

**Chivosazol A**  
**Aufklärung der relativen und absoluten Konfiguration und**  
**Studien zur Totalsynthese**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften**  
**-Dr. rer. nat.-**

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Dominic Janssen**  
geboren am 14.09.1977  
in Cardiff/Wales

**2007**

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Koreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 22. August 2007

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen zu haben. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche gekennzeichnet.

Diese Arbeit wurde weder zuvor veröffentlicht, als Dissertation, Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsleistung verwendet noch an einer anderen Fakultät eingereicht. Teilergebnisse wurden im Verlauf der synthetischen Arbeiten an den im Publikationsverzeichnis angegebenen Stellen veröffentlicht.

Hannover, den 25. Juni 2007

Dominic Janssen

*“We are all in the gutter,  
but some of us are looking at the stars.”*

Oscar Wilde (1854 – 1900)

## **Kurzfassung**

Dominic Janssen

### **Chivosazol A**

#### **Aufklärung der relativen und absoluten Konfiguration und Studien zur Totalsynthese**

*Schlagworte:* Totalsynthese, Naturstoffe, Konfigurationszuweisung, Ketoreduktase, NMR-Spektroskopie

Die Chivosazole wurden erstmals 1995 von HÖFLE *et al.* aus dem Stamm So ce12 des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* isoliert. Sie bilden eine Gruppe von sieben 31-gliedrigen Macroliden und weisen eine hohe antibiotische Aktivität sowohl gegen Hefen als auch gegen filamentöse Pilze auf. Darüber hinaus sind sie hochgradig cytotoxisch gegen Säugerzellen (MIC 9 ng/mL, L 929 und HeLa). Die Grundstruktur der Chivosazole konnte ebenfalls von HÖFLE *et al.* aufgeklärt werden, wobei jedoch die Zuweisung der relativen und absoluten Konfiguration der zehn Stereozentren im Makrolid nicht möglich war.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst durch Kombination verschiedener Methoden die absolute Konfiguration von Chivosazol A aufgeklärt. So konnte mittels spektroskopischen Methoden und computerbasierter Konformationsanalyse in Kombination mit NOE-Daten die vollständige relative Konfiguration bestimmt werden. Ozonolyse am Naturstoff lieferte das C28-C35 Fragment, dessen relative Konfiguration durch die Analyse der NMR-Daten zugewiesen werden konnte. Die Synthese des Fragments und dessen Vergleich mit dem isolierten Fragment lieferte die absolute Konfiguration dieses Segments. Zusätzlich konnte mittels Analyse des biosynthetischen Genclusters die absolute Konfiguration der Hydroxyfunktionen zugewiesen werden. Dadurch ergab sich die vollständige absolute Konfiguration und ermöglichte Studien zur Totalsynthese.

Die Retrosynthese führte zu einem nördlichen und südlichen Hauptfragment, wobei die Synthese des C28-C35 Fragments in die des C15-C35 Nordfragments inkorporiert werden konnte. Die Kupplung zum Nordfragment gelang durch eine vinyloge WITTIG-Reaktion, deren Reaktionspartner aus käuflich erhältlichen Substraten in guten bis sehr guten Ausbeuten mit hoher Selektivität darstellbar waren.

## **Abstract**

Dominic Janssen

### **Chivosazol A Elucidation of the Relative und Absolute Configuration and Studies Towards the Total Synthesis**

*Keywords:* total synthesis, natural products, determination of configuration, ketoreductase, NMR-spectroscopy

The chivosazoles were isolated from the myxobacterium *Sorangium cellulosum* for the first time by HÖFLE *et al.* in 1995. They form a group of seven 31-membered macrolides and show a high antibiotic activity against yeasts as well as filamentous fungi. In addition, they are highly cytotoxic against mammalian cell cultures (MIC 9 ng/mL, L 929 und HeLa). The basic structure of this group of metabolites was also elucidated by HÖFLE *et al.*, but it was not possible to determine the relative and absolute configuration of the ten stereocentres.

Within the framework of this thesis the complete absolute configuration of chivosazole A was elucidated by means of a combination of various methods. Using spectroscopic methods and computer assisted conformation analysis in combination with NOE-data, the complete relative configuration was determined. Ozonolysis of the metabolite yielded the C15-C35 fragment, whose relative configuration was elucidated by analysis of its NMR-data. The synthesis of the fragment and comparison with the isolated fragment provided the absolute configuration of this segment. In addition, it was possible to assign the absolute configuration of every hydroxyl group by analysis of the biosynthetic gene cluster. Thus, the complete absolute configuration of chivosazole A was elucidated and allowed studies towards the total synthesis.

Retrosynthetic analysis led to a northern und southern hemisphere. The synthesis of the C28-C35 fragment could be incorporated into the synthesis of the C15-C35 northern fragment, which was formed by a vinylogous WITTIG reaction. The two building blocks necessary for this coupling reaction were obtained from commercially available substrates in good and very good yields and excellent selectivities.

## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse von April 2004 bis Juni 2007 am Institut für Organische Chemie an der Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Für das Überlassen des äußerst interessanten Themas, die gute Betreuung und die ständige Diskussionsbereitschaft danke ich Prof. Dr. Markus Kalesse.

Für die Übernahme des Koreferats danke ich Prof. Dr. Kirschning.

Bei Dr. Dieter Albert bedanke ich mich für die Zusammenarbeit bei den Studien zur Konformationsanalyse.

Ich danke Dr. Rolf Jansen für die gute Betreuung und Hilfe während meiner Zeit am HZI.

Allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des AK Kalesse danke ich für die schöne Zeit innerhalb und außerhalb des Labors. Meinen Laborkollegen, Katrin und Serkan, danke ich für die gute Stimmung im Labor 229 während der gemeinsamen Zeit. Besonders möchte ich Gerry, Lore, Mike, Schööbel, Mister Ed, Ulle, Tobi, Daggi, Anna, Anja, Minuth, Bock, Richie, Ulrike, Günna, Flo, Jorma und Alois C. für die tollen drei Jahre in Hannover bedanken.

Besonders möchte ich bei Prof. Dr. Hartmut Meyer für seine stete Hilfsbereitschaft und seine besondere Art Leben in die Bude zu bringen bedanken.

All meinen F-Praktikanten danke ich für die Hilfe im Labor.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Rainer Nöthel, danke ich für das Messen der Spektren.

Für die organisatorische Unterschützung danke ich Monika Griese, Christine Bartetzko und Kristina Struckmeier.

Für das sorgfältige und schnelle Korrekturlesen danke ich Gerald Wardenga, Michael Lorenz, Dr. Ulrike Janssen, Claudia Noll, Tobias Brodmann, Dr. Gunnar Ehrlich und den Janssens.

Besonders bedanke ich mich bei meinem besten Freund Jark Böttcher für die unvergesslichen Jahre in Marburg und die Zeit danach.

Silvia danke ich für die Stütze und Ablenkung abseits des Labors.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, Mamma, Papa & No, für den Rückhalt und die Liebe während meines ganzen Lebens. The lead might get longer, but it will never break!

# Inhaltsverzeichnis

*Abkürzungsverzeichnis*

*Allgemeine Vorbemerkungen*

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Myxobakterien	2
1.2	Chivosazole	4
1.3	Biosynthese der Chivosazole	6
1.4	Biologische Aktivität der Chivosazole	9
<b>2.</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Aufklärung der relativen und absoluten Konfiguration</b>	<b>12</b>
3.1	Kenntnisstand über die Konfiguration	12
3.2	Spektroskopische und synthetische Arbeiten	13
3.3	Analyse des biosynthetischen Genclusters	31
3.4	Computergestützte Konformationsanalyse	35
3.5	Zusammenfassung der Arbeiten zur Konfigurationszuweisung	39
<b>4.</b>	<b>Retrosynthetische Überlegungen</b>	<b>41</b>
4.1	Retrosynthese der nördlichen Hemisphäre <b>65</b>	42
4.2	Retrosynthese der südlichen Hemisphäre <b>65</b>	44
<b>5.</b>	<b>Studien zur Totalsynthese</b>	<b>45</b>
5.1	Synthese des C28-C35 Fragments <b>80</b>	45
5.2	Studien zur Kupplung durch metallkatalysierte Reaktionen	46
5.3	Arbeiten zur Kupplung durch Olefinierung	
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>62</b>
<b>7.</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>67</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>125</b>
<b>9.</b>	<b>Spektrenanhang</b>	<b>130</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström (100 pm)	HSQC	<i>heteronuclear single quantum correlation</i>
Ac	Acetyl	Hz	Hertz
Ar	Aryl	IC	<i>Inhibitory Concentration</i>
ATP	Adenosin-5'-triphosphat.	<i>i</i> -Pr	Isopropyl
Bn	Benzyl	IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
Bu	Butyl	<i>J</i>	Kopplungskonstante
bzw.	beziehungsweise	Kap.	Kapitel
<i>c</i>	Konzentration [10 mg/mL]	L	Liter
CD	Zirkulardichroismus <i>circular dichroism</i>	L <sub>n</sub>	n Liganden
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>	LDA	Lithiumdiisopropylamid
CSA	D/L-Camphersulfonsäure	M	molar
-d	deutert	Me	Methyl
DBU	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en	Mes	Mesityl
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid	min	Minute(n)
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	MS	Molsieb
DIBAL-H	Di-isobutylaluminiumhydrid	Ms	Methansulfonyl
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	MTPA	Methoxy - $\alpha$ -(trifluormethyl)-phenyllessigsäure
DMPI	Dess-Martin-Periodinan	n	variable Zahl
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidion	NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
DMSO	Dimethylsulfoxid	NMR	Kernresonanzspektroskopie
ent	Enantiomer	NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
Et <sub>2</sub> O	Diethylether	Nr.	Nummer
EtOAc	Essigsäureethylester	Nu	Nucleophil
Et	Ethyl	PG	Schutzgruppe ( <i>protecting group</i> )
<i>et al.</i>	<i>et alias</i>	Ph	Phenyl
F	Filament	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
<i>c</i> -Hex	Cyclohexyl	PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>	ppm	<i>parts per million</i>
HMDS	Hexamethyldisilazan (-id)	Pr	Propyl
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>	Py	Pyridin
		R	Rest
		rac	racemisch
		R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
		St.	Stufen

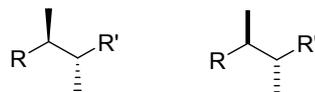
RT	Raumtemperatur
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>tert</i>	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOCSY	<i>Total Correlated Spectroscopy</i>
tol	<i>o</i> -Methylphenyl
<i>p</i>	<i>para</i>
ü	über

## Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome in den Molekülen, die dem Aufbau von Chivosazol A dienen, entspricht der Position des Zentrums im Naturstoff und folgt nicht den IUPAC-Regeln.

### Konventionen zur Stereochemie in Formelbildern

Zur Darstellung von Bindungen, die über bzw. unter die Papierebene weisen, werden *Keile* verwendet, wenn die absolute Konfiguration gemeint ist, während *Balken* die relative Konfiguration beschreiben.



# 1. Einleitung

## Vorwort

Die Natur ist eine unerschöpfliche Quelle an vielfältigen und hoch potenten Wirkstoffen. Diese Menge an Wirkstoffen hat sich die Menschheit von jeher zu Nutze gemacht. So war der Effekt der herzaktiven Fingerhutglycoside, die in der modernen Medizin noch heute eine wichtige Rolle spielen, schon den Ägyptern 1550 v. Chr. bekannt. Im antiken Griechenland nutzte man die schmerzlindernde Wirkung der Weidenrinde, die auf dem beinhalteten Salicin beruht, welches im Körper zu Salicylsäure metabolisiert wird.<sup>1</sup>

Eingesetzt wurden tierische und pflanzliche Extrakte, deren Wirkstoffe aber unbekannt waren. Erst 1806 konnte der paderborner Apotheker SERTÜRNER mit Morphin als Erster eine Reinsubstanz aus dem Extrakt des Schlafmohns *Papaver somniferum* isolieren. In den folgenden Jahrzehnten wurden immer mehr solcher Reinsubstanzen isoliert und für medizinische und andere Zwecke eingesetzt. Die Entwicklung neuer Methoden ermöglichte es zudem, die strukturellen Eigenschaften der natürlichen Wirkstoffe aufzuklären. Die Kenntnis der Struktur von Naturstoffen eröffnete die Möglichkeit zu ihrer Synthese. So wurde beispielsweise im Jahr 1899 Aspirin<sup>®</sup> synthetisiert und auf den Markt gebracht.

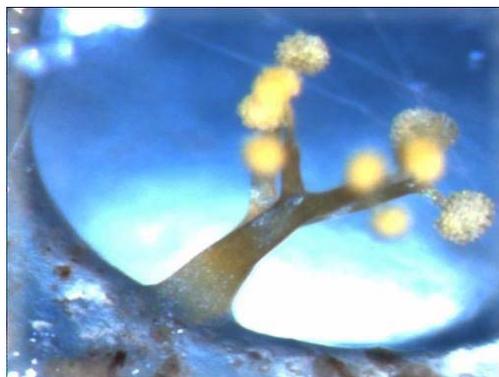
Noch heute ist die Strukturaufklärung und Synthese von Naturstoffen ein wichtiger Aspekt der medizinischen Chemie. Die Synthese ermöglicht nicht nur das Herstellen des Naturstoffs selbst, sondern auch die Herstellung seiner unnatürlichen Derivate. Durch das Modifizieren der Struktur ergeben sich Hinweise auf die Struktur-Aktivitätsbeziehungen. Das Wissen um Struktur-Aktivitätsbeziehungen führt zu einem besseren Verständnis der Wirkungsweise. Dies ermöglicht es, neue Leitstrukturen festzustellen und potentere Pharmazeutika zu entwickeln. Hierfür legen die Strukturaufklärung und Totalsynthese in der Naturstoffchemie den Grundstein.

## 1.1 Myxobakterien

Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen sind die Quellen von Sekundärmetaboliten. Die Natur hat diese über Jahrtausende perfektioniert. Durch die unterschiedlichen Produzenten entsteht eine schier endlose Vielfalt an Sekundärmetaboliten, die sich nicht nur auf die unterschiedlichen Strukturmerkmale beschränkt, sondern sich auch in völlig unterschiedlichen Wirkungsweisen der Naturstoffe äußert.

Unter den Produzenten spielen die Mikroorganismen eine besonders wertvolle Rolle. Da sie in Bioreaktoren in großen Mengen kultiviert werden können, ist die Produktion der gebildeten Wirkstoffe unabhängig von Ort, Zeit und Klima.

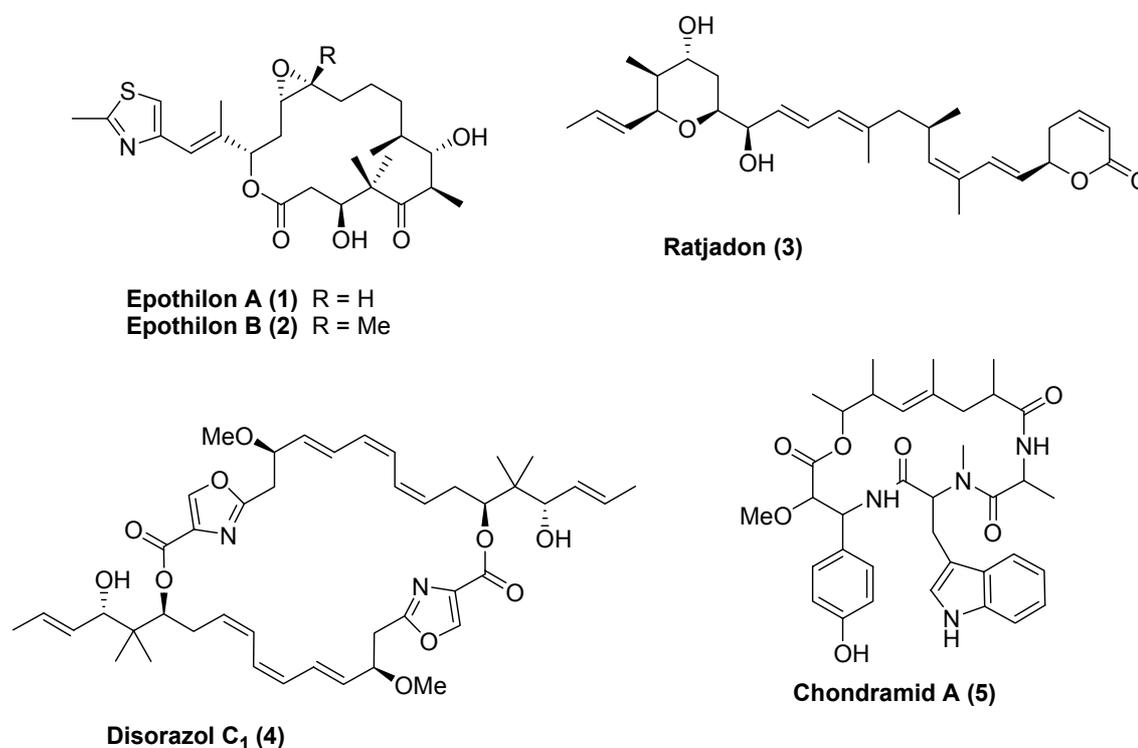
Jedoch eignet sich nur eine relativ begrenzte Anzahl an Mikroorganismen zur Produktion von Sekundärmetaboliten. Unter den Bakterien sind dies vor allem die Actinomyceten der Gattung *Bacillus* und die Pseudomonaden. Erst in den letzten Jahrzehnten sind zwei weitere bakterielle Gruppen als Wirkstoffproduzenten erschlossen worden. Dabei handelt es sich um die Cyanobakterien und um die Myxobakterien.<sup>2</sup>



**Abbildung 1.1** Fruchtkörper von Stämmen der Gattung *Chondromyces*<sup>3</sup>

Myxobakterien sind gram-negative Bakterien und enthalten das größte Genom aller bisher bekannten Bakterien (9.5-10 Mbp). Sie kommen an Orten vor, die reich an mikrobischem Leben und organischer Materie sind, wie z.B. in verrottenden Pflanzen und Baumrinden. Jedoch sind kürzlich auch marine Myxobakterien entdeckt worden. Die Myxobakterien existieren in allen Klimazonen, vor allem aber in halbtrockenen, warmen Gebieten, wie in Ägypten und im Norden Indiens.

Die Myxobakterien bewegen sich gleitend über eine Oberfläche fort und bilden dabei Schwarmkolonien aus. Diese dünnen, lichtdurchlässigen Kolonien sind charakteristisch für Myxobakterien, welche sich daher von anderen gleitenden Bakterien leicht unterscheiden lassen: Myxobakterien heben sich durch eine weitere einzigartige Eigenschaft von anderen Bakterien ab: In einer Nahrungsmangelsituation besitzen Myxobakterien die Fähigkeit, Fruchtkörper auszubilden und sichern so ihren Fortbestand. Solche Fruchtkörper bestehen aus etwa  $10^4$  bis  $10^6$  einzelner Zellen und nehmen die verschiedensten Formen an. So bildet die Gattung *Myxococcus* einen simplen kugelförmigen Fruchtkörper aus, wohingegen *Chondromyces* baumartige Gebilde entwickelt (Abbildung 1.1).



**Abbildung 1.2** Chemische Strukturen verschiedener Sekundärmetaboliten von *Myxobakterien*

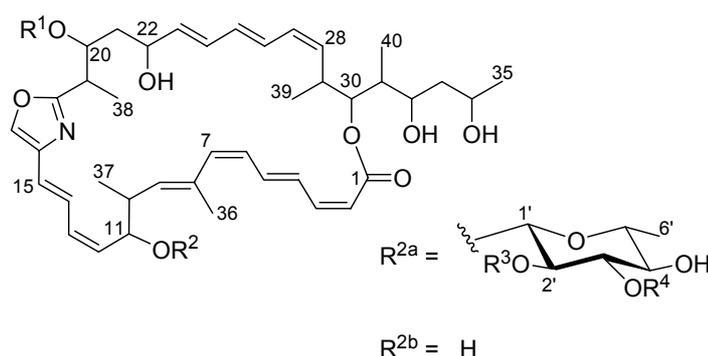
Wie bereits erwähnt, sind Myxobakterien Produzenten von Sekundärmetaboliten. Am HELMHOLTZ-Zentrum für Infektionsforschung (HZI, ehemals Gesellschaft für biotechnologischer Forschung, GBF) wurden bisher 80 verschiedene Basisstrukturen und 450 strukturelle Varianten isoliert und charakterisiert (Abbildung 1.2). Viele der Strukturen kombinieren eine Polyketidsequenz mit einem peptidischen Teilstück, das häufig in einen Heterocyclus inkorporiert ist. Nur vereinzelte der isolierten und

charakterisierten Substanzen waren identisch mit schon bekannten Metaboliten. Andere waren zwar neu, wiesen aber bereits bekannte Strukturmerkmale auf. 40% der isolierten Naturstoffe besaßen jedoch völlig neuartige Strukturen.

Die verschiedensten chemischen Klassen sind unter den isolierten Polyketiden vertreten. So kommen Makrolactone und -lactame, Polyether, Polyensegmente, Alkaloide, aromatische Teilstücke aber auch klassische Makrolide mit einem Glycosidrest vor.

## 1.2 Chivosazole

Eine Substanzklasse, die von Myxobakterien produziert wird, bilden die Chivosazole. Die Chivosazole wurden 1995 an dem HZI in Braunschweig entdeckt und isoliert. Die Gruppe setzt sich aus sieben Makroliden zusammen, von denen Chivosazol A (**6**) die Hauptkomponente ist (Abbildung 1.3).<sup>4,5</sup>



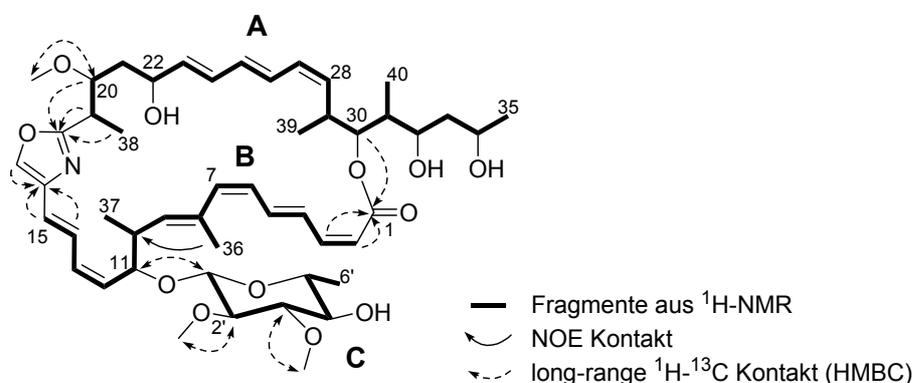
Chivosazole	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A ( <b>6</b> )	Me	a	Me	Me
A <sub>1</sub> ( <b>7</b> ) (6,7-E)	Me	a	Me	Me
B ( <b>8</b> )	H	a	Me	Me
C ( <b>9</b> )	Me	a	H	H
D ( <b>10</b> )	H	a	H	Me
E ( <b>11</b> )	H	a	H	H
F ( <b>12</b> )	Me	b	-	-

**Abbildung 1.3** Chemische Strukturen der Chivosazole

Die Basisstruktur aller Chivosazole bildet ein 31-gliedriges Makrolacton, welches mehrere Polyensegmente im Ring und eine Seitenkette an C30 aufweist. Charakteristisch für die Chivosazole ist der Oxazolcyclus im Ring. Des Weiteren besitzen alle Vertreter dieser Substanzklasse bis auf Chivosazol F (**12**) einen Glycosidrest an C11.

Der Stamm So ce12 des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* produziert mehrere gänzlich unterschiedliche Sekundärmetaboliten, die eine hohe biologische Aktivität besitzen. So wurden zunächst die Sorangicine<sup>6</sup>, Sorangiolide<sup>7</sup> und Disorazole<sup>8</sup> aus diesem Stamm isoliert. Nach Abtrennung der Hauptkomponenten wies der verbleibende Extrakt der Isolierung immer noch eine hohe biologische Aktivität auf. Daraufhin wurde dieser näher untersucht, wobei die Chivosazole entdeckt wurden. Obwohl die Chivosazole erstmals aus dem Stamm So ce12 isoliert wurden, stellte sich im Nachhinein heraus, dass eine Anzahl anderer Stämme von Myxobakterien ebenfalls diese Metaboliten produzieren. Als besonders produktiv erwies sich der Stamm So ce192, der unter anderem auch Soraphen und dessen Varianten produziert.

Die Struktur wurde anhand der Hauptkomponente Chivosazol A (**6**) weitestgehend aufgeklärt. Die Summenformel wurde mit Hilfe von EI-, (+)-DCI- und (-)-DCI-Massenspektrometrie als  $C_{49}H_{71}NO_{12}$  festgestellt. Alle Kohlenstoffatome wurden im  $^{13}C$ -Spektrum identifiziert und über HMQC mit den daran gebundenen Protonen korreliert. Dabei konnten vier quartäre Kohlenstoffatome und vier Protonen an Heteroatomen nicht zugewiesen werden. Mittels  $^1H$ -NMR-Spektroskopie ( $^1H$ ,  $^1H$ -COSY, TOCSY) wurden drei Hauptfragmente **A**, **B** und **C** identifiziert (Abbildung 1.4).<sup>5</sup>



**Abbildung 1.4** Strukturaufklärung mittels NMR-Spektroskopie anhand Chivosazol A (**6**)

Die Doppelbindungen in den Fragmenten **A** und **B** wurden über die Kopplungskonstanten als *Z* (11 Hz) oder *E* (15 Hz) bestimmt. Die einzige Ausnahme bildet die trisubstituierte Doppelbindung zwischen C8 und C9. Hier erschloss sich die Konfiguration aus dem NOE Kontakt der C36-Methylgruppe und dem H9-Proton.

Durch Acetylierung der vier freien Hydroxygruppen konnten deren Positionen an C22, C32, C34 und C4' bestimmt werden. Die drei Methoxygruppen wurden aufgrund von *long-range*  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -Korrelationen den Kohlenstoffatomen C22 des Makrolids und C2', C3' des Glycosidrestes zugeordnet. Durch weitere *long-range*  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -Korrelationen konnte die Verknüpfung des Glycosidrests mit C11 gezeigt werden. Das Kohlenstoffatom C17 wies die charakteristischen Eigenschaften eines aromatischen Oxymethins auf, und gemeinsam mit zwei quartären Kohlenstoff- und dem einzelnen Stickstoffatom ließ sich ein Oxazolcyclus postulieren. Dies wurde wiederum durch *long-range*  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -Korrelationen belegt, die auch Aufschluss über die Konnektivität der Fragmente A und B gaben. Damit ergab sich die Positionierung des Oxazolcyclus' zwischen C15 und C19 positioniert und die Größe des Makrolactons (Ringschluss an C1 und C30).

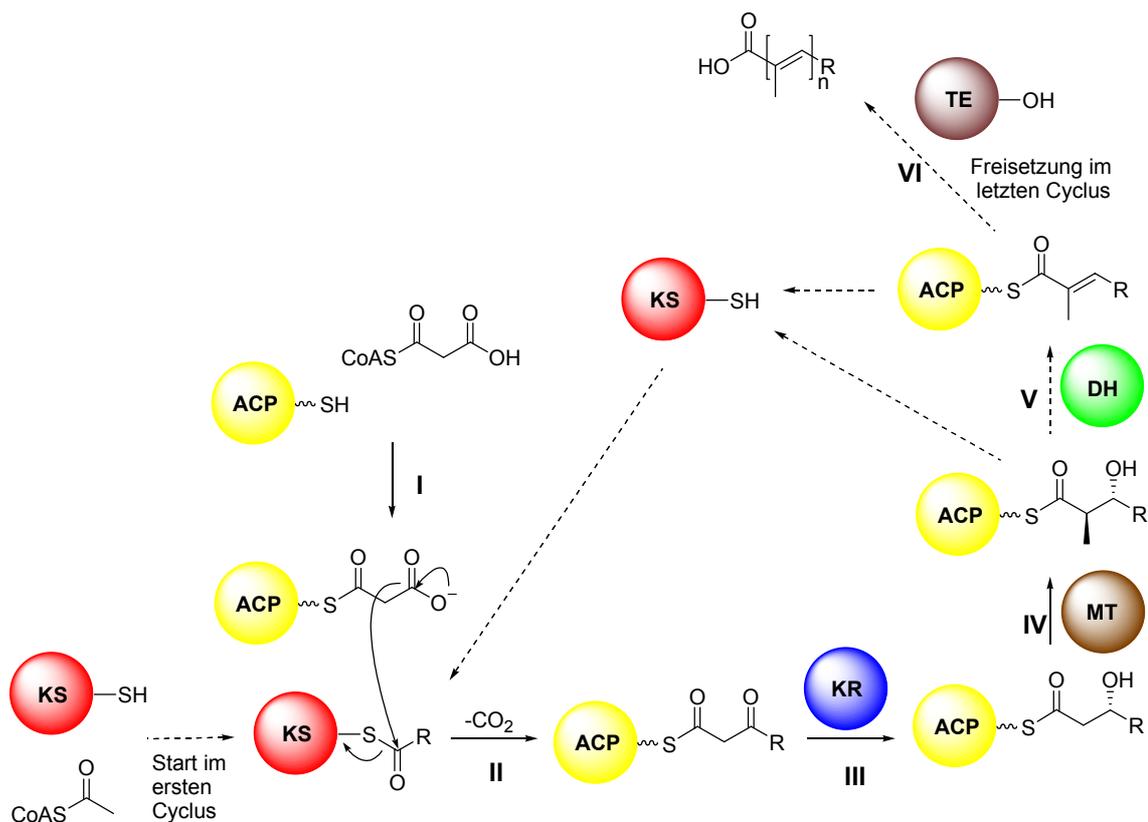
### 1.3 Biosynthese der Chivosazole

Die Struktur der Chivosazole legt nahe, dass ihre Biosynthese von einer Polyketidsynthase (PKS) vom Typ I kontrolliert wird. Die Polyketidfragmente sind dabei durch einen Oxazolcyclus unterbrochen. Dies kommt durch ein Hybridsystem aus der PKS und einer nicht-ribosomalen Proteinsynthetase (NRPS) zustande.<sup>9</sup>

#### 1.3.1 Polyketidsynthase (PKS) und nicht-ribosomale Peptidsynthetase (NRPS)

Polyketide bestehen formal aus C2-Bausteinen (Ketide). Für den Aufbau solcher polyketider Strukturen sind die Polyketidsynthasen verantwortlich.<sup>10</sup> Eine PKS ist ein multimodulares Enzym, in dem jedes der Module für die Inkorporierung und Modifizierung einer einzigen C2-Einheit zuständig ist (Schema 1.1). Jedes Modul besitzt verschiedene Domänen. So kann das Acylträgerprotein (ACP, *acyl carrier*

*protein*) mit aktiviertem Malonat beladen werden, welches anschließend mit der an einer Ketosynthetase (KS) gebundenen Kette reagieren kann. Die Reaktion führt unter  $\text{CO}_2$ -Ausstoß zu einem  $\beta$ -Ketothioester bei gleichzeitiger Kettenverlängerung (II). Zusätzlich zur Kettenverlängerung weisen die Module noch verschiedene modifizierende Domäne mit modifizierenden Eigenschaften auf. Dabei kann die  $\beta$ -Ketogruppe durch eine Ketoreductase (KR) zur Hydroxygruppe reduziert werden (III). Die Dehydratase (DH) führt unter der formalen Abspaltung von Wasser zu einer Doppelbindung (V). Vor allem bei der Biosynthese von Fettsäuren spielt die Enoylreduktase (ER) eine bedeutende Rolle, da diese Doppelbindungen zu einer gesättigten Kette reduziert. Methylgruppen können auf zweierlei Weise in die Struktur inkorporiert werden. Zum einen kann unmittelbar am Anfang eines Cyclus Methylmalonat anstelle des Malonats eingebaut werden (I). Zum anderen kann die Methylgruppe auch durch die Methyltransferase (MT) eingeführt werden (IV). Hierbei dient Methionin als Methylquelle.



**Schema 1.1** Allgemeines Schema der Polyketidsynthese

Diese zuletzt genannten, modifizierenden Domänen sind optional und müssen nicht zwingend vorhanden sein. Durch sie entstehen die verschiedensten Strukturmerkmale in den Metaboliten, was wiederum zu der immensen Vielfalt an Polyketiden führt.

Der Kettenabbruch wird üblicherweise durch die Thioesterase (TE) ausgelöst (VI). Ferner existieren Enzyme, die erst nach dem Abbruch Modifikationen katalysieren. Dazu gehören beispielsweise Methylierungen, Isomerisierungen, Hydroxylierungen, Epoxidierungen und Glykosidierungen.

Wie bei anderen Naturstoffen aus Myxobakterien, beispielsweise Epothilon oder den Disorazolen, wird die PKS bei den Chivosazolen unterbrochen. Durch die NRPS werden Aminosäuren inkorporiert, im Besonderen wird bei Chivosazol hierdurch der Oxazolcyclus aufgebaut. Die NRPS ist der PKS analog aus Modulen aufgebaut, die Aminosäuren zu Amide und Peptide verknüpfen.<sup>11</sup> Die Module bestehen auch hier aus verschiedenen Domänen mit verschiedenen Funktionen. Essentielle Domänen sind hierbei die Adenylierungsdomäne (A) und die Kondensationsdomäne (C, *condensation domain*), die zusammen die peptidische Kettenverlängerung katalysieren. Das ACP aus der PKS wird durch das Peptidträgerprotein (PCP, *peptidyl carrier protein*) ersetzt. Weitere modifizierende Domänen beinhalten die Cylisierungsdomäne (Cy) und die Oxidationsdomäne (Ox), die aus einer Peptid-Einheit ein Oxazolin bilden und dieses zum Oxazol oxidieren.

### 1.3.2 Fütterungsexperimente

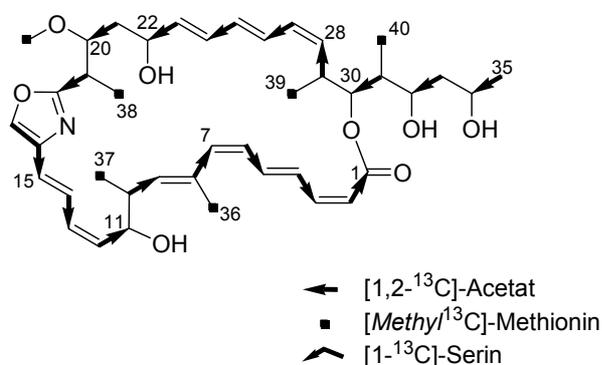


Abbildung 1.5 Ergebnis der biosynthetischen Untersuchungen von Chivosazol F (12)

Der Erfahrung nach produzieren Myxobakterien zum größten Teil polyketidische Metaboliten. Als Vorläufer dieser Polyketide dienen Acetat, Propionat und Methionin. An welcher Stelle bei der Biosynthese der Chivosazole Propionat oder Acetat und Methionin eingebaut werden, konnte mittels Fütterungsexperimenten mit markiertem Precursor ermittelt werden (Abbildung 1.5). So konnte die regelmäßige Inkorporation der C2-Elemente von C1 bis C13 und von C18 bis C35 festgestellt werden. Dieses Muster wurde nur durch den Einbau von Serin an C15 bis C17 unterbrochen. Durchweg alle Methylgruppen - einschließlich derer der Methoxygruppen - entstammen der Methylquelle Methionin.<sup>5</sup>

#### 1.4 Biologische Aktivität der Chivosazole

Die Chivosazole wurden 1995 schon von REICHENBACH *et al.* auf ihre biologische Aktivität hin untersucht und wiesen dabei eine hohe Aktivität gegenüber Hefen auf (Tabellen 1.1). In höheren Konzentrationen wurde Aktivität gegenüber filamentösen Pilzen beobachtet, aber die Chivosazole waren inaktiv gegenüber Bakterien. Des Weiteren konnte eine hohe Cytotoxizität gegenüber Fibroblastenzellen der Maus (L 929) und der humanen Krebszelllinie HeLa festgestellt werden.<sup>4</sup>

Testorganismus	MIC <sup>a</sup>	Zelllinie	MIC <sup>b</sup>
<i>Mucor hiemalis</i>	10	L 929	9
<i>Rhodotorula glutinis</i>	10	He La	9
<i>Ustilago maydis</i>	0.17		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.3		
<i>Candida albicans</i>	0.6		
<i>Debaryomyces hansenii</i>	0.25		
<i>Hansenula anomala</i>	0.125		
<i>Staphylococcus aureus</i>	>50		

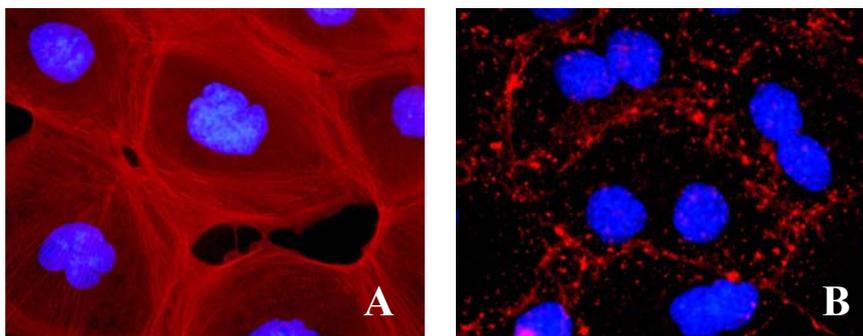
<sup>a</sup> [µg/mL]      <sup>b</sup> [ng/mL]

**Tabellen 1.1** Antimikrobielles Wirkspektrum (links) und Cytotoxizität von Chivosazol A (6) (rechts).

Bei eingehenden Untersuchungen zur Wirkungsweise der Chivosazole wurde ein Effekt auf das Actin-Cytoskelett nachgewiesen. Das Cytoskelett einer Zelle besteht aus drei Hauptkomponenten, den Mikrotubuli, intermediären Filamenten und Mikrofilamenten, wobei die letzteren aus Actin bestehen. Das Actin-Cytoskelett ist essentiell für die dynamischen Prozesse der Zelle, wozu auch die Zellmigration und -teilung zählt.<sup>12</sup> Es wird vermutet, dass Änderungen am Actin-Cytoskelett in einem engen Zusammenhang mit den abnormalen Wachstumseigenschaften von Tumorzellen stehen. Daher könnten Substanzen, die das Actin Wachstum inhibieren, von großem Nutzen in der Anti-Krebs-Therapie sein. Die Actin-Inhibitoren sind in zwei Klassen geteilt, den Actin stabilisierenden und den Actin destabilisierenden Substanzen.

Die Wirkungsweise des Chivosazole wurde bei der Behandlung der humanen Hautkrebszelllinie A 431 mit Chivosazol F (**12**) mittels Fluoreszenzmikroskopie gezeigt, indem die Zellkerne (blau) und das Actin-Cytoskelett (rot) komplementär angefärbt und dadurch sichtbar gemacht wurden (Abbildung 1.6). Zum einen wurde die Entstehung zweikerniger Zellen beobachtet (**B**), was auf die Hemmung der Cytokinese hindeutet, die zu einer Behinderung der Proliferation führt. Außerdem ergab sich durch die Behandlung der Zellen mit dem Sekundärmetaboliten **12** eine drastische Veränderung im Actin-Cytoskelett. Anstelle der klar erkennbaren Actinfilamente (rot, **A**), wiesen die behandelten Zellen nach 18 Stunden nur noch fleckig verteiltes Actin auf.

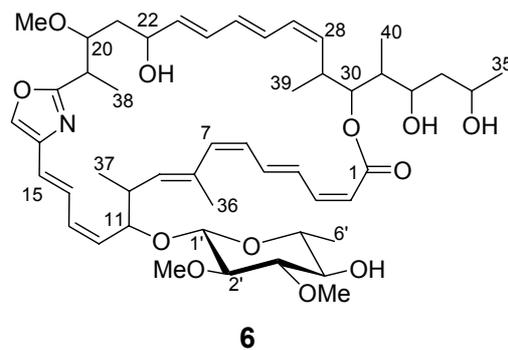
Durch ihre Fähigkeit das Actin-Cytoskelett zu beeinflussen könnten die Chivosazole eine wichtige Rolle in der Entwicklung neuer Krebs-Chemotherapeutika spielen.



**Abbildung 1.6** Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen des Effektes von Chivosazol F (**12**, 50 ng/mL) auf die F-Actin Organisation in Hautkrebszellen des Typs A 431 (**A**: vor der Behandlung, **B**: nach 18 h). F-Actin ist mit Phalloidin (rot) und die Zellkerne mit DAPI (blau) gefärbt.<sup>13</sup>

## 2. Aufgabenstellung

Chivosazol A (**6**) wurde 1997 von HÖFLE *et al.* am HZI aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert. Der Sekundärmetabolit besteht aus einem 31-gliedrigen Makrolacton mit drei Polyen-Segmenten. Des Weiteren ist ein Oxazol im Ring vorhanden und eine Hydroxygruppe ist mit 6-Desoxy-Glucose substituiert. In ersten biologischen Tests wies Chivosazol A (**6**) Aktivität gegenüber Hefen und filamentösen Fungi und eine hohe Cytotoxizität gegenüber Säugerzellen auf. Die Grundstruktur wurde ebenfalls von HÖFLE *et al.* bestimmt. Jedoch gelang die Aufklärung der relativen und absoluten Konfiguration der zehn Chiralitätszentren im Makrolacton nicht. Aufgrund der hohen Cytotoxizität und der strukturellen Komplexität stellt Chivosazol A (**6**) ein interessantes und erstrebenswertes Synthesziel dar.



**Abbildung 2.1** Chivosazol A (**6**)

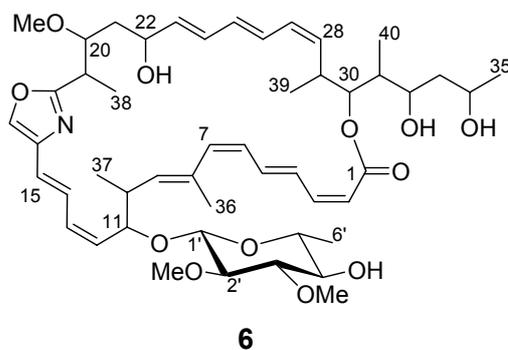
Ziel dieser Arbeit war es, die relative und absolute Konfiguration der zehn Chiralitätszentren in Chivosazol A (**6**) aufzuklären. Zur Aufklärung der Konfiguration sollten mehrere verschiedene Methoden heran gezogen werden. Dabei lag das Augenmerk vorerst auf verschiedenen Fragmentierungsmethoden, um das Problem auf synthetischem Wege zu lösen. Dazu sollten verschiedene Fragmente untersucht und über Synthese der Fragmente die Konfiguration bestimmt werden. Des Weiteren sollten auch computerbasierte Studien Aufschluss über die Konfiguration geben. Die Kombination verschiedener Methoden sollte die absolute Konfiguration liefern.

Mit der vorliegenden Konfiguration sollten daraufhin Studien zur Totalsynthese in Angriff genommen werden. Dabei sollte über einen konvergenten Syntheseansatz ein kurzer und direkter Zugang zu den Chivosazolen und ihren Derivaten ermöglicht werden.

### 3. Aufklärung der relativen und absoluten Konfiguration

#### 3.1 Kenntnisstand über die Konfiguration

Die Grundstruktur von Chivosazol A (**6**) wurde bereits 1997 von HÖFLE *et al.* bestimmt (Abbildung 3.1). Hierbei kamen bekannte Methoden zum Einsatz. Mit verschiedenen Methoden der Massenspektrometrie (EI, [+]-DCI, [-]-DCI) wurde zunächst die Summenformel ermittelt. Unterschiedlichste NMR-spektroskopische Methoden ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY, NOESY, TOCSY, HMQC, HMBC) führten schließlich zu der Konstitution des Naturstoffs. Des Weiteren konnte durch dieselben Methoden die Konfiguration der Doppelbindungen als auch die des Glycosidrests aufgeklärt werden.



**Abbildung 3.1** Bisher bekannte Struktur von Chivosazol A (**6**).

Die Röntgenstrukturanalyse ermöglicht eine effiziente und häufig angewendete Methode zur Zuweisung der relativen Konfiguration von Naturstoffen. Jedoch konnte diese Methode hier nicht angewendet werden, da keine Kristalle von Chivosazol A (**6**) verfügbar waren. Ohne weitere Informationen aus anderen Methoden konnte daher weder die relative noch die absolute Konfiguration der übrigen zehn Chiralitätszentren (C10, C11, C19, C20, C22, C29, C30, C31, C32, C34) aufgeklärt werden.

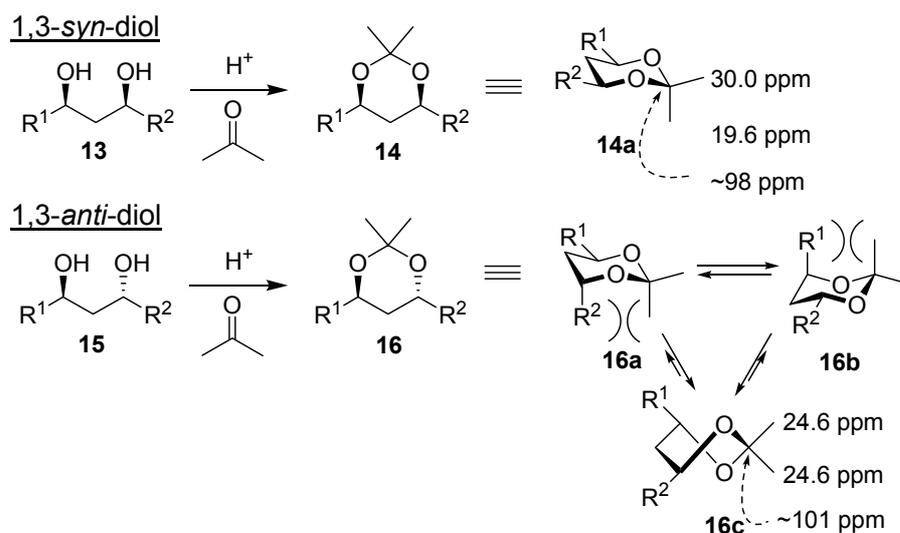
Um einen synthetischen Zugang zu Chivosazol A (**6**) entwickeln zu können, musste erst die relative und absolute Konfiguration aufgeklärt werden. Dazu lag das Augenmerk zunächst auf weiteren spektroskopischen Methoden. Zusätzlich sollte der Naturstoff mittels chemischer Methoden fragmentiert und diese Fragmente synthetisiert werden. Der spektroskopische Vergleich sollte die Konfiguration der Fragmente liefern. Des Weiteren sollten computergestützte Studien durchgeführt und die Kenntnis der

Peptidsequenz im biosynthetischen Gencluster genutzt werden. Aus der Kombination all dieser verschiedenen Methoden sollte auf die relative und absolute Konfiguration geschlossen werden.

## 3.2 Spektroskopische und synthetische Arbeiten

### 3.2.1 Spektroskopische Methode nach RYCHNOVSKY und EVANS

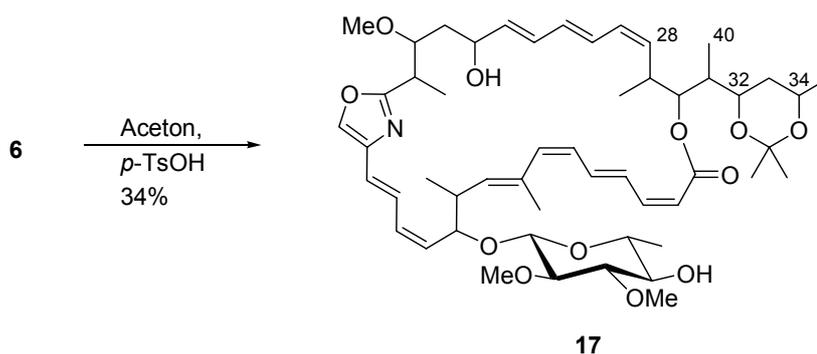
Zunächst sollte die relative Konfiguration des Diols in der Seitenkette (C32, C34) bestimmt werden. Zu der Bestimmung der Konfiguration von 1,3-Diolen wurde von RYCHNOVSKY und EVANS eine Methode vorgestellt, bei der zunächst das Acetonid des Diols gebildet wird und anhand der Verschiebungen der Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum Aussagen über die Konfiguration getroffen werden können.<sup>14</sup>



**Schema 3.1** Spektroskopische Methode nach RYCHNOVSKY und EVANS.

Im Falle eines 1,3-syn-Diols bildet sich im daraus resultierenden Acetonid die stabile Sesselkonformation (14a) aus (Schema 3.1). Dabei stehen die geminalen Methylgruppen in axialer und äquatorialer Position, was in unterschiedlichen Verschiebungen ihrer Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum resultiert. Dagegen ist die Sesselkonformation im Acetonid des 1,3-anti-Diols instabil, da 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zwischen den Methylgruppen und den Resten des Diols auftritt

(16a, 16b). In der stabileren „*twist-boat*“-Konformation haben die Signale durch die ähnliche chemische Umgebung der Methylgruppen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum etwa die gleiche Verschiebung (16c). Ein weiteres Indiz auf die Konformation und infolgedessen auf die Konfiguration des Diols liefert die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebung des quartären Kohlenstoffs des Acetals, da es bei der Sesselkonformation des *syn*-Diols unter 100 ppm liegt und bei der „*twist-boat*“-Konformation des *anti*-Diols tieffeldverschoben überhalb 100 ppm liegt.



### Schema 3.2 Darstellung des Acetonids 17.

Um die relative Konfiguration des Diols an C32 und C34 zu bestimmen wurde Chivosazol A (6) daher mit Aceton und *para*-Toluolsulfonsäure zum Acetonid 17 umgesetzt (Schema 3.2).

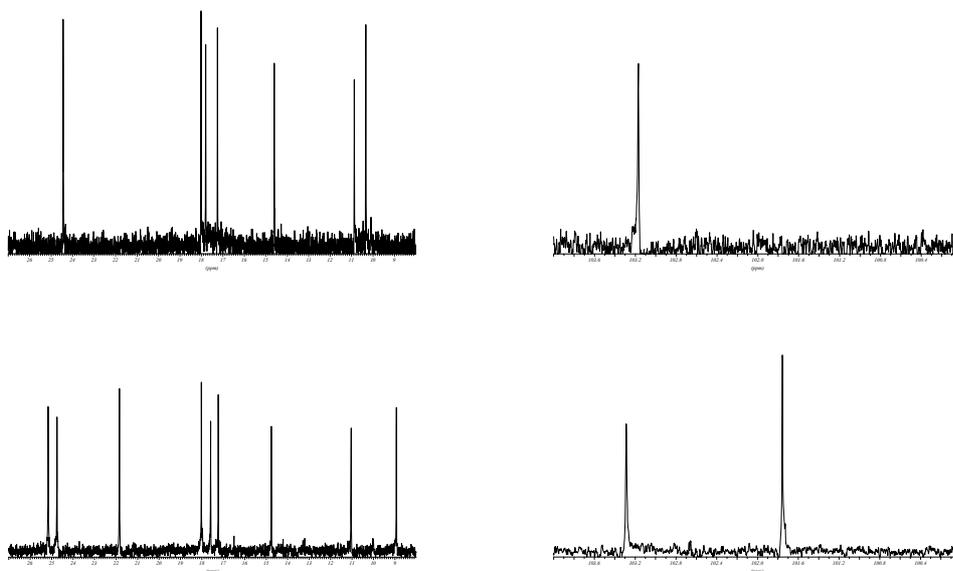
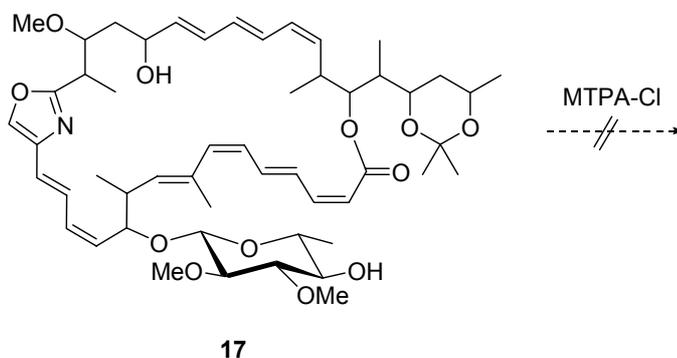


Abbildung 3.2 Ausschnitte aus den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von Chivosazol A (6) (oben) und Acetonid 17 (unten).

Das  $^{13}\text{C}$ -Spektrum des Acetonids **17** ergab drei neue Signale bei 24.8, 25.2 und 101.8 ppm (Abbildung 3.2). Die Signale deuten auf eine *anti*-Konfiguration des Diols hin.

### 3.2.2 Spektroskopische Methode nach MOSHER

Eine der wichtigsten Methoden in der Strukturaufklärung wurde 1969 von MOSHER *et al.* entwickelt. Mit dieser Methode lässt sich die absolute Konfiguration sekundärer Hydroxygruppen bestimmen.<sup>15</sup> Der Alkohol wird dazu mit beiden Enantiomeren der  $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluormethylphenyllessigsäure oder der entsprechenden Säurechloride zu den jeweiligen Estern umgesetzt. In diesen Estern liegen die Trifluormethyl- die Carbonylgruppe und das Carbinylproton in einer Ebene. Durch den diamagnetischen Effekt der Phenylfunktion werden die jeweiligen Nachbarprotonen der Sauerstofffunktion in den beiden diastereomeren Estern voneinander differenziert. Die daraus resultierenden unterschiedlichen Verschiebungen der Nachbarprotonen lassen Rückschlüsse auf die absolute Konfiguration der Hydroxyfunktion zu.



**Schema 3.2** Versuch zur Darstellung des MOSHER-Esters von Acetonid **17**.

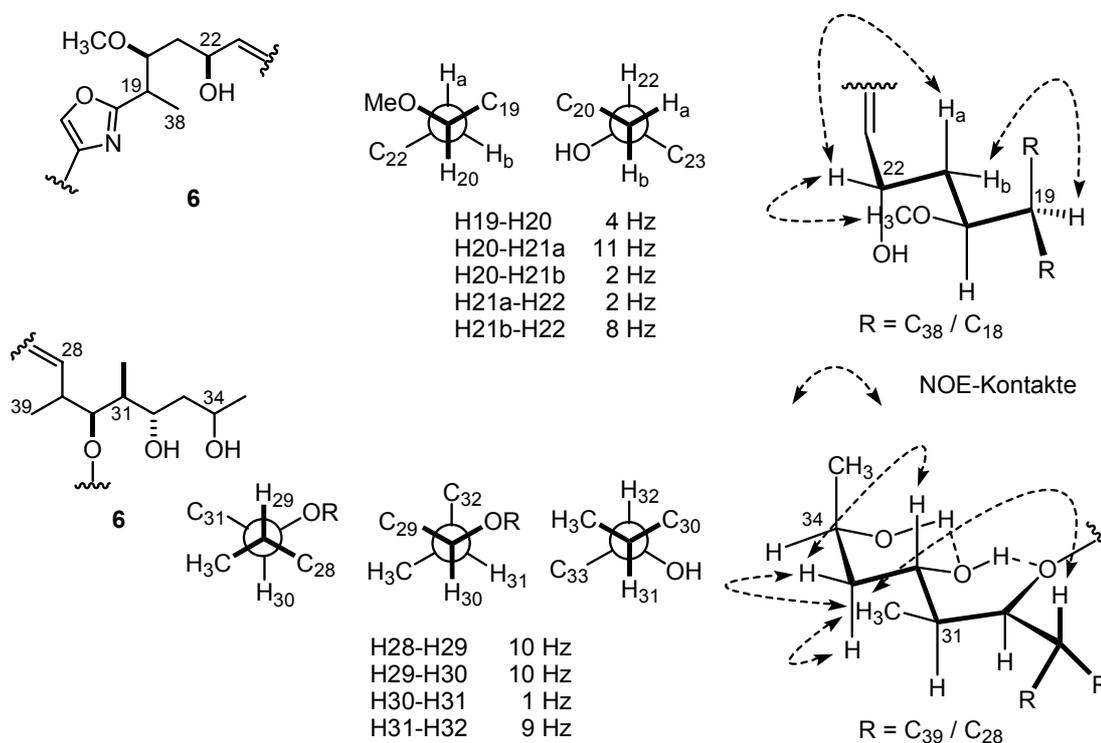
Da bei einer doppelten Veresterung des Diols in der Seitenkette von Chivosazol A (**6**) die Effekte der MOSHER-Ester vermutlich entgegen wirken oder gegenseitig aufheben würden, wurde darauf verzichtet Chivosazol A (**6**) zu verestern und stattdessen wurde versucht das Acetonid **17** zu verestern, da in diesem Substrat nur noch zwei freie Hydroxyfunktion für die Veresterung zur Verfügung standen. Diese sind im Molekül ausreichend voneinander entfernt, so dass die Effekte sich nicht gegenseitig

beeinflussen sollen. Jedoch musste festgestellt werden, dass die Veresterung des Acetonids **17** nicht möglich war (Schema 3.2).

### 3.2.3 Spektroskopische Methode nach MURATA

Eine weitere Methode zur Strukturaufklärung von Naturstoffen wurde von MURATA *et al.* präsentiert.<sup>16</sup> Dabei kann anhand der  $^3J(\text{H,H})$ - und  $^{2,3}J(\text{C,H})$ -Kopplungen in Kombination mit NOE-Daten die relative Konfiguration von acyclischen Systemen bestimmt werden.

Der allgemeinen KARPLUS-Gleichung entsprechend wird bei einer großen Kopplung (9-12 Hz) von einer *anti*-Stellung der beteiligten Protonen ausgegangen.<sup>17</sup> Bei kleinen Kopplungen (2-4 Hz) stehen die Protonen hingegen *gauche* zueinander. Durch den Abgleich mit den experimentellen NOE-Kontakten lässt sich die relative Konfiguration des betrachteten Fragments bestimmen.



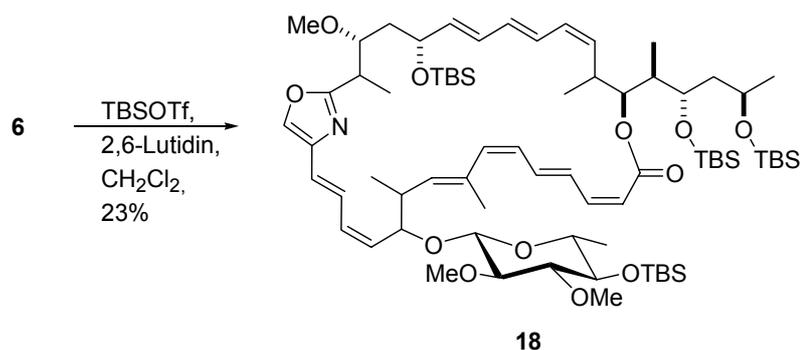
**Abbildung 3.3** Rotamere, relative Konfiguration und NOE-Kontakte der Fragmente C19-C22 und C28-C35 von Chivosazol A (**6**).

In dieser Arbeit wurden nur die  $^3J(\text{H,H})$ -Kopplungen in die Studien einbezogen. Dadurch konnte eine *anti*-Relation der Sauerstofffunktion an C20 und C22 postuliert werden (Abbildung 3.3). Jedoch konnte die relative Konfiguration von C19 nicht bestimmt werden, da die NOE-Kontakte nicht eindeutig waren. Analog konnte die relative Konfiguration der Stereozentren C30, C31 und C32 aufgeklärt werden. Allerdings waren auch in diesem Fall die NOE-Kontakte zu H28 und H39 nicht eindeutig. Des Weiteren war die Flexibilität der Kette im Bereich C34-C35 zu hoch um Aussagen treffen zu können. Daher konnte die Konfiguration der Zentren C29 und C34 ebenfalls nicht bestimmt werden. Darüber hinaus betrug die  $^3J_{\text{H}_{10},\text{H}_{11}}$ -Kopplungskonstante 5.6 Hz, so dass weder eine *anti*- noch eine *gauche*-Relation vermutet werden konnte. Daher war auch in diesem Bereich keine Aussage über die Konfiguration mit Hilfe der Methode nach MURATA möglich.

### 3.2.4 Fragmentierungsexperimente

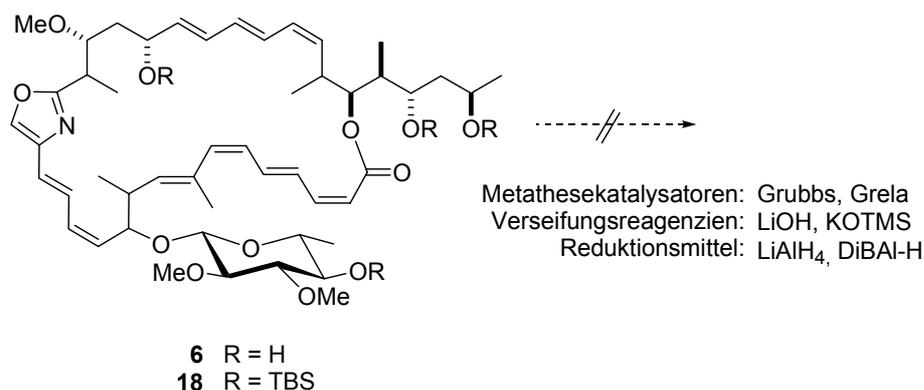
Angewendet auf den Metaboliten **6** lieferte die Kombination der verschiedenen spektroskopischen und synthetischen Methoden die relative Konfiguration des C30-C34 Fragments und der beiden Sauerstofffunktionen an C20 und C22. Jedoch waren weitere Voraussagen nicht möglich. Daher wurde ein anderer Ansatz zur Bestimmung der Konfiguration gewählt, der die bisherigen Ergebnisse bestätigen und ergänzen sollte. Fragmentierungsexperimente bieten einen möglichen Zugang zu kleineren Fragmenten von Naturstoffen. Diese Fragmente können getrennt untersucht werden und können weiteren Aufschluss über die Konfiguration geben. Des Weiteren können kleine Fragmente synthetisch dargestellt werden und durch spektroskopischen Vergleich mit den isolierten Fragmenten die enthaltene relative Konfiguration liefern.

Um bei einer Verseifung des Makrolactons einen Ringschluss an einer anderen Hydroxyfunktion zu verhindern und bei einer Reduktion des Makrolactons die Hydroxyfunktionen differenzieren zu können, wurden diese in Chivosazol A (**6**) geschützt. Dafür wurde der Naturstoff **6** mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat und 2,6-Lutidin zum vierfachen Silylether **18** umgesetzt (Schema 3.3).



**Schema 3.3** Bildung der Silylether der vier Hydroxyfunktionen in Chivosazol A (**6**).

Zunächst wurde zur Fragmentierung unterschiedliche Metathese-Reaktionen untersucht. Mittels ringöffnender Metathese (ROM) in einer Ethenatmosphäre können Polyene gespalten werden und im Fall von Chivosazol A (**6**) möglicherweise acyclische Fragmente erhalten werden. Eine mögliche auf die ROM folgende ringschließende Metathese (RCM, *ring-closing metathesis*) könnte zu kleineren Cyclen führen. So wurde Chivosazol A (**6**) verschiedenen Katalysatoren ausgesetzt. Jedoch musste festgestellt werden, dass die Polyensegmente in dem Metaboliten stabil gegenüber den eingesetzten Metathesekatalysatoren sind. Es konnte in keinem Experiment ein Umsatz beobachtet werden (Schema 3.4).<sup>18</sup>



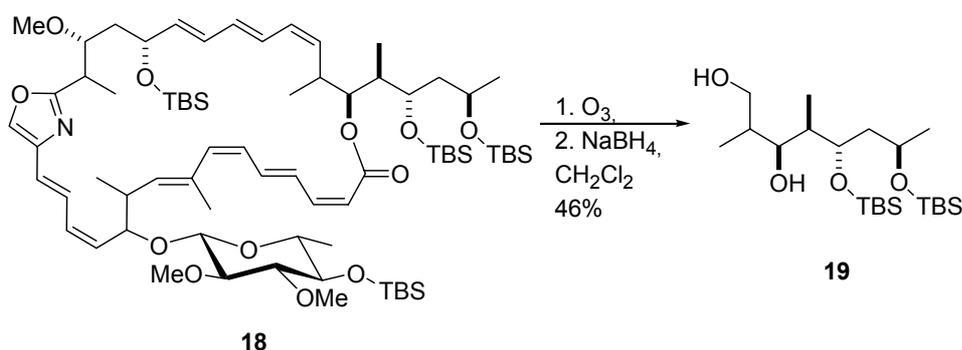
**Schema 3.4** Fragmentierungsexperimente an Chivosazol A (**6**) und dem vierfachen Silylether **18**.

Weiterhin wurde versucht, das Makrolacton zu verseifen oder reaktiv zu öffnen. Die reduktive Spaltung und die Verseifung des Esters bieten ebenfalls die Möglichkeit eines zu erhaltenen acyclischen Derivats. Andererseits könnte sich mittels Verseifung und anschließender Schutzgruppenmodifikation verschiedene Makrolactone mit variierender

Ringgröße darstellen lassen. Allerdings war auch das Makrolacton stabiler als erwartet. So konnte mit den verschiedensten Reagenzien der Ester nicht gespalten werden.

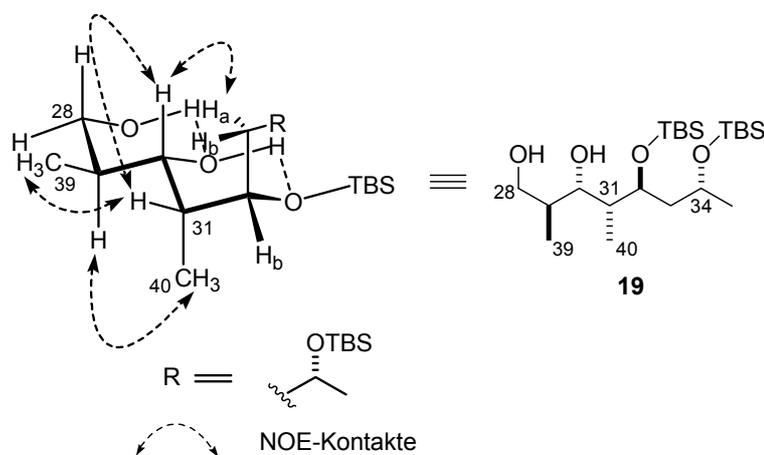
Eine weitere Methode, Olefine zu spalten und dadurch ungesättigte Makrocyclen in Fragmente zu teilen bietet die Ozonolyse.

Der Silylether **18** wurde mit Ozon umgesetzt (Schema 3.5). Nach anschließender reduktiver Aufarbeitung mit Natriumborhydrid konnte Fragment **19** isoliert werden. Der Silylether **18** wurde hierbei anstatt des Naturstoffs **6** eingesetzt, um die Bildung möglicherweise schlecht zu isolierender Fragmente zu vermeiden.



**Schema 3.5** Reduktive Ozonolyse von Silylether **18**.

Fragment **19** wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert. Zusätzlich wurde das isolierte Fragment in einem NOESY-Experiment untersucht (Abbildung 3.4).

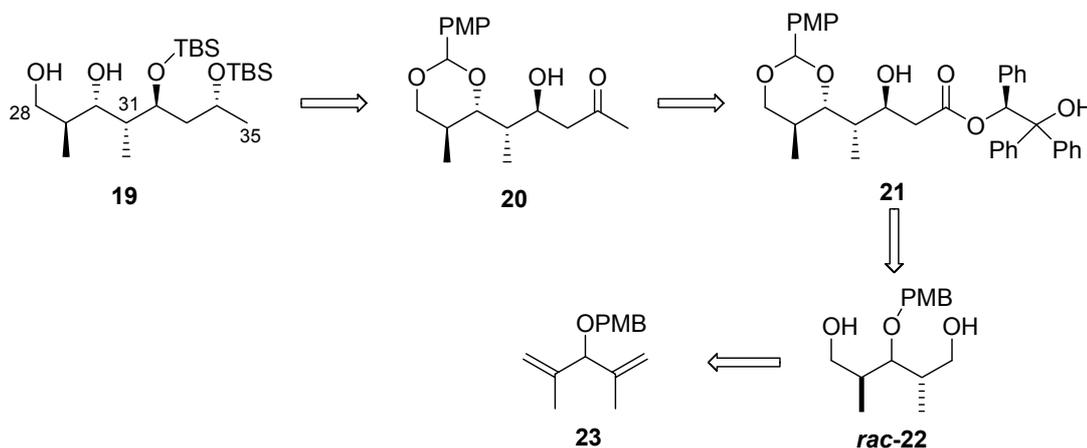


**Abbildung 3.4** NOE-Kontakte und relative Konfiguration von Fragment **19**.

Entscheidend für die Konfigurationszuweisung waren dabei die NOE-Kontakte zwischen den Protonen der Methylgruppe C39 und H31 und zwischen denen der Methylgruppe C40 und H29. Des Weiteren waren die Kontakte von H33<sub>a</sub> und H31 zu H30 ausschlaggebend für die Bestimmung der relativen Konfiguration von Fragment **19**. Durch die spektroskopischen Untersuchungen konnte so die relative Konfiguration der vier Stereozentren C29, C30, C31 und C32 aufgeklärt werden. Mit dem Ergebnis aus der Acetonidmethode an Verbindung **17** (Abschnitt 3.2.1) konnte nun die gesamte relative Konfiguration von Fragment **19** postuliert werden.

### 3.2.5 Synthese des C28-C35 Fragments **19**

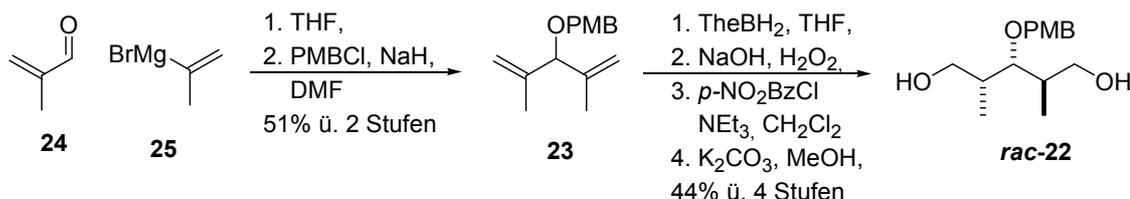
Nach der Aufklärung der relativen Konfiguration sollte nun zur Bestimmung der absoluten Konfiguration das Fragment **19** enantiomerenrein synthetisiert werden. Durch den spektroskopischen Vergleich des isolierten Fragments mit dem synthetisierten sollte die relative Konfiguration belegt werden. Die Bestimmung der optischen Aktivität beider Fragmente sollte dann die absolute Konfiguration der fünf Chiralitätszentren liefern.



#### Schema 3.6 Retrosynthetischer Ansatz für Fragment **19**.

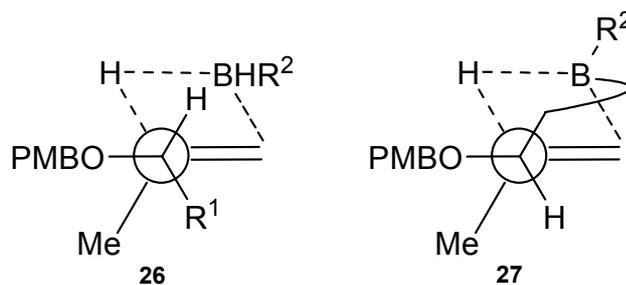
Der retrosynthetische Ansatz wurde so gewählt, dass die Synthese weitestgehend racemisch verlaufen und auf einer späten Stufe eine Racemattrennung durchgeführt werden sollte (Schema 3.6). Damit sollte ein effizienter Zugang zu beiden Enantiomeren des Fragments **19** möglich gemacht werden. Das 1,3-*anti*-Diol sollte am

Ende der Synthese durch eine *anti*-selektive Reduktion des Hydroxyketons **20** eingeführt werden. Das Methylketon **20** sollte aus dem Ester **21** hergestellt werden. Auf dieser Stufe war die Racemattrennung angestrebt. Das Aldolprodukt **21** sollte durch selektive Acetalisierung und anschließende Aldoladdition aus dem racemischen Diol **22** gebildet werden. Das Diol **22** sollte ausgehend aus dem leicht zugänglichen Dien **23** dargestellt werden.



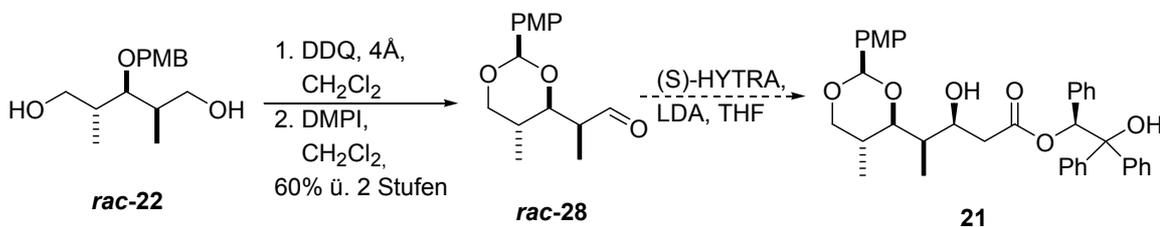
### Schema 3.7 Synthese zu Alkohol **22**.

Die Synthese startete mit einer GRIGNARD-Reaktion (Schema 3.7). Isopropenylmagnesiumbromid (**25**) wurde an Methacrolein (**24**) addiert und der entstandene Alkohol direkt als *para*-Methoxybenzylether zu Dien **23** geschützt. Anschließend wurde das Dien **23** mit Thexylboran hydroboriert. Dabei verläuft die Hydroborierung der ersten Doppelbindung über den gestaffelten Übergangszustand **26** (Abbildung 3.5), in dem der Sauerstoffsubstituent *anti* zu der Doppelbindung steht.<sup>19</sup> Dadurch entsteht das 1,2-*anti*-Produkt. Bei der intramolekularen Hydroborierung der zweiten Doppelbindung entsteht das Diol **22** *via* Übergangszustand **27**, so dass das 1,2-*syn*-Produkt entsteht. Nach der Hydrolyse wurde Diol erhalten. Bei der Hydroborierung entstand das gewünschte Isomer in einem Verhältnis von 5:1. Das Diol **22** wurde mit *para*-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt und durch Umkristallisieren konnte das ungewünschte Isomer abgetrennt werden. Nach Verseifen mit Kaliumcarbonat wurde das Diol **22** isomerenrein erhalten.



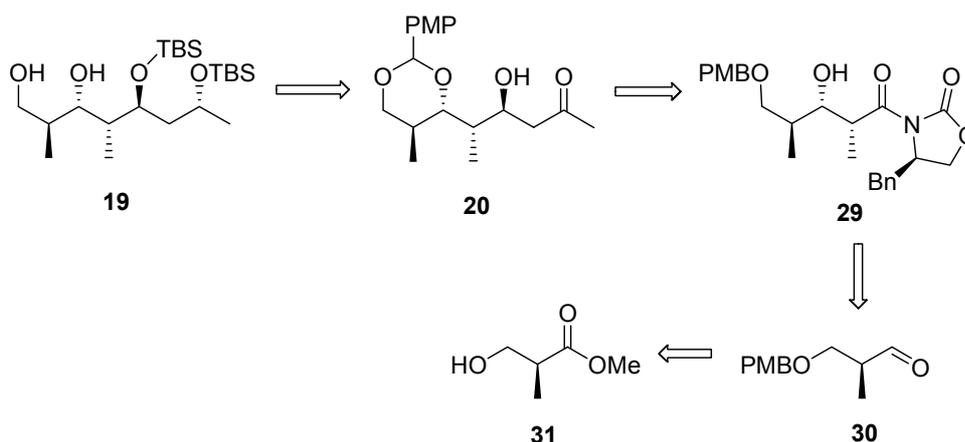
**Abbildung 3.5** Doppelte Hydroborierung von Dien **23** mit *Thexylboran*.

Das Diol **22** wurde anschließend mit Dichlordicyanobenzochinon in das Acetal überführt<sup>20</sup> und nach DESS und MARTIN<sup>21</sup> zu Aldehyd **28** oxidiert (Schema 3.8). Die Acetalisierung führt hierbei hauptsächlich zu dem 1,2-*anti*-Produkt. Jedoch wurde auch das andere Isomer erhalten. Das Isomerengemisch ließ sich säulenchromatographisch nicht trennen. Der Aldehyd **28** wurde in einer selektiven Aldoladdition mit (*S*)-1,1,2-Triphenyl-1,2-ethandiolacetat zu Aldolprodukt **21** umgesetzt.<sup>22</sup> Das Ziel war die Enantiomere und zusätzlich die Diastereomere nach dem Umsetzen mit dem chiralen Essigsäureester trennen zu können. Allerdings wurden bei der Aldoladdition nur geringe Ausbeuten erzielt und die Trennung des Isomerengemisches war nicht möglich.

**Schema 3.8** Synthese zu Aldolprodukt **21**.

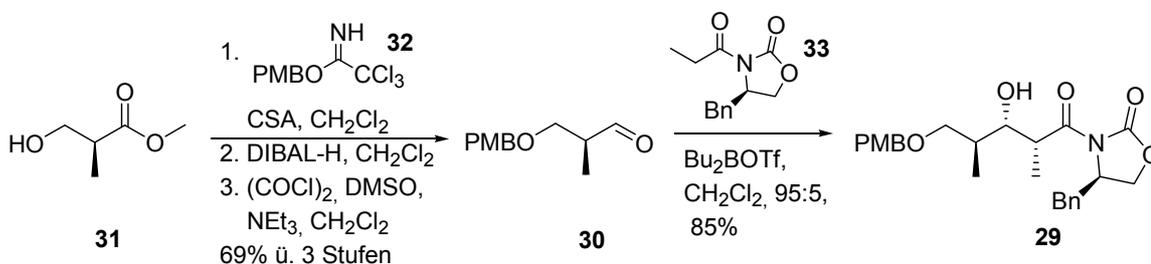
Aufgrund der verschiedenen Probleme in der Synthese wurde nach einem alternativen synthetischen Ansatz gesucht. Dabei sollte die Synthese enantioselektiv sein und der *chiral pool* genutzt werden. Einerseits würde es zwar möglicherweise notwendig sein beide Enantiomere darzustellen, andererseits würden so die Schwierigkeiten der Racemattrennung umgangen werden.

Die ersten Schritte der alternativen Retrosynthese entsprechen denen der ursprünglichen Analyse (Schema 3.9). Dabei sollte durch eine *anti*-Reduktion und Schutzgruppenmanipulation Hydroxyketon **20** zu Fragment **19** umgesetzt werden. Eine MUKAIYAMA-Aldoladdition sollte das Hydroxyketon **20** mit *anti*-FELKIN-ANH-Selektivität liefern. Eine *syn*-selektive EVANS-Aldolreaktion an Aldehyd **30** führte zu dem Aldolprodukt **29**. Der Aldehyd **30** sollte in wenigen Schritten aus dem kommerziell erhältlichen (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester (**31**) darstellbar sein.



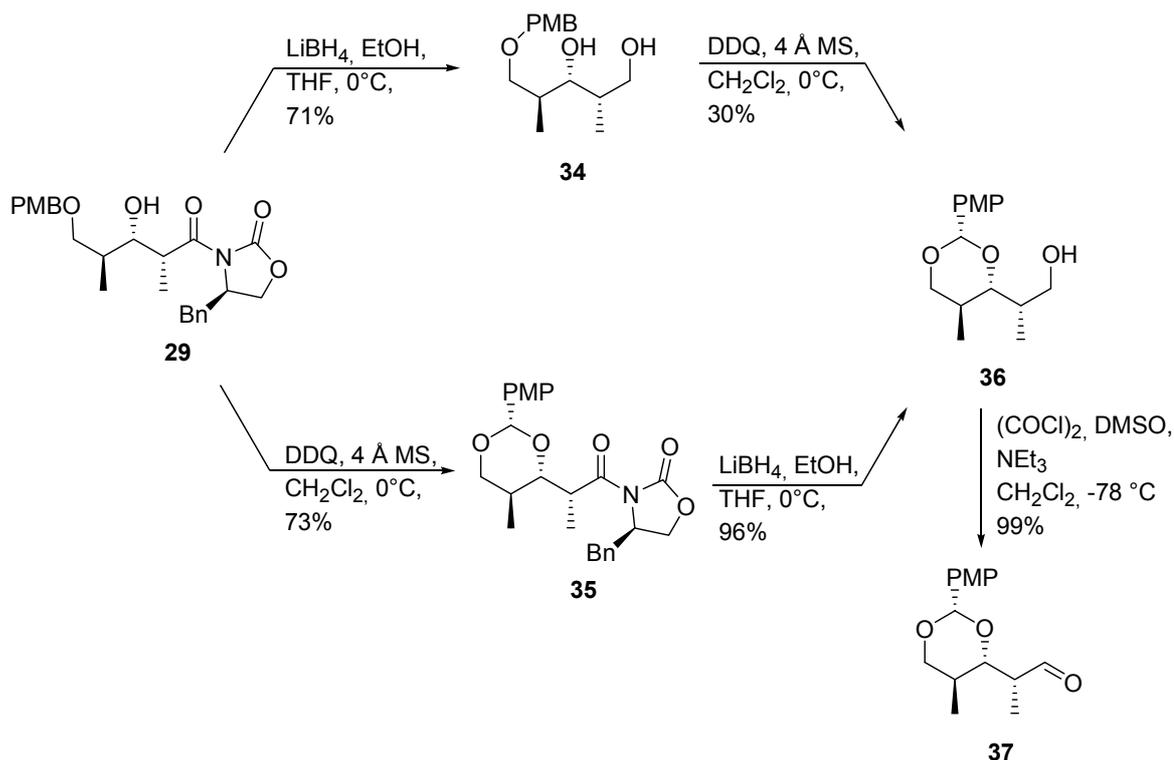
**Schema 3.9** Alternative Retrosynthese für Fragment **19**.

Die ersten Schritte dieser Synthese waren literaturbekannt (Schema 3.10).<sup>23</sup> (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester (**31**) wurde zunächst mit *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**32**) zum Benzylether umgesetzt. Die anschließende Reduktion des Esters und Oxidation des erhaltenen Alkohols lieferte Aldehyd **30** in sehr guten Ausbeuten. Eine *syn*-selektive EVANS-Aldolreaktion an Aldehyd **30** generierte das Aldolprodukt **29** als einziges Diastereoisomer in sehr guter Ausbeute.<sup>24</sup>



**Schema 3.10** Synthese zu Verbindung **29**.

Als nächstes sollte das Aldolprodukt **29** in den Aldehyd **37** überführt werden (Schema 3.11). Dazu wurde zunächst das Amid **29** zu Diol **34** reduziert<sup>25</sup> und anschließend zum Acetal **36** umgesetzt. Die Acetalisierung war jedoch nur in geringen Ausbeuten möglich, so dass die Reaktionsfolge umgedreht wurde. Sowohl bei der Acetalisierung mit Dichlordicyanobenzochinon ins Acetal **35** als auch bei der anschließenden Reduktion zu Alkohol **36** wurden gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt. Der Alkohol **36** wurde dann in einer SWERN-Oxidation<sup>26</sup> zu Aldehyd **37** oxidiert.

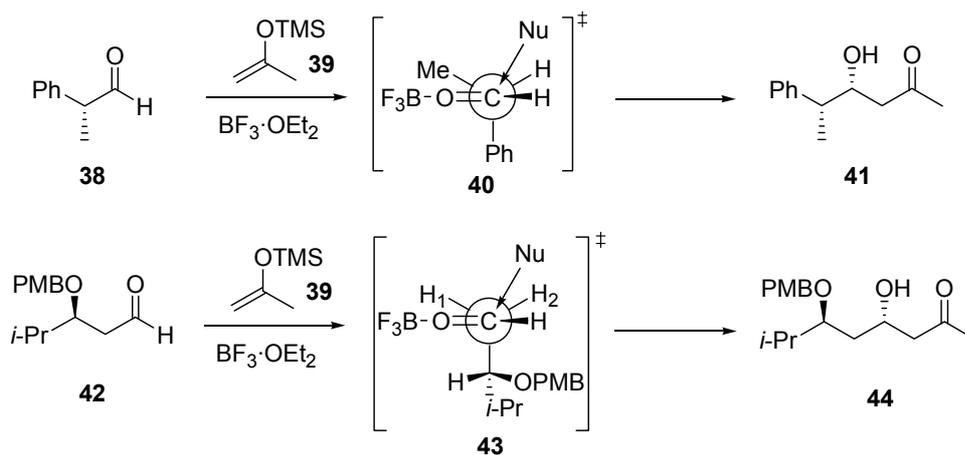


**Schema 3.11** Synthese zu Aldehyd **37**.

### MUKAIYAMA-Aldoladdition

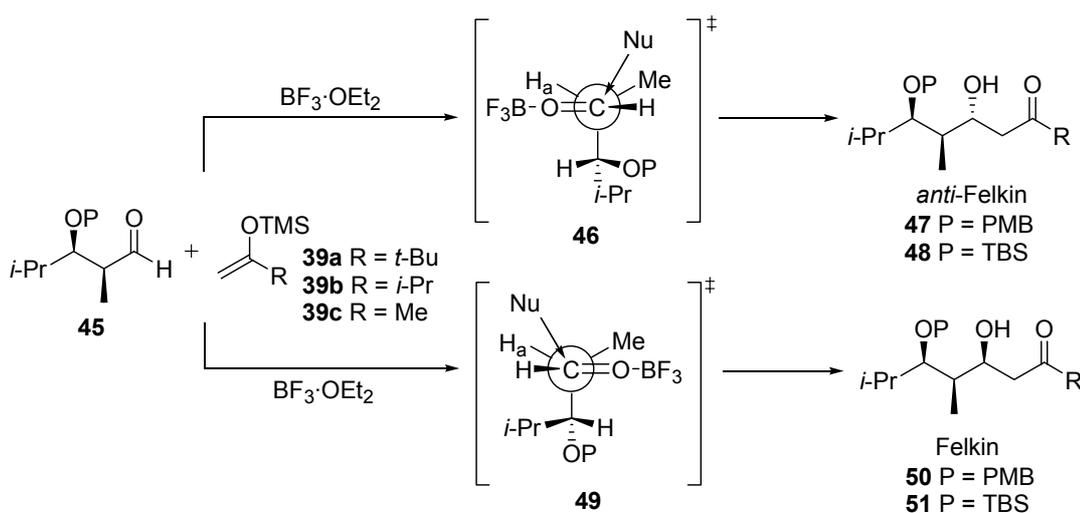
Um das C32 Stereozentrum aufbauen zu können, musste Aceton mit Aldehyd **37** in einer *anti*-FELKIN selektiven Aldolreaktion umgesetzt werden. Dazu wurde eine MUKAIYAMA-Aldoladdition<sup>27</sup> mit Isopropenylsilylenolether nach dem Protokoll von EVANS gewählt.<sup>28</sup>

Über Aldoladditionen ist bekannt, dass  $\alpha$ -Substituenten des Aldehyds zu 1,2-*syn*-FELKIN Produkten dirigieren (**41**, Schema 3.12).<sup>29</sup> Die diastereofaciale Selektivität lässt sich sehr gut anhand des FELKIN-ANH Übergangszustands (**40**) erklären.<sup>30</sup> Ebenfalls bekannt ist die hohe 1,3-asymmetrische Induktion bei MUKAIYAMA-Aldoladditionen bei  $\beta$ -hydroxysubstituierten Aldehyden (**42**).<sup>28</sup> Dabei spielt die Minimierung des Dipolmoments der beiden Dipole der Sauerstofffunktion und der Carbonylfunktion eine wichtige Rolle, so dass Übergangszustand **43** favorisiert ist.



**Schema 3.12** Selektivitäten von  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -substituierten Aldehyden in der MUKAIYAMA-Aldoladdition.

Bei MUKAIYAMA-Aldoladditionen an Aldehyden mit  $\alpha$ - und  $\beta$ -Substituenten tritt entweder ein stereoverstärkender oder nicht-verstärkender Fall auf.<sup>31</sup> Bei einer 1,2-*anti*-Substitution des Aldehyds tritt der stereoverstärkender Fall auf, da die dirigierenden Wirkungen beider Substituenten sich überlagern. Es resultiert fast ausschließlich das FELKIN Produkt. Dagegen liegt bei einer 1,2-*syn*-Substitution im Aldehyd der nicht-verstärkender Fall vor. Dabei dirigieren die Wirkungen der Substituenten gegeneinander und die Produktverteilung hängt von der Stärke der verschiedenen Einflüsse ab (Schema 3.13).



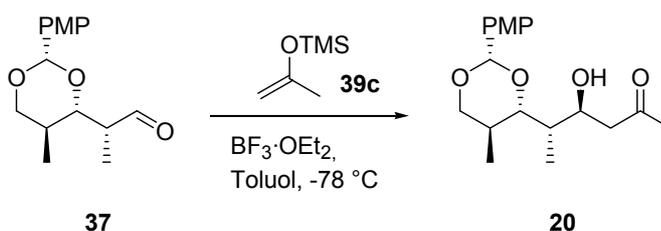
**Schema 3.13** FELKIN-ANH und *anti*-FELKIN-ANH Produkte und Übergangszustände von  $\alpha,\beta$ -*syn*-substituierten Aldehyden in der MUKAIYAMA-Aldoladdition.

Untersuchungen von EVANS zeigten eine starke Abhängigkeit der Selektivität von der Größe des Substituenten R im Enolsilan (Tabelle 3.1). Es ist gar eine Umkehrung der Selektivität von FELKIN zu *anti*-FELKIN bei kleineren Substituenten (*t*-Bu → *i*-Pr → Me) zu beobachten. Bei sterisch anspruchslosen Enolsilanen ist daher die 1,3-asymmetrische Induktion der dominierende Effekt. Dieser Effekt wird durch unpolare Lösemittel noch weiter verstärkt. Die 1,3-asymmetrische Induktion basiert auf elektrostatischen Wechselwirkungen, die in unpolaren Medien stärker zum Tragen kommen. Weiterhin lässt sich erkennen, dass eine sterisch anspruchsvollere Schutzgruppe der  $\beta$ -Hydroxyfunktion der 1,3-Induktion entgegen wirkt.

**Tabelle 3.1** Untersuchungen zur MUKAIYAMA-Aldoladdition von EVANS.

Nr.	R	Lösemittel	47:50 (P = PMB) (Ausbeute, %)	48:51 (P = TBS) (Ausbeute, %)
1	<i>t</i> -Bu ( <b>39a</b> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	04:96 (89)	04:96 (93)
2	<i>t</i> -Bu ( <b>39a</b> )	Toluol	12:88 (75)	06:94 (81)
3	<i>i</i> -Pr ( <b>39b</b> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	44:56 (98)	13:87 (91)
4	<i>i</i> -Pr ( <b>39b</b> )	Toluol	68:32 (86)	25:75 (83)
5	Me ( <b>39c</b> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	83:17 (82)	42:58 (93)
6	Me ( <b>39c</b> )	Toluol	94:06 (92)	60:40 (95)

Der Aldehyd **37** sollte in einer MUKAIYAMA-Aldoladdition zu Hydroxyketon **20** umgesetzt werden (Schema 3.14). Dabei sollte das Acetal im Vergleich zu einem *para*-Methoxybenzylether an der Hydroxyfunktion zu keinem Unterschied bei der Selektivität führen. Dies bestätigte sich im Experiment durch hervorragende Selektivitäten, jedoch mit zunächst sehr geringen Ausbeuten. Um diese zu optimieren wurden eingehende Untersuchungen in die MUKAIYAMA-Aldoladdition an Aldehyd **37** unternommen.



**Schema 3.14** MUKAIYAMA-Aldoladdition zu Hydroxyketon **20**.

Bei jedem Experiment wurde vollständiger Umsatz beobachtet (Tabelle 3.2). Zunächst wurden die Literaturbedingungen angewendet. Dabei wurde die Reaktionsdauer variiert (Einträge 1-3). Dies ergab jedoch keine Verbesserung der Ausbeute. Die Änderung in der Reihenfolge der Zugabe führte zu einer leichten Verbesserung der Ausbeute (Einträge 4-6). Die Änderungen der Reaktionsdauer ergaben allerdings wiederum keine höhere Ausbeute. Die Änderung der Äquivalente des Silylenolethers (**39c**) oder der Lewissäure und eine weitere Herabsetzung der Reaktionsdauer auf 1 min führten ebenfalls zu keiner Verbesserung (Einträge 7-10) ebenso wenig, wie eine weitere Änderung der Reihenfolge in der Zugabe oder eine alternative Aufarbeitung (Einträge 11 & 12).

**Tabelle 3.2** Bedingungen der MUKAIYAMA-Aldoladdition zu Hydroxyketon 7.

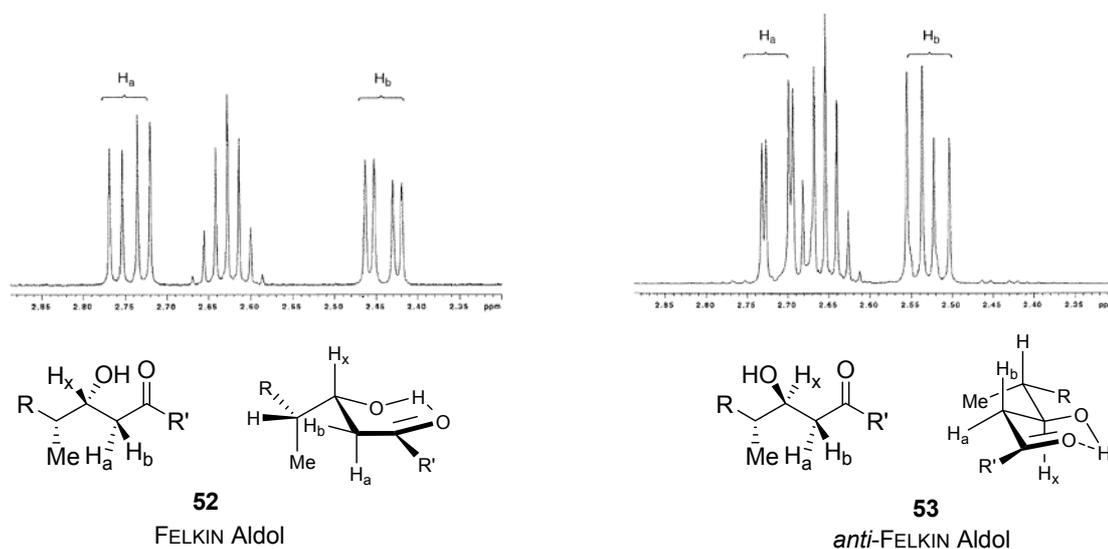
Nr.	Zugabe <sup>a</sup>	Äquivalente <sup>b</sup>	Reaktionsdauer	Aufarbeitung <sup>c</sup>	Ausbeute
1	I	1.1/1.0	5 min	A	12%
2	I	1.1/1.0	10 min	A	8%
3	I	1.1/1.0	15 min	A	11%
4	II	1.1/1.0	5 min	A	24%
5	II	1.1/1.0	10 min	A	31%
6	II	1.1/1.0	15 min	A	45%
7	II	1.5/1.0	1 min	A	11% <sup>d</sup>
8	II	2.0/1.0	1 min	A	34%
9	II	2.0/0.5	2 min	-	- <sup>e</sup>
10	II	3.0/1.0	5 min	-	- <sup>d</sup>
11	III	2.0/1.0	2 min	B	24%
12	II	2.0/1.0	2 min	C	35%
13	II	2.0/1.0	30 s	-	57% <sup>f</sup>
<b>14</b>	<b>II</b>	<b>2.0/1.0</b>	<b>10 s</b>	<b>C</b>	<b>90%<sup>f</sup></b>

<sup>a</sup> Reihenfolge der Zugabe: I: Silylenolether (**39c**), Lewissäure, Aldehyd; II: Aldehyd, Silylenolether (**39c**), Lewissäure; III: Aldehyd, Lewissäure, Silylenolether (**39c**).

<sup>b</sup> Äquivalente von Silylenolether (**39c**) und Lewissäure. <sup>c</sup> Art der Aufarbeitung: A: wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung; B: wässriger Phosphatpuffer; C: methanolische NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. <sup>d</sup> Zersetzung. <sup>e</sup> kein Umsatz. <sup>f</sup> Rohausbeute.

Bei einer noch kürzeren Reaktionsdauer von 30 s war jedoch eine Verbesserung der Ausbeute sichtbar (Eintrag 13). Dieses Ergebnis und das Beobachten der Bildung eines Nebenprodukts nach bereits 20 s legten eine noch kürzere Reaktionsdauer nahe. So wurde bei einer Reaktionsdauer von 10 s schließlich eine deutliche Verbesserung der Ausbeute erhalten. Jedoch wurde aus den Experimenten ersichtlich, dass die

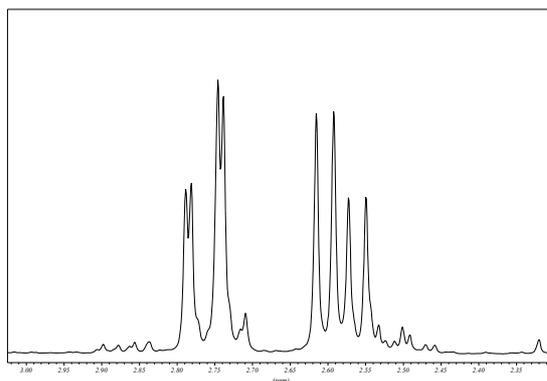
säulenchromatographischen Aufarbeitung Substanz verloren ging. Infolgedessen wurde das Hydroxyketon **20** ohne weitere Aufreinigung weiter eingesetzt.



**Abbildung 3.6** Spektroskopische Bestimmung der relativen Konfiguration von  $\beta$ -Hydroxyketonen nach ROUSH.

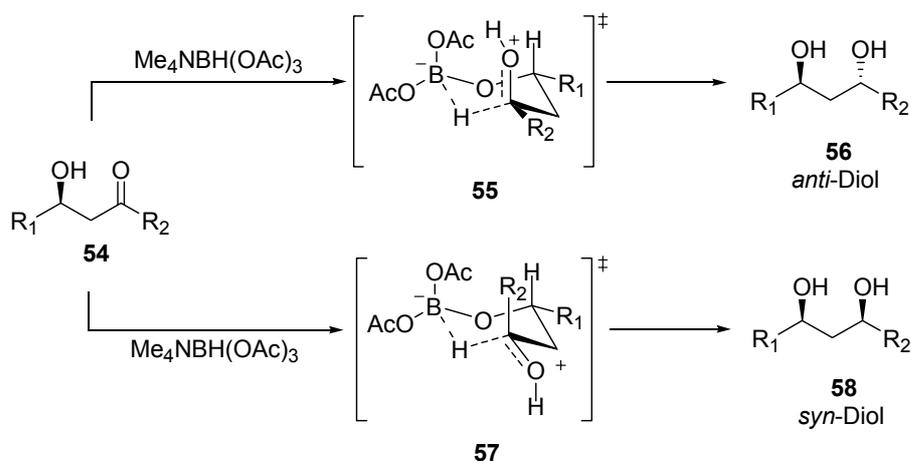
Die Konfiguration des  $\beta$ -Hydroxyfunktion im Aldolprodukt **20** konnte durch eine von ROUSH *et al.* vorgestellte Methode, die sich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie bedient, zugewiesen werden.<sup>32</sup> Die Aldolprodukte bilden durch eine Wasserstoffbrücke zwischen der  $\beta$ -Hydroxygruppe und der Carbonylfunktion einen Sechsring aus, der im FELKIN-Produkt eine „twist-boat“-Konformation (**52**) und im *anti*-FELKIN-Produkt eine Sesselkonformation (**53**) annimmt (Abbildung 3.6).<sup>33</sup> Das  $\text{H}_a$ -Proton ist dabei vermutlich durch destabilisierende *syn*-Pentan-Wechselwirkungen gegenüber dem  $\text{H}_b$ -Proton tieffeldverschoben. Das Proton  $\text{H}_a$  weist im FELKIN-Produkt (**52**) durch die axiale Anordnung zum benachbarten Proton  $\text{H}_x$ , eine große  $^3J$ -Kopplung und im *anti*-FELKIN-Produkt (**53**) dagegen aufgrund des kleinen Diederwinkels zu  $\text{H}_x$  eine kleine  $^3J$ -Kopplung auf. Für das Proton  $\text{H}_b$  besteht der entgegengesetzte Fall und Proton  $\text{H}_b$  weist daher eine kleine  $^3J$ -Kopplung im FELKIN-Produkt (**52**) und eine große im *anti*-FELKIN-Produkt (**53**) auf.

Das Aufspaltungsmuster im  $^1\text{H}$ -Spektrum der diastereotopen Protonen des Hydroxyketons **20** entspricht dem des *anti*-FELKIN Produkts, so dass in diesem Fall basierend auf obiger Methode von einer *anti*-FELKIN Selektivität ausgegangen werden kann (Abbildung 3.7).



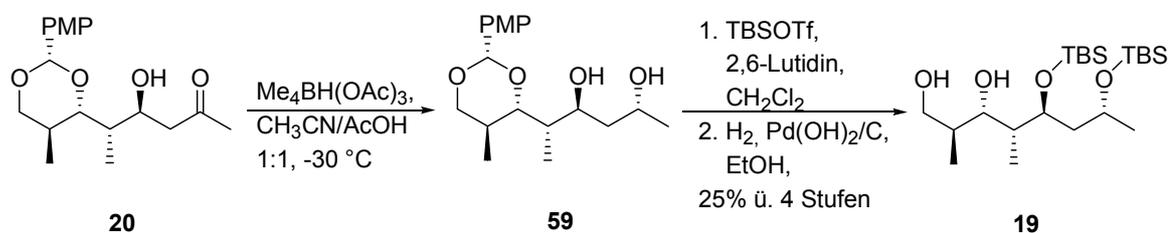
**Abbildung 3.7** Aufspaltungsmuster der diastereotopen Protonen im Hydroxyketon **20**.

Um zu der gewünschten Stereochemie zu gelangen, sollte das Hydroxyketon **20** anschließend einer 1,3-*anti*-selektiven Reduktion unterzogen werden. Dazu wurde die Reduktion mit Tetramethylammoniumtrisacetoxyborhydrid nach EVANS gewählt.<sup>34</sup> Die Diastereoselektivität lässt sich dabei durch die Übergangszustände **55** und **57** erklären (Schema 3.15). Der Reduktion vorangehend ist vermutlich ein Ligandenaustausch einer Acetoxygruppe durch die  $\beta$ -Hydroxyfunktion des Substrats am Boratom im Reduktionsmittel, wodurch sich ein sesselartiger Übergangszustand ausbilden kann. Bei der Reduktion wird der Übergangszustand **57**, der zum *syn*-Produkt **58** führt, durch 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen einem Acetatrest und Rest  $R_2$  destabilisiert. Zusätzlich stabilisiert die Präorientierung des nucleophilen Angriffs des Hydrids im BÜRGI-DUNITZ-Winkel<sup>35</sup> den Übergangszustand **55**, der zum *anti*-Produkt **56** führt.



**Schema 3.15** Vorgeschlagener Mechanismus zur *anti*-selektiven 1,3-Reduktion.

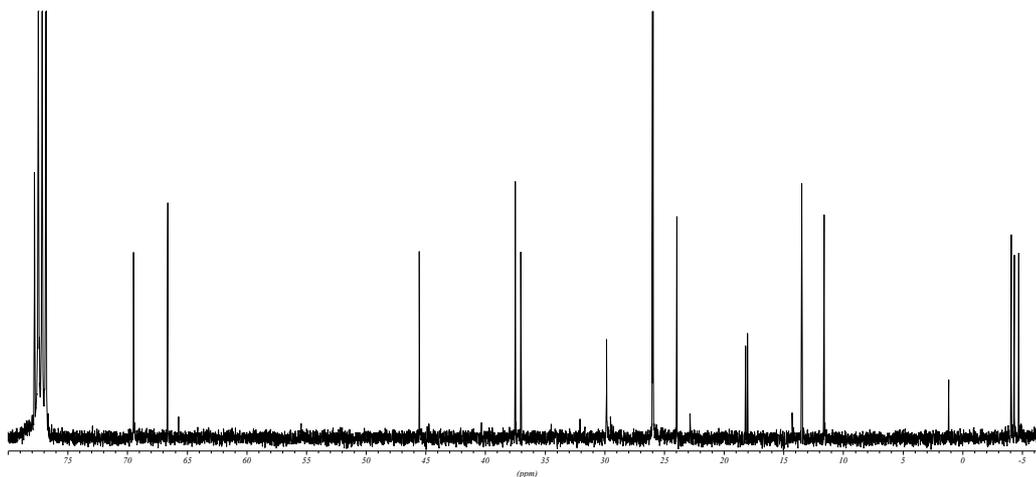
So konnte das Hydroxyketon **20** mit hoher Selektivität und in guten Ausbeuten zum 1,3-*anti*-Diol **59** reduziert werden (Schema 3.16). Die Überführung der beiden Hydroxyfunktionen An C32 und C34 in *tert*-Butyldimethylsilylether und hydrogenolytische Abspaltung des Acetals lieferte das Fragment **19**.



**Schema 3.16** *Synthese zu Fragment 19.*

### 3.2.6 Vergleich des isolierten und synthetischen Fragments

Um die relative Konfiguration des isolierten Fragments zu belegen und die absolute Konfiguration zu bestimmen, wurde das isolierte mit dem synthetisierten Fragment verglichen. Dazu wurde ein Misch-NMR aufgenommen, in dem beide Fragmente in einem äquimolaren Verhältnis vorlagen (Abbildung 3.8). Das Misch-NMR-Spektrum wies nur auf eine einzelne Verbindung hin. Damit wurde die relative Konfiguration belegt. Der Vergleich der Drehwerte beider Fragmente ergab, dass das synthetisierte Fragment das richtige Enantiomer darstellt. Somit konnte darüber hinaus die absolute Konfiguration zugewiesen werden. Um die absolute Konfiguration unabhängig zu bestimmen, wurden zusätzlich die CD-Spektren der Fragmente aufgenommen, deren Übereinstimmung eine Zuweisung der absoluten Konfiguration. lieferte



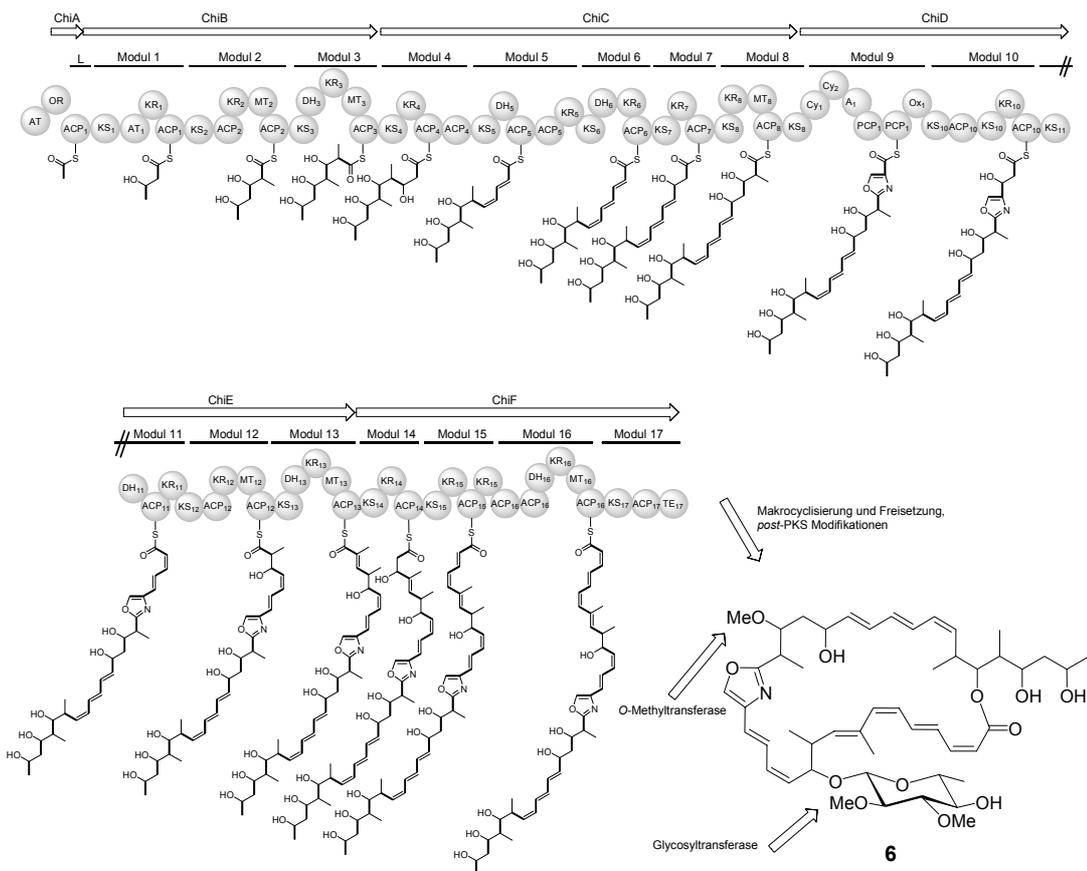
**Abbildung 3.8** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der äquimolaren Mischung des isolierten und synthetischen Fragments **19**.

### 3.3 Analyse des biosynthetischen Genclusters

Mittels der oben angewendeten Methoden konnte die relative Konfiguration von sieben Stereozentren aufgeklärt werden. Obwohl für das C28-C35 Fragment sogar die absolute Konfiguration bestimmt wurde, sind diese Methoden jedoch limitiert. Die spektroskopischen Methoden sind auch von der Konformation des Naturstoffs abhängig, liefern daher bisweilen keine eindeutigen Ergebnisse und geben so oftmals keinen Aufschluss über die Konfiguration. Synthetische Methoden zur Strukturaufklärung dagegen erfordern *ab initio* eine gewisse Substanzmenge des Sekundärmetaboliten, die häufig durch Isolation nicht erbracht werden kann. Die zuverlässigste Methode der Konfigurationszuweisung durch Synthese und Vergleich von Fragmenten ist außerdem auf die Isolierung dieser Fragmente angewiesen, die in vielen Fällen nicht möglich ist. Daher ist eine Methode zur Strukturaufklärung, die unabhängig von Konformation, spektroskopischen Ergebnissen, Abundanz und Reaktivität des Naturstoffes ist, von großem Vorteil in der Bestimmung der Konfiguration. Eine solche Methode liefert die Analyse des biosynthetischen Genclusters eines Polyketids, da sich mit der Kenntnis seiner Peptidsequenz Aussagen über die Konfiguration der Hydroxyfunktionen machen lassen.<sup>36,37</sup>

### Biosynthetischer Gencluster der Chivosazole

Die Biosynthese der Chivosazole wurde schon kurz behandelt (Abschnitt 1.3). Dabei handelt es sich um ein Hybridsystem aus Polyketidsynthase und nicht-ribosomaler Peptidsynthetase. Der biosynthetische Gencluster der Chivosazole wurde Anfang 2006 von MÜLLER *et al.* aufgeklärt (Abbildung 3.9).<sup>9</sup> Das modulare Hybridsystem besteht aus 16 PKS Modulen und einem NRPS Modul. Der Gencluster besteht aus sieben offenen Leserahmen (OLR). Die involvierten Gene wurden als *chiA-chiG* bezeichnet und kodieren die sieben Polypeptide ChiA-ChiG. ChiA entspricht einem Acyltransferase ähnlichem Protein. Die nächsten Proteine ChiB und ChiC gehören zu der Gruppe der bakteriellen PKS des Typs I. Anschließend folgt das Hybridprotein ChiD, das neben einem PKS auch das NRPS Modul umfasst. Die folgenden Proteine ChiE und ChiF bestehen wiederum aus der PKS des Typs I. Außerdem schließt ChiF auch die Thioesterase (TE) mit ein.

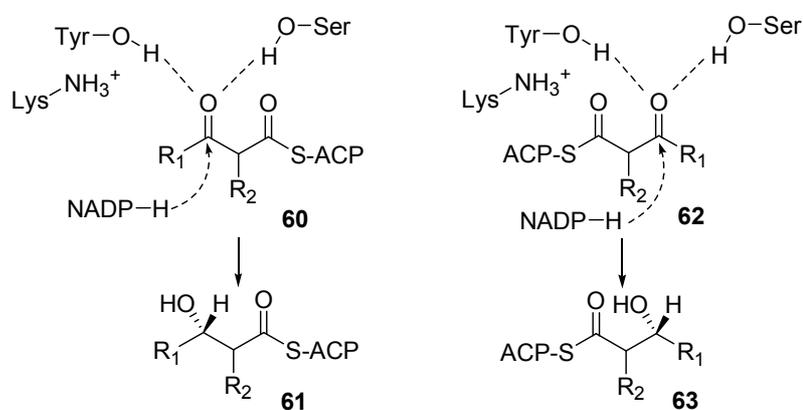


**Abbildung 3.9** Modell des modularen, biosynthetischen Genclusters von Chivosazol A (6).

Angrenzend ist das Protein ChiG vorhanden, das eine Methyltransferase (MT) beinhaltet und vermutlich verantwortlich für die Methylierung der Hydroxygruppe an C20 ist. Die ungesättigten Systeme kommen durch Ketoreductasen (KR) und anschließenden Dehydratasen (DH) zustande. Im Einklang mit den Fütterungsexperimenten (Abschnitt 1.3.2) werden die Methylgruppen in der Biosynthese durch Methyltransferasen (MT) generiert. Das NRPS Modul 9 des Proteins ChiD ist verantwortlich für die Kupplung mit Serin. Außerdem katalysiert das Modul die Cyclisierung (Cy) zum Oxazolidin und die Oxidation (Ox) zum Oxazol. Die *post*-PKS Modifikationen beinhalten außer der Methyltransferase auch eine Glycosyltransferase, die den Glycosidrest einführt.

### Stereospezifische Reduktion der Ketoreductase in Polyketidsynthesen

Ein vorgeschlagener Mechanismus für die stereospezifische Reduktion der Ketoreductase in Polyketidsynthesen geht von zwei unterschiedlichen Orientierungen des Substrats im katalytischen Zentrum aus (**60** und **62**, Abbildung 3.10).<sup>36</sup> Dabei fungiert Nicotinsäureamidadeninucleotidphosphat (NADPH) als Hydriddonor.<sup>38</sup> Bei der Reduktion der Carbonylfunktion entsteht abhängig von der Ketoreductase stereospezifisch die L- oder D-Konfiguration (**61** und **63**). Die Geometrien des katalytischen Zentrums der jeweiligen Enzyme sind sich sehr ähnlich. Jedoch weisen kristallographische und *modeling* Studien daraufhin, dass die Stereoselektivität von der Orientierung des Substrats herrührt und dieses 180° um die zu reduzierende Carbonylbindung rotiert ist.<sup>39</sup>



**Abbildung 3.10** Modell zur stereospezifischen Reduktion der modularen PKS.

Durch den Abgleich von über 200 Ketoreductasen wurde ein Aspartatrest (D) identifiziert, der in allen KR auftritt, die zu Hydroxyfunktionen mit D-Konfiguration (**63**) führen.<sup>40</sup> Die Abwesenheit des Aspartatrests hingegen führte bei den Ketoreductasen zu der L-Konfiguration (**61**) der Hydroxyfunktion. Dies lässt darauf schließen, dass die der Aspartatrest an dieser bestimmten Position die Orientierung des Substrates beeinflusst.

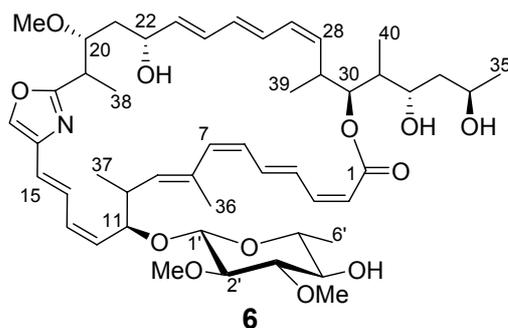
Die Kenntnis der Peptidsequenz des biosynthetischen Genclusters bietet daher eine weitere Möglichkeit zur Konfigurationszuweisung in Polyketiden, indem die absolute Konfiguration der Hydroxyfunktionen bestimmt werden kann.

**Tabelle 3.3** Ausschnitt aus den Ketoreductasedomänen der Chivosazol-Polyketidsynthase (jeweils Aminosäuren 146-155).<sup>9</sup>

KR	155 <sup>a</sup>	KR Produkt <sup>b,c</sup>
KR1	AGVLRDGLCL	C34(D)
KR2	ALSYQGAPLA	C32(L)
KR3	ALRLEDRITD	C30(D)
KR4	AGLAPSSNVA	DB
KR5	AGVLRDGLAV	DB
KR6	AIVMRDRSLV	DB
KR7	AGGTDATRIG	C22(L)
KR8	AITLADGLLA	C20(D)
KR10	AGEMRTSTPA	DB
KR11	AGLIRDALIP	DB
KR12	AFLFASEPLA	C11(L)
KR13	AMVLRDRITLM	DB
KR14	AGLADHERPA	DB
KR15	AGVLRDGLIP	DB
KR16	ALVLHQRSLA	DB

<sup>a</sup> Aspartat ist grau unterlegt, <sup>b</sup> absolute Konfiguration in Klammern, <sup>c</sup> DB: KR-Domäne führen zu Doppelbindungen

Im Chivosazol-Gencluster katalysiert die Ketoreductase aus Modul 1 (KR1) die Reduktion zur Hydroxyfunktion an C34 (Tabelle 3.3). Die Anwesenheit des Aspartatrests führt zur D-Konfiguration an dem Stereozentrum. In der KR im Modul 2 (KR2) fehlt der Aspartatrest, so dass die L-Konfiguration für C32 resultiert. Die analoge Auswertung ergibt eine D-Konfiguration für die Zentren C30 und C20 und die L-Konfiguration für C22 und C11. Bei den übrigen Ketoreductasen folgt eine Dehydratase (DH), die eine formale Eliminierung von Wasser zur Doppelbindung katalysiert.



**Abbildung 3.11** Ergebnis der Studien mittels des biosynthetischen Genclusters.

Durch die Studien des biosynthetischen Genclusters konnte die absolute Konfiguration der Stereozentren C11, C20, C22, C30, C32 und C34 bestimmt werden. Die relative Konfiguration der Zentren C20 und C22 steht im Einklang mit den schon gewonnenen Ergebnissen. Darüber hinaus stimmt auch die absolute Konfiguration der Zentren C30, C32 und C34, die bereits durch die Fragmentierung und Synthese ermittelt wurde, mit den hier erzielten Ergebnissen überein.

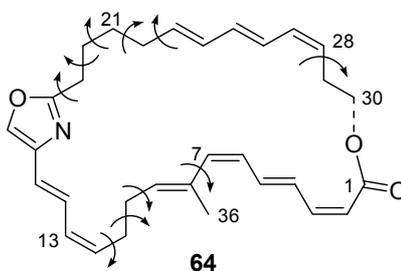
### 3.4 Computergestützte Konformationsanalyse

Um unabhängig weitere Erkenntnisse über die Konfiguration und Konformation von Chivosazol A (**6**) zu erlangen, wurden computergestützte Studien durchgeführt. Diese Betrachtungen bestanden aus Konformationsanalysen basierend auf Daten aus der NMR-Spektroskopie und Modellierungstudien. Diese Arbeiten wurden zusammen mit DR. DIETER ALBERT durchgeführt.

Bei den Studien wurde von der Analyse der ROESY-Experimente des Naturstoffs ausgegangen. Ausschlaggebend für die Konformationsanalyse war dabei der transannulare NOE-Kontakt von H7 zu H21b, eines der diastereotopen Protonen an C21. Solch nicht lokale NOE-Kontakte begrenzen die Anzahl der verschiedenen Möglichkeiten an Konformationen drastisch. Daher wurde dieser NOE-Kontakt bei der Konformationsanalyse vorgegeben und die Konformationen berücksichtigt, die mit diesem im Einklang standen.

Zur Konformationsanalyse wurde eine Monte-Carlo-Suche mit dem Programm MacroModel 8.0 durchgeführt.<sup>41</sup> Dabei wurde allein das makrocyclische Rückgrat (**64**) von Chivosazol A (**6**) vorgegeben, indem alle Substituenten mit Ausnahme der

Methylgruppe C36 entfernt und durch Wasserstoff ersetzt wurden (Abbildung 3.12). Es wurden zehn Torsionswinkel definiert, die eine zufällige Änderung gemäß dem MCMM (Monte Carlo Multiple Minimum) Algorithmus durchlaufen.<sup>42</sup> Die Ringöffnung wurde an der Lactonbindung C30-O1 simuliert und ein Ringschluss nur bei einem Abstand C30-O1 von unter 4.5 Å zugelassen. Die Konformationen wurden im Vakuum und in einer Lösemittelumgebung (Chloroform) in einem MERCK-Molekular-Kraftfeld (MMFF, *MERCK-Molecular-Forcefield*) mit der POLAK-RIBÈRE (PR) Gradientenmethode minimiert (GB/SA; *generalised BORN surface area solvation model*<sup>43</sup>). Konformationen wurden nur berücksichtigt, wenn die Konfiguration der Doppelbindungen beibehalten wurde und der Abstand H7-H21b unter 4 Å blieb.



**Abbildung 3.12** Das makrocyclische Rückgrat von Chivosazol A (**6**) wurde einer Monte-Carlo (MC) Konformationsanalyse unterzogen.

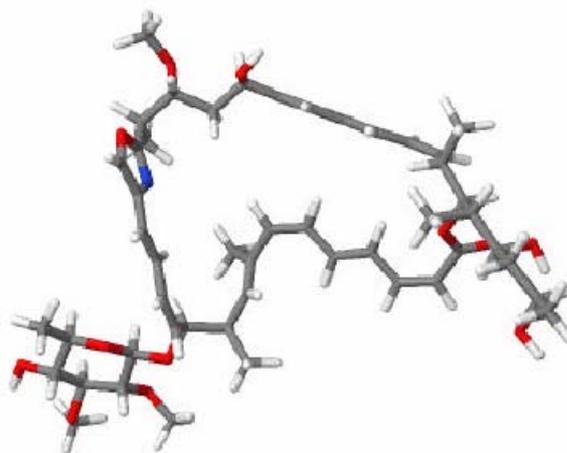
Die so erhaltenen Konformationen wurden in Cluster zusammengefasst, für die die jeweils energieärmste Konformation repräsentativ war. In den repräsentativen Konformationen wurden die fehlenden Substituenten wieder hinzugefügt, wobei sich die Ergänzungen nach den experimentellen  $^3J(\text{H,H})$ -Kopplungskonstanten richteten.<sup>17,44</sup> Dabei existierte in allen Fällen nur eine einzige Konfiguration, die den experimentellen Daten entsprach. Die Atomabstände der Strukturen wurden mit den Daten aus den NOE-Experimenten verglichen. Die entscheidenden Abstände sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst und Abweichungen von den experimentellen Daten sind hervorgehoben. So stimmt die Struktur des globalen Minimums der Berechnungen mit den NMR-Daten vollständig überein.

**Tabelle 3.4** *Entscheidende Atomabstände von verschiedenen Stereoisomeren.*

Verbindung	10L-11L- 19D-20D- 22L-29D- 30D	10D-11D- 19L-20L- 22D-29L- 30L	10L-11L- 19L-20L- 22D-29L- 30L	10L-11L- 19D-20L- 22D-29L- 30L	10L-11L- 19D-20L- 22D-29L- 30L	10D-11D- 19L-20D- 22L-29D- 30D	10L-11D- 19D-20L- 22D-29L- 30L	10L-11L- 19L-20D- 22L-29D- 30D
Energie <sup>a</sup>	579.630	604.198	626.566	637.536	591.998	610.873	603.238	642.117
Atomabstände <sup>b</sup>								
H7-H9	3.4	3.4	<b>2.4</b>	3.3	3.3	3.3	3.5	3.2
H7-H21 <sub>a</sub>	3.8	3.2	5.8	<b>2.8</b>	4.1	3.8	3.8	3.3
H7-H21 <sub>b</sub>	2.8	2.7	<b>4.2</b>	<b>3.2</b>	3.0	2.6	2.6	<b>3.3</b>
H7-H36	2.6	2.5	<b>3.5</b>	2.5	2.6	2.6	2.7	2.6
H7-H38	4.1	<b>2.9</b>	7.6	3.9	3.6	<b>2.5</b>	3.5	3.0
H9-H10	3.1	3.1	<b>2.3</b>	<b>2.3</b>	3.1	3.1	3.1	<b>2.2</b>
H9-H11	3.5	3.3	<b>2.8</b>	<b>2.7</b>	3.4	3.4	<b>2.7</b>	<b>2.7</b>
H9-H14	3.7	3.1	3.6	3.2	3.5	3.2	4.1	3.3
H9-H37	2.5	2.5	<b>3.6</b>	<b>3.5</b>	2.5	2.5	2.7	<b>3.6</b>
H10-H11	2.4	2.5	2.5	2.6	2.5	2.5	2.7	2.5
H10-H36	2.2	2.1	<b>4.0</b>	<b>4.0</b>	2.2	2.1	2.1	<b>4.0</b>
H11-H36	2.6	3.0	<b>4.1</b>	<b>4.1</b>	2.8	2.7	<b>4.1</b>	<b>4.0</b>
H12-H37	2.5	2.6	2.4	2.6	2.5	2.6	2.8	2.6
H20-H21 <sub>a</sub>	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
H20-H21 <sub>b</sub>	2.6	2.6	2.4	2.5	2.6	2.5	2.5	2.5
H20-H38	3.8	3.8	3.9	<b>2.5</b>	<b>2.4</b>	<b>2.5</b>	<b>2.5</b>	<b>2.5</b>
H21 <sub>a</sub> -H38	2.3	2.4	2.3	<b>3.2</b>	<b>3.5</b>	<b>3.5</b>	<b>3.3</b>	<b>3.1</b>
H21 <sub>b</sub> -H38	2.8	2.8	<b>3.4</b>	2.3	2.3	2.3	2.2	2.3
H22-H23	2.5	2.5	2.6	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
H28-H29	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
H28-H30	2.4	2.5	2.4	2.5	2.5	2.5	2.5	2.6
H28-H39	2.9	2.8	2.9	2.8	2.9	2.7	2.9	3.1
H29-H26	2.2	2.1	2.2	2.1	2.2	2.1	2.2	2.2
H29-H40	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.4

<sup>a</sup> [kJ mol<sup>-1</sup>] in Chloroform (GB/SA) als Lösemittel; <sup>b</sup> [Å]

Die so ermittelte Struktur wurde nochmals einer Konformationsanalyse unterworfen, um einen Einfluss der Substituenten auf die Konformation auszuschließen. Dabei wurde diesmal die Konfigurationen der Doppelbindungen und der Stereozentren fixiert. Der Abstand zwischen H7 und H21<sub>b</sub> erfuhr jedoch keine Einschränkung. Die Struktur des globalen Minimums dieser Konformationsanalyse entsprach der aus der ersten Konformationsanalyse (Abbildung 3.13).



**Abbildung 3.13** Berechnete Konfiguration von Chivosazol A (**6**).

Die berechnete energieärmste Struktur stimmt weitestgehend mit den experimentellen Daten überein. Eine kleine Abweichung besteht in einer  $^3J(\text{H,H})$ -Kopplungskonstante. Die Kopplungskonstanten der berechneten Struktur wurden anhand der Torsionswinkel nach der empirischen KARPLUS-Gleichung nach HAASNOOT berechnet (Tabelle 3.5).<sup>44</sup>

**Tabelle 3.5** Torsionswinkel und nach HAASNOOT berechnete Kopplungskonstanten im Vergleich zu den experimentellen Kopplungskonstanten von Chivosazol A (**6**).

Verbindung (Hi,Hj)	10L-11L-19D-20D-22L-29D-30D Torsionswinkel <sup>a</sup>	$^3J(\text{Hi,Hj})^b$	Chivosazol A $^3J(\text{Hi,Hj})^c$
H9-H10	-155.5	9.5	8.8
H10-H11	-61.3	<b>3.1</b>	5.6
H11-H12	160.4	9.5	9.4
H19-H20	66.7	2.5	3.8
H20-H21a	-171.8	11.0	10.6
H20-H21b	69.6	1.3	1.7
H21a-H22	67.8	1.5	2.4
H21b-H22	-174.4	11.2	10.4
H22-H23	-49.2	2.9	3.7
H28-H29	-158.9	9.9	10.3
H29-H30	174.2	9.6	10.3
H30-H31	61.1	1.6	1.1

<sup>a</sup> [°]; <sup>b</sup> berechnet nach HAASNOOT, [Hz]; <sup>c</sup> experimentelle Werte [Hz]

Dabei kommt es zu einer Abweichung von etwa 2 Hz der  $^3J_{\text{H10,H11}}$ -Konstante zu dem experimentellen Wert. Dieser Zustand deutet auf ein konformatives Equilibrium in

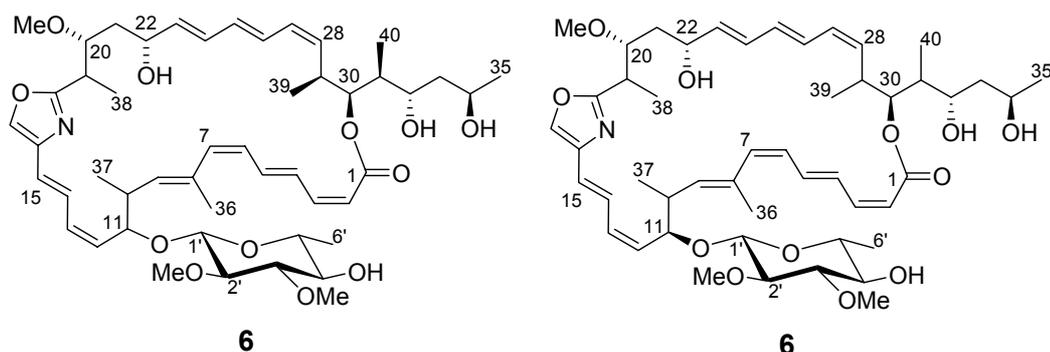
diesem Bereich hin. Die Analyse der zwei Strukturen direkt überhalb des globalen Minimums zeigt eine gewisse Flexibilität in den Regionen C7-C11 und C19-C22. In diesen Strukturen sind Wasserstoffbrückenbindungen von der Hydroxyfunktion an C22 zum Oxazolstickstoff N16 oder Methoxysauerstoff O20 erkennbar. Ein schnelles Equilibrium zwischen der Hauptkonformation (etwa 90%) des globalen Minimums und den gefundenen lokalen Minima würde die Diskrepanz in der Kopplungskonstante erklären.

Durch die Konformationsanalyse konnte die relative Konfiguration bestimmt werden. Die Kombination mit der aus den Fragmentierungs- und synthetischen Arbeiten bereits ermittelten absoluten Konfiguration der Zentren C29 und C30 ergab 10L-11L-19D-20D-22L-29D-30D als absolute Konfiguration für Chivosazol A (**6**).

### 3.5 Zusammenfassung der Arbeiten zur Konfigurationszuweisung

Mittels der verschiedenen Arbeiten zur Strukturaufklärung konnte die absolute Konfiguration von Chivosazol A (**6**) bestimmt werden.

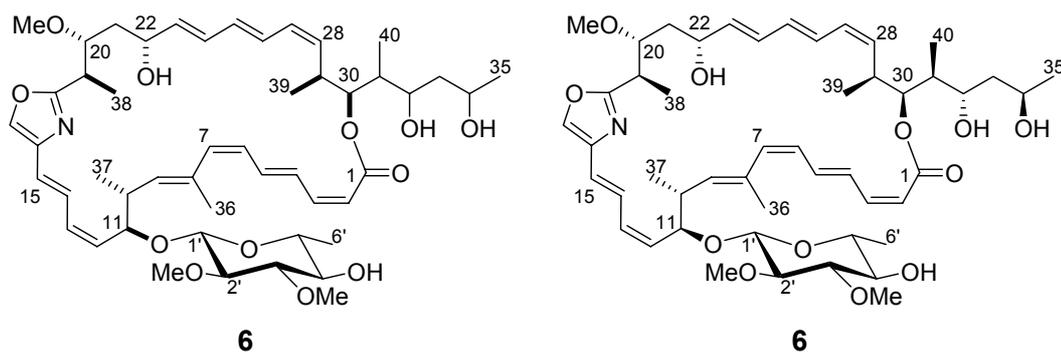
Die Acetonidmethode an Verbindung **17** nach RYCHNOVSKY lieferte die *anti*-Relation des 1,3-Diols in der Seitenkette (C32, C34). Mit Hilfe der Methode nach MURATA konnte die relative Konfiguration von C20 und C22 und von C30, C31 und C32 bestimmt werden (Abbildung 3.14). Des Weiteren konnte durch Ozonolyse das C28-C35 Fragment erhalten werden. Die spektroskopische Analyse des Fragments lieferte die relative Konfiguration der Stereozentren C29, C30, C31 und C32, die mit der zuvor ermittelten Konfiguration im Einklang stand. Zusammen mit dem Resultat der Acetonidmethode konnte die Synthese des Fragments **19** angegangen werden. Der spektroskopische Vergleich des isolierten und des synthetischen Fragments bestätigte die relative Konfiguration und lieferte außerdem die absolute Konfiguration für C29, C30, C31, C32 und C34 (Abbildung 3.14).



**Abbildung 3.14** Ermittelte Konfiguration von Chivosazol A (**6**) durch spektroskopische und synthetische Arbeiten (links) und durch Analyse des biosynthetischen Genclusters (rechts).

Die Analyse des biosynthetischen Genclusters lieferte die absolute Konfiguration der Sauerstofffunktionen an C11, C20, C22, C30, C32 und C34. Die Ergebnisse stimmten wiederum mit der bisher erarbeiteten Konfiguration überein (Abbildung 3.14). Zusätzlich bestätigten die computergestützten Studien die relative Stereochemie an C11, C20, C22, C29 und C30 und lieferten darüber hinaus die relative Konfiguration der beiden Zentren C10 und C19 (Abbildung 3.15).

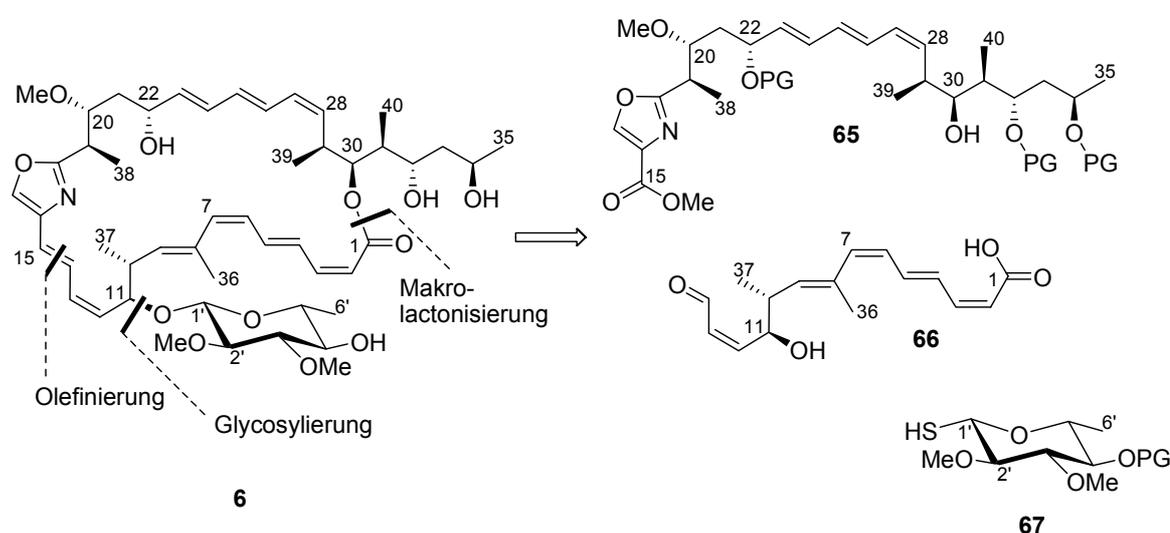
Die Kombination der verschiedenen Methoden zur Strukturaufklärung lieferte die vollständige absolute Konfiguration von Chivosazol A (**6**) (Abbildung 3.15).



**Abbildung 3.15** Ermittelte Konfiguration durch computergestützte Studien (links) und vollständige, absolute Konfiguration von Chivosazol A (**6**) (rechts).

## 4. Retrosynthetische Überlegungen

Mit der vorliegenden absoluten Konfiguration sollten nun die Arbeiten zur Totalsynthese von Chivosazol A (**6**) in Angriff genommen werden. Dabei wurde ein retrosynthetischer Ansatz gewählt, der die Synthese des Metaboliten **6** auf einer konvergenten Route ermöglicht und zusätzlich einen schnellen Zugang zu Derivaten gestattet. Dazu wurde der Naturstoff **6** in die drei Fragmente **65**, **66** und **67** zerlegt (Schema 4.1).

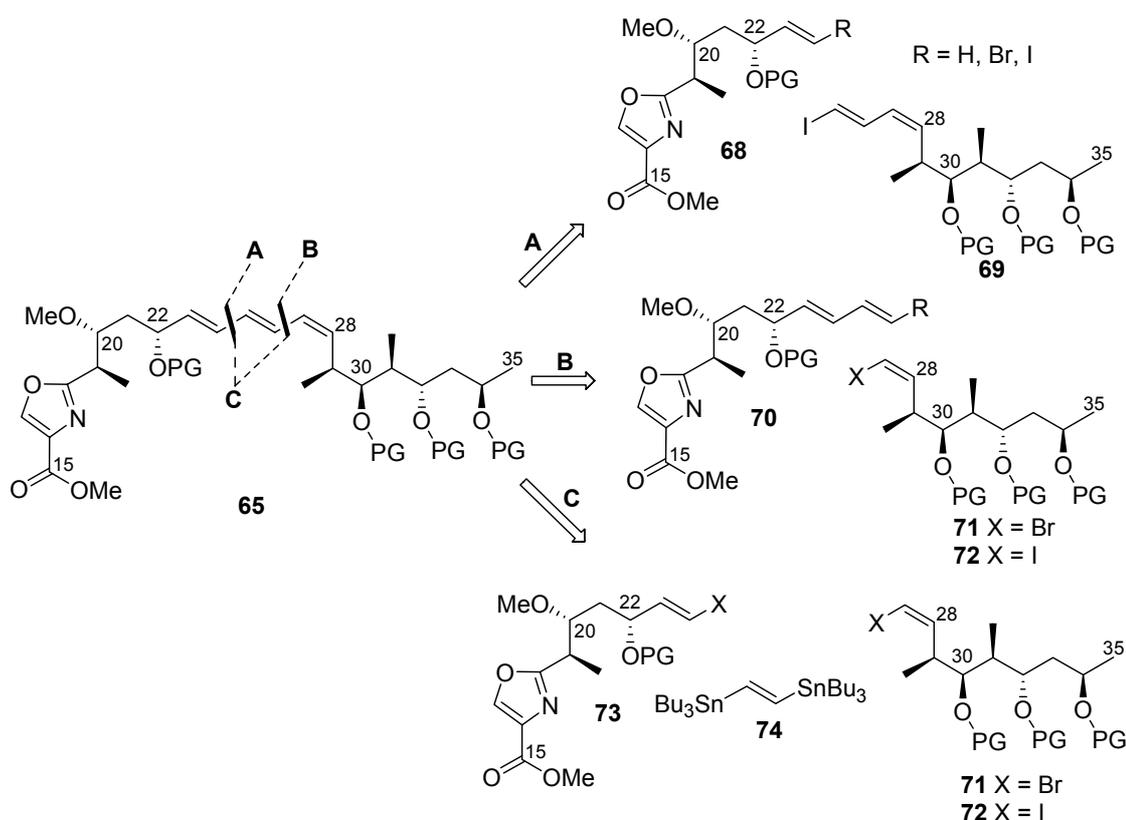


**Schema 4.1** Retrosynthetische Analyse von Chivosazol A (**6**).

Das Dien von C12 bis C15 sollte durch eine WITTIG-Olefinierung zwischen dem entsprechenden Phosphorylid an C15 (**65**) und dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **66** aufgebaut werden. Für den Fall einer Isomerisierung der *cis*-Doppelbindung im Aldehyd bestände hierbei die Möglichkeit des Austauschs der Funktionalitäten. Der Rest **67** sollte durch eine Glycosylierung mit der Hydroxyfunktion an C11 verknüpft werden, wobei der Zeitpunkt der Glycosylierung variabel gestaltet werden könnte. Dies ermöglicht die Synthese von Chivosazol F (**11**) durch dieselbe Route. Der Cyclus sollte durch eine Makrolactonisierung zwischen C1 und der Hydroxyfunktion an C30 geschlossen werden.

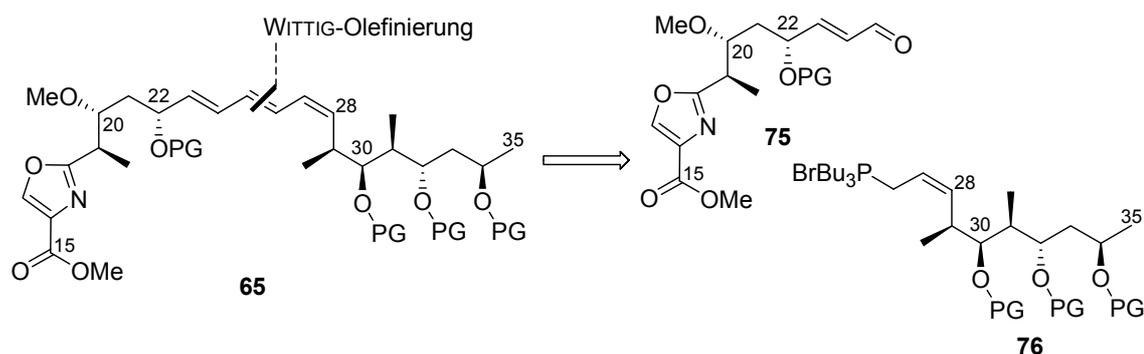
#### 4.1 Retrosynthese der nördlichen Hemisphäre 65

Bei der Darstellung von Fragment **65** sollte die schon erarbeitete Synthese von Fragment **19** (Abschnitt 3.2.5) inkorporiert werden. Das Triensystem in Fragment **65** sollte durch eine palladiumkatalysierte Kupplungsreaktion aufgebaut werden, wozu mehrere Ansätze denkbar sind (Schema 4.2). So war die Kupplung zwischen C24 und C25 (**A**) aber auch C26 und C27 (**B**) möglich. Darüber hinaus wurde auch die „Stitching“-Stille-Reaktion als Kupplungsmethode in Betracht gezogen (**C**).



**Schema 4.2** *Verschiedene retrosynthetische Ansätze des Nordfragments 65 via palladiumkatalysierte Kupplungen.*

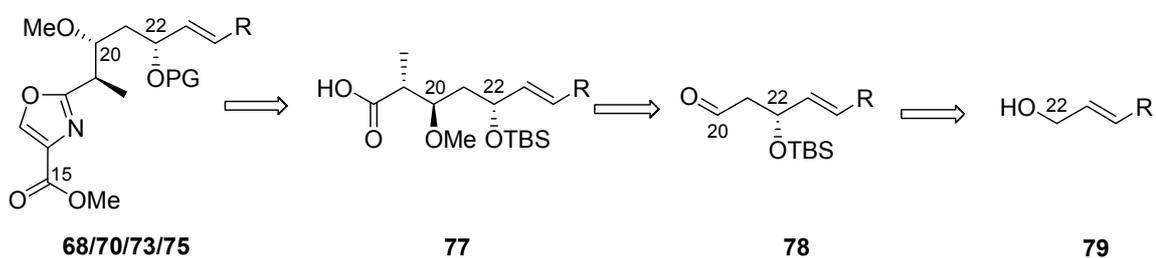
Als Alternative zu den palladiumkatalysierten Ansätzen wurde ein weiterer Ansatz erarbeitet, der vorsah das Triensystem durch eine WITTIG-Olefinierung aufzubauen (Schema 4.3). Dazu wurde das Nordfragment **65** in den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **75** und in das Phosphorylid **76** zerlegt.



**Schema 4.3** Alternative Retrosynthese von Nordfragment **65**.

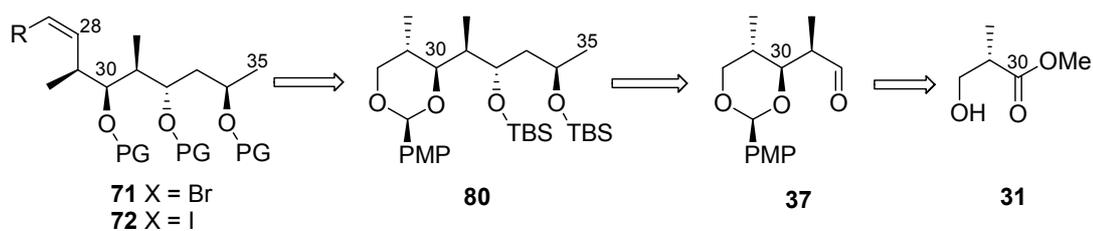
Für die verschiedenen Fragmente wurden allgemeine Retrosynthesen entwickelt, die so auf die verschiedenen Ansätze anwendbar waren.

Der Oxazolcyclus in Fragment **65** sollte durch eine Peptidkupplung von Serin mit der Säure **77** und anschließender Cyclisierung sowie Oxidation aufgebaut werden (Schema 4.4). Eine *anti*-Aldoladdition an Aldehyd **78** sollte die 1,2-*anti*-Substitution in Verbindung **77** liefern. Des Weiteren sollte eine selektive Acetaldoaladdition das Stereozentrum C22 erzeugen.



**Schema 4.4** Allgemeine Retrosynthese des Nordwestfragments.

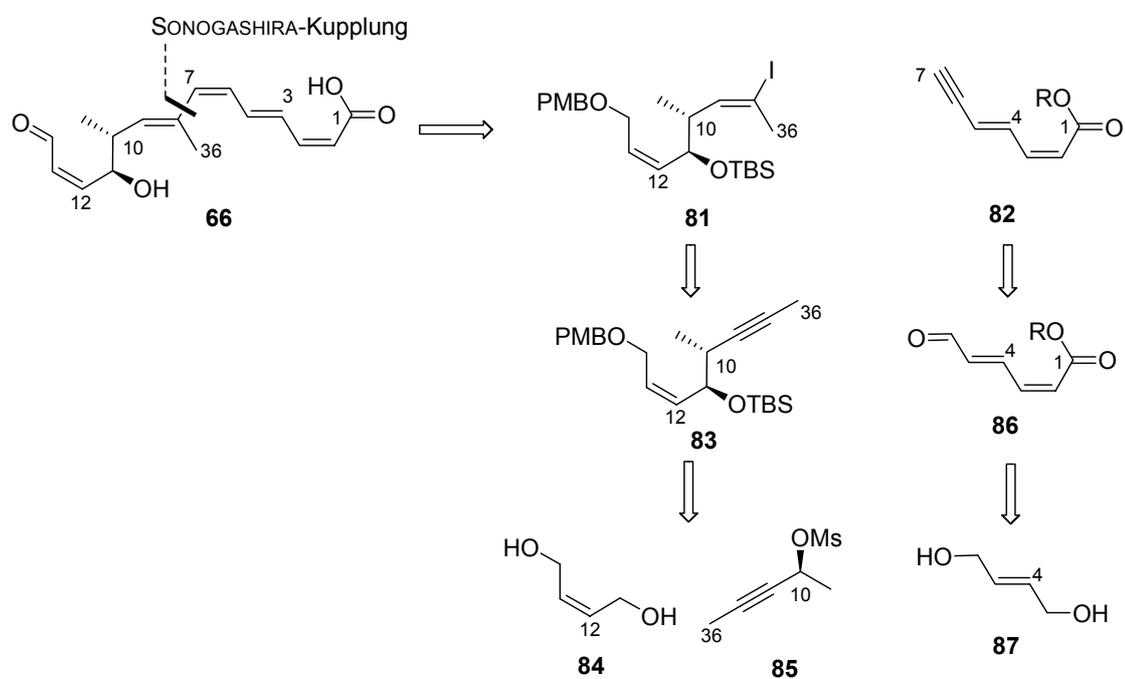
Bei der Synthese der verschiedenen Nordostfragmente sollte die bekannte Synthese zu Verbindung **19** verwendet werden (Schema 4.5). Die Vinylhalogenide (**71**, **72**) sollten über das COREY-FUCHS-Protokoll oder durch eine *Z*-selektive WITTIG-Reaktion ausgehend von Acetal **80** dargestellt werden. Des Weiteren wurde zum Aufbau der *Z*-Doppelbindung C27-C28 die STILL-GENNARI-Reaktion in Erwägung gezogen. Das 1,3-*anti*-Diol an C32 und C34 sollte durch eine Aldoladdition an Aldehyd **37** mit anschließender *anti*-selektiver Reduktion synthetisiert werden. Verbindung **37** wurde über eine *syn*-selektive EVANS-Aldoladdition auf den käuflich erhältlichen (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester (**31**) zurückgeführt.



Schema 4.5 Allgemeine Retrosynthese von Nordostfragment.

## 4.2 Retrosynthese der südlichen Hemisphäre 66

Bei der retrosynthetischen Analyse wurde das Südfragment **66** zunächst in die Verbindungen **81** und **82** zerlegt. Dabei sollte eine SONOGASHIRA-Reaktion die beiden Fragmente kuppeln. Das Vinyljodid **81** sollte aus dem disubstituierten Alkin **83** darstellbar sein. Die 1,2-*anti*-Substitution in Alkin **83** sollte durch eine MARSHALL-Reaktion ausgehend von Verbindungen **84** und **85** eingeführt werden. Verbindung **82** sollte aus Diol **87** über eine STILL-GENNARI-Reaktion an C2 und Alkinierung an C5 zugänglich sein.



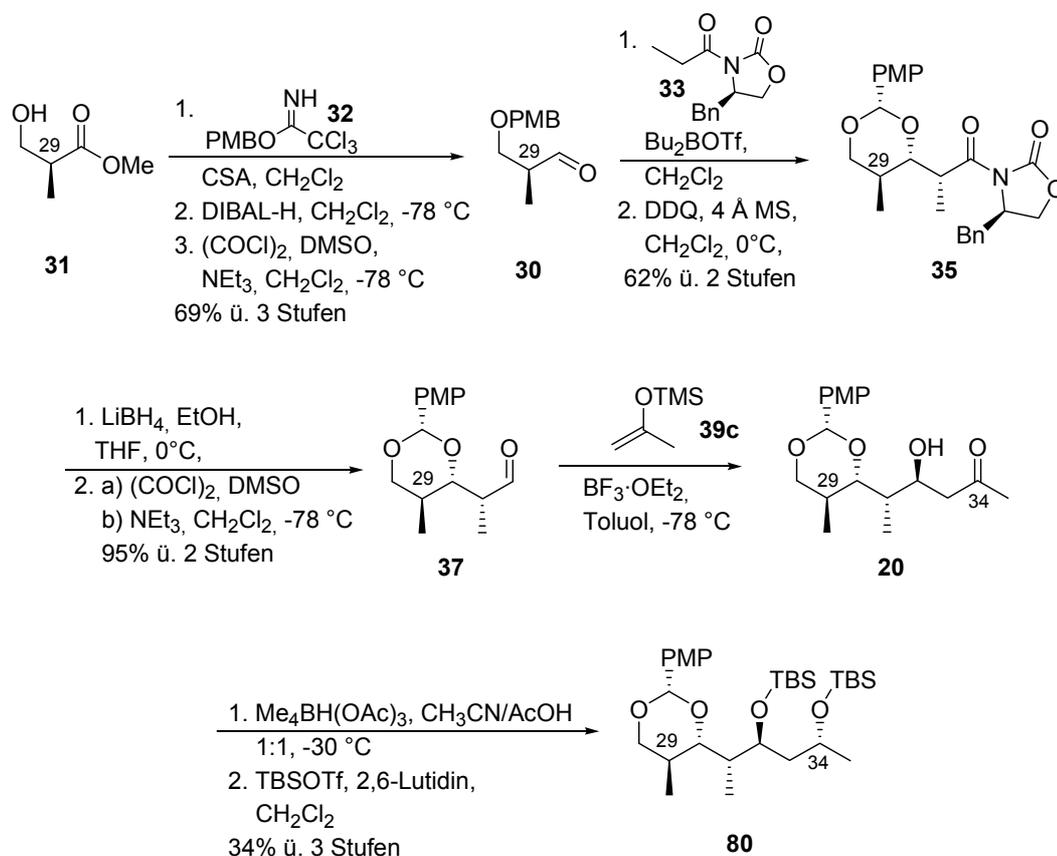
Schema 4.6 Retrosynthetische Überlegungen für die südliche Hemisphäre 66.

## 5. Studien zur Totalsynthese

### 5.1 Synthese des C28-C35 Fragments 80

Die Darstellung des bereits synthetisierten C28-C35 Fragment **80** wurde in die Synthese der nördlichen Hemisphäre **65** genutzt. Die Synthese des Fragments **80** wurde schon ausführlich behandelt (Abschnitt 3.2.5) und wird daher hier nur kurz zusammengefasst (Schema 5.1).

Ausgegangen wurde hierbei von käuflich erhältlichem (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester (**31**). Dieser wurde mit *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat zum Benzylether umgesetzt. Eine Reduktion/Oxidationsequenz lieferte den  $\alpha$ -chiralen Aldehyd **30**. Mittels einer *syn*-selektiven EVANS-Aldoladdition wurde die 1,2-*syn*-Substitution an C30 und C31 aufgebaut und Acetalisierung mit Dichlordicyanobenzochinon erzeugte das cyclische Acetal **35**.



Schema 5.1 Synthese des C28-C35 Fragments **80**.

Die anschließende reduktive Spaltung des Amids und Oxidation des Alkohols generierte Aldehyd **37**. Es folgte eine *anti*-FELKIN selektive MUKAIYAMA-Aldoladdition zu  $\beta$ -Hydroxyketon **20**. Durch eine 1,3-*anti*-selektive Reduktion des Ketons und darauf folgende Umsetzung mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat wurde das geschützte Tetraol **80** erhalten.

## 5.2 Studien zur Kupplung durch metallkatalysierte Reaktionen

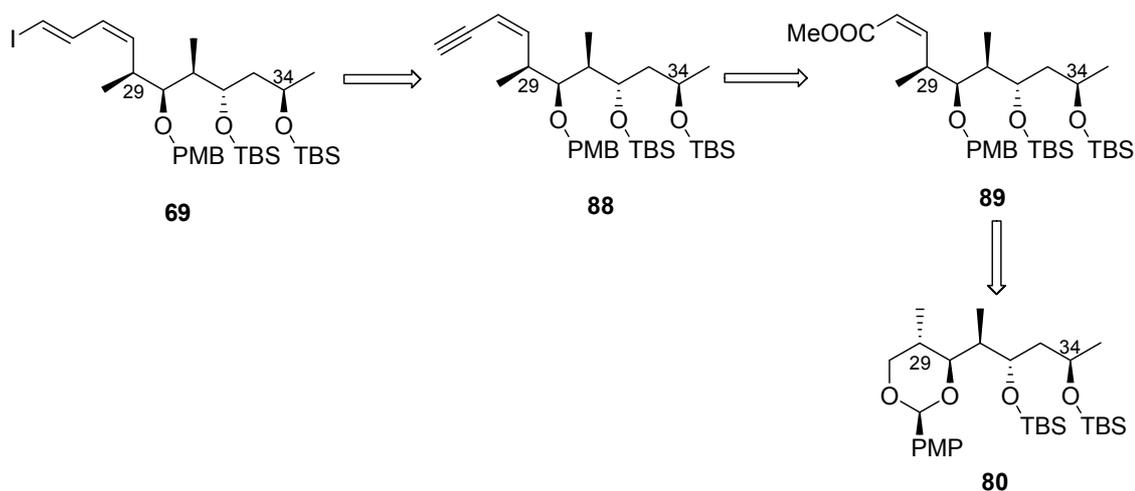
Für den Aufbau des Triensystems der nördlichen Hemisphäre **65** fiel die Wahl zunächst auf palladiumkatalysierten Reaktionen, die durch die Kupplungen von ungesättigten Halogeniden eine effiziente Methode zur Darstellung von konjugierten Dienen und Polyenen bieten.

Die Verknüpfung von Arylhalogeniden mit Olefinen wurde erstmals Anfang der 1970er Jahre unabhängig voneinander von MIZOROKI *et al.* und HECK *et al.* entwickelt.<sup>45</sup> Diese als HECK-Reaktion bekannte Kupplung wurde in den folgenden Jahren weiterentwickelt, so dass auch Vinylhalogenide mit Olefinen verknüpft werden können.<sup>46</sup> Des Weiteren sind heutzutage eine ganze Reihe anderer palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen bekannt, in denen Vinylhalogenide und metallsubstituierte Olefine zu konjugierten Systemen verknüpft werden können.<sup>47</sup>

### 5.2.1 Arbeiten zur Synthese des C25-C35 Fragments **69**

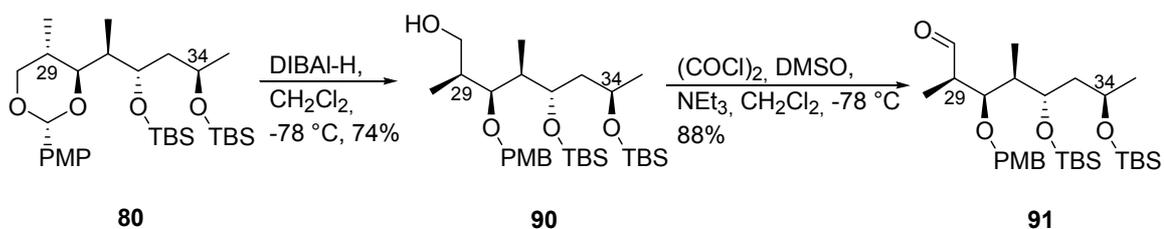
Zur Synthese der nördlichen Hemisphäre **65** wurde der retrosynthetische Schnitt zwischen C24 und C25 gesetzt. Dazu sollten die beiden Fragmente **68** und **69** in einer palladiumkatalysierten Reaktion verknüpft werden.

Zur Darstellung des Vinyliodids **69** sollte das Alkin **88** hydrometalliert und mit Iod umgesetzt werden (Schema 5.2). Für die Alkinierung war die SEYFERTH-Methode und für den Aufbau der *Z*-Doppelbindung C27-C28 eine STILL-GENNARI-Reaktion vorgesehen.



**Schema 5.2** Retrosynthese des C25-C35 Fragments **69**.

Das Acetal **80** wurde reduktiv in guten Ausbeuten mit Diisobutylaluminiumhydrid zu Alkohol **90** geöffnet, wobei die Entstehung der sterisch weniger gehinderte Hydroxygruppe favorisiert war (Schema 5.3).. Die anschließende SWERN-Oxidation zum  $\alpha$ -chiralen Aldehyd **91** war in sehr guten Ausbeuten durchführbar. Da bei  $\alpha$ -chiralen Aldehyden die Möglichkeit der Epimerisierung des Stereozentrums besteht, wurde der Aldehyd **91** direkt weiter eingesetzt. Bei der weiteren Synthese wurde jedoch keine Isomerisierung beobachtet.

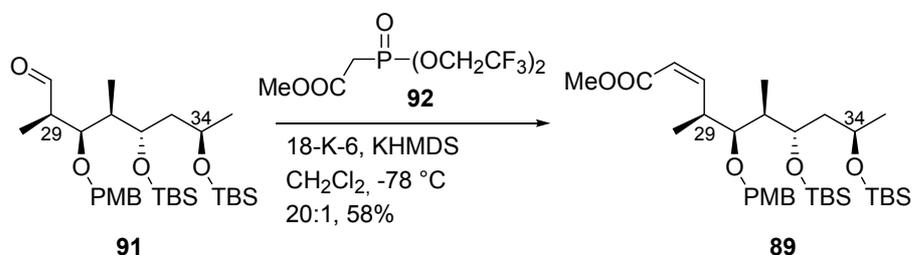


**Schema 5.3** Darstellung von Aldehyd **91**.

Zum Aufbau der *Z*-Doppelbindung zwischen C27 und C28 wurde die STILL-GENNARI-Variante<sup>48</sup> der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung<sup>49</sup> gewählt, die eine effiziente Methode zum Aufbau von Doppelbindungen bietet. Dabei werden Phosphonatcarbanionen mit Aldehyden zu Olefinen umgesetzt. Die Verwendung von stabilisierten Phosphonaten führt dabei zu *E*-Doppelbindungen, während die

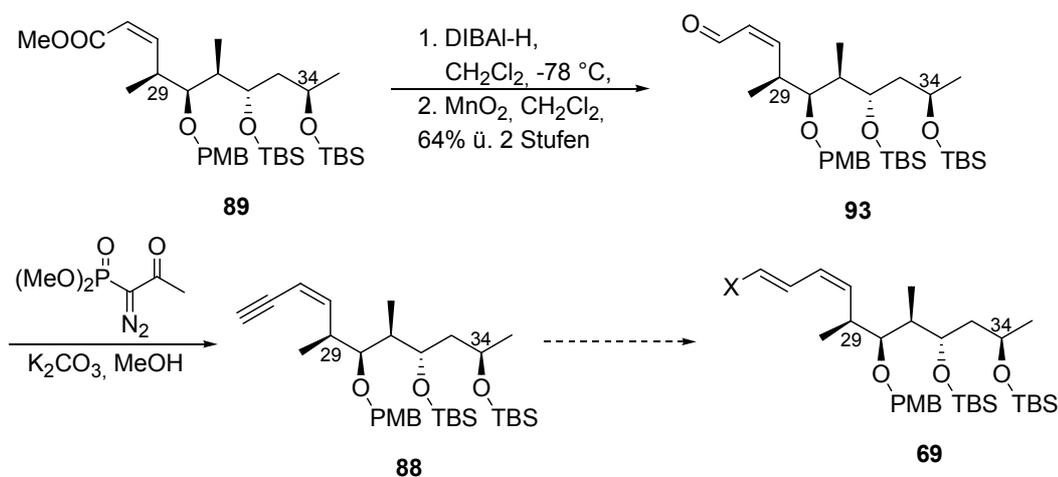
Verwendung von nicht stabilisierten Phosphonaten, wie sie bei der STILL-GENNARI-Variante vorliegen, in *Z*-Doppelbindungen resultieren.

Der Aldehyd **91** wurde mit dem STILL-GENNARI-Reagenz **92** zum *Z*-Olefin **89** in guten Ausbeuten mit sehr guter *E/Z*-Selektivität umgesetzt. (Schema 5.3).



**Schema 5.4** Synthese des *Z*-Olefins **89**.

Als nächstes wurde der Ester **89** mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert. Die Oxidation der allylischen Hydroxyfunktion mit Braunstein lieferte den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **93** in guten Ausbeuten (Schema 5.5). Der Aldehyd **93** wurde anschließend in das Alkin **88** überführt, wozu die SEYFERTH-Methode zur Bildung terminaler Alkine aus Aldehyden gewählt wurde.<sup>50</sup> Diese Methode hat gegenüber dem alternativen COREY-FUCHS-Protokoll<sup>51</sup> den Vorteil, dass die Transformation in einer Stufe möglich ist. In dieser Synthese wurde die OHIRA-BESTMANN-Variante der SEYFERTH-Methode angewendet, was zum Alkin **88** führte.

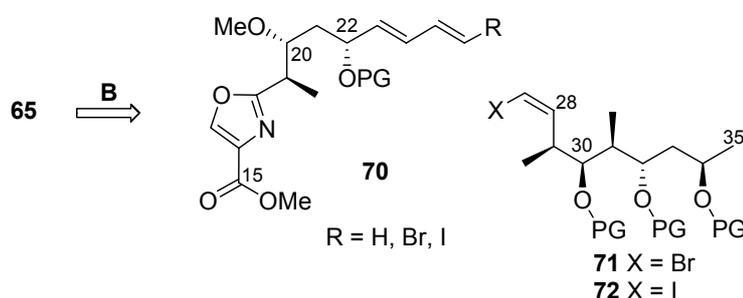


**Schema 5.5** Synthese des Alkins **88** und geplante Darstellung des Vinyljodids **69**.

Zur Darstellung des Vinyliodids **69** aus dem Alkin **88** war eine Hydrozirkonierung mit dem SCHWARTZ-Reagenz und anschließender Umsetzung mit Iod vorgesehen. Auf Grund der geringen Ausbeuten in den letzten Syntheseschritten war diese Syntheseroute nicht zufriedenstellend, weswegen ein neuer konvergenterer Syntheseplan erarbeitet wurde, der die Synthese des Kupplungsfragments in weniger Schritten und in höheren Ausbeuten ermöglichen sollte.

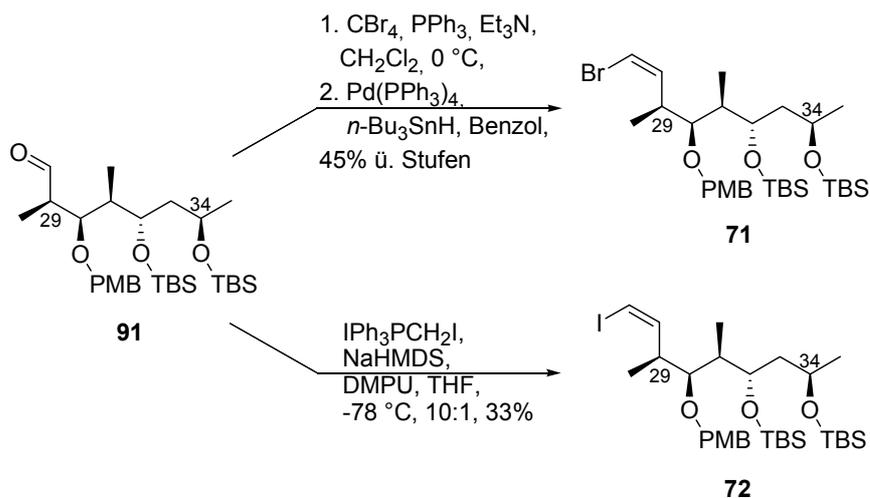
### 5.2.2 Arbeiten zur Synthese des C27-C35 Fragments **10** und Anwendung in der HECK-Reaktion

Bei dem neuen Ansatz wurde der retrosynthetische Schnitt in Verbindung **65** zwischen C26 und C27 gesetzt (Schema 5.6). Dabei sollte wiederum eine palladiumkatalysierte Reaktion als Kupplung dienen. Die Syntheseroute des Nordostfragments ist in diesem synthetischen Ansatz verkürzt und das Vinylhalogenid **71/72** direkt aus dem Aldehyd **91** zugänglich.



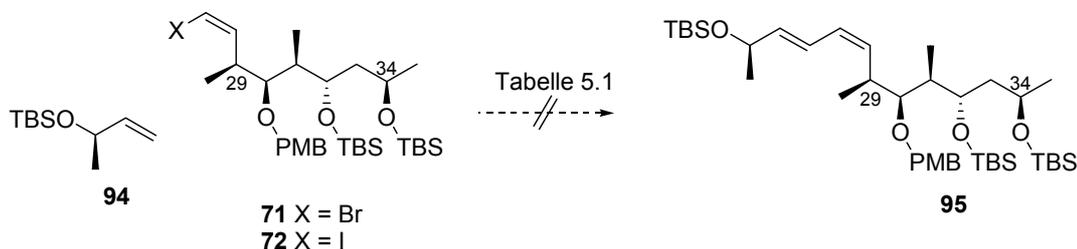
**Schema 5.6** Alternative Retrosynthese zur nördlichen Hemisphäre **65**.

Um mehrere Optionen bei den Untersuchungen zur Kupplungsreaktion zu haben, wurden sowohl das Vinylbromid **71** als auch das Vinyliodid **72** synthetisiert (Schema 5.7). Das Vinylbromid **71** war in zwei Stufen aus Aldehyd **91** darstellbar. Der Aldehyd wurde nach dem COREY-FUCHS-Protokoll<sup>51</sup> in das Dibromolefin umgewandelt, das anschließend mit Tributylzinnhydrid selektiv zu *Z*-Bromolefin **71** reduziert wurde.<sup>52</sup> Das Vinyliodid **72** war dagegen direkt aus dem Aldehyd **91** erhältlich, der in einer WITTIG-Reaktion mit (Iodmethyl)triphenylphosphoniumiodid zum *Z*-Iodolefin **72** mit einer Selektivität von 5:1 umgesetzt wurde.<sup>53</sup>



**Schema 5.7** Darstellung des Vinylbromids **71** und Vinyliodids **72**.

Um die HECK-Reaktion als Kupplung zu evaluieren, wurden Modellstudien durchgeführt. Dazu wurden die Vinylhalogenide **71** und **72** mit dem Modelloefin **94** unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt (Schema 5.8, Tabelle 5.1).



**Schema 5.8** Versuche zur HECK-Reaktion.

Es wurden unterschiedliche Katalysatoren verwendet, dabei führten weder phosphinfreie Bedingungen noch der Zusatz von Tri(*o*-tolyl)phosphin zu einem Umsatz. Auch bei der Anwendung von JEFFERY'S Protokoll<sup>54</sup> der HECK-Reaktion konnte keine Produktbildung nachgewiesen werden. Auch bei den Experimenten mit dem reaktiveren Vinyljodid **72** war kein Umsatz zuerkennen. Darüber hinaus konnte auch keine Zersetzung der Vinylhalogenide beobachtet werden. Die palladiumkatalysierte Reaktionen schienen für die hier verwendeten  $\alpha$ -methylierten *Z*-substituierten Halogenolefine ungeeignet zu sein.

**Tabelle 5.1** Bedingungen der HECK-Reaktionen.

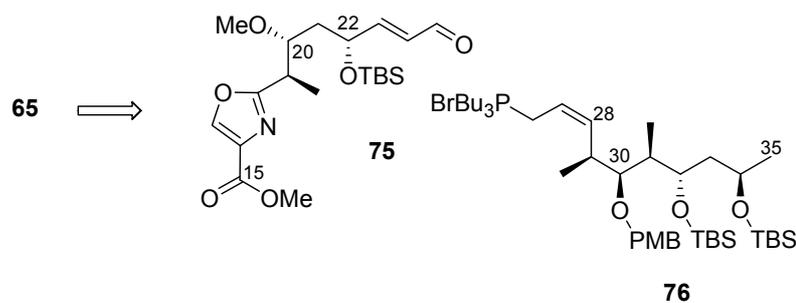
Halogenid	Katalysator	Bedingungen	Ausbeute
71	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub> , NEt <sub>3</sub>	- <sup>a</sup>
71	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Bu <sub>4</sub> NBr, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , NEt <sub>3</sub>	- <sup>a</sup>
71	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> , Bu <sub>4</sub> NBr, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , NEt <sub>3</sub>	- <sup>a</sup>
71	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	- <sup>a</sup>
71	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	NEt <sub>3</sub>	- <sup>a</sup>
72	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub> , NEt <sub>3</sub>	- <sup>a</sup>
72	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Bu <sub>4</sub> NBr, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , NEt <sub>3</sub>	- <sup>a</sup>
72	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> kein Umsatz

Da bei allen eingesetzten Bedingungen jegliche Umsetzung der Vinylhalogenide ausblieb, erschienen weitergehendere Analysen der palladiumkatalysierten Reaktionen zur Verknüpfung nicht sinnvoll. Daher wurde dieser Ansatz verworfen und eine Alternative zu den metallkatalysierten Kupplungsreaktionen erarbeitet.

### 5.3 Arbeiten zur Kupplung durch Olefinierung

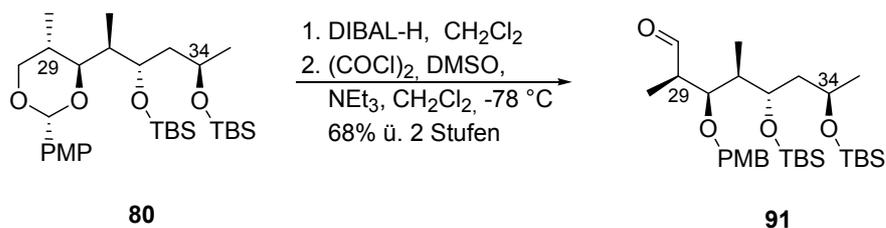
Eine weitere effiziente Methode zum Aufbau von Polyenen bietet die Olefinierung. Dabei spielt die Steuerung der Doppelbindungskonfiguration eine enorme Rolle. Zu diesen Olefinierungsreaktionen zählen die WITTIG-<sup>55</sup>, HORNER-WADSWORTH-EMMONS-<sup>49</sup>, MCMURRY<sup>56</sup>- und JULIA-Reaktion<sup>57</sup> sowie die PETERSON-Olefinierung<sup>58</sup>. Zum Aufbau des Triensystems in der nördlichen Hemisphäre **65** war die WITTIG-Reaktion vorgesehen (Schema 5.9). Dazu wurde der retrosynthetische Schnitt zwischen C25 und C26 gesetzt und das Nordfragment in den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **75** und das allylische Phosphoniumsalz **76** zerlegt. Die WITTIG-Reaktion von allylischen Phosphoniumsalzen führt selektiv zu einer *E*-konfigurierten Doppelbindung. So wurde diese Olefinierung beispielsweise schon bei der Totalsynthese von Ratjadon zum Aufbau eines Diens angewendet.<sup>59</sup>



**Schema 5.9** Alternative Retrosynthese der nördlichen Hemisphäre **65** via Olefinierung.

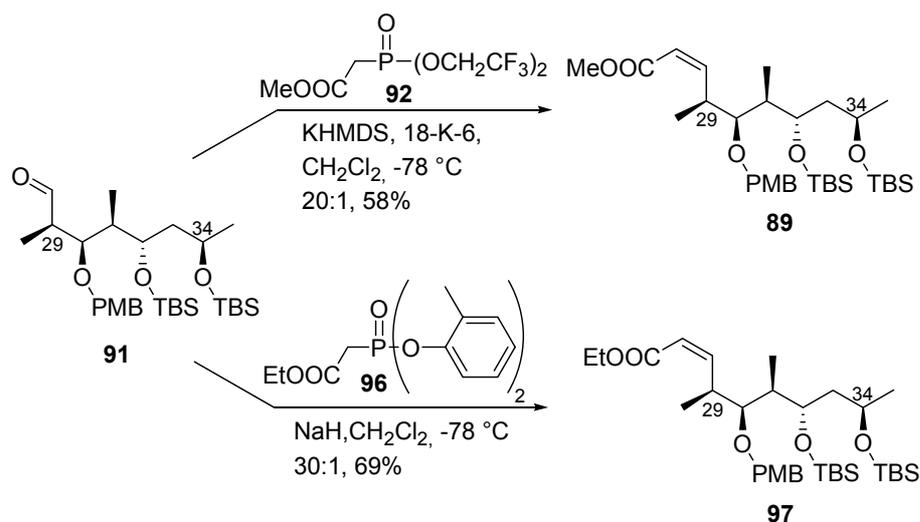
### 5.3.1 Synthese des C26-C35 Fragments **10**

Zur Darstellung des Aldehyds **91** wurde wiederum von Acetal **80** ausgegangen (Schema 5.10). Die Synthese wurde bereits vorgestellt (Abschnitt 5.2.1).



**Schema 5.10** Darstellung von Aldehyd **91**.

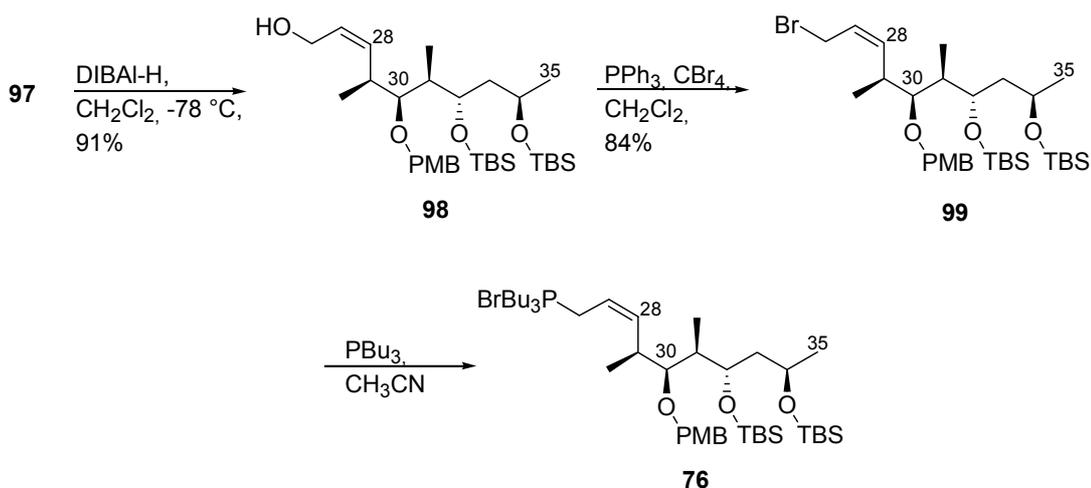
Wie bereits in der ersten Synthesestrategie wurde der Aldehyd **91** anschließend einer STILL-GENNARI-Olefinierung<sup>48</sup> zu *Z*-Olefin **89** umgesetzt. Die von ANDO entwickelte HWE-Reaktion bietet für diesen Schritt eine ebenso effiziente Möglichkeit zum Aufbau der *Z*-Doppelbindung.<sup>60</sup> Dabei wird der Aldehyd mit einem Bis(aryl)phosphonsäureester zum Olefin umgesetzt. Bei ähnlicher Selektivität und Ausbeute wie bei STILL-GENNARI-Bedingungen liegt der Vorteil der ANDO-Bedingungen in dem Einsatz von wesentlich günstigeren Reagenzien. Daher wurde die Anwendung des ANDO-Protokolls in der Synthese von Nordostfragment **76** evaluiert (Schema 5.11).



**Schema 5.11** Darstellung des *Z*-Olefins via STILL-GENNARI- und ANDO-Bedingungen.

Bei den Untersuchungen der ANDO-Bedingungen wurde der günstig darstellbare Bis-(*o*-kresyl)phosphonsäureethylester (**96**) in die Reaktion eingesetzt. Die neuen Bedingungen führten bei gleicher Selektivität zu einer höheren Ausbeute.

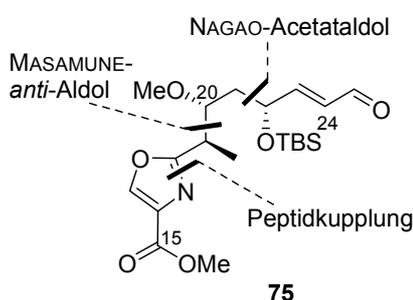
Anschließend wurde der Ethylester mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Alkohol **98** reduziert (Schema 5.12). Die Hydroxygruppe wurde in einer APPEL-Reaktion mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin in das Allylbromid **99** überführt. Die Umsetzung des Bromids **99** mit Tributylphosphin lieferte das Phosphoniumsalz **76**, das direkt in die WITTIG-Reaktion eingesetzt werden konnte.



**Schema 5.12** Darstellung des Phosphoniumsalzes **76**.

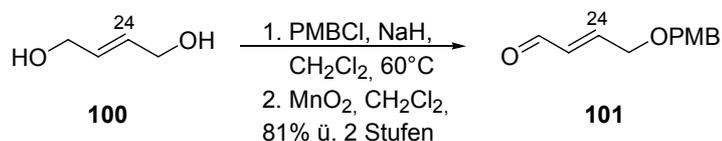
### 5.3.2 Synthese des C15-C25 Fragments 75

Zur Darstellung des Nordwestfragments **75** waren drei Schlüsselschritte vorgesehen (Abbildung 5.1). Das Oxazol sollte durch eine biomimetische Sequenz aufgebaut werden: Dabei wird die Säurefunktion des C18-C25 Fragments in einer Peptidkupplung mit Serin verknüpft und eine Cyclisierung sowie anschließende Oxidation generiert den Oxazolcyclus. Die 1,2-*anti*-Substitution an C19 und C20 sollte durch eine *anti*-selektive Aldoladdition eingeführt werden. Eine Acetaldoladdition sollte das Stereozentrum C22 liefern.



**Abbildung 5.1** Retrosynthese des C15-C25 Fragments **75**.

Der Aldehyd **101** ließ sich aus *trans*-Butendiol darstellen (Schema 5.13). Das Butendiol **100** wurde mit *para*-Methoxybenzylchlorid und Natriumhydrid in guten Ausbeuten *mono*-geschützt. Die anschließende Oxidation der allylischen Hydroxfunktion zum Aldehyd **101** verlief in sehr guten Ausbeuten.

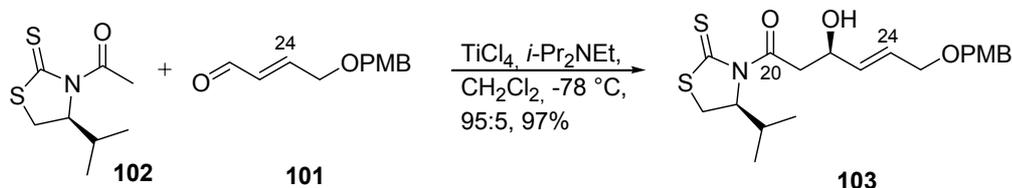


**Schema 5.13** Darstellung von Aldehyd **101**.

Eine stereoselektive Acetaldoladdition mit einem chiralen Auxiliar an Aldehyd **101** sollte im Folgenden nun das Stereozentrum C22 generieren. Die etablierte EVANS-Methodik zur stereoselektiven Aldoladdition konnte dabei nicht verwendet werden, da diese eine zusätzliche Substitution des Enolats zur Steuerung der Selektivität benötigt. Eine von NAGAO entwickelte Methode liefert dagegen eine effiziente Möglichkeit einer

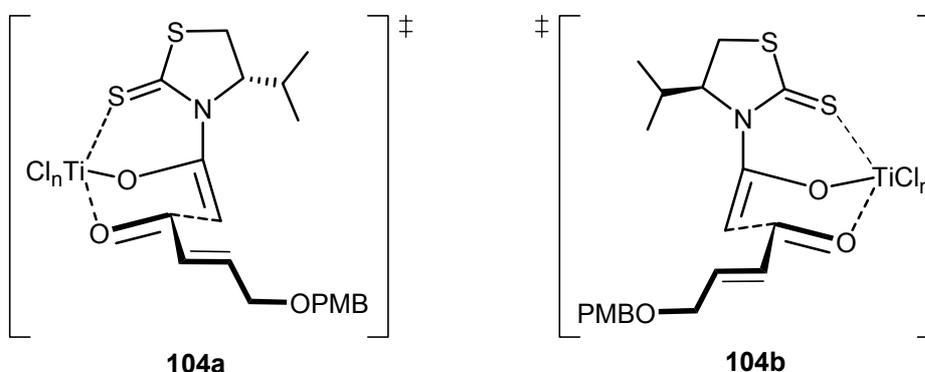
Acetaldoladdition, bei der ein Thiazolidinthion als Auxiliar verwendet wird, das von Valin abgeleitet ist.<sup>61</sup>

Das NAGAO-Auxiliar **102** wurde mit Titanetetrachlorid und Diisopropylethylamin in das Titanenolat überführt, dessen Addition an Aldehyd **101** das Aldolprodukt **103** in sehr guten Ausbeute und sehr guter Selektivität ergab (Schema 5.14).



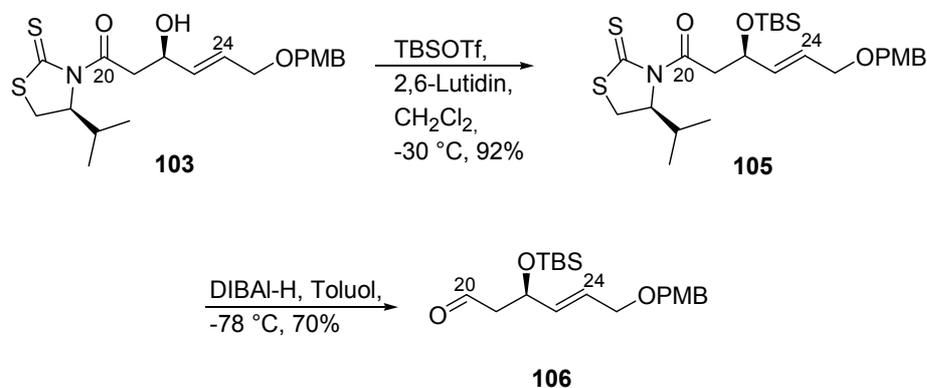
**Schema 5.14** Acetaldoladdition unter NAGAO-Bedingungen zu Alkohol **103**.

Die Aldoladdition verläuft vermutlich analog zu anderen Aldolreaktionen ebenfalls über einen sesselförmigen ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustand (**104**, Abbildung 5.2).<sup>62</sup> Dabei koordinieren sowohl der Enolatsauerstoff als auch die Carbonylfunktion an das Metall. Der Rest des Aldehyds nimmt die energiearme pseudoäquatoriale Position ein. Im Gegensatz zu der EVANS-Methodik koordiniert zusätzlich die Thionfunktion des Auxiliars **102** an die Lewisäure, was in eine Ausrichtung des Thiazolidinthions resultiert, in der die Thionbindung eine nahezu parallele Orientierung zur C-O-Bindung des Enolats einnimmt. So kann es nur über den Übergangszustand **104a** zur Addition kommen, da in dem gehinderten Übergangszustand **104b** sterische Wechselwirkungen zwischen der Isopropylgruppe des Auxiliars und dem Sessel auftreten.



**Abbildung 5.2** Postulierte Übergangszustände für die NAGAO-Acetaldoladdition (**104a** favorisiert; **104b** gehindert).

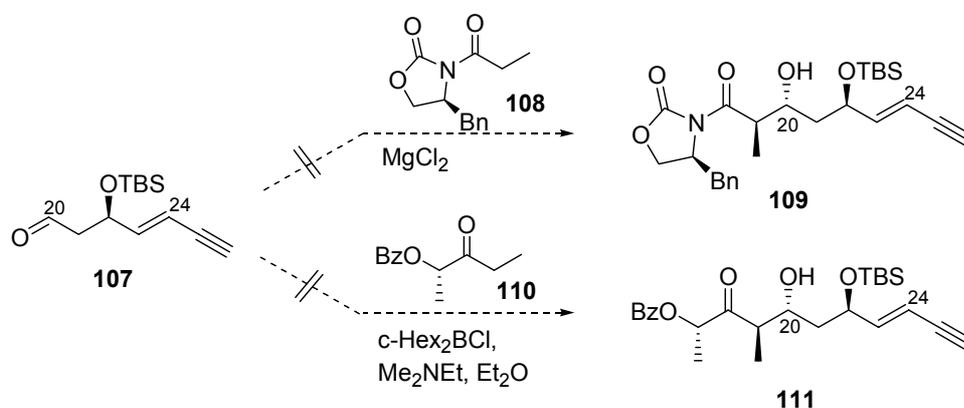
Anschließend wurde der Alkohol **103** in den *tert*-Butylsilylether **105** überführt (Schema 5.15). Mit Diisobutylaluminiumhydrid konnte das Amid **105** in sehr guten Ausbeuten direkt zu Aldehyd **106** reduziert werden.



**Schema 5.15** Darstellung von Aldehyd **106**.

Die *anti*-konjugierten Stereozentren C19 und C20 sollten durch eine *anti*-Aldolreaktion aufgebaut werden. Unter Zuhilfenahme von chiralen Auxiliaren wurden bereits von unterschiedlichen Gruppen verschiedene Methoden erarbeitet. EVANS erzielte mit dem von ihm entwickelten Oxazolidinon-Auxiliar **108** und Magnesiumchlorid als Lewisäure gute Ausbeuten und Selektivitäten.<sup>63</sup> Ein alternatives Verfahren wurde von PATERSON entwickelt.<sup>64</sup> Hierbei lieferte die Addition von Ethylketon **110**, das von Milchsäure abgeleitet ist, an Aldehyden die entsprechenden *anti*-Aldolprodukte.

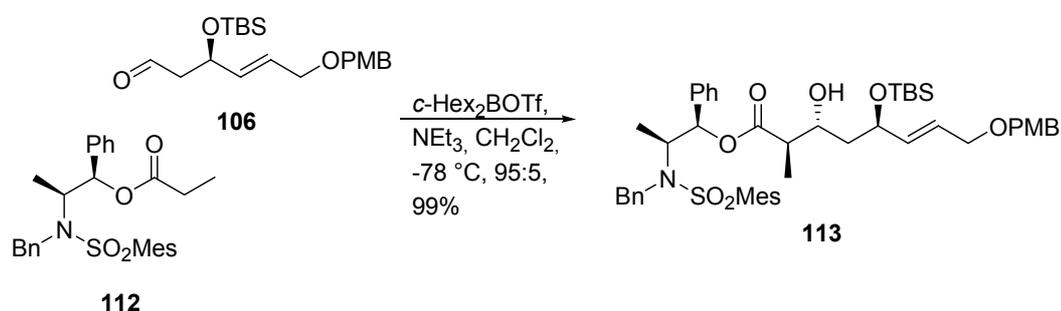
Die Anwendung dieser Ansätze in Studien an Modellaldehyd **107** führte jedoch zu keinem erfolgreichen Ergebnis (Schema 5.16).



**Schema 5.16** *Anti*-Aldoladdition nach EVANS und PATERSON.

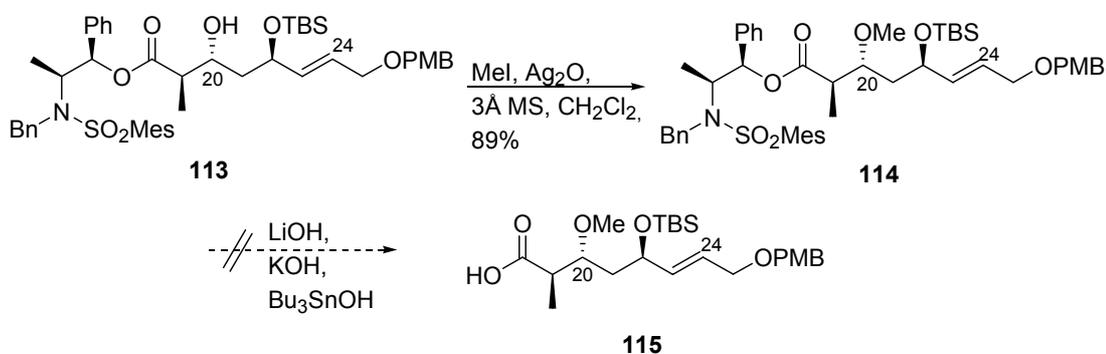
Eine weitere Methode der *anti*-Aldoladditionen wurde von MASAMUNE vorgestellt, bei der sich das chirale Auxiliar von Norephedrin ableitet.<sup>65</sup> Die Untersuchungen zeigten ebenfalls *anti*-Aldolreaktionen in sehr guten Ausbeuten mit sehr guter Selektivität, weswegen die MASAMUNE-Aldolreaktion als Methode in unserer Synthese evaluiert wurde.

Die Aldoladdition des Norephedrinderivats **112** an Aldehyd **106** unter MASAMUNE-Bedingungen lieferte das Aldolprodukt **113** in sehr guter Ausbeute und mit sehr guter Selektivität (Schema 5.17).



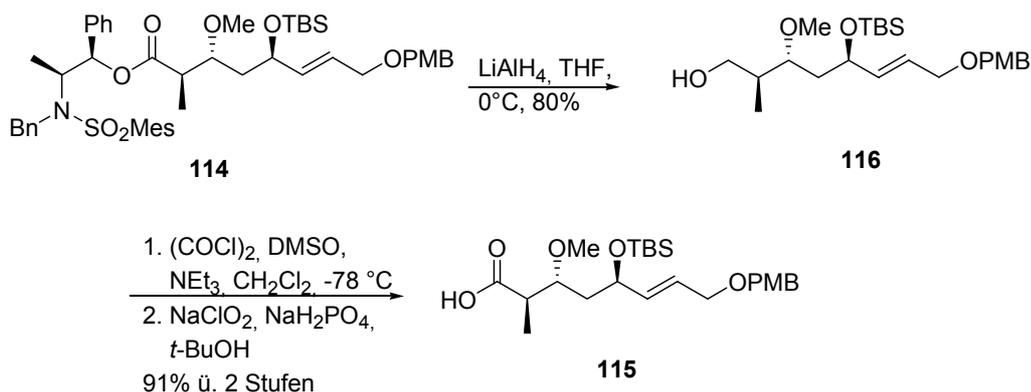
**Schema 5.17** *Anti*-Aldoladdition zu Aldolprodukt **113** nach MASAMUNE.

Die Hydroxyfunktion des Aldolprodukts wurde anschließend mit Methyljodid und Silberoxid in den Methylether **114** überführt und danach versucht den Ester **114** zu verseifen, um die resultierende Säure **115** in die Peptidkupplung mit Serin einzusetzen (Schema 5.18). Mit den untersuchten Basen war jedoch eine Verseifung nicht möglich und der Ester wurde bei allen Experimenten ohne Umsetzung wieder gewonnen.



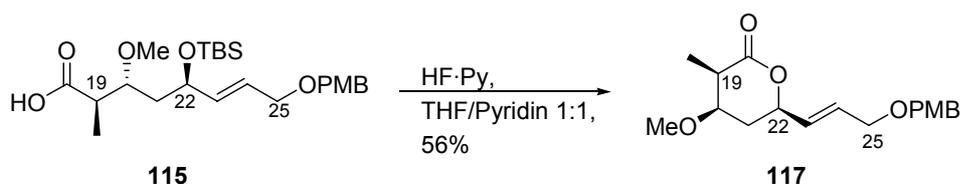
**Schema 5.18** Synthese des Methylethers **114** und geplante Verseifung des Esters.

Da es nicht möglich war Ester **114** zu verseifen, wurde dieser mit Lithiumaluminiumhydrid zu Alkohol **116** reduziert und durch Oxidation nach dem SWERN-Protokoll in sehr guter Ausbeute in den Aldehyd überführt (Schema 5.19). Die gewünschte Säure **115** wurde anschließend durch Oxidation nach PINNICK mit Natriumchlorit erhalten.<sup>66</sup>



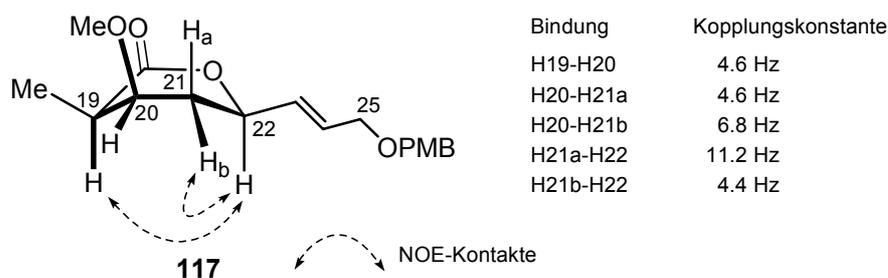
**Schema 5.19** Darstellung der Säure **115**.

Nach erfolgreicher Darstellung der Säure **115** wurde die Hydroxyfunktion an C22 mit Fluorwasserstoff/Pyridin-Komplex freigesetzt, was die direkte Lactonisierung zu Verbindung **117** zur Folge hatte (Schema 5.20).



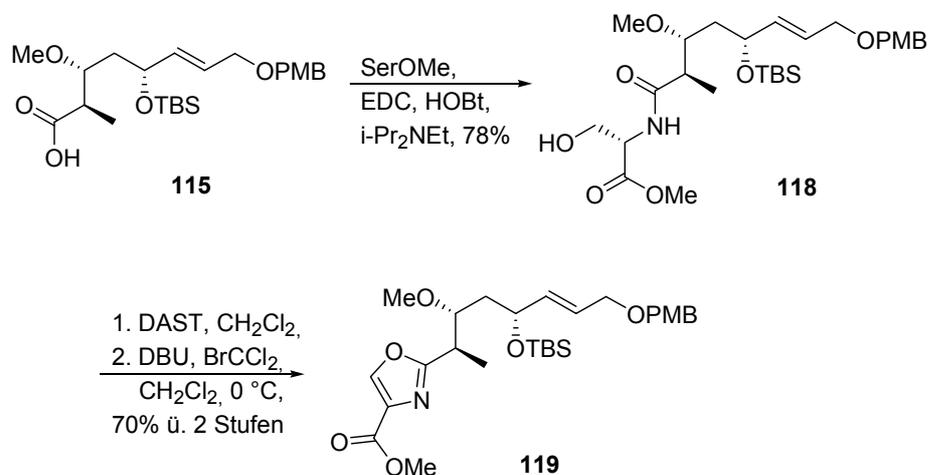
**Schema 5.20** Darstellung von Lacton **117**.

Die Kopplungskonstanten und eine rechnergestützte Konformationsanalyse ergaben die „boat“-Konformation des Lactons **117**. Durch die Analyse der NOE-Kontakte der Wasserstoffatome im Lactons **117** wurde die relative Konfiguration der Stereozentren C19, C20 und C22 bestimmt (Abbildung 5.3).



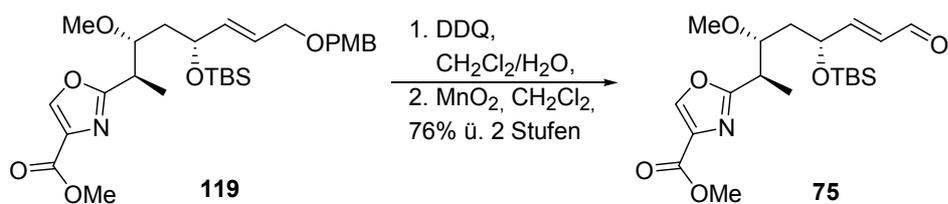
**Abbildung 5.3** Spektroskopische Analyse von Lacton **117** zur Bestimmung der relativen Konfiguration.

Um zum Nordwestfragment **75** zu gelangen wurde als nächstes der Oxazolcyclus synthetisiert, was durch eine biomimetische Synthesesequenz erreicht wurde (Schema 5.21). Dabei wurde die Säure **115** mit Serin in einer Peptidkupplung mit 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimid und 1-Hydroxybenzotriazol zum Amid **118** umgesetzt. Es folgte eine Cyclodehydratisierung zum Oxazolidin mit Diethylaminoschwefeltrifluorid und eine anschließende Oxidation mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und Bromdichlormethan zum Oxazol **119**.<sup>67</sup>



**Schema 5.21** Synthese des Oxazols **119**.

Durch oxidative Spaltung des *para*-Methoxybenzylethers mit Dichlordicyanobenzochinon und Oxidation des Allylalkohols mit Braunstein wurde Aldehyd **75** aus Verbindung **119** erhalten (Schema 5.22).

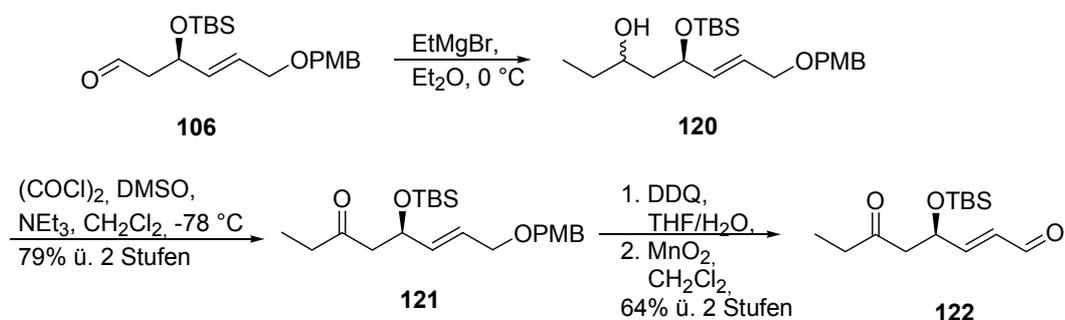


**Schema 5.22** Darstellung des Nordwestfragments **75**.

### 5.3.3 Synthese der Modellverbindung **120** und der Nordhemisphäre **65**

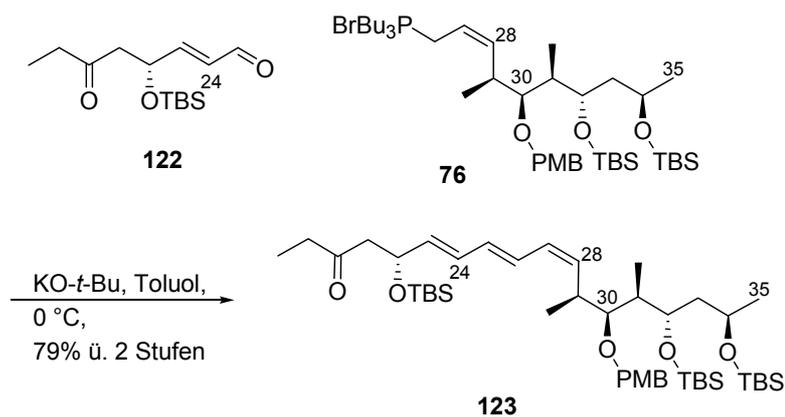
Mit dem zuvor synthetisierten Phosponiumsalz **76** (Abschnitt 5.3.1) und Verbindung **75** konnte nun die Verknüpfung zu Nordfragment **65** durchgeführt werden.

Die Bedingungen hierfür wurden vorher jedoch in einer Modellstudie mit Aldehyd **122** untersucht. Um letzteren zu erhalten wurde Aldehyd **106** in einer GRIGNARD-Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid zu Alkohol **120** umgesetzt und anschließend unter SWERN-Bedingungen zu Ethylketon **121** oxidiert. Oxidative Spaltung dieses Benzylethers mit DDQ und Oxidation des Allylalkohols mit Braunstein führte zu Aldehyd **122** (Schema 5.23).



**Schema 5.23** Synthese des Modellaldehyds **122**.

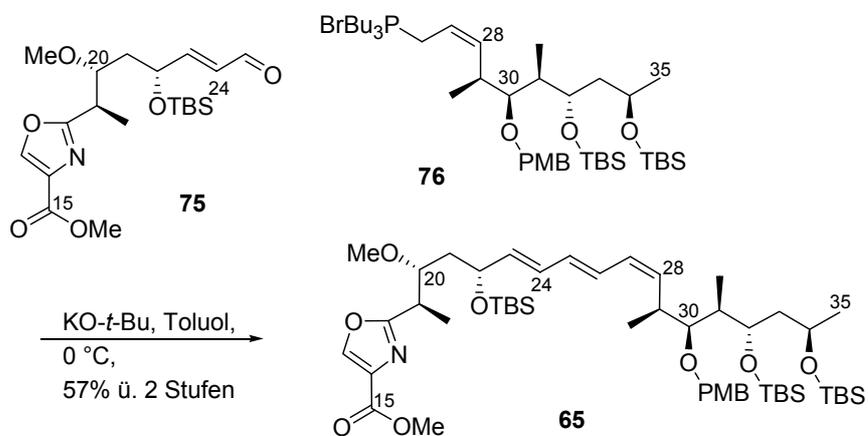
Der Aldehyd **122** wurde im Folgenden mit Phosponiumsalz **76** in einer WITTIG-Reaktion unter Bedingungen von CHRISTMANN<sup>59</sup> zu Trien **123** umgesetzt (Schema 5.24).



**Schema 5.24** *Synthese der Modellverbindung 123.*

Da die Modellreaktion mit der gewünschten Selektivität verlief wurden die obigen Bedingungen auf die Kupplung zum Nordfragment **65** übertragen.

Diese WITTIG-Reaktion von Fragment **75** mit Verbindung **76** lieferte das C15-C35 Fragment **65** von Chivosazol A (**6**) in 17 Stufen (längste lineare Route) mit einer Gesamtausbeute von 8%.

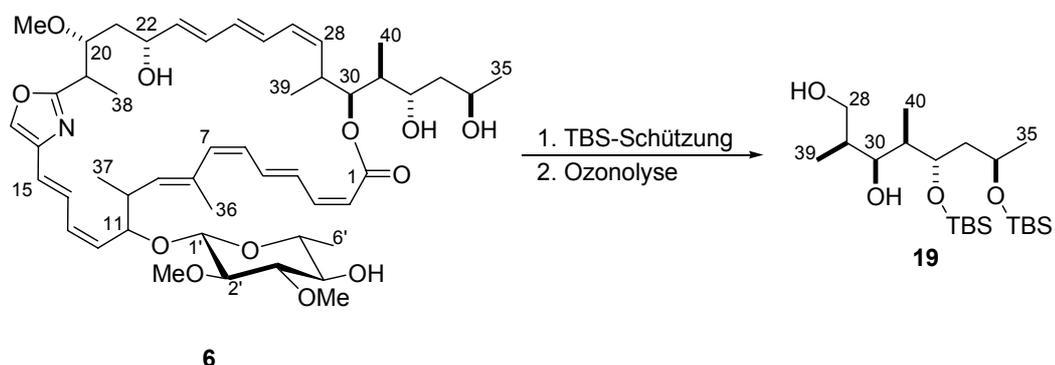


**Schema 5.25** *Synthese der nördlichen Hemisphäre 65.*

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die relative und absolute Konfiguration des Sekundärmetaboliten Chivosazol A (**6**) aufgeklärt und zusätzlich Studien zu dessen Totalsynthese durchgeführt.

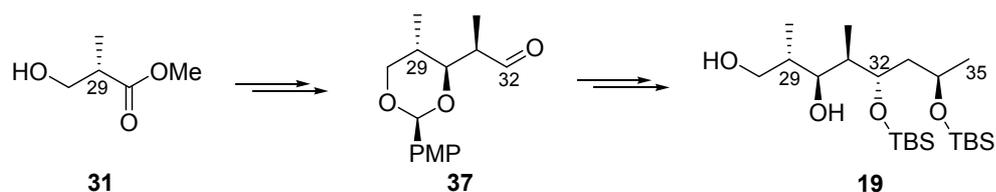
Zur Konfigurationszuweisung wurde eine Reihe von unterschiedlichen Methoden kombiniert, die sich gegenseitig ergänzten und bestätigten. Die Acetonidmethode nach RYCHNOVSKY ergab eine *anti*-Relation des 1,3-Diol in der Seitenkette (C32 und C34) und die Anwendung der von MURATA vorgestellten Methodik lieferte die relative Konfiguration von C20 und C22 sowie C30, C31 und C32 (Abbildung 6.1). Zur weiteren Strukturaufklärung war es Ziel dieser Arbeit, den Makrocyclus **6** zu fragmentieren, um dadurch zusätzliche Information über die Konfiguration der Stereozentren in **6** zu erhalten. Die Untersuchungen zur Metathese an den Polyensegmenten in **6** und Verseifung des Makrolactons blieben ohne Erfolg, wohingegen nach der Ozonolyse des vierfachen Silylethers von **6** Verbindung **19** isoliert werden konnte, deren relative Konfiguration durch Analyse der spektroskopischen Daten zugewiesen werden konnte.



**Schema 6.1** Relative Konfiguration von Chivosazol A (**6**) nach den Methoden von RYCHNOVSKY und MURATA und von dem durch Ozonolyse erhaltenen Fragment **19**.

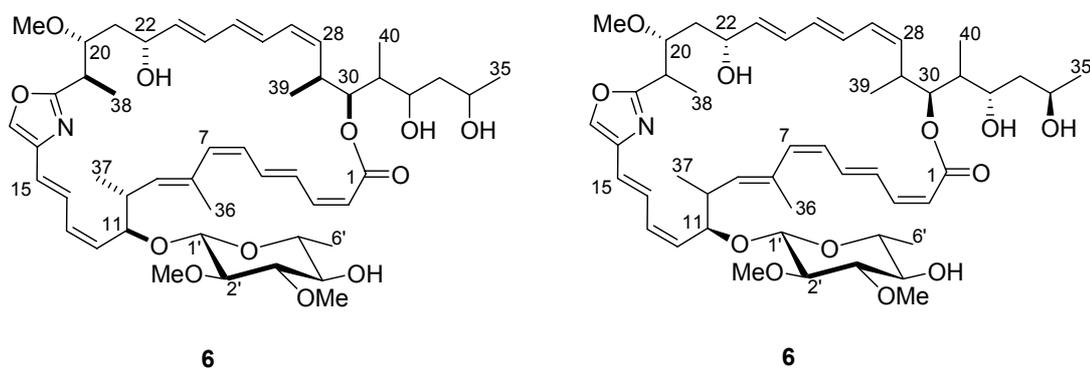
Um die zugewiesene relative Konfiguration von Fragment **19** zu belegen und darüber hinaus die absolute zu bestimmen, wurde dieses auf synthetischem Wege dargestellt. Die Synthese von Verbindung **19** ging von dem käuflich erhältlichen (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester (**31**) aus, wobei eine *syn*-selektive EVANS-Aldoladdition

die Stereozentren C30 und C31 etablierte. Die Stereozentren C32 und C34 wurden durch eine *anti*-FELKIN selektive MUKAIYAMA-Aldoladdition und durch eine darauf folgende *anti*-selektive Reduktion eingeführt. Der Vergleich der NMR-Daten des isolierten und des synthetisierten Fragments belegte die bereits ermittelte relative Konfiguration und die Übereinstimmung der Drehwerte und CD-Spektren lieferte die absolute Konfiguration der Verbindung **19** und damit des C28-C35 Fragments in Chivosazol A (**6**) (Schema 6.2).



**Schema 6.2** *Synthese und absolute Konfiguration von Fragment 19.*

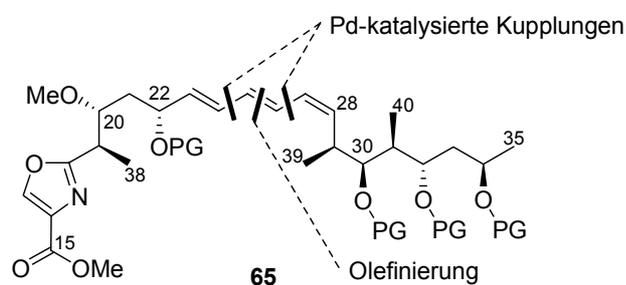
Zur weiteren Konfigurationszuweisung wurden in dieser Arbeit zusätzliche Methoden angewendet, die unabhängig von den synthetischen Arbeiten am Naturstoff waren. Mittels der Kombination aus Analyse der NMR-Daten des Makrolids **6** und computerbasierte Konformationsanalysen war es möglich, die relative Konfiguration für die sieben Stereozentren im Makrolid **6** (C10, C11, C19, C20, C22, C29, C30) festzulegen, die sich mit der zuvor ermittelten absoluten Konfiguration von C29 und C30 als absoluten Konfiguration der sieben Zentren ergab (Abbildung 6.1).



**Abbildung 6.1** *Ergebnis der computerbasierten Konformationsanalyse (links) und die absolute Konfiguration der Hydroxyfunktionen, erhalten durch die Analyse des biosynthetischen Genclusters von Chivosazol A (**6**) (rechts).*

Die Analyse der Peptidsequenz im biosynthetischen Gencluster von Chivosazol A (**6**) wurde genutzt, um die absolute Konfiguration der Hydroxyfunktionen in **6** zu bestimmen, so dass hierdurch die Stereozentren C11, C20, C22, C30, C32 und C34 aufgeklärt wurden.

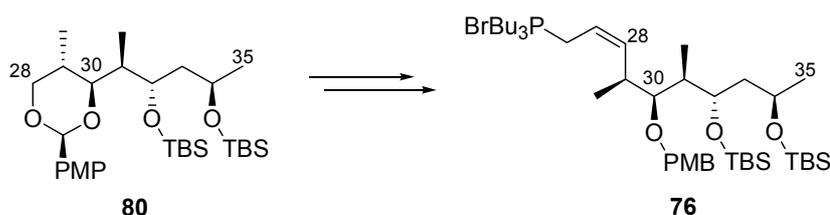
Eine weitere Zielsetzung dieser Arbeit war es mit der vorliegenden absoluten Konfiguration, Studien zur Totalsynthese von Chivosazol A (**6**) durchzuführen. Die retrosynthetische Analyse von **6** führte zur nördlichen Hemisphäre **65**, deren Triensystem durch palladiumkatalysierten Kupplungen zwischen C24 und C25 und zwischen C26 und C27 aufgebaut werden sollte (Abbildung 6.2). In die Synthese des Nordostfragments wurde die zuvor erarbeitete Synthese von Fragment **19** inkorporiert.



**Abbildung 6.2** Retrosynthese von Nordfragment **65**.

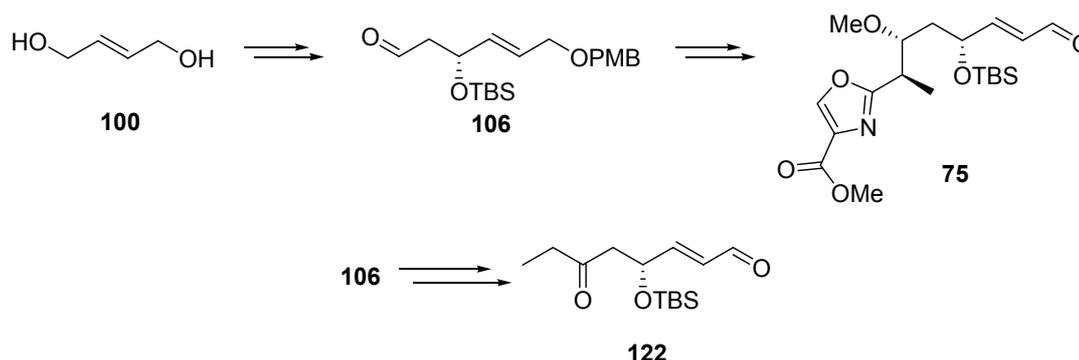
Die Untersuchungen zu den palladiumkatalysierten Kupplungen, bei denen sowie Vinylbromid **71** als auch Vinyljodid **72** in einer HECK-Reaktion mit Modellverbindung **94** eingesetzt wurden, verliefen nicht erfolgreich.

Als Alternative wurde daraufhin eine WITTIG-Reaktion als Kupplungsreaktion zum Aufbau des Triensystems in **65** evaluiert (Abbildung 6.2). Dazu wurde zunächst das Phosphoniumsalz **76** dargestellt, wobei die zuvor erarbeitete Synthese von Acetal **80** genutzt wurde und der Schlüsselschritt die ANDO-Variante der HWE-Reaktion zur Z-Doppelbindung war (Schema 6.4).



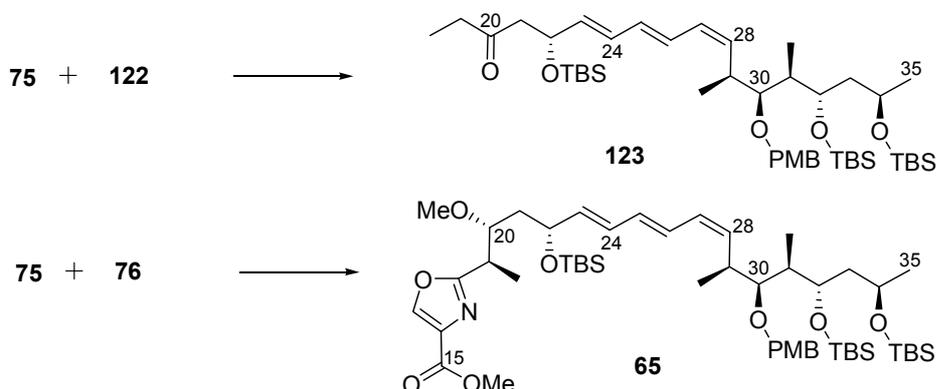
**Schema 6.4** Synthese von Phosphoniumsalz **76**.

Der entsprechende Aldehyd **75** für die Kupplung zum Nordfragment **65** wurde ausgehend von 1,4-Butendiol **100** über eine NAGAO-Acetal- und MASAMUNE-*anti*-Aldoladdition hergestellt. Der Oxazolcyclus in **75** konnte durch eine biomimetische Sequenz über eine Peptidkupplung mit Serin und anschließender Cyclisierung und Oxidation eingebaut werden.



**Schema 6.5** Synthese der Aldehyde **122** und **75**.

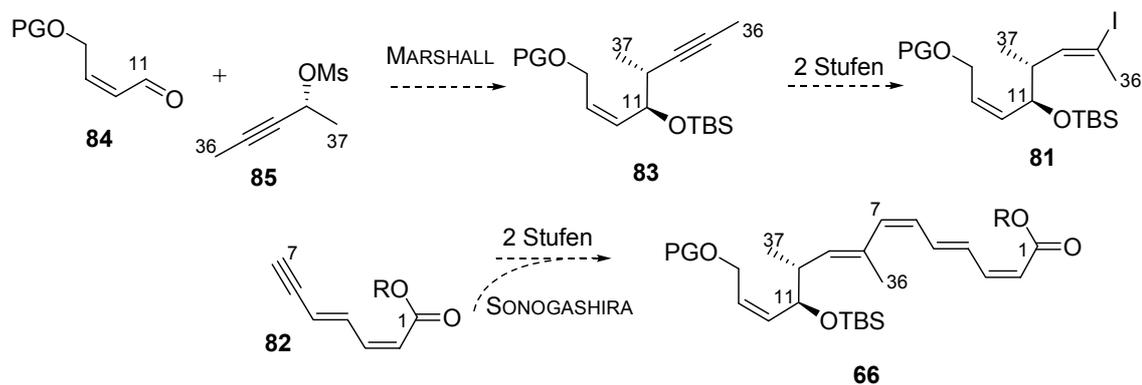
Zur Evaluation der WITTIG-Reaktion als Kupplung in der Synthese wurde zunächst der verkürzte Aldehyd **122**, der ebenfalls aus Verbindung **106** darstellbar ist, in die Olefinierung mit Phosphoniumsalz **75** eingesetzt. Nach der gelungenen Darstellung der Modellverbindung **123** konnte auch das Nordfragment **65** synthetisiert werden (Schema 6.6).



**Schema 6.6** Darstellung der Modellverbindung **123** und des Nordfragments **65**.

Nach der erfolgreichen Darstellung des Nordfragments **65** liegt nun das Augenmerk auf der Synthese des Südfragments **66**. Der Synthesepfad beinhaltet dabei eine MARSHALL-Reaktion von Alkin **85** und Aldehyd **84** zum 1,2-*anti* substituierten Produkt **83**. Eine SONOGASHIRA-Kupplung zwischen Vinylidiod **81** und Alkin **82** als Schlüsselschritt und anschließender Hydrierung soll das Südfragment **66** generieren (Schema 6.7).

Diese kurze Syntheseroute zum Südfragment **66** und die ausgearbeitete Synthese von Nordfragment **65** ermöglichen einen schnellen Zugang zur Totalsynthese von Chivosazol A (**6**).



**Schema 6.7** Synthesepfad für Südfragment **66**.

## 7. Experimenteller Teil

### 7.1 Vorbemerkungen

#### 7.1.1 Allgemeines

Alle Reaktionen bei tiefen Temperaturen bzw. mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in ausgeheizten Glasgefäßen in einer sauerstofffreien, trockenen Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt.

#### 7.1.2 Lösungsmittel

Alle Lösungsmittel wurden wie folgt getrocknet und unter einer Inertgasatmosphäre (Stickstoff bzw. Argon) aufbewahrt oder dem Lösungssystem SPS der Firma MBraun entnommen.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid refluxiert und anschließend destilliert.

Tetrahydrofuran und Diethylether wurden über Natrium refluxiert (als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator diente Benzophenon) und dann destilliert.

#### 7.1.3 Reagenzien

pH7-Puffer: In 1 L Wasser wurden 41.8 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  und 150.3 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  gelöst.

#### 7.1.4 Kernresonanzspektren

Die Kernresonanzspektren wurden an den Geräten DPX-200 DPX-400, AVANCE-400 und DRX-500 der Firma Bruker bei RT erstellt. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und wurden im  $^1\text{H}$ -NMR auf den Restprotonengehalt des Lösungsmittels (Deuteriochloroform:  $\delta = 7.26$ , Deuteromethanol:  $\delta = 3.31$ ) bezogen. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR diente das deuteriumgekoppelte Signal des Lösungsmittels (Deuteriochloroform:  $\delta = 77.16$ , Deuteromethanol:  $\delta = 49.00$ ) als Bezug.

Die Spektren wurden computergestützt mit dem Programm WinNMR und TopSpin der Firma Bruker ausgewertet. Zur Beschreibung der Signale wurden folgende Signale verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, quint = Quintett, m = Multiplett, b = breites Signal,  $J$  = Kopplungskonstante.

### 7.1.5 Massenspektren

Die Massenspektren wurden unter Verwendung von Elektronspray-Ionisations-Massenspektroskopie (ESI-MS) an einem Gerät des Typs LCT der Firma Micromass gemessen.

### 7.1.6 Drehwerte

Die Drehwerte wurden an einem Polarimeter 341 der Firma Perkin-Elmer gemessen. Dazu wurde Chloroform zur Spektroskopie der Firma Merck (Uvasol<sup>®</sup>) verwendet. Die Drehwerte wurden bei RT (23 °C) bei einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natriumlampe) bestimmt. Die verwendete Quarzglaszelle hatte ein Volumen von 1 mL. Die Konzentrationen  $c$  sind in  $[\text{g} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}]$  und die Drehwerte  $\alpha$  in  $[\text{° mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}]$  angegeben.

### 7.1.7 CD-Spektren

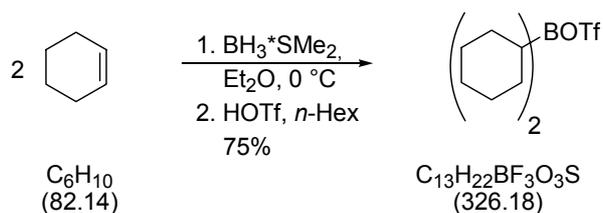
Die CD-Spektren wurden an der Technischen Universität Braunschweig an einem Spektropolarimeter J-810 der Firma JASCO gemessen.

## 7.2 Reagenzien

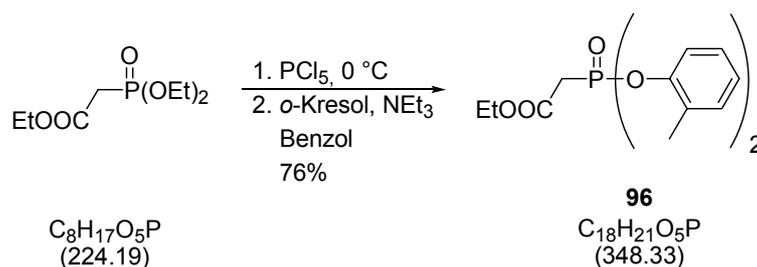
### 7.2.1 Silber-(I)-oxid

Natriumhydroxid (3.5 g, 86.0 mmol) wurde in Wasser (100 mL) gelöst und auf 90 °C erhitzt. Silbernitrat (15.0 g, 88.3 mmol) wurde ebenfalls in Wasser (100 mL) gelöst und auf 90 °C erhitzt. Die heiße wässrige Natriumhydroxidlösung wurde dann zu der heißen wässrigen Silbernitratlösung gegeben und der braune Niederschlag heiß abfiltriert. Anschließend wurde der Filterkuchen mit heißem Wasser (100 mL) und Ethanol (2x100 mL) gewaschen. Anschließend wurde das Silberoxid im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 7.4 g (31.9 mmol, 72%) erhalten.

### 7.2.2 Di-cyclo-hexyl-bortriflat



Cyclohexen (33.5 mL, 0.33 mol) wurde in Diethylether (100 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde bei dieser Temperatur mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex (16.4 mL, 0.16 mol, 97%) versetzt und 3 h gerührt. Nach Absetzen des entstandenen Feststoffs wurde der Großteil des Lösungsmittels mit einer Spritze abgezogen. Das restliche Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff (25.9 g, 0.15 mol) wurde anschließend in *n*-Hexan (100 mL) suspendiert und es wurde über 30 min Trifluormethansulfonsäure (12.9 mL, 0.15 mol) dazu getropft. Die Reaktionsmischung wurde 60 min gerührt und anschließend 60 min stehen gelassen. Die Lösung wurde in einen anderen Kolben überführt und für 16 h bei -20 °C gelagert. Die organische Phase über den entstanden, farblosen Kristallen wurde zum Großteil mit einer Spritze abgezogen. Das restliche Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde 39.4 g des Produkts erhalten (0.12 mol, 75% über 2 Stufen). Die Kristalle wurden anschließend in *n*-Hexan (120 mL) gelöst und bei +4 °C gelagert.

7.2.3 Bis(*o*-kresyl)phosphonsäureethylester (**96**)

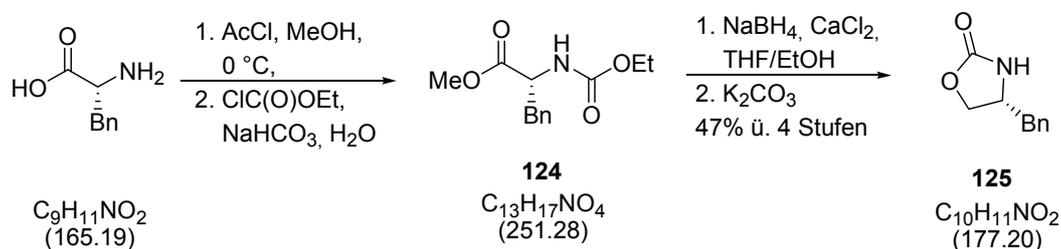
Triethylphosphonoacetat (5.95 mL, 30.0 mmol) wurde auf 0 °C gekühlt und mit Phosphorpentachlorid (15.6 g, 75.0 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 16 h bei 75 °C gerührt. Anschließend wurde Phosphoroxychlorid und restliches Phosphorpentachlorid bei 80 °C und 0.8 mbar entfernt. Das Dichlorid wurde in Benzol (30 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von *o*-Kresol (6.5 g, 60.0 mmol) in Benzol (10 mL) und Triethylamin (10.3 mL, 73.0 mmol) zu der Lösung gegeben. Die Lösung wurde 60 min bei RT gerührt. Danach wurde die Mischung filtriert und das Filtrat mit Essigsäureethylester (30 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (3x20 mL, 1 M), wässriger, gesättigter Ammoniumchloridlösung (40 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (40 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 7.21 g (22.8 mmol, 76%) des Produkts erhalten.

$R_f = 0.28$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:8);

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (dt,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 2 H), 7.20-7.18 (m, 2 H), 7.13 (dt,  $J = 7.7, 2.1$  Hz, 2 H), 7.08 (tt,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 2 H), 4.22 (dq,  $J = 7.2, 0.5$  Hz, 2 H), 3.33 (d,  $J = 21.8$  Hz, 2 H), 2.25 (s, 6 H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.0 (d,  $J = 6.9$  Hz), 148.9, (d,  $J = 9.0$  Hz, 2C), 131.6 (d,  $J = 0.8$  Hz, 2C), 129.6 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2C), 127.2 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2C), 125.5 (d,  $J = 1.3$  Hz, 2C), 120.5 (d,  $J = 2.9$  Hz, 2C), 62.1; 34.8 (d,  $J = 137.4$  Hz), 16.5 (d,  $J = 0.6$  Hz, 2C), 14.1;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$  Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{Na}$ : 412.1290, Gefunden: 412.1287.

7.2.4 *N*-Propionyl-4-(*R*)-benzyl-2-oxazolidinon4-(*R*)-benzyl-2-oxazolidinon

Acetylchlorid (16.6 mL, 232.48 mmol) wurde bei 0 °C in Methanol (90 mL) getropft und anschließend mit D-Phenylalanin (12.0 g, 72.64 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei RT gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt bis ein weißer Feststoff entstand.

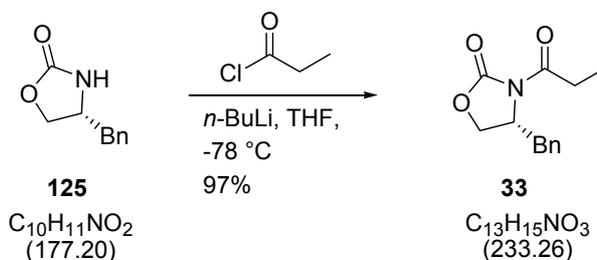
Der entstandene Feststoff wurde in Wasser (350 mL) gelöst und langsam mit Natriumhydrogencarbonat (29.9 g, 355.74 mmol) versetzt. Dann wurde Ethylchlorformiat (8.3 mL, 86.25 mmol) zugetropft und die Lösung 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (3x200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde 17.8 g eines farblosen Öls erhalten.

Das erhaltene Produkt **124** wurde in einem Ethanol/Tetrahydrofuran-Gemisch (180 mL, 2:1) gelöst. Dann wurde die Lösung mit wasserfreiem Calciumchlorid (13.4 g, 120.26 mmol) und Natriumborhydrid (9.6 g, 254.66 mol) versetzt. Anschließend wurde die Suspension 16 h gerührt. Dann wurde eine wässrige Citronensäurelösung (360 mL, 1 M) zugegeben und die Lösung mit Essigsäureethylester (2x200 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2x100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit Essigsäureethylester über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wurde wiederum unter vermindertem Druck entfernt und nach Lagerung für 16 h bei -20 °C wurde ein weißer Feststoff erhalten (10 g).

Der erhaltene weiße Feststoff wurde mit Kaliumcarbonat (8.0 g, 57.88 mmol) zermörsert und für 4 h bei 90 °C und 50 mbar erhitzt. Anschließend wurde der Feststoff in einem Essigsäureethylester/Wasser-Gemisch (150 mL, 1:1) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Essigsäureethylester (2x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde

unter vermindertem Druck entfernt. Nach Lagerung für 16 h bei -20 °C wurde der entstandene weiße Feststoff mit Essigsäureethylester/*n*-Hexan (1:1) umkristallisiert. Es wurden 6.1 g des Oxazolidinons **125** (34.42 mmol, 47% über 4 Stufen) erhalten.

### *N*-Propionyl-4-(*R*)-benzyl-2-oxazolidinon



Das Oxazolidinon (3.6 g, 20.32 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (50 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde die Reaktionslösung mit einer *n*-Buthyllithium-Lösung in *n*-Hexan (8.2 mL, 20.52 mmol, 2.5 M) und mit Propionylchlorid (1.9 mL, 22.35 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend 30 min bei dieser Temperatur weiter gerührt, dann auf RT erwärmt und für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde wässrige, gesättigte Ammoniumchloridlösung (20 mL) zugegeben und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (20 mL, 2 M) und wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Lagerung für 16 h bei -20 °C kristallisierte der Feststoff (4.6 g, 19.72 mmol, 97%) aus.

$[\alpha]_D^{23} = -62.6$  (*c* 0.99,  $CHCl_3$ );

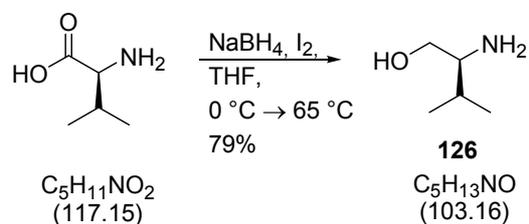
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36-7.32 (m, 2 H), 7.30-7.28 (m, 1 H), 7.22-7.20 (m, 2 H), 4.68 (dddd,  $J = 9.9, 6.9, 3.2, 3.2$  Hz, 1 H), 4.21 (dd,  $J = 9.2, 7.2$  Hz, 1 H), 4.19 (dd,  $J = 9.2, 3.4$  Hz, 1 H), 3.31 (dd,  $J = 13.3, 3.1$  Hz, 1 H), 3.02 (dq,  $J = 17.9, 7.4$  Hz, 1 H), 2.95 (dq,  $J = 17.9, 7.3$  Hz, 1 H), 2.80 (dd,  $J = 13.3, 9.6$  Hz, 1 H), 1.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174.3, 153.7, 135.5, 129.6, 129.1, 127.5, 66.4, 55.3, 38.1, 29.4, 8.5;

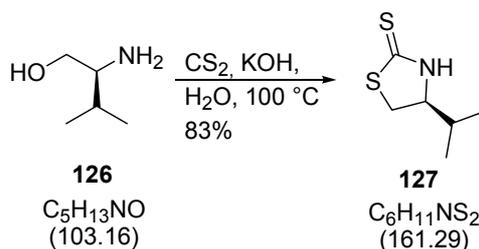
**ESI-HRMS**  $[M+Na+CH_3CN]^+$  Berechnet für  $C_{15}H_{18}N_2O_3Na$ : 297.1215, Gefunden: 297.1216.

### 7.2.5 *N*-Acetyl-4-(*S*)-isopropyl-2-thiazolidinthion

#### L-Valinol (**126**)



L-Valin (20.0 g, 0.17 mol) und Natriumborhydrid (15.5 g, 0.41 mol) wurden in Tetrahydrofuran (400 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Über 30 min wurde eine Lösung von Iod (43.0 g, 0.17 mol) in Tetrahydrofuran (100 mL) zugetropft und die Reaktion anschließend für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde die Reaktionslösung mit Methanol (135 mL) versetzt und 30 min gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene weiße, pastöse Feststoff wurde in wässriger Kaliumhydroxidlösung (20%ig, 350 mL) aufgenommen und 4 h gerührt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Dichlormethan (5x200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **126** (13.9 g, 0.14 mol, 79%) wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

**4-(S)-Isopropyl-2-thiazolidinthion (127)**

L-Valinol **126** (12.3 g, 0.12 mol) wurde in wässriger Kaliumhydroxidlösung (600 mL, 1 M) gelöst und mit Schwefelkohlenstoff (35.8 mL, 0.60 mol) versetzt. Die Lösung wurde dann für 17 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 16.1 g (0.10 mol, 83%) des Produkts **127** erhalten.

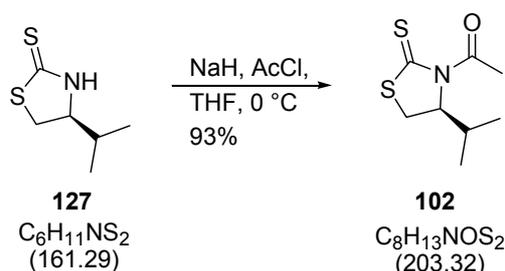
$R_f = 0.29$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:2);

$[\alpha]_D^{23} = -32.8$  ( $c$  1.05,  $CHCl_3$ );

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.63 (s, 1 H), 4.03 (dddd,  $J = 8.2, 8.2, 6.8, 1.3$  Hz, 1 H), 3.51 (dd,  $J = 11.1, 8.0$  Hz, 1 H), 3.33 (dd,  $J = 10.9, 8.5$  Hz, 1 H), 1.96 (oct,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  201.5, 70.1, 36.3, 32.3, 19.0, 18.5;

**ESI-HRMS**  $[M+H]^+$  Berechnet für  $C_6H_{12}NS_2$ : 162.0411, Gefunden: 162.0414.

**N-Acetyl-4-(S)-isopropyl-2-thiazolidinthion (102)**

Natriumhydrid (3.3 g, 81.8 mmol, 60%ige Dispersion in Mineralöl) wurde in Tetrahydrofuran suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung des Thiazolidinthions **127** (12.0 g, 74.4 mmol) in Tetrahydrofuran (20 mL) zugetropft, 10 min später wurde Acetylchlorid (5.8 mL, 81.8 mmol) langsam zugegeben. Nach weiteren 10 min wurde die Reaktion auf RT erwärmt und für weitere 30 min gerührt. Dann wurde vorsichtig wässrige Salzsäure (50 mL, 1 M) hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 14.0 g (68.9 mmol, 93%) der Titelverbindung **102** erhalten.

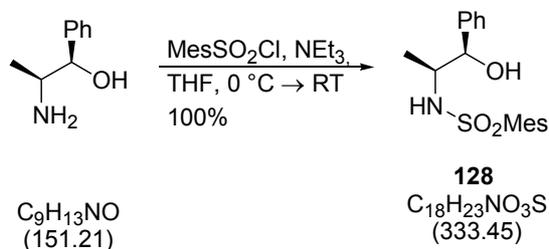
$R_f = 0.31$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = +406.5$  ( $c$  0.98,  $CHCl_3$ );

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.14 (ddd,  $J = 7.9, 6.5, 1.4$  Hz, 1 H), 3.50 (dd,  $J = 11.4, 8.0$  Hz, 1 H), 3.02 (dd,  $J = 11.4, 1.2$  Hz, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 2.35 (oct,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  203.4, 170.8, 71.4, 30.9, 30.5, 27.1, 19.2, 17.9;

## 7.2.6 Masamune-Auxiliar

*N*-Mesityl-norephedrin

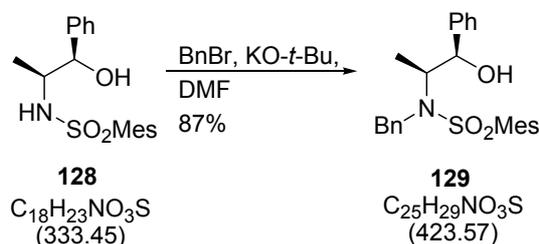
(-)-Norephedrin (10 g, 66.1 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (200 mL) gelöst und mit Triethylamin (11.2 mL, 79.3 mmol) versetzt. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur mit Mesitylensulfonylchlorid (14.5 g, 66.1 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C gerührt und über 2 h auf RT erwärmt. Dann wurde die Mischung nacheinander mit Wasser (100 mL), wässriger Salzsäure (100 mL, 1 M), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100 mL), und wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 22.1 g (66.1 mmol, 100%) des Produkts **128** erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -12.7$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.22 (m, 5 H), 6.96 (s, 2 H), 4.87 (bs, 1 H), 4.76 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 3.55-3.47 (m, 1 H), 2.66 (s, 6 H), 2.30 (s, 3 H), 2.20 (bs, 1 H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.4, 140.4, 139.1, 134.5, 132.2, 128.5, 127.9, 126.2, 75.8, 54.7, 23.1, 21.1, 14.9;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$  Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ : 397.1562, Gefunden: 397.1565.

***N,N*-Mesityl-benzyl-norephedrin 129**

Mesityl-norephedrin **128** (10.93 g, 32.78 mmol) wurde in Dimethylformamid (150 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden Kalium-*tert*-butoxid (3.68 g, 32.78 mmol) und nach weiteren 20 min Benzylbromid (3.9 mL, 32.78 mmol) zu der Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Mischung in Wasser (500 mL) gegeben und mit Dichlormethan (5x100 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 12.13 g (28.64 mmol, 87%) des Produkts **129** erhalten.

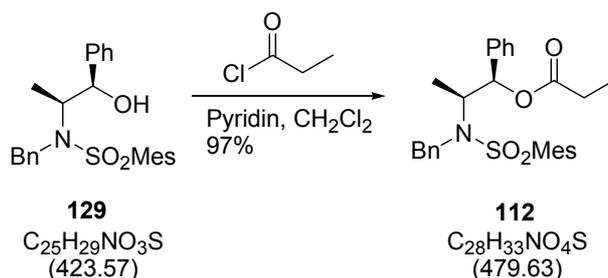
$R_f = 0.33$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = -5.6$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 7.31-7.19 (m, 6 H), 7.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 6.94 (s, 2 H), 5.00 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H), 4.78 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 4.55 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 3.83 (dq,  $J = 7.1, 1.9$  Hz, 1 H), 2.65 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 2.10 (bs, 1 H), 1.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.8, 142.3, 140.3, 138.8, 133.6, 132.3, 128.8, 128.3, 127.9, 127.6, 127.4, 125.7, 76.8, 59.9, 49.3, 23.2, 21.0, 10.0;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$  Berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ : 487.2031, Gefunden: 487.2039

***N,N*-Mesityl-benzyl-*O*-propionyl-norephedrin (112)**

Alkohol **129** (17.5 g, 41.32 mmol) wurde in Dichlormethan (200 mL) gelöst und Pyridin (4.3 mL, 53.72 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit frisch destilliertem Propionylchlorid (4.3 mL, 49.58 mmol) versetzt. Danach wurde die Mischung 16 h bei RT gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (350 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (100 mL), wässriger Ammoniumchloridlösung (100 mL, 1 M), Wasser (100 mL), wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Kristallisation (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:2, 4 mL/g) lieferte 19.2 g (40.03 mmol, 97%) des Produkts **112**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +11.3$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ );

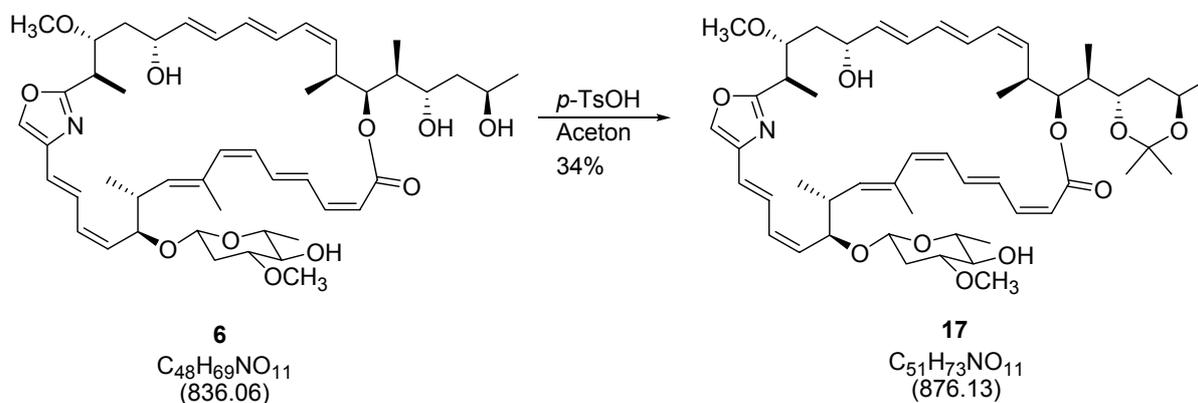
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.32 (m, 2 H), 7.27-7.18 (m, 6 H), 6.93-6.90 (m, 2 H), 6.88 (s, 2 H), 5.84 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1 H), 4.72 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 4.61 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 4.05 (dq,  $J = 6.9, 4.0$  Hz, 1 H), 2.52 (s, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 2.17 (dq,  $J = 16.5, 8.0$  Hz, 1 H), 2.13 (dq,  $J = 16.5, 8.0$  Hz, 1 H), 1.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.02 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7, 142.7, 140.4, 138.8, 138.7, 133.5, 132.3, 128.6, 128.5, 128.0, 127.5, 127.2, 126.1, 78.1, 56.9, 48.3, 27.6, 23.1, 21.0, 12.9, 9.0;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 502.2028, Gefunden: 502.2029.

### 7.3 Experimente

#### Acetonid 17



Zu einer Lösung von Chivosazol A (**6**, 50 mg, 0.06 mmol) in Aceton (1 mL) wurde *para*-Toluolsulfonsäure (2 mg, 0.01 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Triethylamin (3 mL) versetzt und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 17 mg (0.02 mmol, 34%) des Acetonids **17** erhalten.

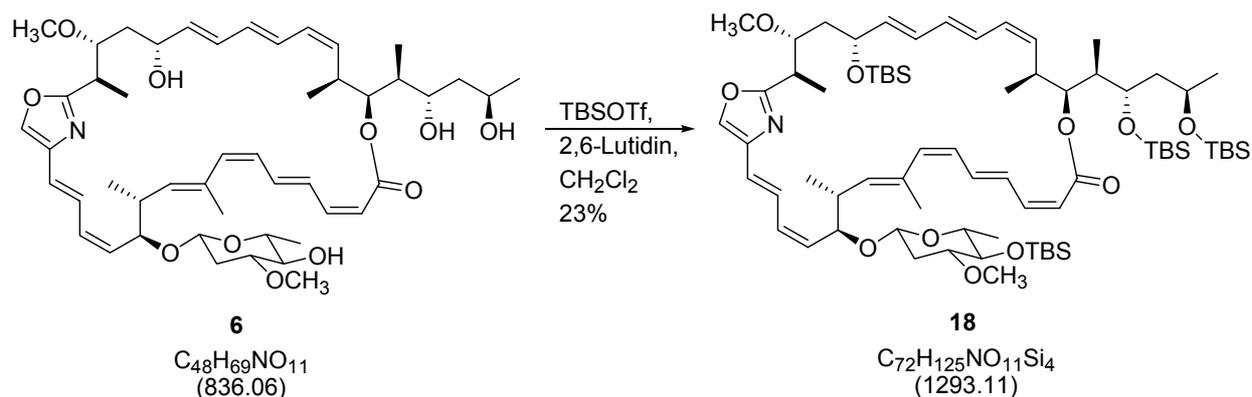
$R_f = 0.31$  (Dichlormethan/Methanol 50:1);

$[\alpha]_D^{23} = -13.5$  ( $c$  1.60,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.19 (dd,  $J = 15.2, 11.8$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 14.8, 11.5$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 14.9, 10.8$  Hz, 1H), 6.54-6.13 (m, 6H), 5.95-5.84 (m, 3H), 5.77 (dd,  $J = 15.2, 3.6$  Hz, 1H), 5.56 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 5.41 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 5.24-5.14 (m, 3H), 4.78 (dd,  $J = 9.3, 5.9$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.34 (bd,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 3H), 2.90 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.20-1.14 (m, 11H), 1.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.01-0.97 (m, 6H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  167.9, 167.4, 144.6, 140.1, 139.5, 139.2, 138.5, 137.7, 135.8, 135.5, 134.4, 134.2, 131.9, 130.9, 130.6, 130.1, 129.3, 129.0, 128.5, 127.3, 122.4, 118.4, 103.3, 101.8, 87.5, 85.4, 80.1, 79.0, 76.7, 76.3, 73.1, 68.5, 68.1, 64.1, 61.2, 61.0, 58.2, 41.0, 40.4, 39.7, 37.9, 36.6, 35.7, 25.2, 24.8, 21.8, 18.0, 17.6, 17.2, 14.8, 11.0, 8.9;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Berechnet für  $\text{C}_{52}\text{H}_{75}\text{NO}_{12}\text{Na}$ : 928.5187, Gefunden: 928.5176.

Vierfacher Silylether **18**

Zu einer Lösung von Chivosazol A (**6**, 100 mg, 0.12 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde 2,6-Lutidin (201  $\mu\text{L}$ , 1.16 mmol) und TBSOTf (265  $\mu\text{L}$ , 1.16 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Ammoniumchloridlösung (20 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 35 mg (26  $\mu\text{mol}$ , 23%) des Produkts **18** erhalten.

$R_f = 0.30$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:8);

$[\alpha]_D^{23} = -8.5$  ( $c$  1.10,  $\text{CHCl}_3$ );

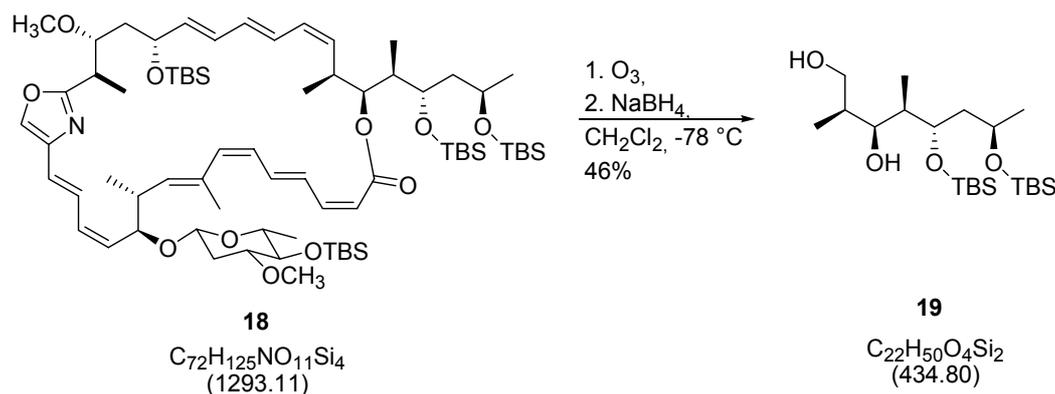
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.71 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J = 15.1, 11.9$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 14.9, 11.5$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 14.9, 9.7$  Hz, 1H), 6.50-6.10 (m, 6H), 5.96-5.81 (m, 3H), 5.74 (dd,  $J = 15.1, 5.4$  Hz, 1H), 5.55 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 5.39 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 5.17-5.04 (m, 3H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.47 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.40 (bd,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.13-2.91 (m, 6H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.33 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.10-1.07 (m, 6H), 1.04 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.12-0.03 (m, 24H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  166.3, 165.7, 142.7, 138.9, 138.0, 137.7, 137.6, 135.5, 134.4, 134.0, 133.7, 133.4, 130.3, 130.0, 129.9, 129.1, 128.5, 126.8, 126.6, 120.9, 118.4, 102.3, 86.7, 85.2, 78.1, 77.5, 77.4, 76.3, 76.2, 73.7, 72.6, 67.9, 66.7, 61.2, 60.5, 56.7, 44.8,

40.6, 39.6, 36.6, 35.9, 34.3, 29.9, 26.2, 26.1, 25.0, 18.4, 18.3, 18.3, 18.2, 18.2, 18.1, 16.9, 14.2, 9.7, 9.7, -3.7, -3.8, -3.9, -3.9, -3.9, -4.1, -4.5, -4.9;

**ESI-HRMS**  $[M-Na]^+$  Berechnet für  $C_{73}H_{127}NO_{12}Si_4Na$ : 1344.8333, Gefunden: 1344.8289.

### Isoliertes Fragment 19



In eine Lösung von Verbindung **18** (60 mg, 0.05 mmol) in Dichlormethan (2 mL) wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  Ozon eingeleitet bis zu einer leichten Blaufärbung. Anschließend wurde Sauerstoff bis zum Verschwinden dieser Färbung eingeleitet. Zur Lösung wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  Natriumborhydrid (10 mg, 0.26 mmol) gegeben. Die Lösung wurde langsam auf RT erwärmt, 16 h bei RT gerührt und anschließend mit wässriger Pufferlösung (3 mL, pH = 7) versetzt. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (2x5 mL) extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 10 mg (0.02 mmol, 46%) Produkt **19** erhalten.

$R_f = 0.22$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:5);

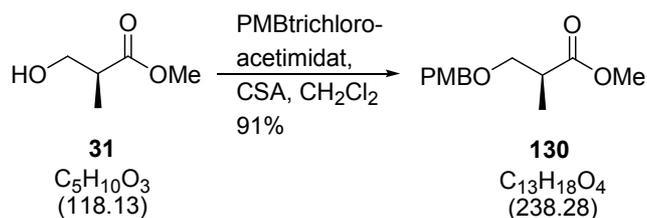
$[\alpha]_D^{23} = +5.1$  ( $c$  0.39,  $CHCl_3$ );

**CD** (0.3 mM,  $CH_3CN$ ) nm (mdeg) 196.5 (+4.9), 209.5 (-3.3), 226.5 (-3.0), 250.0 (-0.7);

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.96 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.70 (dd,  $J = 10.9, 8.4$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 10.9, 3.3$  Hz, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.13 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.9 (s, 18H), 0.73 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.11-0.06 (m, 12H);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  77.8, 77.4, 69.5, 66.6, 45.5, 37.5, 37.0, 26.0, 25.9, 24.0, 18.2, 18.0, 13.5, 11.6, -4.1, -4.1, -4.3, -4.7;

**ESI-HRMS**  $[M+Na]^+$  Berechnet für  $C_{22}H_{50}O_4Na$ : 457.3145, Gefunden: 457.3156.

**Benzylether 130**

Camphersulfonsäure (1.8 g, 6.0 mmol) wurde zu einer Lösung des L-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylesters (**31**, 8.5 mL, 77 mmol) und *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidats (28 mL, 115 mmol) in Dichlormethan (150 mL) gegeben. Nach 16 h wurde die Reaktionslösung mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 16.7 g (70 mmol, 91%) der Titelverbindung **130** erhalten.

$R_f = 0.45$  Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

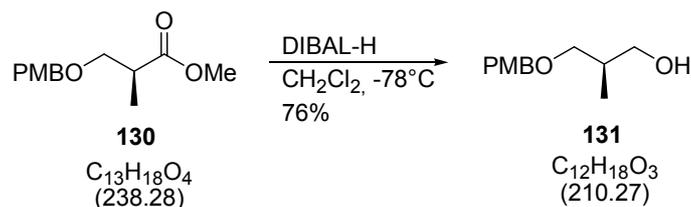
$[\alpha]_D^{23} = +7.4$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.65 (dd,  $J = 9.1, 7.3$  Hz, 1 H), 3.48 (dd,  $J = 9.1, 6.0$  Hz, 1 H), 2.83-2.74 (m, 1 H), 1.19 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.3, 159.2, 130.2, 129.2, 113.7, 72.7, 71.6, 55.2, 51.6, 40.2, 14.0;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ : 261.1103, Gefunden: 261.1108.

## Alkohol 131



Eine Lösung aus Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (49 mL, 74 mmol, 1.5 M) wurde über einen Zeitraum von 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  zu einer Lösung des Esters **130** (7.0 g, 29 mmol) in Dichlormethan (70 mL) gegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung weitere 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und dann mit Methyl-*tert*-butylether (70 mL) verdünnt und auf RT erwärmt. Nach 60 min wurde vorsichtig Wasser (10 mL) zu der Lösung gegeben und diese gerührt bis ein Gel entstand. Dann wurden nacheinander Natronlauge (15 mL, 2 M-Lösung in Wasser) und Wasser (8 mL) zugegeben und gerührt bis sich das entstandene Gel auflöste und ein Feststoff entstand. Die Reaktionslösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 4.6 g (22 mmol, 76%) des Alkohols **131** erhalten.

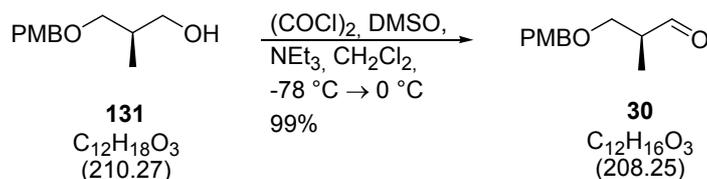
$R_f = 0.33$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = +15.7$  ( $c$  1.38,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.56 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.49-3.34 (m, 2 H), 3.06 (bs, 1 H), 2.09-1.93 (m, 1 H), 0.88 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 130.2, 129.1, 113.7, 74.4, 72.9, 66.9, 55.1, 35.7, 13.6;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ : 274.1419, Gefunden: 274.1422.

Aldehyd **30**

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (4.9 mL, 57.06 mmol) in Dichlormethan (100 mL) wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  Dimethylsulfoxid (6.1 mL, 85.59 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 15 min gerührt und anschließend mit einer Lösung des Alkohols **131** (6.0 g 28.53 mmol) in Dichlormethan (30 mL) versetzt. Nach weiteren 15 min wurde die Lösung auf  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  gebracht und 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Triethylamin (19.8 mL, 142.65 mmol) versetzt, auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Lösung in ein Gemisch aus Methyl-*tert*-butylether und wässriger Ammoniumchloridlösung (100 mL, 1:1) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Methyl-*tert*-butylether (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 5.9 g (28.33 mmol, 99%) des Aldehyds **30** erhalten.

$R_f = 0.58$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

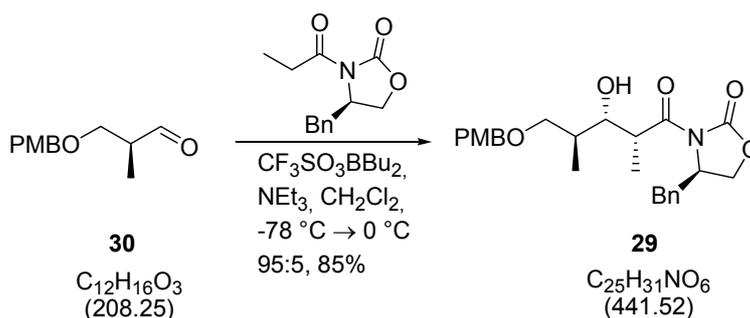
$[\alpha]_D^{23} = +26.7$  ( $c$  1.17,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.70 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.23 (s, 3H), 3.63 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.72-2.54 (m, 1H), 1.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ;

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.9, 159.4, 130.1, 129.3, 113.9, 73.0, 69.9, 55.3, 46.8, 10.8;

**ESI-HRMS** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ : 231.0997, Gefunden: 231.0997.

## Aldolprodukt 29



Eine Lösung von Di-*n*-Butylboryltrifluormethansulfonat in Dichlormethan (15.0 mL, 15.0 mmol, 1M) und Triethylamin (2.7 mL, 19.0 mmol) wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zu einer Lösung aus (*R*)-(+)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (3.2 g, 13.6 mmol) in Dichlormethan (30 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 45 min bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend wieder auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Es wurde eine Lösung des Aldehyds **30** (3.4 g, 16.3 mmol) in Dichlormethan (15 mL) bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zu der Reaktionslösung gegeben und 20 min weiter bei der Temperatur gerührt. Anschließend wurde 60 min bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Dann wurde die Lösung nacheinander mit wässriger pH7-Phosphatpufferlösung (17 mL, 0.1 M), Methanol (50 mL) und eines Methanol/ $\text{H}_2\text{O}_2$ -Gemisches (50 mL 2:1, 35 %- $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung in Wasser) versetzt. Diese Mischung wurde 60 min bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 5.1 g (12.0 mmol, 85%) des Produkts **29** erhalten.

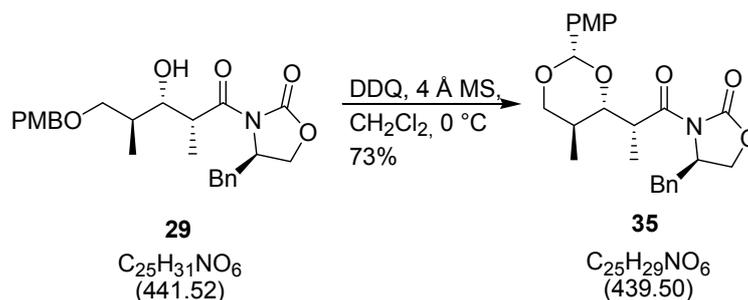
$R_f = 0.46$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = -23.8$  ( $c$  0.94,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.24 (m, 7 H), 6.90 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 4.74-4.68 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4.20-4.17 (m, 2 H), 4.02-3.96 (m, 1 H), 3.93-3.87 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.63-3.55 (m, 2 H), 3.34 (dd,  $J = 13.3, 2.7$  Hz, 1 H), 2.05-1.98 (m, 1 H), 1.30 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.2, 159.3, 153.2, 135.4, 129.6, 129.5, 129.4, 129.0, 127.4, 113.9, 75.5, 74.7, 73.2, 66.2, 55.6, 55.3, 40.7, 37.6, 36.0, 13.6, 9.7;

**ESI-HRMS** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}$ : 464.2049, Gefunden: 464.2047.

Acetal **35**

Zu Molsieb (11.0 g, 4 Å) wurde eine Lösung aus 2,3-Dichlor-5,6-dicyanochinon (2.7 g, 12.0 mmol) in Dichlormethan (200 mL) gegeben. Die Suspension wurde 60 min bei RT gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C eine über Molsieb (3g, 4 Å) vorgetrocknete Lösung des Aldolprodukts **29** (4.8 g, 11.0 mmol) in Dichlormethan (20 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 90 min bei 0 °C gerührt. Dann wurde die Lösung mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (150 mL) und Natriumsulfit versetzt und gerührt bis der entstandene Niederschlag sich wieder aufgelöst hatte. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mit Dichlormethan (2x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (200 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (200 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 3.5 g (8.0 mmol, 73%) des Acetals **35** erhalten.

$R_f = 0.59$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

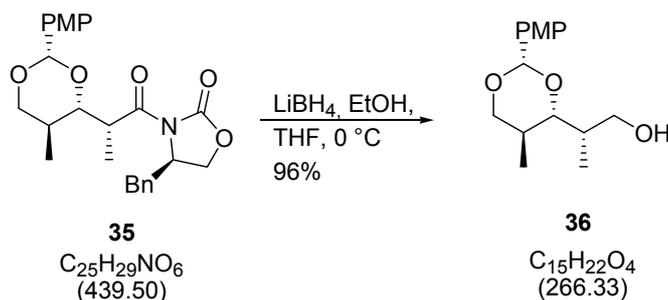
$[\alpha]_D^{23} = +25.2$  ( $c$  1.32,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.37-7.23 (m, 5 H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 5.48 (s, 1 H), 4.72-4.61 (m, 1 H), 4.22-4.10 (m, 4 H), 3.92 (dd,  $J = 9.9, 2.9$  Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.58 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 3.37 (dd,  $J = 13.3, 3.1$  Hz, 1 H), 2.82 (dd,  $J = 13.2, 9.5$  Hz, 1 H), 2.19-2.03 (m, 1 H), 1.38 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 0.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.0, 159.9, 153.4, 135.4, 131.1, 129.5, 129.0, 127.3, 113.6, 100.7, 82.1, 72.8, 66.3, 55.9, 55.3, 40.2, 37.7, 31.5, 11.9, 10.1;

**ESI-HRMS** [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] Berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$ : 462.1895, Gefunden: 462.1893.

## Alkohol 36



Eine Lösung des Oxazolidinons **36** (851 mg, 1.9 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) wurde bei 0 °C mit Ethanol (124 µL, 2.1 mmol) und Lithiumborhydrid (1.1 mL, 2.1 mmol, 2 M in Tetrahydrofuran) versetzt und anschließend auf RT erwärmt. Es wurde 2 h bei RT gerührt. Nach nur teilweiser Umsetzung wurden nochmals Ethanol (124 µL, 2.1 mmol) und eine Lösung von LiBH<sub>4</sub> in Tetrahydrofuran (1.1 mL, 2.1 mmol, 2 M) zur Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren 2 h wurde die Lösung mit wässriger Natriumhydroxidlösung (20 mL, 2 M) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 484 mg (1.8 mmol, 96%) des Alkohols **36** erhalten.

$R_f = 0.28$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

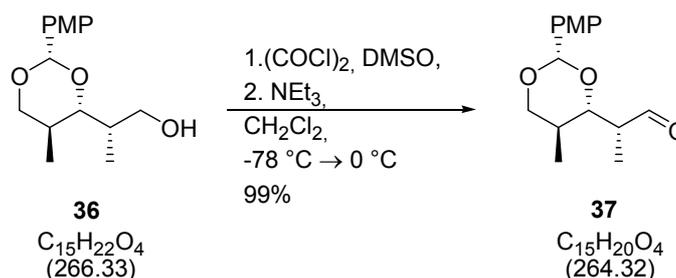
$[\alpha]_D^{23} = +40.6$  ( $c$  1.17, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 5.47 (s, 1 H), 4.10 (dd,  $J = 11.2, 4.7$  Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.71-3.68 (m, 3 H), 3.51 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 2.12-2.05 (m, 1 H), 1.99-1.94 (m, 1 H), 1.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.0, 131.3, 127.4, 113.7, 101.2, 84.7, 73.3, 66.7, 55.4, 35.8, 30.5, 12.0, 9.8;

**ESI-HRMS** [M+Na<sup>+</sup>] Berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na: 289.1416, Gefunden: 289.1425.

## Aldehyd 37



Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (1.4 mL, 16.2 mmol) in Dichlormethan (30 mL) wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  Dimethylsulfoxid (1.7 mL, 24.3 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 15 min gerührt und anschließend mit einer Lösung des Alkohols **36** (2.2 g 8.1 mmol) in Dichlormethan (10 mL) versetzt. Nach weiteren 15 min wurde die Lösung auf  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  gebracht und 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Triethylamin (5.7 mL, 40.5 mmol) versetzt, auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Lösung in ein Gemisch aus Methyl-*tert*-butylether und wässriger Ammoniumchloridlösung (40 mL, 1:1) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 2.1 g (8.0 mmol, 99%) des Aldehyds **37** erhalten.

$R_f = 0.58$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

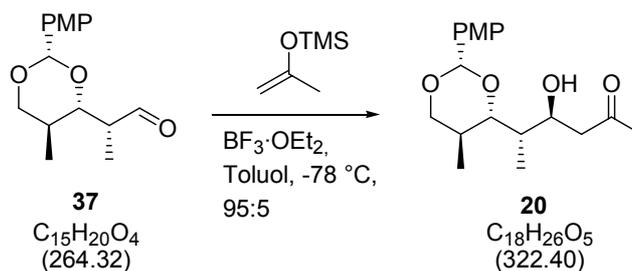
$[\alpha]_D^{23} = +22.9$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.76 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.86 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 5.49 (s, 1 H), 4.15 (dd,  $J = 11.4, 4.8$  Hz, 1 H), 4.07 (dd,  $J = 10.2, 2.6$  Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.6 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 2.58 (dq,  $J = 7.0, 2.5$  Hz, 1 H), 2.20-2.03 (m, 1 H), 1.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.82 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.1, 160.0, 127.4, 113.58, 101.0, 81.7, 81.6, 72.9, 55.3, 47.5, 30.4, 12.0, 7.1;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{H}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$ : 265.1440, Gefunden: 265.1454.

## Hydroxyketon 20



Zu einer Lösung aus Isopropenyloxy-trimethyl-silan (902  $\mu\text{L}$ , 5.4 mmol) und des Aldehyds **37** (714 mg 2.7 mmol) in Toluol (15 mL) wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  Bortrifluorid-ethyletherat (342  $\mu\text{L}$ , 0.09 mmol) gegeben und 10 s bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit methanolischer Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) und mit Dichlormethan (30 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (40 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde ohne säulenchromatographische Aufreinigung in die anschließende Reduktion eingesetzt. Es wurden 745 mg (2.31 mmol, 86%) des Rohprodukts erhalten.

Zu analytischen Zwecken wurde ein Teil des Rohprodukts säulenchromatographisch gereinigt.

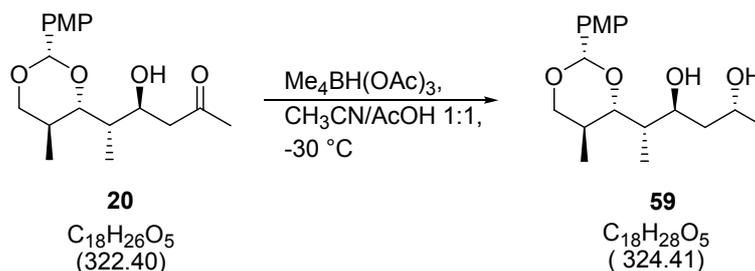
$R_f = 0.24$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = +20.3$  ( $c$  1.20,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 5.45 (s, 1 H), 4.08 (dd,  $J = 11.1, 5.3$  Hz, 2 H), 3.84 (dd,  $J = 10.2, 1.4$  Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.50 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 3.26 (bs, 1 H), 2.74 (dd,  $J = 17.1, 3.1$  Hz, 1 H), 2.56 (dd,  $J = 17.1, 9.2$  Hz, 1 H), 2.10-2.02 (m, 1 H), 1.87-1.80 (m, 1 H), 0.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.73 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.9, 159.9, 131.3, 127.3, 113.6, 101.0, 82.1, 73.2, 69.6, 55.3, 48.2, 38.5, 30.9, 30.3, 12.0, 9.7;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ : 345.1678, Gefunden: 345.1675.

**Diol 59**

Zu einer Lösung aus Tetramethylammonium-triacetoxy-borhydrid (8.9 g, 33.7 mmol) in Acetonitril-Essigsäure-Gemisch (150 mL, 1:1) wurden bei -30 °C eine Lösung des  $\beta$ -Hydroxyketons **20** (2.3 g, 7.0 mmol) in Acetonitril (50 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei -30 °C und anschließend mit wässriger, gesättigter Rochellesalzlösung (100 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3x100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (200 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 1.3 g (4.0 mmol, 57%) des Rohprodukts erhalten.

Zu analytischen Zwecken wurde ein Teil des Rohprodukts säulenchromatographisch gereinigt.

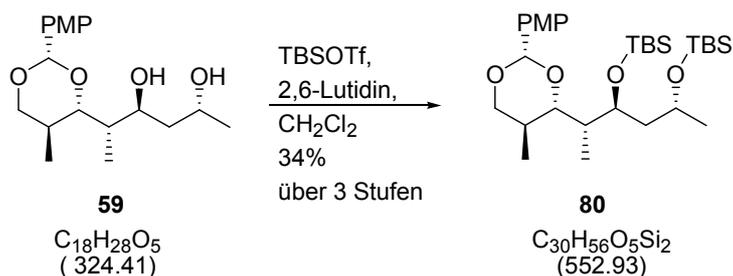
$R_f = 0.36$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 3:1);

$[\alpha]_D^{23} = +32.1$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 5.48 (s, 1 H), 4.09 (dd,  $J = 11.4, 4.6$  Hz, 1 H), 3.95-3.87 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.51 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 3.10 (bs, 2 H), 2.13-2.05 (m, 1 H), 1.83-1.76 (m, 1 H), 1.72-1.57 (m, 2 H), 1.22 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.73 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.0, 131.1, 127.4, 113.7, 101.1, 82.8, 73.3, 71.5, 65.4, 55.4, 42.9, 38.5, 30.4, 23.8, 12.0, 10.9;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$ : 388.2100, Gefunden: 388.2090.

Acetal **80**

Eine Lösung des Diols **59** (300 mg, 0.93 mmol) und 2,6-Lutidin (542  $\mu\text{L}$ , 4.7 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei 0 °C mit *tert*-Butyldimethylsilyl-triflat (471  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Methanol (10 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die methanolische Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 370 mg (0.67 mmol, 34% über 3 Stufen) des Produkts **80** erhalten.

$R_f = 0.32$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:9);

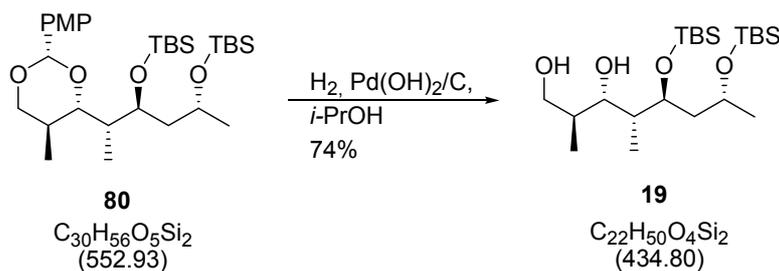
$[\alpha]_D^{23} = +11.4$  ( $c$  0.96,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 5.41 (s, 1 H), 4.11 (dd,  $J = 11.0, 4.7$  Hz, 1 H), 3.98-3.91 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.58 (dd,  $J = 10.0, 0.7$  Hz, 1 H), 3.48 (dd,  $J = 11.2, 11.2$  Hz, 1 H), 2.05-1.97 (m, 1 H), 1.92 (ddd,  $J = 14.4, 9.0, 2.1$  Hz, 1 H), 1.88-1.84 (m, 1 H), 1.42 (ddd,  $J = 14.3, 7.9, 3.0$ , 1 H), 1.15 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3 H), 0.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.85 (s, 9 H), 0.74 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.04 (s, 12 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.8, 131.7, 127.5, 113.5, 100.7, 83.5, 73.4, 73.4, 66.8, 55.4, 45.1, 40.6, 30.7, 26.2, 26.1, 25.3, 18.3, 18.2, 12.5, 7.9, -3.2, -3.8, -4.0, -4.2;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{NaSi}_2$ : 575.3564, Gefunden: 575.3577.

## Synthetisiertes Fragment 19



Palladiumhydroxid auf Kohle (2 mg) wurde zu einer Lösung des Acetals **80** (5 mg, 9  $\mu\text{mol}$ ) in *iso*-Propanol (1 mL) gegeben. Die Suspension wurde 16 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt und anschließend über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 3 mg (7  $\mu\text{mol}$ , 74%) des Fragments **19** erhalten.

$R_f = 0.63$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = +8.3$  (*c* 0.29,  $\text{CHCl}_3$ );

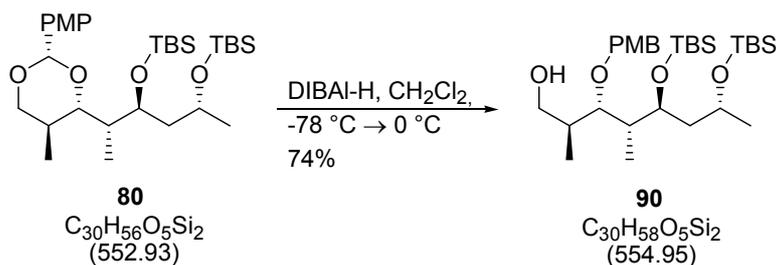
**CD** (0.3 mM,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) nm (mdeg) 195.0 (+3.8), 209.0 (-3.6), 226.0 (-3.1), 253.0 (-0.6);

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.96 (dd,  $J = 8.6, 1.0$  Hz, 1 H), 3.83 (ddd,  $J = 8.9, 4.1, 1.5$  Hz, 1 H), 3.79 (dd,  $J = 12.6, 6.4$  Hz, 1 H), 3.69 (dd,  $J = 10.4, 8.4$  Hz, 1 H), 3.60 (dd,  $J = 10.8, 2.9$  Hz, 1 H), 2.00 (ddd,  $J = 14.2, 8.4, 6.3$  Hz, 1 H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.14 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 1.034 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.73 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.11 (s, 6 H), 0.06 (s, 6 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  77.8, 77.4, 69.5, 66.6, 45.5, 37.5, 37.0, 26.0, 25.9, 24.0, 18.2, 18.0, 13.5, 11.6, -4.1, -4.1, -4.3, -4.7;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Na}$ : 457.3145, Gefunden: 457.3144.

## Alkohol 90



Zu einer Lösung des Acetals **80** (250 mg, 0.45 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurden bei -78 °C Diisobutylaluminiumhydrid (1.5 M-Lösung in Toluol, 0.9 mL, 1.4 mmol) gegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0 °C erwärmt und 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung wieder auf -78 °C gekühlt und dann mit Methanol (10 mL) verdünnt und mit wässriger, gesättigter Rochellesalzlösung (10 mL) versetzt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (1x30 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 184 mg (0.33 mmol, 74%) des Alkohols **90** erhalten.

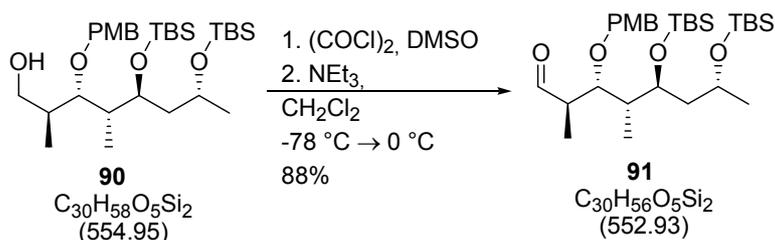
$R_f = 0.62$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = -21.0$  ( $c$  1.11,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 4.60 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H), 4.52 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H), 3.99-3.92 (m, 1 H), 3.90-3.85 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.57 (dd,  $J = 10.9, 4.8$  Hz, 1 H), 3.28 (dd,  $J = 6.8, 4.1$  Hz, 1 H), 2.83 (bs, 0.5 H), 1.98-1.90 (m, 2 H), 1.49-1.37 (m, 2 H), 1.16 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 1.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.07-0.06 (m, 12 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.4, 130.6, 129.7, 114.0, 87.4, 75.6, 71.2, 66.4, 65.2, 55.4, 43.4, 43.2, 36.9, 26.1, 26.0, 25.4, 18.3, 18.2, 15.9, 10.1, -3.3, -3.7, -4.0, -4.3;

**ESI-HRMS** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{NaSi}_2$ : 577.3721, Gefunden: 577.3715.

Aldehyd **91**

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (53  $\mu\text{L}$ , 0.62 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  Dimethylsulfoxid (66  $\mu\text{L}$ , 0.93 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 15 min gerührt und anschließend mit einer Lösung des Alkohols **90** (170 mg, 0.31 mmol) in Dichlormethan (2 mL) versetzt. Nach weiteren 15 min wurde die Lösung auf  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  gebracht und 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Triethylamin (0.2 mL, 1.6 mmol) versetzt, auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Lösung in ein Gemisch aus Methyl-*tert*-butylether und wässriger, gesättigter Ammoniumchloridlösung (1:1, 5 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1x10 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 150 mg (0.3 mmol, 88%) des Aldehyds **91** erhalten.

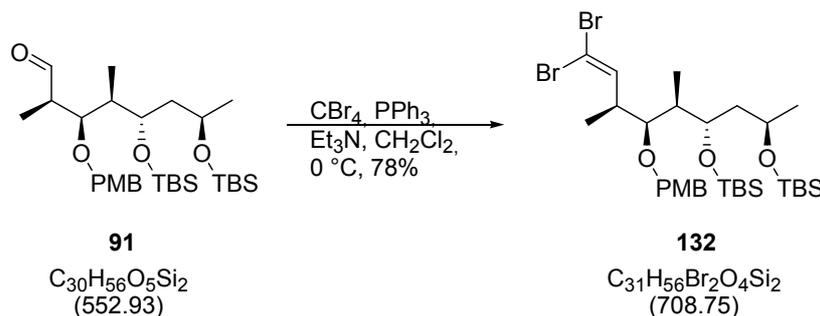
$R_f = 0.50$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -33.2$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.82 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2 H), 7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 4.59 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 4.46 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 4.01-3.95 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.49 (dd,  $J = 5.5, 5.4$  Hz, 1 H), 2.76-2.69 (m, 1 H), 1.97-1.89 (m, 1 H), 1.53 (ddd,  $J = 14.1, 9.4, 1.1$  Hz, 1 H), 1.43 (ddd,  $J = 13.9, 8.9, 2.0$  Hz, 1 H), 1.18 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H), 1.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.09 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.7, 159.3, 130.6, 129.4, 113.9, 83.3, 74.7, 71.4, 66.3, 55.4, 49.4, 43.6, 43.3, 26.1, 26.0, 25.4, 18.2, 18.1, 12.2, 9.6, -3.4, -3.8, -4.1, -4.3;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{NaSi}_2$ : 575.3564, Gefunden: 575.3570.

**Dibromolefin 132**

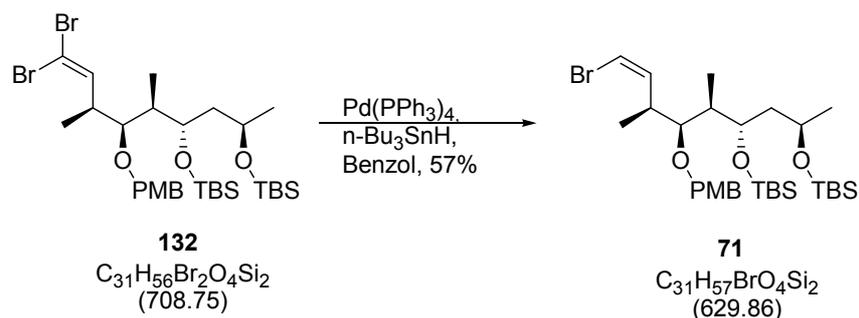
Tetrabrommethan (120 mg, 0.36 mmol) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde zu der Lösung Triphenylphosphin (189 mg, 0.72 mmol) gegeben. Nach 5 min wurde die Lösung erst mit Triethylamin (253  $\mu\text{L}$ , 1.8 mmol) und nach weiteren 5 min mit Aldehyd **8** (50 mg, 0.09 mmol) gelöst in Dichlormethan (5 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 45 min gerührt und anschließend in Hexan (30 mL) gegeben. Der entstandene, weiße Niederschlag wurde über Kieselgel abfiltriert und mit Methyl-*tert*-butylether (50 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 50 mg (0.07 mmol, 78%) des Produkts erhalten.

$R_f = 0.38$  (Essigsäureethylester / n-Hexan 1:20);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.29$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 4.55 (d,  $J = 10.3$ , 1 H), 4.48 (d,  $J = 10.3$ , 1 H), 3.98-3.90 (m, 1 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.15 (dd,  $J = 7.3, 3.07$  Hz, 1 H), 2.75-2.67 (m, 1 H), 1.76 (dq,  $J = 7.0, 3.7$  Hz, 1 H), 1.52-1.41 (m, 2 H), 1.18 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 0.98 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.09 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 159.3, 140.5, 130.9, 129.6, 113.9, 89.0, 83.6, 75.1, 71.2, 66.8, 55.4, 43.9, 43.9, 42.4, 26.2, 26.1, 25.6, 18.3, 18.2, 16.7, 9.7, -3.4, -3.8, -4.1, -4.3$ ;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{Br}_2\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ : 731.1961, Gefunden: 731.1949.

Vinylbromid **71**

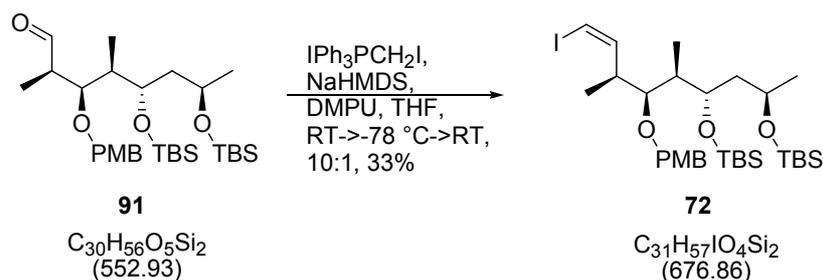
Dibromid **132** (50 mg, 0.07 mmol) und Tetrakis-palladium (4 mg, 3.5  $\mu\text{mol}$ ) wurden in Benzol (2 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit Tributylzinnhydrid (19  $\mu\text{L}$ , 0.071 mmol) versetzt und 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 25 mg (0.04 mmol, 57%) des Vinylbromids **71** erhalten.

$R_f = 0.48$  (Essigsäureethylester / n-Hexan 1:20);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.29$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 4.55 (d,  $J = 10.3$ , 1 H), 4.48 (d,  $J = 10.3$ , 1 H), 3.98-3.90 (m, 1 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.15 (dd,  $J = 7.3, 3.07$  Hz, 1 H), 2.75-2.67 (m, 1 H), 1.76 (dq,  $J = 7.0, 3.7$  Hz, 1 H), 1.52-1.41 (m, 2 H), 1.18 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 0.98 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.09 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 159.3, 140.5, 130.9, 129.6, 113.9, 89.0, 83.6, 75.1, 71.2, 66.8, 55.4, 43.9, 43.9, 42.4, 26.2, 26.1, 25.6, 18.3, 18.2, 16.7, 9.7, -3.4, -3.8, -4.1, -4.3$ ;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{H}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{58}\text{BrO}_4\text{Si}_2$ : 629.3066, Gefunden: 629.3057

Vinyljodid **72**

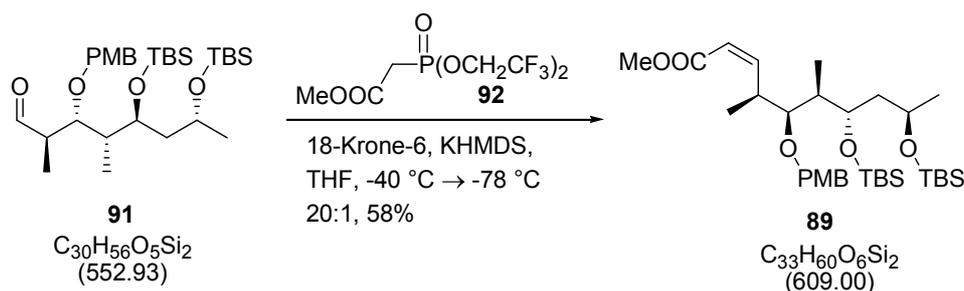
Das Phosphoniumsalz (143 mg, 0.27 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (2 mL) suspendiert und langsam mit Natriumhexamethyldisilazan (135  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol) versetzt. Nach 5 min wurde die Suspension auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und Dimethylpropylenurea (165  $\mu\text{L}$ , 1.37 mmol) zugegeben. Nach 15 min wurde der Aldehyd **91** (100 mg, 0.18 mmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) dazugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  weitergerührt. Anschließend wurde auf RT erwärmt und mit Hexan (15 mL) verdünnt. Der Feststoff wurde über Kieselgel abfiltriert und mit Hexan (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit wässriger, gesättigter Ammoniumchloridlösung (2x10 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert, das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 40 mg (0.06 mmol, 74%) des Vinyljodids **72** erhalten.

$R_f = 0.28$  (Essigsäureethylester / n-Hexan 1:50);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.29$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 4.55 (d,  $J = 10.3$ , 1 H), 4.48 (d,  $J = 10.3$ , 1 H), 3.98-3.90 (m, 1 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.15 (dd,  $J = 7.3, 3.07$  Hz, 1 H), 2.75-2.67 (m, 1 H), 1.76 (dq,  $J = 7.0, 3.7$  Hz, 1 H), 1.52-1.41 (m, 2 H), 1.18 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 0.98 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.09 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 159.3, 140.5, 130.9, 129.6, 113.9, 89.0, 83.6, 75.1, 71.2, 66.8, 55.4, 43.9, 43.9, 42.4, 26.2, 26.1, 25.6, 18.3, 18.2, 16.7, 9.7, -3.4, -3.8, -4.1, -4.3$ ;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{57}\text{IO}_4\text{Si}_2\text{Na}$ : 699.2749, Gefunden: 699.2738.

Olefin **89**

18-Krone-6 (53 mg, 0.20 mmol) wurde bei RT in Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst. Bei  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  wurde die Reaktionslösung mit Methyl-*P,P*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetat (28  $\mu\text{L}$ , 0.13 mmol) versetzt und anschließend auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Zur Lösung wurden Kaliumhexamethyldisilazid (240  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol) und nach weiteren 15 min der Aldehyd **91** (57 mg, 0.10 mmol) in Tetrahydrofuran (4 mL) dazugegeben. Nach 4 h wurde die Lösung mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (2x5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 35 mg (0.06 mmol, 58%) des Olefins **89** erhalten.

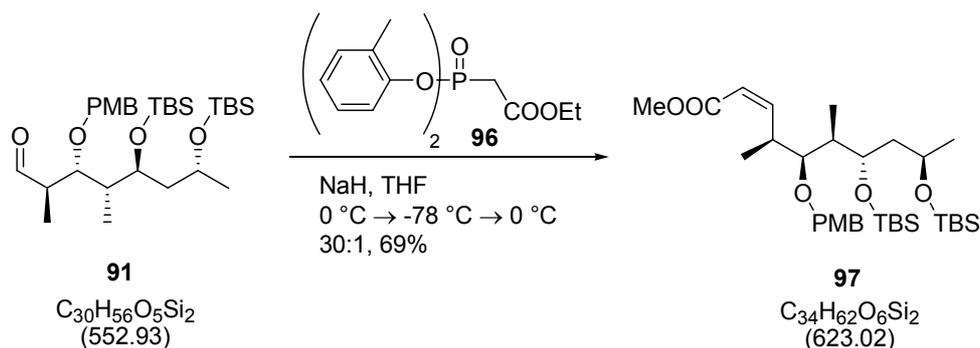
$R_f = 0.60$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 14.5$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.39 (dd,  $J = 11.6, 9.9$  Hz, 1 H), 5.81 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H), 4.57 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1 H), 4.52 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1 H), 3.94-3.89 (m, 1 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.22 (dd,  $J = 6.0, 3.6$  Hz, 1 H), 1.78-1.70 (m, 1 H), 1.59-1.53 (m, 2 H), 1.41 (ddd,  $J = 13.7, 9.1, 4.0$  Hz, 1 H), 1.15 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3 H), 1.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 159.2, 152.7, 131.3, 129.4, 119.4, 113.8, 83.8, 74.3, 72.1, 66.9, 55.4, 51.1, 43.7, 43.5, 37.1, 26.2, 26.1, 25.4, 18.2, 18.2, 17.7, 9.5, -3.6, -3.8, -4.3, -4.3;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{NaSi}_2$ : 631.3826, Gefunden: 631.3823.

Olefin **97**

Bis(*o*-kresyl)phosphonsäureethylester (**96**, 14 mg, 0.044 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Natriumhydrid (2.5 mg, 0.062 mmol, 60%ige Dispersion auf Mineralöl) zugegeben und 15 min bei 0 °C gerührt. Dann wurde auf -78 °C gekühlt und der Aldehyd **91** (27 mg, 0.049 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde während 2 h auf 0 °C aufgewärmt und mit wässriger, gesättigter Ammoniumchloridlösung (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1x10 mL), mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (1x10 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 21 mg (0.03 mmol, 69%) des Olefins **97** erhalten.

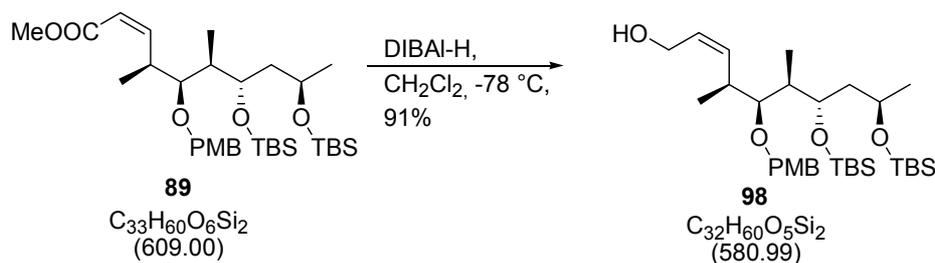
$R_f = 0.29$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:30);

$[\alpha]_D^{23} = +6.5$  ( $c$  1.07,  $\text{CHCl}_3$ );

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.40 (dd,  $J = 11.6, 10.2$  Hz, 1 H), 5.82 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H), 4.57 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1 H), 4.52 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1 H), 4.15 (q, 7.1 Hz, 2 H), 3.95-3.90 (m, 1 H), 3.88-3.83 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.23 (dd,  $J = 5.8, 3.8$  Hz, 1 H), 1.77-1.73 (m, 2 H), 1.57 (ddd,  $J = 14.0, 8.0, 1.9$  Hz, 1 H), 1.41 (ddd,  $J = 13.7, 9.1, 4.1$  Hz, 1 H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.15 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 1.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.6, 166.1, 159.1, 156.3, 152.4, 131.4, 129.4, 119.8, 113.8, 83.8, 74.3, 72.2, 66.9, 59.8, 55.4, 43.7, 37.1, 26.2, 26.1, 25.4, 18.2, 17.7, 14.4, 9.5, -3.6, -3.8, -4.3, -4.3;

**ESI-HRMS** [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] Berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{NaSi}_2$ : 645.3983, Gefunden: 645.3975.

Allylkohol **98**

Der Ester **89** (80 mg, 0.13 mmol) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Zur Lösung wurden danach Diisobutylaluminiumhydrid (260  $\mu\text{L}$ , 0.39 mmol 1.5 M-Lösung in Toluol) gegeben. Nach Umsetzung wurde die Lösung mit Methanol (5 mL) und anschließend mit wässriger, gesättigter Rochellesalzlösung (5 mL) versetzt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x5 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (1x10 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 44 mg (0.08 mmol, 58%) des Alkohols **98** erhalten.

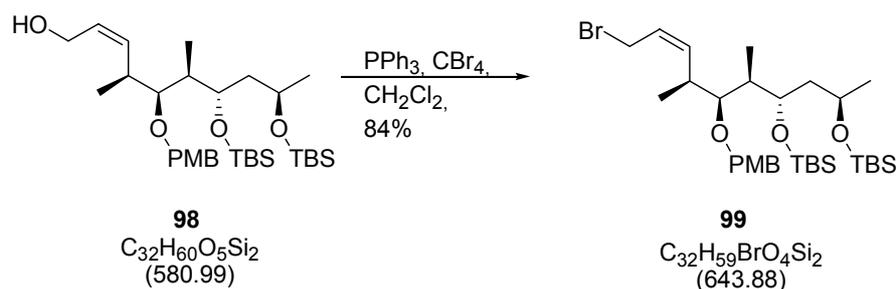
$R_f = 0.35$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:4);

$[\alpha]_D^{23} = +5.1$  ( $c$  1.07,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 5.8 (dt,  $J = 10.8, 6.7$  Hz, 1 H), 5.56 (dd,  $J = 10.4, 10.1$  Hz, 1 H), 4.53 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H), 4.44 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H), 4.18 (ddd,  $J = 12.3, 6.3, 0.3$ ), 4.02-3.89 (m, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.12 (dd,  $J = 7.5, 3.4$  Hz, 1 H), 2.90-2.81 (m, 1 H), 1.98 (bs, 1 H), 1.88-1.81 (m, 1 H), 1.72 (ddd,  $J = 14.0, 9.2, 1.0$  Hz, 1 H), 1.41 (ddd,  $J = 14.3, 9.2, 2.1$  Hz, 1 H), 1.15 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 1.00 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H), 0.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.07 (s, 6 H), 0.05 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 136.0, 130.6, 129.6, 129.4, 113.8, 84.4, 74.1, 73.3, 66.5, 58.8, 55.4, 43.9, 42.4, 36.0, 26.2, 26.1, 25.4, 18.5, 18.3, 18.2, 8.1, -3.4, -3.6, -3.9, -4.3;

**ESI-HRMS** [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{61}\text{O}_5\text{Si}_2$ : 581.4058, Gefunden: 581.4071.

Allylbromid **99**

Der Allylalkohol **98** (20 mg, 0.034 mmol) wurde in Dichlormethan (1 mL) gelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit Triphenylphosphin (18 mg, 0.069 mmol) und Tetrabrommethan (23 mg, 0.069 mmol) versetzt. Nach 1 h bei RT wurde Kieselgel zugefügt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 18 mg (0.028 mmol, 84%) des Produkts **99** erhalten.

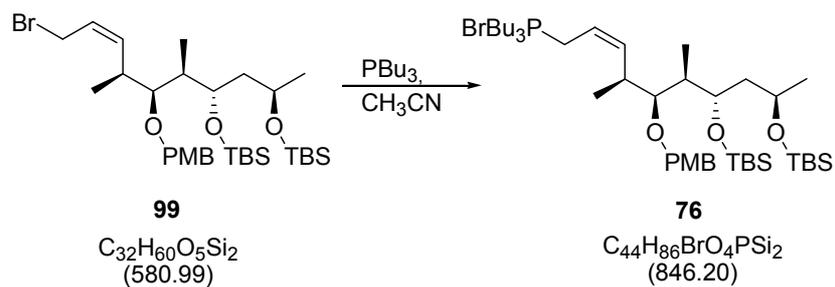
$R_f = 0.32$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:50);

$[\alpha]_D^{23} = +55.4$  ( $c$  0.90,  $CHCl_3$ );

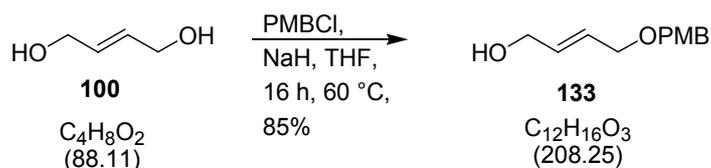
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 5.8 (dt,  $J = 10.3, 7.3$  Hz, 1 H), 5.70 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.54 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H), 4.44 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H), 4.08 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 3.99-3.92 (m, 1 H), 3.86-3.82 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.16 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 1.83-1.76 (m, 1 H), 1.61 (ddd,  $J = 13.8, 9.4, 1.2$  Hz, 1 H), 1.41 (ddd,  $J = 14.2, 9.4, 2.6$  Hz, 1 H), 1.16 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H), 0.05 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.1, 137.8, 131.3, 129.4, 125.8, 113.8, 84.2, 74.3, 72.4, 66.5, 55.4, 43.7, 42.8, 35.8, 27.9, 26.2, 26.1, 25.5, 18.3, 18.2, 18.0, 9.1, -3.3, -3.7, -4.0, -4.2;

**ESI-HRMS**  $[M+H]^+$  Berechnet für  $C_{32}H_{60}BrO_4Si_2$ : 643.3214, Gefunden: 643.3218.

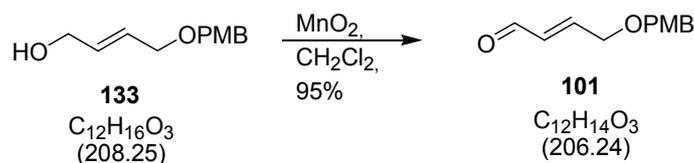
**Phosphoniumsalz 76**

Das Allylbromid **99** (10 mg, 0.016 mmol) wurde in Acetonitril (1 mL) gelöst und mit Tributylphosphin (38  $\mu$ L, 0.16 mmol) versetzt. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **76** wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

**Mono-geschützter Alkohol 133**

Natriumhydrid (4.48 g, 111.9 mmol, 60%ige Dispersion auf Mineralöl) wurde in einem Tetrahydrofuran/DMSO-Gemisch (4:1, 250 mL) suspendiert. Zu der Suspension wurde eine Lösung von Diol **100** (5.8 g, 65.8 mmol) in Tetrahydrofuran (130 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 30 min gerührt und dann mit einer Lösung von *para*-Methoxybenzylchlorid (10.7 mL, 78.7 mmol) in Tetrahydrofuran (130 mL) versetzt. Die Mischung wurde 16 h bei 60 °C gerührt, auf RT gebracht und vorsichtig mit Wasser (500 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x100 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (1x200 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 11.7 g (56.2 mmol, 85%) des Produkts **133** erhalten.

$R_f = 0.31$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

**Aldehyd 101**

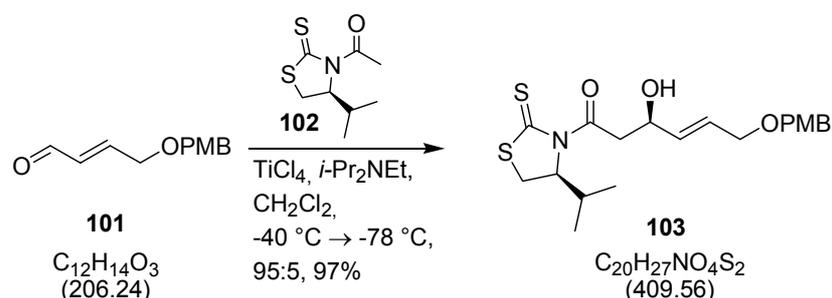
Der Allylalkohol **133** (4.1 g, 19.2 mmol) wurde in Dichlormethan (250 mL) gelöst und mit Braunstein versetzt (33.4 g, 384.1 mmol). Nach 30 min wurde über Kieselgel abfiltriert. Es wurden 3.8 g (18.2 mmol, 95 %) des Aldehyds **101** erhalten.

$R_f = 0.39$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:9);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.59 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.86 (dt,  $J = 15.8, 4.2$  Hz, 1 H), 6.40 (ddt,  $J = 15.8, 7.9, 1.9$  Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.28 (dd,  $J = 4.1, 2.1$  Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.5, 159.6, 153.4, 131.9, 129.6, 129.5, 114.0, 72.8, 68.4, 55.4.

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.

Aldolprodukt **103**

Das *N*-Acetylthiazolidinethion **102** (6.4 g, 31.3 mmol) wurde in Dichlormethan (70 mL) gelöst und auf -40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Titan(IV)chlorid (3.7 ml, 33.1 mmol) und nach 5 min Hünig Base (5.5 ml, 33.1 mmol) zugegeben. Nach 2 h bei -40 °C wurde die Mischung auf -78 °C abgekühlt und mit Aldehyd **101** (3.8 g, 18.4 mmol) in Dichlormethan (15 mL) versetzt. Nach 20 min wurde die Mischung in Phosphatpuffer (200 ml, 0.1 M, pH 7) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 7.3 g (17.8 mmol, 97%) des Produkts **103** erhalten.

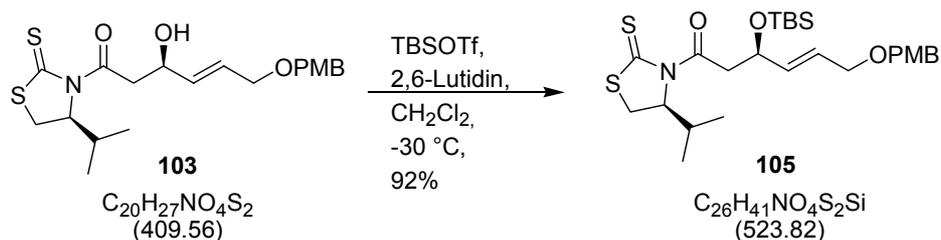
$R_f = 0.27$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = +197.5$  ( $c$  1.08,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 5.91 (dt,  $J = 15.6, 4.9$  Hz, 1 H), 5.84 (dd,  $J = 15.7, 5.1$  Hz, 1 H), 5.14 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 4.72-4.68 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.01 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.64 (dd,  $J = 17.6, 2.9$  Hz, 1 H), 3.51 (dd,  $J = 11.4, 8.0$  Hz, 1 H), 3.33 (dd,  $J = 17.6, 8.7$  Hz, 1 H), 3.02 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H), 2.36 (sext,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 1.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 0.98 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.1, 172.6, 159.4, 133.3, 130.4, 129.6, 128.0, 113.9, 72.1, 71.5, 69.8, 68.3, 55.4, 45.3, 31.0, 30.8, 19.2, 18.0;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$ : 432.1279, Gefunden: 432.1279.

**TBS-Ether 105**

Das Aldolprodukt **103** (7.2 g, 17.6 mmol) wurde in Dichlormethan (80 mL) gelöst, auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und mit 2,6-Lutidin (4.1 mL, 35.2 mmol) versetzt. Über einen Zeitraum von 1 h wurde *tert*-Butylsilyltriflat (6.1 mL, 26.4 mmol) zugegeben. Nach weiteren 30 min wurde die Lösung mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (1x100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 8.5 g (16.2 mmol, 92%) des TBS-Ethers **105** erhalten.

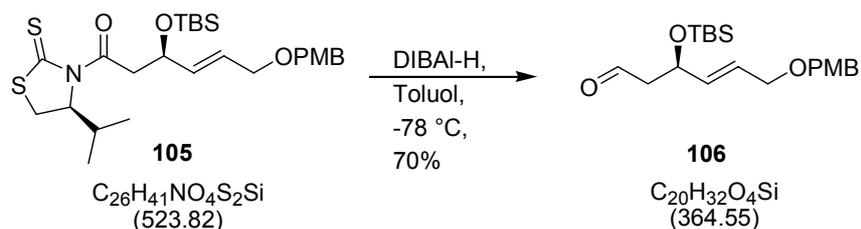
$R_f = 0.33$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_D^{23} = +198.3$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 5.78-5.77 (m, 2 H), 5.01 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 4.79-4.75 (m, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.99-3.98 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.70 (dd,  $J = 16.6, 8.4$  Hz, 1 H), 3.48 (dd,  $J = 11.3, 7.9$  Hz, 1 H), 3.14 (dd,  $J = 16.4, 4.4$  Hz, 1 H), 3.00 (dd,  $J = 11.6, 0.7$  Hz, 1 H), 2.37 (sext,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 1.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 0.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 0.86 (s, 9 H), 0.06 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.0, 171.3, 159.3, 135.3, 130.5, 129.5, 127.3, 113.9, 71.9, 71.8, 70.0, 69.8, 55.4, 46.4, 31.0, 30.9, 26.0, 19.3, 18.2, 18.0, -4.1, -4.8;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{H}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Si}$ : 524.2325, Gefunden: 524.2323.

Aldehyd **106**

Das Thiazolidinthion **105** (2.4 g, 4.60 mmol) wurde in Toluol (90 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Die Lösung wurde mit Diisobutylaluminiumhydrid (11.5 mL, 11.5 mmol 1.0 M-Lösung in Toluol) versetzt und 1 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde mit Methanol (50 mL) und mit wässriger, gesättigter Rochellesalzlösung (50 mL) versetzt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (2x70 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (1x70 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 1.36 g (3.73 mmol, 70%) des Aldehyds **106** erhalten.

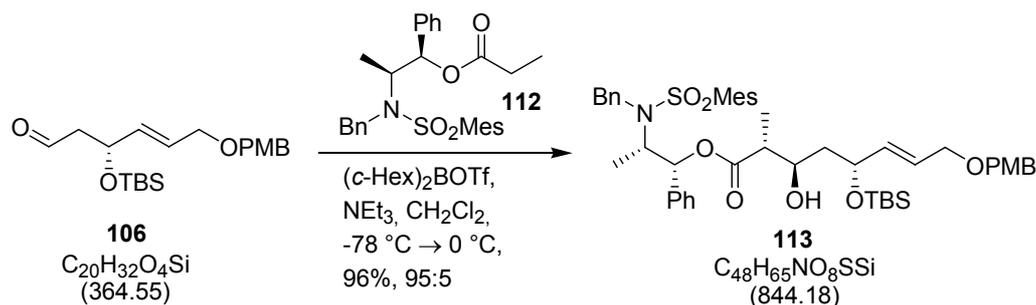
$R_f = 0.30$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:5);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +15.4$  ( $c$  0.92,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.77 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 5.81 (dt,  $J = 15.7, 4.4$  Hz, 1 H), 5.76 (dd,  $J = 15.5, 4.6$  Hz, 1 H), 4.69 (dt,  $J = 6.8, 4.9$  Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 3.99 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.62 (ddd,  $J = 15.8, 6.8, 2.7$  Hz, 1 H), 2.53 (ddd,  $J = 15.8, 5.0, 2.1$  Hz, 1 H), 0.88 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.7, 159.4, 134.5, 130.4, 129.5, 127.5, 114.0, 72.0, 70.0, 69.6, 68.7, 55.4, 51.5, 25.9, 18.2, -4.1, -4.8;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SiNa}$ : 387.1968, Gefunden: 387.1965.

**Aldolprodukt 113**

Das Norephedrin-Derivat **112** (1.53 g, 3.20 mmol) wurde in Dichlormethan (40 mL) gelöst, mit Triethylamin (1.08 mL, 7.68 mmol) versetzt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurde Di-*cyclo*-hexylbortriflat (7.68 mL, 7.68 mmol, 1 M in Hexan) dazugegeben und 2 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung mit einer Lösung des Aldehyds **106** (1.4 g, 3.84 mmol) in Dichlormethan (10 mL) versetzt und weitere 60 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 60 min bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Phosphatpuffer (10 ml, 0.1 M, pH 7), Methanol (20 mL) und wässriger Wasserstoffperoxidlösung (2 mL, 30%) versetzt. Das Gemisch wurde für 16 h bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x20 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 2.6 g (3.08 mmol, 96%) des Produkts **113** erhalten.

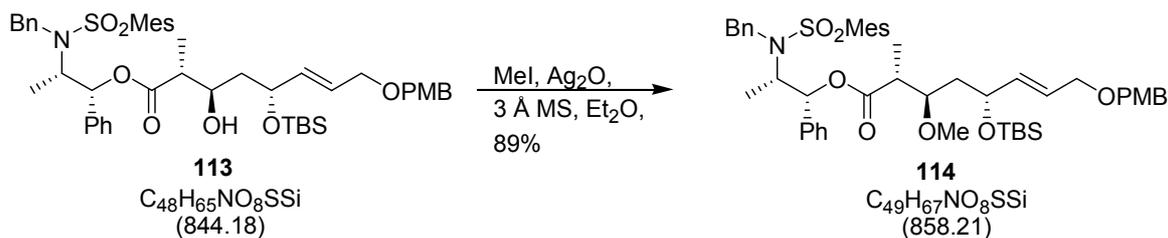
$R_f = 0.29$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:4);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +18.0$  ( $c$  1.12,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 7.25-7.13 (m, 7 H), 6.89-6.87 (m, 5 H), 6.82 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2 H), 5.79-5.73 (m, 3 H), 4.81 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H), 4.58 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 4.52 (q,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 4.06 (qd,  $J = 6.8, 4.4$  Hz, 1 H), 3.99-3.98 (m, 2 H), 3.97-3.94 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.36 (bs, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 2.49 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 1.61 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2 H), 1.15 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.08 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.1, 159.3, 142.6, 140.4, 138.9, 138.5, 135.1, 133.6, 132.3, 130.5, 129.5, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 127.2, 127.1, 126.1, 113.9, 78.2, 71.8, 71.0, 70.2, 69.8, 56.9, 55.4, 48.4, 46.2, 41.0, 35.7, 26.0, 25.6, 24.3, 23.1, 21.0, 18.2, 13.7, 13.6, -4.2, -5.0;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{48}\text{H}_{65}\text{NO}_8\text{SSiNa}$ : 866.4098, Gefunden: 866.4084.

**Methylether 114**

Das Aldolprodukt **113** (307 mg, 0.36 mmol) wurde zu Molsieb (3Å) gegeben und in Diethylether (5 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit Silber(I)oxid (843 mg, 3.64 mmol) und Methyljodid (400 µL, 5.46 mmol) versetzt und unter Lichtausschluss 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde über Kieselgel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 278 mg (0.32 mmol, 89%) des Produkts erhalten.

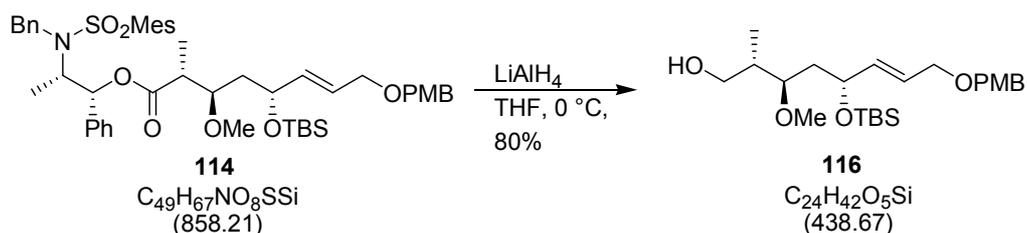
$R_f = 0.33$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:4);

$[\alpha]_D^{23} = +25.9$  ( $c$  0.96,  $CHCl_3$ );

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.34 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 7.25-7.16 (m, 5 H), 7.14-7.11 (m, 2 H), 6.89-6.87 (m, 5 H), 6.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 5.79 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 5.67 (dt,  $J = 15.6, 5.3$  Hz, 1 H), 5.59 (dd,  $J = 15.5, 6.7$  Hz, 1 H), 4.79 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H), 4.55 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.29 (ddd,  $J = 8.4, 6.7, 3.6$  Hz, 1 H), 4.11-4.06 (m, 1 H), 3.95 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.65 (ddd,  $J = 8.3, 6.4, 2.8$  Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 2.70 (dq,  $J = 6.9, 6.8$  Hz, 1 H), 2.45 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 1.50 (ddd,  $J = 13.9, 8.1, 3.8$  Hz, 1 H), 1.45 (ddd,  $J = 13.9, 8.6, 3.3$  Hz, 1 H), 1.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.03 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.1, 159.3, 142.6, 140.5, 138.8, 138.4, 136.9, 133.5, 132.3, 130.6, 129.4, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.3, 126.6, 126.5, 113.9, 78.3, 77.9, 71.8, 70.0, 69.9, 57.4, 56.8, 55.4, 48.2, 42.8, 40.4, 26.1, 23.1, 21.0, 18.3, 14.2, 11.7, -3.6, -4.6;

**ESI-HRMS**  $[M+NH_4^+]$  Berechnet für  $C_{49}H_{71}N_2O_8SSi$ : 875.4700, Gefunden: 875.4697.

Alkohol **116**

Der Ester **114** (209 mg, 0.24 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Lithiumaluminiumhydrid (26 mg, 0.68 mmol) wurde hinzugefügt und bei 0 °C 1 h weitergerührt. Dann wurde die Lösung vorsichtig mit wässriger, gesättigter Natriumsulfatlösung (5 mL) versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (2x5 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 84 g (0.19 mmol, 80%) des Alkohols **116** erhalten.

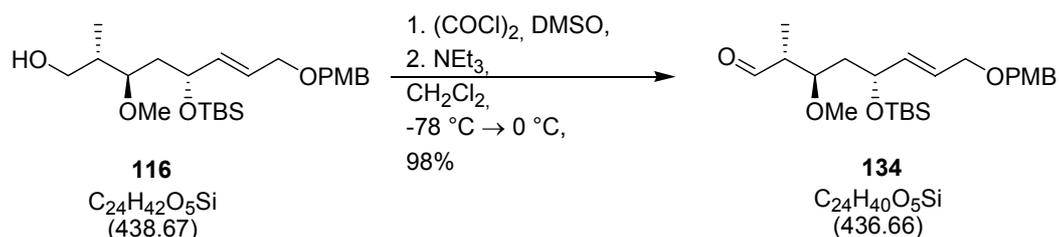
$R_f = 0.31$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:4);

$[\alpha]_D^{23} = +16.3$  ( $c$  1.08,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 5.76-5.66 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 4.32 (dd,  $J = 12.0, 5.3$  Hz, 1 H), 3.97 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.61 (dd,  $J = 10.9, 5.1$  Hz, 1 H), 3.52 (dd,  $J = 10.9, 6.4$  Hz, 1 H), 3.45 (dd,  $J = 11.3, 4.9$  Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 2.40 (bs, 1 H), 2.00-1.94 (m, 1 H), 1.60-1.57 (m, 2 H), 0.91-0.90 (m, 12 H), 0.08 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3, 136.9, 130.5, 129.4, 126.5, 113.9, 80.8, 71.8, 70.4, 69.9, 65.9, 57.5, 55.4, 40.5, 37.6, 26.1, 18.2, 12.7, -3.6, -4.6;

**ESI-HRMS** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{SiNa}$ : 461.2699, Gefunden: 461.2703.

**Aldehyd 134**

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (38  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol) in Dichlormethan (8 mL) wurden bei  $-78 ^\circ\text{C}$  Dimethylsulfoxid (47  $\mu\text{L}$ , 0.66 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 15 min gerührt und anschließend mit einer Lösung des Alkohols **116** (96 mg, 0.22 mmol) in Dichlormethan (2 mL) versetzt. Nach weiteren 15 min wurde die Lösung auf  $-45 ^\circ\text{C}$  gebracht und 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Triethylamin (155  $\mu\text{L}$ , 1.10 mmol) versetzt, auf  $0 ^\circ\text{C}$  erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Lösung in ein Gemisch aus Methyl-*tert*-butylether und wässriger, gesättigter Ammoniumchloridlösung (1:1, 10 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1x10 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 94 mg (0.21 mmol, 98%) des Aldehyds **134** erhalten.

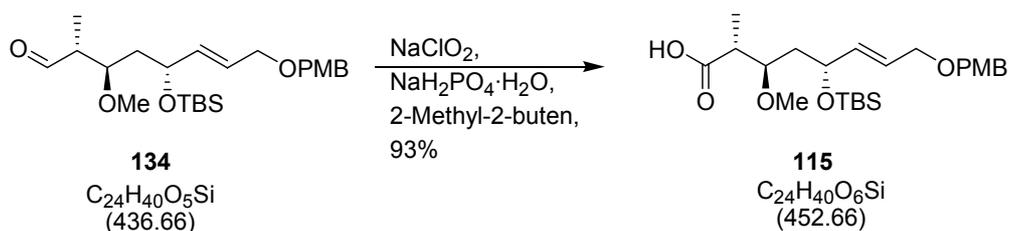
$R_f = 0.27$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:4);

$[\alpha]_D^{23} = -4.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.69 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H), 7.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 5.72 (dt,  $J = 15.5, 4.8$  Hz, 1 H), 5.66 (dd,  $J = 15.7, 5.9$  Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 4.34 (ddd,  $J = 9.3, 6.2, 2.9$  Hz, 1 H), 3.96 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2 H), 3.85 (ddd,  $J = 9.5, 4.6, 2.6$  Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 2.79 (ddq,  $J = 6.6, 5.1, 1.4$  Hz, 1 H), 1.62 (ddd,  $J = 14.2, 9.4, 3.0$  Hz, 1 H), 1.39 (ddd,  $J = 14.3, 9.5, 2.5$  Hz, 1 H), 1.06 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.8, 159.3, 136.6, 130.5, 129.4, 126.7, 113.9, 76.9, 71.8, 69.9, 69.7, 57.1, 55.4, 48.8, 40.8, 26.0, 18.2, 8.4, -3.6, -4.7;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa}$ : 459.2543, Gefunden: 459.2541.

Säure **115**

Der Aldehyd **134** (640 mg, 1.47 mmol) wurde in *tert*-Butanol (50 mL) gelöst und mit einer Lösung von 2-Methyl-2-buten in Tetrahydrofuran (40 mL, 80 mmol, 2 M) versetzt. Zu der Reaktionslösung wurde eine Lösung aus Natriumchlorit (1.19 g, 13.19 mmol) und Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (2.03 g, 14.70 mmol) in Wasser (30 mL) gegeben. Die Lösung wurde 60 min bei RT gerührt. Dann wurde die Lösung mit Phosphatpuffer (100 ml, 0.1 M, pH 7) und mit Dichlormethan (5x50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wurden 620 mg (1.37 mmol, 93%) des Rohprodukts **115** erhalten.

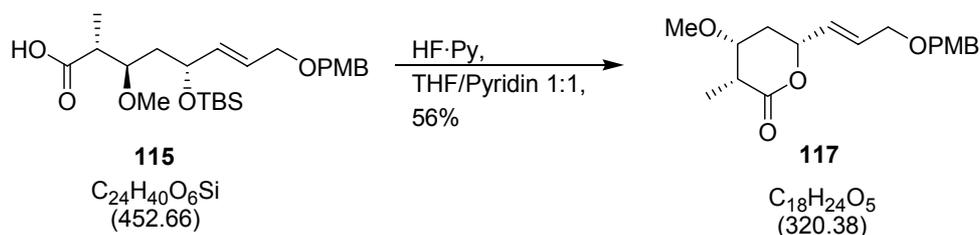
$R_f = 0.27$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:4);

$[\alpha]_D^{23} = +8.7$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 5.73 (dt,  $J = 15.4, 4.8$  Hz, 1 H), 5.68 (dd,  $J = 15.5, 5.3$  Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 4.33 (ddd,  $J = 8.8, 5.2, 3.5$  Hz, 1 H), 3.97 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.78 (ddd,  $J = 9.0, 5.0, 2.9$  Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.90 (dq,  $J = 7.0, 5.0$  Hz, 1 H), 1.59 (ddd,  $J = 14.3, 9.1, 3.5$  Hz, 1 H), 1.52 (ddd,  $J = 14.3, 9.0, 2.8$  Hz, 1 H), 1.10 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.8, 158.7, 136.4, 130.9, 128.8, 127.2, 114.2, 76.5, 72.3, 70.5, 69.9, 57.6, 48.1, 44.7, 41.5, 27.2, 18.5, 6.4, -3.4, -4.5;

**ESI-HRMS** [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] Berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa}$ : 459.2543, Gefunden: 459.2541.

**Lacton 117**

Die Säure **115** (10 mg, 22.1  $\mu\text{mol}$ ) wurde in Tetrahydrofuran (0.25 mL) gelöst und Pyridin (0.25 mL) zugegeben. Die Lösung wurde mit Fluorwasserstoff-Pyridinkomplex (~70% Fluorwasserstoff, ~30% Pyridin, 0.4 mL, 15.3 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei RT gerührt und anschließend in wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (5x5 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Ammoniumchloridlösung (5 mL) und wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 4 mg (12.5  $\mu\text{mol}$ , 56%) des Lactons **117** erhalten.

$R_f$  = (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:4);

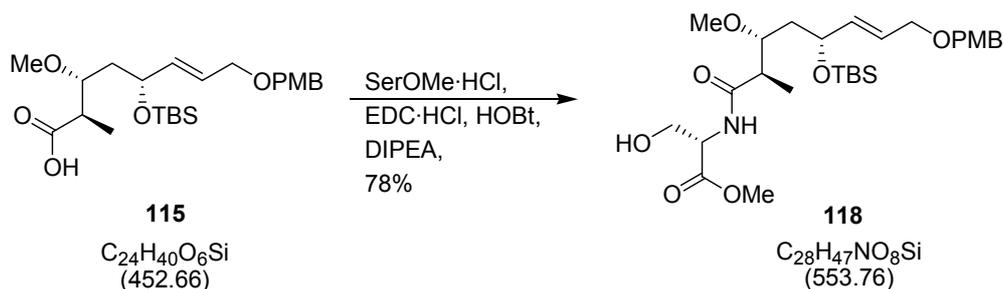
$[\alpha]_D^{23} = -14.2$  ( $c$  0.30,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 5.91 (dt,  $J = 15.5, 5.2$  Hz, 1 H), 5.82 (dd,  $J = 15.7, 6.0$  Hz, 1 H), 4.75 (ddd,  $J = 10.6, 5.3, 5.3$  Hz, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.02 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.73 (ddd,  $J = 6.8, 4.6, 4.6$  Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.75 (dq,  $J = 6.8, 4.6$  Hz, 1 H), 2.25 (ddd,  $J = 14.5, 6.9, 4.4$  Hz, 1 H), 1.87 (ddd,  $J = 14.6, 11.2, 4.6$  Hz, 1 H), 1.28 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5, 159.4, 130.2, 130.1, 129.6, 129.5, 114.0, 76.2, 75.9, 72.3, 69.4, 56.8, 55.4, 39.6, 34.0, 11.5;

**ESI-HRMS** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ : 343.1521, Gefunden: 343.1533.

## Amid 118



Die Säure **115** (620 mg, 1.37 mmol) wurde in Dichlormethan (20 mL) gelöst und mit L-Serinmethylesterhydrochlorid (320 mg, 2.06 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (185 mg, 1.37 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (290 mg, 1.51 mmol) und Di-*iso*-propylethylamin (566  $\mu\text{L}$ , 3.43 mmol) zugegeben und auf RT erwärmt. Die Lösung wurde 60 min bei dieser Temperatur gerührt, dann mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) versetzt und weitere 120 min gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wässriger Citronensäurelösung (50 mL, 1 M) und wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 595 mg (1.08  $\mu\text{mol}$ , 78%) des Amids erhalten.

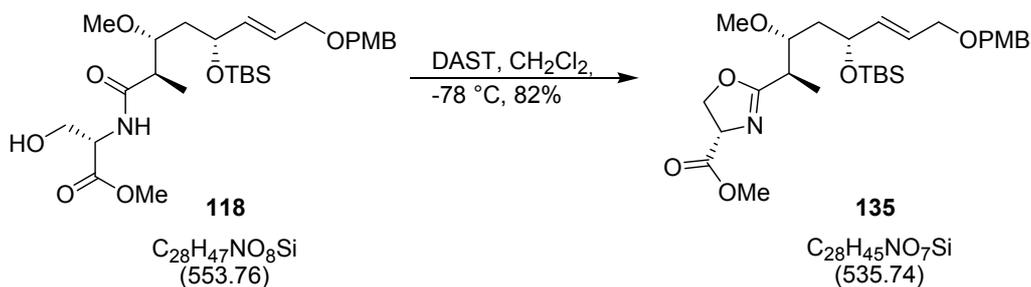
$R_f = 0.33$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 3:1);

$[\alpha]_D^{23} = +10.6$  ( $c$  1.80,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.83 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 5.72 (dt,  $J = 15.6, 5.0$  Hz, 1 H), 5.66 (dd,  $J = 15.7, 5.8$  Hz, 1 H), 4.66 (dt,  $J = 7.3, 3.7$  Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 4.33 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 3.97 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2 H), 3.92-3.90 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.55 (q,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.77 (bs, 1 H), 2.60 (quint,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 1.64 (dd,  $J = 6.3, 6.0$  Hz, 1 H), 1.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.8, 171.1, 159.3, 136.5, 130.5, 129.4, 127.0, 113.9, 79.6, 71.9, 70.3, 69.9, 63.4, 58.5, 55.4, 54.9, 52.8, 45.1, 41.0, 26.1, 18.3, 13.4, -3.6, -4.5;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{H}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{NO}_8\text{Si}$ : 554.3149, Gefunden: 554.3150.

**Oxazolin 135**

Das Amid **118** (580 mg, 1.05 mmol) wurde in Dichlormethan (10 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Die Lösung wurde anschließend mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (166  $\mu\text{L}$ , 1.26 mmol) und 60 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Dann wurde Kaliumcarbonat (218 mg, 1.58 mmol) und wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 460 mg (0.86 mmol, 82%) des Oxazolins **135** erhalten.

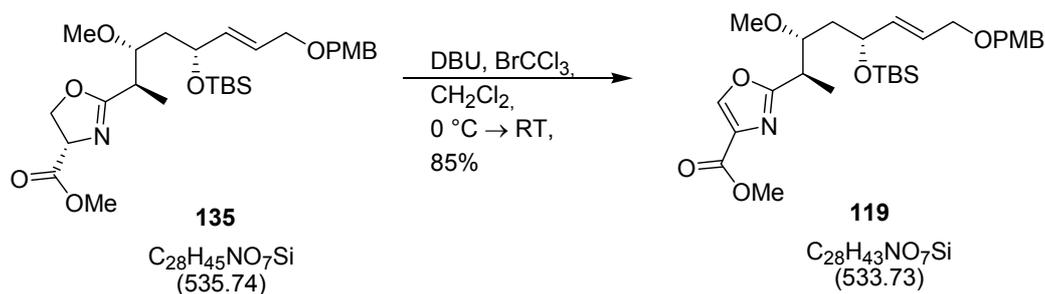
$R_f = 0.31$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = +38.3$  ( $c$  1.09,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 5.71 (dt,  $J = 16.0, 5.3$  Hz, 1 H), 5.66 (dd,  $J = 15.5, 5.3$  Hz, 1 H), 4.73 (dd,  $J = 10.2, 7.9$  Hz, 1 H), 4.51 (dd,  $J = 8.5, 7.9$  Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.37 (dd,  $J = 10.4, 8.7$  Hz, 1 H), 4.33 (ddd,  $J = 8.8, 4.9, 3.3$  Hz, 1 H), 3.96 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.75 (ddd,  $J = 9.8, 4.5, 2.1$  Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 2.60 (dq,  $J = 6.9, 4.8$  Hz, 1 H), 1.56 (ddd,  $J = 14.2, 10.1, 3.2$  Hz, 1 H), 1.47 (ddd,  $J = 14.2, 9.4, 2.2$  Hz, 1 H), 1.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9, 171.8, 159.3, 137.0, 130.6, 129.4, 126.3, 113.9, 78.0, 71.7, 70.0, 69.7, 69.4, 68.1, 57.1, 55.4, 52.7, 39.9, 35.2, 26.0, 18.2, 10.7, -3.6, -4.8;

**ESI-HRMS** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_7\text{SiNa}$ : 558.2863, Gefunden: 558.2864.

**Oxazol 119**

Das Oxazolin **135** (460 mg, 0.86 mmol) wurde in Dichlormethan (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde die Lösung mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0.]undec-7-en (282 µL, 1.89 mmol) versetzt. Es wurde 15 min gerührt und anschließend Bromdichlormethan (94 µL, 0.95 mmol) zugefügt. Die Reaktionslösung wurde dann 16 h bei RT gerührt. Dann wurde wässrige, gesättigte Ammoniumchloridlösung (20 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Methyl-*tert*-butylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 388 mg (0.73 mmol, 85%) des Oxazols **119** erhalten.

$R_f = 0.26$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:2);

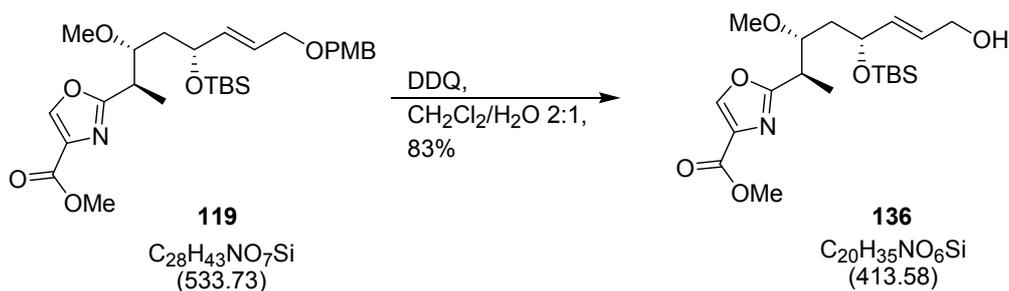
$[\alpha]_D^{23} = +22.9$  ( $c$  1.10,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (s, 1 H), 7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 5.71 (dt,  $J = 15.5, 5.1$  Hz, 1 H), 5.64 (dd,  $J = 15.5, 6.0$  Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.31 (ddd,  $J = 9.3, 6.4, 2.7$  Hz, 1 H), 3.94 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.78 (ddd,  $J = 10.2, 4.8, 1.7$  Hz, 1 H), 3.47 (dq,  $J = 6.9, 5.1$  Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 1.58 (ddd,  $J = 14.2, 10.1, 2.9$  Hz, 1 H), 1.37-1.31 (m, 1 H), 1.36 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 162.0, 159.3, 144.1, 136.7, 133.3, 130.6, 129.4, 126.5, 113.9, 79.0, 71.8, 69.9, 69.7, 57.4, 55.4, 52.2, 40.1, 35.9, 26.0, 18.2, 11.2, -3.6, -4.7;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{H}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{NO}_7\text{Si}$ : 534.2882, Gefunden: 534.2887.

## Alkohol 136



Das Oxazol **119** (100 mg, 0.19 mmol) wurde in Dichlormethan (1 mL) gelöst und mit Wasser (0.5 mL) versetzt. Zu der Lösung wurde 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (85 mg, 0.37 mmol) dazu gefügt. Nachdem 60 min bei RT gerührt wurde, wurde die Lösung mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x5 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 64 mg (0.16 mmol, 83%) des Alkohols **136** erhalten.

$R_f = 0.33$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

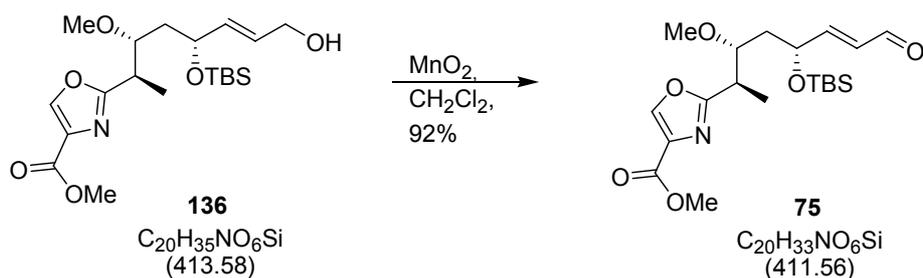
$[\alpha]_D^{23} = +20.3$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (s, 1 H), 5.71 (ddt,  $J = 15.9, 5.3, 0.1$  Hz, 1 H), 5.58 (dd,  $J = 15.5, 6.7$  Hz, 1 H), 4.26 (ddd,  $J = 8.8, 6.9, 2.1$  Hz, 1 H), 4.07 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.76 (ddd,  $J = 9.7, 4.6, 2.1$  Hz, 1 H), 3.43 (dq,  $J = 7.1, 4.7$  Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 1.67 (bs, 1 H), 1.54 (ddd,  $J = 14.2, 9.9, 2.9$  Hz, 1 H), 1.34-1.28 (m, 1 H), 1.31 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 0.02 (s, 3 H), -0.04 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 161.9, 144.0, 135.2, 133.2, 128.8, 78.9, 69.5, 63.1, 57.4, 52.2, 40.0, 35.9, 26.0, 18.1, 11.3, -3.7, -4.8;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{H}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_6\text{Si}$ : 414.2312, Gefunden: 414.2319.

## Aldehyd 75



Der Alkohol **136** (60 mg, 0.15 mmol) wurde in Dichlormethan (1 mL) gelöst und mit Braunstein (252 mg, 2.90 mmol) versetzt. Nach 30 min wurde über Celite abfiltriert. Es wurden 55 mg (0.13 mmol, 92%) des Aldehyds **75** erhalten.

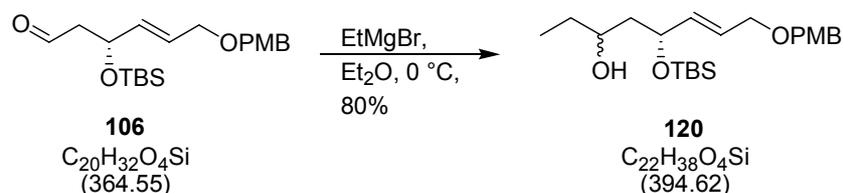
$R_f$  = (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = +19.3$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.52 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 6.72 (dd,  $J = 15.7$ , 5.1 Hz, 1 H), 6.19 (ddd,  $J = 15.7$ , 7.9, 1.4 Hz, 1 H), 4.54-4.50 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.80 (ddd,  $J = 10.2$ , 4.4, 1.7 Hz, 1 H), 3.50 (dq,  $J = 7.1$ , 4.5 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 1.66 (ddd,  $J = 13.9$ , 10.3, 3.3 Hz, 1 H), 1.36 (ddd,  $J = 14.4$ , 9.1, 1.6 Hz, 1 H), 1.34 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H), -0.03 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.6, 166.4, 161.8, 160.0, 144.1, 133.4, 130.7, 78.5, 68.8, 57.1, 52.3, 38.9, 35.4, 25.9, 18.1, 10.7, -4.1, -4.9;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{H}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_6\text{Si}$ : 412.2155, Gefunden: 412.2156.

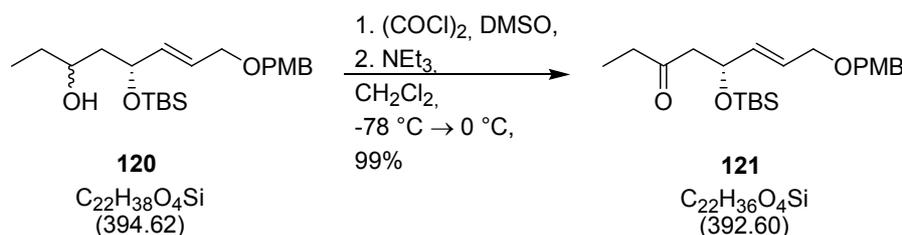
**Alkohol 120**

Der Aldehyd **106** (200 mg, 0.55 mmol) wurde in Diethylether (5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die Lösung wurde mit Ethylmagnesiumbromid (0.22 mL, 0.66 mmol, 3 M Lösung in Diethylether) versetzt und 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde wässrige, gesättigte Ammoniumchloridlösung (5 mL) dazugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Methyl-*tert*-butylether (2x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (1x15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 178 mg (0.45 mmol, 82%) des Produkts erhalten.

$R_f = 0.35$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:5);

**ESI-HRMS**  $[M+Na^+]$  Berechnet für  $C_{22}H_{38}O_4SiNa$ : 417.2437, Gefunden: 417.2433.

Der Alkohol wurde ohne weitere Analyse umgesetzt.

**Keton 121**

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (174  $\mu\text{L}$ , 2.02 mmol) in Dichlormethan (30 mL) wurden bei  $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$  Dimethylsulfoxid (215  $\mu\text{L}$ , 3.03 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 15 min gerührt und anschließend mit einer Lösung des Alkohols **120** (369 mg, 0.94 mmol) in Dichlormethan (10 mL) versetzt. Nach weiteren 15 min wurde die Lösung auf  $-45 \text{ } ^\circ\text{C}$  gebracht und 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Triethylamin (708  $\mu\text{L}$ , 5.05 mmol) versetzt, auf  $0 \text{ } ^\circ\text{C}$  erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Lösung in ein Gemisch aus Methyl-*tert*-butylether und wässriger, gesättigter Ammoniumchloridlösung (1:1, 50 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1x50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 364 mg (0.93 mmol, 99%) des Ketons **121** erhalten.

$R_f = 0.28$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

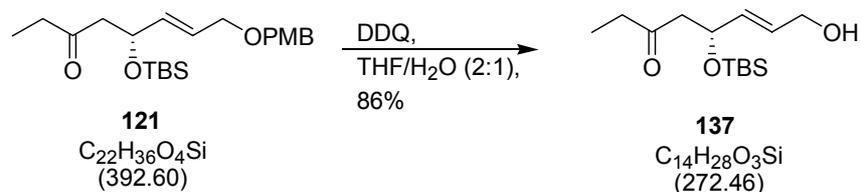
$[\alpha]_D^{23} = +28.1$  ( $c$  1.06,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 5.77 (dt,  $J = 15.8, 5.0$  Hz, 1 H), 5.73 (dd,  $J = 15.7, 5.1$  Hz, 1 H), 4.65 (dt,  $J = 8.1, 5.0$  Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.00 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.71 (dd,  $J = 14.8, 8.0$  Hz, 1 H), 2.48 (qd,  $J = 7.2, 1.3$  Hz, 2 H), 2.44 (dd,  $J = 15.2, 4.3$  Hz, 1 H), 2.44 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.03 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.8, 159.3, 135.5, 130.5, 129.5, 126.8, 113.9, 71.8, 69.9, 69.8, 55.4, 50.8, 38.1, 26.0, 18.2, 7.6, -4.2, -4.9;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ : 415.2281, Gefunden: 415.2297.

## Alkohol 137



Das Keton **121** (65 mg, 0.17 mmol) wurde in einem Tetrahydrofuran/Wasser-Gemisch (2 mL, 2:1) gelöst und Dichlordicyanbenzochinon (75 mg, 0.33 mmol) hinzugefügt. Nach 60 min wurde die Reaktionsmischung mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1x10 mL), mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung (1x10 mL) gewaschen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 40 mg (0.15 mmol, 86%) des Alkohols **137** erhalten.

$R_f = 0.27$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

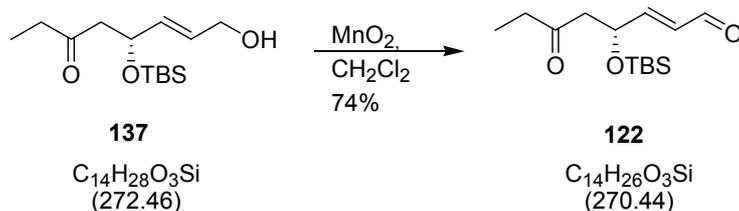
$[\alpha]_D^{23} = +26.7$  ( $c$  1.17,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.70 (dt,  $J = 15.7, 5.0$  Hz, 1 H), 5.69 (dd,  $J = 15.4, 5.8$  Hz, 1 H), 4.66-4.61 (m, 1 H), 4.12 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2 H), 2.67 (dd,  $J = 14.7, 7.9$  Hz, 1 H), 2.44 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 2.43 (dd,  $J = 14.7, 4.8$  Hz, 1 H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.0, 133.9, 129.2, 69.8, 63.0, 50.7, 38.0, 25.9, 18.2, 7.5, -4.2, -4.9;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$ : 295.1705, Gefunden: 295.1706.

## Aldehyd 122



Der Allylalkohol X (14 mg, 0.05 mmol) wurde in Dichlormethan (3 mL) gelöst und mit Braunstein (89 mg, 1.03 mmol) versetzt. Nach 30 min wurde über Kieselgel abfiltriert. Es wurden 10 mg (0.037 mmol, 74%) des Produkts erhalten.

$R_f$  = (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

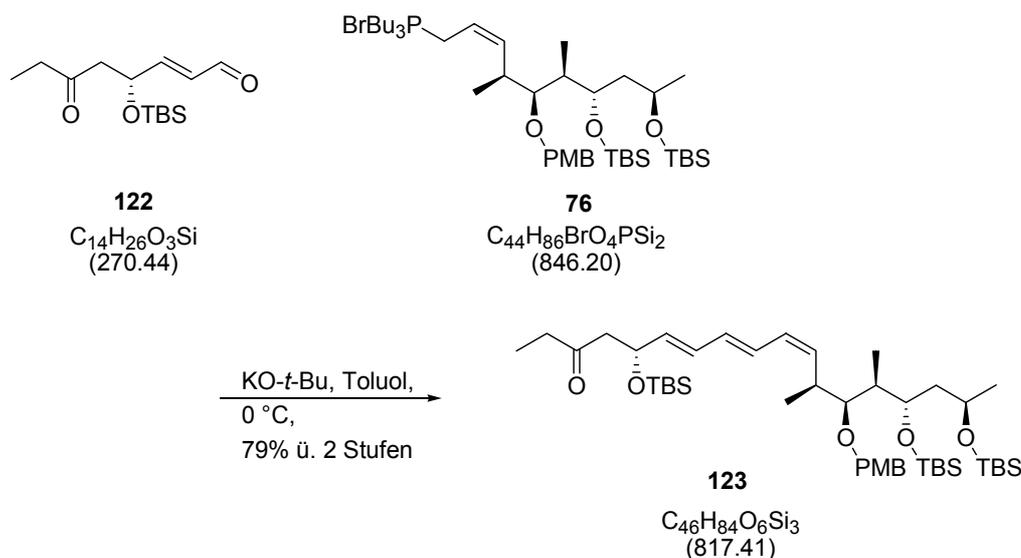
$[\alpha]_D^{23} = +23.5$  (*c* 1.08,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.86 (dd,  $J = 15.5, 4.3$  Hz, 1 H), 6.30 (ddd,  $J = 15.5, 8.0, 1.5$  Hz, 1 H), 4.95-4.90 (m, 1 H), 2.77 (dd,  $J = 16.0, 7.2$  Hz, 1 H), 2.56 (dd,  $J = 15.9, 5.6$  Hz, 1 H), 2.47 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 1.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.6, 193.6, 158.8, 130.9, 68.4, 49.6, 37.8, 25.9, 18.2, 7.6, -4.6, -5.0;

**ESI-HRMS**  $[\text{M}+\text{H}^+]$  Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$ : 271.1729, Gefunden: 271.1720.

## Modellverbindung 123



Das Phosphoniumsalz **123** (~8 mg, ~0.009 mmol) wurde in Toluol (1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Der Aldehyd **122** (3 mg, 0.011 mmol) wurde als Lösung in Toluol (0.2 mL) zu der Reaktionslösung gegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Kalium-*tert*-butoxid-Lösung (12 µL, 0.012 mmol, 1 M Lösung in Tetrahydrofuran) versetzt. Nach 15 min war nur unvollständige Umsetzung sichtbar. Daher wurde weitere Kalium-*tert*-butoxid-Lösung (12 µL, 0.012 mol, 1 M Lösung in Tetrahydrofuran) hinzugefügt. Nach weiteren 15 min war eine vollständige Umsetzung sichtbar und die Lösung wurde mit Wasser (2 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (2x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 6 mg (0.007 mmol, 79% über 2 Stufen von Allylbromid **99**) des Produkts erhalten.

$R_f = 0.32$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_D^{23} = -1.2$  ( $c$  0.61,  $CHCl_3$ );

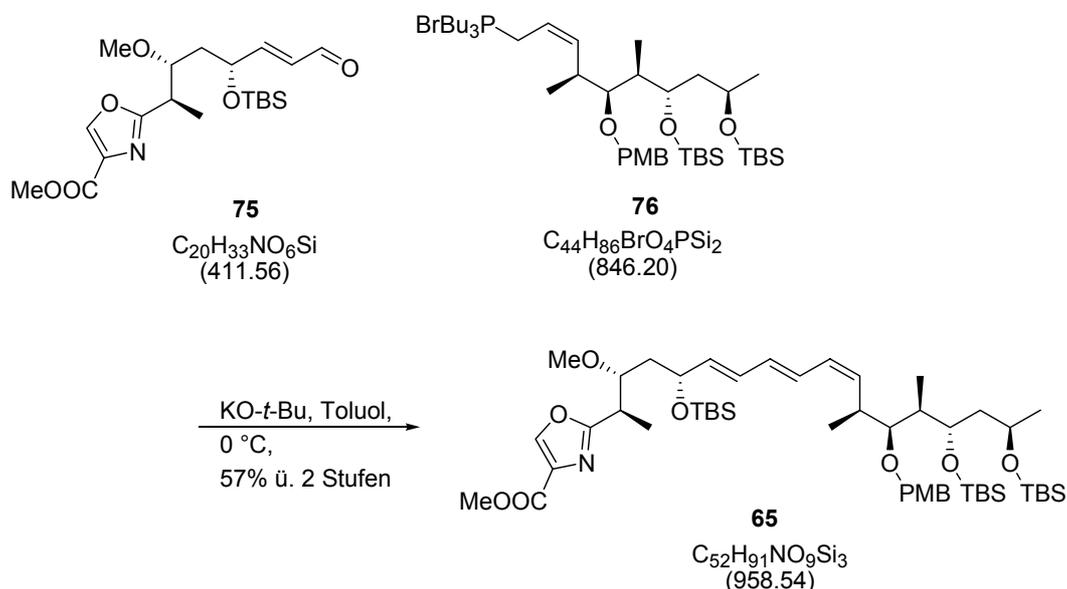
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 6.42 (dd,  $J = 14.3, 11.5$  Hz, 1 H), 6.22 (dd,  $J = 14.2, 10.8$  Hz, 1 H), 6.15 (dd,  $J = 14.3, 10.9$  Hz, 1 H), 6.04 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 5.64 (dd,  $J = 14.3, 6.9$  Hz, 1 H), 5.61 (t,  $J = 10.5$  Hz, 1 H), 4.65 (dt,  $J = 7.1, 5.2$  Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 3.96-3.90 (m, 1 H), 3.83-3.81 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.12 (dd,  $J = 6.7, 3.7$  Hz, 1 H), 2.92-2.88 (m, 1 H), 2.71 (dd,  $J = 14.7, 8.2$  Hz, 1 H), 2.48-2.43 (m, 2 H), 2.41 (dd,  $J = 14.6, 4.7$  Hz, 1 H), 1.85-1.79 (m, 1 H), 1.43-1.38 (m, 2 H), 1.17 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3 H), 1.07 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 0.95 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H),

0.92 (s, 9 H), 0.85 (s, 18 H), 0.10 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H), -0.02 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.9, 159.1, 135.8, 134.9, 133.4, 131.3, 130.3, 129.5, 128.9, 128.7, 113.8, 84.7, 74.7, 71.6, 70.7, 66.7, 55.4, 50.9, 43.3, 43.2, 38.2, 36.3, 29.9, 25.6, 18.8, 18.3, 18.2, 18.2, 14.3, 9.3, 7.5, 1.2, -3.3, -3.8, -4.1, -4.1, -4.3, -4.9;

**ESI-HRMS** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Berechnet für  $\text{C}_{46}\text{H}_{84}\text{O}_6\text{Si}_3\text{Na}$ : 839.5473, Gefunden: 839.5486.

### Nordfragment



Das Phosphoniumsalz **123** (~17 mg, ~0.020 mmol) wurde in Toluol (1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Der Aldehyd **75** (10 mg, 0.024 mmol) wurde als Lösung in Toluol (0.2 mL) zu der Reaktionslösung gegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Kalium-*tert*-butoxid-Lösung (18  $\mu\text{L}$ , 0.028 mmol, 1 M Lösung in Tetrahydrofuran) versetzt. Nach 30 min wurde die Lösung mit Wasser (2 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (2x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 11 mg (0.015 mmol, 57% über 2 Stufen von Allylbromid **99**) des Produkts erhalten.

$R_f = 0.32$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_D^{23} = +3.9$  (*c* 1.02,  $\text{CHCl}_3$ );

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (s, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.42-6.36 (m, 1 H), 6.18-6.09 (m, 2 H), 6.04 (t, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 5.62 (t, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 5.59 (dd, *J* = 14.0, 8.2 Hz, 1 H), 5.32-5.54 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 4.32-4.27 (m, 1 H), 3.97-3.92 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.84-3.81 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.78-3.76 (m, 1 H), 3.42 (dq, *J* = 6.8, 5.0 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.12 (dd, *J* = 6.5, 3.8 Hz, 1 H), 2.93-2.84 (m, 1 H), 1.86-1.79 (m, 1 H), 1.43-1.37 (m, 4 H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.16 (d, *J* = 5.8 Hz), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.85 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H), 0.04 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H), -0.02 (s, 6 H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.9, 162.0, 159.1, 144.1, 137.2, 134.6, 133.2, 132.6, 131.3, 130.0, 129.5, 128.9, 128.4, 113.8, 84.7, 79.1, 74.6, 71.7, 70.3, 66.7, 57.6, 55.4, 52.3, 43.1, 40.3, 36.2, 32.1, 29.9, 26.2, 26.1, 26.0, 25.6, 22.9, 18.8, 18.2, 14.3, 11.5, 9.2, 7.5, 1.2, -3.3, -3.5, -3.8, -4.1, -4.3, -4.8;

**ESI-HRMS** [M+Na<sup>+</sup>] Berechnet für C<sub>52</sub>H<sub>91</sub>NO<sub>9</sub>Si<sub>3</sub>Na: 980.5899, Gefunden: 980.5900.

## 8. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> S. Grabley, G. Pohnert, in, *Vorbild Natur – Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland*, (Eds.: G. Kreysa, S. Grabley) DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V., Frankfurt am Main, **2007**, 9-13.
- <sup>2</sup> H.Reichenbach, *J. Indust. Microbiol. Biotech.* **2001**, *27*, 149-156.
- <sup>3</sup> Abbildung entnommen aus: Internetseite von Prof. Dr. R. Müller, Institut für Pharmazeutische Biotechnologie, Universität des Saarlandes, Saarbrücken.
- <sup>4</sup> H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiotics* **1995**, *48*, 962-966.
- <sup>5</sup> R. Janssen, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1725-1732.
- <sup>6</sup> a) R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, D. Schomburg, V. Wray, G. Höfle, *Liebigs Ann./Recueil* **1989**, 111-119; b) R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, V. Wray, G. Höfle, *Liebigs Ann./Recueil* **1989**, 213-222.
- <sup>7</sup> R. Jansen, H. Irschik, H. Meyer, H. Reichenbach, V. Wray, D. Schomburg, G. Höfle, *Liebigs Ann./Recueil* **1995**, 867-872.
- <sup>8</sup> R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, V. Wray, G. Höfle, *Liebigs Ann./Recueil* **1994**, 759-773; H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiotics* **1995**, *48*, 31-35.
- <sup>9</sup> O. Perlova, K. Gerth, O. Kaiser, A. Hans, R. Müller, *J. Biotechnol* **2006**, *121*, 174-191.
- <sup>10</sup> J. Staunton, K. Weissmann, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380-416.
- <sup>11</sup> M. A. Marahiel, T. Stachelhaus, H. D. Mootz, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2651-2674.
- <sup>12</sup> T. Usui, S. Kazami, N. Dohmae, Y. Mashimo, H. Kondo, M. Tsuda, A. G. Terasaki, K. Ohashi, J. i. Kobayashi, H. Osada, *Chemistry & Biology* **2004**, *11*, 1269-1277.
- <sup>13</sup> Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Dr. Florenz Sasse, Chemische Biologie, HZI, Braunschweig
- <sup>14</sup> S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17; D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099-7100.
- <sup>15</sup> a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519; b) G. R. Sullivan, J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143-2147; c) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096; d) J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-118.

- <sup>16</sup> a) N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866-876; b) Für eine kürzliche Anwendung siehe: J. Haßfeld, C. Farès, H. Steinmetz, T. Carlomagno, D. Menche, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4751-4754.
- <sup>17</sup> a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11-15; b) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871; c) H. S. Gutowsky, V. D. Mochel, B. G. Sommers, *J. Chem. Phys.* **1962**, *36*, 1153-1158.
- <sup>18</sup> a) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110; b) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956; c) J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4207-4209; d) J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799; e) R. Bujok, M. Bieniek, M. Masnyk, A. Michrowska, A. Sarosiek, H. Stepowska, D. Arlt, K. Grela, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6894-6896; f) A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325; g) K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4210-4212.
- <sup>19</sup> a) G. Zweifel, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2066-2072; b) T. Harada, Y. Matsuda, I. Wada, J. Uchimura, A. Oku, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 21-22; c) K. N. Houk, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, J. T. Metz, M. N. Paddon-Roe, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2257-2274.
- <sup>20</sup> J. N. Sheperd, J. Na, D. C. Myles, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4558-4559.
- <sup>21</sup> a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156; b) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552.
- <sup>22</sup> a) M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5031-5034; b) M. Braun, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 24-37; c) D. Schinzer, A. Bauer, O. M. Böhm, A. Limberg, M. Cordes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2483-2491.
- <sup>23</sup> a) R. D. Walkup, P. D. Boatman, R. R. Kane, R. T. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7587-7590; b) K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847-868; c) R. D. Walkup, J. D. Kahl, R. R. Kane, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113-9116; d) M. G. Organ, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5568-5574; e) J. Hassfeld, *Studien zur Totalsynthese des marinen Polyketids (+)-Tedanolid, einem 18-gliedrigen Macrolacton aus dem karibischen Feuerschwamm Tedania ignis*, Sierke Verlag, Göttingen **2005**.

- <sup>24</sup> a) D. A. Evans, J. R. Gage, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83-91; b) D. A. Evans, L. R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876-2878; c) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.
- <sup>25</sup> a) T. D. Penning, S. W. Djurić, R. A. Haack, V. J. Kalish, J. M. Miyashiro, B. W. Rowell, S. S. Yu, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 307-312; b) D. Takano, T. Nagamitsu, H. Ui, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, R. Masuma, I. Kuwajima, S. Ōmura, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2289-2291.
- <sup>26</sup> K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- <sup>27</sup> a) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Naraska, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509; b) C. Gennari in *Comprehensive Organic Synthesis: Additions to C-X  $\pi$ -Bonds Part 2*; B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock, Eds.; Pergamon Press: New York, **1991**; Chapter 2.4.
- <sup>28</sup> a) D. A. Evans, J. L. Duffy, M. J. Dart, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537-8540; b) D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, A. B. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619-6620; c) D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343.
- <sup>29</sup> a) P. Caramella, N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2483-2440; b) M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162-7166; c) K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, R. J. Loncharich, *Science* **1986**, *231*, 1108-1117.
- <sup>30</sup> a) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204; b) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61-70; c) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145-162; d) E. P. Lodge, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353-3361; e) E. P. Lodge, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2819-2820.
- <sup>31</sup> Die Begriffe „stereoverstärkend“ und „nicht-verstärkend“ wurden bewusst gewählt und unterscheiden sich von den verwandten Begriffen „matched“ und „mismatched“, indem sie sich auf intramolekulare Effekte beziehen, wobei „matched“ und „mismatched“ intermolekulare Effekte bezeichnen. Siehe: S. Masamune, W. Choy, J. S. Peterson, L. R. Sita, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1-30.
- <sup>32</sup> W. R. Roush, T. D. Bannister, M. D. Wendt, M. S. VanNieuwenhze, D. J. Gustin, G. J. Dilley, G. C. Lane, K. A. Scheidt, W. J. Smith, III, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4284-4289.

- <sup>33</sup> C. H. Heathcock, M. Pirrung, J. E. Sohn, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4294-4299.
- <sup>34</sup> D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.
- <sup>35</sup> H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153-161.
- <sup>36</sup> R. Reid, M. Piagentini, E. Rodriguez, G. Ashley, N. Viswanathan, J. Carney, D. V. Santi, C. R. Hutchinson, R. McDaniel, *Biochemistry* **2003**, *42*, 72-79.
- <sup>37</sup> P. Caffrey, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 654-657.
- <sup>38</sup> M. McPheason, C. Khosla, D. E. Cane, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3267-3268, Y. Yin, R. Gokhale, C. Khosla, D. E. Cane, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1477-1479.
- <sup>39</sup> A. Yamashita, H. Kato, S. Wakatsuki, T. Tomizaki, T. Nakatsu, K. Nakajima, T. Hashimoto, Y. Yamada, J. Oda, *Biochemistry* **1999**, *38*, 7630-7637.
- <sup>40</sup> J. Nakajima, H. Kato, J. Oda, Y. Yamada, T. Hashimoto, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 16563-16568.
- <sup>41</sup> F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440-467.
- <sup>42</sup> G. Chang, C. Wayne, W. C. Guida, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379-4386; M. Saunders, K. N. Houk, Y. D. Wu, W. C. Still, M. Lipton, G. Chang, W. C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1419-1427.
- <sup>43</sup> W. C. Still, A. Tempzyk, R. Hawley, T. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6127-6129.
- <sup>44</sup> C. A. G. Haasnot, F. A. A. M. De Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783-2792.
- <sup>45</sup> a) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322; b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-581.
- <sup>46</sup> a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516-4563; b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066; c) G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427-436; d) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473-2506; e) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2964.
- <sup>47</sup> a) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867; b) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440; c) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; d) A. Suzuki, *J. Organomet.*

- Chem.* **1999**, 576, 147-168; e) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1340-1341.
- <sup>48</sup> W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405-4408.
- <sup>49</sup> W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.
- <sup>50</sup> a) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521-522; b) J. C. Gilbert, U. Weeraooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4997-4998.
- <sup>51</sup> E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3762-3772.
- <sup>52</sup> a) J. Uenishi, R. Kawahama, Y. Shiga, O. Yonemitsu, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6759-6762; b) J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5716-5717; c) J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8965-8975.
- <sup>53</sup> a) G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2173-2174; b) M. S. Congrieve, A. B. Homes, A. B. Hughes, M. G. Looney, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5815-5816.
- <sup>54</sup> T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287-1288.
- <sup>55</sup> G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44-57.
- <sup>56</sup> J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4708-4709.
- <sup>57</sup> M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833-4836.
- <sup>58</sup> D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780-784.
- <sup>59</sup> M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4535-4538.
- <sup>60</sup> K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934-1939.
- <sup>61</sup> a) Y. Nagao, S. Yamada, T. Kumagi, M. Ochiai, E. Fujita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1418-1419; b) Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagi, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2391-2393.
- <sup>62</sup> Zimmerman, H. E., Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920-1923.
- <sup>63</sup> D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 392-393.
- <sup>64</sup> I. Paterson, D. J. Wallace, S. M. Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9083-9086.
- <sup>65</sup> a) A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586-2587; b) T. Inoue, J.-F. Liu, D. C. Buske, A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5250-5256.
- <sup>66</sup> B. S. Bal, W. E. Childers Jr., H. W. Pinnick *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.
- <sup>67</sup> B. Nieß, *Stereoselektive Synthese eines Disorazol C<sub>1</sub> Didehydrodimers und Studien zur Synthese von Derivaten der Disorazole*, Dissertation, Universität Hannover **2005**.

## 9. Spektrenanhang

### 9.1 NMR-Spektren

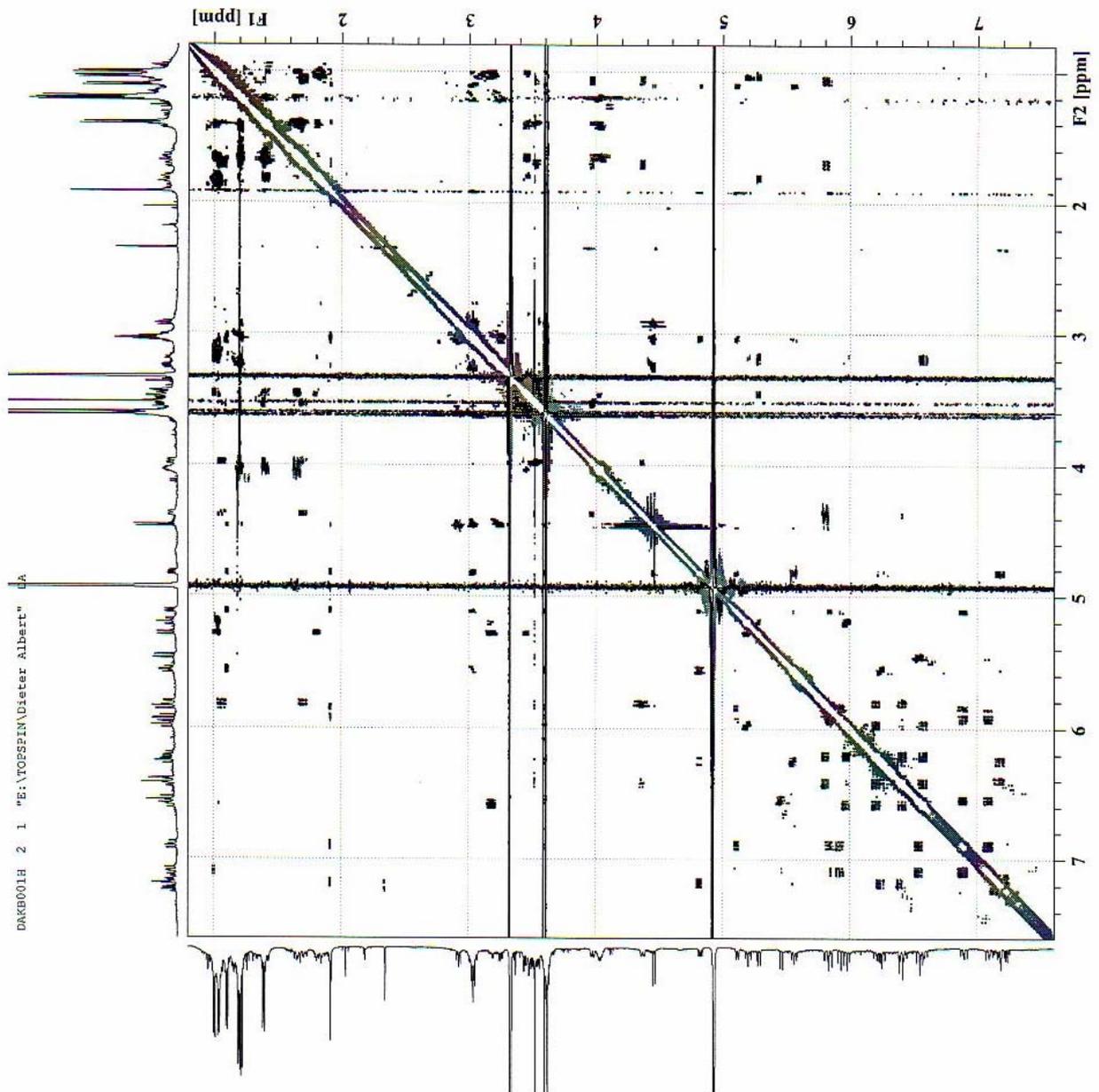
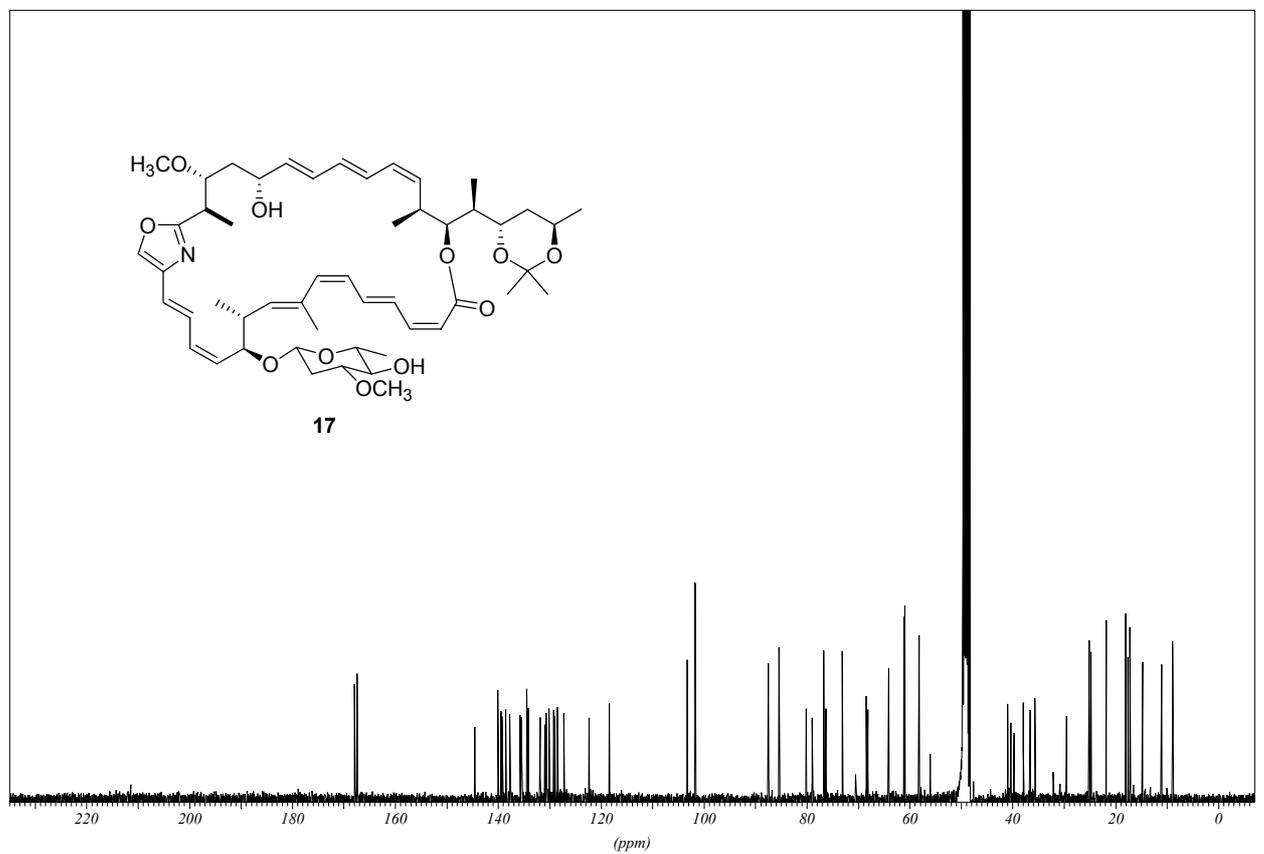
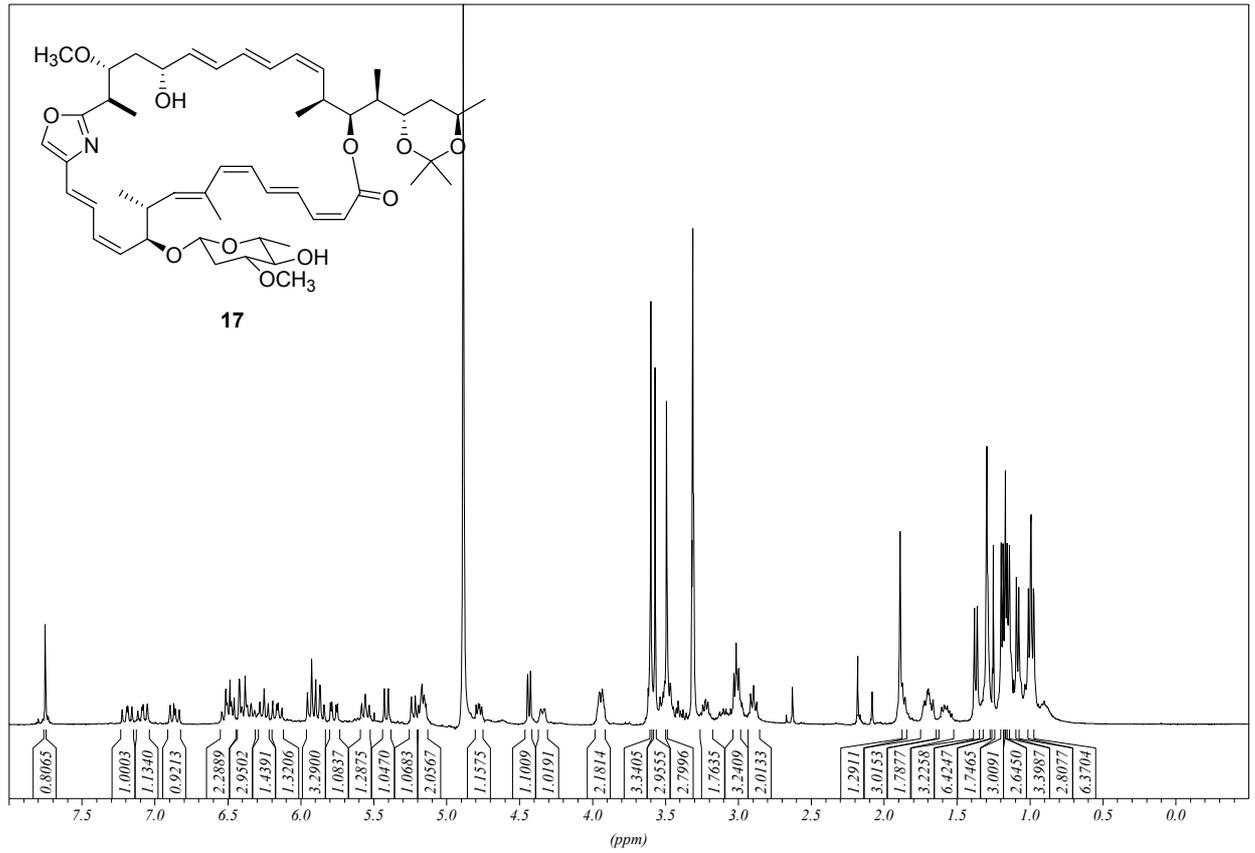
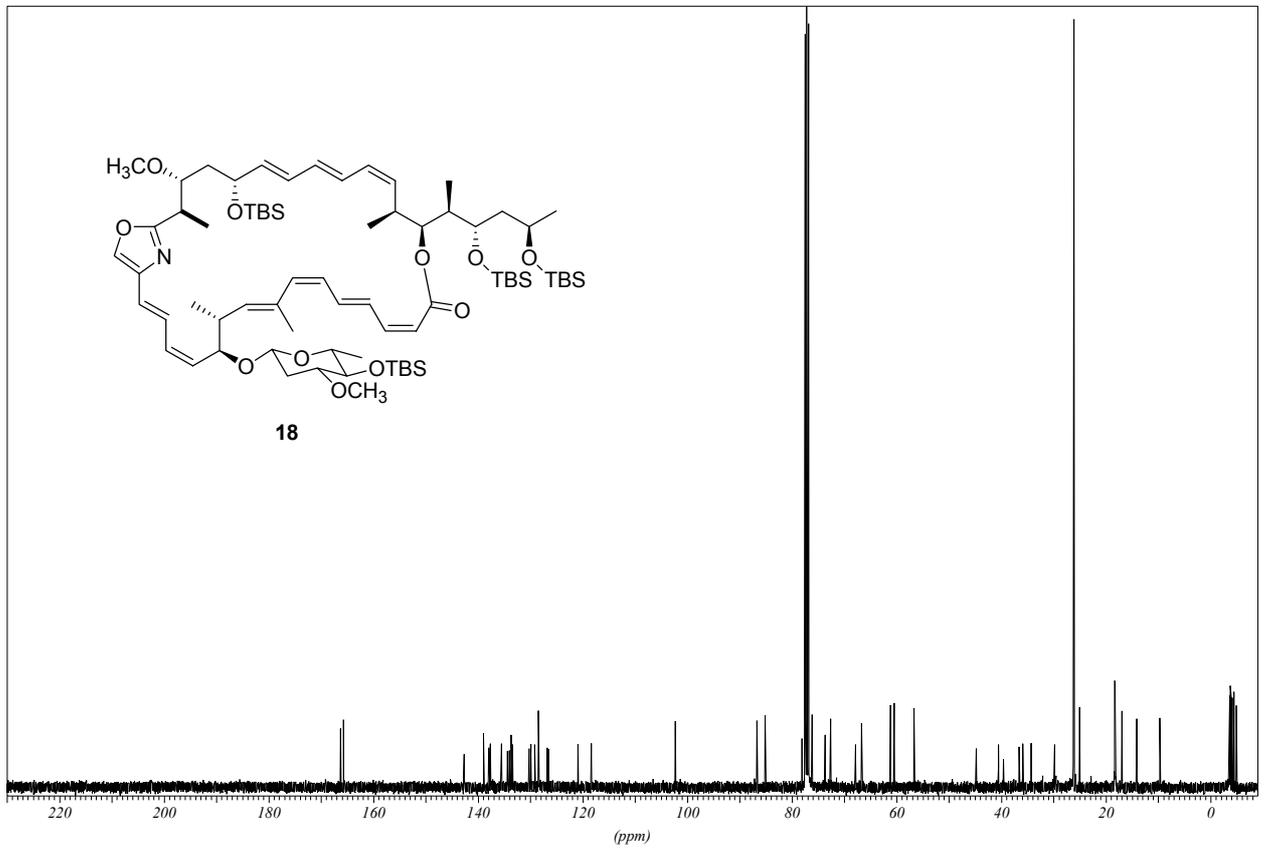
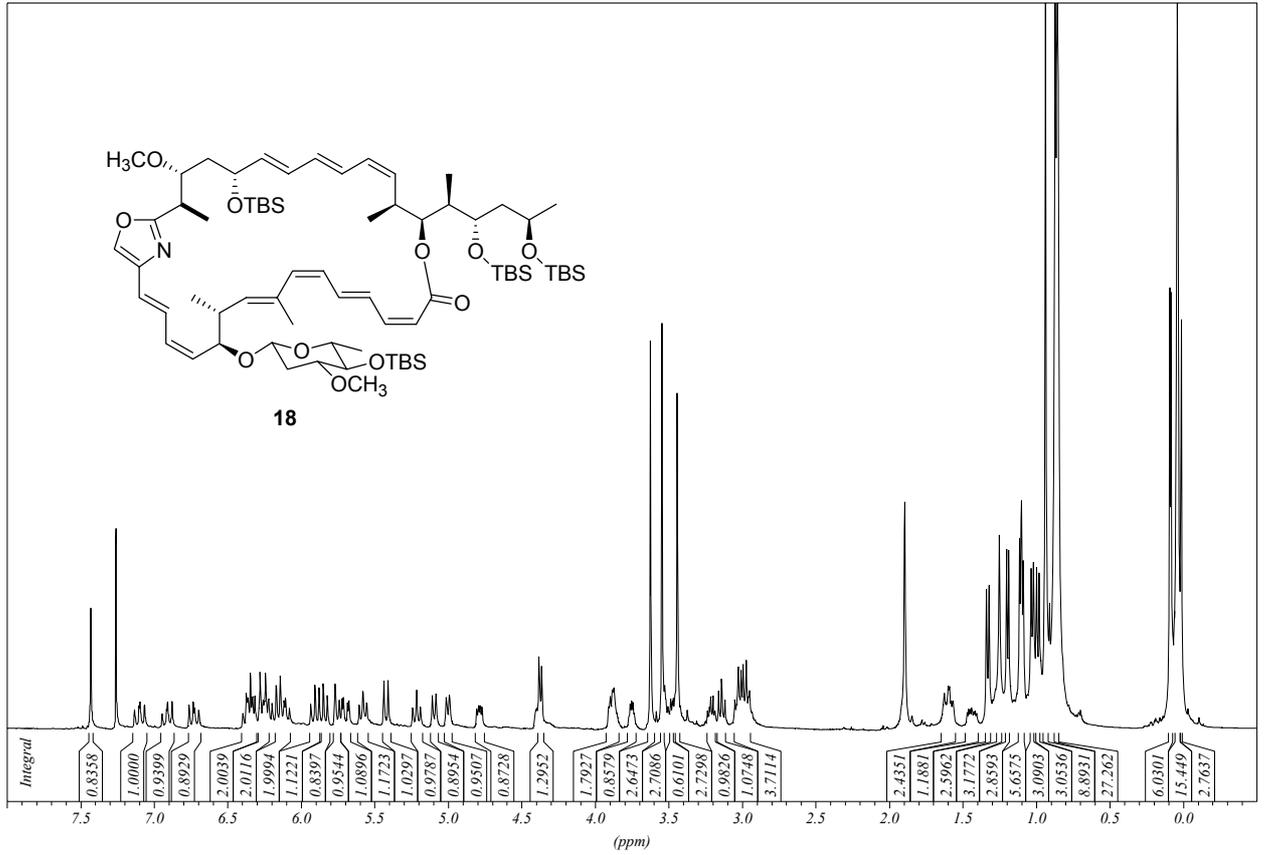
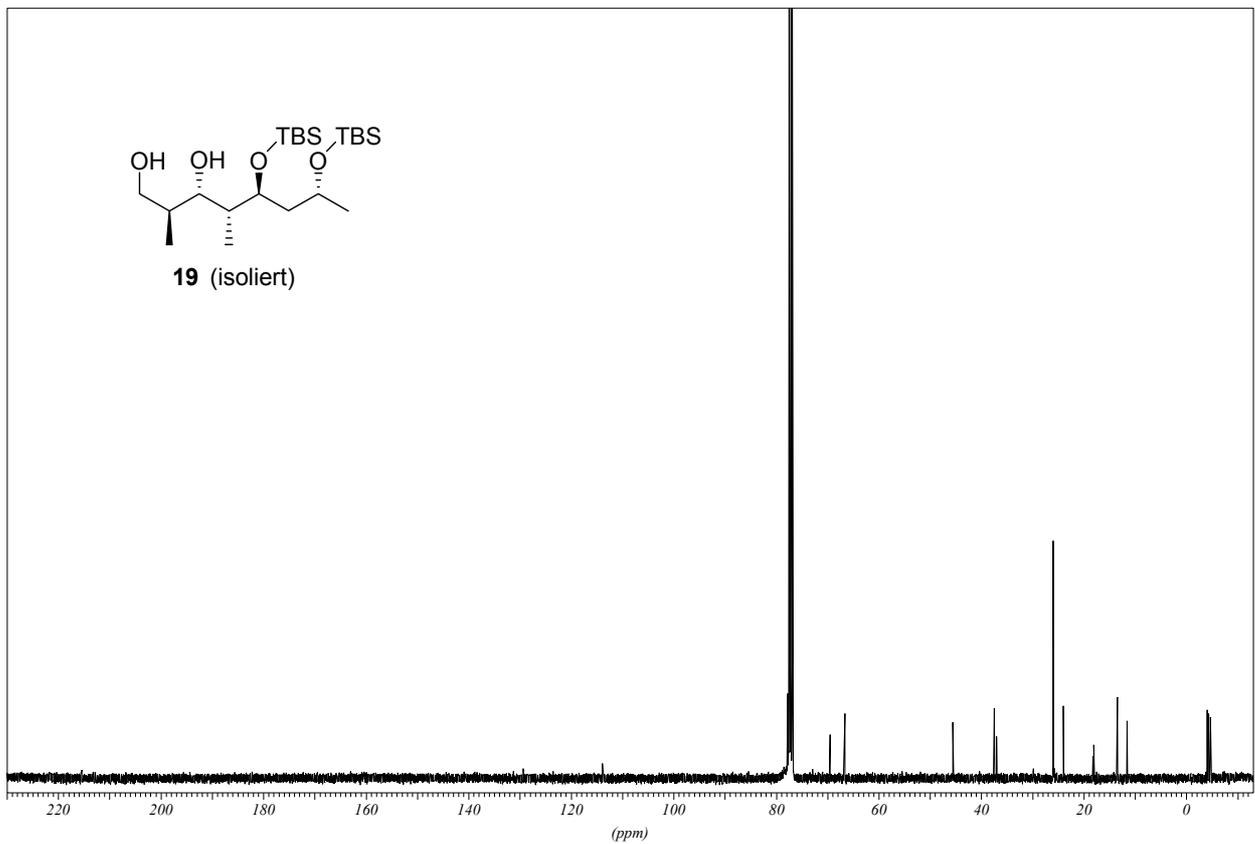
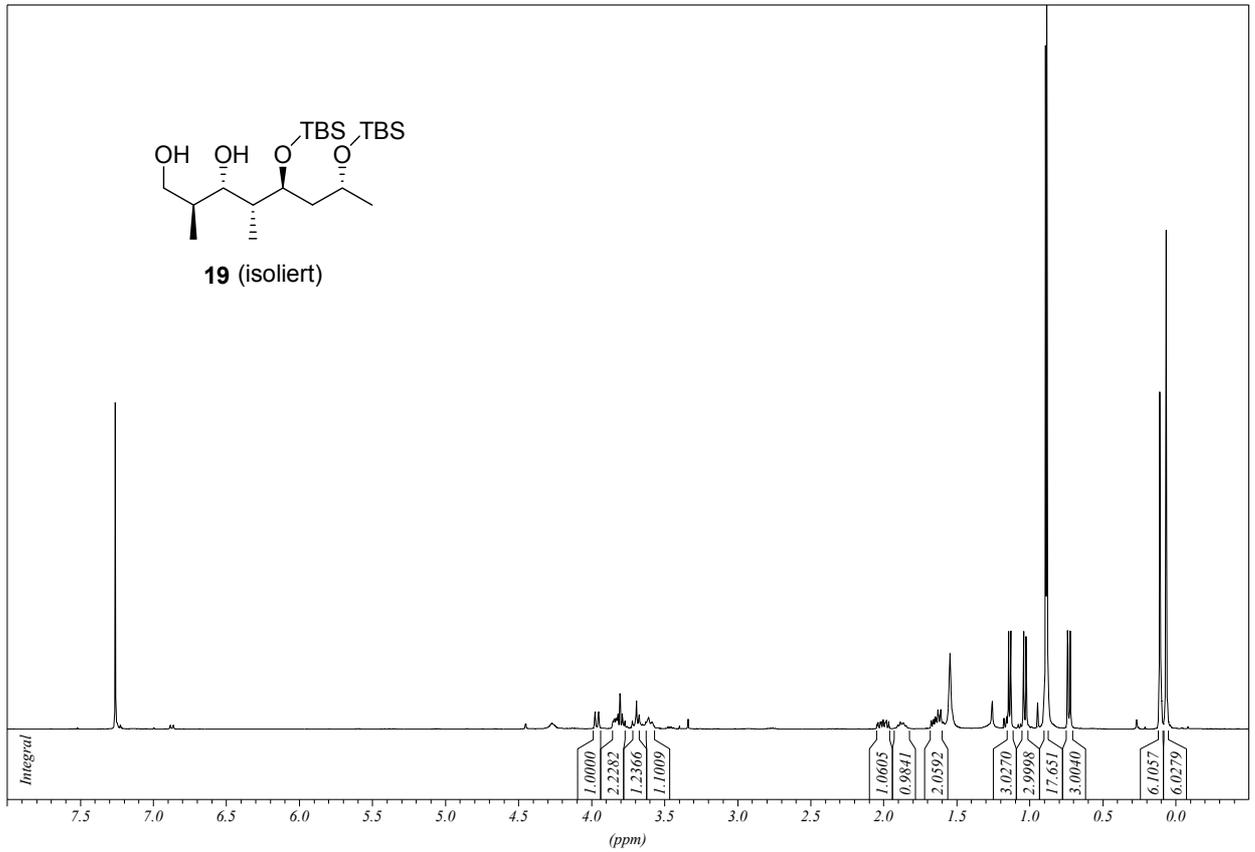
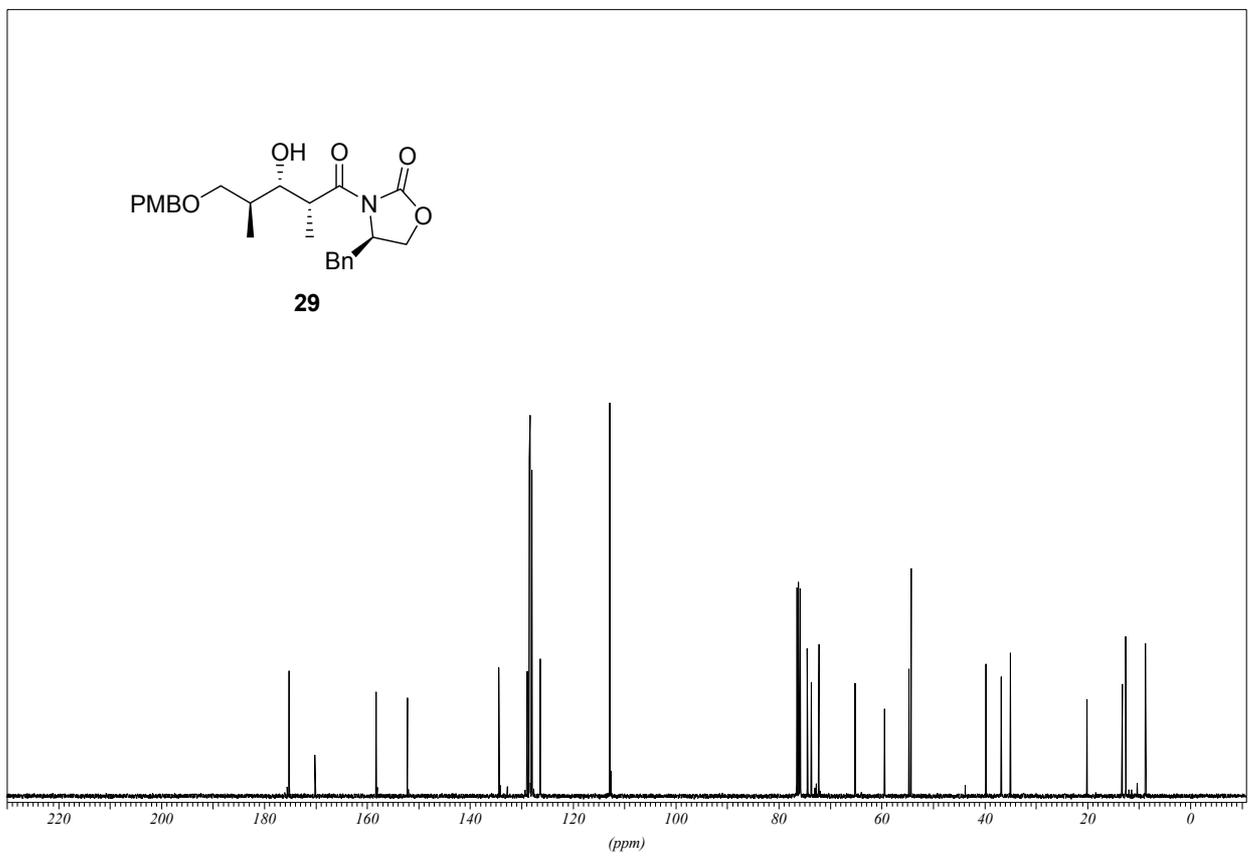
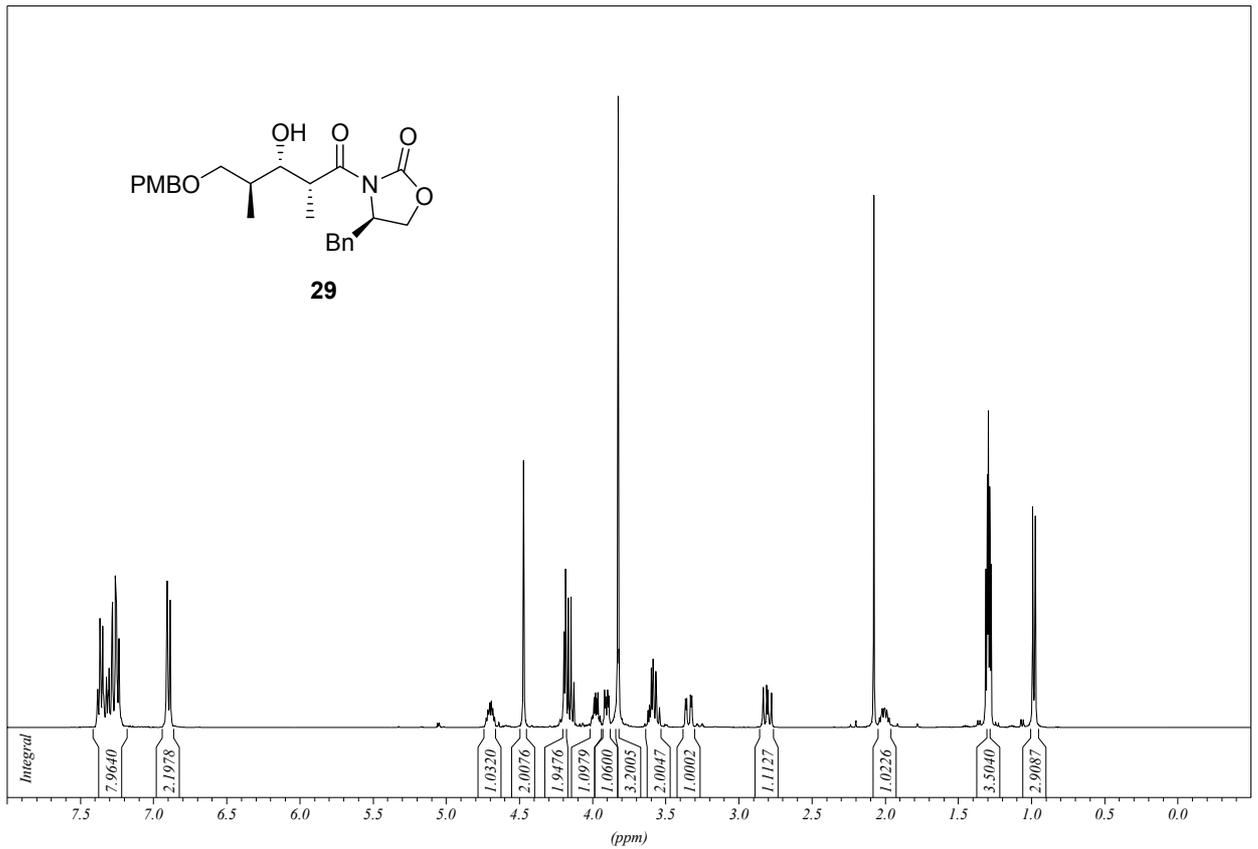


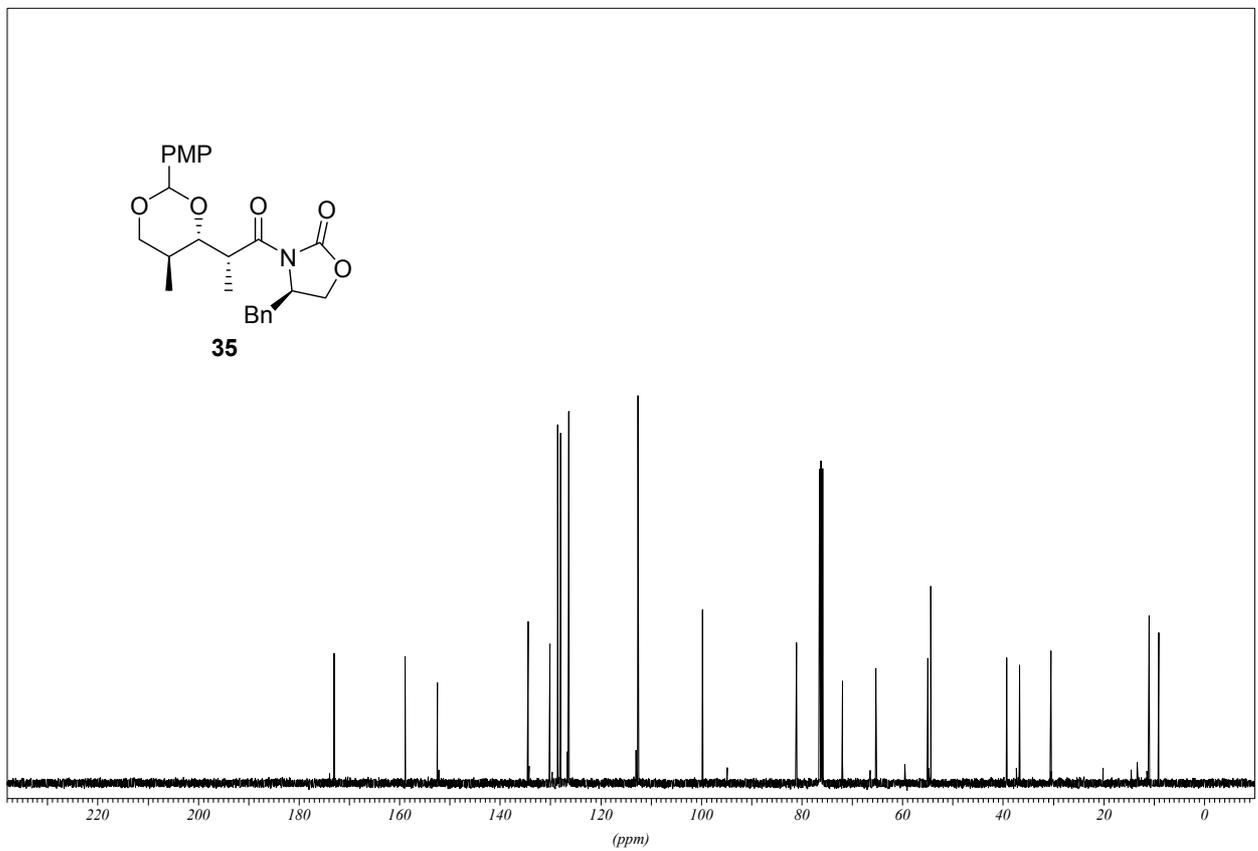
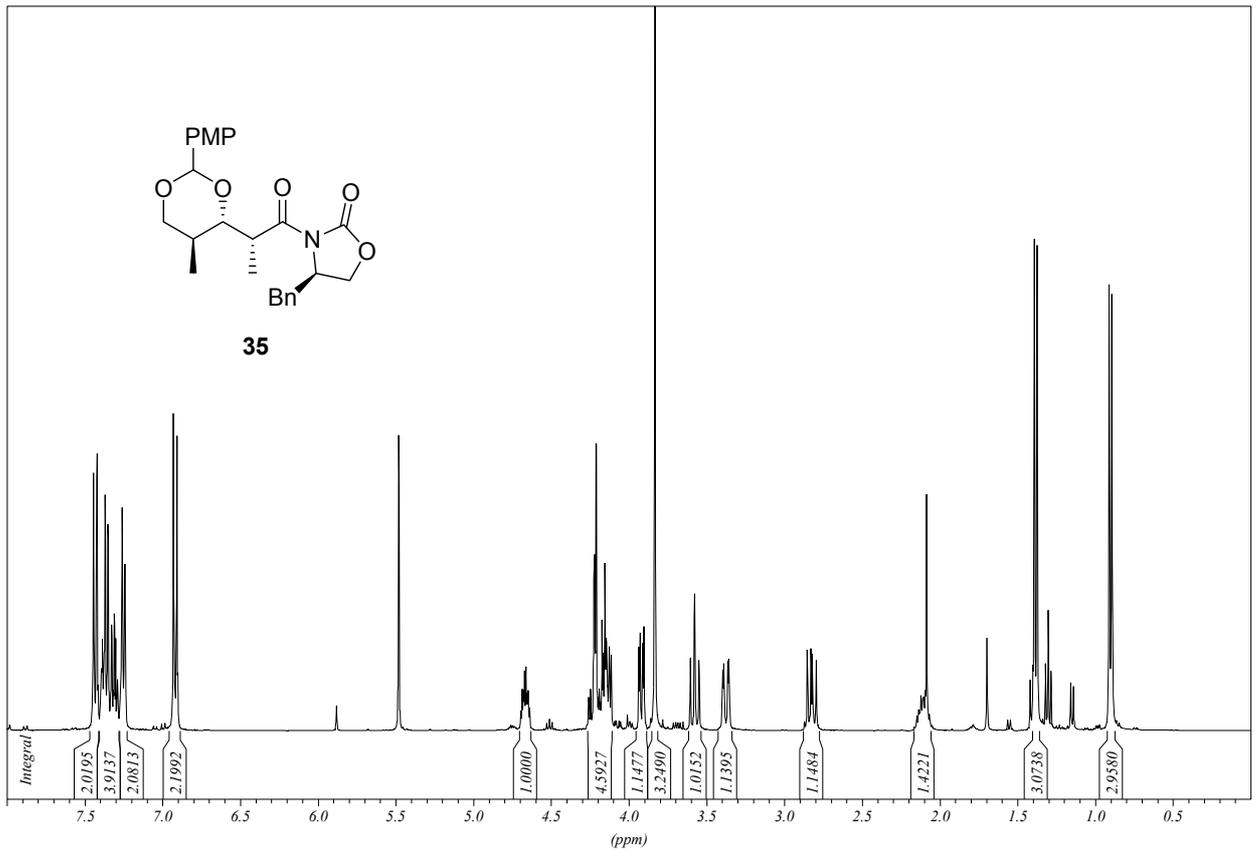
Abbildung 9.1 ROESY Spektrum von Chivosazol A (6) in  $CD_3OD$  (500 MHz)

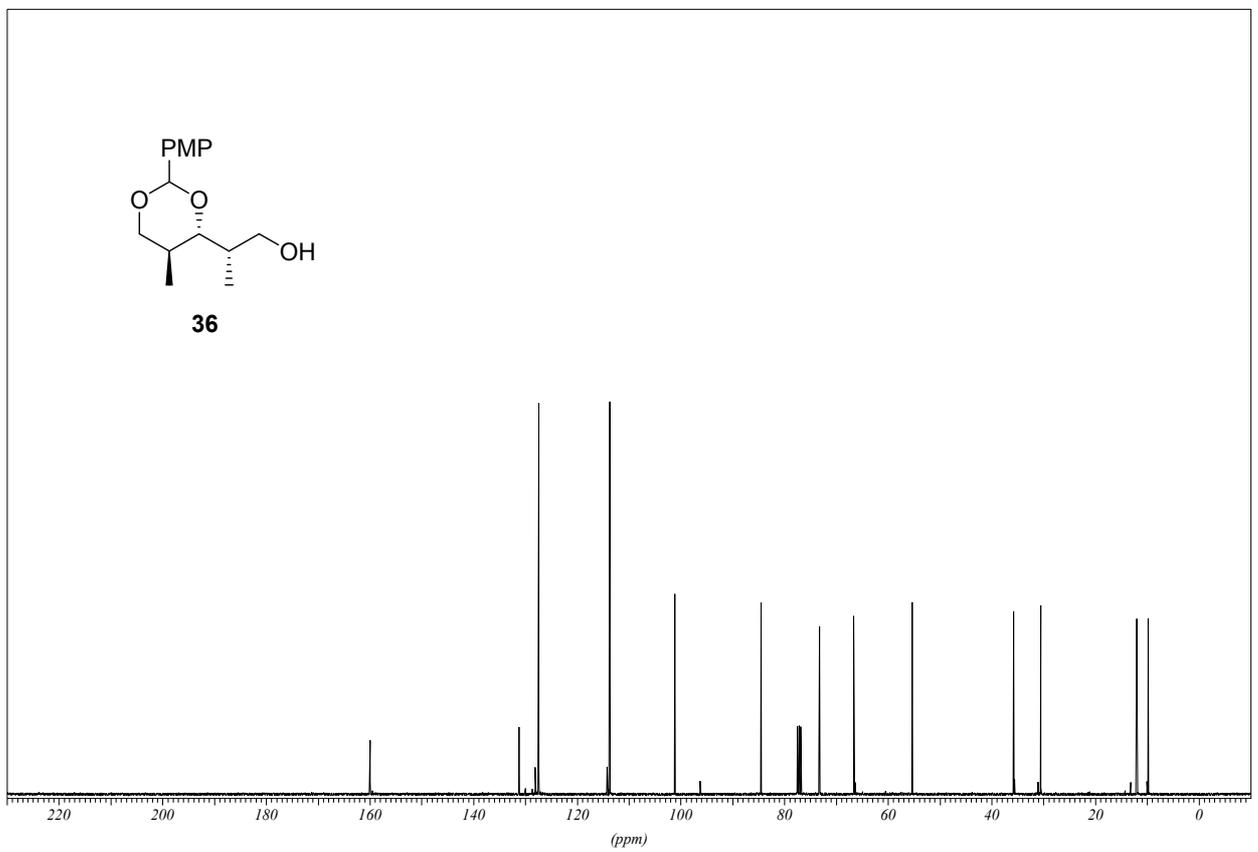
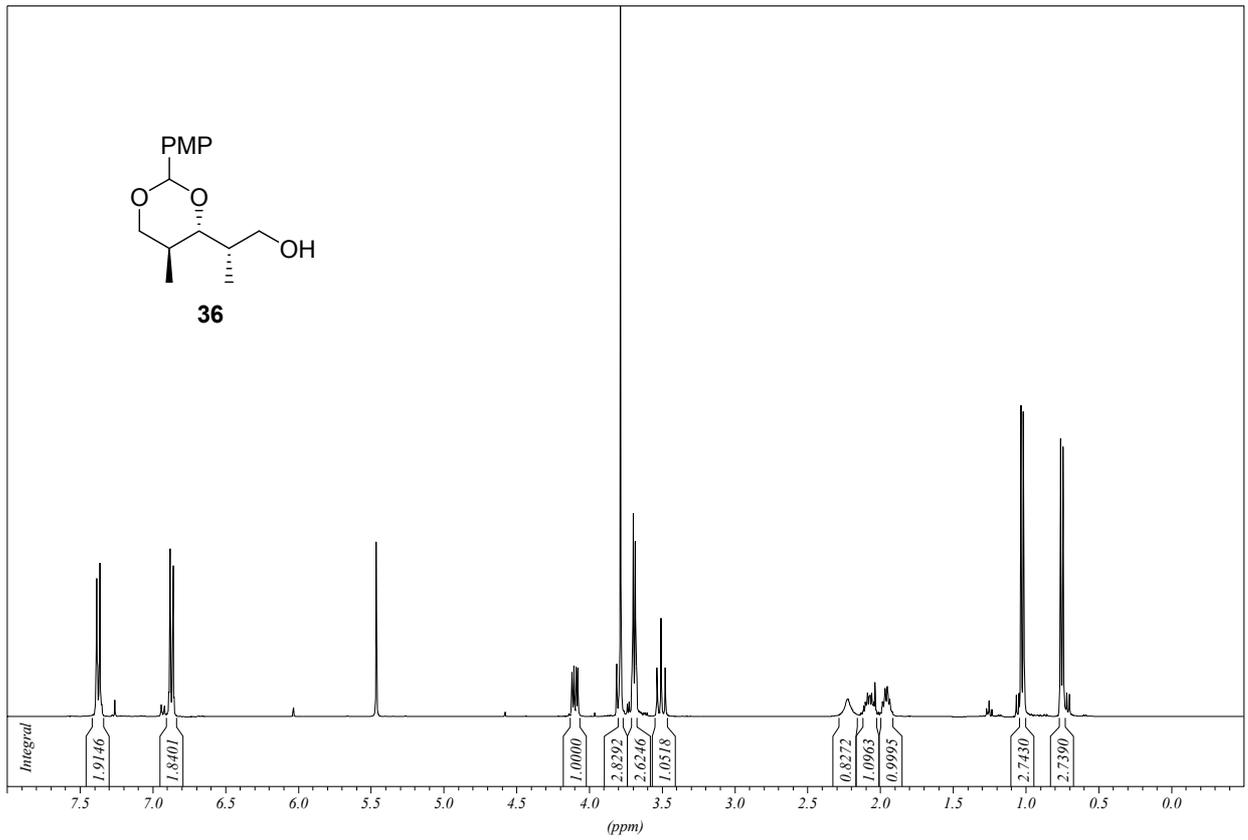


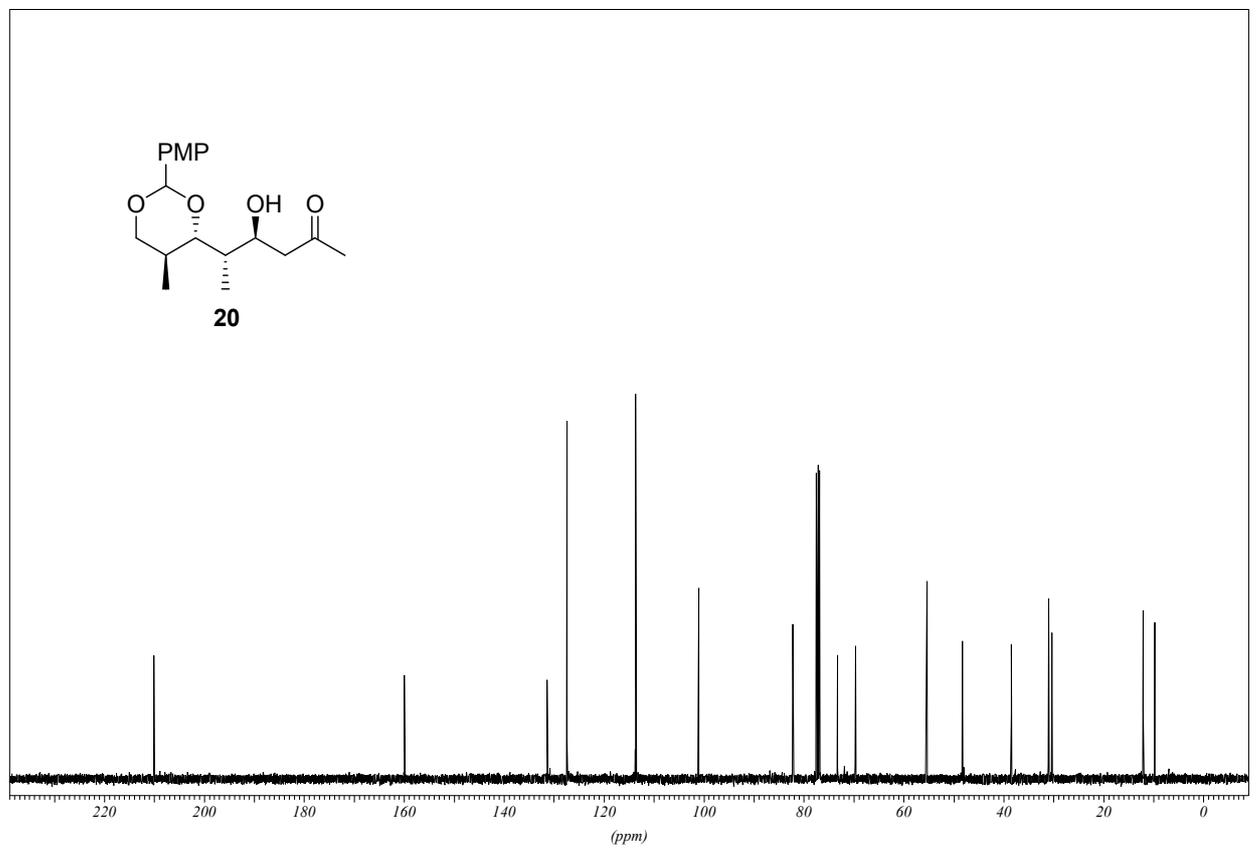
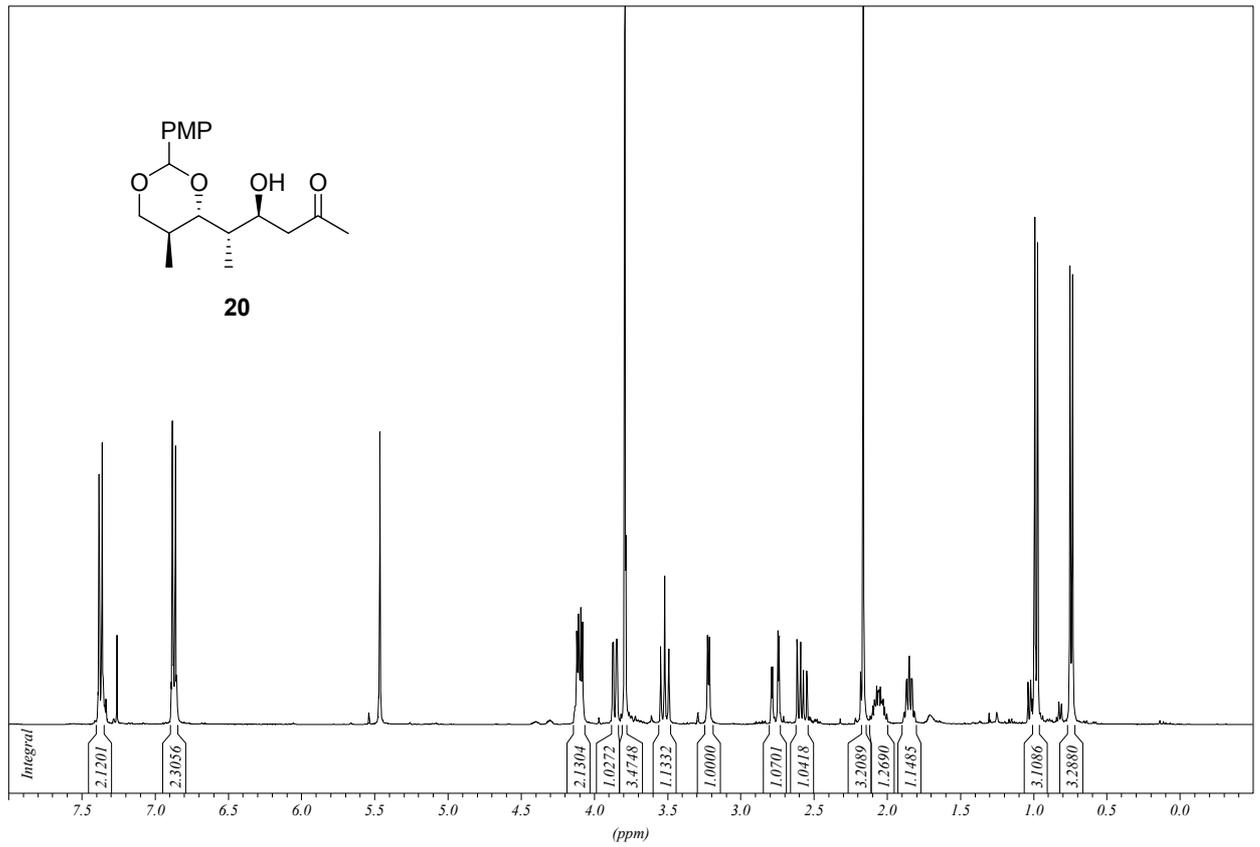


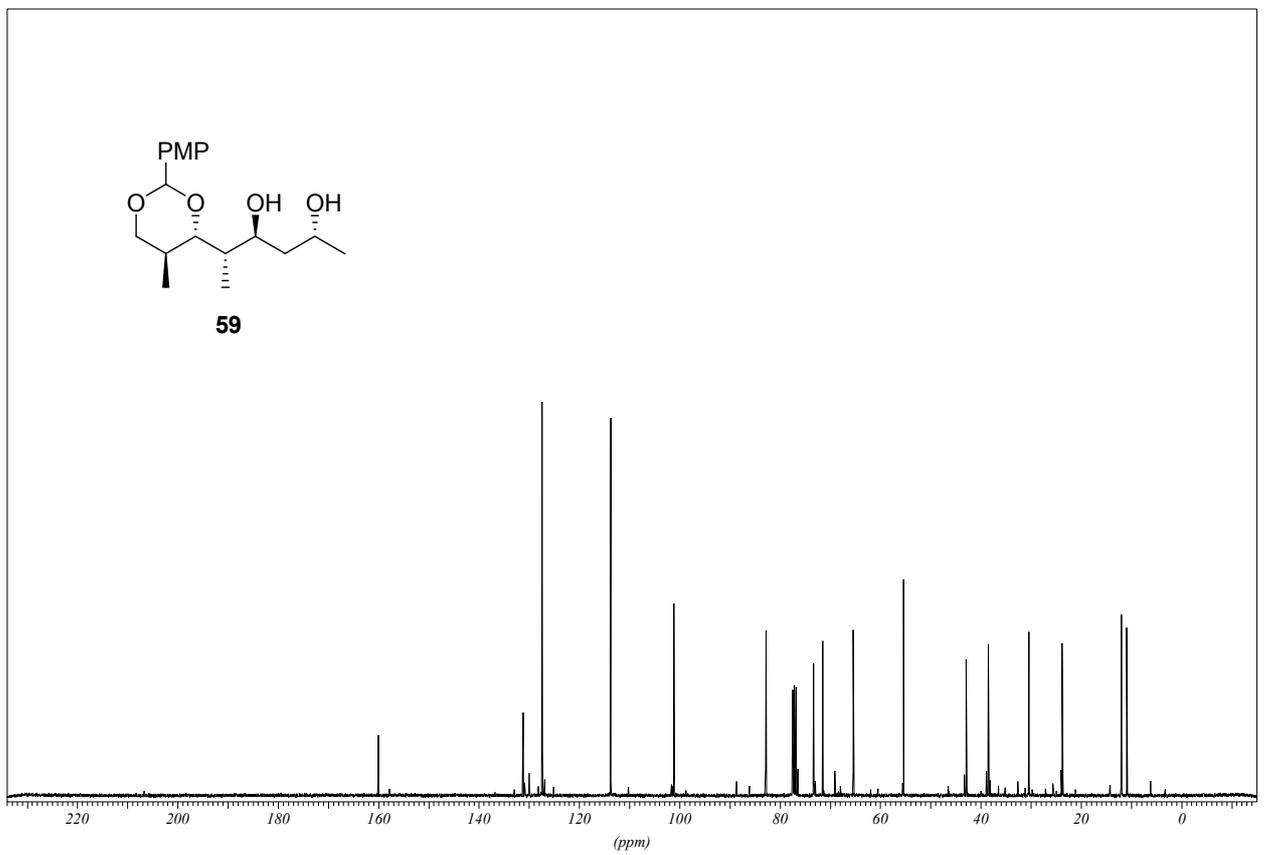
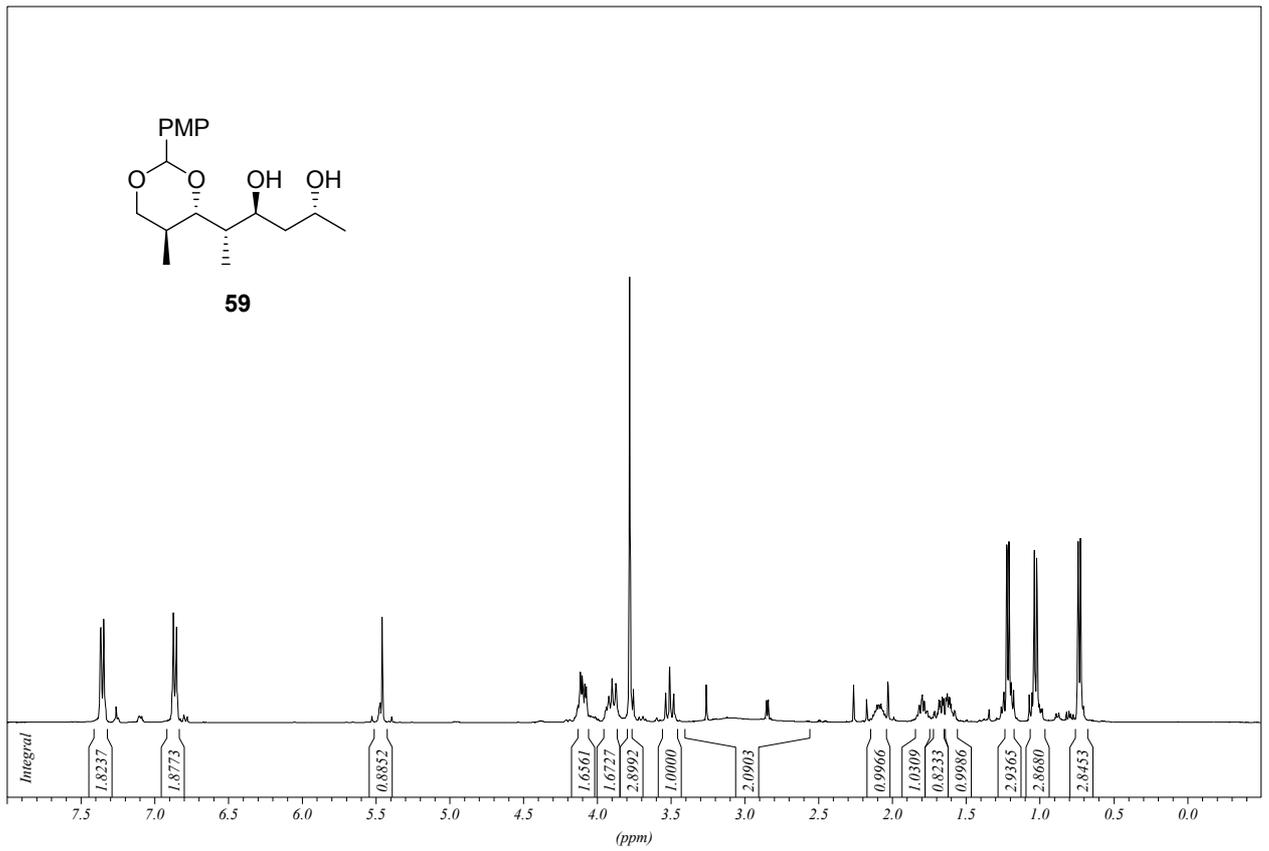


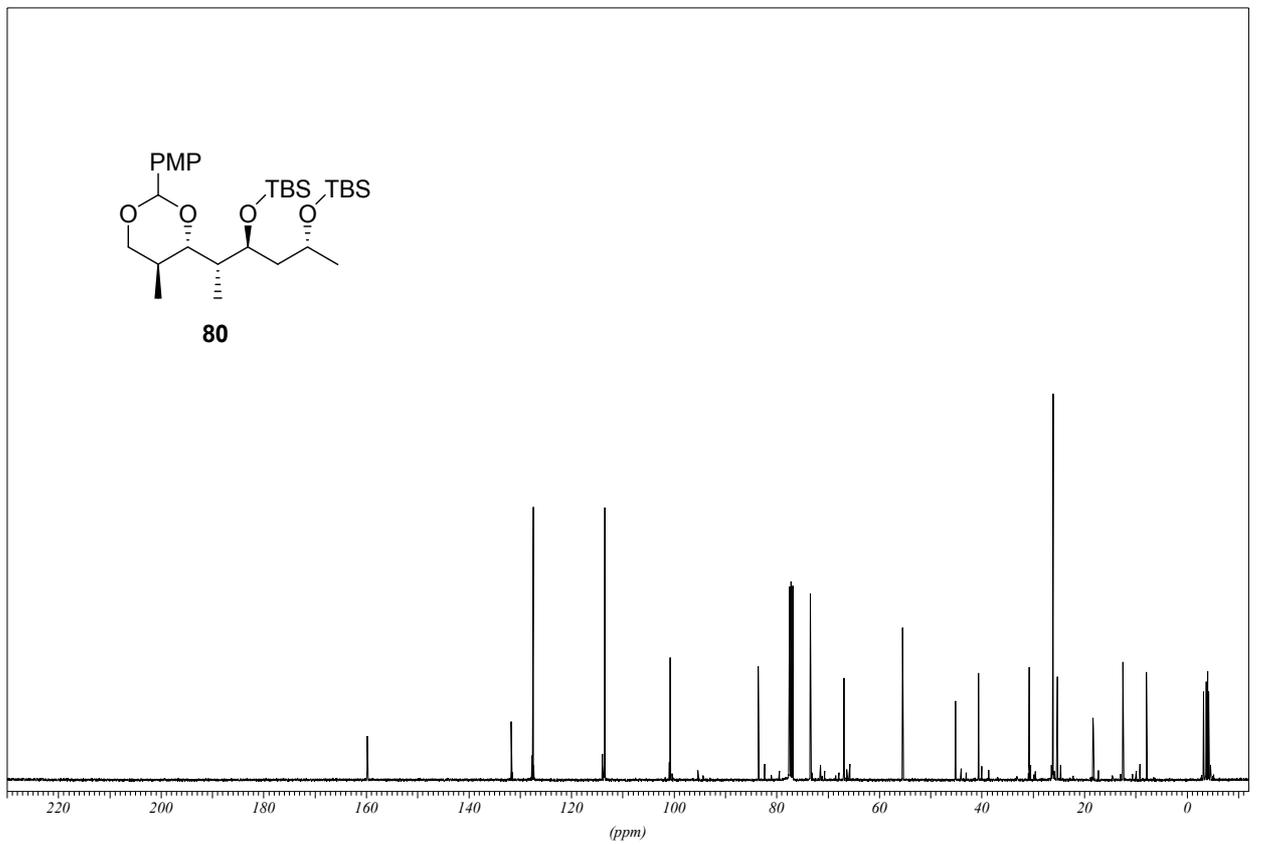
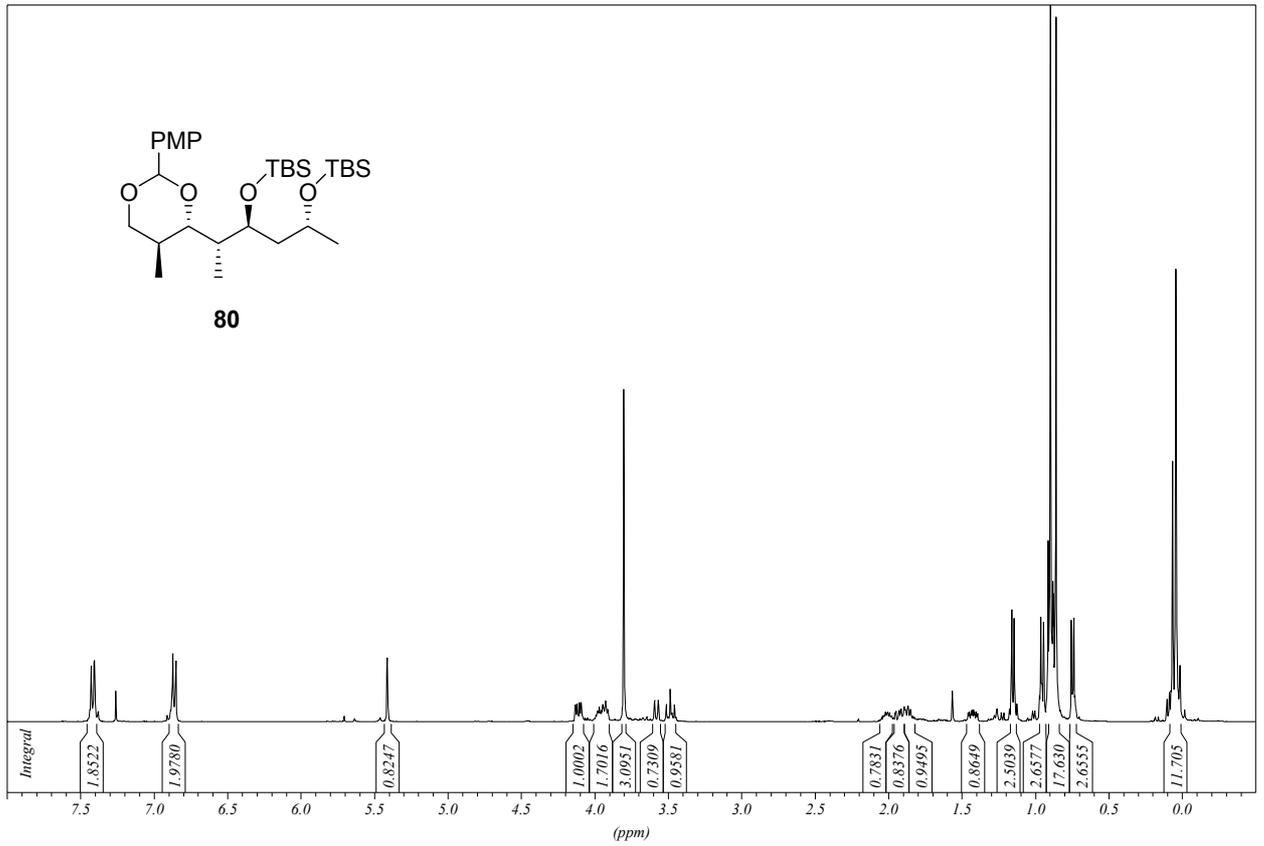


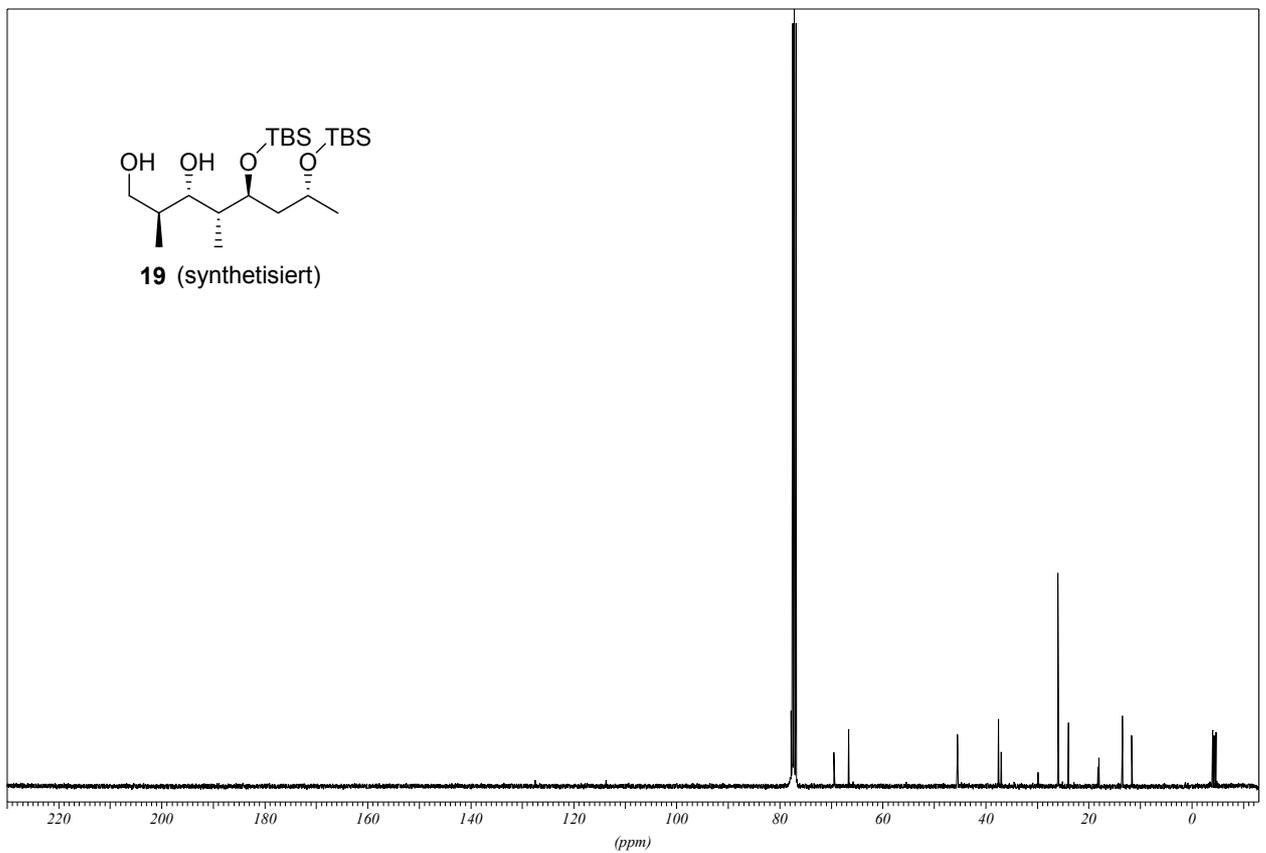
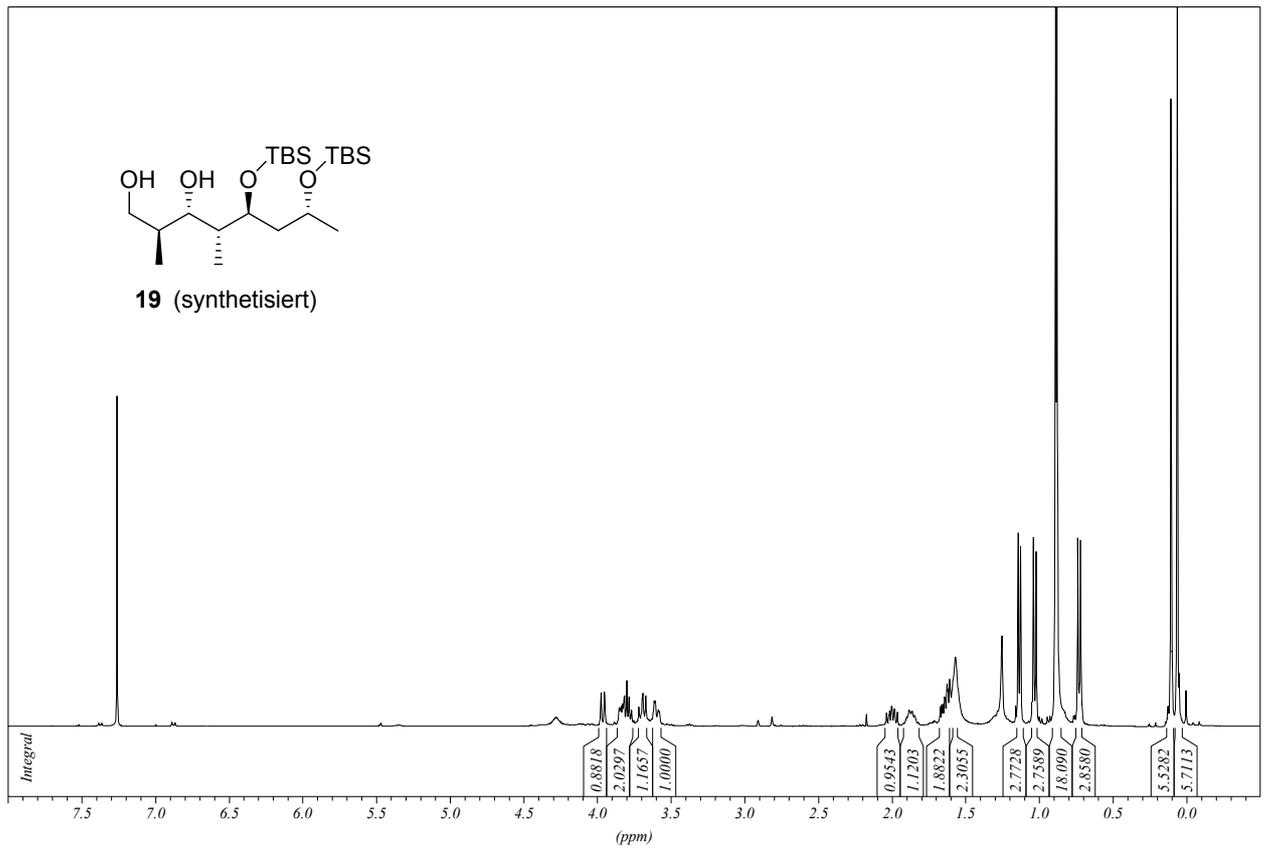


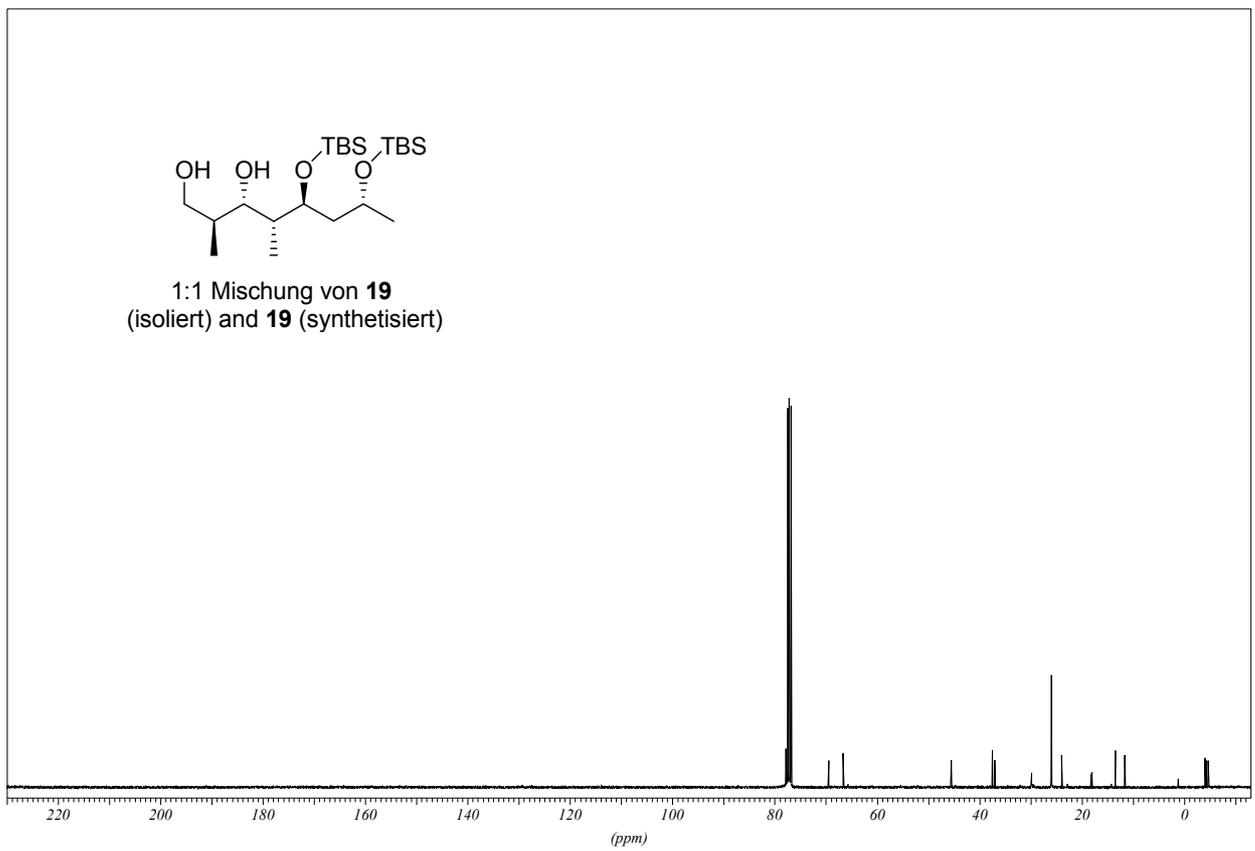
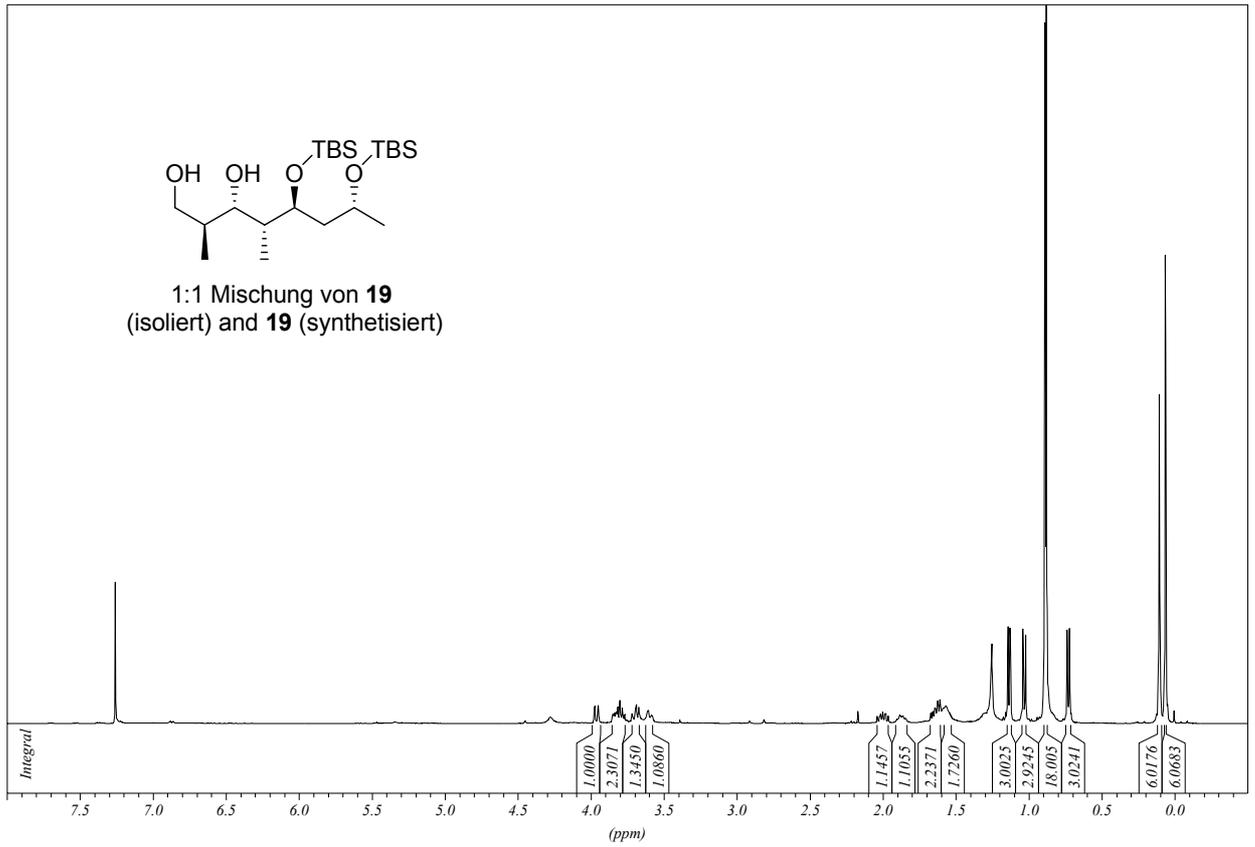


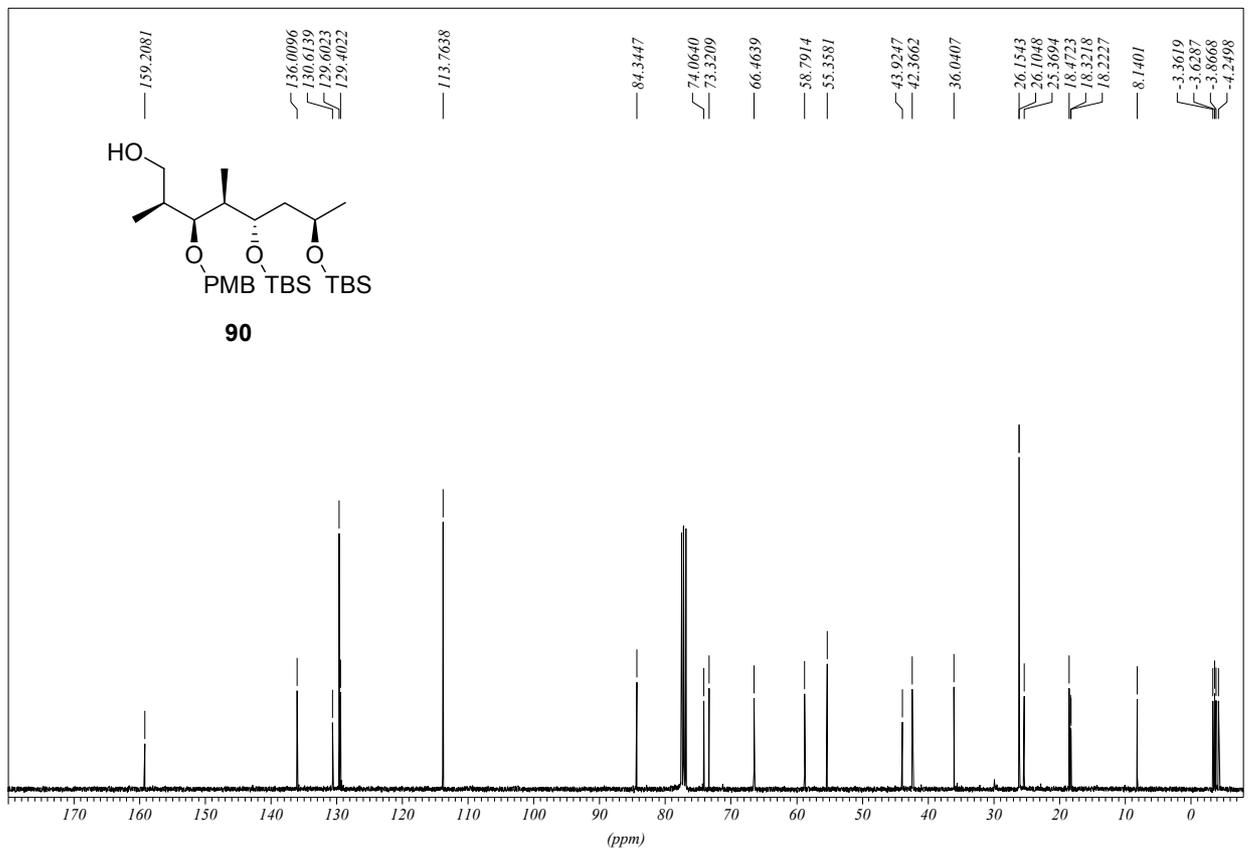
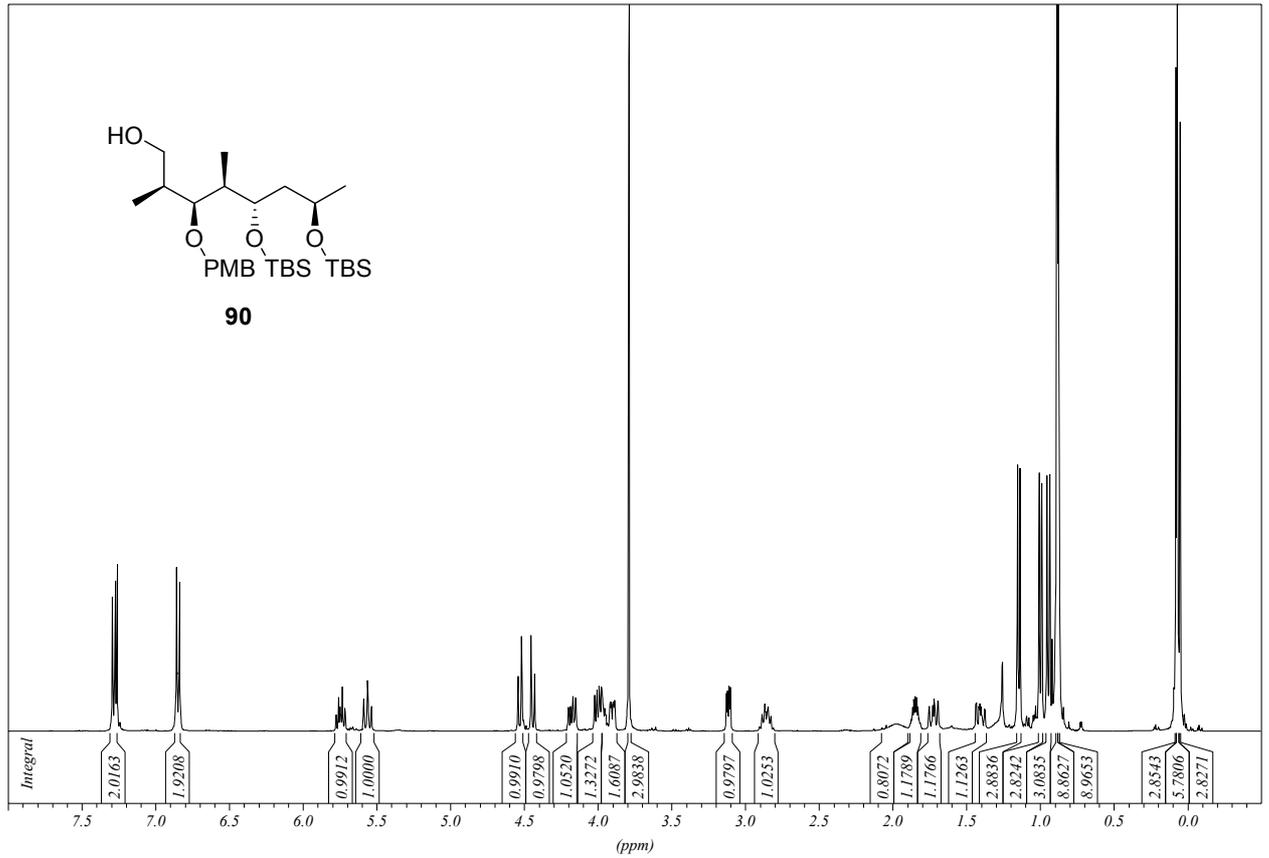


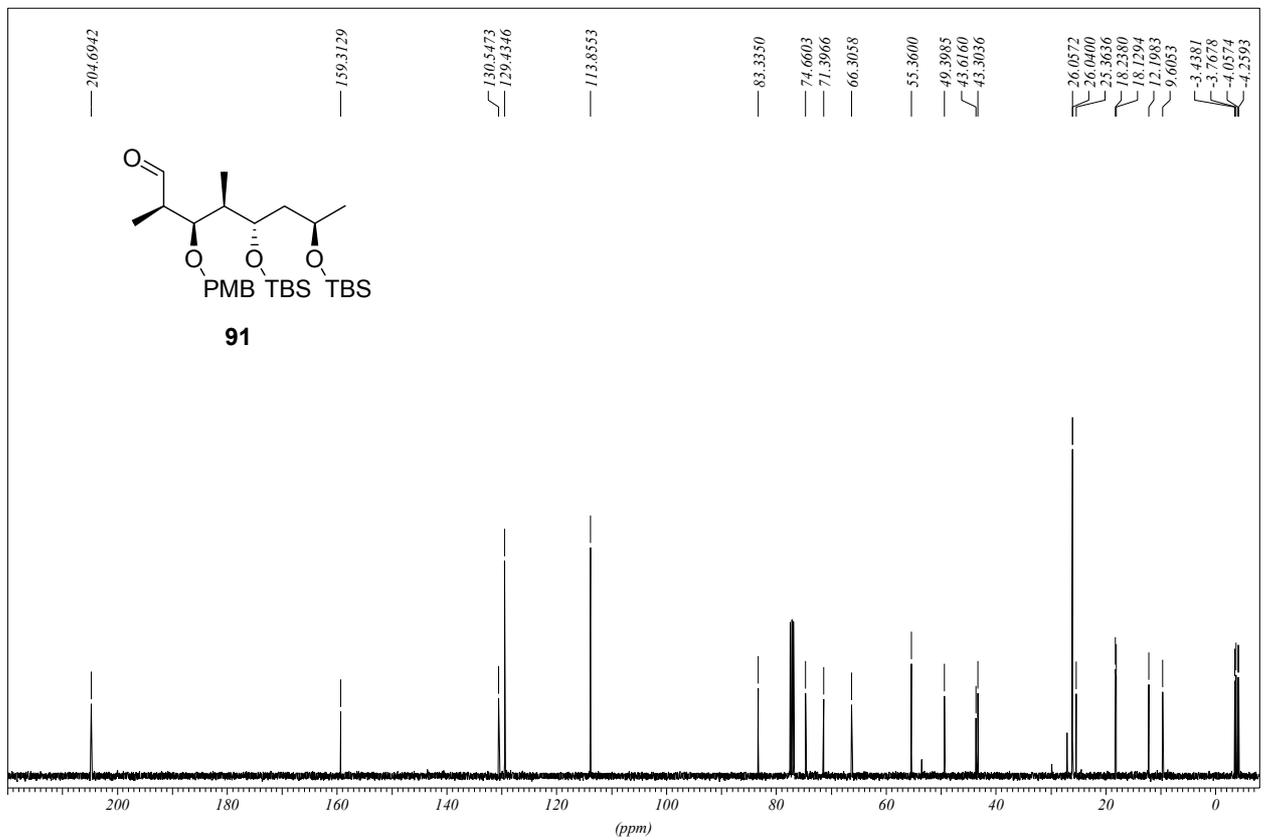
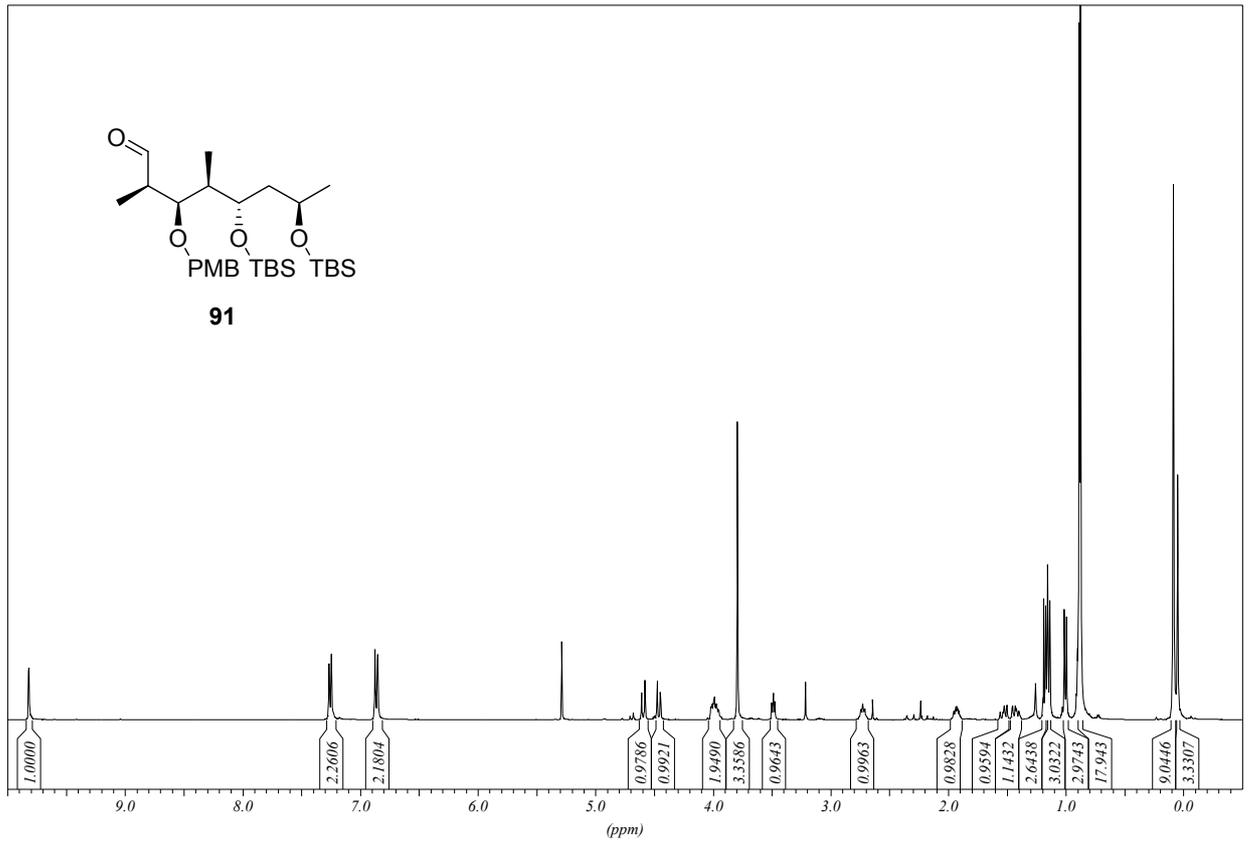


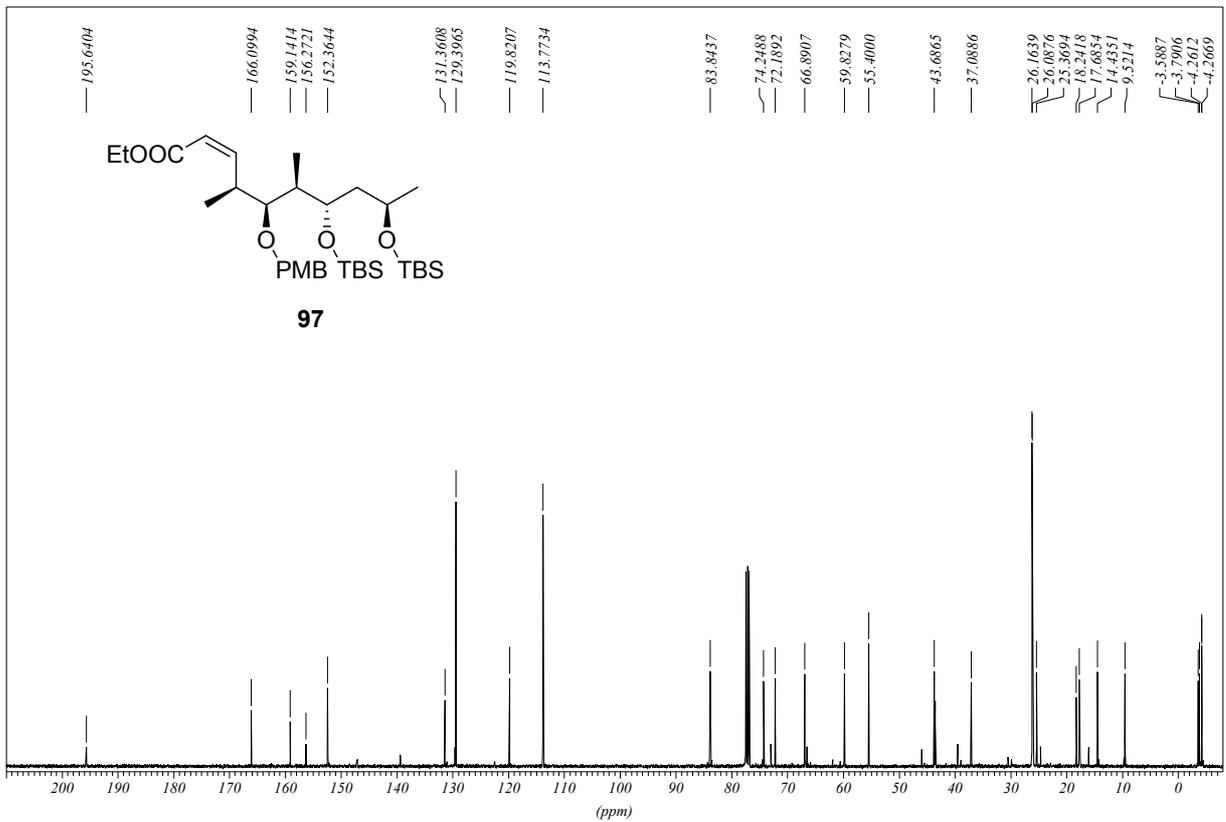
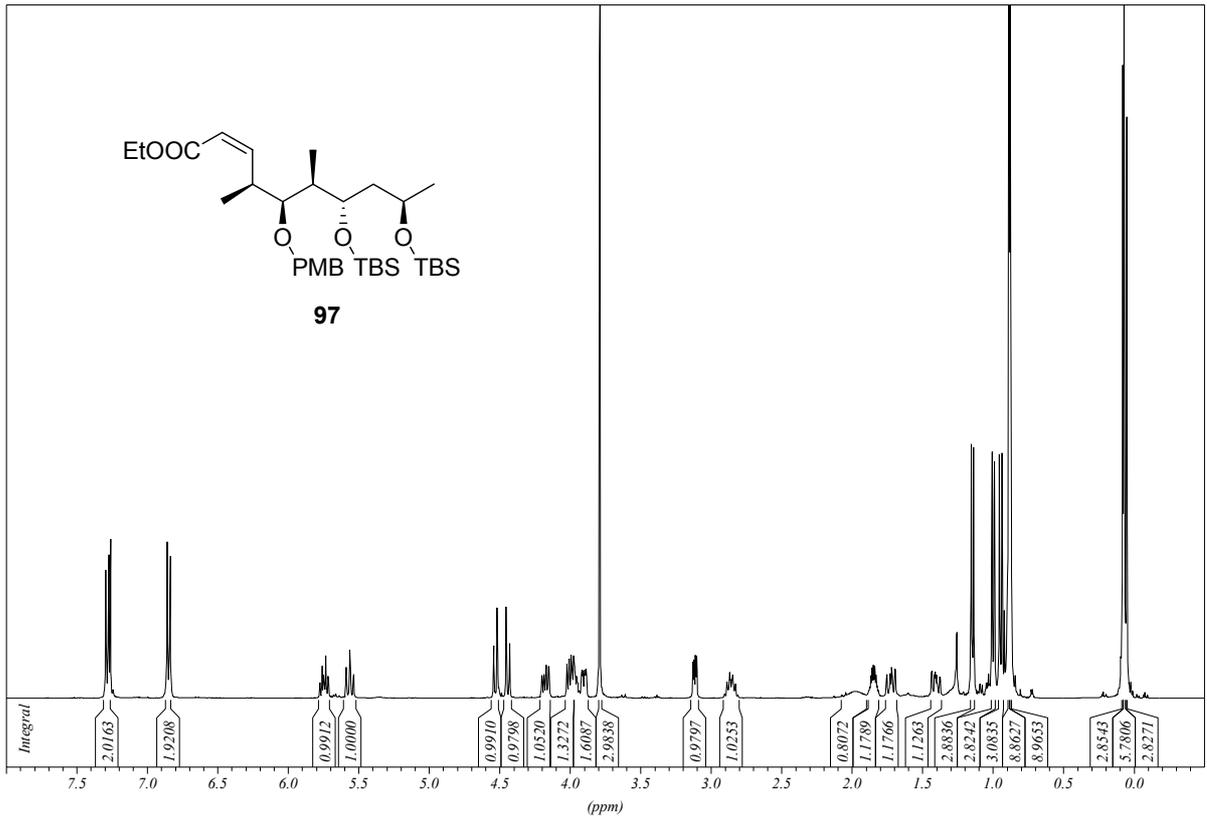


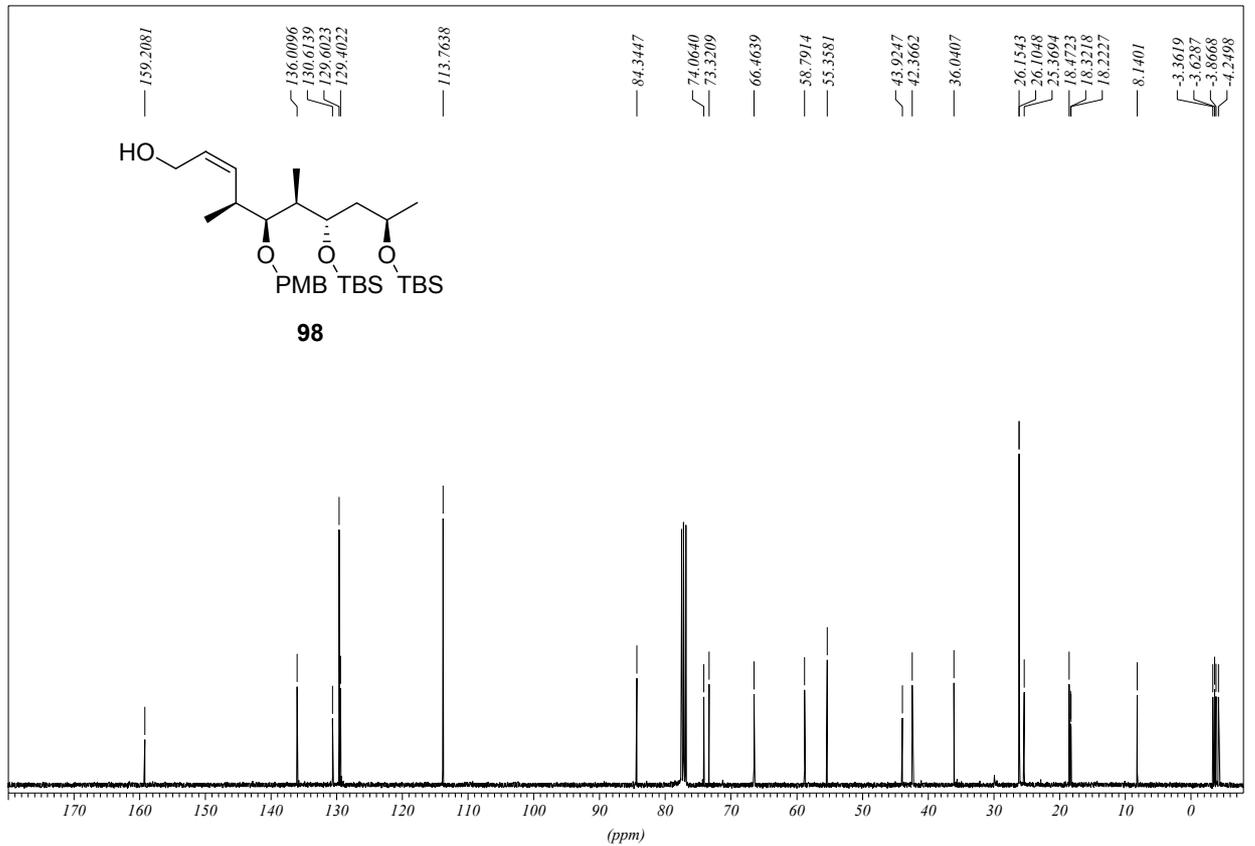
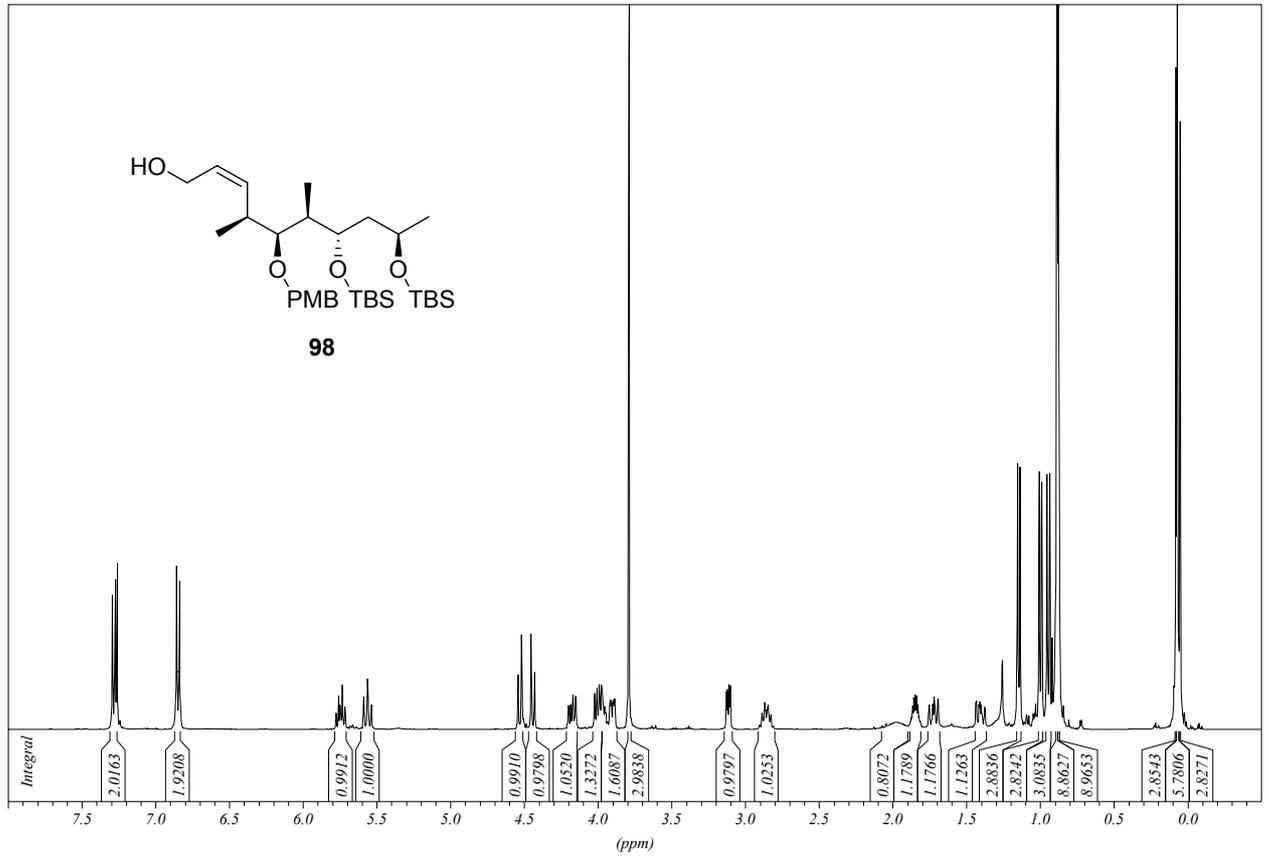


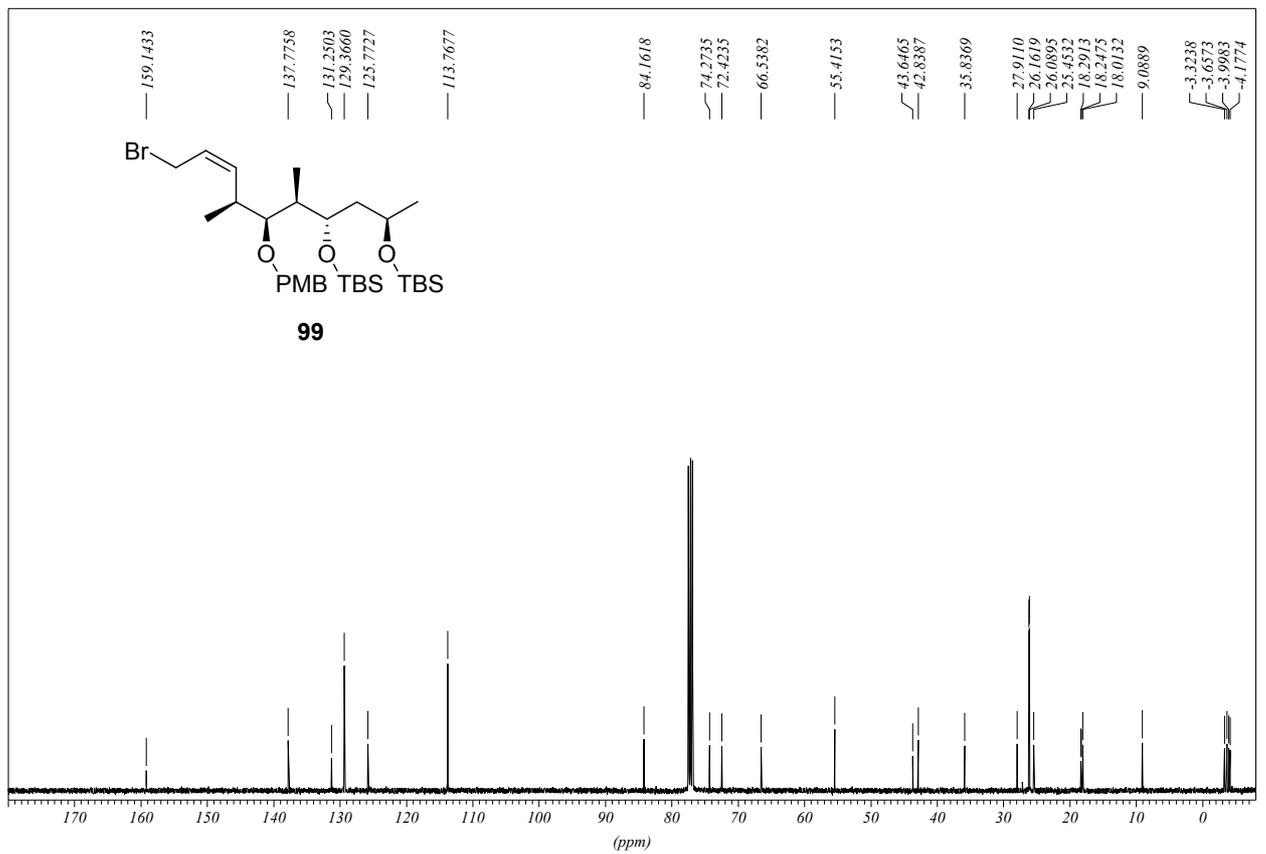
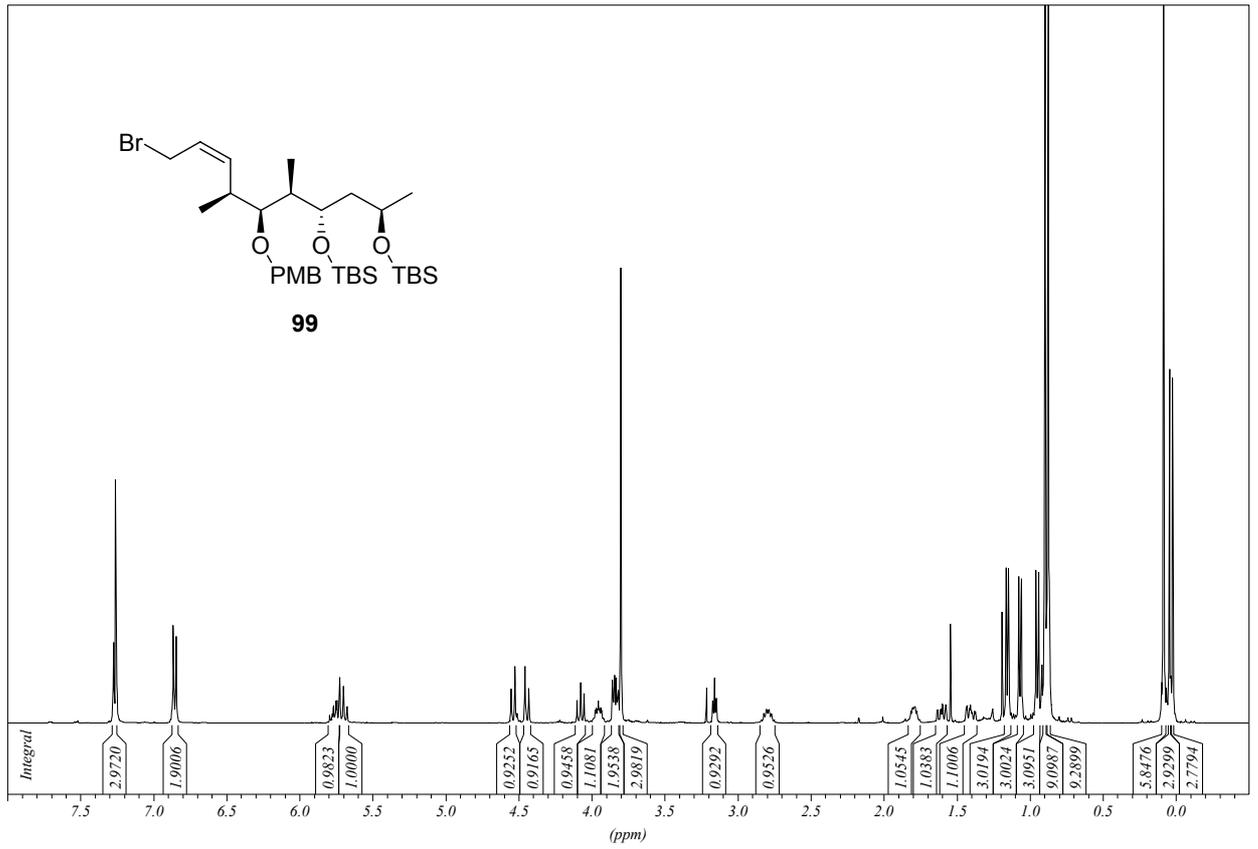


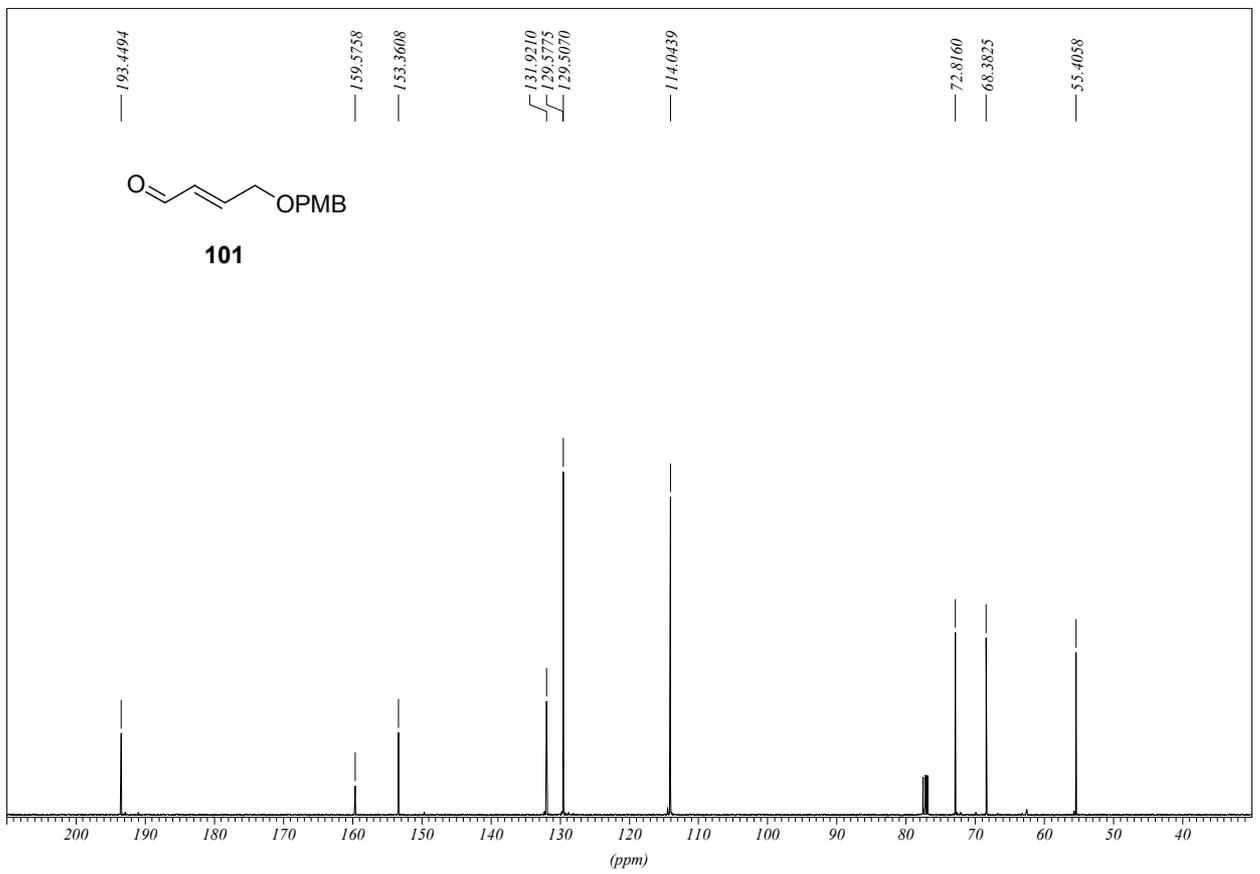
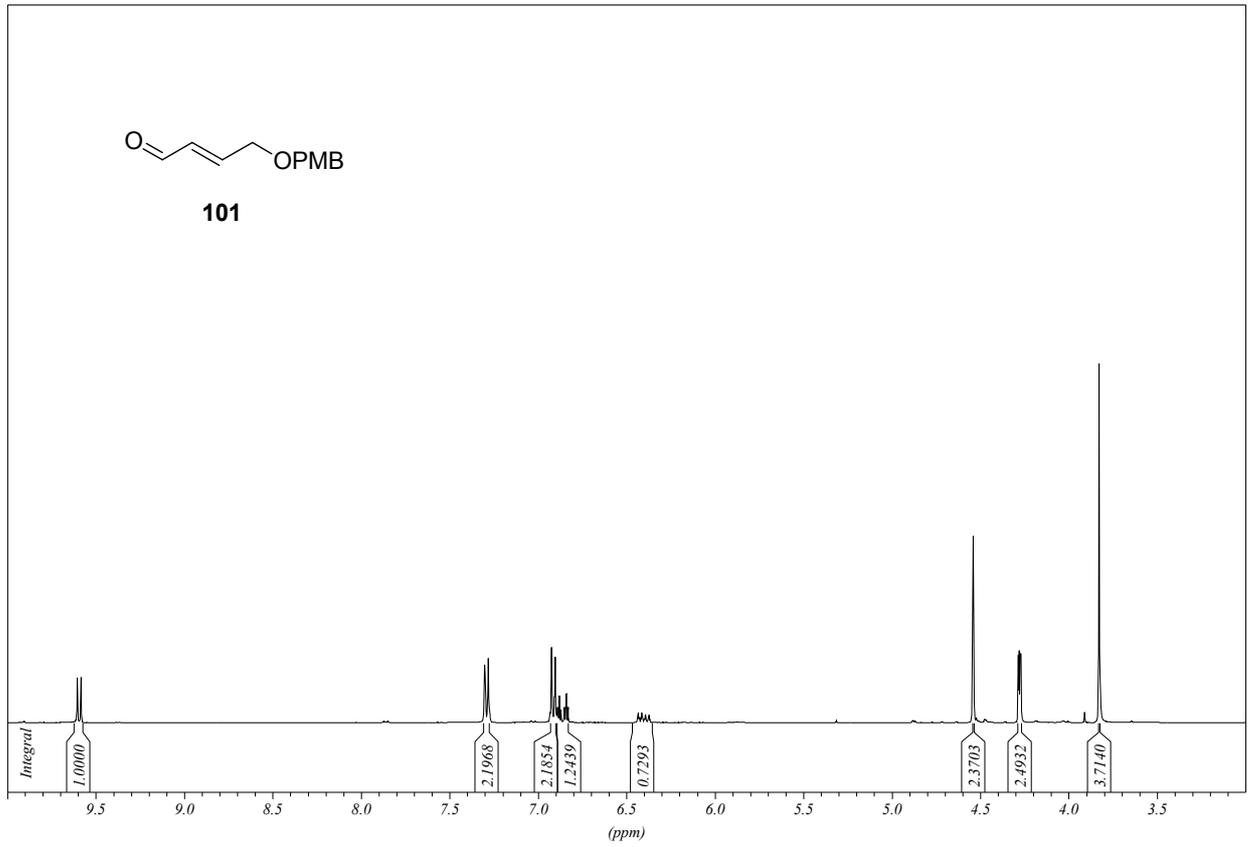


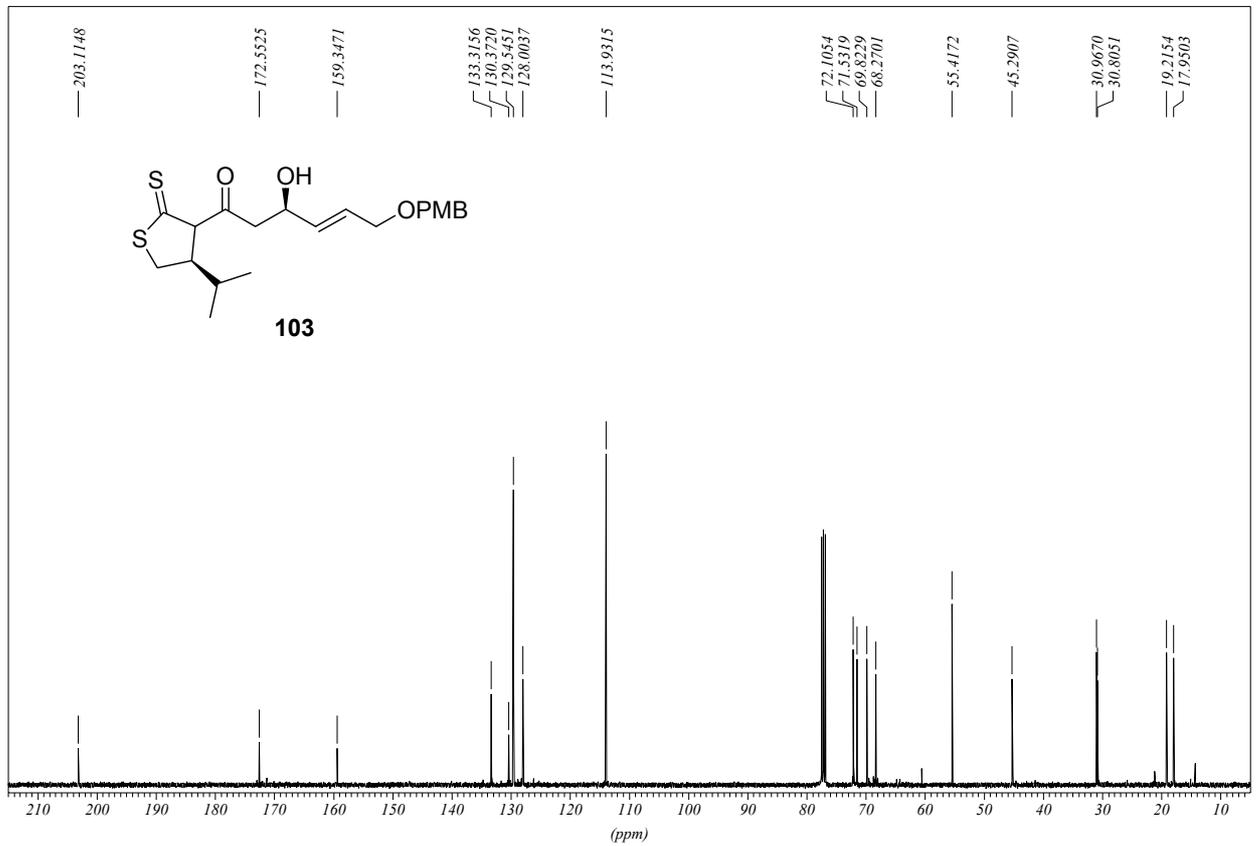
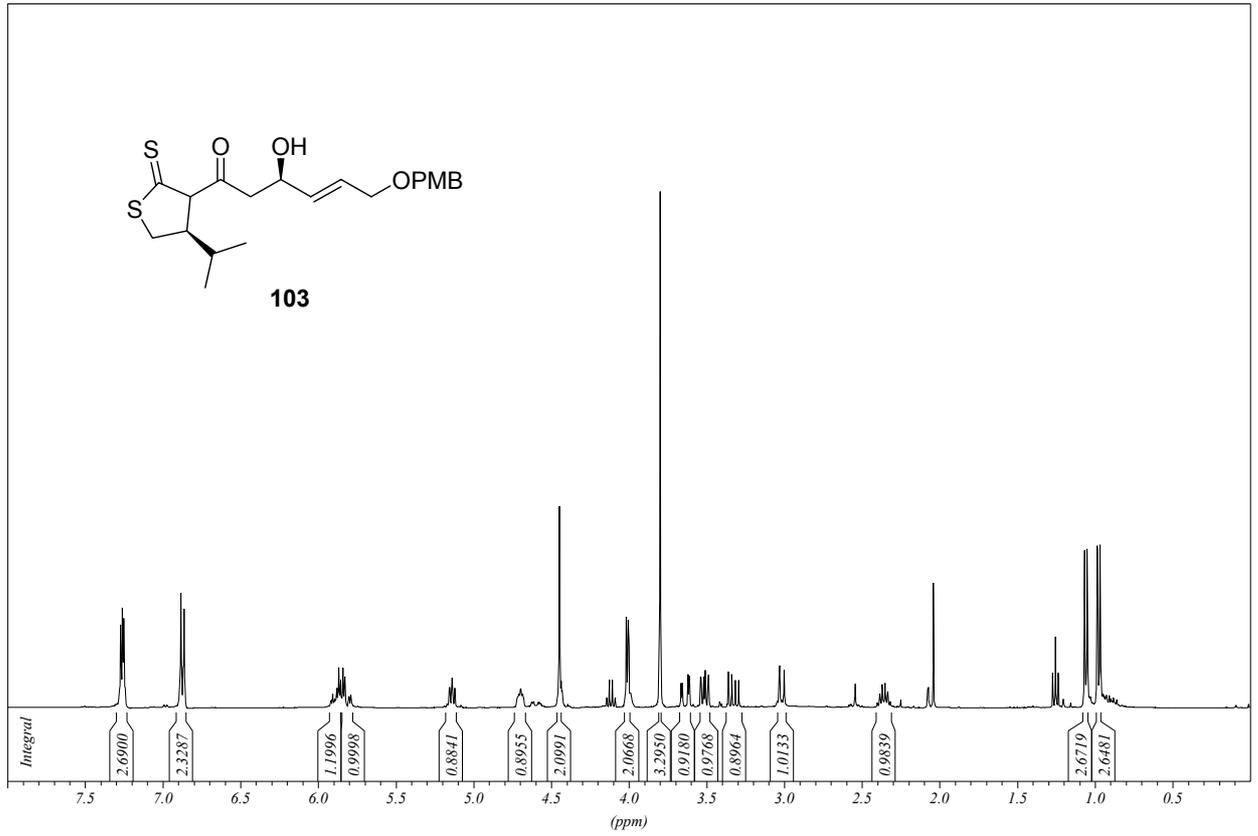


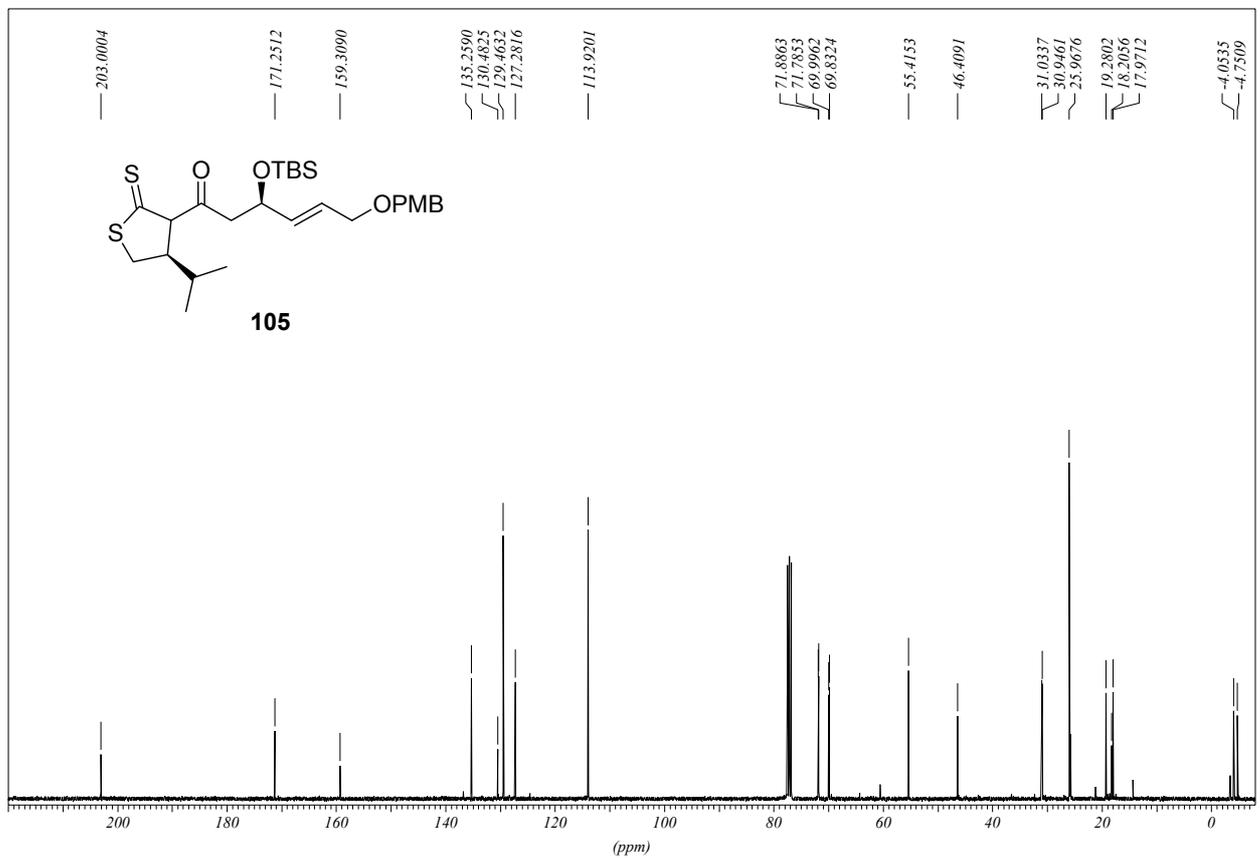
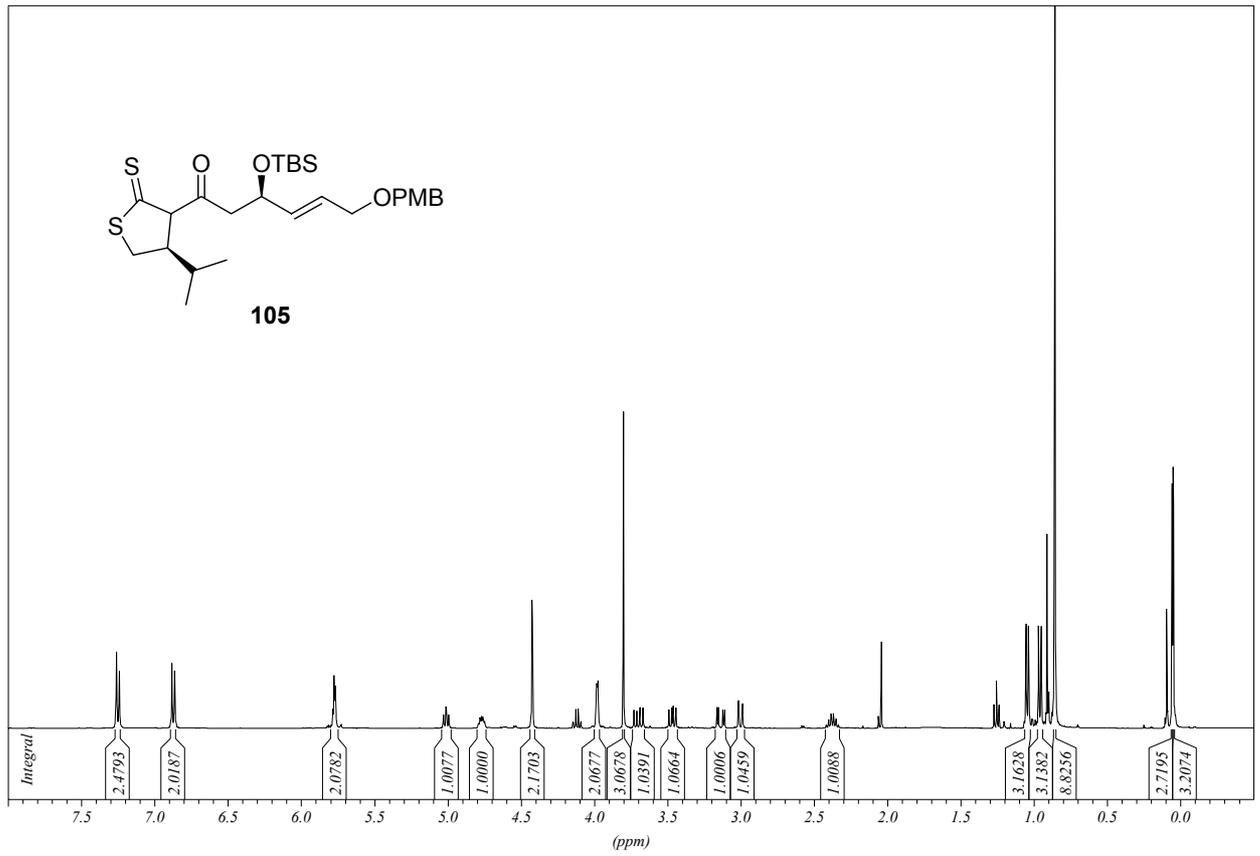


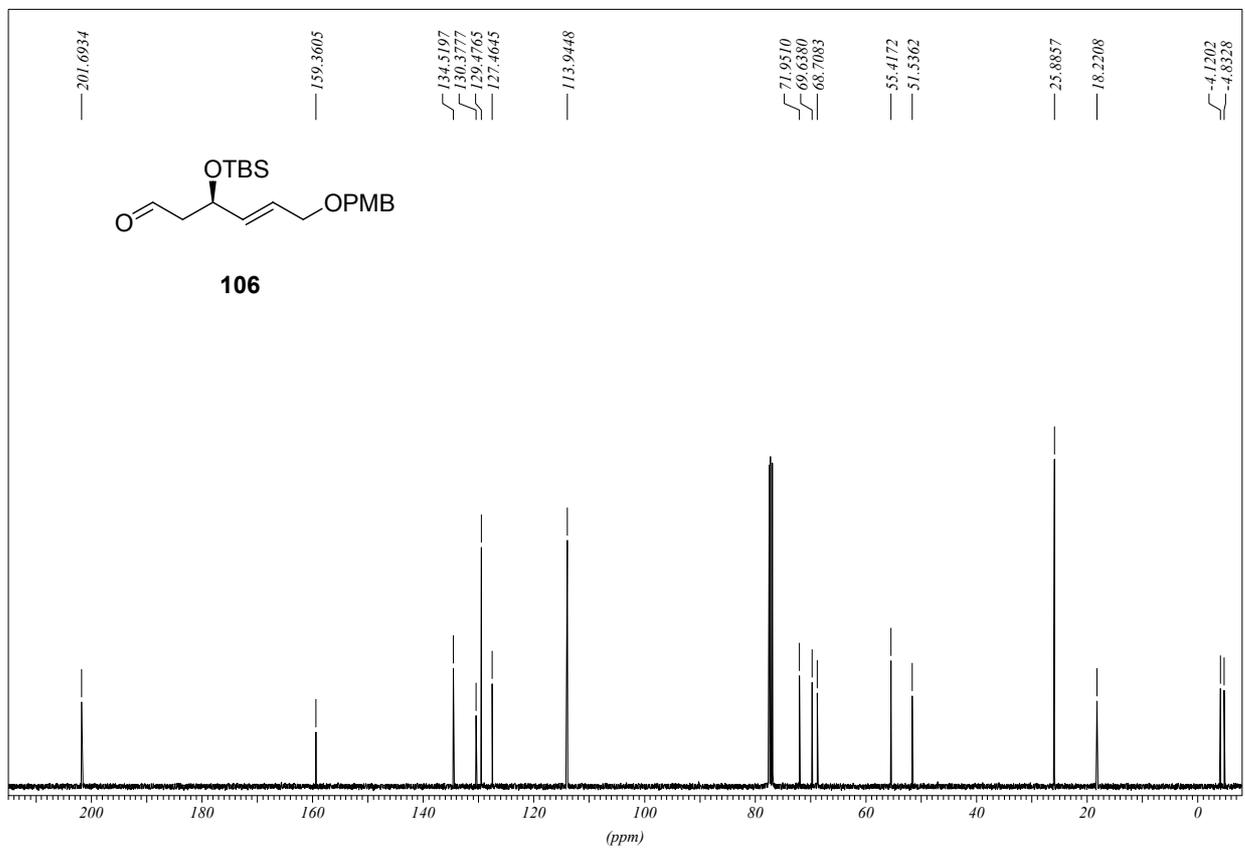
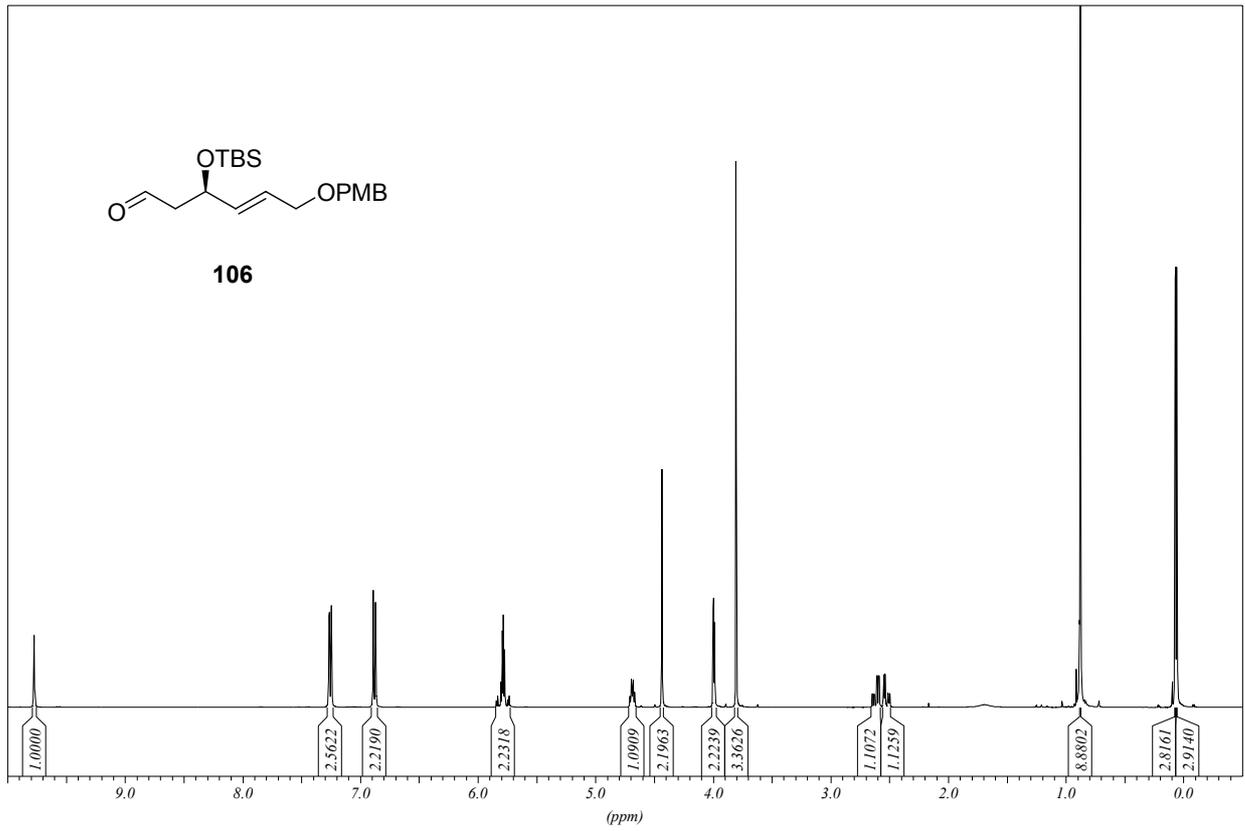


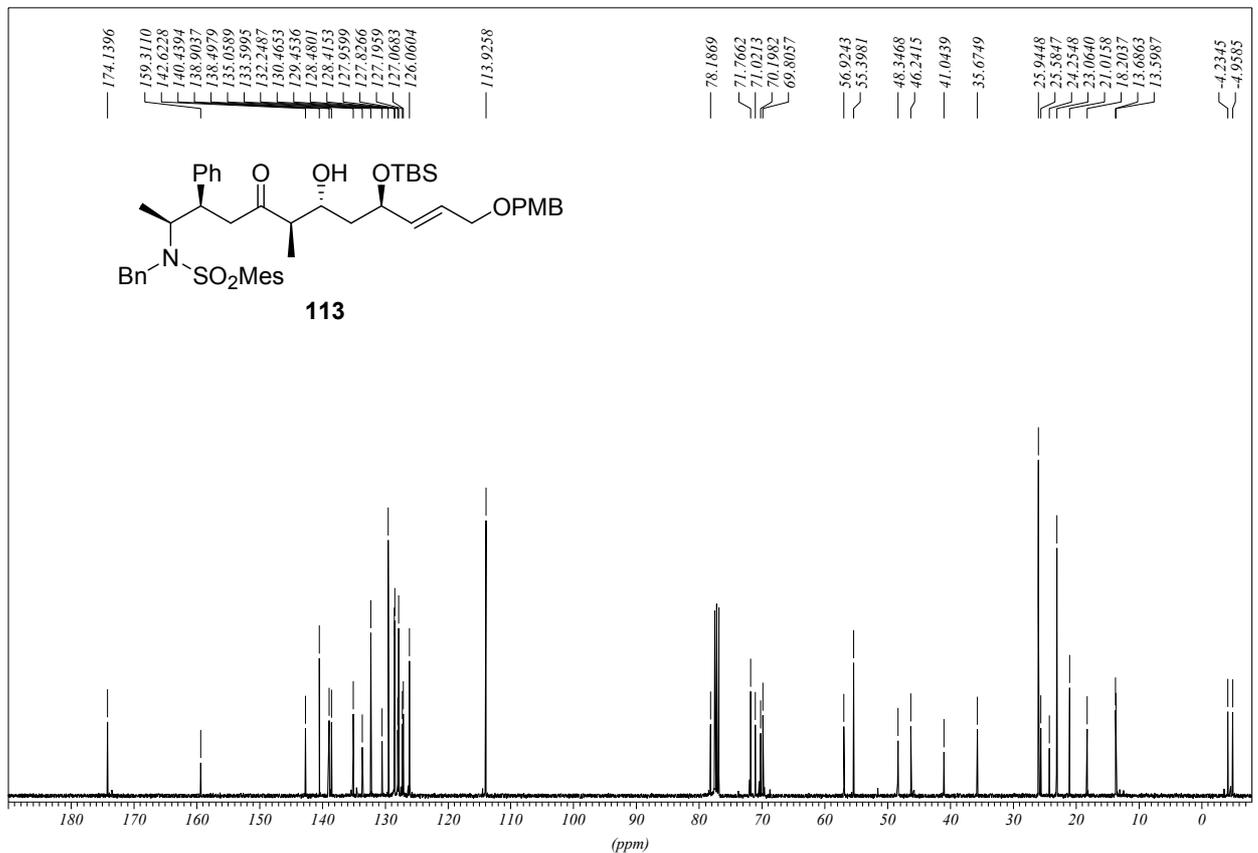
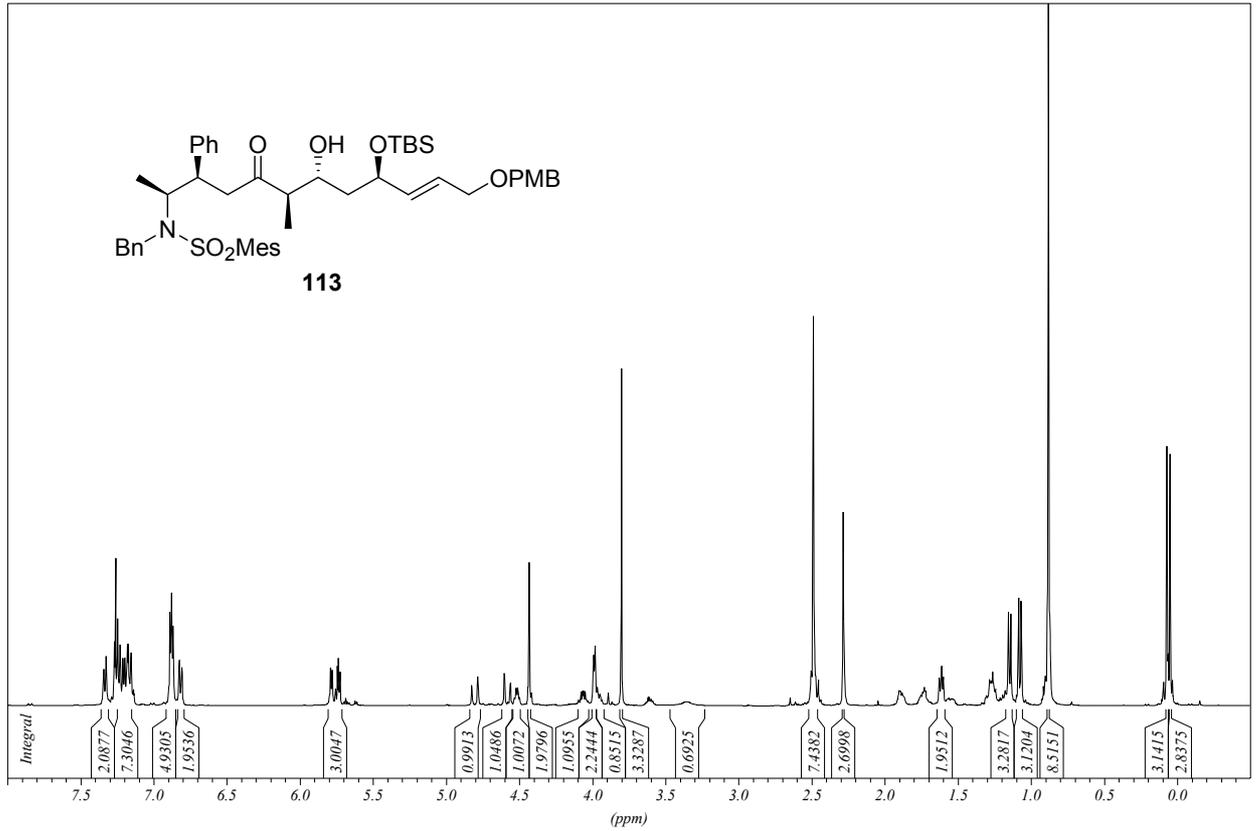


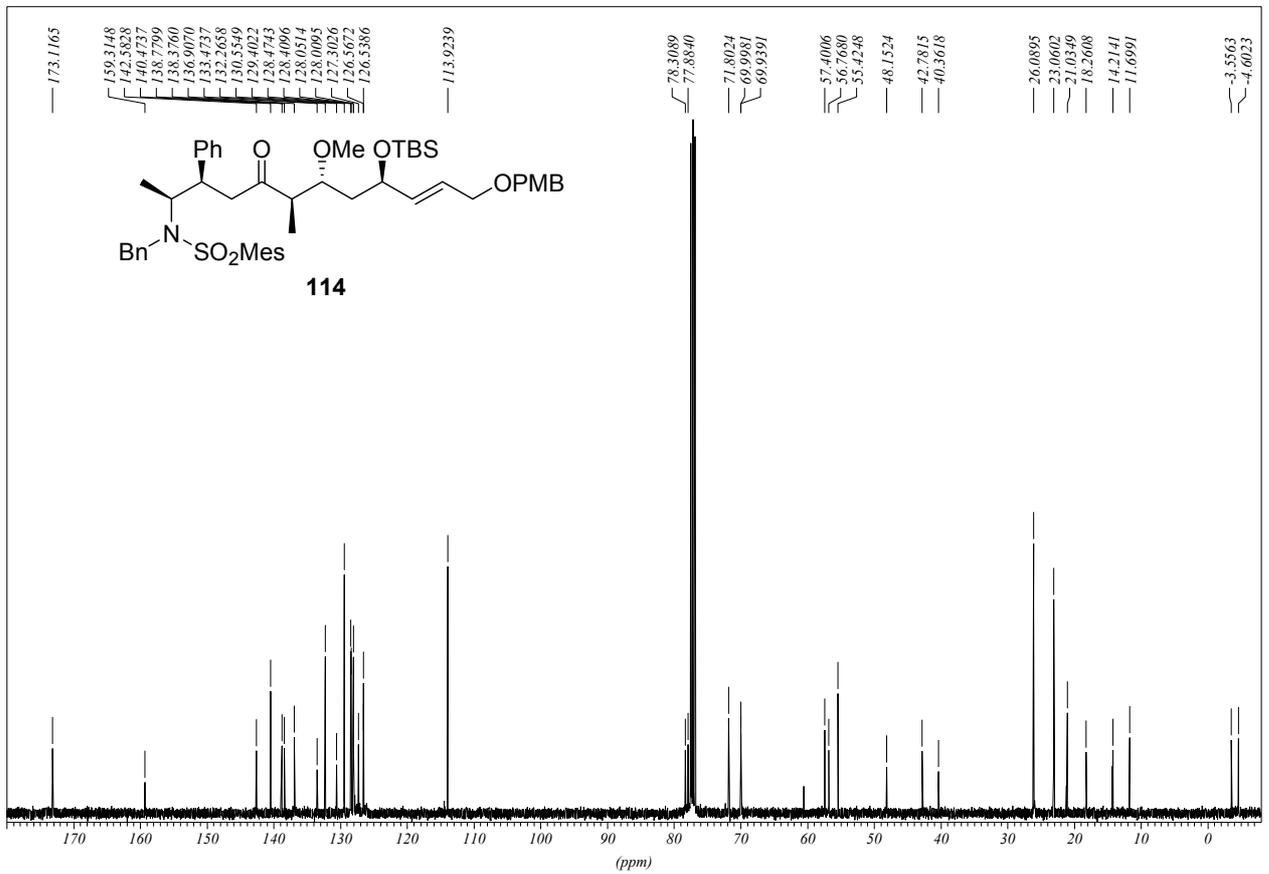
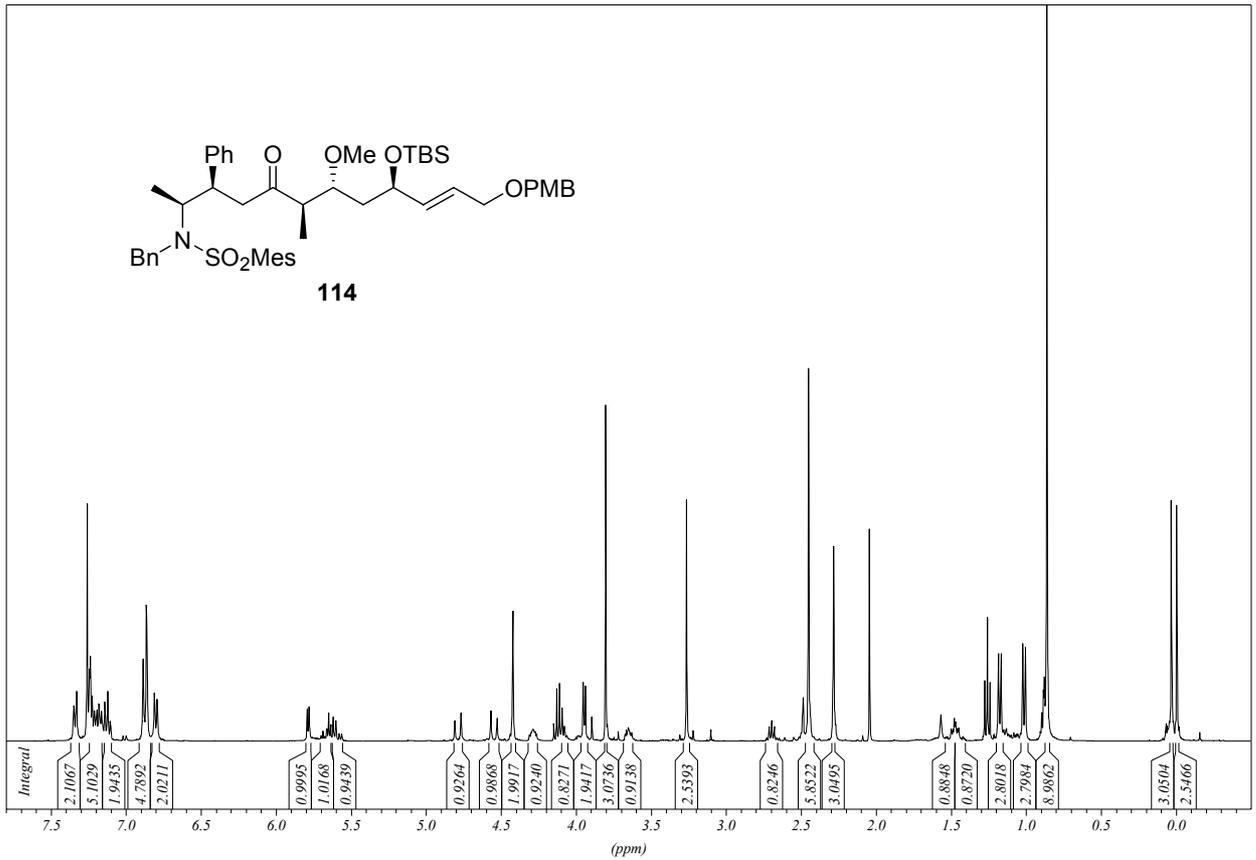


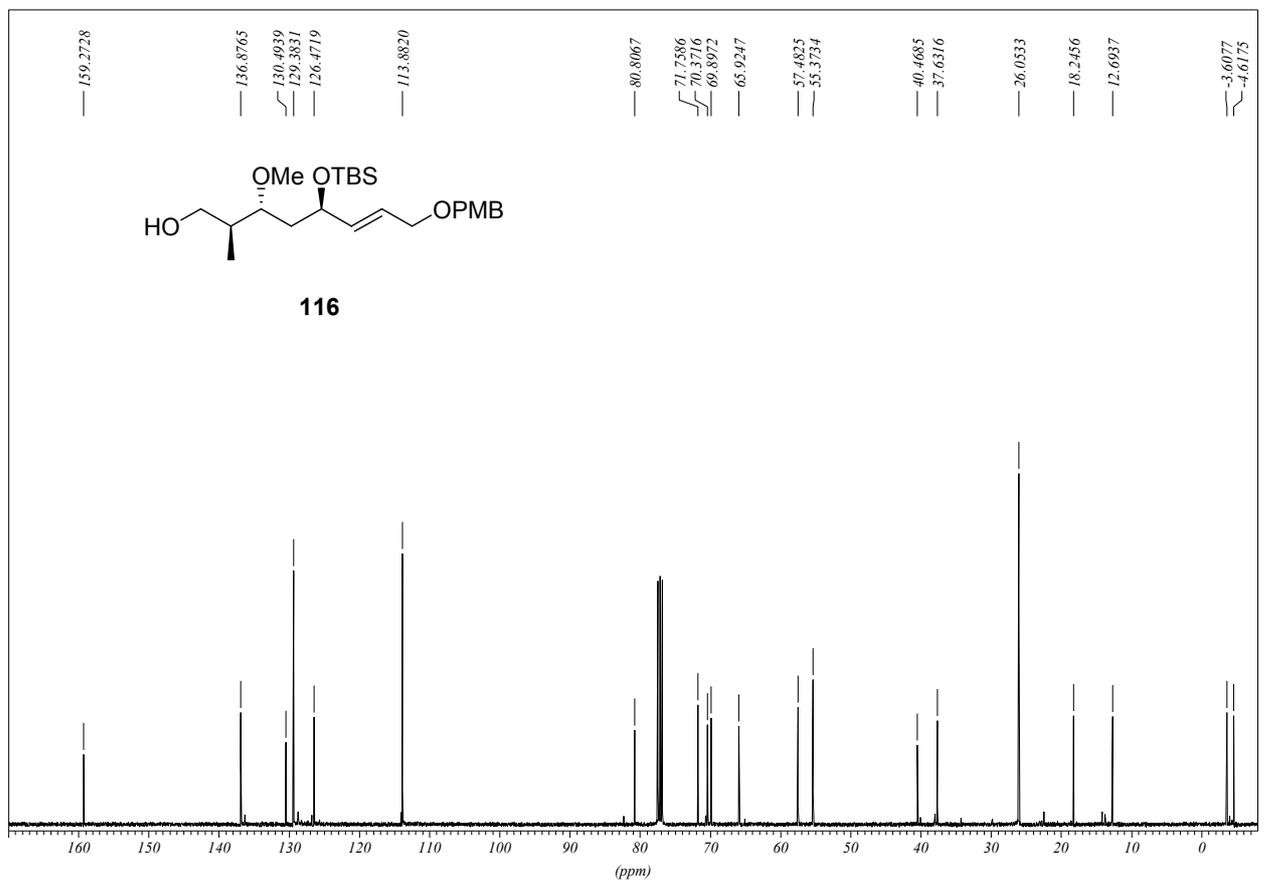
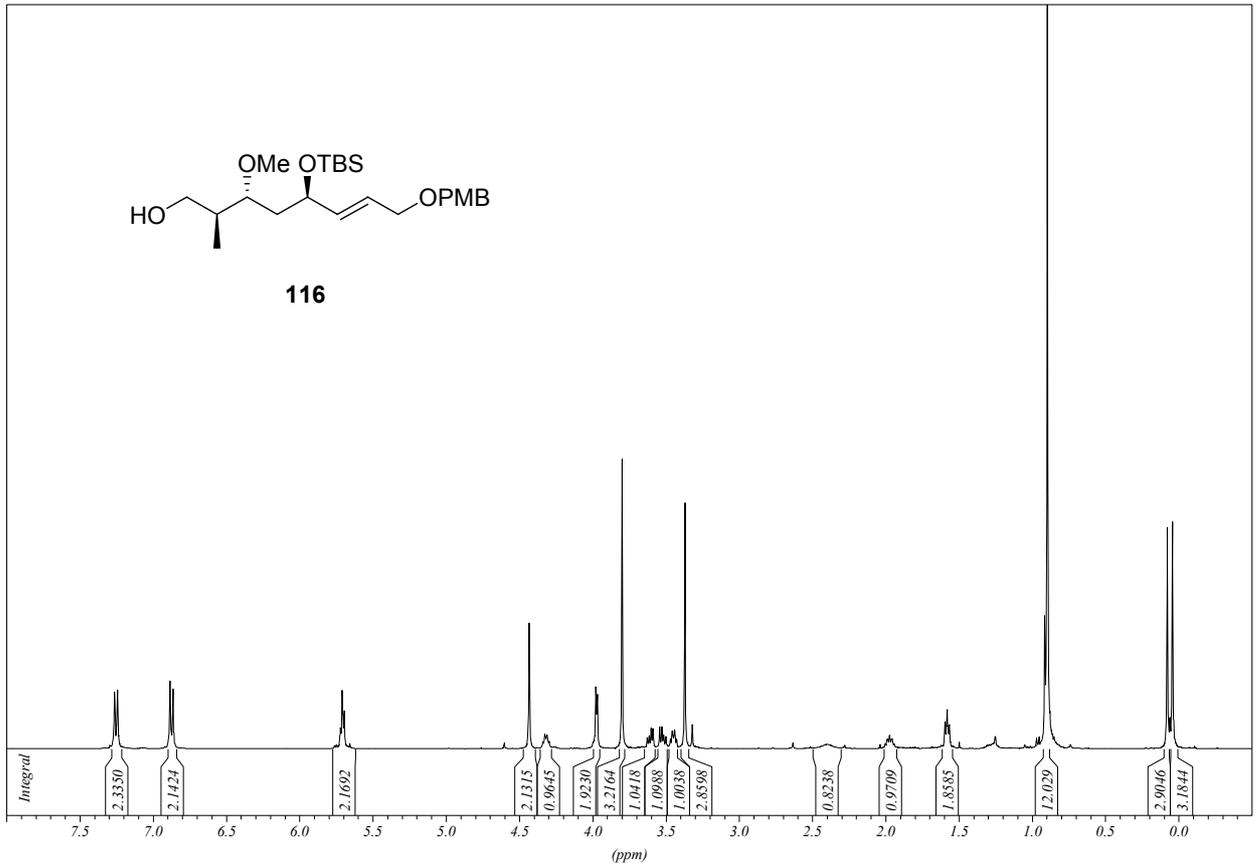


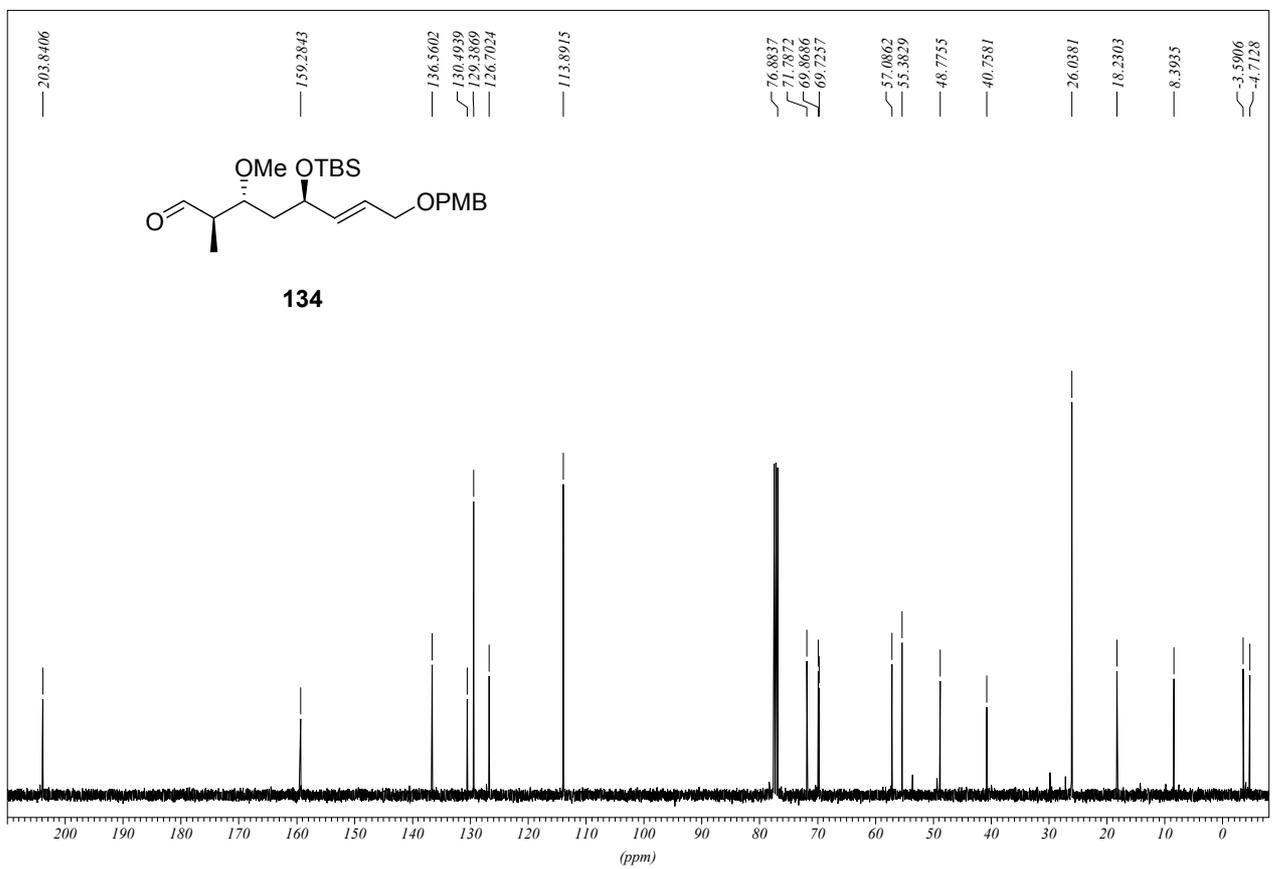
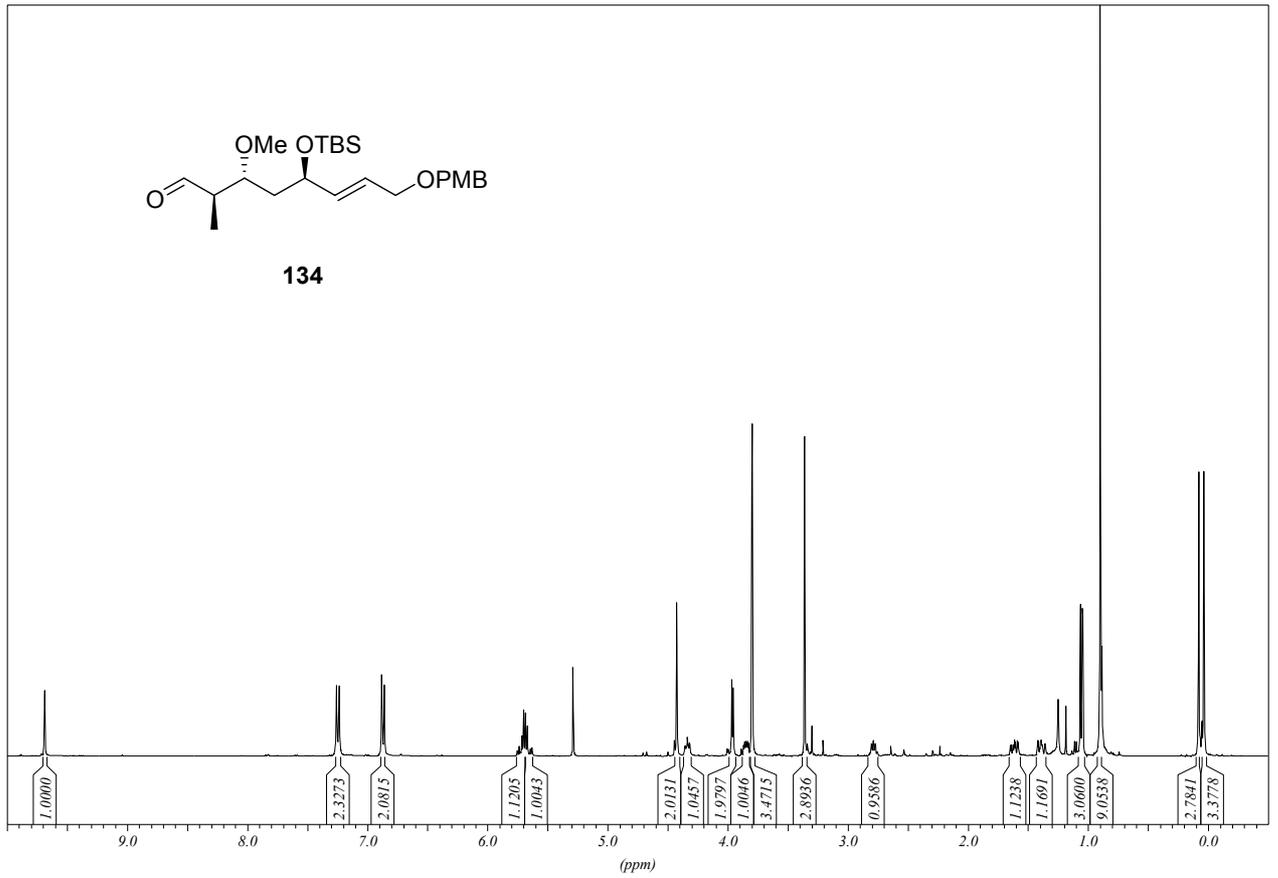


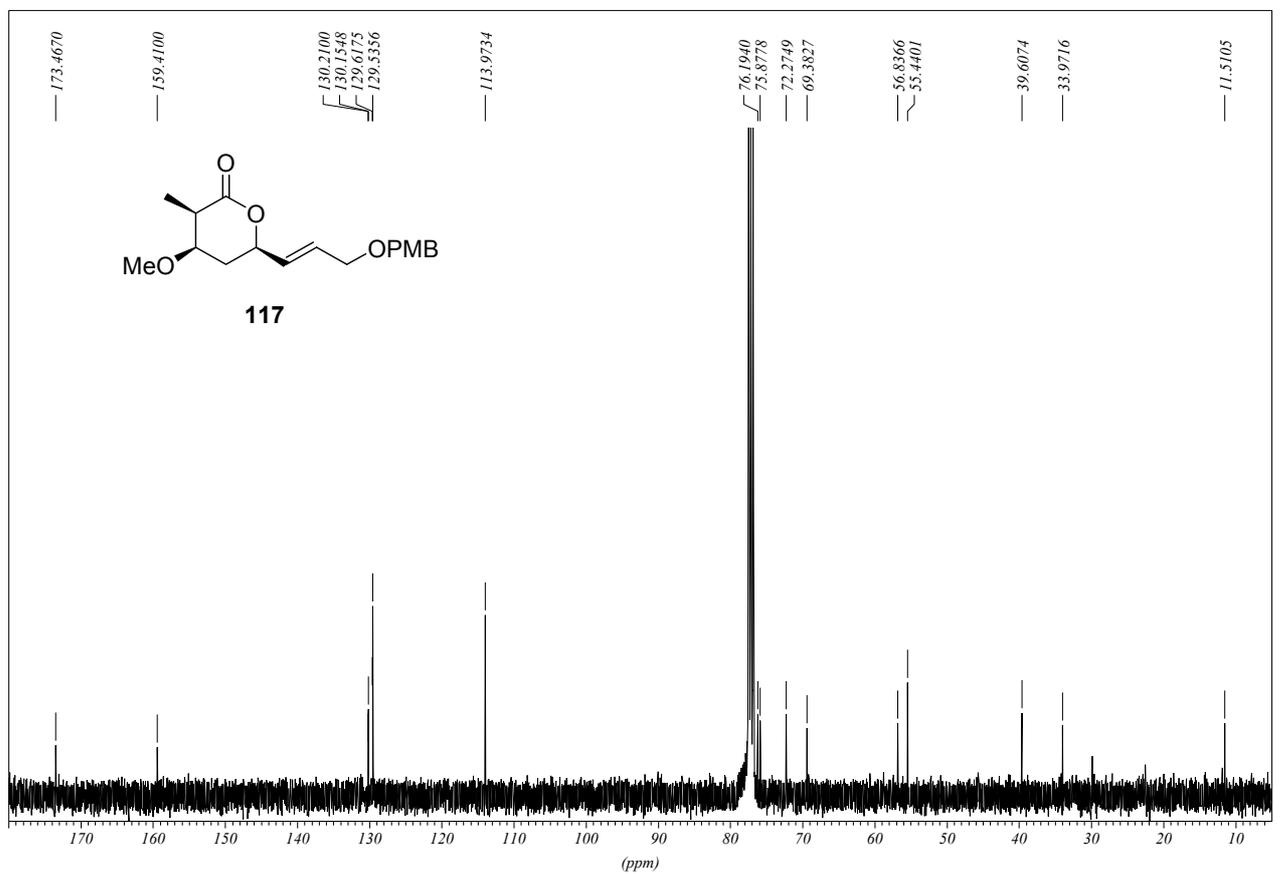
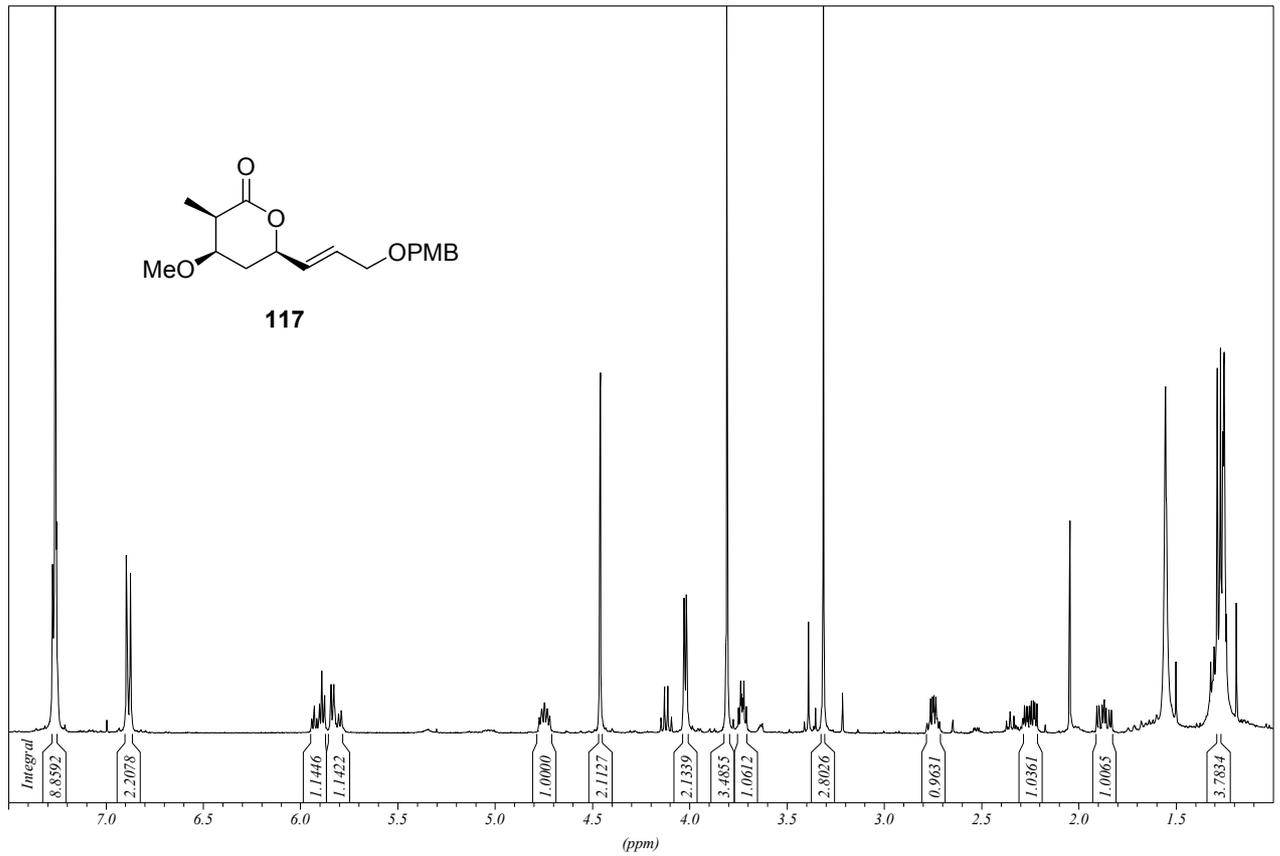


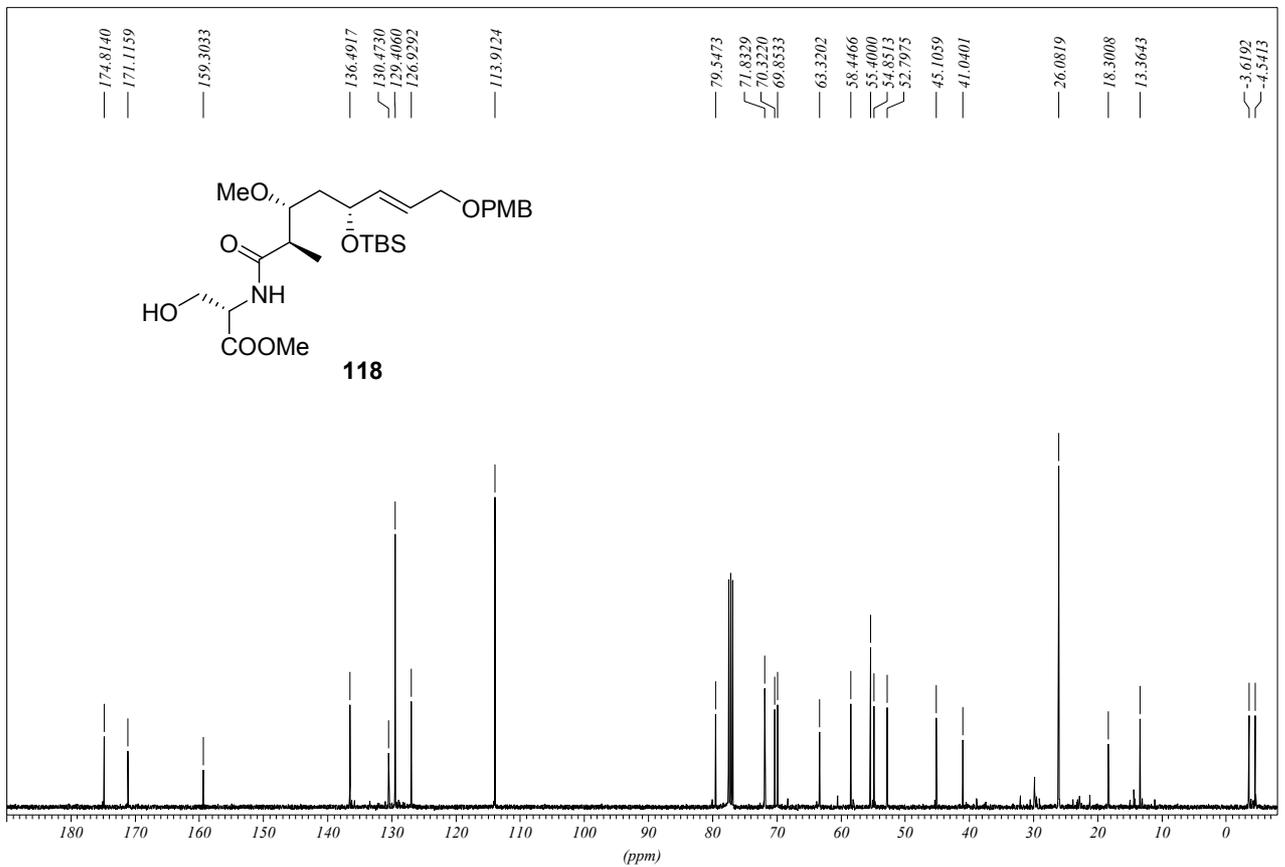
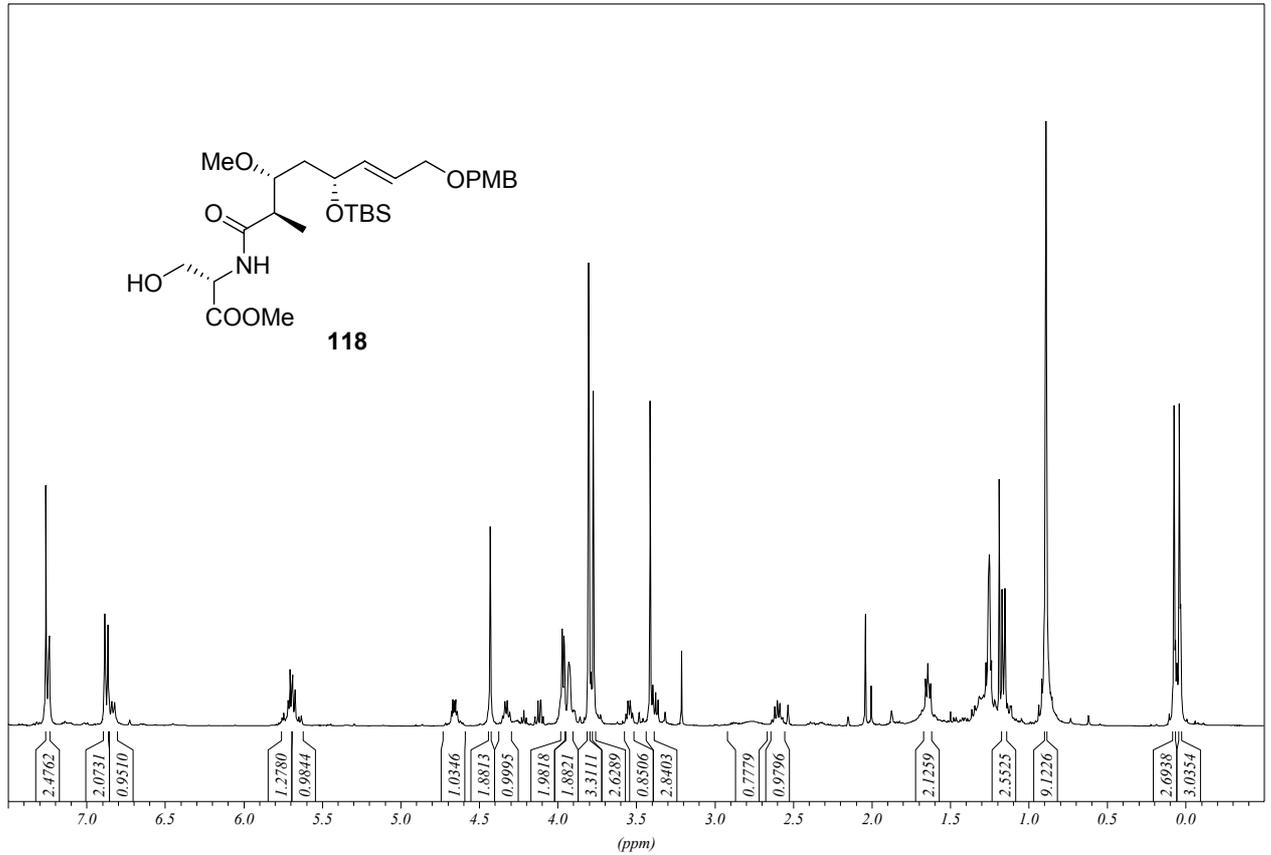


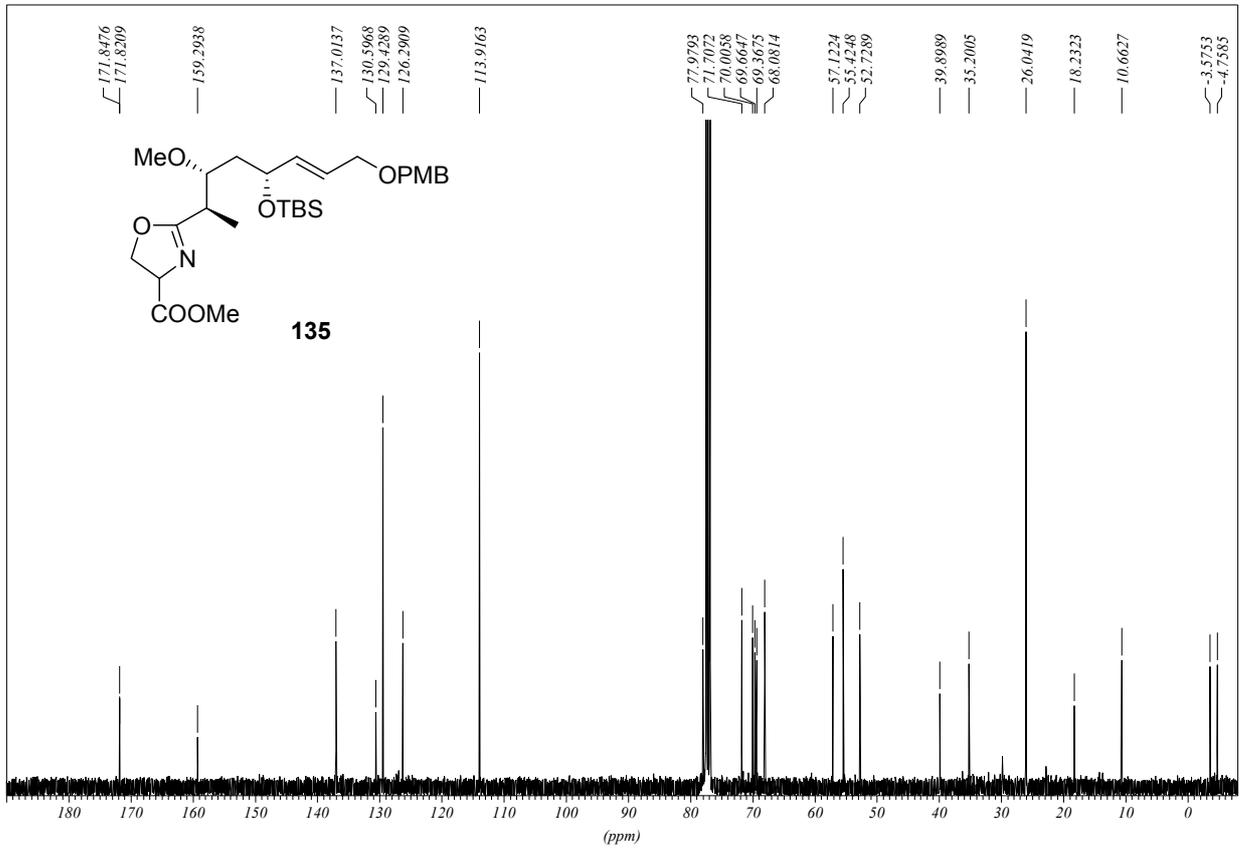
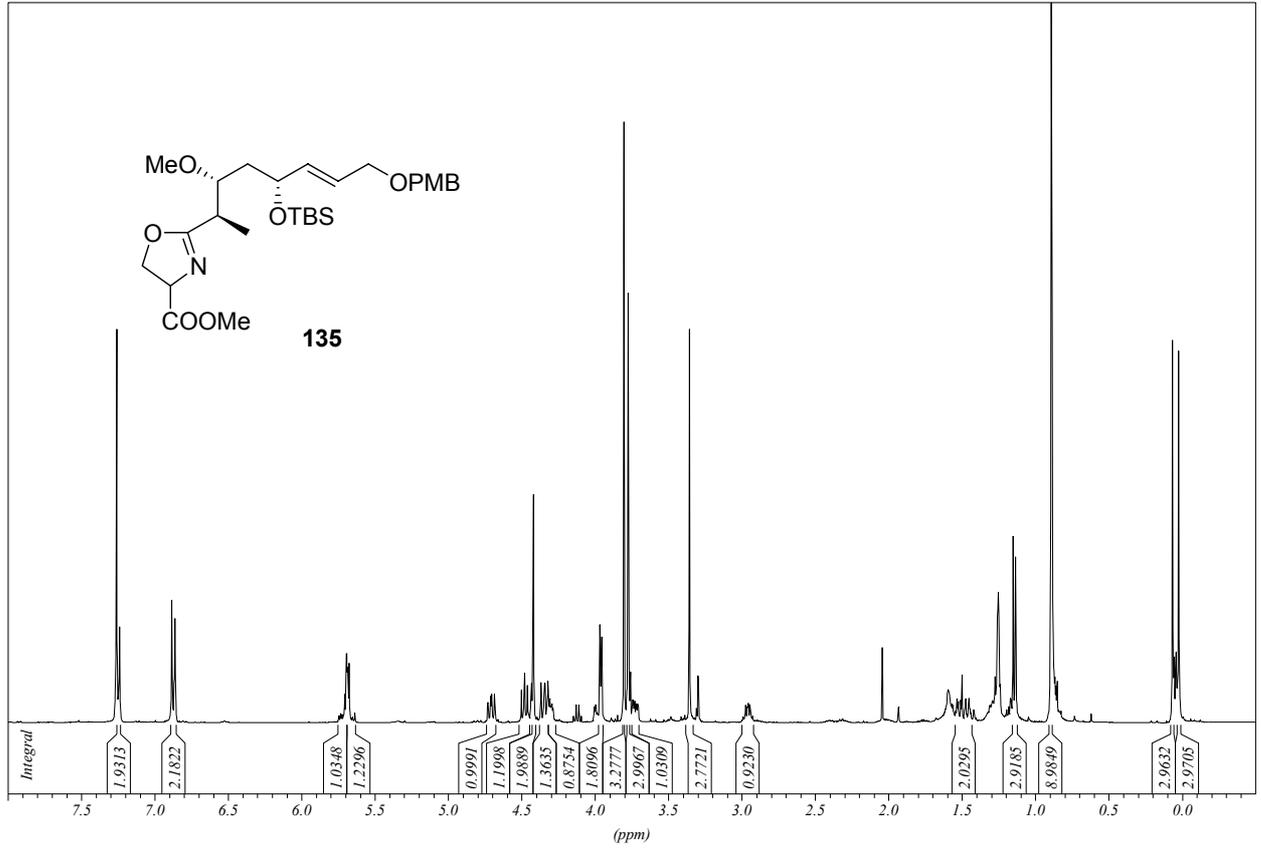


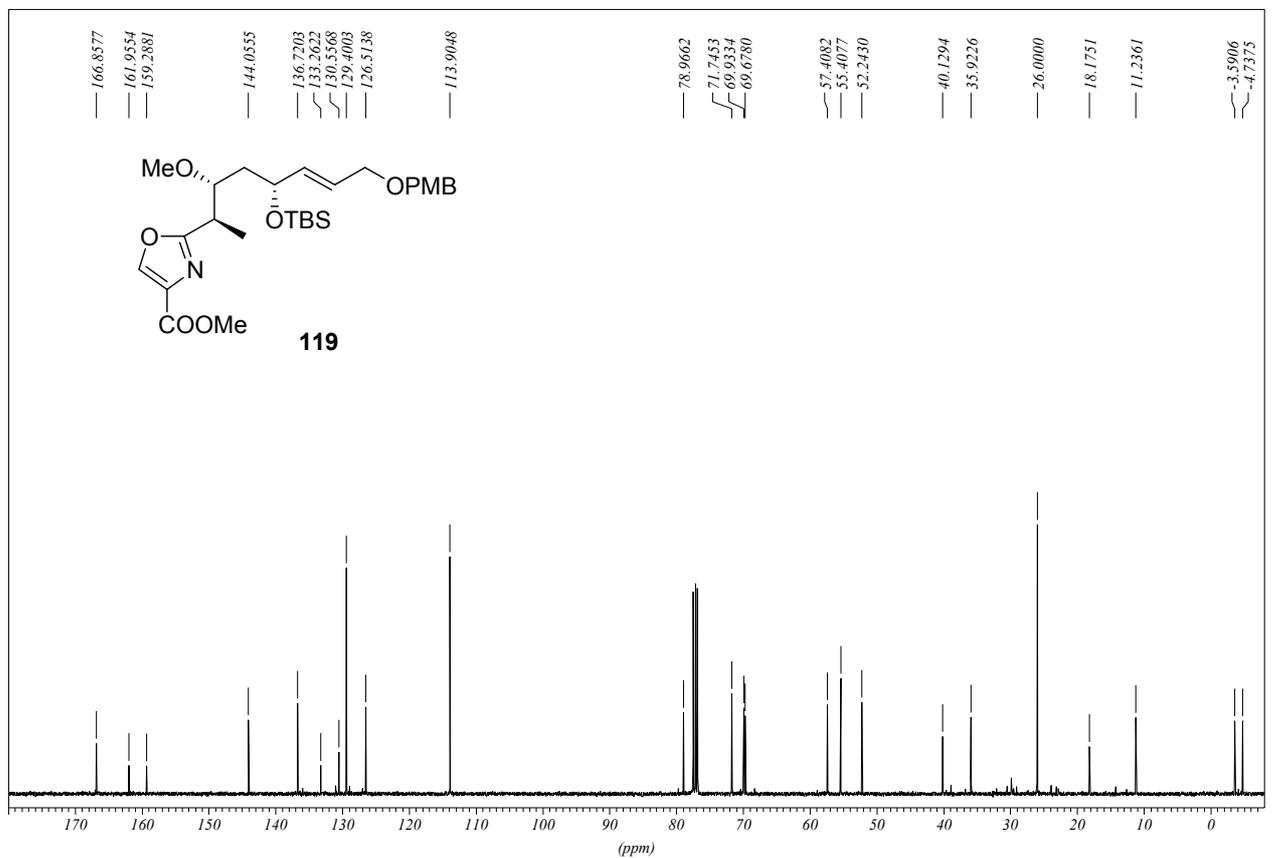
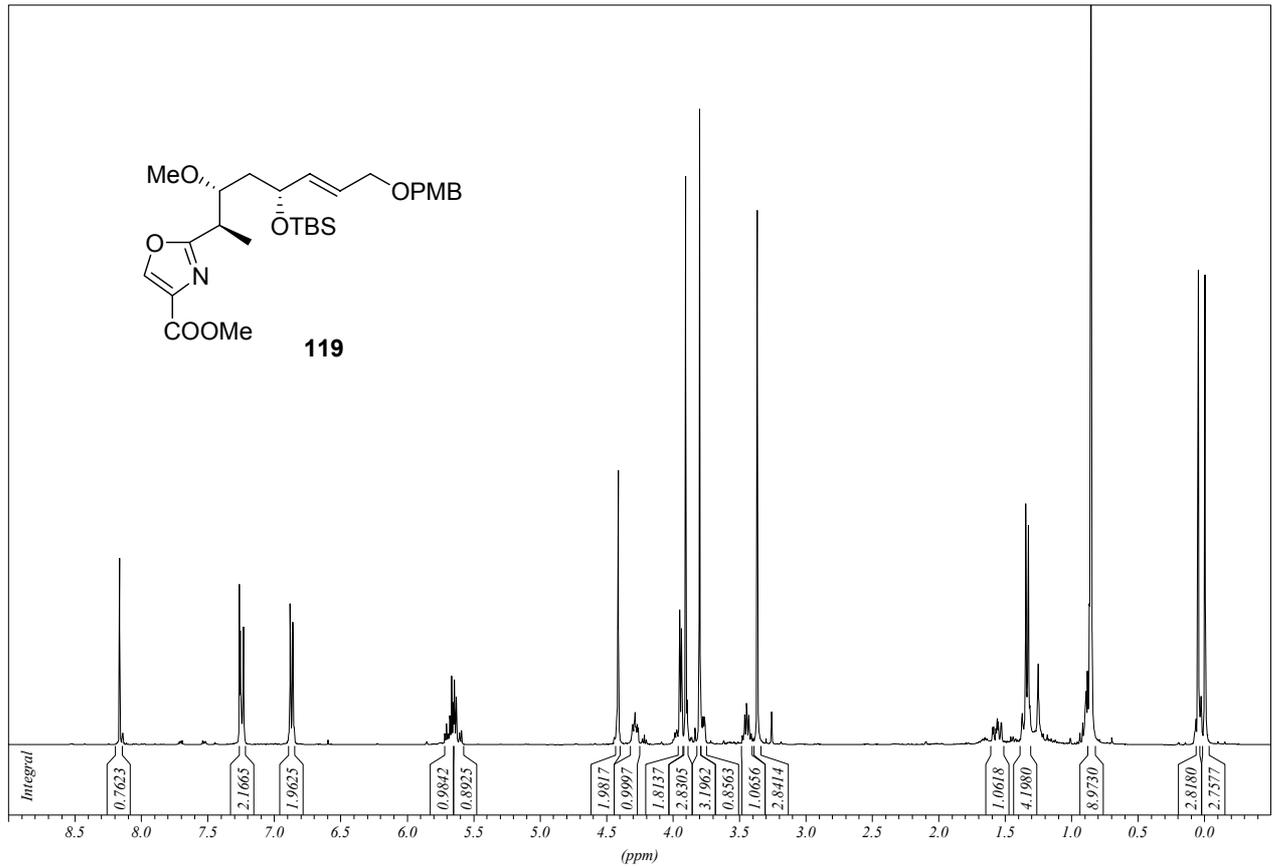


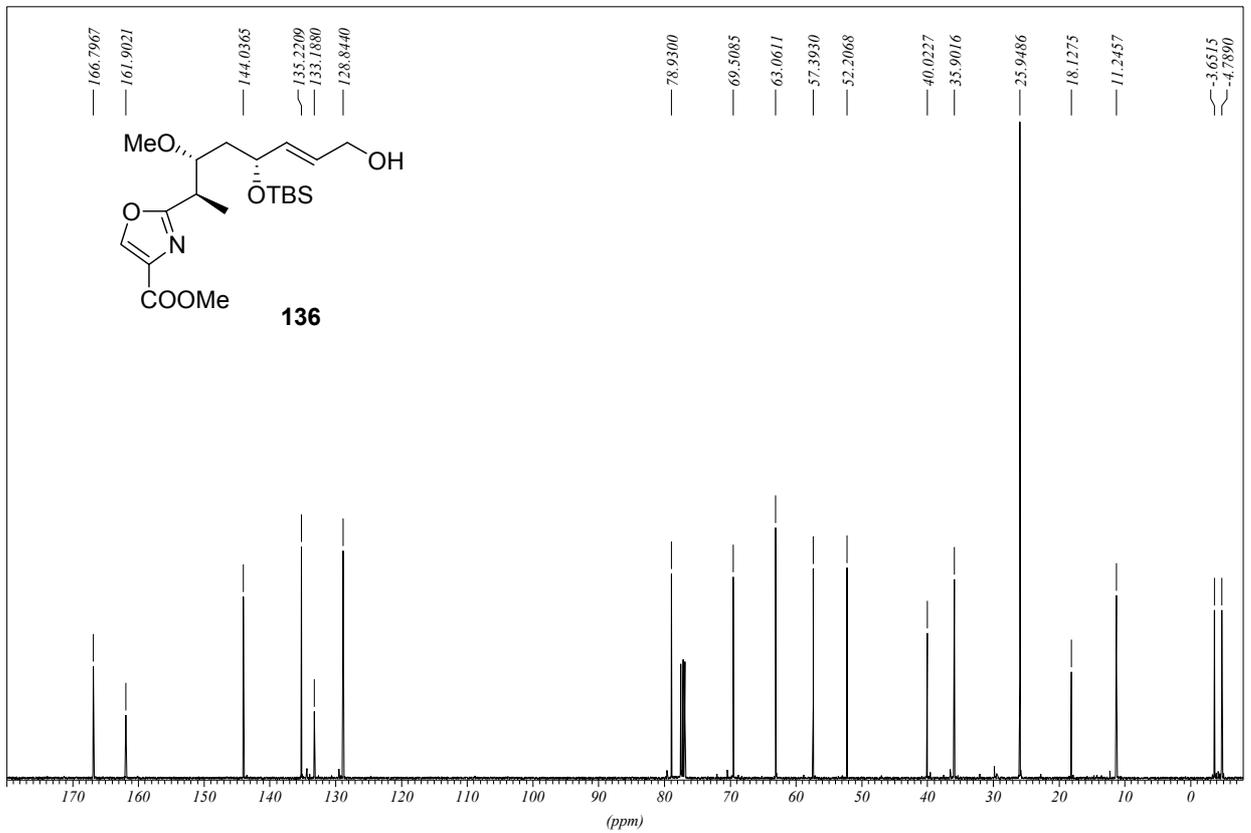
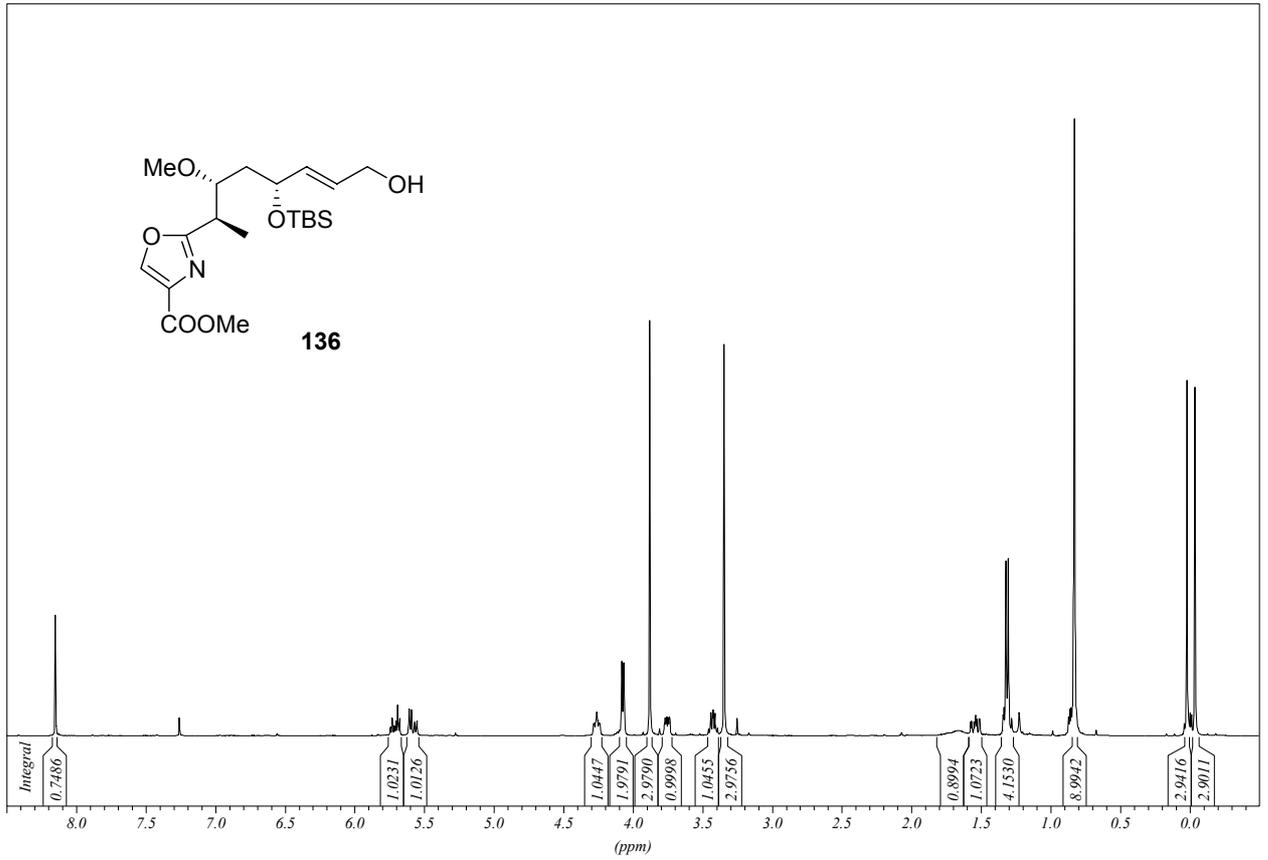


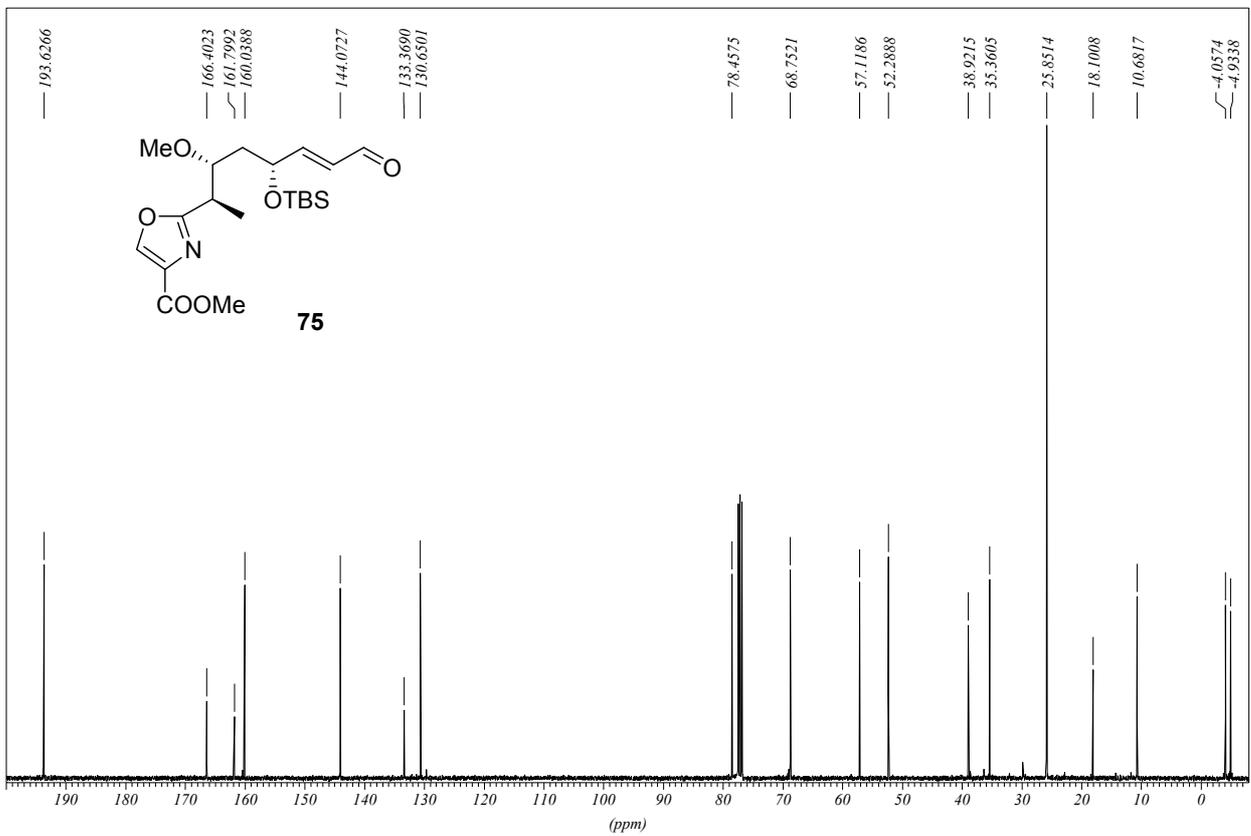
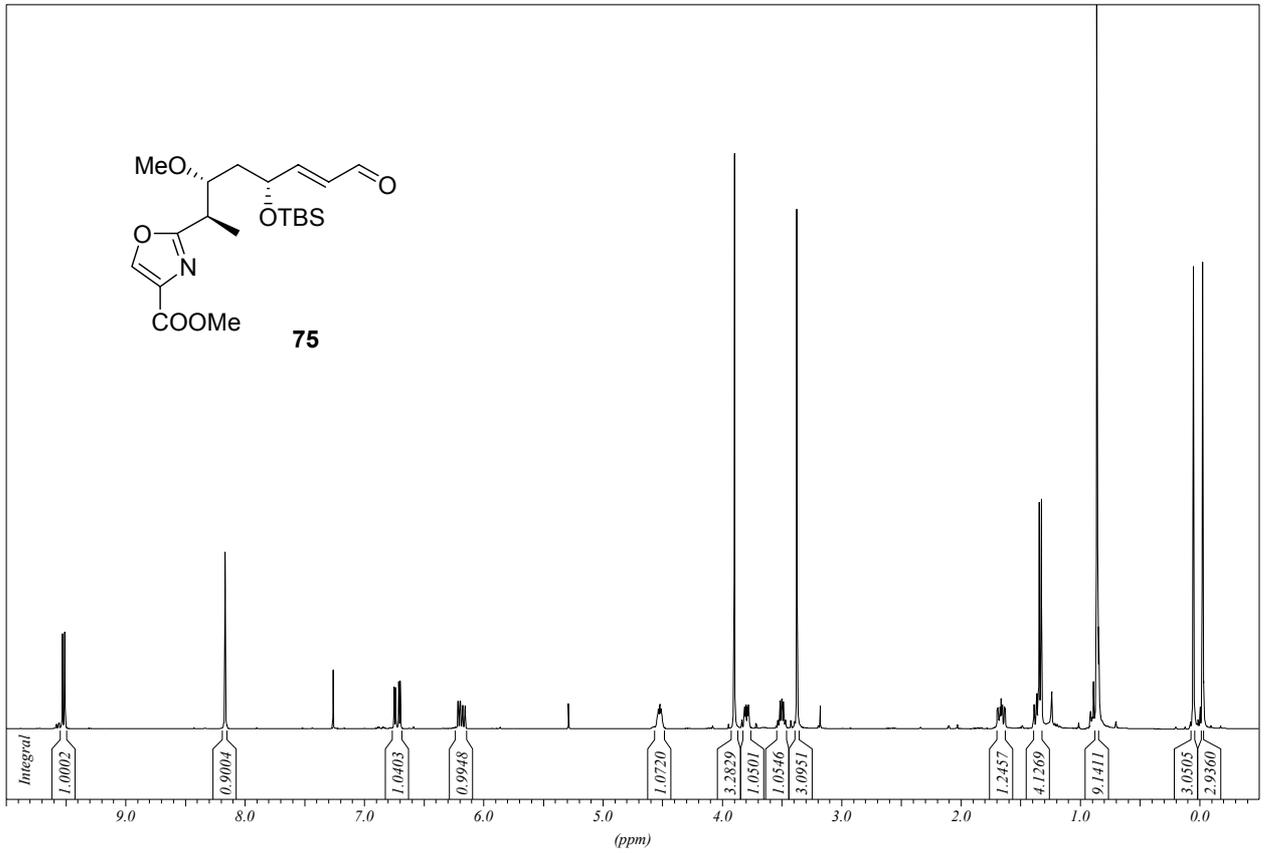


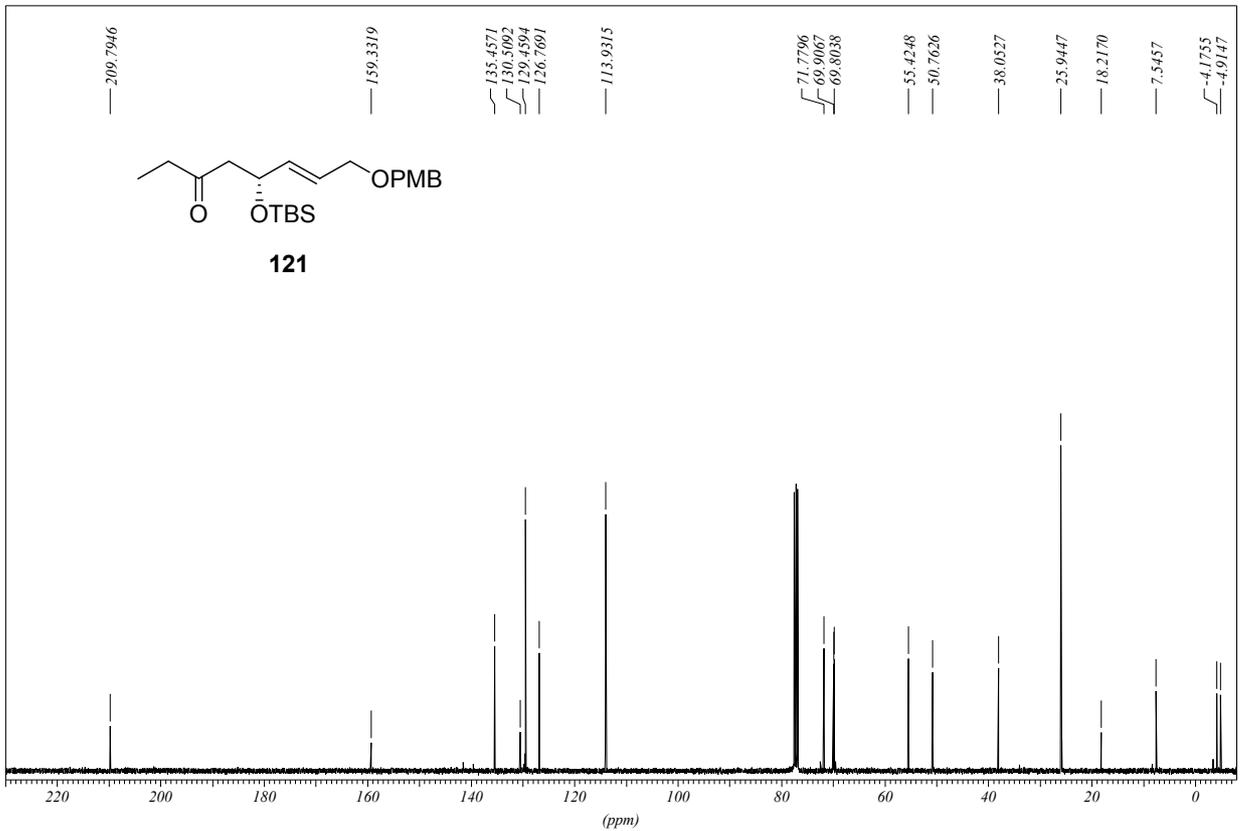
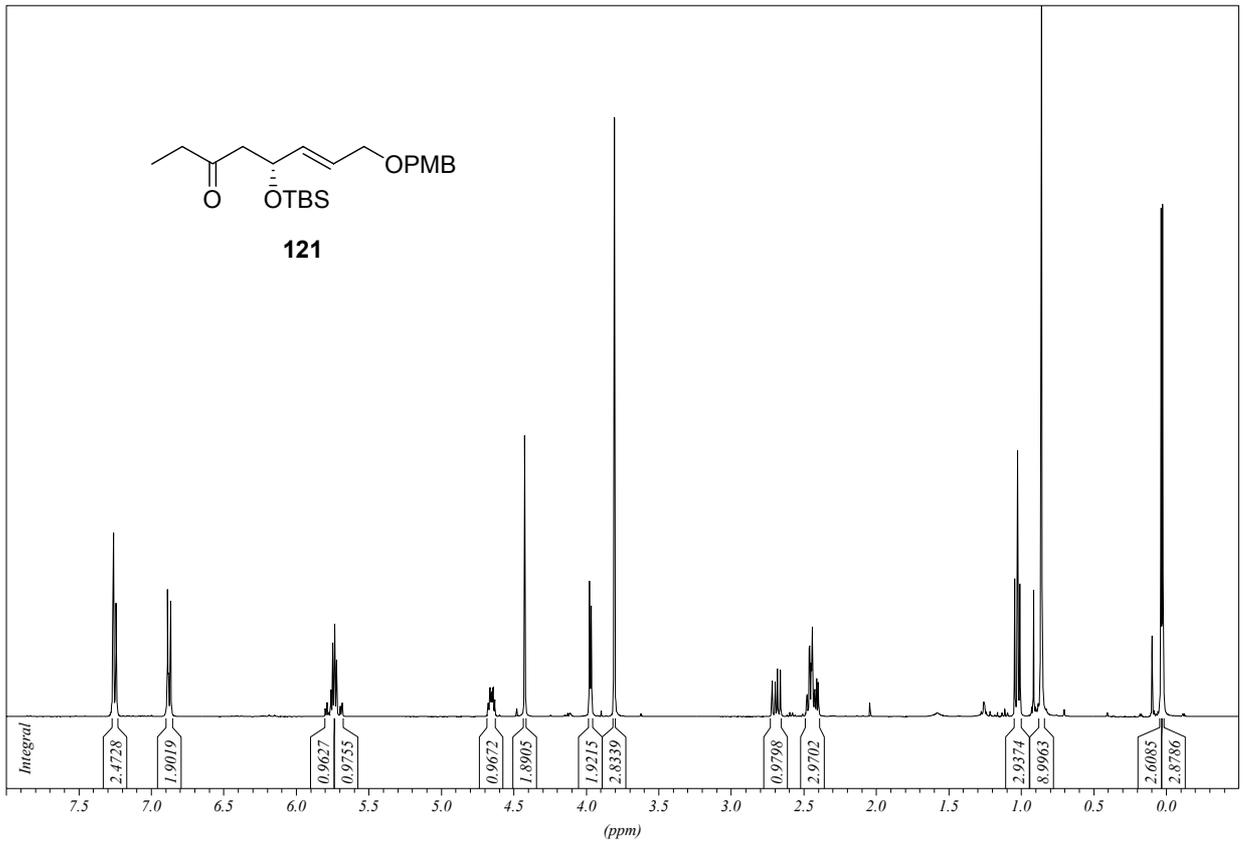


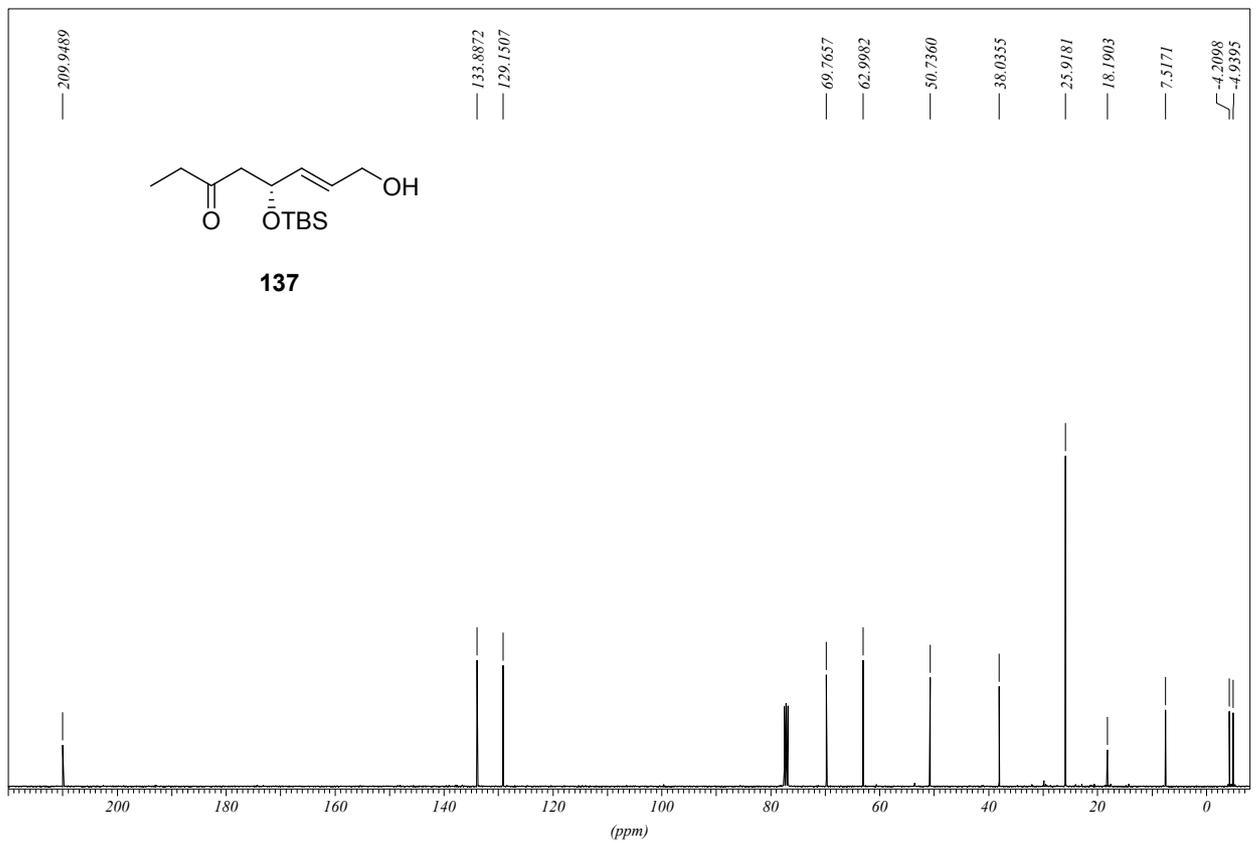
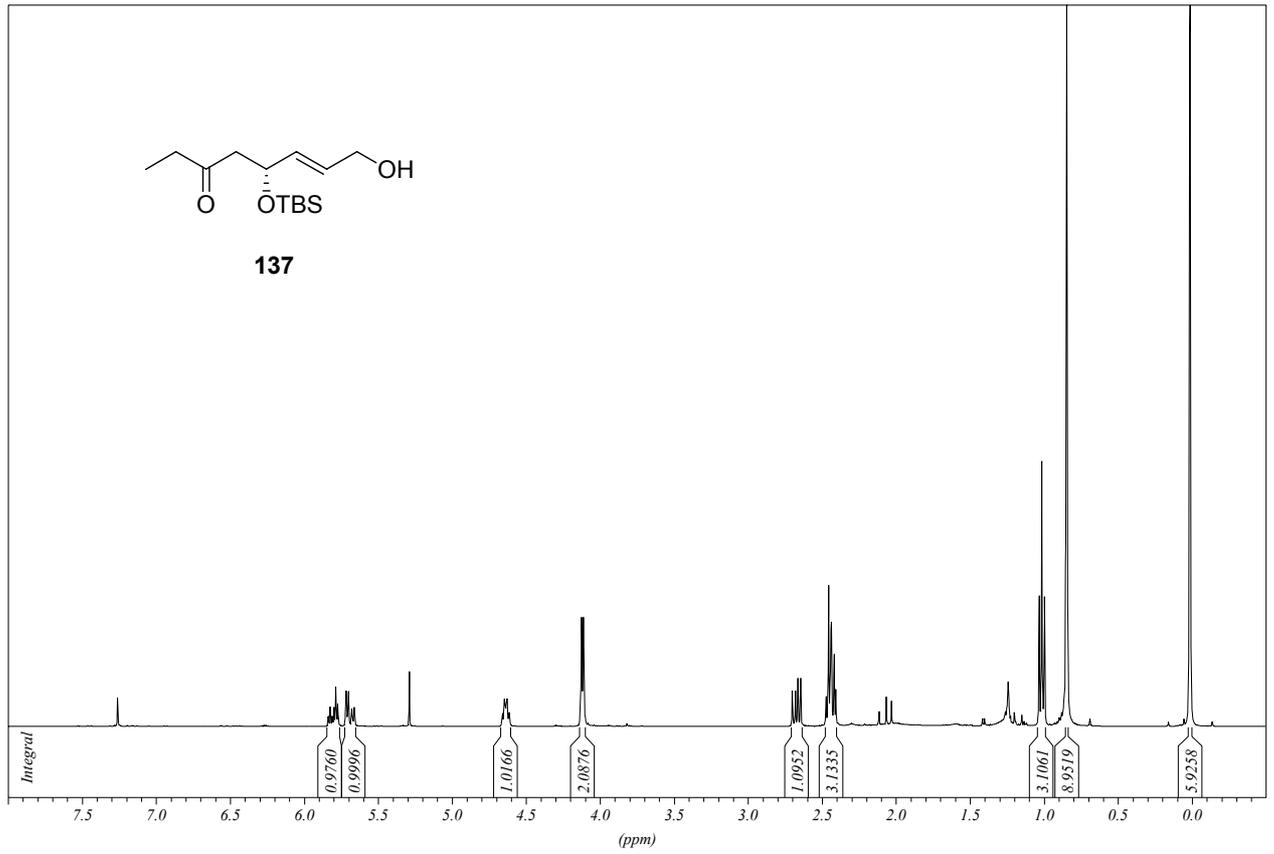


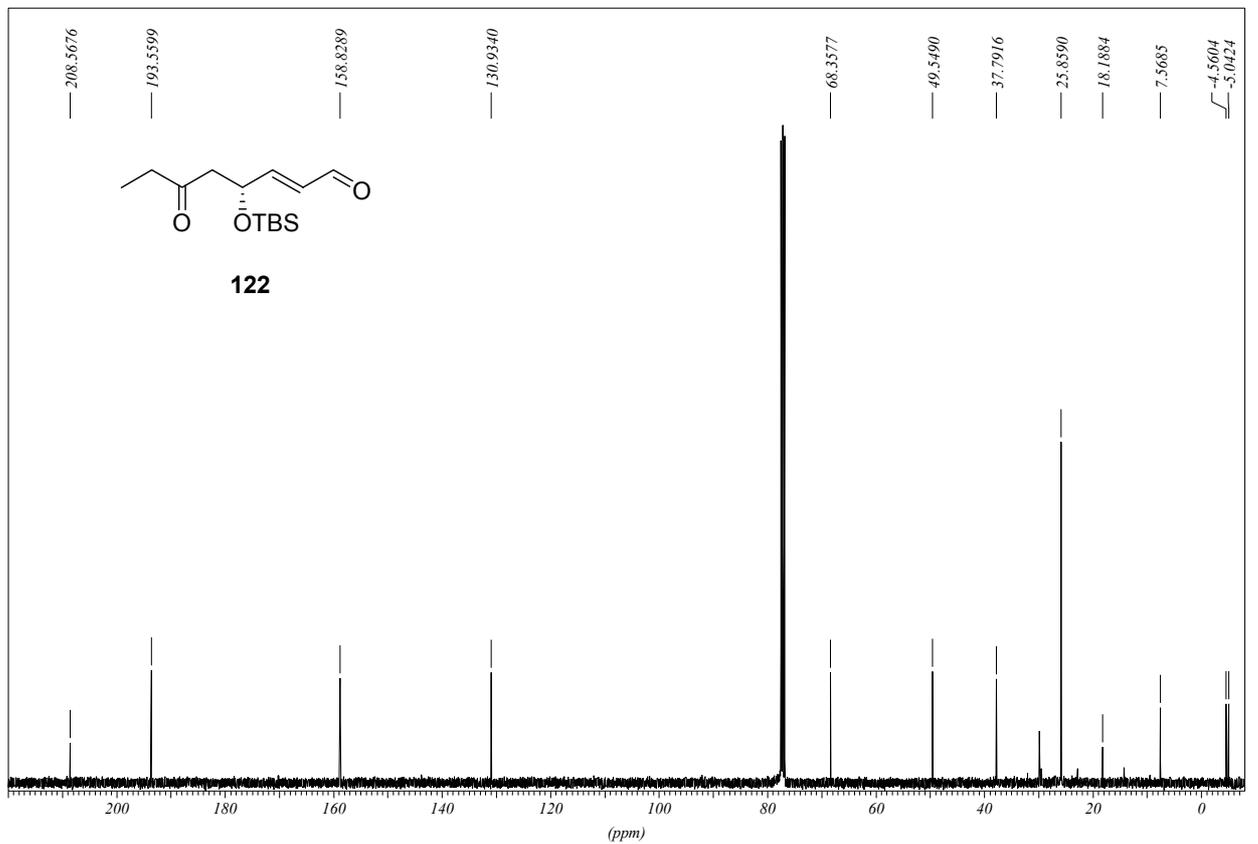
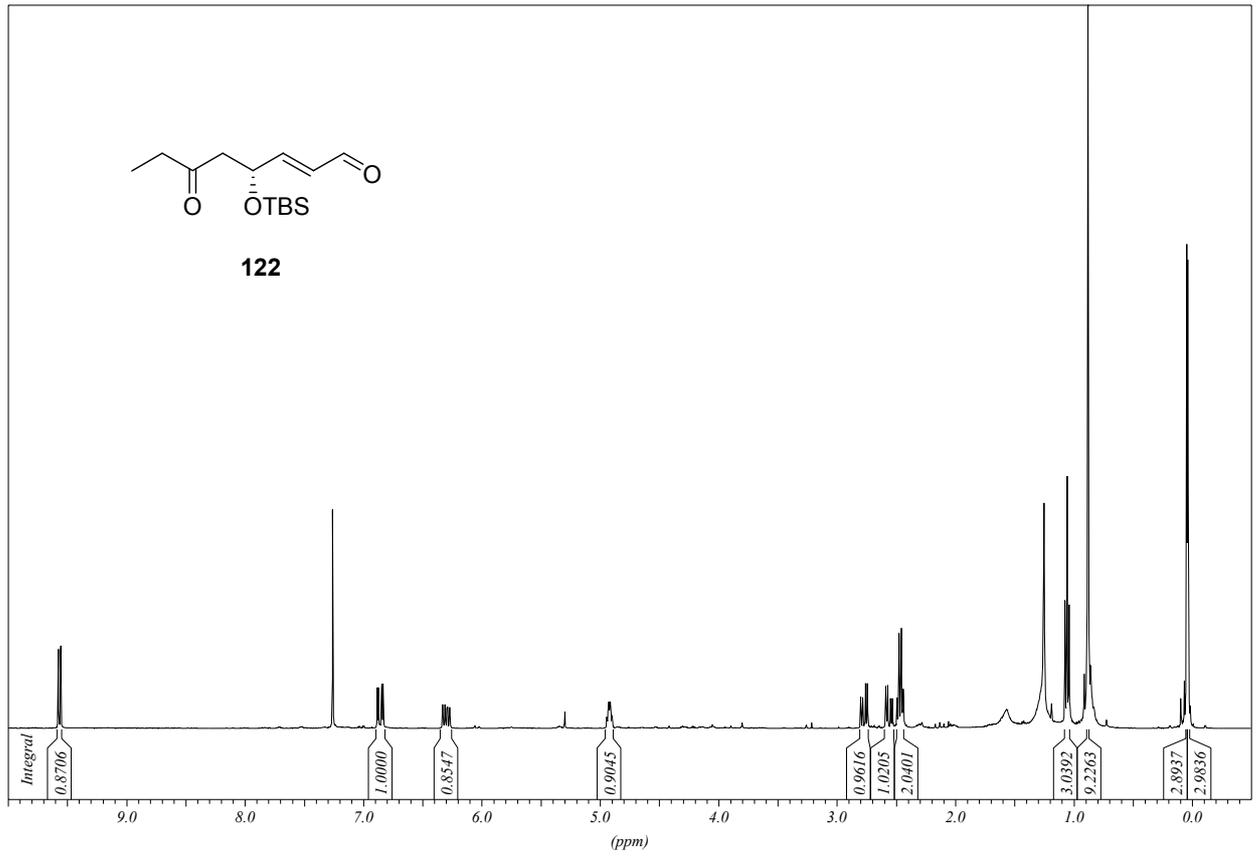


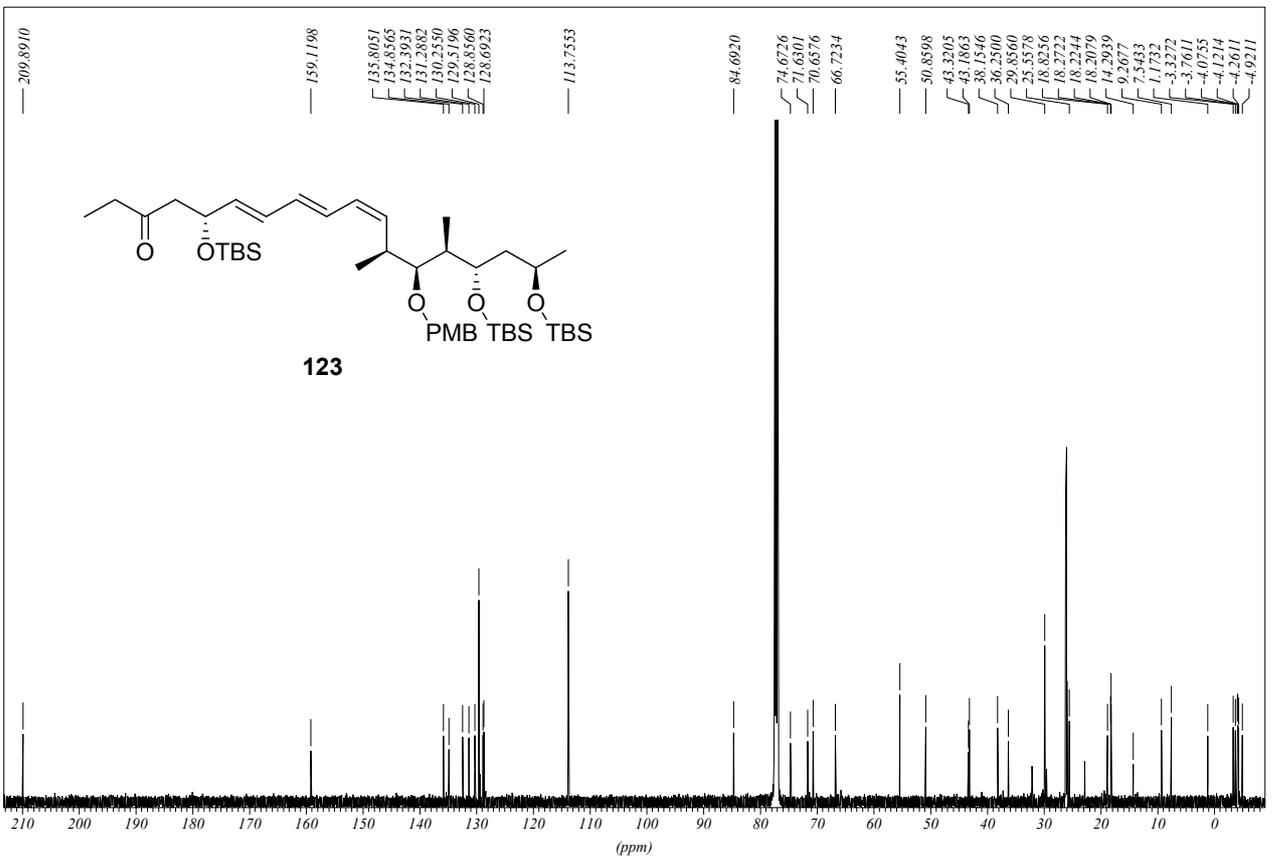
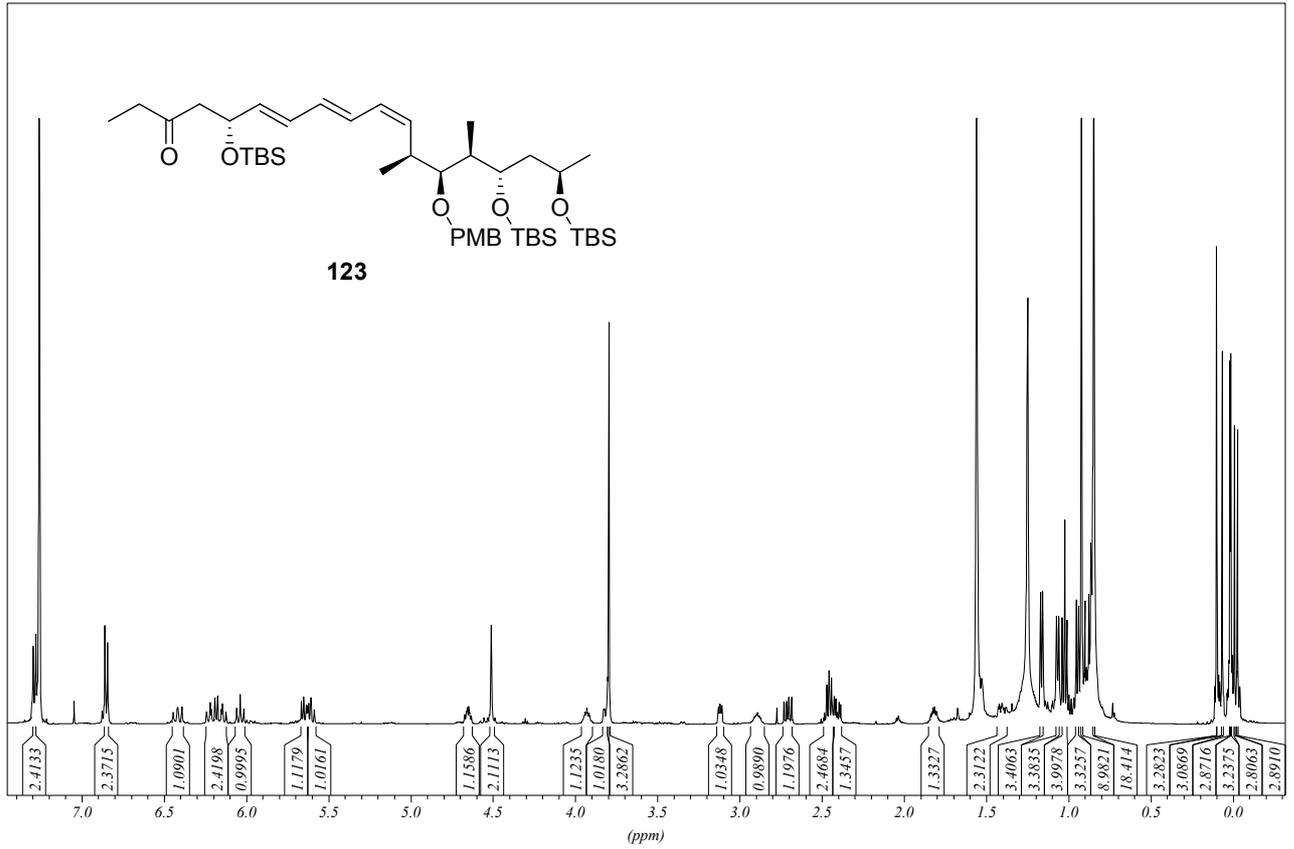


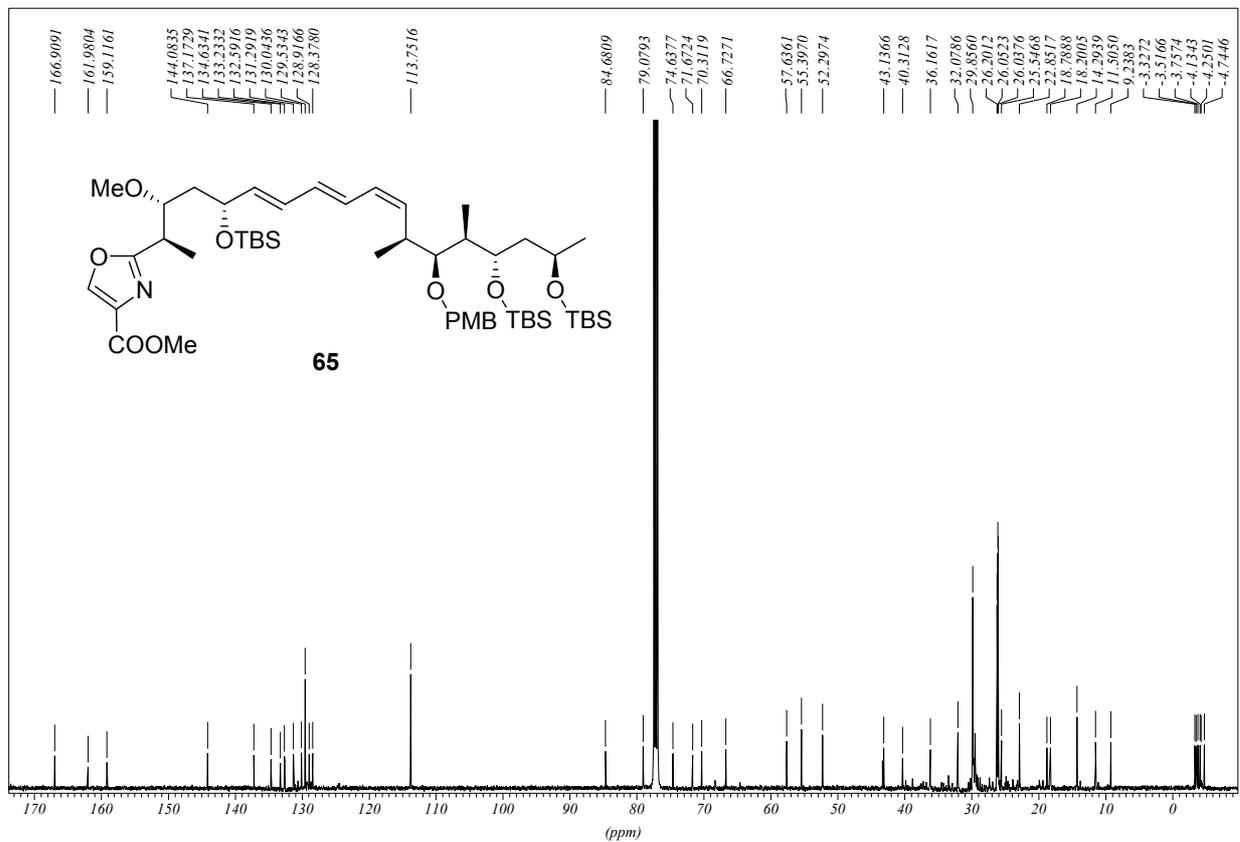
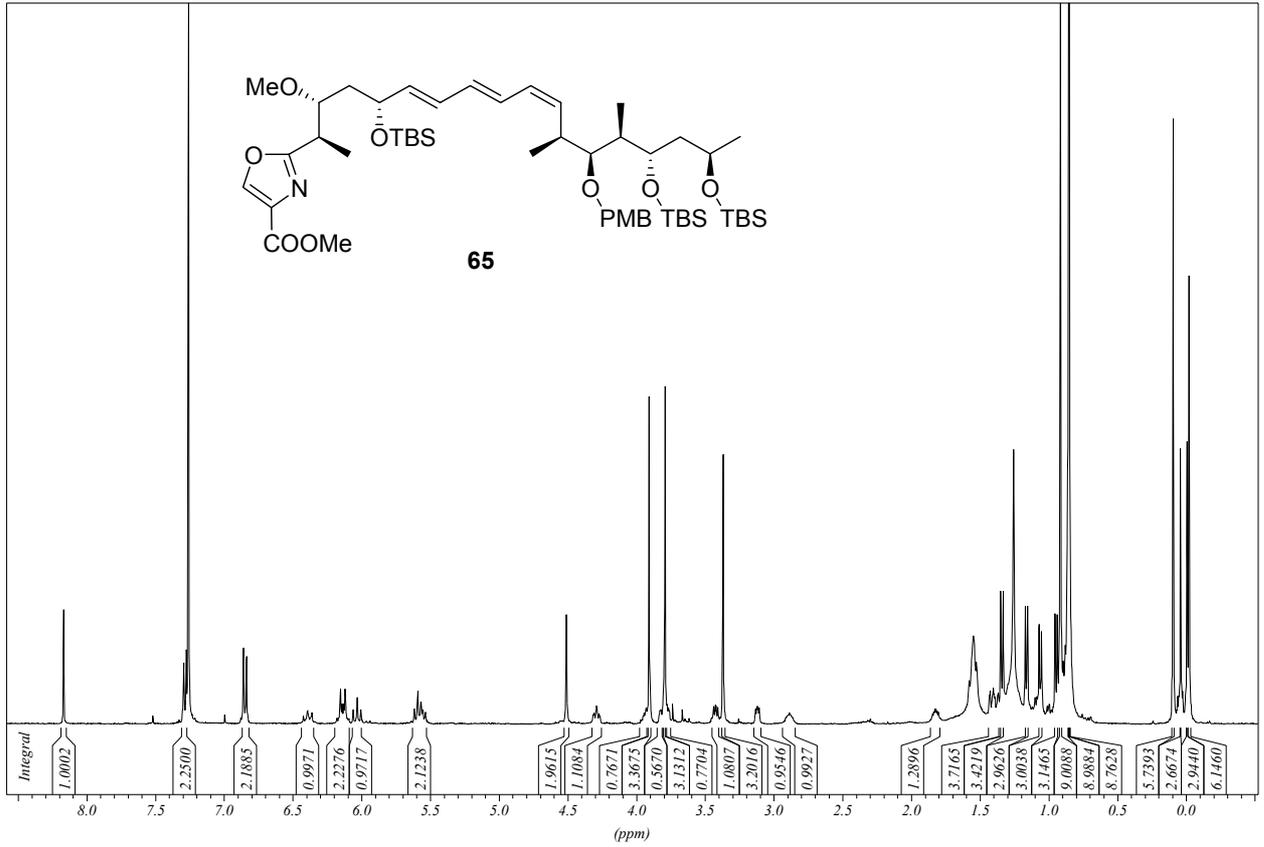




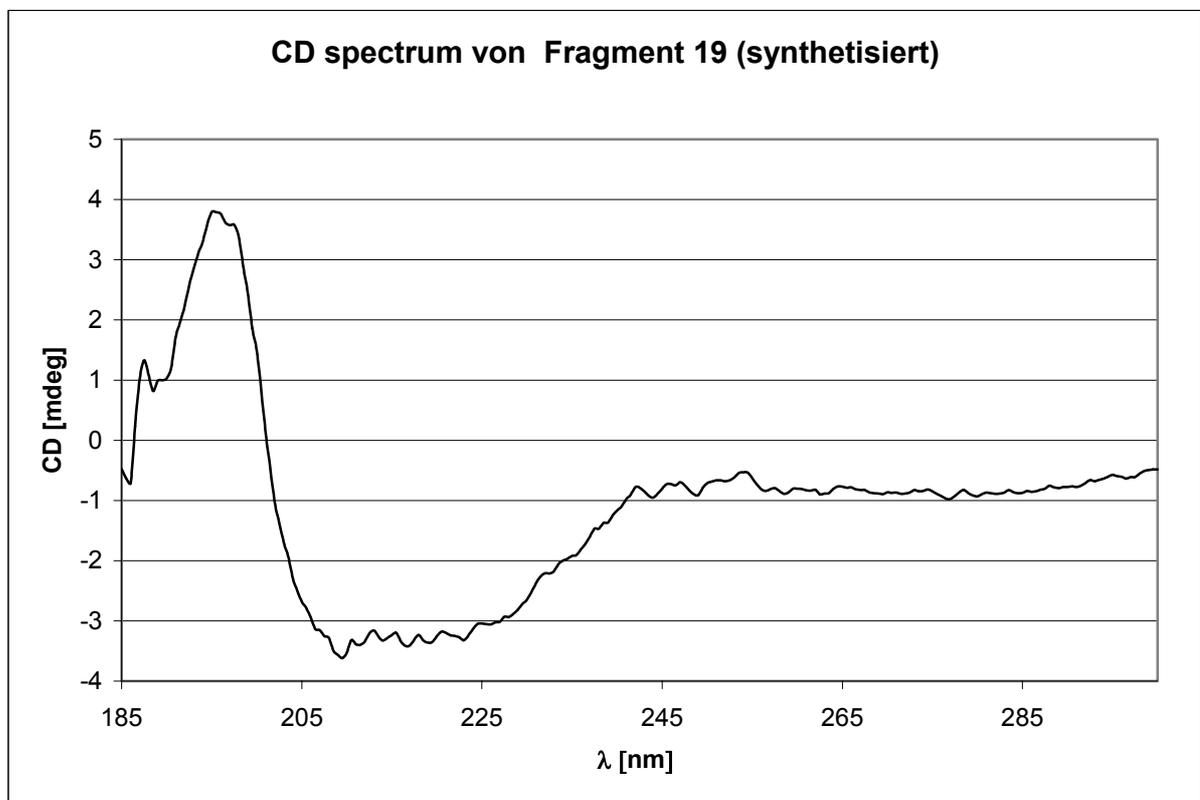
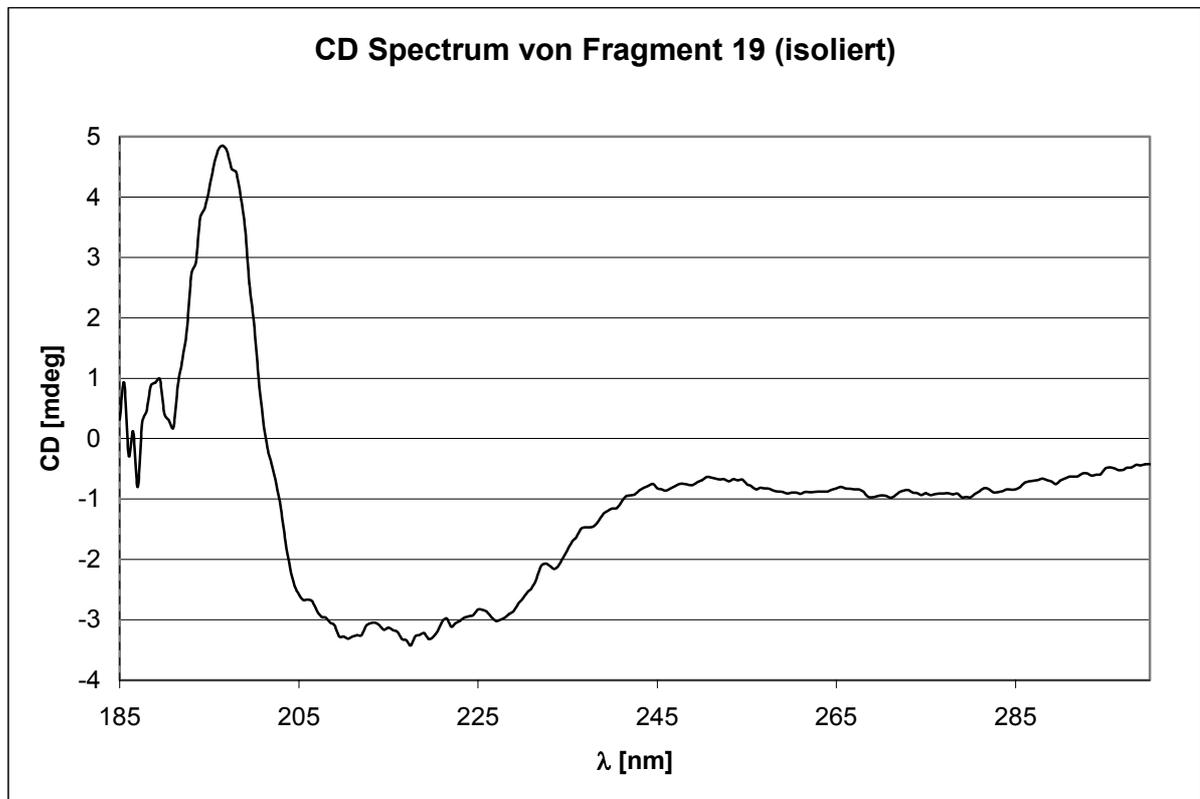




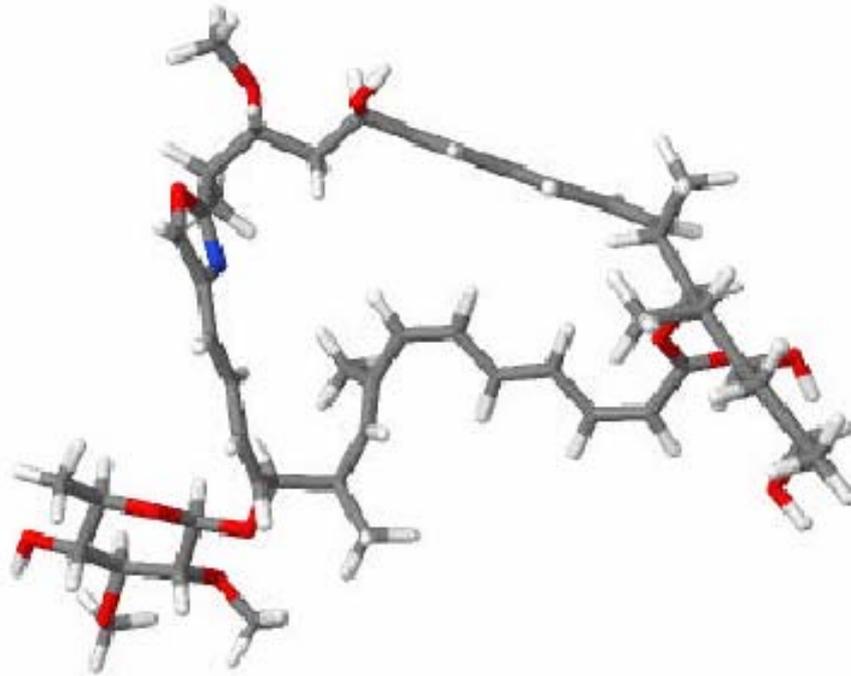




## 9.2 CD-Spektren



### 9.3 Daten zur Konformationsanalyse



**Abbildung 9.2** *Perspektivische Darstellung des globalen Minimums der Konformationsanalyse von Chivosazol A (6) mit MacroModel 8.0*

**PDB Outputdatei des global Minimums der Konformationsanalyse von Chivosazole A**

HEADER ALBERT1.MOL E = 620.3 kJ/mol  
COMPDN Mi 7 Dez 2005 13:54:02  
SOURCE from CHIVOSAZOLALBERT1.MOL (Sybyl 2) by Mol2Mol 3.50

HETATM	1	O	UNK	1	5.662	6.884	-1.450	1.00	0.00	O
HETATM	2	C	UNK	1	4.489	6.094	-1.706	1.00	0.00	C
HETATM	3	C	UNK	1	4.006	6.392	-3.108	1.00	0.00	C
HETATM	4	C	UNK	1	2.745	6.628	-3.504	1.00	0.00	C
HETATM	5	C	UNK	1	1.567	6.603	-2.665	1.00	0.00	C
HETATM	6	C	UNK	1	0.329	6.856	-3.118	1.00	0.00	C
HETATM	7	C	UNK	1	-0.842	6.822	-2.314	1.00	0.00	C
HETATM	8	N	UNK	1	-0.827	6.440	-0.996	1.00	0.00	N
HETATM	9	C	UNK	1	4.864	4.605	-1.487	1.00	0.00	C
HETATM	10	C	UNK	1	4.114	-1.671	-2.216	1.00	0.00	C
HETATM	11	C	UNK	1	2.904	-0.899	-2.032	1.00	0.00	C
HETATM	12	C	UNK	1	4.237	-2.966	-2.541	1.00	0.00	C
HETATM	13	C	UNK	1	2.926	0.390	-1.654	1.00	0.00	C
HETATM	14	C	UNK	1	1.727	1.175	-1.447	1.00	0.00	C
HETATM	15	C	UNK	1	1.662	2.450	-1.029	1.00	0.00	C
HETATM	16	C	UNK	1	2.772	3.339	-0.712	1.00	0.00	C
HETATM	17	C	UNK	1	3.665	3.695	-1.656	1.00	0.00	C
HETATM	18	C	UNK	1	2.760	3.845	0.703	1.00	0.00	C
HETATM	19	C	UNK	1	3.166	-3.945	-2.818	1.00	0.00	C
HETATM	20	O	UNK	1	3.257	-5.112	-2.463	1.00	0.00	O
HETATM	21	O	UNK	1	2.179	-3.392	-3.565	1.00	0.00	O
HETATM	22	C	UNK	1	-2.119	7.146	-2.700	1.00	0.00	C
HETATM	23	C	UNK	1	-2.088	6.554	-0.629	1.00	0.00	C
HETATM	24	O	UNK	1	-2.933	6.982	-1.620	1.00	0.00	O
HETATM	25	C	UNK	1	-2.714	6.285	0.701	1.00	0.00	C
HETATM	26	C	UNK	1	-3.530	4.967	0.680	1.00	0.00	C
HETATM	27	C	UNK	1	-2.654	3.694	0.634	1.00	0.00	C
HETATM	28	C	UNK	1	-3.494	2.424	0.408	1.00	0.00	C
HETATM	29	C	UNK	1	-2.660	1.177	0.571	1.00	0.00	C
HETATM	30	C	UNK	1	-2.328	0.313	-0.401	1.00	0.00	C
HETATM	31	C	UNK	1	-1.578	-0.902	-0.159	1.00	0.00	C
HETATM	32	C	UNK	1	-1.240	-1.753	-1.139	1.00	0.00	C
HETATM	33	C	UNK	1	-0.543	-2.997	-0.899	1.00	0.00	C
HETATM	34	C	UNK	1	-0.127	-3.872	-1.829	1.00	0.00	C
HETATM	35	C	UNK	1	-0.219	-3.736	-3.339	1.00	0.00	C
HETATM	36	C	UNK	1	1.089	-4.246	-4.009	1.00	0.00	C
HETATM	37	C	UNK	1	-1.457	-4.495	-3.823	1.00	0.00	C
HETATM	38	C	UNK	1	1.091	-4.239	-5.572	1.00	0.00	C
HETATM	39	C	UNK	1	6.018	4.125	-2.380	1.00	0.00	C
HETATM	40	C	UNK	1	-1.679	6.340	1.828	1.00	0.00	C
HETATM	41	O	UNK	1	-4.330	4.877	1.871	1.00	0.00	O
HETATM	42	O	UNK	1	-4.090	2.499	-0.885	1.00	0.00	O
HETATM	43	C	UNK	1	-5.590	5.523	1.753	1.00	0.00	C
HETATM	44	C	UNK	1	5.387	8.144	-0.818	1.00	0.00	C
HETATM	45	C	UNK	1	6.735	8.785	-0.454	1.00	0.00	C
HETATM	46	O	UNK	1	4.656	9.006	-1.689	1.00	0.00	O

HETATM	47	C	UNK	1	4.322	10.251	-1.079	1.00	0.00	C
HETATM	48	C	UNK	1	6.530	10.189	0.135	1.00	0.00	C
HETATM	49	O	UNK	1	7.369	7.973	0.544	1.00	0.00	O
HETATM	50	O	UNK	1	7.794	10.872	0.177	1.00	0.00	O
HETATM	51	C	UNK	1	5.602	11.022	-0.755	1.00	0.00	C
HETATM	52	O	UNK	1	5.265	12.231	-0.079	1.00	0.00	O
HETATM	53	C	UNK	1	3.429	11.013	-2.052	1.00	0.00	C
HETATM	54	C	UNK	1	8.379	10.894	1.472	1.00	0.00	C
HETATM	55	C	UNK	1	8.493	7.259	0.050	1.00	0.00	C
HETATM	56	C	UNK	1	0.857	-2.830	-6.136	1.00	0.00	C
HETATM	57	C	UNK	1	2.408	-4.855	-6.131	1.00	0.00	C
HETATM	58	C	UNK	1	2.420	-4.978	-7.667	1.00	0.00	C
HETATM	59	H	UNK	1	5.246	4.512	-0.461	1.00	0.00	H
HETATM	60	H	UNK	1	-3.408	7.113	0.895	1.00	0.00	H
HETATM	61	H	UNK	1	-4.191	4.966	-0.198	1.00	0.00	H
HETATM	62	H	UNK	1	-4.310	2.381	1.139	1.00	0.00	H
HETATM	63	H	UNK	1	3.729	6.355	-0.962	1.00	0.00	H
HETATM	64	H	UNK	1	4.778	6.433	-3.875	1.00	0.00	H
HETATM	65	H	UNK	1	2.583	6.844	-4.558	1.00	0.00	H
HETATM	66	H	UNK	1	1.702	6.355	-1.617	1.00	0.00	H
HETATM	67	H	UNK	1	0.196	7.108	-4.169	1.00	0.00	H
HETATM	68	H	UNK	1	5.043	-1.132	-2.032	1.00	0.00	H
HETATM	69	H	UNK	1	1.950	-1.390	-2.189	1.00	0.00	H
HETATM	70	H	UNK	1	5.238	-3.391	-2.560	1.00	0.00	H
HETATM	71	H	UNK	1	3.882	0.874	-1.476	1.00	0.00	H
HETATM	72	H	UNK	1	0.783	0.665	-1.631	1.00	0.00	H
HETATM	73	H	UNK	1	0.675	2.882	-0.872	1.00	0.00	H
HETATM	74	H	UNK	1	3.525	3.306	-2.666	1.00	0.00	H
HETATM	75	H	UNK	1	1.800	4.322	0.933	1.00	0.00	H
HETATM	76	H	UNK	1	3.537	4.588	0.901	1.00	0.00	H
HETATM	77	H	UNK	1	2.909	3.017	1.405	1.00	0.00	H
HETATM	78	H	UNK	1	-2.589	7.485	-3.611	1.00	0.00	H
HETATM	79	H	UNK	1	-1.920	3.784	-0.176	1.00	0.00	H
HETATM	80	H	UNK	1	-2.109	3.589	1.580	1.00	0.00	H
HETATM	81	H	UNK	1	-2.333	0.974	1.590	1.00	0.00	H
HETATM	82	H	UNK	1	-2.640	0.500	-1.424	1.00	0.00	H
HETATM	83	H	UNK	1	-1.306	-1.120	0.871	1.00	0.00	H
HETATM	84	H	UNK	1	-1.522	-1.522	-2.162	1.00	0.00	H
HETATM	85	H	UNK	1	-0.368	-3.258	0.144	1.00	0.00	H
HETATM	86	H	UNK	1	0.337	-4.788	-1.465	1.00	0.00	H
HETATM	87	H	UNK	1	-0.334	-2.675	-3.583	1.00	0.00	H
HETATM	88	H	UNK	1	1.251	-5.279	-3.675	1.00	0.00	H
HETATM	89	H	UNK	1	-4.712	1.755	-0.965	1.00	0.00	H
HETATM	90	H	UNK	1	-1.658	-4.295	-4.880	1.00	0.00	H
HETATM	91	H	UNK	1	-1.336	-5.577	-3.698	1.00	0.00	H
HETATM	92	H	UNK	1	-2.351	-4.190	-3.267	1.00	0.00	H
HETATM	93	H	UNK	1	6.288	3.091	-2.138	1.00	0.00	H
HETATM	94	H	UNK	1	5.755	4.156	-3.443	1.00	0.00	H
HETATM	95	H	UNK	1	6.912	4.740	-2.234	1.00	0.00	H
HETATM	96	H	UNK	1	-2.145	6.159	2.802	1.00	0.00	H
HETATM	97	H	UNK	1	-0.878	5.606	1.689	1.00	0.00	H

HETATM	98	H	UNK	1	-1.204	7.328	1.867	1.00	0.00	H
HETATM	99	H	UNK	1	4.809	7.949	0.096	1.00	0.00	H
HETATM	100	H	UNK	1	7.373	8.858	-1.347	1.00	0.00	H
HETATM	101	H	UNK	1	6.112	10.129	1.150	1.00	0.00	H
HETATM	102	H	UNK	1	6.126	11.294	-1.680	1.00	0.00	H
HETATM	103	H	UNK	1	3.740	10.066	-0.167	1.00	0.00	H
HETATM	104	H	UNK	1	3.101	11.970	-1.635	1.00	0.00	H
HETATM	105	H	UNK	1	3.951	11.201	-2.997	1.00	0.00	H
HETATM	106	H	UNK	1	2.542	10.419	-2.297	1.00	0.00	H
HETATM	107	H	UNK	1	6.098	12.686	0.134	1.00	0.00	H
HETATM	108	H	UNK	1	9.340	11.411	1.403	1.00	0.00	H
HETATM	109	H	UNK	1	7.739	11.445	2.167	1.00	0.00	H
HETATM	110	H	UNK	1	8.555	9.882	1.843	1.00	0.00	H
HETATM	111	H	UNK	1	8.898	6.652	0.864	1.00	0.00	H
HETATM	112	H	UNK	1	8.206	6.595	-0.770	1.00	0.00	H
HETATM	113	H	UNK	1	9.269	7.956	-0.283	1.00	0.00	H
HETATM	114	H	UNK	1	0.268	-4.884	-5.903	1.00	0.00	H
HETATM	115	H	UNK	1	-6.123	5.407	2.701	1.00	0.00	H
HETATM	116	H	UNK	1	-5.472	6.591	1.553	1.00	0.00	H
HETATM	117	H	UNK	1	-6.186	5.055	0.964	1.00	0.00	H
HETATM	118	H	UNK	1	3.261	-4.249	-5.804	1.00	0.00	H
HETATM	119	O	UNK	1	2.558	-6.160	-5.568	1.00	0.00	O
HETATM	120	H	UNK	1	0.729	-2.853	-7.222	1.00	0.00	H
HETATM	121	H	UNK	1	-0.056	-2.380	-5.736	1.00	0.00	H
HETATM	122	H	UNK	1	1.695	-2.164	-5.907	1.00	0.00	H
HETATM	123	C	UNK	1	3.665	-5.679	-8.229	1.00	0.00	C
HETATM	124	H	UNK	1	1.532	-5.533	-7.993	1.00	0.00	H
HETATM	125	H	UNK	1	2.367	-3.974	-8.104	1.00	0.00	H
HETATM	126	H	UNK	1	3.491	-6.415	-5.660	1.00	0.00	H
HETATM	127	H	UNK	1	3.734	-6.702	-7.844	1.00	0.00	H
HETATM	128	O	UNK	1	4.828	-4.970	-7.813	1.00	0.00	O
HETATM	129	C	UNK	1	3.632	-5.722	-9.751	1.00	0.00	C
HETATM	130	H	UNK	1	5.602	-5.438	-8.171	1.00	0.00	H
HETATM	131	H	UNK	1	3.629	-4.710	-10.172	1.00	0.00	H
HETATM	132	H	UNK	1	2.750	-6.257	-10.115	1.00	0.00	H
HETATM	133	H	UNK	1	4.526	-6.220	-10.140	1.00	0.00	H
CONNECT	1	2	44							
CONNECT	2	1	3	9	63					
CONNECT	3	2	4	64						
CONNECT	4	3	5	65						
CONNECT	5	4	6	66						
CONNECT	6	5	7	67						
CONNECT	7	6	8	22						
CONNECT	8	7	23							
CONNECT	9	2	17	39	59					
CONNECT	10	11	12	68						
CONNECT	11	10	13	69						
CONNECT	12	10	19	70						
CONNECT	13	11	14	71						
CONNECT	14	13	15	72						
CONNECT	15	14	16	73						

---

CONNECT 16 15 17 18  
CONNECT 17 9 16 74  
CONNECT 18 16 75 76 77  
CONNECT 19 12 20 21  
CONNECT 20 19  
CONNECT 21 19 36  
CONNECT 22 7 24 78  
CONNECT 23 8 24 25  
CONNECT 24 22 23  
CONNECT 25 23 26 40 60  
CONNECT 26 25 27 41 61  
CONNECT 27 26 28 79 80  
CONNECT 28 27 29 42 62  
CONNECT 29 28 30 81  
CONNECT 30 29 31 82  
CONNECT 31 30 32 83  
CONNECT 32 31 33 84  
CONNECT 33 32 34 85  
CONNECT 34 33 35 86  
CONNECT 35 34 36 37 87  
CONNECT 36 21 35 38 88  
CONNECT 37 35 90 91 92  
CONNECT 38 36 56 57 114  
CONNECT 39 9 93 94 95  
CONNECT 40 25 96 97 98  
CONNECT 41 26 43  
CONNECT 42 28 89  
CONNECT 43 41 115 116 117  
CONNECT 44 1 45 46 99  
CONNECT 45 44 48 49 100  
CONNECT 46 44 47  
CONNECT 47 46 51 53 103  
CONNECT 48 45 50 51 101  
CONNECT 49 45 55  
CONNECT 50 48 54  
CONNECT 51 47 48 52 102  
CONNECT 52 51 107  
CONNECT 53 47 104 105 106  
CONNECT 54 50 108 109 110  
CONNECT 55 49 111 112 113  
CONNECT 56 38 120 121 122  
CONNECT 57 38 58 118 119  
CONNECT 58 57 123 124 125  
CONNECT 59 9  
CONNECT 60 25  
CONNECT 61 26  
CONNECT 62 28  
CONNECT 63 2  
CONNECT 64 3  
CONNECT 65 4  
CONNECT 66 5

---

CONNECT	67	6
CONNECT	68	10
CONNECT	69	11
CONNECT	70	12
CONNECT	71	13
CONNECT	72	14
CONNECT	73	15
CONNECT	74	17
CONNECT	75	18
CONNECT	76	18
CONNECT	77	18
CONNECT	78	22
CONNECT	79	27
CONNECT	80	27
CONNECT	81	29
CONNECT	82	30
CONNECT	83	31
CONNECT	84	32
CONNECT	85	33
CONNECT	86	34
CONNECT	87	35
CONNECT	88	36
CONNECT	89	42
CONNECT	90	37
CONNECT	91	37
CONNECT	92	37
CONNECT	93	39
CONNECT	94	39
CONNECT	95	39
CONNECT	96	40
CONNECT	97	40
CONNECT	98	40
CONNECT	99	44
CONNECT	100	45
CONNECT	101	48
CONNECT	102	51
CONNECT	103	47
CONNECT	104	53
CONNECT	105	53
CONNECT	106	53
CONNECT	107	52
CONNECT	108	54
CONNECT	109	54
CONNECT	110	54
CONNECT	111	55
CONNECT	112	55
CONNECT	113	55
CONNECT	114	38
CONNECT	115	43
CONNECT	116	43
CONNECT	117	43

---

```
CONNECT 118 57
CONNECT 119 57 126
CONNECT 120 56
CONNECT 121 56
CONNECT 122 56
CONNECT 123 58 127 128 129
CONNECT 124 58
CONNECT 125 58
CONNECT 126 119
CONNECT 127 123
CONNECT 128 123 130
CONNECT 129 123 131 132 133
CONNECT 130 128
CONNECT 131 129
CONNECT 132 129
CONNECT 133 129
END
```

## **Lebenslauf**

**Persönliche Daten:** Dominic Janssen  
Geboren am 14.09.1977 in Cardiff (Wales)  
deutsch/britisch, ledig

### **Schulbildung**

1984-1989 Grundschule in Fischerhude  
1989-1997 Gymnasium am Wall, Verden  
1997 Hochschulreife

### **Studium**

1998-2004 Studium der Chemie (Diplom) an der Philipps-Universität Marburg, Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Thomas Schrader, "*Rezeptormodule für Dipeptid-erkennung mit Seitenkettenselektivität*".  
2001-2002 ERASMUS-Studium an der University College of Cork, Irland in der Arbeitsgruppe von Betreuer: Prof. Dr. Trevor Spalding, "*Darstellung neuer Metall-ethylxanthat-Komplexe*".

### **Promotion**

2004-2007 Promotion an der Leibniz-Universität Hannover in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Markus Kalesse, „Chivosazol A – Aufklärung der relativen und absoluten Konfiguration und Studie zur Totalsynthese“.

### **Publikationen**

M. Wehner, D. Janssen, G. Schäfer, T. Schrader "Sequence-Selective Peptide Recognition with Designed Modules", *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *1*, 138-153.  
D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse "Chivosazole A – Elucidation of the full absolute and relative configuration" *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4985-4988, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4898-4901.