

# Aufbau von Bausteinen zur Synthese von Spinosynanaloga

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
„Doctor rerum naturalium“  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
**Timo Scheffer**  
aus Bad Hersfeld



Göttingen 2012



D7

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. Hartmut Laatsch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.2012



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2008 bis Januar 2012 am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze für die interessante Themenstellung, sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie für die zahlreichen Diskussionen und Anregungen.



MEINER FAMILIE,  
MEINEN FREUNDEN





„Auch eine Enttäuschung, wenn sie nur gründlich und  
endgültig ist, bedeutet einen Schritt vorwärts.“

Max Planck



## A. INHALTSVERZEICHNIS

<b>A. INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>1</b>
<b>B. ALLGEMEINER TEIL .....</b>	<b>1</b>
<b>1    Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2    Der moderne Pflanzenschutz.....</b>	<b>3</b>
2.1 Die Geschichte des Pflanzenschutzes.....	3
2.2 Anforderungen an neue Wirkstoffe .....	6
2.3 Fungizide .....	7
2.4 Herbizide.....	10
2.5 Insektizide .....	13
<b>3    Die Naturstoffklasse der Spinosyne .....</b>	<b>18</b>
3.1 Entdeckung, Identifizierung und Strukturmerkmale.....	18
3.2 Eigenschaften und Wirkungsweise.....	19
3.3 Stand der gegenwärtigen Forschung.....	23
3.3.1 Naturstoffderivatisierung – Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und Synthese von Spinosoiden .....	23
3.3.2 Biosynthese .....	27
3.3.3 Totalsynthesen von Spinosyn A .....	29
<b>C. ZIELSETZUNG UND PLANUNG DER ARBEIT.....</b>	<b>33</b>
<b>D. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE .....</b>	<b>37</b>
<b>1    Synthese des <i>cis</i>-disubstituierten Cyclopentenbausteins <i>rac</i>-69.....</b>	<b>37</b>
1.1 Mechanistischer Exkurs .....	37
1.2 Synthese des Bicyclus <i>rac</i> -79.....	38
1.3 Synthese des Cyclopentens <i>rac</i> -69.....	40
1.4 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung <i>rac</i> -69 .....	42

---

<b>2</b>	<b>Synthese des aromatischen Bausteins 62</b> .....	<b>45</b>
2.1	Synthese des Glykosyldonors <b>92</b> .....	45
2.2	Synthese des Phenols <b>66</b> .....	47
2.3	Synthese des Vinyljodids <b>62</b> .....	47
2.4	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung <b>62</b> ....	48
<b>3</b>	<b>Synthese des Tricyclus 60</b> .....	<b>51</b>
3.1	Inter- und Intramolekulare <i>Heck</i> -Reaktion .....	51
3.2	Synthese des Aldehyds <b>60</b> .....	52
3.3	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung <b>60</b> ....	53
<b>4</b>	<b>Synthese der C-9-Fragmente <math>\alpha</math>-103 und <math>\beta</math>-103</b> .....	<b>58</b>
4.1	Synthese der C-6-Bausteine $\alpha$ - <b>115</b> und $\beta$ - <b>115</b> .....	58
4.2	Synthese des enantiomerenreinen C-5-Bausteins <b>118</b> .....	61
4.3	Synthese der Glykoside $\alpha$ - <b>103</b> und $\beta$ - <b>103</b> .....	64
4.4	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung $\beta$ - <b>103</b> .....	68
<b>5</b>	<b>Untersuchungen zur Kupplung des Tricyclus 60 mit den Bausteinen <math>\alpha/\beta</math>-103</b> .....	<b>72</b>
5.1	Untersuchungen zur 1,2-Addition .....	72
5.2	Untersuchungen zur Umpolung des Aldehyds <b>60</b> .....	75
<b>E. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....		<b>79</b>
<b>F. EXPERIMENTELLER TEIL</b> .....		<b>89</b>
<b>1</b>	<b>Allgemeine Arbeitstechniken</b> .....	<b>89</b>
1.1	Verwendete Geräte .....	89
1.2	Chromatographische Methoden .....	91
<b>2</b>	<b>Synthese der verwendeten Reagenzien</b> .....	<b>93</b>
2.1	<i>N,N'</i> -Di- <i>iso</i> -propyl- <i>O-tert</i> -butyl- <i>iso</i> -harnstoff ( <b>87</b> ) .....	93
2.2	Polymer-gebundenes 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en ( <b>93</b> ) .....	93
2.3	Iodmethyl-triphenyl-phosphonium-iodid ( <b>97</b> ) .....	94

---

<b>3</b>	<b>Synthese des <i>cis</i>-disubstituierten Cyclopentenderivats 69 .....</b>	<b>96</b>
3.1	Malonsäuremonomethylester ( <b>74</b> ) .....	96
3.2	<i>rac</i> -2-Chlor-2-chlorcarbonyl-essigsäuremethylester ( <b>75</b> ) .....	97
3.3	<i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-6-Chlor-7-Oxobicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-carbonsäuremethylester ( <b>78</b> ) .....	97
3.4	<i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R/S</i> )-7-Oxobicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-carbonsäuremethylester ( <b>79</b> ) .....	98
3.5	<i>rac</i> -(4 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-4,4 <i>a</i> ,7,7 <i>a</i> -Tetrahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>c</i> ]pyran-3-on ( <b>83</b> ) .....	99
3.6	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-[(5-Hydroxymethyl)-cyclopent-2-enyl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester ( <b>85</b> ) .....	100
3.7	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-[(5- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxymethyl)-cyclopent-2-enyl]essigsäure- <i>tert</i> -butylester ( <b>69</b> ) .....	102
<b>4</b>	<b>Synthese des aromatischen Fragments 62 .....</b>	<b>103</b>
4.1	Methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosid ( <b>89</b> ) .....	103
4.2	1,2,3,4-Tetra- <i>O</i> -methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosid ( <b>90</b> ) .....	103
4.3	2,3,4-Tri- <i>O</i> -methyl- $\alpha/\beta$ -L-rhamnopyranosid ( <b>91</b> ) .....	104
4.4	<i>O</i> -(2,3,4-Tri- <i>O</i> -methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)trichloracetimidat ( <b>92</b> ) .....	105
4.5	2-Brom-5-methoxybenzaldehyd ( <b>95</b> ) .....	106
4.6	2-Brom-5-hydroxybenzaldehyd ( <b>66</b> ) .....	107
4.7	2-Brom-5-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)benzaldehyd ( <b>96</b> ) ..	108
4.8	( <i>Z</i> )-2-(2-Iodethenyl)-4-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-brombenzol ( <b>62</b> ) .....	109
<b>5</b>	<b>Synthese des Tricyclus 102 .....</b>	<b>111</b>
5.1	2-{2-[( <i>Z</i> )-2-(2-Brom-5-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-phenyl)-vinyl]-5- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl-cyclopent-3-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester ( <b>98</b> ) .....	111
5.2	2-[2-( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxymethyl)-7-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ]naphthalin-3-yl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester ( <b>100</b> ) .....	112
5.3	2-[2-Hydroxymethyl-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-	

	3a,9b-dihydro-3H-cyclopenta[a]naphthalin-3-yl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester ( <b>102</b> ) .....	114
5.4	Diastereomerentrennung von 2-[2-Hydroxymethyl-8- (2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-3a,9b-dihydro-3 <i>H</i> - cyclopenta[a]naphthalin-3-yl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester ( <b>102</b> ) .....	114
5.5	(3 <i>S</i> ,3a <i>S</i> ,9b <i>S</i> )-2-(2-Formyl-7-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)- 3a,9b-dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[a]naphthalin-3-yl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester ( <b>60</b> ) .....	116
<b>6</b>	<b>Synthese des C-9 Fragments 103</b> .....	<b>118</b>
6.1	( <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)propansäuremethylester ( <b>105</b> ) .....	118
6.2	( <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)propanal ( <b>106</b> ) .....	119
6.3	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)hex-5-en-3-ol ( <b>107</b> ) .....	120
6.4	( <i>rac</i> )-Pent-1-en-3-yl-3,5-dinitrobenzoat ( <b>118</b> ) .....	121
6.5	( <i>S</i> )-Pent-1-en-3-yl-3,5-dinitrobenzoat ( <b>118</b> ) .....	122
6.6	HPLC-Reinigung von ( <i>S</i> )-Pent-1-en-3-yl-3,5-dinitrobenzoat ( <b>118</b> ) .....	123
6.7	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-3-( <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- $\alpha$ -D-forosaminy)-non-5-en-7-yl-3,5-dinitrobenzoat ( $\alpha$ - <b>119</b> ) .....	124
6.8	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-3-( <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- $\beta$ -D-forosaminy)-non-5-en-7-yl-3,5-dinitrobenzoat ( $\beta$ - <b>119</b> ) .....	125
6.9	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-3-( <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- $\alpha$ -D-forosaminy)-non-5-en-7-ol ( $\alpha$ - <b>120</b> ) .....	126
6.10	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-3-( <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- $\beta$ -D-forosaminy)-non-5-en-7-ol ( $\beta$ - <b>120</b> ) .....	128
6.11	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-7-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-3-( <i>N,N</i> - didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- $\alpha$ -D-forosaminy)-non-5-en ( $\alpha$ - <b>121</b> ) ...	129
6.12	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-7-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-3-( <i>N,N</i> - didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- $\beta$ -D-forosaminy)-non-5-en ( $\beta$ - <b>121</b> ) ...	130
6.13	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-7-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-3-( <i>N,N</i> - didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- $\alpha$ -D-forosaminy)-nonan ( $\alpha$ - <b>122</b> ) .....	132
6.14	HPLC-Reinigung von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-7-	

	(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-3-( <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- $\alpha$ -D-forosaminyl)-nonan ( $\alpha$ - <b>122</b> ) .....	132
6.15	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-7-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-3-( <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- $\beta$ -D-forosaminyl)-nonan ( $\beta$ - <b>122</b> ) .....	134
6.16	HPLC-Reinigung von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-7-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-3-( <i>N,N</i> -didemethyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl- $\beta$ -D-forosaminyl)-nonan ( $\beta$ - <b>122</b> ) .....	134
6.17	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-7-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-3-( $\alpha$ -D-forosaminyl)-nonan ( $\alpha$ - <b>123</b> ) .....	136
6.18	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-2-(Benzyloxy)-7-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-3-( $\beta$ -D-forosaminyl)-nonan ( $\beta$ - <b>123</b> ) .....	137
6.19	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-7-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-( $\alpha$ -D-forosaminyl)-nonan-2-ol ( $\alpha$ - <b>103</b> ) .....	138
6.20	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-7-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-( $\beta$ -D-forosaminyl)-nonan-2-ol ( $\beta$ - <b>103</b> ) .....	140
<b>G.ANHANG .....</b>		<b>143</b>
<b>1</b>	<b>Abkürzungen und Akronyme .....</b>	<b>143</b>
<b>2</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>147</b>
<b>3</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>153</b>
<b>4</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>156</b>









## B. ALLGEMEINER TEIL

### 1 Einleitung

Im Herbst des Jahres 2011 wurde die symbolische Geburt des sieben Milliardensten Menschen gefeiert. Doch gleichzeitig löst das Überschreiten dieser Sieben-Milliarden-Marke besonders in den ärmeren Teilen der Erde große Ängste aus. Die starke Bevölkerungszunahme bringt enorme Herausforderungen mit sich; so wird der Druck auf die Gesundheits- und Bildungssysteme sowie auf die Ernährungslage weiter steigen. Wie sollen immer mehr Menschen ernährt werden? Schon heute leiden Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO zufolge etwa eine Milliarde Menschen an ständigem Hunger. Unterdessen wird in den reichen Ländern Getreide an Vieh verfüttert sowie zur Deckung des Energiehaushalts verwendet.

Während die Weltbevölkerung weiter wächst, hat aber die Zunahme der Flächen für die Nahrungsmittelproduktion Grenzen, denn die Erde wird nicht größer. Es ist also aufgrund der immer kleiner werdenden Anbauflächen notwendig, die Leistungen der Kulturpflanzen zu erhöhen. Dafür hat die Chemie der Landwirtschaft zwei äußerst hilfreiche Mittel zur Seite gestellt: den Mineraldünger und die Pflanzenschutzmittel. Besonders die Entwicklung im Bereich Pflanzenschutzmittel ist dabei in den letzten beiden Jahrzehnten erstaunlich. Getrieben von ständig erhöhten Auflagebedingungen seitens der Gesetzgeber hat sich die agrochemische Branche fast ungeachtet von der Öffentlichkeit zu einer High-Tech-Industrie entwickelt und ist in Sachen Wissenschaftlichkeit und Qualitätsansprüchen durchaus mit der Pharmaindustrie zu vergleichen. Dass dieser Vergleich durchaus sinnvoll ist, zeigt sich auch bei der Überlegung, welche Bedeutung Pflanzenschutzmittel für Pflanzen besitzen. Sie sollen, wie Medikamente für Menschen und Tiere, die Pflanzen von Krankheiten heilen oder sie vor Angriffen von Fremdorganismen schützen. Auch das Thema Resistenzen spielt im Bereich Pflanzenschutz eine immer größere Rolle. Während die Pharmaindustrie gegen multiresistente Bakterienstämme kämpft und auf der Suche nach neuen Antibiotika

ist, bekommt es die agrochemische Industrie vor allem im Bereich der Insektizide und Herbizide mit Resistenzen zu tun.

Darüber hinaus hat besonders der Aspekt der Umweltverträglichkeit in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Die Landwirtschaft war und ist immer noch einer der wichtigsten Nutzer unserer Umwelt. Die Forderungen im Rahmen des integrierten Pflanzenbaus zeigen deutlich, dass die Landwirtschaft künftig noch natur- und umweltverträglicher gestaltet werden soll.

Dies alles zeigt wie wichtig es ist, neue Wirkstoffe zu entwickeln. Dabei sind, wie bereits beschrieben, die Anforderungen an einen modernen Wirkstoff sehr vielfältig. Glücklicherweise stellt die Natur eine Vielzahl von hochpotenten Verbindungen bereit, die, aus Pflanzen, Pilzen, marinen Organismen oder Mikroorganismen extrahiert, als Leitstrukturen für innovative Pflanzenschutzmittel dienen können. Die direkte Gewinnung von Wirkstoffen aus den natürlichen Quellen ist aber häufig sehr aufwendig und kann auch nicht immer die benötigten Wirkstoffmengen abdecken. Eine wichtige Rolle für die Bewältigung dieser Probleme könnte der Synthesechemie zukommen. Unter Verwendung neuer effizienter Synthesekonzepte ist es möglich, nicht nur die Wirkstoffe „nachzubauen“, sondern auch Derivate zu synthetisieren, die ein erweitertes oder verbessertes Wirkprofil aufweisen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung von Bausteinen für eine neue konvergente Syntheseroute zum Aufbau eines Spinosynanalogons. Die Spinosyne sind natürlich vorkommende Verbindungen, die eine hohe insektizide Wirkung gepaart mit einem außergewöhnlich guten ökologischen Profil aufweisen. Es wurden jedoch in Labor- und Feldstudien erste Resistenzen beobachtet, welche die Entwicklung neuer Analoga dringend erforderlich machen.

## 2 Der moderne Pflanzenschutz

Die Flächenerträge der wichtigen Nahrungspflanzen dieser Erde haben in den vergangenen Jahrhunderten eine Aufsehen erregende Steigerung vollzogen. Ohne diese Entwicklung wäre weder eine ausreichende Ernährung eines Großteils der immer größer werdenden Weltbevölkerung noch der rasch wachsende Wohlstand in den Industrieländern möglich gewesen. Hierzu haben vor allem neue, äußerst leistungsfähige Sorten der Kulturpflanzen, aber auch verbesserte Anbaumethoden sowie eine schnell vorangetriebene Mechanisierung ihren Beitrag geleistet. Trotzdem wäre ohne die Erkenntnisse der Chemie seit Mitte des 19. Jahrhunderts ein solch steiler Aufstieg nicht möglich gewesen. Schadorganismen, Pilzkrankheiten und Unkräuter, aber auch schlechte Witterungsbedingungen verursachen weltweit Verluste von enormer wirtschaftlicher Bedeutung, welche bisweilen sogar existenzbedrohende Ausmaße annehmen können. Die Chemie hat der Landwirtschaft mit dem Mineraldünger und den Pflanzenschutzmitteln hierbei zwei herausragende Helfer mit auf den Weg gegeben.

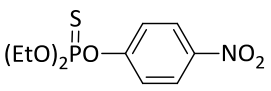
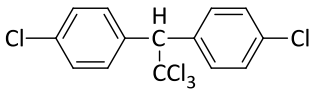
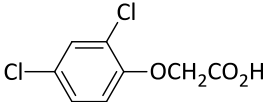
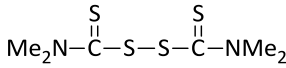
Ziel dieses Kapitels ist es, einen Überblick über den Stand des modernen Pflanzenschutzes zu geben und die Bedeutung der Synthesechemie für die Agrarindustrie in der Vergangenheit sowie der heutigen Zeit aufzuzeigen.

### 2.1 Die Geschichte des Pflanzenschutzes<sup>1,2</sup>

Die ersten wirklich bedeutenden Ackerbaukulturen entwickelten sich vor rund 6000 Jahren in Ägypten und im Vorderen Orient. Aus Wildpflanzen entstanden durch Selektion des Menschen Kulturpflanzen und durch ausgedehnte Bewässerungswirtschaft, wie sie z. B. in Mesopotamien zu finden war, konnten so mehr Menschen als je zuvor ernährt werden.

Aus Schriften der Sumerer sowie verschiedensten ägyptischen Darstellungen ist ersichtlich, dass die damaligen Kulturen mit den gleichen Problemen wie heutige Landwirte zu kämpfen hatten. Auch historische Quellen der Griechen und Römer überliefern Pflanzenschäden durch Insekten, Nagetiere und Pilzkrankheiten. Für den Schutz ihrer Vorräte hatten die Menschen damals schon viele Möglichkeiten. Den

Pilzkrankheiten waren sie jedoch ziemlich hilflos ausgeliefert, da deren wahre Ursachen den früheren Kulturen nicht bekannt waren. Auch der Kampf gegen Fraßschäden durch Insekten stellte sich schwieriger dar als heute, da man nicht in der Lage war, diese abzutöten. Die Römer z. B. verwendeten deshalb Abschreckungsmittel (*Reppelents*), wie Asche, gestoßene Zypressenblätter oder verdünnten Urin, um die Schäden so gering wie möglich zu halten. Nach dem Zusammenbruch des Römischen Reiches bis in die frühe Neuzeit wurden keine verlässlichen Aufzeichnungen mehr geführt, so dass über die Landwirtschaft zu dieser Zeit nur wenig überliefert ist. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass es weniger Probleme als in den Jahrhunderten zuvor gegeben hat.

	Insektizide	Herbizide	Fungizide
anorganisch	$\text{As}_2\text{O}_3$ $\text{Pb}_3(\text{AsO}_4)_2$ $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 3 \text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$ ("Pariser Grün")	$\text{CuSO}_4$ $\text{FeSO}_4$ $\text{NaClO}_3$	$\text{S}_x$ $\text{HgCl}_2$ $[\text{Cu}(\text{OH})_2]_x \cdot \text{CaSO}_4$ ("Bordeaux-Brühe")
organisch	 Parathion (E 605)  DDT	 2,4-D	 TMTD, Thiram

**Abbildung 1:** Beispiele für historische Pflanzenschutzmittel nach *Stetter et al.*

Eine neue Epoche des Pflanzenschutzes wurde ab der zweiten Hälfte des 18. und im Verlauf des 19. Jahrhunderts durch die Entdeckung wirksamer Naturstoffe zur Bekämpfung von Insekten eingeläutet. Hier ist vor allem das um das Jahr 1840 entdeckte Pyrethrum zu nennen, welches aus den getrockneten Blüten von *Chrysanthemum cinerariifolium* isoliert und als Insektenpulver verwendet wurde. Die ersten brauchbaren chemischen Mittel zum Schutz von Pflanzen waren meist anorganischer Natur und in der Regel recht unselektiv, so dass sie in großen Mengen aufgebracht werden mussten und zudem häufig auch für den Menschen toxisch waren. Sie waren

meist Zufallsentdeckungen, wie die legendäre Bordeaux-Brühe, und stellten die ersten bescheidenen Waffen im Kampf gegen Seuchen im Kartoffel- und Weinbau des ausgehenden 19. Jahrhunderts dar. Ätzende Metallsalze, wie Kupfer- und Eisensulfat, aber auch verdünnte Säuren, wie Schwefel- und Salpetersäure, wurden zur Bekämpfung von Unkräutern verwendet (siehe Abbildung 1).

Eine wirkliche Revolution der agrochemischen Industrie begann erst in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts mit der Einführung einer planmäßigen Forschung, die das Ziel hatte, mindertoxische und selektive organisch-chemische Wirkstoffe zu entwickeln und im Pflanzenschutz zur Anwendung zu bringen. Die Erschließung leicht zugänglicher, breit anwendbarer, aber durchaus sehr effektiver Mittel stellte den ersten Durchbruch dar. Vor allem die Entwicklung von Organophosphor- (z. B. Parathion [E 605]<sup>3</sup>), Organochlor- (z. B. DDT<sup>4</sup>, 2,4-D<sup>5</sup>) und Carbonsäurederivaten (z. B. Thiram, aber auch Carbamate)<sup>6</sup> legten den Grundstein für eine prosperierende Pflanzenschutzmittelindustrie. Auch die Akzeptanz der Anwender war ausgesprochen hoch. Schließlich verminderten die neuen Pflanzenschutzmittel das betriebswirtschaftliche Risiko und den zu betreibenden Aufwand bei stark erhöhten Erträgen.

Bei den Konsumenten und in der breiten Öffentlichkeit war die Situation allerdings eine andere, führten die neuen synthetischen Wirkstoffe doch zu bisher nicht aufgetretenen Problemen. Einige Jahre nach ihrer Einführung stellte sich heraus, dass sich z. B. die Organochlorinsektizide (wie DDT oder Lindan) aufgrund ihrer hohen Persistenz in der Nahrungskette anreichern, indem sie sich im Fettgewebe von Tieren und Menschen einlagern. Diese heute als POPs (*Persistent Organic Pollutants*; langlebige organische Schadstoffe) bezeichneten Verbindungen führten zu ernsthaften Umweltschäden sowohl in Erd- als auch in Wasserökosystemen.<sup>7</sup> Darüber hinaus stehen sie unter Verdacht, Schädigungen des Nervensystems, schnelleres Altern sowie Brustkrebserkrankungen zu verursachen.<sup>8</sup> Der Höhepunkt der öffentlichen Diskussion über das Verhältnis von Chemie und Landwirtschaft war das Erscheinen von *Rachel Carsons* Buch „Silent Spring“<sup>9</sup>, in dem sie die Auswirkungen übermäßigen Gebrauchs der damaligen Pflanzenschutzmittel auf das Ökosystem beschrieb und so die Bevölkerung auf dieses Thema aufmerksam machte. Schließlich

wurde das Zeitalter der POPs mit deren Verbot durch das Inkrafttreten der Stockholmer Konvention im Jahre 2004 endgültig beendet. Es darf jedoch nicht vergessen werden, welche unschätzbaren Dienste Wirkstoffe wie DDT bei der Bekämpfung der Moskitos und somit der Malaria in den tropischen und subtropischen Gebieten der Erde geleistet haben. Berichten der Weltgesundheitsorganisation WHO zufolge konnten mit Hilfe von DDT viele Millionen Menschen vor dem Malariatod bewahrt werden.

## **2.2 Anforderungen an neue Wirkstoffe<sup>1,2</sup>**

Fast unbemerkt von der Öffentlichkeit hat in den vergangenen Jahren ein Prozess stattgefunden, in dessen Verlauf sich die Agrochemie zu einer High-Tech-Industrie entwickelt hat. Die heutige Forschung und Entwicklung im Pflanzenschutz unterscheidet sich in der Wissenschaftlichkeit und den hohen Qualitätsansprüchen kaum noch von der Arzneimittelforschung und -entwicklung. Frühere Pflanzenschutzmittelgesetze regelten lediglich den Schutz der Kulturpflanzen und forderten eine Anerkennung der Mittel. Heute hingegen besteht eine Zulassungspflicht und die Hersteller müssen neben der Wirkung auch die toxikologische Unbedenklichkeit für Anwender, Konsumenten und Umwelt gewährleisten. Die Zeiten, in denen die einzigen bekannten Fakten eines Pflanzenschutzmittels deren chemische Struktur und ihre beobachtete nützliche Wirkung waren, sind längst vorbei. Heute gehören sie ohne jeden Zweifel zu den am besten untersuchten Chemikalien, mit denen der Mensch und die Umwelt in Kontakt kommen. Dabei sind die Anforderungen an ein modernes Pflanzenschutzmittel stetig gestiegen und sehr vielfältig. Neben einer hohen spezifischen Wirkung auf den Schadorganismus sollte es günstige toxikologische Eigenschaften aufweisen, d. h. keine oder nur geringe Toxizität gegenüber Nutzorganismen sowie eine hervorragende Umweltverträglichkeit. Darüber hinaus sollte es eine gute Pflanzenverträglichkeit zeigen sowie eine für die benötigte Wirkung möglichst geringe Aufwandmenge besitzen. Dies ist z. B. durch eine systemische Wirkung zu erreichen. Um eine ständige Verfügbarkeit des Wirkstoffs zu gewährleisten muss die Gewinnung oder Herstellung unkompliziert und wirtschaftlich sein. Die wichtigste Voraussetzung



ist jedoch ein verändertes Wirkungsspektrum mit möglichst neuem Wirkmechanismus, um die Gefahr von Kreuzresistenzen mit anderen Wirkstoffen zu vermeiden. So ist es nicht verwunderlich, dass die durchschnittliche Entwicklungszeit von der Synthese im Labor bis hin zur Zulassung als Handelsprodukt eine Zeitspanne von 8–12 Jahren umfasst.

Das zentrale Schlagwort der modernen Landwirtschaft heißt integrierter Pflanzenbau. Dies ist ein Gesamtkonzept, welches die ökologischen und wirtschaftlichen Aspekte des Pflanzenschutzes auf der Basis einer nachhaltigen Entwicklung verknüpfen soll. Das primäre Ziel ist eine Verminderung des Einsatzes chemischer Pflanzenschutzmittel auf das notwendige Minimum. Dies soll durch die Anwendung biologischer, biotechnischer sowie anbau- und kulturtechnischer Maßnahmen oder durch gezielte Züchtung geschehen. Die Umsetzung des integrierten Pflanzenbaus und die Harmonisierung des europäischen Pflanzenschutzrechts wird durch die Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 geregelt, die zum 1. Januar 2014 für alle Mitgliedstaaten der Europäischen Union verpflichtend wird.<sup>10</sup> Die Bundesregierung hat bereits darauf reagiert und im August 2011 den Gesetzentwurf zur Neuordnung des Pflanzenschutzrechts beschlossen.<sup>11</sup>

### **2.3 Fungizide<sup>12</sup>**

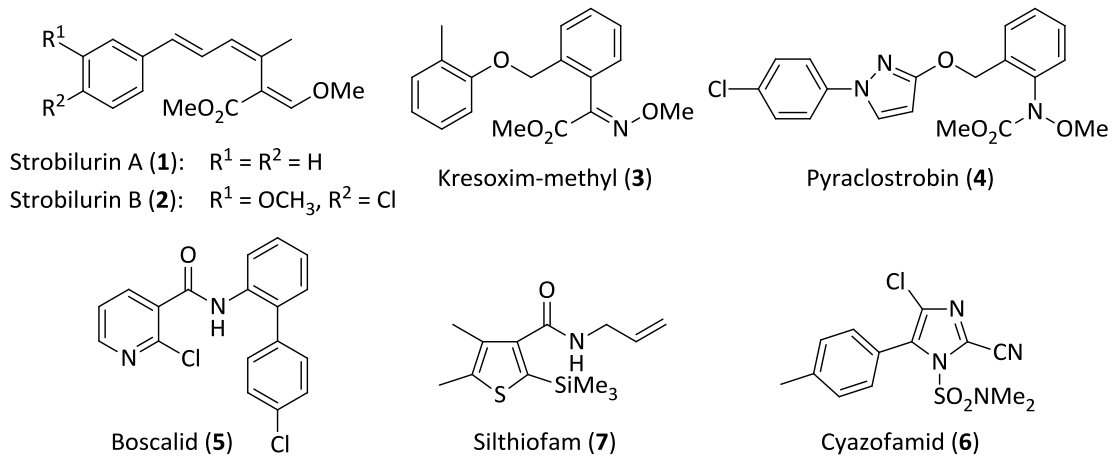
Weltweit sind etwa 120 000 Pilzarten bekannt, die auch etliche unserer Kulturpflanzen besiedeln. Dies macht sie zu einem ernsthaften Nahrungskonkurrenten für die Menschen. Darüber hinaus sind sie besonders in der Vergangenheit die Ursache für schwerste Erkrankungen, wie z. B. die „Mutterkornkrankheit“, gewesen, durch die viele Menschen den Tod gefunden haben. Schätzungen der FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) zufolge werden Jahr für Jahr Millionen Tonnen an Nahrungsmitteln durch Pilzkrankheiten vernichtet. Aus diesem Grund ist eine stetige Bekämpfung pathogener Pilze an Kulturpflanzen notwendig. Laut Umweltbundesamt wurden in Deutschland im Jahr 2010 insgesamt Fungizide in einer Menge von 10 431 t verkauft, womit sie knapp vor den Insektiziden auf Platz 2 der Pflanzenschutzmittel rangieren.<sup>13</sup>

Für einen fungiziden Wirkstoff gibt es verschiedene Wirkorte, da Pilze entweder als entwickelte Organismen im Inneren der Pflanze existieren oder in Form von Sporen auf der Pflanzenoberfläche zu finden sind. Daher lassen sich die Fungizide im Allgemeinen in zwei Klassen einteilen. Die protektiven Fungizide sind Kontaktfungizide, die auf der Pflanzenoberfläche angewendet werden, um eine Keimung und/oder eine Penetration des Keimschlauches zu verhindern. Die kurativen Fungizide sind vor allem systemische Wirkstoffe, die durch das Blatt oder die Wurzeln aufgenommen werden und dann über die Leitungsbahnen in der Pflanze verteilt werden. Dies ermöglicht auch die Bekämpfung von versteckt liegenden Krankheitsherden, die sich nach einer Infektion ausbilden. Die systemische Wirkung darf dabei allerdings nicht zu hoch werden, da der Wirkstoff sonst voll dem Metabolismus der Pflanze ausgesetzt ist. Dies kann einen schnelleren Abbau zu unwirksamen Stoffwechselprodukten zur Folge haben.

Moderne Wirkstoffe befinden sich zwischen den beiden beschriebenen Extremfällen. Sie sind weder reine Kontaktfungizide, noch wirken sie ausschließlich systemisch. Unter Verwendung spezieller Formulierungsmethoden können durch die Applikation regenfesten Wirkstoffdepots auf der Oberfläche der Blätter generiert werden, welche dann nach und nach das Fungizid in das Blatt entlassen und die Pflanze für mehrere Wochen befallsfrei halten. Dies hilft zudem Wirkstoff einzusparen, da sich die Häufigkeit der benötigten Anwendungen stark verringert. Gewöhnlich wird eine Mischung verschiedener Fungizide mit unterschiedlichen Eigenschaften ausgebracht, um die Pflanze sowohl protektiv als auch nach einer Infektion zu schützen.

Die Strukturmerkmale der Fungizide sind sehr vielfältig und auch deren Wirkmechanismen äußerst unterschiedlich. Die größte und am häufigsten verwendete Gruppe hat jedoch die mitochondriale Atmungskette als Ziel, in der die Wirkstoffe an verschiedenen Orten als Inhibitoren auftreten. Die prominentesten Vertreter dieser Klasse sind zweifelsohne die Strobilurine. Namensgeber dieser Klasse sind die Naturstoffe Strobilurin A (**1**) und B (**2**), welche aus dem Kiefernzapfenrüssling *Strobilurus tenacellus* isoliert wurden.<sup>14</sup> Nach ihrem strukturellen Vorbild und ihrer Wirkungsweise wurde eine Vielzahl von Wirkstoffen, wie z. B. Kresoxim-methyl (**3**) oder Pyra-

clostrobin (**4**), entwickelt (Abbildung 2). Vor allem Letzterer ist in den letzten Jahren unter dem Namen F 500 zu einem weltweiten „Blockbuster“ (Verkaufsschlager) aufgestiegen.



**Abbildung 2:** Natürliche und neue Strobilurine sowie weitere Inhibitoren der Pilzatmung.

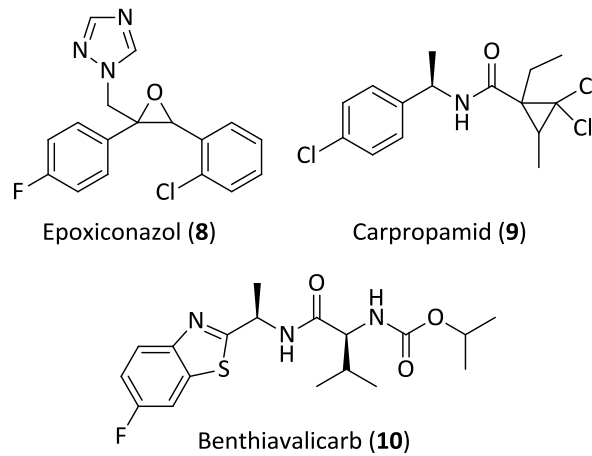
Wie vielfältig die Struktur selbst innerhalb der Gruppe der Atmungsketteninhibitoren ist, zeigen der Komplex-II-Hemmstoff Boscalid (**5**) aus der Klasse der Anilide, das Sulfonamid Cyazofamid (**6**) sowie das siliciumhaltige Saatbeizmittel Silthiofam (**7**).

Eine andere große Gruppe von Fungiziden greift in die Steroidbiosynthese der Pilze ein. Auch hier gibt es wieder eine Vielzahl an Orten in der Pflanze, an denen eine Hemmung vollzogen werden kann. Viele dieser Wirkstoffe sind innerhalb der Pflanze mobil, was ihnen die Eigenschaft verleiht, sowohl kurativ als auch protektiv wirksam zu sein. Die wichtigsten Vertreter sind hier die Demethylierungsinhibitoren (DMI), bei denen vor allem das Triazol Epoxiconazol (**8**) zu nennen ist (Abbildung 3). Die DMI werden häufig in Kombination mit anderen Fungiziden appliziert, was zu einer breiten Einsetzbarkeit im Getreide- und Gemüseanbau führt.

Aber auch die Inhibitoren des Zellwandaufbaus stellen äußerst potente Vertreter der Fungizide dar. Eine interessante Struktur weist hier der Wirkstoff Bentiavalicarb (**10**) auf, der mit L-Valin eine natürliche und mit D-Alanin eine unnatürliche Aminosäure enthält.

Bei den Melaninbiosynthese-Hemmern handelt es sich korrekterweise nicht um Fungizide, da der Pilz bei deren Einsatz nicht abgetötet wird. Es sind lediglich fungistatische Verbindungen, die den Pilz daran hindern, in die Epidermis der Pflanze

einzudringen und somit in die Pathogenese einzugreifen. Ein Beispiel hierfür ist das optisch aktive Carpropamid (9).



**Abbildung 3:** Beispiele für Inhibitoren der Steroid- und Melaninbiosynthese sowie des Zellwand-aufbaus.

## 2.4 Herbizide<sup>15</sup>

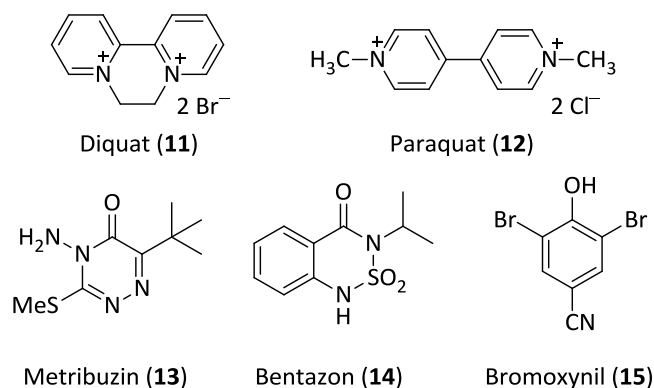
Pflanzenarten, die mit den angebauten Kulturpflanzen um Nährstoffe, Sonnenlicht, Wasser und Raum konkurrieren, bezeichnet man als unerwünschte Begleitflora oder im allgemeinen Sprachgebrauch als Unkräuter. Aber auch auf Flughäfen, Bahngleisen und Autobahnen können Unkräuter zu erheblichen Schäden führen.

Die meisten Unkräuter werden vom Menschen selbst durch den Anbau von Kulturpflanzen verbreitet. Die Unkrautarten gedeihen unter ähnlichen Bedingungen und sind oft sogar mit den Kulturpflanzen verwandt. Dies macht es umso schwieriger die ungewollten Pflanzenarten selektiv zu bekämpfen. Neben einer chemischen Behandlung mit Herbiziden ist es ebenfalls möglich, den Unkrautbesatz durch bestimmte Fruchtfolgen einzuschränken. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die Unkräuter manuell oder mechanisch zu entfernen. Dies ist jedoch meist nicht sehr effektiv und die Behandlungen müssen mehrmals wiederholt werden. In Ländern mit hohen Lohn- sowie Energiekosten sind diese beiden Methoden zudem unwirtschaftlich geworden und wurden deshalb durch den Einsatz von Herbiziden abgelöst. Im Jahr 2010 wurden deutschlandweit 16 675 t an Herbiziden verkauft.<sup>13</sup> Dies entspricht in etwa 40% der für den Schutz von Kulturpflanzen in Deutschland verwendeten

Pflanzenschutzmittel. Damit stellen sie mit Abstand die wirtschaftlich wichtigsten Pflanzenschutzmittel dar.

Die Ausbringung landwirtschaftlich genutzter Herbizide erfolgt während verschiedener Anbauphasen. Daher können sie zunächst grob nach ihrer Einsatzzeit eingeteilt werden. Manche Produkte hemmen sowohl die Kulturpflanze als auch die Unkräuter im Wachstum. Diese nicht-selektiven Wirkstoffe werden entweder bereits vor bzw. während der Aussaat oder nach der Ernte verwendet. Andere Produkte werden ausgebracht, bevor der Keimling der Pflanze die Erdoberfläche durchbricht. Diese bezeichnet man als Vorauf-Herbizide. Der Einsatz sogenannter Nachauf-Herbizide erfolgt, wenn die Kulturpflanze bereits die Keim- oder Laubblätter ausgebildet hat.

Auch bei den Wirkstoffen der Herbizide gibt es eine Vielzahl von verschiedenen Wirkmechanismen. Es gibt in etwa 30 experimentell bestätigte *Targets* (Angriffsorte), die sich zumeist in den Chloroplasten der Pflanzenzellen befinden. Von diesen sind etwa 19 wirtschaftlich interessant. Zwei äußerst beliebte Angriffsziele stellen dabei die beiden Photosysteme dar.



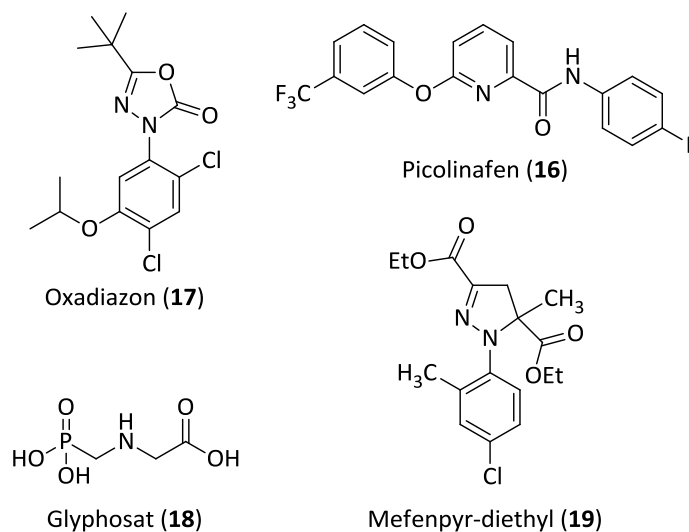
**Abbildung 4:** Beispiele für Inhibitoren der Photosysteme I und II.

Die prominentesten Vertreter der Photosystem-I-Herbizide sind die beiden nicht-selektiv wirkenden Bipyridiniumsalze Diquat (**11**) und Paraquat (**12**) (Abbildung 4), deren Wirkung bereits in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts beschrieben wurde. Aufgrund toxikologischer Bedenken ist die Anwendung von Paraquat (**12**) jedoch in vielen Ländern nicht mehr erlaubt. Die Anzahl der Photosyntheseinhibitoren, welche die Funktion des Photosystems II beeinflussen, ist weitaus höher

und stellt einen Großteil der weltweit verwendeten Herbizide dar. Hier spielen Wirkstoffe wie Metribuzin (**13**), Bentazon (**14**) oder Bromoxynil (**15**) eine wichtige Rolle (Abbildung 4). Vor allem letzteres ist ein sehr selektives Herbizid, welches neben seiner Eigenschaft als Photosyntheseinhibitor zusätzlich in die pflanzliche Atmung der Unkräuter eingreift. Dabei verhindert es den Aufbau des für die Synthese von ATP notwendigen Protonengradienten durch die Mitochondrien-Membran und stoppt so die Energiegewinnung des Unkrauts.

Neben den beiden Photosystemen sind aber auch die Biosynthesen verschiedener biochemisch relevanter Moleküle beliebte *Targets*. Hervorzuheben sind hier besonders die Synthese von Chlorophyll, der Carotinoide und der Aminosäuren.

Ein charakteristisches Strukturmerkmal vieler Carotinoid-Biosynthese-Inhibitoren ist die Trifluormethylphenyl-Teilstruktur, wie sie z. B. in Picolinafen (**16**) zu finden ist (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Beispiele für Biosynthese-Inhibitoren und Safener.

Ein gutes Beispiel für Wirkstoffe, die als Chlorophyll-Biosynthese-Hemmer fungieren, ist das Oxadiazon (**17**). Diese Wirkstoffgruppe basiert in auffällig vielen Fällen auf einer Heterocycl-aryl-Grundstruktur, wie sie auch das Oxadiazol **17** trägt.

Der wohl bekannteste Vertreter der Aminosäure-Biosynthese-Inhibitoren und der Herbizide überhaupt ist das Glyphosat (**18**) (Abbildung 5). Dieses Phosphonsäuremethylglycerin-Derivat hemmt die Enolpyruvatshikimat-3-phosphat-Synthase (EPSPS), welche eines der zentralen Enzyme des Shikimisäurewegs ist. Dieser ist

gemeinsamer Bestandteil der Biosynthese vieler aromatischer Pflanzeninhaltsstoffe, vor allem der aromatischen Aminosäuren Tryptophan, Phenylalanin und Tyrosin. Die günstigen herbizid-physiologischen Eigenschaften, wie die leichte Aufnahme über die Blätter und die schnelle Verteilung in der Pflanze, sowie die schnelle Abbaurate und die niedrigen Herstellungskosten haben Glyphosat (**18**) zum weltweit meistverkauften Pflanzenschutzmittel gemacht. Es wird in Nord- und Südamerika vor allem in Kombination mit gentechnisch veränderten Kulturpflanzen verwendet, denen künstlich ein Resistenzgen übertragen wurde, welches sie gegen Glyphosat unempfindlich macht. In den letzten Jahren sind jedoch verstärkt Resistenzen gegen den Wirkstoff aufgetreten, was den Weltmarkt für neu entwickelte Herbizide öffnet.

Eine bahnbrechende Entdeckung in der Herbizidsparte gelang den Forschern mit der Entwicklung von sogenannten Safenern (Antidots)<sup>16</sup>, wie das in Abbildung 5 gezeigte Mefenpyr-diethyl (**19**). Diese Verbindungen schützen selektiv die Kulturpflanze gegen die schädigende Wirkung des applizierten Herbizids, indem sie durch Aktivierung bestimmter Abbauenzyme metabolische Vorgänge in der Pflanze induzieren. Es besteht die Möglichkeit, Safener durch Beizung des Saatguts anzuwenden (Saatgut-Safener), weit häufiger werden sie jedoch gemeinsam mit dem Herbizid als Mischung auf das Feld ausgebracht.

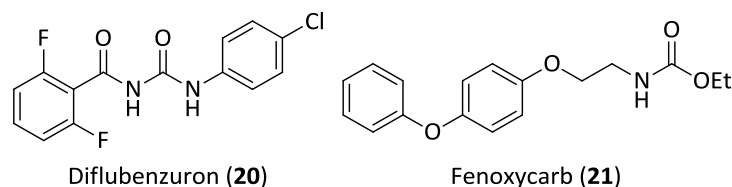
## 2.5 Insektizide<sup>17</sup>

Um die Qualität und den Ertrag der Erzeugnisse zu sichern, sind Insektizide zum Schutz der Kulturpflanzen und Nutztiere vor Schädlingsbefall nicht mehr aus der Landwirtschaft wegzudenken. Die wichtigsten Schädlinge lassen sich in die Gruppen (saugende und beißende) Insekten, Milben (*Acari*) und Zecken sowie Nematoden (Fadenwürmer) einteilen. Allerdings handelt es sich auch bei vielen Nützlingen um Tiere dieser Arten. Bienen und Hummeln sind z. B. wichtige Helfer bei der Bestäubung der Kulturpflanzen und bestimmte räuberische Milbenarten ernähren sich von Schädlingseiern, weshalb sie im Rahmen der biologischen Schädlingsbekämpfung und dem integrierten Pflanzenschutz zum Einsatz kommen. Bei den Insektiziden muss es sich also bestenfalls um Wirkstoffe handeln, die eine hohe Toxizität gegenüber den

Schadorganismen zeigen und gleichzeitig Nützlinge, Anwender sowie die Umwelt schonen. Wie bei allen anderen Klassen der Pflanzenschutzmittel spielt auch bei den Insektiziden die systemische Wirkung eine wichtige Rolle, um die Aufwandmenge des Wirkstoffs zu verringern und einen umfassenden Schutz der Pflanze zu garantieren.

Eine beliebte Methode, die unglaubliche Vielzahl an Insektiziden in Gruppen einzuteilen, ist die Einordnung der Substanzen gemäß ihres Wirkmechanismus (*mode of action*). Nur ein kleiner Teil (ca. 5%) der heutzutage auf dem Markt befindlichen Insektizide greift in die Entwicklung der Schädlinge ein. Dies geschieht auf der einen Seite durch Hormonmimetika oder Inhibitoren der Chitinbiosynthese, auf der anderen Seite durch Wirkstoffe, welche die mitochondriale Atmungskette bzw. die oxidative Phosphorylierung hemmen. Der weitaus größere Teil (etwa 80%) der Insektizide wirkt jedoch als Neurotoxine, bei denen besonders die Neurotransmitter, wie Acetylcholin, und deren Rezeptoren beliebte Angriffsziele darstellen. Die Wirkmechanismen der übrigen etwa 15% der Insektizide sind bis heute nicht aufgeklärt.

Chitin bildet zusammen mit verschiedenen Proteinen das äußere Skelett der meisten Schädlinge. Benzoylharnstoffe wie das Diflubenzuron (**20**) (Abbildung 6) sind dafür bekannt, dass sie die Biosynthese von Chitin inhibieren, so dass die Schädlinge während ihrer Entwicklung nicht mehr dazu fähig sind, eine neue *Cuticula* (Außenhaut) auszubilden. Das Absterben der Tiere erfolgt jedoch erst mit einer gewissen Verzögerung im Zuge der nächsten regulären Häutung.



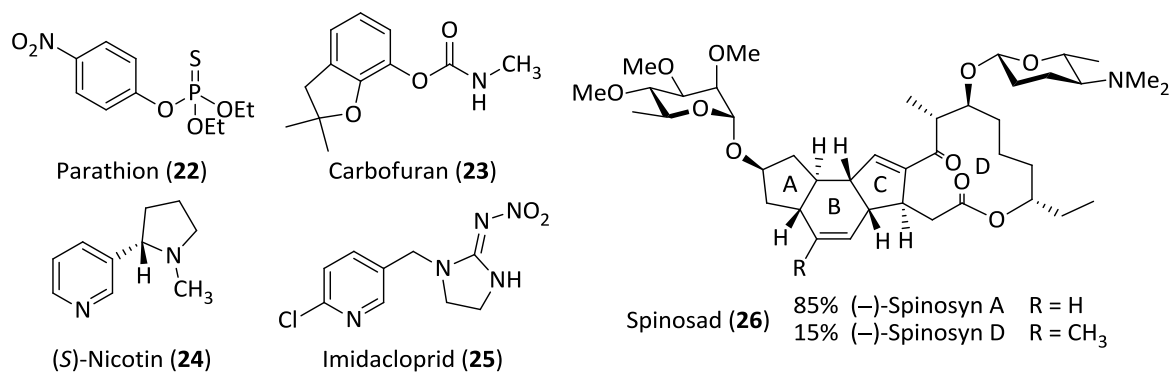
**Abbildung 6:** Chitinbiosynthese-Inhibitor **20** und Juvenilhormon-Mimetikum **21**.

Auf eine andere Art und Weise greift der in Abbildung 6 dargestellte Wirkstoff Fenoxycarb (**21**) in die Entwicklung des Schädlings ein. Indem es als Mimetikum für die Juvenilhormone wirkt, täuscht es die dauernde Anwesenheit dieser Hormone vor. Dies führt dazu, dass die Schädlinge in ihrer Weiterentwicklung gestört werden, da



z. B. der Übergang vom Larvenstadium zum fortpflanzungsfähigen adulten Insekt ausbleibt.

Es ist sinnvoll, die große Gruppe der Neurotoxine nochmals nach ihrem genauen Angriffsort im Nervensystem in verschiedene Klassen einzuteilen. Die Reizleitung im Nervensystem erfolgt innerhalb einer Nervenzelle durch Membranpotenzialänderungen. Bei der Kommunikation zwischen zwei Nervenzellen, also bei der Weiterleitung eines Reizes über interzelluläre Kontaktstellen (Synapsen), spielen die sogenannten Neurotransmitter eine wichtige Rolle.



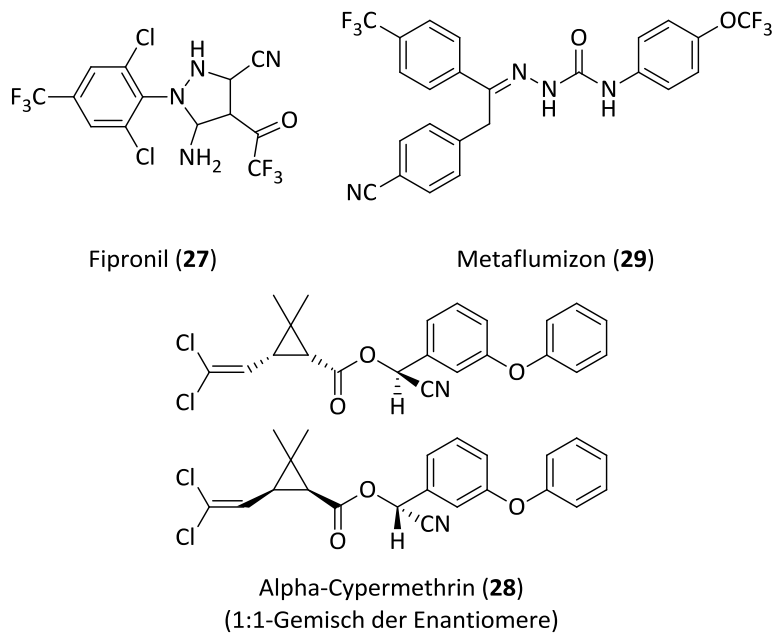
**Abbildung 7:** Beispiele für Acetylcholin-Esterase-Inhibitoren sowie Acetylcholin-Rezeptor-Agonisten.

Eine Vielzahl an Wirkstoffen verhindert den Abbau des Neurotransmitters Acetylcholin durch Inhibierung der Acetylcholin-Esterase, so dass die reguläre Abschaltung des Reizes nicht erfolgen kann. Dies führt zunächst zur Lähmung des Tieres und anschließend zum Tod. Dominiert wird diese Wirkstoffklasse von den Carbamaten und den Organophosphaten. Vor allem aufgrund ihrer strukturellen Einfachheit und ihrer kostengünstigen Herstellung sind aus ihnen eine Fülle an Insektiziden wie Parathion (**22**) oder Carbofuran (**23**) hervorgegangen (Abbildung 7). Da die Reizweiterleitung von Säugetieren auf die gleiche Weise funktioniert, sind einige ihrer Vertreter jedoch nicht nur toxisch für Schädlinge, sondern auch für Säugetiere. Deshalb haben in den letzten Jahren viele von ihnen (auch die beiden oben genannten) ihre Zulassung in der Europäischen Union verloren.

Eine andere wichtige Gruppe von Insektiziden tritt als Agonisten des Acetylcholin-Rezeptors auf. Indem sie die Andockstellen für Acetylcholin blockieren bzw. selbst aktivieren, unterbrechen sie die kontrollierte Reizleitung im Schadorganismus. Die

meisten Vertreter stammen aus der Stoffklasse der Neonicotinoide. Der Name dieser Stoffklasse leitet sich von dem Naturstoff Nicotin (**24**) (Abbildung 7) ab, bei dem erstmals diese Art von Wirkmechanismus beschrieben wurde. Sie sind hochwirksame Insektizide und zeichnen sich zudem durch eine hohe systemische Wirkung sowie eine sehr geringe Säugertoxizität aus. Der bekannteste Wirkstoff dieser Klasse ist das 1991 eingeführte Imidacloprid (**25**), welches eines der meistverkauften Pflanzenschutzmittel weltweit ist und nach dessen Vorbild eine Vielzahl neuer Wirkstoffe entwickelt wurde. Auch der sehr interessante Wirkstoff Spinosad (**26**) zählt zu der Klasse der Acetylcholin-Rezeptor-Agonisten, jedoch ist der genaue Angriffsort bis heute nicht aufgeklärt. Es ist nur bekannt, dass es sich um einen anderen Rezeptor-Subtyp als bei den Neonicotinoiden handeln muss (Abbildung 7).

Darüber hinaus gibt es noch die Ionenkanal-Modulatoren. Wie bereits erwähnt, sind elektrische Signale in Form von Membranpotenzialänderungen für die intrazelluläre Reizleitung verantwortlich. Diese werden durch das Öffnen bzw. Schließen von Ionenkanälen, wie den spannungsabhängigen Natriumkanälen oder den Chloridkanälen gesteuert. Beide Kanäle sind hervorragende *Targets* und ihre Modulation führt zu einer Hyper-Erregung, die dann in der Lähmung des Schädlings endet. Die bekanntesten Vertreter der Natriumkanal-Modulatoren sind zweifelsohne die Pyrethroide; aber auch die Semicarbazone, zu denen das Metaflumizon (**29**) gehört, sind eine interessante Wirkstoffgruppe. Die Pyrethroide sind eine riesige Stoffklasse von hochwirksamen und selektiven synthetischen Insektiziden, deren Struktur und Wirkmechanismus sich von dem Naturstoff Pyrethrum ableitet. Abbildung 8 zeigt den Wirkstoff Alpha-Cypermethrin (**28**), der als 1:1-Gemisch der beiden Enantiomere zur Bekämpfung von Schadorganismen eingesetzt wird. Auch der Chloridkanal-Modulator Fipronil (**27**) wird als racemisches Gemisch appliziert und findet neben seiner Verwendung im Ackerbau auch in der Veterinärmedizin und im Haushaltsbereich Einsatz.



**Abbildung 8:** Beispiele für Ionenkanal-Modulatoren.

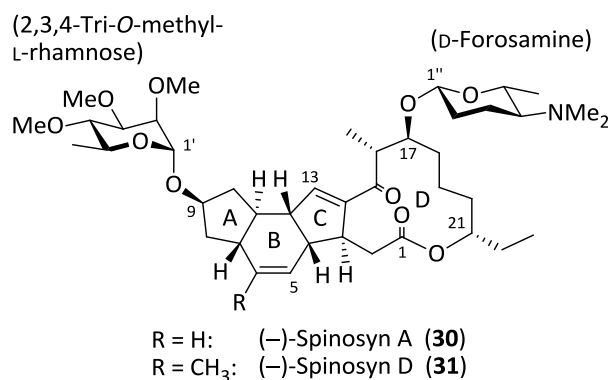
Neben den üblichen Ausbringungsarten der Saatbeizung und Spritzapplikation gibt es für die Insektizide noch eine weitere Möglichkeit, den Schädling mit dem Wirkstoff in Kontakt zu bringen. Durch Pheromone werden z. B. die männlichen Artgenossen einer Schädlingspopulation zunächst zu einer Falle gelockt, in der sie mit dem Wirkstoff in Berührung kommen und sterben. Dieses Verfahren hat den großen Vorteil, dass die Kulturpflanze an sich nicht mit dem Insektizid in Kontakt kommt. Jedoch sind die Einsatzmöglichkeiten trotz großer Anstrengungen von Seiten der agrochemischen Industrie bis heute beschränkt.

### 3 Die Naturstoffklasse der Spinosyne<sup>18,19</sup>

#### 3.1 Entdeckung, Identifizierung und Strukturmerkmale

Um neue chemische Verbindungen mit möglichst ausgeprägter biologischer Aktivität zu finden, ist die Isolierung von Mikroorganismen aus Bodenproben und das Screening ihrer Fermentationsbrühen ein langbewährtes Mittel. Dabei besteht allerdings die Gefahr, dass man eine äußerst wertvolle Verbindung, die unter all den Produkten der Fermentationsbrühe in einer kaum zu detektierenden Menge vorliegt, übersieht.

Im Rahmen eines solchen Screening-Programms wurde auch die Naturstoffklasse der Spinosyne entdeckt. Aus einer Bodenprobe vom Gelände einer stillgelegten Rumdestillerie auf den Jungferninseln konnte im Jahre 1982 der Actinomycet *Saccharopolyspora spinosa* isoliert werden.<sup>20</sup> Die beiden Hauptmetabolite dieses aeroben, grampositiven und Mycel-bildenden Bakteriums sind die in Abbildung 9 dargestellten Verbindungen **30** und **31**. In Anlehnung an den Artnamen der Spezies wird diese Klasse von Verbindungen als Spinosyne bezeichnet. Der aktivste Vertreter ist das Spinosyn A (**30**), welches zusammen mit Spinosyn D (**31**) von dem Organismus ungefähr im Verhältnis 85:15 produziert wird.



**Abbildung 9:** Hauptmetabolite von *Saccharopolyspora spinosa*: Spinosyn A (**30**) und D (**31**).

Strukturell gesehen sind die Spinosyne Makrolide, deren Grundgerüst von einem tetracyclischen Ringsystem gebildet wird. Dieses Ringsystem, bestehend aus einem *cis-anti-trans*-5,6,5-Tricyclus, anelliert an ein 12-gliedriges Makrolacton, ist in der Natur einzigartig. Lediglich die beiden Antibiotika Ikarugamycin<sup>21</sup> und Capsimycin<sup>22</sup>

zeigen ein ähnliches Grundgerüst, besitzen jedoch ein ganz anderes Substitutionsmuster und sind zudem an ein Makrolactam anelliert. Das tetracyclische Grundgerüst enthält neun stereogene Zentren. Zwei dieser stereogenen Zentren tragen Hydroxyfunktionen, an welche die 2,3,4-Tri-*O*-methyl-L-rhamnose (C-9) durch eine  $\alpha$ -Verknüpfung und der Aminozucker *D*-Forsamin (C-17) durch eine  $\beta$ -Verknüpfung gebunden sind. Mittlerweile wurden weit über 20 verschiedene Spinosyne isoliert und charakterisiert. Sie unterscheiden sich hauptsächlich in dem Methylierungsmuster der Amino- und Hydroxygruppen der Zuckereinheiten und in geringem Maße auch im Alkylierungsmuster des Grundgerüsts (C-6 und C-21).

Darüber hinaus wurde vor wenigen Jahren eine neue *Saccharopolyspora*-Spezies mit dem Namen *Saccharopolyspora pogona* entdeckt. Aus dieser konnten zusätzlich mehr als 30 weitere Spinosyne isoliert und charakterisiert werden. Viele dieser auch als Pogonine bezeichneten Verbindungen tragen an C-21 anstelle des Ethyl-Substituenten eine 2-Butenyl-Einheit, was ihnen zusätzlich den Namen Butenyl-Spinosyne einbrachte.<sup>23</sup>

### 3.2 Eigenschaften und Wirkungsweise

Die erste Zulassung einer auf Spinosynen basierenden Wirkstoff-Zubereitung wurde 1997 in den USA erteilt. Dabei handelte es sich um den Wirkstoff Spinosad, dessen Name eine phonetische Zusammensetzung des Begriffs Spinosyn mit den beiden Faktorennamen A und D darstellt. Spinosad wird durch Fermentation gewonnen und enthält die Spinosyne A (**30**) und D (**31**) in einem Verhältnis von etwa 85:15, wie es auf natürliche Weise von *Saccharopolyspora spinosa* produziert wird. Bis heute wurden etliche Produkte mit Spinosad als Wirkstoff für verschiedenste Anwendungen in der Landwirtschaft entwickelt. Im Handel erhältlich sind sie weltweit unter Markennamen wie SpinTor®, Entrust®, Tracer®, Conserve® sowie Success® und spielen auch im Rahmen des integrierten Pflanzenschutzes eine gewichtige Rolle. Aufgrund seines ausgezeichneten ökologischen Profils und der Tatsache, dass es sich um einen Naturstoff handelt, ist Spinosad sogar für die Verwendung im ökologischen Landbau zugelassen. Die Naturstoffklasse der Spinosyne zeichnet sich neben ihrer

insektiziden Wirkung gegen Schädlinge, wie Lepidopteren (Schmetterlinge), Dipteren (Zweiflügler), Hymenopteren (Hautflügler), Thysanopteren (Fransenflügler) sowie Coleopteren (Käfer), auch durch ihre antiparasitäre Wirkung aus. Daher gibt es mittlerweile auch eine Reihe an Produkten, die in der Veterinärmedizin verwendet werden, um Nutz- und Haustiere vor dem Befall von blutsaugenden Parasiten zu schützen. Ganz aktuell aus dem Jahr 2011 ist die Zulassung des Spinosad-enthaltenden Produktes Natroba™ in den USA. Dies ist ein Mittel aus der Humanmedizin, welches zur äußerlichen Behandlung von Kopfläusen verwendet wird.

Resistenzen spielen im Bereich der Schädlingsbekämpfung eine immer größer werdende Rolle. Ein verantwortungsbewusstes Resistenzmanagement zielt darauf ab, neue Wirkstoffe zu entdecken, die einen möglichst neuartigen Wirkmechanismus (*mode of action*) besitzen, um die Gefahr von Kreuzresistenzen zu minimieren. Der *mode of action* der Spinosyne konnte bis zum heutigen Tag nicht vollständig aufgeklärt werden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die typischen Angriffsorte der handelsüblichen, als Neurotoxine wirkenden Insektizide.

Wirkort	Wirkstoffbeispiel
Na <sup>+</sup> -Kanal	Pyrethroide, DDT
Acetylcholin-Esterase	Organophosphate, Carbamate
nACh-Rezeptor	Neonicotinoide (z. B. Imidacloprid)
GABA-Rezeptor	Avermectin, Fipronil

**Tabelle 1:** Wirkort und zugehöriger Wirkstoff bei verschiedenen Insektiziden bzw. Insektizidklassen.

Erste Studien führten zu der Vermutung, dass es sich bei dem Angriffsort der Spinosyne um einen noch nicht bekannten Subtypen des nicotineren Acetylcholin-(nACh)-Rezeptors handeln könnte.<sup>24</sup> Außerdem wäre ein antagonistischer Effekt auf den  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptor nicht auszuschließen.<sup>25</sup> Neueste Untersuchungen durch Tritium-[<sup>3</sup>H]-Austauschexperimente führten auf jeden Fall zu dem Ergebnis, dass die Spinosyne keine der bisher bei anderen Insektiziden bekannten Bindungsstellen adressieren, und somit einen völlig neuartigen Wirkmechanismus

besitzen müssen.<sup>26</sup> Es konnte lediglich ein geringes Maß an Interaktion mit den spannungsabhängigen Calciumkanälen nachgewiesen werden. Auch wenn der genaue Wirkmechanismus des Spinosads nicht abschließend geklärt ist, sind die Auswirkungen auf den Schädling nach Kontamination mit dem Wirkstoff deutlich zu sehen. Es kommt zum Tremor, unkontrollierten Bewegungen der Mundwerkzeuge sowie hektischer Atmung bis hin zur vollständigen irreversiblen Lähmung des Schädlings. Dabei kann die Aufnahme des Wirkstoffs sowohl über Kontakt, als auch durch Fraßaktivitäten erfolgen. Die Wirkung setzt meist einige Minuten bis Stunden nach der Kontamination ein, wobei sie durch orale Aufnahme 5- bis 10-mal höher einzustufen ist als jene durch Kontakt. Durch Studien an der amerikanischen Tabak-eule (*Heliothis virescens*) konnte zudem gezeigt werden, dass es sich bei Spinosad um einen langsam in den Schädling penetrierenden Wirkstoff handelt, der im Organismus selbst wenig bis gar nicht metabolisiert wird. Dies könnte dafür sprechen, dass die biologische Aktivität nicht auf einzelne Strukturmerkmale, sondern auf das Molekül als Ganzes zurückzuführen ist.<sup>27</sup>

Spinosyne zeigen eine außerordentlich hohe Selektivität gegenüber dem Zielorganismus, während sie nur eine geringe bis keine toxische Wirkung für Säugetiere, Vögel und Wasserlebewesen aufweisen (Tabelle 2).<sup>28,29</sup>

Spezies	Test	Ergebnis	Einstufung
Ratte männl.	Akute orale LD <sub>50</sub>	>3738 mg/kg Körpergewicht	Nicht toxisch
Ratte weibl.		>5000 mg/kg Körpergewicht	
Kaninchen	Akute dermale LD <sub>50</sub>	>5000 mg/kg Körpergewicht	Nicht toxisch
Forelle	96 h akute LC <sub>50</sub>	30 mg/L Wasser	Nicht toxisch
Stockente	Akute orale LD <sub>50</sub>	>2000 mg/kg Körpergewicht	Nicht toxisch

**Tabelle 2:** Toxische Wirkung von Spinosad auf ausgewählte Säugetiere, Fische und Vögel.

Ein entscheidender Faktor bei der Betrachtung eines Insektizids ist auch immer dessen Toxizität gegenüber Nutzinsekten. Hier konnte gezeigt werden, dass Spinosad

auch für eine Vielzahl von Raubmilben sowie räuberischen Insekten nicht schädigend ist. Daher kann der Wirkstoff bedenkenlos im integrierten Pflanzenschutz eingesetzt werden. Eine wichtige Rolle unter den Nutzinsekten kommt den Bienen und Hummeln zu, da sie einen großen Anteil an der Bestäubung der Kulturpflanzen haben. Daher werden alle Insektizide in vier Kategorien nach ihrer Bienentoxizität eingeteilt: B4 (nicht bienengefährlich), B3 (nicht bienengefährlich, da durch Zulassung nur festgelegte Anwendungen des Mittels erlaubt sind), B2 (bienengefährlich, ausgenommen bei Anwendung nach dem täglichen Bienenflug bis 23.00 Uhr) und B1 (bienengefährlich).<sup>30</sup> Spinosad ist in der Kategorie B1 zugelassen und unter Laborbedingungen akut toxisch für Bienen.<sup>31</sup> In Feldversuchen konnte jedoch gezeigt werden, dass bei sachgemäßer Anwendung nur eine geringe Gefährdung für Bienen besteht. Wurden die Bienen z. B. bereits auf der Pflanze angetrockneten Wirkstoffrückständen ausgesetzt, konnten keinerlei Vergiftungserscheinungen festgestellt werden.<sup>32</sup>

Die hochpotente Wirkung des Spinosads zeigt sich vor allem dadurch, dass die auszubringende Wirkstoffmenge zur Kontrolle verschiedener Schädlingspopulationen in den meisten Fällen unter 100 g pro Hektar Ackerfläche liegt (Tabelle 3).<sup>28</sup>

Spezies	Wissenschaftlicher Name	Aufwandmenge (g/ha)
Maiszünsler	<i>Ostrinia nubilalis</i>	25–50
Baumwollkapselbohrer	<i>Helicoverpa zea</i>	40–100
Baumwollkapselwurm	<i>Helicoverpa armigera</i>	50–100
Kohlmotte	<i>Plutella xylostella</i>	15–50
Kohlweißling	<i>Pieris rapae</i>	50–100
Traubenwickler	<i>Lobesia botrana</i>	25–50
Tomatenschwärmer	<i>Manduca quinquemaculata</i>	40–100

**Tabelle 3:** Aufwandmengen für Spinosad im Bereich Insektenbekämpfung.

Neben einer hohen Wirksamkeit und Selektivität ist die Umweltverträglichkeit ein ganz entscheidender Faktor für die Etablierung eines Insektizids auf dem Weltmarkt. Wichtige Aspekte sind hierbei vor allem der Einfluss des Wirkstoffs auf die Grundwasserqualität sowie dessen mögliche Abbauprozesse in den oberen Bodenschichten und auf der Pflanzenoberfläche.



Die Spinosyne sind relativ unpolare Verbindungen ( $\log P = 4.0$ , bei pH 7 für Spinosyn A) und besitzen eine schlechte Wasserlöslichkeit (235 mg/L bei pH 7). Besonders die schlechte Wasserlöslichkeit verhindert, dass der Wirkstoff in tiefere Bodenschichten gespült wird, so dass es zu keiner Kontamination des Grundwassers kommen kann. Darüber hinaus unterliegt es im Boden schnellen, mikrobiell gesteuerten Degradierungsprozessen. Auf der Pflanzen- und Bodenoberfläche sowie in Gewässern stellt die Photolyse den primären Abbaumechanismus dar.<sup>33</sup> Unter direkter Sonneneinstrahlung beträgt die Halbwertszeit im Freiland in etwa einen Tag.

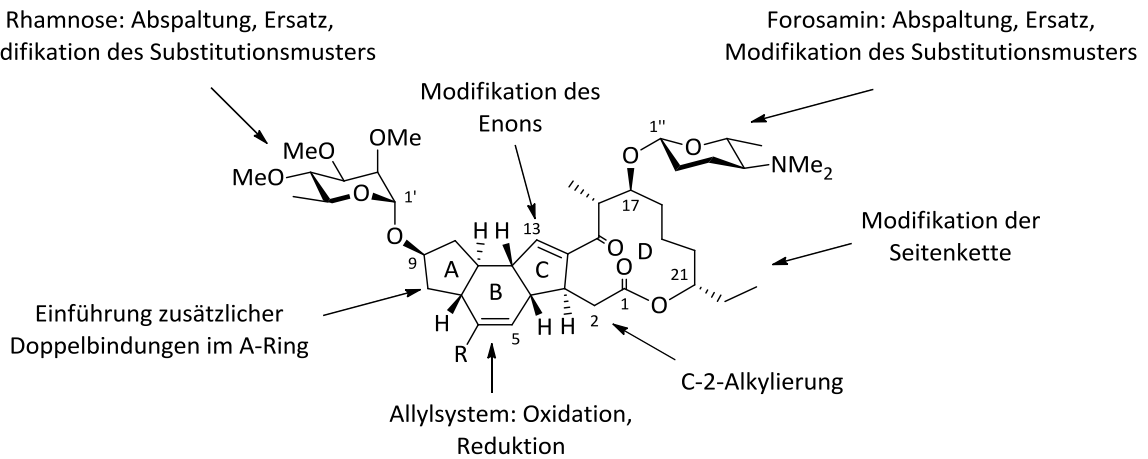
### 3.3 Stand der gegenwärtigen Forschung

Spätestens seit Beginn des neuen Jahrtausends wird vermehrt über die Entwicklung von Resistenzen sowohl im Labor<sup>34</sup> als auch in Feldstudien<sup>35</sup> berichtet. Um diese rechtzeitig beherrschen zu können sowie die zukünftige Deckung des Wirkstoffbedarfs zu garantieren, ist eine weiterhin intensive Forschung auf dem Gebiet der Spinosyne unabdingbar. Neben der Optimierung der Fermentationsprozesse steht dabei vor allem die Erschließung alternativer Zugangsquellen, wie z. B. die chemische Totalsynthese oder die gentechnische Veränderung des Bakterienstamms, zur Herstellung neuer Derivate und Analoga im Mittelpunkt. Damit dies gelingt, müssen Studien zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen Molekülstruktur und Aktivität durchgeführt werden, um so sinnvolle Modifikationen am Wirkstoff durchführen zu können.

#### 3.3.1 Naturstoffderivatisierung – Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und Synthese von Spinosoiden

Besonders im direkten Umfeld der industriellen Forschung wurden große Anstrengungen unternommen, um durch gezielte Derivatisierung neue semisynthetische Spinosyne (Spinosoide) herzustellen (Abbildung 10). Im Blickpunkt der Forschung stand dabei vor allem die Aufklärung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung (SAR = *structure activity relationship*). Dabei bediente man sich später auch einer Computer-gestützten Variante, der sogenannten *artificial-neural-network* (ANN)-basierten quantitativen Struktur-Aktivitäts-Beziehung, mit deren Hilfe weitere

sinnvolle Modifikationen vorausgesagt werden konnten.<sup>36</sup> Bis heute wurden so insgesamt mehr als 1000 Spinosoide synthetisiert, charakterisiert und auf biologische Aktivität getestet.



**Abbildung 10:** Übersicht zu bereits durchgeführten Derivatisierungen im Rahmen von SAR-Studien.

Die ersten richtungsweisenden Arbeiten zur Aufklärung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung wurden an den beiden Zuckereinheiten L-Rhamnose und D-Forosamin durchgeführt. Diese unterstrichen dabei die essentielle Rolle der beiden Zuckereinheiten, da deren Abspaltung zum völligen Verlust der insektiziden Wirkung führte.<sup>37</sup>

Modifikation	Spinosyn	LC <sub>50</sub> [ppm]	Modifikation	Spinosyn	LC <sub>50</sub> [ppm]
Spinosyn A ( <b>30</b> )	A	0.3	13-NHOH	A	5.6
Spinosyn D ( <b>31</b> )	D	0.8	5,6-β-Epoxy	D	10
Aglykon	A	>64	5,6-Dihydro	A	0.5
2',3',4'-Tri-O-Et	A	0.02	5-OH	D	>64
4''-Keto	A	3.4	2-Methyl	A	4.5
13,14-β-Dihydro	A	20	7,8-Dehydro ( <b>32</b> )	D	0.6
13,14-α-Dihydro	A	4.7	7,11-Dehydro ( <b>33</b> )	D	0.2
13,14-Epoxy	A	1.4	Indenyl ( <b>34</b> )	D	>64

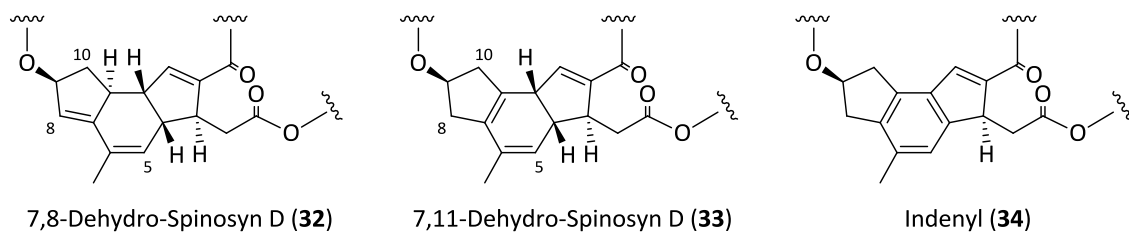
**Tabelle 4:** Insektizide Wirkung von ausgewählten Spinosynen und Spinosoiden gegenüber der amerikanischen Tabakeule (*Heliothis virescens*).

Positive Veränderungen konnten durch die Variation des Substitutionsmusters am Rhamnosylglykosid erzielt werden. Biologische Screenings dieser von *Crouse et al.*

synthetisierten Spinosoide zeigten in manchen Fällen eine respektable Aktivitätssteigerung.<sup>38</sup> Einige interessante Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Erste Modifikationen am tetracyclischen Grundgerüst wurden am Enon- und 5,6-Allylsystem durchgeführt. Eine Epoxidierung der C=C-Doppelbindungen führte in beiden Fällen zu einer Aktivitätsverschlechterung. Auch die Einführung eines Alkylsubstituenten am C-2-Kohlenstoffatom hatte eine Verringerung der Wirkung zur Folge.

Gegenstand weiterer intensiver Untersuchungen war die Einführung zusätzlicher C=C-Doppelbindungen zwischen und in dem A-B-Ringsystem des Spinosyns D (**31**). Dies hätte zusätzlich den Effekt, dass es zu einer Verringerung der Anzahl stereogener Zentren kommt und somit zu einer Verringerung der Komplexität. Abbildung 11 zeigt die synthetisierten Derivate.

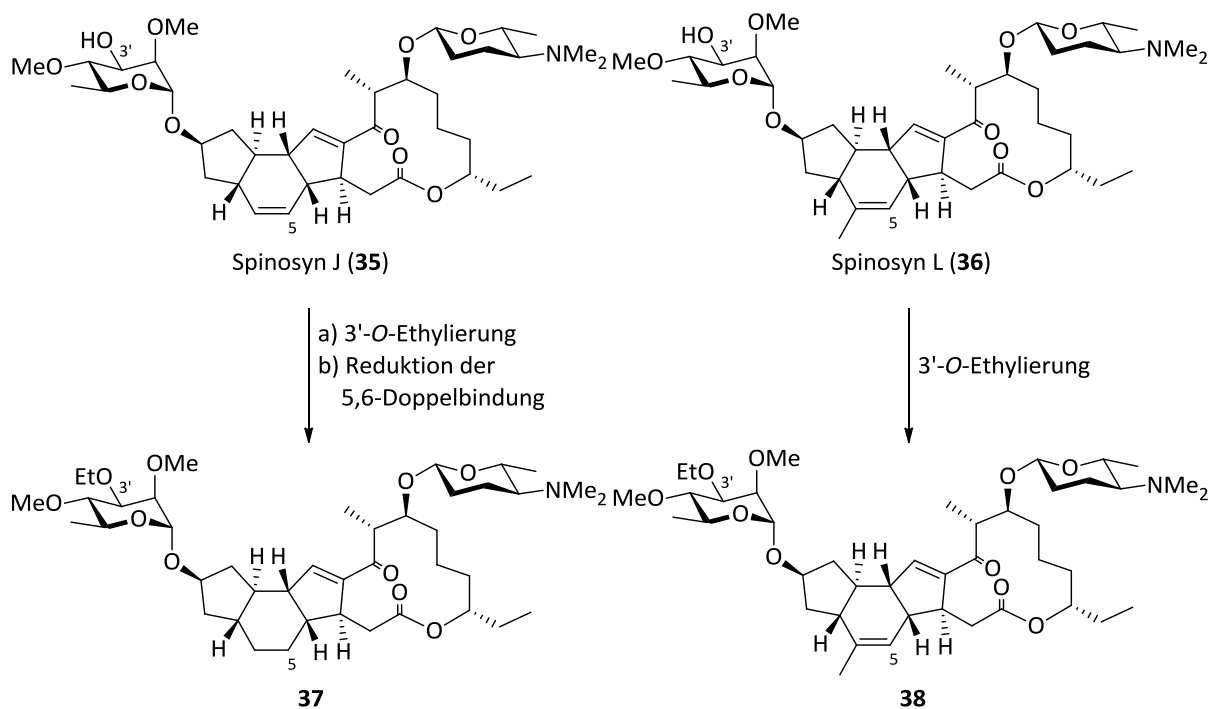


**Abbildung 11:**      Derivate von Spinosyn D mit zusätzlichen Doppelbindungen.

Trotz des Wegfalls der stereogenen Zentren durch die Einführung einer Doppelbindung in 7- und 8-Position bzw. in 7- und 11-Position wurden Aktivitäten erzielt, die mit  $LC_{50} = 0.6$  ppm für Verbindung **32** und  $LC_{50} = 0.2$  ppm für Verbindung **33** im Bereich der wirksamsten Vertreter dieser Naturstoffklasse liegen (Tabelle 4). Das Indenylderivat **34** ( $LC_{50} > 64$  ppm) zeigt hingegen einen vollständigen Verlust der insektiziden Wirkung.

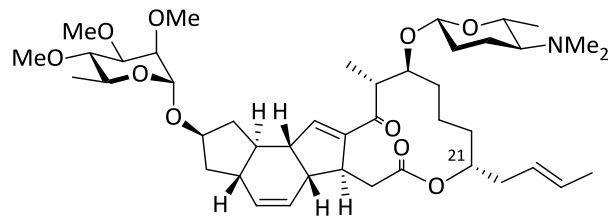
Die Erkenntnisse dieser Studie sind sehr aufschlussreich, da sie beweisen, dass die stereogenen Zentren an C-7 und C-11 für die biologische Aktivität nicht benötigt werden, wohingegen die *cis*-Verknüpfung des B- und C-Rings unentbehrlich ist. Diese Interpretationen lassen die Annahme zu, dass eine Fortführung der Strukturvereinfachungen, z. B. durch Einführung eines aromatischen Cyclus anstelle des aliphatischen A-Rings, zu interessanten Bausteinen im Rahmen des Resistenzmanagements führen könnte. Untersuchungen zur Herstellung eines solchen strukturvereinfachten Derivats sind auch Gegenstand dieser Arbeit.

Auf der Grundlage dieser Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung hat vor kurzem ein neuer semi-synthetischer Wirkstoff in verschiedenen Ländern unter den Namen Delegate® und Radiant® die Zulassung als Pflanzenschutzmittel erhalten. Hierbei handelt es sich um den Wirkstoff Spinetoram, welcher ein Gemisch aus 3'-*O*-Ethyl-5,6-dihydro-Spinosyn J (**37**) als Hauptkomponente und 3'-*O*-Ethyl-Spinosyn L (**38**) als Minderkomponente ist.



**Abbildung 12:** Semi-synthetischer Zugang zu Spinetoram.

Abbildung 12 beschreibt den Weg der beiden Spinosoide von dem natürlichen, durch Fermentation gewonnenen Gemisch von Spinosyn J (**35**) und L (**36**) bis zum fertigen Wirkstoff. Der erste Schritt ist eine Ethylierung der in beiden Spinosynanaloga frei vorliegenden Alkoholfunktion an C-3'. Die darauffolgende Hydrierung der 5,6-Doppelbindung ist bei dem Derivat des Spinosyns L durch die Anwesenheit der Methylgruppe in 6-Position gehindert und erfolgt daher nur bei dem von Spinosyn J abgeleiteten Derivat. Es konnte gezeigt werden, dass Spinetoram im Vergleich zu Spinosad eine höhere Toxizität gegenüber Schadorganismen sowie eine verbesserte Photostabilität aufweist. Außerdem wurde ein früheres Einsetzen der Wirkung und eine geringere Toxizität gegenüber Hummeln beobachtet.<sup>39,40</sup>

Spinosyn  $\alpha$ 1 (39)

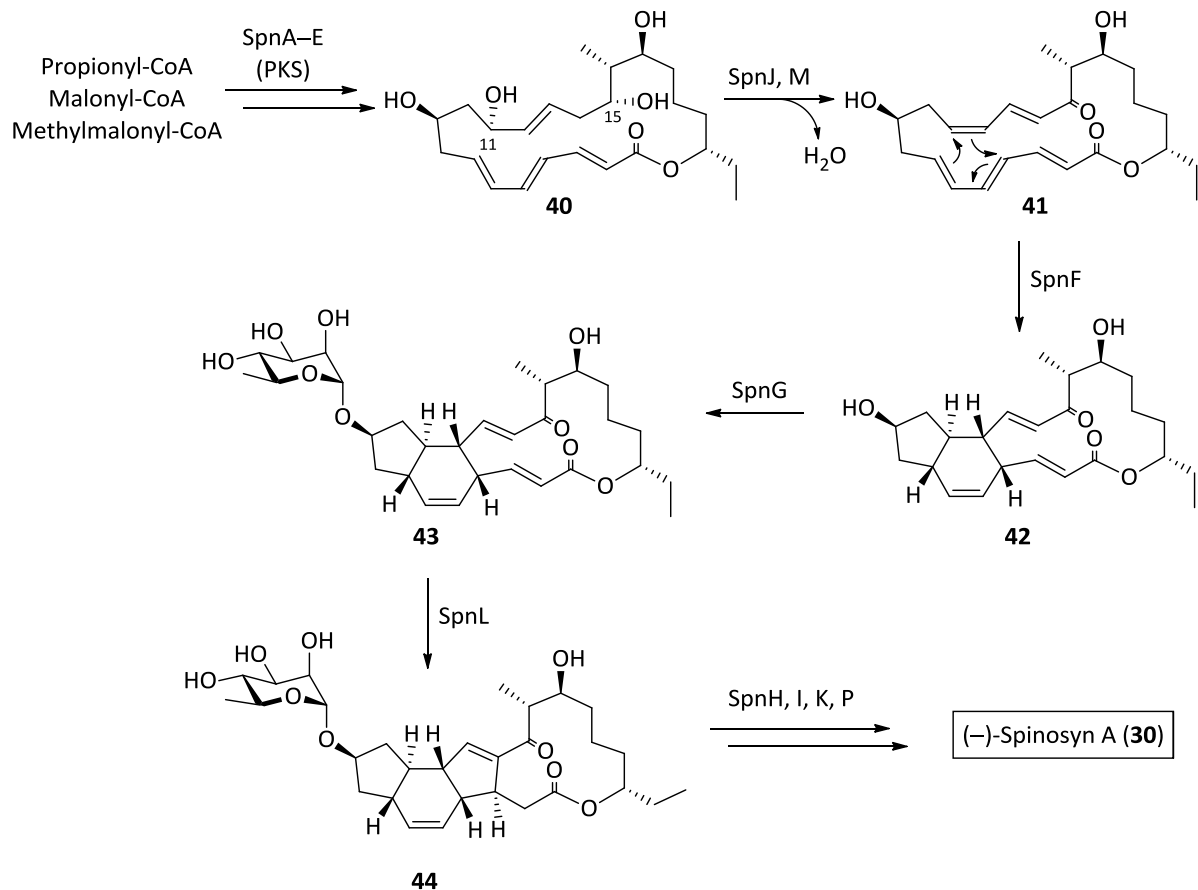
**Abbildung 13:** Beispiel für die Struktur eines Butenyl-Spinosyns.

Zudem wurde kürzlich eine neue Unterklasse der Spinosyne entdeckt. Sie entstammt der Actinomyceten-Spezies *Saccharopolyspora pogona*, von der auch, wie bereits erwähnt, der Name Pogonine abgeleitet ist. Ein Großteil dieser Verbindungen besitzt an C-21 eine Butenyleinheit als Substituenten anstelle eines Ethylrestes, was dieser Gruppe zusätzlich den Namen Butenyl-Spinosyne eingebracht hat.<sup>23</sup> Diese Verbindungen sind sehr gut dazu geeignet, die durch verschiedenste Manipulationen der Seitenkette an C-21 entstehenden Effekte auf die Aktivität der Spinosyne zu untersuchen (Abbildung 13).

Die ersten Testungen der insektiziden Wirkung der Butenyl-Spinosyne und deren semi-synthetischen Derivaten zeigten teilweise recht gute Aktivitäten, lagen aber im Bereich der bisher bekannten  $LC_{50}$ -Werte. Allerdings konnten einige interessante neue Struktur-Aktivitäts-Beziehungen durch die Modifikation der Seitenkette an C-21 festgestellt werden.<sup>41</sup>

### 3.3.2 Biosynthese<sup>42,43</sup>

Die Aufklärung der Spinosyn-Biosynthese mit all ihren Schritten war in den letzten Jahren das Ziel zahlreicher Untersuchungen, welche in einer Vielzahl von Publikationen mündete. Frühere Arbeiten hatten bereits gezeigt, dass der Aufbau des Bausteins **40** über einen Typ-I-Polyketid-Synthase (PKS) Pfad erfolgt, wobei neun Acetat- und zwei Propioneeinheiten verbraucht werden. In den neuen Studien konnten vier Gene (SpnA–E) im Spinosyn-A-Gencluster von *Saccharopolyspora spinosa* ausgemacht werden, die vermutlich die Enzyme für die Umsetzung zu dem Produkt **40** der Polyketid-Synthase (PKS) exprimieren (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Postulierter Biosyntheseweg von Spinosyn A (**30**) nach *Liu et al.*

Nach vielen kontroversen Veröffentlichungen über den Mechanismus zum Aufbau des tetracyclischen Grundgerüsts konnten darüber hinaus vier weitere Gene, SpnJ, SpnF, SpnL und SpnM, identifiziert werden, die für die Cyclisierungs-Transformationen zum Aufbau des tetracyclischen Grundgerüsts verantwortlich sind. Ausgehend vom Produkt **40** der Polyketid-Synthese katalysiert das Genprodukt von SpnJ, eine Flavin-abhängige Dehydrogenase, die selektive Oxidation der C-15-Alkoholfunktion unter Ausbildung des Keto-Intermediats **41**. Zur Vorbereitung auf die eigentliche Cyclisierungsreaktion erfolgt anschließend eine Dehydratation unter Eliminierung der Hydroxyfunktion an C-11. Der nachfolgende Schlüsselschritt der Cyclisierungssequenz ist eine transannulare [4+2]-Cycloaddition, welche durch das von SpnF codierte Enzym katalysiert wird und zu dem tricyclischen Zwischenprodukt **42** führt (Abbildung 14). Es konnte dabei aber nicht abschließend geklärt werden, ob es sich bei dieser Reaktion um eine *Diels-Alder*-Reaktion (katalysiert durch eine *Diels-Alderase*) oder um eine schrittweise erfolgende [4+2]-Cycloaddition handelt. Als

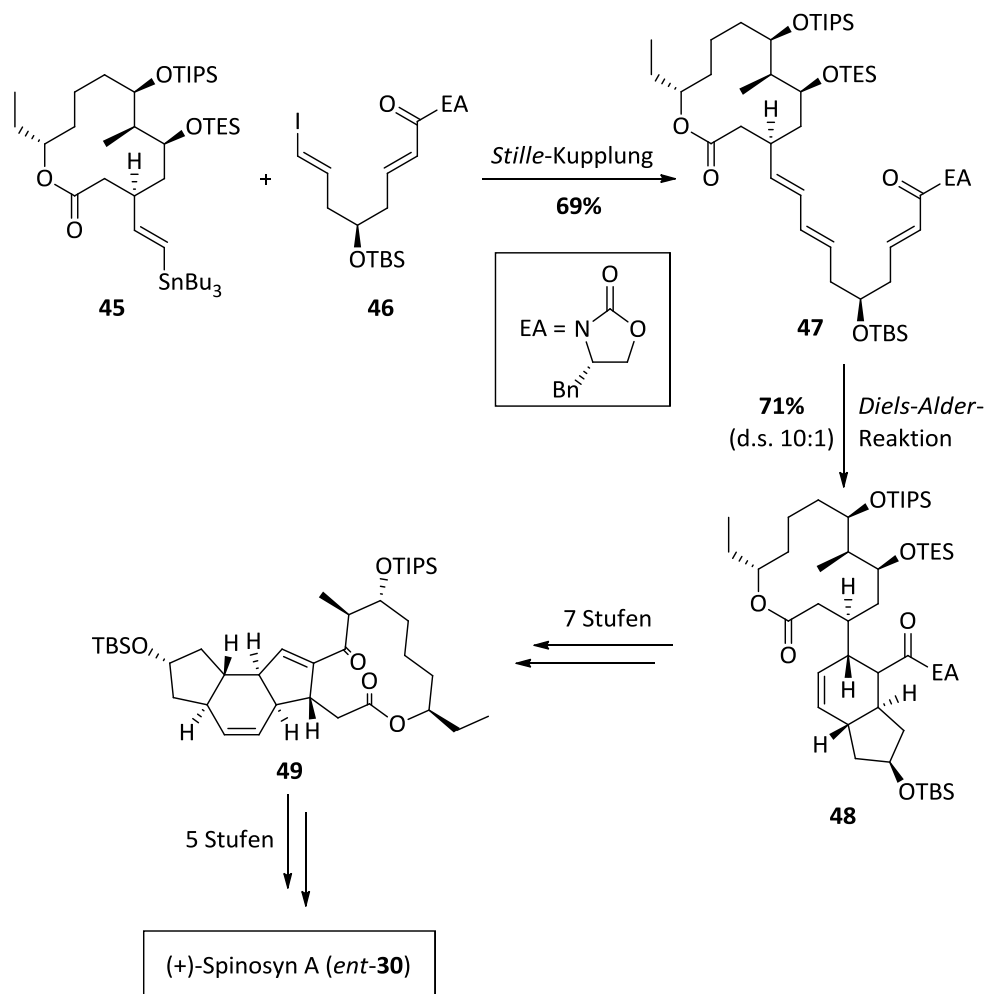
nächstes erfolgt die selektive Glykosidierung des tricyclischen Makrolactons **42** mit der L-Rhamnose, bevor SpnL den Cyclisierungsprozess durch Verknüpfung von C-3 und C-14 vollendet. Es wird vermutet, dass es sich hierbei um eine vinyloge *Morita-Baylis-Hillman*-Reaktion, auch unter dem Namen *Rauhut-Currier*-Reaktion bekannt, handelt.<sup>44</sup>

Für die Permethylierung der Rhamnoseeinheit sind weitere drei Gene verantwortlich. SpnH, SpnI und SpnK exprimieren jeweils Methyltransferasen, deren Mechanismen mit denen bisher literaturbekannten Methyltransferasen übereinstimmen. Die Spinosynbiosynthese wird durch die abschließende Glykosidierung mit D-Forosamin vollendet. Gesteuert wird diese Reaktion durch das Glykosyltransferasegen SpnP. Die Aufklärung des Biosynthesewegs stellt einen Meilenstein in der über 20 Jahre andauernden Geschichte der Spinosyn-Forschung dar. Mit dem Verständnis der biochemischen Prozesse könnte es nun möglich sein, neue, hochpotente Spinosyn-analoga zu entwickeln sowie die Fermentationsprozesse zu optimieren, um die Wirkstoffproduktion zu erhöhen.

### 3.3.3 Totalsynthesen von Spinosyn A

Chemische Totalsynthesen können vor allem im Hinblick auf die Herstellung von Wirkstoffderivaten ein hilfreiches Werkzeug sein. Auch bei der Aufklärung von Absolutkonfigurationen spielen sie noch heute eine gewichtige Rolle. Ziel ist es immer, eine möglichst kurze, selektive und effiziente Totalsynthese zu entwickeln.

Für die Naturstoffklasse der Spinosyne gibt es bis heute lediglich drei bekannte Totalsynthesen. Dies ist sicherlich vor allem der Größe und Komplexität des Moleküls mit seiner großen Anzahl an stereogenen Zentren geschuldet. Die erste Totalsynthese eines Spinosyns wurde 1993 von *Evans et al.* mit der Herstellung von (+)-Spinosyn A (*ent-30*) beschrieben.<sup>45</sup>

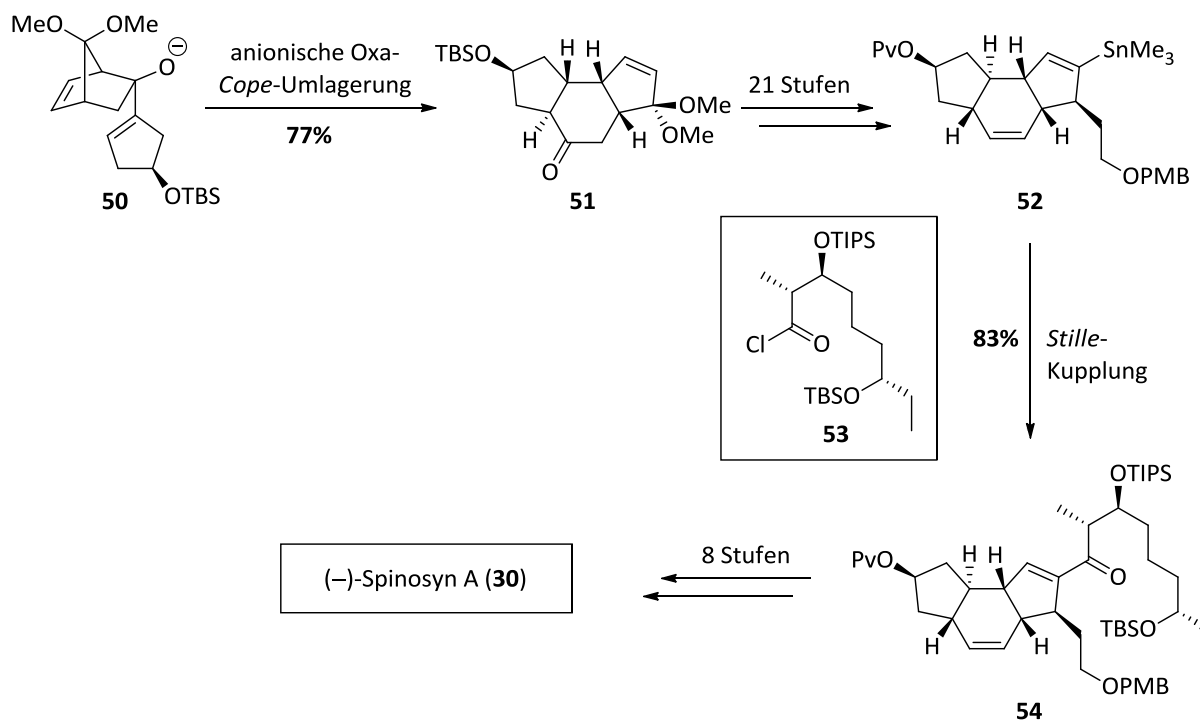


**Abbildung 15:** Schlüsselschritte der (+)-Spinosyn A (*ent-30*) Synthese nach Evans *et al.*

Ein Schlüsselschritt dieser Synthese war eine intermolekulare *Stille*-Kupplung des Vinyljodids **46** mit dem cyclischen Fragment **45** (Abbildung 15). Diese lieferte den Vorläufer **47** für die darauffolgende intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion, deren Produkt **48** in sieben weiteren linear geführten Schritten, unter anderem in einer Aldolkondensation, in den Tetracyclus **49** überführt werden konnte. Die Entfernung der Schutzgruppen und die Einführung der Zuckereinheiten ergaben schließlich das nicht natürliche Isomer (+)-Spinosyn A (*ent-30*). Die Synthese war ein wichtiger Bestandteil der Strukturaufklärung der Spinosyne, da deren Stereochemie zu diesem Zeitpunkt noch nicht aufgeklärt war.

Die erste Totalsynthese des natürlichen Enantiomers (–)Spinosyn A (**30**) wurde 1998 von Paquette *et al.* veröffentlicht (Abbildung 16).<sup>46</sup>



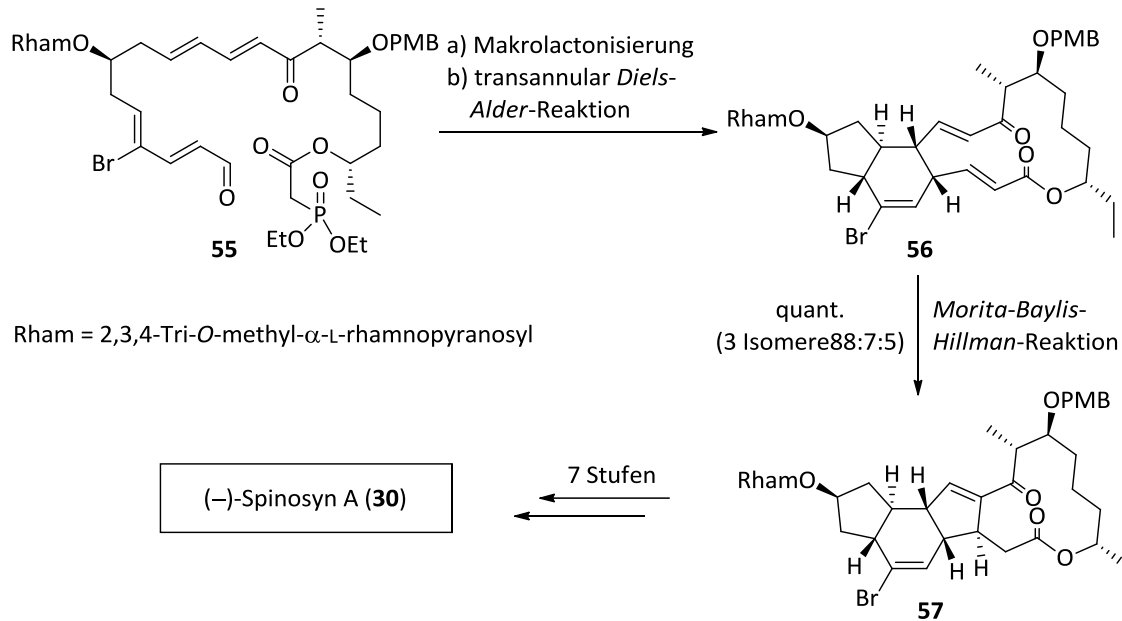


**Abbildung 16:** Schlüsselschritte der (-)-Spinosyn A (**30**) Synthese nach Paquette *et al.*

Eine unter basischen Bedingungen geführte anionische Oxa-Cope-Umlagerung wurde, ausgehend vom enantiomerenreinen Baustein **50**, für den Aufbau der *as*-Indacen-einheit verwendet. Allerdings wies das anellierte System **51** nicht die den Spinosynen entsprechende stereochemische Verknüpfung der Carbocyclen auf. In 21 linear geführten Schritten war es jedoch möglich, den Tricyclus **52** zu erhalten, der die entsprechende Verknüpfung des Naturstoffs besitzt. Eine *Stille*-Kupplung mit dem Säurechlorid **53** lieferte den Vorläufer **54** für die Makrolactonisierung. Die Makrolactonisierung miteinbezogen, wurden weitere acht Stufen für die Fertigstellung der Synthese benötigt.

Der dritte totalsynthetische Ansatz wurde 2004 von Roush *et al.*<sup>47</sup> publiziert und war durch die Spinosynbiosynthese inspiriert.<sup>42</sup> Es wurde zunächst der acyclische Vorläufer **55** hergestellt, der über eine *Wittig-Horner*-Reaktion cyclisiert werden sollte. Unerwartet kam es jedoch unter den verwendeten Bedingungen zu einer Domino-Reaktion,<sup>48</sup> bei der sich die transannulare *Diels-Alder*-Reaktion *in situ* an die Makrolactonisierung anschloss und den Tricyclus **56** bildete (Abbildung 17). Es folgte eine *Morita-Baylis-Hillman*-Reaktion, durch die der Tetracyclus **57** in beeindruckender

Weise in nur zwei Schritten; ausgehend vom acyclischen Baustein **55** erhalten werden konnte.



**Abbildung 17:** Schlüsselschritte der (-)-Spinosyn A (**30**) Synthese nach *Roush et al.*

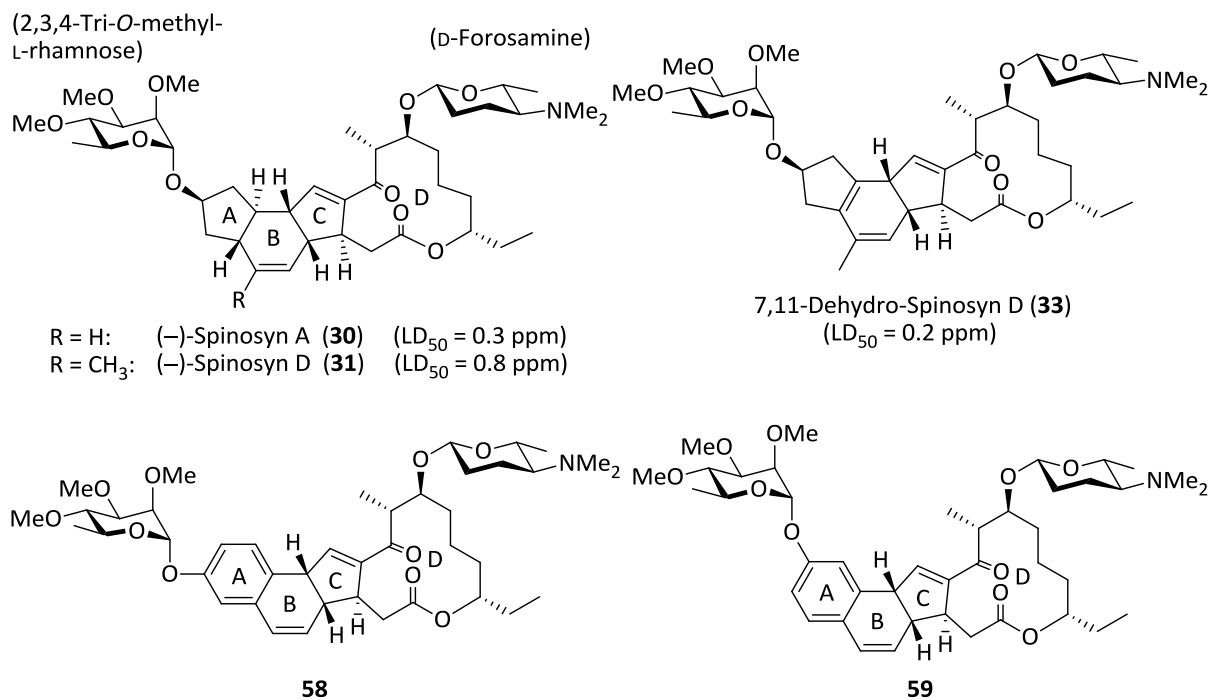
## C. ZIELSETZUNG UND PLANUNG DER ARBEIT

Im vorangegangenen Kapitel wurde die noch junge Naturstoffklasse der Spinosyne bereits ausführlich vorgestellt. Ihr größter Vorteil als Insektizide besteht sicherlich in ihrer hohen Selektivität und Effizienz gegenüber einer Vielzahl an Schadorganismen kombiniert mit einem hervorragenden ökologischen Profil. Diese Eigenschaften erweckten im Rahmen eines modernen Pflanzenschutzes großes Interesse von Seiten der agrochemischen Industrie. Darüber hinaus werden die Spinosyne seit kurzem auch zum Schutz von Haus- und Nutztieren vor dem Befall von blutsaugenden Insekten und anderen Parasiten erfolgreich eingesetzt.

Seit der Identifizierung des bakteriellen Produzenten im Jahre 1986<sup>20</sup> und der nachfolgenden Charakterisierung der für die insektizide Wirkung hauptsächlich verantwortlichen Metabolite Spinosyn A (**30**) und D (**31**) (Abbildung 18) wurden auf deren Basis zahlreiche neue Pflanzenschutzmittel entwickelt und weltweit zugelassen. Der bis heute ausschließlich durch aufwändige Fermentation gewonnene Wirkstoff dieser Mittel nennt sich Spinosad. Dieser ist das Gemisch der beiden Spinosyne A (**30**) und D (**31**) im Verhältnis 85:15, wie es auf natürlichem Wege von *Saccharopolyspora spinosa* produziert wird.

Im Jahr 2000 traten jedoch bei vereinzelt Schädlingklassen erste Resistenzen auf.<sup>34,35</sup> Die Aufgabe der akademischen wie auch der industriellen Forschung sollte nun darin bestehen, im Rahmen eines modernen Resistenzmanagements neue wirksame Spinosynderivate zu entwickeln. Bei der Herstellung solcher Verbindungen nimmt die chemische Synthese eine große Rolle ein. In der Literatur sind bis jetzt erst wenige totalsynthetische Zugänge zu den Spinosynen beschrieben. Diese sind zudem für eine industrielle Anwendung wenig geeignet, da sie zum einen sehr viele Reaktionsschritte aufweisen und zum anderen nur im begrenzten Maße Möglichkeiten für Derivatisierungen bieten. Hinzu kommt, dass die natürlichen Spinosyne alleine am tetracyclischen Grundgerüst neun stereogene Zentren aufweisen, deren selektiver Aufbau, besonders bei der Herstellung im industriellen Maßstab, nicht einfach und mit hohen Kosten verbunden ist. Daher ist es im Hinblick auf Wirtschaft-

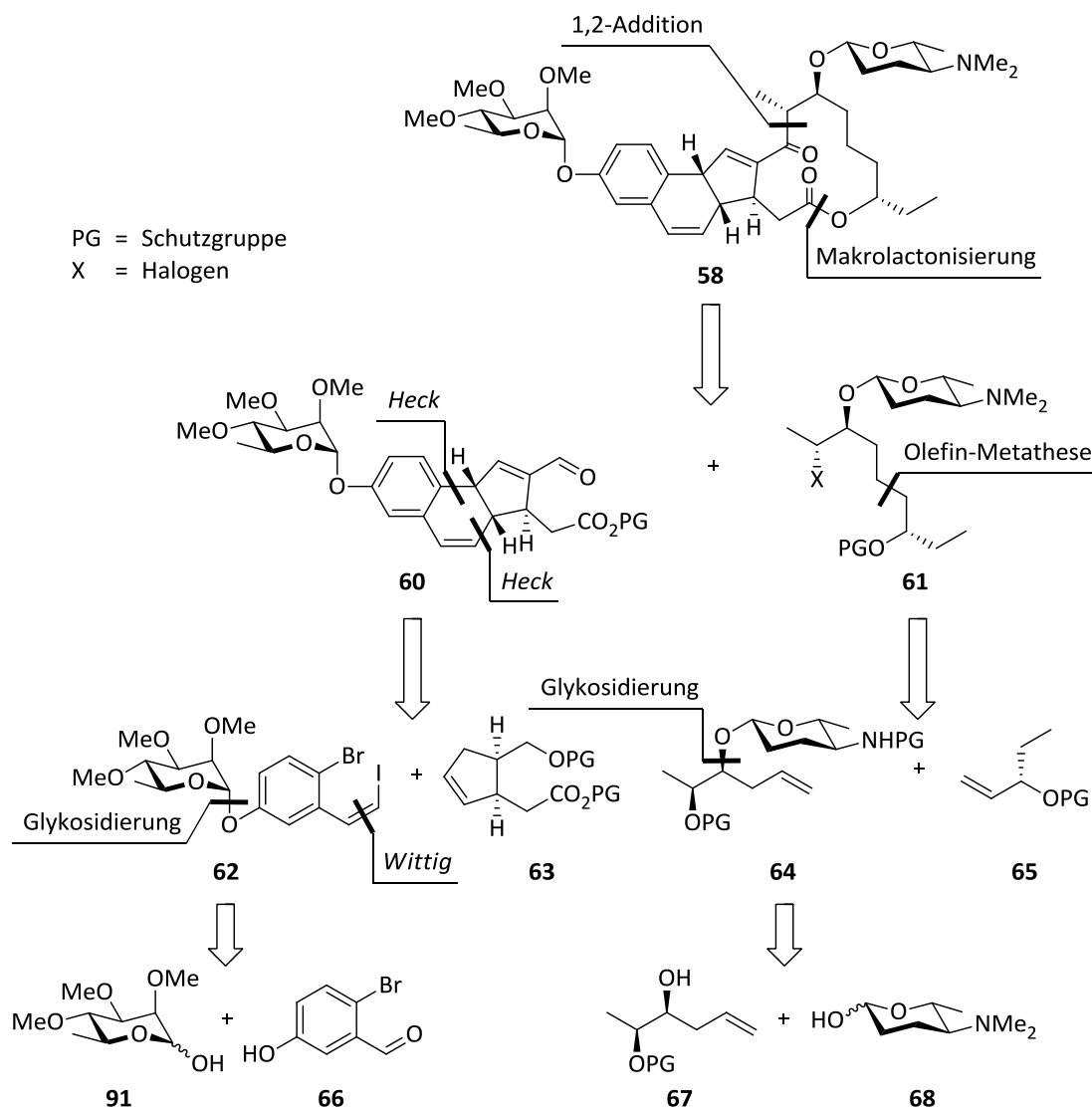
lichkeit und Effizienz unabdingbar, im Zuge der Synthese von Analoga die natürliche Struktur der Spinosyne zu vereinfachen.



**Abbildung 18:** Natürliche Spinosyne A (**30**) und D (**31**), Spinosynderivat **33** sowie geplante Analoga **58** und **59**.

Um herauszufinden, ob eine geplante Modifikation sinnvoll ist oder nicht, sind Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von höchster Bedeutung. Im vorigen Kapitel wurden hierzu schon einige Ergebnisse beschrieben. Das 7,11-Dehydroanalogon **33** z. B. zeigt trotz fehlender Stereoinformation an C-7 und C-11 sogar eine geringfügig höhere Aktivität im Vergleich zu den Spinosynen A (**30**) und D (**31**). Auf Grundlage dieser Untersuchungen werden im Arbeitskreis *Tietze* Spinosyn-Analoga vom Typ **58** und **59** entwickelt (Abbildung 18). Hier wird die Rhamnose-tragende Cyclopentaneinheit (Ring A) der natürlichen Vorbilder durch einen aromatischen 6-Ring ersetzt. Durch die Einsparung von drei stereogenen Zentren wird die Komplexität des Moleküls entscheidend verringert. Die besondere synthetische Herausforderung dieser Analoga besteht zum einen im Aufbau der *cis*-Verknüpfung der Ringe B und C sowie in der Anordnung der C=C-Doppelbindungen, zum anderen in der selektiven Einführung der beiden für die Wirkung essentiellen Zuckereinheiten. In vorangegangenen Arbeiten zur Synthese von Spinosynanaloga konnte im Arbeitskreis *Tietze*

das tricyclische Grundgerüst bereits mehrfach mit verschiedenen Bausteinen über zwei hintereinander geschaltete *Heck*-Reaktionen hoch selektiv aufgebaut werden.<sup>18</sup>



**Abbildung 19:** Retrosyntheseschema zum Aufbau des Spinosynanalogons **58**.

Im Rahmen dieser Dissertation sollten die für die Synthese des Spinosynanalogons **58** benötigten Bausteine **60** und **61** hergestellt sowie erste Untersuchungen zu deren Kupplung durchgeführt werden (Abbildung 19). Darüber hinaus sollte in Kooperation mit *S. Dietz* aus dem Arbeitskreis *Tietze* die  $\beta$ -selektive Glykosidierung des Bausteins **61** und seiner Vorläufer mit dem von ihr synthetisierten enantiomerenreinen *D*-Forosamin (**68**) und Forosaminderivaten untersucht werden. Hier war es wichtig, die Forosamineinheit zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Synthese einzuführen, da sich in früheren Arbeiten herausgestellt hatte, dass eine späte Glyko-

sidierung entweder gar nicht oder nur in schlechten Ausbeuten realisiert werden konnte.<sup>18</sup>

Im Mittelpunkt stand zunächst die Synthese des Tricyclus **60** unter Verwendung der in früheren Arbeiten etablierten zweifachen *Heck*-Reaktion. Dazu mussten das *cis*-1,2-disubstituierte Cyclopentenderivat **63** und der aromatische Baustein **62** hergestellt werden. Der aromatische Baustein **62** sollte über die Glykosidierung des Phenols **66** mit 2,3,4-Tri-*O*-methyl-L-rhamnose (**91**) und anschließender *Wittig*-Reaktion zugänglich sein.

Zum Aufbau des  $\beta$ -Glykosids **61** bot sich eine Olefin-Metathese zwischen dem enantiomerenreinen C-5-Fragment **65** und dem bereits die Forosamineinheit tragenden Hexen **64** an. Im Anschluss daran sollte eine Methode entwickelt werden, den C-9-Baustein **61** mit dem Tricyclus **60** zu koppeln. Dazu war zunächst eine 1,2-Addition des Glykosids **61** als Lithiumorganyl geplant. Durch eine abschließende Makrolactonisierung sollte dann die Synthese eines Spinosynanalogons vom Typ **58** erfolgen.

Zusammenfassend ergaben sich folgende Teilaufgaben:

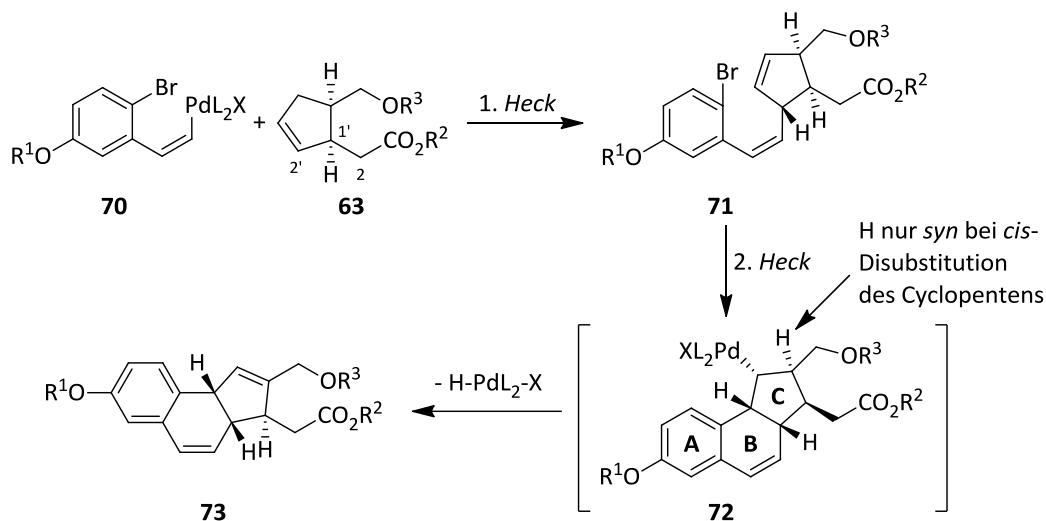
- Synthese eines *cis*-disubstituierten Cyclopentenbausteins vom Typ **63**
- Synthese des mehrfach funktionalisierten Aromaten **62**
- Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts **60** mit *cis*-verknüpfter B-C-Einheit durch zweifache *Heck*-Reaktion der Bausteine **62** und **63**
- Synthese des  $\beta$ -Glykosids **61** durch Metathese der Bausteine **64** und **65**
- Untersuchungen zur  $\beta$ -selektiven Glykosidierung mit enantiomerenreinem D-Forosamin (**68**) in Zusammenarbeit mit S. Dietz aus dem Arbeitskreis Tietze
- Untersuchungen zur Kupplung der Bausteine **60** und **61** zum Aufbau des Spinosynanalogons **58**.

## D. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

### 1 Synthese des *cis*-disubstituierten Cyclopentenbausteins *rac*-69

#### 1.1 Mechanistischer Exkurs

Das Grundgerüst der Spinosynanloga stellt Tricyclus **73** dar, dessen Ringe B und C, wie in Abbildung 20 gezeigt, eine *cis*-Verknüpfung aufweisen. Der Aufbau des entsprechenden Tricyclus sollte über eine zweifache *Heck*-Reaktion erfolgen. Um dies zu erreichen, ist es notwendig, einen 1,2-*cis*-disubstituierten Cyclopentenbaustein bereitzustellen. Der Grund dafür soll kurz anhand mechanistischer Überlegungen erläutert und mit Hilfe der folgenden Abbildung verdeutlicht werden.



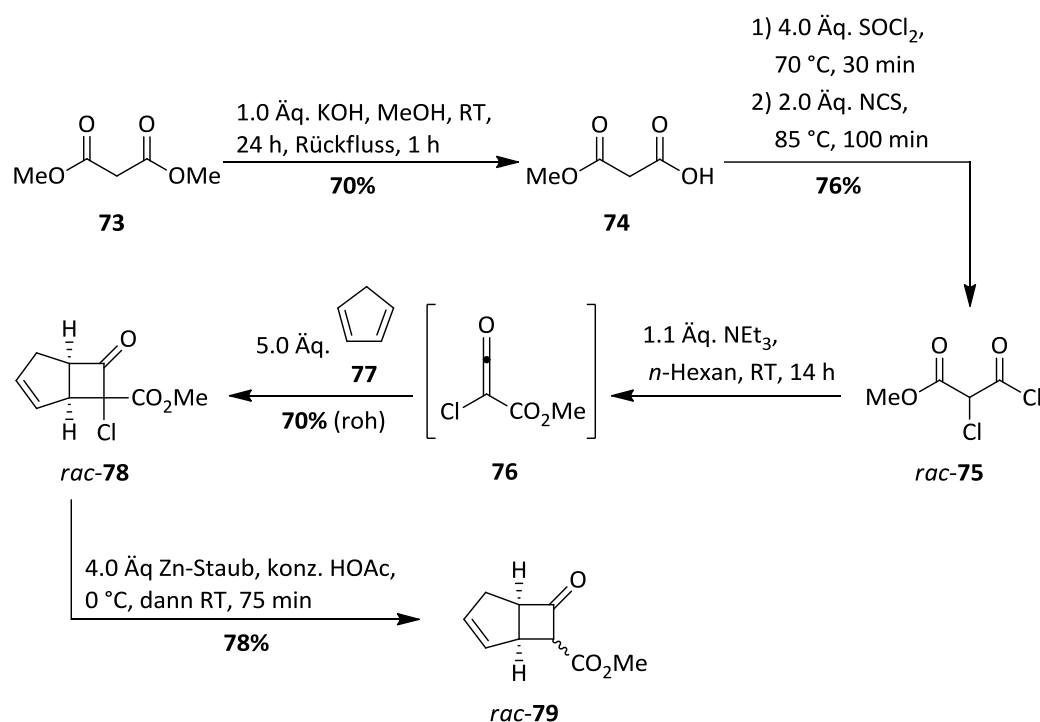
**Abbildung 20:** Syntheschema der zweifachen *Heck*-Reaktion.

Wenn man annimmt, dass der Insertionsschritt regioselektiv an C-2' des Cyclopenten-derivats verläuft und es sich um eine diastereoselektive Reaktionssteuerung des stereogenen Zentrums an C-1' handelt, sollte der Angriff des Olefins **63** an den Palladiumkomplex **70** von der konkaven Seite erfolgen. Dies führt im ersten Reaktionsschritt dazu, dass ausschließlich das *Heck*-Kupplungsprodukt **71** gebildet werden sollte (Abbildung 20). Auch bei der im zweiten Reaktionsschritt folgenden intramolekularen *Heck*-Reaktion sollte der Insertionsprozess der olefinischen Doppelbindung in den neu gebildeten Pd-Komplex aufgrund der eingeschränkten Flexibilität des Systems erneut von oben erfolgen. Das Ergebnis des angenommenen Reaktions-

verlaufs ist die Bildung einer intermediären Spezies **72** mit der gewünschten *cis*-Verknüpfung der Ringe B und C. Von hier aus ist eine Weiterreaktion zum angestrebten tricyclischen Grundgerüst **73** nur dann möglich, wenn ein zum Palladium *syn*-ständiges Wasserstoffatom in  $\beta$ -Position für den Eliminierungsprozess vorhanden ist. Diese Anordnung ist wiederum nur bei der Verwendung eines *cis*-disubstituierten Cyclopentenderivats zu realisieren.

## 1.2 Synthese des Bicyclus *rac*-79

Eine als Intermediat geeignete Verbindung zur Herstellung eines disubstituierten Cyclopentens mit *cis*-Anordnung der Substituenten wird in der Literatur von *Goldstein et al.*<sup>49</sup> beschrieben. Der Bicyclus **79** (Abbildung 21) lässt sich in wenigen Schritten in ein für die zweifache *Heck*-Reaktion benötigtes Cyclopentenderivat überführen. Die Herstellung des racemischen Bicyclus **79** erwies sich bereits in früheren Arbeiten<sup>50</sup> aus dem Arbeitskreis *Tietze* als sehr zuverlässig und konnte problemlos in größerem Maßstab (25–50 g) durchgeführt werden.



**Abbildung 21:** Synthese des Bicyclus *rac*-79.

Die Ausgangsverbindung für die vierstufige Synthesesequenz zur Darstellung des Bicyclus **79** war der kommerziell erhältliche Malonsäuredimethylester (**73**). Um den



Monoester **74** zu erhalten, wurde zunächst selektiv eine der beiden Esterfunktionen gespalten. Dies gelang unter Verwendung von äquimolaren Mengen KOH in MeOH bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 70%.<sup>51</sup> Nun wurde zunächst die freie Säurefunktion mit SOCl<sub>2</sub> in das entsprechende Säurechlorid überführt, um dann in demselben Reaktionsschritt die Methylengruppe durch Zugabe von *N*-Chlorsuccinimid unter Erhalt von **75** einfach zu chlorieren.<sup>52</sup> Dabei war es von großer Bedeutung, die angegebenen Reaktionsbedingungen genau zu befolgen, um einen unselektiven Reaktionsverlauf zu vermeiden.

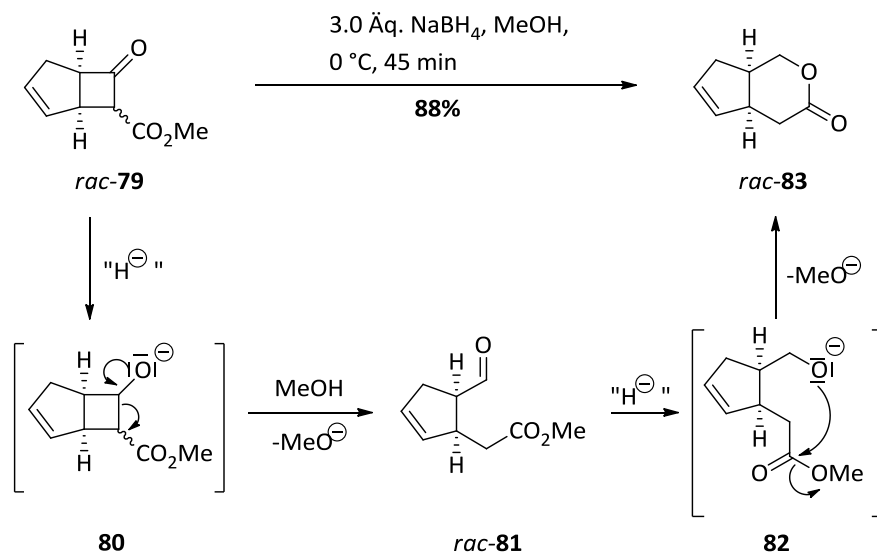
Um Ausbeuteverlusten vorzubeugen, wurde das reaktive Malonsäurederivat **75** unmittelbar nach Destillation im nächsten Reaktionsschritt mit NEt<sub>3</sub> und frisch destilliertem Cyclopentadien (**77**) umgesetzt. Dabei wurde *in situ* das Keten **76** gebildet, welches mit dem Dien in einer [2+2]-Cycloaddition unter Bildung des gewünschten Bicyclus **78** reagierte. Die von *Woodward* und *Hoffmann* entwickelten Regeln zur Vorhersage des Verlaufs von pericyclischen Reaktionen beschreiben für die Reaktion von Ketenen mit C-C-Doppelbindungen einen thermisch möglichen, da antarafacial erlaubten, konzertierten Reaktionsverlauf, welcher die *cis*-Verknüpfung der beiden Carbocyclen in **78** gewährleistet.<sup>53</sup> Der Bicyclus wurde in einer Rohausbeute von 70% erhalten und konnte ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt werden.

Um die von *Goldstein et al.* beschriebene stark gesundheitsgefährdende, radikalische Dechlorierung mit HSnBu<sub>3</sub> und AIBN in Benzol zu vermeiden,<sup>49</sup> wurde im nächsten Schritt eine Dehalogenierung mit Zinkstaub in Eisessig durchgeführt.<sup>54</sup> Mit dieser weitaus milderer Variante konnte die entsprechende dechlorierte Spezies **79** nach nur 20 min bei 0 °C und destillativer Reinigung in einer guten Ausbeute von 78% erhalten werden. Laut spektroskopischer Befunde fiel das Produkt dabei als 2:1 Diastereomerenmischung an.

Betrachtet man die Einführung des Chloratoms im zweiten Schritt der Sequenz, so erscheint sie auf den ersten Blick vor dem Hintergrund einer Entfernung im letzten Schritt als überflüssig. Die Literatur verweist jedoch darauf, dass eine Cycloaddition

des entsprechend nicht chlorierten Ketens mit Cyclopentadien (**77**) nicht möglich ist.<sup>49</sup>

### 1.3 Synthese des Cyclopentens *rac*-69

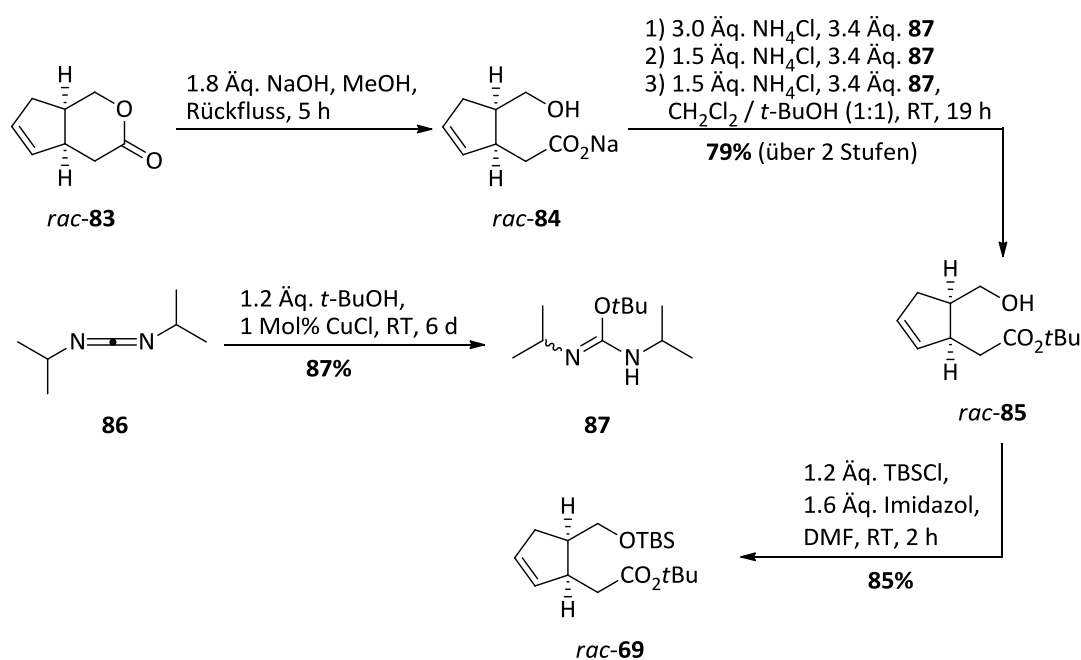


**Abbildung 22:** Postulierte Domino-Sequenz zur Synthese des Lactons **83**

Im nächsten Schritt sollte das bicyclische Intermediat **79** in das Lacton **83** überführt werden. Dies gelang in einer Domino-Sequenz unter Verwendung von 3.0 Äq. NaBH<sub>4</sub> in Methanol (Abbildung 22). Dabei kam es zunächst zu einer Reduktion der Keto-funktion, gefolgt von einer Retroaldoladdition, was zur intermediären Bildung des *cis*-Aldehyds **81** führte. Das nächste Äquivalent NaBH<sub>4</sub> reduzierte die neugebildete Aldehydfunktion umgehend und es wurde das Alkoholat **82** gebildet. Den Abschluss der Domino-Sequenz stellt der intramolekulare Angriff des Alkoholations auf die Esterfunktion dar. Dieser erfolgte aufgrund der *cis*-Anordnung der beiden Substituenten und ihrer daraus resultierenden räumlichen Nähe äußerst schnell, so dass die Bildung möglicher Nebenprodukte weitgehend unterdrückt wurde. Das gewünschte Lacton **83** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 88% erhalten werden.

Als nächstes sollte nun das Lacton **83** geöffnet werden und die neu entstandene Säurefunktion als *tert*-Butylester geschützt werden. Dabei setzen allerdings zahlreiche Darstellungsvarianten die Verwendung von starken Brønsted- oder Lewis-Säuren voraus,<sup>55</sup> was jedoch ohne vorherige Schützung der primären Hydroxyfunktion unweigerlich zur Rückbildung des Lactons **83** aus dem Natriumsalz **84** der

Carbonsäure führen würde. Eine Alternative wäre die Verwendung einer aktivierten Carboxylfunktion.<sup>55</sup> Aber auch hier wäre eine vorherige Schützung der Alkoholfunktion unabdingbar, da die Aktivierung sonst ebenfalls in dem Erhalt des Lactons **83** enden würde. Eine praktikable Lösung dieses Problems stellte die Verwendung des aus *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (**86**) zugänglichen Isoharnstoffs **87** dar.<sup>56</sup> Dieser ermöglichte unter leicht sauren Bedingungen eine Übertragung des *tert*-Butylfragments auf das Natriumcarboxylat **84** (Abbildung 23).



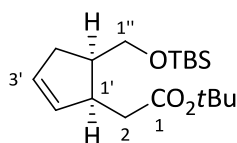
**Abbildung 23:** Synthese des *cis*-disubstituierten Cyclopentenderivats **69**.

Die Synthese des Isoharnstoffs **87** gelang in sehr guten Ausbeuten und war auch im Multigrammmaßstab (100 g) möglich. Neben dem relativ hohen Anschaffungspreis für das Startmaterial (100 g  $\approx$  180 €) stellte die lange Reaktionszeit von 6 d, die den Isoharnstoff **87** in 87% lieferte, das einzig nennenswerte Problem dar. Dieser musste bei der Umsetzung von *rac*-**84** in großem Überschuss (10.2 Äq.) eingesetzt werden, um das nach basischer Hydrolyse vorliegende Natriumcarboxylat in den gewünschten *tert*-Butylester **85** zu überführen. Die besten Ausbeuten von 79% über 2 Stufen wurden hierbei erzielt, wenn der Isoharnstoff **87** sequentiell in definierten Zeitabständen zugeben wurde.<sup>18c</sup> Ferner konnte zusätzlich nicht umgesetztes Lacton **83** reisoliert werden. Der Versuch eines Austauschs des teuren Startmaterials *N,N'*-Diiso-

propylcarbodiimid (**86**) durch das wesentlich günstigere Dicyclohexylcarbodiimid war nicht erfolgreich.

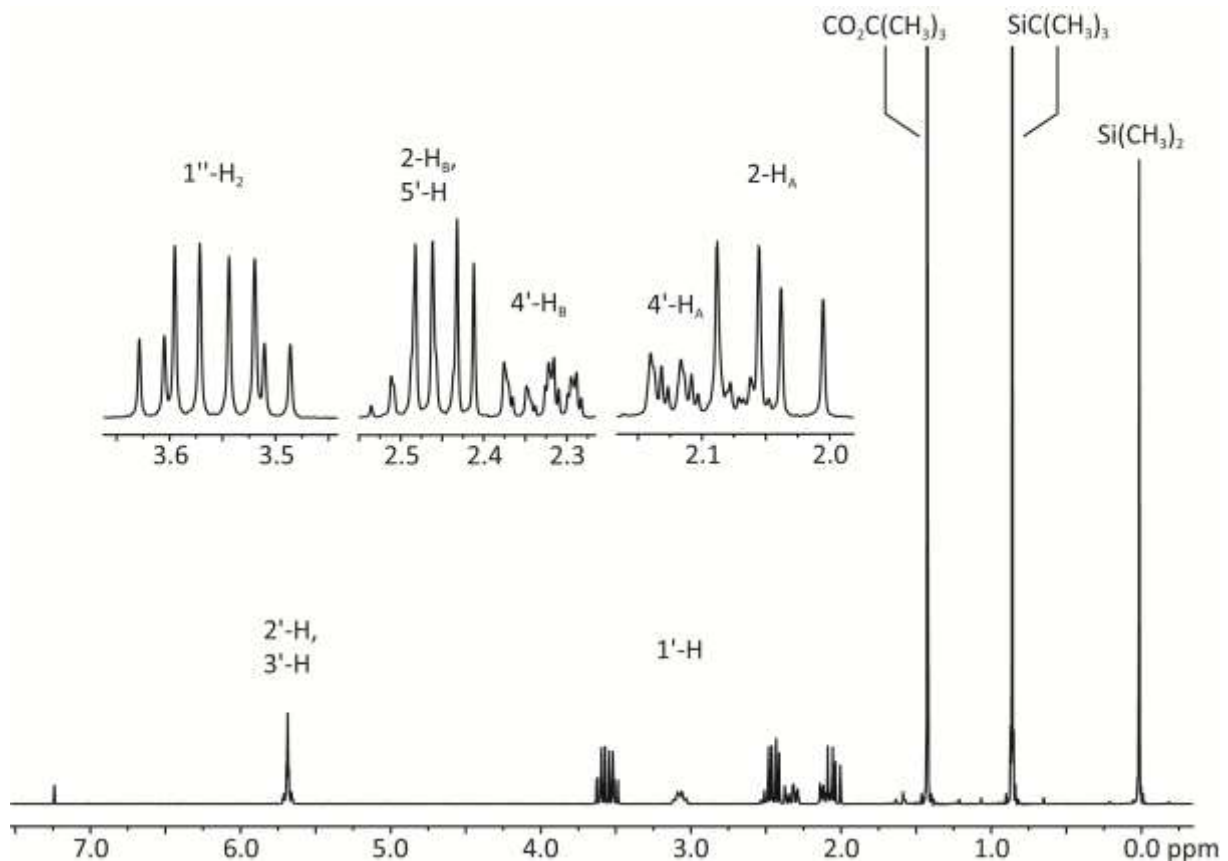
Der letzte Schritt der Synthesesequenz hin zum für die *Heck*-Reaktion benötigten *cis*-disubstituierten Cyclopentenbaustein stellte eine TBS-Schätzung der primären Alkoholfunktion in Verbindung **85** dar. Dies gelang ohne Schwierigkeiten nach einem Standardprotokoll<sup>55</sup> mit TBSCl und Imidazol in DMF. Das gewünschte Produkt **69** konnte nach einer Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur in guter Ausbeute von 85% erzielt werden. Bei der Synthese des benötigten *cis*-disubstituierten Cyclopentenbausteins **69** konnte auf diverse Vorarbeiten aus dem Arbeitskreis *Tietze* zurückgegriffen werden.<sup>18c</sup>

#### 1.4 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung *rac*-69



In Abbildung 24 ist das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) der Verbindung **69** mit der entsprechenden Zuordnung der Signale dargestellt. Die drei Singulets bei  $\delta = 0.02$ , 0.86 und 1.43 ppm können den drei Methylgruppen des *tert*-Butylester ( $\delta = 1.43$  ppm) und der *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe (Me:  $\delta = 0.02$  ppm, *tert*-Bu:  $\delta = 0.86$  ppm) der primären Alkoholfunktion zugeordnet werden.

Weitere charakteristische Signale in Form von vier Dubletts vom Dublett werden für die jeweils diastereotopen Protonen an C-2 und C-1'' erhalten. Hierbei weisen die Signale für die diastereotopen Protonen an C-2 eine deutlich unterschiedliche chemische Verschiebung auf. Das 2-H<sub>A</sub>-Proton resoniert bei  $\delta = 2.06$  ppm und besitzt für die vicinale Kopplung mit dem benachbarten 1'-H eine Kopplungskonstante von  $J = 9.9$  Hz. 2-H<sub>B</sub> resoniert hingegen bei  $\delta = 2.45$  ppm mit einer vicinalen Kopplungskonstanten von  $J = 6.2$  Hz. Die den beiden Protonen gemeinsame Kopplungskonstante nimmt mit  $J = 15.0$  Hz einen für geminale Kopplungen typischen Wert an. Ein wesentlich geringerer Unterschied in der chemischen Verschiebung zeigt sich für die beiden diastereotopen Protonen an C-1''.



**Abbildung 24:**  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **69**.

Bei  $\delta = 3.52$  ppm mit einer geminalen Kopplungskonstanten von  $J = 10.0$  Hz und einer vicinalen von  $J = 7.3$  Hz resoniert  $1''\text{-H}_A$ . Nur leicht tieffeldverschoben bei  $\delta = 3.60$  ppm wird mit gleicher geminaler, aber anderer vicinaler Kopplungskonstante ( $J = 7.1$  Hz) das Signal für  $1''\text{-H}_B$  gefunden. Auch die beiden diastereotopen Protonen an C-4' resonieren bei leicht unterschiedlichen chemischen Verschiebungen.  $4'\text{-H}_A$  resoniert im Bereich  $\delta = 2.05\text{--}2.16$  ppm und  $4'\text{-H}_B$  bei  $\delta = 2.26\text{--}2.38$  ppm jeweils in Form eines Multipletts. Das Multiplett im Bereich von  $\delta = 2.41\text{--}2.54$  ppm ist dem Proton an C-5' zuzuordnen. Das Proton an C-1' resoniert bei  $\delta = 2.98\text{--}3.19$  ppm ebenfalls als Multiplett. Eine Aussage über die *cis*-Ständigkeit dieser Protonen kann aufgrund der nicht auswertbaren Kopplungskonstanten an dieser Stelle nicht getroffen werden. Jedoch wurde dies bereits durch NOESY-Experimente in früheren Arbeiten<sup>18</sup> im Arbeitskreis Tietze und durch NOESY-Experimente im späteren Verlauf dieser Arbeit verifiziert. Das letzte noch verbliebene Signal ist ein zentriertes Multiplett mit einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 5.69$  ppm. Hierbei handelt es sich um die Signale für die beiden olefinischen Protonen  $2'\text{-H}$  und  $3'\text{-H}$ , die, wie für

Doppelbindungsprotonen zu erwarten ist, im Tieffeldbereich des Spektrums zu finden sind.

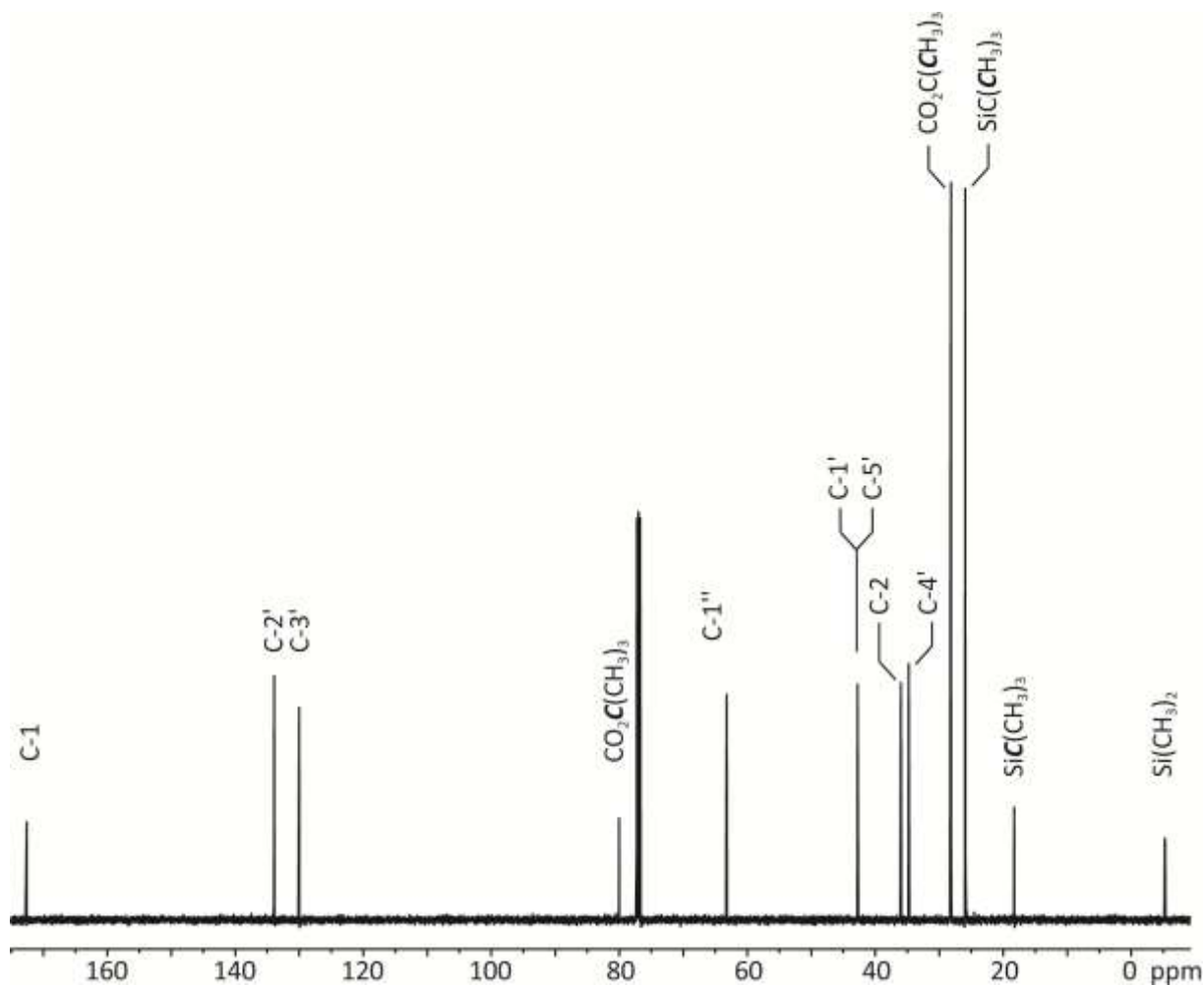


Abbildung 25:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **69**.

Abbildung 25 zeigt das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **69** mit den zu den einzelnen Signalen gehörenden Zuordnungen. Im Hochfeldbereich des Spektrums findet man zunächst die Signale der TBS-Schutzgruppe. Die Kohlenstoffatome resonieren bei  $\delta = -5.3$  und  $\delta = -5.2$  ppm ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $\delta = 18.3$  ppm ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) sowie bei  $\delta = 26.0$  ppm ( $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ). Weitere charakteristische Signale lassen sich für die Kohlenstoffatome des *tert*-Butylesters finden. Diese resonieren bei  $\delta = 28.2$  ppm ( $\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ) und bei  $\delta = 80.0$  ppm ( $\text{CO}_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ). Das Signal für das C-1-Atom der Esterfunktion kann bei  $\delta = 172.6$  ppm beobachtet werden. Die beiden olefinischen Kohlenstoffatome resonieren bei  $\delta = 130.0$  ppm (C-3') und  $133.9$  ppm (C-2'), was typischen Werten für die chemische Verschiebung von Kohlenstoffatomen einer C=C-Doppelbindung entspricht. Die Resonanzfrequenzen der übrigen aliphatischen

Kohlenstoffatome betragen  $\delta = 34.8$  ppm (C-4'), 36.0 ppm (C-2), 42.7 und 42.8 ppm (C-1', C-5') sowie  $\delta = 62.2$  ppm für das C-1''-Atom.

## 2 Synthese des aromatischen Bausteins 62

### 2.1 Synthese des Glykosyldonors 92

Die Synthese des Glykosyldonors **92** wurde in Anlehnung an die von A. Grube im Arbeitskreis Tietze entwickelte Vorschrift durchgeführt. Als Ausgangsverbindung für die Synthese des Trichloracetimidats **92** wurde das käuflich erhältliche L-Rhamnose-Monohydrat (**88**) verwendet. Im ersten Schritt der Synthese konnte das Methylpyranosid **89**<sup>57</sup> in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Dies gelang durch Umsetzung der Verbindung **88** mit Amberlite IR-120 (stark saurer Ionenaustauscher) unter Rückfluss in Methanol (Abbildung 26).

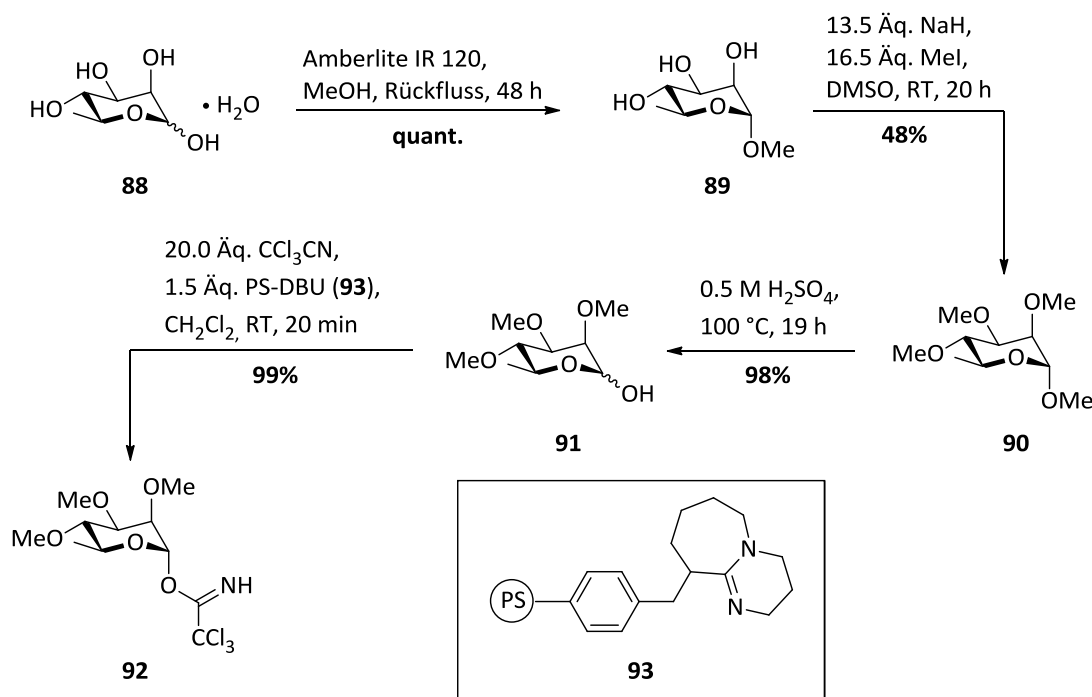


Abbildung 26: Synthese des Glykosyldonors **92**.

Die drei übrigen Hydroxyfunktionen wurden dann in nur einem weiteren Schritt mit NaH und MeI in DMSO methyliert.<sup>58</sup> Das vollständig methylierte  $\alpha$ -Pyranosid **90** wurde jedoch lediglich in moderater Ausbeute von 48% erhalten. Eine direkte globale Methylierung des L-Rhamnose-Monohydrats (**88**) zu Verbindung **90** führte jedoch zu

noch schlechteren Ausbeuten und darüber hinaus auch zu einer verstärkten Bildung des nicht gewünschten entsprechenden  $\beta$ -Anomers.

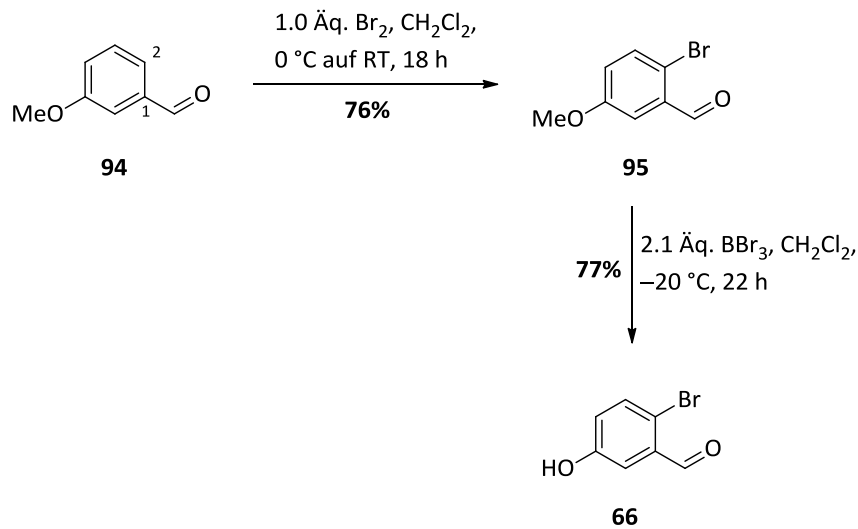
Eine selektive Entschützung der anomeren Hydroxyfunktion unter sauren Bedingungen führte in 98% Ausbeute zu Verbindung **91**,<sup>58</sup> welche als Gemisch der beiden Anomere ( $\alpha:\beta = 6:1$ ) erhalten wurde.

Für die im späteren Teil der Synthese möglichst selektive  $\alpha$ -Glykosidierung des L-Rhamnosederivats mit dem Phenol **66** (siehe Abbildung 28) wurde nun eine Abgangsgruppe gesucht, die zu einer hohen  $\alpha$ -Selektivität führt. Es wurde hierfür auf die in der Literatur bereits mit großem Erfolg eingesetzte Trichloracetimidat-Gruppe zurückgegriffen. Diese von *Schmidt et al.*<sup>59</sup> entwickelte Methode kombiniert eine hohe Reaktivität mit einer hervorragenden  $\alpha/\beta$ -Selektivität. Diese Eigenschaften der Abgangsgruppe sowie der anomere Effekt des Ringsauerstoffatoms und der benachbarten axialen Methoxygruppe sollten unter Einsatz einer starken *Lewis*-Säure eine selektive  $\alpha$ -Glykosidierung ermöglichen.

Die abschließende Aktivierung von Verbindung **91** zum Trichloracetimidat **92** gelang unter Verwendung von Polymer-gebundenem DBU **93**<sup>60</sup> als Base und Trichloracetonitril in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Abbildung 26). Der Einsatz von Polymer-gebundenem DBU **93** vereinfachte die Aufarbeitung im Vergleich zu herkömmlichem DBU erheblich, da hier lediglich eine Filtration über Celite erforderlich ist und auf eine anschließende säulenchromatographische Reinigung verzichtet werden kann. So wurde das gewünschte  $\alpha$ -Trichloracetimidat **92** rein und in sehr guter Ausbeute von 99% erhalten.



## 2.2 Synthese des Phenols 66



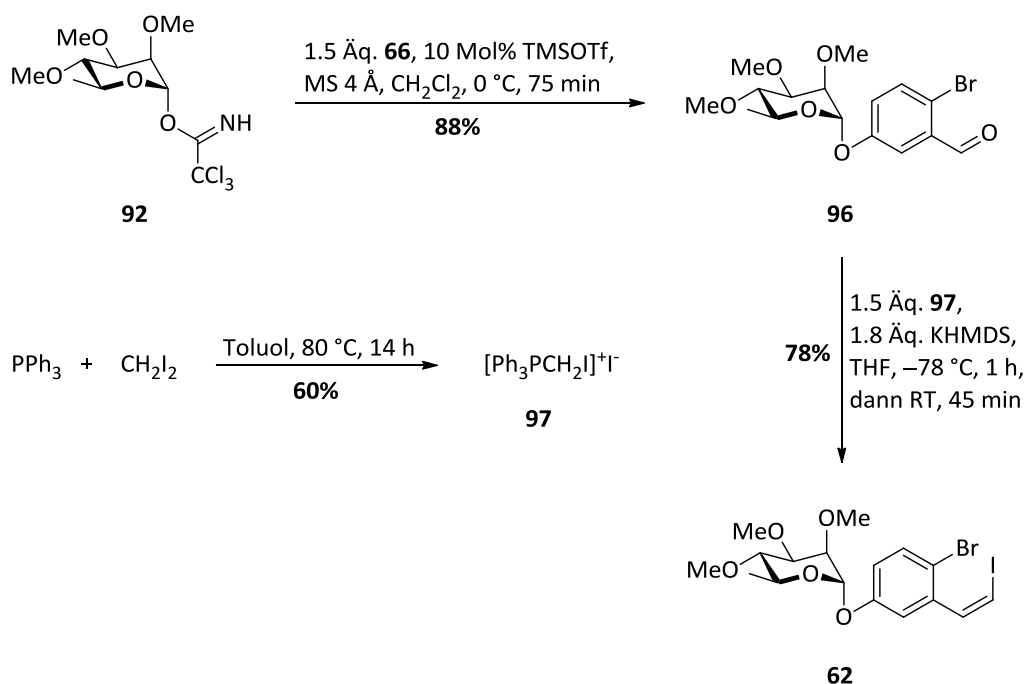
**Abbildung 27:** Synthese des Phenols **66**.

Das Startmaterial für die Herstellung des als Glykosylakzeptor fungierenden Phenols **66** stellte der sehr günstig erhältliche 3-Methoxybenzaldehyd (**94**) dar. Dieser musste im ersten Schritt regioselektiv an C-2 bromiert werden. Dies gelang unter Verwendung von elementarem  $\text{Br}_2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei Raumtemperatur.<sup>18a</sup> Nach Umkristallisation aus *n*-Pentan konnte die gewünschte bromierte Spezies **95** in 76% Ausbeute erhalten werden (Abbildung 27). Abschließend erfolgte die Spaltung des aromatischen Methylethers nach einem Standardprotokoll<sup>61</sup> bei  $-20\text{ °C}$  mit der starken *Lewis*-Säure  $\text{BBr}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Das entsprechende Phenol **66** wurde in guter Ausbeute von 77% isoliert.

## 2.3 Synthese des Vinyliodids 62

Dank der hohen Reaktivität des Trichloracetimidats **92** konnte die *Lewis*-Säure-katalysierte Glykosidierung<sup>60</sup> des Phenols **66** in sehr hohen Ausbeuten von bis zu 88% realisiert werden.

Nun musste abschließend nur noch der Aldehyd **96** in eine Iodvinylfunktionalität überführt werden (Abbildung 28). Dies geschah mit Hilfe einer *Wittig*-Reaktion unter Verwendung des Phosphoniumsalzes **97**<sup>62</sup> in THF, bei der das (*Z*)-konfigurierte Vinyl-iodid **62** in einer Ausbeute von 78% isoliert werden konnte.



**Abbildung 28:** Synthese des Vinyljodids **62**.

Auch die Synthese des für die *Heck*-Reaktion benötigten aromatischen Fragments **62** geschah in Anlehnung an die von *A. Grube* aus dem Arbeitskreis *Tietze* bereits durchgeführten Arbeiten.

## 2.4 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung **62**

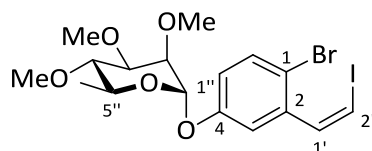
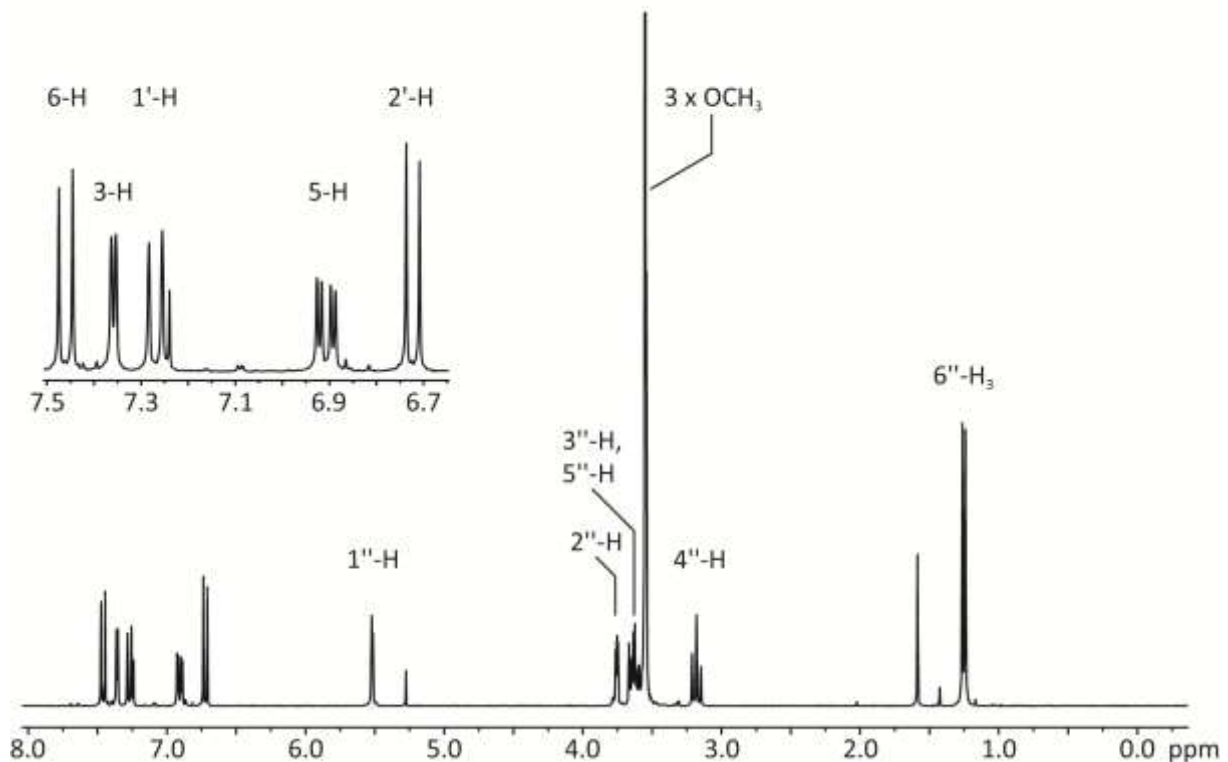


Abbildung 29 zeigt das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **62** mit der entsprechenden Zuordnung der Signale. Im Hochfeldbereich des Spektrums resonieren die drei Protonen des C-6'' bei  $\delta = 1.25$  ppm als Dublett und weisen mit einer Kopplungskonstanten von  $J = 6.2$  Hz einen typischen Wert für eine vicinale Kopplung auf. Für das 4''-H findet man ein Triplet mit einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 3.18$  ppm, welches dadurch entsteht, dass beide *axial-axial*-Kopplungen mit den benachbarten Protonen eine gleich große Kopplungskonstante von  $J = 9.4$  Hz aufweisen. Die Resonanzfrequenzen der drei Methoxygruppen unterscheiden sich nur geringfügig, so dass nur zwei Singulets bei  $\delta = 3.54$  und  $3.55$  ppm beobachtet werden. Dem Multiplett im Bereich von  $\delta = 3.58$ – $3.68$  ppm können sowohl das 3''-H

als auch das 5''-H zugeordnet werden. Das Proton an C-2'' zeigt eine Resonanzfrequenz von  $\delta = 3.75$  ppm und tritt in Form eines Dubletts vom Dublett auf.

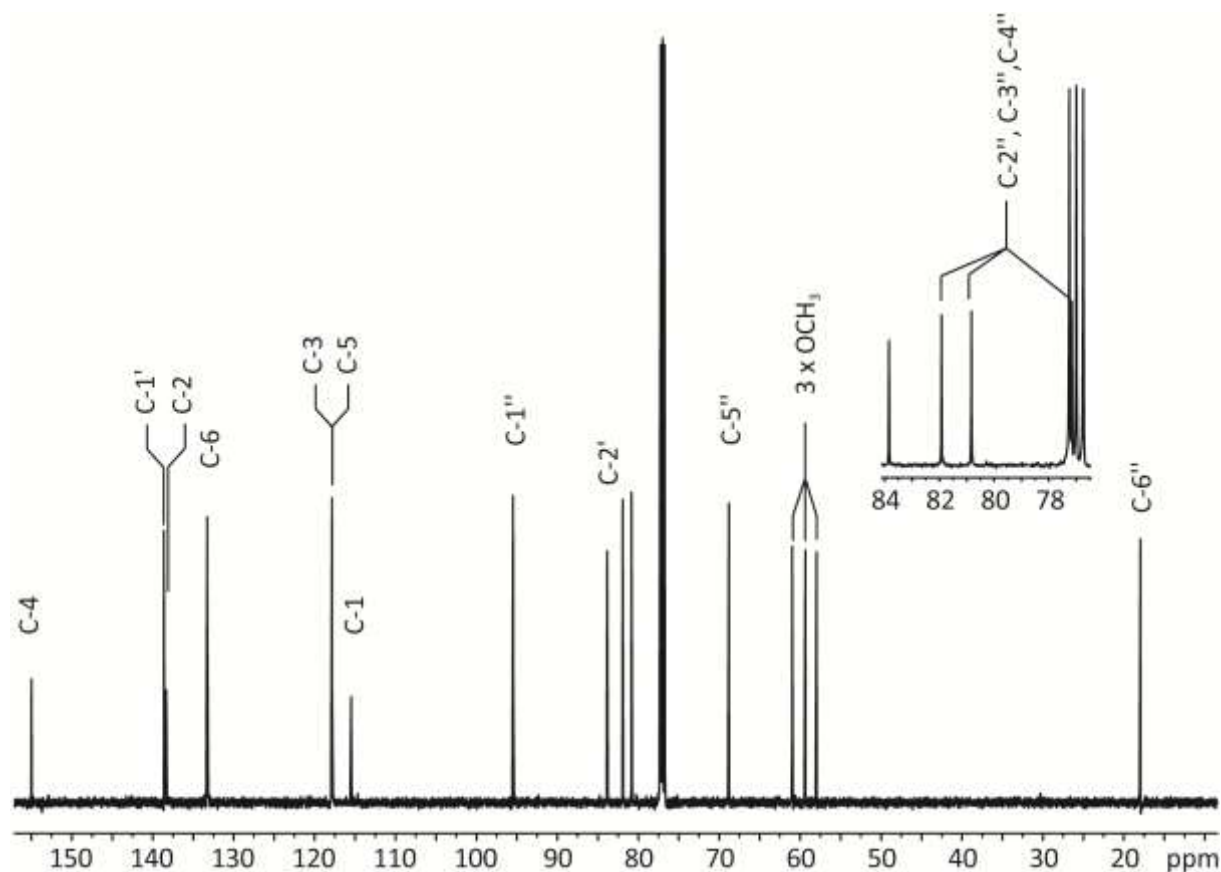
Die Kopplungskonstanten von  $J = 3.3$  und  $1.9$  Hz stellen typische Werte für eine *äquatorial-axial*-Kopplung mit 3''-H sowie für eine *äquatorial-äquatorial*-Kopplung mit 1''-H dar. Das Proton am anomeren Zentrum C-1'' zeigt eine starke Verschiebung in den Tieffeldbereich und das Dublett mit einer kleinen Kopplungskonstanten von  $J = 1.9$  Hz deutet auf das Vorhandensein einer *äquatorial-äquatorial*-Kopplung hin. Diese beiden Fakten lassen nur den Schluss zu, dass es sich bei der vorliegenden Verbindung um ein  $\alpha$ -Glykosid handeln muss.



**Abbildung 29:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **62**.

Die aromatischen Signale im Tieffeldbereich zeigen das markante Kopplungsmuster eines 1,2,4-trisubstituierten Aromaten. Das Proton an C-5 resoniert bei  $\delta = 6.91$  ppm in Form eines Dubletts vom Dublett mit einer *ortho*-Kopplungskonstanten von  $J = 8.8$  Hz und einer *meta*-Kopplungskonstanten von  $J = 2.9$  Hz. Das sich dazu in *ortho*-Position befindende 6-H resoniert bei  $\delta = 7.46$  ppm und erzeugt ein Dublett mit einer für *ortho*-Kopplungen typischen Kopplungskonstanten von  $J = 8.8$  Hz. Eine *meta*-Kopplung ( $J = 2.9$  Hz) mit 5-H bedingt die Aufspaltung des Protons an C-3 zu einem

Dublett, welches eine chemische Verschiebung von  $\delta = 7.36$  ppm aufweist. Die räumliche Nähe der beiden vinylichen Protonen  $1'$ -H und  $2'$ -H zum aromatischen System bewirkt eine starke Verschiebung in den Tieffeldbereich, so dass  $2'$ -H bei  $\delta = 6.72$  ppm und  $1'$ -H sogar bei  $\delta = 7.27$  ppm resoniert. Die identische Kopplungskonstante der beiden Protonen von  $J = 8.5$  Hz ist ein eindeutiges Zeichen für das Vorliegen einer (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung.



**Abbildung 30:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **62**.

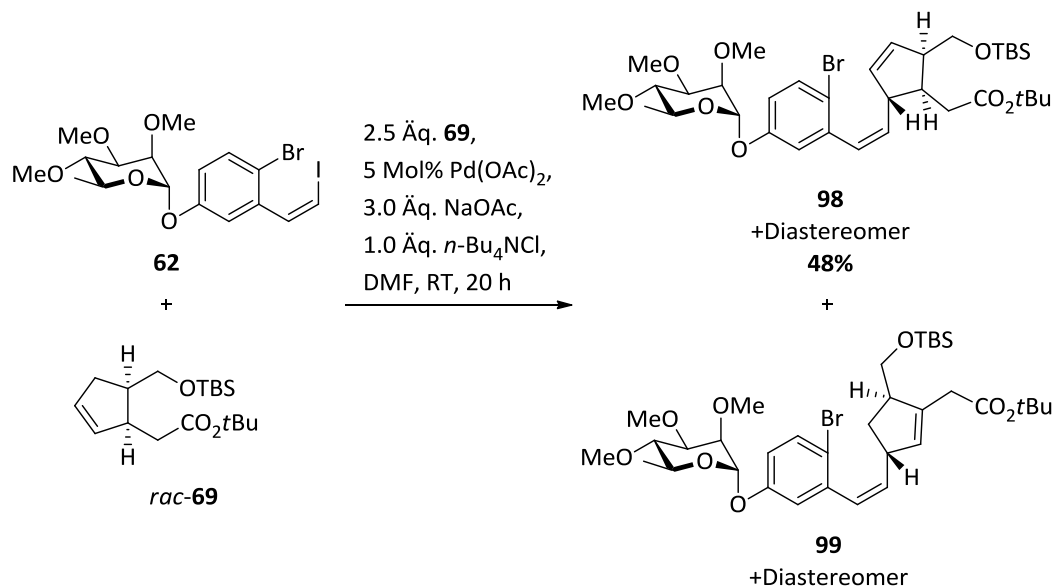
Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Aromaten **62** (Abbildung 30) resoniert das  $\text{C-6}''$ -Kohlenstoffatom bei  $\delta = 18.0$  ppm. Die drei Methoxygruppen zeigen jeweils eine charakteristische chemische Verschiebung bei  $\delta = 58.0$ ,  $59.4$  und  $61.0$  ppm. Das Signal bei  $\delta = 95.5$  ppm kann eindeutig dem Kohlenstoffatom  $\text{C-1}''$  des anomeren Zentrums zugeordnet werden. Die übrigen vier Ringkohlenstoffatome der Zuckereinheit resonieren im Bereich zwischen  $\delta = 68.8$  und  $81.9$  ppm. Das olefinische  $\text{C-2}'$  zeigt eine ungewöhnlich starke Verschiebung in den Hochfeldbereich bei  $\delta = 83.8$ . Dies kann durch den Schweratomeffekt des Iodsubstituenten erklärt werden. Im Bereich zwischen  $\delta = 115.5$  und  $138.3$  ppm resonieren die aromatischen Kohlenstoffatome

C-1, C-3, C-5, C-6 und C-2. Die Resonanzfrequenz des zweiten olefinischen Kohlenstoffatoms C-1' beträgt  $\delta = 138.6$  ppm. Komplettiert wird der Signalsatz durch das am weitesten in den Tieffeldbereich verschobene Signal für C-4 bei  $\delta = 155.0$  ppm.

### 3 Synthese des Tricyclus 60

#### 3.1 Inter- und Intramolekulare Heck-Reaktion

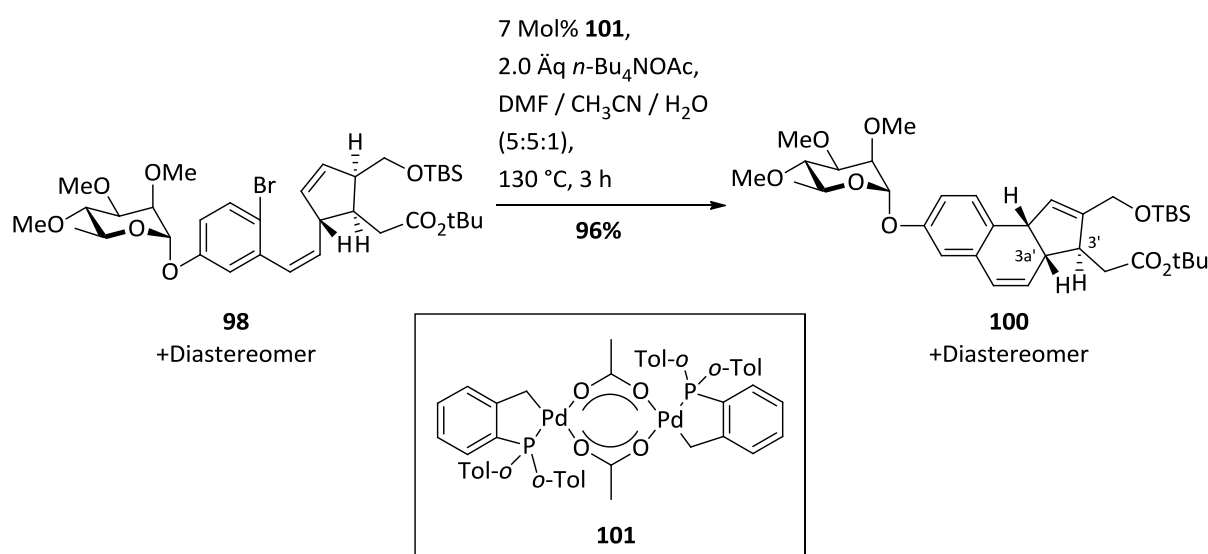
Bei der intermolekularen Kupplung zwischen dem *cis*-disubstituierten Cyclopentenbaustein **69** mit dem aromatischen Vinyljodid **62** konnte erneut von Vorarbeiten aus dem Arbeitskreis *Tietze* profitiert werden. Hier wurden in früheren Arbeiten<sup>18</sup> bereits ausführliche Studien und Optimierungen für die Bedingungen der intermolekularen Heck-Reaktion zwischen einer Vielzahl von Cyclopentenderivaten und Arylvinyljodiden durchgeführt. Aus diesem Grund waren weitergehende Studien für die Umsetzung der vorliegenden Bausteine nicht nötig.



**Abbildung 31:** Intermolekulare Heck-Reaktion der Bausteine **62** und **69**.

Schließlich wurde die Kupplungs-Reaktion bei Raumtemperatur mit Pd(OAc)<sub>2</sub> als Katalysator und unter der Verwendung von *n*-Bu<sub>4</sub>NCl und NaOAc als Additive durchgeführt. Das erwünschte Kupplungsprodukt **98** wurde dabei in einer Ausbeute von 48% erhalten, wobei es sich um das 2:1-Gemisch zweier Diastereomere handelte, da der Cyclopentenbaustein **69** als racemisches Gemisch eingesetzt wurde

(Abbildung 31). Es wurde primär ein 1:1-Verhältnis der beiden Diastereomere erwartet, da der Rhamnose-Rest als chiraler Induktor verhältnismäßig weit entfernt vom Reaktionszentrum ist. Die Zuordnung der beiden Diastereomere erfolgt auf der Stufe der tricyclischen Verbindung **102**. Aufgrund der Übersichtlichkeit und zur Vereinfachung wird jedoch im Laufe dieses Abschnitts lediglich das Hauptdiastereomer abgebildet. Als zusätzliche Nebenprodukte traten darüber hinaus das Regioisomer **99**, ebenfalls als 2:1-Gemisch der Diastereomere, sowie ein nicht weiter auftrennbares Gemisch von isomerisierten (*E*)-Kupplungsprodukten auf.



**Abbildung 32:** Intramolekulare *Heck*-Reaktion von Verbindung **98**.

Das Kupplungsprodukt **98** wurde im folgenden Schritt zum Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts in einer intramolekularen *Heck*-Reaktion verwendet. Die Wahl des Katalysatorsystems für diese *Heck*-Reaktion wurde durch Vorarbeiten auf verschiedenen Themengebieten im Arbeitskreis *Tietze* beeinflusst. Die Reaktion ließ sich in 96% Ausbeute mit dem Palladacyclus **101**, auch unter dem Namen *Herrmann-Beller*-Katalysator bekannt, unter Zusatz von *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc in einem Lösungsmittelgemisch aus DMF / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (5:5:1) bei 130 °C durchführen (Abbildung 32).

### 3.2 Synthese des Aldehyds **60**

Der nächste Schritt in der Synthesesequenz bestand nun darin, die primäre Alkoholfunktion wieder freizusetzen. Dies gelang unter sauren Bedingungen bei 0 °C durch den Einsatz von *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O in MeOH problemlos. Der freie Alkohol **102** konnte in

ausgezeichneter Ausbeute von 97% isoliert werden (Abbildung 33).<sup>18b</sup> Auf dieser Stufe wurde das Minderdiastereomer durch präparative HPLC an chiraler stationärer Phase abgetrennt, so dass die Verbindung **102** nun enantio- und diastereomerenrein vorlag. Die Bestimmung der relativen Konfiguration gelang durch Vergleich der Drehwerte der beiden Diastereomere unter Korrelation einer ähnlichen Verbindung, die von *C. Stadler*<sup>18b</sup> aus dem Arbeitskreis *Tietze* synthetisiert wurde. Darüber hinaus konnte durch zusätzliche NOESY-Experimente zweifelsfrei die *cis*-Verknüpfung der Ringe B und C belegt werden. Auch die *trans*-Ständigkeit der Protonen 3'-H und 3a'-H konnte auf diese Weise verifiziert werden. Abschließend wurde die freie Alkoholfunktion mit Hilfe von *Dess-Martin-Periodinan* (DMP) in guter Ausbeute von 89% oxidiert und somit die Synthese des Tricyclus **60** vollendet (Abbildung 33).

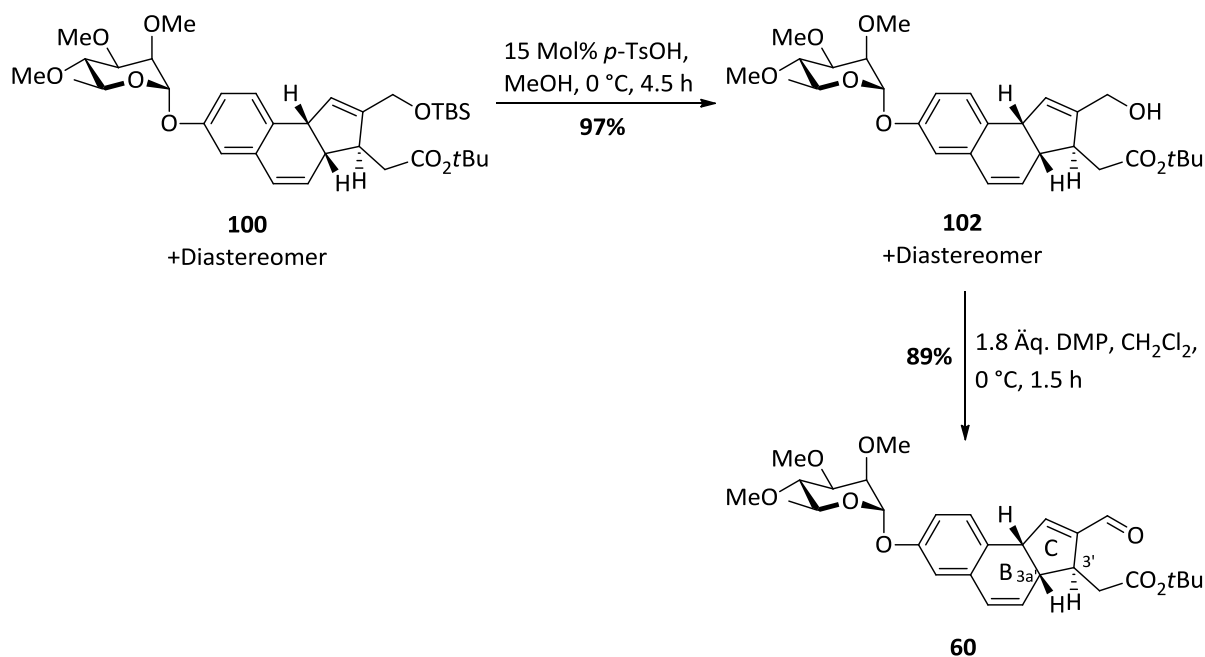
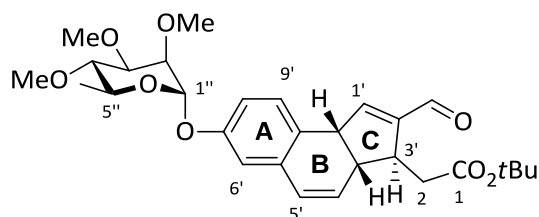


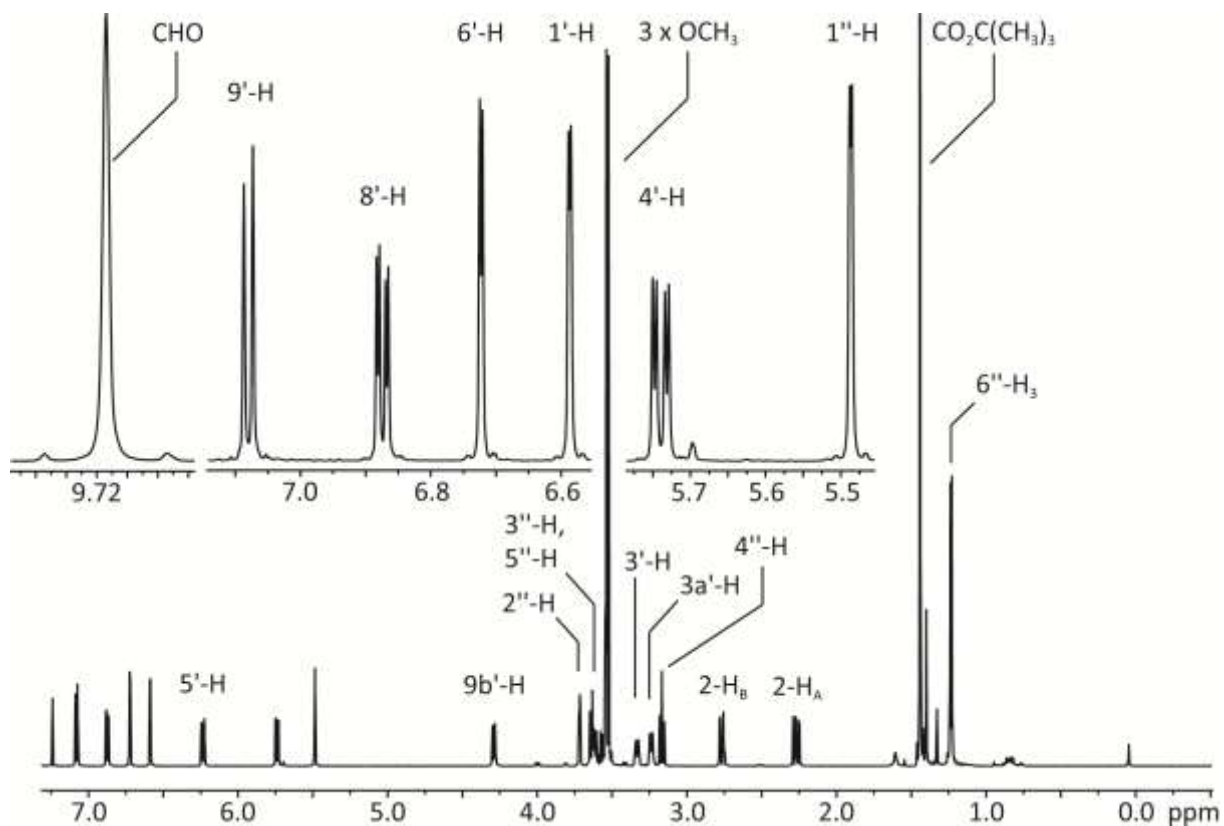
Abbildung 33: Synthese des Aldehyds **60**.

### 3.3 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung **60**



In Abbildung 34 ist das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) der Verbindung **60** mit der entsprechenden Zuordnung der Signale dargestellt. Im Hochfeldbereich des

Spektrums findet man zunächst ein Dublett bei  $\delta = 1.23$  ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J = 6.2$  Hz. Dieses Signal lässt sich den drei Protonen an C-6'' zuordnen. Das Singulett mit einer Intensität von 9 bei  $\delta = 1.44$  ppm ist auf die Protonen des *tert*-Butylesters zurückzuführen. Die beiden diastereotopen Protonen 2-H<sub>A</sub> und 2-H<sub>B</sub> resonieren bei  $\delta = 2.27$  bzw. 2.77 ppm jeweils als Dublett vom Dublett. Sie besitzen eine gemeinsame geminale Kopplungskonstante von  $J = 15.9$  Hz, aber unterschiedliche vicinale Kopplungskonstanten von  $J = 10.7$  Hz (2-H<sub>A</sub>) und  $J = 3.6$  Hz (2-H<sub>B</sub>). Die Resonanzfrequenz des 4''-H-Protons beträgt  $\delta = 3.17$  ppm.



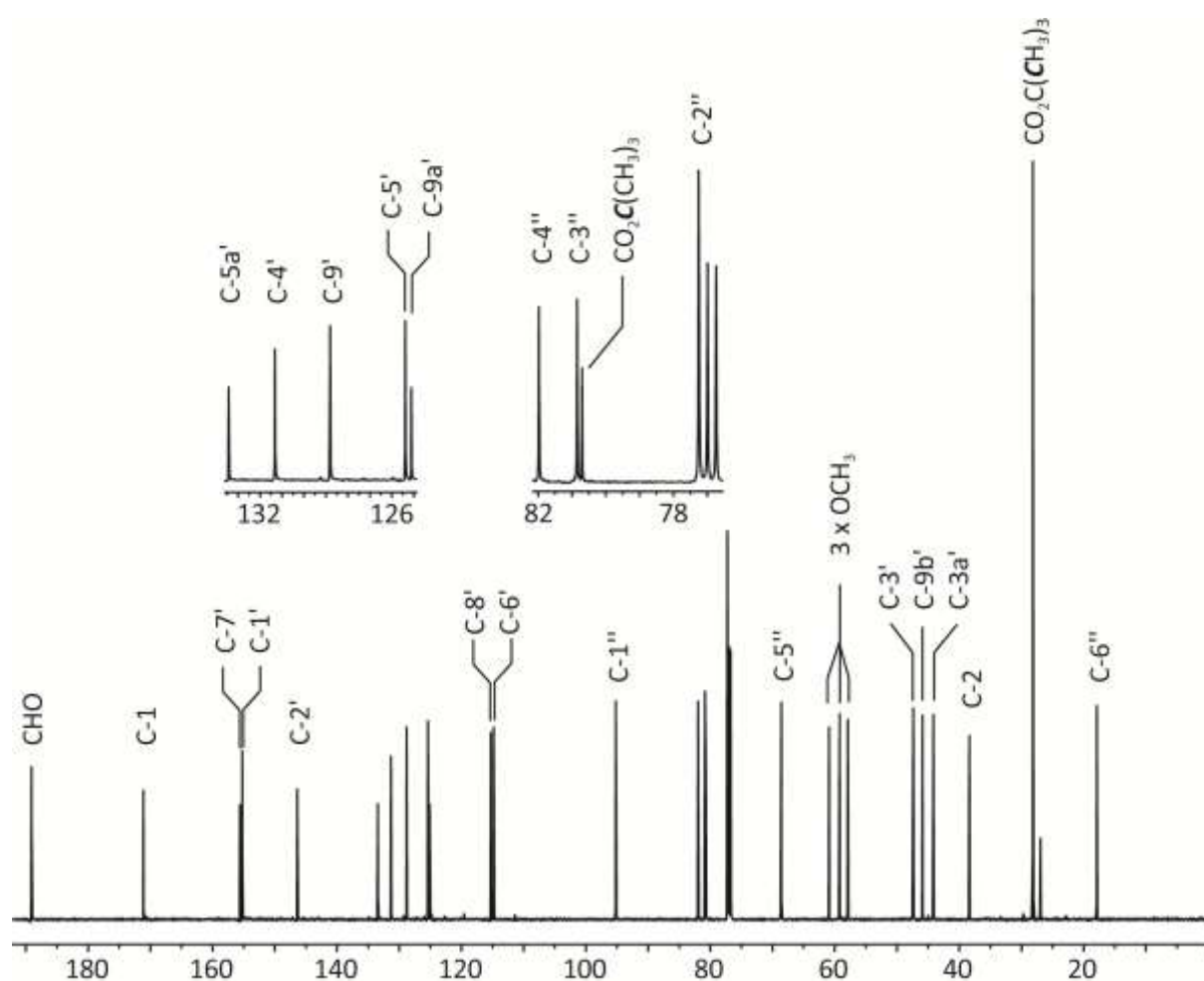
**Abbildung 34:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **60**.

Hierfür wird ein Triplett mit  $J = 9.4$  Hz gefunden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die beiden *axial-axial*-Kopplungen mit den benachbarten Protonen identisch sind. Die beiden allylischen Protonen 3a'-H und 3'-H resonieren jeweils als zentriertes Multiplett bei  $\delta = 3.24$  ppm und  $\delta = 3.33$  ppm. Durch NOESY-Experimente konnte zudem die *trans*-Ständigkeit dieser beiden Protonen sowie die *cis*-Ständigkeit von 3a'-H und 9b'-H bestätigt werden. Die drei Methoxygruppen der Zuckereinheit weisen sehr ähnliche Resonanzfrequenzen auf und sind als drei Singulets zwischen  $\delta = 3.52$  und 3.54 ppm zu finden. Das Multiplett im Bereich von  $\delta = 3.59$ –3.64 ppm ist dem Proton



an C-5'' zuzuordnen. Das 3''-H hingegen resoniert mit einer *axial-axial*-Kopplung von  $J = 9.4$  Hz und einer *äquatorial-axial*-Kopplung von  $J = 3.3$  Hz bei  $\delta = 3.64$  ppm in Form eines sauberen Dubletts vom Dublett. Das benachbarte Proton an C-2'' weist die charakteristischen Kopplungskonstanten einer *äquatorial-axial*-Kopplung ( $J = 3.1$  Hz) sowie einer *äquatorial-äquatorial*-Kopplung ( $J = 2.1$  Hz) auf und hat eine Resonanzfrequenz von  $\delta = 3.72$  ppm. Das zum aromatischen System in benzyllischer Position stehende Proton an C-9b' resoniert als zentriertes Multipllett bei  $\delta = 4.29$  ppm. Das Signal für das Proton am anomeren Zentrum der Zuckereinheit 1''-H ist bei  $\delta = 5.49$  ppm zu finden. Die starke Verschiebung in den Tieffeldbereich und die Tatsache, dass es sich bei dem Wert für die Kopplungskonstante ( $J = 1.8$  Hz) um einen sehr kleinen Wert handelt, der typisch für *äquatorial-äquatorial*-Kopplungen ist, lässt darauf schließen, dass es sich um ein  $\alpha$ -Glykosid handeln muss. Die beiden olefinischen Protonen des B-Rings 4'-H bzw. 5'-H zeigen sich im Spektrum jeweils in Form eines Dubletts vom Dublett und weisen eine für Doppelbindungsprotonen charakteristische chemische Verschiebung von  $\delta = 5.74$  (4'-H) bzw. 6.23 ppm (5'-H) auf. 5'-H steht dabei unter dem Einfluss des aromatischen A-Rings und ist deshalb weiter zum Tieffeldbereich verschoben. Das dritte olefinische Proton dieser Verbindung an C-1' erscheint als zentriertes Multipllett und steht in Konjugation zur Aldehydfunktion. Es besitzt daher mit  $\delta = 6.59$  ppm die größte chemische Verschiebung dieser Protonenart. Im aromatischen Bereich des Protonenspektrums lässt sich das markante Kopplungsmuster eines 1,2,4-trisubstituierten Aromaten finden. Das Proton an C-6' resoniert bei  $\delta = 6.72$  ppm als Dublett mit einer charakteristischen *meta*-Kopplungskonstanten von  $J = 2.6$  Hz. Das dazu in *meta*-Position stehende 8'-H wird bei  $\delta = 6.87$  ppm als Dublett vom Dublett gefunden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es neben der *meta*-Kopplung ( $J = 2.6$  Hz) auch eine *ortho*-Kopplung ( $J = 8.3$  Hz) mit 9'-H aufweist. Eben dieses Proton an C-9' besitzt eine Resonanzfrequenz von  $\delta = 7.08$  ppm und das Vorliegen eines Dubletts mit  $J = 8.3$  Hz bestätigt die *ortho*-Ständigkeit zu 8'-H. Der Signalsatz des Protonenspektrums wird im Tieffeldbereich komplettiert durch das Singulett des Aldehydprotons bei  $\delta = 9.72$  ppm.

Charakteristische Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums (Abbildung 35) des Tricyclus **60** lassen sich bei  $\delta = 17.9$  ppm (C-6'') und für die *tert*-Butylgruppierung bei  $\delta = 28.2$  ppm ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) bzw.  $\delta = 80.7$  ppm ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) finden. Darüber hinaus resoniert das C-2-Atom im Hochfeldbereich bei  $\delta = 38.4$  ppm. Die drei tertiären Kohlenstoffatome C-3a', C-9b' und C-3' weisen eine sehr ähnliche chemische Verschiebung auf und sind im Bereich zwischen  $\delta = 44.1$  und  $47.4$  ppm zu finden. Die drei Methoxysubstituenten der Zuckereinheit resonieren bei  $\delta = 57.9$ ,  $59.2$  sowie  $60.9$  ppm. Das Kohlenstoffatom C-1'' am anomeren Zentrum ist mit  $\delta = 95.2$  ppm das am weitesten in den Tieffeldbereich verschobene Ringkohlenstoffatom des Zuckers.



**Abbildung 35:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **60**.

Die übrigen resonieren im Bereich von  $\delta = 68.6$  und  $82.0$  ppm. Im olefinischen und aromatischen Bereich des Kohlenstoffspektrums finden sich wie erwartet zehn Signale für die sechs Kohlenstoffe des A-Rings und die vier Doppelbindungskohlenstoffe. Besonders hervorzuheben ist hier die starke Entschirmung des C-2' und

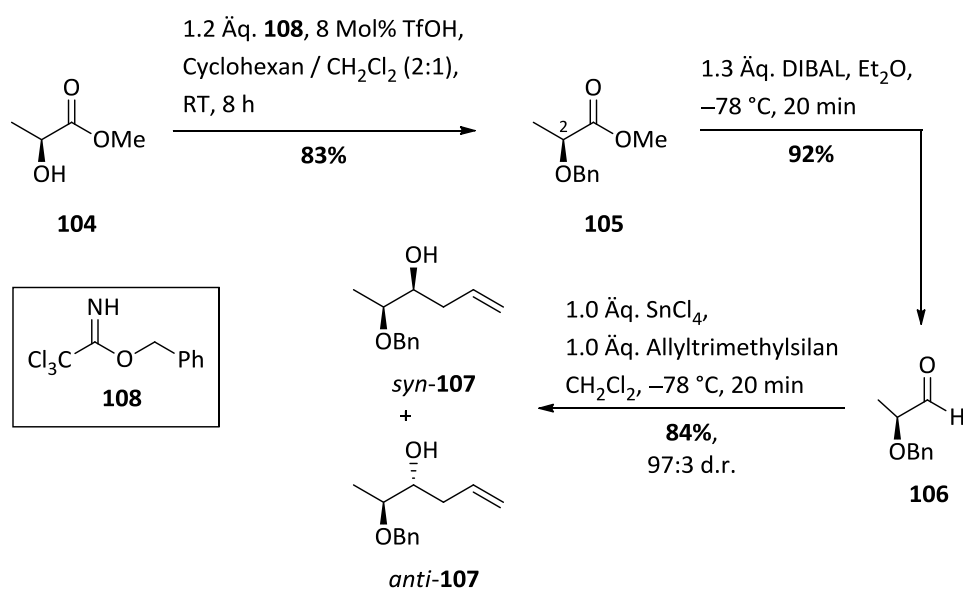
vor allem des C-1', die aufgrund der Konjugation zur Aldehydfunktion zustandekommt. Am weitesten in den Tieffeldbereich verschoben sind die Carbonyl-C-Atome der Esterfunktion und des Aldehyds, die bei  $\delta = 171.1$  ppm (C-1) bzw.  $\delta = 189.1$  ppm (CHO) resonieren.

Das ESI-Massenspektrum zeigt zwei signifikante Peaks mit  $m/z = 1051.5$  und  $537.2$ . Diese lassen sich der Verbindung **60** als  $[2M+Na]^+$  bzw.  $[M+Na]^+$  zuordnen. Darüber hinaus bestätigt die ESI-Hochauflösung die chemische Zusammensetzung mit der Summenformel  $C_{29}H_{38}O_8$ .

## 4 Synthese der C-9-Fragmente $\alpha$ -103 und $\beta$ -103

### 4.1 Synthese der C-6-Bausteine $\alpha$ -115 und $\beta$ -115

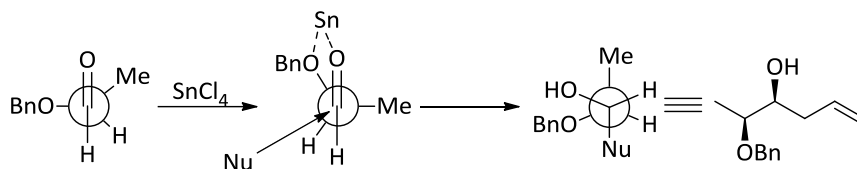
Für die  $\beta$ -selektive Einführung der D-Forosamineinheit wurde das literaturbekannte Hexenol **107** verwendet.<sup>63</sup> Die von *Renaud et al.* beschriebene Synthesesequenz zu Verbindung **107** führt dabei auf schnelle und elegante Weise hochdiastereoselektiv zu der gewünschten *syn*-Anordnung der beiden Hydroxyfunktionalitäten.



**Abbildung 36:** Synthese des *syn*-Aglykons **107**.

Als Ausgangsverbindung diente das sehr günstig erhältliche (*S*)-Methylactat (**104**), das mit 94% *ee* geliefert wurde. Den ersten Schritt der dreistufigen Synthesesequenz stellte die Schützung des sekundären Alkohols dar. Hierfür wurde eine literaturbekannte Methode<sup>64</sup> angewendet, die unter sehr milden Bedingungen und unter Verwendung von Trichloracetimidat **108** als Benzylierungsmittel Säure-katalysiert die Benzylschutzgruppe einführt. Dies gelang in guten Ausbeuten, so dass Verbindung **105** in 83% isoliert werden konnte (Abbildung 36). Eine Benzylschutzung von Verbindung **104** unter Einsatz von NaH als Base und Benzylbromid war zwar ebenfalls erfolgreich, führte aber in hohem Maße zur Racemisierung des stereogenen Zentrums. Darüber hinaus wurde zuvor auch eine Schützung als TBS-Ether getestet, was jedoch im späteren Verlauf der Synthese keinen selektiven Aufbau des zweiten stereogenen Zentrums ermöglichte.

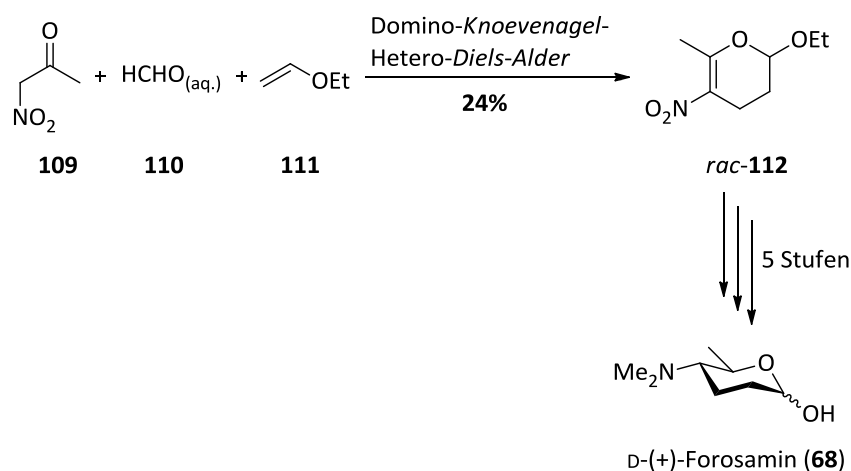
Das benzylgeschützte Lactat **105** sollte nun in einen Aldehyd überführt werden. Dies war selektiv unter Verwendung des Reduktionsmittels DIBAL bei einer Reaktionsführung bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  möglich. Die sehr guten Ausbeuten für den Aldehyd **106** von bis zu 92% wurden vor allem dann erreicht, wenn die DIBAL-Lösung aus einem mit Trockeneis gekühlten Tropftrichter zugegeben wurde.



**Abbildung 37:** Schematische Darstellung der *Cram*-Chelat-Kontrolle.

Der letzte Schritt der Synthesesequenz war eine *Lewis*-Säure-vermittelte Allylierung des Aldehyds **106**. Diese Reaktion verlief aufgrund von *Cram*-Chelat-Kontrolle (Abbildung 37) hoch diastereoselektiv, so dass das zweite stereogene Zentrum in einem Verhältnis von *syn/anti* = 97:3 aufgebaut werden konnte. Das Diastereomerenmisch (84% Gesamtausbeute) konnte problemlos säulenchromatographisch getrennt und das gewünschte *syn*-Aglykon **107** mit 81% Ausbeute erhalten werden. Jedoch kam es auch im Verlauf dieser Synthesesequenz, vermutlich im Reduktionsschritt, zu einer partiellen Racemisierung des Substrats, so dass abschließend nur noch ein Enantiomerenüberschuss von 86% gefunden wurde. Dies sollte allerdings kein Problem darstellen, da eine Trennung der Enantiomere mittels präparativer HPLC an chiraler stationärer Phase zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese möglich sein sollte. Wegen der besseren Übersichtlichkeit wird in der Folge ausschließlich das Hauptenantiomer abgebildet. Eine solche Chelat-Kontrolle wäre mit der TBS-Schutzgruppe nicht möglich gewesen, weshalb dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde.

Die anschließende Glykosidierung des Bausteins **107** war Gegenstand der Dissertation<sup>65</sup> von *S. Dietz* aus dem Arbeitskreis *Tietze*. Es wurde explizit ein solch früher Punkt der Synthesesequenz zur Glykosidierung gewählt, da in früheren Arbeiten im Arbeitskreis *Tietze* die Einführung der *D*-Forsamineinheit an komplexeren Vorstufen der Spinosynanaloge entweder gar nicht oder nur in moderaten Ausbeuten sowie mit nicht zufriedenstellenden  $\beta$ -Selektivitäten realisiert werden konnte.

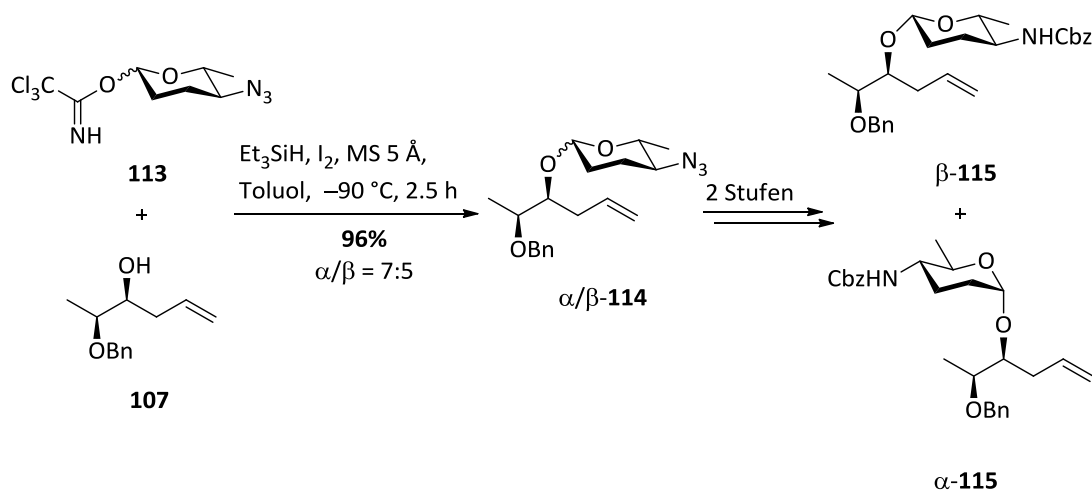


**Abbildung 38:** Schematische Darstellung der Synthese von enantiomerenreinem D-Forosamin nach *S. Dietz*.

*S. Dietz* gelang es, eine neue effiziente Synthese von enantiomerenreinem D-Forosamin (**68**) zu etablieren. Sie konnte ausgehend von Nitroacetone (**109**), Formaldehyd (**110**) und Ethylvinylether (**111**) in nur sechs Stufen den hochgradig desoxygenierten Zucker herstellen (Abbildung 38). Der Schlüsselschritt der Synthese war eine von *N. Böhnke* und *S. Dietz* im Arbeitskreis *Tietze* entwickelte Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion.<sup>66</sup> Darüber hinaus stellte sie im Rahmen ihrer Arbeit eine Reihe geeigneter Forosamindonoren zur Glykosidierung des Hexenols **107** bereit. Als wirkungsvollster Kandidat stellte sich dabei das Trichloracetimidat **113** heraus, das als Gemisch der Anomere ( $\alpha/\beta \approx 1:9$ ) synthetisiert wurde. Seine Azid-Funktion an C-4 war ideal dazu geeignet, zu einem beliebigen späteren Zeitpunkt eine Vielzahl an Derivaten bereitzustellen oder auf kurzem Weg die für das Spinosynderivat **58** benötigte Dimethylaminofunktion der D-Forosamineinheit zu installieren.

Die Glykosidierung erfolgte unter Verwendung von  $\text{Et}_3\text{SiH}$  und elementarem Iod bei tiefer Temperatur von  $-90\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>67</sup> Es wurde ein 7:5-Gemisch der Anomere  $\alpha$ -**114** und  $\beta$ -**114** in exzellenter Gesamtausbeute von 96% erhalten (Abbildung 39).

Allerdings konnte nicht die gewünschte Bevorzugung der  $\beta$ -Verknüpfung, wie sie in den natürlich vorkommenden Spinosynen A (**30**) und D (**31**) vorliegt (vergleiche Abbildung 18), erreicht werden. Das Ergebnis war jedoch sowohl bezogen auf die Ausbeute als auch auf die Selektivität besser als die zuvor im Arbeitskreis *Tietze* erzielten Ergebnisse.



**Abbildung 39:** Schematische Darstellung der Synthese der Glykoside  $\alpha$ -**115** und  $\beta$ -**115**.

Darüber hinaus war es möglich, das Anomerengemisch durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel zu trennen und so die reinen Verbindungen  $\alpha$ -**114** und  $\beta$ -**114** zu erhalten. Wie oben bereits erwähnt, stellte das Azid eine geeignete Ausgangsverbindung dar, um eine Reihe von Derivaten herzustellen.<sup>65</sup> Als aussichtsreichste Verbindungen für die spätere Synthese stellten sich die Cbz-geschützten Derivate  $\alpha$ -**115** und  $\beta$ -**115** heraus, die problemlos ausgehend von Verbindung **114** in zwei weiteren Stufen in sehr guten Ausbeuten hergestellt werden konnten (Abbildung 39).

#### 4.2 Synthese des enantiomerenreinen C-5-Bausteins **118**

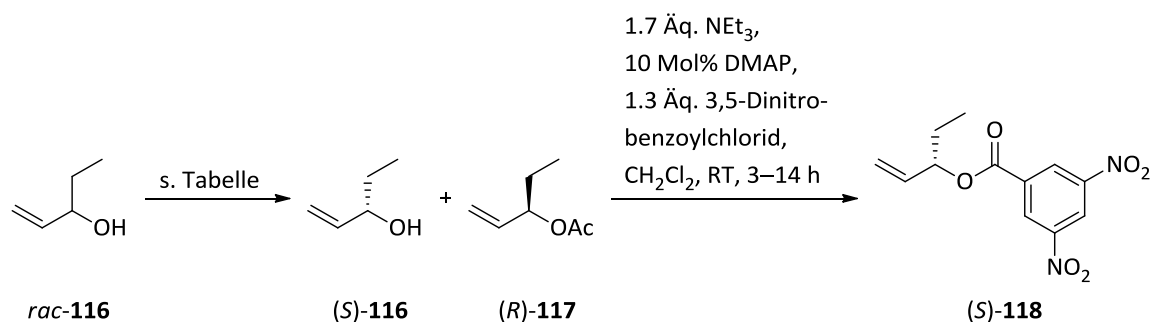
Die Kettenverlängerung der oben beschriebenen C-6-Bausteine sollte mittels der in der Synthesechemie weit verbreiteten Metathese-Reaktion geschehen.<sup>68</sup> Hierfür wurde ein C-5-Baustein mit endständiger Doppelbindung benötigt, der zusätzlich ein (S)-konfiguriertes stereogenes Zentrum an C-3 trägt. Für die spätere Synthese wäre 1-Penten-3-ol (**116**) ideal geeignet. Dieser Baustein war jedoch nur als racemisches Gemisch käuflich erhältlich. Eine asymmetrische Synthese dieses kleinen Bausteins wurde zwar angestrebt, aber nach wenigen nicht erfolgreichen Versuchen wieder aufgegeben. Im Verhältnis zur Größe des Bausteins wäre dieses Vorhaben zu aufwändig und zeitintensiv gewesen. Als Alternative blieb nun noch eine kinetische Racematspaltung. Dabei wird ausgenutzt, dass eines der beiden Enantiomere in einer Reaktion, z. B. unter Verwendung eines Katalysators oder eines Enzyms, schneller

reagiert als das andere. Idealerweise sollte bei 50% Umsatz nur das Produkt des schneller reagierenden Enantiomers gebildet werden, so dass es zu einer Anreicherung des nicht umgesetzten Enantiomers sowie des zum Produkt reagierten anderen Enantiomers kommt. Der große Nachteil dieses Verfahrens ist offensichtlich, da maximal eine theoretische Ausbeute von 50% erreicht werden kann. Eine in der Literatur weit verbreitete Reaktion dieser Art ist die von *K. B. Sharpless* entwickelte und nach ihm benannte *Sharpless-Epoxidierung*.<sup>69</sup> Bei dieser Reaktion wird unter Verwendung eines chiralen Titan-Tartrat-Komplexes (D- oder L-Tartrat) gezielt nur eines der beiden Enantiomere eines Allylkohols epoxidiert. Da es sich bei 1-Penten-3-ol (**116**) ebenfalls um einen Allylkohol handelt, schien die *Sharpless-Epoxidierung* die ideale Variante zur Herstellung des enantiomerenreinen Bausteins zu sein. Allerdings waren die Ergebnisse unter verschiedenen Bedingungen nicht zufriedenstellend. Auf diese Weise konnte ein maximaler Enantiomerenüberschuss von 51% für das gewünschte (*S*)-Enantiomer erreicht werden. Hinzu kam, dass sich das kleine Molekül als sehr flüchtig erwies und damit schlecht zu handhaben war.

Eine andere Art der kinetischen Racematspaltung macht sich die Eigenschaften von Enzymen zunutze. Bei dieser enzymatischen Racematspaltung werden Hydrolasen eingesetzt. Die häufigsten Reaktionstypen sind dabei Veresterungen und Ester-spaltungen, bei denen die Enzyme eines der beiden Enantiomere bevorzugt umsetzen. Eine weitverbreitete Methode ist z. B. die enzymatische Übertragung eines Acetats auf eine freie Hydroxyfunktion unter Verwendung von Vinylacetat als Acetatquelle. Diese Reaktion sollte sich also auch für die Synthese des benötigten enantiomerenreinen Bausteins **118** eignen. Dazu wurden verschiedene Enzyme und Bedingungen getestet. Wie bereits weiter oben beschrieben, war das Pentenol **116** leicht flüchtig, was die Isolierung erschwerte. Die Lösung dafür war die direkte Überführung des Produktes der Racematspaltung in das Dinitrobenzoat **118** (siehe Abbildung zu Tabelle 5). Dies hatte den Vorteil, dass es sich bei dem Dinitrobenzoat **118** auf der einen Seite um einen kristallinen Feststoff handelt und auf der anderen Seite um eine chromophore Einheit, die eine Trennung der Enantiomere mittels



präparativer HPLC ermöglicht. Die Ergebnisse dieser Umsetzung sind in Tabelle 5 dargestellt.



#	Enzym	Bedingungen	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1	Pancreatin	0.7 Äq. NEt <sub>3</sub> , 2.1 Äq. Vinylacetat, THF, RT, 6 d	22% (75% ee)
2	Amano Lipase AK	2.1 Äq. Vinylacetat, MS 4 Å, <i>n</i> -Hexan, RT, 5.5 h	13% (66% ee)
3	Amano Lipase AK	2.0 Äq. Vinylacetat, MS 4 Å, <i>n</i> -Hexan, RT, 6 h	25% (75% ee)
4	Amano Lipase AK	2.0 Äq. Vinylacetat, MS 4 Å, <i>n</i> -Hexan, RT, 7 h	23% (81% ee)
5	Lipase B ( <i>Novozym 435</i> )	0.8 Äq. Vinylacetat, MS 4 Å, Toluol, RT, 7 h	46% (16% ee) <sup>[b]</sup>

[a] Ausbeute und ee-Wert als Dinitrobenzoat **118**, Bestimmung des ee-Wertes via HPLC;

[b] (*R*)-Enantiomer

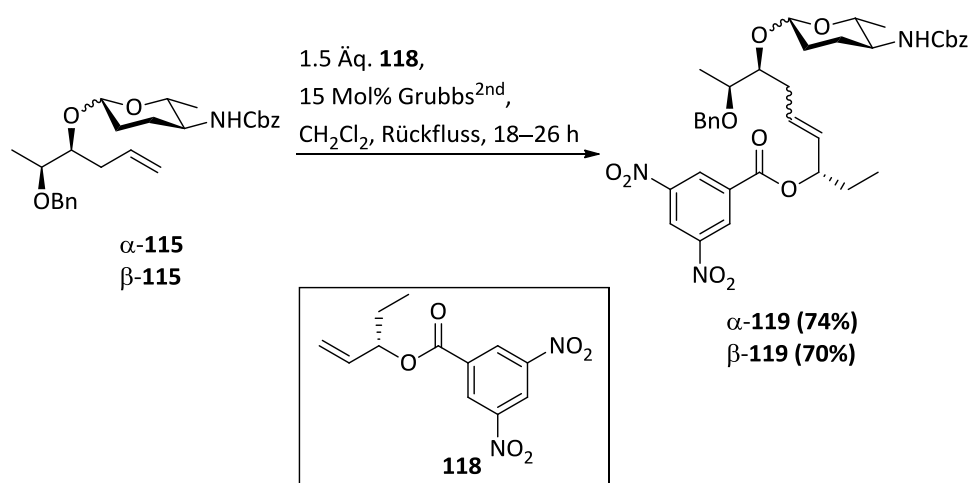
**Tabelle 5:** Enzymatische Racematspaltung von *rac*-**116** und anschließende Umsetzung zum Dinitrobenzoat **118**.

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich wird, lieferte das Enzym Amano Lipase AK<sup>70</sup> aus *Pseudomonas fluorescens* die besten Ergebnisse. Die anschließende Trennung der Enantiomere mittels präparativer HPLC an chiraler stationärer Phase lieferte enantiomerenreines (*S*)-**118** mit >99% ee. Es wurde auch versucht, die Enantiomerenreinheit durch Umkristallisation zu erhöhen. Dies war jedoch nicht effektiv genug und hätte mehrere Umkristallisationsschritte benötigt. Ebenfalls zufriedenstellend waren die Ergebnisse für die Enantiomerenüberschüsse unter Verwendung von Pancreatin<sup>71</sup> aus der Bauchspeicheldrüse von Hausschweinen. Allerdings war die lange Reaktionszeit von 6 d

nicht akzeptabel. Die Verwendung von Lipase B<sup>18b</sup> aus *Candida antarctica*, kommerziell erhältlich unter dem Namen *Novozym 435*, führte zu dem nicht gewünschten Enantiomer (*R*)-**118**.

### 4.3 Synthese der Glykoside $\alpha$ -103 und $\beta$ -103

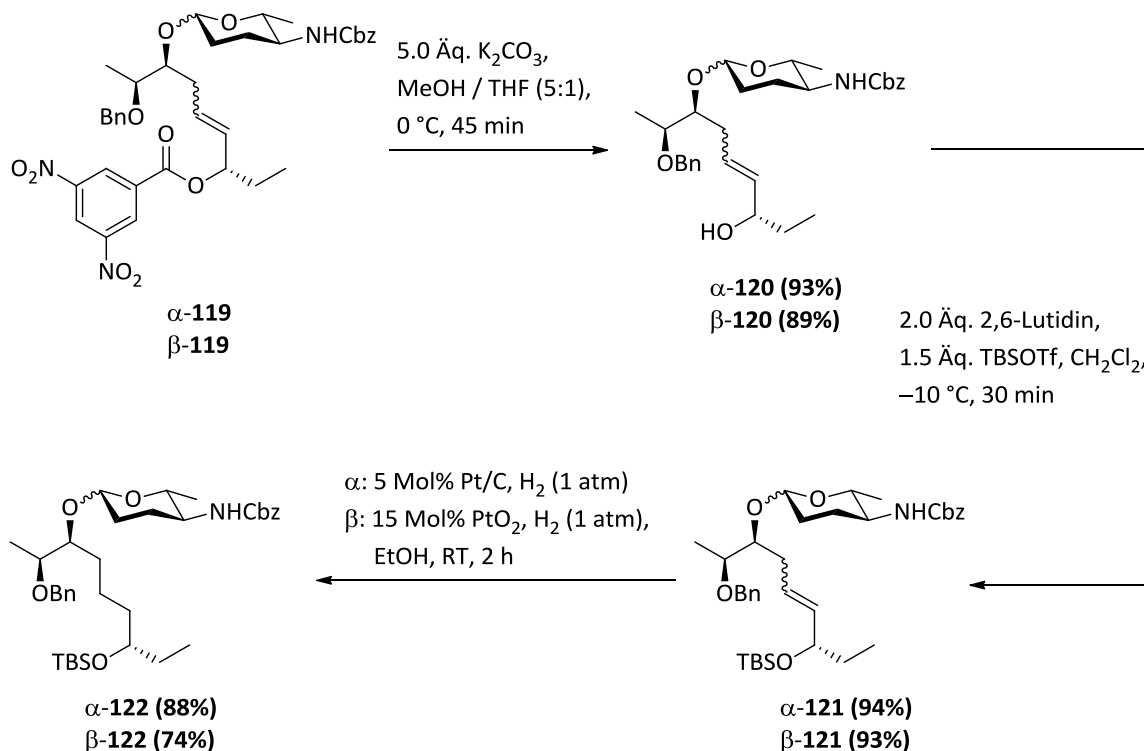
Der nächste Schritt des Synthesepfades sah die Zusammenführung des C-6-Bausteins **115** und des enantiomerenreinen Dinitrobenzoats **118** vor. Wie bereits zuvor erwähnt, sollte hierfür eine Olefin-Metathese verwendet werden. Ohne größere Optimierungen wurden schnell geeignete Bedingungen gefunden.<sup>72</sup> Unter Verwendung des *Grubbs*-Katalysators 2. Generation konnten die beiden Bausteine in für Kreuzmetathesen guten Ausbeuten von 74% für das  $\alpha$ -Glykosid-**119** und 70% für das  $\beta$ -Glykosid-**119** gekuppelt werden. Die Metathese-Addukte wurden jeweils als das Gemisch der Doppelbindungsisomere (*E/Z*  $\approx$  7:1) isoliert (Abbildung 40). Die Selektivität dieser Reaktion spielte aber keine Rolle, da die Doppelbindung im späteren Verlauf der Synthese hydriert werden musste.



**Abbildung 40:** Olefin-Metathese von  $\alpha$ -**115** bzw.  $\beta$ -**115** mit **118**.

Nun musste die für die Reinigung des C-5-Bausteins benötigte Dinitrobenzoatgruppe wieder entfernt werden, um sie durch eine flexiblere Schutzgruppe zu ersetzen, die eine größere Vielfalt an Reaktionsbedingungen toleriert. Die Spaltung der Esterfunktion erfolgte unter basischen Bedingungen. Die Verwendung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in einem Methanol / THF-Gemisch lieferte in beiden Fällen den freien Alkohol **120** in guten Ausbeuten (Abbildung 41).

Als neue Schutzgruppe sollte die TBS-Gruppe dienen. Die Schützung der sekundären Alkoholfunktion war in exzellenten Ausbeuten möglich. Dazu wurde auf ein Standardprotokoll zurückgegriffen, bei dem TBSOTf als Silylquelle und 2,6-Lutidin als Base verwendet wird. Eine Reaktionsführung bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  lieferte die entsprechend geschützten Glykoside in 94% ( $\alpha$ -**121**) und 93% ( $\beta$ -**121**).



**Abbildung 41:** Synthese der Glykoside  $\alpha$ -**122** und  $\beta$ -**122**.

An diesem Punkt der Synthese sollte die Hydrierung der Doppelbindung geschehen. Dabei war es von großer Wichtigkeit, eine Hydrierungsmethode zu finden, die selektiv die Doppelbindung in Gegenwart der Cbz- und Benzylschutzgruppe reduziert, denn die beiden Schutzgruppen wurden noch als chromophore Einheiten im Molekül benötigt, um eine spätere Reinigung mittels HPLC zu ermöglichen. Hydrierungsstudien an anderen Derivaten hatten gezeigt, dass das Vorhandensein beider Schutzgruppen essentiell für eine ausreichende UV-Aktivität war. Daher kam eine Hydrierung mit Palladium nicht in Frage, weil es zu einer hydrogenolytischen Spaltung der beiden Schutzgruppen kommen würde.

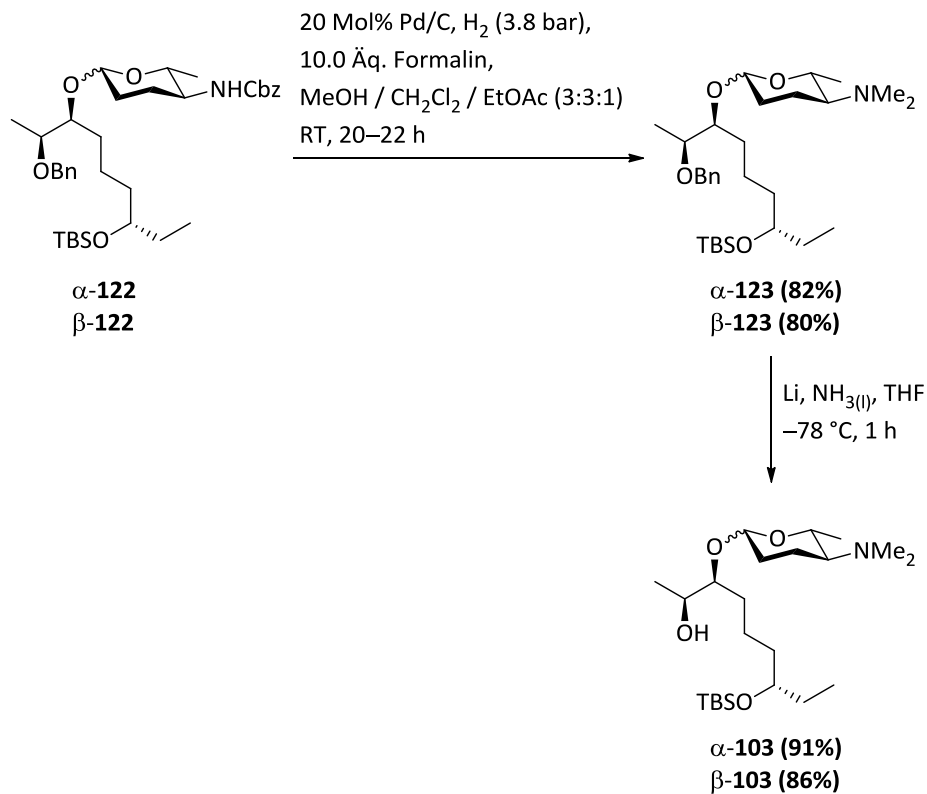
Platin bzw. Platinsalze hingegen sind dafür bekannt, nur unter speziellen, drastischeren Bedingungen die oben genannten Schutzgruppen zu spalten. Es war interessant zu beobachten, dass die beiden Glykoside  $\alpha$ -**121** und  $\beta$ -**121** in dieser

Reaktion unterschiedliche Reaktivitäten aufwiesen (Abbildung 41). Während das  $\beta$ -Glykosid unter  $H_2$ -Atmosphäre innerhalb von 2 h durch  $Pt_2O$  völlig umgesetzt wurde, war dies für das  $\alpha$ -Glykosid auch nach mehr als 6 h nicht der Fall. Durch die lange Reaktionszeit traten zudem vermehrt Nebenprodukte auf. Hier musste auf das wesentlich aktivere Katalysatorsystem Pt/C (5%ig) zurückgegriffen werden. So konnte das aliphatische Glykosid  $\alpha$ -**122** nach 2 h bei RT in guten Ausbeuten bis 88% isoliert werden. Führte man die Hydrierung des  $\beta$ -Glykosids unter Verwendung von Pt/C durch, so kam es innerhalb kürzester Zeit zu einer verstärkten Bildung an unerwünschten Nebenprodukten. Den größten Anteil daran hatte eine Spezies bei der die TBS-Schutzgruppe samt Sauerstoffatom aus dem Molekül entfernt und durch ein Wasserstoffatom ersetzt wurde. Aber auch die Verwendung von  $Pt_2O$  war nicht zufriedenstellend. Zwar konnte die gewünschte hydrierte Spezies  $\beta$ -**122** nach 2 h und vollem Umsatz in 74% erhalten werden, jedoch waren auch hier die Materialverluste durch Bildung von Nebenprodukten signifikant. Es kam zur partiellen Abspaltung der Cbz-Gruppe und völlig unerwartet zu einer Hydrierung des aromatischen Systems der Benzylschutzgruppe zu einem aliphatischen Ring.

Diese Stufe stellte den geeigneten Zeitpunkt dar, an dem die Verbindungen  $\alpha$ -**122** und  $\beta$ -**122** von dem durch partielle Racemisierung zu Beginn der Synthesesequenz erhaltenen Minderenantiomere getrennt werden sollten. Dies gelang ohne Probleme mittels präparativer HPLC an chiraler stationärer Phase (Chiralpak<sup>®</sup> IA).

Der Synthesepfad sah als nächstes eine simultane Spaltung der Benzyl- und Cbz-Schutzgruppe sowie eine reduktive Aminierung der dann freigesetzten Aminofunktionalität der Zuckereinheit vor. Unglücklicherweise war die gleichzeitige Spaltung der Schutzgruppen nicht umsetzbar. Als Katalysatorsysteme wurde Pd/C (10%ig) sowie  $Pd(OH)_2$  mit unterschiedlichen Beladungen getestet und die Reaktion bei  $H_2$ -Drücken zwischen 1 bar und 4 bar durchgeführt. Unter diesen Bedingungen kam es jedoch nur zur Spaltung der Cbz-Schutzgruppe und wenn zusätzlich angestrebt zur reduktiven Aminierung. Eine Spaltung der Benzylschutzgruppe konnte höchstens in Spuren festgestellt werden. Daher wurde beschlossen, diesen Teil der Synthese in zwei Schritte aufzuteilen. Die Spaltung der Cbz-Schutzgruppe und die anschließende

reduktive Aminierung gelangen bei  $\approx 3.8$  bar  $H_2$ -Druck mit Pd/C in einem Lösungsmittelgemisch von MeOH /  $CH_2Cl_2$  / EtOAc (3:1:1) unter Zusatz von Formalin-Lösung. Die gewünschten Verbindungen  $\alpha$ -**123** und  $\beta$ -**123** wurden dabei in Ausbeuten von 82% bzw. 80% gebildet (Abbildung 42).



**Abbildung 42:** Reduktive Aminierung und *Birch*-Reduktion zur Darstellung von  $\alpha$ -**103** und  $\beta$ -**103**.

Die Synthesesequenz sollte nun abschließend durch die Entfernung der Benzylschutzgruppe komplettiert werden. Da die übliche Methode, eine hydrogenolytische Spaltung unter heterogener Katalyse, nicht erfolgreich war, musste auf eine harschere Methode zurückgegriffen werden. In der Literatur<sup>55</sup> wird dazu die Verwendung der *Birch*-Reduktion beschrieben. Diese Variante stellte sich in unserem Fall als sehr zuverlässig heraus und lieferte die benötigten Verbindungen mit freier sekundärer Alkoholfunktion in hervorragenden Ausbeuten von 91% für  $\alpha$ -**103** und 86% für  $\beta$ -**103** (Abbildung 42).

#### 4.4 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung $\beta$ -103

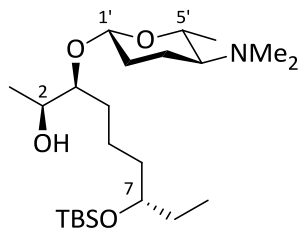


Abbildung 43 zeigt das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung  $\beta$ -103 mit der entsprechenden Zuordnung der Signale. Im Hochfeldbereich des Protonenspektrums lassen sich die Signale für die Protonen der TBS-Schutzgruppe bei  $\delta = 0.01$  ppm ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) und  $\delta = 0.85$  ppm ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) jeweils als Singulett beobachten. Weitere charakteristische Signale im Hochfeldbereich sind das Tripletts bei  $\delta = 0.83$  ppm für die drei Protonen an C-9 mit einer Kopplungskonstanten von  $J = 7.4$  Hz sowie die beiden Dubletts bei  $\delta = 1.13$  ( $J = 6.4$  Hz) und 1.25 ppm ( $J = 6.2$  Hz). Beide besitzen eine Intensität von 3 und sind somit den Protonen an C-1 bzw. an C-6' zuzuordnen.

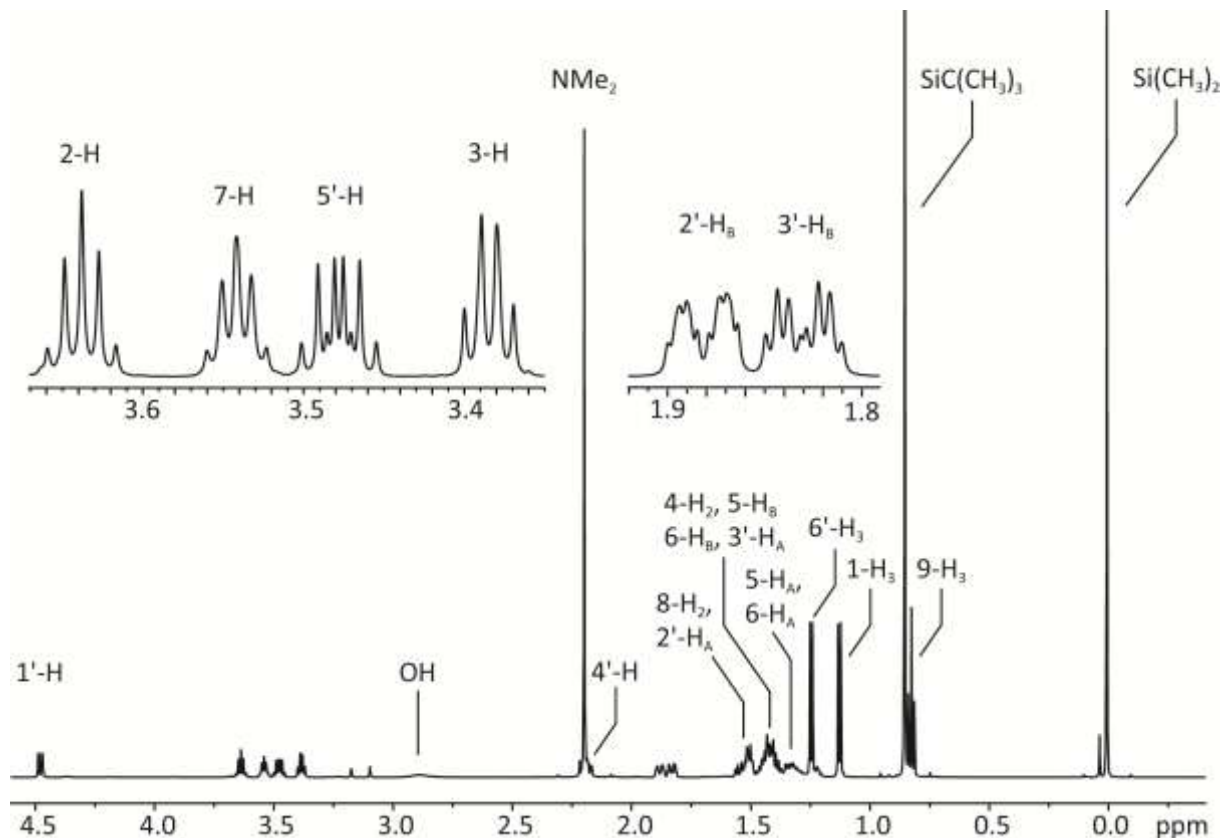


Abbildung 43:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung  $\beta$ -103.

Die diastereotopen Protonen an C-5 und C-6 resonieren jeweils mit leicht unterschiedlicher chemischer Verschiebung. Die Protonen 5-H<sub>A</sub> und 6-H<sub>A</sub> sind als Multipllett im Bereich von  $\delta = 1.29\text{--}1.36$  ppm zu finden, 5-H<sub>B</sub> und 6-H<sub>B</sub> als Multipllett bei  $\delta = 1.37\text{--}1.48$  ppm. Letzteres Multipllett besitzt eine Intensität von 5 und ist somit das Ergebnis der Signalüberlagerung von drei weiteren Protonen. Darunter zählen zum einen die beiden Protonen an C-4, aber auch eines der beiden diastereotopen Protonen an C-3' (3'-H<sub>A</sub>). Allerdings war hier selbst mit Hilfe von COSY-, HSQC- und HMBC-Experimenten keine genauere Beurteilung bzw. Zuordnung der Signale möglich. Das zweite dieser Protonen (3'-H<sub>B</sub>) erfährt offensichtlich eine wesentlich stärkere Entschirmung, so dass es bei  $\delta = 1.83$  ppm als Dublett vom Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von  $J = 12.6, 7.1$  und  $3.6$  Hz resoniert. Bei  $\delta = 1.48\text{--}1.57$  ppm liegt ebenfalls ein Multipllett vor, das den beiden Protonen an C-8 und dem 2'-H<sub>A</sub> zuzuordnen ist. Auch hier ist ein deutlicher Unterschied für die chemische Verschiebung des zweiten dieser diastereotopen Protonen an C-2' zu beobachten. 2'-H<sub>B</sub> resoniert bei  $\delta = 1.88$  ppm als Dublett vom Dublett vom Dublett mit einer für geminale Kopplungen typischen Kopplungskonstanten von  $J = 12.6$  Hz und zwei kleineren Kopplungskonstanten  $J = 5.6$  und  $3.4$  Hz, die ein Hinweis auf eine *äquatorial-axial* bzw. *äquatorial-äquatorial* Kopplung sein könnten. Die sechs Protonen der Dimethylamino-Gruppe an der Zuckereinheit treten im Protonenspektrum als Singulett bei  $\delta = 2.20$  ppm auf. Ein weiteres Multipllett ist für das 4'-H-Proton mit einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 2.16\text{--}2.22$  ppm zu finden. Das Proton der freien Alkoholfunktion besitzt eine Resonanzfrequenz von  $\delta = 2.89$  ppm und ist als breites Singulett zu sehen. Noch weiter zu tiefem Feld verschoben ist das 3-H-Proton, welches bei  $\delta = 3.38$  ppm resoniert. Als sauberes Dublett vom Quartett ist das Proton an C-5' bei  $\delta = 3.48$  ppm zu sehen. Die größere Aufspaltung ( $J = 9.4$  Hz) beruht auf einer *axial-axial*-Kopplung mit dem 4'-H-Proton. Die kleinere Kopplungskonstante weist einen typischen Wert für eine vicinale Kopplung auf ( $J = 6.2$  Hz) und wird durch die drei Protonen der benachbarten Methylgruppe hervorgerufen. Die beiden Quintetts bei  $\delta = 3.54$  bzw.  $3.64$  ppm stellen die Signale für das 7-H bzw. das 2-H dar, die jeweils durch charakteristische vicinale Kopplungen ( $J = 6.2$  bzw.  $6.4$  Hz)

aufgespalten werden. Die letzten vier Protonen sind alle aufgrund ihrer unmittelbaren Nachbarschaft zu einem elektronenziehenden Sauerstoffatom wesentlich stärker als die übrigen aliphatischen Protonen entschirmt. Dies gilt auch für das Proton am anomeren Zentrum (1'-H) der Zuckereinheit, das sogar durch zwei Sauerstoffatome entschirmt wird. Es ist mit einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 4.48$  ppm am stärksten in den Tieffeldbereich verschoben und ist dort als Dublett vom Dublett zu sehen. Die große Kopplungskonstante von  $J = 9.6$  Hz ist typisch für eine *axial-axial*-Kopplung und die kleinere von  $J = 2.0$  Hz steht für eine *äquatorial-axial*-Kopplung. Das Vorhandensein einer *axial-axial*-Kopplung ist ein zweifelsfreies Zeichen dafür, dass es sich bei Verbindung **103** um ein  $\beta$ -Glykosid handeln muss, da eine solche Kopplung bei einer  $\beta$ -Verknüpfung nicht möglich wäre.

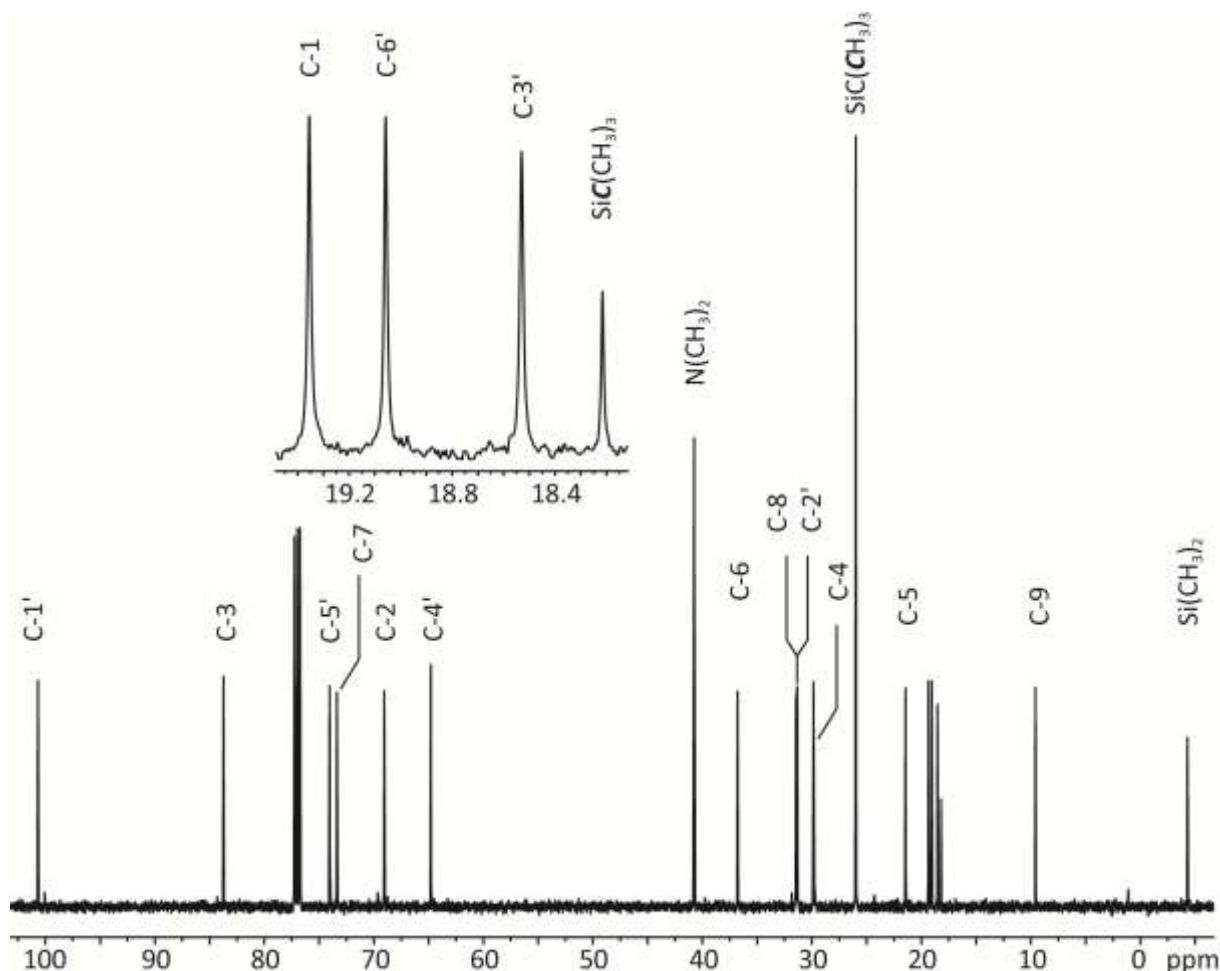


Abbildung 44:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung  $\beta$ -103.

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Abbildung 44) der Verbindung **103** weist bei  $\delta = -4.3$  ppm zwei Signale für die beiden Methylgruppen am Siliciumatom der TBS-Schutzgruppe



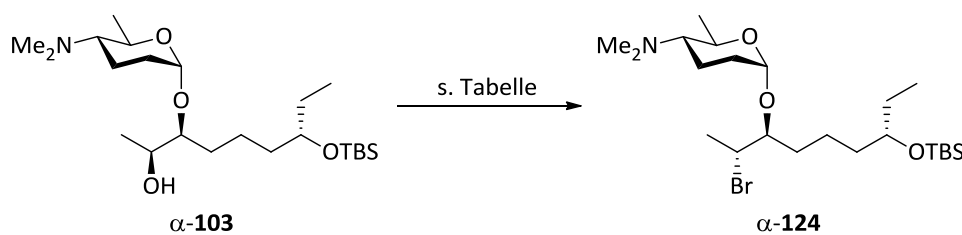
auf. Hierzu gehören auch die Signale bei  $\delta = 18.2$  und  $26.0$  ppm, welche durch die *tert*-Butylgruppe hervorgerufen werden. Ebenfalls sehr stark abgeschirmt ist das C-9-Kohlenstoffatom, das bei  $\delta = 9.6$  ppm resoniert. Die Kohlenstoffatome C-3', C-6' und C-1 besitzen alle eine sehr ähnliche chemische Verschiebung und sind im Bereich von  $\delta = 18.5$ – $19.4$  ppm zu finden. Etwas weiter zu tiefem Feld verschoben liegt das Signal für C-5 bei  $\delta = 21.4$  ppm. Der nächste Block an Signalen ( $\delta = 29.9$ – $31.4$ ), die eine sehr ähnliche Resonanzfrequenz aufweisen, wird von den Kohlenstoffatomen C-4, C-2' und C-8 gebildet. Bei  $\delta = 36.8$  ppm kann das Signal für C-6 beobachtet werden. Die beiden Methylgruppen der Dimethylaminofunktion resonieren zusammen bei  $\delta = 40.7$  ppm. Wesentlich weiter in den Tieffeldbereich verschoben findet man die Signale für die beiden Ringkohlenstoffatome C-4' ( $\delta = 64.8$  ppm) und C-5' ( $\delta = 74.0$  ppm), die sich jeweils in unmittelbarer Nähe zu einem Heteroatom befinden. Gleiches gilt für C-2 sowie C-7, die durch den Elektronenzug des benachbarten Sauerstoffatoms wesentlich stärker abgeschirmt sind als die übrigen aliphatischen Kohlenstoffatome und bei  $\delta = 69.1$  bzw.  $73.4$  ppm resonieren. Das Kohlenstoffatom an C-3 besitzt eine größere Resonanzfrequenz und ist bei  $\delta = 83.7$  ppm zu finden. Komplettiert wird der Datensatz des Kohlenstoffspektrums durch das Signal für das Kohlenstoffatom des anomeren Zentrums (C-1'), das eine chemische Verschiebung von  $\delta = 100.7$  ppm aufweist.

Das ESI-Massenspektrum zeigt zwei signifikante Peaks mit  $m/z = 432.4$  und  $885.7$ . Diese können der Verbindung **103** als  $[M+H]^+$  und  $[2M+H]^+$  zugeordnet werden. Darüber hinaus bestätigt die ESI-Hochauflösung die chemische Zusammensetzung mit der Summenformel  $C_{23}H_{49}NO_4Si$ .

## 5 Untersuchungen zur Kupplung des Tricyclus **60** mit den Bausteinen $\alpha/\beta$ -103

### 5.1 Untersuchungen zur 1,2-Addition

Die Kupplung der beiden Bausteine sollte durch eine 1,2-Addition einer Organolithiumspezies, hergestellt aus dem Bromid **124** an den tricyclischen Aldehyd **60** erfolgen (vergleiche dazu Abbildung 19). Dazu sollte die freie Alkoholfunktion der beiden Glykoside  $\alpha$ -**103** und  $\beta$ -**103** zunächst unter Inversion des stereogenen Zentrums an dieser Stelle in ein Halogenid überführt werden, welches dann durch einen Halogen-Lithium-Austausch (Retention der Konfiguration) die für die Kupplung benötigte Organolithiumspezies liefern würde. Die Transformation einer Hydroxyfunktion in ein Halogenid (Cl, Br und I) unter Inversion der Stereoinformation ist in der Literatur in vielen Beispielen beschrieben. Die wohl am häufigsten verwendeten Bedingungen sind unter dem Namen *Appel*-Reaktion<sup>73</sup> bekannt. Jedoch ist es in unserem Fall nicht gelungen, geeignete Reaktionsbedingungen für eine Überführung des sekundären Alkohols in ein Halogenid (Cl, Br und I) zu finden. Die ersten Versuche beschränkten sich auf die Einführung eines Bromatoms unter *Appel*-Bedingungen bzw. *Appel*-ähnlichen Bedingungen (Tabelle 6). Es wurden sowohl verschiedene Phosphine als auch Bromquellen verwendet. Lediglich in einem Fall (Eintrag 8, Tabelle 6) konnte die gewünschte Verbindung in Spuren in der Reaktionslösung via Massenspektrometrie detektiert werden. Eine Isolierung und Charakterisierung der Substanz war aufgrund der geringen Menge nicht möglich. Darüber hinaus erwies sich das Protokoll als nicht reproduzierbar.



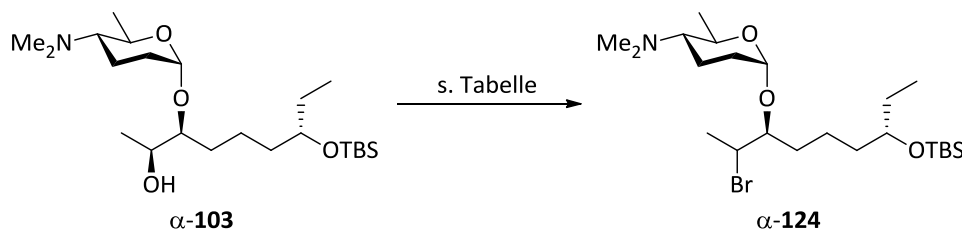
#	Bedingungen	Ergebnis
1	3.2 Äq. PPh <sub>3</sub> , 3.0 Äq. CBr <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 2.5 h	Kein Umsatz
2	4.5 Äq. PPh <sub>3</sub> , 5.0 Äq. CBr <sub>4</sub> , Benzol, 50 °C, 1.5 h	Zersetzung
3	1.3 Äq. PPh <sub>3</sub> , 1.5 Äq. NBS, THF, -15 °C, 40 min, dann RT, 40 min	Zersetzung
4	1.5 Äq. PMe <sub>3</sub> , 1.6 Äq. CBr <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 30 min, dann RT, 24 h, dann 40 °C, 2 h	Zersetzung
5	1.5 Äq. P( <i>n</i> -Octyl) <sub>3</sub> , 1.6 Äq. CBr <sub>4</sub> , THF, RT, 24 h, dann 40 °C, 12 h	Zersetzung
6	4.0 Äq. P( <i>n</i> -Octyl) <sub>3</sub> , 2.0 Äq. CBr <sub>4</sub> , Benzol, 50 °C, 30 min	Zersetzung
7	4.0 Äq. P( <i>n</i> -Octyl) <sub>3</sub> , 3.0 Äq. CBr <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 1.5 h, dann RT, 19.5 h, dann 40 °C, 9 h	Zersetzung
8	10.0 Äq. P( <i>n</i> -Octyl) <sub>3</sub> , 5.0 Äq. CBr <sub>4</sub> , 10.0 Äq. Pyridin, Benzol, 70 °C, 16 h	Spuren <sup>[a]</sup>
9	2.2 Äq. PPh <sub>3</sub> , 2.2 Äq. 2,4,4,6-Tetrabrom-2,5-cyclohexadien-1-on, CH <sub>3</sub> CN, RT, 12 h	Zersetzung

[a] Detektion via Massenspektrometrie

**Tabelle 6:** Appel-Bedingungen und Appel-ähnliche Bedingungen zur Darstellung von **124**.

Als nächstes wurden andere Bromierungen getestet, die z. T. harscher waren und auch nicht unbedingt ausschließlich unter Inversion der Stereoinformation ablaufen

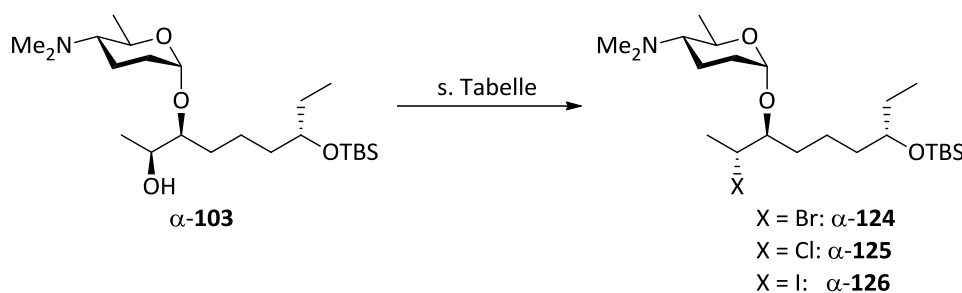
sollten. Wie jedoch aus Tabelle 7 zu sehen ist, waren auch diese Methoden nicht erfolgreich.



#	Bedingungen	Ergebnis
1	1.4 Äq. PPh <sub>3</sub> , 1.4 Äq. DEAD, 4.0 Äq. LiBr, THF, RT, 20 h	Kein Umsatz
2	2.8 Äq. PBr <sub>3</sub> , Benzol/THF (2:1), 0 °C, 1.5 h	Zersetzung
3	10.0 Äq. SOBr <sub>2</sub> , 25.0 Äq. Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 3 h, dann RT, 16 h	Zersetzung

**Tabelle 7:** Untersuchungen zur Bromierung von  $\alpha$ -103.

Da der Versuch einer Bromierung unter „Appel-Bedingungen“ offensichtlich nicht möglich war, sollte nun untersucht werden, ob die Einführung eines Halogens über eine andere Methode möglich ist. Hierbei sollte primär ein Sulfonat gebildet werden, das dann in einer nucleophilen Substitution in das Halogenid überführt wird (Tabelle 8). Die Bildung des entsprechenden Mesylats war in geringen Mengen möglich und das Tosylat konnte in Spuren detektiert werden. Allerdings gelang es nicht, diese Verbindungen in die gewünschten Halogenide zu überführen.



#	Bedingungen	Ergebnis
1	a) 3.0 Äq. NEt <sub>3</sub> , 1.5 Äq. TsCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 20 h b) nicht weiter umgesetzt	a) in Spuren
2	3.0 Äq. NEt <sub>3</sub> , 10 Mol% DMAP, 1.5 Äq. TsCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 4 h, dann 40 °C, 15 h	Kein Umsatz
3	a) 3.0 Äq. NEt <sub>3</sub> , 3.2 Äq. MsCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 20 h, b) 2.0 Äq. LiBr, THF, RT, 48 h	a) erhalten b) Kein Umsatz
4	3.0 Äq. PPh <sub>3</sub> , 9.0 Äq. CCl <sub>4</sub> , 2.2 Äq. Imidazol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 24 h	Kein Umsatz
5	a) 2.8 Äq. NEt <sub>3</sub> , 3.0 Äq. MsCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 2 h b) 4.0 Äq. NaI, Aceton, 60 °C, 9 h	a) erhalten b) Kein Umsatz
6	1.5 Äq. PPh <sub>3</sub> , 1.5 Äq. I <sub>2</sub> , 1.5 Äq. Imidazol, Et <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN (3:1), RT, 24 h	Kein Umsatz

**Tabelle 8:** Synthese eines Halogenids ausgehend von  $\alpha$ -103.

Es werden an dieser Stelle nur die Ergebnisse der Reaktionen des  $\alpha$ -Glykosids-103 dargestellt und diskutiert. Die Reaktivität des  $\beta$ -Glykosids-103 unterschied sich in ausgewählten Testreaktionen nicht und wird deshalb hier nicht explizit beschrieben.

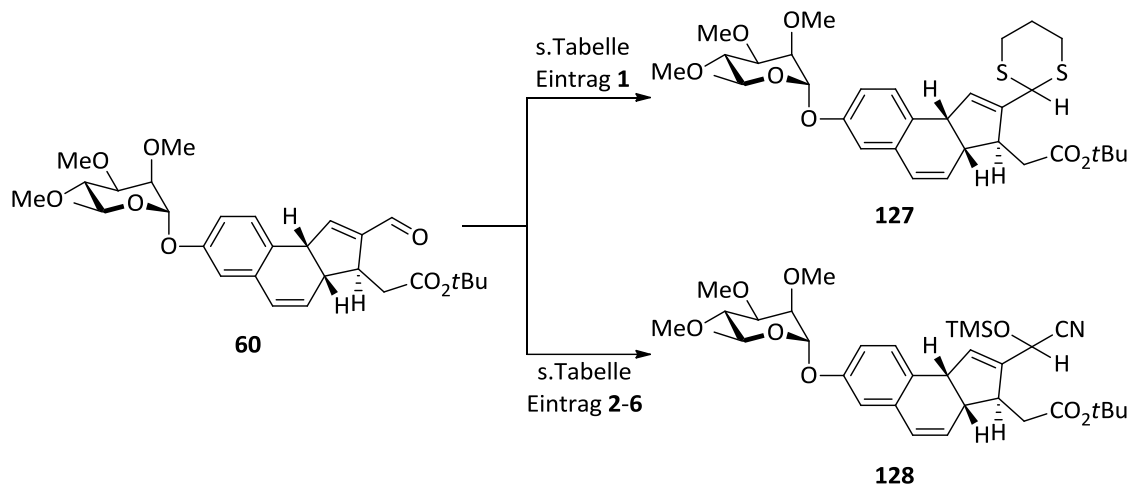
## 5.2 Untersuchungen zur Umpolung des Aldehyds 60

Da die Einführung eines Halogens und somit ein späterer Halogen-Lithium-Austausch nicht umzusetzen war, wurde eine neue Strategie gesucht, um die beiden Bausteine miteinander zu verbinden. Der neue Synthesepfad sah vor, die Reaktivität des Aldehyds durch eine Umpolung<sup>74</sup> umzukehren. Hierzu müsste zusätzlich die freie Hydroxyfunktion der C-9-Bausteine in eine gute Abgangsgruppe überführt werden, um einen nucleophilen Angriff des umgepolten Aldehyds zu ermöglichen. In der Literatur findet man für die Umpolung der Reaktivität vor allem zwei interessante

Methoden. Die Umpolung nach *Corey-Seebach*<sup>75</sup> erfolgt durch die Bildung eines Dithians mit anschließender Deprotonierung am ehemaligen Carbonylkohlenstoffatom mit einer Lithium-Base, die zur Bildung eines Carbanions führt. Der zweiten Methode, auch als *Hünig-Stork*-Umpolung bekannt, liegt eine Umwandlung der Carbonylfunktion in ein TMS-Cyanhydrin zugrunde, welches dann ebenfalls durch Deprotonierung mit einer Lithium-Base in ein Carbanion überführt wird.<sup>76</sup>

Die Anwendung dieser beiden Methoden für die Umpolung eines Aldehyds vom Typ **60** wurde bereits mit ähnlich komplexen Molekülen in der Literatur beschrieben.<sup>77</sup>

Wie aus Tabelle 9 zu sehen ist, war es tatsächlich möglich ein Dithian des Typs **127** zur Reaktivitätsumpolung des Aldehyds zu synthetisieren. Unter *Lewis*-sauen Bedingungen konnte der Aldehyd **60** mit 1,3-Propandithiol in das (*S,S*)-Acetal **127** mit 24% Ausbeute überführt werden. Die Synthese des Cyanhydrins **128** war hingegen nicht erfolgreich.

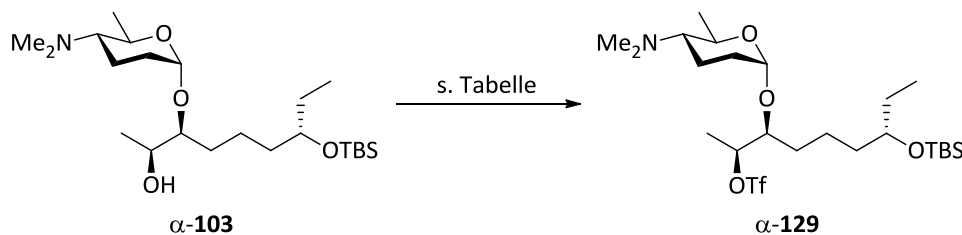


#	Bedingungen	Ergebnis
1	1.3 Äq. 1,3-Propandithiol, 0.5 Äq. BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, Et <sub>2</sub> O, -65 °C, 16 h, dann -20 °C, 2 h	24%
2	1.3 Äq. TMSCN, 2 Mol% KCN, 2 Mol% 18-Krone-6, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 25 h	Kein Umsatz
3	1.3 Äq. TMSCN, 10 Mol% KCN, 10 Mol% 18-Krone-6, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 3 h	Kein Umsatz
4	1.3 Äq. TMSCN, 20 Mol% KCN, 20 Mol% 18-Krone-6, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, dann 3 h, RT, 14 h	Zersetzung
5	1.1 Äq. TMSCN, 10 Mol% DMAP, 2.5 Äq. NEt <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, RT, 23 h, dann 1.1 Äq. TMSCN, 50 °C, 18 h	Kein Umsatz
6	1.4 Äq. TMSCN, 10 Mol% ZnI <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 4 h	Zersetzung

**Tabelle 9:** Untersuchungen zur Umpolung des Aldehyds **60**.

Um die Kupplung der Bausteine durchführen zu können, musste nach der erfolgreichen Umpolung des Aldehyds noch die Überführung der Hydroxyfunktion der C-9-Bausteine **α-103** und **β-103** in eine gute Abgangsgruppe bewältigt werden. Wie bereits zuvor beschrieben, war es nicht möglich, den Alkohol in ein Tosylat zu überführen. Eine Synthese des Mesylats war zwar erfolgreich, aber eine Umsetzung des Mesylats unter den späteren Reaktionsbedingungen der Kupplung hätte zu einer Deprotonierung eines der relativ aziden Protonen an der Methylgruppe geführt. Eine weitere, in der Literatur weit verbreitete Abgangsgruppe stellt das Triflat dar. Die

Versuche zur Herstellung eines solchen Triflats unter verschiedenen Bedingungen sind in Tabelle 10 aufgeführt.



#	Bedingungen	Ergebnis
1	5.0 Äq. Pyridin, 1.3 Äq. Tf <sub>2</sub> O (1 M in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 1 h	Kein Umsatz
2	2.0 Äq. Pyridin, 1.3 Äq. Tf <sub>2</sub> O (1 M in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 10 Mol% DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 4 h	Kein Umsatz
3	5.0 Äq. Pyridin, 1.3 Äq. Tf <sub>2</sub> O (rein), 10 Mol% DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 4 h	Kein Umsatz
4	1.8 Äq. 1-(Trifluormethansulfonyl)imidazol, 10 Mol% Imidazol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 4 h, dann 40 °C, 13 h	Kein Umsatz

**Tabelle 10:** Untersuchungen zur Darstellung des Triflats **129**.

Unglücklicherweise war auch die Synthese eines Triflats nicht möglich, was dazu führte, dass keine weiteren Untersuchungen zur Optimierung der Umpolung durchgeführt wurden. Dementsprechend musste auch dieser Verknüpfungsversuch der beiden Bausteine als gescheitert betrachtet werden. Darüber hinaus war es nicht möglich, noch andere Kupplungsmethoden zu erforschen, da die vorhandenen Substanzmengen dafür nicht ausgereicht hätten. Die neuerliche Synthese des Bausteins oder anderer Derivate hätte im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit nicht mehr stattfinden können. Der Grund dafür, warum die Manipulation des sekundären Alkohols auf so viele verschiedene Weisen nicht funktionierte, konnte nicht abschließend geklärt werden und ist rein spekulativer Natur. Es wird vermutet, dass die sekundäre Alkoholfunktion durch die Anwesenheit der sterisch sehr anspruchsvollen Zuckereinheit in der Nachbarposition stark abgeschirmt und somit für Reaktionen jeglicher Art schwer zugänglich ist.

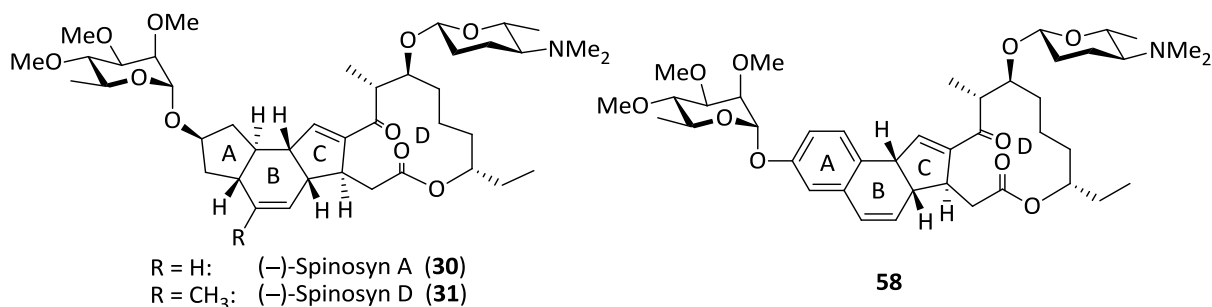


## E. ZUSAMMENFASSUNG

Die in dieser Arbeit vorgestellte Naturstoffklasse der Spinosyne besitzt eine hohe insektizide Wirkung und ein 85:15-Gemisch von Spinosyn A (**30**) und D (**31**) wird im Pflanzenschutz eingesetzt. Diese als Hauptmetabolite der *Streptomyces*-Spezies *Saccharopolyspora spinosa* isolierten Verbindungen besitzen eine hohe Selektivität und Aktivität gegenüber einer Vielzahl von Schadorganismen. Aufgrund ihres hervorragenden ökologischen Profils werden die Verbindungen auch in der Veterinärmedizin zum Schutz von Nutz- und Haustieren vor Parasiten sowie in der Malaria-Prophylaxe verwendet.

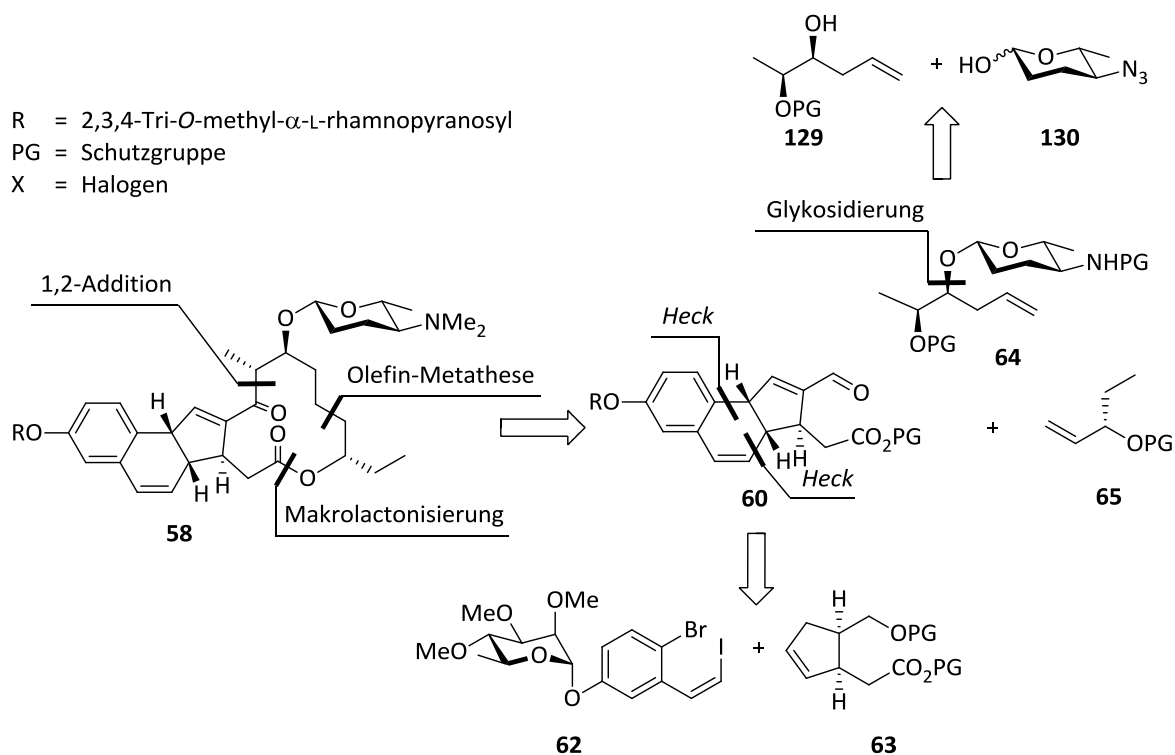
Aufgrund von ersten Resistenzerscheinungen bei einzelnen Schädlingsklassen zu Beginn des neuen Jahrtausends ist es allerdings im Rahmen eines verantwortungsvollen Resistenzmanagements dringend erforderlich, neuartige Spinosynanaloge bereitzustellen. Dabei kann die Synthesechemie eine wichtige Rolle spielen, vor allem wenn man bedenkt, dass die Spinosyne für die industrielle Anwendung bis heute ausschließlich durch aufwändige Fermentation gewonnen werden. Die literaturbekannten Totalsynthesen sind jedoch für die industrielle Anwendung nicht geeignet, da sie zum einen zu viele Syntheseschritte benötigen und zum anderen wenig Spielraum für Derivatisierungen lassen. Darüber hinaus muss es im Hinblick auf Effizienz und Wirtschaftlichkeit das Ziel sein, die Komplexität der natürlichen Struktur durch die Herstellung vereinfachter Spinosynanaloge zu verringern.

In dieser Arbeit wird daher die Synthese der Bausteine **60** und **103** sowie erste Untersuchungen zu deren Kupplung beschrieben, um ein Spinosynanalogon vom Typ **58** mit modifiziertem Ring A aufzubauen (Abbildung 45). Die Einführung eines aromatischen Rings anstelle der aliphatischen Cyclopentaneinheit erschien sinnvoll, da Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gezeigt haben, dass die Einführung einer zusätzlichen C=C-Doppelbindung in Ring A, welche zu einer Verringerung der Anzahl stereogener Zentren führt, keine negativen Auswirkungen auf die biologische Aktivität hat.



**Abbildung 45:** Natürliche Spinosyne A (**30**) und D (**31**) sowie Spinosynanalogon **58**.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung von Bausteinen für eine neue konvergente Syntheseroute zum Aufbau eines Spinosynanalogons vom Typ **58**, bei der eine möglichst frühe Einführung der für die Wirkung des Moleküls essentiellen Forosamin-einheit im Vordergrund stand. In Zusammenarbeit mit *S. Dietz* aus dem Arbeitskreis *Tietze* wurde daher die  $\beta$ -selektive Glykosidierung des Bausteins **61** und dessen Vorläufer mit enantiomerenreinem D-Forosamin (**68**) untersucht (Abbildung 46).

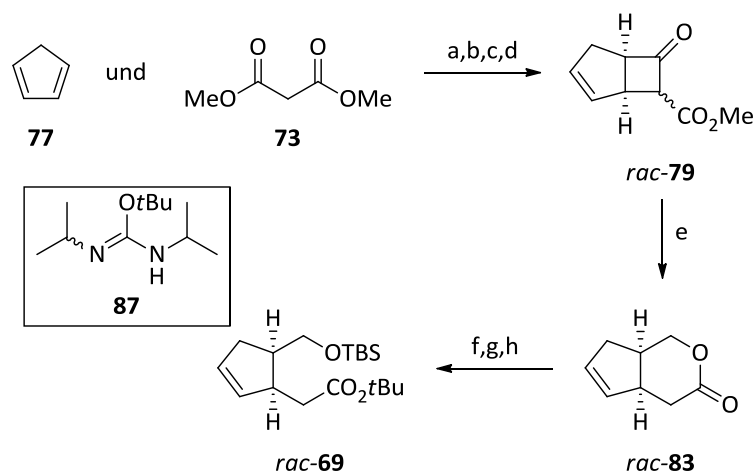


**Abbildung 46:** Retrosyntheseschema zum Aufbau eines Spinosynanalogons vom Typ **58**.

Das tricyclische Grundgerüst **60** mit *cis*-Verknüpfung des B-C-Ringsystems ließ sich dabei durch zwei hintereinander geschaltete *Heck*-Reaktionen aufbauen. Dazu wurden ein *cis*-1,2-disubstituiertes Cyclopenten vom Typ **63** und ein bereits die Rhamnoseeinheit tragendes Vinyljodid **62** benötigt. Wie das Retrosyntheseschema in

Abbildung 46 zeigt, sollte die Herstellung des benötigten  $\beta$ -Glykosids **61** durch eine Olefin-Metathese zwischen dem Hexen **64** und dem enantiomerenreinen C-5-Fragment **65** erfolgen. Die Kupplung der beiden Bausteine **60** und **61** würde dann auf einer 1,2-Addition basieren, wobei geplant war, dass der Baustein **61** als Lithiumorganyl an der Aldehydfunktion des Tricyclus **60** angreift.

Als literaturbekannte Vorstufe für den Aufbau des *cis*-1,2-disubstituierten Cyclopentenbausteins wurde der leicht auch im Multigrammmaßstab herzustellende Bicyclus **79** eingesetzt (Abbildung 47). Ausgehend von Malonsäuredimethylester (**73**) und Cyclopentadien (**77**) erfolgte die Synthese in nur vier Stufen mit einer [2+2]-Cycloaddition als Schlüsselschritt, welche die *cis*-Verknüpfung der Substituenten gewährleistete. Der Bicyclus **79** wurde anschließend in einer Dominoreaktion, die aus einer Reduktions/Retroaldol/Reduktions-Sequenz bestand, zu dem Lacton **83** umgesetzt. Überführung in den *tert*-Butylester **69** und nachfolgende Schützung der primären Alkoholfunktion als TBS-Ether lieferte den ersten Baustein für die zweifache Heck-Reaktion zum Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts.

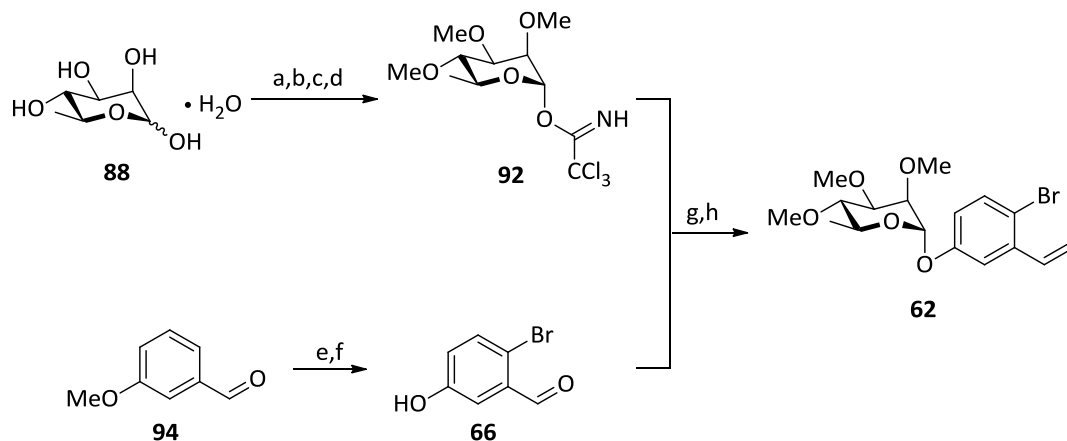


**Abbildung 47:** Synthese des *cis*-1,2-disubstituierten Cyclopentenbausteins **69**: a) KOH, MeOH, RT, 24 h, dann Rückfluss, 1 h, 70%; b) SOCl<sub>2</sub>, NCS, 70 °C, 30 min, dann 85 °C, 100 min, 76%; c) NEt<sub>3</sub>, **77**, *n*-Hexan, RT, 14 h, 70% (roh); d) Zn-Staub, konz. HOAc, RT, 75 min, 78%; e) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 45 min, 88%; f) NaOH, MeOH, Rückfluss, 5 h; g) NH<sub>4</sub>Cl, **87**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / *t*-BuOH, RT, 19 h, 79% (über 2 Stufen); h) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 2 h, 85%.

Die Herstellung des aromatischen Fragments **62** begann zunächst mit der Synthese des für die Glykosidierung benötigten Trichloracetimidats **92**, welches in einer

Gesamtausbeute von 47% erhalten wurde. Ausgangsverbindung für die vierstufige Sequenz war das kommerziell erhältliche L-Rhamnose-Monohydrat.

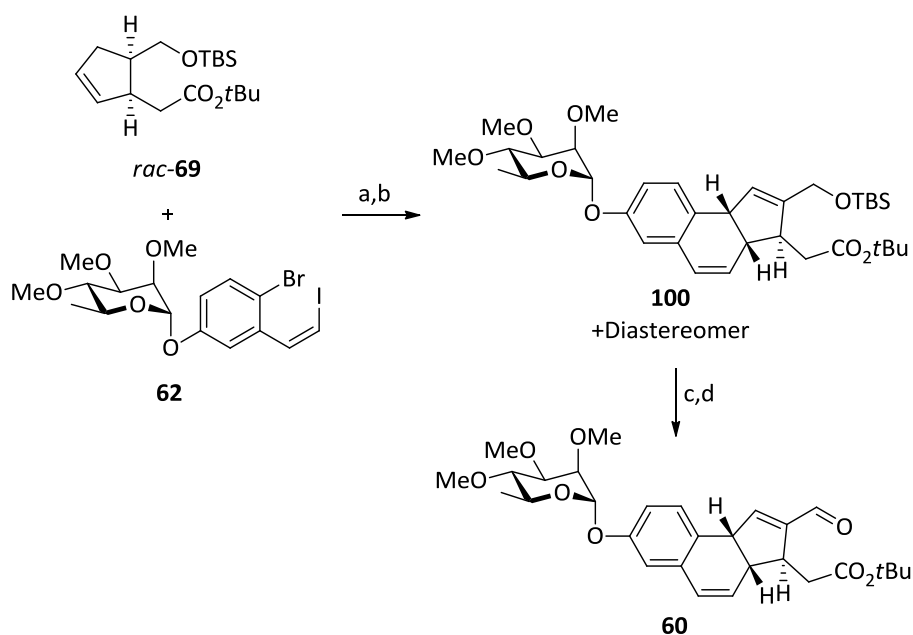
Der literaturbekannte Glykosylakzeptor **66** war über eine selektive Bromierung und anschließende Methylentschützung in guter Ausbeute ausgehend vom käuflich zu erwerbenden 3-Methoxybenzaldehyd (**94**) zugänglich (Abbildung 48).



**Abbildung 48:** Synthese des Vinyljodids **62**: a) Amberlite IR 120, MeOH, Rückfluss, 48 h, quant.; b) NaH, MeI, DMSO, RT, 20 h, 48%; c) 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 100 °C, 19 h, 98%; d) CCl<sub>3</sub>CN, PS-DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 20 min, 99%; e) Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 18 h, 78%; f) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 22 h, 77%; g) **66**, **92**, TMSOTf (kat.), MS 4 Å, 0 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 75 min, 88%; h) [Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>I]<sup>+</sup>I<sup>-</sup>, KHMDs, THF, -78 °C, 1 h, dann RT, 45 min, 78%.

Die anschließende *Lewis*-Säure-katalysierte Glykosidierung mit TMSOTf gelang ebenfalls in sehr guter Ausbeute von 88% unter Erhalt des  $\alpha$ -Glykosids **96**. Eine abschließende *Wittig*-Reaktion führte zu dem für die *Heck*-Reaktion benötigten (*Z*)-Isomer des Vinyljodids **62**.

Die zweifache *Heck*-Reaktion, zwischen dem Vinyljodid **62** und dem Cyclopenten **69**, gelang insgesamt in 46% Ausbeute, wobei das gewünschte Kupplungsprodukt **100** als 2:1-Gemisch der Diastereomere isoliert wurde (Abbildung 49). Nach der Entschützung der primären Alkoholfunktion konnten die Diastereomere mittels HPLC an chiraler stationärer Phase getrennt werden. Abschließende Oxidation mit *Dess-Martin*-Periodinan lieferte den tricyclischen Baustein **60** in einer Gesamtausbeute von 40% über vier Stufen.

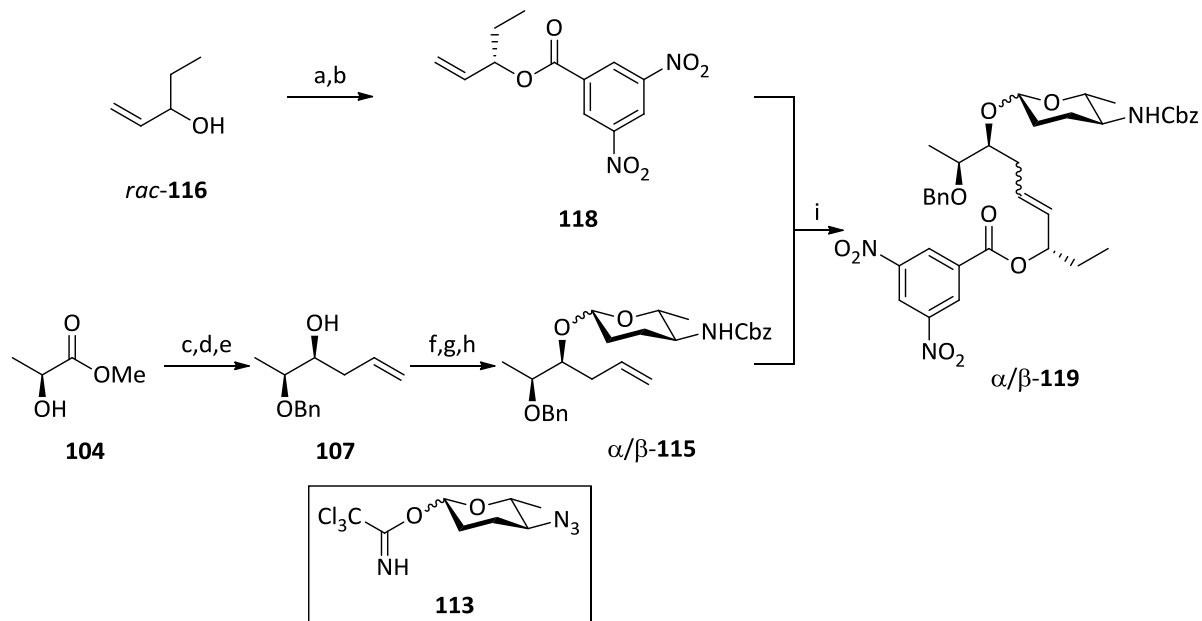


**Abbildung 49:** Synthese des tricyclischen Grundgerüsts **60**: a) **62**, **69**, Pd(OAc)<sub>2</sub> (kat.), NaOAc, *n*-Bu<sub>4</sub>NCl, DMF, RT, 20 h, 48%; b) *Herrmann-Beller*-Katalysator (**101**) (kat.), *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc, DMF / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O, 130 °C, 3 h, 96%; c) *p*-TsOH (kat.), MeOH, 0 °C, 4.5 h, 97%; d) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1.5 h, 89%.

Die C-9-Kette für die Synthese des Bausteins **103** wurde über eine Olefin-Metathese des C-5-Fragments **118** mit dem Hexen **115** synthetisiert. Der Aufbau des enantiomerenreinen C-5-Bausteins erfolgte ausgehend vom kommerziell erhältlichen *rac*-1-Penten-3-ol (**116**) durch eine enzymatische Racematspaltung mit anschließender Veresterung durch 3,5-Dinitrobenzoylchlorid. Über zwei Stufen wurde so das (*S*)-Dinitrobenzoat **118** in 23% Ausbeute und 81% *ee* erhalten. Durch präparative HPLC an chiraler stationärer Phase konnte der Enantiomerenüberschuss auf über 99% erhöht werden.

Für die Synthese des Hexens **115** wurde zunächst das käuflich zu erwerbende (*S*)-Methylactat in einer dreistufigen Synthesesequenz in das Hexenol **107** überführt. Schlüsselschritt dabei war eine *Lewis*-Säure-vermittelte Allylierung, die über *Cram*-Chelat-Kontrolle hochdiastereoselektiv zum *syn*-Produkt führte. Die darauffolgende Glykosidierung mit dem Forosaminderivat **113** wurde von *S. Dietz* aus dem Arbeitskreis *Tietze* im Rahmen ihrer Dissertation untersucht und lieferte die Glykoside in einem Verhältnis von  $\alpha/\beta = 7:5$  (Abbildung 50). Auch die beiden anschließenden Transformationen, welche die für die Metathese benötigten Bausteine  $\alpha$ -**115** und

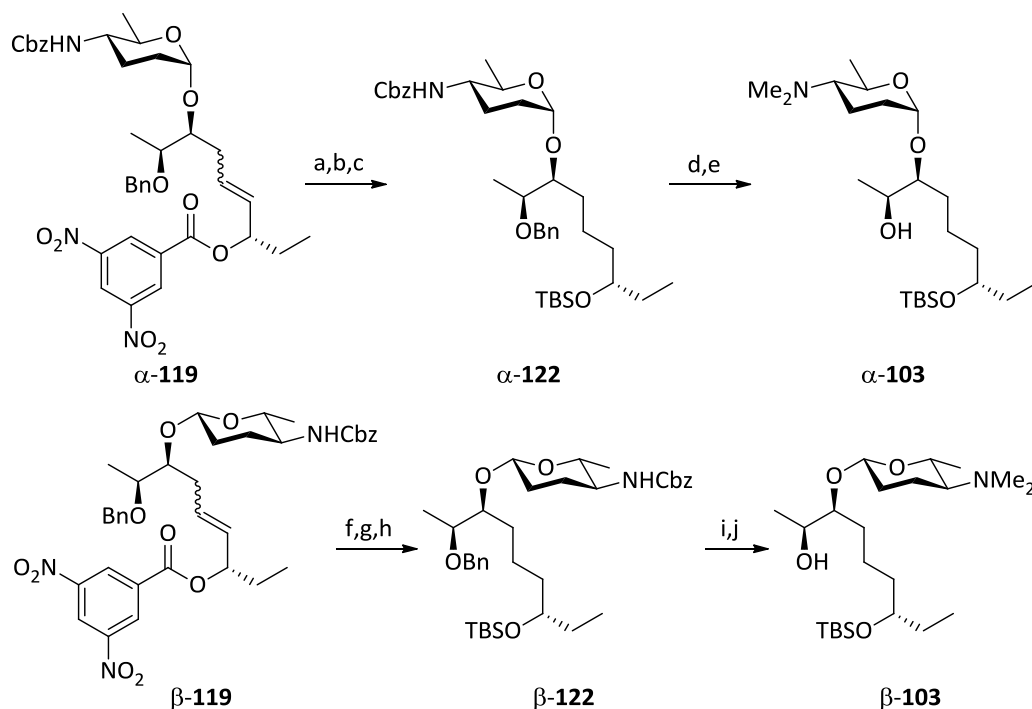
$\beta$ -**115** lieferten, waren Bestandteil der Arbeit. Durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel war die Trennung der beiden Anomere möglich.



**Abbildung 50:** Aufbau der C-9-Fragmente  $\alpha$ -**119** und  $\beta$ -**119**: a) Amano Lipase AK, Vinylacetat, MS 4 Å, *n*-Hexan, RT, 7 h; b)  $\text{NEt}_3$ , DMAP (kat.), 3,5-Dinitrobenzoylchlorid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 14 h, 23% (über 2 Stufen); c) Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat, TfOH (kat.), Cyclohexan /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 8 h, 83%; d) DIBAL,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 20 min, 92%; e)  $\text{SnCl}_4$ , Allyltrimethylsilan,  $-78^\circ\text{C}$ , 20 min, 81 %; f) **113**,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{I}_2$ , MS 5 Å, Toluol,  $-90^\circ\text{C}$ , 2.5 h, 96% ( $\alpha/\beta = 7:5$ ); g)  $\text{PMe}_3$ , NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, RT, 3.5 h, 90%; h) CbzCl,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 12 h, 96%; i) **115**, **118**, Grubbs-Katalysator 2. Generation (kat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Rückfluss, 18–26 h, 74% für  $\alpha$ -**119** ( $E/Z = 7:1$ ), 70% für  $\beta$ -**119** ( $E/Z = 7:1$ ).

Die Kupplung der Bausteine via Olefin-Metathese führte dann in beiden Fällen zu einem Gemisch der Doppelbindungsisomere ( $E:Z = 7:1$ ), was aber angesichts der später erforderlichen Hydrierung der Doppelbindung kein Problem darstellte.

Im nächsten Schritt der Sequenz wurde dann die nicht mehr benötigte Dinitrobenzoatgruppe durch die TBS-Schutzgruppe ersetzt, da diese eine größere Zahl an Reaktionsbedingungen toleriert und somit für den weiteren Verlauf der Synthese besser geeignet war. Nun erfolgte die Hydrierung der Doppelbindung in Gegenwart der Cbz- und Benzylschutzgruppe unter Erhalt der Glykoside  $\alpha$ -**122** (77% über 3 Stufen) und  $\beta$ -**122** (61% über 3 Stufen)(Abbildung 51).

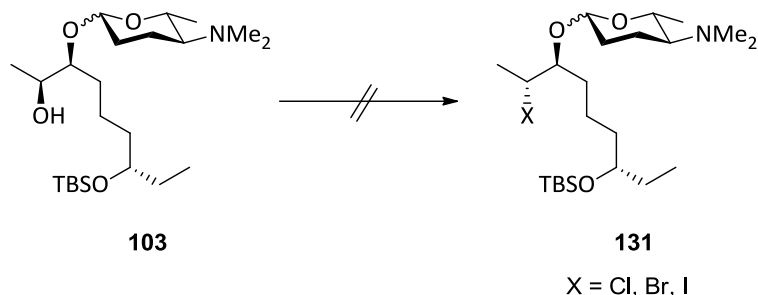


**Abbildung 51:** Synthese der Bausteine  $\alpha$ -103 und  $\beta$ -103: a)  $K_2CO_3$ , MeOH / THF, 0 °C, 45 min, 93% ( $E/Z = 7:1$ ); b) 2,6-Lutidin, TBSOTf,  $CH_2Cl_2$ , -10 °C, 30 min, 94% ( $E/Z = 7:1$ ); c) Pt/C (kat.),  $H_2$  (1 atm), EtOH /  $CH_2Cl_2$ , RT, 2 h, 88%; d) Pd/C (kat.),  $H_2$  (3.8 bar), Formalin, MeOH / EtOAc /  $CH_2Cl_2$ , RT, 20 h, 82%; e) Li,  $NH_{3(l)}$ , THF, -78 °C, 1 h, 91%; f)  $K_2CO_3$ , MeOH / THF, 0 °C, 45 min, 89% ( $E/Z = 7:1$ ); g) 2,6-Lutidin, TBSOTf,  $CH_2Cl_2$ , -10 °C, 35 min, 93% ( $E/Z = 7:1$ ); h)  $PtO_2$  (kat.),  $H_2$  (1 atm), EtOH, RT, 2 h, 74%; i) Pd/C (kat.),  $H_2$  (3.8 bar), Formalin, MeOH / EtOAc /  $CH_2Cl_2$ , RT, 22 h, 80%; j) Li,  $NH_{3(l)}$ , THF, -78 °C, 1 h, 86%.

Anschließend wurde in einem Schritt die Cbz-Schutzgruppe entfernt und das freie Amin direkt durch eine reduktive Aminierung in die Dimethylaminofunktion überführt. Eine abschließende *Birch*-Reduktion zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe führte in sehr guten Ausbeuten zu den freien sekundären Alkoholen  $\alpha$ -103 und  $\beta$ -103. Eine angestrebte einstufige Sequenz dieser drei Schritte war nicht erfolgreich, da die Benzylschutzgruppe unter den verwendeten Bedingungen nicht abspaltbar war.

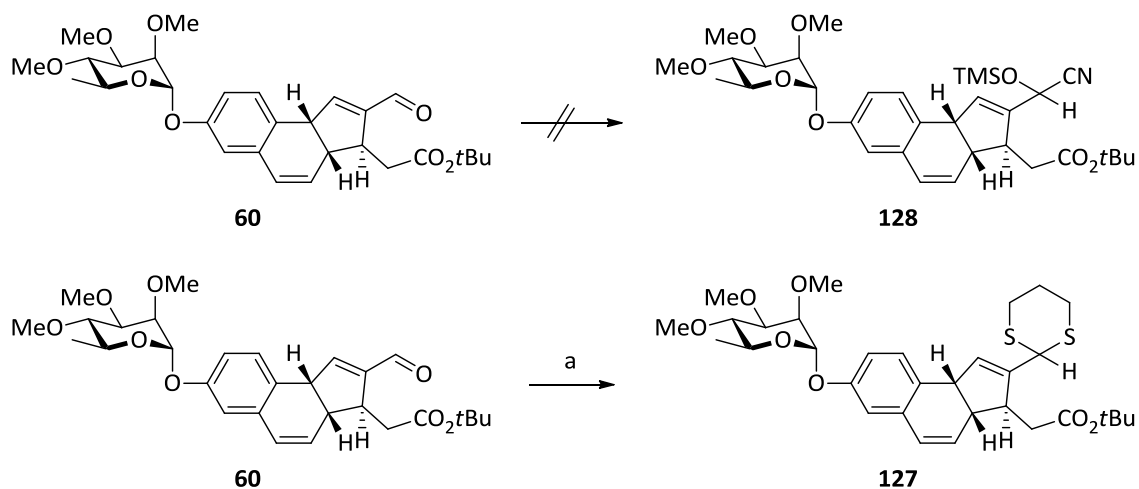
Mit den Glykosiden  $\alpha$ -103,  $\beta$ -103 und dem Tricyclus **60** konnten erste Untersuchungen zur Kupplung dieser Bausteine erfolgen. Der Syntheseplan sah eine Transformation der sekundären Alkoholfunktion in ein Halogenid vor (Abbildung 52). Diese musste unter Inversion der Stereoinformation erfolgen. Es wurde eine Vielzahl von

Bedingungen getestet, jedoch war die Einführung eines Halogenids weder unter Inversion noch unter Retention der Konfiguration möglich.



**Abbildung 52:** Synthese eines Halogenids vom Typ **131**.

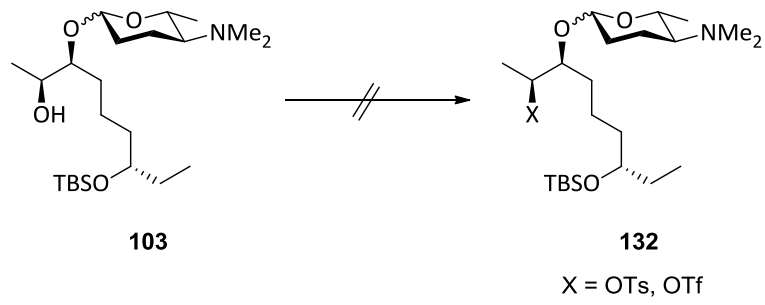
Eine weitere Möglichkeit zur Kupplung der Bausteine bestand darin, die Reaktivität der Aldehydfunktion in Verbindung **60** umzupolen, um einen nucleophilen Angriff auf die C-9-Kette durchzuführen. Eine Überführung des Aldehyds in ein TMS-Cyanhydrin des Typs **128** war nicht erfolgreich. Unter Verwendung der *Corey-Seebach*-Methode konnte jedoch das Dithian **127** hergestellt werden (Abbildung 53).



**Abbildung 53:** Synthese der Verbindungen **127** und **128**: a) 1,3-Propanedithiol,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $-65^\circ\text{C}$ , dann 16 h,  $-20^\circ\text{C}$ , 2 h.

Zur Kupplung mit dem Dithian **127**, musste die sekundäre Alkoholfunktion der Glykoside  $\alpha$ -**103** und  $\beta$ -**103** in eine Abgangsgruppe umgewandelt werden. Eine Transformation in das entsprechende Tosylat oder Triflat war allerdings auch bei breiter Variation der Reaktionsbedingungen nicht möglich (Abbildung 54).





**Abbildung 54:** Synthese eines Glykosids vom Typ **132**.



## F. EXPERIMENTELLER TEIL

### 1 Allgemeine Arbeitstechniken

Die Umsetzungen wurden, soweit nötig, in ausgeheizten Glasapparaturen unter einem leichten Argon-Überdruck durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet und destilliert<sup>78</sup> bzw. als *p.a.*-Ware über Molsieb gelagert. Soweit nicht anders vermerkt, wurden kommerziell erhältliche Produkte ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das Entgasen von Lösungsmitteln geschah durch Einleiten eines Argon-Gasstroms über einen längeren Zeitraum. Konzentrationsangaben beziehen sich, sofern nicht anders erwähnt, auf wässrige Lösungen.

#### 1.1 Verwendete Geräte

**Drehwerte:** Drehwerte wurden mit einem Polarimeter Modell 241 der Firma *Perkin-Elmer* sowie P-2000 der Firma *Jasco* gemessen.

**Schmelzpunkte:** Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit Hilfe eines vollautomatischen Schmelzpunktbestimmungsgeräts Modell MPA120 (EZ-Melt) der Firma *Stanford Research Systems*.

**Infrarotspektren:** Sofern „(KBr)“ oder „(Film)“ hinter der Bezeichnung „IR“ vermerkt ist, wurden die Infrarotspektren mit dem Modell Vector 22 der Firma *Bruker* aufgenommen, wobei Feststoffe als KBr-Presslinge und Flüssigkeiten als Film zwischen NaCl-Platten gemessen wurden. Findet sich kein Hinweis hinter der Bezeichnung „IR“, wurden die Infrarotspektren mit dem Modell FT/IR-4100 der Firma *Jasco* aufgenommen.

**UV/Vis-Spektren:** Die Aufnahme der UV/Vis-Spektren erfolgte mit den Modellen Lambda 2 der Firma *Perkin-Elmer* und V-630 der Firma *Jasco*.

**$^1\text{H}$ -NMR-Spektren:** Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury 300, Mercury-Vx 300, Unity 300, VNMRS 300 (jeweils 300 MHz) sowie Inova 600 (600 MHz) der Firma *Varian* von in deuterierten Solventien gelösten Proben aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala angegeben und auf das Signal des angegebenen Lösungsmittels referenziert. Zur Kennzeichnung der Multiplizitäten der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), dd (Dublett vom Dublett), dt (Dublett vom Triplet) usw. Signale, die durch Überlagerung oder Anteile höherer Ordnung nicht interpretierbar waren, wurden mit m (Multiplet) bzw.  $m_c$  (symmetrisches, zentriertes Multiplet) bezeichnet und verbreiterte Signale durch den Zusatz br indiziert. Zur Bezeichnung aromatischer Protonen oder Kohlenstoffatome wurden folgende Abkürzungen verwendet: *i* (ipso), *o* (ortho), *m* (meta), *p* (para). Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Kopplungskonstanten  $J$  auf  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen und sind in Hertz (Hz) angegeben.

**$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren:** Soweit nicht anders vermerkt, wurden die  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren mit den Geräten Unity 300 (75 MHz), Inova 500 (125 MHz) und Inova 600 (150 MHz) der Firma *Varian* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala angegeben. Als interner Standard diente das angegebene Lösungsmittel. Generell erfolgte die Zuordnung der Signale durch die 2D-NMR-Experimente COSY, HSQC sowie HMBC.

**Massenspektren:** Zur Aufnahme der EI- und EI-HRMS-Spektren diente ein doppelfokussierendes Sektorfeld-Massenspektrometer MAT 95 der Firma *Finnigan*. Auch die DCI-Spektren mit  $\text{NH}_3$  als Reaktandgas wurden mit diesem Gerät gemessen. ESI-Spektren wurden mit einem Ion-Trap-Massenspektrometer LCQ der Firma *Finnigan* sowie einem Time-of-Flight Massenspektrometer micrOTOF der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Messung der ESI-HRMS-Spektren erfolgte an einem 7-Tesla-Fourier-Transform-Ion-Cyclotron-Resonance (FTICR)-Massenspektrometer APEX IV der Firma *Bruker* und am micrOTOF-Gerät. Angegeben werden die Quotienten aus

Masse zu Ladung sowie in Klammern die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak ( $I = 100$ ).

**Kältetechnik:** Die Reaktionsführung bei konstant tiefen Temperaturen über einen längeren Zeitraum erfolgte unter Einsatz von Kryostaten. Benutzt wurde das Modell EK 90 der Firma *Haake*. Darüber hinaus wurden übliche Kältemischungen wie Eis / Wasser- und Aceton / Trockeneis-Gemische zur temporären Kühlung verwendet.

## 1.2 Chromatographische Methoden

**Dünnschichtchromatographie (DC):** Es wurden Aluminium-Fertigfolien Si60 F<sub>254</sub> der Firma *Merck* verwendet. Angegeben sind  $R_f$ -Werte (Laufhöhe der Substanz relativ zur Höhe der Laufmittelfront). Neben der UV-Detektion diente eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (0.5 g Vanillin, 3 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 85 mL MeOH und 10 mL HOAc) als Anfärbereagenz.

**Säulenchromatographie:** Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden unter erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie bei Drücken von 0.1–0.6 bar) mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.032–0.063 mm) der Firma *Merck* durchgeführt.

### Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC):

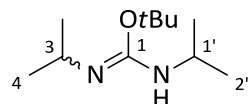
**Analytische HPLC:** Analytische Trennungen wurden auf einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco*, ausgestattet mit einer Lösungsmittelpumpe PU-2080, einer Mischkammer LG-1590-04, einem Multiwellenlängendetektor MD-2010 Plus und der Steuerung LC-Net II/ADC, vorgenommen. Für die Injektion wurde ein automatischer Probenwechsler (Autosampler AS-2055) derselben Firma verwendet. Zur Bedienung, Datenerfassung und Datenauswertung wurden die Computerprogramme Borwin PDA, HSS 2000 und Borwin Chromatography der Firma *Jasco* eingesetzt. Für die analytischen Messungen wurden die Säulen Chiralpak<sup>®</sup> IA (250 x 4.6 mm, 5  $\mu$ m, *Daicel Chemical Industries Ltd.*) sowie Chiralpak<sup>®</sup> IB (250 x 4.6 mm, 5  $\mu$ m, *Daicel Chemical Industries Ltd.*) mit chiraler stationärer Phase verwendet. Die verwendeten Lösungsmittel waren von HPLC-

Qualität. Alle Proben wurden membranfiltriert mit Polytetrafluorethylen-(PTFE)-Filtern der Firma *Roth* ( $\varnothing$  25 mm, 0.2  $\mu\text{m}$ ) bzw. *VWR* ( $\varnothing$  13 mm, 0.2  $\mu\text{m}$ ).

**Präparative HPLC:** Präparative Trennungen wurden auf einem HPLC-System der Firma *Jasco*, ausgestattet mit zwei Lösungsmittelpumpen Modell PU-2087 PLUS und einem UV-Detektor Modell UV-2075 PLUS, vorgenommen. Verwendet wurden die Säulen Chiralpak<sup>®</sup> IA (250  $\times$  20 mm, 5  $\mu\text{m}$ , *Daicel Chemical Industries Ltd.*) sowie Chiralpak<sup>®</sup> IB (250  $\times$  10 mm, 5  $\mu\text{m}$ , *Daicel Chemical Industries Ltd.*) mit chiraler stationärer Phase. Die verwendeten Lösungsmittel waren von HPLC-Qualität. Alle Proben wurden vor der Trennung membranfiltriert (siehe analytische HPLC).

## 2 Synthese der verwendeten Reagenzien

### 2.1 *N,N'*-Di-*iso*-propyl-*O*-*tert*-butyl-*iso*-harnstoff (**87**)



*N,N'*-Di-*iso*-propylcarbodiimid (**86**) (122 mL, 99.1 g, 782 mmol, 1.00 Äq.) wurde bei RT mit absolutem *t*-BuOH (86.1 mL, 66.7 g, 899 mmol, 1.15 Äq.) sowie CuCl (774 mg, 7.82 mmol, 1.00 Mol%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 6 d bei RT gerührt und im Anschluss im Vakuum (10 mbar) fraktioniert destilliert. Die Zielverbindung **87** (136 g, 680 mmol, 87%) wurde als farbloses Öl erhalten.

*Anmerkung:* Verbindung **87** neigt zur Umlagerung vom *iso*- in das stabilere Harnstoffderivat und ist damit selbst bei tiefer Temperatur nur begrenzt lagerfähig.

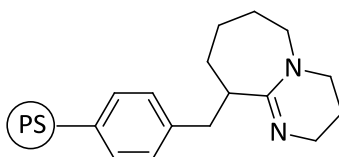
**Sdp.:** 64–67 °C (10 mbar).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.04 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 12 H, 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.33–1.46 (m, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.11 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1'-H), 3.22 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 3.48–3.78 (m, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 24.0, 24.4, 24.7, 29.2 (2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.6 (C-1'), 46.3 (C-3), 78.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 149.5 (C-1).

**C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O** (200.32).

### 2.2 Polymer-gebundenes 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (**93**)

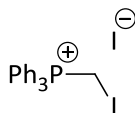


Eine Lösung von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (14.9 mL, 15.0 g, 100 mmol, 1.00 Äq.) in frisch destilliertem THF (500 mL) wurde auf –78 °C gekühlt und über

einen Zeitraum von 1.5 h wurde *n*-Butyllithium 2.5 M in *n*-Hexan, 38.4 mL, 96.0 mmol, 0.96 Äq.) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend portionsweise *Merrifield*-Harz (31.8 g, 2–2.5 MEQ Cl/g, 200–400 mesh, 2% crosslinked with DVB) zugegeben. Daraufhin wurde das Gemisch langsam auf RT erwärmt und für 2.5 d gerührt. Die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von absolutem MeOH (10 mL) abgebrochen, der Feststoff abfiltriert und mit absolutem THF / MeOH (1:1), MeOH, MeOH / H<sub>2</sub>O (1:1), Aceton und THF (jeweils 300 mL) gewaschen. Nach 4 h Trocknen im Vakuum bei  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde die Titelverbindung **93** (36.5 g) als hellgelber Feststoff erhalten.

Zur Bestimmung der Beladung wurden 200 mg des Produktes in einem Gemisch aus absolutem MeOH / 1,4-Dioxan (1:2, 60 mL) suspendiert und 2 h bei RT gerührt. Anschließende Titration mit 0.1 M HCl-Lsg. unter Verwendung von Methylrot als Indikator ergab eine Beladung von 1.13 mmol/g.

### 2.3 Iodmethyl-triphenyl-phosphonium-iodid (**97**)



Triphenylphosphin (5.32 g, 20.3 mmol, 1.00 Äq.) wurde in absolutem Toluol (15 mL) vorgelegt und bei RT mit Diiodmethan (1.72 mL, 5.71 g, 21.3 mmol, 1.05 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 14 h bei  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde anschließend abfiltriert und mit *n*-Pentan ( $8 \times 40\text{ mL}$ ) gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum wurde das *Wittig*-Salz **97** (6.50 g, 12.3 mmol, 60%) in Form eines farblosen Pulvers analysenrein erhalten.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 nm (4.8376), 221 (4.5971), 268 (3.5931), 275 (3.5093).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3041, 2987, 2916, 2848, 2742, 2147, 1586, 1482, 1438, 1335, 1317.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.03 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.74–7.96 (m, 15 H, 3 x Ph-H<sub>5</sub>).



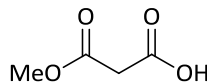
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 118.3 (d,  $J_{\text{C,P}} = 88.7$  Hz, 3 x Ph- $\text{C}_i$ ), 130.0 (d,  $J_{\text{C,P}} = 12.7$  Hz, 6 x Ph- $\text{C}_o$ ), 133.7 (d,  $J_{\text{C,P}} = 10.1$  Hz, 6 x Ph- $\text{C}_m$ ), 135.0 (d,  $J_{\text{C,P}} = 2.9$  Hz, 3 x Ph- $\text{C}_p$ ), 223.5 (d,  $J_{\text{C,P}} = 51.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 275.4 (100)  $[\text{M-I-HI}]^+$ , 403.0 (56)  $[\text{M-I}]^+$ , 932.4 (15)  $[\text{2M-I}]^+$ .

**$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{I}_2\text{P}$**  (530.12).

### 3 Synthese des *cis*-disubstituierten Cyclopentenderivats 69

#### 3.1 Malonsäuremonomethylester (74)



Zu einer Lösung des Malonsäuredimethylesters **73** (152 g, 1.15 mol, 1.00 Äq.) in absolutem MeOH (500 mL) wurde KOH (64.6 g, 1.15 mol, 1.00 Äq.), gelöst in absolutem MeOH (500 mL), getropft und das Gemisch für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde für 1 h unter Rückfluss erhitzt, im Eisbad abgekühlt und das Mono-Kaliumsalz abfiltriert. Durch Einengen der Mutterlauge unter vermindertem Druck und nochmaliges Abkühlen im Eisbad konnte eine weitere Fraktion an Mono-Kaliumsalz erhalten werden. Die beiden Feststofffraktionen wurden vereint, mit kaltem Et<sub>2</sub>O (100 mL) gewaschen und anschließend in H<sub>2</sub>O (300 mL) aufgenommen. Zu dieser Lösung wurde unter Rühren und Eiskühlung konz. HCl-Lsg. (100 mL) getropft. Das Gemisch wurde mit Et<sub>2</sub>O (15 x 150 mL) extrahiert, die organischen Extrakte vereint, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung **74** (95.1 g, 805 mmol, 70%) wurde als farblose Flüssigkeit analysenrein erhalten.

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2961, 1741, 1442, 1335, 1214, 1162, 1018, 957, 895, 662.

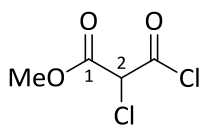
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.41 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8.19 (s<sub>br</sub>, 1 H, CO<sub>2</sub>H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 40.7 (CH<sub>2</sub>), 52.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 167.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 171.0 (CO<sub>2</sub>H).

**MS** (DCI):  $m/z$  (%) = 254.3 (100) [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 136.2 (46) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

**C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>** (118.09).

### 3.2 *rac*-2-Chlor-2-chlorcarbonyl-essigsäuremethylester (**75**)



Zu der Carbonsäure **74** (44.2 g, 374 mmol, 1.00 Äq.) wurde bei RT unter heftigem Rühren zügig  $\text{SOCl}_2$  (109 mL, 179 g, 1.50 mol, 4.01 Äq.) gegeben. Das Gemisch wurde für 30 min mit einem vorgeheizten Ölbad auf 70 °C erwärmt, dann auf RT abgekühlt und mit *N*-Chlorsuccinimid (100 g, 748 mmol, 2.00 Äq.) sowie weiterem  $\text{SOCl}_2$  (50.0 mL, 82.0 g, 689 mmol, 1.84 Äq.) versetzt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung für 100 min mit einem auf 85 °C vorgeheizten Ölbad erwärmt und die Reaktion dann durch Abkühlen auf RT abgebrochen. Überschüssiges  $\text{SOCl}_2$  wurde über eine Kühlfalle im Vakuum entfernt, der Rückstand in  $\text{CCl}_4$  (25 mL) aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand im Vakuum (8–9 mbar) fraktioniert destilliert. Das Säurechlorid **75** (48.9 g, 286 mmol, 76%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

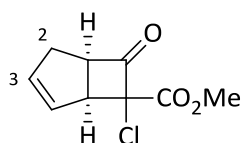
**Sdp.:** 53–55 °C (8–9 mbar).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.92 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.18 (s, 1 H, 2-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 54.5 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 62.3 (C-2), 162.9 (C-1), 164.6 (C-3).

**$\text{C}_4\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}_3$**  (170.98).

### 3.3 *rac*-(1*R*,5*S*)-6-Chlor-7-Oxobicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-carbonsäuremethylester (**78**)



Zu einer Lösung von frisch destilliertem Carbonsäurechlorid **75** (13.2 g, 77.2 mmol, 1.00 Äq.) und Cyclopentadien (**77**) (25.5 g, 386 mmol, 5.00 Äq.) in absolutem *n*-Hexan

(550 mL) wurde bei RT unter heftigem Rühren über einen Zeitraum von 4 h  $\text{NET}_3$  (11.7 mL, 8.54 g, 84.4 mmol, 1.09 Äq.), gelöst in absolutem *n*-Hexan (300 mL), getropft. Nach erfolgter Zugabe wurde das Gemisch für 10 h bei RT gerührt und die Reaktion durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (300 mL) abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Bicyclus **78** (10.9 g, 54.3 mmol, 70%) wurde als brauner Feststoff analysenrein erhalten.

$R_f = 0.50$  (Petrolether /  $\text{Et}_2\text{O}$  2:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.47–2.61 (m, 1 H, 2- $\text{H}_A$ ), 2.80 ( $m_c$ , 1 H, 2- $\text{H}_B$ ), 3.83 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.04–4.12 (m, 1 H, 1-H), 4.19 ( $m_c$ , 1 H, 5-H), 5.73 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 5.98 ( $m_c$ , 1 H, 4-H).

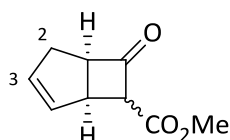
$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 36.0 (C-2), 50.5, 53.9, 61.2 (C-1, C-5,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 79.8 (C-6), 127.9 (C-3), 136.1 (C-4), 166.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 199.4 (C-7).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_3$  (200.62).

Darstellung von Cyclopentadien:

Dicyclopentadien wurde bei Normaldruck auf 180 °C erhitzt und das dabei im Gleichgewicht entstehende Monomer **77** (Sdp.:  $\approx 40$  °C) über eine *Vigreux*-Kolonne kontinuierlich in eine auf  $-78$  °C gekühlte Vorlage abdestilliert.

### 3.4 *rac*-(1*R*,5*R*,6*R*/*S*)-7-Oxobicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-carbonsäuremethylester (**79**)



Zu einer Lösung des Bicyclus **78** (17.9 g, 89.2 mmol, 1.00 Äq.) in Eisessig (200 mL) wurde bei 0 °C über einen Zeitraum von 20 min portionsweise Zinkstaub (23.3 g, 357 mmol, 4.00 Äq.) zugegeben. Nach Entfernen der Kühlung wurde das Gemisch

75 min bei RT gerührt und anschließend das überschüssige Zink abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Eiswasser (650 mL) verdünnt und mit Et<sub>2</sub>O (5 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (600 mL) versetzt und anschließend festes NaHCO<sub>3</sub> bis zur Beendigung der Gasentwicklung zugegeben. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Fraktionierte Destillation des Rückstands im Vakuum (0.05 mbar) lieferte die Zielverbindung **79** (11.6 g, 69.7 mmol, 78%) als farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (Petrolether / Et<sub>2</sub>O 2:1).

**Sdp.**: 57–60 °C (0.05 mbar).

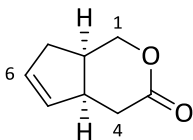
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2:1-Gemisch der Diastereomere): δ (ppm) = 2.38–2.61 (m, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 2.61–2.82 (m, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.58–3.92 (m, 5 H, 1-H, 5-H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.99–4.16 und 4.36–4.40 (m, 1 H, 6-H), 5.77–5.99 (m, 2 H, 3-H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2:1-Gemisch der Diastereomere): δ (ppm) = 34.5, 35.3 (C-2), 40.9, 41.3, 51.9, 52.5 (C-1, C-5), 60.2, 62.7, 67.0, 71.3 (C-6, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 129.7, 130.7, 133.5, 134.3 (C-3, C-4), 165.7, 167.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 203.6, 203.9 (C-7).

**MS** (DCI): *m/z* (%) = 184.3 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 350.5 (34) [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>** (166.17).

### 3.5 *rac*-(4*aS*,7*aR*)-4,4*a*,7,7*a*-Tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyran-3-on (**83**)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Bicyclus **79** (3.28 g, 19.7 mmol, 1.00 Äq.) in absolutem MeOH (100 mL) wurde in einer Portion NaBH<sub>4</sub> (2.21 g, 59.2 mmol, 3.01 Äq.) gegeben. Nach 45 min Rühren bei 0 °C wurde die Reaktion durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum abgebrochen. Der Rückstand wurde in Et<sub>2</sub>O (60 mL) aufgenommen und mit ges. wässriger NaCl-Lsg. (40 mL) und 2 M HCl-Lsg. (40 mL) ver-

setzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (4 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (120 g, Petrolether / Et<sub>2</sub>O 1:1) gereinigt. Die Zielverbindung **83** (2.39 g, 17.3 mmol, 88%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.22$  (Petrolether / Et<sub>2</sub>O 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.17–2.28 (m, 1 H, 7-H<sub>A</sub>), 2.30 (dd,  $J = 15.1, 7.4$  Hz, 1 H, 4-H<sub>A</sub>), 2.58–2.83 (m, 2 H, 7-H<sub>B</sub>, 7a-H), 2.68 (dd,  $J = 15.1, 7.4$  Hz, 1 H, 4-H<sub>B</sub>), 3.29 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4a-H), 4.00 (dd,  $J = 11.4, 6.6$  Hz, 1 H, 1-H<sub>A</sub>), 4.25 (dd,  $J = 11.4, 4.5$  Hz, 1 H, 1-H<sub>B</sub>), 5.51 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 5.71 (dq,  $J = 5.7, 2.2$  Hz, 1 H, 5-H).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 33.9 (C-7), 34.0 (C-7a), 36.2 (C-4), 42.0 (C-4a), 70.3 (C-1), 130.8, 131.8 (C-5, C-6), 173.1 (C-3).

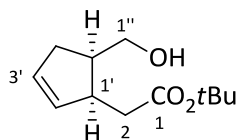
MS (DCI):  $m/z$  (%) = 156.2 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 173.2 (17) [M+NH<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (138.16)

ber.: 161.0573

gef.: 161.0573 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 3.6 *rac*-(1*S*,5*R*)-2-[(5-Hydroxymethyl)-cyclopent-2-enyl]-essigsäure-*tert*-butylester (**85**)



Das Lacton **83** (2.39 g, 17.3 mmol, 1.00 Äq.) wurde in absolutem MeOH (25 mL) gelöst, mit NaOH (1.25 g, 31.1 mmol, 1.80 Äq.) versetzt und für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand 18 h am Hochvakuum getrocknet.

Das Salz wurde in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / *t*-BuOH (80 mL, 1:1) suspendiert, auf 0 °C gekühlt und mit NH<sub>4</sub>Cl (2.78 g, 52.0 mmol, 3.01 Äq.) versetzt. Anschließend wurde frisch hergestellter Isoharnstoff **87** (11.8 g, 58.7 mmol, 3.39 Äq.) tropfenweise

zugefügt. Das Gemisch wurde für 2 h bei RT gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden erneut NH<sub>4</sub>Cl (1.39 g, 26.0 mmol, 1.50 Äq.) und Isoharnstoff **87** (11.8 g, 58.7 mmol, 3.39 Äq.) zugefügt. Nach weiteren 2 h Rühren bei RT wurden wieder bei 0 °C NH<sub>4</sub>Cl (1.39 g, 26.0 mmol, 1.50 Äq.) und Isoharnstoff **87** (11.8 g, 58.7 mmol, 3.39 Äq.) zugefügt. Nach weiteren 15 h Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (200 mL) abgebrochen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (500 g, Petrolether / Et<sub>2</sub>O 2:1) lieferte das Cyclopenden **85** (2.90 g, 13.7 mmol, 79%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.35$  (Petrolether / EtOAc 2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.43 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.96–2.20 (m, 2 H, OH, 4'-H<sub>A</sub>), 2.12 (dd,  $J = 16.0, 7.0$  Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 2.28–2.43 (m, 1 H, 4'-H<sub>B</sub>), 2.38 (dd,  $J = 16.0, 8.0$  Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 2.53 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5'-H), 3.11 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1'-H), 3.51–3.66 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 5.69 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2'-H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 28.1 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.4 (C-4'), 35.5 (C-2), 42.1 (C-1'), 43.5 (C-5'), 63.0 (C-1''), 80.7 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 130.0 (C-3'), 134.3 (C-2'), 173.1 (C-1).

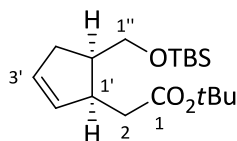
MS (DCI):  $m/z$  (%) = 174.1 (100) [M+NH<sub>4</sub>-Isobuten]<sup>+</sup>, 230.2 (54) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 213.2 [M+H]<sup>+</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (212.29)

ber.: 235.1305

gef.: 235.1305 [M+H]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 3.7 *rac*-(1*S*,5*R*)-2-[(5-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-cyclopent-2-enyl]essigsäure-*tert*-butylester (69)



Der Alkohol **85** (1.65 g, 7.77 mmol, 1.00 Äq.) wurde in absolutem DMF (15 mL) gelöst und bei RT mit Imidazol (850 mg, 12.4 mmol, 1.60 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise TBSCl (1.34 g, 8.94 mmol, 1.15 Äq.), gelöst in absolutem DMF (5 mL), zugefügt. Die Reaktionslösung wurde anschließend für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (150 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 75 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (30 g, Petrolether / Et<sub>2</sub>O 50:1) gereinigt. Die Titelverbindung **69** (2.15 g, 6.85 mmol, 85%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.20 (Petrolether / Et<sub>2</sub>O 100:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.02 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.06 (dd,  $J$  = 15.0, 9.9 Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 2.05–2.16 (m, 1 H, 4'-H<sub>A</sub>), 2.26–2.38 (m, 1 H, 4'-H<sub>B</sub>), 2.45 (dd,  $J$  = 15.0, 6.2 Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 2.41–2.54 (m, 1 H, 5'-H), 2.98–3.19 (m, 1 H, 1'-H), 3.52 (dd,  $J$  = 10.0, 7.3 Hz, 1 H, 1''-H<sub>A</sub>), 3.60 (dd,  $J$  = 10.0, 7.1 Hz, 1 H, 1''-H<sub>B</sub>), 5.69 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2'-H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -5.3, -5.2 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.8 (C-4'), 36.0 (C-2), 42.7, 42.8 (C-1', C-5'), 63.2 (C-1''), 80.0 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 130.0 (C-3'), 133.9 (C-2'), 172.6 (C-1).

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 349.2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 675.5 (17) [2M+Na]<sup>+</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si (326.55)

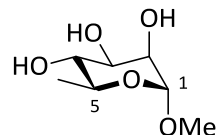
ber.: 349.2169

gef.: 349.2169 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).



## 4 Synthese des aromatischen Fragments 62

### 4.1 Methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosid (**89**)



Eine Mischung von L-Rhamnose-Monohydrat (**88**) (9.22 g, 50.6 mmol, 1.00 Äq.) und Amberlite IR-120 (4.61 g) wurde in absolutem MeOH (185 mL) für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Ionentauscher abfiltriert, mit MeOH (3 x 50 mL) gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Titelverbindung **89** (9.01 g, 50.6 mmol, quantitativ) wurde ohne weitere Aufreinigung analysenrein als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.14$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 15:1).

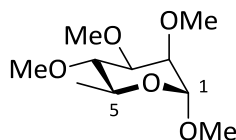
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Aceton- $d_6$ , nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch):  $\delta$  (ppm) = 1.20 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3 H, 6- $\text{H}_3$ ), 3.28 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.37 (dd,  $J = 9.2, 4.2$  Hz, 1 H, 4-H), 3.43–3.54 (m, 1 H, 5-H), 3.54–3.63 (m, 1 H, 3-H), 3.76 (m, 1 H, 2-H), 4.54 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 18.1 (C-6), 54.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 68.8 (C-5), 71.7, 72.4, 73.6 (C-2, C-3, C-4), 102.0 (C-1).

**MS** (DCI):  $m/z$  (%) = 196.3 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ , 374.7 (51) [ $2\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ .

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_5$  (178.18).

### 4.2 1,2,3,4-Tetra-O-methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosid (**90**)



NaH (60% in Mineralöl, 27.3 g, 683 mmol, 13.5 Äq.) wurde in absolutem DMSO (100 mL) suspendiert und bei 15 °C mit einer Lösung des Rhamnosederivats **89** (9.01 g, 50.6 mmol, 1.00 Äq.) in absolutem DMSO (300 mL) versetzt. Nach 45-minüti-

gem Rühren bei 15 °C wurde über einen Zeitraum von 3 h bei dieser Temperatur Mel (52.2 mL, 118 g, 834 mmol, 16.5 Äq.) hinzugegeben und anschließend das Reaktionsgemisch für 20 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von MeOH (25 mL) wurde die Reaktionsmischung mit Et<sub>2</sub>O (600 mL) versetzt, mit H<sub>2</sub>O (400 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (4 x 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (400 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (550 g, *n*-Pentan / EtOAc 7:1 → 3:1) wurde Verbindung **90** (5.40 g, 24.5 mmol, 48%) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.24$  (*n*-Pentan / EtOAc 3:1).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2936, 2835, 1770, 1448, 1371, 1272, 1204, 1109, 1012, 777.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.27 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 6-H<sub>3</sub>), 3.08 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1 H, 4-H), 3.32 (s, 3 H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.39–3.56 (m, 3 H, 2-H, 3-H, 5-H), 3.45, 3.46, 3.52 (3 x s, 9 H, 3 x OCH<sub>3</sub>), 4.68 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, 1-H).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 17.8 (C-6), 54.8 (1-OCH<sub>3</sub>), 57.7, 59.0, 60.9 (3 x OCH<sub>3</sub>), 67.7 (C-5), 77.3, 81.1, 82.1 (C-2, C-3, C-4), 97.8 (C-1).

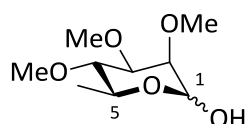
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 243.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 463.3 (18) [2M+Na]<sup>+</sup>.

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (220.26)

ber.: 243.1203

gef.: 243.1205 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 4.3 2,3,4-Tri-*O*-methyl- $\alpha/\beta$ -L-rhamnopyranosid (**91**)



Das Rhamnosederivat **90** (5.40 g, 24.5 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lsg. (300 mL) gelöst und für 19 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, mit festem NaCl gesättigt und mit EtOAc (7 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden mit ges. wässriger NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Titelverbindung **91** (4.96 g, 24.0 mmol, 98%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (150 g, *n*-Pentan / EtOAc 2:1 → 1:3) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.19$  (*n*-Pentan / EtOAc 1:1).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3406, 2935, 2830, 1451, 1387, 1104, 1031, 912, 836, 789.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:1-Gemisch der Anomere,  $\alpha$ -Anomer beschrieben):  $\delta$  (ppm) = 1.25 (s, 3 H, 6-H<sub>3</sub>), 3.10 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, 4-H), 3.27 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H, OH), 3.47, 3.52 (2 x s, 9 H, 3 x OCH<sub>3</sub>), 3.45–3.54 (m, 1 H, 3-H), 3.57 (dd,  $J = 3.5, 1.8$  Hz, 1 H, 2-H), 3.77 (dd,  $J = 9.5, 6.2$  Hz, 1 H, 5-H), 5.22 (dd,  $J = 3.3, 1.8$  Hz, 1 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\alpha$ -Anomer beschrieben):  $\delta$  (ppm) = 17.9 (C-6), 57.7, 59.1, 60.9 (3 x OCH<sub>3</sub>), 67.9 (C-5), 77.6, 80.6, 82.1 (C-2, C-3, C-4), 91.7 (C-1).

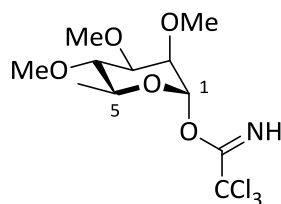
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 229.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 435.2 (19) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>** (206.24)

ber.: 229.1046

gef.: 229.1046 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

#### 4.4 *O*-(2,3,4-Tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)trichloracetimidat (**92**)



Eine Lösung von Verbindung **91** (1.00 g, 4.85 mmol, 1.00 Äq.) in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit Trichloracetonitril (9.70 mL, 14.0 g, 97.0 mmol, 20.0 Äq.) versetzt. Es wurde anschließend in mehreren Portionen Polymer-gebundenes DBU (1.26 mmol/g, 5.77 g, 7.27 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben und 20 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet.

und die Titelverbindung **92** (1.63 g, 4.65 mmol, 99%) ohne weitere Aufreinigung als gelbe Flüssigkeit erhalten.

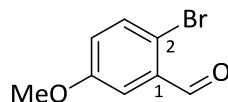
$R_f = 0.28$  (*n*-Pentan / EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.31 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H, 6- $\text{H}_3$ ), 3.20 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, 4-H), 3.49, 3.54, 3.55 (3 x s, 9 H, 3 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.48–3.57 (m, 1 H, 3-H), 3.73 (dd,  $J = 3.3, 2.0$  Hz, 1 H, 2-H), 3.75–3.80 (m, 1 H, 5-H), 6.29 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H, 1-H), 8.57 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 17.9 (C-6), 57.9, 59.1, 61.0 (3 x  $\text{OCH}_3$ ), 70.8 (C-5), 75.8, 80.8, 81.4 (C-2, C-3, C-4), 83.4 ( $\text{OC}(\text{NH})(\underline{\text{C}}\text{Cl}_3)$ ), 94.9 (C-1), 160.4 ( $\text{OC}(\underline{\text{N}}\text{H})(\text{C}\underline{\text{C}}\text{l}_3)$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_5$  (350.62).

#### 4.5 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (**95**)



3-Methoxybenzaldehyd (**94**) (50.0 g, 368 mmol, 1.00 Äq.) wurde in absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 mL) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit Brom (18.4 mL, 58.8 g, 368 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Es wurde anschließend auf RT erwärmt und die Mischung für 18 h unter Lichtausschluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur vollständigen Entfärbung mit 5%iger wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und danach bis zur Beendigung der Gasentwicklung mit ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Umkristallisation des Rohprodukts aus *n*-Pentan (900 mL) lieferte die Zielverbindung **95** (60.0 g, 279 mmol, 76%) als hellgelbe Nadeln.

$R_f = 0.50$  (Petrolether /  $\text{Et}_2\text{O}$  4:1).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 225 nm (4.3388), 253 (3.8498), 329 (3.4456).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2873, 2363, 1978, 1895, 1673, 1469, 1277, 1197, 931, 864, 819, 647, 597.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.00 (dd,  $J$  = 8.8, 3.2 Hz, 1 H, 4-H), 7.38 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.49 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 10.28 (s, 1 H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 112.6 (C-6), 117.8 (C-2), 123.0 (C-4), 133.8 (C-1), 134.4 (C-3), 159.1 (C-5), 191.5 (CHO).

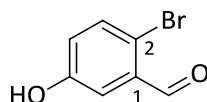
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 516.9 (100) [2M+2MeOH+Na]<sup>+</sup>, 269.0 (63) [M+MeOH+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>** (215.04)

ber.: 236.9522

gef.: 236.9519 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

#### 4.6 2-Brom-5-hydroxybenzaldehyd (66)



Zu einer Lösung des Aromaten **95** (5.00 g, 23.3 mmol, 1.00 Äq.) in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) wurde bei -20 °C BBr<sub>3</sub> (≈1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 48.8 mL, 48.8 mmol, 2.09 Äq.) langsam getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 22 h bei dieser Temperatur gerührt, anschließend auf RT erwärmt und die Reaktion durch langsame Zugabe von ges. wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (700 mL) beendet. Nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (500 mL) wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (4 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässriger NaCl-Lsg. (300 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Titelverbindung **66** (1.01 g, 4.70 mmol, 77%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (350 g, *n*-Pentan / EtOAc 6:1) als hellbrauner Feststoff erhalten.

$R_f$  = 0.15 (*n*-Pentan / EtOAc 6:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 223 nm (4.3220), 253 (3.8522), 330 (3.4494).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3314, 1921, 1733, 1672, 1590, 1438, 1303, 1233, 1169, 864, 831, 761, 656, 584.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.75 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 7.00 (dd,  $J$  = 8.7, 3.2 Hz, 1 H, 4-H), 7.42 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.50 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, 3-H), 10.27 (s, 1 H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 115.7 (C-6), 117.7 (C-2), 123.4 (C-4), 133.9 (C-1), 134.9 (C-3), 155.5 (C-5), 192.2 (CHO).

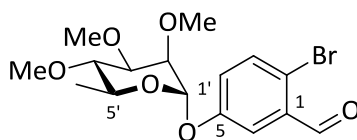
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 200.0 (100) [M]<sup>+</sup>, 171.0 (15) [M-CHO]<sup>+</sup>.

**C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrO<sub>2</sub>** (201.02)

ber.: 222.9365

gef.: 222.9371 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

#### 4.7 2-Brom-5-(2,3,4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)benzaldehyd (**96**)



Der Aldehyd **66** (1.40 g, 6.97 mmol, 1.53 Äq.) wurde in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) gelöst und bei RT für 90 min mit aktiviertem Molsieb 4 Å (30 g) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und das Trichloracetimidat **92** (1.60 g, 4.56 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), sowie TMSOTf (82.5  $\mu$ L, 101 mg, 456  $\mu$ mol, 10.0 Mol%), gelöst in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), hinzuge tropft. Es wurde für 75 min bei 0 °C gerührt und anschließend Triethylamin (300  $\mu$ L, 219 mg, 2.16 mmol, 0.47 Äq.) zugegeben. Nach Erwärmen auf RT wurde das Molsieb abfiltriert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (750 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (210 g, Petrol-ether / MTBE 8:1  $\rightarrow$  2:1) gereinigt. Die Titelverbindung **96** (1.56 g, 4.01 mmol, 88%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.24 (*n*-Pentan / EtOAc 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.22 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3 H, 6'-H<sub>3</sub>), 3.17 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1 H, 4'-H), 3.54 (s, 9 H, 3 x OCH<sub>3</sub>), 3.58–3.65 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.74 (dd,  $J$  = 3.3,

2.0 Hz, 1 H, 2'-H), 5.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H, 1'-H), 7.16 (dd,  $J = 8.8, 3.1$  Hz, 1 H, 4-H), 7.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, 3-H), 7.58 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H, 6-H), 10.27 (s, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 17.9 (C-6'), 58.0, 59.3, 60.9 (3 x  $\text{OCH}_3$ ), 69.0 (C-5'), 77.0, 80.7, 81.8 (C-2', C-3', C-4'), 95.4 (C-1'), 116.9 (C-6), 119.0 (C-2), 123.6 (C-4), 134.1 (C-1), 134.6 (C-3), 155.8 (C-5), 191.2 (CHO).

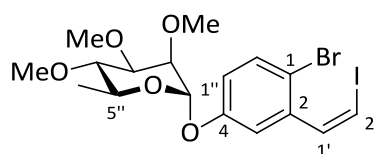
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 443.1 (100)  $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$ , 411.0 (51)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrO}_6$  (389.24)

ber.: 411.0414

gef.: 411.0413  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ESI-HRMS).

#### 4.8 (Z)-2-(2-Iodethenyl)-4-(2,3,4-tri-O-methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-brombenzol (62)



Das *Wittig*-Salz **97** (2.17 g, 4.08 mmol, 1.50 Äq.) wurde in absolutem THF (45 mL) suspendiert, bei RT  $\text{KHMDs}$  (0.5 M in Toluol, 9.50 mL, 4.75 mmol, 1.75 Äq.) zugetropft und 5 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf  $-78$  °C gekühlt und eine Lösung des Aldehyds **96** (1.06 g, 2.72 mmol, 1.00 Äq.) in absolutem THF (25 mL) tropfenweise zugefügt. Es wurde 1 h bei  $-78$  °C und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (200 mL) abgebrochen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 100 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereint, mit ges. wässriger  $\text{NaCl}$ -Lsg. (150 mL) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (350 g, Petrolether / MTBE 3:1) gereinigt. Die Titelverbindung **62** (1.09 g, 2.12 mmol, 78%) konnte als hellbrauner Feststoff isoliert werden.

$R_f = 0.34$  (Petrolether / MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.25 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H, 6''-H<sub>3</sub>), 3.18 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1 H, 4''-H), 3.54, 3.55 (2 x s, 9 H, 3 x OCH<sub>3</sub>), 3.58–3.68 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.75 (dd,  $J = 3.3, 1.9$  Hz, 1 H, 2''-H), 5.52 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H, 1''-H), 6.72 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 2'-H), 6.91 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1 H, 5-H), 7.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 1'-H), 7.36 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H, 3-H), 7.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 18.0 (C-6''), 58.0, 59.4, 61.0 (3 x OCH<sub>3</sub>), 68.8 (C-5''), 77.2, 80.8, 81.9 (C-2'', C-3'', C-4''), 83.8 (C-2'), 95.5 (C-1''), 115.5 (C-1), 117.8, 117.9 (C-3, C-5), 133.3 (C-6), 138.3 (C-2), 138.6 (C-1'), 155.0 (C-4).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 1049.0 (100)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 535.0 (59)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrIO}_5$  (513.16)

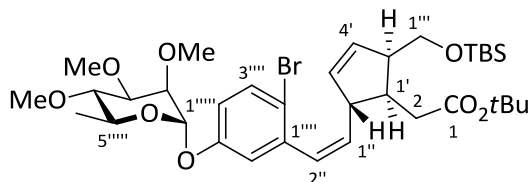
ber.: 534.9588

gef.: 534.9582  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ESI-HRMS).



## 5 Synthese des Tricyclus 102

### 5.1 2-{2-[(Z)-2-(2-Brom-5-(2,3,4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-phenyl)-vinyl]-5-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-cyclopent-3-enyl}-essigsäure-*tert*-butylester (98)



Das Vinyljodid **62** (379 mg, 739  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) und das Cyclopentenderivat **69** (362 mg, 1.11 mmol, 1.50 Äq.) wurden in absolutem DMF (10 mL) vorgelegt und die Lösung entgast. Danach wurden Pd(OAc)<sub>2</sub> (16.6 mg, 73.9  $\mu$ mol, 10.0 Mol%), NaOAc (182 mg, 2.22 mmol, 3.00 Äq.) und *n*-Bu<sub>4</sub>NCl (246 mg, 886  $\mu$ mol, 1.20 Äq.) zugefügt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit Et<sub>2</sub>O (20 mL) verdünnt und mit H<sub>2</sub>O (50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. wässriger NaCl-Lsg. (35 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (72 g, Petrolether / MTBE 7:1) wurde die Zielverbindung **98** (252 mg, 355  $\mu$ mol, 48%) als 2:1-Gemisch der Diastereomere als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.70 (Petrolether / MTBE 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2:1-Gemisch der Diastereomere):  $\delta$  (ppm) = -0.11, -0.09 (2 x s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.71 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.20 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3 H, 6''''-H<sub>3</sub>), 1.37 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.22–2.43 (m, 3 H, 2-H<sub>2</sub>, 1'-H), 2.80 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5'-H), 3.08–3.28 (m, 2 H, 2'-H, 4''''-H), 3.50, 3.51, 3.52 (3 x s, 9 H, 3 x OCH<sub>3</sub>), 3.48–3.64 (m, 4 H, 1'''-H<sub>2</sub>, 3''''-H, 5''''-H), 3.67–3.76 (m, 1 H, 2''''-H), 5.42 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, 1''''-H), 5.43–5.53 (m, 1 H, 1''-H), 5.59–5.79 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 6.38 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1 H, 2''-H), 6.76–6.92 (m, 2 H, 4'''-H, 6'''-H), 7.39 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, 3'''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 2:1-Gemisch der Diastereomere):  $\delta$  (ppm) = -5.6, -5.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.8 (C-6'''''), 18.0 ( $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 25.8 ( $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 28.1 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.5 (C-2), 44.6 (C-1'), 48.6 (C-5'), 49.6 (C-2'), 57.9, 59.2, 60.8 (3 x  $\text{OCH}_3$ ), 62.5 (C-1'''), 68.6 (C-5'''''), 77.1 (C-2'''''), 79.9 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.8 (C-3'''''), 81.8 (C-4'''''), 95.2 (C-1'''''), 115.9 (C-4'''''), 116.0 (C-2'''''), 118.6 (C-6'''''), 129.5 (C-2''), 132.9 (C-3'''''), 133.6, 134.2 (C-3', C-4'), 136.3 (C-1''), 138.6 (C-1'''''), 155.1 (C-5'''''), 172.6 (C-1).

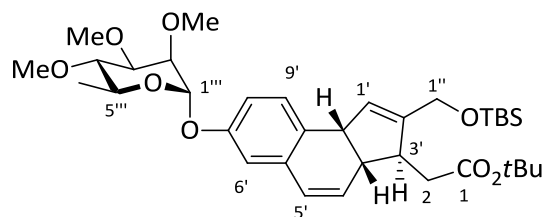
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 735.3 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1445.6 (30)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{BrO}_8\text{Si}$  (711.80)

ber.: 733.2742

gef.: 733.2742  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ESI-HRMS).

## 5.2 2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-7-(2,3,4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-3a,9b-dihydro-3*H*-cyclopenta[*a*]naphthalin-3-yl]-essigsäure-*tert*-butylester (**100**)



Eine Lösung von Verbindung **98** (44.2 mg, 62.1  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und  $n\text{-Bu}_4\text{NOAc}$  (37.4 mg, 124  $\mu\text{mol}$ , 2.00 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch aus DMF /  $\text{CH}_3\text{CN}$  /  $\text{H}_2\text{O}$  (5:5:1, 5 mL) wurde entgast und bei RT mit HBK **101** (4.08 mg, 4.34  $\mu\text{mol}$ , 6.99 Mol%) versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 3 h mit einem auf 130 °C vorgeheizten Ölbad erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit MTBE (15 mL) verdünnt und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3  $\times$  15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Titelverbindung **100** (37.6 mg, 59.6  $\mu\text{mol}$ , 96%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (6 g, Petrolether / EtOAc 5:1) als 2:1-Gemisch der Diastereomere als farbloser Schaum isoliert werden.

$R_f = 0.52$  (Petrolether / EtOAc 3:1).

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 228 nm (4.4565), 265 (3.7604), 274 (3.6873), 298 (3.4165), 309 (3.3836).

**IR**:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2929, 1990, 1726, 1602, 1366, 1255, 1137, 1100, 1088, 1008, 992, 835, 776.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 2:1-Gemisch der Diastereomere):  $\delta$  (ppm) = 0.00 (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.85 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.23 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H,  $6'''\text{-H}_3$ ), 1.44 (s, 9 H,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.26 (dd,  $J = 15.4, 9.9$  Hz, 1 H,  $2\text{-H}_A$ ), 2.58 (dd,  $J = 15.4, 4.3$  Hz, 1 H,  $2\text{-H}_B$ ), 2.94–2.99 ( $m_c$ , 1 H,  $3'\text{-H}$ ), 3.07–3.11 ( $m_c$ , 1 H,  $3a'\text{-H}$ ), 3.16 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1 H,  $4'''\text{-H}$ ), 3.52, 3.53, 3.54 (3 x s, 9 H, 3 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.61–3.67 (m, 1 H,  $5'''\text{-H}$ ), 3.64 (dd,  $J = 9.4, 3.3$  Hz, 1 H,  $3'''\text{-H}$ ), 3.71 (dd,  $J = 3.3, 1.7$  Hz, 1 H,  $2'''\text{-H}$ ), 4.03 ( $m_c$ , 1 H,  $9b'\text{-H}$ ), 4.17 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2 H,  $1''\text{-H}_2$ ), 5.41 ( $m_c$ , 1 H,  $1'\text{-H}$ ), 5.48 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1 H,  $1'''\text{-H}$ ), 5.72 (dd,  $J = 9.8, 3.2$  Hz, 1 H,  $4'\text{-H}$ ), 6.20 (dd,  $J = 9.8, 2.2$  Hz, 1 H,  $5'\text{-H}$ ), 6.68 (dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz, 1 H,  $6'\text{-H}$ ), 6.82 ( $m_c$ , 1 H,  $8'\text{-H}$ ), 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H,  $9'\text{-H}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 2:1-Gemisch der Diastereomere):  $\delta$  (ppm) = –5.3, –5.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.8 (C- $6'''$ ), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 39.2 (C-2), 44.3 (C- $9b'$ ), 44.5 (C- $3a'$ ), 50.5 (C- $3'$ ), 57.8, 59.1, 60.8 (3 x  $\text{OCH}_3$ ), 61.0 (C- $1''$ ), 68.4 (C- $5'''$ ), 77.3 (C- $2'''$ ), 80.4 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.8 (C- $3'''$ ), 82.0 (C- $4'''$ ), 95.1 (C- $1'''$ ), 114.4 (C- $6'$ ), 114.8 (C- $8'$ ), 125.2 (C- $5'$ ), 128.4 (C- $9a'$ ), 128.6 (C- $1'$ ), 128.7 (C- $9'$ ), 131.9 (C- $4'$ ), 133.0 (C- $5a'$ ), 144.4 (C- $2'$ ), 154.9 (C- $7'$ ), 171.8 (C-1) ppm.

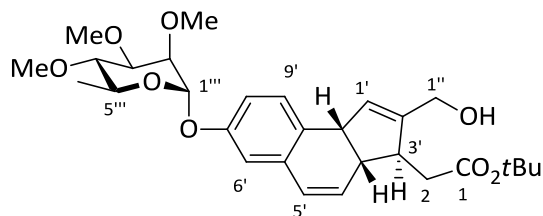
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 653.3 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1283.7 (44)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_8\text{Si}$  (630.88)

ber.: 653.3480

gef.: 653.3482  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ESI-HRMS).

### 5.3 2-[2-Hydroxymethyl-8-(2,3,4-tri-O-methyl- $\alpha$ -l-rhamnopyranosyl)-3a,9b-dihydro-3H-cyclopenta[*a*]naphthalin-3-yl]-essigsäure-*tert*-butylester (**102**)



Eine Lösung des TBS-geschützten Alkohols **100** (94.6 mg, 150  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in absolutem Methanol (15 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (4.30 mg, 22.5  $\mu$ mol, 15.0 Mol%) versetzt. Nach 4.5 h Rühren bei 0 °C wurde das Reaktionsgemisch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) verdünnt und mit H<sub>2</sub>O (20 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung **102** (75.2 mg, 146  $\mu$ mol, 97%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (23 g, Petrolether / MTBE 1:1) als farbloser Schaum erhalten.

$R_f$  = 0.35 (Petrolether / EtOAc 1:1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 1055.6 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 539.3 (43) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C**<sub>29</sub>**H**<sub>40</sub>**O**<sub>8</sub> (516.62)

ber.: 539.2615

gef.: 539.2618 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 5.4 Diastereomerentrennung von 2-[2-Hydroxymethyl-8-(2,3,4-tri-O-methyl- $\alpha$ -l-rhamnopyranosyl)-3a,9b-dihydro-3H-cyclopenta[*a*]naphthalin-3-yl]-essigsäure-*tert*-butylester (**102**)

Das Diastereomergemisch (105 mg, 203  $\mu$ mol) wurde in einem Gemisch aus *n*-Hexan / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 700  $\mu$ L) gelöst. Je 20  $\mu$ L dieser Probenlösung (entsprechend 3.0 mg bzw. 5.81  $\mu$ mol des Gemisches) wurden in das präparative HPLC-System (Säule: Chiralpak<sup>®</sup> IB, 250 x 10 mm, Partikelgröße: 5  $\mu$ m, mobile Phase: *n*-Hexan / 2-Propanol = 95:5, Fluss: 6 mL / min, Druck: 4.7 MPa) injiziert. Fraktio-

niertes Auffangen des Eluats (UV-Detektor: 230 nm) lieferte die reinen Diastereomere (-)-**102** und (+)-**102**.

Analytische Daten für (-)-(3*S*,3*aS*,9*bS*)-**102**:

<b>HPLC</b> (präparativ):	$t_R$ :	9.70 min
	Fraktion:	8.20–16.9 min
<b>HPLC</b> (analytisch):	Säule:	Chiralpak® IB
	Eluens:	<i>n</i> -Hexan / 2-Propanol = 93:7
	Fluss:	0.8 mL / min
	$t_R$ :	23.68 min, 99.3% <i>ee</i> .

$[\alpha]_D^{20} = -204.9^\circ$  ( $c = 0.370$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 227 nm (4.4583), 256 (3.7375), 265 (3.7754), 274 (3.7037), 299 (4.3051), 309 (3.2400).

**IR**:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3447, 2923, 2852, 2362, 1722, 1601, 1574, 1498, 1365, 1258, 1137, 1118, 1099, 1046, 1012, 989, 810.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.23 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H, 6<sup>'''</sup>-H<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9 H,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.99 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 2.41 (dd,  $J = 15.6, 8.0$  Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 2.54 (dd,  $J = 15.6, 5.8$  Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.02 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3<sup>1</sup>-H), 3.08 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3a<sup>1</sup>-H), 3.16 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1 H, 4<sup>'''</sup>-H), 3.51, 3.53, 3.54 (3 x s, 9 H, 3 x OCH<sub>3</sub>), 3.60–3.66 (m, 1 H, 5<sup>'''</sup>-H), 3.64 (dd,  $J = 9.4, 3.3$  Hz, 1 H, 3<sup>'''</sup>-H), 3.71 (dd,  $J = 3.3, 1.9$  Hz, 1 H, 2<sup>'''</sup>-H), 4.04 (m<sub>c</sub>, 1 H, 9b<sup>1</sup>-H), 4.15 (s, 2 H, 1<sup>''</sup>-H<sub>2</sub>), 5.47 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H, 1<sup>'''</sup>-H), 5.52 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1<sup>1</sup>-H), 5.76 (dd,  $J = 9.8, 3.4$  Hz, 1 H, 4<sup>1</sup>-H), 6.23 (dd,  $J = 9.8, 2.0$  Hz, 1 H, 5<sup>1</sup>-H), 6.69 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, 6<sup>1</sup>-H), 6.83 (dd,  $J = 8.3, 2.6$  Hz, 1 H, 8<sup>1</sup>-H), 7.00 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 9<sup>1</sup>-H).

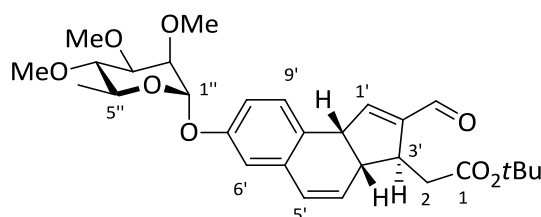
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 17.9 (C-6<sup>'''</sup>), 28.1 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 39.3 (C-2), 44.3 (C-9b<sup>1</sup>), 44.7 (C-3a<sup>1</sup>), 50.4 (C-3<sup>1</sup>), 57.9, 59.2, 60.9 (3 x OCH<sub>3</sub>), 60.6 (C-1<sup>''</sup>), 68.5 (C-5<sup>'''</sup>), 77.3 (C-2<sup>'''</sup>), 80.9 (C-3<sup>'''</sup>), 80.9 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.0 (C-4<sup>'''</sup>), 95.1 (C-1<sup>'''</sup>), 114.6 (C-6<sup>1</sup>), 115.1 (C-8<sup>1</sup>), 125.4 (C-5<sup>1</sup>), 128.1 (C-9a<sup>1</sup>), 128.7 (C-9<sup>1</sup>), 130.2 (C-1<sup>1</sup>), 131.4 (C-4<sup>1</sup>), 132.9 (C-5a<sup>1</sup>), 144.8 (C-2<sup>1</sup>), 155.0 (C-7<sup>1</sup>), 172.2 (C-1).

Analytische Daten für (+)-(3*R*,3*aR*, 9*bR*)-**102**:

HPLC (präparativ):	$t_R$ :	3.44 min
	Fraktion:	3.10–5.30 min
HPLC (analytisch):	Säule:	Chiralpak® IB
	Eluens:	<i>n</i> -Hexan / 2-Propanol = 93:7
	Fluss:	0.8 mL / min
	$t_R$ :	13.68 min, 99.1% <i>ee</i> .

$[\alpha]_D^{20} = +88.2^\circ$  ( $c = 0.335$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.5 (3*S*,3*aS*,9*bS*)-2-(2-Formyl-7-(2,3,4-tri-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-rhamnopyranosyl)-3*a*,9*b*-dihydro-3*H*-cyclopenta[*a*]naphthalin-3-yl)-essigsäure-*tert*-butylester (**60**)



Der Alkohol **102** (20.0 mg, 38.7  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wurde in absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.5 mL) gelöst und bei 0 °C mit DMP (28.7 mg, 67.7  $\mu\text{mol}$ , 1.75 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von 1 M wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (4 mL) und ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (4 mL) abgebrochen. Das zunächst trübe Gemisch wurde bis zum Erhalt einer annähernd klaren, heterogenen Lösung (ca. 10 min) bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 7.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (5 g, Petrolether / MTBE 1:1) lieferte das Produkt **60** (17.8 mg, 34.6  $\mu\text{mol}$ , 89%) als gelblichen Schaum.

$R_f = 0.28$  (Petrolether / EtOAc 2:1).

$[\alpha]_D^{20} = -158.0^\circ$  ( $c = 0.865$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 232 nm (4.5319), 309 (3.3689), 335 (3.2892), 354 (3.2729).

**IR**:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2976, 2930, 2825, 1724, 1677, 1498, 1366, 1259, 1138, 1119, 1100, 1046, 1010, 988, 841, 812, 793.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.23 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H,  $6''\text{-H}_3$ ), 1.44 (s, 9 H,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.27 (dd,  $J = 15.9, 10.7$  Hz, 1 H,  $2\text{-H}_A$ ), 2.77 (dd,  $J = 15.9, 3.6$  Hz, 1 H,  $2\text{-H}_B$ ), 3.17 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1 H,  $4''\text{-H}$ ), 3.24 ( $m_C$ , 1 H,  $3a'\text{-H}$ ), 3.33 ( $m_C$ , 1 H,  $3'\text{-H}$ ), 3.52, 3.54, 3.54 (3 x s, 9 H, 3 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.59–3.64 (m, 1 H,  $5''\text{-H}$ ), 3.64 (dd,  $J = 9.4, 3.3$  Hz, 1 H,  $3''\text{-H}$ ), 3.72 (dd,  $J = 3.1, 2.1$  Hz, 1 H,  $2''\text{-H}$ ), 4.29 ( $m_C$ , 1 H,  $b'\text{-H}$ ), 5.49 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H,  $1''\text{-H}$ ), 5.74 (dd,  $J = 9.8, 3.0$  Hz, 1 H,  $4'\text{-H}$ ), 6.23 (dd,  $J = 9.8, 2.4$  Hz, 1 H,  $5'\text{-H}$ ), 6.59 ( $m_C$ , 1 H,  $1'\text{-H}$ ), 6.72 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H,  $6'\text{-H}$ ), 6.87 (dd,  $J = 8.3, 2.6$  Hz, 1 H,  $8'\text{-H}$ ), 7.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H,  $9'\text{-H}$ ), 9.72 (s, 1 H, CHO).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 17.9 (C- $6''$ ), 28.2 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 38.4 (C-2), 44.1 (C- $3a'$ ), 45.9 (C- $9b'$ ), 47.4 (C- $3'$ ), 57.9, 59.2, 60.9 (3 x  $\text{OCH}_3$ ), 68.6 (C- $5''$ ), 77.3 (C- $2''$ ), 80.7 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.8 (C- $3''$ ), 82.0 (C- $4''$ ), 95.2 (C- $1''$ ), 114.8 (C- $6'$ ), 115.3 (C- $8'$ ), 125.1 (C- $9a'$ ), 125.4 (C- $5'$ ), 128.8 (C- $9'$ ), 131.3 (C- $4'$ ), 133.4 (C- $5a'$ ), 146.4 (C- $2'$ ), 155.2 (C- $1'$ ), 155.6 (C- $7'$ ), 171.1 (C-1), 189.1 (CHO).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 1051.5 (100) [ $2M+\text{Na}$ ] $^+$ , 537.2 (57) [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ .

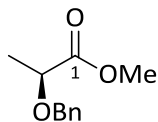
**$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_8$**  (514.61)

ber.: 537.2459

gef.: 537.2458 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$  (ESI-HRMS).

## 6 Synthese des C-9 Fragments **103**

### 6.1 (S)-2-(Benzyloxy)propansäuremethylester (**105**)



Methyl-(S)-(-)-lactat (**104**) (4.76 mL, 5.20 g, 49.9 mmol, 1.00 Äq.) und Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**108**) (11.2 mL, 15.2 g, 60.2 mmol, 1.21 Äq.) wurden in einem Gemisch aus absolutem Cyclohexan / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1, 75 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde tropfenweise mit TfOH (351 µL, 595 mg, 3.96 mmol, 7.94 Mol%) versetzt und anschließend für 8 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (75 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde filtriert und der Rückstand mit *n*-Hexan (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (650 g, Petrolether / MTBE 20:1) wurde die Zielverbindung **105** (8.08 g, 41.6 mmol, 83%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.35$  (Petrolether / MTBE 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 3-H<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.06 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, OCH<sub>A</sub>Ph), 4.68 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, OCH<sub>B</sub>Ph), 7.21–7.41 (m, 5 H, Ph-H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 18.7 (C-3), 51.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 72.0 (OCH<sub>2</sub>Ph), 73.9 (C-2), 127.7 (Ph-C<sub>p</sub>), 127.8 (2 x Ph-C<sub>m</sub>), 128.3 (2 x Ph-C<sub>o</sub>), 137.4 (Ph-C<sub>i</sub>), 173.5 (C-1).

MS (ESI): *m/z* (%) = 411.2 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 217.1 (51) [M+Na]<sup>+</sup>.

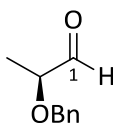
C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (194.23)

ber.: 217.0835

gef.: 217.0836 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).



## 6.2 (S)-2-(Benzyloxy)propanal (**106**)



Zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung des Lactats **105** (5.00 g, 25.7 mmol, 1.00 Äq.) in absolutem  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) wurde über einen Zeitraum von 45 min DIBAL (1.0 M in *n*-Hexan, 33.5 mL, 33.5 mmol, 1.30 Äq.), das auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgekühlt wurde, getropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung für 20 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und die Reaktion durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (3:1, 48 mL) bei dieser Temperatur abgebrochen. Es wurde langsam auf RT erwärmt, die Phasen getrennt und die organische Phase filtriert. Der Rückstand wurde mit MTBE (300 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit MTBE (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (360 g, Petrolether / MTBE 10:1) gereinigt und die Titelverbindung **106** (3.87 g, 23.6 mmol, 92%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.23$  (Petrolether / MTBE 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.32 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H, 3- $\text{H}_3$ ), 3.88 (dq,  $J = 6.9$ , 1.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.58 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_A\text{Ph}$ ), 4.64 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_B\text{Ph}$ ), 7.27–7.39 (m, 5 H, Ph- $\text{H}_5$ ), 9.65 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, CHO).

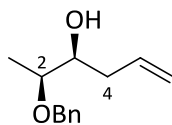
$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 15.4 (C-3), 72.0 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 79.4 (C-2), 127.8 (2 x Ph- $\text{C}_o$ ), 128.0 (Ph- $\text{C}_p$ ), 128.4 (2 x Ph- $\text{C}_m$ ), 137.2 (Ph- $\text{C}_i$ ), 203.2 (CHO).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 179.1 (100)  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ , 163.1 (25)  $[\text{M}-\text{H}^+]^-$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (164.20)

ber.: 163.0765

gef.: 163.0766  $[\text{M}-\text{H}^+]^-$  (ESI-HRMS).

**6.3 (2S,3S)-2-(Benzyloxy)hex-5-en-3-ol (107)**

Zu einer Lösung von  $\text{SnCl}_4$  (1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2.50 mL, 2.50 mmol, 1.00 Äq.) in absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 5 min der Aldehyd **106** (411 mg, 2.50 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL), getropft und das Gemisch für 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung tropfenweise mit Allyltrimethylsilan (436  $\mu\text{L}$ , 314 mg, 2.75 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und weitere 20 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) und anschließendes langsames Erwärmen auf RT abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (24 g, Petrolether / MTBE 7:1) lieferte die diastereomerenreine Zielverbindung *syn*-**107** (416 mg, 2.02 mmol, 81%) als farbloses Öl. Zusätzlich konnte das Diastereomer *anti*-**107** (17.0 mg, 82.4  $\mu\text{mol}$ , 3%) ebenfalls als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f = 0.22$  (Petrolether / MTBE 7:1).

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 205 nm (3.9061), 253 (2.1190), 258 (2.2277).

IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3565, 3443, 2976, 2871, 1640, 1497, 1454, 1374, 1067, 1027, 989, 911, 735, 696.

HPLC (analytisch): Säule: Chiralpak® IA  
 Eluens: *n*-Hexan / 2-Propanol = 99:1  
 Fluss: 0.8 mL / min  
 $t_R$ : 14.60 min, 86.3% ee.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.20 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3 H, 1- $\text{H}_3$ ), 2.20 ( $m_c$ , 1 H, 4- $\text{H}_A$ ), 2.29–2.40 (m, 1 H, 4- $\text{H}_B$ ), 2.54 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H, OH), 3.44 (quint,  $J = 6.1$  Hz, 1 H, 2-H), 3.52 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 4.43 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_A\text{Ph}$ ), 4.66 (d,  $J = 11.5$  Hz,

1 H, OCH<sub>B</sub>Ph), 5.04–5.14 (m, 2 H, 6-H<sub>2</sub>), 5.79–5.94 (m, 1 H, 5-H), 7.23–7.39 (m, 5 H, Ph-H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 15.5 (C-1), 37.6 (C-4), 71.0 (OCH<sub>2</sub>Ph), 74.2 (C-3), 77.5 (C-2), 117.1 (C-6), 127.6 (Ph-C<sub>p</sub>), 127.7 (2 x Ph-C<sub>o</sub>), 128.3 (2 x Ph-C<sub>m</sub>), 134.7 (C-5), 138.2 (Ph-C<sub>i</sub>).

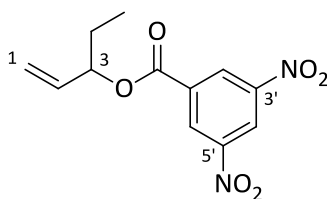
MS (ESI): *m/z* (%) = 435.3 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 413.3 (13) [2M+H]<sup>+</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (206.28)

ber.: 229.1199

gef.: 229.1198 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

#### 6.4 (rac)-Pent-1-en-3-yl-3,5-dinitrobenzoat (118)



1-Penten-3-ol (**116**) (1.00 mL, 838 mg, 9.67 mmol, 1.00 Äq.) wurde in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) gelöst und die Lösung bei RT mit NEt<sub>3</sub> (2.28 mL, 1.66 g, 16.4 mmol, 1.70 Äq.) sowie DMAP (118 mg, 967 µmol, 10.0 Mol%) versetzt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (2.90 g, 12.6 mmol, 1.30 Äq.) gegeben und anschließend wurde für 4 h bei RT gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (200 g, Petrolether / EtOAc 15:1) gereinigt. Die Titelverbindung **118** (1.99 g, 7.10 mmol, 73%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.38 (Petrolether / EtOAc 13:1).

Smp.: 70.3 °C.

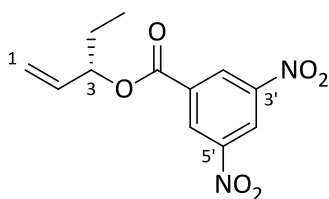
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 5-H<sub>3</sub>), 1.81 (ddd, *J* = 13.9, 7.5, 6.5 Hz, 1 H, 4-H<sub>A</sub>), 1.88 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H<sub>B</sub>), 5.29 (dt, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1 H, 1-H<sub>A</sub>), 5.36 (dt, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1 H, 1-H<sub>B</sub>), 5.47 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.88 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 9.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 9.20 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 4'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.5 (C-5), 27.2 (C-4), 79.3 (C-3), 118.6 (C-1), 122.3 (C-4'), 129.4 (C-2', C-6'), 134.3 (C-1'), 135.0 (C-2), 148.6 (C-3', C-5'), 161.8 (OC(O)Ar).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 281.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 280.1 (96)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$  (280.23).

## 6.5 (S)-Pent-1-en-3-yl-3,5-dinitrobenzoat (**118**)



Zu aktiviertem Molsieb 4 Å (500 mg) wurde absolutes *n*-Hexan (30 mL) gegeben und darin nacheinander 1-Penten-3-ol (**116**) (1.19 mL, 1.00 g, 11.6 mmol, 1.00 Äq.) sowie Vinylacetat (2.14 mL, 2.00 g, 32.2 mmol, 2.00 Äq.) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT mit Amano Lipase AK (500 mg) versetzt und die Suspension für 7 h bei RT gerührt. Das Enzym wurde abfiltriert und mit absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde bei RT mit  $\text{NEt}_3$  (1.37 mL, 1.00 g, 9.87 mmol, 0.85 Äq.) sowie DMAP (70.9 mg, 5.81  $\mu\text{mol}$ , 5.00 Mol%) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Nach portionsweiser Zugabe von 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (1.74 g, 7.55 mmol, 0.65 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 5 min bei 0 °C und anschließend 14 h bei RT gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (200 g, Petrolether / MTBE 20:1) gereinigt. Die Titelverbindung **118** (734 mg, 2.62 mmol, 23% über 2 Stufen) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

$R_f$  = 0.73 (Petrolether / EtOAc 4:1).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 281.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 280.1 (96)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$  (280.23)

ber.: 281.0678

gef.: 281.0670  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (EI-HRMS).

## 6.6 HPLC-Reinigung von (S)-Pent-1-en-3-yl-3,5-dinitrobenzoat (118)

Verbindung **118** (734 mg, 2.62 mmol) wurde in einem Gemisch aus *n*-Hexan / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 2.5 mL) gelöst. Je 100 µL dieser Probenlösung (entsprechend 29.4 mg bzw. 105 µmol der Verbindung) wurden in das präparative HPLC-System (Säule: Chiralpak<sup>®</sup> IA, 250 × 20 mm, Partikelgröße: 5 µm, mobile Phase: *n*-Hexan / 2-Propanol = 98:2, Fluss: 18 mL / min, Druck: 6.6 MPa) injiziert. Fraktioniertes Auffangen des Eluats (UV-Detektor: 225 nm) lieferte die enantiomerenreine Verbindung (S)-**118**.

### Analytische Daten für (S)-118:

<b>HPLC</b> (präparativ):	$t_R$ :	15.00 min
	Fraktion:	14.7–25.3 min
<b>HPLC</b> (analytisch):	Säule:	Chiralpak <sup>®</sup> IA
	Eluens:	<i>n</i> -Hexan / 2-Propanol = 98:2
	Fluss:	1.0 mL / min
	$t_R$ :	14.9 min, 99.9% ee.

$[\alpha]_D^{20} = +28.4^\circ$  ( $c = 0.415$ , CHCl<sub>3</sub>).

**Smp.:** 80.2 °C.

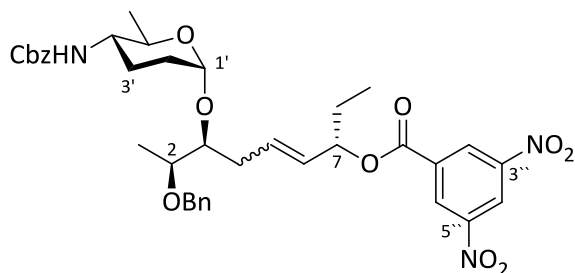
**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 209 nm (4.4272).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3108, 2974, 2931, 2879, 1719, 1629, 1537, 1458, 1278, 1171, 1072, 923, 902, 729, 716.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 5-H<sub>3</sub>), 1.72–1.97 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 5.29 (dt,  $J = 10.5, 1.1$  Hz, 1 H, 1-H<sub>A</sub>), 5.36 (dt,  $J = 17.3, 1.1$  Hz, 1 H, 1-H<sub>B</sub>), 5.48 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, 3-H), 5.89 (ddd,  $J = 17.3, 10.5, 6.9$  Hz, 1 H, 2-H), 9.14 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 9.20 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.5 (C-5), 27.2 (C-4), 79.3 (C-3), 118.7 (C-1), 122.3 (C-4'), 129.4 (C-2', C-6'), 134.3 (C-1'), 135.0 (C-2), 148.7 (C-3', C-5'), 161.8 (OC(O)Ar).

**6.7 (2S,3S,7S)-2-(Benzyloxy)-3-(N,N-didemethyl-N-benzyloxycarbonyl- $\alpha$ -D-forosaminy)-non-5-en-7-yl-3,5-dinitrobenzoat ( $\alpha$ -119)**



Das Glykosid  $\alpha$ -**115** (100 mg, 220  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) sowie das Dinitrobenzoat **118** (92.7 mg, 331  $\mu$ mol, 1.50 Äq.) wurden in absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde tropfenweise *Grubbs*-Katalysator 2. Generation (28.1 mg, 33.1  $\mu$ mol, 15.0 Mol%), gelöst in absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL), gegeben und anschließend für 18 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (25 g, Petrolether / EtOAc 5:1) gereinigt. Die Zielverbindung wurde als Gemisch der Doppelbindungsisomere (*E*)- $\alpha$ -**119** / (*Z*)- $\alpha$ -**119** ( $\approx$ 7:1, 114 mg, 162  $\mu$ mol, 74%) in Form eines gelb-braunen Schaums erhalten.

$R_f$  = 0.42 (Petrolether / EtOAc 3:1).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 206 nm (4.6023).

**IR**:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3403, 3326, 2971, 2934, 2877, 1722, 1629, 1543, 1455, 1343, 1271, 1072, 1024, 985, 730, 720, 697.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *E*-Isomer beschrieben):  $\delta$  (ppm) = 0.95 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H, 9- $\text{H}_3$ ), 1.02 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3 H, 6'- $\text{H}_3$ ), 1.16 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3 H, 1- $\text{H}_3$ ), 1.49–1.56 (m, 1 H, 3'- $\text{H}_A$ ), 1.59–1.67 (m, 1 H, 2'- $\text{H}_A$ ), 1.67–1.73 (m, 2 H, 2'- $\text{H}_B$ , 3' $\text{H}_B$ ), 1.75 ( $m_c$ , 1 H, 8- $\text{H}_A$ ), 1.85 ( $m_c$ , 1 H, 8- $\text{H}_B$ ), 2.20 (dt,  $J$  = 14.6, 7.3 Hz, 1 H, 4- $\text{H}_A$ ), 2.42–2.48 (m, 1 H, 4- $\text{H}_B$ ), 3.29 (dt,  $J$  = 13.4, 3.9 Hz, 1 H, 4'-H), 3.53 (dt,  $J$  = 15.8, 6.3 Hz, 1 H, 5'-H), 3.59 ( $m_c$ , 1 H, 2-H), 3.70 (dd,  $J$  = 11.2, 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.21 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1 H, NH), 4.46 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1 H,  $\text{OCH}_A\text{Ph}$ ), 4.61 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1 H,  $\text{OCH}_B\text{Ph}$ ), 4.80 ( $m_c$ , 1 H, 1'-H), 5.04 (s, 2 H,  $\text{NC(O)OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.40 (dd,  $J$  = 14.2, 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 5.54 (dd,  $J$  = 15.4, 7.8 Hz, 1 H,

6-H), 5.82 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H), 7.16–7.36 (m, 10 H, 2 x Ph-H<sub>5</sub>), 9.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H), 9.18 (t, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 4''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *E*-Isomer beschrieben): δ (ppm) = 9.6 (C-9), 14.9 (C-1), 18.0 (C-6'), 25.6 (C-3'), 27.4 (C-8), 29.6 (C-2'), 31.9 (C-4), 52.2 (C-4'), 66.6 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 68.7 (C-5'), 71.2 (OCH<sub>2</sub>Ph), 75.7 (C-2), 77.4 (C-3), 79.4 (C-7), 95.1 (C-1'), 122.2 (C-4''), 127.5, 127.6, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4 (4 x Ph-C<sub>o</sub>, 4 x Ph-C<sub>m</sub>, 2 x Ph-C<sub>p</sub>), 129.2 (C-2'', C-6''), 129.5 (C-6), 132.5 (C-5), 134.3 (C-1''), 136.4 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph-C<sub>i</sub>), 138.7 (OCH<sub>2</sub>Ph-C<sub>i</sub>), 148.6 (C-3'', C-5''), 155.7 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 161.7 (OC(O)Ar).

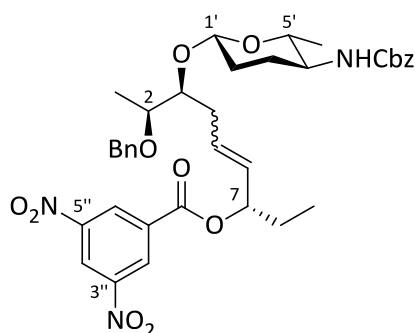
MS (ESI): *m/z* (%) = 728.3 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 534.3 (17) [M-C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>.

C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (705.75)

ber.: 728.2790

gef.: 728.2784 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 6.8 (2*S*,3*S*,7*S*)-2-(Benzyloxy)-3-(*N,N*-didemethyl-*N*-benzyloxycarbonyl-β-D-forosaminyl)-non-5-en-7-yl-3,5-dinitrobenzoat (β-119)



Das Glykosid β-115 (97.0 mg, 214 μmol, 1.00 Äq.) sowie das Dinitrobenzoat 118 (95.9 mg, 342 μmol, 1.60 Äq.) wurden in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde tropfenweise *Grubbs*-Katalysator 2. Generation (27.2 mg, 32.1 μmol, 15.0 Mol%), gelöst in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), gegeben und anschließend für 26 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (23 g, Petrolether / EtOAc 5:1) gereinigt. Die Zielverbindung wurde als Gemisch der Doppelbindungsisomere (*E*)-β-119 / (*Z*)-β-119 (≈7:1, 105 mg, 149 μmol, 70%) in Form eines gelb-braunen Schaums erhalten.

$R_f = 0.39$  (Petrolether / EtOAc 3:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 206 nm (4.6525).

**IR**:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3329, 2972, 2934, 2865, 1721, 1629, 1543, 1455, 1343, 1273, 1167, 1066, 730, 720, 697.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, *E*-Isomer beschrieben):  $\delta$  (ppm) = 0.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 1.06 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.20 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3 H, 6'-H<sub>3</sub>), 1.45–1.65 (m, 5 H, 8-H<sub>A</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 3'-H<sub>2</sub>), 1.69 (m<sub>C</sub>, 1 H, 8-H<sub>B</sub>), 2.27 (m<sub>C</sub>, 1 H, 4-H<sub>A</sub>), 2.45–2.54 (m, 1 H, 4-H<sub>B</sub>), 2.79 (dq,  $J = 12.3, 6.1$  Hz, 1 H, 5'-H), 3.16 (m<sub>C</sub>, 1 H, 4'-H), 3.50 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 1 H, 2-H), 3.84 (m<sub>C</sub>, 1 H, 3-H), 3.92 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H, NH), 4.33 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H, OCH<sub>A</sub>Ph), 4.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H, 1'-H), 4.47 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H, OCH<sub>B</sub>Ph), 5.04 (s, 2 H, NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 5.48–5.56 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 6.17 (m<sub>C</sub>, 1 H, 5-H), 7.03–7.35 (m, 10 H, 2 x Ph-H<sub>5</sub>), 8.59 (s<sub>br</sub>, 1 H, 4''-H), 8.79 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, *E*-Isomer beschrieben):  $\delta$  (ppm) = 9.7 (C-9), 15.2 (C-1), 18.7 (C-6'), 27.6 (C-8), 29.4 (C-3'), 31.5 (C-2'), 34.3 (C-4), 52.5 (C-4'), 66.7 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 71.4 (OCH<sub>2</sub>Ph), 75.0 (C-5'), 76.9 (C-2), 79.1 (C-3), 79.2 (C-7), 101.6 (C-1'), 122.0 (C-4''), 127.6, 127.7, 128.3, 128.5, 128.5, 128.7 (4 x Ph-C<sub>o</sub>, 4 x Ph-C<sub>m</sub>, 2 x Ph-C<sub>p</sub>), 128.6 (C-2'', C-6''), 128.8 (C-6), 133.2 (C-5), 133.9 (C-1''), 137.3 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph-C<sub>i</sub>), 139.4 (OCH<sub>2</sub>Ph-C<sub>j</sub>), 148.4 (C-3'', C-5''), 155.7 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 161.8 (OC(O)Ar).

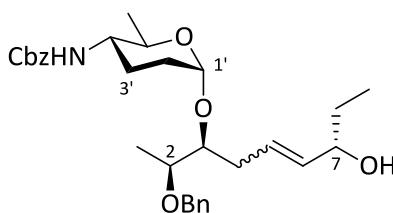
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 728.3 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 534.3 (16) [M-C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>** (705.75)

ber.: 728.2790

gef.: 728.2784 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

## 6.9 (2*S*,3*S*,7*S*)-2-(Benzyloxy)-3-(*N,N*-didemethyl-*N*-benzyloxycarbonyl- $\alpha$ -D-forosaminyl)-non-5-en-7-ol ( $\alpha$ -120)



Das Dinitrobenzoat  **$\alpha$ -119** (114 mg, 162  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wurde in absolutem MeOH / THF (5:1, 12 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von



K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112 mg, 808 μmol, 4.99 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 45 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde mit MTBE (20 mL) verdünnt und mit ges. wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (15 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (6 g, Petrolether / EtOAc 2:1) lieferte die Titelverbindung als Gemisch der Doppelbindungsisomere (*E*)-α-**120** / (*Z*)-α-**120** (≈7:1, 76.8 mg, 150 μmol, 93%) in Form eines gelblichen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (Petrolether / EtOAc 2:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 252 nm (2.8742), 258 (3.8866).

**IR**:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3401, 3319, 2958, 2930, 2873, 1698, 1535, 1454, 1302, 1233, 1119, 1094, 1068, 1023, 984, 734, 696.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *E*-Isomer beschrieben): δ (ppm) = 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H, 6<sup>1</sup>-H<sub>3</sub>), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.43–1.60 (m, 3 H, 8-H<sub>2</sub>, 3<sup>1</sup>-H<sub>A</sub>), 1.71 (m<sub>C</sub>, 1 H, 3<sup>1</sup>-H<sub>B</sub>), 1.76 (m<sub>C</sub>, 2 H, 2<sup>1</sup>-H<sub>2</sub>), 2.15 (m<sub>C</sub>, 1 H, 4-H<sub>A</sub>), 2.41 (m<sub>C</sub>, 1 H, 4-H<sub>B</sub>), 3.31 (m<sub>C</sub>, 1 H, 4<sup>1</sup>-H), 3.53–3.61 (m, 2 H, 2-H, 5<sup>1</sup>-H), 3.67 (m<sub>C</sub>, 1 H, 3-H), 3.93 (m<sub>C</sub>, 1 H, 7-H), 4.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, NH), 4.46 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, OCH<sub>A</sub>Ph), 4.63 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, OCH<sub>B</sub>Ph), 4.84 (s<sub>br</sub>, 1 H, 1<sup>1</sup>-H), 5.05 (s, 2 H, NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 5.47 (dd, *J* = 15.5, 6.7 Hz, 1 H, 6-H), 5.55–5.61 (m, 1 H, 5-H), 7.16–7.38 (m, 10 H, 2 x Ph-H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *E*-Isomer beschrieben): δ (ppm) = 9.7 (C-9), 15.3 (C-1), 18.1 (C-6<sup>1</sup>), 25.7 (C-3<sup>1</sup>), 29.6 (C-2<sup>1</sup>), 30.1 (C-8), 31.7 (C-4), 52.3 (C-4<sup>1</sup>), 66.7 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 68.6 (C-5<sup>1</sup>), 71.3 (OCH<sub>2</sub>Ph), 74.2 (C-7), 75.8 (C-2), 77.6 (C-3), 94.6 (C-1<sup>1</sup>), 127.4 (C-5), 127.6, 127.7, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5 (4 x Ph-C<sub>o</sub>, 4 x Ph-C<sub>m</sub>, 2 x Ph-C<sub>p</sub>), 135.5 (C-6), 136.5, 138.8 (2 x Ph-C<sub>i</sub>), 155.8 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph).

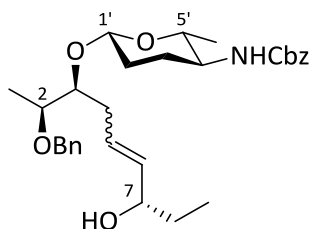
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 534.3 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>6</sub>** (511.65)

ber.: 534.2826

gef.: 534.2826 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 6.10 (2*S*,3*S*,7*S*)-2-(Benzyloxy)-3-(*N,N*-didemethyl-*N*-benzyloxycarbonyl- $\beta$ -D-forosaminy)-non-5-en-7-ol ( $\beta$ -120)



Das Dinitrobenzoat  $\beta$ -**119** (105 mg, 149  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wurde in absolutem MeOH / THF (5:1, 10 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von  $K_2CO_3$  (103 mg, 744  $\mu$ mol, 4.99 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 45 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde mit MTBE (20 mL) verdünnt und mit ges. wässriger  $NH_4Cl$ -Lsg. (15 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (6.4 g, Petrolether / EtOAc 2:1) wurde die Titelverbindung als Gemisch der Doppelbindungsisomere (*E*)- $\beta$ -**120** / (*Z*)- $\beta$ -**120** ( $\approx$ 7:1, 67.9 mg, 133  $\mu$ mol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.23 (Petrolether / EtOAc 2:1).

**UV** ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 252 nm (2.9386), 257 (2.9396).

**IR**:  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3312, 2958, 2931, 2871, 1696, 1537, 1454, 1301, 1241, 1132, 1062, 1025, 984, 736, 696.

**$^1H$ -NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ , *E*-Isomer beschrieben):  $\delta$  (ppm) = 0.87 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H, 9- $H_3$ ), 1.13 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3 H, 1- $H_3$ ), 1.19–1.28 (m, 1 H, 3'- $H_A$ ), 1.22 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 3 H, 6'- $H_3$ ), 1.48 (dt,  $J$  = 13.6, 7.5 Hz, 1 H, 8- $H_A$ ), 1.51–1.62 (m, 2 H, 8- $H_B$ , 2'- $H_A$ ), 1.80 ( $m_C$ , 1 H, 2'- $H_B$ ), 2.01 ( $m_C$ , 1 H, 3'- $H_B$ ), 2.19 ( $m_C$ , 1 H, 4- $H_A$ ), 2.36 ( $m_C$ , 1 H, 4- $H_B$ ), 3.20 ( $m_C$ , 1 H, 5'-H), 3.31 ( $m_C$ , 1 H, 4'-H), 3.51 (quint,  $J$  = 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.58–3.63 (m, 1 H, 3-H), 3.93 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H, 7-H), 4.42 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H, NH), 4.46 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1 H,  $OCH_APh$ ), 4.51 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1 H, 1'-H), 4.60 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1 H,  $OCH_BPh$ ), 5.06 (s, 2 H,  $NC(O)OCH_2Ph$ ), 5.46 (dd,  $J$  = 15.5, 7.1 Hz, 1 H, 6-H), 5.66–5.74 (m, 1 H, 5-H), 7.24–7.36 (m, 10 H, 2 x Ph- $H_5$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *E*-Isomer beschrieben):  $\delta$  (ppm) = 9.8 (C-9), 15.5 (C-1), 18.5 (C-6'), 29.7 (C-3'), 29.8 (C-8), 31.0 (C-2'), 34.1 (C-4), 52.3 (C-4'), 66.8 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 71.4 (OCH<sub>2</sub>Ph), 74.3 (C-7), 75.1 (C-5'), 76.6 (C-2), 80.8 (C-3), 102.3 (C-1'), 127.5, 127.6, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5 (4 x Ph-C<sub>o</sub>, 4 x Ph-C<sub>m</sub>, 2 x Ph-C<sub>p</sub>), 128.7 (C-5), 134.8 (C-6), 136.4, 138.7 (2 x Ph-C<sub>i</sub>), 155.7 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph).

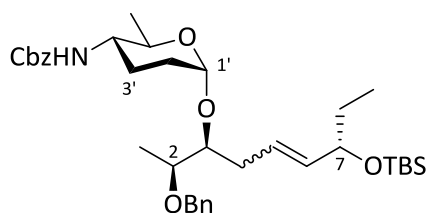
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 1045.6 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 534.3 (77) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>6</sub>** (511.65)

ber.: 534.2826

gef.: 534.2827 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 6.11 (2*S*,3*S*,7*S*)-2-(Benzyloxy)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(*N,N*-dide-methyl-*N*-benzyloxycarbonyl- $\alpha$ -D-forosaminyl)-non-5-en ( $\alpha$ -121)



Der Alkohol  $\alpha$ -**120** (107 mg, 209  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wurde in absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) gelöst und bei RT mit 2,6-Lutidin (48.7  $\mu\text{L}$ , 44.8 mg, 418 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlt, TBSOTf (72.0  $\mu\text{L}$ , 82.9 mg, 314  $\mu\text{mol}$ , 1.50 Äq.) zugetropft und für 30 min bei  $-10^\circ\text{C}$  gerührt. Durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) und langsames Erwärmen auf RT wurde die Reaktion abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (23 g, Petrolether / MTBE 5:1) gereinigt und die Zielverbindung als Gemisch der Doppelbindungsisomere (*E*)- $\alpha$ -**121** / (*Z*)- $\alpha$ -**121** ( $\approx$ 7:1, 123 mg, 197  $\mu\text{mol}$ , 94%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.39 (Petrolether / MTBE 3:1).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 252 nm (2.9401), 257 (2.9464).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3321, 2954, 2929, 2856, 1699, 1515, 1455, 1303, 1248, 1120, 1078, 1024, 986, 835, 774, 735, 696.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *E*-Isomer beschrieben):  $\delta$  (ppm) = -0.01, 0.02 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H, 6'-H<sub>3</sub>), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.43 (m<sub>c</sub>, 2 H, 8-H<sub>2</sub>), 1.53 (dt, *J* = 12.1, 7.4 Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 1.67–1.72 (m, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 1.72–1.78 (m, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 2.13 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H<sub>A</sub>), 2.40 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H<sub>B</sub>), 3.30 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4'-H), 3.57 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H, 5'-H), 3.66 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 3.93 (q, *J* = 6.1 Hz, 1 H, 7-H), 4.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H, NH), 4.47 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, OCH<sub>A</sub>Ph), 4.63 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, OCH<sub>B</sub>Ph), 4.85 (s<sub>br</sub>, 1 H, 1'-H), 5.05 (s, 2 H, NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 5.42 (dd, *J* = 15.5, 6.1 Hz, 1 H, 6-H), 5.45–5.52 (m, 1 H, 5-H), 7.16–7.39 (m, 10 H, 2 x Ph-H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *E*-Isomer beschrieben):  $\delta$  (ppm) = -4.7, -4.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.7 (C-9), 15.3 (C-1), 18.1 (C-6'), 18.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (C-3'), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.7 (C-2'), 31.2 (C-8), 31.6 (C-4), 52.3 (C-4'), 66.6 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 68.5 (C-5'), 71.4 (OCH<sub>2</sub>Ph), 74.6 (C-7), 76.0 (C-2), 77.8 (C-3), 94.4 (C-1'), 125.4 (C-5), 127.5, 127.6, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5 (4 x Ph-C<sub>o</sub>, 4 x Ph-C<sub>m</sub>, 2 x Ph-C<sub>p</sub>), 136.2, 139.0 (2 x Ph-C<sub>i</sub>), 155.8 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph).

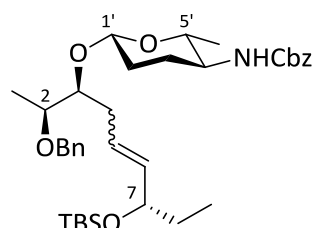
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 648.4 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>36</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>6</sub>Si** (625.91)

ber.: 648.3691

gef.: 648.3694 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

## 6.12 (2*S*,3*S*,7*S*)-2-(Benzyloxy)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(*N,N*-dide-methyl-*N*-benzyloxycarbonyl- $\beta$ -D-forosaminyl)-non-5-en ( $\beta$ -121)



Der Alkohol  $\beta$ -120 (97.1 mg, 190  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wurde in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) gelöst und bei RT mit 2,6-Lutidin (44.2  $\mu$ L, 40.7 mg, 380 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf -10 °C gekühlt, TBSOTf (65.4  $\mu$ L, 75.2 mg, 285  $\mu$ mol,

1.50 Äq.) zugetropft und für 35 min bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (35 mL) und langsames Erwärmen auf RT wurde die Reaktion abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 35 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (23 g, Petrolether / MTBE 5:1) lieferte die gewünschte Verbindung als Gemisch der Doppelbindungsisomere (*E*)- $\beta$ -**121** / (*Z*)- $\beta$ -**121** ( $\approx 7:1$ , 110 mg, 176  $\mu\text{mol}$ , 93%) in Form eines farblosen Öls.

$R_f = 0.33$  (Petrolether / MTBE 3:1).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 252 nm (2.6956), 257 (3.7104).

**IR**:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3326, 2954, 2928, 2855, 1698, 1535, 1455, 1300, 1247, 1160, 1133, 1065, 1025, 985, 834, 774, 734, 696.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *E*-Isomer beschrieben):  $\delta$  (ppm) = -0.01, 0.02 (2 x s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.82 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, 9- $\text{H}_3$ ), 0.86 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.12 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 1- $\text{H}_3$ ), 1.18–1.28 (m, 1 H, 3'- $\text{H}_A$ ), 1.22 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3 H, 6'- $\text{H}_3$ ), 1.41 ( $m_c$ , 1 H, 8- $\text{H}_A$ ), 1.48 (dt,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_B$ ), 1.54–1.63 (m, 1 H, 2'- $\text{H}_A$ ), 1.80 ( $m_c$ , 1 H, 2'- $\text{H}_B$ ), 2.02 ( $m_c$ , 1 H, 3'- $\text{H}_B$ ), 2.21 ( $m_c$ , 1 H, 4- $\text{H}_A$ ), 2.39 (dt,  $J = 11.5, 5.2$  Hz, 1 H, 4- $\text{H}_B$ ), 3.18 ( $m_c$ , 1 H, 5'- $\text{H}$ ), 3.29–3.37 (m, 1 H, 4'- $\text{H}$ ), 3.52 ( $m_c$ , 1 H, 2- $\text{H}$ ), 3.61 ( $m_c$ , 1 H, 3- $\text{H}$ ), 3.91 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H, 7- $\text{H}$ ), 4.37 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1 H, NH), 4.46 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_A\text{Ph}$ ), 4.54 (dd,  $J = 9.2, 1.2$  Hz, 1 H, 1'- $\text{H}$ ), 4.58 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_B\text{Ph}$ ), 5.07 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H,  $\text{NC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.38 (dd,  $J = 15.5, 7.0$  Hz, 1 H, 6- $\text{H}$ ), 5.54–5.63 (m, 1 H, 5- $\text{H}$ ), 7.23–7.36 (m, 10 H, 2 x Ph- $\text{H}_5$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *E*-Isomer beschrieben):  $\delta$  (ppm) = -4.7, -4.2 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.8 (C-9), 15.6 (C-1), 18.2 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.5 (C-6'), 25.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.8 (C-3'), 31.0 (C-2'), 31.2 (C-8), 34.5 (C-4), 52.2 (C-4'), 66.8 ( $\text{NC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71.5 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 75.1, 75.1 (C-7, C-5'), 81.1 (C-3), 102.3 (C-1'), 126.5 (C-5), 127.4, 127.6, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5 (4 x Ph- $\text{C}_o$ , 4 x Ph- $\text{C}_m$ , 2 x Ph- $\text{C}_p$ ), 135.4 (C-6), 138.8, 138.8 (2 x Ph- $\text{C}_i$ ), 155.8 ( $\text{NC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ ).

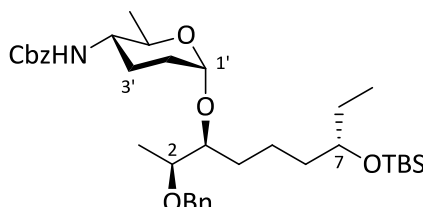
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 648.4 (100) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 1273.8 (25) [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

$C_{36}H_{55}NO_6Si$  (625.91)

ber.: 648.3691

gef.: 648.3700  $[M+Na]^+$  (ESI-HRMS).

### 6.13 (2*S*,3*S*,7*S*)-2-(Benzyloxy)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(*N,N*-dide-methyl-*N*-benzyloxycarbonyl- $\alpha$ -D-forosaminy)-nonan ( $\alpha$ -122)



Das Glykosid  $\alpha$ -**121** (24.0 mg, 38.3  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wurde in absolutem EtOH /  $CH_2Cl_2$  (12:1, 13 mL) gelöst und die Lösung sorgfältig entgast. Es wurde Pt/C (5%ig, 7.50 mg, 1.92  $\mu$ mol, 5.01 Mol%) zugegeben und anschließend unter Rühren für 2 h  $H_2$ -Gas durch das Reaktionsgemisch geleitet. Es wurde über Celite filtriert und der Rückstand mit  $CH_2Cl_2$  (40 mL) gespült. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (6 g, Petrolether / MTBE 5:1) gereinigt. Die Zielverbindung  $\alpha$ -**122** (21.1 mg, 33.6  $\mu$ mol, 88%) konnte als farbloses Öl isoliert werden.

 $R_f$  = 0.43 (Petrolether / MTBE 3:1).MS (ESI):  $m/z$  (%) = 650.4 (100)  $[M+Na]^+$ . $C_{36}H_{57}NO_6Si$  (627.93)

ber.: 650.3847

gef.: 650.3846  $[M+Na]^+$  (ESI-HRMS).

### 6.14 HPLC-Reinigung von (2*S*,3*S*,7*S*)-2-(Benzyloxy)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(*N,N*-didemethyl-*N*-benzyloxycarbonyl- $\alpha$ -D-forosaminy)-nonan ( $\alpha$ -122)

Verbindung  $\alpha$ -**122** (90.0 mg, 143  $\mu$ mol) wurde in einem Gemisch aus *n*-Hexan /  $CH_2Cl_2$  (1:1, 700  $\mu$ L) gelöst. Je 150  $\mu$ L dieser Probenlösung (entsprechend 19.3 mg bzw. 30.6  $\mu$ mol der Verbindung) wurden in das präparative HPLC-System (Säule: Chiralpak<sup>®</sup>

IA, 250 × 20 mm, Partikelgröße: 5 µm, mobile Phase: *n*-Hexan / 2-Propanol = 98:2, Fluss: 18 mL / min, Druck: 6.1 MPa) injiziert. Fraktioniertes Auffangen des Eluats (UV-Detektor: 210 nm) lieferte die enantiomerenreine Verbindung **α-122**.

Analytische Daten für **α-122**:

<b>HPLC</b> (präparativ):	$t_R$ :	8.55 min
	Fraktion:	8.20–10.8 min
<b>HPLC</b> (analytisch):	Säule:	Chiralpak® IA
	Eluens:	<i>n</i> -Hexan / 2-Propanol = 98:2
	Fluss:	0.8 mL / min
	$t_R$ :	9.92 min.

$[\alpha]_D^{20} = +63.2^\circ$  ( $c = 0.210$ , CHCl<sub>3</sub>).

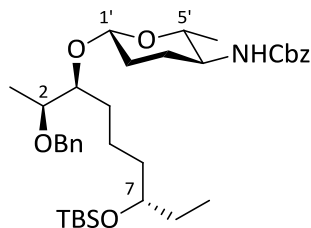
**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 252 nm (2.6146), 258 (2.661).

**IR**:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3316, 2929, 2856, 1698, 1533, 1455, 1384, 1303, 1248, 1120, 1094, 1073, 1022, 987, 834, 772, 734, 696.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.00, 0.01 (2 x s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.03 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H, 6'-H<sub>3</sub>), 1.15 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.17–1.25 (m, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 1.32–1.46 (m, 6 H, 4-H<sub>A</sub>, 5-H<sub>B</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>), 1.54 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 1.57–1.64 (m, 1 H, 4-H<sub>B</sub>), 1.68–1.81 (m, 3 H, 2'-H<sub>2</sub>, 3'-H<sub>B</sub>), 3.32 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4'-H), 3.54 (m<sub>c</sub>, 2 H, 7-H, 5'-H), 3.62 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H, 3-H), 4.21 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, NH), 4.49 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H, OCH<sub>A</sub>Ph), 4.61 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H, OCH<sub>B</sub>Ph), 4.82 (s<sub>br</sub>, 1 H, 1'-H), 5.06 (s, 2 H, NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 7.17–7.38 (m, 10 H, 2 x Ph-H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -4.5, -4.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.5 (C-9), 14.9 (C-1), 18.1 (C-6'), 18.1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.3 (C-5), 25.8 (C-3'), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.9 (C-4), 29.8 (C-8), 29.8 (C-2'), 36.8 (C-6), 52.4 (C-4'), 66.7 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 68.7 (C-5'), 71.2 (OCH<sub>2</sub>Ph), 73.4 (C-7), 75.9 (C-2), 79.0 (C-3), 95.8 (C-1'), 127.5, 127.5 128.0, 128.1 128.3, 128.5 (4 x Ph-C<sub>o</sub>, 4 x Ph-C<sub>m</sub>, 2 x Ph-C<sub>p</sub>), 136.5, 138.9 (2 x Ph-C<sub>i</sub>), 155.7 (NC(O)OCH<sub>2</sub>Ph).

### 6.15 (2*S*,3*S*,7*S*)-2-(Benzyloxy)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(*N,N*-dide-methyl-*N*-benzyloxycarbonyl- $\beta$ -D-forosaminyl)-nonan ( $\beta$ -122)



Das Glykosid  $\beta$ -**121** (76.8 mg, 123  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wurde in absolutem EtOH (30 mL) gelöst und die Lösung sorgfältig entgast. Es wurde PtO<sub>2</sub> (4.20 mg, 18.4  $\mu$ mol, 15.0 Mol%) zugegeben und anschließend unter Rühren für 2 h durchgehend H<sub>2</sub>-Gas durch das Reaktionsgemisch geleitet. Es wurde über Celite filtriert und der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) gespült. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet und nach säulen-chromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (6 g, Petrol-ether / MTBE 5:1) wurde die Zielverbindung  $\beta$ -**122** (56.8 mg, 90.5  $\mu$ mol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.36 (Petrolether / MTBE 3:1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 650.4 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 1277.8 (64) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**C**<sub>36</sub>**H**<sub>57</sub>**NO**<sub>6</sub>**Si** (627.93)

ber.: 650.3847

gef.: 650.3847 [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 6.16 HPLC-Reinigung von (2*S*,3*S*,7*S*)-2-(Benzyloxy)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(*N,N*-didemethyl-*N*-benzyloxycarbonyl- $\beta$ -D-forosaminyl)-nonan ( $\beta$ -122)

Verbindung  $\beta$ -**122** (75.0 mg, 119  $\mu$ mol) wurde in einem Gemisch aus *n*-Hexan / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 500  $\mu$ L) gelöst. Je 50  $\mu$ L dieser Probenlösung (entsprechend 7.5 mg bzw. 11.9  $\mu$ mol der Verbindung) wurden in das präparative HPLC-System (Säule: Chiralpak<sup>®</sup> IA, 250  $\times$  20 mm, Partikelgröße: 5  $\mu$ m, mobile Phase: *n*-Hexan / 2-Propanol = 98:2, Fluss: 18 mL / min, Druck: 5.9 MPa) injiziert. Fraktioniertes Auffangen des Eluats (UV-Detektor: 210 nm) lieferte die enantiomerenreine Verbindung  $\beta$ -**122**.



Analytische Daten für  $\beta$ -122:

<b>HPLC</b> (präparativ):	$t_R$ :	12.45 min
	Fraktion:	12.0–15.4 min
<b>HPLC</b> (analytisch):	Säule:	Chiralpak® IA
	Eluens:	<i>n</i> -Hexan / 2-Propanol = 98:2
	Fluss:	0.8 mL / min
	$t_R$ :	14.57 min.

$[\alpha]_D^{20} = -13.8^\circ$  ( $c = 0.305$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

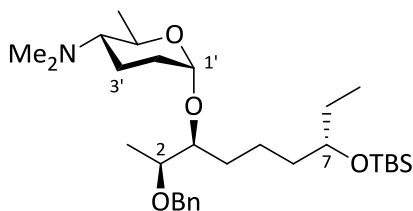
**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 206 nm (4.1961), 258 (2.1153).

**IR**:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3318, 2951, 2928, 2855, 1697, 1535, 1455, 1299, 1248, 1161, 1131, 109, 1064, 1025, 987, 834, 772, 735, 696.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.09, 0.14 (2 x s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.80 ( $m_c$ , 1 H, 3'-H<sub>A</sub>) 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 1.03 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.09 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.29 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H, 6'-H<sub>3</sub>), 1.47–1.71 (m, 10 H, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>A</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 3'-H<sub>B</sub>), 1.85 ( $m_c$ , 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.81 ( $m_c$ , 1 H, 5'-H), 3.40 ( $m_c$ , 1 H, 4'-H), 3.51 ( $m_c$ , 1 H, 2-H), 3.62 ( $m_c$ , 1 H, 7-H), 3.75 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H, NH), 3.85 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 4.36 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_A\text{Ph}$ ), 4.49 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_B\text{Ph}$ ), 4.54 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, 1'-H), 5.06 (s, 2 H,  $\text{NC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7.00–7.34 (m, 10 H, 2 x Ph-H<sub>5</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = -4.3, -4.2 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.6 (C-9), 15.6 (C-1), 18.2 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.6 (C-6'), 21.5 (C-5), 26.0 (C-2'), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.9 (C-8), 29.9 (C-3'), 31.1 (C-4), 36.8 (C-6), 52.3 (C-4'), 66.8 ( $\text{NC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71.4 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 73.5 (C-7), 75.1 (C-5'), 77.3 (C-2), 80.3 (C-3), 101.6 (C-1'), 127.4, 127.5, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4 (4 x Ph-C<sub>o</sub>, 4 x Ph-C<sub>m</sub>, 2 x Ph-C<sub>p</sub>), 136.3, 138.8 (2 x Ph-C<sub>i</sub>), 155.7 ( $\text{NC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ ).

### 6.17 (2S,3S,7S)-2-(Benzyloxy)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-( $\alpha$ -D-forosaminyl)-nonan ( $\alpha$ -123)



Eine Lösung von Verbindung  $\alpha$ -**122** (57.0 mg, 90.8  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) und 37%iger wässriger Formaldehydlösung (67.6  $\mu$ L, 73.7 mg, 908  $\mu$ mol, 10.0 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch aus absolutem MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc (3:1:1, 5 mL) wurde sorgfältig entgast. Es wurde Pd/C (10%ig, 19.3 mg, 18.2  $\mu$ mol, 20.0 Mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch in einer *Parr*-Apparatur bei RT für 20 h in einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (55 psi  $\approx$  3.8 bar) geschüttelt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) gespült. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (7 g, EtOAc / MeOH 98:2) gereinigt. Die Zielverbindung  $\alpha$ -**123** (39.0 mg, 74.7  $\mu$ mol, 82%) konnte als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f$  = 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9:1).

$[\alpha]_D^{20}$  = +65.9 ° ( $c$  = 0.395, CHCl<sub>3</sub>).

IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2923, 2856, 2825, 2770, 1454, 1379, 1361, 1253, 1233, 1122, 1067, 1035, 1002, 985, 834, 772, 733, 696.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.00, 0.01 (2 x s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.11 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3 H, 6'-H<sub>3</sub>), 1.13–1.18 (m, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 1.18 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.34–1.47 (m, 6 H, 4-H<sub>A</sub>, 5-H<sub>B</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>), 1.57–1.66 (m, 3 H, 4-H<sub>B</sub>, 2'-H<sub>A</sub>, 3'-H<sub>A</sub>), 1.66–1.74 (m, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 1.88 (m, 1 H, 2'-H<sub>B</sub>), 2.15–2.20 (m, 1 H, 4'-H), 2.18 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.53 (m<sub>c</sub>, 1 H, 7-H), 3.64 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 3.66–3.71 (m, 1 H, 2-H), 3.79 (dq,  $J$  = 9.8, 6.2 Hz, 1 H, 5'-H), 4.52 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1 H, OCH<sub>A</sub>Ph), 4.59 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1 H, OCH<sub>B</sub>Ph), 4.78 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H, 1'-H), 7.22–7.34 (m, 5 H, Ph-H<sub>5</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -4.3, -4.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.6 (C-9), 14.6 (C-1), 15.0 (C-3'), 18.2 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.8 (C-6'), 22.0 (C-5), 26.0 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.9 (C-4), 29.9 (C-8), 30.5 (C-2'), 36.9 (C-6), 40.7 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 65.5 (C-4'), 67.3 (C-5'), 71.0 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 73.4 (C-7), 75.6 (C-2), 79.3 (C-3), 97.0 (C-1'), 127.3 (Ph-C<sub>p</sub>), 127.5 (2 x Ph-C<sub>o</sub>), 128.2 (2 x Ph-C<sub>m</sub>), 138.8 (Ph-C<sub>i</sub>).

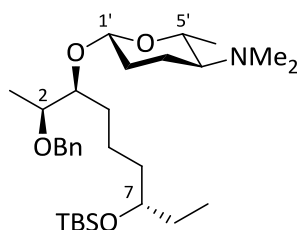
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 522.4 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 544.4 (33)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{55}\text{NO}_4\text{Si}$  (521.85)

ber.: 522.3973

gef.: 522.3976  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ESI-HRMS).

### 6.18 (2S,3S,7S)-2-(Benzyloxy)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-( $\beta$ -D-forosaminyl)-nonan ( $\beta$ -123)



Eine Lösung von Verbindung  $\beta$ -122 (105 mg, 167  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und 37%iger wässriger Formaldehydlösung (125  $\mu\text{L}$ , 136 mg, 1.67 mmol, 10.0 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch aus absolutem MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / EtOAc (3:1:1, 15 mL) wurde sorgfältig entgast. Es wurde Pd/C (10%ig, 35.6 mg, 33.4  $\mu\text{mol}$ , 20.0 Mol%) zugegeben und das Reaktionsgemisch in einer Parr-Apparatur bei RT für 22 h in einer  $\text{H}_2$ -Atmosphäre (55 psi  $\approx$  3.8 bar) geschüttelt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) gespült und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (23 g, EtOAc / MeOH 98:2) lieferte die Titelverbindung  $\beta$ -123 (50.4 mg, 133  $\mu\text{mol}$ , 80%) als gelbliches Öl.

$R_f$  = 0.51 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 9:1).

$[\alpha]_D^{20} = -10.1^\circ$  ( $c = 0.355$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2928, 2856, 2825, 2781, 1454, 1371, 1253, 1163, 1123, 1065, 1005, 988, 834, 772, 733, 696.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.01, 0.02 (2 x s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H, 6'-H<sub>3</sub>), 1.25–1.48 (m, 8 H, 4-H<sub>A</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 3'-H<sub>A</sub>), 1.49–1.58 (m, 2 H, 4-H<sub>B</sub>, 2'-H<sub>A</sub>), 1.78 (m<sub>C</sub>, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 1.85 (m<sub>C</sub>, 1 H, 2'-H<sub>B</sub>), 2.15–2.20 (m, 1 H, 4'-H), 2.20 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.40 (dq, *J* = 9.4, 6.1 Hz, 1 H, 5'-H), 3.53 (m<sub>C</sub>, 2 H, 2-H, 7-H), 3.62 (m<sub>C</sub>, 1 H, 3-H), 4.46 (dd, *J* = 9.4, 1.9 Hz, 1 H, 1'-H), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, OCH<sub>A</sub>Ph), 4.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, OCH<sub>B</sub>Ph), 7.23–7.34 (m, 5 H, Ph-H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -4.3, -4.2 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.6 (C-9), 15.5 (C-1), 18.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.5 (C-3'), 19.1 (C-6'), 21.6 (C-5), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.9 (C-4), 31.0 (C-2'), 31.5 (C-8), 36.9 (C-6), 40.7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 65.0 (C-4'), 71.4 (OCH<sub>2</sub>Ph), 73.5 (C-2), 73.6 (C-5'), 77.1 (C-7), 80.0 (C-3), 101.9 (C-1'), 127.3 (Ph-C<sub>p</sub>), 127.5 (2 x Ph-C<sub>o</sub>), 128.2 (2 x Ph-C<sub>m</sub>), 138.9 (Ph-C<sub>i</sub>).

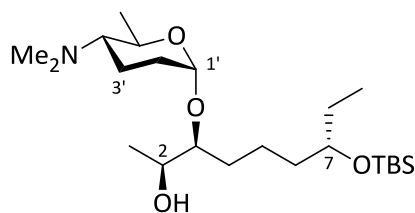
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 522.4 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 1043.8 (45) [2M+H]<sup>+</sup>, 1065.8 (25) [2M+Na]<sup>+</sup>, 544.4 (18) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>30</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>4</sub>Si** (521.85)

ber.: 522.3973

gef.: 522.3972 [M+H]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 6.19 (2*S*,3*S*,7*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(α-D-forosaminyl)-nonan-2-ol (α-103)



Es wurde NH<sub>3</sub>-Gas (30 mL) kondensiert und bei -78 °C mit Lithium-Granulat (28.0 mg, 4.03 mmol, 62.8 Äq.) versetzt. Die tiefblaue Lösung wurde tropfenweise mit dem benzylgeschützten Alkohol α-**123** (33.5 mg, 64.2 μmol, 1.00 Äq.), gelöst in absolutem THF (1.5 mL), versetzt und anschließend für 1 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von MeOH (3 mL) beendet (Entfärbung) und überschüssiges NH<sub>3</sub> durch langsames Erwärmen auf RT verdampft. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch säulenchromatographische

Reinigung an Kieselgel (23 g, EtOAc / MeOH 99:1) gereinigt. Die Zielverbindung  $\alpha$ -**103** (25.1 mg, 58.1  $\mu$ mol, 91%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.25$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9:1).

$[\alpha]_D^{20} = +39.9^\circ$  ( $c = 0.380$ , CHCl<sub>3</sub>).

IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3429, 2929, 2856, 2826, 2781, 1461, 1379, 1363, 1254, 1233, 1119, 1066, 1049, 1035, 988, 834, 772.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.01 (2 x s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 9-H<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H, 6'-H<sub>3</sub>), 1.22 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H, 1-H<sub>3</sub>), 1.22–1.26 (m, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 1.33–1.52 (m, 7 H, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>B</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>), 1.63 (dt,  $J = 7.1, 3.5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 1.66–1.74 (m, 2 H, 2'-H<sub>A</sub>, 3'-H<sub>B</sub>), 1.85–1.90 (m, 1 H, 2'-H<sub>B</sub>), 2.18–2.25 (m, 1 H, 4'-H), 2.22 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.27 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 3.54 (m<sub>c</sub>, 1 H, 7-H), 3.67 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 3.73 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 3.93 (dq,  $J = 9.8, 6.2$  Hz, 1 H, 5'-H), 4.79 (s<sub>br</sub>, 1 H, 1'-H).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -4.4, -4.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.6 (C-9), 14.9 (C-3'), 18.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.0 (C-6'), 19.2 (C-1), 21.2 (C-5), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.9 (C-4), 30.5 (C-2'), 31.0 (C-8), 36.7 (C-6), 40.8 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 65.3 (C-4'), 68.2 (C-5'), 69.9 (C-2), 73.4 (C-7), 85.4 (C-3), 97.2 (C-1').

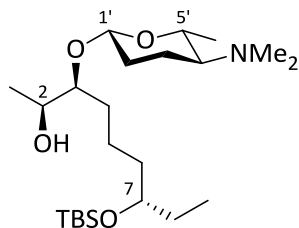
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 432.4 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 885.7 (43) [2M+H]<sup>+</sup>, 454.3 (23) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>23</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>4</sub>Si** (431.73)

ber.: 432.3504

gef.: 432.3504 [M+H]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

**6.20 (2S,3S,7S)-7-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(β-D-forosaminyloxy)-nonan-2-ol (β-103)**



Es wurde  $\text{NH}_3$ -Gas (20 mL) kondensiert und bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit Lithium-Granulat (49.0 mg, 7.06 mmol, 53.1 Äq.) versetzt. Die tiefblaue Lösung wurde tropfenweise mit dem benzylgeschützten Alkohol  $\beta$ -**123** (69.3 mg, 133  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.), gelöst in absolutem THF (1.5 mL), versetzt und anschließend für 1 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von MeOH (5 mL) beendet (Entfärbung) und überschüssiges  $\text{NH}_3$  durch langsames Erwärmen auf RT verdampft. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (23 g, EtOAc / MeOH 99:1) gereinigt. Die Zielverbindung  $\beta$ -**103** (49.5 mg, 115  $\mu\text{mol}$ , 86%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.16$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 9:1).

$[\alpha]_D^{20} = +3.7^\circ$  ( $c = 0.375$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3435, 2928, 2856, 2828, 2781, 1461, 1370, 1253, 1163, 1123, 1065, 1005, 988, 834, 772.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.01 (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 9- $\text{H}_3$ ), 0.85 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.13 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H, 1- $\text{H}_3$ ), 1.25 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H, 6'- $\text{H}_3$ ), 1.29–1.36 (m, 2 H, 5- $\text{H}_A$ , 6- $\text{H}_A$ ), 1.37–1.48 (m, 5 H, 4- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_B$ , 6- $\text{H}_B$ , 3'- $\text{H}_A$ ), 1.48–1.57 (m, 3 H, 8- $\text{H}_2$ , 2'- $\text{H}_A$ ), 1.83 (ddd,  $J = 12.6, 7.1, 3.6$  Hz, 1 H, 3'- $\text{H}_B$ ), 1.88 (ddd,  $J = 12.6, 5.6, 3.4$  Hz, 1 H, 2'- $\text{H}_B$ ), 2.16–2.22 (m, 1 H, 4'- $\text{H}$ ), 2.20 (s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.89 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H, OH), 3.38 ( $m_c$ , 1 H, 3- $\text{H}$ ), 3.48 (dq,  $J = 9.4, 6.2$  Hz, 1 H, 5'- $\text{H}$ ), 3.54 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 1 H, 7- $\text{H}$ ), 3.64 (quint,  $J = 6.4$  Hz, 1 H, 2- $\text{H}$ ), 4.48 (dd,  $J = 9.6, 2.0$  Hz, 1 H, 1'- $\text{H}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -4.3, -4.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.6 (C-9), 18.2 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.5 (C-3'), 19.1 (C-6'), 19.4 (C-1), 21.4 (C-5), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.9 (C-4), 31.3 (C-2'),

31.4 (C-8), 36.8 (C-6), 40.7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 64.8 (C-4'), 69.1 (C-2), 73.4 (C-7), 74.0 (C-5'), 83.7 (C-3), 100.7 (C-1').

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 432.4 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 885.7 (23) [2M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>23</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>4</sub>Si** (431.73)

ber.: 432.3504

gef.: 432.3507 [M+H]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).





## G. ANHANG

### 1 Abkürzungen und Akronyme

Å	Ångström ( $10^{-10}$ m)
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
aq.	wässrig
atm	Atmosphäre
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
Cbz	Benzyloxycarbonyl
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
d	Tag
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	Direkte Chemische Ionisation
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan
d. h.	das heißt
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMI	Demethylierungsinhibitoren
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.s.	Diastereoselektivität
EA	<i>Evans</i> -Auxiliar
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation

ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde
HBK	<i>Herrmann-Beller-Katalysator</i>
HMBC	<i>heteronuclear multiple-bond correlation</i>
HOAc	Eisessig
HPLC	<i>high performance (pressure) liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>heteronuclear single-quantum correlation</i>
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>ipso</i>
Inj.	Injektion
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot-Spektroskopie
kat.	katalytische Mengen
KHMDS	Kalium-bis-(trimethylsilyl)amid
konz.	konzentriert
L	Ligand
LC <sub>50</sub>	<i>lethal concentration</i> ; Toxinkonzentration in Luft, Wasser oder Boden, bei der 50% der Versuchstiere sterben
LD <sub>50</sub>	<i>lethal dose</i> ; verabreichte Einzeldosis, bei der 50% der Versuchstiere sterben
Lsg.	Lösung
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Molar
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute
Ms	Mesyl (Methansulfonyl)

---

MS	Molsieb
MS	Massenspektrometrie
MsCl	Methansulfonsäurechlorid
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
<i>n</i>	normal, unverzweigt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i>
NOESY	NOE-Spektroskopie
Nu	Nucleophil
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PG	<i>protecting group</i> (Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	<i>parts per million</i>
PS	<i>Polymer supportet</i> (Polymer-gebunden)
Pv	Pivaloyl
quant.	quantitativ
R	Organischer Rest
R <sub>f</sub>	Retentionswert für DC
<i>rac</i>	racemisch
Rham	2,3,4-Tri- <i>O</i> -methyl-L-rhamnopyranosyl
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
T	Temperatur
<i>t</i>	<i>tertiär</i>
t <sub>R</sub>	Retentionszeit für HPLC
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl

<i>tert</i>	tertiär
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TfO <sub>2</sub>	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydro-2-pyranyl
TMI	5,6,7-Trimethoxy-1 <i>H</i> -indol
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl (Toluolsulfonyl)
TsCl	Toluolsulfonsäurechlorid
TsOH	Toluolsulfonsäure
UV	Ultraviolett-Spektroskopie
X	Halogenid
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
2,4-D	2,4-Dichlorphenoxyessigsäure

## 2 Literatur

- <sup>1</sup> J. Stetter, F. Lieb, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1792–1812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1724–11744.
- <sup>2</sup> W. Schwab, *Pharm. uns. Zeit* **2000**, *2*, 107–114.
- <sup>3</sup> a) C. Fest, K. J. Schmidt; *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Bd. 1* (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1970**, S. 246–453;  
b) M. Eto, *Organophosphorous Pesticides: Organic and Biological Chemistry*, CRC, Cleveland, Ohio, **1974**.
- <sup>4</sup> a) K. Mellanby, *The DDT Story*, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Großbritannien, **1992**; b) R. G. Beatty, *The DDT Myth*, John Day, New York, **1973**; c) H. Röchling; *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Bd. 1* (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1970**, S. 121–129.
- <sup>5</sup> R. Wegler, L. Eue; *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Bd. 5* (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1977**, S. 180–191.
- <sup>6</sup> W. Krämer; *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel* (Hrsg.: K. H. Büschel), Springer, Stuttgart, **1977**, S. 137.
- <sup>7</sup> M. Perugini, M. Cavaliere, A. Giammarino, P. Mazzone, V. Olivieri, M. Amorena, *Chemosphere* **2004**, *57*, 391–400.
- <sup>8</sup> M. Zumbado, M. Goethals, E. E. Álvarez-León, O. P. Luzardo, F. Cabrera, L. Serra-Majem, L. Dominguez-Boada, *Sci. Total Environ.* **2005**, *339*, 49–62.
- <sup>9</sup> R. Carson, *Silent Spring*, Houghton Mifflin, Boston, **1962**.
- <sup>10</sup> Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates.
- <sup>11</sup> Pressemitteilung Nr. 169 des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (31.08.2011).
- <sup>12</sup> M. Henningsen, *Chem. uns. Zeit* **2003**, *27*, 98–111.

- <sup>13</sup> Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (Hrsg.): *Statistisches Jahrbuch über Ernährung, Landwirtschaft und Forsten der Bundesrepublik Deutschland Jahrgang 2010*, NW-Verlag, **2011**.
- <sup>14</sup> H. Sauter, W. Steglich, T. Anke, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1416–1438.
- <sup>15</sup> T. Seitz, M. G. Hoffmann, H. Krähmer, *Chem. uns. Zeit* **2003**, *37*, 112–126.
- <sup>16</sup> J. Davies, J. C. Casaley, *Pestic. Sci.* **1999**, *55*, 1043–1058.
- <sup>17</sup> M. Beckmann, K.-J. Haack, *Chem. uns. Zeit* **2003**, *37*, 88–97.
- <sup>18</sup> Dieses Kapitel wurde in Anlehnung an folgende Arbeiten verfasst: a) G. Brasche, *Dissertation*, Göttingen **2005**; b) C. Stadler, *Dissertation*, Göttingen **2006**; c) A. Grube, *Dissertation*, Göttingen **2007**, N. Böhnke, *Dissertation*, Göttingen **2007**.
- <sup>19</sup> Eine hervorragende Übersicht liefert: H. A. Kirst, *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 101–111.
- <sup>20</sup> F. P. Mertz, R. C. Yao, *Int. J. Syst. Bacteriol.* **1990**, *40*, 34–39.
- <sup>21</sup> M. Bertasso, M. Holzenkämpfer, A. Zeeck, E. Stackebrandt, W. Beil, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 365–371.
- <sup>22</sup> H. Seto, H. Yonehara, S. Aizawa, H. Akutsu, J. Clardy, E. Arnold, M. Tanabe, S. Urano, *Chem. Abstr.* **1980**, *92*, 211459u.
- <sup>23</sup> P. Lewer, D. R. Hahn, L. L. Karr, D. O. Duebelbeis, J. R. Gilbert, G. D. Crouse, T. Worden, T. C. Sparks, P. McKamey, R. Edwards, P. R. Graupner, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4185–4196.
- <sup>24</sup> T. Perry, J. A. McKenzie, P. Batterham, *Insect. Biochem. Molec. Biol.* **2007**, *37*, 184–188.
- <sup>25</sup> G. B. Watson, *Pest. Biochem. Physiol.* **2009**, *71*, 20–28.
- <sup>26</sup> N. Orr, A. J. Shaffner, K. Richey, G. D. Crouse, *Pest. Biochem. Physiol.* **2009**, *95*, 1–5.
- <sup>27</sup> T. C. Sparks, J. J. Sheets, J. R. Skomp, T. V. Worden, M. B. Hertlein, D. Bellows, S. Thibault, L. Wally, *Proc. Beltwide Cotton Production Conf.* **1997**, 1259–1264.
- <sup>28</sup> G. D. Thompson, R. Dutton, T. C. Sparks, *Pest. Manag. Sci.* **2000**, *56*, 696–702.

- 29 T. C. Sparks, G. D. Crouse, G. Durst, *Pest, Manag. Sci.* **2001**, *57*, 896–905.
- 30 BienSchV 1992; Bienenschutzverordnung vom 22. Juli 1992 (BGBl. I S.1420).
- 31 E. I. Rabea, H. M. Nasr, M. E. I. Badaway, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **2010**,  
58, 722–732.
- 32 M. Miles, *Bull. Insectol.* **2003**, *56*, 119–124.
- 33 S. Liu, Q. X. Li, *Chemosphere* **2004**, *56*, 1121–1127.
- 34 a) M. D. K. Markussen, M. Kristensen, *Pest. Manag. Sci.* **2012**, *68*, 75–82; b) T.  
Shono, J. G. Scott, *Pestic. Biochem. Physiol.* **2003**, *75*, 1–7; c) H. P. Young, W. B.  
Bailey, R. M. Roe, T. Iwasa, T. C. Sparks, *Proc. Beltwide Cotton Production Conf.*  
**2001**, S. 1167–1171; d) C. F. Wyuss, H. P. Young, J. Shukla, R. M. Roe, *Crop.*  
*Protect.* **2003**, *22*, 307–314; e) W. D. Bailey, H. P. Young, R. M. Roe, *Proc.*  
*Beltwide Cotton Production Conf.* **1999**, S. 1221–1224.
- 35 a) J. K. Moulton, D. A. Pepper, T. J. Dennehy, *Proc. Beltwide Cotton Production*  
*Conf.* **1999**, S. 884–889; b) J. K. Moulton, D. A. Pepper, T. J. Dennehy, *Pest*  
*Manag. Sci.* **2000**, *56*, 842–848; c) J.-Z. Zhao, Y.-X. Li, H. L. Collins, L. Gusukuma-  
Minuto, R. F. L. Mau, G. D. Thompson, A. M. Shelton, *J. Econ. Entomol.* **2002**,  
*95*, 430–436; d) A. H. Sayyed, D. Omar, D. J. Wright, *Pest. Manag. Sci.* **2004**, *60*,  
827–832.
- 36 T. C. Sparks, P. B. Anzeveno, J. G. Martynow, J. Gifford, M. B. Hertlein, T. V.  
Worden, H. A. Kirst, *Pest. Biochem. Physiol.* **2000**, *67*, 103–110.
- 37 L. C. Creemer, H. A. Kirst, J. W. Paschal, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 795–800
- 38 G. D. Crouse, T. C. Sparks, J. Schoonover, J. Gifford, J. Dripps, T. Bruce, L. J.  
Larson, J. Garlich, C. Hatton, R. L. Hill, T. V. Worden, J. G. Martynow, *Pest,*  
*Manag. Sci.* **2001**, *57*, 177–185.
- 39 J. E. Dripps, B. Olson, T. C. Sparks, G. D. Crouse, *Plant Health Progress* **2008**,  
(22. August 2008).
- 40 L. Besard, V. Mommaerts, G. Abdu-Alla, G. Smagghe, *Pest. Manag. Sci.* **2011**,  
*67*, 541–547.

- 41 J. Daeuble, T. C. Sparks, P. Johnson, P. R. Graupner, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4197–4205.
- 42 H. J. Kim, M. W. Ruzsyczky, S. Choi, Y. Liu, H. Liu, *Nature* **2011**, *473*, 109–112.
- 43 H. J. Kim, J. A. White-Phillip, Y. Ogasawara, N. Shin, E. A. Isiorho, H.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2901–2903.
- 44 Für synthetische Beispiele siehe: C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4069–4084.
- 45 D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513.
- 46 a) L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, G. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2543–2552; b) L. A. Paquette, I. Collado, M. Purdie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2553–2562; c) L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, G. F. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1271–1274.
- 47 a) D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3157–3160; b) D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11955–11959.
- 48 Übersichten zu Dominoreaktionen bieten: a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163.
- 49 S. Goldstein, P. Vannes, C. Houge, A. M. Frisque-Hesbain, C. Wiaux-Zamar, L. Ghosez, G. Germain, J. P. Declercq, M. Van Meerssche, J. M. Arrieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4616–4618.
- 50 L. F. Tietze, G. Brasche, A. Grube, N. Böhnke, C. Stadler, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8543–8563.
- 51 D. S. Breslow, E. Baumgarten, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1280–1288.
- 52 D. N. Harpp, L. Q. Bao, C. J. Black, J. G. Gleason, R. A. Smith, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3420–3427.



- 53 I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Wiley-VCH, Weinheim, **1990**.
- 54 B. B. Snider, B. A. McCarthy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9447–9452.
- 55 a) P. J. Kocięński, *Protecting Groups, 3rd Ed.*, Thieme, Stuttgart, New York, **2003**; b) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Inc, New York, **1999**.
- 56 Zur Darstellung des Isoharnstoffs siehe: E. Schmidt, F. Moosmüller, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *597*, 235–240.
- 57 G. Capozzi, C. Ciampi, G. Delogu, S. Menichetti, C. Nativi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8787–8792.
- 58 R. M. Giuliano, S. Kasperowicz, *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, 252–257.
- 59 R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763–765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731–732.
- 60 H. J. Schuster, *Dissertation*, Göttingen **2008**.
- 61 A. Speicher, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 162–168.
- 62 J. C. Conway, P. Quayle, A. C. Reagan, C. J. Urch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910–11923.
- 63 P. Renaud, A. Stojanovic, K. Schenk, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 268–284.
- 64 H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247–2250.
- 65 S. Dietz, *Dissertation*, Göttingen **2011**.
- 66 a) L. F. Tietze, N. Böhnke, S. Dietz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2948–2950; b) L. F. Tietze, S. Dietz, N. Böhnke, M. A. Düfert, I. Objartel, D. Stalke, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6574–6580.
- 67 H. Tanaka, A. Yoshizawa, T. Takahaschi, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2557–2559.
- 68 Für eine Übersicht siehe: a) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140; b) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923; c) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043.

- <sup>69</sup> a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976; b) für eine Übersicht siehe: A. Pfenninger, *Synthesis* **1986**, *2*, 89–116.
- <sup>70</sup> C. M. König, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4777–4779.
- <sup>71</sup> D. Lutz, A. Güldner, R. Thums, P. Schreier, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 783–792.
- <sup>72</sup> G. Sabitha, B. Vangala, S. Siva Sankara Reddy, J. S. Yadav, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 329–338.
- <sup>73</sup> R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- <sup>74</sup> Für eine Übersicht siehe: a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; b) B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, *6*, 357–402.
- <sup>75</sup> A. B. Smith III, C. M. Adams, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 365–377.
- <sup>76</sup> Für Beispiele siehe: a) D. S. Pisoni, D. B. Silva, R. A. Schenato, M. A. Ceschi, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *14*, 652–657; b) H. Takayanagi, Y. Kitano, Y. Morinaka, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2700–2706.
- <sup>77</sup> a) K. C. Nicolaou, X.-S. Peng, Y.-P. Sun, D. Polet, B. Zou, C. S. Lim, D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10587–10597; b) M. E. Jung, B. A. Duclos, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9321–9334.
- <sup>78</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Arnarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Ed., Pergamon Press, Oxford, **1988**.

### 3 Danksagung

Wer glaubt, dass ein solch großes Unterfangen wie eine Doktorarbeit die Leistung einer einzelnen Person ist, der irrt sich. Um diese Aufgabe erfolgreich bestehen zu können, benötigt man neben dem chemischen Können und Wissen die Hilfe zahlreicher Leute, die einen auf verschiedene Art und Weise unterstützen.

Ein großer Dank gilt deshalb den analytischen Abteilungen des Instituts für Organische und Biomolekulare Chemie. Die Mitarbeiter der NMR-Abteilung Herr Reinhard Machinek, Frau Evelyn Pfeil, Frau Christiane Siebert, Herr Martin Weitemeyer und Frau Carola Zolke haben sowohl für die sorgfältige Aufnahme meiner NMR-Spektren als auch für die Erfüllung zahlreicher Sonderwünsche gesorgt. Auch bei den Mitarbeitern der Abteilung Massenspektrometrie Herrn Holm Frauendorf, Frau Gabriele Krökel, Frau Györgyi Sommer-Udvarnoki und Herrn Frank Hambloch bedanke ich mich für ihre stets freundliche, hilfsbereite Art und die Aufnahme meiner gefühlt unendlichen Zahl an Massenspektren. Besonders während der letzten Phase meiner Arbeit wart ihr eine große Unterstützung! Viel Arbeit hat mir auch Herr Olaf Senge abgenommen, indem er einen Großteil meiner *ee*-Werte per GC oder HPLC bestimmt hat.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe Herrn Rupert Schrommek und Herrn Holger Tucholla sowie allen Mitarbeitern der Werkstätten.

Unserer Sekretärin Frau Sabine Schacht möchte ich an dieser Stelle dafür danken, dass sie zu jeder Zeit den nötigen Durchblick im Chaos der Bürokratie hatte, Frau Martina Pretor danke ich für die Lösung meiner auftretenden PC-Probleme. Bei den Mitgliedern der Abteilung Tietze bedanke ich mich für die nette Arbeitsatmosphäre, besonderer Dank gilt dabei allen Weggefährten auf dem Gebiet der Spinosyne. Auch Daniel und seiner gesamten Abteilung danke ich für die vielen nützlichen Tipps und Ratschläge.

Für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Christoph „Heiko“ Eichhorst, Sven „Rapunzel“ Heidemann, Stefan Jackenkroll und Johannes Reiner

sowie Tanja und Carolin Scheffer. Falls sich immer noch irgendwo Fehler eingeschlichen haben sollten, kann das auf jeden Fall nicht an euch gelegen haben!

Glücklicherweise bestand mein Leben in den letzten 8 ½ Jahren nicht ausschließlich aus Chemie, Laboralltag und Uni. In dieser langen Zeit in Göttingen habe ich viele neue Freundschaften geschlossen und tolle, einzigartige Menschen kennengelernt. Die unzähligen lustigen Abende und auch Nächte werde ich niemals vergessen. Vielen Dank Alex, Annika, Arne, Claudia, Elli, Francesco, Frank, Frerk, Futti, Hannes, Julle, Jerome, Kiggi, Lennart, Nico, Stefan, Tilli, Wimbi oder wie ihr alle heißt. Aus dieser langen Liste möchte ich vor allem Arne, Frank, Futti und Julle hervorheben, mit denen ich seit Beginn meines Studiums durch Dick und Dünn gegangen bin. Ihr hattet auch immer Verständnis für meine kleinen Verspätungen. Auch meinen beiden langjährigen Mitbewohnern Miggen und Philipp (mein Arzt des Vertrauens) möchte ich danken. Ihr habt es mir wirklich leicht gemacht hier in Göttingen eine zweite Heimat zu finden.

Natürlich darf ich an dieser Stelle nicht meine Freunde aus der Heimat vergessen. Auch wenn wir uns nicht so häufig sehen, heißt das nicht, dass ihr mir nicht ebenso wichtig seid und dass euer Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit nicht genauso groß war. Ihr hattet jederzeit ein offenes Ohr für meine Probleme und seid einfach großartig! Ich danke euch Dominik, Jordi, Jo, Anna, Joachim, Landi, Seppel, Seppi, Tommy und Trossi.

Mein größter Dank gilt allerdings meiner Familie ohne deren Unterstützung weder mein Studium noch diese Arbeit hier möglich gewesen wäre. Ihr habt mir in allen Lebenslagen Halt gegeben und mir immer gezeigt, dass ich auf dem richtigen Weg bin: Danke Mama & Papa, Boris und Tanja!

---

Meine akademischen Lehrer waren u.a. die folgenden Professoren und Dozenten:

G. Beuermann, P. Botschwina, M. Buback, A. de Meijere, U. Diederichsen, C. Ducho, L. Fitjer, H. Frauendorf, C. Griesinger, S. Grond, W. Hack, U. Klingebiel, H. Laatsch, T. Lenzer, R. Machinek, J. Magull, F. Meyer, C. Mösch-Zanetti, H. W. Roesky, J. Schroeder, C. Schulzke, G. M. Sheldrick, D. Stalke, C. Steinem, J. Stülke, M. Suhm, L. F. Tietze, J. Troe, S. Tsogoeva, D. B. Werz, A. Zeeck und P. von Zezschwitz.

## 4 Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name	Timo Scheffer
Geburtsdatum	8. September 1983
Geburtsort	Bad Hersfeld
Eltern	Werner Scheffer und Barbara Scheffer, geb. Michel
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

### Schulbildung und Wehrdienst

1989 bis 1993	Grundschule Asbach, Bad Hersfeld-Asbach
1993 bis 2002	Wigbert Gymnasium Hünfeld, Hünfeld
11. Juni 2002	Allgemeine Hochschulreife
7/2002 bis 3/2003	Grundwehrdienst 2./ PzGrenBtl 152 in Schwarzenborn

### Hochschulausbildung

10/2003	Beginn des Chemiestudiums an der Georg-August-Universität Göttingen
10/2007 bis 3/2008	Diplomarbeit am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze über das Thema " <i>Untersuchungen zur Synthese von Spinosynanaloga</i> "
30. Juni 2008	Diplomprüfung im Studiengang Chemie
9/2008 bis 2/2012	Dissertation am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze über das Thema „ <i>Aufbau von Bausteinen zur Synthese von Spinosynanaloga</i> “