

**Totalsynthese von Archazolid A  
und Studien zur  
Totalsynthese von Rhizopodin**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz  
Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

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

genehmigte Dissertation

von

**Dipl.-Chem. Sven Rudolph**  
**geboren am 18.08.1977**  
**in Kassel**

**2008**

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Dirk Menche

Tag der Promotion: 18.11.2008





*„Das Glück wohnt in dem Menschen,  
der die Wahrheit sieht“*

Sokrates (469 - 399 v. Chr.)



## **Erklärung zur Dissertation**

Hierdurch erkläre ich, dass die Dissertation „Totalsynthese von Archazolid A und Studien zur Totalsynthese von Rhizopodin“ selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie evtl. zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben wurden. Die Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 01.12.2008

Sven Rudolph





# Kurzfassung

Sven Rudolph

## **Totalsynthese von Archazolid A und Studien zur Totalsynthese von Rhizopodin**

*Schlagworte:* Totalsynthese, Naturstoffe, Myxobakterien, Archazolid, Rhizopodin

Im Rahmen dieser Dissertation wurden Synthesestrategien zum Aufbau der myxobakteriellen Polyketide Archazolid A und Rhizopodin entwickelt. Für die Totalsynthese von Archazolid A wurde das so genannte Süd-West-Fragment, welches eines von drei ähnlich komplexen Synthesebausteinen darstellt, synthetisiert und mit den übrigen Bausteinen zum Archazolid A verknüpft. Diese Strategie ermöglicht den ersten erfolgreichen totalsynthetischen Zugang zu diesem hochfunktionalisierten Naturstoff. Die Synthese des Süd-West-Fragmentes beinhaltete den Aufbau eines entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxy-Thioamids ausgehend von der natürlichen Aminosäure L-Leucin, welches durch Kondensation mit Ethylbrompyruvat das aromatische Thiazolssystem lieferte. Durch Reduktion der Esterfunktion und eine anschließende diastereoselektive Crotylborierung der Aldehydfunktion wurde der gewünschte Homoallylalkohol erhalten. Wichtige Schlüsselschritte für die Verknüpfung der Synthesebausteine waren eine Aldolkondensation, welche das *E,E,Z*-konfigurierte Triensystem lieferte, eine Palladium vermittelte Kreuzkupplung zum Aufbau des Diens und eine Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung, um den Ring des Macrolactons zu schließen. Neben den totalsynthetischen Arbeiten am Archazolid A wurden unter anderem so genannte PAL-Derivate synthetisiert, welche über eine  $^{14}\text{C}$ -Markierung und eine photolabile Azirdingruppe verfügen. Diese Verbindungen lassen sich einsetzen, um den genauen Wirkungsort von Archazolid A in der V-ATPase zu bestimmen und können so wertvolle Informationen über den Struktur-Wirkungs-Mechanismus als V-ATPase-Inhibitor liefern. Die Synthesestrategie von Rhizopodin beruht ebenfalls auf einem modularen Aufbau aus drei Fragmenten. Es konnten zwei dieser Bausteine synthetisiert werden und somit ein wichtiger Beitrag für den totalsynthetischen Zugang geleistet werden. Der Aufbau des Seitenkettenfragmentes erfolgte über eine *anti*-selektive Aldolreaktion. Bei der Synthese des Oxazolbausteins kamen enantio-selektive Allylierungsreaktionen und eine 1,4-*anti*-selektive Aldolreaktion zum Einsatz. Außerdem wurde an der Ausarbeitung und der Entwicklung von neuartigen Methoden zur reduktiven Aminierung mitgearbeitet. Es konnte in diesem Zusammenhang eine Reihe verschiedener sekundärer und tertiärer Amine dargestellt werden, von denen einige eine für diese strukturell einfachen Verbindungen bemerkenswert hohe Cytotoxizität aufwiesen.



# Abstract

Sven Rudolph

## **Total synthesis of archazolid A and studies towards the total synthesis of rhizopodin**

*Keywords:* total synthesis, natural products, myxobacteria, archazolid, rhizopodin

The focus of this work was about the development of synthetic strategies leading to the construction of the polyketides archazolid A and rhizopodin deriving from myxobacteria. The so called south-western fragment presenting one of three similar and complex building fragments was synthesized and combined with the other building blocks in order to achieve the total synthesis of archazolid A. By this strategy the first prosperous access for achieving the total synthesis of this high functionalized natural product was accomplished. The synthesis of the south-western fragment was realised by the build-up of an adequate  $\alpha$ -hydroxy thioamide using the natural amino acid L-leucine and starting the synthetic route by the condensation of it with ethyl bromopyruvate gaining the aromatic thiazole system. By reduction of the ester function and a consequent diastereo-selective crotylboration of the aldehyde function, the desired homoallyl alcohol was obtained. The most important key steps for the connection of the synthetic fragments were an aldol condensation, which provided an *E,E,Z*-configured triene system, a palladium catalysed cross-coupling for the construction of the diene and a Horner-Wadsworth-Emmons olefination for closing the macrolactone ring. Beside the works for the total synthesis of archazolid A so called PAL-derivatives were synthesized, being  $^{14}\text{C}$ -marked and inheriting a photolabile azirdine group. By the use of these compounds it is possible to detect the actual location of action of archazolid A in the V-ATPase and moreover gain valuable information about the structure-activity relationships and mechanisms being a V-ATPase inhibitor. The synthetic concept of rhizopodin as well relies on the modular build-up using three fragments. Two of these building-blocks were synthesized, and therefore an important contribution to the total synthesis of rhizopodin was accomplished. The fragment for the side chain was constructed by an *anti*-selective aldol reaction. For the synthesis of the oxazole fragment an enantioselective allylation reaction and a *1,4-anti*-selective aldol reaction were implemented. Furthermore, contributions to the elaboration and development of novel methods for the reductive amination were worked out. By this work several different secondary and tertiary amines were constructed, where some of these showed unexpected and notable high cytotoxic activities for such elementary structured compounds.



## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2005 bis September 2008 am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Kalesse (Leibniz Universität Hannover) und Herrn Prof. Dr. D. Menche (Ruprecht-Karls Universität Heidelberg) angefertigt.

Für die interessante Themenstellung, das stete Interesse am Fortgang der Arbeit und vor allem für die vielen hilfreichen Diskussionen möchte ich mich bei Prof. Dr. M. Kalesse und Prof. Dr. D. Menche herzlich bedanken.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises Menche danke ich für das gute Arbeitsklima. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Kollegen Jun Li, Peng-Fei Li, Nathalie Costa-Pinheiro, Jorma Hassfeld, Antje Ritter und Tatjana Arnold für die gute und produktive Zusammenarbeit bei den Naturstoff-Projekten Archazolid A und Rhizopodin, die entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Für die Mitarbeit am Projekt zur direkten reduktiven Aminierung möchte ich außerdem Stefanie Böhm und Wiebke Zander danken.

Den Mitarbeiter der NMR-Spektroskopie in Braunschweig Victor Wray, Beate Jaschok-Kentner und Christel Kakoschke danke ich für ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft die sie mir in den vergangenen Jahren entgegengebracht haben.

Meinen Eltern Ursula und Erhardt Rudolph danke ich dafür, dass sie mir dieses Studium erst ermöglicht haben und mir zu allen Zeiten hilfreich zur Seite standen.

Ramona danke ich für ihre Liebe und Unterstützung zu allen Zeiten, das Ertragen meiner gelegentlich schlechten Laune und das Verhindern von schlimmeren Zuständen im Haushalt während der Schreibphase.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	Sekundärmetabolite aus Myxobakterien.....	1
1.2	Die Archazolide – V-ATPase Inhibitoren aus Myxobakterien .....	4
1.2.1	Die biologische Aktivität der Archazolide.....	6
1.2.2	Bindungsstelle zwischen Archazolid A und V-ATPase.....	8
1.3	Rhizopodin – Ein Inhibitor der Aktin-Polymerisation .....	9
1.3.1	Die Struktur von Rhizopodin .....	9
1.3.2	Die Wirkung von Rhizopodin auf das Aktin-Cytoskelett .....	10
<b>2</b>	<b>AUFGABENSTELLUNG</b> .....	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>TOTALSYNTHESE VON ARCHAZOLID A</b> .....	<b>14</b>
3.1	Retrosynthese.....	14
3.2	Synthese des Süd-West-Fragmentes .....	15
3.2.1	Aufbau des Thiazols und der Carbamat-Seitenkette .....	15
3.2.2	Abschluss der Synthese des Süd-West-Fragmentes 10 .....	18
3.2.3	Mosher-Ester Analyse des sekundären Alkohols 13 .....	21
3.3	Untersuchungen zur Epimerisierung am Thiazolsystem 13 .....	22
3.4	Alternative Synthese des Süd-West-Fragmentes .....	24
3.5	Synthese des Nord-West-Fragmentes ( <i>Jun Li</i> ) .....	26
3.6	Synthese des Nord-Ost-Fragmentes ( <i>Jorma Hassfeld</i> ).....	27
3.7	Verknüpfung von Nord-West- und Nord-Ost-Fragment .....	28
3.8	Diastereoselektive Reduktion des Trienons 50.....	29
3.9	Aufbau des 18 <i>E</i> ,20 <i>E</i> -Diens durch die Heck-Reaktion.....	31
3.9.1	Heck-Reaktionen an Testsystemen .....	31
3.9.2	Synthese des 18 <i>E</i> ,20 <i>E</i> -Diens 58 .....	34
3.10	Synthese des Macrocyclus 64 .....	34
3.10.1	Synthese des Phosphonates 62 .....	34
3.10.2	Horner-Wadsworth-Emmons Macrocyclisierung.....	36
3.11	Abschluss der Totalsynthese von Archazolid A.....	38
3.12	Literatursynthesen von Archazolid .....	40
3.12.1	Totalsynthese von Archazolid B ( <i>Trauner et al.</i> ).....	40
<b>4</b>	<b>PAL-DERIVATE VON ARCHAZOLID A</b> .....	<b>43</b>
4.1	Anwendung von PAL-Derivaten.....	43
4.2	Wahl der photosensitiven Gruppe.....	44

4.3	Synthese der PAL-Derivate .....	45
<b>5</b>	<b>STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE VON RHIZOPODIN .....</b>	<b>47</b>
5.1	Retrosynthese.....	47
5.2	Synthese des Oxazolbausteins 90.....	48
5.2.1	Syntheseroute der ersten Generation.....	48
5.2.2	Syntheseroute der zweiten Generation.....	51
5.2.3	Studien zur 1,4- <i>anti</i> -selektiven Aldolreaktion .....	53
5.2.4	Bestimmung der absoluten Konfiguration der Aldolprodukte .....	58
5.2.5	Abschluss der Synthese des Oxazolbausteins 90 .....	62
5.3	Synthese des Seitenkettenfragmentes 92 .....	62
5.4	Synthese des Vinyljodids 91 ( <i>Peng-Fei Li</i> ) .....	65
5.5	Abschluss der Totalsynthese – ein Ausblick .....	66
<b>6</b>	<b>NEUE METHODEN ZUR DIREKTEN REDUKTIVEN AMINIERUNG .....</b>	<b>68</b>
6.1	Prinzip der biomimetische Katalyse.....	68
6.2	Bestimmung der Substratbreite (sekundäre Amine) .....	70
6.3	Postulierter Mechanismus.....	71
6.4	Modulare Synthese von gehinderten tertiären Aminen.....	71
6.5	Studien zur biologischen Aktivität .....	73
6.6	Direkte reduktive Aminierung von $\beta$ -Hydroxy-Ketonen .....	75
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>77</b>
7.1	Totalsynthese von Archazolid A.....	77
7.2	Studien zur Totalsynthese von Rhizopodin.....	80
7.3	Direkte reduktive Aminierung .....	82
<b>8</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>	<b>83</b>
8.1	Allgemeines .....	83
8.2	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.2.....	85
8.3	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.3.....	96
8.4	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.4.....	98
8.5	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.7.....	101
8.6	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.8.....	104
8.7	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.9.....	106
8.8	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.10.....	113



8.9	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.11.....	120
8.10	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 4.....	123
8.11	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 5.2.....	128
8.12	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 5.3.....	161
8.13	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 6.2.....	169
8.14	Versuchsbeschreibung zu Kapitel 6.4.....	172
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>176</b>

*Abkürzungsverzeichnis*

*Spektrenanhang*



# 1 Einleitung

## 1.1 Sekundärmetabolite aus Myxobakterien

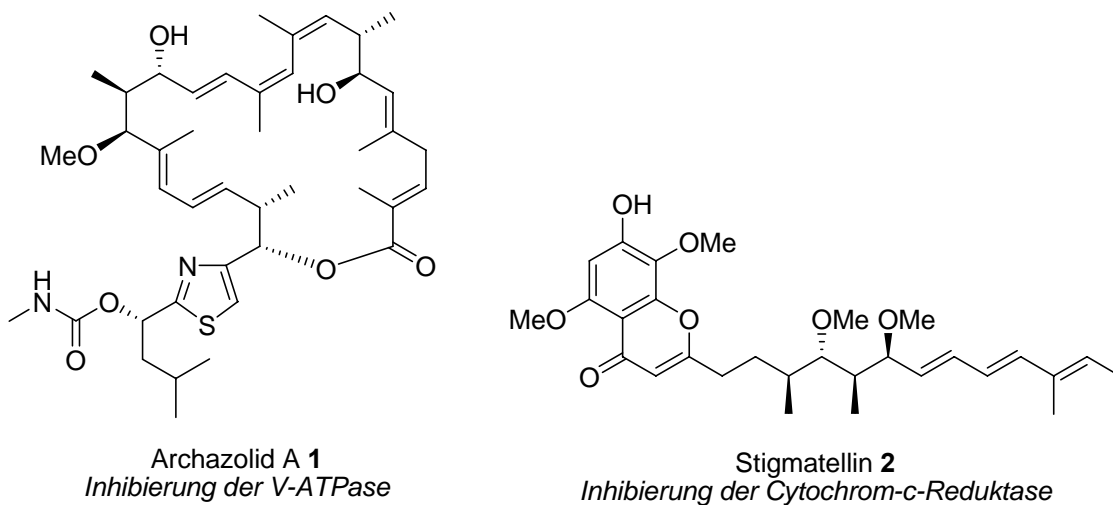
Myxobakterien stellen das einzige bisher bekannte Bindeglied zwischen einzelligen und mehrzelligen Organismen dar. Ihr Verbreitungsgebiet erstreckt sich über alle Klimazonen, wobei sie jedoch überwiegend in trockenen Klimaregionen, wie Ägypten, Nordindien und den südwestlichen USA vorkommen. Der Lebensraum der Myxobakterien ist der Boden, wo sie auf unlöslichen organischen Polymeren, wie verrottendem Holz, abgestorbenen Pflanzen oder auf Zellwänden von Bakterien und Pilzen zu finden sind.<sup>[1]</sup> Da sie keinen echten Zellkern besitzen, werden sie der Domäne der Prokaryoten (griech. *pro* = *bevor*, *karyon* = *Kern*) zugeordnet. In prokaryotischen Zellen (Protocyten) liegt die DNA frei im Cytoplasma vor und besteht häufig aus einem einzigen, aus einem Doppelstrang aufgebauten Molekül, welches als Kernäquivalent (Nucleotid) bezeichnet wird. Myxobakterien gehören zum Stamm der Proteobakterien, einer großen Gruppe von gram-negativen Bakterien. Im Vergleich zu anderen Prokaryoten besitzen Myxobakterien mit 9-12 Millionen Basenpaaren sehr große Genome. Das Genom von *Sorangium cellulosum* stellt mit 13 Millionen Basenpaaren das größte aller bisher sequenzierten bakteriellen Genome dar.<sup>[2]</sup>



**Abbildung 1.1** Schwärme von *Archangium gephyra* (links) und *Sorangium cellulosum* (mitte) und Fruchtkörper von *Sorangium cellulosum* (rechts)(Klaus Gerth HZI Braunschweig).

Obwohl es sich um Einzeller handelt, weisen die Myxobakterien Eigenschaften auf, welche mehrzelligen Lebewesen zuzuordnen sind. So bewegen sie sich in Schwärmen aus tausenden Zellen auf einem von ihnen abgesonderten Schleim gleitend vorwärts (Abbildung 1.1). Die Schwärme werden durch interzelluläre Signale (Botenstoffe) zusammengehalten, was Zellkommunikation voraussetzt. Weiterhin besitzen sie die Fähigkeit bei Nahrungsknappheit zu aggregieren und Fruchtkörper auszubilden, welche Myxosporen enthalten.<sup>[3]</sup> Innerhalb der Fruchtkörper bilden sich zuerst längliche vegetative Zellkörper aus, welche sich unter Ausbildung von dicken Zellwänden zu den Myxosporen entwickeln. Diese Art der

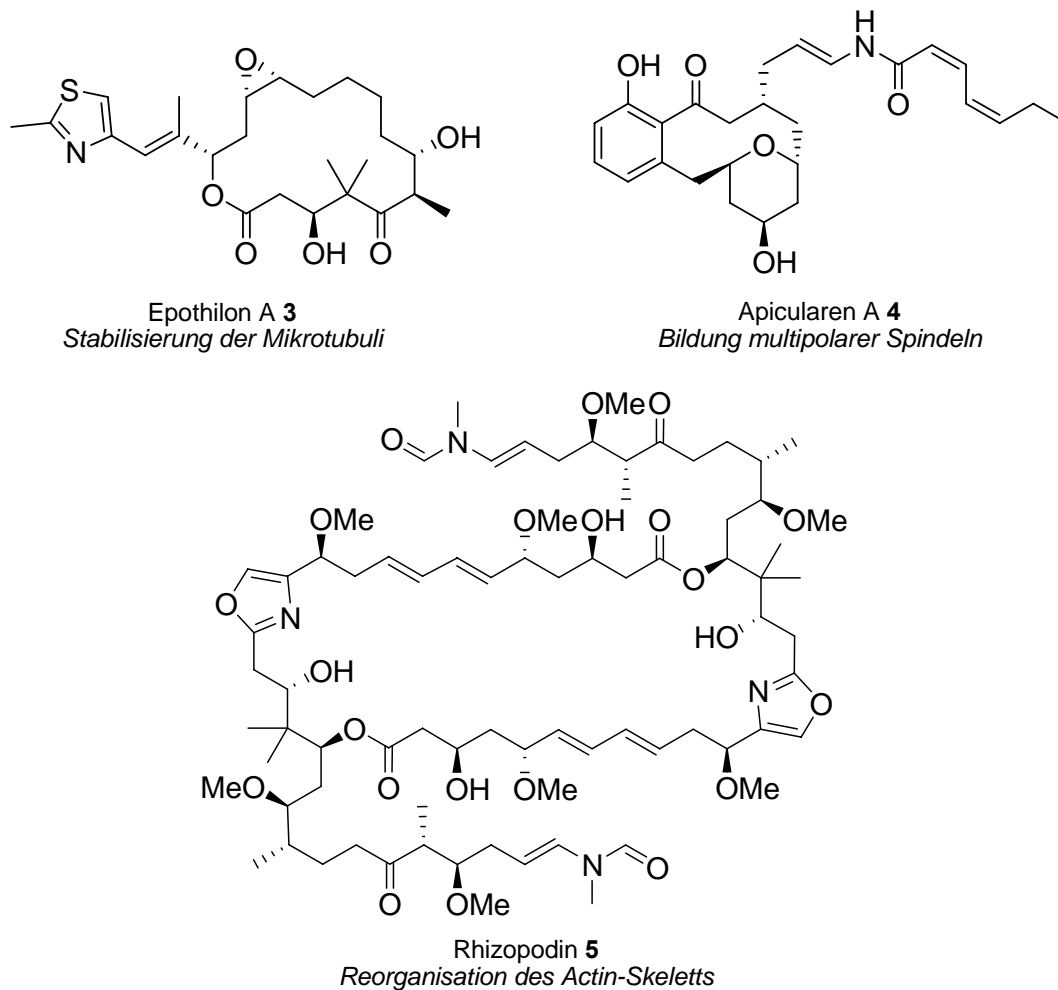
kooperativen „Formwandlung“ (Morphogenese) lässt sich nach bisherigem Kenntnisstand nicht erklären und ist einzigartig. Die ausgebildeten Fruchtkörper können, je nach Gattung, ganz unterschiedliche Formen besitzen und sind oft leuchtend gefärbt. Innerhalb der Myxobakterien unterscheidet man zwischen zwei Ernährungstypen. Für den überwiegenden Teil stellt der Abbau von Zellulose die Nahrungsgrundlage dar. Der geringere Teil ernährt sich durch den Abbau von Makromolekülen, Zellbestandteilen und sogar ganzen Zellen. Die weltweit größte Sammlung von Myxobakterien befindet sich in der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) in Braunschweig.



**Abbildung 1.2** *Archazolid A 1* und *Stigmatellin 2*, zwei hochpotente Enzyminhibitoren aus Myxobakterien.

Myxobakterien produzieren eine Vielzahl von medizinisch und industriell nützlicher Sekundärmetabolite,<sup>[4]</sup> wie z.B. die in Abbildung 1.2 dargestellten Verbindungen Archazolid A und Stigmatellin. Am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig konnten bisher etwa 80 Basisstrukturen und 450 strukturelle Variationen isoliert werden. Häufig sind diese Verbindungen aus einer Kombination von Polyketidsequenz und Aminosäuren aufgebaut und besitzen eine hohe strukturelle Vielfalt, sowie ein breites Wirkungsspektrum. So sind unter anderem Lactam-, Lacton-, Polyether-, Polyen-, Alkaloid-, Peptid- und sogar die unnatürlichen  $\beta$ -Aminosäure- Funktionalitäten bekannt. Die biologischen Wirkungen reichen von Inhibition der prokaryotischen (Myxovalargin) und eukaryotischen (Gephyronsäure) Proteinsynthese über Inhibition der für den Protonentransport aus der Zelle verantwortlichen V-ATPase (*Archazolid A 1*) und Stimulation des Kaliumtransports aus gram-positiven Zellen (*Tartrolon*) bis hin zur Inhibition der eubakteriellen RNA Polymerase (*Sorangicin*, *Corallopyronin*) und der Cytochrom-c-

Reduktase (Stigmatellin **2**). Außerdem interagieren etwa 10 % aller isolierten Sekundärmetabolite aus Myxobakterien mit dem Cytoskelett von eukaryotischen Zellen, was sie zu möglichen Kandidaten für die Krebstherapie macht. Es wirken dabei nicht alle dieser Substanzen auf die gleiche Weise auf das Cytoskelett (Abbildung 1.3). Von zehn neu etablierten Basisstrukturen interagieren vier mit Tubulin und ebenfalls vier mit Actin. Die verbleibenden beiden Verbindungen weisen zwar keine systematischen Effekte auf, wirken aber dennoch auf das Cytoskelett und lösen den Zelltod (Apoptose) aus.



**Abbildung 1.3** Einige myxobakterielle Wirkstoffe, die auf das Cytoskelett wirken.

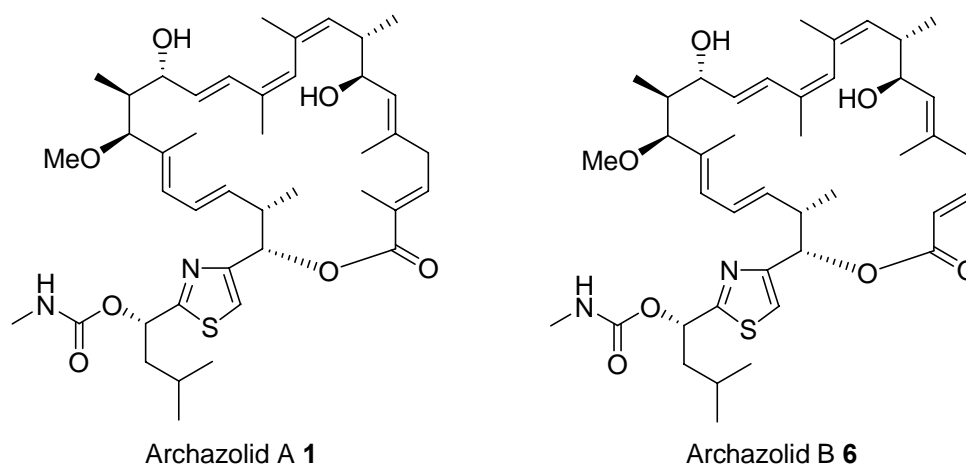
Für besonderes Aufsehen hat in den letzten Jahren die Verbindungsklasse der Epothilone gesorgt. Das erste Epothilon wurde 1987 am heutigen Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (damals Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, GBF) in Braunschweig isoliert und dessen Struktur aufgeklärt. Besondere Beachtung bekamen die Epothilone allerdings erst sehr viel später, als im Rahmen eines *in vitro* Screenings am

amerikanischen National Cancer Institute (NCI), die außergewöhnlich hohe Wirkung auf Brust- und Dickdarm-Tumorzellen erkannt wurde. Diese hohe Aktivität beruht auf einer Stabilisierung der Mikrotubuli, ähnlich dem Wirkungsmechanismus von Taxol (Paclitaxel<sup>®</sup>). Da außerdem gezeigt werden konnte, dass Epothilon Paclitaxel<sup>®</sup> vom eigentlichen Target verdrängt, also die stärkere Wechselwirkung besitzt, darüber hinaus gut wasserlöslich ist und durch Fermentation gewonnen werden kann, wurde Epothilon für die pharmazeutische Forschung äußerst interessant.<sup>[5]</sup> In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Totalsynthesen von renommierten Arbeitsgruppen, wie K. C. Nicolau,<sup>[6]</sup> S. Danishefsky,<sup>[7]</sup> D. Schinzer,<sup>[8]</sup> J. Mulzer<sup>[9]</sup> und E. M. Carreira<sup>[10]</sup> entwickelt und veröffentlicht, was die Aktualität dieser Struktur beweist. Allerdings besitzt Epothilon unter physiologischen Bedingungen in der Zelle eine unzureichende Stabilität, was eine Reihe von pharmazeutischen Unternehmen dazu veranlasst hat, neue Wirkstoffe auf Basis von Epothilon zu entwickeln. Bristol-Myers Squibb erhielt die erste Zulassung für ein Epothilon-Derivat und brachte es unter dem Handelsnamen Ixempra<sup>®</sup> (Ixabepilone) im Oktober 2007 auf den amerikanischen Markt. Von der Schering AG (heute Bayer-Schering-Pharma) wurde 2005 bekannt gegeben, dass sie den Wirkstoff Sagopilon (ZK-EPO) in die Klinische Phase I gebracht habe. Der Wirkstoff Patupilon von Novartis befindet sich zurzeit (2008) in der Klinischen Phase II.

## 1.2 Die Archazolide – V-ATPase Inhibitoren aus Myxobakterien

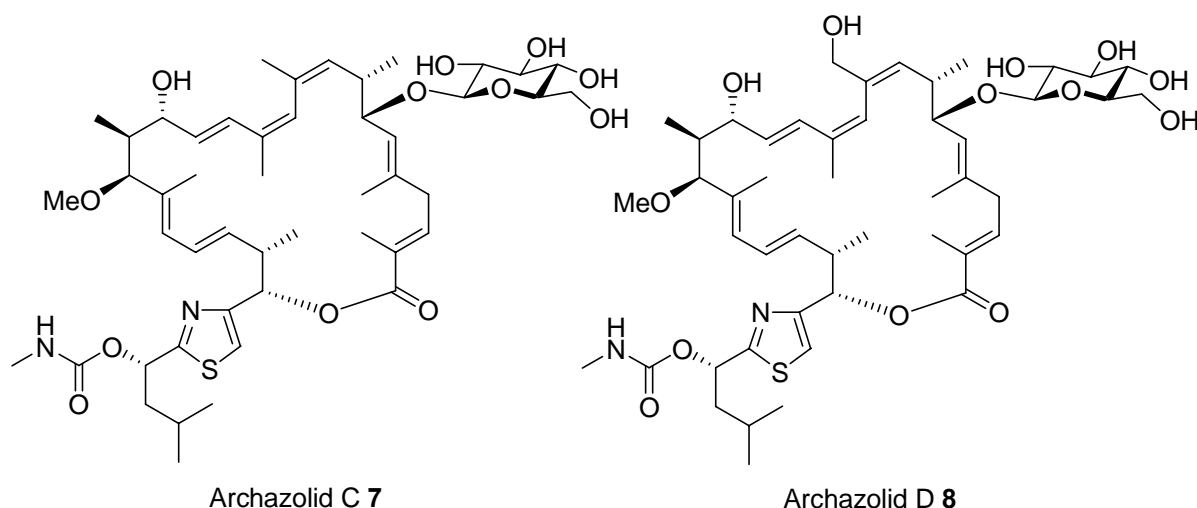
Die V-ATPase (ATPase des Vakuolentyps) stellt aus der Perspektive der medizinischen Chemie und der Pharmaforschung ein wichtiges Target dar, da Fehlfunktionen dieses Protonen transportierenden Proteins<sup>[11]</sup> in vielen Fällen mit Krankheiten, wie Osteoporose, renaler Azidose oder der Bildung maligner Tumore in Verbindung gebracht werden.<sup>[12]</sup> Die Naturstoffe Archazolid A **1** und Archazolid B **2** (Abbildung 1.4), welche erstmals 1993 am heutigen Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung von der Arbeitsgruppe Höfle und Reichenbach aus dem Myxobakterium *Archangium gephyra* durch Fermentation isoliert werden konnten,<sup>[13]</sup> stellen neuartige, hochpotente Inhibitoren (IC<sub>50</sub> im niedrigen nanomolaren Bereich) dieses Enzyms *in vitro* und *in vivo* dar. Die hohe spezifische Wirkung auf dieses Enzym, welche erwiesenermaßen auch in Säugetieren besteht, zusammen mit der vorhandenen Bindungsreversibilität macht die Weiterentwicklung dieser Naturstoffe zu einem attraktiven Forschungsziel. Strukturell zeichnen sich diese Verbindungen dadurch aus, dass es sich um 24-gliedrige, mehrfach ungesättigte Polyketid-Macrolactone handelt, welche ein

konjugiertes *E,Z,Z*-Triensystem, ein Thiazol-Carbamat-System als Seitenkette und insgesamt acht Stereozentren besitzen.



**Abbildung 1.4** Die ersten beiden Vertreter der Archazolide, welche aus *Archangium gephyra* isoliert wurden.

Auf der Suche nach effizienteren Produzenten für die Archazolide wurde 2007 innerhalb eines Screenings das Myxobakterium *Cystobacter violaceus* (Stamm: Cb vi105) als natürlicher Produzent des ersten Archazolid-Glycosids identifiziert, welches durch Fermentation Archazolid C **7** (Abbildung 1.5), neben Archazolid A **1** als Hauptkomponente, lieferte. Mit Archazolid D **8** wurde außerdem das erste hydroxylierte Analogon von Archazolid A gefunden.<sup>[14]</sup>



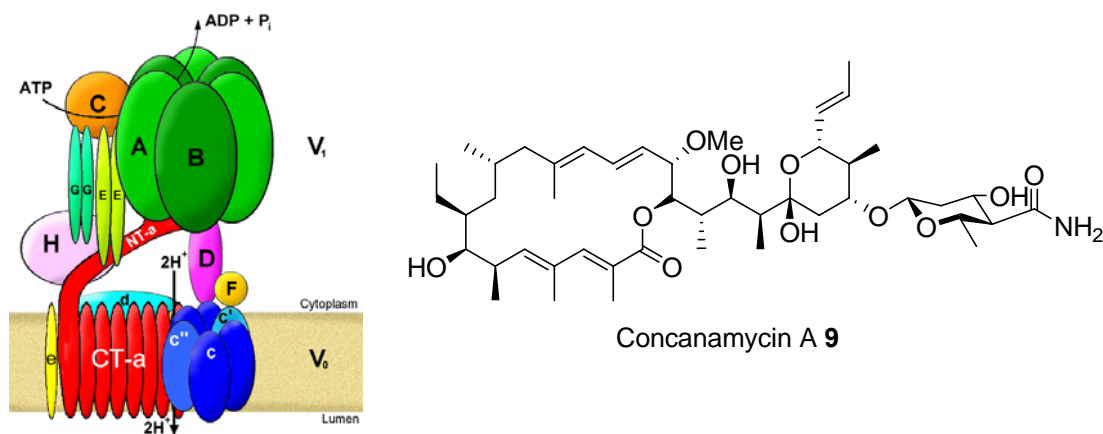
**Abbildung 1.5** Die Archazolide C und D aus dem Myxobakterium *Cystobacter violaceus*.

Die Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration der Archazolide wurde 2007 ebenfalls am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in unserem Arbeitskreis mit Hilfe

von einer Kombination aus Hochfeld NMR-Studien, einschließlich auf Kopplungskontanten beruhender Konfigurationsanalyse, *molecular modelling* und chemischen Methoden, wie z.B. die Mosher-Ester Analyse zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von sekundären Alkoholen, durchgeführt.<sup>[15]</sup>

### 1.2.1 Die biologische Aktivität der Archazolide

V-ATPasen sind, wie in Abschnitt 1.2 bereits erwähnt, Protonen transportierende Proteine, so genannte „Protonenpumpen“, welche im endomembranen System aller eukaryotischen Zellen und in den Plasma Membranen vieler tierischer Zellen zu finden sind. Sie stellen die Energielieferanten für viele verschiedene Transportprozesse durch die Membranen dar oder regulieren den pH-Wert der entsprechenden Bereiche. Sie sind somit für viele physiologische Funktionen, wie z.B. die Protonierung der Lysosomen (0.1-1 µm winzige, von einer Membran umschlossene Zellorganellen in Eukaryoten, welche Phosphatasen und hydrolytische Enzyme zur Verdauung von Fremdstoffen enthalten) verantwortlich. Es handelt sich bei den V-ATPasen um heteromultimere Enzyme, welche aus einem Membran gebundenen, Protonen transportierenden Komplex  $V_0$  und einem Katalysatorkomplex  $V_1$  bestehen (Abbildung 1.6).<sup>[16]</sup>



**Abbildung 1.6** Schematische Darstellung der V-ATPase (links), Struktur des V-ATPase Inhibitors Concanamycin A 9 (rechts).

Es wird angenommen, dass bei der Bildung von malignen Tumoren metastatische Zellen die Plasma Membran der V-ATPase nutzen, um durch Übersäuerung des extrazellulären Raums gesundes Gewebe zu zerstören. Daher sollte es mit geeigneten Inhibitoren, welche die Funktion der V-ATPase stoppen, möglich sein, ein weiteres Tumorwachstum zu verhindern.<sup>[17]</sup> Das neuartige Antibiotikum Archazolid A wurde von Wieczorek *et al.* auf seine Auswirkung hinsichtlich des Zellwachstums an verschiedenen Zelllinien von

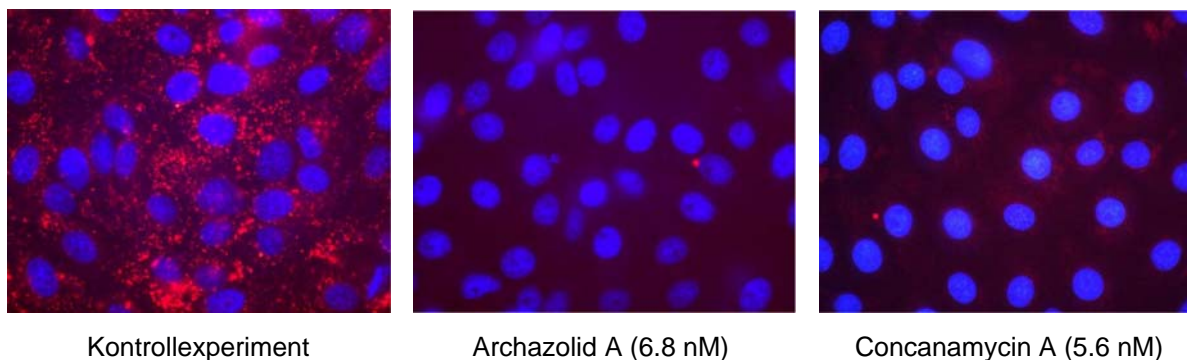


Säugetieren untersucht. Nahezu alle  $IC_{50}$ -Werte waren vergleichbar mit denen des bereits ausgiebig untersuchten V-ATPase Inhibitors Concanamycin A **9** und lagen im nanomolaren Bereich (Tabelle 1.1). Zur Veranschaulichung der inhibierenden Wirkung von Archazolid A wurde PtK<sub>2</sub> (Zellen des Rattenkängurus) an unserem Institut durch F. Sasse eingefärbt und für vier Stunden mit dem Antibiotikum inkubiert (Abbildung 1.7). Intakte Lysosome werden durch das acidotrope Reagenz LysoTracker rot eingefärbt. Die Zellkerne wurden mit Hoechst 33258 blau eingefärbt.<sup>[18]</sup>

**Tabelle 1.1** Wachstumshemmung verschiedener Säugetier Zelllinien durch Antibiotika.

Zelllinie	Quelle	Archazolid A $IC_{50}$ (nM)	Concanamycin A $IC_{50}$ (nM)
L-929	Maus, Bindegewebe	0.81	0.23
3Y1	Ratte, embryogene Fibroblasten	0.95	1.4
KB-VI	menschliches Gebärmutterhals Karzinom	48.0	28.0
KB-VI	(in Gegenwart von 11 $\mu$ M Verapamil)	2.3	2.7
A-594	menschliches Lungen Karzinom	0.54	0.17
MI	Maus, embryogene Fibroblasten	0.27	0.56

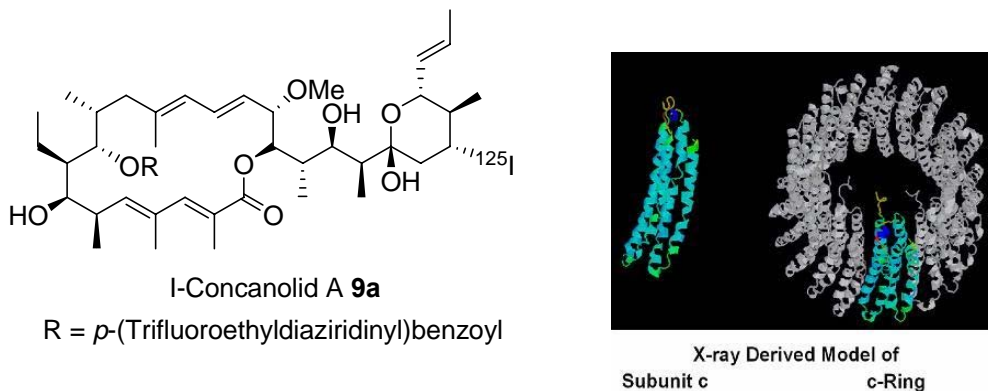
Offensichtlich wird sowohl in Anwesenheit von Archazolid A **1** als auch in Anwesenheit von Concanamycin A **9** die rötliche Färbung, welche durch protonierte Lysosome hervorgerufen wird, deutlich verringert, wie der Vergleich mit unbehandelten Zellen im Kontrollexperiment zeigt. Dieses Experiment gibt den ersten Hinweis darauf, dass neuartige Antibiotika, wie Archazolid A und Concanamycin A die Funktion der V-ATPase stören und damit die Protonierung der Lysosome verhindern. Dieses wurde anschließend in speziellen Enzymtests bestätigt.<sup>[19]</sup>



**Abbildung 1.7** Inhibierung der Lysosom-Protonierung durch V-ATPase Inhibitoren.

## 1.2.2 Bindungsstelle zwischen Archazolid A und V-ATPase

Um ein detailliertes Verständnis für den genauen Ablauf der V-ATPase Inhibition zu bekommen, wurde von Zeeck *et al.*<sup>[20]</sup> ein semisynthetisches PAL-Derivat von Concanamycin A **9** hergestellt, welches als wichtige Funktionalitäten eine Diazirineinheit und ein <sup>125</sup>I-Atom besitzt (**9a**, Abbildung 1.8). Unter Verwendung dieses PAL-Derivates konnte gezeigt werden, dass die membrangebundene Untereinheit c des V-ATPase Komplexes V<sub>0</sub>, welche für den Protonentransport verantwortlich ist, die einzige Stelle darstellt, welche nach Inkubation mit dem PAL-Derivat eine <sup>125</sup>I-Markierung aufweist. Durch ein weiteres PAL-Experiment konnte durch vorherige Inkubation mit Archazolid A **1** die zuvor beobachtete Markierung fast vollständig verhindert werden, was darauf hinweist, dass beide Antibiotika sich, zumindest teilweise, eine Bindungsstelle der Untereinheit c des Komplexes V<sub>0</sub> teilen.<sup>[18]</sup> Kürzlich wurde von Murata *et al.*, durch Röntgenstrukturanalyse, die Struktur der rotierenden Untereinheit c der Na<sup>+</sup>-ATPase von *Enterococcus hirae* bei einer Auflösung von 2.1 Å aufgeklärt. Sie besitzt eine oligomere ringförmige Struktur und ist aus zehn sich wiederholenden Bausteinen aufgebaut.<sup>[21]</sup> Basierend auf den Koordinaten der Röntgenstrukturanalyse konnte durch *molecular modelling* das in Abbildung 1.8 dargestellte Bild der V-ATPase von *Manduca sexta* erhalten werden, was der realen Struktur sehr nahe kommt.<sup>[22]</sup>



**Abbildung 1.8** Semisynthetisches PAL-Derivat von Concanamycin A (links) und vorgeschlagene Struktur der Untereinheit c vom Komplex V<sub>0</sub> der V-ATPase nach Murata (rechts).

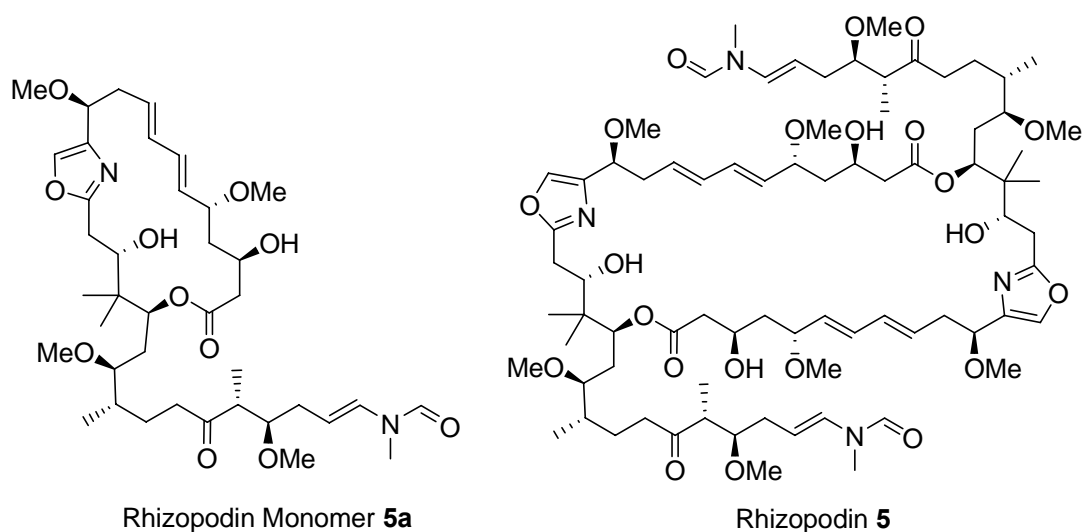
Um in Analogie zum Concanamycin A **9** weitere Informationen über den Struktur-Wirkungsmechanismus der Archazolide zu erhalten, war es unter anderem im Rahmen der vorliegenden Arbeit geplant, geeignete PAL-Derivate von Archazolid A zu synthetisieren, um diese in Kooperation mit dem Arbeitskreis Wieczorek der Universität Osnabrück in PAL-Experimenten zu untersuchen und die eigentliche Bindungsstelle zu ermitteln (Kapitel 4).

## 1.3 Rhizopodin – Ein Inhibitor der Aktin-Polymerisation

Das neuartige Polyketid Rhizopodin **5** wurde erstmals 1993 am Helmholtzzentrum für Infektionsforschung in Braunschweig aus dem Myxobakterium *Myxococcus stipitatus* durch Fermentation isoliert.<sup>[23]</sup> Dieser Naturstoff übt bereits in Konzentrationen im nanomolaren Bereich einen starken Effekt auf das Cytoskelett von eukaryotischen Zellen aus. Rhizopodin bindet an G-Aktin und inhibiert damit die Polymerisation zu Aktin Filamenten.<sup>[23, 24]</sup>

### 1.3.1 Die Struktur von Rhizopodin

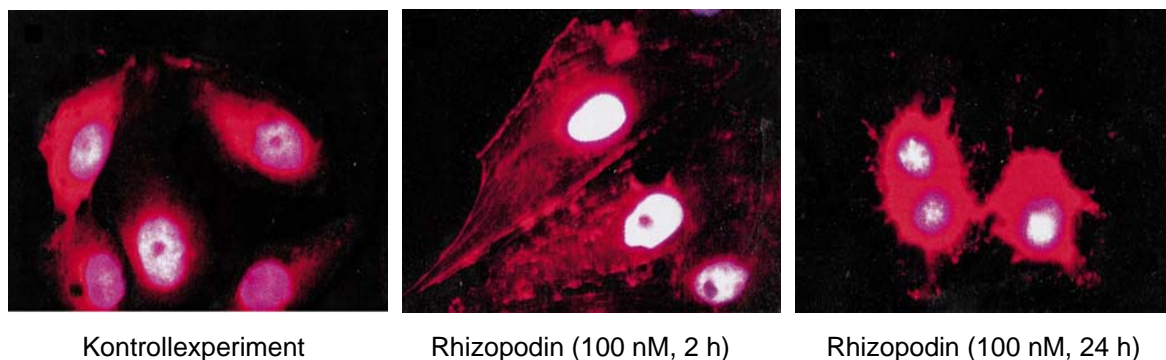
Ursprünglich wurde für Rhizopodin die in Abbildung 1.9 dargestellte Struktur **5a** vorgeschlagen, welche aus einem 16-gliedrigen Macrolactonring mit neun Stereozentren, einem disubstituierten Oxazol und einem konjugierten Diensystem besteht. Kürzlich konnte jedoch durch Röntgenstrukturanalyse des Kristalls eines G-Aktin/Rhizopodin – Komplexes gezeigt werden, dass es sich beim Rhizopodin um ein C-2 symmetrischen 38-gliedrigen Ring mit 18 Stereozentren handelt, welcher jeweils zwei disubstituierten Oxazole und zwei konjugierte Diensysteme besitzt. Die Stereochemie wurde unabhängig voneinander sowohl in unserem Arbeitskreis von N. Horstmann und D. Menche durch NMR-Methoden und chemische Derivatisierung<sup>[25]</sup> und durch W. D. Schubert durch die Kristallstruktur eines Komplexes von G-Actin (Kaninchenmuskel) bestimmt. Außerdem lies sich durch die Kristallstruktur des Komplexes der strukturelle Hintergrund für die biologische Aktivität von Rhizopodin aufklären (Kapitel 1.3.2).<sup>[26]</sup>



**Abbildung 1.9** Ursprünglich vorgeschlagene Struktur von Rhizopodin **5a** und korrigierte Struktur **5**.

### 1.3.2 Die Wirkung von Rhizopodin auf das Aktin-Cytoskelett

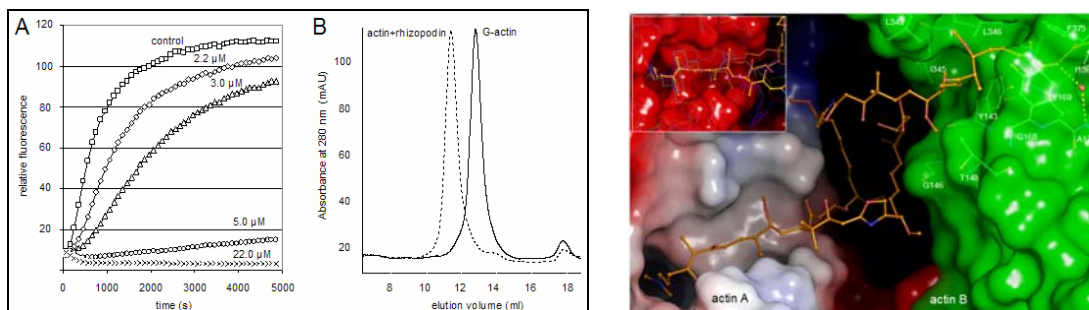
Beim Aktin handelt es sich um ein Strukturprotein, welches in allen eukaryotischen Zellen vorkommt. Es ist eines der am häufigsten auftretenden Proteine in Eukaryoten und Bestandteil des Cytoskeletts. Aktin ist verantwortlich für die Bewegungs- und Transport-Prozesse innerhalb der Zellen und sorgt für ihre Stabilisierung. Weiterhin ist es verantwortlich für die Muskelbewegung. Es stellt damit eines der wichtigsten Proteine überhaupt dar und wird entsprechend intensiv, auch in Hinblick auf die Entstehung von Krankheiten, wie die Bildung von Tumoren, untersucht. Innerhalb der Zellen werden dynamische Aktinfilamente ausgebildet, welche als Stützgerüst für die Zellen fungieren. Das Monomer G-Aktin (globuläres Aktin) bindet das Nucleotid ATP und bildet mit weiteren Aktinmolekülen durch Polymerisation die Aktinfilamente (F-Aktin) aus, wobei aus ATP durch Hydrolyse ADP gebildet wird. Die Filamente bestehen aus zwei Ketten von polymerisierten G-Aktin-Monomeren, welche sich helixartig umeinanderwinden.<sup>[27]</sup> Durch geeignete Aktin-Inhibitoren lässt sich der Aufbau dieser Filamente unterdrücken, wodurch die Zellpolarisierung und die Beweglichkeit der Zellen gehemmt werden. Da somit auch der Aufbau des dreidimensionalen kortikalen Netzwerkes aus Aktinfilamenten verhindert wird, welches für die Stabilisierung der Zellen und für den Prozess der Zellteilung notwendig ist, lassen sich durch Anwendung solcher Inhibitoren auf maligne Tumorzellen das Tumorwachstum verhindern und die bereits vorhandenen mutagenen Zellen zerstören.



**Abbildung 1.10** Einfluss von Rhizopodin auf das Aktin-Cytoskelett in PtK<sub>2</sub> Zellen.

In einem Experiment von F. Sasse an unserem Institut<sup>[24]</sup> wurde G-Aktin in PtK<sub>2</sub> Zellen rot eingefärbt (Abbildung 1.10). Diese Zellen besitzen eine undefinierte Form, bewegen sich und zeigen eine eindeutige Vorder- und Hinter-Seiten Polarität. Nach der Behandlung der Zellen mit Rhizopodin (100 nM) wurde die Bewegung der Zellen gestoppt und ihre Polarität ging verloren. Die sehr flachen PtK<sub>2</sub> Zellen zogen sich zusammen, wurden abgerundet und bildeten Zellverlängerungen aus. Im Kontrollexperiment fehlen diese schmalen Verlängerungen völlig.

Dies zeigt, dass durch die Gabe des Inhibitors die Zellteilung, aber nicht die molekulare Teilung beeinträchtigt wird, was zu einer Reorganisation des Cytoskeletts führt. Im Vergleich zu einem bereits bekannten Inhibitor des Aktins, dem Latrunculin B, reagiert Rhizopodin langsamer mit dem Aktin-Skelett. Allerdings ist beim Rhizopodin eine sehr viel geringere Konzentration nötig, um eine vergleichbare Wirkung zu erhalten. Im Vergleich zu Latrunculin B sind die auftretenden Effekte im Fall von Rhizopodin irreversibel. Weiterhin wurde die *in vitro* Wechselwirkung von Rhizopodin mit aufgereinigtem G-Aktin durch Polymerisationsexperimente mit Pyren markiertem G-Aktin untersucht (Abbildung 1.10).<sup>[26]</sup> Eine Erhöhung der Rhizopodin-Konzentrationen (2.2  $\mu\text{M}$  bis 22  $\mu\text{M}$ ) relativ zur G-Aktin-Konzentration verringerte die Geschwindigkeit der Aktin-Polymerisation. Bei einem Rhizopodin/Aktin Verhältnis von  $\geq 1:2$  ist die Polymerisation nahezu vollständig gehemmt. Dieses Ergebnis zeigt, dass sich bei der Rhizopodin induzierten Dimerisierung von G-Aktin ein ternärer Rhizopodin/Aktin Komplex ausbildet, in welchem jeweils ein einzelnes G-Aktin Molekül mit einem der beiden Enamin Seitenketten des symmetrischen Rhizopodin Moleküls gebunden wird. Die Analyse der Rhizopodin/Aktin Bindungsstelle durch Kokristallisation zeigte, dass die Enamin Seitenkette des Inhibitors hauptsächlich durch Van-der-Waals Wechselwirkungen an den hydrophoben Rest des Aktins gebunden wird (Abbildung 1.11).



**Abbildung 1.11** Inhibition der Aktin-Polymerisation durch Rhizopodin (links), Bindung von zwei G-Aktinmolekülen durch Rhizopodin (rechts).

Die einzigen polaren Wechselwirkungen stellen zwei Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Sauerstoffatom der terminalen Aldehydfunktion des Rhizopodins und dem Stickstoffatomen von Ile136 und Ala170 des G-Aktins dar. Der Inhibitor ist bemerkenswert gut mit der molekularen Oberfläche des Aktins verbunden, was besonders durch die Enamin-Seitenkette erreicht wird. Rhizopodin stellt auf Grund seines einzigartigen Wirkungsmechanismus zusammen mit den herausragenden biologischen Eigenschaften ein interessantes Forschungsziel dar. Ein effizienter totalsynthetischer Zugang für dieses komplexe Polyketid ist daher wünschenswert.

## 2 Aufgabenstellung

Im Rahmen der Einleitung (Kapitel 1) der vorliegenden Arbeit wurden ausgiebig die Strukturen, sowie die interessanten biologischen Eigenschaften der beiden Polyketide Archazolid A **1** und Rhizopodin **5**, welche aus den Myxobakterien *Archangium gephyra* bzw. *Myxococcus stipitatus* isoliert wurden, diskutiert. Die inhibierende Wirkung von Archazolid A auf das Enzym V-ATPase auf der einen Seite und von Rhizopodin auf die Aktin-Polymerisation auf der anderen Seite, stellen wichtige Ansatzpunkte für Medizin und Biochemie dar. Beide Naturstoffe können wichtige Beiträge zum Verständnis von molekularen Mechanismen auf zellulärer Ebene liefern. Eine weitere Anwendung besteht in der Entwicklung von neuartigen hochpotenten Pharmazeutika auf Basis dieser Strukturen, die sich beispielsweise in der Chemotherapie zur Behandlung von malignen Tumoren einsetzen lassen. Um eine Weiterentwicklung dieser Antibiotika zu ermöglichen, werden für weitere Studien zur biologischen Wirksamkeit und zur Entwicklung von neuartigen Analoga, mit verbesserten biologischen Eigenschaften, größere Mengen dieser Verbindungen benötigt. Diese sind jedoch nur in begrenzten Mengen aus ihren natürlichen Quellen, den Myxobakterien, durch Fermentation erhältlich. Aus diesem Grund besteht der Schwerpunkt dieser Arbeit darin, einen totalsynthetischen Zugang zu entwickeln, welcher es ermöglicht die beiden Naturstoffe in effizienter und flexibler Weise aufzubauen, um größere Mengen dieser Verbindungen für biologische Tests bereitstellen zu können. Ein totalsynthetischer Ansatz bietet darüber hinaus die Möglichkeit schon während der Synthese verschiedene Derivate und Analoga zu erhalten, welche ebenfalls auf ihre biologische Aktivität untersucht werden können. Hauptaugenmerk für die Totalsynthese von Archazolid A lag dabei auf der Entwicklung einer Syntheseroute für das Süd-West-Fragment **10** (Kapitel 3), der Verknüpfung mit den beiden übrigen Synthesebausteinen **11** und **12** und dem Abschluss der eigentlichen Totalsynthese. Als Schlüsselreaktionen sollten eine Aldolkondensation, eine Übergangsmetall-vermittelte Kreuzkupplung und eine HWE-Macrocyclisierung zum Einsatz kommen. Neben den totalsynthetischen Arbeiten an Archazolid A sollten außerdem so genannte PAL-Derivate dieses Naturstoffs erzeugt werden, welche eine genauere Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehung ermöglichen, indem die genaue Bindungsstelle von Archazolid A im  $V_0$ -Komplex der V-ATPase bestimmt wird (Kapitel 4). Hauptziele für die Totalsynthese von Rhizopodin **5** waren die Entwicklung einer effizienten Synthesestrategie von zwei Bausteinen, zum einen für den Aufbau des Oxazolfragmentes **90** durch Einsatz einer substratkontrollierten Aldolreaktion mit chiraler Induktion durch die

Aldehydkomponente im Sinne einer 1,3-*anti* Induktion<sup>[28]</sup> und die Synthese des Seitenkettenfragmentes **92** (Kapitel 5). Neben den Arbeiten an den beiden Naturstoffen **1** und **5** war es außerdem vorgesehen, an der Ausarbeitung und der Entwicklung von neuartigen Methoden zur reduktiven Aminierung mitzuwirken (Kapitel 6). Hierbei sollte unter milden Bedingungen durch katalytischen Einsatz von Thioharnstoff und Hantzsch Ester als Reduktionsmittel, aus Ketonen bzw. Aldehyden di- und tri-substituierte Amine aufgebaut werden. Als weiterführende Anwendung war der Einsatz von  $\beta$ -Hydroxyketonen geplant, was unter Verwendung von geeigneten Lewissäuren eine asymmetrische Synthese von 1,3-*syn*-Amino-Alkoholen ermöglichen sollte. Die Entwicklung eines einfachen Zugangs zu solchen chiralen Aminen stellt ein interessantes Forschungsziel dar, da diese häufig Schlüsselbausteine von Naturstoffen und Pharmazeutika darstellen.

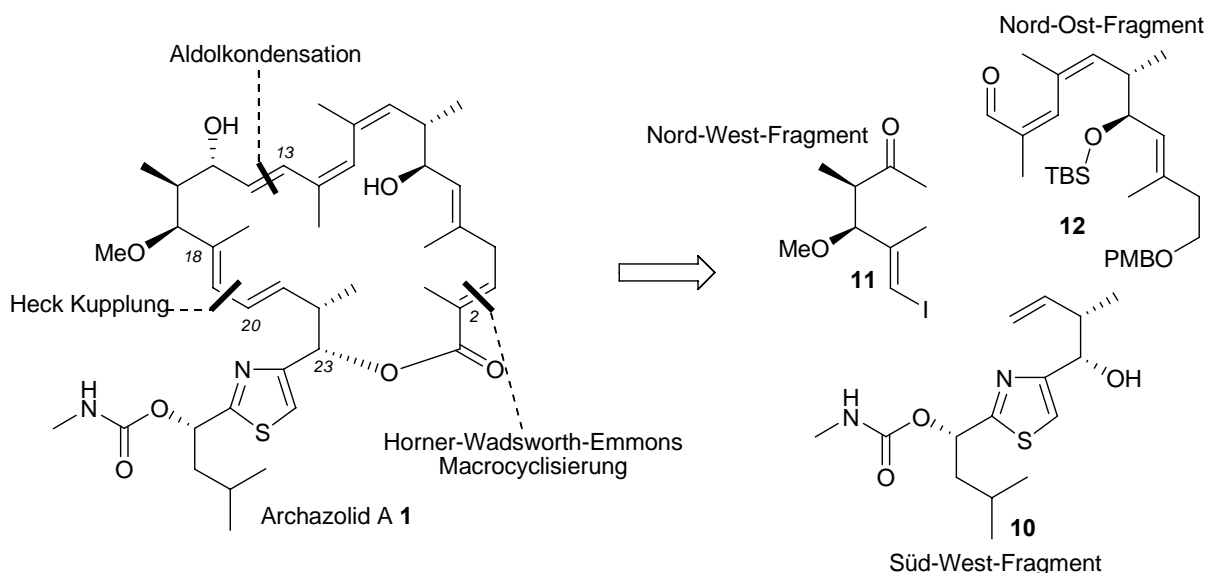
Damit ergaben sich zusammengefasst folgende Aufgaben:

- Synthese des Süd-West-Fragmentes **10** von Archazolid A.
- Verknüpfung der Synthesebausteine **10**, **11** und **12**.
- Abschluss der Totalsynthese von Archazolid A.
- Synthese von Archazolid A PAL-Derivaten.
- Entwicklung einer effizienten Syntheseroute für Rhizopodin.
- Synthese des Oxazolbausteins **90** und der Seitenkette **92** von Rhizopodin.
- Darstellung von di- und tri-substituierten Aminen durch die neuartige Methode der direkten reduktiven Aminierung zur Ermittlung der Anwendungsbreite.

### 3 Totalsynthese von Archazolid A

#### 3.1 Retrosynthese

Bei der retrosynthetischen Analyse von Archazolid A **1** entschieden wir uns für den Aufbau dieses Naturstoffes aus drei ähnlich komplexen Bausteinen, welche im Folgenden als Süd-West-Fragment **10**, Nord-West-Fragment **11** und Nord-Ost-Fragment **12** bezeichnet werden. Es war geplant die  $13E$ -Alken Funktionalität des labilen  $Z,Z,E$ -Triensystems durch eine Aldolkondensation zwischen dem Methylketon **11** und dem Aldehyd **12** zu erzeugen. Die Verknüpfung des Vinyljodids **11** mit dem Alken **10** sollte mit einer Heck Kreuz-Kupplung erreicht werden und die  $18E,20E$ -Dien Funktionalität liefern (Abbildung 3.1).

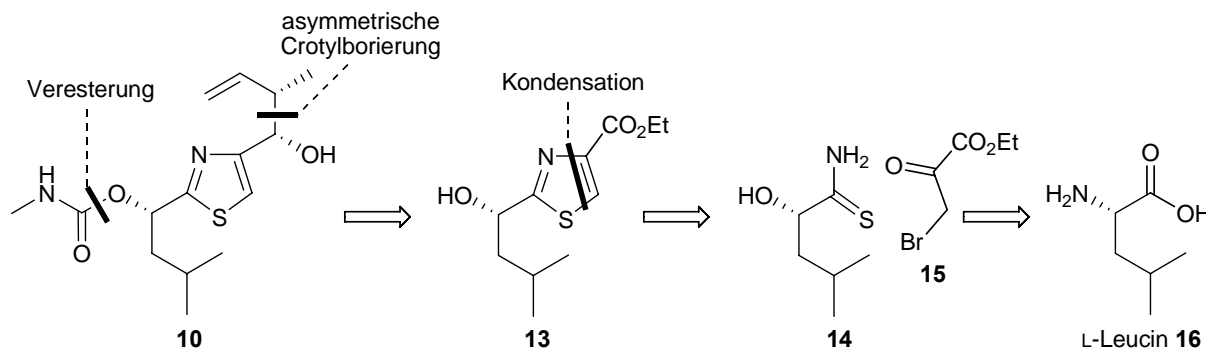


**Abbildung 3.1** Retrosynthetische Analyse von Archazolid A.

Der Ringschluss und damit der Aufbau des 24-gliedrigen Macrolactons sollte durch eine Macrocyclisierung nach Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) erfolgen. Diese sollte nach Einführung eines geeigneten Phosphonates an der freien Hydroxylfunktion des Süd-West-Fragmentes **10** den Macrocyclus liefern. Die von uns vorgeschlagene modulare Syntheseroute bietet eine hohe Flexibilität, was einen einfachen Zugang zu Derivaten oder Analoga, wie sie z.B. zum Studium der Struktur-Wirkungs-Beziehung benötigt werden, ermöglicht. Alternativ zur HWE-Macrocyclisierung könnte der Ringschluss auch durch eine Heck Kreuzkupplung erfolgen, nachdem zuerst die Esterfunktion aufgebaut wurde. Auch andere Kreuz-Kupplungen, wie z.B. Suzuki, Stille oder Negishi sind denkbar. Für einen alternativen Aufbau der Esterfunktion könnte das Nord-Ost-Fragment **12** durch eine HWE Transformation um



eine Methacrylsäureeinheit erweitert und unter Yamaguchi Bedingungen in den entsprechenden Ester überführt werden. Der Aufbau des 13*E*-Alkens sollte auch durch eine HWE Olefinierung nach Überführung des Methylketons **11** in ein geeignetes Phosphonat realisierbar sein.



**Abbildung 3.2** Retrosynthetische Zerlegung des Süd-West-Fragmentes.

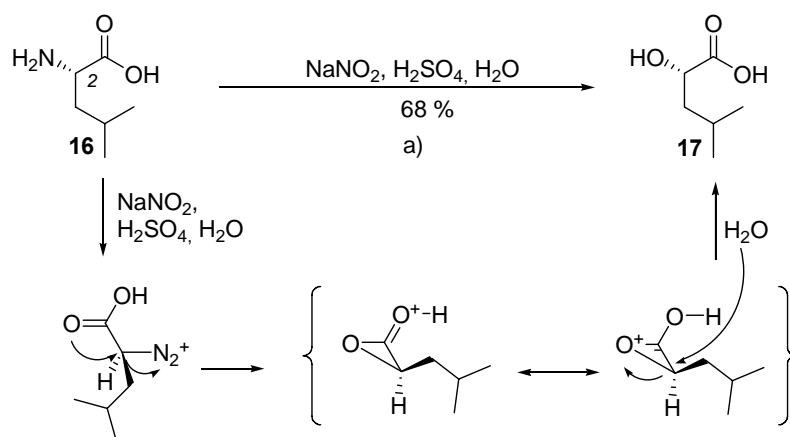
Der *anti*- $\alpha$ -Methylhomoallylalkohol wird in der Retrosynthese des Süd-West-Fragmentes **10** durch eine asymmetrische Crotylborierung des entsprechenden Aldehyds erhalten, welcher sich nach selektiver Reduktion aus dem Ethylester **13** ergibt. Der Aufbau der Carbamat-Seitenkette sollte durch Veresterung mit CDI und anschließendem Abfangen des gebildeten Intermediates mit Methylamin erreicht werden. Für die Bildung des Thiazols war eine Kondensation des Thioamids **14** mit dem Pyruvat **15** geplant. Ausgehend von L-Leucin **16** sollte das Thioamid **14** in wenigen Stufen zugänglich sein (Abbildung 3.2).

## 3.2 Synthese des Süd-West-Fragmentes

### 3.2.1 Aufbau des Thiazols und der Carbamat-Seitenkette

Die Synthese des Thiazolbausteines **10** wurde ausgehend von der natürlichen Aminosäure L-Leucin **16** durchgeführt. L-Leucin besitzt bereits den charakteristischen aliphatischen Isopentyl-Rest und die korrekte Stereoinformation am Kohlenstoffatom C-2, welches im Archazolid die Carbamat-Seitenkette trägt. Da diese Verbindung außerdem preisgünstig und in größeren Mengen kommerziell verfügbar ist, stellt sie eine ideale Ausgangssubstanz dar. Durch eine  $S_N$ -Reaktion der diazotierten  $\alpha$ -Aminosäure wurde diese nach einem bekannten Verfahren<sup>[29]</sup> in die entsprechende (*S*)-konfigurierte  $\alpha$ -Hydroxy-Carbonsäure **17** überführt (Schema 3.1). Die Carboxylgruppe in  $\alpha$ -Stellung greift aktiv als Nachbargruppe in die Reaktion ein, verdrängt die Abgangsgruppe mit einem freien Elektronenpaar des doppelt gebundenen O-Atoms und bildet ein hochgespanntes protoniertes Dreiring-Lacton. Als externes Nucleophil greift  $H_2O$  das Lacton von der Rückseite an und nimmt unter Retention

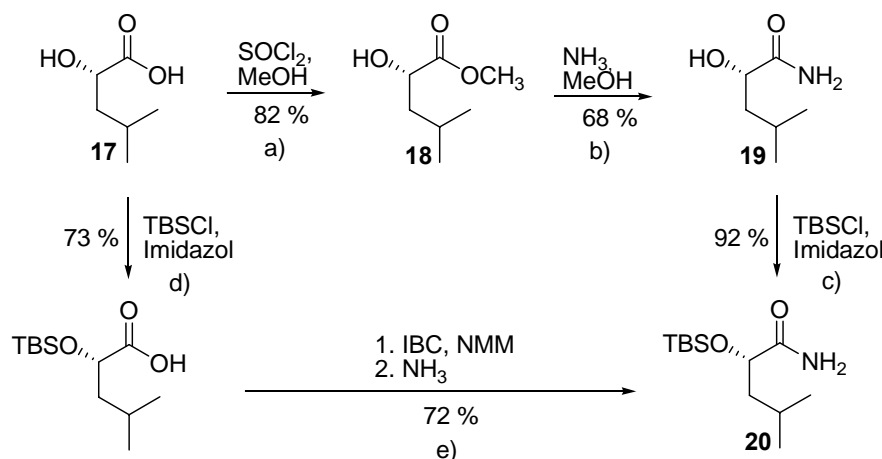
der Konfiguration die Stelle der ursprünglichen Aminogruppe ein. Weiterhin verlangsamt die Carboxylgruppe den  $S_N1$ -artigen Zerfall, welcher bei normalen aliphatischen Diazoniumsalzen sehr schnell abläuft. Die so erhaltene  $\alpha$ -Hydroxy-Carbonsäure wurde nach Aktivierung zum Säurechlorid mit Thionylchlorid in den entsprechenden Methylester **18** umgewandelt (Schema 3.2).



**Schema 3.1** Synthese der Carbonsäure **17** aus *L*-Leucin **16** unter Retention der Konfiguration.

Reaktionsbedingungen: a) 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 2N  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 15 h, 68 %.

Die nachfolgende Umsetzung mit methanolischer Ammoniak-Lösung<sup>[30]</sup> und Schützung der sekundären Hydroxylgruppe als TBS-Ether<sup>[31]</sup> lieferte das Amid **20**, welches als Ausgangsstoff zum Aufbau des Thiazolsystems dienen sollte.

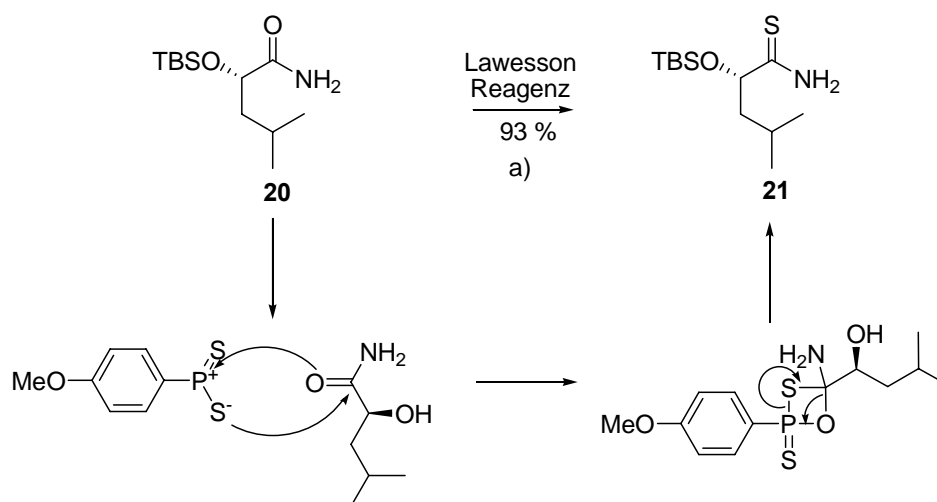


**Schema 3.2** Synthesevarianten zur Darstellung des Amids **20**.

Reaktionsbedingungen: a)  $\text{SOCl}_2$  (1.5 eq.),  $\text{MeOH}$ , 60 °C, 2 h, 82 %; b) 7N  $\text{NH}_3$  in  $\text{MeOH}$ , 70 °C, 2 d, 68 %; c)  $\text{TBSCl}$  (2.5 eq.),  $\text{Imidazol}$  (5 eq.),  $\text{DMAP}$  (0.1 eq.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , RT, 3 h, 92 %; d) 1.  $\text{TBSCl}$  (2.4 eq.),  $\text{Imidazol}$  (4.8 eq.),  $\text{DMF}$ , RT, 16 h; 2.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.5 eq.),  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (4:1), 0 °C, 4 h, 73 %; e) 1.  $\text{NMM}$  (2.0 eq.),  $\text{IBC}$  (1 eq.),  $\text{THF}$ , -20 °C, 15 min; 2. 0.5M  $\text{NH}_3$  in Dioxan (3.8 eq.), -20 °C, 2 h, 72 %.

In einer zweiten Variante konnte nach Schützen der  $\alpha$ -Hydroxygruppe von **17** als TBS-Ether,<sup>[32]</sup> Aktivierung der freien Carbonsäurefunktion als Anhydrid mittels  $\text{IBC}$  und

Substitution durch Ammoniak<sup>[33]</sup> ebenfalls Amid **20** erhalten werden. Da die erste Variante zwar im Vergleich mehr Reaktionsschritte erfordert, aber höhere Gesamtausbeuten liefert, wurde dieser Ansatz für die weitere Synthese beibehalten. Mit Hilfe des Lawesson Reagenz<sup>[34]</sup> konnte das Amid **20** unter sehr milden Bedingungen (Raumtemperatur, 0.5 Äquivalente) mit einer Ausbeute von 72 % in das gewünschte Thioamid **21** überführt werden (Schema 3.3).

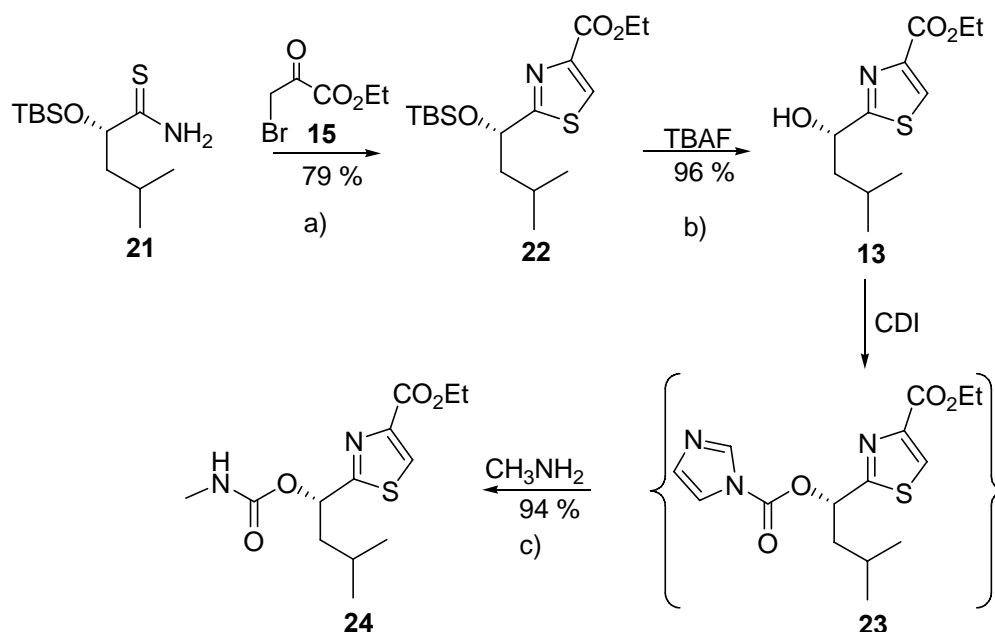


**Schema 3.3** Mechanismus der Thioamidbildung durch das Lawesson Reagenz.

Reaktionsbedingungen: a) Lawesson Reagenz (0.5 eq.), Toluol, 60 °C, 2 h, 93 %.

Reaktionen mit vergleichbaren Reagenzien, wie z.B. P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> erfordern in der Regel weitaus drastischere Reaktionsbedingungen, wie höhere Temperaturen oder einen hohen Überschuss des Thionierungsmittels. Die Reaktion des Carboxyls führt zur Ausbildung eines Thioaxaphosphetans, wobei die Triebkraft der eigentlichen Reaktion zum Thioamid auf der Ausbildung einer stabilen Phosphor-Sauerstoff Doppelbindung beruht. Um schließlich das eigentliche Thiazol **23** aufzubauen, wurde Thioamid **21** mit Ethyl-Brompyruvat **15** umgesetzt<sup>[35]</sup> (Schema 3.4). Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Kondensation der  $\alpha$ -Bromketoverbindung **15** mit dem Thioamid **21**. Dabei wird zunächst das Bromatom durch den Schwefel substituiert bevor es zu einer Ringkondensation zwischen dem Thioamid-Stickstoff und dem Sauerstoff der Ketonfunktion kommt. Diese Kondensation stellt eine Gleichgewichtsreaktion dar. Nach dem Ringschluss spaltet das Zwischenprodukt Wasser ab und bildet dabei die zweite Doppelbindung des aromatischen Thiazolsystems aus. Das Gleichgewicht dieser Reaktion konnte durch Entziehen des gebildeten Wassers (Molekularsieb) weiter auf die Seite des Thiazols verschoben werden, was zu einer Erhöhung der Ausbeute führte. Zur Einführung der Carbamat-Seitenkette wurde zunächst der TBS-Ether **22** unter Standardbedingungen durch Zugabe von TBAF<sup>[36]</sup> gespalten. Der so erhaltene freie sekundäre Alkohol **13** konnte in einer zweistufigen Reaktion zuerst mit CDI in das

entsprechende Imidazol-Carboxylat und schließlich durch Abfangen mit Methylamin in das gewünschte Methyl-Carbamat **24** überführt werden (Schema 3.4).<sup>[37]</sup>

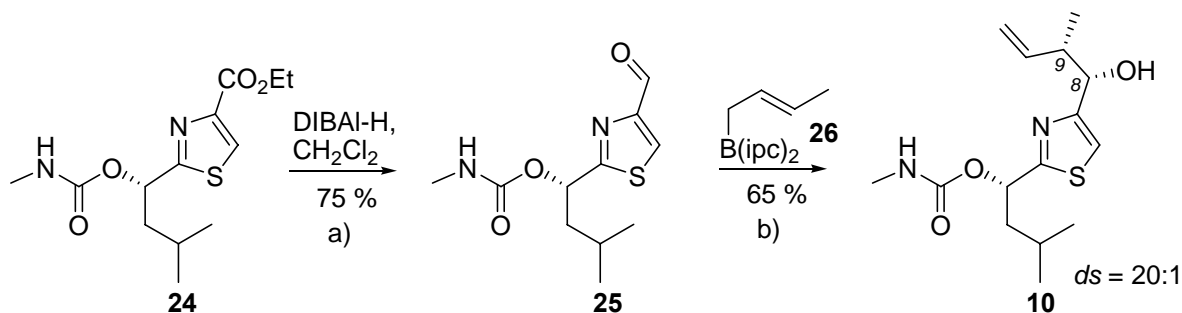


**Schema 3.4** Aufbau des Thiazols und Einführung der Carbamat-Seitenkette.

Reaktionsbedingungen: a) **15** (1.2 eq.), EtOH, MS 3 Å, 60 °C, 45 min, 79 %; b) TBAF (1 eq.), MS 4 Å, THF, 10 min, RT, 96 %; c) 1. CDI (1.2 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 1 h; 2. 2M  $\text{H}_2\text{NMe}$  in THF (2.2 eq.), 0 °C, 3 h, 94 %.

### 3.2.2 Abschluss der Synthese des Süd-West-Fragmentes **10**

Um die Synthese des Süd-West-Fragmentes **10** abzuschließen wurde die Esterfunktionalität von **24** selektiv zum Aldehyd reduziert und in einer 1,3-*anti*-selektiven Crotylierung der Crotylalkohol **10** erzeugt. Die direkte Reduktion des Esters **24** zum entsprechenden Aldehyd wurde zunächst an der Modellverbindung **22** untersucht und nach erfolgreicher Durchführung und Optimierung der Reaktionsbedingungen auf den Ester **24** übertragen (Schema 3.5).



**Schema 3.5** Abschluss der Synthese des Süd-West-Fragmentes **10**.

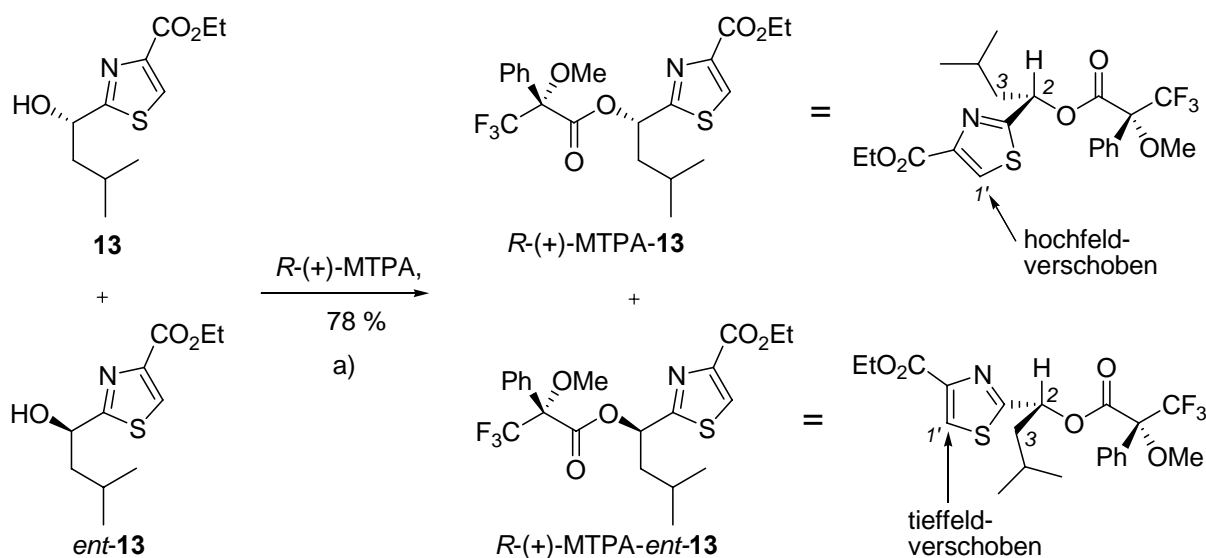
Reaktionsbedingungen: a) 1M DIBAL-H in Hexan (3 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C, 3 h, 75 %; b) 1.  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1.4 eq.), *trans*-2-Buten (6 eq.), *n*-BuLi (1.4 eq.), THF, -50 °C, 15 min; 2. (-)- $\text{ipc}$ )<sub>2</sub>BOME (1.2 eq.), -78 °C, 30 min; 3.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (1.4 eq.), **25**, -78 °C, 4 h, 65 %,  $ds = 20:1$ .



Die beiden bekanntesten Beispiele chiraler Crotylboronate sind das von der Weinsäure abgeleitete Reagenz **27** nach Roush<sup>[39]</sup> und das Boronat **26** nach Brown<sup>[40]</sup>, welches von Pinen abgeleitete Isopinocampheyleinheiten als Liganden besitzt (Abbildung 3.3). Es lassen sich jeweils beide enantiomere Formen aus chiraler Weinsäure (Roush) bzw. enantiomerenreinem Pinen (Brown) herstellen. Durch die Addition des *Z*- bzw. *E*-Crotylborans an einen Aldehyd werden die *syn*- bzw. *anti*- $\alpha$ -Methylhomoallylalkohole erhalten. Es sind also jeweils alle der vier möglichen Diastereomere ausgehend von einem entsprechenden Aldehyd selektiv zugänglich. Da die Methode nach Brown im Vergleich häufig bessere Selektivitäten und höhere Ausbeuten liefert, wurde diese für den Aufbau des Homoallylalkohols **10** gewählt. Brown's Boronate sind im Vergleich zu den Roush-Boronaten nicht lagerfähig und werden bei tiefen Temperaturen *in situ* erzeugt. Wie Schema 3.6 zeigt, sollte sich mit dem chiralen Crotylboronat **26**, welches ausgehend von kommerziell erhältlichem (-)-Methoxydiisopinocampheylboran<sup>[41]</sup> durch Addition einer *E*-Crotylkalium-Spezies und einer BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> induzierten Entfernung des Methoxyrestes zugänglich ist, die gewünschte Zielverbindung **10** synthetisieren lassen. Die antiständige Anordnung der neu generierten Methylgruppe zur Hydroxylfunktion wird durch Einsatz eines *E*-Crotylborans, wie **26**, induziert. Die bevorzugte Bildung des Diastereomers **10** lässt sich dadurch erklären, dass die beiden sperrigen, von (+)-Pinen abgeleiteten Isopinocampheyl-Liganden im Übergangszustand zu einer rigiden Anordnung führen. Eine Alkylierung von der *Re*-Seite würde zu erheblichen sterischen Wechselwirkungen zwischen einem der Ipc-Liganden und dem Crotylrest führen, wodurch die Bildung von **10** gegenüber *C*8,9-*epi*-**10** stark bevorzugt wird. Nach Aufreinigung des Produktes zeigte sich jedoch im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum ein doppelter Signalsatz in einem Integrationsverhältnis von 3:1, was für eine Mischung aus mindestens zwei Diastereomeren spricht. Da für die Crotylierung eine hohe Diastereoselektivität erwartet wird, wurde angenommen, dass eine Epimerisierung am Kohlenstoffatom C-2, welches im Archazolid die Carbamat-Seitenkette trägt stattgefunden hat. Diese Epimerisierung sollte die beobachtete Diastereomerenverteilung erklären (siehe Kapitel 3.3).

### 3.2.3 Mosher-Ester Analyse des sekundären Alkohols 13

In der Regel wird der Mosher-Ester zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von sekundären Alkoholen eingesetzt, indem dieser mit beiden Enantiomeren der Mosher-Säure bzw. des Mosher-Säurechlorids verestert wird.<sup>[42]</sup> Im vorliegenden Fall wurde der umgekehrte Weg gegangen. Das Enantiomergemisch der Verbindungen **13** und *ent*-**13** wurde unter den Bedingungen von Yamaguchi mit dem *R*-(+)-Enantiomer der Mosher-Säure umgesetzt (Schema 3.7).

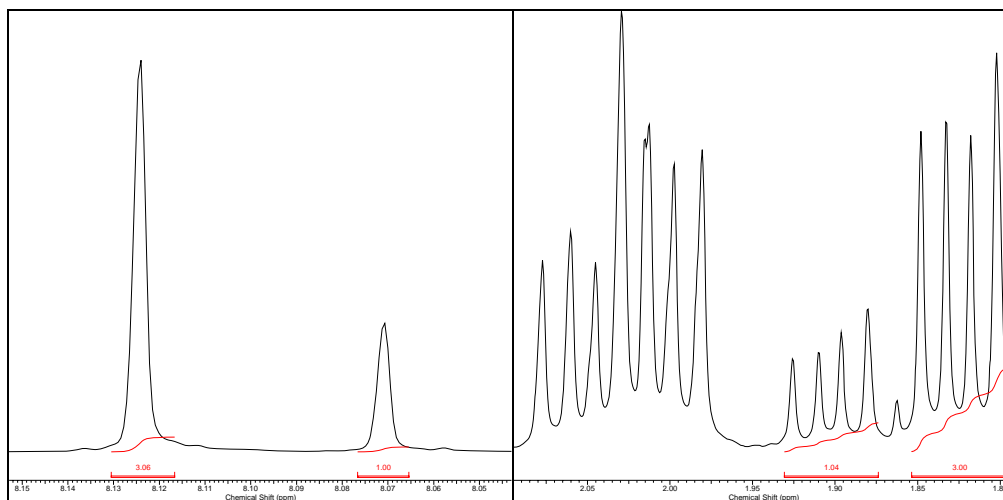


**Schema 3.7** Synthese der *R*-(+)-MTPA Ester von **13** und *ent*-**13**.

Reaktionsbedingungen: a) (*R*)-MTPA (3.9 eq.), DMAP (1 eq.), NEt<sub>3</sub> (4.2 eq.), 2,4,6-Trichlorobenzylchlorid (3.8 eq.), Toluol, 0 °C, 10 min, 78 %.

Die resultierenden *R*-(+)-MTPA-Ester ordnen sich jeweils mit dem C-2 Proton, dem Ester-Carbonyl und der CF<sub>3</sub>-Gruppe in einer Ebene an.<sup>[43]</sup> Durch den diamagnetischen Effekt des Phenylrings sind Protonen, die auf dessen Seite liegen zu höherem Feld verschoben. Entsprechend sind Protonen von Substituenten auf der anderen Seite tieffeldverschoben. Bei Betrachtung der beiden Diastereomere *R*-(+)-MTPA-**13** und *R*-(+)-MTPA-*ent*-**13**, welche sich aus den Enantiomeren **13** und *ent*-**13** ergeben, wurde dementsprechend im <sup>1</sup>H-NMR einen Unterschied in den chemischen Verschiebungen festgestellt. Es wurde für die beiden Protonen an C-3 des Hauptdiastereomeres eine Verschiebung zu höherem Feld und für das Thiazol-Proton C-1' eine Verschiebung zu tieferem Feld beobachtet (Abbildung 3.4). Diese Ergebnisse bestätigen zum einen die vermutete Epimerisierung des sekundären Alkohols an C-2 und zeigen weiterhin, dass der unerwünschte *R*-konfigurierte Alkohol *ent*-**13** als Hauptenantiomer vorliegt. Durch Integration der Signale im <sup>1</sup>H-NMR lassen sich direkt das Diastereomerenverhältnis und damit der *ee* des sekundären Alkohols bestimmen. Durch eine

weitere Mosher-Ester Analyse des Epimerengemisches von **10** konnte gezeigt werden, dass die Crotylierung mit einer sehr guten Diastereoselektivität von  $>20:1$  verläuft und Verbindung **10** in 65 % Ausbeute mit der gewünschten Stereoinformation an C-8 und C-9 liefert. Im Folgenden sollte nun eine Möglichkeit gefunden werden, um die auftretende Epimerisierung, welche vermutlich bereits beim Aufbau des Thiazols erfolgte, zu vermeiden oder umzukehren, um die Synthese des Süd-West-Fragmentes **10** abzuschließen.



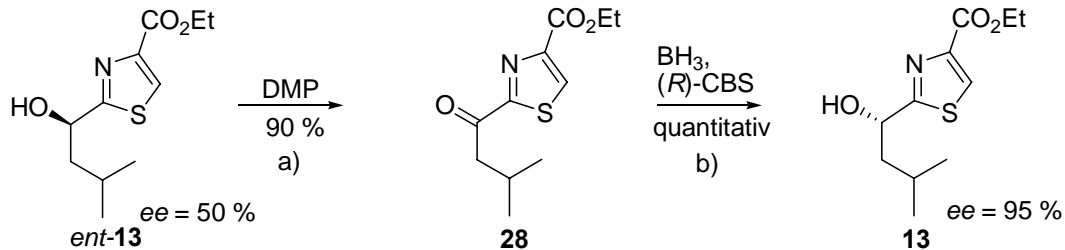
**Abbildung 3.4** Analyse der  $^1\text{H-NMR}$  Signale für C-3 und C-1' (*R*-(+)-MTPA-**13-ent-13**).

### 3.3 Untersuchungen zur Epimerisierung am Thiazolsystem **13**

Zunächst wurde angenommen, dass die Stereoinformation bei der Darstellung des Methylesters **18** verloren wurde, da recht drastische Reaktionsbedingungen ( $\text{SOCl}_2$ ) verwendet wurden. Da jedoch Amid **20** auf zwei verschiedene Synthesewegen hergestellt wurde und beide Produkte einen vergleichbaren Drehwert aufwiesen, wurde diese Möglichkeit ausgeschlossen. Eine andere Möglichkeit ist, dass die beobachtete Epimerisierung bei der Kondensation zum Thiazol stattgefunden hat. Diese Annahme konnte H. D. Arndt vom Max-Planck Institut für molekulare Physiologie in Dortmund bestätigen.<sup>[44]</sup> In seiner Arbeitsgruppe, welche sich unter anderem mit der Entwicklung von neuartigen Methoden zum Aufbau von Thiazolen beschäftigt, trat das von uns beobachtete Phänomen bei entsprechender Reaktionsführung ebenfalls auf. Es ist in diesem Zusammenhang denkbar, dass das während der Reaktion freigesetzte Bromanion zu einer Deprotonierung des zur Thioamidfunktion  $\alpha$ -ständigen C-2 führt. Durch Tautomerisierung zum Thiolat bildet sich eine planare Struktur, welche bei einer anschließenden Protonierung, unter Rückbildung des Thioamids, Enantiomergemische liefert. Um die beobachtete Epimerisierung umzukehren, wurde aus dem Enantiomergemisch durch Dess-Martin Oxidation<sup>[45]</sup> das entsprechende Keton **28** generiert. Eine anschließende Reduktion mit der Methode von Corey-Bakshi-



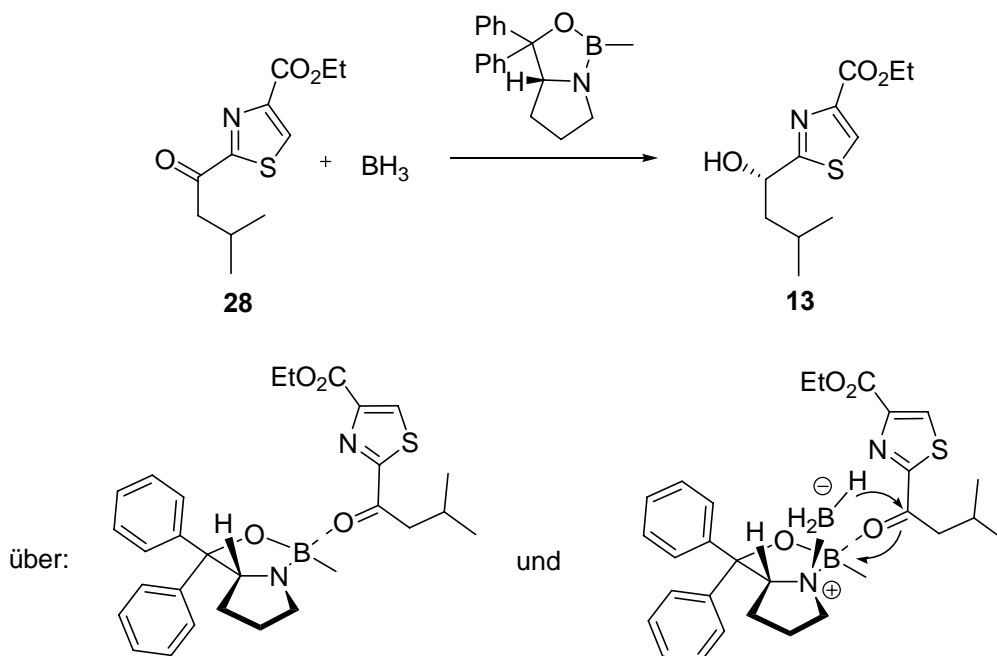
Shibata<sup>[46]</sup> durch Einsatz von (*R*)-CBS lieferte den gewünschten *S*-konfigurierten Alkohol **13** (Schema 3.8) mit einem Enantiomerenüberschuss von 95 %, wie eine weitere Mosher-Ester Analyse zeigte.



**Schema 3.8** Reaktionssequenz zur Generierung des enantiomerenreinen Alkohols **13**.

Reaktionsbedingungen: a) DMP (1.1 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h, 90 %; b) (*R*)-CBS (0.5 eq.),  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (5 eq.), THF,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 100 %.

Bei der verwendeten enantioselektiven Reduktion von Ketonen werden katalytische Mengen eines chiralen Oxazaborolidins ((*R*)-CBS) eingesetzt. Die hohen Enantioselektivitäten und Reaktionsgeschwindigkeiten lassen sich anhand des allgemeinen Mechanismus erklären. Im ersten Schritt koordiniert  $\text{BH}_3$  reversibel an den Stickstoff des Oxazaborolidins und erhöht damit die Lewis-Acidität des endocyclischen Bor-Atoms, was die Bindung zum Keton ermöglicht. Der gezeigte Übergangszustand (Schema 3.9) ist sterisch am günstigsten, da es zur kleinsten möglichen Wechselwirkung zwischen Pyrolidinrest und Thiazol kommt.



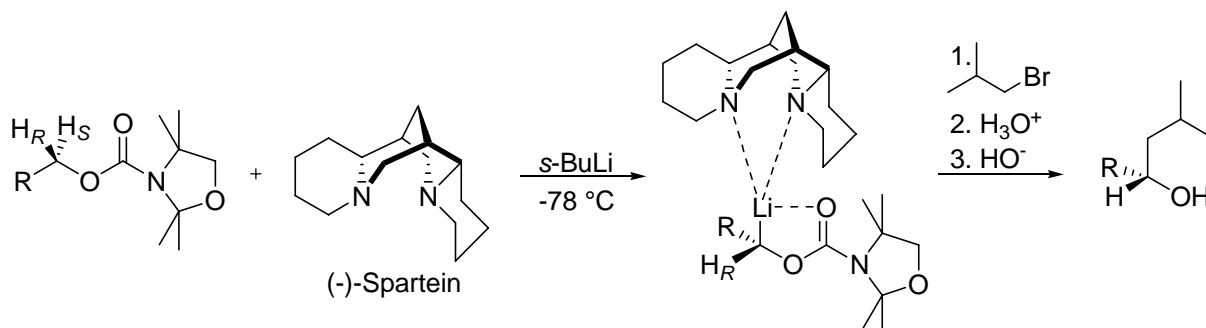
**Schema 3.9** Postulierte Übergangszustände der CBS Reduktion.

Durch die sesselförmige Anordnung wird der stereoelektronisch bevorzugte Hydridtransfer ermöglicht. Die Abspaltung des Borinats erfolgt entweder sofort oder nach Addition eines

weiteren Äquivalents  $\text{BH}_3$ . Das entsprechende Borinat wird durch wässrige Aufarbeitung in den entsprechenden enantiomerenreinen sekundären Alkohol überführt. Aus dem erhaltenen Alkohol **13** wurde mit den bereits beschriebenen Methoden (Kapitel 3.2) das Süd-West-Fragment **10** in einer Gesamtausbeute von 10 % über 14 Stufen erhalten.

### 3.4 Alternative Synthese des Süd-West-Fragmentes

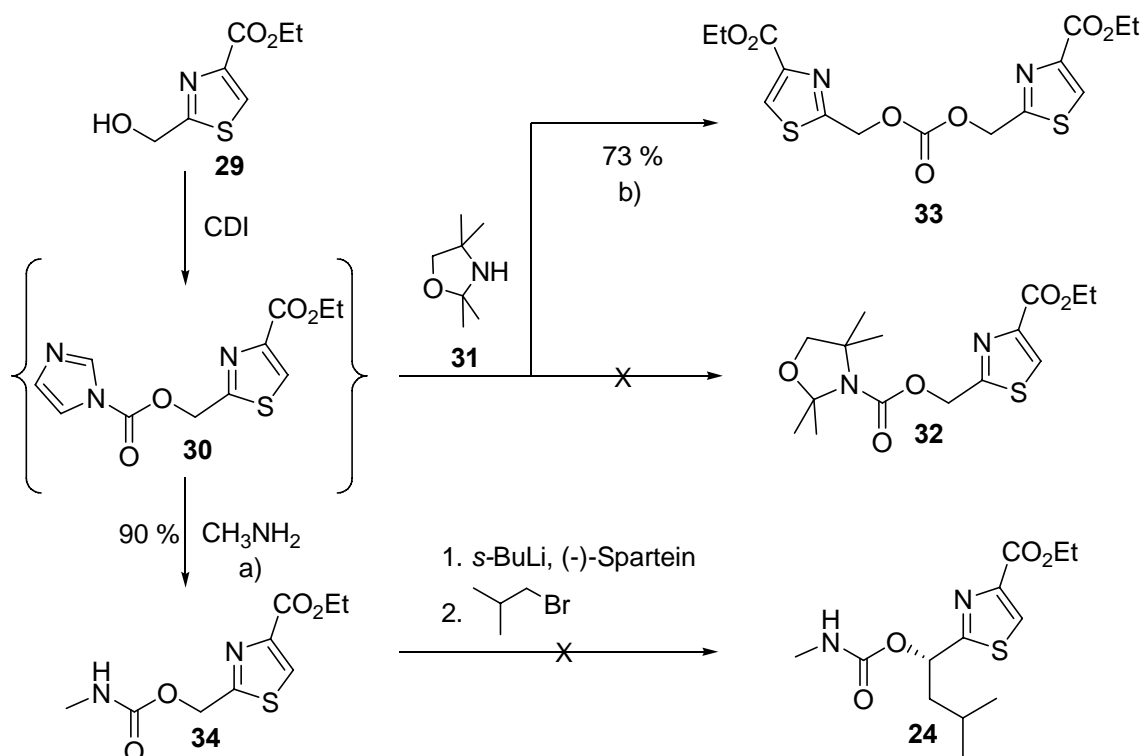
Um die in Schema 3.8 dargestellte Oxidations-Reduktions Sequenz zu vermeiden und somit die Effizienz der Syntheseroute von Fragment **10** zu steigern, wurde ein weiterer Syntheseansatz zum Aufbau des Thiazolsystems untersucht. Viel versprechend erschien in diesem Zusammenhang die enantioselective Alkylierung einer C-H aciden Methylengruppe nach Hoppe *et al.*<sup>[47]</sup> Bei dieser Methode können sehr acide Protonen durch geschicktes Ausnutzen einer gerichteten Lithiierung in Verbindung mit Chelateffekten aktiviert werden. Durch Einwirkung des tertiären Diamins (-)-Sparteine ist es sogar möglich, das *pro-S*-Proton der  $\alpha$ -Methylengruppe eines achiralen Carbamidsäureesters gezielt abzulösen. Die dabei entstehende Lithiumverbindung ist unterhalb von  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  konfigurationsstabil und lässt sich durch geeignete Elektrophile unter Retention der Konfiguration substituieren. Nach erfolgreicher Deblockierung wird der enantiomerenreine sekundäre Alkohol erhalten (Schema 3.10). Von Nachteil bei dieser Methode ist, dass lediglich das natürliche (-)-Sparteine kommerziell verfügbar ist. Das entsprechende (+)-Enantiomer muss also bei Bedarf in einer komplexen Synthese selbst hergestellt werden, was einen zusätzlichen Kosten- und Zeitaufwand bedeutet. Dieser Umstand war für die vorliegende Synthese jedoch unerheblich, da beim Einsatz von (-)-Sparteine die gewünschte *S*-Konfiguration des Alkohols vorhergesagt wird.



**Schema 3.10** Enantioselective Alkylierung nach Hoppe.

Ausgehend von Glyconitril wurde zuerst durch Einsatz von Schwefelwasserstoff das entsprechende Thioamid generiert, welches *in situ* durch Zugabe von Ethylbrompyruvat **15** in das Thiazol **29** überführt wurde. Der primäre Alkohol dieser Verbindung sollte im Anschluss

in den gezeigten Carbamidsäureester **32** überführt werden (Schema 3.11), um somit die Basis für eine enantioselective Alkylierung nach Hoppe zu schaffen. Nach Darstellung des 2,2,4,4-Tetramethyloxazolidins **31**<sup>[48]</sup> aus 2-Amino-2-methylpropan-1-ol und Aceton sollte in einer zweistufigen Reaktion der Carbamidsäureester aufgebaut werden. Der primäre Alkohol **29** wurde mit 1.5 Äquivalenten CDI zum Intermediat **30** umgesetzt und anschließend mit 2.5 Äquivalenten 2,2,4,4-Tetramethyloxazolidin versetzt.



**Schema 3.11** Alternative Syntheseroute des Thiazols **24**.

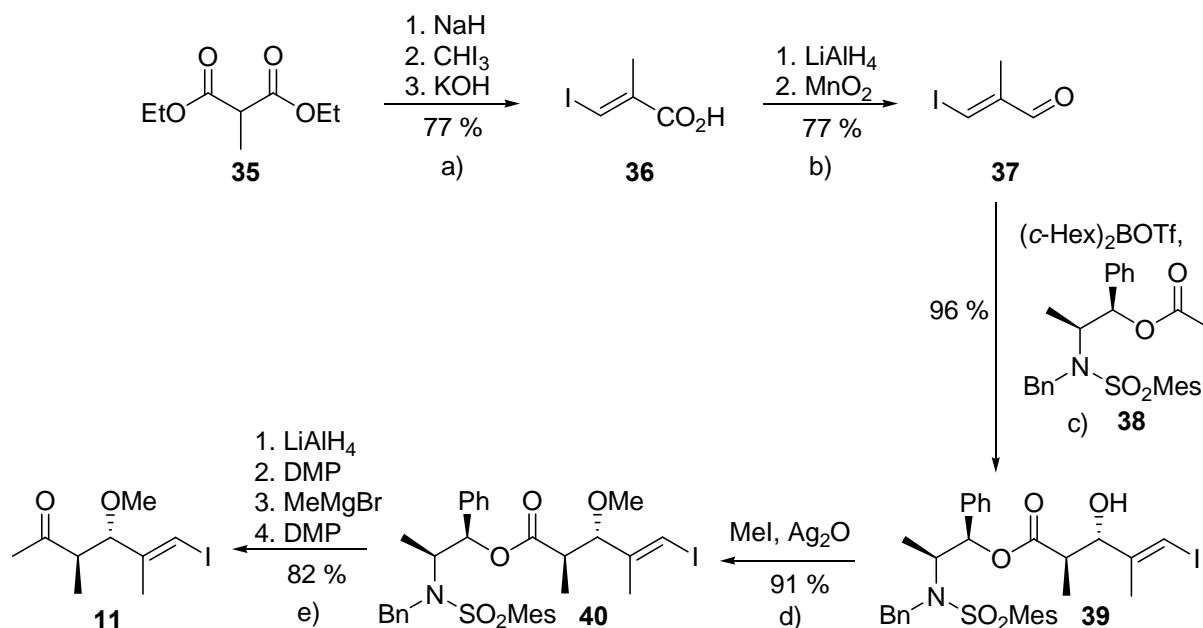
Reaktionsbedingungen: a) 1. CDI (1.2 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 1 h; 2. 2M  $\text{H}_2\text{NMe}$  in THF (2 eq.), 0 °C, 3 h, 90 %; b) 1. CDI (1.2 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 1 h; 2. **31**, 3 h bei 0 °C dann 48 h bei RT, 73 %.

Nach einer Reaktionszeit von 3 d wurde anstelle der Zielverbindung **32** das Dimer **33** als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 73 % erhalten. Vermutlich konnte das Tetramethyloxazolin auf Grund des hohen sterischen Anspruchs der Methylgruppen nicht eingebaut werden. Eine analoge Vergleichsreaktion mit dem sterisch weniger anspruchsvollen Methylamin konnte mit einer Ausbeute von 90 % durchgeführt werden und bestätigte somit diese Vermutung. Da die Synthese von Verbindung **32** nicht möglich war, das analoge Methylcarbammat **34** aber zur Verfügung stand, wurde die enantioselective Alkylierung nach Hoppe mit dieser Verbindung durchgeführt. Das Methylcarbammat **34** bot gegenüber der ursprünglich geplanten Ausgangsverbindung **32** zudem den Vorteil, dass dieses die Carbamat-Seitenkette bereits beinhaltet. Bei erfolgreicher enantioselectiver Alkylierung würde sich die Synthese des Thiazols **24** von neun Stufen (11 Stufen, wenn die Oxidations-Reduktionssequenz mit einbezogen wird) auf fünf Stufen verkürzen, was eine hohe

Effizienzsteigerung bedeutet. Da diese Reaktion aber lediglich zu einer Reihe von Zersetzungsprodukten führte und das gewünschte Alkylierungsprodukt nicht gefunden werden konnte, wurde dieser Syntheseansatz nicht weiter verfolgt. Vermutlich finden auf Grund des Thiazolrings und der Esterfunktionalität während der Reaktion weitere Alkylierungen statt, indem beispielsweise das Thiazol durch *s*-BuLi deprotoniert wird und mit dem zugesetzten Elektrophil reagiert. Auch eine Deprotonierung und Alkylierung des Carbamat-Stickstoffs ist denkbar.

### 3.5 Synthese des Nord-West-Fragmentes (*Jun Li*)

Das Nord-West-Fragment **11** wurde in unserem Arbeitskreis von Jun Li ausgehend vom Malonsäurederivat **35** in einer zehnstufigen Synthese mit einer Ausbeute von 42 % synthetisiert (Schema 3.12). Zuerst wurde Verbindung **35** in einer Substitutions-Eliminierungssequenz mit Iodoform selektiv in das entsprechende *E*-Vinyljodid überführt.<sup>[49]</sup> Die stark C-H-acide Ausgangsverbindung **35** wurde hierfür zuerst mit NaH deprotoniert.



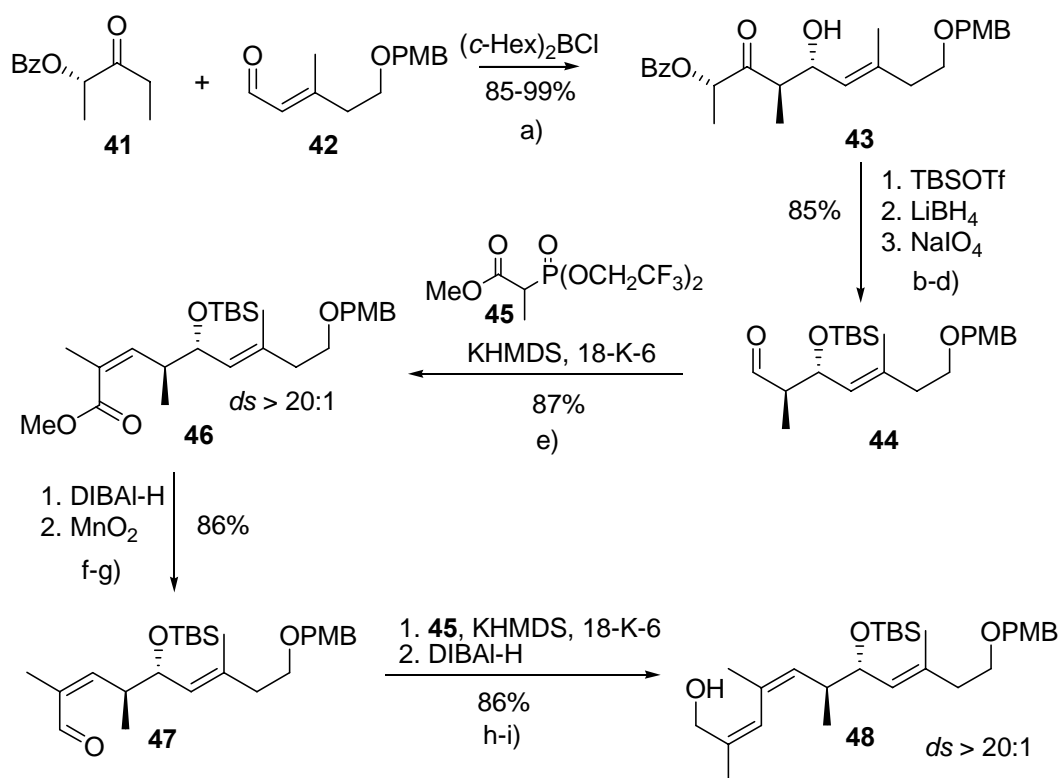
**Schema 3.12** Synthese des Nord-West-Fragments **11** nach Jun Li.

Reaktionsbedingungen: a) 1. NaH (1.2 eq.), Et<sub>2</sub>O, 40 °C, 3 h; 2. CHI<sub>3</sub> (1 eq.), 40 °C, 32 h; 3. KOH (2.5 eq.), EtOH/H<sub>2</sub>O (3:1), 90 °C, 24 h, 77 %; b) 1. LiAlH<sub>4</sub> (1.1 eq.), Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 4 h; 2. MnO<sub>2</sub> (20 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h, 77 %; c) **38** (1 eq.), NEt<sub>3</sub> (2.5 eq.), (c-Hex)<sub>2</sub>BOTf (2.5 eq.), -78 °C, 5 h, 96 %; d) Ag<sub>2</sub>O (10 eq.), MeI (20 eq.), Et<sub>2</sub>O, RT, 48 h, 94 %; e) 1. LiAlH<sub>4</sub> (1 eq.), Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 2 h; 2. DMP (2.3 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h; 3. MeMgBr (2 eq.), Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 30 min; 4. DMP (1.5 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 h, 82 % (über 4 Stufen).

Durch Substitution eines der Iodatome des Iodoforms und anschließender Eliminierung, ausgelöst durch KOH wurde das *E*-Vinylidiodid **36** erhalten. Die verbleibende Esterfunktion wurde außerdem durch das zugesetzte KOH zur entsprechenden Carbonsäure verseift. Durch Reduktion der Carbonsäurefunktion zum Allylalkohol und anschließende Oxidation mit MnO<sub>2</sub> wurde der Aldehyd **37** in 77 % Ausbeute erhalten. Die sich anschließende Aldolreaktion unter Masamune Bedingungen<sup>[50]</sup> mit Auxiliar **38** lieferte das entsprechende *anti*-Aldol-Produkt **39** in sehr guter Diastereoselektivität und Ausbeute. Die sekundäre Alkoholfunktion von Verbindung **39** wurde methyliert, das Ephidrin-Auxiliar reaktiv abgespalten und der primäre Alkohol in einer dreistufigen Sequenz in das entsprechende Methylketon **11** überführt. Es ergibt sich somit für das Nord-West-Fragment **11** eine Gesamtausbeute von 42 % über elf Stufen.

### 3.6 Synthese des Nord-Ost-Fragmentes (*Jorma Hassfeld*)

Die Synthese des Nord-Ost-Fragmentes, die in unserem Arbeitskreis vom Jorma Hassfeld entwickelt wurde, ging von dem Ethylketon **41** aus, welches über eine Bor vermittelte *anti*-selektive Aldol-Reaktion nach Paterson<sup>[51]</sup> mit dem leicht zugänglichen Aldehyd **42** verknüpft wurde und das entsprechende *anti*-Aldolprodukt **43** in sehr guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten lieferte. Die freie Hydroxylfunktion von Verbindung **43** wurde nachfolgend als TBS-Ether geschützt und der gewünschte Aldehyd **44** nach Abspalten der Bz-Gruppe und Reduktion der Ketonfunktion und anschließender Glycolspaltung mit Natriumperiodat erhalten. Unter Still-Gennari Bedingungen<sup>[52]</sup> wurde Aldehyd **44** mit dem Phosphonat **45** *Z*-selektiv in das Alken **46** überführt. Es folgte eine Reduktion des Methylesters mit DIBAL-H zum primären Alkohol und eine Oxidation des resultierenden Allylalkohols mit MnO<sub>2</sub> zum Aldehyd **47**. Nach erneuter Olefinierung des Aldehyds **47** unter Still-Genari Bedingungen mit Phosphonat **45** und entsprechender Reduktion des resultierenden Methylesters mit DIBAL-H, wurde der Vorläufer des Nord-Ost-Fragmentes **48** erhalten. Die beschriebene Synthese konnte von Dr. Jorma Hassfeld in einer Gesamtausbeute von 52 % über neun Stufen durchgeführt werden (Schema 3.13). Die erhaltene Verbindung **48** verfügt bereits über die beiden *Z*-Doppelbindungen des Triensystems von Archazolid und liefert nach Oxidation des primären Alkohols das Nord-Ost-Fragment **12**.



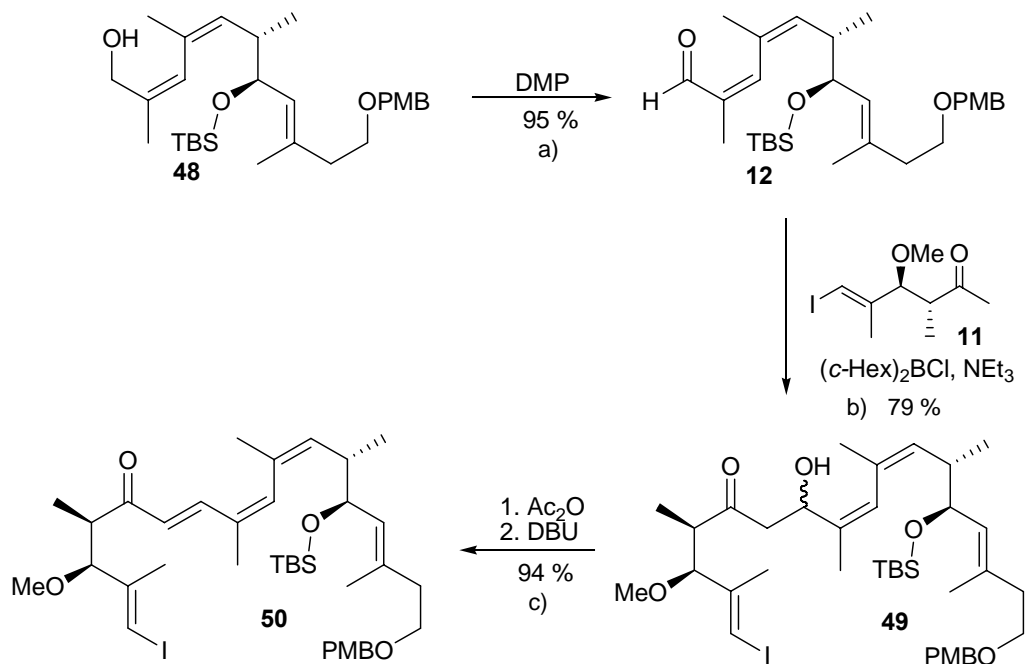
**Schema 3.13** Synthese des Nord-Ost-Fragment Vorläufers **48** nach Jorma Hassfeld.

Reaktionsbedingungen: a) 1.  $(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$  (1.5 eq.),  $\text{Me}_2\text{NEt}$  (2 eq.),  $\text{Et}_2\text{O}$ , **41**, 0 °C, 2 h; 2. **42** (1.1 eq.), -78 °C, 4 h, 87 %; b) TBSOTf (1.5 eq.), 2,6-Lutidin (2 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -40 °C, 45 min, 92 %; c)  $\text{LiBH}_4$  (1.5 eq.), THF, 0 °C, 3 d, 99 %; d)  $\text{NaIO}_4$  (3 eq.), MeOH, 0 °C, 40 min, 93 %; e) 1. 18-Krone-6 (2.3 eq.), **45** (1.4 eq.), 0.5M KHMDS in Toluol (1.1 eq), THF, -40 °C; 2. **44**, -78 °C, 3 h, 88 %; f) 1M DIBAL-H in Hexan (3 eq.),  $\text{Et}_2\text{O}$ , -78 °C, 1 h, 98 %; g)  $\text{MnO}_2$  (20 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 20 h, 93 %; h) 1. 18-Krone-6 (2.3 eq.), **45** (1.4 eq.), 0.5M KHMDS in Toluol (1.1 eq), THF, -40 °C; 2. **44**, -78 °C, 3 h, 87 %; i) DIBAL-H in Hexan (3 eq.),  $\text{Et}_2\text{O}$ , -78 °C, 1 h, 99 %.

### 3.7 Verknüpfung von Nord-West- und Nord-Ost-Fragment

Nach erfolgreicher Synthese der erforderlichen Synthesebausteine **10**, **11** und des Vorläufers **48**, wurde im nächsten Schritt aus dem Nord-Ost- und Nord-West-Fragment durch eine Aldolkondensation das *Z,Z,E*-konfigurierte Triensystem des Archazolids aufgebaut und Verbindung **50** erzeugt (Schema 3.14). Diese Verknüpfung wurde erstmals von Jun Li durchgeführt. Für die eigentliche Verknüpfung der beiden Fragmente war es zunächst erforderlich, den primären Alkohol **48** in den entsprechenden Aldehyd **12** zu überführen. Dies konnte in sehr guten Ausbeuten mit einer Dess-Martin Oxidation realisiert werden. Anschließend wurde durch eine Bor vermittelte Aldolreaktion zwischen dem Methylketon **11** und dem Aldehyd **12** das entsprechende Aldolprodukt aufgebaut, welches *in situ* durch Zugabe von Essigsäureanhydrid acetyliert und somit für die folgende Eliminierung aktiviert wurde. Durch nachfolgende Zugabe von DBU wurde die eigentliche Eliminierung ausgelöst

und das Eliminierungsprodukt wurde in Form des gewünschten *Z,Z,E*-konfigurierten Triensystems **50** in einer Ausbeute von 94 % erhalten.



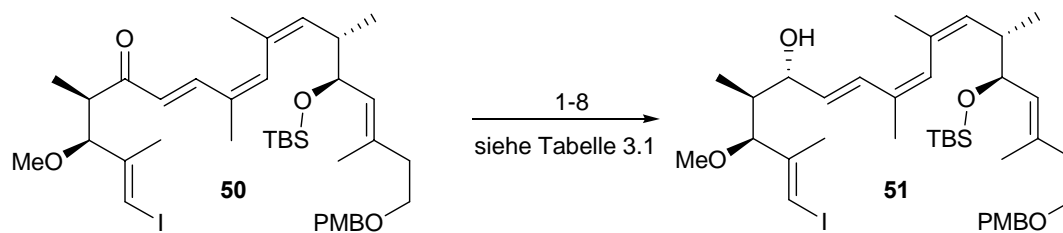
**Schema 3.14** Aufbau des Triensystems **50** durch Aldolkondensation nach Jun Li.

Reaktionsbedingungen: a) DMP (1.2 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 1 h, 95 %; b) 1.  $\text{NEt}_3$  (2.4 eq.),  $(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$  (1.7 eq.), **11**,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0 °C, 30 min; 2. **12** (1.4 eq.), -78 °C, 1.5 h, 79 %; c) 1.  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2.6 eq.), DMAP (1.4 eq.), THF, RT, 30 min; 2. DBU (8.7 eq.), RT, 30 min, 94 %.

### 3.8 Diastereoselektive Reduktion des Trienons **50**

Nach Aufbau des *Z,Z,E*-konfigurierten Triensystems **50** sollte die Ketofunktion dieser Verbindung durch eine enantioselektive Reduktion in den entsprechenden *R*-konfigurierten Alkohol **51** (Schema 3.15, Tabelle 3.1) überführt werden. Die Einführung einer Schutzgruppe sollte anschließend die Stabilität des Triensystems erhöhen, eine mögliche Eliminierung verhindern und nachfolgende synthetische Transformationen erleichtern. Als geeignete Schutzgruppe bietet sich ein Silylether an, da dieser nach erfolgreichem Aufbau des Macrolactons zusammen mit dem bereits vorhandenen TBS-Ether in nur einem Schritt entfernt werden kann. Eine effiziente und elegante Methode ist es, die gewünschte Stereochemie des Alkohols über eine substratkontrollierte Reduktion zu erzeugen. Erste Versuche mit K-Selectrid zeigten, dass eine direkte Substratkontrolle nicht möglich ist, da sich als Hauptprodukt nicht der gewünschte *R*- sondern der *S*-konfigurierte Alkohol bildet.

Dieser wurde mit einer Ausbeute von 65 % und einem Enantiomerenüberschuss von 82 % erhalten. Ein vergleichbares Ergebnis wurde mit einer Methode nach K. C. Nicolau erhalten.



**Schema 3.15** Versuche zur selektiven Reduktion der Ketonfunktion in Verbindung **50**.

Die vorliegende Substratkontrolle soll durch vorherige Zugabe von LiI umgekehrt werden, indem das Iodanion von der sterisch weniger gehinderten Seite an die Carbonylfunktion addiert. Das Reduktionsmittel ( $\text{LiAlH}_4$ ) sollte dann von der anderen Seite angreifen und durch Substitution des Iodatoms den gewünschten Alkohol erzeugen. Es zeigte sich jedoch, dass auch in diesem Fall der *S*-Alkohol als Hauptprodukt gebildet wird (72 %,  $ee = 80\%$ ). Eine Vergleichsreaktion mit  $\text{LiAlH}_4$  ohne den Zusatz von LiI lieferte ebenfalls den *S*-Alkohol mit einer leicht erhöhten Enantioselektivität. Vermutlich ist auch die weniger gehinderte *Si*-Seite des Carbonyls sterisch zu anspruchsvoll, um eine Addition des relativ großen Iods zu ermöglichen. Ein weiterer Versuch zur substratkontrollierten Reduktion unter Bedingungen nach Luche<sup>[53]</sup> führte lediglich zur Zersetzung des Eduktes. Eine Produktbildung konnte nicht beobachtet werden. Da substratkontrollierte Reduktionen nicht den gewünschten *R*-konfigurierten Alkohol **51** lieferten, wurden im Folgenden Reduktionsmethoden angewandt, die chirale Hilfsstoffe nutzen, um die gewünschte Konfiguration zu erzeugen.

**Tabelle 3.1** Screening verschiedener Reaktionsbedingungen zur diastereoselektiven Reduktion von **50**.

Reaktion	Reduktionsmittel	Temperatur	S/R	ee [%]	Ausbeute
1	K-Selectrid	-78 °C	1:10	82	65 %
2	$\text{LiAlH}_4$ , LiI	-78 °C	1:9	80	72 %
3	$\text{LiAlH}_4$	-78 °C	1:10	82	79 %
4	$\text{CeCl}_3$ , $\text{NaBH}_4$ , MeOH	-40 °C	-	Zersetzung	-
5	$\text{LiAlH}_4$ , <i>R</i> -(+)-Binaphtol	-78 °C	-	Kein Umsatz	-
6	(-)-DIPCl	-15 °C	-	Zersetzung	-
7	( <i>R</i> )-CBS, $\text{BH}_3$	-30 °C	1:15	88	3-12 %
8	( <i>S</i> )-CBS, $\text{BH}_3$	-30 °C	7:1	75	3-9 %

Die Reduktion mit (-)-DIPCl führte zur Zersetzung des Eduktes. Unter den Reaktionsbedingungen nach Noyori<sup>[54]</sup> mit *R*-(+)-Binaphtol und  $\text{LiAlH}_4$  wurde kein Umsatz



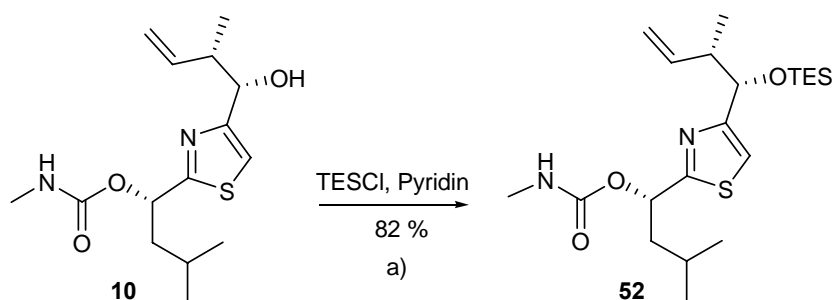
beobachtet und das eingesetzte Edukt reisoliert. Die enantioselektive Reduktion nach Corey-Shibata-Bakshi (CBS)<sup>[46]</sup> bei Einsatz von (*S*)-CBS und BH<sub>3</sub> lieferte schließlich den *R*-konfigurierten Alkohol **51** mit einem *ee* von 75 %. Da jedoch nur sehr geringe Ausbeuten von 3 - 9 % erhalten wurden, wurden die Studien zur diastereoselektiven Reduktion an diesem Punkt eingestellt und im Folgenden versucht, das Trienfragment **50** direkt und ohne weitere Transformationen mit dem Süd-West-Fragment **10** zu verknüpfen.

### 3.9 Aufbau des 18*E*,20*E*-Diens durch die Heck-Reaktion

Da es bei der diastereoselektiven Reduktion der Ketonfunktion von Verbindung **50** unerwartete Schwierigkeiten auftraten, sollte das Triensystem **50** ohne weitere Transformationen mit dem Süd-West-Fragment **10** verknüpft werden. Die C-C Bindungsknüpfung sollte durch eine Übergangsmetall vermittelte intermolekulare Kreuzkupplung erfolgen. Erste Versuche wurden mit der 1972 von R. F. Heck<sup>[55]</sup> entdeckten Pd(0)-katalysierten Reaktion durchgeführt, da diese im Vergleich zu analogen Palladium katalysierten Kupplungsreaktionen, wie z.B. Suzuki<sup>[56]</sup> oder Stille<sup>[57]</sup> Kupplungen eine weitere Derivatisierung des Alkens **10** zum Boronat bzw. Stannan nicht erforderlich machte. Zunächst wurden einige Experimente an Modellverbindungen des Vinyljodids **11** durchgeführt.

#### 3.9.1 Heck-Reaktionen an Testsystemen

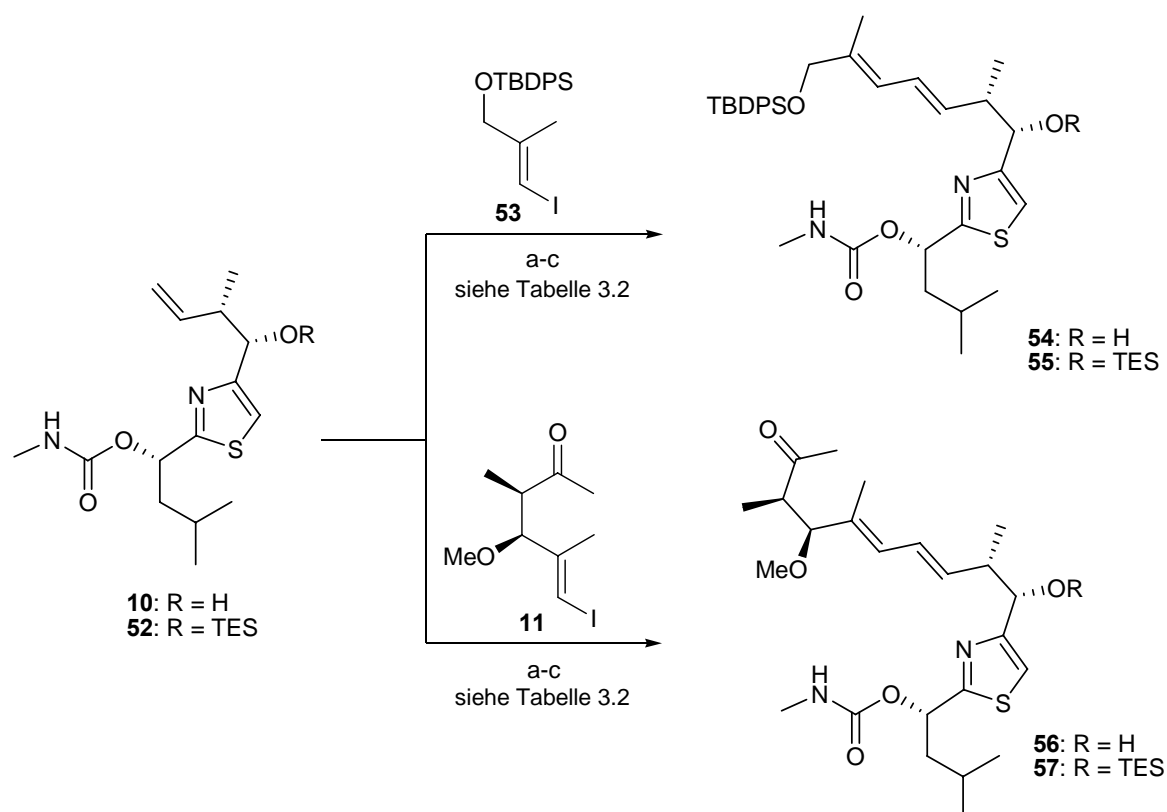
Für weitere Untersuchungen wurde der Homoallylalkohol **10** zum Teil in den entsprechenden Triethylsilylether **52** überführt (Schema 3.16). Die Heck-Reaktion wurde im Anschluss mit beiden Substraten unter verschiedenen Bedingungen (Schema 3.17, Tabelle 3.2) jeweils mit den beiden Modellverbindungen **53** und **11**, welche von Jun Li bereitgestellt wurden, durchgeführt.



**Abbildung 3.16** Darstellung des Silylethers **52** ausgehend vom Süd-West-Fragment **10**.

Reaktionsbedingungen: a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pyridin (2:1), TESCl (1.5 eq.), RT, 24 h, 82 %.

Bei den durchgeführten Reaktionen zeigte sich der allgemeine Trend, dass das Substrat **10**, welches über eine freie Alkoholfunktion verfügt, generell höhere Ausbeuten liefert. Dieser Umstand ist vermutlich dadurch zu erklären, dass während der Reaktion eine zusätzliche Koordination des Sauerstoffs an das Palladium stattfindet und somit die Reaktivität erhöht wird. Durch sterische Hinderung und Änderung des elektronischen Umfeldes findet diese Koordination mit dem Silylether **52** nur noch begrenzt statt, was zu einer Herabsetzung der Reaktivität durch geringere räumliche Nähe und somit zu einer verringerten Ausbeute führt. Entgegen aller Erwartungen wurde außerdem beobachtet, dass die unter Jeffrey<sup>[58]</sup> Bedingungen **b** (Tabelle 3.2) durchgeführten Reaktionen zwar moderate Ausbeuten, aber nur eine geringe *E/Z*-Selektivität von 2:1 bis 2.5:1 lieferten. Bei Alkenen, die einen Elektronenakzeptor (EWG) in Konjugation zur Doppelbindung besitzen, wird bei Heck-Reaktionen die ausschließliche Bildung der *trans*-substituierten Doppelbindung beobachtet. Im Katalysezyklus findet nach *in situ* Bildung der reaktiven Pd(0)-Spezies zuerst die oxidative Addition des Vinyl- oder Aryl-Halogenids und die Ausbildung des Palladium-Alken  $\pi$ -Komplexes statt.



**Schema 3.17** Durchführung der Heck Reaktion an Testsystemen.

Es folgt eine Insertion des Alkens in Form einer *syn*-Addition, wodurch sich das entsprechende Pd- $\sigma$ -Zwischenprodukt bildet. Nach Rotation um die C-C-Einfachbindung,

gefolgt von einer  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung, welche ebenfalls *syn* verläuft, sollte sich das *trans*-Alken ausbilden. Das Fehlen einer elektronenziehenden Gruppe (EWG) in Konjugation zum Alken ist wahrscheinlich für die geringe Selektivität verantwortlich. Die höhere Elektronendichte an 2-Position führt häufig zu *E/Z*-Gemischen und beim Vorhandensein von Elektronendonatoren sogar zur Bildung von Regioisomeren. Im Folgenden wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, um durch Optimierung der Reaktionsbedingungen höhere Ausbeuten und eine verbesserte *E*-Selektivität zu erhalten. Unter abgewandelten Heck Bedingungen **a** (Tabelle 3.2) wurden deutlich geringere Ausbeuten und Selektivitäten erzielt. Erst durch Kombination von Jeffrey und Heck Bedingungen **c** (Tabelle 3.2) konnte bei Reaktion zwischen Alken **10** und Vinyljodid **53** eine deutliche Steigerung der *E/Z*-Selektivität auf 6:1 und eine Ausbeute von 61 % erreicht werden. Wichtige Faktoren waren die Lösungsmittelwahl (DMF/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 5:5:1) und der Einsatz des sehr stabilen Bis-(Triphenylphosphin)-Dichloro-Palladium Katalysators. Der Einsatz von Wasser als anteiliges Lösungsmittel ist essentiell und bewirkt unter anderem eine drastische Verringerung der Reaktionszeit von mehreren Stunden auf einige Minuten.

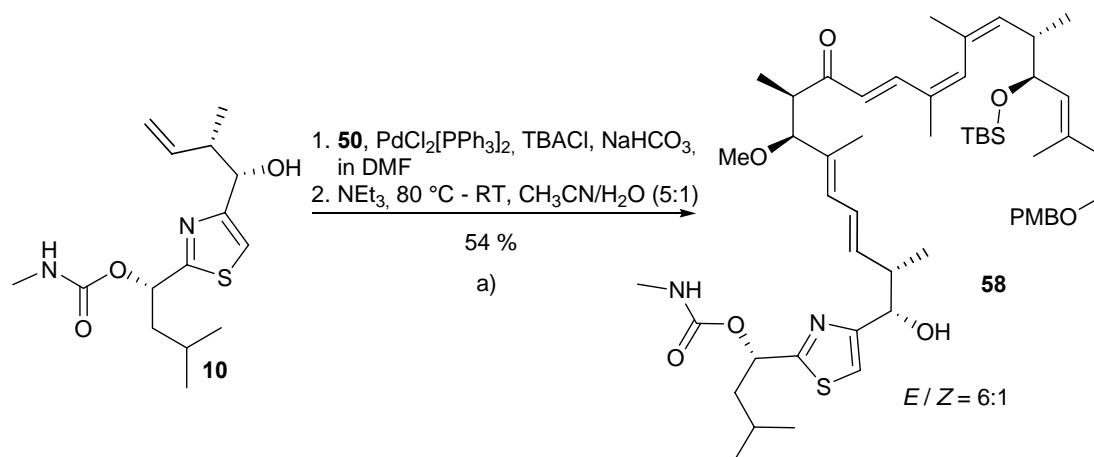
**Tabelle 3.2** *Versuchsbedingungen der Heck Reaktion an Testsystemen.*

Reaktion	Alken + Vinyljodid	Bedingungen	<i>E / Z</i>	Ausbeute
<b>1</b>	<b>10 + 53</b>	<b>a</b>	1.2:1	33 %
<b>2</b>	<b>10 + 53</b>	<b>b</b>	2:1	52 %
<b>3</b>	<b>10 + 53</b>	<b>c</b>	6:1	61 %
<b>4</b>	<b>52 + 53</b>	<b>a</b>	1.5:1	29 %
<b>5</b>	<b>52 + 53</b>	<b>b</b>	2:1	45 %
<b>6</b>	<b>52 + 53</b>	<b>c</b>	6:1	52 %
<b>7</b>	<b>10 + 11</b>	<b>a</b>	1.2:1	24 %
<b>8</b>	<b>10 + 11</b>	<b>b</b>	2.5:1	29 %
<b>9</b>	<b>10 + 11</b>	<b>c</b>	5:1	54 %
<b>10</b>	<b>52 + 11</b>	<b>a</b>	1.5:1	12 %
<b>11</b>	<b>52 + 11</b>	<b>b</b>	2:1	28 %
<b>12</b>	<b>52 + 11</b>	<b>c</b>	6:1	39 %

Reaktionsbedingungen: a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, DMF, H<sub>2</sub>O, RT – 80 °C; b) Pd(OAc)<sub>2</sub>, TBACl, NaHCO<sub>3</sub>, DMF, RT; c) PdCl<sub>2</sub>[PPh]<sub>2</sub>, TBACl, NEt<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, 80 °C, DMF/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (5:5:1).

### 3.9.2 Synthese des 18*E*,20*E*-Diens 58

Durch Übertragen der optimierten Reaktionsbedingungen **c** der Testreaktionen auf die authentische Verbindung **50** wurde das Kupplungsprodukt **58** erhalten (Schema 3.18). Hierbei wurde eine Gesamtausbeute von 54 % mit einer *E/Z*-Selektivität von 6:1 erreicht. Die beiden erhaltenen Isomere wurden nach erster Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel durch präparativer HPLC auf Normalphase voneinander getrennt.



**Schema 3.18** Synthese des 18*E*, 20*E*-Diens **58** unter optimierten Reaktionsbedingungen.

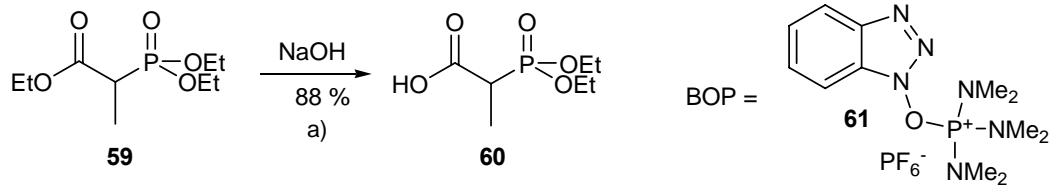
Reaktionsbedingungen: a) 1. **11** (1 eq.), **10** (1.5 eq.), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (0.5 eq.), NaHCO<sub>3</sub> (3.5 eq.), TBACl (0.5 eq.), DMF, RT, 30 min; 2. NEt<sub>3</sub> (2 eq.), CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (5:1), 5 min bei 80 °C dann 20 min bei RT, 54 %, *E/Z* = 6:1.

## 3.10 Synthese des Macrocyclus 64

### 3.10.1 Synthese des Phosphonates 62

Nach Verknüpfung der Bausteine **10**, **11** und **12** zum Fragment **58** sollte im nächsten Schritt der Makrocyclus geschlossen und somit das 24-gliedrige Makrolacton des Archazolids aufgebaut werden. Die dafür geplante Macrocyklisierung nach Horner-Wadsworth-Emmons<sup>[59]</sup> hat in den letzten zehn Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen und wird im Bereich der Totalsynthese von Naturstoffen<sup>[60]</sup> immer häufiger für den Aufbau von macrocyclischen Lactonen genutzt. Um diese Reaktion für uns nutzbar zu machen, wurde ausgehend von Produkt **58** der Heck-Reaktion das in Schema 3.20 dargestellte Phosphonat **62** synthetisiert. Ausgehend von kommerziell erhältlichem Triethyl-2-Phosphonopropionat **59** wurde durch Esterspaltung mit NaOH die freie Carbonsäure **60** erhalten (Schema 3.19).<sup>[61]</sup> Diese wurde nach Aktivierung durch das aus der Peptidchemie bekannte Kupplungsreagenz BOP **61** mit der Hydroxylfunktion des Fragmentes **58** zum Ester in sehr guten Ausbeuten

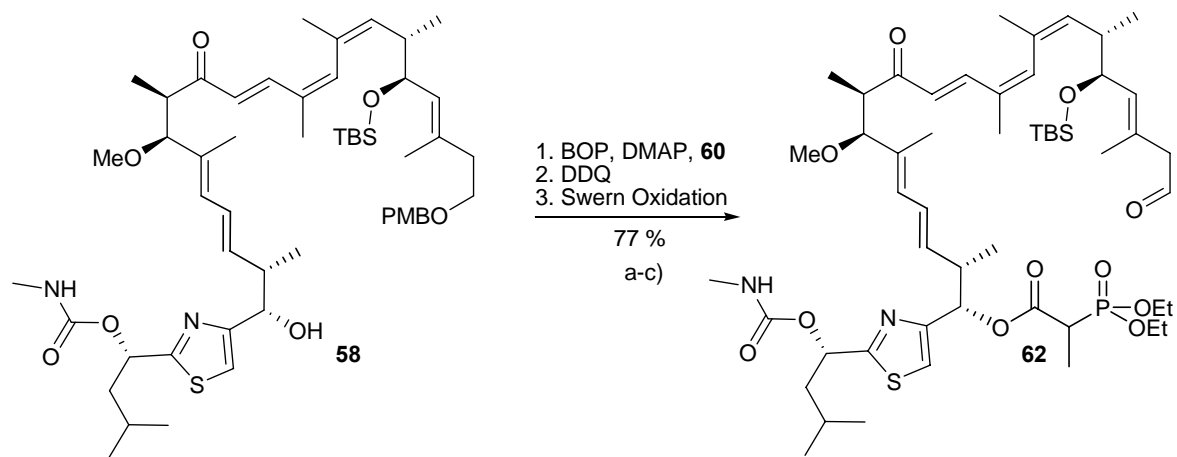
(93 %) verknüpft.<sup>[62]</sup> Als nächstes wurde der als PMB-Ether geschützte primäre Alkohol, durch oxidative Etherspaltung unter radikalischen Bedingungen mit DDQ, entschützt.<sup>[63]</sup>



### Schema 3.19 Synthese des Phosphonats **60**.

Reaktionsbedingungen: a) 1M NaOH (1.1 eq.), THF, RT, 18 h, 88 %.

Um die Ausgangsverbindung für die eigentliche Cyclisierung zu erhalten, wurde anschließend der primäre Alkohol in den entsprechenden Aldehyd **62** überführt. Die Dess-Martin Oxidation<sup>[45]</sup> führte, vermutlich auf Grund der sauren Reaktionsbedingungen, zur Zersetzung des Eduktes. Die von S. Ley entwickelte TPAP Oxidation<sup>[64]</sup> unter milderen Reaktionsbedingungen lieferte zwar die gewünschte Aldehydfunktion, führte aber, vermutlich durch Koordination des Rutheniums an das Triensystem, zur Isomerisierung der Doppelbindungen. Auch die radikalische TEMPO Oxidation<sup>[65]</sup> führte ausschließlich zur Zersetzung des Eduktes. Durch Verwendung der Swern-Oxidation<sup>[66]</sup> konnte schließlich das gewünschte Produkt **62** in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 3.20).

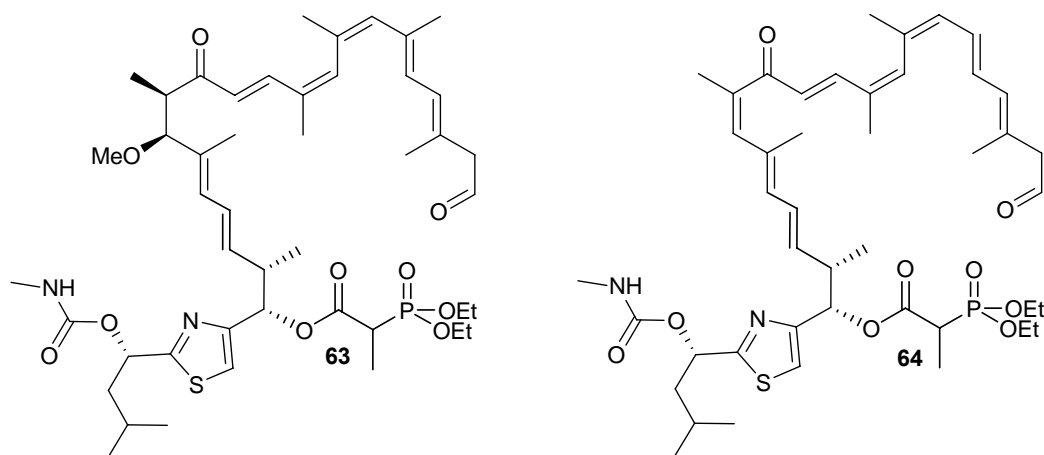


### Schema 3.20 Aufbau des Vorläufers **62** für die HWE Macrocyclisierung.

Reaktionsbedingungen: a) BOP (3 eq.), DMAP (3 eq.), **60** (1.2 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h, 93 %; b) DDQ (2 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pH7 Puffer (10:1), RT, 30 min, 94 %; c) 1. Oxalylchlorid (5 eq.), DMSO (10 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 20 min; 2. **58** (1 eq.), -78 °C, 1 h; 3. NEt<sub>3</sub> (7 eq.), 20 min bei -78 °C dann 10 min bei -10 °C, 88 %.

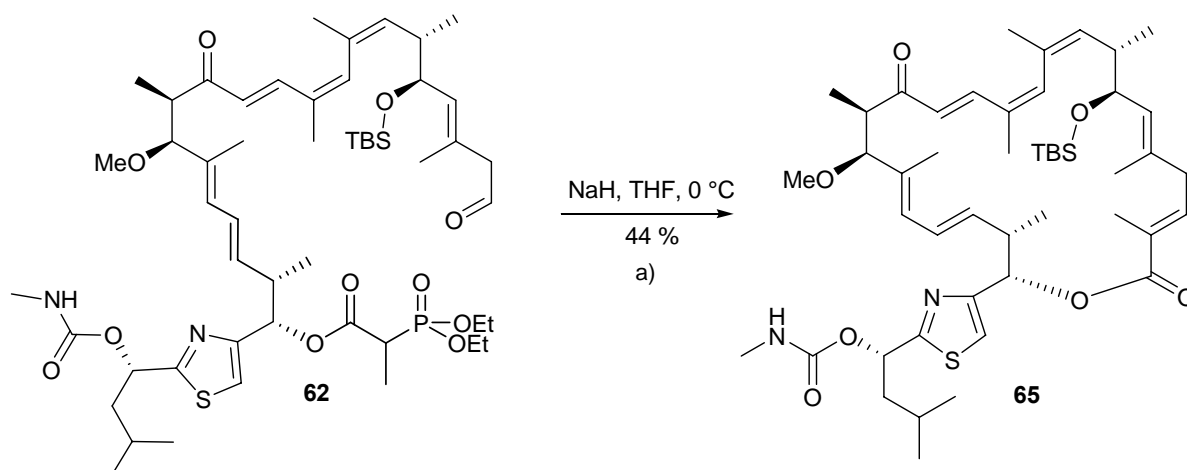
### 3.10.2 Horner-Wadsworth-Emmons Macrocyclisierung

Die anschließende Cyclisierung wurde unter den Bedingungen von Masamune-Roush durchgeführt, da es sich um sehr milde Bedingungen handelt, welche in vielen Literaturbeispielen genutzt werden und häufig zu sehr guten Ausbeuten und selten zu Nebenprodukten führen.<sup>[67]</sup> Diese Methode wurde speziell für basenlabile Ausgangs-Verbindungen entwickelt und nutzt DBU als nicht nucleophile Base. Im vorliegenden Fall führten die oben erwähnten Reaktionsbedingungen allerdings nicht zur Zielstruktur **65** sondern, wie die Analyse mittels HPLC-MS zeigte, zu einer Mischung aus verschiedenen Eliminierungsprodukten, wie **63** und **64** (Abbildung 3.5). Aus diesem Grund wurde ein Screening für alternative Reaktionsbedingungen durchgeführt, um eine geeignete Methode für die gewünschte Cyclisierung zu entwickeln (Tabelle 3.3). Der Einsatz von  $K_2CO_3$ <sup>[68]</sup> oder KHMDS unter Verwendung von Kronenether (18-Krone-6) zur Komplexierung des Kaliumkations und damit zur Erhöhung der Reaktivität der Base lieferte ausschließlich Zersetzungsprodukte. Weder der eingesetzte Aldehyd **62** noch der gewünschte Macrocyclus **65** oder entsprechende Eliminierungsprodukte wurden gefunden.



**Abbildung 3.5** Auftretende Eliminierungsprodukte (Masamune-Roush Bedingungen).

Bei der Verwendung von  $Ba(OH)_2$ <sup>[69]</sup> in wässrigem THF wurde keinerlei Umsatz beobachtet und das eingesetzte Edukt wurde nach drei Tagen Reaktionszeit vollständig reisoliert. Die Reaktion unter Standardbedingungen durch Einsatz von  $NaH$ <sup>[70]</sup> als agierende Base und Molekularsieb führte schließlich zum Erfolg und der gewünschten Bildung des Macrolactons **65** in 44 % Ausbeute (Schema 3.21).



**Schema 3.21** Ringschluss zum 24-gliedrigen Macrolacton **65** unter Verwendung von NaH.

Reaktionsbedingungen: a) NaH (1.1 eq.), MS 4 Å, THF, 1 h bei 0 °C, dann 4 h bei RT, 44 %.

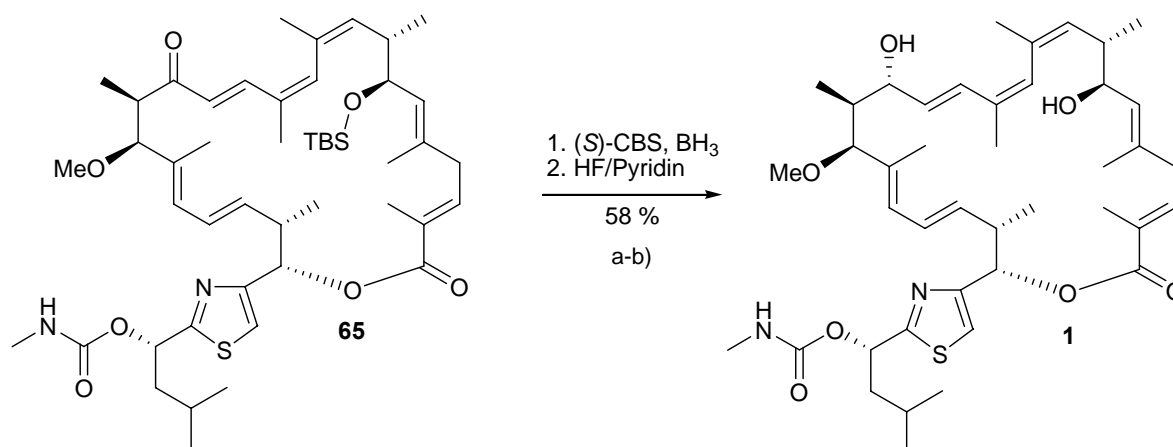
Der Zusatz von Molekularsieb ist für diese Reaktion essentiell, da beim Fehlen des Molekularsiefs die Bildung der Eliminierungsprodukte, wie **63** und **64** anstelle des Cyclus **65** beobachtet wird. Vermutlich setzt das Molekularsieb auf Grund seiner leicht aciden Eigenschaft die Basizität des NaH etwas herab und verhindert auf diese Weise die Überreaktion des Eduktes zu den entsprechenden Eliminierungsprodukten.

**Tabelle 3.3** Screening verschiedener Reaktionsbedingungen für die HWE Reaktion.

Reaktion	HWE Bedingungen	Ausbeute
1	DBU, LiCl, CH <sub>3</sub> CN	Eliminierung/Zersetzung
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 18-K-6, Toluol, 70 °C	Zersetzung
3	Ba(OH) <sub>2</sub> , THF/H <sub>2</sub> O, RT - 80 °C	Kein Umsatz
4	KHMDS, 18-K-6, THF, -78 °C	Zersetzung
5	NaH, MS 4 Å, THF, 0 °C – RT	44 %

### 3.11 Abschluss der Totalsynthese von Archazolid A

Um die Totalsynthese von Archazolid A **1** abzuschließen, wurde die Ketonfunktion des Macrocyclus **65** an C-15 diastereoselektiv zum entsprechenden Alkohol reduziert. Die besten Ergebnisse lieferte die Oxazaborolidin assistierte Reduktion mit  $\text{BH}_3$  und (*S*)-CBS. Diese lieferte den gewünschten Alkohol mit einer Ausbeute von 73 % und einer Diastereoselektivität von > 20:1. Nach abschließender Entschützung des sekundären Alkohols an C-7 mit HF/Pyridin wurde die Zielverbindung Archazolid A **1** erhalten (Schema 3.22).



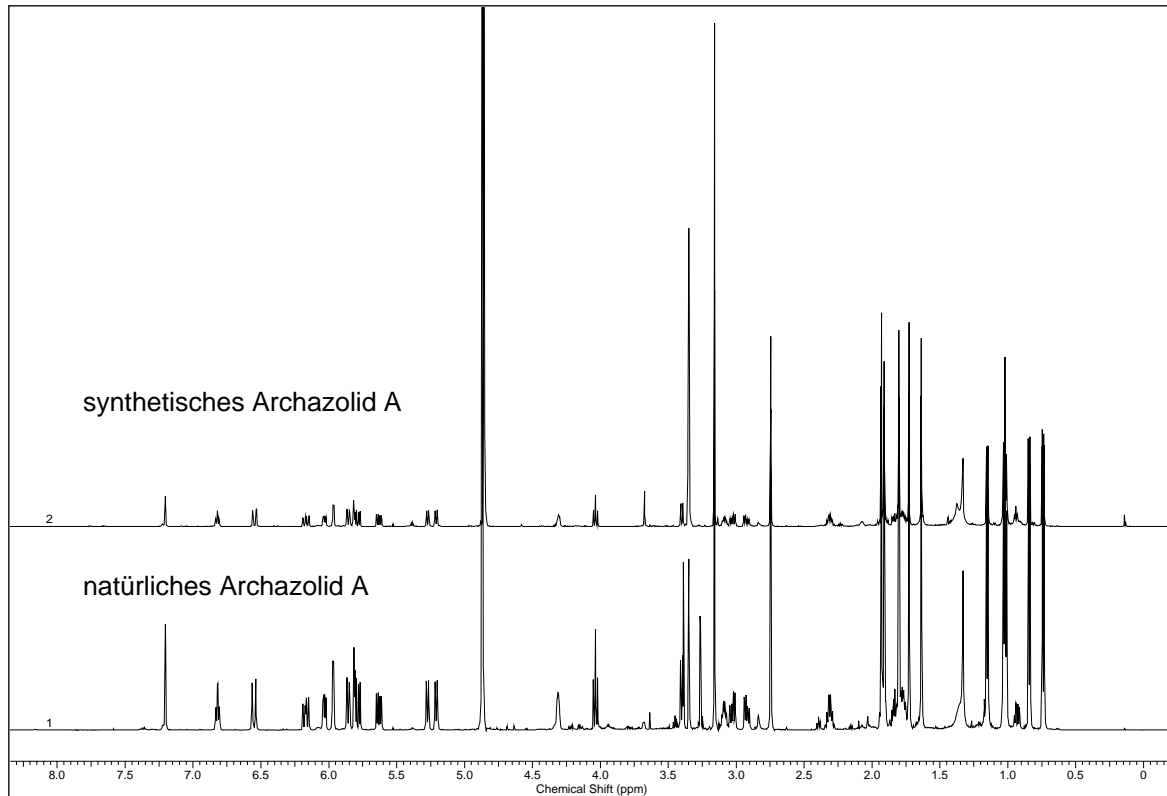
**Schema 3.22** Abschließende Schritte der Totalsynthese von Archazolid A **1**.

Reaktionsbedingungen: a) (*R*)-CBS (1.1 eq.),  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  (10 eq.), THF,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 73 %; b) HF/Pyridin (3.3 eq.), Pyridin,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  – RT, 80 %.

Die spektroskopischen Daten ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ ) und der spezifische Drehwert der synthetisch hergestellten Verbindung zeigten eine vollständige Übereinstimmung mit den Daten des natürlichen Archazolids A (Abbildung 3.6), welches durch Fermentation aus dem Myxobakterium *Archagium gephyra* isoliert wurde und bestätigten die bereits publizierten Ergebnisse der Arbeiten zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Archazolid A, welche im Vorfeld in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt wurden. Zusammenfassend konnte die erste Totalsynthese von Archazolid A mit einer Gesamtausbeute von 4 % über 20 Stufen ausgehend vom leicht zugänglichen Aldehyd **42** (längste lineare Sequenz) durchgeführt werden.<sup>[71]</sup> Schlüsselschritte waren hoch enantio- und diastereoselektive Aldolreaktionen, eine Aldolkondensation zum Aufbau des empfindlichen *Z,Z,E*-Triensystems, eine Heck-Kupplung an einem komplexen und hochfunktionalisierten Substrat und eine nachfolgende HWE-Macrocyclisierung. Die gewählte modulare und flexible Syntheseroute bietet die Möglichkeit auf einfache Weise ein breites Spektrum an Analoga und Derivaten dieser Verbindung darzustellen, um diese beispielsweise für Studien zur Struktur-Wirkungs-Beziehung zu nutzen



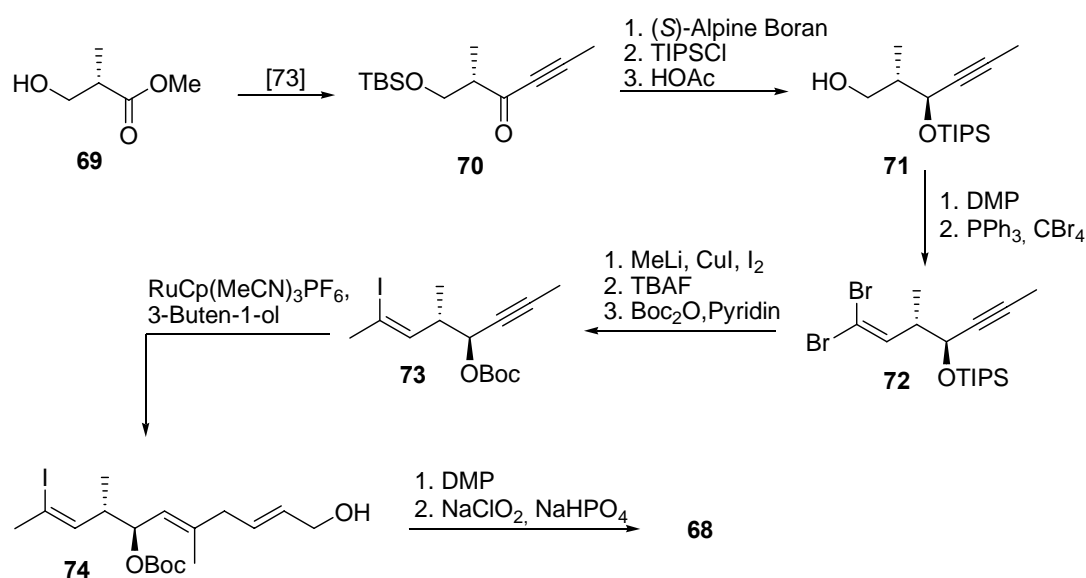
und Verbindungen mit einer verbesserten biologischen Aktivität oder geringeren Nebenwirkungen zu erhalten, was die Basis für die Entwicklung neuartiger Pharmazeutika darstellt.



**Abbildung 3.6** Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$  Spektren von natürlichem und synthetisch hergestelltem Archazolid A.

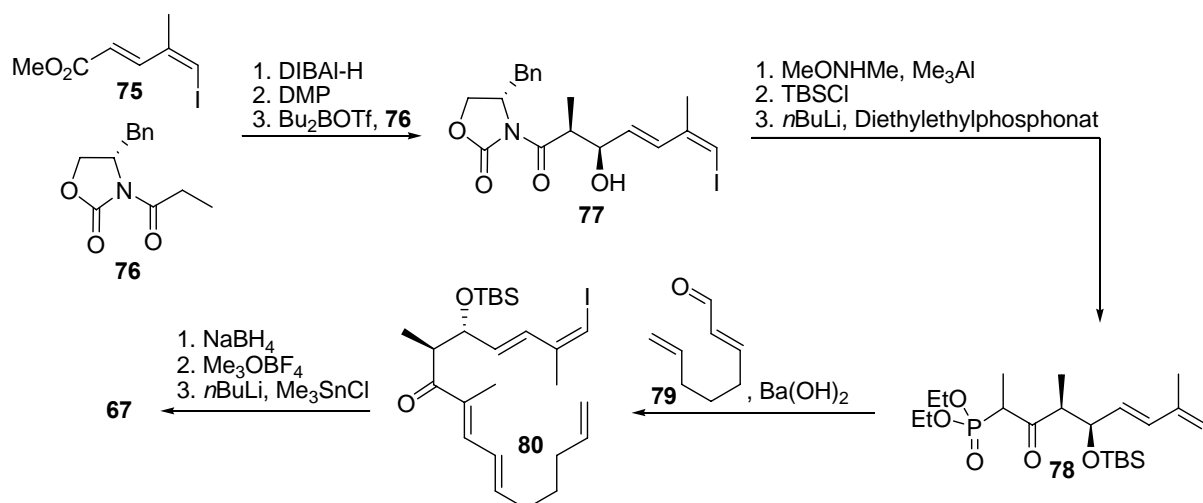


Der Aufbau des Synthesefragmentes **68** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem (*S*)-Roche-Ester durchgeführt. Nach Überführung in das Alkin **70**<sup>[74]</sup> wurde nach diastereoselektiver Reduktion des Ketons mit (*S*)-Alpine-Boran, Schützen des resultierenden Propargylalkohols als TIPS-Ether und selektiver Entschützung des primären Alkohols **71** erhalten. Durch nachfolgende Dess-Martin Oxidation und eine entsprechende Olefinierung wurde das Dibromalken **72** generiert, welches nach Einführung des (*Z*)-Vinyljodids nach der Methode von Tanino und Myashita<sup>[75]</sup> und Austausch der sekundären Silylschutzgruppe durch eine Boc-Schutzgruppe, Verbindung **73** lieferte. Eine hochselektive Alder-En Reaktion<sup>[76]</sup> mit 3-Buten-1-ol lieferte schließlich den Allylalkohol **74**, welcher in einer zweistufigen Oxidation in die Carbonsäure **68** überführt wurde (Schema 3.23).



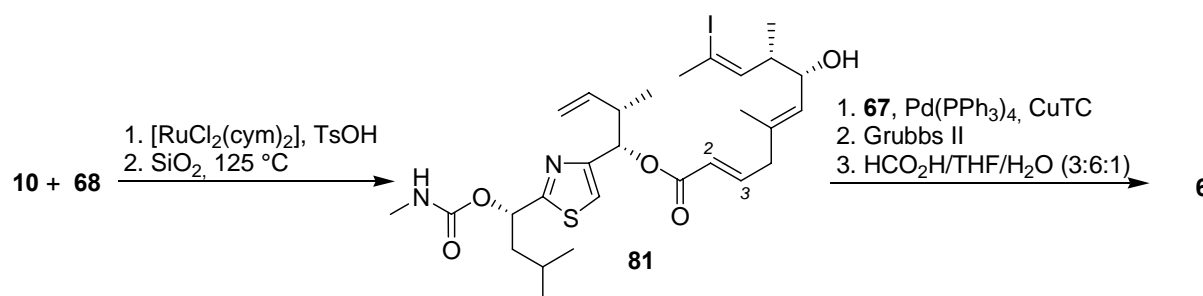
**Schema 3.23** Synthese der Carbonsäure **68** nach Trauner.

Ausgehend von Dien **75**, welches in drei Stufen aus Propargylalkohol zugänglich ist<sup>[77]</sup>, wurde das Stannan **67** synthetisiert (Schema 3.24). Durch Reduktion des Esters mit DIBAL-H und anschließende Oxidation wurde der entsprechende Aldehyd erhalten, welcher in einer Evans *syn*-Aldol Addition des Bor-Enolats von **76** das Aldolprodukt **77** lieferte.<sup>[78]</sup> Die Umwandlung in das entsprechende Weinrebamid, gefolgt von einer Schützung des Alkohols als *tert*-Butyldimethylsilylether und eine Phosphonat Claisen Reaktion ergab das  $\beta$ -Keto-Phosphonat **78**, welches nach einer Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion mit Aldehyd **79** das Dienon **80** lieferte. Nach hoch diastereoselektiver Reduktion der Ketonfunktion mit NaBH<sub>4</sub>, Methylierung der freien Hydroxylfunktion mit Meerweinsalz und einem entsprechenden Halogen-Metall (Iod-Zinn) Austausch konnte die Synthese des Stannans **67** abgeschlossen werden.



**Schema 3.24** Synthese des Stannans **67** nach Trauner *et al.*

Die drei Synthesebausteine **10**, **67** und **68** wurden im Anschluss folgendermaßen miteinander verknüpft (Schema 3.25): Für die Veresterung zwischen der sekundären Alkoholfunktion von Fragment **10** mit der Carbonsäurefunktionalität von **68** wurde die Methode nach Kita gewählt,<sup>[79]</sup> da alle Basen vermittelten Methoden zu einer Wanderung der C-2/C-3 Doppelbindung führten. Nach thermischem Abspalten der Boc-Schutzgruppe wurde Vinyliodid **81** erhalten. Durch eine anschließende modifizierte Stille-Kupplung nach Liebeskind<sup>[80]</sup> wurde Baustein **81** mit dem Stannan **67** verknüpft und der acyclische Metathesevorläufer **66** erhalten. Der Aufbau des Macrocyclus wurde ausgehend von **66** mit einer Ruthenium katalysierten „Relay“-Ringschlussmetathese<sup>[81]</sup> unter Verwendung des Grubbs II Katalysators verwirklicht. Nach Abspalten der verbliebenen Silylschutzgruppe mit Ameisensäure wurde die Totalsynthese abgeschlossen und Archazolid B **6** erhalten. Diese Route liefert Archazolid B **6** in 19 Stufen (längste lineare Sequenz) und nutzt verschiedene Übergangsmetall katalysierte Reaktionen, wie die Grubbs II vermittelte Ringschlussmetathese, als Schlüsselschritte.



**Schema 3.25** Abschließende Schritte der Totalsynthese von Archazolid B **6** (Trauner).

## 4 PAL-Derivate von Archazolid A

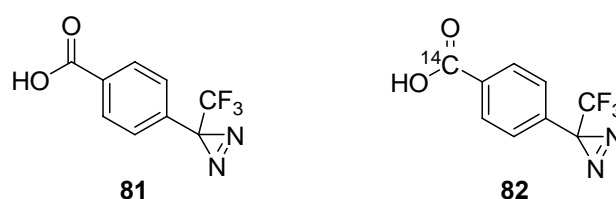
### 4.1 Anwendung von PAL-Derivaten

Neben den totalsynthetischen Arbeiten an Archazolid A **1** wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation einige Derivate dieses Naturstoffes synthetisiert. Ziel war hierbei die Synthese eines  $^{14}\text{C}$  markierten und photoaktivierbaren (PAL) Derivates. Beim so genannten PAL (Photoaffinity labelling)<sup>[82]</sup> handelt es sich um ein zuverlässiges und vielseitiges Werkzeug der Molekularbiologie, welches immer mehr Anwendung findet, wie die ständig steigende Zahl an Publikationen auf diesem Gebiet zeigt. PAL wird für Studien an molekularen Maschinen eingesetzt, um beispielsweise die genaue Bindungsstelle von biologisch aktiven Verbindungen zu bestimmen und den Wirkungsmechanismus von bestimmten Peptidbereichen zu untersuchen. Da die hochpotente Wirkung des Archazolids als V-ATPase Hemmstoff bereits bekannt ist (siehe Kapitel 1) und durch Kompetitions-experimente mit dem bereits ausführlich untersuchten V-ATPase Inhibitor Concanamycin A **9** (Abbildung 1.6) gezeigt werden konnte, dass dieser Naturstoff um die gleiche Bindungsstelle der Untereinheit c der V-ATPase konkurriert, soll mit Hilfe eines geeigneten PAL-Derivates von Archazolid A die genaue Position und Lage dieses Antibiotikums in der Untereinheit c ermittelt werden. Der experimentelle Ablauf besteht aus dem Einbau einer photosensitiven Gruppe in den Inhibitor (Archazolid A), gefolgt von der Einwirkung des neuen Derivates auf das biologische Target, wobei ein Ligand-Rezeptor-Komplex ausgebildet wird. Die nachfolgende Photoaktivierung führt zu einem sehr reaktiven Intermediat, welches eine irreversible kovalente Bindung mit dem Rezeptor eingeht. Da die eingeführte photosensitive Gruppe zusätzlich über eine radioaktive Markierung, wie z.B. ein  $^{14}\text{C}$ -Kohlenstoffatom verfügt, kann im Anschluss die genaue Position und Bindungsstelle des Liganden am Rezeptor ermittelt werden, was wertvolle Informationen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen liefert. Diese Informationen bringen unter anderem Kenntnis darüber, welche funktionellen Gruppen eines Wirkstoffes für die eigentliche biologische Wirkung verantwortlich sind und wie diese agieren. Dieses Wissen lässt sich unter anderem dazu einsetzen vereinfachte Analoga zu entwickeln. Ziel ist es hierbei, durch Variation von funktionellen Gruppen eine verbesserte biologische Aktivität zu erreichen bzw. eventuelle Nebenwirkungen zu minimieren oder zu beseitigen. Vereinfachte Analoga mit vergleichbaren Eigenschaften, wie die eigentlichen Leitstrukturen zeichnen sich vor allem dadurch aus, dass diese einfacher und mit einem geringeren Kostenaufwand zugänglich sind, was für die

chemische Industrie einen wichtigen Aspekt bei der Entwicklung von neuartigen Pharmazeutika darstellt.

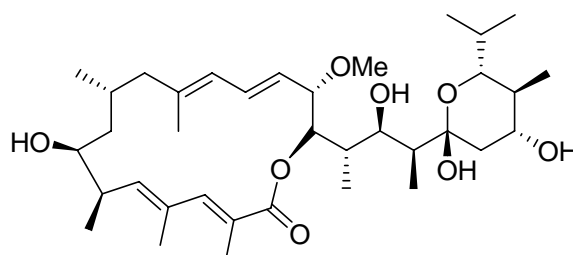
## 4.2 Wahl der photosensitiven Gruppe

Die photosensitive Gruppe, welche für den Aufbau des PAL-Derivates genutzt werden sollte, musste einige wichtige Bedingungen erfüllen. Wichtig sind eine ausreichende Stabilität des Vorläufers vor der Photoaktivierung und eine sehr hohe Reaktivität des durch die Photoaktivierung erzeugten Intermediates. Dieses Intermediat sollte in der Lage sein selbst mit sehr unreaktiven C-H Bindungen schnell abzureagieren.



**Abbildung 4.1** Aziridine zum Aufbau des Archazolid PAL Derivates.

Weiterhin sollten die während der Aktivierung gebildeten Nebenprodukte chemisch inert sein und die eingeführte Gruppe sollte möglichst klein sein, um zusätzliche sterische Hinderungen zu vermeiden. Die letzte wichtige Bedingung ist, dass die Aktivierung bei Wellenlängen ( $\lambda \geq 300$  nm) durchgeführt werden kann, welche keine Zersetzung des untersuchen biologischen Systems hervorrufen. Häufig werden für die Darstellung von PAL-Derivaten Gruppen, wie Azide, Diazoverbindungen, Benzophenone, Diazonimsalze und Aziridine eingesetzt.



Bafylomycin A<sub>1</sub> **83**

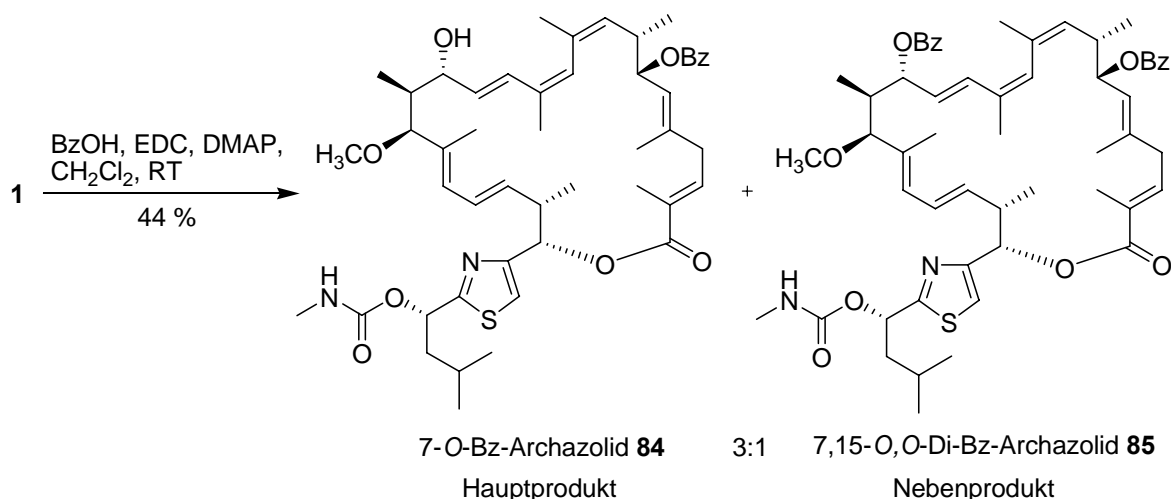
**Abbildung 4.2** Struktur von Bafylomycin A<sub>1</sub> **83**.

Da die 3-Trifluormethyl-3-arylaziridine, welche durch Bestrahlung bei 300 nm sehr reaktive Carbene liefern, auch die meisten der anderen genannten Kriterien erfüllen,<sup>[83]</sup> sollte der Aufbau von PAL-Derivaten des Archazolids durch die Einführung solcher Gruppen erfolgen. Für den Aufbau des Archazolid Derivates wurden uns vom Arbeitskreis Zezschwitz der Universität Göttingen das unmarkierte Benzoesäurederivat **81** und das <sup>14</sup>C-markierte

Benzoessäurederivat **82** zur Verfügung gestellt (Abbildung 4.1).<sup>[84]</sup> Diese Verbindungen wurden bereits erfolgreich bei der Darstellung eines PAL-Derivates des V-ATPase Inhibitors Bafylomycin A<sub>1</sub> **83** eingesetzt (Abbildung 4.2).

### 4.3 Synthese der PAL-Derivate

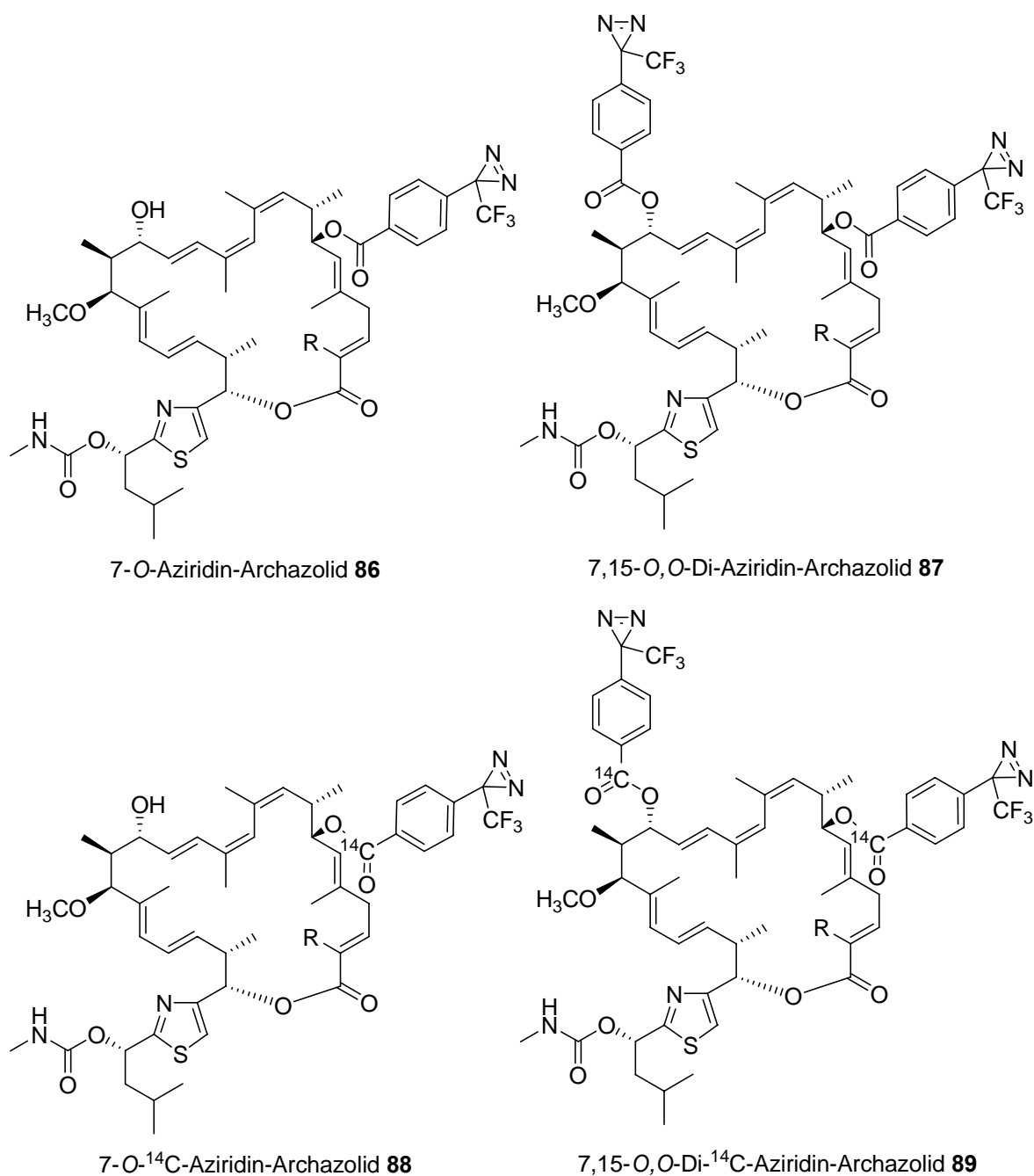
Um geeignete Reaktionsbedingungen zu entwickeln, wurde Archazolid A zunächst mit Benzoessäure und dem aus der Peptidchemie bekannten Kupplungsreagenz EDCI umgesetzt. Neben dem einfach benzylierten Hauptprodukt **84** konnte außerdem die zweifach benzylierte Verbindung **85** isoliert werden (Schema 4.1).



**Schema 4.1** Synthese des Mono- **84** und Di-Benzoessäureester **85** von Archazolid A.

Nach erfolgreicher Durchführung der Kupplungsreaktion mit Benzoessäure als Testsystem, wurde die Reaktion mit dem unmarkierten Diazirin **81** wiederholt. Hierbei ergab sich ein höherer apparativer Aufwand, da die Synthese auf Grund der Photosensitivität dieser Verbindung unter Ausschluss von Licht durchgeführt werden musste. Es ergaben sich analoge Ergebnisse wie beim Testsystem und es wurde neben der gewünschten Verbindung **86** in geringen Mengen der Diester **87** erhalten (Abbildung 4.3). Für die Synthese des eigentlichen PAL-Derivates mit der <sup>14</sup>C-markierten Benzoessäure **82** wurde von Dr. F. Güthoff das Isotopenlabor der Universität Göttingen für die anfallenden präparativen Arbeiten zur Verfügung gestellt. Auch in diesem Fall wurde neben dem entsprechenden Monoester **88** der Diester **89** des Archazolids isoliert (Abbildung 4.3). Mit den beiden synthetisierten PAL-Derivaten des Archazolids **88** und **89** sollen mit unserem Kooperationspartner, dem Arbeitskreis Wieczorek der Universität Osnabrück, die eigentlichen PAL-Experimente

durchgeführt werden und somit die genaue Bindungsstelle des Archazolids an der Unterinheit c des  $V_0$ -Komplexes der V-ATPase ermittelt werden. Die neuartigen Archazolid A Derivate **84-87** wurden Florenz Sasse an unserem Institut zur Verfügung gestellt, um diese auf ihre biologische Aktivität als V-ATPase Inhibitor zu testen und unter anderem ihre wachstumshemmende Eigenschaften an Mausfibroblasten [L-929] zu untersuchen. Die entsprechenden Experimente zur Bestimmung der Bindungsstelle durch die PAL-Derivate stehen noch aus. Daher lagen die Ergebnisse zu diesen Untersuchungen bei Abschluss der vorliegenden Arbeit noch nicht vor (September 2008).



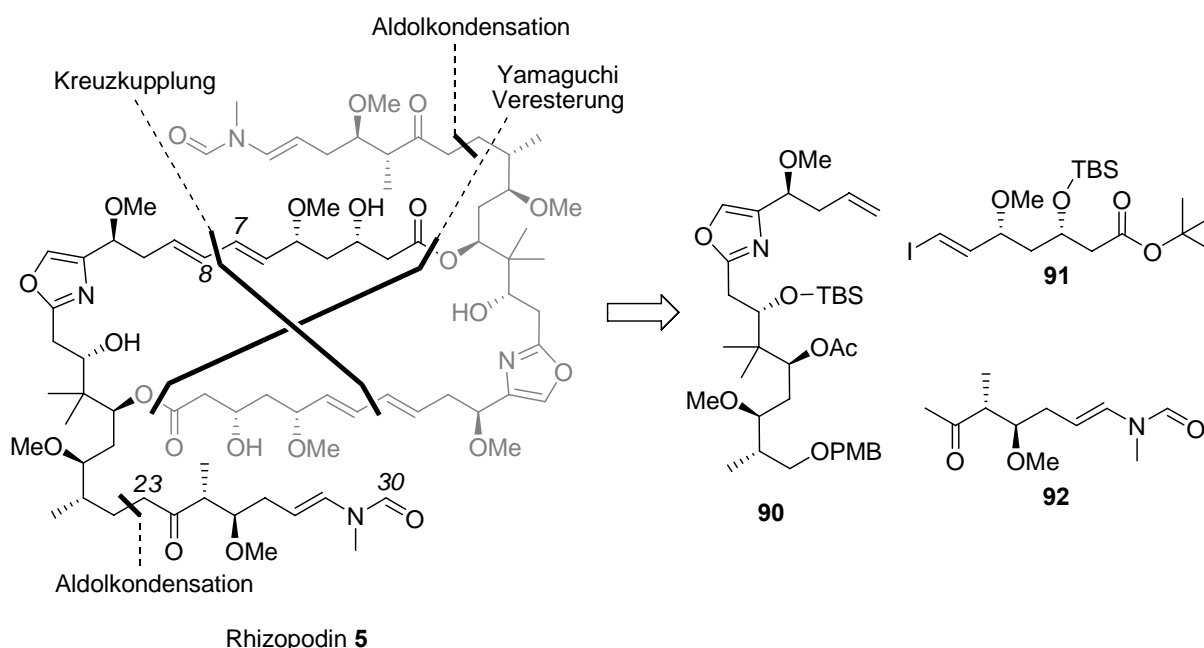
**Abbildung 4.3** Strukturen der Aziridine **86** und **87** und der PAL-Derivate **88** und **89**.



## 5 Studien zur Totalsynthese von Rhizopodin

### 5.1 Retrosynthese

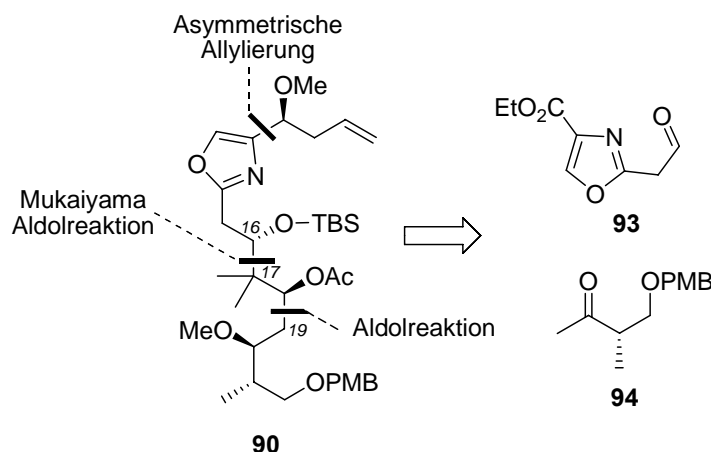
In Abbildung 5.1 ist die retrosynthetische Analyse von Rhizopodin **5** dargestellt. Auf Grund der C-2 Symmetrie dieses Naturstoffes, sollte der gezeigte doppelte Bindungsbruch möglich sein. Die geplante Syntheseroute ist hochkonvergent und ermöglicht den Aufbau aus drei relativ einfachen Bausteinen **90-92**. Die Bindungen zwischen C-7 und C-8 sollen zu einem relativ späten Zeitpunkt der Synthese durch eine Heck Macrocyclisierung und eine konventionelle Heck-Reaktion aufgebaut werden. Alternativ sind analoge Kreuzkupplungsreaktionen, wie Stille oder Suzuki möglich. Die beiden Esterfunktionalitäten sollen im Vorfeld durch eine Yamaguchi Veresterung aufgebaut werden. Die dargestellten Bindungsbrüche führen zu den beiden Fragmenten **90** und **91**, welche für beide Hälften des Moleküls eingesetzt werden können. Für die Einführung des Seitenkettenfragmentes **92**, welches bereits die empfindliche *N*-Vinylformamid Funktion trägt ist eine Aldolreaktion mit anschließender Dehydratisierung des gebildeten  $\beta$ -Hydroxyketons geplant.



**Abbildung 5.1** Retrosynthetische Zerlegung von Rhizopodin **5**.

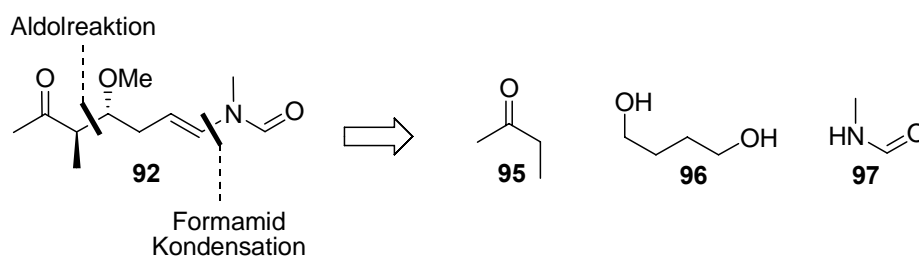
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte jeweils eine Synthese des Oxazolbausteins **90** und des Seitenkettenfragmentes **92** ausgearbeitet und durchgeführt werden. Der geplante Aufbau des Oxazolbausteins **90** ist in Abbildung 5.2 dargestellt. Durch eine asymmetrische Allylierung soll der Homoallylalkohol dieses Fragmentes eingeführt werden. Zwei weitere wichtige Schritte zum Aufbau des Bausteins **90** sind eine asymmetrische Mukaiyama

Aldolreaktion, <sup>[85]</sup> um die Bindung zwischen C-16 und C-17 aufzubauen und eine 1,3-*anti* selektive Aldolreaktion mit dem von (*S*)-Roche-Ester abgeleiteten Methylketon **94**.



**Abbildung 5.2** Retrosynthetische Analyse des Oxazolbausteins **90**.

Der Aufbau des Seitenkettenfragmentes sollte ausgehend von 1,4-Butandiol **96** in wenigen Schritten möglich sein. In einer *anti* selektiven Aldolreaktion soll nach vorheriger einfacher Schützung des Diols **96** und Oxidation der verbleibenden freien Alkoholfunktion zum Aldehyd, dieser mit dem Ethylmethylketon **95** oder einem entsprechenden Äquivalent verknüpft werden. Für die Einführung der *N*-Vinylformamidfunktion ist eine literaturbekannte Kondensation mit Methylformamid **97** geplant.



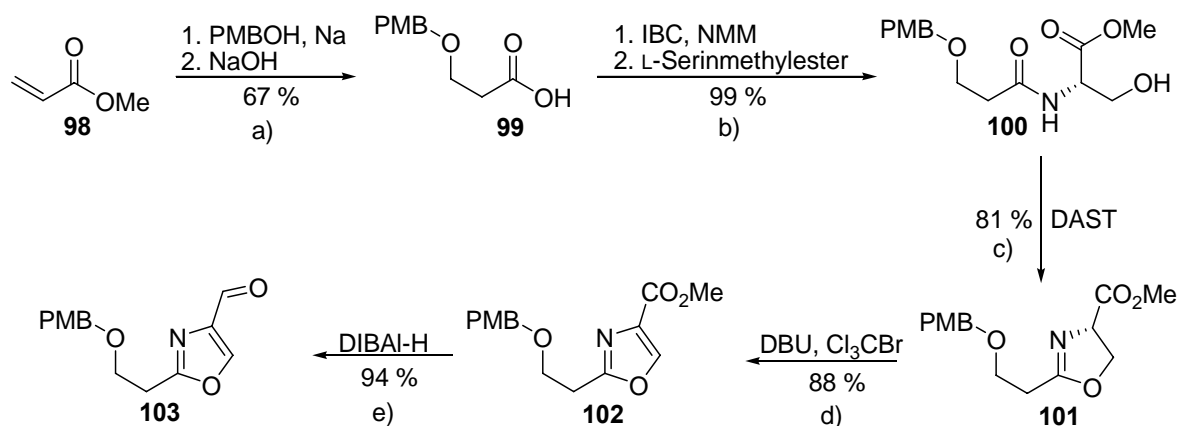
**Abbildung 5.3** Retrosynthetische Analyse der Seitenkette **92**.

## 5.2 Synthese des Oxazolbausteins **90**

### 5.2.1 Syntheseroute der ersten Generation

Ausgehend von Methylacrylsäure **98** wurde in einer zweistufigen Reaktion die als PMB-Ether geschützte  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure **99** synthetisiert (Schema 5.1). Im ersten Schritt wurde das Alkoholat des PMB-Alkohols, welches durch Zugabe von Natrium generiert wurde, in einer Michael Reaktion an die akzeptorsubstituierte Doppelbindung des Acrylats addiert.<sup>[86]</sup> In diesem Additionsschritt entsteht zuerst die konjugierte Base des Reaktionsproduktes, welche

nach Protonierung die neutrale stabile Form bildet. Durch die nachfolgende Umsetzung mit NaOH wurde der Methylester gespalten und die freie Carbonsäure **99** erhalten. Nach Deprotonierung und anschließender Aktivierung der Carbonsäure mit dem Phosgen-Äquivalent IBC, wird durch Zugabe des L-Serinmethylesters die Kupplung zum Amid **100** erreicht.<sup>[87]</sup>

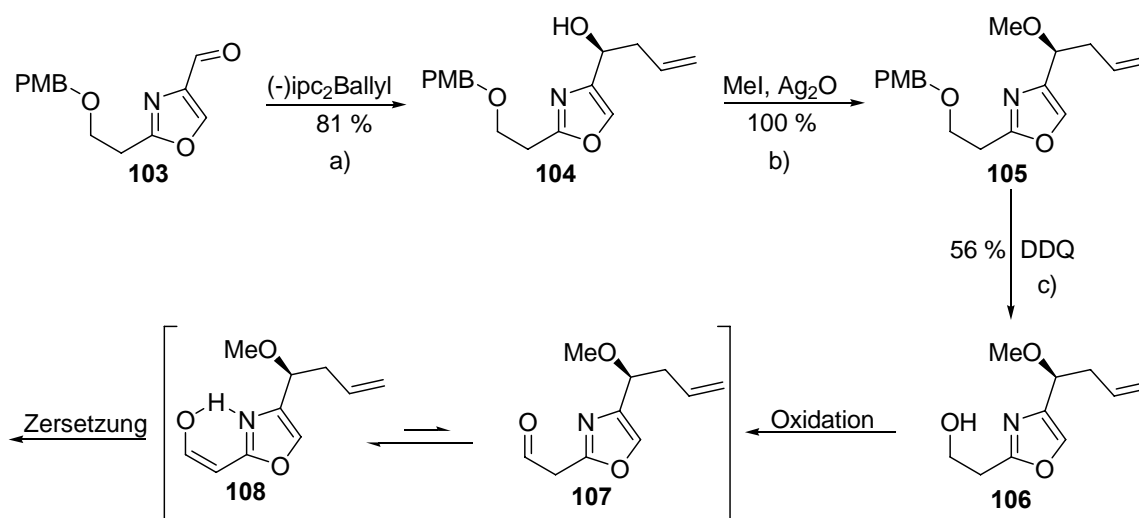


### Schema 5.1 Effiziente Synthese des Oxazolsystems **103**.

Reaktionsbedingungen: a) PMBOH (1.1 eq.), Na (0.04 eq), 0 °C – RT, 24 h, 67 %; b) NMM (2.1 eq.), IBC (1.1 eq.), L-Serinmethylester (1.1 eq.), THF, -30 °C, 24 h, 99 %; c) DAST (1.5 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 1.5 h, 81 %; d) DBU (2 eq.), BrCCl<sub>3</sub> (1.1 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C – RT, 20 h, 88 %; e) DIBAL-H (1.6 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 2 h, 94 %.

Nach Aktivierung der freien Hydroxylgruppe mit DAST<sup>[88]</sup> wird diese durch ein gebildetes Iminolat substituiert, was zur Cyclisierung und damit zum Aufbau des Oxazolins **101** führt. Die nachfolgende Eliminierung<sup>[89]</sup> lieferte unter Aromatisierung das Oxazolsystem **102**. Durch die Reduktion des Methylesters mit DIBAL-H bei tiefen Temperaturen (-78 °C) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird direkt der entsprechende Aldehyd **103** erhalten, da auf Grund der Komplexbildung bei der durchlaufenen tetraedrischen Zwischenstufe durch den Methoxy-Sauerstoff und dem Oxazol-Stickstoff eine Überreduktion zum primären Alkohol verhindert wird.<sup>[38]</sup> Die nachfolgende enantioselektive Allylierung nach Brown<sup>[90]</sup> liefert schließlich in 81 % Ausbeute den Homoallylalkohol **104**. Durch Synthese der entsprechenden Mosher-Ester und Analyse der erhaltenen <sup>1</sup>H-NMR Spektren wurde die *S*-Konfiguration des Alkohols bestätigt und durch Vergleich der Integralintensitäten ein *ee* von 88 % ermittelt. Nach Überführung der Hydroxylfunktion in den entsprechenden Methylether **105** mit MeI und Ag<sub>2</sub>O, wurde unter radikalischen Bedingungen mit DDQ der PMB-Ether gespalten und der primäre Alkohol **106** generiert. Dieser sollte im Folgenden in den entsprechenden Aldehyd **107** überführt werden, um das Ausgangsmaterial für eine geplante Mukayama Aldolreaktion zum weiteren Aufbau des Bausteins **90** zu erhalten. Die Oxidation zum Aldehyd ließ sich allerdings nicht verwirklichen. TEMPO-, Dess-Martin-, Swern-, und TPAP-Oxidationen führten zur voll-

ständigen Zersetzung des Produktes. Bei der Synthese eines analogen Oxazolbausteins von P. Wipf<sup>[91]</sup> wurden ähnliche Ergebnisse erhalten. Auch hier war die Generierung des Aldehyds in einem derartigen 1,3-System nicht möglich. Vermutlich liegt bei 1,3-funktionalisierten Systemen, wie diesem das Tautomerengleichgewicht weit auf der Seite des entsprechenden Enols **108**, da die Bildung des Enols durch Konjugation der erhaltenen Doppelbindung mit dem Oxazolsystem und einer Wasserstoffbrückenbindung des Enol-Protons mit dem Oxazol-Stickstoff unter Ausbildung eines Sechsrings stark bevorzugt wird. Aufgrund dieser Annahme wurde versucht den Alkohol zu oxidieren und eine Alkylierung des Tautomerengemisches durch *in situ* Zugabe von Nucleophilen, wie MeMgBr, oder MeLi zu erreichen.



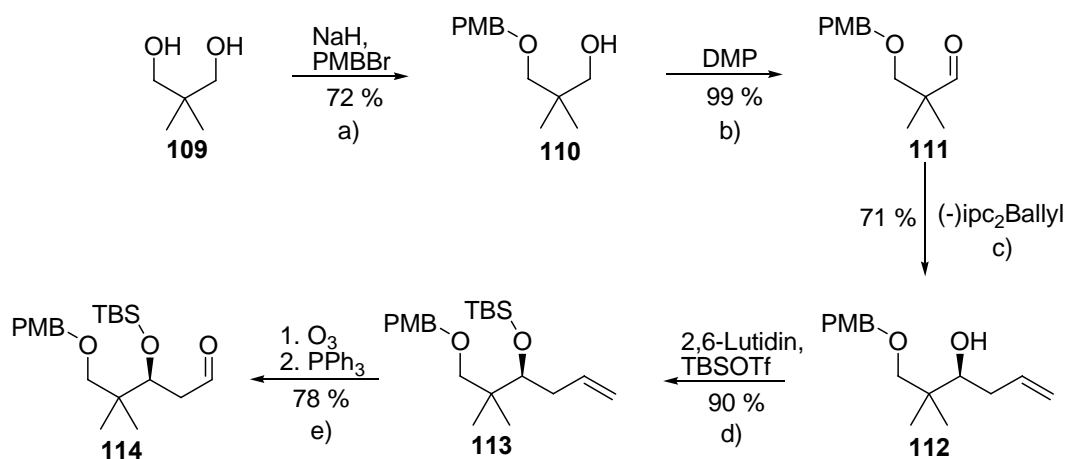
**Schema 5.2** Synthese des primären Alkohols **106**.

Reaktionsbedingungen: a) (-)ipc<sub>2</sub>BOMe (2.2 eq.), AllylMgBr (1.9 eq.), Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 2 h, 81 %; b) MeI (141 eq.), Ag<sub>2</sub>O (5 eq.), MS 3 Å, Et<sub>2</sub>O, RT, 18 h, 100 %; c) DDQ (2 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pH7 Puffer (10:1), RT, 1 h, 56 %.

Der geringe Anteil an Aldehyd sollte mit dem Nucleophil abreagieren und somit aus dem Tautomerengleichgewicht entfernt werden, was zu einer Neubildung des Aldehyds führt. Dieser wiederum würde für die weitere Alkylierung zur Verfügung stehen, wodurch nach und nach der gewünschte sekundäre Alkohol erhalten werden sollte. Da aber auch hierbei keine Produktbildung beobachtet werden konnte und die beschriebenen Reaktionsführungen lediglich zur Zersetzung des Ausgangsmaterials führten, wurde diese Syntheseroute zum Aufbau des Oxazolbausteins eingestellt und eine neue Route entwickelt, welche eine Oxidation des primären Alkohols in 1,3-Position zum Oxazol nicht erfordert.

### 5.2.2 Syntheseroute der zweiten Generation

Um Probleme, wie bei der Synthese des Oxazolbausteins der ersten Generation zu vermeiden, sollte die Dimethyleinheit bereits vor Aufbau des Oxazols eingeführt werden. Als Ausgangsmaterial wurde 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol **109** gewählt. In einer literaturbekannten Synthesesequenz wurde eine der beiden Hydroxylfunktion des Diols als PMB-Ether **110** geschützt und die verbleibende freie Alkoholfunktion mit Dess-Martin Periodinan in den Aldehyd **111** überführt.<sup>[92]</sup> Die nachfolgende enantioselective Allylierung nach Brown lieferte den Homoallylalkohol **112** in einer Ausbeute von 71 % mit einem *ee* von 84 % (Schema 5.3).

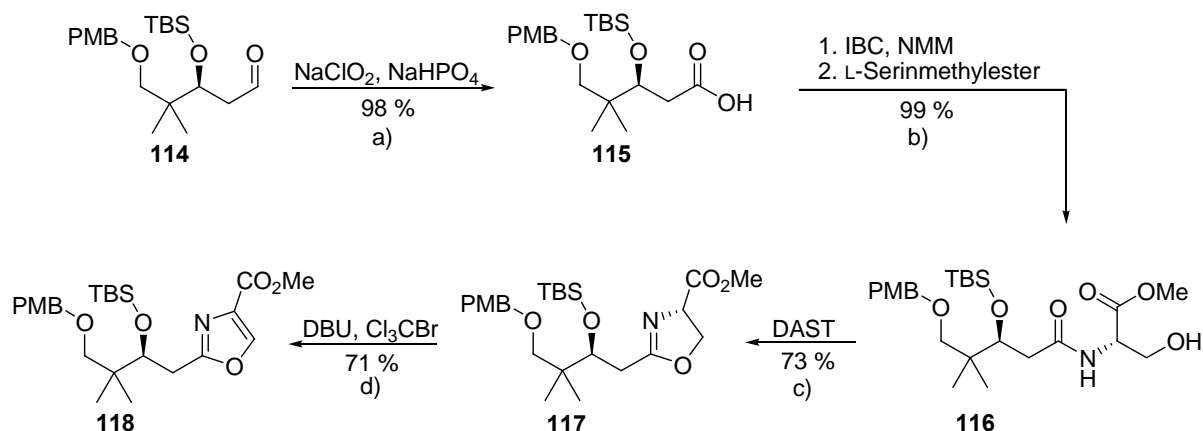


**Schema 5.3** Darstellung des Aldehyds **114**.

Reaktionsbedingungen: a) NaH (1 eq.), PMBBr (0.96 eq.), TBAI (kat.), 0 °C – RT, 18 h, 72 %, b) DMP (1.4 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> RT, 1 h, 99 %; c) (-)-(*ipc*)<sub>2</sub>BOMe (2 eq.), AllylMgBr (1.9 eq.), Et<sub>2</sub>O, -98 °C, 3 h, 71 %, 92 % *ee*; d) TBSOTf (1.5 eq.), 2,6-Lutidin (2.2 eq.), 0 °C – RT, 1.5 h, 90 %; e) 1. O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 5 min; 2. PPh<sub>3</sub> (1.8 eq.), 1 h, RT, 78 %.

Nach erfolgreicher Silylierung der Alkoholfunktion mit TBSOTf zum TBS-Ether, wurde die olefinische Doppelbindung durch Einwirken von Ozon gebrochen. Durch nachfolgende Zugabe von PPh<sub>3</sub> als Reduktionsmittel, um Folgereaktionen mit dem gebildeten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zu verhindern, wurde der Aldehyd **114** erhalten (Schema 5.3). Bei dieser Reaktion war es erforderlich, den Reaktionsumsatz mittels Dünnschichtchromatographie im Abstand von einigen Minuten zu kontrollieren, um die Reaktion bei vollständigem Umsatz sofort abbrechen zu können, da weiteres Einwirken von Ozon zum Verlust des PMB-Ethers führte. Durch Oxidation des Aldehyds **114** nach Pinnick<sup>[93]</sup> wurde die Carbonsäure **115** erhalten, welche die Ausgangssubstanz zum Aufbau des Oxazols darstellt. Die Synthese des Oxazols wurde in Analogie zur Synthese des Oxazolbausteins der ersten Generation (Kapitel 5.2.1) mit einer dreistufigen Reaktionssequenz durchgeführt. Nach Aktivierung der Carbonsäure

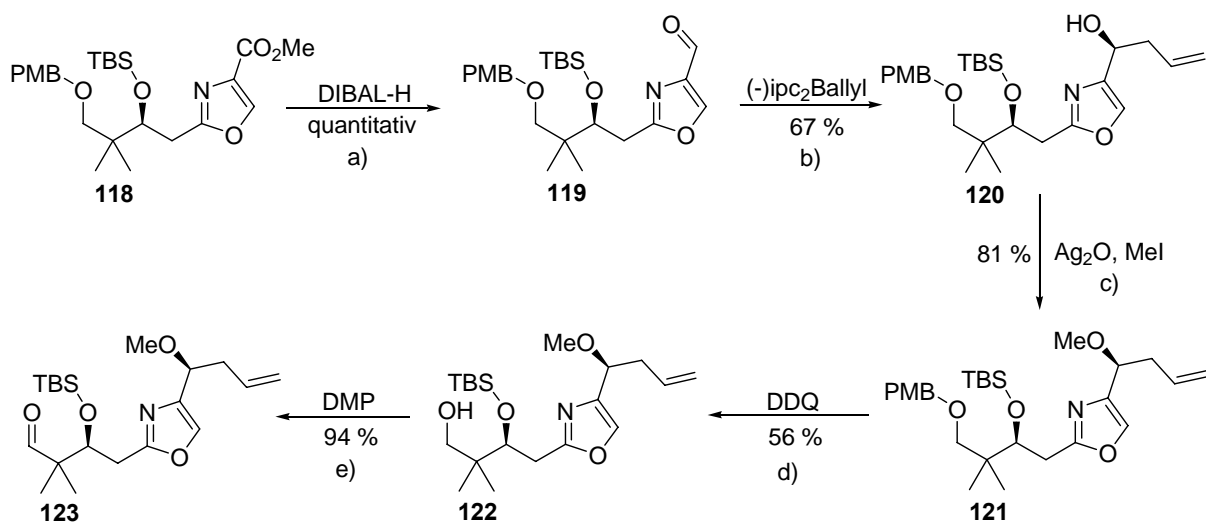
wurde die Amidbindung mit L-Serinmethylester aufgebaut und das erhaltene Amid **116** durch Umsatz mit DAST zum Oxazolin cyclisiert. Die durch DBU und  $\text{CCl}_3\text{Br}$  eingeleitete Eliminierung lieferte schließlich das aromatische Oxazolssystem **118** (Schema 5.4).



**Schema 5.4** Pinnick Oxidation und Aufbau des Oxazolssystems **118**.

Reaktionsbedingungen: a)  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (6 eq.),  $\text{NaClO}_2$  (3 eq.), 2-Methyl-2-buten (80 eq.),  $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  (4:1), RT, 1.5 h, 98 %; b) 1. NMM (2.1 eq.), IBC (1.1 eq.), THF,  $-30^\circ\text{C}$ ; 2. L-Serinmethylester (1.1 eq.), THF,  $-30^\circ\text{C}$  - RT, 24 h, 91 %; c) DAST (1.5 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 1.5 h, 73 %; d) DBU (2 eq.),  $\text{BrCCl}_3$  (1.1 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  - RT, 20 h, 71 %.

Durch Reduktion des Methylesters mit DIBAL-H wurde direkt der gewünschte Aldehyd **119** erhalten (Schema 5.5), welcher nach einer Bor vermittelten asymmetrischen Allylierung nach Brown mit einer Diastereoselektivität von 89 % den Homoallylalkohol **120** lieferte.

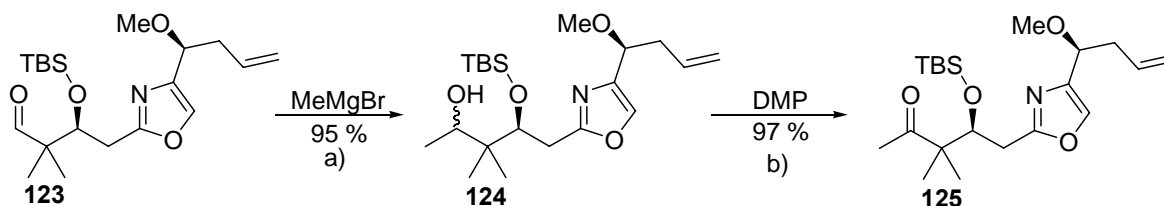


**Schema 5.5** Asymmetrische Allylierung und Synthese des Aldolvorläufers **123**.

Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H (2.5 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 100 %; b) (-)- $\text{ipc}_2\text{BOMe}$  (2 eq.),  $\text{AllylMgBr}$  (1.9 eq.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-98^\circ\text{C}$ , 2 h, 67 %; c) MeI (100 eq.),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (10 eq.), MS 4 Å,  $\text{Et}_2\text{O}$ , RT, 18 h, 81 %; d) DDQ (1.4 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH7 Puffer}$  (10:1), RT, 1 h, 56 %; e) DMP (1.4 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 1 h, 94 %.

Nach Methylierung der freien Alkoholfunktion und Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit DDQ wurde der primäre Alkohol **122** erhalten. Die Oxidation des Alkohols mit Dess-Martin Periodinan lieferte den Aldehyd **123** (Schema 5.5). Die Alkylierung des Aldehyds **123** mit

MeMgBr und eine sich anschließende Oxidation mit Dess-Martin Periodinan ergab das Methylketon **125** in 92 % über zwei Stufen (Schema 5.6). Der angestrebte Oxalzolbaustein **90** lässt sich sowohl ausgehend von Aldehyd **123** als auch vom Methylketon **125** aufbauen.



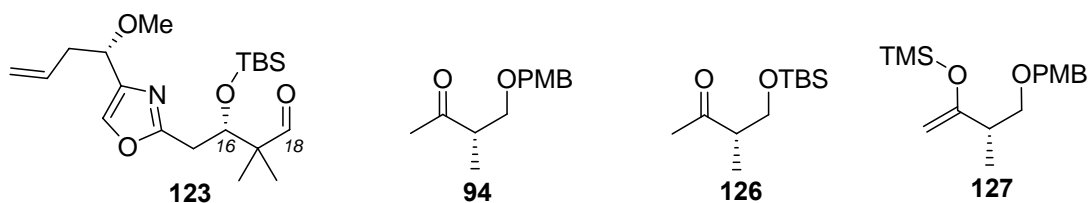
**Schema 5.6** Darstellung des Methylketons **125**.

Reaktionsbedingungen: a) MeMgBr (2 eq.), Et<sub>2</sub>O, - 78 °C, 30 min, 95 %; b) DMP (1.4 eq.) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min, 97 %.

Zum einen besteht die Möglichkeit durch eine Aldolreaktion zwischen Aldehyd **123** und einem von (*S*)-Roche-Ester abgeleiteten Methylketon das gewünschte Kohlenstoffgerüst aufzubauen. Zum anderen ist auch der umgekehrte Weg denkbar, indem die Zielverbindung durch eine Aldolreaktion zwischen dem Methylketon **125** und einem von (*S*)-Roche-Ester abgeleiteten Aldehyd aufgebaut wird. Im Folgenden wurden beide Varianten untersucht, um die Methode der Wahl zu identifizieren, welche bestmögliche Diastereoselektivitäten und Ausbeuten liefert.

### 5.2.3 Studien zur 1,4-*anti*-selektiven Aldolreaktion

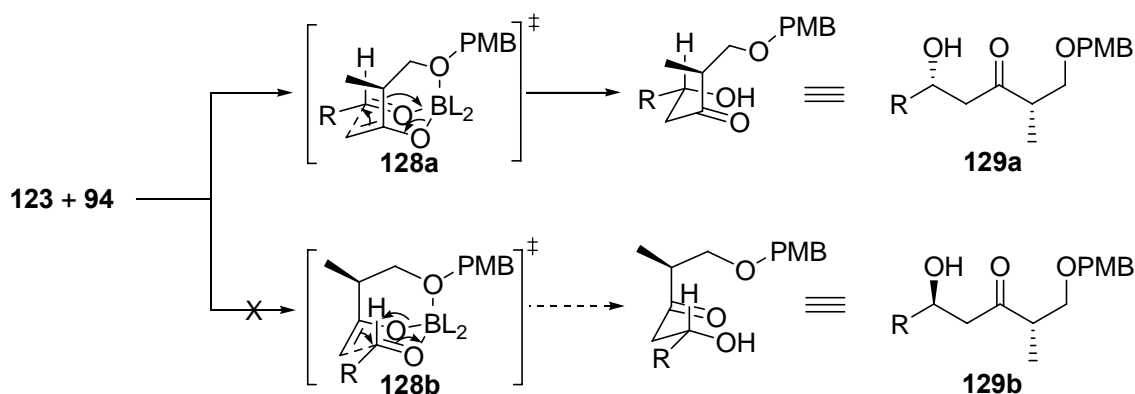
Zunächst sollten die Aldolreaktionen zwischen dem Aldehyd **123** und den Methylketonen **94** und **126** untersucht werden. Die beiden Methylketone, welche sich nur in der gewählten Schutzgruppe voneinander unterscheiden, wurden jeweils in einer dreistufigen Reaktionssequenz ausgehend vom kommerziell erhältlichem (*S*)-Roche-Ester von Nathalie Costa-Pinheiro synthetisiert und zur Verfügung gestellt.



**Abbildung 5.4** Edukte für erste Studien zur 1,4-*anti* selektiven Aldolreaktion.

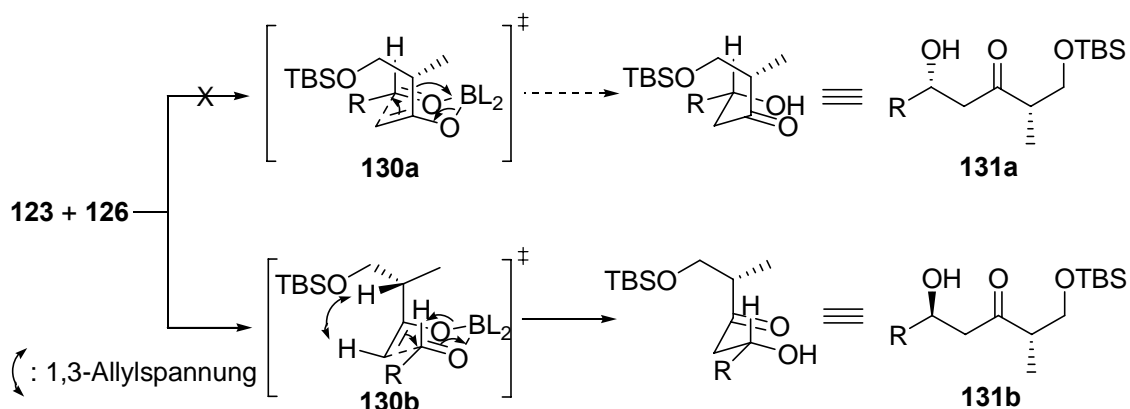
Durch den Einfluß der geschützten  $\beta$ -Hydroxyfunktion des Methylketons sollte es möglich sein, in einer entsprechenden Aldolreaktion die gewünschte 1,3-*anti* Stellung der neu generierten Alkoholfunktion an C-18 zur bereits vorhandenen und als TBS-Ether geschützten

Hydroxylfunktion an C-16 zu erreichen. Diese Art der Stereinduktion wurde von Paterson *et al.*<sup>[94]</sup> entwickelt und bereits in der Totalsynthese von Naturstoffen eingesetzt. In Abbildung 5.5 sind die hypothetischen Übergangszustände für eine Bor vermittelte Aldolreaktion des Aldehyds **123** mit Methylketon **94** dargestellt. Vermutlich koordiniert das Sauerstoffatom des PMB-Ethers unter Ausbildung eines weiteren sechsgliedrigen Ringes an das Bor-Atom, wodurch im Übergangszustand eine sehr starre Anordnung herbeigeführt wird.



**Abbildung 5.5** Postulierte Übergangszustände der Aldolreaktion mit Methylketon **126**.

Bei genauerer Betrachtung der beiden möglichen Übergangszustände **128a** und **128b** wird deutlich, dass Übergangszustand **128a** bevorzugt durchlaufen werden sollte, da in **128b** durch den Methylsubstituenten des Ketons **94** auf Grund der 1,3-Allylspannung eine größere sterische Wechselwirkung mit dem Wasserstoffatom des Aldehyds zu erwarten ist. Der nucleophile Angriff sollte also bevorzugt auf der *Re*-Seite des Carbonylkohlenstoffs stattfinden, was zur Bildung der 1,4-*syn* Verbindung **129a** als Hauptprodukt führt.

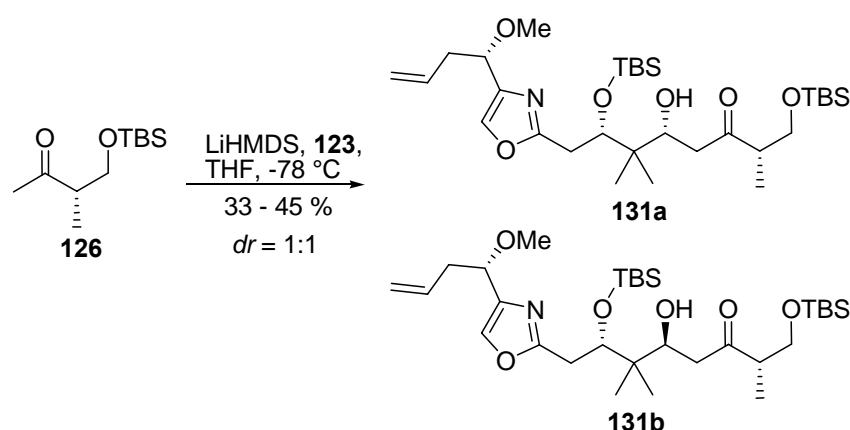


**Abbildung 5.6** Postulierte Übergangszustände der Aldolreaktion mit Methylketon **127**.

Bei Verwendung des Ketons **126** in einer analogen Aldolreaktion wird hingegen, wie Abbildung 5.6 zeigt, die bevorzugte Bildung des 1,4-*anti* Aldolproduktes erwartet. Bei Verwendung der räumlich sehr großen TBS-Schutzgruppe, sollte der sterische Einfluss so groß sein, dass es nicht zu einer weiteren Koordination mit dem Bor-Atom kommt und die



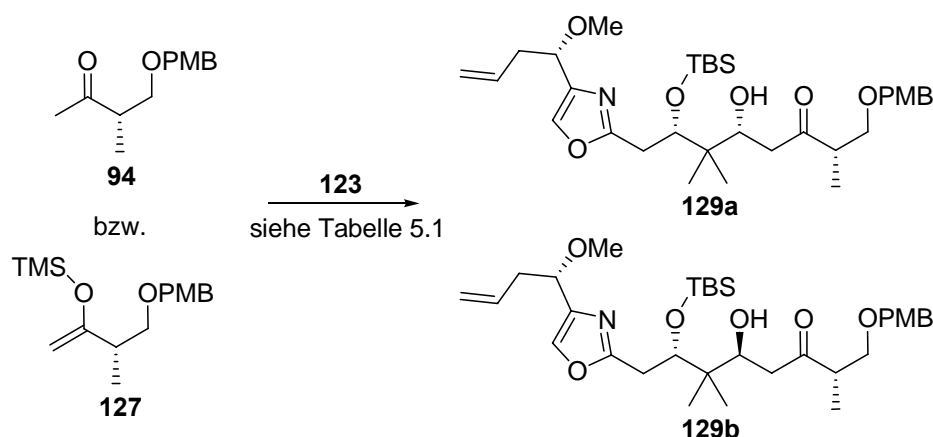
Bildung des zweiten sechsgliedrigen Ringes ausbleibt. Auf Grund der höheren Flexibilität des Übergangszustandes wird sich der große TBS-Substituent so anordnen, dass die geringste 1,3-Allylspannung zu erwarten ist. Bei erneuter Betrachtung des Methylsubstituenten des verwendeten Ketons wird deutlich, dass in diesem Fall der Übergangszustand **130b** bevorzugt durchlaufen werden sollte, da hier im Vergleich zu **130a** keine sterische Hinderung mit dem Wasserstoffatom des Aldehyds zu erwarten ist. Der nucleophile Angriff sollte daher von der *Si*-Seite des Aldehyds erfolgen, was zur Bildung des gewünschten 1,4-*anti* Aldolproduktes **131b** führt. Um die Koordinationsmöglichkeit der Etherfunktionalität des Ketones weiter einzuschränken ist es außerdem denkbar, anstelle einer Bor-Aldolreaktion eine Lithium-Aldolreaktion zu verwenden, da Lithium über eine geringere Koordinationsfähigkeit verfügt. Auf Grund der vorangegangenen Überlegungen sollten Aldehyd **123** und Methylketon **126** miteinander in einer Lithium vermittelten Aldolreaktion zum gewünschten Produkt **131b** verknüpft werden. Beim Einsatz von LiHMDS als agierende Base zeigte sich nach Bestimmung des Integrationsverhältnisses im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum des Produktgemisches, dass lediglich ein Diastereomerengemisch im Verhältnis von 1:1 erhalten wird (Schema 5.7). Dieses Ergebnis wurde durch Analyse mittels HPLC-MS bestätigt. Da es, auch nach ausgiebigen Tests zur Ermittlung eines geeigneten Laufmittels, nicht möglich war die beiden Diastereomere durch präparative HPLC (sowohl auf Normal-Phase als auch auf Inverser-Phase) voneinander zu trennen und dieses Vorhaben zusätzlich durch die nur sehr geringe UV-Aktivität der Produktmischung erheblich erschwert wurde und die beschriebene Aldolreaktion nur sehr geringe Ausbeuten lieferte, wurde im Folgenden dazu übergegangen die entsprechende Aldolreaktion mit Methylketon **94** zu untersuchen.



**Schema 5.7** Lithium vermittelte Aldolreaktion zwischen Aldehyd **123** und Keton **126**.

Von Vorteil sollte, für eine sich anschließende Trennung mittels HPLC, in diesem Fall die zu erwartende höhere UV-Aktivität der Produkte **129a** und **129b** sein, welche auf dem aromatischen System der PMB-Schutzgruppe beruht. Erste Versuche unter identischen

Bedingungen, wie sie für die analoge Aldolreaktion mit Methylketon **126** (Schema 5.7) durchgeführt wurden, lieferten mit 65-83 % weitaus höhere Ausbeuten. Auch die präparative Trennung mittels HPLC erwies sich als deutlich einfacherer, da die Produkte, wie erwartet, eine sehr viel höhere UV-Aktivität aufwiesen und die Peaks der beiden Diastereomere **129a** und **129b** (Schema 5.8) bei geeigneter Laufmittelwahl (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 96:4) fast vollständig voneinander getrennt vorlagen.



**Schema 5.8** Studien zur Aldolreaktion zwischen Aldehyd **123** und Keton **94** (bzw. Enolat **127**).

Allerdings zeigte sich, dass sich entsprechend unserer Annahme (siehe Abbildung 5.5), durch den Einfluss der PMB-Etherfunktion, das 1,4-*syn*-Aldolprodukt **129a** in einem Diastereomerenverhältnis von 2.4:1 als Hauptprodukt bildete (zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von **129a** und **129b** siehe Kapitel 5.2.3). Die Verwendung von anderen Alkalimetallen (in Form von NaHMDS und KHMDS) bei der Enolatbildung lieferte vergleichbare Selektivitäten bei geringeren Ausbeuten (Tabelle 5.1). Durch eine Mukaiyama Aldolreaktion mit dem entsprechenden TMS-Enolat **127** konnte eine minimale Verbesserung der Diastereoselektivität auf 2.2:1 zugunsten des *anti*-Aldolproduktes **129b** erreicht werden.

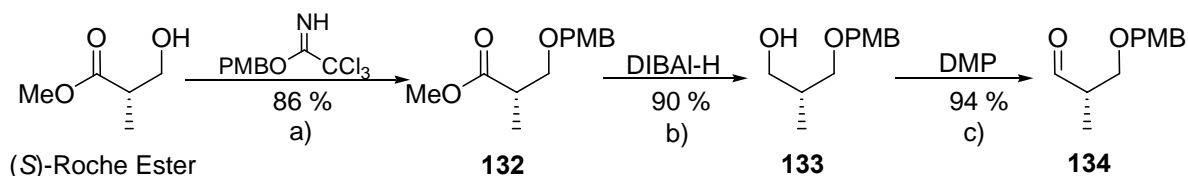
**Tabelle 5.1** Screening der Reaktionsbedingungen der Aldolreaktion mit Keton **94**.

Reaktion	Reagenz	Bedingungen	<i>ds</i> ( <b>129a</b> : <b>129b</b> )	Ausbeute
1	LiHMDS	a	2.4:1	65-83 %
2	NaHMDS	b	2.4:1	58 %
3	KHMDS	c	2.6:1	43 %
4	<b>127</b> , BF <sub>3</sub>	d	2.2:1	< 10 %
5	(+)-DIPCl	e	1:1	59 %

Reaktionsbedingungen: a) 1. **94**, LiHMDS (1.2 eq.), THF, -78 °C, 30 min; 2. **123**, THF, 1 min, 65-83 %; b) 1. **94**, NaHMDS (1.2 eq.), THF, -78 °C, 30 min; 2. **123**, THF, 1 min, 58 %; c) 1. **94**, KHMDS (1.2 eq.), THF, -78 °C, 30 min; 2. **123**, THF, 1 min, 43 %; d) **123**, **127** (1.1 eq.), BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.1 eq.), -78 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 h, 3-8 %; e) 1. **94**, (+)-DIPCl (2.5 eq.), Et<sub>3</sub>N (4.2 eq.), Et<sub>2</sub>O, -78 °C; 2. **123**, Et<sub>2</sub>O, 3 h, -78 °C, 59 %.

Die Ausbeuten lagen hierbei allerdings in einem Bereich von  $< 10\%$ . Die geringen Ausbeuten lassen sich dadurch erklären, dass sich bereits ein relativ großer Teil des TMS-Enolats zersetzt hatte. Da sich aber, wie bereits erwähnt, auch hier nur eine geringe Verbesserung der Diastereoselektivität ergab, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt. Das beste Ergebnis und damit eine Diastereoselektivität von 1:1 wurde durch Einsatz des chiralen Reagenz (+)-DIPCl erreicht. Die Ausbeute lag allerdings mit  $59\%$  auch hier deutlich unter der der analogen Lithium vermittelten Reaktion. Da diese Reaktion aber durch die höhere Selektivität das gewünschte *anti*-Aldolprodukt **129b** dennoch in höheren Ausbeuten liefert, wurde diese Methode für die weitere Synthese des Oxazolbausteins **90** verwendet.

Für den alternativen Aufbau des Bausteins **90** ausgehend von Methylketon **125** wurde zunächst der entsprechende Aldehyd **134** benötigt. Dieser wurde ausgehend von (*S*)-Roche-Ester dargestellt. Die freie Hydroxylfunktion wurde als PMB-Ether geschützt, indem der Roche-Ester mit dem Trichloracetimidat des PMBOH und katalytischen Mengen CSA als Protonenquelle umgesetzt wurde. Anschließend erfolgte die Reduktion des Esters zum primären Alkohol **133**. Eine direkte Reduktion zum Aldehyd **134**, wie in der Literatur<sup>[95]</sup> beschrieben, war nicht möglich, da auch bei tiefen Temperaturen eine erhebliche Überreduktion zum Alkohol stattfand. Deshalb wurde Alkohol **133** im Anschluss mit DMP zum gewünschten Aldehyd **134** oxidiert (Schema 5.9).

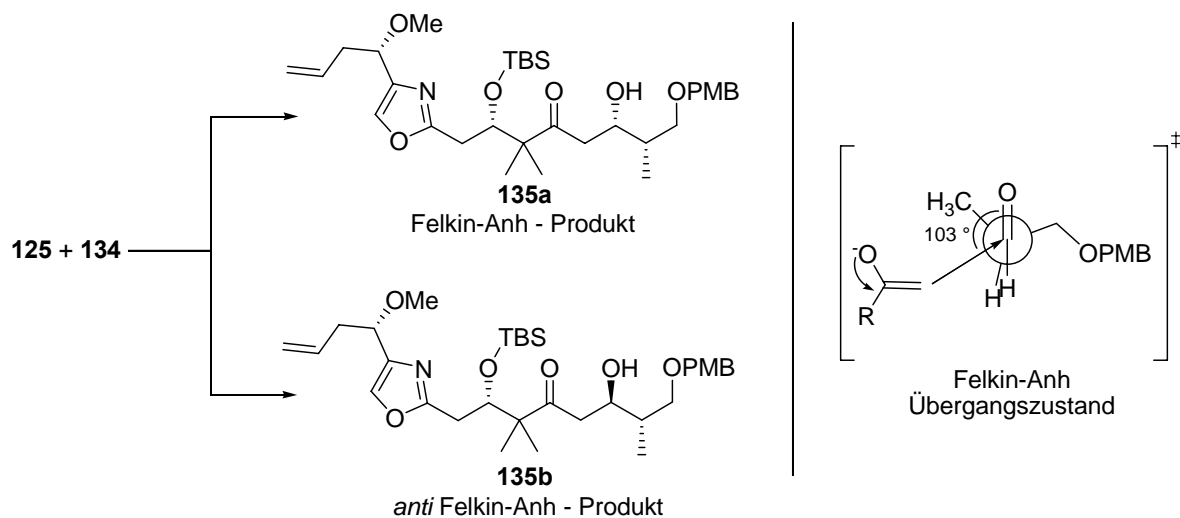


**Schema 5.9** Synthese des Aldehyds **134**.

Reaktionsbedingungen: a) PMBOC(NH)CCl<sub>3</sub> (1 eq.), CSA (0.04 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 h, RT, 86 %; b) DIBAL-H (3 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 1 h, 90 %; c) DMP (1.3 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h, 94 %.

Da sich dieser als, auch bei Lagerung im Gefrierfach unter Argon, als konfigurativ instabil erwies, wurde der Aldehyd direkt in der entsprechenden Aldolreaktion umgesetzt, um eine Epimerisierung zu vermeiden. Nach Felkin-Anh sollte diese Reaktion das gewünschte Diastereomer **135a** als Hauptprodukt liefern, da der Angriff des Enolats des Methylketons **125** bevorzugt von der *Re*-Seite des Aldehyds stattfinden sollte. Der postulierte Felkin-Anh Übergangszustand ist in Schema 5.10 dargestellt. Die nachfolgende Analyse, durch Integration der jeweiligen Signale im <sup>1</sup>H-NMR und Vergleich der Integralintensitäten zeigte

jedoch, dass die beiden Diastereomere ohne erkennbare Selektivität gebildet werden. Es ergab sich demnach ein Diastereomerenverhältnis von 1:1.



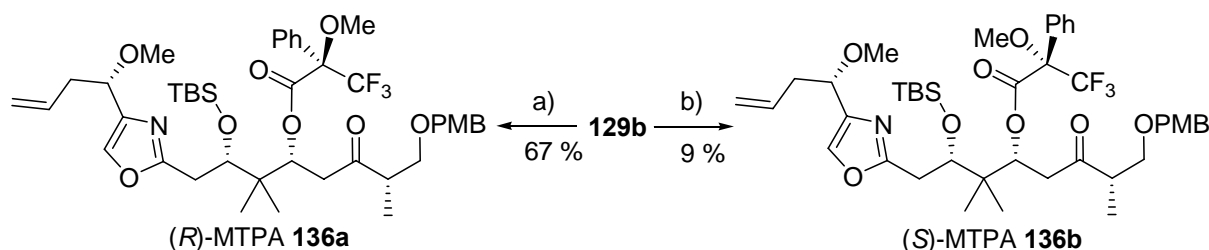
**Schema 5.10** Produktbildung der beiden Aldolprodukte **135a** und **135b** nach Felkin-Anh.

Weiterhin war es auch in diesem Fall nicht möglich die beiden Diastereomere **135a** und **135b** durch Säulenchromatographie oder präparative HPLC voneinander zu trennen. Es konnte lediglich eine Antrennung erreicht werden, um geringe Mengen der beiden diastereomerenreinen Verbindungen zu erhalten, um die absolute Konfiguration zu bestimmen. Da auch die Synthese des Bausteins **90** ausgehend von **135a** im Vergleich zu **129b** einen wesentlich höheren Aufwand bedeuten würde (es wären diverse Schutzgruppenoperationen nötig, um nach Reduktion der verbliebenen Ketonfunktion selektiv den gewünschten Methylester zu erzeugen), wurde dieser Syntheseansatz nicht weiter verfolgt.

#### 5.2.4 Bestimmung der absoluten Konfiguration der Aldolprodukte

Um die absolute Konfiguration und der Aldolprodukte **129a** und **129b** und damit die Diastereoselektivitäten der Aldolreaktionen zwischen Methylketon **127** und Aldehyd **123** bestimmen zu können, sollten die beiden Diastereomere **136a** und **136b** ausgehend von **129b** mit (*R*)-Mosher-Säure bzw. (*S*)-Mosher-Säure synthetisiert werden.<sup>[42, 43]</sup> Während sich **129b** in kurzer Zeit (~ 1 h) vollständig zum *R*-konfigurierten Mosher-Ester **136a** umsetzte, wurde auch nach sehr langer Reaktionszeit (~ 3 d) nur ein minimaler Umsatz zum analogen *S*-konfigurierten Ester **136b** beobachtet. Auf Grund des hohen sterischen Anspruchs des Aldolproduktes **129b** findet demnach eine zu hohe sterische Wechselwirkung mit der eingesetzten *S*-Mosher-Säure statt, um eine effiziente Synthese zu ermöglichen. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration des sekundären Alkohols war also auf diese Weise

nicht möglich, da nur sehr geringe und verunreinigte Mengen von Verbindung **136b** erhalten werden konnten.

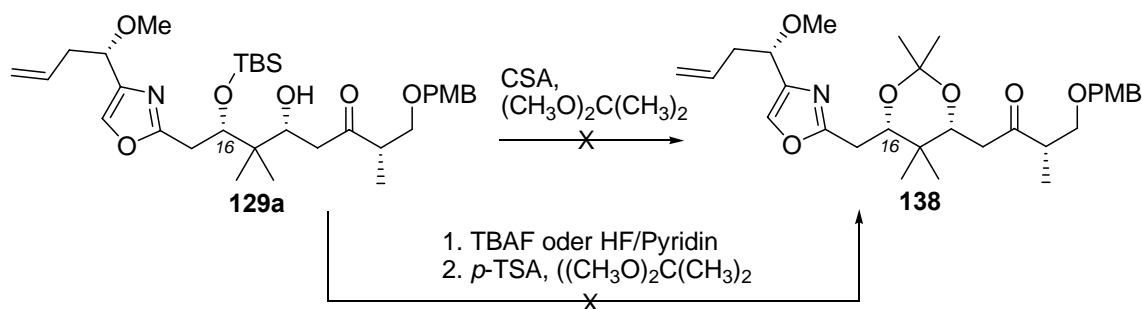


### Schema 5.11 Synthese der Mosher-Ester **136a** und **136b**.

Reaktionsbedingungen: a) (*R*)-MTPA (4 eq.), DMAP (4 eq.),  $\text{NEt}_3$  (4 eq.), 2,4,6-Trichlorbenzylchlorid (4 eq.), Toluol, 10 min bei 0 °C, dann 3 h bei RT, 67 %; b) (*S*)-MTPA (4 eq.), DMAP (4 eq.),  $\text{NEt}_3$  (4 eq.), 2,4,6-Trichlorbenzylchlorid (4 eq.), Toluol, 10 min bei 0 °C, dann 2 d bei RT, 9 %;

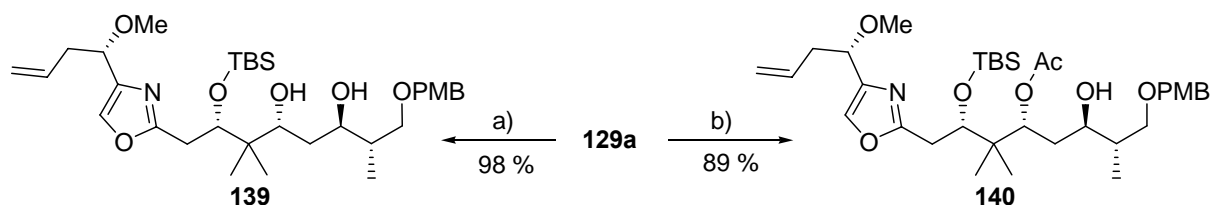
Außerdem ist eine freie Beweglichkeit des Moshersäuresubstituenten unbedingt erforderlich, damit sich die Vorzugskonformation ( $\text{CF}_3$ , Carboxyl und  $\text{H-COH}$  befinden sich in einer Ebene) einstellen kann. Ist dies nicht der Fall, so ist eine verlässliche Bestimmung der Konfiguration mit dieser Methode nicht möglich. Es musste also eine andere Methode zur Konfigurationsbestimmung gefunden werden. Alternativ lässt sich die Stereochemie der freien Hydroxylgruppe von Verbindung **129a** durch Entfernen der TBS-Schutzgruppe und Aufbau des Acetonids **138** aus dem resultierenden 1,3-Diol bestimmen.<sup>[96]</sup> Diese Methode beruht darauf, dass *syn*-1,3-Diol Acetonide in einer Sesselkonformation vorliegen. Die beiden Alkylsubstituenten befinden sich daher in äquatorialer Position. Im Gegensatz dazu liegen von *anti*-1,3-Diolen abgeleitete Acetonide in einer Twist Konformation vor, um die 1,3-diaxiale Wechselwirkung, welche bei der entsprechenden Sesselkonformation auftreten würde, zu verhindern.<sup>[97]</sup> Anhand der chemischen Verschiebungen der beiden Methylgruppen im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum des jeweiligen Acetonids (die Signale für 1,3-*anti*-Diol Acetonide weisen eine chemische Verschiebung von ~ 25 ppm auf; bei den entsprechenden 1,3-*syn*-Diolen lassen sich die Signale bei ~ 20 ppm und ~30 ppm finden) lässt sich die vorliegende Konformation und somit die relative Stereochemie des 1,3-Diols bestimmen.<sup>[98]</sup> Da die absolute Konfiguration der Hydroxylgruppe an C-16 bereits bekannt ist, lässt sich dementsprechend in unserem Fall durch Bestimmung der relativen Konfiguration auch die absolute Stereochemie bestimmen. Allerdings war der Zugang zum Acetonid **138** ausgehend von Verbindung **129a** weder durch eine zweistufige Enschützungs-/Schützungssequenz noch durch eine entsprechende einstufige Sequenz mit CSA und 2,2-Dimethoxypropan möglich. Die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe war zwar sowohl mit TBAF als auch mit CSA möglich, es wurden aber, wie eine Analyse mit HPLC-MS zeigte, nur die entsprechenden Eliminierungsprodukte erhalten. Die beobachteten Eliminierungen ist stark begünstigt, da

sowohl durch Ausbildung einer Doppelbindung zwischen C-15 und C-16 und auch zwischen C-18 und C-19 ein durch Konjugation stabilisiertes System entsteht.



**Schema 5.12** Versuche zur Synthese des Acetonids **138**.

In einer dritten Variante zur Bestimmung der Stereochemie sollte die Ketonfunktion von Verbindung **129a** durch eine 1,3-*anti* selektive Reduktion in den entsprechenden Alkohol überführt werden. Durch wasserfreie Umsetzung mit DDQ sollte dann aus dem PMB-Ether ein entsprechendes cyclisches PMP-Acetal gebildet werden.<sup>[99]</sup> Durch Analyse der sich ergebenden Kopplungskonstanten im <sup>1</sup>H-NMR und der Analyse von 2-D Spektren, wie ROESY und COSY sollte es dann möglich sein die absolute Konfiguration des Alkohols an C-20 zu bestimmen und damit auch die Konfiguration an C-18 zu erhalten.<sup>[100]</sup>

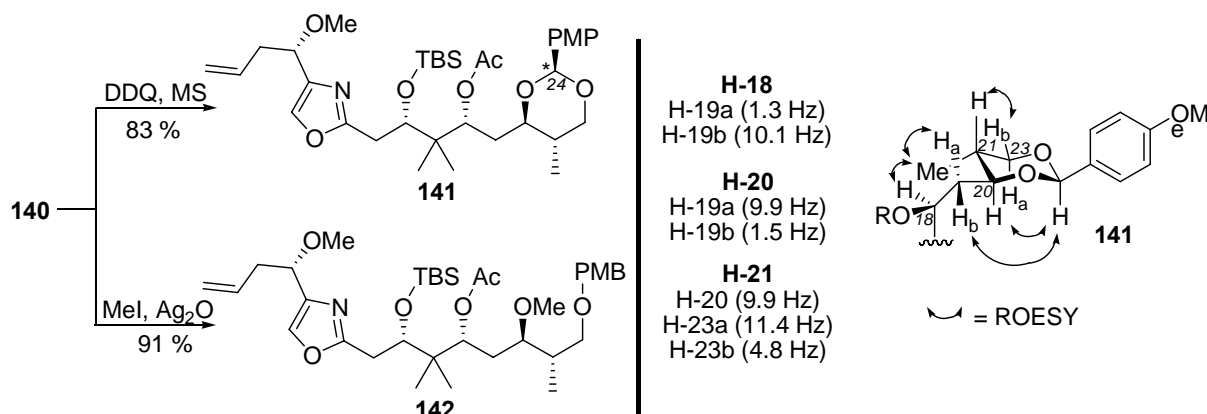


**Schema 5.13** 1,3-*anti* selektive Reduktion von Aldolprodukt **129a** nach Saksena bzw. Tishchenko.

Reaktionsbedingungen: a) 1. **129a**, CH<sub>3</sub>CN/THF (2.5:1), -40 °C, 15 min, 2. (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub> (4.7 eq.), AcOH/CH<sub>3</sub>CN (1:1), -22 °C, 2d, 98 %; b) 1. Acetaldehyd (20 eq.), SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF, 1.5 eq.), THF, -10 °C, 15 min; 2. **129a**, -40 °C, 10 min, dann -22 °C, 18 h, 89 %.

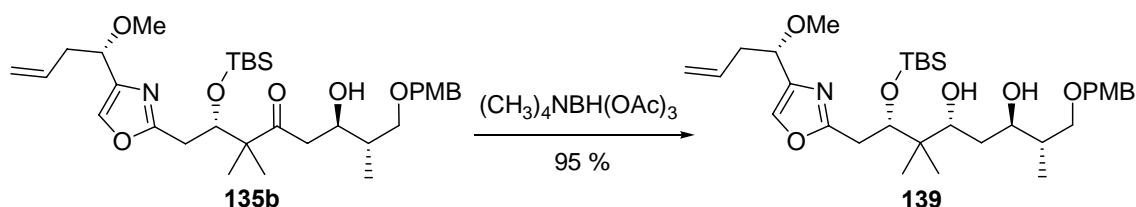
Die 1,3 *anti* selektive Reduktion von **129a** wurde nach den Methoden von Evans-Saksena<sup>[101]</sup> und Tishchenko<sup>[102]</sup> durchgeführt, wobei in beiden Fällen die entsprechenden Produkte **139** und **140** (Schema 5.13) in sehr guten Ausbeuten und Selektivitäten erhalten wurden. Die Reduktion nach Tishchenko bietet zudem den Vorteil, dass die C-18 Hydroxylfunktion bereits acetyliert vorliegt und damit aus Verbindung **140** direkt der entsprechende Methylether **142** erhalten werden kann. Die Methylierung brauchte mit 3 d zwar relativ lange Reaktionszeiten, die gewünschte Verbindung **142** wurde aber dennoch in einer Ausbeute von 91 % erhalten.

Eine Wanderung der Acetylenschutzgruppe wurde nicht beobachtet. Für das entsprechende PMP-Acetal wurden zwei diastereomere Verbindungen im Verhältnis 1:3 gefunden.



**Schema 5.14** Bestimmung der absoluten Konfiguration des *S*-Epimers von **141** durch COSY und ROESY NMR Spektroskopie.

Diese Diastereomerenverteilung ergibt sich daraus, dass während der Cyclisierung zu Verbindung **141** zum einen im Hauptprodukt die *R*-Konfiguration für die PMP-Gruppe und im Nebenprodukt die *S*-Konfiguration gebildet wird. Die bevorzugte Bildung des *R*-konfigurierten Produktes lässt sich dadurch erklären, dass die PMP-Gruppe bei vorliegender *R*-Konfiguration in der sesselförmigen Sechsringskonformation zusammen mit der Methylgruppe an C-21 eine äquatoriale Stellung einnimmt (Schema 5.14). Beim Vorliegen der *S*-Konfiguration müsste einer der beiden Substituenten eine axiale Stellung einnehmen, was einen höheren sterischen Anspruch bedeutet. Durch Zuordnung der Protonensignale im <sup>1</sup>H-NMR und Bestimmung der Kopplungskonstanten durch zweidimensionale NMR-Techniken (COSY, ROESY) wurde die absolute Konfiguration des Hauptdiastereomers **141** ermittelt (Schema 5.14). Somit ergab sich auch die Konfiguration der beiden Verbindungen **140** und **129a**.



**Schema 5.15** Evans-Saksena Reduktion zur Ermittlung der absoluten Konfiguration von Aldolprodukt **135b**.

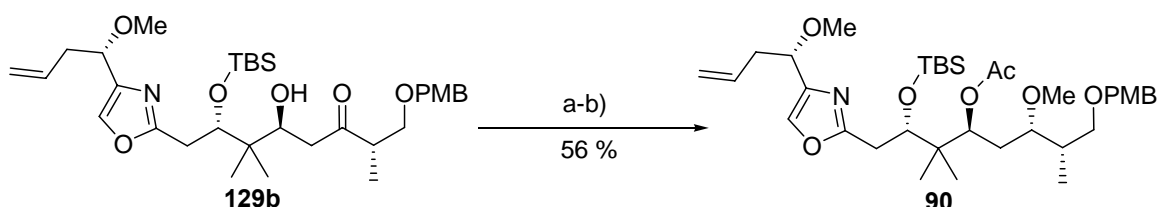
Reaktionsbedingungen: 1. **135b**, CH<sub>3</sub>CN/THF (2.5:1), -40 °C, 15 min, 2. (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub> (4.7 eq.), AcOH/CH<sub>3</sub>CN (1:1), -22 °C, 2d, 95 %.

Es zeigte sich, dass entsprechend der vorher getroffenen Annahme bei der Aldolreaktion zwischen Methylketon **94** und Aldehyd **123** bevorzugt Verbindung **129a** gebildet wird. Durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen lässt sich dennoch ein Diastereomerenverhältnis von

1:1 für die Verbindungen **129a** und **129b** erreichen (Kapitel 5.2.2). Um auch die Stereochemie des Aldolproduktes **135b** bestimmen zu können, wurde dieses ebenfalls nach Evans-Saksena in das entsprechende *anti* 1,3-Diol überführt. Durch Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR Spektren und Mischungsexperimenten konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem gebildeten Produkt um Verbindung **139** handelt, womit rückwirkend die absolute Konfiguration des Aldolproduktes **135b** ebenfalls bestimmt werden konnte (Schema 5.15).

### 5.2.5 Abschluss der Synthese des Oxazolbausteins **90**

Um die Synthese des Oxazolbausteins **90** abzuschließen, wurde Aldolprodukt **129b** in analoger Weise wie Verbindung **129a** (Schema 5.13) zunächst unter den Bedingungen nach Tishchenko 1,3-*anti* selektiv reduziert. Da die Hydroxyfunktion an C-18 unter diesen Reaktionsbedingungen acetyliert wird, konnte die freie Alkoholfunktion an C-20 unter Einsatz von MeI und Ag<sub>2</sub>O direkt in den entsprechenden Methylester und somit in den Baustein **90** überführt werden (Schema 5.16). Es zeigte sich, dass im Vergleich zur Synthese des Methylesters **142** längere Reaktionszeiten nötig sind und geringere Ausbeuten (78 %) erhalten werden. Vermutlich wird der Aufbau des Methylethers durch den sterischen Einfluss der Nachbarsubstituenten erschwert. Es ergibt sich für die Darstellung des Oxazolbausteins eine Gesamtausbeute von 3 % über 17 Stufen.



**Schema 5.16** Abschluss der Synthese des Oxazolbausteins **90**.

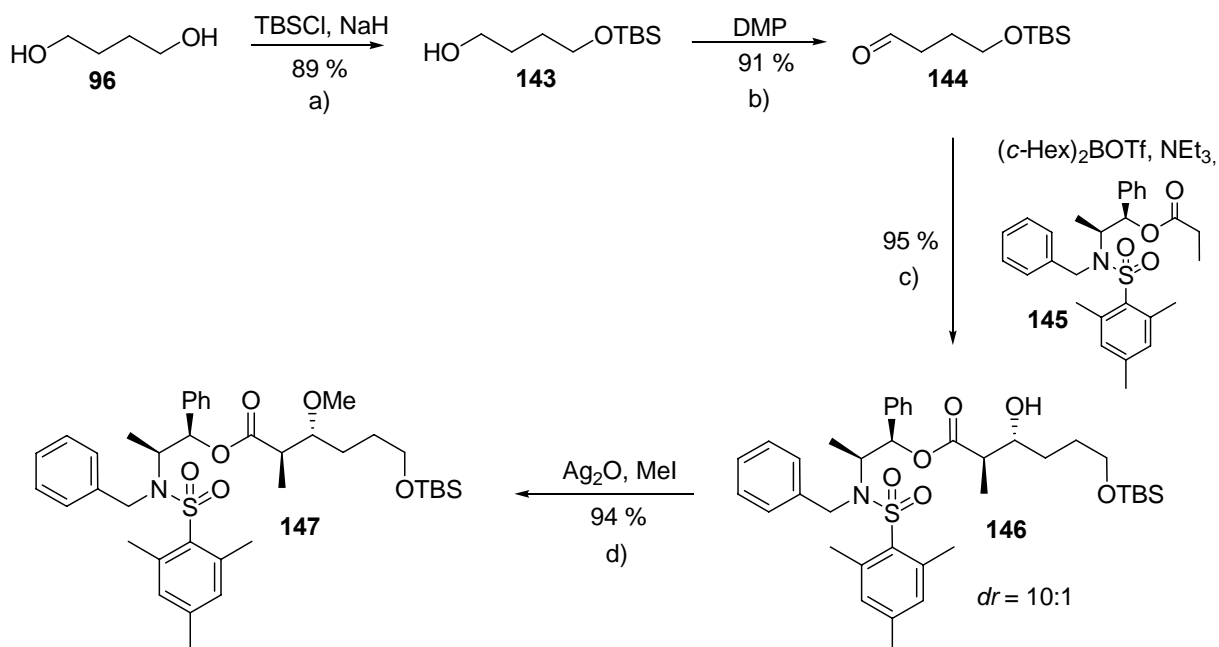
Reaktionsbedingungen: 1. ) a) 1. Acetaldehyd (20 eq.), SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF, 1.5 eq.), THF, -10 °C, 15 min; 2. **129a**, -40 °C, 10 min, dann -22 °C, 18 h, 67 %; b) MeI/Et<sub>2</sub>O (1:5), Ag<sub>2</sub>O (10 eq.), MS 3 Å, 4 d, 83 %.

### 5.3 Synthese des Seitenkettenfragmentes **92**

Um die Seitenkette des Rhizopodins aufzubauen, wurde im ersten Schritt 1,4-Butandiol **96** mit NaH und TBSCl umgesetzt, um den einfach geschützten TBS-Ether **143** zu erhalten. Neben der gewünschten Verbindung, welche in 89 % Ausbeute erhalten wurde, wurden außerdem 5 % des entsprechenden zweifach geschützten Diols isoliert. Nach Oxidation mit Dess-Martin Periodinan zum Aldehyd **144**, wurde dieser unter Masamune Bedingungen<sup>[103]</sup>



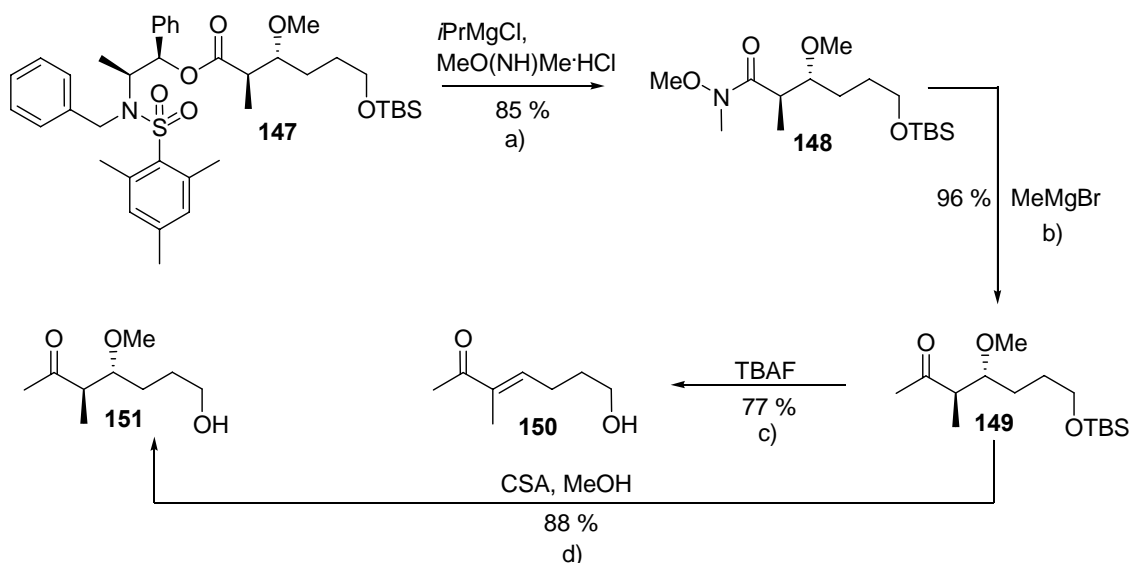
mit dem von Ephidrin abgeleiteten Auxiliar **145** in einer Aldolreaktion umgesetzt und lieferte das literaturbekannte *anti*-Aldolprodukt **146** in 95 % Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 10:1. Eine anschließende Methylierung mit  $\text{Ag}_2\text{O}$  und MeI ergab den Methylether **147** in 94 % Ausbeute (Schema 5.17).



**Schema 5.17** Synthese des *anti*-Aldolproduktes **147** nach Masamune.

Reaktionsbedingungen: a) **96** (1.4 eq.), NaH (1 eq.), TBSCl (1 eq.), THF, 2 h, RT, 89 %; b) DMP (1.2 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 30 min, 91 %; c) 1. **145** (1 eq.),  $\text{NEt}_3$  (2.5 eq.),  $(c\text{-Hex})_2\text{BOTf}$  (2.2 eq.),  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h; 2. **144**, 1 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , dann 2 h bei RT, 95 %, *dr* = 10:1; d) MeI (50 eq.),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (10 eq.),  $\text{Et}_2\text{O}$ , RT, 1 d, 94 %.

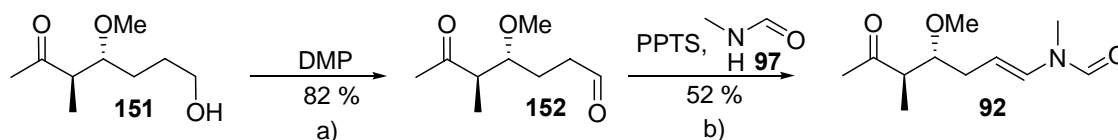
Nach Aktivierung der Esterfunktion mit *i*PrMgCl und Umsetzung mit *N*-Methoxymethylamin wurde das Masamune-Auxiliar abgespalten und das Weinrebamid **148** erhalten.<sup>[104]</sup> Dieses konnte durch Addition von MeMgBr direkt in das entsprechende Methylketon **149** überführt werden. Die nachfolgende Abspaltung des TBS-Ethers führte unter Standardbedingungen mit TBAF neben der erwünschten Entschützung zur Eliminierung des Methoxysubstituenten und zur Ausbildung der zur Ketonfunktion konjugierten Doppelbindung. Auch eine gepufferte Variante unter Zusatz von  $\text{NaHCO}_3$  lieferte das gezeigte Alken **150**. Da diese Methode auf Grund der Labilität der Methoxyfunktion zum Verlust der im Vorfeld aufgebauten Stereozentren führt und die Ausbildung des stabilen Michael-Systems **150** bewirkt, wurde eine mildere Methode benötigt, um die geplante Entschützung selektiv durchzuführen. Von Peng-Fei Li konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass die Entschützung zum primären Alkohol **151** durch CSA in Methanol mit sehr guten Ausbeuten möglich ist (Schema 5.18). Das entsprechende Alken wurde hierbei nur in Spuren gefunden.



**Scheme 5.18** Darstellung des primären Alkohols **151**.

Reaktionsbedingungen: a) MeO(NH)Me·HCl (10 eq.), *i*PrMgCl (20 eq.), THF, -15 °C, 1 h, 85 %; b) MeMgBr (3.2 eq.), THF, 0 °C – RT, 1 h, 96 %; c) TBAF (1.1 eq.), THF, 0 °C, 10 min, 77 %; d) CSA (0.3 eq.), MeOH, RT, 15 min, 88 %.

Um die Synthese der Seitenkette abzuschließen, wurde der erhaltene Alkohol **151** zum Aldehyd **152** oxidiert. Dieser wurde bei 80 °C mit *N*-Methylformamid in Toluol umgesetzt und lieferte durch Kondensation zum entsprechenden *N,N*-Vinyl-Methyl-Formamid<sup>[105]</sup> die Seitenkette **92** mit einer Ausbeute von 52 % (Schema 5.19).



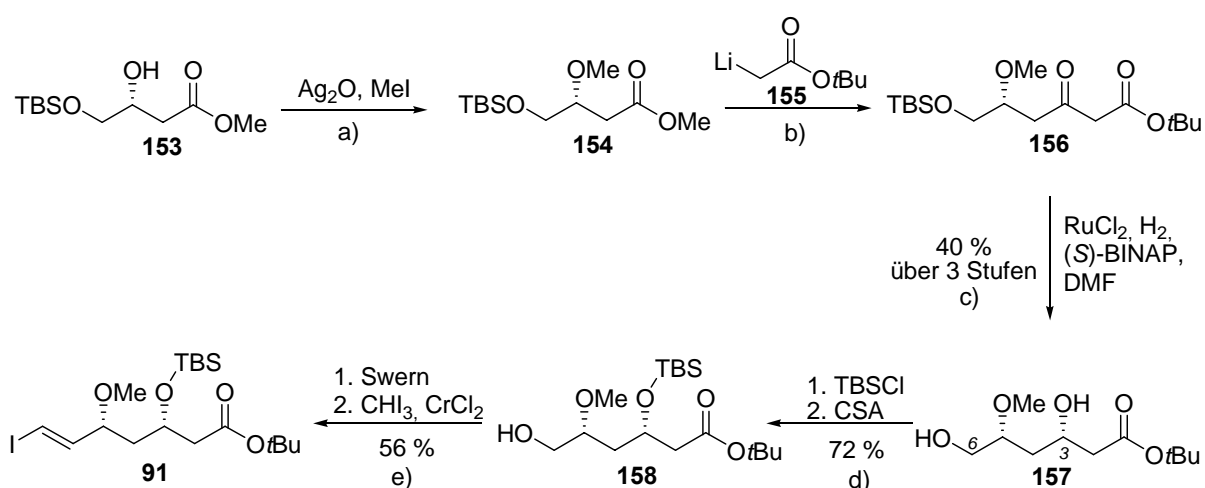
**Scheme 5.19** Abschluss der Synthese des Seitenkettenfragmentes **92**.

Reaktionsbedingungen: a) DMP (1.5 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h, 82 %; b) PPTS (0.5 eq.), **97** (20 eq.), Toluol, 80 °C, MS 3Å, 24 h, 52 %.

Für die Synthese des Seitenkettenfragmentes **92** des Rhizopodins ergibt sich somit eine Gesamtausbeute von 22 % über neun Stufen. Schlüsselschritte sind zum einen eine hochselektive *anti*-Aldolreaktion nach Masamune und zum anderen die Spaltung des TBS-Ethers unter sehr milden Bedingungen mit CSA, welche basenlabile Funktionalitäten, wie die in 3-Position zum Keton befindliche Methoxygruppe toleriert. Die abschließende Einführung des Vinylformamids verläuft mit einer für diese Reaktion typischer Ausbeute von 52 %.

## 5.4 Synthese des Vinyliodids **91** (Peng-Fei Li)

Für die Synthese des Vinyliodids **91**, welche von Peng-Fei Li durchgeführt wurde, wurde zunächst ausgehend von D-Malonsäure der literaturbekannte Methylester **153** hergestellt.<sup>[106]</sup> Dieser wurde nach anschließender Methylierung zum Methylether **154** durch eine Claisenkondensation mit dem Enolat **155** in den  $\beta$ -Ketoester **156** überführt (Schema 5.20). Eine nachfolgende hochdiastereoselektive Ruthenium katalysierte Reduktion nach Noyori mit (*S*)-BINAP lieferte schließlich, unter Verlust der TBS-Schutzgruppe des primären Alkohols an C-6, die gewünschte *S*-konfigurierte sekundäre Hydroxylfunktion an C-3. Das gezeigte 3,6-Diol **157** konnte somit in einer Gesamtausbeute von 40 % über drei Stufen erhalten werden (Schema 5.20).

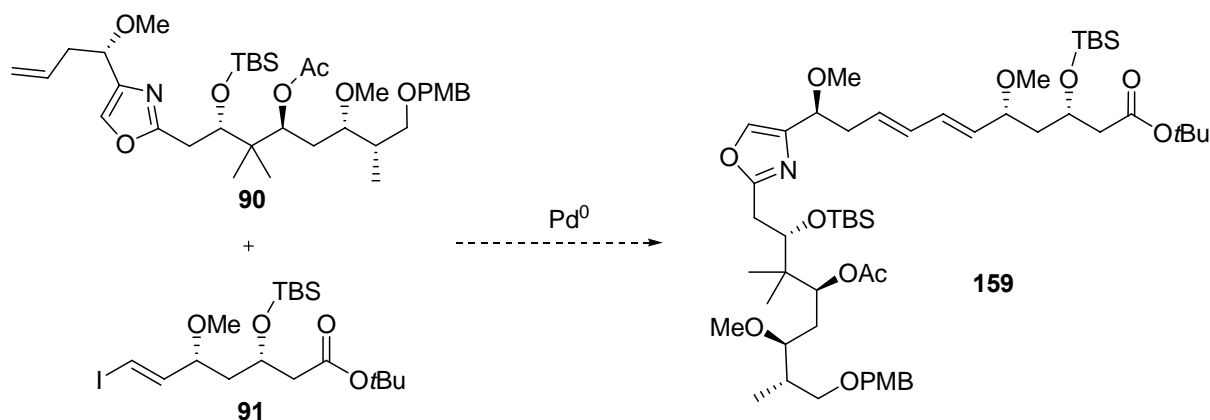


**Schema 5.20** Aufbau des Synthesebausteins **91** (Peng-Fei Li).

Durch eine nachfolgende Disilylierung der beiden freien Alkoholfunktionen mit TBSCl und selektiver Spaltung des primären TBS-Ethers an C-6 mit der bereits für die Synthese der Seitenkette etablierten Methode unter Verwendung von CSA wurde die einfach TBS-geschützte Verbindung **158** erhalten. Nach Überführung der freien Alkoholfunktion in den entsprechenden Aldehyd durch die Swern-Oxidation und Olefinierung zum Vinyliodid nach Takai,<sup>[107]</sup> konnte die Synthese des Bausteins **91**, ausgehend vom Methylester **153**, in einer Gesamtausbeute von 16 % über sieben Stufen abgeschlossen werden.

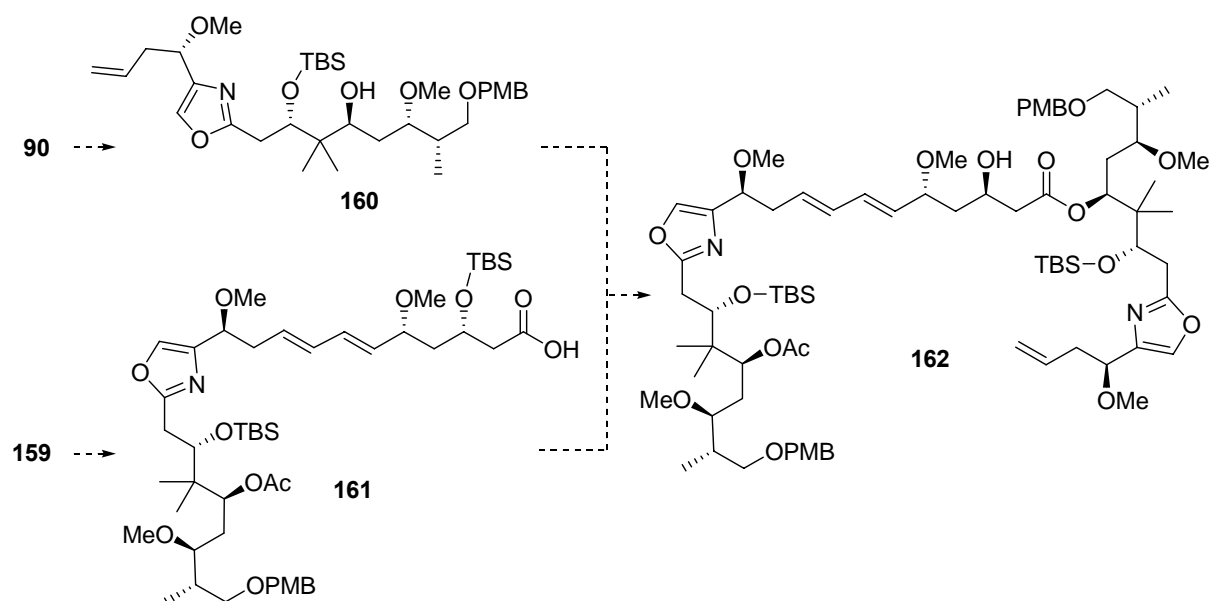
## 5.5 Abschluss der Totalsynthese – ein Ausblick

Da die Synthesen des Oxazolbausteins **90** und des Seitenketten-Fragmentes **92** erfolgreich abgeschlossen werden konnten, und auch die Synthese des Vinyliodids **91** von Peng-Fei Li fertiggestellt ist, liegen alle drei erforderlichen Synthesebausteine für den totalsynthetischen Aufbau des Naturstoffes Rhizopodin **5** vor. Es kann also mit der Verknüpfung der Bausteine begonnen werden. Eine Palladium vermittelte Kreuzkupplung soll Vinyliodid **91** mit dem Alken **90** verknüpfen und das *E,E*-konfigurierte Dien **159** aufbauen (Schema 5.21).



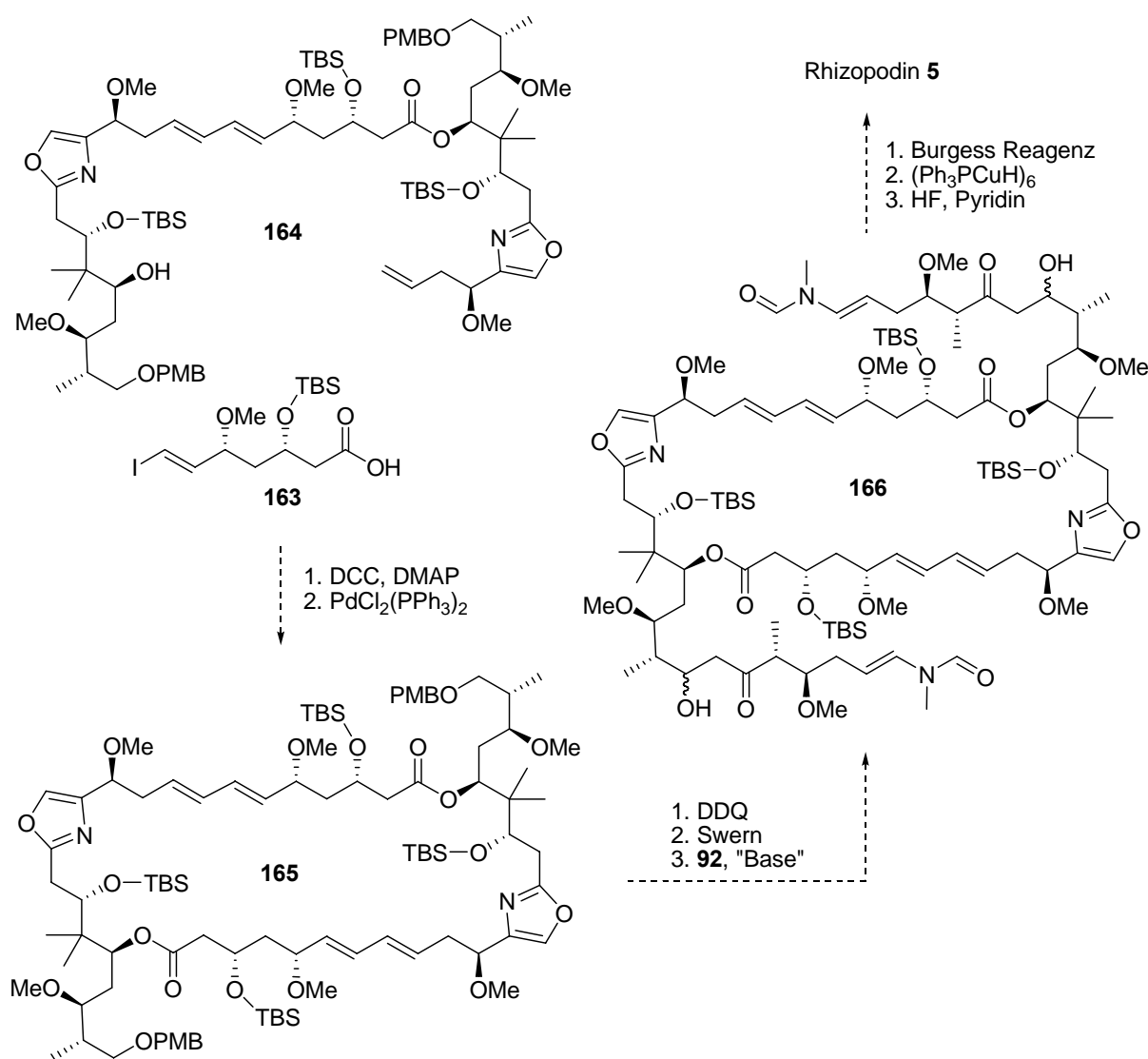
**Schema 5.21** Geplante weitere Route zu Rhizopodin **5** – Teil 1.

Nach Entfernung der Acetylschutzgruppe von Oxazolbaustein **90** und Spaltung des *t*-Butylester von **159**, werden die beiden neuen Verbindungen **160** und **161** erhalten, welche nach einer geeigneten Veresterung (z.B. nach Yamaguchi <sup>[108]</sup>) Verbindung **162** liefern (Schema 5.22) sollten.



**Schema 5.22** Geplante weitere Route zu Rhizopodin **5** – Teil 2.

Nach Spaltung der Esterfunktionen von **91** und Entfernung der Acetylschutzgruppe von Verbindung **162**, werden die entsprechende Carbonsäure **163** und ein sekundärer Alkohol **164** erhalten (Schema 5.23). Diese sollten in einer anschließenden intermolekularen Veresterung, gefolgt von einer intramolekularen Palladium vermittelten Kreuzkupplung den dimeren Cyclus **165** liefern. Nach oxidativer Spaltung der beiden PMB-Etherfunktionen von **165** und Oxidation zum entsprechenden Dialdehyd, kann nach Generierung eines Bor-Enolates aus **92** (z.B. mit  $(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ) durch Einsatz einer Aldolreaktion die Seitenkette **92** zweifach eingeführt werden. Nach Dehydratisierung des  $\beta$ -Hydroxyketons mit dem Burgess Reagenz<sup>[109]</sup> und anschließender 1,4-Reduktion des intermediär gebildeten Enons mit dem Stryker Reagenz,<sup>[110]</sup> sollte nach Entfernung der verbliebenen TBS-Etherfunktionen von Verbindung **166**, durch geeignete Reagenzien, wie z.B. HF/Pyridin die Totalsynthese von Rhizopodin **5** abgeschlossen werden können (Schema 5.23).

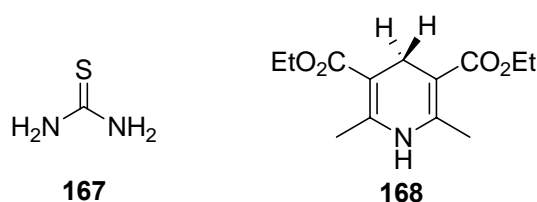


Schema 5.23 Geplante weitere Route zu Rhizopodin **5** – Teil 3.

## 6 Neue Methoden zur direkten reduktiven Aminierung

In vielen biologisch aktiven Naturstoffen und Pharmazeutika stellen chirale Aminstrukturen Schlüsselemente dar und begründen die Aktivität dieser Verbindungen. Daher stellt die Entwicklung neuartiger Methoden für den effizienten Aufbau solcher Strukturen ein wichtiges Forschungsziel im Bereich der medizinischen Chemie und der organischen Synthese dar.<sup>[111]</sup>

Eine der gebräuchlichsten Methoden für die Darstellung von sekundären und tertiären Aminen ist die reduktive Aminierung von Ketonen. Bei dieser Methode wird in einer „Eintopfreaktion“, eine Mischung aus Carbonylverbindung, Amin und Reduktionsmittel miteinander umgesetzt. Viele Varianten dieser Methodik sind bereits bekannt.<sup>[112]</sup>



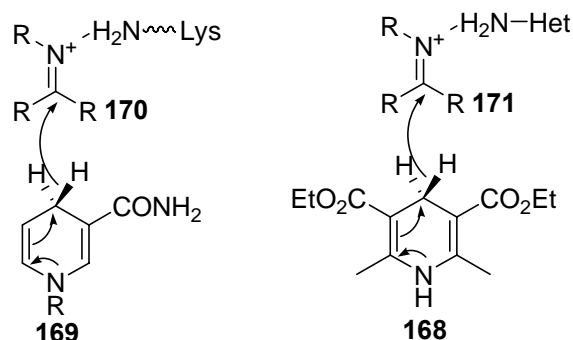
**Abbildung 6.1** Thioharnstoff **167** als Katalysator und Hantzsch Ester **168** als Wasserstoffquelle für die direkte reduktive Aminierung.

Allerdings ist der Einsatz dieser Methoden häufig dadurch begrenzt, dass säurelabile oder hochfunktionalisierte Substrate nicht eingesetzt werden können. Weiterhin ist die Durchführung einer asymmetrischen Variante in vielen Fällen nicht möglich.<sup>[112d, 113]</sup> Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in diesem Zusammenhang an der Entwicklung einer Methode mitzuarbeiten, welche auf der Ausbildung einer Wasserstoffbindung zur Iminaktivierung beruht und somit vollständig säurefrei durchgeführt werden kann. In diesen Reaktionen soll der strukturell einfache und preisgünstige Thioharnstoff **167** als Katalysator fungieren. Als Wasserstoffquelle dient der Hantzsch Ester **168** (Abbildung 6.1).

### 6.1 Prinzip der biomimetische Katalyse

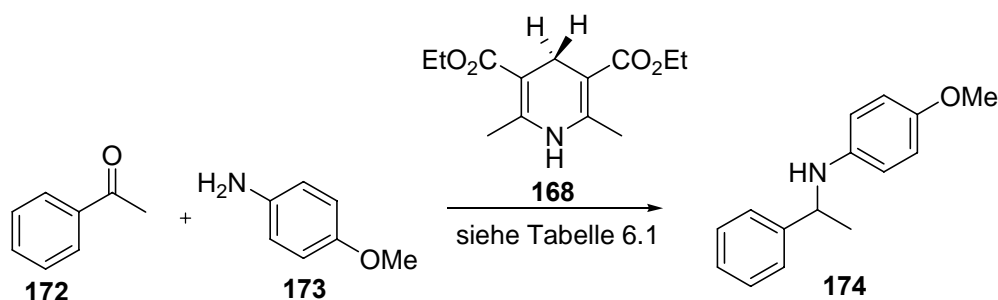
In der Natur werden, von lebenden Organismen, direkte reduktive Aminierungen von Ketonen<sup>[114]</sup> durch Einsatz von Dihydropyridine, wie z.B. NADH **169** und enzymatischen Katalysatoren, erreicht. Hauptmerkmal dieser Aminierung ist die Aktivierung des Imin-Stickoffs durch eine Wasserstoffbindung, wie bei Verbindung **170** dargestellt (Abbildung 6.2). In Analogie zu dem gezeigten Biosyntheseweg, sollte der Aufbau von di- und tri-substituierten Aminen durch ein geeignetes NADH-Äquivalent, wie den Hantzsch Ester **168**, als Reduktionsmittel möglich sein. Zu Beginn unserer Arbeiten waren in der

Literatur nur einige wenige Beispiele bekannt, in denen **168** für die Reduktion von Iminen eingesetzt wird. Häufig werden nur geringe Ausbeuten erhalten und es sind sehr lange Reaktionszeiten erforderlich. Durch die Aktivierung mit Lewis-Säuren konnten die Ausbeuten verbessert und die Reaktionszeiten verkürzt werden.<sup>[114]</sup> Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden chirale Phosphorsäuren als effektive Katalysatoren zur asymmetrischen Reduktion von Ketiminen durch die Gruppen von List, Rueping und MacMillan beschrieben.<sup>[115]</sup>



**Abbildung 6.2** Biomimetisches Konzept zur direkten reduktiven Aminierung.

Dementsprechend sollte sich durch eine Aktivierung eines Imin-Intermediates **171** durch eine Wasserstoffbindung der Prozess der reduktiven Aminierung beschleunigen lassen.



**Schema 6.1** Screening der Reaktionsbedingungen für die direkte reduktive Aminierung.

Um geeignete Reaktionsbedingungen zu ermitteln, wurde in unserem Arbeitskreis zunächst ein Screening anhand der Synthese des sekundären Amins **174** durchgeführt. Hierbei wurde Benzophenon **172** mit äquimolaren Mengen an *p*-Anisidin **173** und Hantzsch Ester **168** umgesetzt (Schema 6.1). Es zeigte sich, dass ohne Zusatz einer katalytischen Spezies, wie Harnstoff oder Thioharnstoff **167**, auch bei sehr langen Reaktionszeiten und hohen Temperaturen nur eine geringe Produktbildung von < 5 % zu beobachten ist. Bei zusätzlicher Gabe von äquimolaren Mengen an Harnstoff oder Thioharnstoff, konnten bei Raumtemperatur Ausbeuten von 36 % bzw. 45 % erreicht werden. Da Thioharnstoff **167** den reduktiven Prozess besser zu katalysieren scheint als Harnstoff, wurde dieser in den weiteren Experimenten als Additiv eingesetzt. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C wurde eine weitere Verbesserung der Ausbeute auf 92 % verzeichnet.

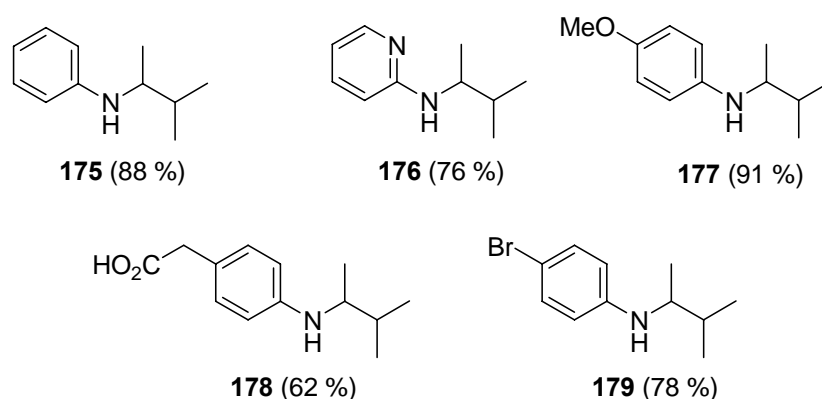
**Tabelle 6.1** Reaktionsbedingungen zur Synthese von **166** durch direkte reduktive Aminierung.

Reaktion	Additiv	Äquivalente (Additiv)	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (174)
1	-	-	RT, Toluol, MS 4 Å	< 5 %
2	Harnstoff	1	RT, Toluol, MS 4 Å	36 %
3	Thioharnstoff	1	RT, Toluol, MS 4 Å	45 %
4	Thioharnstoff	1	50 °C, Toluol, MS 4 Å	92 %
5	Thioharnstoff	0.1	50 °C, Toluol, MS 4 Å	88 %

Die Reduzierung der zugesetzten Menge an **167** auf 0.1 Äquivalente führte lediglich zu einer Verringerung der Ausbeute auf 88 %, was die Möglichkeit des Einsatzes dieser Verbindung als Katalysator bestätigte (Tabelle 6.1).

## 6.2 Bestimmung der Substratbreite (sekundäre Amine)

Um die Anwendbarkeit und die Substratbreite dieser neuartigen Methode zu überprüfen, wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation 3-Methylbutan-2-on mit verschiedenen von Anilin abgeleiteten Derivaten unter den optimierten Bedingungen (Reaktion 5, Tabelle 6.1) umgesetzt, um eine Auswahl von sekundären Aminen zu erhalten. Die hergestellten Produkte, einschließlich der erzielten Ausbeute sind in Abbildung 6.3 dargestellt.<sup>[116]</sup>

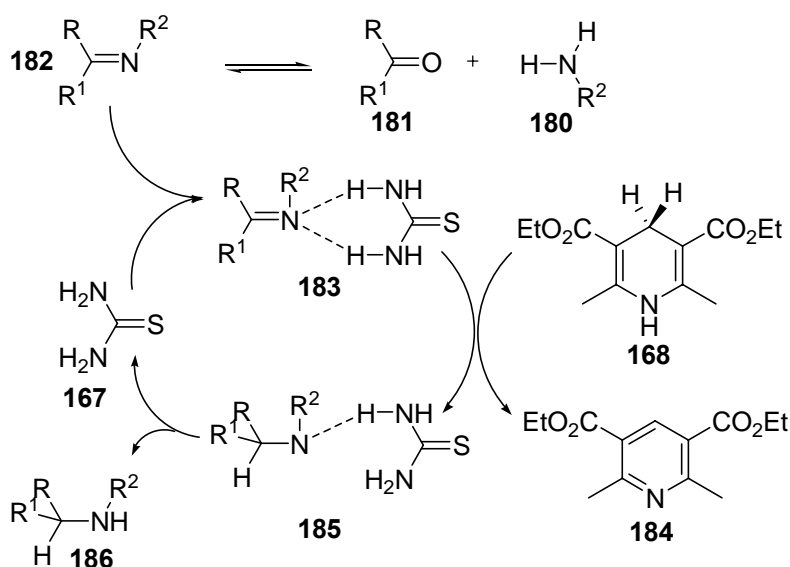
**Abbildung 6.3** Produktpalette der durch reduktive Aminierung erzeugten sekundären Amine.

Es zeigte sich, dass auch der Einsatz von elektronenärmeren primären Aminen möglich ist. Diese reagieren ähnlich effizient zum gewünschten Produkt (**179**), wie *p*-Anisidin. Auch der Einsatz von Heteroaromaten (**176**) ist möglich. Die breite Anwendbarkeit und Chemoselektivität dieser Methode wird außerdem bei Produkt **178** deutlich, da hier im Vergleich zu anderen nicht direkten Methoden eine freie Carbonsäurefunktionalität toleriert wird.



### 6.3 Postulierter Mechanismus

Für den mechanistischen Verlauf dieser Reaktion wird der in Abbildung 6.4 dargestellte Ablauf postuliert. Im ersten Schritt bildet sich ein Gleichgewicht zwischen dem Keton **181** und dem Amin **180** auf der einen Seite und dem Ketimin **182** auf der anderen Seite aus. Ketimin **182** wird unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht reduziert. Die Aktivierung durch Thioharnstoff **167** unter Ausbildung der Wasserstoffbindung führt zu Intermediat **183**.



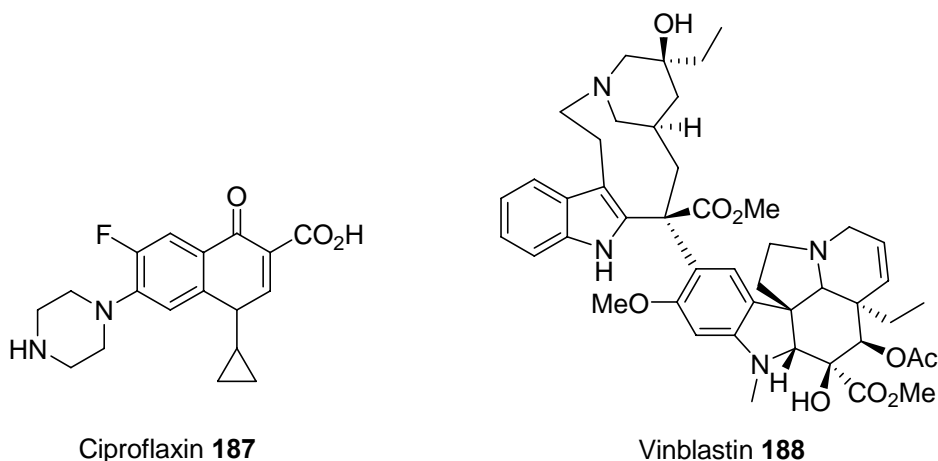
**Abbildung 6.4** Postulierter Katalysezyklus der direkten reduktiven Aminierung.

Die C=N – Funktionalität wird im nächsten Schritt durch den Hantzsch Ester **168** durch Wasserstofftransfer reduziert. Dabei bildet sich aus den Hantzsch Ester das entsprechende Pyridin-Derivat **184**. Der Katalysezyklus wird geschlossen, indem unter Freisetzung des Thioharnstoffs **167** das gewünschte Amin **186** gebildet wird. Der Thioharnstoff steht somit wieder für den nächsten Zyklus zur Verfügung. Dieser postulierte Mechanismus wird von *ab initio* Berechnungen (Gaussian 98) von Thioharnstoff/Aceton – Komplexen unterstützt. Diese Berechnungen zeigen, dass die Wechselwirkung mit dem Imin (8.2 kcal/mol) stärker sind als die entsprechenden Wechselwirkungen mit Amin (4.3 kcal/mol) und Keton (6.1 kcal/mol).

### 6.4 Modulare Synthese von gehinderten tertiären Aminen

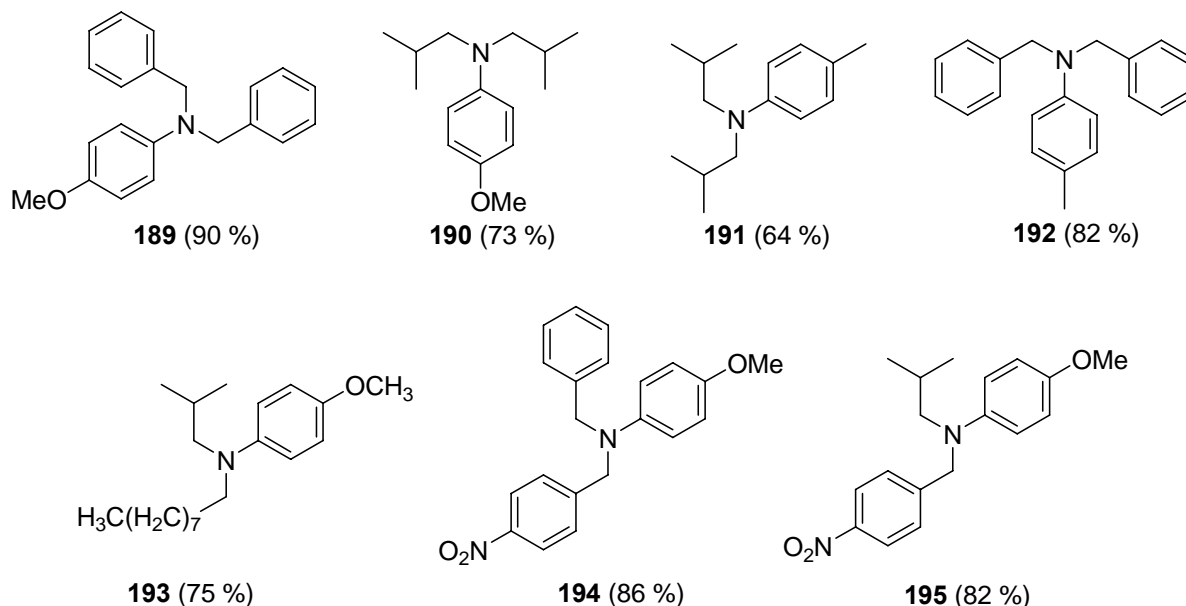
Nach der erfolgreichen Synthese der sekundären Amine (Abbildung 6.3) wurde im Folgenden versucht, eine Auswahl an tertiären Aminen zu generieren. Die Synthese solcher Verbindungen ist, auf Grund ihres hohen sterischen Anspruchs, im Allgemeinen schwierig.

Da solche Strukturen häufig Schlüsselemente in biologisch aktiven Naturstoffen und Pharmazeutika, wie z.B. im Antibiotikum Ciproflaxin **179** oder dem Alkaloid Vinblastin **180**, darstellen, ist die Entwicklung von neuen effizienten Methoden zum Aufbau solcher Strukturen von höchster Wichtigkeit.<sup>[117]</sup>



**Abbildung 6.5** Tertiäre Amine: Schlüsselemente in biologisch aktiven Verbindungen, wie Ciproflaxin **187** und Vinblastin **188**.

Um auch die Anwendbarkeit und die Substratbreite auch für solche gehinderten Systeme zu untersuchen, wurde eine Auswahl an verschiedenen Verbindungen (**189-195**) synthetisiert. Die erhaltenen tertiären Amine sind einschließlich ihrer Ausbeute in Abbildung 6.6 dargestellt.



**Abbildung 6.6** Produktpalette der durch reduktive Aminierung erzeugten tertiären Amine.

Als erstes wurde der Zugang zu aromatischen Aminen mit der allgemeinen Struktur  $\text{NR}(\text{R}')_2$  untersucht. Dazu wurde das entsprechende Amin  $\text{H}_2\text{NR}$  mit zwei (oder mehr) Äquivalenten

des jeweiligen Aldehyds umgesetzt. Optimale Ergebnisse wurden mit 0.1 eq. Thioharnstoff bei einem leichten Überschuss an Aldehyd (2.2 eq.) und Hantzsch Ester (2.4 eq.) erzielt. Es ergaben sich die tertiären Amine **189-192** in hohen Ausbeuten. Beim Einsatz von Ketonen als Carbonyladditiv konnten die entsprechenden tertiären Amine nicht erhalten werden. Es wurden lediglich die durch Monoalkylierung erzeugten sekundären Amine gefunden. Zur Erweiterung dieser Methode wurden außerdem tertiäre Amine der allgemeinen Struktur  $\text{NRR}'\text{R}''$  durch Reaktion eines sekundären Amins ( $\text{NRR}'$ ) mit einem entsprechenden Aldehyd unter analogen Reaktionsbedingungen hergestellt (**193-195**). Zusammenfassend konnte eine neuartige, effiziente Methode zur Synthese von tertiären Aminen der allgemeinen Struktur  $\text{NR}(\text{R}')_2$  und  $\text{NRR}'\text{R}''$  entwickelt werden.<sup>[118]</sup> Es wurden aromatische und sterisch anspruchsvolle Amine erhalten. Die milden Reaktionsbedingungen und die hohe Chemoselektivität ermöglichen die Anwendung auf komplexe und/oder säurelabile Substrate. Daher sollte diese Methode den Zugang zu gehinderten, tertiären Aminen als Synthesebausteine in der präparativen und medizinischen Chemie erleichtern.

## 6.5 Studien zur biologischen Aktivität

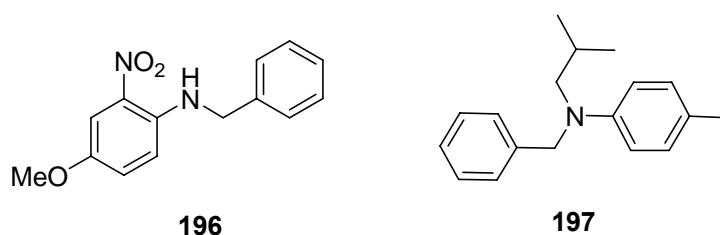
Durch den effizienten Zugang zu verschiedenartigen sekundären und tertiären aromatischen Aminen war es möglich, eine Studie zur biologischen Aktivität dieser neuartigen Verbindungen durchzuführen. Auf Grund der cytotoxischen Wirkung von einfachen aromatischen Aminen, erschien es als lohnenswert diese Verbindungen in zellbasierenden Assays zu testen. Es wurde der inhibierende Effekt dieser Verbindungen auf das Zellwachstum von Mausbindegewebe der Zelllinie L-929 untersucht.<sup>[119]</sup>

**Tabelle 6.2** *Inhibierender Effekt einiger synthetischer Amine auf das Zellwachstum von Bindegewebe Zelllinie L-929 der Maus.*

Amin	Wachstumshemmung L-929 (IC <sub>50</sub> , µg/mL)	Amin	Wachstumshemmung L-929 (IC <sub>50</sub> , µg/mL)
<b>189</b>	12	<b>194</b>	> 40
<b>190</b>	25	<b>195</b>	> 40
<b>192</b>	11	<b>196</b>	9
<b>193</b>	20	<b>197</b>	5

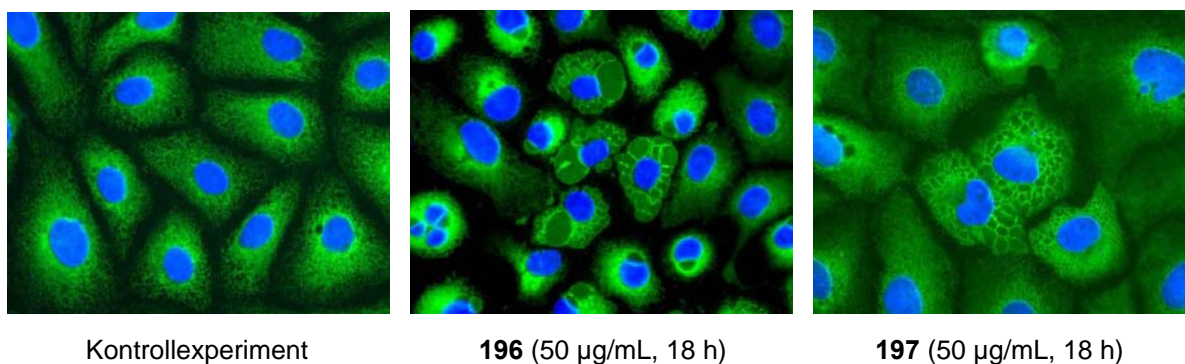
Wie in Tabelle 6.2 dargestellt, weisen einige dieser Verbindungen eine hohe Cytotoxizität, mit IC<sub>50</sub>-Werten im niedrigen mikromolaren Bereich, auf. Es zeigte sich außerdem, dass trisubstituierte Amine, im Vergleich zu disubstituierten Aminen, eine zwei- bis zehnfach

höhere Aktivität besitzen. Weiterhin zeigte sich die Tendenz, dass zusätzliche aromatische Substituenten die biologische Aktivität erhöhen, was vermutlich in Beziehung mit einer Erhöhung der Membrandurchlässigkeit steht. Elektronen liefernde Gruppen, wie Methoxyfunktionen begünstigen die biologische Aktivität noch weiter, während Elektronen ziehende Gruppen eine Herabsetzung der Aktivität bewirken. Um weitere Informationen über die Struktur-Wirkungs-Beziehung zu erhalten, wurden jeweils der aktivste Vertreter der sekundären Amine **196** und der tertiären Amine **197** (Abbildung 6.7) hinsichtlich ihres Effektes auf die Morphologie von PtK<sub>2</sub> Zellen untersucht.



**Abbildung 6.7** Potente Vertreter der Klasse von sekundären **196** und tertiären Aminen **197**.

Zu diesem Zweck wurden von F. Sasse an unserem Institut kultivierte Zellen, zur Markierung der Zellkerne und einem Protein des endoplasmatischen Retikulums, eingefärbt und durch Fluoreszenz Mikroskopie untersucht. Wie in Abbildung 6.8 dargestellt, zeigen die behandelten Zellen eine auffällige Veränderung der inneren Membranstruktur des Cytoplasmas. Die mit Verbindung **196** behandelten Zellen zeigen eine Ausbildung von großen Vakuolen in der Nähe des Zellkerns. Verbindung **197** zeigt einen geringeren Effekt auf die Vakuolenbildung, sorgt aber für eine Vergrößerung der Zellen.



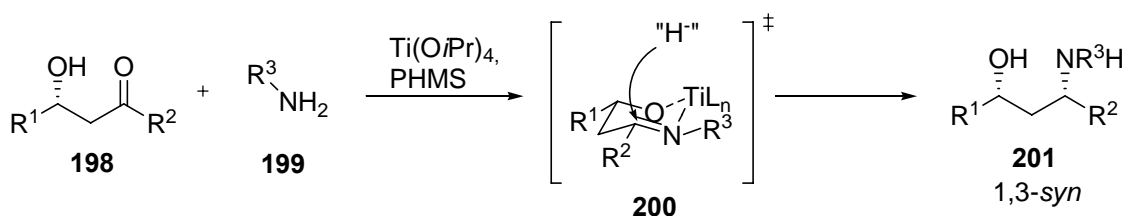
**Abbildung 6.8** Veränderungen in der Morphologie von PtK<sub>2</sub> Zellen nach Behandlung mit den Aminen **196** bzw. **197**.

Der Effekt von **196** ist vergleichbar mit dem der Corallidicyalen, eine Gruppe von Sesquiterpen-Hydrochinonen aus dem karibischen Feuerschwamm *Aka coralliphagum*.<sup>[120]</sup> Für diese natürlichen Metabolite wird vorgeschlagen, dass der beobachtete Effekt auf einem Redoxprozess beruht. Hydrochinone sind dafür bekannt, unter Ausbildung von Phenoxy-

radikalen, Elektronen aufzunehmen. Auf diese Weise wird der Oxidations-Reduktions Prozess vom Hydrochinon zum Chinon und umgekehrt, ausgelöst. In ähnlicher Weise könnten die Amine zu den entsprechenden Hydroxylaminen oxidiert werden, welche dann zu den entsprechenden Nitrosoverbindungen reduziert werden. Die Beobachtung, dass Verbindung **197** weniger die Vakuolenbildung fördert als **196**, könnte an dem höheren sterischen Anspruch des tertiären Amins liegen, da durch diese Hinderung der Zugang zum Stickstoffatom und damit der Redoxprozess erschwert wird. Da aber tertiäre Amine im Vergleich zu sekundären Aminen generell eine höhere biologische Aktivität besitzen, sollten andere Eigenschaften dieser polysubstituierten Verbindungen für diese Effekte verantwortlich sein.

## 6.6 Direkte reduktive Aminierung von $\beta$ -Hydroxy-Ketonen

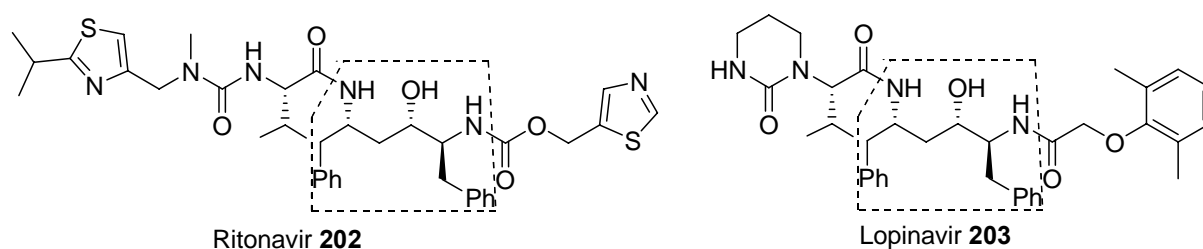
Neben der Entwicklung einer Methode zum Aufbau von sekundären und tertiären Aminen durch direkte reduktive Aminierung, wurde in unserem Arbeitskreis eine Methode ausgearbeitet, die die stereoselektive Synthese von 1,3-*syn*-Amino Alkoholen, ausgehend von  $\beta$ -Hydroxyketonen, ermöglicht.<sup>[121]</sup> Diese Struktureinheiten sind häufig in biologisch aktiven Wirkstoffen zu finden. Ein chirales  $\beta$ -Hydroxyketon **198**, welches über asymmetrische Aldolreaktionen zugänglich ist, wird mit einem primären Amin **199** umgesetzt.



**Abbildung 6.9** Synthetisches Konzept für den Zugang zu 1,3-*syn*-Amino Alkoholen.

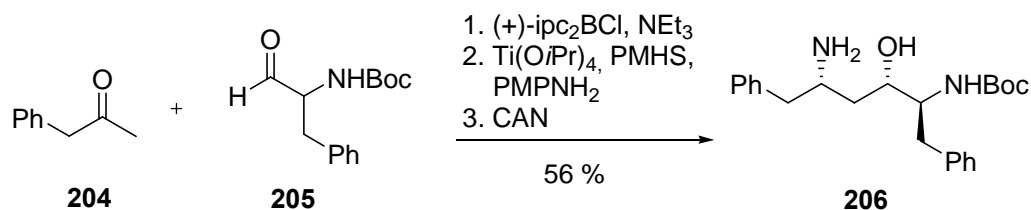
Diese beiden Edukte befinden sich im Gleichgewicht mit ihrem entsprechenden Iminoalkohol (Abbildung 6.4). Dieser Imminoalkohol sollte eine starke Neigung haben mit geeigneten Lewisäuren zu koordinieren. Durch eine intermolekulare, chelatkontrollierte Reduktion sollte dann das gewünschte *syn* Produkt **201** erhalten werden. Die eigentliche Reduktion müsste in einem Zimmermann-Traxler Übergangszustand **200** stattfinden. Die vorhergesagte äquatoriale Position von  $\text{R}^2$  führt schließlich zum 1,3-*syn* Produkt **201**. Die Annahme dieses Reaktionsverlaufs beruht auf der selektiven Aktivierung des gebildeten Imins als eines der Intermediate bei der reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen. Zuerst wurde diese Reaktion an dem Testsystem *p*-Anisidin/(*R*)-5-Hydroxy-2,6-dimethylheptan-3-on untersucht.

Es zeigte sich, dass die besten Ausbeuten (81 %) und Selektivitäten ( $dr_{\text{syn/anti}} = 89:11$ ) in  $\text{CH}_3\text{CN}$ , mit  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  als Lewisäure und PHMS als Reduktionsmittel bei einer Temperatur von  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  erreicht werden. Als erste Anwendung dieser Reaktion konnte in unserem Arbeitskreis das wichtige Kernstrukturelement **206** der beiden HIV-Protease Inhibitoren Ritonavir **202**<sup>[122]</sup> und Lopinavir **203**<sup>[123]</sup> (Abbildung 6.10) durch eine asymmetrische Aldol-/reduktive Aminierung- Synthesesequenz synthetisiert werden.



**Abbildung 6.10** Strukturen der HIV-Protease Inhibitoren Ritonavir **202** und Liponavir **203**.

Es wurden zuerst, in einer asymmetrischen Bor vermittelten Aldolreaktion, Keton **196** und der von Phenylalanin abgeleitete Aldehyd **197** miteinander verknüpft. Das gebildete  $\beta$ -Hydroxyketon wurde dann durch reduktive Aminierung mit *p*-Anisidin selektiv in den entsprechenden 1,3-*syn* Amino Alkohol überführt, der nach Entfernen der PMP-Gruppe mit CAN den Synthesebaustein **198** in einer Gesamtausbeute von 56 % ergab.



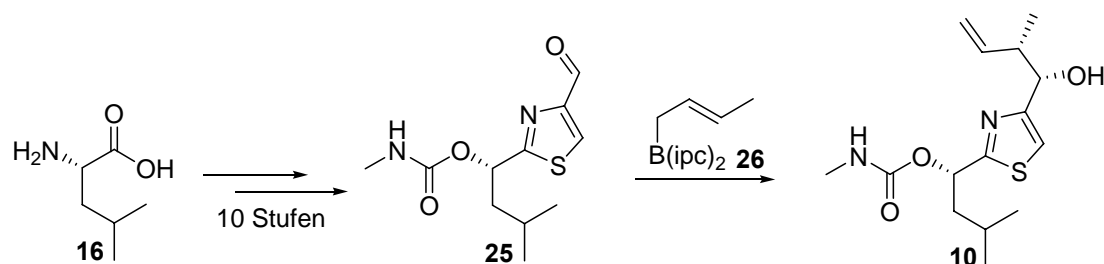
**Schema 6.1** Darstellung des Synthesebausteins **198** (Dirk Menche).

Zusammengefasst konnte die erste effiziente und präparativ einfach durchführbare Methode für die direkte reduktive Aminierung von  $\beta$ -Hxdroxyketonen zum Aufbau von 1,3-*syn*-Amino Alkoholen in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten entwickelt werden. Dieser Ansatz stellt eines der ersten Beispiele für eine allgemein anwendbare reduktive Aminierung von acyclischen Ketonen im „Eintopf“-Verfahren dar. Die Methode wurde zu einer asymmetrischen Aldol-/reduktiven Aminierungs- Sequenz erweitert und lieferte in einer ersten Anwendung den Hydroxyamin-Baustein **198** der beiden HIV-Protease Inhibitoren **194** und **195** in der kürzesten bisher bekannten Synthesesequenz. Diese Methode sollte zukünftig weitere Anwendungen in der Medizinischen Chemie finden und stellt die Basis für die Entwicklung weiterer Methoden der reduktiven Aminierung dar.

## 7 Zusammenfassung

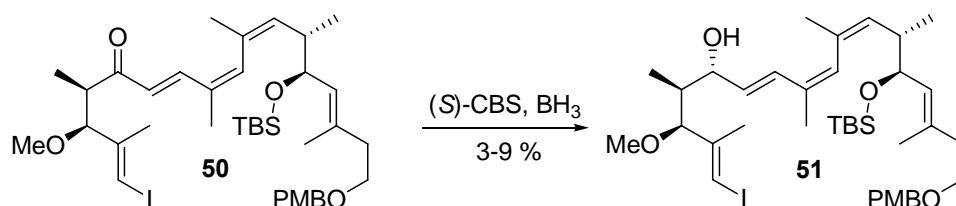
### 7.1 Totalsynthese von Archazolid A

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine effiziente Synthesestrategie zum Aufbau des Naturstoffs Archazolid A **1** entwickelt. Diese ermöglichte den ersten totalsynthetischen Zugang zu diesem hochfunktionalisierten Polyketid. Es wurde zuerst, ausgehend von der natürlichen Aminosäure L-Leucin **16** in einer elfstufigen Synthesesequenz das Süd-West-Fragment **10** synthetisiert. Die Aminfunktion von L-Leucin wurde diazotiert und unter Retention der Konfiguration in die entsprechende  $\alpha$ -Hydroxy Carbonsäure überführt. Nach Darstellung des Thiazolsystems und anschließender Einführung der Carbamat-Seitenkette, lieferte der Aldehyd **25** in einer diastereoselektiven *anti*-Crotylieung den Synthesebaustein **10** in einer Gesamtausbeute von 10 % über 14 Stufen (Schema 7.1).



**Schema 7.1** Synthese von **10** durch enantioselektive *anti*-Crotylieung.

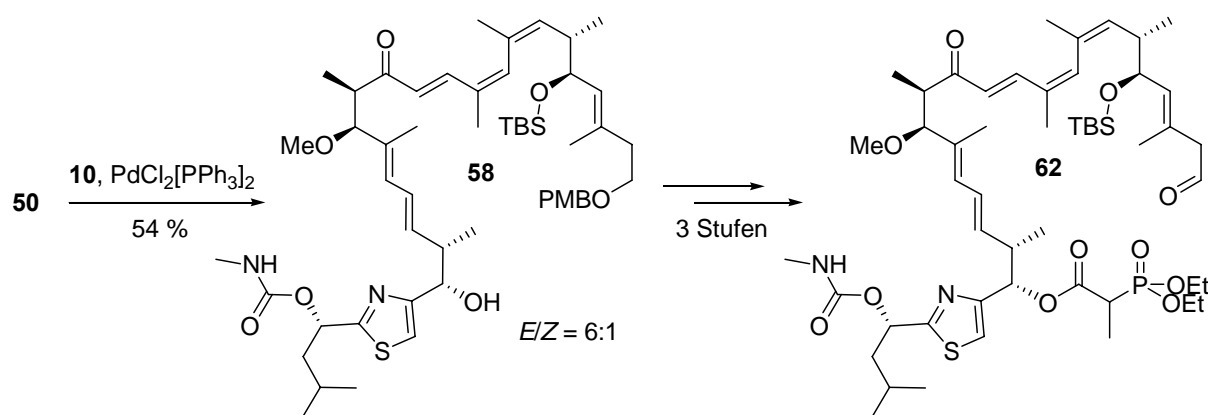
Nach erfolgreichem Aufbau des Süd-West-Fragmentes, wurde das Nord-West-Fragment **11** (Synthese durch Jun Li) mit dem Nord-Ost-Fragment **12** (Synthese durch Jorma Hassfeld), durch eine Aldolkondensation, in effizienter Weise verknüpft und lieferte das Trienon **50**.



**Schema 7.2** Reduktion des Trienons **50**.

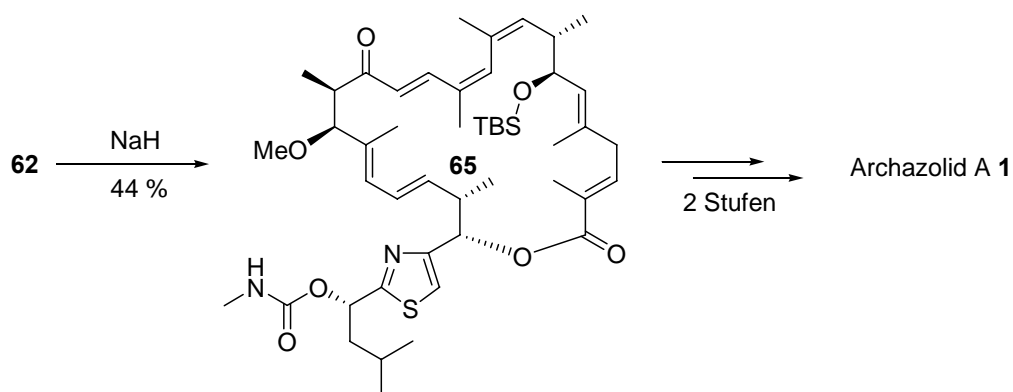
Versuche zur substratkontrollierten selektiven Reduktion zum *S*-konfigurierten Alkohol **51** führten ausschließlich zum falschen Diastereomer. Erst der Einsatz von *(S)*-CBS als chiralen Hilfsstoff ermöglichte einen selektiven Zugang zu Alkohol **51** (Schema 7.2). Da aber diese Reaktion auch nach intensiven Untersuchungen nur mit sehr geringen Ausbeuten durchgeführt werden konnte, wurde Verbindung **50** direkt in einer Heck-

Kreuzkupplungsreaktion mit dem Süd-West-Fragment **10** verknüpft. Nach umfassenden Studien zu dieser Kupplungsreaktion wurde unter optimierten Reaktionsbedingungen das gewünschte Kupplungsprodukt **58** in einer Ausbeute von 54 % und einer *E/Z*-Selektivität von 6:1 erhalten. Nach Generierung eines Phosphonates durch Veresterung der freien Hydroxylfunktion und anschließender Entfernung der PMB-Schutzgruppe, wurde die resultierende primäre Alkoholfunktion zum Aldehyd **62** oxidiert. Eine Oxidation mit DMP führte hierbei zur Zersetzung des Eduktes. Die Oxidation mit TEMPO oder TPAP war ebenfalls nicht möglich und führte zu Isomerisierungs- und/oder Eliminierungs-Produkten. Erst die Oxidation nach Swern brachte den gewünschten Erfolg und Aldehyd **62** wurde in guten Ausbeuten erhalten (Schema 7.3).



**Schema 7.3** Synthese des Cyclisierungsvorläufers **62**.

Um die Totalsynthese von Archazolid A **1** abzuschließen, wurde im nächsten Schritt ausgehend von Verbindung **62** durch eine HWE-Macrocyclisierung der 24-gliedrige Macrolactonring geschlossen und Verbindung **65** erhalten.



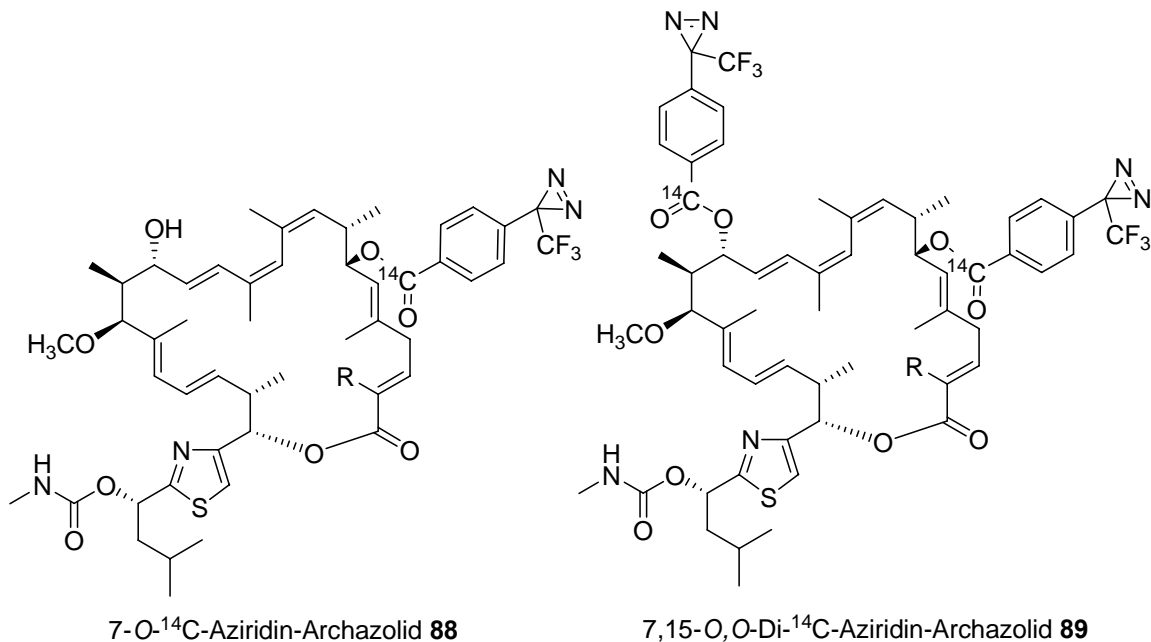
**Schema 7.4** Abschluss der Totalsynthese von Archazolid A **1**.

Unter den Bedingungen von Masamune-Roush, welche für den Einsatz an basenlabilen Substraten entwickelt wurden, wurde zwar der gewünschte Ringschluss erreicht, es fanden aber zusätzlich Eliminierungsreaktionen statt, indem durch Eliminierung des TBS-Silyl ethers



und/oder des Methylethers hochkonjugierte Systeme erzeugt wurden. Andere Reaktionsbedingungen lieferten entweder analoge Ergebnisse oder zeigten keinen Umsatz. Erst der Einsatz von NaH als agierende Base in Kombination mit Molekularsieb brachte den gewünschten Erfolg und das Macrolacton **65** wurde in 44 % Ausbeute erhalten. Durch anschließende Reduktion mit (*S*)-CBS, welche beim geschlossenen Ringsystem sehr gute Ausbeuten lieferte, und Entfernung der verbliebenen TBS-Schutzgruppe konnte die erste Totalsynthese von Archazolid A **1** in einer Ausbeute von 4 % über 22 Stufen (längste lineare Sequenz) realisiert werden.

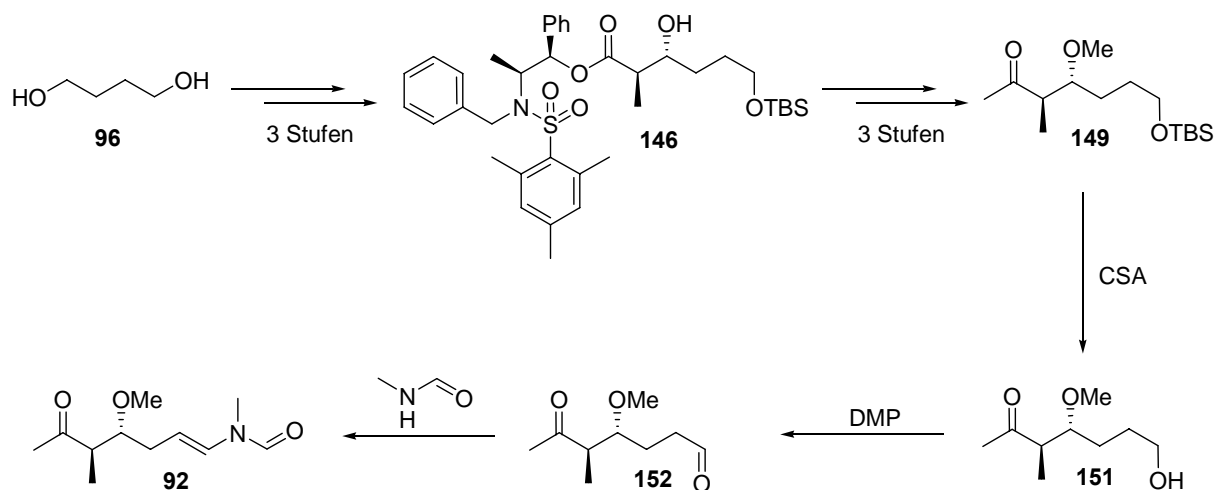
Neben den totalsynthetischen Arbeiten an Archazolid A, wurden außerdem einige Derivate dieses Naturstoffs synthetisiert. Die wichtigsten Verbindungen stellen dabei die so genannten PAL-Derivate **88** und **89** dar (Abbildung 7.1). Diese wurden durch Veresterung einer oder beider freien Hydroxylgruppen des Archazolids mit einem von Benzoesäure abgeleiteten  $^{14}\text{C}$ -markierten Aziridin-Derivat aufgebaut und bieten die Möglichkeit durch PAL-Experimente, die genaue Bindungsstelle von Archazolid A in der Untereinheit c des V-ATPase-Komplexes  $V_0$  zu bestimmen. Die hieraus gewonnenen Erkenntnisse liefern wichtige Informationen über die Wirkungsweise von Archazolid als V-ATPase Inhibitor und erweitern das molekulare Verständnis.



**Abbildung 7.1** PAL-Derivate **88** und **89** von Archazolid A.

## 7.2 Studien zur Totalsynthese von Rhizopodin

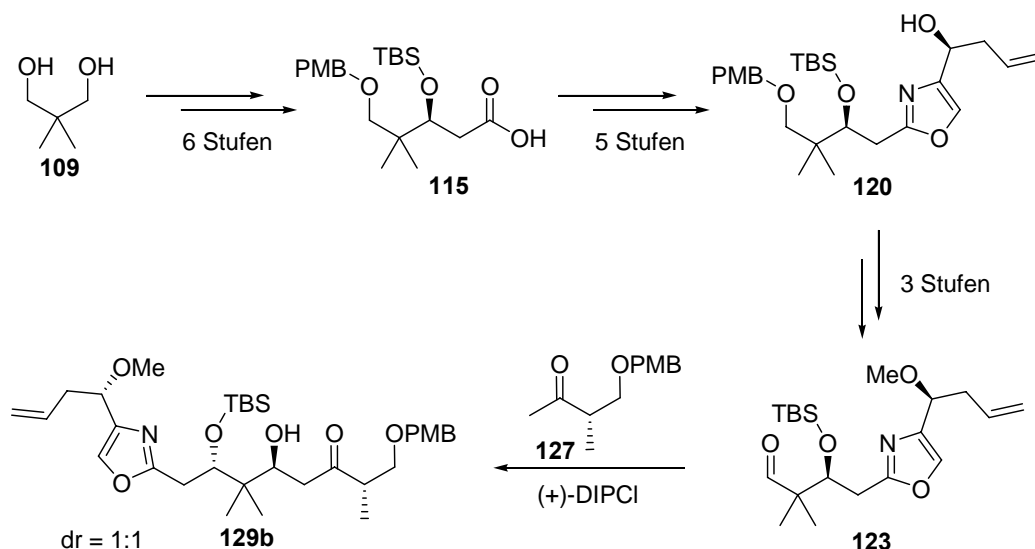
Neben der Totalsynthese von Archzolid A, konnten wichtige Beiträge für die Synthese eines weiteren Polyketides, dem Rhizopodin, geleistet werden. Die Entwicklung einer effizienten Syntheseroute zum Aufbau dieses C-2 symmetrischen Polyketides führte nach retrosynthetischer Analyse zu dem Oxazolbaustein **90**, dem Vinyliodid **91** und dem Seitenketten-Fragment **92**.



**Schema 7.5** Synthese des Seitenketten-Fragmentes **92**.

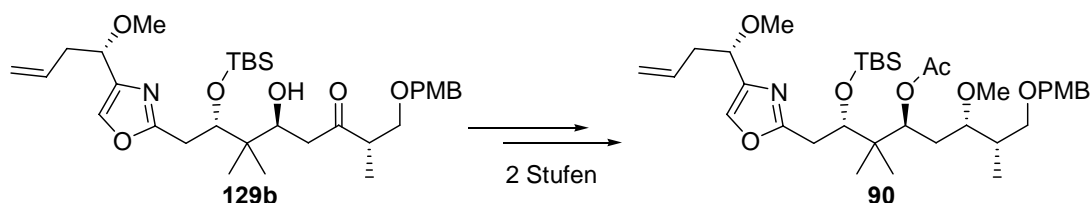
Für die Synthese des Seitenketten-Fragmentes **92** wurde zuerst, ausgehend von 1,4-Butandiol **96**, durch Mono-TBS-Schätzung, Oxidation und anschließender *anti*-selektiver Aldolreaktion nach Masamune, das in Schema 7.5 dargestellte *anti*-Aldolprodukt **146** generiert, wobei eine Diastereoselektivität von 10:1 zugunsten des gewünschten Produktes erreicht wurde. Die Entfernung der TBS-Gruppe von Verbindung **149** unter Standardbedingungen mit TBAF lieferte zwar die freie primäre Hydroxylfunktion, führte aber durch Eliminierung des Methoxyethers zum entsprechenden Enon. Durch optimierte Reaktionsbedingungen von Peng-Fei Li gelang die Entfernung der Schutzgruppe schließlich mit CSA. Durch Oxidation der freien Alkoholfunktion mit Dess-Martin Periodinan und abschließende Einführung des Vinylformamids wurde das Seitenkettenfragment **91** in einer Gesamtausbeute von 22 % über neun Stufen erhalten.

Die Synthese des Oxazolfragmentes **90** konnte ausgehend von Diol **109** verwirklicht werden. Dieser wurde in den entsprechenden Mono-PMB-Ether überführt. Der verbleibende freie Alkohol wurde zum Aldehyd oxidiert, durch enantioselektive Allylierung nach Brown in den entsprechenden Homoallylalkohol überführt und die resultierende sekundäre Hydroxylfunktion als TBS-Ether geschützt (Schema 7.6).



**Schema 7.6** *Synthese des Aldolproduktes 129b.*

Nach ozonolytischer Spaltung der terminalen Doppelbindung unter reduktiven Bedingungen und anschließender Pinnick-Oxidation, wurde Carbonsäure **115** erhalten. Nach Amidbildung mit L-Serinmethylester und DAST vermittelte Cyclisierung zum Oxazolin, konnte nach Eliminierung des aromatischen Systems erhalten und somit das Oxazol aufgebaut werden. Eine selektive Reduktion des Methylesters zum Aldehyd und eine weitere Allylierung lieferten den Homoallylalkohol **120**. Die Homoallylalkoholfunktion wurde im Anschluss in den entsprechenden Methylether überführt und durch Entfernung des PMB-Ethers unter radikalischen Bedingungen mit DDQ und Oxidation des resultierenden Alkohols wurde Aldehyd **123** erhalten. Dieser wurde durch Umsetzung mit dem Methylketon **127** in das Aldolprodukt **129b** überführt. Bei dieser Aldolreaktion wurde bevorzugt das nicht erwünschte Diastereomer **129a** gebildet. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte jedoch ein Diastereomerenverhältnis von 1:1 erreicht werden. Durch präparative Trennung mittels HPLC, wurde die gewünschte Verbindung **129b** in reiner Form erhalten.



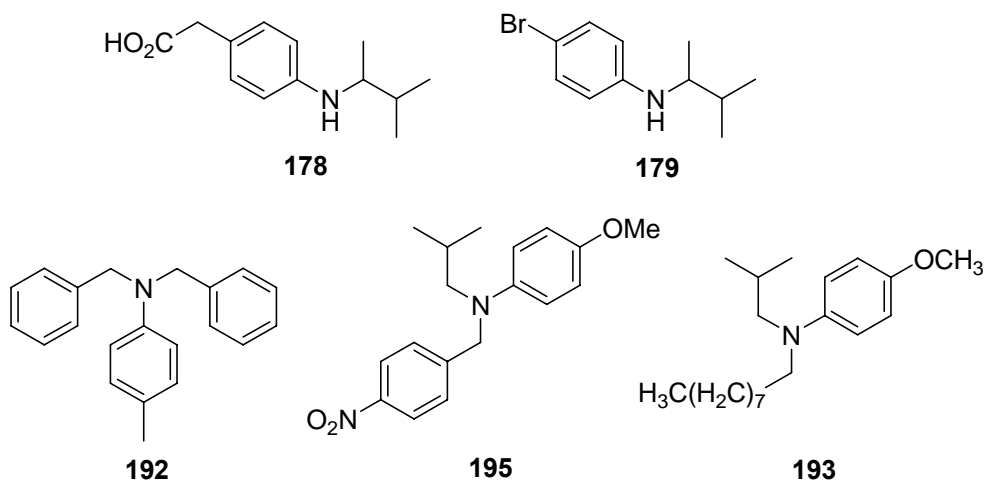
**Schema 7.7** *Abschluss der Synthese von Oxazolbaustein 90.*

Um den Aufbau des Oxazolfragmentes **90** abzuschliessen, wurde das diastereomerenreine Aldolprodukt **129b** durch eine 1,3-*anti* selektive Reduktion der Carbonylfunktion nach Tishchenko umgesetzt und die neu generierte sekundäre Alkoholfunktion in den Methylether

überführt (Schema 7.7). Zusammengefasst ergibt sich für die Darstellung des Oxazolbausteins eine Gesamtausbeute von 3 % über 17 Stufen.

### 7.3 Direkte reduktive Aminierung

Außer den Arbeiten an den Totalsynthesen von Archazolid A **1** und Rhizopodin **5** wurden diverse sekundäre und tertiäre Amine der allgemeinen Formeln  $\text{NHRR}'$  bzw.  $\text{NR}(\text{R}')_2$  und  $\text{NRR}'\text{R}''$  mit der Methodik der direkten reduktiven Aminierung (Kapitel 6) hergestellt, um die Anwendbarkeit und Substratbreite dieser neuartigen Methode zu untersuchen (Abbildung 7.2). Weiterhin wurden die generierten Amine auf ihre biologische Aktivität hinsichtlich ihrer Effekte auf das Zellwachstum von Mausbindegewebe der Zelllinie L-929 und die Morphologie von PtK<sub>2</sub> Zellen getestet, wobei einige, hauptsächlich tertiäre Amine, eine für solche strukturell einfachen Verbindungen erstaunlich hohe Cytotoxizität zeigten.



**Abbildung 7.2** Einige Beispiele der synthetisierten sekundären und tertiären Amine.

## 8 Experimenteller Teil

### 8.1 Allgemeines

Alle Umsetzungen wurden, soweit notwendig, in ausgeheizten Glasapparaturen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Lösungsmittel für chemische Reaktionen wurden nach den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet, destilliert und über Molekularsieb,  $\text{Ca}_2\text{H}$  oder Na gelagert. Käufliche Produkte wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt, sofern nicht anders angegeben. Außerdem wurde für alle Reaktionen ein Magnetrührer verwendet.

**$^1\text{H-NMR-Spektren}$ :** Modelle Avance DPX 300, ARX 400 und Avance DMX 600 der Firma Bruker. Als Lösungsmittel wurde, sofern nicht anders angegeben, Deuteriochloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala mit  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta = 7.27$  ppm), Methanol ( $\delta = 3.31$  ppm) oder Aceton ( $\delta = 3.31$  ppm) als internen Standard angegeben. Zu Kennzeichnung der Multiplizität der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, dq = Doppelquartett, m = Multiplett, bs = breites Singulett. Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben.

**$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ :** Modelle Avance DPX 300 und ARX 400 der Firma Bruker. Die Spektren wurden bei 75 MHz bzw. 100 MHz aufgenommen. Als interner Standard diente das  $\text{CDCl}_3$ -Signal bei  $\delta = 77.0$  ppm, das  $\text{CD}_3\text{OD}$ -Signal bei  $\delta = 49.2$  ppm bzw. das Aceton- $\text{d}_6$ -Signal bei  $\delta = 29.9$  ppm.

**2D-NMR Methoden**, wie COSY (Correlation Spectroscopy)- oder ROESY (Rotating-frame NOE Spectroscopy)- Experimente wurden zur Strukturaufklärung eingesetzt.

**Electrospray-Massenspektren (ESI-MS)** wurden mit einem Water Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Analgeder Firma Waters (Alliance 2695).

**HPLC-Massenspektren (HPLC-MS):** Die Trennung erfolgte auf einer Normalphasen-Säule der Firma Macherey-Nagel (VP125/2 Nucleodur C18 Gravity  $5\mu\text{m}$ ), die Detektion auf dem Massenspektrometer API 2000 der Firma PE SCIEX.

**Preparative HPLC-Trennungen:** Diese wurden auf Trennsäulen der Firma Macherey-Nagel durchgeführt (Normalphase: VP250/21 Nucleodur 100-7 C18, Reverse Phase: VP250/21 Nucleosil 100-7 C18). Als Lösungsmittel wurden *n*-Hexan/Petrolether bzw. Acetonitril/Wasser in wechselnden Mischungsverhältnissen eingesetzt.

**Drehwerte  $[\alpha]$**  wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 241 MC bei Raumtemperatur und einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natrium D-line) in einer 1 mL Quarzglaszelle gemessen. Das Lösungsmittel und die Konzentration ( $c$  in 10mg/mL) der Messsubstanz sind angegeben.

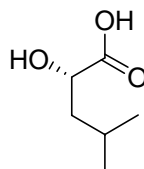
**Analytische Dünnschichtchromatographie (DC):** Es wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien (Merck KgaA, silica gel 60 F<sub>254</sub>, layer thickness 0.2 mm) verwendet. Angegeben sind R<sub>f</sub>-Werte (Laufhöhe, relativ zur Laufmittelfront). Neben UV-Detektion bei UV-aktiven Substanzen wurde eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung als Färbereagens verwendet.

**Preparative Dünnschichtchromatographie:** Es wurden mit Kieselgel beschichtete Glasplatten (Merck KgaA, silica gel 60 F<sub>254</sub>) mit einer Schichtdicke von 0.5 mm bzw. 1.0 mm verwendet.

**Säulenchromatographie:** Die Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Kieselgel (Korngröße 40-60  $\mu$ , Porendurchmesser 60 Å) der Firma Macherey-Nagel bei leichtem Überdruck durchgeführt.

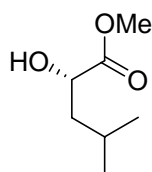
## 8.2 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.2

### (S)-2-Hydroxy-4-methylpentanoic acid (17)



$C_6H_{12}O_3$   
Exact Mass: 132,0786  
Mol. Wt.: 132,1577

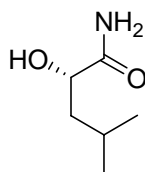
L-Leucin (21.3 g, 162 mmol) was placed into a 500 mL, three-necked flask, before water (120 mL) was added. The flask was fitted with two addition funnels. In one addition funnel was placed 2N  $H_2SO_4$  (90 mL). To the other addition funnel was added 2N aq.  $NaNO_2$  (90 mL). The reaction vessel was cooled to 0 °C, and the acid was added dropwise with stirring. After the L-Leucin was dissolved, the dropwise addition of the sodium nitrite solution was started. After the addition was complete, the reaction was stirred at 0 °C for 3 h and then allowed to stir at room temperature for 15 h. Then the reaction mixture was extracted with EtOAc (5 x 100 mL). The combined organic layers were dried ( $MgSO_4$ ), filtered and concentrated. The resulting crude solid was recrystallized twice from  $Et_2O$  / hexanes to afford the title compound (14.6 g, 111 mmol) as white crystalline solid (68 %).  $R_f = 0.17$  (hexanes / EtOAc = 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -13.1$  ( $c = 1$ , EtOH) [Lit:  $[\alpha]_D^{20} = -12.5$  ( $c = 1.1$ , EtOH)];  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 0.99$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.90 (ddd,  $J = 20.5$  Hz,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.88 (bs, 1H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 21.9, 23.6, 25.6, 44.5, 70.0, 178.4$ ; HRMS calculated for  $C_6H_{11}O_3$ : 131.0708, found: 131.0714. The spectroscopic data were in agreement with those previously published.

**(S)-Methyl-2-hydroxy-4-methylpentanoate (18)**

$C_7H_{14}O_3$   
Exact Mass: 146,0943  
Mol. Wt.: 146,1843

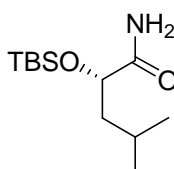
To a solution of the  $\alpha$ -hydroxy-carboxylic acid (3.00 g, 22.7 mmol) in methanol (20 mL), thionylchloride (4.05 g, 34.0 mmol, 1.5 eq.) was added slowly. The reaction mixture was refluxed for 2 h, subsequently it was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with Et<sub>2</sub>O (100 mL) and washed with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> and brine. The organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and rid of the solvent. The crude product was distilled to give the desired methyl ester (2.78 g, 18.5 mmol, 82 %) as colourless fluid.  $R_f = 0.56$  (hexanes/EtOAc = 1:1); bp = 27 °C (0.5 mbar); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.93$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.87 (ddd,  $J = 20.6$  Hz,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.63 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.19 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.6, 23.2, 24.5, 43.6, 52.4, 69.2, 176.3$ . MS (DCI)  $m/z$  169 (100) [M+Na]. The spectroscopic data were in agreement with those previously published.



**(S)-2-Hydroxy-4-methylpentanamide (19)**

C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 131,0946  
Mol. Wt.: 131,1729

(S)-Methyl-2-hydroxy-4-methylpentanoate **18** (9.51 g, 65.1 mmol) was treated with a 7N solution of ammonia in methanol (30 mL) and stirred for 48 h at 70 °C. The solvent and the excessive ammonia were removed *in vacuo*. The resulting crude solid was recrystallized twice from ethanol to afford (S)-2-Hydroxy-4-methylpentanamide **19** (7.08 g, 54.0 mmol, 83%).  $R_f = 0.15$  (hexanes/EtOAc = 1:1;  $[\alpha]_D^{20} = -63.6$  ( $c = 0.84$ , MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta = 0.86$  (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.76 (ddd,  $J = 20.6$  Hz,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.79 (ddd,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1 H), 6.97 (bs, 1H), 7.1 (bs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO):  $\delta = 21.6$ , 23.4, 24.0, 43.4, 69.5, 177.3; HRMS calculated for C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: 131.0946, found: 131.0704.

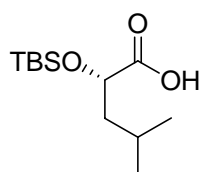
**(S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylpentanamide (20)**

C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>Si  
Exact Mass: 245,1811  
Mol. Wt.: 245,4338

A solution of (S)-2-Hydroxy-4-methylpentanamide **19** (5.49 g, 41.9 mmol, 1 eq.) in acetonitrile (100 mL) was added to a mixture of imidazole (14.3 g, 209 mmol, 5 eq.), *tert*-Butyldimethylsilylchloride (15.8 g, 105 mmol, 2.5 eq.) and DMAP (0.51 g, 4.20 mmol, 0.1 eq.). The resulting solution was stirred under argon at ambient temperature for 3 h. After addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), the solution was extracted by MTBE (4 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc = 4:1). The title compound was isolated as white solid crystals

(9.44 g, 38.5 mmol, 92 %).  $R_f = 0.23$  (hexanes / EtOAc = 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -46.4$  ( $c = 0.94$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta = 0.15$  (s, 1H), 0.16 (s, 1H), 0.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.52 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 1.66 (ddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 4.16 (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta = -4.9, 19.0, 22.7, 23.8, 25.2, 26.3, 46.2, 73.7, 180.2$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}$ : 246.1889, found: 246.1888.

**(S)-2-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-4-methylpentanoic acid**

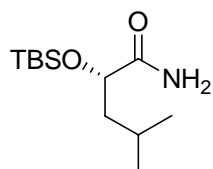


$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$   
Exact Mass: 246,1651  
Mol. Wt.: 246,4185

(S)-2-hydroxy-4-methylpentanoic acid **17** (50.0 mg, 0.38 mmol) was dissolved in DMF (0.2 mL) under argon atmosphere. This solution was treated subsequently with imidazole (124 mg, 1.82 mmol, 4.8 eq.) and TBSCl (137 mg, 0.91 mmol, 2.4 eq.) The resulting mixture was stirred at room temperature over night. Afterwards, EtOAc/toluene = 1:1 (10 mL) was added, before the solution was washed with an aqueous solution of citric acid (10 %), saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  and brine. After drying ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), the solvents were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in MeOH (4 mL). This solution was cooled down to 0 °C and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (131 mg, 0.95 mmol, 2.5 eq.) and  $\text{H}_2\text{O}$  (1.2 mL) were added. The resulting mixture was stirred for 4 h at room temperature and the solvent was removed *in vacuo* afterwards. The residue was received in  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL), cooled down to 0 °C and acidified to pH = 4 by addition of aqueous citric acid solution (10 %). The aqueous solution was treated with EtOAc and the organic layer was separated. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2 x 5 mL) and the combined organic layer was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrated and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 5:1) to give the title compound in 74 % yield (68.9 mg, 0.28 mmol).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.12$  (s, 6 H), 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H), 1.58 (ddd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 1.66 (ddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 4.27 (dd,

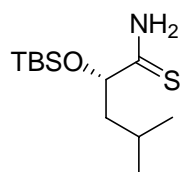
$J = 7.1$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -5.1, -4.9, 22.3, 23.0, 24.1, 25.7, 44.0, 71.0, 175.6$ .

**(S)-2-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-4-methylpentanamide (20)**



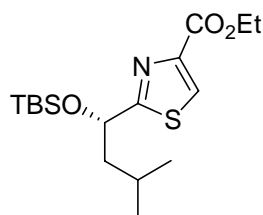
$\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$   
Exact Mass: 245,1811  
Mol. Wt.: 245,4338

(S)-2-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-4-methylpentanoic acid (14 mg, 57  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in THF (0.5 mL) under argon atmosphere and cooled down to  $-20$  °C. Then NMM (11.5 mg, 114  $\mu\text{mol}$ , 2.0 eq.) and IBC (7.8 mg, 57  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) were added subsequently and the resulting mixture was stirred for 15 min at this temperature. Afterwards a solution  $\text{NH}_3$  (0.5 M in dioxane, 0.43 mL, 215  $\mu\text{mol}$ , 3.8 eq.) was added and the reaction was stirred for further 2 h at  $-20$  °C. The solvent was removed *in vacuo*, the residue was slurring in EtOAc (10 mL), filtrated and washed exhaustively with EtOAc, before the solution was dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrated and the solvent was evaporated. The obtained crude product was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc = 4:1). The title compound **20** was isolated as white solid crystals (8.40 g, 34.0  $\mu\text{mol}$ , 72 %).  $R_f = 0.23$  (hexanes/EtOAc = 4:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.4$  ( $c = 0.94$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta = 0.15$  (s, 1H), 0.16 (s, 1H), 0.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.52 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 1.66 (ddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 4.16 (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta = -4.9, 19.0, 22.7, 23.8, 25.2, 26.3, 46.2, 73.7, 180.2$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}$ : 246.1889, found: 246.1888.

**(S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylpentanethioamide (21)**

C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>NOSSi  
 Exact Mass: 261,1583  
 Mol. Wt.: 261,4994

Lawesson Reagent (2.47 g, 6.10 mmol, 0.5 eq.) was added to a solution of (S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylpentanamide **20** (3.00 g, 12.2 mmol, 1 eq.) in toluene (200 mL) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The solvent was evaporated. Purification by column chromatography (hexanes/EtOAc = 4:1) gave the desired compound **21** in 93 % yield (2.95 g, 11.3 mmol) as light-yellow crystals.  $R_f = 0.40$  (hexanes/EtOAc = 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = -45.1$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 0.07$  (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.94 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 4.55 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -5.0, -4.9, 18.1, 22.1, 23.7, 24.4, 25.8, 47.5, 79.3, 211.2$ ; HRMS calculated for C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>NOSiS: 262.1661, found: 262.1670.

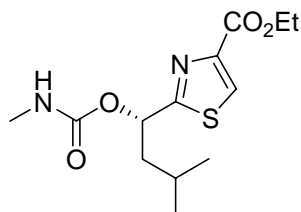
**(S)-Ethyl-2-(1-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-3-methylbutyl)thiazole-4-carboxylate (22)**

C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>SSi  
 Exact Mass: 357,1794  
 Mol. Wt.: 357,5834

To a mixture of thioamide **21** (100 mg, 0.38 mmol, 1 eq.) and activated 3Å molecular sieves (400 mg) in ethanol (10 mL) under argon atmosphere, was added ethyl brompyruvate (89.5 mg, 0.46 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred 45 min at 65 °C. After filtration, the solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc = 9:1) to give 108 mg (0.30 mmol) of the title compound as colourless oil (79 %).  $R_f = 0.13$  (hexanes/EtOAc = 15:1);  $[\alpha]_D^{20} = -28.9$  ( $c = 0.88$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -0.04$  (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.93

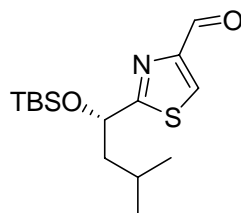
(d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 4.40 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.13 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -4.8, 14.4, 18.1, 22.2, 23.6, 24.1, 25.8, 49.1, 61.3, 71.7, 127.1, 146.6, 161.6, 178.8$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{SSi}$ : 358.1872, found: 358.1876.

**(S)-Ethyl 2-(3-methyl-1-(methylcarbamoyloxy)butyl)thiazole-4-carboxylate (24)**



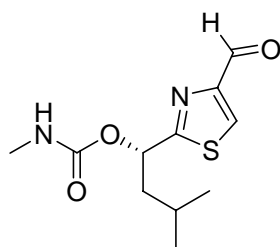
$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$   
Exact Mass: 300,1144  
Mol. Wt.: 300,3739

(S)-Ethyl 2-(1-hydroxy-3-methylbutyl)thiazole-4-carboxylate (1.35 g, 5.55 mmol) was combined in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) with 1.09 g (6.70 mmol, 1.2 eq.) of carbonyldiimidazole. The solution was stirred at ambient temperature for 1 h. The reaction was then cooled down to  $0^\circ\text{C}$  and 0.38 g of methylamine (12.3 mmol, 2.2 eq., 2M in THF) was added. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for further 3 h. Then the solution was washed with 0.01M HCl until neutrality. The organic layer was separated, dried with  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The solvent was removed *in vacuo*. The obtained crude product was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc = 1:1). The title compound **24** was isolated as white solid crystals (1.57 g, 5.20 mmol, 94 %).  $R_f = 0.74$  (EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.6$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.92$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.72 (ddd,  $J = 19.9$  Hz,  $J = 13.3$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.78 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 4.37 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.90 (bs, 1H), 6.07 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 8.07 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 14.3, 21.8, 23.1, 24.6, 27.6, 44.3, 61.4, 72.2, 127.2, 147.2, 155.8, 161.3, 172.5$ . HRMS calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaS}$ : 323.1042, found: 323.1042.

**(S)-2-(1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutyl)thiazole-4-carbaldehyde**

C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>SSi  
 Exact Mass: 313,1532  
 Mol. Wt.: 313,5309

To a solution of corresponding ethylester (205 mg, 0.57 mmol, 1 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), DIBAL-H (1M in hexane, 0.92 mmol, 1.6 eq.) was added at -78 °C under argon atmosphere. The reaction was stirred at this temperature for 3 h. Then MeOH (1 mL), EtOAc (5 mL) and saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL) were added. The resulting mixture was warmed up to room temperature and the phases were separated. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2 x 15 mL) and the combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was removed under reduced pressure, to give the already pure aldehyde as light yellow solid (160 mg, 0.51 mmol, 89 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -0.03 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.91 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.63 (m, 1 H), 1.78 (m, 2 H), 5.09 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 10.0 (s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -4.8, 18.1, 22.3, 23.4, 24.0, 25.8, 48.9, 71.6, 128.0, 154.6, 179.6, 184.8; HRMS: calculated for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>SiS: 314.1622, found: 314.1610.

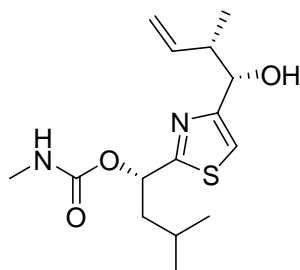
**(S)-1-(4-formylthiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate (25)**

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S  
 Exact Mass: 256,0882  
 Mol. Wt.: 256,3213

To a solution of corresponding ethylester (3.10 g, 10.3 mmol, 1 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL), DIBAL-H (1M in hexane, 31.0 mmol, 3 eq.) was added at -78 °C under argon atmosphere. The reaction was stirred at this temperature for 3 h. Then a solution of tartaric acid (1M, 180 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 15 min and the organic layer was

separated. The aqueous phase was reextracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 150 mL), the combined organic layers were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica column chromatography (EtOAc/hexanes = 1:1) to get the desired aldehyde **25** (1.97 g, 7.70 mmol, 75 %).  $R_f = 0.57$  (EtOAc/hexanes = 1:1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.97$  (d,  $J = 4.1$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.82 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 4.79 (bs, 1H), 6.07 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 8.11 (s, 1H), 10.01 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 22.0, 23.1, 24.7, 27.7, 44.2, 72.0, 127.2, 154.9, 155.8, 173.0, 184.8$ . HRMS calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{NaS}$ : 279.0779, found: 279.0780.

**(S)-1-(4-((1S,2S)-1-Hydroxy-2-methylbut-3-enyl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate (10)**

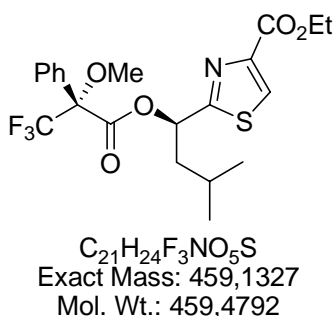


$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   
Exact Mass: 312,1508  
Mol. Wt.: 312,4277

To a stirred mixture of potassium *tert*-butoxide (1.17 g, 10.4 mmol, 1.4 eq., dried at 80 °C/HV for 16 h), THF (80 mL), *trans*-2-buten (2.50 g, 44.6 mmol, 6 eq.) and *n*-butyllithium in toluene (2.5 M, 10.4 mmol, 1.4 eq.) was added at -78 °C under argon atmosphere. After complete addition of *n*-butyllithium, the mixture was stirred at -50 °C for 15 min. The resulting solution was recooled to -78 °C, and it was added dropwise methoxydiisopinocampheylborane (2.82 g, 8.90 mmol, 1.2 eq., derived from (+)- $\alpha$ -pinene) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL). After the reaction was stirred at -78 °C for 30 min, boron trifluoride etherate (1.47 g, 10.4 mmol, 1.4 eq.) was added dropwise. Then aldehyde **25** (1.90 g, 7.4 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) was added at -78 °C. The mixture was now stirred for 4 h at this temperature and then treated with  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL) and MTBE (200 mL). The mixture was then warmed up to rt and the organic layer was separated. The aqueous layer was reextracted by MTBE (3 x 150 mL) and the combined organic layers were dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:2) gave the title compound (1.50 g, 4.81 mmol) as light yellow oil (65 %).  $R_f = 0.50$  (EtOAc / hexanes = 1:1);  $ds > 20:1$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -64.8$  ( $c = 0.63, \text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )

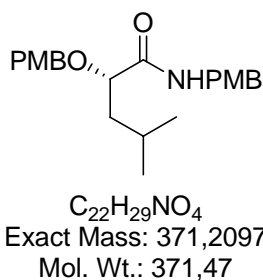
$\delta$  = 0.91 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H), 0.93 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.64 (ddd,  $J$  = 20.0 Hz,  $J$  = 13.4 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.58 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 3H), 2.63 (m, 1H), 4.53 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.88 (m, 2H), 5.27 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 5.79 (ddd,  $J$  = 17.5 Hz,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.86 (dd,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  = 16.3, 21.8, 22.6, 24.1, 26.9, 42.9, 43.9, 70.7, 73.3, 114.3, 114.5, 140.4, 155.7, 159.6, 169.8; HRMS calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{NaS}$ : 335.1405, found: 335.1406.

**Ethyl 2-((*R*)-1-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy)-3-methylbutyl)-thiazole-4-carboxylate ((*R*)-MTPA-*ent*-13)**



A solution of the secondary alcohol (10.0 mg, 0.04 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was treated with pyridine (0.03 mL, 0.40 mmol, 10 eq.) and DMAP (10.0 mg, 0.08 mmol, 2 eq.) under argon atmosphere at room temperature. Afterwards (*R*)-MTPA-Cl (26.0 mg, 0.1 mmol, 2.5 eq.) was added and the resulting solution was stirred for 3 h at this temperature. Purification by preparative TLC (EtOAc) gave the title compound in 66 % yield (12.5 mg, 0.27 mmol),  $R_f$  = 0.82 (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.86 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.38 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.83 (dd,  $J$  = 9.6 Hz,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 2.00 (dd,  $J$  = 9.6 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 4.40 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 6.37 (dd,  $J$  = 9.6 Hz,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 8.12 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14.3, 21.4, 22.9, 24.2, 44.2, 44.3, 55.6, 61.6, 73.7, 74.0, 127.4, 127.74, 127.8, 128.5, 129.7, 131.8, 147.2, 161.1, 165.8, 169.3. The spectroscopical data are given for the main diastereomer.

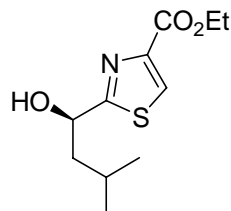


**(S)-N-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methoxybenzyloxy)-4-methylpentanamide**

A suspension of NaH (572 mg of a 60 % suspension in mineral oil, 14.3 mmol, 2.2 eq.) in DMSO (10 mL) was cooled down to 0 °C and (S)-2-hydroxy-4-methylpentanamide (853 mg, 6.50 mmol) in DMSO (5 mL) was added. After stirring for 15 min at this temperature, 1.17 mL PMBCl (1.32 g, 1.16 mmol, 1.3 eq.) was added dropwise. The resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1d at this temperature. Afterwards the reaction mixture was quenched by addition of brine (15 mL) and extracted with MTBE (3 x 25 mL). The combined organic phases were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20:1) to give 1.35 g of the title compound as light yellow solid (3.64 mmol, 56 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.58 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.76 (bt, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 21.7, 23.4, 24.7, 42.5, 42.6, 55.8, 7.7, 76.1, 114.0, 128.0, 129.1, 129.8, 130.4, 159.1, 159.6, 173.3; HRMS: calculated for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>: 372.2180, found: 372.2175.

### 8.3 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.3

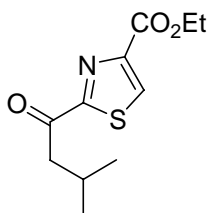
#### (S)-Ethyl-2-(1-hydroxy-3-methylbutyl)thiazole-4-carboxylate (*ent*-13)



C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S  
 Exact Mass: 243,0929  
 Mol. Wt.: 243,3226

TBAF (0.77 mL, 1M in THF) was added *via* syringe to a mixture of the silylether (79.0 mg, 0.77 mmol) and activated 4Å molecular sieves (300 mg) in THF (5 mL) under argon atmosphere. After 10 min, the suspension was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and poured into saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). The aqueous layer was reextracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 20 ml), and the combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (hexanes / EtOAc = 5:1) gave the alcohol **21** (51.1 mg, 0.21 mmol, 96 %, *ee* = 50 %); *R<sub>f</sub>* = 0.15 (hexanes/EtOAc = 1:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (ddd, *J* = 20.0 Hz, *J* = 13.4 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.90 (bs, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.12 (m, 1 H), 8.09 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14.4, 21.7, 23.4, 24.7, 47.1, 61.4, 70.5, 127.2, 146.9, 161.5, 177.1; HRMS calculated for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>S: 244.1007, found: 244.1005.

#### Ethyl-2-(3-methylbutanoyl)thiazole-4-carboxylate (**28**)

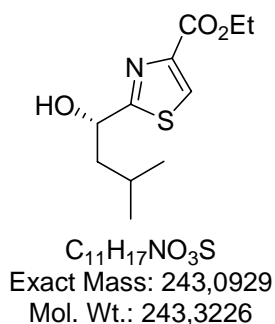


C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S  
 Exact Mass: 241,0773  
 Mol. Wt.: 241,3067

Alcohol *ent*-13 (1.51 g, 6.21 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) under argon atmosphere and treated with a solution of Dess-Martin Periodinane (2.90 g, 6.84 mmol, 1.1

eq. in 40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 h at this temperature. Then Et<sub>2</sub>O (200 mL) and aq. saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (100 mL) were added. The organic layer was separated, washed with aq. saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and H<sub>2</sub>O, dried with MgSO<sub>4</sub> and filtrated. Then the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (EtOAc/hexanes = 1:4), to gave 1.35 g (5.59 mmol, 90 %) of Ethyl-2-(3-methylbutan-oyl)thiazole-4-carboxylate.  $R_f = 0.67$  (hexanes/EtOAc = 4:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.00$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.41 (t,  $J = 7.1$ , 3H), 2.34 (ddd,  $J = 20.3$  Hz,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.10 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.44 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 8.38 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 14.3, 22.6, 24.8, 47.0, 61.8, 133.0, 148.8, 160.9, 168.0, 193.6$ ; HRMS calculated for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S: 242.0851, found: 242.0851.

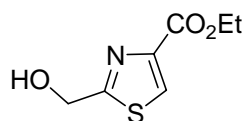
**(S)-Ethyl 2-(1-hydroxy-3-methylbutyl)thiazole-4-carboxylate (13)**



A solution Ethyl-2-(3-methylbutanoyl)thiazole-4-carboxylate **28** (1.35 g, 5.60 mmol) in THF (30 mL) under argon atmosphere was cooled down to -30 °C. Then 2.8 mL of a 1M solution of 2-methyl (*R*)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidine in toluene (0.78 g, 2.80 mmol, 0.5 eq.) and BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (2.36 g, 28.0 mmol, 5 eq.) were added to this solution, slowly. After stirring for 1 h at this temperature, the reaction was quenched carefully by addition of ethanol (9 mL) and warmed up to rt. Further H<sub>2</sub>O (180 mL) and Et<sub>2</sub>O (250 mL) were added, the organic layer was separated, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. After purification by column chromatography (EtOAc/hexanes = 1:4 → EtOAc/hexanes = 1:3) 1.35 g (5.5 mmol, quant.; *ee* = 95 %) of the alcohol was obtained:  $[\alpha]_D^{20} = -39.3$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). The spectroscopical data were identical to those given above.

## 8.4 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.4

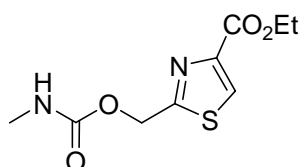
### Ethyl 2-(hydroxymethyl)thiazole-4-carboxylate (29)



C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S  
 Exact Mass: 187,0303  
 Mol. Wt.: 187,2163

Hydrogen sulphide was introduced into a well stirred aqueous solution (55 %) of 2-hydroxyacetonitrile (5.13 g, 90.0 mmol), Et<sub>3</sub>N (9.0 mL, 45 mmol, 0.5 eq.) and pyridine (13.5 mL, 117 mmol, 1.3 eq.) for 10 min. The reaction was stirred for further 3 h at room temperature, before the solvent and the bases were removed *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOH (100 mL), warmed up to 40 °C. Then ethyl brompyruvate (16.4 mL, 90 mmol, 1 eq.) and concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 mL) were added. The resulting reaction mixture was heated up to 90 °C for 10 min and cooled down to room temperature afterwards. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc (100 mL) and washed with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and H<sub>2</sub>O. The organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), filtrated and the solvent was removed under reduced pressure. The obtained crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc) to give 5.8 g (30 mmol, 33 %) of the desired thiazole as light yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.88 (bs, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.00 (s, 2 H), 8.15 (s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14.4, 61.6, 62.3, 127.6, 147.1, 161.4, 172.4; HRMS calculated for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub>: 187.0303, found: 187.0304.

### (4-(ethoxycarbonyl)thiazol-2-yl)methyl methylcarbamate (34)

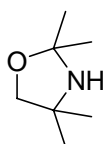


C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S  
 Exact Mass: 244,0518  
 Mol. Wt.: 244,2676

Ethyl 2-(hydroxymethyl)thiazole-4-carboxylate (0.50 g, 2.67 mmol) was combined in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) with 0.52 g (3.20 mmol, 1.2 eq.) of carbonyldiimidazole. The solution was stirred at ambient temperature for 1 h. The reaction was then cooled down to 0 °C and methylamine

(5.40 mmol, 2.0 eq., 2M in THF) was added. The reaction mixture was warmed up to rt and stirred for further 3 h. Then the solution was washed with 0.01M HCl until neutrality. The organic layer was separated, dried with MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed in vacuum. The obtained crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc). The title compound was isolated as white solid crystals (0.59 g, 2.40 mmol, 90 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 4.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.90 (bs, 1H), 5.38 (s, 2H), 8.16 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14.4, 27.7, 61.6, 63.0, 128.4, 147.1, 156.0, 161.2, 166.8; HRMS calculated for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>: 244.0518, found: 244.0518.

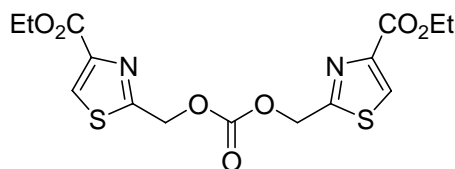
### 2,2,4,4-tetramethyloxazolidine (31)



C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO  
Exact Mass: 129,1154  
Mol. Wt.: 129,2001

A solution of 2-amino-2-methylpropan-1-ol (9.00 g, 100 mmol) acetone (11 mL, 150 mmol, 1.5 eq.) and methanesulfonic acid (0.5 mL) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) was refluxed for 3 d. The reaction mixture was cooled down to room temperature, washed with saturated aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dried (MgSO<sub>4</sub>) and filtrated. After removing of the solvent *in vacuo*, 10.9 g (85.0 mmol, 85 %) of the desired oxazolidine were obtained.

### Diethyl 2,2'-(carbonylbis(oxy)bis(methylene))dithiazole-4-carboxylate (33)



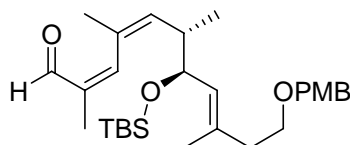
C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>  
Exact Mass: 400,0399  
Mol. Wt.: 400,4267

A solution of the alcohol (71 mg, 0.38 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and CDI (74 mg, 0.46 mmol, 1.2 eq.) under argon atmosphere was stirred for 3 h at room temperature. Then the reaction was cooled down to 0 °C and 2,2,4,4-tetramethyloxazolidine (99 mg, 0.76 mmol, 2 eq.) was added. Then the reaction was slowly warmed up to room temperature and stirred for 48 h, before it was neutralised by addition of 0.1 N HCl, diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and washed

with brine. The organic layer was dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. After purifying by column chromatography on silica gel (EtOAc) 56 mg (0.14 mmol, 74 %) of the title compound were obtained.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.39 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H), 4.42 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 4H), 5.51 (s, 4H), 8.21 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14.4, 61.7, 66.3, 128.8, 147.5, 154.6, 161.0, 164.2.

## 8.5 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.7

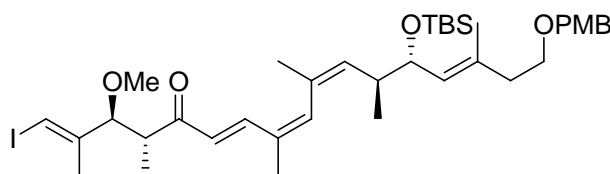
### (2Z,4Z,6S,7S,8E)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-11-(4-methoxybenzyloxy)-2,4,6,9-tetramethylundeca-2,4,8-trienal (**12**)



C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si  
 Exact Mass: 486,3165  
 Mol. Wt.: 486,7586

A solution of the alcohol (161 mg, 0.329 mmol, 1 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) under argon atmosphere was cooled down to 0 °C, before Dess-Martin Periodinane (170 mg, 0.400 mmol, 1.2 eq.) was added. The resulting solution was stirred for 60 min at this temperature and quenched by addition of saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> solution (5 mL) and saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution afterwards. The organic layer was separated and the aqueous phase reextracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). The combined organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), filtrated and the solvent was evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexanes / EtOAc = 5:1) to give the aldehyde **12** (152 mg, 0.312 mmol, 95 %) as colourless liquid.  $R_f = 0.81$  (hexanes/EtOAc = 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +33.3$  ( $c = 0.94$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.06$  (s, 3H),  $-0.03$  (s, 3H), 0.83 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 3.50 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.08 (dd,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.08 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.38 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 9.88 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -4.9$ ,  $-4.2$ , 15.9, 16.3, 17.2, 18.1, 25.0, 25.8, 39.6, 40.8, 55.3, 68.8, 72.6, 73.1, 113.8, 129.1, 129.3, 130.6, 133.0, 136.0, 136.3, 147.0, 159.2, 193.4; HRMS calculated for C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>NaO<sub>4</sub>NaSi: 509.3063, found: 509.3070.

**(1E,6E,8Z,10Z,14E)-(3S,4R,12S,13S)-13-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-iodo-3-methoxy-17-(4-methoxy-benzyloxy)-2,4,8,10,12,15-hexamethyl-heptadeca-1,6,8,10,14-pentaen-5-one (50)**



C<sub>38</sub>H<sub>59</sub>IO<sub>5</sub>Si  
 Exact Mass: 750,3176  
 Mol. Wt.: 750,862

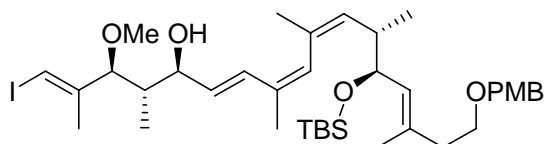
To a cold (0 °C), stirred solution of (*E*,3*R*,4*S*)-6-iodo-4-methoxy-3,5-dimethylhex-5-en-2-one (25.0 mg, 88.7 μmol) in Et<sub>2</sub>O (1 mL), that had stirred over powdered 4 Å MS for 30 min, was added NEt<sub>3</sub> (30 μl, 214 μmol, 2.4 eq.) followed by (*c*-Hex)<sub>2</sub>BCl (33 μl, 150 μmol, 1.7 eq.). After stirring at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was cooled to -78 °C, treated with a solution of the corresponding aldehyde **12** (61.0 mg, 125 μmol) that had been pre-stirred over 4 Å MS for 1.5 h. After stirring for 1.5 h, the reaction mixture was warmed to -30 °C, and stirred at this temperature for 15 min. Following this, the reaction mixture was warmed to 0 °C, and treated sequentially with pH7 buffer (0.2 mL), MeOH (0.2 mL), and aq. hydrogen peroxide (30 μL). After stirring for an additional 1 h, the reaction mixture was treated with brine (2 mL), the organic phase separated, and the aq. phase thoroughly extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (pentane / Et<sub>2</sub>O = 100:0 to 40:10 to 10:10) gave the respective aldol adduct (54.0 mg, 70.3 μmol, 79%), which was used in the next step. A solution of the aldol adduct (24.0 mg, 31.3 μmol) in THF (2 mL), that had pre-stirred over molecular sieves 4Å for 1.5 h over was treated at 0 °C with Ac<sub>2</sub>O (17 μL, 183 μmol) and DMAP (11.2 mg, 91.5 μmol) and stirred at room temperature for 30 min. DBU (90 μL, 610 μmol) was added. The mixture was stirred for an additional 30 min, then it was diluted with Et<sub>2</sub>O and poured into brine. The aqueous layer was separated and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic extracts were washed with 0.5 N HCl, brine, and dried over MgSO<sub>4</sub>. Removal of the solvent *in vacuo* gave an oily residue, which was purified by flash chromatography (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O = 100:0 to 40:10) to give the desired trienone (22.0 mg, 29.3 μmol, 94%) as a colourless oil. R<sub>f</sub> = 0.43 (hexanes/EtOAc = 6:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = + 68.0 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -0.08 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.60 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.20-2.33 (m, 3H), 3.00 (dq, *J* = 9.7, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (d,



$J = 10.2$  Hz, 1H), 4.1 (dd,  $J = 8.9, 5.9$  Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.09 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -4.9, -4.3, 14.1, 15.7, 17.2, 18.2, 18.2, 19.9, 24.6, 25.9, 29.7, 39.7, 40.7, 46.1, 55.3, 56.6, 69.0, 72.6, 73.0, 81.0, 88.5, 113.8, 126.4, 128.9, 129.2, 130.7, 131.6, 131.8, 132.7, 134.9, 139.3, 141.5, 145.8, 159.2, 202.4$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{38}\text{H}_{59}\text{IO}_5\text{Si}$ : 750.3176, found: 750.3176.

## 8.6 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.8

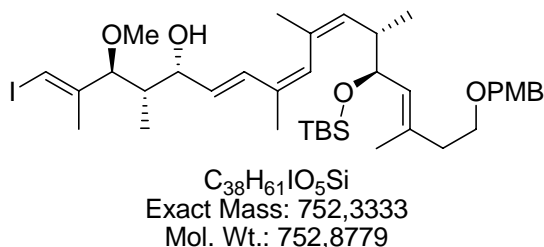
### (1E,3S,4S,5S,6E,8Z,10Z,12S,13R,14E)-13-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methoxy-17-(4-methoxybenzyloxy)-2,4,8,10,12-pentamethylheptadeca-1,6,8,10,14-pentaen-5-ol



C<sub>38</sub>H<sub>61</sub>IO<sub>5</sub>Si  
 Exact Mass: 752,3333  
 Mol. Wt.: 752,8779

Keton (9.0 mg, 0.01 mmol) **50** was dissolved in THF (0.3 mL) under argon atmosphere. The resulting solution was cooled down to -78 °C. Then an 1M solution of K-Selectride (0.024 mmol, 2 eq.) was added. The reaction was stirred for 1 h at this temperature. Afterwards 1M aqueous NaOH solution (0.02 mL) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.01 mL of a 305 solution) were added. The resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 2 h. After addition of EtOAc (2 mL), the organic layer was separated and the aqueous phase was reextracted twice with EtOAc (2 x 2 mL). The combined organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), the solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by preparative TLC (EtOAc/hexanes = 1:4) to give 5.9 mg of the title compound (8 μmol, 65 %). R<sub>f</sub> = 0.39 (hexanes/EtOAc = 4:1); *de* = 82 %; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -0.06 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (bs, 1H), 4.07 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.11 (m, 2H), 5.59 (dd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -4.9, -4.2, 13.0, 15.8, 17.3, 18.3, 20.3, 24.7, 25.9, 29.7, 39.7, 40.5, 40.9, 55.3, 56.2, 69.1, 72.6, 73.1, 76.3, 77.3, 81.0, 92.1, 113.8, 126.6, 127.6, 128.5, 129.2, 129.3, 129.9, 130.6, 131.0, 132.0, 132.1, 132.3, 132.6, 143.8, 146.2, 159.2; HRMS calculated for C<sub>37</sub>H<sub>59</sub>IO<sub>5</sub>SiNa: 775.3231; found: 775.3235.

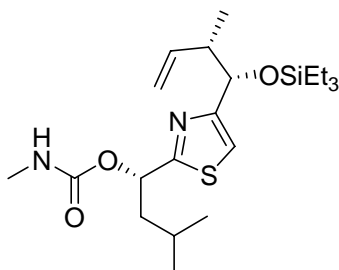
**(1E,3S,4S,5R,6E,8Z,10Z,12S,13R,14E)-13-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methoxy-17-(4-methoxybenzyloxy)-2,4,8,10,12-pentamethylheptadeca-1,6,8,10,14-pentaen-5-ol (51)**



A solution of the ketone **50** (10.0 mg, 0.013 mmol) in THF (0.5 mL) under argon atmosphere was cooled down to -30 °C. Then 2.8 mL of a 1M solution of 2-methyl (*S*)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidine in toluene (1.80 mg, 0.007 mmol, 0.5 eq.) and  $BH_3 \cdot SMe_2$  (5.1 mg, 0.067 mmol, 5 eq.) were added to this solution, slowly. After stirring for 1 h at this temperature, the reaction was quenched carefully by addition of ethanol (0.1 mL) and warmed up to room temperature. Further  $H_2O$  (3 mL) and  $Et_2O$  (5 mL) were added, the organic layer was separated, dried with  $MgSO_4$ , filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. After purification by preparative TLC (EtOAc/hexanes = 1:4) 0.90 mg (1.2  $\mu$ mol, 9 %, *de* = 75 %) of alcohol **51** was obtained.  $R_f$  = 0.39 (hexanes / EtOAc = 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = +46.4$  ( $c = 0.1$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = -0.06$  (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.68 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.50 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.58 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.09 (m, 2H), 5.66 (dd,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.55 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H); HRMS calculated for  $C_{37}H_{59}IO_5SiNa$ : 775.3231; found: 775.3235.

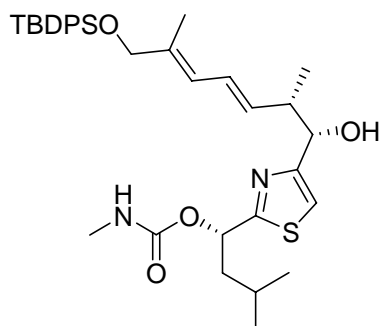
## 8.7 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.9

### (*S*)-3-methyl-1-(4-((1*S*,2*S*)-2-methyl-1-(triethylsilyloxy)but-3-enyl)thiazol-2-yl)butyl methylcarbamate (**52**)



$C_{21}H_{38}N_2O_3SSi$   
Exact Mass: 426,2372  
Mol. Wt.: 426,6885

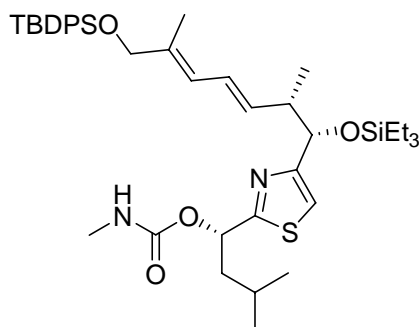
The secondary alcohol **10** (70.0 mg, 0.22 mmol, 1 eq.) was dissolved in 4 mL  $CH_2Cl_2$ /pyridine (2:1) under argon atmosphere and treated with TESCl (50.7 mg, 0.34 mmol, 1.5 eq.) at room temperature. The resulting reaction mixture was stirred over night and quenched afterwards by addition of MeOH (2 mL). After diluting with  $CH_2Cl_2$  (10 mL), washing with brine, drying ( $MgSO_4$ ) and filtration, the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:4) to give the desired TES-ether **52** as white solid in 82 % yield (78.4 mg, 0.18 mmol).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 0.54 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 6 H), 0.87 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9 H), 0.93 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H), 0.94 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H), 0.97 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H), 1.67 (m, 1 H), 1.86 (m, 2 H), 2.62 (m, 1 H), 2.80 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 3 H), 4.81 (m, 2 H), 4.90 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 5.81 (ddd,  $J$  = 17.4 Hz,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 6.00 (dd,  $J$  = 8.1 Hz,  $J$  = 6.1 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H).

**(S)-1-(4-((1S,2S,3E,5E)-7-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-1-hydroxy-2,6-dimethylhepta-3,5-dienyl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate (**54**)**

$C_{35}H_{48}N_2O_4SSi$   
Exact Mass: 620,3104  
Mol. Wt.: 620,9171

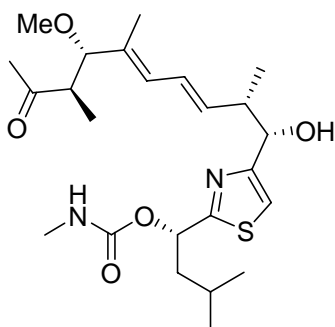
To a solution of the vinyl iodide **52** (5.0 mg, 11.5  $\mu$ mol, 1.0 eq.) and the Alken **10** (5.40 mg, 17.2  $\mu$ mol, 1.5 eq.) in DMF (0.5 mL) were added 100 mg of molecular sieves 5Å under argon atmosphere. This mixture was stirred for 15 min at room temperature. Then  $PdCl_2[PPh_3]_2$  (4.02 mg, 5.75  $\mu$ mol, 0.5 eq.),  $NaHCO_3$  (3.35 mg, 39.8  $\mu$ mol, 3.5 eq.) and TBACl (1.60 mg, 5.80  $\mu$ mol, 0.5 eq.) were added. After heating up to 80 °C,  $NEt_3$  (3.5  $\mu$ L, 23  $\mu$ mol, 2.0 eq.) was added and the mixture was stirred at this temperature for further 10 min, followed by an addition of a 5:1 mixture of  $CH_3CN$  and  $H_2O$  (0.5 mL). The solution was then allowed to cool down to room temperature and was stirred for further 20 min, before it was diluted by addition of  $Et_2O$  (4 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was reextracted by  $Et_2O$  (3 x 10 mL) and the combined organic layers were dried ( $MgSO_4$ ) and evaporated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel ( $EtOAc$ /hexanes = 1:3) gives the title compound **54** in 61 % yield (4.3 mg, 6.99  $\mu$ mol) as an *E/Z*-mixture (6:1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , data for major diastereomer)  $\delta$  = 1.01 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.80 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 3H), 2.81 (m, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 5.56 (dd,  $J$  = 15.2 Hz,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.05 (m, 2H), 6.37 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.67 (m, 4H).

**(S)-1-(4-((5S,6S,7E,9E)-3,3-diethyl-6,10,14,14-tetramethyl-13,13-diphenyl-4,12-dioxo-3,13-disilapentadeca-7,9-dien-5-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate (**55**)**



$C_{41}H_{62}N_2O_4SSi_2$   
Exact Mass: 734,3969  
Mol. Wt.: 735,178

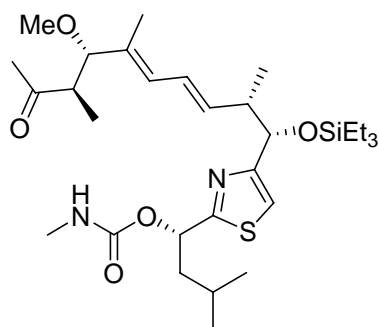
To a solution of the vinyl iodide **52** (5.0 mg, 11.5  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) and the Alken **52** (7.32 mg, 17.2  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq.) in DMF (0.5 mL) were added 100 mg of molecular sieves 5Å under argon atmosphere. This mixture was stirred for 15 min at room temperature. Then  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (4.02 mg, 5.75  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq.),  $\text{NaHCO}_3$  (3.35 mg, 39.8  $\mu\text{mol}$ , 3.5 eq.) and TBACl (1.60 mg, 5.80  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq.) were added. After heating up to 80 °C,  $\text{NEt}_3$  (3.5  $\mu\text{L}$ , 23  $\mu\text{mol}$ , 2.0 eq.) was added and the mixture was stirred at this temperature for further 10 min, followed by an addition of a 5:1 mixture of  $\text{CH}_3\text{CN}$  and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). The solution was then allowed to cool down to room temperature and was stirred for further 20 min, before it was diluted by addition of  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was reextracted by  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) and the combined organic layers were dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and evaporated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel ( $\text{EtOAc}/\text{hexanes} = 1:3$ ) gives the title compound **55** in 52 % yield (4.4 mg, 5.96  $\mu\text{mol}$ ) as an *E/Z*-mixture (6:1); The product mixture was analyzed by HPLC-MS to determine the isomeric distribution.

**(S)-1-(4-((1S,2S,3E,5E,7S,8R)-1-hydroxy-7-methoxy-2,6,8-trimethyl-9-oxodeca-3,5-dienyl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate (56)**

$C_{24}H_{38}N_2O_5S$   
Exact Mass: 466,2501  
Mol. Wt.: 466,6339

To a solution of the vinyl iodide **11** (20.0 mg, 70.8  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) and the Alken **10** (33.2 mg, 10.6  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq.) in DMF (2 mL) were added 100 mg of molecular sieves 5Å under argon atmosphere. This mixture was stirred for 15 min at room temperature. Then  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (24.8 mg, 35.4  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq.),  $\text{NaHCO}_3$  (20.6 mg, 245  $\mu\text{mol}$ , 3.5 eq.) and TBACl (9.81 mg, 35.6  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq.) were added. After heating up to 80 °C,  $\text{NEt}_3$  (21  $\mu\text{L}$ , 141  $\mu\text{mol}$ , 2.0 eq.) was added and the mixture was stirred at this temperature for further 10 min, followed by an addition of a 5:1 mixture of  $\text{CH}_3\text{CN}$  and  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL). The solution was then allowed to cool down to room temperature and was stirred for further 20 min, before it was diluted by addition of  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was reextracted by  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) and the combined organic layers were dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and evaporated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel ( $\text{EtOAc}/\text{hexanes} = 1:1$ ) gives the title compound **56** in 54 % yield (17.9 mg, 38.2  $\mu\text{mol}$ ) as an *E/Z*-mixture (5:1);  $R_f = 0.28$  ( $\text{EtOAc}/\text{hexanes} = 1:1$ );  $[\alpha]_D^{20} = -27.7$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CDCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , data for major diastereomer)  $\delta = 0.83$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.42 (bs, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.81 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.55 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 5.66 (dd,  $J = 15.1$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 15.1$  Hz,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , data for major diastereomer)  $\delta = 10.7$ , 13.6, 16.6, 22.2, 23.0, 24.7, 27.7, 30.2, 43.8, 44.5, 49.0, 56.2, 72.2, 74.5, 90.0, 114.4, 127.3, 130.4, 133.0, 136.0, 156.0, 158.0, 171.1, 212.1; HRMS: calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$ : 489.2393, found: 489.2399.

**(S)-1-(4-((1S,2S,3E,5E,7S,8R)-7-methoxy-2,6,8-trimethyl-9-oxo-1-(triethylsilyloxy)deca-3,5-dienyl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate (57)**



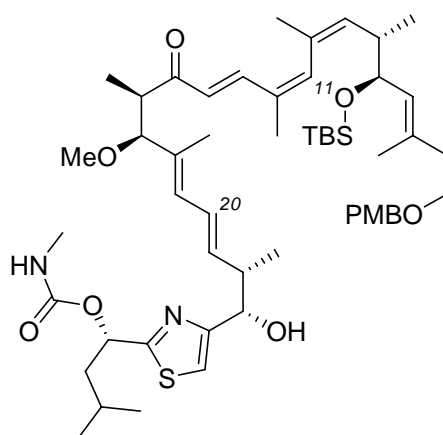
C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi  
 Exact Mass: 580,3366  
 Mol. Wt.: 580,8948

To a solution of the vinyl iodide **11** (20.0 mg, 70.8  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) and the Alken **52** (45.4 mg, 10.6  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq.) in DMF were added 100 mg of molecular sieves 5Å under argon atmosphere. This mixture was stirred for 15 min at room temperature. Then PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (24.8 mg, 35.4  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq.), NaHCO<sub>3</sub> (20.6 mg, 245  $\mu\text{mol}$ , 3.5 eq.) and TBACl (9.81 mg, 35.6  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq.) were added. After heating up to 80 °C, NEt<sub>3</sub> (21  $\mu\text{L}$ , 141  $\mu\text{mol}$ , 2.0 eq.) was added and the mixture was stirred at this temperature for further 10 min, followed by an addition of a 5:1 mixture of CH<sub>3</sub>CN and H<sub>2</sub>O (2 mL). The solution was then allowed to cool down to room temperature and was stirred for further 20 min, before it was diluted by addition of Et<sub>2</sub>O (4 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was reextracted by Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:2) gives the title compound in 39 % yield (16.1 mg, 27.6  $\mu\text{mol}$ ) as an *E/Z*-mixture (6:1);  $R_f$  = 0.76 (EtOAc / hexanes = 1:1);  $[\alpha]_D^{20}$  = -16.0 ( $c$  = 0.5, CDCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, data for major diastereomer)  $\delta$  = 0.52 (q,  $J$  = 8.3 Hz, 6H), 0.83 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 9H), 0.94 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.69 (dt,  $J$  = 13.1 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.74 (dd,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.81 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.54 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.74 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 5.69 (dd,  $J$  = 15.1 Hz,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (dd,  $J$  = 10.8 Hz,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J$  = 8.3 Hz,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.13 (dd,  $J$  = 15.0 Hz,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, data for major diastereomer)  $\delta$  = -4.8, -6.8, 10.5, 13.5, 16.9, 22.2, 23.0, 24.7, 30.0, 44.4, 49.0, 55.9, 72.1,



75.8, 90.1, 114.3, 125.9, 131.1, 131.6, 137.4, 156.0, 160.0, 169.9, 212.3; HRMS: calculated for  $C_{30}H_{52}N_2O_5SSiNa$ : 603.3264 found: 603.3271.

**(S)-1-(4-((1S,2S,3E,5E,7S,8R,10E,12Z,14Z,16S,17S,18E)-17(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxy-7-methoxy-21-(4-methoxybenzyloxy-2,6,8,12,14,16,19-heptamethyl-9-oxohenicosa-3,5,10,12,14,18-hexaenyl)thiazol-2-yl)-3-methylbutylmethylcarbamate (58)**



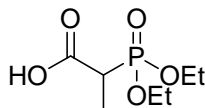
Chemical Formula:  $C_{53}H_{82}N_2O_8SSi$   
Exact Mass: 934,5561  
Mol. Wt.: 935,3773

To a solution of the vinyl iodide (74.5 mg, 99.3  $\mu$ mol, 1.0 eq.) and the Alken (46.0 mg, 147  $\mu$ mol, 1.5 eq.) in DMF were added 100 mg of molecular sieves 5Å under argon atmosphere. This mixture was stirred for 15 min at room temperature. Then  $PdCl_2[PPh_3]_2$  (35.0 mg, 50  $\mu$ mol, 0.5 eq.),  $NaHCO_3$  (29.0 mg, 345  $\mu$ mol, 3.5 eq.) and TBACl (13.8 mg, 50  $\mu$ mol, 0.5 eq.) were added. After heating up to 80 °C,  $NEt_3$  (30  $\mu$ L, 197  $\mu$ mol, 2.0 eq.) was added and the mixture was stirred at this temperature for further 10 min, followed by an addition of a 5:1 mixture of  $CH_3CN$  and  $H_2O$  (2.4 mL). The solution was then allowed to cool down to rt and was stirred for further 20 min, before it was diluted by addition of  $Et_2O$  (5 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was reextracted by  $Et_2O$  (3 x 15 mL) and the combined organic layers were dried ( $MgSO_4$ ) and evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel ( $EtOAc$  / hexanes = 1:2) and subsequent purification by preparative HPLC (hexane/*i*PrOH = 95:5) gave the desired *E*-configured compound **58** (43.6 mg, 46.0  $\mu$ mol) as an unseparable mixture together with the 20*Z*-isomer (7.3 mg, 7.8  $\mu$ mol) and the 11*E*(20*E*)-isomer (6.1 mg, 6.5  $\mu$ mol) in a ratio of 6 : 1.2 : 1 as yellow oil with an overall yield of 61 % (combined yield).  $R_f$  = 0.37 ( $EtOAc$  /

hexanes = 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +11.6$  ( $c = 1.02$ , MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , data for major diastereomer)  $\delta = -0.01$  (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.30 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.57 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.67 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.20 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.71 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.76 (dd,  $J = 15.1$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.03 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.38 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , data for major diastereomer)  $\delta = -4.8$ ,  $-4.3$ , 10.9, 14.3, 15.7, 16.7, 17.3, 18.2, 20.0, 22.2, 23.1, 24.6, 24.7, 25.9, 27.7, 39.7, 40.7, 43.9, 44.5, 46.4, 55.3, 56.3, 69.1, 72.2, 72.6, 73.0, 74.5, 90.0, 113.8, 114.5, 126.7, 127.4, 129.0, 129.3, 130.2, 130.7, 137.7, 131.9, 132.6, 133.6, 134.8, 135.8, 138.9, 141.1, 156.0, 158.2, 159.2, 171.1, 203.4; HRMS calculated for  $\text{C}_{53}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_8\text{NaSiS}$ : 957.5459, found: 957.5483.

## 8.8 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.10

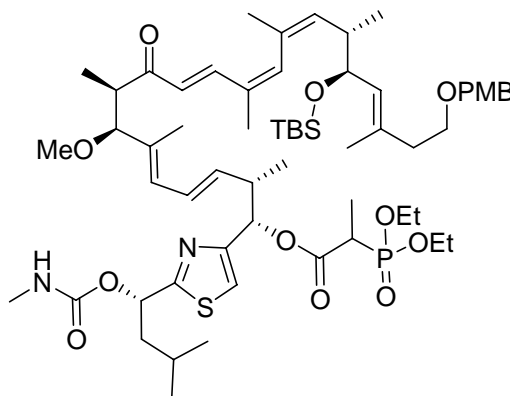
### *rac*-2-(Diethoxyphosphoryl)propanoic acid (**60**)



$C_7H_{15}O_5P$   
Exact Mass: 210,0657  
Mol. Wt.: 210,1648

To a 25 °C solution of triethyl 2-phosphonopropionate (1.0 g, 4.2 mmol, 1 eq.) in THF (10 mL) was added NaOH (4.62 mL of a 1M aqueous solution, 4.6 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature. The mixture was then acidified to pH 1 (10 % aqueous HCl) and saturated with NaCl. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined extracts were dried over  $MgSO_4$ , then concentrated *in vacuo* to give the crude carboxylic acid **60** (0.78 g, 3.7 mmol, 88 %) which was used without further purification.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.33 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H), 1.42 (dd,  $J$  = 18 Hz,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 3.04 (dq,  $J$  = 24 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 4H), 6.55 (bs, 1H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 11.6, 16.4, 40.1, 63.2, 171.6. The spectroscopic data were in agreement with those previously published.

**(1*S*,2*S*,3*E*,5*E*,7*S*,8*R*,10*E*,12*Z*,14*Z*,16*S*,17*S*,18*E*)-17-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-methoxy-21-(4-methoxybenzyloxy)-2,6,8,12,14,16,19-heptamethyl-1-(2-((*S*)-3-methyl-1-(methylcarbamoyloxy)butyl)thiazol-4-yl)-9-oxohenicosa-3,5,10,12,14,18-hexaenyl-2-(diethoxyphosphoryl)propanoate**

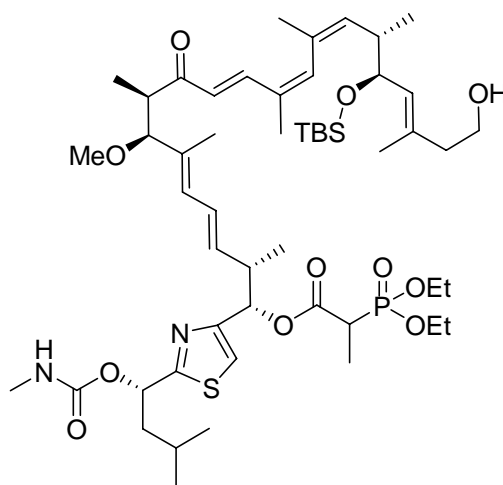


C<sub>60</sub>H<sub>95</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>PSSi  
 Exact Mass: 1126,6113  
 Mol. Wt.: 1127,5268

A solution of the alcohol (43.0 mg, 46.0  $\mu$ mol, 1 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was charged with 100 mg of molecular sieves 5 Å and stirred under argon atmosphere for 15 min. Then BOP (61.2 mg, 138  $\mu$ mol, 3 eq.), DMAP (17.0 mg, 138  $\mu$ mol, 3 eq.) and a solution of 2-(Diethoxyphosphoryl)propanoic acid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) were added consecutively. After 2 h the reaction was quenched by addition of brine (2 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer reextracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtrated and the solvent was removed in vacuum. Purification by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 2:1) gave 48.2 mg (42.8  $\mu$ mol) of the desired phosphonate as light yellow foam (93 %).  $R_f$  = 0.39 (EtOAc / hexanes = 2:1);  $[\alpha]_D^{20}$  = +20.1 ( $c$  = 2, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = -0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 3H), 0.92 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d,  $J$  = 6.04 Hz, 3H), 1.02 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (m, 6H), 1.67 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.30 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.57 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.68 (dd,  $J$  = 10.0 Hz, 1.3 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.14 (q,  $J$  = 6.1 Hz, 4H), 4.20 (dd,  $J$  = 8.9 Hz, 5.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.14 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 5.28 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J$  = 15.0 Hz,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 5.92 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.02-6.07 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.38 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (bs, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.6, -4.0,

10.9, 12.1, 14.2, 14.4, 15.8, 16.6 (C-2), 17.4, 18.9, 19.8, 22.4, 23.3 (C-2), 24.7, 25.8, 26.4 (C-3), 27.5, 40.6, 42.1, 42.9, 46.1, 47.9, 49.6, 55.7, 56.4, 61.5, 64.3, 69.7, 73.3 (C-2), 74.2, 77.6, 91.4, 114.7 (C-2), 118.5, 127.5, 128.2, 129.8, 130.5 (C-2), 131.7, 133.1, 133.4, 134.3, 135.2, 136.5, 136.7, 140.5, 142.4, 149.6, 154.6, 158.2, 160.8, 170.1, 173.8, 205.5; HRMS: calculated for  $C_{60}H_{95}N_2O_{12}NaSiPS$ : 1149.6010, found: 1149.6028;

**(1*S*,2*S*,3*E*,5*E*,7*S*,8*R*,10*E*,12*Z*,14*Z*,16*S*,17*S*,18*E*)-17-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-21-hydroxy-7-methoxy-2,6,8,12,14,16,19-heptamethyl-1-(2-((*S*)-3-methyl-1-(methylcarbamoyloxy)butyl)thiazol-4-yl)-9-oxohenicosa-3,5,10,12,14,18-hexaenyl 2-(diethoxyphosphoryl)propanoate**

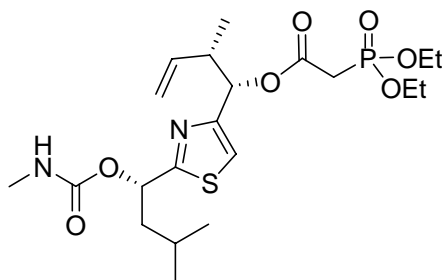


$C_{52}H_{87}N_2O_{11}PSSi$   
Exact Mass: 1006,5537  
Mol. Wt.: 1007,3782

The PMB ether (21 mg, 19  $\mu$ mol, 1 eq.) was dissolved in  $CH_2Cl_2$  / aq. pH 7 buffer (10:1, 0.55 mL) under argon atmosphere. Then DDQ (8.5 mg, 37  $\mu$ mol, 2 eq.) was added fast and the resulting suspension was stirred for 30 min at ambient temperature. The reaction mixture was quenched by addition of 2 mL saturated, aqueous  $NaHCO_3$  solution. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 5 mL). Then the combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over  $MgSO_4$ , filtrated and the solvent was removed under reduced pressure, before the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 2:1) to give the desired free alcohol (18 mg, 18  $\mu$ mol, 94 %).  $R_f$  = 0.30 (EtOAc/hexanes = 2:1);  $[\alpha]_D^{20}$  = +3.02 ( $c$  = 0.42,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.87 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.02 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 6H), 1.10 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.46 (dd,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 18.3 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.78 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.26 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (dq,  $J$  = 9.9 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1H),

2.75 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.65 (td,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 2H), 3.68 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.16 (m, 4H), 4.21 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.16 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.30 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 5.76 (dd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.91 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.03 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.39 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = -4.6, -4.0, 10.9, 12.1, 14.2, 14.4, 15.9, 16.7$  (C-2), 17.4, 19.0, 19.8, 22.4, 23.3, 24.6, 25.8, 26.4 (C-3), 27.5, 40.6, 42.1, 42.9, 43.8, 46.0, 56.4, 61.9, 64.3 (c-2), 73.3, 74.2, 77.6, 91.4, 118.5, 127.5, 128.2, 129.4, 130.4, 131.7, 133.2, 133.4, 134.1, 135.2, 140.5, 142.4, 149.6, 154.7, 158.2, 170.1, 173.9, 205.2; HRMS: calculated for  $\text{C}_{52}\text{H}_{87}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{NaSiPS}$ : 1029.5435, found: 1029.5419

**(1*S*,2*S*)-2-methyl-1-(2-((*S*)-3-methyl-1-(methylcarbamoyloxy)butyl)thiazol-4-yl)but-3-enyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate**

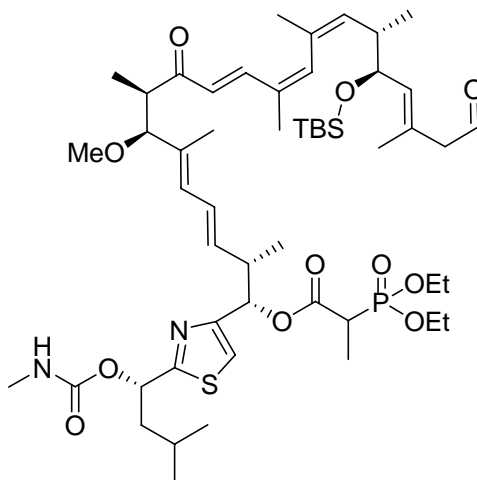


$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{PS}$   
Exact Mass: 490,1903  
Mol. Wt.: 490,5506

A solution of the secondary alcohol (60.0 mg, 192  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) was charged with 100 mg of molecular sieves 5 Å and stirred under argon atmosphere for 15 min. Then BOP (253 mg, 576  $\mu\text{mol}$ , 3 eq.), DMAP (70.9 mg, 576  $\mu\text{mol}$ , 3 eq.) and a solution of 2-(Diethoxyphosphoryl)acetic acid (34.9 mg, 178  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) were added consecutively. After 2 h the reaction was quenched by addition of brine (4 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer reextracted twice with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (EtOAc) gave 58.3 mg (119  $\mu\text{mol}$ , 62 %) of the desired phosphonate as yellow foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta = 1.01$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.02 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 1.35 (m, 9 H), 1.85 (m, 3 H), 2.05 (s, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.99 (m 1 H), 4.15 (m, 4 H), 5.07 (m, 2 H), 5.83 (m, 2 H), 6.02 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta = 22.3, 23.3, 27.5, 27.8, 43.4, 45.9, 64.4, 73.2, 77.4, 116.4,$

118.4, 140.4, 154.7, 158.2, 173.0, 173.7; HRMS calculated for  $C_{21}H_{35}N_2O_7S_1P_1Na$ : 513.1800, found: 513.1800.

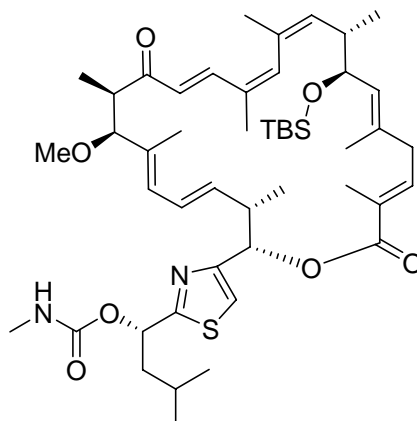
**(1*S*,2*S*,3*E*,5*E*,7*S*,8*R*,10*E*,12*Z*,14*Z*,16*S*,17*S*,18*E*)-17-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-7-methoxy-2,6,8,12,14,16,19-heptamethyl-1-(2-((*S*)-3-methyl-1-(methylcarbamoyloxy)-butyl)thiazol-4-yl)-9,21-dioxohenicosa-3,5,10,12,14,18-hexaenyl 2-(diethoxyphosphoryl)propanoate (62)**



$C_{52}H_{85}N_2O_{11}PSSi$   
Exact Mass: 1004,5381  
Mol. Wt.: 1005,3624

A suspension of oxalylchloride (4.1  $\mu$ L, 48  $\mu$ mol, 5 eq.) and molecular sieves 4 $\text{\AA}$  (20 mg) in  $CH_2Cl_2$  (0.2 mL) under argon atmosphere was cooled down to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , followed by careful addition of DMSO (7.0  $\mu$ L, 96  $\mu$ mol, 10 eq.). The resulting mixture was stirred for 20 min at this temperature, before the free alcohol (9.7 mg, 9.6  $\mu$ mol, 1 eq.) in  $CH_2Cl_2$  (0.2 mL) was added slowly. The reaction was stirred for further 60 min, before  $NEt_3$  (9.4  $\mu$ L, 67  $\mu$ mol, 7 eq.) was added. After 20 min the reaction was warmed up to  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for further 10 min, before it was quenched by addition of saturated, aqueous  $NH_4Cl$  solution (2 mL) and diluted with  $Et_2O$  (5 mL) subsequently. The organic layer was separated, the aqueous layer was reextracted with  $Et_2O$  (3 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with saturated, aqueous  $NaHCO_3$  solution, dried ( $MgSO_4$ ) and evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel ( $EtOAc$ /hexanes = 1.5:1) gave the title compound in 88 % yield (8.5 mg, 8.5  $\mu$ mol).  $R_f = 0.40$  ( $EtOAc$ /hexanes = 2:1), which was directly used in subsequent reactions due to its instability.

**(S)-1-(4-((2S,3S,4E,6E,8S,9R,11E,13Z,15Z,17S,18S,19E,22E)-18-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methoxy-3,7,9,13,15,17,20,23-octamethyl-10,24-dioxooxacyclotetracos-4,6,11,13,15,19,22-heptaen-2-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate (65)**



C<sub>48</sub>H<sub>74</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SSi  
 Exact Mass: 850,4986  
 Mol. Wt.: 851,2609

Aldehyde **27** (1.1 mg, 1.1  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) was dissolved in absolute THF (1.5 mL) under argon and treated with molecular sieves 4Å (20 mg). This solution was cooled down to 0 °C, before NaH (60 % in mineral oil, 29  $\mu\text{g}$ , 1.2  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq.) was added. After the addition, the resulting suspension was stirred first for 1 h at 0 °C, then warmed up to ambient temperature and stirred for further 4 h. Then the reaction was stopped by addition of 2 mL pH 7 buffer and then diluted with Et<sub>2</sub>O (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase reextracted twice with Et<sub>2</sub>O (10 mL). After combining, the organic layer was washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtrated and excused from the solvent und reduced pressure. The residue was then purified by column chromatography (EtOAc/hexanes = 1:2) to get 0.41 mg (0.48  $\mu\text{mol}$ ) of the cyclizationproduct **65** (44 %).  $R_f$  = 0.61 (EtOAc/hexanes = 1:2);  $[\alpha]_D^{20}$  = -12.5 ( $c$  = 0.04, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.94 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.40 (ddd-like,  $J$  = 17.0 Hz,  $J$  = 13.2 Hz,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.03 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.17 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.72 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J$  = 9.1 Hz,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.63 (dd,  $J$  = 15.1 Hz,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.90 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 5.95 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J$  = 9.1 Hz,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J$  = 15.1 Hz,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 6.22 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.00 (t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = -4.5, -4.1, 12.5, 14.0, 15.1, 15.9, 18.1,

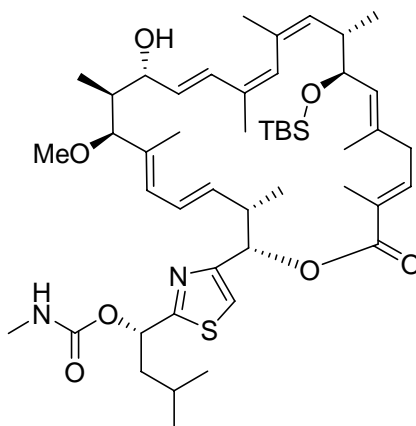


---

18.3, 19.0, 19.4, 22.4, 23.3, 24.7, 25.8, 26.4 (C-3), 27.5, 30.7, 39.2, 42.8, 43.1, 50.3, 57.2, 73.3, 74.0, 77.5, 88.5, 116.6, 127.9, 128.4, 128.5, 129.3, 129.5, 133.6, 133.9, 134.3, 135.0, 135.7, 139.9, 140.2, 142.2, 142.9, 149.2, 158.2, 168.2, 100.1; HRMS calculated for  $C_{48}H_{74}N_2O_7NaSSi$ : 873.4884, found: 873.4880.

## 8.9 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.11

**(S)-1-(4-((2S,3S,4E,6E,8S,9S,10R,11E,13Z,15Z,17S,18S,19E,22E)-18-(tert-butyldimethylsilyloxy)-10-hydroxy-8-methoxy-3,7,9,13,15,17,20,23-octamethyl-24-oxooxacyclotetra-cosa-4,6,11,13,15,19,22-heptaen-2-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate**

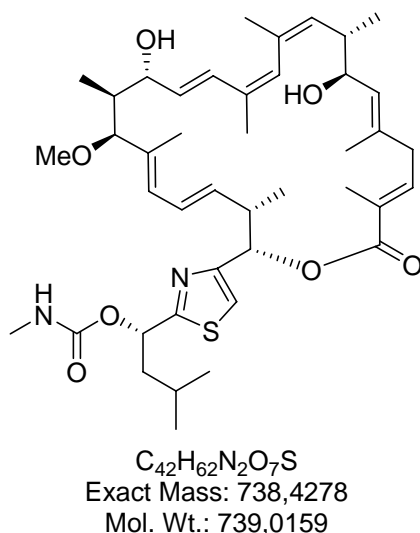


C<sub>48</sub>H<sub>76</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SSi  
 Exact Mass: 852,5143  
 Mol. Wt.: 853,2767

A solution compound **28** (1.50 mg, 1.76  $\mu$ mol) in THF (0.3 mL) under argon atmosphere was cooled down to 0 °C. Then 2  $\mu$ L of a 1M solution of 2-methyl (*S*)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidine in toluene (0.55 mg, 2.00  $\mu$ mol, 1.1 eq.) and BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (1.3 mg, 17.6  $\mu$ mol, 10 eq.) were added to this solution, slowly. After stirring for 1 h at this temperature, the reaction was quenched carefully by addition of ethanol (0.5 mL) and warmed up to rt. Further H<sub>2</sub>O (5 mL) and EtOAc (5 mL) were added, the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 5 mL). The combined organic layer was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. After purification by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:4 → EtOAc/hexanes = 1:2) 1.1 mg (1.3  $\mu$ mol, 73 %) of the alcohol was obtained as colourless oil.  $R_f$  = 0.44 (hexanes / EtOAc = 2:1);  $[\alpha]_D^{20}$  = -74.3 ( $c$  = 1.4 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz):  $\delta$  = 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.78 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.01 (d,  $J$  = 6.80 Hz, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.61 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3H) 1.72 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3H), 1.75 (ddq,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.84 (dd,  $J$  = 8.3 Hz,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.93 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3H), 2.30 (ddq,  $J$  = 9.8 Hz,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.95 (dd,  $J$  = 15.1 Hz,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J$  = 14.4 Hz,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 3.06 (ddq,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 4.5 Hz,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.29 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J$  = 8.9,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J$  = 7.2 Hz,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 5.16 (dt,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H), 5.19 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1 H), 5.55 (dd,  $J$  = 15.1,  $J$  =

7.6 Hz, 1H), 5.80 (dd,  $J = 15.9$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.83 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.06 (dd,  $J = 14.7$  Hz,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.87 (ddd,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = -4.71, -4.20, 11.4, 12.6, 13.8, 14.4, 16.6, 16.9, 17.7, 19.83, 22.2, 23.0, 24.4, 24.7, 25.9, 27.6, 39.8, 40.8, 41.1, 42.0, 44.4, 56.1, 72.1, 73.8, 76.2, 76.3, 90.5, 115.1, 126.3, 128.6, 128.8, 129.3, 130.5, 130.6, 131.6, 132.3, 132.3, 133.0, 133.2, 134.6, 140.8, 141.1, 155.2, 156.0, 168.3, 174.3$ ; HRMS: calculated for  $\text{C}_{48}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_7\text{NaSSi}$ : 875.5040, found: 875.5035.

### Archazolid A (1)



The respective TBS ether (4.0 mg, 4.7  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in THF (0.2 mL). The resulting solution was cooled down to 0 °C, before pyridine (0.6 mL, 7.5 mmol) and HF (0.4 mL (70 % in pyridine, 15.4 mmol) was added. The resulting mixture was warmed up to room temperature, stirred at this temperature for 4h and quenched by addition of pH7 buffer (10 mL) afterwards. Then the mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), the organic layer was separated, the aqueous phase extracted twice with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL). The combined organic layer was washed with saturated, aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (10 mL) and brine (10 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by HPLC (Nucleosil 100-7 C18, 250/21;  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 70:30 \rightarrow \text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} = 85:15$ ) to gave 2.8 mg (3.8  $\mu\text{mol}$ , 80 %) of Archazolid A as colourless amorphous solid.  $R_f = 0.25$  (hexanes / EtOAc = 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -47.3$  ( $c = 1.2$  mg/mL, MeOH) [Lit:  $[\alpha]_D^{22} = -64.0$  ( $c = 12.8$  mg/mL, MeOH)]<sup>4</sup>;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 600 MHz):  $\delta = 0.74$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.64

(d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.73 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.80 (ddq,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 3.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.91 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.93 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 2.30 (ddq,  $J = 9.8$ ,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.91 (dd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.10 (ddq,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 4.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.40 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 9.4$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.63 (dd,  $J = 15.2$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.79 (dd,  $J = 15.5$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.87 (dd,  $J = 10.9$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 15.5$  Hz,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J = 15.5$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.82 (ddd,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.21 (dd, s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):  $\delta = 12.6, 12.6, 13.0, 16.8, 17.6, 17.7, 19.9, 22.4, 23.4, 24.7, 25.8, 27.5, 40.6, 41.8, 42.0, 44.5, 46.0, 56.2, 73.3, 73.6, 75.5, 77.6, 89.8, 116.7, 127.6, 129.3, 129.7, 130.8, 130.4, 130.7, 134.8, 132.7, 133.6, 133.6, 135.1, 135.7, 136.9, 142.1, 156.1, 158.2, 168.3, 173.9$ ; HRMS: calculated for  $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ : 738.4277, found: 738.4274. All data were identical to those for archazolid A, isolated from *Archangium gephyra*.

---

(a) G. Höfle, H. Reichenbach, F. Sasse, H. Steinmetz, German Patent DE 41 42 951 C1, **1993**.

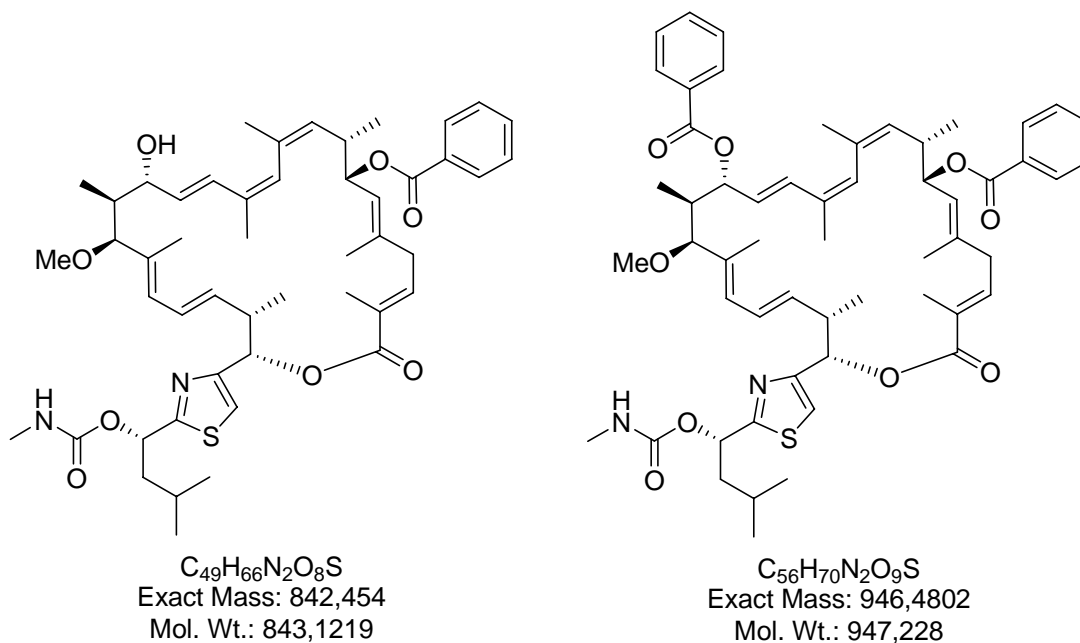
(b) F. Sasse, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 520. (c) D.

Menche, J. Hassfeld, H. Steinmetz, M. Huss, H. Wiczorek, F. Sasse, *Eur. J. Org. Chem.*

**2007**, 1196.

## 8.10 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 4

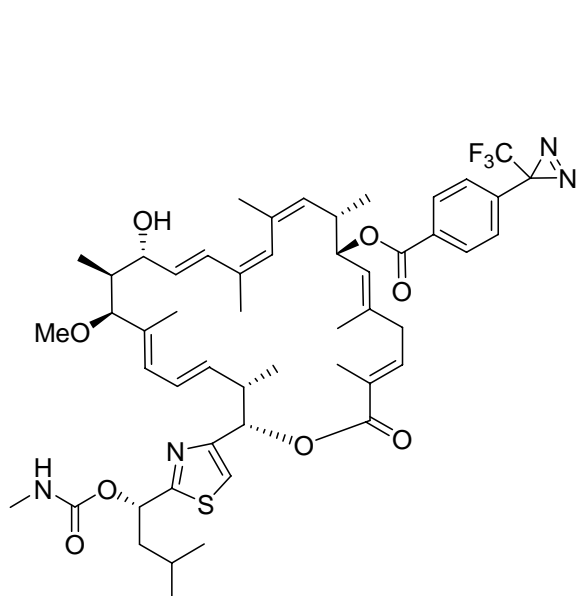
**(3*E*,6*E*,8*S*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*E*,16*R*,17*S*,18*S*,19*E*,21*E*,23*S*,24*S*)-16-hydroxy-18-methoxy-3,6,9,11,13,17,19,23-octamethyl-24-(2-((*S*)-3-methyl-1-(methylcarbamoyloxy)butyl)-thiazol-4-yl)-2-oxooxacyclotetracos-3,6,10,12,14,19,21-heptaen-8-yl benzoate (**84**)**



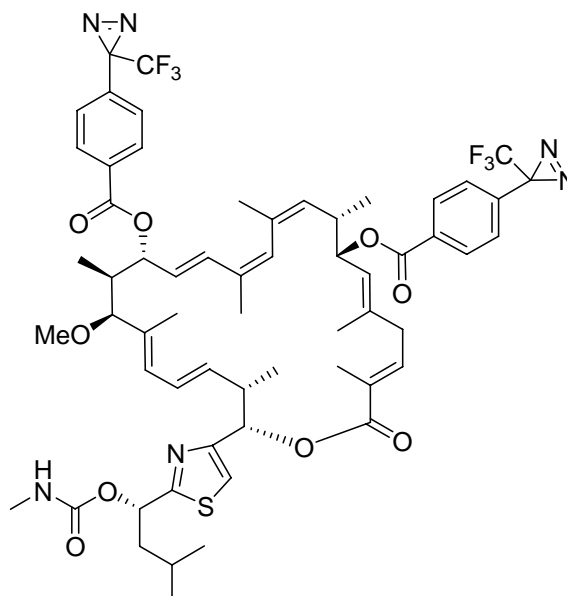
Archazolid A (9.2 mg, 12  $\mu$ mol), DMAP (4.6 mg, 37  $\mu$ mol, 3.0 eq.) and EDC (7.1 mg, 37  $\mu$ mol, 3.0 eq.) were exhibited under argon atmosphere. Then a solution of benzoic acid (1.5 mg, 12  $\mu$ mol, 1.0 eq.) in  $CH_2Cl_2$  (1 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 18 h. The solvent was removed and the residue was purified by preparative TLC (EtOAc / hexanes = 1:2) to give the desired mono-ester (5.8 mg, 6.9  $\mu$ mol, 58 %) and the di-ester (1.5 mg, 1.6  $\mu$ mol, 13 %).  $[\alpha]_D^{20}$  (monoester) = -80.0 ( $c = 1$ ,  $CH_3Cl_3$ );  $[\alpha]_D^{20}$  (diester) = -7.6 ( $c = 1$ ,  $CH_3Cl_3$ );  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ , mono-ester)  $\delta$  = 0.71 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.93 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 0.96 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H), 1.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.56 (td-like,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.81 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3 H), 2.89 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 3.12 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.36 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 4.73 (bd,  $J = 4.9$  Hz, 1 H), 5.12 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 5.24 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H), 5.42 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 5.66 (m, 2 H), 5.77 (m, 2 H), 5.90 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 6.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 6.13 (dd,  $J = 15.1$  Hz,  $J = 10.2$  Hz, 1 H), 6.27 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H), 6.76 (td,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.43 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.54 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 7.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , mono-ester)  $\delta$  = 1.1, 11.5, 12.5, 14.0, 16.7, 17.3, 17.7, 20.0, 22.2, 23.0,

24.3, 24.7, 27.7, 30.4, 38.7, 39.7, 40.8, 41.9, 44.4, 56.0, 72.1, 75.4, 90.7, 115.3, 124.9, 126.3, 128.3, 128.7, 128.9, 129.2, 129.6, 129.8, 130.1, 130.9, 132.0, 132.7, 132.8, 133.2, 134.3, 134.8, 138.9, 140.1, 155.1, 156.0, 165.9, 166.9, 171.0; HRMS: calculated for  $C_{49}H_{66}N_2O_8SNa$ : 969.4700, found: 865.4214;  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ , di-ester)  $\delta$  = 0.88 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H), 0.97 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H), 1.00 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.09 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 1.84 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 2.58 (dt-like,  $J$  = 9.8 Hz,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H), 2.81 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.08 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H), 3.13 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H), 4.72 (bd,  $J$  = 4.6 Hz, 1 H), 5.14 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1 H), 5.21 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H), 5.42 (t,  $J$  = 9.7 Hz, 1 H), 5.49 (dd,  $J$  = 15.0 Hz,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.74 (dd,  $J$  = 8.1 Hz,  $J$  = 4.1 Hz, 1 H), 5.80 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1 H), 5.82 (dd,  $J$  = 12.7 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 5.99 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H), 6.04 (dd,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H), 6.56 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1 H), 6.75 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.42 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 4 H), 7.52 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 7.53 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 7.98 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 8.04 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , di-ester)  $\delta$  = 1.3, 12.3, 12.6, 14.2, 16.4, 17.1, 18.0, 19.7, 22.2, 23.0, 24.2, 24.7, 27.7, 30.4, 38.5, 39.9, 41.4, 43.9, 44.4, 55.7, 72.0, 75.4, 87.0, 115.3, 124.7, 127.1, 127.6, 128.3, 129.1, 129.6, 130.0, 130.5, 130.9, 131.0, 132.2, 132.7, 132.8, 134.0, 134.3, 135.2, 139.1, 139.9, 156.0, 165.8, 165.9, 167.0, 170.8; HRMS: calculated for  $C_{56}H_{70}N_2O_9SNa$ : 865.4438, found: 969.4701.

**(3*E*,6*E*,8*S*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*E*,16*R*,17*S*,18*S*,19*E*,21*E*,23*S*,24*S*)-16-hydroxy-18-methoxy-3,6,9,11,13,17,19,23-octamethyl-24-(2-((*S*)-3-methyl-1-(methylcarbamoyloxy)butyl)-thiazol-4-yl)-2-oxooxacyclotetracos-3,6,10,12,14,19,21-heptaen-8-yl 4-(3-(trifluoromethyl)-3*H*-diazirin-3-yl)benzoate (86)**



$C_{51}H_{65}F_3N_4O_8S$   
Exact Mass: 950,4475  
Mol. Wt.: 951,144



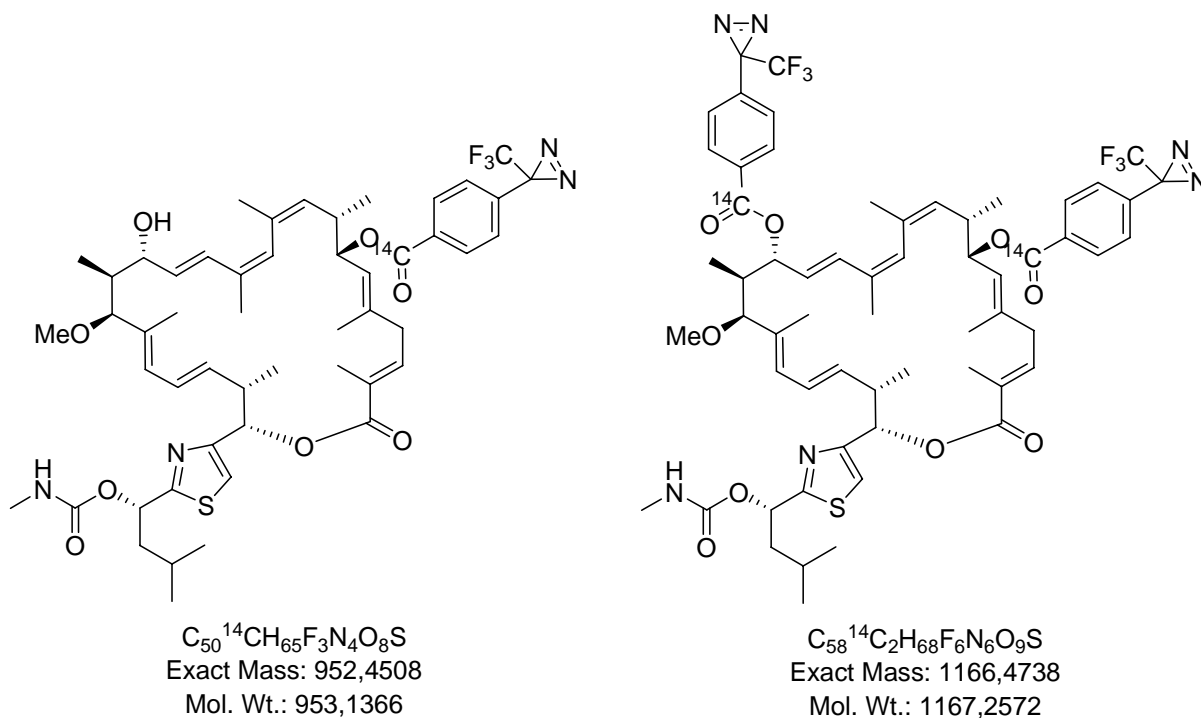
$C_{60}H_{68}F_6N_6O_9S$   
Exact Mass: 1162,4673  
Mol. Wt.: 1163,2721

Archazolid A (20 mg, 28  $\mu$ mol), DMAP (7.1 mg, 58  $\mu$ mol, 2.1 eq.) and EDC (11.1 mg, 58.0  $\mu$ mol, 2.1 eq.) were exhibited under argon atmosphere. Then a solution of 4-(3-(trifluoromethyl)-3*H*-diazirin-3-yl)benzoic acid (9.5 mg, 41.4  $\mu$ mol, 1.5 eq.) in  $CH_2Cl_2$  (1 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 18 h under light exclusion. The solvent was removed and the residue was purified by preparative TLC (EtOAc / hexanes = 1:2) to give the desired mono-ester (8.0 mg, 8.4  $\mu$ mol, 30 %) and the di-ester (3.5 mg, 3.0  $\mu$ mol, 11 %). 5 mg of archazolid A could be recovered.  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CD_3OD$ , mono-ester)  $\delta$  = 0.78 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H), 1.01 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H), 1.02 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H), 1.03 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H), 1.11 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H), 1.35 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.81 (dd,  $J$  = 8.8 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H), 1.84 (dd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H), 1.88 (s, 3 H), 1.90 (s, 3H), 1.92 (m, 1 H), 1.97 (s, 3 H), 2.67 (m, 1 H), 2.96 (dd,  $J$  = 14.7 Hz,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 3.01 (dd,  $J$  = 14.3 Hz,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 3.07 (dd,  $J$  = 7.0 Hz,  $J$  = 12.8 Hz, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 3.33 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H), 4.29 (dd,  $J$  = 7.0 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, 1 H), 5.50 (t,  $J$  = 9.7 Hz, 1 H), 5.52 (dd,  $J$  = 12.0 Hz,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.79 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1 H), 5.87 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 5.88 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 5.95 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H), 6.04 (dd,  $J$  = 9.0 Hz,  $J$  = 4.6 Hz, 1 H), 6.13 (dd,  $J$  = 15.2 Hz,  $J$  = 10,8 Hz, 1 H), 6.44 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1 H), 6.81 (t,  $J$  = 7.2 Hz,

1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 8.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , mono-ester)  $\delta = 12.6, 12.7, 14.5, 17.1, 17.3, 17.9, 20.1, 22.3, 23.3, 24.4, 25.8, 27.5, 39.7, 40.5, 42.5, 45.0, 46.0, 56.1, 61.5, 73.3, 77.2, 77.5, 89.5, 117.0, 125.6, 127.7, 128.1, 129.0, 129.2, 130.0, 131.1, 131.2, 133.3, 134.1, 134.5, 134.6, 135.0, 135.6, 136.3, 141.1, 141.7, 156.0, 158.3, 166.1, 168.4, 174.0$ ; HRMS: calculated for  $\text{C}_{51}\text{H}_{65}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8\text{SNa}$ : 973.4373, found: 973.4487;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , di-ester)  $\delta = 0.97$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.01 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.02 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.07 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.12 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.35 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.74 (m, 1H), 1.81 (m, 1 H), 1.84 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 4.7$  Hz, 1 H), 1.89 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.67 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 3.01 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 3.08 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 3.23 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 5.25 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H), 5.31 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H), 5.53 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H), 5.54 (t,  $J = 9.9$  Hz, 1 H), 5.80 (dd,  $J = 7.7$ ,  $J = 3.7$  Hz, 1 H), 5.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 5.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.00 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 6.03 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, 1 H), 6.09 (dd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 10.6$  Hz, 1 H), 6.61 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1 H), 6.84 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 7.38 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 8.11 (d,  $J = 8.44$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , di-ester)  $\delta = 12.4, 12.6, 17.0, 17.3, 18.0, 19.8, 22.3, 23.4, 24.3, 25.8, 27.5, 30.8, 39.8, 40.5, 42.6, 44.9, 46.0, 56.3, 73.3, 77.1, 77.5, 79.1, 88.5, 117.0, 125.5, 127.7, 127.7, 128.2, 129.3, 130.0, 131.1, 131.3, 132.0, 133.3, 133.3, 133.6, 134.7, 135.2, 135.7, 136.3, 141.2, 141.7, 156.0, 166.0, 166.2, 168.4, 174.0$ ; HRMS: calculated for  $\text{C}_{60}\text{H}_{68}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_9\text{SNa}$ : 1185.4570, found: 1185.4752.



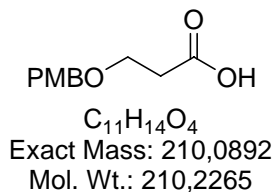
**(3*E*,6*E*,8*S*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*E*,16*R*,17*S*,18*S*,19*E*,21*E*,23*S*,24*S*)-16-hydroxy-18-methoxy-3,6,9,11,13,17,19,23-octamethyl-24-(2-((*S*)-3-methyl-1-(methylcarbamoyloxy)butyl)-thiazol-4-yl)-2-oxooxacyclotetracos-3,6,10,12,14,19,21-heptaen-8-yl 4-(3-(trifluoromethyl)-3*H*-diazirin-3-yl)-<sup>14</sup>C-benzoate (88)**



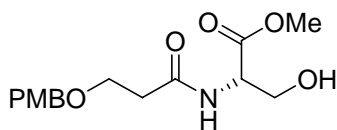
Archazolid A (20 mg, 28  $\mu$ mol), DMAP (7.1 mg, 58  $\mu$ mol, 2.1 eq.) and EDC (11.1 mg, 58.0  $\mu$ mol, 2.1 eq.) were exhibited under argon atmosphere. Then a solution of <sup>14</sup>C labelled 4-(3-(trifluoromethyl)-3*H*-diazirin-3-yl)benzoic acid (9.5 mg, 41.4  $\mu$ mol, 1.5 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 18 h under light exclusion. The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc / hexanes = 1:2) to give 7.8 mg (8.2  $\mu$ mol, 29 %) of the desired mono-ester and 1.8 mg (1.5  $\mu$ mol, 5 %) of the di-ester. The spectroscopical data were identical to those given above for the non labelled compounds. The only difference is, that the signals for the <sup>14</sup>C-Carbon atoms are missing in the <sup>13</sup>C NMR Spektren (mono-ester: 166.1; di-ester: 166.0, 166.2).

## 8.11 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 5.2

### 3-(4-methoxybenzyloxy)propanoic acid (99)

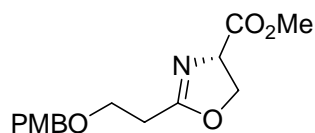


*p*-methoxy benzyl alcohol (11.5 g, 83.2 mmol, 1.1 eq.) was thin down with diethyl ether (15 ml) under argon atmosphere and treated with Na (75 mg, 3.1 mmol, 0.04 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature until the whole Na was diluted. Afterwards the solution was cooled down to 0 °C, before methyl acrylate (6.5 g, 75.6 mmol, 1 eq.) was added slowly. The resulted suspension was warmed up to rt and stirred at this temperature over night. Then the reaction was quenched by addition of saturated, aqueous  $NH_4Cl$  solution (30 mL) and extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The organic layer was dried ( $MgSO_4$ ), filtrated and the solvent was evaporated *in vacuo*. Half of the residue was dissolved in EtOH, treated with 1N NaOH (80 mL), stirred for 1 h at room temperature and neutralised by addition of 1N HCl. The ethanol and most of the water was evaporated *in vacuo*. The resulting creamy residue was dissolved in EtOAc (300 mL) and washed with 1N HCl, water and brine. Then the organic layer was shaken out with saturated aqueous  $NaHCO_3$  solution (3 x 200 mL), to deprotonate the acid and brings it into the aqueous layer to separate from the *p*-methoxy benzyl alcohol excess. Afterwards the combined aqueous layer was acidified to pH = 6 by addition of 1N HCl, and extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The organic layer was dried over  $MgSO_4$ , filtrated and the solvent was evaporated *in vacuo* to give 5.31 g (25.3 mmol, 67 %) of the desired carboxylic acid as white solid.  $R_f = 0.20$  (EtOAc / hexanes = 1:2);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 2.64$  (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.72 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H);  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 34.8, 55.3, 64.9, 73.0, 113.9, 129.4, 129.8, 159.4, 176.1$ ; HRMS calculated for  $C_{11}H_{13}O_4$ : 209.0814, found: 209.0806.

**(S)-methyl 3-hydroxy-2-(3-(4-methoxybenzyloxy)propanamido)propanoate (100)**

$C_{15}H_{21}NO_6$   
 Exact Mass: 311,1369  
 Mol. Wt.: 311,3303

A solution of 3-(4-methoxybenzyloxy)propanoic acid (1.00 g, 4.76 mmol) in THF (25 mL) under argon atmosphere was cooled down to  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , treated with NMM (1.1 mL, 9.99 mol, 2.1 eq.) and IBC (0.68 mL, 5.23 mmol, 1.1 eq.). The resulting mixture was stirred at this temperature for 30 min, before L-Serin methyl ester hydrochloride (0.81 g, 5.23 mmol, 1.1 eq.) was added as solid. Afterwards the reaction mixture was slowly warmed up to rt and stirred over night. The solvent was removed *in vacuo*, the residue was slurring in EtOAc (50 mL), filtrated and washed exhaustively with EtOAc, before the solution was dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrated and the solvent was evaporated. The obtained crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc) to give the desired amide in 99 % yield (1.46 g, 4.69 mmol).  $R_f = 0.38$  (EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = +21.7$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 2.25$  (bs, 1H), 2.54 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.72 (dt,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 3.1$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.91 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 4.49 (dd,  $J = 18.0$  Hz,  $J = 11.3$  Hz, 2H), 4.65 (dt,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 37.0, 52.7, 54.9, 55.3, 63.5, 65.9, 73.2, 113.9, 129.6, 159.5, 170.9, 172.0$ ; HRMS: calculated for  $C_{15}H_{21}NO_6\text{Na}$ : 334.1267, found: 334.1266.

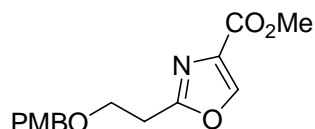
**(S)-methyl 2-(2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (101)**

$C_{15}H_{19}NO_5$   
 Exact Mass: 293,1263  
 Mol. Wt.: 293,3151

(S)-methyl 3-hydroxy-2-(3-(4-methoxybenzyloxy)propanamido)propanoate (106 mg, 340  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) under argon atmosphere. The resulting solution was cooled down to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and DAST (68  $\mu\text{L}$ , 510  $\mu\text{mol}$ ) was added slowly over a time period of 15 min. This mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1.5 h, before it was slowly and

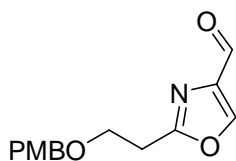
carefully! Put into a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). After drying with MgSO<sub>4</sub> and filtering, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 2:1) to give 81 mg of the oxazoline (276 μmol, 81 %) as colourless oil.  $R_f = 0.33$  (EtOAc/hexanes = 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +64.9$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.60 (ddd,  $J = 28.1$  Hz,  $J = 14.9$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.69 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.34 (dd,  $J = 10.7$  Hz,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.44 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.8, 52.5, 55.2, 65.7, 68.0, 69.1, 72.5, 113.7, 129.2, 130.1, 159.1, 168.2, 171.5.

### methyl 2-(2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)oxazole-4-carboxylate (102)



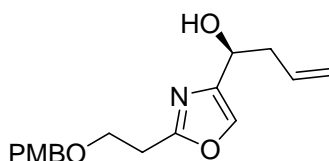
C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>  
 Exact Mass: 291,1107  
 Mol. Wt.: 291,2992

The corresponding oxazolin (70.0 mg, 239 μmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) under argon atmosphere. This solution was cooled down to 0 °C. Then DBU (71.3 μL, 477 μmol, 2 eq.) and BrCCl<sub>3</sub> (25.9 μL, 263 μmol, 1.1 eq.) were added successively. The resulting mixture was stirred without further cooling for 20 h. The resulting dark brown solution was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtrated and got rid of the solvent *in vacuo*. The obtained crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 2:1) to give 61.4 mg (211 μmol, 88 %) of the desired oxazole as white crystals.  $R_f = 0.60$  (EtOAc / hexanes = 2:1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.07 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.82 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.13 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.0, 52.0, 55.2, 66.2, 72.6, 113.8, 129.2, 129.9, 133.2, 143.8, 159.3, 161.6, 163.4; HRMS: calculated for C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NOSiNa: 314.1004, found: 314.0785.

**2-(2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)oxazole-4-carbaldehyde (103)**

$C_{14}H_{15}NO_4$   
Exact Mass: 261,1001  
Mol. Wt.: 261,2732

The methyl ester (15.5 mg, 53.2  $\mu$ mol) was diluted in  $CH_2Cl_2$  (1 mL) under argon atmosphere. This solution was cooled down to  $-78\text{ }^\circ C$ , followed by addition of DIBAL-H (85  $\mu$ L, 85.0  $\mu$ mol, 1.6 eq.). The resulting reaction mixture was stirred for 2 h at this temperature. Then the reaction was quenched by successively addition of MeOH (0.5 mL), EtOAc (5 mL) and saturated, aqueous  $NH_4Cl$  solution (5 mL). This biphasic mixture was warmed up to rt. Then a 1M aqueous solution of tartaric acid was added (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over  $MgSO_4$ , filtrated and the solvent was evaporated *in vacuo*. The crude product was filtered over celite and washed with EtOAc to give the desired aldehyde in 94 % yield (13.0 mg, 49.8  $\mu$ mol).  $R_f = 0.60$  (EtOAc/hexanes = 2:1);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 3.11 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 6.85 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 9.91 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 29.1, 55.3, 66.1, 72.8, 113.9, 129.4, 129.5, 141.0, 144.4, 159.4, 184.0.

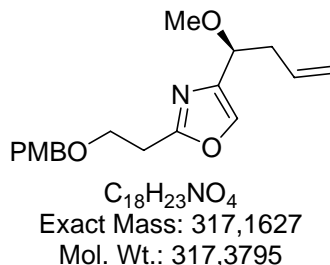
**(S)-1-(2-(2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)oxazol-4-yl)but-3-en-1-ol (104)**

$C_{17}H_{21}NO_4$   
Exact Mass: 303,1471  
Mol. Wt.: 303,3529

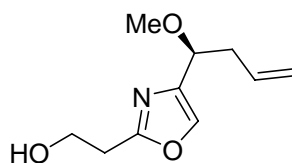
A solution of (-)-(ipc) $_2$ BOMe (216 mg, 0.68 mmol, 2.2 eq.) in  $Et_2O$  (2 mL) under argon was cooled down to  $-78\text{ }^\circ C$  and treated slowly with allylmagnesiumbromide (0.59 mL of an 1M solution in  $Et_2O$ , 0.59 mmol, 1.9 eq.). After stirring for 15 min at this temperature, the solution was warmed up to room temperature and stirred for 1 h. Afterwards; the precipitate was forced to settle down by centrifugation. The solution was decanted into another flask under argon and the residue was washed twice with pentane. The combined solution was then concentrated and the residue was dissolved in  $Et_2O$  (2 mL) before the resulting solution was

cooled down to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Then a solution the corresponding aldehyde (81 mg, 0.31 mmol, 1 eq.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 2 h. Afterwards the reaction was warmed up to room temperature and treated with a 3 M aqueous NaOH solution (1 mL) and  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.5 mL of an 30 % solution). The biphasic mixture was stirred for 1 h at room temperature. The organic layer was separated, the aqueous phase extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) and the combined organic layer washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine. After drying ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrating and evaporating, the crude product was purified by column chromatography on silica gel ( $\text{EtOAc}/\text{hexanes} = 1:1$ ) to give the title compound as light yellow oil in 81 % yield (75.8 mg, 0.25 mmol).  $R_f = 0.34$  ( $\text{EtOAc}/\text{hexanes} = 1:1$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.7$  ( $c = 0.98$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 2.58$  (m, 2H), 3.03 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H); 3.79 (s, 3H), 3.81 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.14 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 5.82 (ddt,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.46 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.3$ , 29.7, 40.9, 55.3, 66.6, 72.7, 113.9, 118.7, 129.3, 130.1, 133.9, 134.1, 159.3; HRMS: calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ : 326.1368, found: 326.1476.

**(S)-2-(2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)-4-(1-methoxybut-3-enyl)oxazole (105)**

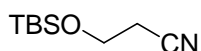


To a solution of the secondary alcohol (52.0 mg, 0.17 mmol, 1 eq.) in MeI (1.5 mL, 24 mmol, 141 eq.) were added molecular sieves 3 Å and  $\text{Ag}_2\text{O}$  (199 mg, 0.85 mmol, 5 eq.). The resulting mixture was stirred for 18 h at room temperature, before it was filtered through cotton/silica gel and washed with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was further purified by column chromatography on silica gel ( $\text{EtOAc}/\text{hexanes} = 1:2$ ) to give 54 mg of the methyl ether (0.17 mmol, 100 %) as colourless oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 2.50$  (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H), 3.04 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.82 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 4.20 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 4.46 (s, 2H), 5.03 (dd,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H), 5.08 (dd,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 5.77 (m, 1 H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 29.3$ , 38.9, 55.3, 56.9, 66.7, 72.7, 76.1, 113.8, 117.3, 129.3, 130.1, 134.2, 135.4, 140.6, 159.3, 162.7; HRMS: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$ : 340.1525, found: 340.1665.

**(S)-2-(4-(1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)ethanol (106)**

$C_{10}H_{15}NO_3$   
Exact Mass: 197,1052  
Mol. Wt.: 197,231

The corresponding PMB protected alcohol (54.0 mg, 0.17 mmol, 1 eq.) was dissolved in  $CH_2Cl_2$ /pH7 buffer (10:1, 5 mL) under argon atmosphere. Then DDQ (77.3 mg, 0.34 mmol, 2 eq.) was added as solid and the resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. Then 4 mL of a saturated aqueous  $NaHCO_3$  solution was added, the organic layer was separated and the aqueous phase was reextracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 5 mL). After combining the organic layer was washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and the solvent was evaporated. The obtained crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:1), to yield in 19.0 mg (0.096 mmol, 56 %) of the desired primary alcohol.  $[\alpha]_D^{20} = -41.7$  ( $c = 0.75$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 2.57$  (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.97 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 4.00 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 4.20 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 5.07 (dd,  $J = 18.8$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H), 5.76 (m, 1 H), 7.47 (s, 1 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 31.8, 38.8, 56.9, 59.3, 75.9, 117.4, 134.1, 135.5, 140.4, 163.4$ ; HRMS: calculated for  $C_{10}H_{15}NO_3Na$ : 220.0950, found: 220.1143.

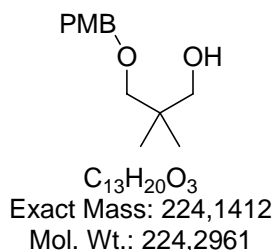
**3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propanenitrile**

$C_9H_{19}NOSi$   
Exact Mass: 185,1236  
Mol. Wt.: 185,3388

A solution of 3-hydroxypropanenitrile (3.00 g, 42.2 mmol) in DMF (15 mL) was added to TBSCl (12.7 g, 84.0 mmol, 2 eq.) and imidazole (11.5 g, 169 mmol, 4 eq.) under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature and poured in ice/water afterwards. The aqueous phase was extracted with  $CH_2Cl_2$  (2 x 100 mL) and  $Et_2O$  (2 x 100 mL). The combined organic layer was washed with 10% aqueous citric acid solution and brine, dried ( $MgSO_4$ ) and the solvents were removed in vacuo. The crude product was purified by a short column on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:4) to give the title compound in 98 % yield (7,67 g, 41.3 mmol).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 0.09$  (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H),

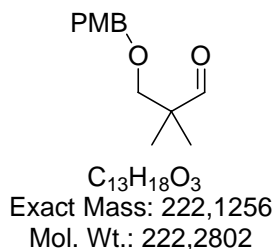
2.53 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 3.83 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.4, 18.2, 21.8, 25.8, 58.5, 118.0$ .

### 3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylpropan-1-ol (110)



To a cooled ( $0^\circ\text{C}$ ) solution of 2,2-dimethyl-1,3-propanediol (8.55 g, 78.0 mmol) in THF (250 mL), sodium hydride (3.02 g, 60% in mineral oil, 78.0 mmol, 1.0 eq.) was added. After stirring for 30 min, 4-methoxybenzyl bromide (15.0 g, 74.6 mmol, 0.96 eq.) was added at  $0^\circ\text{C}$ . A catalytic amount of TBAI was added and the resulting mixture was stirred for 18 h at room temperature. Saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (200 mL) was added afterwards, the phases were separated and the aqueous phase extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 150 mL). The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 2.5:1) to give the title compound as colourless oil (12.1 g, 54 mmol, 72%).  $R_f = 0.71$  (EtOAc/hexanes = 2.5:1);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.91$  (s, 6H), 2.42 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 21.9, 36.2, 55.3, 71.9, 73.22, 79.3, 113.86, 129.12, 130.25, 159.26$ .

### 3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylpropanal (111)

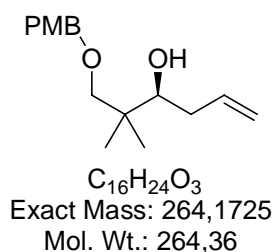


3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylpropan-1-ol (8.87 g, 39.5 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) under argon atmosphere and treated with DMP (23.5 g, 55.0 mmol, 1.4 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then an aqueous, saturated  $\text{NaHCO}_3$



solution was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 40 mL). The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:3) to give the desired aldehyde as colourless oil (8.70 g, 39.1 mmol, 99%).  $R_f = 0.8$  (hexanes/EtOAc = 3:1);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.06$  (s, 6H), 3.40 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 9.53 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 19.1, 47.1, 55.3, 73.0, 74.8, 113.8, 129.1, 130.1, 159.2, 205.4$ .

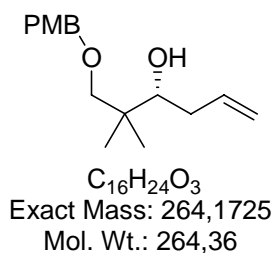
**(S)-1-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhex-5-en-3-ol (112)**



Allylmagnesium bromide (74.4 mL, 1.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$  diethyl ether, 74.4 mmol, 1.9 eq.) was added dropwise to a well-stirred solution of (-)-(ipc) $_2$ BOMe (24.8 g, 78.0 mmol, 2.0 eq.) in diethyl ether (72 mL) at  $0^\circ\text{C}$  and stirred for 10 min at this temperature. After removing the ice bath, the mixture was stirred for 1h at room temperature. Afterwards the suspension was centrifuged under argon and the solution was separated from the settled magnesium salts. The residue was washed with pentane. The combined organic phase was concentrated, dissolved in  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) and cooled down to  $-98^\circ\text{C}$  (liq.  $\text{N}_2/\text{MeOH}$ ). To this cooled solution of the allylborane, a solution of the corresponding aldehyde (8.70 g, 39.0 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (10ml) was added dropwise and the mixture was stirred for 3h at  $-98^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was then warmed up to room temperature, treated with 3N NaOH (24 mL) and 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (48 mL) before it was stirred for further 90 min at room temperature. Then aqueous, saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 150mL), *tert*-butyl methyl ether (2 x 100ml) and ethyl acetate (2 x 50ml). The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:9) to give the desired compound as colourless oil (7.33 g, 32.8 mmol, 71%).  $R_f = 0.25$  (hexanes/EtOAc = 9:1);  $ee = 92\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -14.4$  ( $c = 0.42$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.90$  (d,  $J = 3.96$ , 6H), 2.04 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.25 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.35

(d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.05 (m,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.10 (dq,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.91 (ddt,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 9$  Hz,  $J = 18$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.2 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 19.7, 22.7, 36.6, 38.4, 55.3, 73.27, 79.4, 113.85, 116.56, 129.19, 130.1, 136.87, 159.26$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ : 287.1623; found: 287.1621

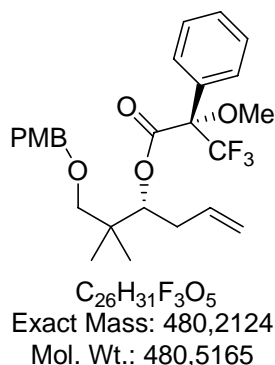
**(R)-1-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhex-5-en-3-ol**



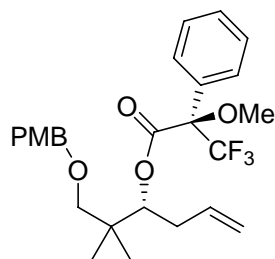
Allylmagnesium bromide (15.2 mL, 1.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 15.2 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to a well-stirred solution of (+)ipc<sub>2</sub>BOMe (5.20 g, 16.5 mmol, 1.3 eq.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) at  $-78$  °C and stirred for 10 min at this temperature. After removing the ice bath, the mixture was stirred for 1h at room temperature. Under argon atmosphere the mixture was filtrated through a fritted glass filter, to separate the solution from the magnesium salts. The magnesium salts were washed with pentane. The solution, free of salts was concentrated, dissolved in  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) and cooled down to  $-98$  °C (liq.  $\text{N}_2/\text{MeOH}$ ). To this cooled solution of the allylborane, a solution of the corresponding aldehyde (2.81 g, 12.7 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 2 h at  $-98$  °C. The reaction mixture was then warmed up to room temperature, treated with 3N NaOH (6 mL) and 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (12 mL) and refluxed for 90 min. Then an aqueous, saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 100 mL). The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel ( $\text{EtOAc}/\text{hexanes} = 1:10$ ) to give the title compound as colourless oil (1.32 g, 4.91 mmol, 39 %).  $R_f = 0.23$  ( $\text{hexanes}/\text{EtOAc} = 10:1$ );  $ee = 87$  % (determined by Mosher ester analysis);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.5$  ( $c = 0.97, \text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.90$  (d,  $J = 3.9$  Hz, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.25 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.35 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.05 (m,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.10 (dq,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 10.2$ , 1H), 5.91 (ddt,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 9$  Hz,  $J = 18$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.2 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 19.7, 22.7, 36.6, 38.4,$

55.3, 73.27, 79.4, 113.85, 116.56, 129.19, 130.1, 136.87, 159.26; HRMS calculated for  $C_{16}H_{24}O_3Na$ : 287.1623; found: 287.1632.

**(S)-((R)-1-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhex-5-en-3-yl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate**



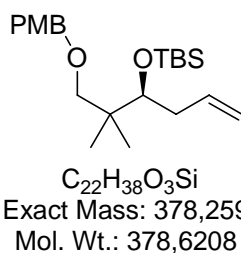
To a cooled solution (0°C) of (*S*)-Mosher acid (35 mg, 0.15 mmol, 3.9 eq.), DMAP (20 mg, 0.16 mmol) and  $NEt_3$  (23  $\mu$ L, 0.16 mmol, 4.2 eq.) in toluene (0.8 mL) was added 2,4,6-trichlorobenzylchloride (23  $\mu$ L, 0.15 mmol, 3.9 eq.) and a solution of (*R*)-1-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhex-5-en-3-ol (10 mg, 38  $\mu$ mol) in toluene (0.8 mL). The mixture was stirred for 10 min at 0°C and afterwards 2h at room temperature. Then pH 7 buffer (1.4 mL) and water (2.8 mL) were added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over  $MgSO_4$ , filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC to give the desired ester in 85 % yield (15.5 mg, 32.0  $\mu$ mol).  $R_f$  = 0.63 (hexanes / EtOAc = 9:1);  $[\alpha]_D^{20} = -24.2$  ( $c = 2.10$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 0.89$  (d,  $J = 1.5$  Hz, 6H), 2.29 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.53 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.27 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.99 (td,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 3.3$ , 1H), 5.04 (m, 1H), 5.32 (dd,  $J = 3.1$  Hz,  $J = 9.7$ , 1H), 5.76 (m, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.36 (m, 4H); 7.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H); HRMS calculated for  $C_{26}H_{31}F_3O_3Na$ : 503.2021; found: 503.2021.

**(R)-((R)-1-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhex-5-en-3-yl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate**

$C_{26}H_{31}F_3O_5$   
Exact Mass: 480,2124  
Mol. Wt.: 480,5165

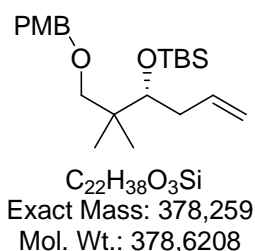
To a cooled solution (0°C) of (*R*)-Mosher acid (35 mg, 0.15 mmol, 3.9 eq.), DMAP (20 mg, 0.16 mmol) and  $NEt_3$  (23  $\mu$ L, 0.16 mmol, 4.2 eq.) in toluene (0.8 mL) was added 2,4,6-trichlorobenzylchloride (23  $\mu$ L, 0.15 mmol, 3.9 eq.) and a solution of (*R*)-1-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhex-5-en-3-ol (10 mg, 38  $\mu$ mol) in toluene (0.8 mL). The mixture was stirred for 10 min at 0°C and afterwards 2h at room temperature. Then pH 7 buffer (1.4 mL) and water (2.8 mL) were added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over  $MgSO_4$ , filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC to give the desired ester in 79 % yield (14.4 mg, 29.7  $\mu$ mol).  $R_f = 0.63$  (hexanes / EtOAc = 9:1);  $[\alpha]_D^{20} = -10.5$  ( $c = 2.07$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 0.92$  (d,  $J = 3.1$  Hz, 6H), 2.24 (dt,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 2.44 (dd,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.45 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.99 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.28 (dd,  $J = 3.1$  Hz,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.36 (m, 4H); 7.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H); HRMS calculated for  $C_{26}H_{31}F_3O_3Na$ : 503.2021; found: 503.2086.

**(S)-tert-butyl(1-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhex-5-en-3-yloxy)dimethylsilane**  
**(113)**



A solution of (*S*)-1-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhex-5-en-3-ol (1.30 g, 4.92 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (13 mL) under argon atmosphere was cooled down to 0 °C. Then 2,6-lutidine (1.26 mL, 10.8 mmol, 2.2 eq.) was added. After stirring for 5 min, TBSOTf (1.69 mL, 7.30 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature and 1 h at room temperature afterwards. Then an aqueous, saturated  $NaHCO_3$  solution was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 15 mL). The combined organic phase was dried over  $MgSO_4$ , filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:19) to give the title compound as colourless oil (1.67g, 4.4mmol, 90%).  $R_f = 0.61$  (hexanes / EtOAc = 19:1);  $[\alpha]_D^{20} = -0.4$  ( $c = 0.79$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 0.02$  (m, 6H), 0.88 (m, 15H), 2.14 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.22 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.24 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = -2.91, -3.31, 21.17, 21.66, 25.73, 26.13, 38.04, 40.35, 55.29, 72.77, 75.86, 113.67, 115.56, 129.00, 131.10, 137.62, 159.00$ ; HRMS calculated for  $C_{22}H_{39}O_3Si$ : 379.2668; found: 379.2663.

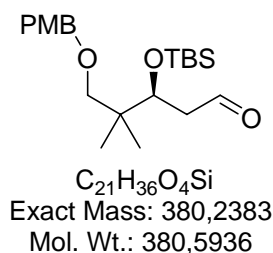
**(R)-tert-butyl(1-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhex-5-en-3-yloxy)dimethylsilane**



A solution of (*S*)-1-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylhex-5-en-3-ol (165 mg, 0.62 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (1.5 mL) under argon atmosphere was cooled down to 0 °C. Then 2,6-lutidine (0.16

mL, 1.37 mmol, 2.2 eq.) was added. After stirring for 5 min, TBSOTf (0.22 mL, 0.74 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature and 1 h at room temperature afterwards. Then an aqueous, saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 5 mL). The combined organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:19) to give the title compound as colourless oil (236 mg, 0.62 mmol, 100%).  $R_f = 0.61$  (hexanes / EtOAc = 19:1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 0.02$  (m, 6H), 0.88 (m, 15H), 2.14 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.10 (d,  $J = 8.65$  Hz, 1H), 3.22 (d,  $J = 8.65$  Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 9.16$  Hz, 2H), 7.24 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -2.91, -3.31, 21.17, 21.66, 25.73, 26.13, 38.04, 40.35, 55.29, 72.77, 75.86, 113.67, 115.56, 129.00, 131.10, 137.62, 159.00$ ; HRMS calculated for C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>Si: 379.2668; found: 379.2663.

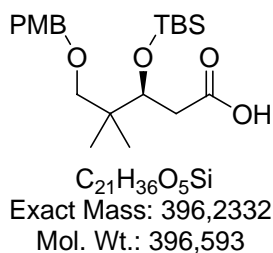
**(S)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-4,4-dimethylpentanal (114)**



The corresponding primary alcohol (221 mg, 0.581 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) and cooled down to  $-78$  °C. A stream of ozone was transmitted through this solution, until the conversion was completed. Then oxygen was transmitted through this solution for a few minutes, before PPh<sub>3</sub> (280 mg, 1.06 mmol, 1.8 eq.) was added. The resulting mixture was stirred for 2h at room temperature, before the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:9) to give the desired aldehyde in 78 % yield as a light yellow oil (173 mg, 0.458 mmol), which was directly used in subsequent reactions due to its instability.  $R_f = 0.37$  (hexanes / EtOAc = 9:1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 0.01$  (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.90 (s, 3 H), 2.45 (ddd,  $J = 16.7$  Hz,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 2.66 (ddd,  $J = 16.7$  Hz,  $J = 5.5$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1 H), 3.11 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.20 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 4.20 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1 H), 4.30 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 4.38 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz,

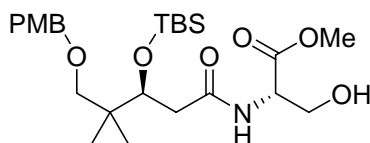
2 H), 7.22 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 9.76 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -4.7, -3.9, 18.2, 21.1, 21.6, 26.0, 39.9, 48.2, 55.3, 71.5, 72.7, 76.3, 113.7, 129.1, 130.7, 159.1, 202.3$ .

**(S)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-4,4-dimethylpentanoic acid**  
**(115)**



The aldehyde derived from ozonolysis (620 mg, 1.63 mmol) was dissolved in *tert*-butanol (120 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL). 2-methyl-2-butene (13 mL, 130 mmol, 80 eq.), sodium dihydrogen phosphate (586 mg, 4.89 mmol, 6 eq.) and sodium chlorite (884 mg, 9.77 mmol, 3 eq.) were added and the mixture stirred for 1.5 h at room temperature under argon atmosphere. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc (200 mL) and washed with brine. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) and the combined organic phases were washed again with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:4) to give the desired acid in 98 % yield (635 mg, 1.60 mmol).  $R_f = 0.3$  (hexanes / EtOAc = 4:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.1$  ( $c = 1.11$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.06$  (m, 6H), 0.87 (m, 9H), 0.9 (s, 6H), 2.41 (m, 1H), 2.67 (dd,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 16.4$ , 1H), 3.17 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 6.59 (d,  $J = 8.7$ , 2H), 7.23 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -4.20, -4.91, 18.22, 21.12, 21.43, 26.02, 38.27, 39.99, 55.29, 72.79, 73.57, 76.26, 113.73, 128.61, 129.06, 130.69, 159.06, 176.01$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Si}$ : 395.2254; found: 395.2245.

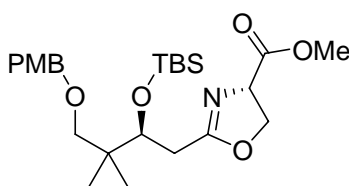
**(S)-methyl 2-((S)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-4,4 dimethylpentanamido)-3-hydroxypropanoate-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylpropan-1-ol (116)**



C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>7</sub>Si  
Exact Mass: 497,2809  
Mol. Wt.: 497,6969

A solution of the carboxylic acid (40.4 mg, 0.10 mmol) in THF (25 mL) under argon atmosphere was cooled down to -30 °C, treated with NMM (24 µL, 0.21 mol, 2.1 eq.) and IBC (15 µL, 0.11 mmol, 1.1 eq.). The resulting mixture was stirred at this temperature for 30 min, before L-serin methyl ester hydrochloride (17.4 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq.) was added as solid. Afterwards the reaction mixture was gradually warmed up to room temperature and stirred over night. The solvent was removed *in vacuo*, the residue was slurring in EtOAc (50 mL), filtrated and washed exhaustively with EtOAc, before the solution was dried (MgSO<sub>4</sub>), filtrated and the solvent was evaporated. The obtained crude product (50.6 mg, 99%) was used without further purification for the next step.

**(S)-methyl 2-((S)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3,3-dimethylbutyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (117)**



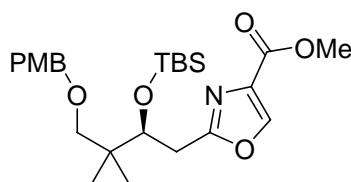
C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>6</sub>Si  
Exact Mass: 479,2703  
Mol. Wt.: 479,6816

The corresponding amide (50.6 mg, 0.10 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) under argon atmosphere. The resulting solution was cooled down to -78 °C before DAST (20 µL, 0.15 mmol, 1.5 eq.) was added slowly over a time period of 15 min. This mixture was stirred at -78 °C for 1.5 h, before it was slowly and carefully! put into a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). After drying the combined organic layer with MgSO<sub>4</sub> and filtrating, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on



silica gel (EtOAc/hexanes = 1:2) to give 36 mg of the oxazoline (73  $\mu\text{mol}$ , 73 %) as light-yellow oil.  $R_f = 0.41$  (EtOAc/hexanes = 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +24.4$  ( $c = 0.18$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.03$  (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.86 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 1.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 2.34 (ddd,  $J = 15.5$  Hz,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, 1 H), 2.72 (ddd,  $J = 15.6$  Hz,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H), 3.16 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.20 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.38 (m, 4 H), 4.67 (dd,  $J = 10.7$  Hz,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.85 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 7.22 (d, 8.7 Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -4.7$ , -4.3, 1.1, 18.2, 21.2, 26.0, 33.1, 40.3, 52.6, 55.3, 68.2, 69.0, 72.7, 73.8, 76.5, 113.7, 128.9, 131.0, 159.0, 169.7, 171.7; HRMS calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{SiNa}$ : 502.2601; found: 502.2874.

**(S)-methyl 2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3,3-dimethylbutyl)oxazole-4-carboxylate (118)**

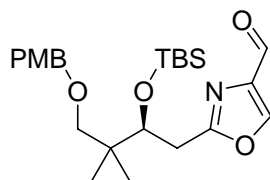


$\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Si}$   
Exact Mass: 477,2547  
Mol. Wt.: 477,6658

The prepared oxazolin (31.0 mg, 65.0  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) under argon atmosphere. This solution was cooled down to 0  $^\circ\text{C}$ . Then DBU (20  $\mu\text{L}$ , 130  $\mu\text{mol}$ , 2 eq.) and  $\text{BrCCl}_3$  (7  $\mu\text{L}$ , 71.0  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq.) were added successively. The resulting mixture was stirred without further cooling for 20 h. The resulting dark brown solution was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). The combined organic extracts were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrated and got rid of the solvent *in vacuo*. The obtained crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:4) to give 22.1 mg (46.0  $\mu\text{mol}$ , 71 %) of the desired oxazole as colourless oil.  $R_f = 0.37$  (EtOAc/hexanes = 1:4);  $[\alpha]_D^{20} = -11.6$  ( $c = 0.57$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -0.38$  (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 0.86 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 2.88 (dd,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 7.4$  Hz), 3.10 (dd,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.16 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.21 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.20 (dd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1 H), 4.29 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H), 4.39 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.20 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.25 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -4.9$ , -4.6, 18.2, 21.0, 21.3, 26.0, 32.8, 40.1, 52.1, 55.3, 72.8, 74.6, 76.3,

113.7, 129.0, 130.8, 133.3, 143.6, 159.0, 161.8, 164.8; HRMS calculated for  $C_{25}H_{39}NO_6SiNa$ : 500.2444; found: 500.2568.

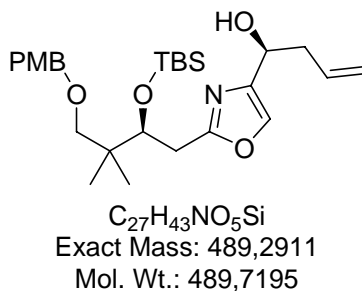
**(S)-2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3,3-dimethylbutyl)oxazole-4-carbaldehyde (119)**



$C_{24}H_{37}NO_5Si$   
Exact Mass: 447,2441  
Mol. Wt.: 447,6398

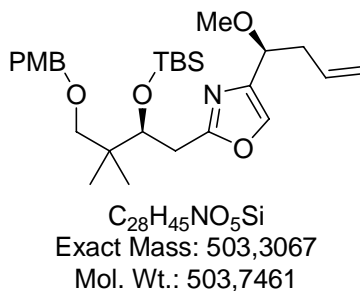
The methyl ester (180 mg, 0.38 mmol) was diluted in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) under argon atmosphere. This solution was cooled down to  $-78\text{ }^\circ C$ , followed by addition of DIBAL-H (0.94 mL, 0.94  $\mu mol$ , 2.5 eq.). The resulting reaction mixture was stirred for 2 h at this temperature. Then the reaction was quenched by successively addition of MeOH (1 mL), EtOAc (10 mL) and saturated, aqueous  $NH_4Cl$  solution (5 mL). This biphasic mixture was warmed up to rt. Then a 1M aqueous solution of tartaric acid was added (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over  $MgSO_4$ , filtrated and the solvent was evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:4) to give the desired aldehyde in quantitative yield (169 mg, 0.38 mmol).  $R_f = 0.53$  (EtOAc/hexanes = 1:4);  $[\alpha]_D^{20} = -12.5$  ( $c = 0.61$ ,  $CH_3Cl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = -0.29$  (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.90 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 2.91 (dd,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 3.15 (dd,  $J = 15.5$  Hz,  $J = 4.3$  Hz, 1 H), 3.20 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 3.25 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.30 (m, 1 H), 4.32 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 4.43 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.24 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 9.91 (s, 1 H);  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = -4.8$ ,  $-4.6$ , 18.2, 21.1, 21.3, 26.0, 32.9, 40.2, 55.3, 72.8, 74.7, 76.3, 113.7, 129.0, 130.8, 141.1, 144.1, 159.1, 165.5, 189.1. HRMS calculated for  $C_{24}H_{37}NO_5SiNa$ : 470.2339; found: 470.2506.

**(S)-1-(2-((S)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3,3-dimethylbutyl)oxazol-4-yl)but-3-en-1-ol (120)**



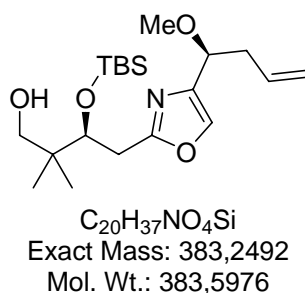
A solution of (-)-(ipc)<sub>2</sub>BOMe (229 mg, 0.72 mmol, 2 eq.) in Et<sub>2</sub>O (1 mL) under argon was cooled down to -78 °C and treated slowly with allylmagnesiumbromide (0.68 mL of an 1M solution in Et<sub>2</sub>O, 0.69 mmol, 1.9 eq.). After stirring for 15 min at this temperature, the solution was warmed up to room temperature and stirred for 1 h. Afterwards, the precipitate was forced to settle down by centrifugation. The solution was decanted into another flask under argon and the residue was washed twice with pentane. The combined solution was then concentrated and the residue was dissolved in Et<sub>2</sub>O (1 mL) before the resulting solution was cooled down to -100 °C (MeOH/liq. N<sub>2</sub>). Then a solution the corresponding aldehyde (162 mg, 0.36 mmol, 1 eq.) in Et<sub>2</sub>O (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred at -100 °C for 2 h. Afterwards the reaction was warmed up to room temperature and treated with a 3 M aqueous NaOH solution (0.8 mL) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.4 mL of an 30 % solution). The biphasic mixture was stirred for 1 h at room temperature. The organic layer was separated, the aqueous phase extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) and the combined organic layer washed with H<sub>2</sub>O and brine. After drying (MgSO<sub>4</sub>), filtrating and evaporating, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:4) to give the title compound as colourless oil in 67 % yield (116 mg, 0.24 mmol).  $R_f = 0.28$  (EtOAc/hexanes = 1:4);  $[\alpha]_D^{20} = -16.4$  ( $c = 0.33$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -0.30$  (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 0.87 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 2.20 (bs, 1 H), 2.59 (m, 2 H), 2.80 (dd,  $J = 15.4$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 3.02 (dd,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 3.15 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.23 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.19 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 4.32 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H), 4.42 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H), 4.67 (dd,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 5.14 (m, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 5.83 (ddd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H); <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -4.9$ , -4.7, 18.2, 20.8, 21.5, 26.1, 32.9, 40.1, 41.0, 55.3, 66.6, 72.8, 74.8, 76.5, 113.7, 118.7, 129.0, 131.0, 133.7, 134.0, 143.1, 159.0, 163.9; HRMS calculated for C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>5</sub>SiNa: 512.2808; found: 512.3117.

**2-((S)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3,3-dimethylbutyl)-4-((S)-1-methoxybut-3-enyl)oxazole (121)**



To a solution of the secondary alcohol (52.0 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) in Et<sub>2</sub>O (4 mL) were added molecular sieves 4 Å, MeI (1.50 g, 10.3 mmol, 100 eq.) and Ag<sub>2</sub>O (246 mg, 1.06 mmol, 10 eq.). The resulting mixture was stirred for 18 h at room temperature, before it was filtered through cotton/silica gel and washed with Et<sub>2</sub>O. The solvent was removed in vacuo and the crude product was further purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:4) to give 43.1 mg of the methyl ether (0.09 mmol, 81 %) as colourless oil.  $R_f = 0.72$  (EtOAc/hexanes = 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -31.7$  ( $c = 0.90$ , CHCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -0.32$  (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 0.86 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 2.56 (t-like,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.82 (dd,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 3.03 (dd,  $J = 15.5$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 3.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 3.24 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.19 (m, 1 H), 4.32 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 4.42 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 5.09 (m, 1 H), 5.80 (ddd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H); <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -4.40$ ,  $-4.41$ , 18.6, 21.1, 21.9, 26.4, 33.4, 39.6, 40.5, 55.7, 57.3, 73.2, 75.1, 76.7, 76.9, 113.7, 117.2, 129.0, 131.0, 134.4, 135.0, 140.8, 159.0, 164.0; HRMS calculated for C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>5</sub>SiNa: 526.2965; found: 526.2998.

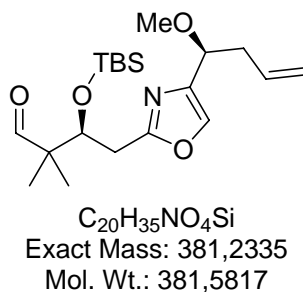
**(S)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(4-((S)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-2,2-dimethylbutan-1-ol (122)**



The corresponding PMB protected alcohol (43.0 mg, 0.09 mmol, 1 eq.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pH 7 buffer (10:1, 2.8 mL) under argon atmosphere. Then DDQ (43.0 mg, 0.19

mmol, 2.2 eq.) was added as solid and the resulting mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. Then 4 mL of a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added, the organic layer was separated and the aqueous phase was reextracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). After combining the organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated. The obtained crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:2), to yield in 19.1 mg (0.05 mmol, 56 %) of the desired alcohol.  $R_f = 0.45$  (EtOAc/hexanes = 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -41.7$  ( $c = 0.75$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -0.18$  (s, 3 H), -0.06 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.87 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 2.56 (t-like,  $J = 6.6$  Hz, 2 H), 2.87 (dd,  $J = 16.0$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 3.04 (bs, 1 H), 3.12 (dd,  $J = 16.6$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 3.31 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.56 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 5.07 (m, 2 H), 5.77 (ddd,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H); <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -4.82$ , 18.0, 21.6, 25.9, 33.0, 39.0, 40.1, 56.9, 69.4, 76.1, 77.3, 117.4, 134.1, 135.2, 140.8, 163.6; HRMS calculated for C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>Na: 406.2390; found: 406.2758.

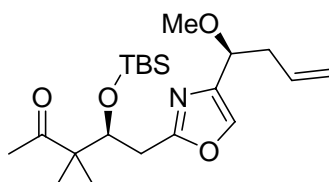
**(S)-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-(4-((S)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-2,2-dimethylbutanal (123)**



The primary alcohol (15.0 mg, 0.04 mmol, 1 eq.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) under argon atmosphere. Then a solution of DMP (23.2 mg, 0.06 mmol, 1.4 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added and the resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. Afterwards saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (2 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). The combined organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:2) to give 14.0 mg (94 %) of the title compound as colourless oil.  $R_f = 0.64$  (EtOAc/hexanes = 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -18.0$  ( $c = 0.1$ , CH<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -0.24$  (s, 3 H), -0.02 (s, 3 H), 0.81 (s, 9 H), 1.00 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 2.55 (m, 2 H), 2.86 (dd,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 2.95 (dd,  $J = 15.2$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 4.17 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1 H), 4.45 (dd,

$J = 7.1$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 5.06 (m, 2 H), 5.78 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -4.8, -4.7, 17.3, 18.6, 25.8, 33.0, 39.1, 51.3, 56.9, 74.2, 76.1, 117.3, 134.2, 135.3, 141.0, 162.2, 204.9$ .

**(S)-4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-5-(4-((S)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-3,3-dimethylpentan-2-one (125)**

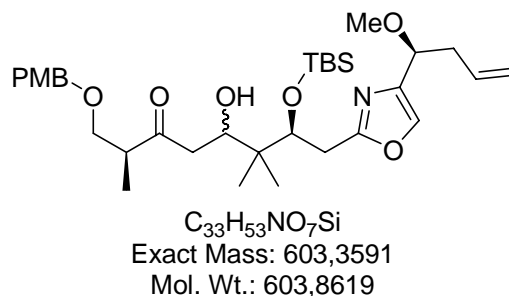


$\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$   
Exact Mass: 395,2492  
Mol. Wt.: 395,6083

A solution of the corresponding aldehyde (83 mg, 0.22 mmol) was dissolved in  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) under argon atmosphere and cooled down to  $-78^\circ\text{C}$ , before a 3M solution methylmagnesiumbromide in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.44 mmol, 0.15 mL, 2 eq.) was added. The resulting mixture was stirred for further 30 min at this temperature and quenched by addition of a saturated, aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL), afterwards. After warming up to room temperature, the mixture was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 10 mL). The combined organic layer was dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrated and the solvent was removed *in vacuo* to give 82 mg (0.21 mmol) of the secondary alcohol as crude product, which was directly used for the next step. The secondary alcohol (82 mg, 0.21 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) under argon atmosphere and treated with Dess-Martin Periodinane (123 mg, 0.29 mmol, 1.4 eq.) at  $0^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature, before it was warmed up to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography ( $\text{EtOAc}/\text{hexanes} = 1:1$ ), to give 78 mg (0.20 mmol, 92 % over 2 steps) of the desired ketone as colourless liquid.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.9$  ( $c = 0.6, \text{CH}_3\text{Cl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -0.25$  (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 1.08 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 2.55 (m, 2 H), 2.79 (dd,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 2.86 (dd,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 4.17 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 4.53 (dd,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, 1 H), 5.03 (dd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H), 5.08 (dd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H), 5.79 (ddt,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -4.8, -4.8, 18.1, 20.2, 21.3, 25.9, 26.9, 33.5, 39.2, 53.0, 56.9, 74.9$ ,

76.2, 117.3, 134.2, 135.3, 140.9, 162.7, 212.7; HRMS calculated for  $C_{21}H_{37}NO_4SiNa$ : 418.2390; found: 418.2549.

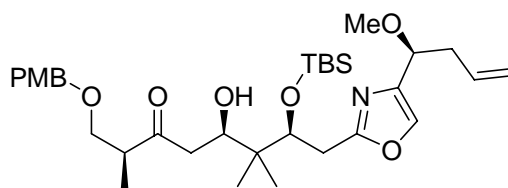
**(2*S*,7*S*)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-1-(4-methoxybenzyloxy)-8-(4-((*S*)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-2,6,6-trimethyloctan-3-one (129)**



A solution of (*S*)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylbutan-2-one (5.8 mg, 26  $\mu$ mol) in  $Et_2O$  (0.1 mL) under argon atmosphere was cooled down to 0 °C and treated with  $Et_3N$  (15  $\mu$ L, 110  $\mu$ mol, 4.2 eq.) and (+)-DIPCl (49  $\mu$ L of a solution in hexane (50 wt%), 71  $\mu$ mol, 2.7 eq.). After stirring for 2 h at this temperature, the mixture was cooled down to -78 °C and a solution of the corresponding aldehyde (9.0 mg, 24  $\mu$ mol, 0.9 eq.) in  $Et_2O$  (0.2 mL) was added. The resulting reaction mixture was stirred at this temperature for 3 h, warmed up to room temperature afterwards and stirred further 18 h. Then MeOH (0.2 mL), pH7-buffer (0.3 mL) and  $H_2O_2$  (0.2 mL, 30 %) were added. After stirring for 2 h at room temperature,  $CH_2Cl_2$  (5 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 5 mL). The combined organic layer was dried ( $MgSO_4$ ), filtrated and the solvent was evaporated. The obtained crude product was purified by column chromatography on silica gel ( $EtOAc$  / hexanes = 1:4) to give a diastereomeric mixture ( $dr_{4R/4S}$  = 1:1) of the aldol product in 72 % (8.2 mg, 14  $\mu$ mol).  $R_f$  = 0.21 ( $EtOAc$  / hexanes = 1:4); Spectroscopical data are given for the 4-(*S*)-diastereomere **129b**. The diastereomeres were separated on preparative HPLC (reverse phase,  $CH_3CN/H_2O$  = 96:4).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = -0.27 (s, 3H), 0.07 (s, 3 H), 0.74 (s, 3H), 0.83 (s, 9 H), 0.90 (s, 3 H), 1.08 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H), 2.49 (dd,  $J$  = 16.5 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 2.55 (dd,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 1.1 Hz, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.89 (dd,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 2.94 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 3.10 (dd,  $J$  = 15.8 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.44 (dd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H), 3.60 (dd,  $J$  = 8.3 Hz,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.18 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1 H), 4.23 (dt,  $J$  = 9.6 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 4.31 (dd,  $J$  = 7.2 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H), 4.38 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1 H), 4.43 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1 H), 5.06 (m, 2 H), 5.79 (m,  $J$  = 17.1 Hz,  $J$  = 10.2 Hz,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 6.84 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H);  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = -5.0, -4.8, 13.4, 18.1, 19.1, 20.6, 26.0,

32.9, 39.1, 41.4, 44.2, 47.1, 55.3, 56.9, 70.8, 71.9, 73.0, 76.2, 77.3, 77.6, 113.8, 117.3, 129.3, 130.1, 134.3, 135.2, 140.9, 159.3, 163.5, 213.8; HRMS calculated for  $C_{33}H_{53}NO_7SiNa$ : 626.3489; found: 626.3629; found: 626.3511.

**(2*S*,4*R*,7*S*)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-1-(4-methoxybenzyloxy)-8-(4-((*S*)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-2,6,6-trimethyloctan-3-one (129a)**



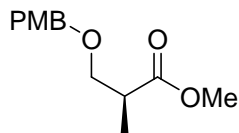
$C_{33}H_{53}NO_7Si$   
Exact Mass: 603,3591  
Mol. Wt.: 603,8619

A solution of (*S*)-3-((4-methoxybenzyloxy)methyl)butan-2-one (87 mg, 0.39 mmol, 2.2 eq.) in THF (1 mL) was cooled down to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and treated dropwise with a 1M solution of LiHMDS in hexane (0.44 mL, 0.44 mmol, 2.5 eq.). The resulting mixture was stirred for 1.5 h at this temperature, before the corresponding aldehyde (67.5 mg, 0.180 mmol, 1 eq.) in THF (0.5 mL) was added. After stirring for 1 min, the reaction was stopped by adding pH 7 buffer (2 mL) and warmed up to room temperature. The organic layer was separated, the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 4 mL) and the combined organic layer was dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrated and the solvent was removed under reduced pressure. After purifying by column chromatography on silicagel ( $\text{EtOAc}/\text{hexanes} = 1:2$ ), the desired aldolproduct was obtained in 83 % yield (91.4 mg, 0.15 mmol) as diastereomeric mixture ( $dr_{4R/4S} = 2.4:1$ ). Both diastereomers could be separated by preparative HPLC on reverse phase ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 96:4$ ).  $R_f = 0.21$  ( $\text{EtOAc} / \text{hexanes} = 1:4$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -0.25$  (s, 3H), 0.00 (s, 3 H), 0.77 (s, 3H), 0.85 (s, 9 H), 0.92 (s, 3 H), 1.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 2.54 (t,  $J = 6.7$  Hz, , 2 H), 2.61 (m, 2 H), 2.78 (dd,  $J = 16.3$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 3.15 (dd,  $J = 16.3$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.47 (m, 3 H), 3..69 (bs, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.99 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1 H), 4.18 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1 H), 4.23 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1 H), 4.38 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 4.42 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 5.05 (m, 2 H), 5.78 (m,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.20 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -4.7, 13.2, 15.3, 18.1, 18.5, 19.6, 26.0, 33.0, 39.1, 42.5, 44.5, 47.1, 55.3, 56.9, 65.9, 70.7, 72.0, 73.0, 75.2, 76.1, 77.2, 113.8, 117.3, 129.3, 130.0, 134.2,$



135.1, 140.7, 159.3, 164.0, 214.3; HRMS calculated for  $C_{33}H_{53}NO_7SiNa$ : 626.3489; found: 626.3629.

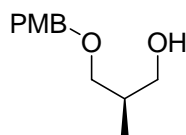
**(S)-methyl 3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpropanoate (132)**



$C_{13}H_{18}O_4$   
Exact Mass: 238,1205  
Mol. Wt.: 238,2796

CSA (118 mg, 0.51 mmol, 0.04 eq.) was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (8 mL) under argon atmosphere. The resulting solution was treated subsequently with (*S*)-methyl 3-hydroxy-2-methylpropanoate (1.50 g, 13.0 mmol, 1 eq. in 3 mL  $CH_2Cl_2$ ) and 4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidat (3.59 g, 13.0 mmol, 1 eq. in 5 mL  $CH_2Cl_2$ ). The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature. Afterwards saturated aqueous  $NaHCO_3$  solution (20 mL) was added. The organic layer was separated and aqueous phase was extracted twice with MTBE (2 x 30 mL). The combined organic layer was dried ( $MgSO_4$ ), filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (hexanes / EtOAc = 3:1) gave the title compound as colorless oil in 86 % (2.60 g, 10.9 mmol) yield.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1.16 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H), 2.75 (m, 1 H), 3.44 (dd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 6.2 Hz, 1 H), 3.62 (dd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.43 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1 H), 4.45 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1 H), 6.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 7.22 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H);  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 14.0, 40.2, 51.7, 55.3, 71.7, 72.8, 113.8, 129.2, 130.3, 150.2, 175.4; HRMS calculated for  $C_{13}H_{18}O_4Na$ : 261.1103; found: 261.1108.

**(R)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpropan-1-ol (133)**

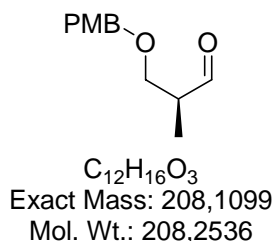


$C_{12}H_{18}O_3$   
Exact Mass: 210,1256  
Mol. Wt.: 210,2695

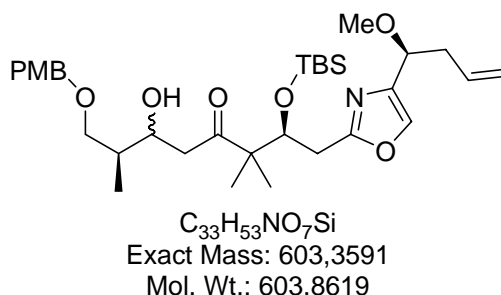
A solution of (*S*)-methyl 3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpropanoate (2.0 g, 8.4 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (20 mL) under argon atmosphere was cooled down to  $-78$  °C and treated with a 1M solution of DIBAL-H in hexane (25.2 mL, 25,2 mmol, 3 eq.) over a period of 30 min. After stirring for further 30 min at this temperature, the reaction mixture was diluted by adding  $Et_2O$  (30 mL), warmed up to room temperature and treated with  $H_2O$  (4 mL) carefully. The

resulting mixture was stirred until a gel was formed. Then 2N NaOH (4.5 mL) and H<sub>2</sub>O (2 mL) were added and the reaction was stirred until a white solid was formed. Afterwards the solution was dried by adding MgSO<sub>4</sub> and filtrated. The solvent was removed *in vacuo* and crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:1) to give the corresponding alcohol (1.6 g, 7.6 mmol) in 90 % yield as colourless liquid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 2.04 (m, 1 H), 2.56 (bs, 1 H), 3.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 3.51 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 13.5, 35.6, 55.3, 68.0, 73.1, 75.2, 113.9, 129.3, 130.2, 159.3; HRMS calculated for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na: 233.1154; found: 233.1194.

**(S)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpropanal (134)**

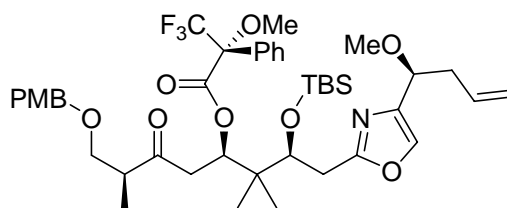


(*R*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpropan-1-ol (204 mg, 0.97 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) under argon atmosphere and treated with Dess-Martin Periodinane (534 mg, 1.26 mmol, 1.3 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 10 min at this temperature, before it was warmed up and stirred for 1 h at room temperature. Then Et<sub>2</sub>O (25 mL) and aq. saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (10 mL) were added. The organic layer was separated, washed with aq. saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and H<sub>2</sub>O, dried with MgSO<sub>4</sub> and filtrated. Then the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (EtOAc / hexanes = 1:2), to give 190 mg (0,91 mmol, 94 %) of the desired aldehyde as colourless liquid.  $[\alpha]_D^{20} = +27.5$  (*c* = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.63 (m, 1 H), 3.59 (dd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.64 (dd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 9.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.8, 46.8, 55.3, 69.8, 73.0, 113.9, 129.3, 130.0, 159.3, 204.0.

**(2*S*,7*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-1-(4-((*S*)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-3,3,7-trimethyloctan-4-one (135)**

A solution of the ketone (44 mg, 0.11 mmol) in THF (0.3 mL) was cooled down to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and treated dropwise with a 1M solution of LiHMDS in hexane (0.17 mL, 0.17 mmol, 1.5 eq.). The resulting mixture was stirred for 1.5 h at this temperature, before (*S*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpropanal (32 mg, 0.16 mmol, 1.4 eq.) in THF (0.2 mL) was added. After stirring for 1 min, the reaction was stopped by adding pH7 buffer (1 mL) and warmed up to room temperature. The organic layer was separated, the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 2 mL) and the combined organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), filtrated and the solvent was removed under reduced pressure. After purifying by column chromatography on silicagel (EtOAc/hexanes = 1:2), the desired aldolproduct was obtained in 77 % yield (51 mg, 0.09 mmol) as diastereomeric mixture (*dr* = 1:1). A small amount of the 6-(*R*)-diastereomer **135b** could be separated. The spectroscopical data relates to this compound.  $R_f$  = 0.20 (EtOAc / hexanes = 1:4); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -0.26 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.93 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.63 (dd,  $J$  = 17.9 Hz,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 2.69 (dd,  $J$  = 17.9 Hz,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J$  = 15.4 Hz,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J$  = 15.8 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 3.14 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.42 (dd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.51 (dd,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 5.78 (ddt,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 10.2 Hz,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H); <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -4.8, -4.7, 11.3, 18.1, 19.9, 21.8, 25.5, 33.7, 38.1, 39.1, 43.0, 53.3, 55.3, 56.9, 68.6, 73.0, 73.3, 74.9, 76.2, 77.3, 113.8, 117.3, 129.3, 130.5, 134.3, 135.8, 140.9, 159.2, 162.7, 215.5; HRMS calculated for C<sub>33</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>7</sub>SiNa: 626.3489; found: 626.3745.

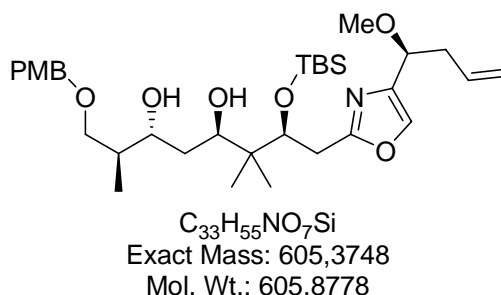
**(R)-((2S, 4R, 7S)-2-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-8-(4-methoxybenzyloxy)-1-(4-((S)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-3,3,7-trimethyl-6-oxooctan-4-yl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (136a)**



$C_{43}H_{60}F_3NO_9Si$   
Exact Mass: 819,3989  
Mol. Wt.: 820,0185

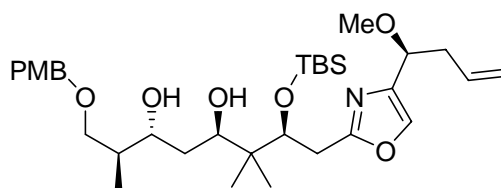
To a cooled solution (0°C) of (*R*)-Mosher acid (6.0 mg, 26 μmol, 4 eq.), DMAP (3.9 mg, 32 μmol) and  $NEt_3$  (4 μL, 32 μmol, 5 eq.) in toluene (0.3 mL) was added 2,4,6-trichlorobenzylchloride (4 μL, 26 μmol, 4 eq.) and a solution of the aldol product (3.9 mg, 6.5 μmol) in toluene (0.3 mL). The mixture was stirred for 10 min at 0°C and afterwards 3 h at room temperature. Then pH 7 buffer (0.4 mL) and water (1 mL) were added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic phases were dried over  $MgSO_4$ , filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC to give the desired ester in 67 % yield (3.5 mg, 4.3 μmol).  $R_f = 0.53$  (hexanes / EtOAc = 4:1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = -0.29$  (s, 3H),  $-0.06$  (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.97 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.89-3.92 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.10 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.21 (dd,  $J = 11.4$  Hz,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.38 (dd,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.37 (m, 5H), 7.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.46 (s, 1H).

**(2*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(4-methoxybenzyloxy)-8-(4-((*S*)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-2,6,6-trimethyloctane-3,5-diol (139)**



The corresponding ketone (10.0 mg, 17.0  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$  (2.5:1, 0.8 mL) under argon atmosphere and cooled down to  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . Then a solution of  $(\text{CH}_3)_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  (20.5 mg, 78.0  $\mu\text{mol}$ , 4.7 eq.) in  $\text{AcOH}/\text{CH}_3\text{CN}$  (1:1, 0.8 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 15 min at this temperature. Afterwards the reaction mixture was transferred into a freezer and stored at  $-22\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 d. The reaction was quenched by addition of a 1M aqueous K-Na-tartrate solution (4 mL) and warmed up to room temperature. After diluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL). The combined organic phases were washed (saturated, aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution), dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and filtrated. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel ( $\text{EtOAc}/\text{hexanes} = 1:2$ ) to give 9.51 mg of the title compound (15.7  $\mu\text{mol}$ , 95 %) as colourless oil.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -0.19$  (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H), 0.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9 H), 0.93 (s, 3 H), 1.55 (ddd,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H), 1.65 (ddd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.55 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H), 2.80 (dd,  $J = 16.5$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 3.21 (dd,  $J = 16.5$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.31 (m, 1 H), 3.75 (bs, 1 H), 3.77 (bs, 1 H), 3.46 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 3.56 (dd,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.93 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H), 4.18 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 4.26 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 5.03 (dd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 5.08 (dd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 5.77 (dddd,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -4.7$ ,  $-4.6$ , 13.9, 18.1, 18.3, 19.2, 26.0, 33.1, 34.8, 37.7, 39.1, 43.0, 55.3, 56.9, 71.3, 73.2, 74.8, 75.2, 75.5, 76.1, 113.9, 117.3, 129.4, 129.9, 134.2, 135.2, 140.5, 159.4, 164.4; HRMS calculated for  $C_{33}H_{55}NO_7SiNa$ : 628.3645; found: 628.3645.

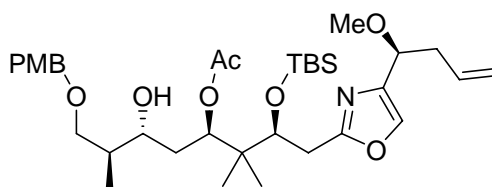
**(2*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(4-methoxybenzyloxy)-8-(4-((*S*)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-2,6,6-trimethyloctane-3,5-diol (139)**



$C_{33}H_{55}NO_7Si$   
Exact Mass: 605,3748  
Mol. Wt.: 605,8778

Ketone **135b** (5.0 mg, 8.5  $\mu$ mol) was dissolved in  $CH_3CN/THF$  (2.5:1, 0.5 mL) under argon atmosphere and cooled down to  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . Then a solution of  $(CH_3)_4NBH(OAc)_3$  (10.2 mg, 39.0  $\mu$ mol, 4.7 eq.) in  $AcOH/CH_3CN$  (1:1, 0.5 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 15 min at this temperature. Afterwards the reaction mixture was transferred into a freezer and stored at  $-22\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 d. The reaction was quenched by addition of a 1M aqueous K-Na-tartrate solution (2 mL) and warmed up to room temperature. After diluting with  $CH_2Cl_2$  (2 mL) the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with  $CH_2Cl_2$  (2 x 5 mL). The combined organic phases were washed (saturated, aqueous  $NaHCO_3$  solution), dried ( $MgSO_4$ ) and filtrated. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel ( $EtOAc/hexanes = 1:2$ ) to give 4.8 mg of the title compound (7.9  $\mu$ mol, 93 %) as colourless oil. The spectroscopical data were identical to those given above. Mixture experiments of both compounds even show the same  $^1H$ -NMR shifts. The consistency of both compounds was demonstrated.

**(2*S*,4*R*,6*R*,7*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-1-(4-((*S*)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-3,3,7-trimethyloctan-4-yl acetate (140)**

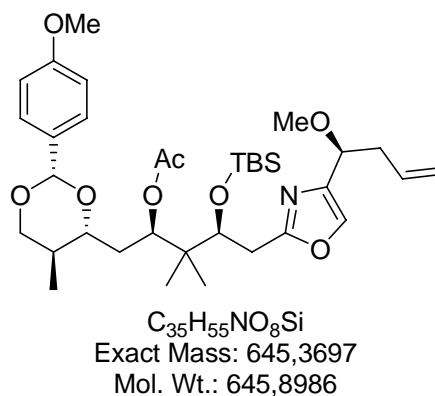


$C_{35}H_{57}NO_8Si$   
Exact Mass: 647,3853  
Mol. Wt.: 647,9145

Acetaldehyde (30.6 mg, 40  $\mu$ L, 20 eq.) was dissolved in THF (0.5 mL) at  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. Afterwards a 0.1M solution of  $SmI_2$  in THF (0.52 mL, 1.5 eq.) was added and the

resulting mixture was stirred for 15 min at this temperature, before a solution of the corresponding  $\beta$ -hydroxyketone (21.0 mg, 35.0  $\mu$ mol) in THF (0.3 mL) was added dropwise. The resulting reaction mixture was stirred for 1 h at -10 °C, stored at -22 °C over night and quenched with a saturated, aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (2 mL). After diluting with Et<sub>2</sub>O (3 mL), the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with Et<sub>2</sub>O (2 x 5 mL). The combined organic phases were dried (MgSO<sub>4</sub>) and filtrated. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:4) to afford 20.3 mg of the desired compound (31.3  $\mu$ mol, 89 %) as light yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -0.39 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.84 (s, 9 H), 0.88 (s, 3 H), 0.92 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 3 H), 1.59 (ddd,  $J$  = 13.9 Hz,  $J$  = 11.5 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 1.70 (ddd,  $J$  = 14.0 Hz,  $J$  = 10.2 Hz,  $J$  = 3.5 Hz, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.55 (m, 2 H), 2.78 (dd,  $J$  = 16.1 Hz,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 3.08 (dd,  $J$  = 15.8 Hz,  $J$  = 2.6 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.35 (m, 1 H), 3.42 (dd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 5.9 Hz, 1 H), 3.50 (dd,  $J$  = 9.4 Hz,  $J$  = 6.1 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.17 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 4.18 (dd,  $J$  = 4.4 Hz,  $J$  = 3.3 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 5.03 (dd,  $J$  = 10.3 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 5.08 (dd,  $J$  = 17.1 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H), 5.22 (dd,  $J$  = 11.2 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 5.79 (dddd,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 10.2 Hz,  $J$  = 6.9 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 6.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 7.23 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H); <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -4.8, -4.7, 14.0, 18.2, 19.3, 21.0, 21.1, 26.1, 33.0, 34.8, 39.1, 39.2, 42.4, 55.3, 56.9, 69.4, 72.9, 73.1, 75.0, 75.6, 76.2, 113.8, 117.2, 129.2, 130.6, 134.4, 135.1, 140.9, 159.1, 163.6, 172.3; HRMS calculated for C<sub>35</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>8</sub>SiNa: 670.3751; found: 670.3901.

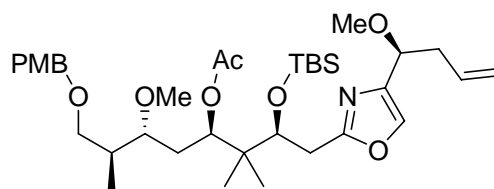
**(2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-((*S*)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-1-((2*S*,4*R*,5*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl)-3,3-dimethylpentan-2-yl acetate (141)**



The alcohol (5.9 mg, 9.1  $\mu$ mol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL) under argon atmosphere. Then powdered molecular sieves 4 Å and DDQ (2.3 mg, 10  $\mu$ mol, 1.1 eq.) were added

subsequently. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and filtrated through silica gel. After removing the solvent in vacuo, the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:3) to give 5.5 mg of the 1,3-dioxane as light yellow oil (8.5  $\mu\text{mol}$ , 93 %).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.3$  ( $c = 0.2$ ,  $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -0.43$  (s, 3H),  $-0.02$  (s, 3H),  $0.76$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H),  $0.81$  (s, 9H),  $0.86$  (s, 3H),  $0.94$  (s, 3H),  $1.82$  (dddq,  $J = 11.4$  Hz,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H),  $1.84$  (ddd,  $J = 14.7$  Hz,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H),  $1.95$  (ddd,  $J = 14.7$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H),  $2.09$  (s, 3H),  $2.55$  (m, 2H),  $2.79$  (dd,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 1H),  $3.13$  (dd,  $J = 16.0$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H),  $3.28$  (ddq,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H),  $3.31$  (s, 3H),  $3.49$  (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H),  $3.78$  (s, 3H),  $4.09$  (dd,  $J = 11.4$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1H),  $4.15$  (dd,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H),  $4.18$  (m, 1H),  $5.04$  (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H),  $5.09$  (dd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H),  $5.37$  (s, 1H),  $5.42$  (dd,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H),  $5.80$  (m, 1H),  $6.86$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H),  $7.43$  (s, 1H),  $7.44$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H); HRMS calculated for  $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{NO}_8\text{SiNa}$ : 668.3595; found: 668.3590.

**(2*S*,4*R*,6*R*,7*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-methoxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-1-(4-((*S*)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-3,3,7-trimethyloctan-4-yl acetate (142)**



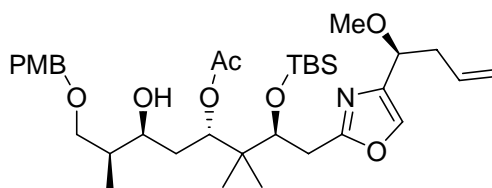
$\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{NO}_8\text{Si}$   
Exact Mass: 661,401  
Mol. Wt.: 661,9411

The alcohol **140** (3.5 mg, 5.4  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeI}$  (1:5, 0.6 mL) under argon atmosphere. To this solution, molecular sieves globes 3 Å and  $\text{Ag}_2\text{O}$  (13 mg, 54  $\mu\text{mol}$ , 10 eq.) were added. This mixture was stirred at room temperature for 4 d. Afterwards the reaction mixture was filtrated through cotton/silica gel and washed exhaustive with  $\text{Et}_2\text{O}$ . After removal of the solvent in vacuo, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:4) to give the desired methylether in quantitative yield (3.6 mg, 5.4  $\mu\text{mol}$ ).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -0.42$  (s, 3H),  $0.01$  (s, 3H),  $0.83$  (s, 9H),  $0.86$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H),  $0.87$  (s, 3H),  $0.92$  (s, 3H),  $1.46$  (m, 1H),  $1.62$  (m, 1H),  $1.72$  (dd,  $J = 14.3$  Hz,  $J = 10.6$  Hz, 1H),  $2.03$  (s, 3H),  $2.55$  (m, 2H),  $2.81$  (dd,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 8.1$  Hz, 1H),  $3.14$  (m, 2H),  $3.26$ - $3.33$  (m, 2H),  $3.29$  (s, 3H),  $3.30$  (s, 3H),  $3.79$  (s, 3H),  $4.13$  (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J =$



1.8 Hz, 1H), 4.18 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.79 (ddt,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.43 (s, 1 H); HRMS calculated for  $C_{36}H_{59}NO_8SiNa$ : 684.3908; found: 684.3908.

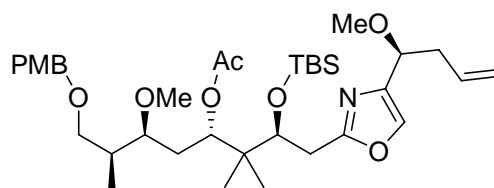
**(2*S*,4*S*,6*S*,7*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-1-(4-((*S*)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-3,3,7-trimethyloctan-4-yl acetate**



$C_{35}H_{57}NO_8Si$   
Exact Mass: 647,3853  
Mol. Wt.: 647,9145

Acetaldehyde (12.8 mg, 16  $\mu$ L, 20 eq.) was dissolved in THF (0.3 mL) at  $-10$  °C under argon atmosphere. Afterwards a 0.1M solution of  $SmI_2$  in THF (0.22 mL, 1.5 eq.) was added and the resulting mixture was stirred for 15 min at this temperature, before a solution of the corresponding  $\beta$ -hydroxyketone (8.8 mg, 15  $\mu$ mol) in THF (0.2 mL) was added dropwise. The resulting reaction mixture was stirred for 1 h at  $-10$  °C, stored at  $-22$  °C over night and quenched with a saturated, aqueous  $NaHCO_3$  solution (2 mL). After diluting with  $Et_2O$  (2 mL), the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with  $Et_2O$  (2 x 3 mL). The combined organic phases were dried ( $MgSO_4$ ) and filtrated. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel ( $EtOAc$ /hexanes = 1:4) to afford 6.5 mg of the desired compound (10.1  $\mu$ mol, 67 %) as light yellow oil.  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = -0.33$  (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.90 (s, 6H), 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.55 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 2.84 (dd,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.01 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 16.0$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3 H), 3.37 (dd,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.13 (dd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.03 (dd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J = 11.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.79 (ddt,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.43 (s, 1H);  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = -4.79$ ,  $-4.66$ , 11.2, 18.3, 20.1, 20.8, 21.2, 26.1, 33.1, 34.9, 38.8, 39.2, 42.6, 55.3, 56.9, 67.7, 72.9, 73.4, 75.7, 75.8, 76.3, 77.3, 113.8, 117.3, 129.2, 130.7, 134.3, 135.1, 140.9, 159.2, 163.5, 172.2.

**(2*S*,4*S*,6*S*,7*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-methoxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-1-(4-((*S*)-1-methoxybut-3-enyl)oxazol-2-yl)-3,3,7-trimethyloctan-4-yl acetate (90)**

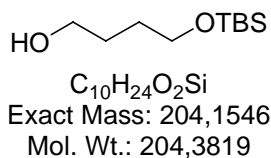


$C_{36}H_{59}NO_8Si$   
Exact Mass: 661,401  
Mol. Wt.: 661,9411

The alcohol (4.0 mg, 6.2  $\mu$ mol) was dissolved in Et<sub>2</sub>O/MeI (1:5, 0.6 mL) under argon atmosphere. To this solution, molecular sieves globes 3 Å and Ag<sub>2</sub>O (14 mg, 63  $\mu$ mol, 10 eq.) were added. This mixture was stirred at room temperature for 9 d. Afterwards the reaction mixture was filtrated through cotton/silica gel and washed exhaustive with Et<sub>2</sub>O. After removin of the solvent in vacuo, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:4) to give the desired methylether in 95 % yield (3.9 mg, 5.9  $\mu$ mol). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -0.43 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.84 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 0.87 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 1.45 (m, 1H), 1.59 (m, 1 H), 1.72 (dd,  $J$  = 14.0 Hz,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 2.03 (s, 3 H), 2.55 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.81 (dd,  $J$  = 15.8 Hz,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 3.12 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.79 (s, 3 H), 4.13 (dd,  $J$  = 8.9 Hz,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.17 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.36 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 5.04 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 5.09 (dd,  $J$  = 17.3 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 5.29 (t,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 5.80 (ddt,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 10.3 Hz,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (s, 1 H); HRMS calculated for C<sub>36</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>8</sub>SiNa: 684.3908; found: 684.3912.

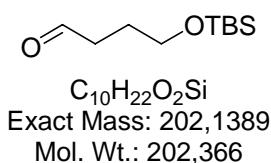
## 8.12 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 5.3

### 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol (143)



To a suspension of NaH (7.77 g, 60% in mineral oil, 194 mmol, 1.0 eq.) in THF (50 mL) were added butane-1,4-diol (25.0 g, 277 mmol, 1.4 eq.) in THF (80 mL) and *tert*-butylchlorodimethylsilane (29.3 g, 194 mmol, 1eq.) in THF (50 mL) successively. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Afterwards the solvent was removed in vacuum and the residue was dissolved in Et<sub>2</sub>O (150 mL), washed with saturated aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc = 4:1) to give the title compound as colorless liquid (35.3 g, 173 mmol, 89%).  $R_f = 0.35$  (hexanes/EtOAc = 4:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.03$  (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.60 (m, 4H), 2.74 (bs, 1H), 3.60 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.63 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -5.4, 18.3, 25.9, 29.8, 30.1, 62.7, 63.3$ .

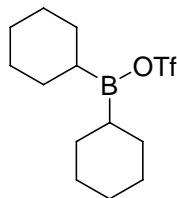
### 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butanal (144)



4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol (1.08 g, 5.32 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) under argon atmosphere and treated with a solution of Dess-Martin Periodinane (2.71 g, 6.39 mmol, 1.2 eq. in 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) at rt. The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature. Then Et<sub>2</sub>O (50 mL) and aq. saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (25 mL) were added. The organic layer was separated, washed with aq. saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and H<sub>2</sub>O, dried with MgSO<sub>4</sub> and filtrated. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (EtOAc/hexanes = 1:4), to gave 0.98 g (4.82 mmol, 91 %) of the desired aldehyde.  $R_f = 0.70$  (hexanes/EtOAc = 4:1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.01$  (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.83 (quin,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.47 (dt,

$J = 7.1$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 3.62 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 9.57 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.4, 18.3, 25.5, 25.9, 40.8, 62.1, 202.5$ .

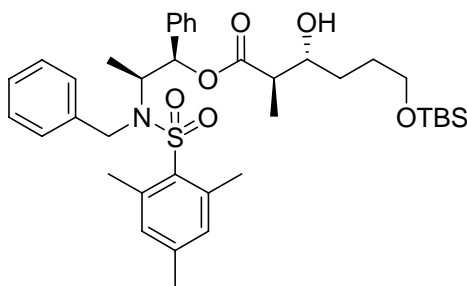
### Dicyclohexyl(trifluoromethylsulfonyloxy)borane



$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BF}_3\text{O}_3\text{S}$   
Exact Mass: 326,1335  
Mol. Wt.: 326,1832

A solution of cyclohexen (11.5 g, 14.2 mL, 140 mmol, 2 eq.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) was cooled down to  $0^\circ\text{C}$  and treated slowly over 30 min with  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  (5.9 g, 90 %, 70 mmol, 1 eq.). The resulting mixture was stirred for 3 h at this temperature. Afterwards the solution was separated under argon atmosphere from the precipitation and the residue was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 40 mL). Then the solvent was evaporated and the intermediate was dried in high vacuum. The obtained dicyclohexylborane was then suspended in dry hexane (50 mL) and within 30 min TfOH (10.5 g, 70.0 mmol) was added dropwise. After completed addition the resulting yellow solution was stirred for 1 h at room temperature. The solvent was evaporated in vacuo to give 15.3 g (46.9 mmol, 67 %) of the title compound. The whole amount of the product was diluted in 50 mL of dry hexan to give a 0.94 M solution, ready for use.

### (2*R*,3*R*)-((1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-2,4,6-trimethylphenylsulfonamido)-1-phenylpropyl) 6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2-methylhexanoate (146)

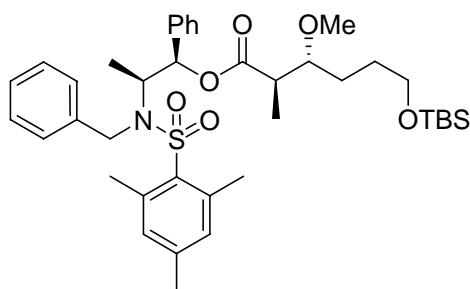


$\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{NO}_6\text{SSi}$   
Exact Mass: 681,3519  
Mol. Wt.: 681,9969

A solution of (1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-2,4,6-trimethylphenyl-sulfonamido)-1-phenylpropyl propionate (1.00 g, 2.08 mmol, 1eq.) and  $\text{NEt}_3$  (0.73 mL, 5.21 mmol, 2.5 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20

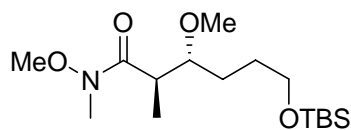
mL) under argon atmosphere was cooled down to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Then dicyclohexyl-(trifluoromethylsulfonyloxy)borane (5.11 mL, 0.9 M in *n*-Hexane, 4.59 mmol, 2.2 eq.) was added slowly. The resulting mixture was stirred for 2 h at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , before a solution of 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butanal (0.84 g, 4.17 mmol, 2 eq.) in 8 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (dried with 3Å molecular sieves) was added slowly. After further 60 min the reaction mixture was warmed up to room temperature (ca. 2h), quenched with pH 7 buffer (10 mL), diluted with MeOH (40 mL) and charged with 5 mL of  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %), before the mixture was stirred over night. After that, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL). The organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$ , separated and the aqueous phase was reextracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL). The combined organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc = 6:1) to give the title compound **146** as colourless oil (1.35 g, 1.98 mmol, 95 %, dr = 10:1).  $R_f = 0.27$  (hexanes / EtOAc = 6:1);  $[\alpha]_D^{20} = +20.7$  (c = 0.87,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.04$  (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.09 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.63 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.52 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.23 (bs, 1H), 3.65 (m, 3H) 4.08 (m, 1H), 4.57 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 5.78 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 7.20 (m, 6H), 7.32 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.4, 13.6, 13.8, 18.3, 20.9, 23.0, 25.9, 28.9, 31.3, 45.8, 48.3, 56.8, 63.3, 72.9, 78.1, 126.0, 127.2, 127.8, 127.9, 128.3, 128.4, 132.2, 133.5, 138.4, 138.8, 140.3, 142.5, 174.5$ ; HRMS: calculated for  $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{NO}_6\text{SSiNa}$ : 704.3417, found: 704.3390.

**(2*R*,3*R*)-((1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-2,4,6-trimethylphenylsulfonamido)-1-phenylpropyl) 6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-2-methylhexanoate (147)**



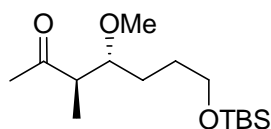
C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>6</sub>SSi  
 Exact Mass: 695,3676  
 Mol. Wt.: 696,0235

To a solution of the corresponding alcohol (637 mg, 0.93 mmol, 1 eq.) in Et<sub>2</sub>O (20 mL) under argon atmosphere were added molecular sieves 3 Å (5 g), Ag<sub>2</sub>O (1.73 g, 7.47 mmol, 8 eq.) and CH<sub>3</sub>I (2.91 mL, 46.7 mmol, 50 eq.) subsequently. The resulting mixture was stirred for 5 d at ambient temperature and filtrated through cotton/silica gel afterwards. The solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc = 6:1) to receive the desired methyl ether (3.75 g, 5.44 mmol, 94 %) as colourless oil.  $R_f = 0.43$  (hexanes/EtOAc = 6:1);  $[\alpha]_D^{20} = +20.0$  (c = 1.20, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.61 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.69 (dq, *J* = 7.1 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.45 (ddd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (dq, *J* = 7.0 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 7.19 (m, 6H), 7.38 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.3, 13.0, 13.5, 18.3, 20.9, 22.9, 25.6, 26.0, 27.1, 43.4, 48.1, 56.8, 57.2, 63.1, 77.8, 82.2, 125.9, 127.0, 127.7, 127.8, 128.3, 132.2, 133.7, 138.5, 139.2, 140.4, 142.5, 174.1; HRMS: calculated for C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>6</sub>SSiNa: 718.3574, found: 718.3546.

**(2*R*,3*R*)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N*,3-dimethoxy-*N*,2-dimethylhexanamide (148)**

C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>Si  
 Exact Mass: 333,2335  
 Mol. Wt.: 333,5389

To a slurry of (2*R*,3*R*)-((1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-2,4,6-trimethylphenylsulfonamido)-1-phenylpropyl) 6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-2-methylhexanoate (518 mg, 0.74 mmol) and *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (730 mg, 7.44 mmol, 10 eq.) in THF (10 mL) was added isopropylmagnesium chloride (2 M solution in THF, 7.4 mL, 14.9 mmol, 20 eq.) at -15 °C over 1 h and under vigorous stirring. The reaction mixture was then stirred at this temperature for 1 h and warmed up to 5 °C over 1 h. The cooling bath was then removed and the mixture was allowed to warm to rt where the slurry turned into a homogeneous brown solution which was then poured into a mixture of saturated NH<sub>4</sub>Cl solution, ice and diethyl ether. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with 1 M HCl, saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel to give the desired Weinreb amide as light yellow crystals in 85 % yield (211 mg, 0.63 mmol). *R*<sub>f</sub> = 0.15 (hexanes/EtOAc = 6:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.46 (ddd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H); <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.3, 13.6, 18.4, 26.0, 26.4, 27.5, 38.8, 58.0, 61.4, 63.3, 77.3, 82.2, 189.2; HRMS: calculated for C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>4</sub>Si: 334.2414, found: 334.2412.

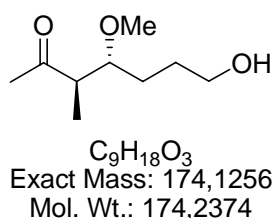
**(3*R*,4*R*)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methoxy-3-methylheptan-2-one (149)**

C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si  
 Exact Mass: 288,2121  
 Mol. Wt.: 288,4983

The Weinreb amide (210 mg, 0.63 mmol) was dissolved in THF (10 mL) under argon atmosphere. This solution was cooled down to 0 °C and treated with CH<sub>3</sub>MgBr (0.67 mL,

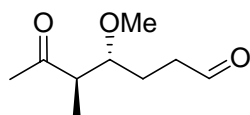
2.0 mmol, 3.2 eq.) The resulting mixture was warmed up to rt during 1 h. Afterwards saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (10 mL) and diethyl ether (10 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and the solvent was evaporated *in vacuo*. The obtained crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc / hexanes = 1:5) to give 7.5 mg (2.6 mmol, 96 %) of the desired methyl ketone as colourless oil.  $R_f$  = 0.54 (hexanes/EtOAc = 5:1);  $[\alpha]_D^{20}$  = -19.4 (c = 0.48,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.99 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.56 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.76 (dq,  $J$  = 14.8 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.61 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.3, 12.4, 18.4, 26.0, 26.3, 27.5, 30.0, 49.9, 57.4, 63.1, 82.3, 212.0; HRMS: calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}$ : 289.2199, found: 289.2197.

**(3R,4R)-7-hydroxy-4-methoxy-3-methylheptan-2-one (151)**



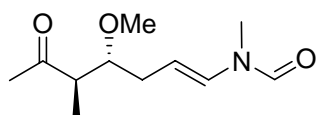
To a solution of the corresponding TBS-ether (155 mg, 0.54 mmol) in MeOH (5.4 mL) was added CSA (37.4 mg, 0.16 mmol, 0.3 eq.). After stirring for 15 min at room temperature, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (5 mL) and EtOAc (25 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated to afford 82.6 mg (0.47 mmol, 88 %) of the primary alcohol.  $R_f$  = 0.19 (hexanes/EtOAc = 1:1);  $[\alpha]_D^{20}$  = -31.5 (c = 2.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.00 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.64 (m, 4 H), 2.97 (s, 3 H), 2.84 (dq,  $J$  = 14.6 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.48 (ddd,  $J$  = 8.1 Hz,  $J$  = 5.1 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 3.64 (ddd,  $J$  = 21.7 Hz,  $J$  = 10.6 Hz,  $J$  = 5.9 Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.1, 26.6, 27.7, 30.1, 49.3, 57.5, 62.5, 82.1, 211.8; HRMS calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ : 197.1156, found: 197.1150.



**(4*R*,5*R*)-4-methoxy-5-methyl-6-oxoheptanal (152)**

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>  
Exact Mass: 172,1099  
Mol. Wt.: 172,2215

To a solution of the primary alcohol (12.6 mg, 72.0  $\mu\text{mol}$ ) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was added Dess-Martin periodinane (46.9 mg, 108  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq.) under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. Saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (2 mL), saturated NaS<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> solution (1 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) were added and the resulting mixture was stirred for 15 min. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:1) to give the desired aldehyde as light yellow liquid (10.2 mg, 59.0  $\mu\text{mol}$ , 82 %).  $R_f$  = 0.52 (hexanes/EtOAc = 1:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.69 (ddd,  $J$  = 14.5 Hz,  $J$  = 7.1 Hz,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 1.89 (ddd,  $J$  = 14.7 Hz,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 3.3 Hz, 2.48 (m, 2 H), 2.76 (dq,  $J$  = 14.2 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.46 (ddd,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H), 9.75 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.9, 22.7, 29.9, 39.2, 49.4, 57.5, 81.2, 201.9, 211.2.

***N*-((*E*,4*R*,5*R*)-4-methoxy-5-methyl-6-oxohept-1-enyl)-*N*-methylformamide (92)**

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 213,1365  
Mol. Wt.: 213,2735

A degassed solution of (4*R*,5*R*)-4-methoxy-5-methyl-6-oxoheptanal (10.0 mg, 58  $\mu\text{mol}$ ), PPTS (26.6 mg, 106  $\mu\text{mol}$ , 1.8 eq.) and *N*-methylformamide (100  $\mu\text{l}$ ) in toluene (3 mL) was heated up to 80 °C in presence of molecular sieves (3 Å) for 24 h. Afterwards the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (3 mL), the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 3 mL) and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes = 1:1) to give the title compound (*E/Z* = 2.5:1) in 52 % yield (6.5 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) as light yellow

liquid.  $R_f = 0.26$  (hexanes/EtOAc = 1:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.00$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.74 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.44 (m, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 6.51 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.5, 27.6, 30.1, 30.5, 49.5, 57.7, 82.3, 105.4, 130.5, 162.1, 211.6$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ : 236.1263, found: 236.1263.

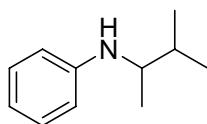
## 8.13 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 6.2

### General experimental procedure for secondary amines

The amine (1.0 mmol) and the ketone (1.0 mmol) were dissolved in toluene (5 mL) under argon atmosphere and treated with molecular sieves 5 Å (2.0 g), hantzsch ester (1.5 mmol) and thiourea (0.1 mmol). The resulting mixture was stirred for 2 d at 50 °C, cooled down to room temperature, filtered through celite and washed exhaustive with EtOAc. The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

### Spectroscopic data and copies of spectra for all new compounds

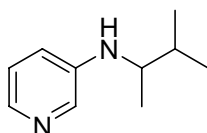
#### *N*-(3-methylbutan-2-yl)aniline (175)



$C_{11}H_{17}N$   
Exact Mass: 163,1361  
Mol. Wt: 163,2594

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.25 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H) 6.75 (td,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, 1H) 6.66 (dd,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 0.9 Hz, 2H) 3.52 (bs, 1H) 3.43 (dq,  $J$  = 6.5 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, 1H) 1.84 - 2.01 (m, 1H) 1.19 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H) 1.07 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) 1.01 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H);  
 $^{13}C$  NMR (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 147.8, 129.2, 116.6, 113.0, 53.4, 32.2, 19.1, 17.5, 16.5;  
HRMS calculated for  $C_{11}H_{18}N$ : 164.1439, found: 164.1438.

#### *N*-(3-methylbutan-2-yl)pyridin-3-amine (176)

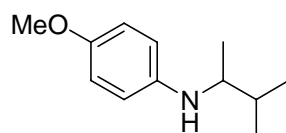


$C_{10}H_{16}N_2$   
Exact Mass: 164,1313  
Mol. Wt.: 164,2474

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.02 (dd,  $J$  = 4.9 Hz,  $J$  = 0.9 Hz, 1 H) 7.38 (ddd,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 6.9 Hz,  $J$  = 1.9 Hz, 1H) 6.50 (ddd,  $J$  = 7.0,  $J$  = 5.1,  $J$  = 0.9 Hz, 1H) 6.34 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H) 5.42 (bs, 1H), 3.54 - 3.65 (ddq,  $J$  = 8.9 Hz,  $J$  = 6.6 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, 1H) 1.81 (dsept,  $J$  =

6.8 Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1H) 1.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H) 0.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 158.4, 147.9, 137.6, 112.2, 106.7, 52.2, 32.9, 18.9, 18.0, 17.1$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2$ : 165.1392, found: 165.1394.

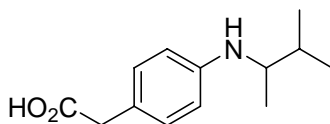
#### 4-methoxy-N-(3-methylbutan-2-yl)benzenamine (177)



$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$   
Exact Mass: 193,1467  
Mol. Wt.: 193,2854

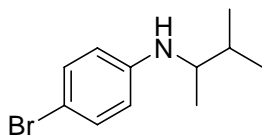
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz)  $\delta$  6.76 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H) 6.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.24 (dq,  $J = 6.0$  Hz, 1 H) 1.75 - 1.93 (dsept,  $J = 6.9, J = 4.9$  Hz, 1 H) 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H) 0.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H) 0.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz)  $\delta$  152.0, 141.5, 115.1, 114.9, 55.8, 55.0, 31.9, 19.3, 17.3, 16.2; HRMS calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}$ : 194.1545, found: 194.1546.

#### 2-(4-(3-methylbutan-2-ylamino)phenyl)acetic acid (178)



$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   
Exact Mass: 221,1416  
Mol. Wt.: 221,2955

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.05$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H) 6.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H) 6.29 (bs, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.30 (dq,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 1 H) 1.83 (dsept,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1H) 1.08 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H) 0.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H) 0.90 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 177.7, 147.0, 130.2, 121.2, 113.2, 53.6, 32.3, 19.1, 17.5, 16.6$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ : 221.1494, found: 221.1480.

**4-bromo-*N*-(3-methylbutan-2-yl)aniline (179)**

$C_{11}H_{16}BrN$   
Exact Mass: 241,0466  
Mol. Wt.: 242,1554

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.22 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H) 6.45 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H) 3.56 (bs, 1H) 3.28 (dq,  $J$  = 6.4 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, 1H) 1.81 (dsept,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, 1H) 1.09 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H) 0.97 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) 0.91 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 146.8, 131.8, 114.6, 108.9, 53.6, 32.2, 19.0, 17.5, 16.4; HRMS calculated for  $C_{11}H_{17}BrN$ : 242.0544, found: 242.0551.

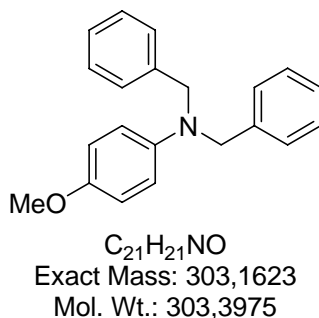
## 8.14 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 6.4

### General experimental procedure for tertiary amines

The secondary amine (0.5 mmol) and the ketone (0.55 mmol) or aldehyde (0.55 mmol), respectively were dissolved in toluene (5 mL) under argon atmosphere and treated with molecular sieves 5 Å (1.0 g), hantzsch ester (0.75 mmol) and thiourea (0.025 mmol). The resulting mixture was stirred over night at 50 °C, cooled down to room temperature, filtered through celite and washed exhaustive with EtOAc. The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

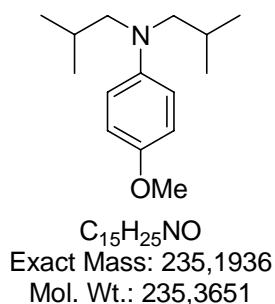
### Spectroscopic data and copies of spectra for all new compounds

#### *N,N*-dibenzyl-4-methoxyaniline (189)



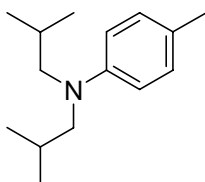
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.72 (s, 3 H), 4.55 (s, 4 H), 6.69 (m, 2 H), 6.76 (m, 2 H), 7.28 (m, 10 H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 55.2, 55.8, 114.7, 114.8, 126.9, 127.0, 128.6, 139.1, 143.9, 151.9; HRMS calculated for  $C_{21}H_{22}NO$ : 304.1701, found: 304.1563.

#### *N,N*-diisobutyl-4-methoxyaniline (190)



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.91$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 12 H), 2.00 (ddd,  $J = 20.3$  Hz,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 3.04 (d,  $J = 7.16$  Hz, 4 H), 3.76 (s, 3 H), 6.67 (m, 2 H), 6.82 (m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.5, 26.5, 55.8, 61.4, 114.7, 115.0, 143.7, 151.1$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}$ : 236.2014, found: 336.1692.

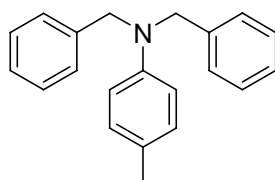
### *N,N*-diisobutyl-4-methylaniline (191)



$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}$   
Exact Mass: 219,1987  
Mol. Wt.: 219,3657

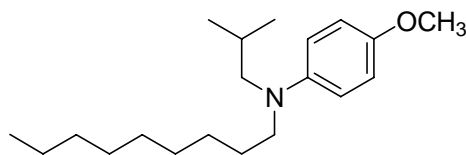
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 12H), 2.04 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.09 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 6.58 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.2, 20.5, 26.4, 60.1, 112.9, 124.4, 129.6, 146.4$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}$ : 220.2605, found: 220.2703.

### *N,N*-dibenzyl-4-methylaniline (192)



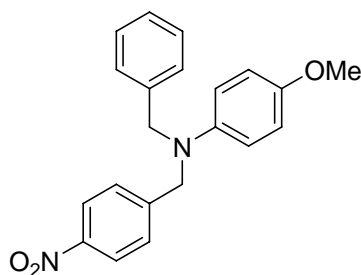
$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}$   
Exact Mass: 287,1674  
Mol. Wt.: 287,3981

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.22$  (s, 3H), 4,61 (s, 4H), 6.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6,97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.26 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.2, 54.5, 112.9, 126.1, 126.8, 128.6, 129.8, 139.0, 147.2$ ; HRMS calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}$ : 288.1752, found: 288.1752.

***N*-isobutyl-4-methoxy-*N*-nonylaniline (193)**

$C_{20}H_{35}NO$   
Exact Mass: 305,2719  
Mol. Wt.: 305,498

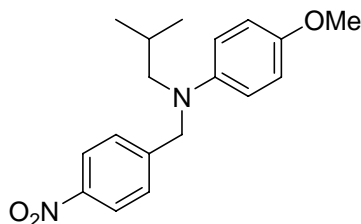
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (m, 9H), 1.28 (s, 12H), 1.52 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.96 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.64 (m, 2H), 6.81 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.1, 20.5, 27.1, 27.3, 29.6, 29.7, 31.9, 53.0, 55.9, 60.2, 114.5, 114.8, 143.7, 151.0; HRMS calculated for  $C_{20}H_{36}NONa$ : 328.2616, found: 328.2402.

***N*-benzyl-4-methoxy-*N*-(4-nitrobenzyl)aniline (194)**

$C_{21}H_{20}N_2O_3$   
Exact Mass: 348,1474  
Mol. Wt.: 348,3951

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.72 (s, 3H), 4.55 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 4H), 6.67 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 7.33 (m, 6H), 8.14 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 55.7, 114.9, 115.4, 124.0, 127.2, 127.8, 128.7; HRMS calculated for  $C_{21}H_{20}N_2O_3$ : 315.1709, found: 315.1714.



***N*-isobutyl-4-methoxy-*N*-(4-nitrobenzyl)aniline (195)**

$C_{18}H_{22}N_2O_3$   
Exact Mass: 314,163  
Mol. Wt.: 314,3789

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.94 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H), 2.04 (m, 1H), 3.11(d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.62 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 9.76 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 8.12 (d,  $J$  = 8.7Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.8, 27.5, 55.7, 56.4, 61.1, 114.8, 115.3, 123.8, 127.7, 142.9, 147.6, 152.1; HRMS calculated for  $C_{18}H_{22}N_2O_3\text{Na}$ : 337.1528, found: 337.1258.

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] H. Reichenbach, *J. Indust. Microbiol. Biotech.* **2001**, *27*, 149.
- [2] D. E. Whitworth, D., *Myxobacteria: Multicellularity and Differentiation*, ASM Press, Washington D.C., **2007**.
- [3] H. Reichenbach, M. Dworkin, *The myxobacteria. In: The prokaryotes*, Springer Verlag NY, Berlin, 2<sup>nd</sup> ed., **1992**, 3417.
- [4] (a) G. Höfle, H. Reichenbach, *In: Sekundärmetabolismus bei Mikroorganismen*, (Eds. W. Kuhn, H. Fiedler), Attempo Verlag, Tübingen, **1995**, 61-78; (b) H. Reichenbach, G. Höfle, *In: Drug Discovery from Nature* (Eds. S. Grabley, R. Thierecke) Springer Verlag, Berlin, **1999**, 149-179; (c) S. Wenzel, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1211; (d) D. Menche, *Nat. Prod. Rep.* 2008, in press; (e) G. Höfle, H. Reichenbach, *Biotech. Adv.* **1993**, *11*, 219.
- [5] K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014.
- [6] Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 166.
- [7] (a) D. M. Balog, D. Meng, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976; (b) D. S. Su, D. Meng, S. J. Danishefsky, S. B. Horwitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 757.
- [8] D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 523.
- [9] J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7456-7467.
- [10] W. J. Bode, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3611-3612.
- [11] (a) H. Wiczorek, D. Brown, S. Grinstein, J. Ehrenfeld, W. R. Harvey, *Bioessays* **1999**, *21*, 637; (b) K. W. Beyenbach, H. Wiczorek, *J. Exp. Biol.* **2006**, *209*, 577-589.
- [12] (a) F. E. Karet, K.E. Finberg, R.D. Nelson, A. Nayir, H. Mocan, S.A. Sanjad, J. Rodriguez-Soriano, F. Santos, C. Cremers, A. Di Pietro, B.I. Hoffbrand, J. Winiarski, A. Bakkaloglu, S. Ozen, R. Dusunsel, P. Goodyer, S.A. Hulton, D.K. Wu, A.B. Skvorak, C. C. Morton, M.J. Cunningham, V. Jha, R.P. Lifton, *Nature Genetics* **1999**, *21*, 84; (b) U. Kornak, A. Schulz, W. Friedrich, S. Uhlhaas, B. Kremens, T. Voit, C. Hasan, U. Bode, T.J. Jentsch, C. Kubisch, *Human Molecular*

- Genetics* **2000**, *9*, 2059; (c) D. Brown, P. J. Smith, S. Breton, *J. Exp. Biol.* **1997**, *200*, 257.
- [13] (a) G. Höfle, H. Reichenbach, F. Sasse, H. Steinmetz, German Patent DE 41 42 951 C1, **1993**; (b) F. Sasse, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 520-525.
- [14] (a) D. Menche, J. Hassfeld, H. Steinmetz, M. Huss, H. Wiczorek, F. Sasse, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1196-1202; (b) D. Menche, J. Hassfeld, H. Steinmetz, M. Huss, H. Wiczorek, F. Sasse, *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 328-331.
- [15] J. Hassfeld, C. Farès, H. Steinmetz, T. Carlomango, D. Menche, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4751-4754.
- [16] T. Nishi, M. Forgac, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 94.
- [17] P. H. Schlesinger, H. C. Blair, S. L. Teitelbaum, J. C. Edwards, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 18636.
- [18] M. Huss, F. Sasse, B. Kunze, R. Jansen, H. Steinmetz, G. Ingenhorst, A. Zeeck, H. Wiczorek, *BMC Biochemistry* **2005**, *6*, 13.
- [19] M. Huss, G. Ingenhorst, S. König, M. Gassel, S. Dröse, A. Zeeck A, K. Altendorf, H. Wiczorek H, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 40544-40548.
- [20] G. Ingenhorst, K. U. Bindseil, C. Boddien, S. Dröse, M. Gabel, K. Altendorf, A. Zeeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4525-4532.
- [21] T. Murata, I. Yamato, Y. Kakinuma, A. G. Leslie, J. E. Walker, *Science* **2005**, *56*, 520.
- [22] M. Huss, S. Engelbrecht, H. Wiczorek, *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- [23] (a) G. Höfle, H. Reichenbach, F. Sasse, H. Steinmetz, German Patent, DE 41 42 950 A1, **1993**. (b) F. Sasse, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 741.
- [24] T. M. A. Gronewold, F. Sasse, H. Lünsdorf, H. Reichenbach, *Cell Tissue Res.* **1999**, *295*, 121.
- [25] N. Horstmann, D. Menche, *Chem. Comm.* **2008**, in press.
- [26] (a) R. Jansen, H. Steinmetz, F. Sasse, W. D. Schubert, G. Hagelüken, S. C. Albrecht, R. Müller, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 40, 5796-5799; (b) G. Hagelueken, S. C. Albrecht, H. Steinmetz, R. Jansen, D. W. Heinz, M. Kalesse, W. D. Schubert, *Angew. Chem.* **2008**, accepted.
- [27] K. C. Holmes, D. Popp, W. Gebhard, W. Kabsch, *Nature* **1990**, *347*, 21-2.

- [28] (a) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560. (b) R. Bloch, L. Gilbert, C. Girard, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1021.
- [29] (a) P. Nigel, G. David, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 19, 3811 – 3814; (b) D. Yang, B. Li, F. Ng, Y. Yan, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7303-7312.
- [30] Hill, Smith, *J. Biol. Chem.* **1957**, *224*, 209 - 210.
- [31] (a) E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190; (b) S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 99.
- [32] Y. Hamada, Y. Komodo, M. Shibata, T. Shioiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2, 669 – 673.
- [33] M. A. Shalaby, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3, 1065 – 1070.
- [34] (a) I. Thomson, K. Clausen, S. Schelbye, S. O. Lawesson, *Org. Synth.* **1984**, *62*, 158-161; (b) B. Yde, N. M. Yousif, U. Pedersen, I. Thomsen, S. O. Lawesson, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 11, 2047-2052.
- [35] (a) Wallenfels, Schuely, *Liebigs Ann. Chem.* **1959** *621*, 106 – 119; (b) Erne, *Helv. Chim. Acta*, **1951**, *34*; 1143 – 1147. [36] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
- [36] (a) J. H. Clark, *Chem Rev.* **1980**, *80*, 429; (b) H. C. Kolb, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 2735.
- [37] T. W. von Geldern, D. J. Hoffman, J. A. Kester, H. N. Nellans, B. D. Dayton, S. V. Calzadilla, K. C. Marsh, L. Hernandez, W. Chiou, D. B. Dixon, J. R. Wu-Wong, T. J. Opgenorth, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4, 982-991.
- [38] (a) I. Paterson, D. Menche, A. E. Hakansson, A. Longstaff, D. Wong, I. Barasoain, R. M. Buey, J. F. Diaz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 9, 2243 – 2248; (b) K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 34, 7974-7991.
- [39] (a) W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186; (b) W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339.
- [40] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919.
- [41] H. C. Brown, U. S. Racherla, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401.
- [42] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- [43] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
- [44] H. D. Arndt, persönliche Mitteilung.

- [45] (a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; (b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 19, 7277-7287; (c) L. F. Tietze, B. Weigand, L. Völkel, C. Wulff, C. Bittner, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1, 161-168.
- [46] (a) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2861-2863; (b) G. Bringmann, M. Breuning, P. Henschel, J. Hinrichs, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 72; (c) C. B. Koning, R. g. F. Giles, I. R. Green, N. M. Jahed, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4199; (d) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
- [47] (a) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 12 1457; (b) T. Fujii, T. Koike, A. Mori, K. Osakada, *Synlett* **2002**, *2*, 295; (c) P. O'Brien, J. L. Bilke, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2774.
- [48] M. Anstiss, J. Clayden, A. Grube, L. H. Youssef, *Synlett* **2002**, *2*, 290.
- [49] R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 47.
- [50] A. Abiko, J. F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586.
- [51] C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1.
- [52] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405.
- [53] (a) A. L. Gemal, J- L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5434; (b) C. R. Johnson, B. D. Tait, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 281.
- [54] (a) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; (b) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *113*, 40.
- [55] (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; (b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 14, 2320-2322; (c) R. F. Heck, H. A. Dieck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133-1136; (d) R. F. Heck, *Org React.* **1982**, *27*, 345-390.
- [56] N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
- [57] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
- [58] (a) T. Jeffrey, *Chem Comm.* **1984**, 1287; (b) T. Jeffrey, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 22, 2667; (c) T. Jeffrey, *Synthesis* **1987**, 70.
- [59] (a) L. Horner, H. M. R. Hoffmann, H. G. Wippel, *Ber.* **1958**, *91*, 61-63; (b) L. Horner, H. M. R. Hoffmann, H. G. Wippel, H. G. Klahre *Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505; (c) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.
- [60] P. Liu, X. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5163-5166.
- [61] W. R. Roush, R. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 30, 7411-7419.

- [62] (a) S. D. Rychnovsky, G. Griesgraber, J. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6, 2621-2622; (b) S. D. Rychnovsky, U. D. Khire, G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2058-2059.
- [63] (a) Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885; (b) Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5397; (c) K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021; (d) T. Tanaka, Y. Oikawa, T. Hamada, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3651.
- [64] (a) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639; (b) R. Lenz, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3291.
- [65] (a) O. L. Lebelev, S. N. Kazarnovskii, *Zhur. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 1631; (b) P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559; (c) M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564.
- [66] (a) A. Mancuso, S. L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 12; (b) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651; (c) A. Mancuso, D. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 23; (d) A. J. Manucso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165.
- [67] (a) M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183; (b) K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 32, 10170.
- [68] A. B. Smith III, P. R. Verhoest, K. P. Minbiole, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4834; (b) T. I. Richardson, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12360.
- [69] (a) C. C. Sanchez, G. E. Keck, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 14, 3053; (b) I. Paterson, R. Britton, O. Delgado, A. Meyer, K. G. Poellenec, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4629.
- [70] P. Liu, X. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5163.
- [71] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100.
- [72] P. A. Roethle, I. T. Chen, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 29, 8960.
- [73] U. Schmidt, P. Gleich, H. Griesser, R. Utz, *Synthesis* **1986**, *12*, 992.
- [74] B. M. Trost, J. L. Gunzner, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9449.
- [75] K. Tanino, K. Arakawa, M. Satoh, Y. Iwata, M. Miyashita, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 861.

- [76] B. M. Trost, F. D. Toste, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7739.
- [77] C. M. Beaudry, D. Trauner, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2221-2224.
- [78] D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497-4513.
- [79] Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *Synlett* **1993**, *1*, 273.
- [80] (a) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905. (b) G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748.
- [81] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210.
- [82] A. Singh, E. R. Thornton, F. H. Westheimer, *J. Biol. Chem.* **1962**, 3006.
- [83] Y. Hatanaka, Y. Sadakane, *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 271.
- [84] T. Bender, M. Huss, H. Wiczorek, S. Grond, P. von Zezschwitz, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3870.
- [85] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno *Chemistry Letters* **1973**, *2*, 9, 1011.
- [86] N. Kazuhiko, D. Chikara, S. Isao, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 39, 9681.
- [87] F. Tavares, J. P. Laweson, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13, 3303.
- [88] (a) J. G. Richards, J. Christopher, *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 4, 653 - 664; (b) Fry, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 438.
- [89] A. J. Phillips, Y. Uto, Yoshikazu, P. Wipf, M. J. Reno, D. R. Williams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 8, 1165.
- [90] (a) H. C. Brown, P. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092; (b) H. C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945; (c) H. C. Brown, P. Jadhav, K. S. Bhat, T. Perumal, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439; (d) H. C. Brown, U. S. Racherla, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401.
- [91] P. Wipf, T. H. Graham, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 31.
- [92] (a) I. Paterson, M. Francesco, E. Di, T. Kuehn, Toralf, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4, 599; (b) T. Trieselmann, R. W. Reinhard, K. Menzel, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *7*, 1292.
- [93] B. S. Bal, W. E. Childers, H.W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.
- [94] (a) I. Paterson, J. M. Goodman, M. Isaka, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121; (b) I. Paterson, A. Findlay, G. J. Florence, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2131.
- [95] (a) R. D. Walkup, P. D. Boatman, R. R. Kane, R. T. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7587; (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; (c) R. Walkup, J. D. Kahl, R. R. Kane, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113; (d) M.

- G. Organ, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5568; (e) j. Hassfeld, *Dissertation*, Hannover **2005**.
- [96] S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7, 945.
- [97] M. J. O. Anteunis, D. Tavernier, F. Borremans, *Heterocycles* **1976**, 4, 293; (b) K. Pihlaja, T. Nurmi, *Isr. J. Chem.* **1980**, 20, 160.
- [98] S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4982.
- [99] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 889.
- [100] T. Hirose, T. Sunazuka, D. Yamamoto, M. Mouri, Y. Hagiwara, T. Matsumaru, E. Kaji, S. Omura, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 413.
- [101] (a) D. A. Evans, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 49, 5939; (b) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.
- [102] (a) D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447; (b) I. Paterson, D. Y. Chen, J. L. Acena, A. S. Franklin, *Org Lett.* **2000**, 2, 11, 1513.
- [103] A. Abiko, J. F. Liu, S. J. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586; (b) T. Inoue, J. F. Liu, D. C. Buske, A. J. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5250; (c) G. Evano, J. V. Schaus, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4, 525.
- [104] J. M. Williams, R. B. Jobson, N. Yasuda, G. MaMarchesini, U. H. Dolling, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461.
- [105] M. J. Kiefel, J. Maddock, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 22, 3227.
- [106] (a) M. E. Fox, M. Jackson, I. Lennon, R. McCague, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4, 1227; (b) I. Paterson, I. C. De Savi, M. Tudge, *Org. Lett.* **2001**, 3, 20, 3149.
- [107] D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11, 4497.
- [108] (a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989; (b) M. Berger, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8393.
- [109] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 26.
- [110] W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 291.
- [111] (a) A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 55. (b) T. Henkel, R. M. Brunne, H. Mueller, F. Reichel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 643.
- [112] (a) J. Martens, *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*; G. Thieme: New York, **1995**; Vol. E21d, 4199; (b) E. W. Baxter, A. B. Reitz, *Organic Reactions*; Wiley: New York, **2002**; Vol. 59, 1. (c) S. Gomez, J. A. Peters, T. Maschmeyer,

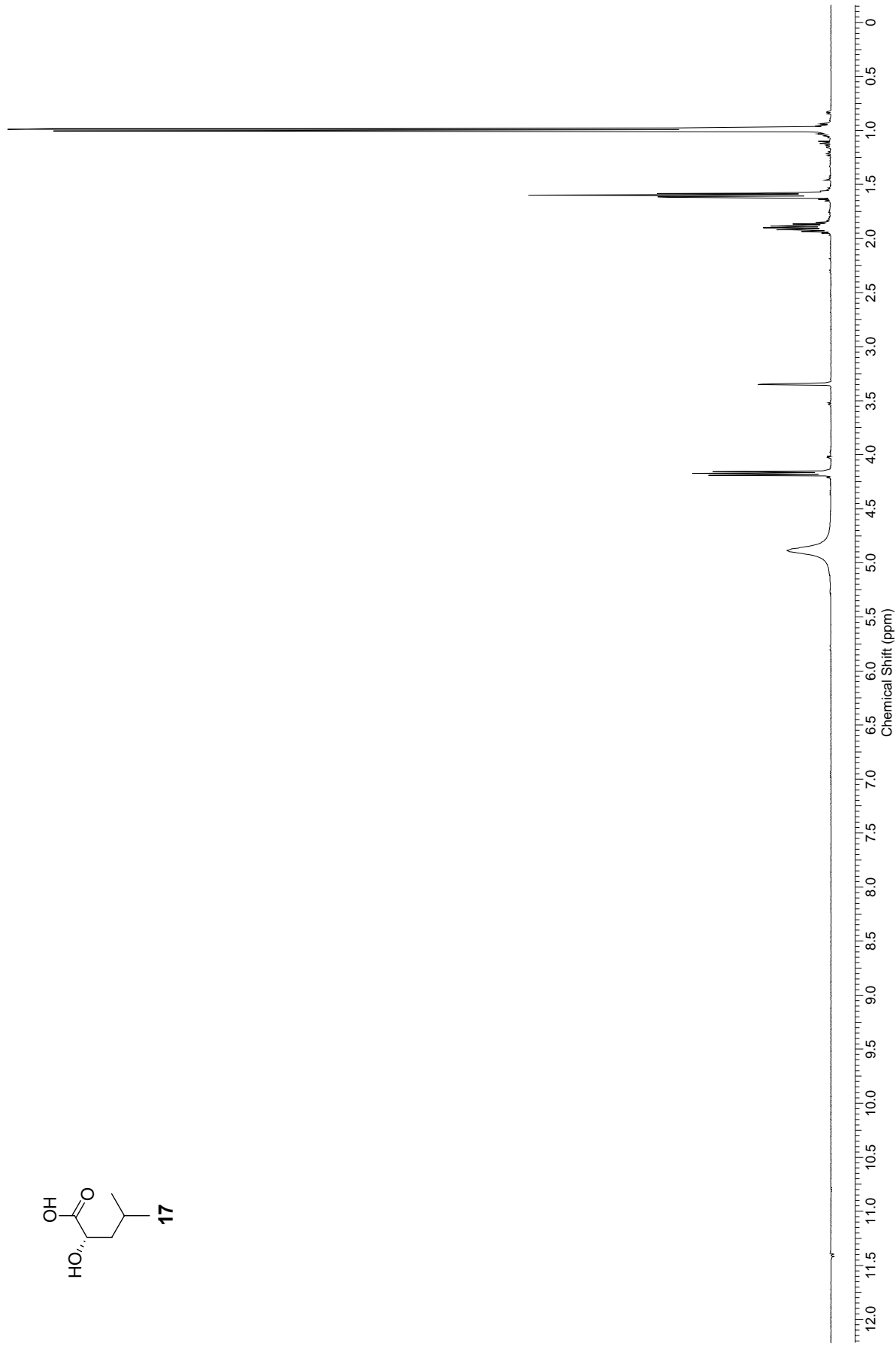
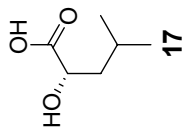


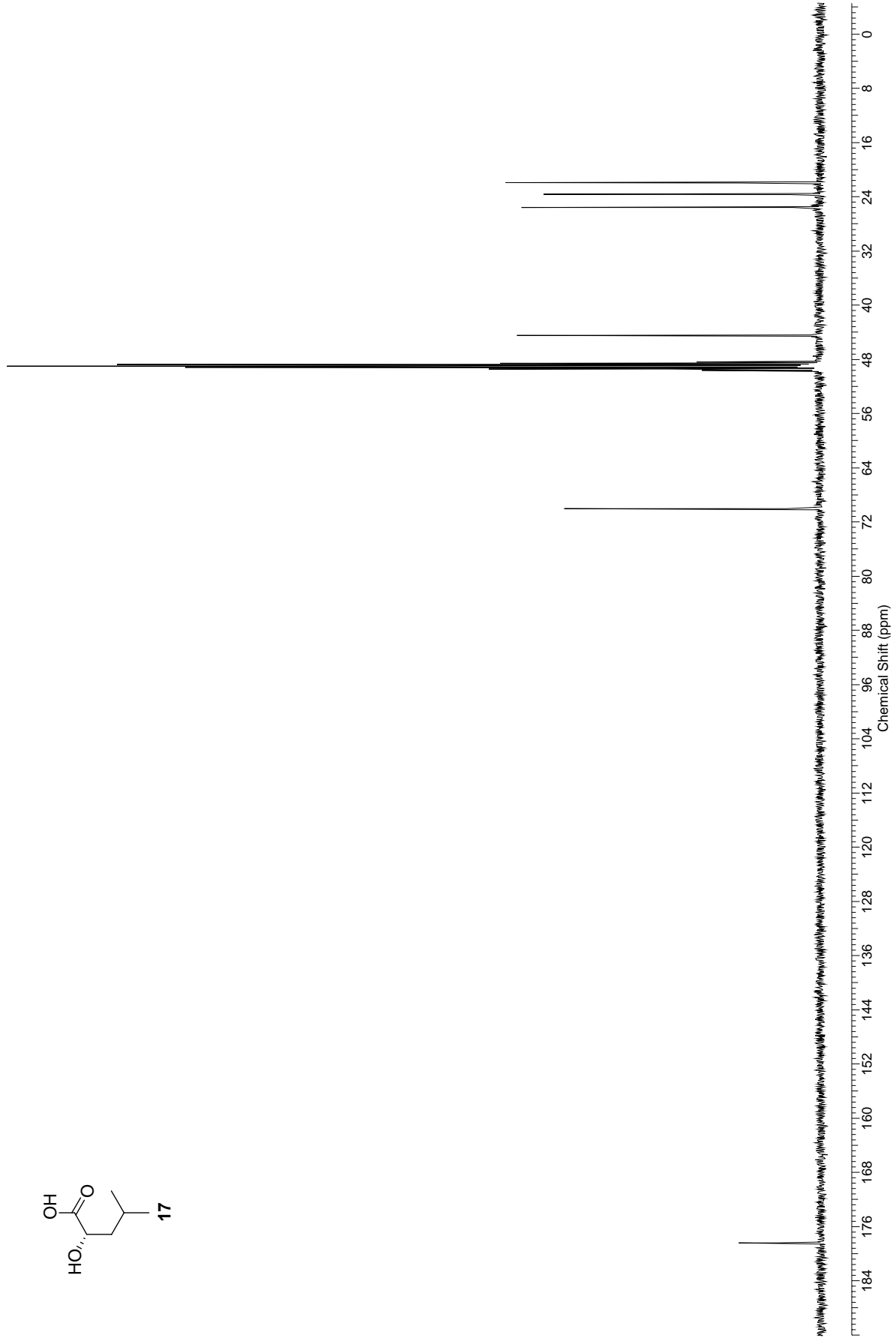
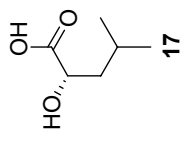
- Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037; (d) V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, C. Fischer, A. Börner, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 561.
- [113] (a) H. U. Blaser, H. P. Buser, H. P. Jalett, B. Pugin, F. Spindler, *Synlett* **1999**, 867; (b) G. D. Williams, R. A. Pike, C. E. Wade, M. Wills, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4227; (c) R. Kadyrov, T. H. Riermeier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472.
- [114] (a) R. O. John, In *Comprehensive Biological Catalysis*; M. Sinnott, Ed.; Academic Press: London, UK, **1998**; Vol. 2, 173; (b) R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions*; Academic Press: London, UK, **2002**; 428.
- [115] (a) M. Rueping, E. Sugioni, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; (b) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 47424; (c) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.
- [116] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, G. Menche, A. Ritter, S. Rudolph, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4, 741.
- [117] (a) J. M. Hawkins, T. A. Lewis, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 649; (b) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2548; (c) J. S. Wolfson, D. C. Hooper, *Clin. Microbiol. Rev.* **1989**, *2*, 378.
- [118] D. Menche, S. Böhm, J. Li, S. Rudolph, W. Zander, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 365.
- [119] D. Menche, F. Arikan, J. Li, S. Rudolph, F. Sasse, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7311.
- [120] A. Grube, M. Assmann, E. Lichte, F. Sasse, J. R. Pawlik, M. Kock, *J. Nat. Prod.* **2007**, ASAP.
- [121] D. Menche, F. Arikan, J. Li, S. Rudolph, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2, 267.
- [122] D. J. Kempf, H. L. Sham, K. C. Marsh, C. A. Flentge, D. Betebenner, B. E. Green, E. McDonald, S. Vasavanonda, A. Saldivar, N. E. Wideburg, W. M. Kati, L. Ruiz, C. Zhao, L. Fino, J. Patterson, A. Molla, J. J. Plattner, D. W. Norbeck, D., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 602.
- [123] H. L. Sham, D. J. Kempf, A. Molla, K. C. Marsh, G. N. Kumar, C. Chen, W. Kati, K. Stewart, R. Lal, A. Hsu, D. Betebenner, M. Korneyeva, S. Vasavanonda, E. McDonald, A. Saldivar, N. Wideburg, X. Chen, P. Niu, C. Park, V. Jayanti, B. Grabowski, G. R. Granneman, E. Sun, A. J. Japour, J. M. Leonard, J. J. Plattner, D. W. Norbeck, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 3218.

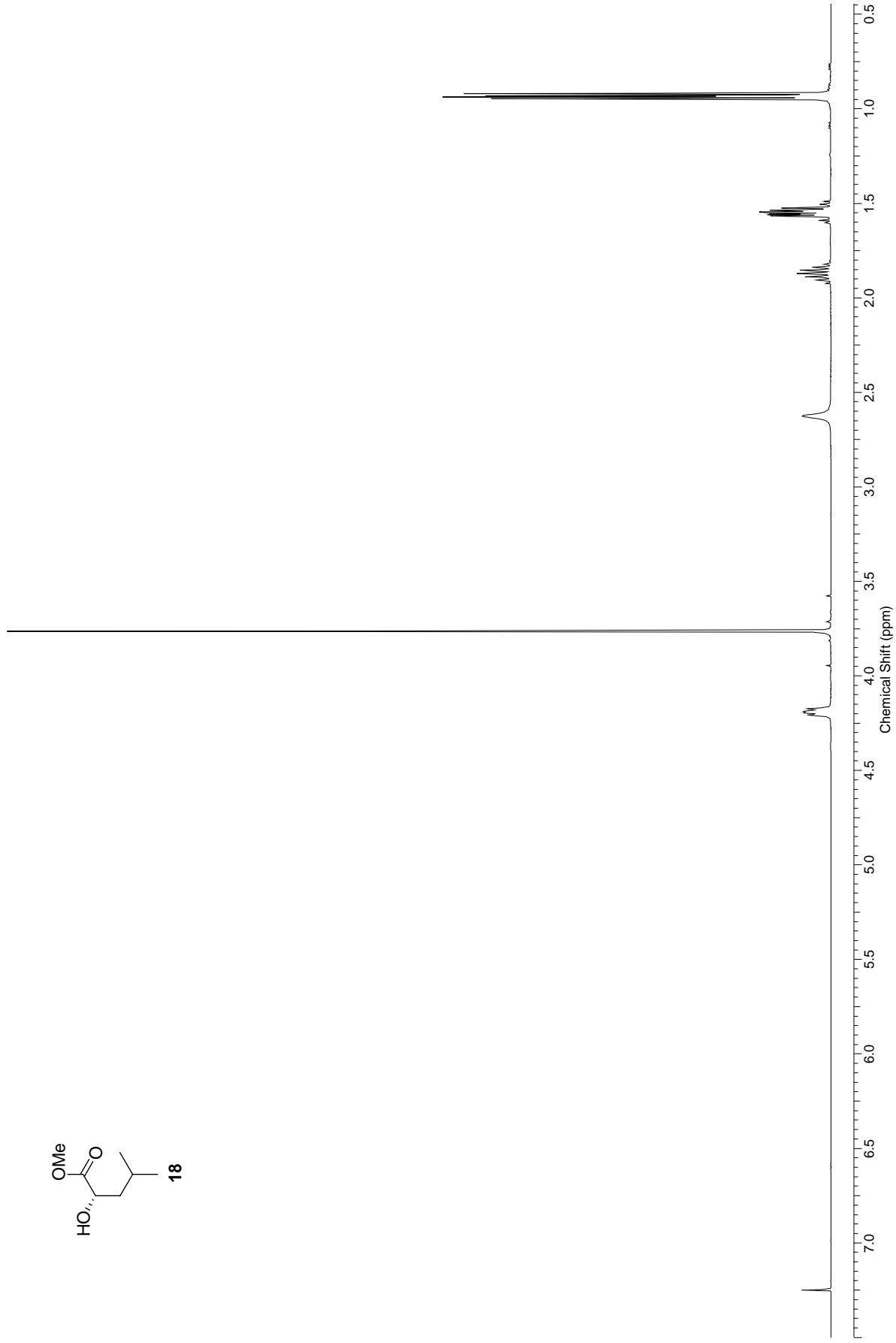
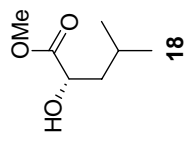
# Abkürzungsverzeichnis

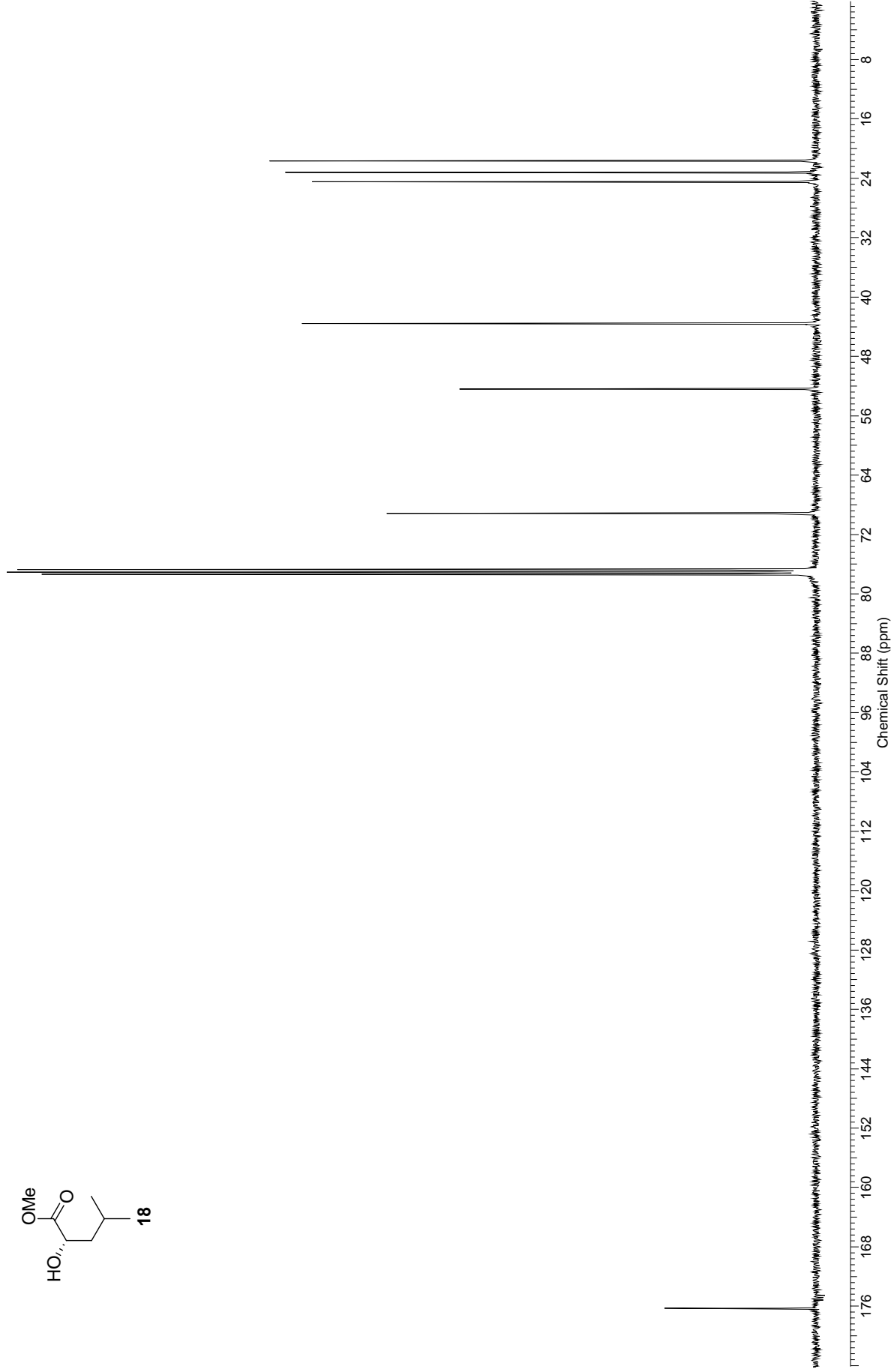
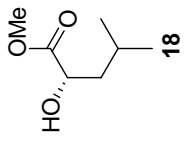
Å	Ångström (100 pm)	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Abb.	Abbildung	Hz	Hertz
abs.	absolut (wasserfrei, sauerstofffrei)	IBC	<i>iso</i> -Butylchloroformat
Ac	Acetyl	IC	<i>Inhibitory Concentration</i>
ADP	Adenosindiphosphat	Imid	Imidazol
ATP	Adenosintriphosphat	Ipc	Isopinocampheyl
Bn	Benzyl	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
BOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tris-(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat	IR	Infrarot
Bu	Butyl	IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl	<i>J</i>	Kopplungskonstante
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	Kap.	Kapitel
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	kat.	katalytisch
Bz	Benzoyl	KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
<i>c</i>	Konzentration	K-Selectride <sup>®</sup>	Kalium-tri- <i>sec</i> -butylborhydrid
CBS	Corey-Bakshi-Shiabata	L	Liter
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol	LDA	Lithiumdiisopropylamid
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>	LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
CSA	Camphersulfonsäure	Lit.	Literatur
Cy	Cyclohexyl	L-Selectride <sup>®</sup>	Lithium-tri- <i>sec</i> -butylborhydrid
d	Tage	Lsg.	Lösung
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid	Lsm.	Lösungsmittel
de	Diastereomerenüberschuss	M	molar
dr	Diastereomerenverhältnis	Me	Methyl
DC	Dünnschichtchromatographie	MeOH	Methanol
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	min	Minute(n)
dest.	Destilliert	MS	Molekularsieb, Massenspektrometrie
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	Ms	Methylsulfonyl
DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
DIPCl	Diisopinocampheylborchlorid	MTPA	Mosher-Säure
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	N	normal
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
DMSO	Dimethylsulfoxid	n. b.	nicht bestimmt
DNA	desoxyribonucleic acid	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
ED	<i>effective dose</i>	NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid hydrochlorid	NMR	Kernresonanzspektroskopie
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
Et <sub>2</sub> O	Diethylether	PAL	<i>photoaffinity labelling</i>
EtOAc	Essigsäureethylester	PE	Petrolether
eq	equatorial, Äquivalent(e)	PMHS	Polymethylhydrosiloxan
Et	Ethyl	PG	Schutzgruppe ( <i>protecting group</i> )
<i>et al.</i>	<i>et alias</i>	Ph	Phenyl
EWG	<i>Electron withdrawing group</i>	PMB	4-Methoxybenzyl
GC	Gaschromatographie	PMP	4-Methoxyphenyl
ges.	gesättigt	ppm	<i>parts per million</i>
h	Stunden	Pr	Propyl
HMDS	Hexamethyldisilazan (-id)	R	Rest
HMPA	Hexamethylphosphorsäure-triamid	rac	racemisch
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>	Ref.	Referenz
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>	R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
HTS	<i>High-Throughput-Screening</i>	SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehung ( <i>Structure-Activity-Relationship</i> )
HV	Hochvakuum	Sdp.	Siedepunkt
		Sec.	Sekunde
		Smp.	Schmelzpunkt
		RNA	<i>ribonucleic acid</i>
		ROESY	<i>Rotating Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>

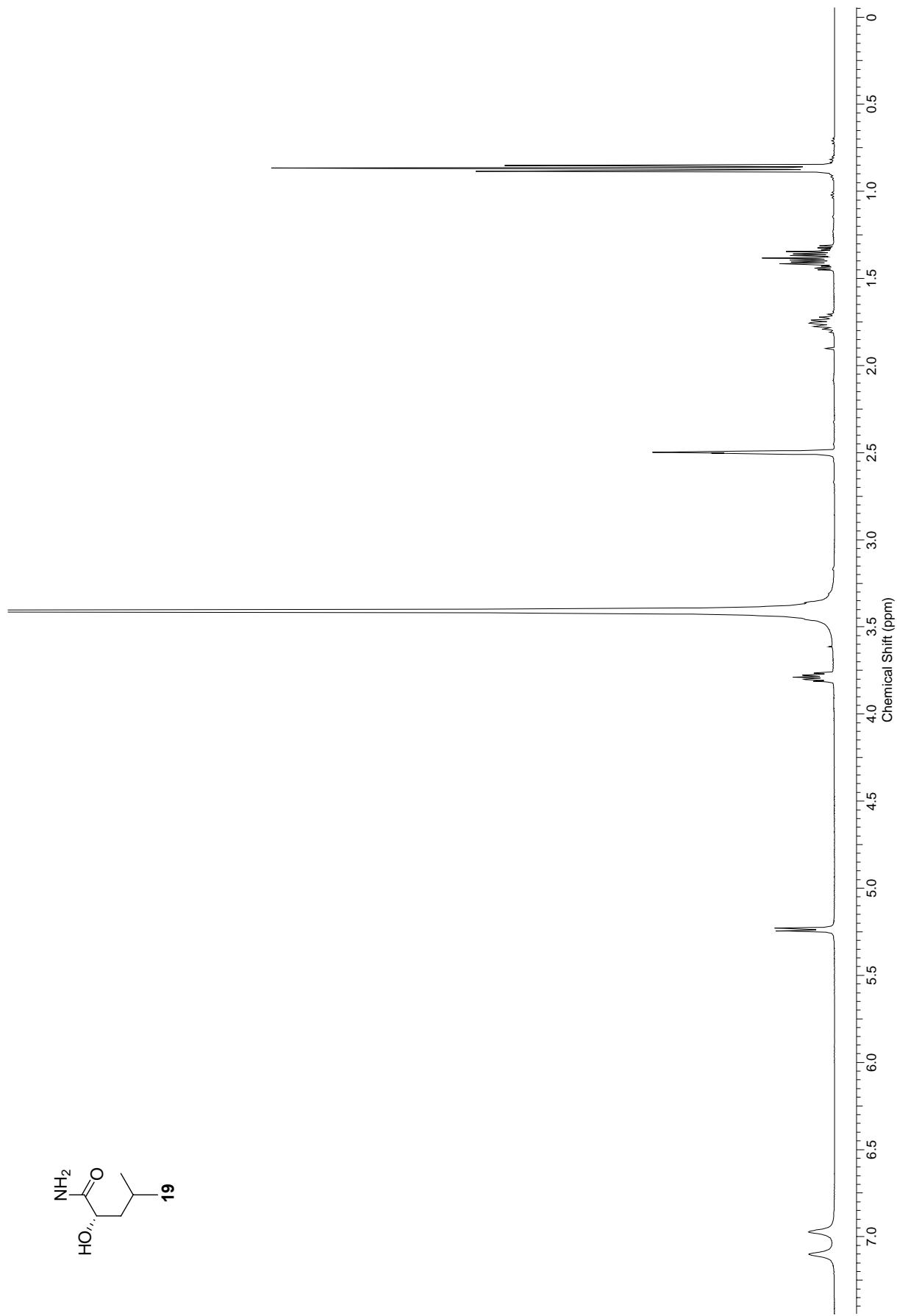
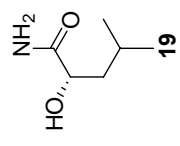
RT	Raumtemperatur	Trityl	Triphenylmethyl
Tab.	Tabelle	Tf	Trifluormethansulfonyl
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumfluorid	THF	Tetrahydrofuran
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl	TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	TMS	Trimethylsilyl
TBSOTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-Triflat	Ts	<i>p</i> -Tolylsulfonyl
<i>tert</i>	tertiär	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propyl- ammoniumperruthenat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin- <i>N</i> - oxid	<i>p</i> -TsOH	4-Toluolsulfonsäure
TES	Triethylsilyl	ÜZ	Übergangszustand
TFA	Trifluoressigsäure	vgl.	vergleiche
Tr	Triphenylmethyl		



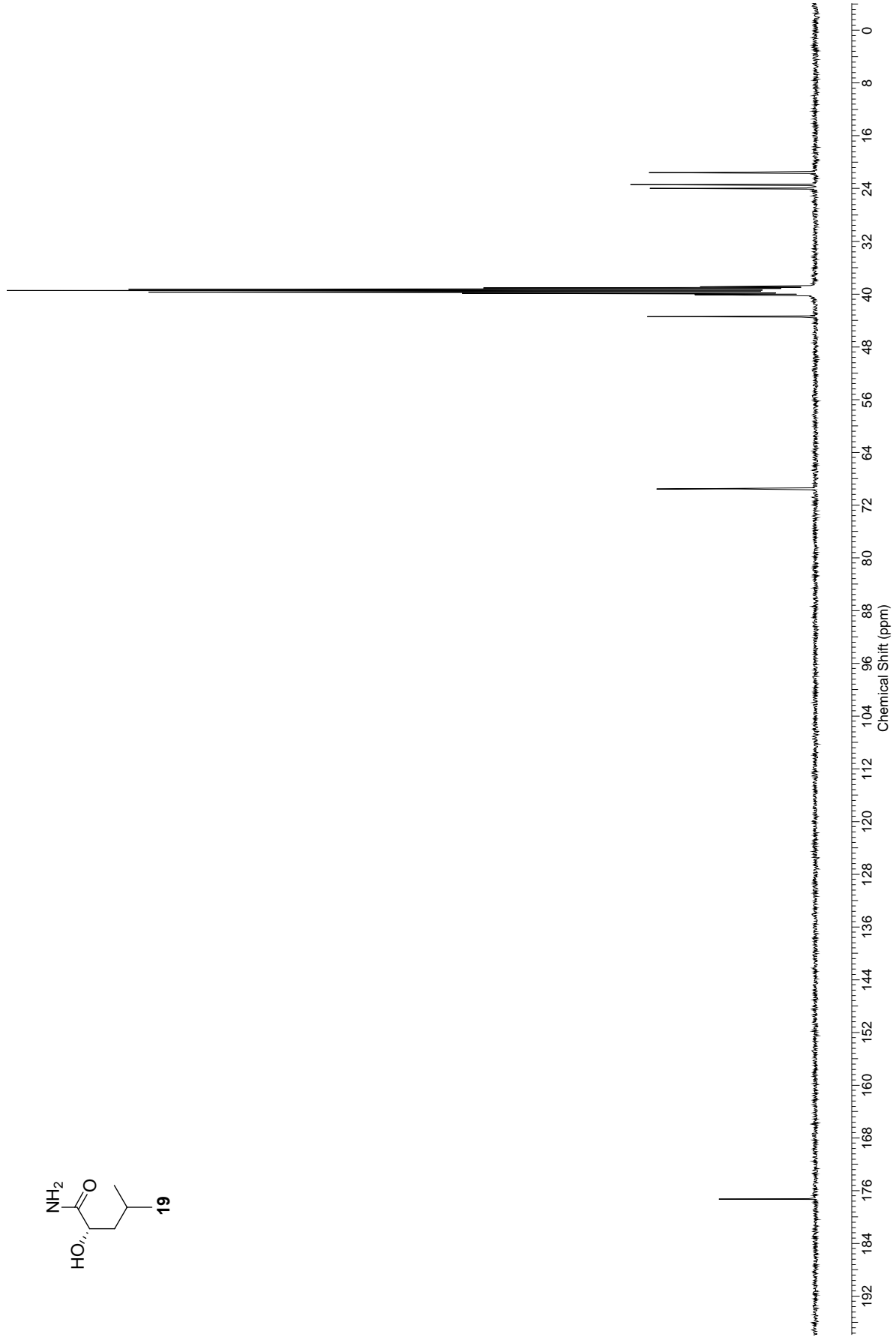
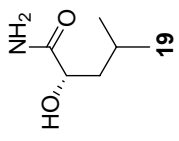


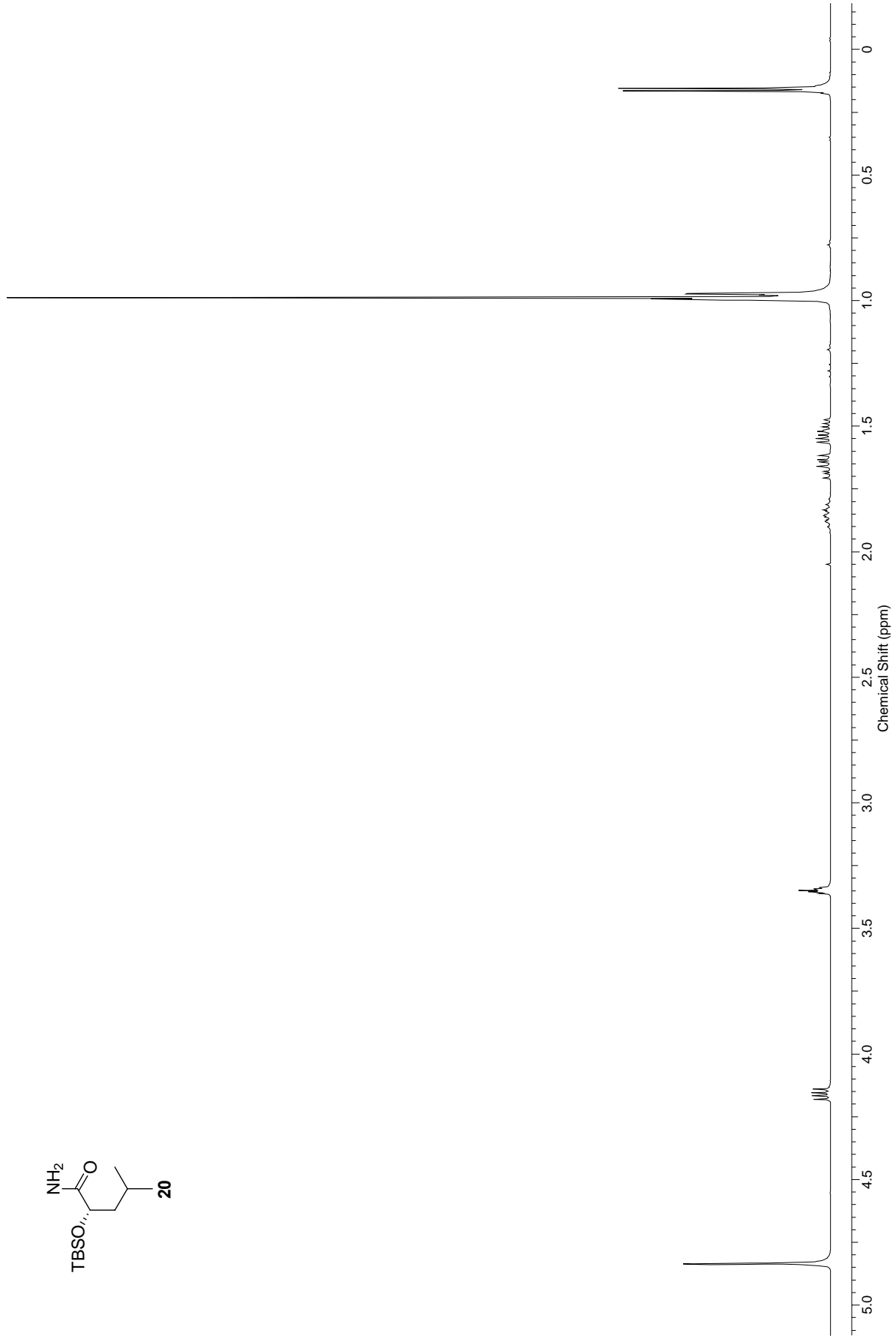
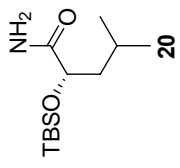


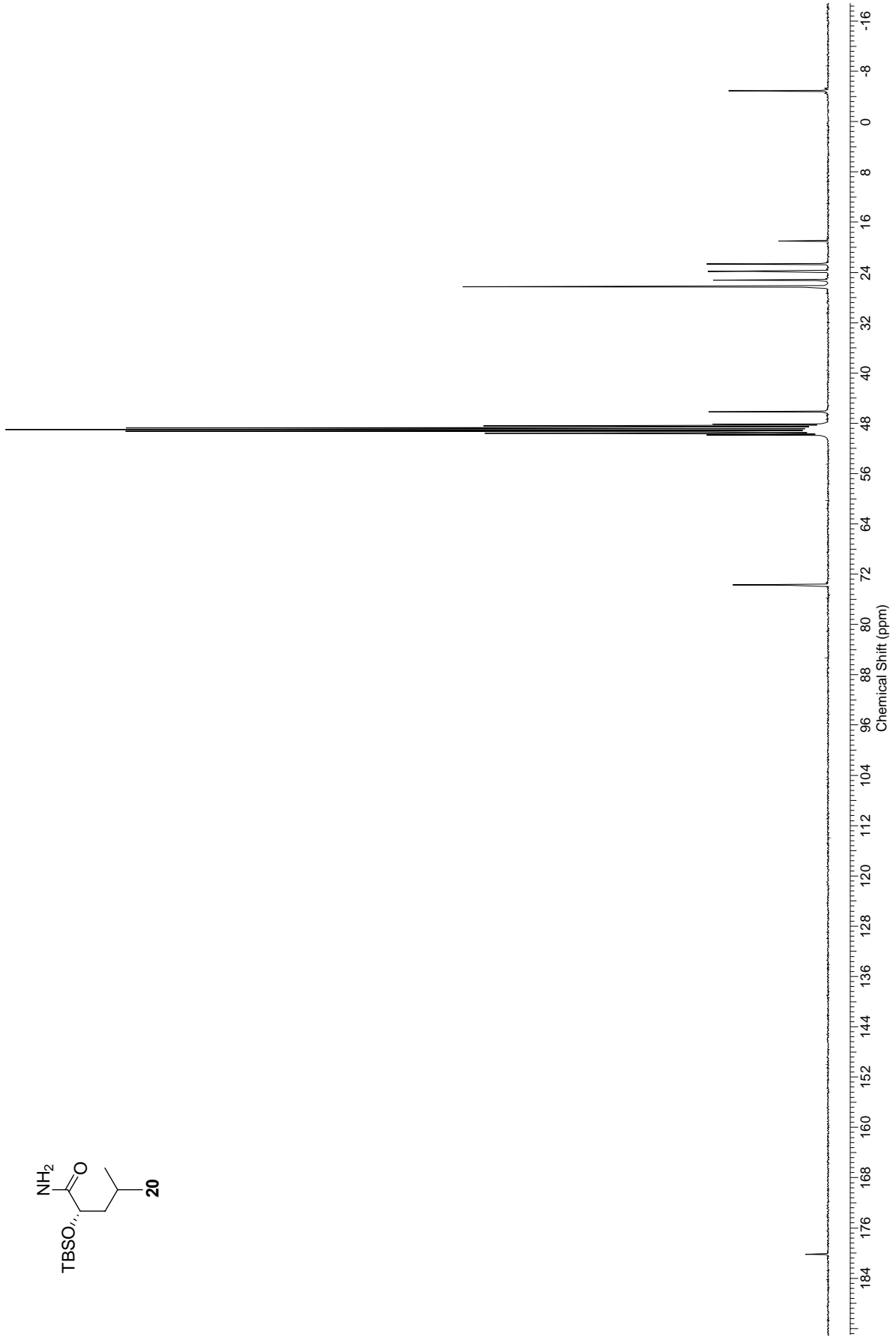
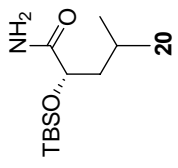


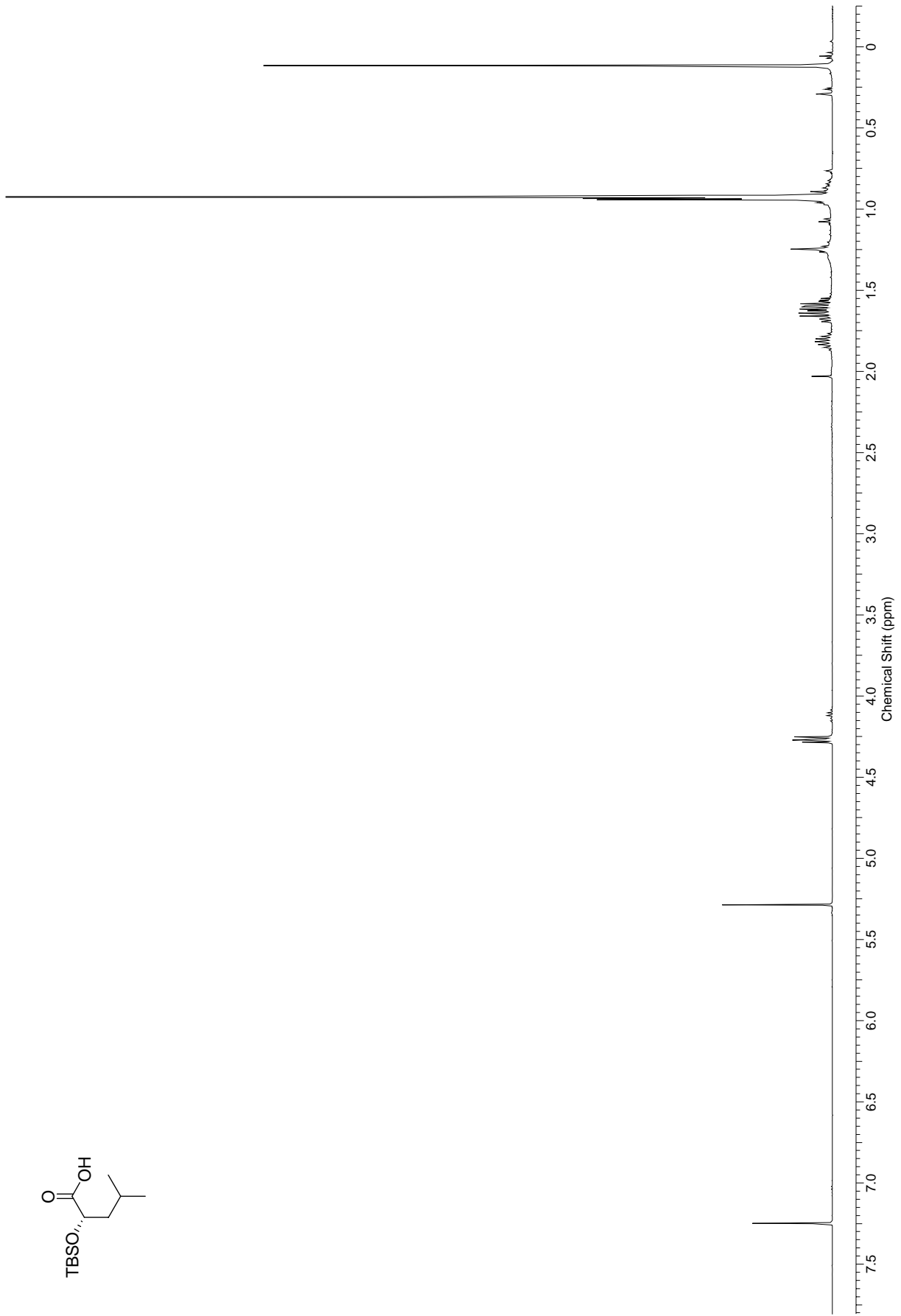
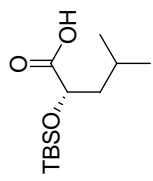


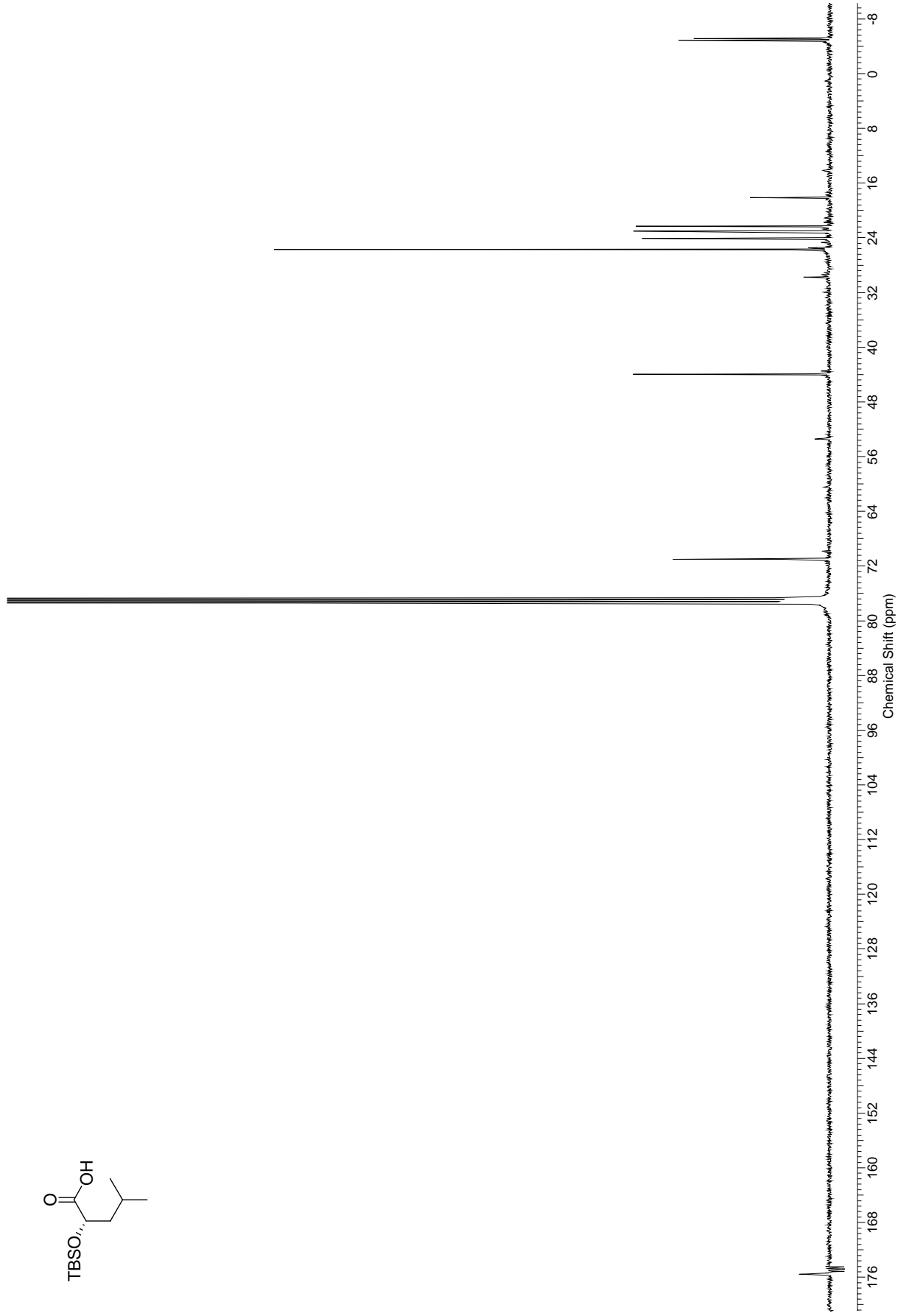
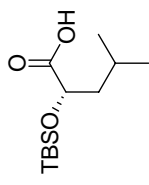


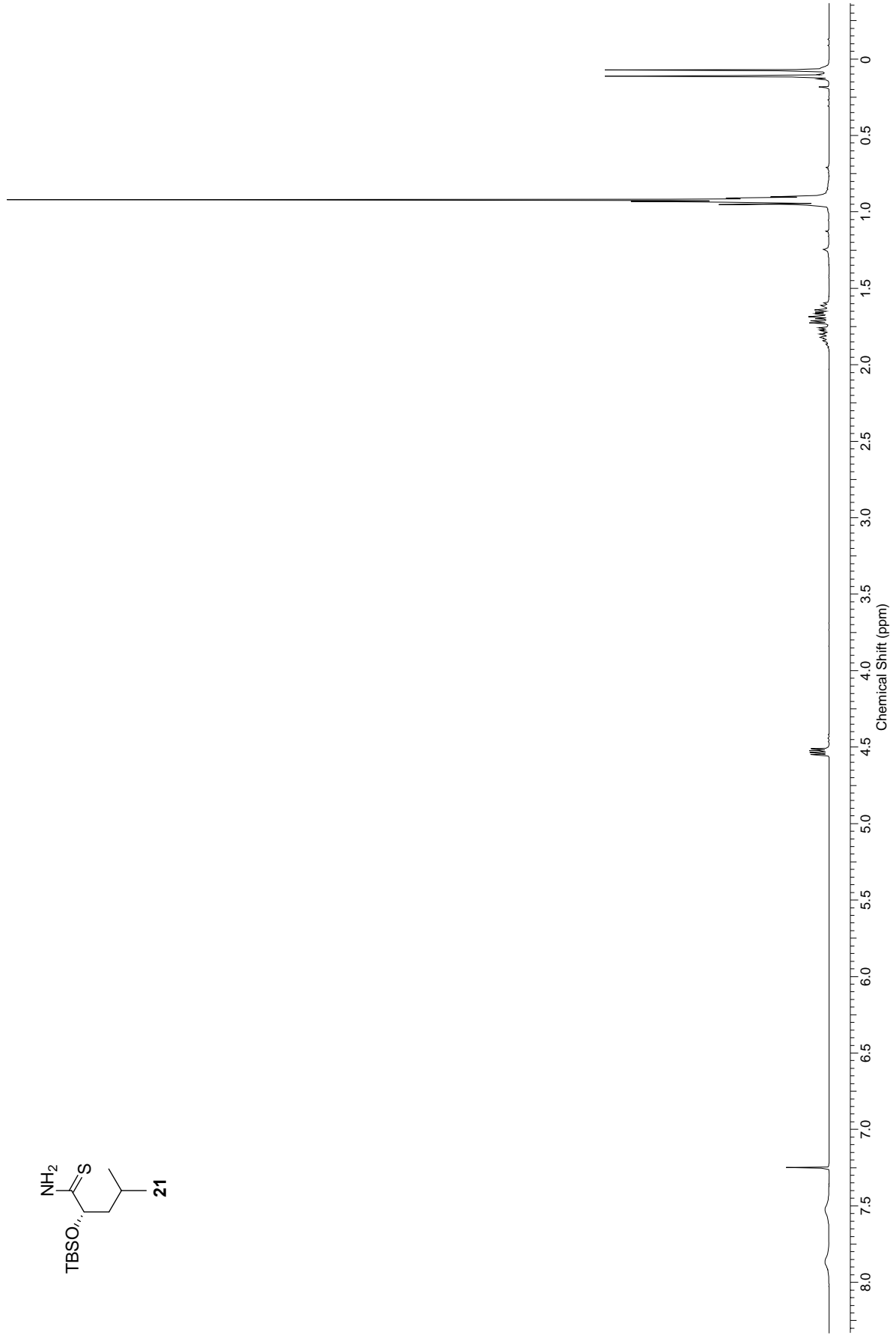
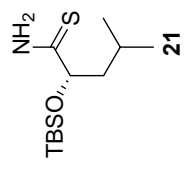


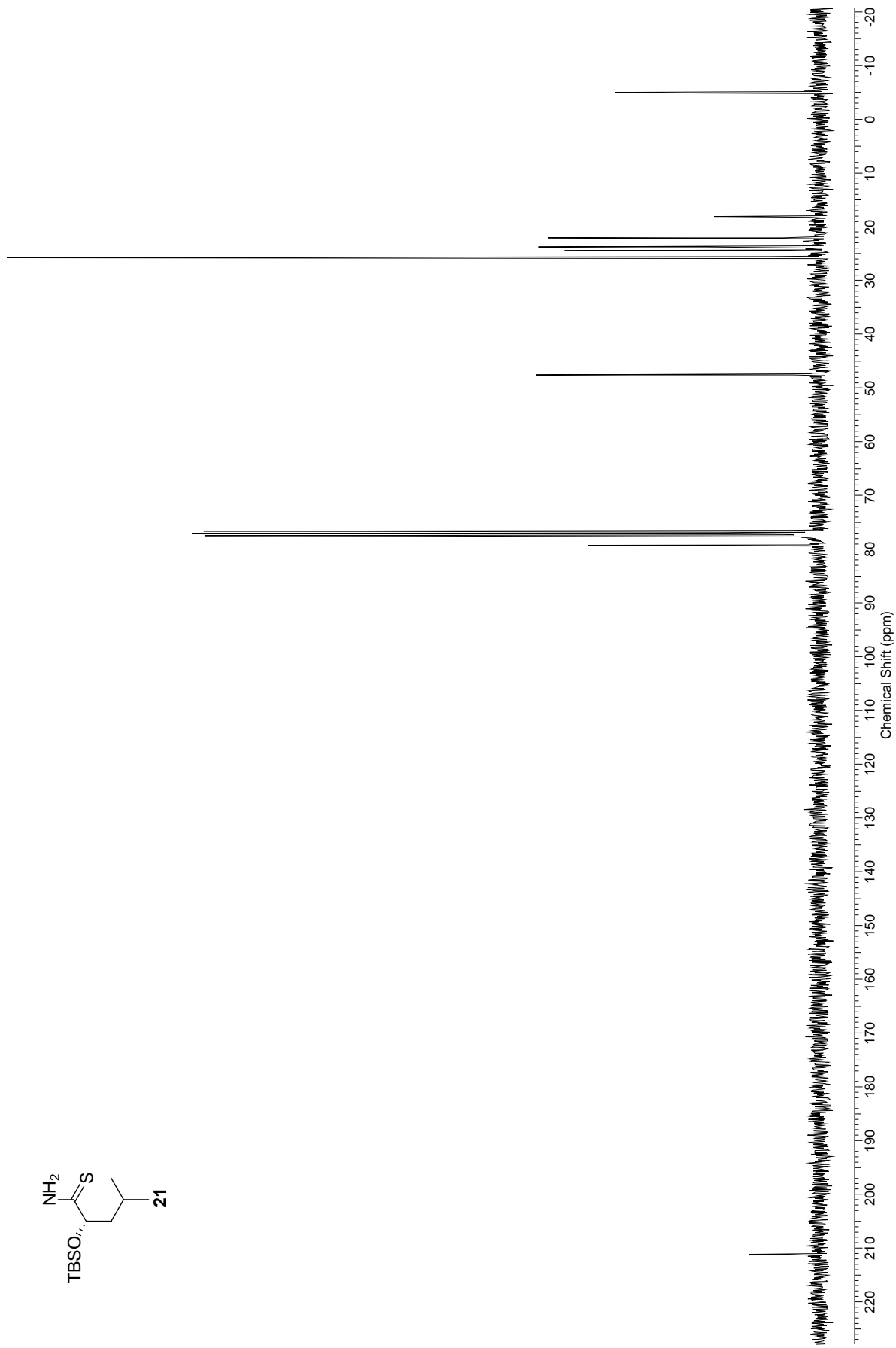
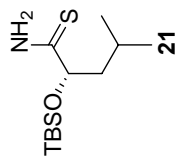


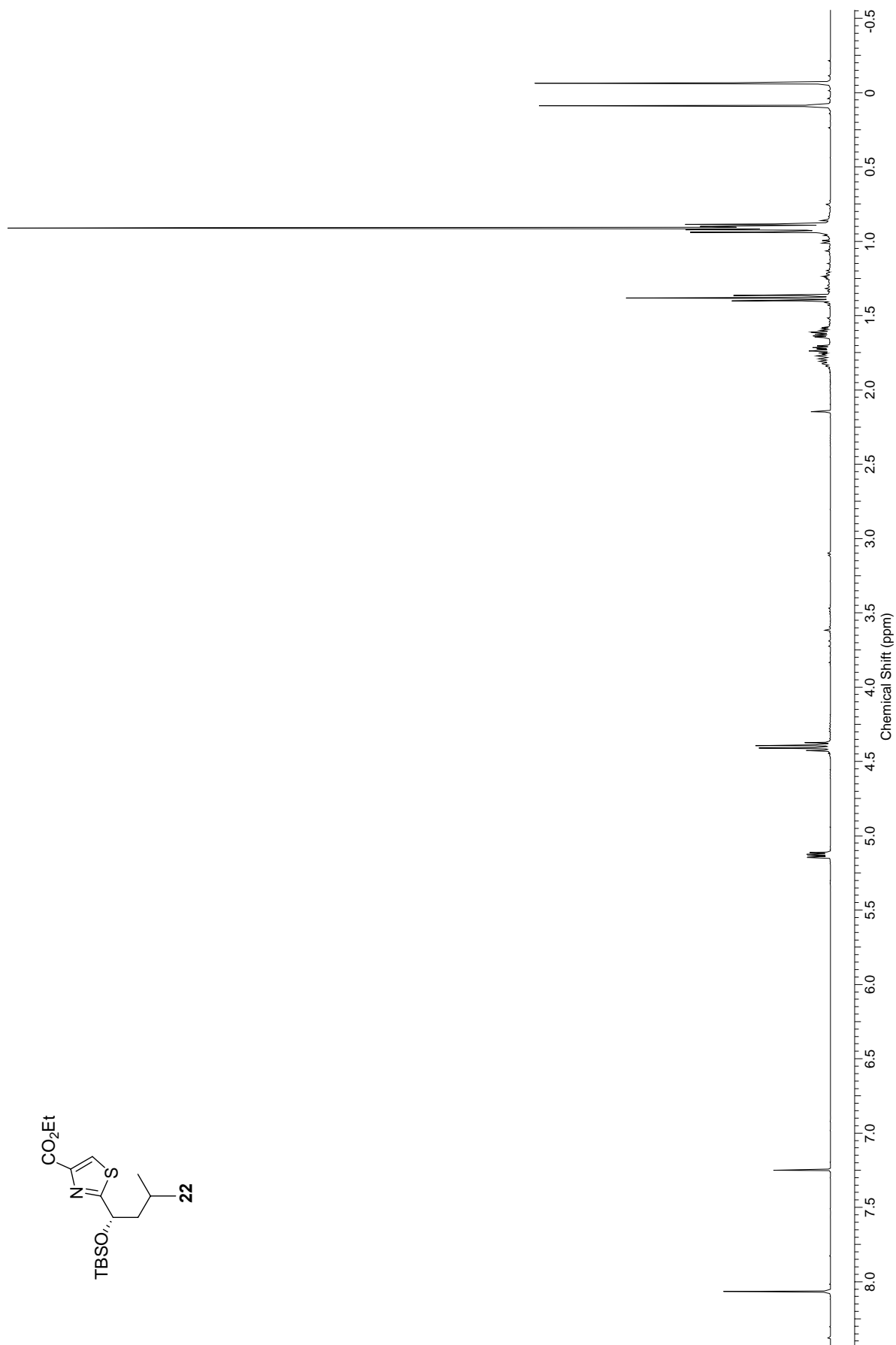
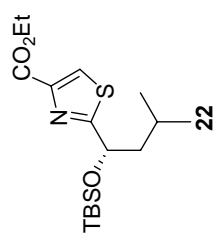




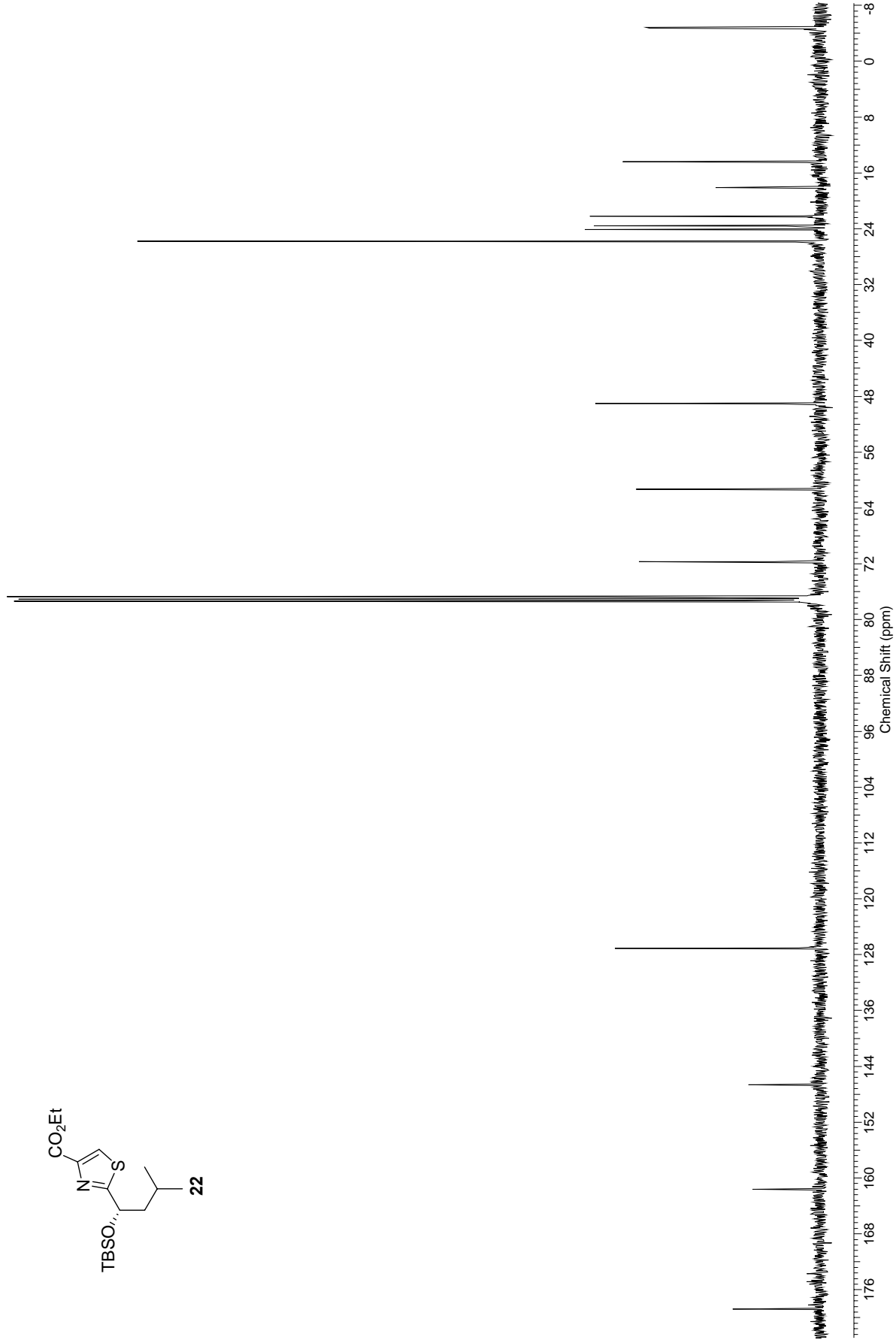
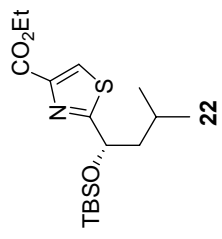


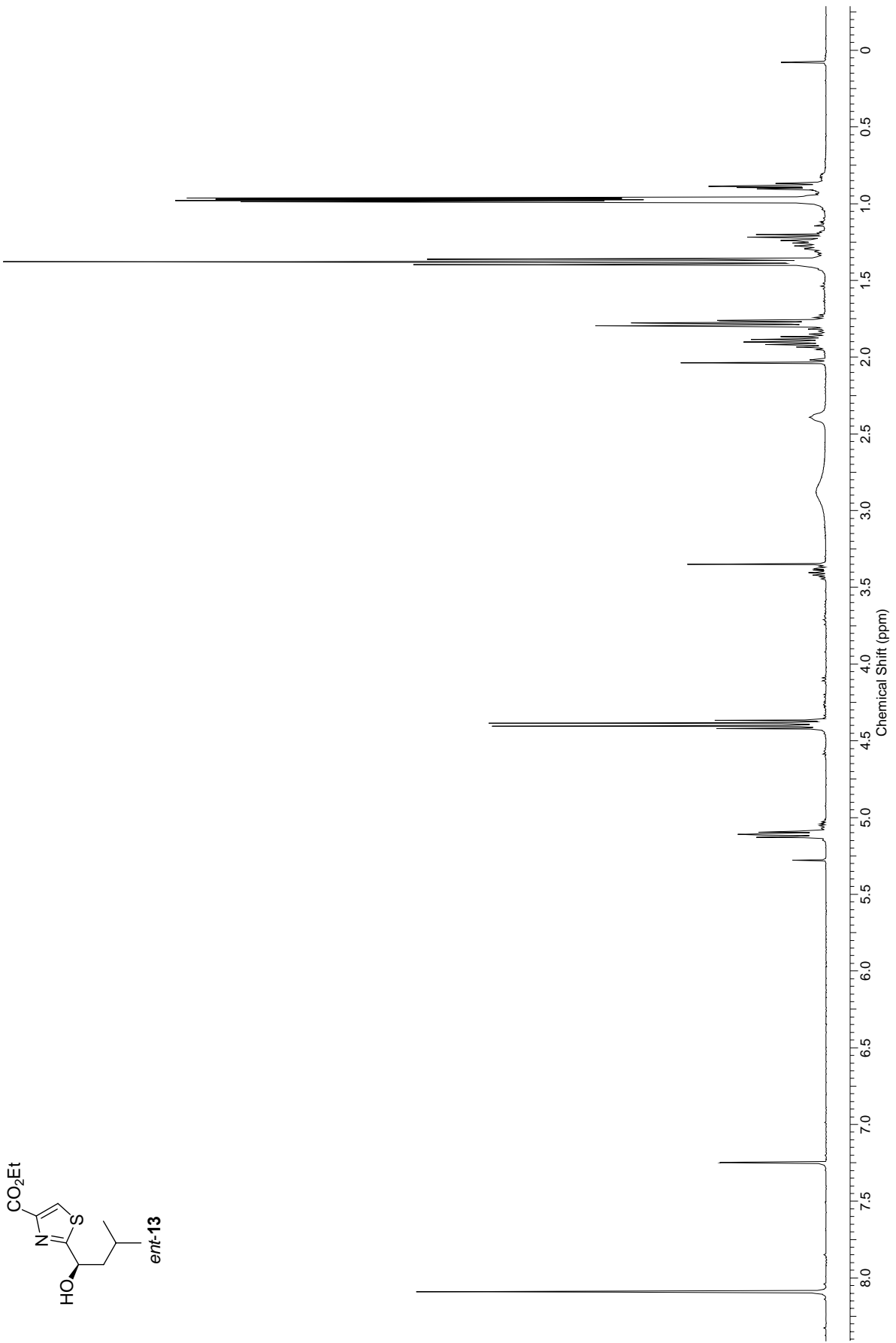
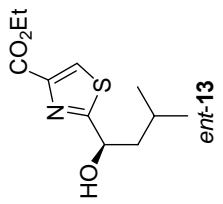


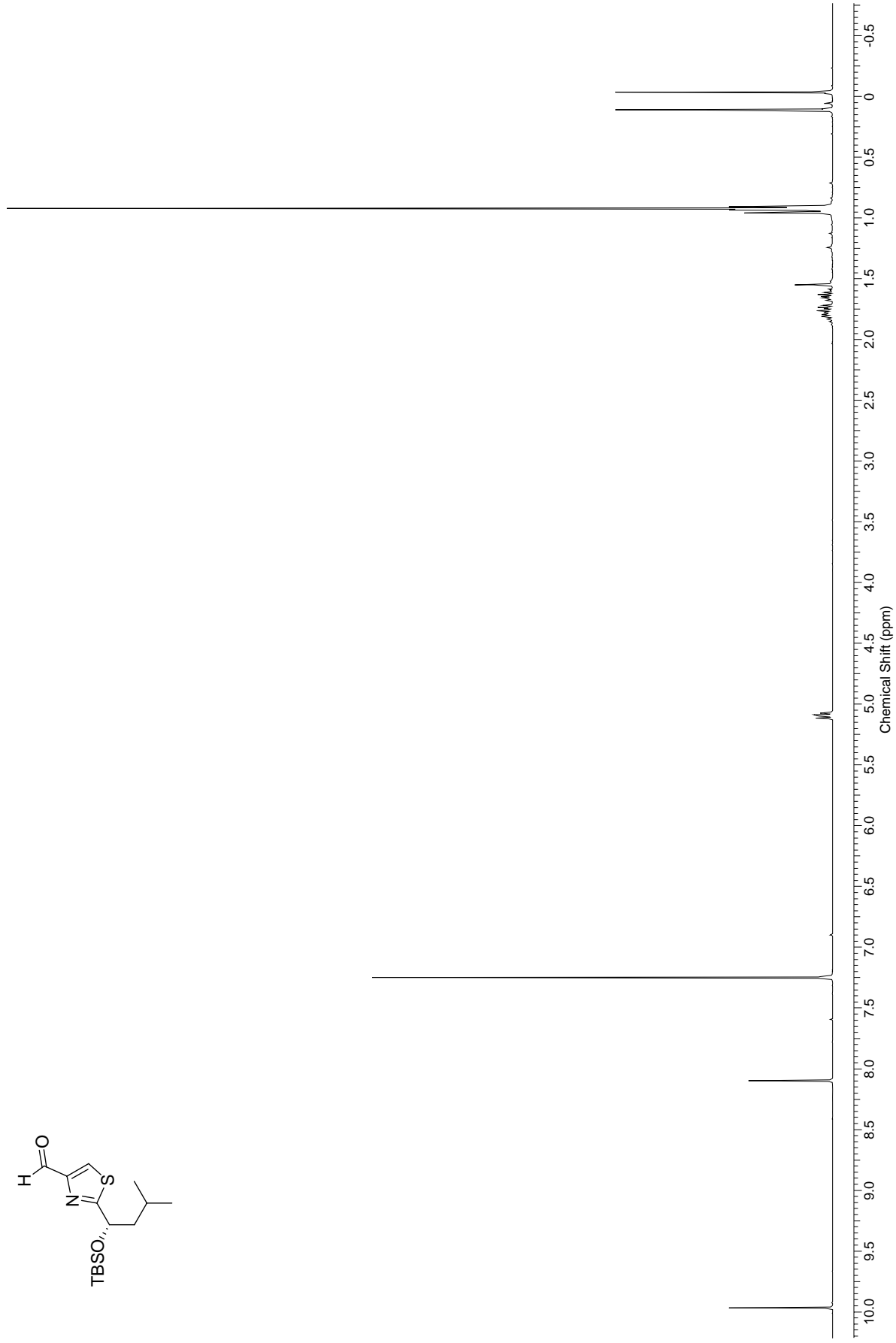
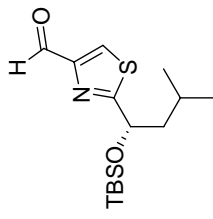


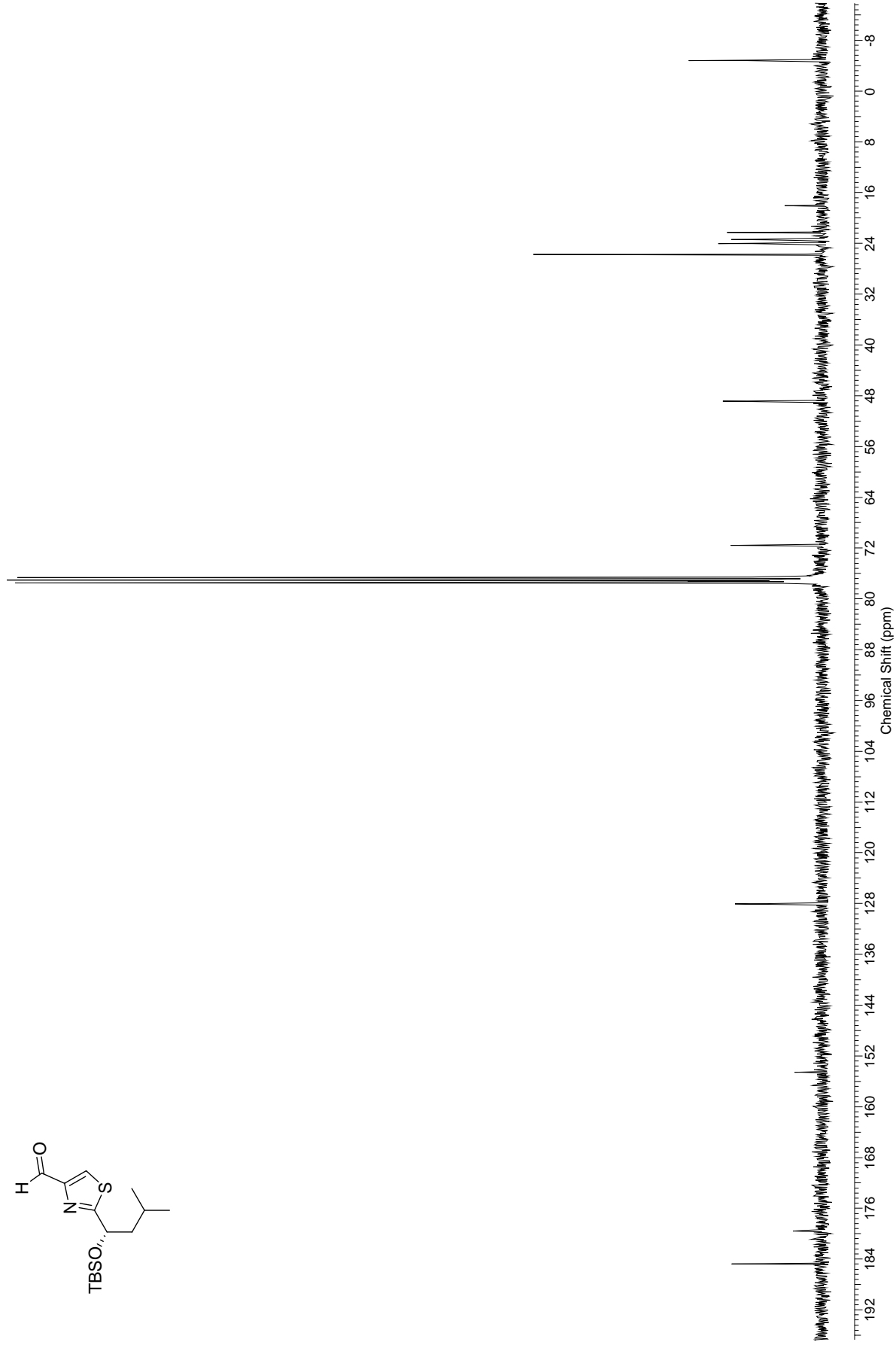
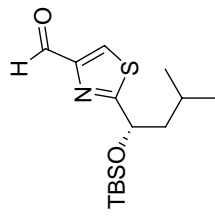


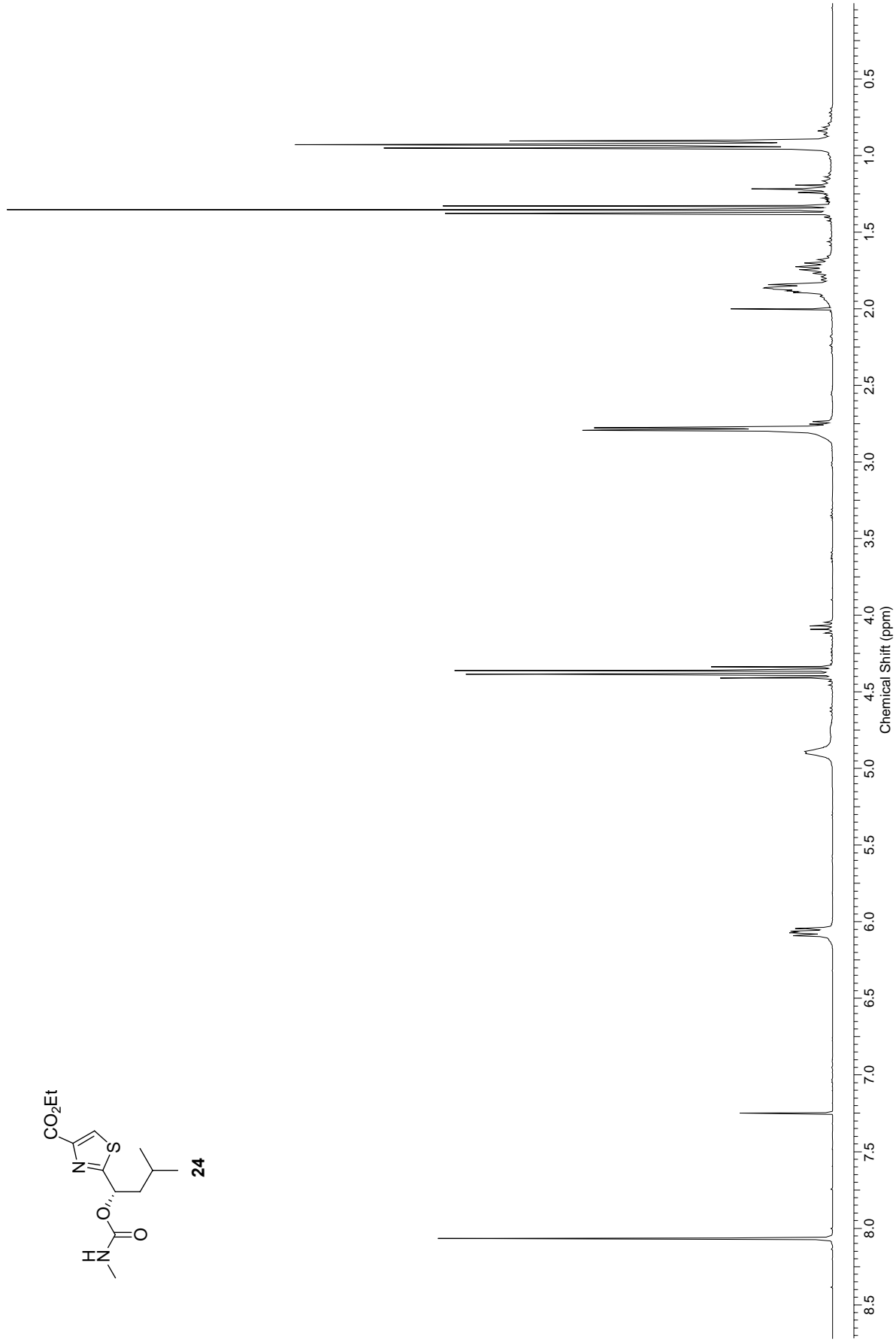
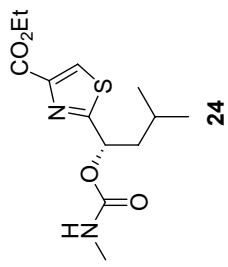


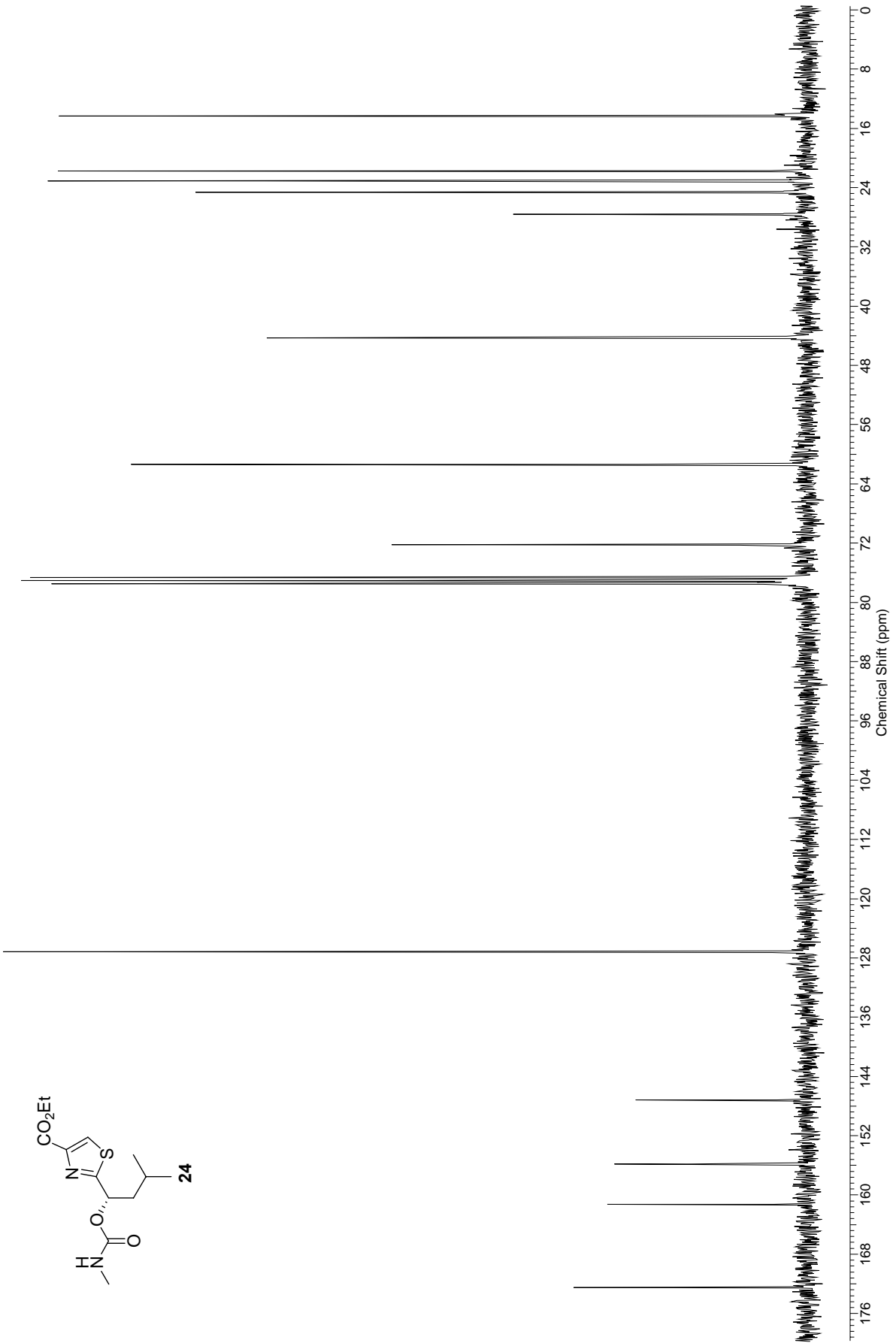
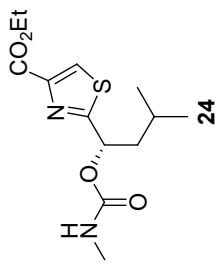


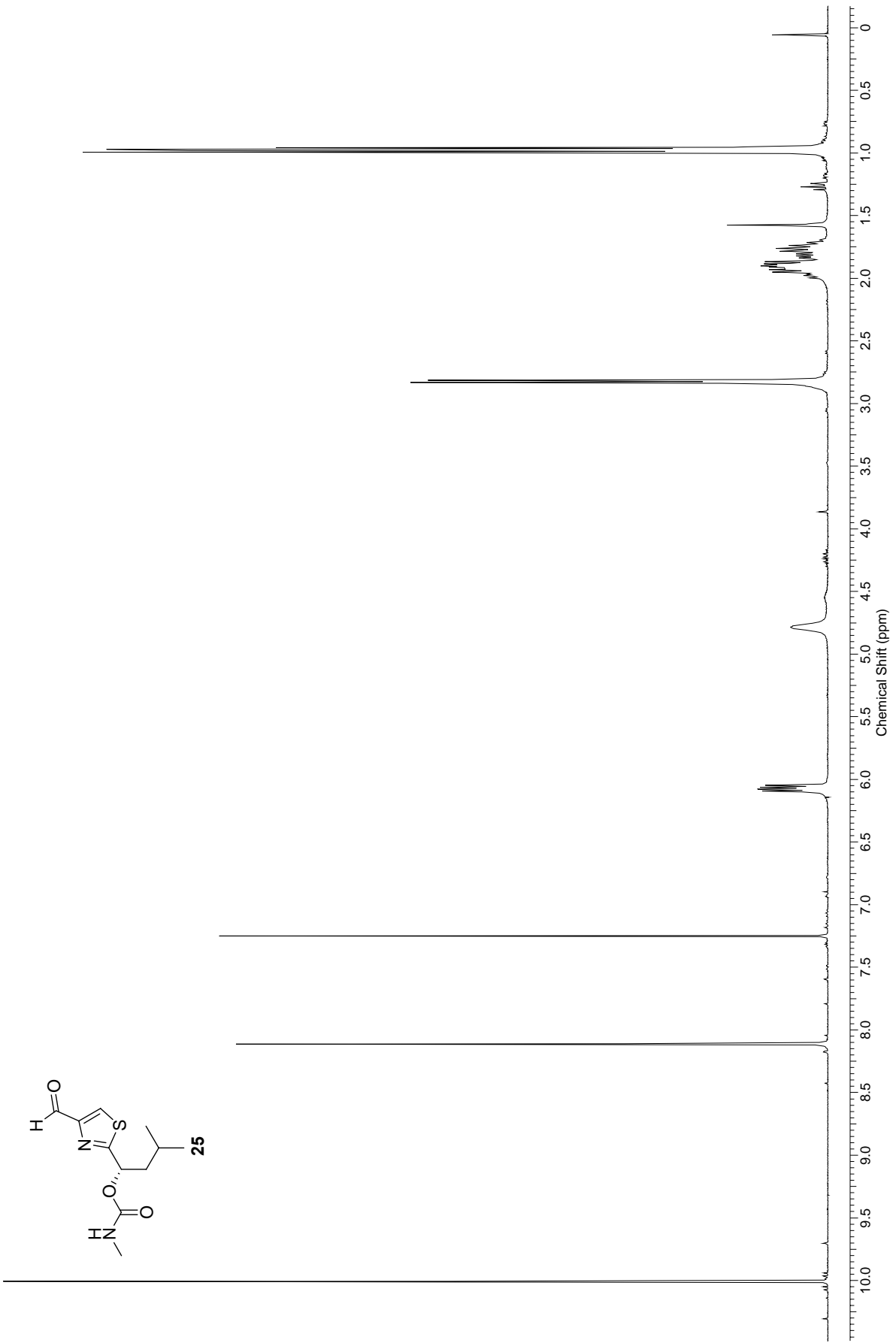
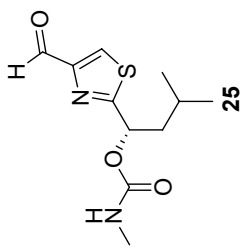


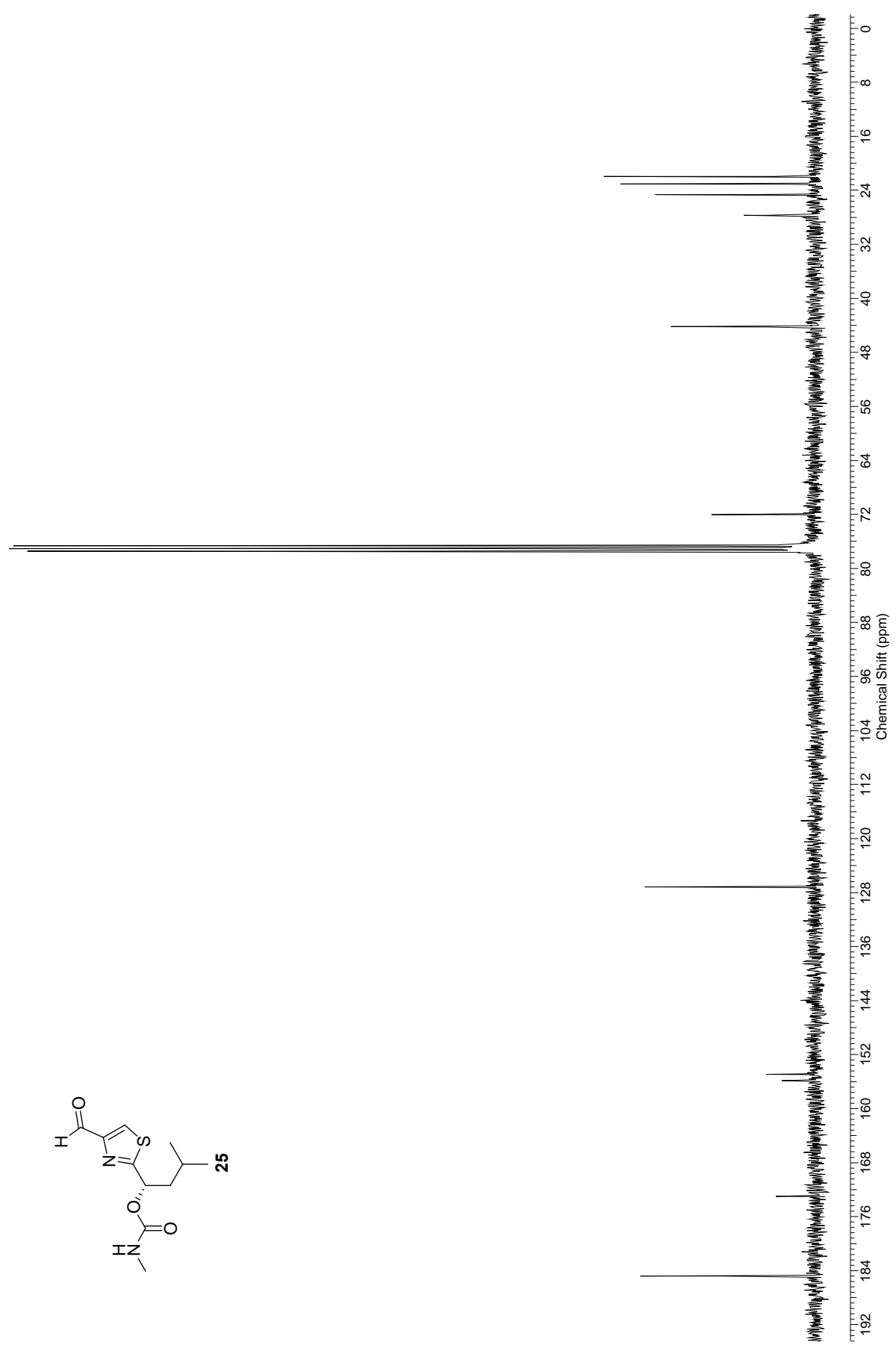
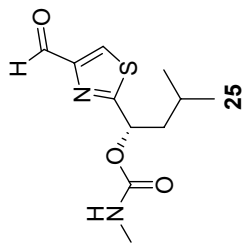




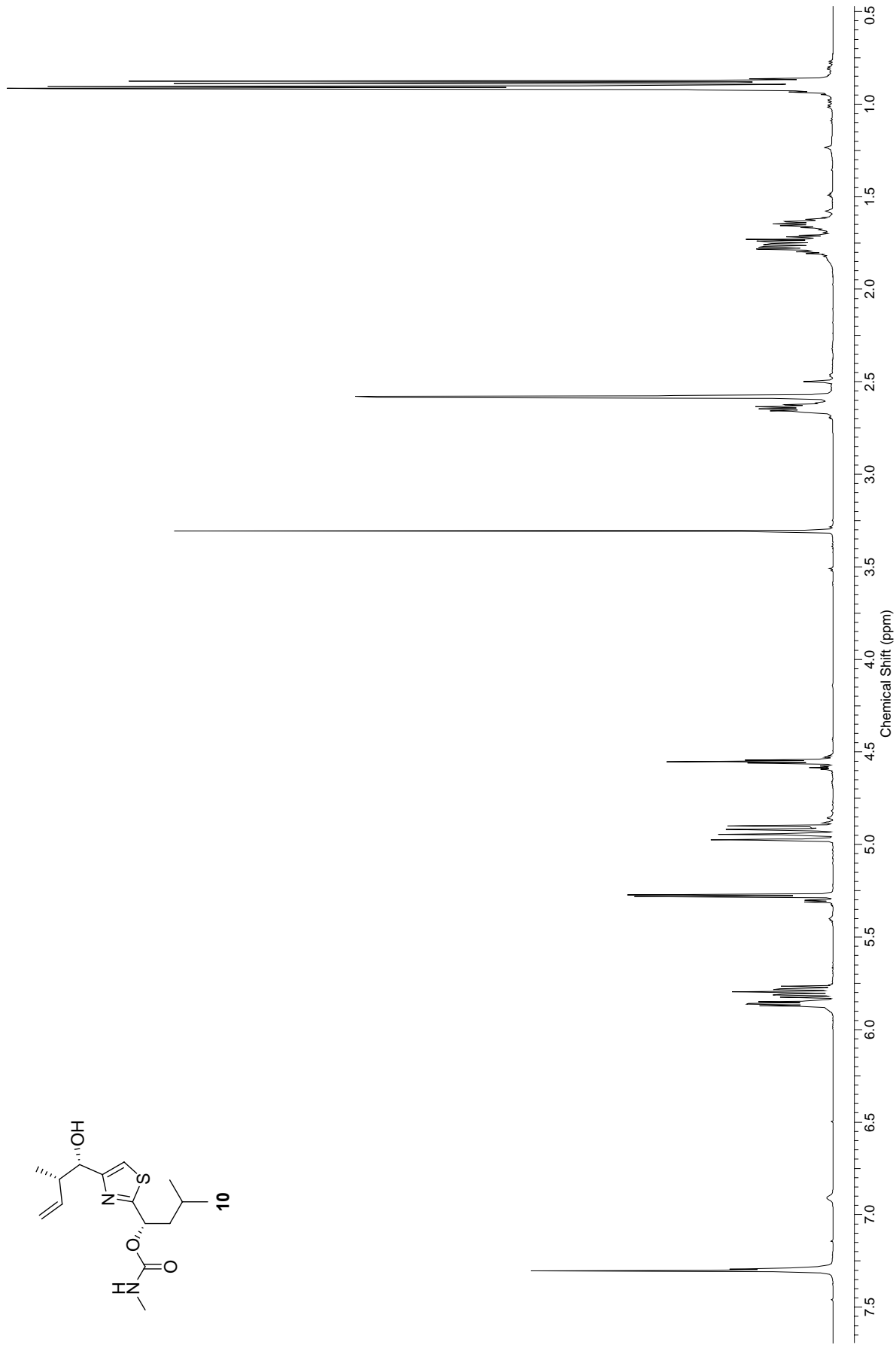
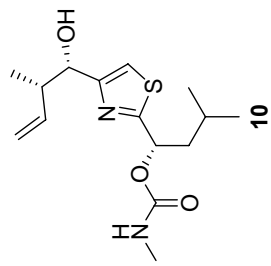


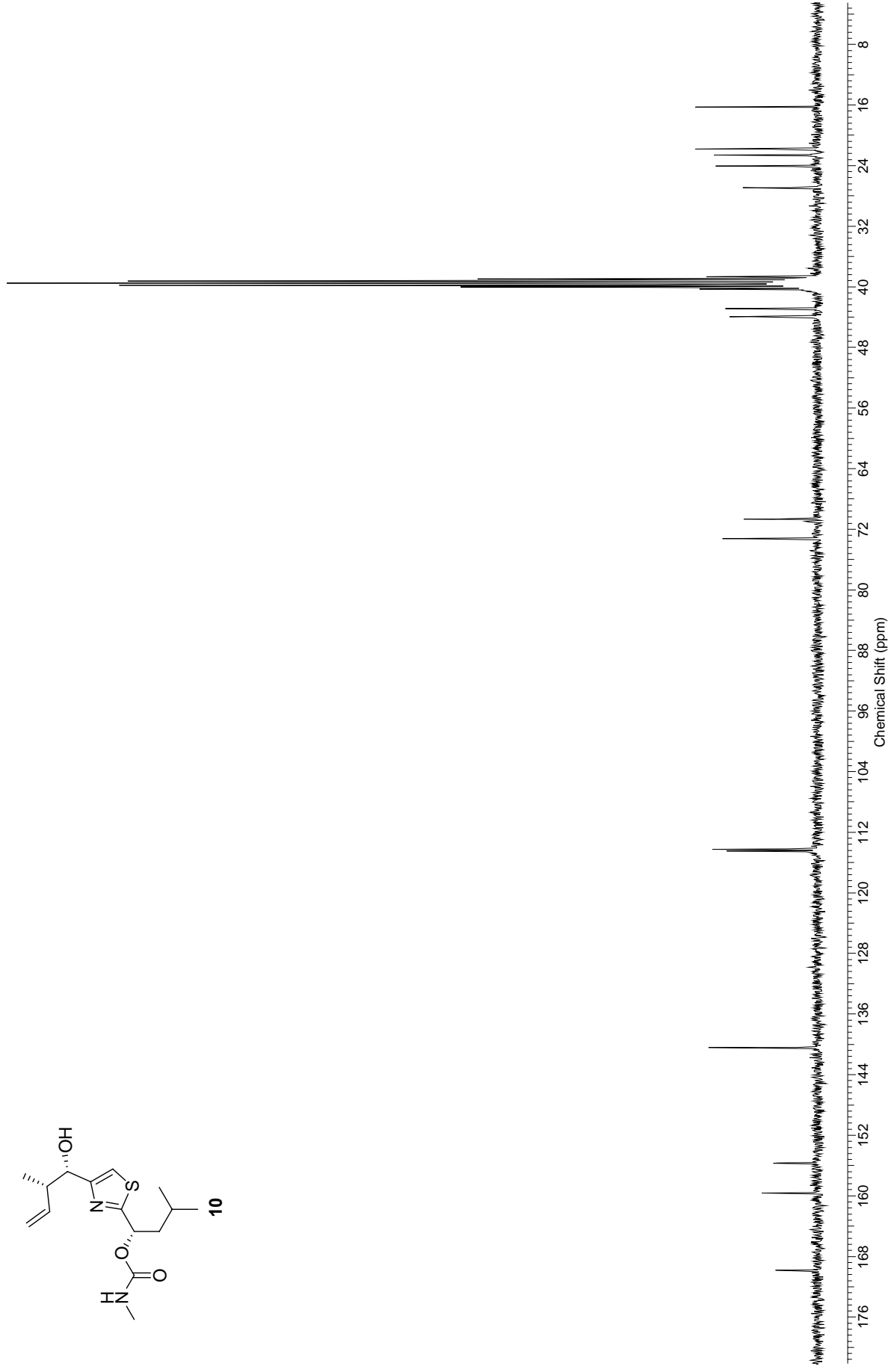
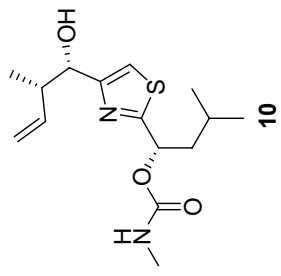


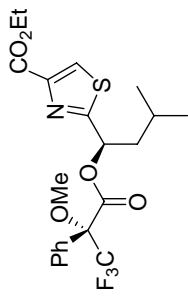




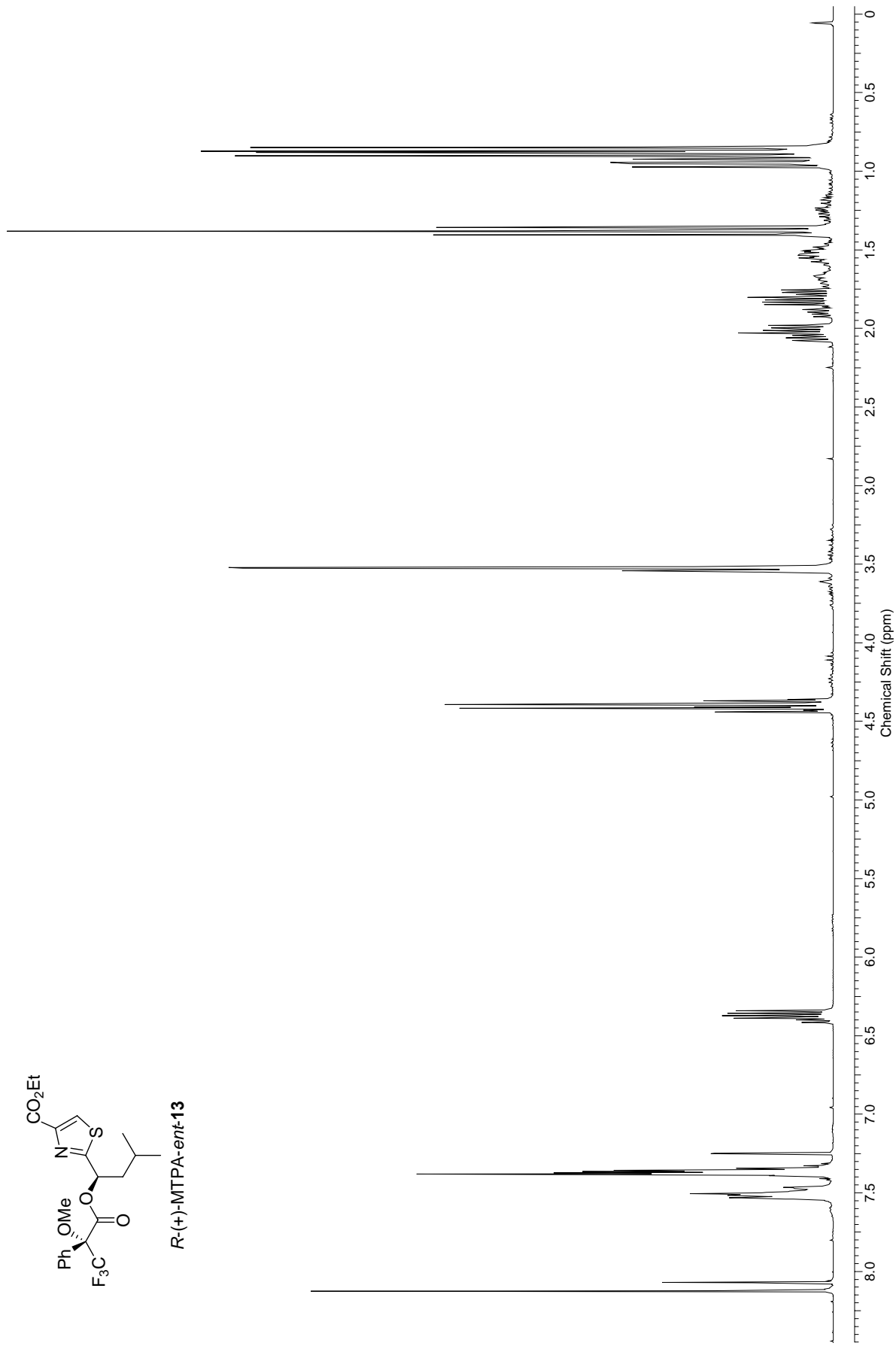


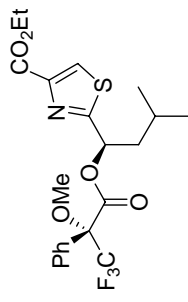




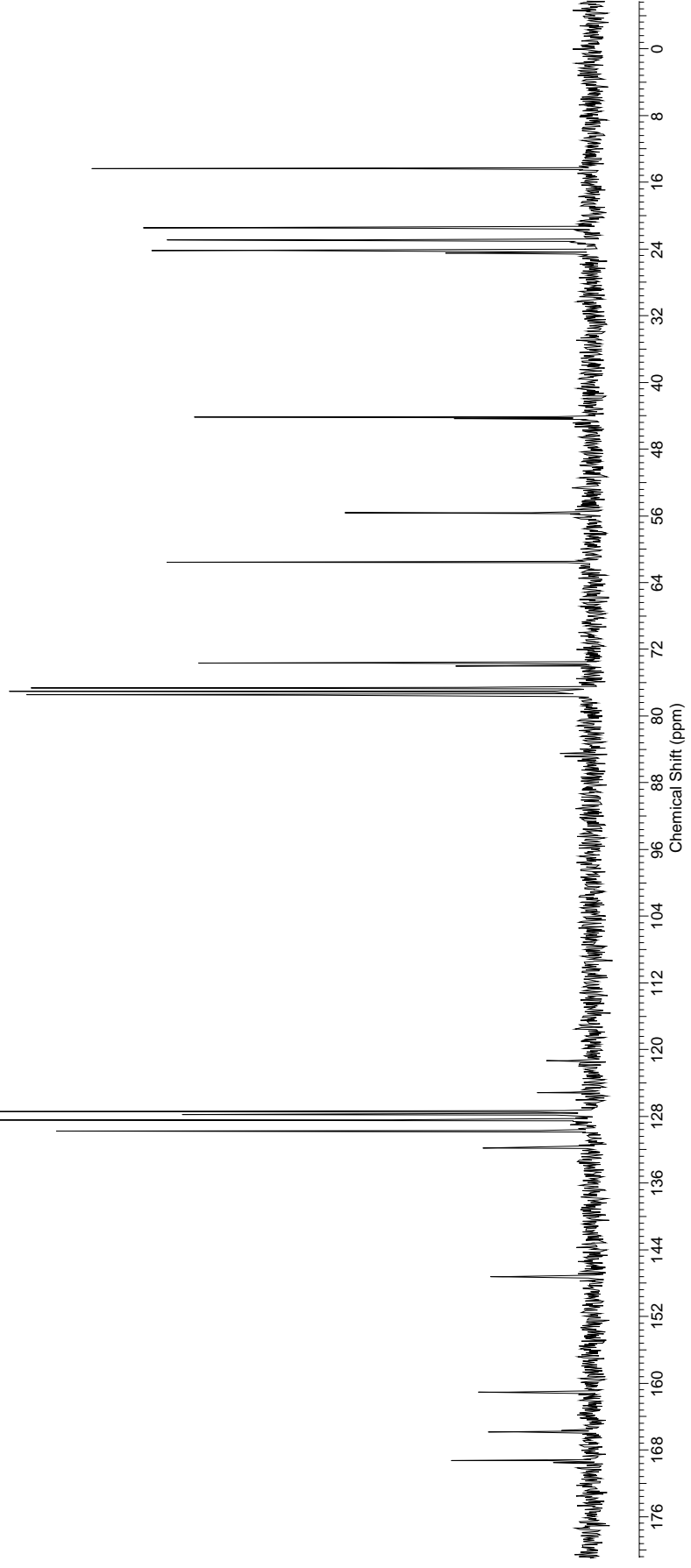


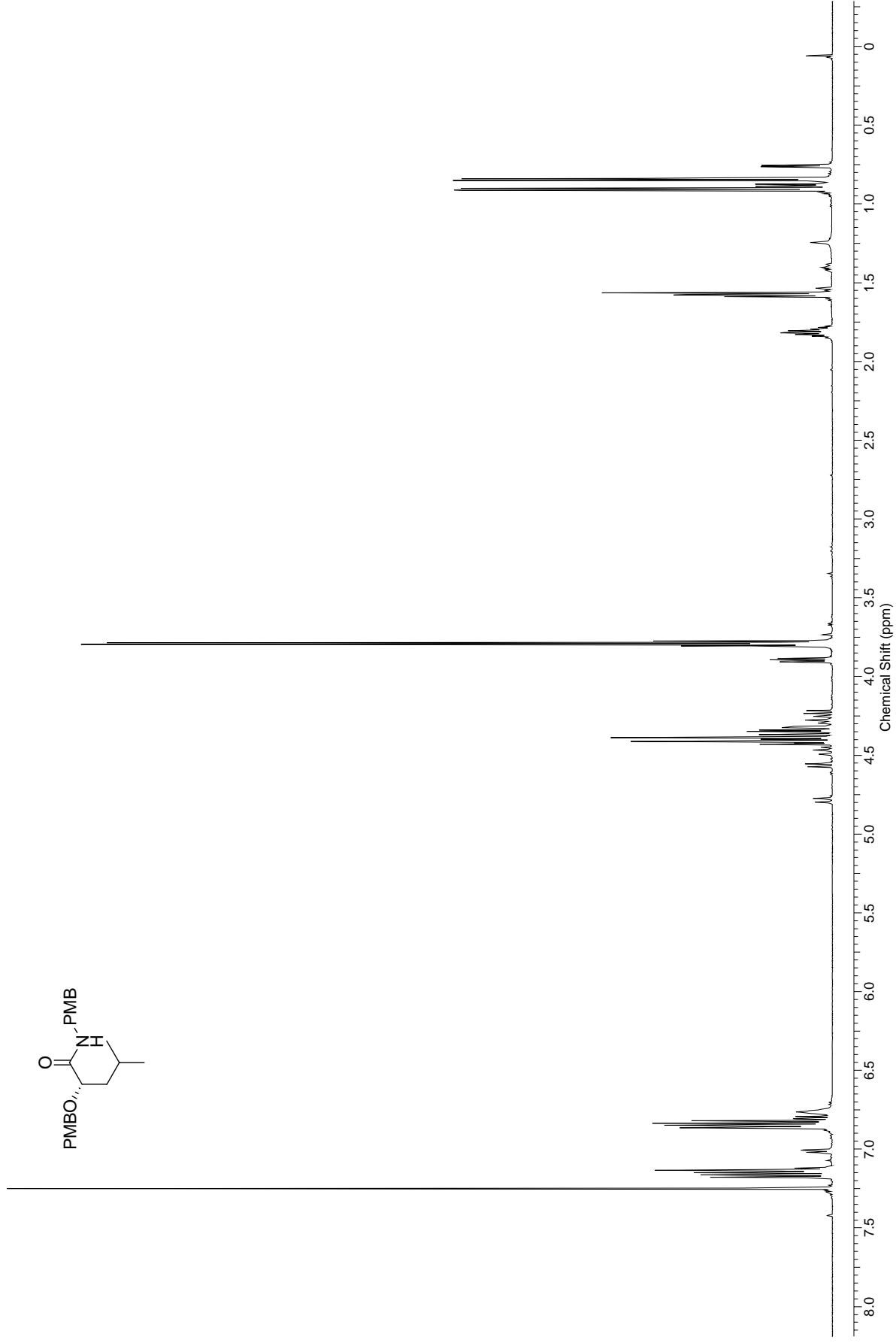
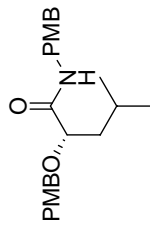
*R*-(+)-MTPA-ent-13

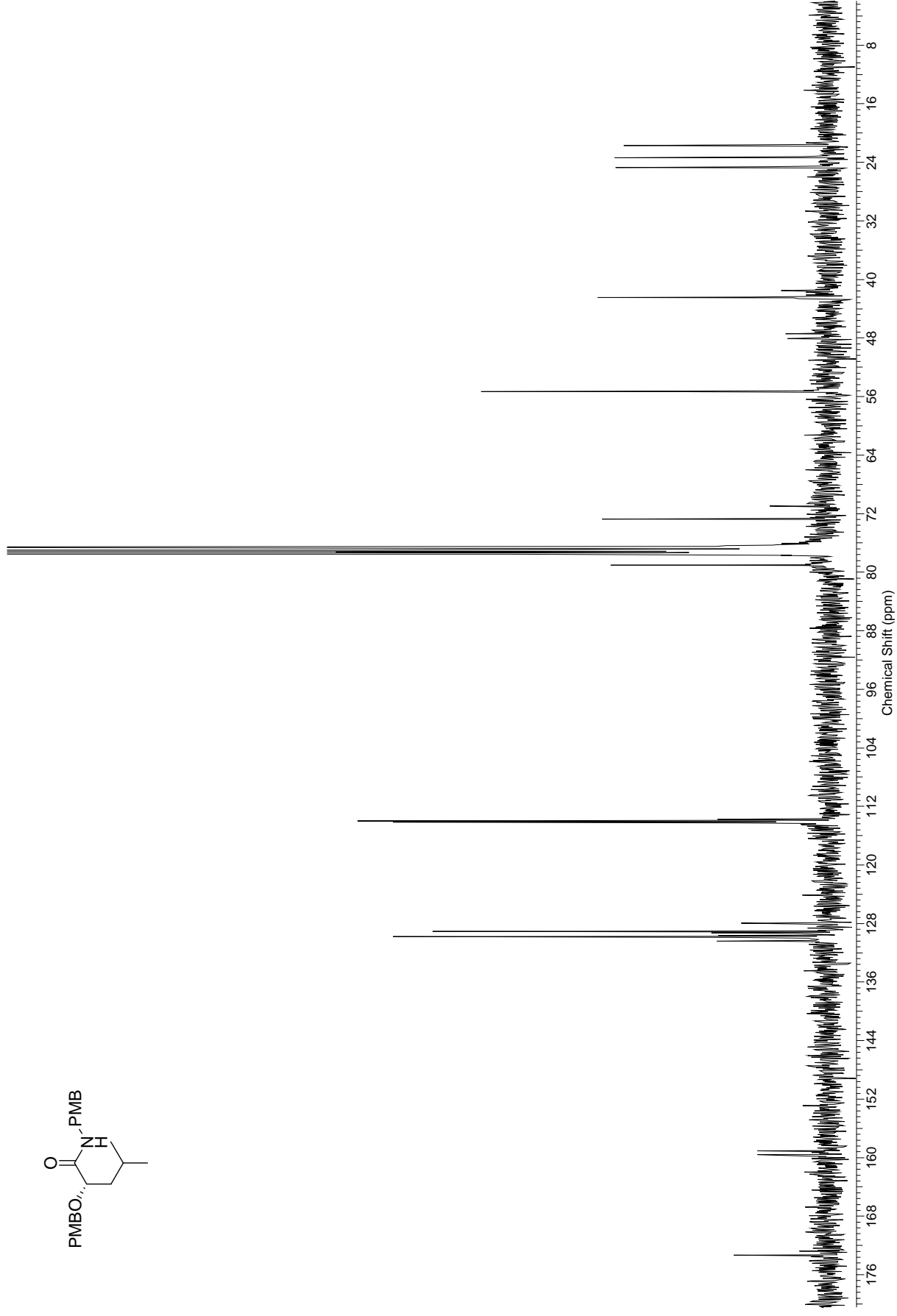
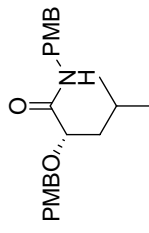


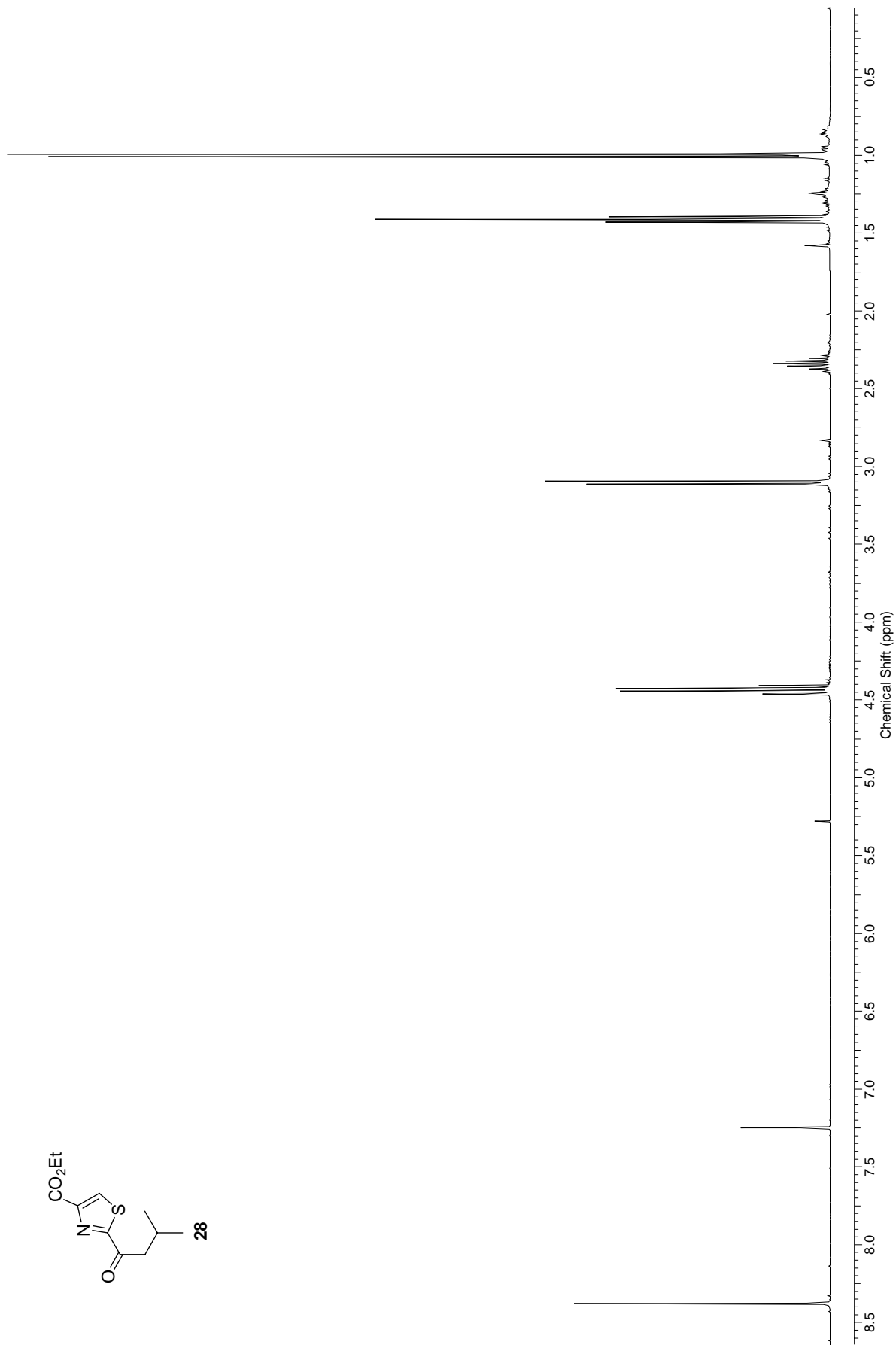
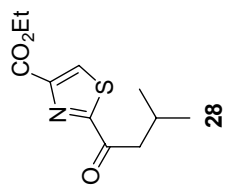


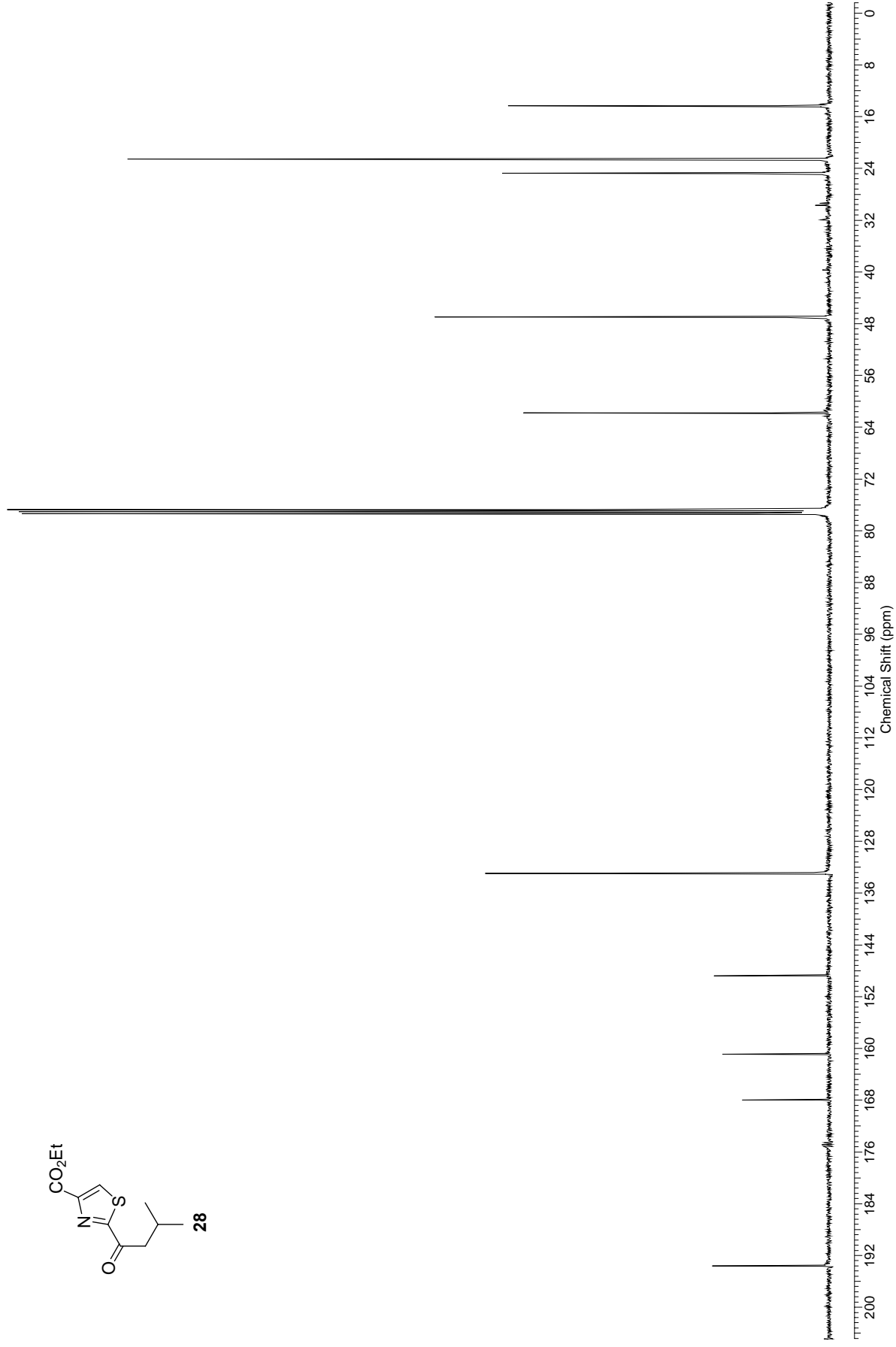
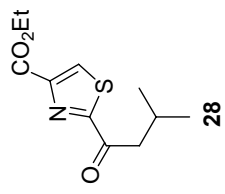
*R*-(+)-MTPA-*ent*-13



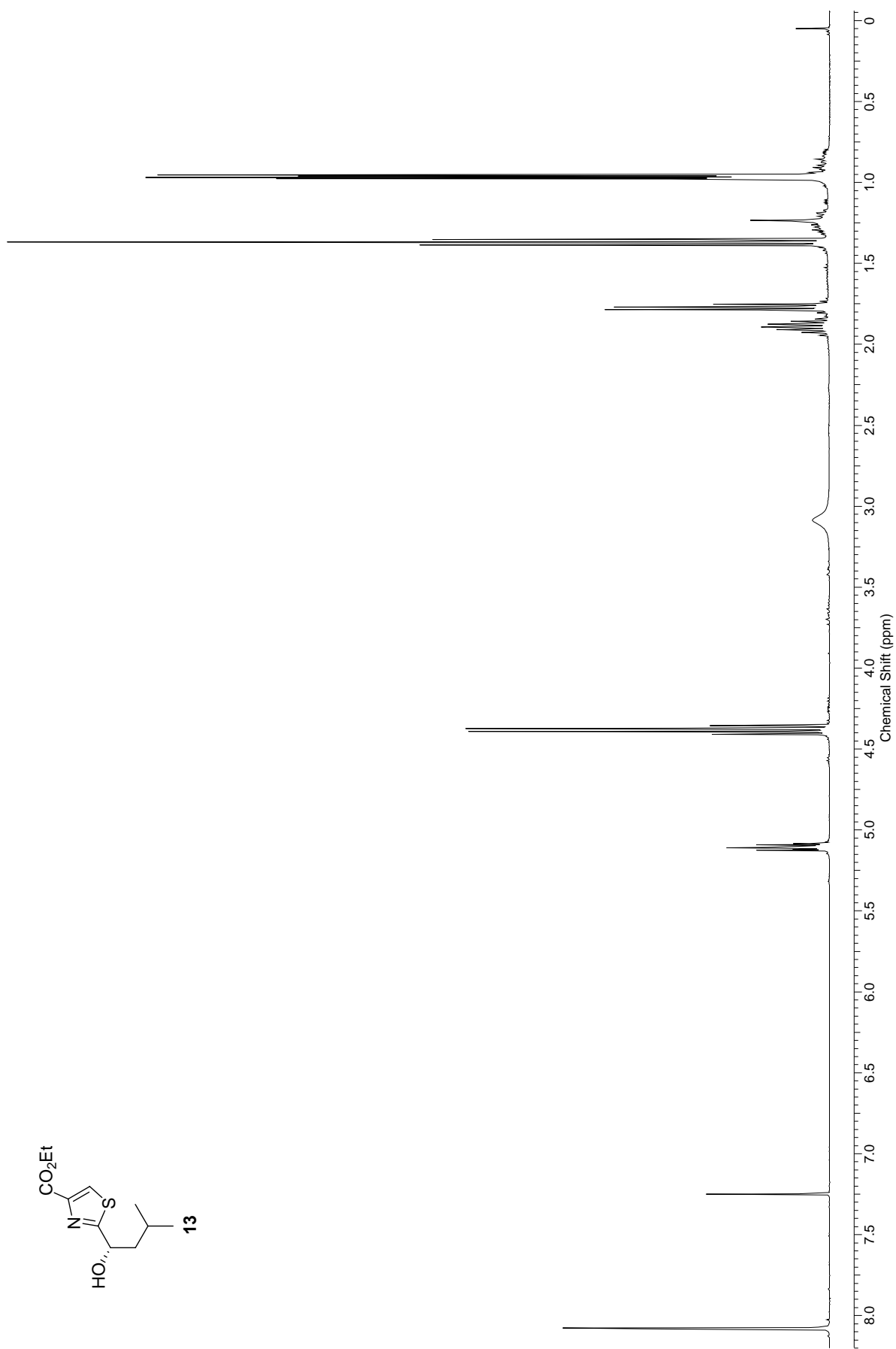
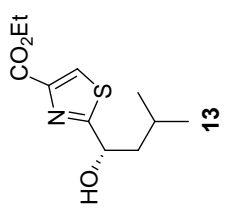


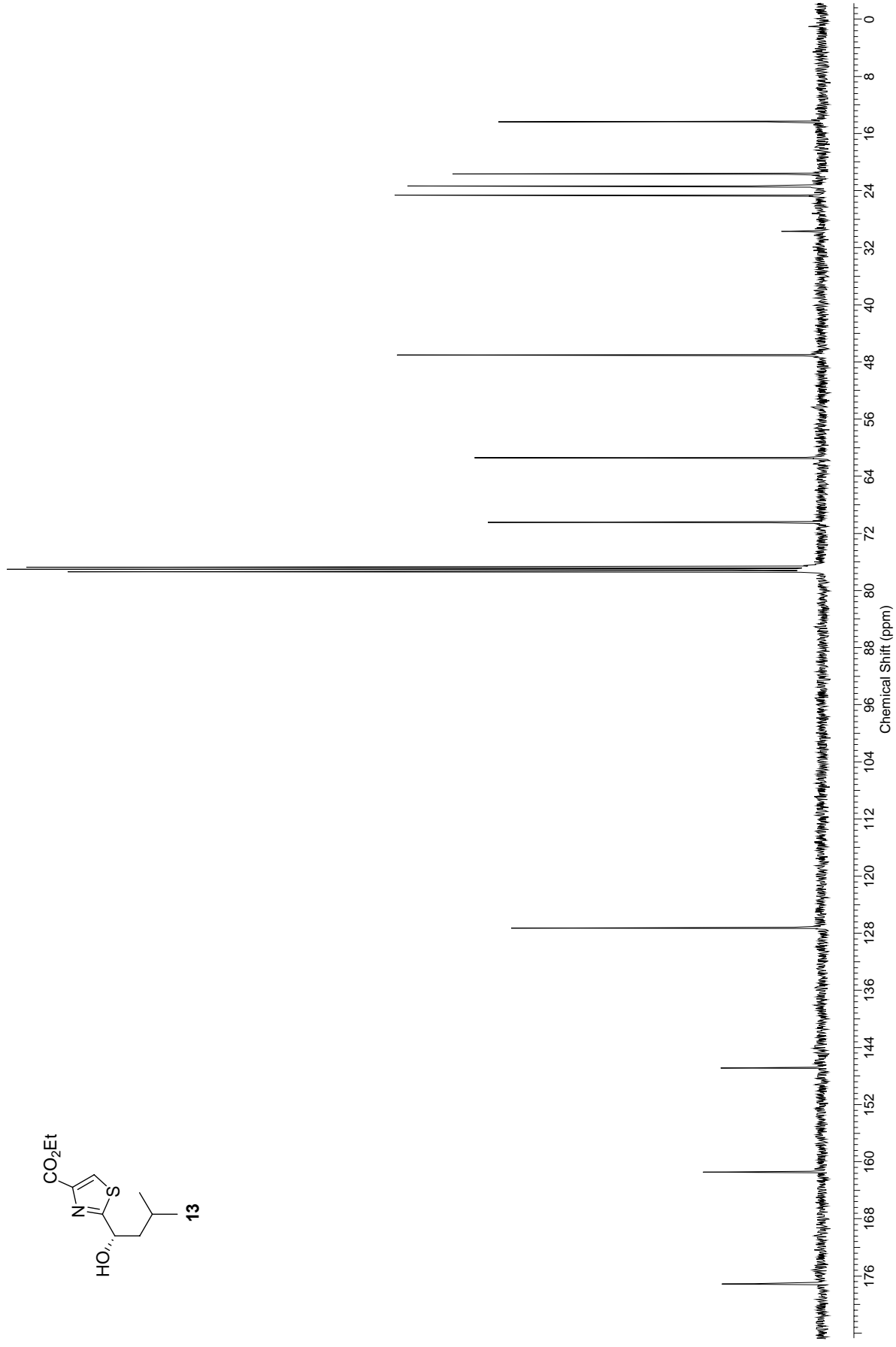
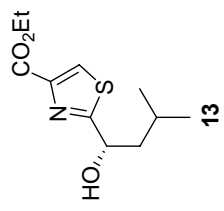


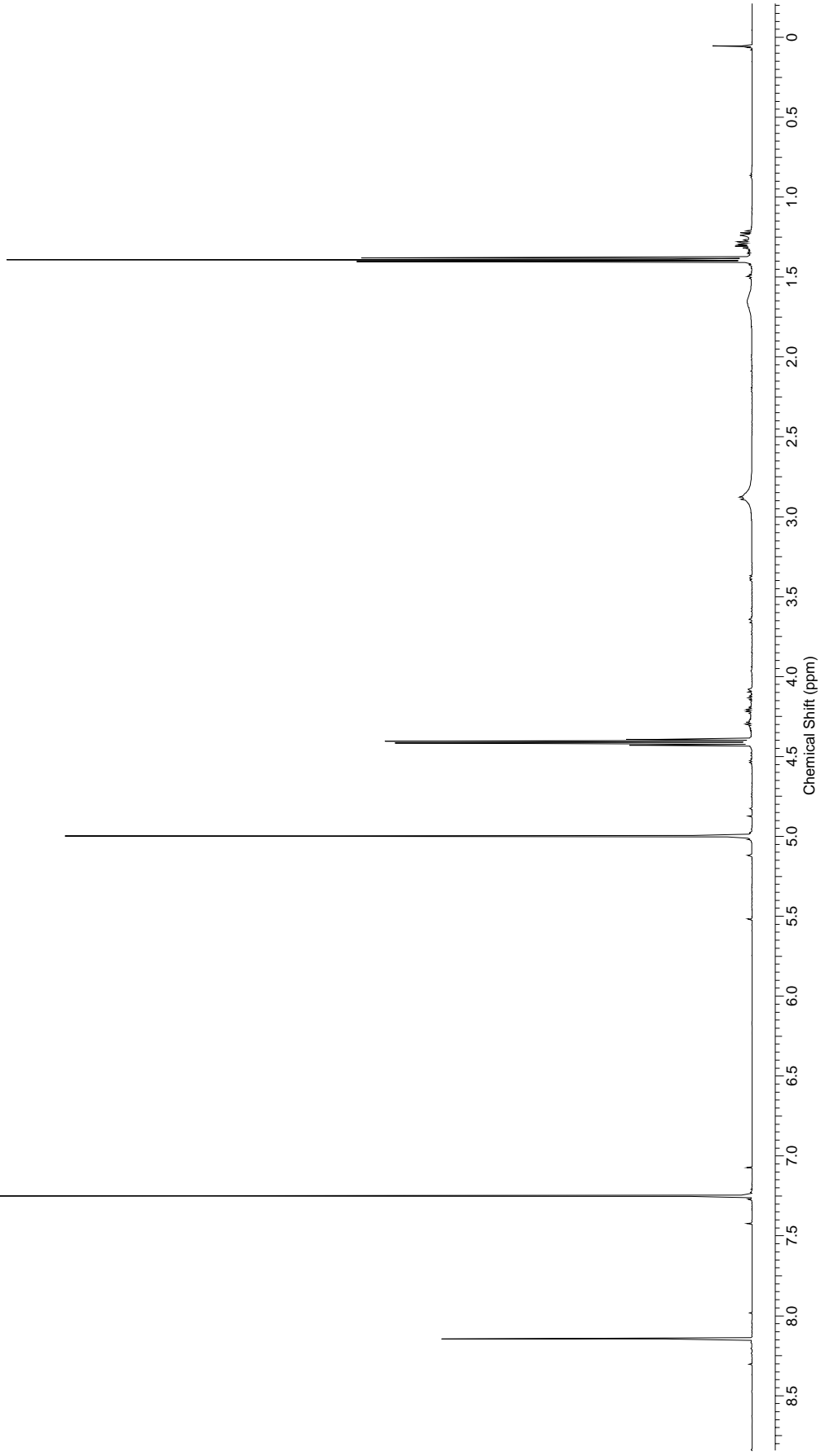
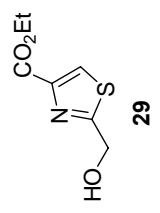


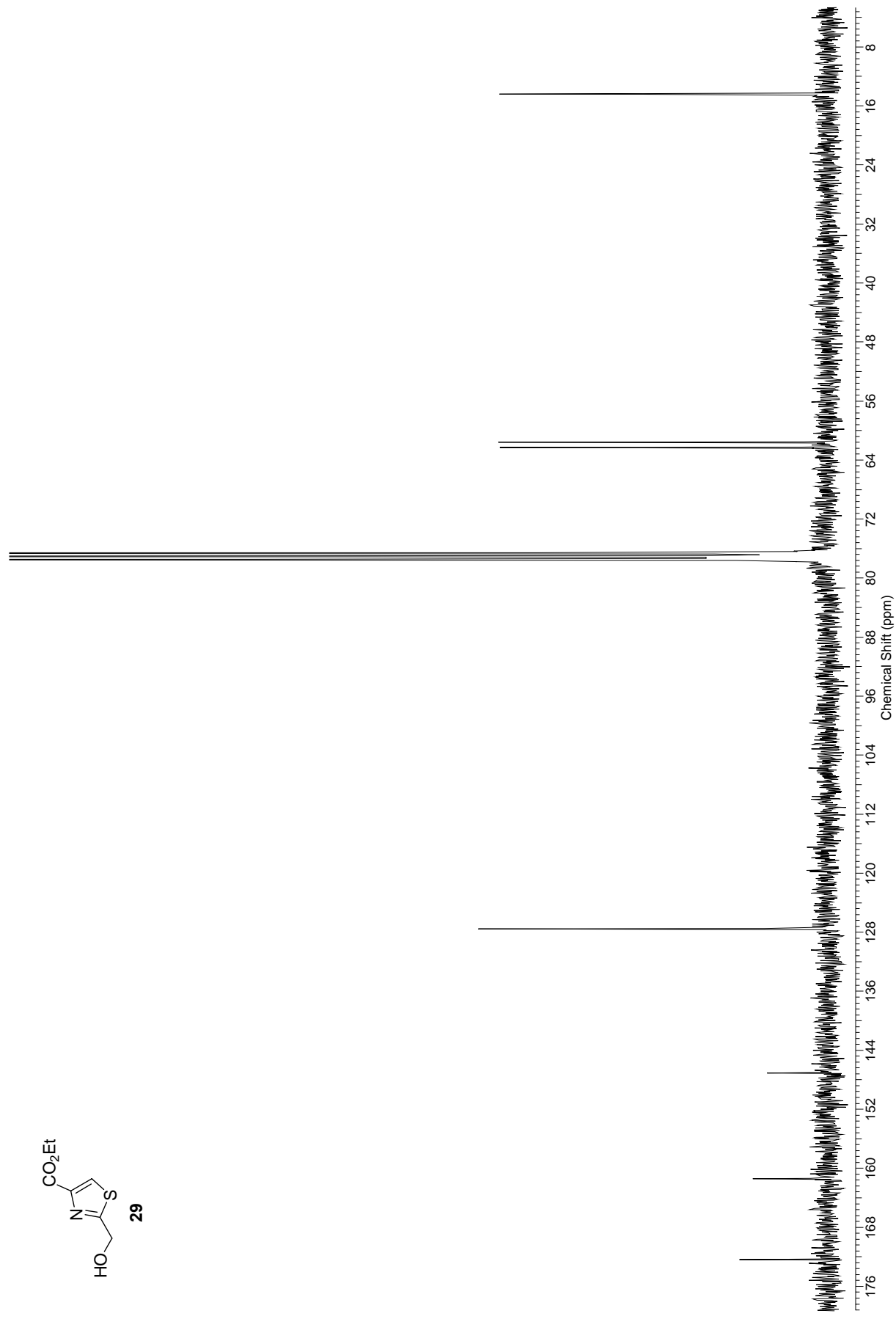
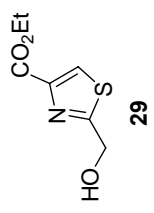


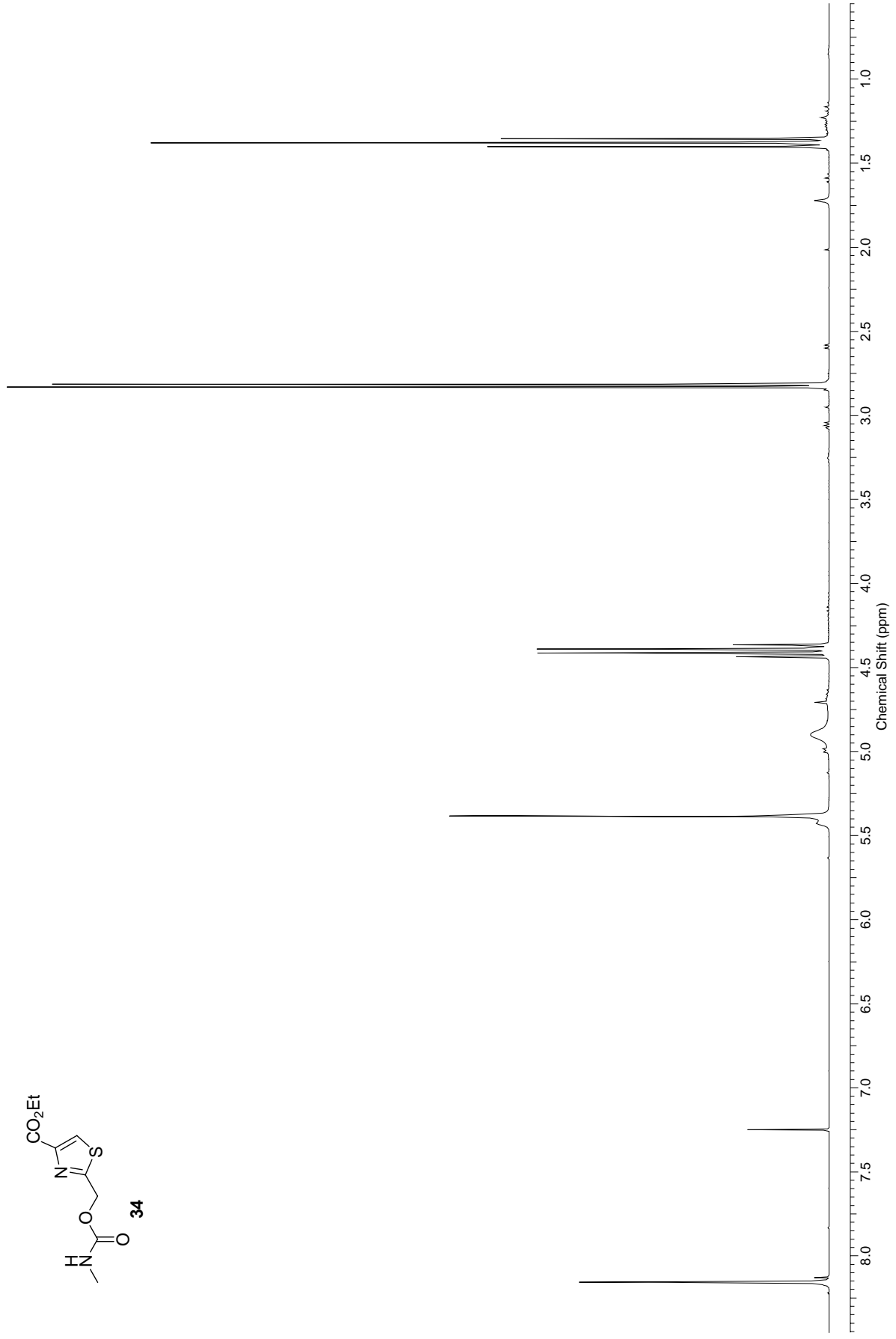
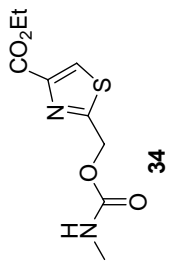


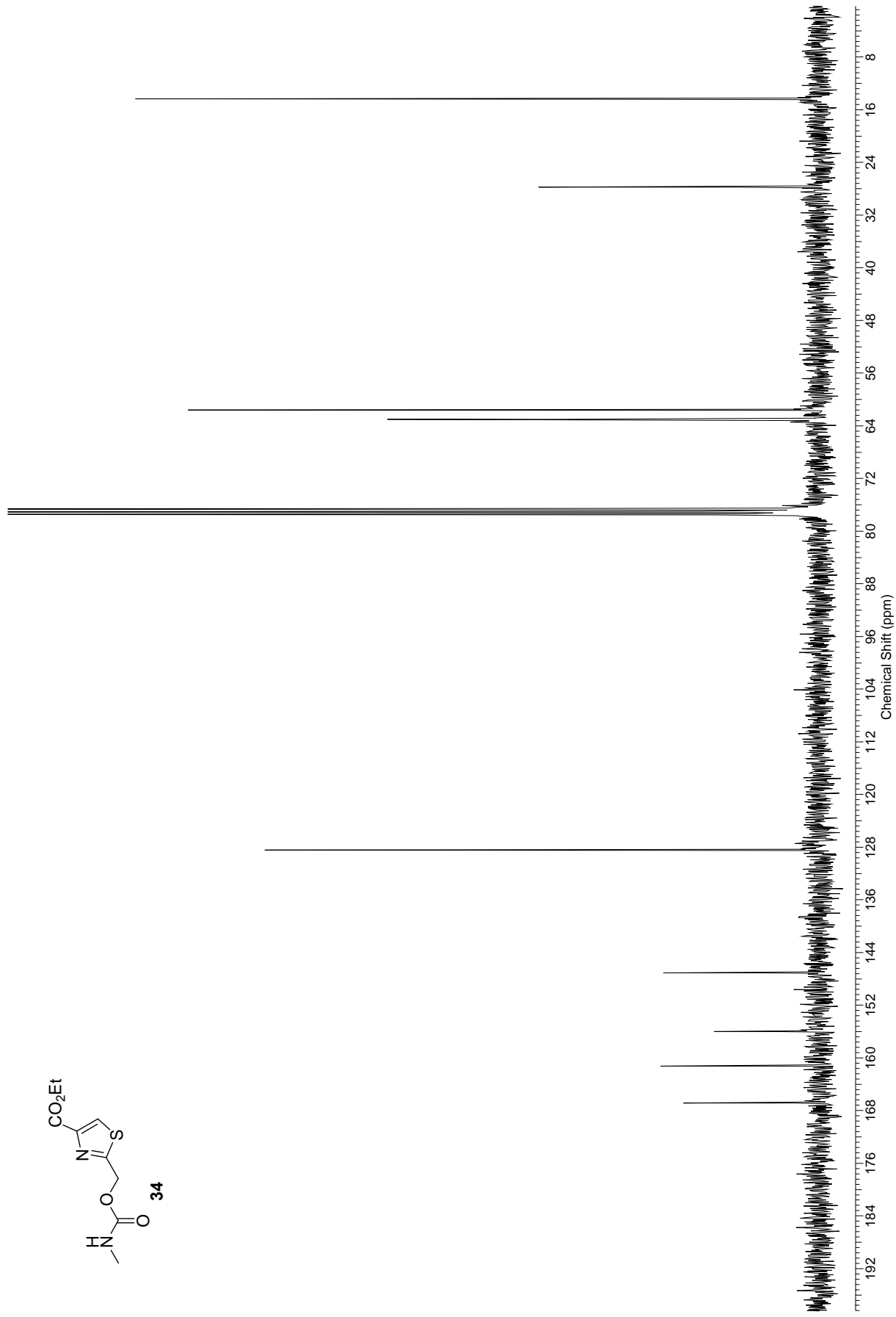
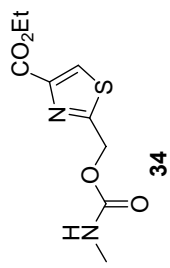


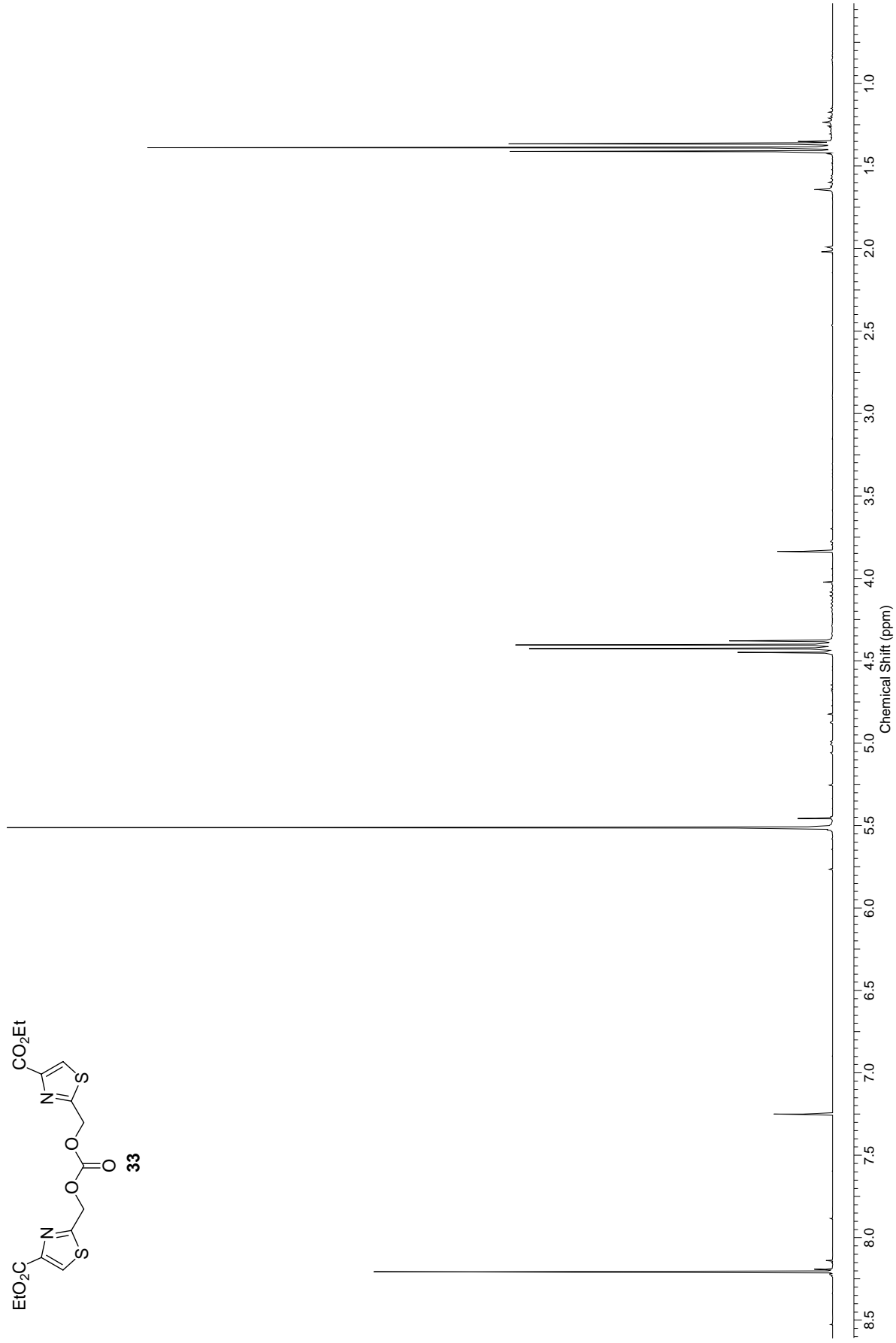
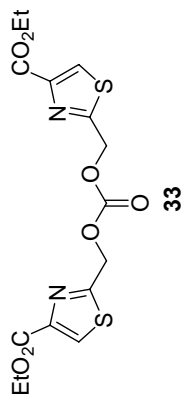


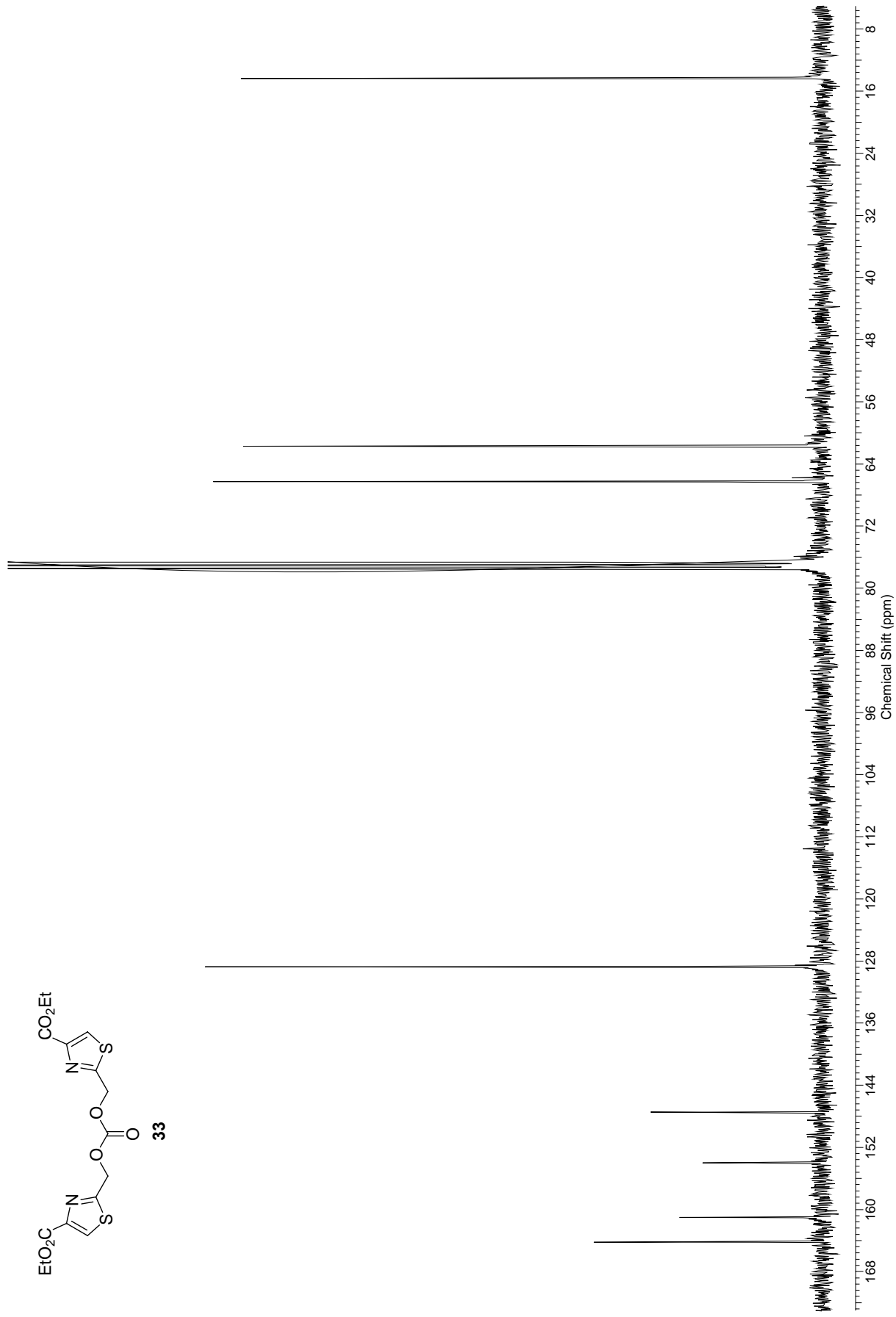
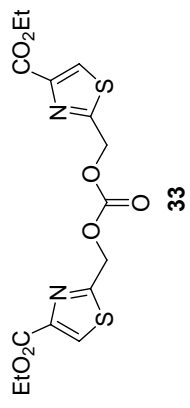




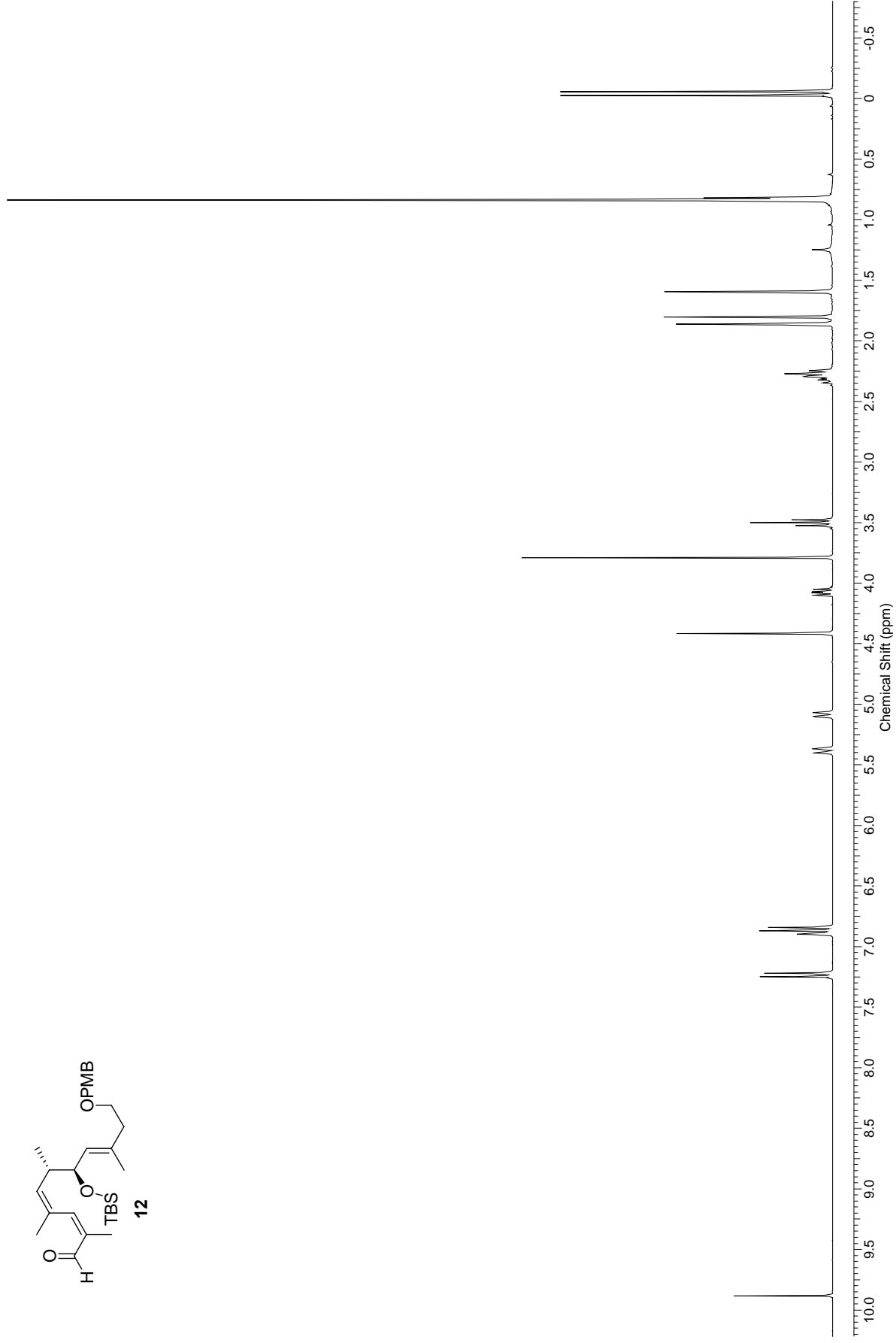
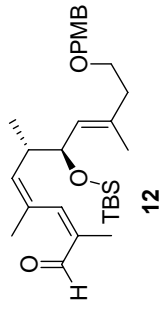


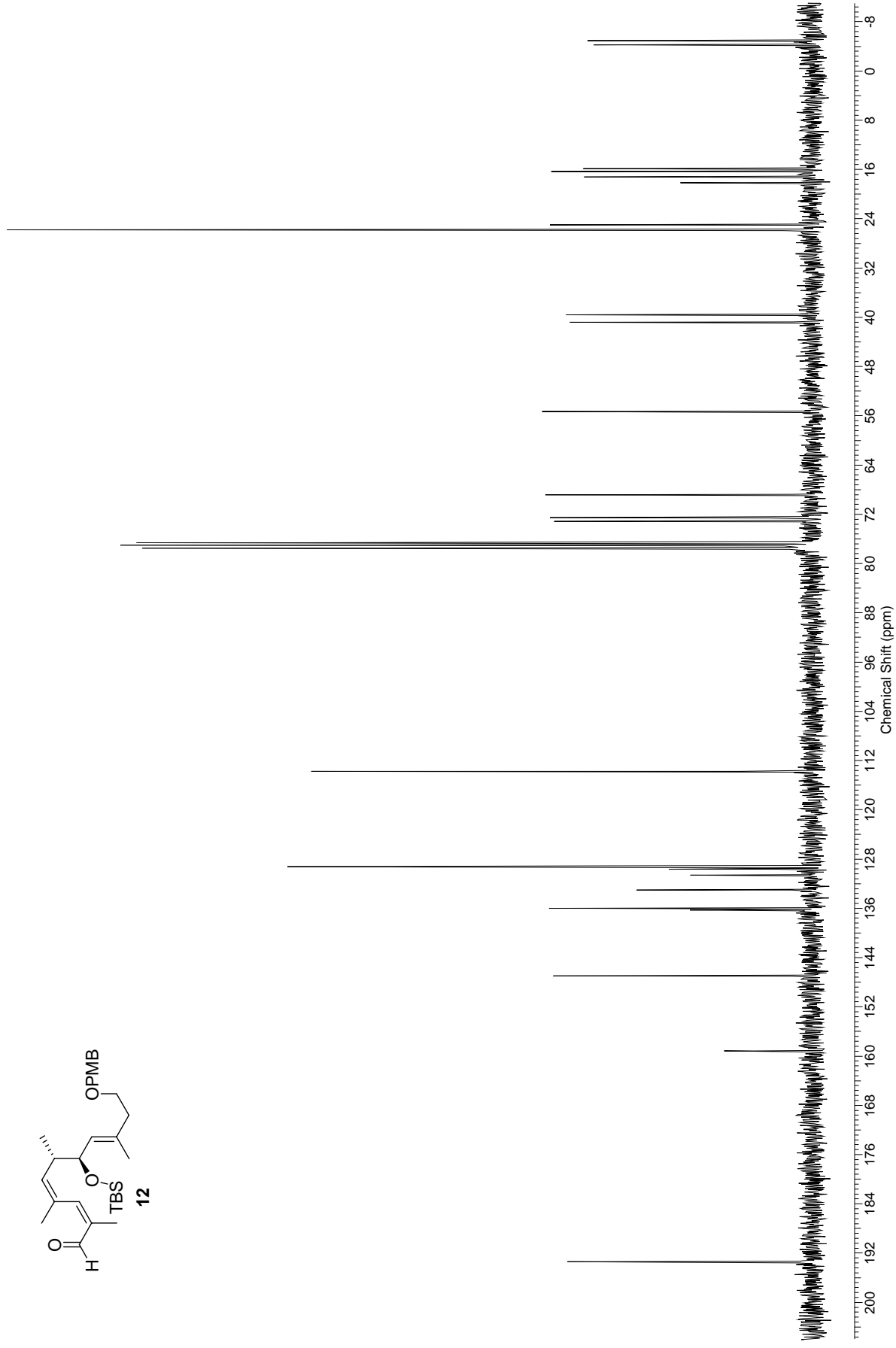
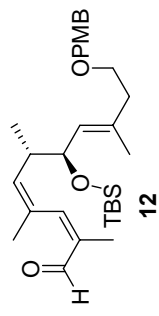








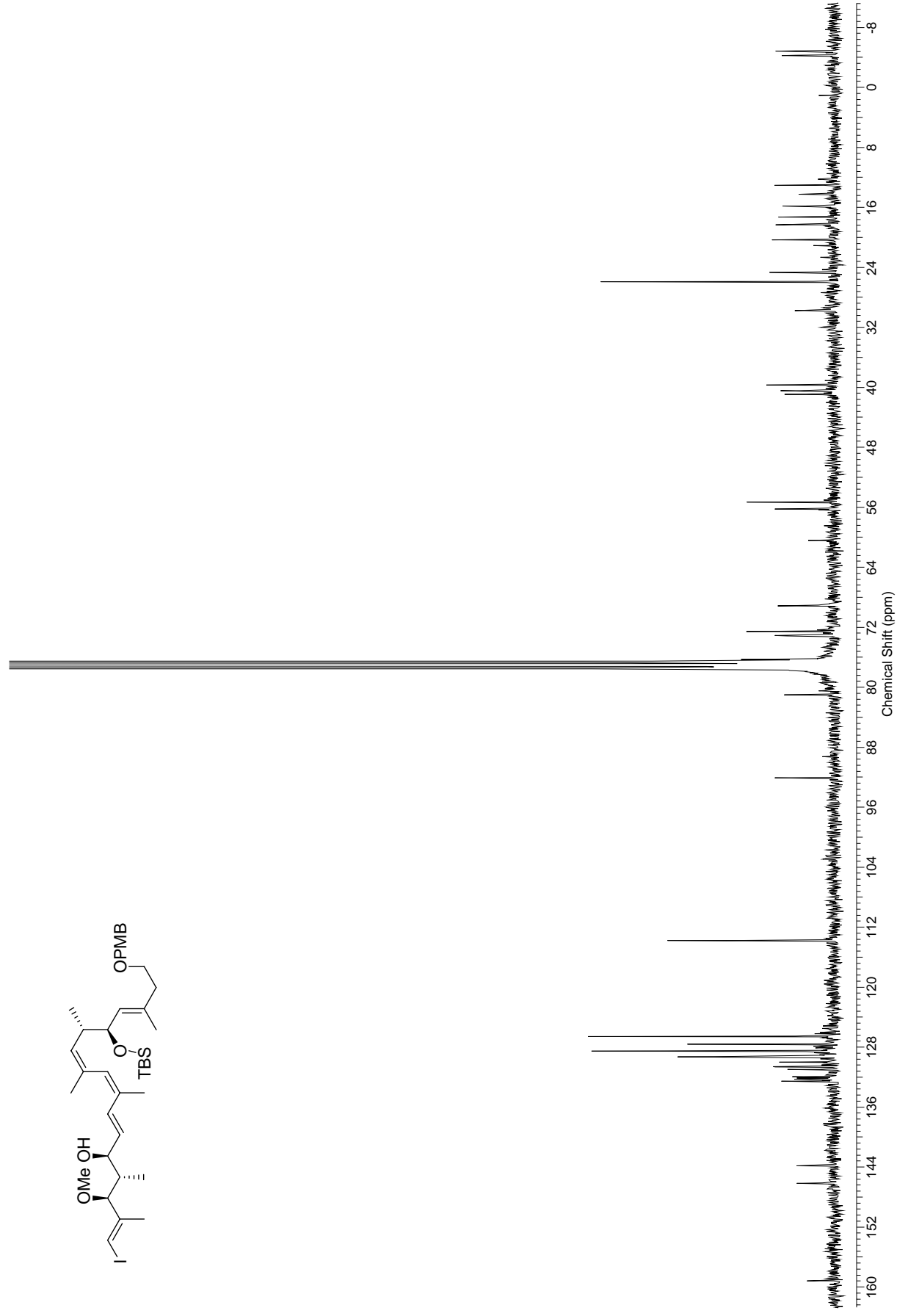
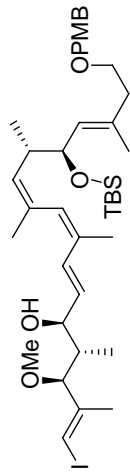




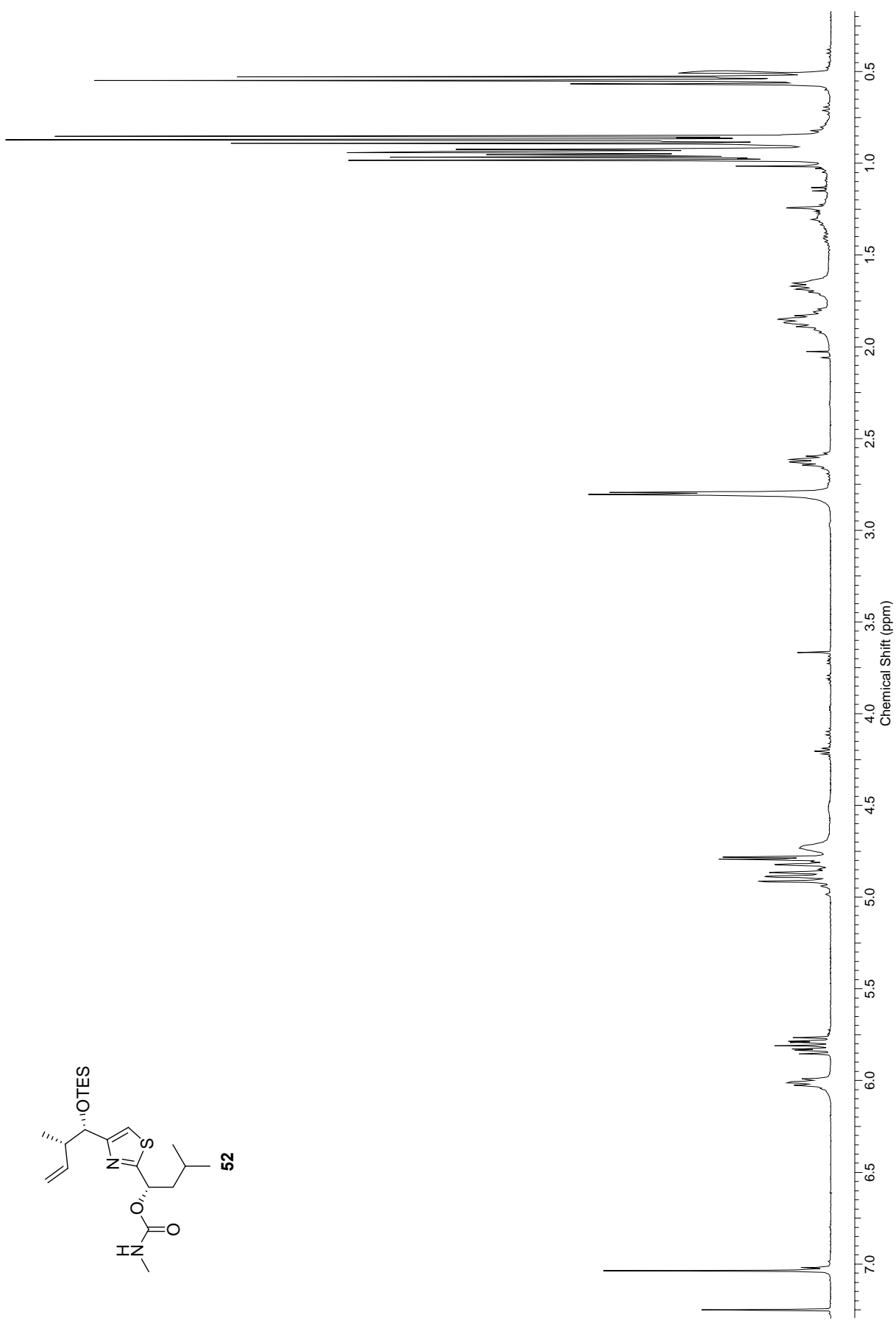
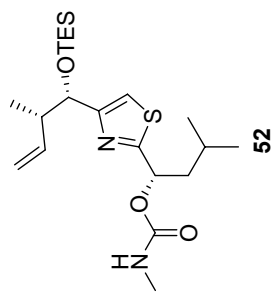




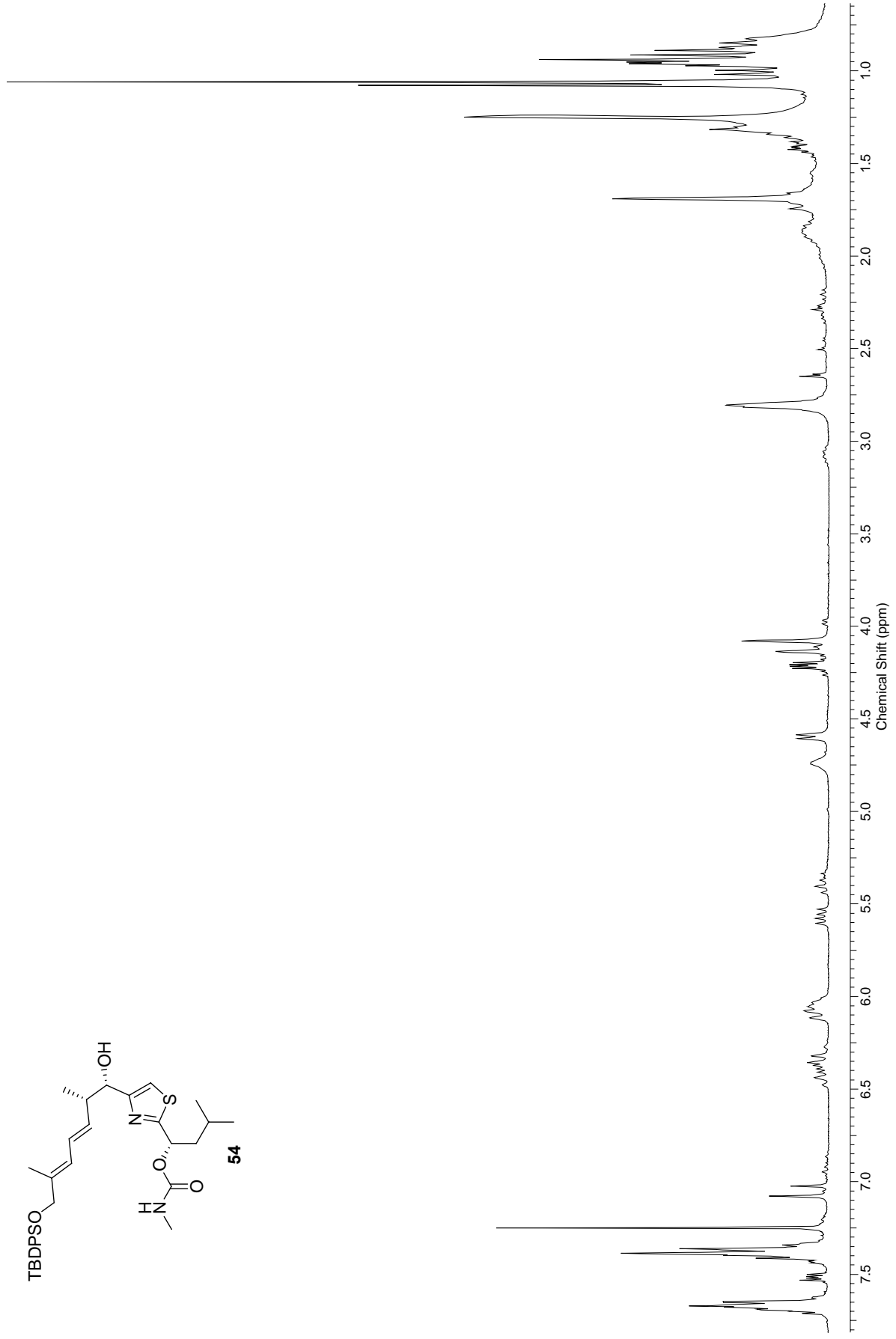
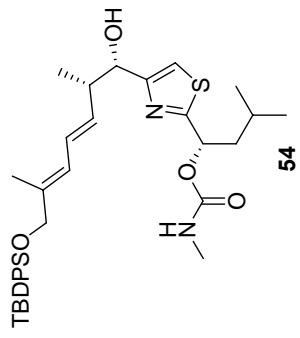


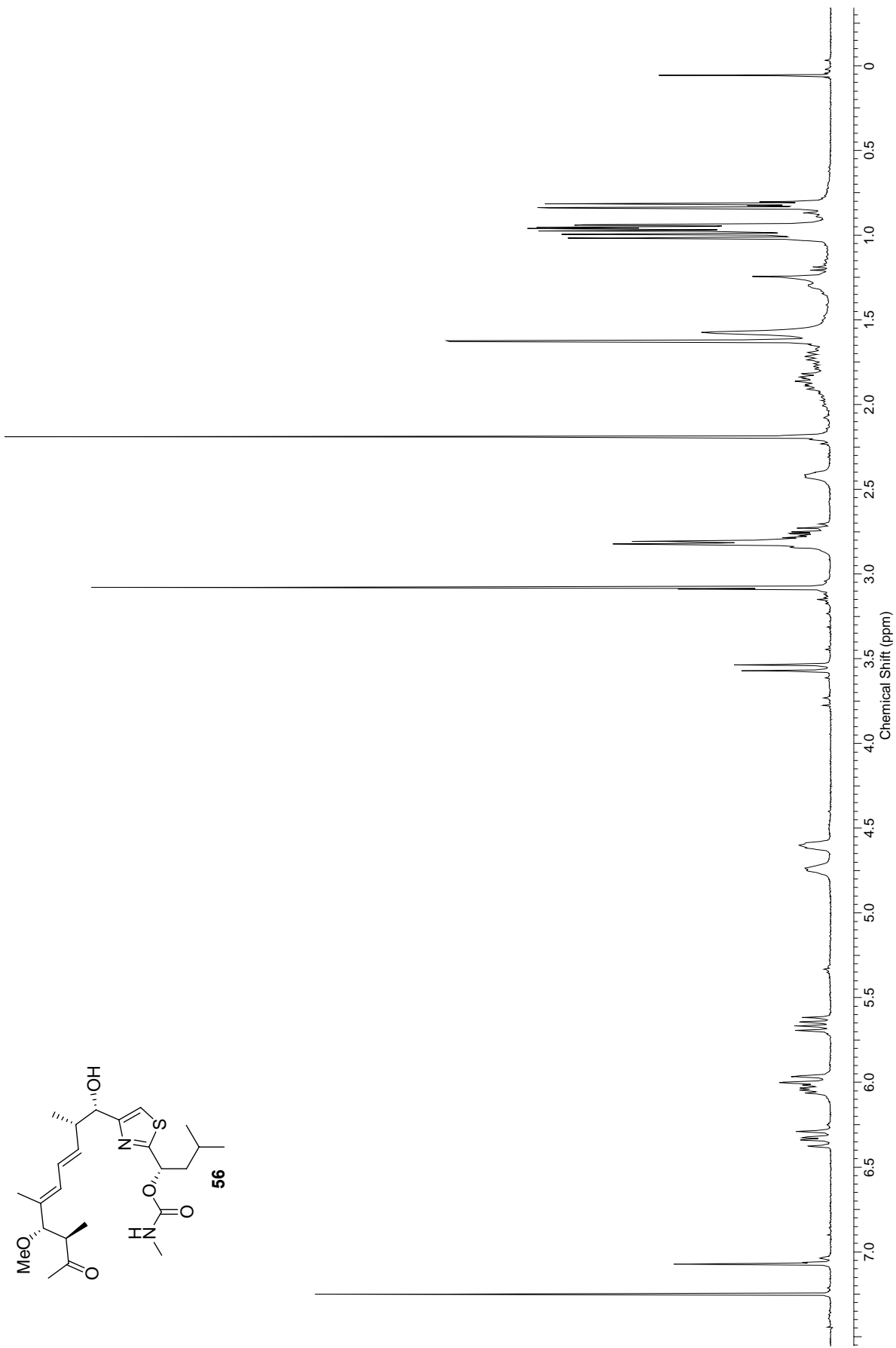
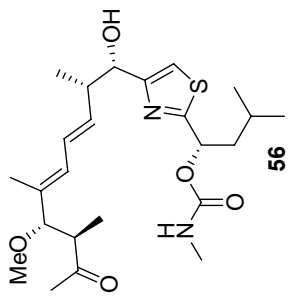


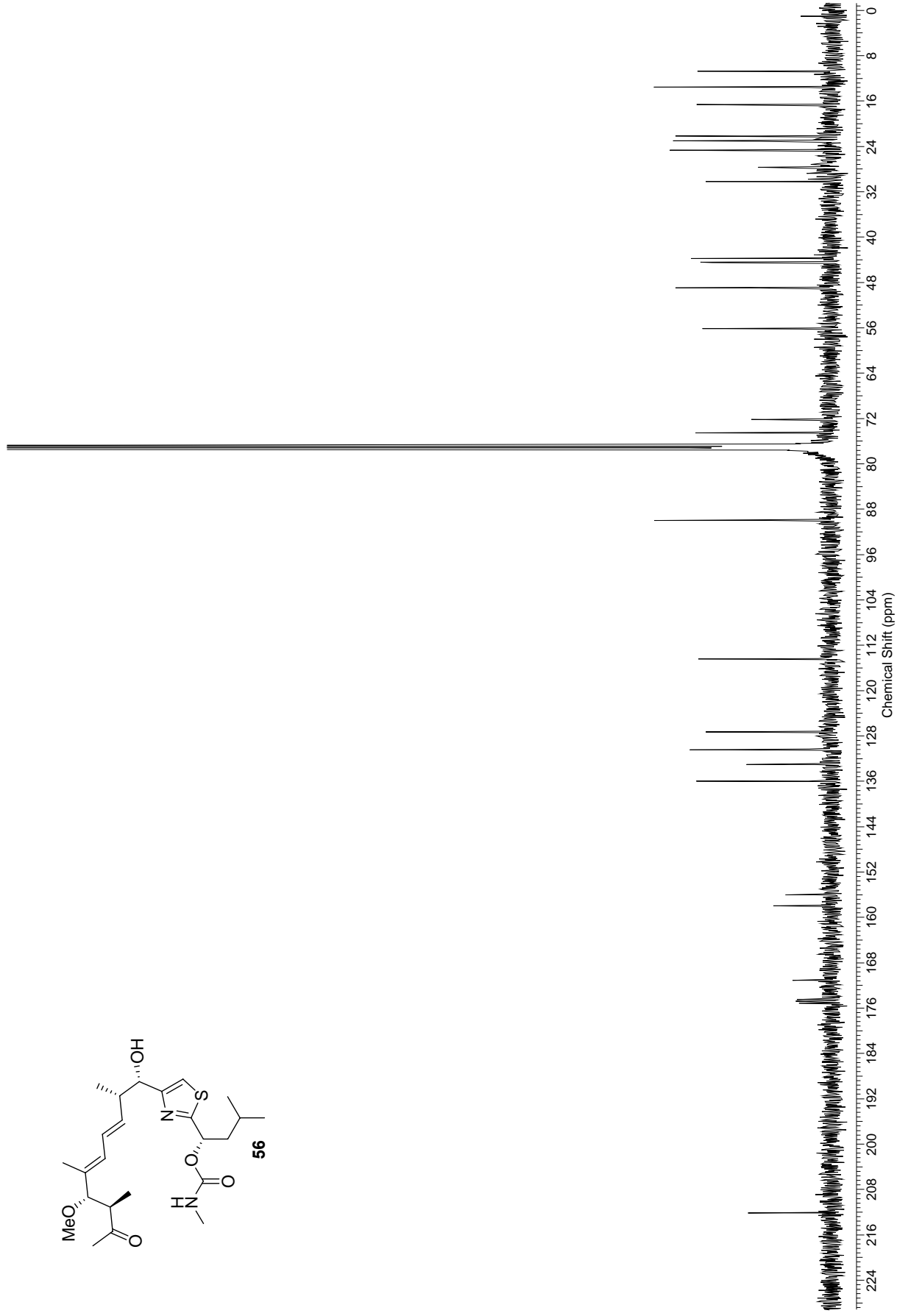
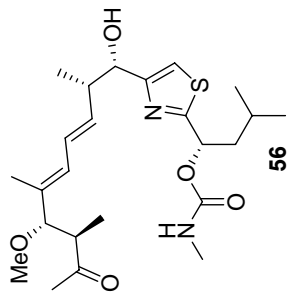


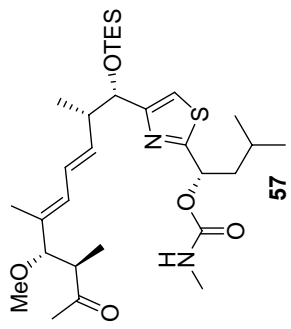




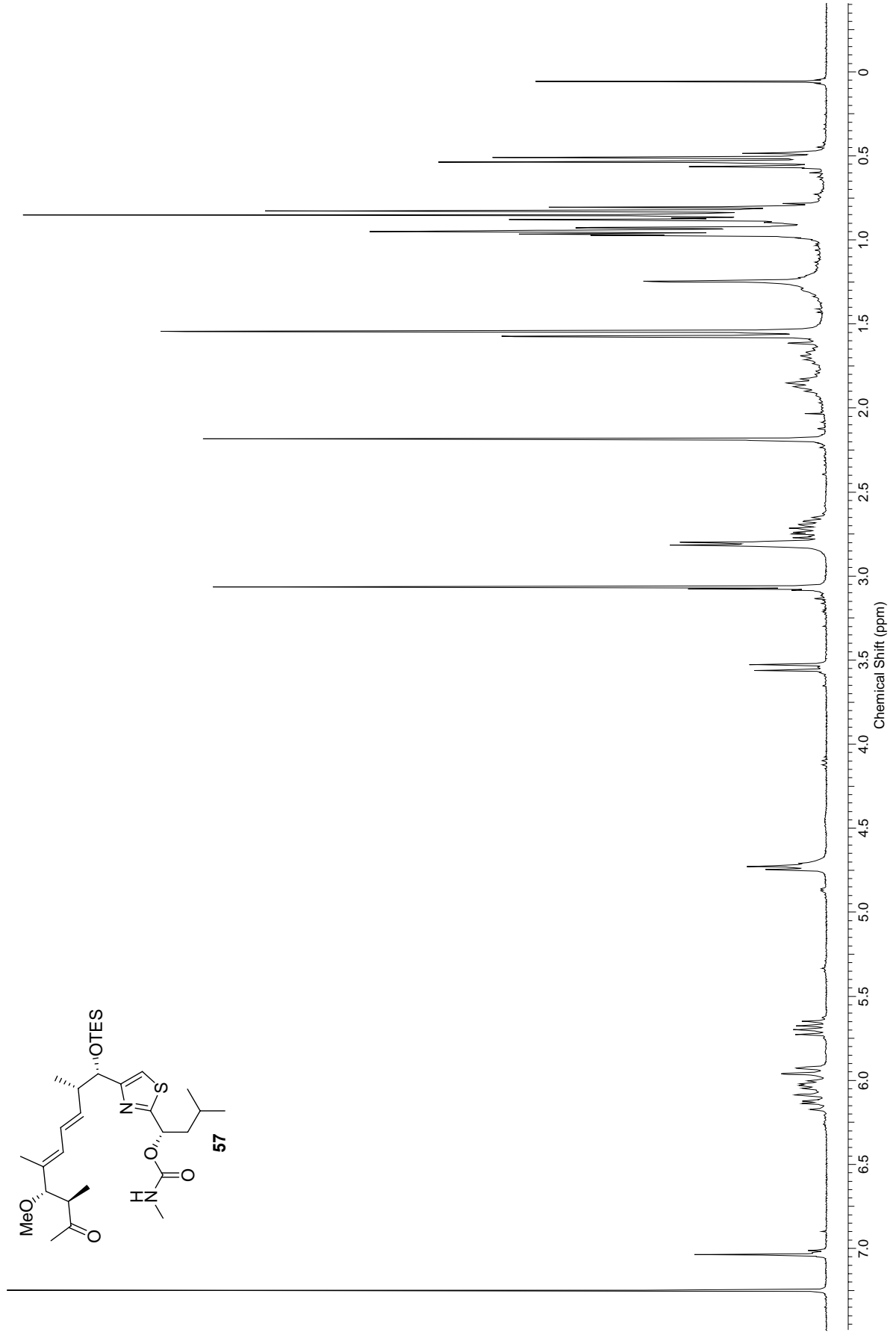


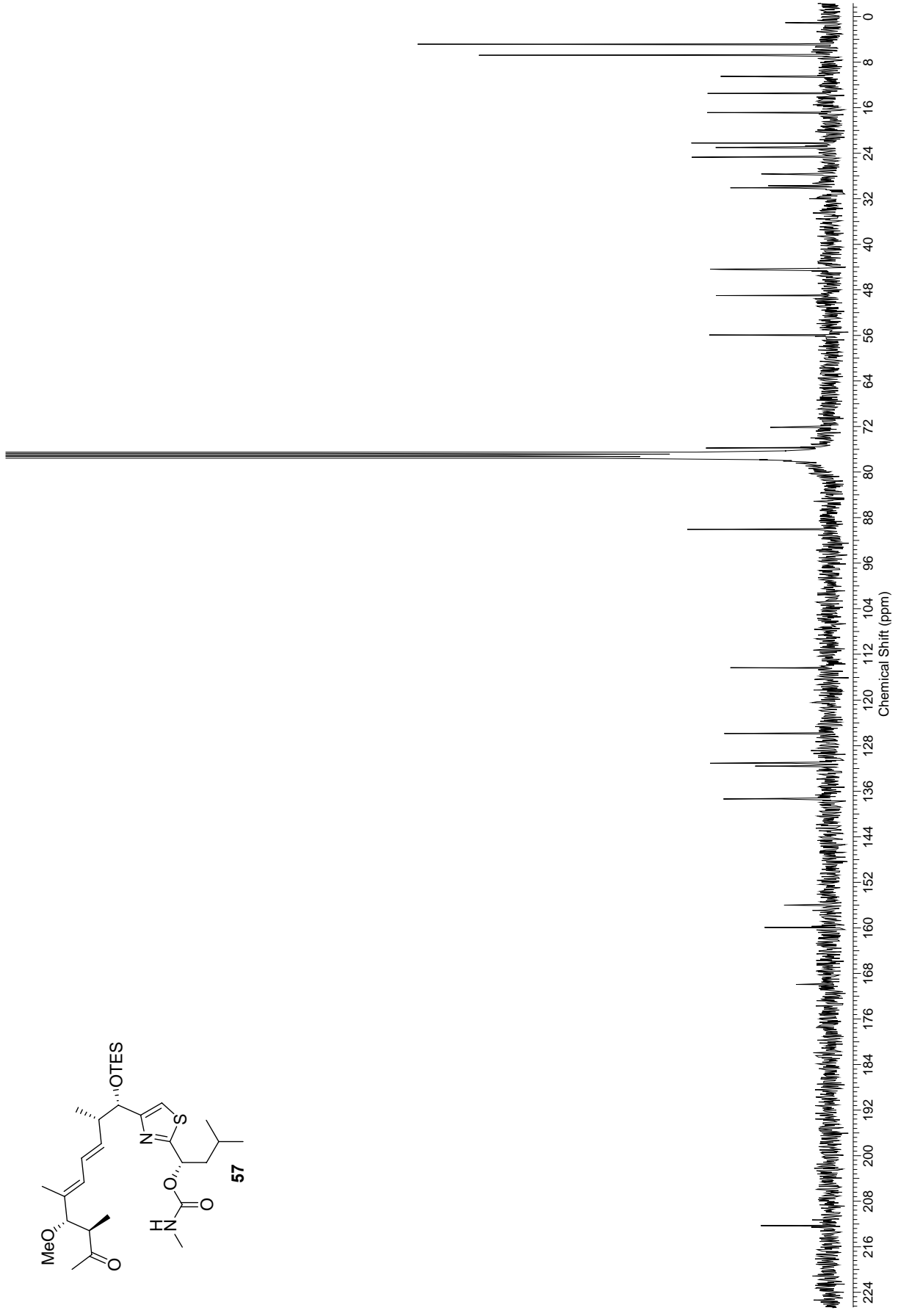
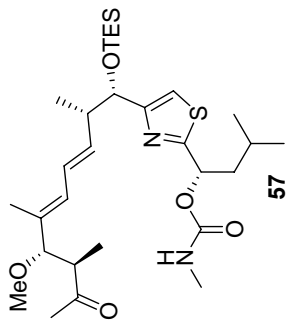




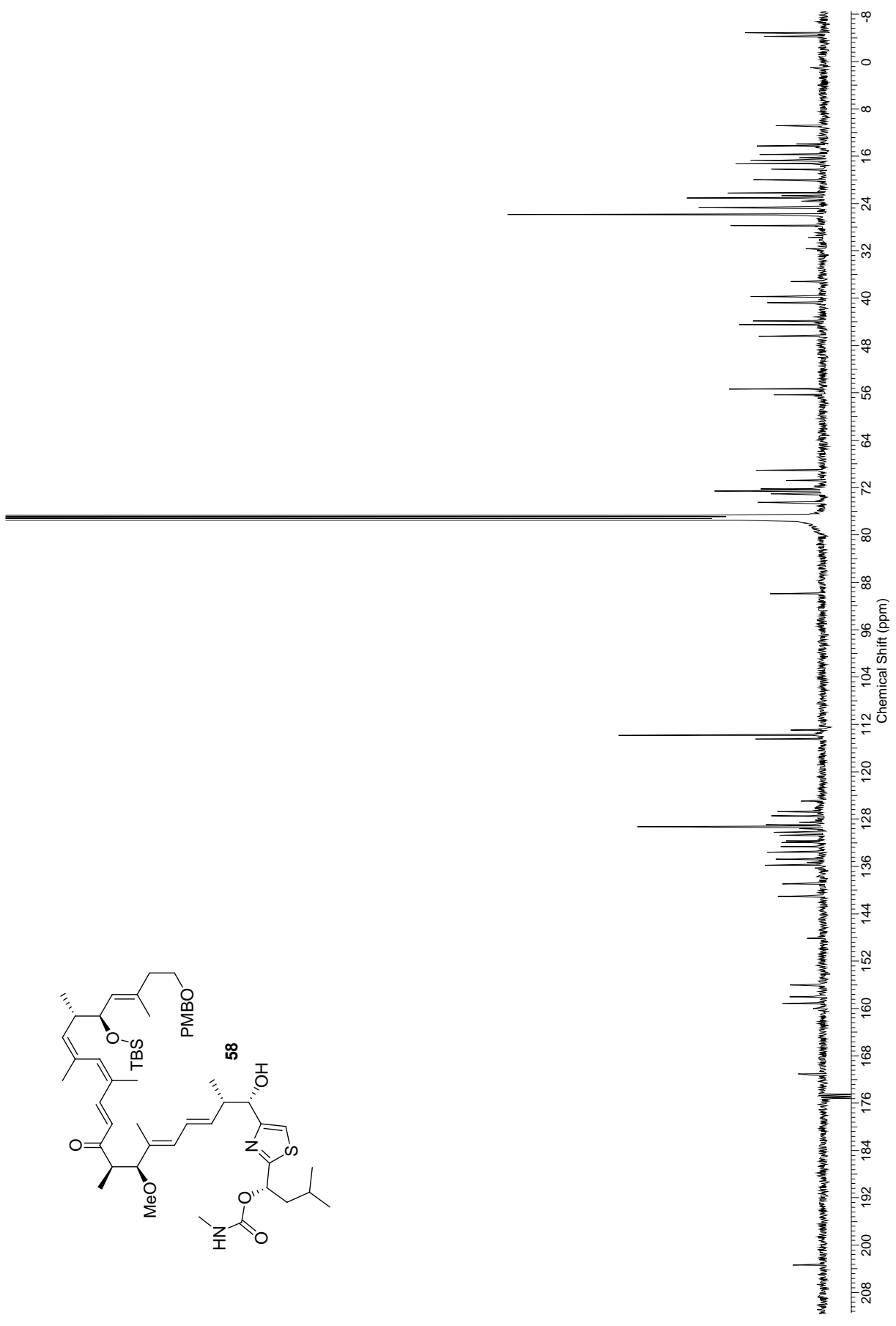
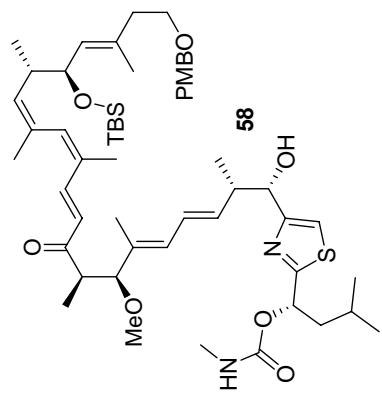


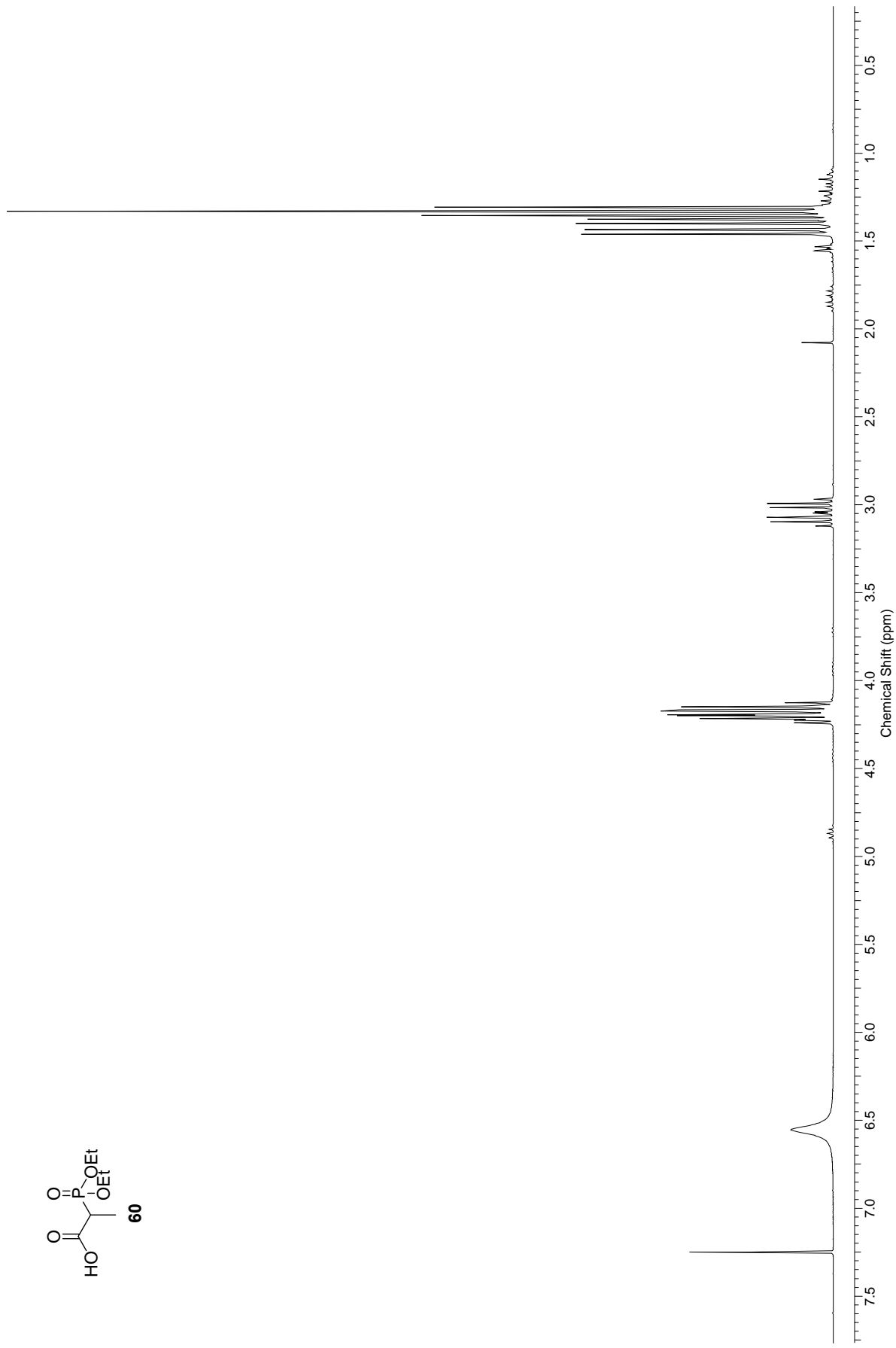
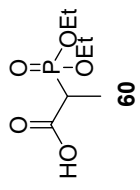
57



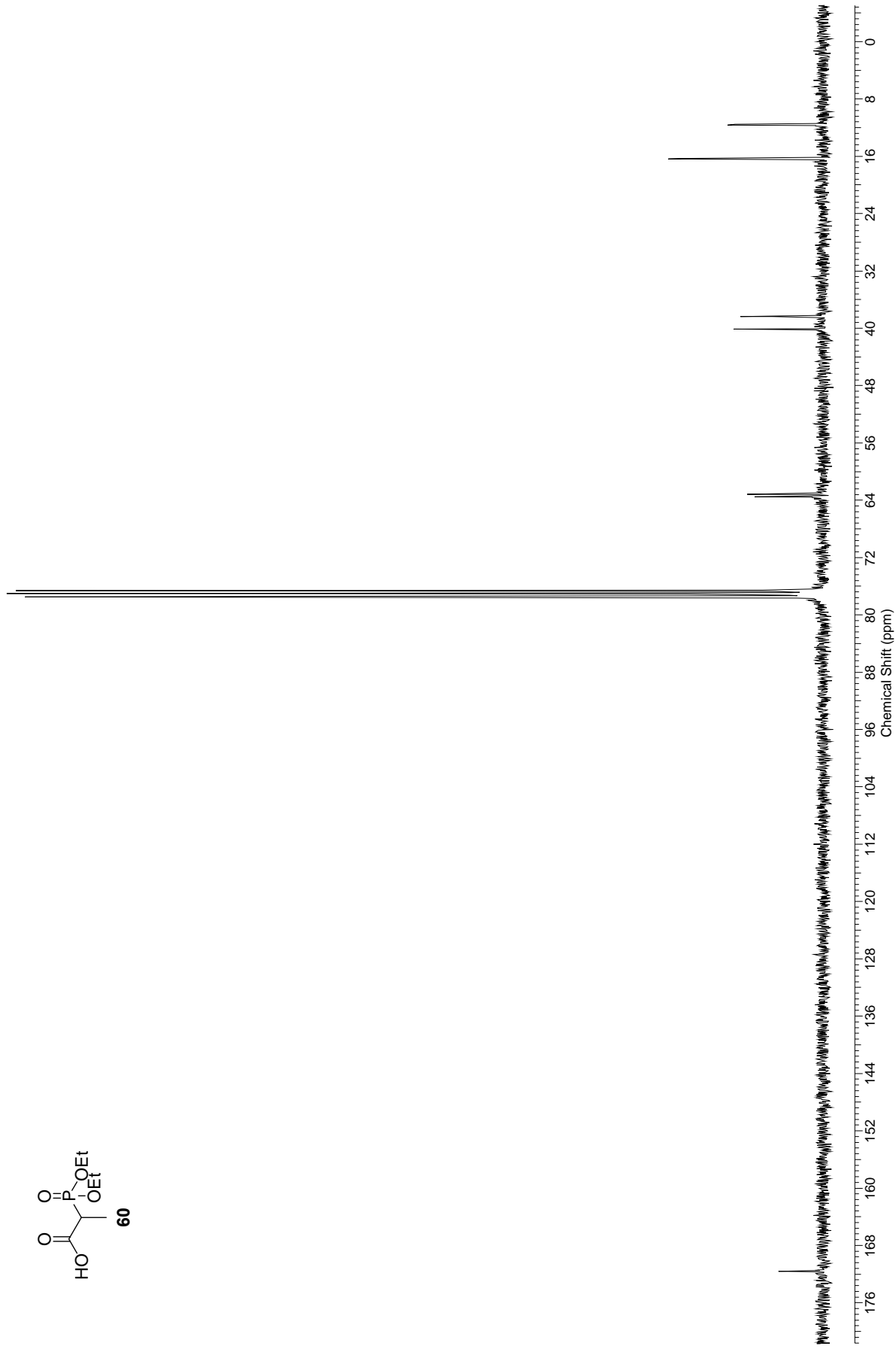
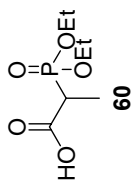


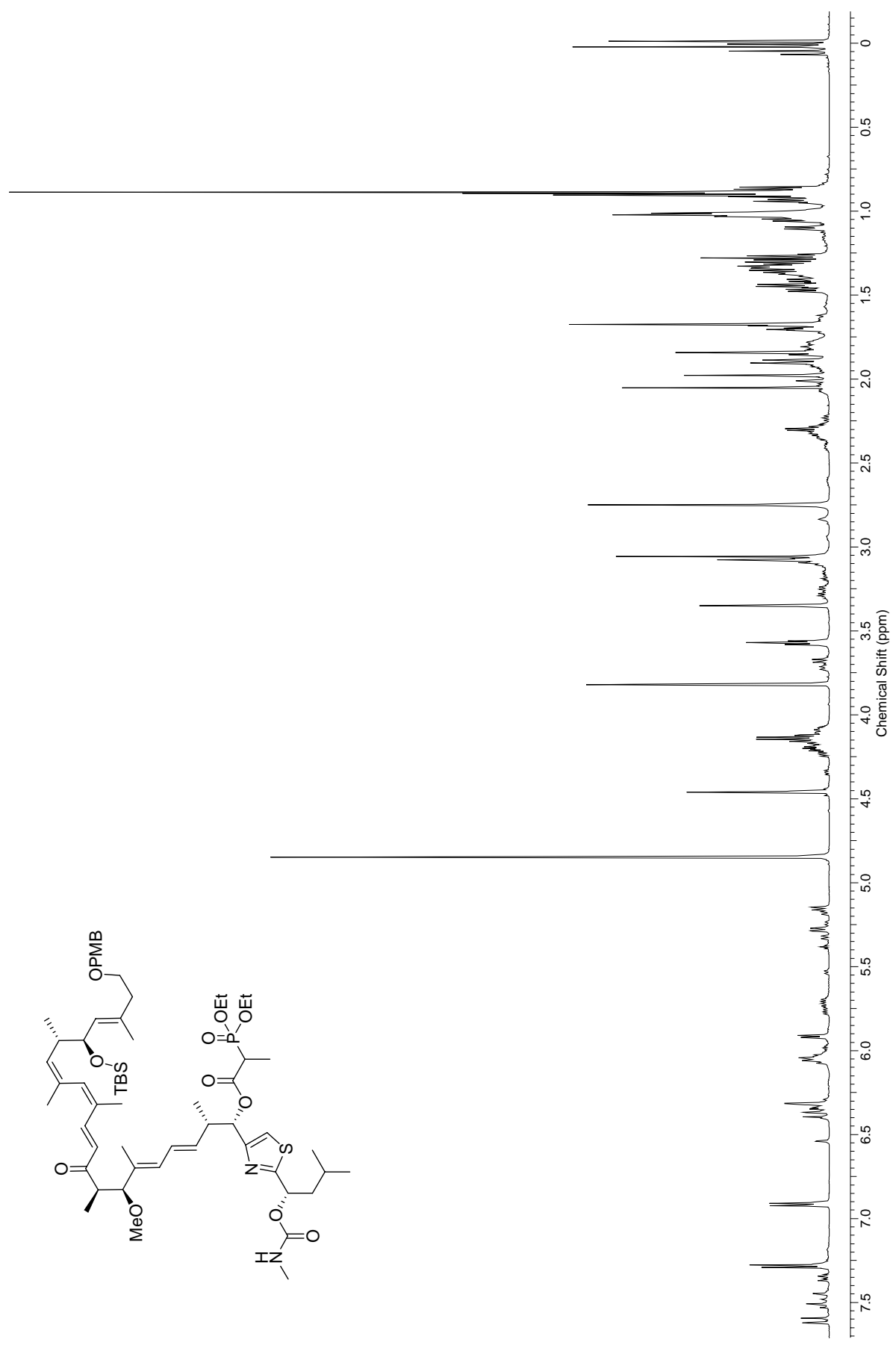
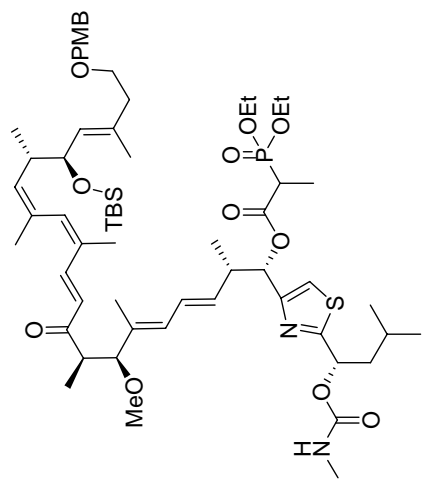




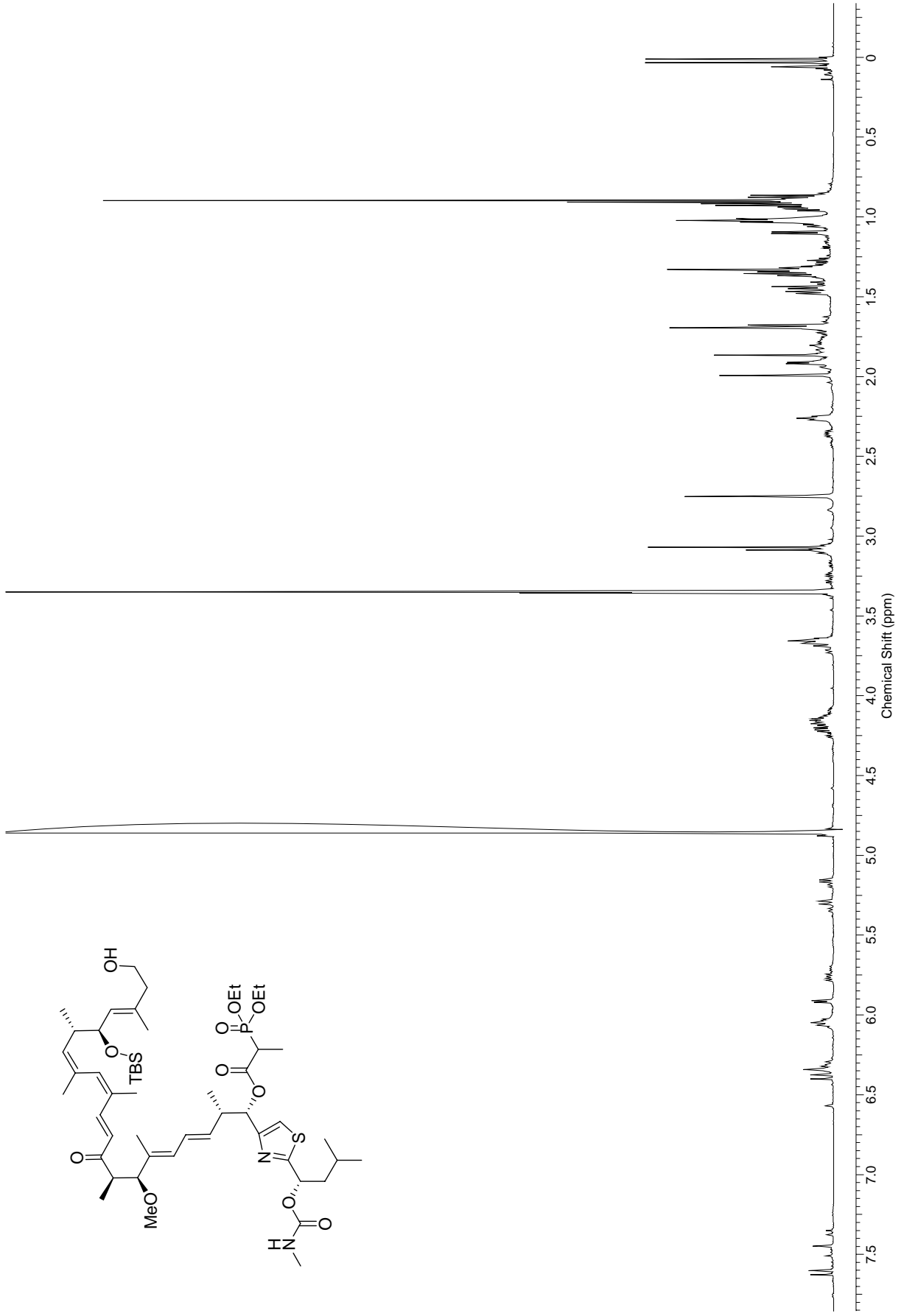




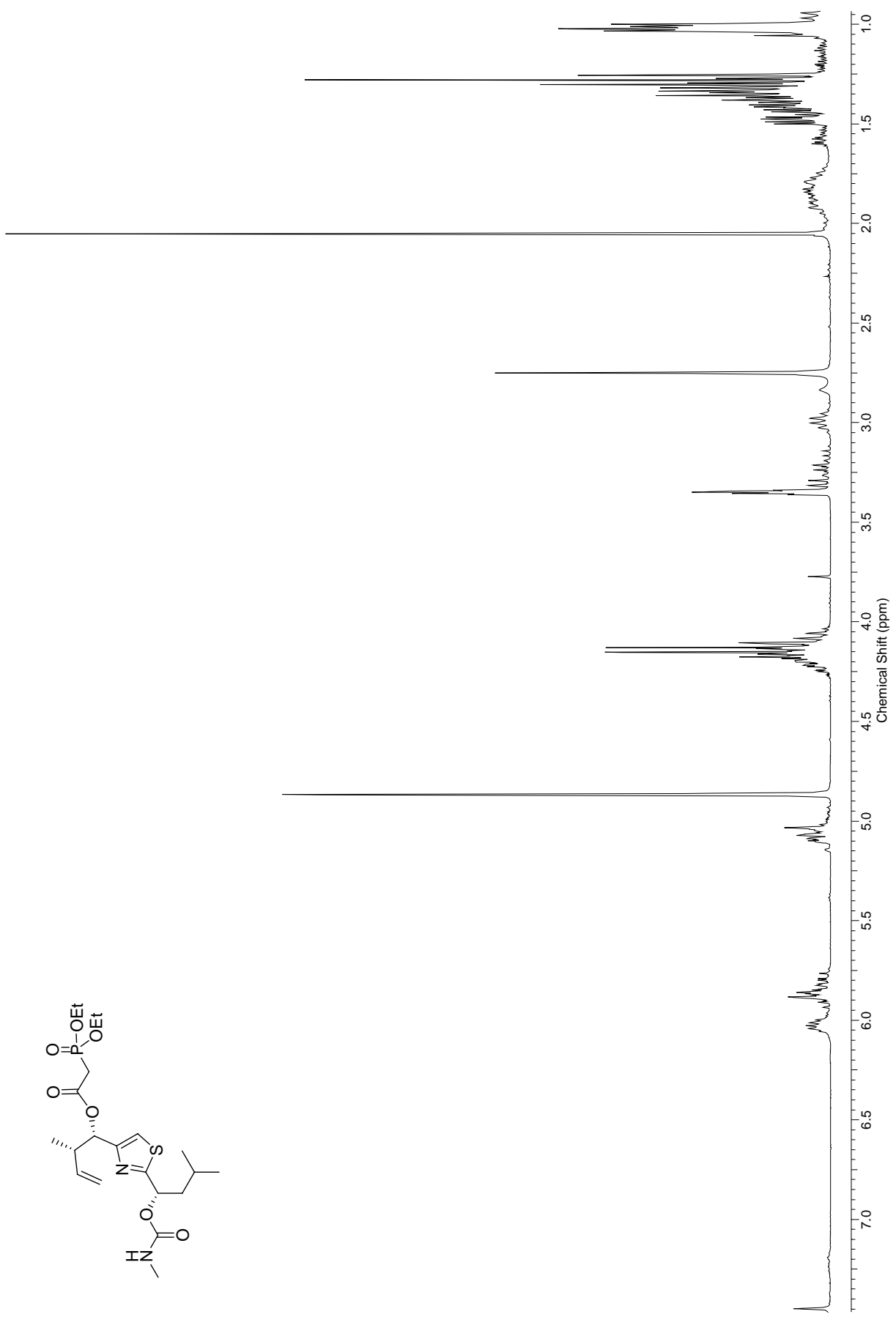
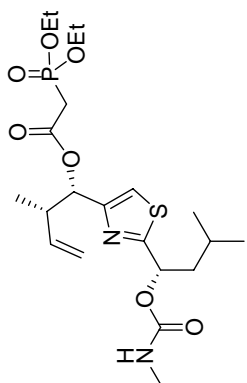


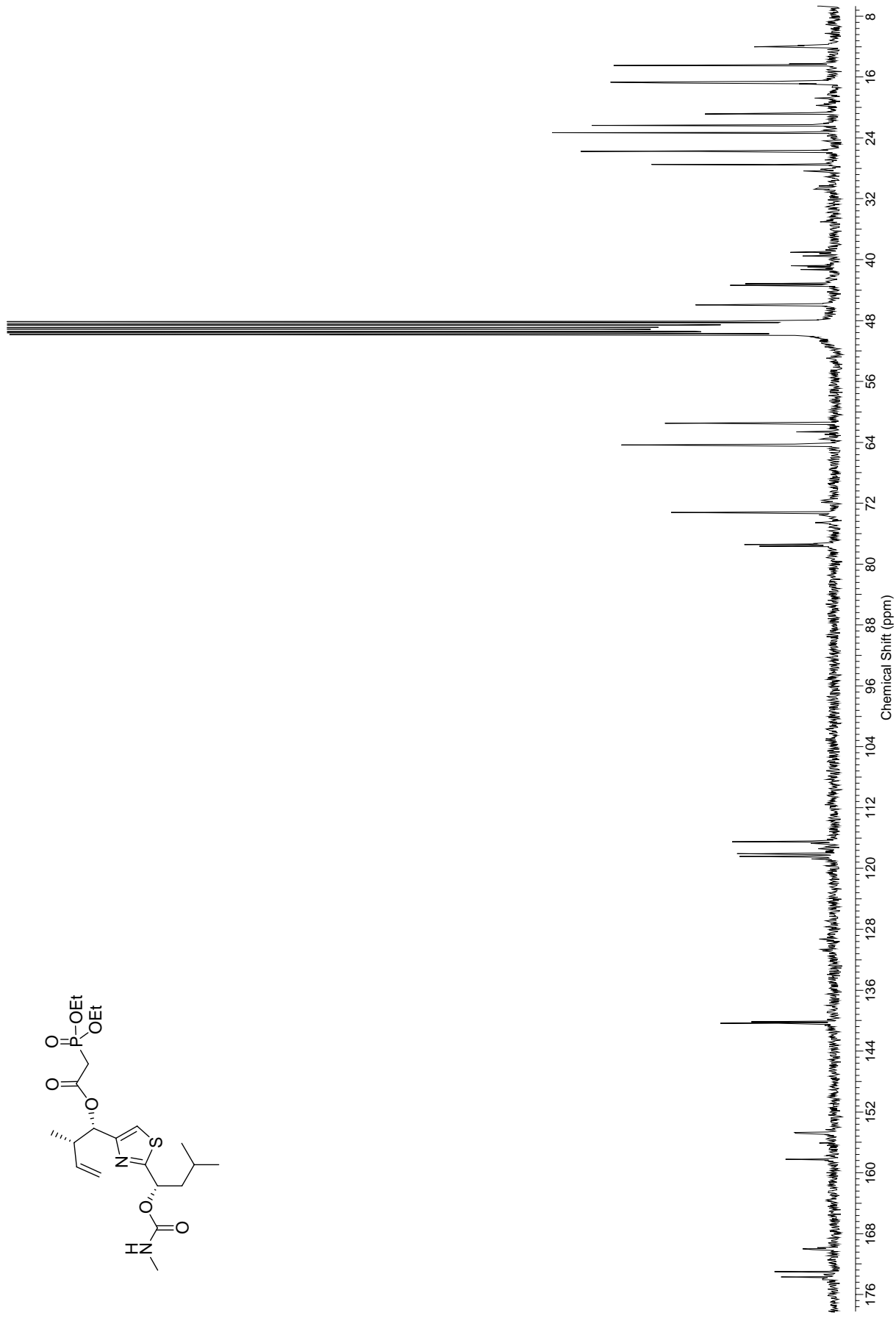
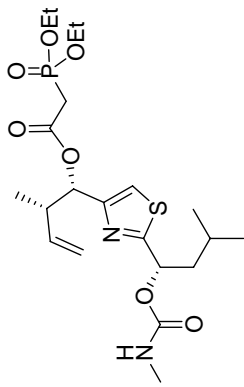






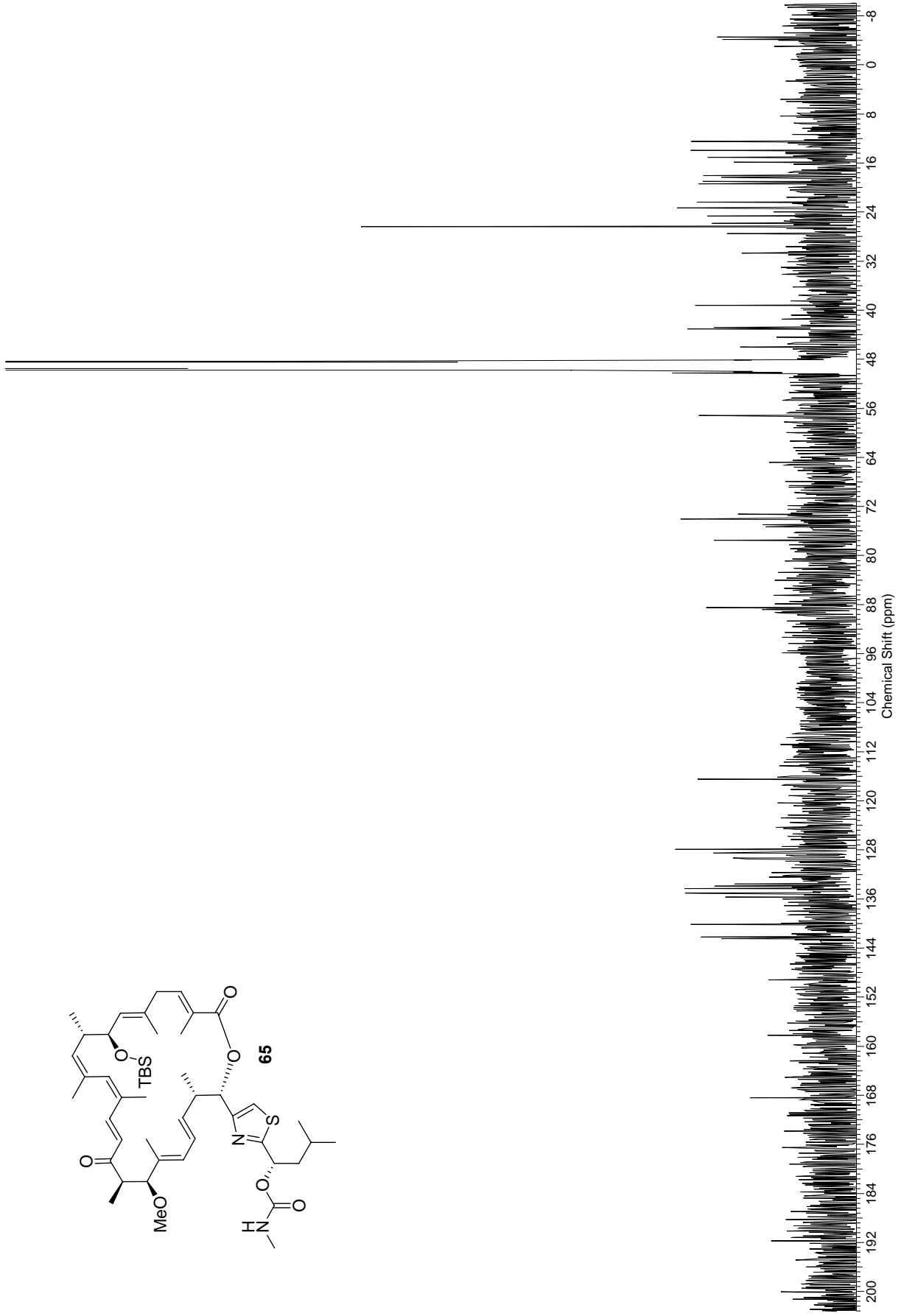


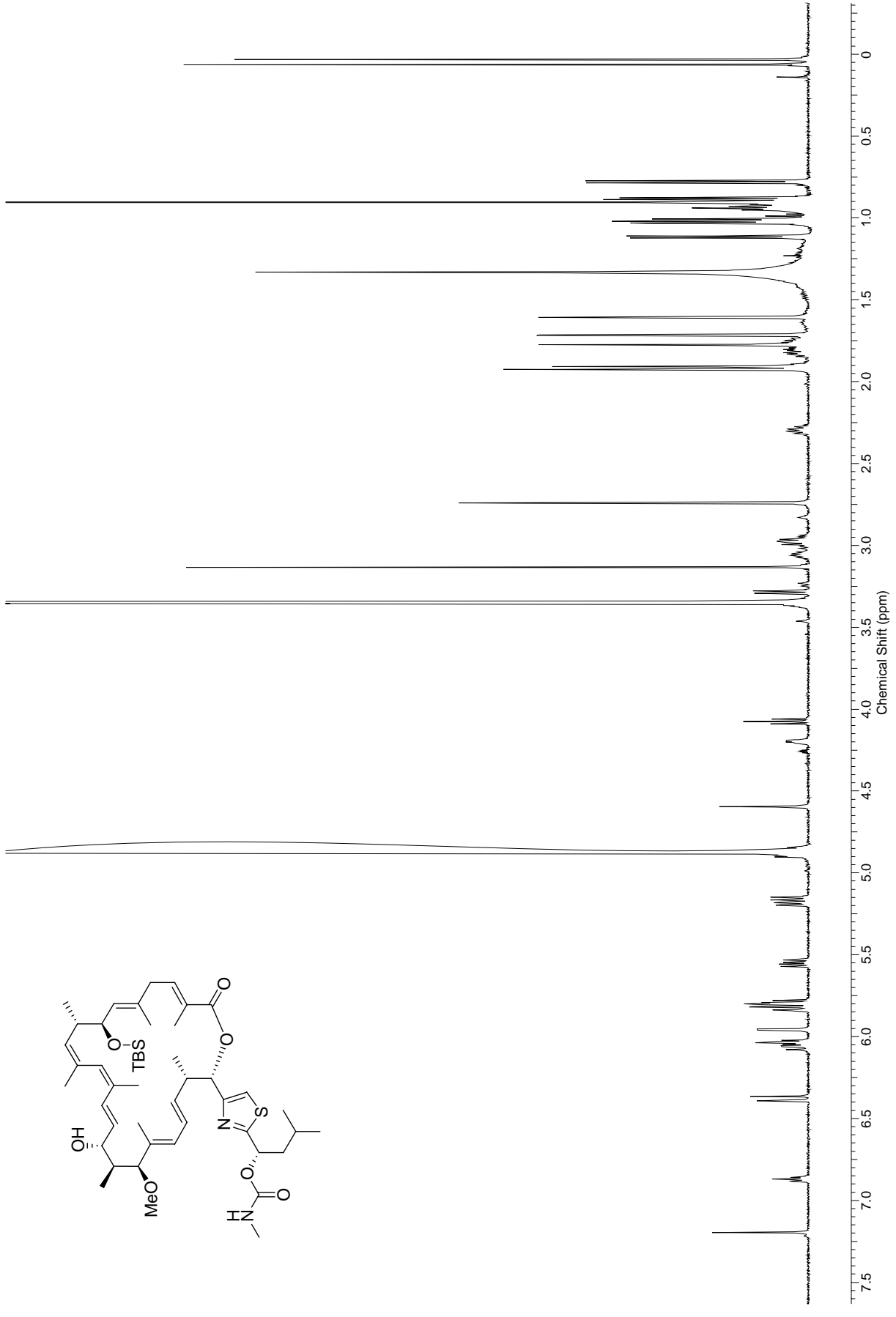
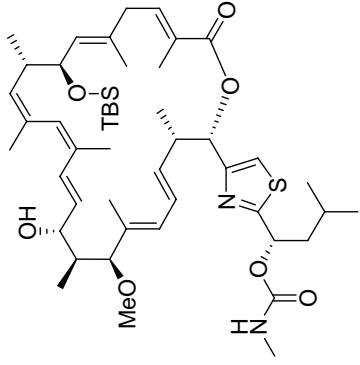


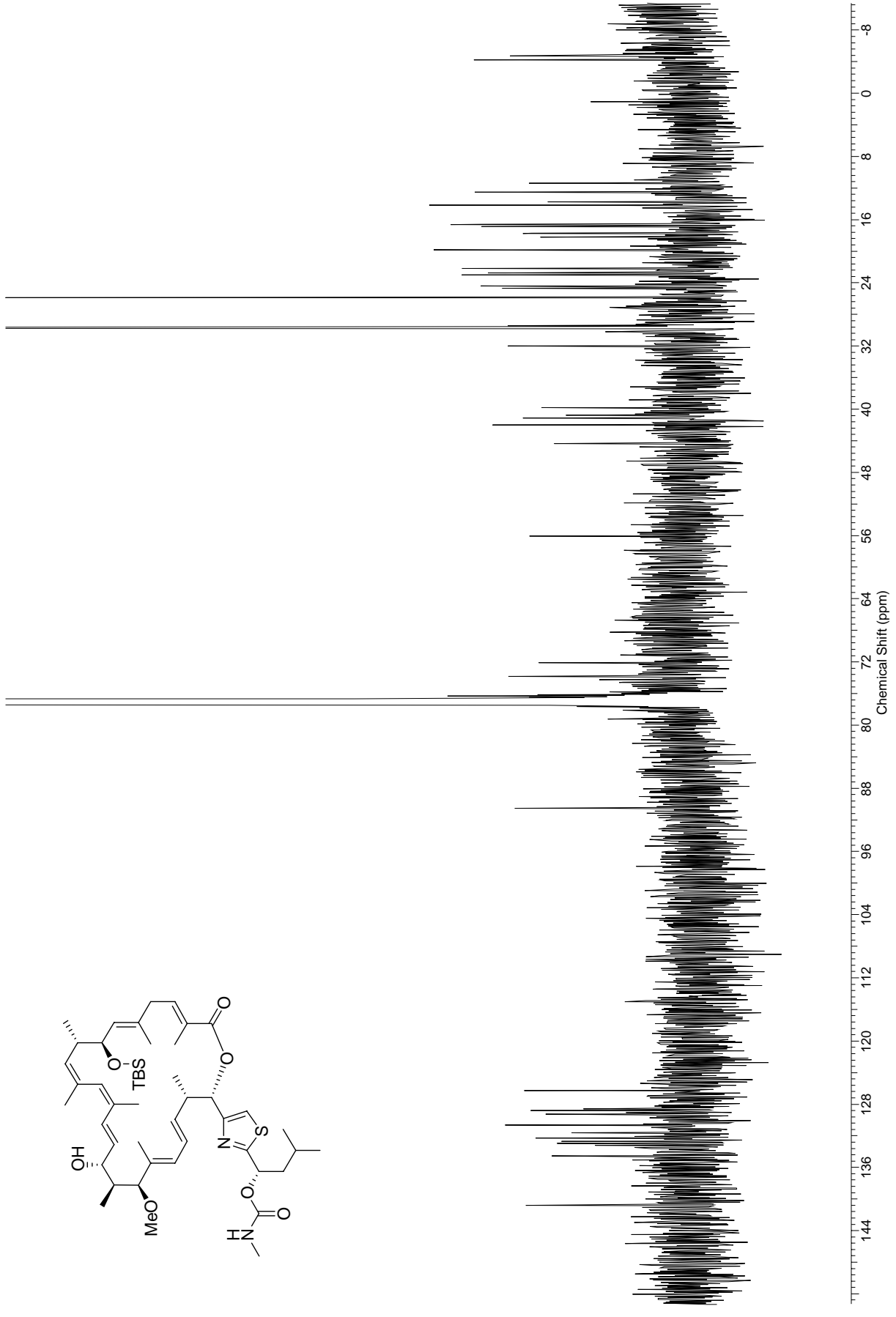


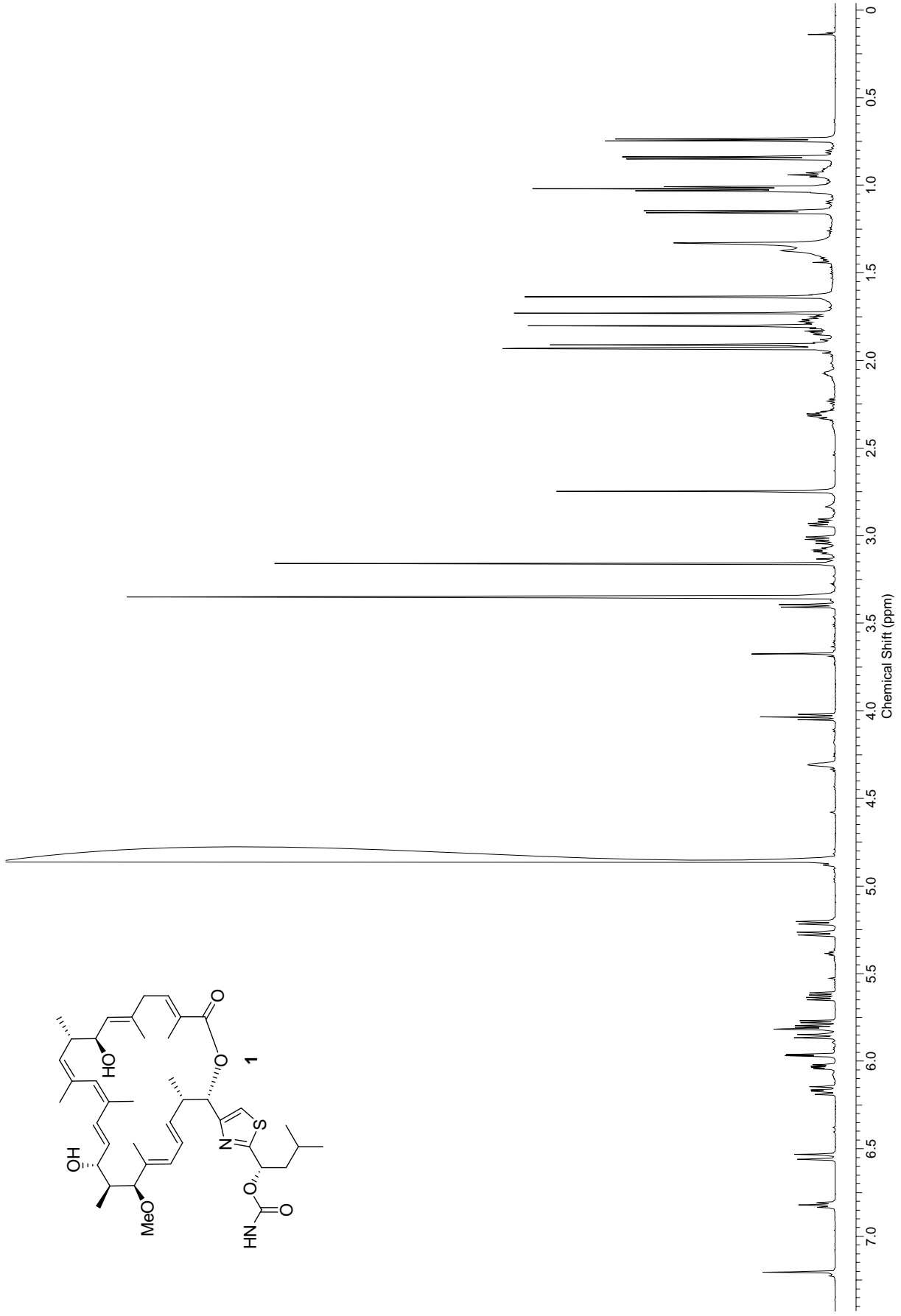




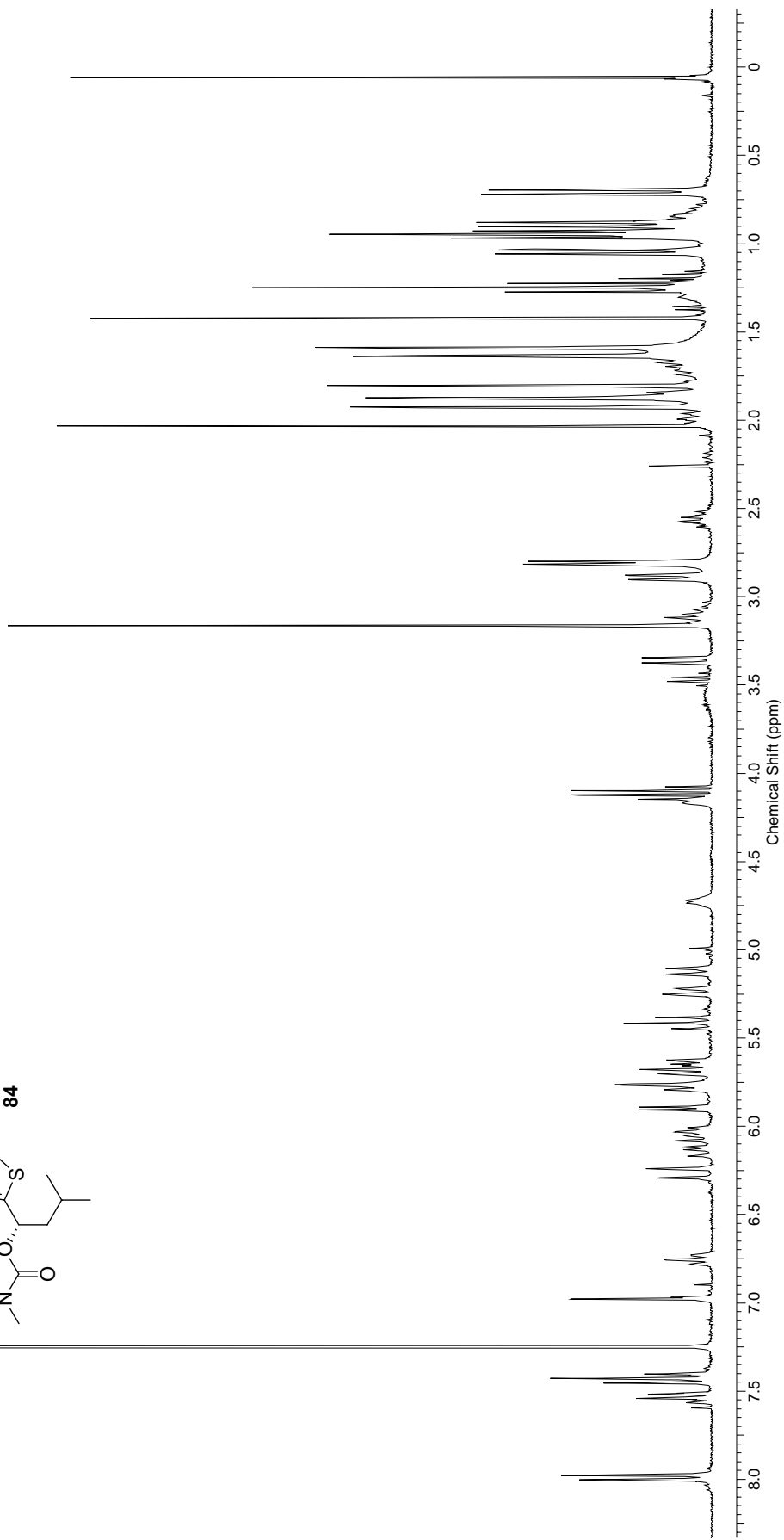
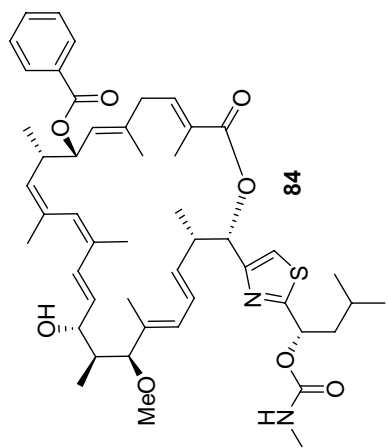


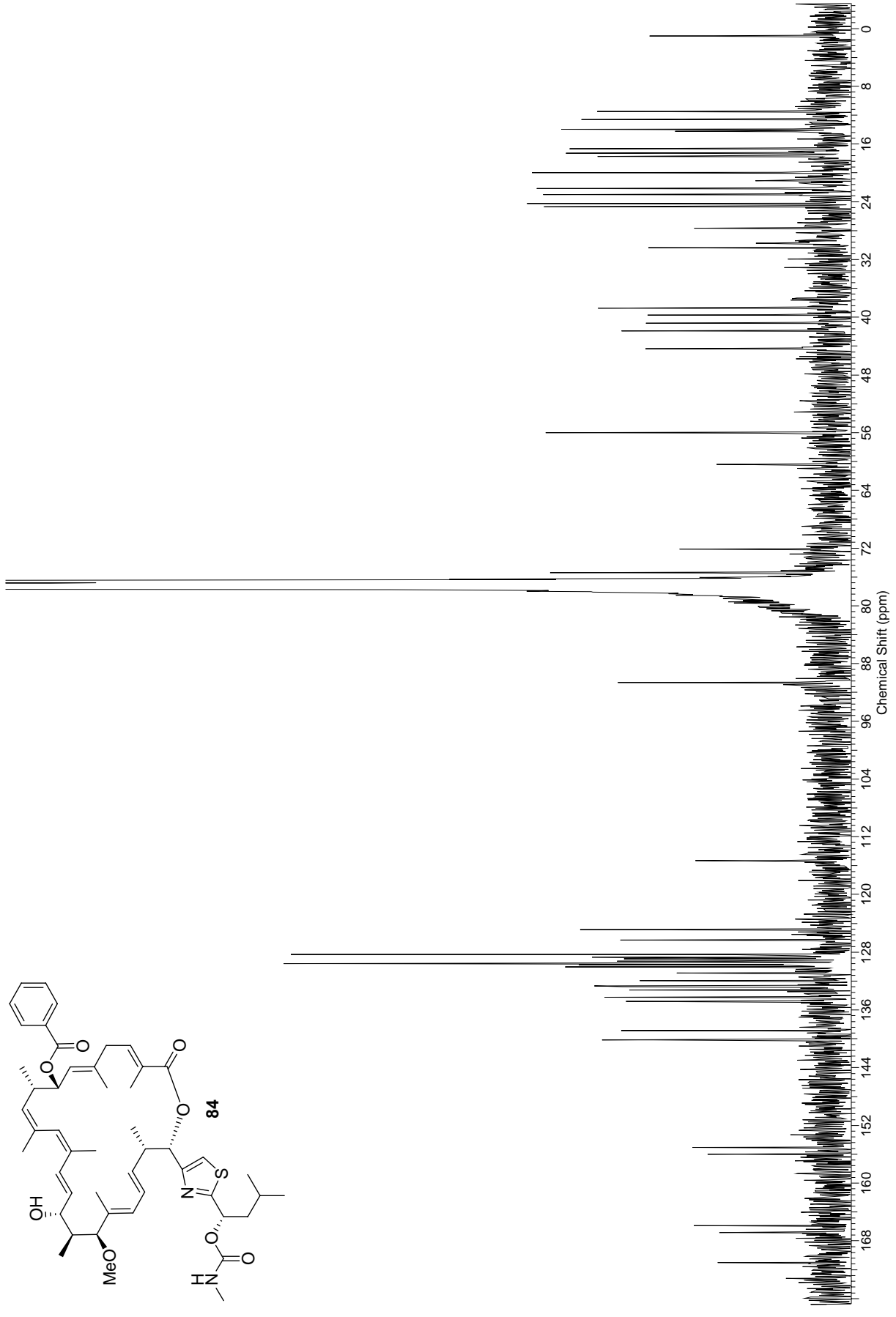
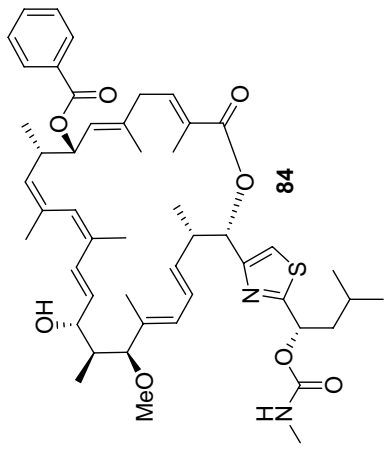


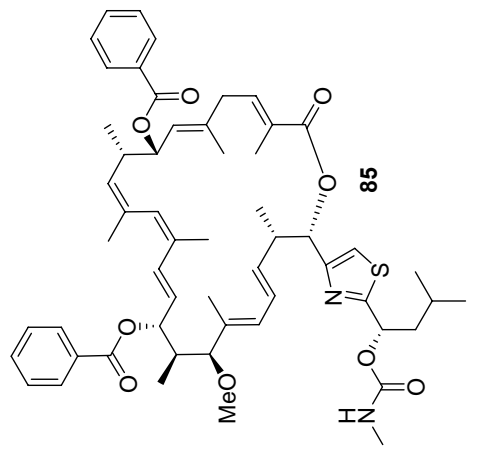
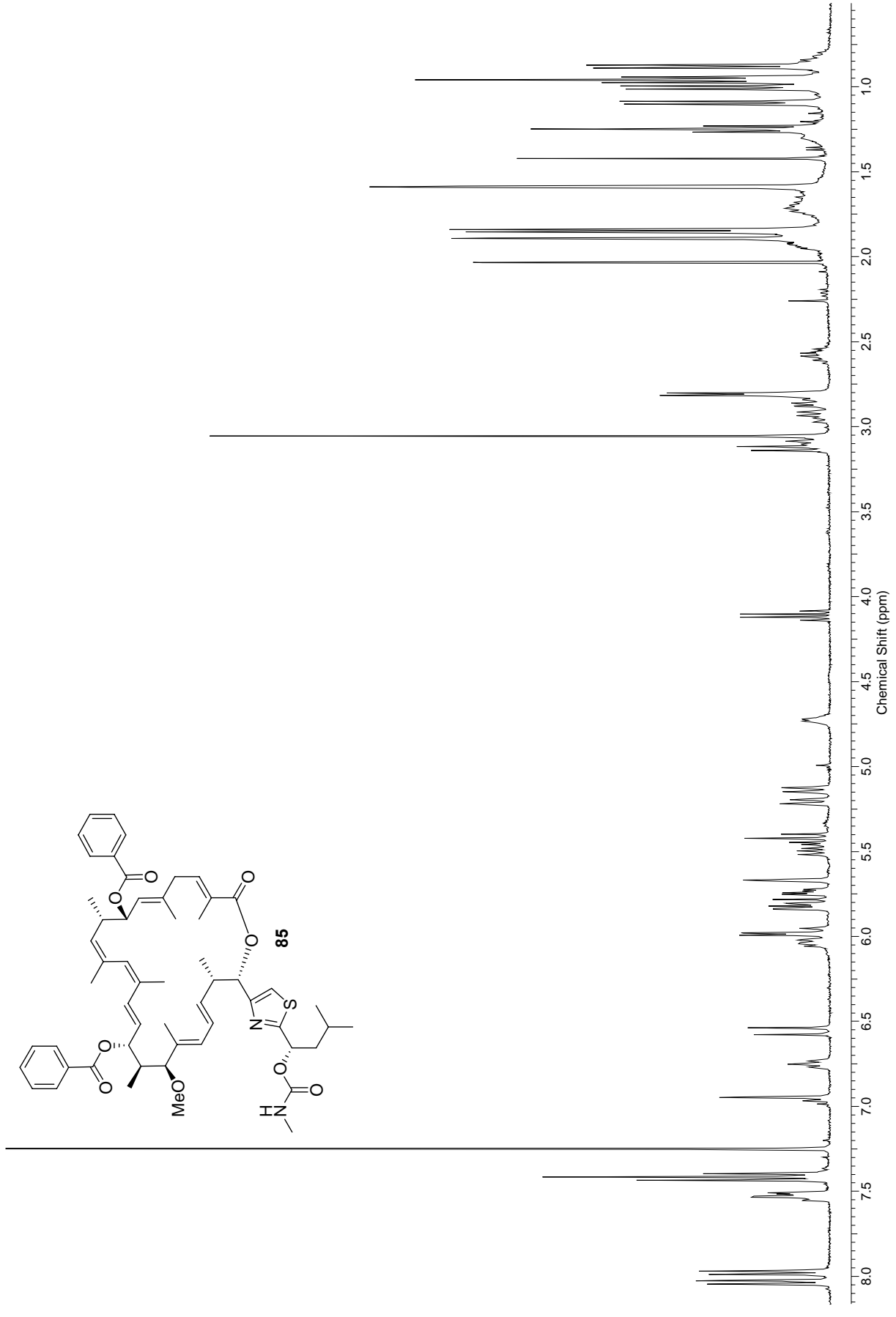




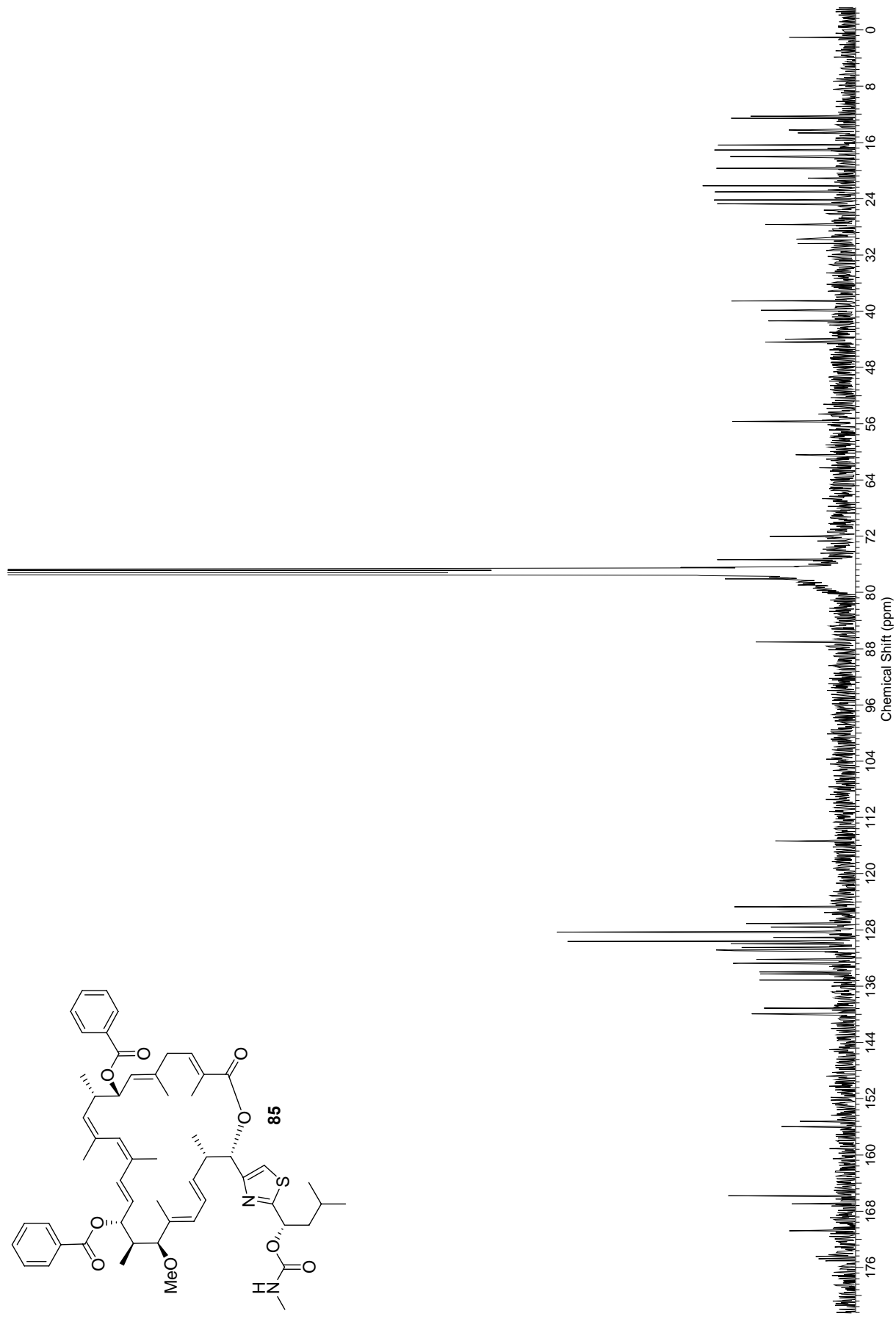
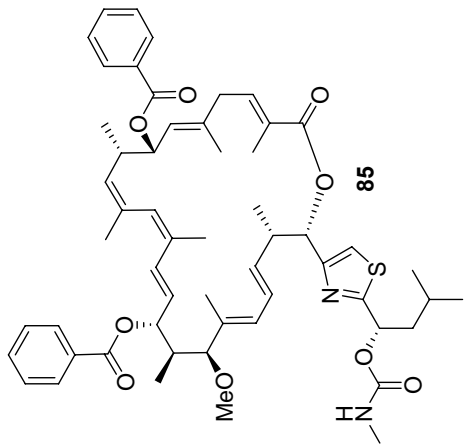








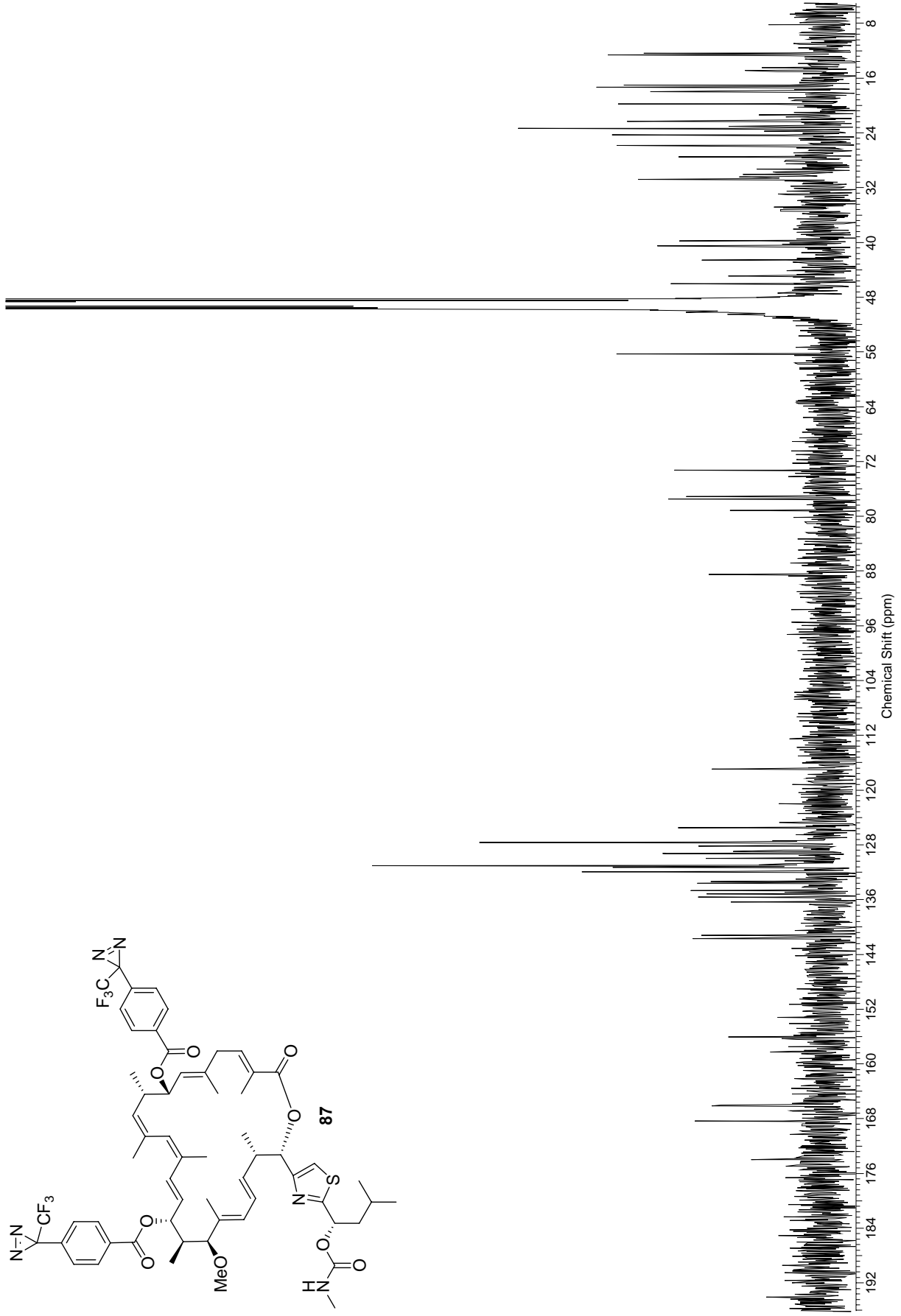
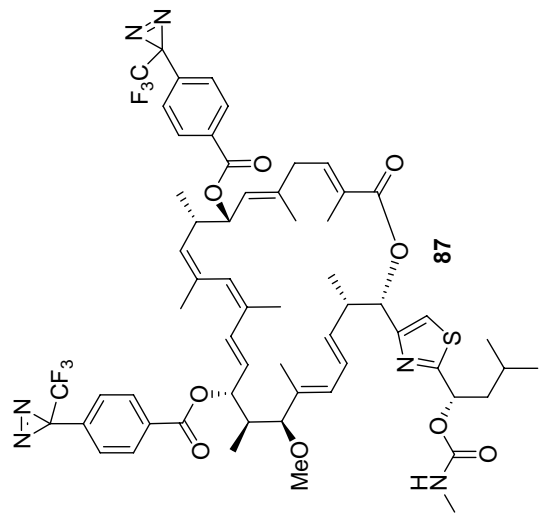


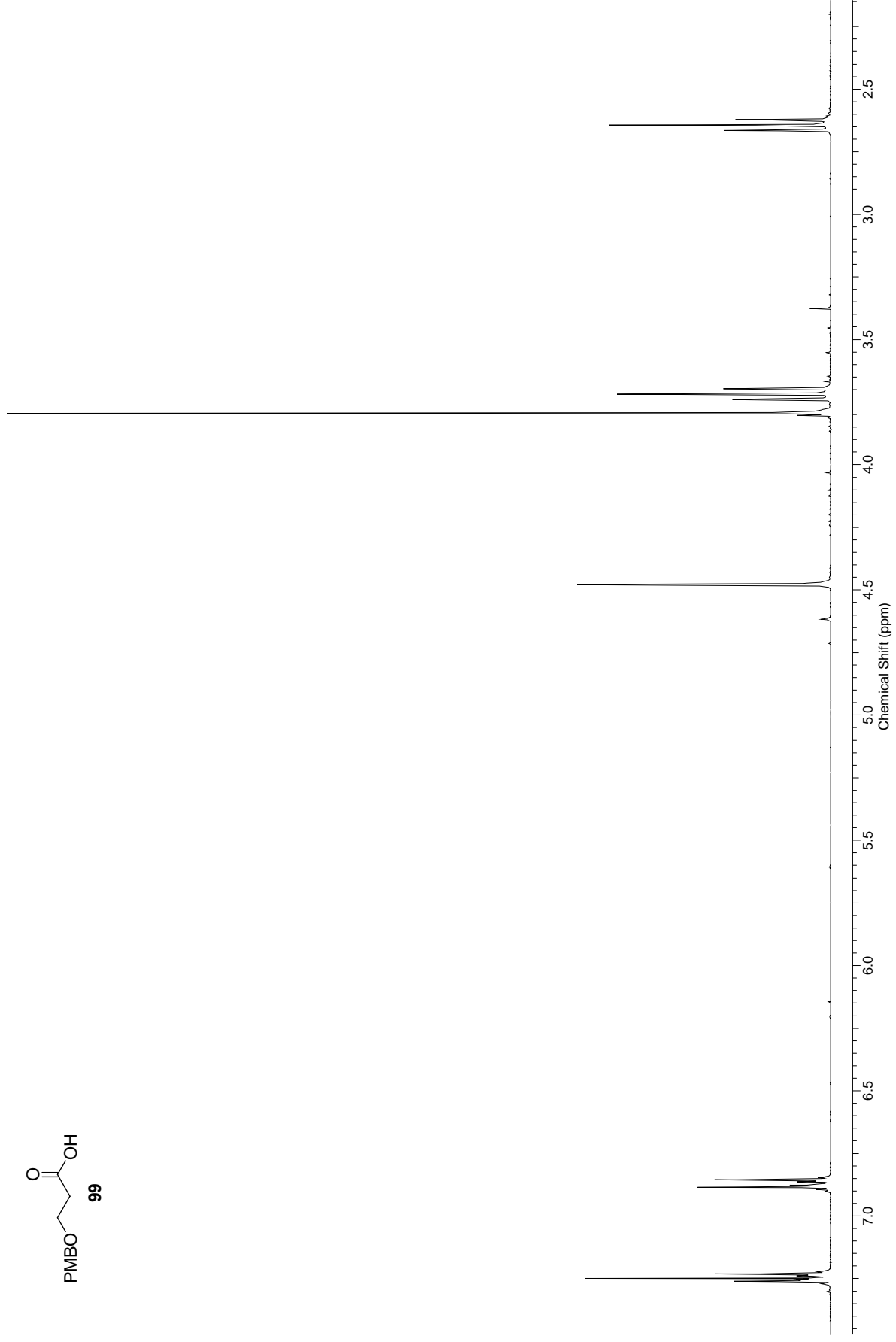
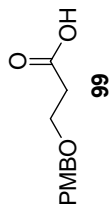


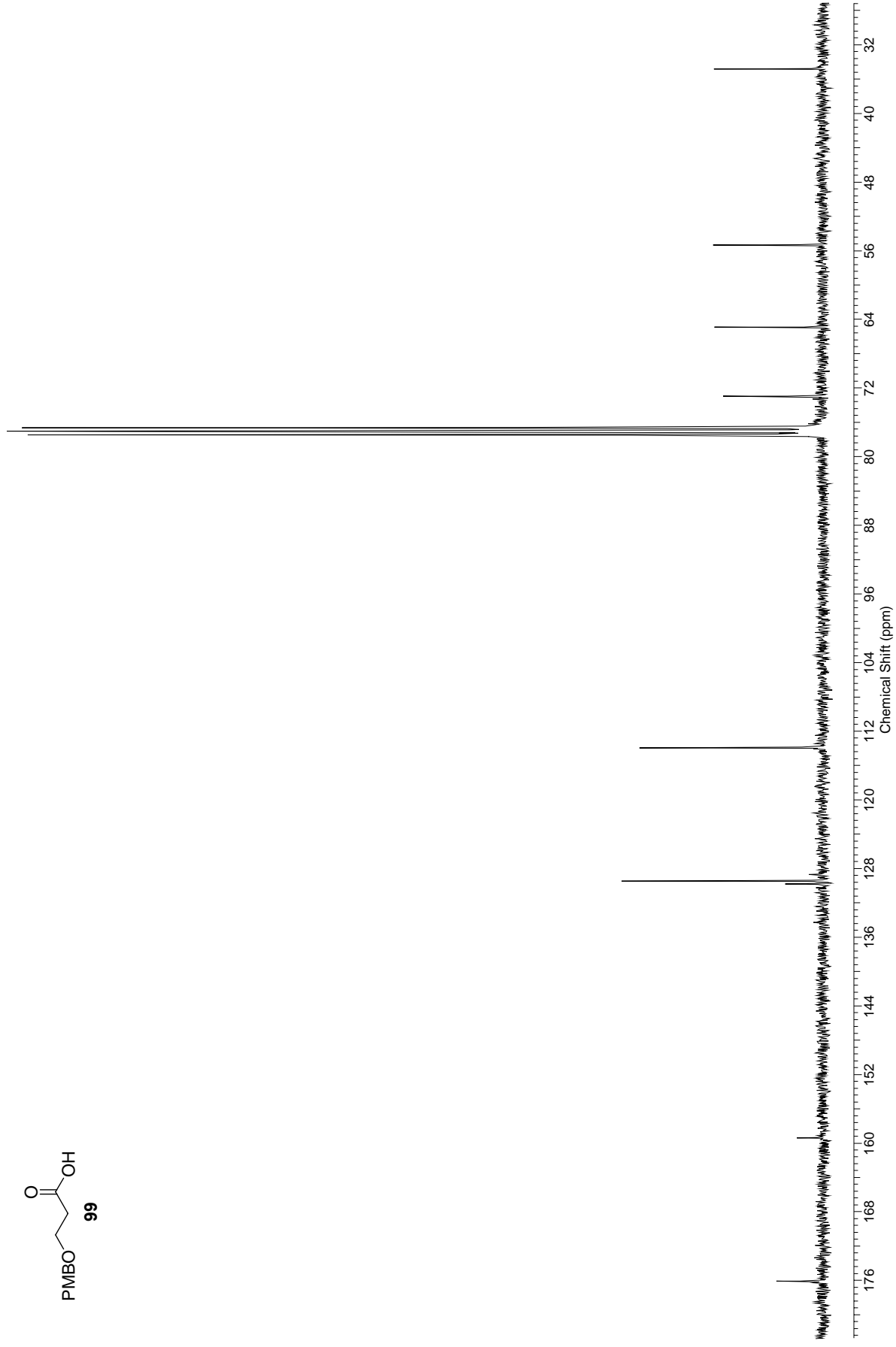
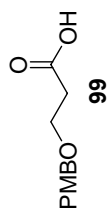


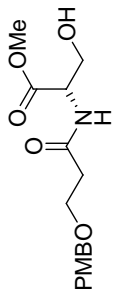




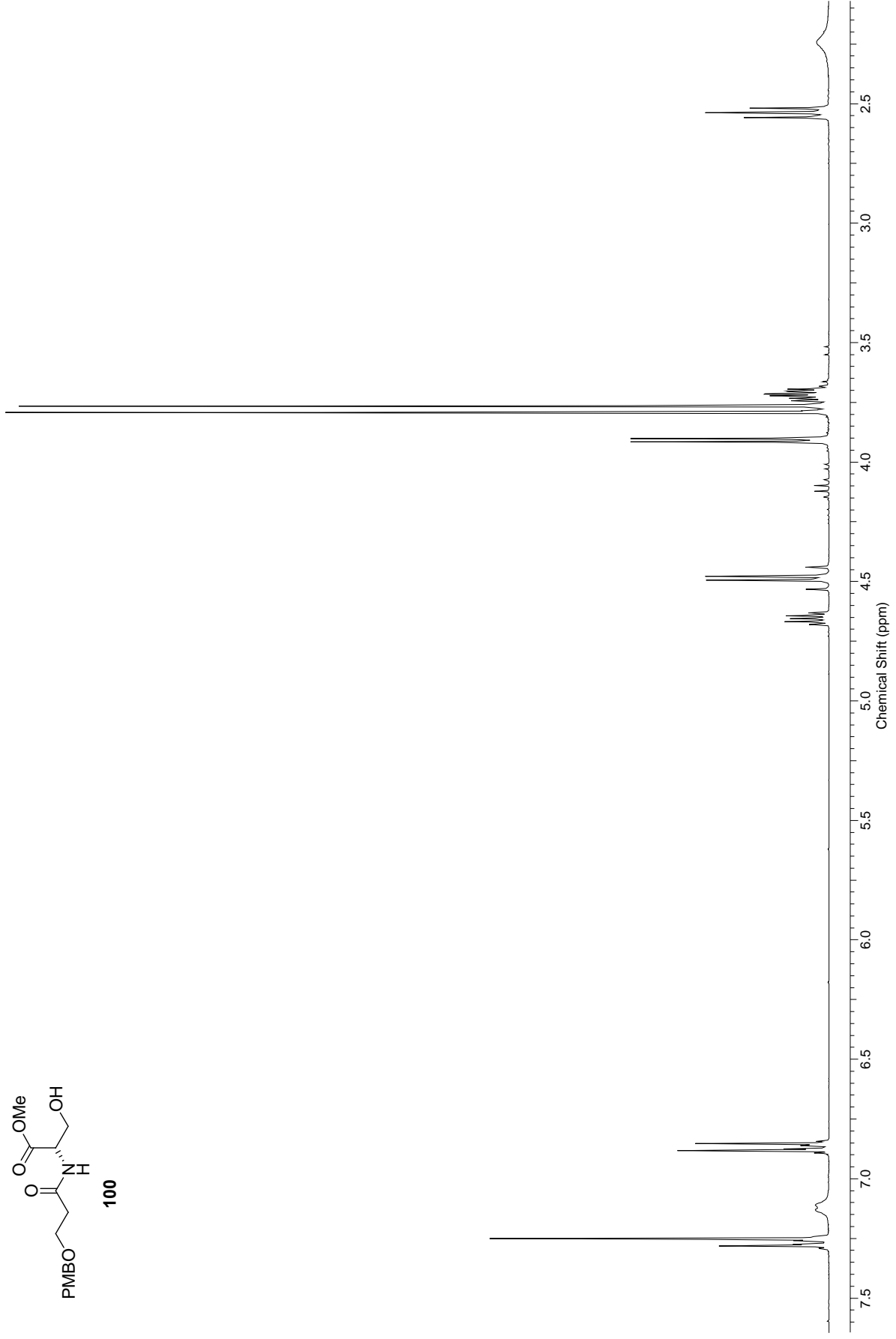




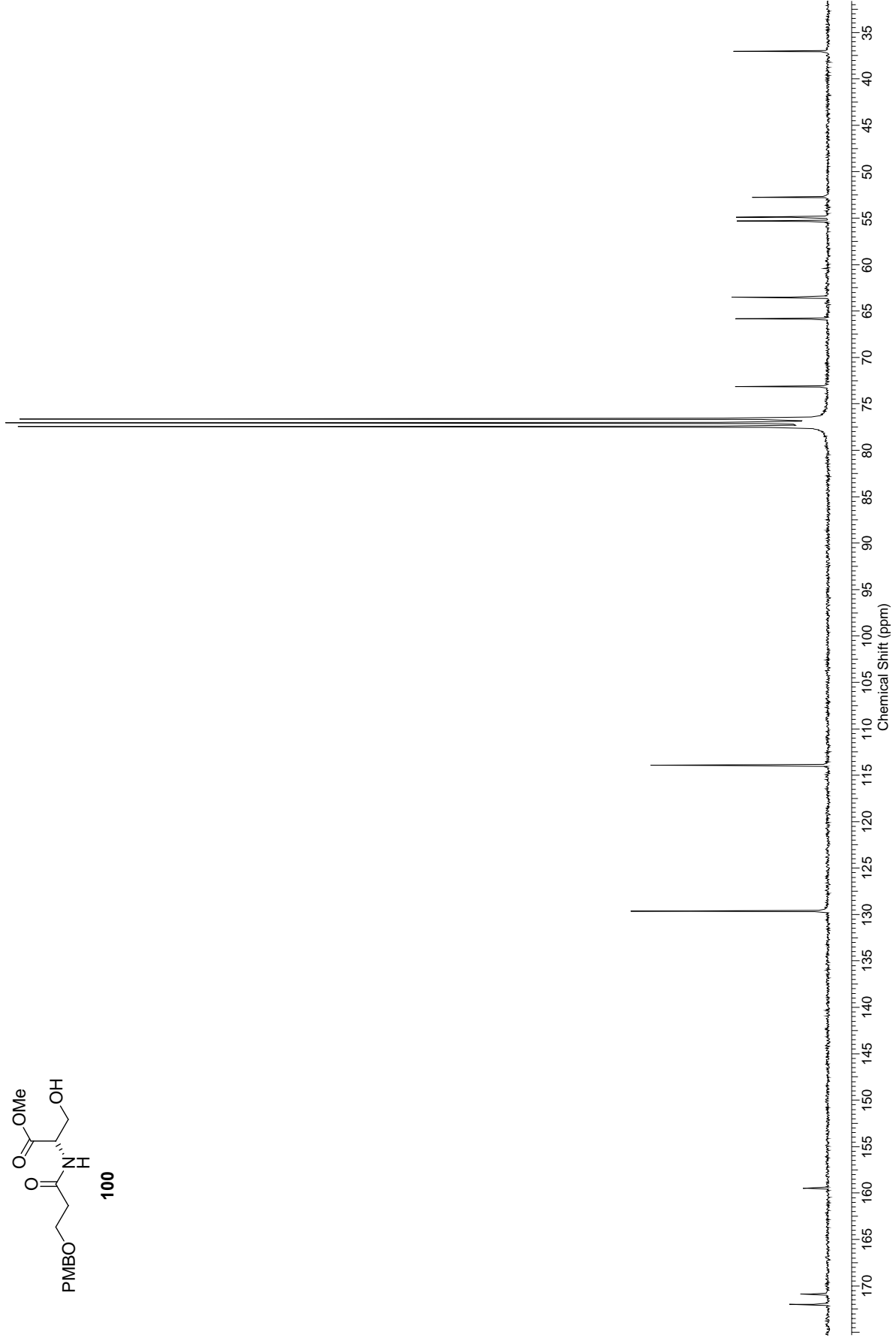
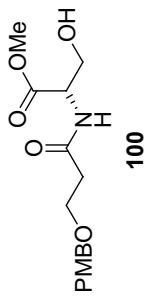


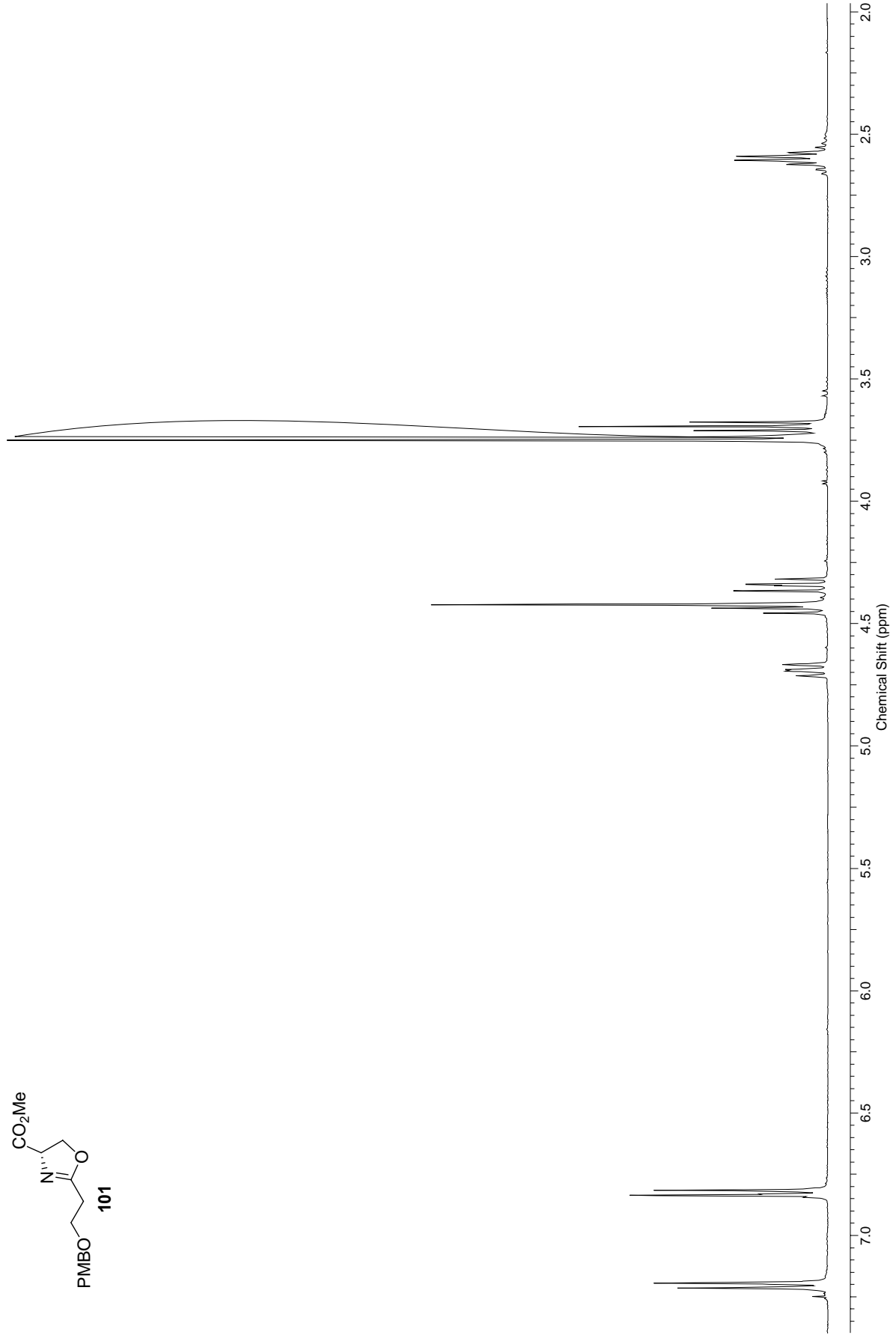
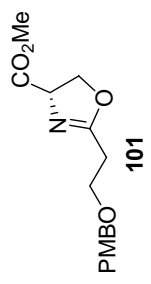


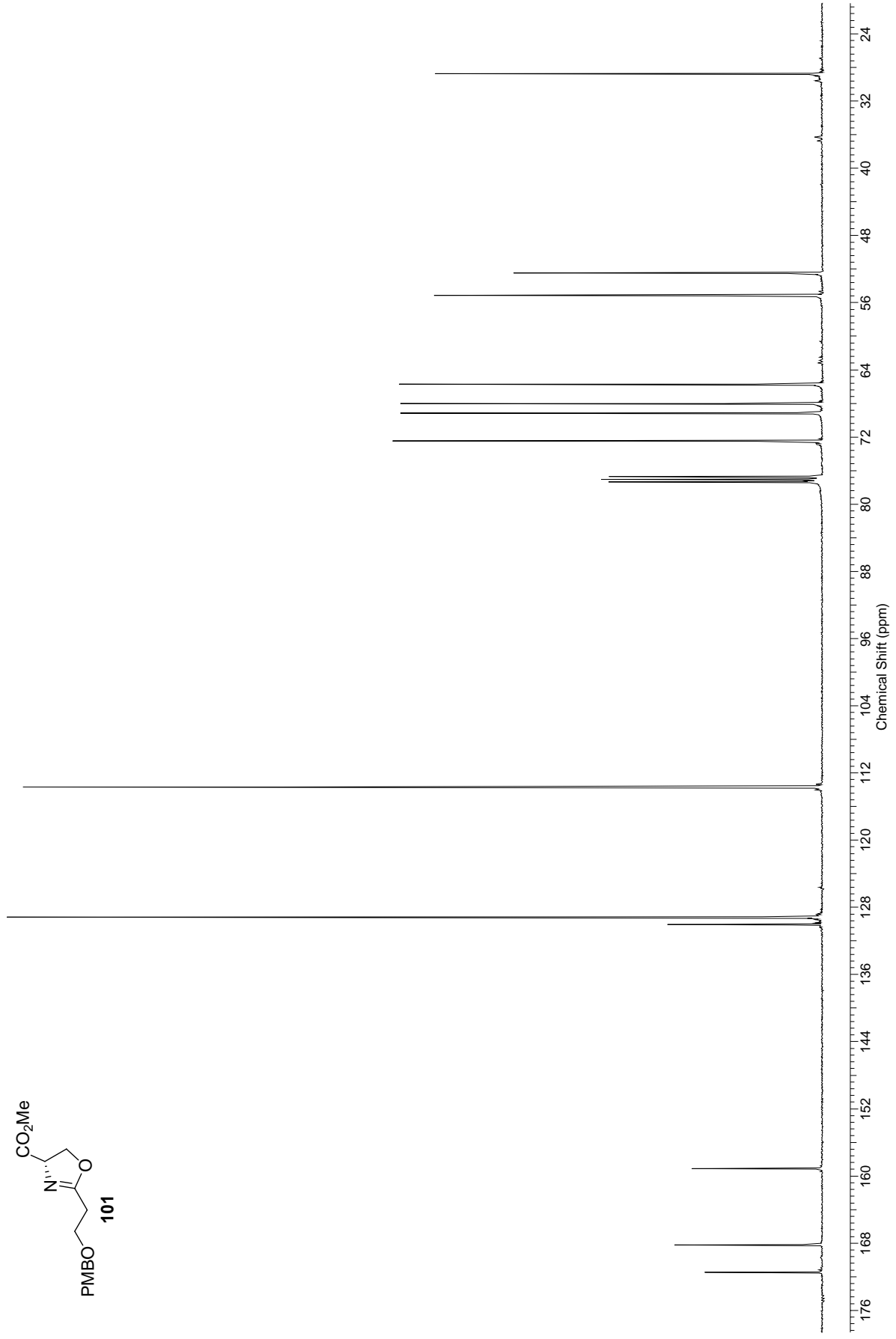
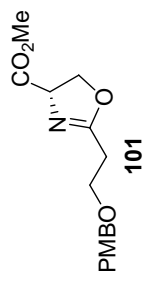
100

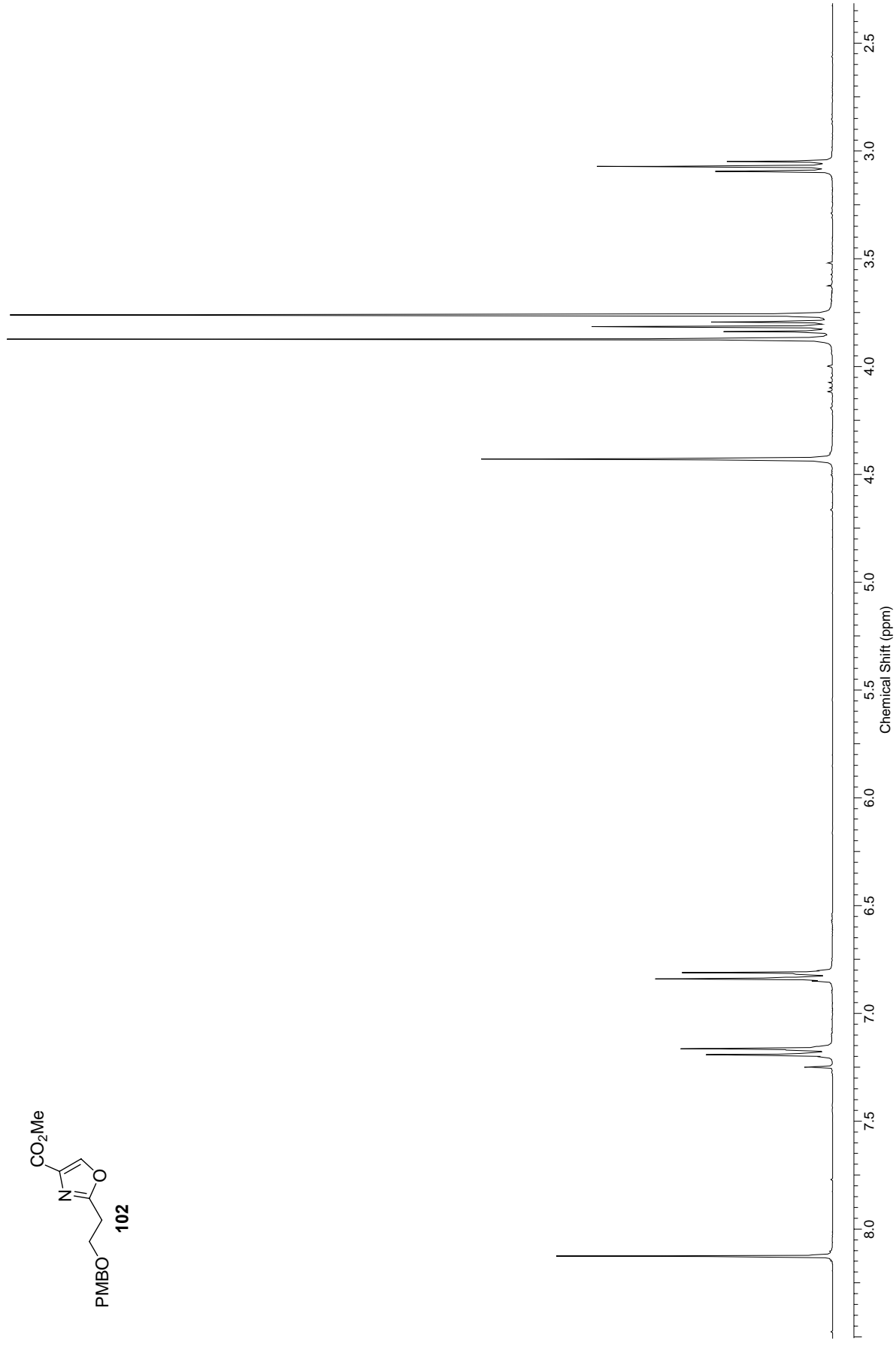
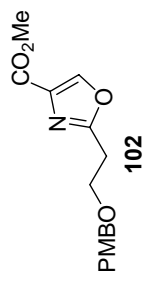


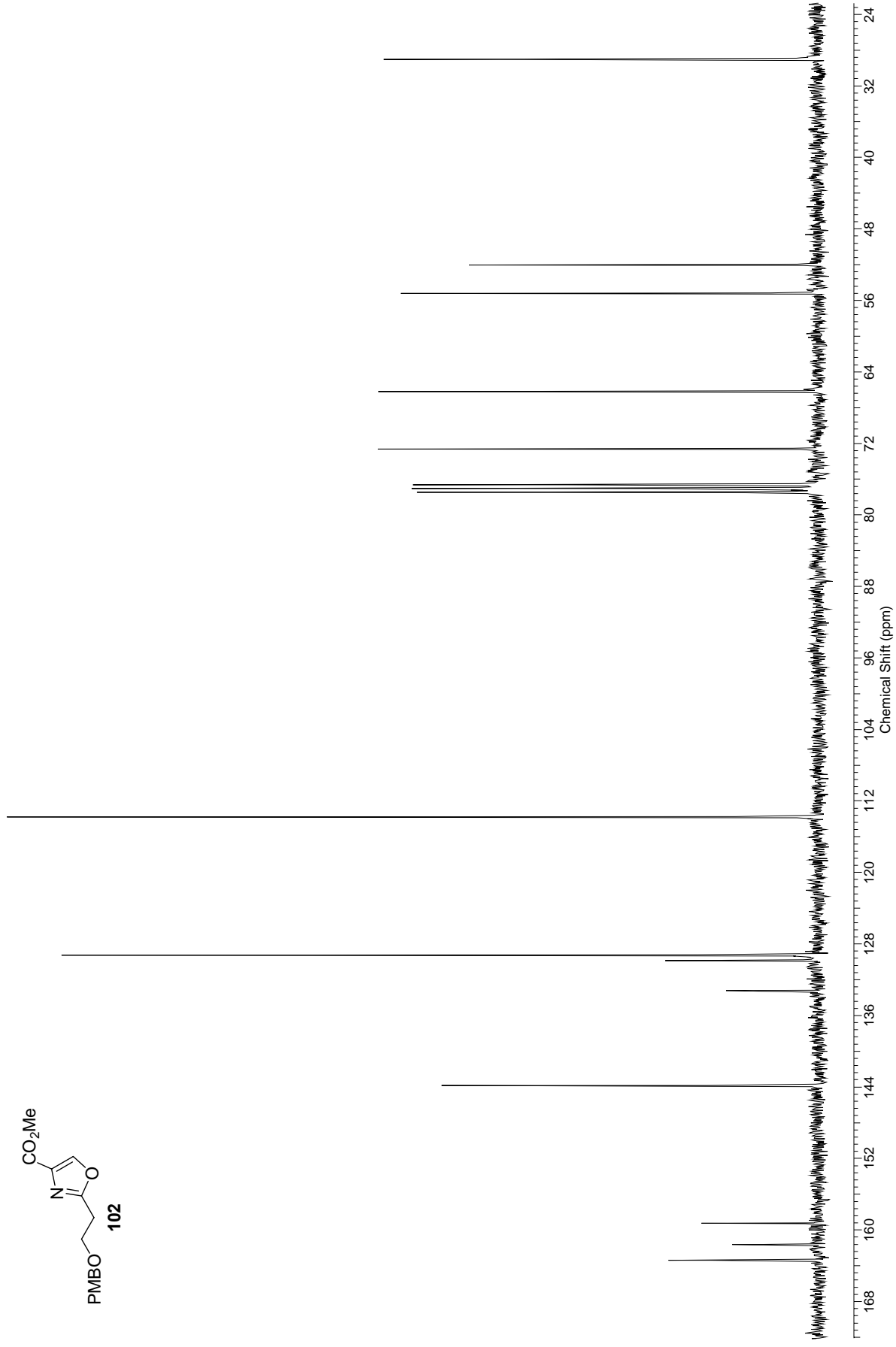
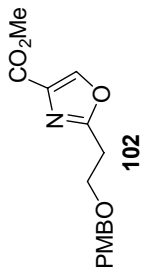


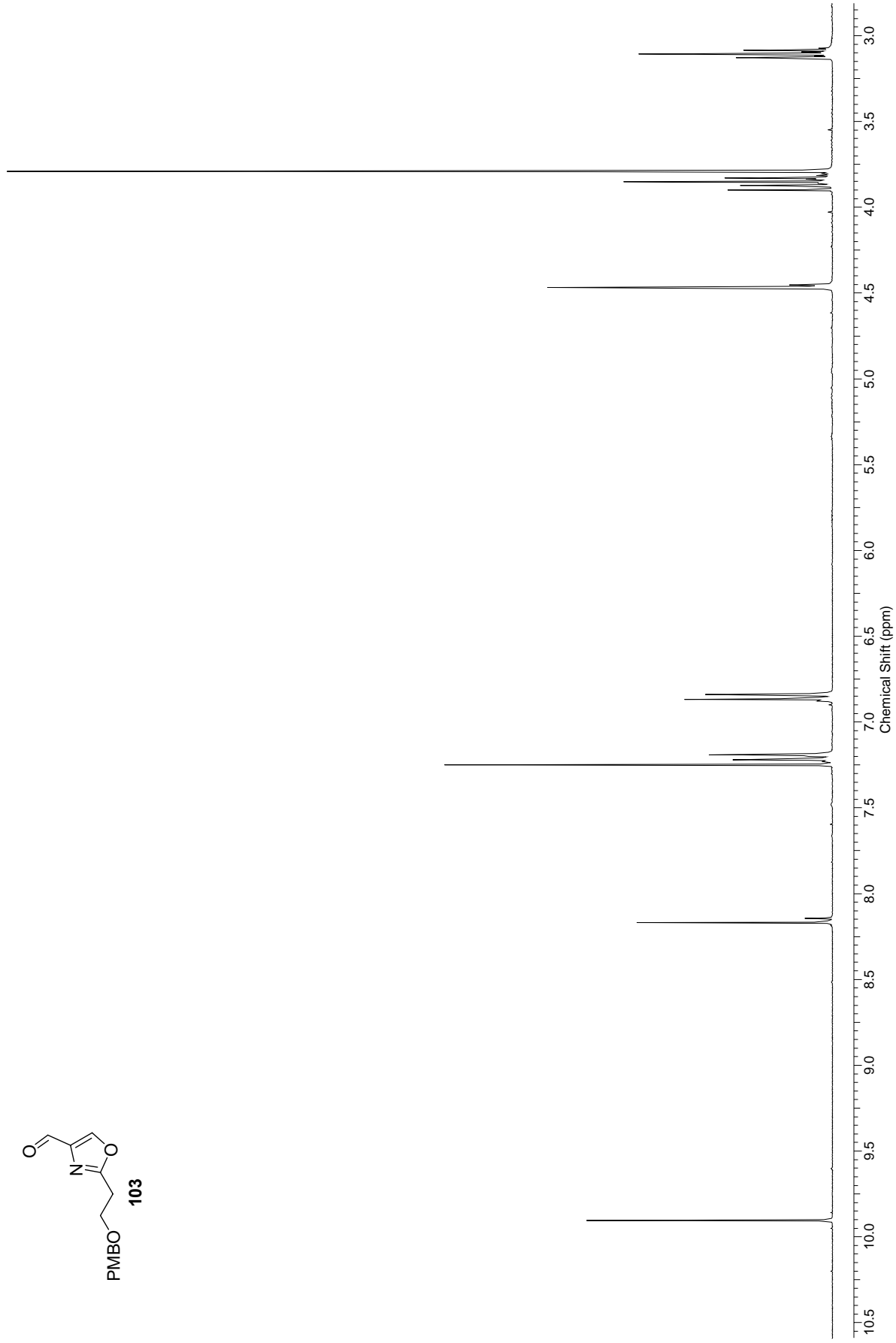
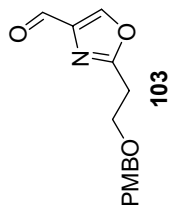


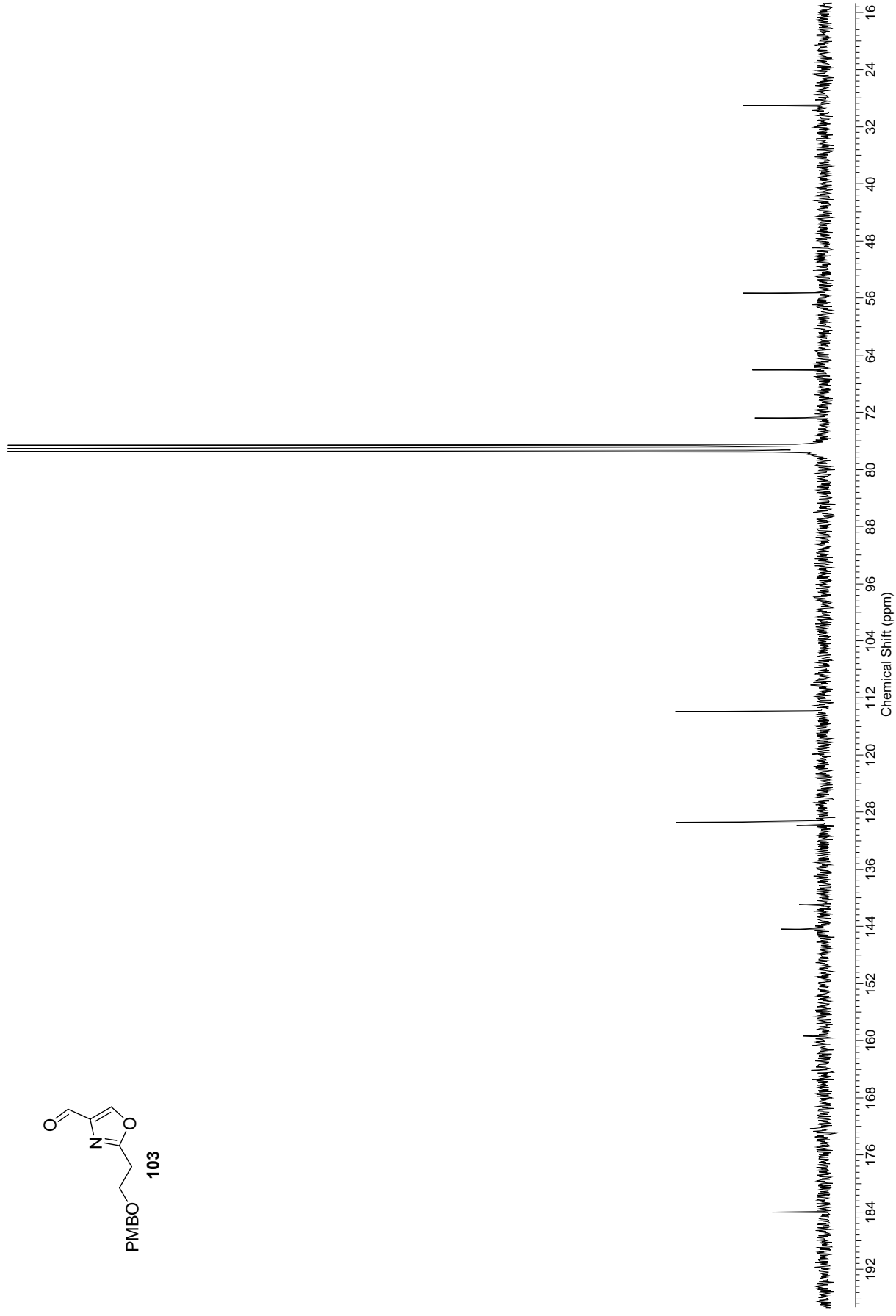
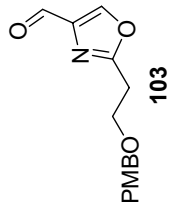


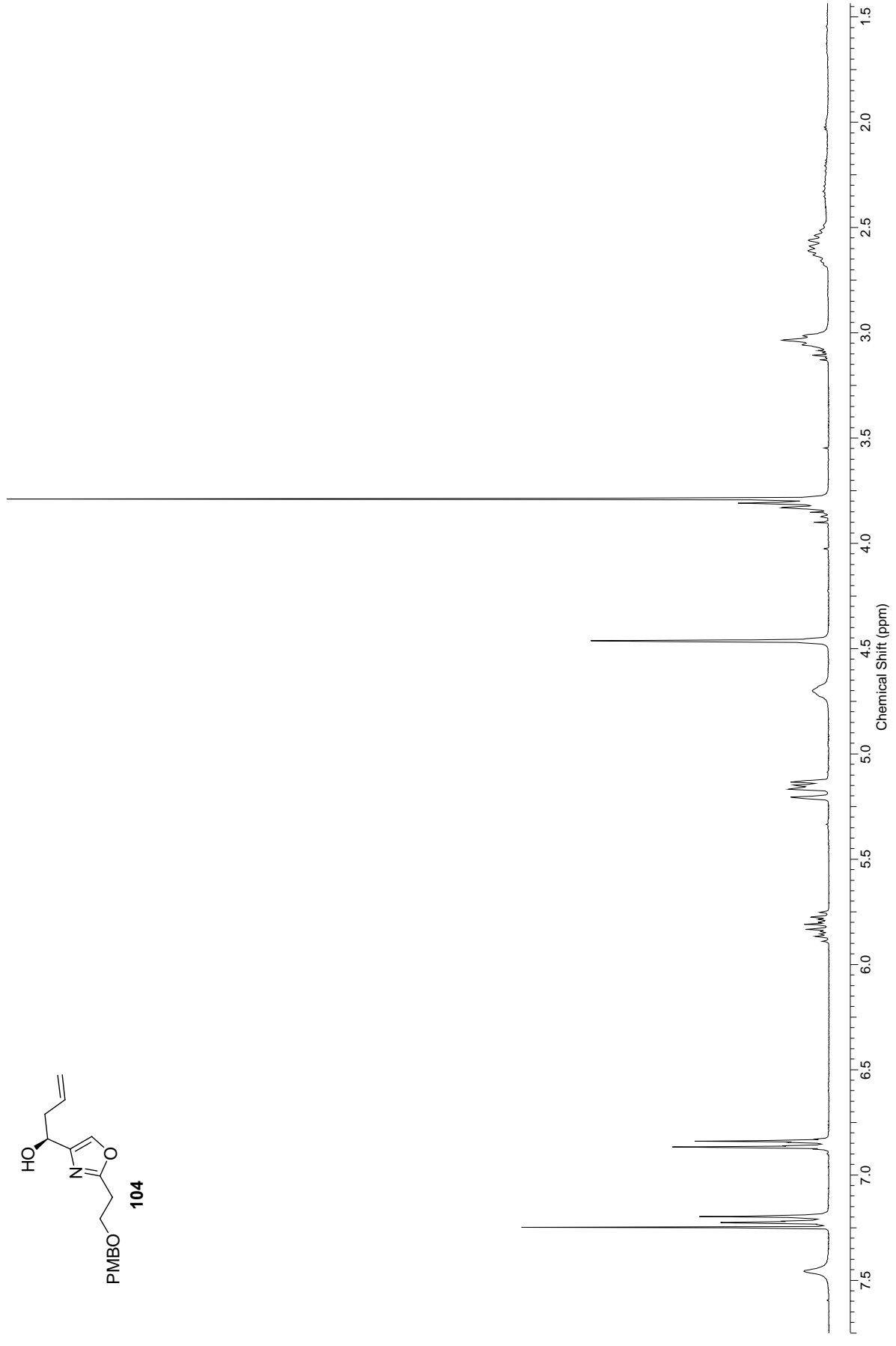
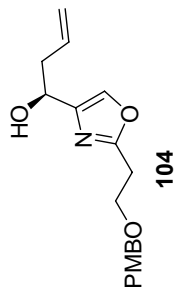




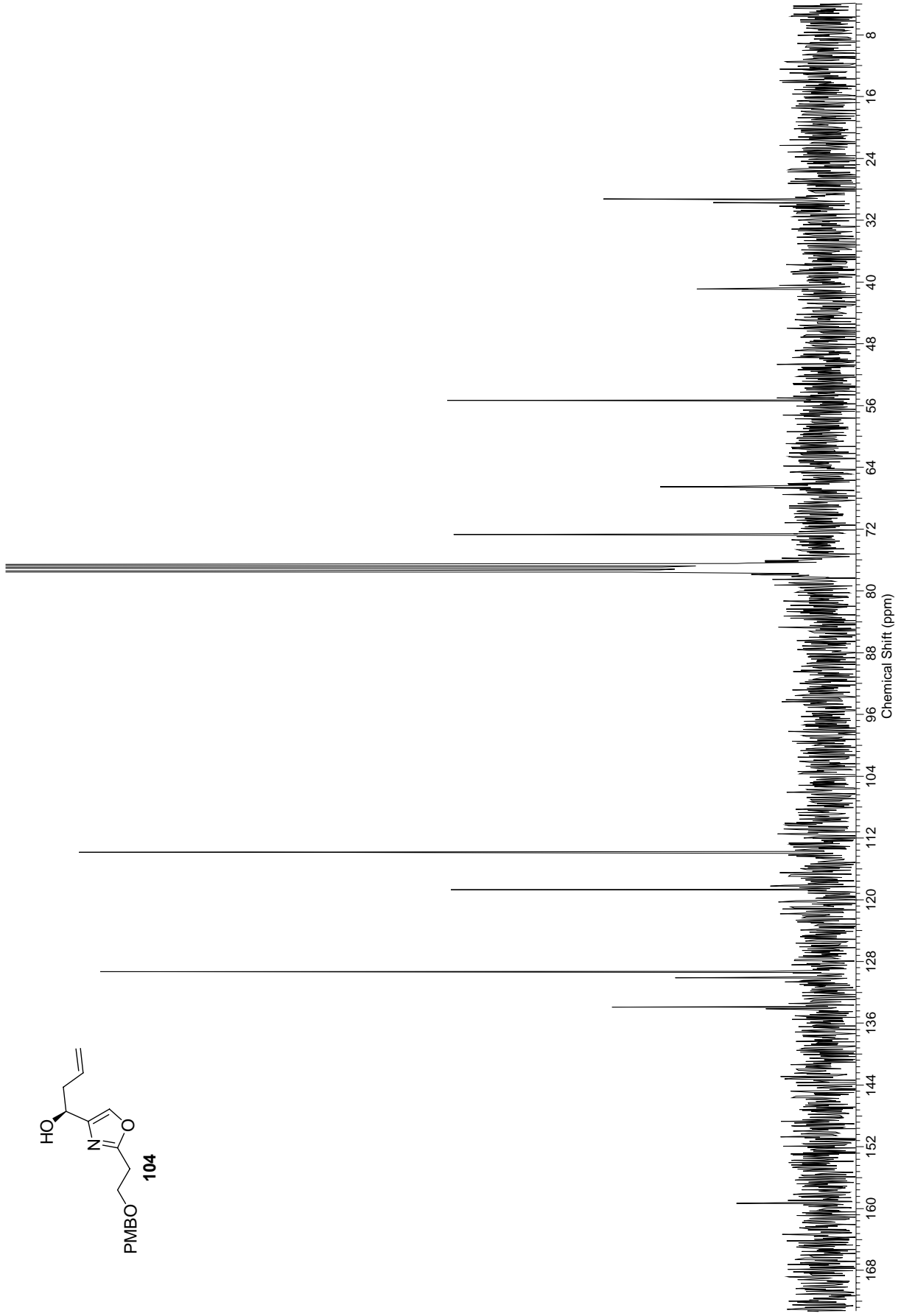
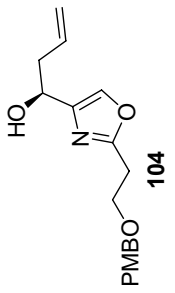


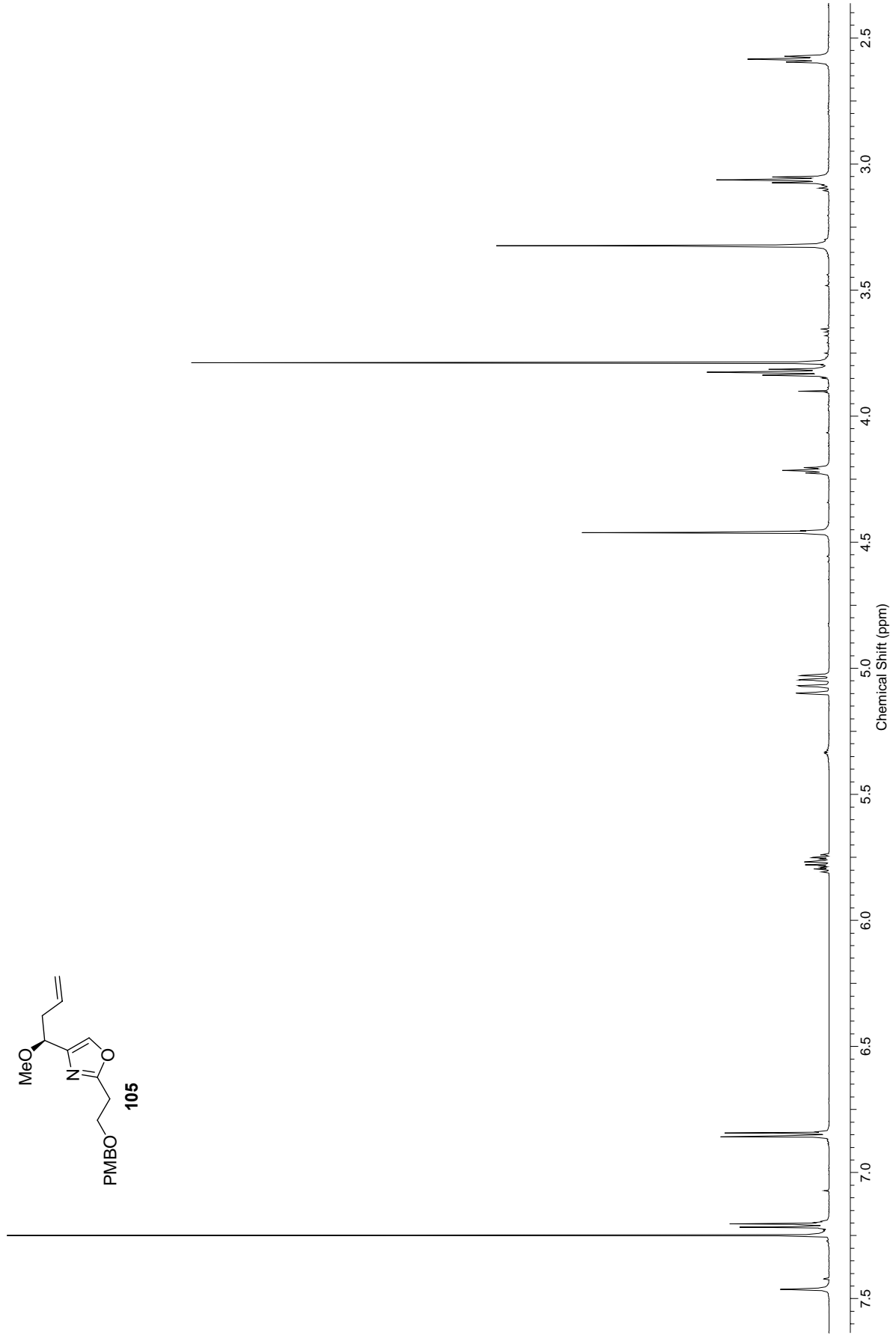
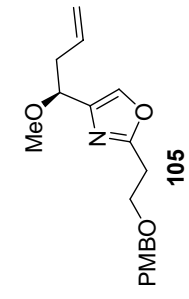


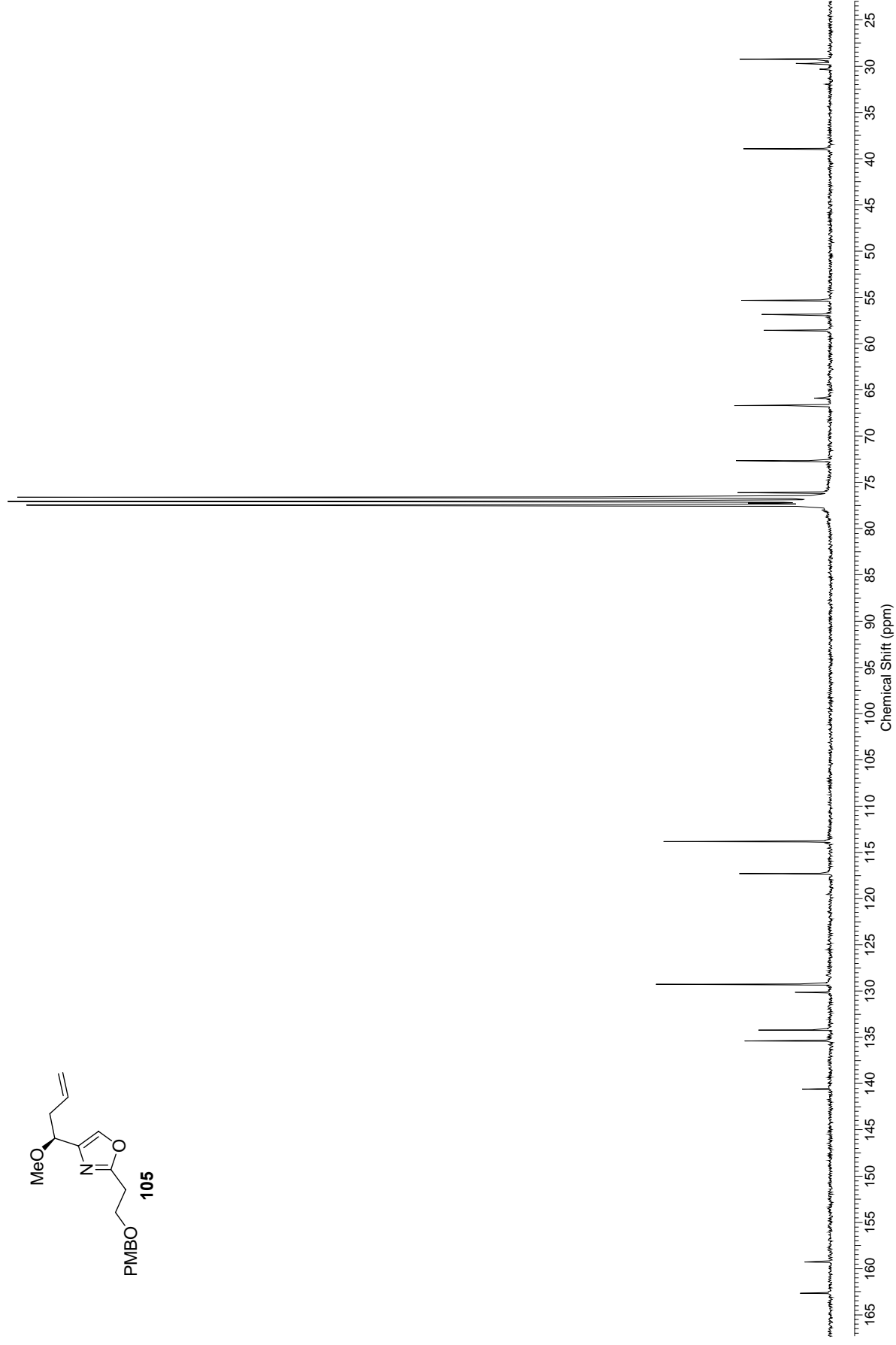
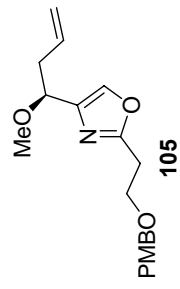


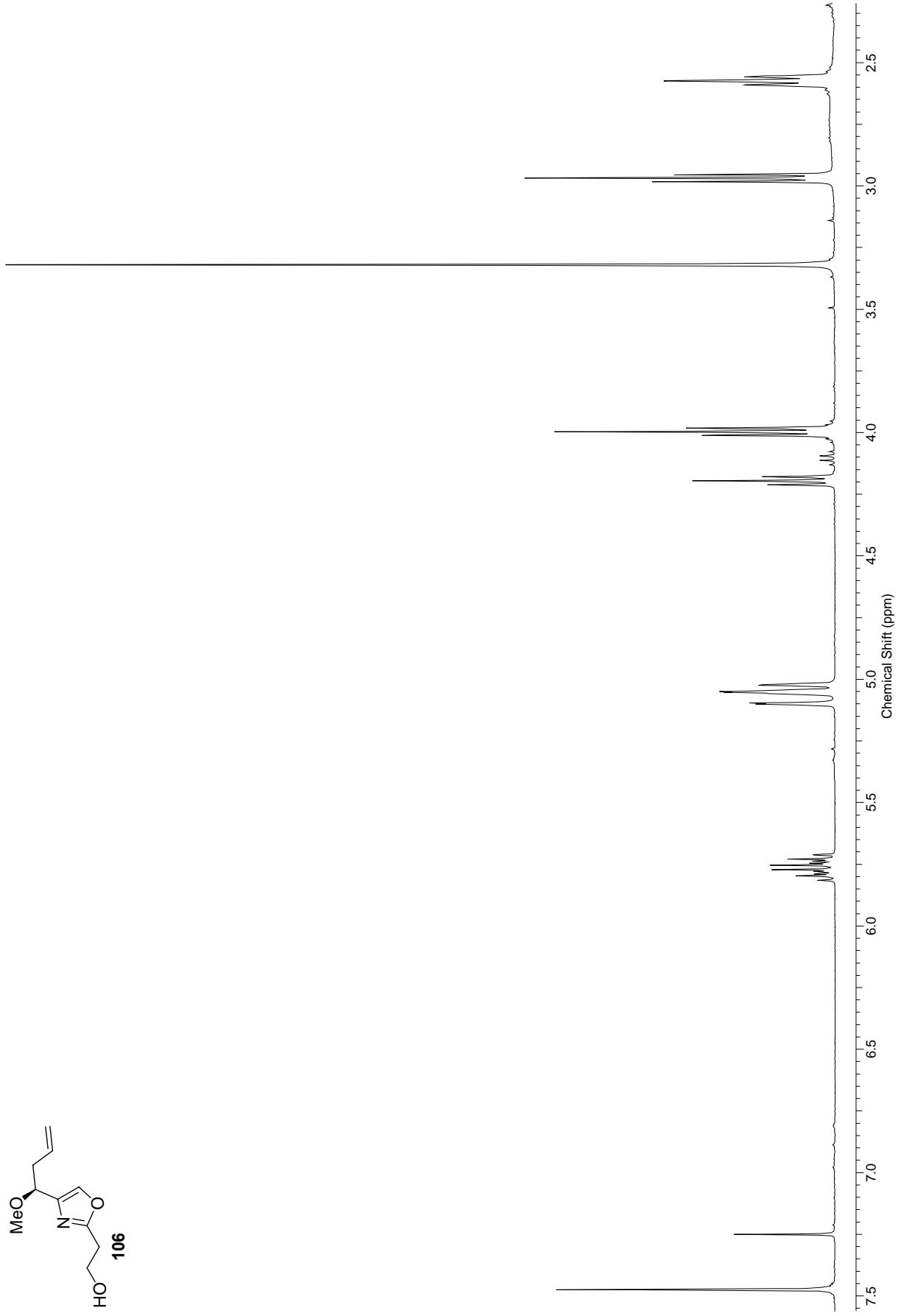
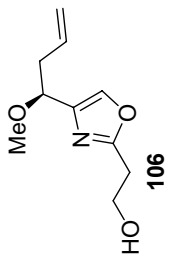


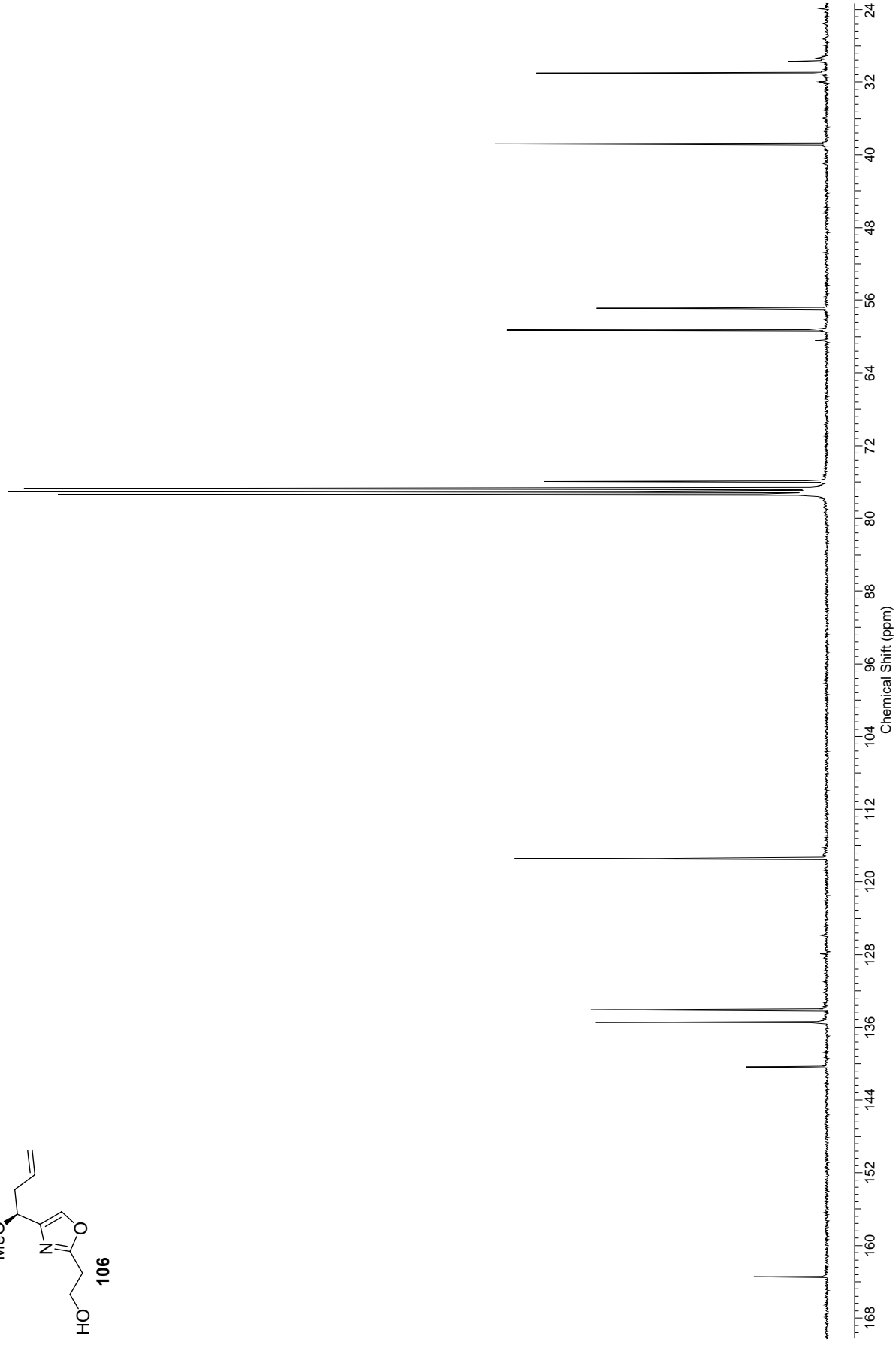
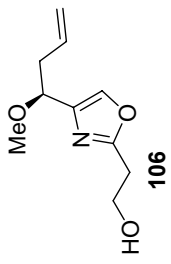


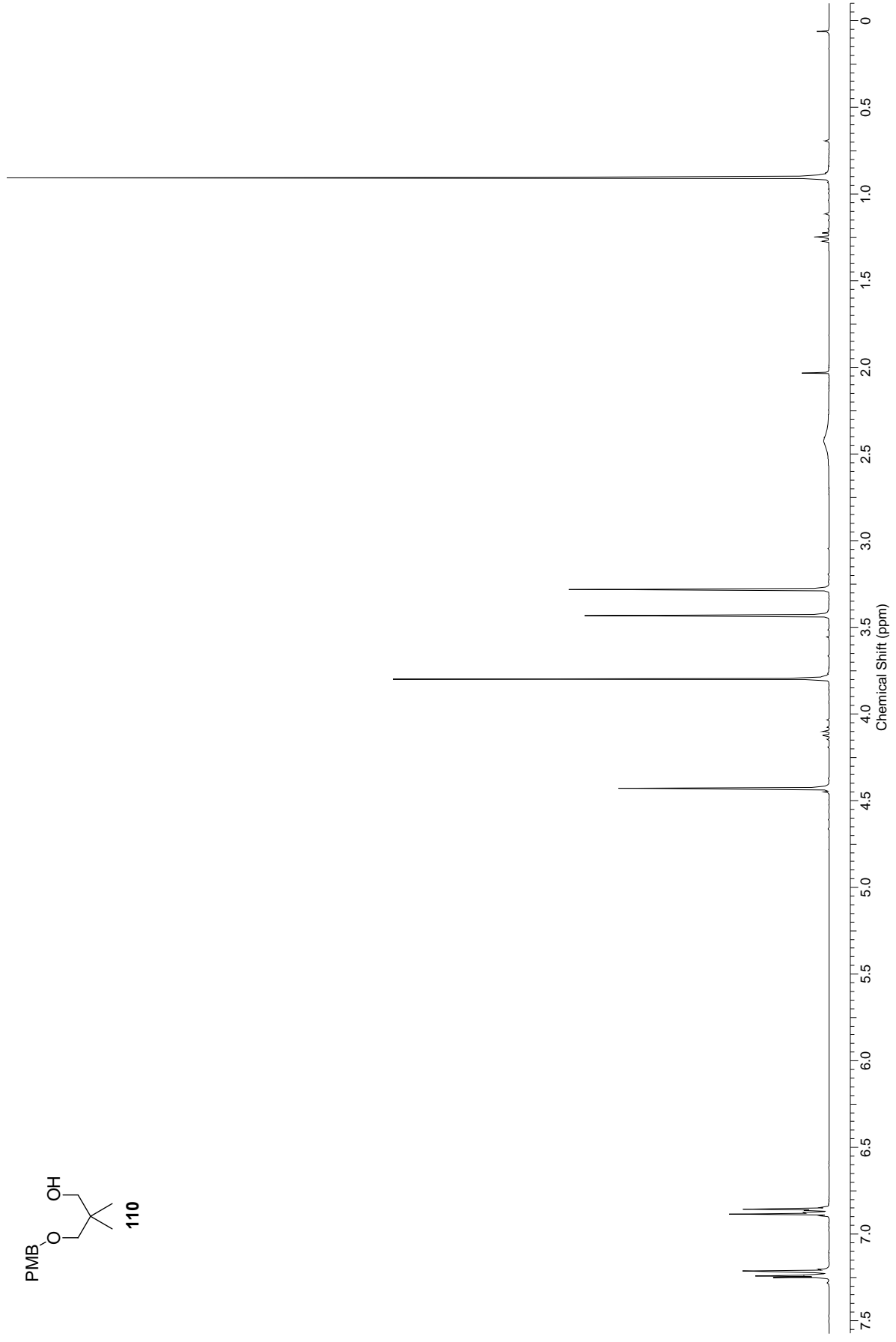
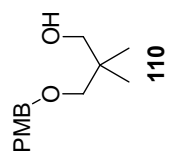


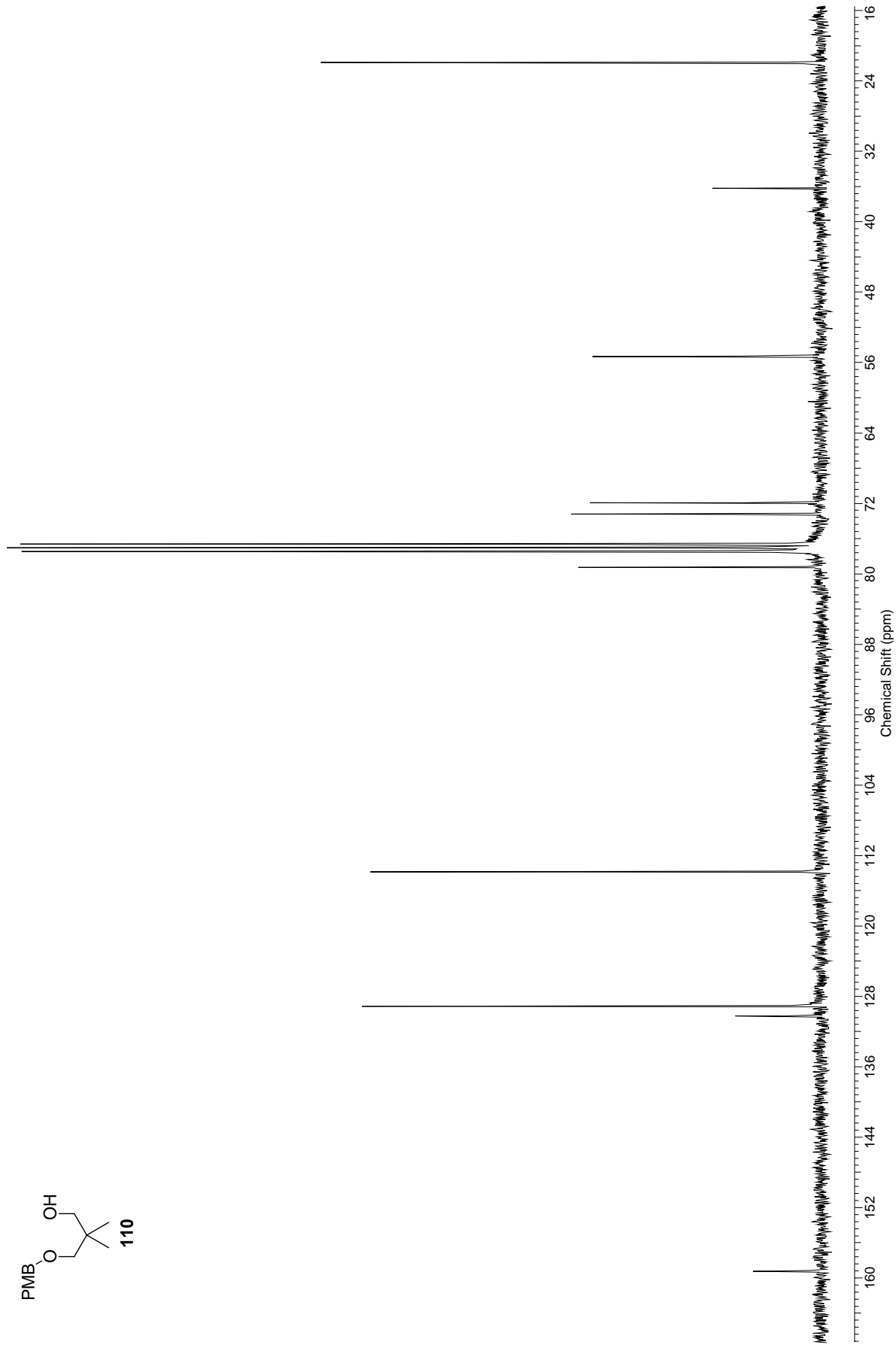
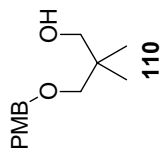


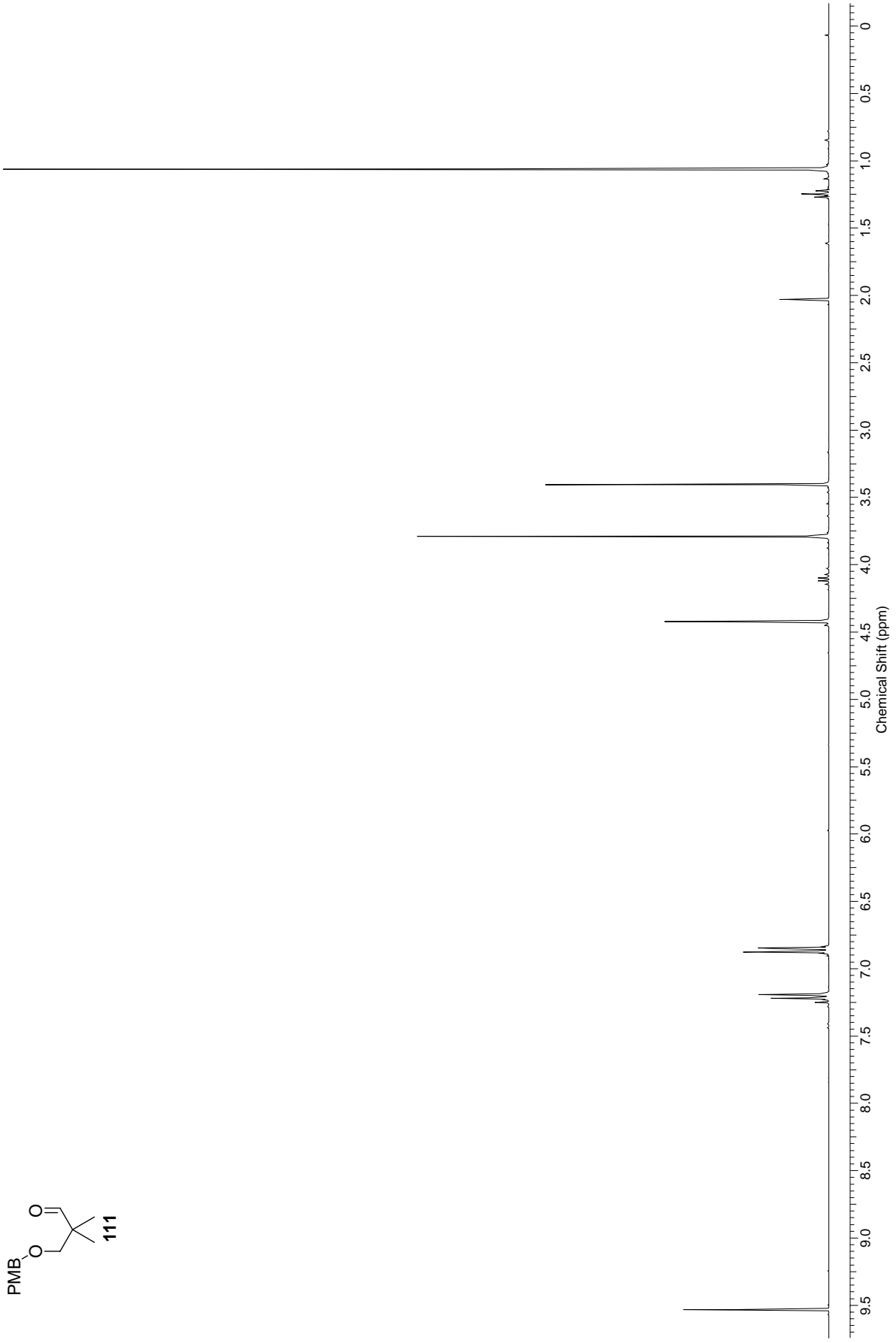
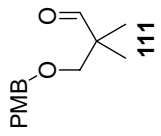




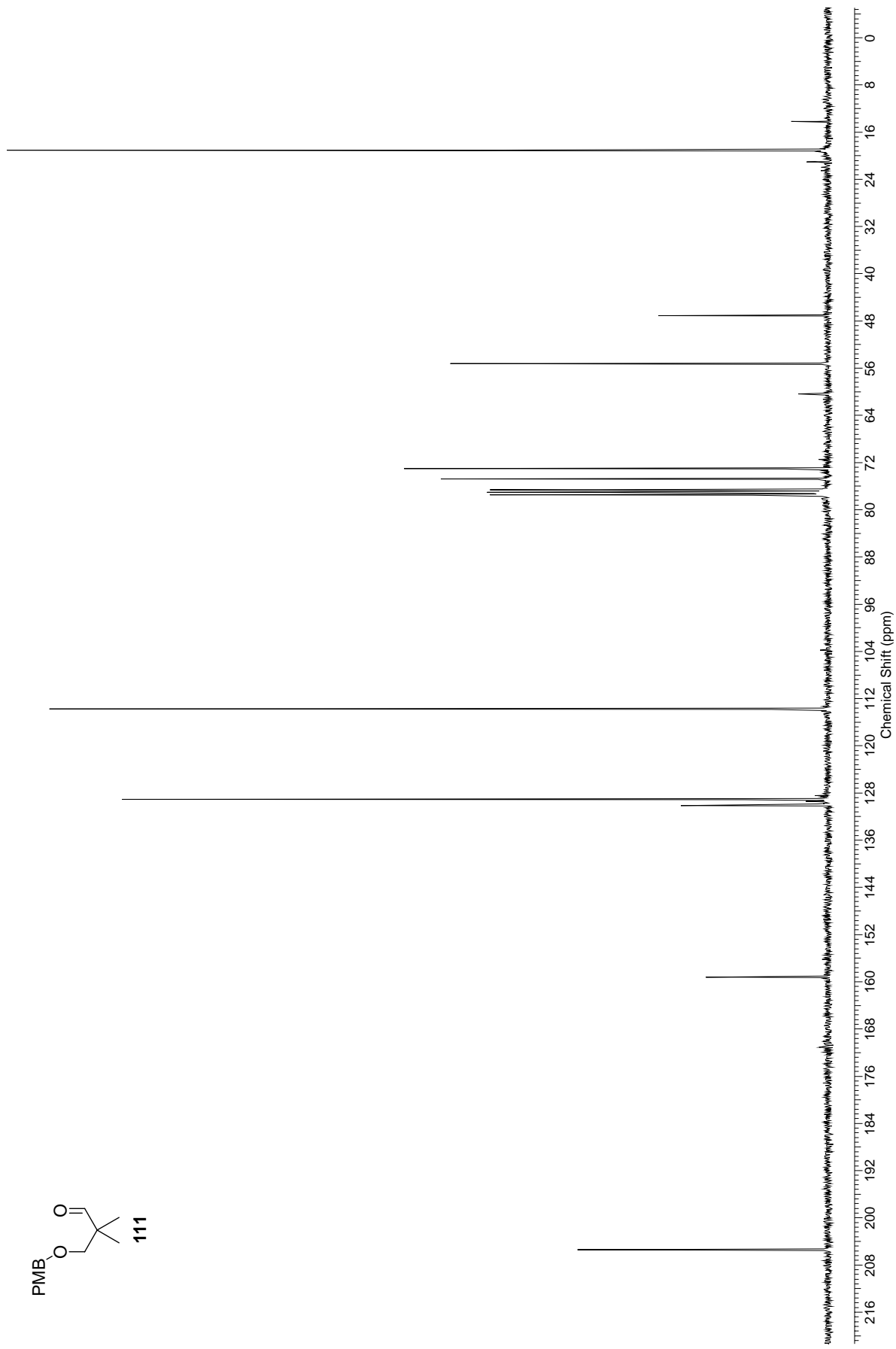
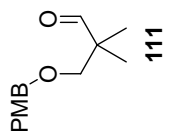


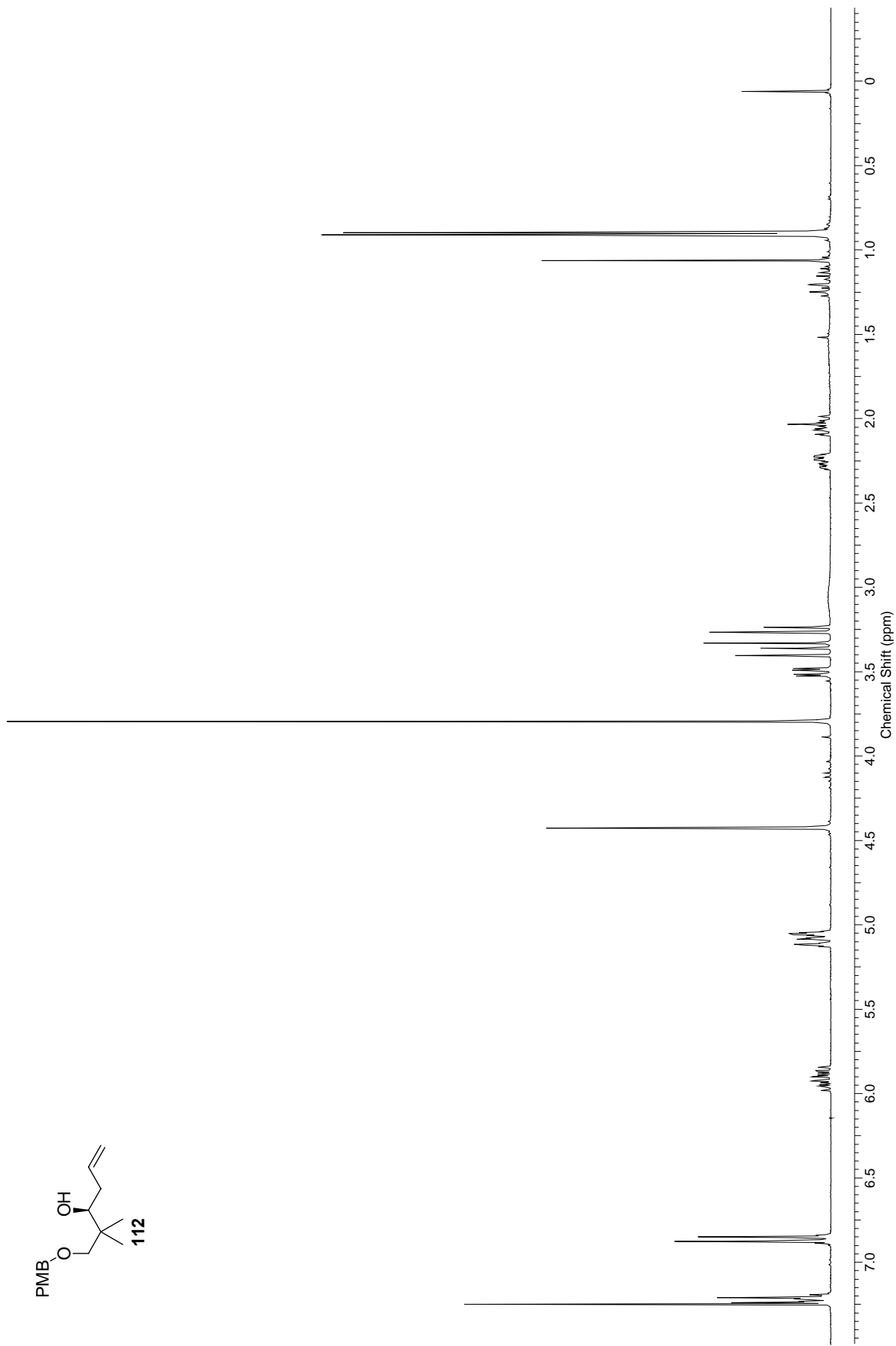
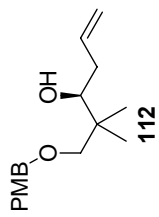


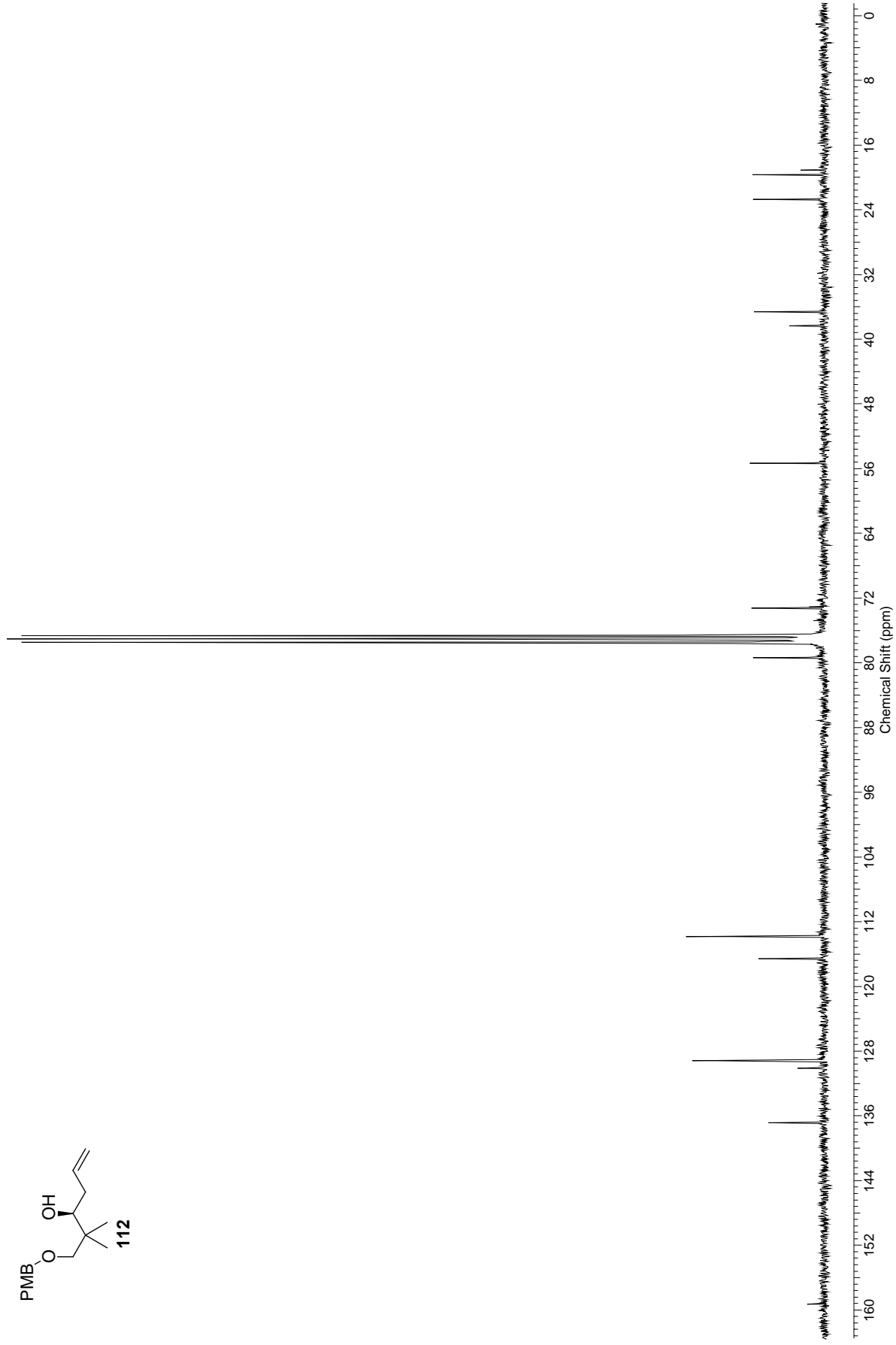
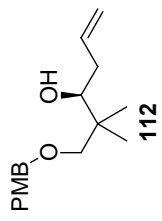


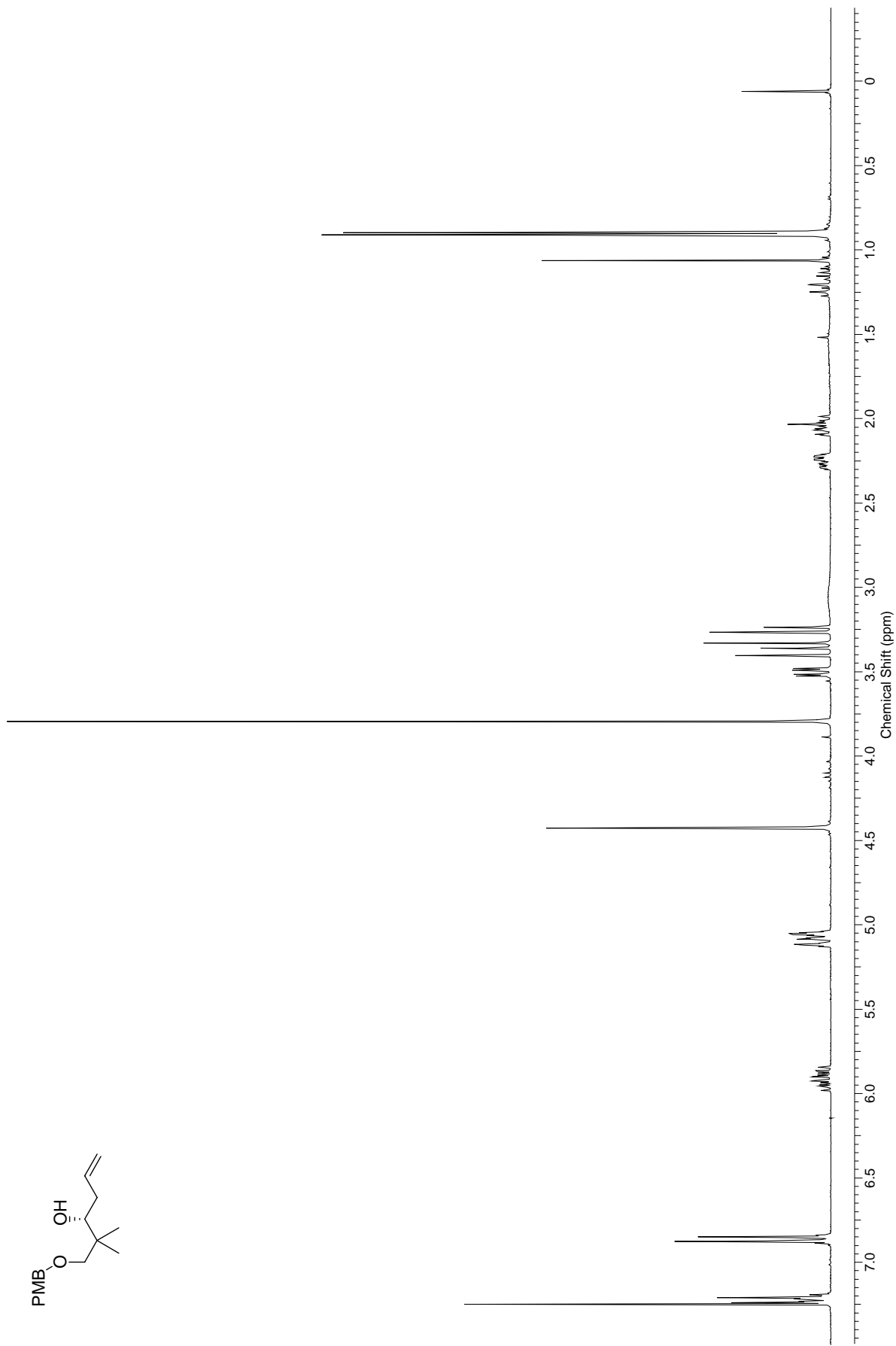
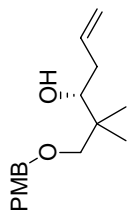


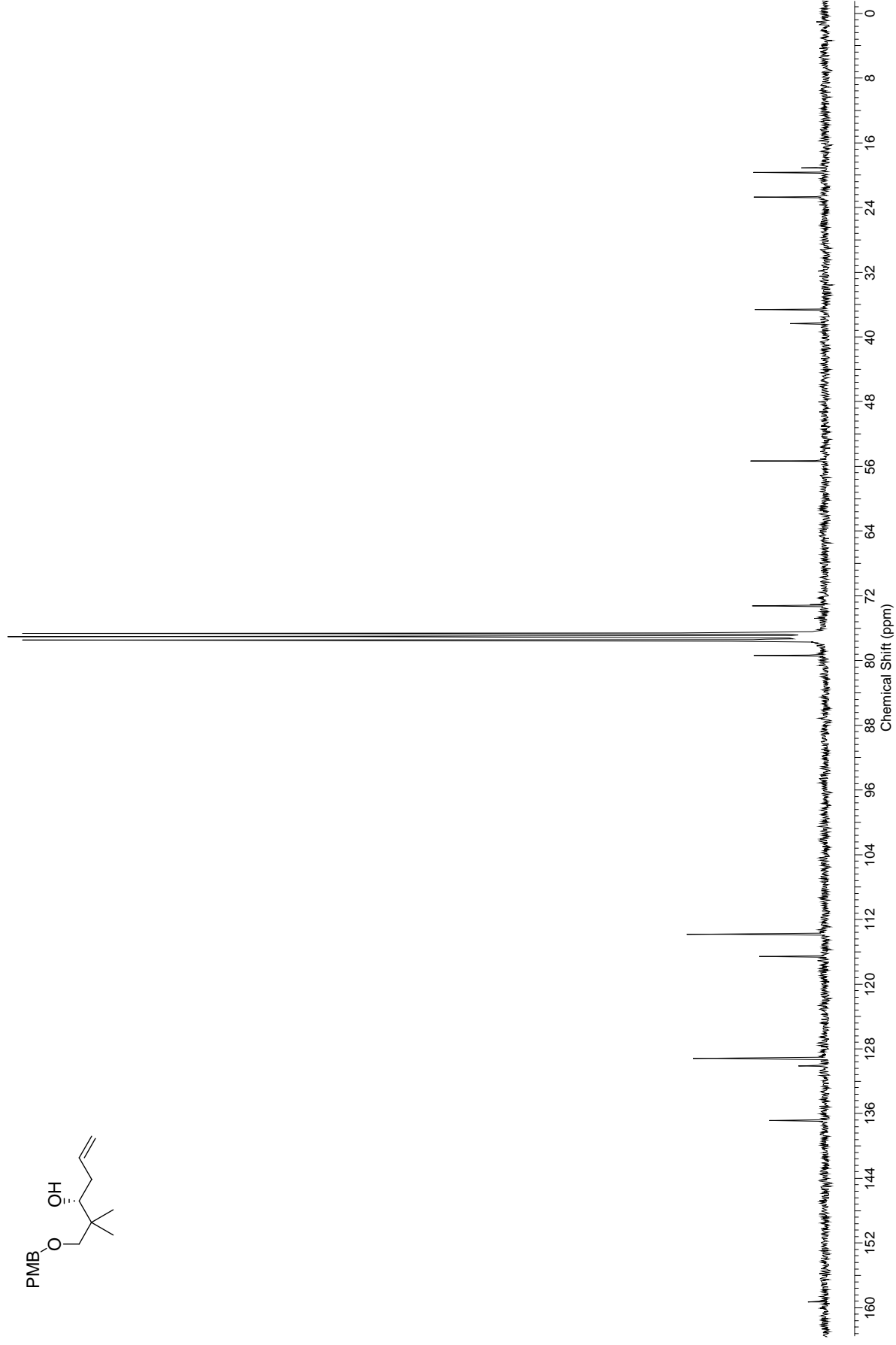
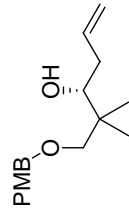




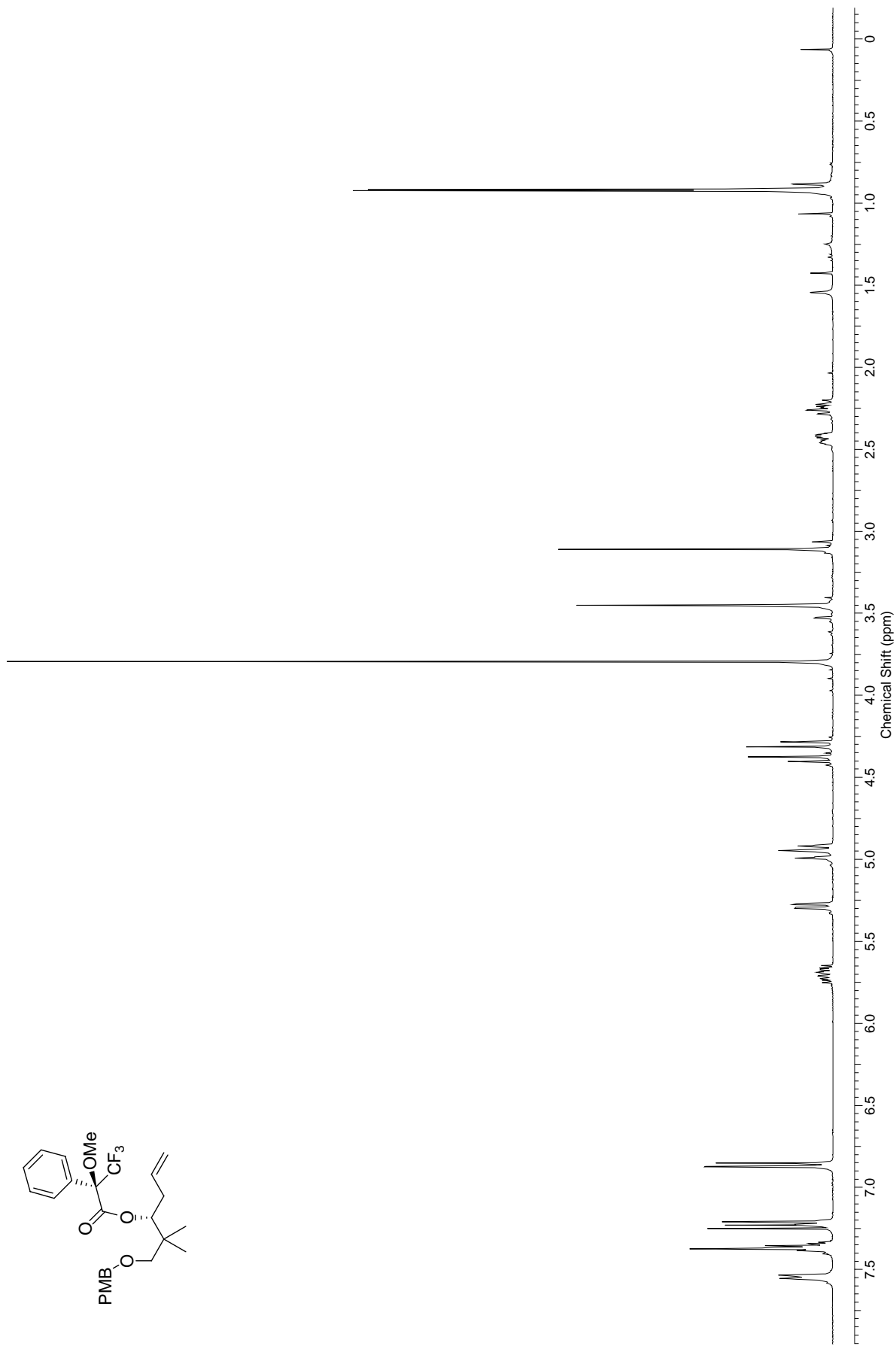
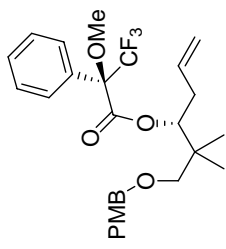


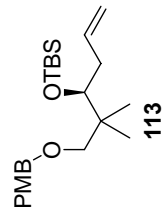




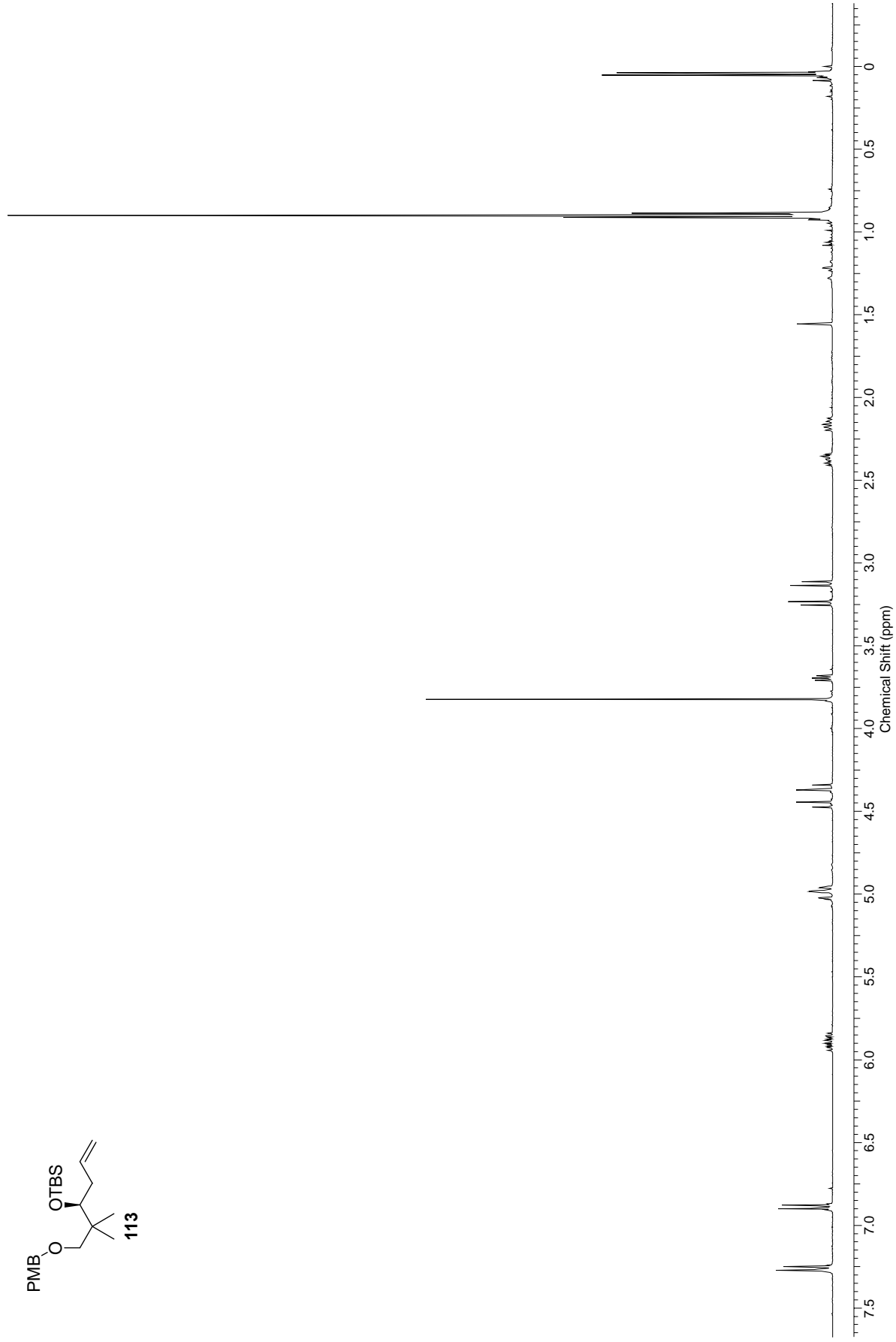








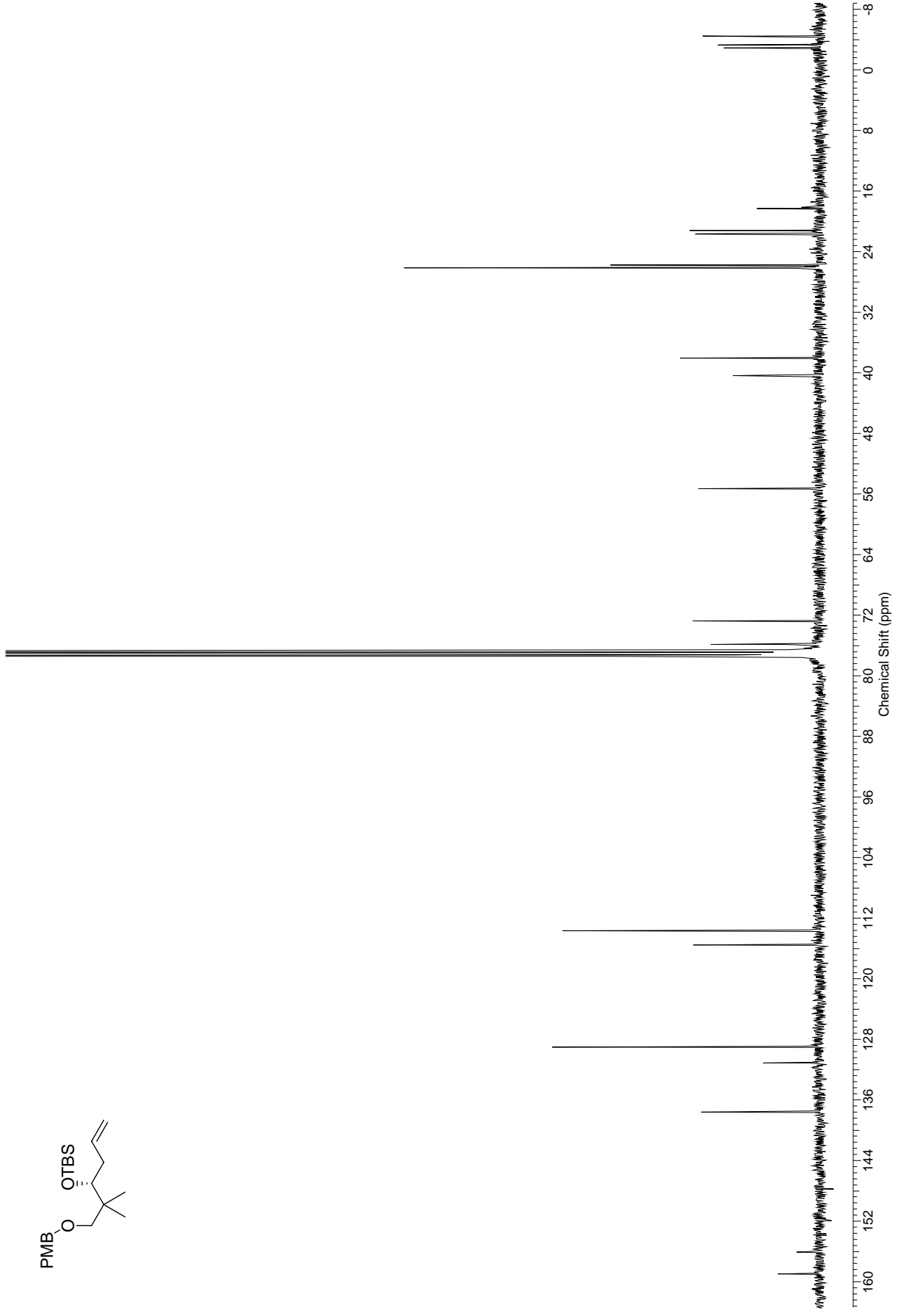
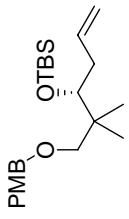
113

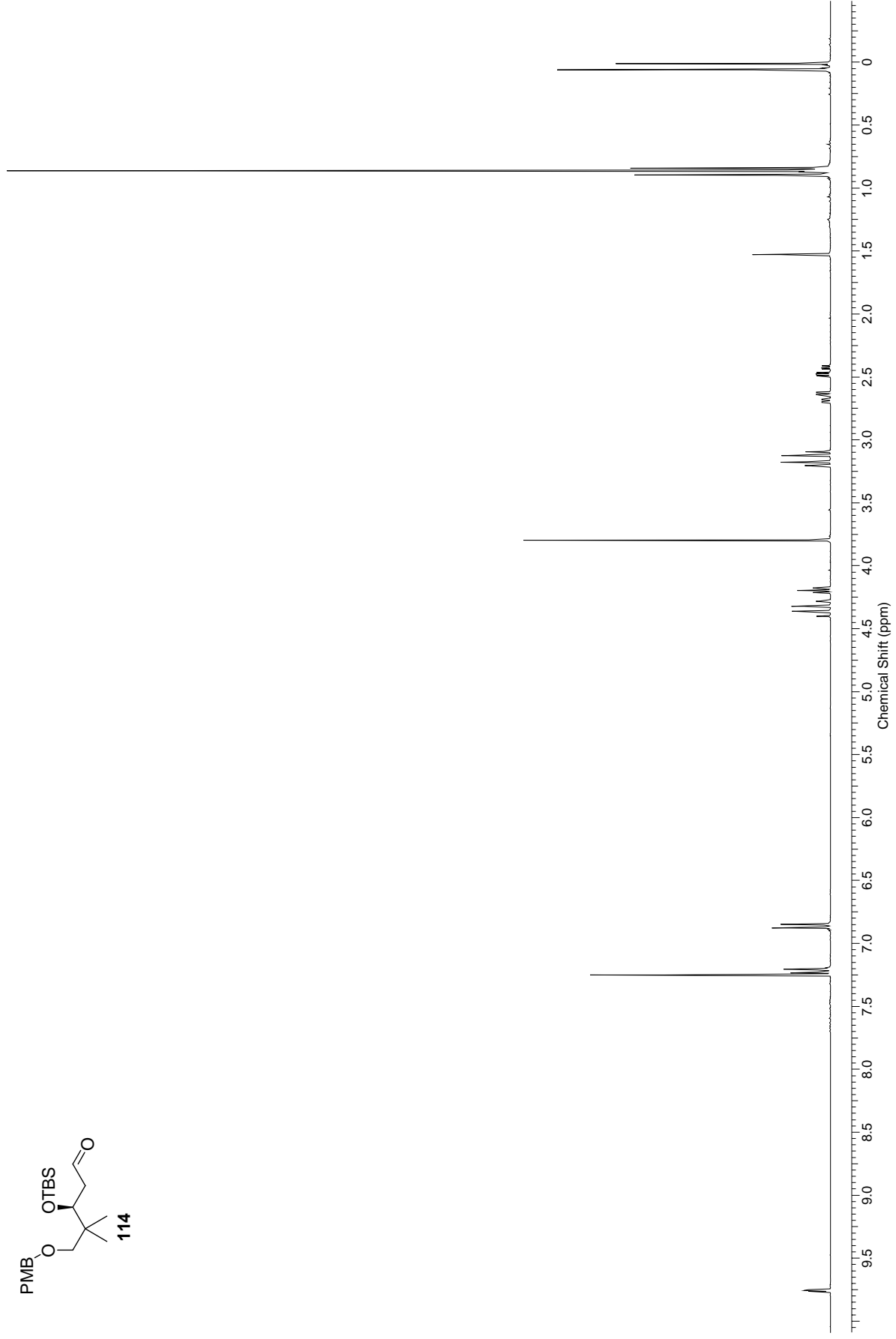
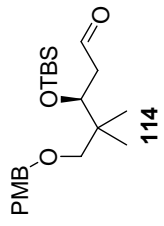


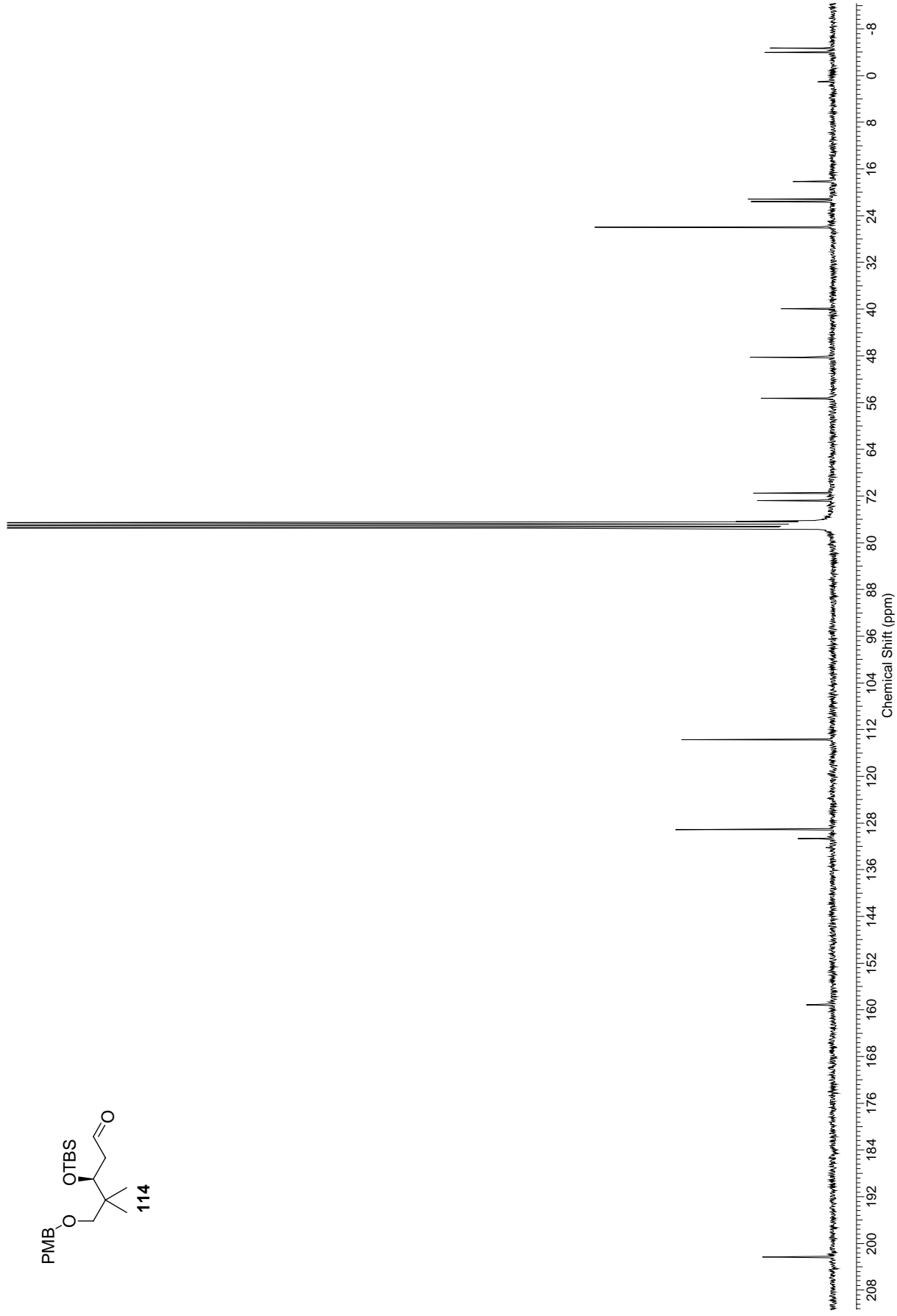
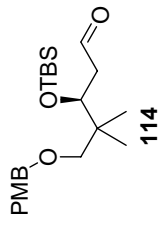


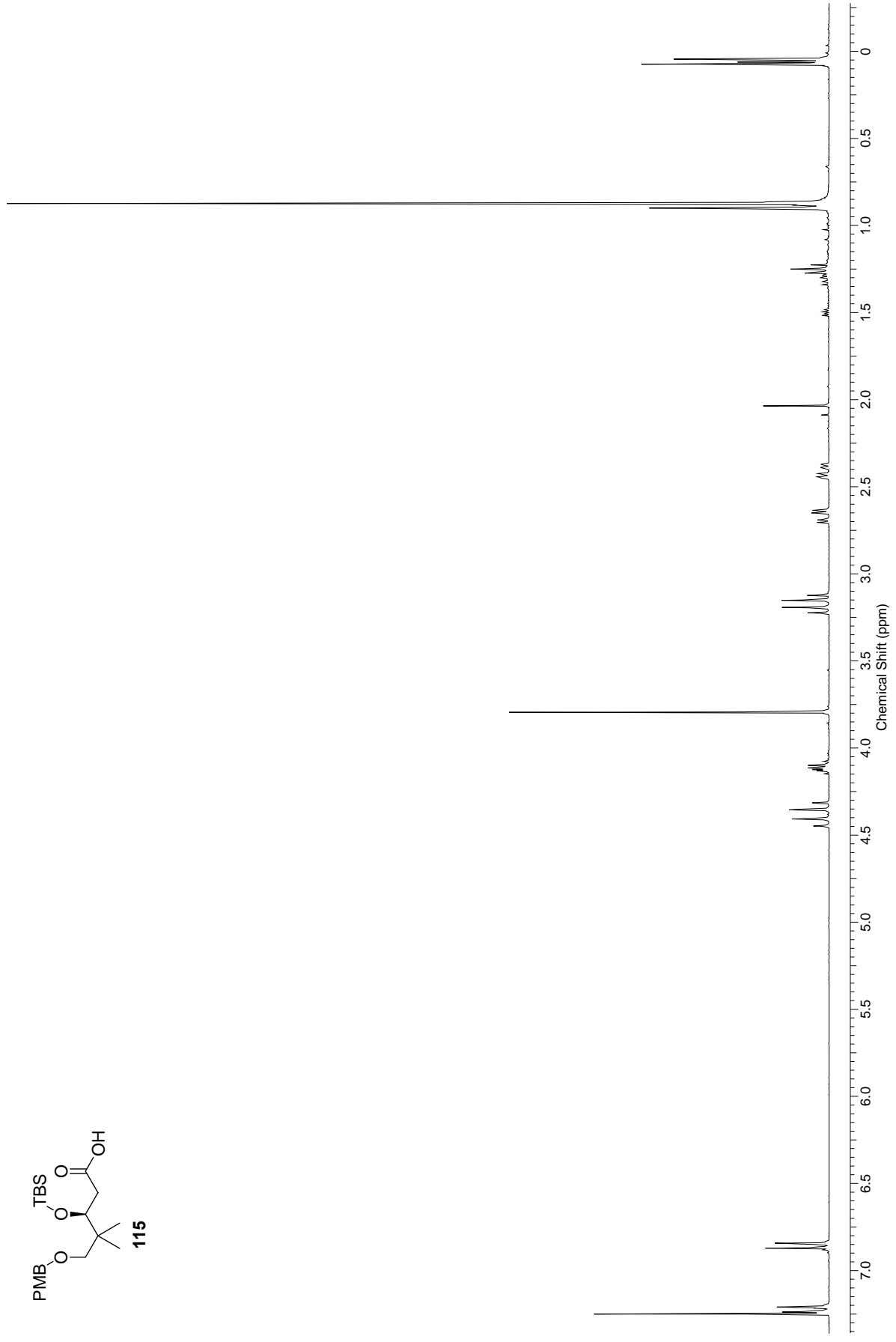
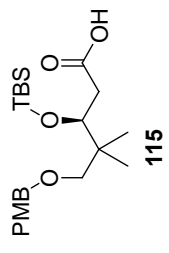


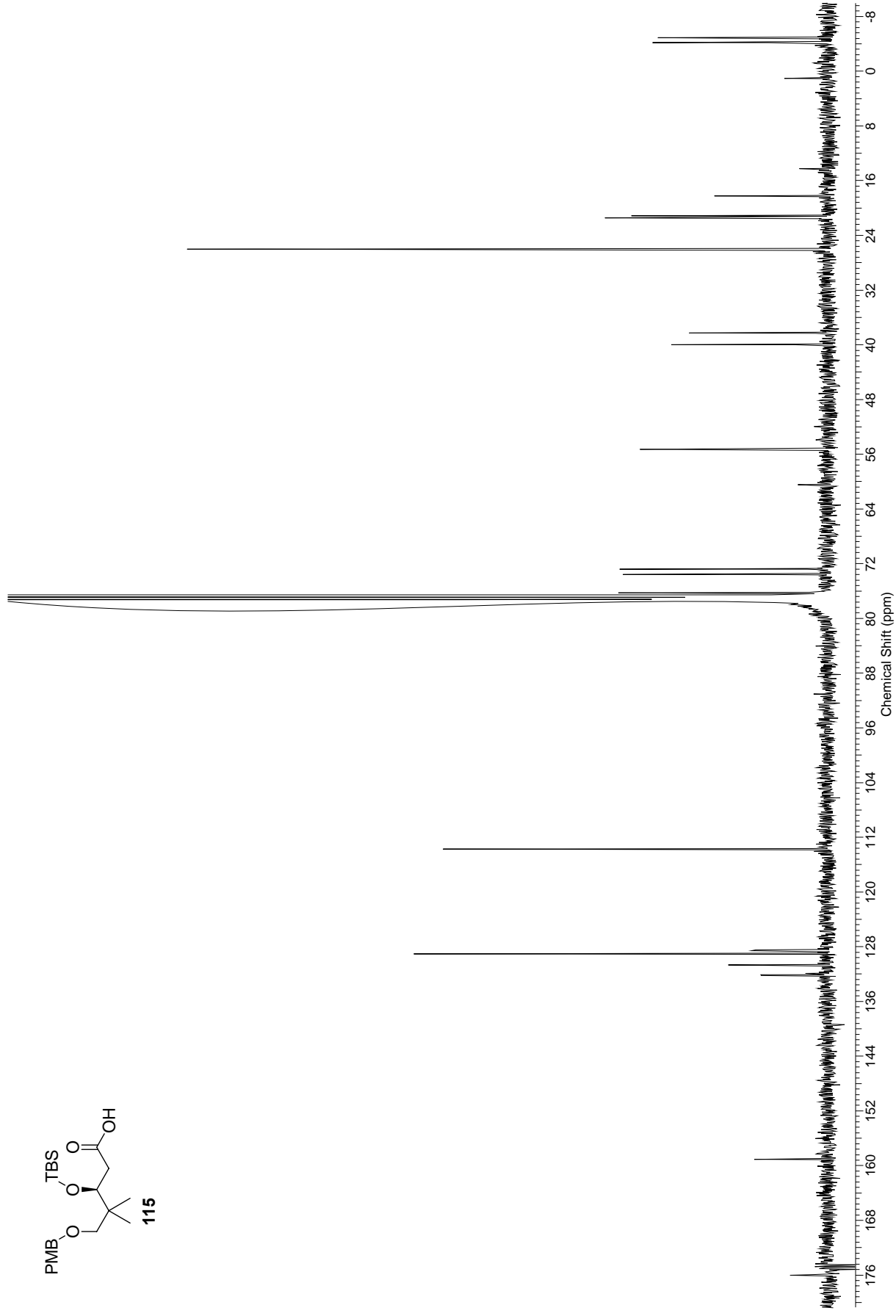
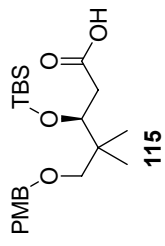


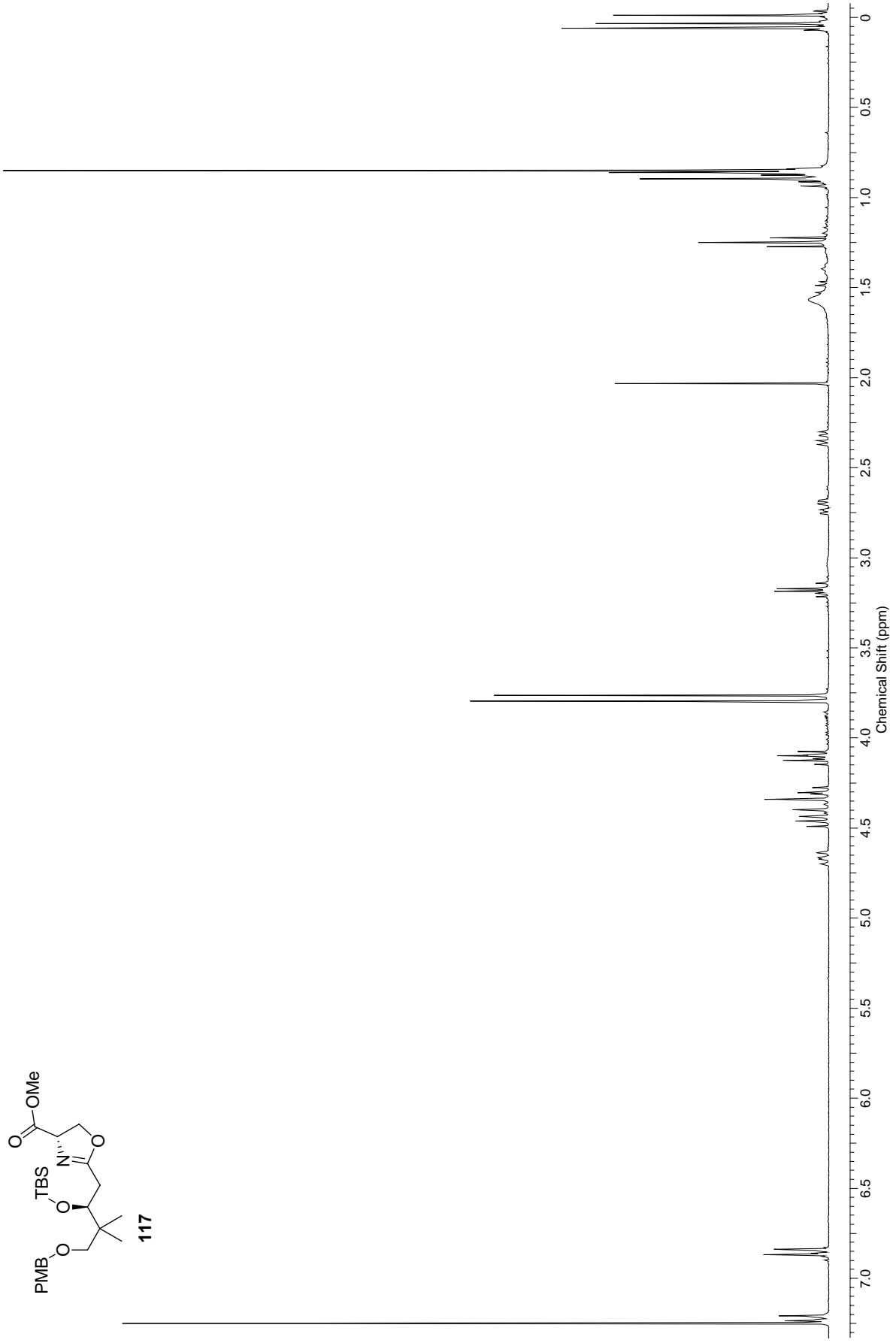
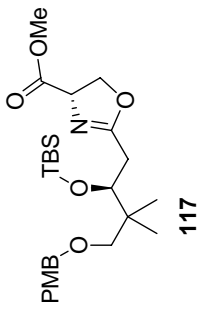




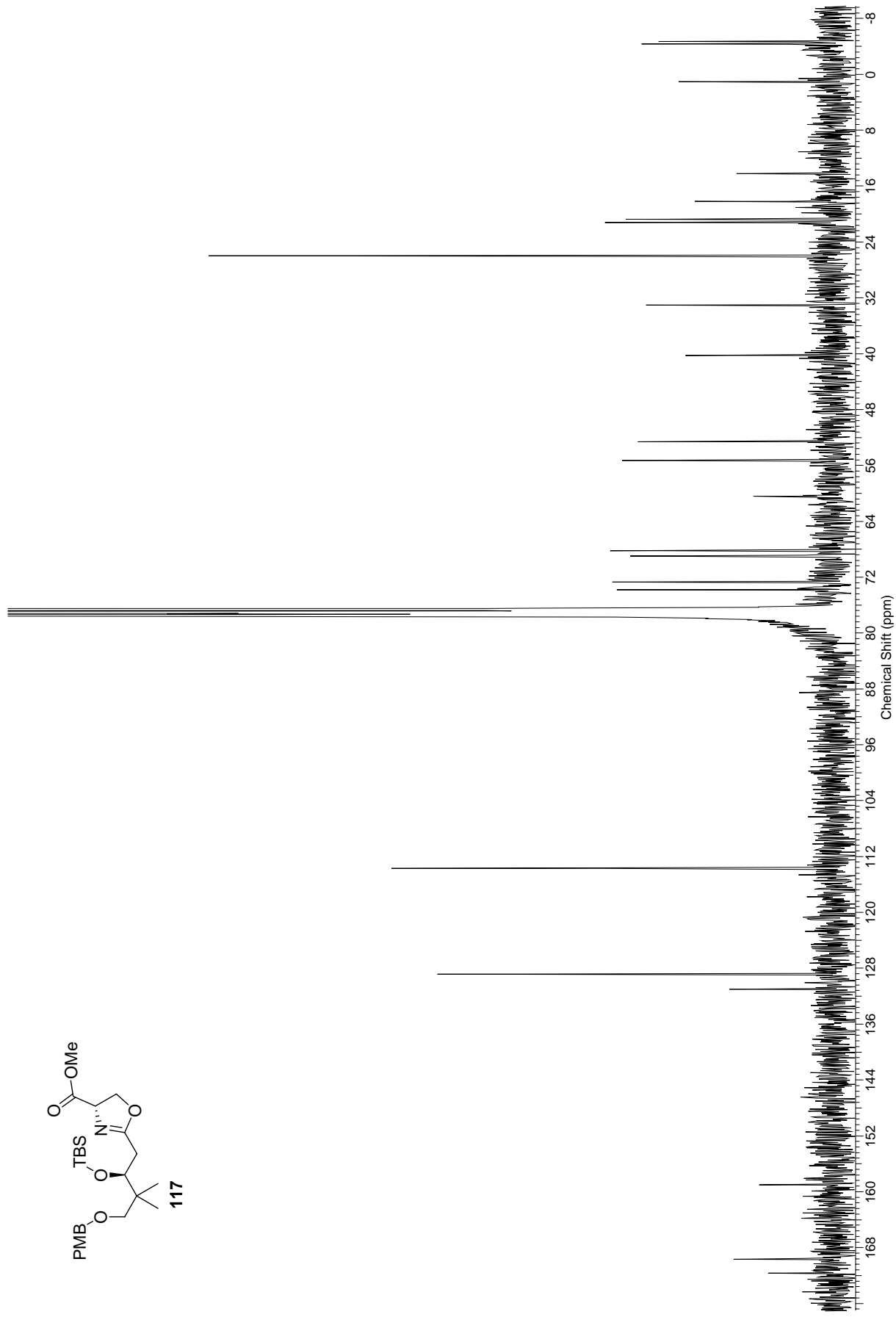
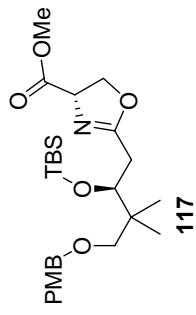


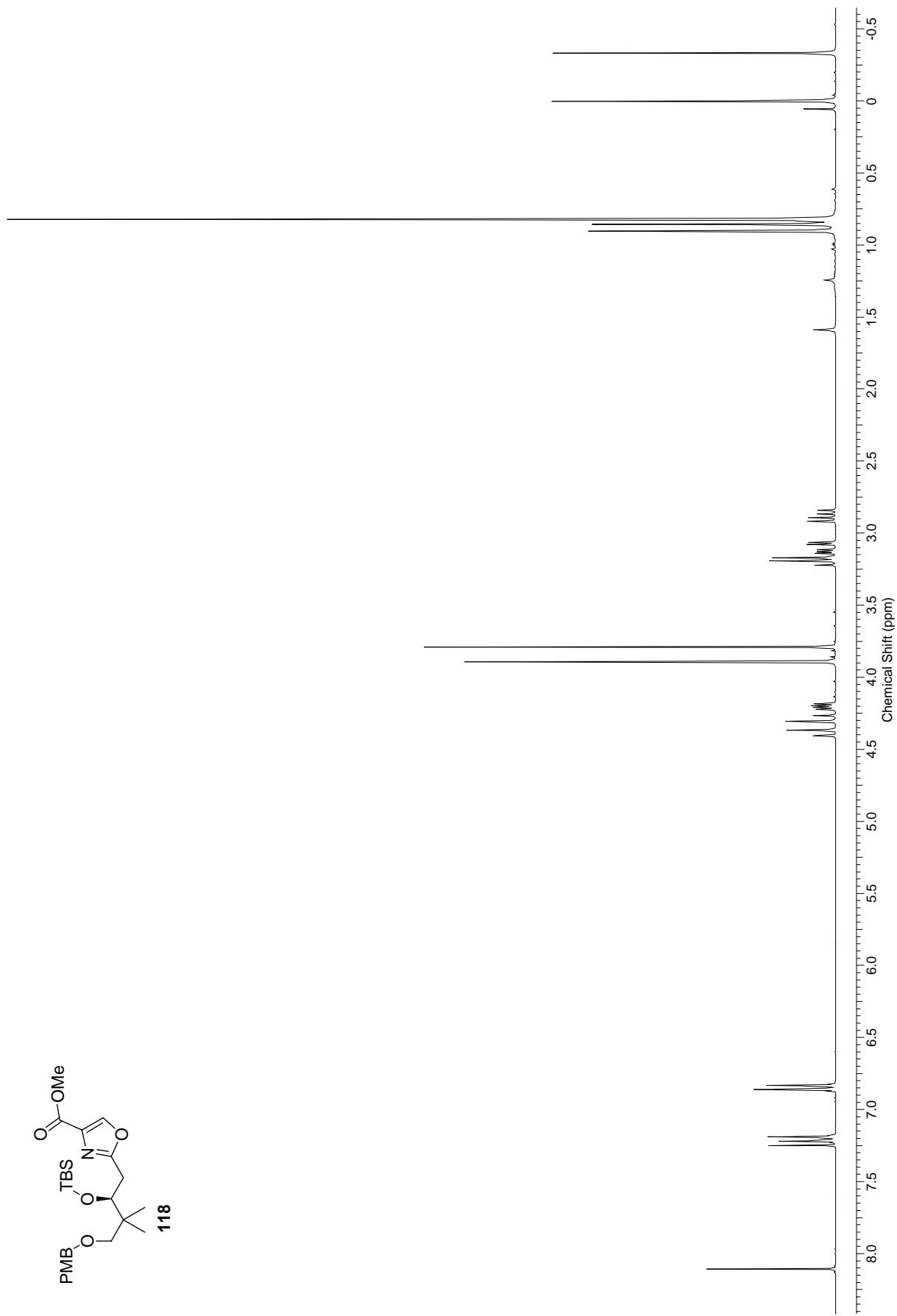
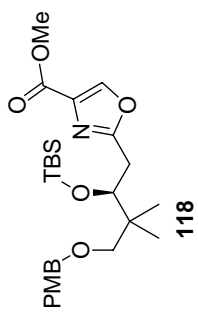


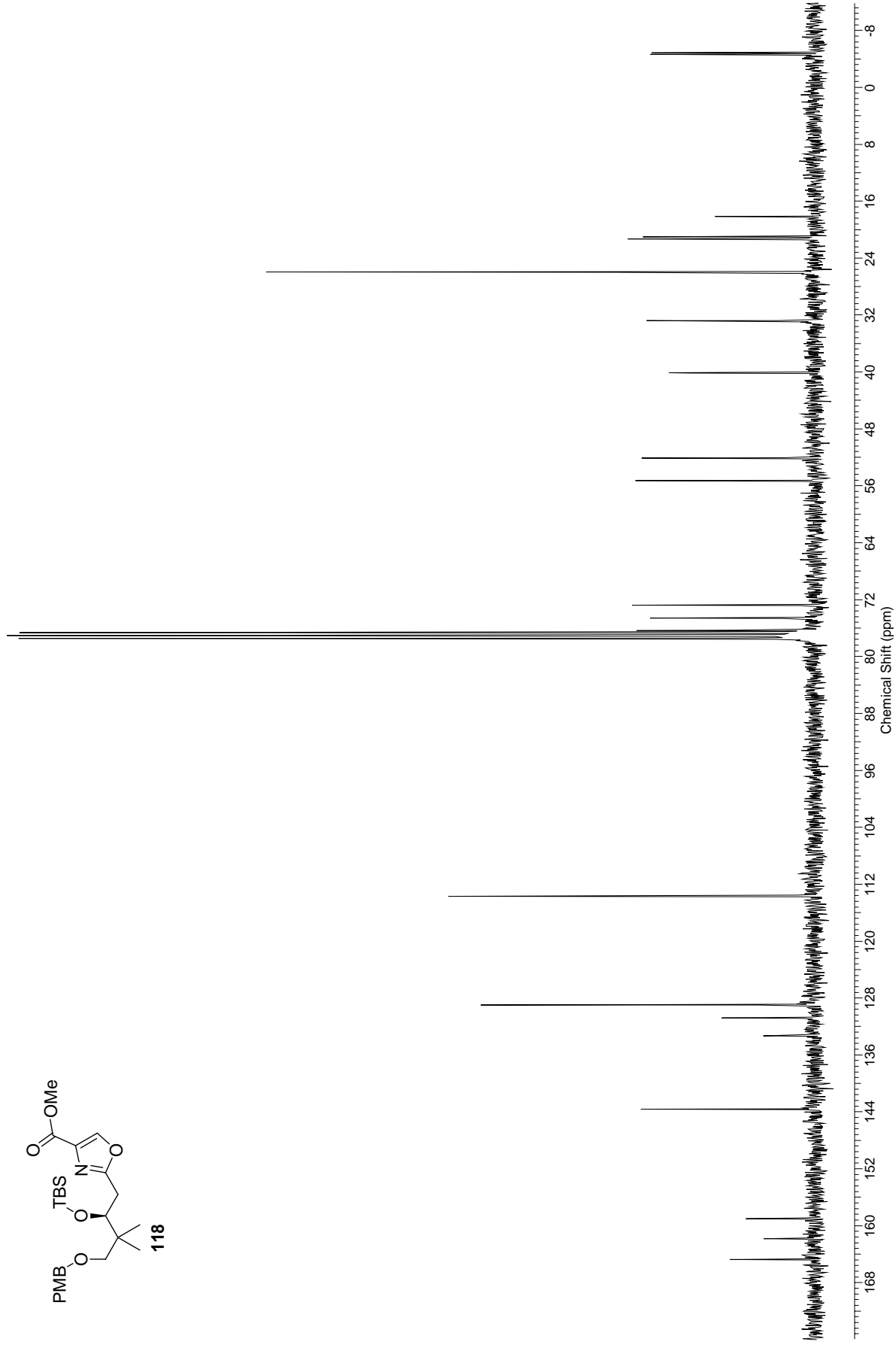
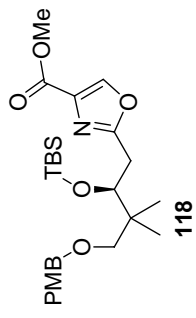


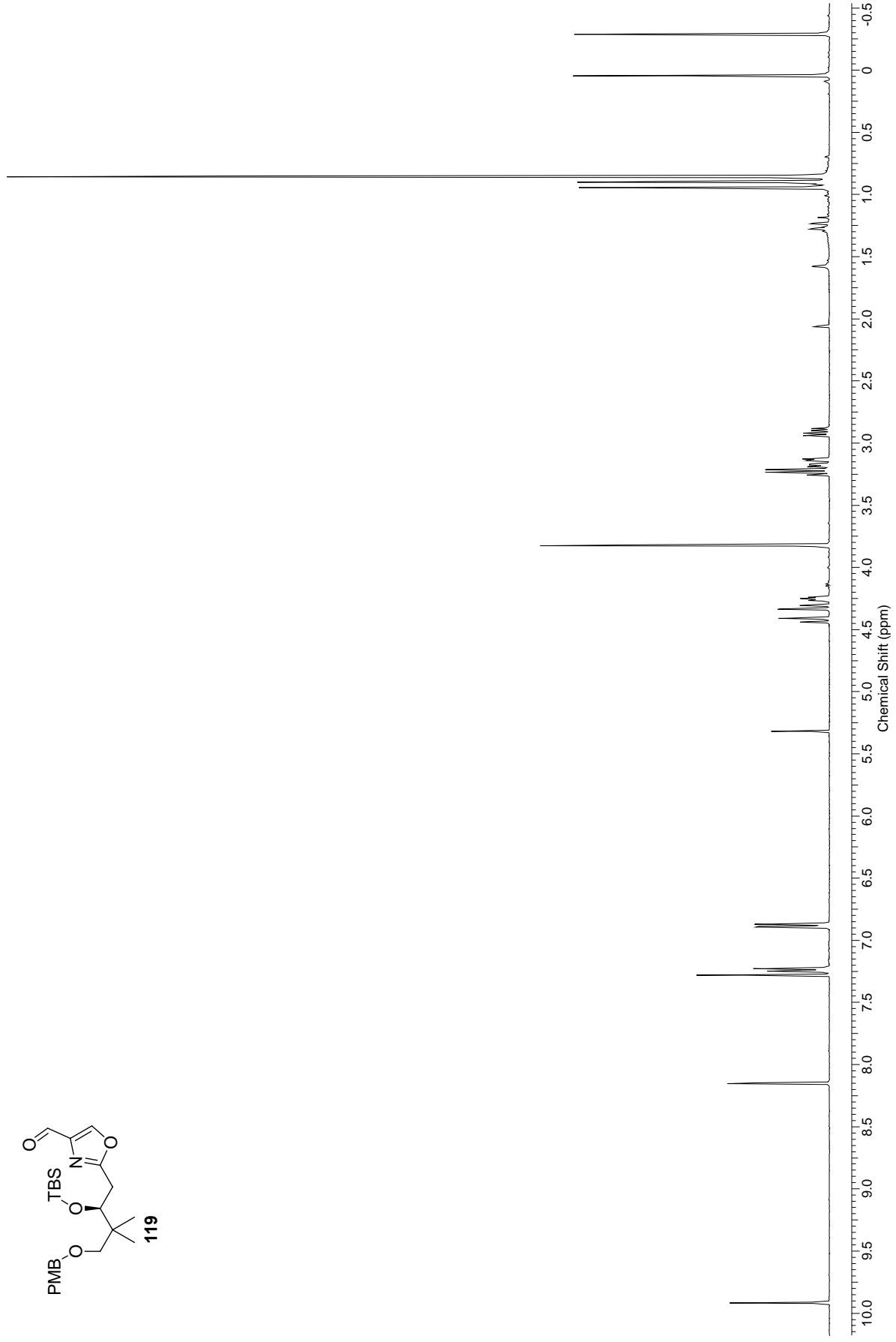
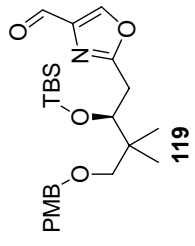


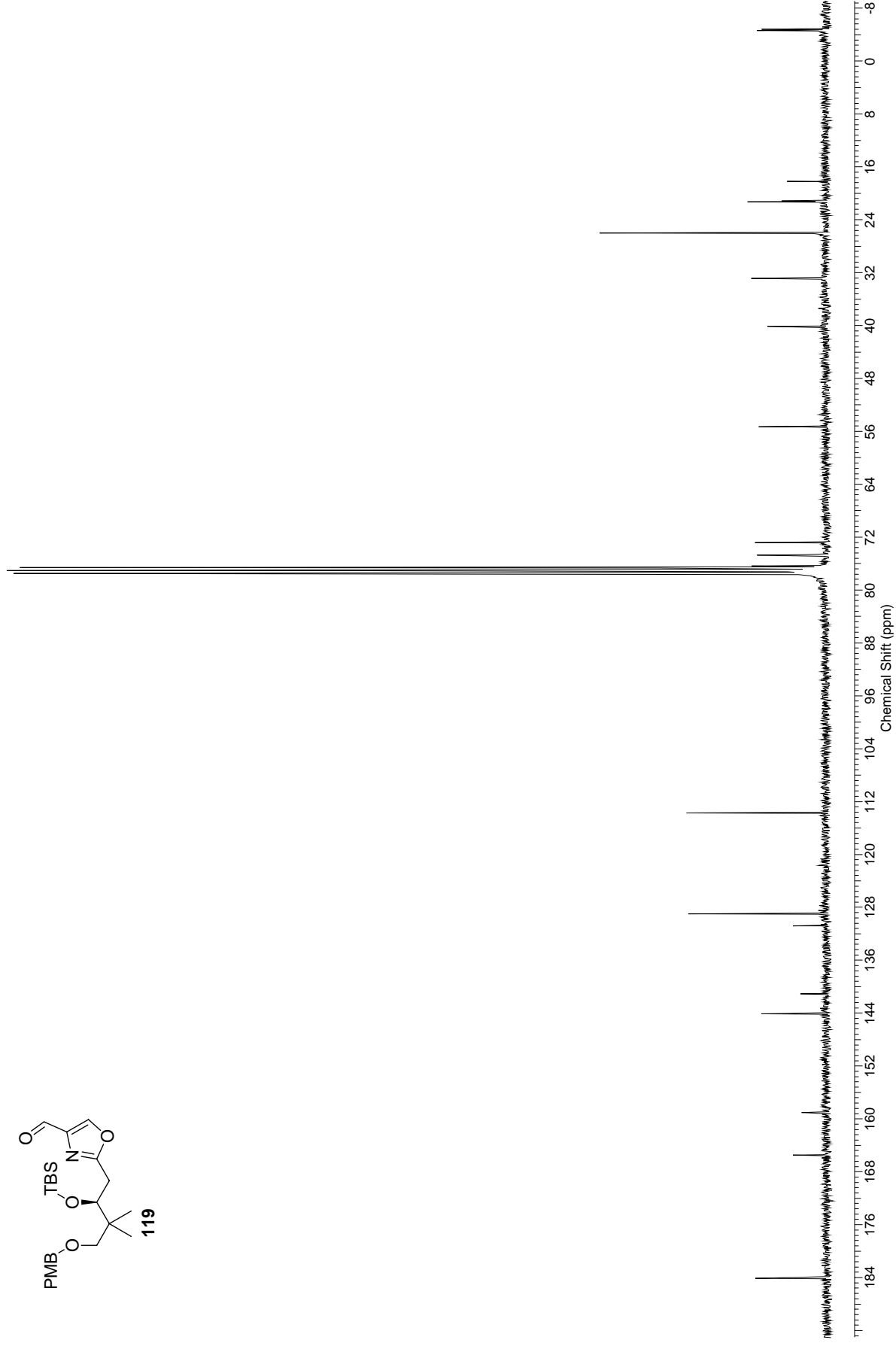
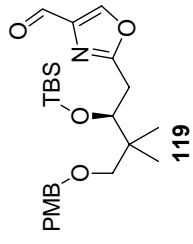


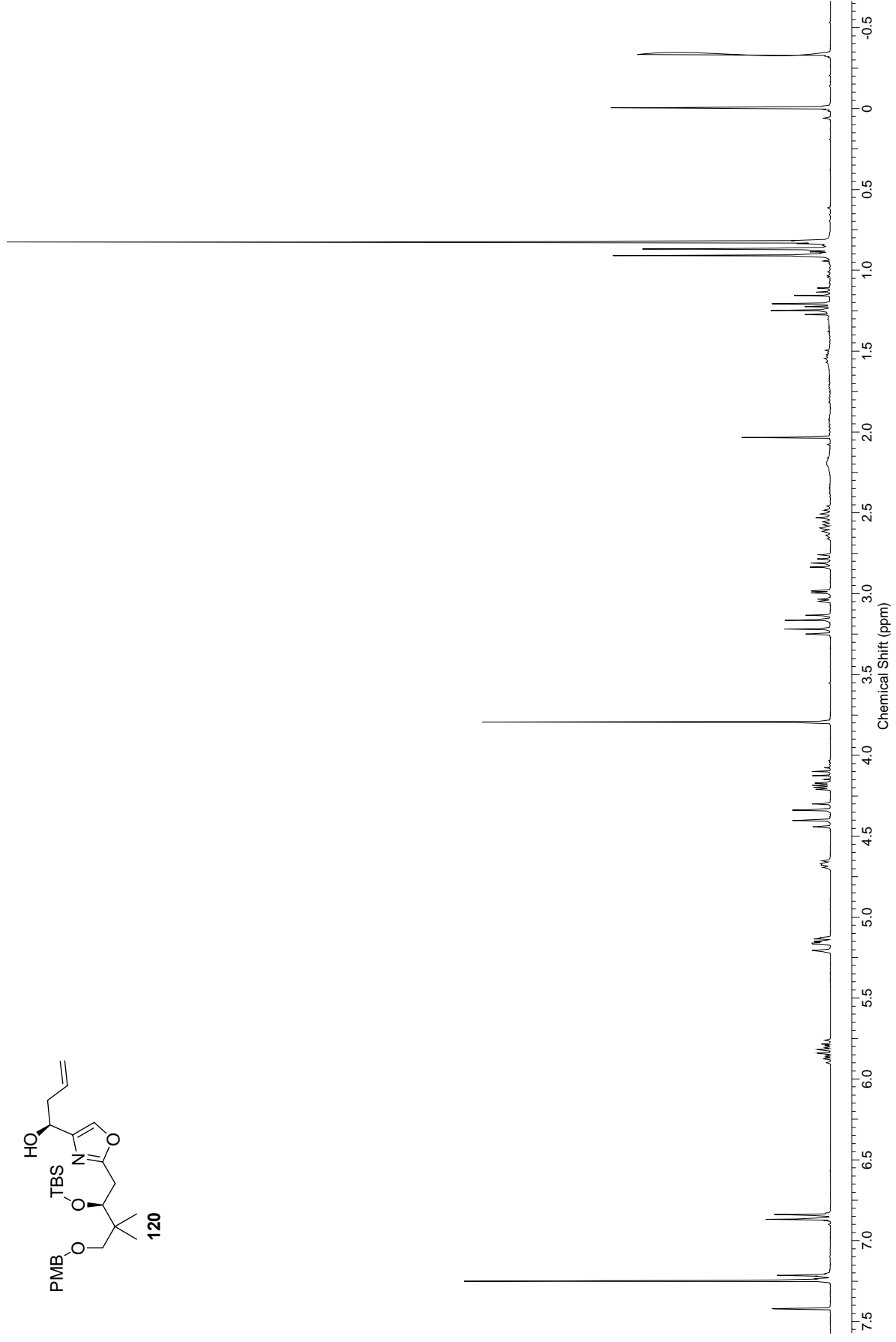
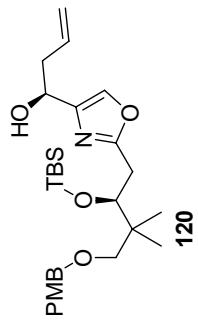


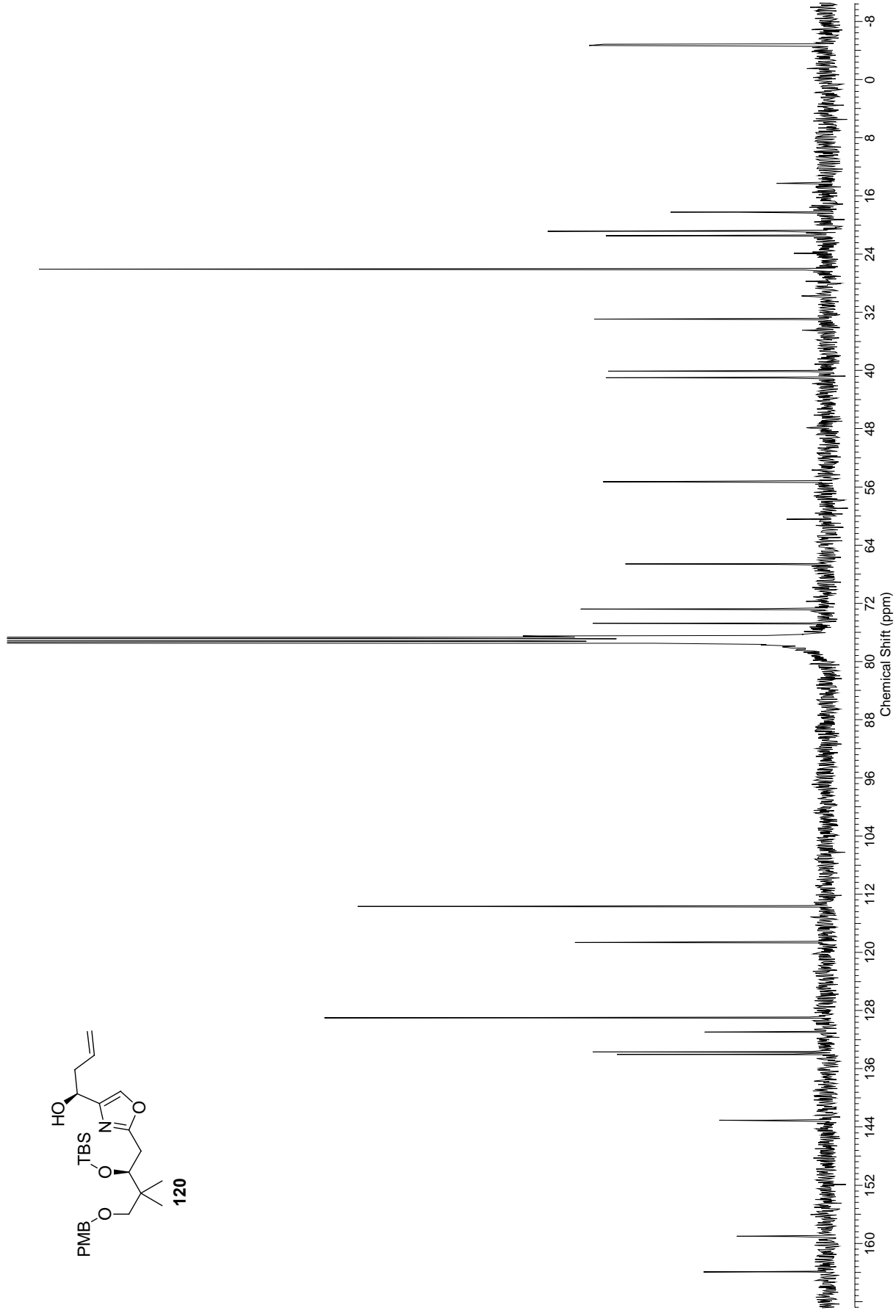
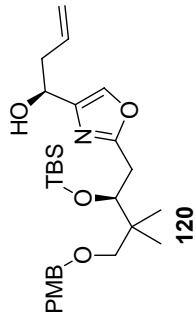


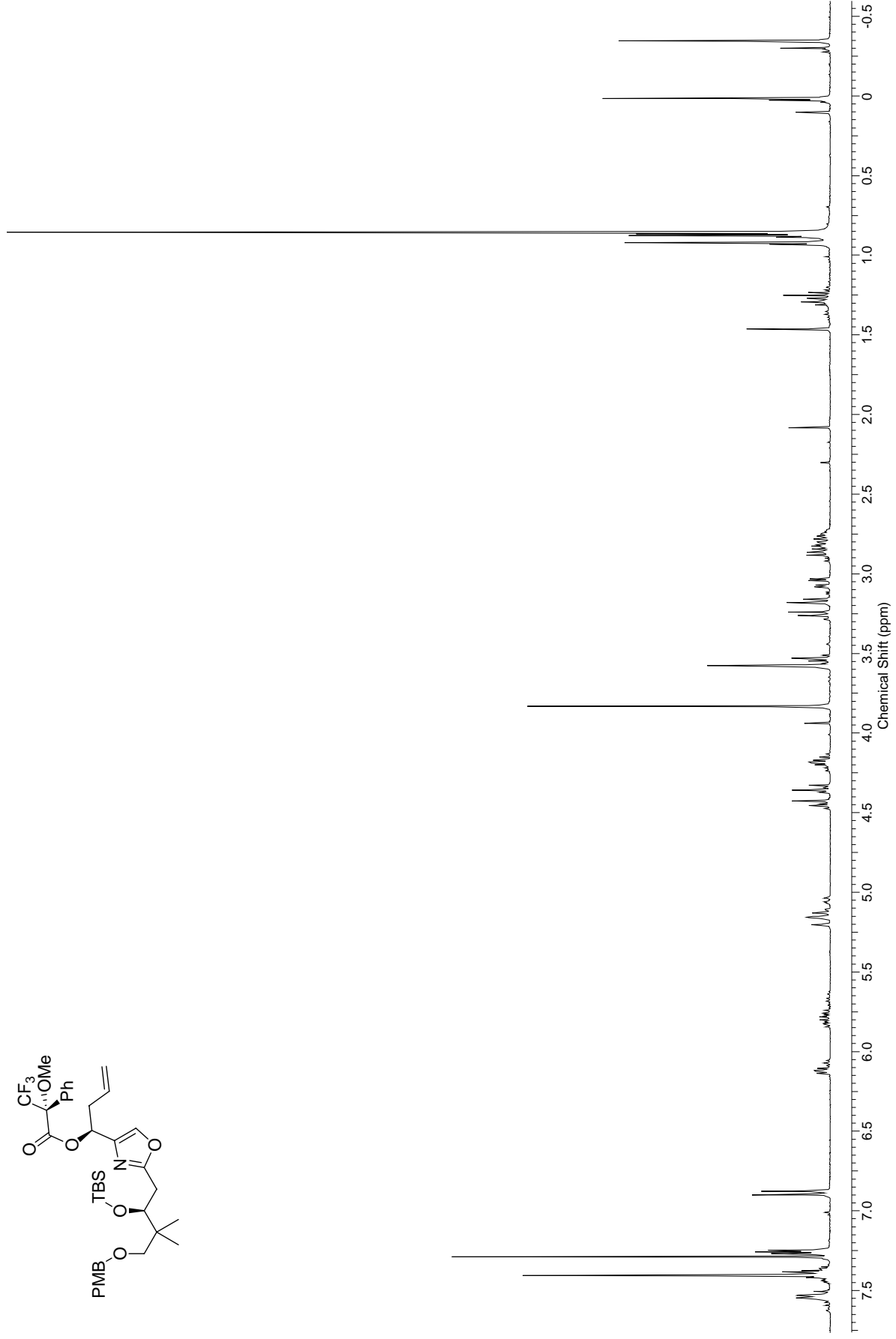
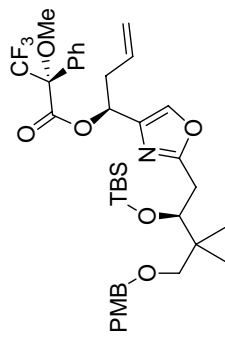




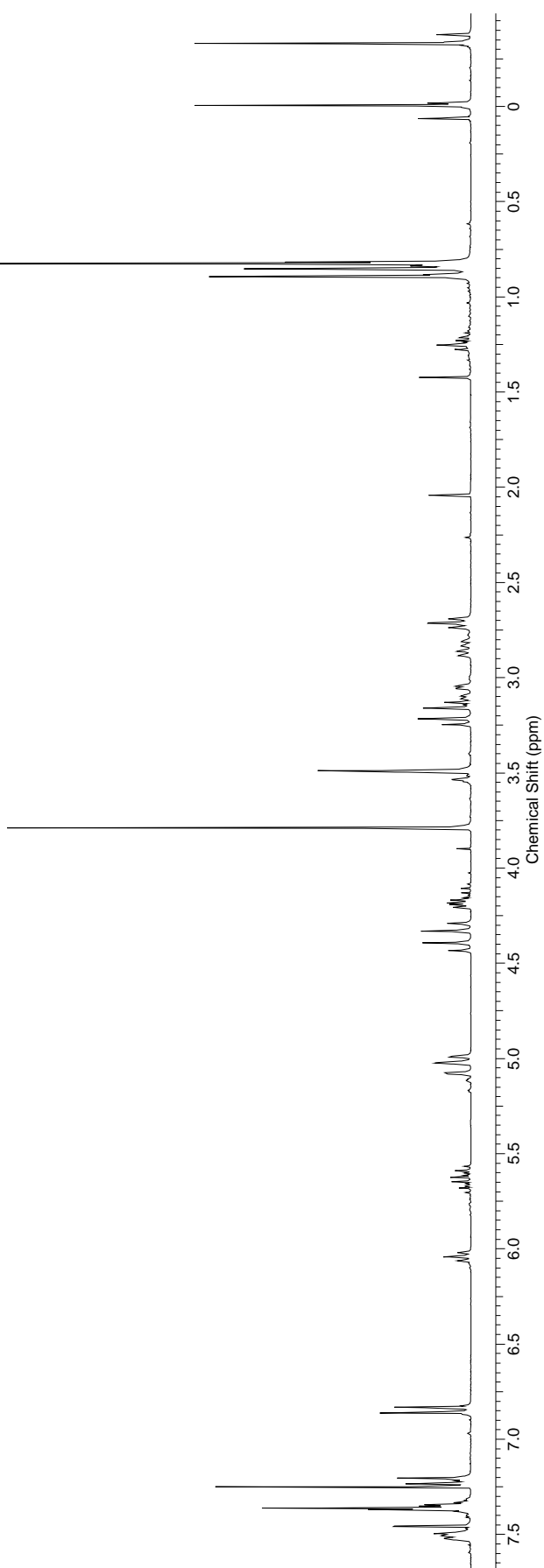
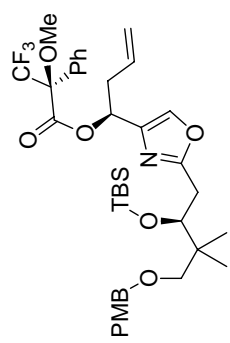


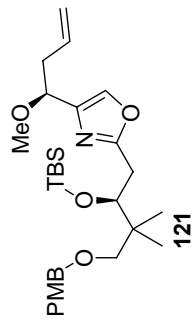




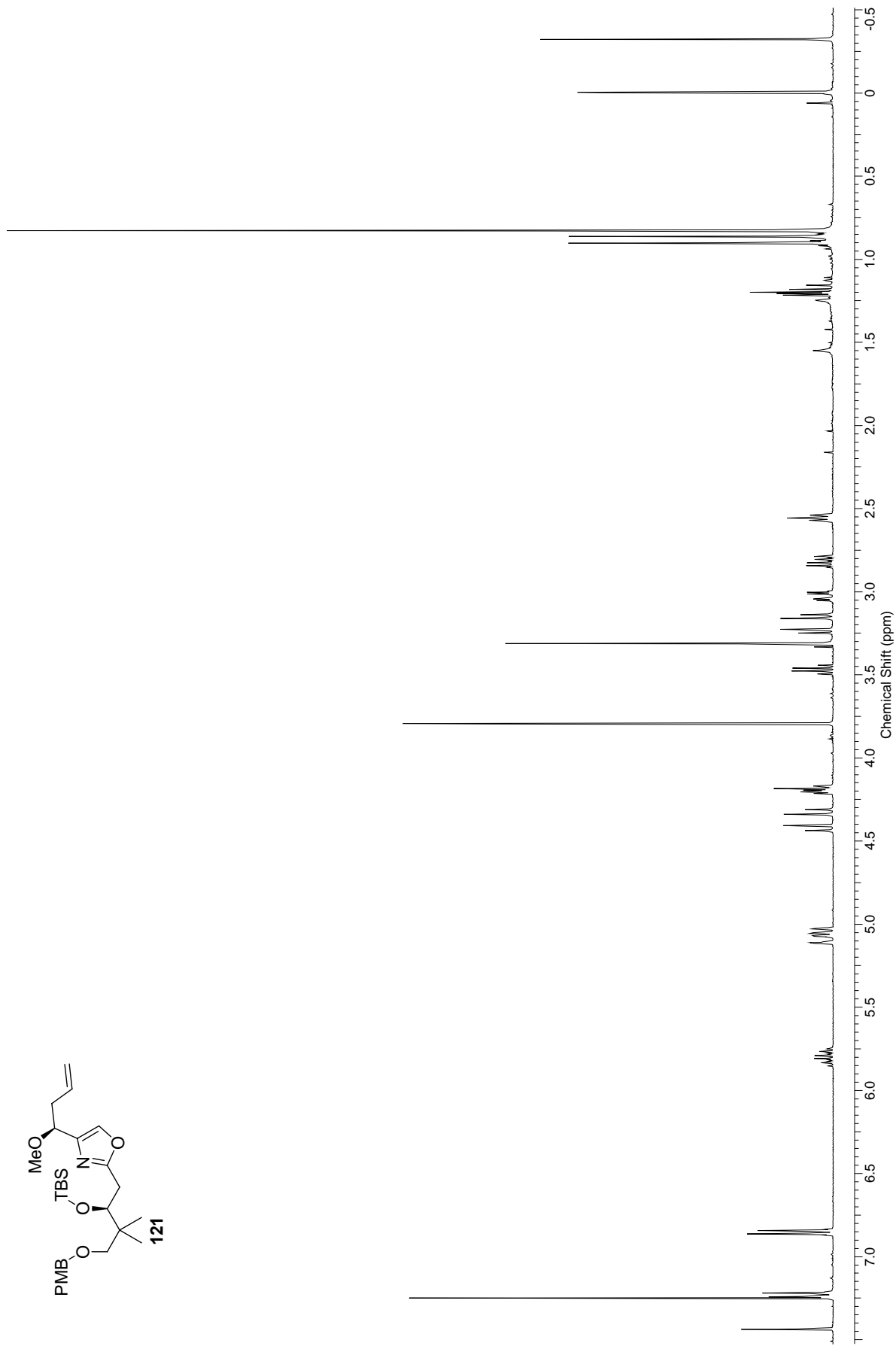


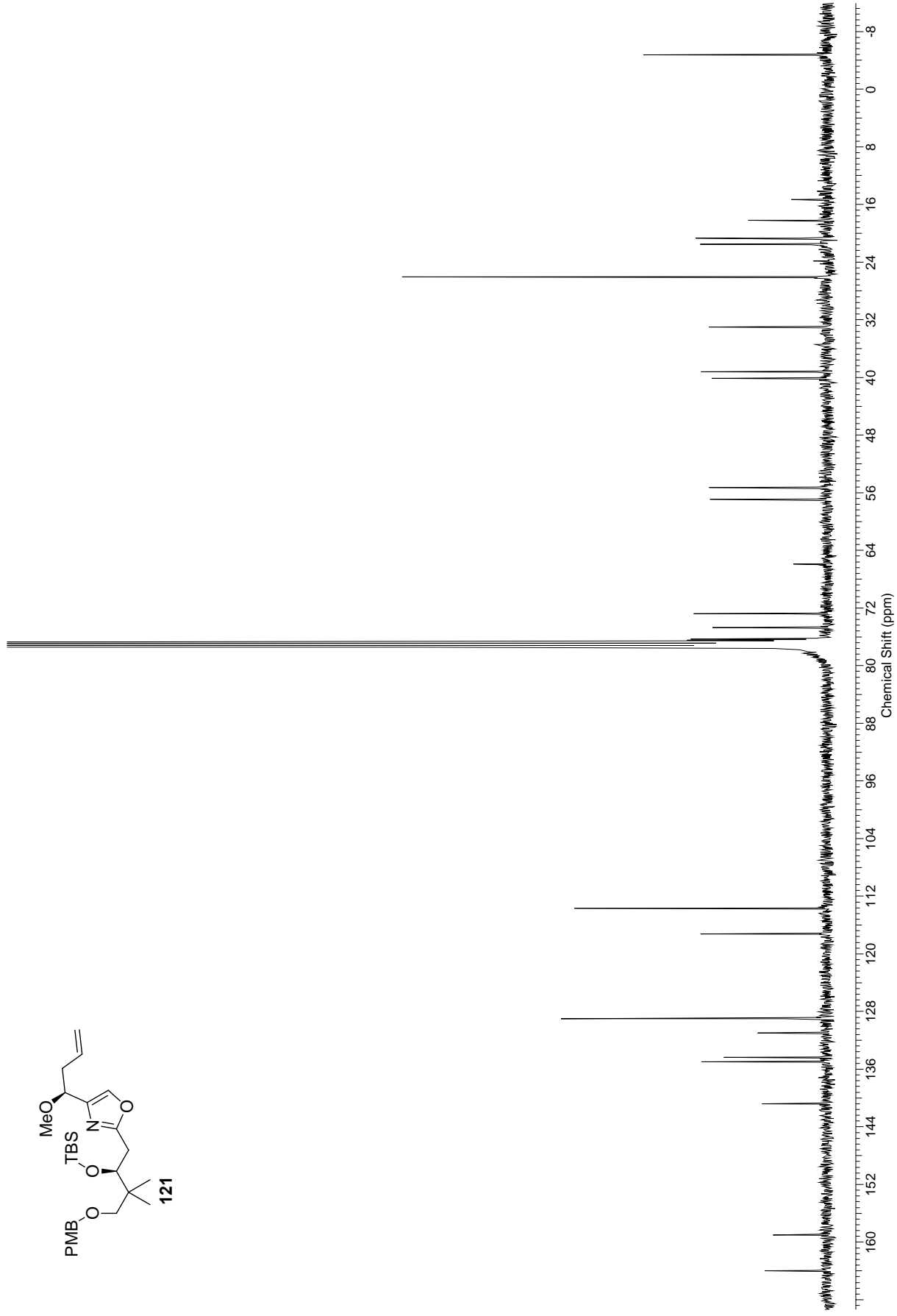
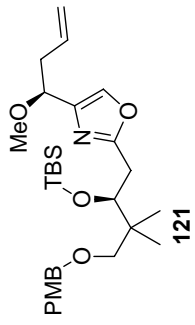


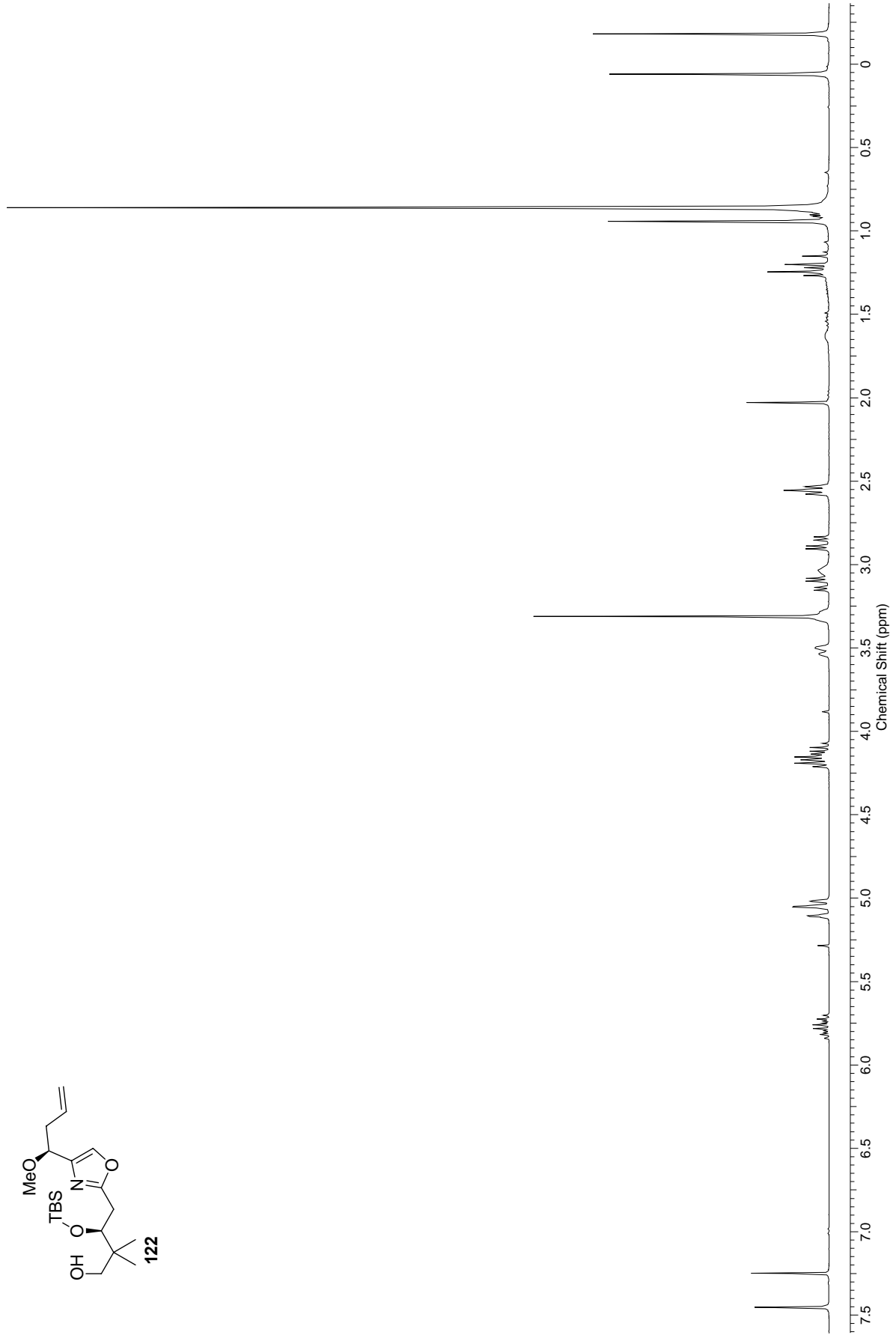
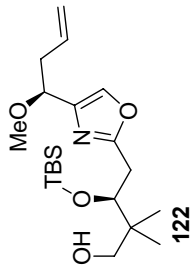


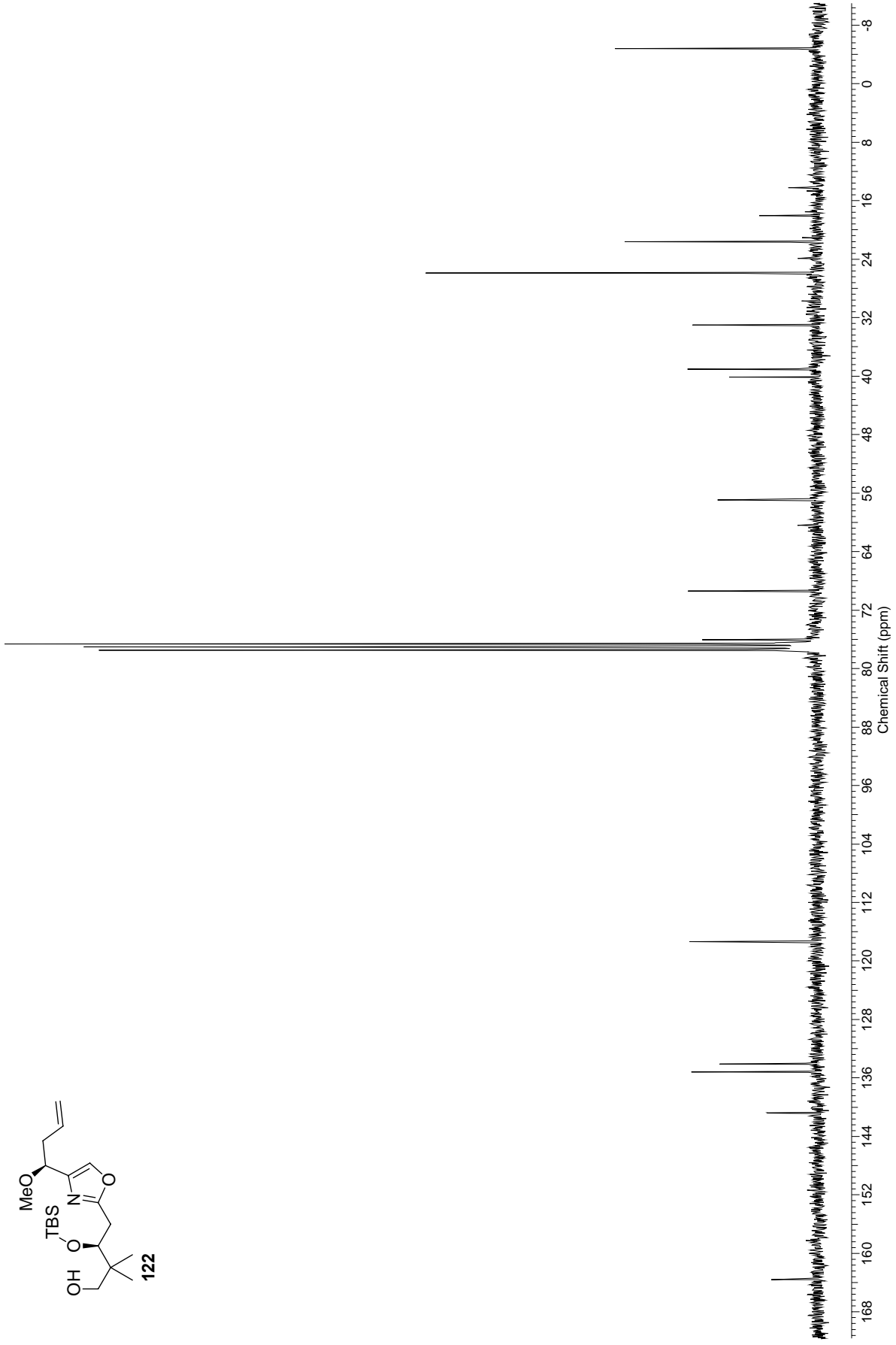
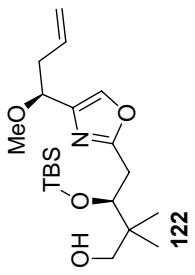


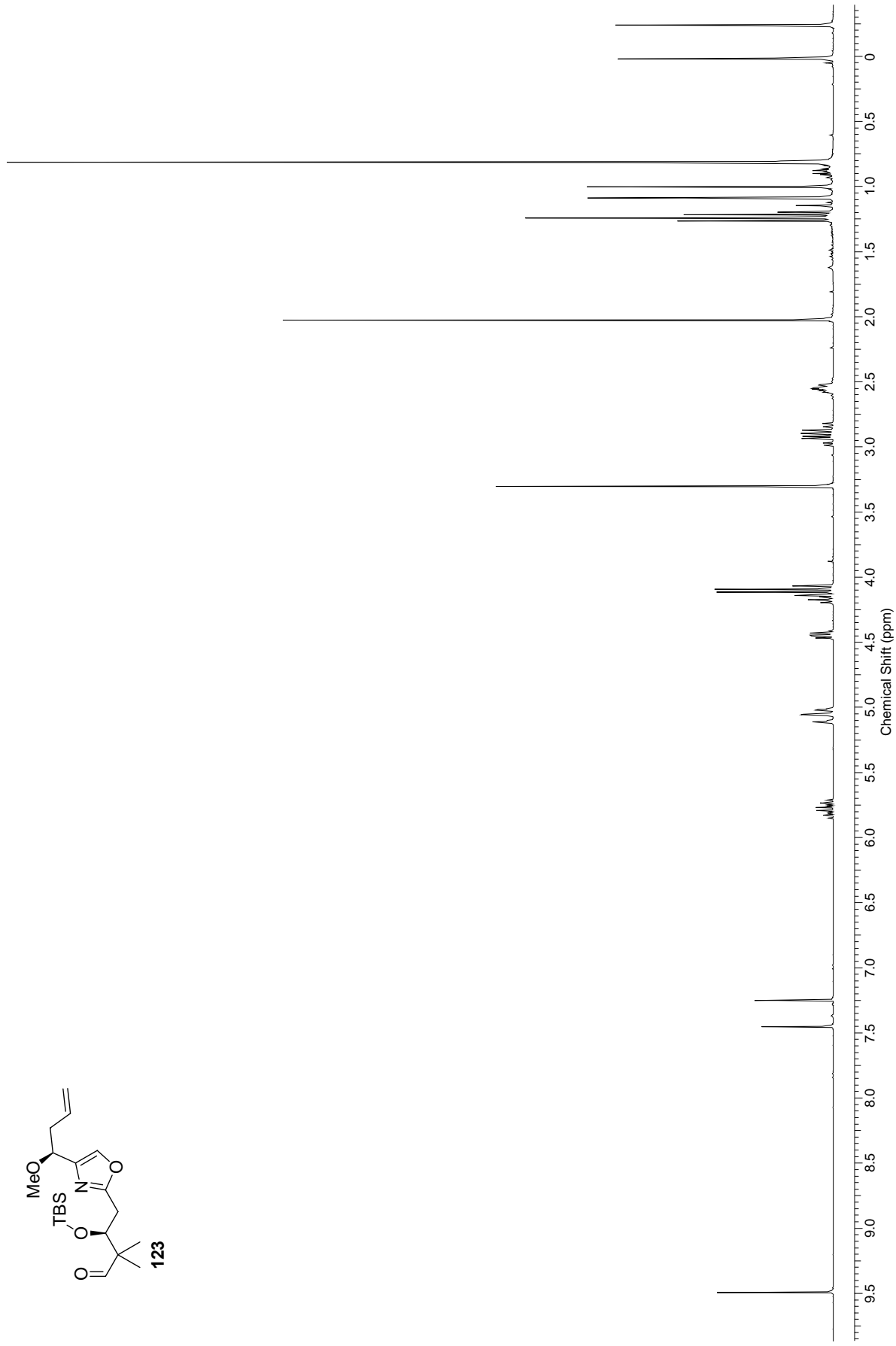
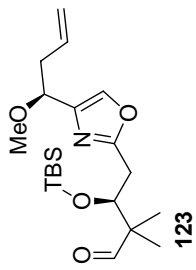
121

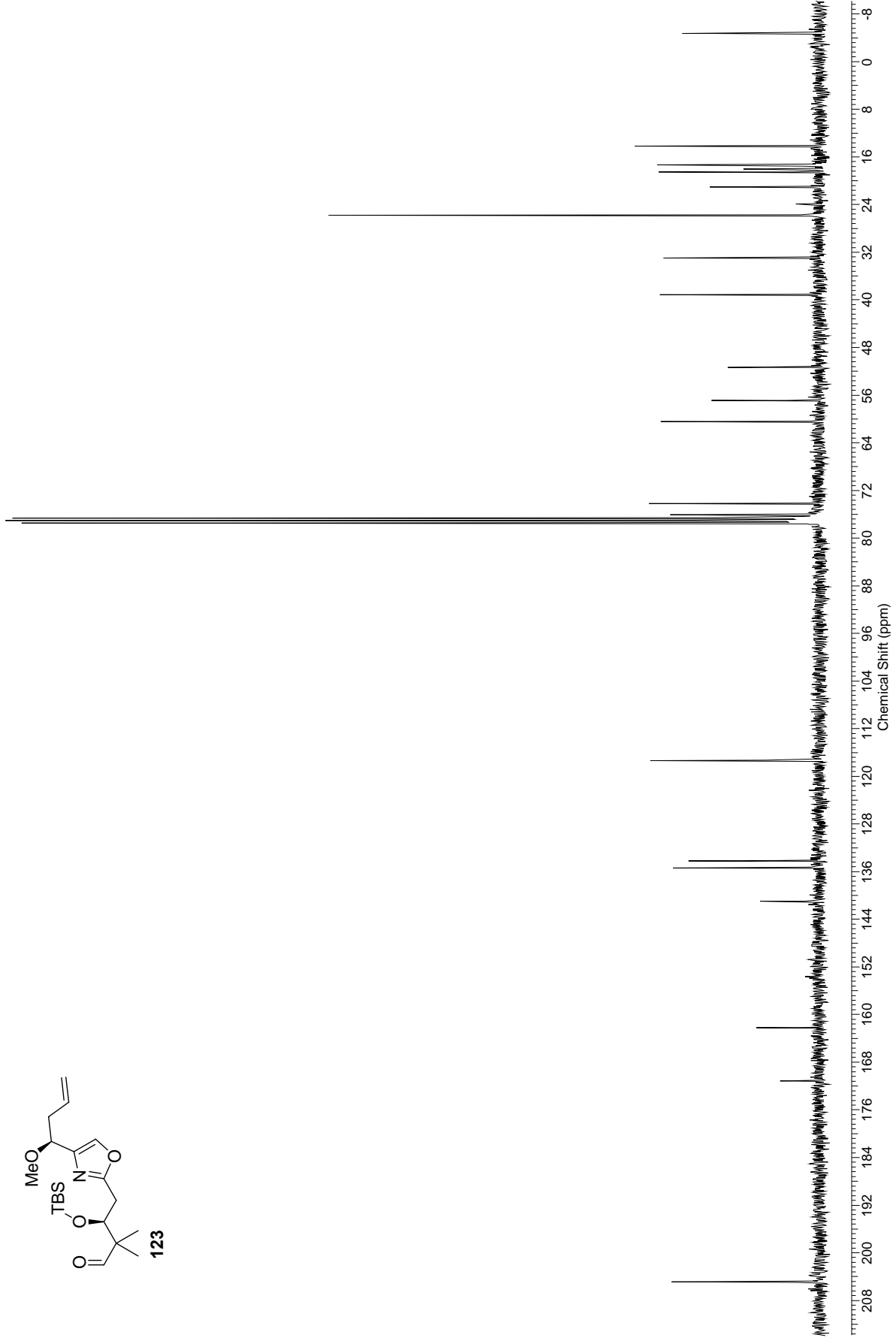
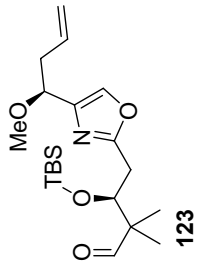


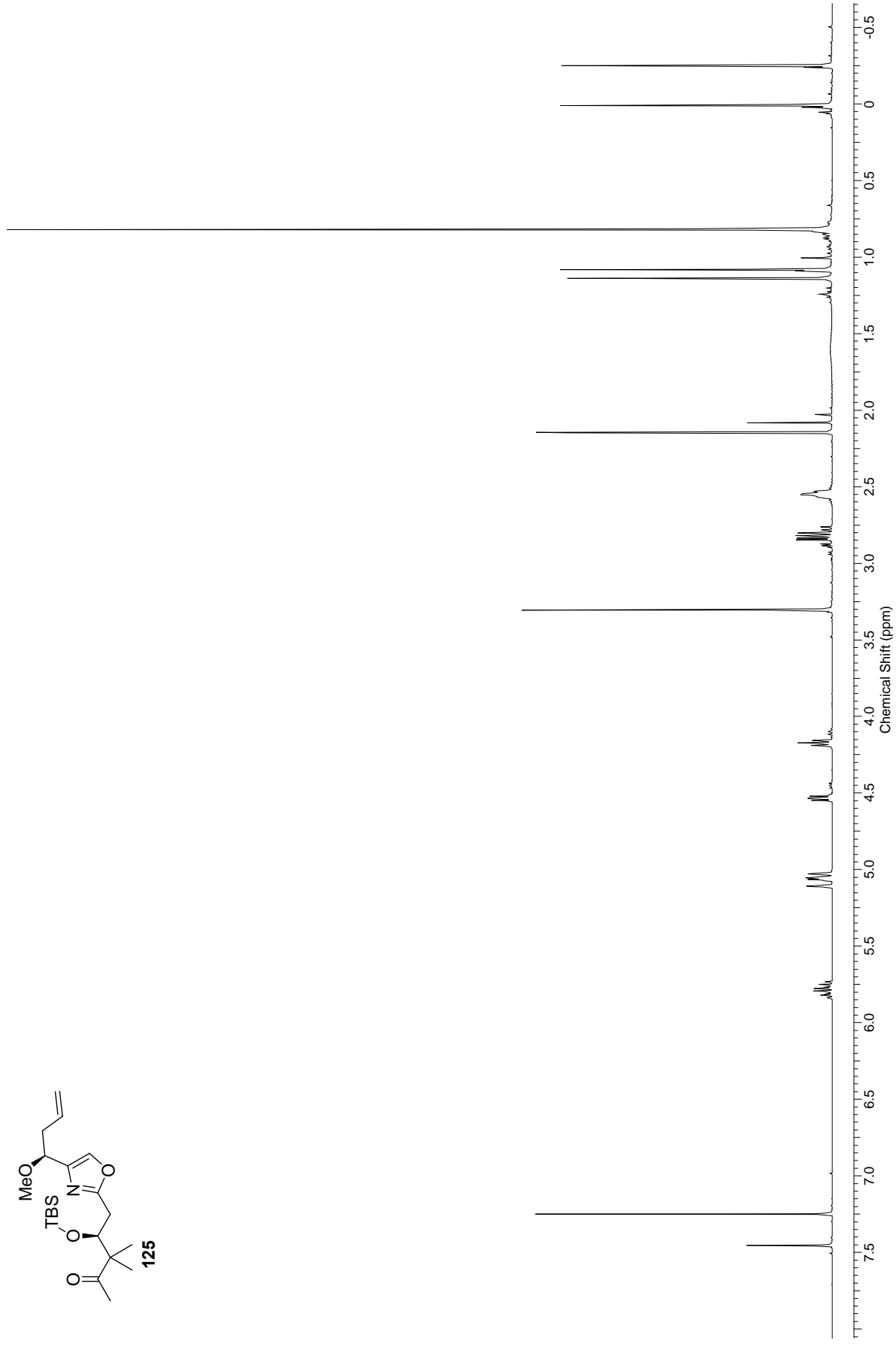
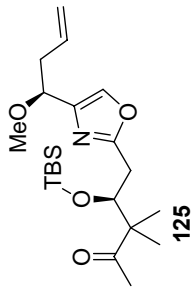




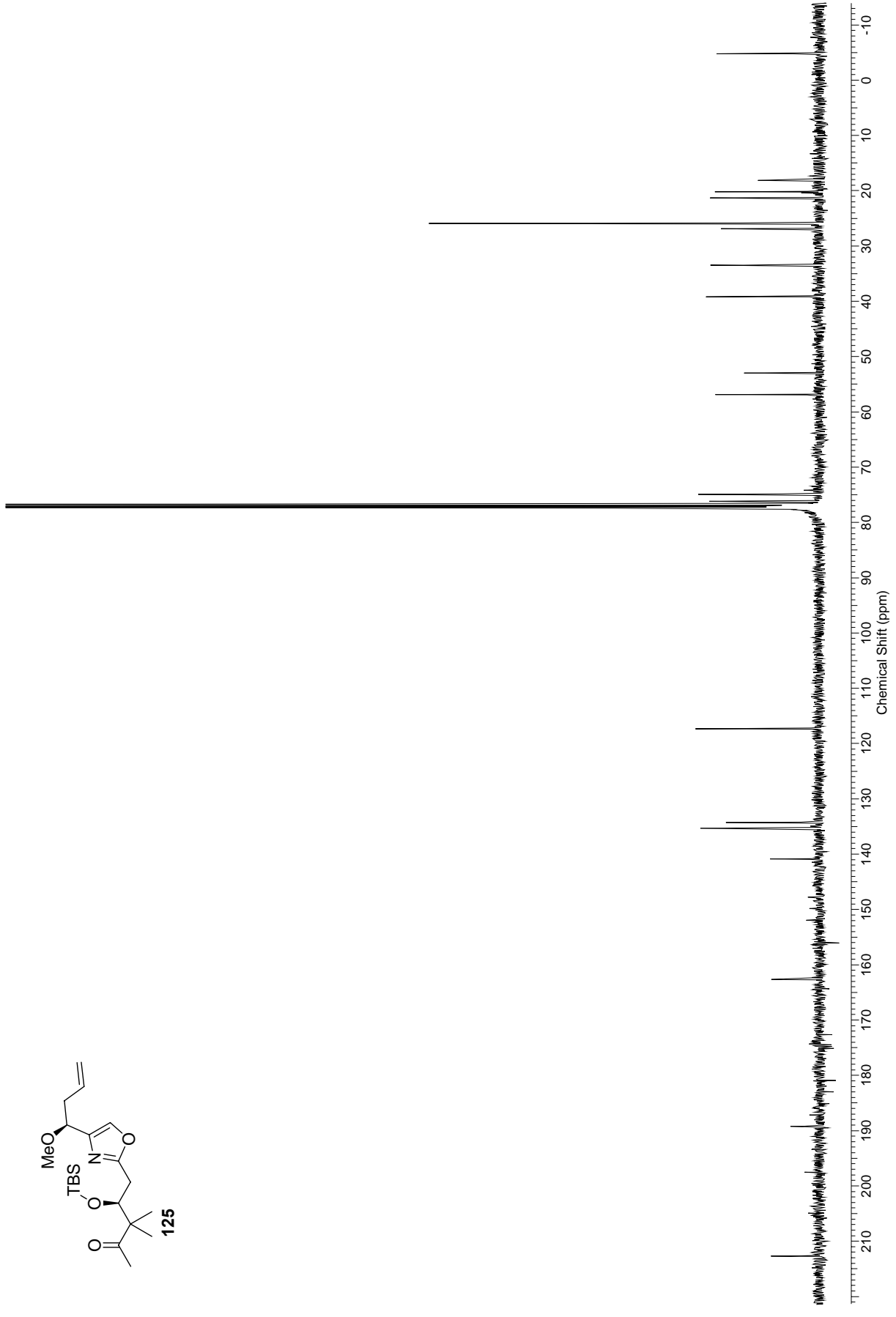
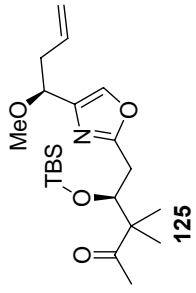




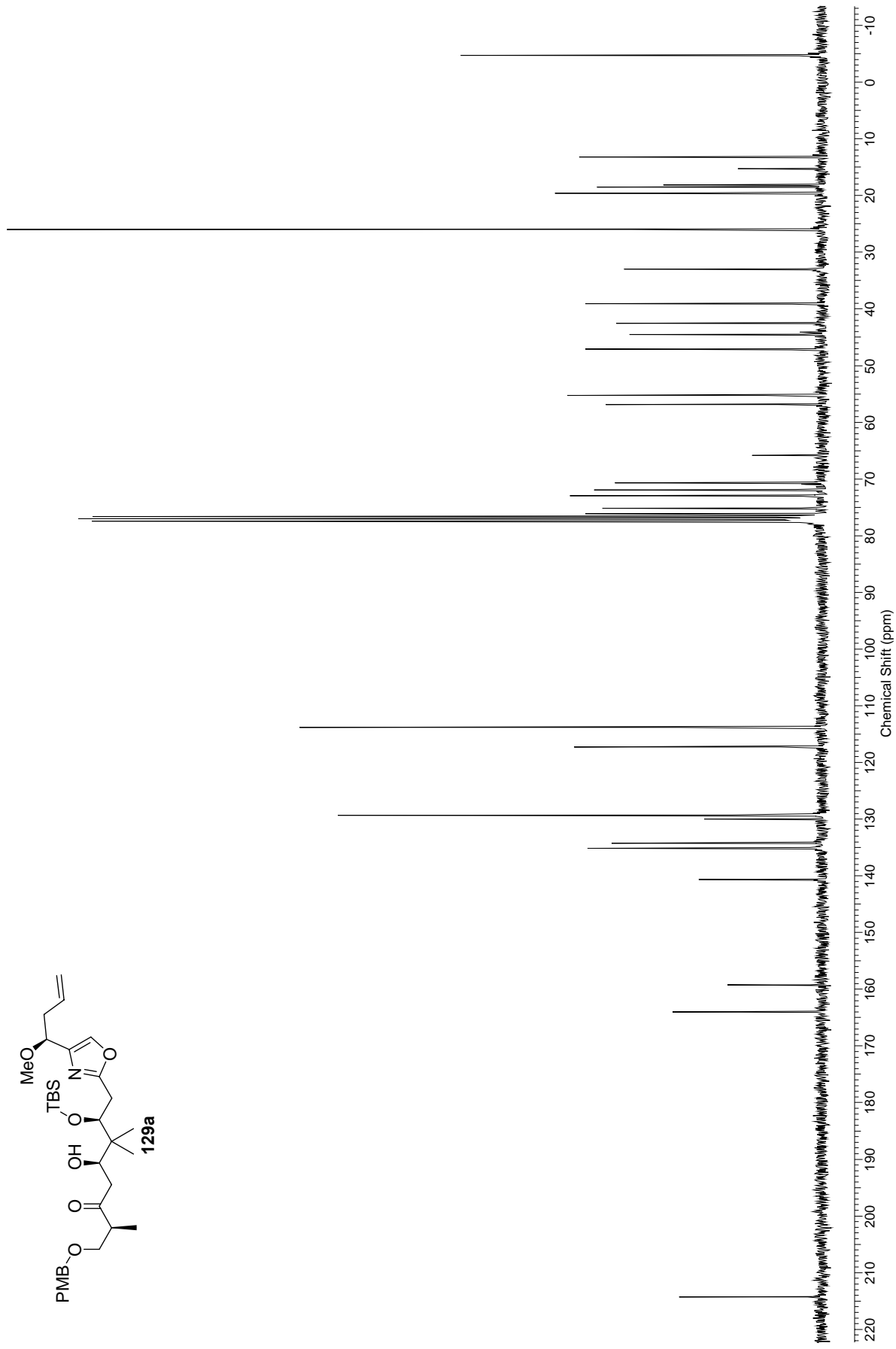
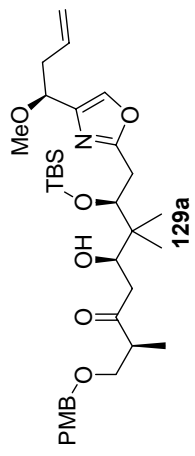


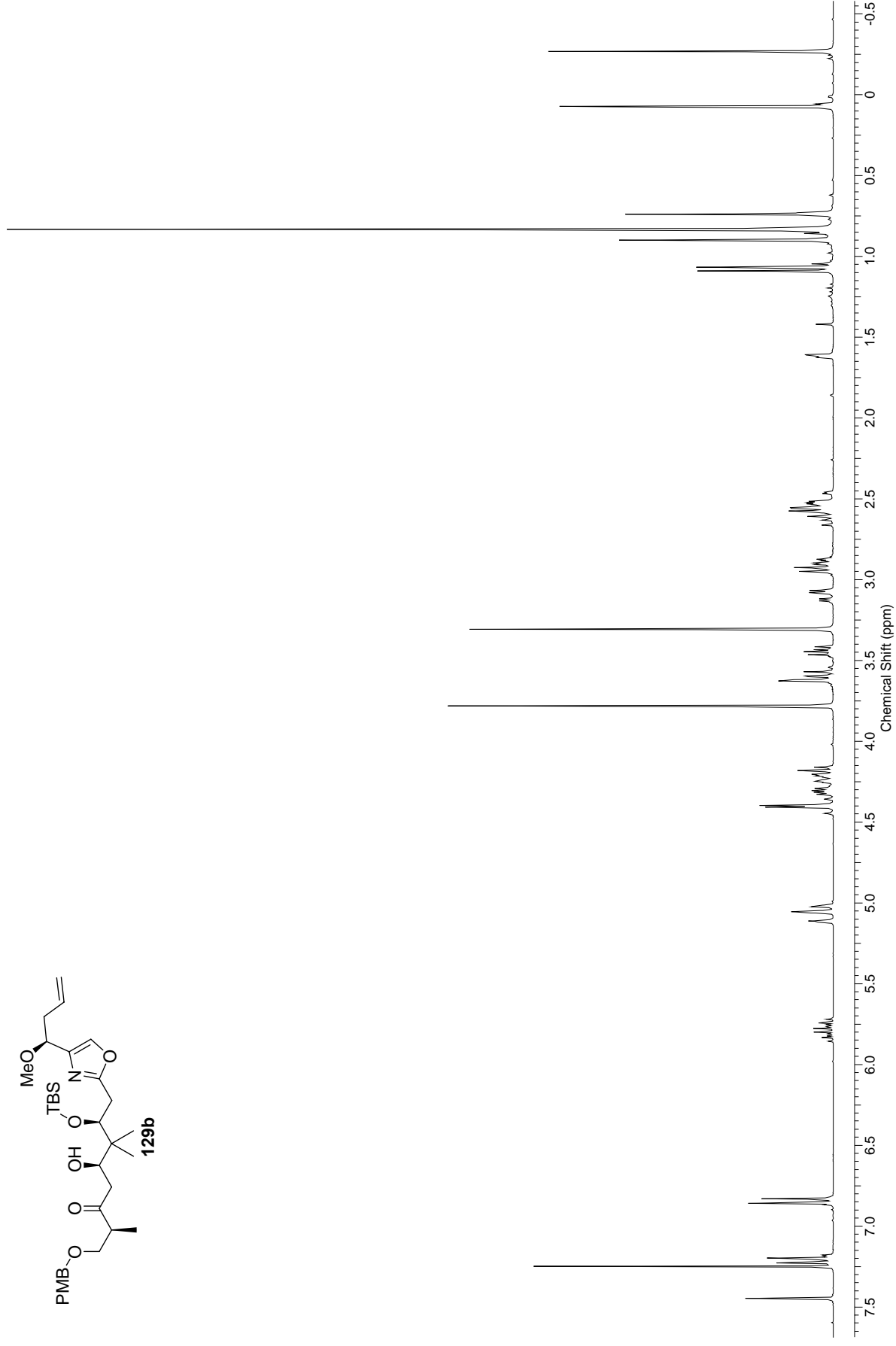
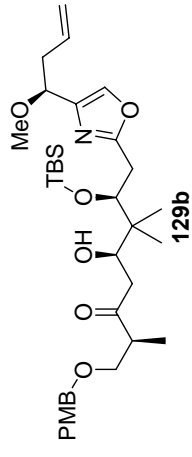


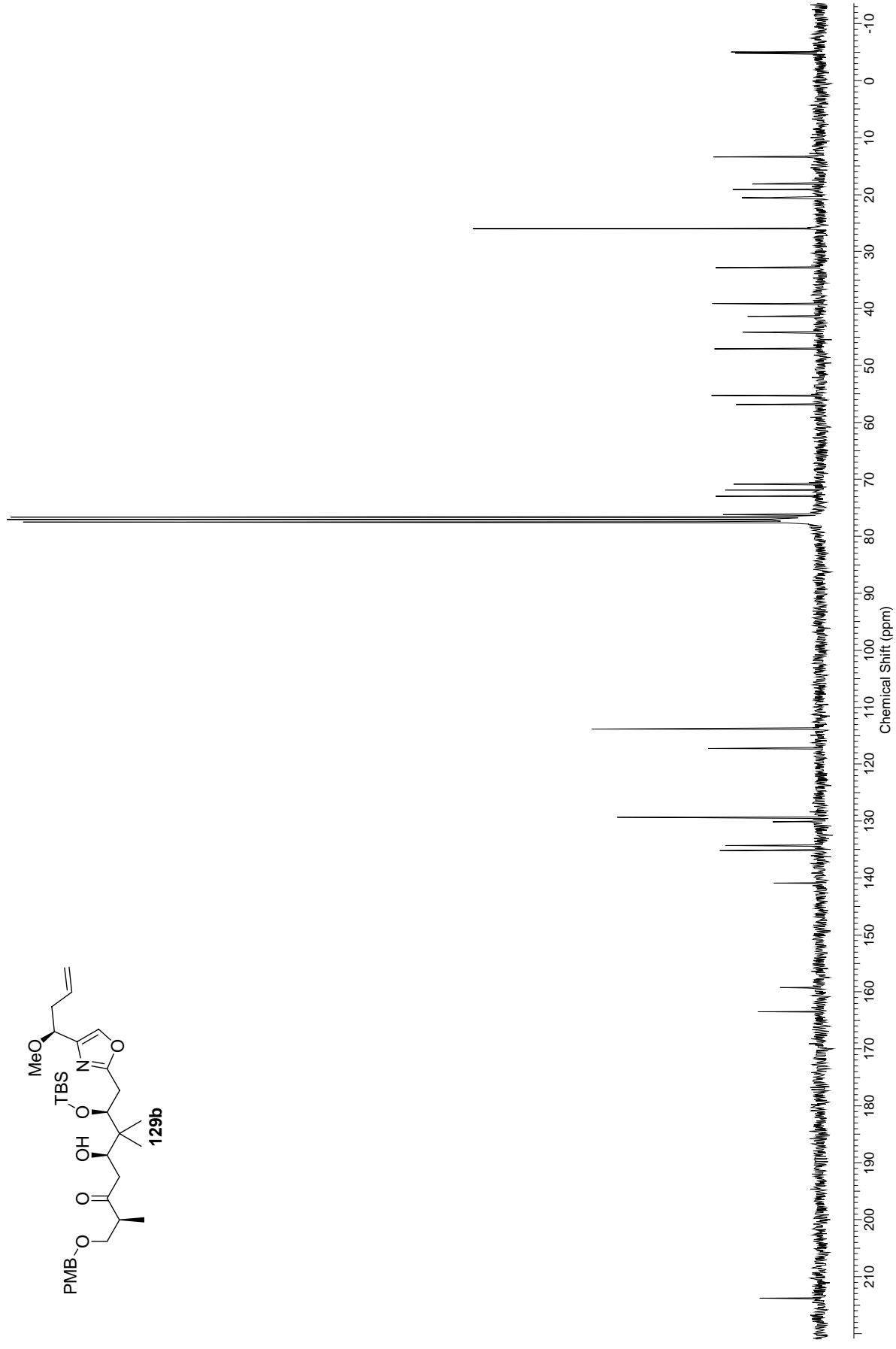
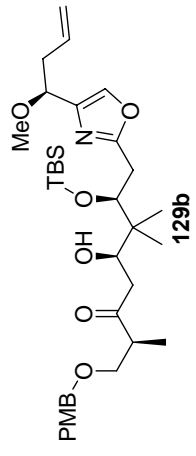


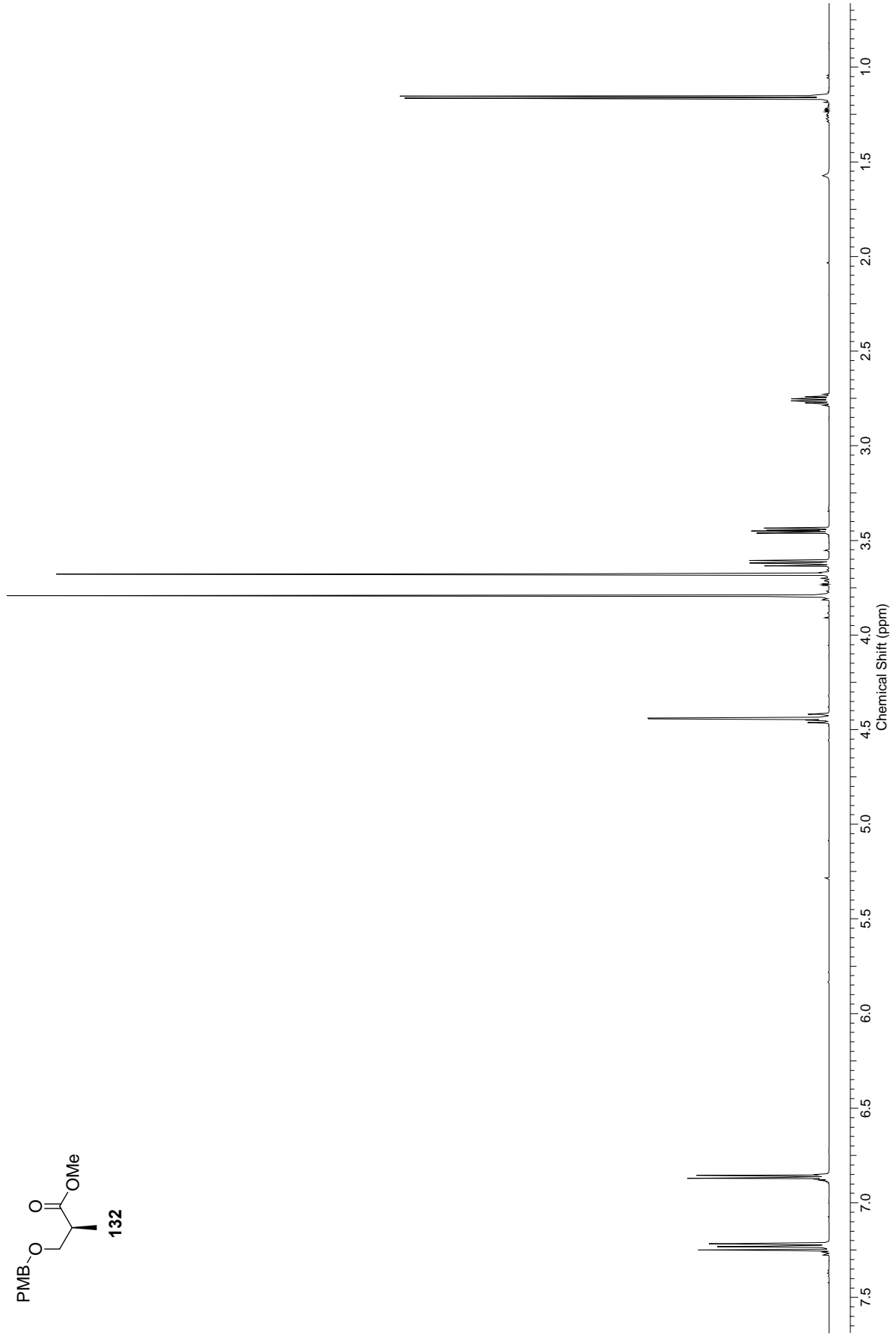
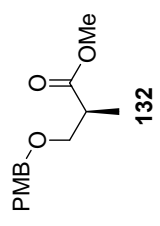


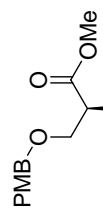




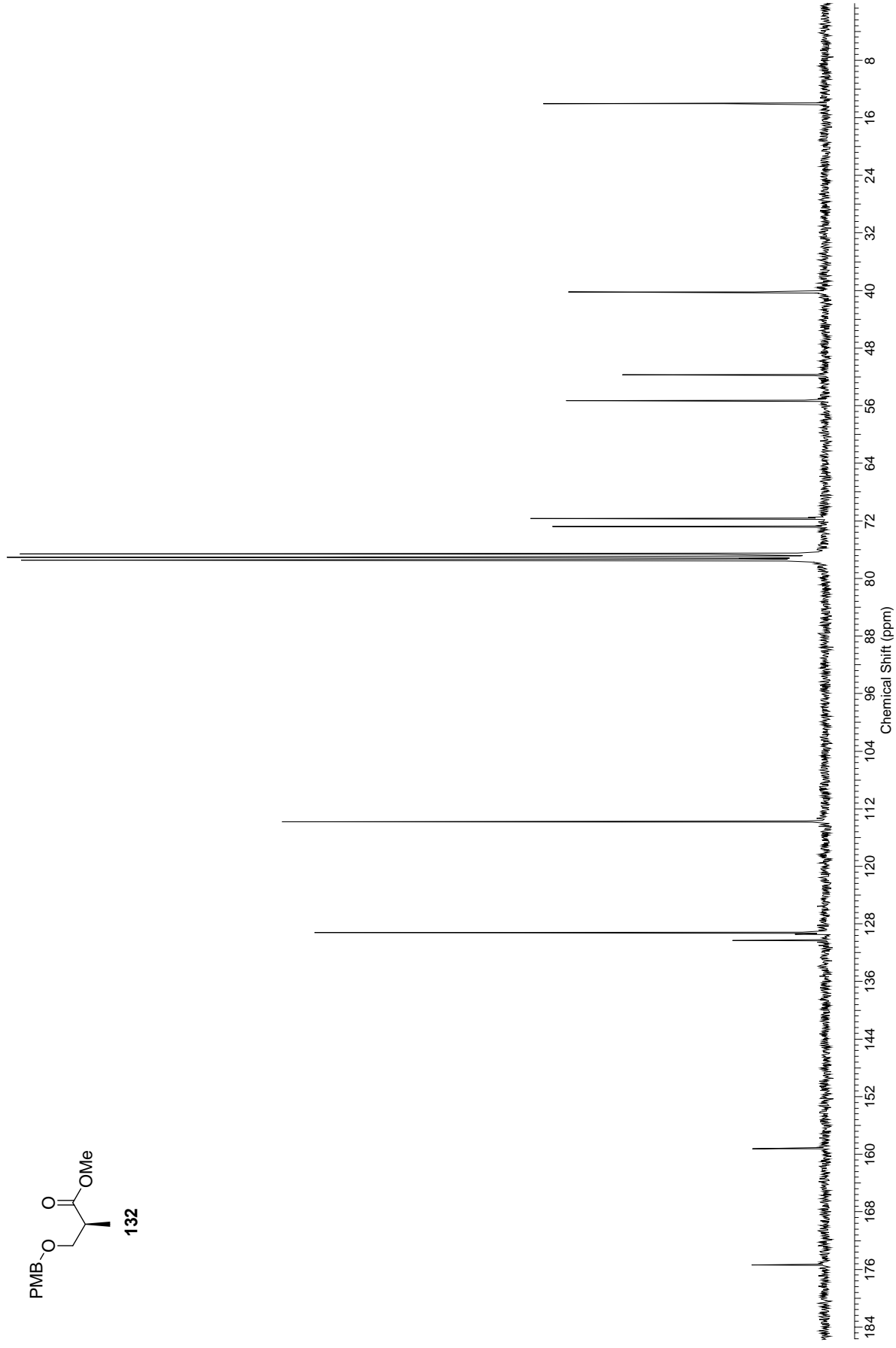


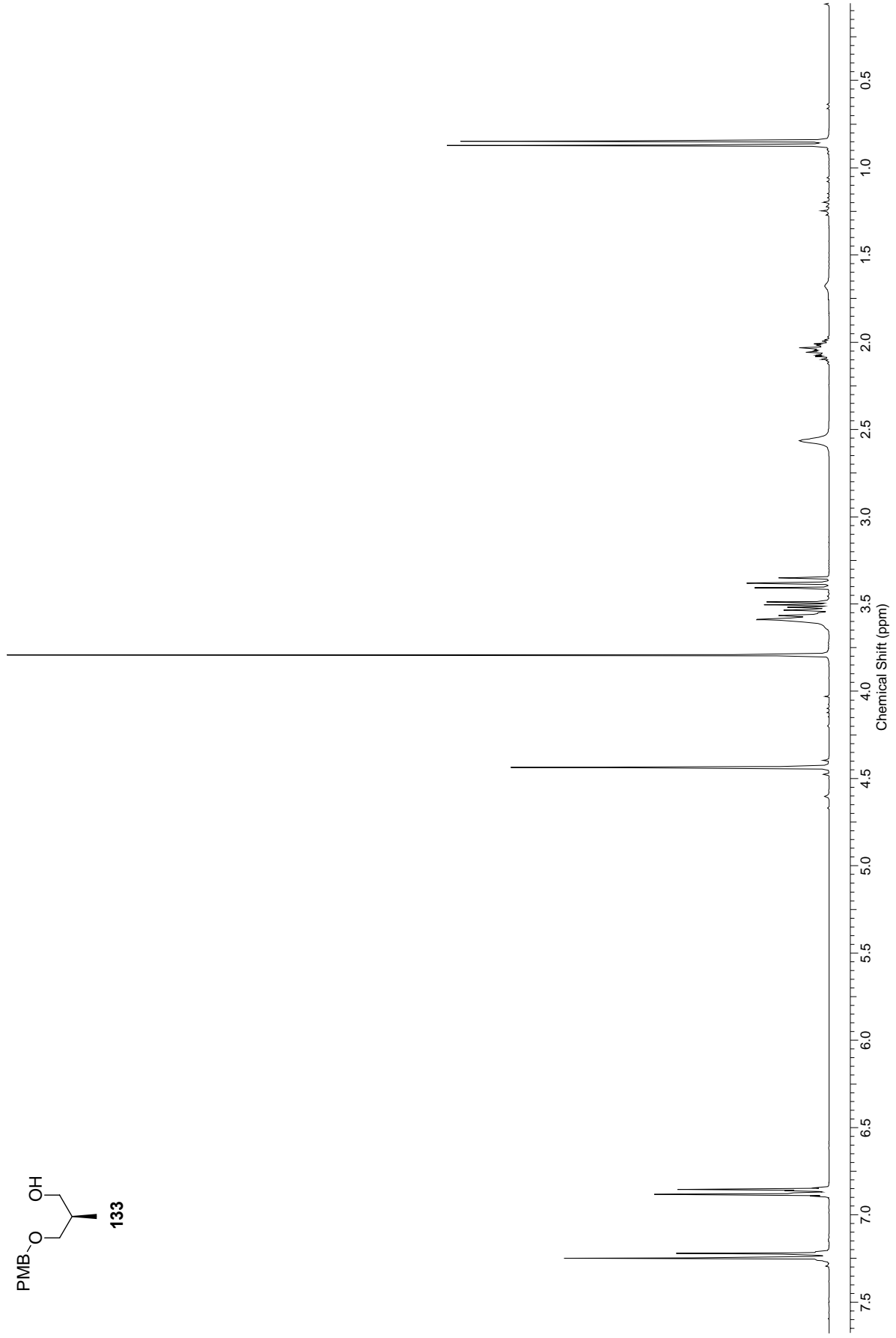
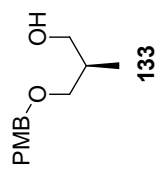




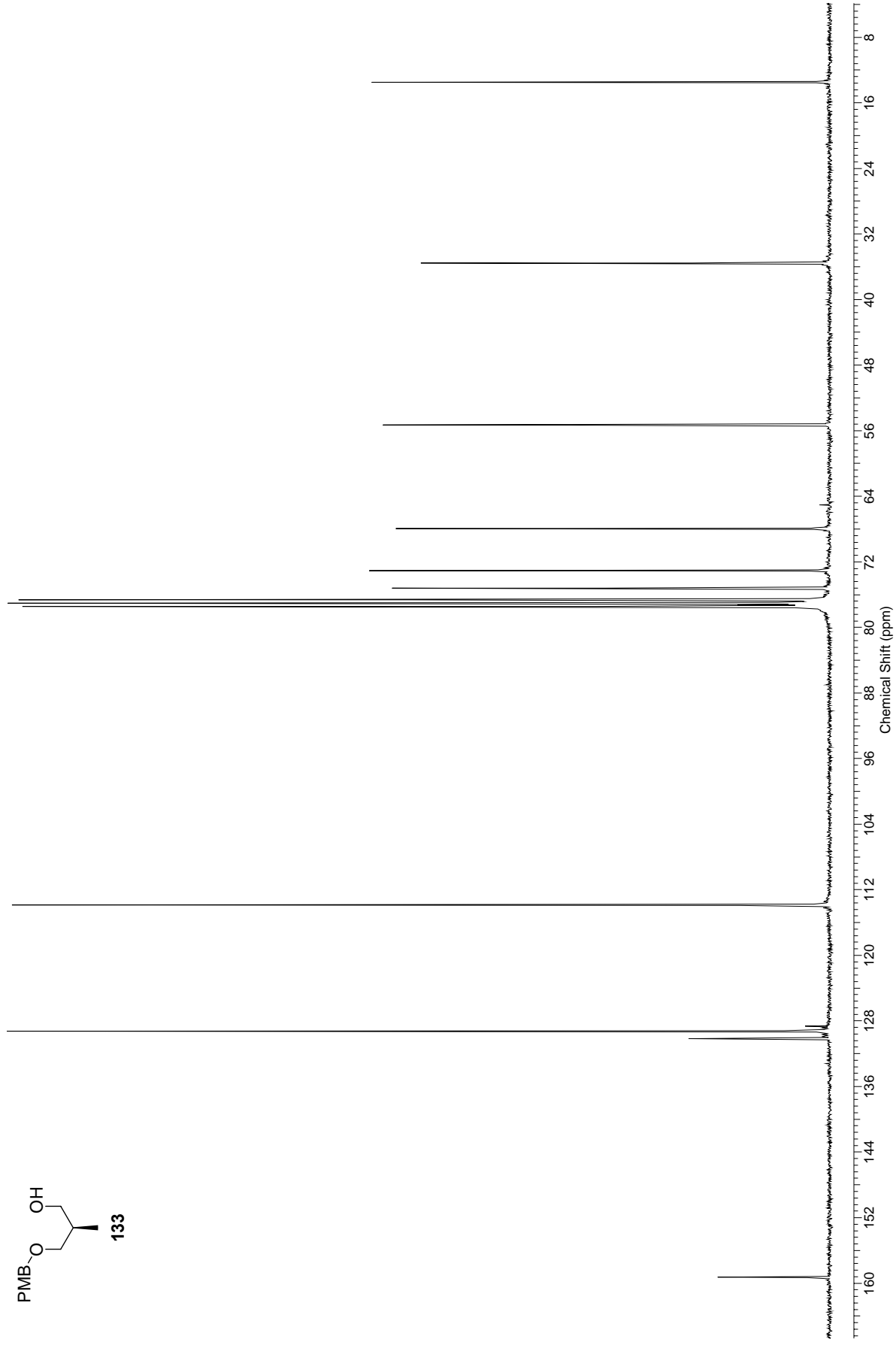
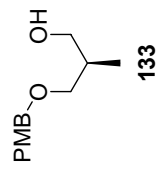


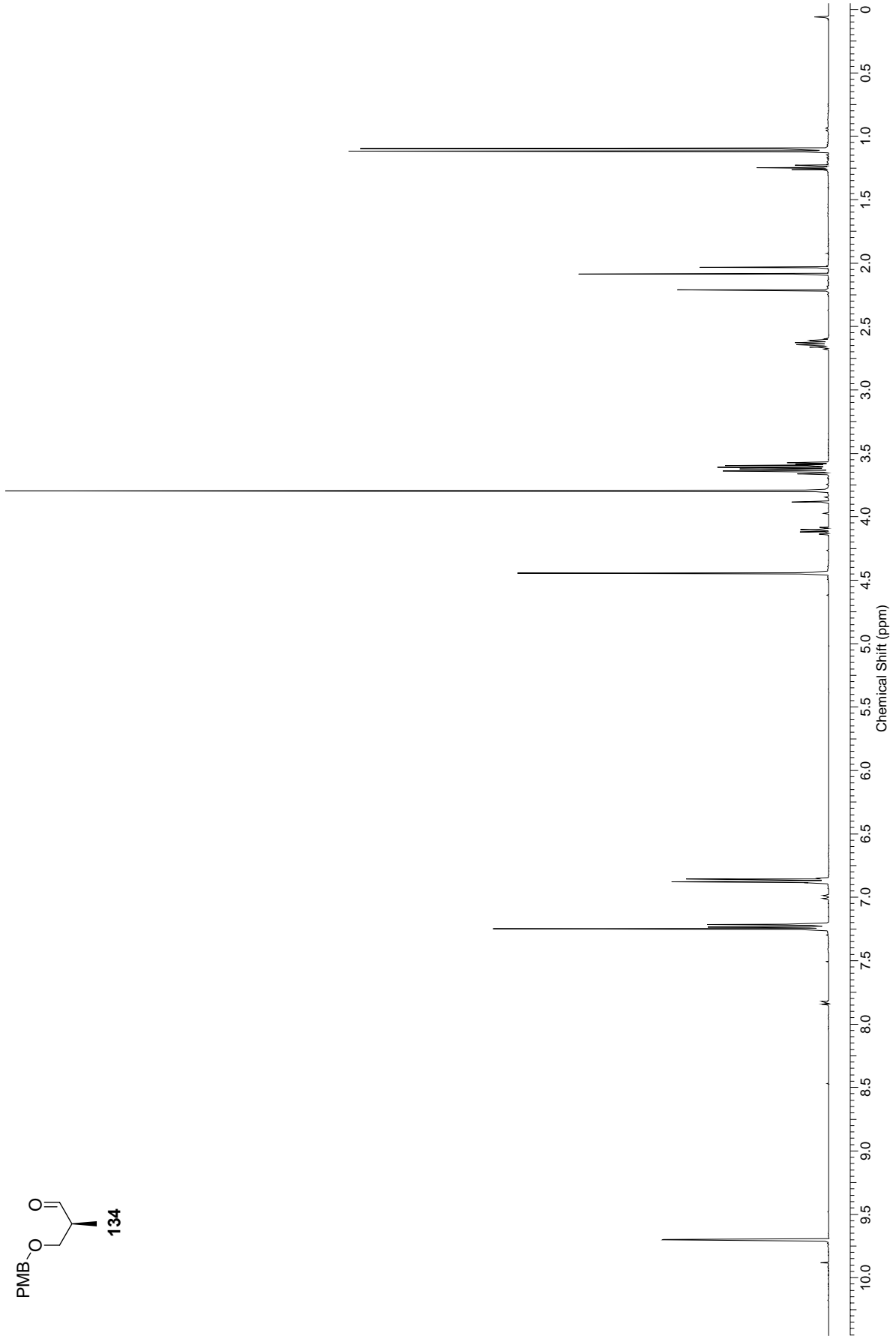
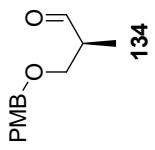
132

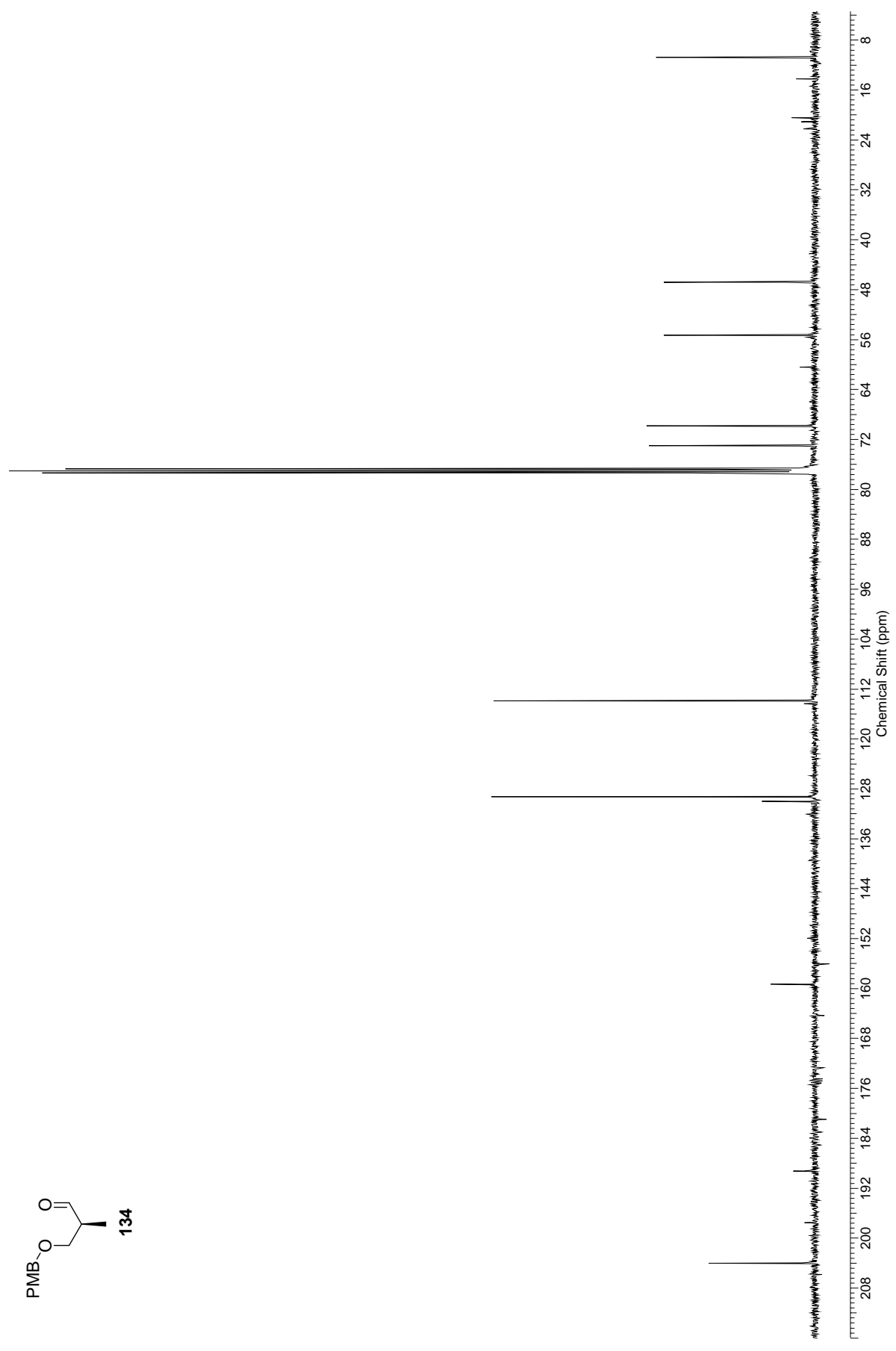
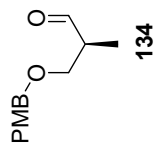


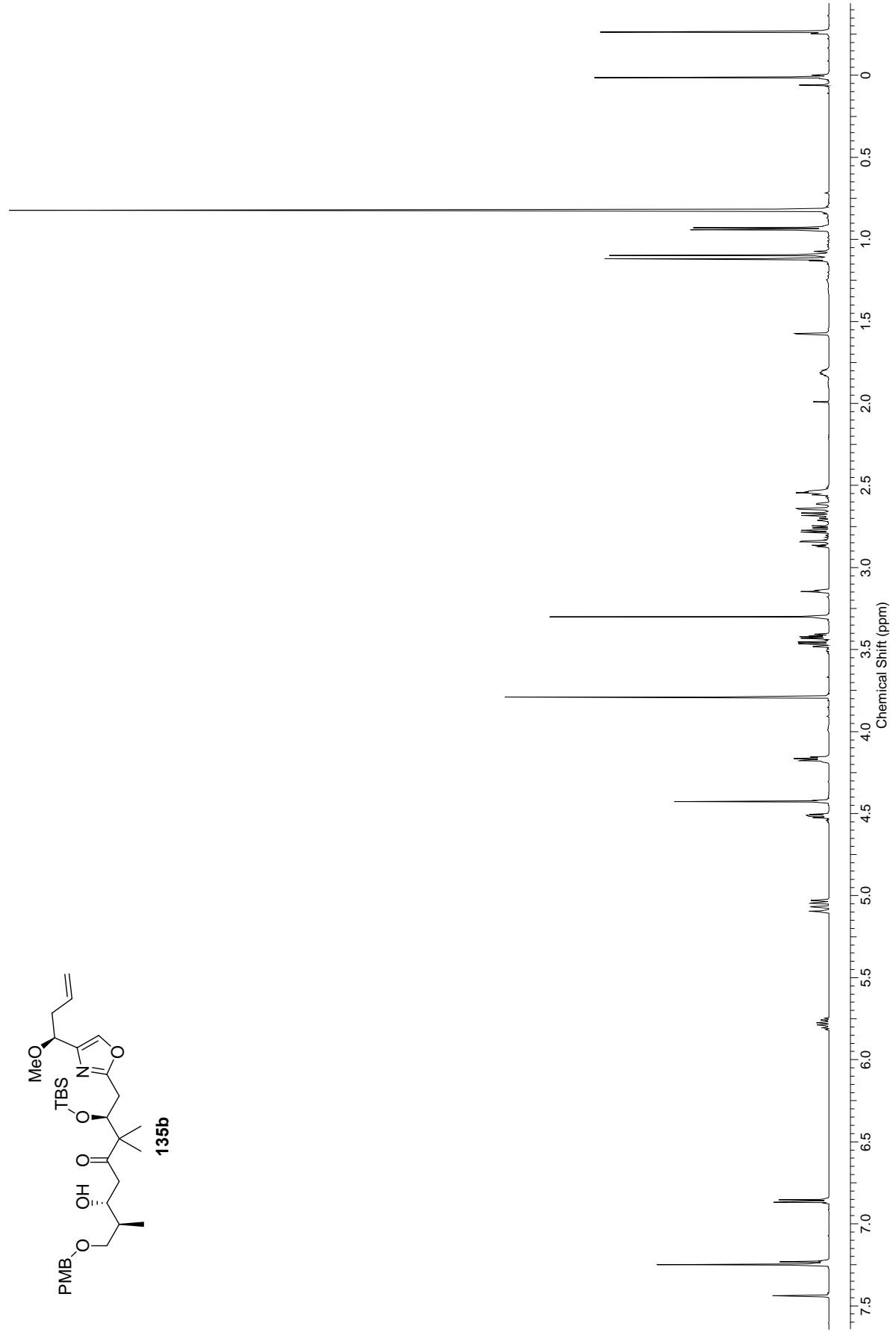
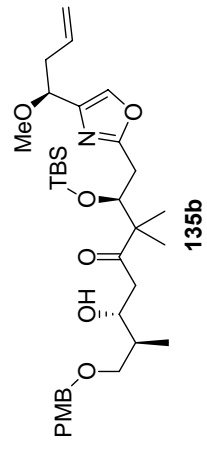


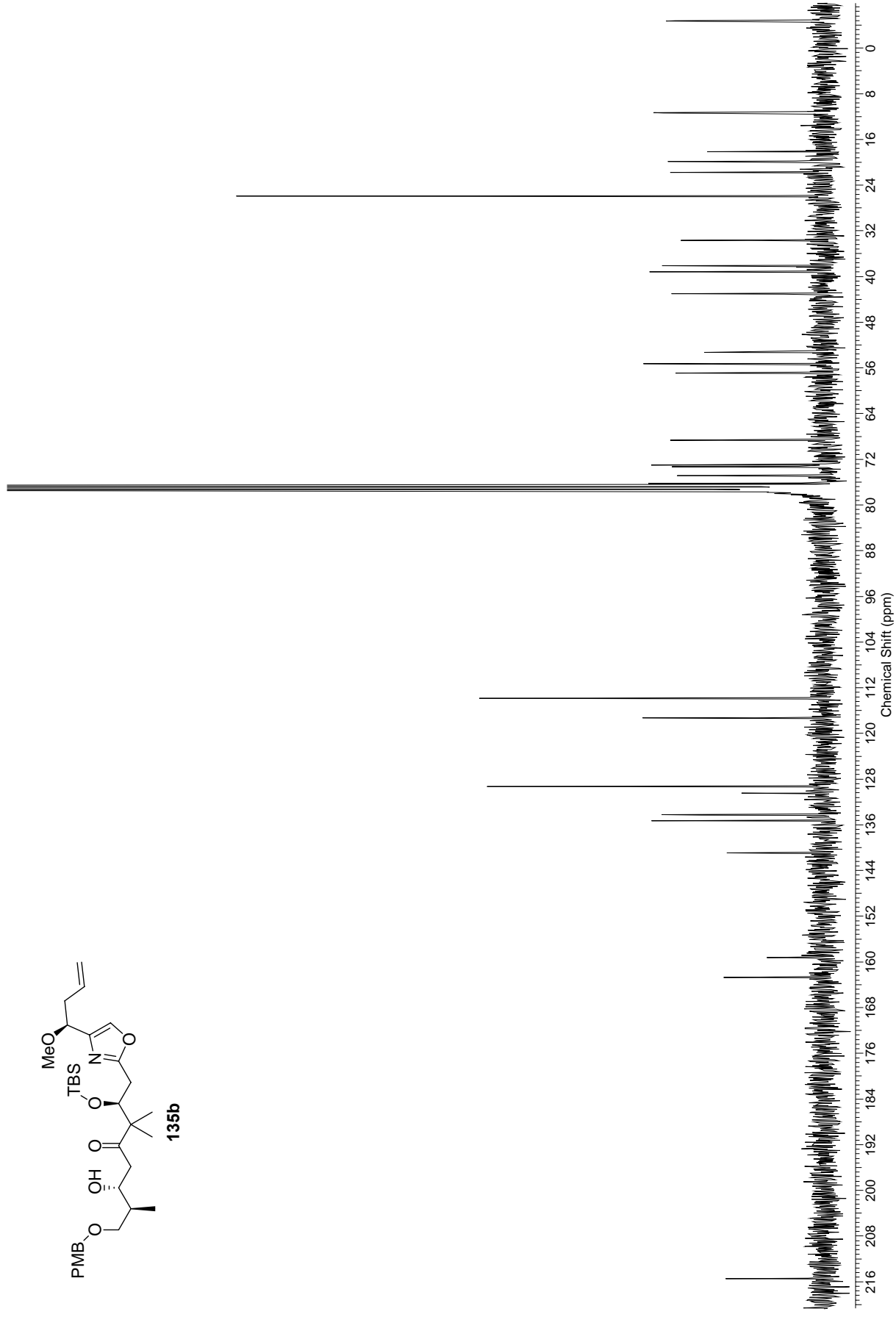
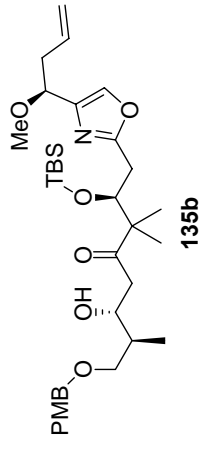




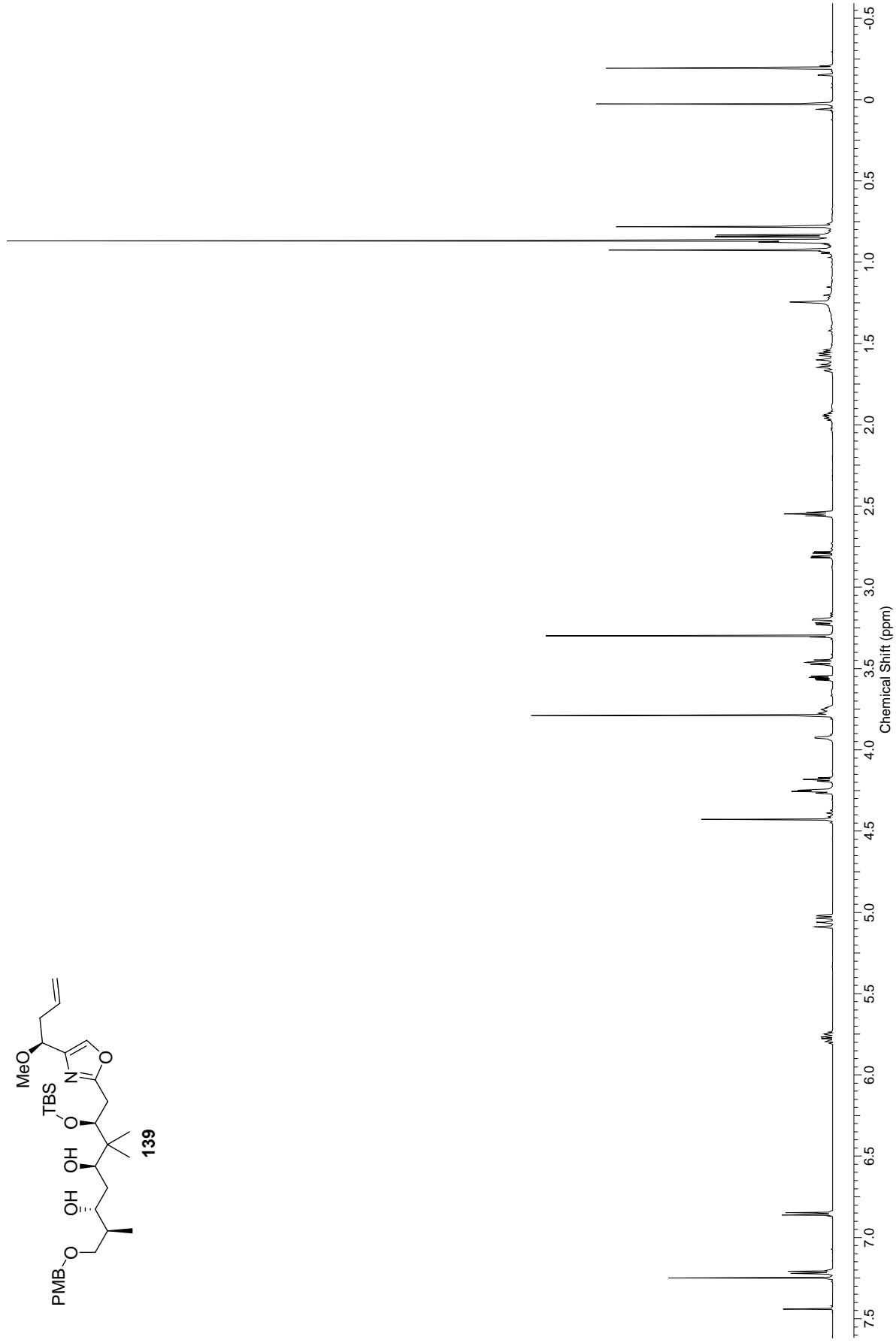
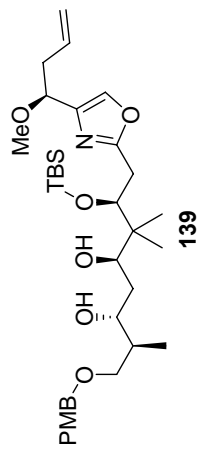


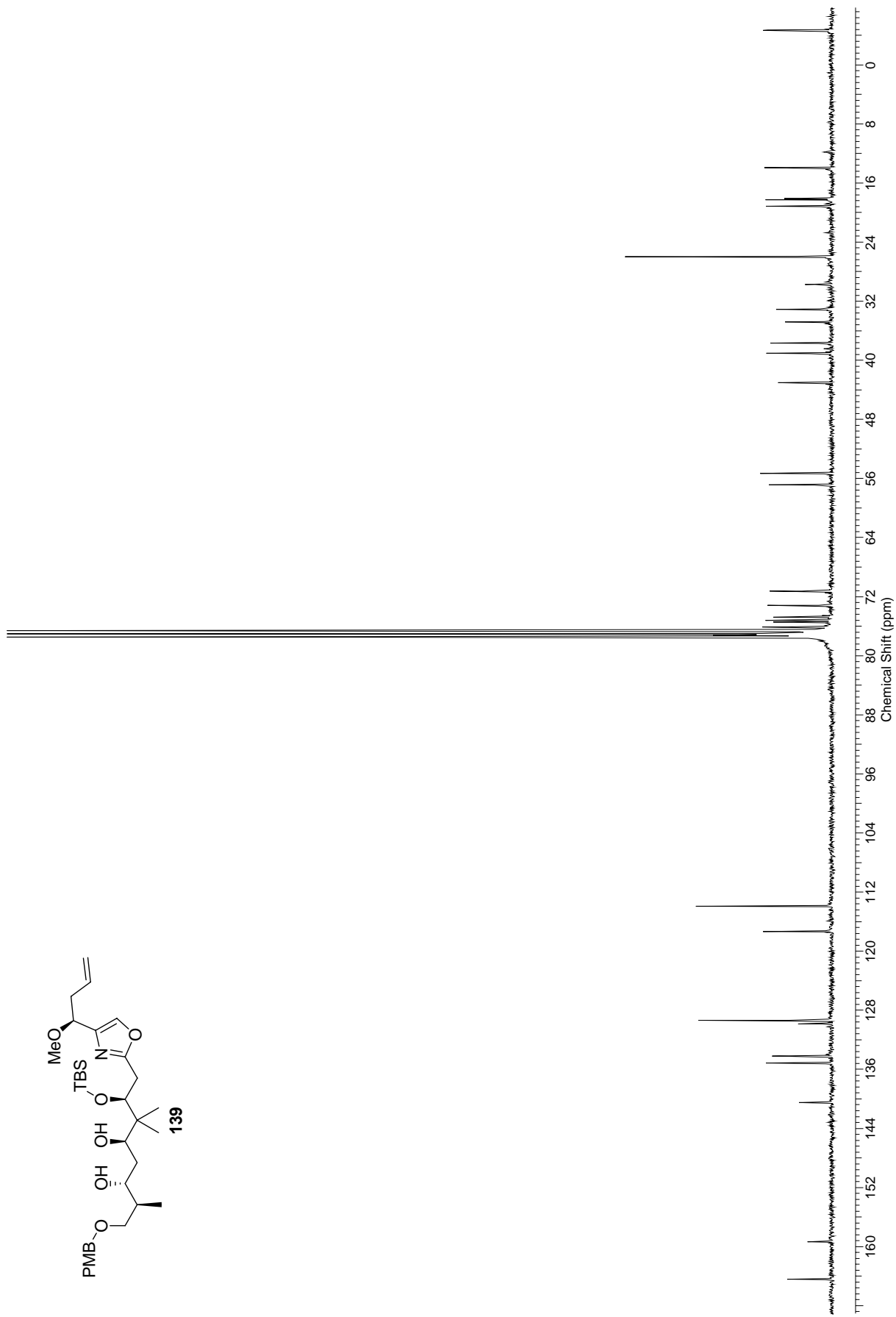
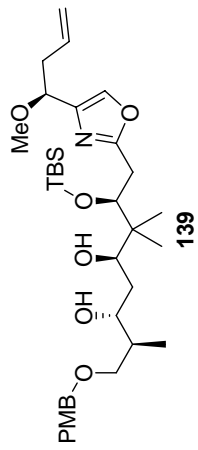




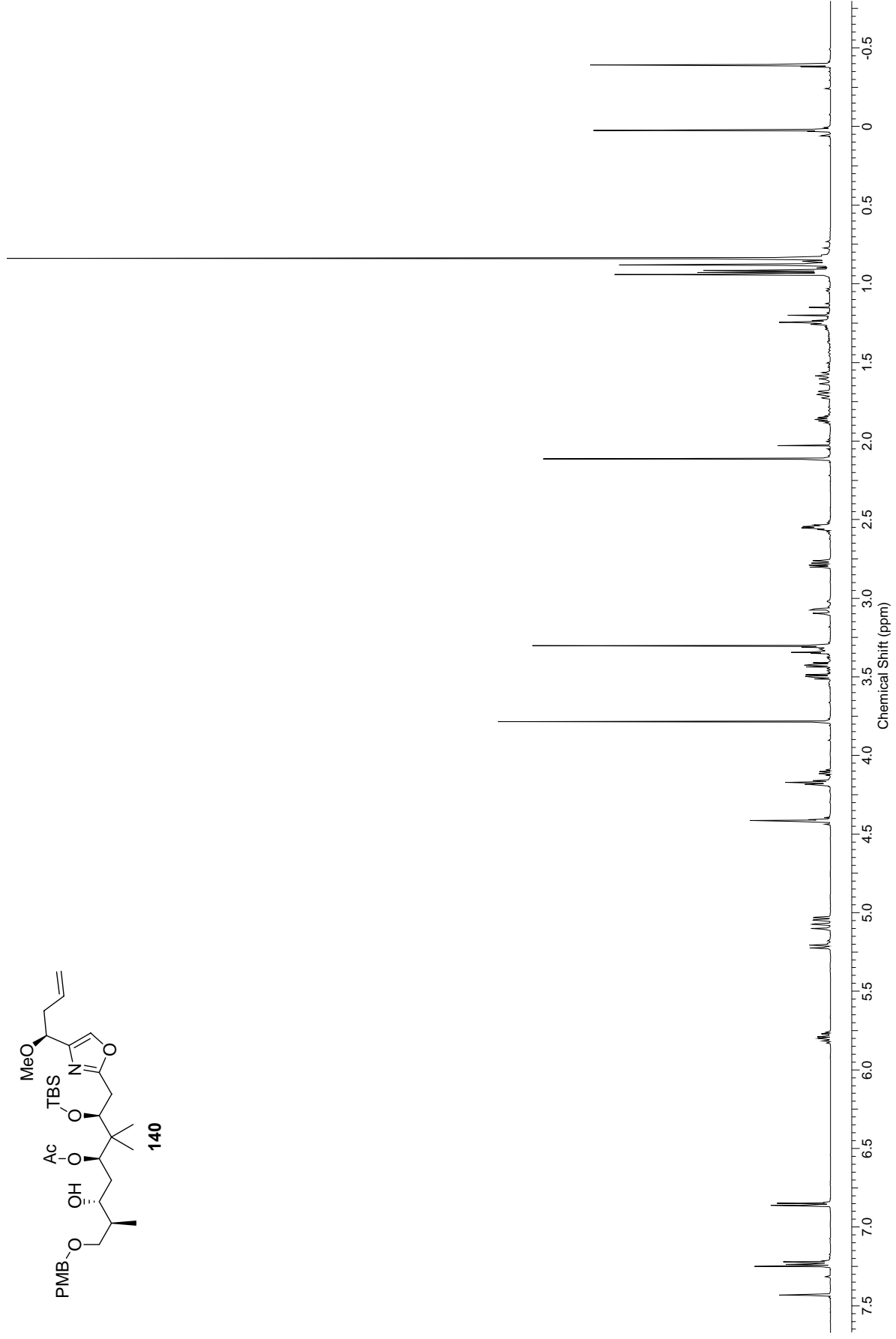
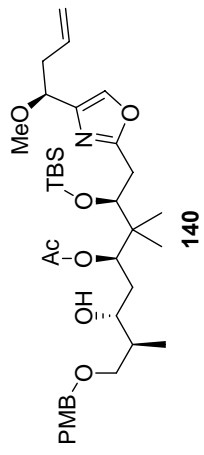


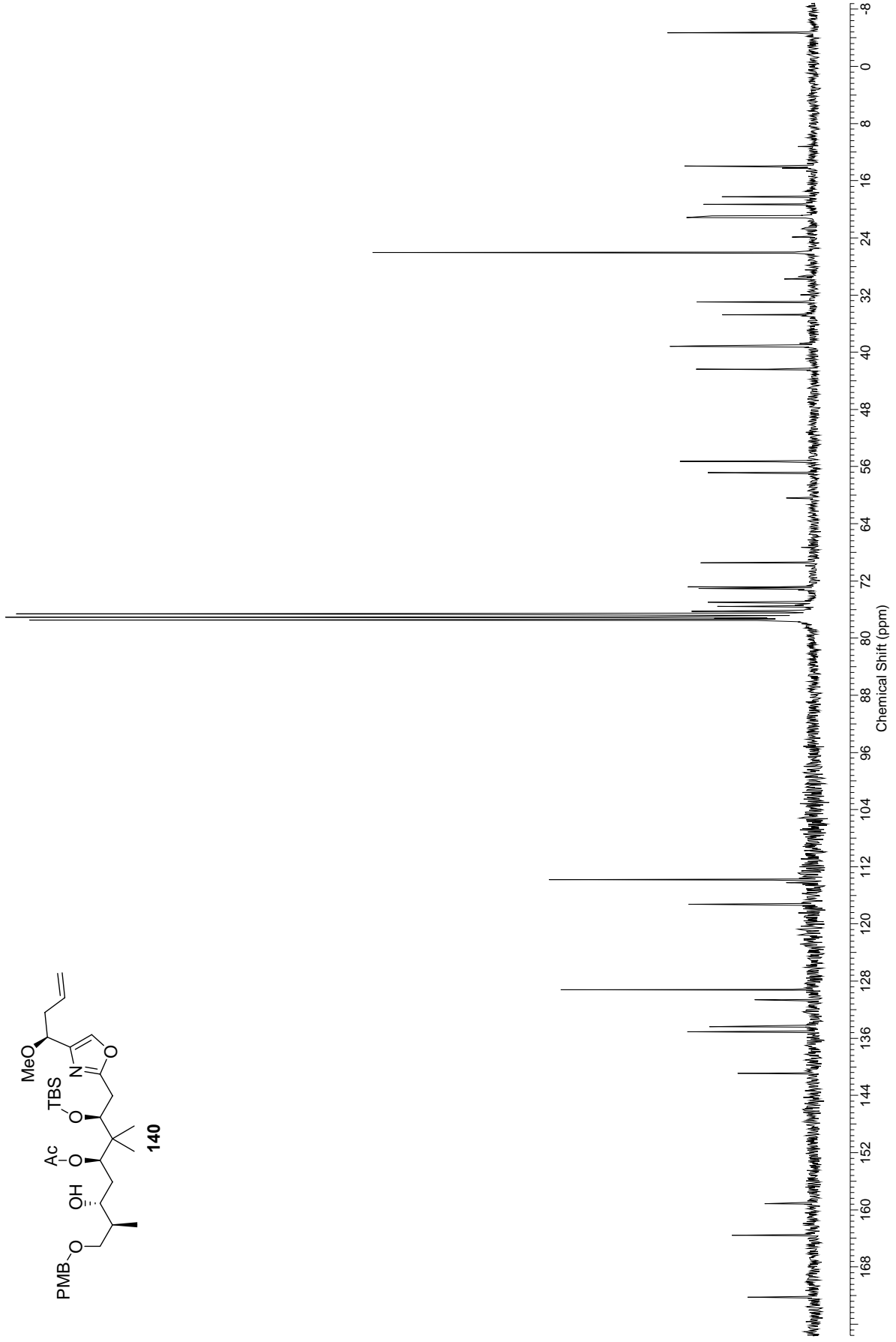
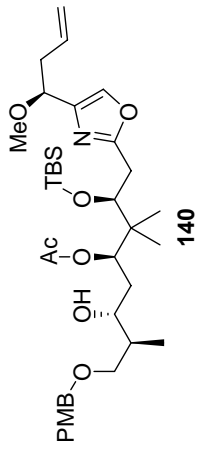


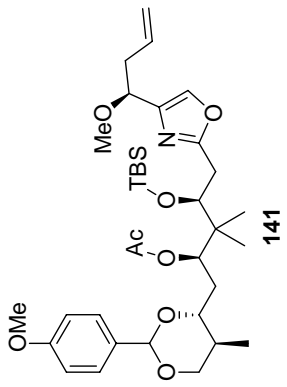




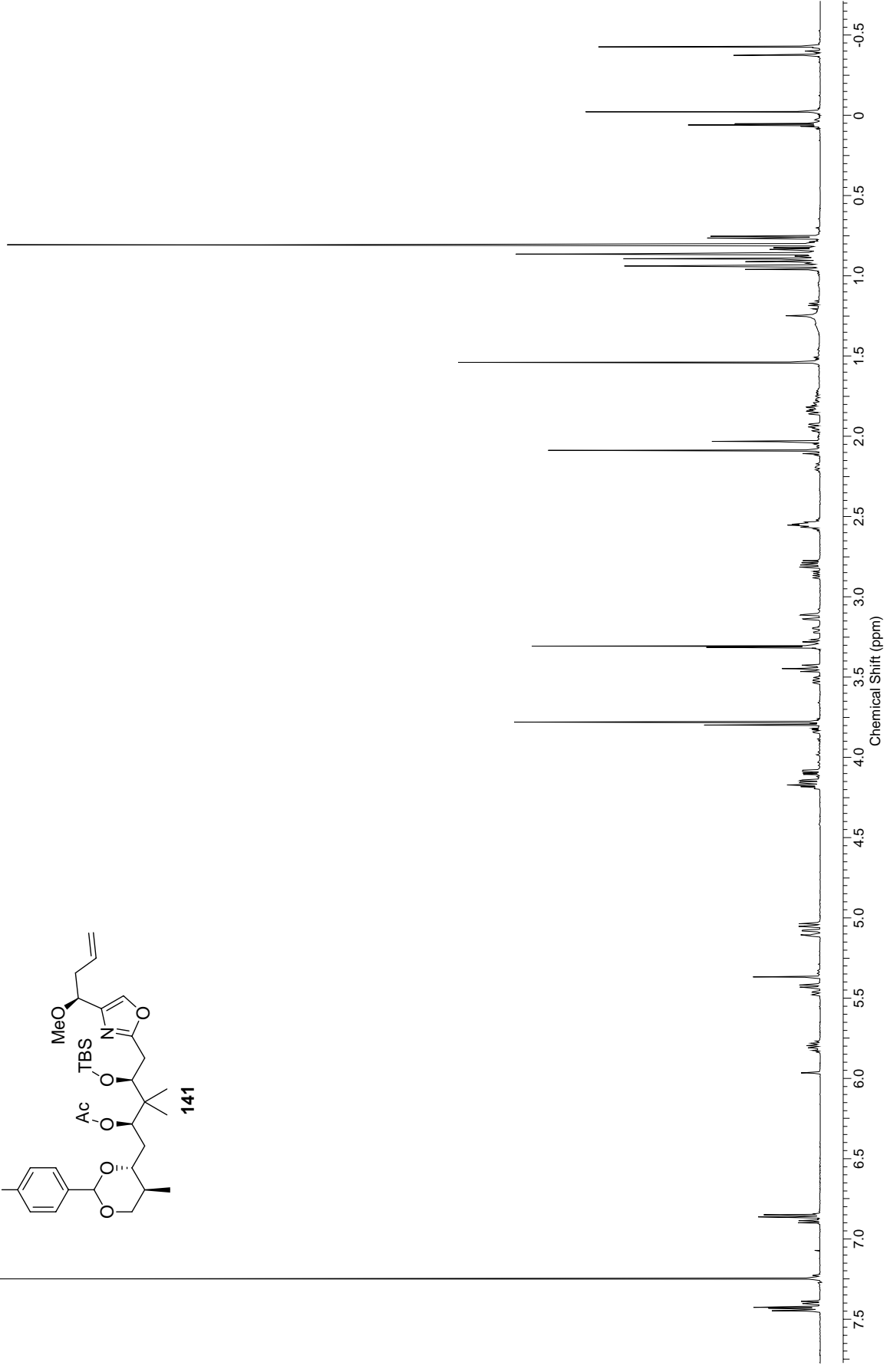


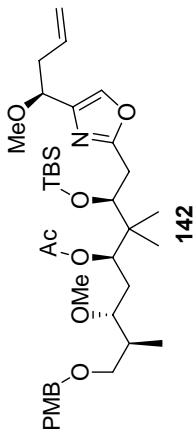




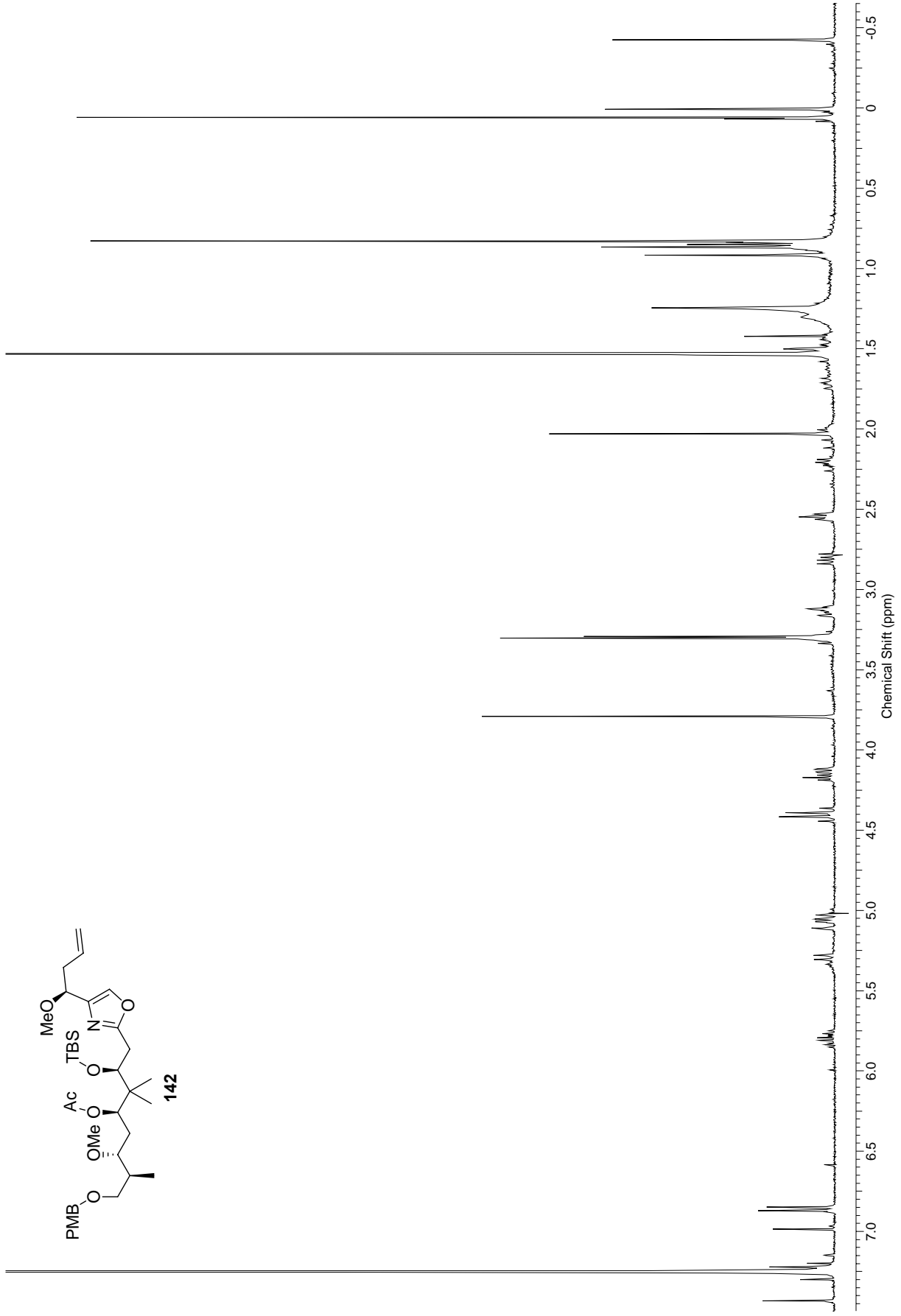


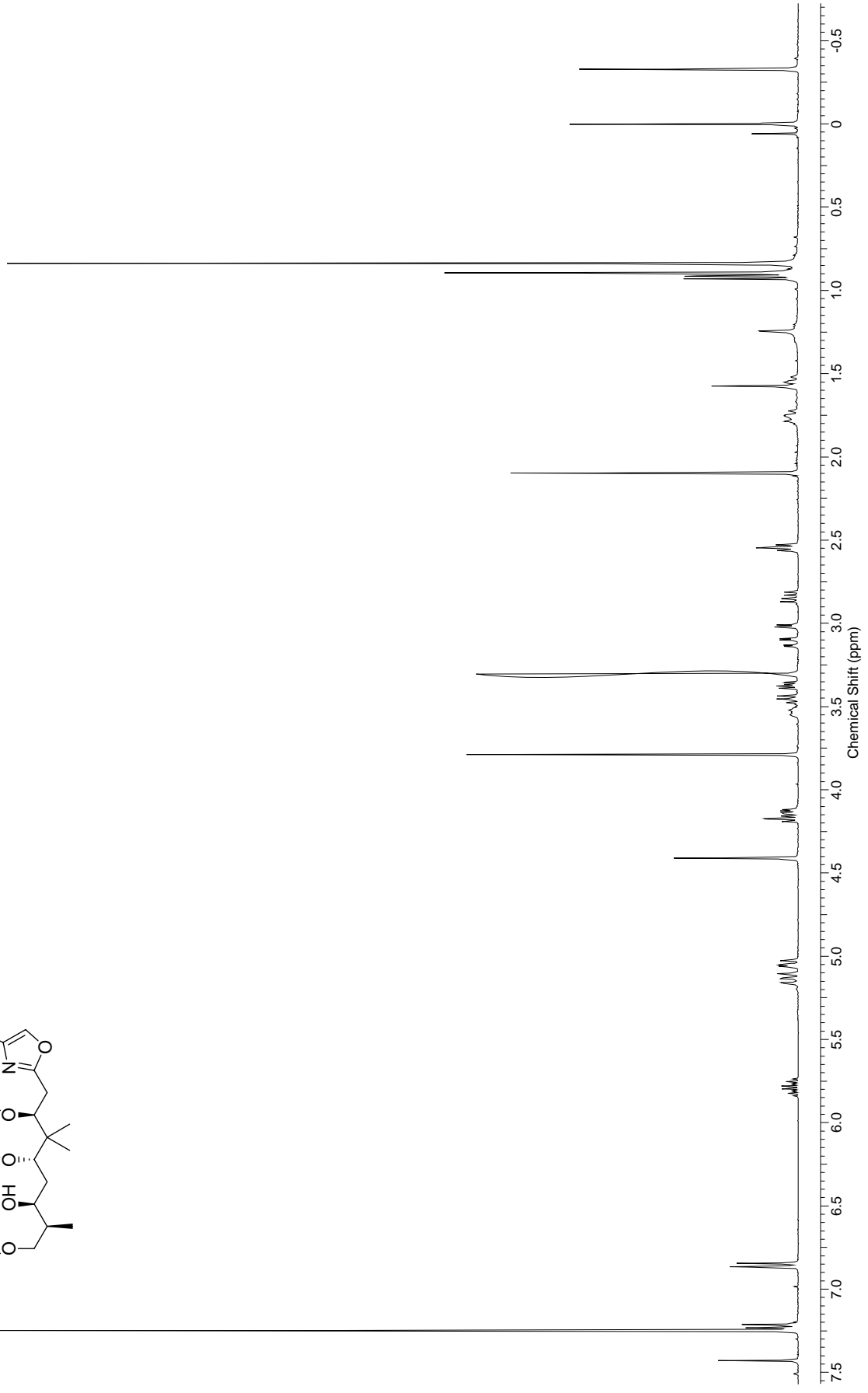
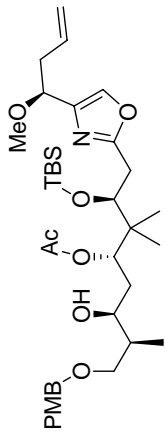
141

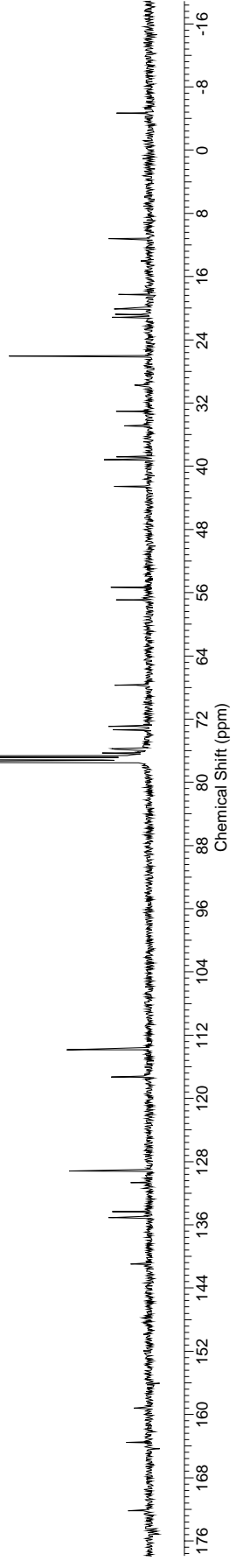
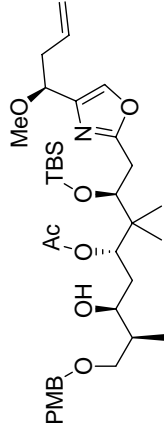




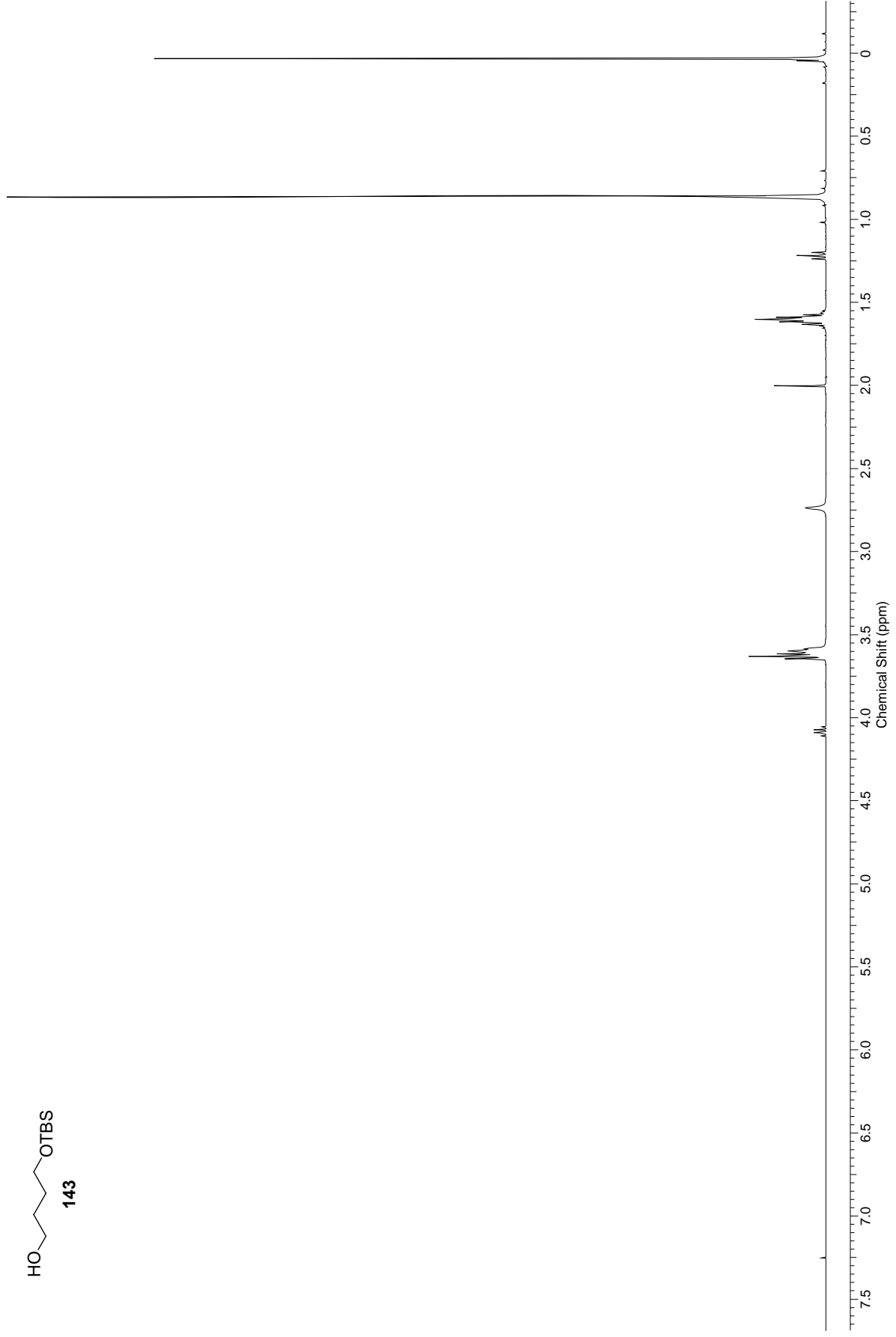
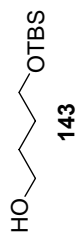
142



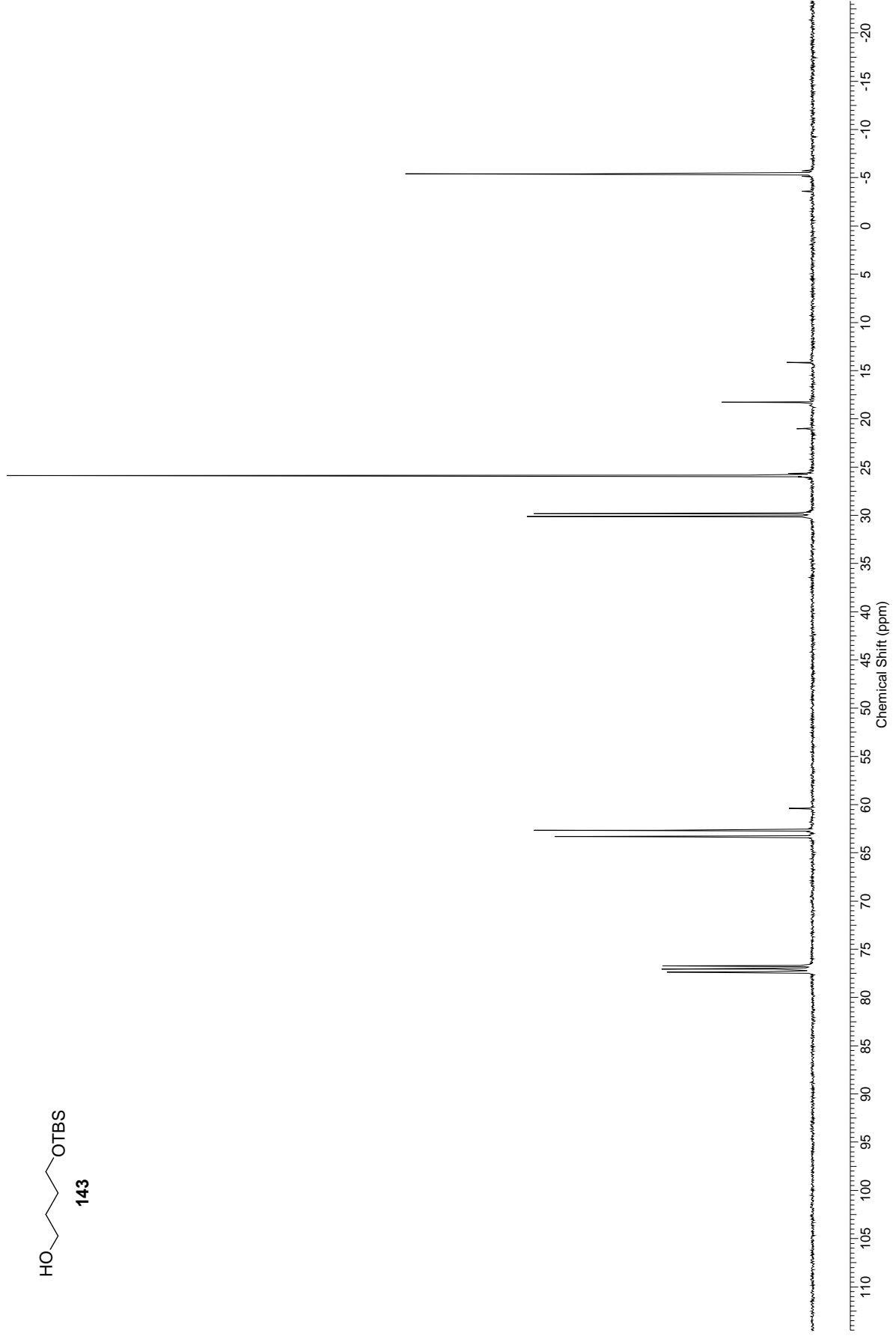
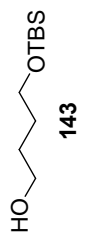


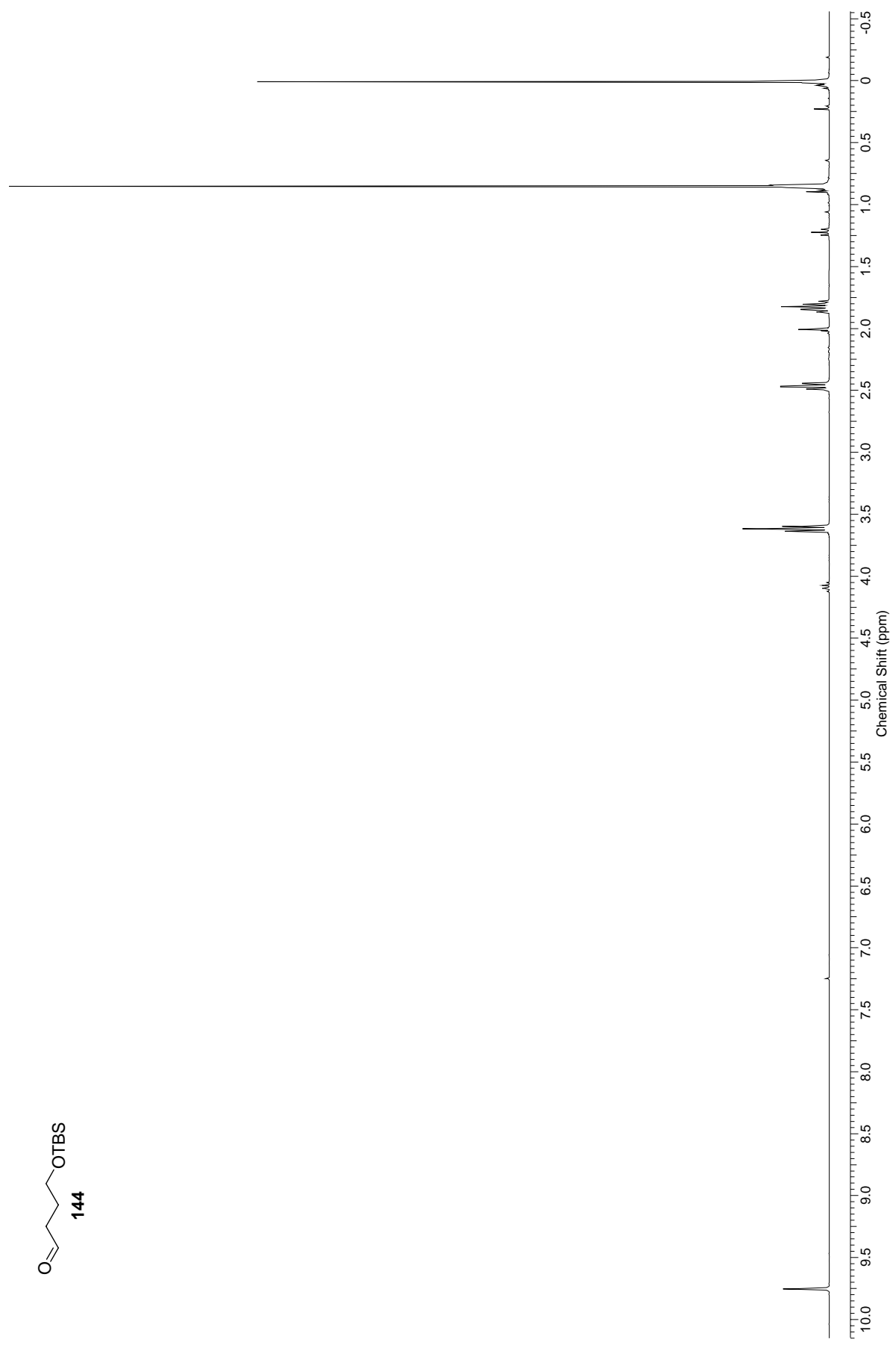
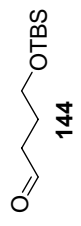


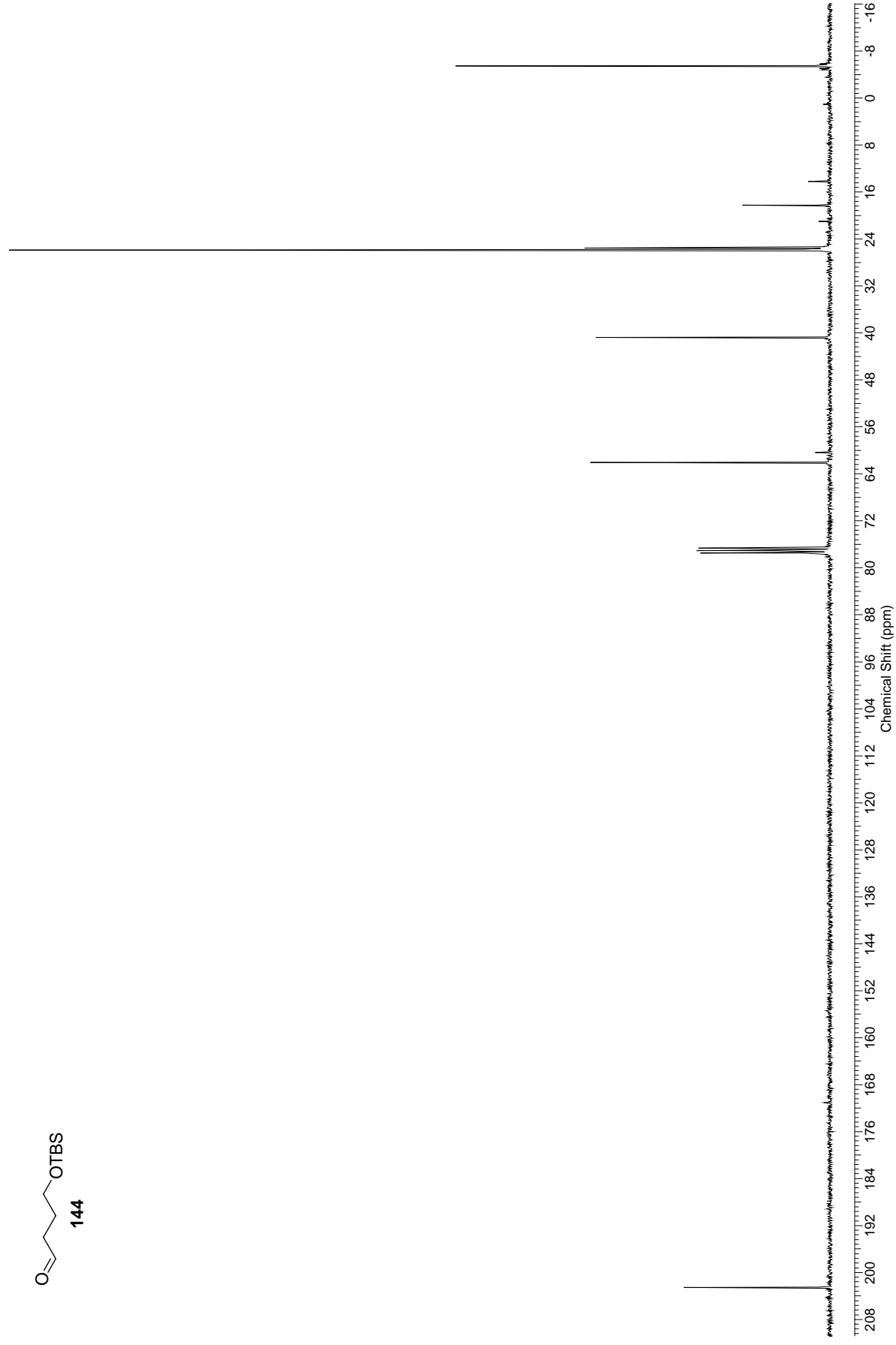
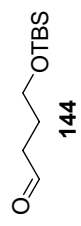


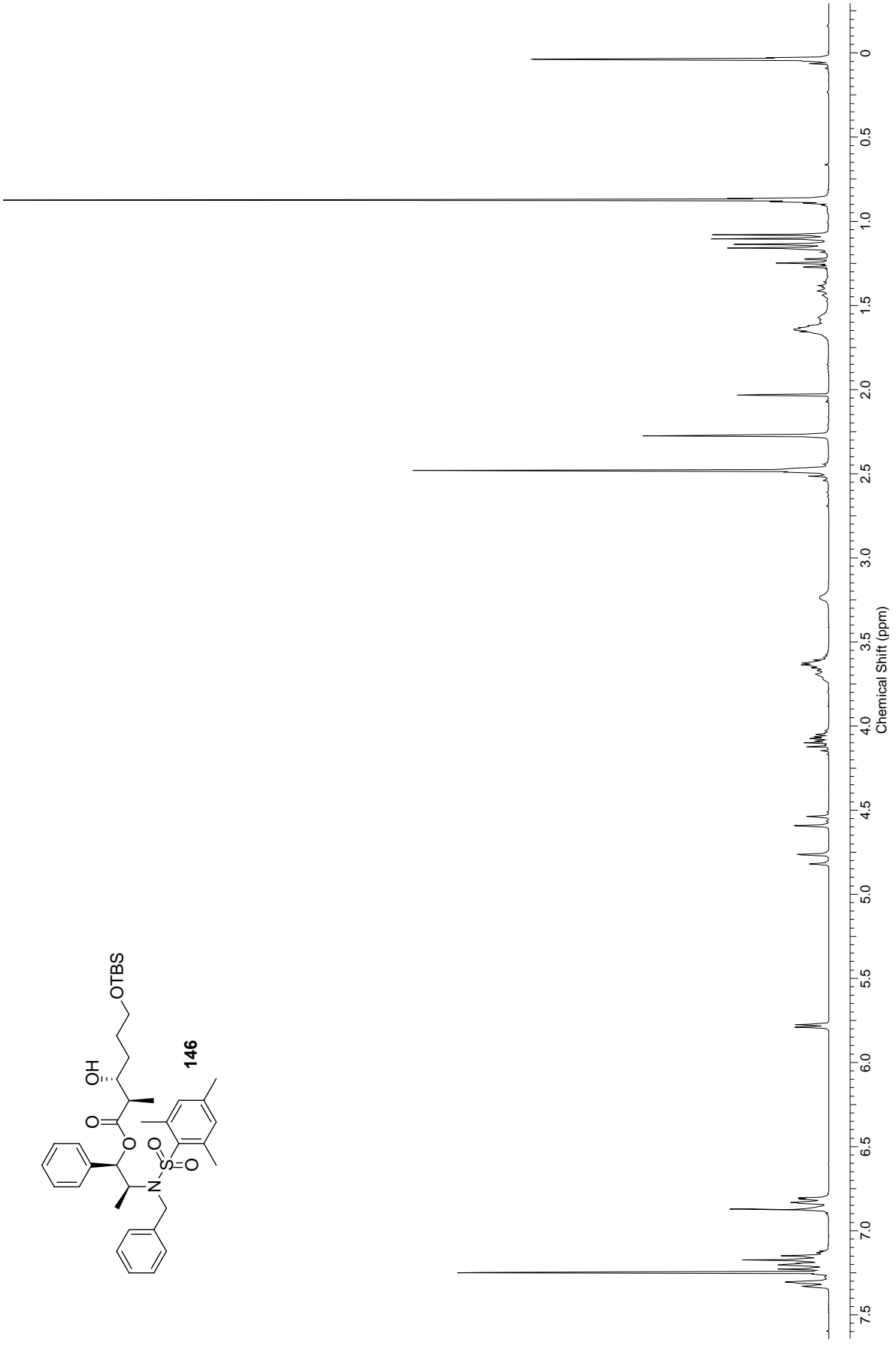
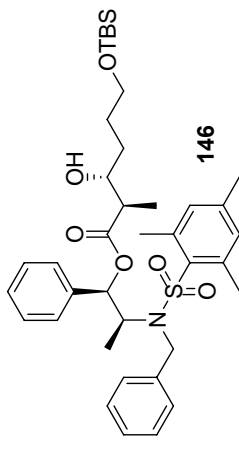


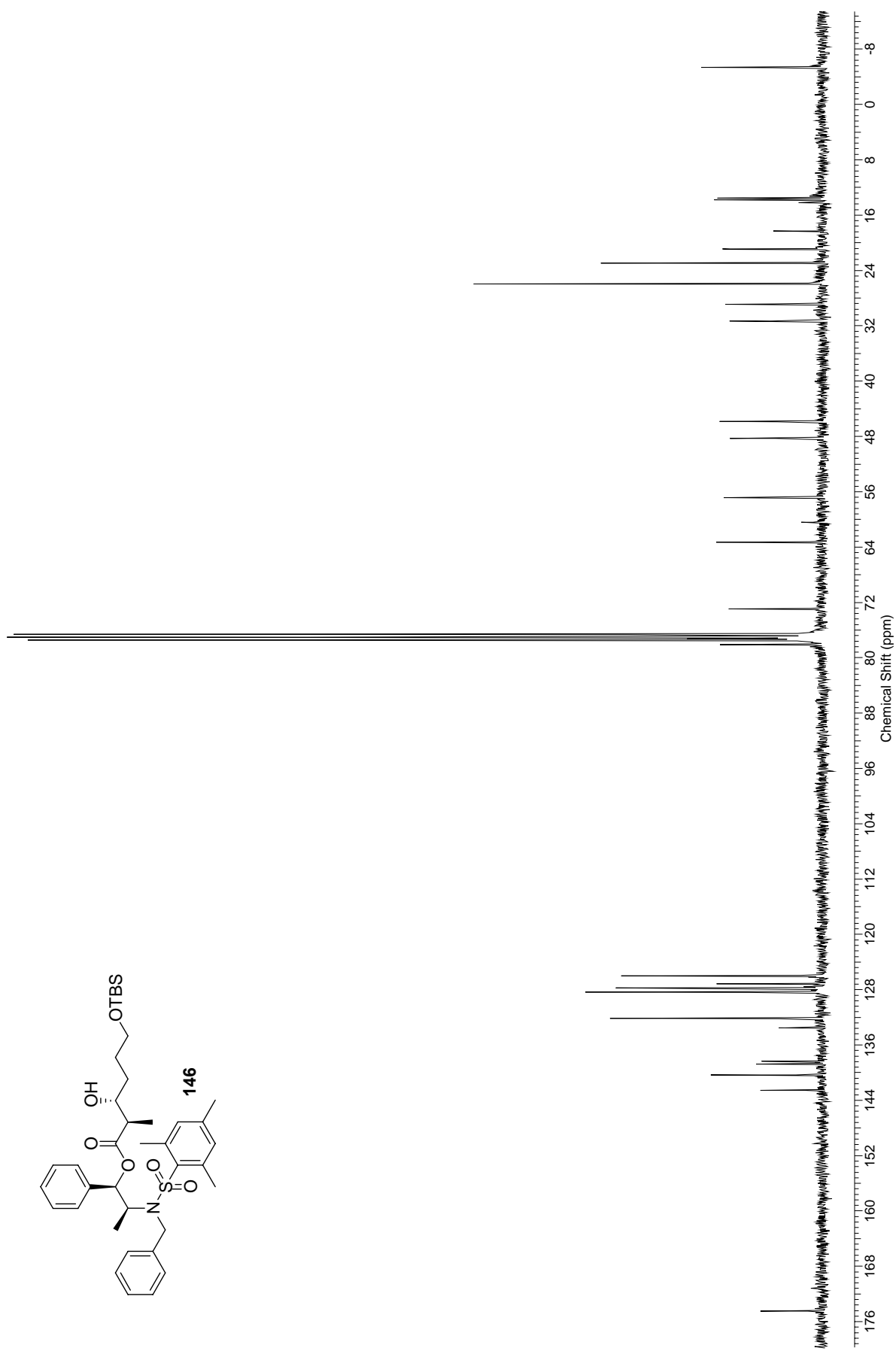
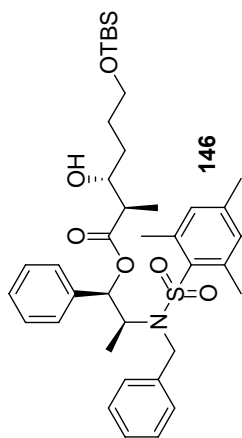


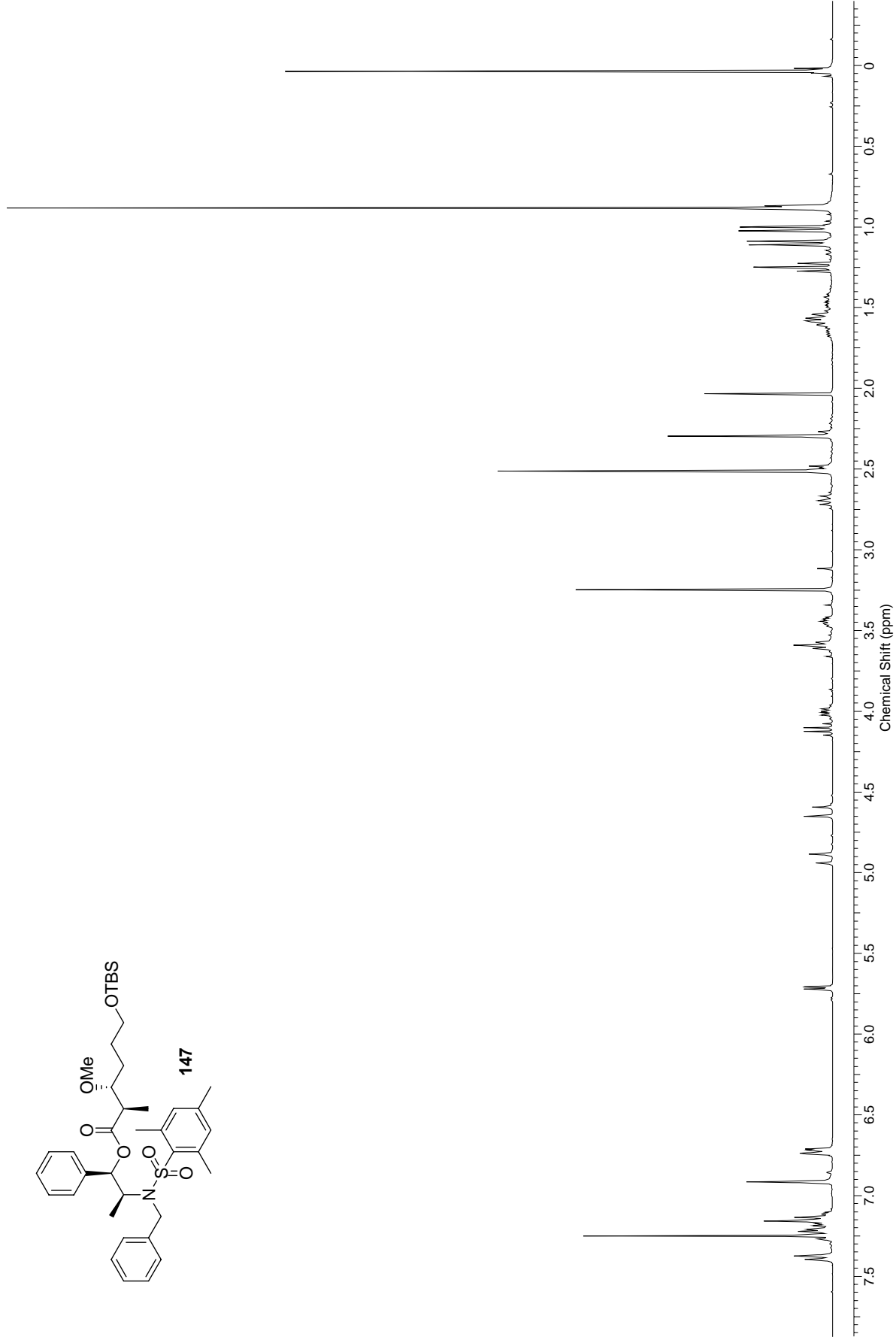
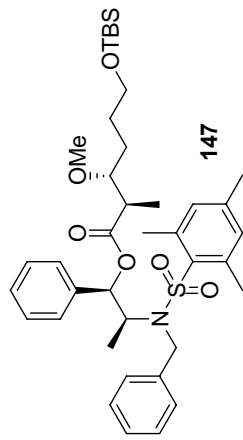


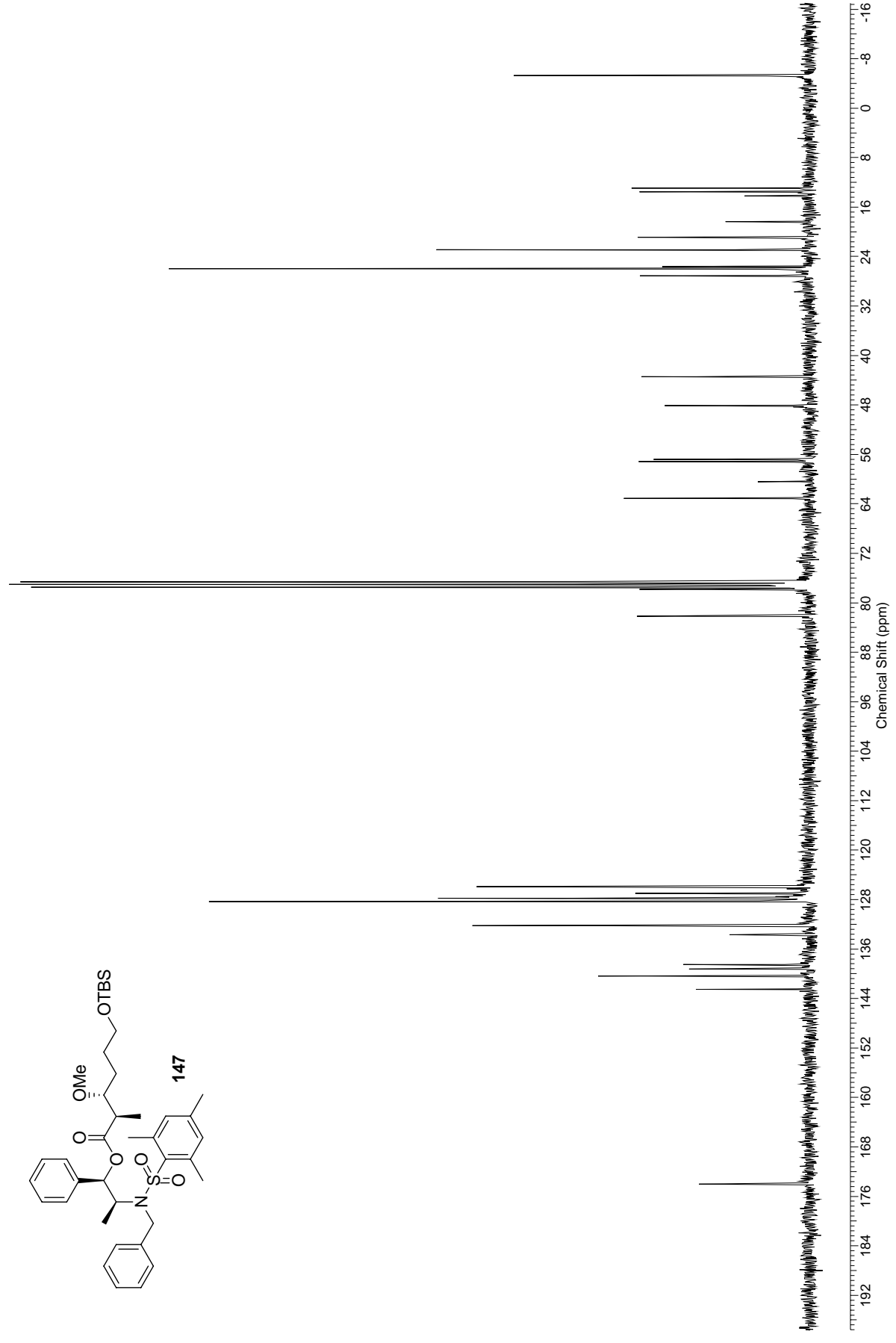
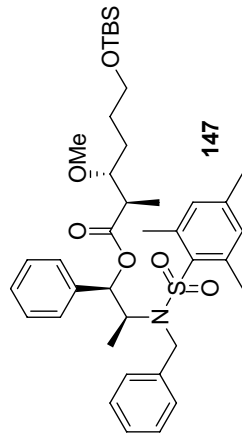


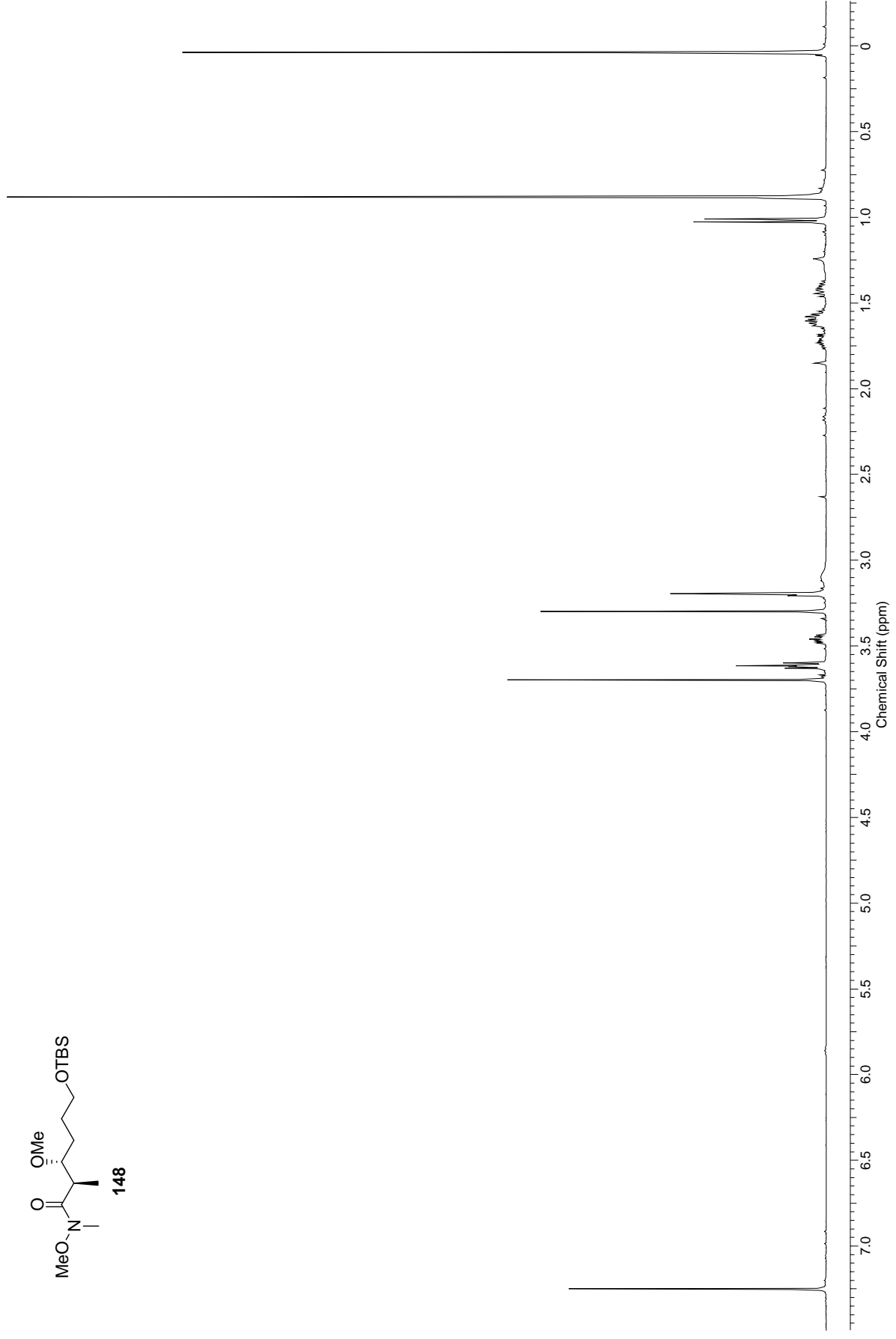
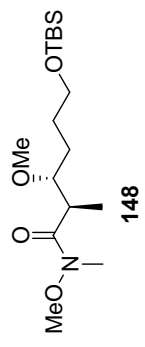




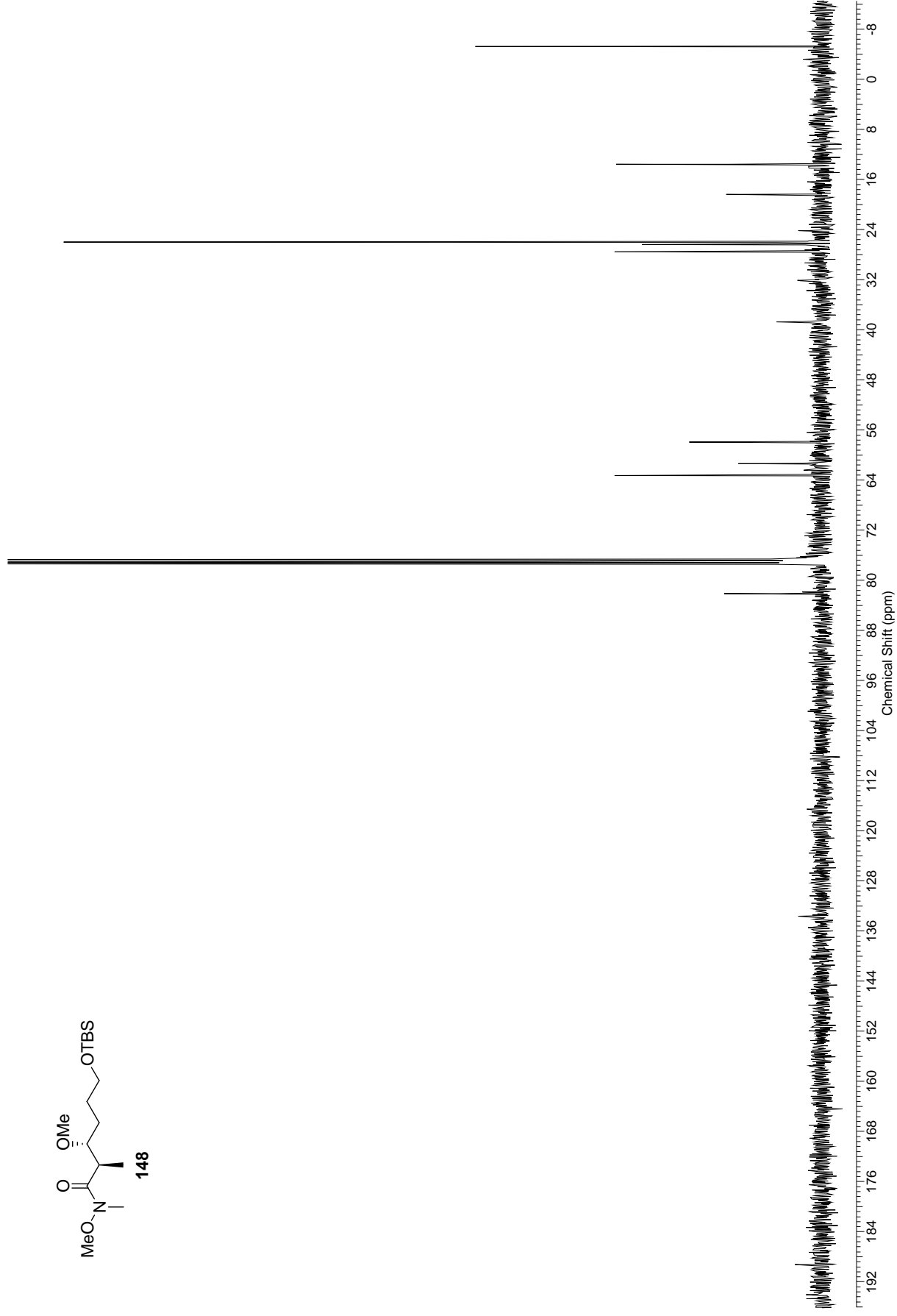
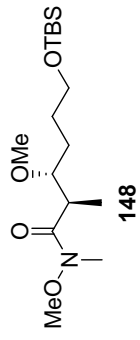


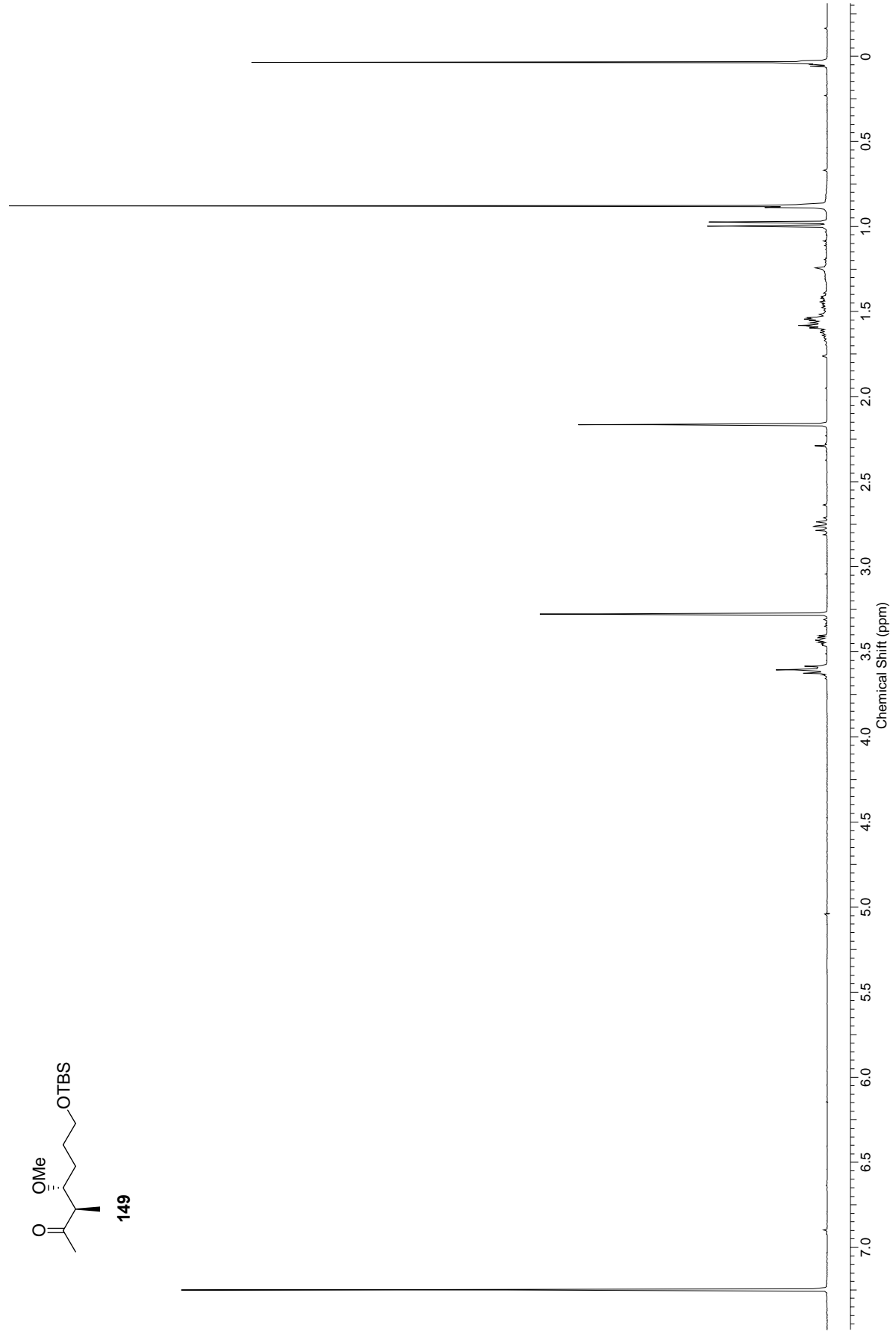
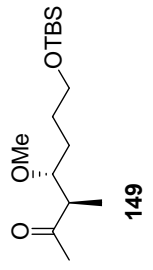


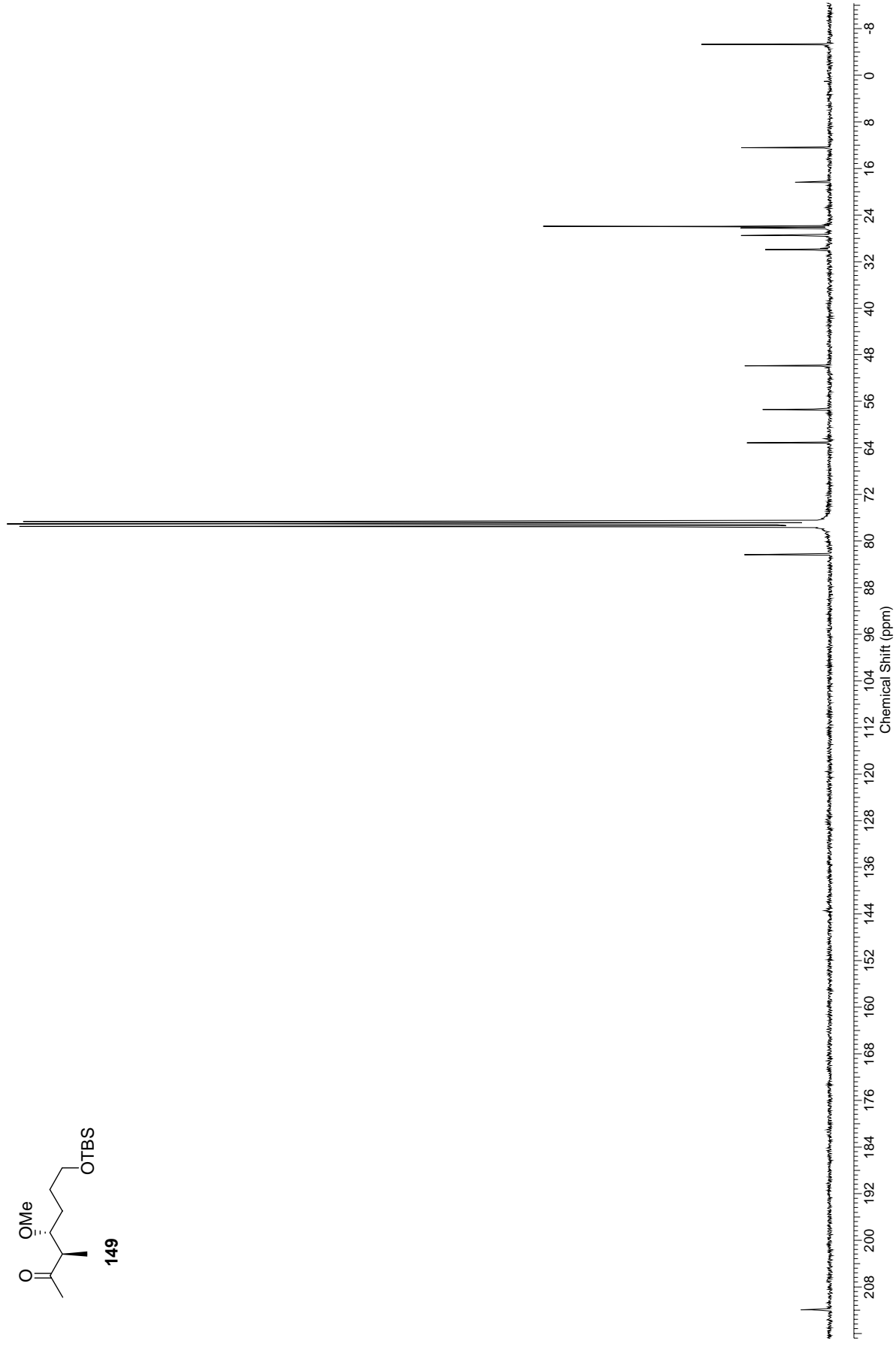
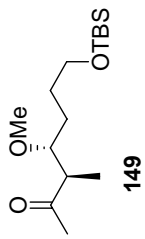


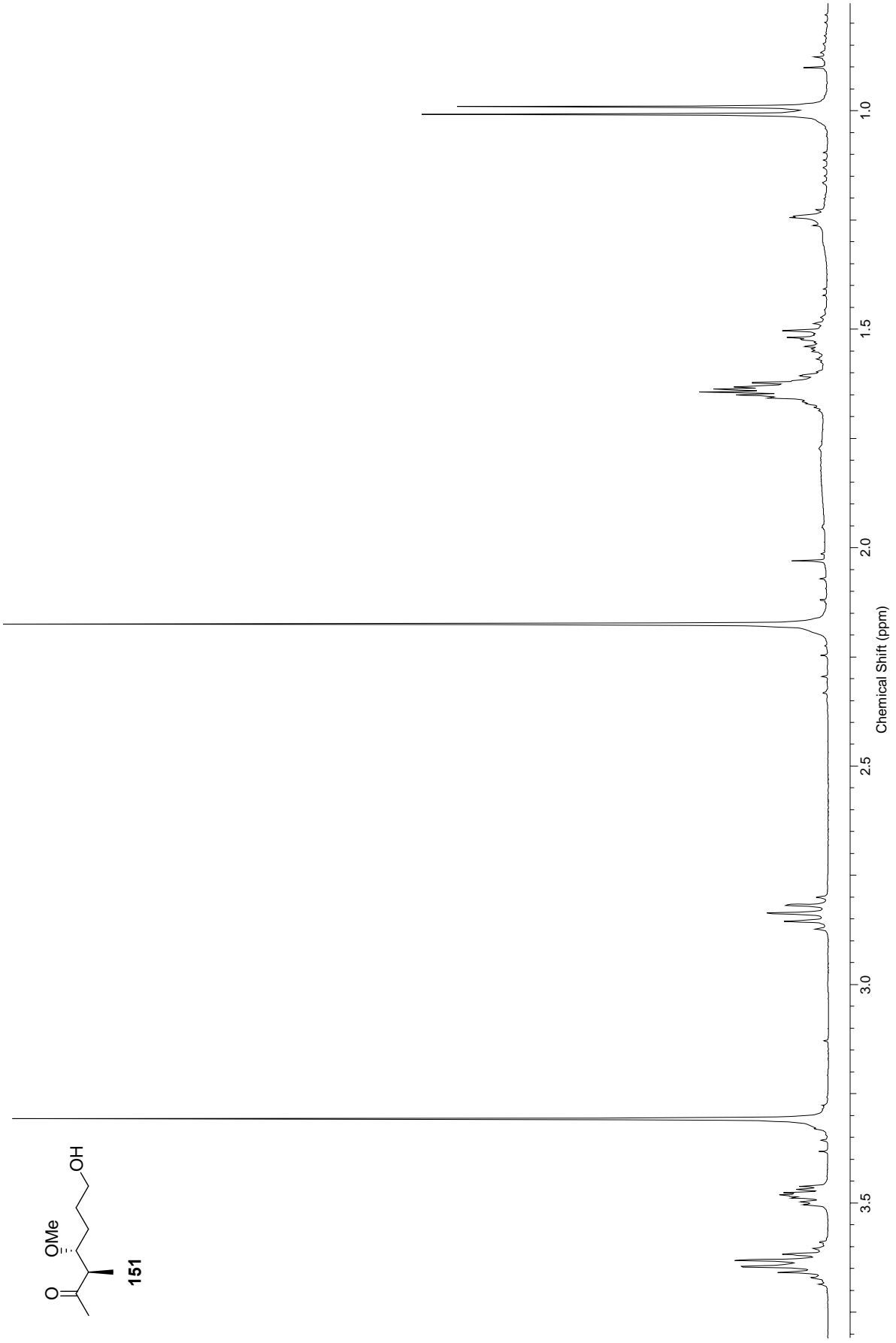
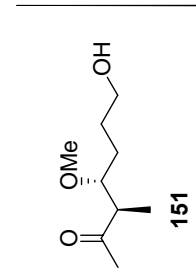


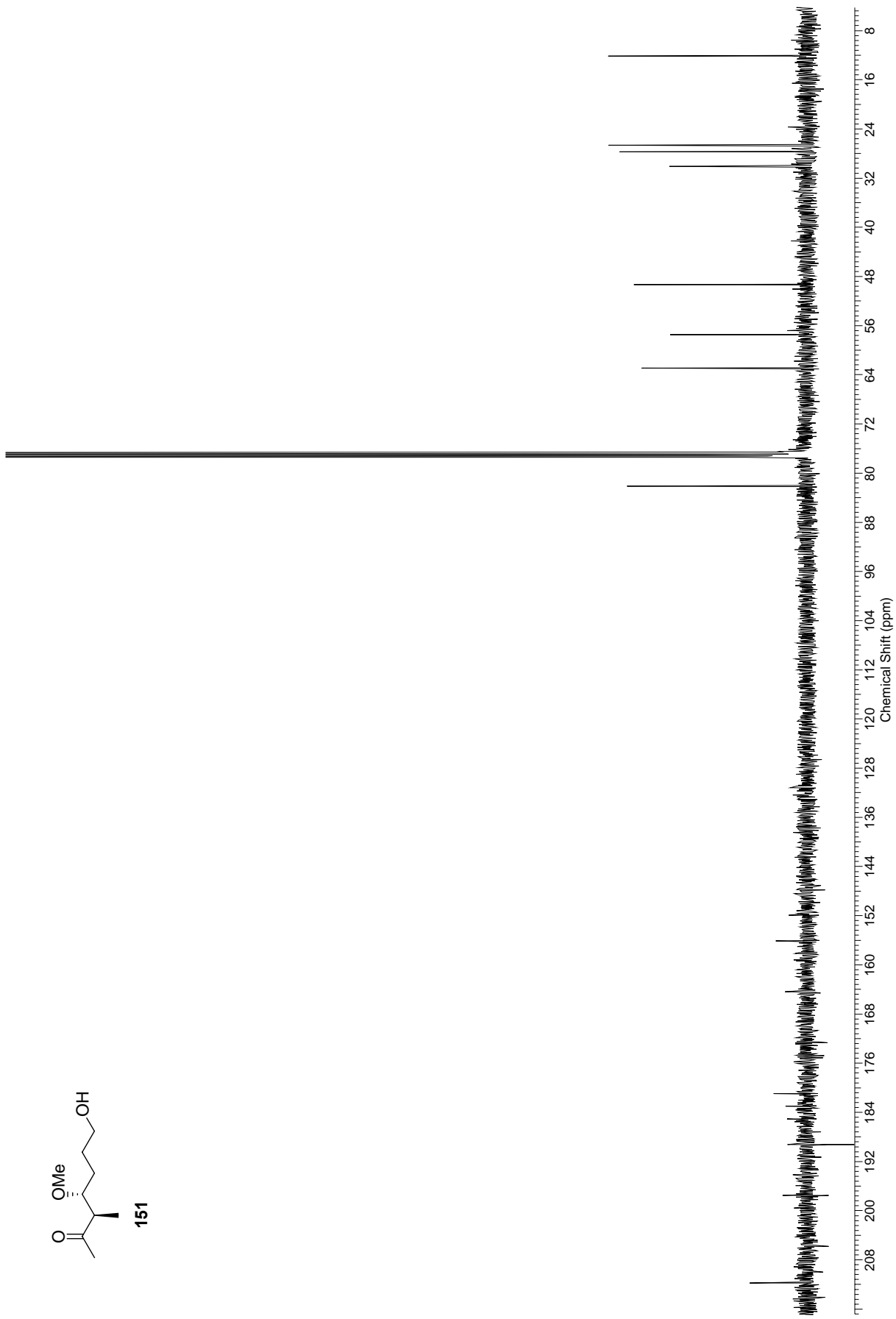
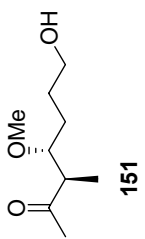






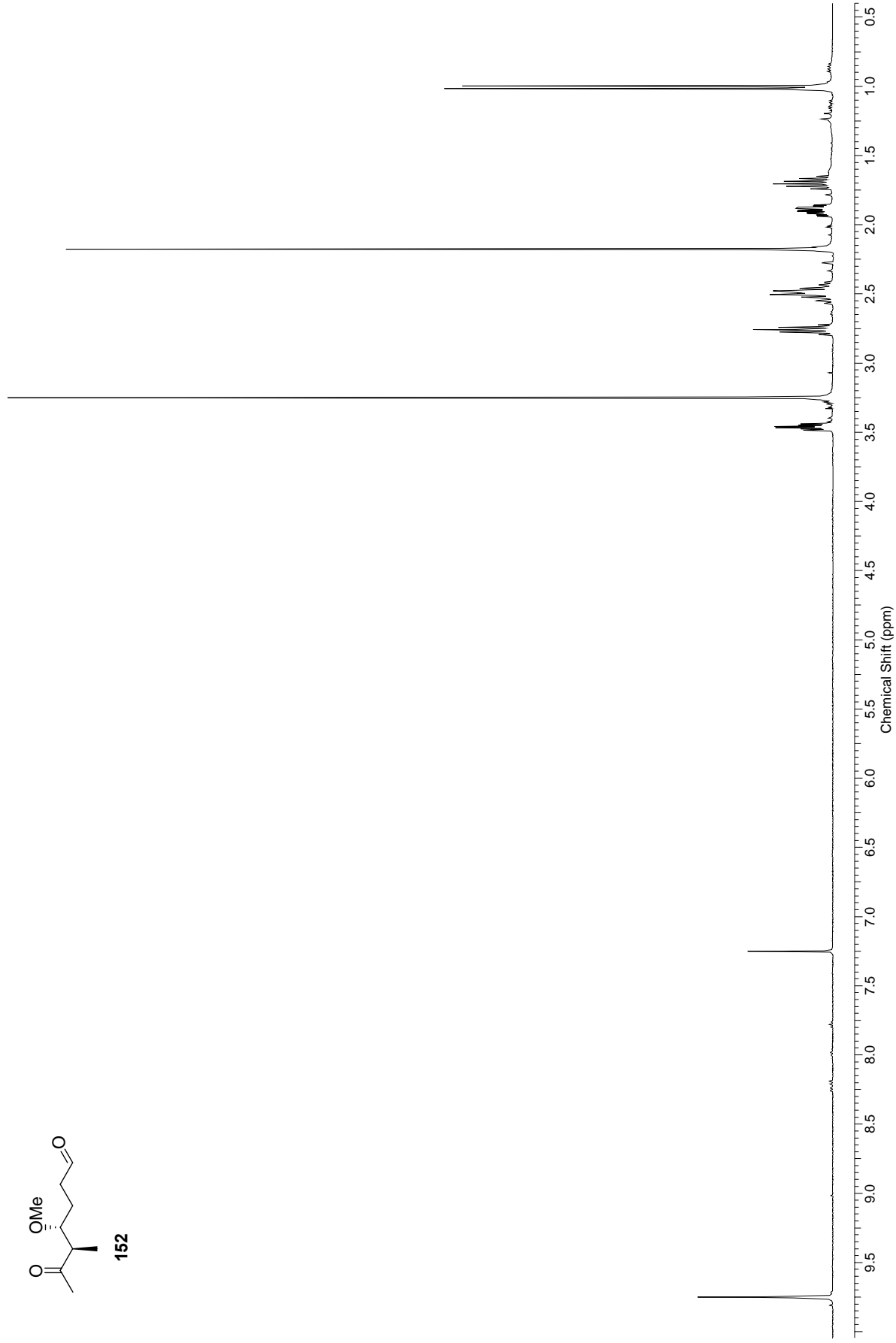


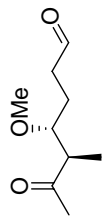




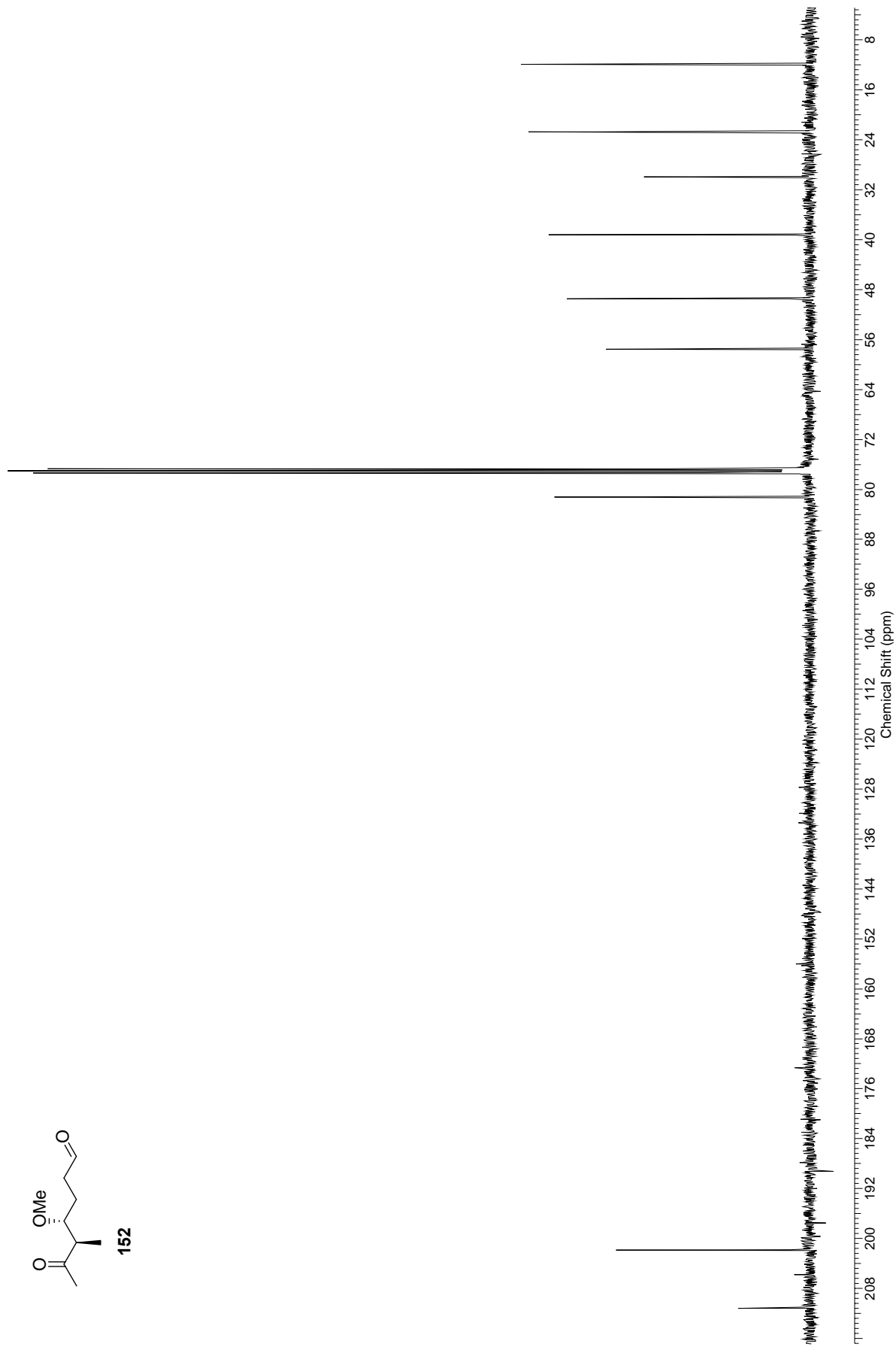


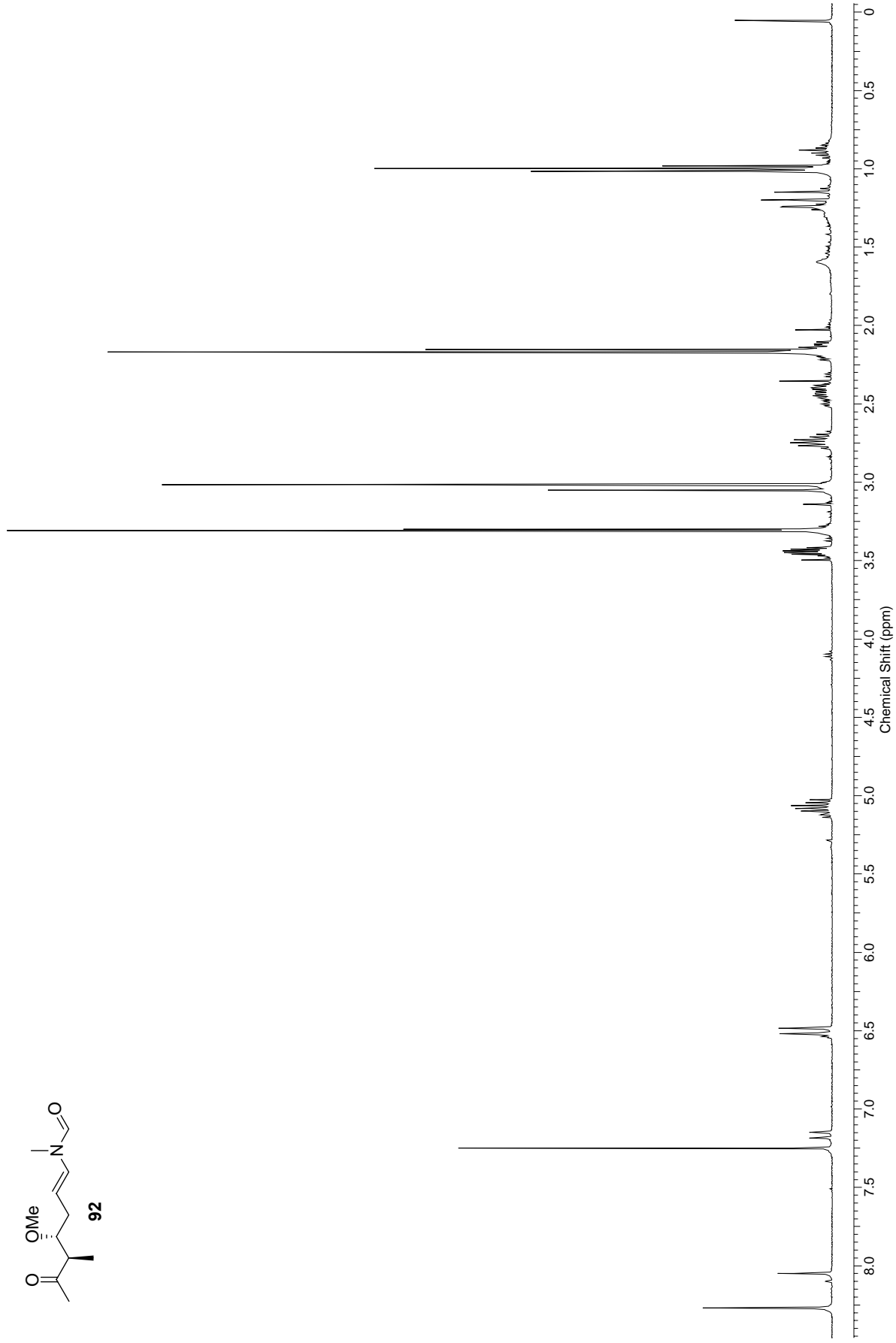
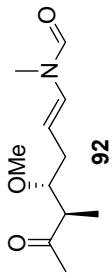
152



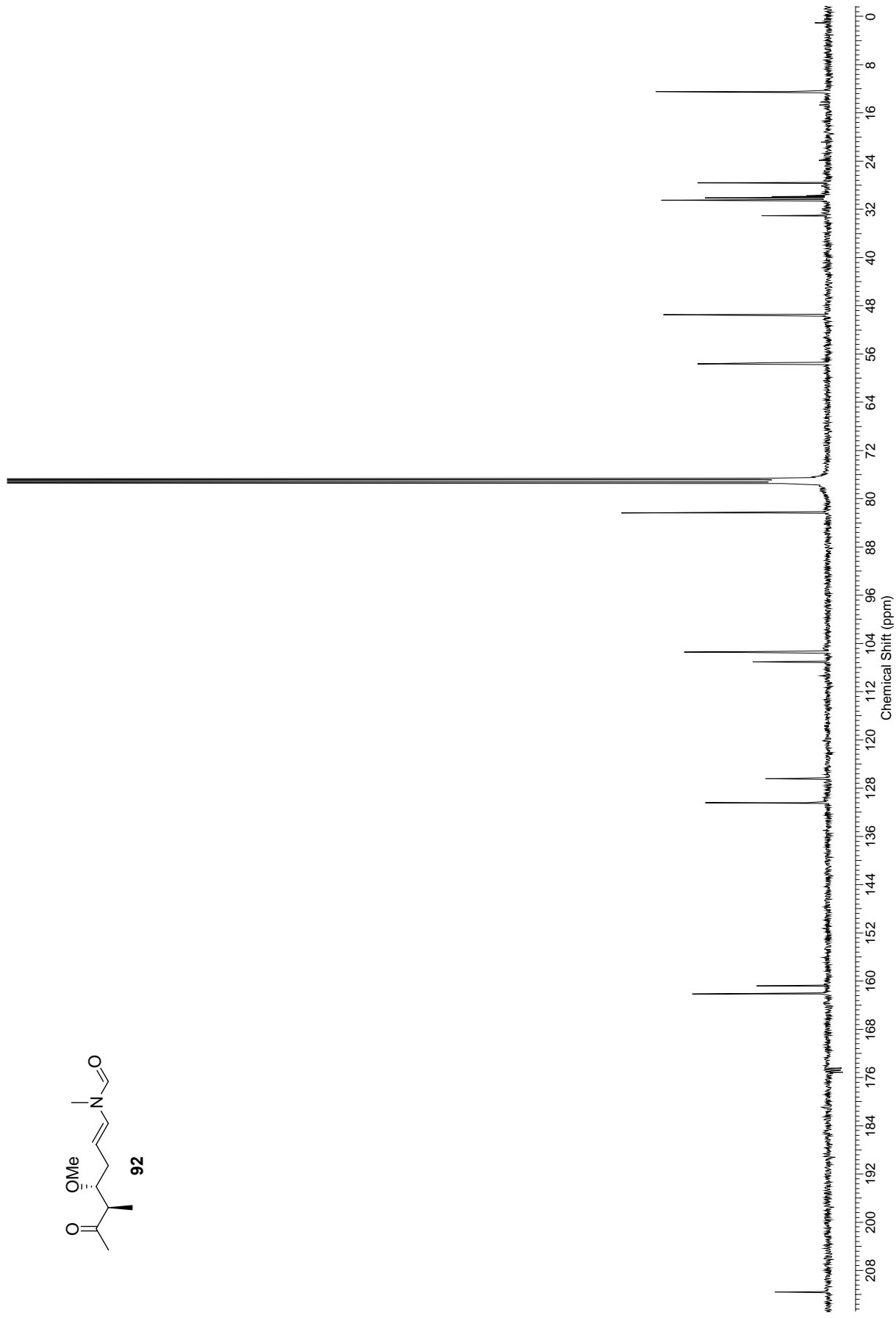
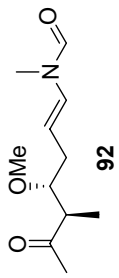


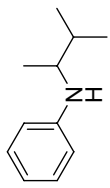
152



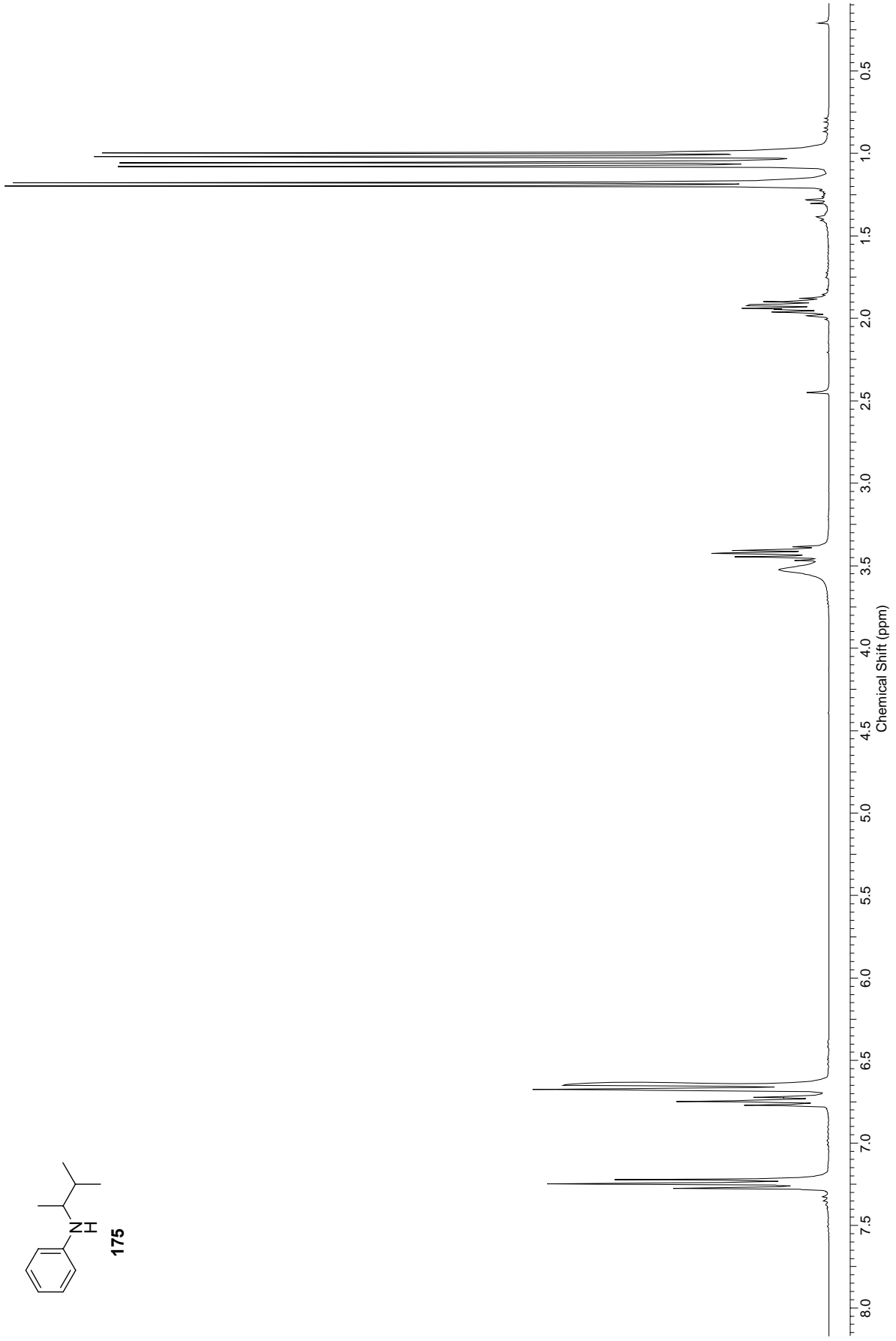


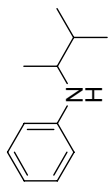




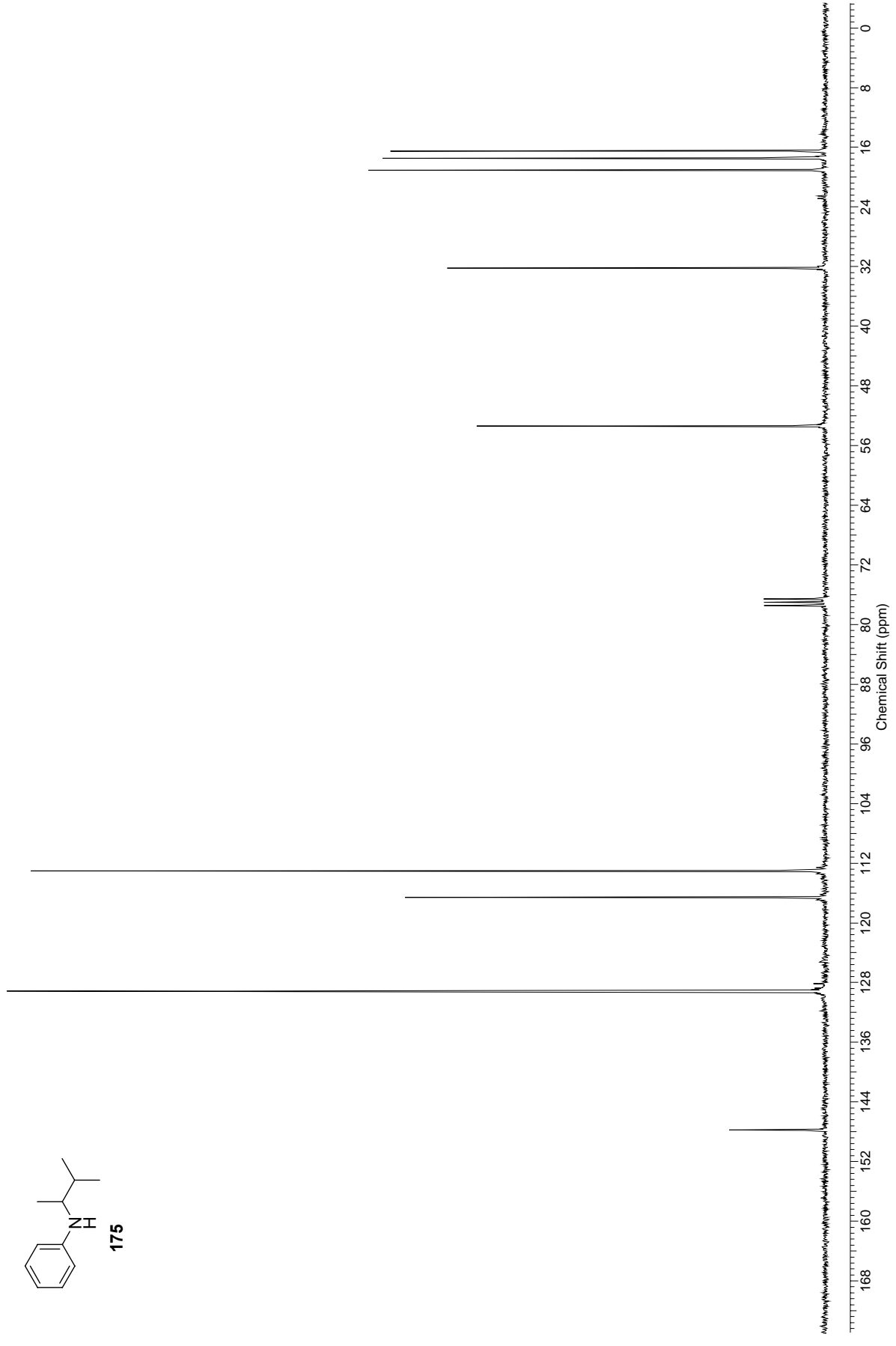


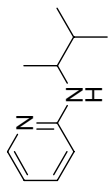
175



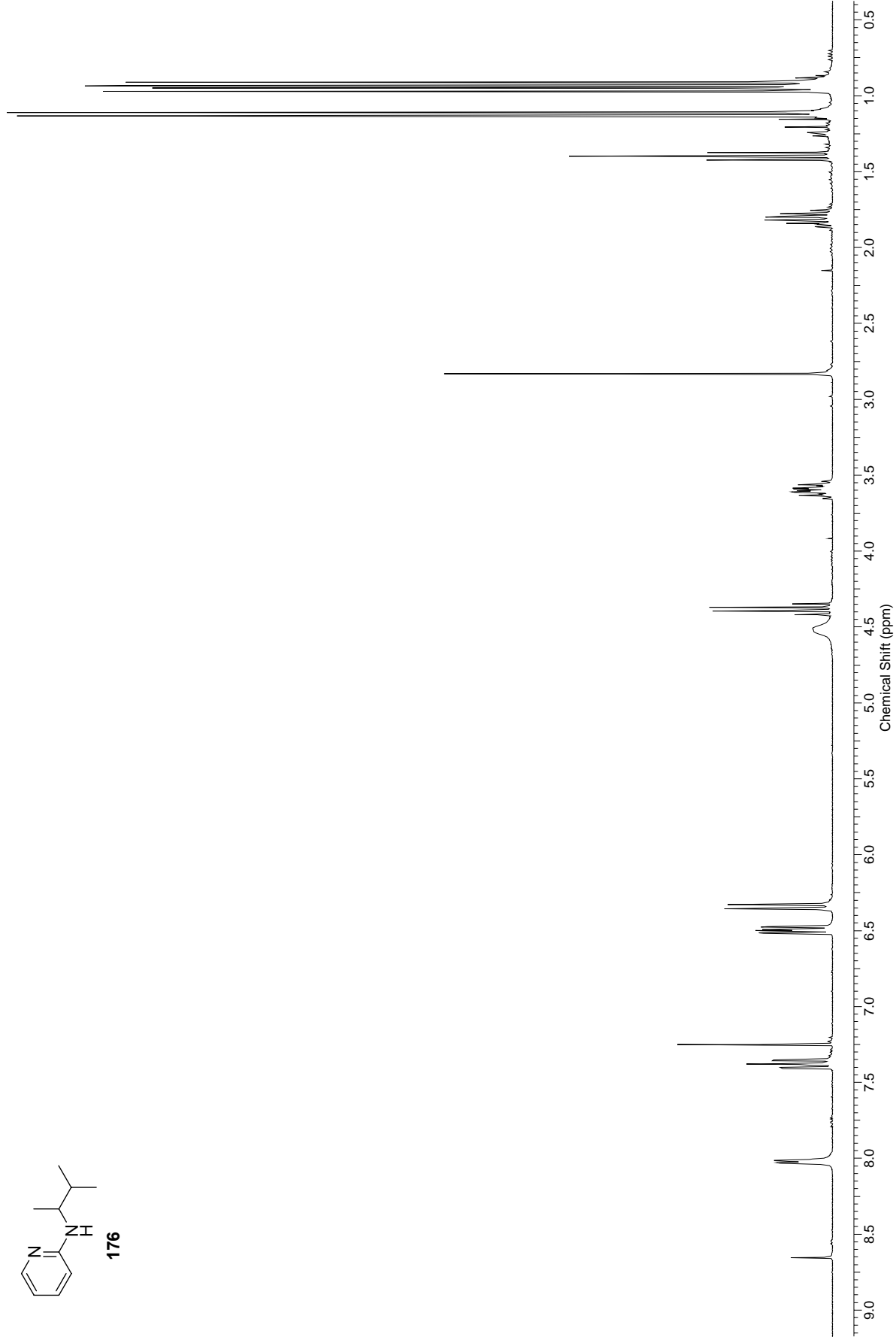


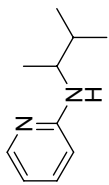
175



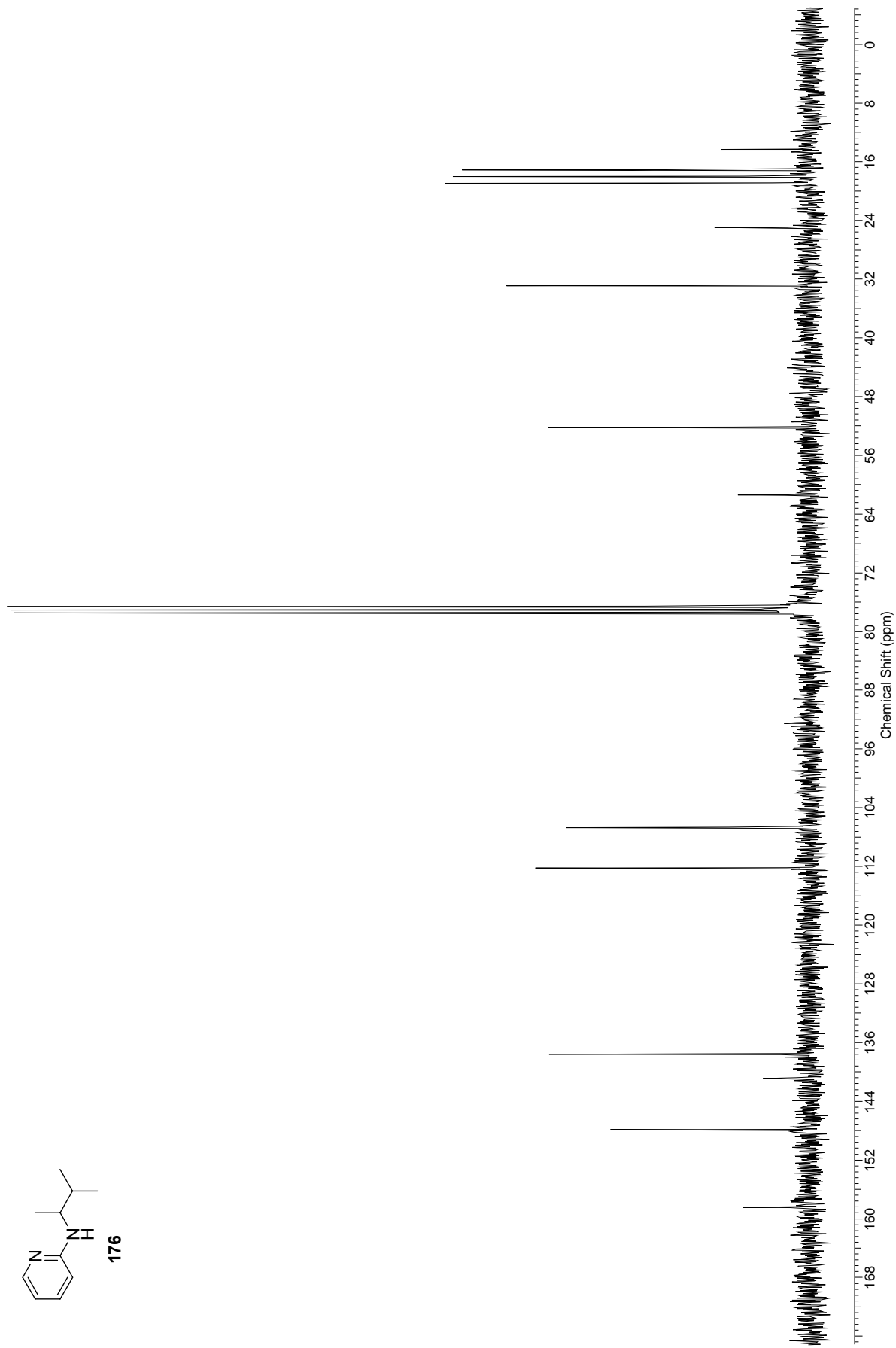


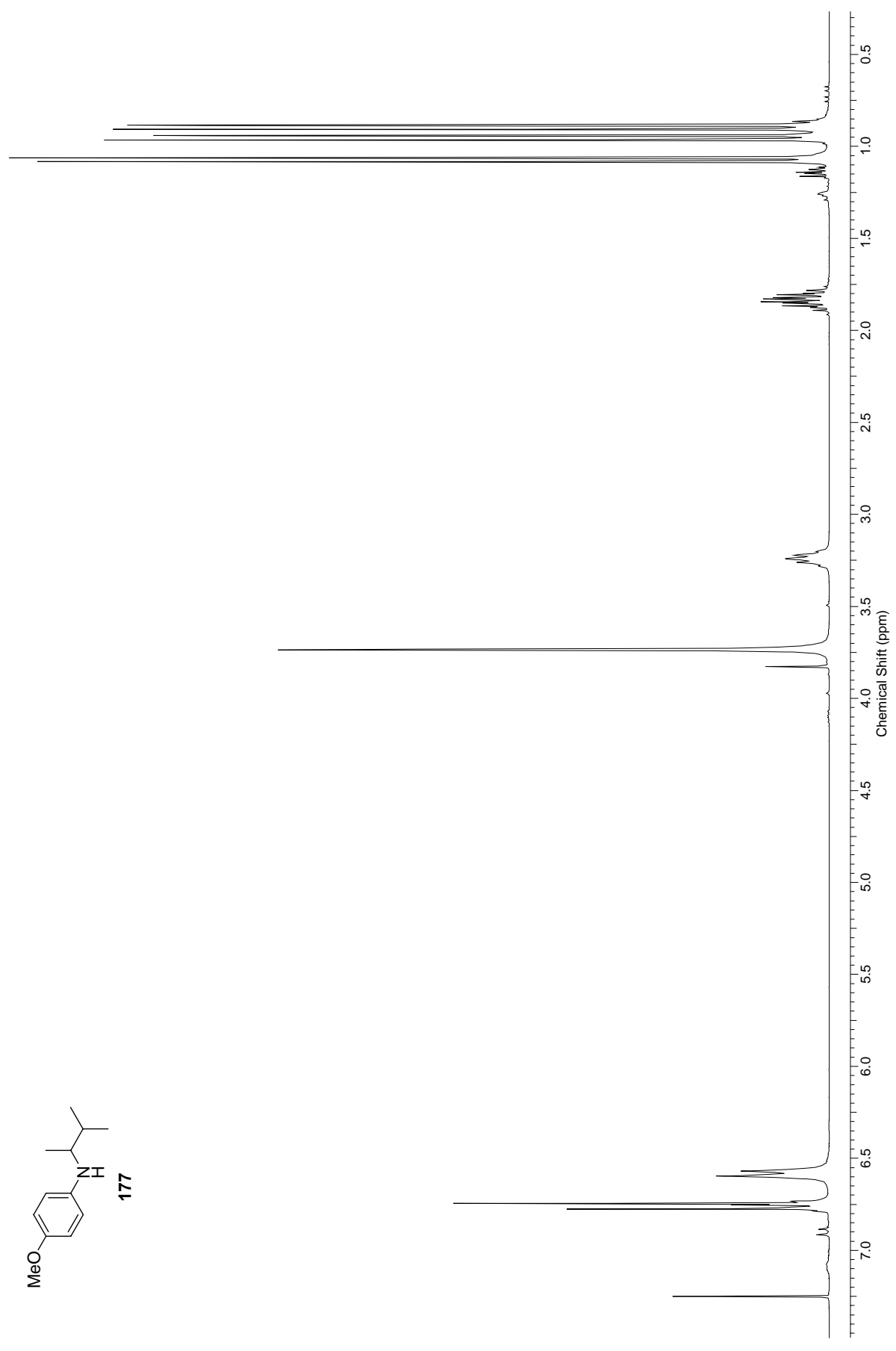
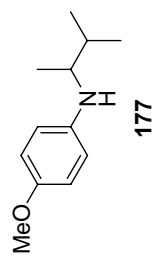
176

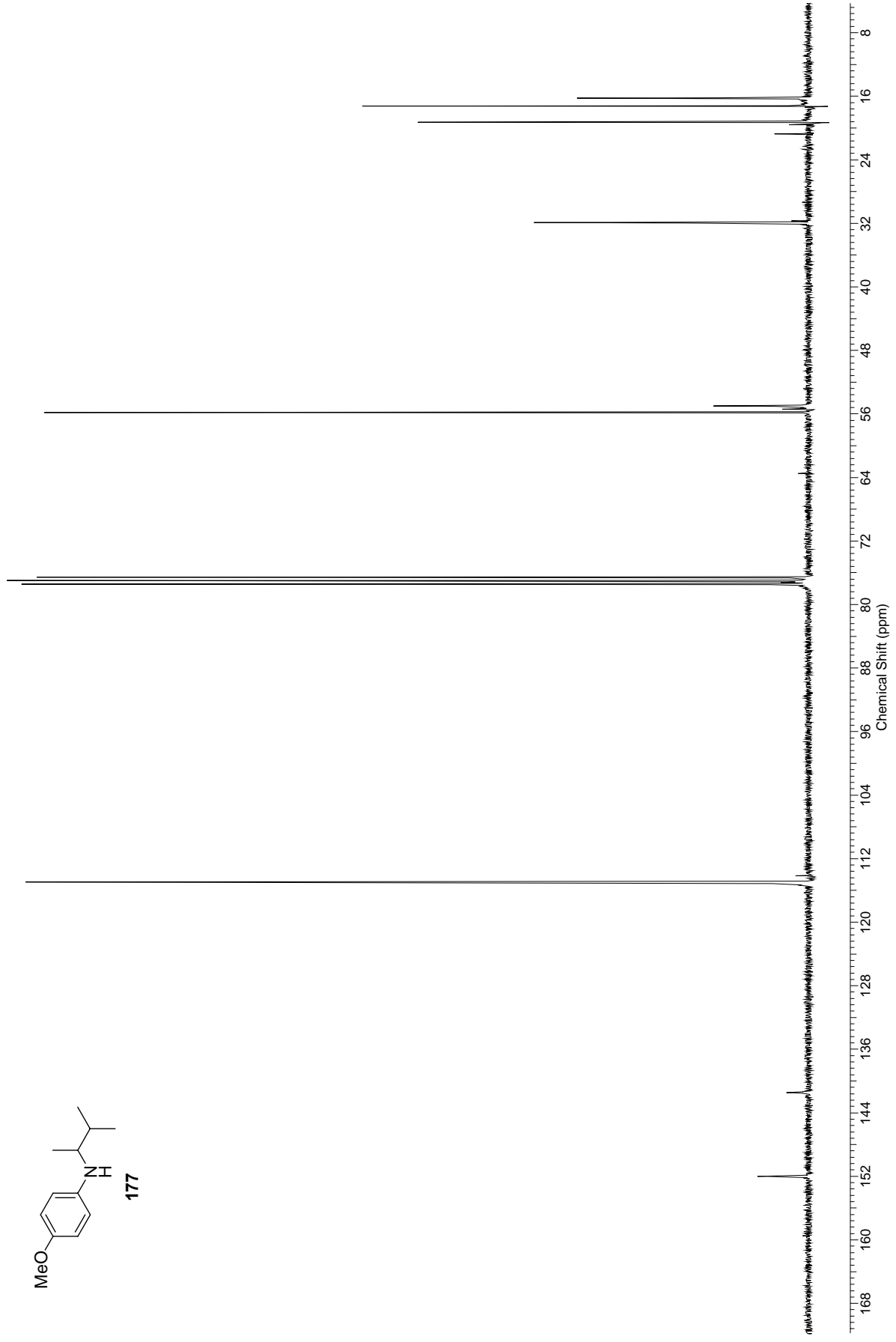
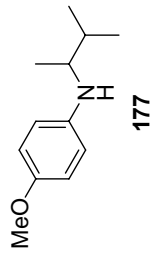


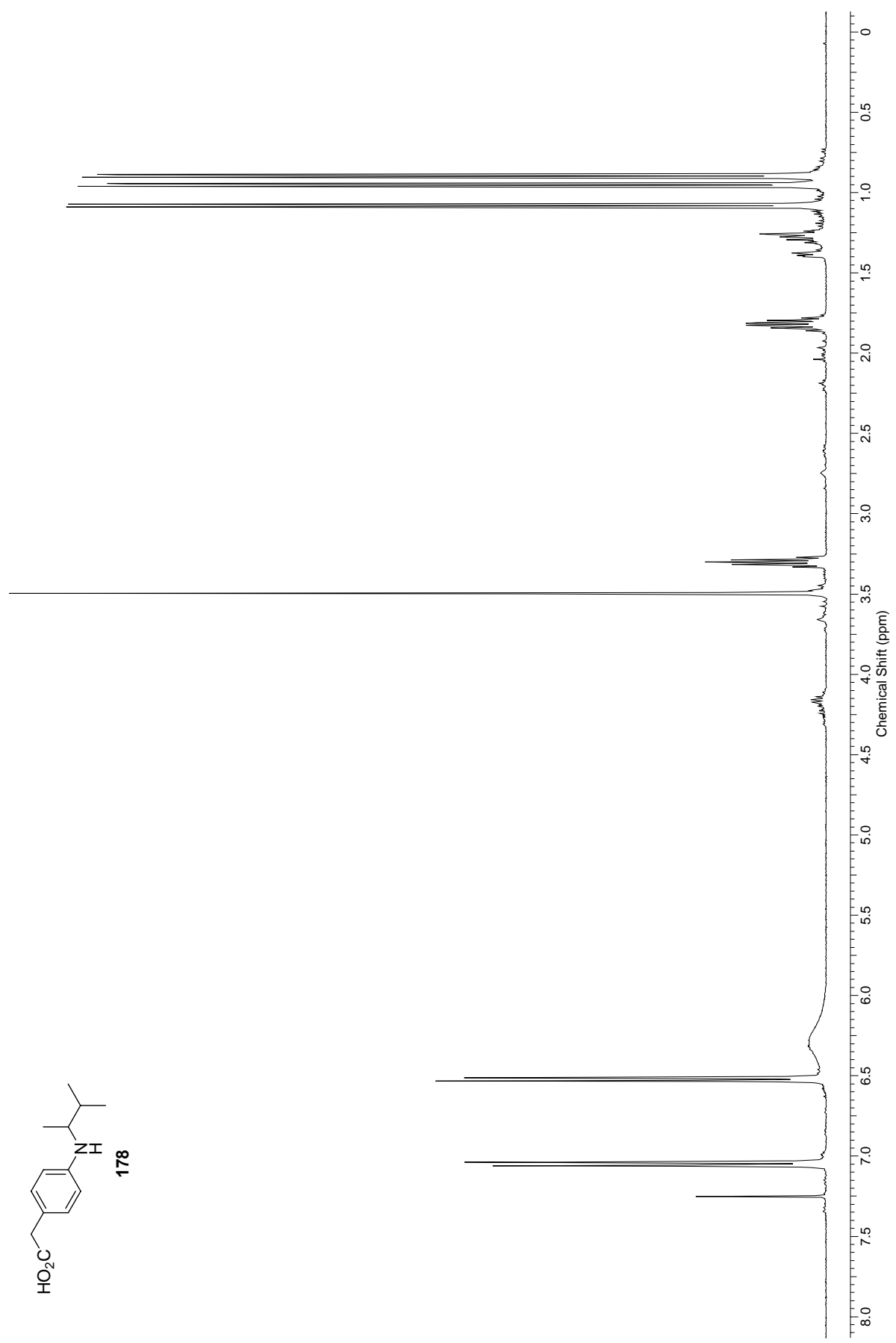
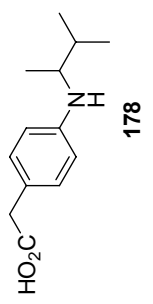


176

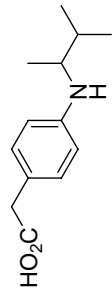




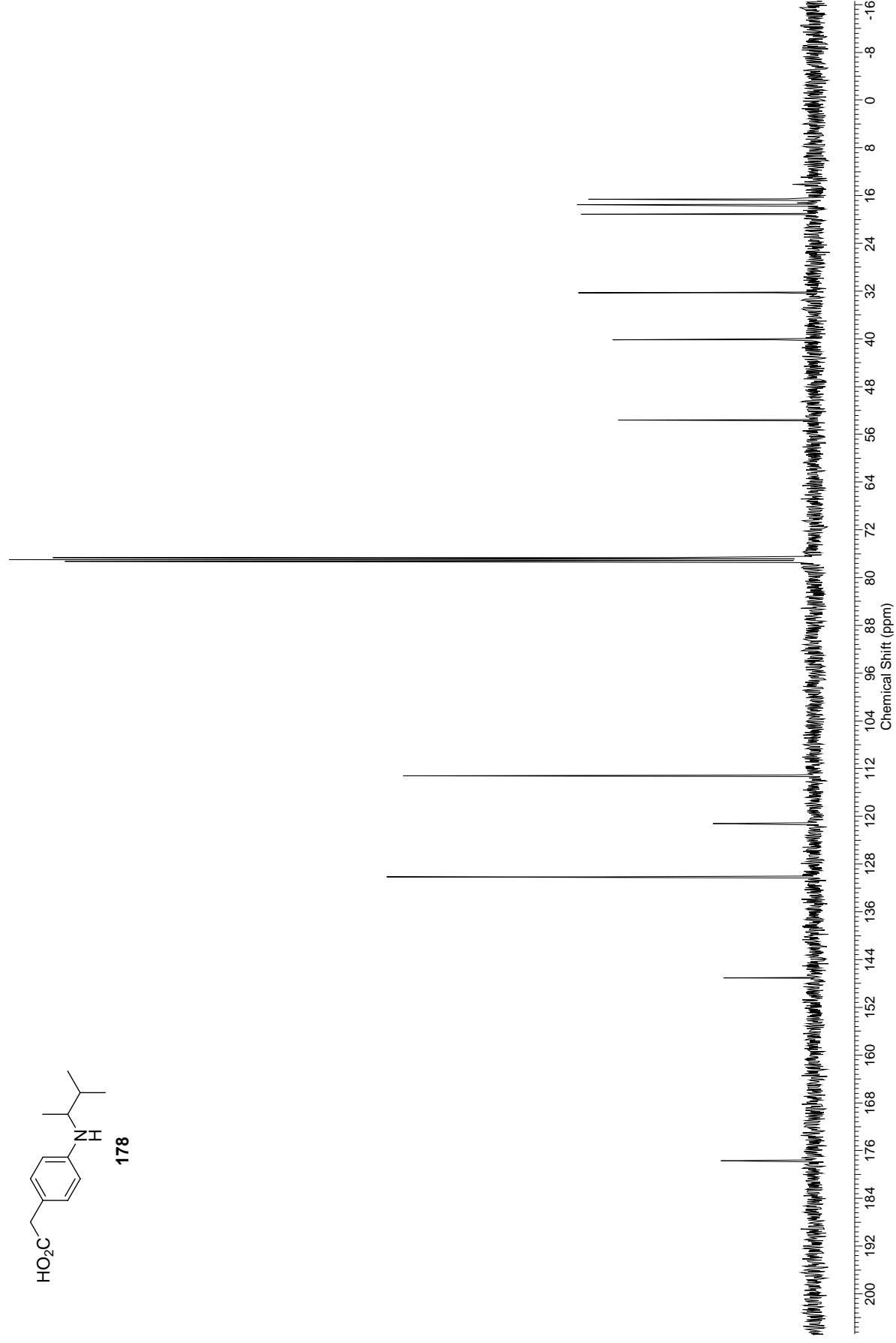


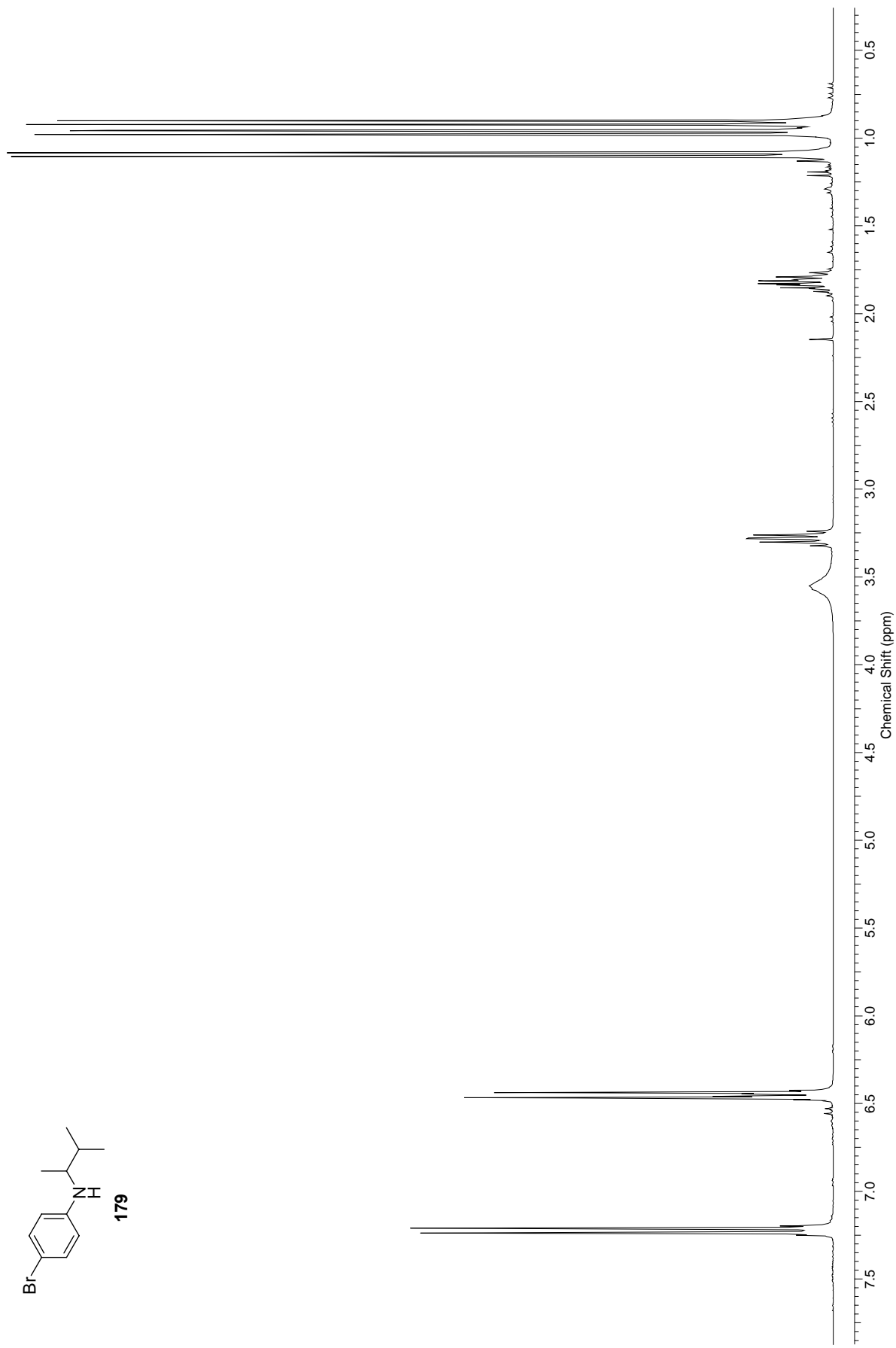
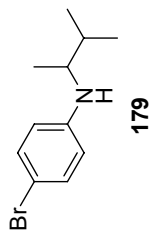


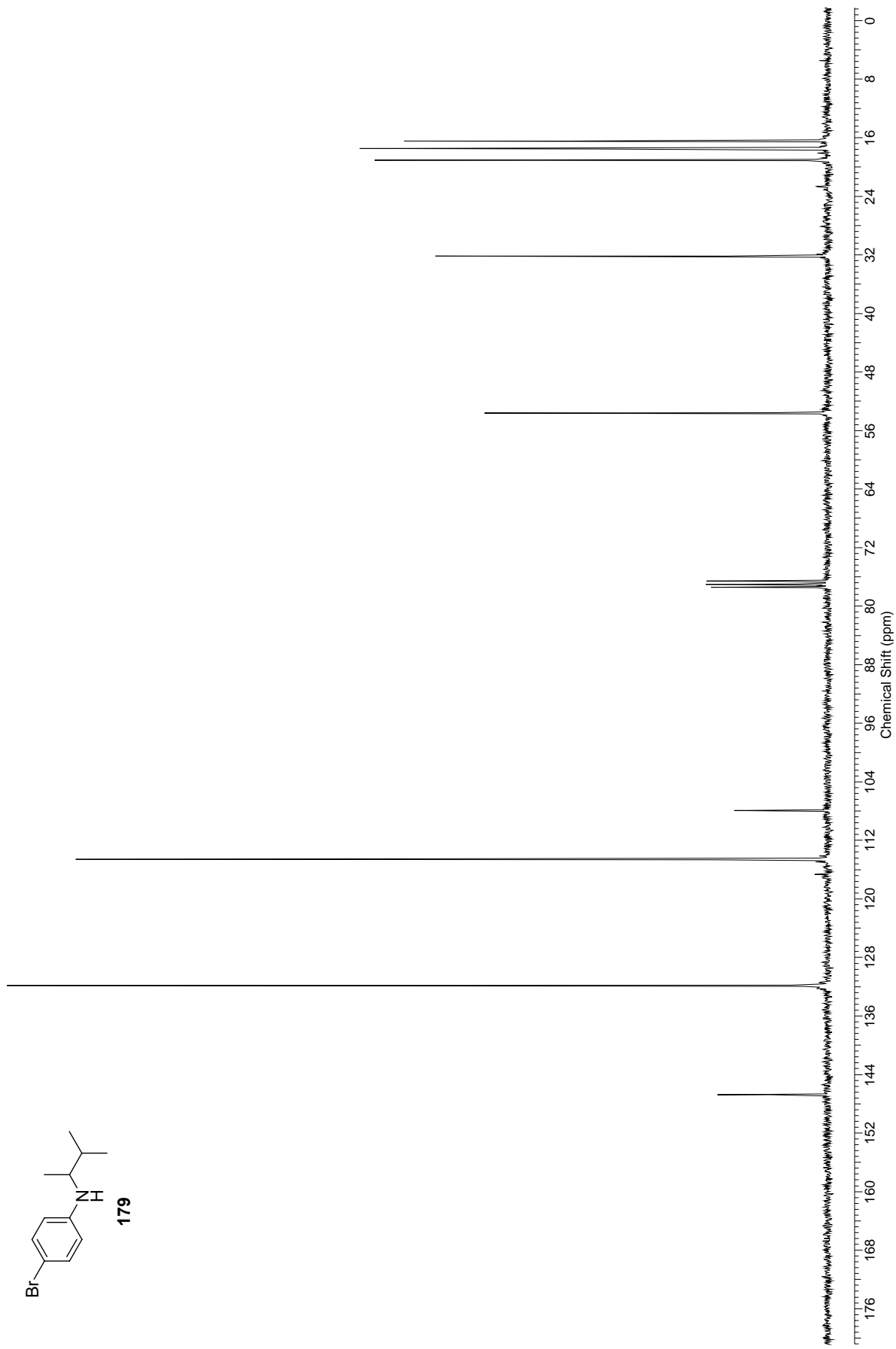
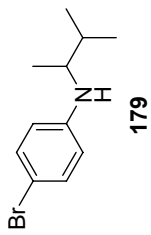


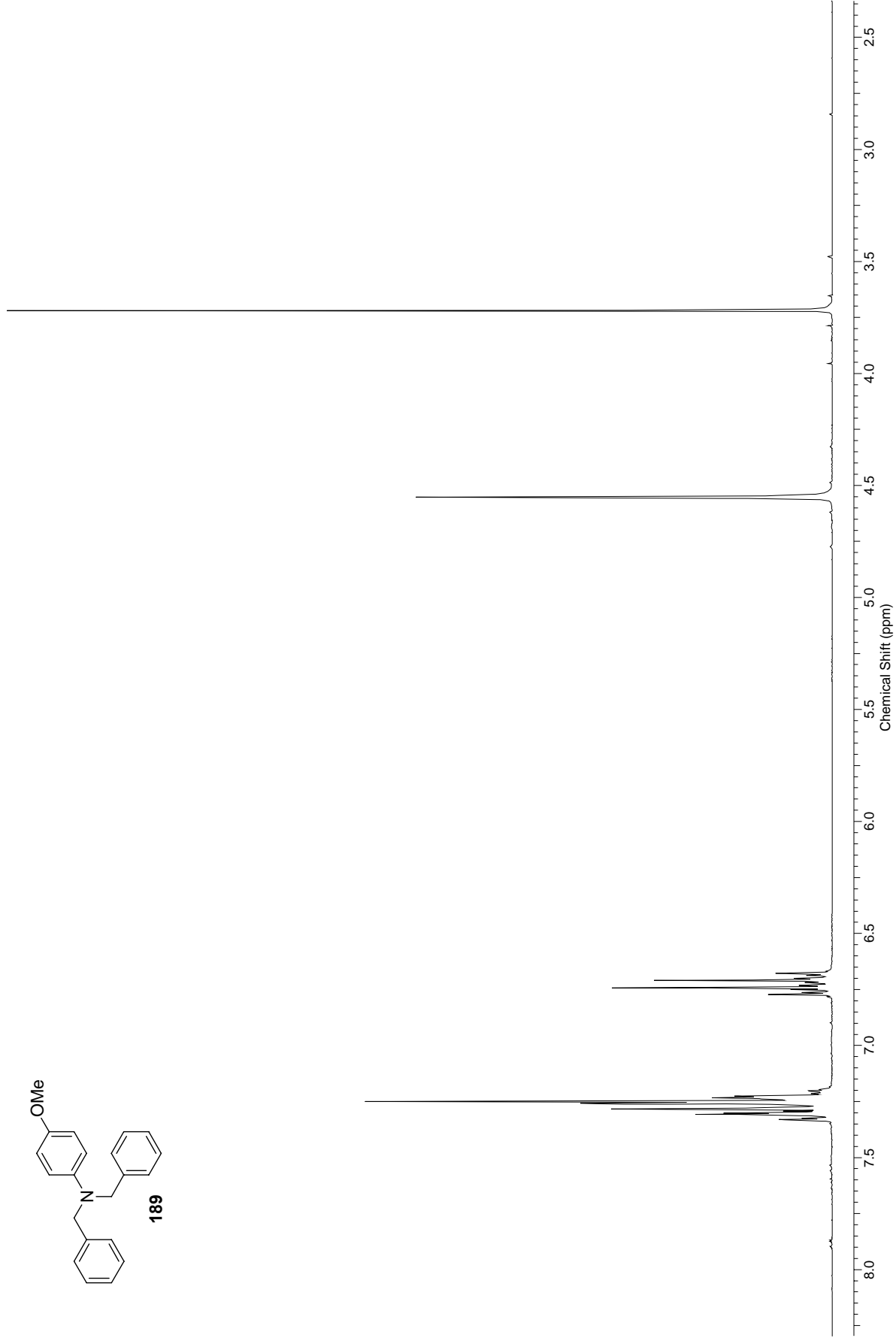
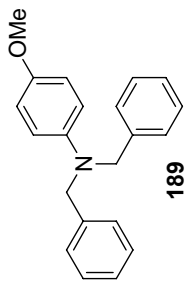


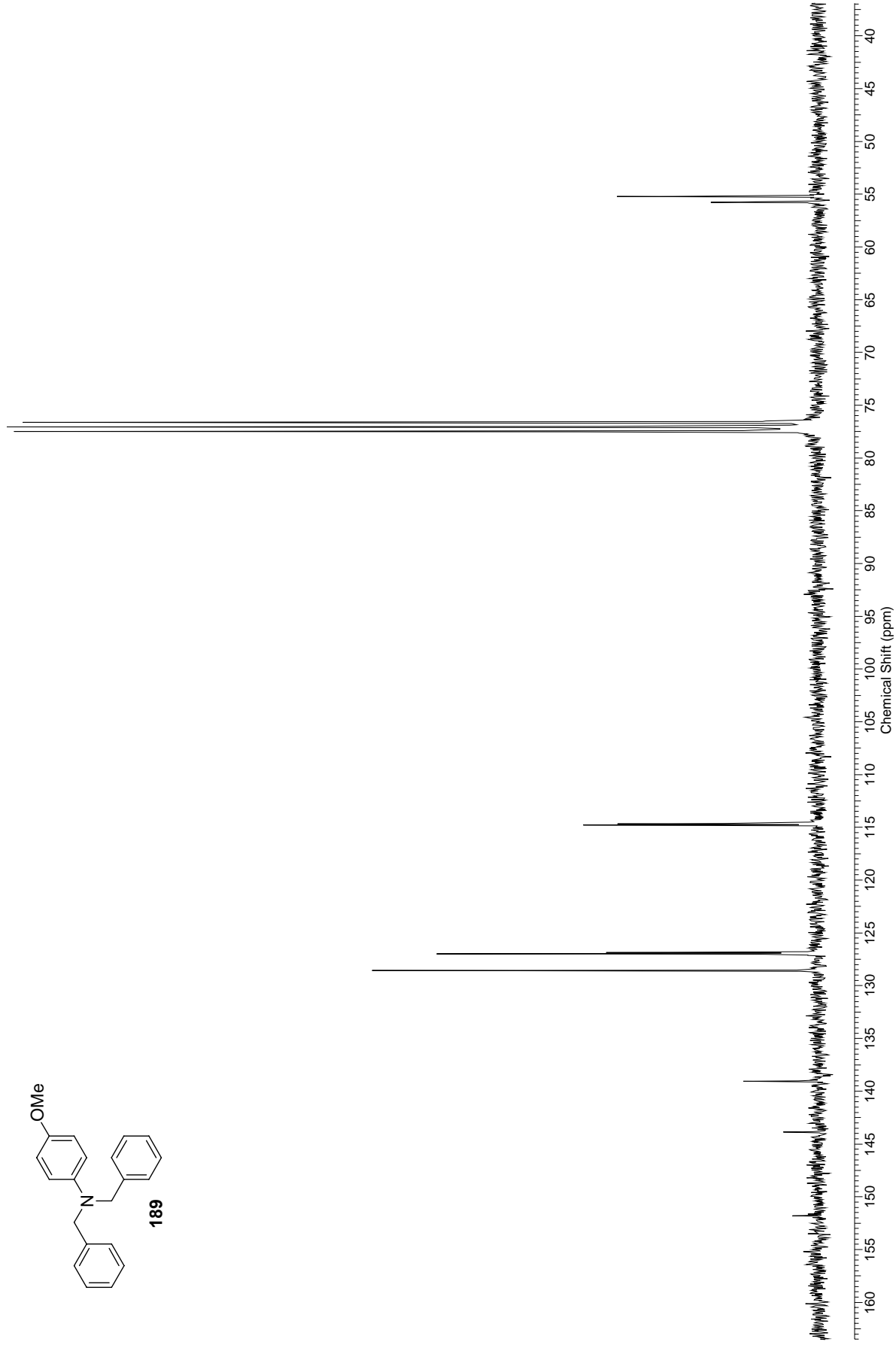
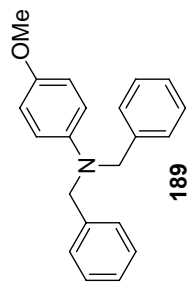
1778

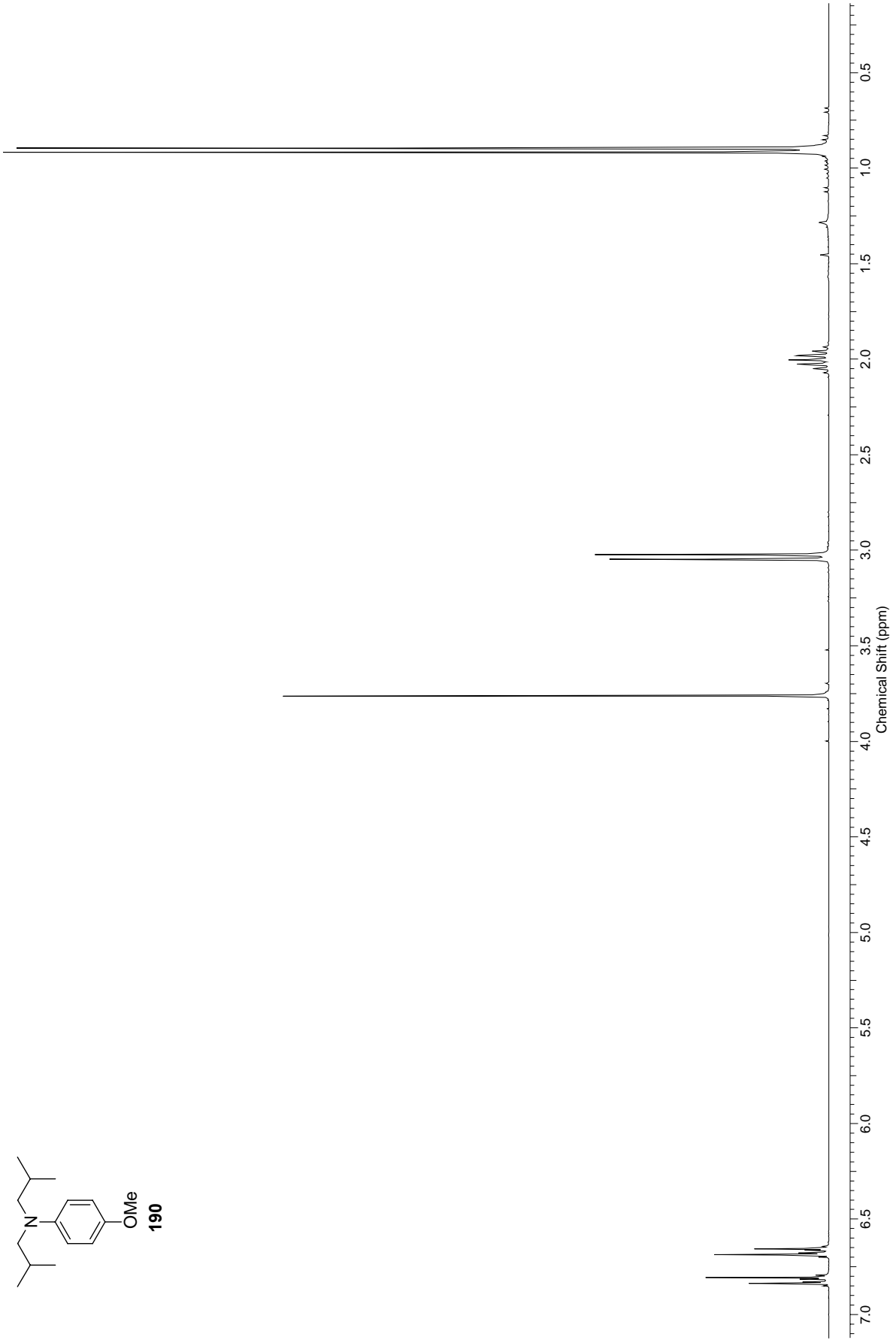
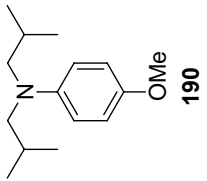


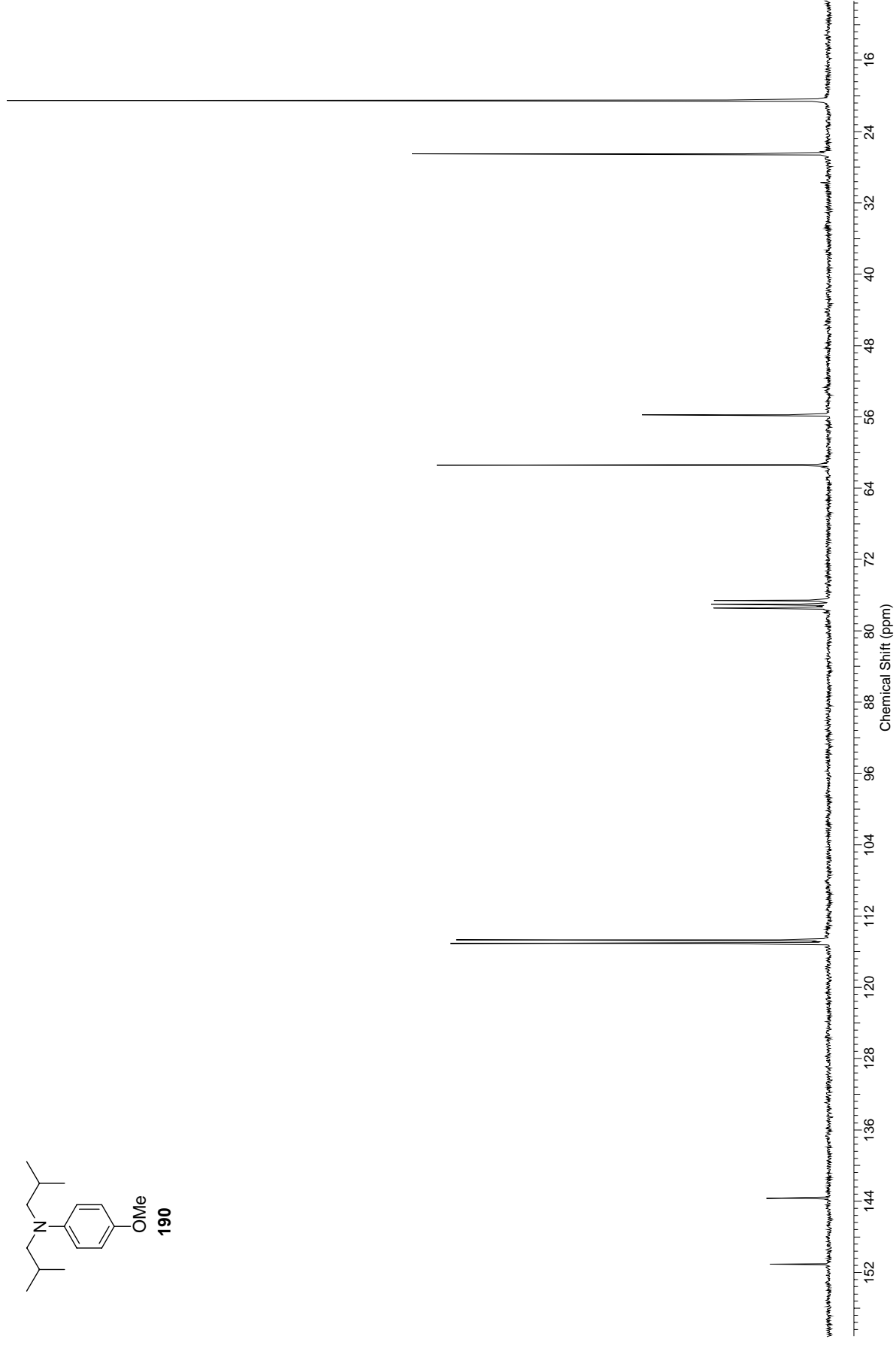
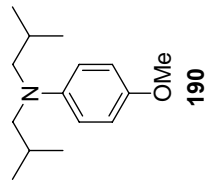


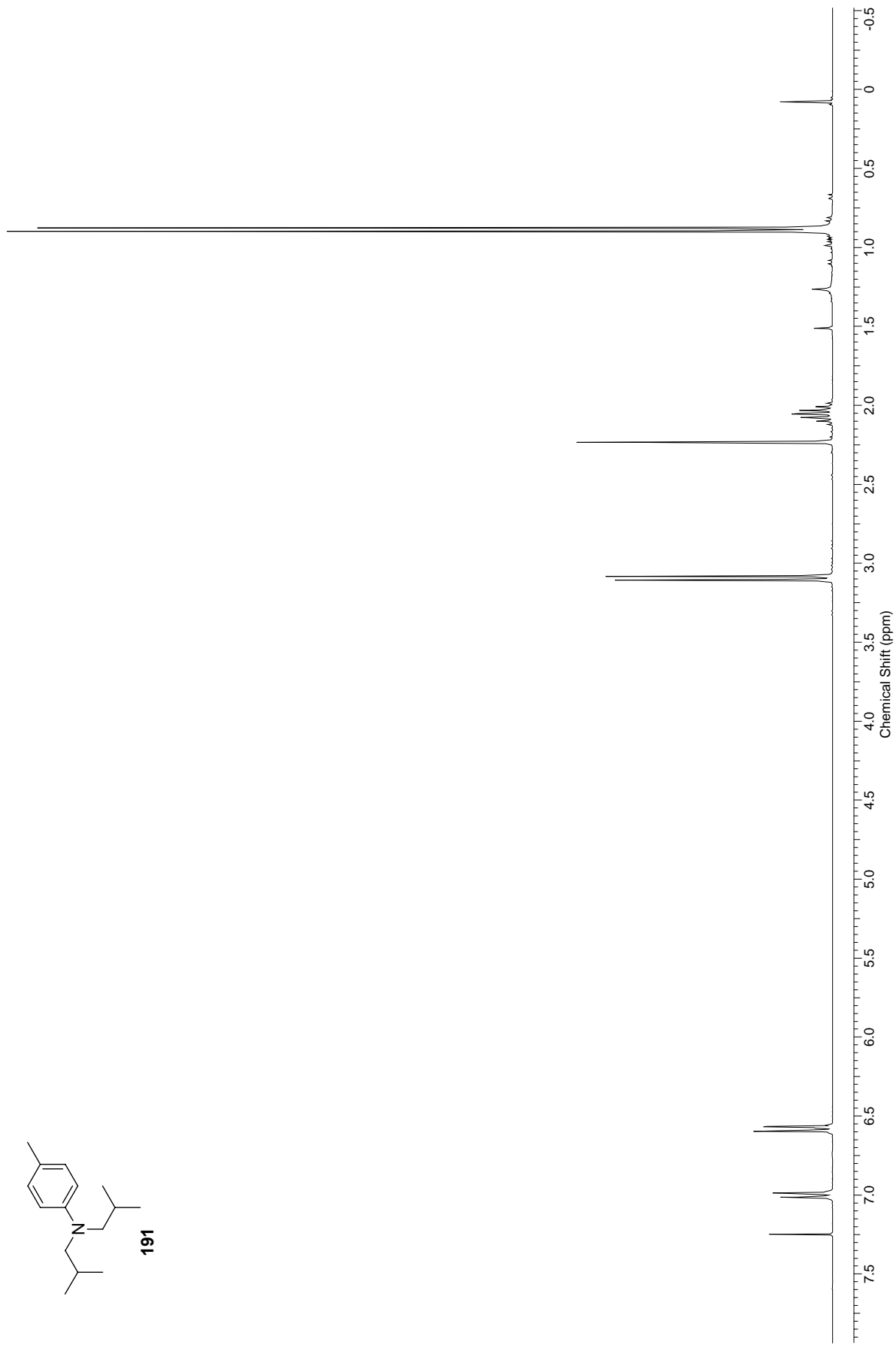
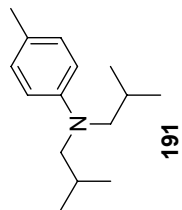




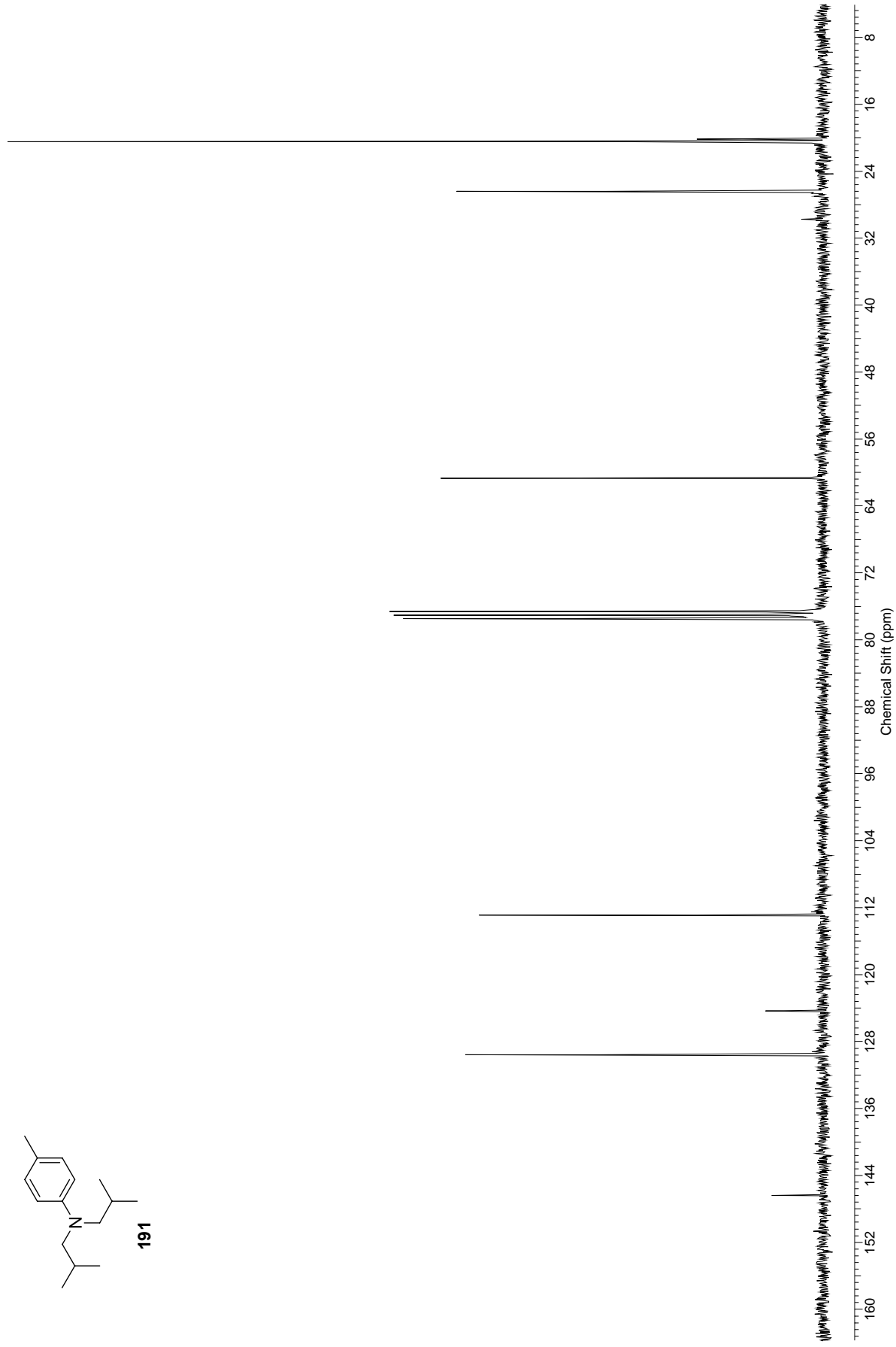
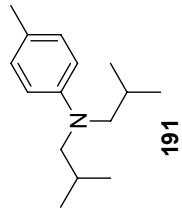


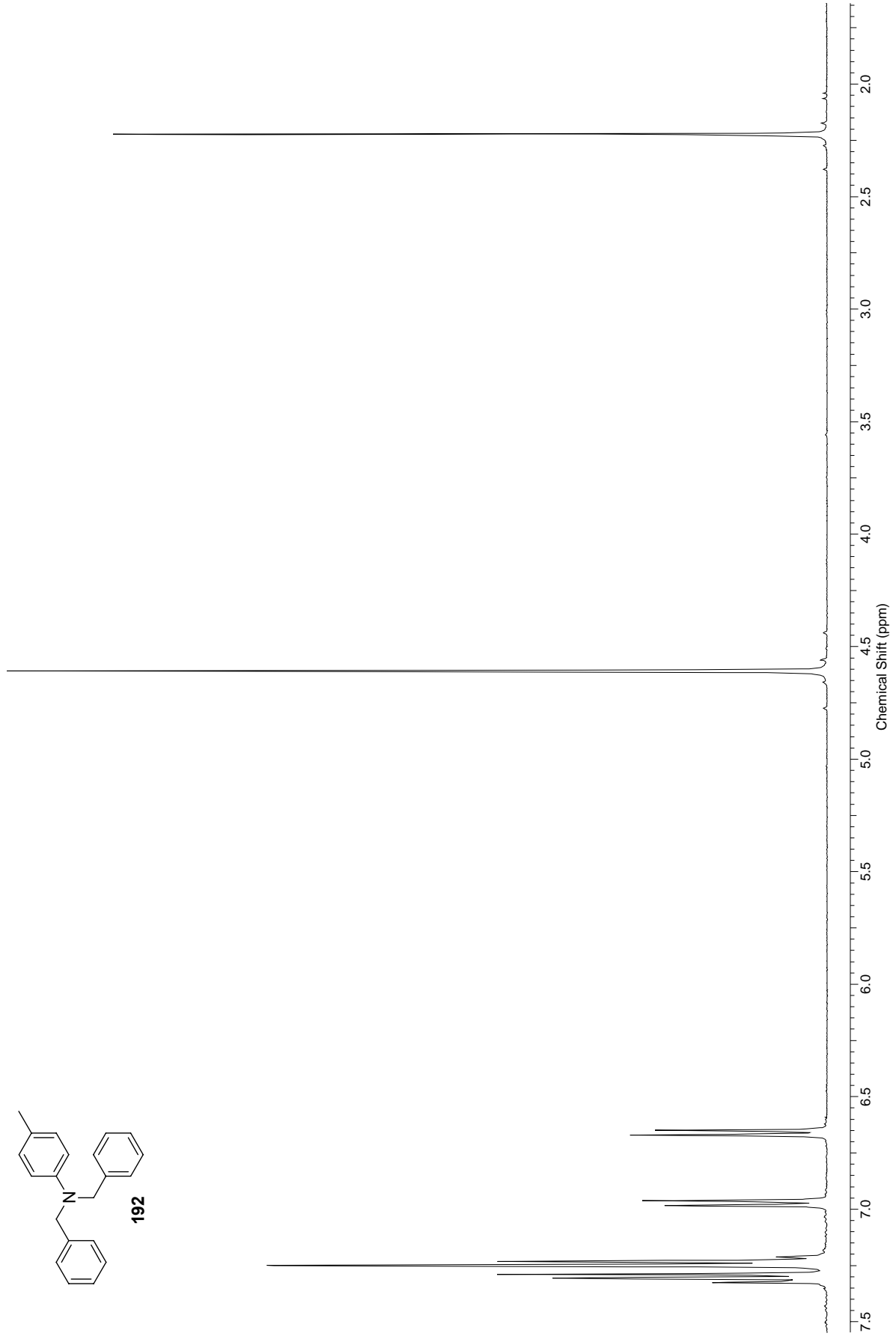
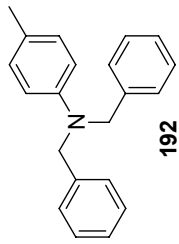


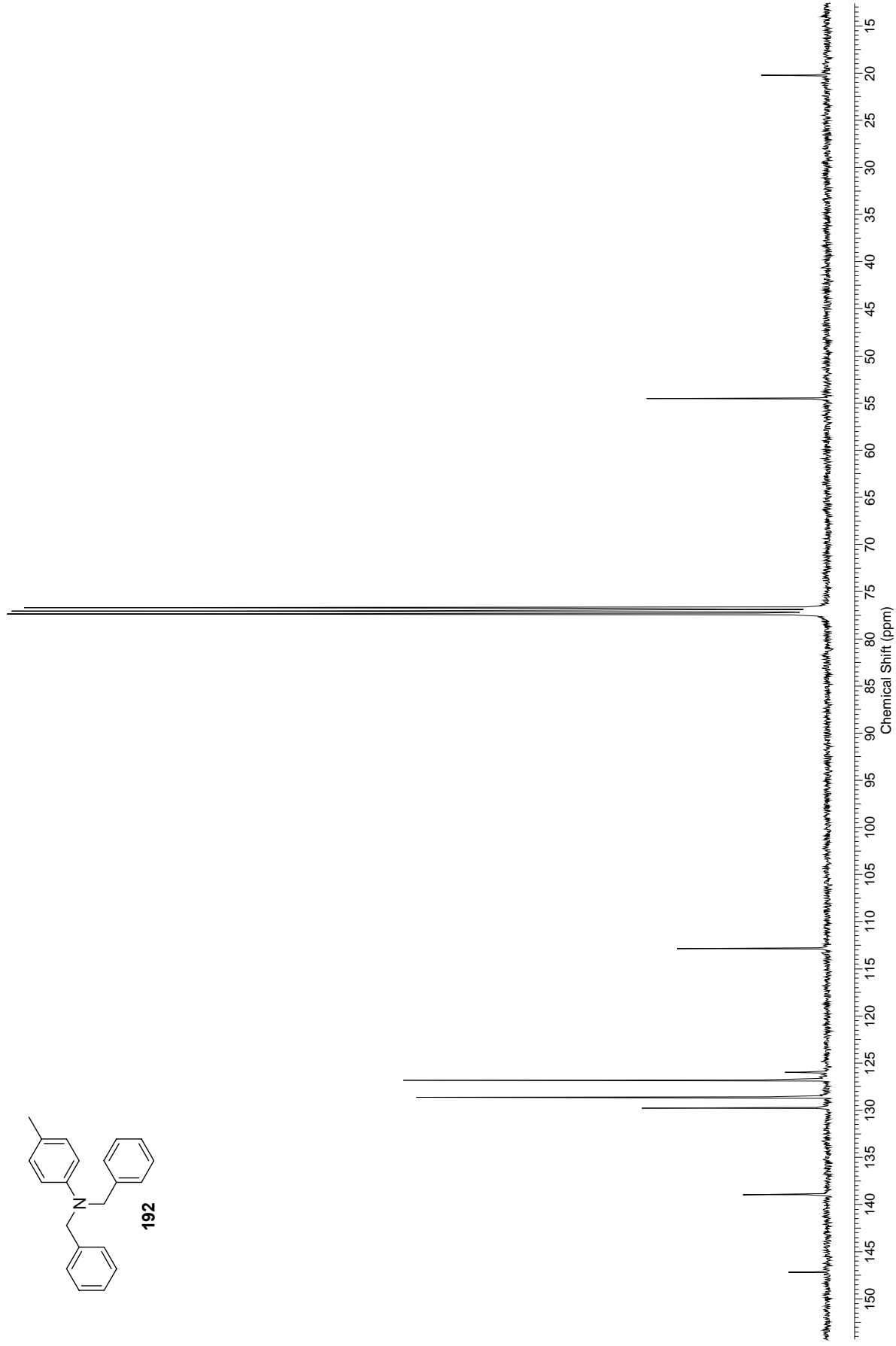
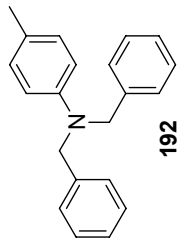


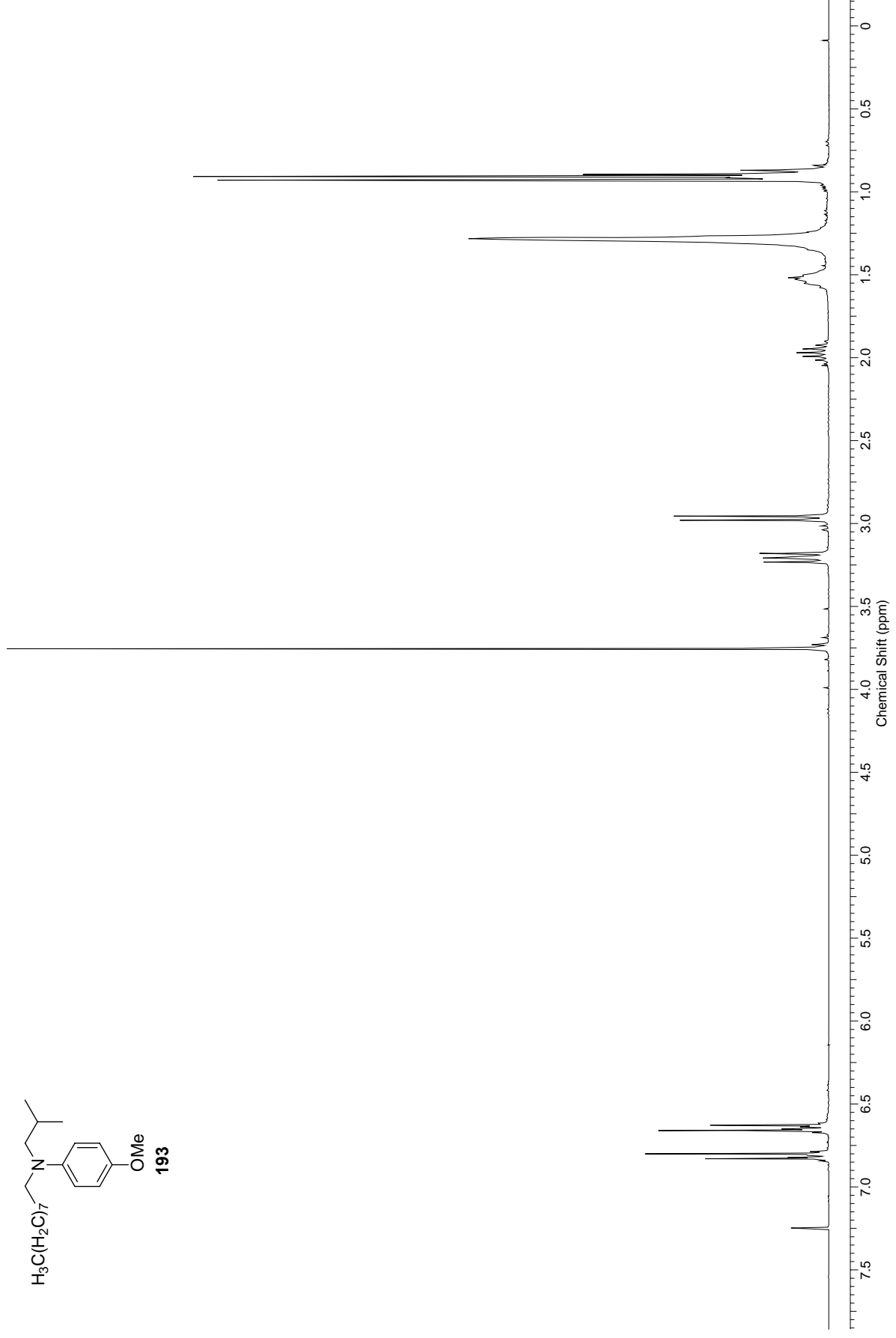
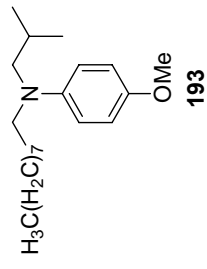


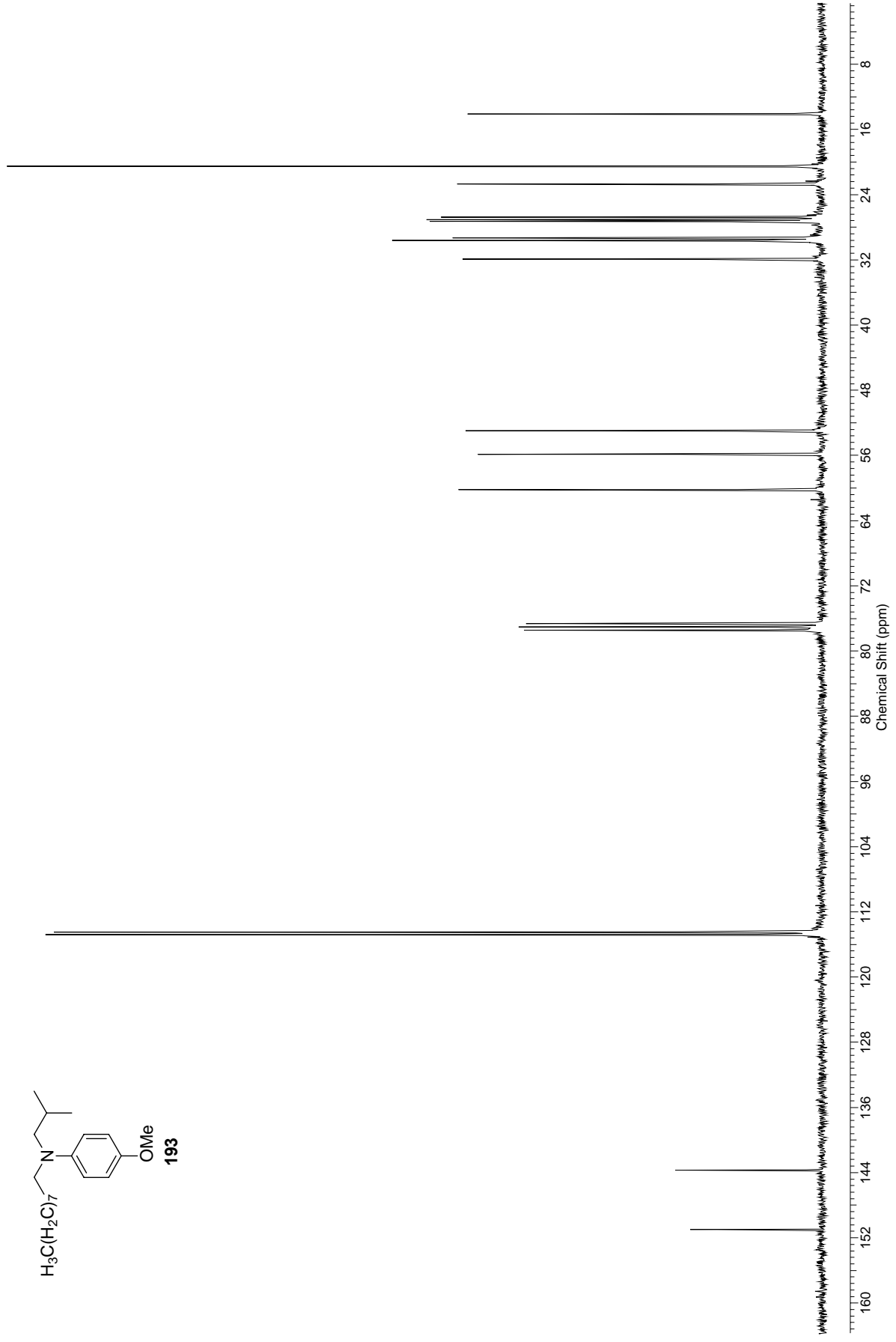
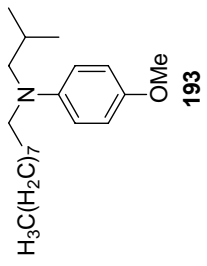


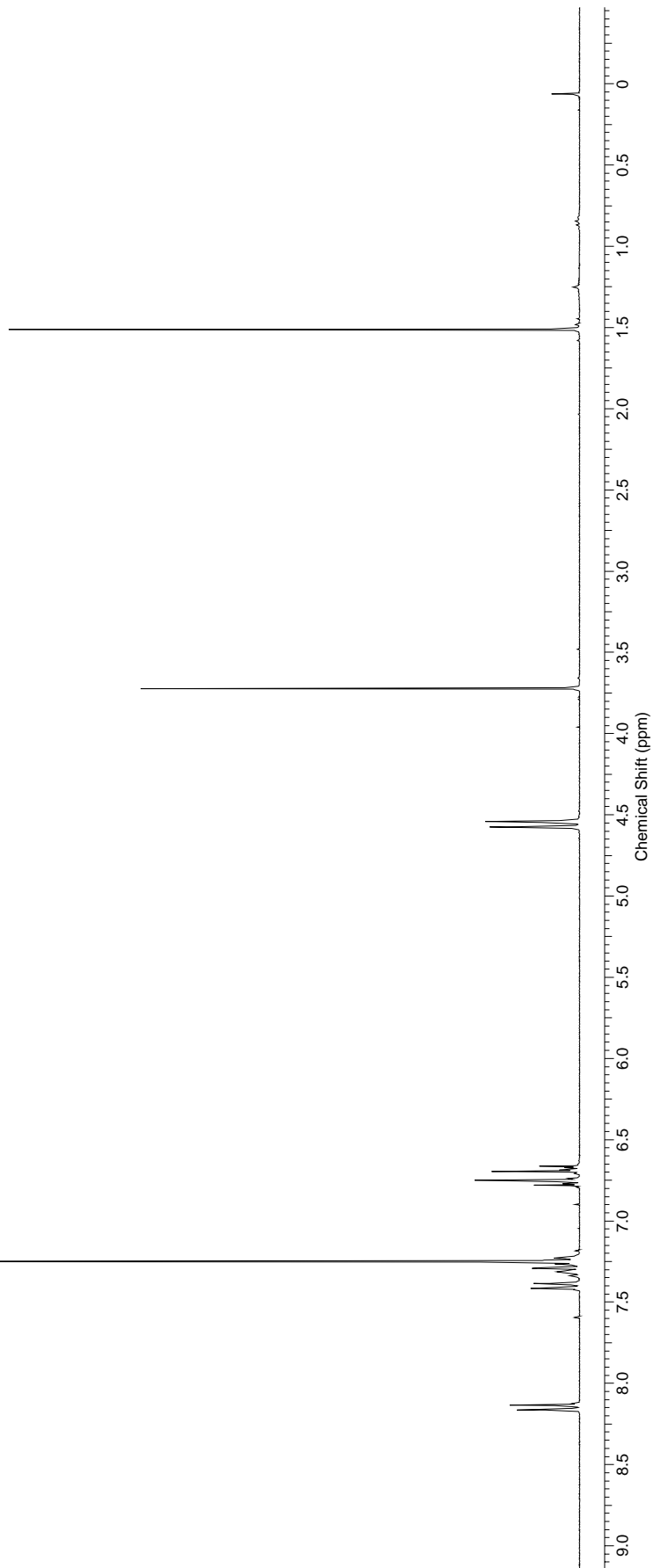
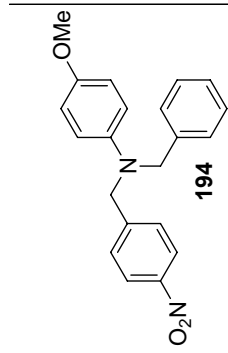


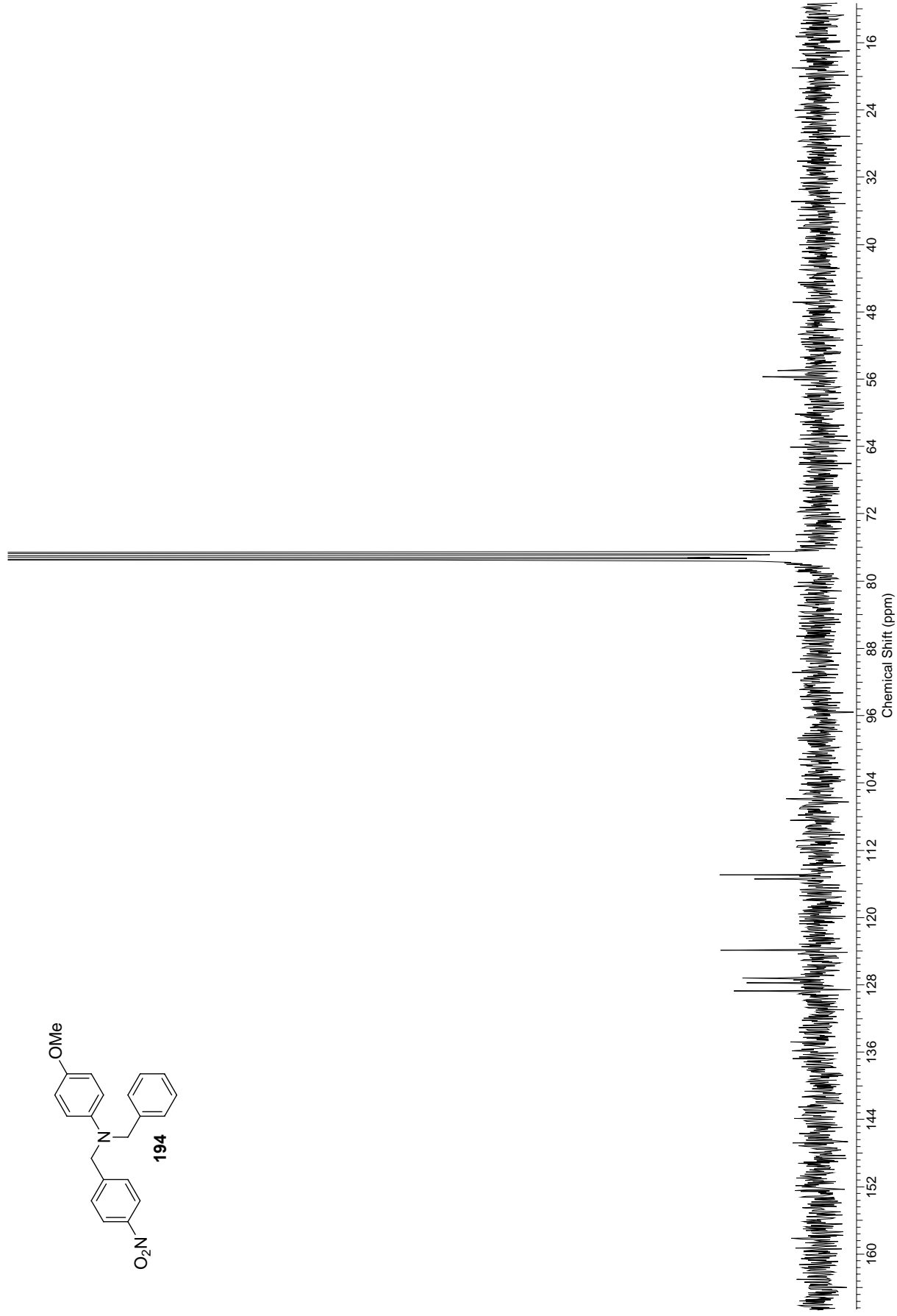
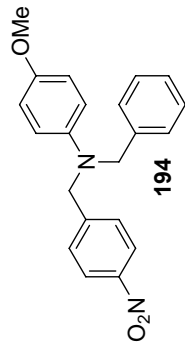


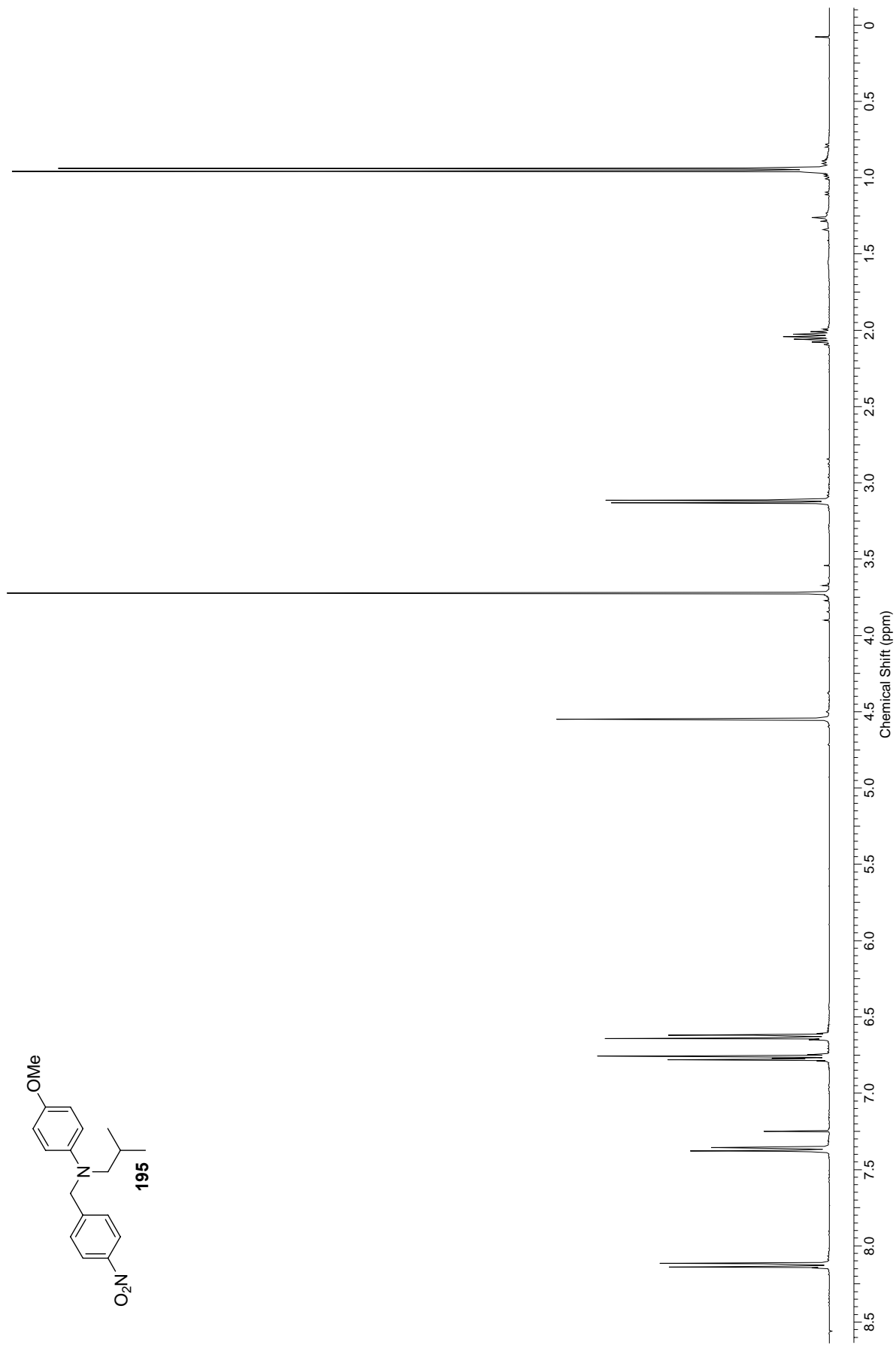
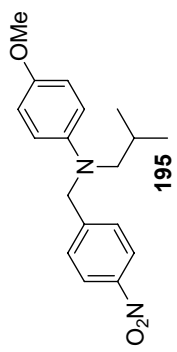




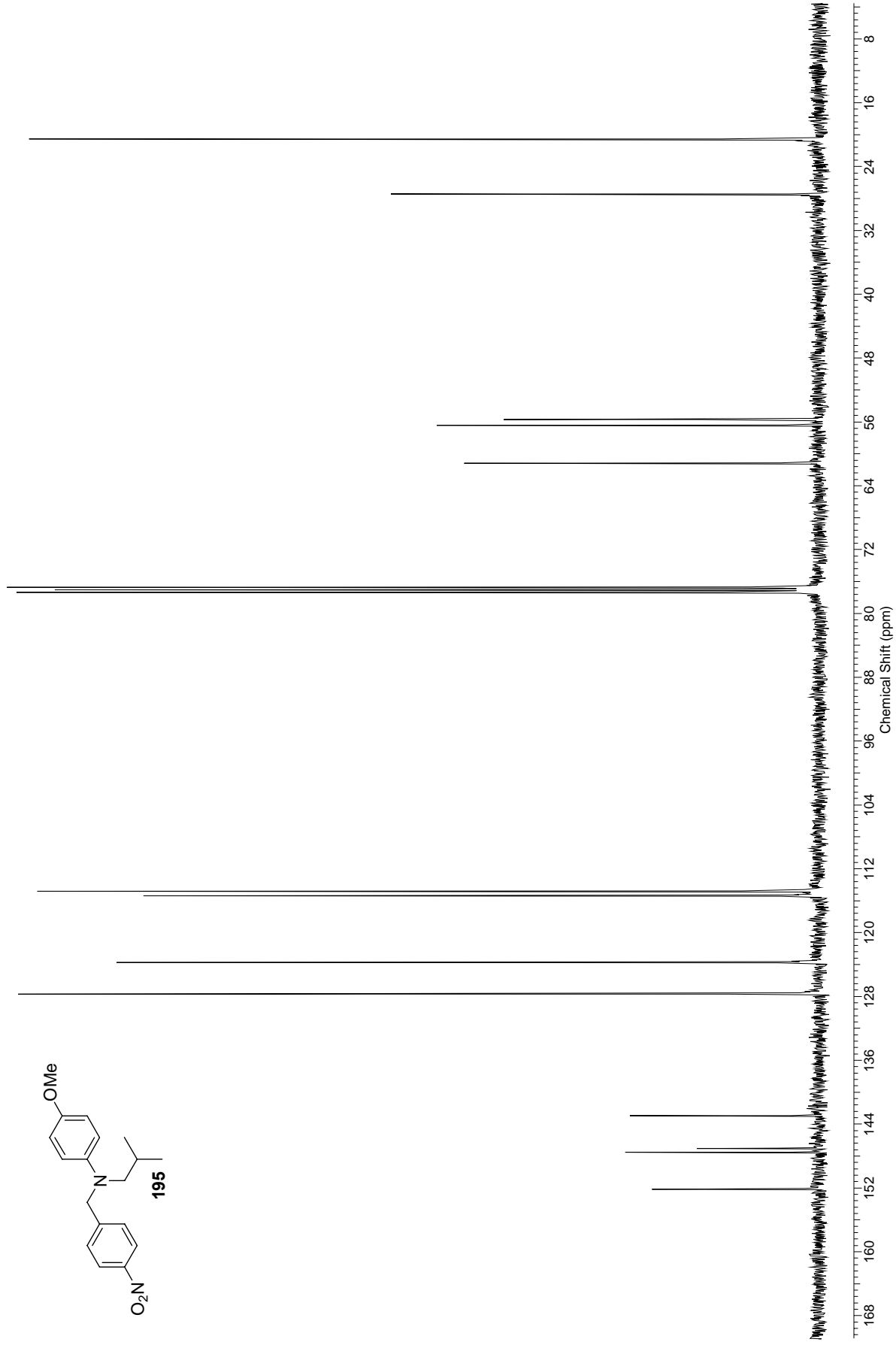
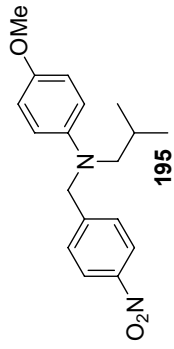












# Lebenslauf

Persönliche Daten: Sven Rudolph

geb. am 18.08.1977 in Kassel  
deutsch, ledig

Schulbildung: Grundschule:  
Brückenhof/Nordshausen Kassel 08/1984 bis 07/1988

Gymnasium:  
Wilhelmschule Kassel 09/1988 bis 07/1994  
Goetheschule Kassel 08/1994 bis 06/1997

Schulabschluss: Abitur am 20.06.1997

Studium: Diplomstudiengang Chemie an der Georg-August Universität Göttingen ab 10/1997. Diplomarbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze. Abschluss des Studiums als Diplom-Chemiker am 06.02.2003.

Beruflicher Werdegang: Mitarbeiter der Quodata GmbH Dresden im Bereich Forschung und Entwicklung von 09/2003 bis 05/2004.

Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Universität Potsdam von 09/2004 bis 08/2005.

Promotion: Dissertation unter Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Kalesse (Leibniz Universität Hannover) und Herrn Prof. Dr. Dirk M. Menche (Ruprecht-Karls Universität Heidelberg) ab 01.09.2005 am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (ehemals Gesellschaft für Biotechnologische Forschung) in Braunschweig.

Publikationen: D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, G. Menche, A. Ritter, S. Rudolph, *Hydrogen Bond Catalyzed Direct Reductive Amination of Ketones*, *Org. Lett.* **2006**, 8, 741-744.

D. Menche, S. Böhm, J. Li, S. Rudolph, W. Zander, *Synthesis of Hindered Tertiary Amines by a Mild Reductive Amination Procedure*, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 365-369.

D. Menche, F. Arikan, J. Li, S. Rudolph, *Directed Reductive Amination of  $\beta$ -Hydroxy-Ketones; Convergent Assembly of the Ritonavir/Lopinavir Core*, *Org. Lett.* **2007**, 9, 267-270.

D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *Total Synthesis of Archazolid A*, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 19, 6100-6101.

D. Menche, F. Arikan, J. Li, S. Rudolph, F. Sasse, *Efficient One-Pot Synthesis of Biologically Active Polysubstituted Aromatic Amines*, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7311-7317.