

**Formale Totalsynthese von Salvadion A  
und Synthese von Enamiden**

**DISSERTATION**

**der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften**

**2004**

**vorgelegt von**

**Alexander Bayer**

Tag der mündlichen Prüfung:

24. September 2004

Dekan:

Prof. Dr. H. Probst

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. M. E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Th. Ziegler

Die vorliegende Doktorarbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls Universität Tübingen in der Zeit von Oktober 2000 bis März 2004 angefertigt.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier für die Überlassung der äußerst interessanten Themen, die hervorragenden Arbeitsbedingungen sowie für die stets sehr gute Betreuung mit zahlreichen Anregungen und Ratschlägen, die sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Sehr herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Graeme Nicholson für die engagierte Messung der ESI-Massenspektren. Ferner danke ich Herrn Dr. Roland Müller und Herrn Hans Bartholomä für die Aufnahme der übrigen Massenspektren, Herrn Andreas Nägele für die Messung der Röntgenstrukturen sowie Herrn Paul Schuler und Herrn Berthold Maier für einige spezielle NMR-Messungen. Für die gute Kooperation und Hilfe bei speziellen Computerproblemen danke ich Herrn Walter Schaal.

Mein weiterer Dank gilt Frau Ingrid Werner und Frau Maria Munari für das Aufbereiten der Lösungsmittel und die Verwaltung der Chemikalien sowie Frau Olga Strassheim für die Darstellung einiger Synthesestufen und die gute Unterhaltung im Labor.

Ferner bedanke ich mich bei all meinen Kolleginnen und Kollegen, die mich während meiner Zeit im Arbeitskreis von Prof. Maier begleitet haben. Insbesondere danke ich Christian Herb, Dr. Christoph Hermann, Dr. Sven Kühnert, Dr. Tzvetelina Marquardt, Andreas Petri und Jean-Philippe Rath für die gute Zusammenarbeit im Labor und für zahlreiche interessante Diskussionen.

Bei Anke Schmauder bedanke ich mich für die kritische Durchsicht meines Manuskripts.

Meinen Eltern danke ich sehr herzlich für die langjährige Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung.



### **Publikationen aus dieser Arbeit:**

- Alexander Bayer, Martin E. Maier, Synthesis of Enamides from Aldehyds and Amides, *Tetrahedron* **2004**, 60, 6665-6677.
- Andreas Petri, Alexander Bayer, Martin E. Maier, Total Synthesis of Apicularen A Using a Transannular Pyran Formation, *Angew. Chem.* **2004**, im Druck.
- Christian Herb, Alexander Bayer, Martin E. Maier, Total Synthesis of Salicylihamide A and B, *Chem. Eur. J.* **2004**, im Druck.

### **Tagungsbeiträge:**

- Alexander Bayer, Martin E. Maier, Synthesis of Enamides from Aldehyds and Amides, Poster, *International Symposium on Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry*, Moskau, 5. bis 8. Mai **2004**.
- Andreas Petri, Alexander Bayer, Martin E. Maier, Total Synthesis of Apicularen A, Poster, *International Symposium on Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry*, Moskau, 5. bis 8. Mai **2004**.



*Meinen Eltern*





# Inhaltsverzeichnis

<b>I. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>II. THEORETISCHE GRUNDLAGEN</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Salvadion A</b> .....	<b>5</b>
1.1. Allgemeines .....	5
1.2. Synthese nach Majetich .....	8
<b>2. Enamide</b> .....	<b>13</b>
2.1. Kennzeichen und Reaktivität .....	13
2.2. Lansiumamid A und B sowie Lansamid-I .....	14
2.3. Naturstoffklasse der Benzolactonenamide.....	17
2.3.1. Allgemeines .....	17
2.3.2. Salicylihalamid A und B.....	22
2.3.3. Apicularen A.....	27
2.3.4. Bisherige Synthesen der ungesättigten Amidseitenketten.....	30
2.4. Bisherige Enamidsynthesen .....	34
2.4.1. Umlagerungshydrolyse von $\alpha$ -Silylallylamiden.....	34
2.4.2. Synthese über ein bisacyliertes Aminoal .....	35
2.4.3. Enamide über Doppelbindungsverschiebung .....	36
2.4.4. Darstellung über Peterson-Eliminierung.....	36
2.4.5. Synthese über Isocyanate.....	37
2.4.6. Kupferkatalysierte Kreuzkupplung mit Vinyljodid.....	38
2.4.7. Palladiumkatalysierte Umsetzung von Vinyltriflaten.....	40
2.4.8. Oxidative Eliminierung von Seleniden.....	40
<b>III. AUFGABENSTELLUNG</b> .....	<b>41</b>
<b>IV. ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b> .....	<b>43</b>
<b>1. Synthesewege zur Darstellung von Salvadion A</b> .....	<b>43</b>
1.1. Retrosynthese.....	43
1.2. Synthese der Verbindungen auf dem Weg A.....	45
1.2.1. Synthese zum Bromaromaten .....	45
1.2.2. Darstellung des Cyclohexenons und Kupplungsversuche.....	48
1.3. Synthese der Verbindungen auf dem Weg B.....	50
1.3.1. Darstellung der Halogenbenzylaromaten.....	50

1.3.2. Synthese der geschützten Cyclohexanonderivate.....	51
1.3.3. Kupplungsversuche .....	53
1.3.4. Inverser Kupplungsversuch .....	54
1.4. Synthese der Verbindungen auf dem Weg C.....	56
1.4.1. Darstellung des Iodids mit einer Exomethylenfunktion.....	57
1.4.2. Kupplungsreaktionen.....	58
1.4.3. Synthese des Epoxids und Ringschlussreaktionen .....	59
1.4.4. Synthese des Salvadion A Grundkörpers .....	63
<b>2. Synthesewege zur Darstellung von Enamiden .....</b>	<b>67</b>
2.1. Synthese des zweifach ungesättigten Heptansäureamids .....	67
2.1.1. Darstellung aus zwei Alkenfragmenten.....	67
2.1.2. Darstellung aus einem Alkin- und einem Alkenfragment .....	72
2.1.3. Darstellung aus zwei Alkinfragmenten .....	76
2.2. Darstellung der Enamide .....	79
2.2.1. Versuche über Julia-Olefinierung.....	79
2.2.2. Versuche zur Enamiddarstellung mit C3-Bausteinen.....	82
2.2.3. Anwendung auf ein Modelsystem .....	84
2.2.4. Synthese der Naturstoffe Lansiumamid A und B sowie Lansamid-I .....	91
2.2.5. Darstellung von Enamiden mit ungesättigten Amidresten.....	96
2.2.6. Totalsynthese der Naturstoffe Salicylihalamid A und B .....	103
2.2.7. Totalsynthese des Naturstoffs Apicularen A .....	108
<b>V. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>115</b>
<b>VI. EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>	<b>121</b>
<b>1. Allgemeine Angaben .....</b>	<b>121</b>
1.1. Arbeitstechniken .....	121
1.2. Chemikalien und Lösungsmittel .....	121
1.3. Dünnschichtchromatographie (DC).....	121
1.4. Säulenchromatographie .....	122
1.5. High Performance Flüssigkeitschromatographie (HPLC).....	122
1.6. Kernresonanzspektroskopie (NMR) .....	122
1.7. Massenspektrometrie (MS).....	123
1.8. Infrarotspektroskopie (IR) .....	123
1.9. Polarimetrie.....	123
1.10. Schmelzpunkte.....	123

---

<b>2. Arbeitsvorschriften zur Darstellung des Grundkörpers von Salvadion A</b> .....	<b>124</b>
2.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	124
2.1.1. Reduktion von Estern mit Lithiumaluminiumhydrid.....	124
2.1.2. Iodierung von Alkoholen.....	124
2.1.3. Aromatenbromierung.....	124
2.2. Synthesen nach Literaturvorschriften.....	125
2.2.1. Synthesen der aromatischen Verbindungen.....	125
2.2.2. Synthesen der einen Cyclohexanring enthaltenden Verbindungen.....	125
2.3. Synthesen neuer Verbindungen.....	126
2.3.1. Synthesen der aromatischen Verbindungen.....	126
2.3.2. Synthesen der einen Cyclohexanring enthaltenden Verbindungen.....	134
2.3.3. Synthesen der Kupplungsprodukte.....	144
<b>3. Arbeitsvorschriften zur Synthese von Enamiden</b> .....	<b>155</b>
3.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	155
3.1.1. Aza-Aldol-Reaktion.....	155
3.1.2. Eliminierungsreaktion über Acetylierung.....	155
3.1.3. Eliminierungsreaktion über Mesylierung.....	155
3.1.4. Methylierung der Enamide.....	156
3.1.5. Substitution der Hydroxyamide mit Thiophenol.....	156
3.1.6. Oxidation von Phenylthioamid mit <i>m</i> CPBA.....	156
3.1.7. Oxidation von Thioamid mit Wasserstoffperoxid.....	156
3.1.8. Kupplung zum bisacylierten Aminoal.....	157
3.1.9. Substitution der Diamide mit Thiophenol.....	157
3.1.10. Aminolyse.....	157
3.2. Synthesen nach Literaturvorschriften.....	158
3.2.1. Synthesen der ungesättigten Amide.....	158
3.2.2. Synthesen der Enamide.....	158
3.3. Synthesen neuer Verbindungen.....	160
3.3.1. Synthesen der ungesättigten Amide.....	160
3.3.2. Synthesen der Enamide.....	168
<b>VII. ANHANG</b> .....	<b>217</b>
<b>1. NMR-Spektren der wichtigsten Verbindungen</b> .....	<b>217</b>
<b>2. Abkürzungen</b> .....	<b>233</b>
<b>3. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>237</b>



# I. Einleitung

Die Natur dient der Menschheit von alters her als unerschöpfliche Quelle für biologisch aktive Verbindungen. So nutzten schon die steinzeitlichen Jäger Europas die Giftwirkung der Tollkirsche und des Bilsenkrautes, indem sie deren Säfte bei der Jagd als Pfeilgifte einsetzten.<sup>[1]</sup> Genauso wussten bereits vor tausenden von Jahren die Hochkulturen der Ägypter, Chinesen, Inder oder Maya pflanzliche Mixturen als Heilmittel für zahlreiche verschiedene Krankheiten einzusetzen.

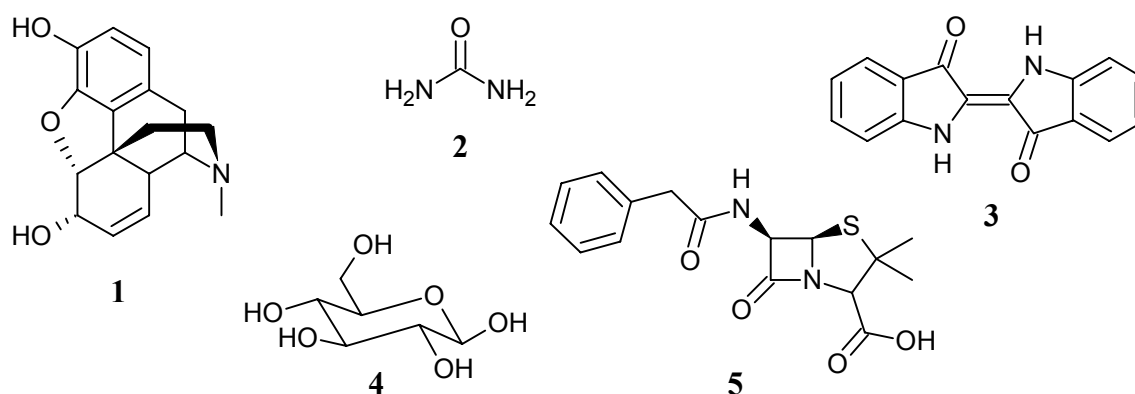
Ein Großteil dieses kostbaren Wissens, das auch heute zur Behandlung verschiedenster Leiden eingesetzt werden könnte, ist im Laufe der Zeit jedoch, unter anderem aufgrund von lückenhaften Übersetzungen oder mutwilligen Zerstörungen verloren gegangen, so dass nur wenige Aufzeichnungen bis in die moderne Zeit erhalten geblieben sind.<sup>[2]</sup> Eine davon ist beispielsweise das 3500 Jahre alte ägyptische „Papyrus Ebers“, welches über 700 verschiedene Wirkstoffe aufführt.<sup>[3]</sup> Aus der Traditionellen Chinesischen Medizin ist die, in den Jahren 1065 bis 771 vor Christus erstellte „Wu Shi Er Bing Fang“-Schrift mit Beschreibungen von 52 Krankheiten und 283 Rezepturen 1973 bei der Ausgrabung eines Grabes zusammen mit Beuteln von Pflanzendrogen wiederentdeckt worden.<sup>[4]</sup>

Die Naturstoffchemie entwickelte sich in den Anfangsjahren zunächst zusammen mit den Fortschritten in der Pharmakognosie (Drogenkunde). Als Geburtsstunde der modernen Therapeutik kann dabei die Extraktion der Herzglycoside aus *Digitalis purpurea* (Fingerhut) im Jahre 1785 durch die englischen Ärzte E. Darwin und W. Withering angesehen werden.<sup>[5]</sup> Mit Beginn des 19. Jahrhunderts bildete sich schließlich die Vorstellung von chemischen Reinstoffen aus. So konnte 1805 das Morphin (**1**) als erstes Alkaloid aus dem Opium, welches schon seit dem dritten Jahrhundert vor Christus als Schmerzmittel Verwendung fand, isoliert werden.<sup>[6]</sup>

Mit der im Jahre 1823 von Wöhler erfolgreich durchgeführten Harnstoffsynthese, bei der sich erstmals eine anorganische Substanz (Ammoniumcyanat) in eine organische Verbindung umwandeln ließ, begann schließlich die rasante Entwicklung der Totalsynthese. So gelang A. v. Baeyer bereits 1878, obwohl er die genaue chemische Struktur, die erst 1883 aufgeklärt werden konnte, nicht kannte, die erste Synthese für Indigo (**3**). Der blaue Farbstoff der Indigosträucher (*Indigofera*) ist einer der ältesten organischen Farbstoffe und fand bereits in 4000 Jahre alten ägyptischen Mumienbändern Verwendung.<sup>[7]</sup> Weitere bedeutende Fortschritte bei der Strukturaufklärung wurden ab 1884 durch E. Fischer auf dem Gebiet

der Kohlenhydrate gemacht.<sup>[8]</sup> Zudem glückte ihm, mit der Synthese von (+)-Glucose (4) im Jahr 1890, die erste Darstellung einer optisch aktiven Verbindung.

Im 20. Jahrhundert wurden dann wichtige Grundlagen bezüglich unseres Wissens über Steroide, Carotenoide, Porphinfarbstoffe, Vitamine und Hormone geschaffen.<sup>[6]</sup> Ein weiterer Meilenstein in der Geschichte der Naturstoffchemie dürfte die Entdeckung des Penicillins aus dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* im Jahre 1928 durch A. Fleming sein,<sup>[5,7]</sup> die Mikroorganismen als Lieferanten für Antibiotika ins Blickfeld rückte.



**Abbildung 1** Morphin (1), Harnstoff (2), Indigo (3), (+)-Glucose (4) und Penicillin G (5).

Mit der Entwicklung leistungsfähiger physikalischer Methoden zur Trennung und Strukturaufklärung, wie der Chromatographie, der Massenspektrometrie und nicht zuletzt der Röntgenstrukturanalyse und NMR-Spektroskopie, ließen sich in der Folgezeit Naturstoffe immer leichter in reiner Form erhalten und ihre Struktur konnte jetzt auch anhand nur sehr geringer zur Verfügung stehender Mengen aufgeklärt werden. Im gleichen Zuge verbesserten sich damit auch die Synthesemethoden. Während am Anfang die Totalsynthese vor allem dazu benutzt wurde, einen Strukturvorschlag anhand einer synthetisierten Vergleichsverbindung zu beweisen, konnte sich nun die Synthese als eigenständige Wissenschaft mit der Erarbeitung neuer Synthesemethoden und -strategien entwickeln. Geprägt wurde diese Zeit vor allem durch R. B. Woodward, der erstmals Reaktionsmechanismen zur Erklärung chemischer Reaktionen einführte. Einen Höhepunkt seiner Synthesetätigkeit bildete sicherlich die erfolgreiche Totalsynthese von Vitamin B<sub>12</sub> zusammen mit A. Eschenmoser im Jahr 1971. Unter ihrer Leitung waren insgesamt etwa 100 Chemiker aus 19 Ländern über 11 Jahre mit dem Aufbau des komplexen Moleküls beschäftigt.<sup>[6]</sup> Von wesentlicher Bedeutung für die Synthesechemie war daneben auch die Einführung der Retrosynthese durch E.

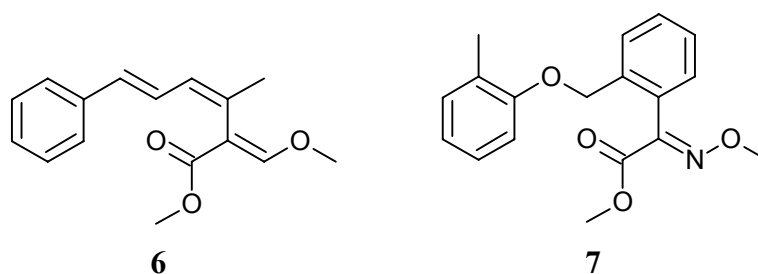
J. Corey, womit es möglich wurde, selbst komplizierte Naturstoffe durch rationale und systematische Analyse in einfache Synthesebausteine zu zerteilen und damit denkbare Strategien für ihren Aufbau zu entwerfen.<sup>[9]</sup>

Hinsichtlich der Synthesemethoden ergaben sich vor allem im Bereich der asymmetrischen Synthese beeindruckende Erfolge. Während bislang die Enantiomerentrennung die Standardmethode zur Darstellung von optisch aktiven Naturstoffen war, konnten nun anhand der, unter anderem von D. Seebach, K. B. Sharpless und R. Noyori entwickelten stereoselektiven Verfahren, die gewünschten Verbindungen in hoher Enantiomerenreinheit gewonnen werden. Einer der herausragendsten Naturstoffchemiker der Gegenwart dürfte wohl K. C. Nicolaou sein, unter dessen Leitung bereits dutzende von biologisch aktiven und synthetisch herausfordernden Molekülen dargestellt wurden.<sup>[10]</sup>

Eine wichtige Rolle kommt der modernen Naturstoffchemie vor allem auf dem Gebiet der Arzneistoffe zu. So stammen beispielsweise mehr als 60% aller heute auf dem Markt befindlichen Wirkstoffe von Naturstoffen ab.<sup>[11]</sup> Besondere Bedeutung haben dabei vor allem die sogenannten sekundären Naturstoffe. Sie werden im Gegensatz zu den primären Naturstoffen, wie Proteine, Nucleinsäuren, Kohlehydrate oder Lipide, im Rahmen des Sekundärstoffwechsels gebildet und können meist nur in bestimmten Organismengruppen oder sogar nur wenigen Arten einer Spezies gefunden werden.<sup>[6]</sup> Als Quelle kommen bevorzugt Pflanzen, Pilze oder Mikroorganismen in Frage. Die Ursache für die Ungleichverteilung wird auf das unterschiedliche Exkretionsverhalten der Organismen zurückgeführt. Während der tierische Organismus in der Lage ist, körperfremde Substanzen direkt oder nach einer Biotransformation aktiv auszuschcheiden, haben Pflanzen eine metabolische Exkretion entwickelt, die es erlaubt, Abbau- oder Überschussprodukte des Stoffwechsels als sekundäre Naturstoffe zu speichern.

Ferner können bestimmte Naturstoffe für die entsprechenden Organismen nützliche Funktionen, wie zum Beispiel die Abwehr von Pilzen oder Bakterien durch antifungisch beziehungsweise antimikrobiell wirkende Verbindungen übernehmen und ihnen dadurch einen evolutionären Vorteil verschaffen. Um diese Substanzen in ausreichendem Umfang auch für den Menschen nutzbar zu machen, bedarf es wiederum der Totalsynthese, da aus den natürlichen Quellen im allgemeinen nur sehr geringe Mengen gewonnen werden können. So ließen sich im Fall des Triterpens Salvadion A (**8**) (siehe Kapitel II.1) aus 6.0 kg getrocknetem Pflanzenmaterial lediglich 22 mg (0.0004%) des Naturstoffs isolieren.<sup>[12]</sup>

Zudem dürften die natürlichen Verbindungen in den meisten Fällen nicht die geeignetste Struktur für den späteren Einsatz als Arznei- oder Pflanzenschutzmittel aufweisen. Die Aufgabe der Chemie besteht nun darin, zunächst die natürliche Leitstruktur zu ermitteln, um danach anhand dieser Vorlage die Substanzen so zu verändern, dass aktivere, selektivere oder besser verträgliche Verbindungen entstehen. Als Beispiel aus dem Pflanzenschutz kann das aus dem Pilz *Strobilurus tenacellus* (Kiefernzapfenrübling) isolierte Strobilurin A (**6**) angeführt werden.<sup>[13]</sup> Nach der Strukturaufklärung durch W. Steglich zeigte sich jedoch, dass die im Laborversuch festgestellte antifungische Aktivität des Naturstoffs Strobilurin A (**6**) nicht auf In-vivo-Tests übertragbar war, da die Verbindung durch photolytischen und oxidativen Abbau relativ schnell deaktiviert wurde. Bei der Suche nach Analoga gelang es durch Überbrücken einer Doppelbindung des Triensystems ein stabileres und zugleich wirksames Derivat zu synthetisieren, welches schließlich zu dem Fungizid Kresoxim-methyl (**7**) weiterentwickelt wurde. Weltweit dürften heute selbst nach vorsichtigen Schätzungen mehr als 30000 Strobilurinanaloga synthetisiert worden sein.<sup>[13]</sup>



**Abbildung 2** Naturstoff Strobilurin A (**6**) und Fungizid Kresoxim-methyl (**7**).

Wie schwierig allerdings die Entwicklung neuer Produkte gerade im Bereich der Arzneistoffe ist, zeigen die Ergebnisse des vom National Cancer Institute<sup>[14]</sup> angelegten Programms zur Suche nach neuen tumorhemmenden Substanzen. In den Jahren von 1956 bis 1982 wurden dabei über 32000 Pflanzen gesammelt und untersucht. Von den daraus resultierenden 2591 biologisch aktiven Inhaltsstoffen kamen lediglich 15 in die klinische Testung, wobei letztlich nur Camptothecin und Taxol als Cytostatika zugelassen worden sind.<sup>[6]</sup>

Da bis heute nur ein geringer Bruchteil aller natürlichen Quellen untersucht worden ist, bleibt auch weiterhin die Aufgabe bestehen, neue Naturstoffe zu identifizieren und anschließend zu synthetisieren, um sie dem Wohl der Menschheit zugänglich zu machen.



## II. Theoretische Grundlagen

### 1. Salvadion A

#### 1.1. Allgemeines

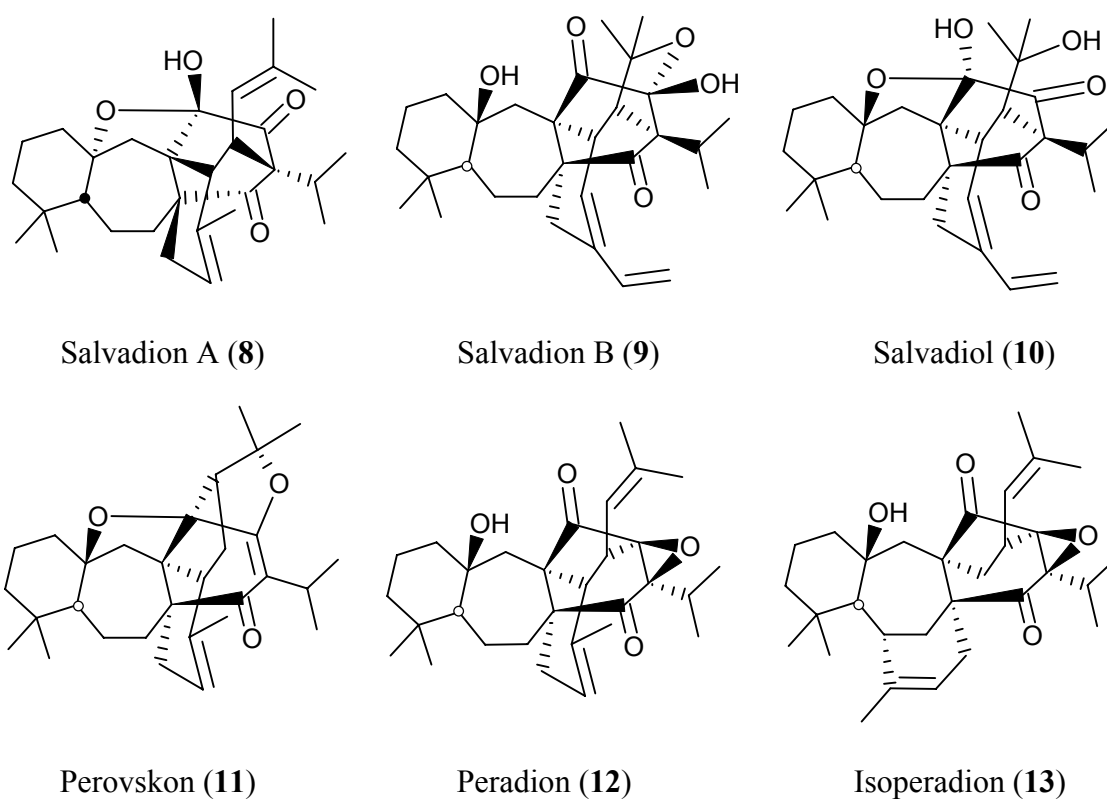
Salvadion A (8) wurde neben Salvadion B (9) 1999 von Ahmad et al.<sup>[12]</sup> aus *Salvia bucharica* isoliert. Die Pflanze wurde in Pakistan in der Provinz Baluchistan gesammelt, wo sie auch „sursaudah“ genannt wird.<sup>[12]</sup> Sie gehört der Familie der *Lamiaceae* an, deren Vertreter aufgrund ihrer antitumoraktiven Inhaltsstoffe bekannt sind.<sup>[15]</sup> *Salvia* ist die größte Gattung dieser Familie und umfasst ungefähr 800 Spezies, die auf der ganzen Welt beheimatet sind. *Salvia bucharica* ist als wilder, auffallend aromatisch riechender Strauch von Afghanistan bis Zentralasien weit verbreitet<sup>[16]</sup> und wird traditionell zur Behandlung von Lebererkrankungen sowie als kühlende Medizin eingesetzt.

Eng verwandt mit ihr ist der im Mittelmeerraum heimische Salbei, der auch unter der botanischen Bezeichnung *Salvia officinalis* bekannt ist und dessen Blätter sowohl in der mediterranen Küche, als auch wegen ihrer entzündungshemmenden Wirkung geschätzt werden.



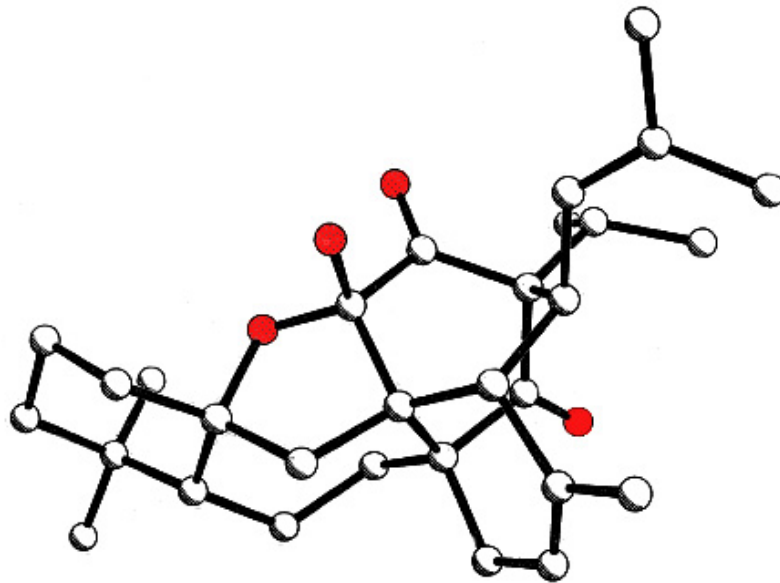
Abbildung 3 Blätter von *Salvia officinalis*.<sup>[17]</sup>

Neben Salvadion A (**8**) und B (**9**) konnte Ahmad die strukturell verwandten Triterpene Salvadiol (**10**),<sup>[16]</sup> Perovskon (**11**), Peradion (**12**) und Isoperadion (**13**)<sup>[18]</sup> in dem hexanlöslichen Extrakt von *Salvia bucharica* finden. Des Weiteren ließen sich zahlreiche weitere Naturstoffe, darunter das neue Monoterpenglycosid Buchariosid und das bislang unbekannte Sesquiterpen Buchariol<sup>[19]</sup> aus dem Pflanzenmaterial isolieren.



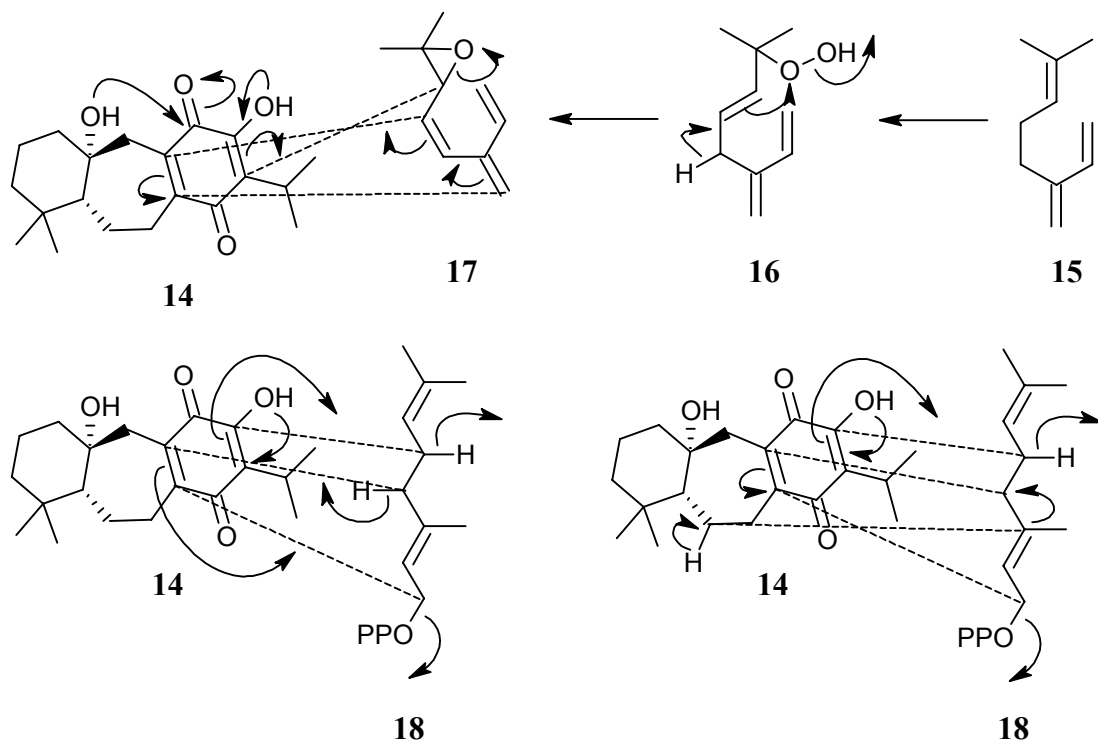
**Abbildung 4**    Strukturverwandte Triterpene aus *Salvia bucharica*.

Wie man Abbildung 4 entnehmen kann, besteht Salvadion A (**8**) aus sechs miteinander verbundenen Ringen und weist acht verschiedene Stereozentren auf. Die absolute Konstitution konnte von Ahmad durch eine Röntgenstrukturanalyse der orthorhombischen Kristalle bestätigt werden.<sup>[12]</sup>



**Abbildung 5** Röntgenstruktur von Salvadiol A<sup>[12]</sup>. Die Wasserstoffatome wurden zur besseren Übersicht weggelassen.

Bezüglich der Biosynthese wurde von Ahmad ein Weg vorgeschlagen, der im wesentlichen auf einer Diels-Alder-Reaktion beruht und die aus drei kondensierten Ringen bestehende Verbindung **14** als gemeinsame Vorstufe für alle in Abbildung 4 aufgeführten Triterpene beinhaltet.



**Abbildung 6** Biosynthesevorschläge für Salvadiol (oben), Peradiol (unten links) und Isoperadiol (unten rechts).

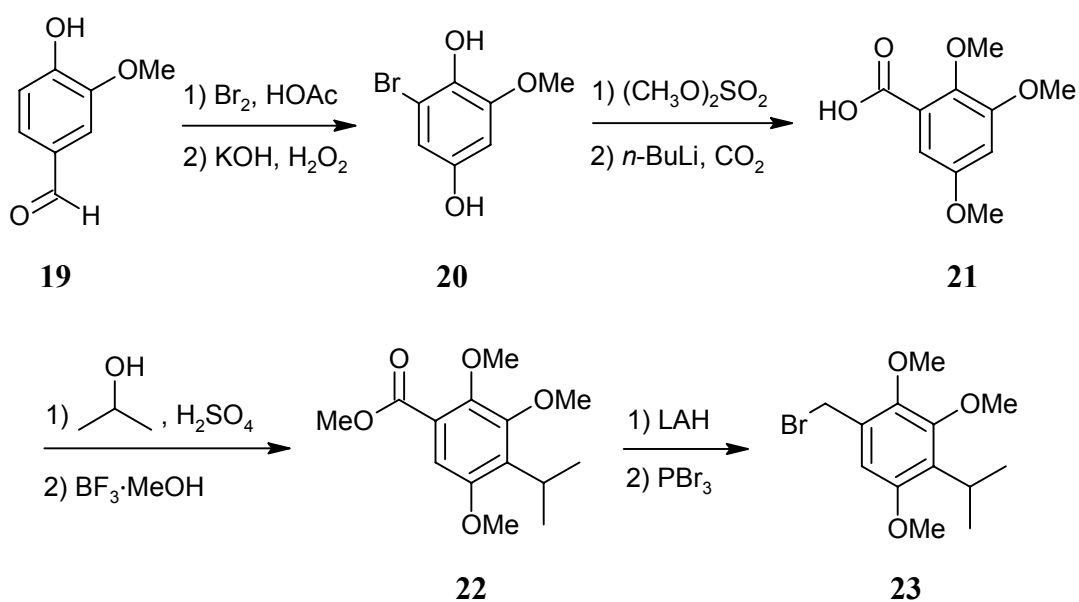
Anhand der in Abbildung 6 dargestellten exemplarischen Beispiele soll das Verknüpfungsprinzip näher erläutert werden. Bei Salvadiol (**10**) fungiert das Epoxid **17** als Kupplungspartner für das Chinon **14**.<sup>[16]</sup> Es könnte aus Myrcen (**15**) durch Autoxidation zu **16** und anschließender Eliminierung von Wasser gebildet werden. Anhand einer Diels-Alder-Reaktion mit einer Doppelbindung des chinoiden Systems von **14** und dem Diensystem von **17** wird zunächst der Bicyclus aufgebaut. Im weiteren Verlauf könnte das im Molekül verbliebene Enol das Epoxid angreifen und unter Öffnung des dreigliedrigen Rings die dritte Kohlenstoffbrückenbindung ausbilden. Zur Vervollständigung ließe sich noch die Sauerstoffbrücke im oberen Molekülteil durch Bildung eines Halbacetals schließen.

Bei der Biosynthese der anderen beiden Beispiele, Peradion und Isoperadion, dürfte Geranyldiphosphat (**18**) als Reaktionskomponente dienen.<sup>[18,20]</sup> Auch hier wird zunächst der Bicyclus aus einer chinoiden Doppelbindung und einem Molekülteil von **18** dargestellt. Während bei dem Aufbau von Peradion (**12**) das Geranyldiphosphatmolekül erhalten bleibt, könnte bei der Biosynthese von Isoperadion (**13**) eine Spaltung auftreten, wodurch eine zusätzliche Brücke zum siebengliedrigen Ring ausgebildet werden kann. Die letzte Verknüpfung ist nun in beiden Molekülen wieder dieselbe und wird möglicherweise durch den Ringschluss des verbliebenen Enols zum Epoxid ausgelöst.

## 1.2. Synthese nach Majetich

Die erste und bislang einzige Synthese von Salvadion A (**8**) wurde 2003 von Majetich et al.<sup>[21]</sup> veröffentlicht. Ausgangsstoff bei ihm war das leicht zugängliche Vanillin (**19**).<sup>[22]</sup> Dieses wurde im ersten Schritt unter sauren Bedingungen bromiert. Nachfolgend entstand unter Einwirkung von alkalischem Wasserstoffperoxid das Hydrochinon **20**, welches man mit Dimethylsulfat vollständig methylierte, um die phenolischen Hydroxygruppen als Methyl ether zu schützen. Der so erhaltene Bromaromat wurde nun mit Butyllithium behandelt und das entstandene Anion mit gasförmigem Kohlendioxid abgefangen. Hierdurch gelang Majetich die Einführung der Carboxylfunktion in den aromatischen Ring.

Für die anschließende Synthese des Isopropylsubstituenten wählte man eine säurekatalysierte Friedel-Crafts-Alkylierung unter Verwendung von 2-Propanol und Schwefelsäure. Da es unter diesen Reaktionsbedingungen zu einer Abspaltung einer Methylschutzgruppe kam, wurde die Reaktionsmischung direkt mit methanolischem Bortrifluoridetherat weiter umgesetzt, wodurch die Carboxylgruppe verestert und sämtliche Methyl etherreste wieder eingeführt werden konnten.

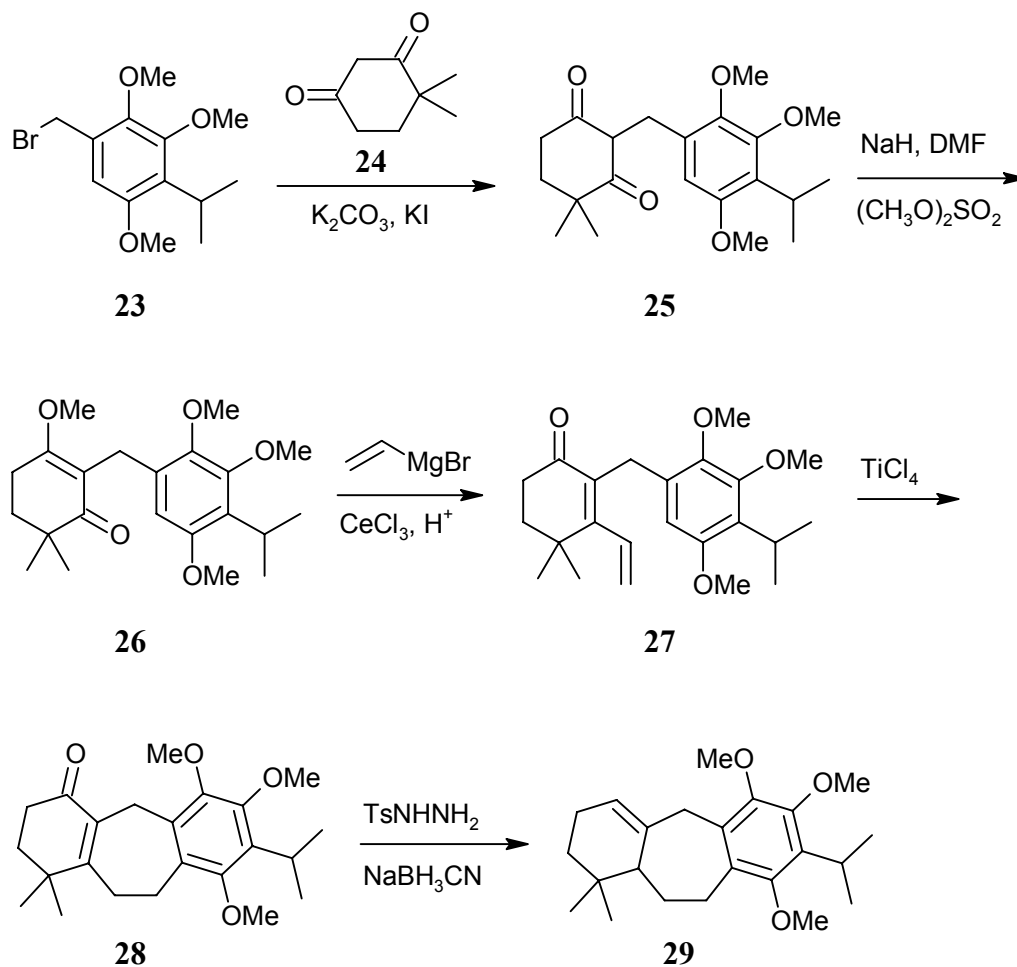


**Abbildung 7** Erster Teil der Synthese von Salvadion A bis zum Bromaromaten **23**.

Die nachfolgende Reduktion des so erhaltenen Trimethoxybenzoesäuremethylester **22** zum Alkohol und die Bromierung mit Phosphortribromid zum Bromderivat **23** verliefen ohne weitere Probleme. Insgesamt konnte somit eine Gesamtausbeute von 27% über 8 Synthesestufen erreicht werden.

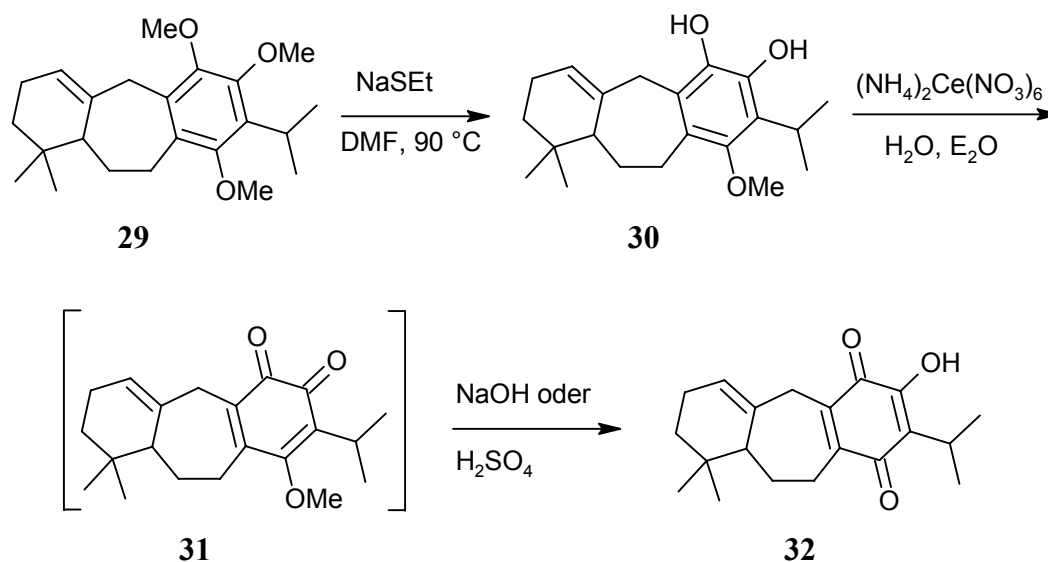
Im weiteren Verlauf stand nun die Kupplung von **23** mit dem Diketon **24** an. Sie konnte durch den Einsatz einer 20%igen Kaliumcarbonatlösung realisiert werden. Im folgenden Schritt wurde das Kupplungsprodukt **25** mit Natriumhydrid und Dimethylsulfat selektiv an der ungehinderten Carbonylfunktion in den Enolether **26** überführt. An diesen addierte man mit Hilfe von Vinylmagnesiumbromid einen C2-Baustein und erhielt durch Säurehydrolyse die Cyclisierungsvorstufe **27**. Für die Grignard-Reaktion war dabei, möglicherweise wegen der sterischen Hinderung durch die beiden Methylsubstituenten, eine Aktivierung mit Cerchlorid nötig. Als nächstes erfolgte der Ringschluss zum Aufbau des mittleren, siebengliedrigen Rings mit Titanatetrachlorid als Katalysator und einer sehr guten Ausbeute von 95%.

Schließlich entfernte Majetich noch die überzählige Carbonylfunktion über eine Wolff-Kishner-Reduktion, wodurch zusätzlich eine Umlagerung der Doppelbindung im Molekül ausgelöst wurde und man die Verbindung **29** erhielt. Hierfür betrug die Gesamtausbeute 45% über 5 Stufen.



**Abbildung 8** Fortführung der Synthese bis zum dreigliedrigen Ringsystem **29**.

Zur Fortführung der Synthese musste nun der Aromat zum Chinon oxidiert werden (Abbildung 9). Zunächst wurden mit Hilfe des Natriumsalzes von Ethylmercaptan zwei der vorhandenen Etherschutzgruppen abgespalten. Unter diesen sorgfältig ausgewählten Bedingungen gelang es, eine Isomerisierung der Doppelbindung zu verhindern und das Catechol **30** mit einer Ausbeute von 75% zu gewinnen. Hieraus konnte schließlich annähernd quantitativ das *para*-Benzochinon **32** dargestellt werden, indem man zunächst Ammoniumcer(IV)-nitrat als Oxidationsmittel zugab. Dabei bildete sich das *ortho*-Benzochinon **31**. Dieses wurde ohne Aufarbeitung entweder mit Natronlauge oder mit Schwefelsäure versetzt, wodurch der verbliebene Methylether gespalten wurde und eine Umlagerung vom *ortho*- zum stabileren *para*-Benzochinon **32** eintrat.



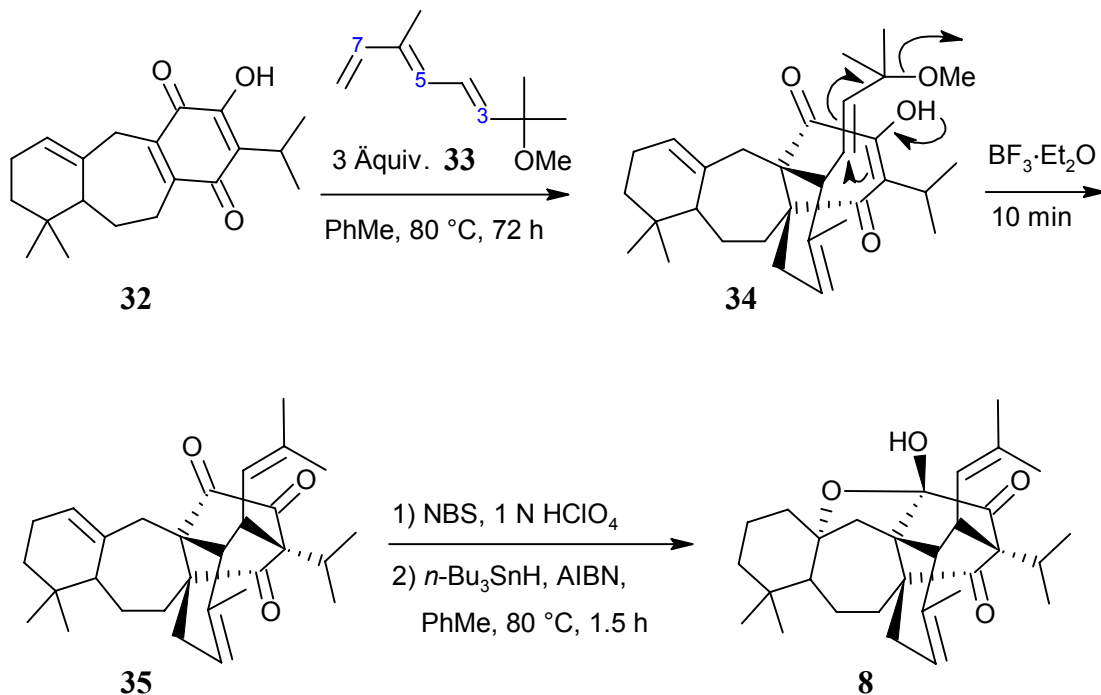
**Abbildung 9** Überführung des Aromaten **29** in die chinoide Verbindung **32**.

Um die Totalsynthese von Salvadiol A (**8**) zu vervollständigen, bedurfte es einer geeigneten Methode, anhand derer die restlichen Ringverknüpfungen und Stereozentren aufgebaut werden konnten. Majetich et al. entschieden sich für einen der vermuteten Biosynthese analogen Weg. Für die im ersten Schritt geplante Diels-Alder-Reaktion musste zunächst ein geeignetes Dien als Reaktionspartner gefunden werden.

Man wählte das Trien **33**, das über drei Stufen aus dem käuflichen *trans*- $\beta$ -Ocimen dargestellt werden konnte. Ein an der Hydroxygruppe ursprünglich vorgesehener Acetatrest als gute Abgangsgruppe für den zweiten Syntheseschritt erwies sich aufgrund der thermischen Instabilität als ungeeignet, weshalb man den stabileren Methylether benutzen musste. Die Verwendung des Triens **33** warf zudem die Frage auf, welches der beiden möglichen Dien-systeme bevorzugt an der Diels-Alder-Reaktion teilnehmen könnte. Genaue Strukturuntersuchungen legten die Vermutung nahe, dass sich die 3,5-Butadienstruktureinheit durch die sterische Hinderung des Methylsubstituenten nur sehr schlecht in eine cisoidale Form bringen lässt, während das 5,7-Diensystem ungehindert in der zur Addition nötigen Konformation (siehe Abbildung 10) vorliegen kann. Die Cycloaddition gelang schließlich mit 76% Ausbeute facial und regioselektiv, was anhand einer Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden konnte.

Die Ausbildung der dritten Kohlenstoffbrücke im Molekül ließ sich durch die Einwirkung eines Überschusses von Bortrifluoridetherat auf die Verbindung **34** erreichen. Hierbei griff das Enol aus dem ursprünglichen Chinon die verbliebene 3,4-Doppelbindung aus dem anfänglichen Trien **33** an und bildete in einer intramolekularen  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Alkylierung unter Um-

lagerung der Doppelbindung und Austritt des Methoxyrestes die Verbindung **35** mit 54% Ausbeute. Die Stereochemie wurde dabei durch die sterische Wechselwirkung des Isopropylrestes und der neu eingeführten Seitenkette, die ebenfalls zwei geminale Methylgruppen trägt, in die richtige Richtung gelenkt.



**Abbildung 10** Vervollständigung der Totalsynthese von Salvadion A (**8**).

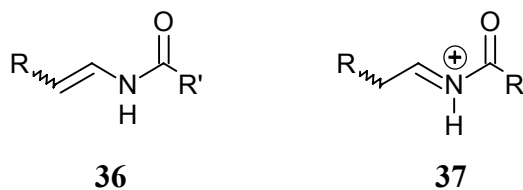
Im letzten Schritt musste Majetich noch die Etherbrücke des Naturstoffs schließen. Anfängliche Versuche die Doppelbindung mit verschiedenen wässrigen Säuren oder wasserlöslichen Lewis-Säuren direkt zu hydratisieren und den Ring zu schließen scheiterten jedoch. Gelöst werden konnte das Problem dadurch, dass man zunächst mit *N*-Bromsuccinimid selektiv die Doppelbindung bromierte. Das so intermediär gebildete Bromoniumion ließ sich dann durch die in räumlicher Nähe stehende hydratisierte Carbonylfunktion öffnen und bildete das gewünschte Halbacetal aus. Abschließend wurde noch das überzählige Bromatom anhand einer radikalischen Reduktion mit Tributylzinnhydrid entfernt und die Totalsynthese von Salvadion A (**8**) mit einer Ausbeute von 62% über diese letzten beiden Stufen abgeschlossen.



## 2. Enamide

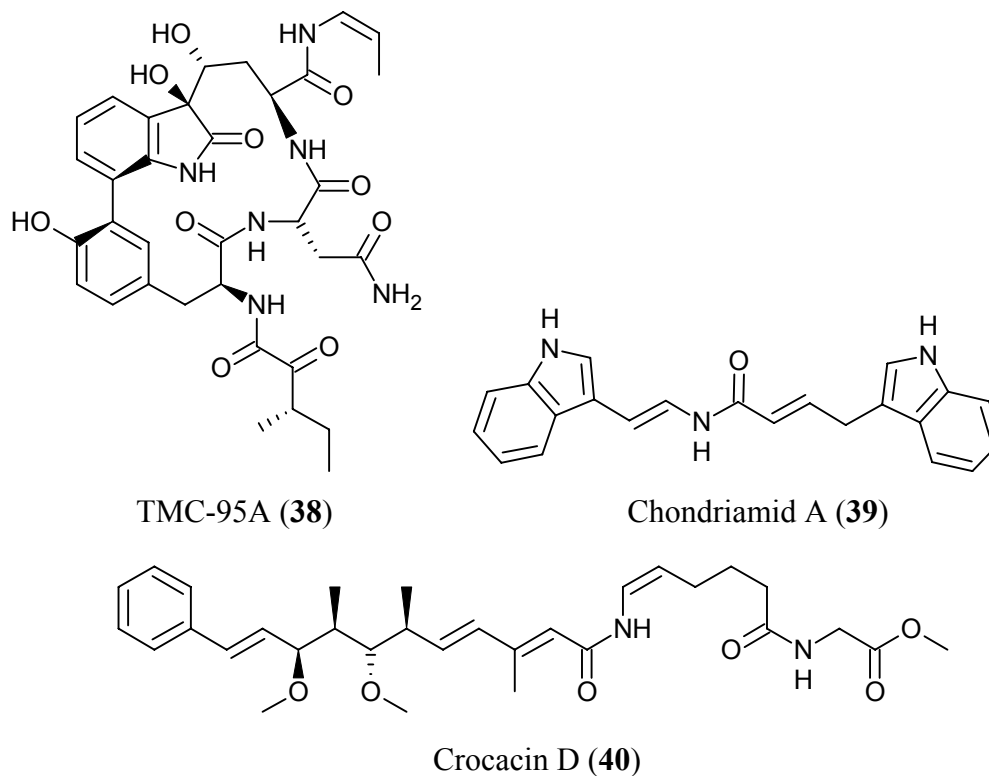
### 2.1. Kennzeichen und Reaktivität

Man kennt eine Vielzahl von Naturstoffen, die ein acyliertes Enamin, welches auch als Enamid bezeichnet werden kann, als kennzeichnendes Strukturelement enthalten.



**Abbildung 11** Enamid Strukturelement (**36**) und *N*-Acyliminiumion (**37**).

Bezüglich ihrem chemischen Verhalten kann man sagen, dass Enamide im allgemeinen eine ambidente Reaktivität zeigen, das heißt, sie werden einerseits am  $\alpha$ -C-Atom von Elektrophilen, andererseits am  $\beta$ -C-Atom von Nucleophilen angegriffen.<sup>[23]</sup>



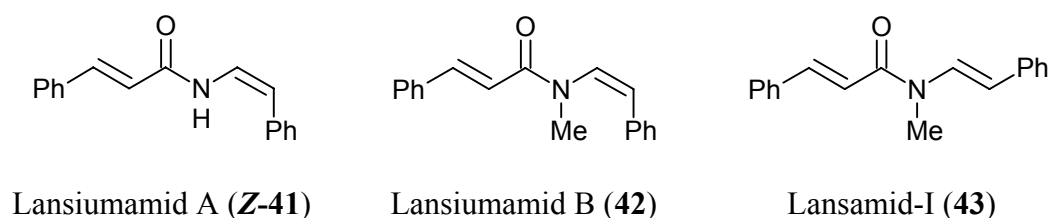
**Abbildung 12** Beispiele für biologisch aktive Naturstoffe mit Enamidfunktion.

Die Reaktivität ist jedoch im Gegensatz zu den Enaminen durch die Acylierung herabgesetzt. Unter neutralen oder basischen Bedingungen sind Enamide stabil, während sie von Säuren protoniert werden und *N*-Acyliminiumionen (siehe Abbildung 11) als reaktive Intermediate ausbilden. Diese können entweder unter Hydrolyse der Doppelbindung den zugrundeliegenden Aldehyd und das Amid zurückbilden<sup>[24]</sup> oder aber mit unterschiedlichen Nucleophilen auf vielfältige Weise abreagieren.<sup>[25]</sup>

Interessant ist die Enamidfunktion auch deshalb, weil sie in einigen biologisch aktiven Naturstoffen für deren pharmakologische Wirkung mitverantwortlich ist. Als Beispiele lassen sich unter anderem die Benzolactonenamide (vergleiche Kapitel II.2.3), der Proteaseinhibitor TMC-95A (**38**),<sup>[26]</sup> das zytotoxische Alkaloid Chondriamid A (**39**)<sup>[27]</sup> sowie die antifungisch und zytotoxisch wirksame Verbindung Crocacin D (**40**)<sup>[28]</sup> aufführen.

## 2.2. Lansiumamid A und B sowie Lansamid-I

Die relativ einfach gebauten Naturstoffe **Z-41** bis **43** mit einem Enamidstrukturelement konnten von Lin<sup>[29]</sup> neben anderen Verbindungen aus den in Hua-lian (Taiwan) gesammelten Samen von *Clausena lansium* isoliert werden.



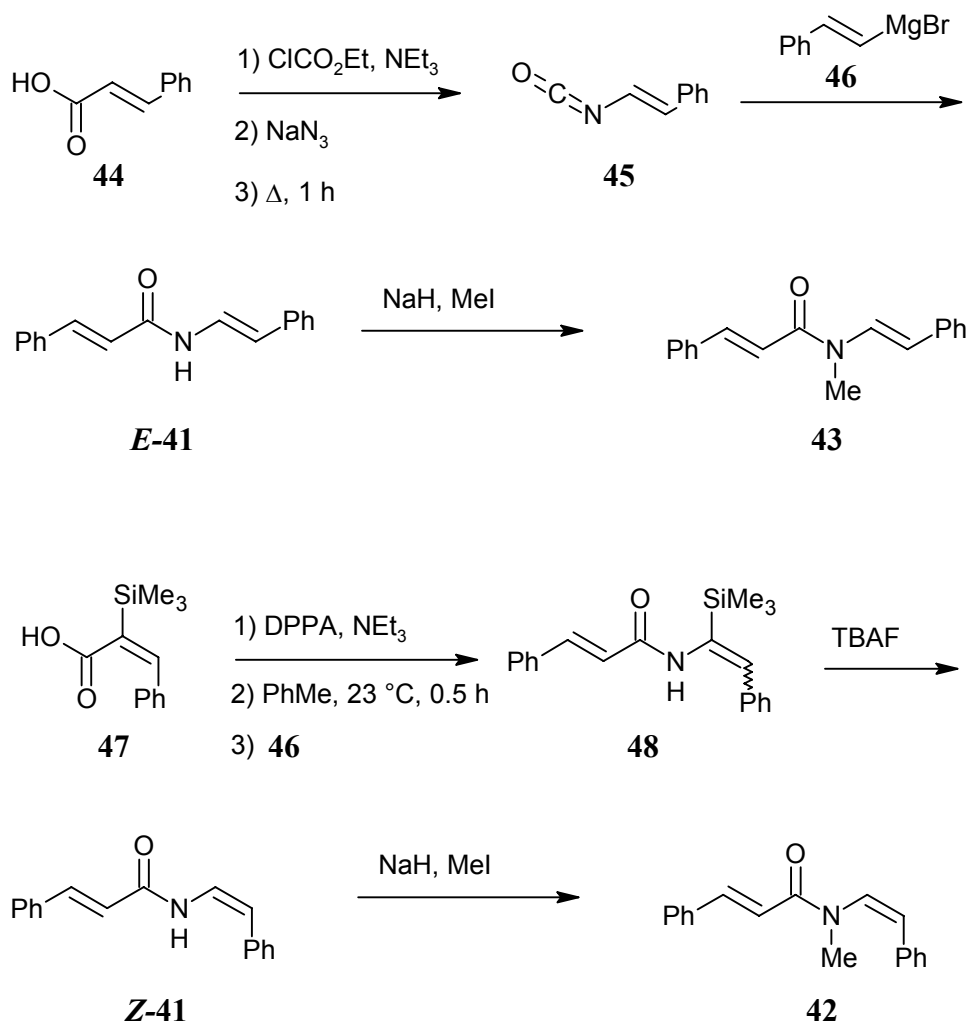
**Abbildung 13** Enamide aus den Samen von *Clausena lansium*.

Die Pflanze, die auch unter dem Namen „Wampee“ bekannt ist, war ursprünglich im südlichen Teil von China sowie in Nordvietnam verbreitet. Heute wird sie zudem in verschiedenen Teilen Asiens angebaut, unter anderem auch in Taiwan, woher die Samen für die Naturstoffaufklärung stammten. Die Blätter des Baumes werden in der chinesischen Volksmedizin zur Behandlung von Husten, Asthma und Magen-Darm-Krankheiten eingesetzt. Die essbaren Früchte verwendet man bei Verdauungsstörungen, die Samen bei akuten und chronischen Entzündungen sowie Geschwüren des Magen-Darm-Traktes.<sup>[29,30]</sup>



**Abbildung 14** Früchte, Blüte und Blätter von *Clausena lansium*.<sup>[31]</sup>

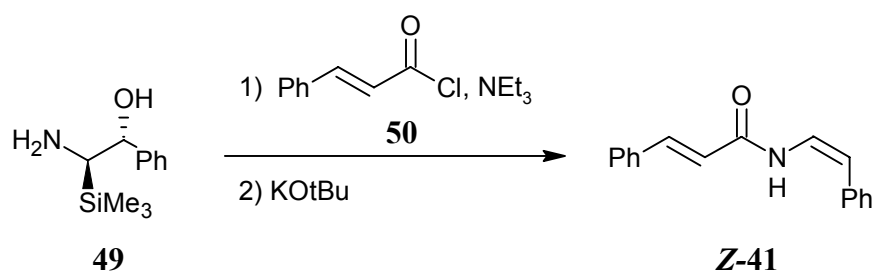
Neben einer frühen Arbeit zur Darstellung von Lansamid-I (**43**) aus Styroloxid,<sup>[32]</sup> findet sich die erste Synthese der Lansiumamide im Jahr 2000 durch Taylor et al.<sup>[33]</sup> Er benutzte die in Kapitel II.2.4.5 beschriebene Methode über ein Isocyanat zum Aufbau von Lansamid-I (**43**). Aus *E*-Zimtsäure (**44**) erzeugte man das Zimtsäureazid, welches sich unter Erhitzen nach Curtius zum Isocyanat **45** umlagert. Die Addition der Grignard-Verbindung **46** lieferte das Enamid *E*-**41**, welches schließlich durch Methylierung zum Lansamid-I (**43**) umgewandelt werden konnte. Hierbei wurde eine Gesamtausbeute von 38% über fünf Synthesestufen erreicht.



**Abbildung 15** Synthese nach Taylor et al.<sup>[33]</sup>

Die Anwendung dieser Methode auf die Synthese der beiden Lansiumamide schlug leider fehl, da unter diesen Bedingungen eine vollständige Isomerisierung der ursprünglich eingesetzten *Z*-Zimtsäure in das entsprechende *E*-Adukt auftrat. Die von Taylor gefundene Lösung dieses Problems bestand in der Verwendung der Säure **47**, deren Silylrest eine Isomerisierung des Vinylisocyanats minimieren sollte. Es wurde ebenfalls zunächst das Azid hergestellt, welches sich nun bereits bei Raumtemperatur in das Isocyanat umlagerte. Nach der anschließenden Addition findet sich jedoch ein 1:1 Gemisch von **48** mit *E*- und *Z*-konfigurierter Doppelbindung. Zudem konnte nur eine Ausbeute von je 9% pro Isomer erreicht werden. Nach der Trennung der Isomeren erhielt man durch Desilylierung Lansiumamid A (**Z-41**). Die Methylierung lieferte schließlich Lansiumamid B (**42**).

Die zweite in der Literatur beschriebene Darstellung von Lansiumamid A wurde von Fürstner<sup>[34]</sup> durchgeführt. Er benutzte die in Kapitel II.2.4.4 näher erläuterte Methode.



**Abbildung 16** Darstellung nach Fürstner et al.<sup>[34]</sup>

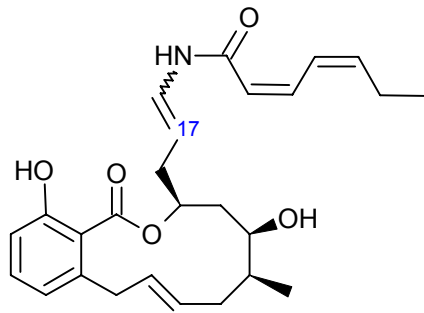
Die stereoselektiv gewonnene Verbindung **49** wurde mit *trans*-Zimtsäurechlorid (**50**) *N*-acyliert und anschließend einer alkalischen Peterson-Olefinierung unterworfen. Auf diese Weise konnte der Naturstoff **Z-41** in einer akzeptablen Ausbeute von 57% synthetisiert werden.

## 2.3. Naturstoffklasse der Benzolactonenamide

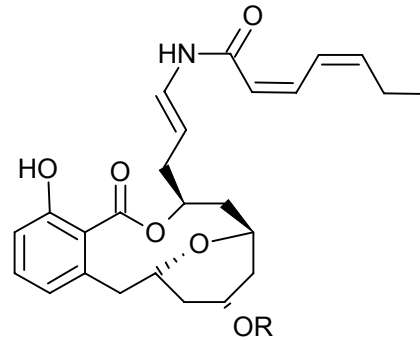
### 2.3.1. Allgemeines

Eine besonders wichtige Naturstoffklasse die eine Enamidfunktion aufweisen, ist die Familie der Benzolactonenamide. Trotz einer engen strukturellen Verwandtschaft untereinander, wurden die verschiedenen Substanzen aus so unterschiedlichen Quellen wie Bakterien, Meeresschwämmen oder Manteltieren isoliert.

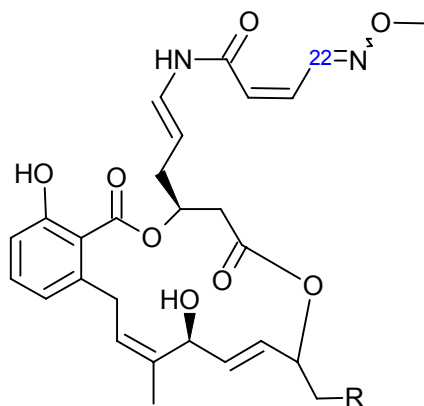
Bislang sind zahlreiche Beispiele für Vertreter dieser Klasse in der Literatur beschrieben worden. Eine Übersicht über die wichtigsten Moleküle liefert Abbildung 17.<sup>[23,35]</sup> Wie man erkennen kann, ist ihnen allen ein Salicylsäurerest, eine mehrfach ungesättigte Enamidseitenkette und ein variabel substituierter und unterschiedlich großer Makrolactonring gemeinsam.



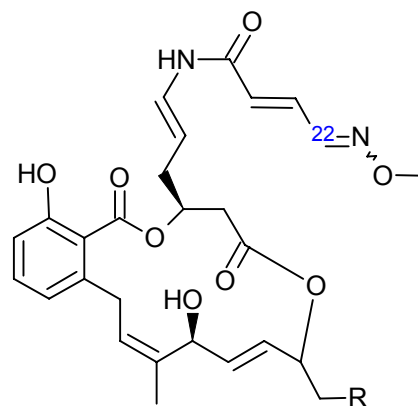
Salicylhalamid A (**51**) (17-*trans*)  
Salicylhalamid B (**52**) (17-*cis*)



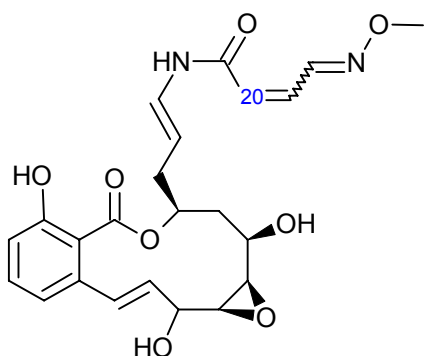
Apicularen A (**53**) (R = H)  
Apicularen B (**54**) (R = N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosamin)



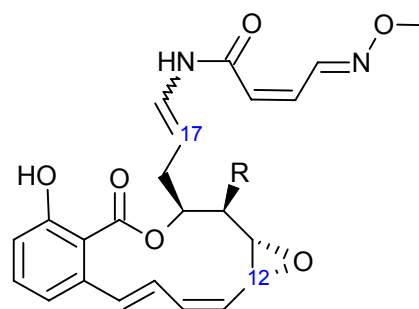
Lobatamid A (**55**) (R = H, 22-*trans*)  
Lobatamid B (**56**) (R = H, 22-*cis*)  
Lobatamid D (**57**) (R = OH, 22-*trans*)  
Lobatamid E (**58**) (R = OH, 22-*cis*)



Lobatamid C (**59**) (R = H, 22-*trans*)  
YM-75518 (**60**) (R = H, 22-*cis*)  
Lobatamid F (**61**) (R = OH, 22-*trans*)



CJ-12,950 (**62**) (20-*cis*)  
CJ-13,357 (**63**) (20-*trans*)



Oximidin I (**64**) (R = OH, 17-*cis*)  
Oximidin II (**65**) (R = OH, 17-*cis*,  $\Delta^{12,13}$ )  
Oximidin III (**66**) (R = H, 17-*trans*)

**Abbildung 17** Beispiele für Benzolactonenamide.<sup>[23,35]</sup>

**Tabelle 1** Korrelationskoeffizienten, abgeleitet aus den Testergebnissen des 60-Zelllinien-Tests des NCI.<sup>[35a]</sup>

Testverbindung	Vergleichsverbindung	
	Bafilomycin A <sub>1</sub>	Conacanamycin A
Bafilomycin A <sub>1</sub>	1.00	0.96
Conacanamycin A	0.96	1.00
Salicylhalamid A	0.88	0.86
Lobatamid A	0.92	0.94
Lobatamid B	0.92	0.89
Lobatamid C	0.93	0.89
Lobatamid D	0.94	0.92
Lobatamid E	0.92	0.89
Lobatamid F	0.89	0.95
Oximidin I	0.87	0.85
Oximidin II	0.86	0.87

Auch hinsichtlich ihrer biologischen Wirksamkeit sind Ähnlichkeiten zu erkennen. So konnte anhand des vom National Cancer Institute<sup>[14]</sup> (NCI) in den USA durchgeführten Tests an 60 verschiedenen menschlichen Tumorzelllinien und einer Datenbankanalyse festgestellt werden, dass alle Benzolactonenamide eine hohe Cytotoxizität sowie hinsichtlich ihrer Wirkung eine signifikante Übereinstimmung mit den bereits bekannten Verbindungen Bafilomycin A<sub>1</sub> (**67**)<sup>[36]</sup> und Conacanamycin A (**68**)<sup>[37]</sup> aufweisen.

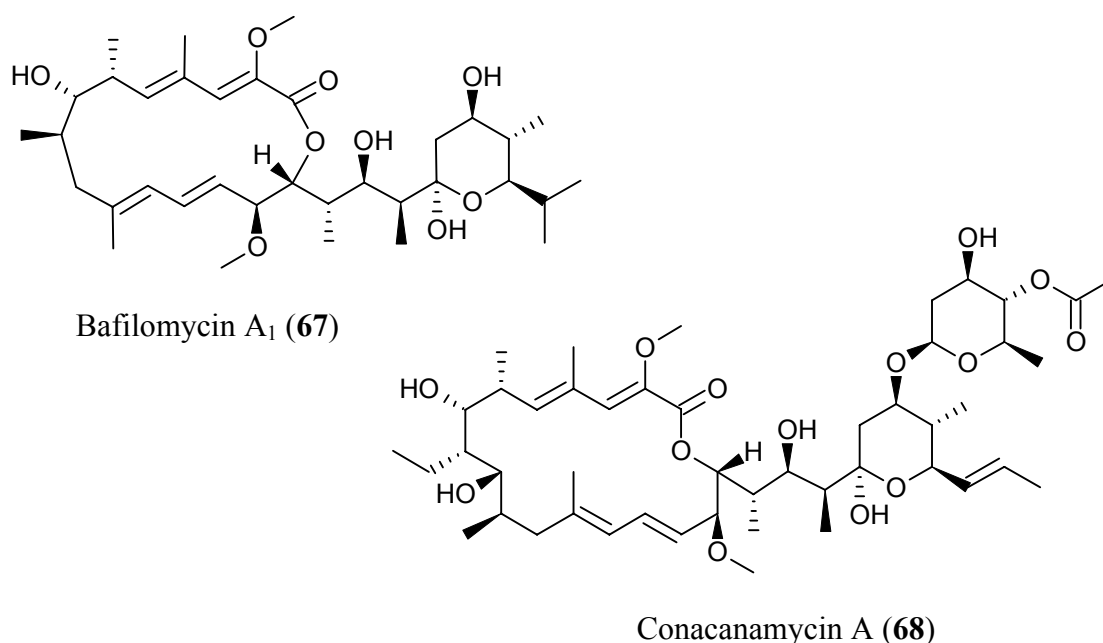
**Abbildung 18** Beispiele für V-ATPase Inhibitoren.

Tabelle 1 listet hierzu die Korrelationskoeffizienten von einigen Benzolactonenamiden bezüglich **67** und **68** auf. Ein Wert von 1.00 gibt dabei eine 100%ige Analogie an, das heißt, es gibt in den meisten Fällen eine Übereinstimmung von über 90%. Da Bafilomycin A<sub>1</sub> (**67**) und Conacanamycin A (**68**) gute Inhibitoren der V-ATPase sind, liegt die Vermutung nahe, dass auch die neugefundenen Wirkstoffe an ähnlichen oder den selben molekularen Zielen angreifen.

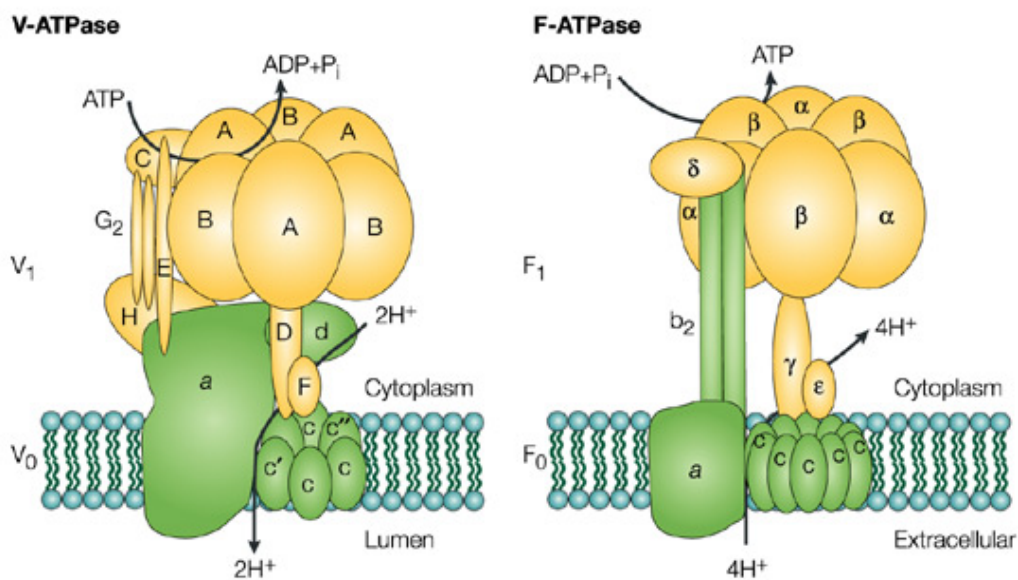
Als ATPasen bezeichnet man Pumpen von eukaryontischen Zellen oder höheren Pflanzen, die Ionen oder kleine Moleküle entgegen dem Konzentrationsgradienten transportieren können.<sup>[38]</sup> Sie werden durch ATP angetrieben, das heißt, sie nutzen die bei der Hydrolyse von ATP zu ADP freiwerdende Energie. Insgesamt kann man drei verschiedene Typen unterscheiden.<sup>[39]</sup>

Zum einen existiert die große Klasse der Transportproteine, die auch als ABC-Superfamilie bezeichnet wird. Sie kann eine Vielzahl von Substanzen wie zum Beispiel Glucose durch die Zellmembran hindurch transportieren. ABC steht hierbei für ATP-binding cassette.

Eine weitere Klasse stellen die vergleichsweise einfach aufgebauten P-ATPasen dar, die H<sup>+</sup>-, Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Ionen befördern. Die Bezeichnung „P“ resultiert daraus, dass mindestens eine Untereinheit beim Ionentransport durch ATP phosphoryliert wird. Die Klasse ist sehr wichtig für eine geregelte Funktion und das Überleben von Zellen. So erhalten zum Beispiel Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasen in der Plasmamembran die Na<sup>+</sup>- und K<sup>+</sup>-Gradienten zwischen dem Zelläußeren und dem Zellinneren aufrecht. Pro mol ATP werden dabei 3 mol Na<sup>+</sup>-Ionen aus der Zelle heraus und 2 mol K<sup>+</sup>-Ionen in die Zelle hineintransportiert. Hierdurch baut sich an der Zellmembran ein Ruhepotential auf, welches schließlich die Signalübertragung anhand von Aktionspotentialen ermöglicht.<sup>[40]</sup> Zudem wäre ohne diese Gradienten eine Proteinsynthese oder die Aufnahme von Aminosäuren für die Zelle nicht möglich und sie würde absterben. Ein weiteres Beispiel sind die Ca<sup>2+</sup>-ATPasen, die für eine erhöhte Ca<sup>2+</sup>-Konzentration im Sarkoplasmatischen Retikulum (SR) von Muskelzellen sorgen. Durch die Übertragung eines Aktionspotentials öffnen sich die Ca<sup>2+</sup>-Kanäle des SR und Calciumionen können ins Cytoplasma der Muskelzelle austreten. Der damit verbundene Konzentrationsanstieg veranlasst die Myofibrillen zur Kontraktion, wodurch sich die Muskelfaser zusammen zieht und die Muskelbewegung ausgelöst wird.<sup>[40]</sup>



Die letzte Klasse bilden die V- und F-ATPasen. Sie transportieren ausschließlich  $H^+$ -Ionen, das heißt, sie sind Protonenpumpen, die in der Zellmembran sitzen und für die pH-Regulation in der Zelle verantwortlich sind.<sup>[35a]</sup> Die F-ATPasen, die man auch als ATP-Synthasen bezeichnet, bestehen aus zwei Teilen, einem in der Membran sitzenden Protonenkanal  $F_0$  aus mindestens 13 Untereinheiten und einer in das Cytoplasma ragenden katalytischen Einheit  $F_1$ , die am oberen Ende aus je drei  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten aufgebaut ist, zwischen denen die aktiven Zentren liegen. Im Gegensatz zur V-ATPase und den anderen Klassen, liegt die Hauptfunktion der F-ATPasen in der Synthese von ATP aus ADP und  $P_i$  unter Ausnützung des vorhandenen  $H^+$ -Konzentrationsgradienten.<sup>[40,41]</sup>



**Abbildung 19** Struktur von V- und F-ATPase in der Zellmembran.<sup>[41]</sup>

Die V-ATPasen kommen in den Membranen von Lysosomen, Endosomen und pflanzlichen Vakuolen vor und bestehen ebenfalls aus zwei Teilen, von denen  $V_0$  als Bestandteil der Zellmembran den Ionenkanal bildet.  $V_1$  ragt in das Cytoplasma und ist aus je drei A- und B-Untereinheiten, an denen die katalytische Spaltung von ATP abläuft sowie sechs weiteren Untereinheiten C bis H aufgebaut.<sup>[41]</sup> Bemerkenswert ist die Vielfalt der Funktionen, die V-ATPasen in eukaryontischen Organismen übernehmen. Aus diesem Grund vermutet man auch die Ursache für zahlreiche Krankheiten, darunter Diabetes, Alzheimer, Osteoporose oder Krebs in einer Störung der V-ATPasen. Trotz zahlreicher Bemühungen konnte jedoch bislang kein geeigneter Wirkstoff, der auf einer Blockade der V-ATPasen beruht, gefunden werden. Unter anderem auch deshalb, weil bislang keine ausreichend selektiven Inhibitoren zur Verfügung stehen.<sup>[35a]</sup>

**Tabelle 2** Hemmung der V-ATPasen von menschlicher Niere (hN), Leber (hL) und von osteoklastischen Riesentumorzellen aus Knochen (hOc) durch ausgewählte Verbindungen.<sup>[35a]</sup> Die angegebenen Daten sind Durchschnittswerte von zumindest dreifachen Bestimmungen.

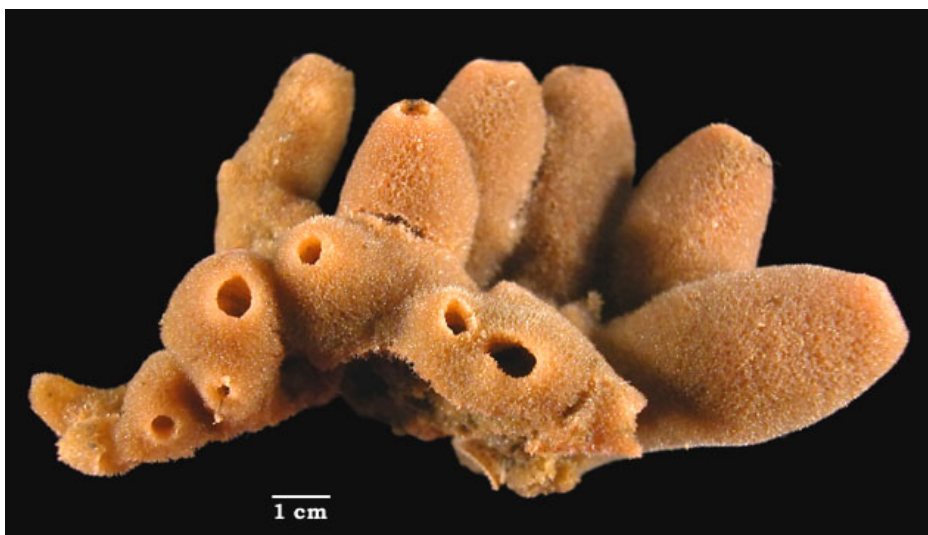
Verbindung	IC <sub>50</sub>		
	hN	hL	hOc
	<i>nM (±S.E.)</i>		
<b>Benzolactonenamide</b>			
Salicylihalamid A	0.58 (0.20)	0.62 (0.19)	0.40 (0.02)
Lobatamid A	1.4 (0.2)	6.2 (2.9)	1.8 (0.8)
Lobatamid B	0.68 (0.05)	2.3 (0.6)	0.71 (0.11)
Lobatamid C	1.8 (0.2)	2.8 (0.4)	1.9 (0.2)
Lobatamid D	1.2 (0.1)	2.5 (0.6)	0.85 (0.07)
Lobatamid E	0.89 (0.09)	3.1 (0.4)	1.1 (0.3)
Lobatamid F	6.9 (1.3)	14.0 (2.0)	9.8 (0.9)
Oximidin I	2.9 (0.3)	5.6 (0.9)	3.3 (0.4)
Oximidin II	1.3 (0.5)	1.9 (0.5)	0.91 (0.22)
<b>Referenzverbindungen</b>			
Bafilomycin A <sub>1</sub>	0.04 (0.01)	0.36 (0.05)	0.06 (0.01)
Conacanamycin A	0.06 (0.01)	0.32 (0.02)	0.03 (0.01)

Gerade hier könnten die Benzolactonenamide Abhilfe schaffen. So wurde anhand weiterer Tests<sup>[35a]</sup> festgestellt, dass sie im Gegensatz zu Bafilomycin A<sub>1</sub> (**67**) und Conacanamycin A (**68**) zwischen Säuger- und Nichtsäuger-V-ATPasen unterscheiden können. So blockieren sie selektiv die Säuger-V-ATPasen, bleiben aber dennoch sehr wirksame Inhibitoren. Anhand von Tabelle 2 kann man erkennen, dass alle getesteten Benzolactonenamide im nanomolaren Bereich gegenüber den drei untersuchten menschlichen V-ATPasen aktiv sind, wobei Salicylihalamid A (**51**) jeweils die besten Ergebnisse lieferte.

### 2.3.2. Salicylihalamid A und B

Als erste Verbindung der Klasse der Benzolactonenamide wurde 1997 Salicylihalamid A (**51**), begleitet von einer kleineren Menge an Salicylihalamid B (**52**), von Boyd et al.<sup>[42]</sup> aus einem Meeresschwamm isoliert. Der Schwamm wurde im Südwesten von Australien in einer Tiefe von 15 m gefunden und gehört einer nicht identifizierten Spezies (sp.) der Gattung *Haliclona* an. Schwämme dieser Gattung sind erstmals 1984 durch die cytotoxische Eigenschaft ihrer Extrakte aufgefallen. In den darauf folgenden Jahren konnte eine Vielzahl an biologisch aktiven Verbindungen, vornehmlich Alkaloide isoliert und identifiziert werden.<sup>[42,43]</sup>

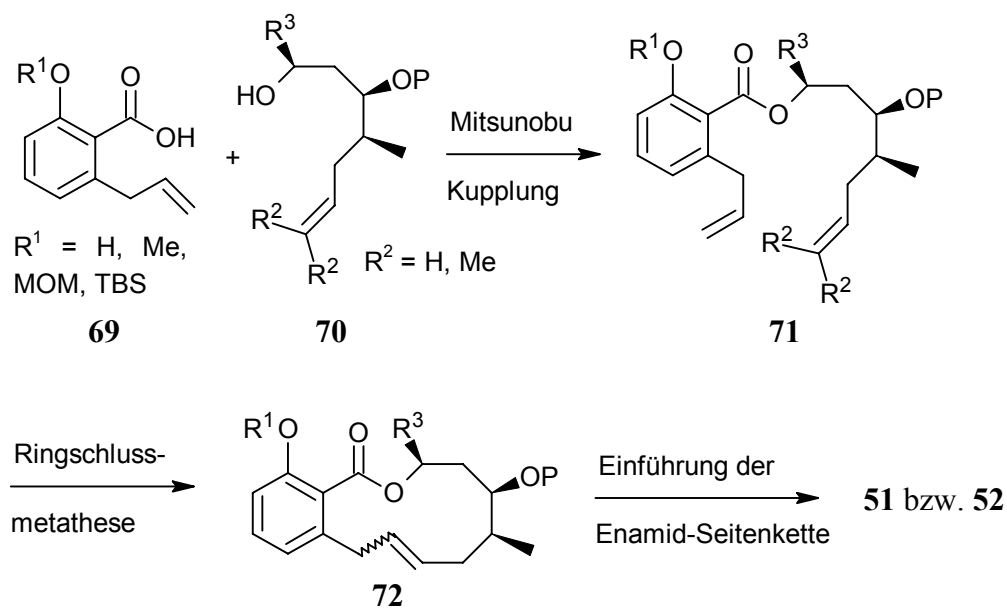
Obwohl die Benzolactonenamide **51** und **52** aus einem marinen Makroorganismus gewonnen wurden, ist dennoch nicht auszuschließen, dass die Produkte von Mikroorganismen stammen, die diesen Schwamm besiedeln.<sup>[35a]</sup> Anhaltspunkt für diese Vermutung gibt die Isolierung von Apicularen A aus verschiedenen Arten von Myxobakterien (vergleiche Kapitel II.2.3.3).



**Abbildung 20** Meeresschwamm *Haliclona* sp.<sup>[44]</sup>

Bislang wurden fünf Totalsynthesen<sup>[45]</sup> sowie drei formale Totalsynthesen<sup>[46]</sup> von Salicylhalamid in der Literatur beschrieben. Die erste Synthese ist im Jahr 2000 von De Brabander et al.<sup>[45a]</sup> veröffentlicht worden. Er konnte zeigen, dass es sich bei dem natürlich vorkommenden (-)-Salicylhalamid A um das genaue Spiegelbild der von Boyd veröffentlichten Struktur handelt.

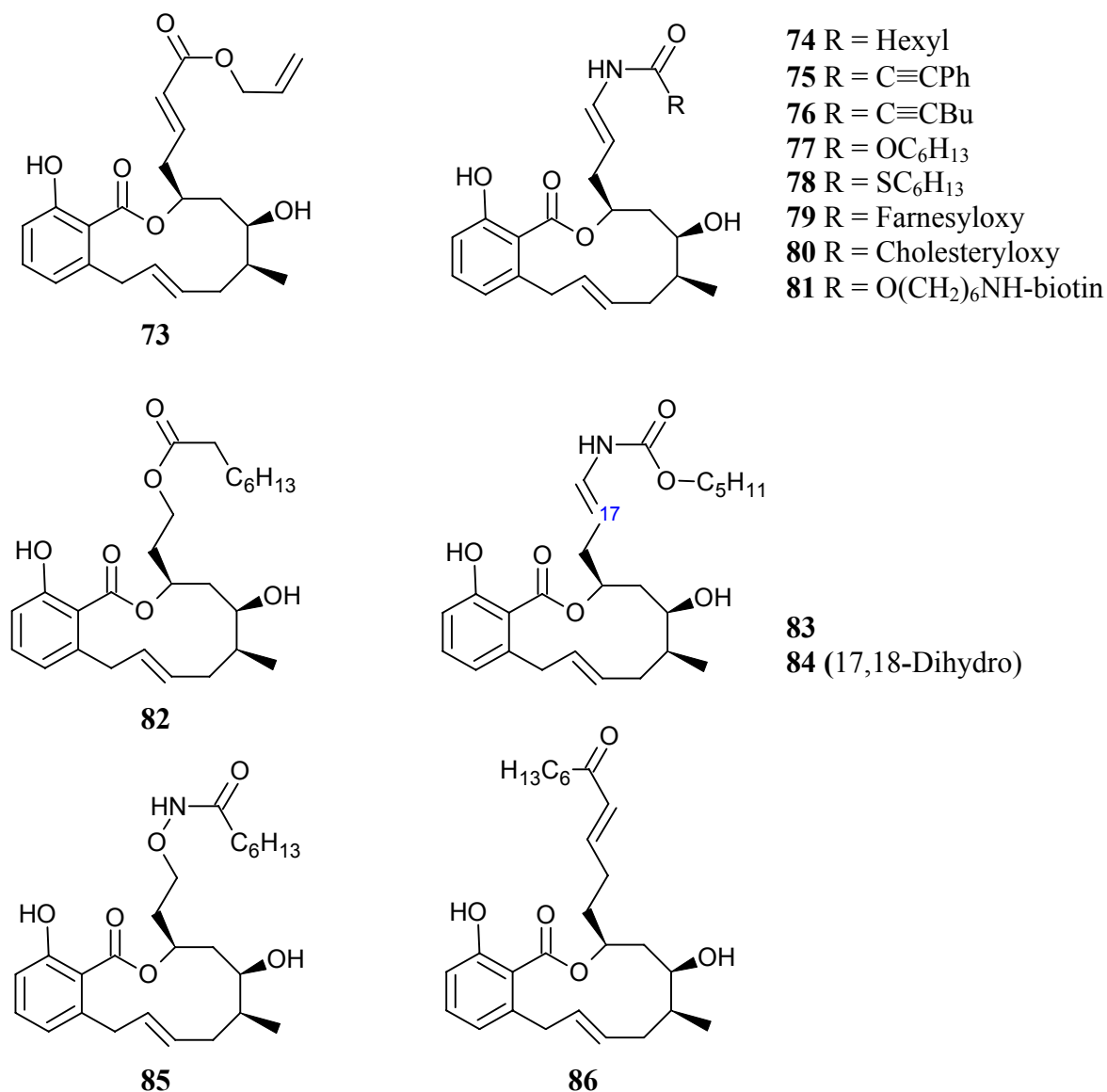
Alle Synthesen gehen im Prinzip von den gleichen retrosynthetischen Schnitten, mitunter in unterschiedlicher Reihenfolge aus.<sup>[47]</sup> Unterscheiden lassen sich die Darstellungen anhand der Methode die benutzt wird, um den Makrozyklus zu schießen. Neben der Suzuki-Kupplung<sup>[48]</sup> und der Makrolactonisierung<sup>[46a,b]</sup> kam die Ringschlussmetathese am häufigsten zum Einsatz. Anhand letzter soll das Syntheseprinzip genauer erläutert werden.



**Abbildung 21** Allgemeines Schema der Salicylhalamid synthese über Ringschlussmetathese.

Zunächst wird neben einem Salicylsäurederivat **69** ein diastereomerenreiner Alkohol **70** dargestellt. Während die Säure über relativ wenige Schritte aus kommerziellen Ausgangsstoffen synthetisiert werden kann, sind für den Alkohol zahlreiche, zum Teil enantioselektive Stufen nötig, um die gewünschte Konstitution und Stereochemie aufzubauen. Die beiden Komponenten verknüpft man nun unter Mitsunobu-Bedingungen über die Säure- und Alkoholfunktion miteinander. Der so erhaltene Ester **71** kann anschließend der Ringschlussmetathese unterworfen werden, um das gewünschte Makrolacton **72** zu bekommen. Als letzter Schritt steht auf allen Synthesewegen die Einführung der empfindlichen, mehrfach ungesättigten Enamidseitenkette an. Die dazu benutzten Methoden erfordern unterschiedliche Reste  $\text{R}_3$  und werden ausführlich in Kapitel II.2.4 beschrieben.

Neben den synthetischen Analoga der Naturstoffe **51** und **52** wurden von den Arbeitsgruppen auch Derivate hergestellt, die eine Analyse der Struktur-Wirkungs-Beziehung erlauben. So hat De Brabander die Seitenkettenanaloga **73** bis **86** dargestellt, die an vollständig gereinigten V-ATPasen aus Rinderhirn getestet wurden. <sup>[45f,49]</sup>



**Abbildung 22** Seitenkettenanaloge von Salicylilalamid.

Wie man Tabelle 3 entnehmen kann, findet sich für das synthetische (-)-Salicylilalamid **A** (**51**) ein IC<sub>50</sub>-Wert von unter 1.0 nM, während das unnatürliche (+)-Enantiomer fast 300mal weniger aktiv ist. Die Ergebnisse zeigen außerdem sehr schön, dass der (Z,Z)-Hexadienylrest am Amid nicht zwingend für eine biologische Wirkung nötig ist. Ersetzt man ihn durch andere in etwa gleich große Reste, darunter Alkinderivate, Carbamate und ein Thiocarbamat, so kann mit Ausnahme der Verbindungen **79**, **80** und **81**, die einen größeren Raumbedarf haben und daher über 1000fach weniger wirksam sind, kein nennenswerter Aktivitätsverlust festgestellt werden. Die Enamidfunktion dagegen ist essentiell. Ersetzt man das Amid durch einen Ester wie bei **73**, so sinkt die Aktivität um zwei Zehnerpotenzen, variiert man noch weiter wie bei **82** oder **85**, sinkt sie sogar um drei Zehnerpotenzen. Ähnliches zeigt sich auch bei den Substanzen **83** und **84**. Während das Carbamat

mit vollständig hydriertem Amidrest noch einen  $IC_{50}$ -Wert von 3.0 nM hat, fällt dieser auf 30 nM, wenn zusätzlich noch die Enamiddoppelbindung hydriert wird.

**Tabelle 3** Hemmung der Protonentransportaktivität von V-ATPasen aus Rinderhirn.<sup>[45f,49]</sup> Angegeben sind die Durchschnittswerte aus zumindest dreifachen Bestimmungen. Der jeweilige Fehler liegt bei  $\pm 5\%$ .

Verbindung	$IC_{50}$ (nM)	Verbindung	$IC_{50}$ (nM)
Enant. <b>51</b>	270	<b>79</b>	> 2500
<b>51</b>	< 1.0	<b>80</b>	1800
<b>73</b>	230	<b>81</b>	> 1000
<b>74</b>	1.0	<b>82</b>	1000
<b>75</b>	< 1.0	<b>83</b>	3.0
<b>76</b>	1.0	<b>84</b>	30
<b>77</b>	1.6	<b>85</b>	> 5000
<b>78</b>	1.8	<b>86</b>	7.5

Neueste Forschungen haben gezeigt, dass Salicylhalamid an der  $V_0$ -Domäne als irreversibler Inhibitor bindet.<sup>[49]</sup> Vermutlich entsteht innerhalb der Bindungsstelle ein *N*-Acyliminiumion, das von einem nucleophilen Amid des Proteins angegriffen wird und eine kovalente Bindung ausbildet. Interessanterweise ist die Verbindung **86**, die mit Hilfe eines Michael-Akzeptor-Systems das *N*-Acyliminiumion nachahmen soll, mit 7.5 nM relativ aktiv, wirkt aber im Gegensatz zum Naturstoff als reversibler Inhibitor. Weitere Untersuchungen sind daher noch nötig, um den genauen Wirkmechanismus vollständig aufklären zu können.

**Tabelle 4** Wachstumsinhibierung der menschlichen Hautkrebszelllinie SK-MEL 5 durch Salicylhalamid A und dessen Seitenkettenanaloga.<sup>[45f]</sup>

Verbindung	$IC_{50}$ (nM)	Verbindung	$IC_{50}$ (nM)
<b>51</b>	60	<b>78</b>	45
<b>73</b>	> 20000	<b>79</b>	150
<b>74</b>	38	<b>82</b>	> 20000
<b>75</b>	30	<b>83</b>	8000
<b>76</b>	30	<b>84</b>	> 20000
<b>77</b>	50		

Hinsichtlich der Antitumoraktivität wurde beim 60-Zelllinien-Tests des NCI für Salicylihamid A (**51**) ein über alle menschlichen Tumorzelllinien gemittelter  $GI_{50}$ -Wert von ungefähr 15 nM ermittelt. Am empfindlichsten war dabei eine Hautkrebszelllinie mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 60 nM.<sup>[42]</sup> An dieser Zelllinie wurden von De Brabander et al.<sup>[45f]</sup> einige der in Abbildung 22 aufgezeigten Seitenkettenanaloga getestet. Wie man Tabelle 4 entnehmen kann findet sich eine gewisse Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus dem V-ATPasen-Test. Die Enamidfunktion scheint auch hier für eine Wirkung entscheidend zu sein. Inwieweit jedoch die Hemmung der V-ATPasen, die in der Plasmamembran von bestimmten Tumorzellen gefunden wurden,<sup>[50]</sup> und die Cytotoxizität miteinander zusammenhängen, müssen erst weitere Experimente zeigen. Erste Anzeichen deuten aber auf eine wichtige Rolle der V-ATPasen bei der Proliferation, das heißt, der Wucherung von Tumorzellen hin.

### 2.3.3. Apicularen A

Apicularen A (**53**) wurde, zusammen mit Apicularen B (**54**) 1998 von Höfle et al. aus Myxobakterien der Gattung *Chondromyces* isoliert.<sup>[51]</sup> Die ursprüngliche, aus einer Bodenprobe in Yucatan, Mexiko stammende Bakterienspezies war *Chondromyces robustus*.



**Abbildung 23** Myxobakterien *Chondromyces*.<sup>[52]</sup>

Später wurden die Apicularene aber auch in vielen Stämmen der Spezies *C. apiculatus*, *C. robustus*, *C. pediculatus* und *C. lanuginosus* gefunden. Sogar die technische Fermentation der *C. robustus*-Zelllinie „Cm r8“ wurde bei der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig erfolgreich durchgeführt. So konnten aus einem 90 L-Fermentationsansatz 210 mg Apicularen A und 42 mg Apicularen B gewonnen werden.<sup>[51]</sup>

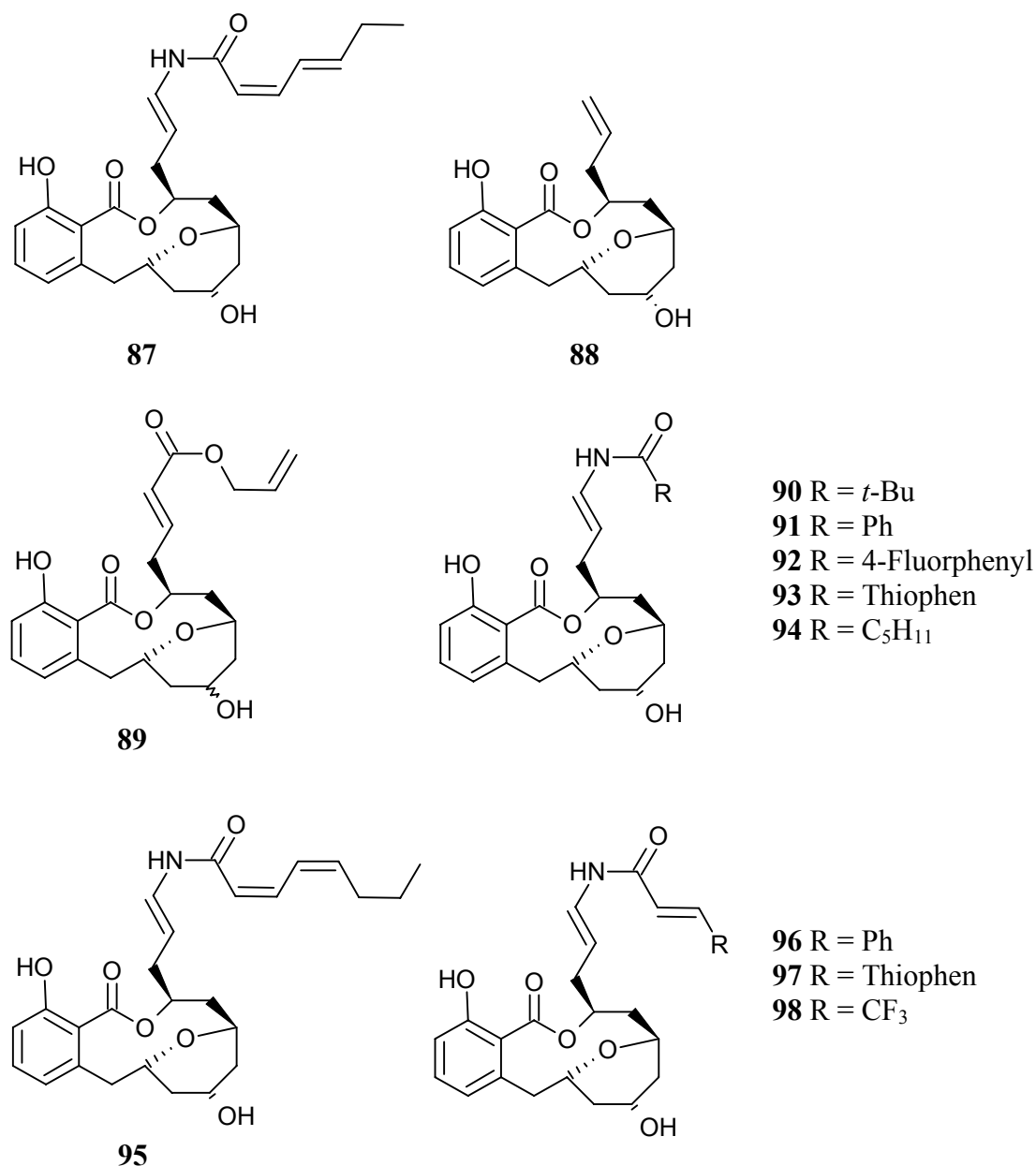
Von allen anderen bisher identifizierten Benzolactonenamide unterscheidet sich Apicularen in einem Pyranring, der biosynthetisch vermutlich über eine transannulare Cyclisierung entsteht.<sup>[47]</sup> Bislang existieren drei Totalsynthesen<sup>[53]</sup> und vier formale Totalsynthesen<sup>[54]</sup> in der Literatur. Einheitliche Retrosyntheseschritte wie bei der Salicylihalamid synthese sind hier allerdings nicht zu beobachten, stattdessen unterscheiden sich die Ansätze der verschiedenen Arbeitsgruppen sehr stark voneinander. Zur Schließung des 12-gliedrigen Ringes wurde bisher jedoch immer die Makrolactonisierung unter verschiedenen Bedingungen eingesetzt. Die erste Darstellung ist 2001 von De Brabander et al.<sup>[53a]</sup> veröffentlicht worden.

Apicularen fiel von Anfang an durch seine außergewöhnlich hohe Cytotoxizität auf. So zeigte sich an den von Höfle et al. durchgeführten Tests an neun verschiedenen menschlichen Krebszelllinien, dass Apicularen A (**53**) IC<sub>50</sub>-Werte zwischen 0.23 und 6.8 nM aufweist. Selbst gegen den Gebärmutterhalskrebs der Zelllinie KB-V1, die sich als resistent gegenüber vielen bisherigen Antitumorwirkstoffen erwiesen hat, war es mit 0.91 nM äußerst wirksam.<sup>[51]</sup> Auch im direkten Vergleich mit Salicylihalamid A (**51**) zeigt sich eine fünffach stärkere Aktivität (vergleiche Tabelle 5).

**Tabelle 5** Wachstumsinhibierung der menschlichen Hautkrebszelllinie SK-MEL 5 durch Apicularen A und dessen Seitenkettenanaloga.<sup>[53a]</sup>

Verbindung	IC <sub>50</sub> (nM)	Verbindung	IC <sub>50</sub> (nM)
<b>51</b>	30	<b>88</b>	> 20000
<b>53</b>	6	<b>89</b>	> 20000
<b>87</b>	60	<b>90</b>	900





**Abbildung 24** Seitenkettenanaloge von Apicularen.<sup>[53a,c]</sup>

Untersuchungen bezüglich der Struktur-Wirkungs-Beziehung wurden zuerst von De Brabander et al.<sup>[53a]</sup> angestellt. Er konnte anhand der Verbindungen **87** bis **90** zeigen, dass genau wie bei Salicylhalamid die Enamidfunktion eine maßgebliche Rolle bei der Antitumoraktivität spielt. Während ein *tert*-Butylrest wie bei Substanz **90** noch eine moderate Wirkung zeigt, geht diese bei Abwesenheit des Enamidstrukturelements gänzlich verloren. Aus diesem Grund konzentrierte sich Nicolaou et al.<sup>[53c]</sup> bei der Synthese weiterer Seitenkettenderivate auf eine Variation des Amidrestes. Wie man den Untersuchungsergebnissen an Eierstockkrebszellen in Tabelle 6 entnehmen kann, sind die Analoga **91**, **92** und **93**, die einen relativ kurzen aromatischen Rest in unmittelbarer Nachbarschaft zur Enamidfunktion

aufweisen inaktiv beziehungsweise nur schwach aktiv. Ist der Rest dagegen im Raumbedarf in etwa mit der Originalseitenkette vergleichbar, so finden sich in allen Fällen, bis auf die Trifluormethanverbindung **98** die inaktiv ist, relativ gute IC<sub>50</sub>-Werte. Auch das Stereoisomer des Naturstoffs mit einer Z-Enamiddoppelbindung zeigt mit 70.7 nM eine noch recht hohe Cytotoxizität.

**Tabelle 6** Cytotoxizität von Apicularen A und Seitenkettenanaloge gegen die menschliche Eierstockkrebszelllinie 1A9.<sup>[53c]</sup> Angegeben ist der Mittelwert von 3-6 unabhängigen Experimenten und die Standardabweichung. Bei Werten ohne Standardabweichung wurde nur ein einziges Experiment durchgeführt.

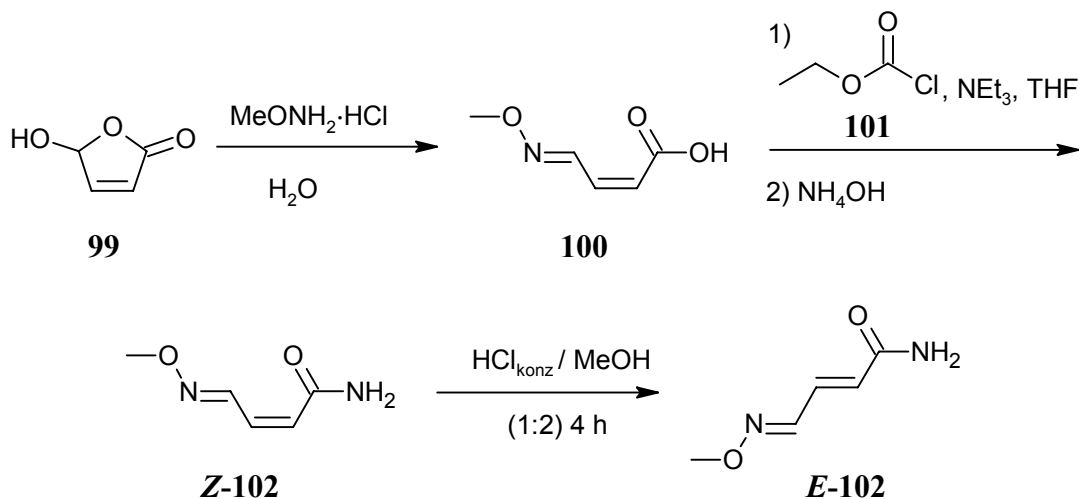
Verbindung	IC <sub>50</sub> (nM)	Verbindung	IC <sub>50</sub> (nM)
<b>53</b>	0.78±0.4	<b>94</b>	23.9±6.6
<b>(17Z)-53</b>	70.7±10.4	<b>95</b>	1.73±0.6
<b>91</b>	> 1500	<b>96</b>	50
<b>92</b>	> 1500	<b>97</b>	41.3±5.8
<b>93</b>	805.5±145	<b>98</b>	> 1500

Hinsichtlich des Wirkmechanismus konnten Höfle et al.<sup>[51]</sup> feststellen, dass Apicularen A mehrere abnorme Effekte in den entsprechenden Zelllinien auslöst. So bilden sich beispielsweise bei der Zellteilung Mitosespindeln mit multiplen Spindelpolen aus. Anhand weiterer Untersuchungen von Ohuchi et al.<sup>[55]</sup> konnte man ferner herausfinden, dass Apicularen A in den Leukämiekrebszellen RAW 264.7 von Mäusen das Wachstum und Überleben der Zellen verhindert, indem es Apoptose induziert, das heißt, einen programmierten Zelltod auslöst.

### 2.3.4. Bisherige Synthesen der ungesättigten Amidseitenketten

Wie man Abbildung 17 entnehmen kann, sind in der Familie der Benzolactonenamide bisher zwei verschiedene N-Acylseitenketten entdeckt worden. Zum einen das etwas häufiger vorkommende Methoxyiminobutensäureamid **102**, von dem die unterschiedlichen isomeren Formen existieren, das heißt, sowohl *cis*- als auch *trans*-verknüpfte Doppelbindungen. Zum anderen das Heptadiensäureamid **108**, welches bei den Salicylihalamiden und Apicularen enthalten ist und bislang nur mit zwei *cis*-Doppelbindungen in den Naturstoffen gefunden wurde.

Betrachtet man die Synthesemöglichkeiten der Methoxyiminobutensäureamide, so findet sich vor allem die relativ simple und mit zwei beziehungsweise drei Stufen sehr kurze Methode von Porco Jr. et al.<sup>[23,56]</sup> in der Literatur.



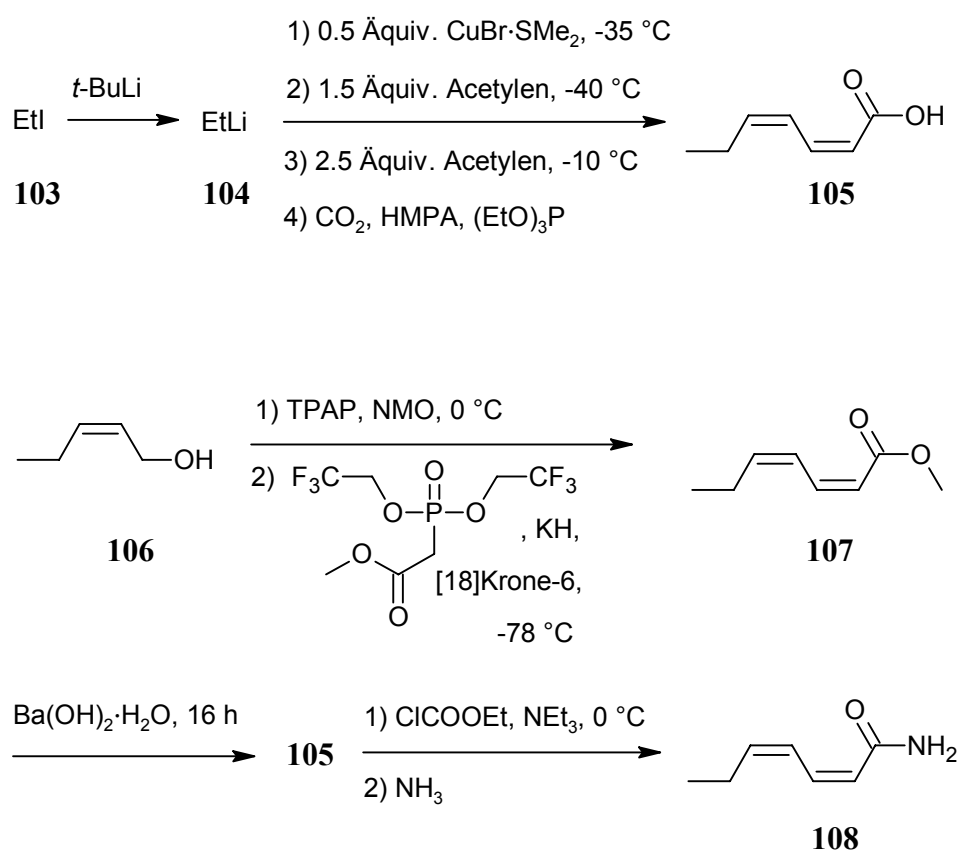
**Abbildung 25** Darstellung der *O*-Methoxyimsäureamid-Seitenketten.

Ausgehend von dem literaturbekannten Furanon **99**<sup>[57]</sup> erhielt er durch Umsetzung mit wässriger *O*-Methylhydroxylamin-hydrochloridlösung selektiv die (*Z*)-*O*-Methoxyimsäure **100**. Diese konnte er in einer Eintopfreaktion zunächst in ein gemischtes Anhydrid überführen, welches nachfolgend mit wässrigem Ammoniak das gewünschte Amid **Z-102** bildete. Um auch die isomere Seitenkette **E-102** zu erhalten, wurde die *cis*-Doppelbindung mit Hilfe einer Mischung aus konzentrierter Salzsäure und Methanol vollständig in die *trans*-Form umgewandelt.

Untersucht man die Synthesemethoden für das (2*Z*,4*Z*)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**), so findet man mehrere Ansätze von verschiedenen Arbeitsgruppen. Als größtes Problem hierbei erwies sich die selektive Darstellung der beiden Doppelbindungen, die jeweils in *cis*-Konfiguration vorliegen und sich unter verschiedenen Bedingungen leicht in das stabilere *trans*-Isomer umformen können.

Das erste hier näher erläuterte Verfahren wurde ursprünglich von Taylor et al.<sup>[58]</sup> entwickelt und später von den Arbeitsgruppen um Snider<sup>[59]</sup> und Smith<sup>[45e]</sup> aufgegriffen. Aus Ethyliodid wurde durch Halogen-Metall-Austausch mit *t*-BuLi zunächst Ethyllithium (**104**) gebildet. Dieses versetzte man bei  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  mit einem Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid-Komplex, gefolgt von Acetylgas bei  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . Nach 20 Minuten wurde die Temperatur

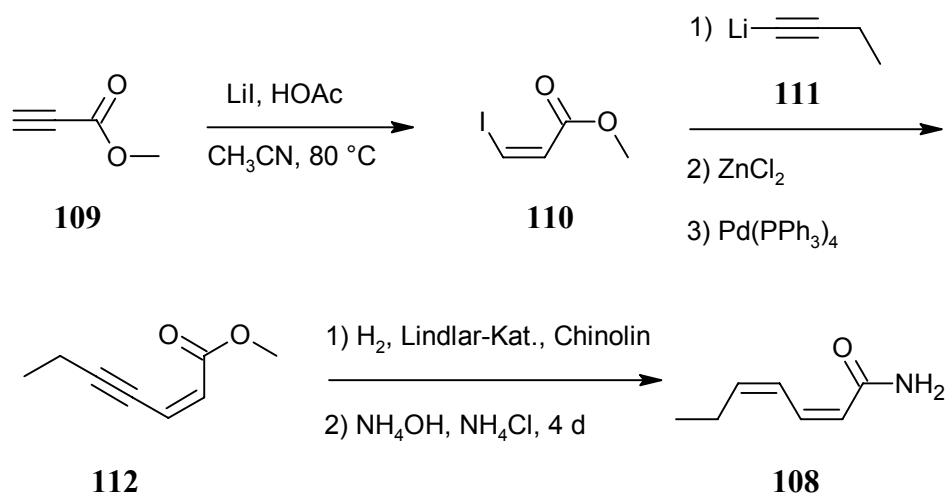
auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhöht und erneut Acetylen eingeleitet. Das so erhaltene (*Z,Z*)-Dienylcuprat wurde nun mit Kohlendioxid abgefangen und man erhielt nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung die Säure **105** als reines *cis-cis*-Isomer. Die dabei maximal erhaltene Ausbeute von 20% ist insofern akzeptabel, als insgesamt verhältnismäßig billige Edukte, wie Ethyliodid und Acetylen eingesetzt wurden



**Abbildung 26** Darstellung des Heptadiensäureamids nach Taylor<sup>[58]</sup> und Labrecque.<sup>[45c]</sup>

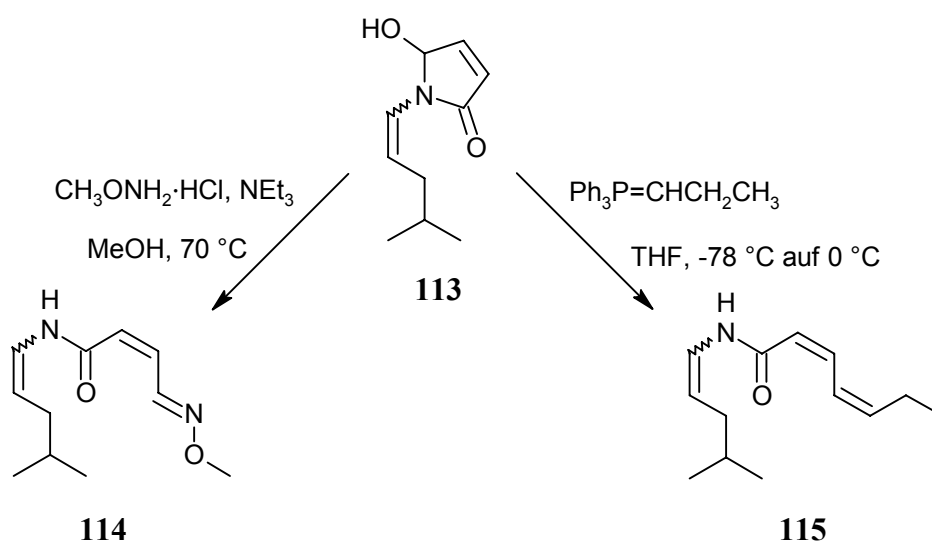
Das nächste Verfahren wurde von Labrecque et al.<sup>[45c]</sup> ausgearbeitet. Hierbei ging man von dem Pentenol **106** aus, das sich durch Tetra-*n*-propylammoniumperuthenat zum entsprechenden Aldehyd oxidieren ließ. In einer sich anschließenden Wittig-Horner-Emmons-Kupplung konnte Labrecque selektiv den (*2Z,4Z*)-Hepta-2,4-diensäuremethylester (**107**) erhalten. Die anschließende Verseifung mit Bariumhydroxid lieferte die Säure **105**, die man letztlich, wie auch schon die *O*-Methyloximsäure **100**, über das gemischte Anhydrid zum Amid umwandeln kann.

Eine weitere Methode geht auf die Arbeit von Fürstner et al.<sup>[45b]</sup> zurück und beruht auf einer palladiumkatalysierten Negishi-Kupplung.<sup>[60]</sup>



**Abbildung 27** Darstellung des Heptadiensäureamids nach Fürstner.<sup>[45b]</sup>

Aus dem Propiolsäuremethylester (**109**) gewann man selektiv die Verbindung **110** durch formale Addition von Iodwasserstoff an die Dreifachbindung. Im nächsten Schritt wurde zunächst aus Butynyllithium (**111**) die entsprechende zinkorganische Verbindung generiert. Diese setzte man anschließend unter Palladiumkatalyse mit **110** um und erhielt so unter Erhalt der Konfiguration an der *cis*-Doppelbindung den Methylester **112**. Die verbleibende Dreifachbindung wurde mit Hilfe einer Lindlar-Reduktion hydriert und der entstandene Ester schließlich ins (2*Z*,4*Z*)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**) überführt.



**Abbildung 28** Darstellung beider Amidseitenketten.

Eine interessante Variante zum Aufbau beider Amidseitenketten aus der selben Vorstufe, liefern Coleman et al.<sup>[61]</sup> Das gemeinsame Edukt **113** kann man durch Schutzgruppenabspaltung aus der Verbindung **141** erhalten, deren Synthese wiederum in Kapitel II.2.4.6 beschrieben ist. Wird **113** mit wässriger *O*-Methylhydroxylamin-hydrochloridlösung und einer Aminbase wie Triethylamin behandelt, so erhält man durch Ringöffnung den Methoxyiminobutensäureamidrest. Setzt man **113** dagegen unter Wittig-Bedingungen mit Propylidetriphenylphosphan um, so gelangt man zu dem Heptadiensäureamidrest.

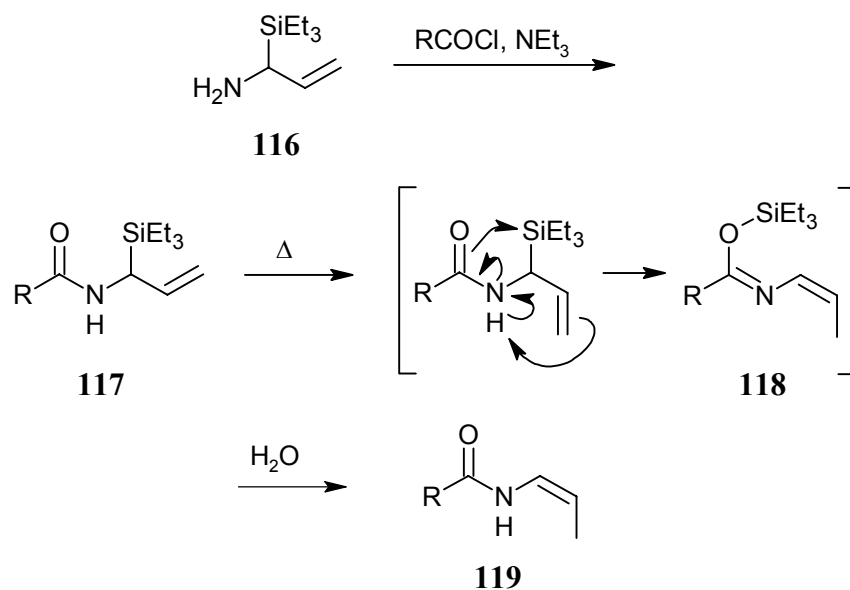
## 2.4. Bisherige Enamidsynthesen

Bislang sind einige unterschiedliche Enamidsynthesen in der Literatur beschrieben worden.<sup>[23]</sup> Einige Methoden, wie die Addition von Amidan an Alkine unter Rutheniumkatalyse<sup>[62]</sup>, die Säurekatalysierte Kondensation von Aldehyden und Amidan<sup>[63]</sup> und die Verknüpfung unter Wittig-Horner-Bedingungen<sup>[9a,64]</sup> erfordern einen Alkylrest am Amidstickstoff. Die neuesten und wichtigsten Strategien zur Enamidsynthese, die eine am Stickstoff unsubstituierte Amidgruppe tolerieren, werden nachfolgend näher erläutert.

### 2.4.1. Umlagerungshydrolyse von $\alpha$ -Silyllallylamiden

Die erste hier beschriebene Enamidsynthese geht von dem Amin **116** aus, welches aus dem entsprechenden Allylkohol gewonnen werden kann.<sup>[65]</sup> Danishefsky et al.<sup>[66]</sup> setzten dieses Amin unter basischen Bedingungen mit verschiedenen Säurechloriden um und erhielten so die jeweiligen  $\alpha$ -Silyllallylamide **117**.

Durch Erhitzen für 10 Stunden beziehungsweise bis zu 4 Tage, konnte die in Abbildung 29 dargestellte Umlagerung vom  $\alpha$ -Silyllallylamid zur Zwischenverbindung **118** erreicht werden. Hierbei handelt es sich um eine Verknüpfung von zwei Umlagerungen, bei denen der Silylrest zum Carbonylsauerstoff wandert und in einer mit der *En*-Reaktion verwandten Bindungsverschiebung die *cis*-Doppelbindung ausgebildet wird. Die abschließende Hydrolyse lieferte selektiv die *cis*-Propenylamide **119** in Ausbeuten von 52-81% .

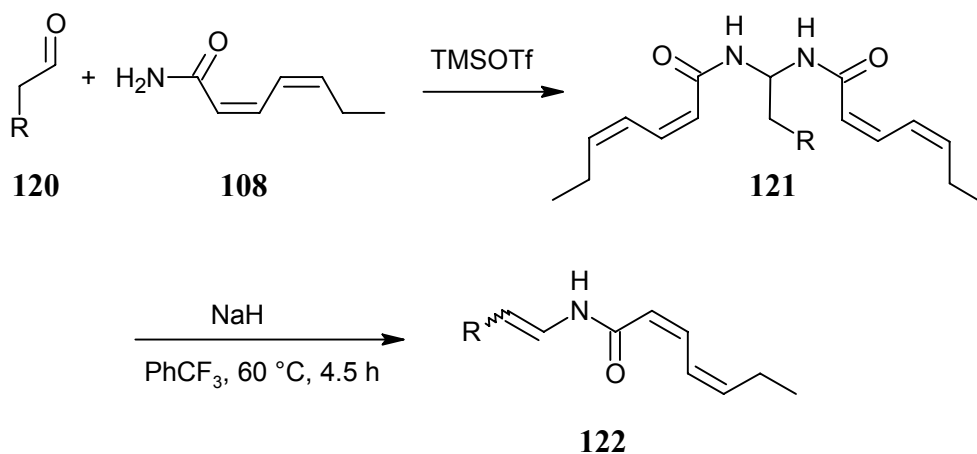


**Abbildung 29** Mechanismus der Umlagerungshydrolyse von  $\alpha$ -Silylallylamiden.

Anwendung fand diese Methode bei der Totalsynthese von TMC-95A (**38**). Inwieweit jedoch andere Amide als **116** für diese Enamidsynthese geeignet sind, ist an dieser Stelle nicht untersucht worden. Insbesondere wären verschiedene Reste an der Allyldoppelbindung interessant, die andere als Propenylamide erlauben würden.

#### 2.4.2. Synthese über ein bisacyliertes Aminoal

Als zweites soll die Synthese von Labrecque et al.<sup>[45c]</sup> erwähnt werden. Ihm gelang es zwei Moleküle des Amids **108** unter Lewisäurekatalyse mit einem Molekül des Aldehyds **120** zu kondensieren.

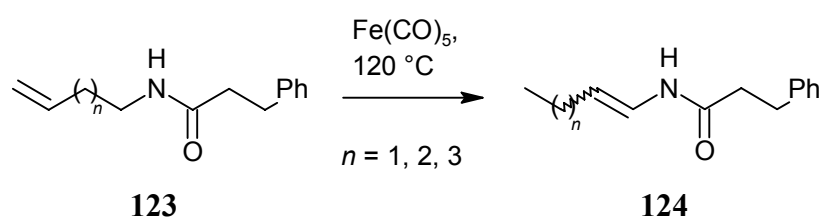


**Abbildung 30** Enamidsynthese über bisacyliertes Aminoal.

Nachfolgend wird mit Natriumhydrid deprotoniert und unter Erwärmen aus dem bisacylierten Aminal ein überzähliger Amidrest wieder entfernt. Die Abspaltung verläuft jedoch unselektiv, sodass ein *cis-trans*-Gemisch des Enamids **122** entsteht. Darüber hinaus zeigte sich, dass andere Arbeitsgruppen, wie beispielsweise die von Nicolaou,<sup>[53b]</sup> eher schlechte Erfahrungen mit dieser Art von Eliminierung gemacht haben (siehe auch Kapitel IV.2.2.2).

### 2.4.3. Enamide über Doppelbindungsverschiebung

Eine ungewöhnliche Enamidsynthese wurde von Hesse et al.<sup>[67]</sup> beschrieben.



**Abbildung 31** Enamide durch Doppelbindungsverschiebung.

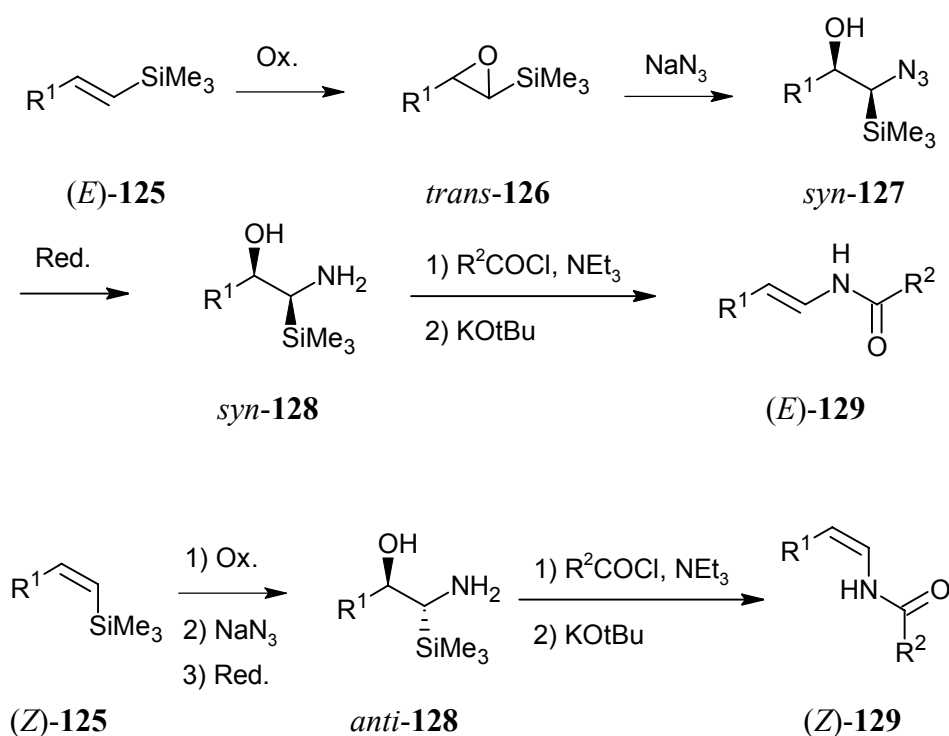
Er konnte aus den relativ leicht zugänglichen Amiden **123** mit einer terminalen Doppelbindung die Enamide **124** darstellen. Hierzu wurden die Verbindungen ohne Lösungsmittel unter Zusatz von Eisenpentacarbonyl für 16 h auf 120 °C erhitzt. Dabei trat eine Verschiebung der Doppelbindung in Richtung der Amidgruppe auf. Als nachteilig erwiesen sich jedoch die geringen Ausbeuten von 23-56% bei einem maximal möglichen Isomerenverhältnis von  $E/Z = 75:25$ .

### 2.4.4. Darstellung über Peterson-Eliminierung

Eine elegante Methode zur selektiven Darstellung von *cis*- und *trans*-Enamiden aus den entsprechenden Vinylsilanen über eine Peterson-Eliminierung wurde von Fürstner et al.<sup>[34]</sup> entwickelt.

Er ging von den Verbindungen (*E*)-**125** beziehungsweise (*Z*)-**125** aus und oxidierte sie mit *m*-Chlorperbenzoesäure oder Dimethyldioxiran zum jeweiligen Epoxid **126**. Die nachfolgende siliziumdirigierte Epoxidringöffnung mit Natriumazid lieferte die Produkte **127**, die durch Lithiumaluminiumhydrid selektiv zu den entsprechenden Aminoalkoholen **128** reduziert werden konnten.





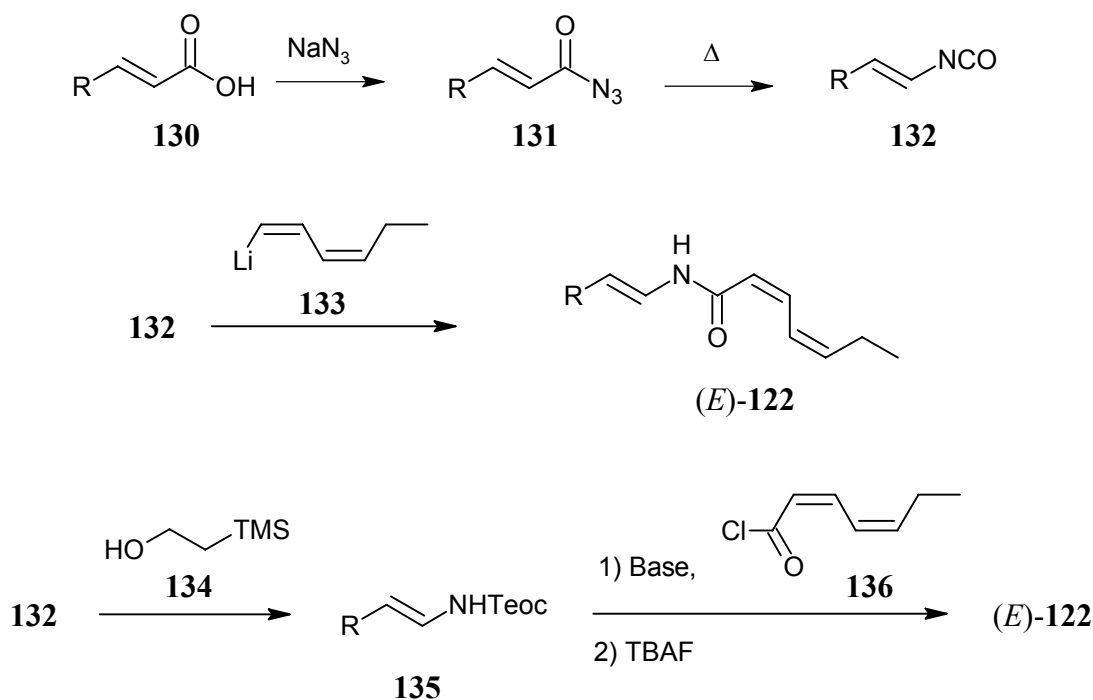
**Abbildung 32** Stereoselektive Darstellung von Enamiden aus Alkensäuren.

In einer abschließenden Eintopfreaktion wurden zunächst die Aminofunktionen mit einem Säurechlorid acyliert und die so erhaltenen Amide bei tiefer Temperatur mit Kalium-*tert*-butanolat versetzt, wodurch sich durch Peterson-Eliminierung selektiv die gewünschten Enamide (*E*)-129 beziehungsweise (*Z*)-129 ausbilden. Die basische Variante musste gewählt werden, da unter sauren Bedingungen, wie oben erwähnt, die gebildeten Enamide nicht stabil wären.

Die vielfältige Einsetzbarkeit dieser Methode wurde unter anderem von Chakraborty et al. bei der Darstellung des Naturstoffs Crocacin D (**40**) genutzt.<sup>[68]</sup>

#### 2.4.5. Synthese über Isocyanate

Eine weitere Methode zur Enamidsynthese benutzt Isocyanate als reaktive Zwischenstufe.<sup>[59]</sup> Die Synthese beginnt mit der Alkensäure **130** aus der man durch Reaktion mit Natriumazid die Verbindung **131** erhält. Das anschließende Erhitzen des Säureazids induziert die Curtius Umlagerung und liefert das Isocyanat **132**.



**Abbildung 33** Enamidsynthese aus Isocyanaten.

Aus dem Isocyanat kann durch direkte Umsetzung mit Hexadienyllithium **133** beziehungsweise dessen Cuprat das Enamid **122** gewonnen werden. Angewandt wurde diese Methode bei der Synthese von Salicylhalamid A (**51**) durch De Brabander et al.<sup>[45f]</sup> beziehungsweise Snider et al.<sup>[45d]</sup> sowie im eigenen Arbeitskreis durch S. Kühnert<sup>[69]</sup> bei Studien zur Darstellung von Enamiden.

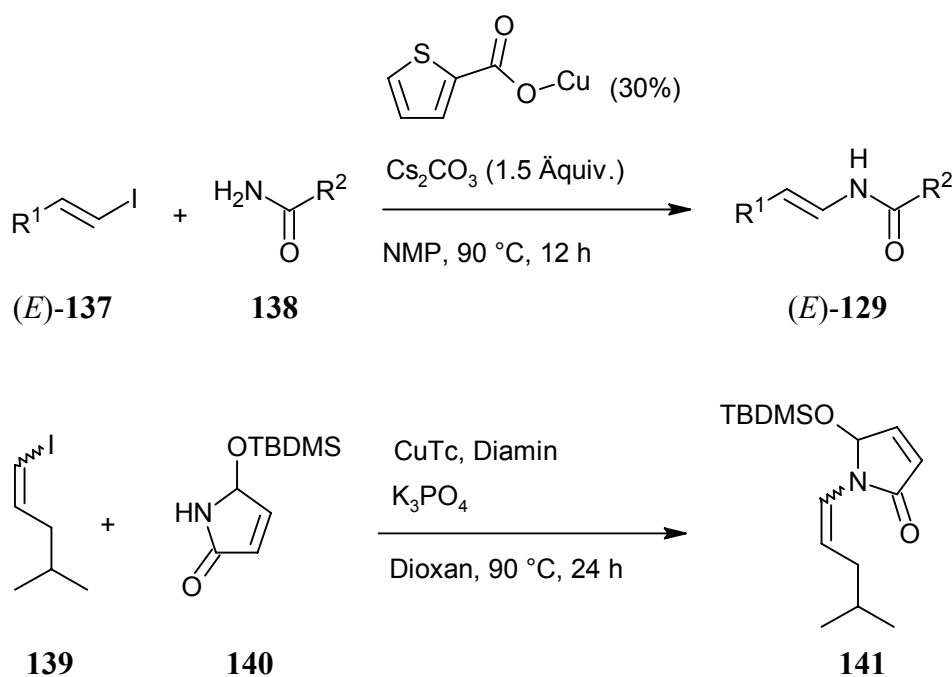
Eine Variante der obigen Methode, die weitaus bessere Ausbeuten liefert, wurde von Smith et al.<sup>[45g]</sup> ebenfalls bei der Darstellung von Salicylhalamid A (**51**) sowie von Kuramochi et al.<sup>[70]</sup> bei der Chondriamid A (**39**) Synthese eingesetzt. Man fängt das Isocyanat **132** mit dem Alkohol **134** ab und erhält damit zunächst einen überzähligen Rest an der primären Aminofunktion. Darauf folgend kann jedoch das En-Carbamat **135** unter basischen Bedingungen mit (2Z,4Z)-Hepta-2,4-diensäurechlorid (**136**) verknüpft und abschließend der Teoc-Rest mit Tetrabutylammoniumfluorid wieder abgespalten werden, um das gewünschte Enamid (E)-**122** zu bekommen.

#### 2.4.6. Kupferkatalysierte Kreuzkupplung mit Vinyljodid

Die nächste Synthese geht den Weg über die direkte Verknüpfung von einer Doppelbindung in Form eines Vinyljodids mit einem Amid. Die von Porco et al. zunächst entwickelten Reaktionsbedingungen nutzten Kupfer(I)-thiophencarboxylat als Katalysator und Cäsi-

umcarbonat als Hilfsbase in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur.<sup>[56]</sup>

Eine Weiterentwicklung von Fürstner,<sup>[45b]</sup> eingesetzt bei der Totalsynthese von Salicylihlamid A (**51**), verwendet 50 mol% Katalysator und Rubidiumcarbonat (3 Äquiv.) als Base. Es muss jedoch festgehalten werden, dass unter diesen Bedingungen eine Isomerisierung der vorhandenen Doppelbindung im Vinyljodid **137** von  $E:Z = 9:1$  auf  $E:Z = 2.5:1$  auftrat.



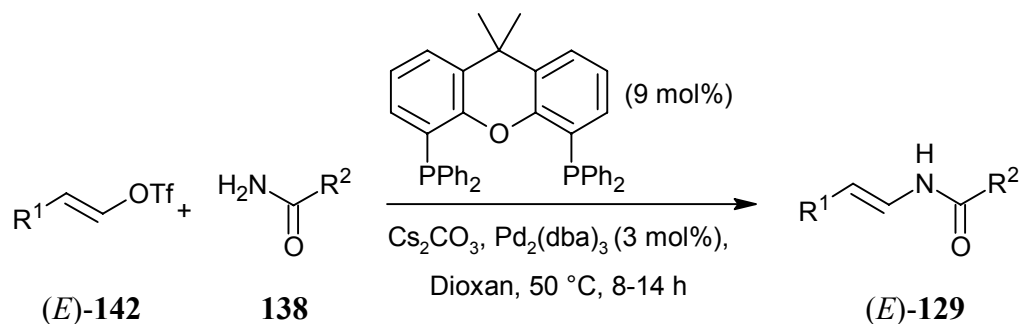
**Abbildung 34** Enamidsynthese über Vinyljodid.

Auch im Arbeitskreis von Porco wurde die Methode verbessert, indem ebenfalls Rubidiumcarbonat sowie *N,N'*-Dimethylethylendiamin als zusätzlicher Ligand zum Einsatz kamen, was sich insbesondere bei der Kupplung von Amiden mit einer *cis*-konfigurierten Doppelbindungen in der  $\alpha$ -Position positiv auswirkte.<sup>[23]</sup> Angewandt wurde diese Variante von Nicolaou et al.<sup>[53b,c]</sup> und Panek et al.<sup>[53d]</sup> bei der Totalsynthese von Apicularen A (**53**).

In einer neuesten Veröffentlichung von Coleman et al.<sup>[61]</sup> wurde die Synthese erneut verfeinert. Er wendet *trans-N,N'*-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin als Ligand, Kaliumphosphat als Base und Dioxan als Lösungsmittel an und kann damit sowohl das *cis*- als auch das *trans*-Vinyljodid **139** mit dem Lactam **140** in guten Ausbeuten kuppeln, ohne dass eine Isomerisierung zu beobachten ist.

### 2.4.7. Palladiumkatalysierte Umsetzung von Vinyltriflaten

Eine mit der kupferkatalysierten Kreuzkupplung verwandte Methode ist die Umsetzung von Vinyltriflaten unter Palladiumkatalyse.

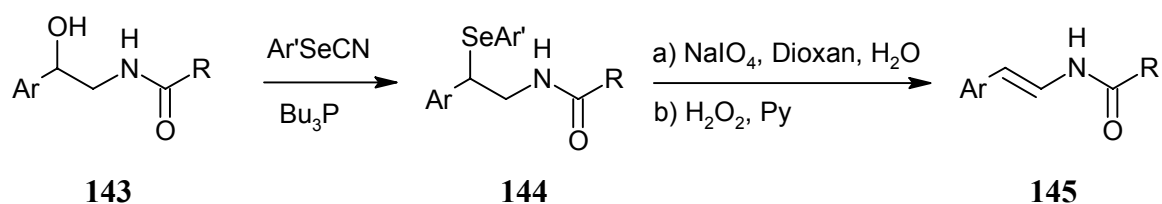


**Abbildung 35** Palladiumkatalysierte Enamidsynthese.

Von Wallace et al.<sup>[71]</sup> konnte gezeigt werden, dass aus **142** mit Cäsiumcarbonat als Base, einem Palladiumkatalysator und dem Phosphorliganden Xantphos durch Reaktion mit verschiedenen Amiden **138** die jeweiligen Enamide **129** unter minimaler Isomerisierung der ursprünglichen Konfiguration an der Doppelbindung dargestellt werden können.

### 2.4.8. Oxidative Eliminierung von Seleniden

Als letzte Methode zur Enamidsynthese soll hier die oxidative Eliminierung von Seleniden genannt werden, die schon von mehreren Arbeitsgruppen erfolgreich bei der Totalsynthese verschiedener Naturstoffe eingesetzt worden ist.<sup>[72]</sup> Aus den aromatischen Hydroxyamiden **143** erhielt man die entsprechenden Selenide **144** durch Umsetzung mit Arylselencyanid und Tributylphosphin. Hieraus wiederum ließen sich entweder mit Natriumperodat in einer Mischung aus Dioxan und Wasser oder mit Wasserstoffperoxid und Pyridin die Enamide durch Oxidation zum instabilen Selenoxid in unterschiedlichen Ausbeuten gewinnen, wobei bei offenkettigen Verbindungen ausschließlich das *E*-Isomer von **145** entstand.

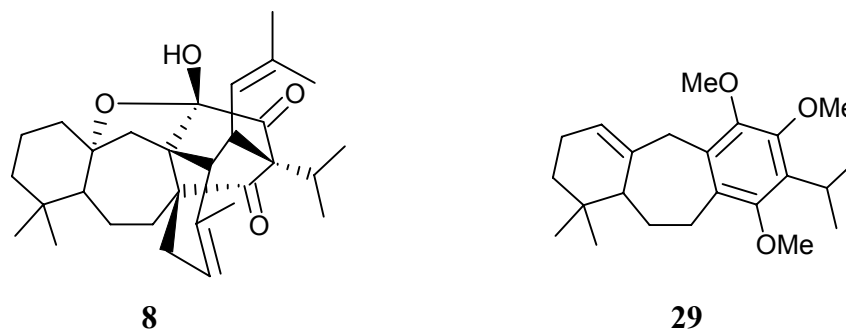


**Abbildung 36** Enamidsynthese über Selenide.

### III. Aufgabenstellung

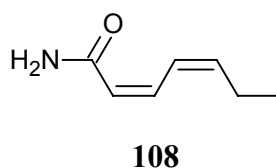
Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei voneinander unabhängige Teile.

Im ersten Teil bestand die Aufgabe darin, einen neuen Zugang zu dem äußerst interessanten und synthetisch herausfordernden Naturstoff Salvadion A (**8**)<sup>[11]</sup> zu finden. Hierzu sollte eine kurze und einfache Synthese für den, dem Triterpen zugrundeliegenden Tricyclus **29** (vergleiche Kapitel IV.1.1) entwickelt werden. Dies war insofern nötig, da die einzige bisherige Arbeit zur Darstellung dieses Grundkörpers, die von Majetich et al.<sup>[22]</sup> bei der Totalsynthese von Perovskon (**11**) beschrieben wird, nur eine Gesamtausbeute von 12% über 13 Synthesestufen liefern kann (siehe Kapitel II.1.2).



**Abbildung 37** Salvadion A (**8**) und zugrundeliegender Tricyclus **29**.

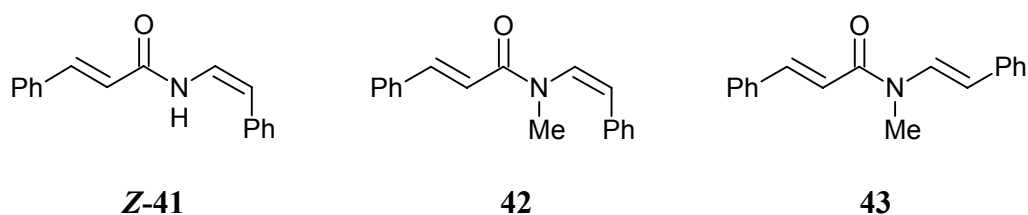
Der zweite Teil der Arbeit sollte sich einer neuen Synthese für das zweifach ungesättigte und jeweils *cis*-konfigurierte Amid **108** widmen, welches als Seitenkette in einigen Vertretern der, im Hinblick auf ihre Antitumorwirkung bedeutsamen Naturstoffklasse der Benzolactonenamide (siehe Kapitel II.2.3) enthalten ist.



**Abbildung 38** Benzolactonenamidseitenkette (2*Z*,4*Z*)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**).

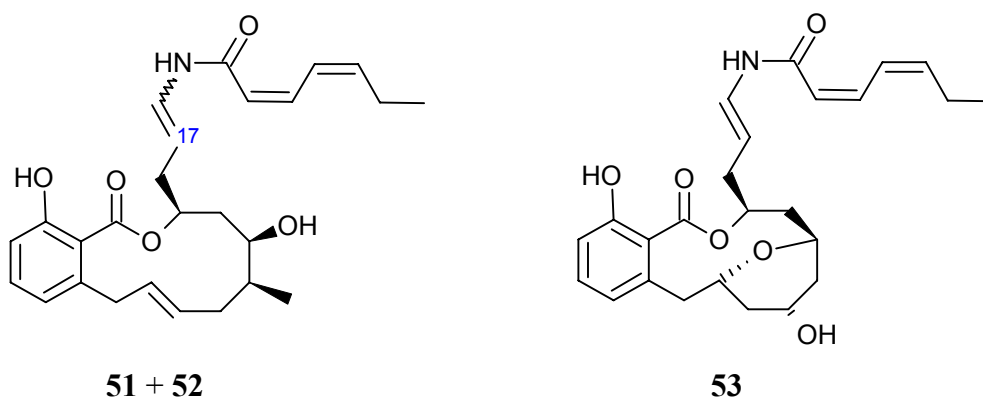
Des Weiteren sollte ein neuer und einfacher Syntheseweg zur Ausbildung einer Enamidfunktion gefunden werden, die, wie Struktur-Aktivitäts-Studien gezeigt haben (siehe Kapitel II.2.3.2 und II.2.3.3), entscheidend an einer biologischen Wirkung beteiligt ist.

Der anhand von Modellverbindungen entwickelte Weg sollte daraufhin an den einfachen Naturstoffen Lansiumamiden A (**Z-41**) und B (**42**) sowie Lansamid-I (**43**)<sup>[29]</sup> erprobt werden



**Abbildung 39** Naturstoffe Lansiumamid A (**Z-41**) und B (**42**) sowie Lansamid-I (**43**).

Schließlich sollte die so gewonnene Seitenkette **108** und die erarbeitete Methode zur Enamidsynthese bei der totalsynthetischen Darstellung der komplexen Benzolactonenamide Salicylihalamid A (**51**) und B (**52**)<sup>[42]</sup> sowie Apicularen A (**53**)<sup>[51]</sup> Anwendung finden.



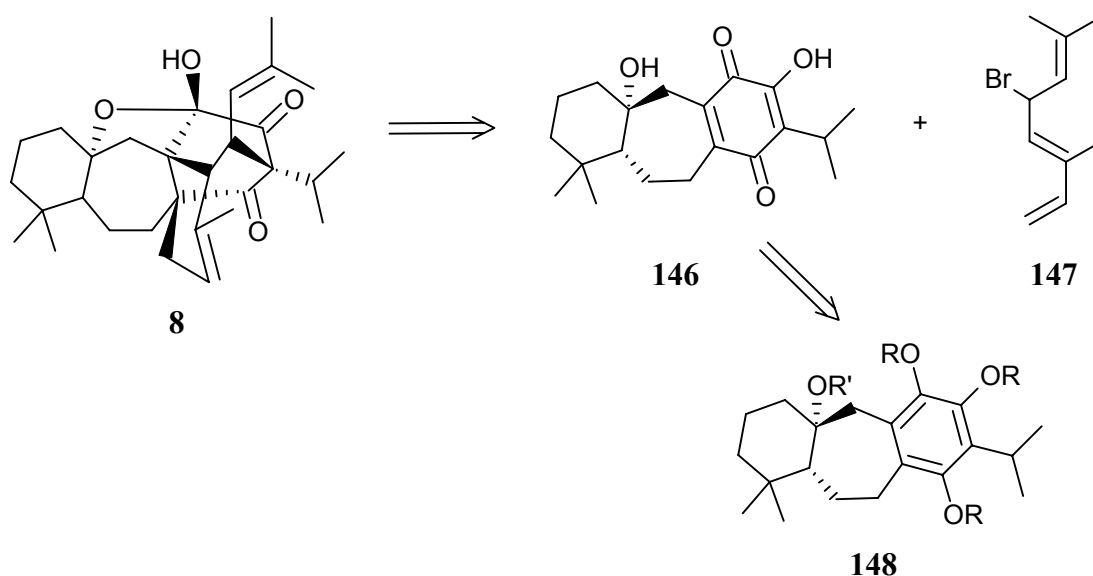
**Abbildung 40** Benzolactonenamide Salicylihalamid A (**51**) (17-*trans*) und B (**52**) (17-*cis*) sowie Apicularen A (**53**).

## IV. Ergebnisse und Diskussion

### 1. Synthesewege zur Darstellung von Salvadion A

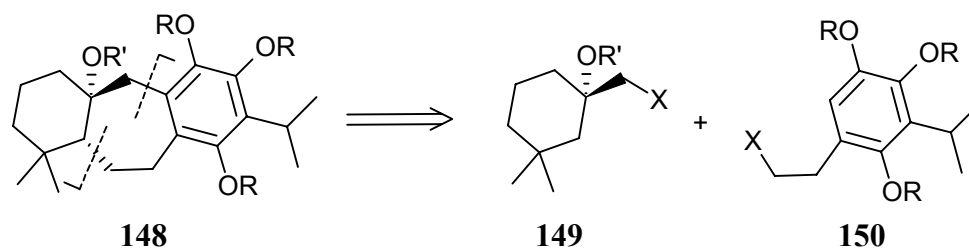
#### 1.1. Retrosynthese

Um eine Synthese für Salvadion A (**8**) zu erarbeiten, mussten zunächst retrosynthetische Überlegungen angestellt werden. Zum Aufbau der verknüpften Ringe dürfte ein biomimetischer Ansatz, wie er auch schon von Majetich et al.<sup>[21]</sup> benutzt worden war, der günstigste sein. Aus dem Chinon **146** und dem Dien **147** könnte man somit über eine Diels-Alder-Reaktion und einen baseninduzierten Ringschluss den Naturstoff **8** erhalten. Als Vorstufe für das Chinon **146** dürfte, wiederum in Anlehnung an die Vorarbeit von Majetich et al.<sup>[22a]</sup>, die aromatische Verbindung **148** geeignet sein.



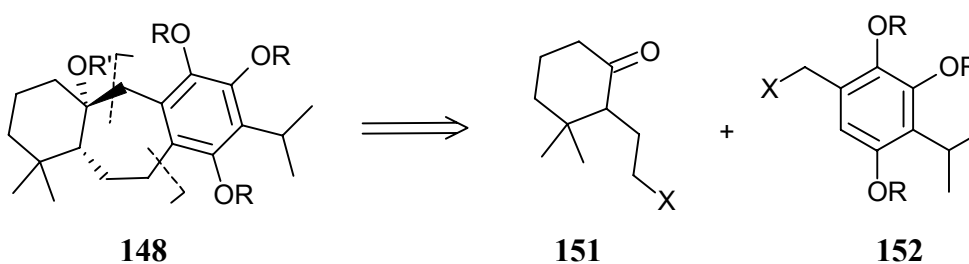
**Abbildung 41** Retrosynthese von Salvadion A (**8**).

Für den Aufbau des Ringsystems **148** bieten sich mehrere Möglichkeiten an, bei denen jeweils der mittlere, siebengliedrige Ring aus einem Aromaten und einem Cyclohexanderivat dargestellt wird.



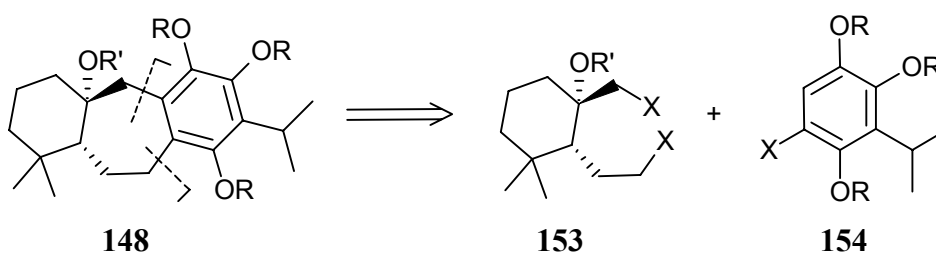
**Abbildung 42** Retrosyntheseweg A.

Auf dem ersten Retrosyntheseweg sollte der Aromat **150** die Ethylbrücke tragen, während die Verbindung **149** die Methylengruppe enthält, welche beispielsweise in Form eines Epoxids vorhanden sein könnte.



**Abbildung 43** Retrosyntheseweg B.

Auf den zweiten Weg sollten die Schnitte genau anders herum gelegt werden. Das heißt, die Ethylengruppe wird am Cyclohexanring verankert und der Aromat **152** trägt einen Halogenmethylrest, der über eine metallorganische Reaktion die Carbonylgruppe von **151** angreifen könnte.



**Abbildung 44** Retrosyntheseweg C.

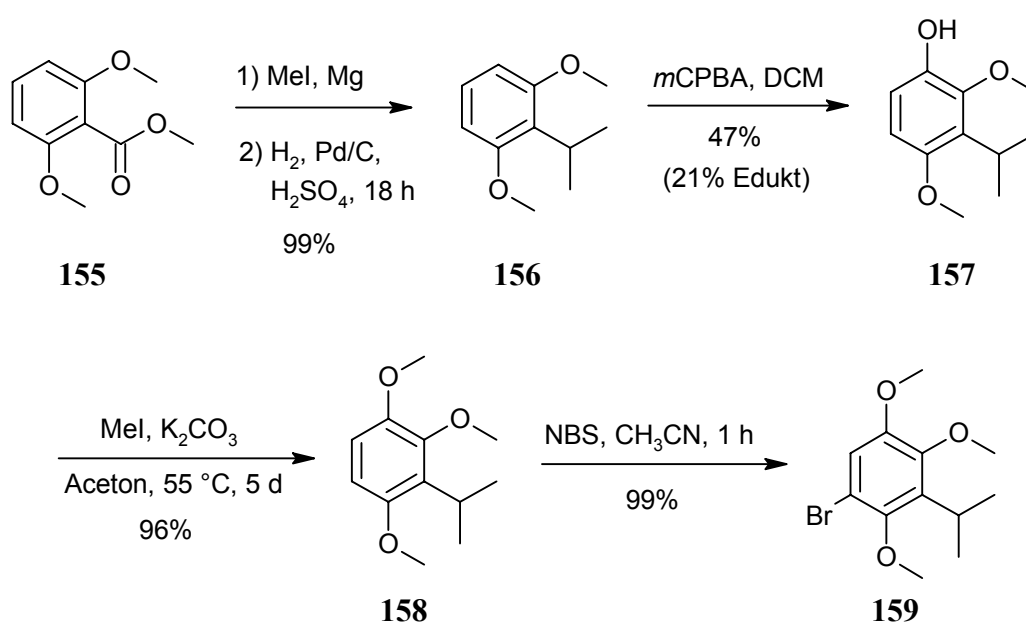
Der letzte zu untersuchende Ansatz sollte beide für den Aufbau des mittleren Rings nötigen Reste auf Seiten der Cyclohexan Komponente **153** tragen. Als Verknüpfungspartner dient der unsubstituierte Halogenaromat **154**.



## 1.2. Synthese der Verbindungen auf dem Weg A

### 1.2.1. Synthese zum Bromaromaten

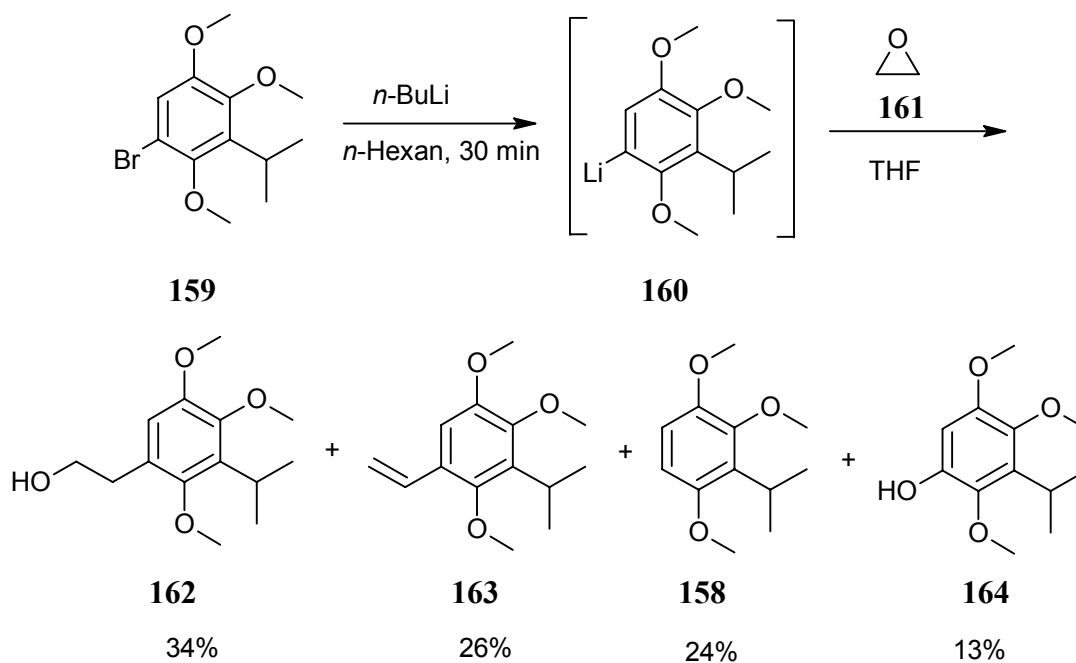
Um die Darstellung auf dem ersten Weg durchzuführen musste, zunächst ein geeigneter Aromat als Ausgangsmaterial für das Synthesefragment **150** gefunden werden. Die Wahl fiel dabei auf den 2,6-Dimethoxybenzoesäuremethylester (**155**),<sup>[73]</sup> der zwar selbst auch kommerziell erhältlich ist, aus Kostengründen jedoch aus der wesentlich billigeren 2,6-Dimethoxybenzoesäure durch Veresterung<sup>[74]</sup> dargestellt worden war.



**Abbildung 45** Synthese von 1-Brom-3-isopropyl-2,4,5-trimethoxybenzol (**159**).

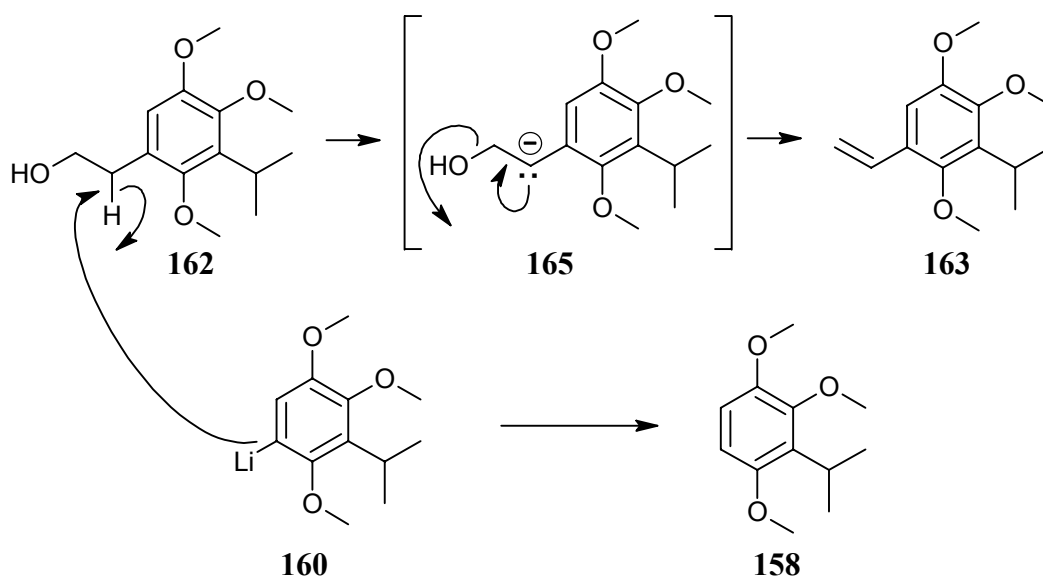
Zur Einführung der benötigten Isopropylgruppe wurde die Esterfunktion in einer Grignard-Reaktion zum tertiären Alkohol umgesetzt, welcher sich wiederum durch konzentrierte Schwefelsäure zum Alken eliminieren und mit Wasserstoff am Palladiumkatalysator hydrieren ließ. Auf diese Weise erhielt man fast quantitativ den Aromaten **156**. Im nächsten Schritt wurde mit Hilfe von *meta*-Chlorperbenzoesäure nach einer Methode von Mechoulam et al.<sup>[75]</sup> eine Hydroxygruppe selektiv in das Molekül eingeführt. Zwar betrug die Ausbeute hierfür nur 47%, doch konnte das Ausgangsmaterial zurückgewonnen und erneut in die Reaktion mit eingebracht werden. Über drei Reaktionszyklen ließ sich so das Phenol **157** mit 59% Ausbeute darstellen. Das Trimethoxyderivat **158** wurde danach durch Methylierung in siedendem Aceton mit 96% gebildet. Die abschließende Bromierung ließ sich

am besten nach einer Vorschrift von Ruano et al.<sup>[76]</sup> mit *N*-Bromsuccinimid in Acetonitril bei Raumtemperatur durchführen. Nach nur einer Stunde konnte ohne säulenchromatographische Reinigung **159** fast quantitativ als Reinstoff isoliert werden. Eine Bromierung an der falschen Stelle oder eine zweifache Bromierung war dabei nicht zu beobachten.



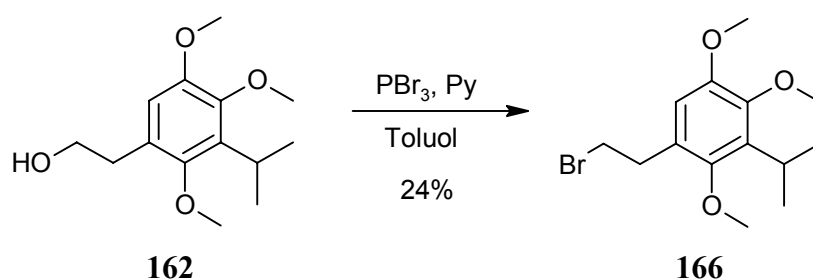
**Abbildung 46** Synthese des Alkohols **162**.

Als nächstes wurde die Einführung des Ethylrestes untersucht. In Anlehnung an die Literatur<sup>[77]</sup> bildete man hierfür zunächst mit Butyllithium den in Hexan unlöslichen Lithiumaromaten **160**. Nachdem das als Nebenprodukt entstandene Brombutan zur Vermeidung von Nebenreaktionen zusammen mit dem Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde der in THF gelöste Rückstand **160** mit Oxiran (**161**) versetzt. Leider konnte bei dieser Reaktion nur eine Mischung aus dem gewünschten Produkt **162**, dem Vinylaromaten **163**, dem Trimethoxyaromaten **158** und dem Phenol **164** isoliert werden. Alle Versuche die Ausbeute von 34% an gewünschtem Produkt durch Variation der Reaktionsbedingungen oder anderer Aufarbeitungsmethoden weiter zu verbessern, waren ebenso wenig erfolgreich wie die Verwendung anderer Metallierungsmittel wie Magnesium oder *tert*-Butyllithium. Möglicherweise ist die besondere Reaktivität des aufgrund der vier Substituenten relativ elektronenreichen Aromaten für den schlechten Umsatz verantwortlich. Eine Testreaktion mit 1-Brom-4-methoxybenzol lieferte nämlich unter gleichen Bedingungen den entsprechenden Alkohol nahezu quantitativ.



**Abbildung 47** Möglicher Mechanismus der Nebenreaktionen.

Als Erklärung für die im vorliegenden Fall auftretenden Nebenreaktionen wäre beispielsweise der in Abbildung 47 dargestellte Mechanismus denkbar. Aus dem bereits entstandenen Produkt **162** ließe sich ein benzylisches Proton durch den noch nicht abreagierten Lithiumaromaten **160** abspalten. Während dieser damit Verbindung **158** ausbilden würde, könnte sich die Zwischenstufe **165** durch Eliminierung zum Vinylaromaten **163** stabilisieren.

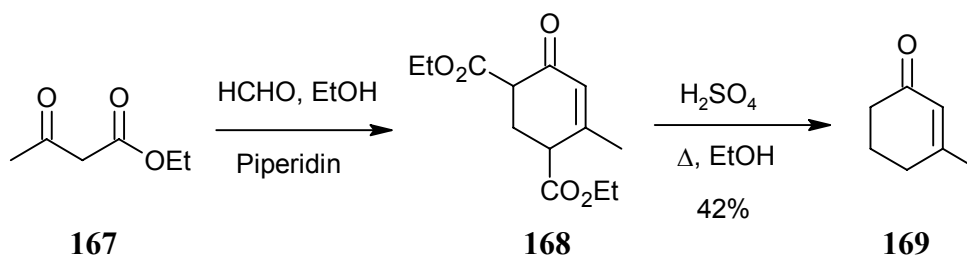


**Abbildung 48** Synthese des Bromids (**166**).

Ein entsprechender Grund, dürfte auch die Ursache für die geringe Ausbeute von 24% bei der abschließenden Bromierung mit Phosphortribromid und Pyridin<sup>[78]</sup> zum Bromid **166** sein. So konnte in einer Testreaktion gezeigt werden, dass sich bei der Einwirkung von Base aus **166** analog dem Mechanismus in Abbildung 47 mit Brom als Abgangsgruppe, nur der Vinylaromat **163** als Hauptprodukt isolieren ließ.

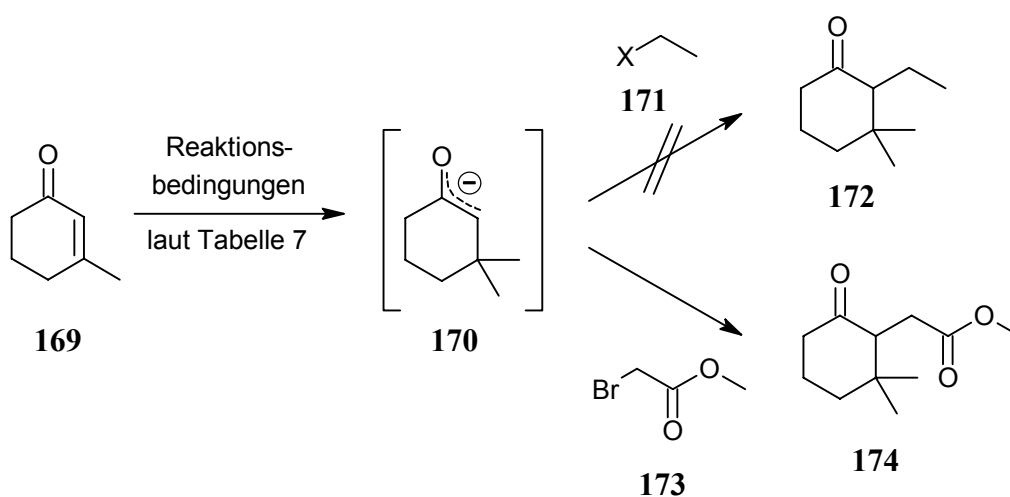
### 1.2.2. Darstellung des Cyclohexenons und Kupplungsversuche

Als Synthesebaustein für das Fragment **149** wurde 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**169**) gewählt. Anhand einer Mehrkomponentenreaktion konnte aus zwei Molekülen Acetessigsäureethylester (**167**) und einem Molekül Formaldehyd der Ester **168** aufgebaut werden.<sup>[79]</sup> Durch eine darauf folgende zweifache Decarboxylierung erhielt man schließlich das lichtempfindliche **169**, das sich durch Vakuumdestillation reinigen ließ.



**Abbildung 49** Synthese des 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**169**).

Für die Kupplung auf diesem Retrosyntheseweg wurde eine Reaktion eingesetzt, bei der ein intermediär gebildetes Enolat durch ein Alkylierungsmittel abgefangen wird.<sup>[80]</sup> Zur Aufklärung der besten Reaktionsbedingungen kam zunächst ein Ethylhalogenid (**171**) als Testverbindung für den Aromaten **166** zum Einsatz. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in Tabelle 7 zusammengefasst.



**Abbildung 50** 1,4-Addition mit anschließender Alkylierung des gebildeten Enolats.

Im ersten Reaktionsschritt wurde zunächst aus Methyllithium oder Methylmagnesiumbromid mit Hilfe eines Kupfer(I)-Salzes intermediär ein Dimethylcuprat gebildet, welches sich in einer 1,4-Addition an die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung von **169** anlagerte und die Zwischenstufe **170** ausbildete. Leider stellte sich bei der anschließenden Alkylierung heraus, dass sich in keinem untersuchten Fall das Produkt **172** isolieren ließ. Weder mit der Grignardverbindung noch mit Methyllithium war der zweite Reaktionsteil erfolgreich. Auch ein Lösungsmittelwechsel zu flüssigem Ammoniak (Eintrag 4)<sup>[80b,c]</sup> oder die Verwendung einer zweistufigen Reaktion über einen isolierbaren Trimethylsilylenolether als Zwischenstufe (Eintrag 5)<sup>[80b,d]</sup> brachte keine Verbesserung. In allen Fällen konnte jedoch festgestellt werden, dass das Enolat **170** nahezu quantitativ gebildet worden war, was auch an der guten Ausbeute von 95% bei der Abfangreaktion mit Trimethylsilylchlorid ersichtlich ist. Die Ursache für das Scheitern der Reaktion musste also in der unzureichenden Reaktivität des primären Halogenids zu suchen sein. Durch Verwendung des wesentlich aktiveren Bromessigsäuremethylester (**173**)<sup>[80e]</sup> konnte auch tatsächlich eine Ausbeute von 70% erreicht werden.

**Tabelle 7**      Verschiedene Bedingungen für die Kupplungsreaktion.

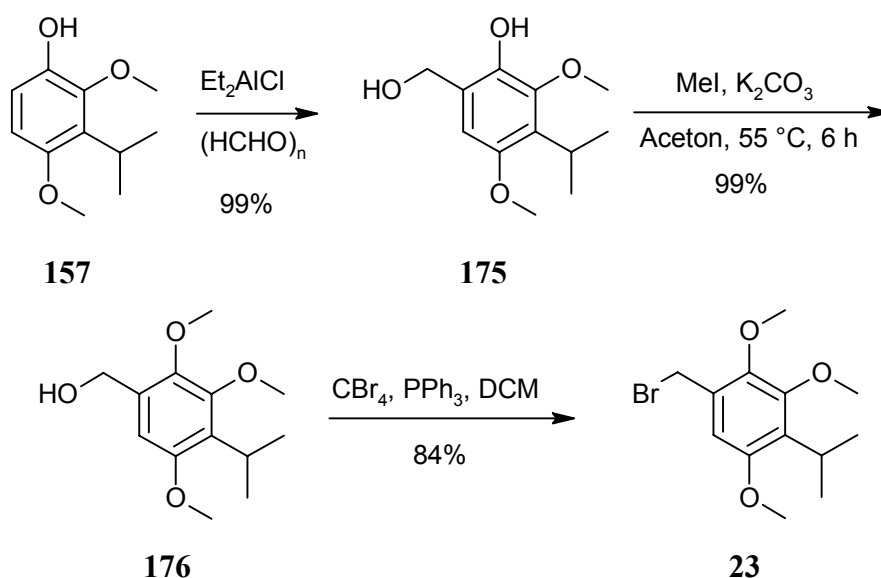
Eintrag	Methylierungsmittel	Hilfsreagenz	Alkylierungsmittel	Lösungsmittel	Ausbeute %
1	MeMgBr	CuI	EtBr	Et <sub>2</sub> O, DMPU	0
2	MeMgBr	CuI	EtI	Et <sub>2</sub> O, DMPU	0
3	MeLi	CuI	EtI	Et <sub>2</sub> O, DMPU	0
4	MeLi	CuI	EtI	NH <sub>3</sub>	0
5	(1) MeLi (2) Li	(1) CuI (2) ---	(1) Me <sub>3</sub> SiCl, NEt <sub>3</sub> (2) EtI	(1) Et <sub>2</sub> O (2) NH <sub>3</sub>	(1) 95 (2) 0
<b>6</b>	<b>MeMgBr</b>	<b>CuBr</b>	<b>BrCH<sub>2</sub>COOMe</b>	<b>THF</b>	<b>70</b>

Aufgrund dieser negativen Ergebnisse und der Tatsache, dass das Bromid **166** wie oben erläutert stark basenempfindlich ist, was die Umsetzung mit dem Enolat **170** vermutlich weiter erschwert hätte, wurde der Syntheseweg A schließlich aufgegeben.

### 1.3. Synthese der Verbindungen auf dem Weg B

#### 1.3.1. Darstellung der Halogenbenzylaromaten

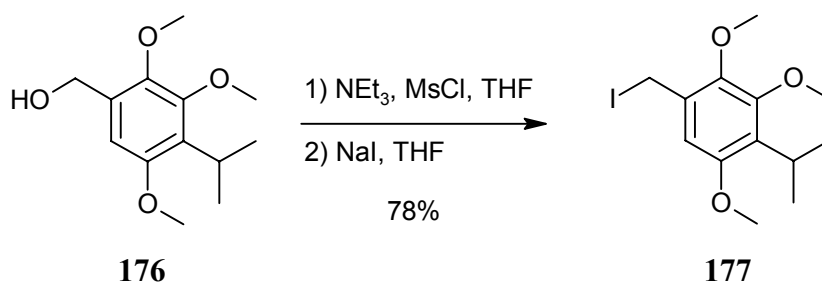
Auf dem zweiten Retrosyntheseweg wurden als Synthesebausteine für das Fragment **152** der Bromaromat **23** sowie der Iodaromat **177** gewählt, die beide aus dem Phenol **157** in nur drei Stufen bei einer Gesamtausbeute von 82% beziehungsweise 76% dargestellt werden konnten.



**Abbildung 51** Synthese des Bromaromaten (**23**).

Hierfür setzte man **157** in Anlehnung an eine Vorschrift von Suzuki et al.<sup>[81]</sup> mit Diethylaluminiumchlorid und Paraformaldehyd um. Das gebildete Diol **175** ließ sich anschließend selektiv an der phenolischen Hydroxygruppe methylieren.<sup>[73,81b]</sup> Ein zweifach methyliertes Produkt konnte durch Anwendung geeigneter Reaktionsbedingungen vollständig vermieden werden.

Zum Schluss erhielt man durch Bromierung des Alkohols **176** das Bromid **23** mit 84%. Als beste Bedingungen hierfür hatten sich Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin in Dichlormethan erwiesen. Das Bromid **23** war zwar auch schon von Majetich et al.<sup>[21]</sup> dargestellt worden (siehe Kapitel II.1.2), doch konnte die Synthese auf dem dargelegten Weg um zwei Stufen auf sechs verkürzt und die Gesamtausbeute von 27% auf 48% gesteigert werden.

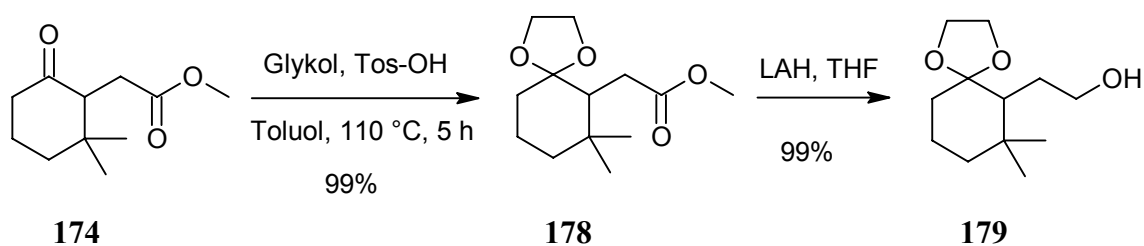


**Abbildung 52** Synthese des Iodaromaten (**177**).

Analog dazu wurde der Iodaromat **177** aus dem Phenol **176** durch intermediäre Mesylierung und Umsetzung mit Natriumiodid mit 78% Ausbeute hergestellt.

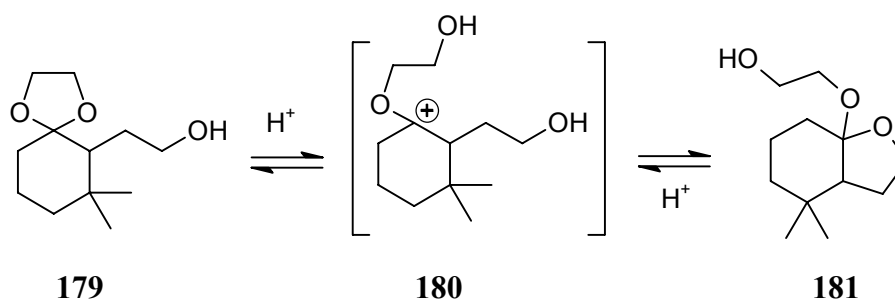
### 1.3.2. Synthese der geschützten Cyclohexanonderivate

Für das zur Kupplung benötigte Cyclohexanonfragment **151** konnte auf die Versuchsergebnisse aus Syntheseweg A zurückgegriffen werden. So wurde der in guter Ausbeute zugängliche Ester **174** als Ausgangsstoff verwendet.



**Abbildung 53** Synthese des Alkohols **179**.

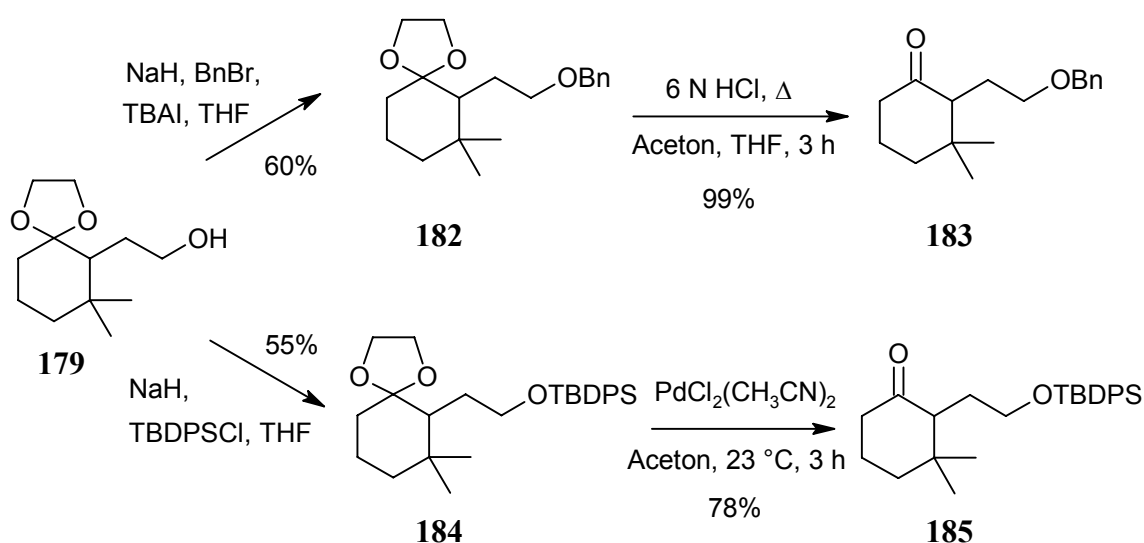
Durch Erhitzen am Wasserabscheider mit Glykol und einer katalytischen Menge von *para*-Toluolsulfonsäure ließ sich selektiv die Carbonylgruppe als cyclisches Acetal schützen.<sup>[74,82]</sup>



**Abbildung 54** Mechanismus der intramolekularen Umacetalisierung.

Dies war nötig, um im nächsten Schritt den Ester **178** mit Lithiumaluminiumhydrid zum primären Alkohol **179** zu reduzieren und dadurch den für die spätere Kupplung nötigen Ethylrest ausbilden zu können.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Verbindung **179** gegenüber Säuren so empfindlich ist, dass bereits katalytische Spuren an Säure oder der saure Charakter von Chloroform ausreichen, um die in Abbildung 54 dargestellte intramolekulare Umacetalisierung auszulösen und eine säulenchromatographisch untrennbare Mischung zu erzeugen. Durch geeignete Reaktionsbedingungen konnte die Reduktion jedoch mit nahezu quantitativer Ausbeute ausgeführt werden.



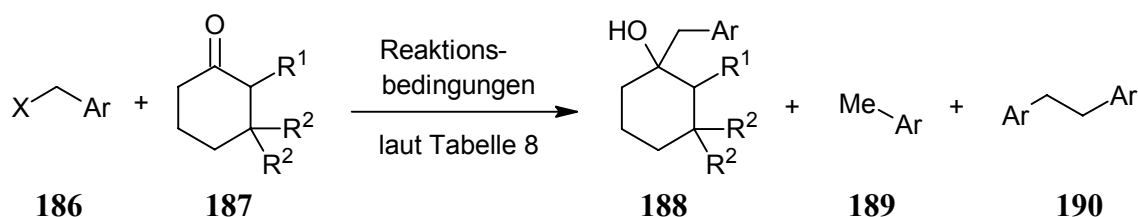
**Abbildung 55** Synthese der Carbonylverbindungen **183** und **185**.

Im nächsten Schritt musste nun noch die freie Hydroxygruppe geschützt werden. Als Schutzgruppen wurden ein Benzyl- und ein Silylether ausgewählt. Das Acetal **182** ließ sich mit Natriumhydrid und Benzylbromid gewinnen, die entsprechende Verbindung **184** analog dazu mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid. Für die abschließende Acetalspaltung waren aufgrund der unterschiedlichen Stabilität der Ethergruppen verschiedene Reaktionsmethoden nötig. Während im ersten Fall das Erhitzen mit 6 N Salzsäure in einer Mischung aus Aceton und THF annähernd quantitativ das Cyclohexanon **183** lieferte, konnte im zweiten Fall die Verbindung **185** mit 78% Ausbeute nach einem Verfahren von Lipshutz et al.<sup>[83]</sup> gewonnen werden. Durch Einwirkung des aktiven Bis-(acetonitril)-palladium(II)-chlorid-Katalysators ließ sich das Acetal bei Raumtemperatur abspalten, ohne dass die vorhandene Silylschutzgruppe angegriffen worden wäre.



### 1.3.3. Kupplungsversuche

Mit Hilfe der so dargestellten Komponenten konnte nun die Verknüpfung der beiden Bausteine untersucht werden. Dazu sollte die Carbonylgruppe von einer metallorganischen Verbindung angegriffen und so die neue Kohlenstoffbindung ausgebildet werden.<sup>[77b]</sup> Die hierbei verwendeten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 8 aufgeführt.



**Abbildung 56** Kupplungsreaktion.

Der erste Versuch aus dem Iodaromaten **177** die lithiumorganische Verbindung zu generieren scheiterte allerdings. Es ließ sich ausschließlich das Wurtz-Kupplungsprodukt **190** isolieren (Eintrag 1). Auch die Verwendung von Zink als Metallierungsmittel brachte keinen Fortschritt. Als weiteres Nebenprodukt entstand in diesem Fall zu 60% der Naturstoff *O*-Methylespintanol (**189**), der von Hocquemiller et al.<sup>[84]</sup> auch aus *Oxandra espihana* isoliert werden konnte.

Für die weiteren Versuche mit Zink und Butyllithium wurde Cyclohexanon als einfache Testverbindung eingesetzt. Jedoch waren auch diese Bemühungen erfolglos. Erst mit Hilfe der von Knochel et al.<sup>[85]</sup> entwickelten Bedingungen ließ sich mit Benzylbromid das entsprechende Kupplungsprodukt **188** mit einer nicht optimierten Ausbeute von 55% darstellen (Eintrag 5).

Die darauf folgende Anwendung dieser Testreaktion auf die eigentlich zu synthetisierenden Verbindungen war leider enttäuschend. In allen Fällen dominierte wiederum das Biarylprodukt **190**, welches durch die Reaktion des metallierten Aromaten mit sich selbst entstanden war. Dies legt die Vermutung nahe, dass der vorliegende Aromat durch die vorhandenen Reste so stark aktiviert ist, dass er schneller abreagiert als die, nach Barbier-Bedingungen<sup>[86]</sup> ebenfalls in der Reaktionsmischung vorhandene Carbonylverbindung. Versuche die Ausbeute durch Herabsetzen der Temperatur zu verbessern, brachten ebenfalls keinen Erfolg.

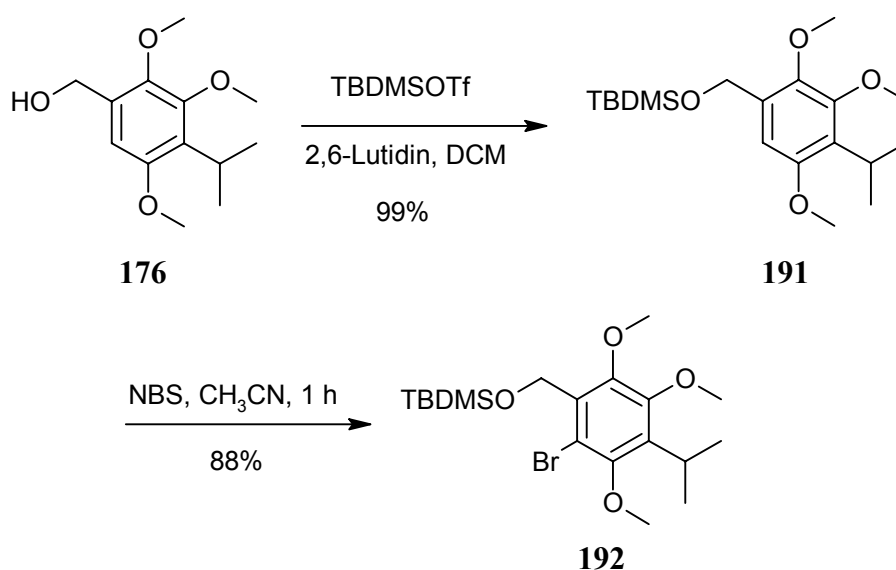
**Tabelle 8** Verschiedene Bedingungen für die Kupplungsreaktion.

Eintrag	Ausgangsstoffe			Metall	Hilfsreagenzien	Ausbeute %		
	Aromat	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>			188	189	190
1	<b>177</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OBn	Me	Li	---	0	0	56
2	<b>177</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OBn	Me	Zn	---	0	60	16
3	<b>177</b>	H	H	Zn	---	0	21	20
4	<b>177</b>	H	H	<i>n</i> -BuLi	---	0	0	62
5	BnBr	H	H	Zn	LiCl, CuCN, BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	55	0	0
6	<b>23</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-TBDPS	Me	Zn	LiCl, CuCN, BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	0	18	15
7	<b>177</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OBn	Me	Zn	LiCl, CuCN, BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	0	0	30
8	<b>23</b>	Me	H	Zn	LiCl, CuCN, BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	0	5	62
9	<b>177</b>	H	H	SmI <sub>2</sub>	---	0	0	0
10	BnBr	Me	H	[V <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> THF <sub>6</sub> ] <sub>2</sub> [Zn <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> ]	---	28	0	0
11	<b>23</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OBn	Me	[V <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> THF <sub>6</sub> ] <sub>2</sub> [Zn <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> ]	---	0	0	17

Als Alternative zu der traditionellen Metallierung wurde daher ein Experiment mit dem Eielektronenüberträger Samariumdiodid<sup>[87]</sup> durchgeführt. Da in diesem Fall aber selbst mit frisch gekauften Samariumdiodid keine Reaktion eintrat, kam als stabilere Ersatzverbindung die bimetallische Vanadium(II)-Spezies [V<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>THF<sub>6</sub>]<sub>2</sub>[Zn<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>] zur Anwendung.<sup>[88]</sup> Mit Hilfe des frisch bereiteten Reagenz ließ sich so mit Benzylbromid das gewünschte Kupplungsprodukt **188** erzielen. Mit dem Aromaten **23** fand sich unter sonst gleichen Bedingungen jedoch wiederum nur das Wurtzprodukt **190**. Die Ursache für das Versagen der Reaktion in diesem Fall dürfte ebenso in der oben erläuterten Aktivität der fünffach substituierten aromatischen Verbindung zu suchen sein.

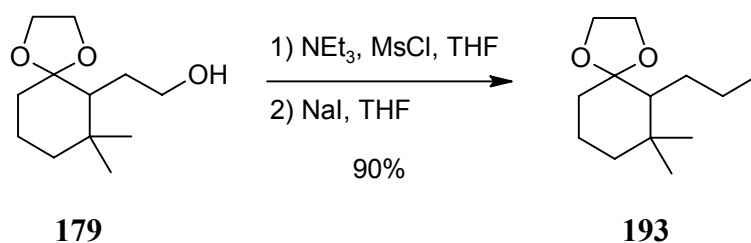
#### 1.3.4. Inverser Kupplungsversuch

Aufgrund dieser Misserfolge wurde die Reaktionsfolge abgeändert. Durch die vorausgehende Schließung der C2-Brücke sollte die obige Kupplungsreaktion in eine intramolekulare Reaktion umgewandelt werden, in der Hoffnung, dadurch zum gewünschten Ergebnis zu kommen. Ein derartiger Ringschluss war bereits von Pan et al.<sup>[77b]</sup> an einem ähnlichen Molekül erfolgreich durchgeführt worden.



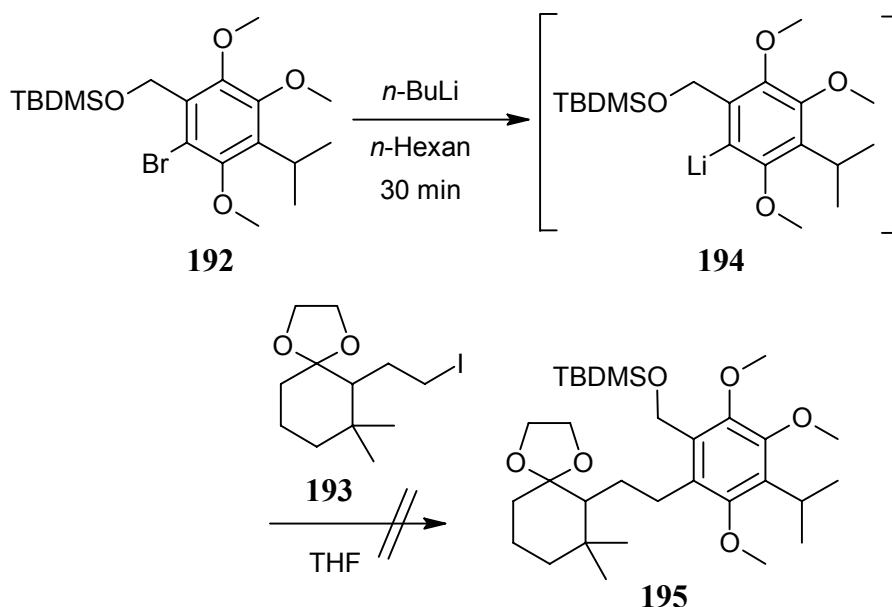
**Abbildung 57** Synthese des geschützten Hydroxybenzylbromaromaten **192**.

Hierfür wurde zunächst der geschützte Hydroxybenzylbromaromat **192** ausgehend von dem bereits synthetisierten Phenol **176** hergestellt. Nach der nahezu quantitativen Schützung der freien Hydroxygruppe mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat und 2,6-Lutidin als Base,<sup>[89]</sup> ließ sich der Aromat **192** nach den bereits erprobten Bedingungen (siehe Kapitel IV.1.2.1) mit *N*-Bromsuccinimid in Acetonitril mit einer Ausbeute von 88% erhalten.



**Abbildung 58** Synthese des Iodids **193**.

Als Kupplungspartner sollte das Iodid **193** verwendet werden, das über den ebenfalls bereits dargestellten primären Alkohol **179** mit guter Ausbeute zugänglich war (siehe Abbildung 58).



**Abbildung 59** Kupplungsversuch zum Aromaten **195**.

Für die Verknüpfung wurde ein zu der Synthese des Alkohols **162** in Kapitel IV.1.2.1 analoges Vorgehen gewählt. Das Problem der Eliminierung zum Vinylaromaten sollte in diesem Fall aufgrund des Fehlens einer geeigneten Abgangsgruppe nicht auftreten. Aus dem Bromaromaten **192** ließ sich mit Butyllithium die lithiierte Zwischenstufe **194** erhalten, welche anschließend dem Cyclohexanderivat **193** ausgesetzt wurde. Leider konnte jedoch auch bei diesem Versuch kein Kupplungsprodukt isoliert werden. Möglicherweise ist hierfür eine sterische Hinderung durch die relativ großen Schutzgruppenreste die Ursache. Da selbst die zusätzliche Verwendung von Kupfer(I)-salzen zur Erzeugung von Sandmeyer-Bedingungen keinen Erfolg brachte, wurde dieser zweite Retrosyntheseweg ebenfalls aufgegeben.

#### 1.4. Synthese der Verbindungen auf dem Weg C

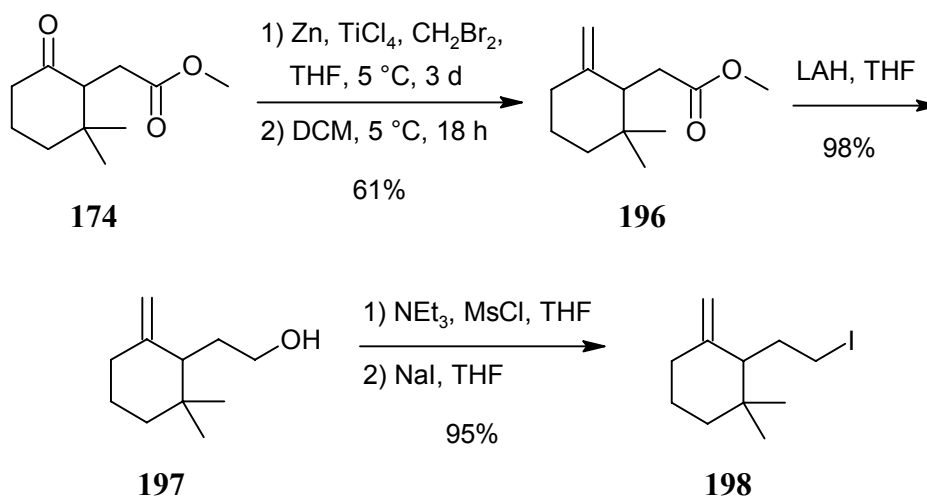
Auf dem letzten zu verfolgenden Ansatz C wurde die eben erwähnte Kupplungsreaktion erneut aufgegriffen. Da auf diesem Weg durch die anders gestalteten Retrosyntheseschritte kein räumlich anspruchsvoller Rest an der aromatischen Komponente vorhanden ist, sollte die Kupplung in diesem Fall erfolgreich verlaufen.

Als Synthesebaustein für **154** konnte erneut der bereits auf dem Weg A dargestellte Bromaromat **159** verwendet werden.

### 1.4.1. Darstellung des Iodids mit einer Exomethylenfunktion

Für die Komponente **153** wurde einerseits auf das Iodid **193** zurückgegriffen, bei dem die Carbonylgruppe als cyclisches Acetal geschützt ist, welches nach erfolgreicher Kupplung entschützt und mittels eines Carbens in ein Epoxid überführt werden sollte, durch dessen Öffnung sich im letzten Syntheseschritt der mittlere siebengliedrige Ring schließen lassen dürfte.

Andererseits wurde als alternative Schutzgruppe für die Carbonylfunktion ein räumlich noch kleinerer Exomethylenrest gewählt, der sich durch Oxidation ebenfalls leicht in ein Epoxid umwandeln lassen sollte.

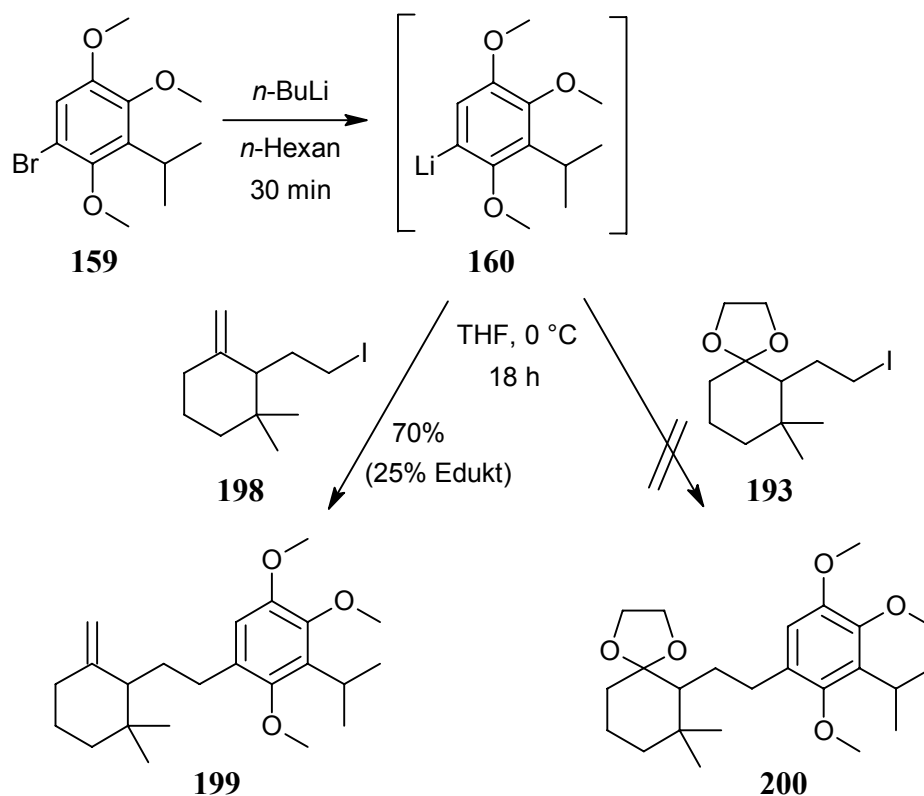


**Abbildung 60** Synthese des Iodids **198**.

Die hierfür benötigte Iodverbindung **198** ließ sich über drei Stufen aus dem bereits verwendeten Ester **174** erzeugen. Die Umwandlung der Carbonylfunktion gelang dabei am besten mit Hilfe des von Lombardo<sup>[90]</sup> entwickelten Reagenz. Während das entsprechende Wittig-Ylid CH<sub>2</sub>=PPh<sub>3</sub> den Ester **196** mit nur 16% Ausbeute lieferte, konnten mit der Zn/CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>/TiCl<sub>4</sub>-Mischung 61% erreicht werden. Die nachfolgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu **197** und die abschließende Überführung ins Iodid **198** verliefen problemlos mit insgesamt 93%.

### 1.4.2. Kupplungsreaktionen

Anhand der somit vorliegenden Verbindungen konnte nun die Kupplungsreaktion ausgeführt werden. Dazu wurde analog zu der Reaktion auf Weg A der lithiierte Aromat **160** gebildet.

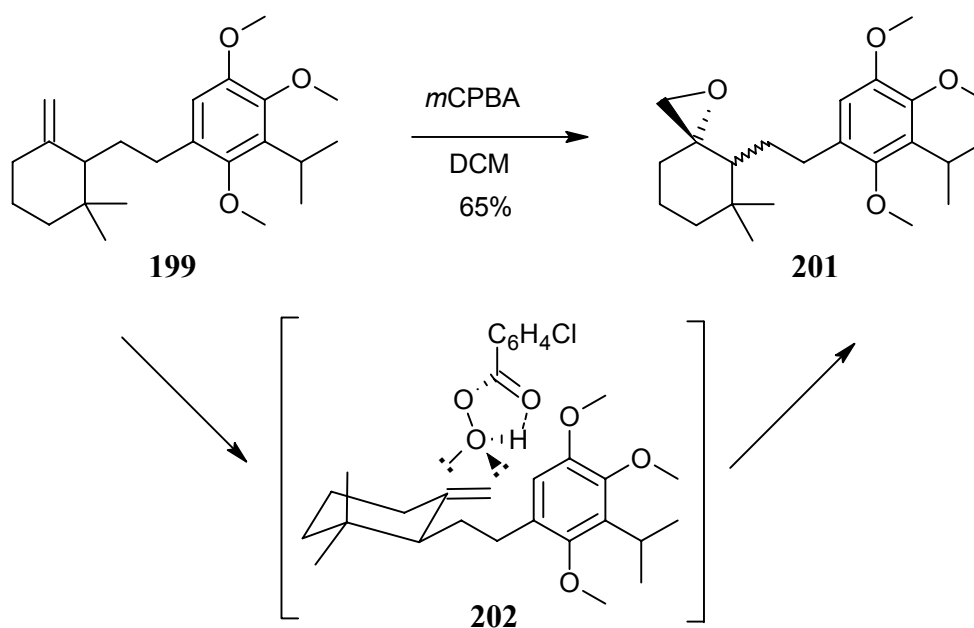


**Abbildung 61** Kupplung zum Aromaten **199**.

Diesem setzte man nun mit den Iodiden **193** und **198** um. Im Falle des acetalgeschützten Cyclohexanonderivats **193** ließ sich kein Kupplungsprodukt isolieren. Auch der Einsatz von CuCN zur Erzeugung radikalischer Bedingungen oder die Verwendung von zusätzlichen Palladiumkatalysatoren brachte nicht den gewünschten Erfolg. Einzig unter Kupfer(I)-Katalyse konnten geringe Mengen des Biarylkupplungsprodukts aus dem Aromaten **159** gefunden werden. Im Fall des exomethylen geschützten Iodids **198** dagegen verlief die Reaktion ohne Nebenprodukte mit 70% zum Aromaten **199**. Da außerdem 25% des eingesetzten Iodids sowie 24% des debromierten Aromaten **158** zurückgewonnen und erneut in die Reaktion eingebracht werden konnten, ergab sich für die Reaktion eine relativ gute Ausbeute von 92% über drei Syntheseyklen.

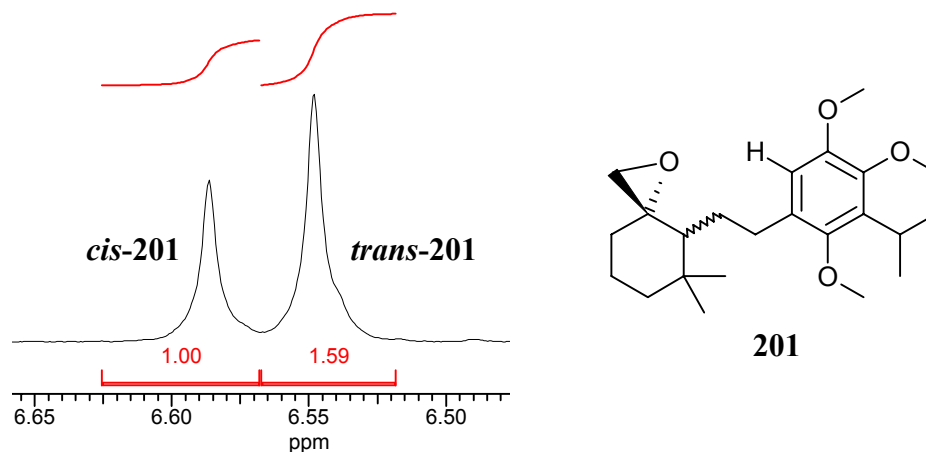
### 1.4.3. Synthese des Epoxids und Ringschlussreaktionen

Aus dem Aromaten **199** sollte nun, wie oben erwähnt, das Epoxid **201** dargestellt werden, um anschließend den mittleren Ring zu schließen. Die besten Ergebnisse hierfür wurden mit *meta*-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan erzielt.<sup>[91]</sup> Mit 65% Ausbeute konnte so ein Diastereomerengemisch des *trans*- und *cis*-verknüpften Epoxids **201** gewonnen werden.



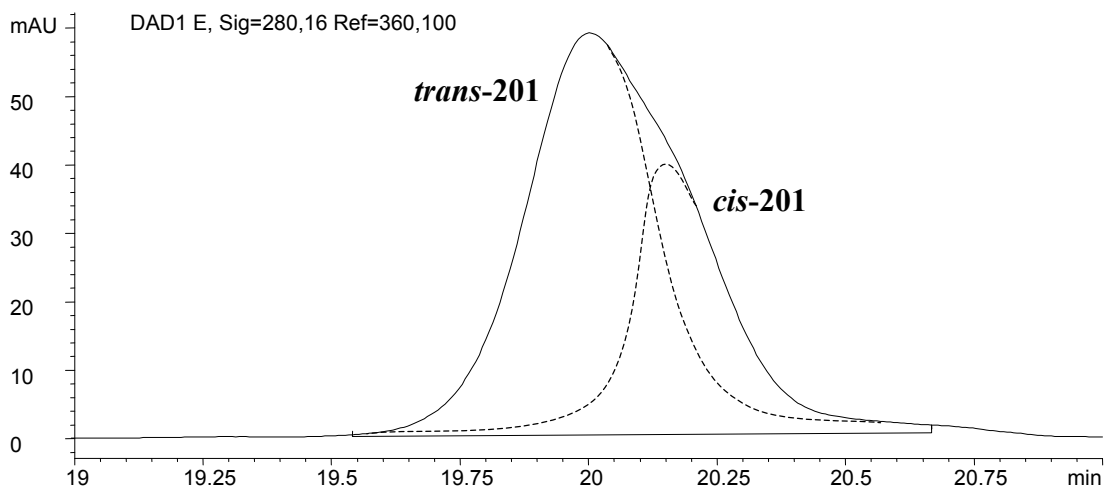
**Abbildung 62** Darstellung des Epoxids **201** als Diastereomerengemisch.

Laut Untersuchungen von Vedejs et al.<sup>[92]</sup> und Chiappe et al.<sup>[93]</sup> erfolgt der Angriff der Persäure bevorzugt aus axialer Richtung und bildet den in Abbildung 62 dargestellten Übergangszustand **202**.<sup>[94]</sup> Das heißt, es entsteht vor allem das Molekül, bei dem die beiden Kohlenstoffreste am Cyclohexanring *trans* zueinander stehen. Da der Einfluss der am Cyclohexanring vorhandenen Reste jedoch relativ gering ist, ergab sich nur eine geringe Selektivität zugunsten des benötigten Isomers von *trans/cis* = 61:39. Das Isomenverhältnis ließ sich dabei anhand der Integrale des aromatischen Protons im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Diastereomerengemischs von Epoxid **201** bestimmen.



**Abbildung 63** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums des Diastereomerengemischs von Epoxid **201**. Dargestellt sind die Integrale des aromatischen Protons die zu der *cis*- und der *trans*-verknüpften Verbindung gehören.

Um die beiden Verbindungen zu trennen und Reinstoffe zu erhalten, wurde zunächst eine analytische HPLC-Analyse durchgeführt. Wie man aus dem UV-Diagramm in Abbildung 64 entnehmen kann, laufen die beiden Isomere jedoch so nahe zusammen, dass eine präparative HPLC-Trennung nicht in Frage kam und das Diastereomerengemisch in den nachfolgenden Synthesestufen weiterverwendet werden musste.

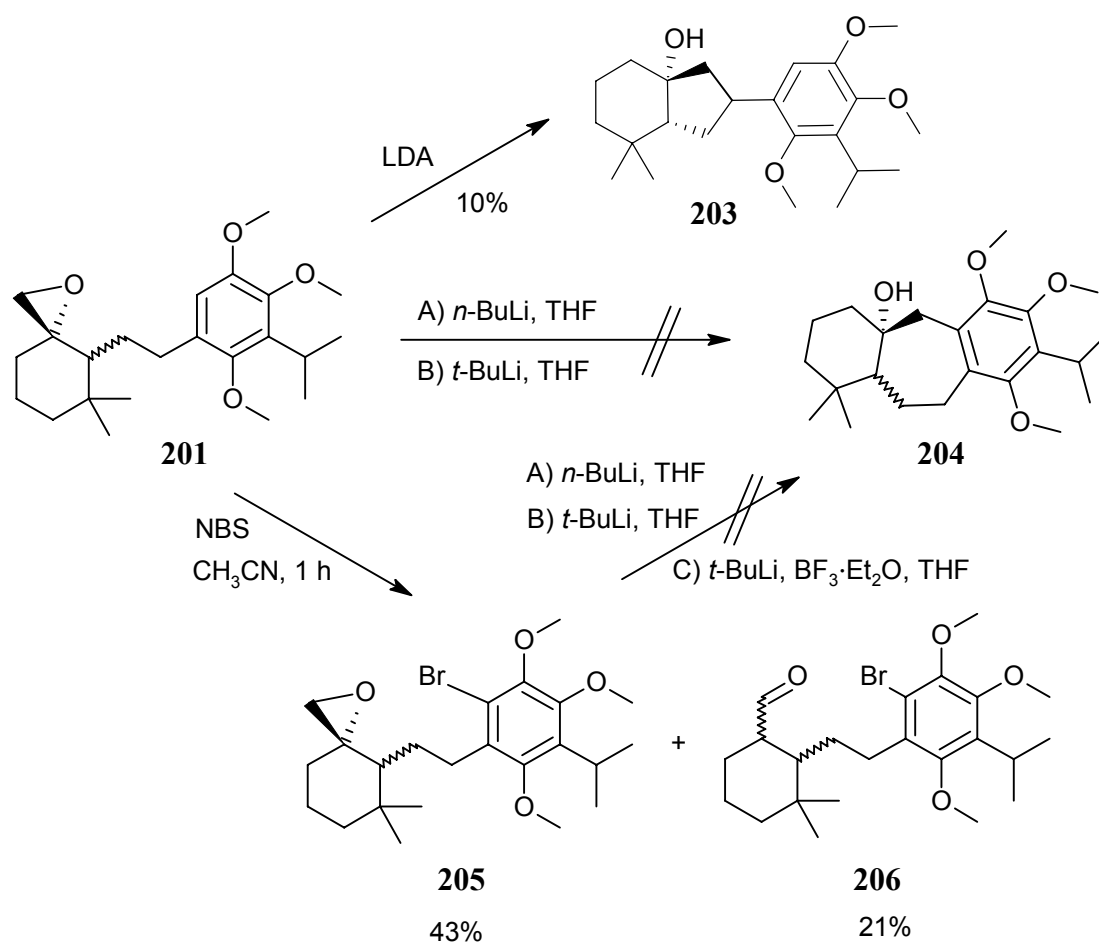


**Abbildung 64** Ausschnitt aus dem UV-Diagramm der analytischen HPLC-Analyse des Diastereomerengemischs von Epoxid **201**. Dargestellt ist die UV-Absorption bei einer Wellenlänge von 280.16 nm.

Für die Ringschlussreaktion zur Ausbildung des Tricyclus **204** wurde zunächst versucht, den Aromaten direkt mit verschiedenen Deprotonierungsmitteln zu deprotonieren. Die so



erzeugte metallorganische Verbindung sollte in Anlehnung an Vorschriften von Fukatsu et al.<sup>[95]</sup> und Fang et al.<sup>[96]</sup> intramolekular das Epoxid öffnen und dadurch den siebengliedrigen Ring schließen. Leider stellte sich jedoch heraus, dass weder mit *n*-Butyllithium noch mit *t*-Butyllithium eine Reaktion stattfand. In beiden Fällen konnte nur der unveränderte Ausgangsstoff nahezu quantitativ wieder zurückgewonnen werden. Auch mit frisch bereitetem Lithiumdiisopropylamid ließ sich das gewünschte Cyclisierungsprodukt nicht erhalten. Dafür konnte in diesem Fall neben dem Edukt auch eine kleine Menge der Verbindung **203** isoliert werden, die durch Deprotonierung an der benzylicen Position gefolgt von einer Epoxidöffnung entstanden war.

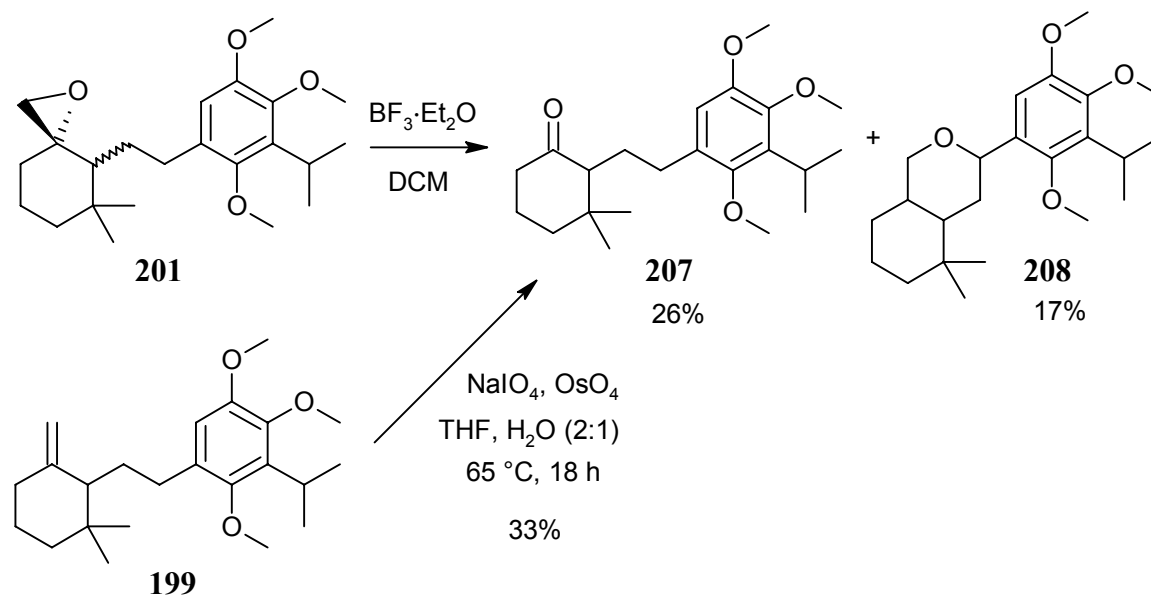


**Abbildung 65** Darstellungsversuche des Tricyclus **204**.

Da diese Ergebnisse auf Probleme bei der Deprotonierung des mehrfach substituierten Aromaten hindeuteten, wurde versucht, den Aromaten über den Umweg einer vorausgehenden Bromierung der Metallierungsreaktion zugänglicher zu machen. Hierzu konnte

man auf die bereits mehrfach erprobte Darstellung mit *N*-Bromsuccinimid in Acetonitril zurückgreifen. Bei der Umsetzung wurde so aus **201** mit 43% Ausbeute der Bromaromat **205** gewonnen. Aufgrund des im Molekül vorhandenen Oxiranstrukturelements trat dabei als Nebenprodukt mit 21% der durch Epoxidumlagerung<sup>[97]</sup> entstandene Aldehyd **206** auf. Bei dem anschließenden Versuch den Aromaten **205** zu lithiieren, zeigte sich jedoch erneut, dass mit verschiedenen starken Basen keine Reaktion eintrat. Auch der gleichzeitige Einsatz einer Lewisäure wie Bortrifluoridetherat, um das Epoxid zusätzlich zu aktivieren, brachte keinen Erfolg.

Schließlich wurde noch versucht, den Aromaten **201** durch die alleinige Verwendung einer Lewisäure in den Tricyclus **204** zu überführen. Zwar ließ sich auch auf diesem Weg kein Ringschlussprodukt isolieren, jedoch entstanden sehr interessante Nebenprodukte. So bildete sich durch Einwirkung von Bortrifluoridetherat auf das Epoxid **201** mit 17% Ausbeute das Octahydro-1*H*-isochromenderivat **208**. Als zugrundeliegender Mechanismus dürfte eine Umlagerung des gespannten Dreirings zu dem heterocyclischen Sechsring angenommen werden, welcher vermutlich stabiler ist als der ursprünglich beabsichtigte siebengliedrige Ring.



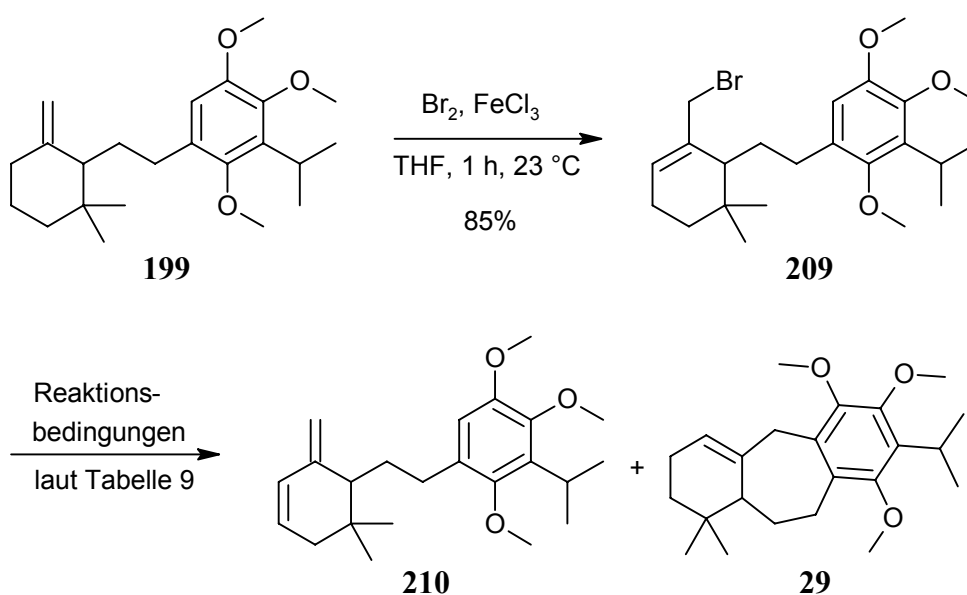
**Abbildung 66** Darstellung des Ketons **207**.

Als zweites Nebenprodukt konnte mit 26% Umsatz das Cyclohexanonderivat **207** isoliert werden. Da für diese Reaktion kein Mechanismus in der Literatur gefunden werden konnte, sollte die Struktur von **207** zusätzlich zu der analytischen Auswertung durch eine alter-

native Synthese bewiesen werden. Hierfür wurde eine Darstellung aus der Exomethylengruppe in Verbindung **199** angestrebt. Während die Ozonolyse als klassische Methode zur Spaltung von Doppelbindungen in diesem Fall unter Standardbedingungen<sup>[98]</sup> kein Produkt lieferte, ließ sich in Anlehnung an eine Vorschrift von Ireland et al.<sup>[99]</sup> mit Natriumperiodat und Osmiumtetroxid in einer 2:1-Mischung aus THF und Wasser das Keton **207** mit einer nicht optimierten Ausbeute von 33% gewinnen. Ein Vergleich der analytischen Daten, insbesondere der NMR-Spektren, zeigte dabei eine vollkommene Übereinstimmung mit dem Produkt aus obiger Reaktion. Weitere Studien zu möglichen Mechanismen oder zur Überprüfung der Allgemeingültigkeit der gefundenen Reaktion wurden in diesem Rahmen nicht durchgeführt.

#### 1.4.4. Synthese des Salvadion A Grundkörpers

Da sämtliche bisherigen Versuche den siebengliedrigen Ring zu schließen gescheitert sind, wurde eine alternative Methode eingeschlagen. Nach einer Vorschrift von Welch et al.<sup>[100]</sup> lässt sich aus einer exocyclischen Doppelbindung durch allylische Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid ein Allylbromid herstellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion an dem Aromaten **199** konnte jedoch festgestellt werden, dass eine Umsetzung mit elementarem Brom und wasserfreiem Eisen(III)-chlorid die besten Ergebnisse lieferte. Während damit 85% des Allylbromids **209** erhalten werden konnten, waren es mit *N*-Bromsuccinimid selbst bei einer Reaktionszeit von 18 h nur 58%.



**Abbildung 67** Darstellung des Salvadion A Grundkörpers **29**.

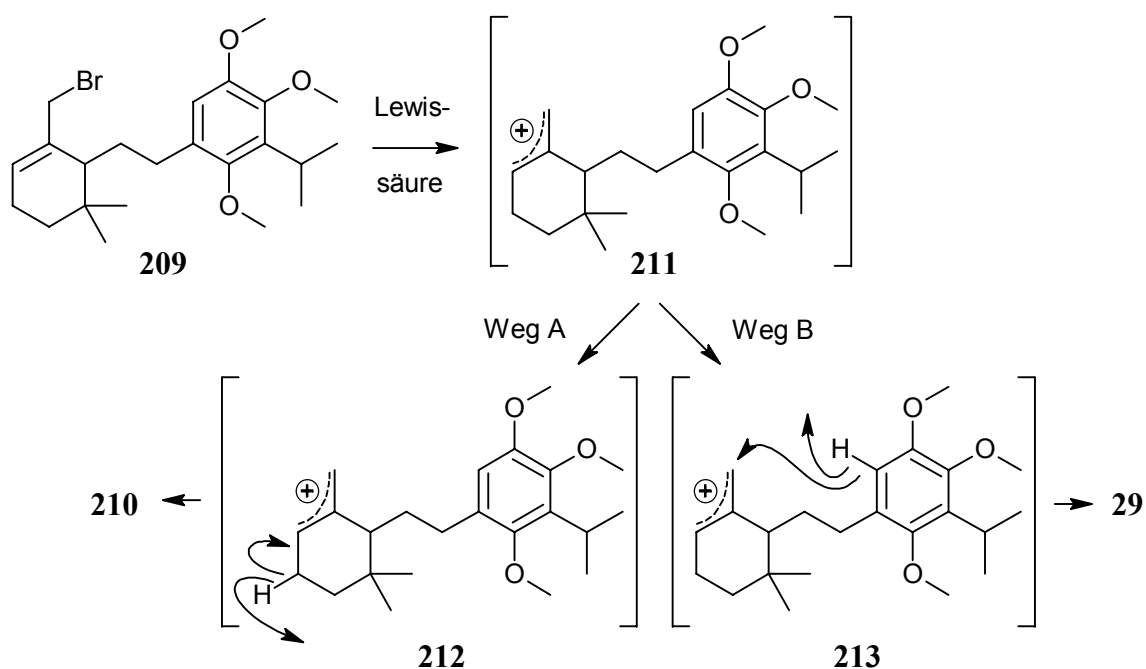
Aus der so dargestellten Verbindung **209** sollte nun unter Friedel-Crafts-Bedingungen mit einer Lewisäure als Katalysator der Ringschluss erfolgen. Hierzu wurden die in Tabelle 9 aufgeführten Bedingungen untersucht.

**Tabelle 9**      Verschiedene Bedingungen für die Ringschlussreaktion.

Eintrag	Lewisäure	Hilfsreagenz	Temperatur °C	Ausbeute %	
				<b>210</b>	<b>29</b>
1	AlCl <sub>3</sub>	---	23	0	0
2	AlCl <sub>3</sub>	TiCl <sub>4</sub>	65	0	0
3	<i>n</i> -BuLi	---	23	16	0
4	<i>n</i> -BuLi	TMEDA, ZnCl <sub>2</sub>	65	23	0
5	FeCl <sub>3</sub>	---	65	52	21
6	ZnCl <sub>2</sub>	---	65	65	28
7	<b>ZnCl<sub>2</sub></b>	<b>CuCl</b>	<b>65</b>	<b>6</b>	<b>64</b>

Anfängliche Versuche mit Aluminiumtrichlorid erwiesen sich dabei als ungeeignet für die Ringschlussreaktion. Während mit Butyllithium als Base (Eintrag 3 und 4) auch nur das Eliminierungsnebenprodukt **210** in geringer Ausbeute gewonnen werden konnte, gelang es durch Einsatz von Eisen(III)-chlorid unter Rückflussbedingungen (Eintrag 5) erstmals den Ring zum Tricyclus **29** zu schließen und den Gesamtumsatz merklich steigern. Eine weitere Verbesserung brachte schließlich die Verwendung von Zinkchlorid als Lewisäure (Eintrag 6). Trotzdem dominierte in allen bisherigen Fällen ausschließlich das unerwünschte Eliminierungsprodukt **210**.

Ein möglicher Mechanismus für die Entstehung der beiden Reaktionsprodukte ist in Abbildung 68 wiedergegeben. Unter Einwirkung der Lewisäure auf das Allylbromid **209** kommt es wahrscheinlich zur Ausbildung der kationischen Zwischenstufe **211**. Diese kann sich nun entweder durch Eliminierung eines Protons aus dem Cyclohexanring stabilisieren und das Nebenprodukt **210** formen (Weg A) oder es spaltet sich das aromatische Proton ab, was die Schließung des mittleren Rings zur Folge hat und das Produkt **29** bildet (Weg B).

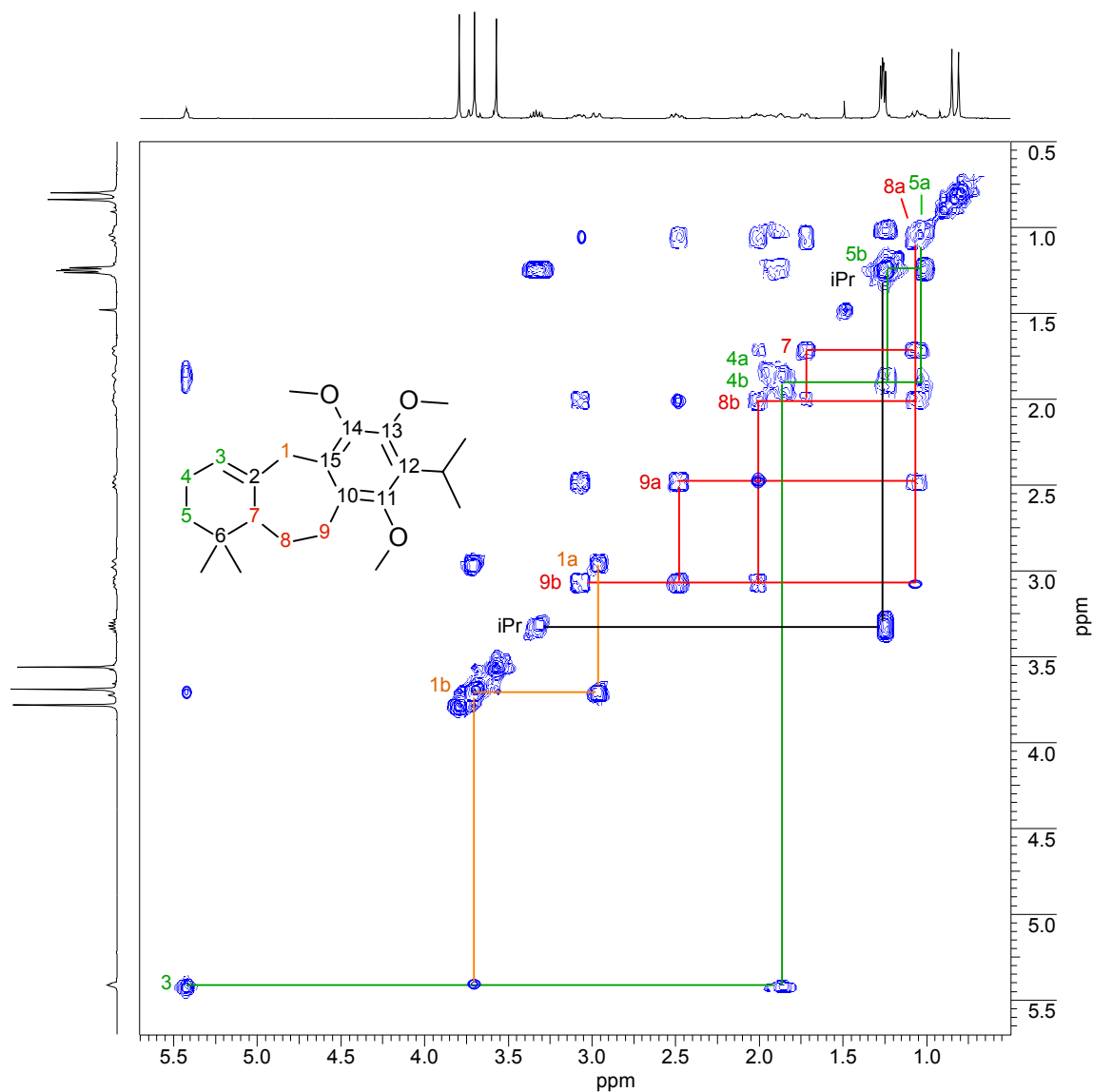


**Abbildung 68** Möglicher Mechanismus der Ringschlussreaktion.

Um nun die Ausbeute an der gewünschten Substanz **29** zu verbessern, wurde versucht, die Abspaltung des aromatischen Protons durch Zusatz von Kupfer(I)-salzen zu erleichtern. Bei der erneuten Durchführung der Ringschlussreaktion mit Zinkchlorid und Kupfer(I)-chlorid (Eintrag 7) ließ sich so in der Tat das Nebenprodukt **210** auf 6% zurückdrängen und der Tricyclus **29** mit einer Ausbeute von 64% darstellen. Da außerdem 22% des eingesetzten Allylbromids **209** zurückgewonnen und erneut in die Reaktion eingebracht werden konnten, ergab sich für die Reaktion eine relativ gute Ausbeute von 81% über drei Synthesezyklen.

Die Konstitution von **29** ließ sich eindeutig mit Hilfe der NMR-Spektroskopie, insbesondere mit dem in Abbildung 69 dargestellten  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum bestimmen. Neben der Abwesenheit aromatischer Signale aufgrund der nun vollständigen Substitution des Aromaten findet sich nur ein olefinisches Signal. Dieses koppelt zum einen schwach über die Doppelbindung hinweg ( $^4J$ -Kopplung) mit einem der beiden H-1-Protonen, die ansonsten isoliert sind und nur mit sich selbst einen Kreuzpeak liefern, zum anderen mit den dicht beieinander liegenden Signalen H-4a und H-4b. Diese wiederum stehen in Nachbarschaft mit den H-5-Protonen. Als weiteres isoliertes Kopplungssystem tritt die Ethylbrücke des siebengliedrigen Rings mit den Signalen H-7, H-8 und H-9 auf, wobei die  $^4J$ -Kopplung zwischen H-7 und H-3 in diesem Falle noch schwächer ist und erst in einer tieferen

Schnittebene als der dargestellten sichtbar wird. Als letztes kann man schließlich noch den Kreuzpeak der am Aromaten sitzenden Isopropylgruppe identifizieren.



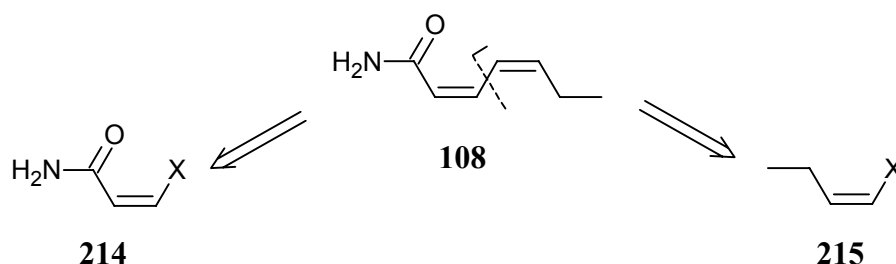
**Abbildung 69**  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum des Tricyclus **29**

Anhand des hier dargelegten Weges ließ sich die bisher einzige veröffentlichte Darstellung von **29** durch Bullock und Majetich<sup>[22]</sup> (siehe Kapitel II.1.2) entscheidend verbessern. Während sie eine Gesamtausbeute von nur 12% über 13 Stufen erzielen konnten, ergab sich im beschriebenen Fall eine fast dreimal so große Gesamtausbeute von 35% bei einer gleichzeitigen Verringerung der linearen Syntheseschritte auf acht. Da die weitere Synthese zu Salvadion A (**8**) von dieser Verbindung aus bereits von Majetich et al.<sup>[21,22]</sup> (siehe Abbildung 9 und Abbildung 10 in Kapitel II.1.2) durchgeführt worden war, konnte somit die formale Totalsynthese des Naturstoffs abgeschlossen werden.

## 2. Synthesewege zur Darstellung von Enamiden

### 2.1. Synthese des zweifach ungesättigten Heptansäureamids

Um eine Enamidsynthese für die Benzolactonenamide Salicylihalamide A (**51**) und B (**52**) sowie Apicularen A (**53**) erarbeiten zu können, war es zunächst nötig, das in der Seitenkette enthaltene (2*Z*,4*Z*)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**) darzustellen.



**Abbildung 70** Retrosynthese der Amidseitenkette.

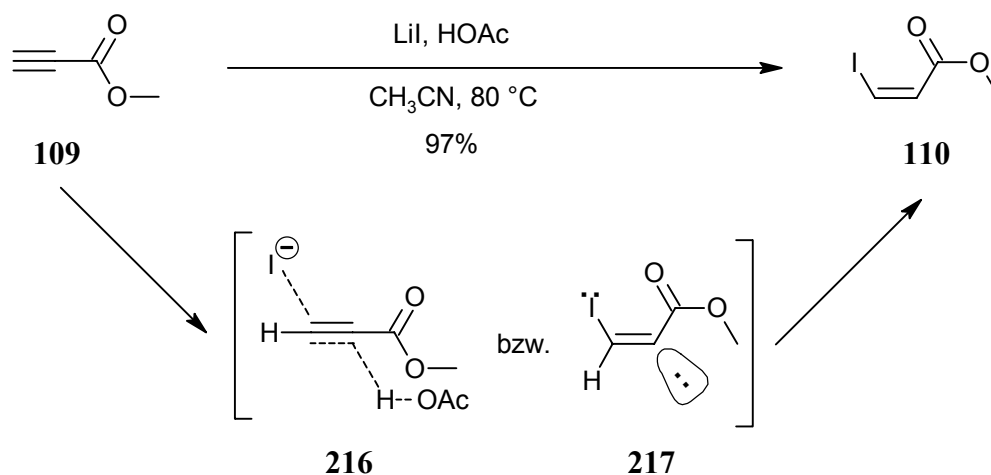
Betrachtet man das Molekül unter einem retrosynthetischen Aspekt, so bietet es sich an, das Molekül an der Verknüpfungsstelle zwischen den beiden Doppelbindungen in zwei Teilstücke **214** und **215** zu zerschneiden.

#### 2.1.1. Darstellung aus zwei Alkenfragmenten

Die erste Idee zur Synthese des zweifach ungesättigten Heptadiensäureamids **108** bestand darin, für die beiden Fragmente **214** und **215** jeweils eine Verbindung mit einer *cis*-Doppelbindung einzusetzen und diese unter Erhalt der Konstitution miteinander zu verknüpfen. Als Grundlage für die Kupplungsbedingungen diente eine Veröffentlichung von Tellier et al.<sup>[101]</sup>. Hier wurde zunächst eine lithiumorganische Verbindung aus einem Halogenalken generiert. Diese überführte man anschließend in die entsprechende zinkorganische Verbindung, die unter Palladiumkatalyse mit einem zweiten Halogenalken gekuppelt wurde. Im Gegensatz zum vorliegenden Fall, bei dem eine funktionelle Carbonylgruppe in unmittelbarer Umgebung zur Doppelbindung vorhanden ist, bestand das Fragment **214** dort aus einem reinen Iodalken mit einem längeren Alkylrest in Nachbarschaft. Trotzdem schien die Methode aussichtsreich, da sich erste Versuche mit Butyllithium als Testverbindung bei einer ohne Optimierung erreichten Ausbeute von 52% als durchaus erfolgver-

sprechend erwiesen hatten (siehe Eintrag 1 in Tabelle 10). Als Erstes galt es daher die beiden Teilstücke darzustellen.

Für das Bruchstück **214** konnte die Verbindung **110** als Synthesebaustein in sehr guter Ausbeute nach einer Vorschrift von Lu et al.<sup>[102]</sup> aus dem kommerziell erhältlichen Propiolsäuremethylester (**109**) hergestellt werden. Hierbei wurden Lithiumiodid und Essigsäure in Acetonitril als Lösungsmittel verwendet.



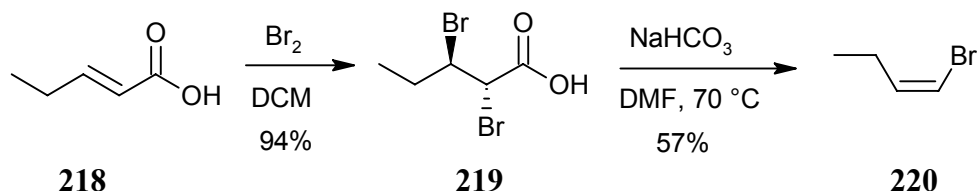
**Abbildung 71** Synthese des Esters **110** mit den denkbaren Übergangszuständen **216** beziehungsweise **217**.

Die formale Addition von Iodwasserstoff verlief dabei selektiv zum *Z*-Isomer. Die entsprechende *trans*-Verbindung wurde nicht gefunden. Bezüglich des Mechanismus sind zwei mögliche Erklärungen denkbar. Zum einen könnte sich ein termolekularer Übergangszustand aus Iodid, Essigsäure und Alkinderivat ausbilden. Die Anordnung des Iodid und der Essigsäure auf der selben Seite der Dreifachbindung würde zu einer sterischen Abstoßung führen und gegenüber dem anderen Fall, das heißt, beide Moleküle auf unterschiedlichen Seiten der Bindung (vergleiche **216**), benachteiligt sein. Zum anderen wäre ein stereoelektronischer Effekt möglich. Hierbei erfolgt die nucleophile Addition von Iodid an die Dreifachbindung so, dass das freie Elektronenpaar des entstandenen Vinylanions und der elektronenreiche Iodsubstituent möglichst weit voneinander entfernt, das heißt, ebenfalls auf unterschiedlichen Seiten der Dreifachbindung stehen (vergleiche **217**). Beide stabilere Übergangszustände haben schließlich die bevorzugte Ausbildung des *cis*-Isomers zu Folge.

Als Kupplungspartner **215** wurde das Bromid **220** dargestellt.<sup>[103]</sup> Hierzu ging man zunächst von der käuflichen (*2E*)-Pent-2-ensäure (**218**) aus, die mit Brom in das Dibromid

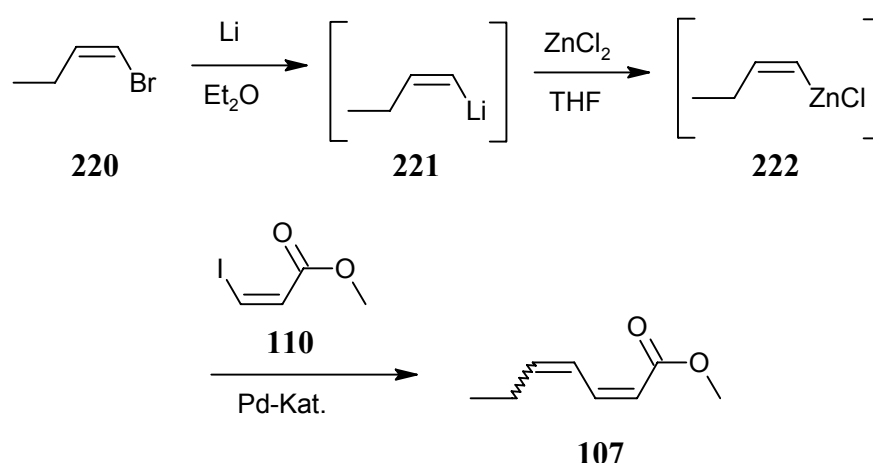


**219** umgeformt wurde. Durch Bromdecarboxylierung in Dimethylformamid mit Natriumhydrogencarbonat ließ sich schließlich selektiv das *cis*-Alken **220** erhalten, das aufgrund des geringen Siedepunktes von 86 °C durch Destillation gereinigt werden konnte.



**Abbildung 72** Synthese von (1Z)-1-Brombut-1-en (**220**).

Mit Hilfe dieser Teilstücke, ließ sich nun die Kupplungsreaktion durchführen. Nach einer erfolgreichen Testreaktion (Eintrag 1 in Tabelle 10) stellte sich jedoch leider heraus, dass bei der Verwendung von **220**, das mit Butyllithium in absolutem THF in die lithiumorganische Verbindung **221** und anschließend mit Zinkchlorid in die zinkorganische Verbindung **222** überführt wurde, keine Reaktion mit **110** zu beobachten war. Auch brachte die Verwendung von metallischem Lithium oder der Einsatz eines aktiveren Palladiumkatalysators, wie Bis(dibenzylidenaceton)-palladium(0) zunächst keinen Erfolg. In allen Fällen (Eintrag 2 bis 4) konnte nur die Iodverbindung **110** wieder zurückgewonnen werden.



**Abbildung 73** Exemplarisches Beispiel (Eintrag 13 in Tabelle 10) der Kupplung.

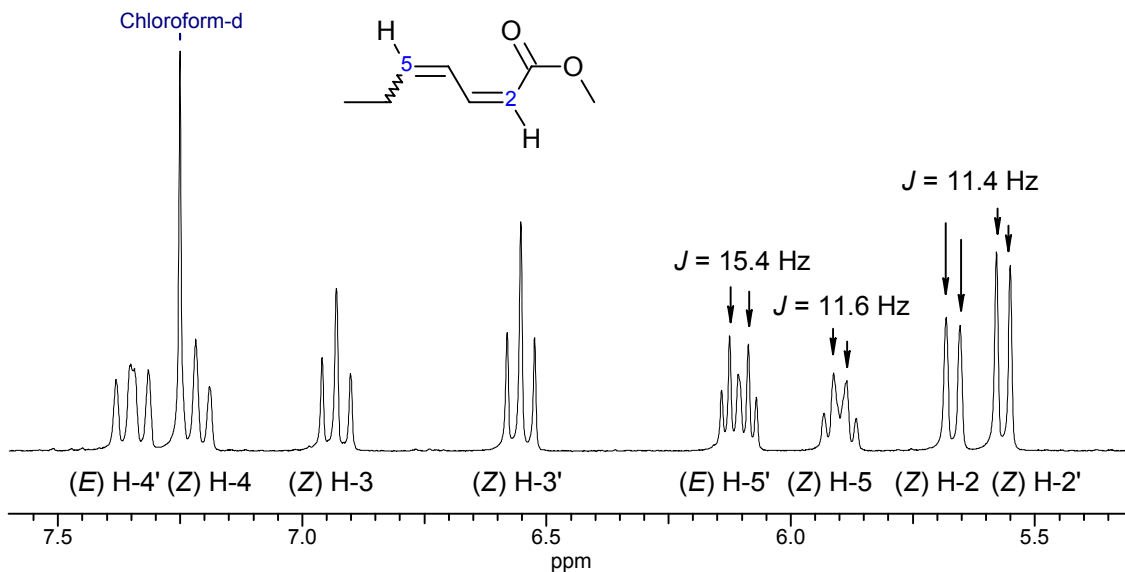
Daher wurde als nächstes versucht, anstelle des Bromids **220** den Ester **110** umzupolen. Dieser wurde hierzu mit Zinkpulver versetzt und der palladiumkatalysierten Kupplung unterzogen.<sup>[104]</sup> Doch auch in diesem Fall trat selbst unter Rückflussbedingungen keine Reak-

tion ein. Auch die Verwendung anderer metallorganischer Verbindungen, wie Magnesium- oder Lithiumderivate, die aus dem Bromalken **220** generiert wurden, brachten keinen Erfolg (Einträge 6 bis 8).

**Tabelle 10** Verschiedene Reaktionsbedingungen für die Kupplung zu **107**.  
(<sup>a</sup> Reaktion direkt mit *n*-BuLi statt mit **221**)

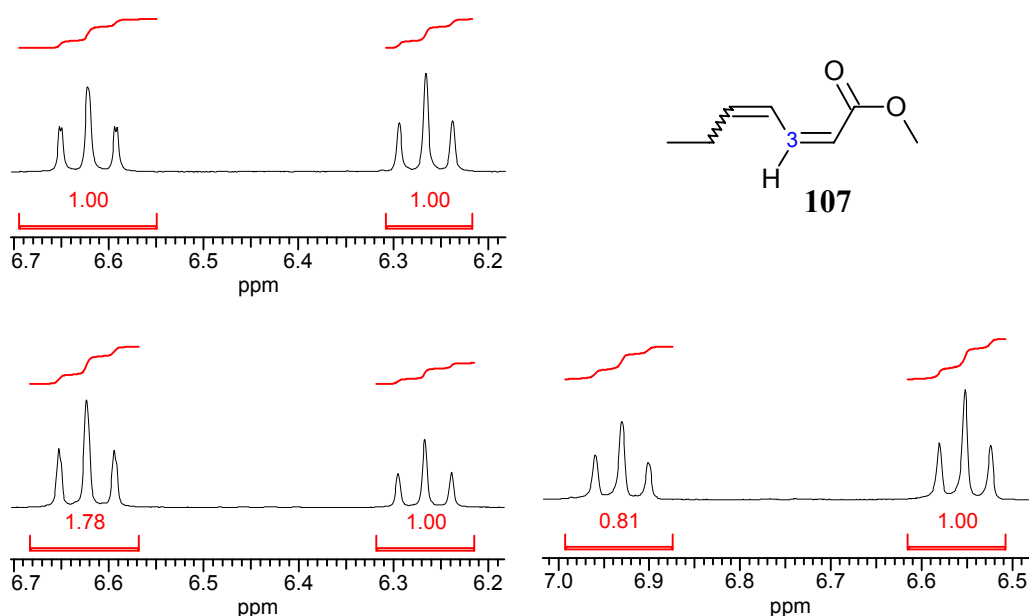
Eintrag	Umpolungs- mittel	Hilfs- reagenz	Katalysator	Ausbeute %	2 <i>Z</i> ,4 <i>Z</i> /2 <i>Z</i> ,4 <i>E</i>
1	<i>n</i> -BuLi	ZnCl <sub>2</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	52	2 <i>Z</i> , 100% <sup>a</sup>
2	<i>n</i> -BuLi	ZnCl <sub>2</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	0	---
3	Li	ZnCl <sub>2</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	0	---
4	<i>n</i> -BuLi	ZnCl <sub>2</sub>	Pd(dba) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub>	0	---
5	Zn	---	Pd(dba) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub>	0	---
6	Mg	---	Pd(dba) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub>	0	---
7	Li	---	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	0	---
8	Li	---	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	0	---
9	<i>n</i> -BuLi	ZnCl <sub>2</sub>	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	5	nicht best.
10	<i>t</i> -BuLi	ZnCl <sub>2</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	0	---
11	<i>t</i> -BuLi	ZnCl <sub>2</sub>	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	53	50:50
12	Li	ZnCl <sub>2</sub>	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	0	---
<b>13</b>	<b>Li, Et<sub>2</sub>O</b>	<b>ZnCl<sub>2</sub></b>	<b>PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub></b>	<b>70</b>	<b>64:36</b>
14	Li, Et <sub>2</sub> O	ZnCl <sub>2</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	73	45:55

Erst mit Hilfe des äußerst reaktiven Bis-(acetonitril)-palladium(II)-chlorid-Katalysators<sup>[105]</sup> konnten erstmalig Spuren vom Kupplungsprodukt **107** gefunden werden (Eintrag 9).<sup>[106]</sup> Eine deutliche Steigerung der Ausbeute auf 53% wurde schließlich durch den Ersatz von *n*-Butyllithium durch *tert*-Butyllithium als Metallierungsreagenz erreicht. Wie aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abbildung 75) bestimmt werden konnte, trat jedoch unter diesen Bedingungen eine vollständige Isomerisierung der ursprünglichen *cis*-Doppelbindung im Bromid **220** auf, sodass nur eine 1:1-Mischung von (2*Z*,4*Z*)- und (2*Z*,4*E*)-Hepta-2,4-diensäuremethylester isoliert werden konnte. Den Beweis dafür, dass es zu einer Isomerisierung der 4,5-Doppelbindung gekommen sein muss, konnte anhand der Kopplungskonstanten erbracht werden. Während man aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abbildung 74) für die beiden Dubletts des H-2-Protons jeweils eine Kopplung von  $J = 11.4$  Hz ermitteln kann, was in beiden Fällen einer *cis*-Konfiguration entspricht, finden sich für die Signale des H-5-Protons  $J = 11.6$  Hz beziehungsweise  $J = 15.4$  Hz für die Dublettkopplung, das heißt, es muss je eine *cis*- und eine *trans*-konfigurierte Doppelbindung vorliegen.



**Abbildung 74** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des (2Z,4Z)- und (2Z,4E)-Isomerenmischs des Esters **107**.

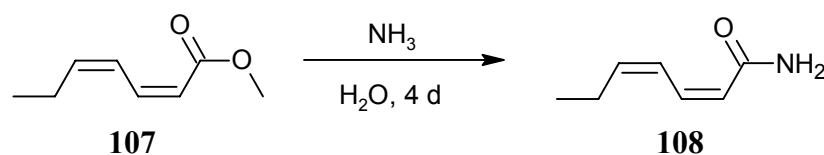
Da die Isomerisierung bei der Metallierung erfolgt sein musste, wurde nach einer alternativen Methode gesucht. Von Crump et al.<sup>[107]</sup> war beobachtet worden, dass mit metallischem Lithium die *cis*-Konformation einer ursprünglichen Doppelbindung erhalten bleibt.



**Abbildung 75** Ausschnitte aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des Esters **107**, der unter den Bedingungen von Eintrag 11 (oben), 13 (links) und 14 (rechts) in Tabelle 10 dargestellt wurde. Wiedergegeben sind die Integrale des H-3-Protons der (2Z,4Z)- (jeweils linkes Signal) und (2Z,4E)-Verbindung (jeweils rechtes Signal).

Verwendet man das Metall im vorliegenden Fall, musste jedoch festgestellt werden, dass erneut keine Kupplung eintrat. Erst ein Wechsel von absolutem THF auf Diethylether als Lösungsmittel für den ersten Reaktionsschritt brachte den gewünschten Erfolg. Neben einer weiteren Ausbeutesteigerung auf 70%, konnte ein Isomerenverhältnis zu Gunsten der (2Z,4Z)-Verbindung von 64:36 erreicht werden.

In allen weiteren Versuchen gelang es jedoch nicht, dieses Verhältnis noch weiter zu verbessern. Vermutlich kommt es bei der Bildung des zinkorganischen Moleküls zu einer gewissen Isomerisierung der Doppelbindung, wie sie auch schon von Knochel et al.<sup>[104]</sup> bei seinen Arbeiten beobachtet werden konnte. Interessant ist auch die Tatsache, dass unter sonst gleichen Bedingungen, die Verwendung von Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) zwar die Ausbeute erneut steigerte, gleichzeitig aber den Isomerenüberschuss der *cis*-konfigurierten Doppelbindung drastisch verringerte. Damit dürften die in Eintrag 13 gefundenen Bedingungen als Optimum der vorliegenden Kupplungsreaktion angesehen werden können.



**Abbildung 76** Vervollständigung der Synthese zum (2Z,4Z)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**).

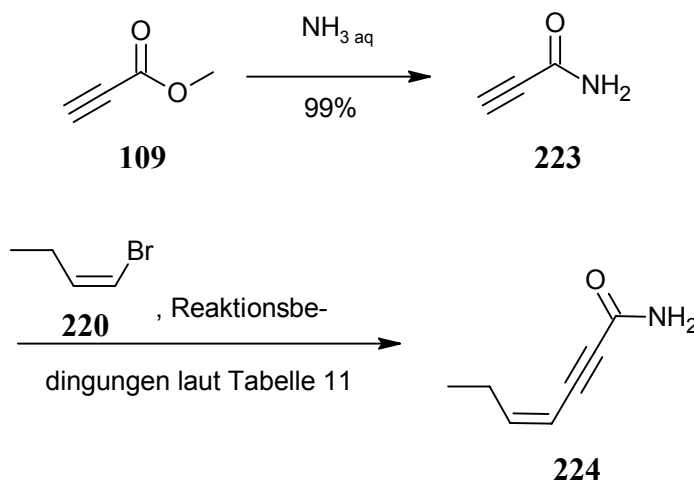
Aus dem so erhaltenen Ester **107** konnte schließlich das Amid **108** in 36% Ausbeute hergestellt werden, indem man ihn nach den von Fürstner et al.<sup>[45b]</sup> beschriebenen Bedingungen mit wässrigem Ammoniak versetzte und mehrere Tage bei Raumtemperatur rühren ließ.

Direkte Kupplungsversuche mit einem *cis*-konfigurierten Amid anstelle des Esters **110** wurden aufgrund der Acidität der primären Amidgruppe nicht durchgeführt.

### 2.1.2. Darstellung aus einem Alkin- und einem Alkenfragment

Eine weitere Methode zur Darstellung des Heptadiensäureamids **108** wurde in der Umsetzung eines Alkinfragments mit einem *cis*-konfigurierten Alken gesehen. Das Alkin sollte sich nach erfolgreicher Kupplung unter Lindlar-Bedingungen zum gewünschten Produkt hydrieren lassen.

Als Edukt diente wiederum der Propiolsäuremethylester (**109**), der nach einer Vorschrift von Mitchell et al.<sup>[108]</sup> nahezu quantitativ in das Amid **223** überführt werden konnte, indem man ihn bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit wässrigem Ammoniak versetzte und nach zweistündigem Rühren sämtliche flüchtige Ausgangsstoffe im Vakuum entfernte.



**Abbildung 77** Darstellung des Amids **223** mit anschließender Kupplungsreaktion.

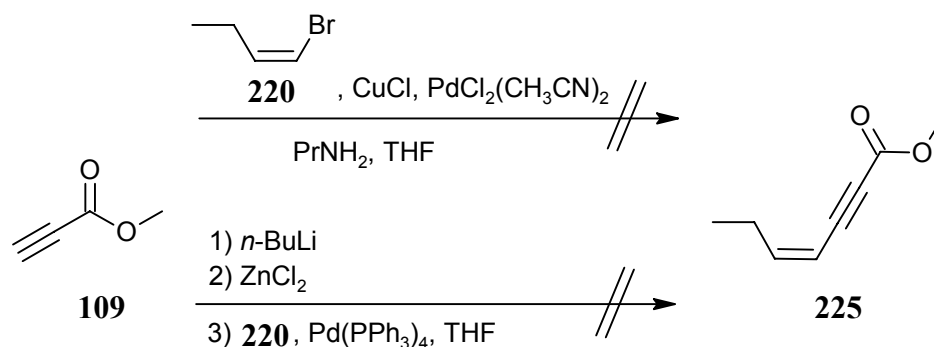
Mit Hilfe des bereits dargestellten Bromids **220** konnten nun verschiedene Kupplungsbedingungen untersucht werden. Hierfür wurden jeweils 0.2 Äquivalente eines Kupferkatalysators und 0.02 Äquivalente eines Palladiumkatalysators sowie *n*-Propylamin als Hilfsbase eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

**Tabelle 11** Verschiedene Reaktionsbedingungen für die Kupplung.

Eintrag	Kupferkatalysator	Palladiumkatalysator	Lösungsmittel	Ausbeute %
1	CuI	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	MeOH	0
2	CuI	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Toluol	0
3	CuI	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	Pyridin	0
4	CuCl	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	MeOH	0
5	CuCl	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	MeOH	3

Wie man erkennen kann, war keine der gewählten Reaktionsbedingungen erfolgreich. Einzig mit Kupfer(I)-chlorid und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) in Methanol konnte eine kleine Menge an Kupplungsprodukt **224** isoliert werden.

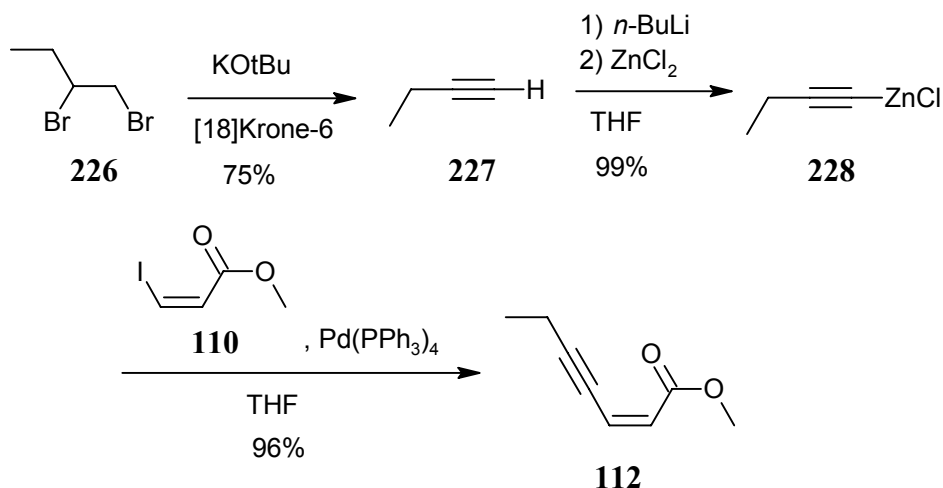
Daher wurde als Alternative versucht, den Propiolsäuremethylester (**109**) mit dem Bromalken **220** zum Ester **225** umzusetzen. Doch auch hier konnte weder mit den oben beschriebenen Bedingungen der Kupferkatalyse, noch über eine palladiumkatalysierte Reaktion der zinkorganischen Verbindung ein Kupplungsprodukt gewonnen werden.



**Abbildung 78** Kupplungsversuche zum Ester **225**.

Als letzte Möglichkeit, wurde schließlich der umgekehrte Fall untersucht, bei dem die andere Kupplungskomponente in eine metallorganische Verbindung überführt wird und anstelle der 4-Alken-2-in-Verbindung eine 2-Alken-4-in-Verbindung entsteht. Dazu war zunächst die Synthese von Butinylzinkchlorid (**228**) erforderlich. Nach Brandsma<sup>[109]</sup> wurde von 1,2-Dibrombutan (**226**) ausgegangen. Über eine zweifache Eliminierung von Bromwasserstoff mit Kalium-*tert*-butanolat und [18]Krone-6 in hochsiedendem Petrolether konnte durch Destillation das leichtflüchtige 1-Butin (**227**) gewonnen werden. Das bei Raumtemperatur als Gas vorliegende Molekül wurde sofort mit Butyllithium deprotoniert und anschließend mit einer definierten Lösung von Zinkchlorid in absolutem THF in die zinkorganische Verbindung **228** umgewandelt, wobei eine Gesamtausbeute von 74% erreicht werden konnte.

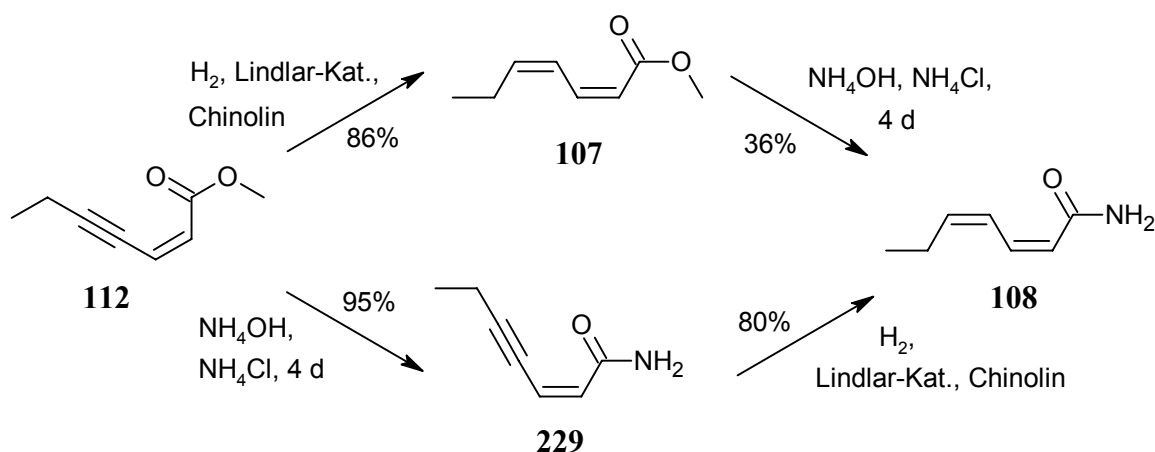
Die so erhaltene metallorganische Komponente ließ sich nun anhand einer auf Negishi basierenden Kreuzkupplungsreaktion<sup>[60]</sup> mit einer Mischung aus dem Ester **110** und dem Palladiumkatalysator Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) zum Kupplungsprodukt **112** umsetzen.



**Abbildung 79** Darstellung des Esters **112** über eine Negishi-Kupplung.

Dieser Ansatz war zwar schon von Fürstner et al.<sup>[45b]</sup> in der Literatur beschrieben worden (vergleiche Kapitel II.2.3.4), doch konnte durch Variation der Reaktionsbedingungen die von ihm erreichte, bereits sehr gute Ausbeute von 90%, noch weiter auf 96% gesteigert werden.

Zum Abschluss der Synthese musste nun noch die zweite Doppelbindung generiert und analog zu oben die Esterfunktion in das Amid überführt werden.



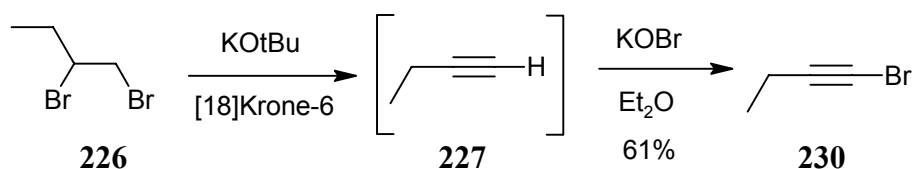
**Abbildung 80** Darstellung des Heptadiensäureamids **108**.

In Analogie zur Vorgehensweise von Fürstner, wurde zunächst die Doppelbindung mit Hilfe eines Lindlar-Katalysators hydriert. Während dabei mit 86% gegenüber literaturgegebenen 80% eine etwas größere Ausbeute erreicht werden konnte, verlief die anschließende Aminolyse nur mit einem Umsatz von 36% anstelle der veröffentlichten 62%.

Eine deutliche Ausbeutesteigerung mit 76% über beide Stufen ließ sich durch eine Umkehr der beiden Reaktionsschritte erreichen. Zuerst wurde demnach das (2Z)-Hept-2-en-4-insäureamid (**229**) dargestellt, welches schließlich zu **108** reduziert wurde. Entscheidend für eine gute Ausbeute bei der Hydrierung war das rechtzeitige Abbrechen der Reaktion, bevor eine Überhydrierung zum gesättigten Alkan auftreten konnte.

### 2.1.3. Darstellung aus zwei Alkinfragmenten

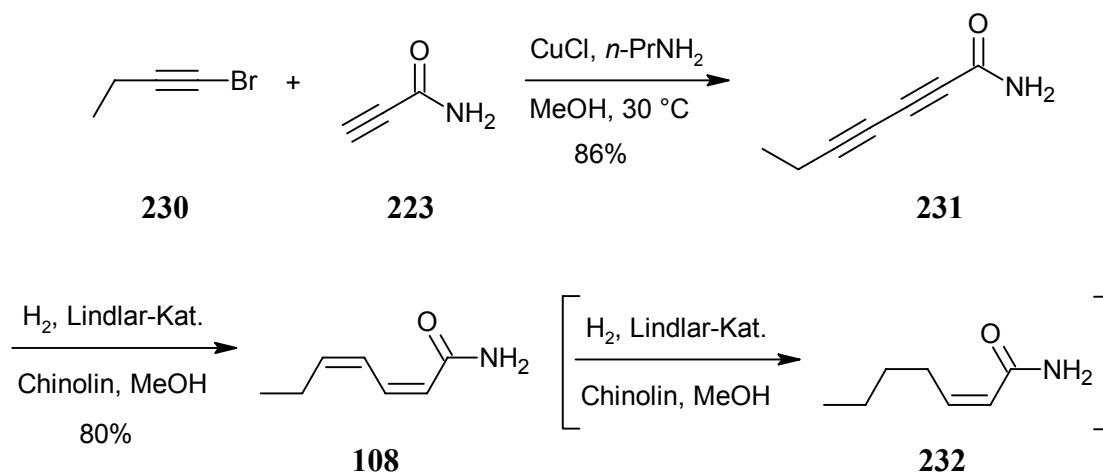
Zum Abschluss wurde noch die Synthese aus zwei Alkinfragmenten untersucht. Hierfür konnte erneut das Propinsäureamid **223** als eine Komponente verwendet werden. Als Kupplungspartner wurde 1-Brombut-1-in (**230**) benötigt, dessen Synthese ebenfalls aus dem 1,2-Dibrombutan (**226**) gelang. Analog zu oben konnte zunächst But-1-in (**227**) generiert werden, welches wegen seiner Flüchtigkeit nicht isoliert, sondern gleich in einer Eintropfreaktion mit einer frischbereiteten Kaliumhypobromidlösung zu einer etherischen Lösung von Brombutin **230** weiterverarbeitet wurde.<sup>[109b,c]</sup> Ein lösungsmittelfreier Reinstoff wurde von **230** aufgrund des immer noch relativ geringen Siedepunktes von 90 °C und einer stark tränenreizenden Wirkung, die mit einem intensiven Geruch verbunden ist, nicht isoliert.



**Abbildung 81** Darstellung von 1-Brombut-1-in (**230**).

Für die Kupplung der Fragmente wurde eine von Cadiot-Chodkiewicz<sup>[109c,110]</sup> entwickelte Methode gewählt, bei der Verbindungen mit entständigen Dreifachbindungen und 1-Bromalkinderivate in Gegenwart eines aliphatischenamins unter Kupfer(I)-Katalyse miteinander verbunden werden können. Im vorliegenden Fall ließ sich so das Hepta-2,4-diinsäureamid (**231**) mit einer sehr guten Ausbeute von 86% aus den Edukten **230** und **223** durch Verwendung von Kupfer(I)-chlorid und *n*-Propylamin bei einer Temperatur von 30 °C in Methanol gewinnen.

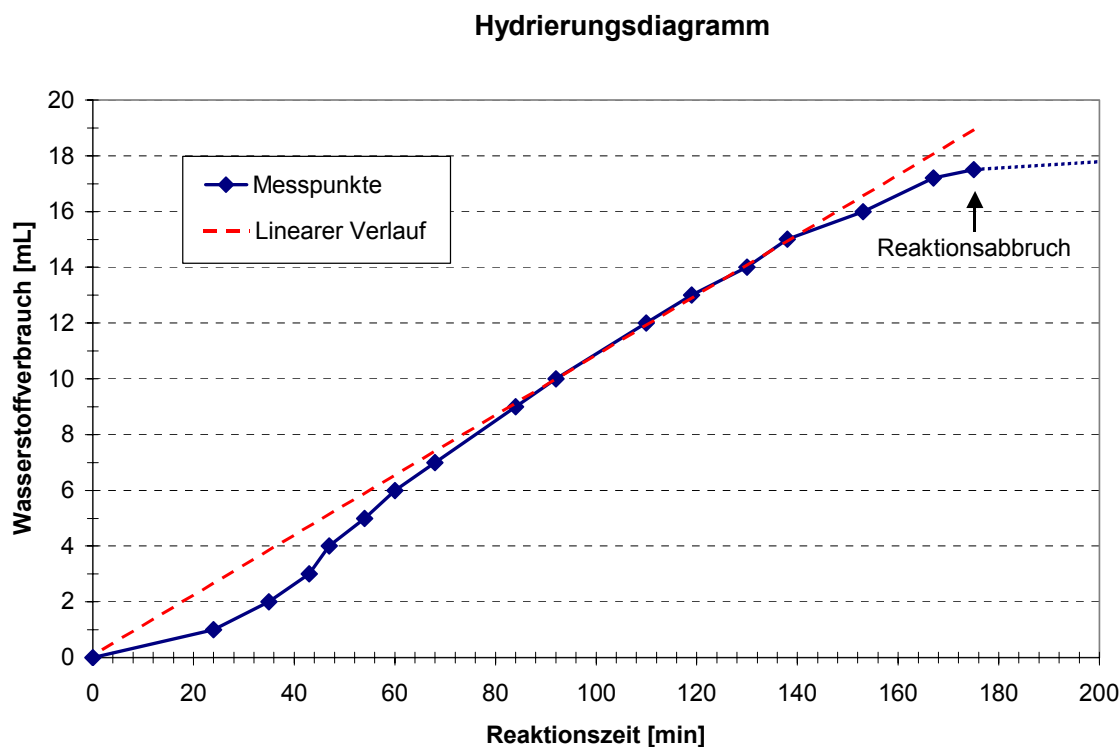




**Abbildung 82** Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung und Reduktion zum Amid **108**.

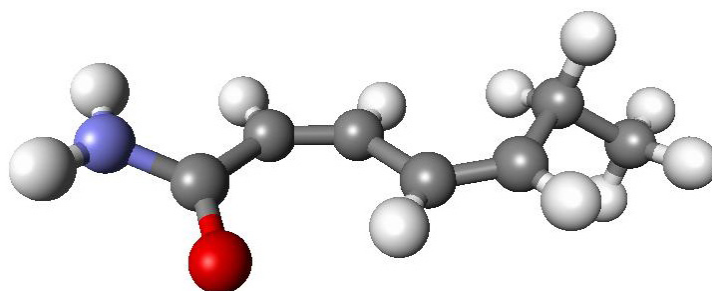
Im nächsten Schritt mussten nun die beiden Dreifachbindungen selektiv zu je einer *cis*-konfigurierten Doppelbindung hydriert werden. Dies erwies sich insofern als Herausforderung, da selbst mit dem bleivergifteten Palladiumkatalysator und Chinolin als zusätzliche deaktivierende Komponente, leicht eine Überreduktion zu einer vollständig gesättigten Kohlenstoffbindung auftrat. Am empfindlichsten war hierbei die 4,5-Bindung, sodass in einigen Experimenten deutliche Mengen des Amids **232** isoliert werden konnten. Gelöst wurde das Problem schließlich durch Verwendung einer selbstgebauten Hydrierapparatur aus einem Tropftrichter verbunden mit einem wasserbefüllten Becherglas aus Ausgleichgefäß. Anhand dieser Vorrichtung konnte der Wasserstoffverbrauch während der Reaktion bestimmt und diese zum gewünschten Zeitpunkt angehalten werden.

Wie man Abbildung 83 entnehmen kann, kam es am Anfang zu einer leichten Verzögerung in der Wasserstoffaufnahme, die jedoch nach einigen Minuten wieder ausgeglichen wurde. Danach lag ein weitgehend linearer Verbrauch pro Zeiteinheit vor, der einer annähernd konstanten Reaktionsgeschwindigkeit entsprach. Nach ca. 170 min ergab sich dann eine Verlangsamung der Reaktion, was darauf zurückzuführen war, dass ab diesem Zeitpunkt die Dreifachbindungen weitgehend zu (*Z*)-Doppelbindungen umgesetzt worden waren und nun die bei einem Lindlar-Katalysator wesentlich langsamer ablaufende Reduktion zur vollständig hydrierten Bindung einsetzte. Durch Abbruch der Reaktion nach 175 min konnte so das (2*Z*,4*Z*)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**) in 80% Ausbeute isomerenrein gewonnen werden.



**Abbildung 83** Darstellung des Wasserstoffverbrauchs pro Zeit bei der Hydrierung des Hepta-2,4-diinsäureamid (**231**).

Eine Bestätigung der Konformation der Doppelbindungen ließ sich durch eine Röntgenstrukturanalyse erhalten, dessen Ergebnis in Abbildung 84 dargestellt ist.



**Abbildung 84** Röntgenstruktur von (2Z,4Z)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**).

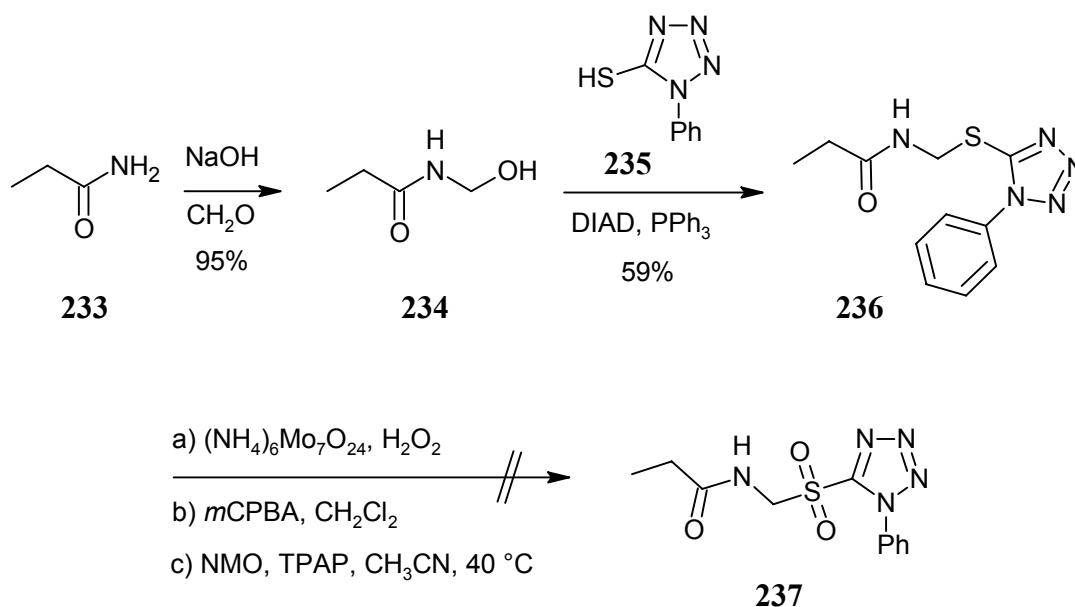
Darin kann man sehr schön die beiden weitgehend in einer Ebene liegenden Doppelbindungen erkennen. Zudem fällt auf, dass die Amidgruppe leicht aus dieser Ebene herausgedreht ist und damit nicht vollständig in Konjugation mit dem  $\pi$ -Elektronensystem steht.

## 2.2. Darstellung der Enamide

### 2.2.1. Versuche über Julia-Olefinierung

Der erste Ansatz der untersucht wurde, um eine neuartige Enamidsynthese zu entwickeln, beruht auf der Verwendung der Julia-Olefinierung<sup>[111]</sup> zur Ausbildung der Enamiddoppelbindung. Zunächst wurde Propansäureamid (**233**) als Ersatz für den mehrfach ungesättigten Amidrest der Benzolactonenamide ausgewählt. Dies schien angebracht, da sich alle in Kapitel IV.2.1 dargestellten ungesättigten Amide als relativ instabil und deshalb als ungeeignet für die Ausarbeitung von Reaktionsbedingungen erwiesen hatten.

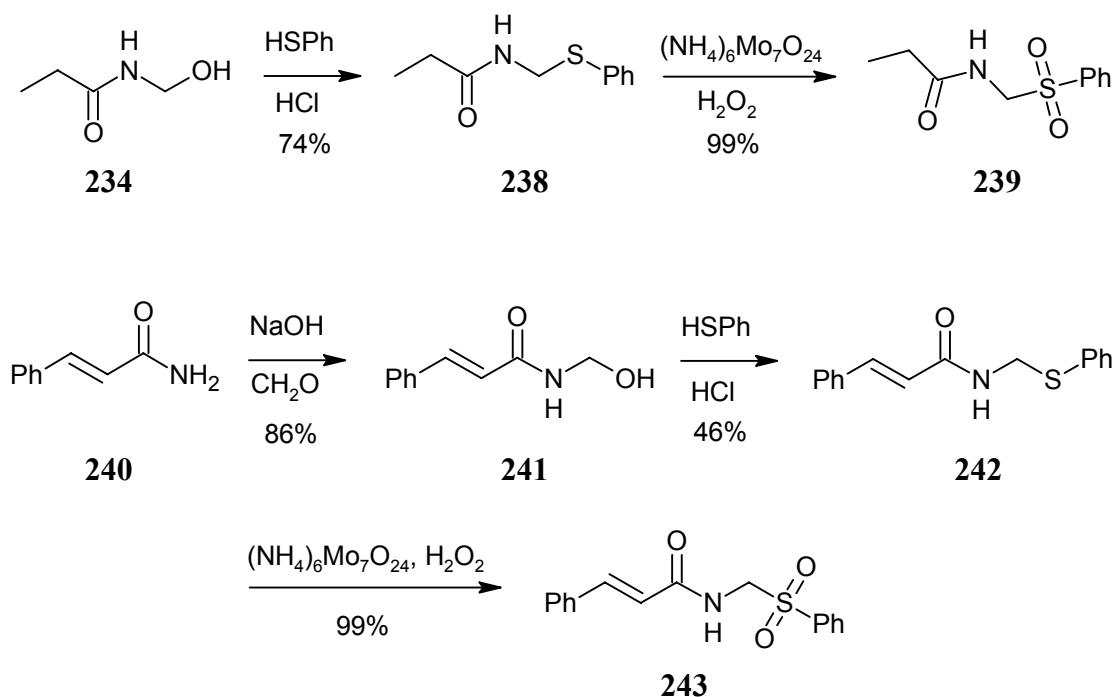
Das Säureamid **233** ließ sich mit 37%iger wässriger Formaldehydlösung im alkalischen in den primären Alkohol **234** überführen.<sup>[112]</sup> Als einziges Nebenprodukt bei der mit 95% Ausbeute verlaufenden Reaktion trat das zweifach am Stickstoff hydroxymethylierte Amid auf, welches durch Säulenchromatographie abgetrennt werden konnte. Im nächsten Schritt wurde die Hydroxygruppe unter Mitsunobu-Bedingungen mit dem Thiol **235** substituiert. Dieses war ausgewählt worden, weil Kocieński et al.<sup>[111c]</sup> bei seinen Arbeiten zur Julia-Olefinierung hiermit die besten Ergebnisse erzielen konnte. Im vorliegenden Fall gelang es jedoch nicht, das in 59% Ausbeute entstandene Thiol **236** zum entsprechenden Sulfon **237** zu oxidieren.



**Abbildung 85** Darstellung des Thiols **236** und Oxidationsversuche zum Sulfon **237**.

Mehrere verschiedene Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid mit Ammoniummolybdat,<sup>[113]</sup> *meta*-Chlorperbenzoesäure<sup>[114]</sup> oder *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid mit Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat<sup>[115]</sup> kamen zum Einsatz. Doch statt der gewünschten Reaktion kam es in allen Fällen zu einer kompletten Zersetzung des Ausgangsstoffs. Neben kleineren Spaltprodukten konnte vor allem 1-Phenyl-1*H*-tetrazol aus der Mischung isoliert werden. Vermutlich ist die in unmittelbarer Nähe zum Sulfon vorhandene Amidfunktion in Verbindung mit dem stickstoffhaltigen Tetrazolring für die Instabilität verantwortlich, da in der Literatur bei ähnlichen Verbindungen mit einem längeren Alkylrest die Oxidation erfolgreich verlief.<sup>[113]</sup>

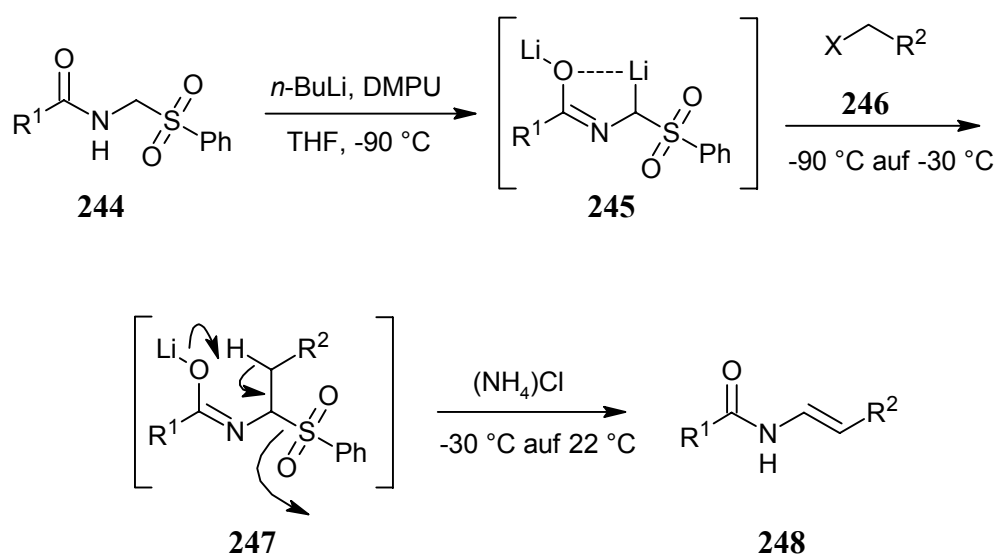
Als Alternative wurde daher ein Phenylrest an der Sulfongruppe herangezogen. Aus dem Alkohol **234** konnte mit Thiophenol und konzentrierter Salzsäure als Katalysator in Anlehnung an eine Vorschrift von Branchaud et al.<sup>[116]</sup> das Thiol **238** mit 74% Ausbeute synthetisiert werden. Die anschließende Oxidation mit Wasserstoffperoxid und einer katalytischen Menge an Ammoniummolybdat gelang nun ohne Probleme fast quantitativ und man erhielt das Sulfon **239** als farblosen Feststoff.



**Abbildung 86** Darstellung der Phenylsulfone **239** und **243**.

Analog dazu ließ sich aus (*E*)-Zimtsäureamid (**240**) das Sulfon **243** mit einer Ausbeute von 39% über drei Synthesestufen gewinnen. Eine Oxidation der Doppelbindung war unter diesen Bedingungen nicht zu beobachten, was mit Hinblick auf die spätere Verwendung des Heptadiensäureamids **108** in der Naturstoffsynthese wichtig war.

Anhand dieser beiden Verbindungen konnte nun die Kupplungsreaktion mit verschiedenen Molekülen, gefolgt von einer Julia-Eliminierung zur Ausbildung der Enamidfunktion durchgeführt werden. Ein denkbarer Reaktionsmechanismus kann Abbildung 87 entnommen werden, die verwendeten Substanzen sind in Tabelle 12 aufgezeigt.



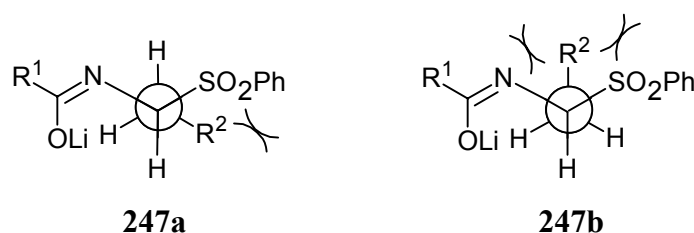
**Abbildung 87** Mechanismus der Julia-Olefinierung zur Enamidsynthese.<sup>[111d]</sup>

Zunächst wurde das Sulfon **244** mit Butyllithium in absolutem THF deprotoniert. Wegen der freien Amidgruppe waren hierzu zwei Äquivalente nötig, um die zweifach lithiierte Zwischenverbindung **245** zu erhalten. Die Ausbildung des Anions konnte sehr schön an der Farbe der Lösung verfolgt werden. Während die Verbindung mit einem Ethylrest eine orange Lösung lieferte, ergab sich bei dem erweiterten  $\pi$ -Elektronensystem des Zimtsäurerestes eine tief violette Färbung. Zu dieser Zwischenstufe gab man nun den jeweiligen Kupplungspartner **246**. Das daraus resultierende Adukt **247** stabilisierte sich durch Abspaltung des Phenylsulfonsäurerestes und unter Ausbildung der Enamiddoppelbindung. Nach der Aufarbeitung mit gesättigter Ammoniumchloridlösung konnte so in manchen Fällen das Enamid **248** isoliert werden.

**Tabelle 12** Verschiedene Reaktionspartner für die Enamiddarstellung.

Eintrag	R <sup>1</sup>	X	R <sup>2</sup>	Ausbeute %	Z/E
1	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	I	CH <sub>3</sub>	0	---
2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	I	CH <sub>2</sub> Ph	0	---
3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CHO	CH <sub>2</sub> Ph	0	---
4	<b>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></b>	<b>Br</b>	<b>COOMe</b>	<b>22</b>	<b>0:100</b>
5	PhCH≡CH	I	CH <sub>2</sub> Ph	0	---
6	PhCH≡CH	Br	Ph	0	---

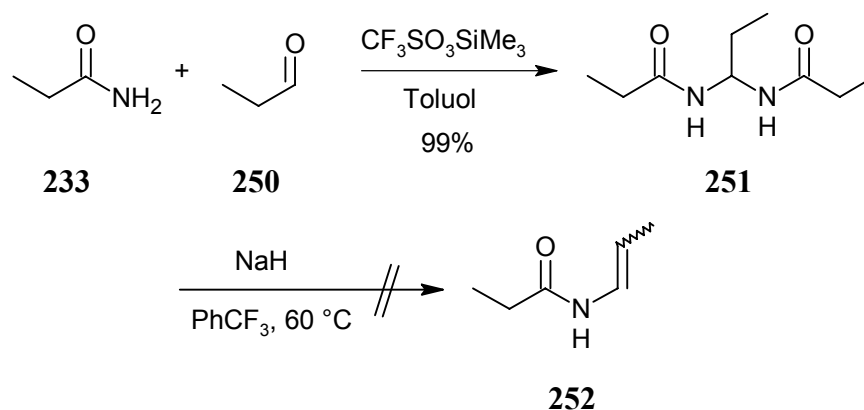
Wie man Tabelle 12 entnehmen kann, verlief die Reaktion einzig mit Bromessigsäuremethylester (Eintrag 4) als Kupplungspartner erfolgreich. Interessanterweise bildete sich hierbei selektiv nur das (*E*)-Isomer **249**. Erklären lässt sich dies anhand des Übergangszustandes **247**. Die Konformation, die zu einer *trans*-Doppelbindung führt (**247a**), ist aufgrund des sterischen Anspruchs der einzelnen Reste gegenüber dem andern Fall (**247b**) begünstigt.

**Abbildung 88** Konformationsvergleich des Übergangszustandes **247**.

Da alle übrigen Synthesebausteine, die als Testsysteme für den später einzusetzenden Naturstoffmakrocyclus dienen sollten, nicht umgesetzt werden konnten, wurde dieser Syntheseweg nicht mehr weiterverfolgt und ein neuer Ansatz erarbeitet.

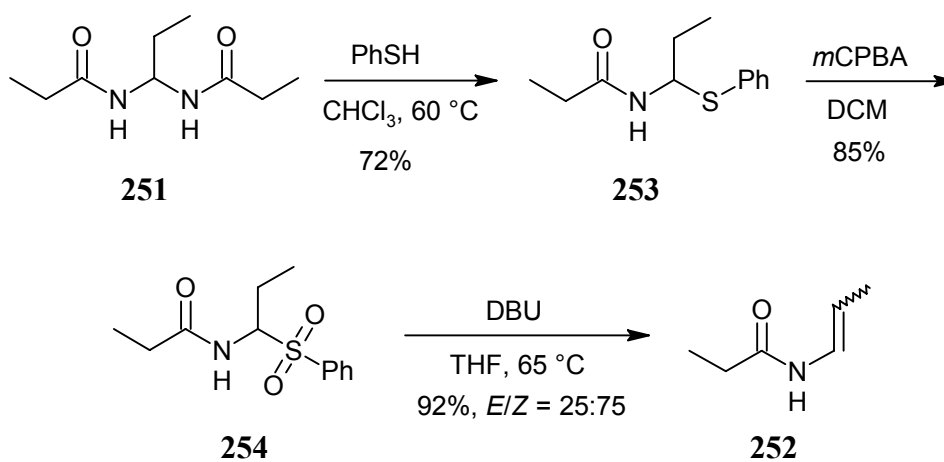
### 2.2.2. Versuche zur Enamiddarstellung mit C3-Bausteinen

Der neue Ansatz beruhte auf der ursprünglichen Arbeit von Labrecque et al.<sup>[45c]</sup>. Zwei Moleküle Propansäureamid **233** wurden dazu unter Lewissäurekatalyse mit einem Molekül Propionaldehyd **250** mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 99% zum bisacylierten Aminoaldehyd **251** umgesetzt. Ein acyliertes Halbaminaledehyd aus der direkten Umsetzung von jeweils einem Molekül Amid und Aldehyd konnte selbst bei Einsatz eines großen Überschusses an Aldehyd bei dieser Reaktion nicht gefunden werden.



**Abbildung 89** Darstellung des bisacylierten Aminals **251** und Eliminierungsversuch nach Labrecque et al.<sup>[45c]</sup>

Wie in Kapitel II.2.4.2 beschrieben, konnte Labrecque durch Erhitzen mit Natriumhydrid einen Amidrest aus einer derartigen Verbindung wieder entfernen.<sup>[45c]</sup> Dieses Ergebnis ließ sich jedoch nicht nachvollziehen. So konnte durch direkte Eliminierung aus der Substanz **251** nach analogen Bedingungen kein Enamid **252** isoliert werden. Zu dem gleichen Ergebnis war später auch Nicolaou et al.<sup>[53b]</sup> bei seinen Studien zur Totalsynthese von Apicularen A gekommen. Ihm gelang es ebenso wenig diese Methode erfolgreich bei der Darstellung von Enamiden einzusetzen.



**Abbildung 90** Darstellung des Enamids **252** über das Thiol **253**.

Als Alternative wurde daher eine bislang in der Literatur nicht beschriebene Substitution mit Thiophenol gewählt, um eine bessere Abgangsgruppe als einen Amidrest in das Molekül **251** einzuführen. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen ließ sich das Sulfid **253** mit einer Ausbeute von 72% herstellen. Bewerkenswert ist die Tatsache, dass für diese Re-

aktion Chloroform als Lösungsmittel entscheidend war. Der leicht saure Charakter bot ideale Bedingungen für die erfolgreiche Umsetzung. Wurde stattdessen die Reaktionslösung bei Verwendung anderer Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan zusätzlich mit verschiedenen Säuren oder auch Basen versetzt, kam es zu drastischen Ausbeuteverlusten oder zum gänzlichen Versagen der Substitution.

Um letztlich eine Sulfonylabgangsgruppe zu erhalten, musste das Sulfid noch zum Sulfon oxidiert werden. Die bereits zuvor erfolgreich eingesetzten Oxidationsbedingungen mit Wasserstoffperoxid und katalytischen Mengen an Ammoniummolybdat waren in diesem Fall nicht optimal, da nur ein Umsatz von 33% erreicht werden konnte. Nach weiteren Versuchen ließ sich schließlich durch die Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure die Ausbeute auf akzeptable 85% steigern.

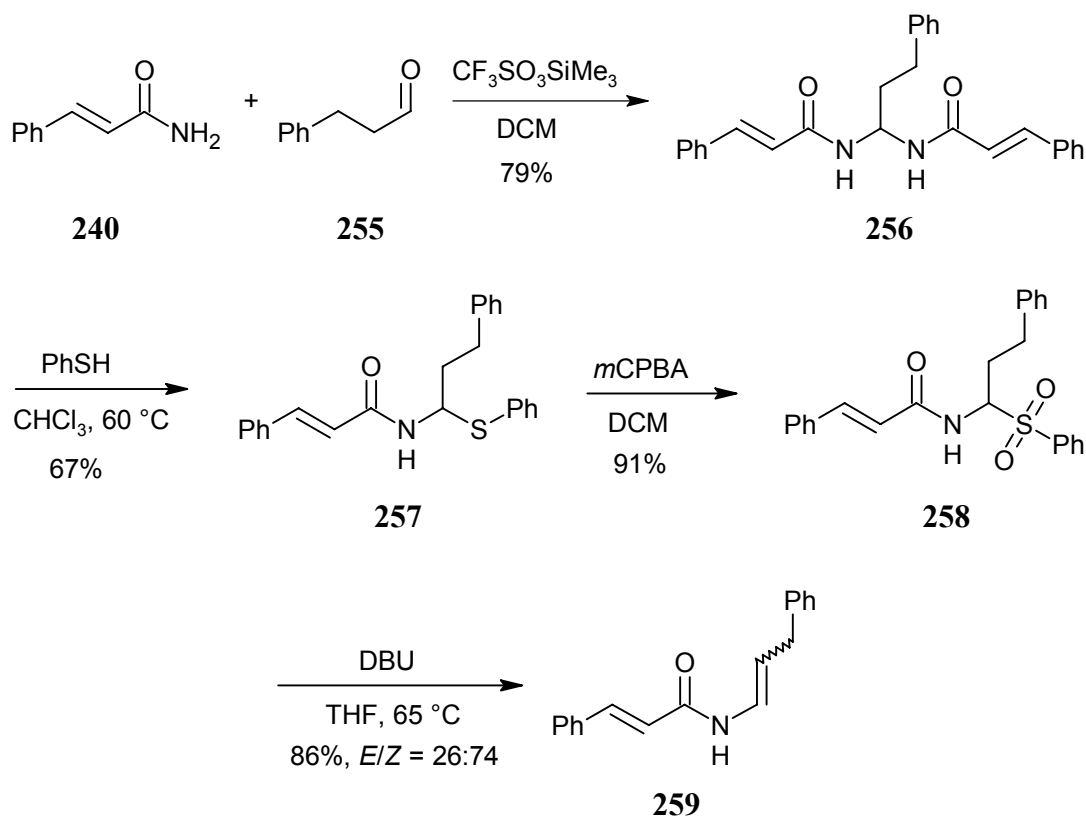
Zum Abschluss der Synthese war es nun erforderlich den Sulfonylrest abzuspalten. Hierfür wurde, basierend auf vergleichbare Studien von Petrini et al.<sup>[117]</sup> bei Abspaltungen aus Carbamaten, DBU als Base gewählt. Durch Erhitzen in absolutem THF konnte das Enamid **252** mit sehr guten 92% gewonnen werden. Das Isomerenverhältnis wurde anhand der Integrale des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums zu  $E/Z = 25:75$  bestimmt. Eine mögliche Erklärung für die bevorzugte Bildung des *Z*-Isomers wird im folgenden Kapitel IV.2.2.3 gegeben.

### 2.2.3. Anwendung auf ein Modellsystem

Als nächstes wurde eine einfache Modelverbindung für die Benzolactonenamide synthetisiert, um die Ergebnisse aus der Darstellung des Testsystems auf ihre Allgemeingültigkeit hin zu überprüfen und die Reaktionsfolge weiter zu optimieren. Als Ersatz für das empfindliche Heptadiensäureamids **108** kam wiederum (*E*)-Zimtsäureamid (**240**) zum Einsatz, an Stelle des komplexen Makrocyclus wurde ein simpler Benzolring verwendet.

Analog zu den Bedingungen des Testsystems konnte auch hier das gewünschte Enamid **259** über eine Substitution mit Thiophenol und anschließender Oxidation mit einer Gesamtausbeute von 41% über vier Reaktionsschritte gewonnen werden (Abbildung 91). Hierbei wurde ein fast identisches Isomerenverhältnis von  $E/Z = 26:74$  aus den Integralen des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums ermittelt (siehe Abbildung 96).

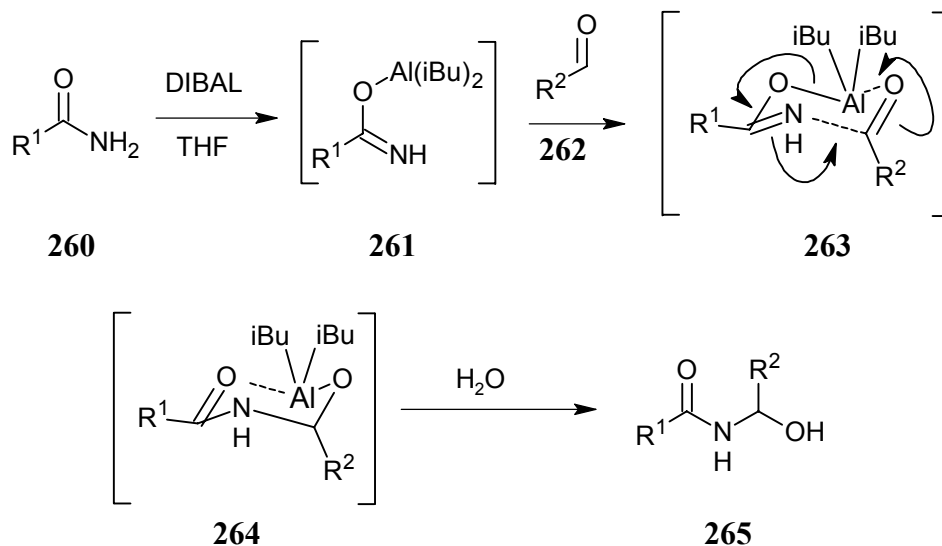




**Abbildung 91** Darstellung des Enamids **259** auf dem ersten Syntheseweg.

Obwohl diese Ergebnisse schon recht befriedigend waren, wurde nach einer weiteren Verbesserung gesucht, insbesondere sollte eine Möglichkeit gefunden werden, die im ersten Reaktionsschritt eine 1:1-Verknüpfung von einem Molekül Aldehyd und einem Molekül Amid erlaubt. Eine Idee zur Lösung dieses Problems war es, das Amid zunächst zu deprotonieren und es dann mit einem aktivierten Aldehyd umzusetzen. Erste Versuche mit Natriumhydrid als Base und Bortrifluoridetherat als Lewisäurekatalysator zur Aktivierung des eingesetzten Aldehyds erwiesen sich jedoch als ungeeignet, ein entsprechendes Produkt konnte nur in Spuren gefunden werden. Ein Ausweg wurde schließlich anhand der sogenannten Aza-Aldol-Reaktion<sup>[118]</sup> gefunden. Hierbei wird DIBAL verwendet, das gleichzeitig als Base und Lewisäure dient.

Wie man in Abbildung 92 erkennen kann, wird als erstes aus dem Amid ein Aluminium-carboximidoat **261** gebildet. An dieses lagert sich der Aldehyd in Form des sesselförmigen Übergangszustandes **263** an.

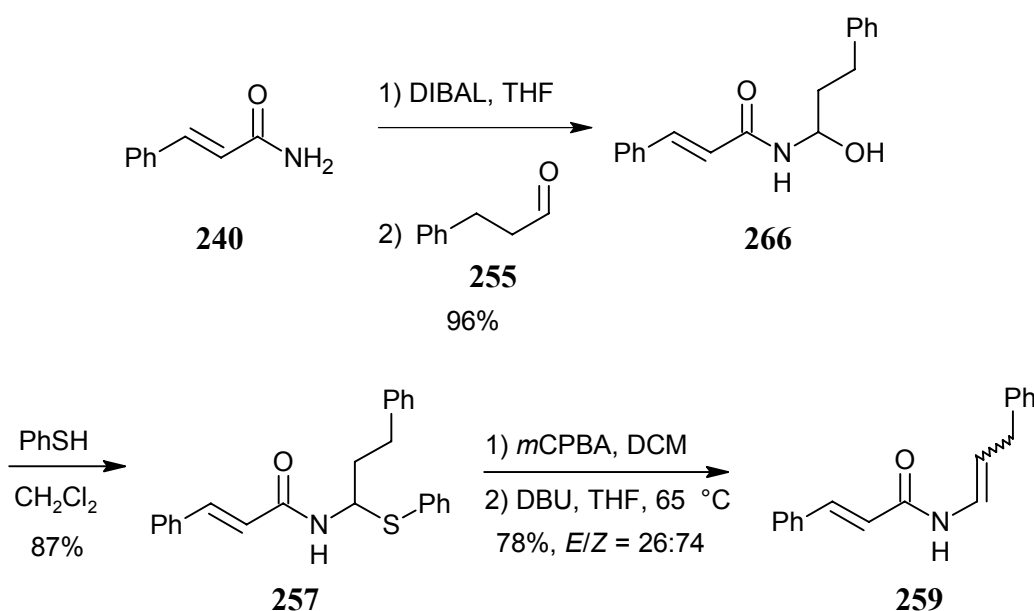


**Abbildung 92** Mechanismus der Aza-Aldol-Reaktion.

Inwieweit diese Anlagerung durch optisch aktive Reste in Analogie zur herkömmlichen Aldolreaktion auch chiral verlaufen kann, wurde noch nicht ausreichend untersucht. Erste Studien von Sweeney et al.<sup>[119]</sup> erwiesen sich jedoch als vielversprechend. Durch Bindungsverschiebung kann nun aus dem ersten Übergangszustand das Halbaminol **264** gebildet werden, welches immer noch den Aluminiumrest am Sauerstoff trägt. Erst durch die Aufarbeitung der Reaktionsmischung wird das acylierte Halbaminol **265** freigesetzt. Diese Tatsache dürfte für das erfolgreiche Ablaufen der Reaktion entscheidend sein, da keine freie negative Ladung am Sauerstoff auftritt, die die Rückreaktion und damit der Spaltung der neu ausgebildeten Bindung begünstigen könnte (vergleiche Erläuterungen weiter unten).

Durch Anwendung der Aza-Aldol-Reaktion auf das vorliegende Syntheseproblem konnte aus den Verbindungen **240** und **255** das Halbaminol **266** mit einer sehr guten Ausbeute von 96% dargestellt werden (Abbildung 91).

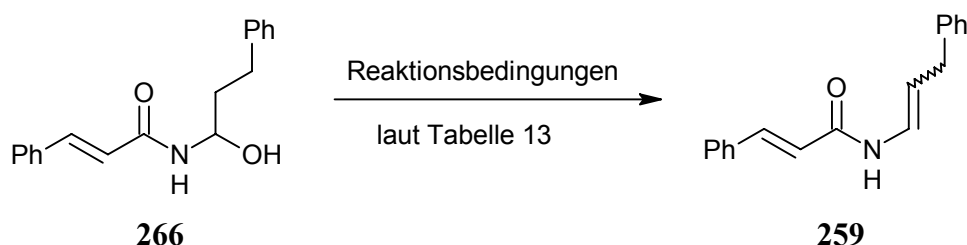
Im nächsten Schritt musste aus der Hydroxygruppe eine bessere Abgangsgruppe generiert werden. Hierfür wurde zunächst die gleiche Methode wie im Falle des bisacylierten Aminols, also eine Substitution mit Thiophenol angewandt. Interessanterweise war in diesem Fall die Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel die bessere Wahl.



**Abbildung 93** Darstellung des Enamids **259** auf dem zweiten Syntheseweg über eine Aza-Aldol-Reaktion.

Während mit Chloroform eine Zersetzung der Moleküle während der Reaktion auftrat, konnte derartige Nebenreaktionen bei Methylenchlorid nicht beobachtet werden und das Thiol **257** ließ sich mit guten 87% Ausbeute darstellen. Das Enamid **259** konnte schließlich analog zu oben durch Oxidation des Sulfids, gefolgt von einer Eliminierung des Sulfonylrestes hergestellt werden. Die Gesamtausbeute auf diesem zweiten Syntheseweg konnte somit bei gleicher Synthesestufenzahl auf 65% gesteigert werden.

Da für die Generierung der Abgangsgruppe aus dem Halbaminol immer noch der Umweg über das Sulfid genommen werden musste, wurde nach einem kürzeren Syntheseweg gesucht, der die Ausbildung der Doppelbindung in einem Schritt ermöglichen sollte.



**Abbildung 94** Eliminierungsreaktion aus dem acylierten Halbaminol **266** zur Darstellung des Enamids **259** auf dem dritten Syntheseweg.

Hierfür wurden zahlreiche verschiedene Methoden erprobt (siehe Tabelle 13). Als erstes wurde die Idee verfolgt, die Hydroxygruppe direkt durch eine Sulfonylgruppe unter basischen Bedingungen zu ersetzen und diese dann analog zu den ersten beiden Synthesewegen mit DBU zu eliminieren. Leider trat hierbei das bereits oben erwähnte Problem der Retroaldolreaktion auf. Durch die Deprotonierung der Hydroxygruppe kam es zur Zersetzung des Moleküls zurück zum Aldehyd **255** und Amid **240**. Um dies zu verhindern wurden mehrere Reaktionsvarianten untersucht. Zunächst wurde das reaktivere Triflatanhydrid (Eintrag 3) ohne zusätzliche Base eingesetzt. Dies war jedoch genauso erfolglos wie die Verwendung von Methansulfonsäure zur Substitution unter sauren Bedingungen (Eintrag 4). Auch der Versuch DIBAL als Base zu verwenden, um eine freie negative Ladung am Sauerstoff zu verhindern scheiterte. Erst mit Hilfe von DBU und Mesylchlorid (Eintrag 8) konnte in einer Eintopfreaktion das Enamid **259** mit immerhin 23% Ausbeute und einem Isomerenverhältnis von  $E/Z = 33:67$  isoliert werden.

**Tabelle 13**      Verschiedene Reaktionsbedingungen für die Eliminierung.

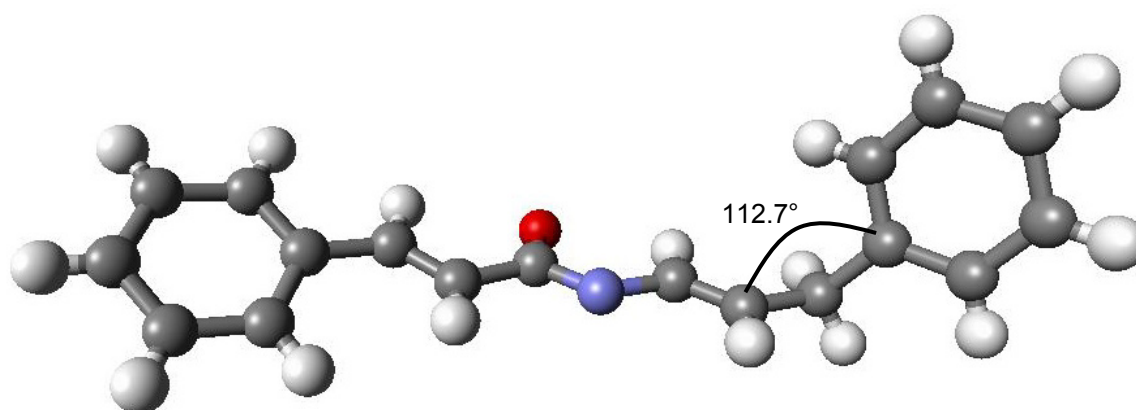
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute %	<i>E/Z</i>
1	(1) MeSO <sub>3</sub> Cl, NaH (2) DBU, THF, 65 °C	0	---
2	(1) MeSO <sub>3</sub> Cl, NEt <sub>3</sub> (2) DBU, THF, 65 °C	4	nicht best.
3	(1) (CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O, DCM, -20 °C (2) NEt <sub>3</sub> , 22 °C	0	---
4	(1) MeSO <sub>2</sub> H, DCM, 40 °C (2) NEt <sub>3</sub>	0	---
5	(1) TosCl, DIBAL (2) DBU, DCM, 22 °C	0	---
6	MeSO <sub>2</sub> Cl, NEt <sub>3</sub> , DCM	0	---
7	TosCl, DMAP, NEt <sub>3</sub> , DCM, 22 °C	7	nicht best.
8	MeSO <sub>2</sub> Cl, DBU, DCM	23	33:67
9	(1) SOCl <sub>2</sub> , 0 °C (2) DBU, THF, 65 °C	0	---
10	(1) CBr <sub>4</sub> , PPh <sub>3</sub> (2) DBU, 22 °C	0	---
11	P <sub>4</sub> O <sub>10</sub> , DCM, THF	0	---
12	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , THF	0	---
13	PPh <sub>3</sub> , DEAD, THF	0	---
14	Et <sub>3</sub> N <sup>⊖</sup> -SO <sub>2</sub> N <sup>⊖</sup> -COOMe, THF, 65 °C	8	nicht best.
15	Ac <sub>2</sub> O, Pyridin, DCM, 40 °C, 18 h	13	72:28
16	<b>Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, THF, 65 °C, 72 h</b>	<b>95</b>	<b>70:30</b>

Da eine weitere Ausbeutesteigerung unter diesen Bedingungen nicht möglich war, wurde versucht, anstelle des Sulfonylrestes einen Halogensubstituenten einzuführen (Einträge 9 und 10). Allerdings zeigt sich auch hier, dass die mit Thionylchlorid oder Tetrabromkohlenstoff gebildeten Zwischenstufen zu instabil waren und sich ebenfalls zersetzten.

Daher wurde als weitere Möglichkeit die direkte Eliminierung von Wasser aus dem Halbaminol **266** näher betrachtet (Einträge 11 bis 14). Doch weder mit stark wasserziehenden Mitteln wie Phosphorpentoxid oder konzentrierter Schwefelsäure, noch unter Mitsunobu-Bedingungen<sup>[120]</sup> ließ sich ein Produkt isolieren. Erst mit dem von Burgess et al.<sup>[121]</sup> entwickelten Dehydrierungsmittels konnten geringe Spuren des Enamids **259** gewonnen werden.

Die optimale Lösung wurde schließlich in der Verwendung einer Acetylzwischenstufe (Eintrag 15 und 16) gefunden.<sup>[27c,122]</sup> Aus dem acylierten Halbaminol **266** ließ sich so mit 15 Äquivalenten Essigsäureanhydrid und 30 Äquivalenten Pyridin in absolutem THF das Enamid **259** darstellen. Für eine optimale Ausbeute von 95% war dabei allerdings eine Rückflussdauer von 72 h nötig. Mit Hilfe dieser dritten Methode konnte die Synthese auf nur zwei Stufen verkürzt und die Gesamtausbeute auf ausgezeichnete 91% verbessert werden.

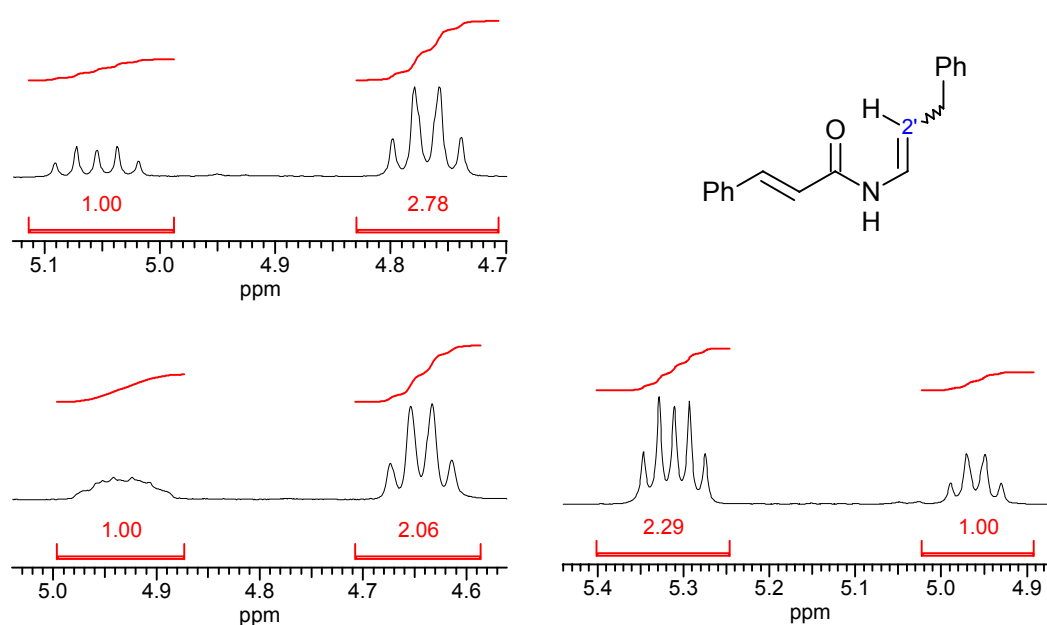
Von dem Enamid *E*-**259**, das zwei *trans*-konfigurierte Doppelbindungen aufweist, gelang es zudem einen Einkristall zu züchten und daraus eine Röntgenstruktur zu erhalten.



**Abbildung 95** Röntgenstruktur von (2*E*)-3-Phenyl-*N*-[(1*E*)-3-phenylprop-1-enyl]acrylsäureamid (*E*-**259**).

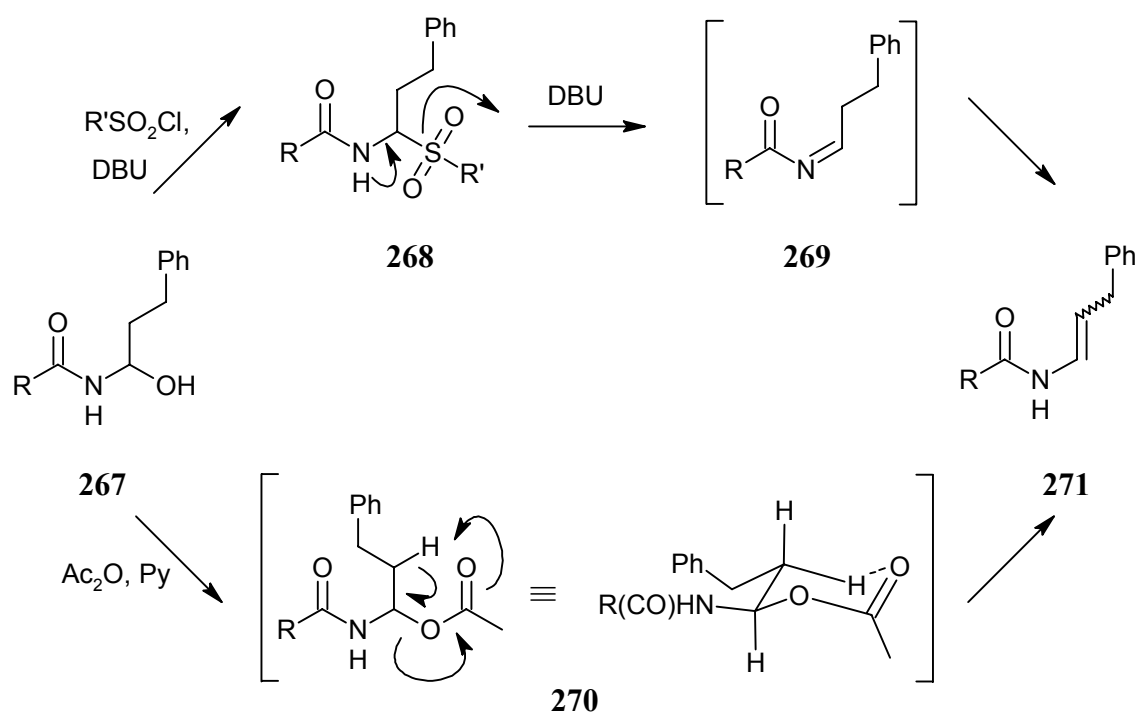
Wie aus Abbildung 95 ersichtlich ist, liegen ein Benzolring, die beiden Doppelbindungen sowie die Amidfunktion weitgehend in einer Ebene, während der zweite Benzolring über einen Winkel von  $112.7^\circ$  aus dieser Ebene herausgedreht ist. Im Kristall sind dabei jeweils zwei Moleküle zueinander um  $180^\circ$  verdreht angeordnet, sodass sich Wasserstoffbrückenbindungen zwischen ihren Amidfunktionen ausbilden können.

Auffallend war, dass sich bei Reaktion mit Essigsäureanhydrid und Pyridin im Gegensatz zu allen bisher durchgeführten Eliminierungen ein inverses Isomerenverhältnis von  $E/Z = 70:30$  zu Gunsten der *trans*-Enamiddoppelbindung aus den Integralen des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ermitteln ließ.



**Abbildung 96** Ausschnitte aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrern des Isomerengemischs des Enamids **259**, das durch Eliminierung mit DBU aus **258** (oben) sowie nach Eintrag 8 (links) und 16 (rechts) in Tabelle 13 dargestellt wurde. Wiedergegeben sind die Integrale des H-2'-Protons der *trans*- (jeweils linkes Signal) und *cis*-Verbindung (jeweils rechtes Signal).

Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist anhand der unterschiedlichen Mechanismen in Abbildung 97 aufgezeigt. So könnte bei der Eliminierung des Sulfonylrestes aus dem Amid **268** durch Einwirkung einer Base zunächst die Acyliminzwischenstufe **269** entstehen. Aus dieser kann sich anschließend durch Tautomerisation das Enamid **271** bilden, wobei die *cis*-Doppelbindung bevorzugt ist.



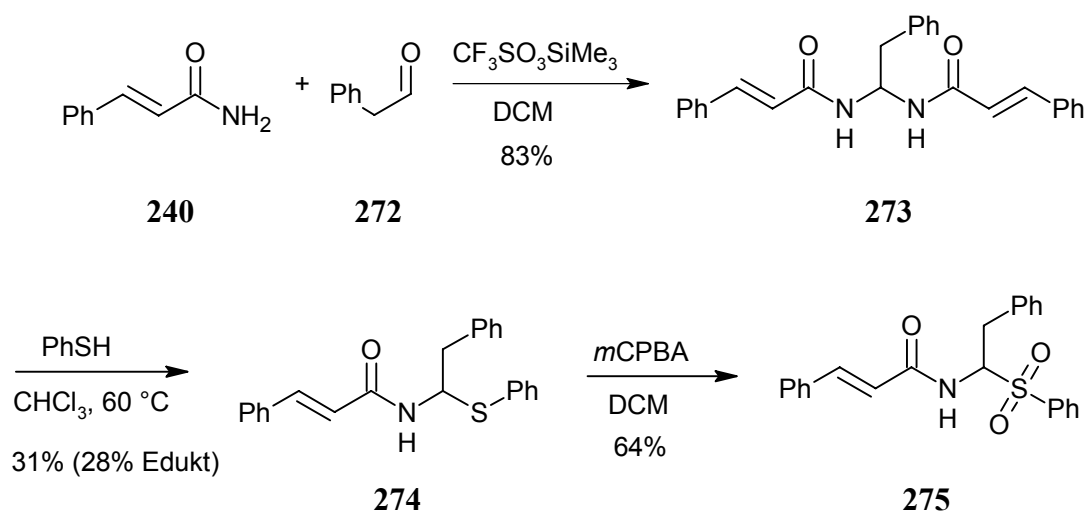
**Abbildung 97** Mögliche Mechanismen der Enamidbildung.

Anders sieht es bei der Eliminierung des Acetylrestes aus dem Amid **270** aus. Die Tatsache, dass hierfür eine längere Erhitzung erforderlich ist, deutet auf einen konzertierten Tschugaew-Mechanismus hin. Der hierbei eingenommene sesselförmige Übergangszustand mit dem Amid- und Benzylsubstituenten in pseudoequatorialer Position begünstigt das Entstehen einer *trans*-konfigurierten Doppelbindung im Enamid **271**.

#### 2.2.4. Synthese der Naturstoffe Lansiumamid A und B sowie Lansamid-I

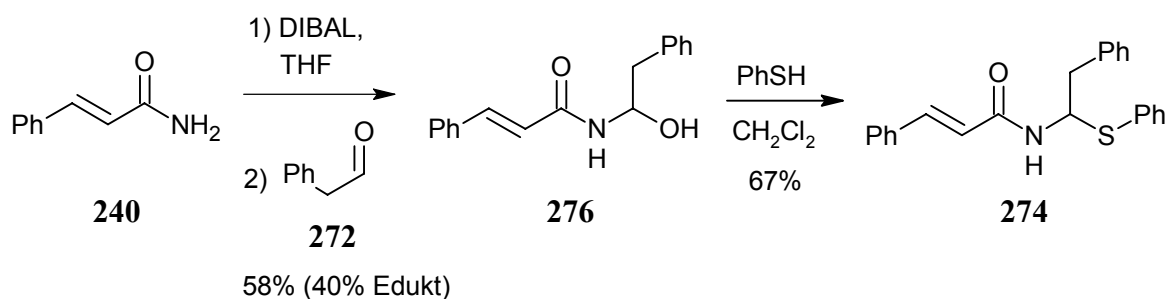
Die anhand der Modelverbindung erarbeiteten Methoden wurden nun zur Darstellung der Lansiumamide genutzt. Ausgangsmaterialien waren Zimtsäureamid (**240**) und Phenylacetaldehyd (**272**). Über das bisacylierte Aminoal **273** konnte wiederum durch Substitution mit Thiophenol das Thiol **274** generiert werden. Hierbei trat allerdings ein merklicher Ausbeuteverlust im Gegensatz zu der um eine Methylengruppe längeren Verbindung **257** auf. So konnte das Thiol in diesem Fall nur mit 31% Ausbeute isoliert werden. Dafür ließen sich aber 28% des Ausgangsmaterials **273** zurückgewinnen. Die Ursache hierfür liegt vermutlich in der extremen Unlöslichkeit des Aminoal **273**. Dieses ist aufgrund seiner besonderen Struktur aus zwei polaren Amidgruppierungen, die von drei unpolaren Phenylresten umgeben sind, nur in DMF ausreichend gut löslich. Da für eine erfolgreiche Reaktion aber Chloroform nötig war (vergleiche Kapitel IV.2.2.2), konnte nur eine unzureichende gelöste

Suspension der Verbindung zur Reaktion gebracht werden. Die nachfolgende Oxidation lieferte schließlich das Sulfon **275** mit 64% Ausbeute.



**Abbildung 98** Darstellung des Sulfons **275**.

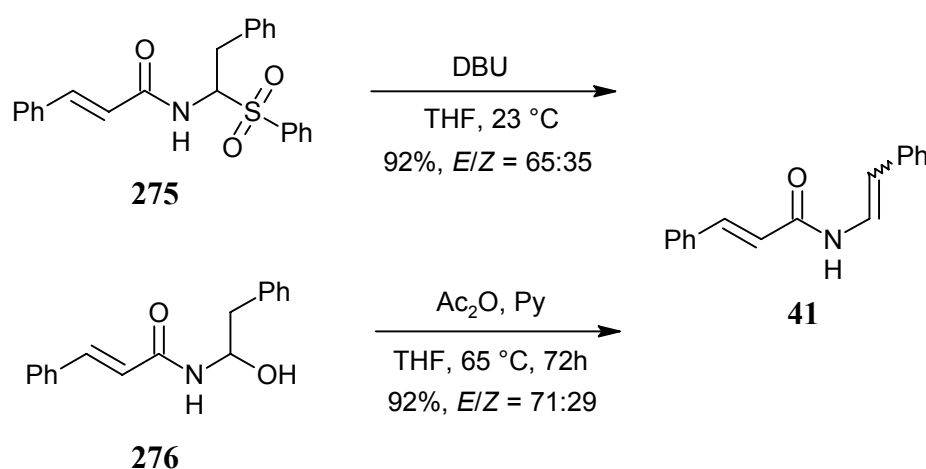
Auch hier wurde der alternative Weg zur Darstellung des Sulfids **274** über eine Aza-Aldol-Reaktion mit anschließender Substitution der Hydroxygruppe durch Thiophenol angewandt. Aus den kommerziell erhältlichen Ausgangsstoffen **240** und **272** wurde zunächst das Halbaminal **276** synthetisiert. Leider war es auch auf diesem Weg nicht möglich, die bei der Modelverbindung erzielte Ausbeute zu erreichen. Da sich das nicht umgesetzte Edukt aber fast quantitativ wieder zurückgewinnen und erneut zur Reaktion bringen ließ, konnte so eine Ausbeute von immerhin 90% über drei Reaktionszyklen erzielt werden. Die sich anschließende Substitution verlief dagegen problemlos mit 67% zum Sulfid **274**.



**Abbildung 99** Darstellung des Sulfids **274** über Aza-Aldol-Reaktion.



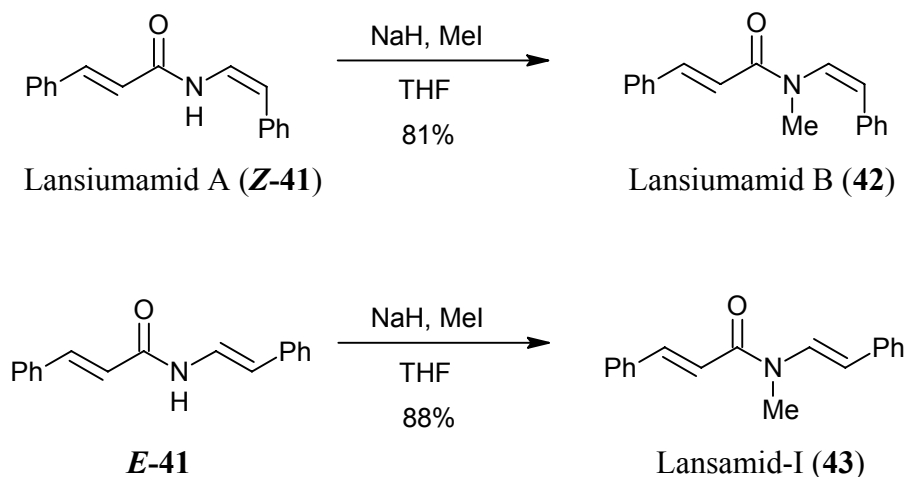
Zum Abschluss der Enamidsynthese mussten noch die jeweiligen Eliminierungen durchgeführt werden. Aus dem Sulfon **275** konnte durch Rühren mit DBU das Enamid **41** mit 92% und einem aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ermittelten Isomerenverhältnis von  $E/Z = 65:35$  gewonnen werden. Im Gegensatz zur Modellverbindung **259** war hier kein Erhitzen der Reaktionslösung nötig. Schon bei Raumtemperatur trat bereit nach wenigen Minuten eine erste Gelbfärbung auf, die auf das entstandene konjugierte  $\pi$ -Elektronensystem im Produkt zurückzuführen war. Dieses ist vermutlich auch die Ursache für das, im Gegensatz zu der um eine Methylengruppe längeren Modelverbindung, auch schon unter diesen Bedingungen bevorzugte Entstehen der *trans*-konfigurierten Doppelbindung.



**Abbildung 100** Eliminierungsreaktionen zum Enamid **41**.

Aus dem Halbaminol **276** konnte durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und Pyridin das Enamid mit einem Doppelbindungsverhältnis von  $E/Z = 71:29$  und ebenfalls 92% Ausbeute dargestellt werden. Wie erwartet gab es hier nur eine unwesentliche Abweichung im Isomerenverhältnis bezüglich der Ergebnisse bei der Modellspezies.

Vergleicht man die einzelnen verwendeten Methoden, so ergibt sich auf dem Weg über das bisacylierte Aminol eine Gesamtausbeute von 21% über vier Syntheseschritte. Bei gleicher Stufenanzahl konnte durch die Verwendung des Halbaminols gefolgt von der Sulfonyleliminierung die Ausbeute auf 36% verbessert werden. Die besten Ergebnisse lieferte schließlich der Weg über das Halbaminol mit der Tschugaew-Eliminierung. Hier ließ sich eine Gesamtausbeute von 83% bei nur zwei Reaktionsschritten erzielen.

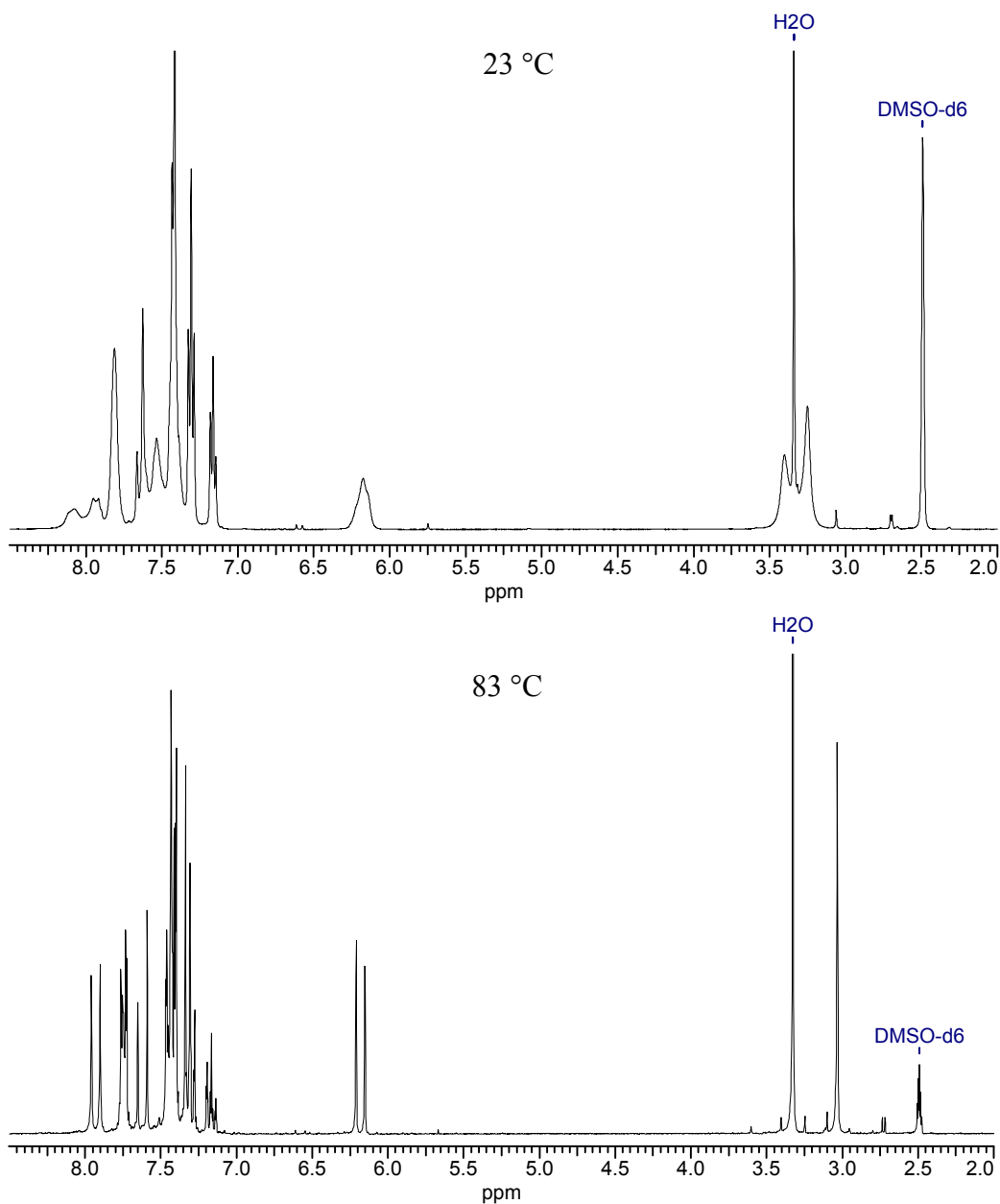


**Abbildung 101** *N*-Methylierung der Enamide **Z-41** und **E-41**.

Während das Enamid **E-41** bislang noch nicht aus natürlichem Pflanzenmaterial isoliert werden konnte, war das synthetisch dargestellte **Z-41** in jeglicher Hinsicht identisch mit dem von Lin<sup>[29]</sup> isolierten Naturstoff Lansiumamid A. Um auch die *N*-methylierten Naturstoffe herzustellen, wurden die Enamide **41** jeweils mit Natriumhydrid deprotoniert und mit Methyljodid versetzt.<sup>[33]</sup> Man erhielt so Lansiumamid B (**42**) mit 81% und Lansamid-I (**43**) mit 88% Ausbeute.

Bei der Analyse des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums von **43** konnte eine ungewöhnliche Signalverbreiterung festgestellt werden (Abbildung 102 oben). Insbesondere im Bereich der zu erwartenden Methylgruppe bei 3 ppm fanden sich zwei unerwartet breite Signale. Auch bei den Doppelbindungssignalen waren keine definierten Aufspaltungen mehr zu erkennen, wie sie bei der nicht methylierten Verbindung **E-41** noch vorhanden waren. Eine mögliche Erklärung für diese Besonderheit dürfte im Auftreten von Rotameren liegen, die eine bei Raumtemperatur nur schwer überwindbare Energiebarriere aufweisen.

Um diese Vermutung zu bestätigen, wurden jeweils in einem Abstand von 10 °C ein Hochtemperatur-NMR-Spektrum aufgenommen.



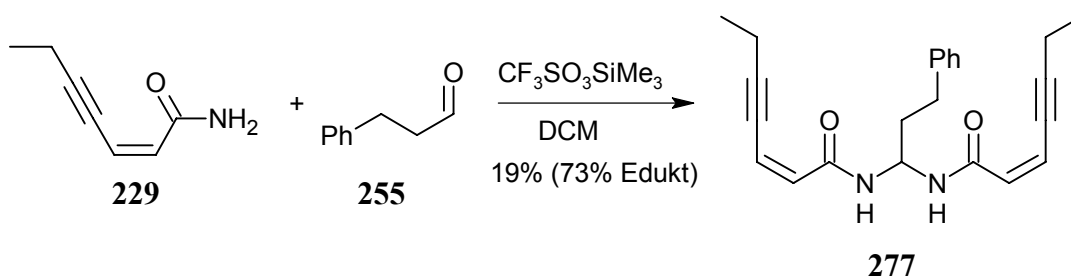
**Abbildung 102** Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Lansamid-I (**43**) bei 23 °C (oben) und 83 °C (unten).

Bereits ab einer Temperaturerhöhung von 20 °C konnte so eine merkliche Verbesserung der Auflösung beobachtet werden. Das Spektrum mit der höchsten gemessenen Temperatur von 83 °C ist in Abbildung 102 wiedergegeben und zeigt im Vergleich mit dem Raumtemperaturspektrum die gewünschten Signale mit den zu erwartenden Kopplungskonstanten.

### 2.2.5. Darstellung von Enamiden mit ungesättigten Amidresten

Als weiteren Schritt in Richtung einer Benzolactonenamidsynthese wurde nun versucht, Modellverbindungen zu synthetisieren, die die in Kapitel IV.2.1 dargestellten Amidreste tragen. Als Ersatz für das Makrolacton kam erneut der Dihydrozimtaldehyd (**255**) zum Einsatz.

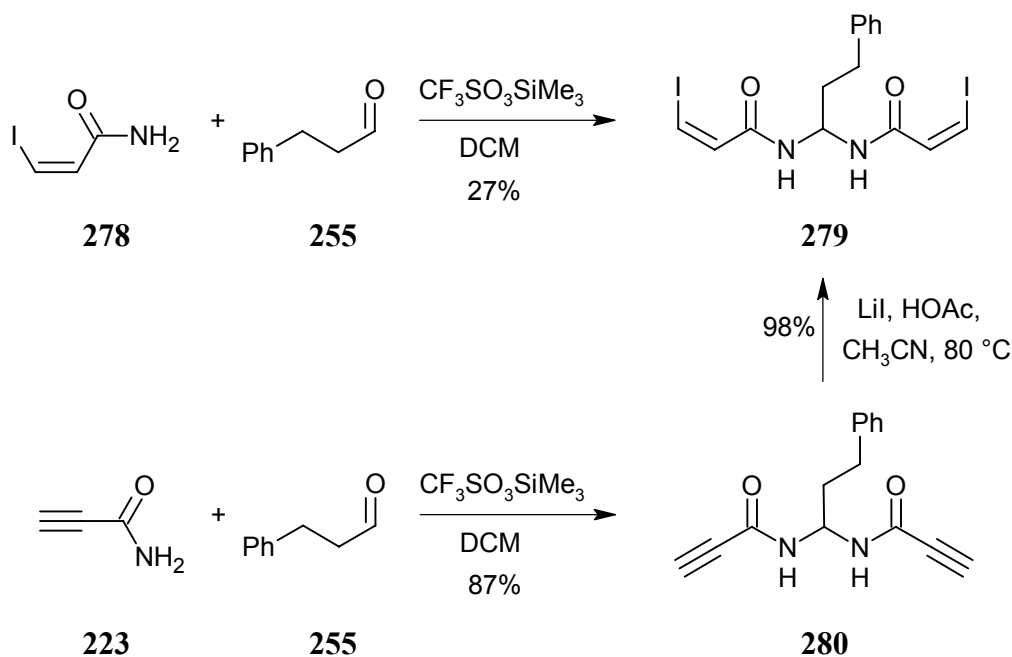
Zunächst wurde das (*Z*)-Hept-2-en-4-insäureamid (**229**) unter analogen Bedingungen zum bisacylierten Aminoal **277** umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung musste allerdings festgestellt werden, dass nur ein geringer Teil des Amids abreagiert war. Der Rest konnte jedoch fast quantitativ wieder zurückgewonnen werden.



**Abbildung 103** Darstellung des bisacylierten Aminoals **277**.

Da alle Versuche scheiterten, die Ausbeute durch Variation der Reaktionsbedingungen, der Lösungsmittel oder der Lewisäurekatalysatoren zu optimieren, wurde die Reaktionsfolge abgewandelt. So sollte versucht werden, zunächst das Enamid mit einer Seitenkettenvorstufe aufzubauen und erst im letzten Schritt der Synthese die empfindliche Seitenkette durch eine der oben beschriebenen Kupplungsreaktionen zu generieren. Das hierfür als Kupplungskomponente benötigte Iodacrylsäureamid **278** konnte nach einer Vorschrift von Lu et al.<sup>[102]</sup> aus Propiolsäureamid (**223**) mit 94% Ausbeute synthetisiert werden. Doch leider ließ sich auch dieses Amid nur mit einer geringen Ausbeute von 27% zum Aminoal **279** umsetzen.

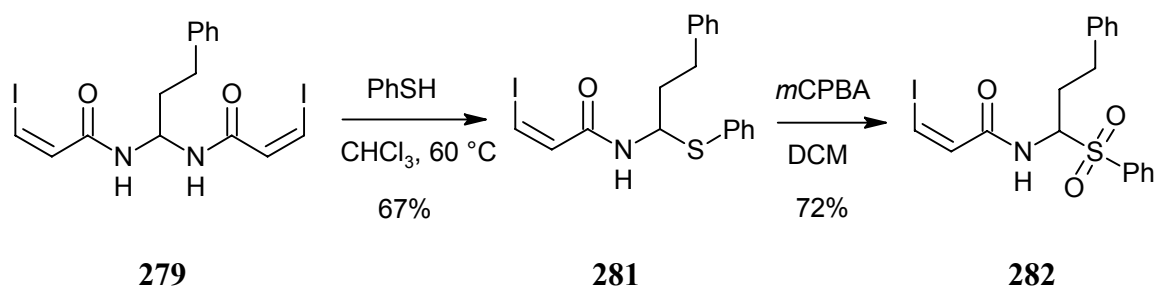
Daher ging man noch eine Stufe weiter zurück zum Propiolsäureamid (**223**). Hier konnte nun endlich die Reaktion mit einem Umsatz von 87% ausgeführt werden.



**Abbildung 104** Darstellung der bisacylierten Amine **279** und **280**.

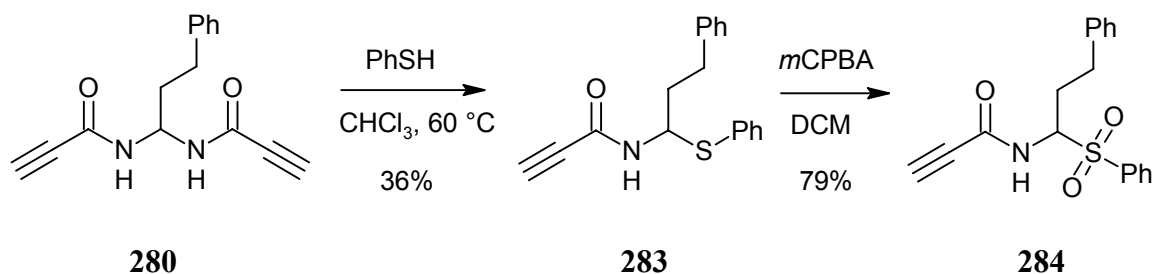
Eine mögliche Erklärung für die sehr unterschiedlichen Ergebnisse bei den verwendeten Amiden dürfte in der unterschiedlichen Löslichkeit der jeweiligen, bei der Reaktion gebildeten bisacylierten Amine liegen. Während bei der Umsetzung mit Propansäureamid (**233**) oder Zimtsäureamid (**240**) jeweils sehr schwer lösliche Produkte entstanden sind, die durch Niederschlagbildung das Reaktionsgleichgewicht in die gewünschte Richtung verschoben hatten, ergaben sich mit **229** und **278** relativ gut lösliche Verbindungen. Erst das Produkt **280** war wieder unlöslich genug, um eine gute Ausbeute zu ermöglichen. Um von diesem wieder zurück zum Aminoal **279** zu kommen, wurden die Dreifachbindungen unter Verwendung der bereits erläuterten Bedingungen (Kapitel IV.2.1.1) mit 98% in die jeweils *cis*-konfigurierten Doppelbindungen umgewandelt.

Aus dem so gewonnenen bisacylierten Aminoal **279** ließ sich wie in Abbildung 105 dargestellt, ein Amidrest mit Thiophenol zum Sulfid **281** substituieren. Nach der darauf folgenden Oxidation, konnte das Sulfon **282** schließlich mit einer Ausbeute von 48% über zwei Stufen isoliert werden.



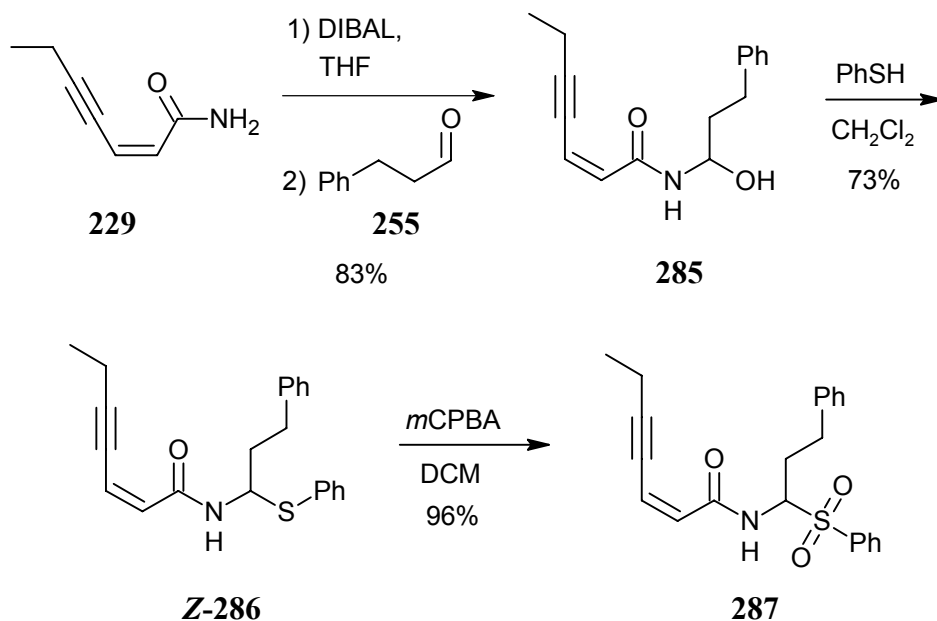
**Abbildung 105** Darstellung des Sulfons **282**.

Um daraus nun das entsprechende Enamid analog zu den bereits beschriebenen Bedingungen zu erhalten, wurde **282** mit DBU in THF erhitzt, doch konnte hierbei auch nach mehreren unterschiedlichen Ansätzen kein gewünschtes Produkt gefunden werden. Aufgrund der Vermutung, dass die Ursache für das Versagen der Reaktion im Vorliegen des möglicherweise unter alkalischen Bedingungen instabilen Iodalkens zu suchen ist, wurde versucht, bereits das Sulfon **282** über eine Negishi-Kupplung mit Butinylzinkchlorid (**228**) umzusetzen, um schon auf dieser Stufe die vollständige (2*Z*)-Hept-2-en-4-in-Seitenkette aufzubauen.



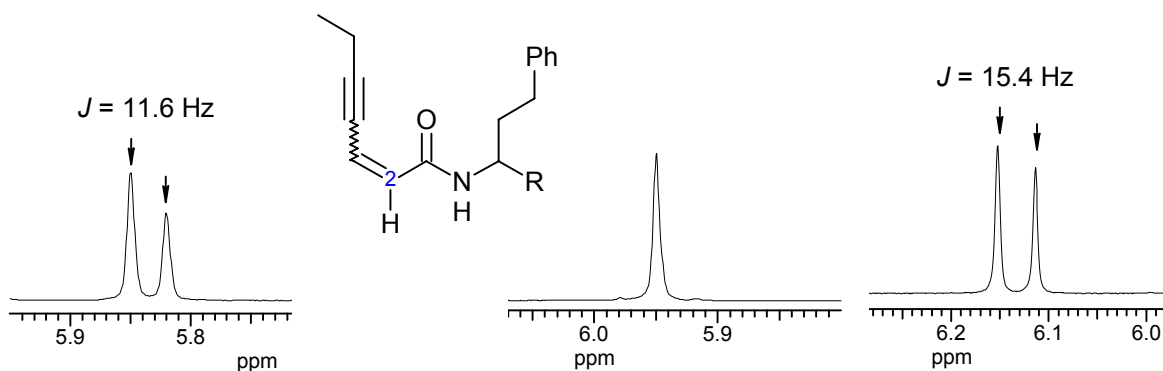
**Abbildung 106** Darstellung des Sulfons **284**.

Leider war es nicht möglich ein definiertes Kupplungsprodukt zu isolieren. Als letzte Alternative wurde aus dem bereits dargestellten Aminal **280** über das Sulfid **283** das Sulfon **284** gebildet, um auch aus dieser Vorstufe das entsprechende Enamid zu generieren. Aus diesem hätte möglicherweise über das Iodid die ungesättigte Seitenkette aufgebaut werden können.



**Abbildung 107** Darstellung des Sulfons **287** über Aza-Aldol-Reaktion.

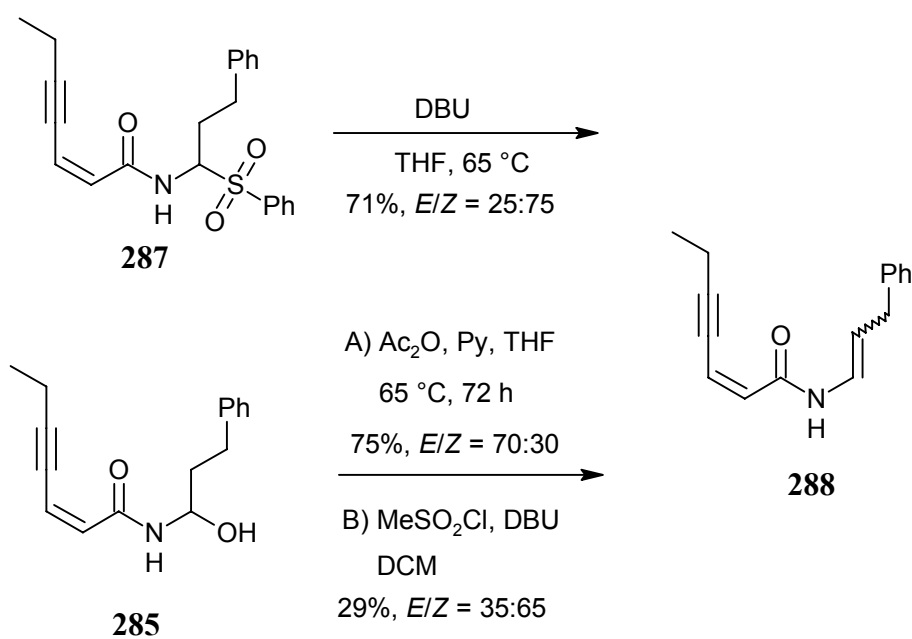
Da jedoch die Eliminierung auch in diesem Fall nicht glückte, wurde die Methode über das bisacylierte Aminoal aufgegeben und die Aza-Aldol-Reaktion mit dem Amid **229** näher untersucht. Wie in Abbildung 107 aufgezeigt ist, konnte zunächst das Halbaminol **285** mit 83% Ausbeute isomerenrein synthetisiert werden. Bei der anschließenden Substitution wurde als Hauptprodukt mit 73% das Sulfid **Z-286** erhalten. Als Nebenprodukt ließ sich die isomere Verbindung **E-286** mit einer *trans*-konfigurierten Doppelbindung isolieren.



**Abbildung 108** Ausschnitte aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des Sulfons **287** (links) und der Sulfide **Z-286** (Mitte) und **E-286** (rechts). Dargestellt ist jeweils das H-2-Proton.

Hierbei trat eine Besonderheit bei der Auswertung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren auf. Während bei Verbindung **E-286** die Kopplungskonstante zu  $J = 15.4$  Hz aus dem Spektrum ermittelt werden konnte, fielen bei **Z-286** die beiden olefinischen Protonensignale zu einem Peak zusammen und es fand sich nur noch ein Singulett (siehe Abbildung 108 Mitte). Als Beweis für das tatsächliche Vorliegen einer *Z*-Doppelbindung, konnte die Kopplungskonstante aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des aus **Z-286** gewonnenen Sulfons **287** herangezogen werden. Die dort ermittelten  $J = 11.6$  Hz sprechen eindeutig für eine *cis*-Konformation, die somit auch schon im Ausgangsstoff vorhanden sein musste.

Insgesamt konnte somit das Sulfon mit einer Gesamtausbeute von 58% über drei Synthesestufen dargestellt werden. Die darauf folgenden Eliminierungsreaktionen aus den beiden Verbindungen **287** und **285** lieferten schließlich das Enamid **288** in Analogie zur Modellverbindung mit Zimtsäureamidrest.

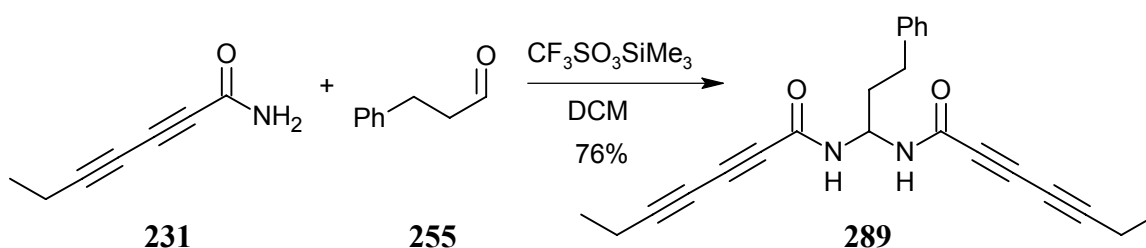


**Abbildung 109** Eliminierungsreaktionen zum Enamid **288**.

Auch hier dominierte bei der Reaktion über das Sulfon die *cis*-konfigurierte Doppelbindung bei einem Isomerenverhältnis von *E/Z* = 25:75 beziehungsweise 35:65, während über die intermediäre Acetylverbindung die *trans*-Doppelbindung mit *E/Z* = 70:30 bevorzugt war. Ein abschließender Vergleich der Gesamtausbeuten ergibt 41% über vier Reaktionsschritte auf dem Sulfonylweg und 62% über zwei Stufen auf dem Acetylweg. Das heißt, letztere Methode erwies sich auch in diesem Fall als die beste Strategie.

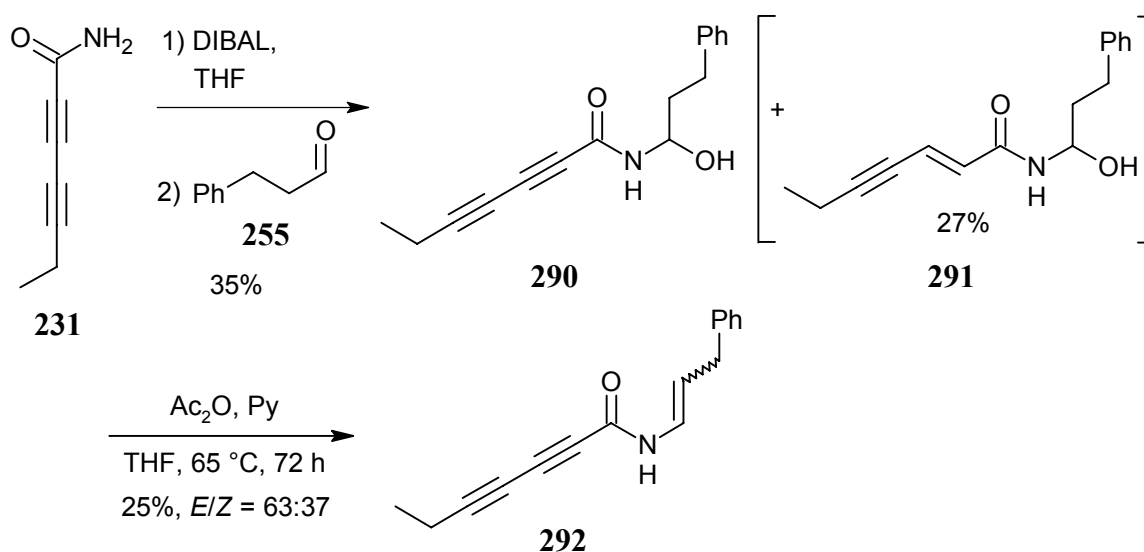


Als nächstes sollte das Amid **231** zum Enamid umgesetzt werden. Begonnen wurde wiederum mit der Synthese des bisacylierten Amins. Hierbei ermöglichte die Löslichkeit von **289** zwar wieder eine akzeptable Ausbeute von 76% auf der ersten Stufe, doch konnte der überschüssige Amidrest nicht mit Thiophenol in Chloroform substituiert werden. Möglicherweise kam es stattdessen zu einer Polymerisation der Alkinreste mit den beiden benachbarten Dreifachbindungen. Hinweise hierzu lieferte die Beobachtung einer, bei der Durchführung der Substitution, immer dunkler werdenden Reaktionslösung.



**Abbildung 110** Darstellung des bisacylierten Amins **289**.

Aufgrund dieser Probleme und der oben gewonnenen Erkenntnisse, wurde der Ansatz ohne weitere Experimente aufgegeben und gleich die vielversprechende Aza-Aldol-Reaktion durchgeführt.



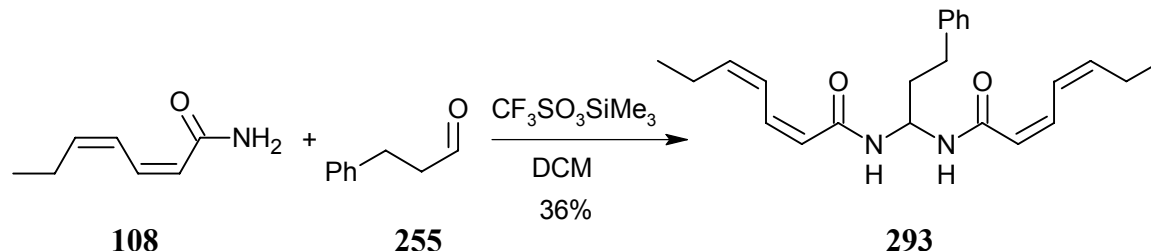
**Abbildung 111** Darstellung des Enamids **292** über Aza-Aldol-Reaktion.

Es musste jedoch festgestellt werden, dass es beim Vorliegen einer Alkinbindung in Nachbarschaft zur Amidfunktion zu einer partiellen Reduktion kam. So ließ sich das gewünschte Produkt nur mit 35% Ausbeute isolieren. Als Nebenprodukt wurden 27% des Halbaminals **291** mit einer *trans*-konfigurierten Doppelbindung gefunden.

Dieses Ergebnis ist insofern erstaunlich, als dass die in Position 4 befindliche Dreifachbindung von dem Reduktionsmittel DIBAL sowohl im vorliegenden Fall, als auch in der oben beschriebenen Reaktion mit (*Z*)-Hept-2-en-4-insäureamid (**229**) toleriert worden war.

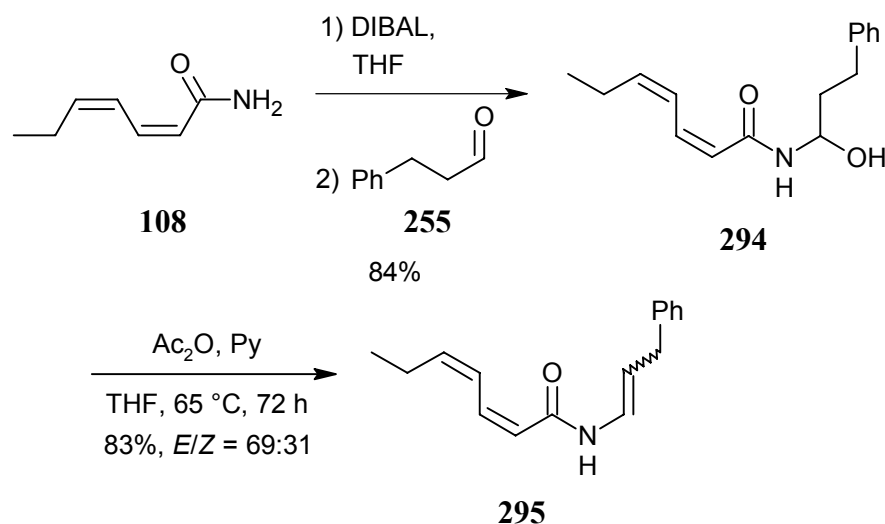
Auch bei der abschließenden Eliminierung zum Enamid **292** konnte nur eine Ausbeute von 25% bei einem Isomerenverhältnis von *E/Z* = 63:37 erreicht werden. Insgesamt betrachtet, stellte der Rest mit zwei benachbarten Dreifachbindungen somit ein generelles Problem bei der Durchführung der Synthesen dar. Die Gesamtausbeute am entsprechenden Enamid **292** betrug daher auch lediglich 9% über zwei Stufen.

Zum Abschluss der Modelverbindungsstudien wurde das in den Benzolactonenamiden vorkommende (*Z,Z*)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**) eingesetzt.



**Abbildung 112** Darstellung des bisacylierten Amins **293**.

Obwohl bei der Kupplungsreaktion das bisacylierte Aminal **293** mit 36% Ausbeute isoliert werden konnte, wurde aufgrund der relativ geringen Ausbeute und des Scheiterns der darauf folgenden Thiophenolsubstitution auch hier dieser Syntheseweg schnell aufgegeben und die Methode über das Halbaminale **294** näher betrachtet.



**Abbildung 113** Darstellung des Enamids **295** über Aza-Aldol-Reaktion.

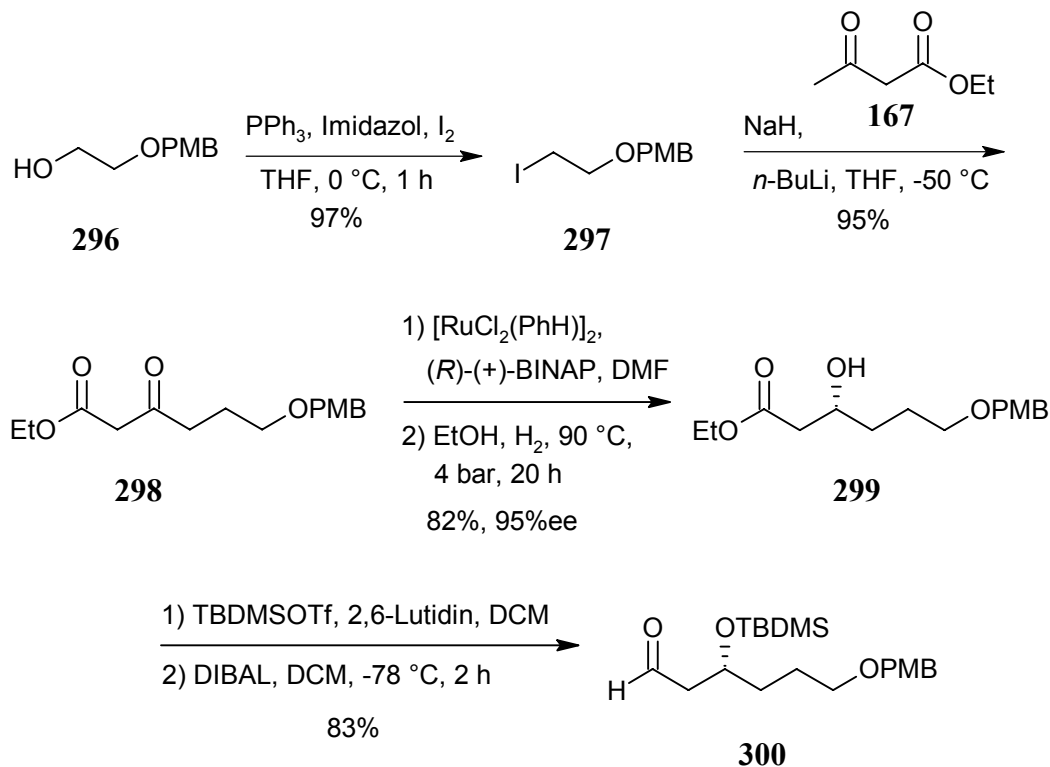
Dieses ließ sich mit einer guten Ausbeute von 84% unter Bewahrung der Konfiguration an beiden *cis*-Doppelbindungen gewinnen. Die anschließende Eliminierung verlief ebenfalls problemlos mit 83% und einem Isomerenverhältnis für die Enamidbindung von *E/Z* = 69:31. Auch hierbei blieb die ursprüngliche Konfiguration an den übrigen Doppelbindungen trotz der erhöhten Temperatur und einer relativ langen Reaktionszeit vollständig erhalten.

### 2.2.6. Totalsynthese der Naturstoffe Salicylihalamid A und B

Die anhand der dargestellten Modelverbindungen gewonnenen Ergebnisse, konnten nun bei der Totalsynthese der Benzolactonenamide Salicylihalamid A (**51**) und B (**52**) angewandt werden. Der für die Aza-Aldol-Reaktion benötigte Aldehyd **309** wurde von C. Herb<sup>[123]</sup> im Rahmen seiner Dissertation hergestellt und freundlicherweise zur Einbringung der Seitenkette zur Verfügung gestellt.

Hierfür ging er von dem einfach geschützten Ethylenglykol **296** aus.<sup>[124]</sup> Dieses wurde mit einer Mischung aus Iod und Triphenylphosphin unter Verwendung von Imidazol als Base in das Iodid **297** überführt.<sup>[125]</sup> Wegen der geringen Stabilität der Verbindung setzte man sie direkt in einer Weiler-Alkylierung<sup>[126]</sup> mit Acetessigsäureethylester (**167**) zum  $\beta$ -Ketoester **298** um.

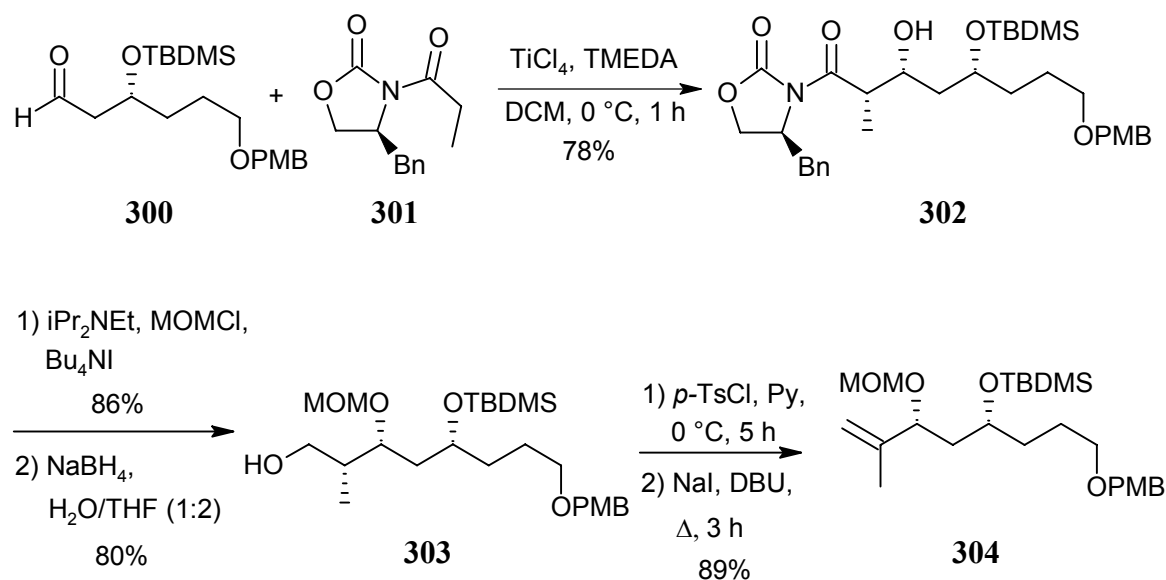
Die anschließende Reduktion der Ketogruppe zum  $\beta$ -Hydroxyester **299** gelang unter Noyori Bedingungen<sup>[127]</sup> mit (*R*)-(+)-BINAP als chiralen Hilfsstoff mit einer Ausbeute von 85% und einen Enantiomerenüberschuss von 95%ee. Nach der Schützung der freien Hydroxygruppe mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat und 2,6-Lutidin als Base,<sup>[89]</sup> wurde der Ester mit DIBAL zum Aldehyd **300** reduziert. Die Gesamtausbeute über diese fünf Synthesestufen betrug sehr gute 63%.



**Abbildung 114** Synthese des geschützten Hydroxyaldehyds **300**.

Der Aldehyd **300** wurde nun einer Evans-Aldol-Reaktion mit dem Propionyloxazolidinon **301**<sup>[128]</sup> unterzogen. Unter Verwendung der Crimmins Bedingungen,<sup>[129]</sup> das heißt, mit 1.05 Äquivalenten Titan-tetrachlorid und 2.5 Äquivalenten Tetramethylethylen-diamin, ließ sich das *syn*-Aldolprodukt **302** mit 78% Ausbeute gewinnen. Der entstandene sekundäre Alkohol musste nun zunächst als Methoxymethylether geschützt werden, ehe man das Evans-Auxiliar mit Natriumborhydrid<sup>[130]</sup> entfernen konnte.

Aus dem so dargestellten Alkohol **303** wurde schließlich das Alken **304** synthetisiert, indem man zunächst das Tosylat herstellte und dieses dann in Gegenwart von Natriumiodid mit der sterisch gehinderten Base DBU eliminierte.<sup>[131]</sup> Auf diesem zweiten Syntheseschritt mit erneut fünf Stufen konnte somit eine Gesamtausbeute von 48% erzielt werden.



**Abbildung 115** Synthese des Alkens **304**.

Im nächsten Schritt wurde eine Suzuki-Kreuzkupplung mit dem Vinyljodid **305**<sup>[46b]</sup> in THF, welches Natronlauge und einen Palladiumkatalysator enthielt, durchgeführt. Das hierfür benötigte Boran ließ sich zuvor aus dem Alken **304** über eine diastereoselektive Hydroborierung mit 9-BBN<sup>[132]</sup> herstellen. An dem auf diese Weise mit 84% Ausbeute gewonnenen *trans*-konfigurierten Alken **306** wurde zunächst der Silylether mit TBAF in THF entfernt und anschließend der Methylester mit Lithiumhydroxid gespalten. Anhand der nun frei zugänglichen Hydroxygruppe und der Säurefunktion konnte eine Makrolactonisierung unter Mitsunobu Bedingungen durchgeführt werden. Unter Verwendung eines polymergebundenen Triphenylphosphins ließ sich das Makrolacton **307** mit 72% Ausbeute darstellen.

Aus diesem wurden mit 9-Iod-9-Borabicyclo[3.3.1]nonan<sup>[133]</sup> bei Raumtemperatur innerhalb von nur 90 s Reaktionszeit sämtliche Etherschutzgruppen abgespalten und das erhaltene Triol anschließend wieder vollständig mit einheitlichen Silylgruppen geschützt. Die Umschätzung zu **308** war nötig, da hieraus nun selektiv mit Camphersulfonsäure der primäre Alkohol freigesetzt werden konnte,<sup>[134]</sup> welcher sich abschließend mit Tetra-*n*-propylammoniumper Ruthenat und 91% Ausbeute zum Aldehyd **309** oxidieren ließ.<sup>[135]</sup> Die Gesamtausbeute auf diesem dritten Syntheseabschnitt mit acht Stufen betrug 26%.

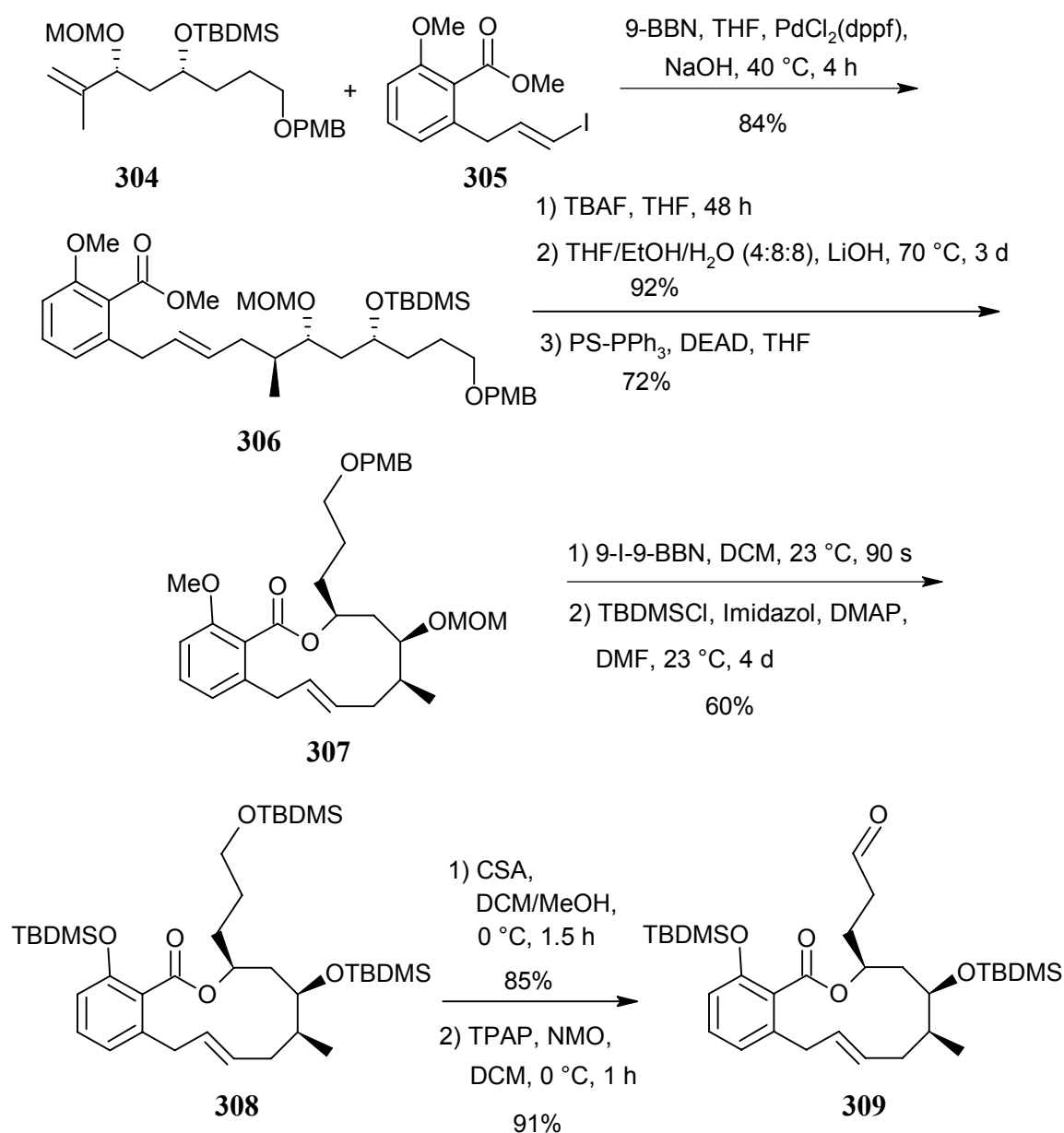
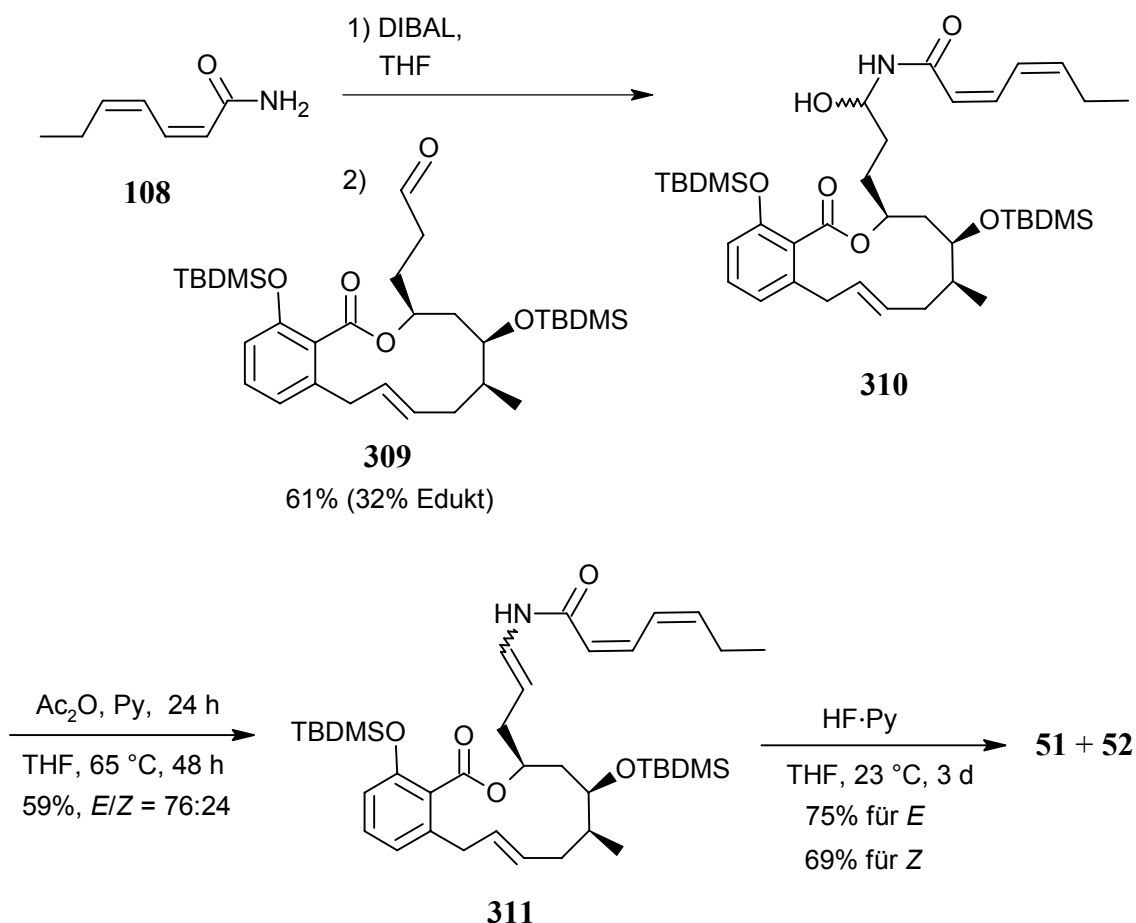


Abbildung 116 Synthese des Aldehyds **309**.

An den so gewonnenen Aldehyd **309** konnte nun der (2*Z*,4*Z*)-Hepta-2,4-diensäureamidrest (**108**) gekuppelt werden. Die anhand der Modelverbindungen erprobte Aza-Aldol-Reaktion verlief in diesem Fall jedoch nicht so glatt wie erwünscht. So ließen sich nur 61% des Halbaminals **310** isolieren, welches als eine säulenchromatographisch untrennbare 1:1-Mischung von Diastereomeren vorlag. Das Vorliegen eines unselektiven Stereozentrums stellt jedoch kein Problem dar, da es ohnehin im nächsten Schritt wieder eliminiert werden sollte. Außerdem konnten 32% des Aldehyds zurückgewonnen und erneut in die Reaktion eingebracht werden, sodass sich für die Reaktion eine relativ gute Ausbeute von 87% über drei Syntheseyklen ergab.



**Abbildung 117** Darstellung von Salicylhalamid A (**51**) und B (**52**).

Die anschließende Eliminierung wurde aufgrund der Empfindlichkeit der gesamten Verbindung leicht abgewandelt. So lieferte in diesem Fall ein Rühren bei Raumtemperatur mit Essigsäureanhydrid und Pyridin für 24 h, gefolgt von einer Rückflussphase über 48 h die besten Ergebnisse. Nach der Aufarbeitung mit pH-7 Puffer konnte so das zweifach

TBDMS geschützte Salicylhalamid **311** mit 59% Ausbeute und einem Isomerenverhältnis von  $E/Z = 76:24$  erhalten werden. Aufgrund der großen Säureempfindlichkeit war es nötig, bei der säulenchromatographischen Trennung und Reinigung der Rohprodukte dem Laufmittel 0.2% Triethylamin als Base beizusetzen, um den leicht sauren Charakter des Kieselgels zu neutralisieren.

Zum Abschluss der Totalsynthese wurden noch von C. Herb<sup>[123]</sup> die beiden Silylschutzgruppen mit HF in Pyridin<sup>[45d]</sup> komplett abgespalten. Aus **E-311** konnte so mit 75% Ausbeute das Salicylhalamid A (**51**) und aus **Z-311** mit 69% das Salicylhalamid B (**52**) dargestellt werden. Beide synthetische Verbindungen waren aus analytischer Sicht vollständig identisch mit den jeweiligen Naturstoffen.

### 2.2.7. Totalsynthese des Naturstoffs Apicularen A

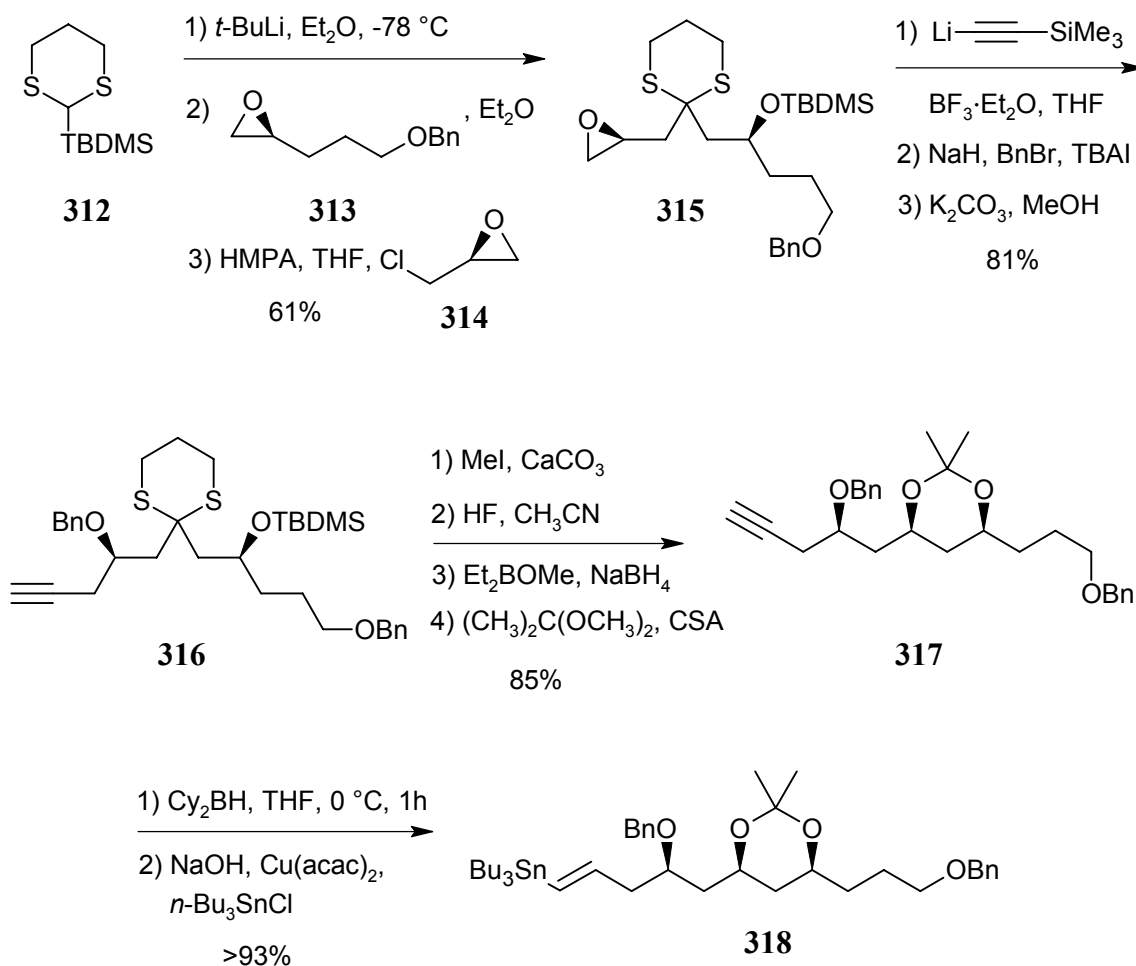
Als weiteres Benzolactonenamid wurde Apicularen A (**53**) dargestellt. Der für die Aza-Aldol-Reaktion benötigte Aldehyd **325** wurde von A. Petri<sup>[136]</sup> im Rahmen seiner Dissertation hergestellt und ebenfalls zur Einbringung der Seitenkette zur Verfügung gestellt.

Er ging dabei vom Dithian **312**<sup>[137]</sup> aus, welches in einer Dreikomponentenreaktion zunächst mit dem Epoxid **313**<sup>[138]</sup> umgesetzt wurde. Nach der Rückbildung des Dithiananions durch eine HMPA-induzierte Wanderung der Silylschutzgruppe zur Hydroxygruppe ließ sich das Epoxid **315** durch eine zweite Alkylierung mit Epichlorhydrin (**314**)<sup>[139]</sup> mit insgesamt 61% Ausbeute erhalten. Die nachfolgende Epoxidöffnung mit Lithiumtrimethylsilylacetylid in Gegenwart von Bortrifluoridetherat lieferte einen sekundären Alkohol, der als Benzylether geschützt wurde. Durch alkalische Abspaltung des Trimethylsilylrestes an der Dreifachbindung konnte schließlich das Alkin **316** dargestellt werden.

Im nächsten Schritt ließ sich die Dithianfunktion mit Methyljodid und Calciumcarbonat in wässrigem Acetonitril zur Carbonylgruppe hydrolysieren. Nach der Entschützung der TBDMS-Gruppe mit Fluorwasserstoff in Acetonitril wurde eine *syn*-Reduktion der Carbonylgruppe mit Natriumborhydrid und Diethylmethoxyboran durchgeführt. Aus dem so gewonnenen 1,3-Diol konnte man mittels 2,2-Dimethoxypropan und Camphersulfonsäure das Acetal **317** erhalten.



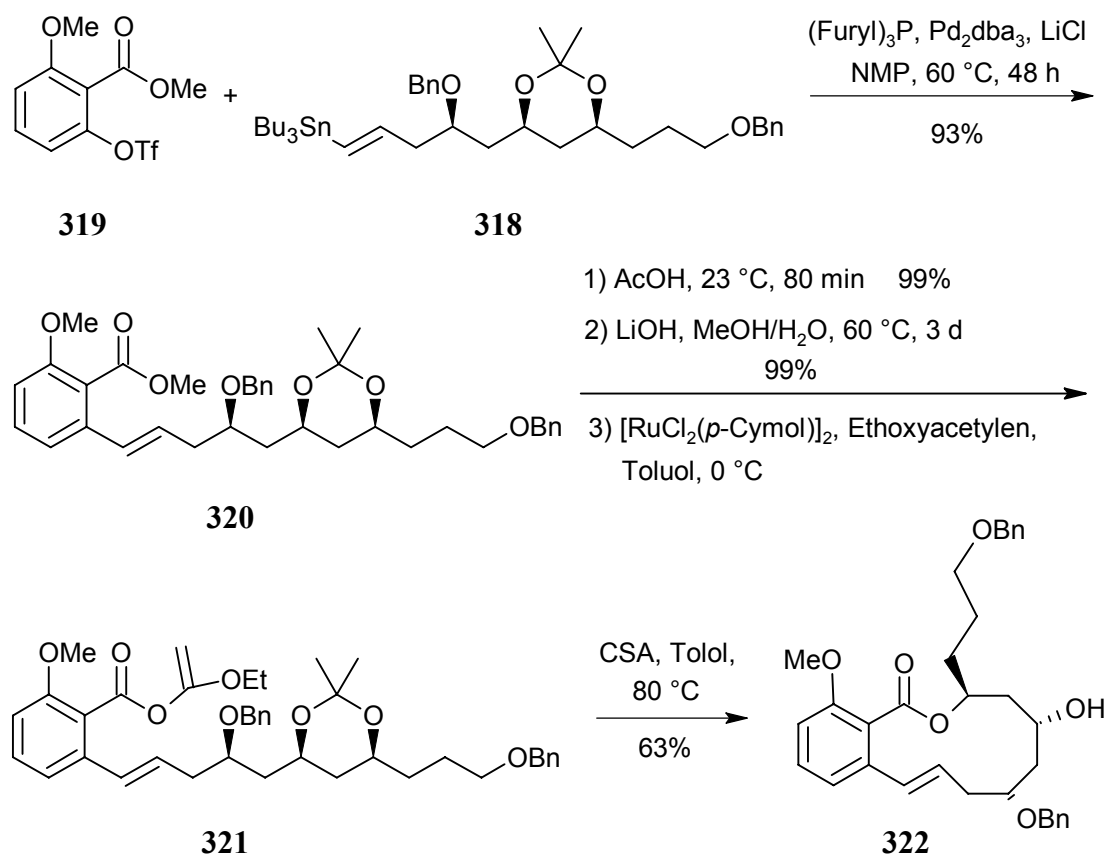
Für die darauf folgende Kreuzkupplung musste nun noch eine geeignete metallorganische Verbindung dargestellt werden. Die besten Ergebnisse mit einer ausschließlich *trans*-konfigurierten Doppelbindung ließen sich anhand einer Hydroborierung gefolgt von einer Transmetallierung zum Vinylstannan **318** erhalten.



**Abbildung 118** Synthese des Vinylstannans **318**.

Im nächsten Schritt lieferte die mit dem aromatischen Triflat **319**<sup>[138]</sup> unter Palladiumkatalyse durchgeführte Kreuzkupplung das Salicylsäurederivat **320** in einer sehr guten Ausbeute von 93%. An **320** wurde nun mit Essigsäure das cyclische Acetal gespalten und die beiden Hydroxygruppen wieder freigesetzt. Schließlich ließ sich wie bei der Salicylhalamid-synthese der Ester mit Lithiumhydroxid zur freien Säurefunktion spalten, sodass die darauf folgende Makrolactonisierung durchgeführt werden konnte.

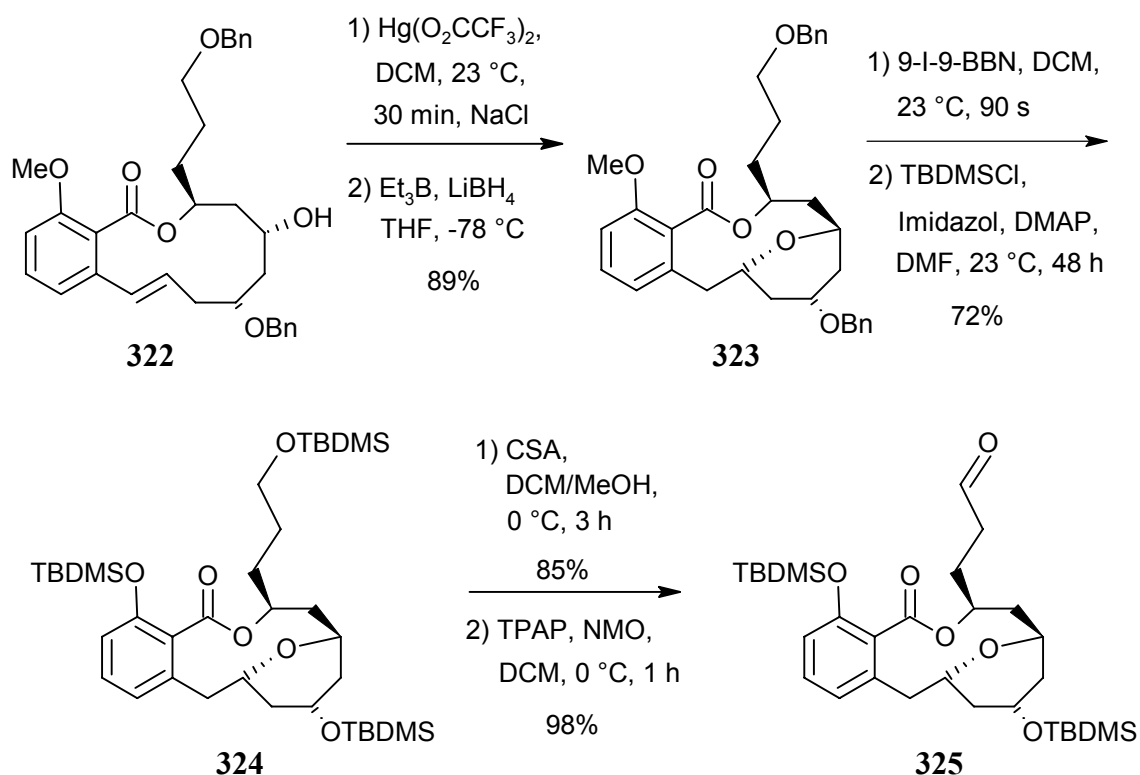
Da im vorliegenden Fall allerdings zwei freie Hydroxygruppen vorhanden sind, die mit der Säure reagieren und unterschiedlich große Makrocyclen bilden könnten, wurde hier die Methode von Trost<sup>[140]</sup> für den Ringschluss gewählt. Hierbei diente der Ethoxyvinylether **321**, der sich über eine rutheniumkatalysierte Addition von Ethoxyacetylen an die Säuregruppe gewinnen ließ, als Zwischenstufe. Mit Hilfe von Camphersulfonsäure in Toluol bei 80 °C konnte so der gewünschte Makrocyclus mit einer Ausbeute von 63% aufgebaut werden.



**Abbildung 119** Synthese des Makrolactons **322**.

Als nächstes war es nötig, den im Zielmolekül vorhandenen Pyranring zu schließen. Die besten Ergebnisse hierfür ließen sich mit Quecksilbertrifluoracetat in Dichlormethan erzielen. Unter diesen Bedingungen bildete sich der intramolekulare Sechsring innerhalb von wenigen Minuten. Unter Verwendung von Lithiumborhydrid in THF sowie in Gegenwart von Triethylboran<sup>[141]</sup> konnte schließlich der überzählige Organoquecksilberrest entfernt werden. Die Ausbeute über diese zwei Stufen betrug ausgezeichnete 89%.

Von **323** aus verlief die Synthese nun analog der Darstellung von Salicylihalamid. Auch hier wurden zunächst alle Schutzgruppen mit 9-Iod-9-BBN<sup>[133]</sup> entfernt, um über eine vollständige Silylierung zum Molekül **324** zu kommen. Nach der selektiven Spaltung der primären Schutzgruppe konnte aus dem entstandenen Alkohol schließlich anhand einer rutheniumkatalysierten Oxidation<sup>[135]</sup> der Aldehyd **325** mit 98% Ausbeute gewonnen werden.

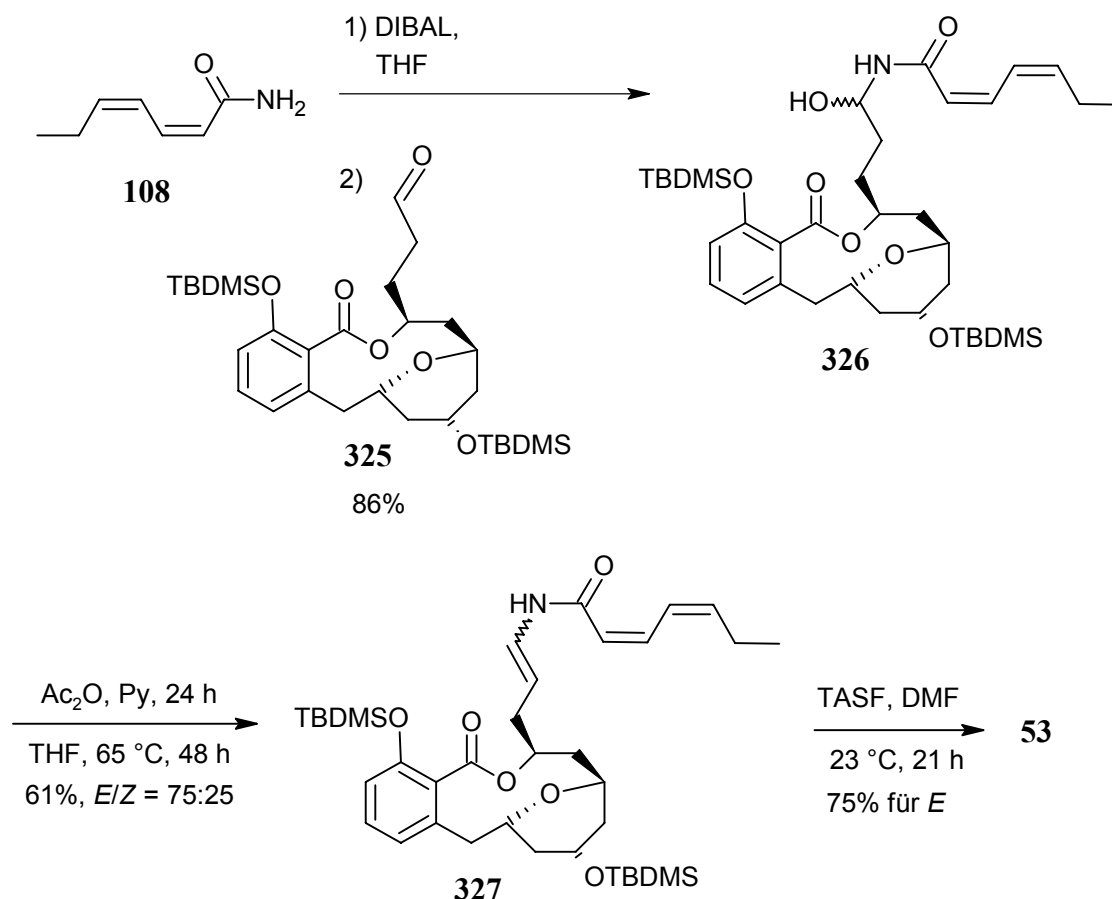


**Abbildung 120** Synthese des Aldehyds **325**.

Der so gewonnene Aldehyd **325** ließ sich nun mit dem (2Z,4Z)-Hepta-2,4-diensäureamidrest (**108**) umsetzen. Auch hierfür wurde die bewährte Aza-Aldol-Reaktion verwendet. In diesem Fall konnte das Halbaminale **326** wiederum als säulenchromatographisch untrennbare 1:1-Mischung von Diastereomeren mit einer sehr guten Ausbeute von 86% erhalten werden.

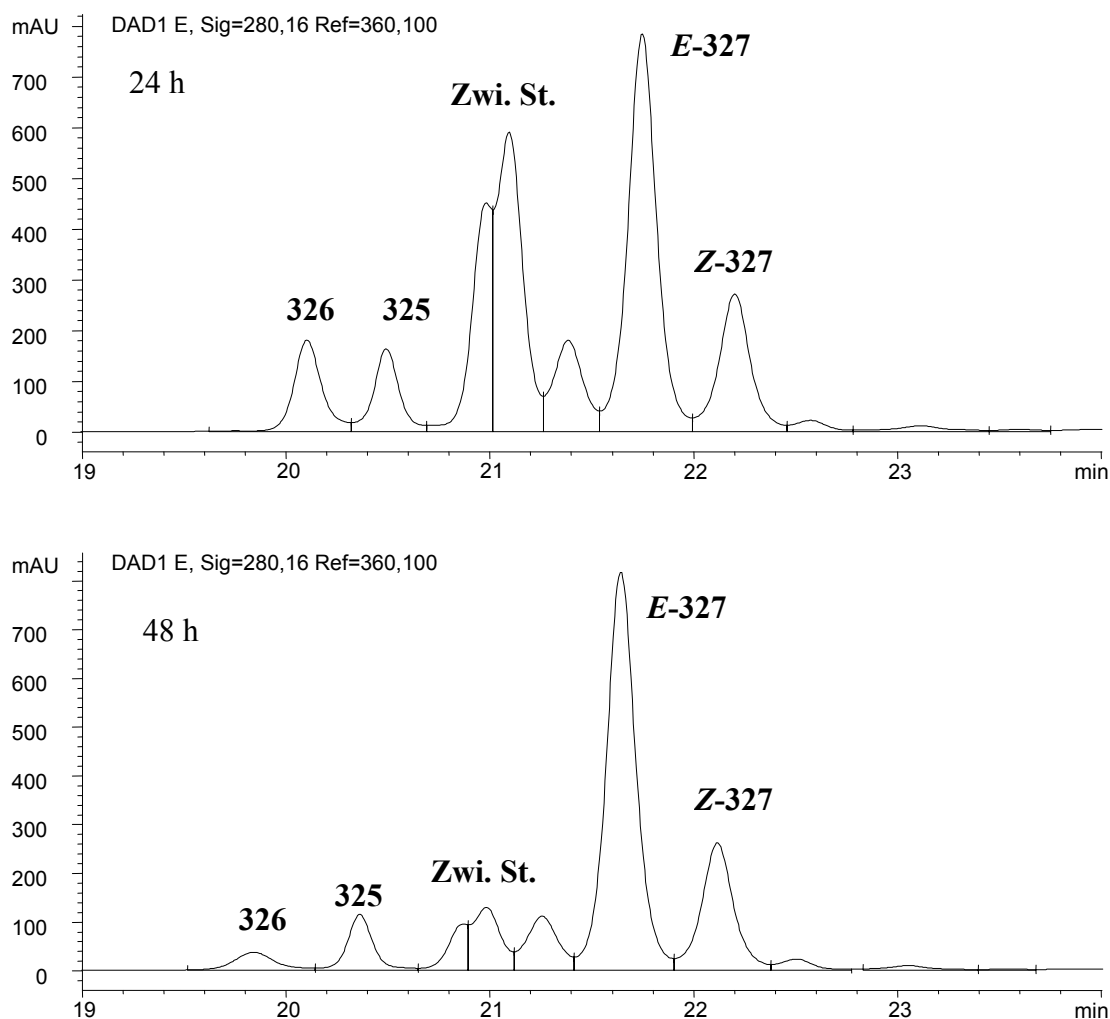
Für die Eliminierungsreaktion wurden aufgrund der vergleichbaren Instabilität des Moleküls die selben Bedingungen gewählt, wie sie bereits für das Salicylihalamid erfolgreich eingesetzt worden waren. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur mit Essigsäureanhydrid und Pyridin für 24 h wurde die Mischung auf 65 °C erhitzt. Wie man den in Abbildung 122 dargestellten UV-Diagrammen entnehmen kann, fand sich nach 24 h unter Rückfluss-

bedingungen zwar schon das Produkt **327**, aber auch ein deutlicher Anteil an der noch nicht eliminierten, den Acetylrest tragenden Zwischenstufe. Daneben konnten noch Spuren von dem Edukt **326** sowie von dem durch eine Retroaldolreaktion entstandenen Aldehyd **325** identifiziert werden.



**Abbildung 121** Darstellung von Apicularin A (**53**).

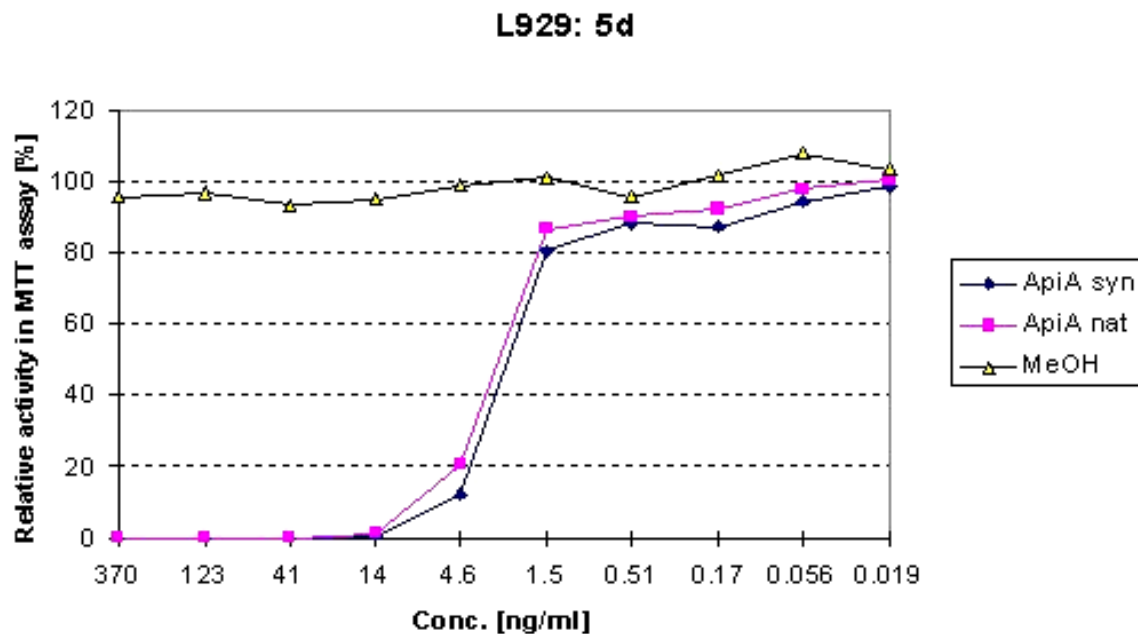
Nach weiteren 24 h hatte sich die Aldehydmenge so gut wie nicht verändert. Dagegen war aber der eingesetzte Ausgangsstoff nun weitgehend abreagiert und auch von der acetylierten Zwischenstufe konnten nur noch Spuren gefunden werden, sodass die Reaktion angehalten wurde. Nach der Aufarbeitung mit pH-7 Puffer ließ sich so eine Ausbeute von 61% bei einem Isomerenverhältnis von  $E/Z = 75:25$  erhalten.



**Abbildung 122** Ausschnitte aus den UV-Diagrammen, die bei der analytischen HPLC-Analyse der Eliminierungsreaktion zum Enamid **327** aufgenommen worden waren. Dargestellt ist die UV-Absorption bei einer Wellenlänge von 280.16 nm. Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand der Molekulationenpeaks in der nachgeschalteten Massenspektrometrie.

Zum Abschluss der Totalsynthese wurden noch von A. Petri<sup>[136]</sup> die beiden Silylschutzgruppen mit Tris-(dimethylamino)-schwefel-(trimethylsilyl)-difluorid<sup>[142]</sup> komplett abgespalten. Aus *E*-**327** konnte so mit 75% Ausbeute das Apicularen A (**53**) dargestellt werden. Auch diese synthetische Verbindung war aus analytischer Sicht vollständig identisch mit dem entsprechenden Naturstoff.

Sogar im Hinblick auf die biologische Wirksamkeit war eine völlige Identität vorhanden. Von Sasse, der mit an der Naturstoffaufklärung von Apicularen beteiligt war,<sup>[51]</sup> wurde an der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig eine Probe der synthetischen Verbindung im direkten Vergleich mit aus Myxobakterien isoliertem Apicularen A untersucht.



**Abbildung 123** Aktivitätsvergleich von synthetischem und natürlichen Apicularen A (53) in einem Wachstumshemmtest mit L929-Mausfibroblasten.

Die Ergebnisse des an L929-Mausfibroblasten durchgeführten Wachstumshemmtests sind in Abbildung 123 dargestellt. Als Kontrollverbindung wurde neben den zu untersuchenden Molekülen zusätzlich noch das inaktive Methanol getestet. Wie man sehen kann, findet sich kein Unterschied in den Hemmkurven der beiden Substanzen. Mitunter ist das synthetische Apicularen A sogar noch eine Spur aktiver als der zugrundeliegende Naturstoff.

## V. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser in zwei unabhängige Projekte aufgeteilten Arbeit, konnte im ersten Teil eine formale Totalsynthese des Naturstoffs Salvadion A (**8**) realisiert werden.

Hierfür wurde zunächst der Bromaromat **159** ausgehend von 2,6-Dimethoxybenzoesäuremethylester (**155**) über fünf Stufen dargestellt. Die Isopropylgruppe wurde dabei mit Hilfe einer Grignard-Reaktion aus der Esterfunktion aufgebaut. Die Einführung der dritten Methoxygruppe in das Molekül gelang über das Phenol **157** durch Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure.

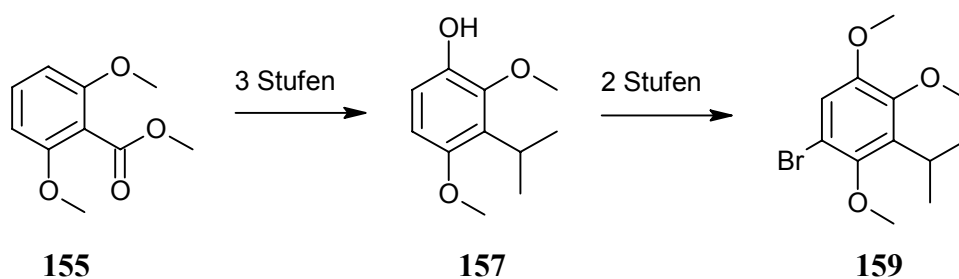


Abbildung 124 Synthese von 1-Brom-3-isopropyl-2,4,5-trimethoxybenzol (**159**).

Als Kupplungspartner wurde das Cyclohexanderivat **198** eingesetzt. Der Sechsering konnte anhand einer Mehrkomponentenreaktion aus Acetessigsäureethylester (**167**) und Formaldehyd aufgebaut werden.

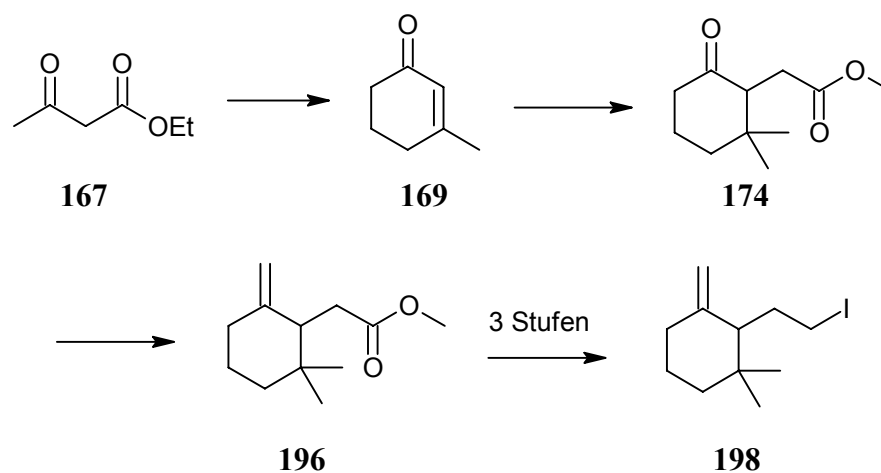
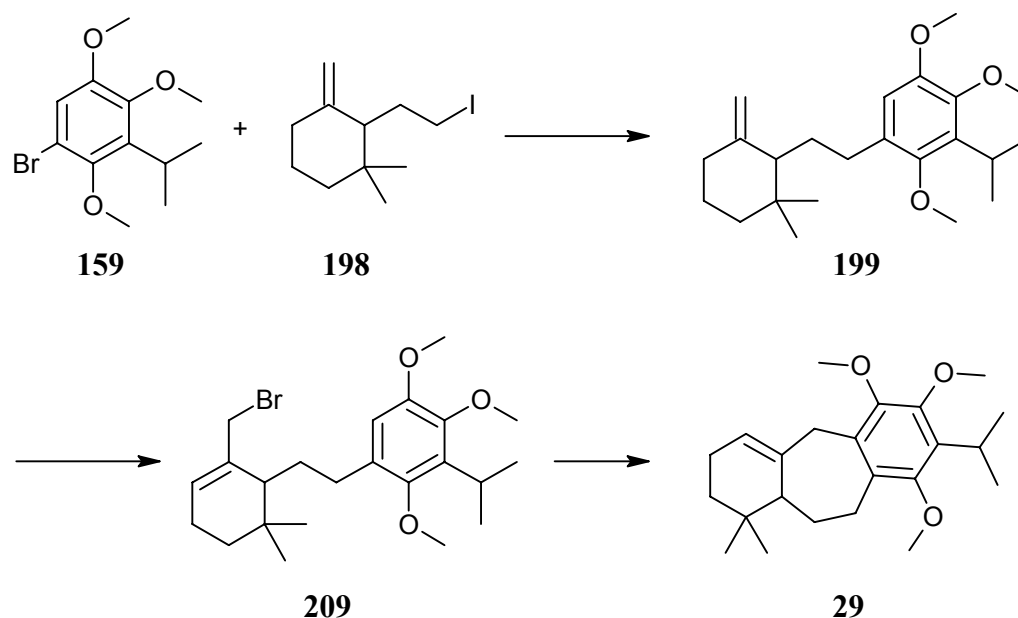


Abbildung 125 Synthese des Iodids **198**.

In einer nachfolgenden Tandemreaktion ließ sich aus **169** der Ester **174** gewinnen. Die nötige Umwandlung der Carbonylfunktion in eine Exomethylengruppe gelang mit Hilfe des Lombardo-Reagenz in guter Ausbeute. Aus dem so erhaltenen Ester **196** wurde schließlich über drei Stufen die benötigte Iodverbindung **198** synthetisiert.

Die Verknüpfung der beiden Komponenten gelang über eine Lithiierung des Aromaten **159** in *n*-Hexan mit *n*-Butyllithium. Um den Ringschluss des mittleren siebengliedrigen Rings zu erzielen, musste zunächst die Exomethylengruppe bromiert werden. Aus der so gewonnenen Verbindung **209** ließ sich der Tricyclus **29** durch Erhitzen mit der Lewisäure Zinkchlorid in Anwesenheit von Kupfer(I)-chlorid erhalten.

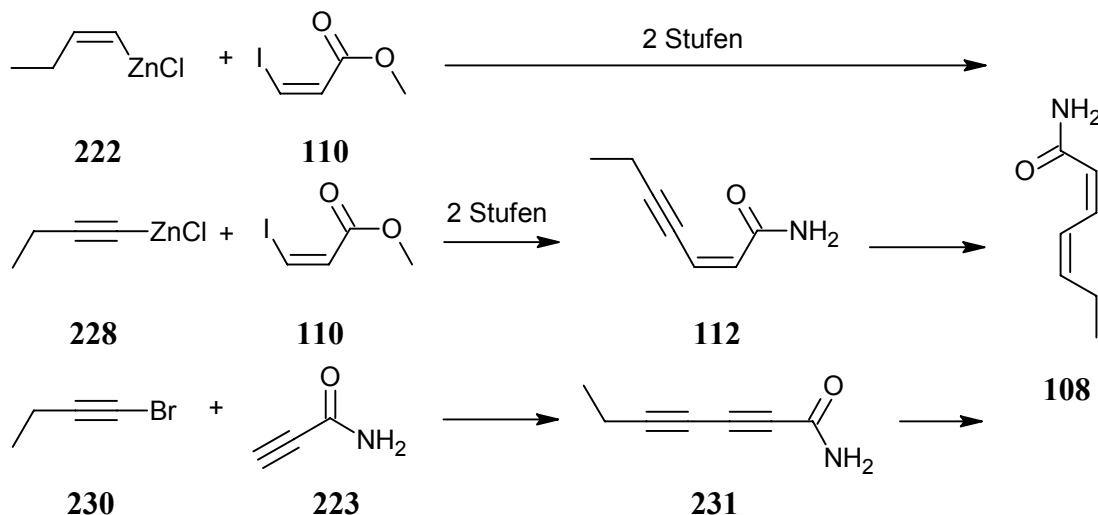


**Abbildung 126** Kupplung zum Aromaten **199** und Darstellung des Salvadion A Grundkörpers **29**.

Da die weitere Synthese zu Salvadion A (**8**) auf dem bereits bekannten Weg nach Majetich et al.<sup>[21,22]</sup> erfolgen kann, war damit die formale Totalsynthese des Triterpens abgeschlossen. Mit acht linearen Reaktionsstufen und einer erzielten Gesamtausbeute von 35% konnte der neuentwickelte Syntheseweg die bekannte Darstellung des Salvadion A Grundkörpers **29** entscheidend verkürzen und die Ausbeute beinahe verdreifachen.



Im zweiten Teil der Arbeit wurden zunächst drei unterschiedliche Wege zur Darstellung der Benzolactonenamidseitenkette **108** erarbeitet. Daneben ließen sich hierüber auch noch die beiden Amidanaloga **112** und **231** erhalten.

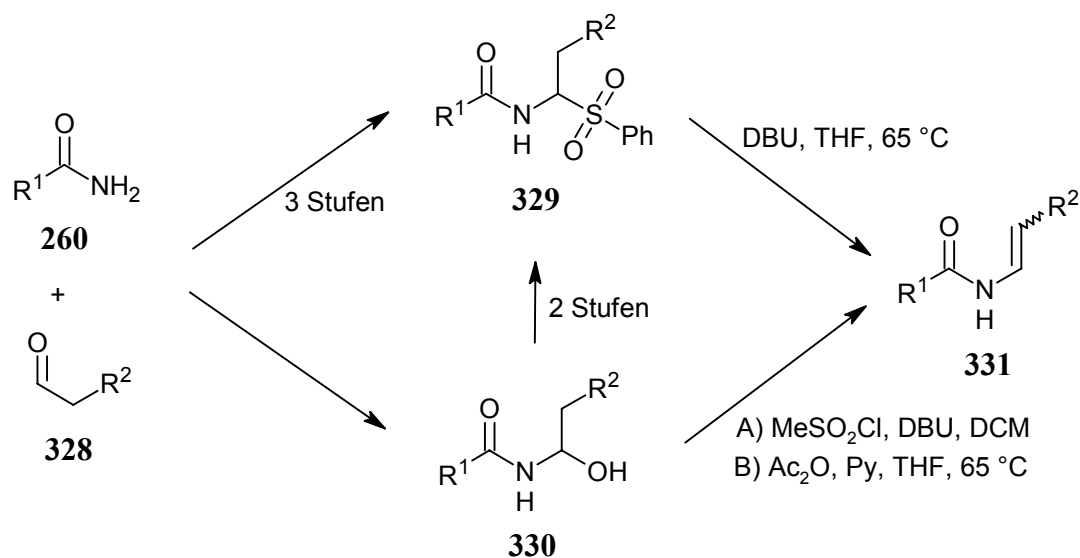


**Abbildung 127** Synthesewege zum (2Z,4Z)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**).

Der Retrosyntheseschnitt erfolgte dabei in allen Fällen zwischen den beiden Doppelbindungen. Als Ausgangsstoffe wurden die *cis*-konfigurierten Alkenderivate **110** und **222** sowie die Alkenderivate **223**, **228** und **230** dargestellt. Während im ersten in Abbildung 127 dargestellten Fall eine direkte Kupplung von zwei Alkenbruchstücken unter Palladiumkatalyse erfolgte, wurde im zweiten Fall eine Negishi-Kupplung mit Butinylzinkchlorid (**228**) herangezogen. Im letzten Fall ließen sich schließlich die beiden Alkinkomponenten anhand einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung zusammenführen. Aus den Dreifachbindungen konnten dabei die *cis*-konfigurierten Doppelbindungen jeweils durch eine Hydrierung unter Lindlar-Bedingungen gewonnen werden.

Des Weiteren wurde eine Methode zur Darstellung von Enamidfunktionen aus Aldehyden und Amiden gefunden. Hierzu konnten anhand von mehreren Modellverbindungen zwei verschiedene Wege erarbeitet werden, die unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Konfiguration der Enamiddoppelbindung liefern.

Der erste Weg ging über das Sulfon **329**, welches aus dem Amid **260** und dem Aldehyd **328** in drei Synthesestufen über ein bisacyliertes Aminoaldehyd gefolgt von einer Substitution mit Thiophenol gebildet werden kann. Auf dem zweiten Weg wurde in nur einem Schritt über eine Aza-Aldol-Reaktion das Halbaminol **330** dargestellt. Aus diesem ließ sich ebenfalls mittels einer Substitution mit Thiophenol das Sulfon **329** in teilweise größerer Ausbeute als auf dem ersten Weg gewinnen.



**Abbildung 128** Verschiedene Enamiddarstellungsweisen.

Die Ergebnisse der an den verschiedenen Testsystemen durchgeführten Eliminierungsreaktionen sind in Tabelle 14 wiedergegeben.

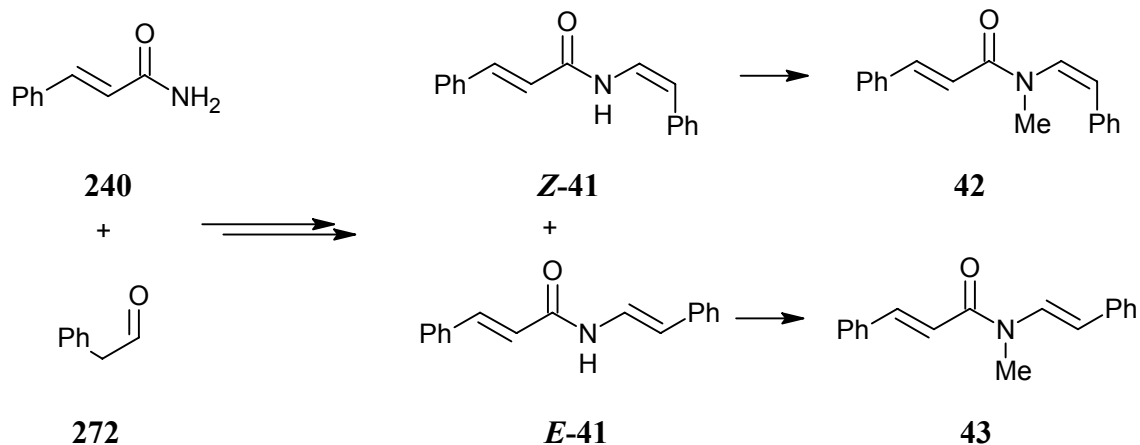
**Tabelle 14** Vergleich der unterschiedlichen Eliminierungsreaktionen anhand der dargestellten Modellverbindungen.

Eintrag	Amidrest R <sup>1</sup>	Aldehydrest R <sup>2</sup>	DBU, THF, 65 °C		MeSO <sub>2</sub> Cl, DBU, DCM		Ac <sub>2</sub> O, Py, THF, 65 °C	
			%	E/Z	%	E/Z	%	E/Z
1	Et	Me	92	25:75	---	---	---	---
2	PhCH=CH	Ph	92	65:35	---	---	92	71:29
3	PhCH=CH	CH <sub>2</sub> Ph	86	26:74	23	33:67	95	70:30
4	EtC≡CCH=CH	CH <sub>2</sub> Ph	71	25:75	29	35:65	75	70:30
5	EtC≡CC≡C	CH <sub>2</sub> Ph	---	---	---	---	25	63:37
6	EtCH=CHCH=CH	CH <sub>2</sub> Ph	---	---	---	---	83	69:31

So kann festgestellt werden, dass die Eliminierung mit DBU aus dem Sulfon **329** durchweg gute Ausbeuten und anhand einer vermuteten Acyliminzwischenstufe, mit Ausnahme des vollständig durchkonjugierten Systems in Eintrag 2, bevorzugt das *cis*-konfigurierte Isomer lieferte.

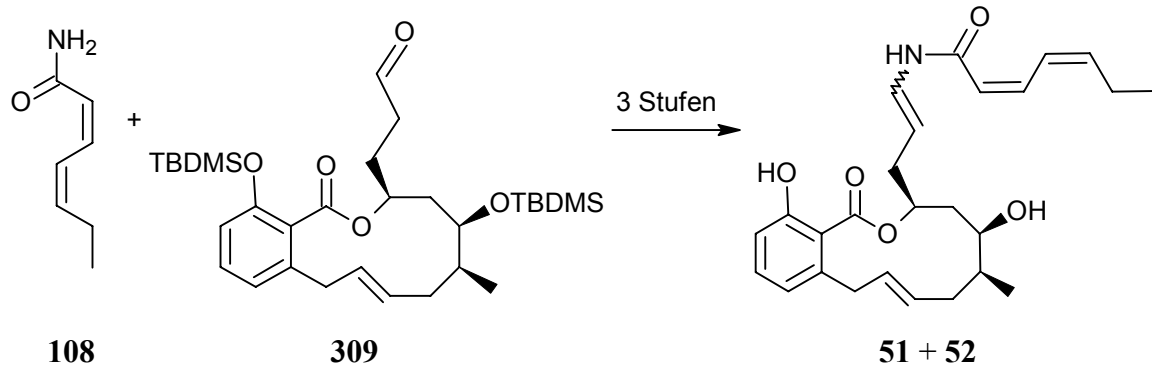
Aus dem Halbaminal **330** konnte über eine intermediäre Sulfonierung ebenfalls vor allem das *Z*-Produkt gewonnen werden, jedoch waren die isolierten Ausbeuten eher gering. Andererseits ließen sich daraus über eine intermediäre Acylierung gefolgt von einer Tschugaew-Pyrolyse überwiegend die *E*-Isomere darstellen. Die dabei erzielten Ausbeuten waren im allgemeinen sehr gut, nur der Rest mit zwei nebeneinanderliegenden Dreifachbindungen bereitete Probleme.

Die so erarbeiteten Reaktionsbedingungen konnten nun für die Darstellung der Naturstoffe Lansiumamid A (**Z-41**) und B (**42**) sowie Lansamid-I (**43**) aus Zimtsäureamid (**240**) und Phenylacetaldehyd (**272**) herangezogen werden. Daneben wurde auch das in der Natur bislang noch nicht gefundene Analoga **E-41** mit zwei *trans*-konfigurierten Doppelbindungen synthetisiert.



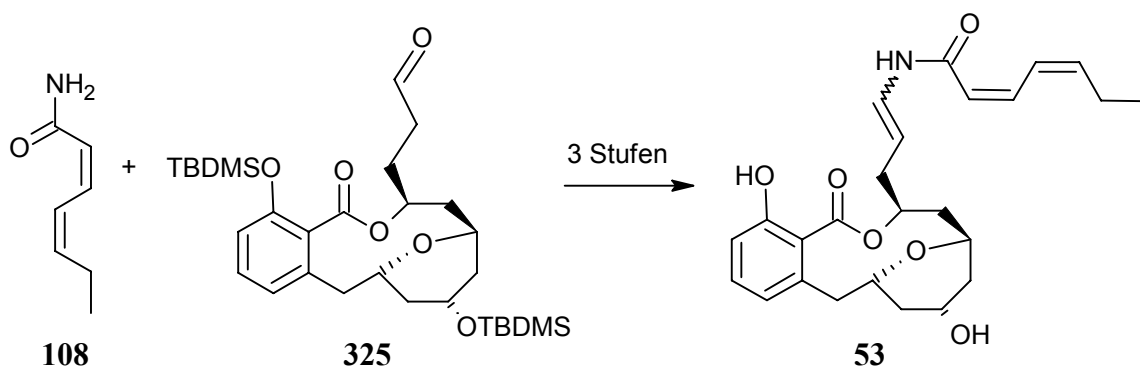
**Abbildung 129** Darstellung der Naturstoffe Lansiumamid A (**Z-41**) und B (**42**) sowie Lansamid-I (**43**).

Schließlich konnte die Totalsynthese der Benzolactonenamid-Naturstoffe Salicylihalamid A (**51**) und B (**52**) über drei Reaktionsstufen aus dem Heptadiensäureamid **108** und dem makrocyclischen Aldehyd **309** mit Hilfe der Aza-Aldol-Reaktion erfolgreich durchgeführt werden. Nach Ausbildung der Enamiddoppelbindung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin, ließen sich sowohl aus dem *E*-, als auch aus dem *Z*-Isomer die beiden *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppen mit Fluorwasserstoff in Pyridin vollständig abspalten.



**Abbildung 130** Darstellung von Salicylihalamid A (**51**) und B (**52**).

Analog dazu wurde das Amid **108** mit dem Aldehyd **325** verknüpft. Über das acylierte Halbaminale wurde die Enamiddoppelbindung generiert. Aus dem so erhaltenen *E*-Isomer konnten in diesem Fall mit Tris-(dimethylamino)-schwefel-(trimethylsilyl)-difluorid schließlich die Schutzgruppen komplett abgespalten und die Totalsynthese von Apicularen A (**53**) vollendet werden.



**Abbildung 131** Darstellung von Apicularen A (**53**).

## VI. Experimenteller Teil

### 1. Allgemeine Angaben

#### 1.1. Arbeitstechniken

Es wurde nach den in einem präparativ organisch chemischen Labor üblichen Methoden verfahren. Sämtliche Reaktionen mit feuchtigkeits- oder luftempfindlichen Substanzen wurden unter einer Argonatmosphäre durchgeführt. Hierzu wurden die Glasapparaturen im Ölpumpenvakuum (Edwards Drehschieberölpumpe RV 5) mit Hilfe eines Heißluftföns bei 600 °C ausgeheizt. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mittels Spritzen durch Gummisepten hindurch. Feststoffe wurden im Argongegenstrom zugegeben.

#### 1.2. Chemikalien und Lösungsmittel

Die zur Synthese und Analytik verwendeten Feinchemikalien wurden von den Firmen Acros (Geel, Belgien), Fluka (Buchs, Schweiz), Merck (Darmstadt, Deutschland) und Sigma-Aldrich (Seelze, Deutschland) bezogen und, wenn nicht anders erwähnt, ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Bei feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden die Lösungsmittel nach den gängigen Methoden absolutiert<sup>[143]</sup>. Gekauftes Natriumhydrid wurde vor der Verwendung durch mehrmaliges Waschen mit Petrolether vom umgebenden Öl befreit und im Vakuum getrocknet. Der pH-7 Phosphatpuffer besteht aus einer Lösung von 85.0 g Kaliumhydrogenphosphat und 14.5 g Natriumhydroxid in 1.00 L Wasser.

#### 1.3. Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die Dünnschichtchromatographie kamen Kieselgel-Fertigfolien vom Typ Polygram SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey & Nagel zum Einsatz. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm) sowie durch Anfärben mittels Eintauchen in ein Molybdat- oder ein Permanganat-Reagenz und anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön bei 300 °C. Zur Herstellung des Molybdat-Reagenz werden 20.0 g Ammoniummolybdat und 0.4 g Cer(IV)-sulfat in 400 mL 10%iger Schwefelsäure gelöst. Für das Permanganat-Reagenz werden 2.5 g Kaliumpermanganat und 12.5 g Kaliumcarbonat in 250 mL Wasser gelöst.

## 1.4. Säulenchromatographie

Die Säulenchromatographie wurde als Flashchromatographie in zylindrischen Glassäulen bei einem Überdruck von 0.1 bis 0.3 bar (Druckluft) durchgeführt. Hierbei wurde Kieselgel der Firmen Merck und Macherey & Nagel mit einer Korngröße von 40 bis 63  $\mu\text{m}$  verwendet. Die Lösungsmittel für die Flashchromatographie wurden vor Gebrauch destilliert. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40 bis 60  $^{\circ}\text{C}$ .

## 1.5. High Performance Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die analytischen Trennungen wurden an einem LC/MS gekoppelten Gerät 1100 Series LS/MS D G1946C der Firma Agilent durchgeführt. Dabei wurde eine reversed-phase Kieselgelsäule der Firma Machery & Nagel vom Typ CC70/3 Nucleosil 100-5 C18 HD verwendet. Als Lösungsmittel wurden Wasser mit 5 mmol/L NaCl und Acetonitril eingesetzt. Die präparativen Trennungen wurden an einem Prostar Gerät der Firma Varian durchgeführt. Dabei wurde eine Kieselgelsäule der Firma Grom vom Typ Grom-Sil 120 Si NP-2, 10  $\mu\text{m}$  verwendet. Als Lösungsmittel wurden *n*-Heptan und Ethylacetat verwendet.

## 1.6. Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden, sofern nicht anders angegeben, bei 295 K an den Geräten Bruker AC 250 (250 beziehungsweise 62.9 MHz) und Bruker Avance 400 (400 beziehungsweise 100 MHz) aufgenommen. Alle  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren sind  $^1\text{H}$ -Breitbandentkoppelt. Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist in ppm angegeben, bezogen auf das jeweilige Lösungsmittel als interner Standard. Die Messungen erfolgten in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  7.25,  $\delta_{\text{C}}$  77.0 ppm),  $\text{C}_6\text{D}_6$  ( $\delta_{\text{H}}$  7.16,  $\delta_{\text{C}}$  128.0 ppm),  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.49,  $\delta_{\text{C}}$  39.5 ppm),  $\text{THF-d}_8$  ( $\delta_{\text{H}}$  1.73, 3.58,  $\delta_{\text{C}}$  25.3, 67.4 ppm),  $\text{Aceton-d}_6$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.04,  $\delta_{\text{C}}$  29.8, 206.7 ppm), oder  $\text{DMF-d}_7$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.74, 2.91, 8.01,  $\delta_{\text{C}}$  30.1, 35.2, 162.7 ppm). Die Kopplungskonstanten  $J$  werden in Hz angegeben. Breite Signale werden mit br bezeichnet. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten dienen folgende Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quin (Quintett), sept (Septett) und m (Multipllett). Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von DEPT-135- sowie 2D-NMR-Experimenten (HMQC und HMBC) unter Benutzung von 1D/2D-NMR Software ACD 5.0 der Firma Advanced Chemistry Development (Toronto, Kanada). Die Nomenklatur entspricht den IUPAC-Regeln und wurde mit der Name Software ACD 5.0 der oben erwähnten Firma ermittelt. Die Nummerierung weicht

dort wo es der Übersichtlichkeit dient von den IUPAC-Regeln ab und orientiert sich an der vorhandenen Literatur.

### 1.7. Massenspektrometrie (MS)

Die Elektronenstoßionisations-(EI)-Massenspektren wurden an einem TSQ-70 Triple-Stage-Quadrupol-Massenspektrometer der Firma Finnigan-MAT mit einer Beschleunigungsspannung von 70 eV und einer Ionenquellentemperatur von 200 °C aufgenommen. Die hochaufgelösten (HRMS) und Feld-Desorptions-(FD)-Massenspektren wurden an einem AMD-modifizierten 711 A Gerät der Firma Finnigan-MAT sowie an einem FT-ICR-Gerät Daltonic APEX II mit Elektrospray-Ionisierung (ESI) der Firma Bruker aufgenommen. Die Signale sind als Massenzahlen  $m/z$  mit den jeweiligen Intensitäten in % relativ zum Basispeak (100%) angegeben.

### 1.8. Infrarotspektroskopie (IR)

Zur Aufnahme der IR-Spektren wurde ein FT-IR-430-Spektrometer der Firma Jasco verwendet. Feste Substanzen wurden in einem Gemisch mit KBr durch Reflexion, Flüssigkeiten als Film zwischen zwei KBr- oder CaF<sub>2</sub>-Platten durch Transmission vermessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] angegeben. Die relativen Bandenintensitäten sind folgendermaßen abgekürzt: w (schwach), m (mittel), s (stark). Breite Banden werden mit br bezeichnet.

### 1.9. Polarimetrie

Die Drehwerte der chiralen Substanzen wurden an einem Polarimeter P-1020 der Firma Jasco bei der Wellenlänge 589 nm einer Natriumdampflampe ermittelt. Es wurde eine Messküvette mit 10 cm Länge verwendet, die Temperatur betrug 20 °C. Angegeben sind die spezifischen Drehwerte  $[\alpha]_D^{23}$  in ° und die Konzentration  $c$  in g/100 mL im jeweiligen, absoluten Lösungsmittel.

### 1.10. Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktmessgerät B-540 der Firma Büchi bestimmt. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

## 2. Arbeitsvorschriften zur Darstellung des Grundkörpers von Salvadion A

### 2.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### 2.1.1. Reduktion von Estern mit Lithiumaluminiumhydrid

Zu einer Lösung des Esters (1 Äquiv.) in abs. THF (6 mL/mmol) wird langsam unter Kühlung LAH (1.05 Äquiv.) gegeben. Nach dem Rühren der Mischung für 2 h bei Raumtemperatur fügt man unter Kühlung im Eisbad langsam eine 1:1 Mischung (8 mL/mmol) von THF und Wasser sowie Diethylether (10 mL/mmol) zu. Nach der Trennung der beiden Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 10$  mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (3 mL/mmol) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

#### 2.1.2. Iodierung von Alkoholen

Zu einer Lösung des Alkohols (1.0 Äquiv.) in abs. THF (7 mL/mmol) wird bei 0 °C Triethylamin (1.2 Äquiv.) und Mesylchlorid (1.1 Äquiv.) gegeben. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird Natriumiodid (4.0 Äquiv.) zugegeben, die Mischung mit abs. THF (4 mL/mmol) verdünnt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Diethylether (10 mL/mmol) und Wasser (10 mL/mmol) extrahiert man die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 10$  mL/mmol). Die vereinigten organischen Phasen werden mit verdünnter Natriumpyrosulfatlösung ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) ( $2 \times 4$  mL/mmol) und ges. Kochsalzlösung (3 mL/mmol) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

#### 2.1.3. Aromatenbromierung

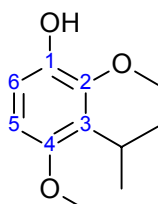
Zu einer Lösung des Aromaten (1.00 Äquiv.) in abs. Acetonitril (15 mL/mmol) wird NBS (1.05 Äquiv.) gegeben. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird bei 0 °C in Tetrachlorkohlenstoff (5 mL/mmol) aufgenommen, 15 min bei 0 °C gerührt und schließlich von unlöslichem Succinimid abfiltriert. Man wäscht mit wenig kaltem Tetrachlorkohlenstoff nach und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.



## 2.2. Synthesen nach Literaturvorschriften

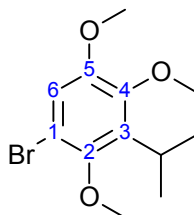
### 2.2.1. Synthesen der aromatischen Verbindungen

#### 2.2.1.1. 3-Isopropyl-2,4-dimethoxyphenol (**157**)



Die Darstellung erfolgte aus 2,6-Dimethoxybenzoesäuremethylester (**155**) nach Burnell et al.<sup>[73]</sup>

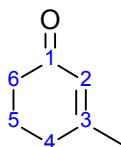
#### 2.2.1.2. 1-Brom-3-isopropyl-2,4,5-trimethoxybenzol (**159**)



Die Darstellung erfolgte aus dem Phenol **157** nach Burnell et al.<sup>[73]</sup> und bei der abschließenden Bromierung nach Ruano et al.<sup>[76]</sup>

### 2.2.2. Synthesen der einen Cyclohexanring enthaltenden Verbindungen

#### 2.2.2.1. 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**169**)

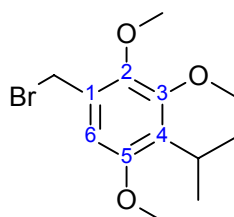


Die Darstellung erfolgte aus Acetessigsäureethylester (**167**) nach Harwood et al.<sup>[79]</sup>

## 2.3. Synthesen neuer Verbindungen

### 2.3.1. Synthesen der aromatischen Verbindungen

#### 2.3.1.1. 1-(Brommethyl)-4-isopropyl-2,3,5-trimethoxybenzol (**23**)



Zu einer Lösung von Alkohol **176** (1.22 g, 5.07 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (20 mL) wird Tetrabromkohlenstoff (2.02 g, 6.08 mmol, 1.2 Äquiv.) gegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Man fügt eine Lösung von Triphenylphosphin (2.00 g, 7.61 mmol, 1.5 Äquiv.) in Dichlormethan (5 mL) zu und rührt 1 h bei Raumtemperatur, ehe das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Diethylether, 25:1) liefert die Bromverbindung **23** (1.30 g, 4.27 mmol, 84%) als farblose Kristalle.

Schmp.: 48 °C

$R_f$ -Wert: 0.41 (Petrolether/Diethylether, 25:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.28 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.48 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.58 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

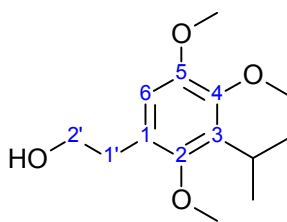
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.7 (zwei Signale  $\text{OCH}_3$ ), 107.8 (C-6), 128.6 (C-4), 131.8 (C-1), 145.6 (C-2), 151.8 (C-3), 154.6 (C-5).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2987 (s), 2953 (s), 2833 (m), 1686 (w), 1601 (m), 1577 (m), 1481 (m), 1455 (s), 1407 (m), 1326 (m), 1270 (w), 1234 (m), 1135 (m), 1026 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 304 (28) [ $\text{M}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ] $^+$ , 302 (30) [ $\text{M}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ] $^+$ , 223 (100), 208 (54), 193 (41), 180 (14).

HRMS (EI): [ $\text{M}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$  302.051756, gefunden 302.049617.

### 2.3.1.2. 1-(2-Hydroxyethyl)-3-isopropyl-2,4,5-trimethoxybenzol (162)



Zu einer Lösung des Bromaromaten **159** (0.13 g, 0.45 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. *n*-Hexan (3 mL) wird bei 0 °C *n*-BuLi (2.7 M Lösung in *n*-Heptan, 0.18 mL, 0.47 mmol, 1.05 Äquiv.) zugetropft, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel sowie gebildetes *n*-Brombutan im Vakuum. Der farblose Rückstand wird in abs. THF (5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Man tropft eine Lösung von einkondensiertem Oxiran (0.22 mL, 4.5 mmol, 10 Äquiv.) in abs. THF (3 mL) bei 0 °C langsam zu, rührt 1 h bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Die Mischung wird mit Diethylether (10 mL) verdünnt und mit ges. Ammoniumchloridlösung (10 mL) versetzt. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (3 x 7 mL) wäscht man die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (10 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL), trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 20:1) liefert jeweils als farbloses Öl den Vinylaromaten **163** (0.028g, 0.12 mmol, 26%), den Aromaten **158** (0.023g, 0.11 mmol, 24%), das Phenol **164** (0.013g, 0.05 mmol, 13%) sowie den Alkohol **162** (0.039 g, 0.15 mmol, 34%).

Experimentelle Daten für den Vinylaromaten **163**:

$R_f$ -Wert: 0.40 (Petrolether/Ethylacetat, 20:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.33 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.44 (sept,  $J$  = 7.2 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.24 (dd,  $J$  = 10.8, 1.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.63 (dd,  $J$  = 17.5, 1.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 6.88 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.96 (dd,  $J$  = 17.5, 10.8 Hz, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.9 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 106.9 (C-6), 113.5 ( $\text{CH}_2$ ), 126.1 (C-1), 132.0 (CH), 135.1 (C-3), 148.8 (C-5), 149.7 (C-2), 149.9 (C-4).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2987 (m), 2957 (s), 2872 (w), 2830 (w), 1479 (s), 1404 (m), 1343 (m), 1322 (w), 1257 (w), 1223 (s), 1116 (s), 1042 (s), 1012 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 236 (100)  $[M]^+$ , 221 (53), 205 (12), 190 (18), 178 (29), 163 (64).

HRMS (EI):  $[M]^+$  berechnet für  $C_{14}H_{20}O_3$  236.141231, gefunden 236.142374.

Experimentelle Daten für das Phenol **164**:

$R_f$ -Wert: 0.56 (Petrolether/Ethylacetat, 3:1)

$^1H$ -NMR: (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.34 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ), 3.34 (sept,  $J$  = 7.0 Hz, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.78 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 5.42 (br s, 1H, OH), 6.44 (s, 1H,  $CH_{ar}$ ).

$^{13}C$ -NMR: (62.9 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 22.0 ( $CH(CH_3)_2$ ), 26.2 ( $CH(CH_3)_2$ ), 55.8 ( $OCH_3$ ), 60.9 ( $OCH_3$ ), 61.9 ( $OCH_3$ ), 98.1 (C-6), 134.7 (C-3), 137.9 (C-1), 141.4 (C-2), 144.9 (C-4), 150.1 (C-5).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3410 (br w), 2957 (s), 2873 (m), 2834 (w), 1596 (m), 1483 (s), 1456 (s), 1428 (m), 1345 (m), 1321 (w), 1228 (m), 1194 (m), 1119 (m), 1039 (s), 1008 (m)  $cm^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 226 (69)  $[M]^+$ , 211 (100)  $[M-CH_3]^+$ , 196 (17), 151 (18), 84 (35).

HRMS (EI):  $[M]^+$  berechnet für  $C_{12}H_{18}O_4$  226.120491, gefunden 226.122142.

Experimentelle Daten für den Alkohol **162**:

$R_f$ -Wert: 0.18 (Petrolether/Ethylacetat, 3:1)

$^1H$ -NMR: (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.33 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ), 2.13 (br s, 1H, OH), 2.84 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-1'), 3.37 (sept,  $J$  = 7.0 Hz, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.83 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-2'), 6.59 (s, 1H,  $CH_{ar}$ ).

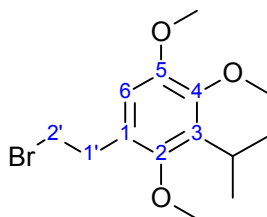
$^{13}C$ -NMR: (62.9 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.9 ( $CH(CH_3)_2$ ), 26.1 ( $CH(CH_3)_2$ ), 34.0 (C-1'), 55.9 ( $OCH_3$ ), 60.6 ( $OCH_3$ ), 61.9 ( $OCH_3$ ), 63.4 (C-2'), 111.8 (C-6), 126.4 (C-1), 135.1 (C-3), 147.6 (C-5), 149.6 (C-2), 150.0 (C-4).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3418 (br w), 2956 (m), 2935 (m), 2875 (w), 2832 (w), 1482 (s), 1428 (m), 1344 (w), 1227 (s), 1113 (s), 1041 (s), 1013 (m)  $cm^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 254 (96)  $[M]^+$ , 239 (5)  $[M-CH_3]^+$ , 223 (100), 208 (69), 192 (19), 177 (23), 161 (13), 84 (22).

HRMS (EI):  $[M]^+$  berechnet für  $C_{14}H_{22}O_4$  254.151791, gefunden 254.148503.

### 2.3.1.3. 1-(2-Bromethyl)-3-isopropyl-2,4,5-trimethoxybenzol (**166**)



Zu einer Lösung des Alkohols **162** (0.097 g, 0.38 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Toluol (1 mL) wird abs. Pyridin (0.018 mL, 0.22 mmol, 0.58 Äquiv.) und schließlich Phosphortribromid (0.019 mL, 0.20 mmol, 0.53 Äquiv.) gegeben. Man rührt 3 h bei Raumtemperatur, ehe man Wasser (2 mL) zugibt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 mL) und ges. Kochsalzlösung (1 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **166** (0.029 g, 0.091 mmol, 24%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.88 (Petrolether/Ethylacetat, 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.33$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.12 (ddd,  $J = 8.4, 7.6, 6.8$  Hz, 2H, H-1'), 3.37 (sept,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.55 (ddd,  $J = 8.4, 7.6, 6.8$  Hz, 2H, H-1'), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.58 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

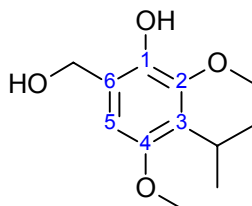
$^{13}\text{C-NMR}$ : (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.9$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 32.1 (C-1'), 34.6 (C-2'), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.5 (C-6), 126.6 (C-1), 135.3 (C-3), 148.1 (C-5), 149.6 (C-2), 150.1 (C-4).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2960$  (s), 2933 (s), 2871 (m), 1482 (s), 1456 (m), 1427 (m), 1344 (w), 1258 (m), 1227 (m), 1110 (s), 1042 (s), 1012 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 318 (100) [ $\text{M}, ^{81}\text{Br}$ ] $^+$ , 316 (88) [ $\text{M}, ^{79}\text{Br}$ ] $^+$ , 303 (29) [ $\text{M}-\text{CH}_3, ^{81}\text{Br}$ ] $^+$ , 301 (24) [ $\text{M}-\text{CH}_3, ^{79}\text{Br}$ ] $^+$ , 222 (57), 208 (39), 193 (22).

HRMS (EI): [ $\text{M}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$  316.067353, gefunden 316.069067.

### 2.3.1.4. 6-(Hydroxymethyl)-3-isopropyl-2,4-dimethoxyphenol (175)



Zu einer gerührten Lösung von Phenol **157** (1.74 g, 8.87 mmol, 1.00 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (17 mL) wird, durch Ausheizen im Vakuum getrockneter Paraformaldehyd (0.533 g, 17.7 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben. Man kühlt auf 0 °C ab, fügt Diethylaluminiumchlorid (1.0 M in *n*-Hexan, 10.2 mL, 10.2 mmol, 1.15 Äquiv.) hinzu und rührt die Mischung für 30 min bei 0 °C sowie anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Die Lösung wird mit Wasser (75 mL) und Ethylacetat (75 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und ges. Kochsalzlösung (25 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ohne weitere Reinigung **175** (1.99 g, 8.79 mmol, 99%) als farblosen Feststoff in sehr guter Reinheit.

Schmp.: 77 °C

$R_f$ -Wert: 0.55 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

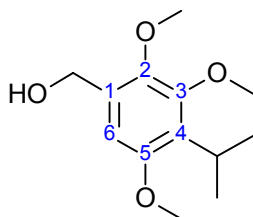
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.31 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.32 (br s, 1H, OH), 3.36 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.70 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.90 (br s, 1H, OH), 6.53 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.2 ( $\text{CH}_2$ ), 107.4 (C-5), 123.7 (C-3), 129.4 (C-6), 141.4 (C-1), 145.4 (C-2), 152.3 (C-4).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3506 (s), 3413 (s), 3072 (w), 2984 (s), 2960 (s), 2875 (s), 2837 (s), 1740 (m), 1591 (m), 1488 (m), 1469 (m), 1421 (m), 1360 (m), 1338 (m), 1187 (m), 1132 (m), 1060 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 226 (37)  $[\text{M}]^+$ , 208 (96), 193 (100), 175 (15), 165 (46), 161 (53), 135 (16).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$  226.120491, gefunden 226.121266.

**2.3.1.5. 1-(Hydroxymethyl)-4-isopropyl-2,3,5-trimethoxybenzol (176)**

Zu einer gerührten Lösung von **175** (2.01 g, 8.87 mmol, 1.0 Äquiv.) in Aceton (50 mL) wird Kaliumcarbonat (5.45 g, 39.4 mmol, 4.4 Äquiv.) und Methyljodid (3.86 mL, 62.1 mmol, 7.0 Äquiv.) gegeben. Man erhitzt 6 h unter Rückfluss und fügt halbkonzentrierte Ammoniumchloridlösung (75 mL) zu. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ohne weitere Reinigung den Alkohol **176** (2.11 g, 8.78 mmol, 99%) als farblosen Feststoff in guter Reinheit.

Schmp.: 39 °C

$R_f$ -Wert: 0.46 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.29 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.13-2.17 (br m, 1H, OH), 3.48 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.65 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.58 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

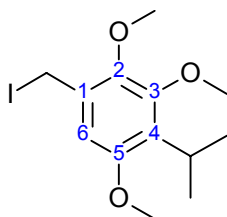
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.8 (zwei Signale  $\text{OCH}_3$ ), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ), 106.4 (C-6), 130.2 (C-4), 131.6 (C-1), 145.1 (C-2), 151.6 (C-3), 154.7 (C-5).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3309 (br s), 2953 (s), 2871 (m), 2834 (m), 1604 (m), 1580 (m), 1455 (s), 1409 (s), 1357 (m), 1339 (m), 1278 (w), 1241 (m), 1192 (m), 1160 (w), 1130 (s), 1071 (m), 1029 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 240 (100)  $[\text{M}]^+$ , 225 (56), 207 (46), 177 (12), 155 (15), 140 (27), 123 (19).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$  240.136141, gefunden 240.137270.

### 2.3.1.6. 1-(Iodmethyl)-4-isopropyl-2,3,5-trimethoxybenzol (177)



Aus dem Alkohol **176** (1.09 g, 4.54 mmol) erhält man die Iodverbindung **177** (1.24 g, 3.54 mmol, 78%) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.1.2 ohne weitere Reinigung als gelblichen Feststoff in sehr guter Reinheit.

Schmp.: 41 °C

$R_f$ -Wert: 0.76 (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

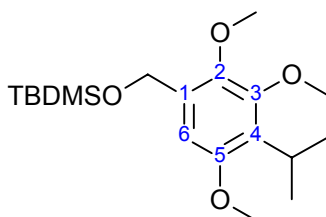
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.28 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.46 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.55 (s, 1H, CH<sub>ar</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.7 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 59.7 (OCH<sub>3</sub>), 60.7 (OCH<sub>3</sub>), 107.5 (C-6), 129.9 (C-4), 131.3 (C-1), 145.2 (C-2), 151.9 (C-3), 154.5 (C-5).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2956 (s), 2933 (s), 2867 (m), 2836 (m), 1959 (w), 1599 (m), 1575 (m), 1479 (s), 1455 (s), 1406 (s), 1236 (m), 1142 (m), 1061 (m), 1026 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{I}\text{NaO}_3$  373.02711, gefunden 373.02725.

### 2.3.1.7. 1-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-4-isopropyl-2,3,5-trimethoxybenzol (191)



Zu einer Lösung von Alkohol **176** (2.31 g, 9.62 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (40 mL) wird bei 0 °C 2,6-Lutidin (2.79 mL, 24.05 mmol, 2.5 Äquiv.) gegeben sowie *tert*-



Butyldimethylsilyltriflat (2.43 mL, 10.58 mmol, 1.1 Äquiv.) langsam zugetropft. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, fügt Wasser (40 mL) hinzu und extrahiert die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N Salzsäure (20 mL) und ges. Kochsalzlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ohne weitere Reinigung **191** (3.38 g, 9.53 mmol, 99%) als farbloses Öl in guter Reinheit.

$R_f$ -Wert: 0.40 (Petrolether/Diethylether, 25:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.12 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.96 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.29 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.47 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.77 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.74 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.77 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

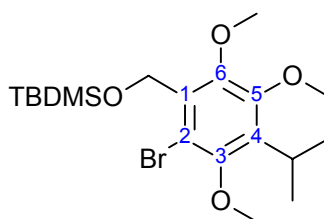
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.3 ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.0 ( $\text{CH}_2$ ), 60.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 105.1 (C-6), 128.8 (C-4), 132.3 (C-2), 143.7 (C-1), 151.2 (C-3), 154.6 (C-5).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2955 (s), 2932 (s), 2857 (m), 1463 (m), 1411 (s), 1370 (m), 1340 (w), 1255 (m), 1193 (w), 1134 (s), 1110 (m), 1061 (m), 1031 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 354 (6)  $[\text{M}]^+$ , 297 (38), 282 (100), 267 (37), 147 (13), 84 (19).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$  354.222622, gefunden 354.221243.

### 2.3.1.8. 2-Brom-1-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-4-isopropyl-2,3,5-trimethoxybenzol (**192**)



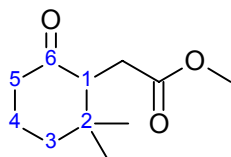
Aus dem Aromaten **191** (3.61 g, 9.62 mmol) erhält man nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.1.3 den Bromaromaten **192** (3.67 g, 8.47 mmol, 88%) ohne weitere Reinigung als farbloses Öl in guter Reinheit.

$R_f$ -Wert: 0.48 (Petrolether/Diethylether, 25:1)

- $^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.15 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.93 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.31 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.44 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.79 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 60.3 ( $\text{CH}_2$ ), 60.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 115.1 (C-2), 132.4 (C-4), 136.3 (C-6), 149.6 (C-1), 151.3 (C-3), 152.3 (C-5).
- IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2956 (s), 2934 (s), 2886 (w), 2857 (m), 1454 (s), 1404 (s), 1341 (m), 1321 (w), 1252 (m), 1123 (m), 1086 (s), 1045 (m), 1029 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .
- MS (EI):  $m/z$  (%) = 419 (2)  $[\text{M}-\text{CH}_3, ^{81}\text{Br}]^+$ , 417 (2)  $[\text{M}-\text{CH}_3, ^{79}\text{Br}]^+$ , 377 (80), 375 (87), 362 (100), 360 (98), 347 (23), 345 (22), 282 (27), 147 (50), 84 (36).
- HRMS (EI):  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{BrO}_4\text{Si}$  417.109619, gefunden 417.111320.

## 2.3.2. Synthesen der einen Cyclohexanring enthaltenden Verbindungen

### 2.3.2.1. (2,2-Dimethyl-6-oxocyclohexyl)essigsäuremethylester (174)



Zu einer Lösung von Kupfer(I)-bromid (0.717 g, 5.00 mmol, 0.050 Äquiv.) in abs. THF (100 mL) wird bei 0 °C Methylmagnesiumbromid (3.0 M Lösung in Diethylether, 33.3 mL, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) zutropft und anschließend 30 min bei 0 °C gerührt. Danach fügt man langsam das Keton **169** (11.0 g, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) zu. Die Lösung wird für weitere 2 h bei 0 °C gerührt, ehe man eine Mischung aus DMPU (125 mL, 1.04 mol, 10 Äquiv.) und Bromessigsäuremethylester (**173**) (18.4 mL, 200 mmol, 2.0 Äquiv.) bei 0 °C zutropft. Nach dem Rühren der Mischung für 1 h bei 0 °C lässt man auf Raumtemperatur kommen, rührt über Nacht bei Raumtemperatur und versetzt die Lösung mit ges. Ammoniumchloridlösung (250 mL). Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (3 x 200 mL) wäscht man die vereinigten organischen Phasen mit ges. Ammoniumchloridlösung (2 x 100 mL) und ges. Kochsalzlösung (25 mL), trocknet über Magnesiumsulfat, filtert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Reinigung der Reaktionsmischung

durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 5:1) liefert den Ester **174** (13.9 g, 70 mmol, 70%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.39 (Petrolether/Ethylacetat, 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.53-1.56 (m, 1H, H-3a), 1.70-1.82 (m, 2H, H-3b, H-4a), 1.87-1.96 (m, 1H, H-4b), 2.19 (dd,  $J$  = 16.6, 3.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28-2.38 (m, 2H, H-5), 2.66 (dd,  $J$  = 16.6, 10.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.81 (dd,  $J$  = 10.2, 3.0 Hz, 1H, H-1), 3.62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

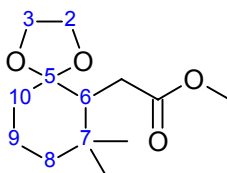
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 (C-4), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_3$ ), 38.9 (C-2), 40.2 (C-3), 41.0 (C-5), 51.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.2 (C-1), 173.6 (CO), 211.1 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2959 (m), 2871 (w), 1739 (s), 1712 (s), 1458 (w), 1436 (m), 1391 (w), 1371 (m), 1351 (w), 1326 (m), 1267 (m), 1213 (m), 1171 (s), 1082 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 198 (34)  $[\text{M}]^+$ , 183 (54)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 167 (68), 151 (100), 139 (27), 123 (32), 95 (33), 69 (44), 55 (35).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$  198.125581, gefunden 198.126866.

### 2.3.2.2. (7,7-Dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)essigsäuremethylester (178)

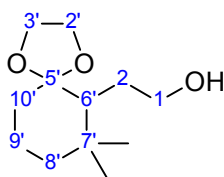


Zu einer Lösung von Ester **174** (2.4 g, 12 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Toluol (20 mL) wird Glykol (2.7 ml, 48 mmol, 4.0 Äquiv.) und *para*-Toluolsulfonsäure (0.046 g, 0.24 mmol, 0.020 Äquiv.) gegeben und die Lösung am Wasserabscheider unter Rückfluss 5 h erhitzt. Man verdünnt die abgekühlte Lösung mit Ethylacetat (100 mL) und wäscht die organische Phase mit ges. Kochsalzlösung (2 x 30 mL). Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ohne weitere Reinigung den Ester **178** (2.9 g, 12 mmol, 99%) als farbloses Öl in sehr guter Reinheit.

$R_f$ -Wert: 0.47 (Petrolether/Ethylacetat, 5:1)

- <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21-1.27 (m, 1H, H-8a), 1.24-1.31 (m, 1H, H-10a), 1.35-1.41 (m, 1H, H-8b), 1.44-1.51 (m, 1H, H-9a), 1.53-1.61 (m, 1H, H-9b), 1.73-1.79 (m, 1H, H-10b), 2.13-2.18 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.15-2.18 (m, 1H, H-6), 2.33 (dd, *J* = 15.9, 9.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71-3.81 (m, 2H, H-2), 3.89-4.02 (m, 2H, H-3).
- <sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.4 (C-9), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>3</sub>), 34.4 (C-10), 35.0 (C-7), 40.7 (C-8), 50.0 (C-6), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 63.2 (C-2), 65.1 (C-3), 110.5 (C-5), 175.0 (CO).
- IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2949 (s), 2907 (m), 2841 (w), 1739 (s), 1457 (w), 1436 (m), 1368 (w), 1273 (m), 1172 (m), 1141 (s), 1092 (m), 1056 (m), 1039 (m) cm<sup>-1</sup>.
- MS (EI): *m/z* (%) = 242 (7) [M]<sup>+</sup>, 227 (17) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 211 (27), 199 (82), 167 (22), 155 (46), 139 (22), 113 (50), 99 (100), 86 (27), 55 (30).
- HRMS (EI): [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 242.151719, gefunden 242.152851.

### 2.3.2.3. 2-(7,7-Dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)ethanol (**179**)



Aus dem Ester **178** (2.9 g, 12 mmol) erhält man den Alkohol **179** (2.5 g, 12 mmol, 99%) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.1.1 ohne weitere Reinigung als farblosen Feststoff in sehr guter Reinheit.

- Schmp.: 33 °C
- R<sub>f</sub>*-Wert: 0.54 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)
- <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (ddd, *J* = 13.4, 13.1, 3.5 Hz, 1H, H-8'a), 1.12-1.20 (m, 1H, H-10'a), 1.24-1.36 (m, 2H, H-8'b, H-9'a), 1.43-1.51 (m, 1H, H-2a), 1.49-1.52 (m, 1H, H-6'), 1.55-1.64 (m, 2H, H-9'b, H-10'b), 1.66-1.76 (m, 1H, H-2b), 2.59 (br s, 1H, OH), 3.34-3.39 (m, 2H, H-1), 3.36-3.52 (m, 2H, H-2'), 3.60-3.80 (m, 2H, H-3').

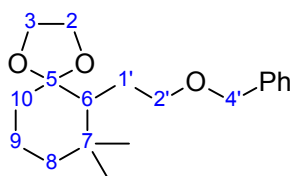
$^{13}\text{C}$ -NMR: (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 20.0$  (C-9'), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 (C-2), 31.2 ( $\text{CH}_3$ ), 34.7 (C-10'), 35.9 (C-7'), 41.2 (C-8'), 51.0 (C-6'), 63.2 (C-1), 64.1 (C-3'), 65.0 (C-2'), 111.2 (C-5').

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3425$  (br s), 2945 (s), 1471 (m), 1389 (m), 1366 (m), 1348 (m), 1280 (m), 1211 (m), 1143 (m), 1079 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 214 (1)  $[\text{M}]^+$ , 199 (3)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 171 (52), 155 (28), 113 (19), 99 (100), 86 (18).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$  214.156881, gefunden 214.156184.

#### 2.3.2.4. 6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-7,7-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (182)



Zu einer Lösung des Alkohols **179** (0.43 g, 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (5 mL) wird bei 0 °C Natriumhydrid (0.058 g, 2.4 mmol, 1.2 Äquiv.) gegeben und 15 min bei 0 °C gerührt. Man versetzt die Lösung mit Benzylbromid (0.29 mL, 2.4 mmol, 1.2 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumiodid (0.007 g, 0.02 mmol, 0.01 Äquiv.) und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Mischung wird mit Wasser (15 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) liefert **182** (0.35 g, 1.2 mmol, 60%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.50 (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

$^1\text{H}$ -NMR: (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.97$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.07-1.14 (m, 1H, H-8a), 1.21-1.25 (m, 1H, H-10a), 1.27-1.31 (m, 1H, H-8b), 1.32-1.40 (m, 1H, H-9a), 1.54 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 1H, H-6), 1.61-1.63 (m, 2H, H-9b, H-10b), 1.75-1.83 (m, 1H, H-1'a), 1.91-2.00 (m, 1H, H-1'b), 3.36-3.55 (m, 2H, H-2, H-3), 3.55-3.62 (m, 1H, H-2'a), 3.72-3.78 (m, 1H, H-2'b), 4.47 (s, 2H, H-4'), 7.08-7.21 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.36-7.38 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

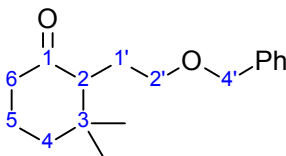
$^{13}\text{C}$ -NMR: (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 20.1$  (C-9), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 (C-1'), 31.6 ( $\text{CH}_3$ ), 35.2 (C-10), 35.7 (C-7), 41.3 (C-8), 49.7 (C-6), 63.3 (C-2), 65.2 (C-3), 72.6 (C-2'), 72.8 (C-4'), 111.7 (C-5), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 139.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2947$  (s), 2870 (s), 1496 (w), 1455 (m), 1389 (w), 1366 (m), 1278 (w), 1208 (w), 1147 (m), 1083 (s), 1036 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 304 (5)  $[\text{M}]^+$ , 261 (6)  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$ , 213 (100), 183 (12), 170 (22), 155 (54), 127 (20), 113 (22), 99 (97), 91 (54).

HRMS (EI):  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$  260.177621, gefunden 260.176811.

### 2.3.2.5. 2-[2-(Benzyloxy)ethyl]-3,3-dimethylcyclohexanon (**183**)



Man löst das Acetal **182** (0.15 g, 0.48 mmol, 1 Äquiv.) in THF (2.5 mL), Aceton (1 mL) und 6 N Salzsäure (0.25 mL) und erhitzt 3 h unter Rückfluss. Die Mischung wird mit Diethylether (15 mL) verdünnt und die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 10 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) liefert das Keton **183** (0.13 g, 0.48 mmol, 99%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.36 (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

$^1\text{H}$ -NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.70$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.49-1.64 (m, 3H, H-4, H-1'a), 1.68-1.88 (m, 2H, H-5), 1.90-1.99 (m, 1H, H-1'b), 2.15-2.30 (m, 3H, H-6, H-2), 3.24-3.30 (m, 1H, H-2'a), 3.42-3.47 (m, 1H, H-2'b), 4.35 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, H-4'a), 4.43 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, H-4'b), 7.18-7.29 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

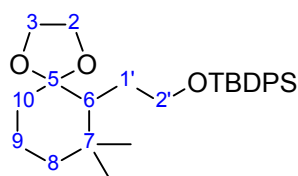
$^{13}\text{C}$ -NMR: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7$  ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 (C-5), 24.1 (C-1'), 29.5 ( $\text{CH}_3$ ), 39.5 (C-4), 39.6 (C-3), 41.4 (C-6), 57.0 (C-2), 69.4 (C-2'), 72.7 (C-4'), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 213.0 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2961 (s), 2933 (s), 2870 (m), 1709 (s), 1496 (w), 1455 (m), 1389 (w), 1369 (m), 1310 (w), 1264 (w), 1101 (m), 1076 (m), 1029 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 261 (8)  $[\text{M}]^+$ , 216 (14), 169 (28), 153 (73), 137 (24), 111 (100), 91 (98).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$  260.177621, gefunden 260.176298.

### 2.3.2.6. 6-(2-{{*tert*-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)-7,7-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (184)



Zu einer Lösung des Alkohols **179** (0.43 g, 2.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in abs. THF (5 mL) wird bei 0 °C Natriumhydrid (0.050 g, 2.1 mmol, 1.05 Äquiv.) gegeben. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, fügt *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (0.55 mL, 2.2 mmol, 1.10 Äquiv.) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Mischung wird mit Wasser (15 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (20 mL) und ges. Kochsalzlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrol-ether/Diethylether, 25:1) liefert **184** (0.48 g, 1.1 mmol, 55%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.46 (Petrol-ether/Diethylether, 25:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.85 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.10-1.20 (m, 2H, H-8a, H-10a), 1.25-1.37 (m, 2H, H-6, H-8b), 1.40-1.61 (m, 3H, H-9a, H-1'a, H-9b), 1.63-1.74 (m, 2H, H-1'b, H-10b), 3.50 (ddd,  $J$  = 7.1, 7.1, 7.1 Hz, 1H, H-2a), 3.61 (ddd,  $J$  = 9.6, 6.6, 6.6 Hz, 1H, H-3a), 3.70-3.83 (m, 2H, H-2b, H-3b), 3.83-3.90 (m, 2H, H-2'), 7.34-7.41 (m, 6H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.61-7.70 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

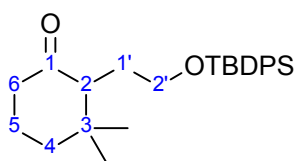
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.6 (C-9), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 (C-1'), 31.3 ( $\text{CH}_3$ ), 34.9 (C-10), 35.4 (C-7), 41.0 (C-8), 49.0

(C-6), 63.0 (C-2), 65.1 (C-2'), 65.8 (C-3), 111.4 (C-5), 127.5 (zwei Signale CH<sub>ar</sub>), 129.4 (CH<sub>ar</sub>), 134.4 (C<sub>ar</sub>), 134.5 (C<sub>ar</sub>), 135.6 (CH<sub>ar</sub>), 135.7 (CH<sub>ar</sub>).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2958 (s), 2932 (s), 2858 (m), 1710 (m), 1472 (m), 1428 (m), 1389 (w), 1368 (w), 1111 (s), 1080 (s) cm<sup>-1</sup>.

MS (EI):  $m/z$  (%) = 351 (49), 273 (22), 199 (100), 153 (74), 135 (22), 69 (26).

### 2.3.2.7. 2-(2-{{*tert*-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)-3,3-dimethylcyclohexanon (**185**)



Man löst das Acetal **184** (0.466 g, 1.03 mmol, 1 Äquiv.) in Aceton (30 mL), fügt Bis-(acetonitril)-palladium(II)-chlorid (0.013 g, 0.051 mmol, 0.05 Äquiv.) zu und rührt 3 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) liefert das Keton **185** (0.326 g, 0.80 mmol, 78%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 43 °C

$R_f$ -Wert: 0.64 (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.03 (s, 9H, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.49-1.67 (m, 3H, H-4, H-5a), 1.71-1.99 (m, 3H, H-1a, H-5b, H-1b), 2.09-2.18 (m, 1H, H-6a), 2.23-2.34 (m, 2H, H-6b, H-2), 3.47-3.53 (m, 1H, H-2'a), 3.68-3.75 (m, 1H, H-2'b), 7.33-7.43 (m, 6H, CH<sub>ar</sub>), 7.61-7.64 (m, 4H, CH<sub>ar</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (C-5), 26.6 (C-1'), 26.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>3</sub>), 39.6 (C-3), 39.8 (C-4), 41.4 (C-6), 56.4 (C-2), 62.9 (C-2'), 127.6 (CH<sub>ar</sub>), 129.5 (CH<sub>ar</sub>), 134.0 (C<sub>ar</sub>), 134.1 (C<sub>ar</sub>), 135.6 (zwei Signale CH<sub>ar</sub>), 212.9 (CO).

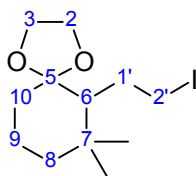
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3073 (m), 3038 (m), 2927 (s), 2850 (s), 1708 (s), 1588 (m), 1470 (s), 1427 (s), 1366 (m), 1310 (w), 1266 (m), 1235 (w), 1187 (m), 1110 (s), 1080 (s) cm<sup>-1</sup>.

MS (EI):  $m/z$  (%) = 351 (92) [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 273 (40), 199 (100), 135 (42), 69 (69).

HRMS (EI): [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si 351.178027, gefunden 351.176914.



### 2.3.2.8. 6-(2-Iodethyl)-7,7-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (193)



Aus dem Alkohol **179** (0.21 g, 1.0 mmol) erhält man die Iodverbindung **193** (0.29 g, 0.90 mmol, 90%) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.1.2 ohne weitere Reinigung als gelbliches Öl in sehr guter Reinheit.

$R_f$ -Wert: 0.65 (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.02 (ddd,  $J$  = 13.4, 13.1, 3.5 Hz, 1H, H-8a), 1.10-1.18 (m, 1H, H-10a), 1.18-1.24 (m, 1H, H-8b), 1.25-1.30 (m, 1H, H-9a), 1.29-1.33 (m, 1H, H-6), 1.50-1.62 (m, 2H, H-9b, H-10b), 1.78-1.87 (m, 1H, H-1'a), 2.03-2.13 (m, 1H, H-1'b), 3.15 (ddd,  $J$  = 9.2, 8.1, 8.0 Hz, 1H, H-2'a), 3.23-3.34 (m, 2H, H-2), 3.34-3.45 (m, 3H, H-3, H-2'b).

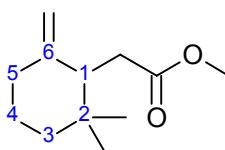
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 9.2 (C-2'), 19.9 (C-9), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 30.7 (C-1'), 31.3 ( $\text{CH}_3$ ), 35.0 (C-10), 35.5 (C-7), 41.4 (C-8), 54.5 (C-6), 63.1 (C-2), 65.0 (C-3), 111.4 (C-5).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2948 (s), 2878 (s), 1457 (m), 1389 (w), 1367 (m), 1268 (m), 1216 (w), 1164 (m), 1110 (m), 1090 (s), 1030 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 309 (3)  $[\text{M}]^+$ , 281 (14), 197 (100), 127 (9), 113 (11), 99 (46), 86 (9).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{IO}_2$  309.035174, gefunden 309.034101.

### 2.3.2.9. (2,2-Dimethyl-6-methylenecyclohexyl)essigsäuremethylester (196)



Zu einer Suspension von Zink (1.44 g, 22 mmol, 11 Äquiv.) in abs. THF (13 mL) wird

Dibrommethan (0.51 mL, 7.2 mmol, 3.6 Äquiv.) gegeben und bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  Titan-tetrachlorid (0.57 mL, 5.2 mmol, 2.6 Äquiv.) langsam zugegeben. Man lässt auf  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  kommen und rührt intensiv 3 Tage bei  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Die so erhaltene graue Suspension von  $\text{Zn-CH}_2\text{Br}_2\text{-TiCl}_4$  in abs. THF wird bei  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu einer Lösung von Ester **174** (0.40 g, 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (15 mL) gegeben. Man rührt über Nacht bei  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , verdünnt mit Diethylether (30 mL) und versetzt die Mischung mit kalter, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL). Nach der Trennung der beiden Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 25 mL) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 15:1) liefert den Ester **196** (0.24 g, 1.2 mmol, 61%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.51 (Petrolether/Ethylacetat, 15:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.77$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30-1.37 (m, 1H, H-3a), 1.39-1.45 (m, 1H, H-3b), 1.48-1.58 (m, 2H, H-4), 2.00-2.07 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.17-2.23 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.37-2.53 (m, 3H, H-1, H-5), 3.62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.54 (s, 1H,  $\text{CCH}_2$ ), 4.73 (s, 1H,  $\text{CCH}_2$ ).

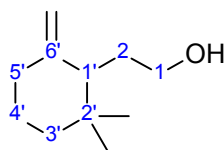
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.6$  (C-4), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 33.3 (C-5), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 (C-2), 38.2 (C-3), 49.8 (C-1), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 108.4 ( $\text{CCH}_2$ ), 148.9 (C-6), 174.0 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2955$  (s), 2931 (s), 2868 (m), 1742 (s), 1646 (w), 1436 (m), 1366 (w), 1299 (w), 1262 (w), 1158 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 196 (8)  $[\text{M}]^+$ , 181 (49)  $[\text{M-CH}_3]^+$ , 149 (22), 122 (76), 107 (69), 93 (25), 81 (43), 69 (100).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$  196.146321, gefunden 196.147720.

### 2.3.2.10. 2-(2,2-Dimethyl-6-methylenecyclohexyl)ethanol (**197**)



Aus dem Ester **196** (0.25 g, 1.3 mmol) erhält man den Alkohol **197** (0.21 g, 1.3 mmol, 98%) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.1.1 ohne weitere Reinigung als farbloses Öl in sehr guter Reinheit.

$R_f$ -Wert: 0.38 (Petrolether/Ethylacetat, 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19-1.25 (m, 1H, H-3'a), 1.42-1.48 (m, 1H, H-3'b), 1.47-1.58 (m, 2H, H-4'), 1.62-1.77 (m, 2H, H-2), 1.88 (dd,  $J$  = 15.0, 7.4 Hz, 1H, H-1'), 2.00-2.13 (m, 2H, H-5'), 3.50-3.65 (m, 2H, H-1), 4.61 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.76 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ).

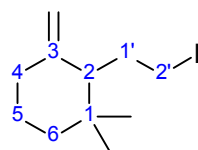
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.5 (C-4'), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.6 (C-2), 32.1 (C-5'), 34.6 (C-2'), 35.7 (C-3'), 50.9 (C-1'), 62.2 (C-1), 109.1 ( $\text{CH}_2$ ), 150.0 (C-6').

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3361 (br m), 3068 (w), 2932 (s), 2867 (m), 1718 (w), 1669 (w), 1645 (w), 1451 (w), 1385 (w), 1365 (w), 1170 (w), 1052 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 168 (3)  $[\text{M}]^+$ , 153 (31)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 124 (45), 109 (83), 95 (28), 81 (67), 69 (100), 41 (56).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$  168.151411, gefunden 168.151928.

### 2.3.2.11. 2-(2-Iodethyl)-1,1-dimethyl-3-methylenecyclohexan (**198**)



Aus dem Alkohol **197** (0.27 g, 1.6 mmol) erhält man die Iodverbindung **198** (0.42 g, 1.5

mmol, 95%) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.1.2 ohne weitere Reinigung als gelbliches Öl in sehr guter Reinheit.

$R_f$ -Wert: 0.40 (Petrolether/Ethylacetat, 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18-1.27 (m, 1H, H-6a), 1.38-1.45 (m, 1H, H-6b), 1.46-1.57 (m, 2H, H-5), 1.83-2.03 (m, 5H, H-1'a, H-2, H-1'b, H-4), 2.89-2.96 (m, 1H, H-2'a), 3.19-3.25 (m, 1H, H-2'b), 4.64 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.81 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.5 (C-2'), 23.4 (C-5), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 30.8 (C-1'), 32.0 (C-4), 34.6 (C-1), 36.1 (C-6), 54.4 (C-2), 110.1 ( $\text{CH}_2$ ), 147.5 (C-3).

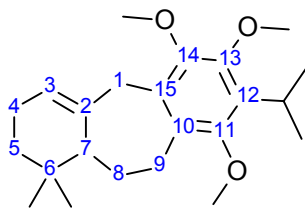
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3068 (w), 2931 (s), 2866 (m), 1645 (m), 1449 (m), 1385 (w), 1365 (m), 1245 (w), 1229 (w), 1211 (w), 1181 (w), 1165 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 278 (29)  $[\text{M}]^+$ , 235 (22), 151 (20), 123 (18), 109 (52), 95 (100), 81 (44), 69 (62), 41 (26).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{I}$  278.05315, gefunden 278.05365.

### 2.3.3. Synthesen der Kupplungsprodukte

#### 2.3.3.1. 8-Isopropyl-6,7,9-trimethoxy-1,1-dimethyl-2,3,5,10,11,11a-hexahydro-1H-dibenzo[*a,d*][7]annulen (29)



Zu einer Lösung der Bromverbindung **209** (0.044 g, 0.10 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (10 mL) wird wasserfreies Zinkchlorid (0.14 g, 1.0 mmol, 10 Äquiv.) und Kupfer(I)-chlorid (0.099 g, 1.0 mmol, 10 Äquiv.) gegeben. Man erhitzt unter Rückfluss 72 h, fügt zu der abgekühlten Mischung Wasser (7 mL) sowie 1 N Salzsäure (1 mL) hinzu und extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 7 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Reaktionsmischung

durch Säulenchromatographie (Petrolether/Diethylether, 25:1) liefert neben unumgesetzter Ausgangsverbindung **209** (0.008 g, 0.022 mmol, 22%), das Nebenprodukt **210** (0.002 g, 0.006 mmol, 6%) als farbloses Öl sowie das Produkt **29** (0.023 g, 0.064 mmol, 64%) als farblosen Feststoff.

Experimentelle Daten für das Nebenprodukt **210**:

$R_f$ -Wert: 0.40 (Petrolether/Diethylether, 25:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30-1.36 (m, 1H, H-8a), 1.32 (zwei Signale d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.71 (dd,  $J$  = 18.4, 5.3 Hz, 1H, H-5a), 1.75-1.85 (m, 2H, H-8b, H-7), 2.05 (dm,  $J$  = 18.4 Hz, 1H, H-5b), 2.38 (ddd,  $J$  = 13.7, 11.7, 5.5 Hz, 1H, H-9a), 2.66 (ddd,  $J$  = 13.6, 11.7, 4.5 Hz, 1H, H-9b), 3.40 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.82-4.83 (m, 1H, H-1a), 4.94-4.95 (m, 1H, H-1b), 5.61-5.67 (m, 1H, H-4), 6.06 (dm,  $J$  = 9.9 Hz, 1H, H-3), 6.53 (s, 1H, H-15).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.0 (zwei Signale  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.7 (C-9), 29.4 (C-8), 32.8 (C-6), 36.4 (C-5), 52.1 (C-7), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.1 (C-15), 112.8 (C-1), 127.3 (C-4), 127.8 (C-3), 130.7 (C-10), 134.9 (C-12), 145.8 (C-14), 146.7 (C-2), 149.3 (C-13), 149.7 (C-11).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2954 (s), 2870 (m), 2830 (w), 1482 (s), 1456 (m), 1427 (m), 1404 (w), 1343 (w), 1225 (s), 1114 (s), 1044 (s), 1015 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 358 (5)  $[\text{M}]^+$ , 266 (4), 236 (100), 221 (32), 208 (11), 164 (9), 86 (19), 84 (33).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$  358.250781, gefunden 358.252952.

Experimentelle Daten für das Produkt **29**:

Schmp.: 109 °C

$R_f$ -Wert: 0.49 (Petrolether/Diethylether, 25:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.06-1.11 (m, 1H, H-5a), 1.10-1.18 (m, 1H, H-8a), 1.28-1.32 (m, 1H, H-5b), 1.31 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.33 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.76-1.82 (m, 1H, H-7), 1.87-2.02 (m, 2H, H-4), 2.04-2.11 (m, 1H, H-8b), 2.55 (ddd,  $J$  = 12.2, 7.7, 2.3 Hz, 1H, H-9a), 3.03 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H, H-1a), 3.14 (ddd,  $J$  =

10.7, 8.4, 2.3 Hz, 1H, H-9b), 3.39 (sept,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, H-1b), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.47-5.50 (m, 1H, H-3).

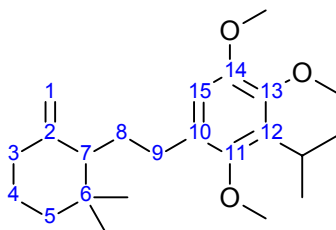
$^{13}\text{C}$ -NMR: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.2$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.2 (C-4), 26.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 (C-9), 27.2 ( $\text{CH}_3$ ), 27.4 ( $\text{CH}_3$ ), 29.6 (C-8), 31.5 (C-5), 32.1 (C-6), 35.3 (C-1), 51.4 (C-7), 60.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 121.4 (C-3), 130.2 (C-10), 132.0 (C-15), 133.7 (C-12), 138.2 (C-2), 146.6 (C-14), 150.7 (C-13), 151.3 (C-11).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2912$  (s), 2867 (m), 2832 (m), 1449 (s), 1411 (m), 1341 (m), 1248 (w), 1182 (w), 1125 (m), 1097 (m), 1077 (w), 1039 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 358 (100)  $[\text{M}]^+$ , 343 (22)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 302 (8), 278 (6), 223 (18), 165 (6), 128(7).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$  358.250781, gefunden 358.253657.

### 2.3.3.2. 1-[2-(2,2-Dimethyl-6-methylenecyclohexyl)ethyl]-3-isopropyl-2,4,5-trimethoxybenzol (199)



Zu einer Lösung des Bromaromaten **159** (2.3 g, 8.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. *n*-Hexan (25 mL) wird bei 0 °C *n*-BuLi (2.7 M Lösung in *n*-Heptan, 3.4 mL, 8.4 mmol, 1.05 Äquiv.) zuge tropft, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel sowie gebildetes *n*-Brombutan im Vakuum. Der farblose Rückstand wird in abs. THF (25 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Man gibt die Iodverbindung **198** (2.2 g, 8.0 mmol, 1.0 Äquiv.) bei -78 °C langsam zu, lässt auf 0 °C kommen und rührt über Nacht bei 0 °C. Die Mischung wird mit Diethylether (100 mL) verdünnt und mit halbkonzentrierter Ammoniumchloridlösung (100 mL) versetzt. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (3 x 70 mL) wäscht man die vereinigten organischen Phasen mit verdünnter Natriumpyrosulfatlösung (50 mL) und ges. Kochsalzlösung (25 mL), trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrol-

ether/Ethylacetat, 20:1) liefert neben unumgesetzter Iodverbindung **198** (0.56 g, 2.0 mmol, 25%) das Kupplungsprodukt **199** (2.0 g, 5.6 mmol, 70%) als farbloses Öl.

Experimentelle Daten für das Kupplungsprodukt **199**:

$R_f$ -Wert: 0.46 (Petrolether/Ethylacetat, 20:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18-1.28 (m, 1H, H-5a), 1.33 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.34 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.42-1.49 (m, 1H, H-5b), 1.50-1.57 (m, 2H, H-4), 1.63-1.76 (m, 2H, H-8), 1.80 (dd,  $J$  = 11.1, 3.1 Hz, 1H, H-7), 2.02-2.08 (m, 1H, H-3a), 2.13-2.20 (m, 1H, H-3b), 2.27 (ddd,  $J$  = 11.3, 8.1, 5.6 Hz, 1H, H-9a), 2.57 (ddd,  $J$  = 11.3, 8.7, 5.1 Hz, 1H, H-9b), 3.40 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.67 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H-1a), 4.83 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H-1b), 6.55 (s, 1H, H-15).

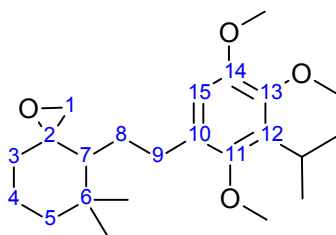
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.7 (C-4), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.9 (C-8), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 29.4 (C-9), 32.5 (C-3), 35.0 (C-6), 36.3 (C-5), 54.5 (C-7), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 109.0 (C-1), 111.2 (C-15), 130.9 (C-10), 134.9 (C-12), 146.8 (C-14), 149.3 (C-2), 149.4 (C-13), 149.7 (C-11).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2935 (s), 2867 (m), 1482 (s), 1456 (m), 1427 (m), 1344 (m), 1260 (w), 1225 (s), 1116 (s), 1044 (s), 1016 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 360 (46)  $[\text{M}]^+$ , 236 (100), 221 (85), 208 (66), 193 (25), 179 (24), 161 (18).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$  360.26645, gefunden 360.26900.

### 2.3.3.3. 4-[2-(3-Isopropyl-2,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl]-5,5-dimethyl-1-oxaspiro[2.5]octan (**201**)



Zu einer Lösung von **199** (0.18 g, 0.50 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (1 mL) wird *m*CPBA (0.17g, 1.0 mmol, 2.0 Äquiv.) zugegeben und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend verdünnt man die Mischung mit abs. Dichlormethan (2 mL) und rührt über Nacht. Nach der Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) wird für weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt, ehe man mit Diethylether (15 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) liefert ein Diastereomerenmisch (ca. 1:2) des Epoxids **201** (0.12 g, 0.32 mmol, 65%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.39 (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.86 (s, 2H,  $\text{CH}_3$ ), 0.94 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 1.97 (s, 2H,  $\text{CH}_3$ ), 1.10-1.30 (m, 3H, H-7, H-5a, H-8a), 1.33 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.38-1.53 (m, 2H, H-8a, H-9a, H-5b), 1.54-1.81 (m, 4H, H-4a, H-8b, H-9b, H-4b), 2.44-2.55 (m, 1H, H-3a), 2.52 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 0.67H, H-1a), 2.57 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 0.33H, H-1a), 2.61-2.72 (m, 1H, H-3b), 2.66 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 0.67H, H-1b), 2.68 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 0.33H, H-1b), 3.39 (zwei Signale sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.65 (s, 2H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.55 (s, 0.67H, H-15), 6.59 (s, 0.33H, H-15).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.7 (C-4), 21.0 (C-4), 22.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 27.8 (zwei Signale C-9), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ), 31.0 (C-8), 31.1 (C-3), 31.3 (C-3), 32.1 (C-8), 35.7 (C-5), 36.1 (C-6), 37.1 (C-5), 50.2 (C-7), 50.4 (C-7), 51.3 (C-1), 54.1 (C-1), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.9 (C-2), 60.0 (C-2), 60.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.9 (zwei Signale  $\text{OCH}_3$ ),



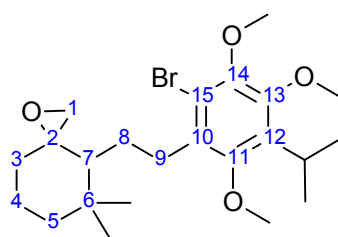
111.2 (C-15), 130.4 (C-10), 130.6 (C-10), 134.9 (C-12), 135.0 (C-12), 146.9 (C-14), 147.0 (C-14), 149.4 (zwei Signale C-13), 149.7 (C-11).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2938$  (s), 2869 (m), 1482 (s), 1456 (m), 1428 (m), 1343 (w), 1260 (w), 1226 (s), 1115 (s), 1043 (s), 1015 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 376 (11)  $[\text{M}]^+$ , 236 (100), 221 (61), 208 (13), 164 (12).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$  376.261342, gefunden 376.259678.

#### 2.3.3.4. 4-[2-(2-Brom-5-isopropyl-3,4,6-trimethoxyphenyl)ethyl]-5,5-dimethyl-1-oxaspiro[2.5]octan (205)



Aus dem Epoxid **201** (0.078 g, 0.21 mmol) erhält man nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.1.3 den Bromaromaten **205**. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) liefert neben dem Aldehyd **206** (0.020 g, 0.044 mmol, 21%) als Diastereomerengemisch (ca. 1:1) das Produkt **205** (0.041 g, 0.090 mmol, 43%) als Diastereomerengemisch (ca. 1:1) als farbloses Öl.

Experimentelle Daten für den Aldehyd **206**:

$R_f$ -Wert: 0.66 (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.80$  (s, 1.5H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (s, 1.5H,  $\text{CH}_3$ ), 0.94 (s, 1.5H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (s, 1.5H,  $\text{CH}_3$ ), 1.14-1.25 (m, 1H, H-5a), 1.30 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.31 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.27-1.80 (m, 8H, H-3a, H-5b, H-2, H4a, H-3a, H-8a, H-4b, H-8b, H-3b, H-2), 2.23-2.31 (m, 0.5H, H-7), 2.58-2.65 (m, 1H, H-7, H-9), 2.68-2.82 (m, 1.5H, H-9a), 3.34 (sept,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.64 (s, 1.5H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 (s, 1.5H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (zwei Signale s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 1.5H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 1.5H,  $\text{OCH}_3$ ), 9.69 (d,  $J = 4.0$  Hz, 0.5H, H-1), 9.87 (s, 0.5H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 (zwei Signale C-4), 21.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.7 (C-8), 25.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.2 (zwei Signale  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.5

(C-8), 26.8 (C-3), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (C-3), 30.1 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (C-9), 33.7 (C-6), 34.1 (C-6), 37.1 (C-5), 41.0 (C-5), 46.1 (C-2), 46.6 (C-2), 49.9 (C-7), 53.7 (C-7), 60.0 (OCH<sub>3</sub>), 60.5 (OCH<sub>3</sub>), 62.2 (zwei Signale OCH<sub>3</sub>), 117.7 (zwei Signale C-10), 130.9 (C-15), 131.0 (C-15), 134.7 (zwei Signale C-12), 147.4 (C-14), 152.0 (zwei Signale C-13), 152.6 (zwei Signale C-11), 205.7 (C-1), 205.9 (C-1).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2937 (s), 2870 (m), 2707 (w), 1721 (m), 1559 (w), 1454 (s), 1410 (s), 1397 (m), 1344 (m), 1266 (w), 1227 (w), 1190 (w), 1116 (m), 1036 (s), 1011 (m) cm<sup>-1</sup>.

MS (EI):  $m/z$  (%) = 456 (31) [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 454 (33) [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup>, 374 (17), 316 (39), 314 (38), 303 (60), 301 (100), 288 (45), 286 (50), 273 (40), 223 (98), 208 (32), 192 (24).

HRMS (EI): [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>BrO<sub>4</sub> 454.171813, gefunden 454.173387.

#### Experimentelle Daten für den Bromaromaten **205**:

$R_f$ -Wert: 0.61 (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87 (s, 1.5H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (s, 1.5H, CH<sub>3</sub>), 1.00 (s, 1.5H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 1.5H, CH<sub>3</sub>), 1.15-1.29 (m, 3H, H-7, H-5a, H-3a), 1.31 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.35-1.84 (m, 6H, H-8a, H-5b, H4a, H-8b, H-4b, H-3b), 2.54 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H, H-1a), 2.58-2.68 (m, 1H, H-9a), 2.72 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 0.5H, H-1b), 2.75 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 0.5H, H-1b), 2.79-2.93 (m, 1H, H-9b), 3.35 (zwei Signale sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.67 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

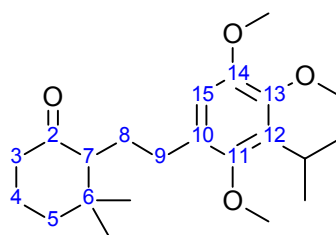
<sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.5 (C-4), 21.0 (C-4), 21.9 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (C-8), 27.0 (C-8), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 30.8 (C-9), 31.2 (C-9), 31.3 (C-3), 31.6 (C-3), 34.1 (C-6), 35.5 (C-6), 36.1 (C-5), 36.2 (C-5), 50.4 (C-7), 50.7 (C-7), 51.4 (C-1), 53.4 (C-1), 59.7 (C-2), 60.0 (zwei Signale OCH<sub>3</sub>), 60.5 (OCH<sub>3</sub>), 62.2 (OCH<sub>3</sub>), 62.3 (OCH<sub>3</sub>), 117.7 (C-10), 117.8 (C-10), 131.6 (C-15), 131.8 (C-15), 134.6 (C-12), 134.7 (C-12), 147.4 (zwei Signale C-14), 151.8 (zwei Signale C-13), 152.5 (C-11), 152.6 (C-11).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2937 (s), 2870 (m), 1720 (w), 1559 (w), 1453 (s), 1410 (s), 1396 (m), 1344 (m), 1265 (w), 1227 (w), 1191 (w), 1116 (s), 1037 (s), 1011 (m) cm<sup>-1</sup>.

MS (EI):  $m/z$  (%) = 456 (10)  $[M, ^{81}\text{Br}]^+$ , 454 (11)  $[M, ^{79}\text{Br}]^+$ , 374 (5), 316 (66), 314 (70), 301 (100), 299 (71), 288 (21), 286 (24), 273 (21), 271 (14), 223 (25), 192 (17).

HRMS (EI):  $[M]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BrO}_4$  454.171813, gefunden 454.169128.

### 2.3.3.5. 2-[2-(3-Isopropyl-2,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl]-3,3-dimethylcyclohexanon (207)



a) Ausgehend vom Epoxid **201**:

Zu einer Lösung des Epoxids **201** (0.025 g, 0.066 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (3 mL) gibt man  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.0090 mL, 0.069 mmol, 1.05 Äquiv.) und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Die Mischung wird mit Diethylether (5 mL) verdünnt und mit Wasser (5 mL) versetzt. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (3 x 5 mL) wäscht man die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung (2 mL), trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) liefert jeweils als farbloses Öl das Nebenprodukt **208** (0.004 g, 0.011 mmol, 17%) sowie das Keton **207** (0.006 g, 0.017 mmol, 26%).

b) Ausgehend von der Verbindung **199**:

Zu einer Lösung von **199** (0.090 g, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (1.5 mL) und Wasser (0.75 mL) wird Natriumperodat (0.32 g, 1.5 mmol, 6.0 Äquiv.) und Osmiumtetroxid (4%ige Lösung in Wasser, 0.13 mL, 0.13 mmol, 0.087 Äquiv.) gegeben und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man verdünnt die abgekühlte Mischung mit Diethylether (10 mL) und versetzt mit Wasser (10 mL). Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (3 x 5 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (10 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulen-

chromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) liefert das Keton **207** (0.030 g, 0.083 mmol, 33%) als farbloses Öl.

Experimentelle Daten für das Nebenprodukt **208**:

$R_f$ -Wert: 0.69 (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.82-0.86 (m, 1H, H-3a), 1.14-1.20 (m, 1H, H-7), 1.19-1.27 (m, 1H, H-5a), 1.26-1.32 (m, 1H, H-8a), 1.32 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.33 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.41-1.46 (m, 1H, H-5b), 1.49-1.56 (m, 2H, H-3b, H-4), 1.56-1.65 (m, 1H, H-2), 1.79 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 1H, H-8b), 3.20 (dd,  $J$  = 11.0, 10.9 Hz, 1H, H-1a), 3.39 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.20 (dd,  $J$  = 11.0, 4.3 Hz, 1H, H-1b), 4.64 (dd,  $J$  = 10.8, 1.6 Hz, 1H, H-9), 6.84 (s, 1H, H-15).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 (C-4), 21.9 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.4 (C-3), 29.8 ( $\text{CH}_3$ ), 32.5 (C-6), 33.6 (C-8), 36.2 (C-2), 41.9 (C-5), 50.2 (C-7), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 74.3 (C-1), 75.5 (C-9), 108.1 (C-15), 130.9 (C-10), 134.6 (C-12), 148.2 (C-14), 148.4 (C-11), 149.9 (C-13).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2939 (s), 2870 (m), 2844 (m), 1722 (w), 1482 (s), 1456 (s), 1428 (m), 1367 (m), 1344 (m), 1269 (w), 1222 (m), 1146 (w), 1115 (s), 1042 (s), 1013 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 376 (100)  $[\text{M}]^+$ , 345 (58), 237 (16), 223 (40), 208 (36), 195 (26), 149 (23), 84 (47).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$  376.261342, gefunden 376.264189.

Experimentelle Daten für das Keton **207**:

$R_f$ -Wert: 0.40 (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.52-1.64 (m, 2H, H-8a, H-5), 1.75-1.95 (m, 2H, H-4), 1.96-2.03 (m, 1H, H-8b), 2.14 (dm,  $J$  = 10.5 Hz, 1H, H-7), 2.25-2.33 (m, 1H, H-3a), 2.35-2.42 (m, 2H, H-3b, H-9a), 2.55 (ddd,  $J$  = 13.5, 10.5, 4.6 Hz, 1H, H-9b), 3.39 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.58 (s, 1H, H-15).

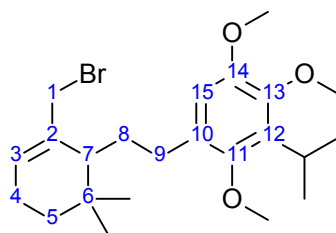
$^{13}\text{C}$ -NMR: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.0$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 (C-4), 25.4 (C-8), 26.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_3$ ), 29.4 (C-9), 39.2 (C-5), 39.9 (C-6), 41.3 (C-3), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.5 (C-7), 60.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.2 (C-15), 130.1 (C-10), 134.9 (C-12), 146.8 (C-14), 149.4 (C-13), 149.7 (C-11), 213.5 (C-2).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2956$  (s), 2871 (m), 1709 (s), 1593 (w), 1482 (s), 1458 (m), 1428 (m), 1343 (w), 1264 (w), 1227 (s), 1114 (m), 1043 (s), 1014 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 362 (32)  $[\text{M}]^+$ , 331 (2), 236 (100), 221 (40), 208 (26), 193 (9), 179 (10), 161 (8).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$  362.245692, gefunden 362.247185.

### 2.3.3.6. 1-{2-[2-(Brommethyl)-6,6-dimethylcyclohex-2-en-1-yl]ethyl}-3-isopropyl-2,4,5-trimethoxybenzol (209)



In einem 25 mL Rundkolben wird im Vakuum  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0.057 g, 0.21 mmol, 1.05 Äquiv.) mit Hilfe eines Heißluftföns bei 600 °C vom Kristallwasser befreit. Der Abgekühlte Rückstand wird in abs. THF (5 mL) suspendiert und mit Brom (0.011 mL, 0.21 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt. Man rührt 45 min bei Raumtemperatur, ehe man **199** (0.071 g, 0.20 mmol, 1.0 Äquiv.) zugibt und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur rührt. Die Mischung wird mit Diethylether (10 mL) verdünnt und mit Wasser (15 mL) versetzt. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (3 x 15 mL) wäscht man die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL), trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Diethylether, 25:1) liefert die Bromverbindung **209** (0.074 g, 0.17 mmol, 85%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.34 (Petrolether/Diethylether, 25:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15-1.21 (m, 1H, H-5a), 1.34 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.46-1.58 (m, 2H, H-5b, H-8a), 1.74-1.83 (m, 1H, H-8b), 1.97-2.00 (m, 1H, H-7), 2.03-2.07 (m, 2H, H-4), 2.60-2.64 (m, 2H, H-9), 3.38 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.98 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, H-1a), 4.07 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, H-1b), 5.79 (dd,  $J$  = 3.5, 3.4 Hz, 1H, H-3), 6.55 (s, 1H, H-15).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.3 (C-4), 26.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 27.6 ( $\text{CH}_3$ ), 30.8 (C-5), 31.5 (C-9), 32.2 (C-6), 33.0 (C-8), 39.2 (C-1), 44.4 (C-7), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.3 (C-15), 127.3 (C-3), 130.3 (C-10), 135.0 (C-12), 138.0 (C-2), 147.1 (C-14), 149.4 (C-13), 149.6 (C-11).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2954 (s), 2870 (m), 2832 (w), 1482 (s), 1456 (m), 1428 (m), 1345 (w), 1226 (s), 1114 (s), 1043 (s), 1015 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 440 (30) [ $\text{M}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ] $^+$ , 438 (32) [ $\text{M}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ] $^+$ , 358 (22), 317 (25), 302 (20), 266 (48), 236 (100), 223 (99), 208 (86), 193 (46), 123 (51), 84 (33).

HRMS (EI): [ $\text{M}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BrO}_3$  438.176903, gefunden 438.173246.

### 3. Arbeitsvorschriften zur Synthese von Enamiden

#### 3.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften

##### 3.1.1. Aza-Aldol-Reaktion

Zu einer intensiv gerührten Lösung des Amids (1 Äquiv.) in abs. THF (4 mL/mmol) wird tropfenweise DIBAL (1.0 M in *n*-Hexan, 1.15 Äquiv.) bei 0 °C zugegeben. Nach dem Rühren der Mischung für 30 min bei 0 °C setzt man den Aldehyd (1.5 Äquiv.) zu. Die resultierende Lösung wird über Nacht bei 0 °C weitergerührt, ehe sie mit Ethylacetat (10 mL/mmol) verdünnt und mit Wasser (10 mL/mmol) bei 0 °C versetzt wird. Nach der Trennung der beiden Phasen wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 × 10 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (2 mL/mmol) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

##### 3.1.2. Eliminierungsreaktion über Acetylierung

Zu einer gerührten Lösung des Hydroxyamids (1 Äquiv.) in abs. THF (15 mL/mmol) wird abs. Pyridin (30 Äquiv.) und abs. Essigsäureanhydrid (15 Äquiv.) gegeben. Nach dem Erhitzen der Mischung für 72 h unter Rückfluss lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und verdünnt mit Ethylacetat (200 mL/mmol) und Wasser (100 mL/mmol). Die beiden Phasen werden getrennt und die organische Phase mit ges. Ammoniumchloridlösung (3 × 75 mL/mmol), Wasser (75 mL/mmol) und ges. Kochsalzlösung (25 mL/mmol) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

##### 3.1.3. Eliminierungsreaktion über Mesylierung

Zu einer intensiv gerührten Lösung des Hydroxyamids (1 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (10 mL/mmol) wird bei 0 °C DBU (1.2 Äquiv.) gegeben. Nach dem Rühren der Mischung für 10 min bei 0 °C fügt man Mesylchlorid (1.1 Äquiv.) zu. Die Lösung wird für weitere 15 min bei 0 °C gerührt, ehe nochmals abs. DBU (1.2 Äquiv.) bei 0 °C zugegeben wird. Man lässt die Mischung auf Raumtemperatur kommen und rührt über Nacht. Nach dem Versetzen mit Wasser (10 mL/mmol) werden die beiden Phasen getrennt und die wässrige

Phase mit Dichlormethan ( $2 \times 10$  mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

### 3.1.4. Methylierung der Enamide

Zu einer intensiv gerührten Lösung des Enamids (1 Äquiv.) in abs. THF (12.5 mL/mmol) wird bei 0 °C langsam Natriumhydrid (1.05 Äquiv.) gegeben. Nach dem Rühren der Mischung für 1 h bei 0 °C fügt man Methyljodid (1.1 Äquiv.) zu. Man lässt die Mischung auf Raumtemperatur kommen und rührt über Nacht. Nach dem Versetzen mit Wasser (60 mL/mmol) werden die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether ( $2 \times 60$  mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

### 3.1.5. Substitution der Hydroxyamide mit Thiophenol

Zu einer intensiv gerührten Lösung des Hydroxyamids (1 Äquiv.) in einer Mischung aus abs. Dichlormethan (10 mL/mmol) und abs. THF (2 mL/mmol) wird Thiophenol (1.2 Äquiv.) gegeben. Nach dem Rühren der Mischung über Nacht fügt man Kieselgel zu und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

### 3.1.6. Oxidation von Phenylthioamid mit *m*CPBA

Zu einer intensiv gerührten Lösung des Phenylthioamids (1 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (15 mL/mmol) wird bei -10 °C portionsweise *m*CPBA (2.2 Äquiv.) zugegeben. Anschließend lässt man die Mischung innerhalb von 30 min auf 0 °C kommen. Die resultierende Suspension wird mit Dichlormethan verdünnt, filtriert, mit etwas kaltem Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

### 3.1.7. Oxidation von Thioamid mit Wasserstoffperoxid

Eine Lösung von  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  (0.2 Äquiv.) in 30%igem Wasserstoffperoxid (4.0 Äquiv.) wird für 15 min bei 0 °C gerührt. Man gibt eine Lösung des Sulfids (1.0 Äquiv.) in Ethanol (15 mL/mmol) bei 0 °C zu, rührt die Mischung für 3 h bei Raumtemperatur und verdünnt die erhaltene Lösung mit Wasser. Nachdem die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert ( $3 \times 50$  mL/mmol) wurde, werden die vereinigten organischen Phasen über



Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert ohne weitere Reinigung das Produkt in guter Reinheit.

### **3.1.8. Kupplung zum bisacylierten Aminol**

Zu einer gerührten Lösung des Amids (2 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (1 mL/mmol) wird der Aldehyd (1.1 Äquiv.) und Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester (0.025 Äquiv.) zugegeben. Die Mischung lässt man über Nacht bei Raumtemperatur intensiv rühren, ehe man sie mit Toluol (1 mL/mmol) verdünnt und den entstandenen Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wird mit Toluol (3 x 0.05 mL/mmol) gewaschen und liefert nach dem Trocknen im Vakuum ohne weitere Reinigung das Produkt in guter Reinheit.

### **3.1.9. Substitution der Diamide mit Thiophenol**

Zu einer intensiv gerührten Lösung des Diamids (1 Äquiv.) in abs. Chloroform (25 mL/mmol) wird Thiophenol (1 Äquiv.) gegeben. Nach dem Erhitzen der Mischung über Nacht unter Rückfluss wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

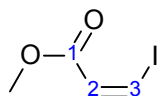
### **3.1.10. Aminolyse**

Zu einer gerührten Lösung des Methylesters (1 Äquiv.) in Methanol (0.65 mL/mmol) wird eine 25% Lösung von Ammoniak in Wasser (17 mL/mmol) gegeben. Nach intensivem Rühren für vier Tage extrahiert man die Mischung mit Ethylacetat (5 x 17 mL/mmol). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

## 3.2. Synthesen nach Literaturvorschriften

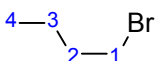
### 3.2.1. Synthesen der ungesättigten Amide

#### 3.2.1.1. (2Z)-3-Iodacrylsäuremethylester (110)



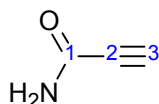
Die Darstellung erfolgte aus Propiolsäuremethylester (**109**) nach Lu et al.<sup>[102]</sup>

#### 3.2.1.2. (1Z)-1-Brombut-1-en (220)



Die Darstellung erfolgte aus (2E)-Pent-2-ensäure (**218**) nach Mori et al.<sup>[103a]</sup>

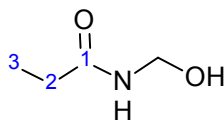
#### 3.2.1.3. Propiolsäureamid (223)



Die Darstellung erfolgte aus Propiolsäuremethylester (**109**) nach Mitchell et al.<sup>[108]</sup>

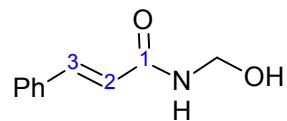
### 3.2.2. Synthesen der Enamide

#### 3.2.2.1. N-(Hydroxymethyl)propansäureamid (234)



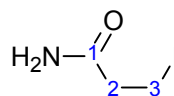
Die Darstellung erfolgte aus Propionsäureamid (**233**) nach Sagar et al.<sup>[112a]</sup>

### 3.2.2.2. (2*E*)-*N*-(Hydroxymethyl)-3-phenylacrylsäureamid (241)



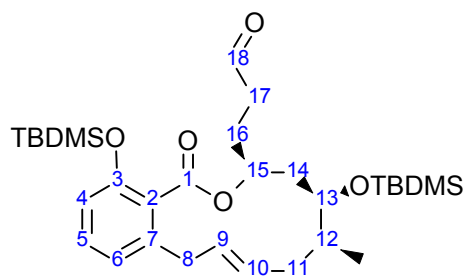
Die Darstellung erfolgte aus (*E*)-Zimtsäureamid (**240**) nach Kratzl et al.<sup>[144]</sup>

### 3.2.2.3. (2*Z*)-3-Iodacrylsäureamid (278)



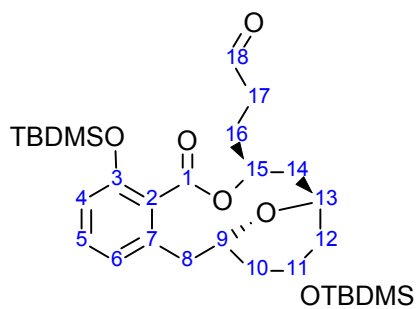
Die Darstellung erfolgte aus dem Amid **223** nach Lu et al.<sup>[102]</sup>

### 3.2.2.4. Salicylihalamid-Aldehyd **309**



Die Darstellung erfolgte von C. Herb nach Maier et al.<sup>[123]</sup>

### 3.2.2.5. Apicularen-Aldehyd **325**

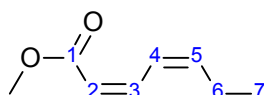


Die Darstellung erfolgte von A. Petri nach Maier et al.<sup>[136]</sup>

### 3.3. Synthesen neuer Verbindungen

#### 3.3.1. Synthesen der ungesättigten Amide

##### 3.3.1.1. (2Z,4Z)-Hepta-2,4-diensäuremethylester (**107**)



a) Ausgehend von (2Z)-3-Iodacrylsäuremethylester (**110**):

Zu einer gerührten Suspension von metallischem Lithium (0.017 g, 2.5 mmol, 5.0 Äquiv.) in abs. Diethylether (2 mL) wird innerhalb einer Stunde bei 0 °C eine Lösung von (1Z)-1-Brombut-1-en (**220**) (0.17 g, 1.3 mmol, 2.5 Äquiv.) in abs. Diethylether (1 mL) langsam zugegeben. Die resultierende Reaktionsmischung rührt man für weitere 30 min bei Raumtemperatur, ehe das nicht abreagierte, überschüssige Lithium entfernt wird. Die Mischung kühlt man wieder auf 0 °C ab und gibt eine Lösung von Zinkchlorid (0.19 g, 1.4 mmol, 2.8 Äquiv.) in abs. THF (2 mL) zu. Nach zwanzigminütigem Rühren bei 0 °C wird eine Lösung von (2Z)-3-Iodacrylsäuremethylester (**110**) (0.11 g, 0.50 mmol, 1 Äquiv.) und Bis(acetonitril)-palladium(II)-chlorid (0.013 g, 0.050 mmol, 0.10 Äquiv.) in abs. THF (3 mL) bei 0 °C zugegeben. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und rührt die Reaktionsmischung über Nacht. Nachdem man Wasser (25 mL) zugegeben hat, werden die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether/Diethylether, 25:1) und erhält **107** (0.049 g, 0.35 mmol, 70%) (2Z,4Z/2Z,4E = 64:36) als ein farbloses Öl.

b) Ausgehend von (2Z)-Hept-2-en-4-insäuremethylester (**112**):

Zu einer gerührten Suspension von kommerziell erhältlichem Lindlar-Katalysator (0.030 g, 3.6 mol%) und Chinolin (0.005 mL, 0.042 mmol, 8.4 mol%) in Petrolether (3 mL) wird (2Z)-Hept-2-en-4-insäuremethylester (**112**) (0.069 g, 0.50 mmol, 1 Äquiv.) gegeben und die erhaltene Suspension intensiv in einer Wasserstoffatmosphäre (ca. 1 atm) gerührt. Der Wasserstoffverbrauch wird sorgfältig verfolgt und die Reaktion angehalten, sobald eine Abnahme im Wasserstoffverbrauch sichtbar wird. Man filtriert die Mischung über Kiesel-

gur ab, wäscht mit Petrolether ( $3 \times 5$  mL) nach und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) ergibt **107** (0.060 g, 0.43 mmol, 86%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.39 (Petrolether/Diethylether, 25:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.02$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.27 (dtd,  $J = 15.2, 7.6, 1.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.67 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H, CH), 5.86-5.94 (m, 1H, CH), 6.93 (dd,  $J = 11.9, 11.6$  Hz, 1H, CH), 7.18-7.23 (m, 1H, CH).

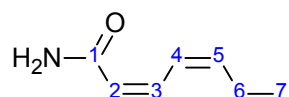
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.9$  (C-7), 20.8 (C-6), 51.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 116.9 (C-2), 123.7 (C-4), 139.0 (C-5), 143.3 (C-3), 167.0 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2967$  (m), 2938 (m), 2875 (w), 1720 (s), 1631 (m), 1592 (m), 1444 (m), 1365 (w), 1289 (w), 1231 (m), 1195 (s), 1175 (s), 1132 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 140 (24)  $[\text{M}]^+$ , 111 (100), 109 (16), 81 (32), 79 (34), 55 (8), 53 (11), 41 (9), 39 (8).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$  140.083721, gefunden 140.086261.

### 3.3.1.2. (2Z,4Z)-Hepta-2,4-diensäureamid (108)



a) Ausgehend von Diensäureamid **231**:

Zu einer gerührten Suspension von kommerziell erhältlichem Lindlar-Katalysator (0.005 g, 0.30 mol%) und Chinolin (0.024 mL, 0.12 mmol, 12 mol%) in Methanol (5 mL) wird Diensäureamid **231** (0.061 g, 0.50 mmol, 1 Äquiv.) gegeben und die erhaltene Suspension intensiv in einer Wasserstoffatmosphäre (ca. 1 atm) gerührt. Der Wasserstoffverbrauch wird sorgfältig verfolgt und die Reaktion angehalten, sobald eine Abnahme im Wasserstoffverbrauch sichtbar wird. Man filtriert die Mischung über Kieselgur ab, wäscht mit Methanol ( $3 \times 5$  mL) nach und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:2) liefert **108** (0.050 g, 0.40 mmol, 80%) als farblose Kristalle.

b) Ausgehend von (2Z)-Hept-2-en-4-insäureamid (**229**):

Zu einer gerührten Suspension von kommerziell erhältlichem Lindlar-Katalysator (0.010 g, 1.2 mol%) und Chinolin (0.015 mL, 0.075 mmol, 15 mol%) in Methanol (5 mL) wird (2Z)-Hept-2-en-4-insäureamid (**229**) (0.062 g, 0.50 mmol, 1 Äquiv.) gegeben und die erhaltene Suspension intensiv in einer Wasserstoffatmosphäre (ca. 1 atm) gerührt. Der Wasserstoffverbrauch wird sorgfältig verfolgt und die Reaktion angehalten, sobald eine Abnahme im Wasserstoffverbrauch sichtbar wird. Man filtriert die Mischung über Kieselgur ab, wäscht mit Methanol (3 × 5 mL) nach und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:3) ergibt **108** (0.050 g, 0.40 mmol, 80%) als farblose Kristalle.

c) Ausgehend vom (Z,Z)-konfigurierten Ester **107**:

Aus (2Z,4Z)-Hepta-2,4-diensäuremethylester (**107**) (0.18 g, 1.3 mmol) erhält man **108** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.10. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) liefert **108** (0.058 g, 0.46 mmol, 36%) als farblose Kristalle.

Experimentelle Daten für das Amid **108**:

Schmp.: 82 °C

$R_f$ -Wert: 0.41 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.02 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (dtd,  $J$  = 15.2, 7.6, 1.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.39-5.74 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.64 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H, CH), 5.81-5.87 (m, 1H, CH), 6.81 (dd,  $J$  = 11.9, 11.5 Hz, 1H, CH), 7.17-7.23 (m, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.0 (C-7), 20.7 (C-6), 119.1 (C-2), 123.6 (C-4), 136.4 (C-3), 142.1 (C-5), 168.5 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3396 (m), 3196 (m), 3009 (w), 2969 (m), 2934 (w), 1651 (s), 1606 (s), 1455 (m), 1369 (m), 1326 (m), 1299 (m), 1263 (w), 851 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 125 (6)  $[\text{M}]^+$ , 109 (5), 96 (100), 81 (22), 79 (28), 67 (14), 53 (12), 41 (12), 39 (14).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$  125.084064, gefunden 125.085354.

Experimentelle Daten für das Amid **232**:

Schmp.: 70 °C

$R_f$ -Wert: 0.48 (Petrolether/Ethylacetat, 1:3)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.28-1.43 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.59-2.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.49 (br s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 5.72 (dt,  $J$  = 11.6, 1.5 Hz, 1H, CH), 5.76 (br s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 5.99-6.06 (m, 1H, CH).

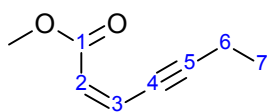
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.9 (C-7), 22.3 (C-6), 28.4 (C-5), 31.4 (C-4), 121.2 (C-2), 147.1 (C-3), 168.6 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3381 (m), 3195 (m), 2951 (w), 2924 (m), 2860 (m), 1670 (s), 1617 (s), 1438 (m), 1332 (s), 1230 (m), 1134 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 127 (40)  $[\text{M}]^+$ , 112 (37), 98 (100), 81 (80), 69 (40), 59 (58), 55 (76), 44 (67), 41 (72).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$  127.099705, gefunden 127.100488.

### 3.3.1.3. (2Z)-Hept-2-en-4-insäuremethylester (**112**)

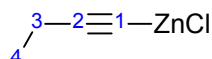


Zu einer Lösung von (2Z)-3-Iodacrylsäuremethylester (**110**) (2.65 g, 12.5 mmol, 1 Äquiv.) und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (0.72 g, 0.625 mmol, 0.050 Äquiv.) in abs. THF (25 mL) wird eine 1.39 M Lösung von But-1-ynylzinkchlorid (**228**) (39.1 mL, 28.1 mmol, 2.25 Äquiv.) in abs. THF gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (100 mL) trennt man die beiden Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 150$  mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und ges. Kochsalzlösung (25 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether/Diethylether, 20:1) und erhält **112** (1.66 g, 12.0 mmol, 96%) als ein farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.52 (Petrolether/ Ethylacetat, 10:1)

- $^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (qd,  $J$  = 7.6, 2.3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.03 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H, CH), 6.14 (dt,  $J$  = 11.4, 2.3 Hz, 1H, CH).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.4 (C-7), 13.7 (C-6), 51.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 77.0 (C-4), 105.5 (C-4), 124.3 (C-2), 127.0 (C-3), 165.3 (CO).
- IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2980 (m), 2950 (w), 2211 (m), 1729 (s), 1611 (m), 1438 (m), 1404 (w), 1317 (w), 1291 (w), 1234 (m), 1196 (s), 1176 (s), 1025 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .
- MS (EI):  $m/z$  (%) = 138 (96)  $[\text{M}]^+$ , 137 (100), 123 (66), 107 (70), 95 (78), 79 (69), 77 (89), 67 (53), 51 (26).
- HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$  138.06808, gefunden 138.06715.

### 3.3.1.4. But-1-inylzinkchlorid (228)



In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler, dessen Ausgang über eine Kühlfalle und eine weitere zweite Kühlfalle, letztlich mit einem mit  $\text{CaCl}_2$  gefüllten Trockenrohr verbunden ist, suspendiert man Kalium-*tert*-butanolat (50.5 g, 450 mol, 3.6 Äquiv.) und [18]Krone-6 (0.53 g, 2.0 mmol, 0.016 Äquiv.) in hochsiedendem Petrolether (150 mL, Siedebereich 110-140 °C). Nach der langsamen Zugabe von 1,2-Dibrombutan (**226**) (24.3 mL, 200 mmol, 1.6 Äquiv.) durch ein Septum am Zweihalskolben, wird die Mischung für 1 h unter Rückfluss auf 100 °C erhitzt, wobei eine farblose Flüssigkeit in die erste auf –78 °C abgekühlte Kühlfalle einkondensiert. Man lässt die Suspension abkühlen und leitet anschließend für ca. 15 min einen Argonstrom durch die Mischung im Kolben. Die erste Kühlfalle wird nun in Richtung des Rückflusskühlers verschlossen und im Wasserbad auf 30 °C erhitzt. Hierdurch kondensiert das gebildete Produkt in die zweite, ebenfalls auf –78 °C abgekühlte Kühlfalle ein. Spuren von zunächst mitgezogenem Lösungsmittel oder von Nebenprodukten bleiben dabei aufgrund des höheren Siedepunkts in der ersten Falle zurück und man gewinnt reines 1-Butin (**227**) (12 mL, 150 mmol, 75%) als eine bei –78 °C farblose Flüssigkeit.

Diese gibt man nun sehr langsam auf eine intensiv gerührte, auf –90 °C abgekühlte Lösung von *n*-BuLi (2.5 M Lösung in *n*-Hexan, 50 mL, 125 mmol, 1.0 Äquiv.) in 50 mL abs. *n*-Hexan. Nach vollständiger Zugabe lässt man die Lösung mit dem entstandenen farblosen



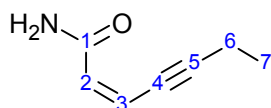
Niederschlag auf Raumtemperatur kommen und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der gelbliche Rückstand wird in abs. THF (50 mL) suspendiert, auf  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und langsam mit einer Lösung von  $\text{ZnCl}_2$  (19.2 g, 140 mmol, 1.1 Äquiv.) in abs. THF (39 mL) versetzt. Man erhält eine 1.39 M gelbe Lösung von But-1-inylzinkchlorid (**228**) (89 mL, 124 mmol, 99%) in abs. THF.

Experimentelle Daten für die Zwischenstufe 1-Butin (**227**):

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.92 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H, CH), 2.19 (qd,  $J = 7.6, 2.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = \delta 12.1$  (C-4), 13.7 (C-3), 67.4 (C-1), 86.0 (C-2).

### 3.3.1.5. (2Z)-Hept-2-en-4-insäureamid (**229**)



Aus (2Z)-Hept-2-en-4-insäuremethylester (**112**) (0.207 g, 1.50 mmol) erhält man **229** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.10. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:3) liefert **229** (0.175 g, 1.42 mmol, 95%) als farblose Kristalle.

Schmp.:  $48\text{ }^{\circ}\text{C}$

$R_f$ -Wert: 0.33 (Petrolether/Ethylacetat, 1:3)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.20$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 (qd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.02 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, CH), 6.07 (td,  $J = 12.1, 2.0$  Hz, 1H, CH), 6.20 (br s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.17 (br s, 1H,  $\text{NH}_2$ ).

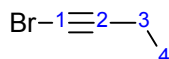
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.3$  (C-7), 13.5 (C-6), 76.4 (C-4), 105.3 (C-5), 117.7 (C-3), 132.4 (C-2), 167.2 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3355$  (m), 3194 (m), 2981 (m), 2942 (w), 2881 (w), 2279 (w), 2210 (m), 1665 (s), 1606 (m), 1435 (m), 1324 (m), 1238 (m), 1061 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 123 (25)  $[\text{M}]^+$ , 122 (100)  $[\text{M-H}]^+$ , 108 (18), 95 (30), 82 (68), 77 (36), 54 (29), 39 (26).

HRMS (EI):  $[\text{M-H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}$  122.06059, gefunden 122.05986.

### 3.3.1.6. 1-Brombut-1-in (230)



In einem Rundkolben mit Kühlfinger (-60 °C) tropft man zu einer intensiv gerührten Suspension von Kalium-*tert*-butanolat (11.2 g, 0.10 mol, 2.0 Äquiv.) und [18]Krone-6 (0.026 g, 0.10 mmol, 0.0020 Äquiv.) in abs. Diethylether (50 mL) langsam 1,2-Dibrombutan (**226**) (6.1 mL, 50 mmol, 1.0 Äquiv.). Nachdem das Sieden aufgrund der exothermen Reaktion nachlässt, wird die Mischung unter Rückfluss des Kühlfingers (-60 °C) für 2 h auf 40 °C erhitzt. Während man die Lösung abkühlen lässt, wird in einem zweiten Kolben bei -5 °C eine Lösung von Kaliumhydroxid (11.2 g, 0.20 mol, 4 Äquiv.) in Wasser (50 mL) langsam mit Brom (3.86 mL, 75 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Die auf diese Weise erhaltene KOB<sub>r</sub>-Lösung gibt man zu der abgekühlten Reaktionsmischung und lässt die Lösung intensiv für 7 h bei 25 °C rühren. Nach der Trennung der beiden Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 40 °C Wasserbadtemperatur und 700 mbar Druck entfernt. Man erhält 4.34 g (61%) einer farblosen, 75 M Lösung von 1-Brombut-1-in (**230**) in Diethylether (Die Konzentration wurde anhand der Integrale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum abgeschätzt.).

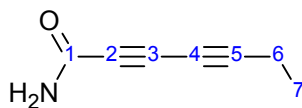
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = δ 13.4 (C-4), 13.4 (C-3), 37.1 (C-1), 81.6 (C-2).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2979 (s), 2939 (m), 2881 (m), 2359 (m), 1457 (m), 1315 (m) cm<sup>-1</sup>.

MS (EI): *m/z* (%) = 134 (95) [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 132 (100) [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup>, 119 (48) [M-CH<sub>3</sub>, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>, 117 (53) [M-CH<sub>3</sub>, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup>, 53 (29).

HRMS (EI): [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>Br 131.95746, gefunden 131.95807.

**3.3.1.7. Hepta-2,4-diinsäureamide (231)**

Zu einer gut gerührten Suspension von Hydroxylaminhydrochlorid (0.34 g, 5.0 mmol, 0.73 Äquiv.), Kupfer(I)-chlorid (0.062 g, 0.63 mol, 0.093 Äquiv.) und *n*-Propylamin (0.96 mL, 12 mmol, 1.7 Äquiv.) in abs. Methanol (25 mL) wird bei 30 °C Propiolsäureamid (**223**) (0.47 g, 6.8 mmol, 1 Äquiv.) gegeben. Nach der weiteren Zugabe von abs. Methanol (10 mL) tropft man bei 30 °C eine mit Methanol (15 mL) verdünnte, 75 M Lösung von 1-Brombut-1-in (**230**) in Diethylether zu. Nach dem Rühren der Mischung über Nacht bei 30 °C wird das Methanol teilweise am Rotationsverdampfer entfernt. Die so erhaltene Suspension verdünnt man mit Wasser (100 mL) und extrahiert die wässrige Phase mit einer 1:1 Mischung aus Diethylether und Ethylacetat (4 × 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrol-ether/Ethylacetat, 1:1) liefert **231** (0.70 g, 0.35 mmol, 86%) als farblose Blättchen.

Schmp.: 149 °C

*R<sub>F</sub>*-Wert: 0.49 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.39 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.99 (br s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7.44 (br s, 1H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 13.1 (C-6), 13.2 (C-7), 63.5 (C-4), 69.3 (C-3), 69.6 (C-2), 88.0 (C-5), 153.7 (CO).

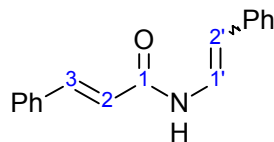
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3316 (m), 3274 (m), 3205 (m), 2988 (w), 2942 (w), 2769 (w), 2406 (w), 2248 (s), 2158 (m), 1652 (s), 1608 (m), 1457 (w), 1389 (m), 1312 (m), 1200 (w), 1130 (w), 1063 (w) cm<sup>-1</sup>.

MS (EI): *m/z* (%) = 121 (93) [M]<sup>+</sup>, 105 (100), 93 (40), 77 (64), 51 (47).

HRMS (EI): [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO 121.05276, gefunden 121.05473.

### 3.3.2. Synthesen der Enamide

#### 3.3.2.1. (2*E*)-3-Phenyl-*N*-[(*E*/*Z*)-2-phenylvinyl]acrylsäureamid (**41**)



a) Ausgehend von Sulfon **275**:

Eine Lösung von Phenylsulfonylamid **275** (0.059 g, 0.15 mmol, 1 Äquiv.) und abs. DBU (0.024 mL, 0.16 mmol, 1.05 Äquiv.) in abs. THF (5.0 mL) wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Man verdünnt die Mischung mit Wasser (15 mL) und extrahiert mit Diethylether (3 × 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) liefert **41** (0.034 g, 1.15 mmol, 92%) als gelbe Kristalle (*E*/*Z* = 65:35).

b) Ausgehend von Hydroxyamid **276**:

Aus Hydroxyamid **276** (0.027 g, 0.10 mmol) erhält man das Enamid **41** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.2. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **41** (0.023 g, 0.092 mmol, 92%) als gelbe Kristalle (*E*/*Z* = 71:29).

Experimentelle Daten für das *E*-Enamid **E-41**:

Schmp.: 210 °C

$R_f$ -Wert: 0.54 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.24 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H, CH), 6.71 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H, CH), 7.13-7.58 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.60 (m, 1H, CH), 7.61 (m, 1H, CH), 10.48 (br d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 112.2 (C-2'), 120.9 (C-2), 123.7 (C-1'), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 140.6 (C-3), 162.6 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3220$  (m), 3027 (m), 1951 (w), 1883 (w), 1805 (w), 1745 (w), 1637 (s), 1608 (m), 1518 (m), 1486 (m), 1450 (m), 1345 (s), 1243 (s), 1195 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

Experimentelle Daten für das *Z*-Enamid **Z-41**:

Schmp.: 124 °C

$R_f$ -Wert: 0.70 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.83$  (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, CH), 6.37 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, CH), 7.13 (dd,  $J = 11.1, 9.8$  Hz, 1H, CH), 7.25-7.52 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.73 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, CH), 7.74 (br d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, NH).

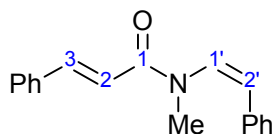
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 110.6$  (C-2'), 119.4 (C-2), 122.3 (C-1'), 127.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 143.1 (C-3), 163.1 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3241$  (m), 3052 (w), 3023 (w), 1952 (w), 1899 (w), 1661 (m), 1644 (s), 1625 (s), 1512 (m), 1488 (m), 1451 (m), 1337 (m), 1256 (m), 1205 (m), 1190 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 249 (28)  $[\text{M}]^+$ , 207 (14), 149 (28), 131 (100), 119 (84), 103 (84), 77 (49).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$  249.11536, gefunden 249.11360.

### 3.3.2.2. (2*E*)-*N*-Methyl-3-phenyl-*N*-[(*Z*)-2-phenylvinyl]acrylsäureamid (**42**)



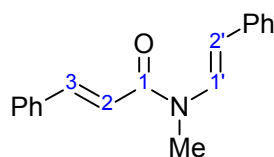
Aus Enamid **Z-41** (0.040 g, 0.16 mmol) erhält man das *N*-Methyl-enamid **42** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.4. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) liefert **42** (0.034 g, 0.13 mmol, 81%) als gelbe Kristalle.

Schmp.: 74 °C

$R_f$ -Wert: 0.36 (Petrolether/Ethylacetat, 4:1)

- $^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.02$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.17 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, CH), 6.43 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, CH), 6.86 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, CH), 7.14-7.39 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.56 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, CH).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 34.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 118.3 (C-2), 125.0 (C-2'), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.6 (C-1'), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 142.7 (C-3), 166.4 (CO).
- IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3060$  (w), 3025 (w), 1658 (s), 1637 (s), 1614 (s), 1495 (m), 1449 (m), 1362 (m), 1176 (w), 1111 (w), 1085 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .
- MS (EI):  $m/z$  (%) = 263 (5)  $[\text{M}]^+$ , 207 (5), 172 (5), 131 (26), 103 (27), 84 (100).
- HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$  263.13101, gefunden 263.13218.

### 3.3.2.3. (2E)-N-Methyl-3-phenyl-N-[(E)-2-phenylvinyl]acrylsäureamid (43)



Aus Enamid **E-41** (0.040 g, 0.16 mmol) erhält man das *N*-Methyl-enamid **43** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.4. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) liefert **43** (0.037 g, 0.14 mmol, 88%) als gelbe Kristalle.

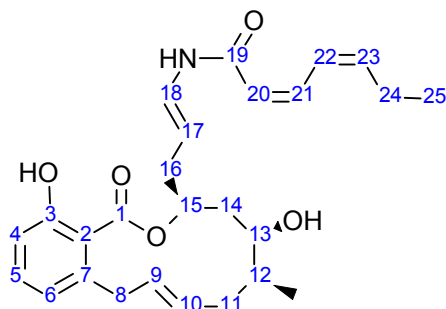
- Schmp.: 118 °C
- $R_f$ -Wert: 0.38 (Petrolether/Ethylacetat, 4:1)
- $^1\text{H-NMR}$ : (250 MHz, 356 K,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.03$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.18 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, CH), 7.14-7.47 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.37 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, CH), 7.62 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, CH), 7.72-7.76 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.93 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, CH).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (62.9 MHz, 356 K,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 30.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 111.1 (C-2'), 117.9 (C-2), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 125.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.3 (C-1'), 134.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 142.6 (C-3), 164.6 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3080$  (m), 3028 (m), 1653 (s), 1636 (s), 1608 (s), 1448 (m), 1386 (s), 1344 (m), 1295 (m), 1226 (m), 1116 (s), 978 (m), 965 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 263 (19)  $[\text{M}]^+$ , 172 (7), 160 (18), 131 (100), 103 (60), 77 (37).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$  263.131005, gefunden 263.136118.

### 3.3.2.4. Salicylihalamid A (51)



Das Enamid **E-311** (14.8 mg, 22.2  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) wird mit einer Lösung (1.1 mL) von kommerziell erhältlichem HF-Pyridin (0.5 g) in abs. Pyridin (1.25 mL) und abs. THF (6.75 mL) versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt einen weiteren Teil (0.5 mL) der Lösung zu und rührt weitere 24 h, ehe man die Reaktion mit pH-7 Puffer (15 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $4 \times 5$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrol-ether/Ethylacetat, 1:1) liefert synthetisches Salicylihalamid A (**51**) (7.3 mg, 16.7  $\mu\text{mol}$ , 75%) als farbloses Wachs.

$R_f$ -Wert: 0.44 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -37^\circ$  ( $c = 0.14$ , MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 0.86$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-26), 1.02 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, H-25), 1.37 (dd,  $J = 15.4, 9.2$  Hz, 1H, H-14a), 1.71-1.80 (m, 2H, H-11a, H-14b), 1.82-1.93 (m, 1H, H-12), 2.23-2.33 (m, 3H, H-11b, H-24), 2.37-2.47 (m, 2H, H-16), 3.31-3.37 (m, 1H, H-8a), 3.56 (dd,  $J = 16.4, 8.1$  Hz, 1H, H-8b), 4.12 (dd,  $J = 8.9, 3.3$  Hz, 1H, H-13), 5.24-5.39 (m, 3H, H-10, H-15, H-9), 5.38 (dt,  $J = 14.3, 7.6$  Hz, 1H, H-17), 5.69 (br d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, H-20), 5.83 (br dt,  $J = 10.7, 7.5$  Hz, 1H, H-23), 6.65 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-

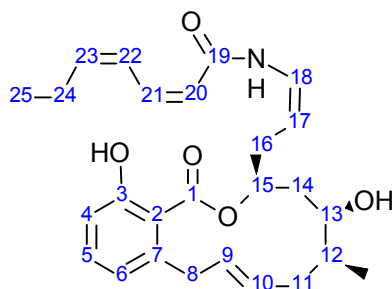
6), 6.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-4), 6.81 (br d,  $J = 14.3$  Hz, 1H, H-18), 6.87 (dd,  $J = 12.0, 11.4$  Hz, 1H, H-21), 7.12 (dd,  $J = 8.1, 7.6$  Hz, 1H, H-5), 7.30 (br dd,  $J = 12.0, 10.7$  Hz, 1H, H-22).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 13.5$  (C-26), 14.4 (C-25), 21.5 (C-24), 36.5 (C-14), 37.6 (C-16), 38.5 (C-12), 38.8 (C-8), 38.9 (C-11), 72.0 (C-13), 76.0 (C-15), 110.4 (C-17), 115.3 (C-4), 120.3 (C-20), 122.4 (C-6), 123.1 (C-2), 125.3 (C-22), 126.2 (C-18), 130.7 (C-9), 131.6 (C-5), 131.7 (C-10), 137.8 (C-21), 140.6 (C-7), 142.6 (C-23), 157.1 (C-3), 165.8 (C-19), 171.0 (C-1).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3292$  (br w), 2961 (m), 2929 (m), 2871 (w), 2846 (w), 1647 (s), 1506 (m), 1464 (m), 1367 (m), 1294 (w), 1248 (m), 1215 (m), 1120 (w), 1064 (w), 1032 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NNaO}_5$  462.22509, gefunden 462.22513.

### 3.3.2.5. Salicylihalamid B (52)



Das Enamid **Z-311** (4.4 mg, 6.6  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) wird mit einer Lösung (0.33 mL) von kommerziell erhältlichem HF-Pyridin (0.5 g) in abs. Pyridin (1.25 mL) und abs. THF (6.75 mL) versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt einen weiteren Teil (0.5 mL) der Lösung zu und rührt weitere 24 h, ehe man die Reaktion mit pH-7 Puffer (15 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $4 \times 5$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) liefert synthetisches Salicylihalamid B (**52**) (2.0 mg, 4.6  $\mu\text{mol}$ , 69%) als farbloses Wachs.

$R_f$ -Wert: 0.49 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -69^\circ$  ( $c = 0.08$ , MeOH).



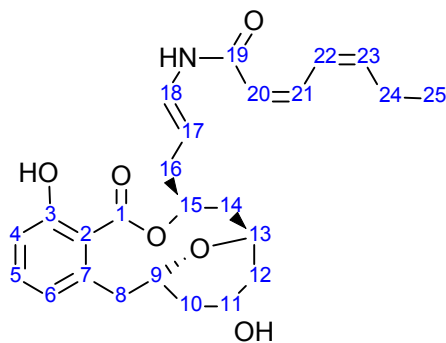
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.77 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, H-25), 0.84 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-26), 1.22 (dd,  $J$  = 15.0, 8.6 Hz, 1H, H-14a), 1.28-1.35 (m, 1H, OH), 1.50 (br q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H-12), 1.69-1.77 (m, 1H, H-11a), 1.75 (dd,  $J$  = 15.0, 10.7 Hz, 1H, H-14b), 1.83-1.91 (m, 1H, H-16a), 1.95 (quind,  $J$  = 7.4, 0.9 Hz, 2H, H-24), 2.01-2.13 (m, 2H, H-11a, H-16b), 3.23-3.29 (m, 2H, H-8a, H-13), 3.53-3.60 (m, 1H, H-8b), 4.51 (dt,  $J$  = 16.0, 8.1 Hz, 1H, H-17), 5.08 (dt,  $J$  = 15.5, 6.8 Hz, 1H, H-9), 5.14-5.18 (m, 1H, H-10), 5.18-5.25 (m, 1H, H-15), 5.48 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H, H-20), 5.63 (br dt,  $J$  = 10.8, 7.7 Hz, 1H, H-23), 6.46 (dd,  $J$  = 7.6, 3.1 Hz, 1H, H-6), 6.63 (br t,  $J$  = 11.6 Hz, 1H, H-21), 6.95-6.98 (m, 2H, H-4, H-18), 7.31 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H-5), 7.63 (br d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, NH), 7.96 (br t,  $J$  = 11.3 Hz, 1H, H-22), 11.66 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 13.8 (C-26), 14.0 (C-25), 20.8 (C-24), 31.4 (C-16), 36.1 (C-14), 38.0 (C-12), 38.4 (C-11), 39.4 (C-8), 70.9 (C-13), 76.1 (C-15), 103.2 (C-17), 117.2 (C-4), 119.5 (C-20), 123.7 (C-6), 124.9 (C-22), 125.4 (C-5), 126.8 (C-9), 132.8 (C-10), 134.7 (C-18), 137.4 (C-21), 141.9 (C-23), 163.0 (C-19), 172.1 (C-1).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3357 (br w), 2962 (m), 2927 (m), 2870 (w), 2852 (w), 1701 (s), 1651 (m), 1589 (m), 1505 (m), 1464 (m), 1364 (w), 1293 (m), 1213 (m), 1117 (w), 1063 (w), 1033 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NNaO}_5$  462.22509, gefunden 462.22524.

### 3.3.2.6. Apicularen A (53)



Zu einer gerührten Lösung von Enamid **E-327** (32.8 mg, 0.049 mmol, 1 Äquiv.) in abs. DMF (2.5 mL) wird TASF (135 mg, 0.49 mmol, 10 Äquiv.) gegeben und die Mischung 21

h bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit pH-7 Puffer (20 mL) und extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 20$  mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:3) liefert synthetisches Apicularen A (**53**) (16.2 mg, 0.037 mmol, 75%) als farblosen Feststoff.

$R_f$ -Wert: 0.42 (Petrolether/Ethylacetat, 1:9)

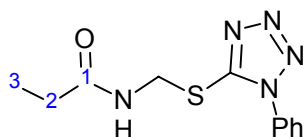
Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -33.1^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 0.99$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, H-25), 1.43-1.53 (m, 2H, H-10a, H-12b), 1.56 (dt,  $J = 14.7, 2.2$  Hz, 1H, H-14a), 1.63-1.72 (m, 1H, H-12a), 1.77-1.86 (m, 1H, H-14b), 1.86-1.97 (m, 1H, H-10b), 2.26 (qd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 2H, H-24), 2.32 (td,  $J = 6.9, 1.3$  Hz, 2H, H-16), 2.42 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, H-8a), 3.31 (dd,  $J = 14.7, 9.8$  Hz, 1H, H-8b), 3.82-3.90 (m, 2H, H-9, 11-OH), 3.97 (qd,  $J = 7.6, 4.1$  Hz, 1H, H-11), 4.20-4.29 (m, 1H, H-13), 5.24 (dt,  $J = 14.4, 7.5$  Hz, 1H, H-17), 5.37-5.46 (m, 1H, H-15), 5.74 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H, H-20), 5.75-5.84 (m, 1H, H-23), 6.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-6), 6.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-4), 6.82 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H, H-21), 6.84-6.93 (m, 1H, H-18), 7.09 (dd,  $J = 8.2, 7.5$  Hz, 1H, H-5), 7.50 (td,  $J = 11.6, 1.3$  Hz, 1H, H-22), 8.48 (s, 1H, 3-OH), 9.13 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 14.3$  (C-25), 21.0 (C-24), 36.4 (C-16), 38.8 (C-14), 39.6 (C-10), 39.8 (C-12), 40.2 (C-8), 64.8 (C-11), 68.0 (C-13), 73.6 (C-9), 74.2 (C-15), 108.1 (C-17), 114.4 (C-4), 120.8 (C-20), 122.2 (C-6), 125.3 (C-22), 125.4 (C-2), 126.2 (C-18), 130.2 (C-5), 136.8 (C-21), 140.1 (C-7), 141.5 (C-23), 154.3 (C-3), 163.6 (C-19), 169.3 (C-1).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3298$  (s), 3192 (m), 3063 (w), 2960 (m), 2932 (m), 1712 (s), 1646 (s), 1584 (m), 1522 (m), 1463 (m), 1364 (w), 1289 (m), 1216 (w), 1120 (w), 1057 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$  585.30381, gefunden 585.30366.

**3.3.2.7. *N*-{[(1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)thio]methyl}propansäureamid (**236**)**

Zu einer gerührten Lösung von *N*-(Hydroxymethyl)propansäureamid (**234**) (1.11 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und Triphenylphosphin (4.28 g, 16.3 mmol, 1.63 Äquiv.) in abs. DMF (50 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (2.90 g, 16.3 mmol, 1.63 Äquiv.) und DIAD (3.23 mL, 16.3 mmol, 1.63 Äquiv.) in abs. DMF (21 mL) getropft. Man rührt die erhaltene Mischung für 30 min bei 0 °C und anschließend für 7 h bei Raumtemperatur. Nachdem mit Diethylether verdünnt (250 mL) und mit Wasser (250 mL) versetzt wurde, extrahiert man die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 150 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) liefert **236** (1.57 g, 5.94 mmol, 59%) als farblose Kristalle.

Schmp.: 78 °C

$R_f$ -Wert: 0.31 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.14 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.26 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.11 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 7.22 (br s, 1H, NH), 7.53-7.55 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

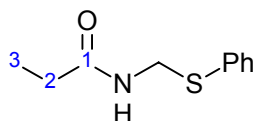
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.3 (C-3), 29.5 (C-2), 42.6 ( $\text{CH}_2$ ), 123.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 133.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 154.6 (C), 174.0 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3309 (s), 3070 (w), 2964 (w), 2941 (w), 1964 (w), 1884 (w), 1803 (w), 1647 (s), 1596 (m), 1540 (m), 1500 (s), 1396 (m), 1275 (m), 1224 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 263 (22)  $[\text{M}]^+$ , 202 (12), 178 (86), 135 (100), 118 (41), 91 (25), 86 (31), 77 (52), 57 (80), 51 (21).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$  263.084056, gefunden 263.083408.

### 3.3.2.8. *N*-[(Phenylthio)methyl]propansäureamid (**238**)



Eine gerührte Lösung von *N*-(Hydroxymethyl)propansäureamid (**234**) (0.52 g, 5.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in Thiophenol (2.35 mL, 23.0 mmol, 4.6 Äquiv.) wird mit 10 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt und für 1 h auf 60 °C erhitzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und verdünnt anschließend mit Chloroform (100 mL). Die organische Phase wird mit verdünnter Natronlauge (3 x 50 mL) und ges. Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrol-ether/Ethylacetat, 1:1) liefert **238** (0.73 g, 3.71 mmol, 74%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.25 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.09 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.16 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.69 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 6.00 (br s, 1H, NH), 7.23-7.33 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.40-7.43 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

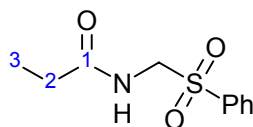
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.6 (C-3), 29.6 (C-2), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 131.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 173.4 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3284 (m), 3059 (w), 2978 (w), 2939 (w), 1651 (s), 1538 (s), 1482 (m), 1439 (m), 1375 (w), 1226 (s), 1104 (w), 1025 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 195 (22)  $[\text{M}]^+$ , 110 (33), 86 (100), 77 (5), 57 (72).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOS}$  195.071776, gefunden 195.073370.

### 3.3.2.9. *N*-[(Phenylsulfonyl)methyl]propansäureamid (**239**)



Aus Sulfid **238** (0.098 g, 0.5 mmol, 1.0 Äquiv.) erhält man nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.7 das Sulfon **239** (0.11 g, 0.49 mmol, 99%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 89 °C

$R_f$ -Wert: 0.12 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.99$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.72 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 6.56 (br s, 1H, NH), 7.53-7.58 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.64-7.69 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.89-7.92 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

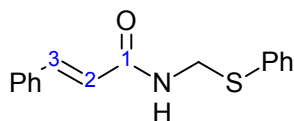
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.3$  (C-3), 29.2 (C-2), 60.3 ( $\text{CH}_2$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 136.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 173.2 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3347$  (s), 3007 (s), 2978 (s), 2922 (s), 2734 (m), 1664 (s), 1527 (s), 1447 (m), 1413 (m), 1366 (m), 1317 (m), 1288 (m), 1221 (m), 1144 (s), 1085 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 228 (6)  $[\text{M}]^+$ , 125 (6), 105 (5), 86 (100), 77 (16), 57 (71).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$  227.061597, gefunden 227.060058.

### 3.3.2.10. (2E)-3-Penyl-N-[(phenylthio)methyl]acrylsäureamid (242)



Eine gerührte Lösung von (2E)-N-(Hydroxymethyl)-3-phenylacrylsäureamid (**241**) (1.48 g, 8.37 mmol, 1.0 Äquiv.) in Thiophenol (3.94 mL, 38.5 mmol, 4.6 Äquiv.) wird mit 17 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt und für 1 h auf 60 °C erhitzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, verdünnt mit Chloroform (100 mL) und rührt anschließend 2 h bei Raumtemperatur. Die wässrige Phase wird mit Natronlauge auf pH 13 gebracht und mit Chloroform (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 75 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **242** (1.04 g, 3.85 mmol, 46%) als farbloses Pulver.

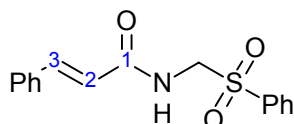
Schmp.: 105 °C

$R_f$ -Wert: 0.40 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.84$  (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.39 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, CH), 6.43 (br s, 1H, NH), 7.20-7.35 (m, 6H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.46-7.47 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.64 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, CH).

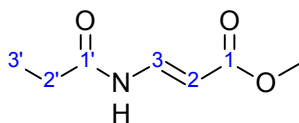
- $^{13}\text{C}$ -NMR: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 43.9$  ( $\text{CH}_2$ ), 120.0 (C-2), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 141.9 (C-3), 165.6 (CO).
- IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3260$  (s), 3057 (m), 2939 (w), 1952 (w), 1655 (s), 1121 (s), 1558 (m), 1482 (m), 1448 (m), 1351 (m), 1281 (m), 1211 (s), 1158 (w), 1094 (m), 1075 (m), 1025 (m), 1006 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .
- MS (EI):  $m/z$  (%) = 269 (3)  $[\text{M}]^+$ , 218 (2), 180 (7), 131 (100), 110 (80), 103 (67), 84 (16), 77 (37), 66 (18), 51 (13).
- HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOS}$  269.087426, gefunden 269.089707.

### 3.3.2.11. (2E)-3-Penyl-N-[(phenylsulfonyl)methyl]acrylsäureamid (243)



Aus Sulfid **242** (0.992 g, 3.68 mmol, 1.0 Äquiv.) erhält man nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.7 das Sulfon **243** (1.10 g, 3.64 mmol, 99%) als farblosen Feststoff.

- Schmp.: 139 °C
- $R_f$ -Wert: 0.33 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)
- $^1\text{H}$ -NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.84$  (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.40 (d,  $J = 15.7$  Hz, 2H, CH), 7.20-7.58 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.28 (br s, 1H, NH), 7.45 (d,  $J = 15.7$  Hz, 2H, CH), 7.89 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$ -NMR: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 60.9$  ( $\text{CH}_2$ ), 118.8 (C-2), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 136.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 143.1 (C-3), 165.6 (CO).
- IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3262$  (s), 3056 (m), 3025 (m), 2998 (m), 2929 (m), 1671 (s), 1632 (s), 1577 (m), 1511 (s), 1447 (m), 1388 (m), 1339 (m), 1284 (m), 1249 (w), 1208 (m), 1135 (m), 1077 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .
- HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3\text{S}$  324.06649, gefunden 324.06636.

3.3.2.12. (2*E*)-3-(Propionylamino)acrylsäuremethylester (249)

Zu einer Lösung des Sulfons **239** (0.114 g, 0.5 mmol, 1.0 Äquiv.) und DMPU (0.133 mL, 1.1 mmol, 2.2 Äquiv.) in abs. THF (10 mL) wird bei  $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$  *n*-BuLi (2.7 M Lösung in *n*-Heptan, 0.41 mL, 1.1 mmol, 2.2 Äquiv.) zugetropft. Man rührt die erhaltene orange Lösung für 5 min bei  $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ , gibt  $\alpha$ -Bromessigsäuremethylester (0.051 mL, 0.55 mmol, 1.1 Äquiv.) zu und lässt die Lösung unter Rühren innerhalb von 1 h auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  kommen. Nach dem Versetzen der gelben Lösung mit ges. Ammoniumchloridlösung (1 mL) und Wasser (10 mL) wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) liefert **249** (0.017 g, 0.11 mmol, 22%) als farbloses Pulver.

Schmp.:  $124\text{ }^{\circ}\text{C}$

$R_f$ -Wert: 0.46 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.19$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.44 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H, CH), 7.71 (br s, 1H, NH), 8.03 (dd,  $J = 14.2, 12.4$  Hz, 1H, CH).

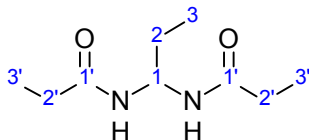
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.0$  (C-3'), 29.9 (C-2'), 51.2 ( $\text{CH}_3$ ), 95.7 (C-2), 138.3 (C-3), 169.6 (C-1), 172.0 (C-1').

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3299$  (s), 3232 (m), 3085 (w), 2990 (m), 2949 (m), 2916 (m), 1719 (s), 1694 (s), 1620 (s), 1523 (w), 1442 (m), 1417 (w), 1360 (m), 1321 (m), 1250 (m), 1199 (m), 1162 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 157 (32)  $[\text{M}]^+$ , 126 (8), 101 (84), 96 (17), 70 (100), 57 (66).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$  157.073876, gefunden 157.072807.

### 3.3.2.13. 1,1-Dipropansäureamidopropan (251)



Zu einer gerührten Lösung von Propansäureamid (**233**) (0.731 g, 10.0 mmol, 2 Äquiv.) in abs. Toluol (40 mL) mit etwas abs. Methanol (1 mL) wird Propionaldehyd (**250**) (1.45 mL, 20.0 mmol, 4.0 Äquiv.) und Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester (0.090 mL, 0.50 mmol, 0.10 Äquiv.) zugegeben. Die Mischung lässt man über Nacht bei Raumtemperatur intensiv rühren, ehe man den entstandenen Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wird mit Toluol (15 mL) gewaschen und liefert nach dem Trocken im Vakuum ohne weitere Reinigung das Diamid **251** (0.924 g, 4.96 mmol, 99%) als farblosen Feststoff in guter Reinheit.

Schmp.: 140 °C

$R_f$ -Wert: 0.15 (Petrolether/Ethylacetat, 3:1)

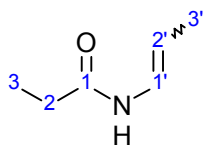
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta = 0.90$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.93 (dq,  $J = 7.7, 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.19 (q,  $J = 7.6$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 5.02 (ddd,  $J = 7.7, 7.6, 7.6$  Hz, 1H, CH), 6.86 (br m, 2H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta = 9.6$  (C-3'), 10.4 (C-3), 26.7 (C-2), 29.6 (C-2'), 59.7 (C-1), 174.5 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3291$  (s), 3124 (w), 2982 (m), 2939 (m), 2876 (w), 1657 (s), 1534 (m), 1521 (m), 1460 (w), 1374 (m), 1259 (w), 1226 (m), 1150 (m), 1133 (m), 1108 (w), 1067 (w), 1033 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2$  209.12605, gefunden 209.12598.

### 3.3.2.14. *N*-[(1*E*/*Z*)-Prop-1-enyl]propansäureamid (252)



Eine Lösung von Sulfon **254** (0.042 g, 0.16 mmol, 1 Äquiv.) und abs. DBU (0.026 mL,



0.17 mmol, 1.05 Äquiv.) in abs. THF (5 mL) wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man verdünnt die abgekühlte Mischung mit Wasser (15 mL) und extrahiert mit Diethylether (3 × 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **252** (0.017 g, 0.15 mmol, 92%) als farbloses Öl (*E/Z* = 25:75).

Experimentelle Daten für das *E*-Enamid **E-252**:

$R_f$ -Wert: 0.36 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.15 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, H-3), 1.64 (dd,  $J$  = 6.7, 1.4 Hz, 3H, H-3'), 2.21 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H-2), 5.11 (dq,  $J$  = 14.1, 6.7 Hz, 1H, H-2'), 6.70-6.76 (m, 1H, H-1'), 7.12 (br s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.6 (C-3), 14.8 (C-3'), 29.5 (C-2), 107.3 (C-2'), 123.2 (C-1'), 170.7 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3287 (m), 3068 (w), 2973 (m), 2938 (m), 2879 (m), 1653 (s), 1535 (s), 1463 (m), 1378 (w), 1267 (w), 1229 (m), 1145 (w), 1071 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

Experimentelle Daten für das *Z*-Enamid **Z-252**:

$R_f$ -Wert: 0.46 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

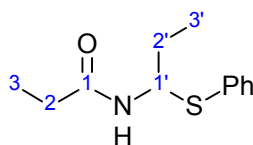
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.18 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, H-3), 1.60 (dd,  $J$  = 7.1, 1.5 Hz, 3H, H-3'), 2.29 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H-2), 4.77 (dq,  $J$  = 8.6, 7.1 Hz, 1H, H-2'), 6.69-6.75 (m, 1H, H-1'), 6.92 (br s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.6 (C-3), 10.8 (C-3'), 29.6 (C-2), 104.7 (C-2'), 121.9 (C-1'), 170.9 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3288 (m), 3059 (w), 2974 (m), 2939 (m), 2879 (m), 1652 (s), 1537 (s), 1463 (m), 1377 (w), 1269 (w), 1228 (m), 1145 (w), 1070 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}$  136.07329, gefunden 136.07343.

### 3.3.2.15. *N*-[1-(Phenylthio)propyl]propansäureamid (**253**)



Aus Diamid **251** (0.085 g, 0.456 mmol) erhält man das Phenylthioamid **253** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.9. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) liefert **253** (0.073 g, 0.327 mmol, 72%) als farblose Kristalle.

Schmp.: 65 °C

$R_f$ -Wert: 0.64 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.03 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, H-3), 1.05 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, H-3'), 1.68-1.90 (m, 2H, H-2'), 2.03-2.18 (m, 2H, H-2), 5.43 (ddd,  $J$  = 9.6, 7.1, 6.6 Hz, 1H, H-1'), 5.80 (br s, 1H, NH), 7.23-7.31 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.41-7.44 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.6 (C-3), 10.7 (C-3'), 29.1 (C-2'), 29.6 (C-2), 57.7 (C-1'), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 172.9 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3258 (s), 3062 (m), 2970 (m), 2937 (m), 2875 (m), 1944 (w), 1641 (s), 1541 (m), 1483 (m), 1373 (m), 1272 (m), 1238 (m), 1130 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 223 (2)  $[\text{M}]^+$ , 218 (4), 114 (92), 109 (17), 58 (100).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NOS}$  223.103076, gefunden 223.104083.

### 3.3.2.16. *N*-[1-(Phenylsulfonyl)propyl]propansäureamid (**254**)



Aus Phenylthioamid **253** (0.056 g, 0.25 mmol) erhält man das Sulfon **254** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.6. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchroma-

tographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) liefert **254** (0.054 g, 0.21 mmol, 85%) als farblose Kristalle.

Schmp.: 84 °C

$R_f$ -Wert: 0.36 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

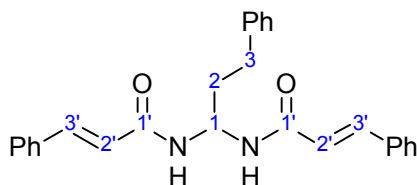
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.93$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, H-3), 1.04 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-3'), 1.71-1.85 (m, 1H, H-2'a), 1.97-2.16 (m, 2H, H-2), 2.24-2.36 (m, 1H, H-2'b), 5.21 (td,  $J = 10.6, 3.6$  Hz, 1H, H-1'), 5.96 (br d,  $J = 10.6$  Hz, 1H, NH), 7.51-7.66 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.87-7.89 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.4$  (C-3), 9.8 (C-3'), 20.2 (C-2'), 29.3 (C-2), 69.7 (C-1'), 129.0 (zwei Signale  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 136.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 173.0 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3281$  (s), 3040 (m), 2975 (m), 2938 (m), 2877 (m), 1665 (s), 1531 (m), 1450 (m), 1307 (m), 1257 (m), 1225 (m), 1139 (s), 1084 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{S}$  278.08214, gefunden 278.08226.

### 3.3.2.17. 1,1-Dizimtsäureamido-3-phenylpropan (256)



Aus 3-Phenylpropanal (**255**) (7.83 mL, 59.2 mmol) erhält man das Diamid **256** (17.5 g, 46.8 mmol, 79%) durch Umsetzung mit Zimtsäureamid (**240**) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.8 als farblosen Feststoff.

Schmp.: 176 °C

$R_f$ -Wert: 0.35 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.01$ -2.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.63 (dd,  $J = 8.1, 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.53-5.61 (m, 1H, CH), 6.70 (d,  $J = 15.9$  Hz, 2H, CH), 6.95-7.57 (m, 15H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.46 (d,  $J = 15.9$  Hz, 2H, CH), 8.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, NH).

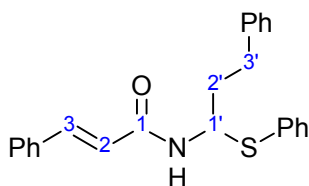
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 31.1$  (C-3), 35.7 (C-2), 55.9 (C-1), 122.0 (C-2'), 125.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3

(CH<sub>ar</sub>), 128.3 (CH<sub>ar</sub>), 129.0 (CH<sub>ar</sub>), 129.0 (CH<sub>ar</sub>), 129.5 (CH<sub>ar</sub>), 134.9 (C<sub>ar</sub>), 139.2 (C-3'), 141.2 (C<sub>ar</sub>), 164.3 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3282 (s), 3115 (w), 3024 (w), 2952 (w), 2918 (w), 2858 (w), 1659 (s), 1628 (s), 1562 (m), 1519 (m), 1448 (m), 1349 (m), 1209 (s), 1090 (m), 971 (m) cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 433.18865, gefunden 433.18870.

### 3.3.2.18. (2E)-3-Phenyl-N-[3-phenyl-1-(phenylthio)propyl]acrylsäureamid (**257**)



a) Ausgehend von Diamid **256**:

Aus Diamid **256** (0.31 g, 0.75 mmol) erhält man das Phenylthioamid **257** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.9. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **257** (0.19 g, 0.50 mmol, 67%) als farblosen Feststoff.

b) Ausgehend von Hydroxyamid **266**:

Aus Hydroxyamid **266** (0.070 g, 0.25 mmol) erhält man das Phenylthioamid **257** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.5. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **257** (0.081 g, 0.22 mmol, 87%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 108 °C

R<sub>F</sub>-Wert: 0.47 (Petrolether/Ethylacetat, 3:1)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.07-2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.76-2.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.59-5.65 (m, 1H, CHSPh), 5.82 (br d, J = 9.6 Hz, 1H, NH), 6.24 (d, J = 15.4 Hz, 1H, CH), 7.18-7.50 (m, 15H, CH<sub>ar</sub>), 7.54 (d, J = 15.4 Hz, 1H, CH).

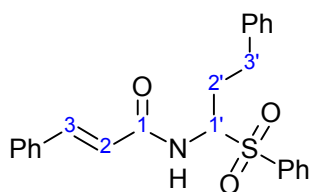
<sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 32.6 (C-3'), 37.7 (C-2'), 56.5 (C-1'), 119.8 (C-2), 126.1 (CH<sub>ar</sub>), 127.7 (CH<sub>ar</sub>), 127.8 (CH<sub>ar</sub>), 127.8 (CH<sub>ar</sub>), 128.4 (CH<sub>ar</sub>), 128.4 (CH<sub>ar</sub>), 128.5 (CH<sub>ar</sub>), 128.5 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 129.0 (CH<sub>ar</sub>),

129.0 (CH<sub>ar</sub>), 129.9 (CH<sub>ar</sub>), 132.5 (CH<sub>ar</sub>), 132.5 (CH<sub>ar</sub>), 132.5 (C<sub>ar</sub>), 134.5 (C<sub>ar</sub>), 140.7 (C<sub>ar</sub>), 141.9 (C-3), 164.8 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3284 (m), 3026 (m), 2918 (w), 2855 (w), 1650 (s), 1615 (s), 1525 (m), 1449 (m), 1348 (m), 1220 (m), 1026 (m), 975 (m) cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NNaOS 396.13926, gefunden 396.13914.

### 3.3.2.19. (2E)-3-Phenyl-N-[3-phenyl-1-(phenylsulfonyl)ethyl]acrylsäureamid (**258**)



Aus Phenylthioamid **257** (1.51 g, 4.03 mmol) erhält man **258** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.6. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) liefert **258** (1.48 g, 3.67 mmol, 91%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 62 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0.34 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

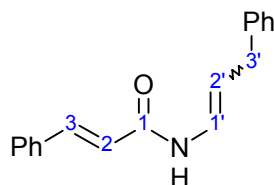
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.13-2.24 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.60-2.69 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.73-2.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.59-5.65 (m, 1H, CHSO<sub>2</sub>Ph), 6.26 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH), 6.32 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H, NH), 7.15-7.62 (m, 11H, CH<sub>ar</sub>), 7.48 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH), 7.86-8.08 (m, 4H, CH<sub>ar</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.5 (C-2'), 31.5 (C-3'), 69.0 (C-1'), 118.7 (C-2), 126.4 (CH<sub>ar</sub>), 127.9 (CH<sub>ar</sub>), 127.9 (CH<sub>ar</sub>), 128.4 (CH<sub>ar</sub>), 128.4 (CH<sub>ar</sub>), 128.6 (CH<sub>ar</sub>), 128.6 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 129.0 (CH<sub>ar</sub>), 129.0 (CH<sub>ar</sub>), 129.1 (CH<sub>ar</sub>), 129.1 (CH<sub>ar</sub>), 130.1 (CH<sub>ar</sub>), 134.2 (CH<sub>ar</sub>), 134.2 (C<sub>ar</sub>), 136.4 (C<sub>ar</sub>), 139.8 (C<sub>ar</sub>), 142.8 (C-3), 165.3 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3285 (m), 3060 (m), 3029 (m), 2932 (w), 2858 (w), 1726 (m), 1661 (s), 1631 (m), 1531 (m), 1447 (m), 1344 (m), 1307 (m), 1207 (m), 1145 (s), 1082 (m), 975 (m) cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>3</sub>S 428.12909, gefunden 428.12923.

### 3.3.2.20. (2*E*)-3-Phenyl-*N*-[(1*E*/*Z*)-3-phenylprop-1-enyl]acrylsäureamid (**259**)



#### a) Ausgehend von Sulfon **258**:

Eine Lösung von Phenylsulfonylamid **258** (0.125 g, 0.308 mmol, 1 Äquiv.) und abs. DBU (0.0487 mL, 0.323 mmol, 1.05 Äquiv.) in abs. THF (7.5 mL) wird für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Man verdünnt die abgekühlte Mischung mit Wasser (25 mL) und extrahiert mit Diethylether (3 × 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) liefert **259** (0.070 g, 0.26 mmol, 86%) als farblose Kristalle (*E/Z* = 26:74).

#### b) Ausgehend von Hydroxyamid **266**:

Aus Hydroxyamid **266** (0.056 g, 0.20 mmol) erhält man das Enamid **259** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.2. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **259** (0.050 g, 0.19 mmol, 95%) als farblose Kristalle (*E/Z* = 70:30).

Die Umsetzung des Hydroxyamids **266** (0.051 g, 0.18 mmol) zum Enamid **259** wurde auch nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.3 durchgeführt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **259** (0.011 g, 0.041 mmol, 23%) als farblose Kristalle (*E/Z* = 33:67).

#### Experimentelle Daten für das *E*-Enamid **E-259**:

Schmp.: 132 °C

$R_f$ -Wert: 0.58 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.44 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.41 (dt,  $J$  = 13.9, 7.3 Hz, 1H, CH), 6.43 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, CH), 7.08 (dd,  $J$  = 13.9, 10.9 Hz, 1H, CH), 7.23-7.55 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.25 (br d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H, NH), 7.75 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 36.2 (C-3'), 112.7 (C-2'), 119.8 (C-2), 123.7 (C-1'), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4

(CH<sub>ar</sub>), 128.4 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 129.9 (CH<sub>ar</sub>), 134.5 (C<sub>ar</sub>), 140.4 (C<sub>ar</sub>), 142.4 (C-3), 163.0 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3263 (m), 3188 (w), 3064 (m), 3027 (m), 2904 (w), 1650 (s), 1625 (s), 1527 (m), 1346 (m), 1223 (s), 950 (s) cm<sup>-1</sup>.

Experimentelle Daten für das *Z*-Enamid **Z-259**:

Schmp.: 118 °C

R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.05 (dt, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H, CH), 6.31 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, CH), 7.01 (dd, *J* = 8.3, 10.6 Hz, 1H, CH), 7.15 (d, br, *J* = 10.6 Hz, 1H, NH), 7.25-7.48 (m, 10H, CH<sub>ar</sub>), 7.62 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, CH).

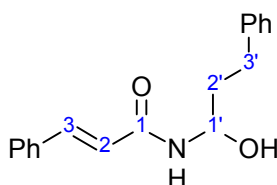
<sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 32.2 (C-3'), 109.6 (C-2'), 119.7 (C-2), 122.4 (C-1'), 126.5 (CH<sub>ar</sub>), 127.9 (CH<sub>ar</sub>), 127.9 (CH<sub>ar</sub>), 128.3 (CH<sub>ar</sub>), 128.3 (CH<sub>ar</sub>), 128.7 (CH<sub>ar</sub>), 128.7 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 130.0 (CH<sub>ar</sub>), 134.5 (C<sub>ar</sub>), 139.5 (C<sub>ar</sub>), 142.5 (C-3), 163.0 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3272 (m), 3192 (w), 3058 (m), 3026 (m), 2897 (w), 1650 (s), 1618 (s), 1516 (s), 1340 (m), 1255 (m), 1210 (s), 980 (m) cm<sup>-1</sup>.

MS (EI): *m/z* (%) = 263 (52) [M]<sup>+</sup>, 172 (80), 131 (100), 103 (75), 77 (61).

HRMS (EI): [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO 263.131005, gefunden 263.132184.

### 3.3.2.21. (2*E*)-*N*-(1-Hydroxy-3-phenylpropyl)-3-phenylacrylsäureamid (**266**)

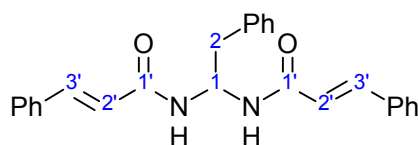


Aus Zimtsäureamid **240** (1.47 g, 10.0 mmol) erhält man das Hydroxyamid **266** durch Umsetzung mit 3-Phenylpropanal (**255**) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.1. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:2) liefert **266** (2.70 g, 9.60 mmol, 96%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 114 °C

- $R_f$ -Wert: 0.52 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)
- $^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.74-1.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.56-2.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.24-5.31 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 5.75 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, OH), 6.66 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H, CH), 7.15-7.56 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.41 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H, CH), 8.47 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, NH).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 30.9 (C-3'), 38.0 (C-2'), 72.0 (C-1'), 122.4 (C-2), 125.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.1 (C-3), 141.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.2 (CO).
- IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3283 (m), 3063 (w), 3025 (w), 2959 (m), 2921 (m), 2856 (m), 1656 (s), 1626 (s), 1537 (s), 1455 (m), 1360 (m), 1328 (m), 1221 (m), 1042 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .
- HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$  304.13080, gefunden 304.13083.

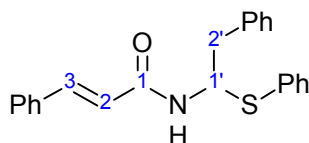
### 3.3.2.22. 1,1-Dizimtsäureamido-2-phenylethan (273)



Aus Phenylacetaldehyd (**272**) (5.05 mL, 55.0 mmol) erhält man das Diamid **273** (16.4 g, 41.4 mmol, 83%) durch Umsetzung mit Zimtsäureamid (**240**) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.8 als farblosen Feststoff.

- Schmp.: 181 °C
- $R_f$ -Wert: 0.53 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)
- $^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMF- $d_7$ ):  $\delta$  = 3.13-3.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.92-5.99 (m, 1H, CH), 6.74 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 2H, CH), 7.10-7.56 (m, 15H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.49 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 2H, CH), 8.54 (br d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, NH).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz, DMF- $d_7$ ):  $\delta$  = 41.1 (C-2), 58.9 (C-1), 122.7 (C-2'), 127.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 135.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 140.1 (C-3'), 165.3 (CO).
- IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3376 (m), 3283 (m), 3175 (w), 3029 (w), 1662 (s), 1630 (m), 1562 (m), 1512 (m), 1449 (m), 1399 (w), 1350 (m), 1234 (m), 1206 (m), 975 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .
- HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_2$  419.17300, gefunden 419.17275.



**3.3.2.23. (2E)-3-Phenyl-N-[2-phenyl-1-(phenylthio)ethyl]acrylsäureamid (274)**

a) Ausgehend von Diamid **273**:

Aus Diamid **273** (3.97 g, 10.0 mmol) erhält man das Phenylthioamid **274** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.9. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert neben unumgesetztem Edukt **273** (1.12 g, 2.82 mmol, 28%) das Produkt **274** (1.13 g, 31.4 mmol, 31%) als farblosen Feststoff.

b) Ausgehend von Hydroxyamid **276**:

Aus Hydroxyamid **276** (0.067 g, 0.25 mmol) erhält man das Phenylthioamid **274** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.5. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **274** (0.060 g, 0.17 mmol, 67%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 98 °C

$R_f$ -Wert: 0.45 (Petrolether/Ethylacetat, 3:1)

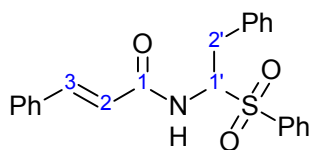
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 3.06-3.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.84-5.89 (m, 1H,  $\text{CHSPH}$ ), 6.42 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, CH), 7.13-7.50 (m, 15H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.44 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, CH), 7.72 (br d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 42.9 (C-2'), 58.2 (C-1'), 121.9 (C-2), 127.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 141.0 (C-3), 165.0 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3242 (s), 3059 (m), 3026 (m), 2920 (w), 2750 (w), 1949 (w), 1880 (w), 1652 (s), 1620 (s), 1548 (m), 1495 (m), 1483 (m), 1449 (m), 1439 (m), 1348 (m), 1284 (w), 1215 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NNaOS}$  382.12361, gefunden 382.12370.

### 3.3.2.24. (2E)-3-Phenyl-N-[2-phenyl-1-(phenylsulfonyl)ethyl]acrylsäureamid (275)



Aus Phenylthioamid **274** (1.43 g, 3.97 mmol) erhält man **275** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.6. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **275** (0.991 g, 2.53 mmol, 64%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.30 (Petrolether/Ethylacetat, 3:1)

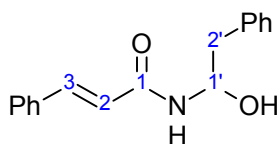
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.20 (dd,  $J$  = 14.6, 10.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.70 (dd,  $J$  = 14.6, 3.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.73 (ddd,  $J$  = 10.9, 10.4, 3.8 Hz, 1H,  $\text{CHSO}_2\text{Ph}$ ), 6.22 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, CH), 6.48 (br d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, NH), 7.18-7.64 (m, 13H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.29 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, CH), 7.95-8.01 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 32.7 (C-2'), 69.6 (C-1'), 118.5 (C-2), 127.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 142.8 (C-3), 164.8 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3277 (br m), 3062 (m), 3034 (m), 2925 (w), 1722 (m), 1683 (s), 1628 (s), 1532 (m), 1448 (m), 1344 (w), 1308 (m), 1209 (m), 1146 (s), 1081 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3\text{S}$  414.11344, gefunden 414.11377.

### 3.3.2.25. (2E)-N-(1-Hydroxy-2-phenylethyl)-3-phenylacrylsäureamid (276)



Aus Zimtsäureamid (**240**) (0.294 g, 2.00 mmol) erhält man das Hydroxyamid **276** durch Umsetzung mit Phenylacetaldehyd (**272**) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.1. Die

Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Aceton, 5:1) liefert neben unumgesetztem Amid **240** (0.117 g, 0.795 mmol, 40%) das Produkt **276** (0.307 g, 1.15 mmol, 58%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 111 °C

$R_f$ -Wert: 0.45 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

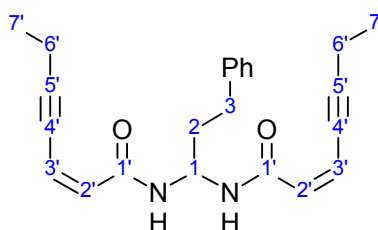
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 2.84-2.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.16 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H, OH), 5.62-5.68 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 6.50 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, CH), 7.11-7.51 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.54 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, CH), 7.63 (br d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 43.5 (C-2'), 75.3 (C-1'), 122.7 (C-2), 126.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 136.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.9 (C-3), 140.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 165.3 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3347 (m), 3279 (s), 3060 (w), 3029 (w), 2934 (w), 2914 (w), 1652 (s), 1597 (s), 1539 (s), 1451 (m), 1227 (m), 1079 (m), 1055 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$  290.11515, gefunden 290.11525.

### 3.3.2.26. 1,1-(Di-(2Z)-hept-2-en-4-insäureamido)-3-phenylpropan (277)



Phenylpropanal (**255**) (0.066 mL, 0.50 mmol) setzt man nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.8 mit (2Z)-Hept-2-en-4-insäureamid (**229**) um. Da bei der Reaktion kein Niederschlag auftritt, muss entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift die Reaktionsmischung nach dem Rühren über Nacht am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) gereinigt werden. Man erhält neben unumgesetztem Amid **229** (0.041 g, 0.33 mmol, 73%) das Diamid **277** (0.032 g, 0.088 mmol, 19%) als gelbliches Pulver.

Experimentelle Daten für das Diamid **277**:

Schmp.: 156 °C

$R_f$ -Wert: 0.47 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

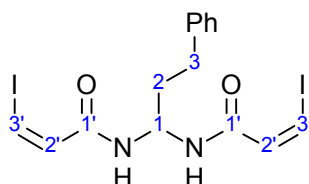
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.47 (dddd,  $J$  = 7.6, 7.5, 7.3, 1.7 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.71 (dd,  $J$  = 8.4, 7.3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.34 (ddd,  $J$  = 7.6, 7.6, 7.5 Hz, 1H, CH), 5.99-6.00 (m, 2H, CH), 6.00-6.01 (m, 2H, CH), 7.15-7.28 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.14 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.3 (C-7'), 13.6 (C-6'), 32.2 (C-3), 34.9 (C-2), 57.7 (C-1), 76.2 (C-4'), 105.5 (C-5'), 117.2 (C-3'), 126.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.6 (C-2'), 140.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.9 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3272 (s), 3118 (w), 3023 (w), 2978 (m), 2924 (w), 2856 (m), 2204 (s), 1683 (s), 1658 (s), 1567 (m), 1523 (m), 1455 (w), 1318 (m), 1258 (m), 1210 (m), 1095 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_2$  385.18856, gefunden 385.18843.

### 3.3.2.27. 1,1-(Di-(2Z)-3-iodacrylsäureamido)-3-phenylpropan (**279**)



a) Ausgehend von Dihydrozimtaldehyd (**255**):

Aus Phenylpropanal (**255**) (0.327 mL, 2.48 mmol) erhält man das Diamid **279** (0.307 g, 0.602 mmol, 27%) durch Umsetzung mit (2Z)-3-Iodacrylsäureamid (**278**) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.8 als farblosen Feststoff.

b) Ausgehend vom Diamid **280**:

Das Diamid **280** (0.965 g, 3.80 mmol, 1.0 Äquiv.) wird zusammen mit wasserfreiem Lithiumiodid (1.12 g, 8.36 mmol, 2.2 Äquiv.) und abs. Eisessig (0.48 mL, 8.36 mmol, 2.2 Äquiv.) in Acetonitril (15 mL) gelöst und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man lässt die Lösung abkühlen und fügt anschließend solange festes Kaliumcarbonat zu, bis keine Gasentwicklung bei der Zugabe mehr auftritt. Danach wird Kieselgel zugegeben und das

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) liefert **279** (1.90 g, 3.72 mmol, 98%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 165 °C

$R_f$ -Wert: 0.43 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

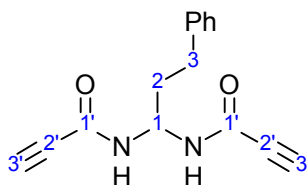
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 2.28-2.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 (dd,  $J$  = 8.1, 7.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.17-5.24 (m, 1H, CH), 6.87 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, CH), 7.08-7.24 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.11 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, CH), 8.07 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 33.1 (C-3), 36.0 (C-2), 58.2 (C-1), 88.4 (C-3'), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 133.1 (C-2'), 142.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.5 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3277 (s), 3119 (w), 3023 (w), 2924 (w), 2854 (w), 1661 (s), 1604 (m), 1567 (m), 1519 (m), 1453 (w), 1359 (w), 1247 (m), 1223 (m), 1187 (w), 1091 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{N}_2\text{NaO}_2$  532.91934, gefunden 532.91897.

### 3.3.2.28. 1,1-(Dipropionsäureamido)-3-phenylpropan (280)



Aus Phenylpropanal (**255**) (0.582 mL, 4.40 mmol) erhält man das Diamid **280** (0.880 g, 3.461 mmol, 87%) durch Umsetzung mit Propionsäureamid (**223**) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.8 als farblosen Feststoff.

Schmp.: 146 °C

$R_f$ -Wert: 0.50 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

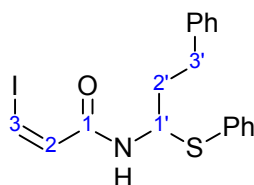
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 2.12-2.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.63 (dd,  $J$  = 8.1, 7.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.39 (s, 2H, CCH), 5.15-5.23 (m, 1H, CH), 7.10-7.24 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.38 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, NH).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (100 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta = 32.7$  (C-3), 35.7 (C-2), 58.1 (C-1), 73.7 (C-3'), 79.0 (C-2'), 126.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.1 (zwei Signale  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 142.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 152.1 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3276$  (s), 3089 (w), 3029 (m), 2956 (w), 2935 (m), 2865 (m), 2110 (s), 1647 (s), 1604 (m), 1550 (m), 1506 (m), 1454 (m), 1355 (m), 1300 (m), 1245 (m), 1180 (m), 1094 (m), 1083 (m), 1053 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2$  277.09475, gefunden 277.09482.

### 3.3.2.29. (2Z)-3-Iod-N-[3-phenyl-1-(phenylthio)propyl]acrylsäureamid (**281**)



Aus Diamid **279** (0.255 g, 0.50 mmol) erhält man das Phenylthioamid **281** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.9. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) liefert **281** (0.141 g, 0.33 mmol, 67%) als gelbliche Kristalle.

Schmp.: 121 °C

$R_f$ -Wert: 0.76 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

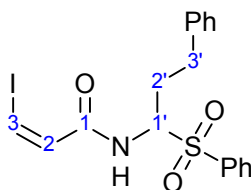
$^1\text{H}$ -NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.05$ -2.21 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.78-2.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.58 (ddd,  $J = 9.5, 7.1, 6.7$  Hz, 1H, CH), 6.00 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, NH), 6.69 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, CH), 7.01 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, CH), 7.18-7.31 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.41-7.44 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 32.5$  (C-3'), 37.4 (C-2'), 56.4 (C-1'), 88.6 (C-3), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 132.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.5 (C-2), 140.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.4 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3255$  (s), 3054 (m), 3021 (m), 2953 (w), 2855 (w), 1954 (w), 1884 (w), 1811 (w), 1649 (s), 1525 (m), 1354 (m), 1237 (m), 1188 (m), 1091 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{INNaOS}$  446.00460, gefunden 446.00438.

### 3.3.2.30. (2Z)-3-Iod-N-[3-phenyl-1-(phenylsulfonyl)propyl]acrylsäureamid (**282**)



Aus Phenylthioamid **281** (0.42 g, 1.0 mmol) erhält man das Sulfon **282** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.6. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:2) liefert **282** (0.33 g, 0.72 mmol, 72%) als gelbliche Kristalle.

Schmp.: 114 °C

$R_f$ -Wert: 0.57 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

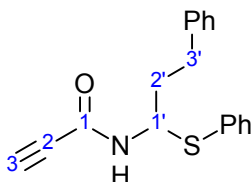
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.12-2.22 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.58-2.66 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72-2.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.39 (ddd,  $J$  = 10.6, 7.5, 3.3 Hz, 1H, CH), 6.57 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H, NH), 6.69 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H, CH), 7.14 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H, CH), 7.13-7.29 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.40-7.65 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.85-8.09 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.4 (C-3'), 31.6 (C-2'), 68.5 (C-1'), 91.1 (C-3), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.8 (C-2), 134.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 136.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.2 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3309 (s), 3070 (m), 1697 (m), 1664 (s), 1606 (m), 1526 (m), 1446 (w), 1309 (s), 1264 (m), 1228 (m), 1149 (s), 1086 (m), 1024 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{INNaO}_3\text{S}$  477.99443, gefunden 477.99468.

### 3.3.2.31. N-[3-Phenyl-1-(phenylthio)propyl]prop-2-ensäureamid (**283**)



Aus Diamid **280** (0.51 g, 2.0 mmol) erhält man das Phenylthioamid **283** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.9. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchro-

matographie (Petrolether/Ethylacetat, 7:2) liefert **283** (0.21 g, 0.71 mmol, 36%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.54 (Petrolether/Ethylacetat, 3:1)

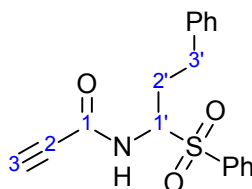
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.99-2.16 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.75-2.83 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.77 (s, 1H, CCH), 5.41 (ddd,  $J$  = 9.7, 7.4, 6.6 Hz, 1H, CH), 6.02 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, NH), 7.17-7.35 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.42-7.47 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 32.5 (C-3'), 37.2 (C-2'), 56.8 (C-1'), 74.1 (C-3), 79.6 (C-2), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 131.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 150.9 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3267 (m), 3235 (m), 3026 (m), 2950 (w), 2861 (w), 2108 (m), 1648 (s), 1533 (s), 1496 (m), 1454 (m), 1439 (m), 1251 (m), 1178 (w), 1086 (w), 1053 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaOS}$  318.09231, gefunden 318.09236.

### 3.3.2.32. *N*-[3-Phenyl-1-(phenylsulfonyl)propyl]prop-2-ensäureamid (**284**)



Aus Phenylthioamid **283** (0.10 g, 0.35 mmol) erhält man das Sulfon **284** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.6. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) liefert **284** (0.090 g, 0.27 mmol, 79%) als farbloses Öl.

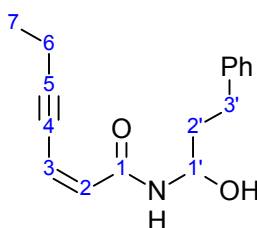
$R_f$ -Wert: 0.53 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.08-2.20 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.58-2.69 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68-2.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.85 (s, 1H, CCH), 5.21 (ddd,  $J$  = 10.9, 7.6, 3.3 Hz, 1H, CH), 6.43 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H, NH), 7.15-7.31 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.54-7.69 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.85-7.89 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).



- $^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.1$  (C-2'), 31.4 (C-3'), 68.4 (C-1'), 75.6 (C-3), 80.1 (C-2), 126.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 135.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 150.9 (CO).
- IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3264$  (m), 3065 (w), 3028 (w), 2930 (w), 2858 (w), 2111 (m), 1658 (s), 1532 (m), 1497 (m), 1447 (m), 1308 (s), 1147 (s), 1082 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .
- HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{S}$  350.08214, gefunden 350.08224.

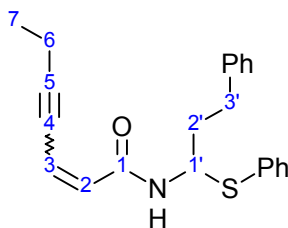
### 3.3.2.33. (2Z)-N-(1-Hydroxy-3-phenylpropyl)hept-2-en-4-insäureamid (**285**)



Aus Amid **229** (0.123 g, 1.00 mmol) erhält man das Hydroxyamid **285** durch Umsetzung mit 3-Phenylpropanal (**255**) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.1. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) liefert **285** (0.213 g, 0.83 mmol, 83%) als farblosen Feststoff.

- Schmp.: 80 °C
- $R_f$ -Wert: 0.37 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)
- $^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.77$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.77-2.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.87 (qd,  $J = 7.3, 2.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64-2.80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.60 (br s, 1H, OH), 5.55 (dt,  $J = 12.1, 2.2$  Hz, 1H, CH), 5.62 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 5.93 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, CH), 7.02-7.13 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.66 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, NH).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 13.1$  (C-7), 13.3 (C-6), 31.4 (C-3'), 37.7 (C-2'), 74.3 (C-1'), 77.0 (C-4), 104.7 (C-5), 116.8 (C-3), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 133.3 (C-2), 141.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 165.3 (CO).
- IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3262$  (m), 3178 (m), 3060 (m), 2972 (m), 2213 (m), 1656 (s), 1608 (m), 1543 (s), 1318 (w), 1278 (m), 1226 (m), 1174 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .
- HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$  280.13080, gefunden 280.13070.

### 3.3.2.34. (2*E/Z*)-*N*-[3-Phenyl-1-(phenylthio)propyl]hept-2-en-4-insäureamid (**286**)



Aus Hydroxyamid **285** (0.028 g, 0.11 mmol) erhält man das Phenylthioamid **286** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.5. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) liefert **286** (0.035 g, 0.10 mmol, 91%) als farblosen Feststoff (*E/Z* = 20:80).

Experimentelle Daten für das *E*-Phenylthioamid **E-286**:

Schmp.: 111 °C

$R_f$ -Wert: 0.52 (Petrolether/Ethylacetat, 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 1.13 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.93-2.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (td,  $J$  = 7.6, 2.3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.73 (dd,  $J$  = 8.1, 7.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.52-5.58 (m, 1H,  $\text{CHSPH}$ ), 6.13 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, CH), 6.58 (dt,  $J$  = 15.4, 2.3 Hz, 1H, CH), 7.10-7.25 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.38-7.40 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.78 (br d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 13.8 (C-7), 14.0 (C-6), 33.5 (C-3'), 38.9 (C-2'), 56.9 (C-1'), 78.5 (C-4), 99.5 (C-5), 122.2 (C-3), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.9 (C-2), 134.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 142.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 164.3 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3292 (m), 3056 (m), 2920 (w), 2845 (m), 2215 (m), 1644 (s), 1615 (m), 1530 (s), 1483 (m), 1455 (m), 1317 (m), 1274 (m), 1216 (m), 1197 (m), 1166 (m), 1079 (w), 1025 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NNaOS}$  372.13926, gefunden 372.13937.

Experimentelle Daten für das *Z*-Phenylthioamid **Z-286**:

Schmp.: 74 °C

$R_f$ -Wert: 0.43 (Petrolether/Ethylacetat, 4:1)

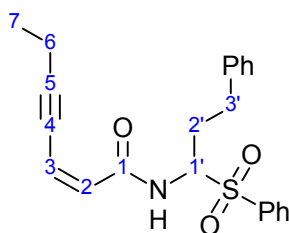
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 1.12 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.98-2.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (td,  $J$  = 7.6, 0.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (dd,  $J$  = 8.1, 7.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.51-5.57 (m, 1H,  $\text{CHSPH}$ ), 5.95 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ ), 7.10-7.27 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.41-7.43 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.69 (br d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 13.6 (C-7), 13.8 (C-6), 33.2 (C-3'), 38.8 (C-2'), 56.7 (C-1'), 77.5 (C-4), 103.3 (C-5), 117.4 (C-3), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 132.9 (C-2), 134.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 141.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 163.7 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3227 (s), 3056 (m), 3028 (m), 2979 (w), 2207 (m), 1652 (s), 1606 (m), 1537 (m), 1455 (m), 1317 (m), 1286 (m), 1263 (m), 1227 (m), 1152 (w), 1087 (m), 1040 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NNaOS}$  372.13926, gefunden 372.13904.

### 3.3.2.35. (2Z)-N-[3-Phenyl-1-(phenylsulfonyl)propyl]hept-2-en-4-insäureamid (287)



Aus Phenylthioamid **286** (0.017 g, 0.049 mmol) erhält man **287** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.6, wobei die Reaktionsmischung vor der Aufarbeitung zusätzlich für 2 h bei 0 °C gerührt wird. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) liefert **287** (0.018 g, 0.047 mmol, 96%) als farblose Kristalle.

Schmp.: 52 °C

$R_f$ -Wert: 0.35 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  = 1.20 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.00-2.11 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.46 (td,  $J$  = 7.6, 2.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.49-2.56 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64-2.72 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.76-2.83 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.28-5.34 (m, 1H,  $\text{CHSO}_2\text{Ph}$ ), 5.84 (d,  $J$  = 11.6, 1H, CH), 5.99 (dt,  $J$  = 11.6, 2.2, 1H, CH), 7.12-7.25 (m,

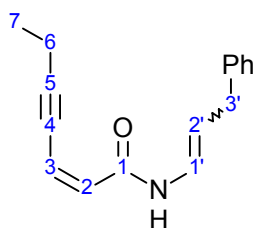
5H, CH<sub>ar</sub>), 7.47-7.62 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>), 7.85-7.86 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.98 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, THF-d<sub>8</sub>): δ = 13.7 (C-7), 14.1 (C-6), 29.8 (C-2'), 32.3 (C-3'), 69.1 (C-1'), 77.5 (C-4), 104.9 (C-5), 118.7 (C-3), 126.9 (CH<sub>ar</sub>), 129.2 (CH<sub>ar</sub>), 129.2 (CH<sub>ar</sub>), 129.2 (CH<sub>ar</sub>), 129.2 (CH<sub>ar</sub>), 129.6 (CH<sub>ar</sub>), 129.6 (CH<sub>ar</sub>), 130.1 (CH<sub>ar</sub>), 130.1 (CH<sub>ar</sub>), 132.0 (C-2), 134.4 (CH<sub>ar</sub>), 138.8 (C<sub>ar</sub>), 141.6 (C<sub>ar</sub>), 163.8 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3295 (m), 3063 (w), 3025 (w), 2977 (w), 2935 (w), 2207 (m), 1660 (s), 1608 (m), 1525 (s), 1449 (m), 1322 (m), 1305 (s), 1214 (m), 1149 (s), 1084 (m) cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>3</sub>S 404.12909, gefunden 404.12926.

### 3.3.2.36. (2Z)-N-[(1E/Z)-3-Phenylprop-1-enyl]hept-2-en-4-insäureamid (**288**)



a) Ausgehend von Sulfon **287**:

Eine Lösung von Phenylsulfonylamid **287** (9.2 mg, 0.024 mmol, 1 Äquiv.) und abs. DBU (3.8 µL, 0.025 mmol, 1.05 Äquiv.) in abs. THF (2.0 mL) wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man die Mischung mit Wasser (2 mL) und Ethylacetat (10 mL). Die organische Phase wird mit ges. Ammoniumchloridlösung (3 mL), Wasser (3 mL) und ges. Kochsalzlösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) liefert **288** (4.1 mg, 0.017 mmol, 71%) als farblose Kristalle (*E/Z* = 25:75).

b) Ausgehend von Hydroxyamid **285**:

Aus Hydroxyamid **285** (0.026 g, 0.10 mmol) erhält man das Enamid **288** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.2. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchroma-

tographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **288** (0.018 g, 0.075 mmol, 75%) als farblose Kristalle ( $E/Z = 70:30$ ).

Die Umsetzung des Hydroxyamids **285** (0.025 g, 0.097 mmol) zum Enamid **288** wurde auch nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.3 durchgeführt. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert neben dem Amid **229** (5.0 mg, 0.041 mmol, 42%) das Produkt **288** (6.7 mg, 0.028 mmol, 29%) als farblose Kristalle ( $E/Z = 35:65$ ).

#### Experimentelle Daten für das *E*-Enamid **E-259**:

Schmp.: 89 °C

$R_f$ -Wert: 0.55 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.71$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.79 (qd,  $J = 7.3$  Hz, 2.0 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.12 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.08 (dt,  $J = 14.2, 7.3$  Hz, 1H, CH), 5.50 (dt,  $J = 12.1, 2.0$  Hz, 1H, CH), 5.93 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, CH), 7.02-7.14 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.29 (dd,  $J = 14.2, 10.6$  Hz, 1H, CH), 8.51 (br d,  $J = 10.6$  Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 13.2$  (C-7), 13.2 (C-6), 36.5 (C-3'), 77.0 (C-4), 104.6 (C-5), 111.5 (C-2'), 116.4 (C-3), 124.2 (C-1'), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 133.2 (C-2), 141.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 161.3 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3234$  (m), 3032 (m), 2976 (m), 2205 (m), 1645 (s), 1603 (m), 1526 (m), 1300 (m), 1275 (m), 1226 (m), 1081 (w), 950 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Experimentelle Daten für das *Z*-Enamid **Z-259**:

Schmp.: 73 °C

$R_f$ -Wert: 0.63 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.66$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.74 (dq,  $J = 7.3, 2.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.16 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.75 (dt,  $J = 8.7, 7.6$  Hz, 1H, CH), 5.52 (dt,  $J = 12.1, 2.0$  Hz, 1H, CH), 5.99 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, CH), 6.96-7.12 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.36 (dd,  $J = 8.7, 7.9$  Hz, 1H, CH), 9.01 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 13.1$  (C-7), 13.4 (C-6), 32.7 (C-3'), 77.1 (C-4), 105.1 (C-5), 109.0 (C-2'), 116.1 (C-3), 122.8 (C-1'), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ),

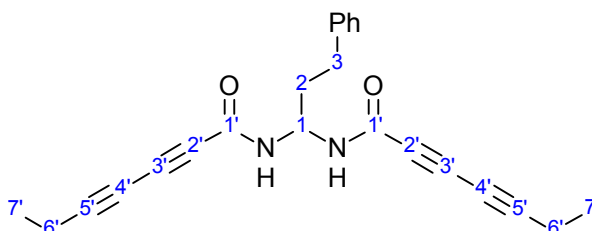
128.1 (CH<sub>ar</sub>), 128.3 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 133.4 (C-2), 139.8 (C<sub>ar</sub>), 161.5 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3265 (m), 3027 (w), 2205 (m), 1651 (s), 1607 (m), 1523 (s), 1265 (m), 1218 (m), 1113 (m) cm<sup>-1</sup>.

MS (EI):  $m/z$  (%) = 239 (13) [M]<sup>+</sup>, 224 (17) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 210 (15) [M-Et]<sup>+</sup>, 148 (46), 132 (53), 122 (100), 107 (56), 91 (98), 77 (64).

HRMS (EI): [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO 239.131005, gefunden 239.133176.

### 3.3.2.37. 1,1-(Dihepta-2,4-diinsäureamido)-3-phenylpropan (289)



Aus Phenylpropanal (**255**) (0.168 mL, 1.27 mmol) erhält man das Diamid **289** (0.314 g, 0.876 mmol, 76%) durch Umsetzung mit Hepta-2,4-diinsäureamid (**231**) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.8 als bräunlichen Feststoff.

Schmp.: 136 °C

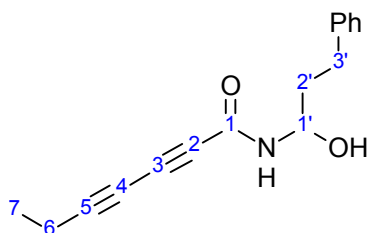
$R_f$ -Wert: 0.67 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>):  $\delta$  = 1.15 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10-2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.35 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (dd,  $J$  = 8.1, 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.13-5.20 (m, 1H, CH), 7.10-7.24 (m, 5H, CH<sub>ar</sub>), 8.45 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, THF-d<sub>8</sub>):  $\delta$  = 13.3 (C-7'), 13.4 (C-6'), 32.7 (C-3), 35.7 (C-2), 58.2 (C-1), 63.8 (C-2'), 68.9 (C-4'), 69.8 (C-3'), 87.4 (C-5'), 126.7 (CH<sub>ar</sub>), 129.1 (zwei Signale CH<sub>ar</sub>), 142.1 (C<sub>ar</sub>), 151.8 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3266 (m), 3090 (w), 3026 (w), 2983 (m), 2940 (w), 2243 (s), 2151 (m), 1645 (s), 1556 (m), 1513 (m), 1455 (m), 1276 (m), 1190 (m), 1086 (m), 1053 (m) cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 381.15735, gefunden 381.15732.

3.3.2.38. *N*-(1-Hydroxy-3-phenylpropyl)hepta-2,4-diinsäureamid (**290**)

Aus Amid **231** (0.12 g, 1.0 mmol) erhält man das Hydroxyamid **290** durch Umsetzung mit 3-Phenylpropanal (**255**) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.1. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:2) liefert das Nebenprodukt **291** (0.069 g, 0.27 mmol, 27%) als gelbes Öl und das Produkt **290** (0.089 g, 0.35 mmol, 35%) als farbloses Öl.

Experimentelle Daten für **291**:

$R_f$ -Wert: 0.59 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.17 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.86-2.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.37 (qd,  $J$  = 7.6, 2.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68-2.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.75 (br s, 1H, OH), 5.36-5.41 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 5.94 (br d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, NH), 6.01 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, CH), 6.68 (dt,  $J$  = 15.4, 2.1 Hz, 1H, CH), 7.16-7.31 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.4 (C-7), 13.4 (C-6), 30.9 (C-3'), 36.3 (C-2'), 74.4 (C-1'), 77.2 (C-4), 101.2 (C-5), 123.9 (C-3), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.5 (C-2), 140.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 165.9 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3227 (br s), 2977 (m), 2958 (m), 2885 (m), 2243 (m), 2214 (w), 1655 (s), 1614 (m), 1534 (m), 1456 (m), 1367 (m), 1314 (m), 1192 (m), 1121 (m), 1068 (s), 1037 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$  280.13080, gefunden 280.13083.

Experimentelle Daten für das Hydroxyamid **290**:

$R_f$ -Wert: 0.66 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{THF-d}_8$ ):  $\delta$  = 1.15 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.75-1.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.60-2.74 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.22 (br d,

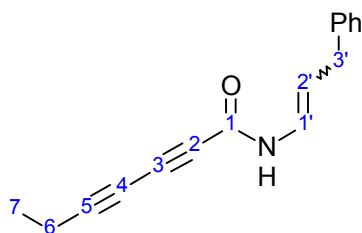
$J = 4.1$  Hz, 1H, OH), 5.27-5.33 (m, 1H, *CHOH*), 7.09-7.23 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.27 (br d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta = 13.3$  (C-7), 13.4 (C-6), 32.2 (C-2'), 38.7 (C-3'), 63.9 (C-4), 68.8 (C-2), 70.1 (C-3), 73.7 (C-1'), 87.3 (C-5), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 142.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.9 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3272$  (br m), 3028 (w), 2984 (w), 2940 (w), 2243 (s), 2152 (w), 1635 (s), 1532 (m), 1497 (m), 1455 (m), 1281 (m), 1192 (m), 1094 (m), 1042 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$  278.11515, gefunden 278.11512.

### 3.3.2.39. *N*-[(1*E/Z*)-3-Phenylprop-1-enyl]hepta-2,4-diinsäureamid (**292**)



Aus Hydroxyamid **285** (0.026 g, 0.10 mmol) erhält man das Enamid **292** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.2. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **292** (6.0 mg, 0.025 mmol, 25%) als farblosen Feststoff ( $E/Z = 63:37$ ).

Experimentelle Daten für das *E*-Enamid **E-292**:

Schmp.: 115 °C

$R_f$ -Wert: 0.53 (Petrolether/Ethylacetat, 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.18$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.35 (dt,  $J = 14.1, 7.3$  Hz, 1H, CH), 6.83 (ddt,  $J = 14.1, 10.9, 1.4$  Hz, 1H, CH), 7.15-7.30 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.16 (br d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.8$  (C-7), 13.2 (C-6), 36.1 (C-3'), 63.0 (C-4), 67.5 (C-2), 77.2 (C-3), 88.6 (C-5), 113.8 (C-2'), 122.5 (C-1'), 126.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ),



128.4 (CH<sub>ar</sub>), 128.4 (CH<sub>ar</sub>), 128.5 (CH<sub>ar</sub>), 128.5 (CH<sub>ar</sub>), 139.8 (C<sub>ar</sub>), 148.9 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3233 (m), 3183 (m), 2925 (s), 2854 (s), 2241 (m), 2152 (w), 1624 (m), 1458 (m), 1375 (m), 1291 (s), 1246 (m) cm<sup>-1</sup>.

Experimentelle Daten für das *Z*-Enamid **Z-292**:

Schmp.: 82 °C

R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Petrolether/Ethylacetat, 3:1)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.04 (dt, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 1H, CH), 6.84 (ddt, *J* = 10.9, 8.6, 1.5 Hz, 1H, CH), 7.15-7.34 (m, 5H, CH<sub>ar</sub>), 7.19 (br d, *J* = 10.9 Hz, 1H, NH).

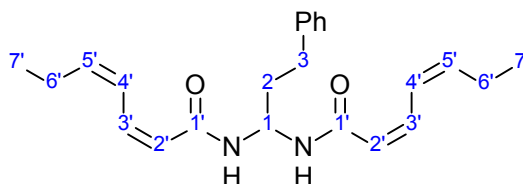
<sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 12.8 (C-7), 13.2 (C-6), 32.0 (C-3'), 63.0 (C-4), 67.5 (C-2), 77.2 (C-3), 88.8 (C-5), 111.0 (C-2'), 121.0 (C-1'), 126.6 (CH<sub>ar</sub>), 128.2 (CH<sub>ar</sub>), 128.2 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 138.9 (C<sub>ar</sub>), 149.1 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3259 (m), 3170 (w), 2922 (s), 2851 (m), 2242 (m), 2153 (w), 1621 (m), 1520 (m), 1454 (m), 1378 (m), 1282 (s), 1246 (m), 1187 (m) cm<sup>-1</sup>.

MS (EI): *m/z* (%) = 237 (24) [M]<sup>+</sup>, 236 (100) [M-H]<sup>+</sup>, 222 (56) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 208 (34) [M-Et]<sup>+</sup>, 146 (52), 130 (20), 105 (100), 91 (30), 77 (69), 51 (22).

HRMS (EI): [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO 236.107530, gefunden 236.112115.

### 3.3.2.40. 1,1-(Di-(2*Z*,4*Z*)-Hepta-2,4-diensäureamid)-3-phenylpropan (293)



Phenylpropanal (**255**) (0.023 mL, 0.18 mmol) setzt man nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.8 mit (2*Z*,4*Z*)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**) um. Da bei der Reaktion kein Niederschlag auftritt, muss entgegen der allgemeinen Arbeitsvorschrift die Reaktionsmischung nach dem Rühren über Nacht mit Dichlormethan (20 mL) und Wasser (15 mL) verdünnt werden. Nach der Trennung der beiden Phasen wäscht man die organische Phase

mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL), trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Aceton, 20:1) liefert neben unumgesetztem Amid **229** (0.006 g, 0.050 mmol, 27%) das Diamid **293** (0.024 g, 0.065 mmol, 36%) als farbloses Öl.

Experimentelle Daten für das Diamid **293**:

$R_f$ -Wert: 0.33 (Dichlormethan/Aceton, 20:1)

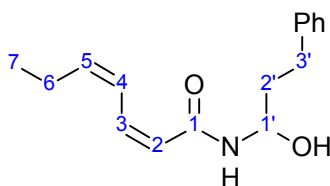
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.03 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.33-2.39 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.67 (dd,  $J$  = 8.1, 7.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.16-5.23 (m, 1H, CH), 5.45 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 2H, CH), 5.97-6.05 (m, 2H, CH), 6.39 (dd,  $J$  = 11.4, 11.1 Hz, 2H, CH), 7.04-7.08 (br m, 2H, NH), 7.15-7.29 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.45 (dd,  $J$  = 11.6, 11.4 Hz, 2H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.1 (C-7'), 26.0 (C-6'), 32.3 (C-3), 35.0 (C-2), 57.8 (C-1), 117.9 (C-2'), 125.9 (C-4'), 126.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.4 (zwei Signale  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 140.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 142.8 (C-3'), 145.9 (C-5'), 166.8 (CO).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3272 (s), 2964 (w), 2933 (w), 2876 (w), 1653 (s), 1559 (m), 1507 (m), 1456 (w), 1243 (w), 1213 (w), 1089 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_2$  389.21995, gefunden 389.21987.

### 3.3.2.41. (2Z,4Z)-N-(1-Hydroxy-3-phenylpropyl)hepta-2,4-diensäureamid (**294**)



Aus Amid **108** (0.063 g, 0.50 mmol) erhält man das Hydroxyamid **294** durch Umsetzung mit 3-Phenylpropanal (**255**) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.1. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:2) liefert **294** (0.11 g, 0.42 mmol, 84%) als farblose Kristalle.

Schmp.: 97 °C

$R_f$ -Wert: 0.51 (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

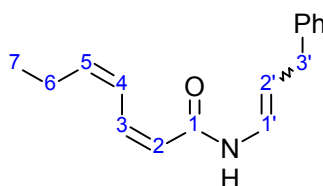
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.95 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.67-1.83 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18-2.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.54-2.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.14-5.20 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 5.64 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, OH), 5.72 (m, 1H, CH), 5.74 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H, CH), 6.75 (dd,  $J$  = 11.6, 11.4 Hz, 1H, CH), 7.14-7.19 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.25-7.28 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.35 (dd,  $J$  = 11.6, 11.1 Hz, 1H, CH), 8.37 (br d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 14.0 (C-7), 19.9 (C-6), 30.9 (C-3'), 37.9 (C-2'), 71.5 (C-1'), 121.5 (C-2), 124.2 (C-4), 125.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 134.5 (C-3), 139.9 (C-5), 141.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 165.1 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3299 (m), 2928 (m), 2871 (m), 1660 (s), 1532 (s), 1455 (m), 1255 (m), 1217 (m), 1097 (m), 1067 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_4$  541.30368, gefunden 541.30358.

### 3.3.2.42. (2Z,4Z)-N-[(1E/Z)-3-Phenylprop-1-enyl]hepta-2,4-diensäureamid (295)



Aus Hydroxyamid **294** (0.026 g, 0.10 mmol) erhält man das Enamid **295** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.2. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) liefert **295** (0.020 g, 0.083 mmol, 83%) als farblosen Feststoff ( $E/Z$  = 69:31).

Experimentelle Daten für das *E*-Enamid **E-295**:

Schmp.: 104 °C

$R_f$ -Wert: 0.60 (Petrolether/Ethylacetat, 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.79 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.99 (dq,  $J$  = 7.6, 7.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.08 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.82 (dt,  $J$  = 14.2, 7.3 Hz, 1H, CH), 5.03 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H, CH), 5.63 (dt,  $J$  = 11.1, 7.8 Hz, 1H, CH), 6.19 (br d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, NH), 6.63 (dd,  $J$  = 11.9, 11.4 Hz, 1H, CH), 7.03-7.16 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.18 (m, 1H, CH), 8.00 (dd,  $J$  = 11.9, 11.1 Hz, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 14.0$  (C-7), 20.8 (C-6), 36.5 (C-3'), 111.3 (C-2'), 119.8 (C-2), 124.2 (C-1'), 124.9 (C-4), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 136.7 (C-3), 141.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 141.6 (C-5), 162.7 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3247$  (m), 3183 (m), 3028 (m), 2965 (m), 2871 (w), 1639 (s), 1542 (s), 1455 (m), 1367 (m), 1296 (m), 1243 (m), 1221 (m), 951 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

Experimentelle Daten für das Z-Enamid **Z-295**:

Schmp.: 104 °C

$R_f$ -Wert: 0.70 (Petrolether/Ethylacetat, 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.77$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.97 (dq,  $J = 7.6, 7.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.94 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.69 (dt,  $J = 8.6, 7.3$  Hz, 1H, CH), 4.98 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, CH), 5.62 (dt,  $J = 11.1, 7.8$  Hz, 1H, CH), 6.52 (br d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, NH), 6.58 (dd,  $J = 11.9, 11.4$  Hz, 1H, CH), 6.96-7.13 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.23 (m, 1H, CH), 7.94 (dd,  $J = 11.9, 11.1$  Hz, 1H, CH).

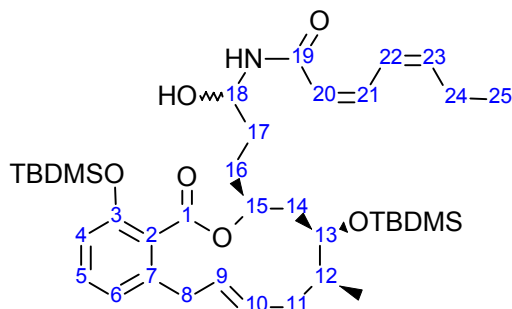
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 14.0$  (C-7), 20.8 (C-6), 32.1 (C-3'), 108.2 (C-2'), 119.6 (C-2), 122.9 (C-1'), 124.8 (C-4), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 137.0 (C-3), 141.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 141.8 (C-5), 162.7 (CO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3340$  (m), 3065 (w), 3027 (m), 2966 (m), 2929 (m), 1647 (s), 1590 (m), 1500 (s), 1454 (m), 1370 (w), 1262 (m), 1208 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI):  $m/z$  (%) = 241 (13)  $[\text{M}]^+$ , 212 (25)  $[\text{M-Et}]^+$ , 150 (20), 132 (37), 124 (42), 96 (41), 91 (100), 81 (32).

HRMS (EI):  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$  241.146655, gefunden 241.148525.

### 3.3.2.43. Bis[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]salicylihalamid-halbaminal (310)



Zu einer intensiv gerührten Lösung von (2Z,4Z)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**) (15.1 mg, 0.121 mmol, 2.06 Äquiv.) in abs. THF (1.0 mL) wird tropfenweise DIBAL (1.0 M in *n*-Hexan, 0.149 mL, 0.149 mmol, 2.54 Äquiv.) bei 0 °C zugegeben. Nach dem Rühren der Mischung für 30 min bei 0 °C tropft man den Aldehyd **309** (32.9 mg, 0.0587 mmol, 1.00 Äquiv.) gelöst in abs. THF (0.25 mL) zu. Die resultierende Lösung wird über Nacht bei 0 °C weitergerührt, ehe sie mit Ethylacetat (5 mL) verdünnt und mit pH-7 Puffer (5 mL) bei 0 °C versetzt wird. Nach der Trennung der beiden Phasen wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (4 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (1 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) liefert neben unumgesetztem Aldehyd **325** (10.5 mg, 0.0188 mmol, 32%) eine Diastereomerenmischung (ca. 1:1) von **310** (24.5 mg, 0.0358 mmol, 61%) als farbloses Öl.

#### Experimentelle Daten für das Halbaminol **310**:

$R_f$ -Wert: 0.41 (Petrolether/Ethylacetat, 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.11 (s, 1.5H, SiCH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 1.5H, SiCH<sub>3</sub>), 0.19 (zwei Signale s, 2 × 1.5H, SiCH<sub>3</sub>), 0.30 (s, 1.5H, SiCH<sub>3</sub>), 0.31 (s, 1.5H, SiCH<sub>3</sub>), 0.50 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.79 (zwei Signale t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, H-25), 0.90 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1.5H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1.5H, CH<sub>3</sub>), 1.02 (zwei Signale s, 2 × 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41-1.50 (m, 1H, H-14a), 1.58-1.85 (m, 7H, H-11a, H-16, H-17, H-14b, H-12), 1.99 (dq,  $J$  = 8.6, 7.6 Hz, 2H, H-24), 2.09-2.16 (m, 1H, H-11b), 3.22 (dd,  $J$  = 16.3, 3.8 Hz, 1H, H-8a), 3.22 (dd,  $J$  = 16.3, 8.1 Hz, 1H, H-8b), 3.85 (br s, 0.5H, OH), 3.97 (br s, 0.5H, OH), 4.49-4.53 (m, 1H, H-15), 5.12 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H, H-20), 5.36-5.41 (m, 2H, H-10, H-9), 5.43-5.51 (m, 2H, H-18, H-13), 5.51-5.59 (br m, 1H, NH), 5.61-5.67 (m, 1H, H-23), 6.57 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-6), 6.62 (dd,  $J$  = 11.9, 11.5 Hz, 1H, H-21), 6.71 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 0.5H, H-4), 6.72 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 0.5H, H-4), 6.95 (dd,  $J$  = 7.9, 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.85-7.93 (m, 1H, H-22).

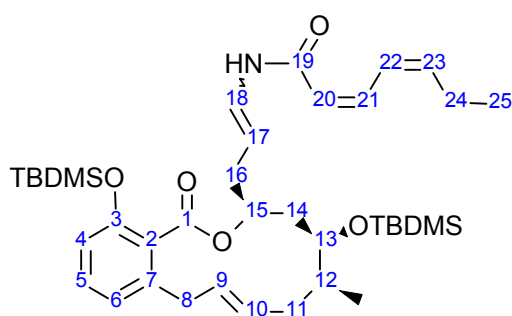
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = -4.4 (zwei Signale SiCH<sub>3</sub>), -4.2 (drei Signale SiCH<sub>3</sub>), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -3.9 (SiCH<sub>3</sub>), -3.8 (SiCH<sub>3</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (C-25), 18.4 (zwei Signale C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (zwei Signale C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.8 (C-24), 26.0 (zwei Signale, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.3 (zwei Signale C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.1 (C-17), 31.5 (C-

16), 31.7 (C-16), 36.9 (C-14), 37.5 (C-12), 37.6 (C-12), 38.2 (C-11), 38.6 (zwei Signale C-8), 72.4 (C-15), 74.2 (zwei Signale C-13), 74.6 (C-18), 74.9 (C-18), 118.5 (C-4), 118.6 (C-4), 120.1 (C-20), 123.6 (C-6), 124.8 (C-22), 128.7 (C-9), 128.8 (C-9), 128.9 (C-2), 129.5 (C-5), 131.5 (C-10), 136.3 (C-21), 136.4 (C-21), 138.9 (C-7), 141.4 (C-23), 153.3 (zwei Signale C-3), 166.9 (C-19), 168.4 (C-1).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3421 (w), 3317 (w), 2956 (s), 2930 (s), 2897 (m), 2857 (m), 1724 (s), 1663 (m), 1628 (m), 1593 (m), 1581 (m), 1501 (m), 1457 (s), 1381 (w), 1361 (w), 1265 (s), 1225 (m), 1117 (m), 1067 (s), 1029 (m), 1006 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{38}\text{H}_{63}\text{NNaO}_6\text{Si}_2$  708.40861, gefunden 708.40864.

### 3.3.2.44. Bis[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]salicylhalamid (**311**)



Zu einer gerührten Lösung von Halbaminal **310** (24 mg, 0.035 mmol, 1 Äquiv.) in abs. THF (1.0 mL) wird abs. Pyridin (0.085 mL, 1.05 mmol, 30 Äquiv.) und abs. Essigsäureanhydrid (0.050 mL, 0.525 mmol, 15 Äquiv.) gegeben. Nach dem Rühren der Mischung für 24 h bei Raumtemperatur wird für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen, verdünnt mit pH-7 Puffer (2.5 mL) und extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether ( $4 \times 1.5$  mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (1.5 mL) und pH-7 Puffer (1.5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch zügige Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 30:1 mit einem Zusatz von 0.2% Triethylamin) liefert **Z-311** (3.3 mg, 0.0049 mmol, 14%) und **E-311** (10.5 mg, 0.016 mmol, 45%) als jeweils farbloses Öl.

Experimentelle Daten für das *Z*-Enamid **Z-311**:

$R_f$ -Wert: 0.28 (Petrolether/Ethylacetat, 20:1 mit 0.2%  $\text{NEt}_3$ )

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -64.9^\circ$  ( $c = 0.3675$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.10$  (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.28 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.44 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.79 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, H-25), 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.97 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38-1.47 (m, 1H, H-14a), 1.53-1.63 (m, 1H, H-11a), 1.71-1.77 (m, 1H, H-12), 1.75-1.82 (m, 1H, H-14b), 2.02 (dq,  $J = 8.6, 7.6$  Hz, 2H, H-24), 2.03-2.07 (m, 1H, H-11b), 2.11-2.20 (m, 1H, H-16a), 2.50-2.57 (m, 1H, H-16b), 3.14 (dm,  $J = 16.4$  Hz, 1H, H-8a), 3.62 (dd,  $J = 16.4, 7.1$  Hz, 1H, H-8b), 4.44-4.47 (m, 1H, H-15), 4.65 (ddd,  $J = 8.6, 8.3, 8.3$  Hz, 1H, H-17), 5.19-5.26 (m, 1H, H-9), 5.27-5.36 (m, 1H, H-10), 5.47 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, H-20), 5.56-5.63 (m, 1H, H-15), 5.57-5.64 (m, 1H, H-23), 6.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-6), 6.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-4), 6.76 (dd,  $J = 11.9, 11.4$  Hz, 1H, H-21), 6.91 (dd,  $J = 7.9, 7.8$  Hz, 1H, H-5), 7.32-7.37 (m, 1H, H-18), 7.81-7.88 (br m, 1H, NH), 8.03 (dd,  $J = 11.6, 11.4$  Hz, 1H, H-22).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.4$  (zwei Signale SiCH<sub>3</sub>), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.0 (SiCH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (C-25), 18.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.8 (C-24), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.7 (C-16), 37.6 (C-14), 38.0 (C-12), 38.5 (C-11), 38.7 (C-8), 72.4 (C-13), 75.0 (C-15), 103.6 (C-17), 118.7 (C-4), 120.0 (C-20), 124.3 (C-6), 125.2 (C-22), 125.8 (C-18), 127.9 (C-9), 128.8 (C-2), 129.7 (C-5), 131.9 (C-10), 136.8 (C-21), 139.5 (C-7), 141.3 (C-23), 152.7 (C-3), 163.0 (C-19), 168.1 (C-1).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3394$  (w), 2958 (s), 2928 (s), 2856 (m), 1727 (m), 1657 (m), 1593 (m), 1485 (m), 1456 (m), 1381 (w), 1260 (s), 1199 (w), 1113 (m), 1066 (s), 1022 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{NNaO}_5\text{Si}_2$  690.39805, gefunden 690.39870.

Experimentelle Daten für das *E*-Enamid **E-311**:

$R_{\text{F}}$ -Wert: 0.19 (Petrolether/Ethylacetat, 20:1 mit 0.2%  $\text{NEt}_3$ )

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -11.0^\circ$  ( $c = 1.231$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.12$  (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.17 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.31 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.51 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, H-25), 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.56 (ddd,  $J = 15.1, 8.9, 8.8$  Hz, 1H, H-14a), 1.63-1.68 (m, 1H, H-11a), 1.70 (ddd,  $J = 15.1, 8.9, 8.8$  Hz, 1H, H-14a), 1.75-1.83 (m, 1H, H-12), 1.97 (dq,  $J = 8.8,$

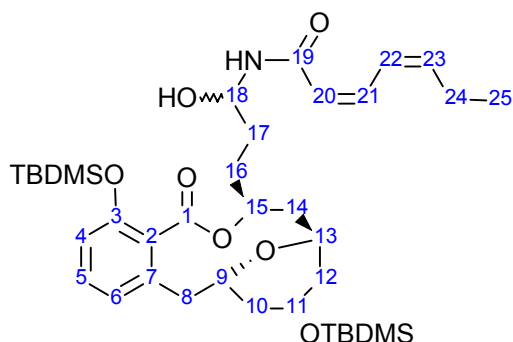
7.6 Hz, 2H, H-24), 2.08-2.15 (m, 1H, H-11b), 2.41-2.53 (m, 2H, H-16), 3.22 (dd,  $J = 16.4, 4.0$  Hz, 1H, H-8a), 3.72 (dd,  $J = 16.4, 8.6$  Hz, 1H, H-8b), 4.50-4.53 (m, 1H, H-13), 4.94 (ddd,  $J = 14.2, 7.6, 7.1$  Hz, 1H, H-17), 5.00 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, H-20), 5.34-5.39 (m, 1H, H-10), 5.38-5.43 (m, 1H, H-9), 5.48-5.55 (m, 1H, H-15), 5.57-5.64 (m, 1H, H-23), 6.16 (br d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, NH), 6.58 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 6.59 (dd,  $J = 11.9, 11.4$  Hz, 1H, H-21), 6.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-4), 6.91 (dd,  $J = 8.1, 7.9$  Hz, 1H, H-5), 7.21 (dd,  $J = 14.2, 10.8$  Hz, 1H, H-18), 7.94 (dd,  $J = 11.6, 11.4$  Hz, 1H, H-22).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.4$  (SiCH<sub>3</sub>),  $-4.3$  (SiCH<sub>3</sub>),  $-4.1$  (SiCH<sub>3</sub>),  $-3.9$  (SiCH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (C-25), 18.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.8 (C-24), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.2 (C-14), 36.6 (C-16), 37.7 (C-12), 38.2 (C-11), 38.5 (C-8), 67.8 (C-13), 72.4 (C-15), 106.4 (C-17), 118.3 (C-4), 119.7 (C-20), 123.6 (C-6), 125.0 (C-22), 125.9 (C-18), 128.8 (C-9), 129.0 (C-2), 129.5 (C-5), 131.5 (C-10), 136.7 (C-21), 139.0 (C-7), 141.4 (C-23), 153.3 (C-3), 162.3 (C-19), 168.2 (C-1).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3286$  (br w), 2956 (s), 2929 (s), 2897 (m), 2857 (m), 1724 (m), 1682 (m), 1652 (m), 1593 (m), 1582 (m), 1520 (m), 1458 (s), 1361 (w), 1282 (s), 1265 (s), 1216 (m), 1117 (m), 1066 (s), 1035 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{NNaO}_5\text{Si}_2$  690.39805, gefunden 690.39866.

### 3.3.2.45. Bis[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]apicularen-halbaminal (326)



Zu einer intensiv gerührten Lösung von (2*Z*,4*Z*)-Hepta-2,4-diensäureamid (**108**) (41.6 mg, 0.333 mmol, 2.00 Äquiv.) in abs. THF (5.6 mL) wird tropfenweise DIBAL (1.0 M in *n*-Hexan, 0.399 mL, 0.399 mmol, 2.45 Äquiv.) bei 0 °C zugegeben. Nach dem Rühren der



Mischung für 30 min bei 0 °C tropft man den Aldehyd **325** (92.0 mg, 0.163 mmol, 1.00 Äquiv.) gelöst in abs. THF (1.5 mL) zu. Die resultierende Lösung wird über Nacht bei 0 °C weitergerührt, ehe sie mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit pH-7 Puffer (20 mL) bei 0 °C versetzt wird. Nach der Trennung der beiden Phasen wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (4 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) liefert neben unumgesetztem Amid **108** (17 mg, 0.136 mmol, 41%) eine Diastereomerenmischung (ca. 1:1) von **326** (96 mg, 0.140 mmol, 86%) als farbloses Öl.

$R_f$ -Wert: 0.33 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.05 (zwei Signale s, 2x1.5H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.14 (s, 1.5H, SiCH<sub>3</sub>), 0.15 (s, 1.5H, SiCH<sub>3</sub>), 0.25 (zwei Signale s, 2x1.5H, SiCH<sub>3</sub>), 0.79 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, H-25), 0.97-1.08 (m, 1H, H-14a), 1.02 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.03 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36-1.55 (m, 4H, H-12, H-10a, H-16a), 1.67-1.82 (m, 5H, H-10b, H-16b, H-14b, H-17), 1.99 (dq,  $J$  = 8.6, 7.6 Hz, 2H, H-24), 2.26-2.29 (m, 1H, H-8a), 3.56-3.69 (m, 1H, H-8b), 3.81-3.86 (m, 1H, H-11), 3.92-3.97 (m, 1H, H-9), 4.10 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H, OH), 4.23-4.27 (m, 1H, H-13), 5.40 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 0.5H, H-20), 5.48 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 0.5H, H-20), 5.49-5.52 (m, 1H, H-18), 5.58-5.62 (m, 1H, H-15), 5.62-5.69 (m, 1H, H-23), 6.21-6.24 (m, 0.5H, NH), 6.26-6.29 (m, 0.5H, NH), 6.58 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-6), 6.65 (t,  $J$  = 11.6 Hz, 1H, H-21), 6.73 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-4), 6.95 (dd,  $J$  = 7.8, 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.98 (dd,  $J$  = 11.6, 11.3 Hz, 1H, H-22).

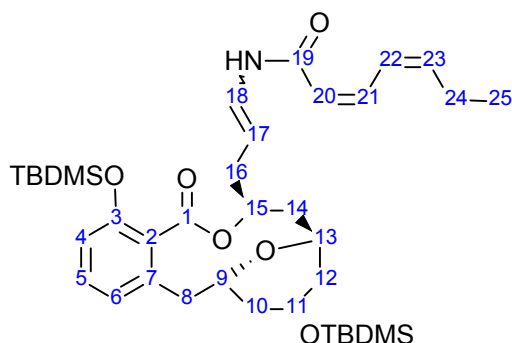
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = -4.6 (vier Signale SiCH<sub>3</sub>), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.0 (SiCH<sub>3</sub>), -3.8 (SiCH<sub>3</sub>), -3.7 (SiCH<sub>3</sub>), 14.1 (C-25), 18.1 (zwei Signale C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.7 (zwei Signale C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.8 (C-24), 26.0 (zwei Signale C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.1 (zwei Signale C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.2 (C-16), 30.5 (zwei Signale C-17), 31.5 (C-16), 38.3 (C-14), 38.6 (C-14), 39.5 (zwei Signale C-10), 39.6 (zwei Signale C-12), 40.3 (C-8), 40.4 (C-8), 66.0 (zwei Signale C-11), 67.1 (C-13), 67.4 (C-13), 72.9 (zwei Signale C-9), 73.6 (C-15), 74.0 (C-15), 74.7 (C-18), 75.4 (C-18), 117.6 (C-4), 117.7 (C-4), 120.2 (zwei Signale C-20), 123.5 (C-6), 123.6 (C-6), 124.9 (C-22), 127.9 (C-2), 128.1 (C-2), 129.3 (zwei Signale C-

5), 136.5 (zwei Signale C-21), 140.0 (zwei Signale C-7), 141.3 (C-23), 141.4 (C-23), 152.5 (zwei Signale C-3), 167.3 (zwei Signale C-19), 169.5 (C-1), 169.6 (C-1).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3320 (m, br), 3058 (w), 2955 (s), 2930 (s), 2858 (s), 1719 (s), 1658 (m), 1594 (m), 1578 (m), 1524 (m), 1463 (s), 1389 (w), 1362 (w), 1282 (s), 1255 (s), 1216 (m), 1106 (s), 1085 (s), 1069 (s), 1037 (m), 1006 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{61}\text{NNaO}_7\text{Si}_2$  710.38788, gefunden 710.38758.

### 3.3.2.46. Bis[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]apicularen (**327**)



Zu einer gerührten Lösung von Halbaminol **326** (96 mg, 0.14 mmol, 1 Äquiv.) in abs. THF (2.7 mL) wird abs. Pyridin (0.339 mL, 4.2 mmol, 30 Äquiv.) und abs. Essigsäureanhydrid (0.197 mL, 2.1 mmol, 15 Äquiv.) gegeben. Nach dem Rühren der Mischung für 24 h bei Raumtemperatur wird für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen, verdünnt mit pH-7 Puffer (5 mL) und extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether ( $4 \times 4$  mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) und pH-7 Puffer (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Reaktionsmischung durch zügige Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 7:1 mit einem Zusatz von 0.2% Triethylamin) liefert **Z-327** (14 mg, 0.021 mmol, 15%) als farblosen Feststoff und **E-327** (43 mg, 0.064 mmol, 46%) als farbloses Öl.

Experimentelle Daten für das *Z*-Enamid **Z-327**:

Schmp.: 59–62 °C

$R_f$ -Wert: 0.49 (Petrolether/Ethylacetat, 4:1)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = +33.9^\circ$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.03$  (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.05 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.16 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, H-25), 1.01 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.03-1.06 (m, 1H, H-14a), 1.36-1.40 (m, 1H, H-10a), 1.39-1.48 (m, 2H, H-12), 1.63-1.70 (m, 1H, H-10b), 1.82-1.91 (m, 1H, H-14b), 2.00 (dq,  $J = 8.6, 7.6$  Hz, 2H, H-24), 2.14-2.21 (m, 1H, H-16a), 2.21-2.26 (m, 1H, H-8a), 2.24-2.32 (m, 1H, H-16b), 3.69 (dd,  $J = 14.7, 10.1$  Hz, 1H, H-8b), 3.80-3.85 (m, 1H, H-11), 3.90-3.95 (m, 1H, H-9), 4.29-4.34 (m, 1H, H-13), 4.55 (dt,  $J = 9.6, 7.6$  Hz, 1H, H-17), 5.38 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, H-20), 5.57-5.64 (m, 1H, H-23), 5.64-5.69 (m, 1H, H-15), 6.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-6), 6.65 (dd,  $J = 11.9, 11.4$  Hz, 1H, H-21), 6.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-4), 6.99 (dd,  $J = 8.1, 7.8$  Hz, 1H, H-5), 7.32 (dd,  $J = 10.7, 9.6$  Hz, 1H, H-18), 7.84 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, NH), 8.01 (dd,  $J = 11.9, 11.1$  Hz, 1H, H-22).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = -4.7$  (zwei Signale  $\text{SiCH}_3$ ), -4.4 ( $\text{SiCH}_3$ ), -3.9 ( $\text{SiCH}_3$ ), 14.0 (C-25), 18.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.8 (C-24), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.8 (C-16), 37.6 (C-14), 39.0 (C-10), 39.6 (C-12), 40.0 (C-8), 65.9 (C-11), 66.3 (C-13), 73.2 (C-15), 73.3 (C-9), 103.7 (C-17), 117.5 (C-4), 120.2 (C-20), 123.7 (C-6), 124.9 (C-18), 125.1 (C-22), 129.4 (C-2), 129.6 (C-5), 136.8 (C-21), 140.5 (C-7), 141.2 (C-23), 152.3 (C-3), 163.1 (C-19), 168.8 (C-1).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3355$  (w, br), 3179 (w), 3062 (w), 2955 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1717 (s), 1682 (m), 1658 (s), 1592 (m), 1578 (m), 1504 (m), 1463 (s), 1362 (m), 1282 (s), 1260 (s), 1199 (m), 1106 (s), 1084 (s), 1058 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{NNaO}_6\text{Si}_2$  692.37731, gefunden 692.37674.

Experimentelle Daten für das *E*-Enamid **E-327**:

$R_f$ -Wert: 0.43 (Petrolether/Ethylacetat, 4:1)

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +40.2$  (c 0.50,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.03$  (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.05 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.16 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.20 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.70 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, H-25), 1.02 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.05 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.08 (t,  $J = 14.7$  Hz, 1H, H-14a), 1.30-1.36 (m, 1H, H-10a), 1.39-1.44 (m, 1H, H-12a), 1.46-1.55 (m, 1H, H-12b), 1.67-1.73 (m, 1H, H-10b), 1.84-1.91 (m, 1H, H-14b), 2.00 (dq,  $J = 8.6, 7.6$  Hz, 2H, H-24), 2.10-2.16 (m, 1H, H-16a), 2.21-2.28 (m, 1H, H-8a), 2.42-2.48 (m, 1H, H-16b), 3.79-3.83 (m, 1H, H-8b), 3.86-3.89 (m, 1H, H-11), 3.92-

3.99 (m, 1H, H-9), 4.39-4.45 (m, 1H, H-13), 4.95 (ddd,  $J = 14.7, 8.3, 6.6$  Hz, 1H, H-17), 5.10 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, H-20), 5.59-5.66 (m, 1H, H-23), 5.70-5.74 (m, 1H, H-15), 6.28 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H, NH), 6.62 (dd,  $J = 11.9, 11.4$  Hz, 1H, H-21), 6.62 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-6), 6.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-4), 6.99 (dd,  $J = 8.1, 7.8$  Hz, 1H, H-5), 7.12-7.16 (m, 1H, H-18), 7.99 (dd,  $J = 11.9, 11.1$  Hz, 1H, H-22).

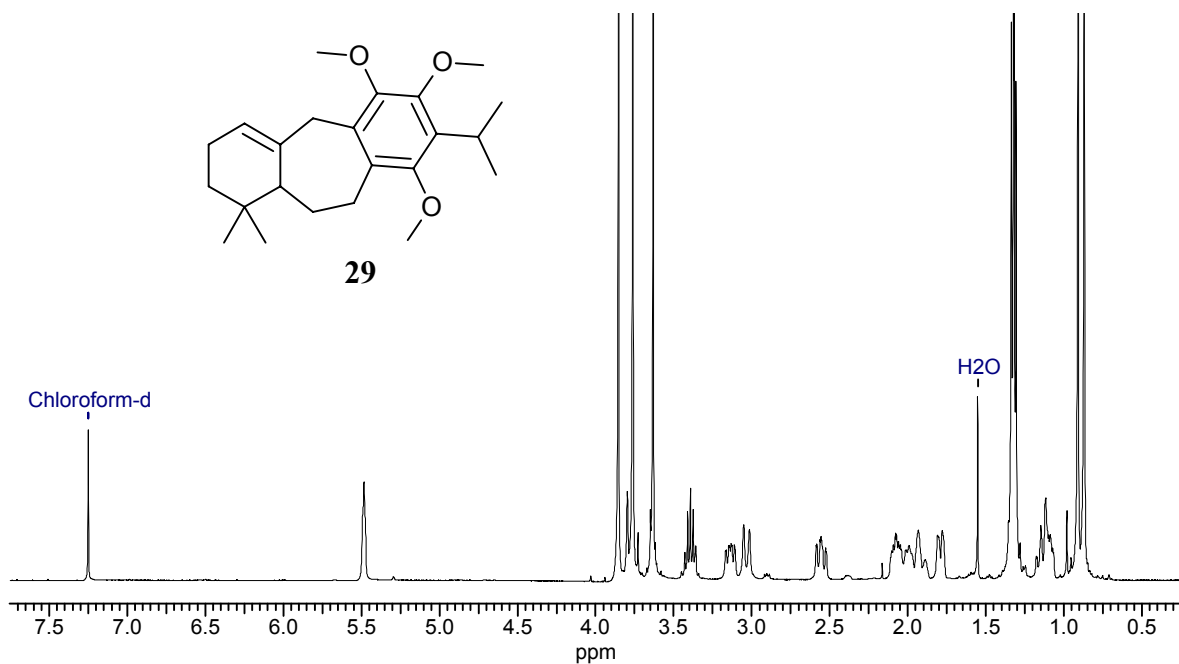
$^{13}\text{C-NMR}$ : (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = -4.7$  (zwei Signale  $\text{SiCH}_3$ ),  $-4.6$  ( $\text{SiCH}_3$ ),  $-3.8$  ( $\text{SiCH}_3$ ), 14.1 (C-25), 18.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.8 (C-24), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 35.3 (C-16), 37.8 (C-14), 38.6 (C-10), 39.5 (C-8), 39.9 (C-12), 65.6 (C-13), 66.0 (C-11), 72.9 (C-15), 74.1 (C-9), 106.8 (C-17), 117.3 (C-4), 120.0 (C-20), 123.6 (C-6), 125.1 (C-22), 126.1 (C-18), 129.5 (C-5), 129.9 (C-2), 136.7 (C-21), 140.5 (C-7), 141.3 (C-23), 152.1 (C-3), 162.9 (C-19), 169.3 (C-1).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3298$  (w, br), 3192 (w), 3062 (w), 2951 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1717 (s), 1683 (m), 1657 (s), 1593 (m), 1578 (m), 1518 (m), 1463 (s), 1362 (m), 1282 (s), 1256 (s), 1214 (m), 1105 (s), 1084 (s), 1061 (s), 1006 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

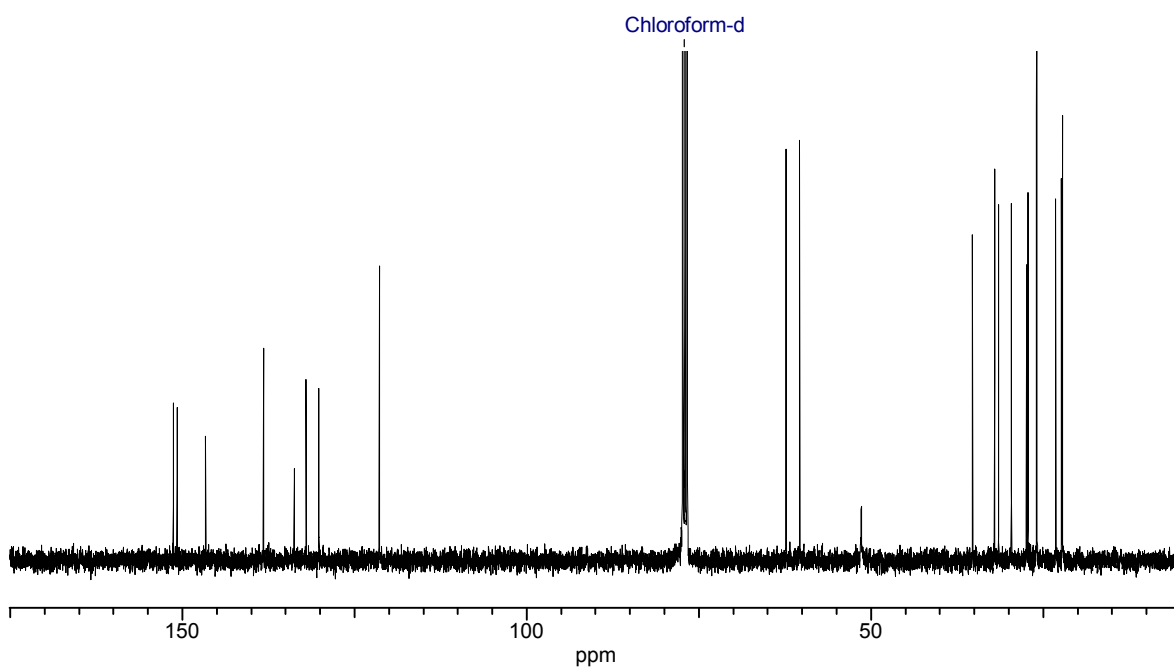
HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{NNaO}_6\text{Si}_2$  692.37731, gefunden 692.37720.

## VII. Anhang

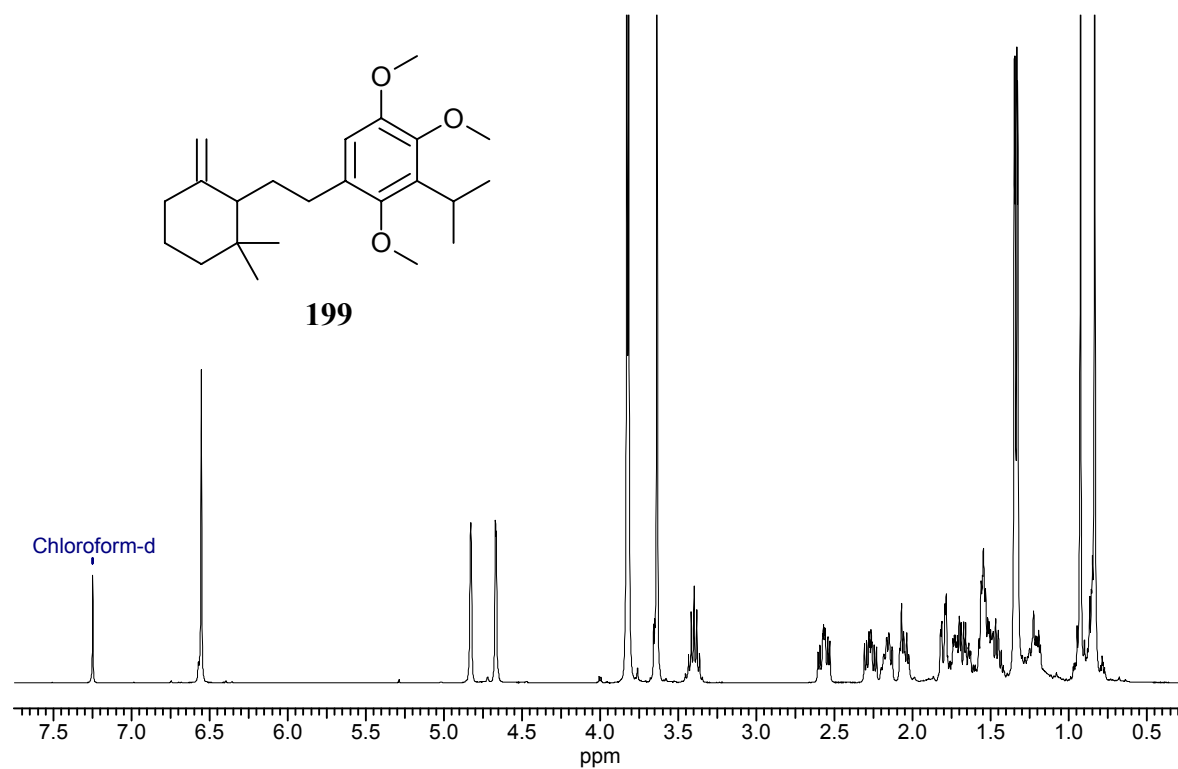
### 1. NMR-Spektren der wichtigsten Verbindungen



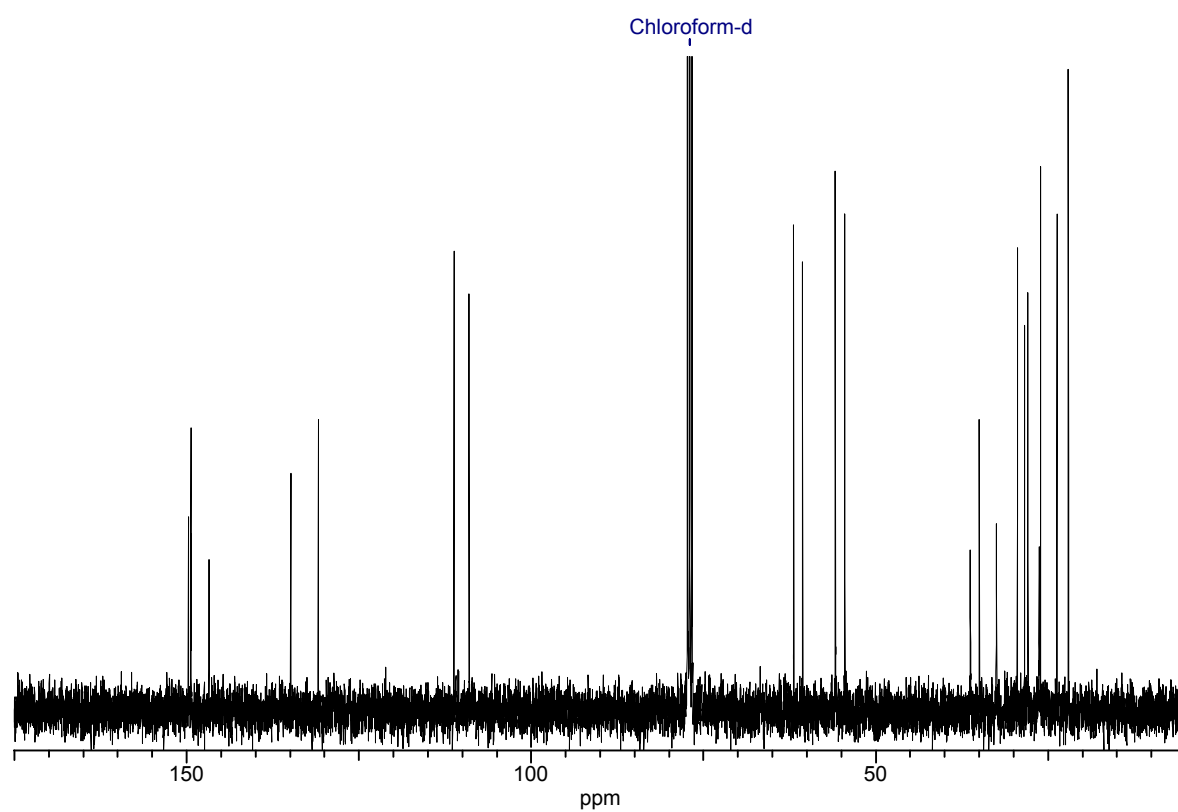
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **29**.



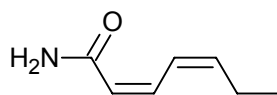
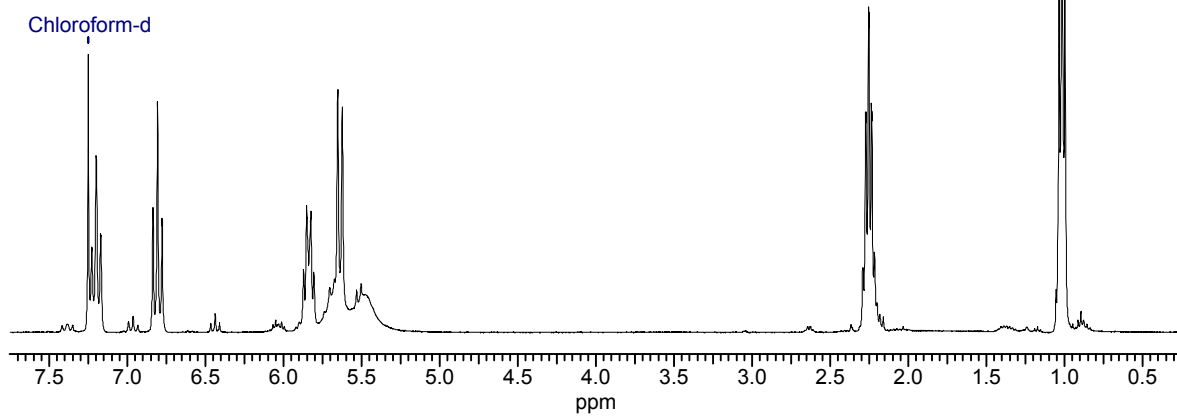
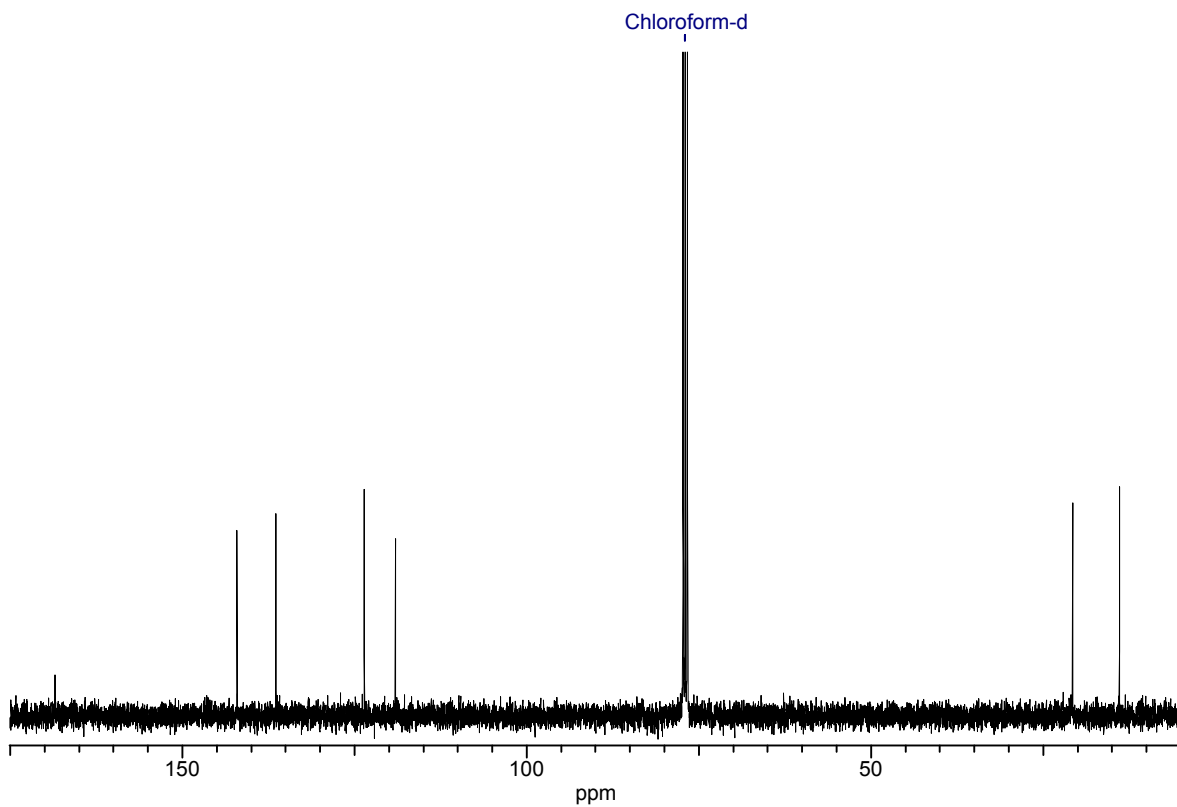
$^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **29**.

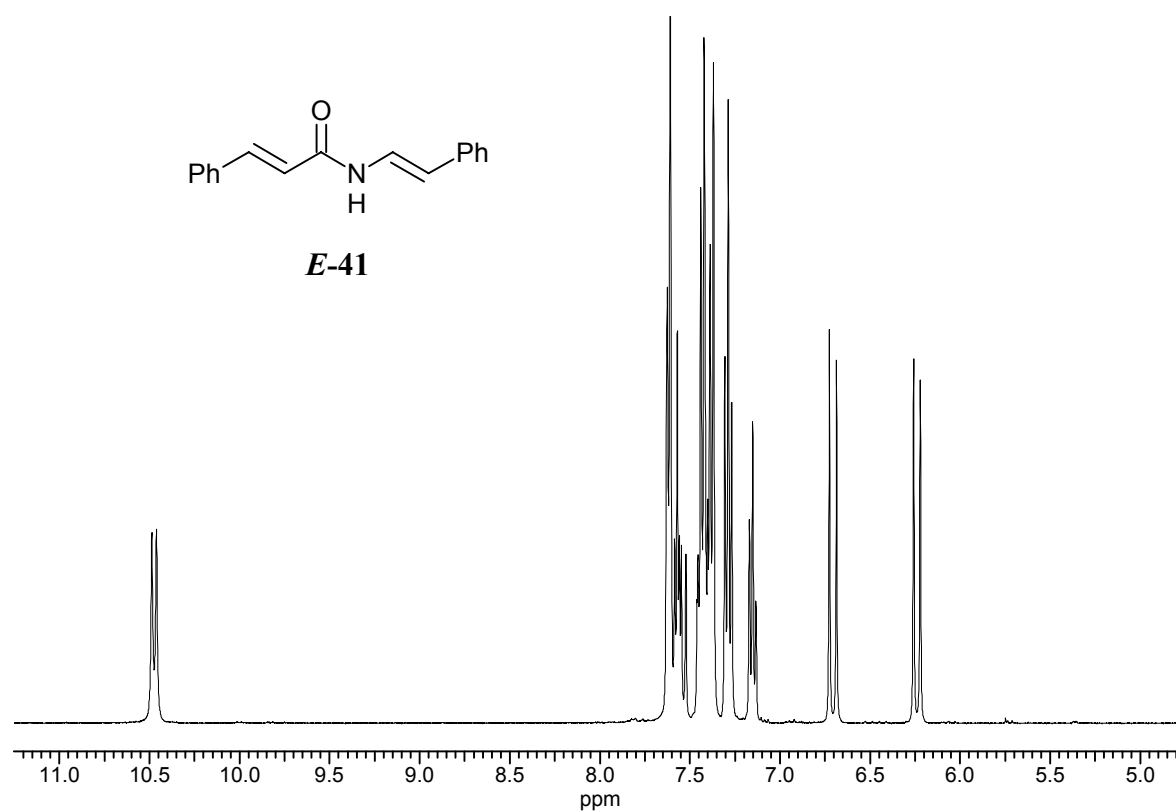


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **199**.

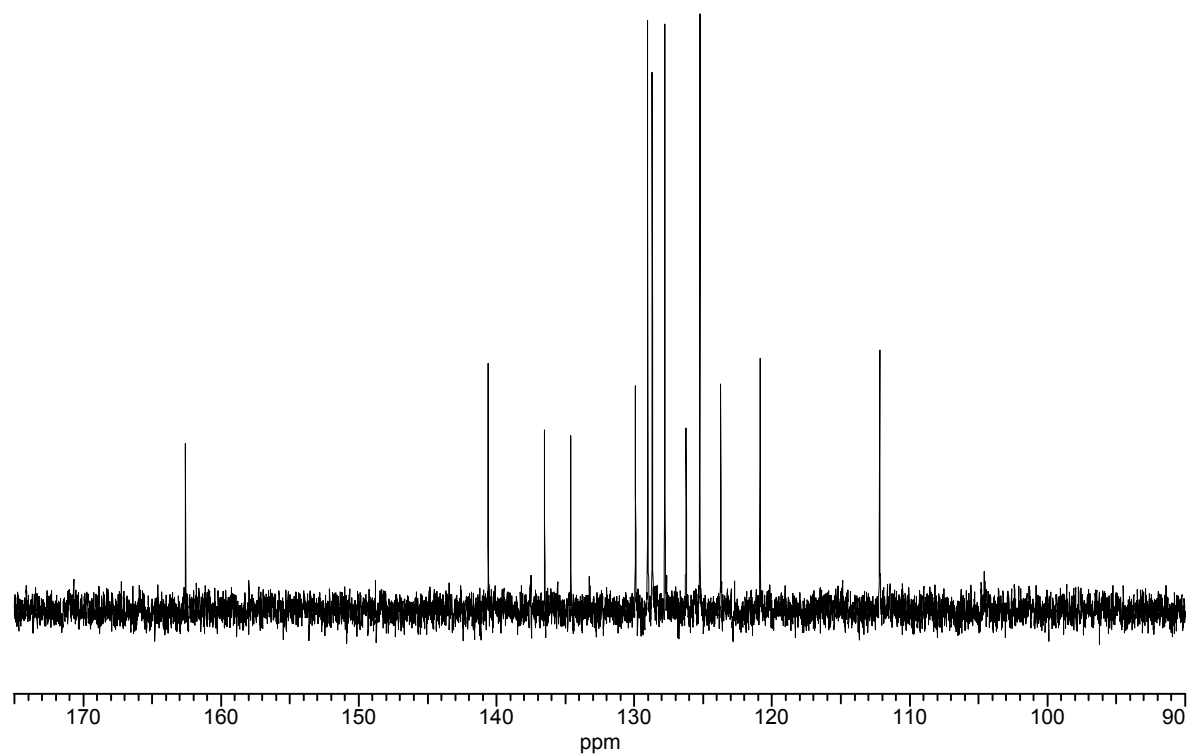


$^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **199**.

**108** $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **108**. $^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **108**.

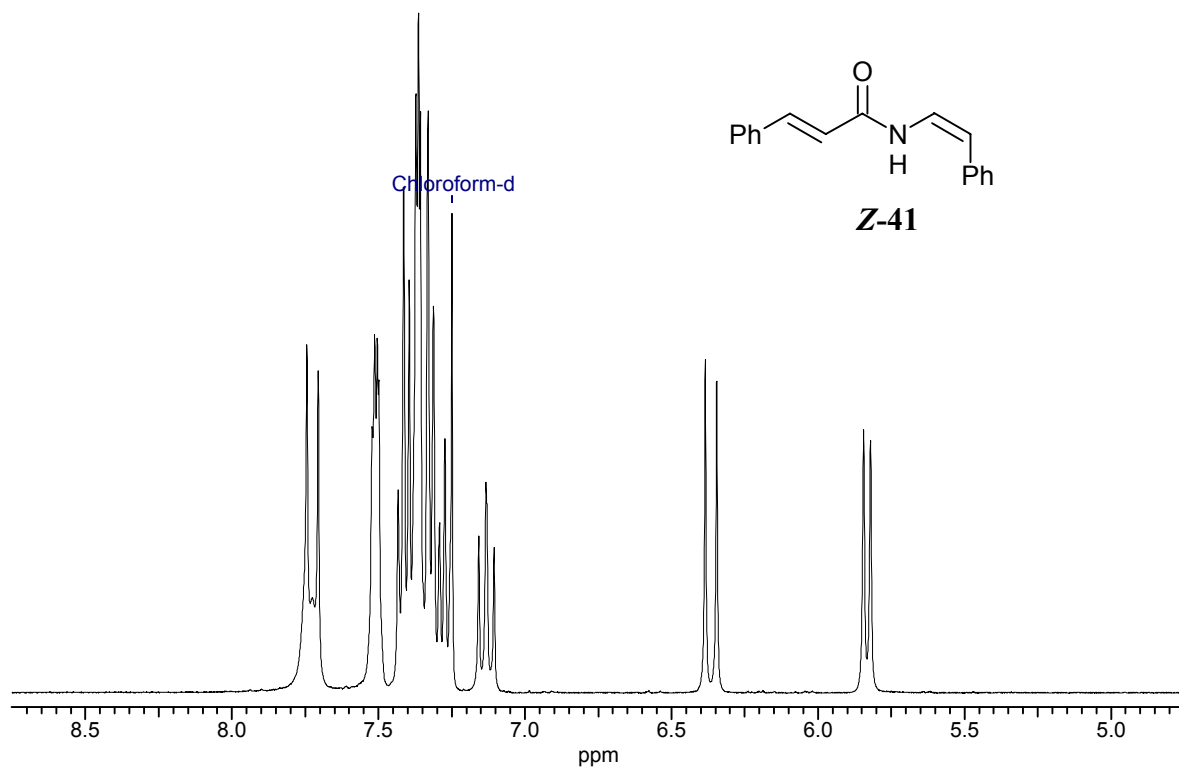


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von *E*-41.

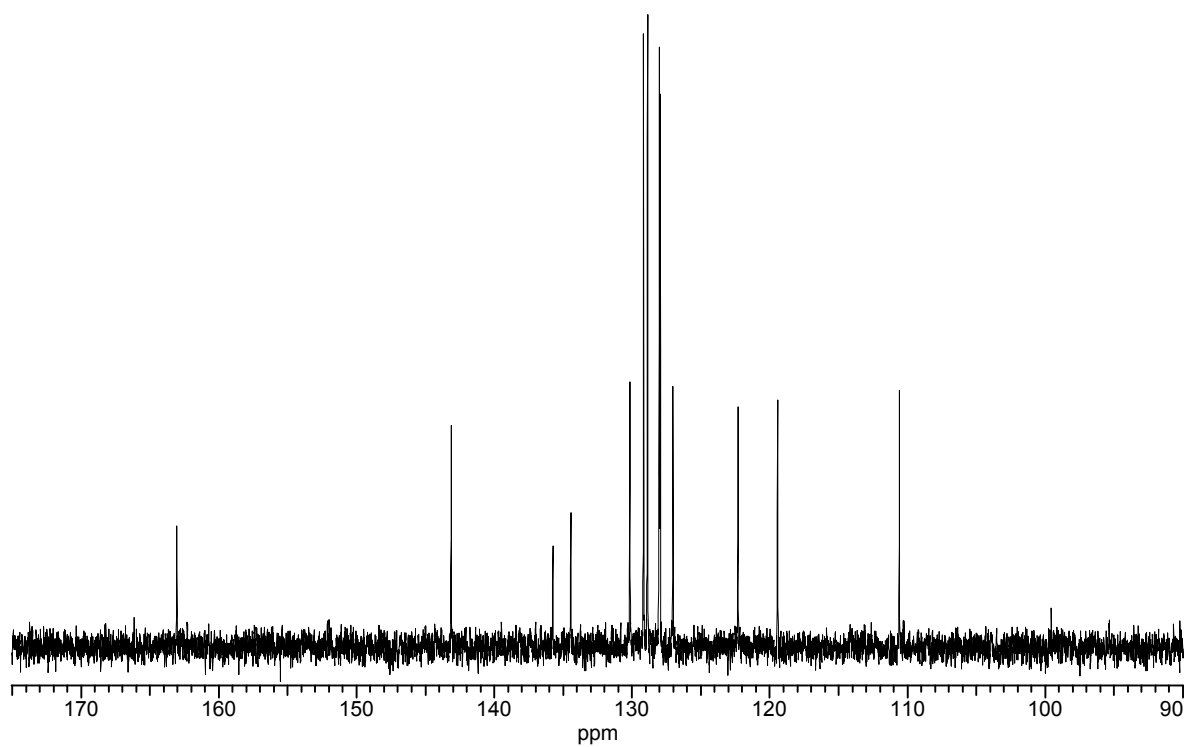


<sup>13</sup>C-Spektrum (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von *E*-41.

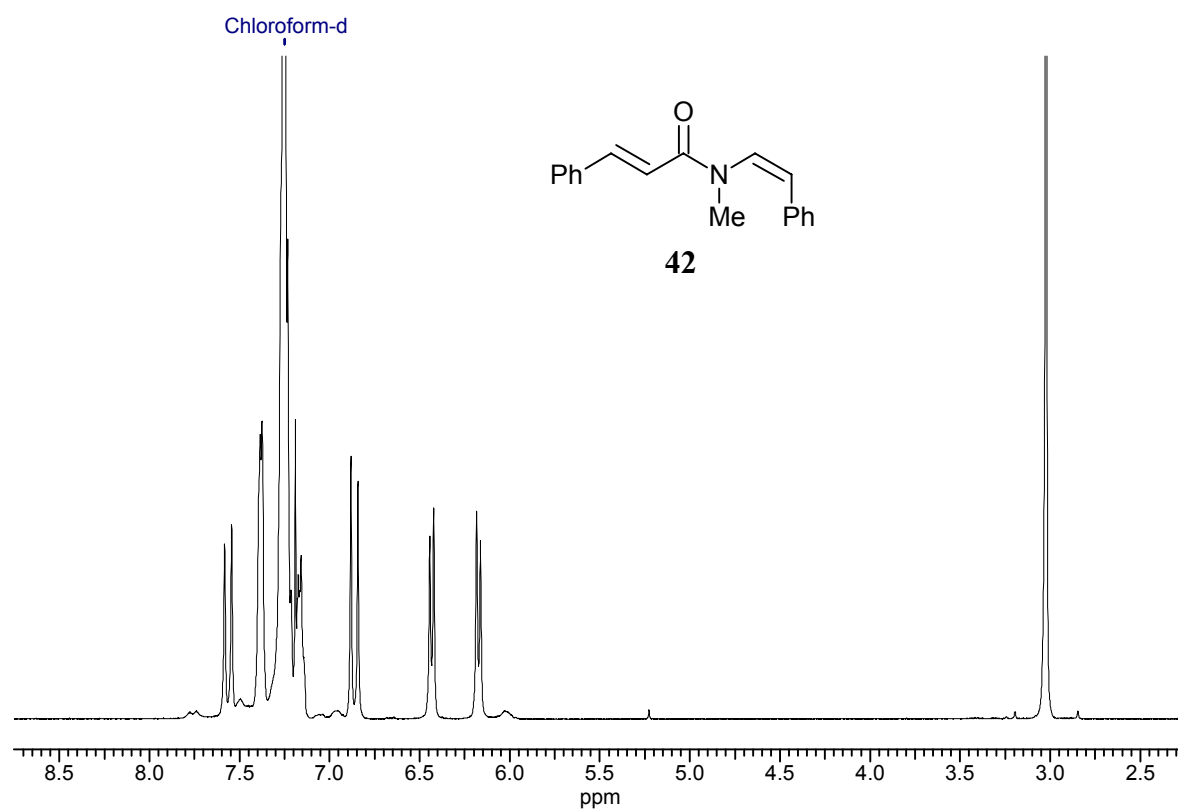




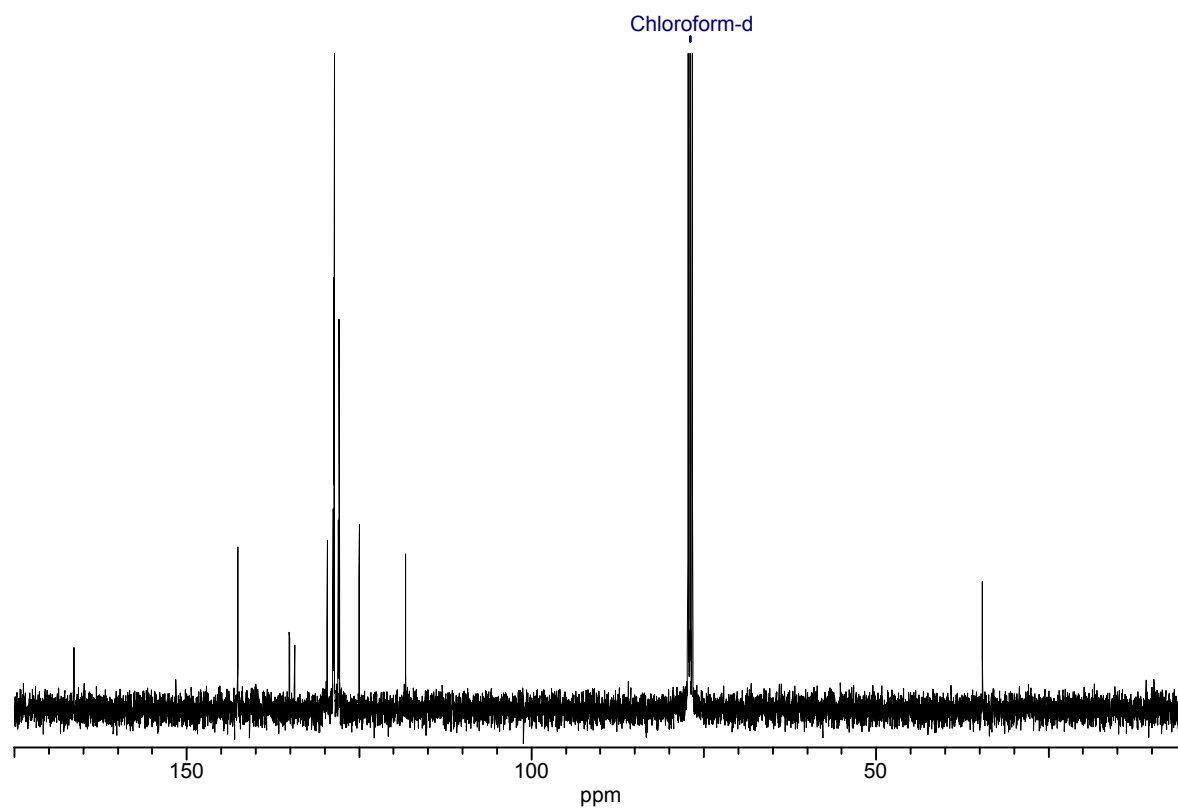
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von synthetischem Lansiumamid A (**Z-41**).



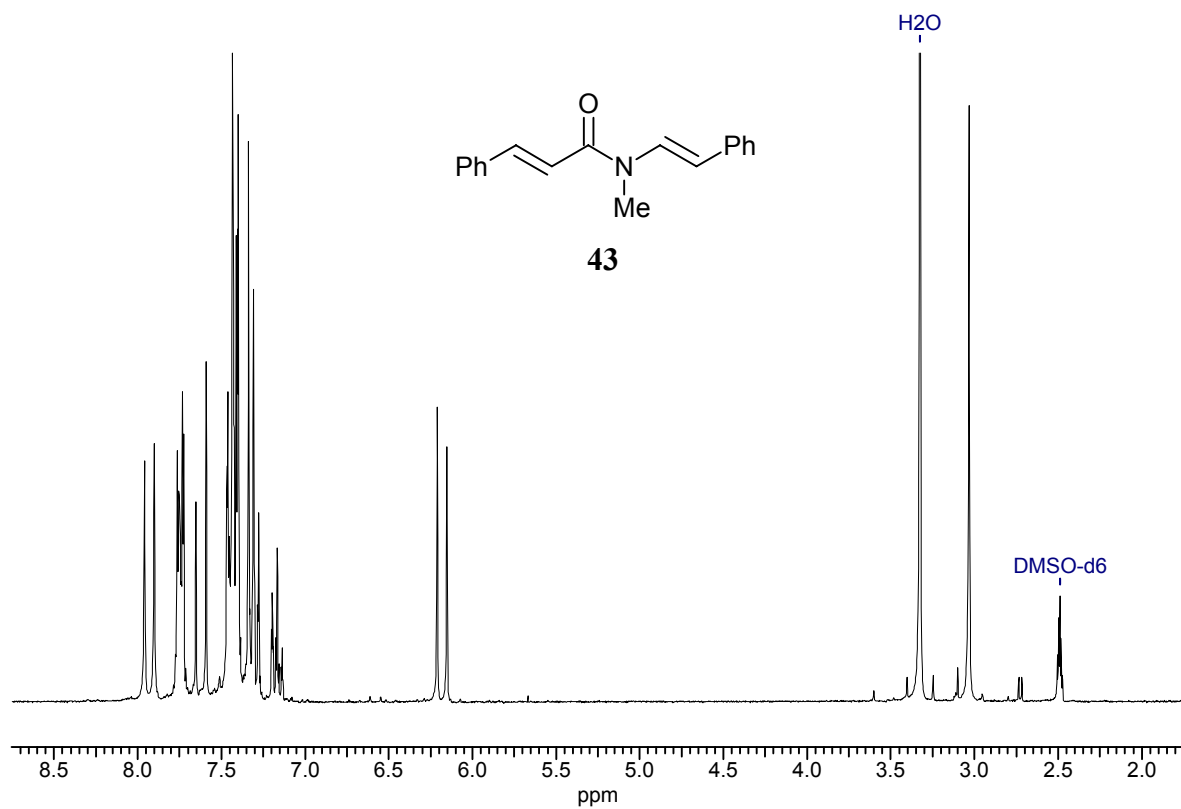
$^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von synthetischem Lansiumamid A (**Z-41**).



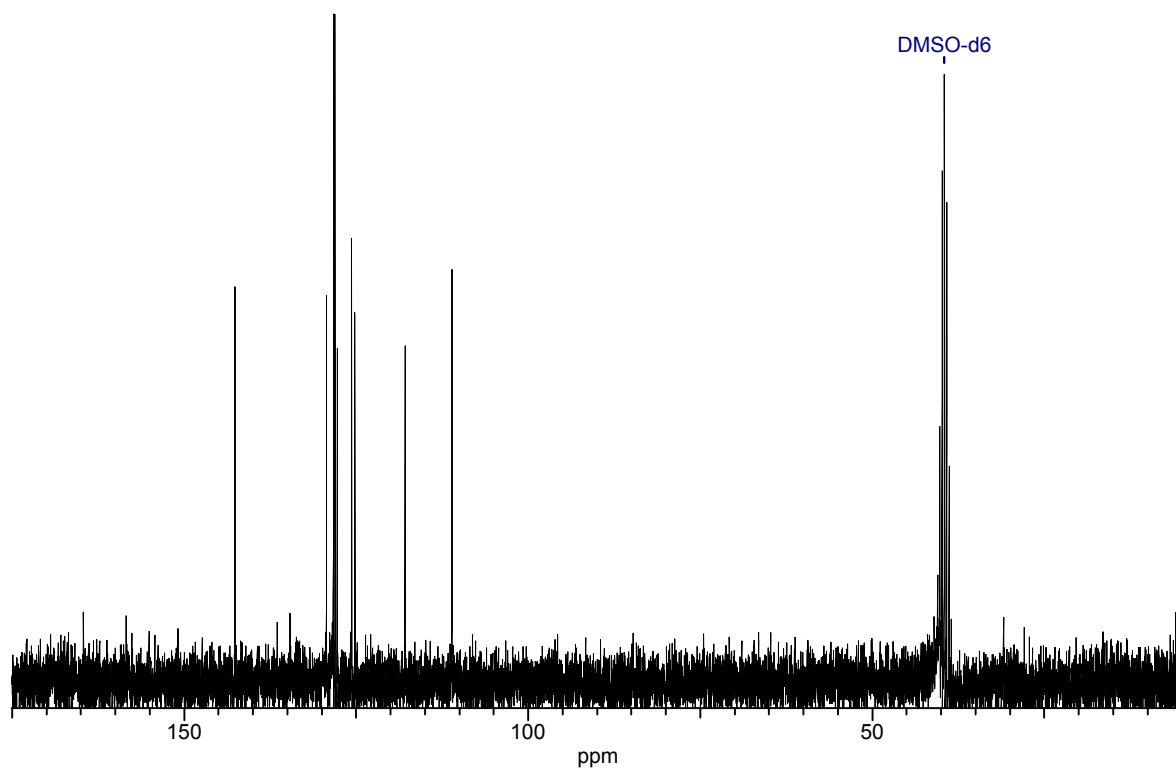
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von synthetischem Lansiumamid B (42).



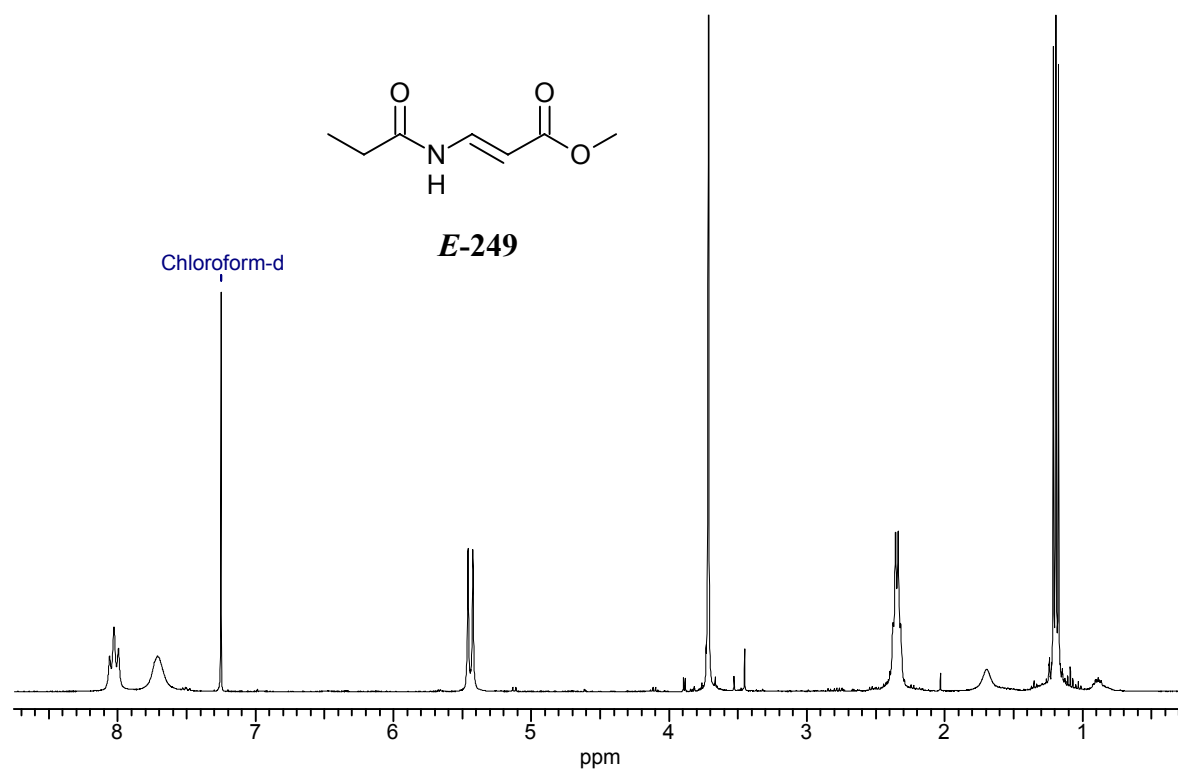
$^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von synthetischem Lansiumamid B (42).



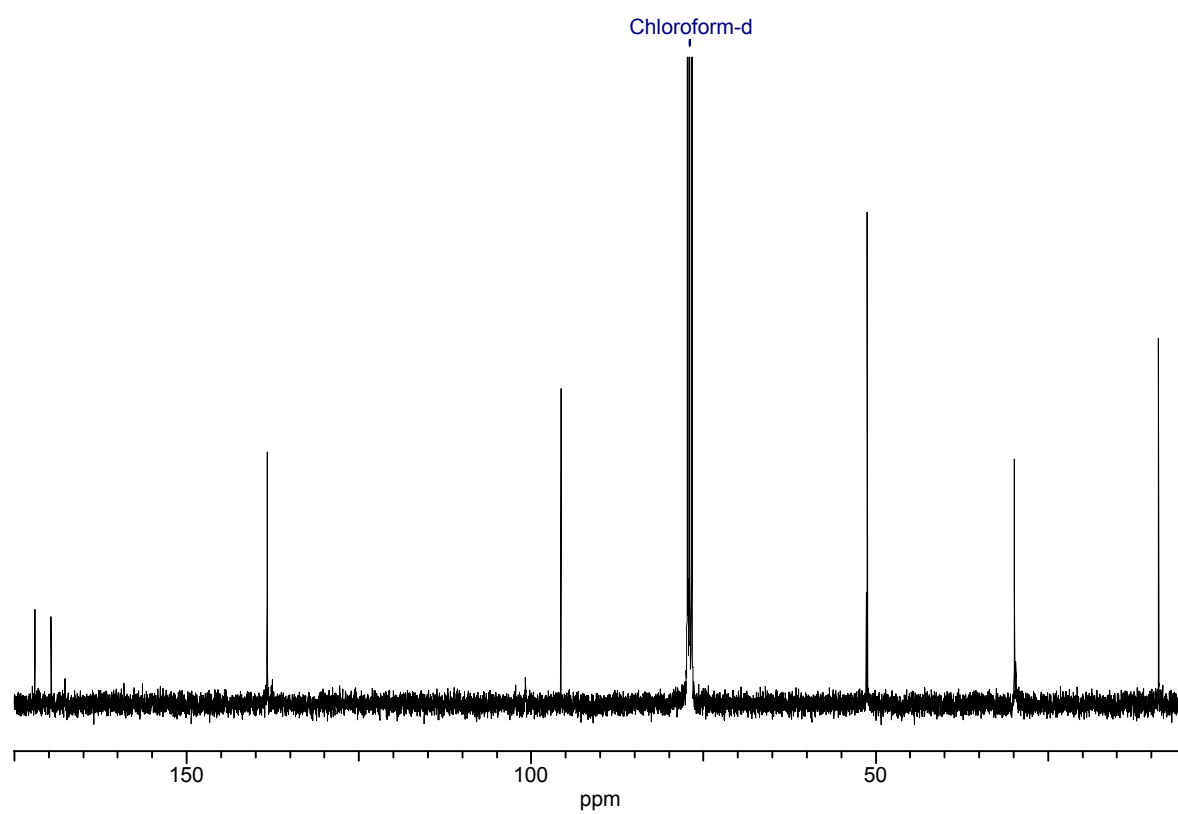
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz, 356 K,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von synthetischem Lansamid-I (**43**).



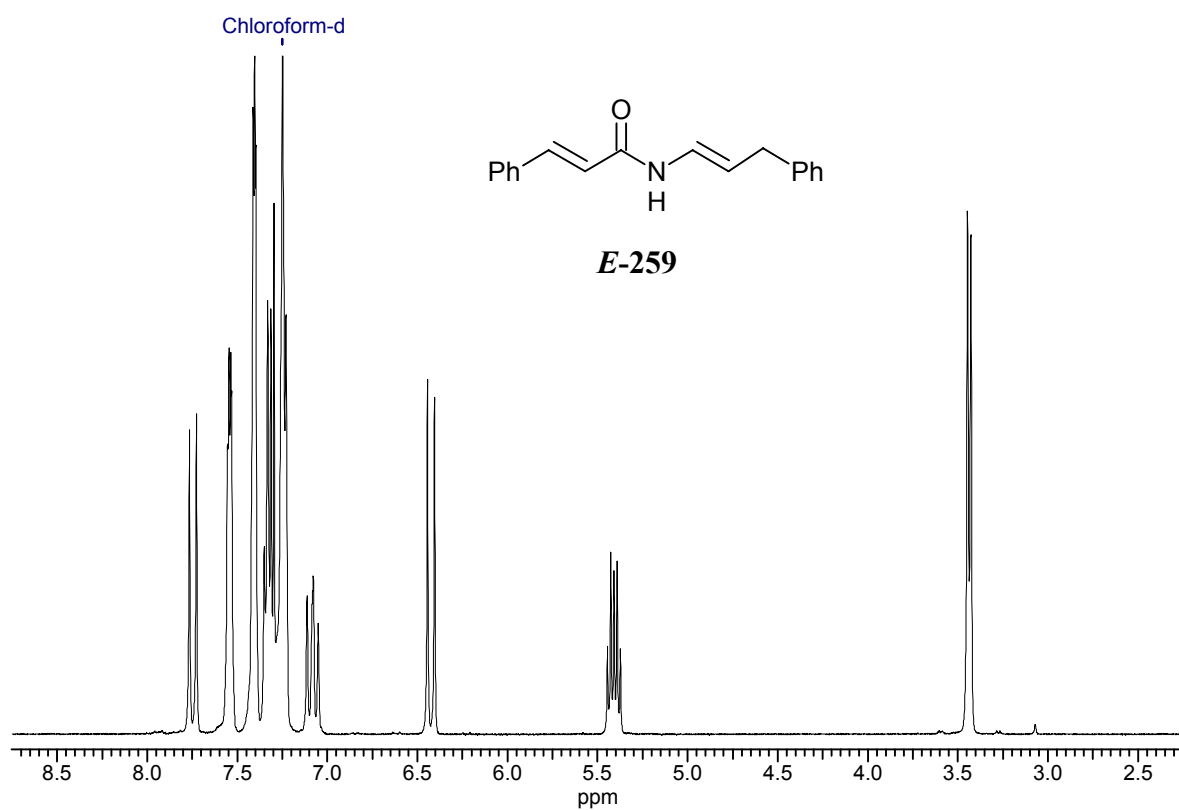
$^{13}\text{C-Spektrum}$  (62.9 MHz, 356 K,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von synthetischem Lansamid-I (**43**).



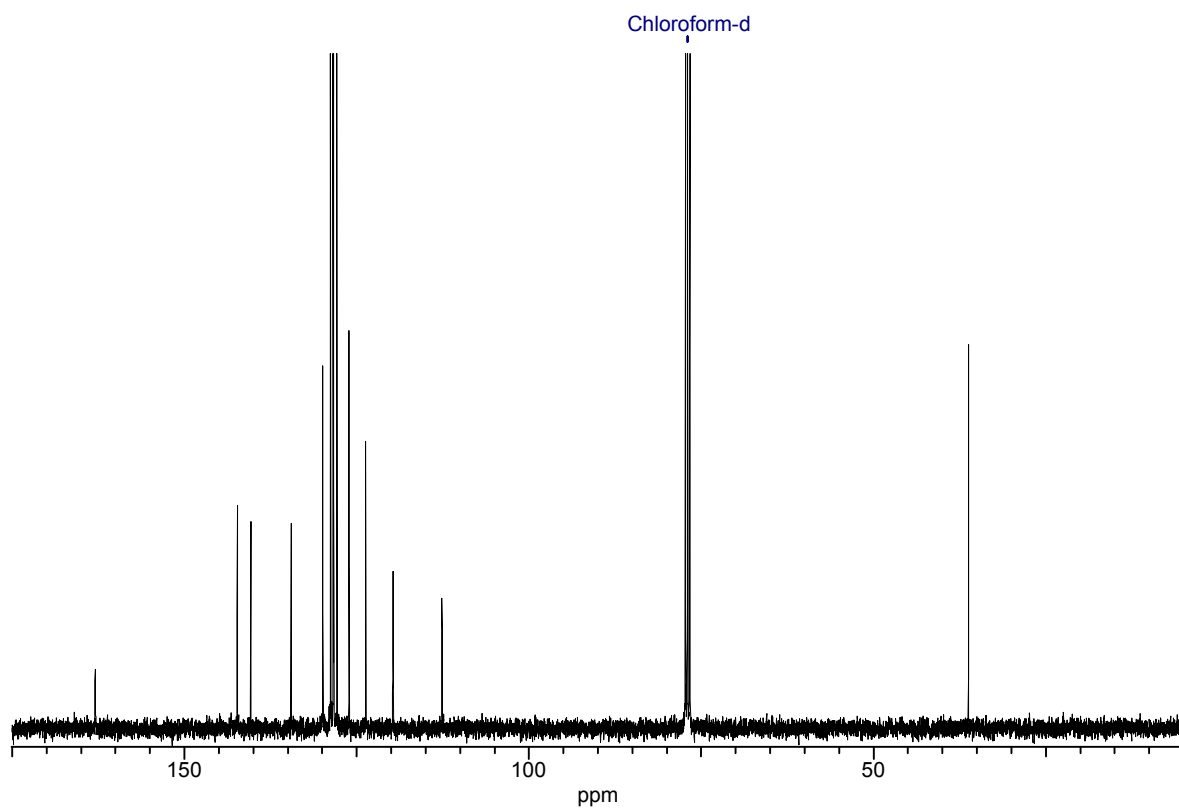
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von *E*-249.



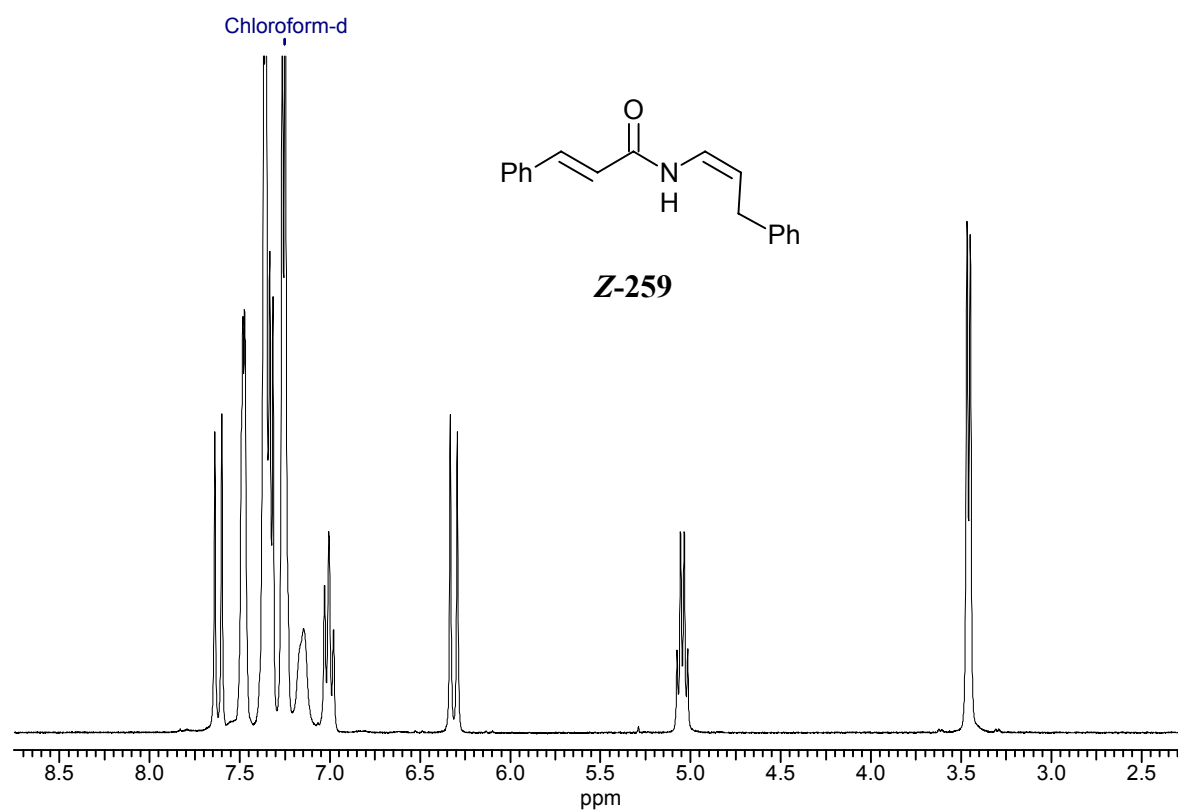
<sup>13</sup>C-Spektrum (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von *E*-249.



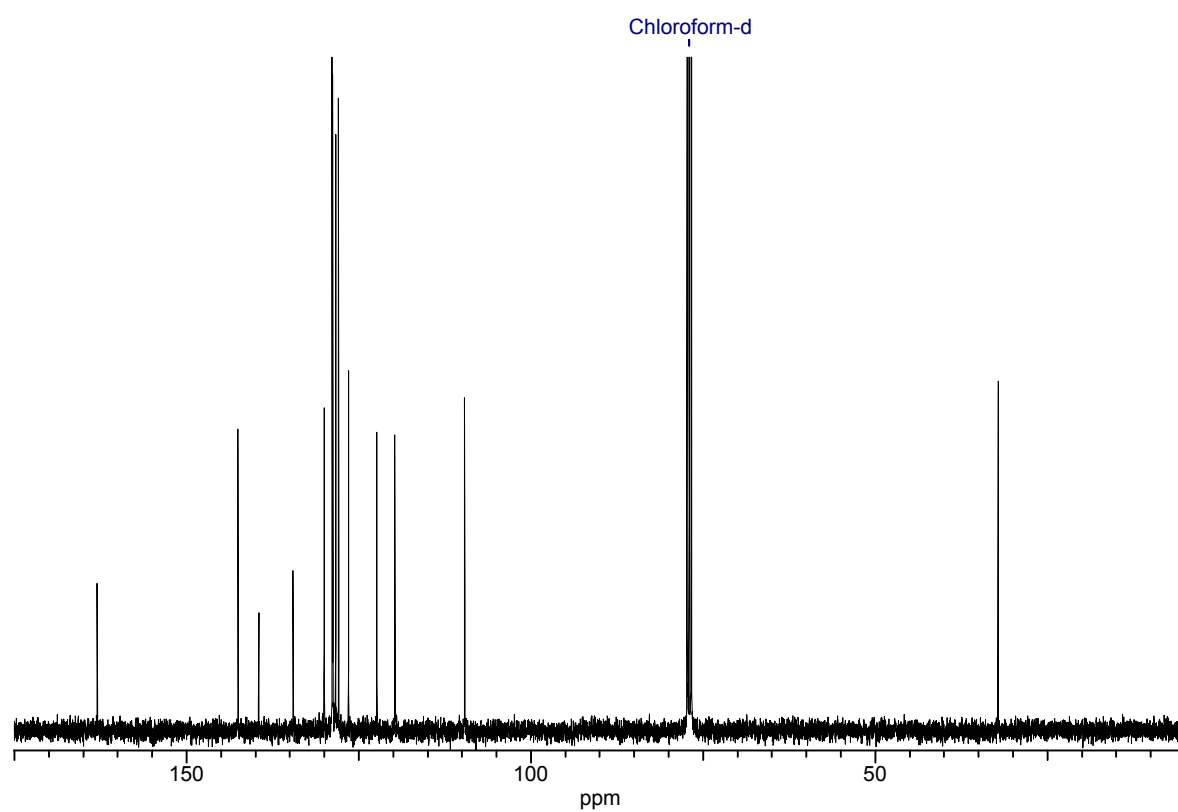
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ***E*-259**.



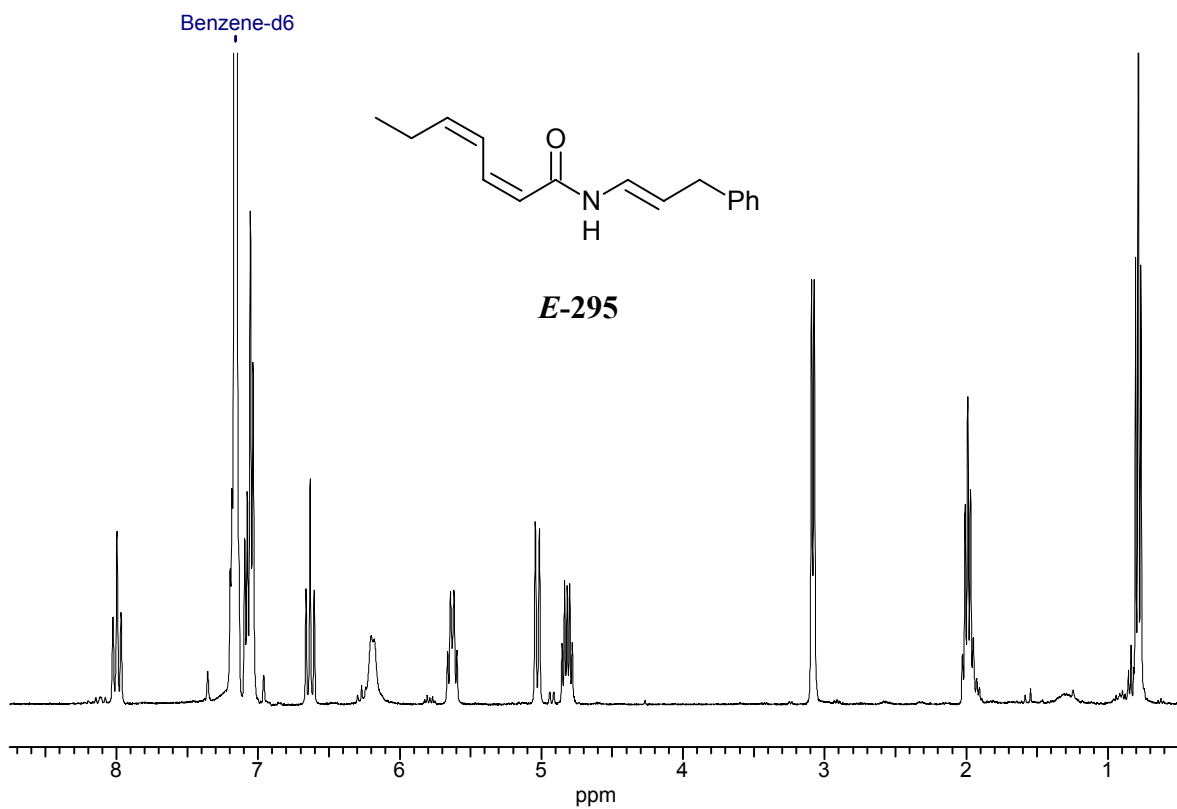
$^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ***E*-259**.



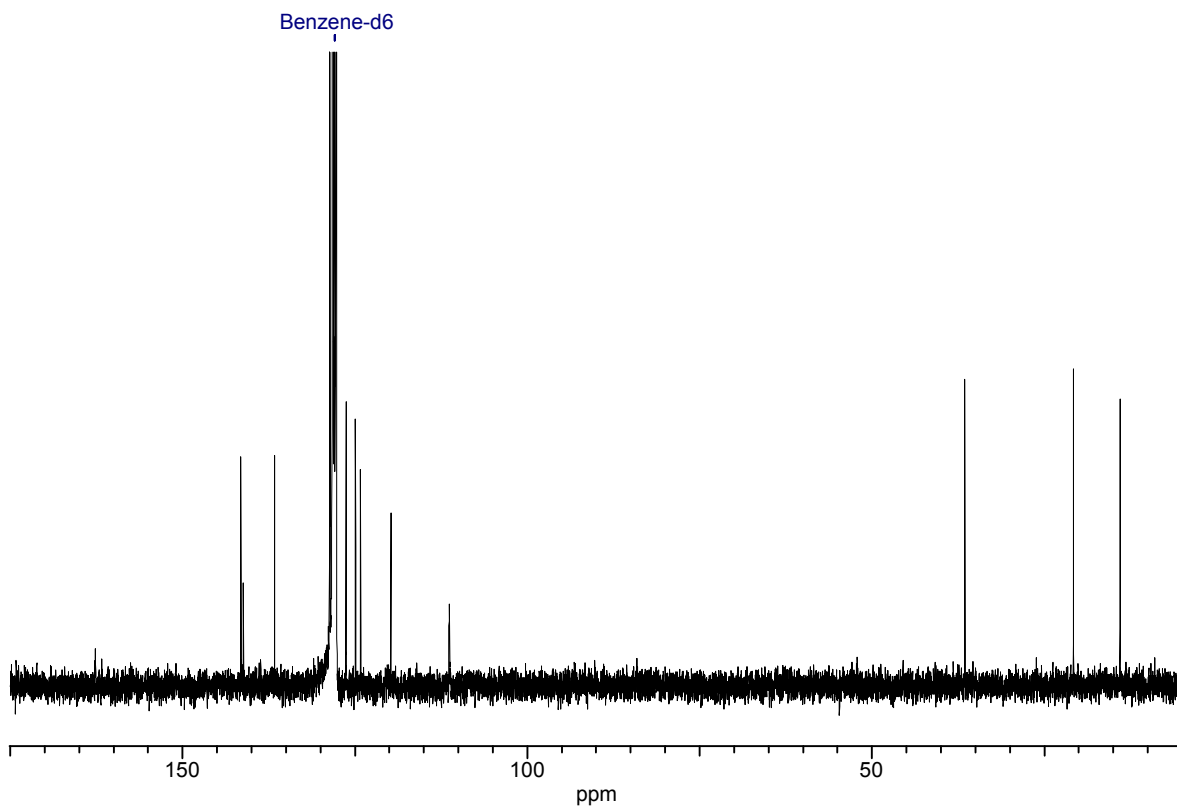
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **Z-259**.



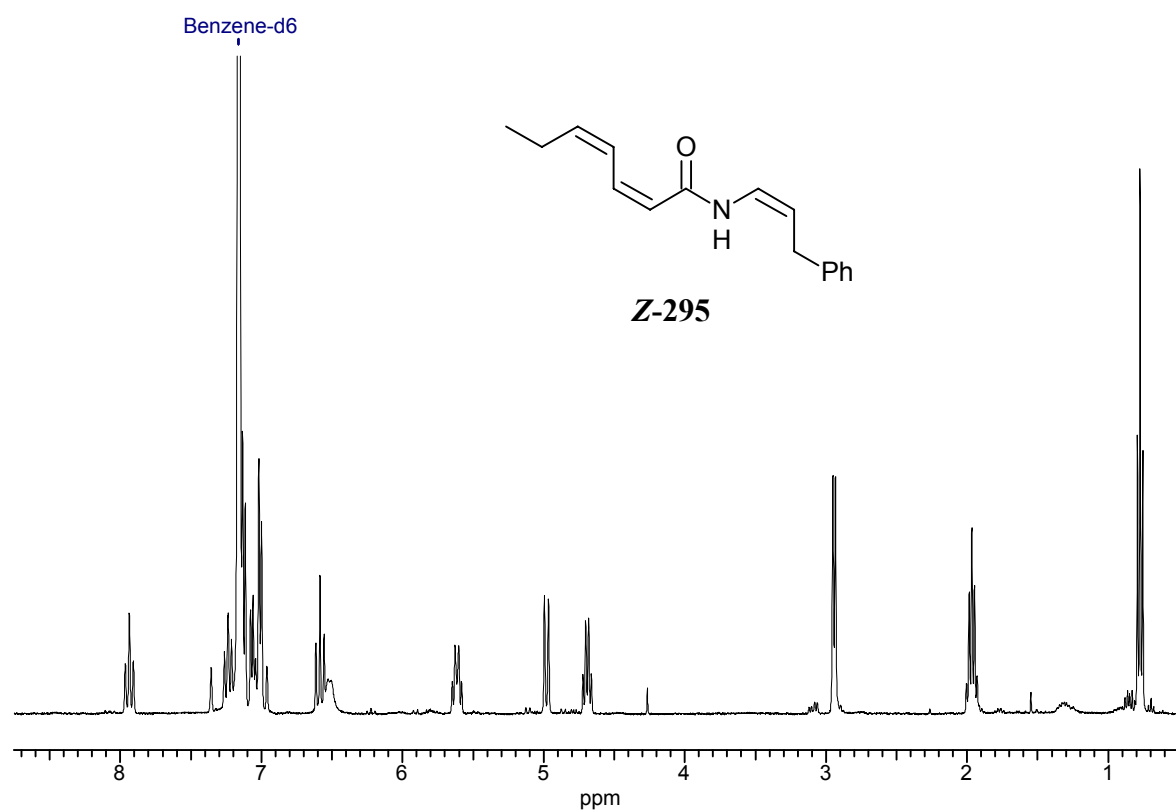
$^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **Z-259**.



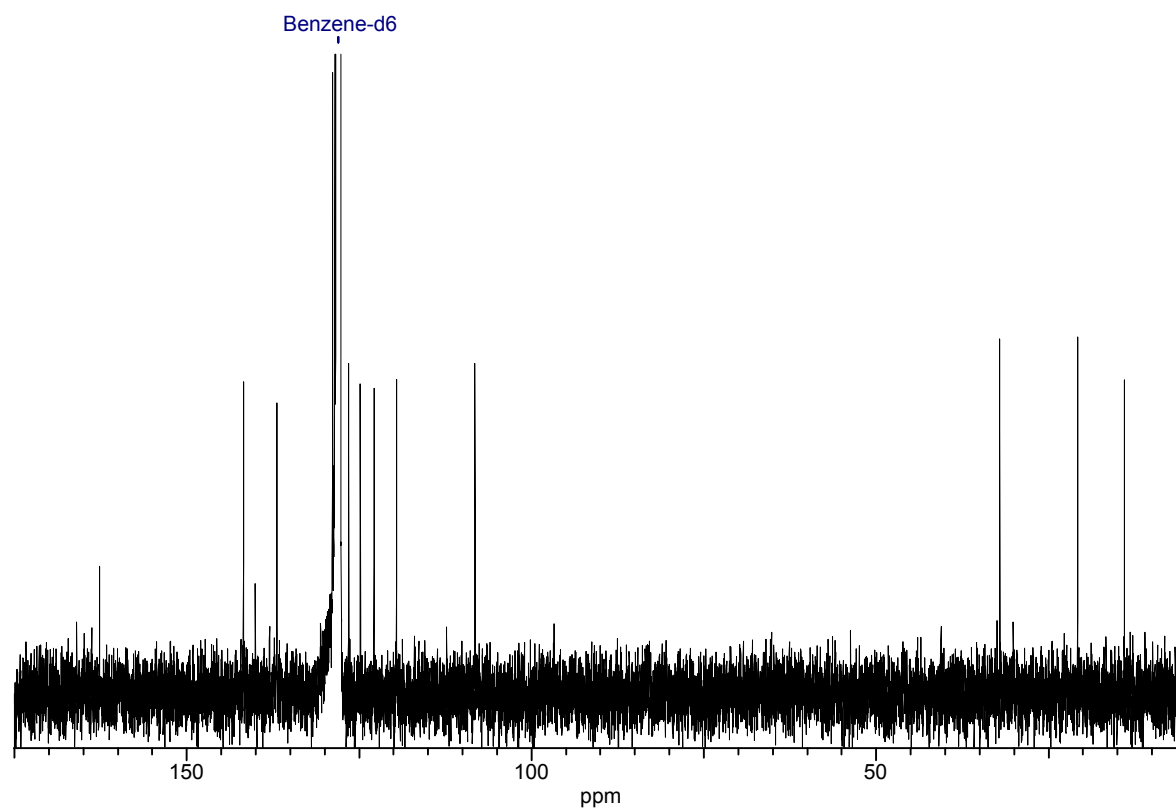
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von *E*-295.



<sup>13</sup>C-Spektrum (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von *E*-295.

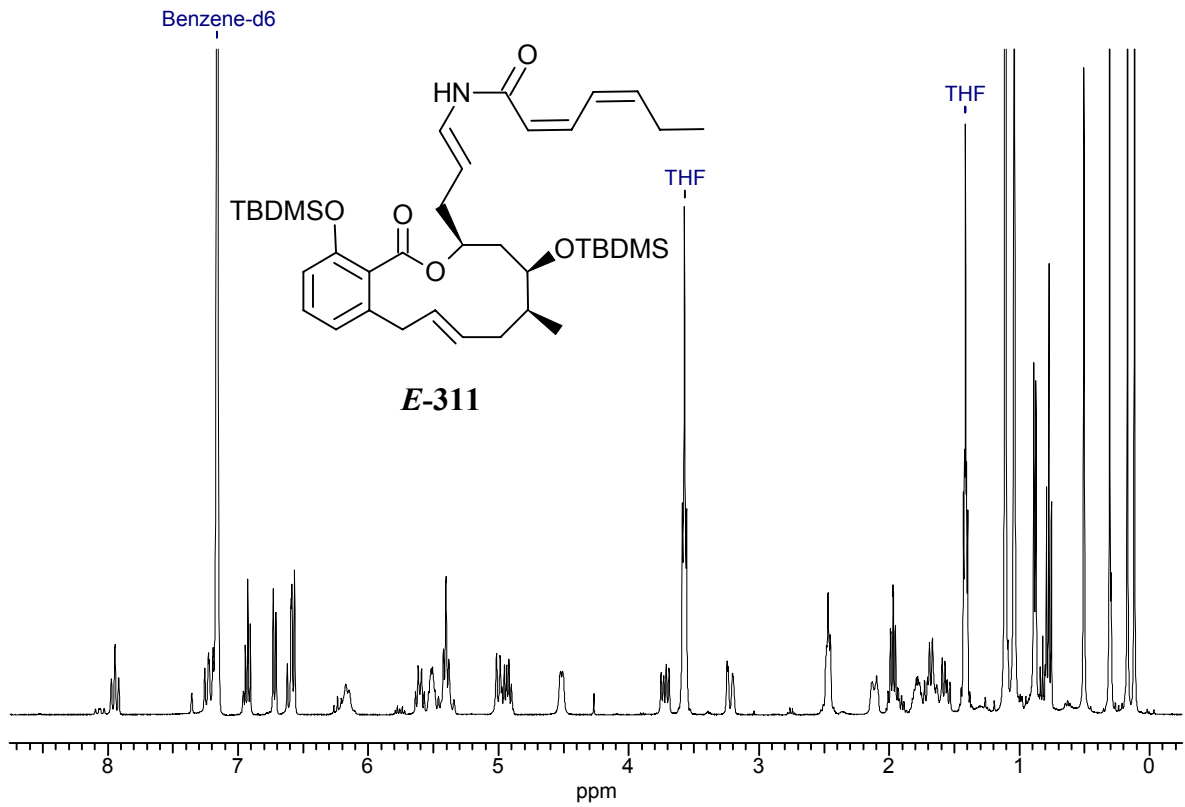


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von **Z-295**.

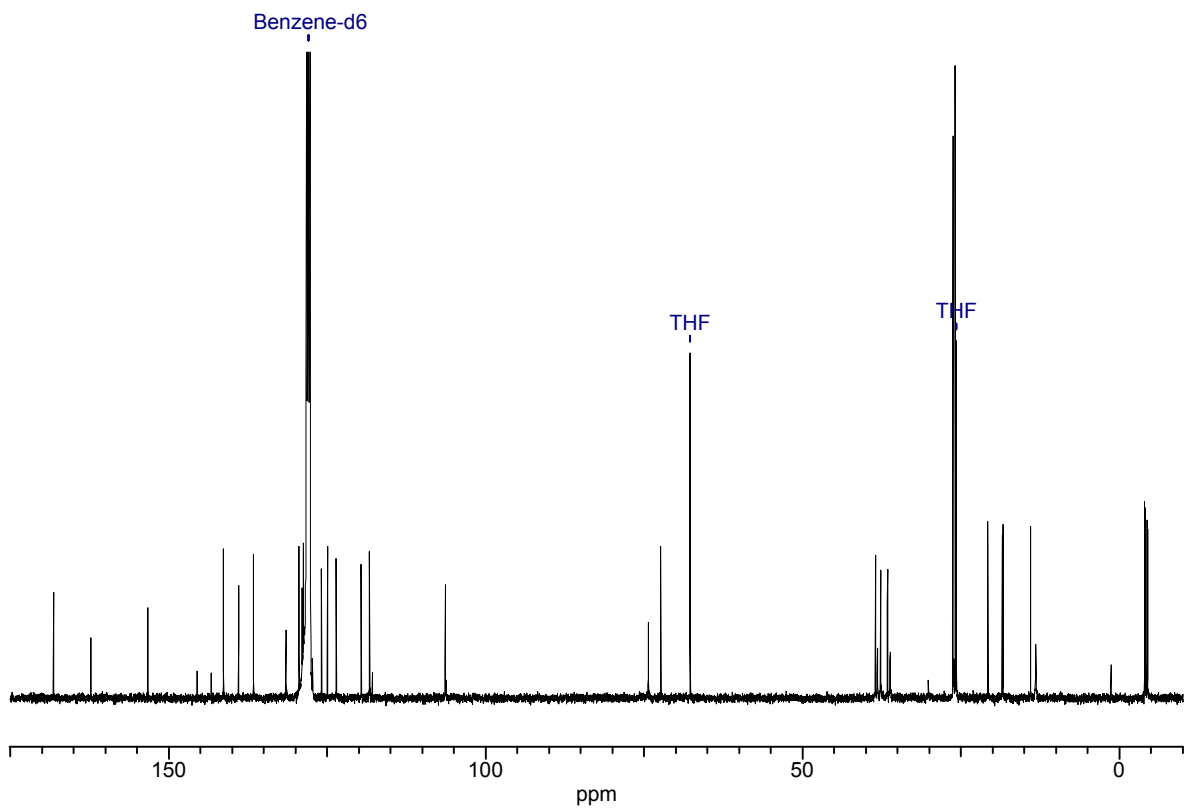


$^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von **Z-295**.

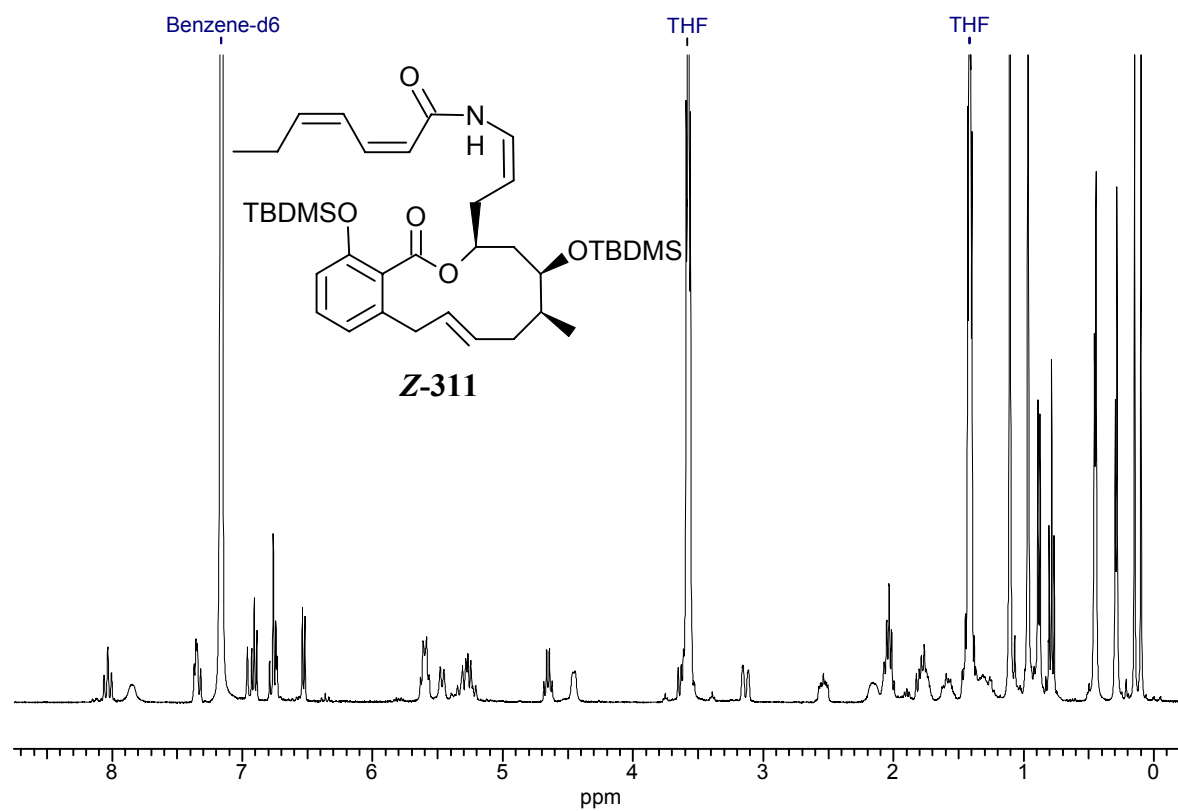




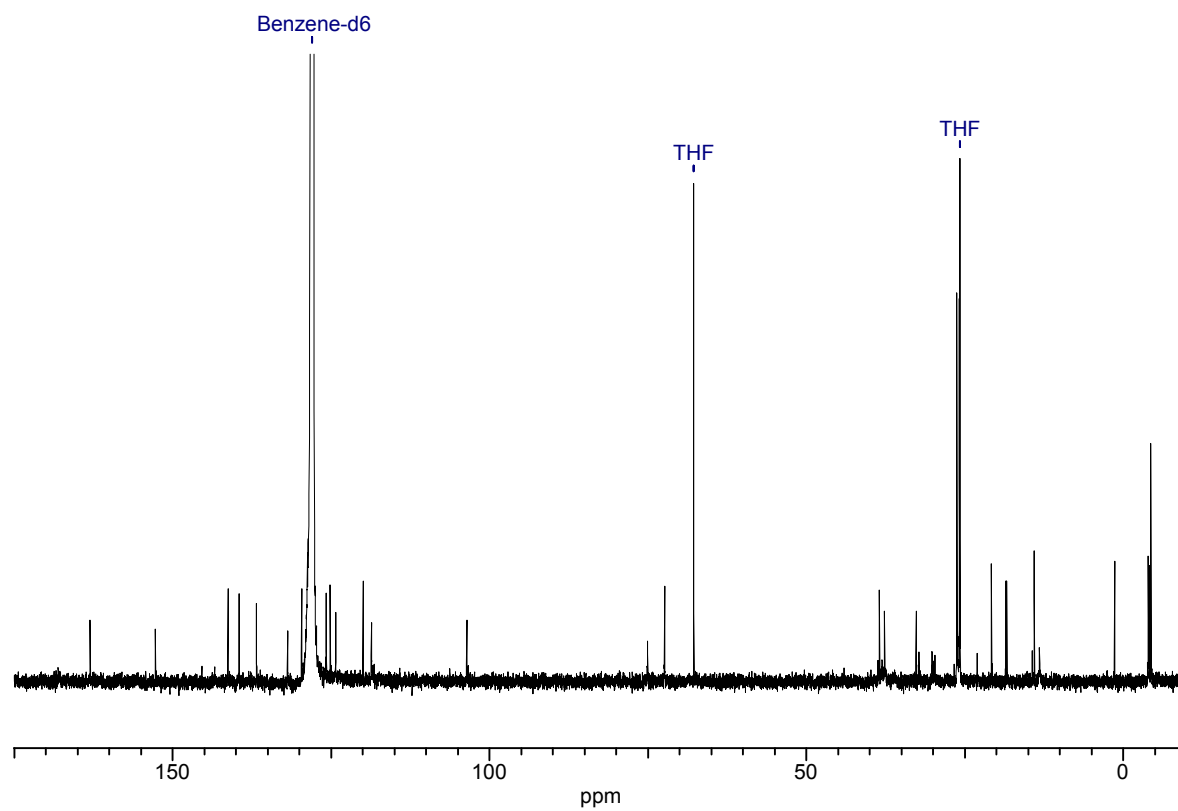
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von **E-311**.



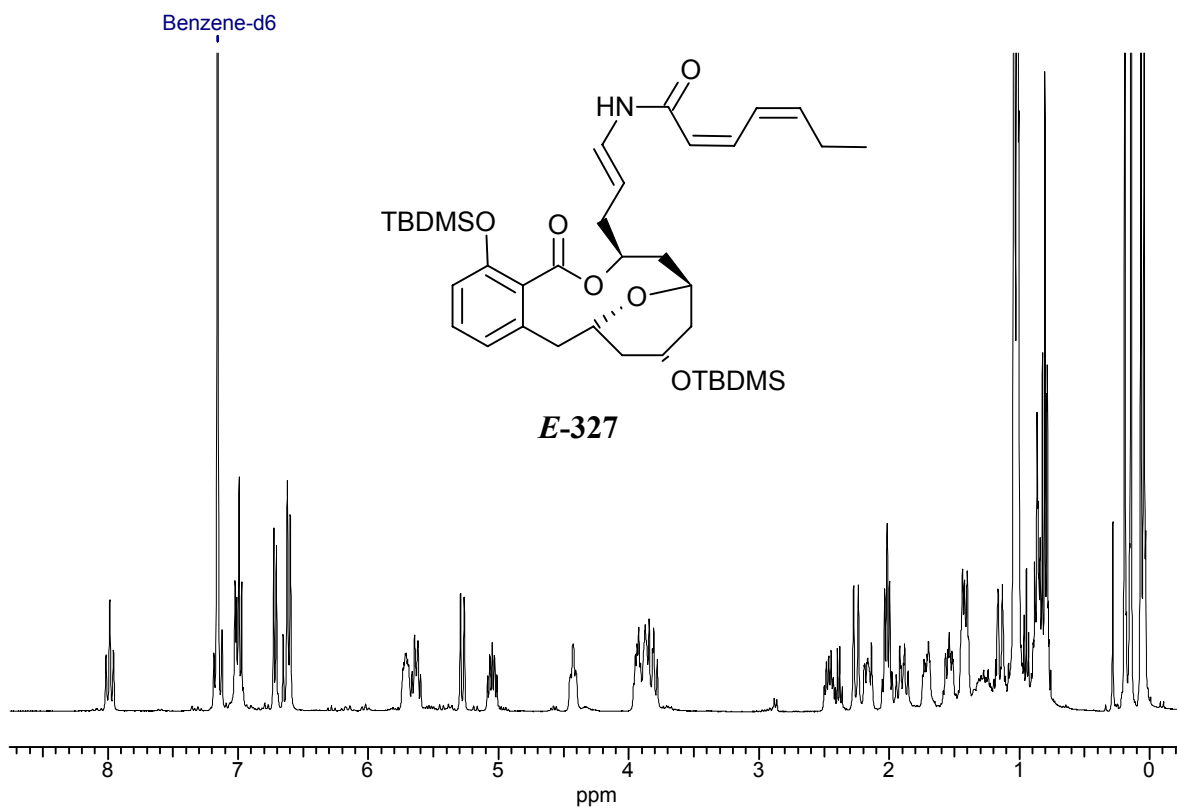
$^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von **E-311**.



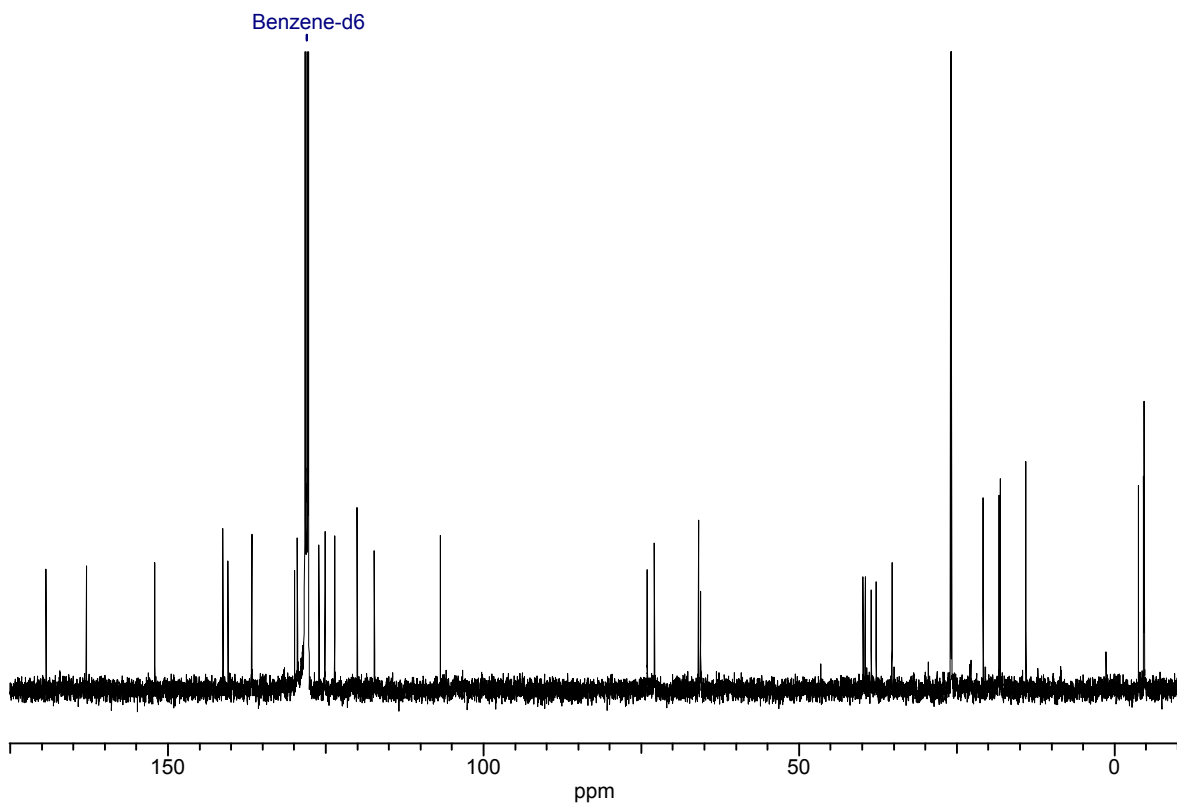
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von **Z-311**.



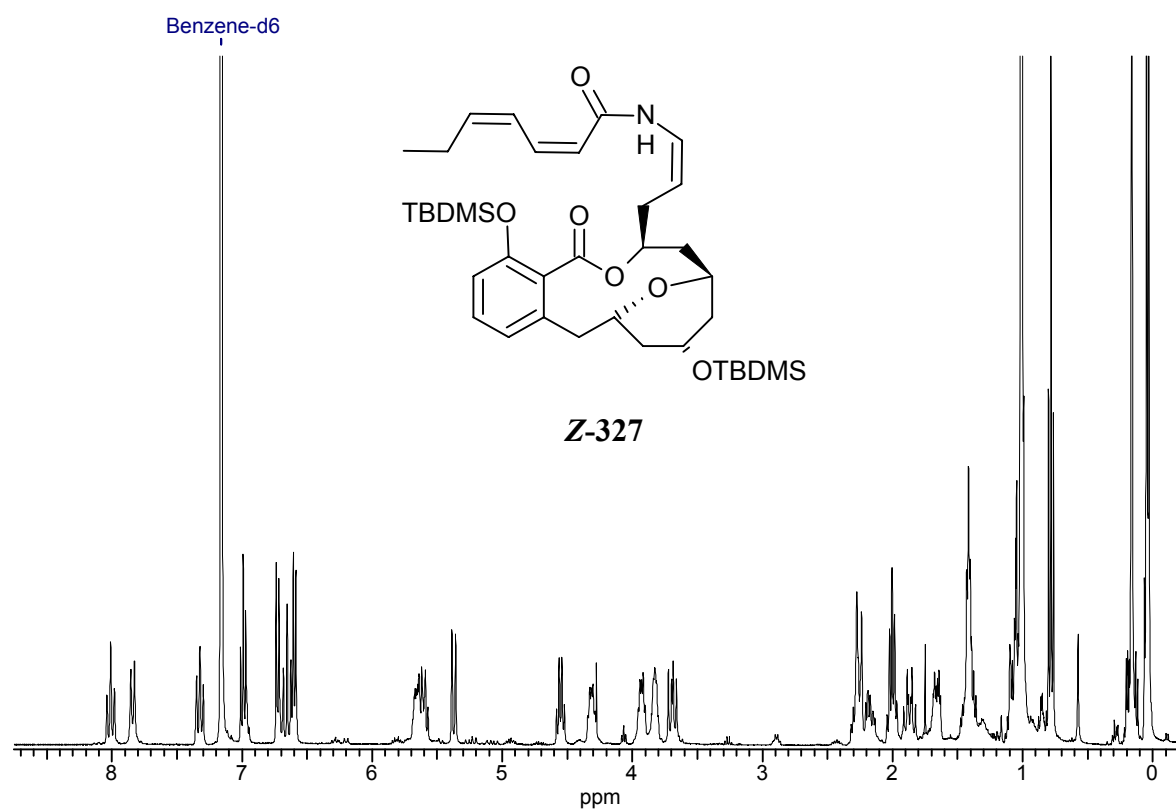
$^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von **Z-311**.



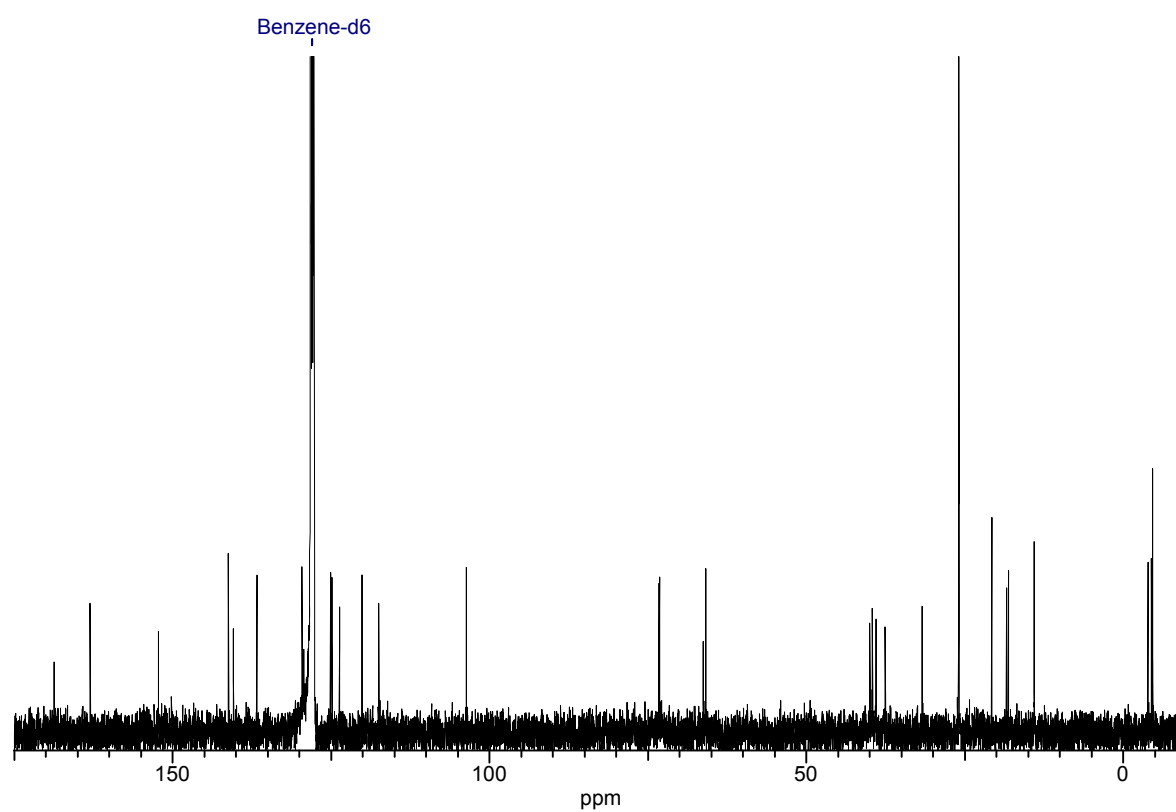
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von ***E-327***.



$^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von ***E-327***.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von **Z-327**.



$^{13}\text{C-Spektrum}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von **Z-327**.

## 2. Abkürzungen

abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
ADP	Adenosindiphosphat
AIBN	Azobisisobutyronitril
Äquiv.	Äquivalente
Ar	Aryl
ATP	Adenosintriphosphat
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
best.	bestimmt
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
ca.	circa
COSY	correlated spectroscopy
CSA	Campfer-10-sulfonsäure
CuTc	Kupfer(I)-thiophencarboxylat
d	Tag(e)
$\Delta$	Erhitzen
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenacetone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)-ferrocen
ee	Enantiomerenüberschuss

---

EI	Elektronenstoßionisation
Enant.	Enantiomer
ESI	Elektronensprayionisation
et al.	und andere
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
FD	Feld Desorption
FT	Fourier transform
g	Gramm
ges.	gesättigt
GI <sub>50</sub>	50% Growth Inhibition
h	Stunde(n)
HMBC	hetero multiple bond connectivity
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HMQC	heteronuclear multiple quantum connectivity
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IC <sub>50</sub>	50% Inhibition Concentration
ICR	Ion cyclotron resonance
IR	Infrarot
k	kilo (x 10 <sup>3</sup> )
K	Kelvin
Kat.	Katalysator
L	Liter
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m	milli (x 10 <sup>-3</sup> )
M	molar
μ	mikro (x 10 <sup>-6</sup> )
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MHz	Megahertz

---

min	Minute(n)
mol	Mol
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl
n	nano (x 10 <sup>-9</sup> )
N	normal
<i>n</i>	unverzweigt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NCI	National Cancer Institute
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OPP	Diphosphatrest
Ox.	Oxidation
<i>p</i>	<i>para</i>
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
PS	Polystyrol
Py	Pyridin
R	Rest
Red.	Reduktion
<i>R<sub>f</sub></i>	ratio to front
s	Sekunden
Schmp.	Schmelzpunkt
sp.	nicht identifizierte Spezies
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
<i>t</i>	<i>tertiär</i>
TASF	Tris-(dimethylamino)-schwefel-(trimethylsilyl)-difluorid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

---

TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
Teoc	Trimethylsilylethylcarbonyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMSOTf	Trimethylsilyltriflat
Tos	Toluolsulfonyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
UV	Ultraviolett



### 3. Literaturverzeichnis

- [1] G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, *Naturstoffchemie*, 2. Auflage, Springer, Berlin **2002**.
- [2] G. Graichen, *Heilwissen versunkener Kulturen*, Econ, Berlin **2004**.
- [3] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.
- [4] V. Hellwig, *Chemie in unserer Zeit* **2002**, *1*, 22-28.
- [5] R. B. Silverman, *Medizinische Chemie*, VCH, Weinheim **1995**.
- [6] P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 3. Auflage, Hirzel, Stuttgart **1997**.
- [7] CD Römpp, *Chemielexikon*, Version 2.00, Thieme, Stuttgart **1995**.
- [8] K. Roth, S. Hoeft-Schleeh, *Chemie in unserer Zeit* **2002**, *6*, 390-402.
- [9] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126.
- [10] (a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim **1996**. (b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim **2003**. (c) K. C. Nicolaou, Perspectives in Total Synthesis, Vortrag, *International Symposium on Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry*, Moskau, 5. bis 8. Mai **2004**.
- [11] (a) D. J. Newman, G. M. Cragg, K.M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52-60. (b) D. J. Newman, G. M. Cragg, K.M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.
- [12] V. U. Ahmad, M. Zahid, M. S. Ali, A. R. Jassbi, M. Abbas, J. Clardy, E. Lobkovsky, R. B. Tareen, M. Z. Iqbal, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8465-8467.
- [13] H. Sauter, W. Steglich, T. Anke, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1417-1438.
- [14] Internet, <http://www.cancer.gov>, **2004**.
- [15] E. Fujita, M. Node, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1986**, *46*, 77-89.
- [16] F. Akhtar, M. I. Choudhary, M. Z. Iqbal, M. S. Ali, Z. Ali, M. Zahid, V. U. Ahmad, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7561-7564.
- [17] (a) Internet, <http://www.uncwil.edu/arboretum/Salvia%20officinalis%20'Purpurea'.jpg>, **2004**. (b) Internet, <http://www.50plus.at/Default.htm?http%3A/www.50plus.at/zaehne/entzuendungen-im-mund.htm>, **2004**.
- [18] M. Zahid, V. U. Ahmad, *Z. Naturforsch.* **1999**, *54b*, 415-418.
- [19] M. Z. Iqbal, V. U. Ahmad, Z. Ali, M. Abbas, A. R. Jassbi, M. Zahid, M. S. Ali, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1319-1322.

- [20] V. U. Ahmad, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5337-5340.
- [21] J. K. Vohs, G. H. Robinson, Y. Li, G. Majetich, Y. Wang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3847-3850.
- [22] (a) G. Majetich, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4979-4980. (b) H. W. Dorn, W. H. Warren, J. L. Bullock, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 144-147.
- [23] R. Shen, C. T. Lin, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889-7901.
- [24] V. M. Csizmadia, K. M. Koshy, K. C. M. Lau, R. A. McClelland, V. J. Nowlan, T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *101*, 974-979.
- [25] (a) W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856. (b) C. Vanier, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2318-2323.
- [26] J. Kohno, Y. Koguchi, M. Nishio, K. Nakao, M. Kuroda, R. Shimizu, T. Ohnuki, S. Komatsubara, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 990-995.
- [27] (a) J. A. Palermo, P. Blanch Flower, A. M. Seldes, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3097-3100. (b) D. Davyt, W. Entz, R. Fernandez, R. Mariezcurrena, A. W. Mombrú, J. Saldaña, L. Domínguez, J. Coll, E. Manta, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1560-1563. (c) X. Wang, J. A. Porco Jr., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8215-8221.
- [28] R. Jansen, P. Washausen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1085-1089.
- [29] J.-H. Lin, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 621-622.
- [30] Internet, <http://www.hort.purdue.edu/newcrop/morton/wampee.html>, **2004**.
- [31] (a) Internet, <http://www.hktee.com/tree/Clausena%20lansium.htm>, **2004**. (b) Internet, <http://www.thai.net/mafaijeen/>, **2004**.
- [32] D. Prakash, K. Raj, R. S. Kapil, S. P. Popli, *Ind. J. Chem., Section B* **1980**, *19B*, 1075-1076.
- [33] R. J. K. Taylor, I. Stefanuti, S. A. Smith, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3735-3738.
- [34] C. Brehm, Y. Cancho-Gran, A. Fürstner, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3955-3957.
- [35] (a) T. C. McKee, M. R. Boyd, E. J. Bowman, B. J. Bowman, P. Belfiore, J. A. Beutler, Y. Hayakawa, S. Gagliardi, C. Farina, J. W. Kim, *J. Pharm. Exp. Ther.* **2001**, *297*, 114-120. (b) K. Furihata, Y. Hayakawa, T. Tomikawa, K. Shin-Ya, N. Arao, K. Nagai, K.-I. Suzuki, *J. Antib.* **2003**, *56*, 905-908.
- [36] (a) G. Werner, H. Hagenmaier, H. Drautz, A. Baumgartner, H. Zähler, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 110-115. (b) J. A. Marshall, N. D. Adams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2897-2900. (c) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem* **2000**, *67*, 733-740.

- [37] (a) H. Kinashi, K. Someno, K. Sakaguchi, T. Higashijima, T. Miyazawa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3857-3860. (b) K. U. Bindseil, A. Zeeck, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 305-312. (c) I. Paterson, V. A. Doughty, M. D. McLeod, T. Trieselmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1364-1368; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1308-1312.
- [38] Internet, <http://www.wissenschaft-online.de/abo/lexikon/biochemie/628>, **2004**.
- [39] (a) H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore, J. E. Darnell, *Molekulare Zellbiologie*, Spektrum, Heidelberg **2001**. (b) M. Bauer, *Dissertation*, Eberhardt-Karls-Universität, Tübingen **2002**.
- [40] J. Koolman, K.-H. Röhm, *Taschenatlas der Biochemie*, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart **1998**.
- [41] T. Nishi, M. Forgac, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 94-103.
- [42] M. R. Boyd, J. A. Beutler, J. H. Cardellina II, K. L. Erickson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8188-8192.
- [43] M. R. Heinrich, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität, München **2003**.
- [44] Internet, <http://www.calacademy.org/research/izg/SFBay2K/Haliclona.htm>, **2004**.
- [45] (a) Y. Wu, L. Esser, J. K. De Brabander, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4478-4480; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4308-4310. (b) A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298. (c) D. Labrecque, S. Charron, R. Rej, C. Blais, S. Lamothe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2645-2648. (d) B. B. Snider, F. Song, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1817-1820. (e) J. Zheng, A. B. Smith, *Synlett* **2001**, 1019-1023. (f) Y. Wu, J. K. De Brabander, X. Liao, X-S. Xie, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3245-3253. (g) A. B. Smith III, J. Zheng, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6455-6471.
- [46] (a) G. A. Holloway, H. M. Hügel, M. A. Rizzacasa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2200-2204. (b) C. Herb, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8129-8135. (c) K. Yang, T. Haack, B. Blackman, W. E. Diederich, S. Roy, S. Pusuluri, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4007-4009.
- [47] L. Yet, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283-4306.
- [48] M. Bauer, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2205-2208.
- [49] X-S. Xie, D. Padron, X. Liao, J. Wang, M. G. Roth, J. K. De Brabander, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 19755-19763.
- [50] R. Martinez-Zaguilan, R. Lynch, G. Martinez, G. Gilließ, *Am. J. Physiol.* **1993**, *265*, C1015-C1029.

- [51] B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, F. Sasse, *J. Antib.* **1998**, *51*, 1075-1080.
- [52] (a) H. Reichenbach, Gesellschaft für Biochemische Forschung, Braunschweig. (b) Internet, <http://www.microbiology.med.umn.deu/myxobacteria/>, **2004**.
- [53] (a) O. R. Seguil, J. K. De Brabander, A. Bhattacharjee, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1217-1220. (b) R. Baati, D. W. Kim, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3853-3856. (c) A. O'Brate, P. Giannakakou, K. C. Nicolaou, D. W. Kim, R. Baati, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6177-6191. (d) Q. Su, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2425-2430.
- [54] (a) A. Lewis, I. Stefanuti, S. A. Swain, S. A. Smith, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5549-5552. (b) A. Lweis, I. Stefanuti, S. A. Swain, S. A. Smith, R. J. K. Taylor, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 104-116. (c) B. R. Graetz, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3357-3360. (d) H. Hilli, J. White, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1289-1292.
- [55] J. Hong, K. Yamaki, K. Ishihara, J. W. Ahn, O. Zee, K. Ohuchi, *J. Pharm. Pharmacol.* **2003**, *55*, 1299-1306.
- [56] R. Shen, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333-1336.
- [57] I. L. Doerr, R. E. Willette, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3878-3887.
- [58] (a) M. Furber, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1.* **1986**, 1809-1815. (b) M. Furber, R. J. K. Taylor, S. Burford, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3285-3288.
- [59] B. B. Snider, F. Song, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 407-408.
- [60] E.-I. Negishi, F. Liu, in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, pp. 1-47.
- [61] R. S. Coleman, P.-H. Liu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 577-580.
- [62] T. Kondo, A. Tanaka, S. Kotachi, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 413-414.
- [63] (a) I. Paterson, C. Fowden, C. Watson, *Synlett* **1995**, 209-211. (b) C. A. Zezza, M. B. Smith, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 729-740.
- [64] A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1479-1482.
- [65] S.-F. Chen, E. Ho, P. S. Mariano, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7013-7026.
- [66] S. Lin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 530-533.
- [67] M. Hesse, S. A. Sergeyev, *Hel. Chim. Acta* **2003**, *86*, 750-755.
- [68] T. K. Chakraborty, P. Laxman, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2645-2648.
- [69] S. M. Kühnert, *Diplomarbeit*, Eberhardt-Karls-Universität, Tübingen **1999**.

- [70] T. Kitahara, K. Kuramochi, Y. Osada, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9447-9454.
- [71] D. J. Wallace, D. J. Klauber, C. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4749-4752.
- [72] (a) U. Schmidt, J. Wild, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 996-998. (b) U. Schmidt, M. Zöh, A. Lieberknecht, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1002-1004. (c) B. A. Horenstein, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6242-6246. (d) D. Kim, Y. Li, B. A. Horenstein, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7119-7122. (e) T. Laib, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7645-7649.
- [73] R. H. Burnell, S. Caron, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1446-1454.
- [74] H. G. O. Becker et al., *Organikum*, 20. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim **1999**.
- [75] M. Srebnik, R. Mechoulam, *Synthesis* **1983**, 1046-1048.
- [76] G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano, J. L. G. Ruano, M. C. Carreno, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5328-5331.
- [77] (a) T. McCreadie, L. A. Parquette, *J. Chem. Soc.* **1971**, *36*, 1402-1405. (b) Y. Cui, X. Wang, X. Pan, Y. Chen, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10659-10666.
- [78] J. B. Lambert, G. Mark, P. Magyar, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3059-3067.
- [79] (a) L. M. Harwood, C. J. Moody, J. M. Percy, *Experimental Organic Chemistry*, 2. Auflage, Blackwell Science, Oxford **1999**. (b) S. Natelson, S. P. Gottfried, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1001-1002.
- [80] (a) M. Suzuki, R. Noyori in *Organocopper Reagents – A Practical Approach* (Eds.: R. J. K. Taylor), University Press, Oxford **1994**. (b) E. S. Binkley, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2156-2160. (c) K. Yang, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3615-3626. (d) D. Crich, D. Batty, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, *23*, 3193-3204. (e) A. H. Reyes, R. C. Almanza, *Synthetic Comm.* **1993**, *23*, 867-874.
- [81] (a) K. Suzuki, C. Akiyama, M. Morimoto, T. Saito, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10757-10758. (b) T. Saito, M. Morimoto, C. Akiyama, K. Suzuki, T. Ochiai, K. Takeuchi, T. Suzuki, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11633-11644.
- [82] C. R. Harris, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 812-816.
- [83] H. Kotsuki, D. Pollart, J. Monforte, B. H. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 705-708.
- [84] G. J. Arango, V. Munoz, A. Angelo, A. Fournet, D. Cortes, R. Hocquemiller, A. Cave, S. H. Myint, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 445-452.

- [85] N. Jeong, M. C. P. Yeh, P. Knochel, S. C. Berk, *Organometallics* **1990**, *9*, 3053-3064.
- [86] (a) D. P. Curran, M. J. Totleben, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6050-6058. (b) D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Totleben, *Synlett* **1992**, 943-961.
- [87] (a) A. Di Scala, S. Garbacia, F. Helion, M.-I. Lannou, J.-L. Namy, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *17*, 2989-2995. (b) L. F. Silva Jr., K. C. Spencer, G. A. Molander, M. S. Quirnbach, J. Balsells, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2257-2260. (c) C. Bied, J. Collin, H. B. Kagan, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3877-3890.
- [88] T. Inokuchi, H. Kawafuchi, S. Torii, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4983-4985.
- [89] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. J. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458.
- [90] (a) L. Lombardo, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 81-89. (b) J.-M. Galano, G. Audran, L. Mikolajczyk, H. Monti, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 323-326.
- [91] B. R. Baker, I. F. Cottrell, P. D. Ravenscroft, C. J. Swain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2463-2468.
- [92] (a) E. Vedejs, W. H. Dent III, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6861-6862. (b) E. Vedejs, W. H. Dent III, J. T. Kendall, P. A. Oliver, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3556-3567.
- [93] C. Chiappe, G. L. Moro, G. Bellucci, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6214-6217.
- [94] D. L. Boger, *Modern Organic Synthesis*, 1. Auflage, Rush Press, San Diego **1999**.
- [95] K. Fukatsu, N. Fujii, S. Ohkawa, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 1521-1526.
- [96] S.-T. Chen, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4349-4357.
- [97] (a) K. Maruika, J. Sato, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5449-5450. (b) G. M. Salamonczyk, K. Han, Z.-w. Guo, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6893-6900.
- [98] L. Carman, L. D. Kwart, T. Hudlicky, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 169-182.
- [99] R. E. Ireland, P. Maienfisch, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 640-651.
- [100] (a) S. C. Welch, J.-M. Assercq, J.-P. Loh, S. A. Glase, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1440-1450. (b) S. C. Welch, J. M. Gruber, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 385-389.
- [101] F. Ramiandrasoa, F. Tellier, *Synthetic Comm.* **1990**, *20*, 333-344.
- [102] J. Li, X. Lu, S. Ma, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 709-713.
- [103] (a) K. Mori, J.-L. Brevet, *Synthesis* **1991**, *12*, 1125-1129. (b) G. Arsequell, G. Fabrias, A. Guerrero, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2739-2742. (c) W. P. Norris, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1579-1580.
- [104] C. J. Rao, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4593-4596.

- [105] B. Crousse, F. Ferri, M. Alami, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 114-123.
- [106] J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 813-817.
- [107] D. Y. Curtin, J. W. Crump, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1922-1926.
- [108] J. D. Copp, L. A. Hay, F. O. Ginah, D. Mitchell, T. M. Koenig, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5050-5058.
- [109] (a) M. Lissel, E. V. Dehmlow, *Lieb. Ann. Chem.* **1980**, 1, 1-13. (b) L. Brandsma, H. D. Verkruijsse, *Synthesis* **1990**, 11, 984-985. (c) L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2. Auflage, Elsevier, Amsterdam **1988**.
- [110] (a) J. M. Montierth, N. E. Schore, D. R. DeMario, M. J. Kurth, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11741-11748. (b) P. I. Svirskaya, C. C. Leznoff, *Synthetic Comm.* **1980**, 10, 391-397.
- [111] (a) C. Berthelette, D. St-Martin, A. B. Charette, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5149-5153. (b) P. Potier, N. A. Sasaki, L. Ermolenko, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 15, 2465-2474. (c) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28. (d) M. Yus, D. A. Alonso, E. Alonso, C. Najera, D. J. Ramon, *Tetrahedron* **1997**, 53, 4835-4856.
- [112] (a) M. V. Lock, B.F. Sagar, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 690-696. (b) N. A. Khatri, S. M. Weinreb, H. F. Schmitthenne, J. Shringarpure, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6387-6393. (c) J. Villieras, N. Rambaud, *Org. Synth.* **1987**, 66, 220-225.
- [113] (a) D. R. Williams, D. A. Brooks, M. A. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4924-4925. (b) A. B. Smith, Z. Wan, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3738-3753.
- [114] F. A. Luzzio, D. P. Zacherl, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2285-2288.
- [115] A. S. Kende, K. R. Guertin, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5369-5372.
- [116] B. P. Branchaud, P. Tsai, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5475-5478.
- [117] (a) M. Petrini, T. Mecozzi, *Syn. Lett.* **2000**, 1, 73-74. (b) M. Petrini, T. Mecozzi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8970-8972.
- [118] R. C. Hoye, M. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9576-9577.
- [119] A. B. McLaren, J. B. Sweeney, *Synlett* **2000**, 11, 1625-1627.
- [120] T. Iimori, Y. Ohtsuka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1209-1212.
- [121] H. R. Penton Jr., E. A. Taylor, E. M. Burgess, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 29-31.
- [122] (a) S. M. Weinreb, B. Nader, T. R. Bailey, R. W. Franck, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7573-7580. (b) M. A. Casadei, S. Cesa, F. M. Moracci, *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, 123, 457-462.

- [123] (a) C. Herb, *Dissertation*, Eberhardt-Karls-Universität, Tübingen **2004**. (b) C. Herb, A. Bayer, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2004**, im Druck.
- [124] K. A. H. Chehade, K. Kiegiel, R. J. Isaacs, J. S. Pickett, K. E. Bowers, C. A. Fierke, D. A. Andres, H. P. Spielmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8206-8219.
- [125] T. Tokoroyama, T. Aoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4151-4157.
- [126] (a) S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082-1087. (b) M. Kato, V. P. Kamat, A. Yoshikoshi, *Synthesis* **1988**, 699-701. (c) C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393-5407.
- [127] (a) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1-13. (b) S. A. King, A. S. Thompson, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6689-6691. (c) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 41-75; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73. (d) S. Hoppen, S. Bäurle, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2382-2396.
- [128] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77-82.
- [129] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902.
- [130] M. Prashad, H.-Y. Kim, Y. Lu, Y. Liu, D. Har, O. Repic, T. J. Blacklock, P. Giannousis, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1750-1753.
- [131] P. Phukan, M. Bauer, M. E. Maier, *Synthesis* **2003**, 1324-1328.
- [132] W. C. Still, J. C. Barrish, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487-2489.
- [133] A. Fürstner, G. Seidel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2332-2336.
- [134] K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X. Y. Xiao, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3558-3575.
- [135] (a) W. P. Griffith, S. V. Ley, *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 13-19. (b) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.
- [136] (a) A. F. Petri, *Dissertation in Vorbereitung*, Eberhardt-Karls-Universität, Tübingen. (b) A. F. Petri, A. Bayer, M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2004**, im Druck. (c) A. F. Petri, S. M. Kühnert, F. Scheufler, M. E. Maier, *Synthesis* **2003**, 940-955.
- [137] R. B. Silverman, X. Lu, G. M. Banik, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6617-6622.
- [138] S. M. Kühnert, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 643-646.
- [139] (a) M. E. Furrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6776-6777. (b) S. E. Schaus, D. B. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.



- [140] B. M. Trost, J. D. Chisholm, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3743-3745.
- [141] S. H. Kang, J. H. Lee, S. B. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 59-62.
- [142] K. A. Scheidt, H. Chen, B. C. Follows, S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436-6437.
- [143] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage, Pergamon Press., London **1980**.
- [144] P. Claus, E. Klein, W. Grosch, H. Bertl, K. Kratzl, *Monatsh. Chem.* **1966**, *97*, 271-279.

Meine akademischen Lehrer waren:

T. Basché, W. Beck, P. Behrens, F. Bracher, C. Bräuchle, J. Döhmer, H. Ebert, J. Evers, M. Famulok, H. Greim, M. Heuschmann, H. Ibelgaufts, T. Klapötke, P. Klüfers, J. Knoche, P. Knochel, R. Knorr, H. Knötzinger, H. Langhals, A. Lerf, I.-P. Lorenz, A. Lötze, M. E. Maier, H. Mayr, K. Meerholz, M. Meisterernst, H. Nöth, P. O'Brien, H. R. Pfaendler, J. Rademan, W. Schnick, W. Steglich, D. S. Stephenson, K. Sünkel, J. Voitländer, H.-U. Wagner, K. T. Wanner, W. Weigand, A. Weiß, M. Westerhausen, N. Wiberg, C. Zupancic.

# Lebenslauf

## Persönliche Angaben

Name	Alexander Bayer
Geburtsdatum	12. Februar 1975
Geburtsort	Augsburg
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

## Schulbildung

09.1981 – 07.1985	Grundschule in Langweid
09.1985 – 07.1994	Paul-Klee-Gymnasium in Gersthofen
Abschluss 01.07.1994	allgemeine Hochschulreife

## Wehrdienst

10.1994 – 09.1995	Wehrdienst als Fernschreiber im Jagdbombergeschwader 32 in Lagerlechfeld
-------------------	--

## Studium

11.1995 – 06.2000	Chemiestudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
27.11.1997	Diplom-Vorprüfung
11.1997-10.1998	Wahlfach im Hauptstudium: Pharmazeutische Chemie
01.1999 – 04.1999	Erasmus-Auslandsaufenthalt am Imperial College of Science, Technology and Medicine in London
18.11.1999	Diplom-Hauptprüfung
01.2000-06.2000	Diplomarbeit in Organischer Chemie bei Prof. Dr. W. Steglich, Ludwig-Maximilians-Universität in München: „Versuche zur Synthese einer Partialstruktur des Naturstoffs Sodagnitin“
Abschluss 30.06.2000	Diplom

## Dissertation

10.2000-03.2004	Experimentelle Arbeiten zur Dissertation in Organischer Chemie bei Prof. Dr. M. E. Maier, Eberhard-Karls-Universität in Tübingen: „Formale Totalsynthese von Salvadion A und Synthese von Enamiden“
24.09.2004	Promotionsprüfung

