608 mm ⁻¹	
F(000)	616	
Kristallgröße	0.177 x 0.153 x 0.068 mm ³	
Theta range Datensammlung	5.129 to 70.064°.	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 14, -14 ≤ l ≤ 14	
Gesammelte Reflexionen	64160	
Unabhängige Reflexionen	3070 [R(int) = 0.0249]	
Vollst. zu Theta = 67.684°	100.0 %	
Absorptionskorrektur	Analytisch	
Max. and min. Transmission	0.967 and 0.924	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Beschränkungen / parameters	3070 / 0 / 294	
Übereinstimmung zu F ³	1.032	
Finale R Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0327, wR2 = 0.0832	
R Indizes (all data)	R1 = 0.0335, wR2 = 0.0839	
Extinktionskoeffizient	0.0013(2)	
Größte Diff. zw. Peak und Loch	0.261 and -0.152 e.Å ⁻³	

Tabelle 7 Kristallographische Daten der Decalinderivate **4-62** und **4-64**.

	4-62	4-64
CCDC Identifikationscode	2224275	2208935
Summenformel	C ₁₇ H ₂₆ O ₃	C ₂₃ H ₂₉ BrO ₃
Dichte (berechnet)	1.185 g/cm ³	1.403 g/cm ³
μ	0.630 mm ⁻¹	2.885 mm ⁻¹
Molekulargewicht	278.394	433.388
Farbe	Farblos klar	Farblos klar
Form	Plattenförmig	Blockförmig
Kristallgröße	0.17×0.11×0.06 mm ³	0.17×0.12×0.10 mm ³
Temperatur	149.99(10) K	100.0(4) K
Kristallsystem	Triklin	Monoklin
Raumgruppe	P-1	P2 ₁ /c
a	8.5533(3) Å	11.1468(2) Å
b	10.2807(4) Å	19.8941(3) Å
c	10.7220(5) Å	9.5845(2) Å
α	67.437(4)°	90°
β	67.340(4)°	105.156(2)°
γ	69.517(3)°	90°
V	780.53(6) Å ³	2051.49(7) Å ³
Z	2	4
Z'	1	1
Wellenlänge	154.184 Å	154.184 Å
Strahlungsart	Cu K α	Cu K α
Θ_{min}	4.67°	4.11°
Θ_{max}	68.24°	79.82°
Gemessene Reflexionen	32522	69118
Unabhängige Reflexionen	2846	4424
Ref's I \geq 2 σ (I)	2693	4277
R_{int}	0.0287	0.1062
Parameter	260	505
Beschränkungen	0	0
Höchster Peak	0.2672	0.3438
Tiefstes Loch	-0.2735	-0.2832
Goof	11.329	10.894
wR_2 (all data)	0.0673	0.0585
wR_2	0.0663	0.0578
R_1 (all data)	0.0259	0.0230
R_1	0.0245	0.0220

9 Literaturverzeichnis

- [1] A. Fleming, *Br. Med. Bull.* **1944**, *2*, 4-5.
doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071032
- [2] G. Domagk, *Dtsch. med. Wochenschr* **1935**, *61*, 250-253.
doi.org/10.1055/s-0028-1129486
- [3] U. Theuretzbacher, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2009**, *34*, 15-20.
doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.02.005
- [4] L. L. Silver, *Clin. Microbiol. Rev.* **2011**, *24*, 71-109.
doi.org/10.1128/CMR.00030-10
- [5] F. Wöhler, *Ann. d. Phys.*, **1828**, *88*, 253-256.
doi.org/10.1002/andp.18280880206
- [6] R. W. Hoffmann, *Classical Methods in Structure Elucidation of Natural Products*, Wiley-VHCA, Zürich, Switzerland, **2018**.
- [7] E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf and W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675-5677.
doi.org/10.1021/ja01048a062
- [8] E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker and N. M. Weinshenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 397-398.
doi.org/10.1021/ja00705a609
- [9] E. J. Corey, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1971**, *180*, 24-37.
doi.org/10.1111/j.1749-6632.1971.tb53183.x
- [10] R. A. Lewis, K. F. Austen, J. M. Drazen, D. A. Clark, A. Marfat and E. J. Corey *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1980**, *77*, 3710-3714.
doi.org/10.1073/pnas.77.6.3710

- [11] O. Rådmark, C. Malmsten, B. Samuelsson, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat and E. J. Corey *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *92*, 954–961.
doi.org/10.1016/0006-291X(80)90795-0
- [12] T. Watanabe, M. Igarashi, T. Okajima, E. Ishii, H. Kino, M. Hatano, R. Sawa, M. Umekita, T. Kimura, S. Okamoto, Y. Eguchi, Y. Akamatsu, R. Utsumi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3657–3663.
doi.org/10.1128/AAC.06467-11
- [13] T. Mizuno, *J. Biochem.* **1998**, *123*, 555–563.
doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021972
- [14] A. M. Stock, V. L. Robinson, P. N. Goudreau, *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 183–215.
doi.org/10.1146/annurev.biochem.69.1.183
- [15] D. Beier, R. Gross, *Curr. Opin. Microbiol.* **2006**, *9*, 143–152.
doi.org/10.1016/j.mib.2006.01.005
- [16] A. R. Tierney, P. N. Rather, *Future Microbiol.* **2019**, *14*, 533–552.
doi.org/10.2217/fmb-2019-0002
- [17] C. Fabret, J. A. Hoch, *J. Bacteriol.* **1998**, *180*, 6375–6383.
doi.org/10.1128/JB.180.23.6375-6383.1998
- [18] S. Dubrac, T. Msadek, *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 1175–1181.
doi.org/10.1128/JB.186.4.1175-1181.2004
- [19] W.-L. Ng, G. T. Robertson, K. M. Kazmierczak, J. Zhao, R. Gilmour, M. E. Winkler, *Mol. Microbiol.* **2003**, *50*, 1647–1663.
doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03806.x
- [20] M. D. Senadheera, B. Guggenheim, G. A. Spatafora, Y.-C. C. Huang, J. Choi, D. C. I. Hung, J. S. Treglown, S. D. Goodman, R. P. Ellen, D. G. Cvitkovitch, *J. Bacteriol.* **2005**, *187*, 4064–4076.
doi.org/10.1128/JB.187.12.4064-4076.2005

-
- [21] L. Hancock, M. Perego, *J. Bacteriol.* **2002**, *184*, 5819–5825.
doi.org/10.1128/JB.184.21.5819-5825.2002
- [22] R. Gao, A. M. Stock, *Annu. Rev. Microbiol.* **2009**, *63*, 133–154.
doi.org/10.1146/annurev.micro.091208.073214
- [23] A. H. West, A. M. Stock, *Trends Biochem. Sci.* **2001**, *26*, 369–376.
doi.org/10.1016/S0968-0004(01)01852-7
- [24] M. G. Surette, M. Levit, Y. Liu, G. Lukat, E. G. Ninfa, A. Ninfa, J. B. Stock,
J. Biol. Chem. **1996**, *271*, 939–945.
doi.org/10.1074/jbc.271.2.939
- [25] M. Y. Galperin, *J. Bacteriol.* **2006**, *188*, 4169–4182.
doi.org/10.1128/JB.01887-05
- [26] L. Kenney, *Curr. Opin. Microbiol.* **2002**, *5*, 135–141.
doi.org/10.1016/S1369-5274(02)00310-7
- [27] H. Hirakawa, M. Uchida, K. Kurabayashi, F. Nishijima, A. Takita, H. Tomita,
PLoS ONE **2020**, *15*, e0232461.
doi.org/10.1371/journal.pone.0232461
- [28] M. A. Strauch, D. de Mendoza, *J. A. Hoch, Mol. Microbiol.* **1992**, *6*, 2909–2917.
doi.org/10.1111/j.1365-2958.1992.tb01750.x
- [29] S. Roychoudhury, N. A. Zielinski, A. J. Ninfa, N. E. Allen, L. N. Jungheim, T.
I. Nicas, A. M. Chakrabarty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 965–969.
doi.org/10.1073/pnas.90.3.965
- [30] A. Marina, C. D. Waldburger, W. A. Hendrickson, *EMBO J.* **2005**, *24*,
4247–4259.
doi.org/10.1038/sj.emboj.7600886
- [31] J. E. Foster, Q. Sheng, J. R. McClain, M. Bures, T. I. Nicas, K. Henry, M.
E. Winkler, R. Gilmour, *Microbiology* **2004**, *150*, 885–896.
doi.org/10.1099/mic.0.26824-0

- [32] M. Hentzer, G. M. Teitzel, G. J. Balzer, A. Heydorn, S. Molin, M. Givskov, M. R. Parsek, *J. Bacteriol.* **2001**, *183*, 5395–5401.
doi.org/10.1128/JB.183.18.5395-5401.2001
- [33] J. J. Hilliard, R. M. Goldschmidt, L. Licata, E. Z. Baum, K. Bush, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1693–1699.
doi.org/10.1128/AAC.43.7.1693
- [34] K. Stephenson, J. A. Hoch, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 765–773.
doi.org/10.2174/0929867043455765
- [35] K. Stephenson, Y. Yamaguchi, J. A. Hoch, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 38900–38904.
doi.org/10.1074/jbc.M006633200
- [36] R. Gilmour, J. E. Foster, Q. Sheng, J. R. McClain, A. Riley, P.-M. Sun, W.-L. Ng, D. Yan, T. I. Nicas, K. Henry, M. E. Winkler, *J. Bacteriol.* **2005**, *187*, 8196–8200.
doi.org/10.1128/JB.187.23.8196-8200.2005
- [37] P. G. Besant, M. V. Lasker, C. D. Bui, C. W. Turck, *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 289–296.
doi.org/10.1124/mol.62.2.289
- [38] S. Soga, Y. Shiotsu, S. Akinaga, S. V. Sharma, *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 359–369.
doi.org/10.2174/1568009033481859
- [39] R. Dutta, M. Inouye, *Trends Biochem. Sci.* **2000**, *25*, 24–28.
doi.org/10.1016/S0968-0004(99)01503-0
- [40] E. A. Groisman, *J. Bacteriol.* **2001**, *183*, 1835–1842.
doi.org/10.1128/JB.183.6.1835-1842.2001
- [41] P. I. Fields, E. A. Groisman, F. Heffron, *Science* **1989**, *243*, 1059–1062.
doi.org/10.1126/science.2646710

- [42] S. I. Miller, A. M. Kukral, J. J. Mekalanos, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 5054–5058.
doi.org/10.1073/pnas.86.13.5054
- [43] M. T. Guarnieri, L. Zhang, J. Shen, R. Zhao, *J. Mol. Biol.* **2008**, *379*, 82–93.
doi.org/10.1016/j.jmb.2008.03.036
- [44] C. L. Bender, Q. Yang, L. Sun, S. J. Liu, *Neuropharmacology* **2016**, *101*, 531–537.
doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.03.017
- [45] T. Kitayama, R. Iwabuchi, S. Minagawa, F. Shiomi, J. Cappiello, S. Sawada, R. Utsumi, T. Okamoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5943–5946.
doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.08.071
- [46] K. Yamamoto, T. Kitayama, S. Minagawa, T. Watanabe, S. Sawada, T. Okamoto, R. Utsumi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 2306–2310.
doi.org/10.1271/bbb.65.2306
- [47] A. Okada, M. Igarashi, T. Okajima, N. Kinoshita, M. Umekita, R. Sawa, K. Inoue, T. Watanabe, A. Doi, A. Martin et al., *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 89–94.
doi.org/10.1038/ja.2009.128
- [48] Y. Eguchi, N. Kubo, H. Matsunaga, M. Igarashi, R. Utsumi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 1475–1484.
doi.org/10.1128/AAC.01646-10
- [49] J. C. Mell, R. J. Redfield, *J. Bacteriol. Res.* **2014**, *196*, 1471–1483.
doi.org/10.1128/JB.01293-13
- [50] N. Velikova, S. Fulle, A. S. Manso, M. Mechkarska, P. Finn, J. M. Conlon, M. R. Oggioni, J. M. Wells, A. Marina, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 26085.
doi.org/10.1038/srep26085
- [51] M. T. Laub, M. Goulian, *Annu. Rev. Genet.* **2007**, *41*, 121–145.
doi.org/10.1146/annurev.genet.41.042007.170548

- [52] A. J. Wolfe, *Curr. Opin. Microbiol.* **2010**, *13*, 204–209.
doi.org/10.1016/j.mib.2010.01.002
- [53] S. Tiwari, M. P. Da Costa, S. Almeida, S. S. Hassan, S. B. Jamal, A. Oliveira, E. L. Folador, F. Rocha, V. A. C. de Abreu, F. Dorella, *Integr. Biol.* **2014**, *6*, 1088–1099.
doi.org/10.1039/c4ib00140k
- [54] L. Hörhammer, H. Wagner, I. Köhler, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1959**, *292*, 591–601.
doi.org/10.1002/ardp.19592921105
- [55] Y. Gotoh, A. Doi, E. Furuta, S. Dubrac, Y. Ishizaki, M. Okada, M. Igarashi, N. Misawa, H. Yoshikawa, T. Okajima et al., *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 127–134.
doi.org/10.1038/ja.2010.4
- [56] A. González, J. Casado, E. Chueca, S. Salillas, A. Velázquez-Campoy, J. Sancho, Á. Lanas, *Microorganisms* **2020**, *8*, 503.
doi.org/10.3390/microorganisms8040503
- [57] M. Pflock, N. Finsterer, B. Joseph, H. Mollenkopf, T. F. Meyer, D. Beier, *J. Bacteriol.* **2006**, *188*, 3449–3462.
doi.org/10.1128/JB.188.10.3449-3462.2006
- [58] S. Müller, M. Götz, D. Beier, *PLoS ONE* **2009**, *4*, e6930.
doi.org/10.1371/journal.pone.0006930
- [59] A. González, S. Salillas, A. Velázquez-Campoy, V. Espinosa Angarica, M. F. Fillat, J. Sancho, Á. Lanas, *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 11294.
doi.org/10.1038/s41598-019-47746-9
- [60] K. Yura, S. Tomoda, M. Go, *Protein Eng.* **1993**, *6*, 621–628.
doi.org/10.1093/protein/6.6.621

- [61] T. Niwa, T. Yazawa, M. Ise, M. Sugano, T. Kodama, Y. Uehara, K. Maeda, *Nephron* **1991**, *57*, 84–88.
doi.org/10.1159/000186222
- [62] C. Johnston, B. Martin, G. Fichant, P. Polard, J.-P. Claverys, *Nat. Rev. Microbiol.* **2014**, *12*, 181–196.
doi.org/10.1038/nrmicro3199
- [63] J.-P. Claverys, M. Prudhomme, B. Martin, *Annu. Rev. Microbiol.* **2006**, *60*, 451–475.
doi.org/10.1146/annurev.micro.60.080805.142139
- [64] B. Martin, A.-L. Soulet, N. Mirouze, M. Prudhomme, I. Mortier-Barrière, C. Granadel, M.-F. Noirot-Gros, P. Noirot, P. Polard, J.-P. Claverys, *Mol. Microbiol.* **2013**, *87*, 394–411.
doi.org/10.1111/mmi.12104
- [65] A. Domenech, A. R. Brochado, V. Sender, K. Hentrich, B. Henriques-Normark, A. Typas, J.-W. Veening, *Cell Host Microbe* **2020**, *27*, 544–555.e3.
doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.002
- [66] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.
doi.org/10.1002/jlac.19284600106
- [67] L. M. Joshel, L. W. Butz, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3350–3351.
doi.org/10.1021/ja01857a033
- [68] I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley **2010**.
- [69] D. Ginsburg, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2095–2135.
doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91928-3
- [70] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853.
doi.org/10.1002/anie.196907811

- [71] F. Portalier, F. Bourdreux, J. Marrot, X. Moreau, V. Coeffard, C. Greck, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5642-5645.
doi.org/10.1021/ol402546h
- [72] S. V. Pronin, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19604-19606.
doi.org/10.1021/ja310129b
- [73] H. Miyaoka, Y. Abe, N. Sekiya, H. Mitome, E. Kawashima, *ChemComm* **2012**, *48*, 901-903.
doi.org/10.1039/C1CC16468F
- [74] (a) G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068-5077.
doi.org/10.1021/ja01624a038
(b) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890-1904.
doi.org/10.1002/hlca.19550380728
(c) A. Eschenmoser, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3011-3050.
doi.org/10.1002/hlca.200590245
- [75] K. Surendra, G. Rajendar, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 642-645.
doi.org/10.1021/ja4125093
- [76] K. Surendra, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11992-11994.
doi.org/10.1021/ja305851h
- [77] W. S. Rapson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285-1288.
doi.org/10.1039/JR9350001285
- [78] M. E. Jung, M. Guzaev, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7518-7526.
doi.org/10.1021/jo400909t
- [79] P. Buchschacher, A. Fürst and J. Gutzwiller, *Org. Synth.*, **1985**, *63*, 37.
doi.org/10.15227/orgsyn.063.0037

- [80] P. C. Roosen, C. D. Vanderwal, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4368-4371.
doi.org/10.1021/ol502205m
- [81] S. Breitler, E. M. Carreira, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11168-11171.
doi.org/10.1002/anie.201305822
- [82] T. Yoshimitsu, S. Nojima, M. Hashimoto, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3698-3701.
doi.org/10.1021/ol2013439
- [83] A. C. Cope, E. M. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 441-444.
doi.org/10.1021/ja01859a055
- [84] J. A. Berson, M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5019-5020.
doi.org/10.1021/ja01076a067
- [85] D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765-4766.
doi.org/10.1021/ja00849a054
- [86] C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 16-25.
doi.org/10.1002/anie.197200161
- [87] J. J. Christensen, D. J. Eatough, R. M. Izatt, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 351-384.
doi.org/10.1021/cr60289a003
- [88] Y.-Y. Chou, C.-C. Liao, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1584-1587.
doi.org/10.1021/ol4003724
- [89] L. Chen, Z. Hua, G. Li, Z. Jin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3580-3583.
doi.org/10.1021/ol201095b
- [90] G. E. Ferris, K. Hong, I. A. Roundtree, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2501-2504.
doi.org/10.1021/ja400506j

- [91] V. S. Enev, W. Felzmann, A. Gromov, S. Marchart, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9651-9668.
doi.org/10.1002/chem.201200257
- [92] V. S. Enev, M. Drescher, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 413-416.
doi.org/10.1021/ol7027338
- [93] L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodríguez, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3611-3613.
doi.org/10.1021/ol006493u
- [94] U. Kauhle, L. Andernach, S. Weck, L. P. Sandjo, S. Jacob, E. Thines, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 215-228.
doi.org/10.1021/acs.joc.5b02526
- [95] U. Kauhle, L. Andernach, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15170-15177.
doi.org/10.1021/acs.joc.8b02450
- [96] K. Kempf, A. Raja, F. Sasse, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2455-2461.
doi.org/10.1021/jo3026737
- [97] K. Kempf, F. Schmitt, U. Bilitewski, R. Schobert, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5064-5068.
doi.org/10.1016/j.tet.2015.05.116
- [98] M. Zaghouani, B. Nay, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 540-548.
doi.org/10.1039/C5NP00144G
- [99] M. Winterer, K. Kempf, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7336-7341.
doi.org/10.1021/acs.joc.6b00750
- [100] Y. Meguro, J. Ito, K. Nakagawa, S. Kuwahara, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5253-5257.
doi.org/10.1021/jacs.2c00647

- [101] D. Craig, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187-238.
doi.org/10.1039/CS9871600187
- [102] E. Turos, J. E. Audia, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8231-8236.
doi.org/10.1021/ja00203a026
- [103] K.-C. Lin, Y.-L. Shen, N. S. K. Rao, C.-C. Liao, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8157-8165.
doi.org/10.1021/jo020316k
- [104] K. Fujiwara, H. Tsukamoto, M. Izumikawa, T. Hosoya, N. Kagaya, M. Takagi, H. Yamamura, M. Hayakawa, K. Shin-Ya, T. Doi, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 114-132.
doi.org/10.1021/jo502198y
- [105] T. N. T. Nguyen, N. O. Thiel, J. F. Teichert, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11686-11689.
doi.org/10.1039/C7CC07008J
- [106] T. E. Speltz, S. W. Fanning, C. G. Mayne, C. Fowler, E. Tajkhorshid, G. L. Greene, T. W. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4252-4255; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4324-4327.
doi.org/10.1002/anie.201510557
- [107] O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevski, *Synthesis* **1991**, *234*.
doi.org/10.1055/s-1991-26431
- [108] D. G. Kananovich, A. L. Hurski, O. G. Kulinkovich, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8424-8429.
doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.09.172
- [109] D. L. J. Clive, K. S. K. Murthy, A. G. H. Wee, J. S. Prasad, G. V. J. Da Silva, M. Majewski, P. C. Anderson, C. F. Evans, R. D. Haugen, *J. Am. Chem. Soc.*

- 1990**, *112*, 3018-3028.
doi.org/10.1021/ja00164a024
- [110] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
doi.org/10.1021/jo00170a070
- [111] M. Christmann, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1269-1271.
doi.org/10.1016/S0040-4039(00)02254-1
- [112] J. Hassfeld, M. Christmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3561-3564.
doi.org/10.1021/ol016677o
- [113] D.-S. Hsu, Y.-Y. Chou, Y.-S. Tung, C.-C. Liao, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*,
3121-3131.
doi.org/10.1002/chem.200902752
- [114] C.-C. Liao, R. K. Peddinti, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856-866.
doi.org/10.1021/ar000194n
- [115] C.-C. Liao, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1221-1234.
doi.org/10.1351/pac200577071221
- [116] S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4821-4824.
doi.org/10.1016/S0040-4039(01)81529-X
- [117] T.-H. Lee, C.-C. Liao, W.-C. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5897-5900.
doi.org/10.1016/0040-4039(96)01271-3
- [118] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-
2698.
doi.org/10.1021/ja00528a029
- [119] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275-1276.
doi.org/10.1021/ja00446a055

- [120] P. G. McDougal, J. G. Rico, Y. Im Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390.
doi.org/10.1021/jo00367a033
- [121] M. Jereb, D. Vražič, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1978-1999.
doi.org/10.1039/C3OB27267B
- [122] P. Yuan, T. Gaich, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4717-4721.
doi.org/10.1021/acs.orglett.2c00961
- [123] T. Sengoku, Y. Nagae, Y. Ujihara, M. Takahashi, H. Yoda, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4391-4401.
doi.org/10.1021/jo300527f
- [124] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *71*, 3-8.
doi.org/10.1107/S2053273314026370
- [125] L. J. Bourhis, O. V. Dolomanov, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *Acta Crystallogr A Found Adv.* **2015**, *71*, 59-75.
doi.org/10.1107/s2053273314022207
- [126] Armarego, W. L. F, Chai, C., *Purification of Laboratory Chemicals* **2012**, *7*.
- [127] R. B. Moffett, *Org. Synth.* **1952**, *32*, 41.
- [128] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505.
doi.org/10.1002/cber.19590921017
- [129] D. S. Huang, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5757-5761;
Angew. Chem. **2010**, *122*, 5893-5897.
doi.org/10.1002/anie.201002328
- [130] R. V. Stevens, S. R. Angle, K. Kloc, K. F. Mak, Y. X. Liu, K. N. Trueblood, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4347-4353.
doi.org/10.1021/jo00373a004

- [131] M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10254-10256.
doi.org/10.1039/C1CC14014K
- [132] C.-H. Lai, Y.-L. Shen, M.-N. Wang, N. S. Kameswara Rao, C.-C. Liao, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6493–6502.
doi.org/10.1021/jo020171h
- [133] A. Nazih, C. Benezra, J. P. Lepoittevin, *Chem. Res. Toxicol.* **1993**, 6, 215-222.
doi.org/10.1021/tx00032a011
- [134] C.-M. Chen, H.-Y. Shiao, B.-J. Uang, H.-P. Hsieh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 15572-15576.
doi.org/10.1002/anie.201809130
- [135] B. Barnickel, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6716-6719.
doi.org/10.1021/jo101416x