



**Studien zur Totalsynthese von Argyrinen
und
Totalsynthese von Chivosazol F**

Von der naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Tobias Brodmann
geboren am 10.10.1981, in Hannover

Hannover

2010

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2007 bis Oktober 2010 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Referent: Prof. Dr. M. Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. A. Kirschning

Tag der Promotion: 17.12.2010

Für meine Eltern

Kurzfassung

Tobias Brodmann

Studien zur Totalsynthese von Argyrinen und Totalsynthese von Chivosazol F

Schlagworte: Argyrin, Chivosazol, Chivotrien, Totalsynthese, Naturstoffe

Die natürlichen Argyrine A-H wurden 2002 von HÖFLE *et al.* aus dem Myxobacterium *Archangium gephyra* isoliert. Sie bilden eine Gruppe von cyclischen Peptiden, die sich aus acht Aminosäuren zusammensetzen. Aktuelle Studien konnten eine Inhibierung des Proteasoms durch Argyrin A im nanomolaren Bereich nachweisen. Aufgrund des großen Potenzials der Argyrine als mögliches Krebsmedikament besteht ein erhöhtes Interesse an weiteren SAR-Studien, sowie der Aufklärung des Wirkmechanismus. Zu diesem Zweck wurde eine divergente Synthesestrategie entwickelt, die leicht Derivatisierungen ermöglicht. Die Synthese des ungewöhnlichen 4-Methoxy-L-tryptophans spielte bei den Synthesen eine Schlüsselrolle, da die Methoxygruppe an Position 4 des Indolrings zusammen mit der Dehydroalanin-Einheit essentiell für die biologische Aktivität ist. Aus diesem Grund entwickelten wir eine Synthese unter Verwendung einer asymmetrischen Hydrierung. Dabei lieferte (*S,S*)-DIPAMP als chiraler Ligand die gewünschte, geschützte Aminosäure in quantitativer Ausbeute und hoher Enantioselektivität.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Totalsynthese von Chivosazol F bearbeitet. Die Chivosazole wurden 1995 von HÖFLE *et al.* aus dem Stamm So ce12 des Myxobacteriums *Sorangium cellulosum* isoliert. Die sieben 31-gliedrigen Macrolide weisen eine hohe Aktivität sowohl gegen Hefen als auch gegen filamentöse Pilze auf. Weiterhin sind sie hochgradig cytotoxisch gegen Säugerzellen (MIC 9 ng/mL, L929 und HeLa), indem sie die Polymerisation des Actins verhindern. Neben den Chivosazolen konnte bei der Isolation ein Shuntprodukt der Chivosazol-Biosynthese gefunden werden. Durch die Synthese des Chivotriens konnte die Konfiguration an C22 der Chivosazole bestimmt werden. Interessanterweise zeigt auch Chivotrien eine biologische Aktivität gegen Säugerzellen, was ungewöhnlich für Fragmente von komplexen Naturstoffen ist. Es konnte jedoch keine Wirkung auf das Actin festgestellt werden, was darauf hindeutet, dass Chivotrien im Vergleich mit den Chivosazolen eine unterschiedliche Wirkungsweise besitzt.

Die Synthese von Chivosazol F wurde durch die Verknüpfung zweier komplexer Intermediate (Ost- und Westfragment) realisiert. Eine WITTIG-Olefinierung mit anschließender intramolekularer STILLE-Kupplung führte zum Macrolacton. Diese Strategie löste die zuvor aufgetretenen Probleme der Isomerisierung der instabilen Tetraene-Einheit.

Abstract

Tobias Brodmann

Studies towards the Total Synthesis of Argyrins and Total Synthesis of Chivosazole F

Keywords: argyirin, chivosazole, chivotriene, total synthesis, natural products

The argyrins A-H were originally isolated from myxobacteria *Archangium gephyra* by HÖFLE and coworkers at the HZI in Braunschweig. They are a group of cyclic peptides consisting eight amino acid residues. Recently, argyirin A has been identified as a new, potent proteasome inhibitor by preventing the destruction of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{kip1}. Although the high biological activity makes argyirin A a good candidate for further clinical development, detailed SAR-studies and molecular understanding of its mode of action are a requirement for further optimization. In the course of this thesis a divergent synthetic strategy was developed to access different derivatives of argyirin A. Previously synthesized argyirin derivatives, lacking the unusual 4-methoxy-L-tryptophan, turned out to be inactive. A key step in the synthesis was the development of a more efficient and scalable synthesis of the essential, unusual 4-methoxy-L-tryptophan. A catalytic hydrogenation using [S,S]-DIPMAP as the chiral ligand provided the required amino acid in quantitative yield and high enantiomeric excess.

In the second part of this thesis the first total synthesis of chivosazol is described. The chivosazoles A-F were isolated from myxobacteria *Sorangium cellulosum* by HÖFLE *et al.* at the HZI in Braunschweig. They form a group of seven 31-membered macrolides and show high antiproliferative activity against various mammalian cell lines including human cancer cells (MIC 9 ng/mL, L929 and HeLa). Even though the detailed mode of action is still unknown, interference with the actin cytoskeleton was observed after treatment of cells with the chivosazoles. In addition to the chivosazoles A-F, a shunt product of chivosazole biosynthesis named chivotriene was isolated from the fermentation broth of *Sorangium cellulosum*. The synthesis of chivotriene confirmed the structure and proposed configuration at C22 of the chivosazoles. Remarkably, it exhibits biological activity usually not observed for segments of complex natural products. The total synthesis of chivosazole F was accomplished by connecting two complex intermediates (eastern- and western-fragments). With these two key intermediates available, chivosazole F was obtained by a WITTIG olefination followed by an intramolecular STILLE coupling. This strategy circumvented the problem of isomerization associated with the tetraene segment.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
ALLGEMEINE VORBEMERKUNGEN	3
1 EINLEITUNG.....	4
1.1 VORWORT	4
1.2 MYXOBAKTERIEN – PRODUZENTEN WICHTIGER SEKUNDÄRMETABOLITEN	5
1.3 DIE NATURSTOFFKLASSE DER ARGYRINE	7
1.3.1 Isolierung und Strukturen der Argyrine	7
1.3.2 Biologische Aktivität der Argyrine und deren Antitumoraktivität	9
1.4 DIE NATURSTOFFKLASSE DER CHIVOSAZOLE	13
1.4.1 Isolierung und Strukturen der Chivosazole	13
1.4.2 Biologische Aktivität der Chivosazole	14
1.4.3 Biosynthese der Chivosazole.....	18
2 AUFGABENSTELLUNG UND ZIELSETZUNG	20
2.1 STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE VON ARGYRINEN	20
2.2 TOTALSYNTHESE VON CHIVOSAZOL F	20
3 STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE VON ARGYRINEN.....	22
3.1 VORARBEITEN DER ARBEITSGRUPPE LEY	22
3.2 VORARBEITEN IN DER ARBEITSGRUPPE KALESSE	24
3.3 ALTERNATIVER SYNTHESWEG ZUR DARSTELLUNG DES 4-METHOXY-L-TRYPTOPHANS	25
3.4 DARSTELLUNG DES FMOC-GESCHÜTZTEN THIAZOL-FRAGMENTS	29
4 SYNTHESE DES GLYCOSIDISCHEN FRAGMENTES VON CHIVOSAZOL A.....	33
4.1 DARSTELLUNG DER 6-DESOXYGLUCOPYRANOSE.....	33
4.2 DARSTELLUNG DER UDP-AKTIVIERTEN 6-DESOXYGLUCOPYRANOSE	36
5 SYNTHESE VON CHIVOTRIEN UND CHIVOSAZOL F	38
5.1 AUFLÄRUNG DER RELATIVEN UND ABSOLUTEN STEREOCHEMIE DURCH KALESSE <i>ET AL.</i>	38
5.1.1 Strukturaufklärung durch chemische Methoden.....	38
5.1.2 Computergestützte Konformationsanalyse.....	41
5.1.3 Analyse des biosynthetischen Genclusters	42
5.2 STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE IN DER ARBEITSGRUPPE KALESSE	43
5.2.1 Retrosynthese von Chivosazol A	43
5.2.2 Retrosynthese der nördlichen Hemisphäre von Chivosazol A	44
5.2.3 Synthese des Ostfragments.....	45
5.2.4 Synthese des Westfragments	46
5.2.5 Synthese der nördlichen Hemisphäre von Chivosazol A	48
5.3 ISOLIERUNG UND SYNTHESE VON CHIVOTRIEN	49
5.3.1 Isolierung von Chivotrien.....	49
5.3.2 Synthese von Chivotrien	50
5.4 TOTALSYNTHESE VON CHIVOSAZOL F	56
5.4.1 Überlegungen zur Retrosynthese des Südfragments von Chivosazol F	56
5.4.2 Studien zur Synthese des Südfragments von Chivosazol F	57
5.4.3 Studien zur Totalsynthese von Chivosazol F – Modifizierte Retrosynthese I.....	64
5.4.4 Totalsynthese von Chivosazol F – Modifizierte Retrosynthese II.....	67
5.5 SYNTHESE DES SÜDFRAGMENTES VON CHIVOSAZOL F DURCH PATERSON <i>ET AL.</i>	72
6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	76
6.1 ZUSAMMENFASSUNG DES ARGYRIN-Projekts	76
6.2 AUSBLICK DES ARGYRIN-Projekts.....	77
6.3 ZUSAMMENFASSUNG DES CHIVOSAZOL-Projekts	79
6.4 AUSBLICK DES CHIVOSAZOL-Projekts.....	80

7	EXPERIMENTELLER TEIL	83
7.1	ALLGEMEINES	83
7.2	REAGENZIEN	85
7.2.1	Katalysatoren	85
7.2.2	Reagenzien zur Einführung der PMB-Schutzgruppe	87
7.2.3	Reagenzien zur Synthese der Westfragmente von Chivotrien und Chivosazol F..	89
7.2.4	Synthese des ANDO-Phosponats	90
7.2.5	Synthese von <i>N</i> -Propionyl-4-(<i>R</i>)-benzyl-2-oxazolidinon (EVANS-Auxiliar).....	91
7.2.6	Synthese von <i>N</i> -Acetyl-4-(<i>S</i>)-isopropyl-2-thiazolidinthion (NAGAO-Auxiliar).....	94
7.2.7	Synthese des MASAMUNE-Auxiliars	96
7.3	VERSUCHSBESCHREIBUNGEN ZU KAPITEL 3	98
7.3.1	Synthese von <i>N</i> ^α -Cbz-L-4-Methoxytryptophan 43.....	98
7.3.2	Synthese des Thiazolfragments	102
7.4	VERSUCHSBESCHREIBUNGEN ZU KAPITEL 4	110
7.4.1	Synthese der Glycosideinheit von Chivosazol A (23)	110
7.5	SYNTHESE DES CHIVOTRIENS	120
7.5.1	Synthese der Westfragmente 135 und 126 von Chivotrien.....	120
7.5.2	Synthese der Ostfragmente 132 und 133 von Chivotrien	126
7.6	SYNTHESE VON CHIVOSAZOL F	140
7.6.1	Synthese des Westfragments 178 von Chivosazol F	140
7.6.2	Synthese des Ostfragments 179 von Chivosazol F	166
8	SPEKTRENANHANG	181

Abkürzungsverzeichnis

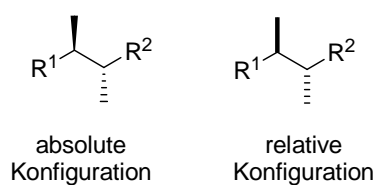
Å	Ångström (100 pm)	HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-O-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphat
Abb.	Abbildung	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
Ac	Acetyl	HPLC	high-performance liquid chromatography
acac	Acetylacetonat	HRMS	high resolution mass spectrometry (Hochaufgelöste Massenspektrometrie)
APCI	atmospheric pressure chemical ionization	Hz	Hertz
Äq.	Äquivalent	HZI	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
Ar	Aryl	IC	<i>inhibitory concentration</i>
ATP	Adenosintriphosphat	<i>i</i> -Pr	Isopropyl
ber.	Berechnet	<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
Bn	Benzyl	Kap.	Kapitel
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl	Kat.	Katalysator
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	KR	Ketoreduktase
bzw.	beziehungsweise	L	Liter
c	Konzentration	LA	Lewis acid (Lewis Säure)
cat.	Katalytisch	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Cbz	Benzyloxycarbonyl	Lsg.	Lösung
CD	Circulardichroismus	M	Molar
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>	M	Molekülmasse
CSA	D/L-Camphersulfonsäure	Me	Methyl
Cy	Cyclohexyl	MeCN	Acetonitril
d	Tag(e)	Mes	Mesityl
DC	Dünnschichtchromatographie	mg	Milligramm
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	min	Minute(n)
DCM	Dichlormethan	mL	Milliliter
DIBAL-H	Diisopropylaluminiumhydrid	μ L	Mikroliter
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	mmol	Millimol
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	MS	Molsieb
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Ms	Methansulfonyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)	MTPA	Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenyllessigsäure
d.r.	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)	NADH	Nicotinamidadenindinukleotid-Hydrid
EtOAc	Essigsäureethylester	ng	Nanogramm
EDC	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid	nm	Nanometer
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)	NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid-monohydrat
EE	Essigsäureethylester	NMR	nuclear magnetic resonance (Kernresonanzspektroskopie)
HMDS	Hexamethyldisilazan (-id)	nOe	nuclear Overhauser effect (Kern Overhauser Effekt)
ESI	electrospray ionisation	Nr.	Nummer
Et ₂ O	Diethylether	Nu	Nukleophil
Et	Ethyl	PA700	19S-Regulator
ER	Endoplasmatische Reticulum	PE	Petrolether
g	Gramm	PG	protecting group (Schutzgruppe)
gef.	gefunden	Ph	Phenyl
GBF	Gesellschaft für Biotechnologische Forschung	PKS	Polyketidsynthase
h	Stunde(n)	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation	PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence	ppm	parts per million
		PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
		Py	Pyridin

PyAOP	(7-Azabenzotriazol-1-yloxy) tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tri- pyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat
PyBroP	Bromotripyrrolidino- phosphonium hexafluorophosphat
PyCloP	Chlorotripyrrolidino- phosphonium hexafluorophosphat
quant.	quantitativ
R	Rest
rac.	racemisch
Ref.	Referenz
R_f	Retentionsfaktor
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
ROESY	rotating frame nOe spectroscopy
RT	Raumtemperatur
SAR	Struktur-Aktivitäts- Beziehungen
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl
TBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-O- (benzotriazol-1-yl)uronium tetrafluoroborat
<i>tert</i>	tertiär
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
TMS	Trimethylsilyl
Trp	Tryptophan
u. a.	unter anderem
UPLC	ultra-high-performance liquid chromatography
UV	ultraviolett
z.B.	zum Beispiel

Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome in den Molekülen, die dem Aufbau von Chivotrien und Chivosazol F dienen, orientiert sich an der Nummerierung der Position des Zentrums im Naturstoff und folgt nicht den IUPAC-Regeln.

Zur Darstellung der absoluten Stereochemie in Abbildungen und Schemata werden *Keile* verwendet, die relative Stereochemie wird durch *Balken* beschrieben.



1 Einleitung

1.1 Vorwort

Die Naturstoffsynthese ist von großer sozio-ökonomischer Bedeutung und wird weltweit besonders bei der Suche nach Lösungen für Probleme in den Daseinsbereichen des Menschen vorangetrieben. Die Nutzung von Naturstoffen findet z. B. in der Landwirtschaft bei der Sicherung und Verbesserung der Ernährungssituation des Menschen u. a. durch die Entwicklung neuer Pflanzenschutz- und Düngemittel Anwendung. Ein besonderer Schwerpunkt liegt in der Gesundheitsvorsorge für den Menschen und in der Erforschung neuer Medikamente.

Geschichtlich kann die erste Harnstoffsynthese von FRIEDRICH WÖHLER im Jahr 1828 als Geburtsstunde der synthetischen organischen Chemie bezeichnet werden. Obwohl Naturstoffe schon im alten Ägypten und im antiken Griechenland in Form von tierischen und pflanzlichen Extrakten zur Schmerzlinderung verwendet wurden, dauerte es bis zum Jahr 1897, als FELIX HOFFMANN die erste Synthese von Aspirin[®] erfolgreich durchführte. Weitere Meilensteine in der synthetischen Naturstoffchemie waren die Synthesen von Morphin und Penicillin, bei letzterem wird der medizinische Fortschritt besonders deutlich. Von der Entdeckung des Penicillins und damit der Antibiotika im Jahr 1928 durch ALEXANDER FLEMING bis zur großtechnischen Synthese nach Ende des zweiten Weltkriegs dauerte es fast 20 Jahre. Dieser Entwicklungsschritt lieferte erst die Möglichkeit, bakterielle Krankheiten wie Meningitis und Lungenentzündungen erfolgreich behandeln zu können.

Naturstoffsynthesen können heute aus verschiedenen Gründen durchgeführt werden. Neue, komplexe Naturstoffe können der Inspiration dienen, um bessere Synthesemethoden und neue Reaktionen zu entwickeln.¹ Häufig ist es aber die biologische Aktivität der Naturstoffe, die zu neuen biologischen Targets oder medizinischen Leitstrukturen führt. Es gibt auch heute noch zahlreiche Krankheiten, wie beispielsweise Krebs, die noch nicht hinreichend behandelt werden können. Darüber hinaus existieren aber auch neue medizinische Herausforderungen, die nicht zuletzt erst durch neue Behandlungsmethoden oder Medikamente hervorgerufen worden sind. Die Resistenzenbildung von Bakterien, besonders in Krankenhäusern, wird zunehmend zu einem ernstem Problem. Bei der Lösung dieser Aufgabe kann die Suche nach neuen auf Naturstoffen basierenden Medikamenten eine wichtige Rolle spielen.

¹ Nicolao, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126.

In den Jahren 2005 bis 2007 wurden 13 Naturstoffe oder auf Naturstoffen basierende Medikamente in den weltweiten Markt eingeführt. Darüber hinaus waren bis März 2008 37 solcher Verbindungen in der Endphase der klinischen Entwicklung. Bei 78% dieser neuen Medikamente handelt es sich um Kandidaten für die Bereiche Antiinfektiva oder Zytostatika.²

In der vorliegenden Arbeit steht neben verschiedenen Aspekten der aktuellen Naturstoffforschung auch die Verwendung neuartiger Synthesemethoden im Mittelpunkt. Der erste Teil dieser Arbeit baut auf mehreren im Arbeitskreis KALESSE zuvor durchgeführten Arbeiten auf und behandelt Studien zur Synthese von Argyrinen. Hierbei steht die Entwicklung einer möglichst effizienten, auch in größeren Maßstäben durchführbaren Synthese im Vordergrund. Im zweiten Teil wird die Naturstoffklasse der Chivosazole vorgestellt. Hier werden die Totalsynthesen von einem Shuntprodukt der Chivosazol Biosynthese und Chivosazol F beschrieben.

1.2 Myxobakterien – Produzenten wichtiger Sekundärmetaboliten

Sekundärmetabolite aus Mikroorganismen befinden sich immer stärker im Fokus der Wirkstoffforschung. Myxobakterien sind Gram negative stäbchenförmige Bakterien, die sich auf Oberflächen gleitend fortbewegen. Sie lassen sich in allen Gebieten der Erde finden, die reich an organischem Material sind, wie z. B. im Erdboden oder in abgestorbenen Pflanzen oder Tieren.³ Von besonderem Interesse ist die einmalige Morphogenese der Myxobakterien. Die Ausbildung von Fruchtkörpern basiert auf einem komplexen Entwicklungszyklus mit interzellulärer Kommunikation durch bestimmte Signalstoffe. Hervorgerufen durch äußere Umwelteinflüsse wie Nahrungsknappheit beginnen die Zellen sich zu Schwärmen zu aggregieren. Daraufhin wird die Bildung von Fruchtkörpern ausgelöst, die je nach Bakteriengattung eine unterschiedliche Gestalt aufweisen kann.⁴ Die genaue Funktion der Sekundärmetabolite für den jeweiligen Myxobakteriumstamm ist häufig unbekannt. Es wird jedoch vermutet, dass den Sekundärmetaboliten eine wichtige Rolle bei der Regulation zellulärer Prozesse und in chemischen Abwehrprozessen zukommt. Erstere Vermutung wird durch die Tatsache untermauert, dass oft Agonisten *und* Antagonisten für einen bestimmten zellulären Vorgang produziert werden.

² Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 475-516.

³ Dawid, W. *FEMS Microbiol. Rev.* **2000**, 24, 403-427.

⁴ Reichenbach, R. *J. Indust. Microbiol. Biotech.* **2001**, 27, 149-156.

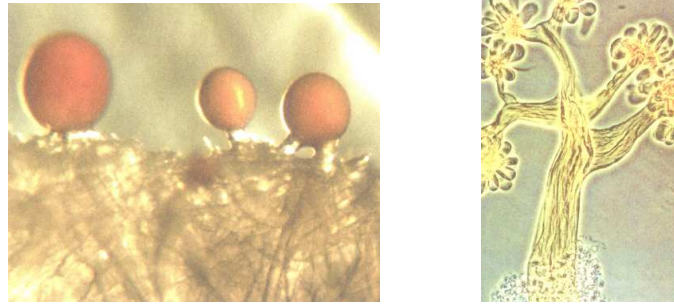


Abbildung 1 Fruchtkörper zweier verschiedener Myxobakterien.⁵

Nach der Entdeckung der Myxobakterien haben die Arbeitsgruppen von GERHARD HÖFLE und HANS REICHENBACH am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (ehemals GBF) in den letzten 25 Jahren über 80 verschiedene Strukturklassen mit mehr als 450 verschiedenen Strukturen identifiziert.⁶

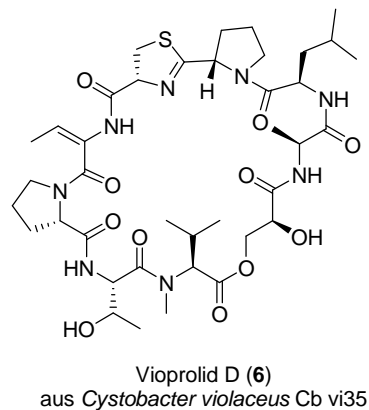
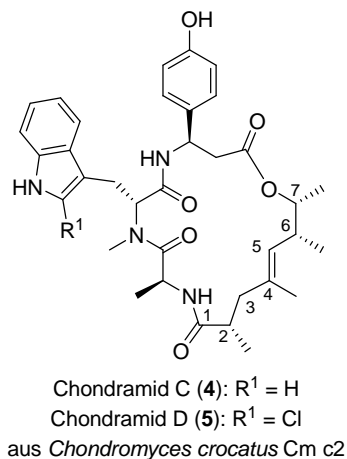
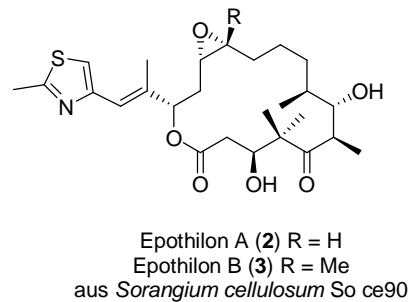
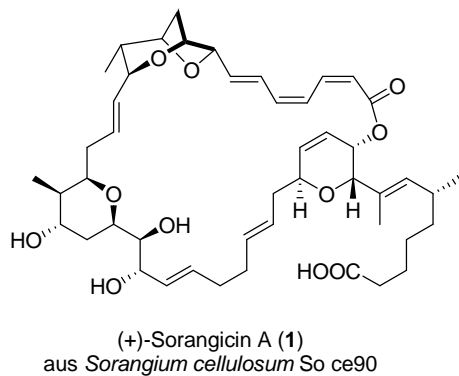


Abbildung 2 Auswahl von Sekundärmetaboliten verschiedener Myxobakterien.

Die Myxobakterien unterscheiden sich von anderen Bakterienklassen wie den *Bacilli* dadurch, dass sie nicht nur eine einzige chemische Klasse von Sekundärmetaboliten, sondern strukturell sehr unterschiedliche Verbindungen wie Aromaten, Heterocyklen, Alkaloide,

⁵ Abbildungen entnommen aus: Madigan, M. T.; Martinko, J. M. *Mikrobiologie*, 11. Auflage, Pearson Studium, München 2006, 415.

Peptide und Quinoide produzieren. Viele der Strukturen bestehen aus einer Kombination von Peptid- und Polyketidsequenzen. Die in Abbildung 2 dargestellten Naturstoffe verdeutlichen die strukturelle Vielfalt der von Myxobakterien produzierten Sekundärmetaboliten.

Des Weiteren weisen, bis auf wenige Ausnahmen, die isolierten Verbindungen neue Strukturen auf und 40% aller isolierten Verbindungen zeigen keine bisher bekannten Strukturmerkmale auf. Häufig wird nicht nur eine Verbindung einer neuen Naturstoffklasse isoliert, sondern eine ganze Familie strukturell sehr ähnlicher Verbindungen. Die Hauptkomponente dieser Verbindungen ist dabei normalerweise die biologisch aktivste Verbindung, was durch evolutionäre Selektion der Sekundärmetaboliten erklärt werden kann.

Aktuell befinden sich mehrere Sekundärmetaboliten oder davon abgeleitete Verbindungen in klinischen oder vorklinischen Tests. Das bekannteste Beispiel ist die Naturstoffklasse der Epothilone. Die biologische Aktivität dieser Verbindungen ist der des Taxols[®] ähnlich. Beide Wirkstoffe stabilisieren die Mikrotubuli und werden daher als Krebsmedikament angewendet. Seit Oktober 2007 wird Ixabepilon (Ixempra[®]) als erstes Derivat von Epothilon B (3) für Chemotherapien gegen Mammakarzinome eingesetzt.

1.3 Die Naturstoffklasse der Argyrine

Argyrine (7-14, Abb. 3, Tab. 1) gehören zu einer neuen Gruppe von Naturstoffen, die als Target das Proteasom adressieren. Die Gruppe zyklischer Peptide wurde im Jahr 2002 von HÖFLE und REICHENBACH am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig aus einem Extrakt von *Archangium gephyra* Ar8082 isoliert.^{7,8} In Folge dieser Entdeckung konnte die relative und absolute Stereochemie über die Röntgenkristallstrukturanalyse des Argyrin B (8) aufgeklärt werden.

1.3.1 Isolierung und Strukturen der Argyrine

Die Isolierung der Argyrine im Gramm-Maßstab gelang aus einer Großfermentation (600 L) am HZI in Braunschweig. Das Adsorberharz XAD-16 wurde von der Fermentationsbrühe getrennt und mit Isopropanol eluiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester

⁶ Reichenbach, H.; Höfle, G. *Biotech. Adv.* **1993**, *11*, 219-277.

⁷ Sasse, F.; Steinmetz, H.; Schupp, T.; Petersen, F.; Memmert, K.; Hofmann, H.; Heusser, C.; Brinkmann, V.; v. Matt, P.; Höfle, G.; Reichenbach H. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 543-551.

⁸ Vollbrecht, L.; Steinmetz, H.; Höfle, G.; Oberer, L.; Rihs, G.; Bovermann, G.; v. Matt, P. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 715-721.

extrahiert. Das Lösungsmittel wurde wiederum entfernt und der Rückstand durch mehrere Chromatographien aufgereinigt. Als Hauptprodukte konnten Argyrin A (**7**) und B (**8**) mit einer Ausbeute von 6 mg/L bzw. 13 mg/L isoliert werden. Die Argyrine C-H (**9-14**) konnten nur in geringen Mengen isoliert werden.

Strukturell handelt es sich bei den Argyrinen um cyclische Peptide, die sich aus acht Aminosäuren zusammensetzen. Argyrin A und B besitzen neben den natürlichen Aminosäuren Tryptophan, Glycin, Dehydroalanin, Alanin bzw. α -Aminobutansäure und Sarkosin eine 2-(1-Aminoethyl)thiazol-Carbonsäure-Einheit und ein unnatürliches 4-Methoxytryptophan. Die Thiazol-Einheit geht auf eine Kondensation von Cystein mit Alanin bzw. α -Aminobutansäure zurück. Die Argyrine C (**9**) und D (**10**) enthalten im Vergleich zu den Argyrinen A (**7**) und B (**8**) eine Variation der Aminosäure 4-Methoxytryptophan, welche durch 4-Methoxy-2-methyltryptophan ersetzt ist. Das Argyrin E (**11**) besitzt zwei identische Tryptophane ohne Substituenten am Indolring. Die Argyrine F (**12**) und G (**13**) enthalten Serin anstelle von Alanin in der Thiazol-Einheit. Dieser Austausch der Alanin-Gruppe ist beim Argyrin H (**14**) durch Glycin realisiert (Abbildung 3).

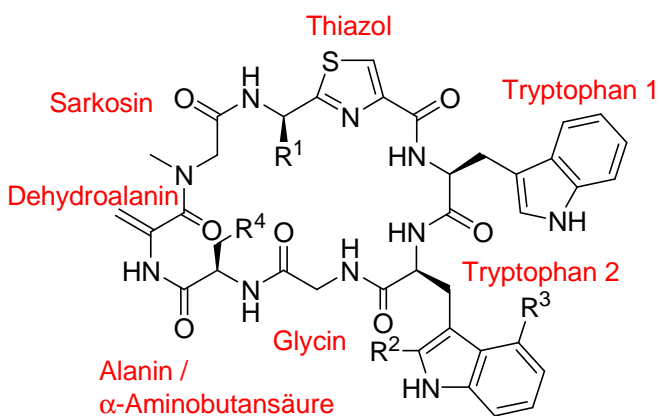


Abbildung 3 Naturstoffklasse der Argyrine.

Tabelle 1 Naturstoffklasse der Argyrine.

Argyrin	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
A (7)	CH ₃	H	OCH ₃	H
B (8)	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃
C (9)	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
D (10)	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
E (11)	CH ₃	H	H	H
F (12)	CH ₂ OH	H	OCH ₃	H
G (13)	CH ₂ OH	H	OCH ₃	CH ₃
H (14)	H	H	OCH ₃	H

Mit Hilfe einer Röntgenkristallstrukturanalyse von Argyrin B (**8**) konnte die relative und absolute Stereochemie der Chiralitätszentren im Molekül aufgeklärt werden. Beide Tryptophane besitzen demnach die L-Konfiguration, Alanin und α -Aminobutansäure liegen in der D-Konfiguration vor. Die peptidische Struktur der Argyrine wird durch fünf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert, was zu einer sehr starren Konformation führt.

Argyrine sind eng verwandt mit den Strukturen der Antibiotika A21459 A und B, die im Jahr 1996 von ZERILLI *et al.* aus den Myzelien eines Pilzes isoliert wurden.⁹ Im Vergleich zu den Argyrinen besitzen die Verbindungen A21459 A und B ein 5-Methoxytryptophan.

1.3.2 Biologische Aktivität der Argyrine und deren Antitumoraktivität

Die ersten biologischen Tests zur Aktivität der Argyrine wurden am HZI in Braunschweig von HÖFLE *et al.* durchgeführt. Dabei konnte eine geringe antibiotische Aktivität gegenüber dem Gram negativen Bakterium *Pseudomonas*, das vornehmlich im Boden und Wasser sowie in Tieren und Pflanzen auftritt, festgestellt werden. Dem Argyrin B konnte zusätzlich eine selektive Inhibierung der Antikörperbildung nachgewiesen werden.

Argyrine gelangen jedoch erst durch eine Entdeckung von MALEK *et al.* in den Fokus der medizinisch-chemischen Forschung.¹⁰ Dabei konnte gezeigt werden, dass Argyrin A (7) einen Abbau des Cyclin Kinase Inhibitors p27^{kip1} verhindert. Das p27^{kip1} ist eines der häufigsten Tumorsuppressor Proteine und kontrolliert somit direkt den Zellzyklus bzw. verhindert diesen, wenn es vermehrt gebildet wird. Im Vergleich zu gesunden Zellen besitzen Krebszellen eine weitaus geringere Konzentration von p27^{kip1}, wodurch letztlich eine schnelle Zellproliferation ermöglicht wird. MALEK *et al.* konnten durch ein Mausmodell bestätigen, dass eine Verhinderung des Abbaus von p27^{kip1} im Tumor zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums führt. Daraufhin wurde nach Wirkstoffen gesucht, die die Konzentration an p27^{kip1} in der Tumorzelle steigert bzw. dessen Abbau verhindert. Ein Screening der Naturstoffbibliothek des HZI lieferte Argyrin A (7) als einen potenziellen Kandidaten für die Proteasom-Inhibierung. Der Abbau des p27^{kip1} ist bekannt und verläuft über eine proteolytische Spaltung durch das 20S Proteasom.¹¹ Proteasome sind häufig vorkommende ATP-abhängige, multikatalytische Proteasen und machen ca. 1% aller zellulären Proteasen aus. Sie sind essentiell für die Regulation des Proteingehalts der Zelle und somit für den Abbau von Proteinen im Zellkern, im Zytosol und im Endoplasmatischen Reticulum (ER) verantwortlich.¹² Es existieren bereits eine Reihe von synthetischen und natürlichen Verbindungen, die Proteasome als Target adressieren.¹³ Um die strukturelle Vielfalt der

⁹ Ferrari, P.; Vèkey, K.; Galimberti, M.; Gallo, G. G.; Selva, E.; Zerilli, L. F. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 150-154.

¹⁰ Nickeleit, I.; Zender S.; Sasse, F.; Geffers, R.; Brandes, G.; Sörensen, I.; Steinmetz, H.; Kubicka, S.; Carlomagno, T.; Menche, D.; Gütgemann, I.; Buer, J.; Gossler, A.; Manns, M. P.; Kalesse, M.; Frank, R.; Malek, N. P. *Cancer Cell* **2008**, *14*, 23-35.

¹¹ Montagnoli, A.; Fiore, F.; Eytan, E.; Carrano, A. C.; Draetta, G. F.; Hershko, A.; Pagano, M. *Genes Dev.* **1999**, *13*, 1181-1189.

¹² Rivett, A. J.; Savory, P. J.; Djaballah, H. *Methods Enzymol.* **1994**, *244*, 331-350.

¹³ Groll, M.; Huber, R.; Moroder, L. *J. Pept. Sci.* **2009**, *15*, 58-66.

Proteasom-Inhibitoren zu verdeutlichen, sind einige Vertreter in Abbildung 4 exemplarisch dargestellt.¹⁴ Die ersten Inhibitoren waren Peptidaldehyde wie MG 132 (**15**). Diese Verbindungen bilden ein reversibles Hemiacetal mit der nucleophilen *N*-terminalen Hydroxygruppe eines Threonins (Thr10^Y), welche das katalytische Nukleophil im Proteasom darstellt.

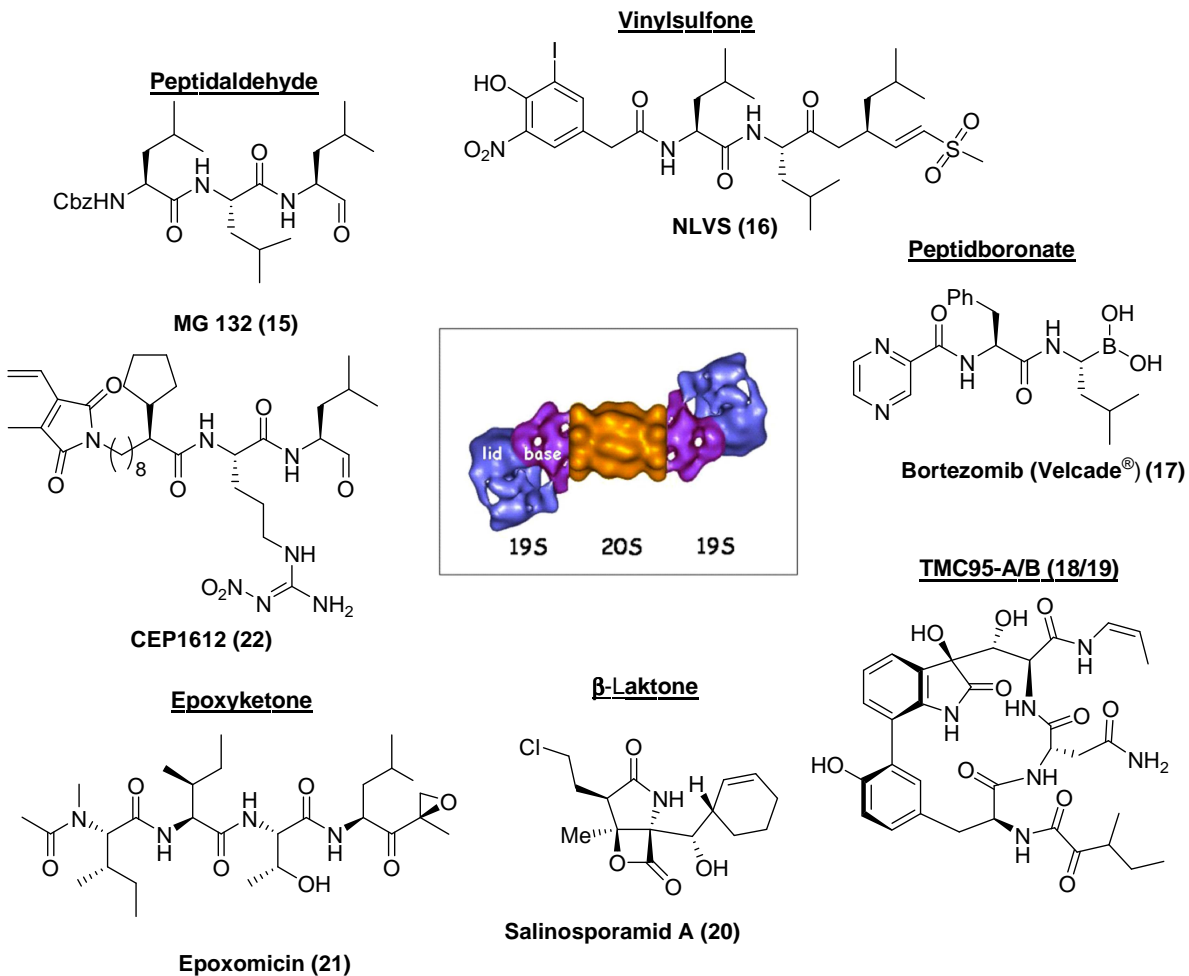


Abbildung 4 Auswahl von verschiedenen Typen von Proteasom-Inhibitoren.

Die bislang bekannten Proteasom-Inhibitoren besitzen alle eine elektrophile Struktureinheit, an die sich das Proteasom durch verschiedene Bindungsmechanismen reversibel oder irreversibel binden kann. Derzeitig befinden sich einige Substanzen in klinischen oder vorklinischen Tests. Salinosporamid (**20**), beispielsweise, befindet sich in der klinischen Phase I. Von den bekannten Proteasom-Inhibitoren ist Velcade® bislang als einziges Arzneimittel zugelassen. Der Wirkstoff Bortezomib (**17**) ist ein Peptidboronat und bindet irreversibel an das Proteasom. Das Medikament ist seit 2004 auf dem Markt und wird vornehmlich zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt.

¹⁴ Myung, J.; Kim, K. B.; Crews, C. M. *Medicinal Research Reviews* **2001**, *21*, 245-273.

Eine Kombination aus *in vitro* und *in vivo* Experimenten zeigt, dass Argyrin A (**7**) durch verschiedene Mechanismen die Zellproliferation von Tumorzellen durch Stabilisierung von p27^{kip1} beeinflusst. Erste *in vitro* Tests mit isoliertem 20S Proteasom zeigen, dass Argyrin A (**7**) im Vergleich zu Bortezomib (**17**) eine höhere Aktivität aufweist. Dabei werden die drei Aktivitäten der β -Untereinheiten des eukaryotischen Proteasoms verglichen. Nachdem die Ergebnisse der *in vitro* Experimente durch Cytotoxizitätstests mit Hilfe verschiedener Zelllinien bestätigt wurden, konnten erste *in vivo* Experimente durchgeführt werden. In den ersten Mausexperimenten ließ sich beweisen, dass Argyrin A (**7**) auch *in vivo* im Vergleich zu Bortezomib aktiver ist. Abbildung 5 zeigt, dass Argyrin A (**7**) alle drei aktiven Zentren des 20S Proteasoms inhibiert. Darüber hinaus wird eine maximale Inhibierung zwischen 24 h und 48 h nach der Injizierung erreicht. Nach 72 h war die ursprüngliche Aktivität des Proteasoms wieder erreicht.

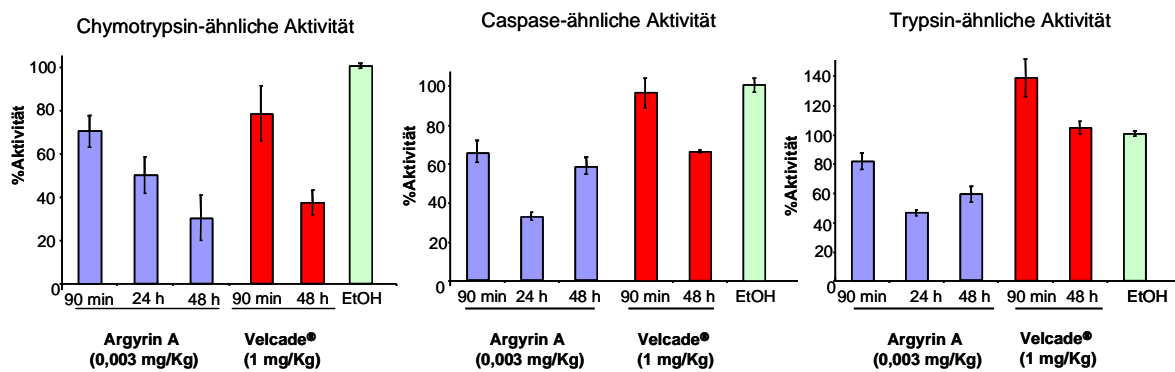


Abbildung 5 Proteasom-Inhibierung durch Injektion von Argyrin A oder Velcade® bei Mausexperimenten.

In weiteren Experimenten wurden Mäusen Tumorzellen direkt unter die Haut transplantiert. Die Zellen entwickelten sich daraufhin zu einem festen Tumorgewebe (Abbildung 6 rechts). Nach Injektion von Argyrin A konnten entscheidende Beobachtungen gemacht werden. Im Vergleich zu Bortezomib führte eine Injektion von Argyrin A (**7**) mit wesentlich höherer Selektivität zur Apoptose der Tumorzellen. Dieser Effekt ist in Abbildung 6 (links) dargestellt. Eine mit Argyrin A behandelte Maus verliert deutlich weniger Gewicht als eine mit Bortezomib behandelte. Eine Untersuchung des Tumorgewebes nach Behandlung mit Argyrin A zeigte eine gezielte Apoptose des inneren Tumorgewebes durch Zerstörung der Blutgefäße.



Abbildung 6 links: Mäuse nach Behandlung mit Argyrin (li) und Velcade® (re); rechts: Maus mit transplantierten Tumorgeweben.

Insgesamt konnte durch die Kooperation von Arbeitsgruppen des HZI in Braunschweig, der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und der Leibniz Universität Hannover (LUH) gezeigt werden, dass Argyrin A ein effektiver Proteasom-Inhibitor ist und das Repertoire viel versprechender Anti-Tumor Verbindungen erweitert.

Aufgrund des großen Potenzials der Argyrine als mögliches Zytostatikum sind weitere Studien zur Aufklärung des Wirkmechanismus von großem Interesse.

1.4 Die Naturstoffklasse der Chivosazole

Chivosazole (**23-29**) bilden eine Substanzklasse, die sieben biologisch hoch aktive Naturstoffe beinhaltet. Es handelt sich bei den Strukturen um Polyketide, die vom Myxobakterium *Sorangium cellulosum* So ce12 produziert werden und 1995 von HÖFLE und REICHENBACH am HZI in Braunschweig isoliert wurden.^{15,16} Der Stamm So ce12 produziert mehrere unterschiedliche Sekundärmetaboliten wie Sorangicine¹⁷, Sorangiolide¹⁸ und Disorazole¹⁹. Er dient somit als reiche Quelle von biologisch aktiven Naturstoffen. Allerdings ist hervorzuheben, dass die Chivosazole auch von anderen Stämmen der Myxobakterien produziert werden.

1.4.1 Isolierung und Strukturen der Chivosazole

Die Isolierung der Chivosazole gelang nach einer ähnlichen Vorschrift wie für die Argyrine beschrieben. Der Rohextrakt der Fermentation wird zwischen *n*-Heptan und Methanol verteilt. Nach zwei Chromatographien konnten mehrere Fraktionen aufgefangen werden, die anschließend nach HPLC-Aufreinigung zu den entsprechenden Chivosazolen führten.

Tabelle 2 Ausbeuten der Chivosazole durch Fermentation.

Chivosazol Ausbeute mg/L	A (23)	A ₁ (24)	B (25)	C (26)	D (27)	E (28)	F (29)
	106	2.2	7.3	1.1	0.9	1.6	2.2

Die Basisstruktur der Chivosazole konnte anhand der Hauptkomponente von Chivosazol A (**23**) mit Hilfe von Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden. Es handelt sich um 31-gliedrige Makrolactone, die drei Polyensegmente und eine Seitenkette an C30 aufweisen. Zu den weiteren strukturellen Charakteristika gehört der Oxazolzyklus im Ring, sowie der Glycosidrest an C11. Eine Ausnahme bildet hier das Chivosazol F (**29**), welches keinen Glycosidrest aufweist.

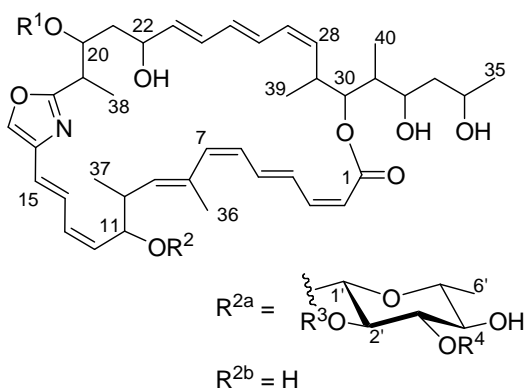
¹⁵ Irschik, H.; Jansen, R.; Gerth, K.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 962-966.

¹⁶ Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1725-1732.

¹⁷ a) Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Schomburg, D.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann./Recueil* **1989**, 111-119; b) Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann./Recueil* **1995**, 867-872.

¹⁸ Jansen, R.; Irschik, H.; Meyer, H.; Reichenbach, H.; Schomburg, D.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann./Recueil* **1995**, 867-872.

Tabelle 3 Naturstoffklasse der Chivosazole.



Chivosazol	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
A (23)	CH ₃	a	CH ₃	CH ₃
A ₁ (24) (6,7- <i>E</i>)	CH ₃	a	CH ₃	CH ₃
B (25)	H	a	CH ₃	CH ₃
C (26)	CH ₃	a	H	H
D (27)	H	a	H	CH ₃
E (28)	H	a	H	H
F (29)	CH ₃	b	-	-

Abbildung 7 Naturstoffklasse der Chivosazole.

Des Weiteren wiesen die Chivosazole Variationen an zwei Hydroxyfunktionen im Glycosidrest, sowie an der Hydroxygruppe in Nachbarschaft zum Oxazolzyklus in Form von Methylethern auf. Die Doppelbindungsgeometrien der disubstituierten Doppelbindungen wurden über Kopplungskonstanten als *Z* (10-12 Hz) oder *E* (14-16 Hz) bestimmt. Die Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindung erschloss sich als *E*-konfiguriert aus einem NOE Kontakt zwischen der C36-Methylgruppe und dem Proton an C9.

Die Konstitutionsaufklärung der verbleibenden Hydroxy- und Methylgruppen konnte durch intensive NMR-Experimente (¹H, ¹³C, COSY, HMBC und HMQC) erreicht werden.

1.4.2 Biologische Aktivität der Chivosazole

Erste biologische Untersuchungen wurden von REICHENBACH *et al.* am HZI in Braunschweig durchgeführt. Das antimikrobische Spektrum der Chivosazole zeigte eine hohe Aktivität gegenüber Hefen und in höheren Konzentrationen gegenüber filamentösen Pilzen (Eintrag 1-8, Tabelle 4). Im Vergleich zu diesen Ergebnissen wurde keine antibiotische Aktivität gegenüber Bakterien festgestellt (Eintrag 9-12, Tabelle 4).

¹⁹ a) Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann./Recueil* **1994**, 759-773; b) Irschik, H.; Jansen, R.; Gerth, K.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 31-35.

Tabelle 4 Antimikrobisches Wirkspektrum von Chivosazol A (**23**).

Eintrag	Organismus	MIC, µg/mL
1	<i>Mucor hiemalis</i>	10
2	<i>Rhodotorula glutinis</i>	10
3	<i>Aspergillus niger</i>	-
4	<i>Ustilago maydis</i>	0.17
5	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.3
6	<i>Candida albicans</i>	0.6
7	<i>Debaryomyces hansenii</i>	0.25
8	<i>Hansenula anamala</i>	0.125
9	<i>Bacillus subtilis</i>	-
10	<i>Staphylococcus aureus</i>	> 50
11	<i>Micrococcus luteus</i>	-
12	<i>Streptococcus faecalis</i>	-

Interessanterweise wurde schon zu diesem frühen Zeitpunkt von einer hohen Cytotoxizität gegenüber einer Fibroblasten-Zelllinie der Maus L 929 und der humanen Krebszelllinie HeLa im nanomolaren Bereich (MIC = 9 ng/mL) berichtet. Im Jahr 2009 wurden von SASSE *et al.* genauere Untersuchungen zu den cytotoxischen Aktivitäten der Chivosazole A (**23**) und F (**29**) veröffentlicht.²⁰ In diesen Studien wurde die antiproliferative Aktivität gegenüber weiteren Zelllinien untersucht und mit der von Rhizopodin (**30**)²¹ und Cytochalasin D (**31**)²² verglichen.

²⁰ Diestel, R.; Irschik, H.; Jansen, R.; Khalil, M. W.; Reichenbach, H., Sasse, F. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2900-2903.

²¹ a) Sasse, F.; Steinmetz, H.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 741-748; b) Gronewold, T. M. A.; Sasse, F.; Lunsdorf, H.; Reichenbach, H. *Cell Tissue Res.* **1999**, *295*, 121-129; c) Horstmann, N.; Menche, D. *Chem. Commun.* **2008**, *41*, 5173-5175.

²² a) Lin, D. C.; Lin, S. S. *Proc. Natn. Acad. Sci. USA* **1979**, *76*, 2345-2349; b) Flanagan, M. D.; Lin, S. *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 835-838; c) Brenner, S. L.; Korn, E. D. *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 9982-9985; d) Brown, S. S.; Spudich, J. A. *J. Cell Biol.* **1979**, *83*, 657-662; e) MacLean-Fletcher, S.; Pollard, T. D. *Cell*, **1980**, *20*, 329-341.

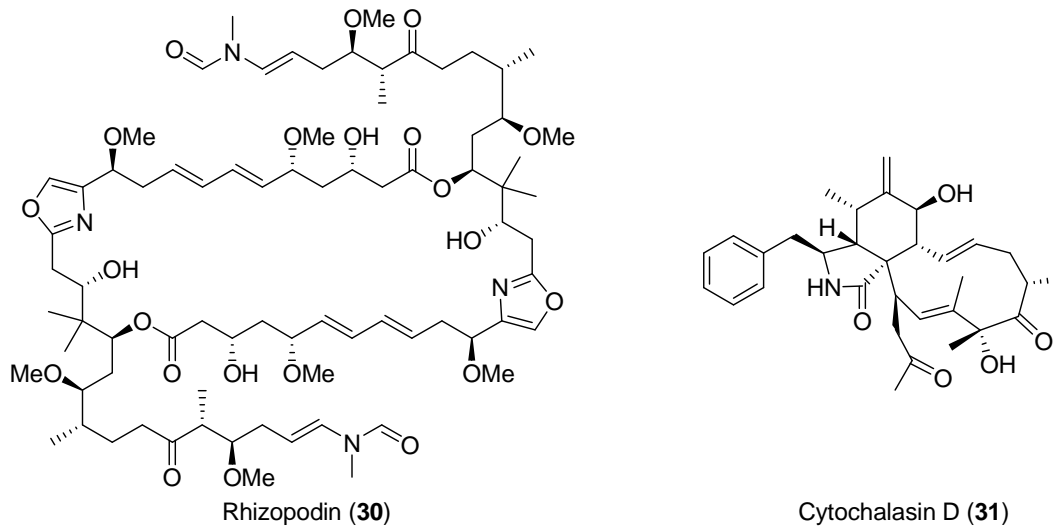


Abbildung 8 Strukturen von *Rhizopodin* (30) und *Cytochalasin* (31).

In allen Zelltests waren die IC_{50} -Werte im nanomolaren Bereich und somit in derselben Größenordnung wie die von *Rhizopodin* (30) und *Cytochalasin D* (31). Die Wirkungsweise der Chivosazole geht auf die Beeinflussung des Actincytoskeletts zurück. Das Actincytoskelett ist ein wesentlicher Bestandteil eukaryotischer Zellen und spielt eine wichtige Rolle für die Zellbeweglichkeit, die Phagozytose und Cytokinese.

Es gibt zwei unterschiedliche Mechanismen für Wirkstoffe mit Actin zu interferieren. Naturstoffklassen wie Chondramide und Jaspilkinolide wirken als Agonisten und führen zur Polymerisation von monomerem G-Actin. Im Gegensatz dazu wirken *Rhizopodine* und *Chivosazole* als Antagonisten, tragen damit zur Destabilisierung und somit zur Zerstörung des polymeren F-Actin bei.²³

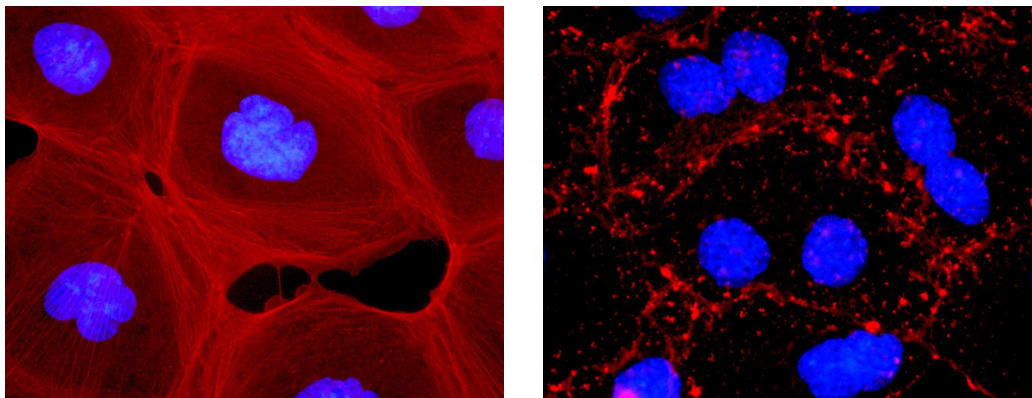


Abbildung 9 Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen des Effektes von *Chivosazol F* auf das F-Actin in Hautkrebszellen des Typs A 431 (links: vor der Behandlung; rechts: 18 h nach der Behandlung mit *Chivosazol F*).

In *Abbildung 9* ist die Behandlung der humanen Hautkrebszelllinie A 431 mit *Chivosazol F* (29) mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie dargestellt. Nach der Behandlung mit *Chivosazol*

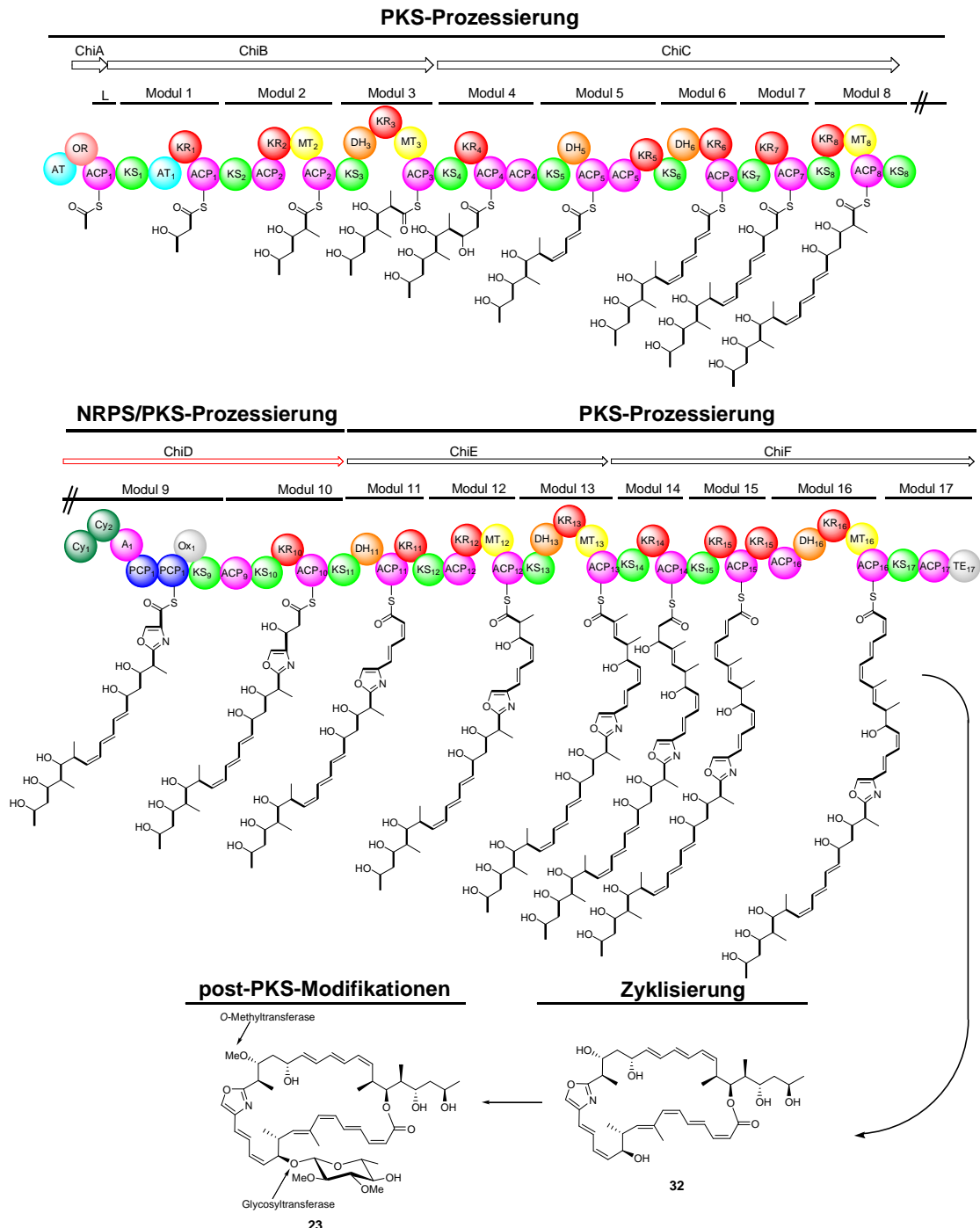
fällt auf, dass das rot eingefärbte Actincytoskelett zerstört wurde und nur noch als vereinzelte Flecken in Erscheinung tritt. Des Weiteren wurde die Entstehung zweier Zellkerne beobachtet. Diese Tatsache deutet auf eine Hemmung der Cytokinese und eine Behinderung der Proliferation hin.

Das Actincytoskelett als Wirkstofftarget ist bisher weitgehend unbekannt. Für weitere Studien zur Aufklärung des genauen Wirkmechanismus können die Chivosazole einen wichtigen Beitrag liefern.

²³ Brodmann, T.; Díaz Gómez, N.; Kalesse, M. *Nachrichten aus der Chemie* **2010**, 58, 131-136.

1.4.3 Biosynthese der Chivosazole

Die Biosynthese der Chivosazole erfolgt über Polyketidsynthasen- (PKS-) und nicht-ribosomale Peptidsynthetasen- (NRPS-) Hybride.



Schema 1 Modell des modularen, biosynthetischen Genclusters von Chivosazol A.

Eine Unterbrechung der PKS durch die NRPS führt zur Einführung von Aminosäuren und folglich zu dem Aufbau des Oxazolzyklus. Durch Verfütterung von ^{13}C -markiertem Acetat, Methionin und Serin wurde die Verwendung dieser Biosynthesebausteine und der ketidische

Aufbau des Chivosazols A (**23**) bestätigt. Die Identifizierung und Analyse des Chivosazol-cmc-Biosynthesegenclusters gelang MÜLLER *et al.* unter Verwendung des Myxobakteriumstamms *Sorangium cellulosum* So se56.²⁴ Die Biosynthese mit allen Domänen ist in Schema 1 dargestellt. Die bei der Biosynthese involvierten Gene werden als *ChiA-ChiG* bezeichnet. Nach dem Aufbau des gesamten Rückgrats folgt die Abspaltung und Lactonisierung durch das Protein *ChiF*. Angrenzend ist das Protein *ChiG* vorhanden, welches für die post-PKS-Methylierung der Hydroxygruppe an C20 verantwortlich sein sollte. Eine weitere post-PKS Modifikation beinhaltet eine Glycosyltransferase zur Einführung des Glycosidsubstituenten.

²⁴ Perlova, O.; Gerth, K.; Kaiser, O., Hans, A.; Müller, R. *J. Biotech.* **2006**, *121*, 174-191.

2 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die vorliegende Dissertation betrachtet zwei unterschiedliche Fragestellungen im Zusammenhang mit der Totalsynthese von Naturstoffen. Im ersten Teil der Arbeit wird das Thema der Argyrine behandelt. In diesem Projekt stand die Optimierung einer etablierten Synthese für die Übertragung in den Multigramm-Maßstab im Vordergrund.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung eines totalsynthetischen Zugangs zu der bislang synthetisch nicht erschlossenen Naturstoffklasse der Chivosazole.

2.1 Studien zur Totalsynthese von Argyrinen

Die erste Totalsynthese von Argyrin B durch LEY *et al.* diente als Grundlage für mehrere Diplomarbeiten in der Arbeitsgruppe von KALESSE. Im Rahmen dieser Arbeiten wurden mehrere Derivate ohne das 4-Methoxy-L-tryptophan synthetisiert. In den folgenden biologischen Tests stellte sich heraus, dass diese Aminosäure essentiell für die biologische Aktivität ist.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine effiziente, auch im Multigramm-Maßstab durchführbare Synthese für das 4-Methoxy-L-tryptophan entwickelt werden. Zusätzlich musste die gesamte Synthesestrategie überarbeitet werden, da größere Mengen an Argyrin A (7) und F (12) für präklinische Test benötigt werden.

2.2 Totalsynthese von Chivosazol F

Während die Konstitution der Chivosazole bereits von REICHENBACH *et al.* bestimmt wurde, konnte die absolute Konfiguration am Beispiel von Chivosazol A (23) im Arbeitskreis KALESSE von JANSSEN *et al.* aufgeklärt werden. Dies gelang durch eine Kombination aus genetischer Analyse des biosynthetischen Genclusters, computerbasierter Konformationsanalyse und chemischer Synthese.

Aufbauend auf den in der Strukturbestimmung gewonnenen Erkenntnissen konnte ein synthetischer Zugang zu der nördlichen Hemisphäre der Chivosazole von JANSSEN entwickelt werden. Der Schlüsselschritt zum Aufbau des Triens war eine WITTIG-Olefinierung.

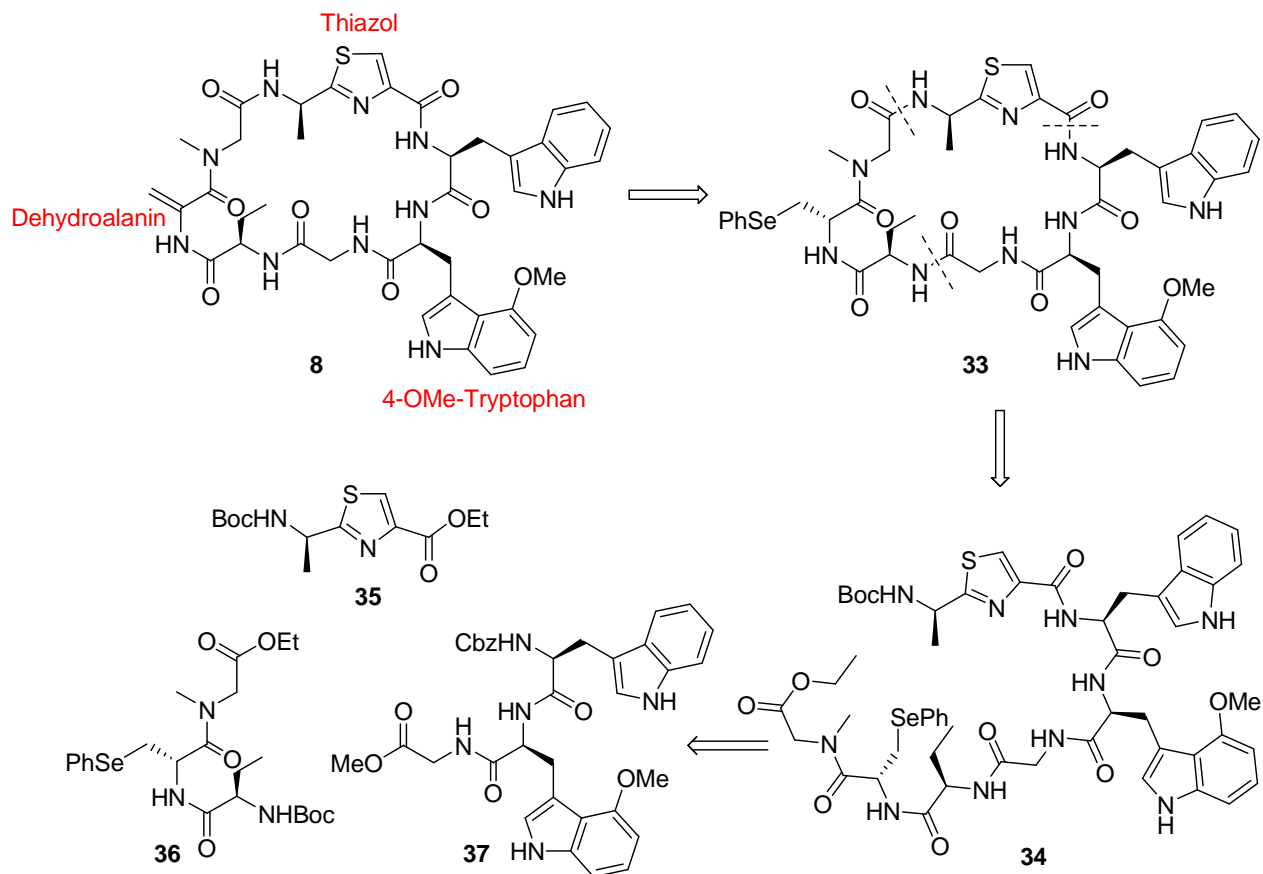
Das Hauptziel dieser Arbeit sollte es sein, einen synthetischen Zugang zu Chivosazol F (29) zu etablieren. Dafür musste eine möglichst konvergente und flexible Syntheseroute unter Verwendung der bislang erarbeiteten Fragmentsynthesen entwickelt werden. Mit

Blick auf die interessante biologische Aktivität sollte die Route außerdem einen einfachen Zugang zu Derivaten des Naturstoffs ermöglichen.

3 Studien zur Totalsynthese von Argyrinen

3.1 Vorarbeiten der Arbeitsgruppe LEY

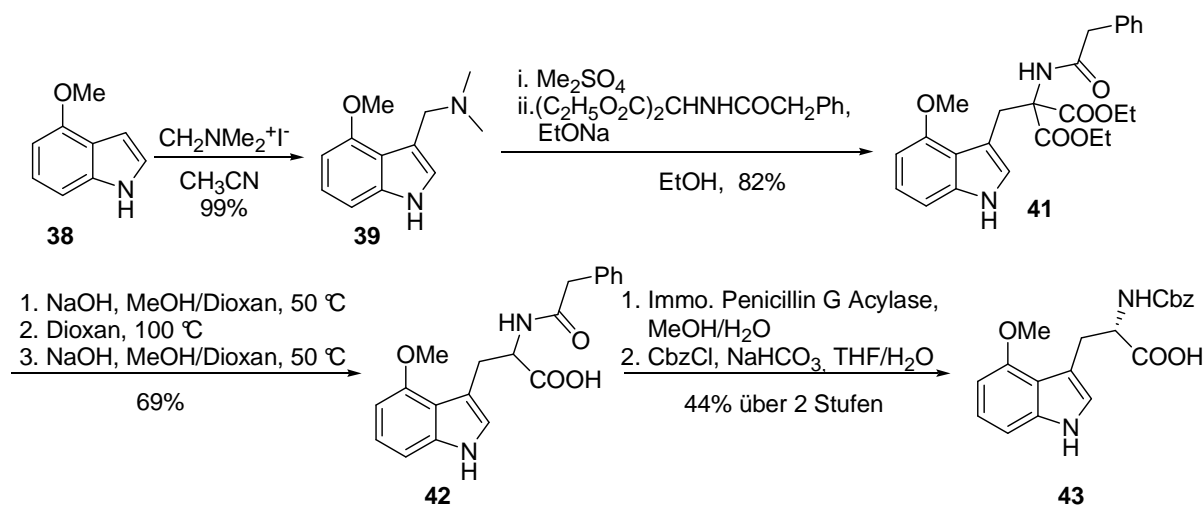
Die erste Totalsynthese dieser Naturstoffklasse ist die des Argyrin B (**8**), welche im Jahr 2002 von LEY *et al.* publiziert wurde.²⁵ Diese hochgradig konvergente und flexible Totalsynthese gelang mit einer Gesamtausbeute von 5.8% über 17 Stufen als längste lineare Sequenz. Argyrin B (**8**) wurde retrosynthetisch auf drei Fragmente zurückgeführt, die zu dem linearen Octapeptid **34** gekoppelt wurden. Die Cyclisierung wurde durch eine intramolekulare Peptidknüpfung mit Hilfe der Kupplungsreagenzien TBTU und HOBT durchgeführt. Die Dehydroalanineinheit wurde im letzten Syntheseschritt durch eine oxidative *syn*-Eliminierung eines Selenocystein-Derivats dargestellt.



Schema 2 Retrosynthese von Argyrin B nach LEY *et al.*

Ein entscheidender Nachteil in der Synthese von LEY *et al.* ist der verwendete synthetische Zugang zu dem ungewöhnlichen Aminosäure-Baustein 4-Methoxy-L-tryptophan. Diese

Tatsache lässt sich mit einem Blick auf die Gesamtausbeute verdeutlichen. Betrachtet man die Totalsynthese des Argyrin B (**8**) ausgehend von enantiomerenreinem N^α -Cbz-L-4-Methoxytryptophan, steigt die Gesamtausbeute von 5.8% auf 20.5%. Gleichzeitig sinkt die längste lineare Synthesesequenz auf 13 Stufen. Eine enzymatische Racematspaltung ist der Schlüsselschritt in der Synthese des N^α -Cbz-L-4-Methoxytryptophan **43**. Dieser stellt aber auch gleichzeitig den problematischen Schritt in der Synthese dar, da bei dieser Reaktion eine maximale Ausbeute von 50% zu erreichen ist. Ausgehend vom kommerziell erhältlichen 4-Methoxyindol (**38**) lieferte die anschließende Umsetzung mit dem ESCHENMOSER-Salz das Alkaloid Gramin (**39**) in quantitativer Ausbeute. Methylierung mit Dimethylsulfat und eine darauffolgende Umsetzung mit dem Enolat des 2-Phenylacetylaminomalonsäurediethylesters ergab Verbindung **41**. Die Verseifung beider Estergruppen mit anschließender Decarboxylierung führte nach Umkristallisation in guten Ausbeuten zur racemischen Aminosäure **42**. Immobilisierte Penicillin G Acylase setzte selektiv nur das benötigte L-Enantiomer des 4-Methoxy-L-tryptophan frei, das mit CbzCl direkt in 44%iger Ausbeute zu N^α -Cbz-L-4-Methoxytryptophan **43** umgesetzt wurde.



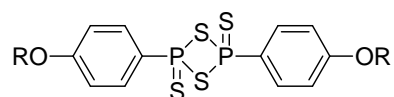
Schema 3 Synthese des N^α -Cbz-L-4-Methoxy-L-tryptophans (**43**) nach LEY.

LEY *et al.* berichteten von weiteren Versuchen, um das gewünschte 4-Methoxy-L-tryptophan herzustellen. Synthesen über einen nucleophilen Angriff eines 4-Methoxyindols (**38**) auf ein Aziridin scheiterten jedoch sowohl an der durch den Methoxy-Substituenten an C4 verringerten Reaktivität des Indols als auch an zu geringen Selektivitäten der regiospezifischen Öffnung des Aziridins.

Das Thiazolfragment **35** wurde in drei Stufen ausgehend von Boc-geschütztem Alanin hergestellt. Für die Überführung des Amids in das Thioamid **47** wurde BELLEAU's

²⁵ a) Ley, S. V.; Priour, A.; Heusser, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 711-714; b) Ley, S. V.; Priour, A. *Eur. J. Org.*

Reagenz²⁶ (**45**) verwendet. Dabei handelt es sich um ein mit dem LAWESSON Reagenz²⁷ (**44**) eng verwandtes Thionierungsreagenz.

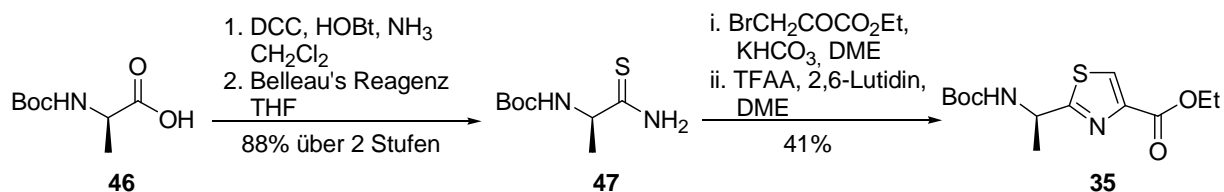


R = Me, LAWESSON Reagenz (**44**)

R = Ph, BELLEAU's Reagenz (**45**)

Abbildung 10 Strukturen Lawesson- und Belleau's Reagenz (**44** und **45**).

Der Vorteil bei der Verwendung von BELLEAU's Reagenz (**45**) liegt in seiner besseren Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln.



Schema 4 Synthese des Thiazolfragments **33** nach LEY.

3.2 Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe KALESSE

Im Rahmen mehrerer Diplomarbeiten konnten die vier in Abbildung 10 gezeigten Argyrinderivate (**48-51**) synthetisiert werden. In allen Derivaten ist das 4-Methoxy-L-tryptophan durch kommerziell erhältliches L-Tryptophan ersetzt, wodurch die Synthese der Argyrinderivate stark vereinfacht wurde. Des Weiteren wurden an zwei Positionen durch den Einbau von L- bzw. D-Serin Hydroxygruppen eingeführt, welche Glycin bzw. D-Alanin ersetzen. Der Austausch von Glycin durch L-Serin führte zudem ein neues Chiralitätszentrum in das Molekül ein.²⁸

Das Potenzial der Argyrine in Bezug auf die Antiproliferation wurde an der MHH mit der Karzinomzelllinie SW-480 Kolon untersucht. Es zeigte sich, dass das 4-Methoxy-L-tryptophan essenziell für die biologische Aktivität der Argyrine ist. Alle synthetisierten Argyrinderivate hatten eine deutlich verringerte biologische Aktivität im Vergleich zu Argyrin A oder F (Tabelle 5, S. 26). Allerdings besaßen die hydroxylierten Derivate eine höhere Aktivität im Vergleich zu nicht hydroxylierten Derivaten, sowie eine erhöhte Wasserlöslichkeit.

Chem. **2002**, 3995-4004.

²⁶ Lajoie, G.; Lépine, F.; Maziak, L.; Belleau, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3815-3818.

²⁷ Causen, K.; Thorsen, M.; Lawesson, S. O. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3635-3639.

²⁸ a) Bülow, L. Diplomarbeit, Universität Hannover, Hannover **2007**; b) Rentsch, A. Diplomarbeit, Universität Hannover, Hannover **2007**; c) Brodmann, T. Diplomarbeit, Universität Hannover, Hannover **2007**

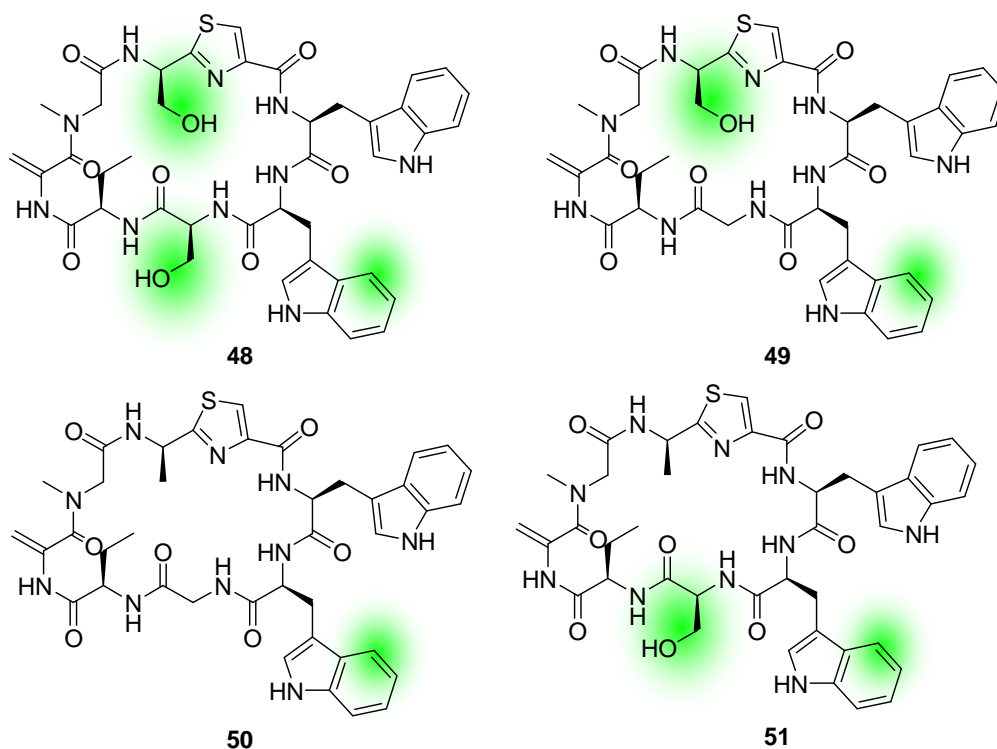
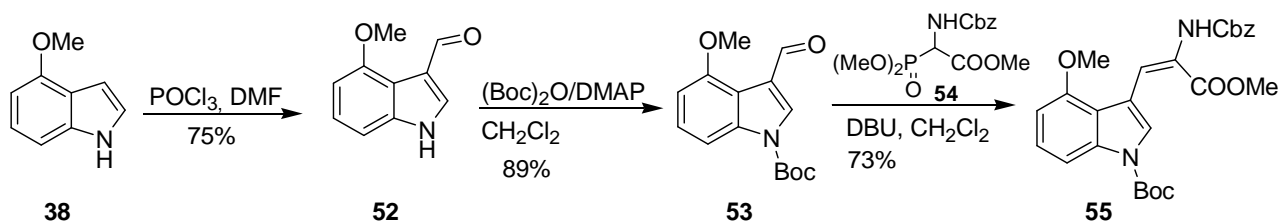


Abbildung 11 Argyrinderivate (48-51) ohne 4-Methoxy-L-tryptophan und mit zusätzlichen Hydroxygruppen.

3.3 Alternativer Syntheseweg zur Darstellung des 4-Methoxy-L-tryptophans

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine alternative Synthese zur Darstellung des 4-Methoxy-L-tryptophans erarbeitet werden. Die Ergebnisse der biologischen Tests der in Abbildung 11 gezeigten Argyrinderivate verdeutlichten die Bedeutung des 4-Methoxy-L-tryptophans. Die Synthese dieser Aminosäure nach LEY *et al.* durch die Verwendung einer enzymatischen Racematspaltung erwies sich als problematisch, da das verwendete immobilisierte Enzym nicht mehr kommerziell erhältlich war. Die Verwendung anderer Enzyme führte zu Ausbeuten im Bereich von nur 10-25%.

Aus den o. g. Gründen sollte die stereoselektive katalytische Hydrierung als Schlüsselschritt zur Darstellung des 4-Methoxy-L-tryptophans getestet werden. Als Ausgangsmaterial diene das von BÜLOW im Rahmen ihrer Dissertation in sehr guten Ausbeuten synthetisierte Substrat **55**.



Schema 5 Synthese von Fragment 55 nach BÜLOW.

Für die Hydrierung von **55** wurde ein von KNOWLES *et al.* entwickelter chiraler Biphosphinrhodiumkatalysator verwendet.^{29,30} Als Ligand diente (*S,S*)-DIPAMP (**56**), das nach einer einfachen Vorschrift mit $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und NaBF_4 zum aktiven Katalysator umgesetzt wurde.

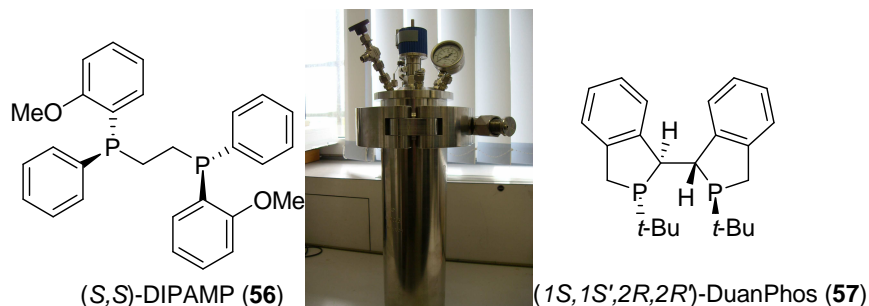
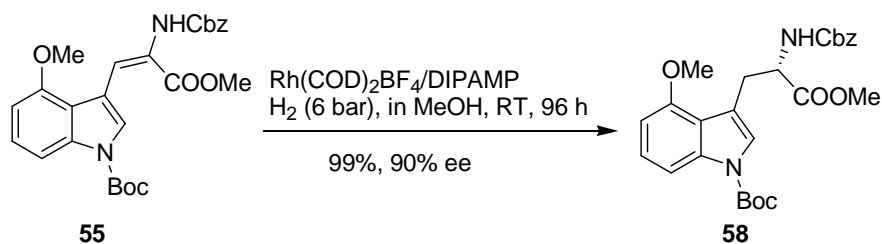


Abbildung 12 (*S,S*)-DIPAMP (**56**) und (*1S,1S',2R,2R'*)-DuanPhos (**57**) mit dem verwendeten Autoklaven.

Die Hydrierung wurde in einem Autoklaven bei 6 bar durchgeführt. Nach 96 h konnte das Produkt **58** mit einer quantitativen Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 90% isoliert werden. Durch Umkristallisieren nach Entfernung der Boc-Schutzgruppe konnte der Enantiomerenüberschuss auf 95% gesteigert werden.



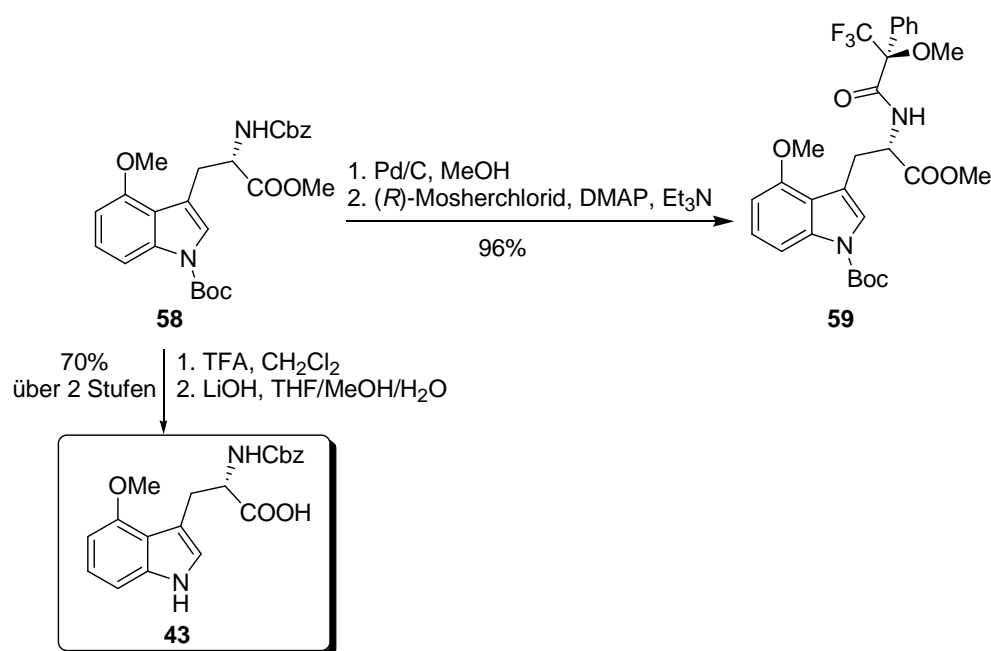
Schema 6 Katalytische NOYORI-Reduktion.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit der MOSHER-Methode³¹ nach Cbz-Entschützung bestimmt (Schema 7). Das für die Synthese der Argyrine benötigte *N*^α-Cbz-L-4-Methoxytryptophan **43** wurde durch Boc-Entschützung mit Trifluoressigsäure und Verseifung mit Lithiumhydroxid in einer Ausbeute von 70% dargestellt.

²⁹ Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5948-5952.

³⁰ Schmidt, U.; Wild, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 991-993.

³¹ a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519; b) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.



Schema 7 Aufklärung des Enantiomerenüberschusses mit Hilfe der MOSHER Methode und Entschützung zum *N*^α-Cbz-L-4-Methoxytryptophan **43**.

Insgesamt konnte so eine effiziente Syntheseroute für das *N*^α-Cbz-L-4-Methoxytryptophan **43** erarbeitet werden, die als Schlüsselschritt eine katalytische enantioselektive Hydrierung beinhaltet. Diese Synthese lieferte unter Verwendung des Autoklaven (Abbildung 12) einen leichten Zugang zu größeren Mengen der Aminosäure von bis zu 36 g pro Hydrierung.

Weitere Optimierungsstudien zur katalytischen Hydrierung identifizierten DuanPhos (**57**) als hocheffizienten Liganden, der eine Steigerung der Enantioselektivität auf 99% ee ermöglichte.³² Nachdem so größere Mengen an *N*^α-Cbz-L-4-Methoxytryptophan **43** zugänglich wurden, konnten im Arbeitskreis KALESSE die Argyrinderivate **60-62** für Strukturaktivitätsbeziehungen synthetisiert werden (Abbildung 13).

³² a) Kalesse, M.; Malek, N. P.; Frenk, R.; Brodmann, T.; Bülow, L.; Rentsch, A.; Girbig, A.-K.; Eggert, U. *PCT Int. Appl.* **2010**, PIXXD2 WO 2010006682; b) Bülow, L.; Nickleit, I.; Girbig, A.-K.; Brodmann, T.; Rentsch, A.; Eggert, U.; Sasse, F.; Steinmetz, H.; Frank, R.; Carlomagno, T.; Malek, N. P.; Kalesse, M. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 832-836.

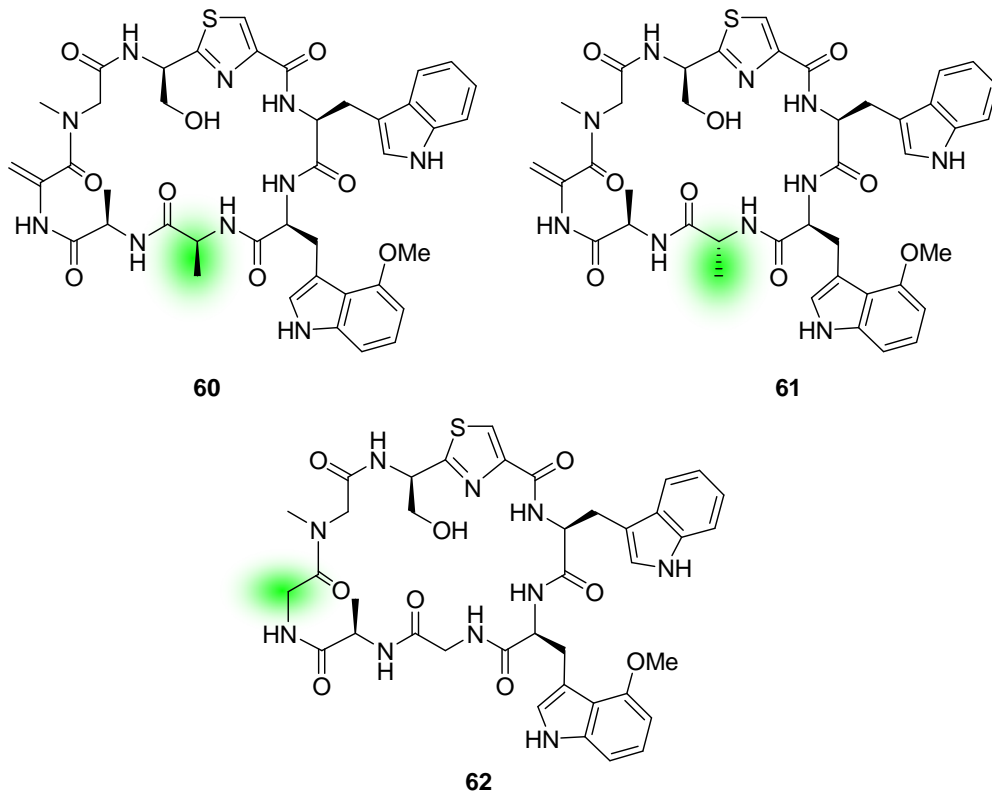


Abbildung 13 Synthetisierte Argyrinderivate **60-62**.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Proteasom-Inhibierung, sowie die Antiproliferationsaktivität in Form der IC_{50} -Werte gegenüber der Krebszelllinie SW-480 für die verschiedenen Argyrine zusammengefasst. Die Argyrine A und F inhibieren demnach das Proteasom am effektivsten. Das Argyrin E, sowie die Derivate **48**, **49** und **50**, die kein 4-Methoxy-L-tryptophan besitzen, inhibieren das Proteasom nur sehr schlecht. Ähnlich verhält sich das Derivat **62**, welches keine Dehydroalanin-Einheit aufweist. Somit stellte sich die Dehydroalanin-Einheit bei diesen biologischen Tests ebenfalls als essenziell für eine Inhibierung des Proteasoms heraus. Des Weiteren konnten Derivate, in welchen Glycin gegen D- bzw. L-Alanin getauscht wurde, synthetisiert werden. Allerdings zeigten beide Derivate (**60** und **61**) eine verminderte Aktivität. Die Verminderung der Aktivität war bei dem D-Alanin beinhaltenden Derivat noch stärker ausgeprägt.

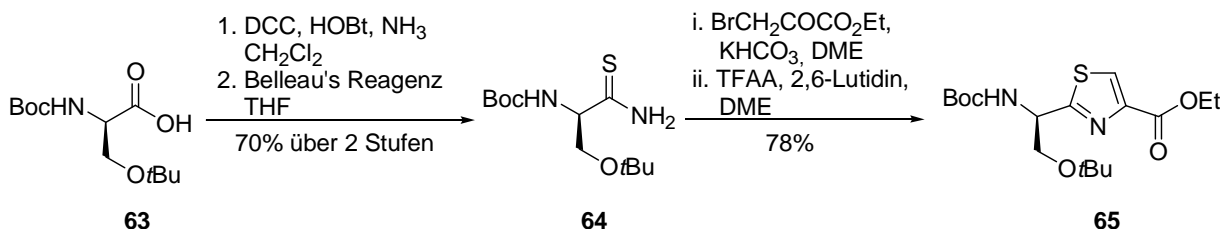
Weiterführende präklinische Tests sollten mit Argyrin A (**7**) und F (**12**) durchgeführt werden. Dafür wurden im Arbeitskreis je ein Gramm der Argyrine A und F synthetisiert.

Tabelle 5 Proteasom-Inhibierung natürlicher und synthetisierter Argyrine.

Verbindung	Verbliebene Proteasom Aktivität [%]			IC ₅₀ [nM]
	Trypsin-Typ	Caspase-Typ	Chymotrypsin-Typ	SW480
Argyrin A (7)	45 ± 4.5	29 ± 5.2	30 ± 6.0	3.8 ± 0.3
Argyrin B (8)	55 ± 8.5	52 ± 3.0	58 ± 6.5	4.6 ± 0.6
Argyrin C (9)	40 ± 7.0	38 ± 8.3	43 ± 5.5	1.5 ± 1.1
Argyrin D (10)	62 ± 8.0	50 ± 6.0	64 ± 5.2	3.6 ± 2.0
Argyrin E (11)	70 ± 8.0	65 ± 4.0	70 ± 5.5	520 ± 270
Argyrin F (12)	38 ± 6.5	35 ± 7.0	28 ± 2.5	4.2 ± 0.4
Argyrin G (13)	75 ± 3.0	60 ± 6.5	65 ± 4.5	63 ± 55
Argyrin H (14)	60 ± 7.0	52 ± 5.5	51 ± 8.0	30 ± 2
Argyrin 48	70 ± 7.5	65 ± 7.0	55 ± 3.5	1050 ± 180
Argyrin 49	75 ± 2.7	68 ± 4.6	62 ± 1.9	3800 ± 43
Argyrin 50	74 ± 2.9	72 ± 13.3	92 ± 3.0	>4000
Argyrin 60	72 ± 4.5	54 ± 2.5	50 ± 3.0	90 ± 0.2
Argyrin 61	89 ± 2.5	65 ± 3.0	87 ± 2.5	2300 ± 180
Argyrin 62	85 ± 6.5	100 ± 6.5	87 ± 6.5	3600 ± 400

3.4 Darstellung des Fmoc-geschützten Thiazol-Fragments

Das Thiazol-Fragment **65** für die Synthese des Argyrin F (**12**) wurde von BÜLOW im Rahmen ihrer Dissertation analog zu der in Kapitel 3.1 vorgestellten Synthese nach LEY *et al.* synthetisiert.²⁵ Ausgehend von *N*-Boc(*t*Bu)-D-Serin führte eine Umsetzung mit Ammoniak und die anschließende Thionierung mit BELLEAU's Reagenz zu Thioamid **63**. Die abschließende Cyclisierung zum Thiazol **65** gelang mit Bromethylpyruvat und anschließender Umsetzung mit Trifluoressigsäureanhydrid und 2,6-Lutidin.

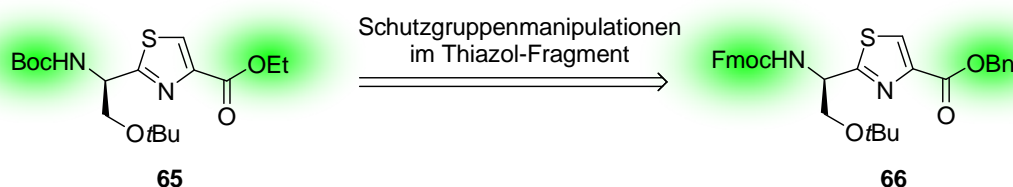


Schema 8 Bisherige Synthese des Thiazolfragments **65**.

Für die Synthese von Argyrin F (**12**) nach GMP-Richtlinien sollte eine Festphasensynthese des linearen Octapeptids implementiert werden. Hierfür musste ein *N*-Fmoc-geschützter Thiazolbaustein hergestellt werden, da für eine automatisierte Festphasensynthese

vornehmlich Fmoc-geschützte Aminosäuren verwendet werden. Aus diesem Grund musste die Schutzgruppenstrategie geändert werden. Die Umstellung der Aminoschutzgruppe von Boc auf Fmoc erwies sich jedoch als sehr nachteilig. Es konnten z. B. keine Reaktionsbedingungen gefunden werden, die die Verseifung des Ethylesters in Gegenwart der Fmoc-geschützten Aminogruppe ermöglichten. Unter den alkalischen Verseifungsbedingungen mit Alkalimetallhydroxiden war stets eine gleichzeitige Entschützung der Fmoc-Schutzgruppe zu beobachten.

Eine verbesserte Synthese sollte die Einführung der Fmoc-Schutzgruppe während der gesamten Synthese tolerieren. Ein Allyl- oder Benzylester im Thiazol-Fragment könnte unter neutralen Bedingungen hydrogenolytisch gespalten werden.

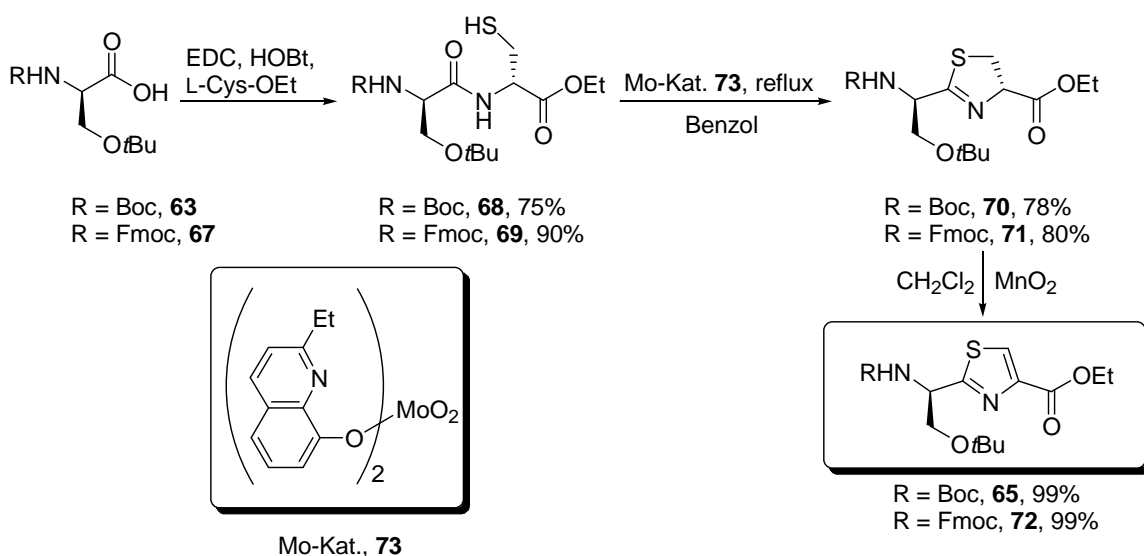


Schema 9 Schutzgruppenmanipulationen im Thiazol-Fragment.

Eine mögliche Synthese des Fmoc-geschützten Thiazol-Fragments **66** sollte als Schlüsselschritt die Umsetzung des α -Aminoaldehyds mit Cystein und anschließender Oxidation zum Thiazol beinhalten. Allerdings wurde die Route aufgrund von nur moderaten Ausbeuten sowie problematischen Reinigungsschritten und Racemisierung des α -chiralen Aldehyds besonders bei größeren Ansätzen verworfen.

Alternativ wurde eine biomimetische Cyclisierung der Dipeptide **67** und **68** zum Thiazolin durchgeführt. Für die Kondensationen zu den Thiazolinen sollte ein von ISHIHARA *et al.* entwickelter Molybdänkatalysator **73** verwendet werden.³³ Diese Route benötigt nur drei Schritte zum Aufbau des Thiazols und ist wesentlich atomökonomischer, da sie ohne den Einsatz von BELLEAU's Reagenz auskommt.

³³ Sakakura, A.; Kondo, R.; Umemura, S.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1641-1646.

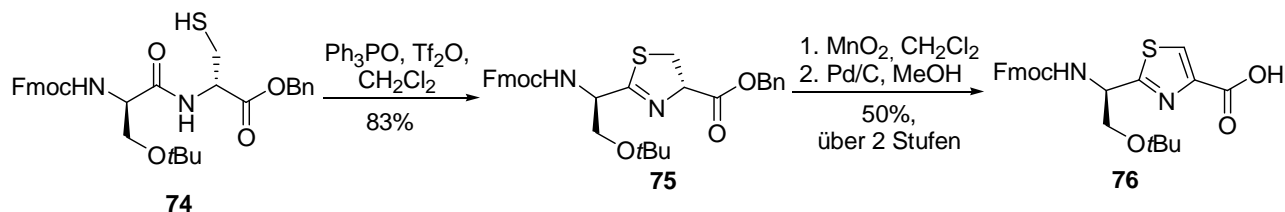


Schema 10 Synthese der Thiazolfragmente **65** und **72** durch Verwendung des Molybdän-Katalysators **73**.

Für die Testansätze wurde der kommerziell erhältliche Cysteinethylester verwendet, der für die Fmoc-Strategie einfach durch Cysteinbenzylester ersetzt werden kann. Ausgehend vom Boc- und Fmoc- geschützten Serin konnten beide Thiazole **65** und **72** in guten Ausbeuten hergestellt werden. Anfangs wurde die Cyclisierung in refluxierendem Toluol mit Hilfe eines Wasserabscheiders durchgeführt. Dabei wurde jedoch durch Eliminierung des *tert*-Butylethers eine erhebliche Menge eines Nebenproduktes gebildet. Formal handelt es sich bei der Reaktion zum Thiazolin um eine Kondensation. Die Entfernung des entstandenen Wassers aus dem thermodynamischen Gleichgewicht kann durch azeotrope Destillation mit einem Wasserabscheider, durch Molsieb oder andere chemische Wasserbindern geschehen. Die Reaktion mit Molsieb gelang in einem geschlossenen Schlenkfinger bei 90 °C in Toluol, was allerdings nur für kleine Ansätze geeignet war. Die Reaktion in refluxierendem Dichlormethan mit inversem Wasserabscheider führte zu keiner Reaktion, da die Rücklauftemperatur von 40 °C nicht für eine Reaktion ausreichte. Das Edukt konnte reisoliert werden. Der Wechsel des Lösungsmittels zu refluxierendem Benzol führte mit Hilfe eines Wasserabscheiders schließlich zu einer guten Ausbeute von über 80% ohne Bildung von Nebenprodukten. Die anschließende Oxidation des Thiazolin zum Thiazol gelang mit frisch gefälltem Braunstein in quantitativer Ausbeute (Schema 10). Bei α -chiralen Thiazolinen handelt es sich um labile Verbindungen, die schnell racemisieren. Die Oxidationen wurden daher direkt im Anschluss an die Cyclisierung durchgeführt. Der Enantiomerenüberschuss der Thiazole wurde durch Entschützung der Boc- bzw. Fmoc-Schutzgruppe und anschließender Überführung in das jeweilige MOSHER-Amid ermittelt. Die Ergebnisse zeigten schwankende Enantiomerenverhältnisse von 2:1 bis

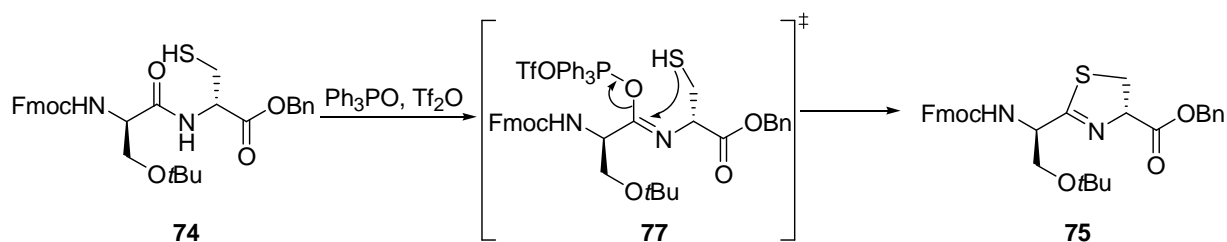
20:1. Besonders bei größeren Ansätzen wurden schlechte Selektivitäten sowohl mit der Boc- als auch mit der Fmoc-Schutzgruppe erhalten.

Eine Alternative zur Verwendung des Molybdän-Katalysators **73** für den Aufbau von Thiazolinen stellte die Reaktion mit Bis(triphenyl)oxodiphosphoniumtrifluormethansulfonat dar, welches *in situ* aus Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid generiert wurde.³⁴



Schema 11 Optimierte Synthese des Thiazolfragments **76**.

Die Cyclisierung verläuft nach einem ähnlichen Mechanismus wie bei der Molybdän-katalysierten Reaktion (Schema 12). Die Oxophilie und LEWIS-Azidität des Phosphorans aktiviert die Amidbindung, so dass ein nucleophiler Angriff der Thiol-Gruppe folgen kann. Durch Ausbildung der starken Phosphor-Sauerstoff-Bindung wird die Phosphoroxid-Gruppe unter Ausbildung eines Thiazolins abgespalten. Die niedrige Reaktionstemperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ verhinderte nahezu vollständig eine Racemisierung des Stereozentrums in α -Position zum Thiazolin. Diese Route ermöglichte es, die Synthese im 20-Gramm-Maßstab durchzuführen. Der Benzylester konnte mit katalytischem Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre zu der freien Säure **76** gespalten werden. Insgesamt wurden auf dieser Route 100 Gramm des Thiazols **76** hergestellt.



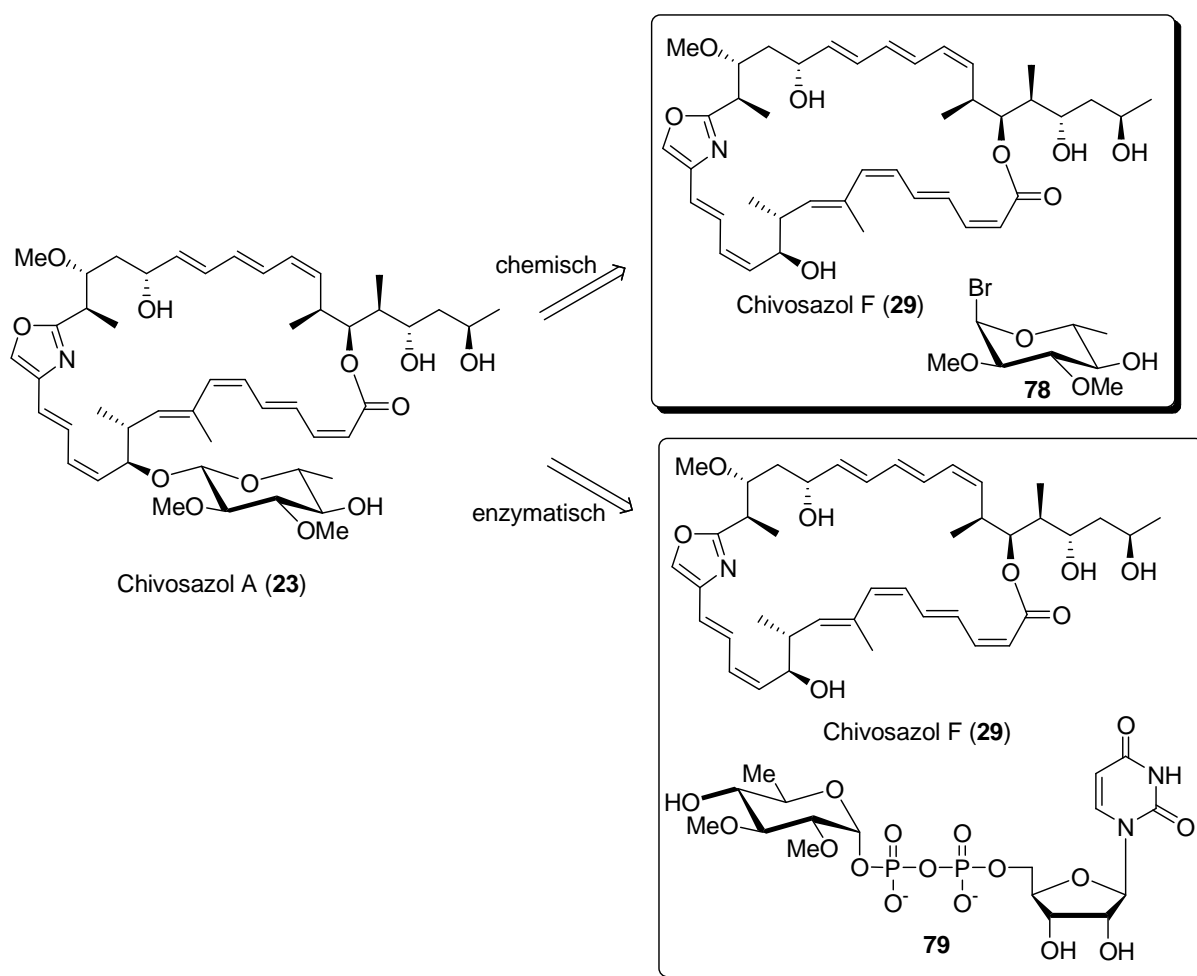
Schema 12 Mechanismus der Cyclisierung zum Thiazolin **75**.

³⁴ a) You, S.-L.; Razavi, H.; Kelly, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 83-85; b) You, S.-L.; Kelly, J. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9506-9509; c) Hendrickson, J. B.; Schwartzman, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *4*, 277-280.

4 Synthese des glycosidischen Fragments von Chivosazol A

4.1 Darstellung der 6-Desoxyglucopyranose

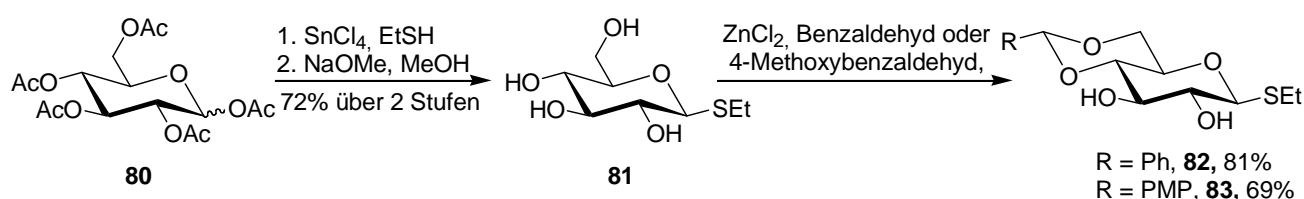
Die Synthese der Glycosideinheit von Chivosazol A (**23**) sollte aus zwei Gründen durchgeführt werden. Einerseits wird das Glycosid als Fragment für eine potenzielle Totalsynthese von Chivosazol A (**23**) benötigt und andererseits sollten in einem Kooperationsprojekt mit der Arbeitsgruppe MÜLLER an der Universität Saarbrücken verschiedene dort isolierte Glucosyltransferasen getestet werden, die eine selektive Verknüpfung der Glycosideinheit mit C11 des Chivosazols F (**29**) ermöglichen. Damit würde ein enzymatischer Zugang zu Chivosazol A (**23**) bestehen. Durch Glycosylierung mit verschiedenen Zuckerbausteinen könnte eine Reihe von Derivaten zugänglich gemacht werden, welche interessant für SAR-Studien wären.



Schema 13 Chemische und enzymatische Glycosylierung von Chivosazol F (**29**).

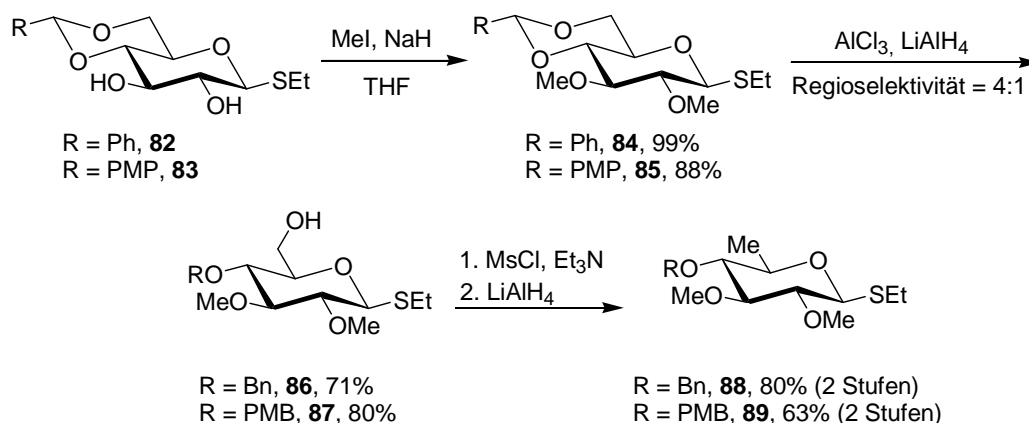
Die 6-Desoxyglucopyranose-Einheit von Chivosazol A (**23**) konnte ausgehend von D-(+)-Glucose dargestellt werden. In einer literaturbekannten Sequenz wurde D-(+)-Glucose in

die beiden Acetale **82** und **83** überführt. Diese Sequenz umfasste eine Acetylierung der Hydroxygruppen in das Pentaacetat³⁵ und anschließende Überführung in das β -Thioglucosid. Die Einführung der Thioethyl-Funktion am Anfang der Synthese bietet den Vorteil, dass diese unter den Reaktionsbedingungen der restlichen Synthesesequenz stabil ist, später aber selektiv in aktivierte Gruppen für Glycosylierungen überführt werden kann. Dazu wurde Glucosid **80** mit Thioethanol und der LEWIS-Säure Zinn(IV)-chlorid umgesetzt.³⁶ Auf Grund des von der 2-O-Acetylgruppe ausgeübten Nachbargruppeneffekts bildete sich selektiv das β -Anomer des Thioglucosids. Im nächsten Schritt wurden die Acetylgruppen unter Verwendung katalytischer Mengen an Natriummethoxid in Methanol entfernt und so Thioglucosid **81** erhalten.³⁷



Schema 14 Synthese der Glycosids **82** und **83**.

Anschließend erfolgte die selektive Schützung der 4- und 6-Hydroxy-Funktionen mit Hilfe eines cyclischen Benzyliden- bzw. *para*-Methoxybenzyliden-Acetals. Diese Reaktion wurde mit wasserfreiem Zink(II)-chlorid als LEWIS-Säure und Benzaldehyd- bzw. 4-Methoxybenzaldehyd durchgeführt. Bei beiden Acetalen **82** und **83** handelte es sich um literaturbekannte Verbindungen.³⁸



Schema 15 Synthese der Glycoside **88** und **89**.

³⁵ Wolfrom, M. L.; Thompson, A. *Meth. Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 211-213.

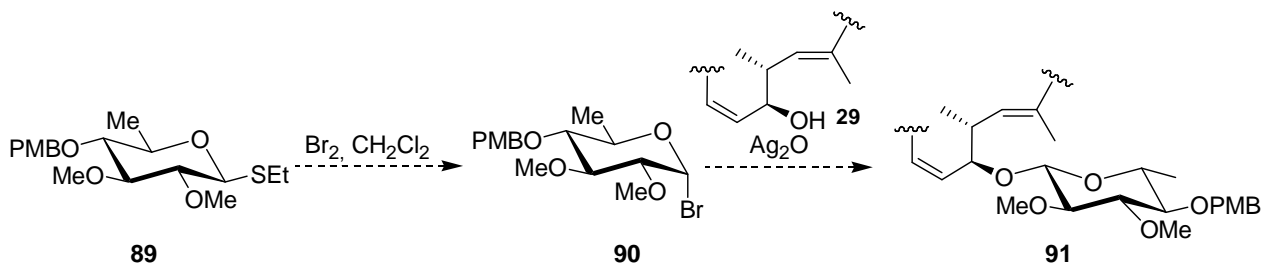
³⁶ Houdier, S.; Vottero, P. J. A. *Carbohydr. Res.* **1993**, 248, 377-384.

³⁷ Zemplén, G.; Pascu, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 1613.

³⁸ Für Benzylacetal: van Steijn, A. M. P.; Kamerling, J. P.; Vliegthart, J. F. G. *Carbohydr. Res.* **1992**, 225, 229-245; für PMP-Acetal: Choudhury, A. K.; Ray, A. K.; Roy, N. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, 14, 1153-1164.

Die beiden freien Hydroxygruppen der cyclischen Acetale **82** und **83** konnten in sehr guter Ausbeute methyliert werden. Im nächsten Schritt wurden die Acetale reaktiv mit LiAlH_4 und AlCl_3 mit einer Regioselektivität von 4:1 zum 4-*O*-Benzylderivat geöffnet, was den Resultaten ähnlicher Acetalöffnungen entspricht. Die beiden Regioisomere waren säulenchromatographisch trennbar. Die Regioselektivität der Acetalöffnung ist neben dem Reduktionsmittel und der LEWIS-Säure auch von dem sterischen Anspruch des Rests an C3 abhängig. Versuche mit DIBAL-H oder NaCNBH_3 führten zu geringeren Selektivitäten. Die primäre Hydroxygruppe der Glucoside **86** und **87** an C6 konnte anschließend leicht mesyliert werden und durch Reduktion mit LiAlH_4 entstanden die 6-Desoxy-Glucosederivate **88** und **89**.³⁹ Das benzylgeschützte Glucosid **88** sollte für die Route der enzymatischen Glycosylierung eingesetzt werden, da hier in einer globalen Entschützung drei Benzylschutzgruppen entfernt werden können (Schema 15).

Das PMP-geschützte Glucosid **89** könnte in einer chemischen Glycosylierung während der Synthese von Chivosazol A (**23**) eingesetzt werden. Im Gegensatz zur Benzylschutzgruppe sollte die PMB-Schutzgruppe oxidativ ohne Zerstörung der Polyeneinheiten entfernt werden können. Allerdings übt die Methoxygruppe an C2 keinen Nachbargruppeneffekt aus, so dass die Verbindung **88** bzw. **89** nicht direkt für die Glycosylierung verwendet werden kann, da sonst ein Gemisch aus α - und β -Anomer entstehen würde. Als Lösung könnte die KOENIGS-KNORR-Glycosylierung⁴⁰ angewendet werden. Dafür würde Glycosid **88** bzw. **89** mit Brom oder NBS umgesetzt, wobei ausschließlich das α -Glycosylbromid erhalten wird, welches aufgrund des endo-anomeren Effekts stabilisiert ist. Das Glycosylbromid könnte nach Aktivierung durch Silbersalze (Ag_2O , Ag_2CO_3) unter $\text{S}_{\text{N}}2$ -Bedingungen mit der Hydroxygruppe an C11 des Chivosazolvorläufers zum β -Glycosid umgesetzt werden.



Schema 16 KOENIGS-KNORR-Glycosylierung von **90** an Chivosazol F (**29**).

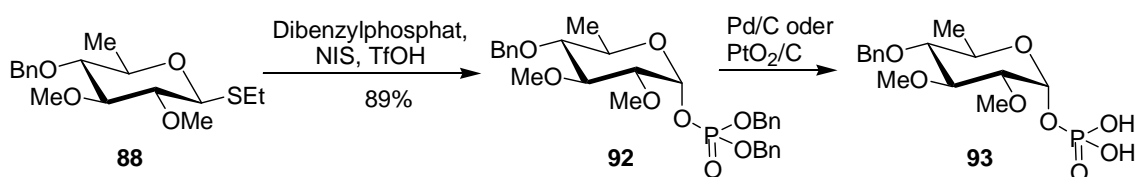
³⁹ Péron, R.; Lemée, L.; Ferrières, V.; Duval, R.; Plusquellec, D *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 2779-2792

⁴⁰ (a) Koenig, W.; Knorr, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 957; (b) Schmidt, R. R. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 213.

4.2 Darstellung der UDP-aktivierten 6-Desoxyglucopyranose

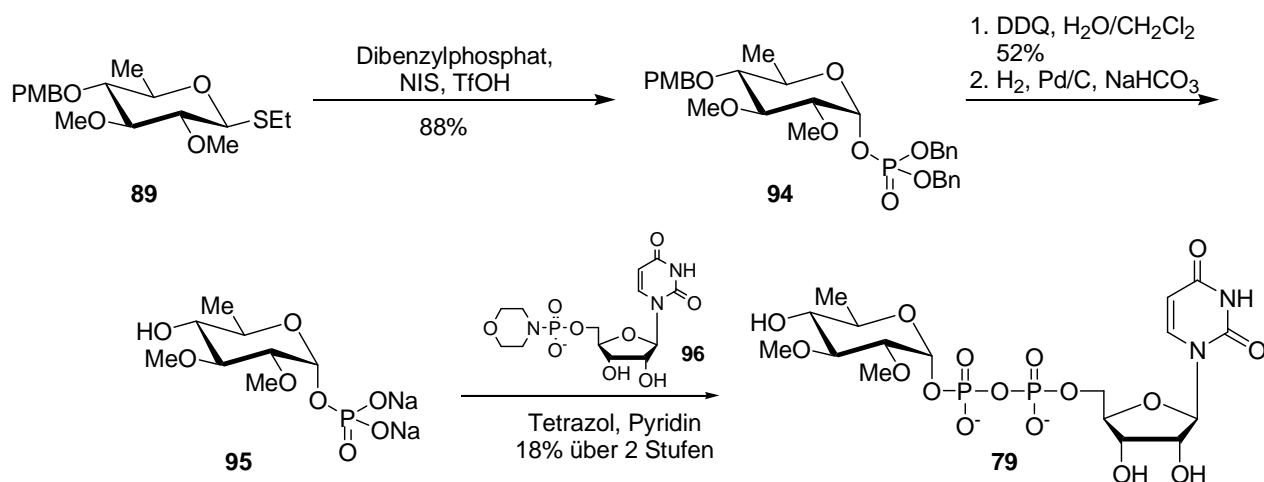
Wie schon in Kapitel 4.1 erwähnt, sollten in einem Kooperationsprojekt mit dem Arbeitskreis MÜLLER an der Universität Saarbrücken verschiedene isolierte Glycosyltransferasen getestet werden, die selektiv eine Glycosideinheit an C11 des Chivosazol F (**29**) einführen. Aus diesem Grund soll das Thioglycosid **88** in ein UDP-(Uridin-5'-diphosphat) aktiviertes Glycosid überführt werden, welches dann für Verfütterungsexperimente im Arbeitskreis MÜLLER verwendet werden kann.

Das Benzyl-geschützte Thioglycosids **88** wird mit Dibenzylphosphat unter Verwendung von NIS und Trifluormethansulfonsäure als Promotersystem umgesetzt. Dabei wird selektiv das benzylgeschützte Phosphat als α -Anomer **92** erhalten. Allerdings konnten bei der nachfolgenden globalen Entschützung nur die Benzylschutzgruppen der Phosphatgruppe entschützt werden, während die Benzylgruppe an der C-4 Position unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (höhere Drücke, PtO_2/C als Katalysator) nicht entfernt werden konnte.



Schema 17 Synthese des Glycosidphosphats **93**.

Daher wurde auf Glucosederivat **89** zurückgegriffen, das eine PMB-Schutzgruppe an der C-4 Hydroxygruppe aufweist und mit DDQ entschützt werden konnte. Anschließend wurden die Benzylgruppen an der Phosphatgruppe mit H_2 auf Pd/C entschützt.



Schema 18 Synthese der UDP-aktivierten Chinovose **79**.

Im letzten Schritt gelang die Kupplung des Phosphats **95** mit kommerziell erhältlichem Morpholin-aktiviertem Uridin-5'-Monophosphat **96** in einer Tetrazol katalysierten

Reaktion.⁴¹ Das UDP-aktivierte Glycosid **97** wurde mit Hilfe der HPLC aufgereinigt. Allerdings führten die im Arbeitskreis MÜLLER durchgeführten Verfütterungsexperimente nicht zum Erfolg. Ein Grund dafür könnte die Tatsache sein, dass bislang unbekannt ist, welche Form der glycosidischen Aktivierung und welche Glycosyltransferase in der Biosynthese des Chivosazols verwendet wird.

⁴¹ a) Ishimizu, T.; Uchida, T.; Sano, K.; Hase, S. *Tetrahedron Asymm.* **2005**, *16*, 309-311; b) Takaya, K.; Nagahori, N.; Kurogochi, M.; Furuike, T.; Miura, N.; Monde, K.; Lee, Y. C.; Nishimura, S.-I. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6054-6065.

5 Synthese von Chivotrien und Chivosazol F

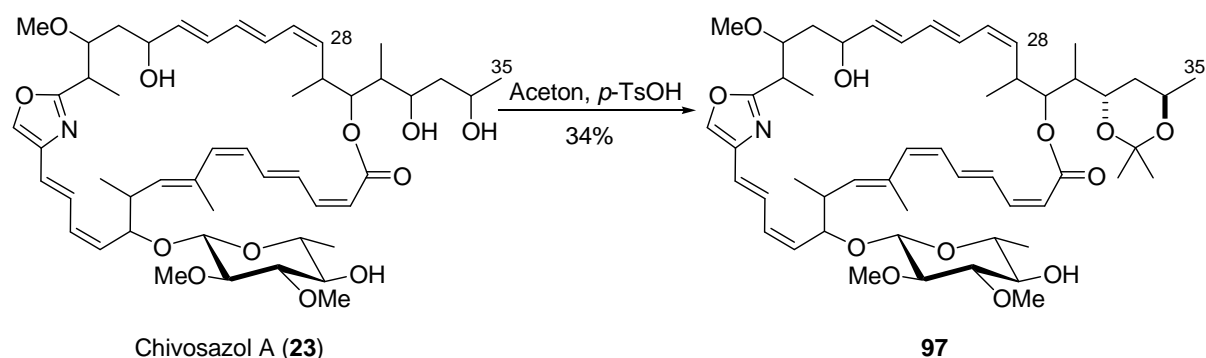
Die Naturstoffklasse der Chivosazole stellt aufgrund komplexer Strukturen und biologischer Eigenschaften ein herausforderndes totalsynthetisches Ziel dar. Im Vorfeld dieser Arbeit wurden Studien zur Aufklärung der relativen und absoluten Stereochemie und zur Synthese der nördlichen Hemisphäre in der Arbeitsgruppe KALESSE von JANSSEN durchgeführt.⁴²

5.1 Aufklärung der relativen und absoluten Stereochemie durch KALESSE *et al.*

Die Grundstruktur von Chivosazol A (**23**) wurde von HÖFLE *et al.* durch massenspektrometrische und NMR-spektroskopische Methoden bestimmt. Eine Röntgenstrukturanalyse zur Zuweisung der relativen Konfiguration war jedoch nicht möglich, da keine Kristalle von Chivosazol A (**23**) verfügbar waren. Daher wurde für die Strukturaufklärung von Chivosazol A (**23**) erstmals eine Kombination aus genetischer Analyse, Konformationsanalyse und Synthese eingesetzt.

5.1.1 Strukturaufklärung durch chemische Methoden

Die relative Konfiguration des 1,3-Diols an C32 und C34 in der Seitenkette von Chivosazol A (**23**) konnte durch die Acetonidmethode nach RYCHNOVSKY und EVANS bestimmt werden.⁴³ Die unterschiedlichen Verschiebungen der Methylgruppen und des quartären Kohlenstoffatoms im ¹³C-NMR Spektrum der Acetonide resultieren von einer unterschiedlichen Sessel- bzw. twist-boat-Konformation der 1,3-*syn*- bzw. 1,3-*anti*-Acetonide.



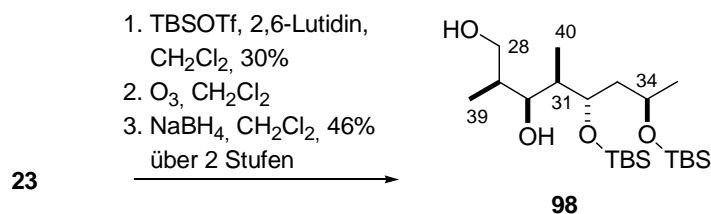
Schema 19 Synthese des Acetonids **97**.

⁴² Janssen, D.; Albert, D.; Jansen, R.; Müller, R.; Kalesse, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4898-4901.

⁴³ a) Rychnovsky, S. D.; Stalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 954-948; b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099-7100.

Die Umsetzung von Chivosazol A (**23**) mit Aceton und *para*-Toluolsulfonsäure lieferte das Acetonid **97**. Durch Anwendung der von RYCHNOVSKY und EVANS eingeführten Methode konnte dem C32/C34 Diol eine *anti*-Konformation zugewiesen werden.

Die relative Konfiguration der Stereozentren von C28 bis C35 konnte durch Fragmentierungsexperimente von Chivosazol A (**23**) und NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden. Dafür wurden die freien Hydroxygruppen im Chivosazol A (**23**) als TBS-Ether geschützt und die resultierende Verbindung einer Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung unterzogen. Das resultierende Fragment **98** konnte spektroskopisch untersucht und charakterisiert werden. NOESY-Experimente ließen starke NOE-Kontakte zwischen den Protonen der Methylgruppe C39 und H31, zwischen denen der Methylgruppe C40 und H29 und von H33 und H31 erkennen.⁴⁴ Dadurch konnte in Kombination mit der Acetonidmethode die gesamte relative Konfiguration von C29 bis C34 aufgeklärt werden.



Schema 20 Fragmentierung von Chivosazol A (**23**) durch TBS-Schützung und reduktiver Ozonolyse.

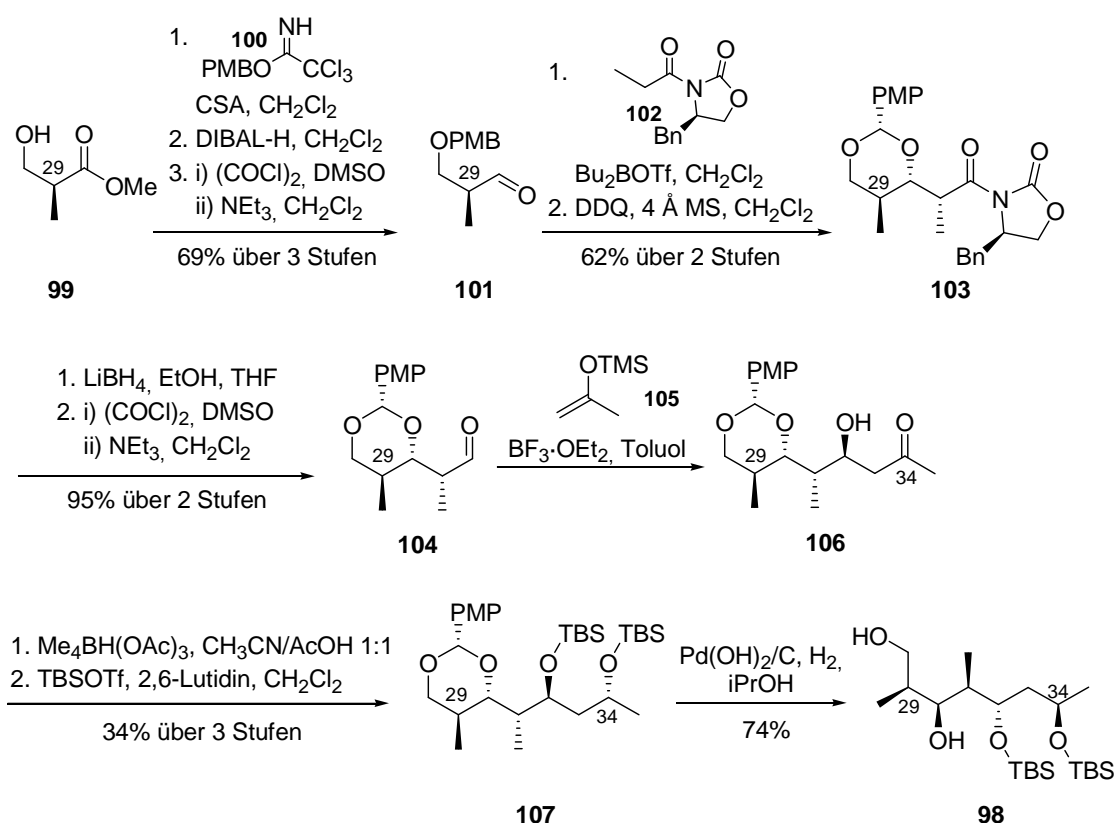
Als endgültige Bestätigung der relativen Konfiguration sollte der Vergleich mit einem synthetisierten Fragment **98** erbracht werden. Darüber hinaus konnte durch Übereinstimmung der Drehwerte auch auf die absolute Konfiguration geschlossen werden. Die Synthese des Diols **98** umfasst 11 Reaktionsstufen und wird anhand des korrekten Diastereomers erläutert. Ausgehend vom kommerziell erhältlichen (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester (**99**) wurde der davon abgeleitete Aldehyd **101** einer *syn*-selektiven EVANS-Aldolreaktion unterzogen.⁴⁵ Eine anschließende Acetalisierung mit DDQ lieferte das Acetal **103** in guten Ausbeuten. Reduktive Spaltung des EVANS-Auxiliars mit Lithiumborhydrid und SWERN-Oxidation⁴⁶ führte zu Aldehyd **104**, der in einer MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit TMS-Enolether **105** umgesetzt wurde. Die Aldoladdition führte zu dem Hydroxyketon **106** mit der an C32 benötigten *anti*-FELKIN-AHN-Selektivität. Dieser Schlüsselschritt der Synthese gelang mit hervorragenden Selektivitäten, da nur das gewünschte Diastereomer beobachtet wurde. Der Grund hierfür liegt in der Verwendung des sterisch anspruchslosen Enolsilans, wodurch die 1,3-asymmetrische Induktion der

⁴⁴ Landis, C. R.; Luck, L. L.; Wright, J. M. *J. Magn. Reson. Ser. B.* **1995**, *109*, 44-59.

⁴⁵ a) Evans, D. A.; Gage, J. R. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83-91; b) Evans, D. A.; McGee, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876-2878; Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.

⁴⁶ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

dominierende Effekt der MUKAIYAMA-Aldolreaktion und somit die Induktion des α -Substituenten übersteuert. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Untersuchungen von EVANS, in denen dirigierende Wirkungen verschiedener Substituenten der Aldehyde und Enolether miteinander verglichen wurden.⁴⁷ Die zunächst geringen Ausbeuten konnten durch optimierte Reaktionsbedingungen und Aufreinigungsschritte verbessert werden. Dadurch resultierte eine Reaktionsvorschrift, wonach die Reaktionsdauer der MUKAIYAMA-Aldolreaktion auf 10 Sekunden begrenzt und anschließend ohne säulenchromatographische Aufreinigung eine 1,3-*anti*-selektive Reduktion und TBS-Schützung beider Hydroxygruppen durchgeführt wurde.



Schema 21 Synthese zu Fragment **98**.

Die 1,3-*anti*-selektive Reduktion gelang mit Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid nach EVANS in sehr guter Diastereoselektivität und Ausbeute.⁴⁸ Der Überführung der beiden freien Hydroxyfunktionen an C32 und C34 in *tert*-Butyldimethylsilylether folgte die hydrogenolytische Abspaltung des Acetals zu dem benötigten Fragment **98**. Der spektroskopische Vergleich mit Hilfe eines Misch-NMR mit dem durch chemischen Abbau isolierten Fragment **98** bewies die relative Konfiguration aller fünf Stereozentren.

⁴⁷ a) Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537-8540; b) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G.; Livingston, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619-6620; c) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343.

⁴⁸ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.

Weiterhin wurden die Drehwerte und CD-Spektren beider Fragmente verglichen, deren Übereinstimmung die absolute Stereochemie ebenfalls bestätigte.

5.1.2 Computergestützte Konformationsanalyse

Durch chemischen Abbau von Chivosazol A (**23**) und chemischer Synthese konnte die Konfiguration von fünf Stereozentren aufgeklärt werden. Die restlichen fünf Stereozentren wurden durch eine Kombination aus NMR- und Molecular Modeling Studien bestimmt. Die Grundlage lieferte ein nOe-Kontakt zwischen H7 und einem der diastereotopen Protonen an C21. Dieser nOe-Kontakt wurde in die Konformationsanalyse mittels Monte Carlo Suche mit dem Programm Macromodel (Version 8.0)⁴⁹ eingeschlossen, indem die entsprechenden Abstände auf maximal 4 Å begrenzt wurden. Die Struktur von Chivosazol A (**23**) wurde nun dahingehend vereinfacht, dass die Seitenkette sowie alle Hydroxy- und Methyl-Gruppen mit Ausnahme an C36 durch Protonen ersetzt wurden. In dem nächsten Schritt wurde dann nach energieminierten Strukturen im Vakuum und mit Chloroform als Lösungsmittel gesucht. In den repräsentativen Konformationen wurden die Substituenten unter Berücksichtigung der experimentellen $^3J(H,H)$ -Kopplungskonstanten wieder ergänzt und variiert. Die so ermittelten Strukturen wurden nochmals einer Energieminimierung unterworfen. In allen Fällen gab es nur eine Konformation, die den experimentellen Daten entsprach.

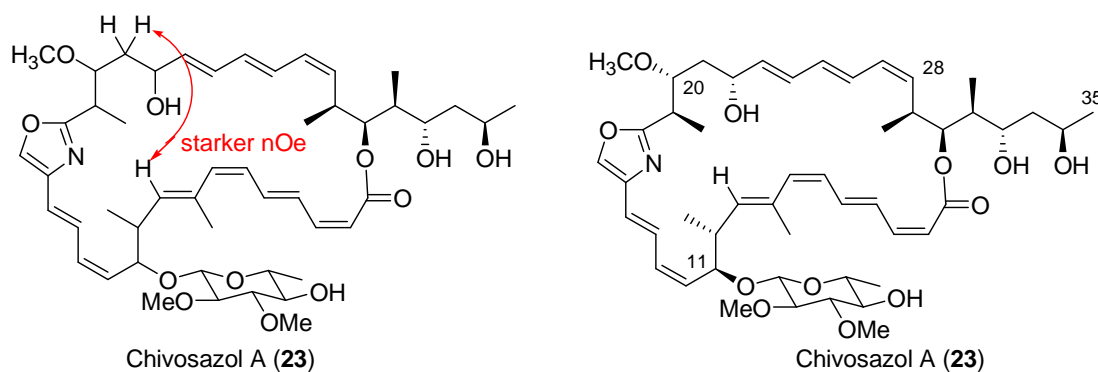


Abbildung 14 nOe-Kontakt (links) und vermutete absolute Konfiguration (rechts) von Chivosazol A (**23**).

Die Konformationsanalyse lieferte einen Zugang zu der gesamten relativen Konformation von Chivosazol A. In Kombination mit den bereits aufgeklärten absoluten Konfigurationen der fünf Stereozentren zwischen C29 und C35 konnte die gesamte absolute Konfiguration des Naturstoffs geklärt werden.

⁴⁹ Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440-467.

5.1.3 Analyse des biosynthetischen Genclusters

Die in Kapitel 5.1.1 und 5.1.2 vorgestellten Methoden waren beide auf Substanz des zu untersuchenden Naturstoffs angewiesen. Zwar bleibt die Konfigurationszuweisung durch Synthese und Vergleich von Fragmenten die zuverlässigste Methode, allerdings stellt sich häufig der zeitliche Aufwand und das Vorhandensein von teuren, modernen Analyse- und Aufreinigungsverfahren als nachteilig heraus. Die Analyse des biosynthetischen Genclusters eines Polyketids bietet den großen Vorteil, dass sie unabhängig von spektroskopischen Ergebnissen, Abundanz und Reaktivität des Naturstoffs ist. In Kapitel 1.4.3 wurde die Biosynthese von Chivosazol A (**23**) als ein Hybridsystem aus Polyketidsynthasen und nicht-ribosomaler Peptidsynthetase bereits erläutert.

Tabelle 6 Ausschnitt aus den Ketoreduktase-Domänen der Chivosazol-Polyketidsynthase (jeweils Aminosäuren 146-155).

Ketoreduktase	Aminosäuresequenz in Zentralregion ^a	KR Produkt ^b
KR1	AGVLR <u>D</u> GLCL	C34(D)
KR2	ALSYQGAPLA	C32(L)
KR3	ALRLE <u>D</u> RTID	C30(D)
KR4	AGLAPSSNVA	DB
KR5	AGVLR <u>D</u> GLAV	DB
KR6	AIVMR <u>D</u> RSLV	DB
KR7	AGGTDATRIG	C22(L)
KR8	AITLA <u>D</u> GLLA	C20(D)
KR10	AGEMRTSTPA	DB
KR11	AGLIR <u>D</u> ALIP	DB
KR12	AFLFASEPLA	C11(L)
KR13	AMVLA <u>D</u> RITLM	DB
KR14	AGLADHERPA	DB
KR15	AGVLR <u>D</u> ALIP	DB
KR16	ALVLHQSLA	DB

^a Aspartat ist rot unterlegt; ^b absolute Konfiguration der KR-Produkte 1, 2, 3, 7, 8 und 12 in Klammern. In den übrigen KR-Domänen führt eine Dehydratase zur Ausbildung einer Doppelbindung.

Der für Polyketide charakteristische 1,3-Funktionsgruppenabstand zweier Sauerstoffatome resultiert aus der Übertragung von Acetyl-SCoA oder Malonyl-SCoA auf das ACP. Nach der decarboxylierenden Kondensation mit einer Malonateinheit wird der β -Ketothioester durch die Ketoreduktase zum β -Hydroxythioester reduziert. Eine Dehydratisierung im Anschluss an die Reduktion führt zu den α,β -ungesättigten Thioestern. Die Vorhersage der

Stereochemie der durch die Ketoreduktasen gebildeten β -Hydroxythioester ist seit den Arbeiten von REID *et al.* und CAFFREY im Jahr 2003 möglich.^{50,51} Diese empirischen Untersuchungen von mehr als 200 Ketoreduktasedomänen zeigten charakteristische Aminosäuresequenzen, die für die Konfiguration des entstehenden Alkohols entscheidend sind. Dabei wurde ein Aspartatrest (D) identifiziert, der in allen Ketoreduktasen auftritt, die zu Hydroxyfunktionen mit D-Konfiguration führen. Nachdem der biosynthetische Gencluster von Chivosazol A (**23**) von MÜLLER *et al.* aufgeklärt wurde, bestand somit eine weitere Möglichkeit der Konfigurationszuweisung der Hydroxyfunktionen.

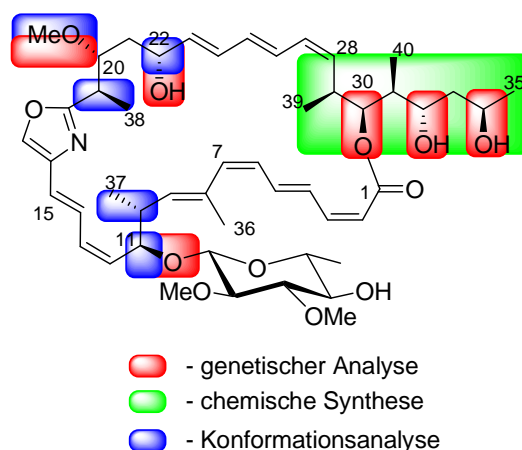


Abbildung 15 Aufklärung der absoluten Konfiguration von Chivosazol A (**23**).

Zusammenfassend war die Konfigurationsbestimmung von Chivosazol A (**23**) das erste Beispiel einer Strukturaufklärung durch Kombination aus genetischer Analyse und Konformationsanalyse sowie klassischer chemischer Methoden.

5.2 Studien zur Totalsynthese in der Arbeitsgruppe KALESSE

Das Vorliegen der absoluten Konfiguration von Chivosazol A (Kapitel 5.1) war die Voraussetzung für Studien zur Totalsynthese. Dazu wurde durch retrosynthetische Überlegungen eine Synthesestrategie entwickelt, die eine flexible und konvergente Route für die Totalsynthese von Chivosazol A (**23**) erlauben würde.

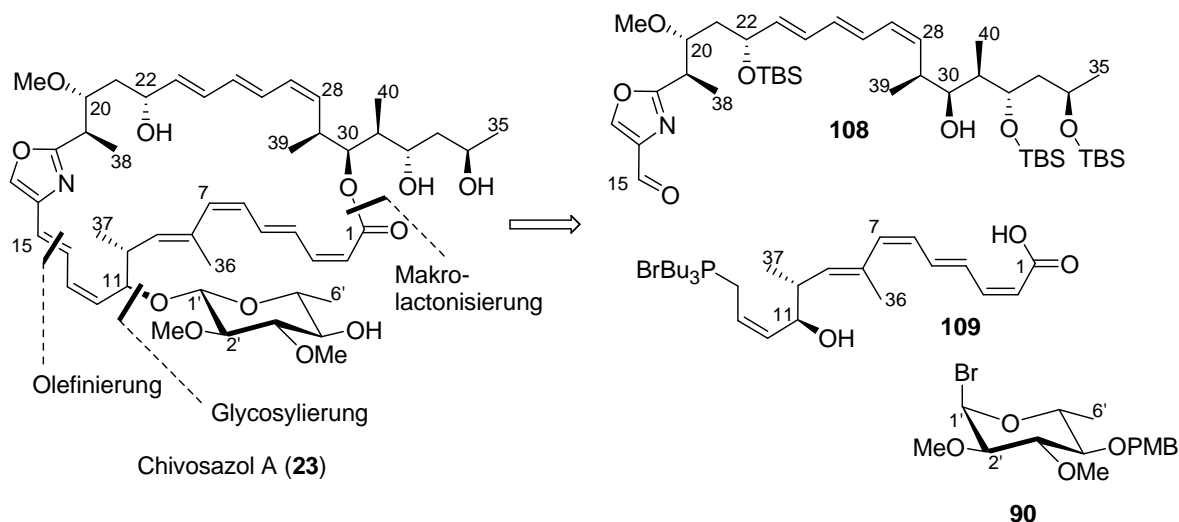
5.2.1 Retrosynthese von Chivosazol A

Die retrosynthetische Analyse von Chivosazol A (**23**) führt zu den drei Fragmenten **108**, **109** und **90**. Die Überlegungen gingen von einem späten Aufbau des Diens aus, das durch Verknüpfung der beiden ähnlich komplexen nördlichen und südlichen Hemisphären

⁵⁰ Reid, R.; Piagentini, M.; Rodriguez, E.; Ashley, G.; Viswanathan, N.; Carney, J.; Santi, D. V.; Hutchinson, C. R.; McDaniel, R. *Biochemistry* **2003**, *42*, 72-79.

⁵¹ Caffrey, P. *ChemBioChem* **2003**, *4*, 654-657.

aufgebaut werden sollte. Hierfür war eine WITTIG-Olefinierung zwischen Phosphorylid **109** an C14 und Aldehyd **108** vorgesehen. Für den Fall schlechter Selektivitäten oder Isomerisierungen ist der Austausch der Funktionalitäten eine Möglichkeit, sowie die Anwendung anderer Olefinierungsreaktionen.



Schema 22 Retrosynthese von Chivosazol A (**23**).

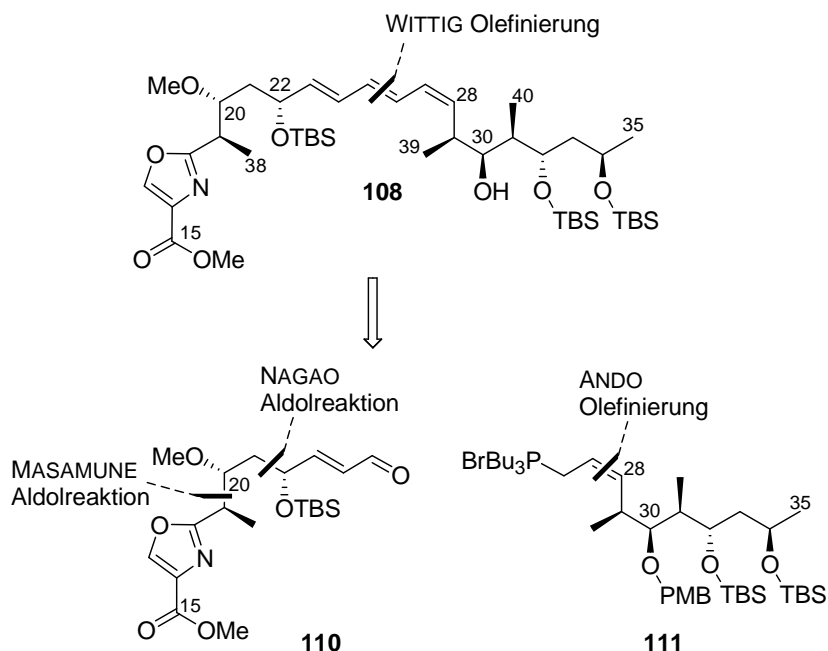
Der 31-gliedrige Macrocyclus kann durch eine Lactonisierung unter Verwendung des YAMAGUCHI-Protokolls oder einer Variante geschlossen werden. Fragment **86** sollte durch eine Glycosylierung mit der Hydroxyfunktion an C11 verknüpft werden. Der Zeitpunkt der Verknüpfung ist in der Synthese variabel und kann somit vor oder nach der Cyclisierung durchgeführt werden.

5.2.2 Retrosynthese der nördlichen Hemisphäre von Chivosazol A

Die Ausarbeitung der Synthese der nördlichen Hemisphäre wurde von JANSSEN erfolgreich abgeschlossen.⁵² Für die Darstellung der nördlichen Hemisphäre wurde die bereits etablierte Synthese des für die Strukturaufklärung hergestellten Fragments **98** verwendet. Nachdem der Aufbau des Triensystems durch palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen scheiterte, konnte das Fragment **108** durch eine WITTIG-Olefinierung aufgebaut werden. Retrosynthetisch geht das Trien **108** aus einem West- und Ostfragment (**110** und **111**) hervor, welche durch die WITTIG-Olefinierung der internen Doppelbindung verknüpft werden. Die *Z*-Doppelbindung im Ostfragment **111** wird durch eine ANDO-Olefinierung⁵³ realisiert. Die drei Stereozentren im Westfragment **110** wurden durch zwei aufeinanderfolgende stereoselektive Aldolreaktionen aufgebaut. Dafür wurden für die *anti*-Aldoladdition das Protokoll nach MASAMUNE und für die Acetaldoaladdition das nach

⁵² Janssen, D.; Kalesse, M. *Synlett* **2007**, *17*, 2667-2670.

NAGAO verwendet. Die Oxazoleinheit wurde biomimetisch ausgehend von Serin durch Cyclisierung und Oxidation hergestellt.



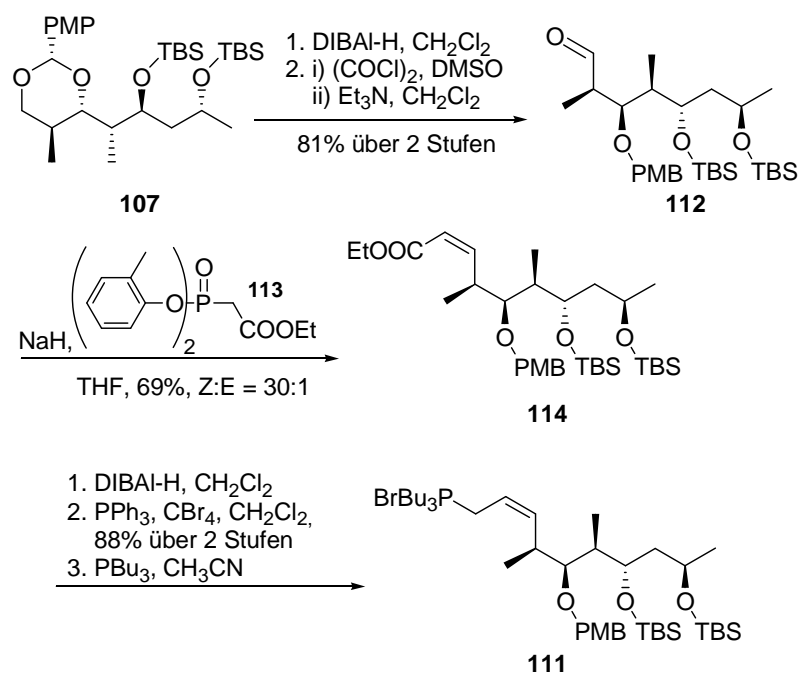
Schema 23 Retrosynthese des Nordfragments 108.

5.2.3 Synthese des Ostfragments

Wie in Kapitel 5.2.2 erläutert, sollte das bereits synthetisierte Fragment 107 in die Synthese des Ostfragments 111 inkorporiert werden. Die Synthese des Acetals 107 wurde ausführlich in Kapitel 5.1.1 beschrieben. Ausgehend von dem Acetal 107 führten eine nachfolgende reduktive Öffnung des Acetals mit DIBAL-H und SWERN-Oxidation der freien Hydroxygruppe zum α -chiralen Aldehyd. In einer von ANDO⁵³ entwickelten Olefination mit dem Phosphonat 113 konnte in guter Ausbeute und Selektivität Verbindung 114 hergestellt werden. Eine weitere Reduktion mit DIBAL-H lieferte den entsprechenden Allylalkohol, der mit einer APPEL-Reaktion⁵⁴ in das Allylbromid überführt wurde. Das Phosphoniumsalz 111 wurde durch Umsetzung mit Tributylphosphin aus dem Allylbromid erhalten.

⁵³ a) Ando, K.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934-1939; b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8406-8408.

⁵⁴ Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 87, 801-811.



Schema 24 Synthese des Ostfragments **111**.

5.2.4 Synthese des Westfragments

Die Synthese des Westfragments beginnt mit dem literaturbekannten Aldehyd **115**⁵⁵, der in einer stereoselektiven Acetaldoaladdition nach einer von NAGAO entwickelten Methode⁵⁶ mit dem Thiazolidinthion **116** als chirales Auxiliar umgesetzt wurde. Diese Reaktion bot eine effiziente Möglichkeit, das Stereozentrum C22 der Chivosazole in hoher Ausbeute und Selektivität aufzubauen. Ein weiterer Vorteil dieser Reaktion im Vergleich zu den von EVANS verwendeten chiralen Oxazolidinonen war, dass das NAGAO-Auxiliar mit DIBAL-H in sehr guter Ausbeute direkt zum Aldehyd reduziert werden und das chirale Auxiliar zurückgewonnen werden konnte.

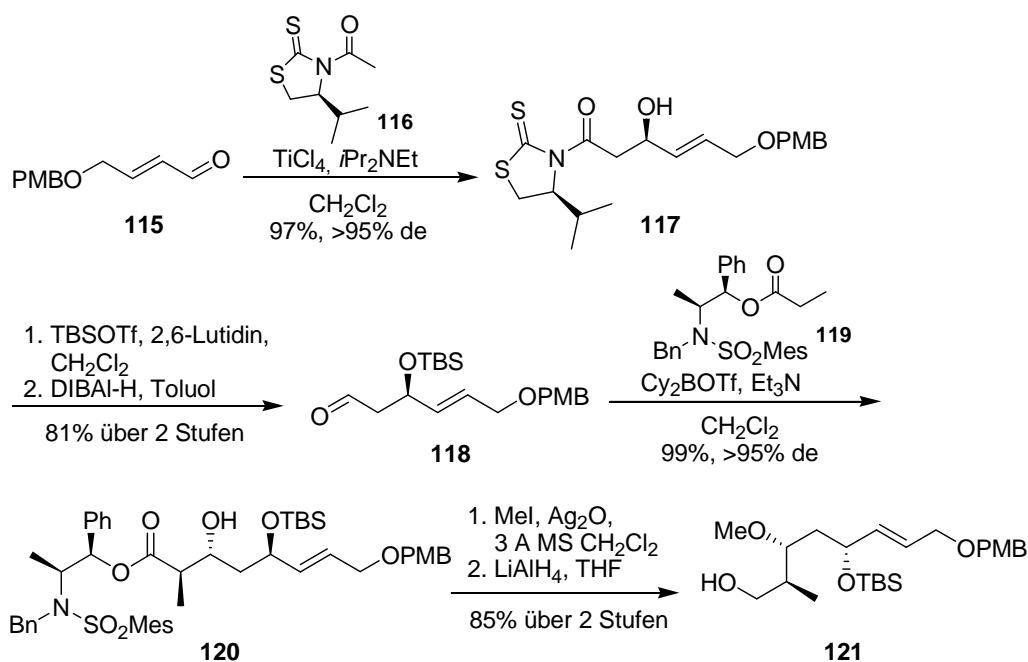
Aldehyd **118** wurde in einer weiteren auxiliargesteuerten Aldolreaktion umgesetzt. Zum Aufbau der *anti*-konfigurierten Stereozentren C19 und C20 wurde eine *anti*-Aldoladdition von MASAMUNE verwendet,⁵⁷ bei der sich das chirale Auxiliar von Norephedrin ableitet. Die Reaktion wurde mit der LEWIS-Säure Dicyclohexylbortriflat und der schwachen Base Triethylamin in quantitativer Ausbeute und hoher Selektivität zum Aldolprodukt **120** durchgeführt.

⁵⁵ Murga, J.; Garcia-Fortanet, J.; Carda, M.; Alberto, M. J. *Synlett* **2004**, 15, 2830-2832.

⁵⁶ a) Nagao, Y.; Yamada, S.; Kumagi, T.; Ochiai, M.; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1418-1419; b) Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagi, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2391-2393.

⁵⁷ a) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586-2587; b) Inoue, T.; Liu, J. F.; Buske, D. C.; Abiko, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5250-5256.

Die Hydroxyfunktion des Aldolprodukts **120** wurde anschließend mit Methyljodid und Silberoxid methyliert und das chirale Auxiliar mit Lithiumaluminiumhydrid reaktiv gespalten.

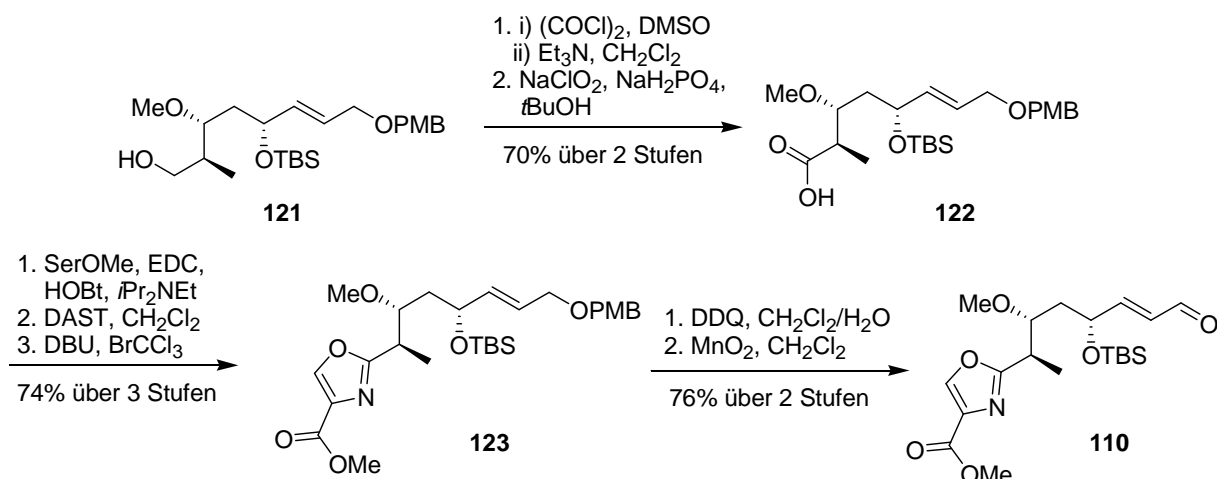


Schema 25 Synthese der primären Alkohols **121**.

Der primäre Alkohol **121** wurde in einer zweistufigen Sequenz durch SWERN- und PINNICK⁵⁸-Oxidation zur Säure **122** oxidiert. Der Oxazolzyklus wurde durch eine biomimetische Synthesesequenz aufgebaut. Einer Peptidkupplung mit Serin mittels EDC und HOBt folgte eine Cyclodehydratisierung zum Oxazolin mit Diethylaminoschwefeltrifluorid. Eine anschließende Oxidation mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und Bromdichlormethan führte zum Oxazol **123**.⁵⁹ Die Entschützung des PMB-Ethers mit Dichlordicyanobenzochinon und Oxidation des Allylalkohols mit Braunstein komplettiert die Synthese des α,β -ungesättigten Aldehyds **110**.

⁵⁸ Bal, B. S.; Childers, W. E. Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.

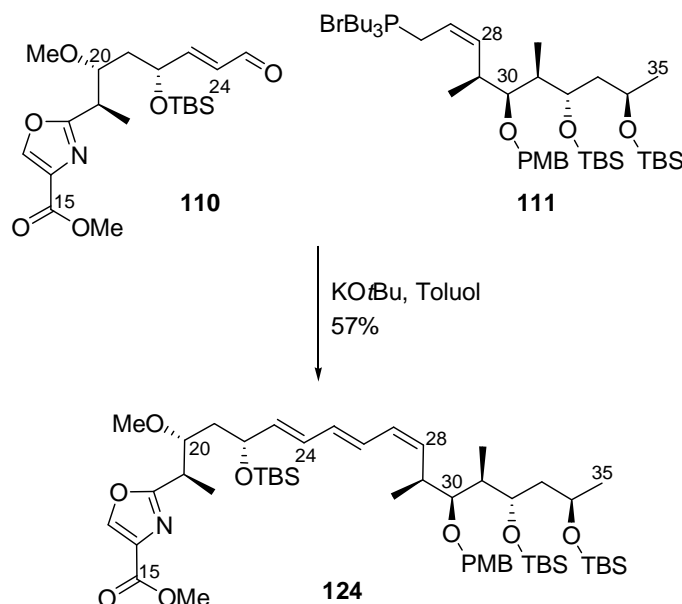
⁵⁹ a) Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1165-1168; b) Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y.-G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 331-334.



Schema 26 Synthese des Westfragments **110**.

5.2.5 Synthese der nördlichen Hemisphäre von Chivosazol A

Die abschließende WITTIG-Olefinierung von Fragment **110** mit Verbindung **111** lieferte das C15-C35 Fragment **124** von Chivosazol A (**23**) mit einer Ausbeute von 57%. Das Fragment **124** wurde über HPLC gereinigt und konnte in 17 Stufen (längste lineare Route) mit einer Gesamtausbeute von 8% hergestellt werden. Allerdings konnten keine weiteren Studien zur Selektivität der WITTIG-Olefinierung durchgeführt und das Fragment nur in geringen Mengen synthetisiert werden.



Schema 27 Synthese der nördlichen Hemisphäre **124**.

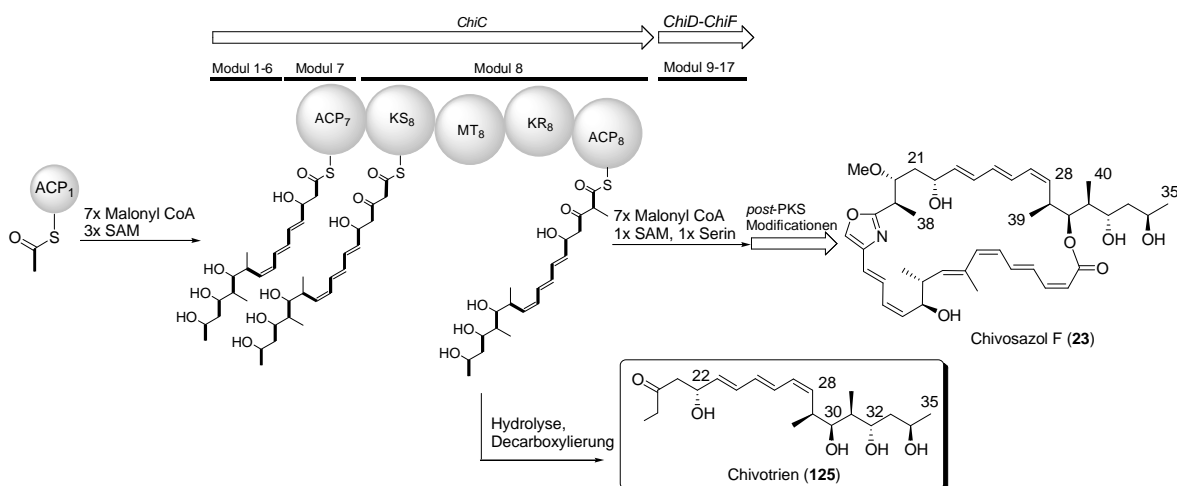
Zusammenfassend konnte in der Arbeit von JANSSEN die relative und absolute Konfiguration von Chivosazol A (**23**) bestimmt werden. Des Weiteren wurden erste Studien zur Totalsynthese veröffentlicht. Die vorgeschlagene Retrosynthese führt zu einem Nord- und Südfragment, welche durch eine Olefinierung und Lactonisierung den

Macrocyclus bilden. Ein erster synthetischer Zugang zu dem Nordfragment konnte im Rahmen dieser Arbeit hergestellt werden. Als Schlüsselschritte dienten drei verschiedene auxiliargesteuerte Aldolreaktionen, sowie ANDO und WITTIG Olefinierungen zum Aufbau der Doppelbindungen.

5.3 Isolierung und Synthese von Chivotrien

5.3.1 Isolierung von Chivotrien

Das Chivotrien ist ein Shuntprodukt der Chivosazol Biosynthese und wurde am HZI in Braunschweig aus dem Myxobakteriumstamm *Sorangium cellulosum* So ce12 isoliert. Die Struktur von Chivotrien (**125**) ist konsistent mit der vorgeschlagenen Biosynthese der Chivosazole von PERLOVA *et al.* und kann durch Hydrolyse und Decarboxylierung des biosynthetischen Zwischenprodukts an ACP8 erklärt werden (Schema 27).



Schema 28 Vermutete Biosynthese von Chivotrien **125**.

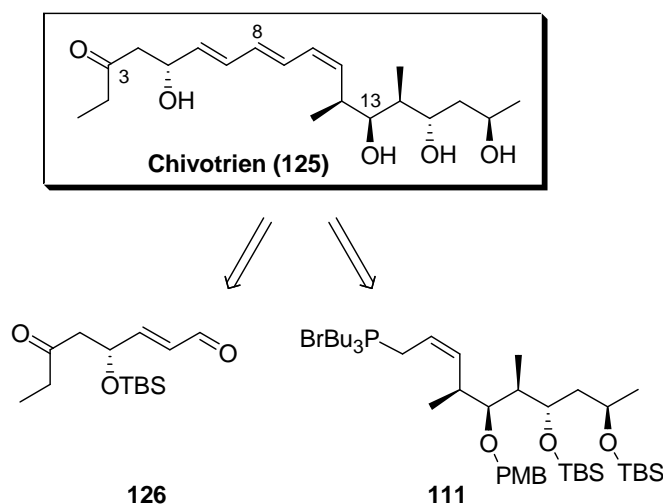
Der Vergleich der NMR-Spektren des Chivotriens (**125**) mit denen von Chivosazol A (**23**) identifizierte die Struktur des Shuntprodukts als C₂₀ bis C₃₅ Fragment der Chivosazole. Die Struktur umfasst die *E,E,Z*-Trieneinheit und Seitenkette mit drei von vier Hydroxyfunktionen. Ein wesentlicher Unterschied ist eine säure- und basenlabile β -Hydroxyketon-Einheit.

Die Struktur des Chivotriens war am Anfang dieser Arbeit noch nicht veröffentlicht. Des Weiteren war keine Substanz mehr am HZI in Braunschweig vorhanden. Nach Analyse der vorhandenen ¹H-, ¹³C- und *H,H*-COSY-Spektren konnte die vorgeschlagene Struktur bestätigt werden. Allerdings konnten die ¹³C-Signale nicht den dazugehörigen ¹H-Signalen zugeordnet werden, da HMBC- und HSQC-Spektren nicht vorhanden waren. Eine Synthese des Shuntprodukts würde die durch Analyse des biosynthetischen Genclusters

und Konformationsanalyse vorgeschlagene Stereochemie an C20 im Chivosazol A (**23**) bestätigen.

5.3.2 Synthese von Chivotrien

Die Retrosynthese des Shuntprodukts wurde analog zu der des Nordfragments von Chivosazol A (**23**) entwickelt. Chivotrien (**125**) wurde in ein West- und Ostfragment zurückgeführt, die durch eine WITTIG-Olefinierung zum Aufbau des Triens zwischen C8 und C9 verknüpft werden sollen. Dazu mussten der α,β -ungesättigte Aldehyd **126** und das Phosphoniumsalz **111** synthetisiert werden. Das β -Hydroxyketon stellt eine weitere Herausforderung für die Synthese dar, da unter den basischen Bedingungen der Olefinierung eine Eliminierung des TBS-Ethers zum vollständig konjugierten System stattfinden könnte. Die Synthese beider Fragmente sollte, wenn möglich, durch die etablierten Synthesen des Nordfragments von Chivosazol A (**23**) geschehen.

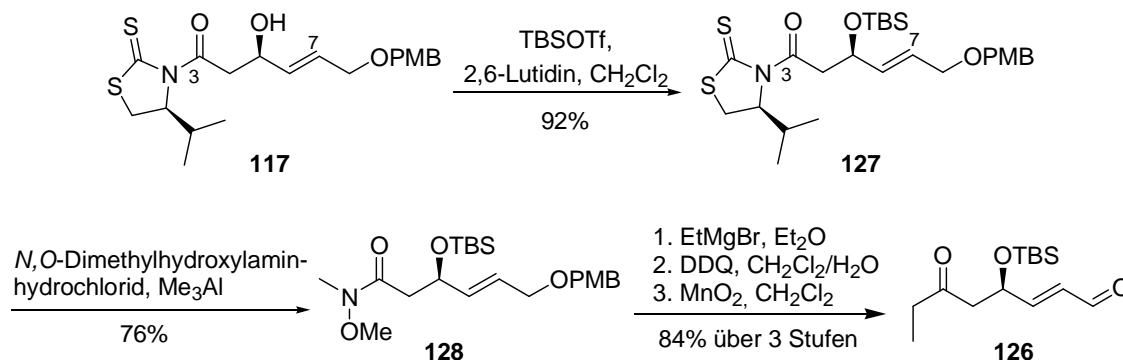


Schema 29 Retrosynthese von Chivotrien (**125**).

Die Schutzgruppenstrategie sollte im Hinblick auf die Synthese von Chivosazol F (**29**) nicht verändert werden. Daher musste eine Differenzierung der Hydroxyfunktion an C13 mit den restlichen drei Hydroxygruppen vorhanden bleiben, da bei der Synthese des Chivosazols an C13 der Macrozyklus geschlossen werden sollte. Des Weiteren müssen die TBS-Ether in Gegenwart des möglicherweise säurelabilen Triensystems und der zur Eliminierung neigenden Hydroxygruppe an C5 gespalten werden.

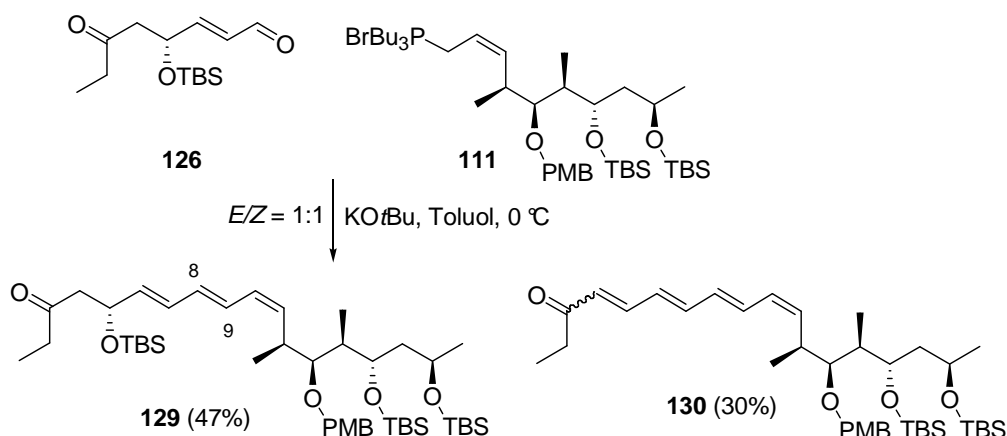
Die Synthese des Ostfragments **111** wurde analog zu der von JANSSEN entwickelten und im Kapitel 5.2.3 beschriebenen Synthese durchgeführt. Die Synthese des α,β -ungesättigten Aldehyds **126** begann mit der NAGAO-Aldolreaktion zum Aufbau des Stereozentrums an C5 und anschließender TBS-Schätzung. Das NAGAO-Auxiliar wird durch Überführung in

das WEINREB-Amid **128** abgespalten. Dieses geschieht in einer Reaktion mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid und Trimethylaluminium als LEWIS-Säure.⁶⁰ Das Weinrebamid reagierte mit Ethylmagnesiumbromid zu dem gewünschten Ethylketon. Anschließend wurde der *para*-Methoxybenzylether mit DDQ zum freien Alkohol gespalten. Eine Oxidation mit Braunstein lieferte den für die WITTIG-Olefinierung benötigten α,β -ungesättigten Aldehyd **122**.



Schema 30 Synthese des α,β -ungesättigten Aldehyds **126**.

Die Verknüpfung des α,β -ungesättigten Aldehyds **126** mit dem Phosphoniumsalz **111** durch eine WITTIG-Olefinierung führte zu mehreren Problemen. Die Reaktion wurde in Toluol bei 0 °C mit Kalium-*tert*-butanolat als Base durchgeführt. Diese Reaktionsbedingungen führten zu einem erheblichen Anteil des Eliminierungsprodukts **130**. Des Weiteren betrug die *E/Z*-Selektivität der neugebildeten internen Doppelbindung zwischen C8 und C9 nur 1:1. Ein weiteres Problem trat auf, als die PMB-Schutzgruppe abgespalten wurde. Die Umsetzung mit Dichlordicyanobenzochinon oder Cerammoniumnitrat führte zur Zersetzung der Verbindung.



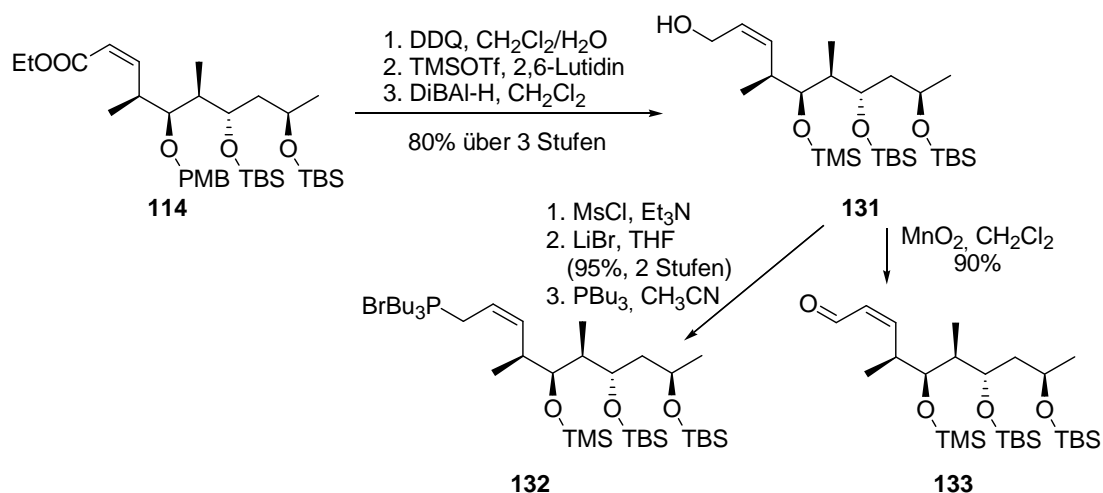
Schema 31 WITTIG-Olefinierung des α,β -ungesättigten Aldehyds **126** mit Phosphoniumbromid **111**.

Aufgrund der Tatsache, dass zu einem späteren Zeitpunkt die PMB-Schutzgruppe in der Synthese von Chivosazol F (**29**) in einem strukturell wesentlich komplexeren Umfeld

⁶⁰ a) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526; b) Basha, A.; Lipton,

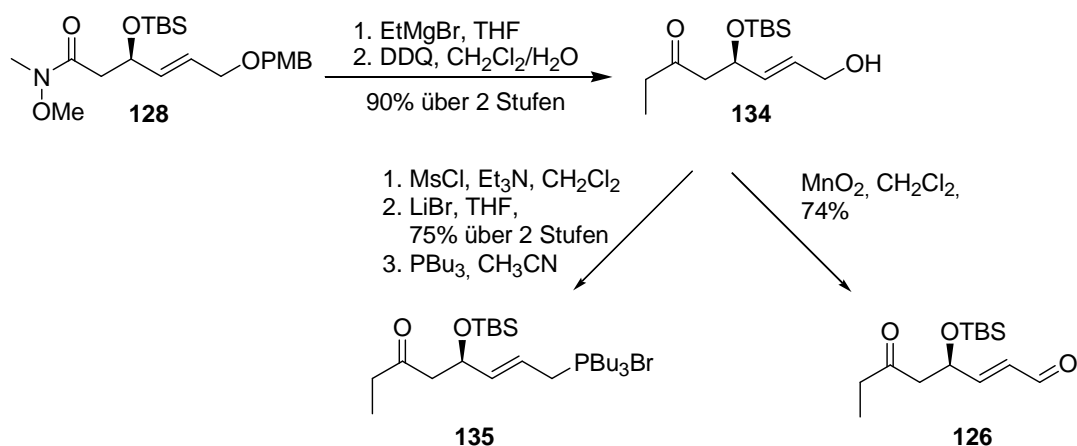
entfernt werden muss, wurde die Schutzgruppenstrategie bereits zu diesem Zeitpunkt geändert. Als Alternative wurde die Schützung als TMS-Ether vorgenommen, da dadurch in der Synthese des Shuntprodukts eine globale Entschützung möglich ist, aber der TMS-Ether auch orthogonal zu den TBS-Ethern entschützt werden kann.

Weiterhin musste die Selektivität der WITTIG-Olefinierung ($E:Z = 1:1$) entscheidend verbessert werden, da beide Isomere durch Säulenchromatographie nicht trennbar waren. Vor diesem Hintergrund wurden verschiedene Basen für die Reaktion getestet. Dafür wurde das entsprechende Ostfragment mit einem TMS-Ether anstelle des PMB-Ethers hergestellt. Außerdem kam eine Umkehr der Funktionalitäten in der WITTIG-Olefinierung in Betracht, so dass die entsprechenden Fragmente ebenfalls hergestellt wurden. Die modifizierte Synthese ist in Schema 32 dargestellt. Die Spaltung des PMB-Ethers und die Schützung mit TMS-Triflat und 2,6-Lutidin wurde am Ende der Synthese des Ostfragments nach der ANDO-Olefinierung zu α,β -ungesättigten Ester **114** durchgeführt. Eine anschließende Reduktion mit DIBAL-H führte zum primären Allylalkohol **131**, der mit Braunstein oxidiert oder in das Allylbromid überführt wurde. Die Allylbromide wurden direkt vor der WITTIG-Olefinierung in die Phosphoniumbromide umgesetzt, da die Phosphoniumsalze ohne Aufarbeitung direkt eingesetzt werden konnten.



Schema 32 Modifizierte Synthesen der Ostfragmente **132** und **133**.

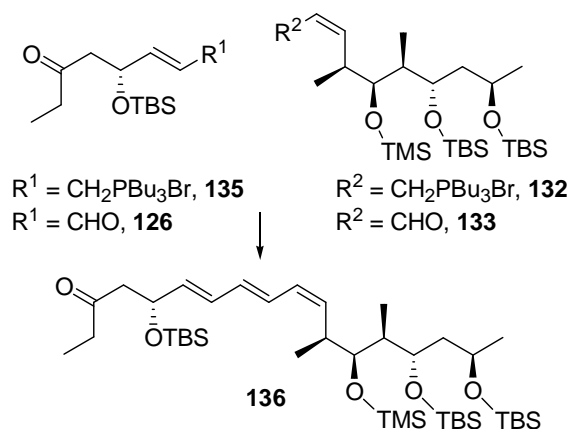
Analog zum Ostfragment wurde auch das Westfragment als Phosphoniumbromid **135** und entsprechenden α,β -ungesättigte Aldehyd **126** hergestellt. Dabei lieferte die Mesylierung des Allylalkohols mit anschließender Umsetzung mit Lithiumbromid zum Allylbromid bessere Ausbeuten als die Verwendung der APPEL-Reaktion.



Schema 33 Modifizierte Synthesen der Westfragmente **135** und **126**.

Zur Optimierung der WITTIG-Olefinierung wurden die ursprünglichen Reaktionsbedingungen mit dem TMS-geschützten Fragment **132** wiederholt. Dabei zeigten sich ähnliche Ausbeuten und Selektivitäten. Als Konsequenz wurde die Temperatur der Reaktionen auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gesenkt, was die Eliminierung des TBS-Ethers unterdrückte und eine verbesserte Selektivität von ($E:Z = 2:1$) zur Folge hatte. Ein weiterer Temperatureffekt auf die Selektivität der Reaktion ließ sich jedoch nicht beobachten. Ein Screening verschiedener Basen, insbesondere von Lithiumbasen, zeigte ebenfalls keine verbesserte Selektivität und ähnliche Ausbeuten.

Tabelle 7 Optimierung der WITTIG-Olefinierung.

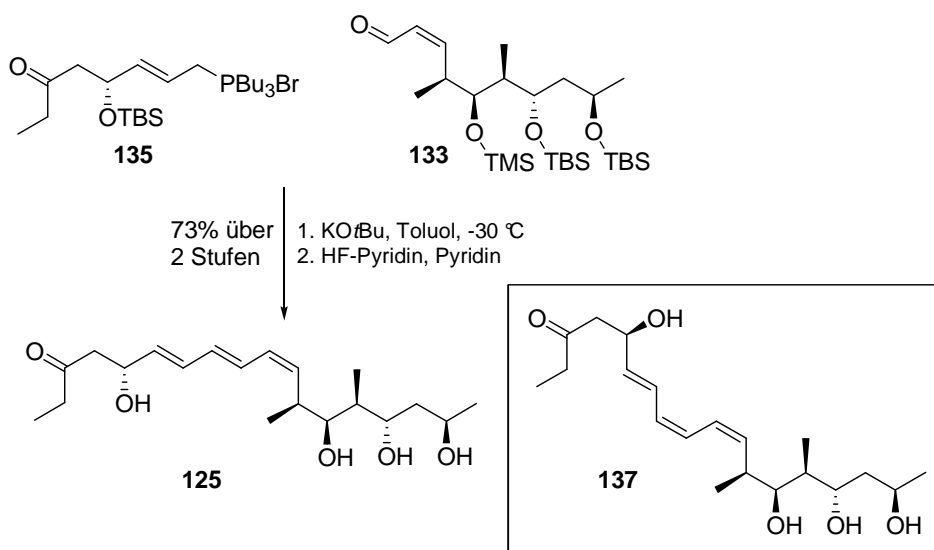


Eintrag	Base	R ¹	R ²	E/Z	T [$^{\circ}\text{C}$]	Ausbeute ^[a] [%]
1	KO t Bu	CHO	CH ₂ PBu ₃ Br	1:1	0	57, 36 ^[b]
2	KO t Bu	CHO	CH ₂ PBu ₃ Br	2:1	-30	78
3	LiO t Bu	CHO	CH ₂ PBu ₃ Br	2:1	-30	71
4	LiHMDS	CHO	CH ₂ PBu ₃ Br	2:1	-30	81
5	KO t Bu	CH ₂ PBu ₃ Br	CHO	7:1	-30	73

[a] Berechnet über 2 Stufen von dem entsprechenden Allylbromid

[b] Eliminierungsprodukt

Eine weitere Möglichkeit lag in einem Wechsel der Funktionalitäten des Ost- und Westfragments. Die WITTIG-Olefinierung verknüpfte die beiden Fragmente **135** und **133** in einer *E/Z*-Selektivität von 7:1 in 73% Ausbeute.



Schema 34 Optimierte Synthese von Chivotrien **125**.

Nach der Optimierung der WITTIG-Olefinierung konnte das Shuntprodukt durch eine globale Entschützung mit abgepuffertem HF-Pyridin hergestellt werden. Beide Doppelbindungsisomere konnten anschließend durch HPLC-Aufreinigung getrennt werden.

Tabelle 8 NMR-Charakterisierung von Chivotrien (**125**) in CD₃OD [¹H/¹³C 400/100MHz].

Position	δ _C	δ _H
1	7.7	1.01 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz)
2	37.6	2.52 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz)
3	212.1	
4	50.6	2.67 (dd, <i>J</i> = 15.6, 8.2 Hz) 2.58 (dd, <i>J</i> = 15.6, 4.9 Hz)
5	69.5	4.60 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 6.4, 4.9 Hz)
6	136.1	5.71 (dd, <i>J</i> = 15.2, 6.4 Hz)
7	131.8	6.33 (dd, <i>J</i> = 10.5, 15.2 Hz)
8	133.4	6.19 (dd, <i>J</i> = 10.5, 14.7 Hz)
9	130.1	6.58 (dd, <i>J</i> = 11.4, 14.7 Hz)
10	129.9	6.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 11.4 Hz)
11	136.7	5.40-5.51 (m)
12	37.1	2.92-2.82 (m)
13	76.5	3.61 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.1 Hz)
14	42.2	1.72-1.62 (m)
15	71.3	3.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 5.6, 4.5 Hz)
16	43.8	1.54-1.47 (m, 2H)
17	65.5	3.99-4.02 (m)
18	24.6	1.21 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz)
19	10.3	0.96 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz)
20	18.5	0.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz)

Die spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS) des *E,E,Z*-Isomers **125** waren identisch mit denen des isolierten Chivotriens (**125**). Zusätzlich konnte durch die Aufnahme von HMBC- und HSQC-Spektren die einzelnen Protonensignale den jeweiligen Kohlenstoffkernen zugeordnet werden.

Die Experimente zur Untersuchung der biologischen Aktivität des Chivotriens (**125**) und *E,Z,Z*-Isomers **137** wurden am HZI in Braunschweig von SASSE durchgeführt. Dabei wurde die Aktivität gegen verschiedene Zelllinien untersucht. Beide Verbindungen zeigten eine schwache antiproliferative Aktivität mit IC_{50} -Werten im micromolaren Bereich. Diese Tatsache ist ungewöhnlich, da in den meisten Fällen einzelne Fragmente von Naturstoffen keine biologische Aktivität aufweisen. Überraschenderweise zeigte das *E,Z,Z*-Isomer **137** eine höhere Aktivität als das isolierte Shuntprodukt. Des Weiteren wurde die Aktivität in Bezug auf das Actin-Cytoskelett untersucht. Es konnte keine Wirkung auf die Actin Filamente festgestellt werden, was darauf hindeutet, dass das Shuntprodukt **125** im Vergleich mit den Chivosazolen eine unterschiedliche Wirkungsweise besitzt.

Tabelle 9 Biologische Aktivität von Chivotrien (**125**) und des *E,Z,Z*-Isomers **137**.

Zelllinie	IC_{50} [$\mu\text{g/mL}$]	
	Chivotrien (125)	<i>E,Z,Z</i> -Isomer 137
L-929	50	23
KB-3-1	>100	>100
PC-3	>100	>100
U-937	-	25
HUVEC	100	25

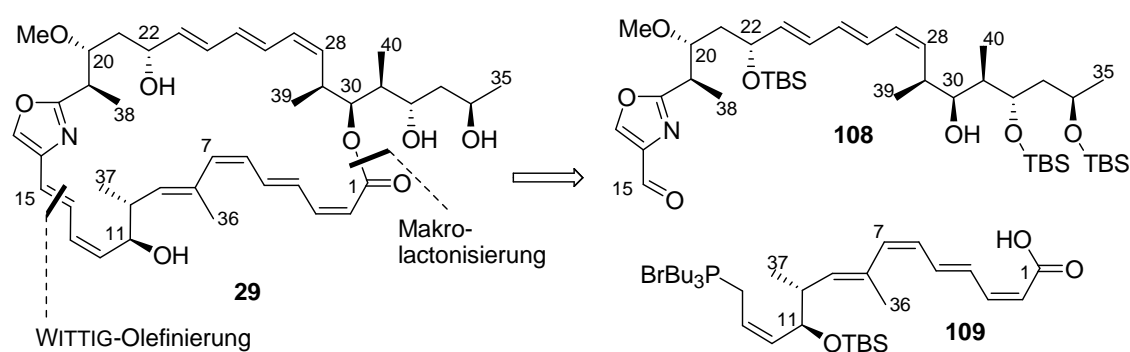
Die Ergebnisse der Arbeiten zur Isolierung, Synthese und biologischen Aktivität des Chivotriens (**125**) wurden kürzlich veröffentlicht.⁶¹

⁶¹ Brodmann, T.; Janssen, D.; Sasse, F.; Irschik, H.; Jansen, R.; Müller, R.; Kalesse, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5155-5159.

5.4 Totalsynthese von Chivosazol F

Zu Beginn dieser Arbeit sollte die in Kapitel 5.2.1 erläuterte Retrosynthesestrategie verfolgt werden. Diese konnte ebenfalls auf Chivosazol F (**29**) übertragen werden, indem der Naturstoff auf ein Nord- und Südfragment zurückgeführt wurde (Schema 35).

Durch eine WITTIG-Olefinierung zwischen Phosphorylid **109** an C14 und Aldehyd **108** könnten beide Fragmente verknüpft werden. Der Freisetzung der Säure und der Alkoholfunktion an C30 sollte eine Macrolactonisierung zum Aufbau des 30-gliedrigen Makrozyklus folgen. Bei der Synthese des Nordfragments **108** sollten die während der Synthese des Shuntprodukts optimierten Reaktionsbedingungen verwendet werden.



Schema 35 Retrosynthese von Chivosazol F (**29**).

5.4.1 Überlegungen zur Retrosynthese des Südfragments von Chivosazol F

Aus der retrosynthetischen Analyse des Südfragments **109** ergeben sich die in Schema 36 gezeigten Verknüpfungen an. Das möglicherweise lichtempfindliche und säurelabile Tetraen wird so am Ende der Synthese aufgebaut. Für die skizzierte Kreuzkupplung zwischen C7 und C8 war z. B. eine SUZUKI⁶²- oder STILLE⁶³-Kupplung geplant. Ebenfalls könnte die Synthese des Südfragments **109** durch eine SONOGASHIRA-Reaktion⁶⁴ mit anschließender LINDLAR-Reduktion realisiert werden. In diesem Fall würde statt des Z-Vinylhalogenids **139a** ein terminales Alkin **139b** als Kupplungsvorläufer genutzt werden. Die Maskierung einer sensitiven Z-Doppelbindung in Form eines Alkins ist eine häufig angewendete Strategie in komplexen Naturstoffsynthesen.⁶⁵ Diese Methode hat sich vor allem dann als vorteilhaft erwiesen, wenn die Doppelbindung Teil eines konjugierten π -Systems ist. Das Alkin kann anschließend selektiv in das Z-Olefin überführt werden. Zu den etablierten Methoden für die Überführung in ein Z-Olefin zählen die Reduktion mit

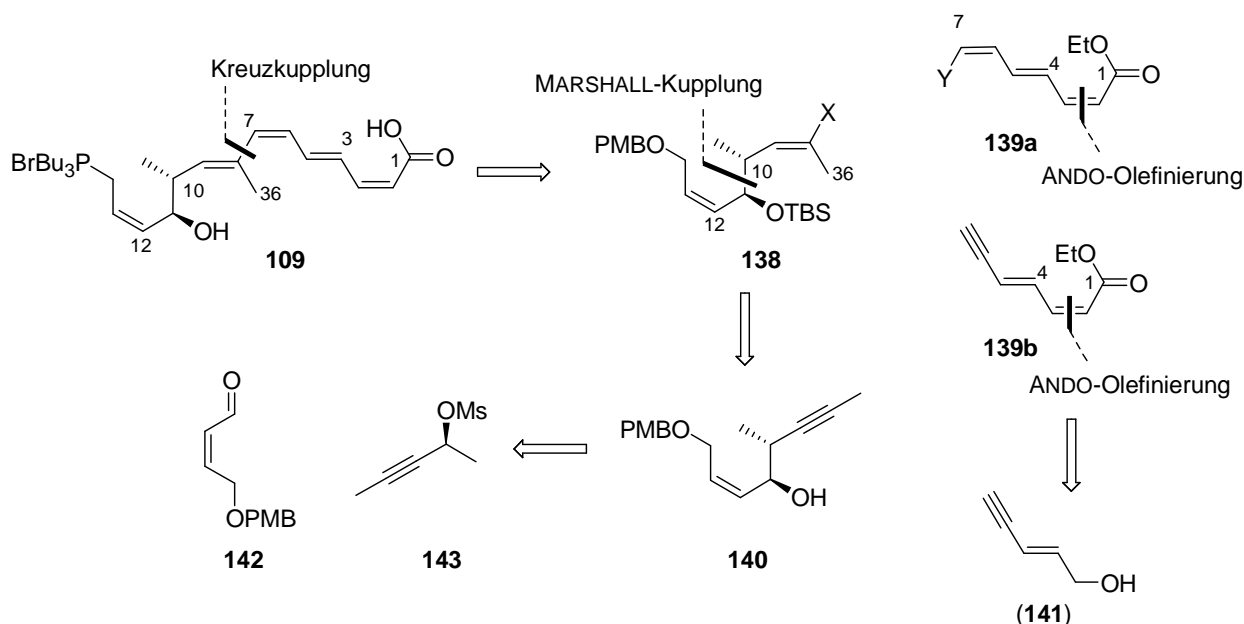
⁶² Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 36, 3437-3440.

⁶³ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636-3638.

⁶⁴ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467-4470.

⁶⁵ Wender, P. A.; Hedge, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4956-4957.

Zn(Cu)⁶⁶ und Zn(Cu/Ag)⁶⁷ sowie die allgemein verwendete Methode mit dem LINDLAR-Katalysator.



Schema 36 Retrosynthetische Überlegungen für das Südfragment **109**.

Die *anti*-konfigurierten Stereozentren an C10 und C11 im Fragment **138** sollten mit Hilfe einer MARSHALL-Reaktion⁶⁸ aufgebaut werden. In dieser Reaktion wird das Propargylmesylat **143** mit Aldehyd **142** über eine Metallallenyl-Spezies zum Homopropargylalkohol **140** umgesetzt. Das Vinylhalogenid **138** sollte aus dem disubstituierten Alkin **140** zugänglich sein. Das Trien **139a** oder Alkin **139b** könnte aus dem kommerziell erhältlichen (*E*)-Pent-2-en-4-in-1-ol (**141**) durch eine *Z*-selektive Olefinierung nach ANDO oder eine STILL-GENNARI-Olefinierung⁶⁹ aufgebaut werden. Für die Darstellung des Triens **139a** müsste die terminale Dreifachbindung in ein *Z* Vinylstannan oder eine *Z*-Vinylboronsäure umgewandelt werden.

5.4.2 Studien zur Synthese des Südfragments von Chivosazol F

Die *anti*-konfigurierten Stereozentren an C10 und C11 können durch unterschiedliche Methoden aufgebaut werden. Eine Möglichkeit ist die Verwendung der in Kapitel 5.2.4 vorgestellten MASAMUNE-Aldolreaktion. Allerdings werden auch chirale Allenylorganometall-Reagenzien für die Synthese von Polyketiden zunehmend verwendet.

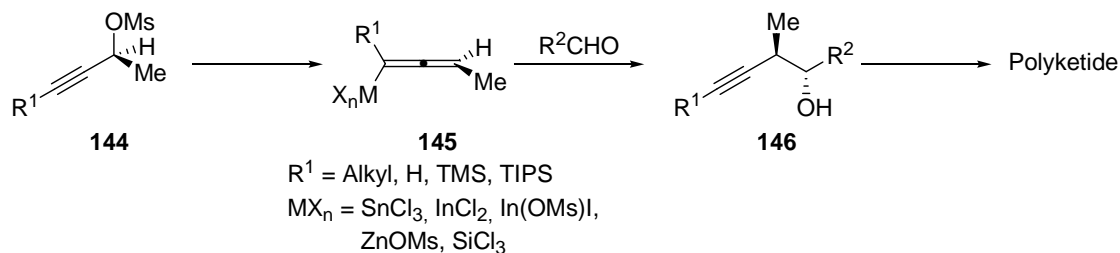
⁶⁶ a) Aerssens, M. H. P. J.; Brandsma, L. *Chem. Commun.* **1984**, 735. b) Aerssens, M. H. P. J.; van der Heiden, R.; Heus, M.; Brandsma, L. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3421.

⁶⁷ Boland, W.; Pantke, S. *J. Prakt. Chem.* **1994**, 336, 714.

⁶⁸ (a) J. A. Marshall, N. D. Adams *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3812-3813. (b) J. A. Marshall, N. D. Adams *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5201-5204.

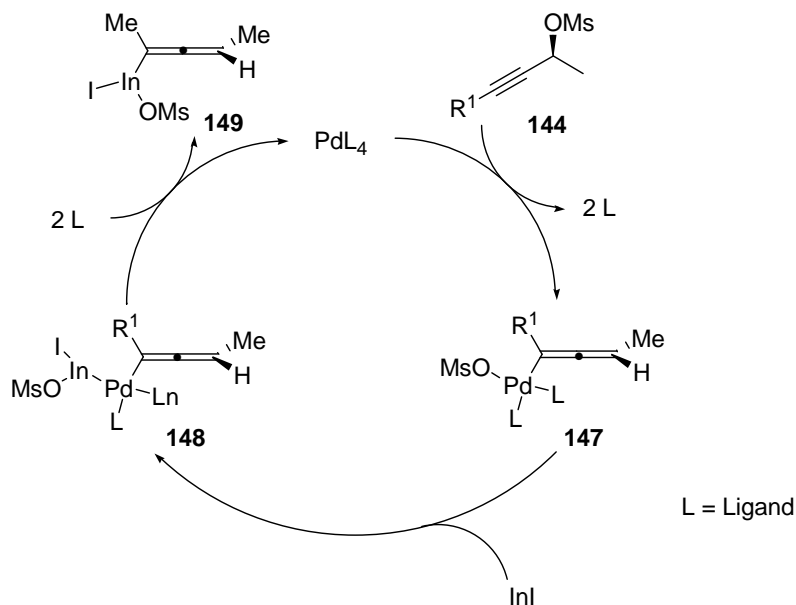
⁶⁹ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron. Lett.* **1983**, 24, 4405-4408.

Hierzu wurden zahlreiche Arbeiten von MARSHALL *et al.* durchgeführt.⁷⁰ Dabei sind Allenylreagenzien mit Zinn, Zink und Indium von besonderer Bedeutung. Allenylzinn-Reagenzien sind relativ stabile Verbindungen und können sogar chromatographisch aufgereinigt werden. Allerdings haben diese Verbindungen den Nachteil, dass sie sehr toxisch sind. Die Allenylzinn- und Allenylindiumvarianten dieser Reaktion sind daher von größerer präparativer Bedeutung.



Schema 37 Verwendung der MARSHALL-Reaktionen in der Polyketidsynthese.

Allenylzinn- und Allenylindiumverbindungen können *in situ* in einer palladiumkatalysierten Reaktion aus den jeweiligen Propargylmesylaten dargestellt werden. Der vermutete Katalysezyklus ist in Schema 38 dargestellt.⁷¹ Propargylmesylat **144** reagiert in einer oxidativen Addition an den Pd(0)-Katalysator zur entsprechenden Allenylpalladium-Spezies **147**. Anschließend erfolgt eine zweistufige oxidative Transmetallierung, bei der Indium(I)iodid zuerst in einer weiteren oxidativen Addition in die Pd-OMs-Bindung insertiert. Die nachfolgende Transmetallierung führt zur Bildung der Allenylindium-Verbindung **149**.



Schema 38 Vermuteter Katalysezyklus zur Bildung von Allenylindiumreagenzien.

⁷⁰ Review: Marshall, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8153-8166.

⁷¹ Marshall, J. A.; Grant, C. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 696-697.

Es gibt bereits zahlreiche Anwendungsbeispiele der MARSHALL-Reaktion in Naturstoffsynthesen. In Abbildung 16 sind mit (+)-Discodermolide (**150**)⁷² und Callystatin (**151**)⁷³ zwei Beispiele gezeigt, deren Totalsynthese jeweils zwei bzw. drei MARSHALL-Reaktionen als Schlüsselschritte beinhalten.

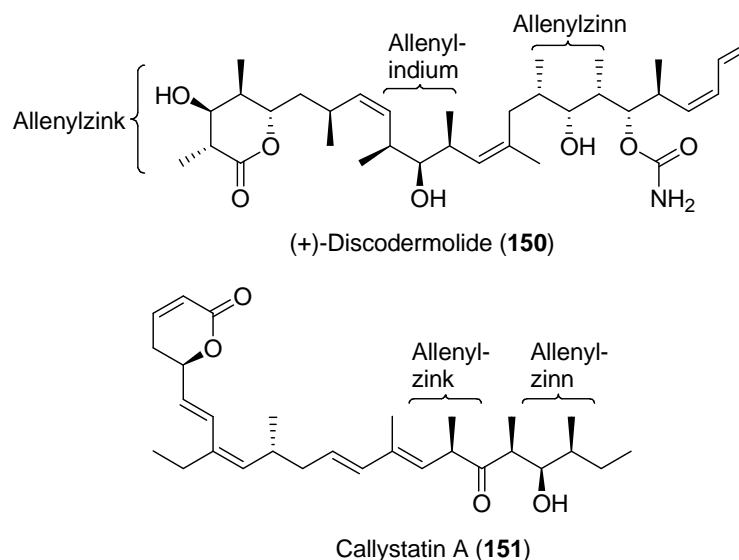


Abbildung 16 Anwendungsbeispiele der MARSHALL-Reaktion in Naturstoffsynthesen.

In der in Kapitel 5.4.1 vorgestellten Retrosynthese soll für die MARSHALL-Kupplung ein α,β -ungesättigter Aldehyd verwendet werden, wofür es in der Literatur bislang sehr wenige Beispiele gibt.⁷⁴ Das MARSHALL-Protokoll unter Verwendung von Diethylzink führt bei α,β -unsubstituierten Enalen zu der Bildung von Nebenprodukten durch eine konkurrierende 1,4-Addition. In α - oder β -methylverzweigten Enalen kann die 1,4-Addition des Diethylzinks unterdrückt werden, allerdings führt diese Reaktion in den meisten Fällen zu geringen *anti/syn*-Selektivitäten. Aus diesen Gründen sollte die MARSHALL-Reaktion unter Verwendung von Allenylindium-Spezies angewendet werden. Diese Methode ist die bislang am wenigsten untersuchte Variante der MARSHALL-Reaktion. Allerdings konnten MARSHALL *et al.* zeigen, dass keine 1,4-Addition an α,β -ungesättigten Aldehyden auftrat und außerdem verbesserte Selektivitäten erreicht werden konnten.⁷⁵ 1,4-unverzweigte *Z*-konfigurierte α,β -ungesättigte Aldehyde wurden bislang nicht untersucht.

Für die Synthese des Südfragments sollte das Propargylmesylat **143** mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd **142** umgesetzt werden. Propargylmesylat **143** wurde durch eine

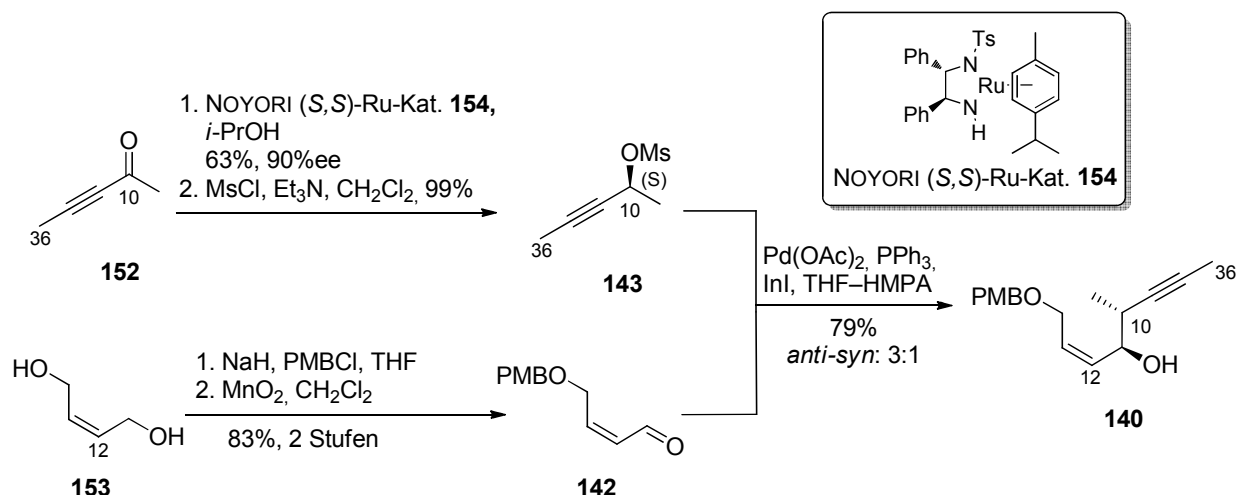
⁷² Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885-7892.

⁷³ Marshall, J. A.; Fitzgerald, R. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4477-4481.

⁷⁴ a) Coleman, R. S.; Lu, X.; Modolo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3826-3827; b) Schweitzer, D.; Kane, J. J.; Strand, D.; McHenry, P.; Tenniswood, M.; Helquist, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4619-4622.

⁷⁵ Marshall, J. A.; Eidam, P.; Eidam, H. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4840-4844.

modifizierte NOYORI-Reduktion aus dem Keton **152** mit guter Ausbeute und Enantioselektivität dargestellt. Das Keton **152** wurde durch Oxidation des racemischen Propargylalkohols dargestellt, welcher ausgehend von 1,3-Dibrompropan durch Umsetzung mit LDA und Acetaldehyd synthetisiert wurde.⁷⁶ Aldehyd **142** wurde in zwei Stufen ausgehend von (*Z*)-1,4-Butendiol (**153**) dargestellt. Eine Monoschutzung als PMB-Ether und Oxidation der freien Hydroxygruppe mit MnO₂ gelang mit einer Ausbeute von 83%.



Schema 39 Synthese von Verbindung **140** unter Verwendung der MARSHALL-Reaktion.

Propargylmesylat **143** und Aldehyd **142** wurden anschließend unter Verwendung des MARSHALL-Protokolls⁷⁵ zum Homopropargylalkohol **140** mit sehr guten Ausbeuten gekuppelt. Die *anti/syn*-Selektivität war jedoch auch unter optimierten Versuchsbedingungen nur moderat. Des Weiteren konnten beide Isomere säulenchromatographisch nicht getrennt werden.

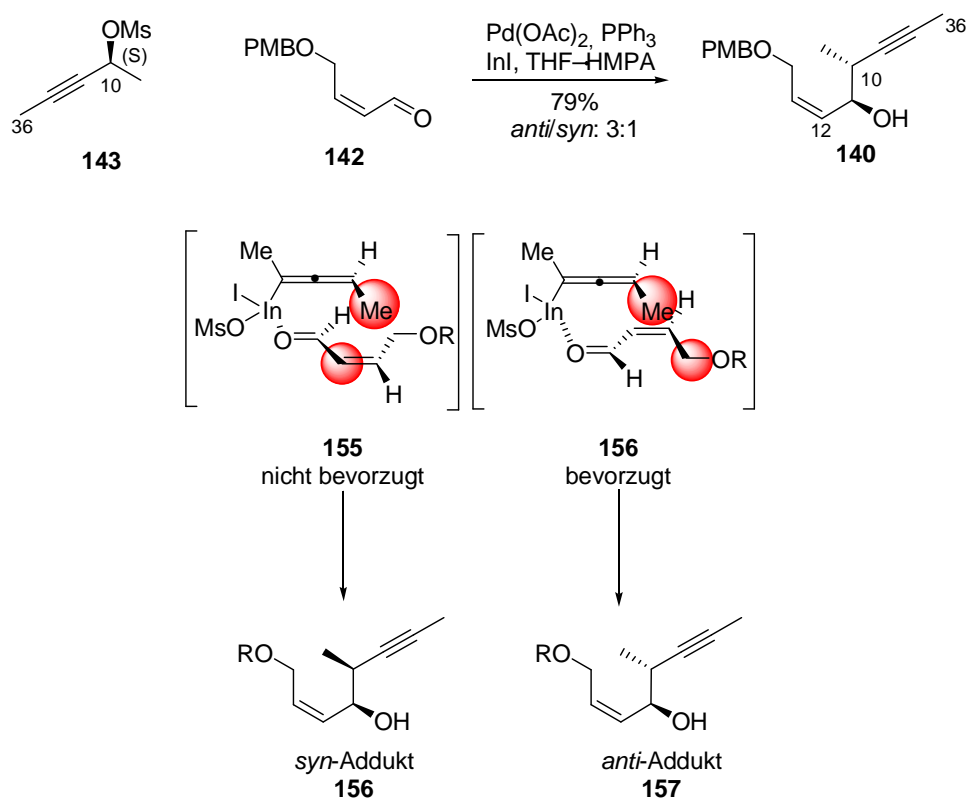
Tabelle 10 Temperatureffekt der MARSHALL-Reaktion.

Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute 140 [%]	<i>anti/syn</i> -Selektivität
45	1.5	79	3:1
25	3	91	2:1
0	5	97	1:1
-20	6	-	-

Während die Kupplungen nur mit Allenylindiumverbindungen selektiv das 1,2-Additionsprodukt lieferten, führten analoge Kupplungen mit Diethylzink zu keiner Produktbildung oder zur 1,4-Addition an den α,β -ungesättigten Aldehyd. Die

⁷⁶ Gribble, G. W.; Joyner, H. H.; Switzer, F. L. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2997-3002.

konfigurationsstabilen chiralen Allenylindiumspezies reagieren mit Aldehyden über einen cyclischen Übergangszustand zu den *anti*-Addukten. Dabei können die beiden Übergangszustände **155** und **156** durchlaufen werden. Die Anwesenheit einer konjugierten Doppelbindung im Aldehyd führt zu einer konformativen Restriktion der coplanar mit dem Carbonylsauerstoff angeordneten Atome. Dadurch kommt es in der 4-Position zu weiteren sterischen Wechselwirkungen mit der Methylgruppe der Allenylindium-Spezies. Der fehlende Substituent in α -Position hat zur Folge, dass die 1,2-Wechselwirkung in dem für das *anti*-Produkt nicht bevorzugten Übergangszustand **155** nicht so stark ausgeprägt ist und dadurch der energetische Unterschied beider möglicher Übergangszustände nicht so groß ist (Schema 40).⁷⁵

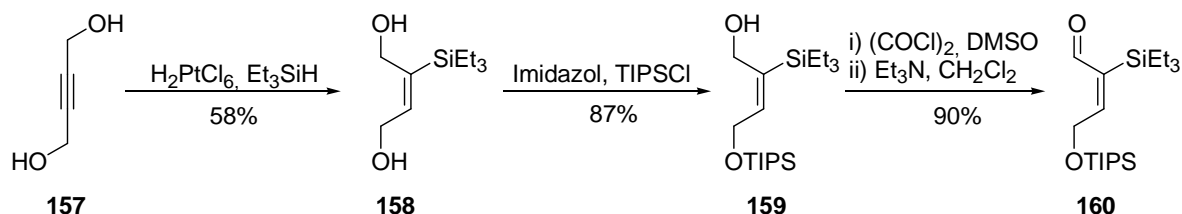


Schema 40 Mögliche Übergangszustände **155** und **156** der MARSHALL-Reaktion.

Aufgrund der nur moderaten Selektivitäten wurde nach Analyse der vorgeschlagenen Übergangszustände und der literaturbekannten Beispiele mit α - oder β -verzweigten ungesättigten Aldehyden eine alternative Synthese erarbeitet, die ebenfalls die MARSHALL-Kupplung als Schlüsselschritt beinhaltet. Der Unterschied lag in dem verwendeten Aldehyd **160**, der in α -Position eine TES-Gruppe aufweist. Durch diesen zusätzlichen sterischen Anspruch sollte eine verbesserte Seitendifferenzierung des Aldehyds im Übergangszustand ermöglicht werden (siehe Übergangszustände in Schema 40). Des

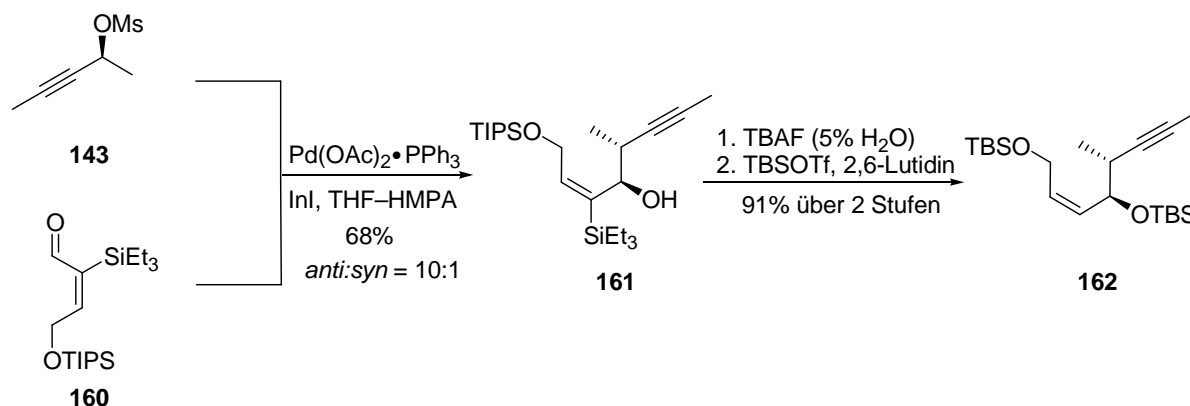
Weiteren kann die Silyl-Gruppe durch Protodesilylierung entfernt und so die benötigte Z-Doppelbindung erhalten werden.

Für diese Strategie wurde Alkohol **159** nach einer literaturbekannten Vorschrift dargestellt.⁷⁷ Bei der Oxidation stellte sich die Methode nach SWERN als erfolgreich heraus. Das Problem bei der Oxidation bestand in der leichten Isomerisierung der Doppelbindung in Aldehyd **160**.



Schema 41 Synthese des Aldehyds **160**.

Die anschließende MARSHALL-Kupplung gelang mit einer Ausbeute von 68% und einer deutlich verbesserten *anti/syn*-Selektivität von 10:1. Die beiden Silylgruppen in **161** wurden mit TBAF entfernt, so dass Diol mit guter Ausbeute erhalten wurde. Die TBS-Schätzung beider Hydroxygruppen führte zum Alkin **162**.



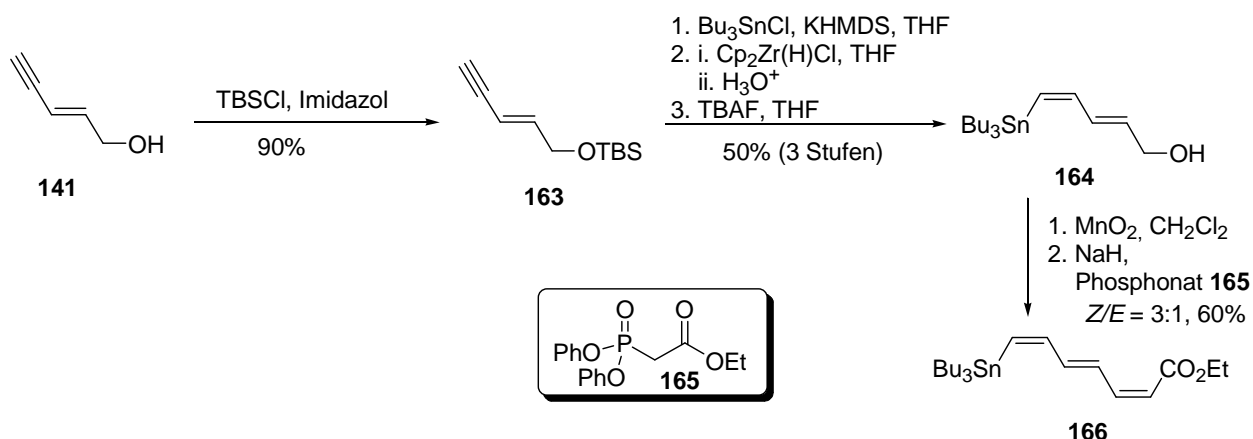
Schema 42 Überarbeitete Synthese von Verbindung **162** unter Verwendung der MARSHALL-Reaktion.

Das Trien-Fragment **164** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem (*E*)-Pent-2-en-4-in-1-ol (**141**) dargestellt. In einer literaturbekannten Sequenz⁷⁸ wurde der TBS-geschützte Alkohol **163** mit KHMDS deprotoniert und mit Tributylzinnchlorid umgesetzt. Anschließend erfolgte eine Hydrozirkonierung mit Hilfe des SCHWARTZ-Reagenzes⁷⁹, gefolgt von der Protodezirkonierung und Entschätzung des primären TBS-Ethers zu Alkohol **164**. Die Oxidation mit Braunstein und eine ANDO-Olefinierung führte zum Stannan **166** mit einer *Z/E*-Selektivität von 3:1.

⁷⁷ Vitale, M.; Prestat, G.; Lopes, D.; Madec, D.; Kammerer, C.; Poli, G.; Girnita, L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5795-5805.

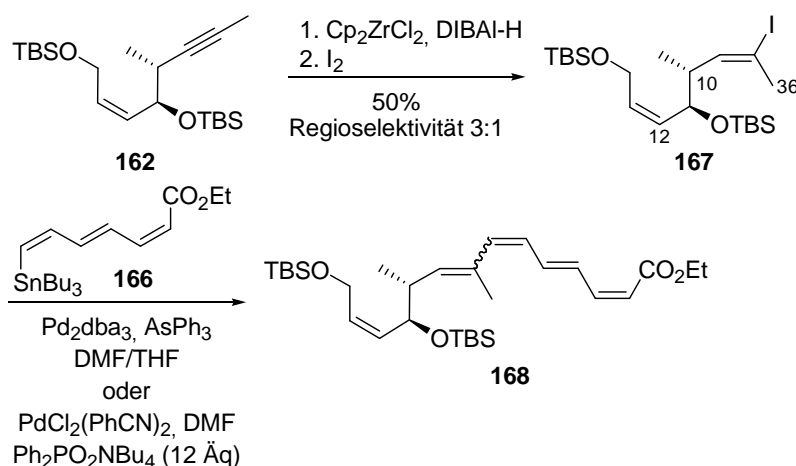
⁷⁸ Mapp, A. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 23-27.

⁷⁹ Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116.



Scheme 43 Synthese des Triens **166**.

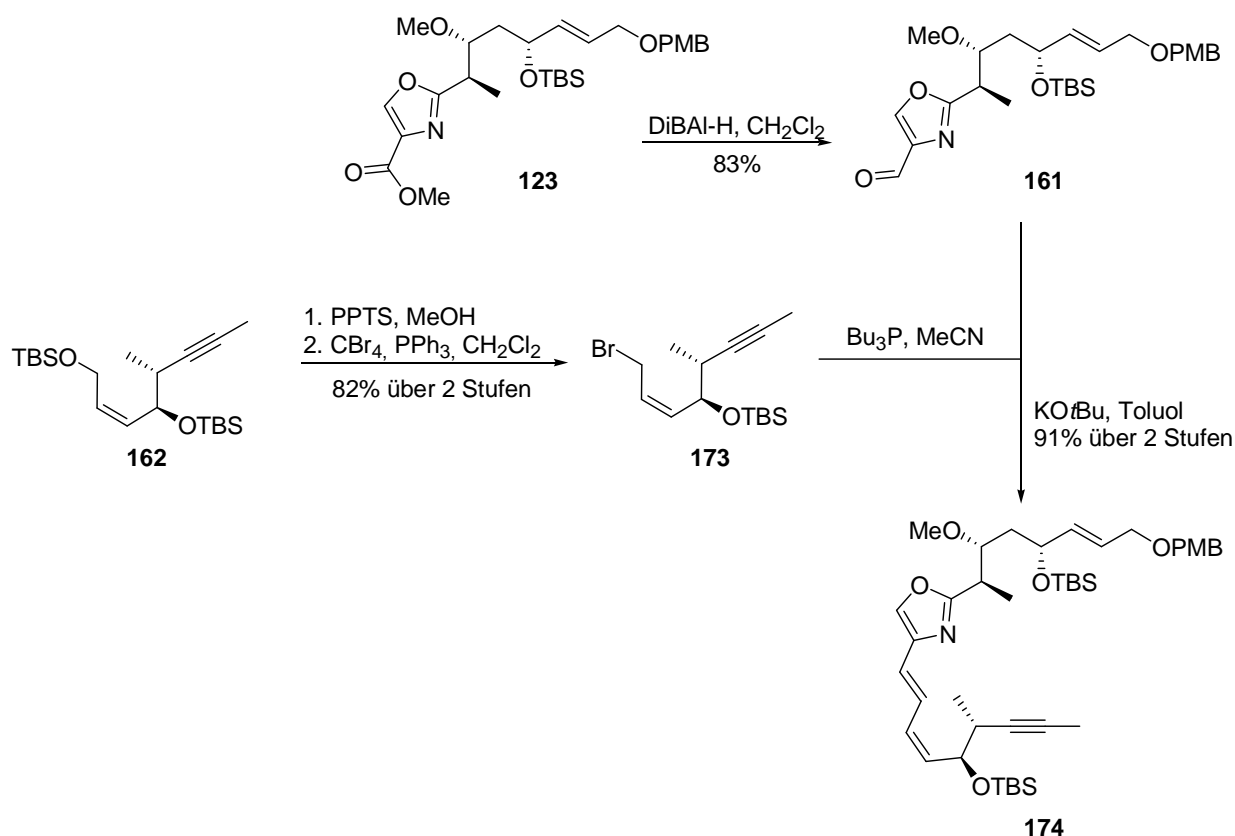
Die Darstellung des Vinyljodids **167** aus Alkin **162** stellte sich als problematisch heraus. Die Hydrozirkonierung des Alkins **162** und anschließende Umsetzung mit Iod gelang nur mit moderater Ausbeute und Regioselektivität (~ 3:1-Gemisch). Beide Regioisomere konnten säulenchromatographisch nicht voneinander getrennt werden und auch weitere Optimierungsstudien führten zu keiner Verbesserung. Nachfolgend wurde die STILLE-Kupplung zwischen **166** und **167** getestet, die die Synthese des Südfragments **168** abschließen sollte. Dabei wurden im Wesentlichen zwei verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht. Als Palladiumquelle wurde Pd_2dba_3 mit AsPh_3 bzw. $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ mit $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ eingesetzt. Der „Zinnfänger“ $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ wird dabei überstöchiometrisch zugegeben.⁸⁰ Unter beiden Bedingungen konnten die Fragmente zu dem Südfragment **168** verknüpft werden. Allerdings wurden mehrere Isomere erhalten, die säulenchromatographisch nicht zu trennen waren und sich unter Lichtausschluss bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ nur sehr kurz aufbewahren ließen.



Scheme 44 Versuche zur STILLE-Kupplung von **166** und **167** zum Südfragments **168**.

⁸⁰ Srogl, J.; Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376-12377.

der ursprünglichen Synthese des Nordfragments die Funktionalitäten für die WITTIG-Olefinierung geändert. Aus diesem Grund sollte nach der PMB-Entschützung das entsprechende Allylphosphoniumbromid **170** generiert und mit dem in der Synthese des Shuntprodukts **125** verwendeten Aldehyd **133** umgesetzt werden. Aldehyd **171** konnte aus dem Methylester **123** durch DIBAL-H Reduktion hergestellt werden. Das Phosphoniumbromid **172** wurde aus dem Alkin **162** synthetisiert. Die primäre Alkoholfunktion konnte selektiv in Gegenwart des sekundären TBS-Ethers mit PPTS in Methanol freigesetzt werden. Der primäre Allylalkohol wurde nach dem APPEL-Protokoll in das Allylbromid **173** überführt, das mit Tributylphosphin zu Phosphoniumbromid **172** umgesetzt wurde. Aldehyd **171** und Phosphoniumbromid **172** sollten anschließend durch eine WITTIG-Olefinierung miteinander verknüpft werden. Hierfür wurden die ursprünglichen Reaktionsbedingungen mit KO t Bu in Toluol bei 0 °C getestet. Im Vergleich zu den *E/Z*-Selektivitäten in der Synthese des Chivotriens (**125**) oder des Nordfragments **124** wurde hierbei das gewünschte *Z,E*-Dien **174** als einziges Doppelbindungsisomer mit sehr hohen Ausbeuten erhalten.

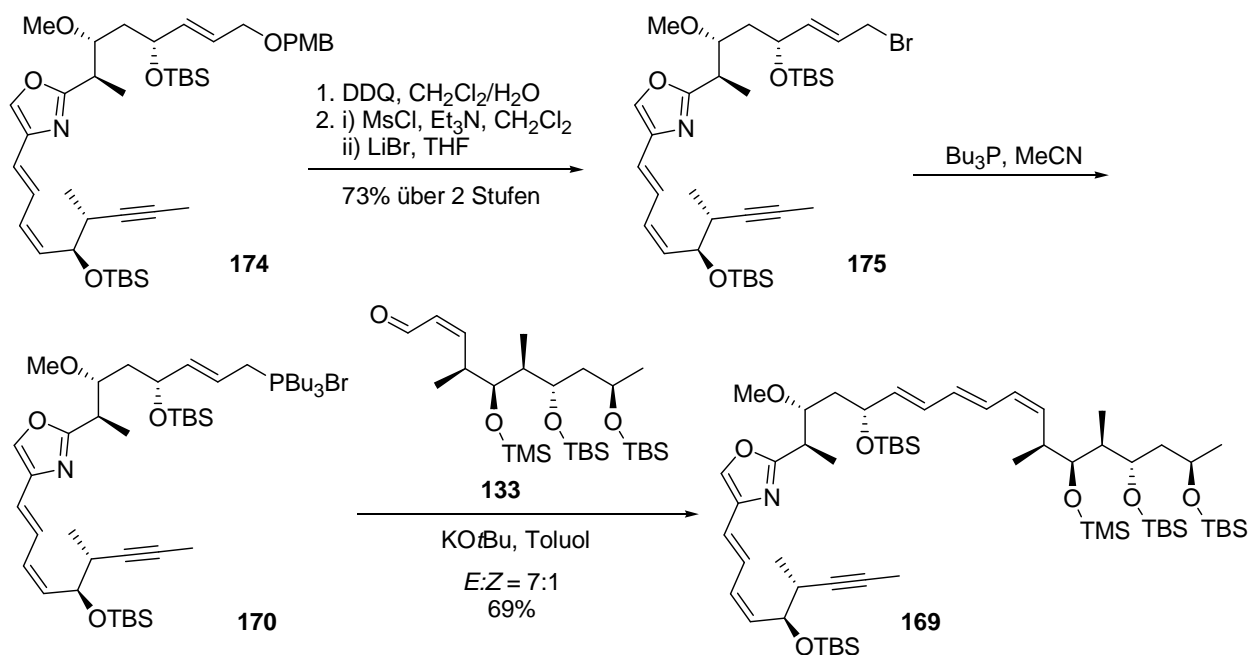


Schema 46 Synthese des Westfragments **174** von Chivosazol F (**29**).

Der *para*-Methoxybenzylether des Oxazolfragments **174** wurde durch Umsetzung mit Dichlordicyanobenzochinon in einem Dichlormethan/Wasser-Gemisch oxidativ gespalten. In einer zweistufigen Sequenz bestehend aus Mesylierung und Umsetzung mit

Lithiumbromid wurde Allylbromid **175** erhalten, welches mit Tributylphosphin zu dem entsprechenden Phosphoniumbromid reagierte. Parallel dazu wurde die Darstellung des α,β -ungesättigten Aldehyds **133** analog zu der in Kapitel 5.3.2 vorgestellten Synthese realisiert. Die WITTIG-Olefinierung von **133** mit **170** lieferte in guter Ausbeute und *E/Z*-Selektivität von 7:1 das gewünschte Trien-Fragment **169**. Dieses beinhaltet bereits alle Stereozentren von Chivosazols F (**29**), sowie zwei der drei Polyen-Einheiten und die Oxazol-Einheit. Fragment **169** eröffnete mehrere Möglichkeiten zum Aufbau des Tetraens und zur Cyclisierung zum vollständig TBS-geschützten Chivosazol F. Eine Möglichkeit war, zuerst das interne Alkin in das Vinyljodid zu überführen, was erlaubt, die trisubstituierte Doppelbindung durch eine STILLE-Kupplung mit dem *Z,E,Z*-Trien **166** zu verknüpfen. Das Macrolid könnte anschließend durch Verseifung der Esterfunktion und Freisetzung der Hydroxyfunktion aus dem TMS-Ether durch eine Macrolactonisierung hergestellt werden.

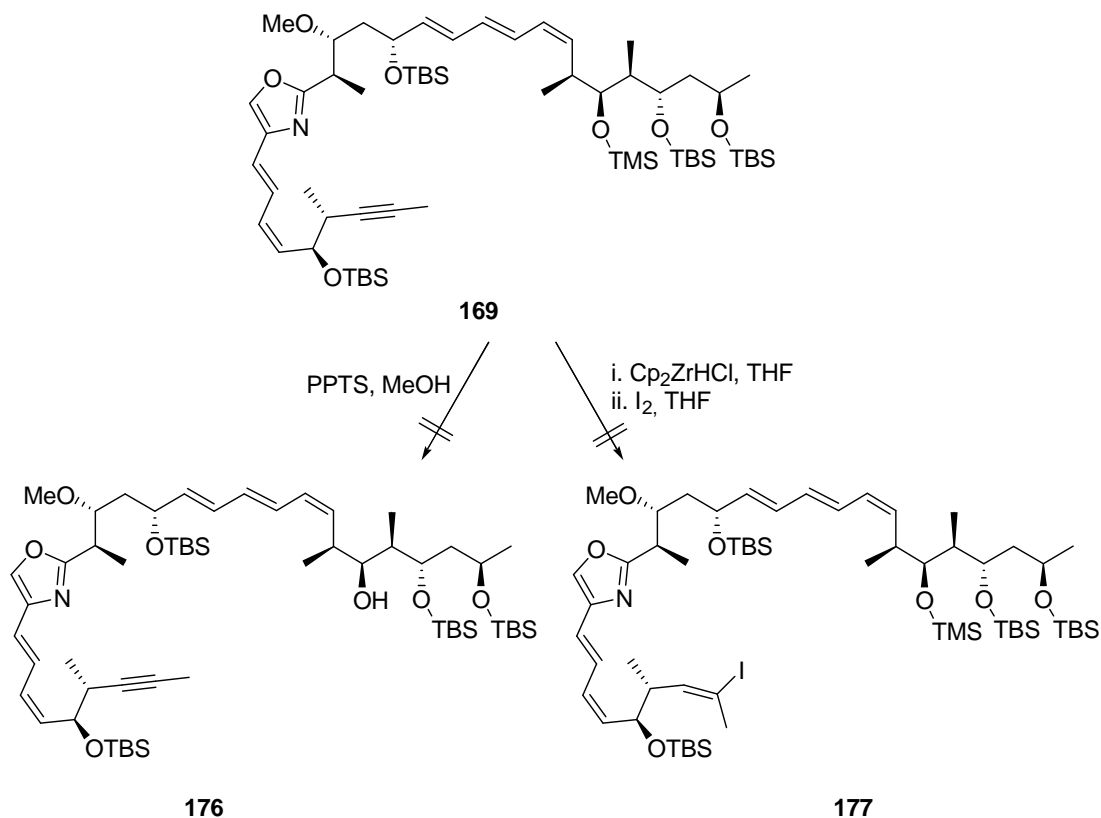
Eine weitere Möglichkeit war eine Verseifung der Esterfunktion des Stannans **166** und anschließender Veresterung mit der Alkoholfunktion an C30 des TMS-entschützten Fragments **169**. Weiterhin sollte eine Hydrozirkonierung oder Hydrostannylierung der Dreifachbindung die Organometallspezies oder das entsprechende Iodid generieren. Eine intramolekulare Kreuzkupplung nach STILLE oder NEGISHI⁸¹ könnte zum geschützten Chivosazol F führen.



Schema 47 Synthese des Fragments **169**.

⁸¹ King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 19, 683-684.

Alkin **169** konnte nur in geringen Mengen hergestellt werden, so dass die Anzahl von Testreaktionen limitiert war. Es wurden mehrere Versuche zur Hydrozirkonierung und Hydrostannylierung des internen Alkins durchgeführt. Allerdings führten diese Versuche nur zur Zersetzung des Alkins **169**. Des Weiteren stellte sich die selektive Entschützung der Alkoholfunktion an C30 ebenfalls als problematisch heraus. Versuche mit PPTS in Methanol führten ebenfalls zur Zersetzung des Moleküls.



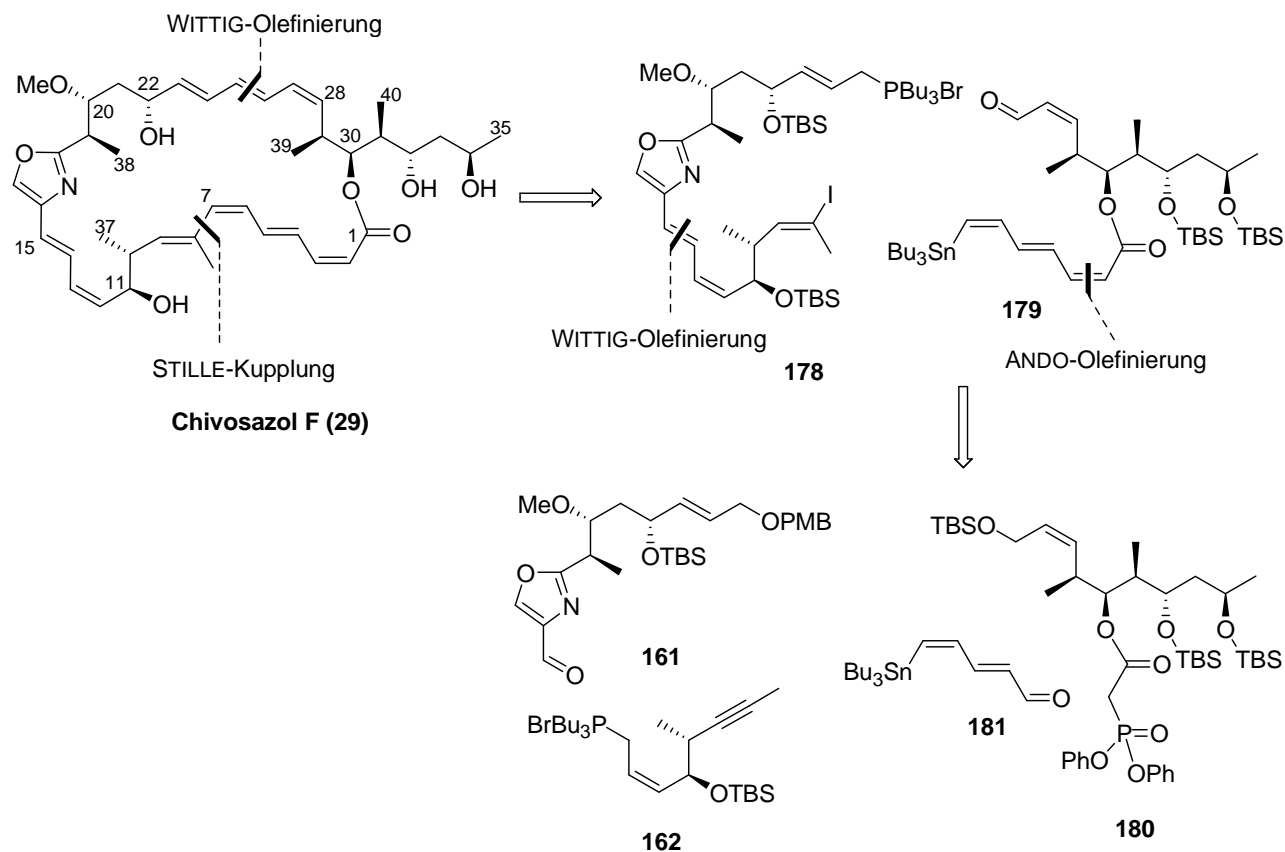
Schema 48 Versuche zur selektiven Entschützung und Hydrozirkonierung von **169**.

Die oben beschriebenen Probleme bei der Funktionalisierung bzw. Freisetzung von funktionellen Gruppen machten es notwendig, die Synthese von Chivosazol F (**29**) zu modifizieren. Diese Überlegungen führten schließlich zu einer neuen Retrosynthese für Chivosazol F (**29**), die in Kapitel 5.4.4 beschrieben wird.

5.4.4 Totalsynthese von Chivosazol F – Modifizierte Retrosynthese II

Die modifizierte Retrosynthese führte Chivosazol F (**29**) auf die zwei Fragmente **178** und **179** zurück. Der wesentliche Unterschied der neuen Retrosynthese von Chivosazol F (**29**) ist eine vertikale Fragmentierung in ein West- und Ostfragment. Im Gegensatz zu den früheren Strategien, die das Tri- und Tetraen zu einem früheren Zeitpunkt aufbauen und anschließend die Cyclisierung durch eine Macrolactonisierung beinhalteten, sollte in dieser Synthese das vollständig funktionalisierte Westfragment **178** mit dem Ostfragment **179** in

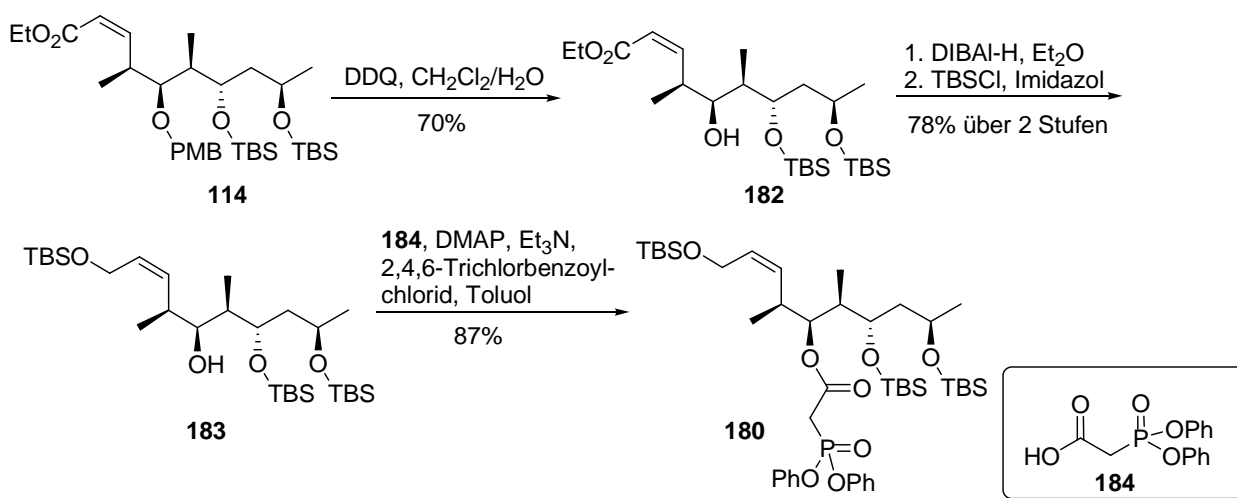
zwei aufeinander folgenden Reaktionen zum geschützten Chivosazol F umgesetzt werden. Die modifizierte Retrosynthese würde die Synthese von Chivosazol F (**29**) durch Modifikation von bereits hergestellten Fragmenten, die in einer veränderten Reihenfolge und mit zum Teil anderen Reaktionen miteinander verbunden werden, gewährleisten.



Schema 49 Modifizierte Retrosynthese II von Chivosazol F (**29**).

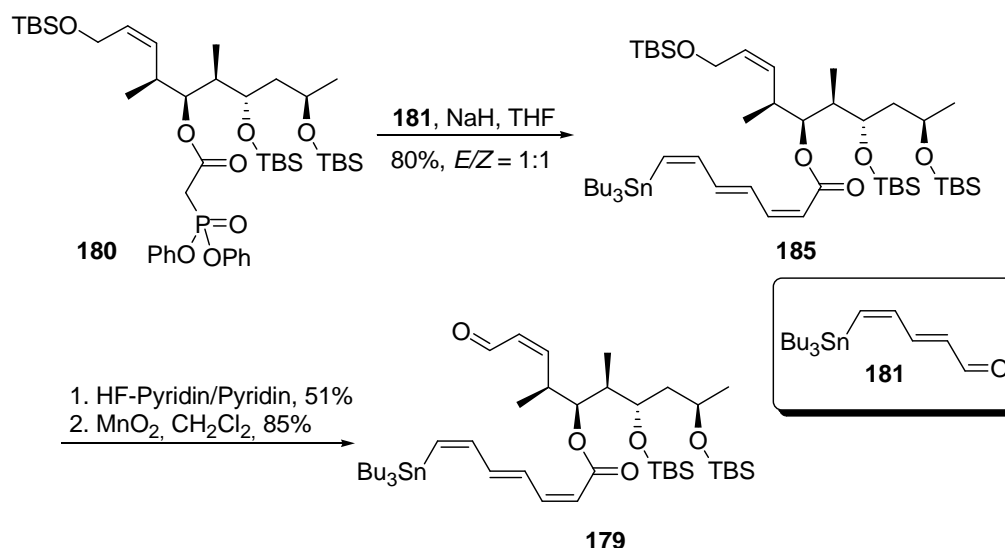
Das *Z,E,Z*-Trien des Ostfragments **179** sollte durch den bereits synthetisierten Aldehyd **181** unter Verwendung der ANDO-Olefinierung mit Phosphonat **180** aufgebaut werden. Für die Darstellung von Phosphonat **180** wurde der in Kapitel 5.1.1 beschriebene Ester **114** verwendet. Die PMB-Entschützung mit Dichlordicyanobenzochinon in einem Dichlormethan/Wasser-Gemisch gelang mit guten Ausbeuten. Anschließend wurde in einer zweistufigen Sequenz der Ester **182** mit DIBAL-H reduziert und das resultierende Diol selektiv an der primären Hydroxyfunktion als TBS-Ether geschützt. Eine alternative Route, in welcher der *para*-Methoxybenzylether nach der TBS-Schützung der primären Hydroxyfunktion entschützt werden sollte, führte nicht zum Erfolg, da durch Verwendung des Dichlordicyanobenzochinon ebenfalls der primäre TBS-Ether gespalten wurde. Eine

Veresterung mit dem Phosphonat **184** unter YAMAGUCHI-Bedingungen⁸² gelang mit sehr guter Ausbeute.



Schema 50 Synthese des Phosphonats **180** von Chivosazol F (**29**).

Das Phosphonat **180** wurde in einer ANDO-Olefinierung mit Aldehyd **181** umgesetzt. Dieses gelang mit einer sehr guten Ausbeute als 1:1-Gemisch der *E/Z*-Isomeren. Die Trennung beider Isomere gelang nach der Entschützung der primären Alkoholfunktion mit abgepuffertem HF-Pyridin durch säulenchromatographische Aufreinigung. Eine Oxidation mit Braunstein lieferte das Ostfragment **179**, welches bereits beide Funktionalitäten für die nachfolgende WITTIG-Olefinierung zum Aufbau des Triens und das Stannan für die STILLE-Kupplung zum Aufbau des Tetraens aufwies.

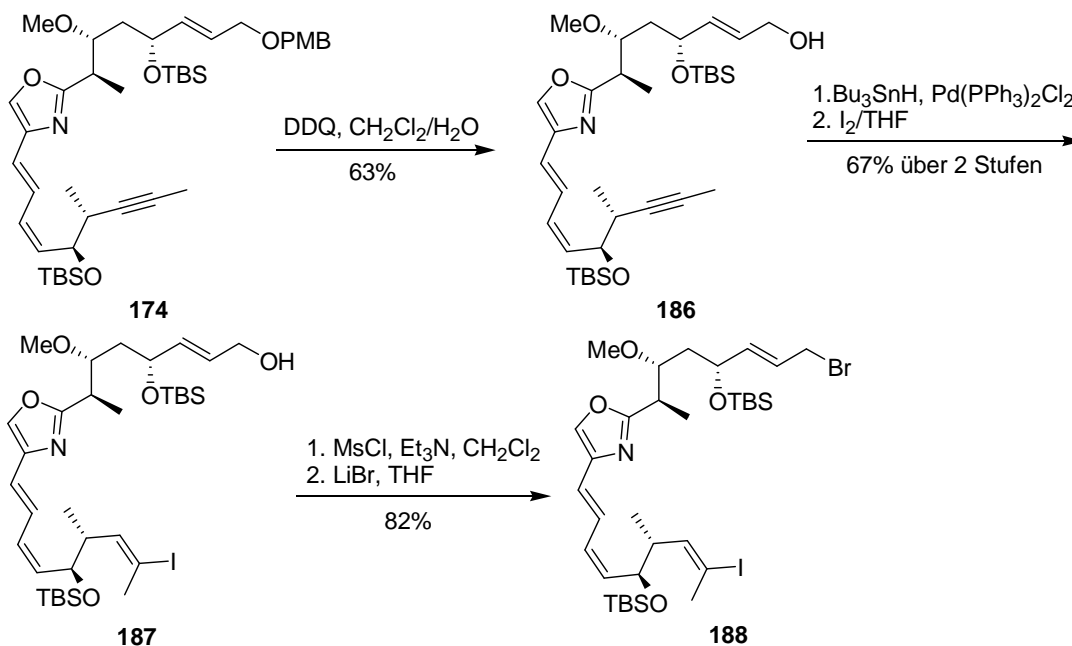


Schema 51 Synthese des Ostfragments **179** von Chivosazol F (**29**).

Das Westfragment **178** konnte ausgehend vom Alkin **176** synthetisiert werden, dessen Synthese bereits in Kapitel 5.4.3 erläutert wurde. Der primäre *para*-Methoxybenzylether **174** ließ sich mit Dichlordicyanobenzochinon in einem Dichlormethan/Wasser-Gemisch in

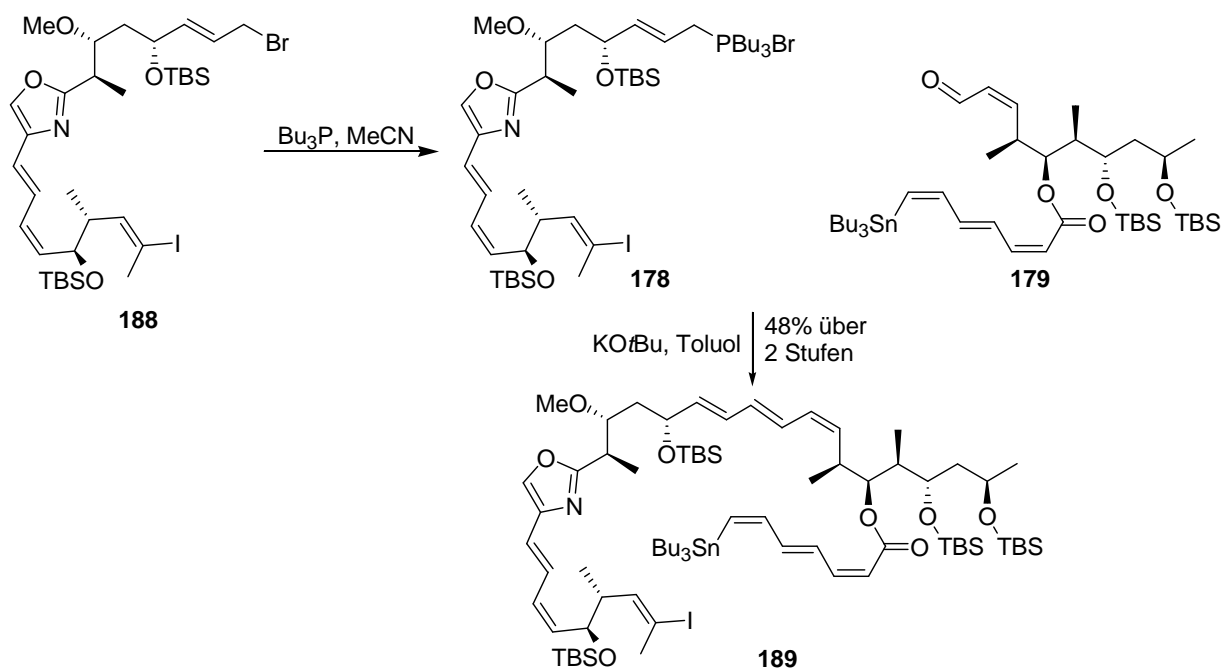
⁸² Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.

guten Ausbeuten spalten. Anschließend gelang die Funktionalisierung der internen Dreifachbindung durch eine palladiumkatalysierte Hydrostannylierung mit Tributylzinnhydrid in Gegenwart der freien Hydroxyfunktion. Das Vinyljodid **187** wurde als einziges Regioisomer erhalten. Alle folgende Reaktionen mussten nun in Gegenwart des licht- und säureempfindlichen Vinyljodids durchgeführt werden, das nicht über längere Zeit gelagert werden konnte.



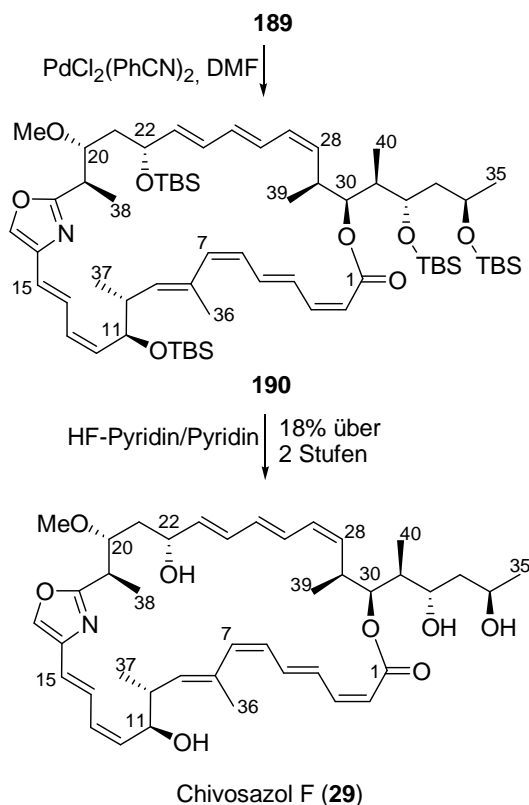
Schema 52 Synthese des Allylbromids **188** von Chivosazol F (**29**).

Die Alkoholfunktion wurde in der bekannten Sequenz aus Mesylierung und Umsetzung mit Lithiumbromid in das Bromid **188** überführt. Eine Reaktion mit Tributylphosphin führte zum Westfragment **178**, welches ebenfalls beide Funktionalitäten für die folgende WITTIG-Olefinierung und STILLE-Kupplung aufwies. Nachdem Ost- und Westfragment hergestellt wurden, konnte die WITTIG-Olefinierung zur Verknüpfung der beiden Fragmente durch Aufbau der internen *E*-konfigurierten Doppelbindung zwischen C25 und C26 realisiert werden.



Schema 53 Verknüpfung von West- und Ostfragment **178** und **179** durch WITTIG-Olefinierung.

Ohne weitere Schutzgruppenmanipulationen wurde die intramolekulare STILLE-Kupplung durchgeführt. Hierbei wurde das vollständig TBS-geschützte Chivosazol F **190** als einziges Produkt erhalten. Probleme durch Isomerisierung von Doppelbindungen, wie bei der Synthese des Südfragments, traten hier nicht auf.



Schema 54 Intramolekulare STILLE-Kupplung und Entschützung zu Chivosazol F (**29**).

Das Rohprodukt **190** wurde direkt mit abgepufferten HF-Pyridin global geschützt und durch HPLC gereinigt. Das so synthetisch gewonnene Chivosazol F (**29**) wurde NMR-spektroskopisch untersucht und mit Originalspektren des Naturstoffs verglichen. Die NMR-Spektren des synthetisierten Chivosazols F (**29**) stimmten in allen Aspekten mit den ^1H - und ^{13}C -Spektren der ursprünglichen Naturstoffprobe überein. Ein tabellarischer Vergleich der ^1H - und ^{13}C -Signale ist im experimentellen Teil dargestellt.

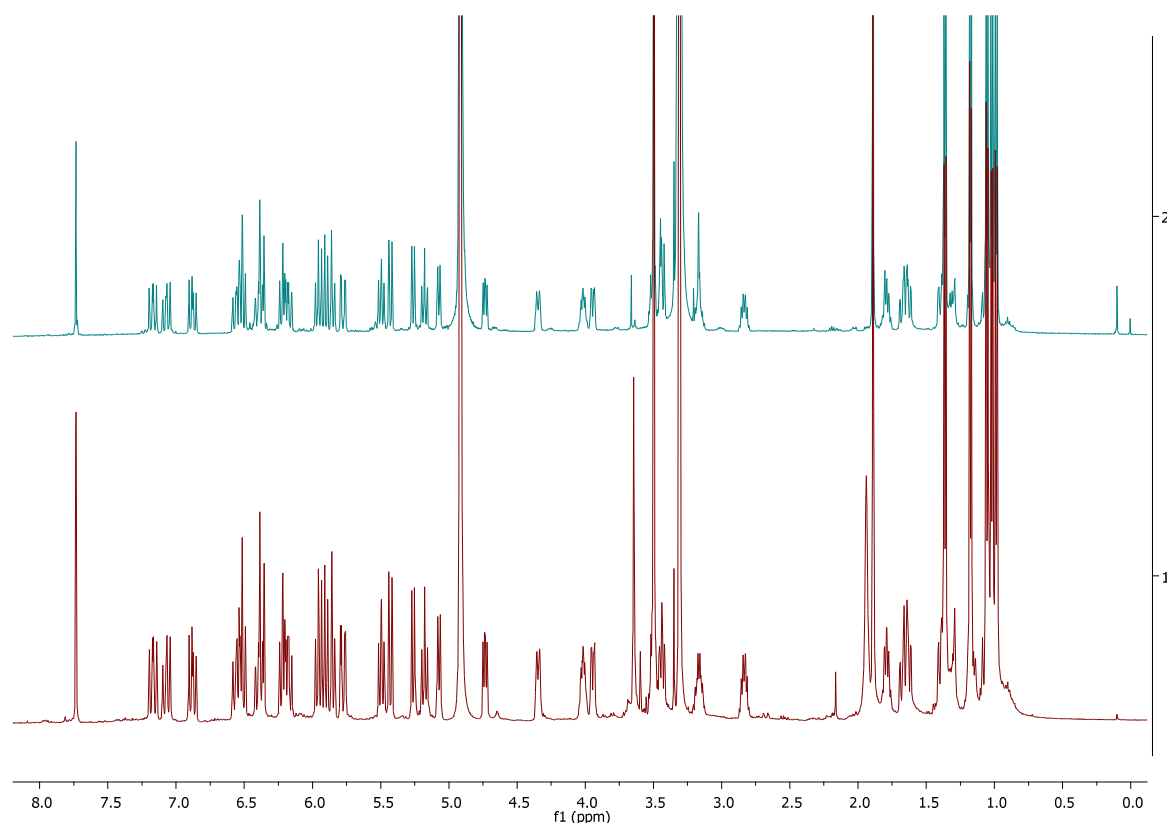


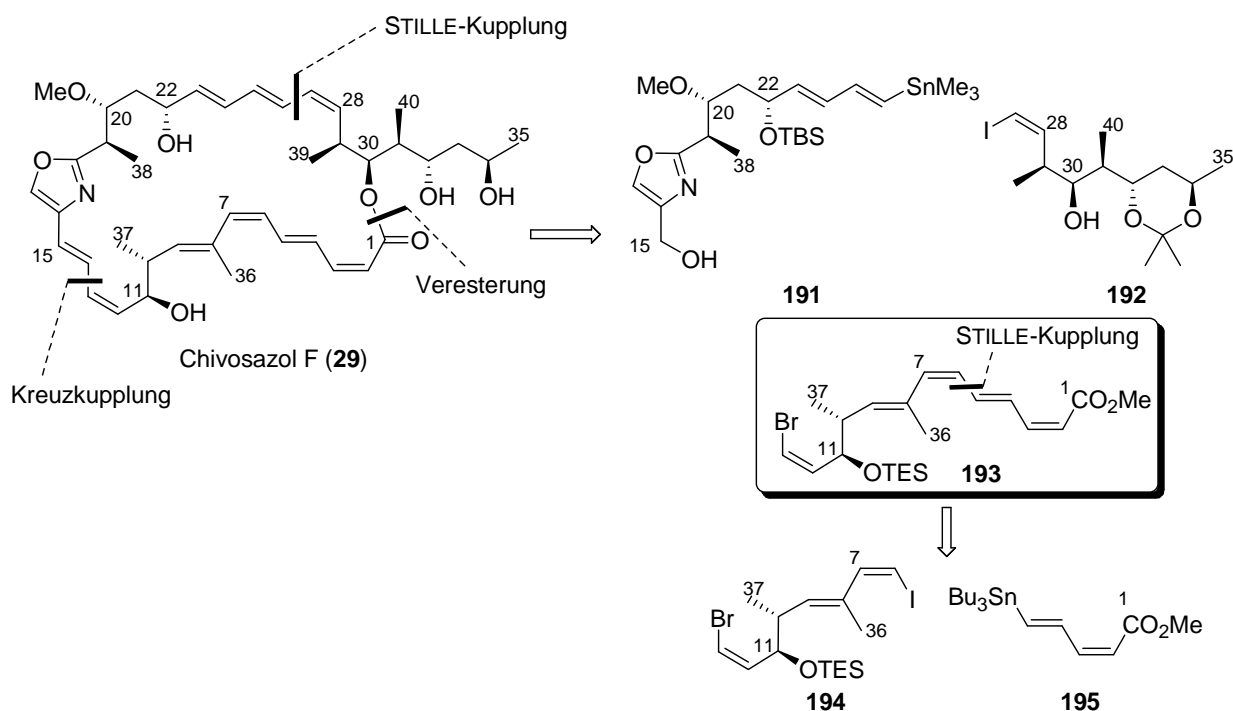
Abbildung 17 ^1H -NMR Spektren von synthetischem (oben) und natürlichen (unten) Chivosazol F in $\text{MeOH } d_4$.

Die Ergebnisse der Arbeiten zur Totalsynthese von Chivosazol F (**29**) wurden kürzlich veröffentlicht.⁸³

5.5 Synthese des Südfragments von Chivosazol F durch PATERSON *et al.*

Gleichzeitig mit der Veröffentlichung der Totalsynthese von Chivosazol F publizierten PATERSON *et al.* eine Synthese des Südfragments von Chivosazol F (**29**),⁸⁴ in der der Naturstoff retrosynthetisch auf ein Nord- und Südfragment zurückgeführt wurde. Im Vergleich zu der in dieser Arbeit dargestellten Route sollten die Fragmente anstelle der WITTIG-Olefinierungen durch STILLE-Kupplungen an ähnlichen Positionen miteinander verknüpft werden.

⁸³ Brodmann, T.; Janssen, D.; Kalesse, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13610-13611.



Schema 55 Retrosynthese von Chivosazol F (**29**) nach PATERSON *et al.*

Das Südfragment **193** sollte durch eine STILLE-Kupplung der zwei Diene **194** und **195** aufgebaut werden. In diesem Schlüsselschritt diente das Bishalogenid **194** als Linker für zwei aufeinander folgende Kreuzkupplungen. Dabei sollte die unterschiedliche Reaktivität beider Vinylhalogenide ausgenutzt werden, so dass zuerst das Vinyljodid mit dem Stannan **195** zum Aufbau des Südfragments und anschließend das Vinylbromid für die Verknüpfung von Nord- und Südfragment verwendet wird.

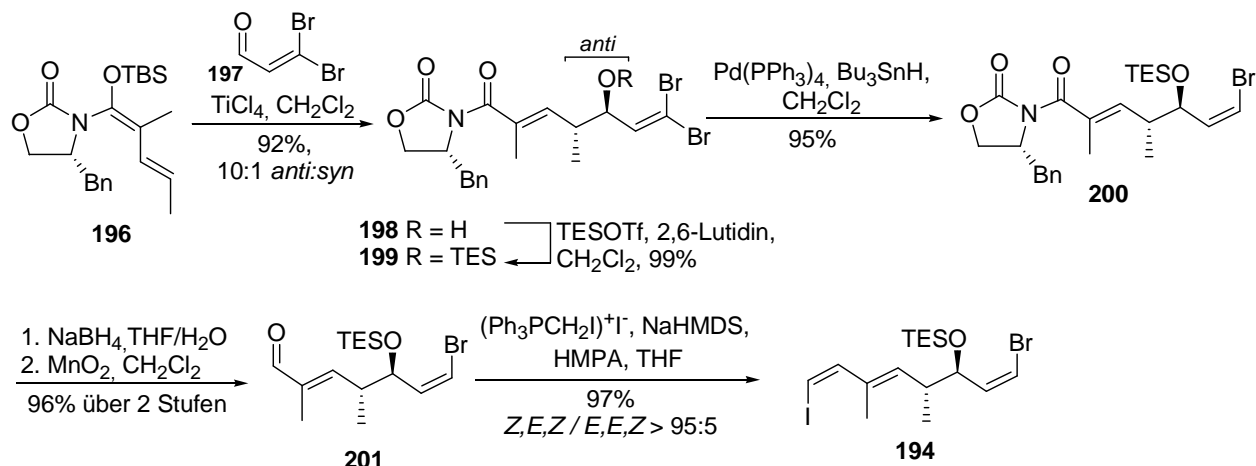
Der Bishalogenid-Linker **194** wurde mit Hilfe einer asymmetrischen vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion aufgebaut. Diese Variante der MUKAIYAMA-Aldolreaktion wurde von KOBAYASHI *et al.* im Jahr 2004 publiziert.⁸⁵ Dabei reagieren chirale α -methylierte *N,O*-Silyl-Ketenacetale unter Einwirkung von LEWIS-Säuren mit Aldehyden über 1,7- oder 1,6,7-Induktion mit hohen Stereoselektivitäten. Als chirale Quelle wird das EVANS-Auxiliar verwendet. Die MUKAIYAMA-Aldolreaktion des *N,O*-Silyl-Ketenacetals **196** mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd **197** führte unter Verwendung von TiCl_4 als LEWIS-Säure in hoher Ausbeute (92%) und Diastereoselektivität (10:1 *anti:syn*) zu der Verbindung **198**.

Das Aldolprodukt **198** wurde unter Standardbedingungen als TES-Silylether geschützt. Eine selektive palladiumkatalysierte (*E*)-Debromierung mit Tributylzinnhydrid führte zum

⁸⁴ Paterson, I.; Kan, S. B. K.; Gibson, L. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3724-3727.

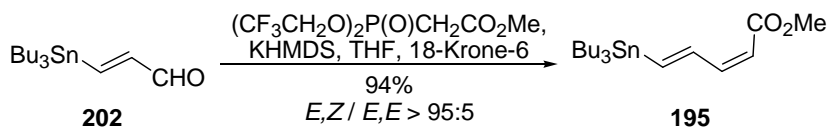
⁸⁵ a) Shirokawa, S.; Kamiyama, M.; Nakamura, T.; Okada, M.; Nakazaki, A.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604-; b) Shinoyama, M.; Shirokawa, S.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1277

(*Z*)-Vinylbromid **200**. Die reduktive Abspaltung des EVANS-Auxiliars und die Oxidation mit Braunstein führten zu dem α,β -ungesättigten Aldehyd **201**, welcher in einer STORK-WITTIG-Olefinierung⁸⁶ mit exzellenter *Z/E*-Selektivität zu dem lichtempfindlichen Bishalogenid-Linker **194** reagierte.



Schema 56 Synthese des Bishalogenid-Linkers **194**.

Das für die STILLE-Kupplung benötigte Stannan **195** kann durch STILL-GENNARI-Olefinierung aus dem literaturbekannten α,β -ungesättigten Aldehyd **202**⁸⁷ hergestellt werden.



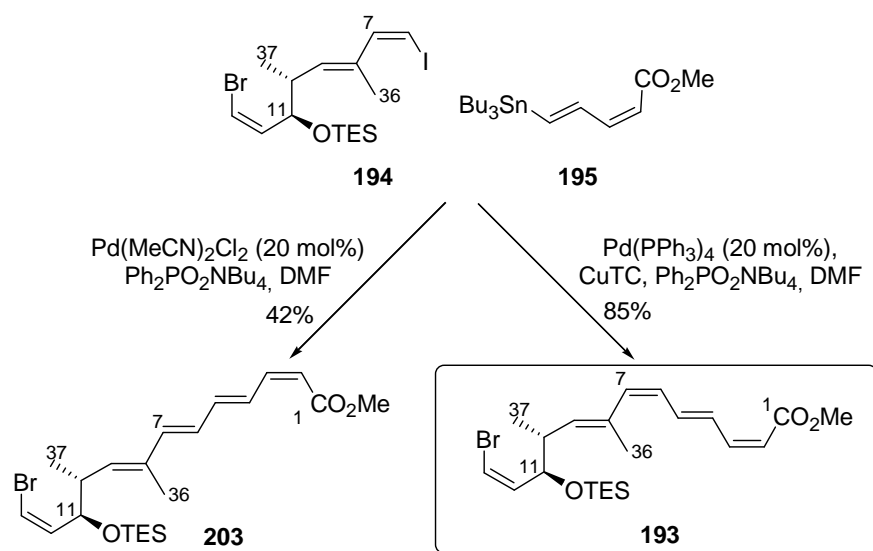
Schema 57 Synthese des Stannans **195**.

Die STILLE-Kupplung zum Aufbau des Tetraens wurde unter Verwendung von $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ als Katalysator in DMF in Gegenwart des „Zinnfängers“ $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ durchgeführt. Allerdings konnte unter diesen Bedingungen nur ein Isomerengemisch mit Verbindung **203** als Hauptisomer isoliert werden, welches säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnte. Allerdings bestätigten NMR-Studien, dass das Bishalogenid **194** chemoselektiv mit dem reaktiveren Vinyljodid an das Stannan **195** kuppelte. Optimisierungsstudien der STILLE-Kupplung ergaben, dass mit einem Protokoll nach FÜRSTNER⁸⁸ mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ und CuTC als zusätzlichem Additiv in DMF die *E/Z*-Isomerisierung unterdrückt und somit das Südfragment **193** mit guten Ausbeuten erhalten werden konnte.

⁸⁶ Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2173-2174.

⁸⁷ a) Beaudet, I.; Parrain, J.-L.; Quintard, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6333-6336; b) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Reuter, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2065-2068.

⁸⁸ Fürstner, A.; Funel, J. A.; Tremblay, M.; Bouchez, L. C.; Necado, C.; Waser, M.; Ackerstaff, J.; Stimson, C. C. *Chem. Commun.* **2008**, 2873



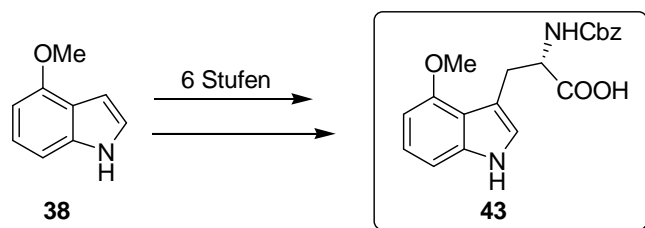
Schema 58 STILLE-Kupplung zum Südfragment **193** von Chivosazol F (**29**).

Die geringe Stabilität des Südfragments **193**, das nur bei -20 °C unter Inertgasatmosphäre aufbewahrt werden kann, könnte sich jedoch als ein Problem dieser Route herausstellen.

6 Zusammenfassung und Ausblick

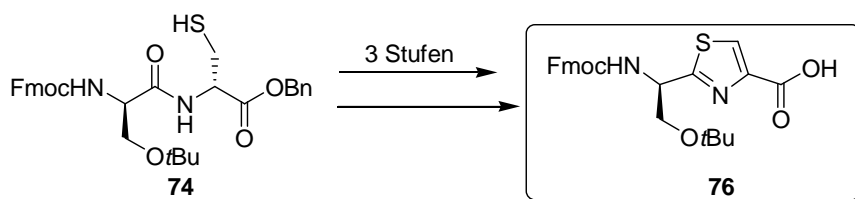
6.1 Zusammenfassung des Argyrin-Projekts

Im ersten Teil der Arbeit wurde das Thema der Argyrine behandelt. In diesem Projekt stand die Optimierung einer etablierten Synthese für die Übertragung in den Multigramm-Maßstab im Vordergrund. Dabei wurde eine effiziente Synthese des ungewöhnlichen 4-Methoxy-L-tryptophans entwickelt, mit der die Aminosäure im Multigramm-Maßstab synthetisiert werden kann. Die Synthese gelang mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 81% über sechs Syntheseschritte und beinhaltet als Schlüsselschritt eine asymmetrische Hydrierung mit einem chiralen Rhodium-Katalysator. Die Entwicklung eines effizienten Zugangs zu dem *N*^α-Cbz-L-4-Methoxytryptophan **43** war die Voraussetzung für die Synthese mehrerer natürlicher und unnatürlicher Argyrine. Dadurch konnten in einer Kooperation mit dem HZI und der MHH ausführliche SAR-Studien durchgeführt werden, wodurch die pharmakologisch essentiellen Gruppen in den Strukturen der Argyrine identifiziert werden konnten.



Schema 59 Synthese des *N*^α-Cbz-L-4-Methoxytryptophan (**43**) ausgehend von 4-Methoxyindol (**38**).

Des Weiteren wurden Studien zur Darstellung des Thiazolfragments von Argyrin F (**12**) durchgeführt. Im Hinblick auf die Durchführung einer automatisierten Festphasensynthese von Argyrin F (**12**) wurde eine Route zum Fmoc-geschützten Thiazolfragment **76** entwickelt. Diese Synthese wurde ebenfalls dahingehend optimiert, dass sie im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden konnte. Ausgehend von dem Dipeptid **74** gelang diese Synthese in drei Syntheseschritten mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 67% pro Syntheseschritt.



Schema 60 Synthese des *N*-Fmoc geschützten Thiazolfragments (**76**) ausgehend von Dipeptid (**74**).

6.2 Ausblick des Argyrin-Projekts

Die Arbeiten zur Synthese von natürlichen Argyrinen und Argyrinderivaten sind bereits weit fortgeschritten. Die Synthese der drei Hauptfragmente wurde für zwei unterschiedliche Schutzgruppenstrategien (Boc und Fmoc) optimiert. Ein weiteres Ziel ist es, die Synthese von Argyrin F (**12**) in GMP-Qualität durchzuführen. Hierzu könnte die automatisierte Festphasensynthese verwendet werden. Insgesamt stehen jeweils 100 g des dafür notwendigen, kommerziell nicht erhältlichen Thiazol-Fragments und des 4-Methoxy-L-tryptophans zur Verfügung.

Eine weitere Aufgabe ist die Aufklärung des genauen Bindungsmechanismus von Argyrin F (**12**) an das Proteasom, da eine Kristallisation von Argyrin F (**12**) mit dem Proteasom bisher nicht gelang. Durch die Darstellung und biologischen Tests der bereits beschriebenen Argyrinderivate konnten viele pharmakologisch essentielle Gruppen der Argyrine identifiziert werden. Die Aufklärung des genauen Bindungsmechanismus wäre jedoch hilfreich für die Synthese weiterer vereinfachter Argyrinderivate. Des Weiteren ist die Struktureinheit des Thiazols im Hinblick auf die pharmakologische Wirkung bislang noch nicht untersucht worden. Eine Derivatisierung an dieser Position könnte zu stark vereinfachten Argyrinderivaten führen, beispielsweise könnte die Thiazol-Einheit durch Glycin ersetzt werden. Dadurch würde ein Argyrinderivat **204** hergestellt, welches eine identische Ringgröße mit den natürlichen Argyrinen besitzt und alle bislang bekannten pharmakologisch essentiellen Gruppen aufweisen würde. Eine weitere Möglichkeit könnte der Austausch der Thiazol-Einheit durch andere Aromaten wie z. B. Triazole sein, die über Click-Chemie aufgebaut werden könnten. Diese Reaktion könnte anstelle einer intramolekularen Peptidknüpfung für die abschließende Macrocyclisierung verwendet werden.

In Abbildung 18 sind fünf mögliche Derivate von Argyrin F (**12**) abgebildet. Die Derivate **205-208** besitzen im Vergleich zum Argyrin F (**12**) ein um ein bzw. zwei Atome verkürzten Macrocyclis und können unter Verwendung der Cu(I)-katalysierten „Click“-HUISGEN Cyclisierung⁸⁹ aufgebaut werden. Die Aminogruppe des L-Tryptophans und des Homotryptophans kann in ein Azid überführt werden und mit einer Alkinfunktion, die entweder über die Carboxylgruppe des Serins oder direkt aus dieser generiert werden kann, zum Triazol reagieren (Schema 63).

⁸⁹ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2005-2021.

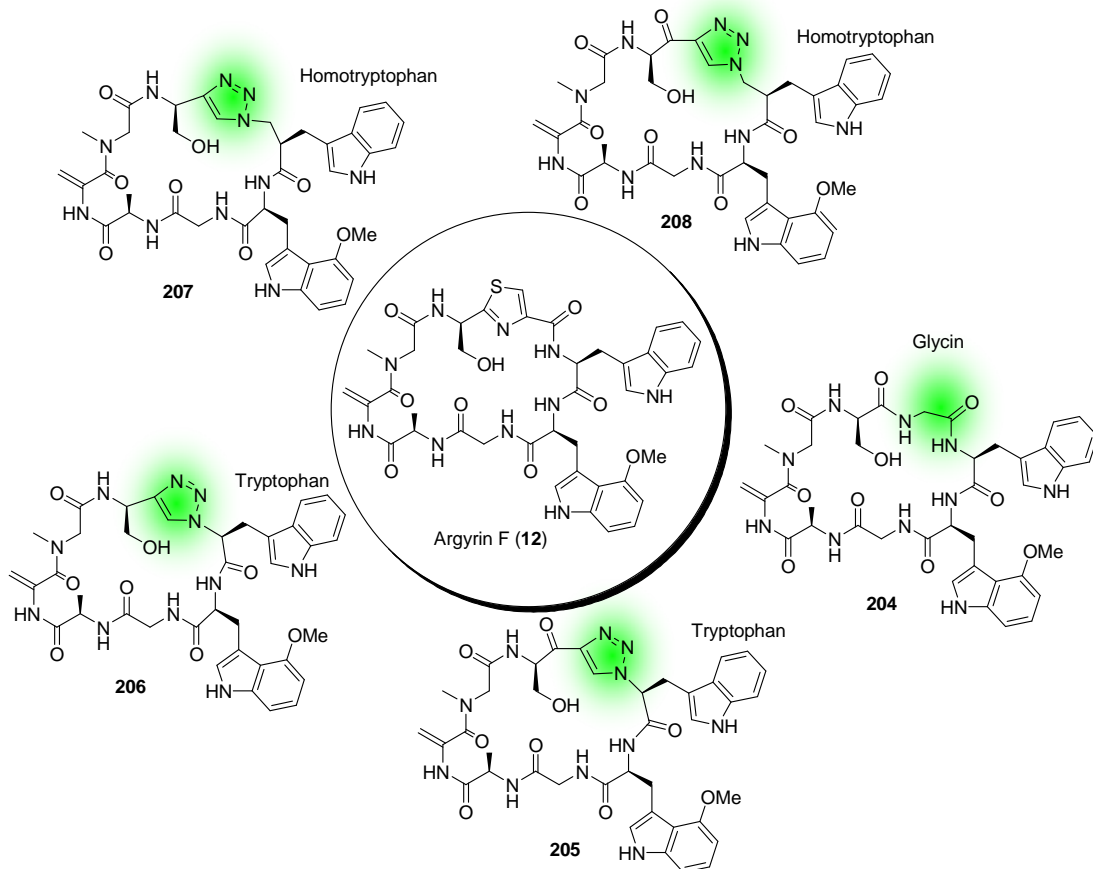
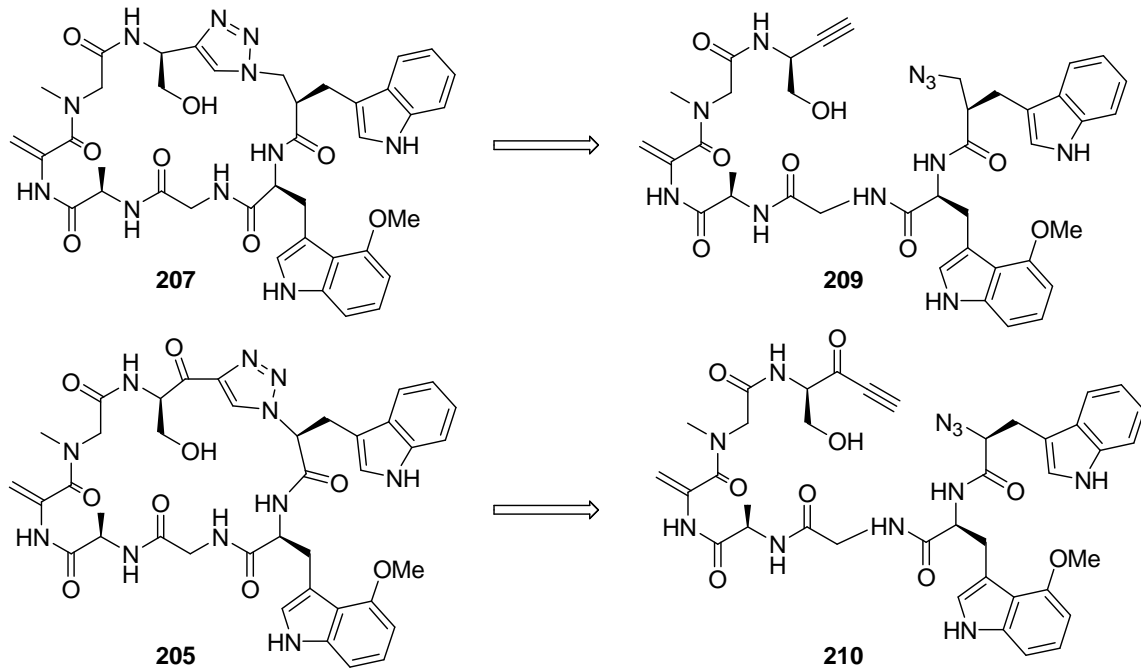


Abbildung 18 Mögliche Derivate von Argyrin F (12).

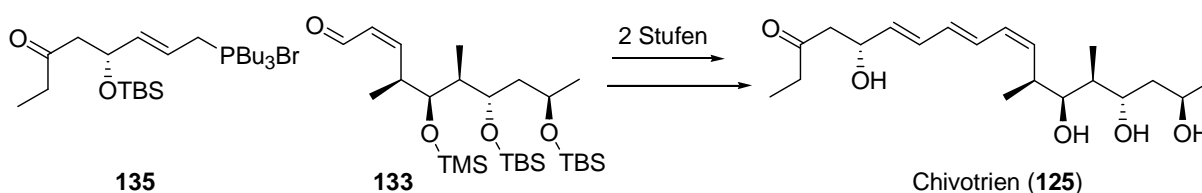
Die Retrosynthesen für die um ein bzw. zwei Atome verkürzten Argyrinderivate sind in Schema 61 gezeigt. Der Macrocyclus soll durch eine Cu(I)-katalysierte „Click“-Huisgen Cyclisierung aufgebaut werden.



Schema 61 Retrosynthese der Argyrinderivate 205 und 207.

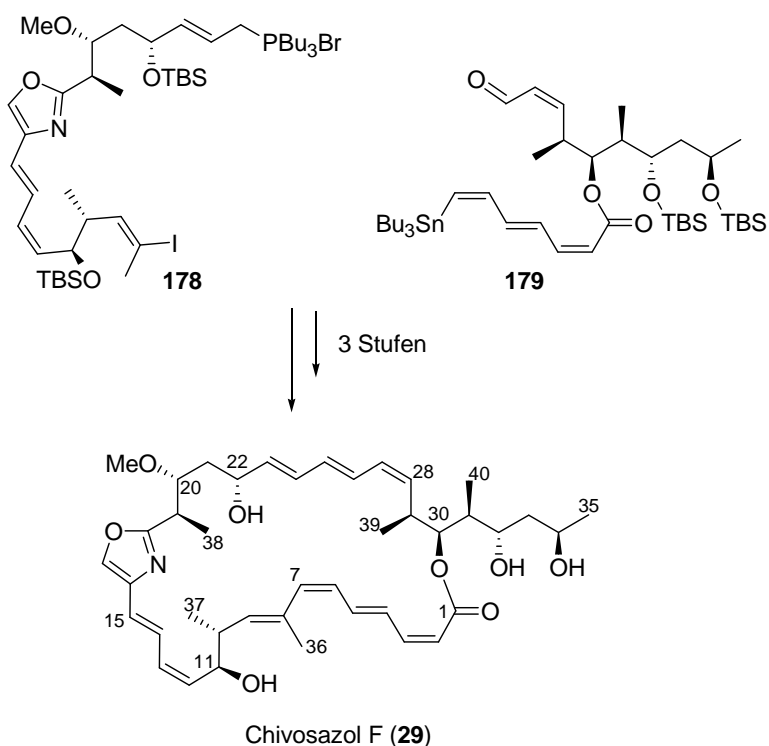
6.3 Zusammenfassung des Chivosazol-Projekts

Im zweiten Teil dieser Arbeit konnte auf der Grundlage der aufgeklärten absoluten Konfiguration ein totalsynthetischer Zugang zu dem Chivotrien (**125**) und Chivosazol F (**29**) entwickelt werden. In der Synthese des Chivotriens (**125**) konnte die WITTIG-Olefinierung zum Aufbau des Trien-Systems optimiert werden, welche anschließend einen Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Chivosazol F (**29**) darstellte. Durch die Totalsynthese konnte die Struktur und Konfiguration des Shuntprodukts der Chivosazol-Biosynthese eindeutig identifiziert werden.



Schema 62 WITTIG-Olefinierung zum Aufbau des Chivotriens (**125**).

Die Totalsynthese von Chivosazol F (**29**) gelang auf der Basis der in Kapitel 5.4.4 vorgestellten modifizierten Retrosynthese. Die Fragmentierungen führten dabei zu vier Fragmenten, die synthetisiert und anschließend erfolgreich verknüpft werden konnten. Der Aufbau des labilen Triens und Tetraens stellte sich bei der Totalsynthese als Herausforderung dar, da es sich bei beiden Polyenen um sehr labile Struktureinheiten handelte, besonders bei den zur Isomerisierung neigenden *Z*-Olefinen.



Schema 63 Synthese von Chivosazol F (**29**) ausgehend vom West- und Ostfragment (**178** und **179**).

Den erfolgreichen Zugang zu Chivosazol F (**29**) lieferte eine Sequenz von zwei aufeinanderfolgenden Reaktionen, welche beide Polyene am Ende der Synthese in zwei aufeinanderfolgenden Reaktionen generierte. Als Schlüsselschritte diente hierbei eine WITTIG-Olefinierung gefolgt von einer intramolekularen STILLE-Kupplung. Die Synthese von Chivosazol F (**29**) konnte somit ausgehend von vier Fragmenten realisiert werden, die in maximal 17 linearen Stufen hergestellt wurden. Insgesamt konnte Chivosazol F (**29**) in insgesamt 61 Stufen mit einer längsten linearen Sequenz von 27 Syntheseschritten ausgehend von (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester dargestellt werden.

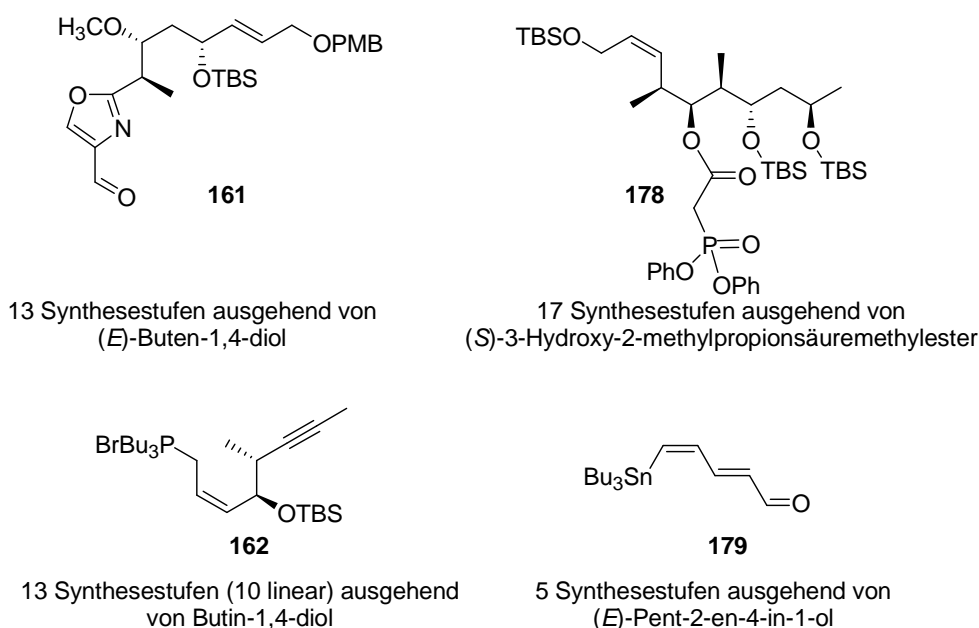


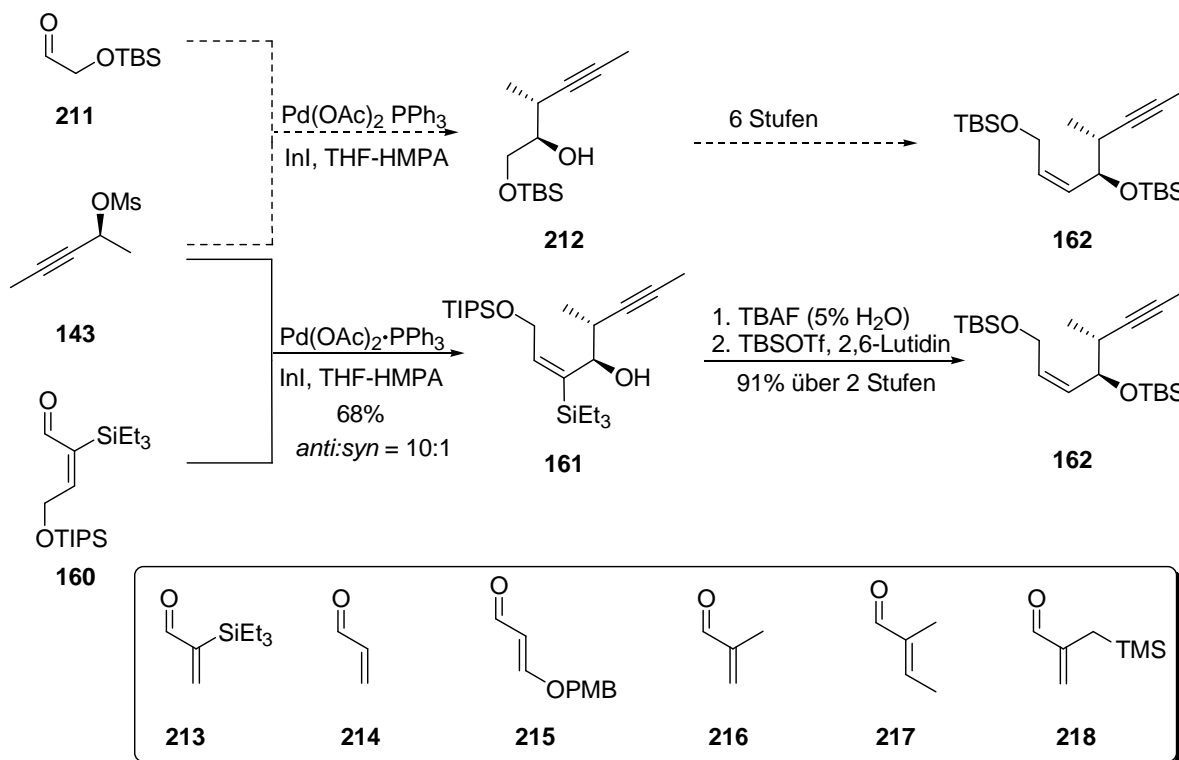
Abbildung 19 Synthese der vier Schlüsselfragmente für die Synthese von Chivosazol F (**29**).

6.4 Ausblick des Chivosazol-Projekts

In dem Chivosazol-Projekt sind die Untersuchungen zur Synthese und biologischen Aktivität des Shuntprodukts abgeschlossen. Bei der erfolgreichen Darstellung von Chivosazol F (**29**) sind die Synthesen des West- und Ostfragments bereits gut ausgearbeitet. Es gibt jedoch am Ende der Synthese durch Verbesserung der *Z/E*-Selektivität der ANDO-Olefinierung zum Aufbau des Triens im Ostfragment eine Möglichkeit zur Optimierung. Bei dieser Reaktion könnten systematische Untersuchungen von verschiedenen Basen, sowie Temperatur- oder Lösungsmittelleffekte die Selektivität steigern.

Die MARSHALL-Kupplung ist eine wichtige Schlüsselreaktion in der Totalsynthese von Chivosazol F (**29**). Hier könnten weitere Studien zur Erweiterung dieser Methodik führen. Die Verwendung von α -silylierten α,β -ungesättigten Aldehyden in dieser Reaktion wurde

in der Literatur bislang nicht beschrieben. Aufgrund der bisher geringen Selektivitäten von unsubstituierten α,β -ungesättigten Aldehyden wurde daher der „Umweg“ über gesättigte Aldehyde mit anschließender Olefinierung gegangen, was eine Verlängerung der Synthese zur Folge hat. Durch die Verwendung verschiedener substituierter α,β -ungesättigter Aldehyde könnte die Anwendungsbreite der MARSHALL-Reaktion erweitert und es könnten neue wichtige Bausteine für Polyketidsynthesen gewonnen werden. Diese Arbeiten wurden im Arbeitskreis KALESSE bereits im Rahmen einer Diplomarbeit begonnen.⁹⁰



Schema 64 Studien zur Erweiterung der MARSHALL-Reaktionen durch Verwendung verschiedener α,β -ungesättigter Aldehyde.

Mit der erfolgreichen Synthese von Chivosazol F (**29**) ist die Voraussetzung für die Synthese der glykosylierten Chivosazole A-E (**23-28**) geschaffen. Hierfür muss keine grundsätzlich neue Synthesestrategie entwickelt werden, es sind lediglich kleinere Modifikationen für die Synthese des glykosylierten Bausteins **219** nötig. Eine Synthese des benötigten Glykosids wurde bereits in Kapitel 4.1 vorgestellt.

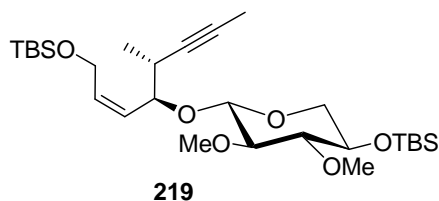


Abbildung 20 Modifiziertes Glykosidfragment **219** für die Synthese von Chivosazol A (**23**).

⁹⁰ Govori, B. Diplomarbeit, Universität Hannover, Hannover 2010.

Weiterhin eröffnet die erarbeitete Route für die Synthese von Chivosazol F (**29**) neue Möglichkeiten zur Darstellung von Derivaten durch Abwandlung der Fragmentsynthesen. Gerade im Hinblick auf die Untersuchung der biologischen Aktivität ist dies von größter Bedeutung. Die Inkorporierung eines Fluoreszenz-Labels wie D-(+)-Biotin, könnte helfen, den genauen Wirkmechanismus von Chivosazol F (**29**) aufzuklären. Außerdem könnten Derivate von Chivosazol F (**29**) in detaillierten SAR-Studien verwendet werden und schließlich zu vereinfachten Strukturen führen, bei denen die biologische Aktivität erhalten bzw. sogar gesteigert wird.

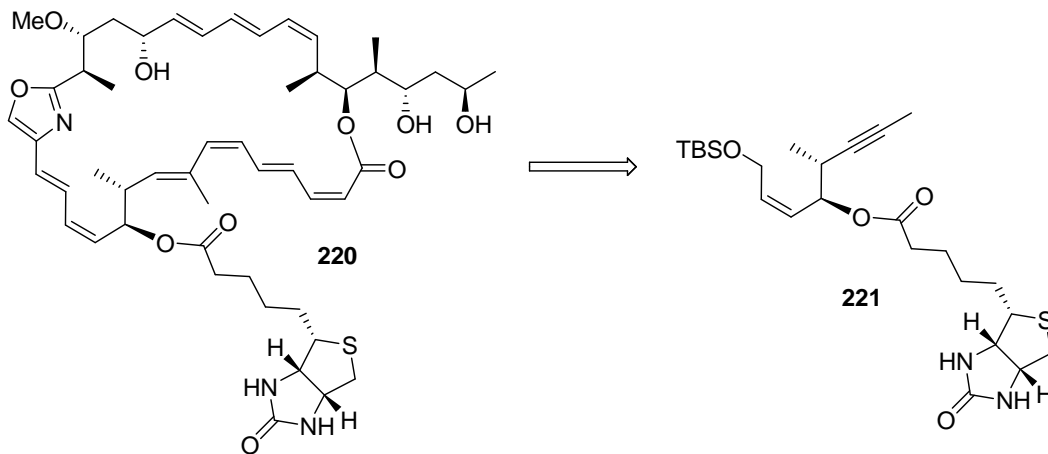


Abbildung 21 Biotin-markiertes Chivosazol F **220**.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeines

Bei allen aufgeführten Reaktionen wurde unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet (Stickstoff oder Argon). Bei luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurde zusätzlich in ausgeheizten Glasgefäßen gearbeitet. Spritzen wurden vor dem Gebrauch mit Inertgas gespült. Bei allen Reaktionen wurden Magnetrührer verwendet. Alle Reaktionstemperaturen, Raumtemperatur ausgenommen, wurden durch Badtemperaturen eingestellt.

Absolute Lösungsmittel wurden wie folgt verwendet:

Diethylether, *Hexan* und *Toluol* wurden aus einem Solvent Purification System (MB SPS) der Firma M. Braun entnommen.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert.

Tetrahydrofuran wurde über Natrium refluxiert (als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator diente Benzophenon) und abdestilliert.

N,N-Dimethylformamid, *Methanol*, *Acetonitril* und *Ethanol* wurden von Acros oder Aldrich kommerziell erworben und wie erhalten eingesetzt.

Triethylamin und *Diisopropylamin* wurden über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert.

Säulenchromatische Reinigungen wurden mit Kieselgel der Firma Merck (Korngröße: 40-63 μm Durchmesser) unter leichtem Überdruck durchgeführt (Flash-Chromatographie). Säulendurchmesser und Füllhöhe der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die von STILL⁹¹ beschriebenen Empfehlungen gewählt.

Dünnschichtchromatographien wurden mit DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck (Schichtdicke: 0.2 mm) durchgeführt. Die Chromatogramme wurden durch Bestrahlen mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) sichtbar gemacht. Zum Anfärben wurden Vanillin-,

⁹¹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

Ninhydrin- oder Kaliumpermanganat-Tauchreagenzien verwendet und anschließend mit einem Heißluftgebläse erhitzt.

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200, DPX-400, AVANCE-400 sowie DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das Solvens ist jeweils angegeben. Kalibriert wird auf das durch den Restprotonengehalt des verwendeten Lösungsmittels verursachte Signal.⁹² Chemische Verschiebungen δ sind in ppm, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breit.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-400, AVANCE-400 sowie DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das Solvens ist jeweils angegeben. Kalibriert wird auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal. Chemische Verschiebungen δ sind in ppm angegeben.²

Die Spektren wurden computergestützt mit den Programmen MestReNova der Firma Mestrelab Research S.L. und TopSpin der Firma Bruker ausgewertet.

Hochaufgelöste **Massenspektren (HRMS)** wurden mit dem Gerät Micromass LCT der Firma Waters mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Injektionen erfolgten im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695). Alternativ wird ein Micromass Q-TOF in Verbindung mit einer Water Aquity Ultraperformance LC Anlage verwendet. Die Ionisierung erfolgt durch ESI oder APCI. Angegeben sind jeweils die berechnete und gefundene Masse.

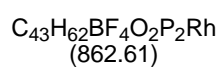
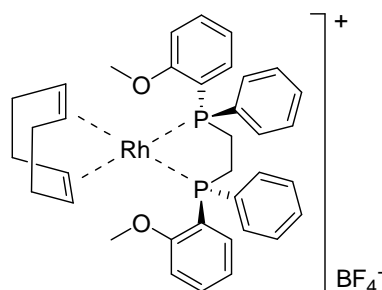
Die **Drehwerte** $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Es wurde bei 23 °C mit absolutem Chloroform (Uvasol[®]) der Firma Merck oder absolutem Benzol der Firma Acros bei einer Wellenlänge $\lambda = 589.3$ nm (Natriumlampe) in einer 1 mL Quarzglasküvette gemessen. Die Drehwerte $[\alpha]$ sind in Grad [$^{\circ}\cdot\text{mL} / (\text{g}\cdot\text{dm})$] und die Konzentration c in [g / 100 mL] angegeben.

⁹² Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

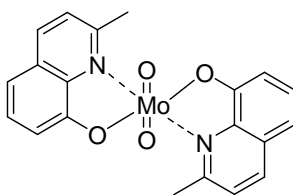
7.2 Reagenzien

7.2.1 Katalysatoren

Cyclooctadien-1,5-[(*R,R*)-DIPAMP]rhodium tetrafluoroborat



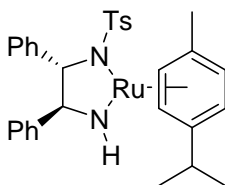
Bis(cyclooctadien-1,5)dichlorodirhodium $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (37 mg, 0.08 mmol) wird zu einer Lösung von (*R,R*)-DIPAMP (70 mg, 0.15 mmol) in Methanol (0.5 mL) und Wasser (0.2 mL) gegeben. Die Lösung färbt sich orange und wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der rot-orangen Lösung wird Natriumtetrafluoroborat (25 mg, 0.23 mmol) in Wasser (0.3 mL) über 30 min zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die orangenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit wenig Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Der erhaltene Katalysator (50 mg, 0.06 mmol, 39%) wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.²⁹

Molybdän-Katalysator 73**73**

$$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{MoN}_2\text{O}_4$$

(444.29)

2-Methyl-8-quinolinol (430 mg, 2.70 mmol) in Ethanol (10 mL) wird zu einer Lösung von $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ (442 mg, 1.35 mmol) in Ethanol (5 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird der Molybdän-Katalysator **73** (550 mg, 1.24 mmol, 92%) erhalten und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.³³

 $\text{RuCl}[(S,S)\text{-NTsCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-Cymol})$ 154**154**

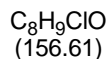
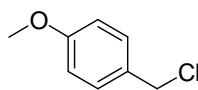
$$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{RuS}$$

(599.75)

Zu einer Lösung des Liganden (*S,S*)-*N*-pTosyl-1,2-diphenylethylenediamin (226 mg, 0.62 mmol) in Dichlormethan (8 mL) werden Dichlor(η^6 -Cymol)rutheniumdimer (190 mg, 0.31 mmol) und Kaliumhydroxid (260 mg, 4.65 mmol) gegeben. Die entstehende orange Reaktionslösung wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Wasser (8 mL) zugegeben. Die zweiphasige Lösung wird für 15 min gerührt, während dieser Zeit färbt sich die Lösung lila. Danach werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der entstehende lila-farbige Katalysator **154** (290 mg, 0.46 mmol) wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.⁷⁵

7.2.2 Reagenzien zur Einführung der PMB-Schutzgruppe

para-Methoxybenzylchlorid



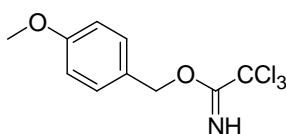
Zu einer Lösung von *para*-Methoxybenzylalkohol (40 mL, 320.0 mmol) in Dichlormethan (200 mL) werden Benzotriazol (47.7 g, 400.0 mmol) in Dichlormethan (300 mL) und anschließend Thionylchlorid (29.0 mL, 400.0 mmol) bei 0 °C vorsichtig zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 50 min gerührt, anschließend wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation gereinigt (Siedepunkt: 85 °C / 14 mbar). Das Produkt (36.0 g, 230 mmol, 71%) wird als farbloses Öl erhalten.⁹³

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.65 (s, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁴

⁹³ Chaudhari, S. S.; Akamanchi, K. G. *Synlett* **1999**, 11, 1763-1765.

⁹⁴ Amin, S.; Hecht, S. S.; Hoffmann, D. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2394-1298.

***para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat 100**

100
C₁₀H₁₀Cl₃NO₂
(282.55)

In einem Zweihalskolben wird Natriumhydrid (80%ige Suspension in Mineralöl, 250 mg, 8.5 mmol) in Diethylether (25 mL) gelöst. Eine Lösung aus 4-Methoxybenzylalkohol (10.6 mL, 84.6 mmol) in Diethylether (25 mL) wird langsam zugetropft und die Reaktionslösung wird 60 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor auf 0 °C gekühlt wird. Trichloracetoneitril (8.5 mL, 84.6 mmol) in Diethylether (25 mL) wird bei 0 °C über 20 min zugegeben. Die leicht gelbliche Lösung wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Methanol (0.5 mL) beendet, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit *n*-Hexan (50 mL) und Methanol (0.5 mL) versetzt. Der ausfallende Feststoff wird über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **100** (21.3 g, 84.0 mmol, 99%) wird als gelbliches-bräunliches Öl erhalten.⁹⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (br s, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸

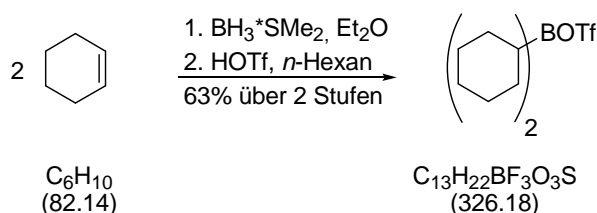
⁹⁵ hergestellt unter Modifikation einer Vorschrift von Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113.

7.2.3 Reagenzien zur Synthese der Westfragmente von Chivotrien und Chivosazol F

Silber(I)oxid, Ag₂O

Natriumhydroxid (3.5 g, 86.0 mmol) wird in Wasser (100 mL) gelöst und auf 90 °C erhitzt. Analog wird Silbernitrat (15.0 g, 88.3 mmol) in Wasser (100 mL) gelöst und auf 90 °C erhitzt. Die heiße wässrige Natriumhydroxid-Lösung wird zu der heißen wässrigen Silbernitrat-Lösung gegeben und der braune Niederschlag heiß abfiltriert. Anschließend wird der Feststoff mit heißem Wasser (100 mL) und Ethanol (2x 100 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 8.3 g (35.6 mmol, 83%) des Silber(I)oxids erhalten.⁹⁶

Di-cyclo-hexyl-bortriflat



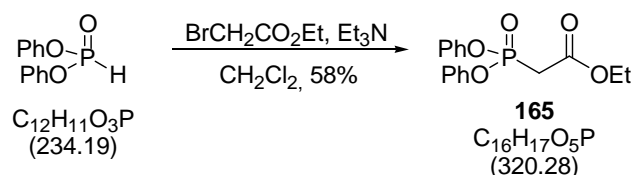
Frisch destilliertes Cyclohexen (33.5 mL, 0.33 mol) wird in Diethylether (100 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex (15.6 mL, 0.16 mol) versetzt und 3 h gerührt. Nach Absetzen des entstandenen Feststoffs wird der Großteil des Lösungsmittels mit einer Spritze, das restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff (22.8 g, 0.13 mol) wird anschließend in *n*-Hexan (100 mL) suspendiert und über 30 min wird Trifluormethansulfonsäure (11.2 mL, 0.13 mol) vorsichtig zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 60 min gerührt und anschließend 60 min stehen gelassen. Die Lösung wird in einen weiteren ausgeheizten, ausgewogenen Kolben überführt und für 16 h bei -20 °C gelagert. Die organische Phase über den entstandenen, farblosen Kristallen wird zum Großteil mit einer Spritze, das restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 32.8 g des Produkts erhalten (0.10 mol, 63% über 2 Stufen). Die Kristalle wurden anschließend in *n*-Hexan (100 mL) gelöst und bei +4 °C gelagert.⁹⁷

⁹⁶ Tanis, S. P.; Robinson, E. D.; McMills, M. C.; Watt, W. J. *Am. Chem. Soc.* **1992**, *22*, 8349.

⁹⁷ Inoue, T.; Liu, J.-F.; Buske, D. C.; Abiko, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256.

7.2.4 Synthese des ANDO-Phosphonats

Bisphenylphosphonsäureethylester **165**



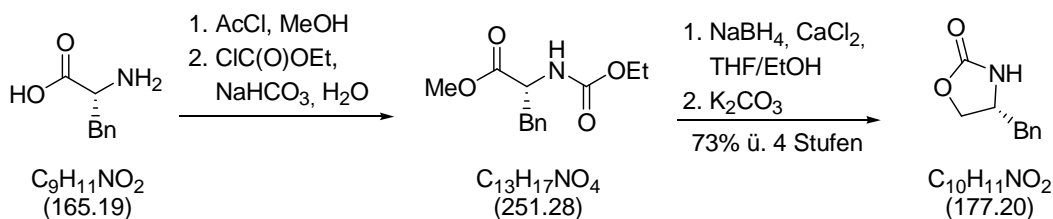
Zu einer Lösung von Diphenylphosphit (3.4 mL, 15.0 mmol) in Dichlormethan (15 mL) werden Ethylbromacetat (1.74 mL, 15.0 mmol) und Triethylamin (2.9 mL, 21 mmol) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei 0 °C und anschließend für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit einem Essigsäureethylester/Hexan-Gemisch (3:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (10 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 2.8 g (8.74 mmol, 58%) des Produkts **165** erhalten.⁵³

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.29 (m, 4H), 7.28-7.16 (m, 6H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 21.6 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵³

7.2.5 Synthese von *N*-Propionyl-4-(*R*)-benzyl-2-oxazolidinon (EVANS-Auxiliar)

4-(*R*)-Benzyl-2-oxazolidinon



Acetylchlorid (27.5 mL, 387.4 mmol) wird bei 0 °C in Methanol (150 mL) getropft und anschließend mit D-Phenylalanin (20.0 g, 121.1 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der entstandene weiße Feststoff wird in Wasser (590 mL) gelöst und langsam mit Natriumhydrogencarbonat (49.8 g, 592.92 mmol) versetzt. Ethylchloroformiat (13.7 mL, 143.8 mmol) wird vorsichtig zugegeben und die Lösung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung mit Essigsäureethylester (3x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 30.8 g eines farblosen Öls erhalten.

Das erhaltene Produkt wird in einem Ethanol/Tetrahydrofuran-Gemisch (300 mL, 2:1) gelöst. Wasserfreies Calciumchlorid (22.5 g, 200.4 mmol) und Natriumborhydrid (16.1 g, 42.54 mol) werden zu der Lösung gegeben und die Suspension für 16 h gerührt. Anschließend wird eine wässrige Citronensäure-Lösung (600 mL, 1 M) zugegeben und die Lösung mit Essigsäureethylester (2x 300 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2x 200 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit Essigsäureethylester über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und nach Lagerung für 16 h bei -20 °C wird ein weißer Feststoff (22.1 g) erhalten.

Der erhaltene weiße Feststoff wird mit Kaliumcarbonat (17.7 g, 127.9 mmol) zermörsert und für 4.5 h bei 90 °C und 50 mbar erhitzt. Anschließend wird der Feststoff in einem Essigsäureethylester/Wasser-Gemisch (330 mL, 1:1) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2x 220 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das

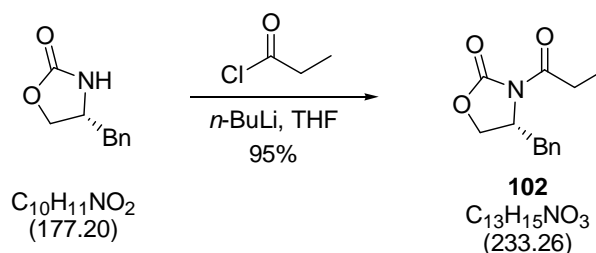
Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Lagerung für 16 h bei -20 °C wurde der entstandene weiße Feststoff aus Essigsäureethylester/*n*-Hexan (1:1) umkristallisiert. Es werden 15.6 g des Oxazolidinons (87.8 mmol, 73% über 4 Stufen) erhalten.⁹⁸

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.00 (br s, 1H), 4.49 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 2.90 (dd, *J* = 13.5, 5.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 13.5, 8.1 Hz, 1H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁹

⁹⁸ Lewis, N.; McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J. *Synth. Commun.* **1995**, 25 (4), 561-568.

⁹⁹ Gage, J. R.; Evans, D. A.. *Org. Synth.* **1989**, 68, 77-80.

N*-Propionyl-4-(*R*)-benzyl-2-oxazolidinon **102*

Das Oxazolidinon (15.4 g, 86.9 mmol) wird in Tetrahydrofuran (220 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. *N*-Butyllithium-Lösung (34.7 mL, 64.1 mmol, 2.5 M in *n*-Hexan) wird vorsichtig zu der Lösung getropft und anschließend mit Propionylchlorid (8.3 mL, 95.5 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 30 min gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 40 min gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (85 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 85 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (85 mL, 2 M) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (85 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Lagerung für 16 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ kristallisierte der Feststoff **102** (19.2 g, 82.2 mmol, 95%) aus.¹⁰⁰

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -62.6$ (c 0.99, CHCl_3);

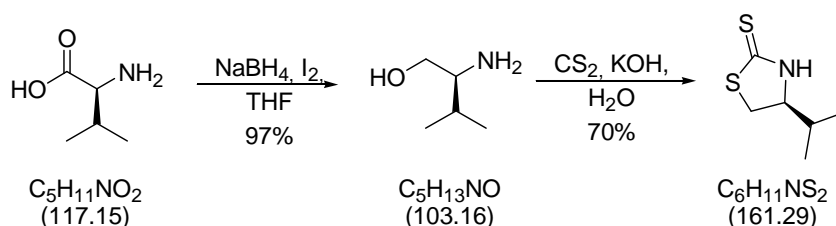
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 4.68 (dddd, $J = 9.9, 6.9, 3.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.02 (dq, $J = 17.9, 7.4$ Hz, 1H), 2.95 (dq, $J = 17.9, 7.3$ Hz, 1H),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

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁰

¹⁰⁰ Falck, J. R.; He, A.; Fukui, H.; Tsutsui, H.; Radha, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4527-4529.

7.2.6 Synthese von *N*-Acetyl-4-(*S*)-isopropyl-2-thiazolidinthion (NAGAO-Auxiliar)

Thiazolidinthions

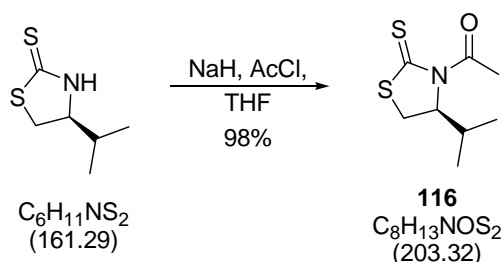


L-Valin (20.0 g, 0.17 mol) und Natriumborhydrid (15.5 g, 0.41 mol) werden in Tetrahydrofuran (400 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von Iod (43.0 g, 0.17 mol) in Tetrahydrofuran (100 mL) wird über 30 min zugetropft und die Reaktion anschließend für 18 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Methanol (135 mL) versetzt und 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die entstandene weiße Suspension wird in wässriger Kaliumhydroxid-Lösung (350 mL, 20%ig) aufgenommen und 4 h gerührt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (5x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (17.0 g, 0.16 mol, 97%) wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

L-Valinol (17.0 g, 0.16 mol) wird in wässriger Kaliumhydroxid-Lösung (600 mL, 1 M) gelöst und mit Schwefelkohlenstoff (50.0 mL, 0.83 mol) versetzt. Die Lösung wird für 17 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (300 mL) versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 200mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 18.0 g (0.11 mol, 70%) des Produkts erhalten.⁵⁶

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 4.03 (dddd, *J* = 8.2, 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 10.9, 8.5 Hz, 1H), 1.96 (oct, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁶

N*-Acetyl-4-(*S*)-isopropyl-2-thiazolidinthion **116*

Natriumhydrid (3.7 g, 122.7 mmol, 80%ige Dispersion in Mineralöl) wird in Tetrahydrofuran (100 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird eine Lösung des Thiazolidinthions (18.0 g, 111.6 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 10 min bei 0 °C gerührt. Acetylchlorid (8.7 mL, 122.7 mmol) wird vorsichtig zugegeben. Nach weiteren 10 min wird die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 30 min gerührt. Wässrige Salzsäure (75 mL, 1 M) wird langsam hinzugefügt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 22.3 g (109.7 mmol, 98%) des Produkts **116** erhalten.⁵⁶

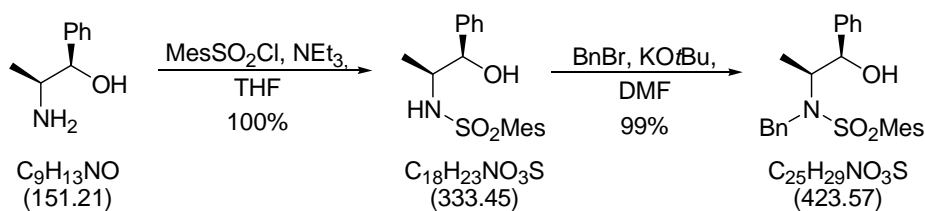
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +406.5$ (c 0.98, CHCl_3);

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

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁶

7.2.7 Synthese des MASAMUNE-Auxiliars

N,N-Mesityl-benzyl-norephedrin

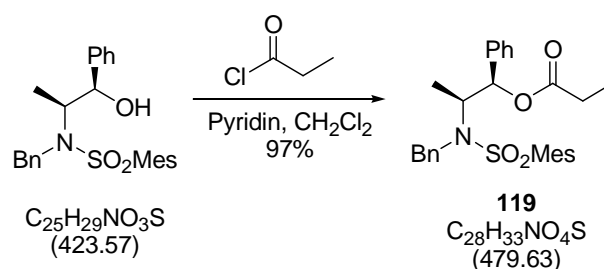


(-)-Norephedrin (10 g, 66.1 mmol) wird in Tetrahydrofuran (200 mL) gelöst und mit Triethylamin (11.2 mL, 79.3 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit Mesitylsulfonylchlorid (14.5 g, 66.1 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird bei 0 °C gerührt und über 2 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser (100 mL), wässriger Salzsäure (100 mL, 1 M), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 20.9 g (66.1 mmol, 95%) des Produkts erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Mesityl-norephedrin (20.9 g, 62.6 mmol) wird in Dimethylformamid (300 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden Kalium-*tert*-butoxid (7.02 g, 62.6 mmol) und nach weiteren 20 min Benzylbromid (7.4 mL, 62.6 mmol) zu der Lösung gegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung in Wasser (500 mL) gegeben und mit Dichlormethan (5x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 26.5 g (62.5 mmol, 99%) des Produkts erhalten.⁵⁷

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 6H), 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.00 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.83 (dq, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 2.65 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (bs, 1H), 1.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁷

***N,N*-Mesityl-benzyl-*O*-propionyl-norephedrin 119**

N,N-Mesityl-benzyl-norephedrin (26.5 g, 62.5 mmol) wird in Dichlormethan (400 mL) gelöst und mit Pyridin (6.7 mL, 83.4 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit frisch destilliertem Propionylchlorid (6.5 mL, 75.1 mmol) versetzt. Anschließend wird die Mischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Methyl-*tert*-butylether (500 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser (200 mL), wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (200 mL, 1 M), Wasser (200 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Feststoff wird aus Essigsäureethylester/*n*-Hexan (1:2) umkristallisiert. Es werden 28.9 g (60.3 mmol, 97%) des Produkts **119** erhalten.⁵⁷

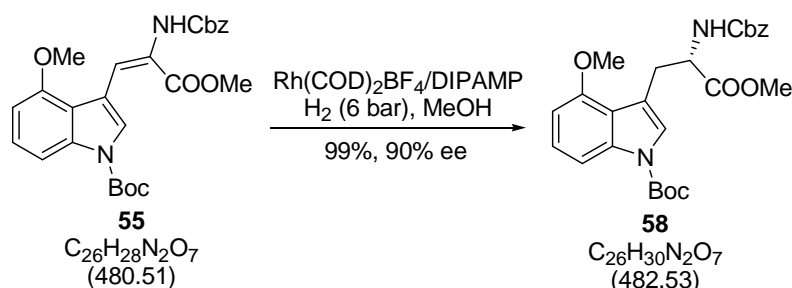
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.32 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 6H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.84 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.05 (dq, *J* = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (dq, *J* = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 2.13 (dq, *J* = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁷

7.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3

7.3.1 Synthese von *N*^α-Cbz-L-4-Methoxytryptophan **43**

Geschütztes 4-Methoxytryptophan **58**



In einem Autoklaven werden der Katalysator Cyclooctadien-1,5-[(*R,R*)-DIPAMP]rhodiumtetrafluoroborat (29 mg, 0.04 mmol) und Dehydroamino­säure **55** (500 mg, 1.04 mmol) in Methanol (20 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 96 h unter H_2 -Atmosphäre bei 6 bar gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 497 mg (1.03 mmol, 99%, 90% ee) der Verbindung **58** als farbloses Öl erhalten.

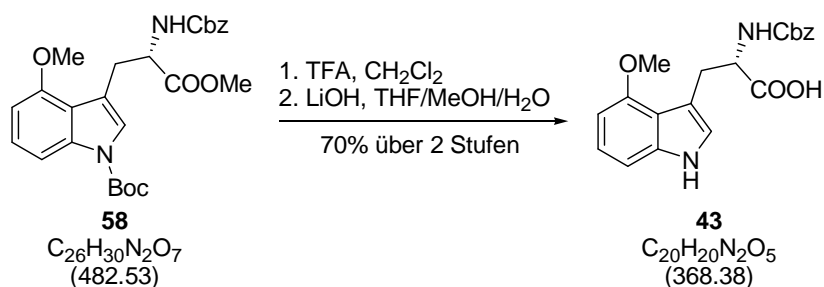
$R_f = 0.17$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = +3.0$ (*c* 1.1, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38-7.19 (m, 7H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.66 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 5.1$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.19 (dd, $J = 14.3, 8.9$ Hz, 1H), 1.65 (s, 9H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 156.0, 153.7, 149.6, 137.2, 136.5, 128.6, 128.1, 128.0, 127.8, 125.5, 123.5, 119.7, 115.4, 108.7, 83.8, 66.8, 55.6, 55.3, 52.3, 29.3, 28.3 ppm.

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{H}^+$] Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7$: 483.2131, Gefunden: 483.2133.

***N*^α-Cbz-L-4-Methoxytryptophan 43**

Trifluoressigsäure (0.5 mL) wird tropfenweise zu einer Lösung von 4-Methoxytryptophan **58** (95 mg, 0.20 mmol) in Dichlormethan (4 mL) bei 0 °C gegeben. Nach der Zugabe wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 3.5 h gerührt. Trifluoressigsäure und Dichlormethan werden mit Toluol (3x 10 mL) unter vermindertem Druck entfernt. Das entschützte 4-Methoxytryptophan wird direkt für die nächste Stufe verwendet.

Zu einer Lösung des entschützten 4-Methoxytryptophans in einem Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser-Gemisch (7:1.3:4 mL) wird bei 0 °C wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (0.8 mL, 0.4 mmol, 0.5 N) gegeben. Nach der Zugabe wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Die Lösung wird zu wässriger Salzsäure (15 mL, 0.1 N) und Dichlormethan (15 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 51 mg des Cbz-geschützten 4-Methoxytryptophans **43** (0.14 mmol, 70% über 2 Stufen) als weißer Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -44.3$ (c 0.3, MeOH);

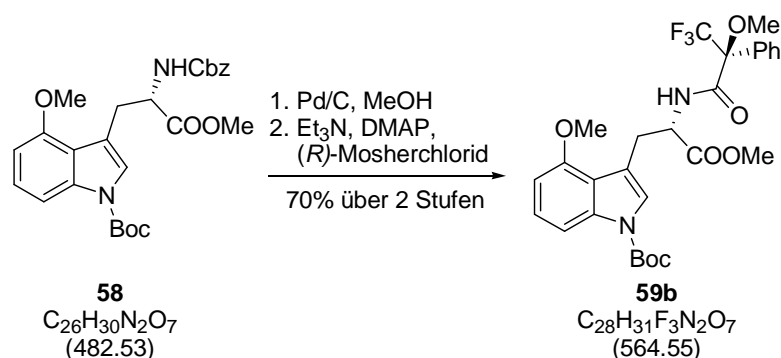
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]DMSO) δ 12.44 (br s, 1H), 10.78 (br s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 5H), 7.02-6.89 (m, 3H), 6.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 14.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 14.2, 10.4$ Hz, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, [D₆]DMSO) δ 174.1, 155.9, 154.0, 137.9, 137.0, 128.3, 127.7, 127.5, 122.7, 121.8, 116.7, 110.2, 104.9, 98.8, 65.2, 55.5, 55.0, 26.8 ppm;

HRMS (ESI) Berechnet für C₂₀H₁₉N₂O₅ ($[M-H]$): 367.1294, Gefunden: 367.1292.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁵

Mosheramide von 4-Methoxytryptophan (**59**)



Pd/C (100 mg, 10 gew%) wird zu einer Lösung von N^{α} -Cbz- N^{ind} -Boc-L-Trp-OMe **46** (20 mg, 0.04 mmol) in Methanol (1 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 h bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre gerührt. Danach wird die Suspension über Kieselgur abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das entstehende Amin (10 mg, 0.03 mmol, 72%) wird direkt für den nächsten Schritt verwendet.

Triethylamin (16 μL , 115 μmol), DMAP (3.2 mg, 26 μmol), (*R*)-Mosherchlorid (11 μL , 58 μmol) ((*S*)-Mosherchlorid (11 μL , 58 μmol)) werden zu einer Lösung desamins (5 mg, 14 μmol) in Dichlormethan (1 mL) bei Raumtemperatur gegeben und für 3 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester (10 mL) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumsulfat-Lösung (5 mL), wässriger Natronlauge (5 mL, 1M) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2x 5 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 8 mg (14 μmol , 96%) der Verbindung **59** als weißer Feststoff erhalten.

Ausgewählte NMR-Daten für **59a** und **59b** (400 MHz, CDCl_3)

	59b , (<i>S</i>)- Mosheramid	#		59a , (<i>R</i>)- Mosheramid	
^1H - Shift	m		^1H - shift	m	$\Delta\delta$
1.64	s	$C(\text{CH}_3)_3$	1.66	s	-0.02
3.23	dd, 14.1, 10.5	NHCHCH_A H_B	3.28	dd, 14.1, 9.7	-0.05
3,78	s	COOCH_3	3.75	s	0.03
6.56	d, 7.8	arom. CH	6.67	d, 7.8	-0.11

Charakterisierung des (*R*)-Mosheramids **59a**:

$R_f = 0.18$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = + 25.4$ (*c* 0.5, CHCl₃);

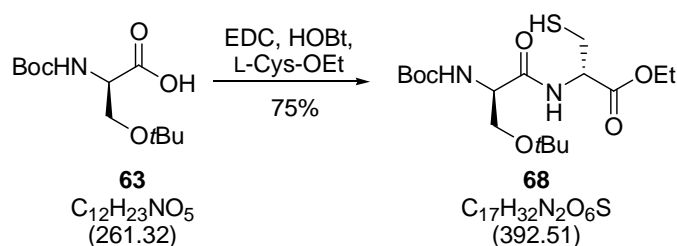
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.74 (ddd, *J* = 9.9, 7.0, 4.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 14.4, 4.6 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.66 (s, 9H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 166.9, 153.5, 149.5, 133.0, 129.7, 129.6, 128.6, 128.3, 128.2, 125.6, 125.2, 123.6, 119.6, 115.3, 108.9, 103.3, 84.0, 77.4, 55.2, 54.9, 52.4, 28.3, 28.0 ppm;

ESI-HRMS [M+Na⁺] Berechnet für C₂₈H₃₁N₂O₇NaF₃: 587.1981, Gefunden: 587.1982.

7.3.2 Synthese des Thiazolfragments

N-Boc-(*t*Bu)Ser-Cys-OEt **68**



Diisopropylethylamin (0.48 mL, 2.8 mmol) und EDC (460 mg, 2.4 mmol) werden bei 0 °C nacheinander zu einer Suspension von *N*-Boc(*t*Bu)Serin-Dicyclohexylammoniumsalz (0.84 g, 1.9 mmol), Cysteinethylester (529 mg, 2.8 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (378 mg, 2.8 mmol) in Dichlormethan (20 mL) gegeben. Nach der Zugabe wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung zu wässriger Salzsäure (15 mL, 0.1 N) und Dichlormethan (15 mL) gegeben. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und als weißer Feststoff **68** (561 mg, 1.4 mmol, 75%) erhalten.

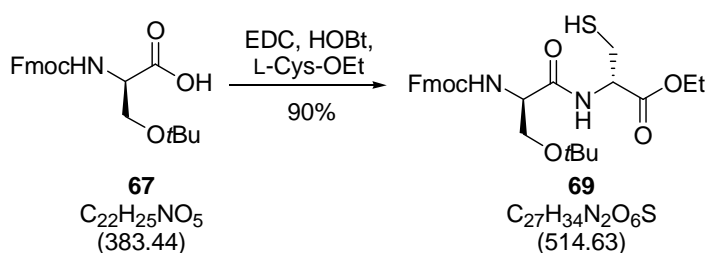
$R_f = 0.26$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = +6.8$ (c 0.8, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (br d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.40 (br s, 1H), 4.81 (dt, $J = 7.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.29-4.11 (m, 3H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 8.9, 7.2$ Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 1.50-1.44 (br, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 169.8, 155.6, 80.2, 77.4, 74.2, 62.0, 61.7, 53.9, 28.4, 27.5, 26.8, 14.3 ppm;

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{Na}^+$] Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$: 415.1879, Gefunden: 415.1879.

N*-Fmoc-(*t*Bu)Ser-Cys-OEt **69*

Diisopropylethylamin (0.34 mL, 2.0 mmol) und EDC (312 mg, 1.6 mmol) werden bei 0 °C nacheinander zu einer Suspension von *N*-Fmoc(*t*Bu)Serin (0.5 g, 1.3 mmol), Cysteinethylester (362 mg, 2.0 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (264 mg, 2.0 mmol) in Dichlormethan (20 mL) zugegeben. Nach der Zugabe wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung zu wässriger Salzsäure (15 mL, 0.1 N) und Dichlormethan (15 mL) gegeben. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und als weißer Feststoff **69** (600 mg, 1.2 mmol, 90%) erhalten.

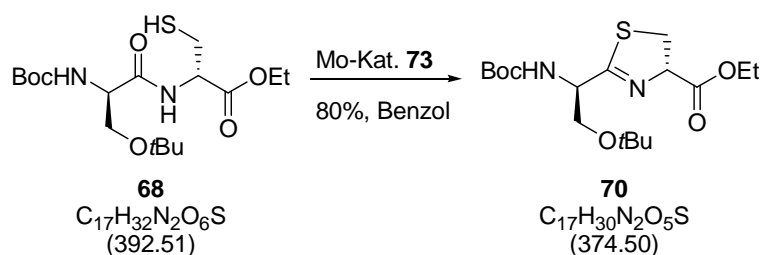
$R_f = 0.22$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = -2.2$ (c 1.5, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.57-7.48 (br s, 1H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.74 (br d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.85 (dt, $J = 7.4, 3.9$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.34-4.20 (m, 4H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.44 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.14-2.95 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 169.7, 143.9, 141.5, 141.4, 127.9, 127.2, 125.3, 120.2, 82.9, 74.6, 67.3, 62.2, 61.8, 54.1, 47.3, 27.6, 26.9, 14.4 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$: 537.2035, Gefunden: 537.2036.

Thiazolin 70

Dipeptid **68** (180 mg, 0.46 mmol) wird in Benzol (30 mL) gelöst und mit Molybdänkomplex **73** (11 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 8 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Es werden 134 mg des Thiazolin **70** (0.35 mmol, 78%) erhalten.

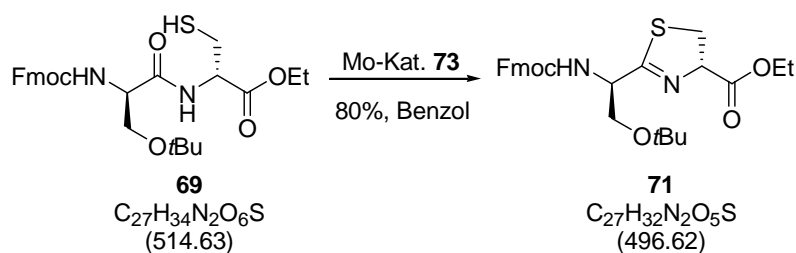
$R_f = 0.24$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = +66.2$ (c 2.5, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.50 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.80-3.66 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.46 (dd, $J = 10.0, 10.9$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.13 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.8, 170.8, 155.5, 80.0, 78.5, 73.6, 63.1, 61.8, 54.2, 35.1, 28.5, 27.5, 14.3 ppm;

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{Na}^+$] Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$: 397.1773, Gefunden: 397.1770.

Thiazolin 71

Dipeptid **69** (327 mg, 0.64 mmol) wird in Benzol (25 mL) gelöst und mit Molybdänkomplex **73** (11 mg, 0.03 mmol, 5 mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 8 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Es werden 254 mg des Thiazolin **71** (0.51 mmol, 80%) erhalten.

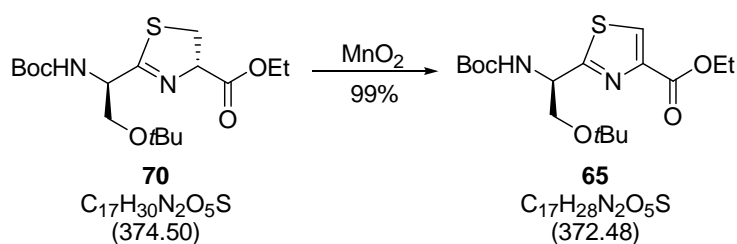
$R_f = 0.27$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = +29.6$ (*c* 0.9, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.84 (br t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.19-5.03 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.31-4.18 (m, 3H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 170.7, 156.1, 143.9, 141.4, 127.8, 127.2, 125.4, 120.1, 78.3, 73.9, 67.3, 63.1, 61.9, 54.7, 47.3, 35.3, 27.5, 14.3 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 497.2110, Gefunden: 497.2117.

Thiazol 65

Thiazolin **70** (40 mg, 0.1 mmol) wird in Hexan (2 mL) gelöst und mit synthetischem Braunstein (174 mg, 2.0 mmol, hergestellt nach der Methode von ATTENBURROW¹⁰¹) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Thiazolin **65** (39 mg, 0.1 mmol, 99%) wird als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.4$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

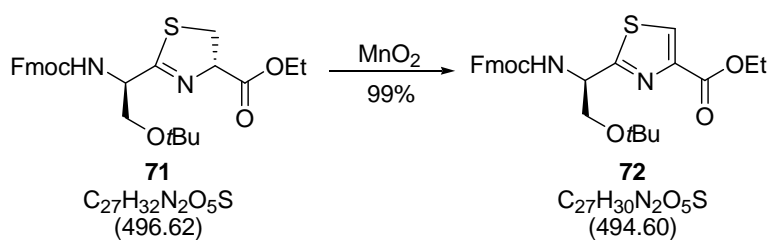
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +14.5$ (*c* 1.6, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 161.6, 155.3, 147.0, 127.5, 80.3, 73.9, 63.7, 61.4, 53.7, 28.4, 27.4, 14.5 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$: 395.1617, Gefunden: 395.1610.

¹⁰¹ Attenburrow, J.; Cameron, F. B.; Chapman, J. H.; Evans, R. M.; Hems, B. A.; Jansen, A. B. A.; Walker, T. J. *Chem. Soc.* **1952**, 1094-1111.

Thiazol 72

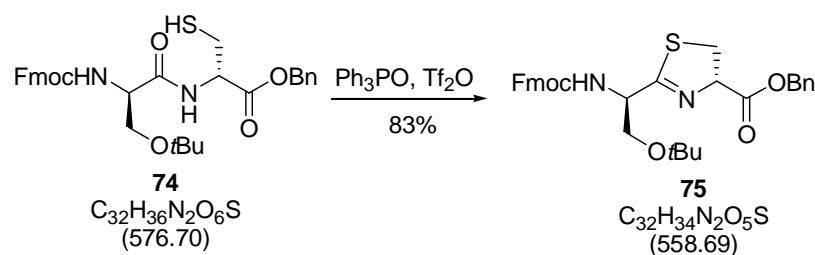
Thiazolin **71** (173 mg, 0.35 mmol) wird in Hexan (20 mL) gelöst und mit synthetischem Braunstein (605 mg, 7.0 mmol, hergestellt nach der Methode von ATTENBURROW¹⁰¹) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Thiazol **72** (168 mg, 0.34 mmol, 99%) wird als weißer Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -2.5$ (c 1.0, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.93 (dd, $J = 7.3, 13.2$ Hz, 1H), 4.42-4.20 (m, 5H), 3.73 (dd, $J = 9.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, d-DMSO) δ 171.9, 160.8, 156.0, 145.7, 143.8, 140.8, 129.3, 127.7, 127.1, 125.3, 120.2, 73.2, 65.8, 63.0, 60.7, 54.2, 46.7, 27.2, 14.2 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 495.1954, Gefunden: 495.1958.

Thiazolin 75

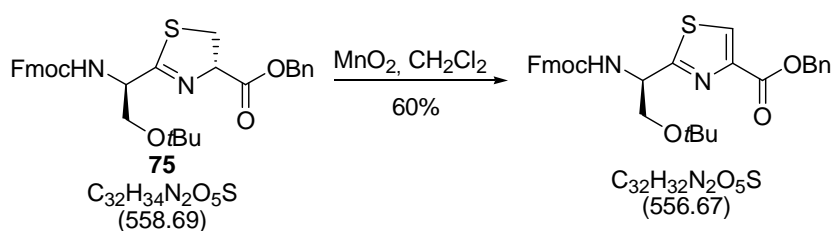
Triphenylphosphinoxid (36.9 g, 130 mmol) wird in Dichlormethan (300 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid (11.1 mL, 66.7 mmol) zugetropft. Das Gemisch wird 10 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf -20 °C abgekühlt. Eine Lösung des Dipeptids **74** (25.5 g, 44.0 mmol) in Dichlormethan (100 mL) wird zugetropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei -20 °C gerührt. Anschließend wird gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2x 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Thiazolin **75** (20.3 g, 36.3 mmol, 83%) wird als halbfester Schaum erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +30.3$ (c 1.2, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 9H), 5.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.30-5.14 (m, 3H), 4.73 (br s, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.76 (br dd, $J = 8.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.65-3.40 (m, 3H), 1.17 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 170.5, 156.0, 141.43, 141.42, 135.5, 128.7, 128.6, 128.4, 127.8, 127.2, 125.3, 120.1, 78.2, 73.9, 67.4, 67.3, 63.0, 47.3, 35.4, 31.4, 27.5 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$: 581.2086, Gefunden: 581.2089.

Thiazol

Thiazolin **75** (20.3 g, 36.3 mmol) wird in Dichlormethan (400 mL) gelöst. Die Lösung wird mit Braunstein (63 g, 726 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Es wird das Thiazol (12 g, 22 mmol, 60%) als weißer Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -0.9$ (c 1.1, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.77 (br d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.62 (br d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 7H), 5.96 (br d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.21 (br s, 1H), 4.54-4.37 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.69 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 1.12 (s, 9H) ppm;

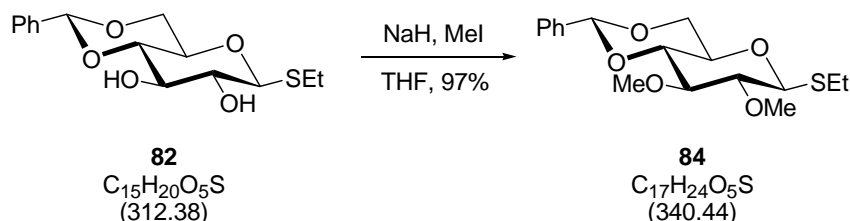
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 161.3, 156.0, 146.7, 143.9, 141.4, 135.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.8, 127.2, 125.2, 125.0, 120.1, 74.1, 67.1, 63.6, 54.2, 47.3, 27.5 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$: 579.1930, Gefunden: 579.1309.

7.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4

7.4.1 Synthese der Glycosideinheit von Chivosazol A (23)

Ethyl-4,6-*O*-benzyliden-2,3-*O*-methyl-1-thio- β -D-glucopyranose **84**



Natriumhydrid (2.0 g, 50.0 mmol, 60% in Mineralöl) wird zu einer Lösung von Glycosid **82** (3.1 g, 10.0 mmol) in Tetrahydrofuran (60 mL) gegeben. Die Suspension wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Methyljodid (3.7 mL, 60 mmol) langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und danach vorsichtig mit Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 50 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 3.3 g (9.7 mmol, 97%) des Produkts **84** als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.77$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

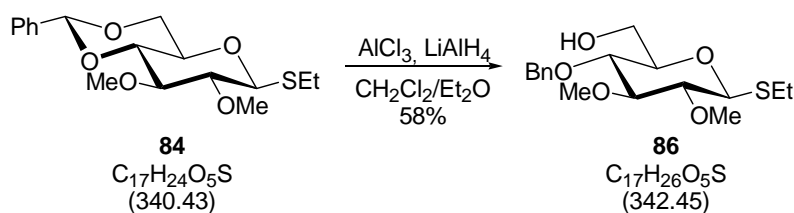
$[\alpha]_D^{23} = -55.5$ (*c* 1.0, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.45 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.75 (dd ~ t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.57 (dd ~ t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.08 (dd, $J = 9.8, 8.3$ Hz, 1H), 2.83-2.68 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.4, 129.1, 128.3, 126.2, 101.3, 85.8, 84.7, 83.2, 81.4, 70.3, 68.8, 61.5, 61.1, 25.3, 15.1 ppm;

ESI-HRMS $[M+Na^+]$ Berechnet für $C_{17}H_{24}O_5NaS$: 363.1242, Gefunden: 363.1239;

Schmelzpunkt: 103 °C.

Ethyl-4-*O*-benzyl-2,3-*O*-methyl-1-thio- β -D-glucopyranose **86**

Lithiumaluminiumhydrid (433 mg, 11 mmol) und Aluminium(III)-chlorid (1.6 g, 12 mmol, in Tetrahydrofuran gelöst) werden zu Glycosid **84** in Dichlormethan/Diethylether (1:1, 60 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 2 h refluxiert, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Essigsäureethylester verdünnt. Danach wird die Lösung mit Wasser (30 mL) versetzt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (2x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 1.5 g (4.4 mmol, 58%) des gewünschten Regioisomers **86** erhalten. Des Weiteren werden 0.4 g des zweiten Regioisomers (1.2 mmol, 16%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -32.5$ (c 1.0, CHCl_3);

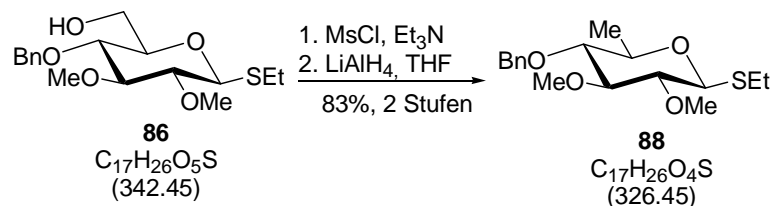
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.27 (m, 5H), 4.85 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 12.1, 2.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 7.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.43 (dd ~ t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.99 (dd, $J = 9.8, 8.8$ Hz, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 1.89 (br s, 1H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.1, 128.7, 128.3, 128.1, 88.7, 85.2, 83.8, 79.2, 77.5, 75.1, 62.3, 61.3, 61.0, 25.3, 15.2 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{NaS}$: 365.1399, Gefunden: 365.1406;

Schmelzpunkt: 123 °C.

Ethyl-4-*O*-benzyl-4-desoxy-4-methyl-2,3-*O*-methyl-1-thio- β -D-glucopyranose **88**



Triethylamin (0.08 mL, 0.6 mmol) und Methansulfonylchlorid (0.03 mL, 0.36 mmol) werden zu einer Lösung von Glycosid **86** (100 mg, 0.29 mmol) in Dichlormethan (20 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Die Lösung wird mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (60 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Das Rohprodukt wird in Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst und mit Lithiumaluminiumhydrid (128 mg, 3.4 mmol) versetzt. Die Suspension wird für 4 h refluxiert. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und vorsichtig mit Aceton versetzt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser (3 mL) versetzt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (2x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 65 mg (0.2 mmol, 83% über 2 Stufen) des Produkts **88** erhalten.

$R_f = 0.61$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 3:1);

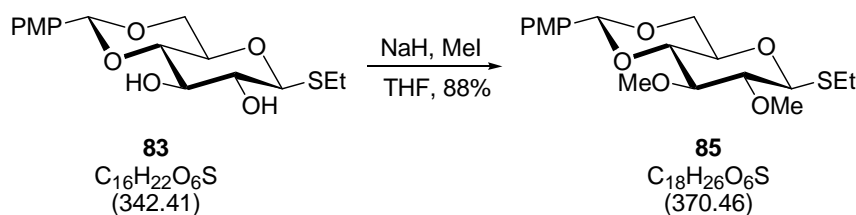
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -35.0$ (c 0.5, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.23 (m, 5H), 4.84 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (dd, $J = 6.1, 9.6$ Hz, 1H), 3.24 (dd ~ t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.05 (dd ~ t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 8.9, 9.6$ Hz, 1H), 2.78-2.63 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 128.5, 128.2, 127.9, 88.6, 84.6, 84.1, 83.2, 75.4, 75.3, 61.2, 60.9, 25.0, 18.2, 15.1 ppm;

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{Na}^+$] Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{NaS}$: 349.1450, Gefunden: 349.1452;

Schmelzpunkt: 70 °C.

Ethyl-4,6-O-p-methoxybenzyliden-2,3-O-methyl-1-thio- β -D-glucopyranose 85

Natriumhydrid (2.45 g, 61.3 mmol, 60% in Mineralöl) wird zu einer Lösung von Glycosid **83** (4.2 g, 12.3 mmol) in Tetrahydrofuran (60 mL) gegeben. Die Suspension wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Methyljodid (4.6 mL, 74 mmol) langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vorsichtig mit Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 50 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 4.0 g (10.8 mmol, 88%) des Produkts **85** erhalten.

$R_f = 0.52$ (*n*-Hexan / Essigsäureethylester 3:1);

$[\alpha]_D^{20} = -54.6$ (*c* 0.5 $CHCl_3$);

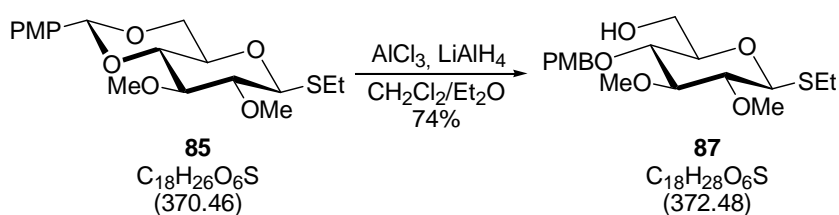
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.41$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.76$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.44 (d, $J = 9.92$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 5.12$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 – 3.85 (m, 2H), 3.45 – 3.58 (m, 3H), 2.75 (bq, 2H), 1.33 (t, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 160.2, 129.9, 127.5, 113.7, 101.3, 85.8, 84.8, 83.3, 81.4, 70.3, 68.8, 61.5, 61.1, 55.5, 25.3, 15.2$ ppm;

ESI-HRMS $[M+H]^+$ Berechnet für $C_{18}H_{27}O_6S$: 371.1532, Gefunden 371.1529;

Schmelzpunkt: 130 °C.

Ethyl-4-*O*-*p*-methoxybenzyliden-2,3-*O*-methyl-1-thio- β -D-glucopyranose **87**



Lithiumaluminiumhydrid (490 mg, 13 mmol) und Aluminium(III)-chlorid (1.8 g, 14 mmol, in Tetrahydrofuran gelöst) werden zu Glycosid **85** (3.2 g, 9 mmol) in Dichlormethan/Diethylether (1:1, 70 mL) gegeben und für 2 h refluxiert. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Essigsäureethylester verdünnt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser (30 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (2x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 2.4 g (6.4 mmol, 74%) des gewünschten Regioisomers **87** erhalten.

$R_f = 0.14$ (n-Hexan / Essigsäureethylester = 3:1);

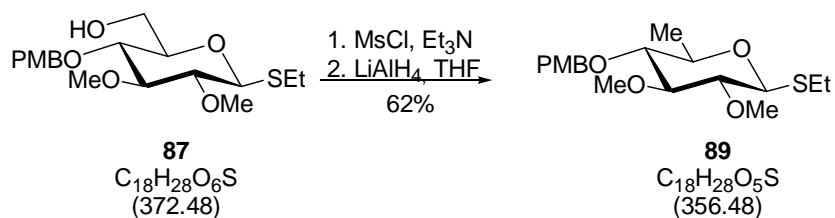
$[\alpha]_D^{23} = -26.7$ (c 0.7, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 9.90$ Hz, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.39 (dd, $J = 8.9, 17.8$ Hz, 1H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.98 (dd, $J = 9.7, 8.7$ Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 1.94-1.81 (br, 1H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.6, 130.3, 130.0, 114.1, 88.7, 85.2, 83.8, 79.2, 77.3, 74.8, 62.4, 61.3, 61.1, 55.4, 25.3, 15.2 ppm;

ESI-HRMS $[M+Na^+]$ Berechnet für $C_{18}H_{28}O_6NaS$: 395.1504, Gefunden: 395.1504.

Ethyl-4-*O*-*p*-methoxybenzyliden-4-desoxy-4-methyl-2,3-*O*-methyl-1-thio- β -D-glucopyranose **89**



Triethylamin (2.0 mL, 14.4 mmol) und Methansulfonylchlorid (0.67 mL, 9.0 mmol) werden zu einer Lösung von Glycosid **87** (2.7 g, 7.2 mmol) in Dichlormethan (50 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Die Lösung wird mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (60 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Das Rohprodukt wird in Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst und mit Lithiumaluminiumhydrid (1.7 g, 43 mmol) versetzt. Die Suspension wird für 4 h refluxiert. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und vorsichtig mit Aceton versetzt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser (3 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (2x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 1.6 g (4.5 mmol, 62%) des Produkts **89** erhalten.

$R_f = 0.32$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 3:1);

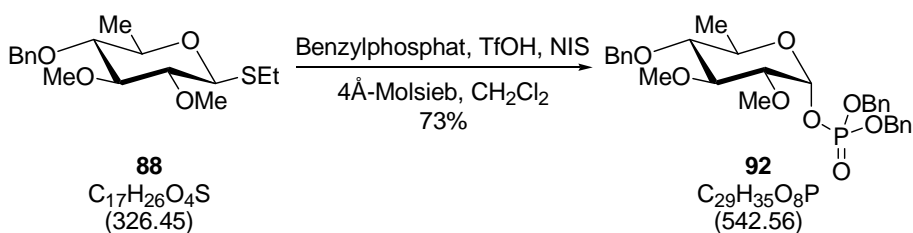
$[\alpha]_D^{23} = -39.0$ (*c* 0.5, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.32-3.32 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 130.5, 130.0, 114.0, 88.7, 84.7, 84.1, 82.9, 75.5, 75.0, 61.2, 61.0, 55.5, 25.1, 18.2, 15.1 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{SNa}$: 379.1555, Gefunden: 379.1564.

Schmelzpunkt: 67 °C

Glycosylphosphat 92

Thioglycosid **88** (137 mg, 0.42 mmol) und Dibenzylphosphat (200 mg, 0.72 mmol) werden zweimal mit Toluol unter vermindertem Druck konzentriert und für 16 h im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wird der Mischung *N*-Iodsuccinimid (140 mg, 0.62 mmol), ausgeheiztes 4Å-Molsieb (150 mg) und Dichlormethan (5 mL) zugesetzt. Die Reaktionslösung wird auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, mit Trifluormethansulfonsäure (0.14 mmol, 13 μL) versetzt und für 2.5 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit Essigsäureethylester verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung, Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Produkt **92** wird als farbloses Öl (167 mg, 0.31 mmol, 73%) erhalten.

$R_f = 0.40$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

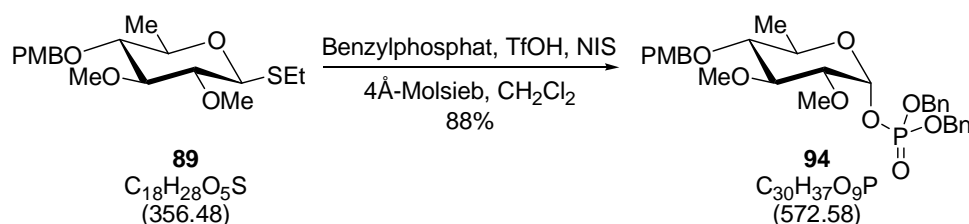
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +40.0$ (c 2.5, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.27 (m, 15H), 5.91 (dd, $J = 6.6, 3.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.93-4.84 (m, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.27 (dt, $J = 9.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 136.0 (d, $J_{\text{PC}} = 7.9$ Hz), 135.9 (d, $J_{\text{PC}} = 7.7$ Hz), 128.6, 128.6, 128.5, 128.4 (2C), 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 95.0 (d, $J_{\text{PC}} = 6.3$ Hz) 82.9, 82.8, 82.0 (d, $J_{\text{PC}} = 7.3$ Hz), 75.2, 69.3 (d, $J_{\text{PC}} = 5.4$ Hz), 69.1 (d, $J_{\text{PC}} = 5.4$ Hz), 68.9, 61.1, 58.7, 17.8 ppm;

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ -0.91 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_8\text{NaP}$: 565.1967, Gefunden: 565.1975.

Glycosylphosphat 94

Thioglycosid **89** (112 mg, 0.31 mmol) und Dibenzylphosphat (149 mg, 0.54 mmol) werden zweimal mit Toluol unter vermindertem Druck konzentriert und für 16 h im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wird der Mischung *N*-Iodsuccinimid (106 mg, 0.47 mmol), ausgeheiztes 4Å-Molsieb (100 mg) und Dichlormethan (5 mL) zugesetzt. Die Reaktionslösung wird auf -30 °C gekühlt, mit Trifluormethansulfonsäure (0.11 mmol, 9 μL) versetzt und für 2.5 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit Essigsäureethylester verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung, Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Produkt **94** wird als farbloses Öl (160 mg, 0.28 mmol, 88%) erhalten.

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

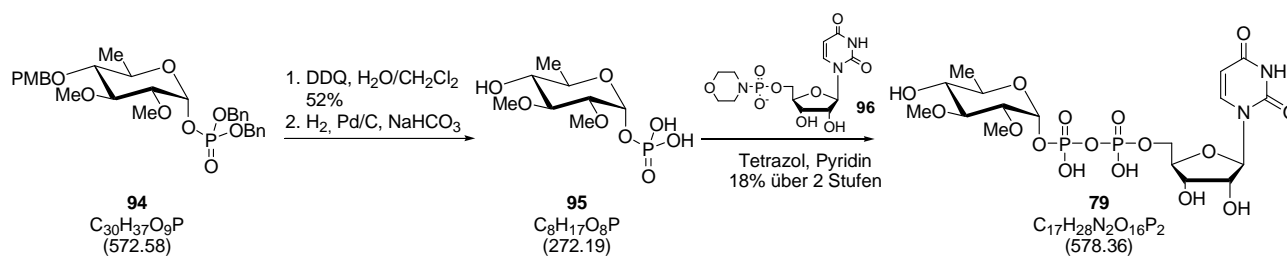
$[\alpha]_D^{23} = +58.8$ (c 0.8, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.24 (m, 10H), 7.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.79 (dd, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.18 (dt, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 9.6, 9.1$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 136.0 (d, $J_{\text{PC}} = 7.4$ Hz), 135.9 (d, $J_{\text{PC}} = 7.8$ Hz), 130.4, 129.8, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 113.9, 95.0 (d, $J_{\text{PC}} = 6.2$ Hz) 82.8, 82.5, 82.0 (d, $J_{\text{PC}} = 7.4$ Hz), 75.0, 69.4 (d, $J_{\text{PC}} = 5.5$ Hz), 69.1 (d, $J_{\text{PC}} = 5.3$ Hz), 69.0, 61.2, 58.8, 55.4, 17.8 ppm;

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ -0.97 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_9\text{NaP}$: 595.2073, Gefunden: 595.2093.

Glycosylphosphat **79**

Glycosylphosphat **94** (102 mg, 0.18 mmol) wird in einem Dichlormethan/Wasser-Gemisch (3 mL, 2:1) gelöst und mit Dichlordicyanbenzochinon (82 mg, 0.36 mmol) versetzt. Nach 1 h wird die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (10 mL), mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 42 mg (0.09 mmol, 52%) des Alkohols erhalten.

Das PMB-entschützte Glycosylphosphat (42 mg, 0.09 mmol) und Pd/C (10 mg) werden in Methanol (5 mL) gelöst und für 16 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktionslösung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O) δ 5.55 (dd, $J = 7.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.37-3.24 (m, 2H), 3.17 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm;

ESI-HRMS $[\text{M-H}]^-$ Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_8\text{P}_1$: 271.0583, Gefunden: 271.0583.

Glycophosphat **95** (36 mg, 0.11 mmol) wird nacheinander mit Pyridin, Pyridin/Trioctylamin (48 μL , 0.11 mmol), Pyridin/4-Morpholine-*N,N*-dicyclohexylcarboxamidinium-Uridin-5-monophosphomorpholidat (124 mg, 0.18 mmol) koevaporiert. Anschließend werden 1*H*-Tetrazol (24.5 mg, 0.35 mmol) und Pyridin (1 mL) zugegeben und die Reaktionslösung für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand durch HPLC-Chromatographie

(H₂O mit Ammoniumacetat/AcOH- Puffer: pH = 4.5) gereinigt. Es werden 10 mg (0.02 mmol, 18% über 2 Stufen) des Produkts **79** erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.04-5.88 (m, 2H), 5.71 (br s, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 4.31-4.13 (m, 3H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H) ppm;

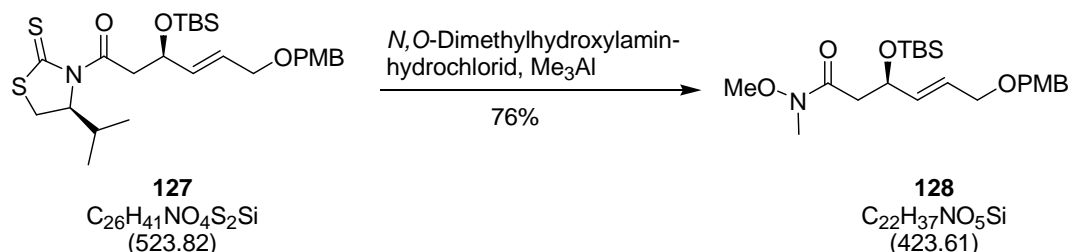
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O) δ 166.2, 151.8, 141.7, 102.7, 92.2, 88.4, 83.2, 81.3, 80.0, 74.5, 73.7, 69.6, 68.7, 64.9, 59.9, 57.5, 16.6 ppm;

ESI-HRMS [M-H]⁻ Berechnet für C₁₇H₂₇O₁₆N₂P₂: 5770836, Gefunden: 577.0833.

7.5 Synthese des Chivotriens

7.5.1 Synthese der Westfragmente 135 und 126 von Chivotrien

WEINREB-Amid 128



N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (1.22 g, 12.6 mmol) wird in Dichlormethan (40 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Trimethylaluminium (6.3 mL, 12.6 mmol, 2M in Heptan) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, für 30 min gerührt und anschließend auf -30 °C abgekühlt. Thiazolidinthion **127** (2.0 g, 4.2 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wird zu der Lösung gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und für 16 h gerührt. Gesättigte wässrige Tartrat-Lösung (25 mL) wird zu der Lösung gegeben und für weitere 40 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (4x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 1.36 g (3.2 mmol, 76%) des WEINREB-Amids **128** erhalten.

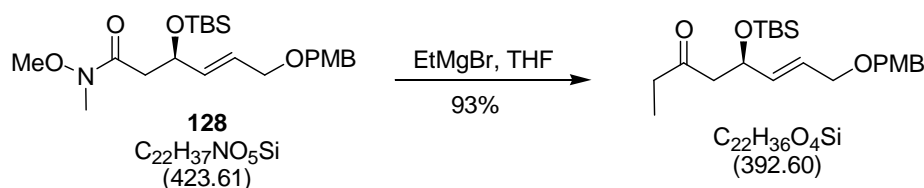
$R_f = 0.20$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = +21.5$ (*c* 1.1, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.85-5.74 (m, 2H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.99 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.83 (dd, $J = 14.3, 8.2$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 14.7, 4.8$ Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 135.8, 130.5, 129.5, 129.2, 126.6, 113.9, 71.7, 69.9, 69.8, 61.5, 55.4, 40.7, 32.1, 26.0, 18.3, -4.3, -4.8 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{Si}$: 424.2519, Gefunden: 424.2508.

Ethylketon

Ethylmagnesiumbromid (16.1 mL, 16.1 mmol, 1M in Tetrahydrofuran) wird bei 0 °C zu einer Lösung des WEINREB-Amids **128** (1.36 g, 3.21 mmol) in Tetrahydrofuran (60 mL) gegeben und wird für 90 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Es werden 1.17 g (3.0 mmol, 93%) des Ethylketons erhalten.

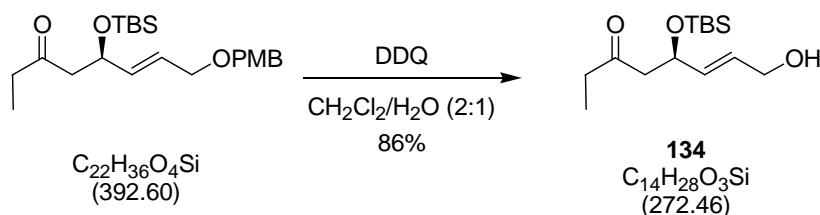
$R_f = 0.74$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = +29.7$ (c 1.0, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.81-5.67 (m, 2H), 4.65 (dt, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.97 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.69 (dd, $J = 14.7, 8.2$ Hz, 1H), 2.49-2.38 (m, 3H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 209.8, 159.3, 135.5, 130.5, 129.5, 126.8, 113.9, 71.8, 69.9, 69.8, 55.4, 50.8, 38.1, 25.9, 18.2, 7.5, -4.2, -4.9 ppm;

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{Na}^+$] Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{NaSi}$: 415.2281, Gefunden: 415.2272.

Alkohol 134

Das Ethylketon (20 mg, 0.05 mmol) wird in einem Dichlormethan/Wasser-Gemisch (1.5 mL, 2:1) gelöst und mit Dichlordicyanbenzochinon (23 mg, 0.10 mmol) versetzt. Nach 1 h wird die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (10 mL), mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 12 mg (0.04 mmol, 86%) des Alkohols **134** erhalten.

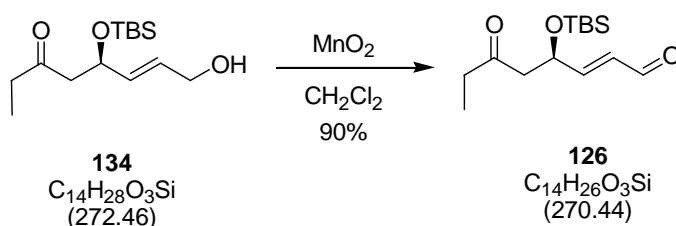
$R_f = 0.37$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:3);

$[\alpha]_D^{23} = +36.4$ (c 1.0, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (dt, $J = 15.6, 5.2$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 15.7, 5.8$ Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.13 (bs, 2H), 2.71 (dd, $J = 15.0, 7.9$ Hz, 1H), 2.50-2.39 (m, 3H), 1.39 (bs, 1H), 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 209.8, 134.0, 129.1, 69.8, 63.1, 50.8, 38.1, 25.4, 18.2, 7.5, -4.2, -4.9 ppm;

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

Aldehyd 126

Allylalkohol **134** (14 mg, 0.05 mmol) wird in Dichlormethan (3 mL) gelöst und mit Braunstein (89 mg, 1.03 mmol) versetzt. Nach 30 min wird über Kieselgel abfiltriert. Es werden 12 mg (0.045 mmol, 90%) des Produkts **126** erhalten.

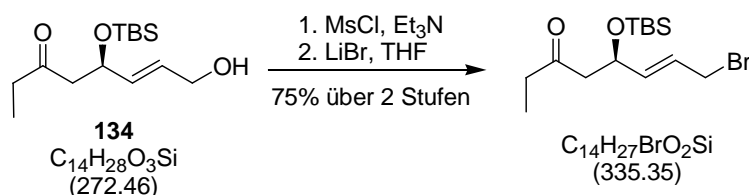
R_f = 0.4 (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:4);

[α]_D²³ = +23.5 (*c* 1.08, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 15.5, 4.3 Hz, 1H), 6.30 (ddd, *J* = 15.5, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 2.77 (dd, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 15.9, 5.6 Hz, 1H), 2.47 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 208.6, 193.6, 158.8, 130.9, 68.4, 49.6, 37.8, 25.9, 18.2, 7.6, -4.6, -5.0 ppm;

ESI-HRMS [M+H⁺] Berechnet für C₁₄H₂₇O₃Si: 271.1729, Gefunden: 271.1720.

Allylbromid

Alkohol **134** (50 mg, 0.18 mmol) und Triethylamin (50 μL , 0.36 mmol) werden in Dichlormethan (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Lösung wird Methansulfonylchlorid (18 μL , 0.23 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 1.5 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit Wasser (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Lithiumbromid (156 mg, 1.8 mmol) wird in Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung des Mesylats in Tetrahydrofuran (1 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und für 1 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (5 mL) wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 47 mg (0.14 mmol, 75%) des Bromids erhalten.

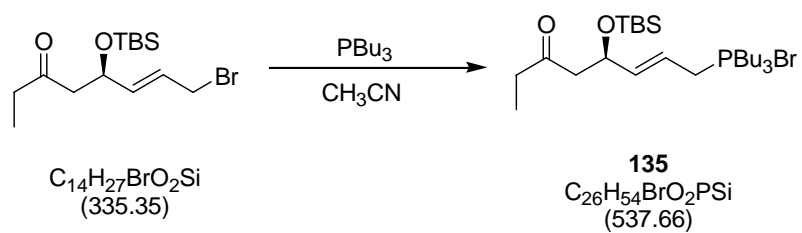
$R_f = 0.54$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +72.1$ (c 0.7, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.88 (dtd, $J = 15.1, 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 15.1, 5.8$ Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.67 (dd, $J = 14.8, 7.8$ Hz, 1H), 2.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.42 (dd, $J = 15.1, 4.9$ Hz, 1H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 209.5, 137.6, 126.2, 69.3, 50.4, 38.1, 32.2, 25.9, 18.2, 7.5, -4.2, -5.0 ppm;

HRMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{BrSiNa}$ 357.0861, Gefunden: 357.0858.

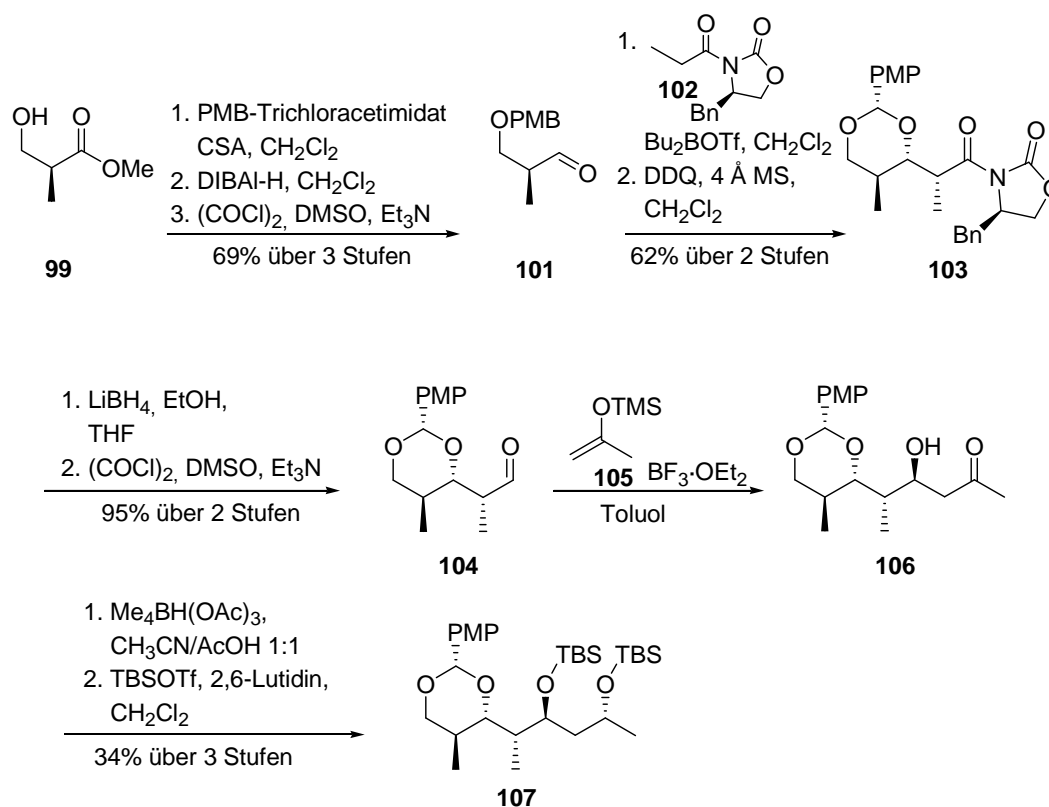
Phosphoniumbromide 135

Das Allylbromid (38 mg, 0.11 mmol) wird in Acetonitril (1.5 mL) gelöst und mit Tributylphosphin (275 μ L, 1.1 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

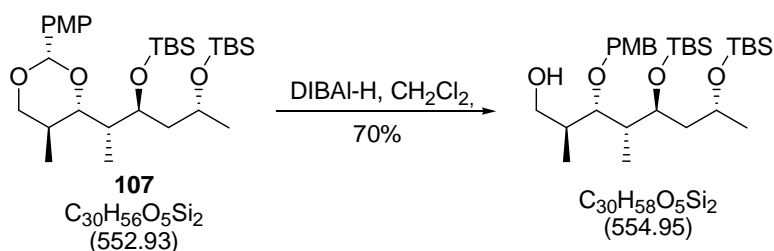
7.5.2 Synthese der Ostfragmente 132 und 133 von Chivotrien

Synthese des Acetals 107

Die Synthese des Fragments **107** wurde analog der durch JANSSEN im Rahmen seiner Dissertation entwickelten Synthese durchgeführt.¹⁰² Die Synthese startet mit kommerziell erhältlichem L-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**99**).



¹⁰² Janssen, D.; Doktorarbeit, Leibniz Universität Hannover, 2007.

Alkohol

Acetal **107** (239 mg, 0.43 mmol) wird in Dichlormethan (10 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Diisobutylaluminiumhydrid (0.7 mL, 1.3 mmol, 1.5 M-Lösung in Toluol) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 60 min gerührt. Methanol (10 mL) und gesättigte wässrige Rochellesalzlösung (10 mL) werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu der Reaktionslösung gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 167 mg (0.30 mmol, 70%) des Alkohols erhalten.

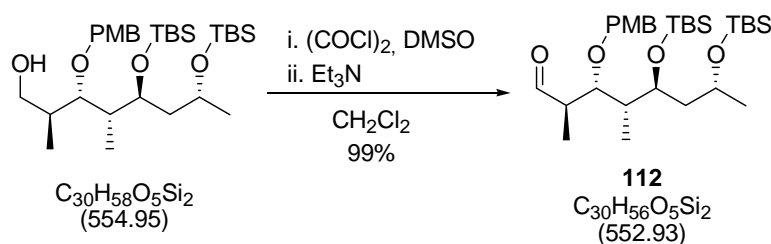
$R_f = 0.62$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = -21.0$ (c 1.11, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 10.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 6.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.83 (bs, 0.5H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.07-0.06 (m, 12H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 130.6, 129.7, 114.0, 87.4, 75.6, 71.2, 66.4, 65.2, 55.4, 43.4, 43.2, 36.9, 26.1, 26.0, 25.4, 18.3, 18.2, 15.9, 10.1, -3.3, -3.7, -4.0, -4.3 ppm;

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

Aldehyd 112

Oxalylchlorid (31 μL , 0.36 mmol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dimethylsulfoxid (39 μL , 0.54 mmol) wird zugegeben und die Lösung 15 min gerührt. Der Alkohol (100 mg, 0.18 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wird zu der Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren 15 min wird die Lösung auf $-45\text{ }^\circ\text{C}$ gebracht und 60 min gerührt. Die Lösung wird mit Triethylamin (0.12 mL, 0.9 mmol) versetzt, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 15 min gerührt. Anschließend wird ein Gemisch aus Methyl-*tert*-butylether und gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (1:1, 5 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 97 mg (0.18 mmol, 99%) des Aldehyds **112** erhalten.

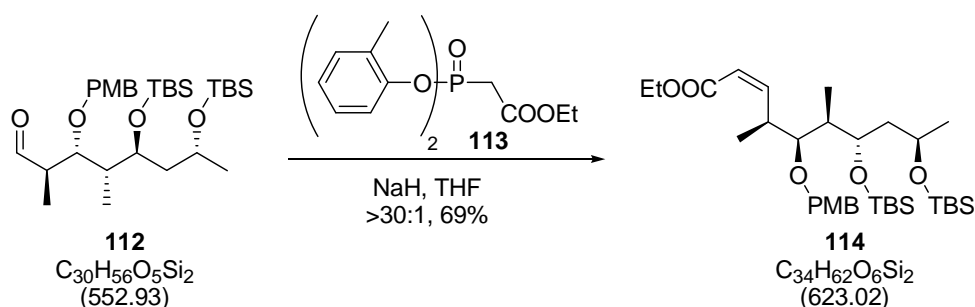
$R_f = 0.50$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_D^{23} = -33.2$ (c 1.01, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.59 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (dd, $J = 5.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.53 (ddd, $J = 14.1, 9.4, 1.1$ Hz, 1H), 1.43 (ddd, $J = 13.9, 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 9H), 0.05 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.7, 159.3, 130.6, 129.4, 113.9, 83.3, 74.7, 71.4, 66.3, 55.4, 49.4, 43.6, 43.3, 26.1, 26.0, 25.4, 18.2, 18.1, 12.2, 9.6, -3.4, -3.8, -4.1, -4.3 ppm;

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

Olefin 114

Bisphenylphosphonsäureethylester **113** (53 mg, 0.17 mmol) wird in Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird Natriumhydrid (10.0 mg, 0.24 mmol, 60%ig in Mineralöl) zugegeben und 15 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf -78 °C gekühlt und Aldehyd **112** (97 mg, 0.18 mmol) zugegeben. Die Lösung wird 1 h bei -78 °C gerührt. Danach wird die Reaktionslösung auf 0 °C erwärmt und für 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (10 mL), mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 69 mg (0.11 mmol, 62%) des Olefins **114** erhalten.

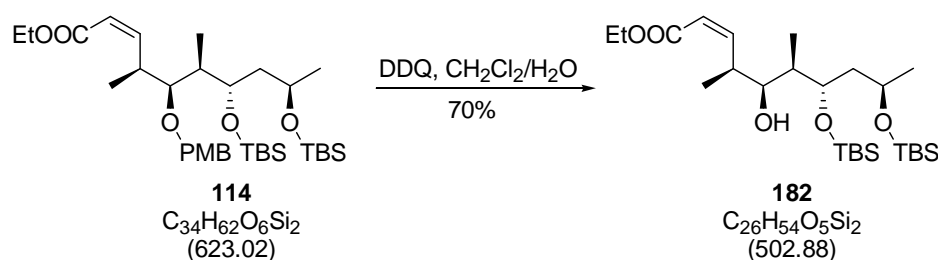
$R_f = 0.29$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:30);

$[\alpha]_D^{23} = +6.5$ (*c* 1.07, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.40 (dd, $J = 11.6, 10.2$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.15 (q, 7.1 Hz, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (dd, $J = 5.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.57 (ddd, $J = 14.0, 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 1.41 (ddd, $J = 13.7, 9.1, 4.1$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 166.1, 159.1, 156.3, 152.4, 131.4, 129.4, 119.8, 113.8, 83.8, 74.3, 72.2, 66.9, 59.8, 55.4, 43.7, 37.1, 26.2, 26.1, 25.4, 18.2, 17.7, 14.4, 9.5, -3.6, -3.8, -4.3, -4.3 ppm;

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

Olefin 182

Ester **114** (103 mg, 0.17 mmol) wird in einem Dichlormethan/Wasser-Gemisch (1.5 mL, 2:1) gelöst und mit Dichlordicyanbenzochinon (84 mg, 0.37 mmol) versetzt. Nach 90 min wird zur Reaktionslösung gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (10 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 60 mg (0.12 mmol, 70%) des Alkohols **182** erhalten.

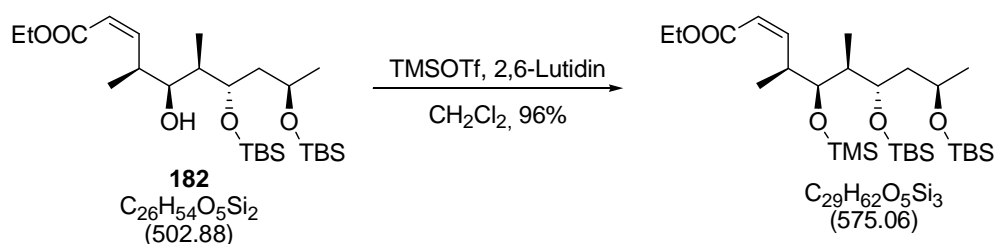
$R_f = 0.68$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:99);

$[\alpha]_D^{23} = +17.25$ (c 0.8, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (dd, $J = 11.6, 9.6$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 154.5, 119.5, 77.4, 75.2, 66.6, 59.9, 45.5, 37.1, 36.7, 26.0 (6C), 24.0, 18.2, 18.1, 17.0, 14.4, 11.6, -4.0, -4.2, -4.3, -4.6 ppm;

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{Na}^+$] Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{NaSi}_2$: 525.3408, Gefunden: 525.3419.

TMS-geschützter Alkohol

Alkohol **182** (60 mg, 0.12 mmol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 2,6-Lutidin (4.1 mL, 35.2 mmol) versetzt. Anschließend wird Trimethylsilyltriflat (33 μL , 0.18 mmol) zugegeben und bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (2 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 66 mg (0.11 mmol, 96%) des TMS-Ethers erhalten.

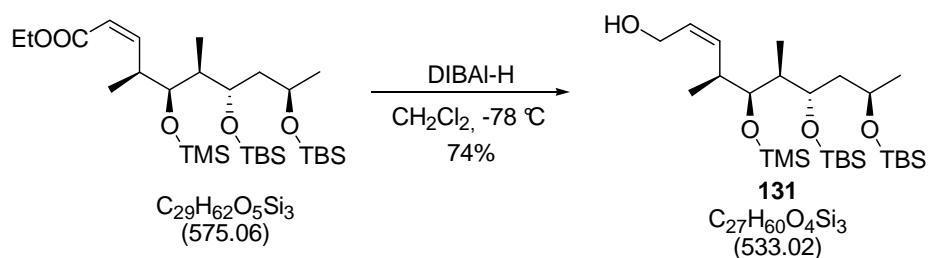
$R_f = 0.99$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:99);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -9.75$ (*c* 1.2, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.44 (dd, $J = 11.6, 9.9$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.89 (q, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 1.63 (dd, $J = 7.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.14 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 151.6, 119.9, 77.9, 70.9, 67.1, 59.7, 44.8, 43.2, 37.3, 26.2, 26.1, 25.5, 18.5, 18.22, 18.2, 14.5, 10.4, 1.1, -3.7, -3.9, -4.2, -4.5 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{NaSi}_3$: 597.3803, Gefunden: 597.3857.

Olefin 131

Der Ester (66 mg, 0.12 mmol) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Diisobutylaluminiumhydrid (290 μL , 0.35 mmol, 1.2 M-Lösung in Toluol) wird zu der Lösung gegeben. Die Lösung wird nach 2.5 h mit Methanol (5 mL) und anschließend mit gesättigter wässriger Rochellesalz-Lösung (5 mL) versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 45 mg (0.08 mmol, 74%) des Alkohols **131** erhalten.

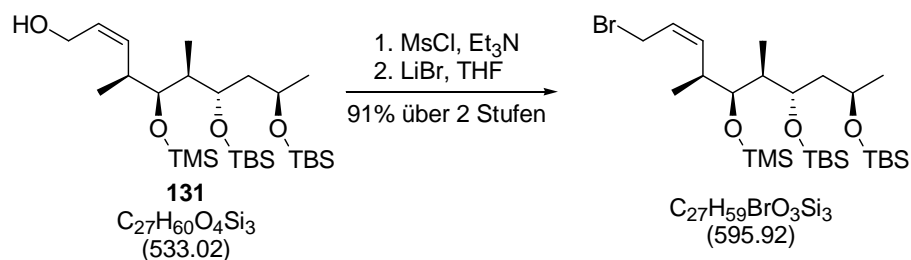
$R_f = 0.46$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:99);

$[\alpha]_D^{23} = -26.5$ (c 1.2, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.73-6.60 (m, 2H), 4.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 3H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.13 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.3, 129.0, 78.0, 71.0, 66.5, 59.3, 43.7, 43.1, 36.4, 26.1, 26.0, 25.6, 19.6, 18.3, 18.2, 10.3, 1.1, -3.4, -3.6, -4.1, -4.2 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{60}\text{O}_4\text{NaSi}_3$: 555.3697, Gefunden: 555.3715.

Bromid

Alkohol **131** (21 mg, 0.039 mmol) und Triethylamin (11 μL , 0.08 mmol) werden in Dichlormethan (1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Lösung wird Methansulfonylchlorid (4 μL , 0.05 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (3 mL) versetzt, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogen-carbonat-Lösung (3 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet.

Lithiumbromid (34 mg, 0.039 mmol) wird in Tetrahydrofuran (1 mL) gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung des Mesylats in Tetrahydrofuran (1 mL) getropft. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser (1 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 21 mg (0.035 mmol, 91%) des Bromids erhalten.

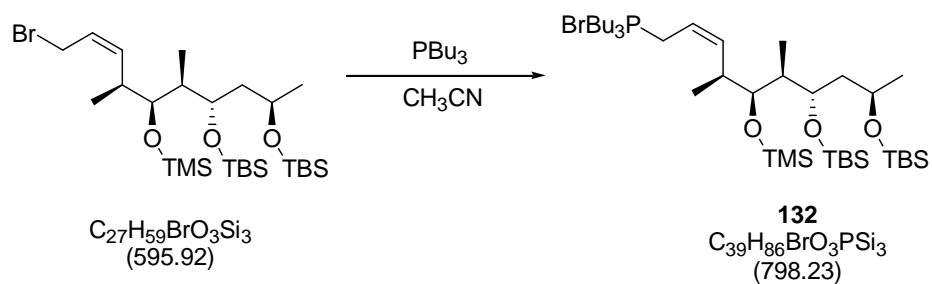
$R_f = 0.72$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:99);

$[\alpha]_D^{23} = +39.6$ (*c* 0.9, CHCl_3);

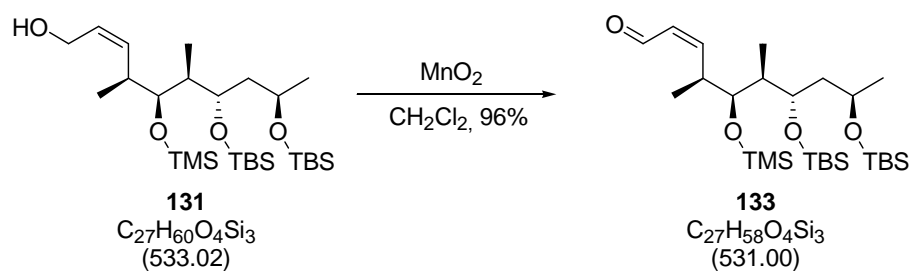
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.84-5.71 (m, 2H), 4.07 (dd, $J = 9.9, 9.0$ Hz, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.14 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136.7, 125.7, 78.2, 70.7, 66.5, 43.9, 43.0, 35.8, 27.9, 26.1, 26.0, 25.7, 18.8, 18.3, 18.2, 10.5, 1.1, -3.3, -3.7, -4.1, -4.2 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{59}\text{BrO}_3\text{NaSi}_3$: 617.2853, Gefunden: 617.2879.

Phosphoniumbromid 132

Das Allylbromid (30 mg, 0.05 mmol) wird in Acetonitril (1 mL) gelöst und mit Tributylphosphin (125 μ L, 0.5 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

α,β -ungesättigter Aldehyd 133

Allylalkohol **131** (129 mg, 0.24 mmol) wird in Dichlormethan (10 mL) gelöst und mit Braunstein (417 mg, 4.8 mmol) versetzt. Die Reaktion wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Kieselgel abfiltriert. Es werden 122 mg (0.23 mmol, 96%) des Aldehyds **133** erhalten.

$R_f = 0.12$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:99);

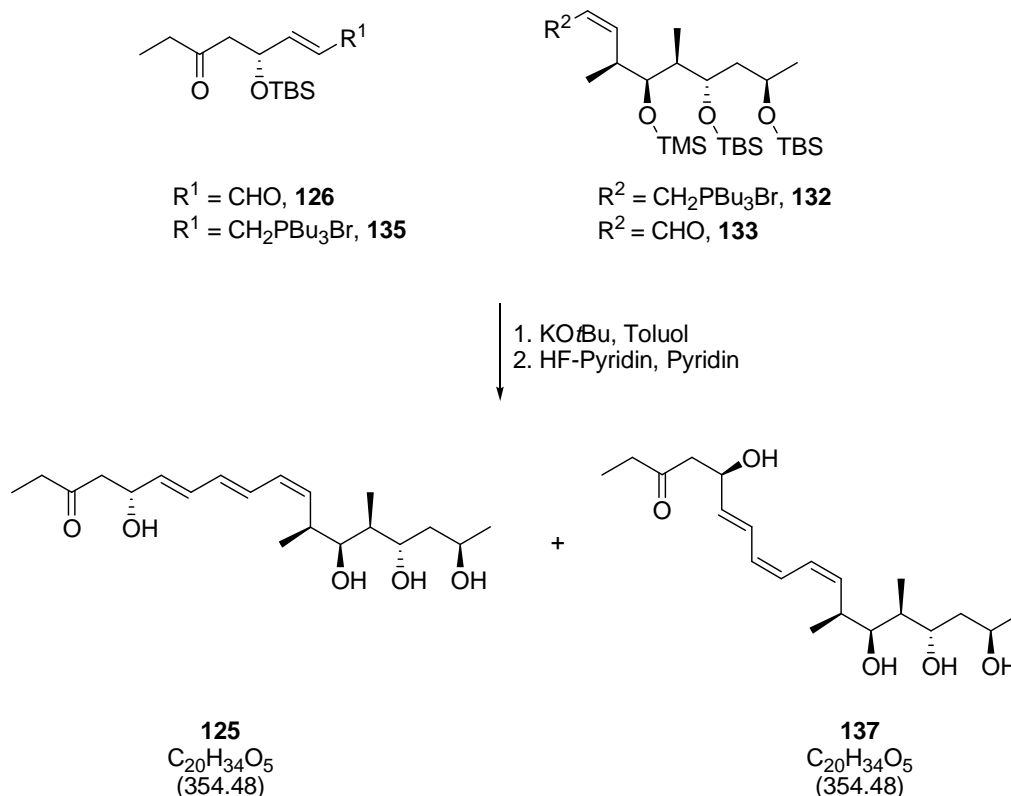
$[\alpha]_D^{23} = -14.4$ (c 0.9, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 11.2, 10.4$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 11.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.83 (ddd, $J = 9.2, 3.7, 1.5$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 15.9, 8.3$ Hz, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.39 (ddd, $J = 13.7, 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 1.31 (ddd, $J = 14.0, 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.15 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 191.0, 154.5, 130.2, 77.9, 70.0, 66.3, 44.7, 43.2, 36.2, 26.1, 26.0, 25.6, 20.4, 18.21, 18.2, 10.7, 1.1, -3.3, -3.7, -4.1, -4.2 ppm;

HRMS (ESI) Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{NaSi}_3$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 553.3541, Gefunden: 553.3548.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Wittig Olefinierung mit anschließender globaler Entschützung



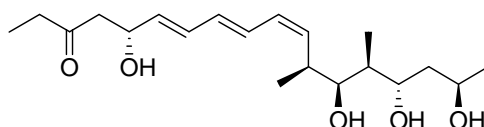
Phosphoniumbromid **135** bzw. **132** (0.034 mmol, 1 eq) und der α,β -ungesättigte Aldehyd **126** bzw. **133** (0.04 mmol, 1.2 eq) werden in Toluol gelöst und auf die in der Tabelle angegebene Temperatur gekühlt. Die jeweilige Base (35 μL , 35 mmol, 1M in Tetrahydrofuran) wird zugegeben und die Reaktionslösung für 1 h gerührt. Wasser (1 mL) wird zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung führt zu dem geschützten Chivotrien **136**.

Eintrag	Base	R ¹	R ²	E:Z	Temp. [°C]	Ausbeute [%]
1	KO t Bu	CHO	CH ₂ PBu ₃ Br	1:1	0	57 + 36 ^a
2	KO t Bu	CHO	CH ₂ PBu ₃ Br	2:1	- 30	78
3	LiO t Bu	CHO	CH ₂ PBu ₃ Br	2:1	- 30	71
4	LiHMDS	CHO	CH ₂ PBu ₃ Br	2:1	- 30	80
5	KO t Bu	CH ₂ PBu ₃ Br	CHO	7:1	- 30	73

^a Eliminierungsprodukt

Die resultierende Mischung aus *E/Z*-Isomeren wird direkt für die globale Entschützung der Silylschutzgruppen eingesetzt.

Das Isomerengemisch des geschützten Chivotriens **136** (49 mg, 0.06 mmol) wird in Tetrahydrofuran (3 mL) und Pyridin (3 mL) gelöst. HF·Pyridin (2 mL) wird bei Raumtemperatur zugegeben und die Lösung für 24 h gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei 0 °C wird die Reaktion beendet. Essigsäureethylester (10 mL) und pH=7-Phosphatpuffer (10 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch und über HPLC (Detektion bei 230 nm, Säule: Merck 50853, LiChroCART[®] 250-10 LiChrospher[®] 100, RP-18, 10 μm, Lösungsmittel A MeOH : Lösungsmittel B H₂O = 55:45) gereinigt. Es wird Chivotrien **125** und das *E,Z,Z*-Isomer **137** (17 mg, 48.0 μmol, 80%) erhalten.

Chivotrien 125

125
C₂₀H₃₄O₅
(354.48)

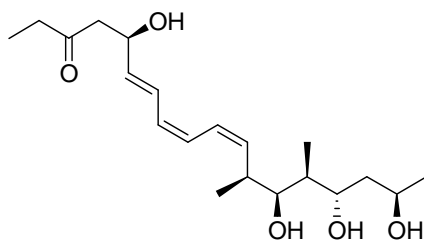
R_f = 0.06 (5% MeOH in Dichlormethan);

[α]_D²³ = +10.0 (c 0.10, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.58 (dd, *J* = 14.7, 11.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 15.4, 10.6 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 14.7, 10.9 Hz, 1H), 6.07 (dd ~ t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 5.45 (dd ~ t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 7.2, 4.1 Hz, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 15.7, 4.8 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 15.7, 4.8 Hz, 1H), 2.52 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 212.0, 136.7, 136.1, 133.4, 131.8, 130.1, 129.9, 76.5, 71.3, 69.5, 65.5, 50.6, 43.8, 42.2, 37.6, 37.1, 24.6, 18.5, 10.3, 7.8 ppm;

HRMS [M+Na⁺] Berechnet für C₂₀H₃₄O₅Na: 377.2304, Gefunden: 377.2299.

***E,Z,Z*-Isomer 137**

137
 $C_{20}H_{34}O_5$
 (354.48)

$R_f = 0.06$ (5% MeOH in Dichlormethan);

$[\alpha]_D^{23} = -104.3$ (c 0.07, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77 (dd, $J = 14.9, 11.1$ Hz, 1H), 6.54 (dd ~ t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.33 (dd ~ t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 6.00 (dd ~ t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 15.0, 6.2$ Hz, 1H), 5.54 (dd ~ t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 7.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.86 (dt, $J = 9.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 15.7, 8.2$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 15.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.52 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) ppm;

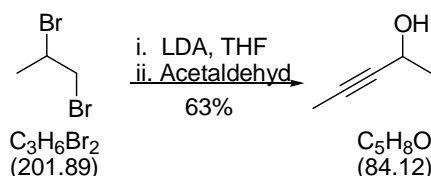
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 212.0, 137.4, 137.3, 129.7, 126.4, 126.2, 124.8, 76.5, 71.4, 69.5, 65.5, 50.6, 44.0, 42.1, 37.6, 36.7, 24.6, 18.4, 10.3, 7.8 ppm;

HRMS $[M+H^+]$ Berechnet für $C_{20}H_{35}O_5$: 355.2484, Gefunden: 355.2469.

7.6 Synthese von Chivosazol F

7.6.1 Synthese des Westfragments 178 von Chivosazol F

(±)-3-Pentyn-2-ol

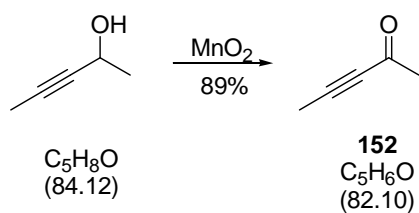


1,2-Dibromopropan (10.1 mL, 97 mmol) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von frisch hergestellter LDA (324 mL, 324 mmol, 1M in Tetrahydrofuran) gegeben. Die Reaktionslösung wird über 30 min auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ aufgewärmt. Anschließend wird Acetaldehyd (6.8 mL, 120 mmol) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu der Lösung gegeben. Es ist ein Farbumschlag von rot nach farblos zu beobachten. Nach 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Lösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wird die Reaktion neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird destilliert und es werden 5.34 g (64 mmol, 63%) des Produkts (Sdp.: $50\text{ }^\circ\text{C}$, 20 mbar) erhalten.

$R_f = 0.40$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 4.53-4.43 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 3H), 1.80 (br s, 1H), 1.42 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁶

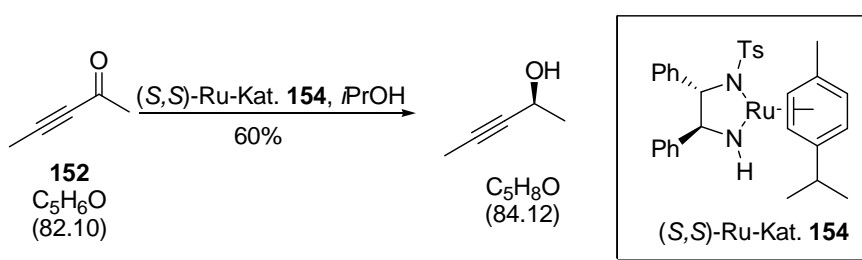
3-Pentyn-2-ol 152

(±)-3-Pentyn-2-ol (4.1 g, 49 mmol) wird in Dichlormethan (400 mL) gelöst. Braunstein (85.5 g, 984 mmol) wird zu der Lösung gegeben und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur abfiltriert und das Filtrat bis auf ca. 50 mL konzentriert. Der Rückstand wird destilliert und es werden 3.6 g (44 mmol, 89%) des Produkts **152** als farblose Flüssigkeit (Sdp.: 44 °C, 37 mbar) erhalten.

$R_f = 0.80$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H), 2.01 (s, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁴

(S)-3-Pentyn-2-ol

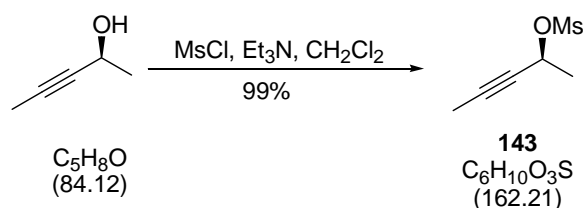
Eine Lösung von $\text{RuCl}[(S,S)\text{-NTsCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-Cymol})$ **154** (240 mg, 0.40 mmol, 1 mol%) in Dichlormethan (5 mL) wird zu einer Lösung von 3-Pentyn-2-on **152** (3.0 g, 37 mmol) in Isopropanol (300 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung auf ca. 100 mL konzentriert. Dieser Rückstand wird destilliert und es werden 1.8 g (21 mmol, 60%) des Produkts (Sdp.: 50 °C, 20 mbar) erhalten.

$R_f = 0.40$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -32.5$ ($c = 0.6$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 4.53-4.43 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.80 (br s, 1H), 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm.

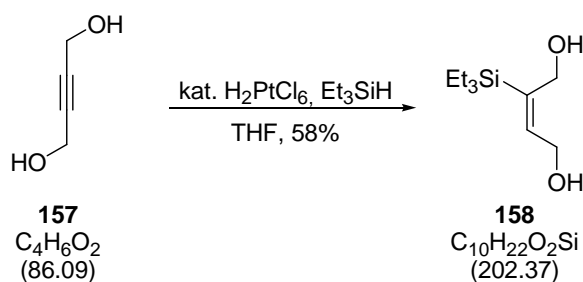
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁴

Mesylat 143

(S)-3-Pentyn-2-ol (1.0 g, 11.9 mmol) und Triethylamin (4.3 mL, 30.8 mmol) werden in Dichlormethan (80 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Die Lösung wird mit Methansulfonylchlorid (1.9 mL, 24.3 mmol) versetzt und für 2 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) und Wasser (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand (1.91 g, 11.8 mmol) ohne weitere Aufreinigung verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.35-5.20 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.89 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 3H), 1.61 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁴

(E)-2-(triethylsilyl)but-2-ene-1,4-diol 158

Triethylsilan (9.2 mL, 57.7 mmol) und $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (200 μL , 20.0 μmol , 0.1 M in THF) werden zu einer Lösung von Butyn-1,4-diol (**157**) (3.5 g, 41.2 mmol) in Tetrahydrofuran (35 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 24 h refluxiert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 4.8 g (23.8 mmol, 58%) der Verbindung **158** als ein farbloses Öl erhalten.

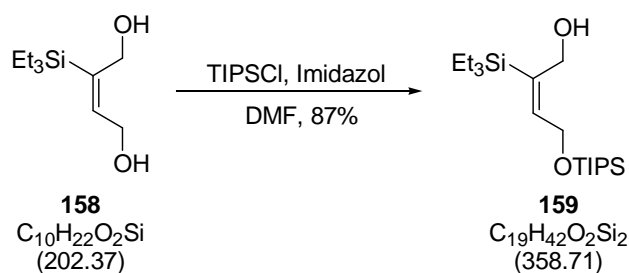
$R_f = 0.59$ (Essigsäureethylester : *n*-Hexan = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.94-2.29 (bs, 2), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.63 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 142.4, 141.5, 60.7, 59.7, 7.5, 3.1 ppm;

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{Na}^+$] Berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$: 225.1287, Gefunden: 225.1286.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁷

(E)-2-(triethylsilyl)-4-(triisopropylsilyloxy)but-2-en-1-ol 159

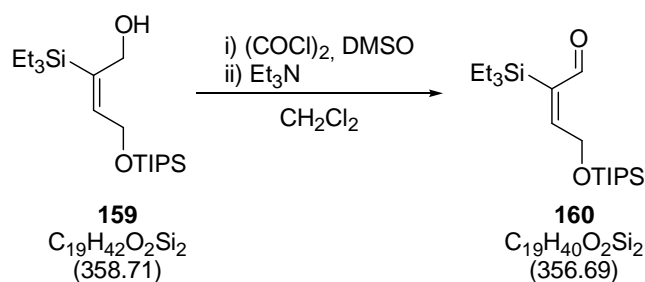
Imidazol (2.0 g, 0.03 mmol) und TIPSCl (6.2 mL, 0.03 mmol) werden bei 0 °C zu einer Lösung des Diols **158** (5.8 g, 0.03 mmol) in Dimethylformamid (330 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Eis (8 g) und Methyl-*tert*-butylether (500 mL) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (4x 100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 9.0 g (25 mmol, 87%) des Allylalkohols **159** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.01 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.43-2.20 (bs, 1H), 1.07 (d, *J* = 5.5 Hz, 18H), 1.17-1.04 (m, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.63 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 140.6, 61.2, 61.0, 18.1, 12.1, 7.5, 3.1 ppm;

ESI-HRMS [M+Na⁺] Berechnet für C₁₉H₄₂O₂Si₂Na: 381.2621, Gefunden: 381.2631;

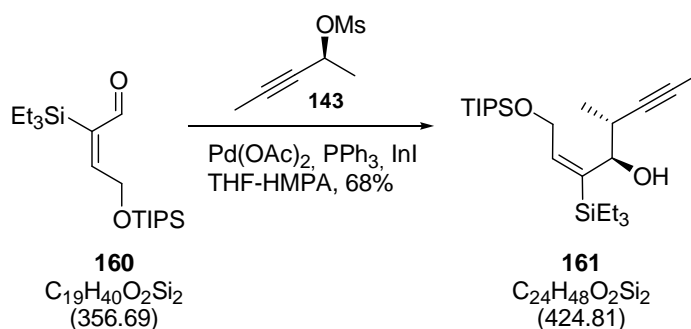
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁷

(E)-2-(triethylsilyl)-4-(triisopropylsilyloxy)but-2-enal 160

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (1.14 mL, 13.5 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Dimethylsulfoxid (1.5 mL, 20.2 mmol) gegeben. Die Lösung wird für 15 min gerührt und anschließend mit einer Lösung des Alkohols **159** (2.4 g, 6.73 mmol) in Dichlormethan (20 mL) versetzt. Nach weiteren 15 min wird die Lösung auf $-45\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und für 1 h gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Triethylamin (4.73 mL, 33.9 mmol) versetzt, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 15 min gerührt. Dann wird die Lösung in ein Gemisch aus Methyl-*tert*-butylether und gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (1:1, 50 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Der erhaltene Aldehyd **160** wird ohne weitere Aufreinigung direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (s, 1H), 6.72 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 1.14-1.05 (m, 3H), 1.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 18H), 0.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.69 (q, $J = 8.3$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 195.5, 159.6, 139.3, 61.9, 18.1, 12.1, 7.4, 3.1 ppm.

(4*R*,5*R*,*E*)-5-methyl-3-(triethylsilyl)-1-(triisopropylsilyloxy)oct-2-en-6-yn-4-ol 161

Aldehyd **160** (2.1 g, 5.9 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (79 mg, 0.35 mmol, 6 mol%) und PPh_3 (93 mg, 0.35 mmol, 6 mol%) werden in Tetrahydrofuran (27 mL) und HMPA (9 mL) gelöst. Nachdem sich das PPh_3 vollständig gelöst hat, wird die Lösung auf 0 °C gekühlt. Propargylmesylat **143** (1.2 g, 7.1 mmol) und Indium(I)-iodid-Pulver (2.3 g, 9.5 mmol) werden zugegeben und die Reaktionslösung für 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Die Lösung wird durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (200 mL) neutralisiert und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (4x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 1.7 g des Alkohols **161** (4.0 mmol, 68%) erhalten.

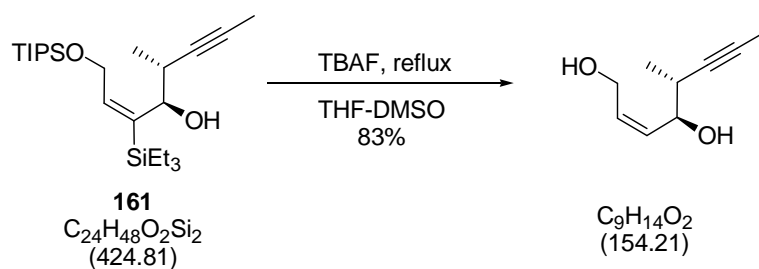
$R_f = 0.64$ (5% Essigsäureethylester in *n*-Hexan);

$[\alpha]_D^{23} = -1.1$ (c 2.1, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.99 (dd, $J = 6.2, 3.8$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 14.2, 6.3$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 14.0, 3.8$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.43 (bs, 1H), 1.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.13-1.04 (m, 3H), 1.04 (d, $J = 4.8$ Hz, 18H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.76-0.58 (m, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 145.2, 138.6, 80.7, 79.1, 75.9, 61.5, 34.3, 18.1, 17.6, 12.2, 7.6, 4.4, 3.8 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{Si}_2\text{Na}$: 447.3091, Gefunden: 447.3090.

(4*S*,5*R*,*Z*)-5-methyloct-2-en-6-yne-1,4-diol

Alkohol **161** (0.9 g, 2.0 mmol) wird in Tetrahydrofuran (5 mL) und Dimethylsulfoxid (2.5 mL) gelöst. Anschließend wird TBAF mit 5% Wasser (12 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung über 5 h refluxiert. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (4x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 0.3 g von Diol (1.9 mmol, 83%) erhalten.

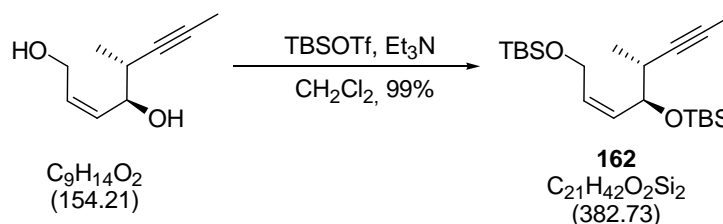
$R_f = 0.21$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = +22.5$ (*c* 0.8, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (dt, $J = 11.5, 5.8$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 11.3, 8.2$ Hz, 1H), 4.31 (ddd, $J = 13.7, 7.2, 0.5$ Hz, 1H), 4.27-4.13 (m, 2H), 2.58- 2.48 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 132.7, 132.3, 79.7, 79.3, 71.0, 59.1, 34.0, 17.2, 3.7 ppm;

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{Na}^+$] Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$: 177.0891, Gefunden: 177.0889.

(4*S*,5*R*,*Z*)-1,4-bis(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methyloct-2-en-6-yne 162

Diol (255 mg, 1.7 mmol) wird in Dichlormethan (20 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 2,6-Lutidin (2.6 mL, 23 mmol) versetzt. Über einen Zeitraum von 10 min wird bei 0 °C *tert*-Butyldimethylsilyl triflat (1.9 mL, 8.3 mmol) zugegeben. Nach weiteren 30 min wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 630 mg (1.6 mmol, 99%) des TBS-Ethers **162** erhalten.

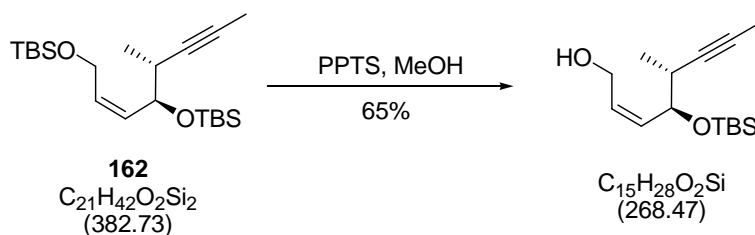
$R_f = 0.38$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:50);

$[\alpha]_D^{23} = +1.0$ (c 1.0, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.59 (ddd, $J = 11.4, 7.0, 4.6$, 1H), 5.39 (ddt, $J = 11.1, 9.1, 1.7$, 1H), 4.35 (ddd, $J = 13.5, 7.2, 1.4$, 2H), 4.17 (ddd, $J = 13.5, 4.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 130.9, 130.8, 81.2, 76.7, 71.4, 59.7, 33.8, 25.8, 25.6, 18.2, 18.0, 15.7, 3.4, -4.6, -5.0, -5.3, -5.4 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2\text{Na}$: 405.2621, Gefunden: 405.2626.

Alkohol

Pyridinium-*p*-toluensulfonat (124 mg, 0.49 mmol) wird bei 0 °C zum Alkin **162** (144 mg, 0.38 mmol) in Methanol (25 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) und Dichlormethan (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 66 mg (0.25 mmol, 65%) des Alkohols erhalten.

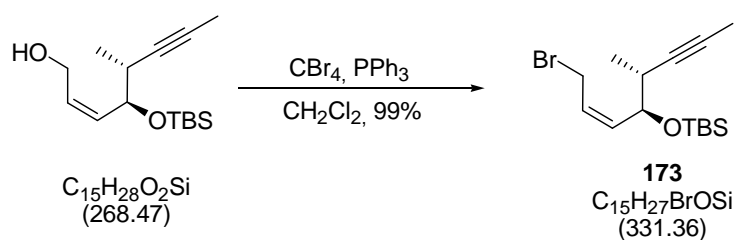
$R_f = 0.28$ (Essigsäureethylester : *n*-Hexan = 1:10);

$[\alpha]_D^{23} = +13.3$ (*c* 2.1, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.72 (dtd, $J = 11.4, 6.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.50 (ddt, $J = 11.3, 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.44 (ddd, $J = 8.7, 5.4, 0.9$ Hz, 1H), 4.24 (ddd, $J = 13.1, 6.9, 0.9$ Hz, 1H), 4.17 (ddd, $J = 13.0, 6.4, 1.3$ Hz, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 132.9, 129.8, 81.7, 77.4, 71.2, 59.1, 34.0, 25.9, 18.3, 15.3, 3.7, -4.4, -4.8 ppm;

ESI-HRMS [$M+Na^+$] Berechnet für $C_{15}H_{28}O_2SiNa$: 291.1756, Gefunden: 291.1751.

Bromid 173

Der Allylalkohol (45 mg, 0.17 mmol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst. Die Lösung wird nacheinander mit Triphenylphosphin (89 mg, 0.34 mmol) und Tetrabrommethan (113 mg, 0.34 mmol) versetzt und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Kieselgel zugefügt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 56 mg (0.17 mmol, 99%) des Bromids **173** erhalten.

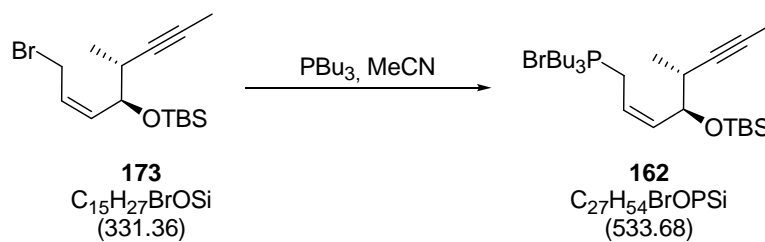
$R_f = 0.28$ (Essigsäureethylester / n-Hexan 1:99);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +26.0$ (c 1.0, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (dddd, $J = 10.9, 9.0, 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.51 (ddt, $J = 10.7, 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 4.45 (ddd, $J = 8.7, 5.5, 1.1$ Hz, 1H), 4.15 (ddd, $J = 10.2, 9.2, 0.9$ Hz, 1H), 3.99 (ddd, $J = 10.4, 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.8, 126.5, 81.0, 77.6, 70.9, 34.0, 27.6, 26.0, 25.9, 18.3, 15.6, 3.8, -4.3, -4.8 ppm;

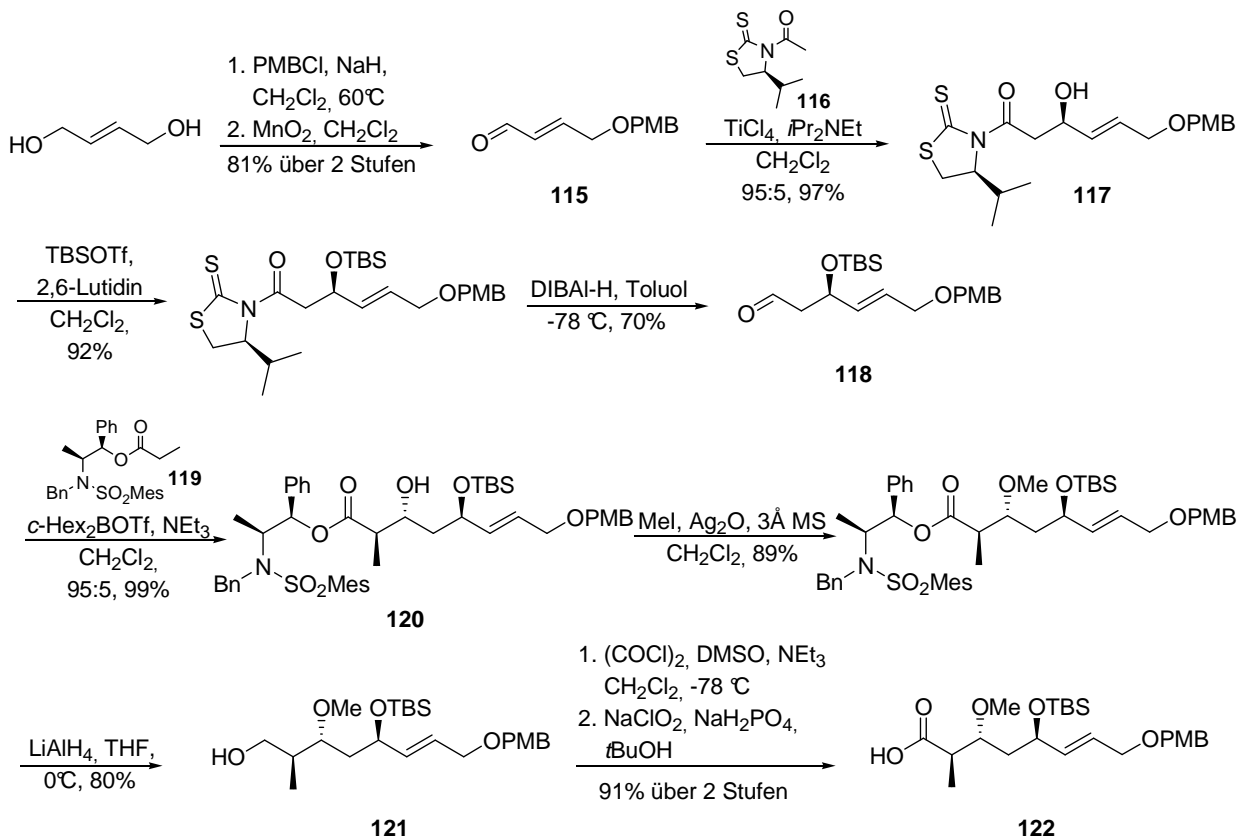
ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_1\text{SiNaBr}$: 353.0912, Gefunden: 353.0898

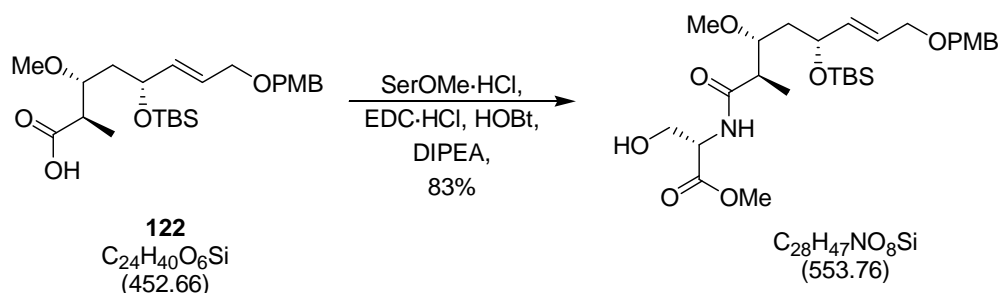
Phosphoniumbromid 162

Allylbromid **173** (73 mg, 0.22 mmol) wird in Acetonitril (10 mL) gelöst und mit Tributylphosphin (578 μ L, 2.2 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Synthese der Säure **122**

Die Synthese des Fragments **122** wurde analog der durch JANSSEN im Rahmen seiner Dissertation entwickelten Synthese durchgeführt.¹⁰² Die Synthese startet mit dem literaturbekannten *E*-But-2-en-1,4-diol.



Amid

Säure **122** (457 mg, 1.01 mmol) wird in Dichlormethan (20 mL) gelöst und mit L-Serinmethylesterhydrochlorid (237 mg, 1.52 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (137 mg, 1.01 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden EDC (213 mg, 1.11 mmol) und DIPEA (0.43 mL, 2.53 mmol) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird 60 min gerührt, dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) versetzt und weitere 2 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger Citronensäure-Lösung (50 mL, 1 M) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 466 mg (0.84 μmol , 83%) des Amids erhalten.

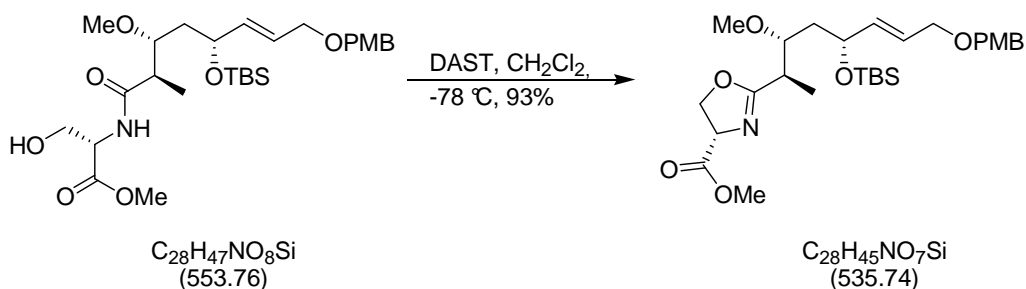
$R_f = 0.33$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 3:1);

$[\alpha]_D^{23} = +10.6$ (c 1.80, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.72 (dt, $J = 15.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 15.7, 5.8$ Hz, 1H), 4.66 (dt, $J = 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (q, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.77 (bs, 1H), 2.60 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.64 (dd, $J = 6.3, 6.0$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 171.1, 159.3, 136.5, 130.5, 129.4, 127.0, 113.9, 79.6, 71.9, 70.3, 69.9, 63.4, 58.5, 55.4, 54.9, 52.8, 45.1, 41.0, 26.1, 18.3, 13.4, -3.6, -4.5 ppm;

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

Oxazolin

Das Amid (466 mg, 0.84 mmol) wird in Dichlormethan (10 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Die Lösung wird mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (0.14 mL, 1.01 mmol) versetzt und für 1 h gerührt. Kaliumcarbonat (175 mg, 1.30 mmol) und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben und die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 419 mg (0.78 mmol, 93%) des Oxazolins erhalten.

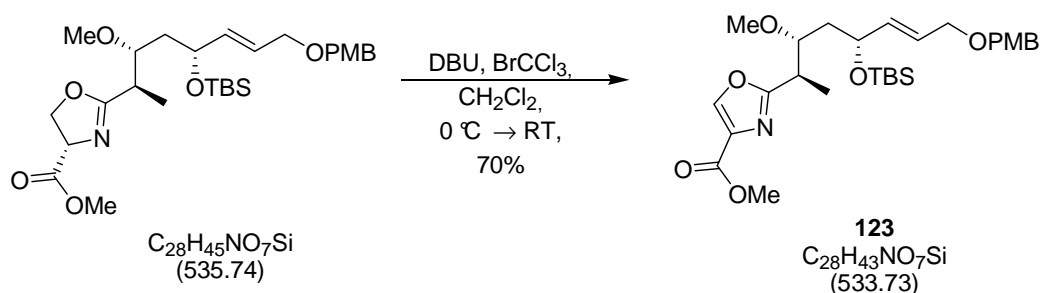
$R_f = 0.31$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +38.3$ (c 1.09, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.71 (dt, $J = 16.0, 5.3$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 15.5, 5.3$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 10.2, 7.9$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 8.5, 7.9$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (dd, $J = 10.4, 8.7$ Hz, 1H), 4.33 (ddd, $J = 8.8, 4.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (ddd, $J = 9.8, 4.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.60 (dq, $J = 6.9, 4.8$ Hz, 1H), 1.56 (ddd, $J = 14.2, 10.1, 3.2$ Hz, 1H), 1.47 (ddd, $J = 14.2, 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 171.8, 159.3, 137.0, 130.6, 129.4, 126.3, 113.9, 78.0, 71.7, 70.0, 69.7, 69.4, 68.1, 57.1, 55.4, 52.7, 39.9, 35.2, 26.0, 18.2, 10.7, -3.6, -4.8 ppm;

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

Oxazol 123

Das Oxazolin (419 mg, 0.78 mmol) wird in Dichlormethan (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0.]undec-7-en (0.26 mL, 1.71 mmol) versetzt und für 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird Bromtrichlormethan (85 μL , 0.86 mmol) zugefügt. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 292 mg (0.55 mmol, 70%) des Oxazols **123** erhalten.

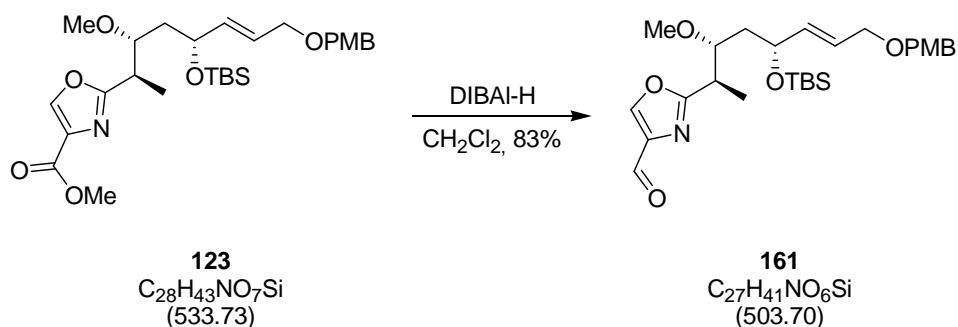
$R_f = 0.26$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:2);

$[\alpha]_D^{23} = +22.9$ (c 1.10, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.71 (dt, $J = 15.5, 5.1$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 15.5, 6.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.31 (ddd, $J = 9.3, 6.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (ddd, $J = 10.2, 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 3.47 (dq, $J = 6.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.58 (ddd, $J = 14.2, 10.1, 2.9$ Hz, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.01 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 162.0, 159.3, 144.1, 136.7, 133.3, 130.6, 129.4, 126.5, 113.9, 79.0, 71.8, 69.9, 69.7, 57.4, 55.4, 52.2, 40.1, 35.9, 26.0, 18.2, 11.2, -3.6, -4.7 ppm;

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

Aldehyd 161

Ester **123** (140 mg, 0.26 mmol) wird in Dichlormethan (7 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zur Lösung wird Diisobutylaluminiumhydrid (0.65 mL, 0.78 mmol 1.2 M in Toluol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, anschließend mit Methanol (10 mL) und gesättigter wässriger Rochellesalz-Lösung (10 mL) versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 109 mg (0.22 mmol, 83%) des Aldehyds **161** erhalten.

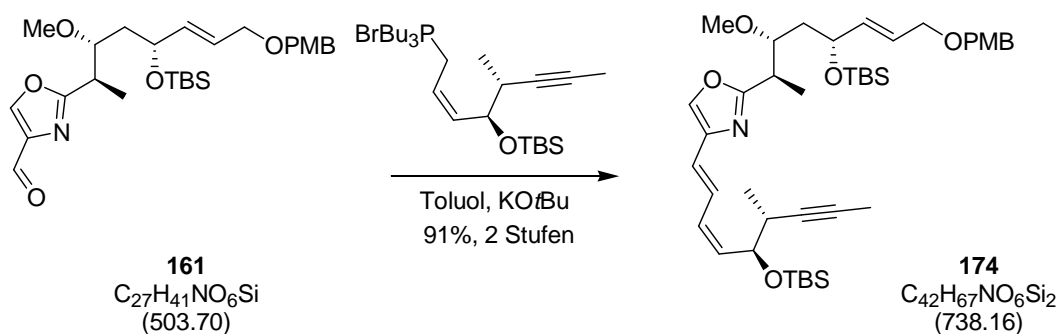
$R_f = 0.54$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:2);

$[\alpha]_D^{23} = +18.31$ (c 1.3, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.69 (dt, $J = 15.5, 5.2$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 15.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.29 (ddd, $J = 9.5, 6.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.44 (qd, $J = 7.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.58 (ddd, $J = 14.1, 9.8, 2.8$ Hz, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 184.3, 167.5, 159.3, 144.5, 140.8, 136.6, 130.5, 129.4, 126.6, 113.9, 78.9, 71.8, 69.9, 69.6, 57.5, 55.4, 40.1, 35.9, 26.0, 18.2, 11.3, -3.6, -4.8 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{NaSi}$: 526.2601, Gefunden: 526.2602.

Alkin 174

Das Phosphoniumsalz (101 mg, 0.19 mmol) wird in Toluol (8 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Aldehyd **161** (123 mg, 0.24 mmol) in Toluol (2 mL) wird zu der Reaktionslösung gegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Kalium-*tert*-butoxid (0.24 μL , 0.24 mmol, 1 M Lösung in Tetrahydrofuran) versetzt. Nach 30 min wird die Lösung mit Wasser (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 128 mg (0.17 mmol, 91% über 2 Stufen von Allylbromid **173**) des Produkts **174** erhalten.

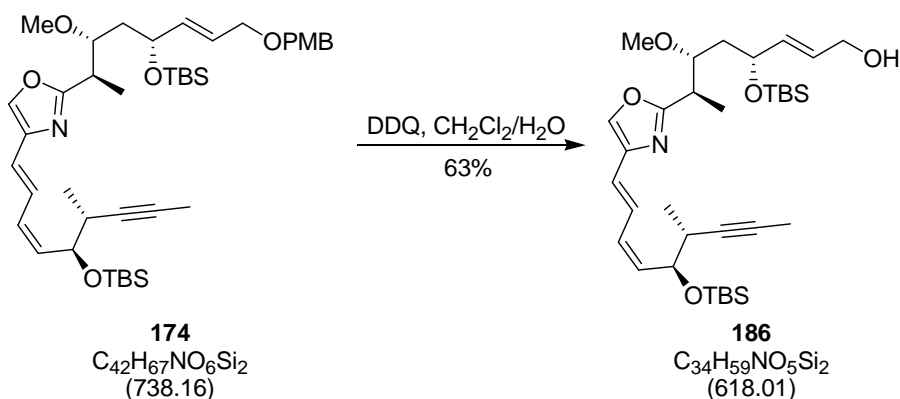
$R_f = 0.75$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_D^{23} = -22.00$ (c 0.2, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 15.2$, 12.0, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.16 (dd ~ t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.74-5.59 (m, 2H), 5.45 (dd, $J = 11.1$, 9.0 Hz, 1H), 4.62 (ddd, $J = 8.8$, 6.0, 0.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (ddd, $J = 8.9$, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.60-2.48 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.58 (ddd, $J = 13.9$, 9.7, 2.7 Hz, 1H), 1.41 (ddd, $J = 14.2$, 9.5, 2.1 Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) \square ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 159.3, 139.1, 136.9, 135.2, 133.5, 130.5, 129.6, 129.4, 126.3, 126.0, 122.0, 113.9, 81.6, 79.1, 77.4, 71.9, 71.7, 70.0, 69.7, 57.3, 55.4, 40.0, 35.7, 34.2, 26.0, 25.9, 18.3, 18.2, 16.3, 11.2, 3.7, -3.6, -4.1, -4.6, -4.7 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{NO}_6\text{NaSi}_2$: 760.4405, Gefunden: 760.4370.

Alkin 186

Oxazol **174** (169 mg, 0.23 mmol) wird in Dichlormethan (3 mL) gelöst und mit Wasser (1.5 mL) versetzt. Die Lösung wird bei 0 °C mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (99 mg, 0.44 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 30 min bei 0 °C und anschließend weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) neutralisiert. Zur besseren Phasentrennung werden drei Spatelspitzen Natriumdisulfit zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 89 mg (0.15 mmol, 63%) des Alkohols **186** erhalten.

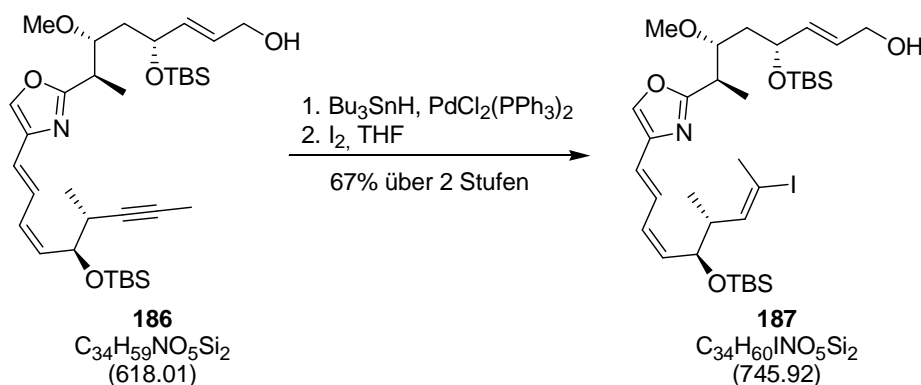
$R_f = 0.71$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:2);

$[\alpha]_D^{23} = -5.08$ (*c* 1.2, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 15.2, 11.8$, 1H), 6.33 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 6.16 (dd ~ t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.75 (dtd, $J = 15.4, 5.5, 0.8$ Hz, 1H), 5.61 (ddt, $J = 15.4, 6.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 11.0, 9.1$ Hz, 1H), 4.62 (ddd, $J = 8.8, 6.0, 0.7$ Hz, 1H), 4.30 (ddd, $J = 8.8, 6.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.76 (ddd, $J = 9.6, 4.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 7.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (br d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.58 (ddd, $J = 14.1, 9.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.37 (ddd, $J = 14.2, 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 139.0, 135.7, 135.3, 133.6, 129.5, 129.4, 128.6, 126.1, 121.9, 81.6, 79.0, 71.9, 69.5, 63.2, 57.4, 39.8, 35.8, 34.2, 26.0, 25.9, 18.3, 18.2, 16.4, 11.4, 3.8, -3.7, -4.1, -4.6, -4.8 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{NO}_5\text{Si}_2$: 618.4010, Gefunden: 618.3988.

Iodid 187

Alkin **186** (18 mg, 0.03 mmol) wird in Tetrahydrofuran (1 mL) gelöst und mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2 mg, 2.8 μmol , 10 mol%) versetzt. Anschließend wird bei Raumtemperatur langsam Tributylzinnhydrid (81 μL , 0.3 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf 45 °C erwärmt. Nach 6 und 12 h wird nacheinander $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2 mg, 2.8 μmol , 10 mol%) und Tributylzinnhydrid (40 μL , 0.15 mmol) zugegeben. Nach 24 h wird das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Das Stannan wird in Tetrahydrofuran (0.5 mL) aufgenommen und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus Iod (15 mg, 0.06 mmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) wird zugetropft und bei 0 °C für 15 min gerührt. Anschließend wird ein Gemisch aus gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter wässriger Natriumsulfit-Lösung (5 mL) addiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 15 mg (0.02 mmol, 67%) des Iodids **187** erhalten.

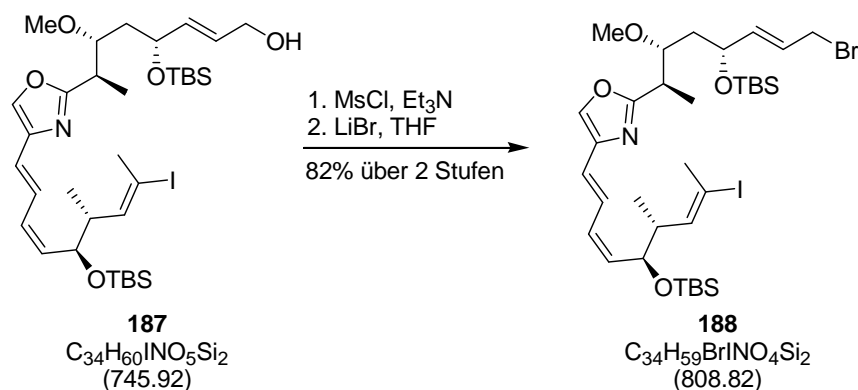
$R_f = 0.18$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_D^{23} = -9.4$ (*c* 1.7, Benzol);

¹H-NMR (400 MHz, d₆-Benzol) δ 7.55 (dd, $J = 14.8, 11.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 10.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.05 (dd ~ t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 2H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.46 (dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.92 (ddd, $J = 9.4, 4.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.34 (dd, $J = 7.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.38 (dt, $J = 10.0, 6.7$ Hz, 1H), 2.24 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.68 (ddd, $J = 13.7, 9.5, 3.0$ Hz, 1H), 1.53 (ddd, $J = 11.3, 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, d₆-Benzol) δ 166.4, 144.2, 139.5, 135.7, 134.7, 129.6, 129.3, 125.7, 122.7, 94.5, 79.1, 72.5, 70.2, 62.7, 56.8, 43.1, 40.1, 35.9, 30.2, 28.2, 27.2, 26.3, 26.2, 17.4, 13.8, 11.3, -3.5, -3.9, -4.4, -4.6 ppm;

ESI-HRMS [M+H⁺] Berechnet für C₃₄H₆₁NO₅Si₂: 746.3133, Gefunden: 746.3117.

Bromid 188

Alkohol **187** (11 mg, 0.015 mmol) und Triethylamin (4 μ L, 0.03 mmol) werden in Dichlormethan (1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit Methansulfonylchlorid (2 μ L, 0.02 mmol) versetzt und für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird Wasser (2 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet.

Lithiumbromid (13 mg, 0.15 mmol) wird in Tetrahydrofuran (0.5 mL) gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung des Mesylats in Tetrahydrofuran (0.5 mL) getropft. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Anschließend wird die Lösung durch Zugabe von Wasser (1 mL) neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 10 mg (0.012 mmol, 82%) des Bromids **188** erhalten.

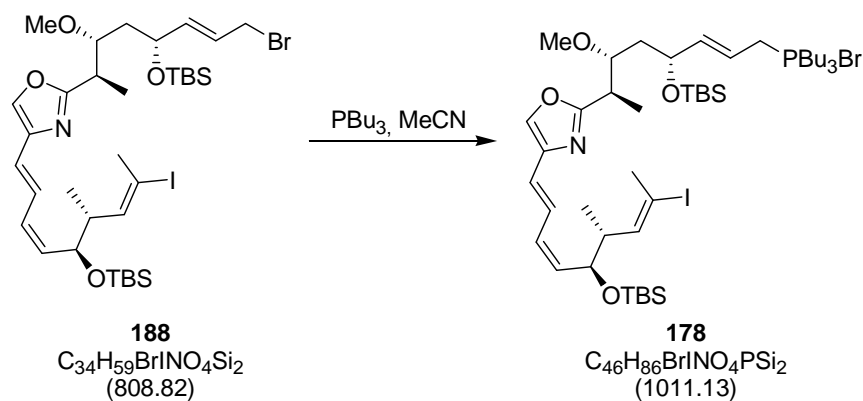
$R_f = 0.69$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_D^{23} = -11.3$ (c 1.0, Benzol);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -Benzol) δ 7.55 (dd, $J = 15.0, 11.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 10.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.05 (dd ~ t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.56-5.38 (m, 2H), 5.28 (dd, $J = 15.2, 6.8$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.9, 6.9$ Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.87 (ddd, $J = 9.8, 4.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.29 (dd, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.23 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.56 (ddd, $J = 13.8, 9.9, 3.3$ Hz, 1H), 1.44 (ddd, $J = 11.7, 9.9, 2.6$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -Benzol) δ 166.3, 144.1, 139.6, 138.8, 135.7, 134.7, 129.3, 126.1, 125.7, 122.7, 94.6, 78.9, 72.5, 69.7, 56.7, 43.1, 39.7, 35.7, 32.1, 30.2, 28.1, 26.2, 26.1, 18.4, 16.4, 10.9, -3.5, -3.9, -4.4, -4.67 ppm;

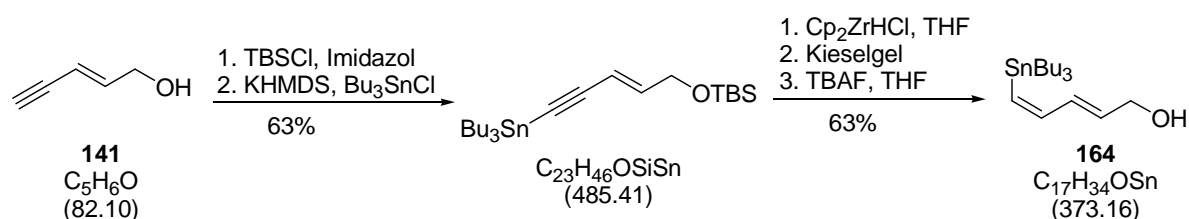
ESI-HRMS [$\text{M}+\text{H}^+$] Berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{BrI}$: 808.2289, Gefunden: 808.2264.

Phosphoniumbromid 178

Allylbromid **188** (10 mg, 0.012 mmol) wird in Acetonitril (1 mL) gelöst und mit Tributylphosphin (32 μ L, 0.12 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

7.6.2 Synthese des Ostfragments 179 von Chivosazol F

Alkohol 164



Imidazol (12.5 g, 176 mmol) und TBSCl (12.9 g, 85.4 mmol) werden zu einer Lösung von Pent-2-en-4-yn-1-ol (**141**) (5 g, 60.9 mmol) in Dimethylformamid/ Tetrahydrofuran (1:1, 120 mL) gegeben und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionlösung mit Wasser (200 mL) und Methyl-*tert*-butylether (100 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (3x 50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 9.58 g (48.8 mmol, 80%) des Alkins erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (dtd, $J = 15.8, 4.1, 0.6$ Hz, 1H), 5.75 (dq, $J = 15.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰³

KHMDS (31.8 mL, 15.9 mmol, 0.5 M Lösung in Toluol) wird bei -78°C zu dem Alkin (2.5 g, 12.7 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 15 min bei -78°C und anschließend für 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Bu_3SnCl (4.6 mL, 15.9 mmol) wird zugegeben und die Lösung für 16 h gerührt. Methyl-*tert*-butylether (100 mL) und Wasser (100 mL) werden zu der Reaktionslösung gegeben und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger

¹⁰³ Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664-1668.

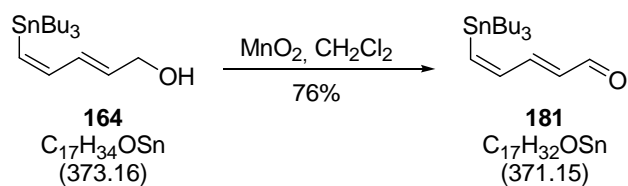
Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt (8.28 g) wird ohne weitere Aufreinigung in Tetrahydrofuran (70 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Cp_2ZrHCl (6 g, 23.3 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 3 h unter Lichtausschluss gerührt und danach mit *n*-Pentan (100 mL) verdünnt. Die Lösung wird nach 20 min auf eine Kieselgelsäule gegeben und das Produkt mit 1% Diethylether in *n*-Hexan eluiert. Die Fraktionen werden konzentriert und das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Das Rohprodukt (6.5 g) wird in Tetrahydrofuran (25 mL) gelöst und mit TBAF (13 mL, 13 mmol, 1M in Tetrahydrofuran) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (100 mL) und Wasser (50 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 2.01 g (5.4 mmol, 42%) des Alkohols **164** erhalten.⁷⁸

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (dd, $J = 12.6, 10.4$ Hz, 1H), 6.26-6.10 (m, 1H), 6.13 (dd, $J = 12.2, 0.9$ Hz, 1H), 5.86 (dt, $J = 15.0, 5.7$ Hz, 1H), 4.22 (td, $J = 5.9, 1.3$ Hz, 2H), 1.58-1.42 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 9H), 1.00-0.92 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 9H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁸

Aldehyd 181

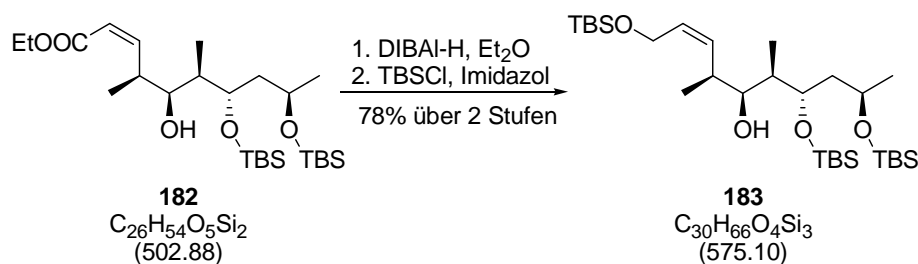
Alkohol **164** (1.1 g, 2.9 mmol) wird in Dichlormethan (50 mL) gelöst und mit Braunstein (5.2 g, 60.0 mmol) versetzt. Nach 1 h wird über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Aldehyd **181** (813 mg, 2.2 mmol) wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.21$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:99);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 12.7, 10.9$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 15.4, 11.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 15.1, 8.0$ Hz, 1H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.38-1.27 (m, 9H), 1.06-0.99 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 8.7$ Hz, 9H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.9, 154.2, 152.0, 144.2, 133.02, 29.2, 27.4, 13.8, 10.9 ppm;

ESI-HRMS [M+Na⁺] Berechnet für C₁₇H₃₂OSnNa: 395.1373, Gefunden: 395.1377.

Olefin 183

Diisobutylaluminiumhydrid (1.15 mL, 1.37 mmol, 1.2 M in Toluol) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorsichtig zu einer Lösung des Esters **182** (230 mg, 0.46 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) gegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung für 1.5 h gerührt, mit gesättigter wässriger Natrium/Kaliumtartrat-Lösung (4 mL) verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Imidazol (98 mg, 1.44 mmol) und TBSCl (145 mg, 0.96 mmol) werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung des Diols (184 mg) in Dimethylformamid (5 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 gerührt und anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (5 mL) und Methyl-*tert*-butylether (5 mL) neutralisiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 205 mg (0.36 mmol, 78% über 2 Stufen) des Alkohols **183** erhalten.

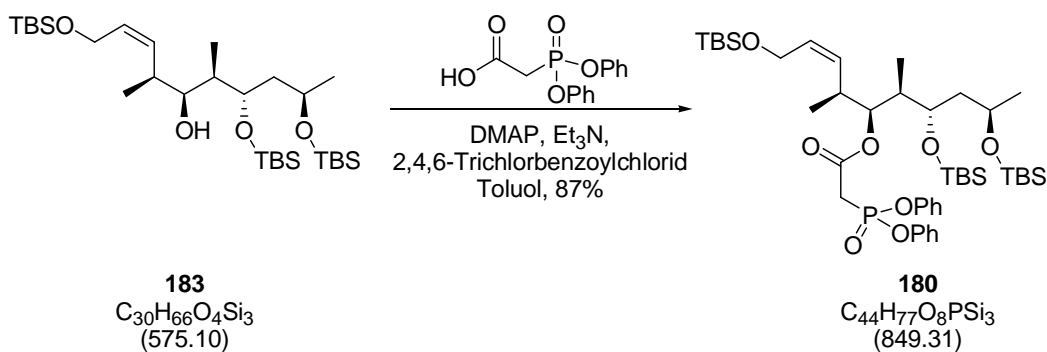
$R_f = 0.10$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:99);

$[\alpha]_D^{23} = +34.00$ (c 2, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (dt, $J = 11.9, 6.3$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 11.0, 9.6$ Hz, 1H), 4.30 (ddd, $J = 12.9, 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.23 (ddd, $J = 12.9, 5.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 9.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.61 (br s, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 1.99 (ddd, $J = 14.5, 8.3, 6.5$ Hz, 1H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87-0.85 (m, 12H), 0.09 (s, 6H), 0.07 (s, 6H), 0.06 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.7, 130.0, 77.2, 74.5, 66.5, 60.0, 45.4, 36.9, 35.9, 26.2, 26.0, 25.9, 24.0, 18.5, 18.2, 18.1, 17.4, 11.3, -4.0, -4.1, -4.3, -4.6, -4.9, -5.0 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{67}\text{O}_4\text{Si}_3$: 575.4347, Gefunden: 575.4340.

Phosphonat 180

Triethylamin (205 μL , 1.48 mmol), 4-(Dimethylamino)-pyridin (271 mg, 2.22 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (145 μL , 0.93 mmol) werden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **183** (152 mg, 0.26 mmol) und Bisphenylphosphonoessigsäure (231 mg, 0.79 mmol) in Toluol (7 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (7 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 195 mg (0.23 mmol, 87%) des Phosphonats **180** erhalten.

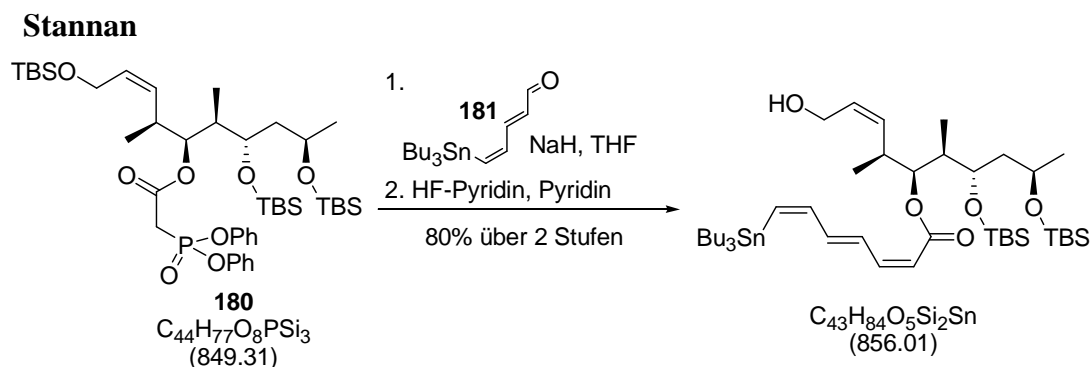
$R_f = 0.23$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_D^{23} = -3.70$ (*c* 1, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.30 (m, 4H), 7.25-7.17 (m, 6H), 5.59-5.48 (m, 2H), 4.95 (dd, *J* = 8.1, 3.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.81 (ddd, *J* = 8.6, 3.2, 2.4, 1H), 3.33 (d, *J* = 21.7 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 21.6 Hz, 1H), 2.81-2.69 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.51 (ddd, *J* = 14.0, 8.2, 2.1 Hz, 1H), 1.42 (ddd, *J* = 13.7, 8.6, 3.1 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.92-0.90 (m, 12H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.6 (d, ¹³C-³¹P), 150.1 (d, ¹³C-³¹P), 150.0 (d, ¹³C-³¹P), 131.7, 130.2, 130.0, 129.6, 125.7, 120.9 (d, ¹³C-³¹P), 120.8 (d, ¹³C-³¹P), 115.5, 79.9, 70.6, 66.5, 59.7, 43.4, 41.6, 34.9, 34.8, 33.5, 26.1, 26.1, 26.0, 25.3, 18.4, 18.3, 18.2 (d, ¹³C-³¹P), 9.9, -3.4, -3.8, -4.0, -4.24, -4.95, -5.0 ppm;

ESI-HRMS [M+H⁺] Berechnet für C₄₄H₇₈O₈Si₃P: 849.4742, Gefunden: 849.4748.



Phosphonat **180** (49 mg, 0.058 mmol) wird in Tetrahydrofuran (4 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird Natriumhydrid (5 mg, 0.17 mmol, 80%ig in Mineralöl) zugegeben und 15 min bei 0 °C gerührt. Dann wird auf -78 °C gekühlt und Aldehyd **181** (74 mg, 0.20 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1.5 h bei -78 °C und eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 45 mg einer 1:1 Mischung aus *E/Z*-Isomeren (0.046 mmol, 80%) des Stannans **185** erhalten. Beide Isomeren werden in der nächsten Reaktion eingesetzt und anschließend säulenchromatographisch getrennt.

Spektroskopische Daten für *ZEZ*-Isomer:

$R_f = 0.16$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:99);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -Benzol) δ 8.11 (dd, $J = 14.6, 11.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 12.7, 10.9$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 14.8, 11.1$ Hz, 1H), 6.49 (dd ~ t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 12.6$, 1H), 5.81-5.72 (m, 2H), 5.68 (dd, $J = 11.0, 9.6$ Hz, 1H), 5.33 (dd ~ t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.47 (ddd, $J = 13.1, 6.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.41 (ddd, $J = 13.1, 5.5, 1.3$ Hz, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.84 (ddd, $J = 14.0, 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 6H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.06-0.90 (m, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.01 (br s, 18H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H), 0.20 (br s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -Benzol) δ 165.8, 146.8, 144.7, 143.7, 141.3, 131.9, 131.6, 131.3, 118.5, 76.4, 72.3, 66.9, 60.0, 44.3, 41.3, 35.7, 29.6, 27.7, 26.4, 26.3, 26.2, 25.3, 18.52, 18.47, 18.4, 18.3, 13.9, 10.9, 10.0, -3.3, -3.6, -3.8, -3.9, -4.8, -4.9 ppm;

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{Na}^+$] Berechnet für $\text{C}_{49}\text{H}_{98}\text{O}_5\text{NaSnSi}_3$: 993.5642, Gefunden: 993.5581.

Das *E/Z*-Isomerengemisch des Stannans **185** (45 mg, 0.046 mmol) wird in einem Teflongefäß in Tetrahydrofuran (5 mL) und Pyridin (1.2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird HF-Pyridin (0.6 mL) zugegeben und jeweils 30 min bei 0 °C und Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (4x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden jeweils 10 mg des *E*- und *Z*-Isomers (0.023 mmol, 51%) des Alkohols erhalten.

Spektroskopische Daten für *ZEZ*-Isomer:

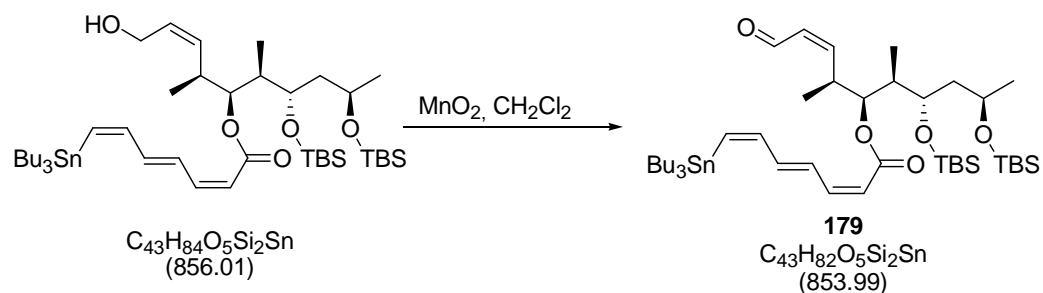
$R_f = 0.41$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:10);

$[\alpha]_D^{23} = +10.00$ (*c* 0.8, Benzol);

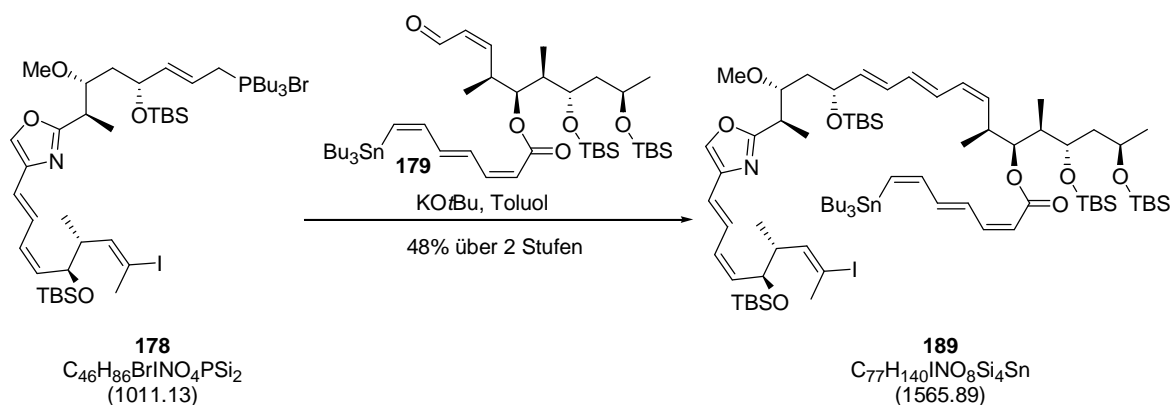
¹H-NMR (400 MHz, d-Benzol) δ 8.11 (dd, $J = 14.6, 11.9$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 12.6, 11.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 14.8, 11.1$ Hz, 1H), 6.47 (dd ~ t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 12.6$, 1H), 5.73-5.58 (m, 3H), 5.30 (dd ~ t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.20-4.01 (m, 4H), 2.93 (ddq ~ tq, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.81 (ddd, $J = 14.0, 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 1.68-1.46 (m, 7H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.10-0.98 (m, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.14 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, d-Benzol) δ 165.7, 146.8, 144.8, 143.9, 141.4, 133.2, 131.2, 130.9, 118.3, 76.4, 72.2, 66.8, 59.0, 44.2, 41.5, 35.4, 29.6, 27.7, 26.3, 26.2, 25.3, 18.5, 18.4, 18.3, 13.9, 10.9, 10.0, -3.3, -3.7, -3.9, -4.0 ppm;

ESI-HRMS [$M+Na^+$] Berechnet für $C_{43}H_{84}O_5NaSnSi_2$: 879.4777, Gefunden: 879.4758.

Aldehyd 179

Alkohol (10 mg, 11.7 μmol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst und mit Braunstein (20 mg, 0.23 mmol) versetzt. Nach 30 min wird über Kieselgur abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und Aldehyd **179** ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Linares Chivosazol 189

Phosphoniumbromid **178** (10 mg, 12 μ mol) wird in Toluol (0.5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Aldehyd **179** (10 mg, 12 μ mol) in Toluol (0.5 mL) wird zu der Reaktionslösung gegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Kalium-*tert*-butoxid (12 μ L, 12 μ mol, 1 M Lösung in Tetrahydrofuran) versetzt. Nach 1.5 h bei 0 °C wird die Lösung mit Wasser (2 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 9 mg (5.8 μ mol, 48% über 2 Stufen von Allylbromid **188**) des Produkts **189** erhalten.

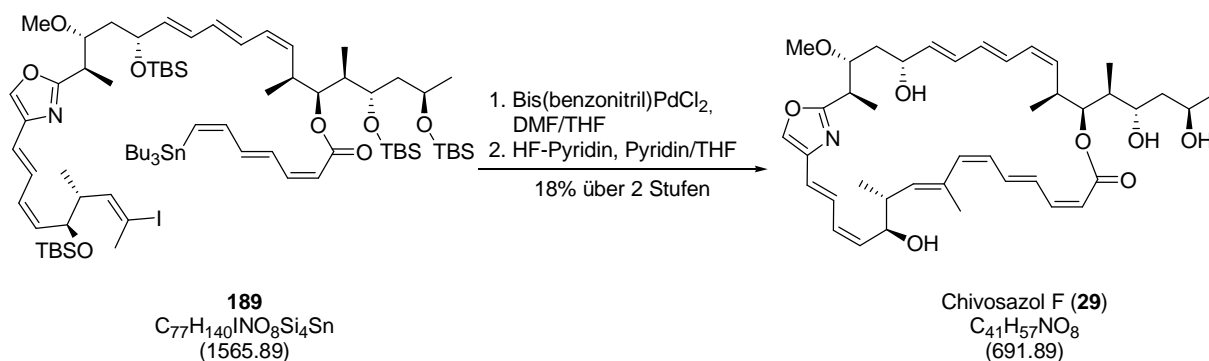
$R_f = 0.41$ (Essigsäureethylester / *n*-Hexan 1:99);

$[\alpha]_D^{23} = +19.0$ (*c* 0.8, C₆H₆);

¹H-NMR (500 MHz, d₆-Benzol) δ 8.16 (dd, $J = 14.6, 11.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 15.0, 11.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 12.5, 11.2$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.63 (dd, $J = 14.8, 11.4$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 14.9, 11.3$ Hz, 1H), 6.49 (dd ~ t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 14.9, 10.7$ Hz, 1H), 6.20-6.10 (m, 3H), 6.10-6.01 (m, 2H), 5.79 (dd ~ t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 1H), 5.43 (dd ~ t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 7.5, 4.1$ Hz, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.97 (ddd, $J = 9.7, 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 7.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.24 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.85 (ddd, $J = 14.1, 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 1.72 (ddd, $J = 13.4, 9.9, 2.5$ Hz, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 6H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 6H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.04-0.96 (m, 9H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 9H), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.19 (s, 6H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (120 MHz, d₆-Benzol) δ 166.4, 166.0, 146.8, 145.0, 144.1, 143.9, 141.4, 139.5, 138.2, 135.7, 134.6, 133.7, 133.1, 131.2, 130.3, 130.1, 129.4, 128.6, 127.5, 125.6, 122.8, 118.2, 94.6, 79.1, 76.7, 72.5, 71.3, 70.8, 66.8, 56.9, 43.8, 43.0, 42.1, 40.3, 35.8, 35.5, 29.6, 28.1, 27.7, 26.4, 26.35, 26.3, 26.2, 26.1, 25.3, 18.8, 18.5, 18.4, 18.3, 16.4, 14.0, 10.9, 9.9, -3.2, -3.4, -3.6, -3.8, -3.9, -4.0, -4.4, -4.6 ppm;

ESI-HRMS [M+Na⁺] Berechnet für C₇₇H₁₄₀NO₈NaSnISi₄: 1588.7621, Gefunden: 1588.7668.

Chivosazol F (29)

PdCl₂(PhCN)₂ (0.1 mg, 0.26 μmol) wird zu Iodid **189** (5 mg, 3.2 μmol) in vorher entgastem Dimethylformamid/Tetrahydrofuran (1 mL, 4:1) gegeben. Die Lösung wird mit Stickstoff (4x) gespült und für 16 h bei 50 °C unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird gesättigte wässrige Natriumchlorid-Lösung (2 mL) und Methyl-*tert*-butylether (2 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit *n*-Hexan/Methyl-*tert*-butylether (4x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch eine kurze Kieselgelsäule (4% Essigsäureethylester in *n*-Hexan) filtriert. Das geschützte Chivosazol F wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

HF-Pyridin (0.4 mL) wird bei 0 °C zu dem TBS-geschützten Chivosazol in Pyridin (0.6 mL) und Tetrahydrofuran (0.6 mL) gegeben. Die Reaktion wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird bei 0 °C vorsichtig gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit pH=7-Phosphatpuffer und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch sowie durch HPLC gereinigt (Bedingungen: a) Säule: Reprosil 100 CN, 5 μm; b) Laufmittel: Acetonitril / Wasser; Programm: 10 min 10% Acetonitril, von 10% Acetonitril zu 60% Acetonitril in 80 min, 20 min mit 60% Acetonitril bei 2.25 mL/min Flow-Rate, $t_R = 63.1$ min). Es werden 0.4 mg (0.58 μmol, 18% über 2 Stufen) von Chivosazol F (**29**) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -5.0$ (*c* 0.2, MeOH);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d-MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 15.2, 11.8$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 14.8, 11.8$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 14.8, 11.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 14.7, 11.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd ~ t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.43-6.34 (m, 2H), 6.22 (dd ~ t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 14.7, 10.8$ Hz, 1H), 5.99-5.82 (m, 3H), 5.78 (dd, $J = 15.2, 3.6$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 11.0, 9.1$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 10.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.18 (dd ~ t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 9.1, 5.8$ Hz, 1H), 4.35 (br d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.02 (dq, $J = 12.2, 6.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J = 10.7, 3.7, 1.6$ Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.10-1.03 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, d-MeOD) δ 168.9, 167.4, 145.3, 140.1, 139.9, 139.8, 138.7, 137.7, 136.2, 135.5, 134.4, 134.3, 132.4, 131.3, 130.6, 130.2, 129.2, 129.0, 128.6, 127.3, 122.0, 117.9, 80.0, 78.1, 70.5, 70.3, 68.0, 65.2, 58.1, 44.7, 41.8, 40.3, 39.6, 36.4, 35.7, 24.5, 17.8, 17.3, 14.3, 10.9, 10.4 ppm;

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{NO}_8\text{Na}$: 714.3982, Gefunden: 714.3972.

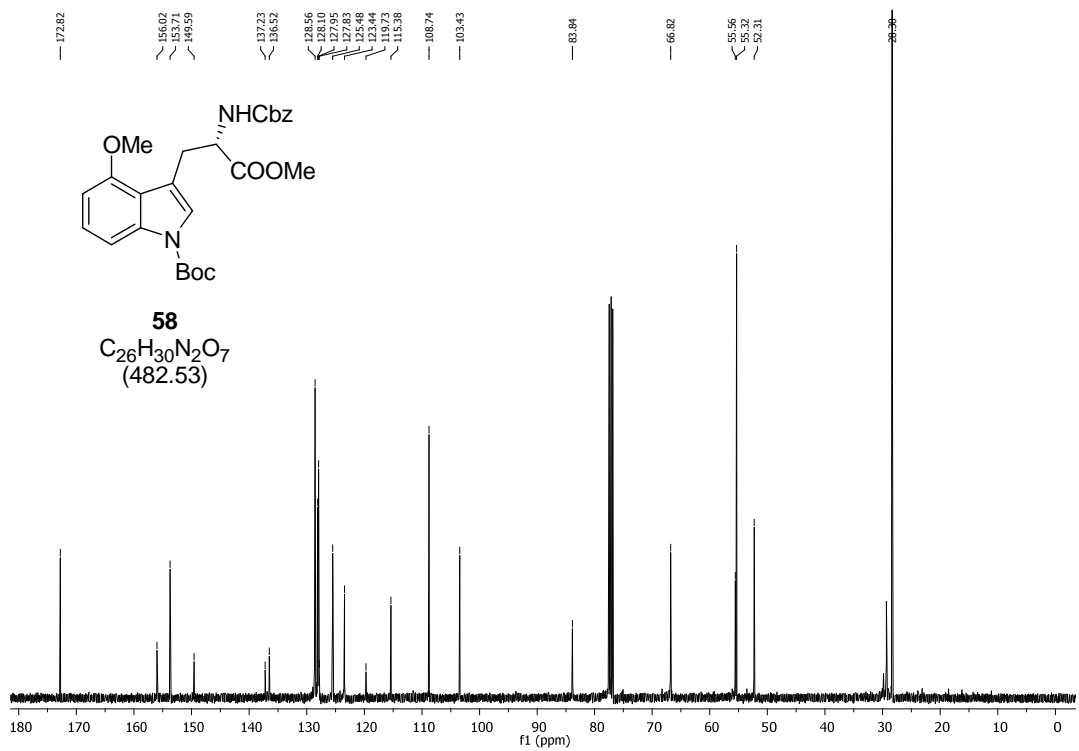
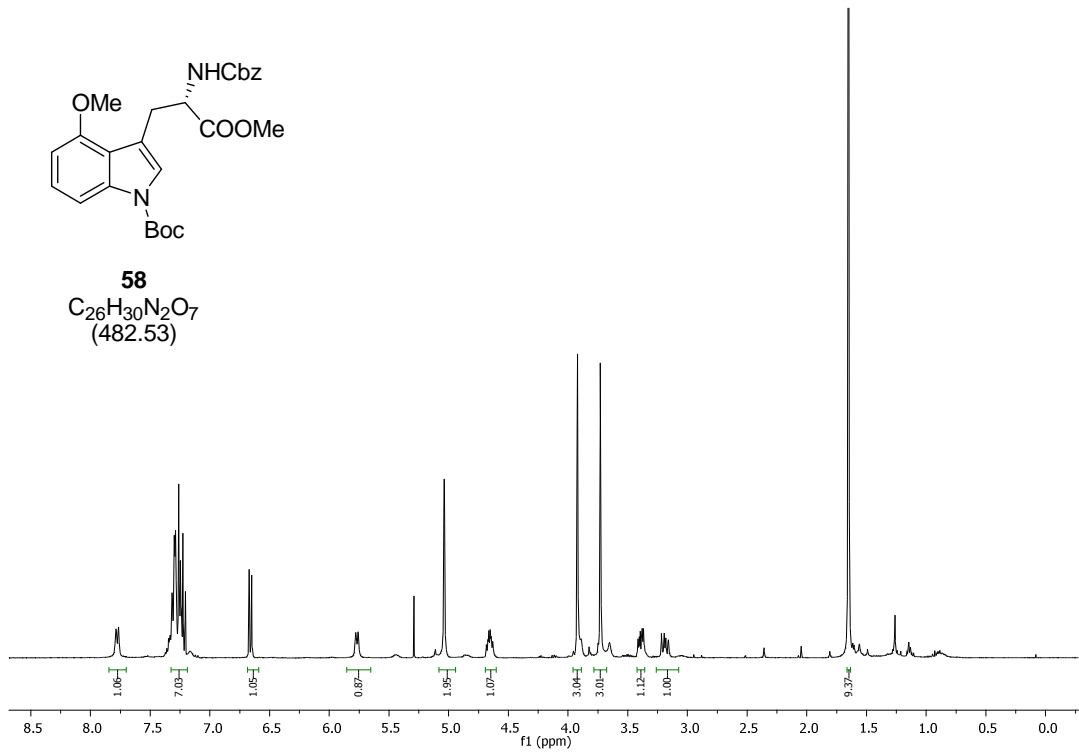
Position	Isoliertes Chivosazol F		Synthetisiertes Chivosazol F	
	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
1	168.9	-	168.9	-
2	117.9	d (11.5), 5.43	117.9	d (11.5), 5.43
3	145.4	dd ~ t (11.5), 6.51	145.3	dd ~ t (11.6), 6.51
4	130.6	dd (14.9, 11.8), 7.07	130.6	dd (14.8, 11.8), 7.07
5	139.8	dd (14.9, 11.0), 6.88	139.8	dd (14.8, 11.0), 6.88
6	129.0	m, 5.99-5.92	129.0	m, 5.99-5.92
7	139.9	d (11.3), 5.85	139.9	d (11.3), 5.85
8	134.3	-	134.3	-
9	136.2	d (9.0), 5.07	136.2	d (8.9), 5.07
10	40.3	m, 2.88-2.79	40.3	m, 2.88-2.79
11	70.5	dd (9.0, 5.8), 4.73	70.5	dd (9.1, 5.8), 4.73
12	132.4	dd ~ t (10.1), 5.49	132.4	dd (11.0, 9.1), 5.49
13	131.3	dd ~ t (11.2), 6.22	131.3	dd ~ t (11.2), 6.22
14	127.3	dd (15.2, 11.8), 7.17	127.3	dd (15.2, 11.8), 7.17
15	122.0	d (15.2 Hz), 6.37	122.0	d (15.2 Hz), 6.37
16	140.1	-	140.1	-
17	137.7	s, 7.73	137.7	s, 7.73
18	167.4	-	167.4	-
19	36.4	m, 3.54-3.48	36.4	m, 3.54-3.48
20	80.0	ddd (10.4, 3.5, 1.4), 3.94	80.0	ddd (10.7, 3.7, 1.6), 3.94
21	39.6	m, 1.71-1.65 m, 1.10-1.03	39.6	m, 1.71-1.65 m, 1.10-1.03
22	68.0	br d (9.3), 4.35	68.0	br d (9.8), 4.35
23	138.7	dd (15.2, 3.6), 5.78	138.7	dd (15.2, 3.6), 5.78
24	129.2	m, 6.43-6.34	129.2	m, 6.43-6.34
25	134.4	dd (14.7, 10.8), 6.18	134.4	dd (14.7, 10.8), 6.18
26	128.6	dd (14.7, 11.4), 6.56	128.6	dd (14.7, 11.4), 6.56
27	130.2	m, 5.92-5.88	130.2	m, 5.92-5.88
28	135.5	dd ~ t (10.6), 5.18	135.5	dd ~ t (10.6), 5.18
29	35.7	m, 3.20-3.12	35.7	m, 3.18-3.15
30	78.1	dd (10.3, 1.0), 5.26	78.1	dd (10.3, 1.0), 5.26
31	41.8	m, 1.83-1.75	41.8	m, 1.83-1.75
32	70.3	m, 3.47-3.43	70.3	m, 3.47-3.43
33	44.7	m, 1.65-1.60 m, 1.42-1.33	44.7	m, 1.65-1.60 m, 1.42-1.33
34	65.2	dqd (12.2, 6.2, 2.3), 4.02	65.2	dqd (12.2, 6.2, 2.3 Hz), 4.02
35	24.5	d (6.2), 1.18	24.5	d (6.3), 1.17
36	17.2	s, 1.91	17.3	s, 1.89
37	14.3	d (6.8), 1.05	14.3	d (6.8), 1.05
38	10.8	d (7.1), 1.36	10.9	d (7.1), 1.36
39	17.8	d (6.7), 1.02	17.8	d (6.6), 1.02
40	10.4	d (6.9), 0.99	10.4	d (6.9), 0.99
20-OMe	58.2	s, 3.50	58.1	s, 3.50

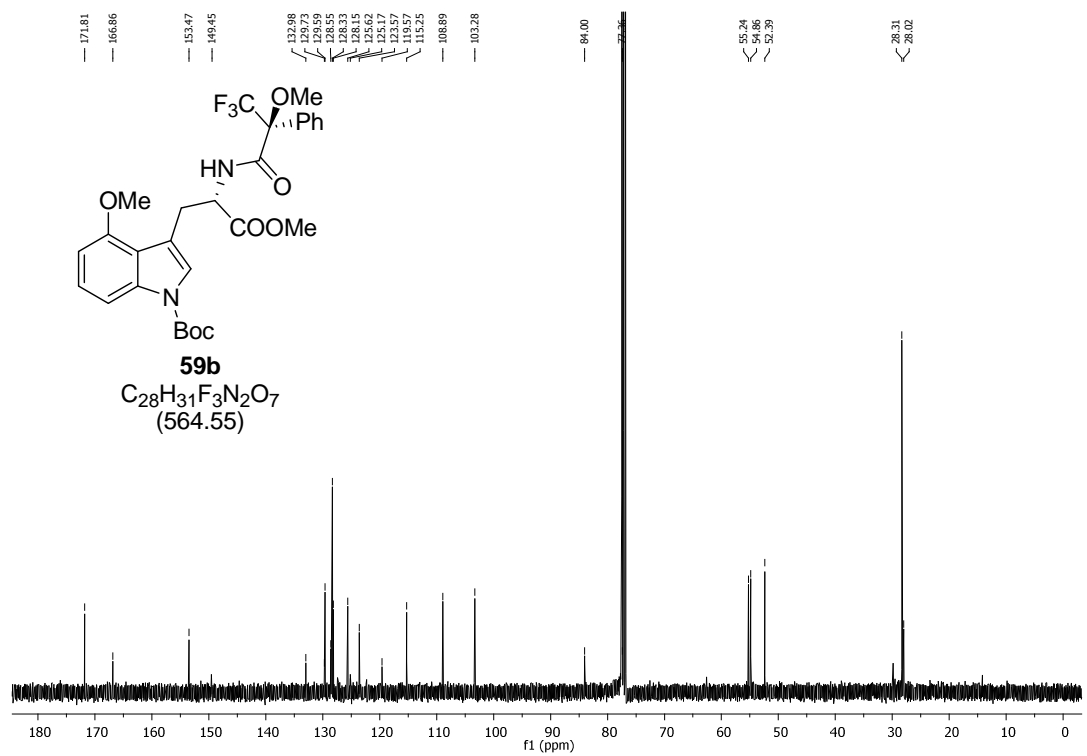
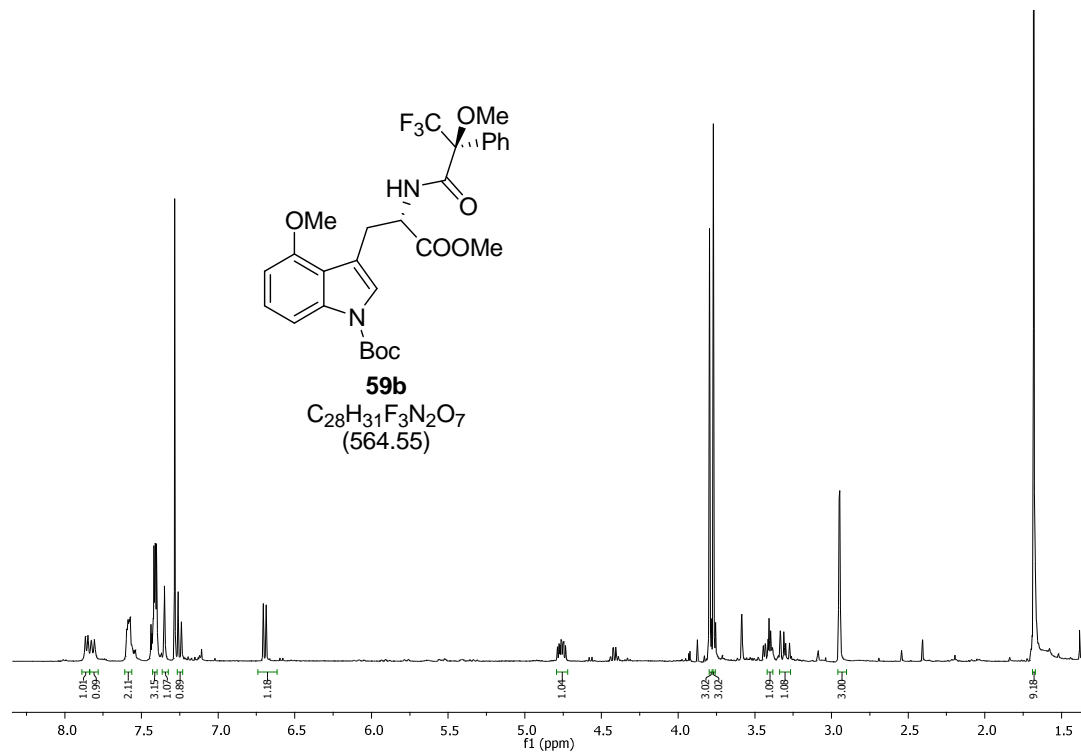
Isoliertes Chivosazol F:

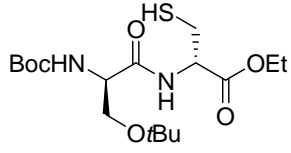
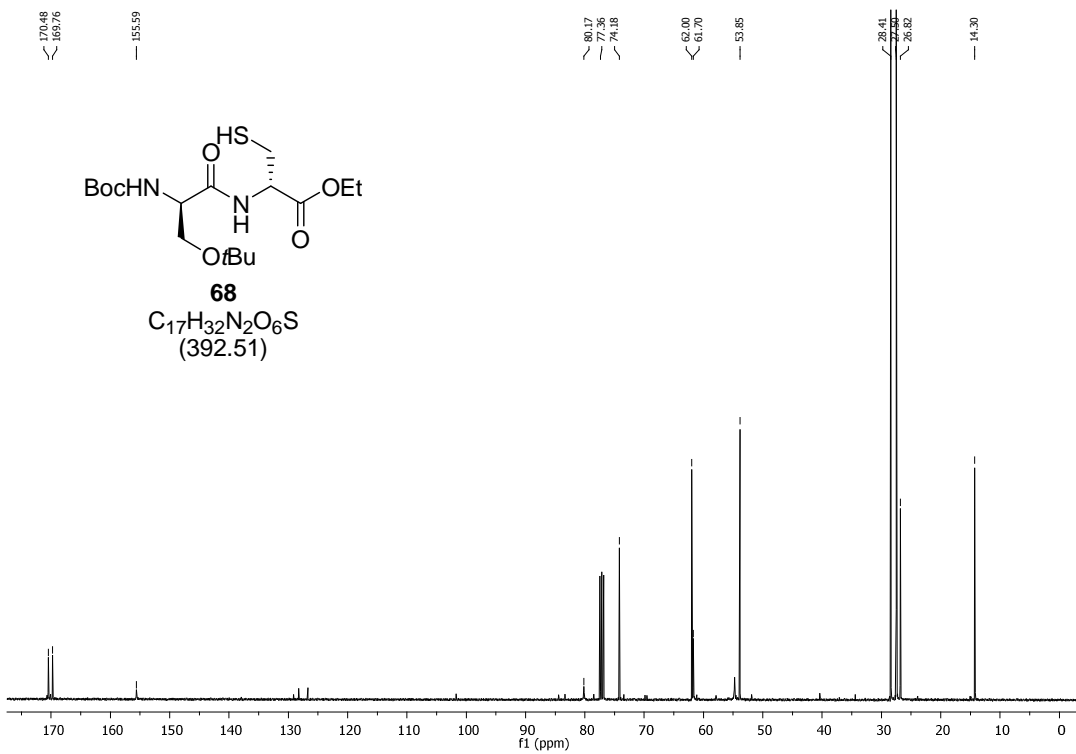
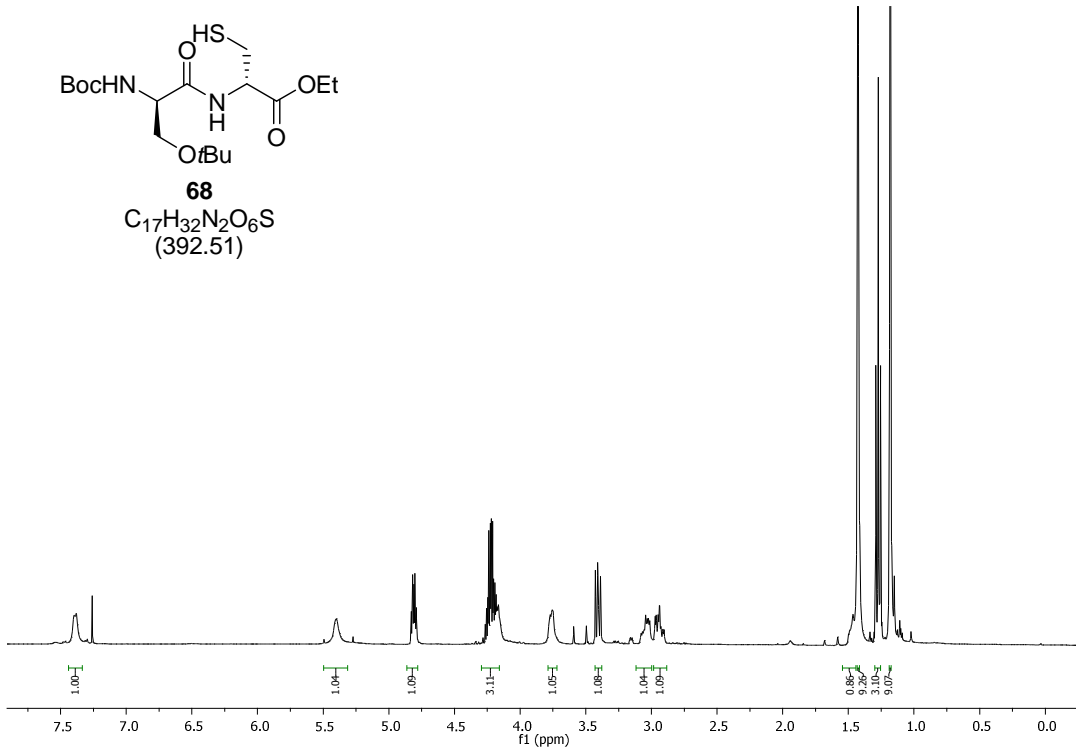
¹H-NMR (400 MHz, d-MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 15.2, 11.8$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 14.9, 11.8$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 14.9, 11.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 14.7, 11.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd ~ t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.43-6.34 (m, 2H), 6.22 (dd ~ t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 14.7, 10.8$ Hz, 1H), 5.96-5.82 (m, 3H), 5.78 (dd, $J = 15.2, 3.6$ Hz, 1H), 5.49 (dd ~ t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 10.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.18 (dd ~ t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H), 4.35 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.02 (dq, $J = 12.2, 6.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J = 10.4, 3.5, 1.4$ Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.47-1.43 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.10-1.03 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

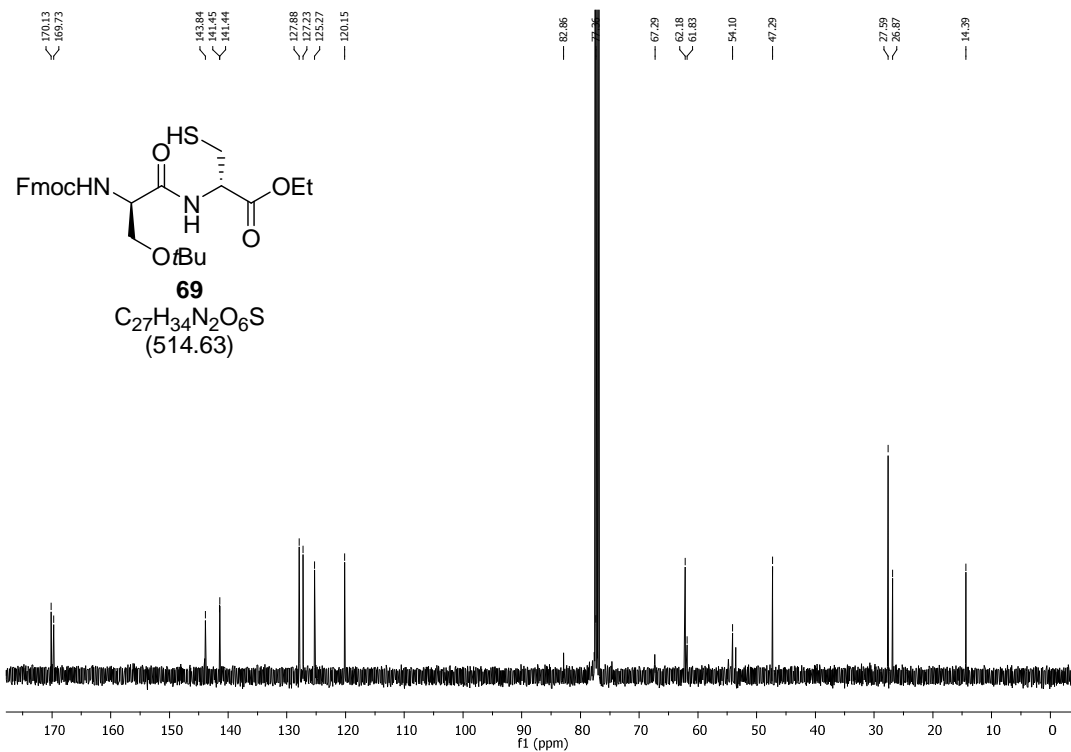
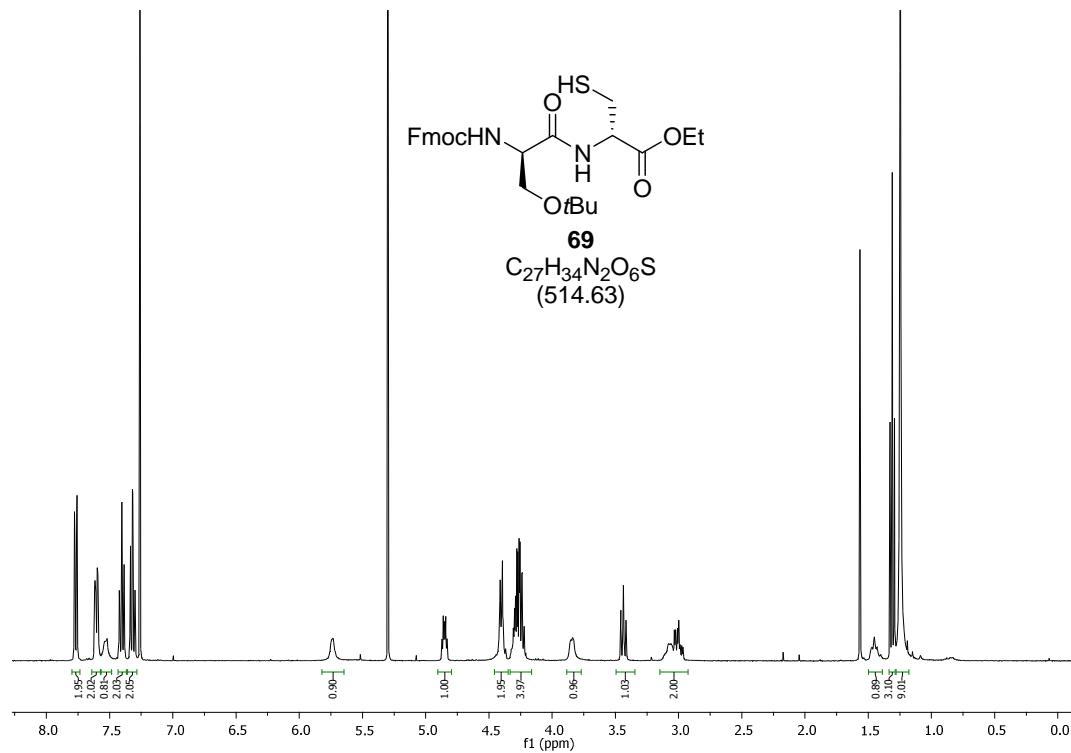
¹³C-NMR (100 MHz, d-MeOD) δ 168.9, 167.4, 145.4, 140.1, 139.9, 139.8, 138.7, 137.7, 136.2, 135.5, 134.4, 134.3, 132.4, 131.3, 130.6, 130.2, 129.2, 129.0, 128.6, 127.3, 122.0, 117.9, 80.0, 78.1, 70.5, 70.3, 68.0, 65.2, 58.2, 44.7, 41.8, 40.3, 39.6, 36.4, 35.7, 24.5, 17.8, 17.2, 14.3, 10.8, 10.4 ppm.

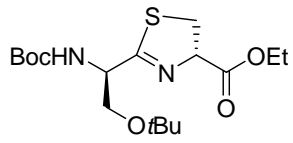
8 Spektrenanhang



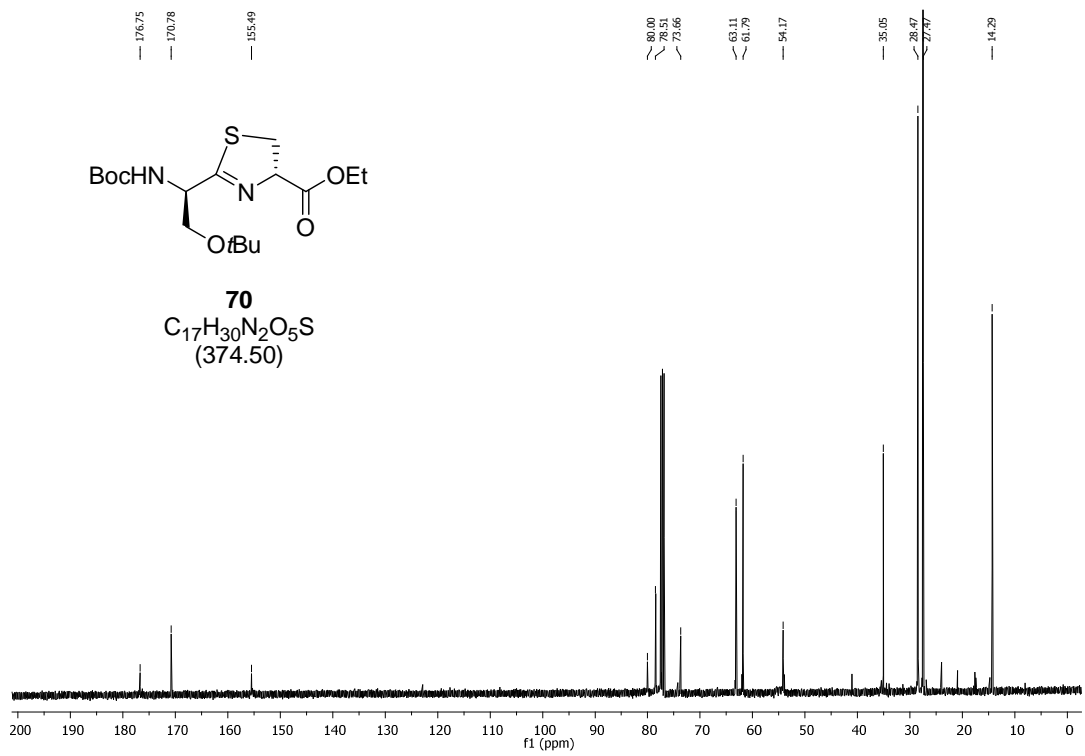
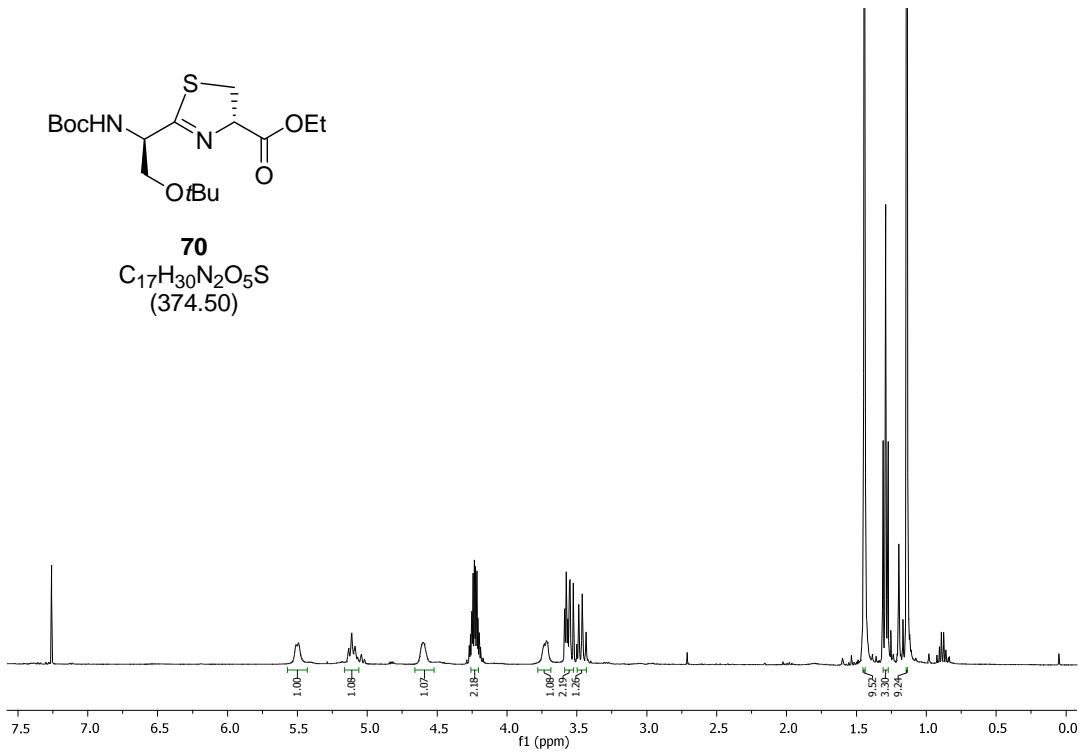


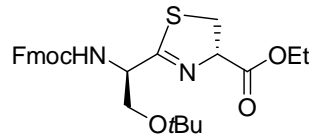
**68**
 $C_{17}H_{32}N_2O_6S$
 (392.51)




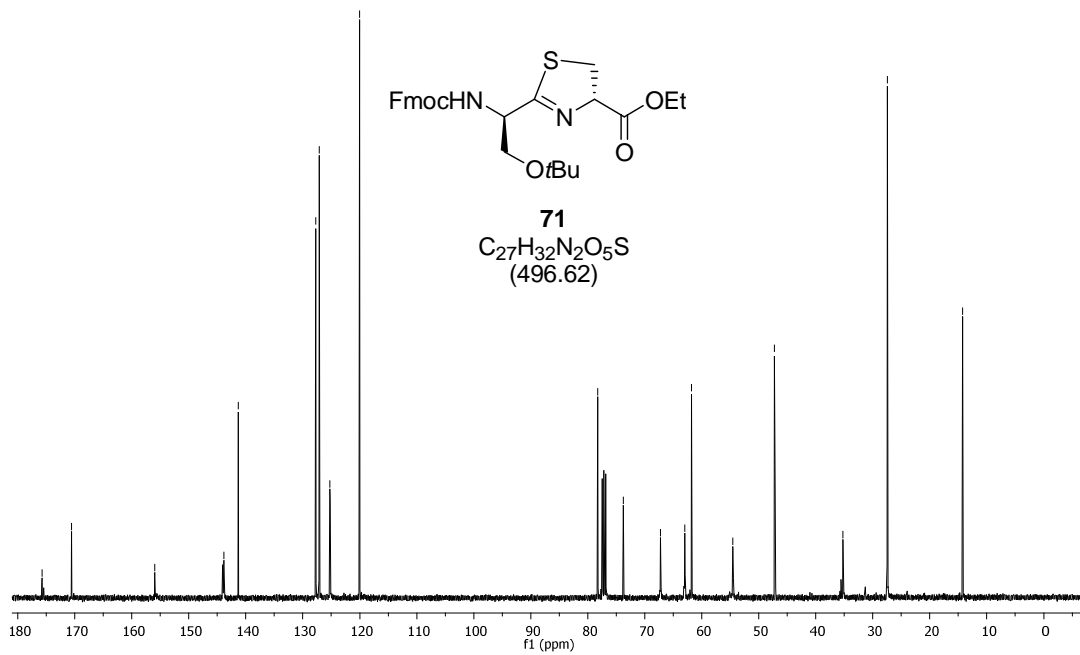
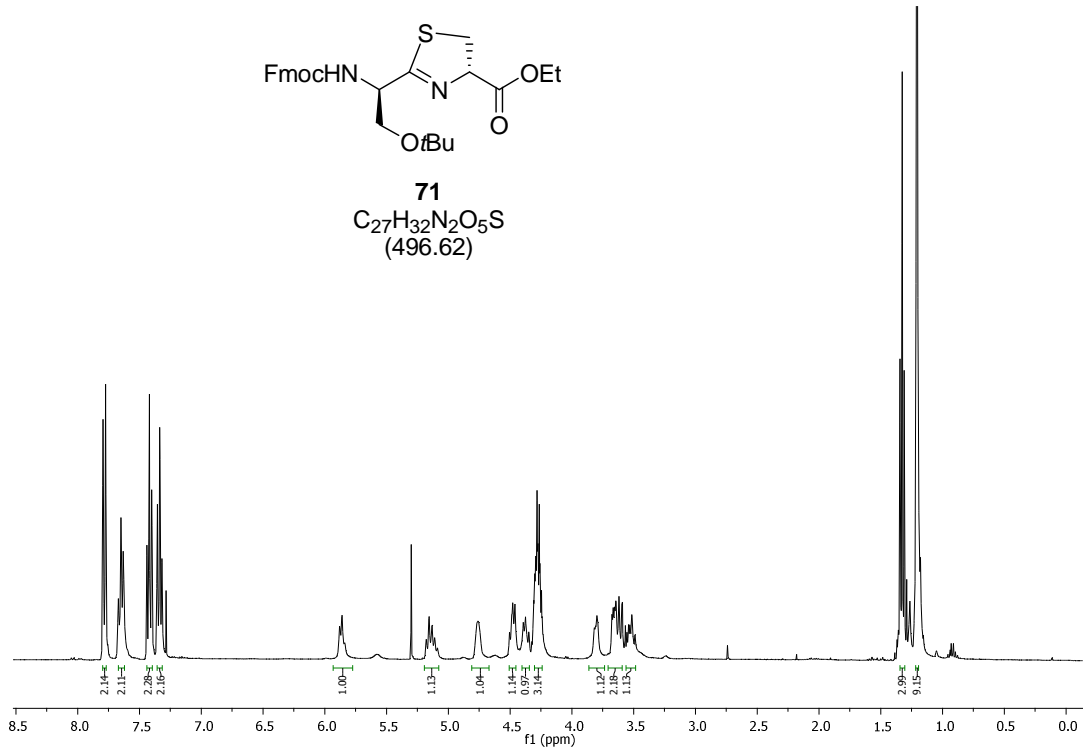


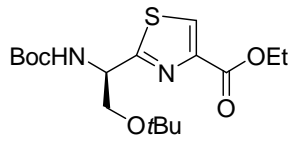
70
 $C_{17}H_{30}N_2O_5S$
 (374.50)



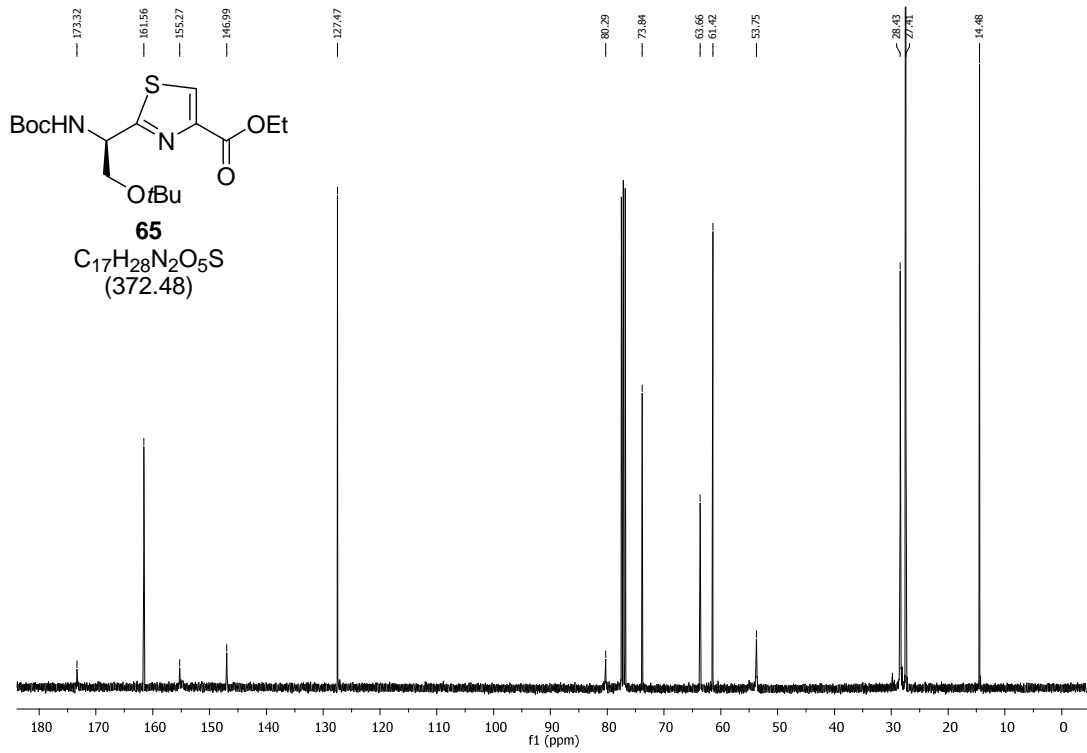
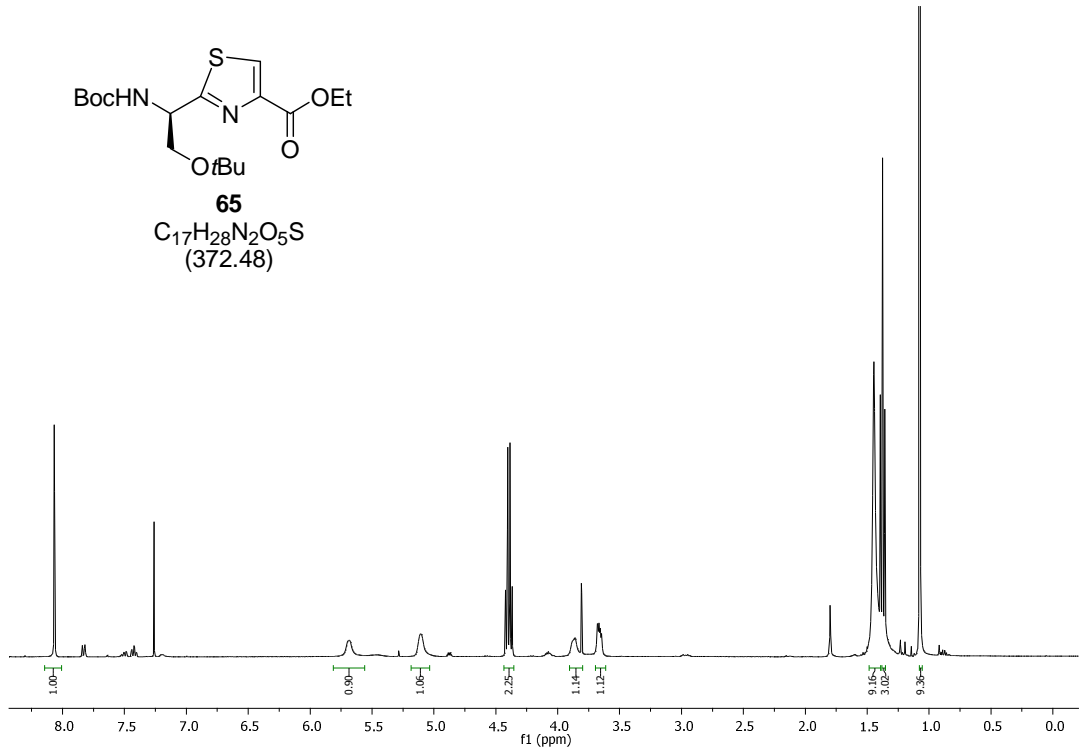


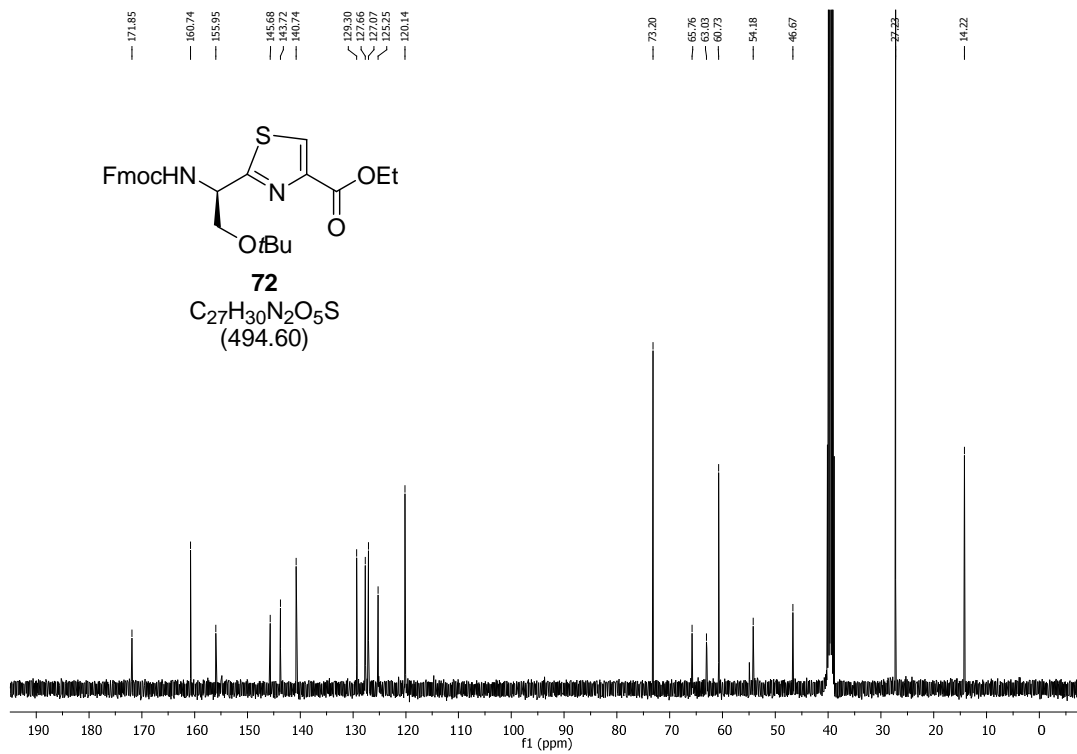
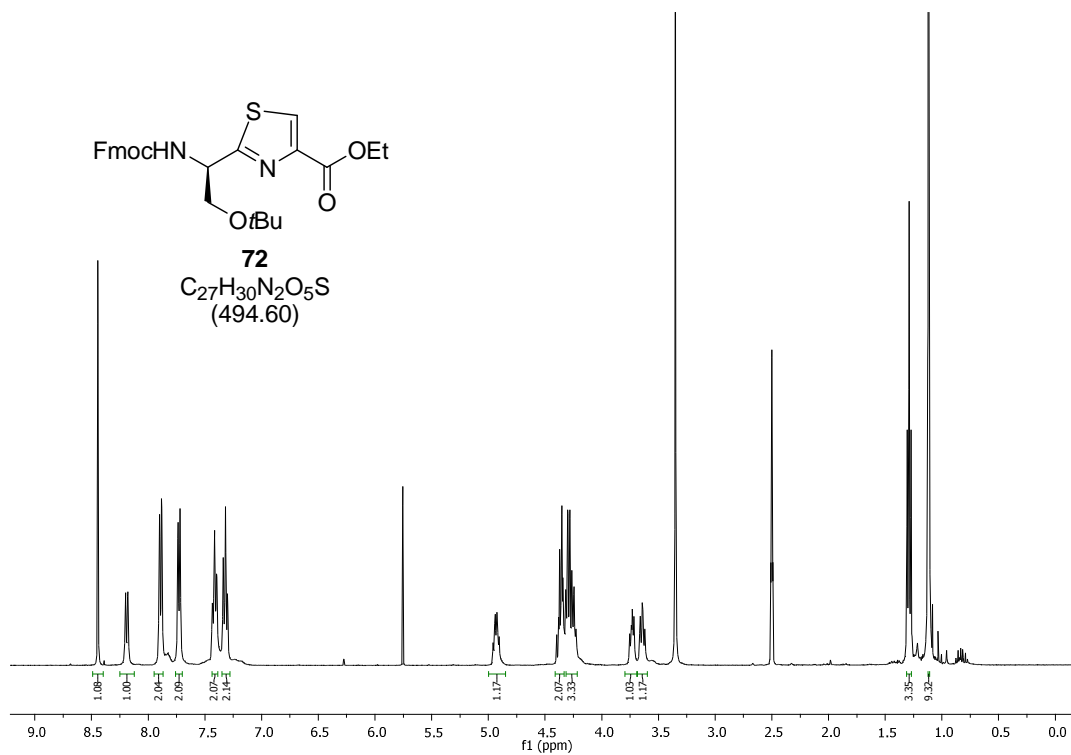
71
 $C_{27}H_{32}N_2O_5S$
 (496.62)

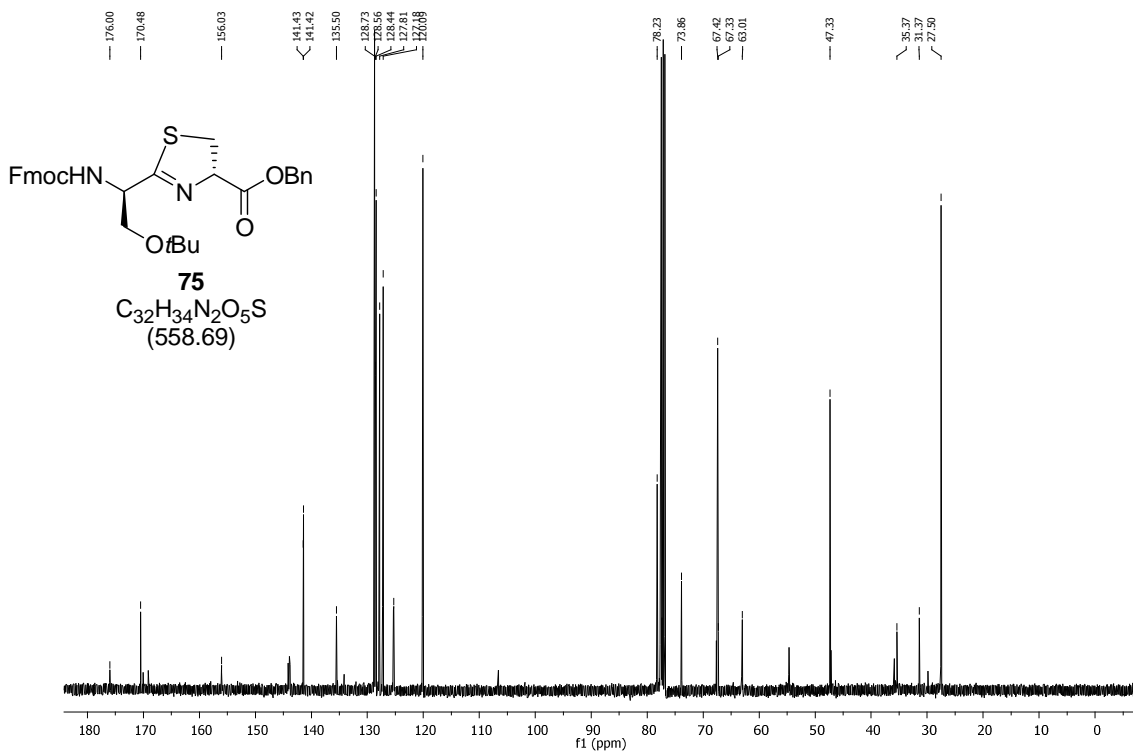
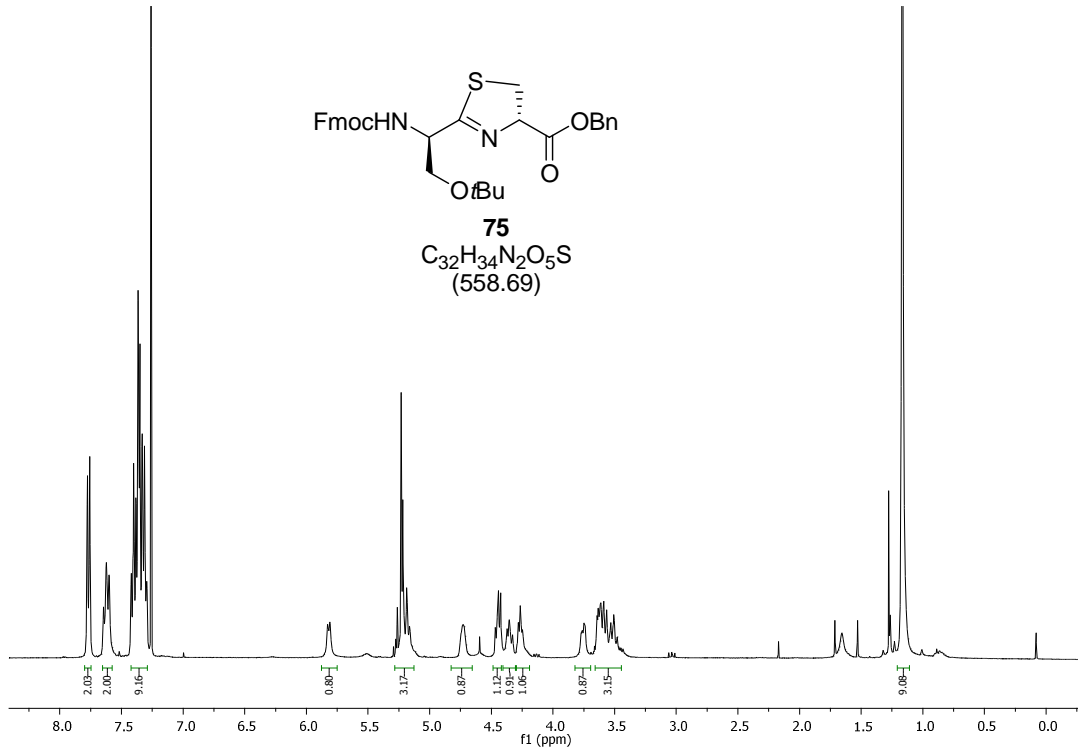


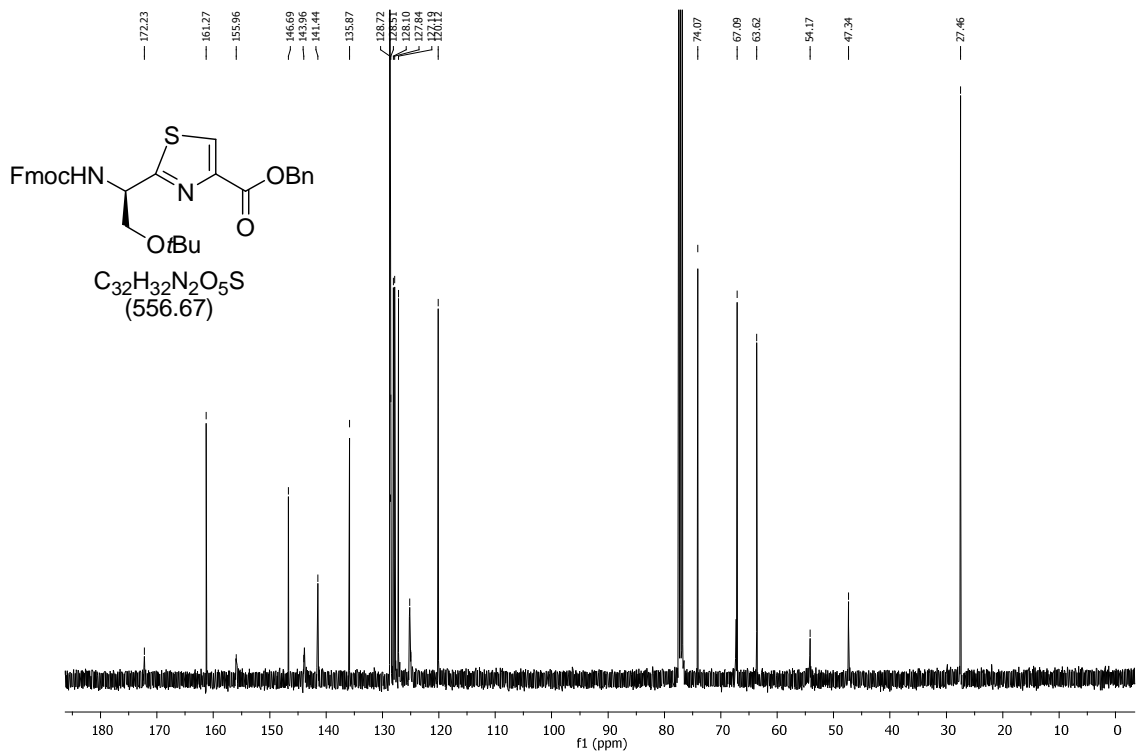
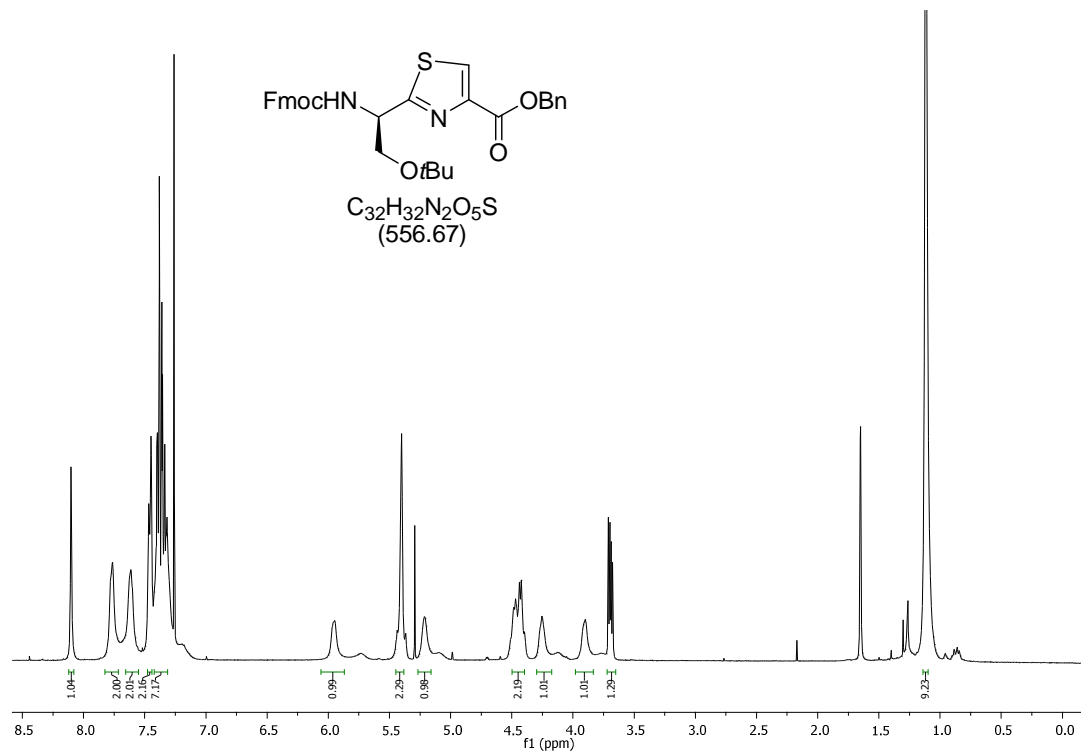


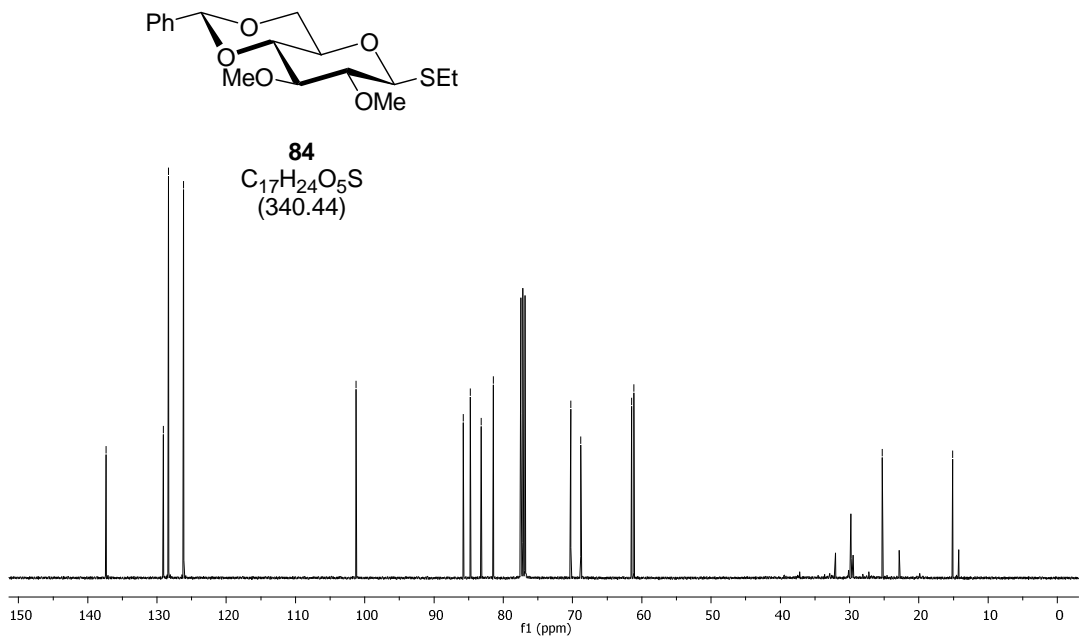
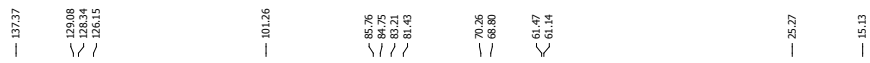
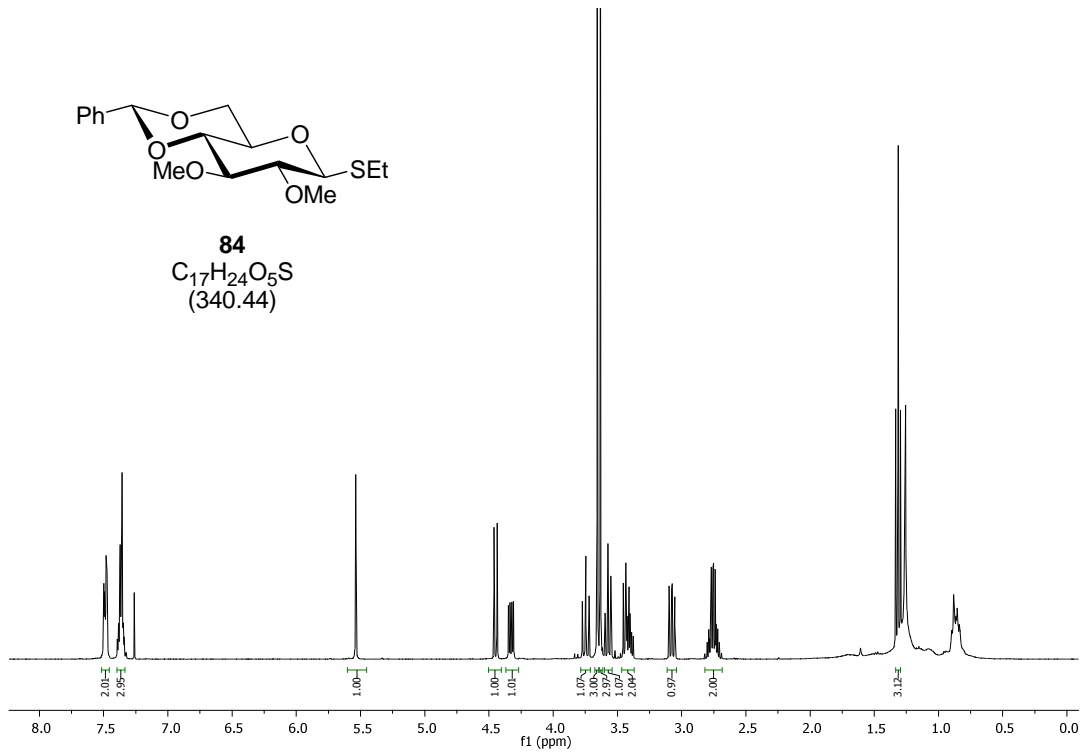
65
 $C_{17}H_{28}N_2O_5S$
(372.48)

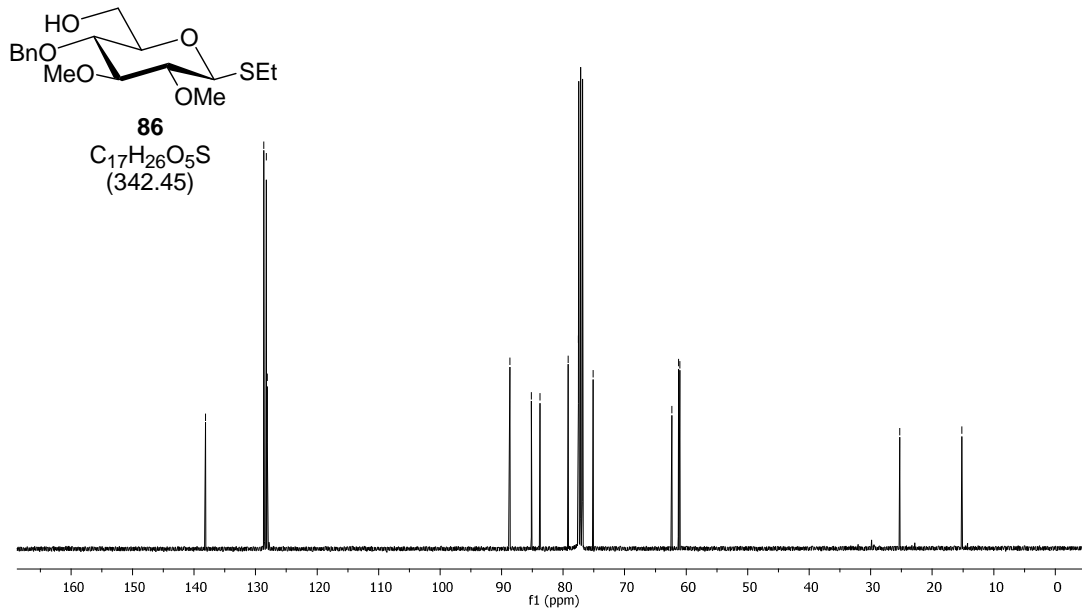
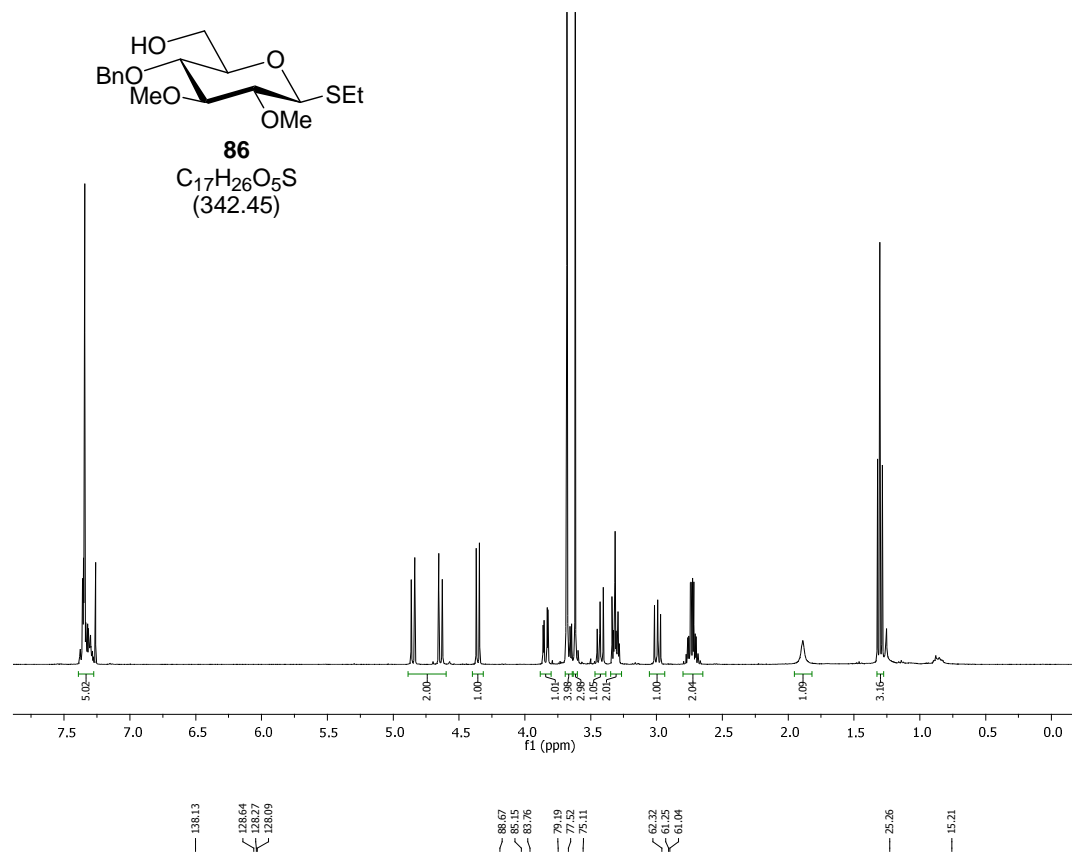


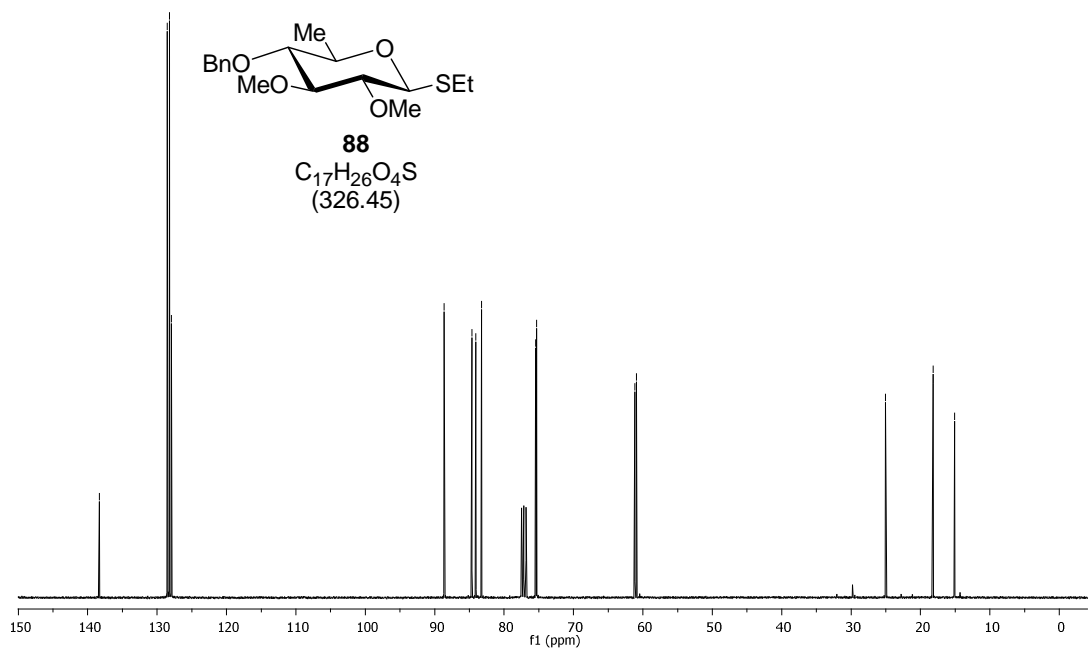
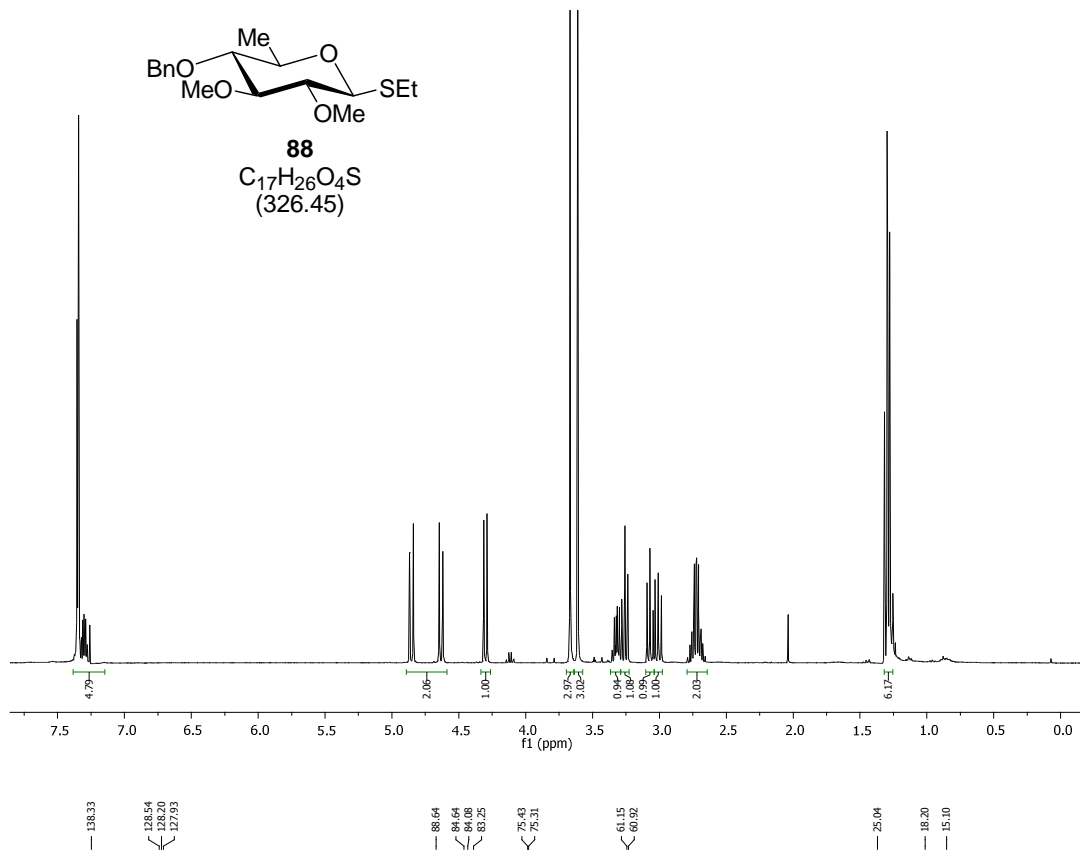


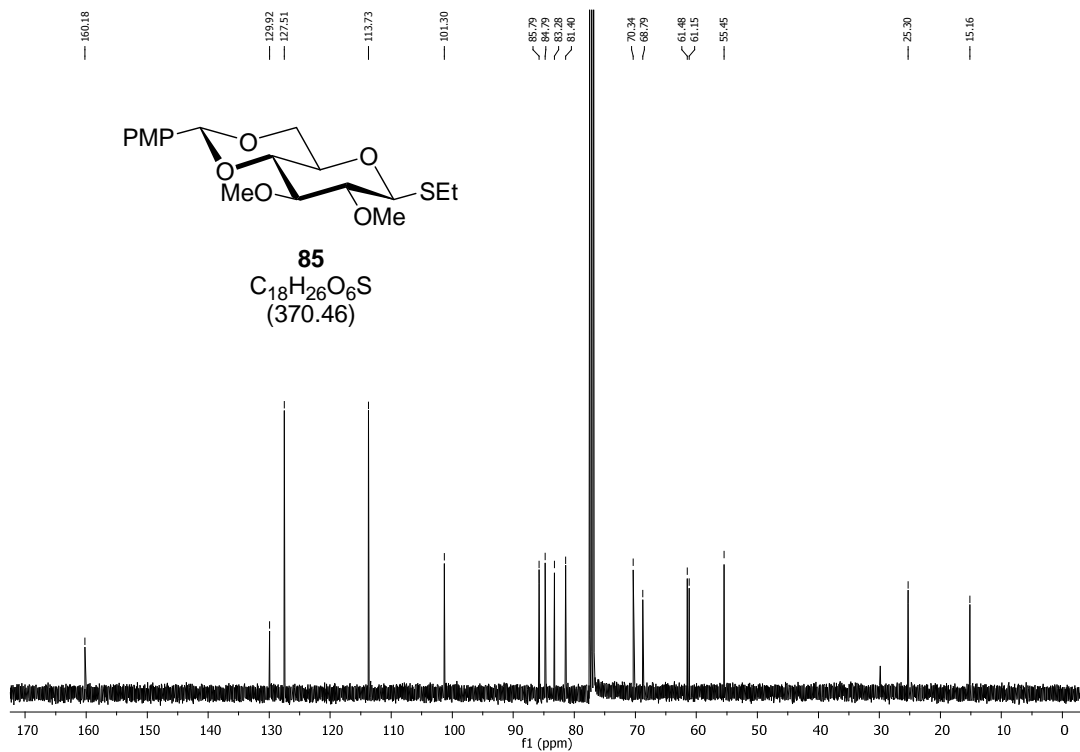
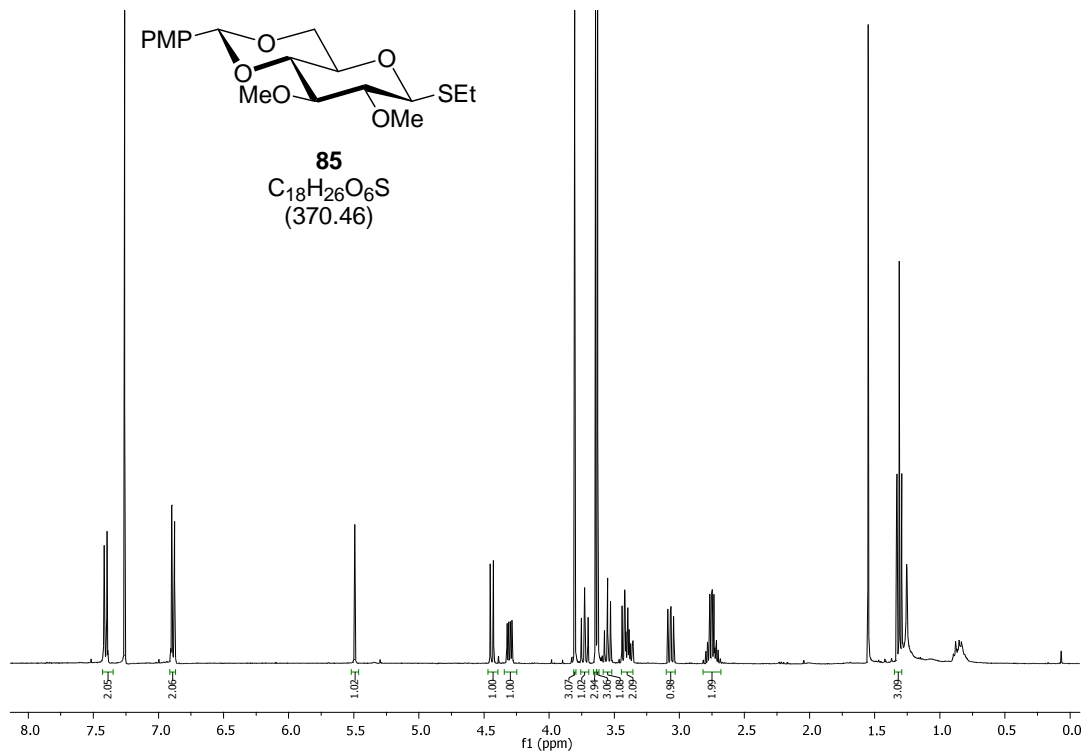


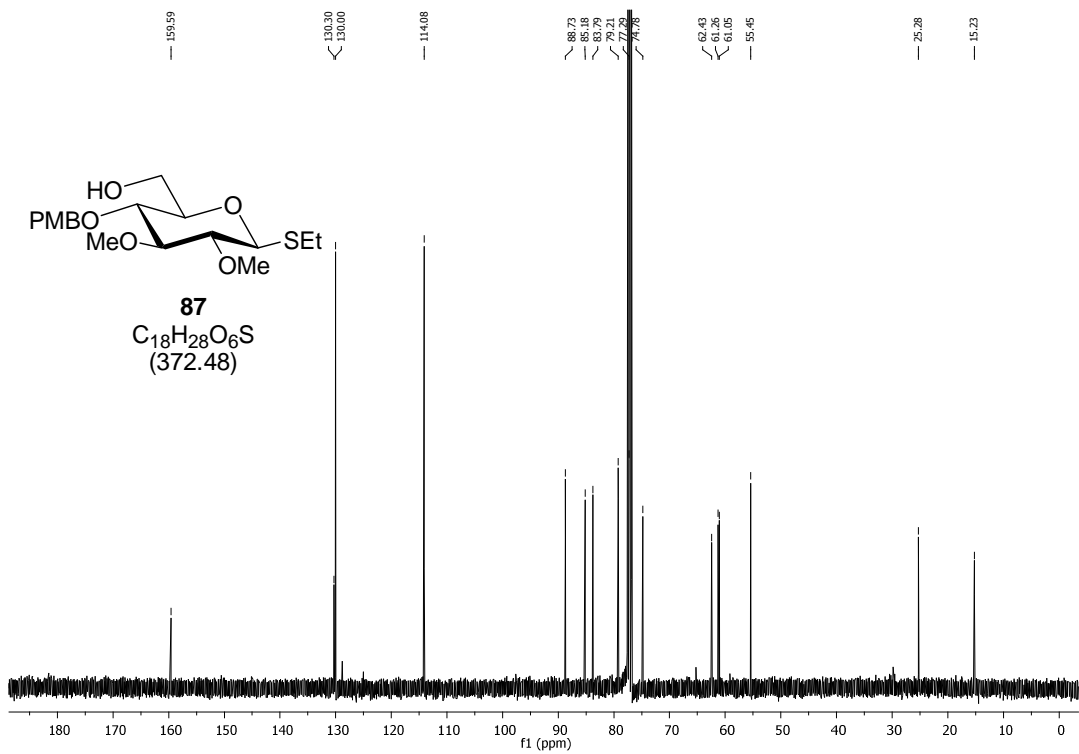
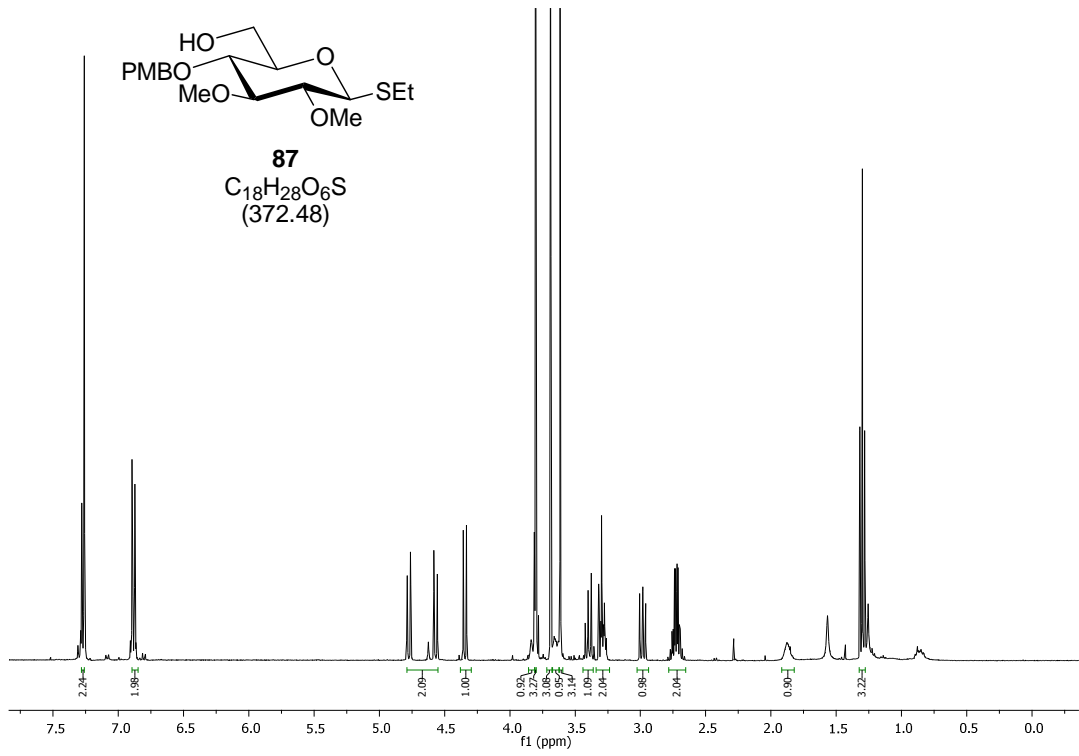


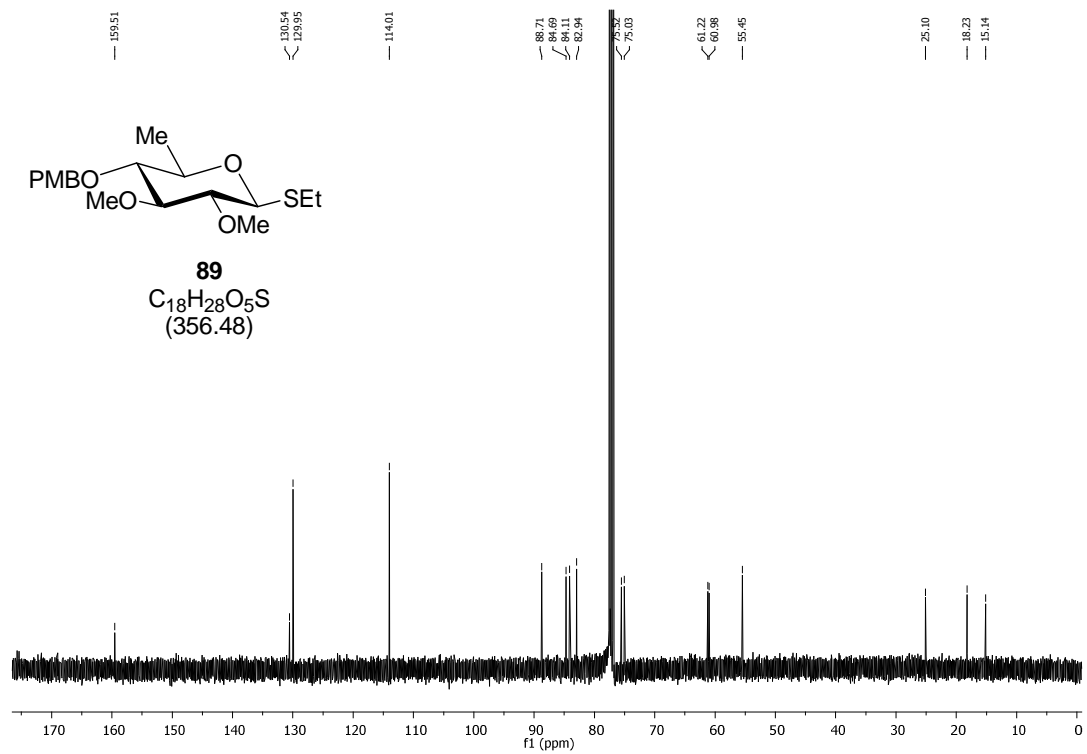
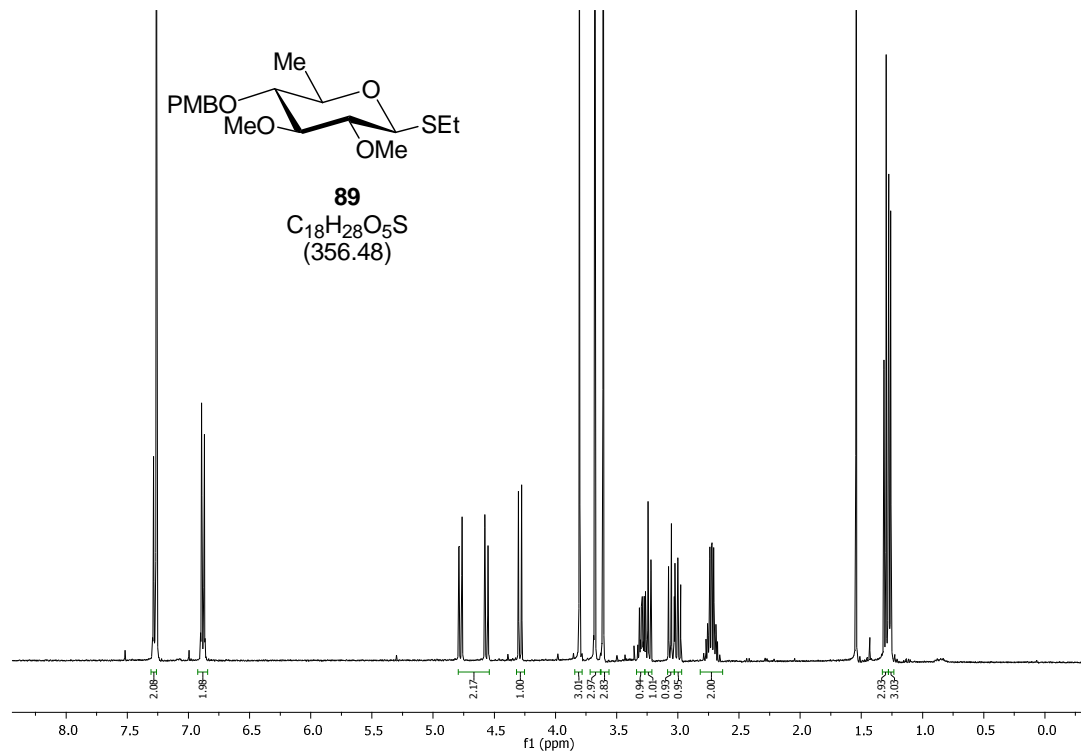


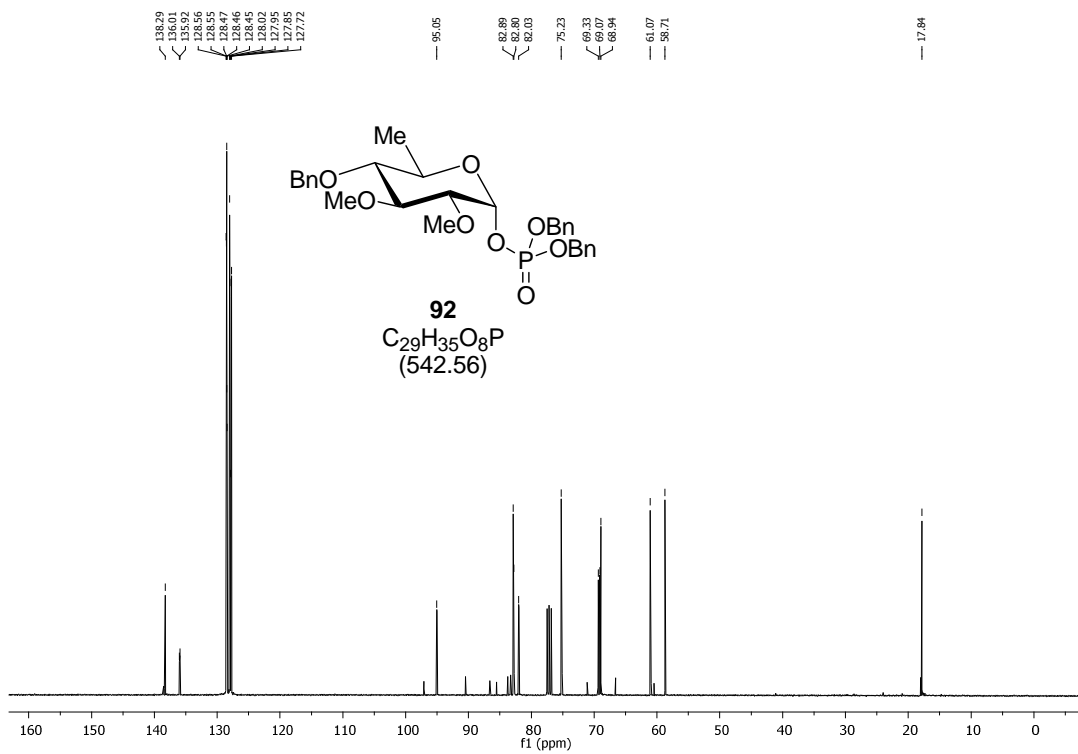
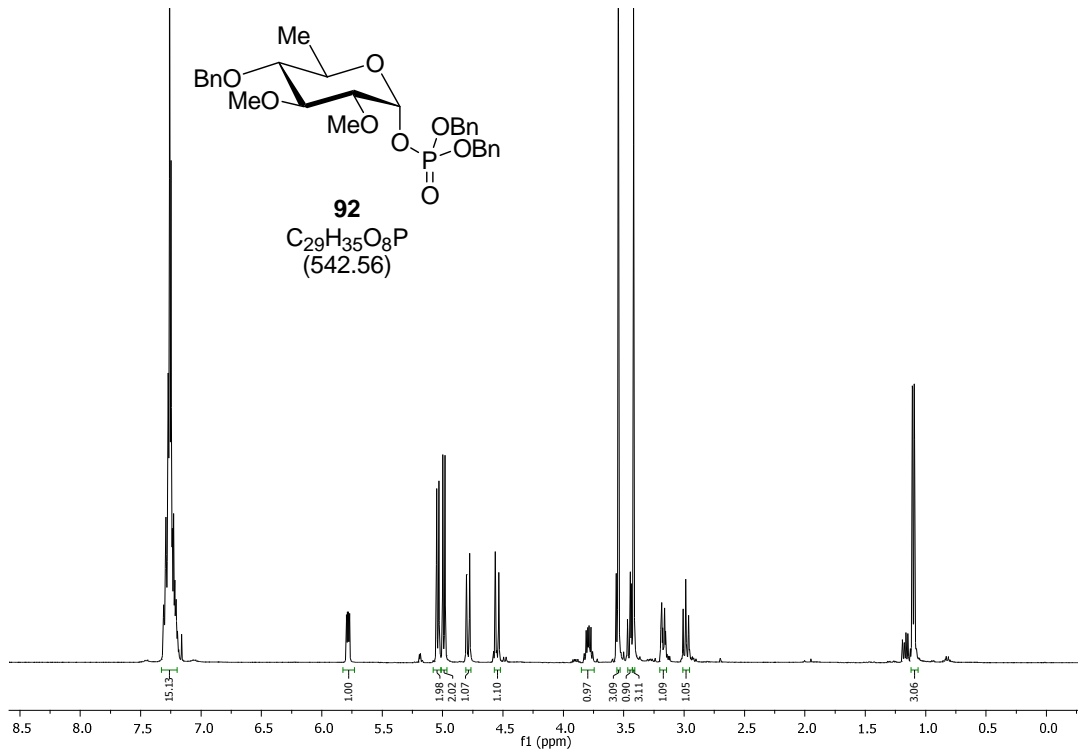


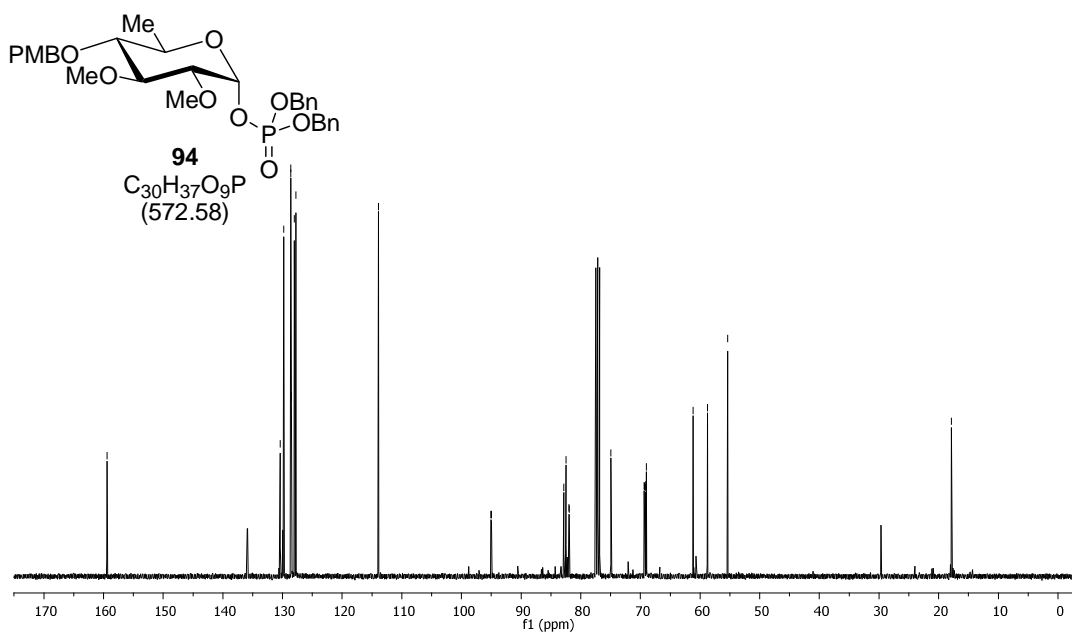
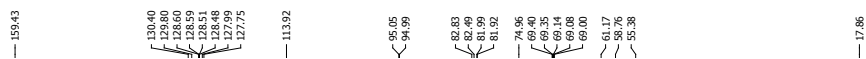
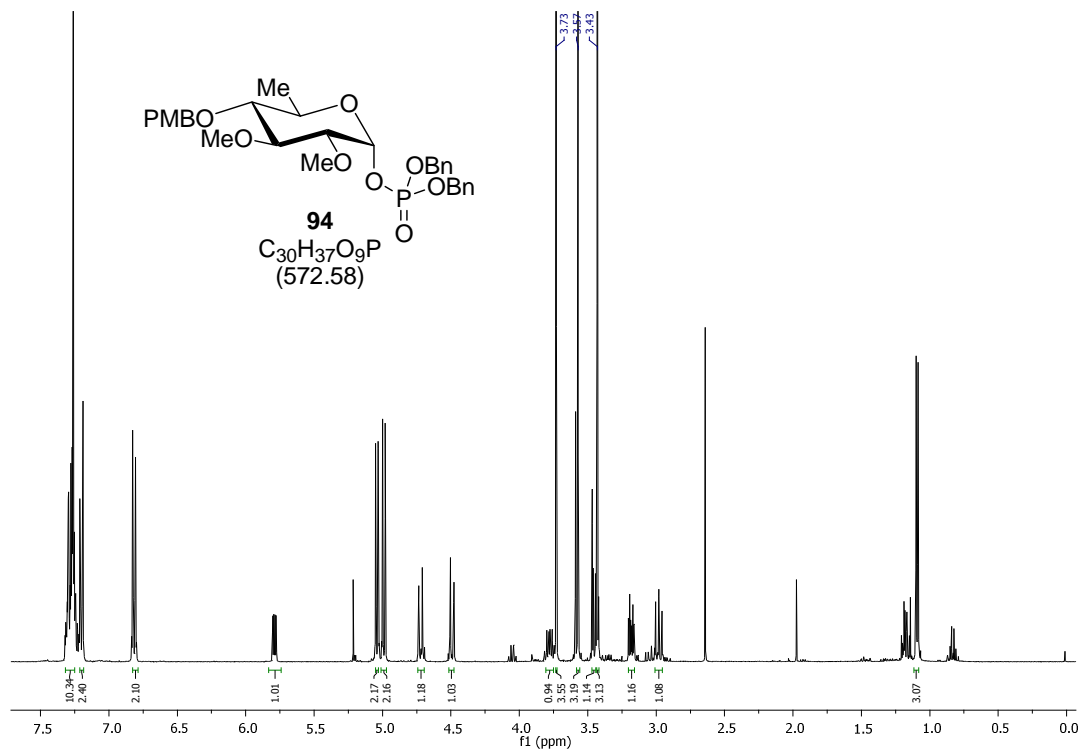


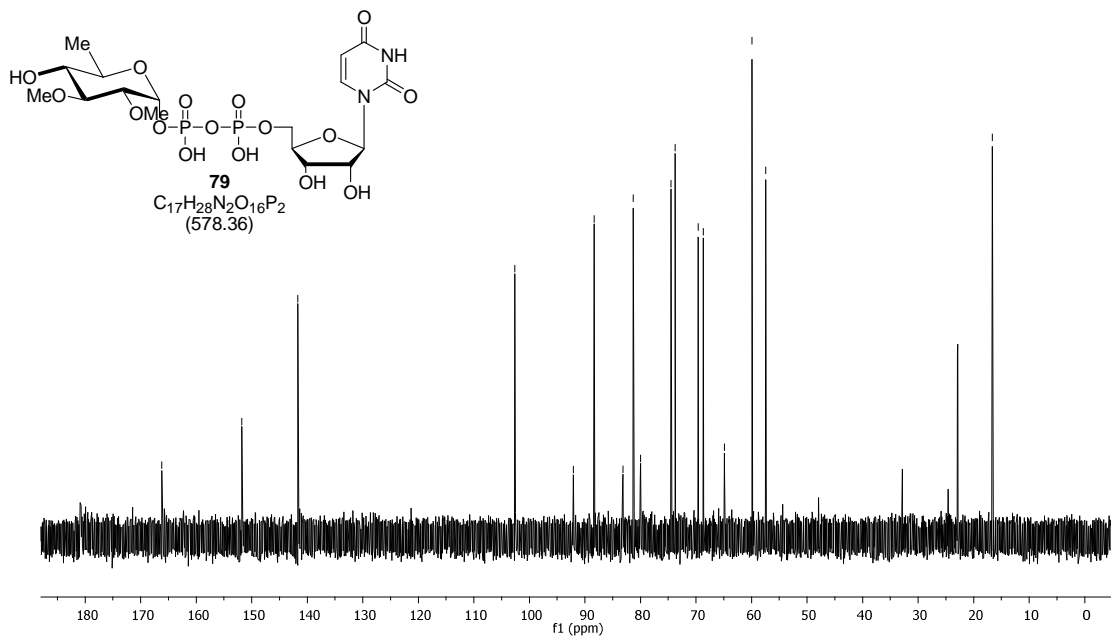
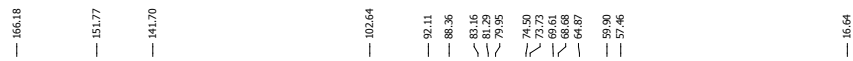
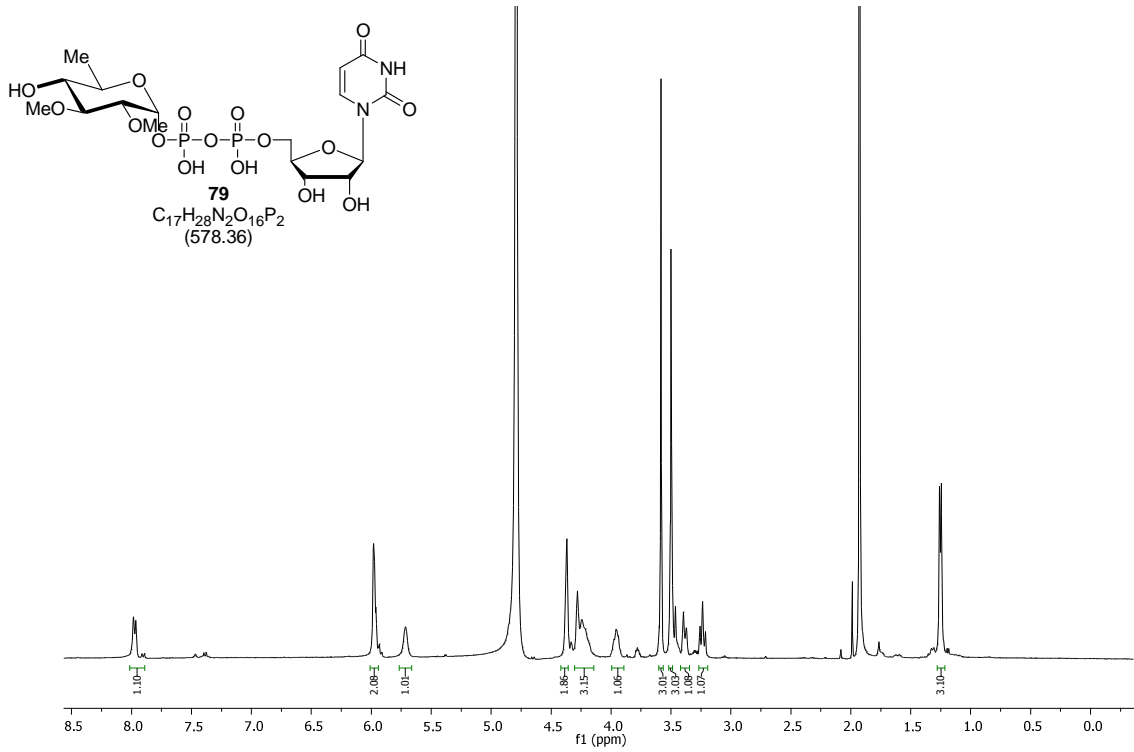


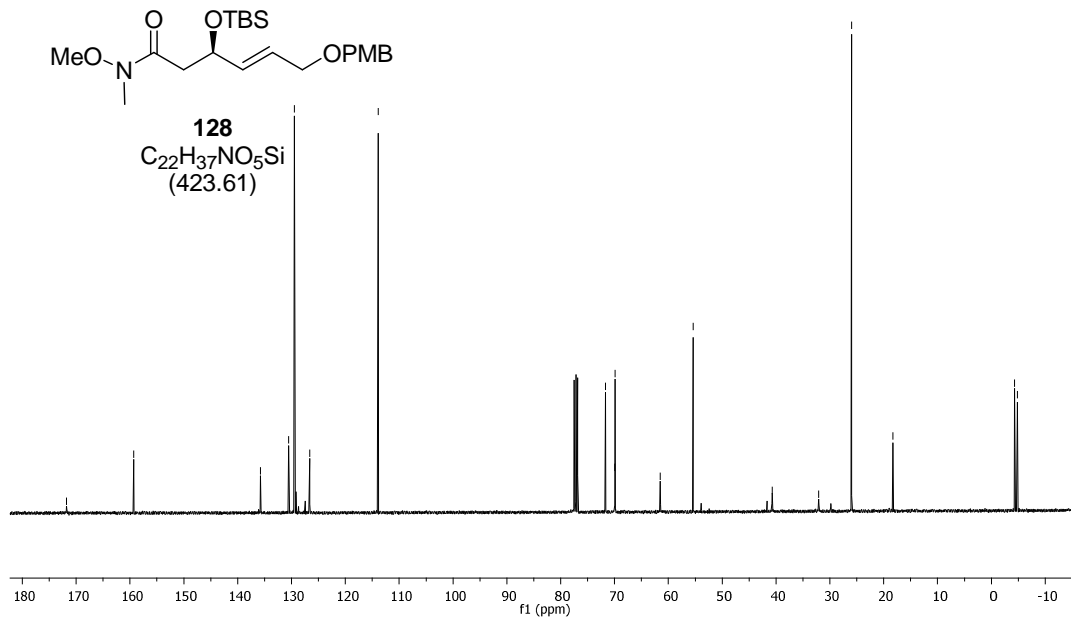
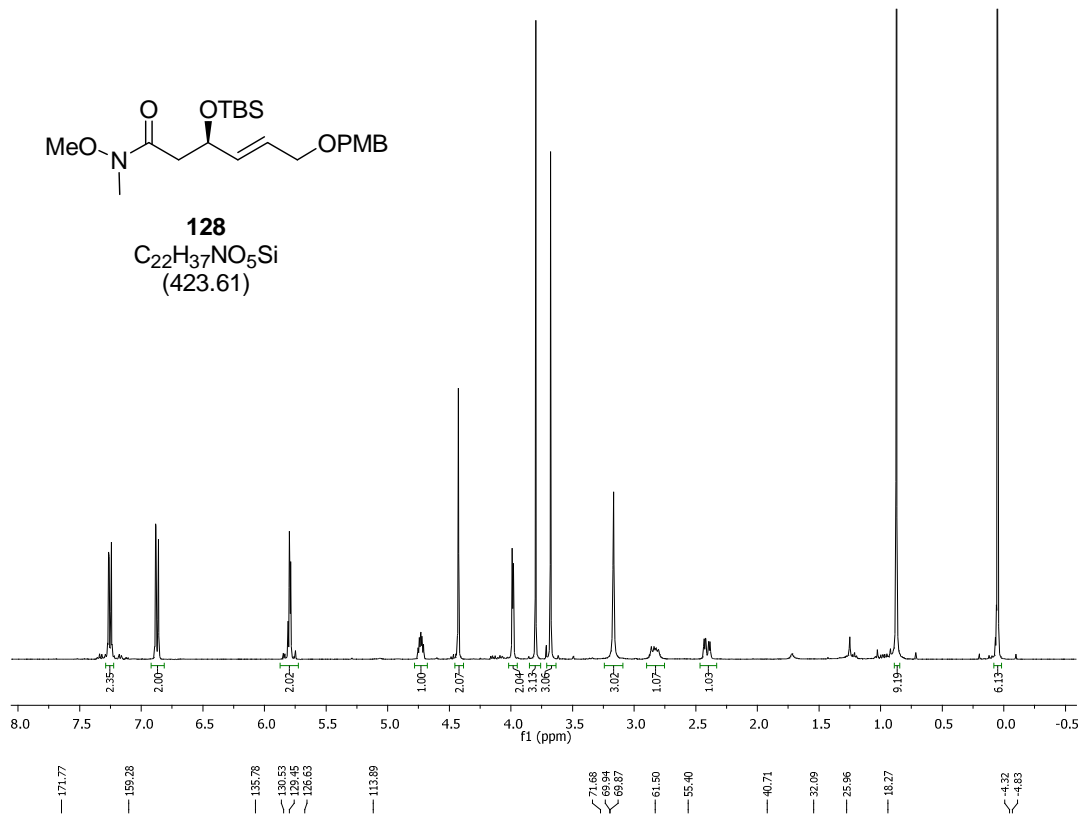


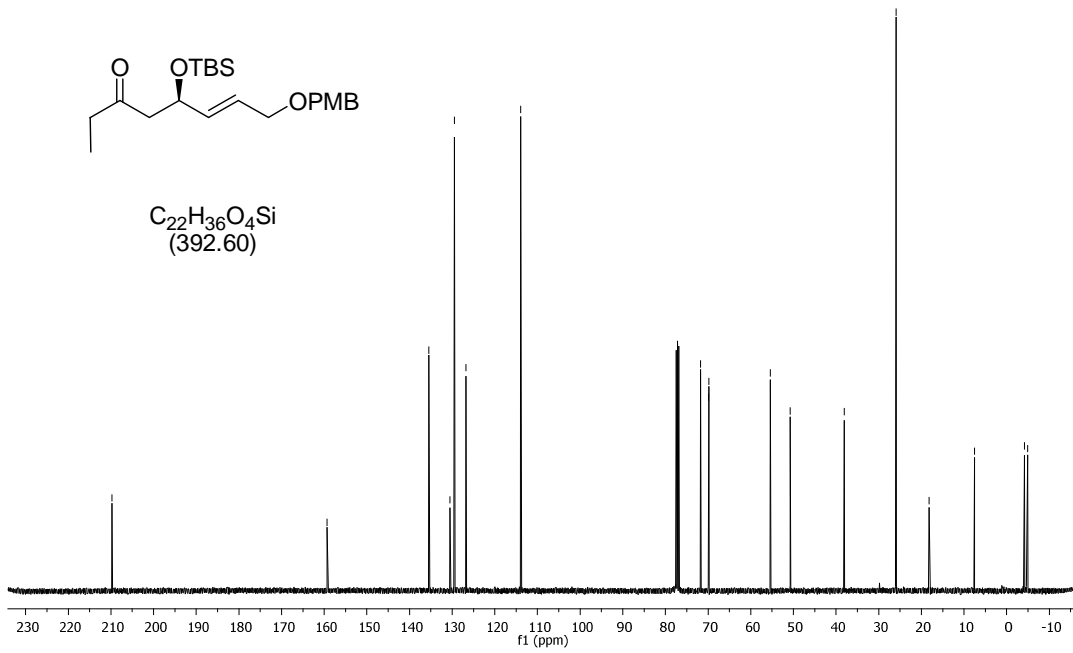
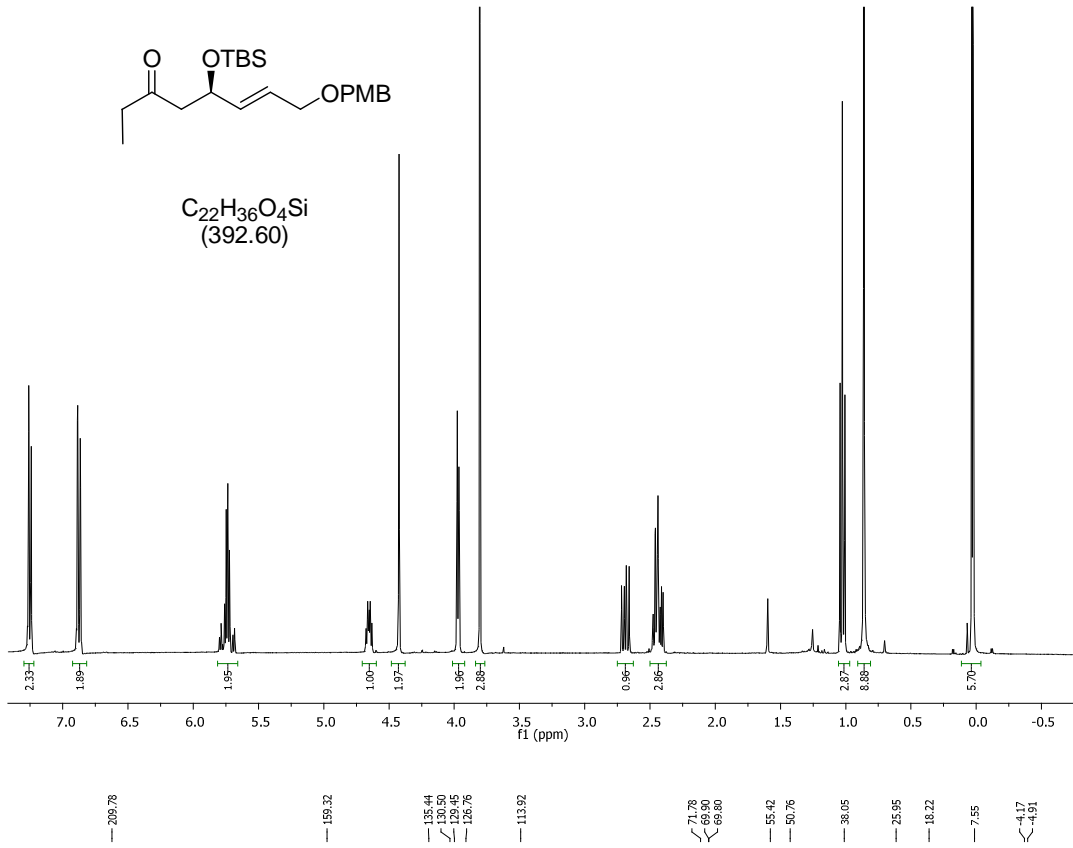


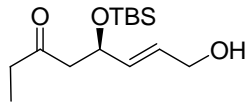




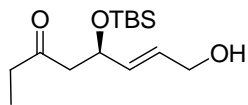
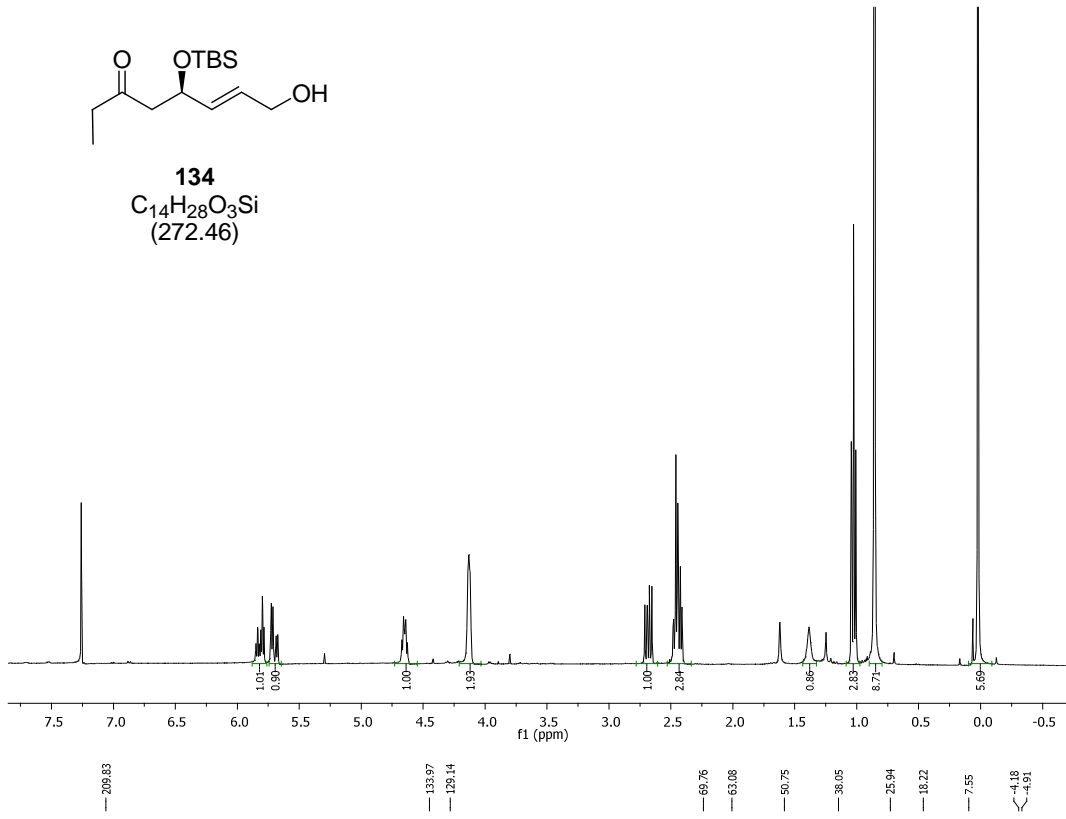




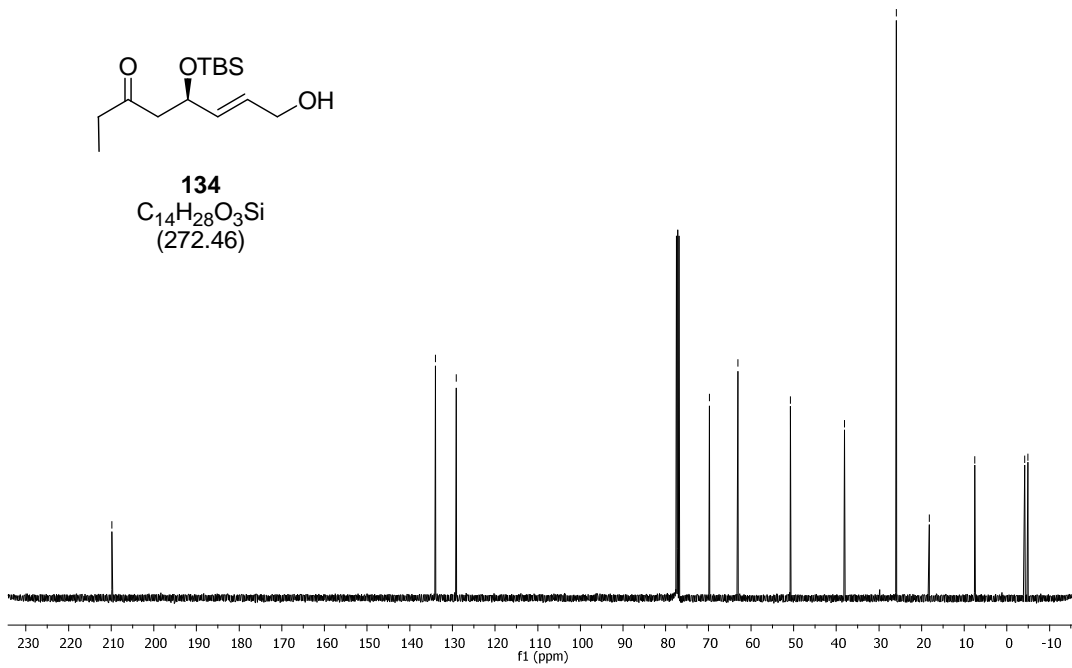


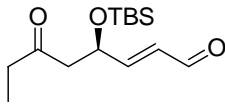


134
 $C_{14}H_{28}O_3Si$
(272.46)

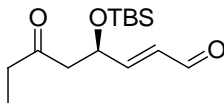
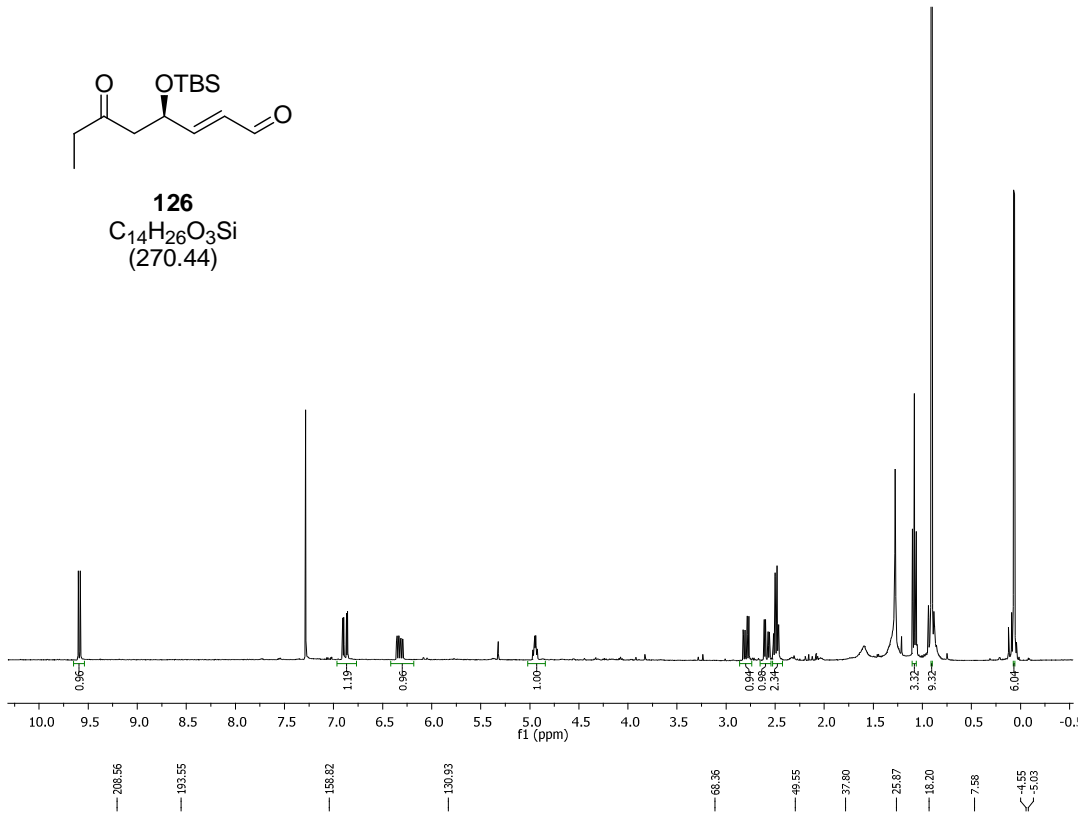


134
 $C_{14}H_{28}O_3Si$
(272.46)

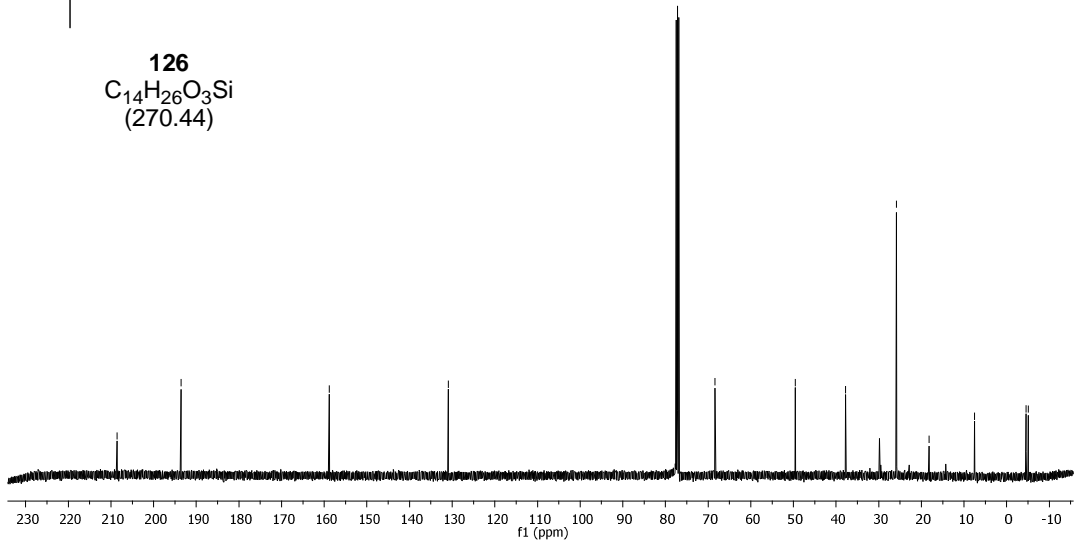


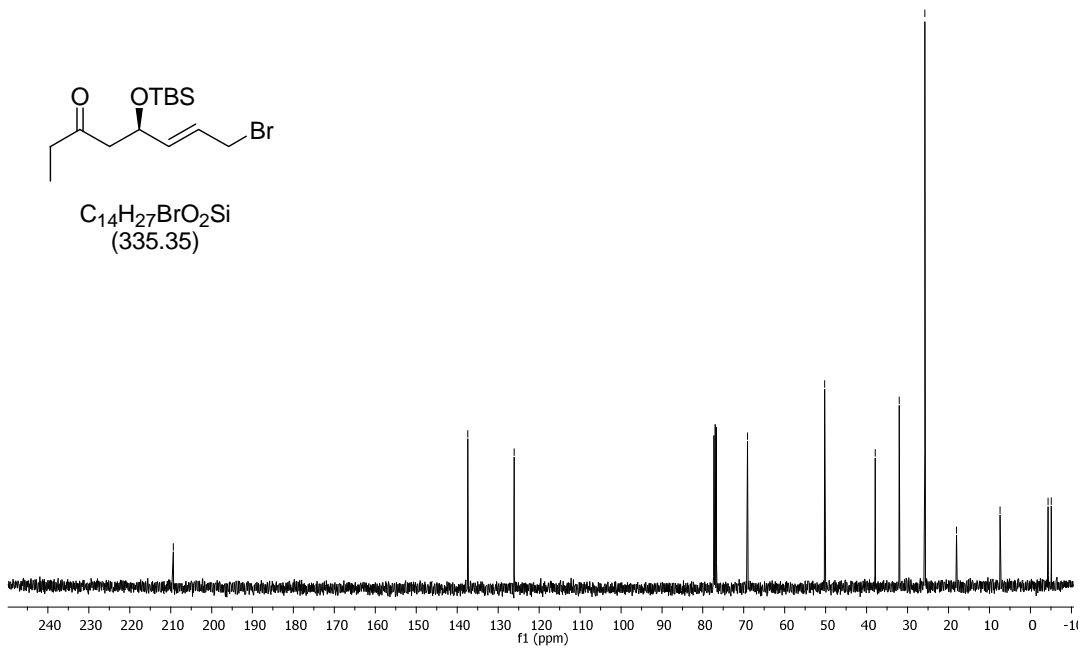
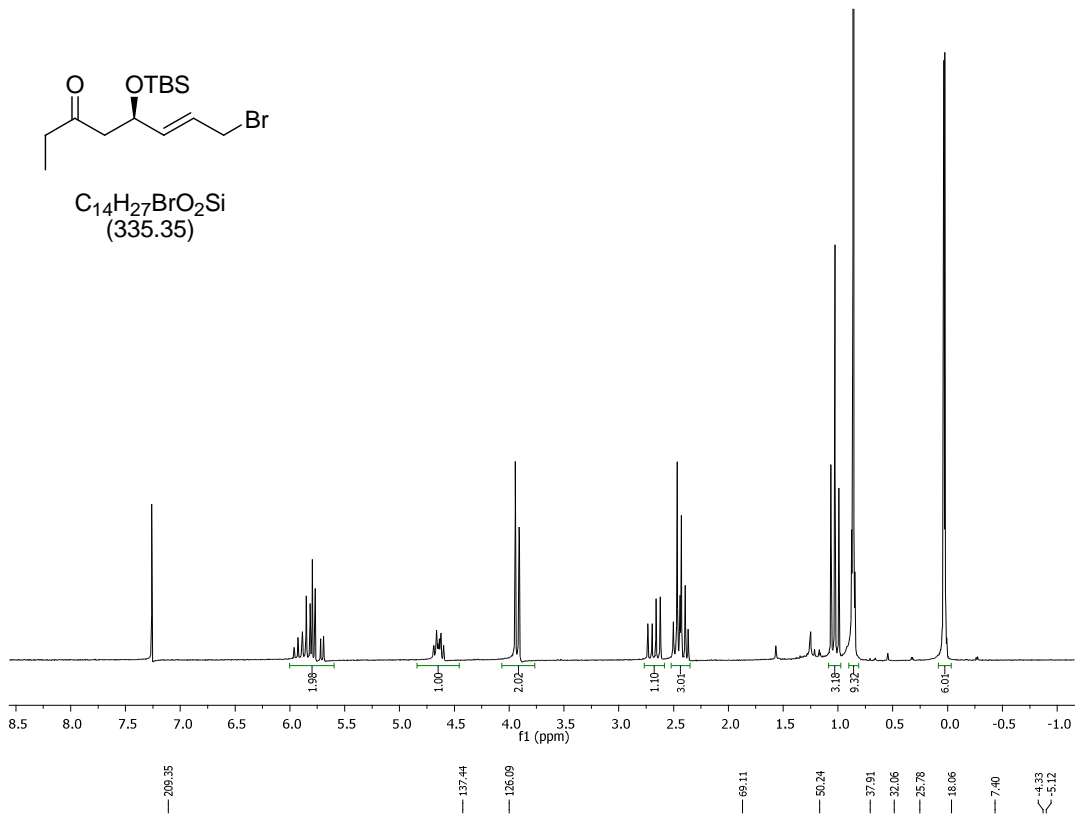


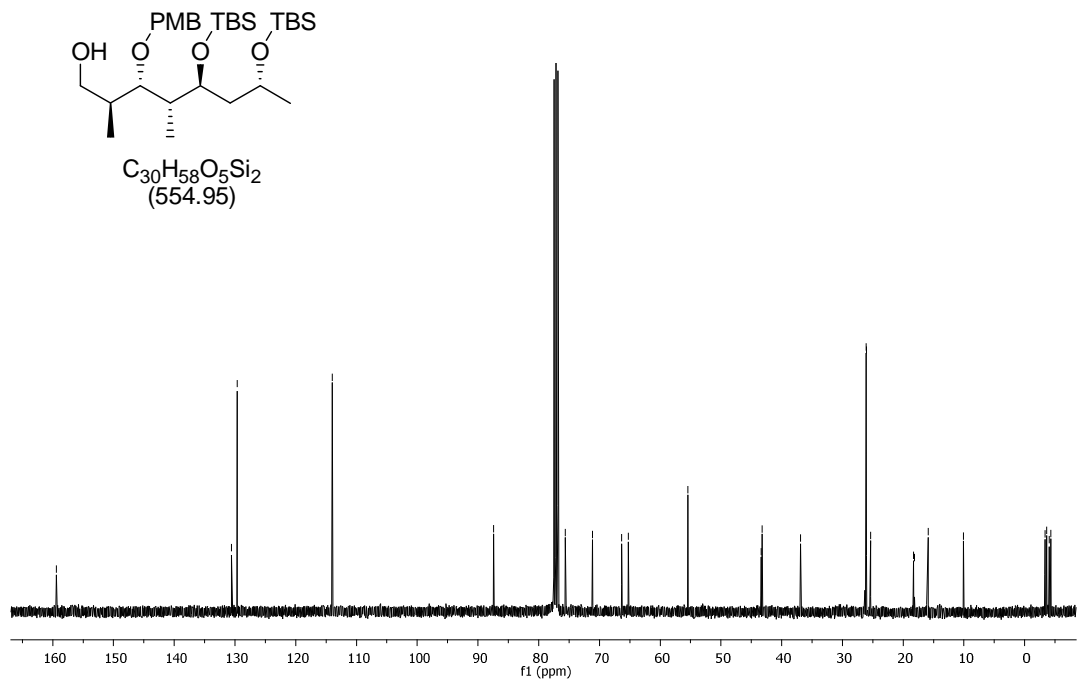
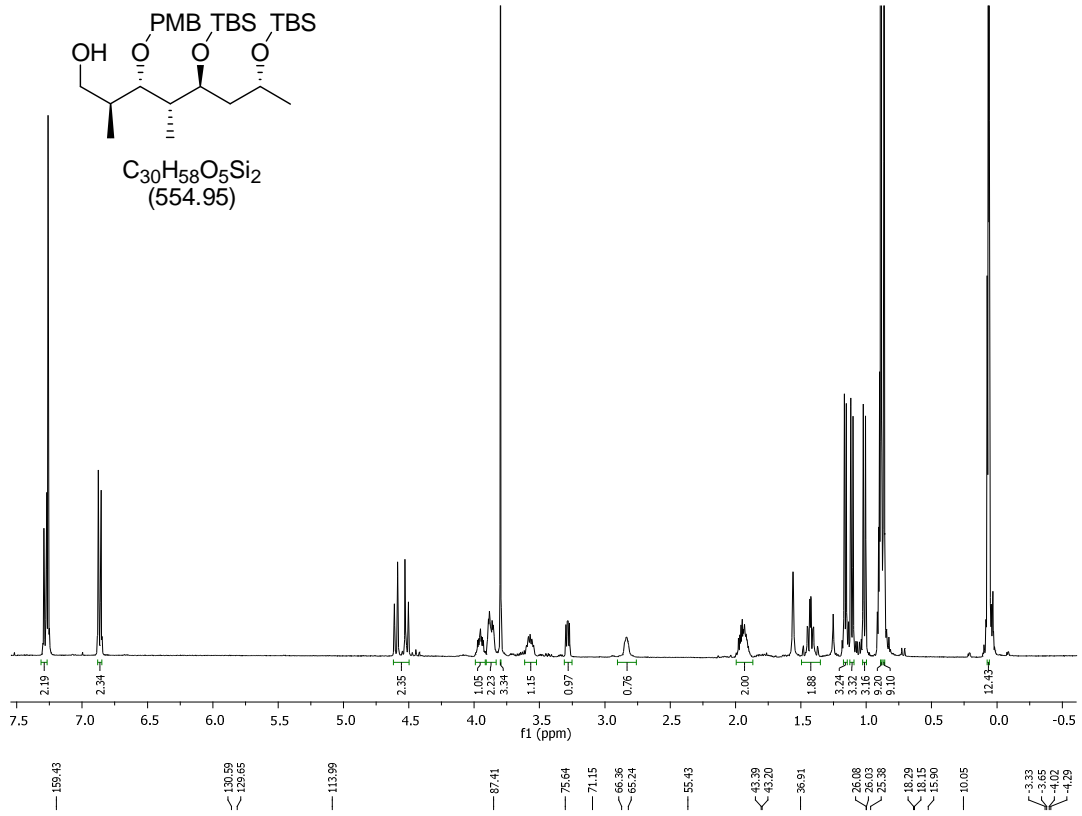
126
 $C_{14}H_{26}O_3Si$
 (270.44)

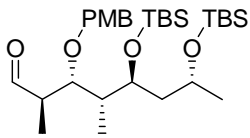


126
 $C_{14}H_{26}O_3Si$
 (270.44)

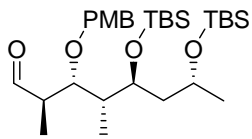
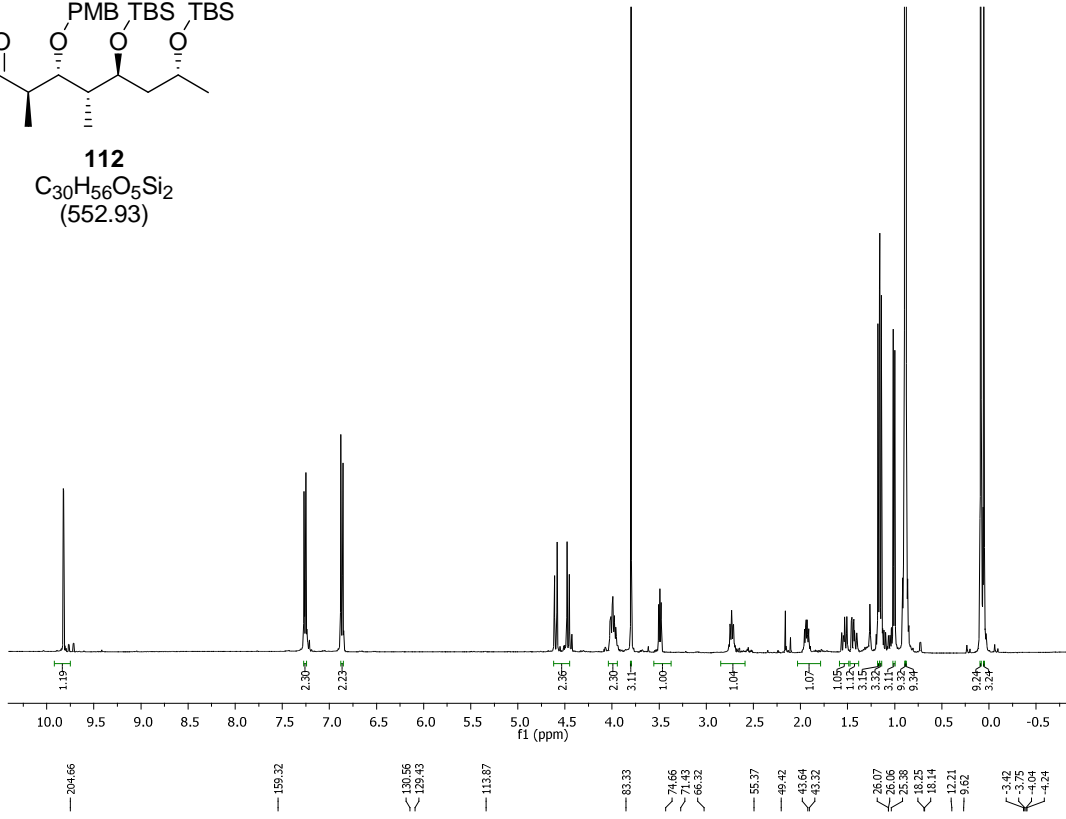




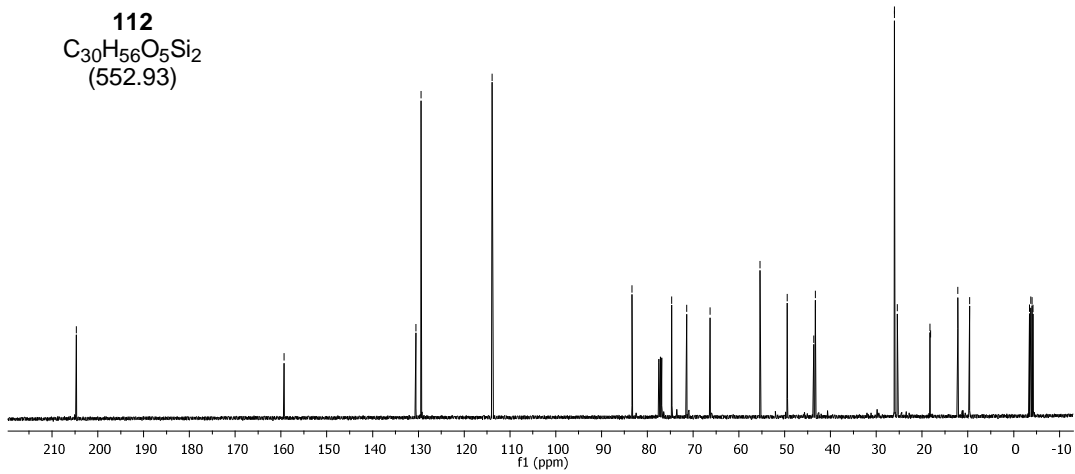


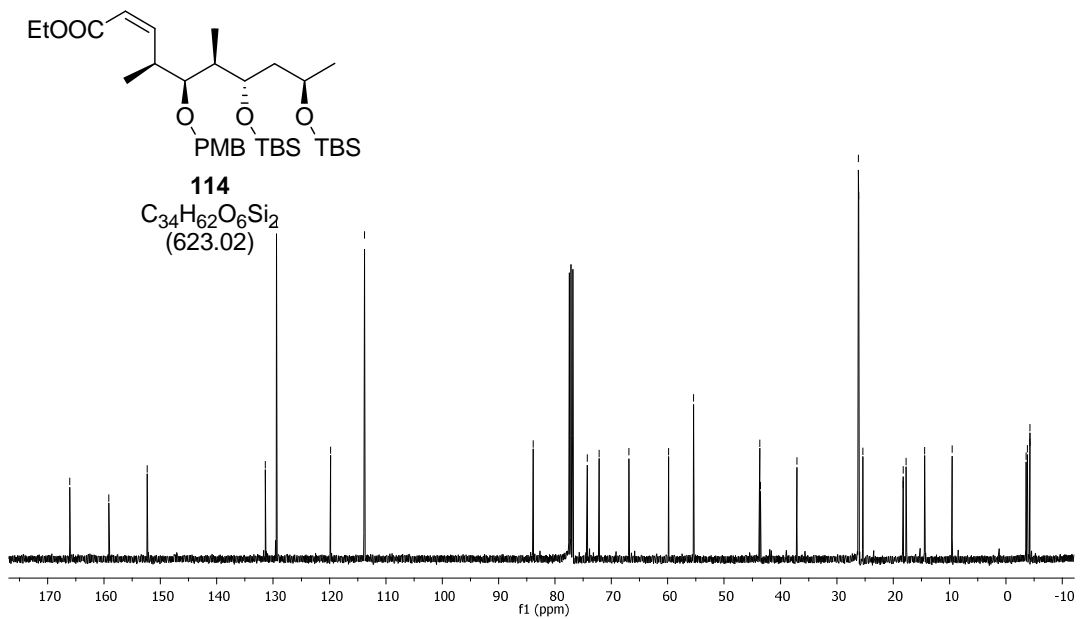
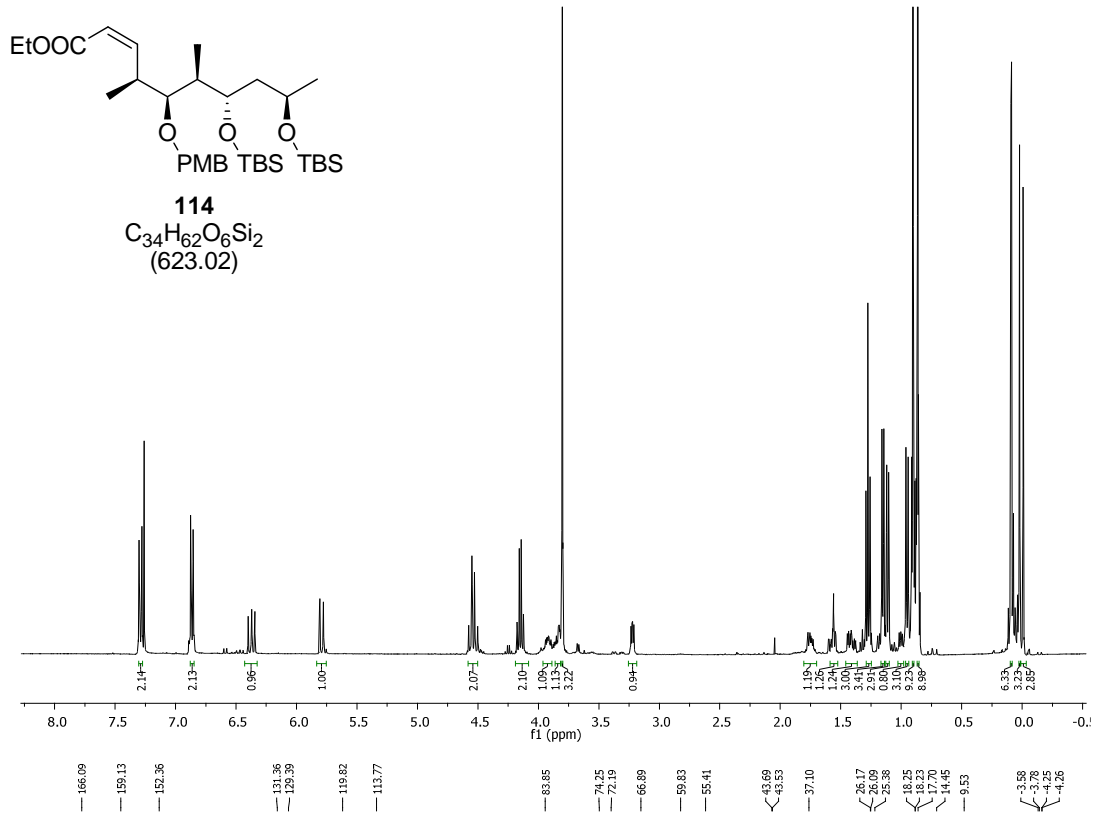


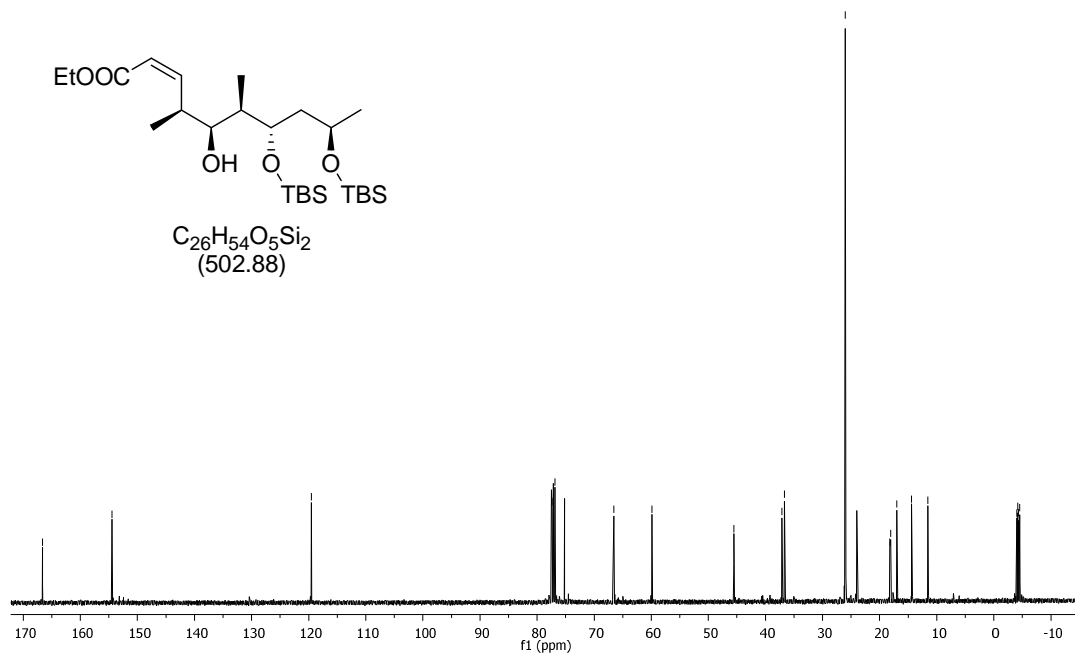
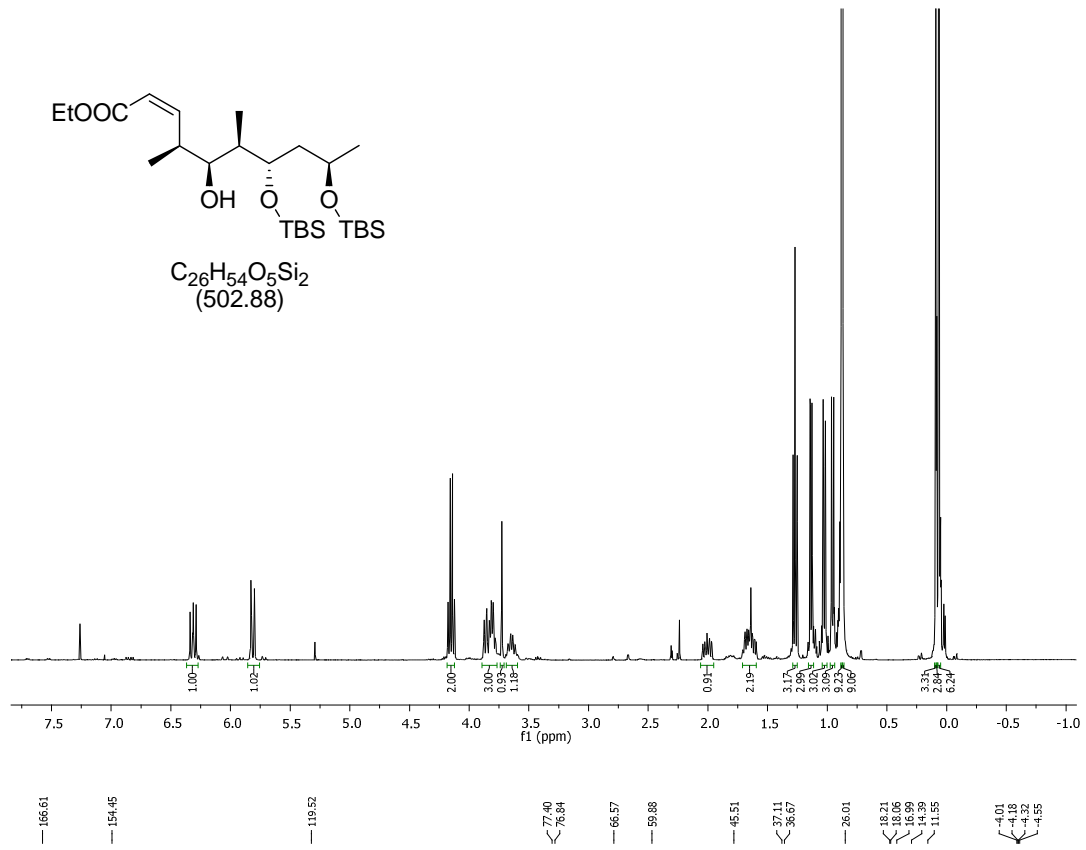
112
 $C_{30}H_{56}O_5Si_2$
 (552.93)

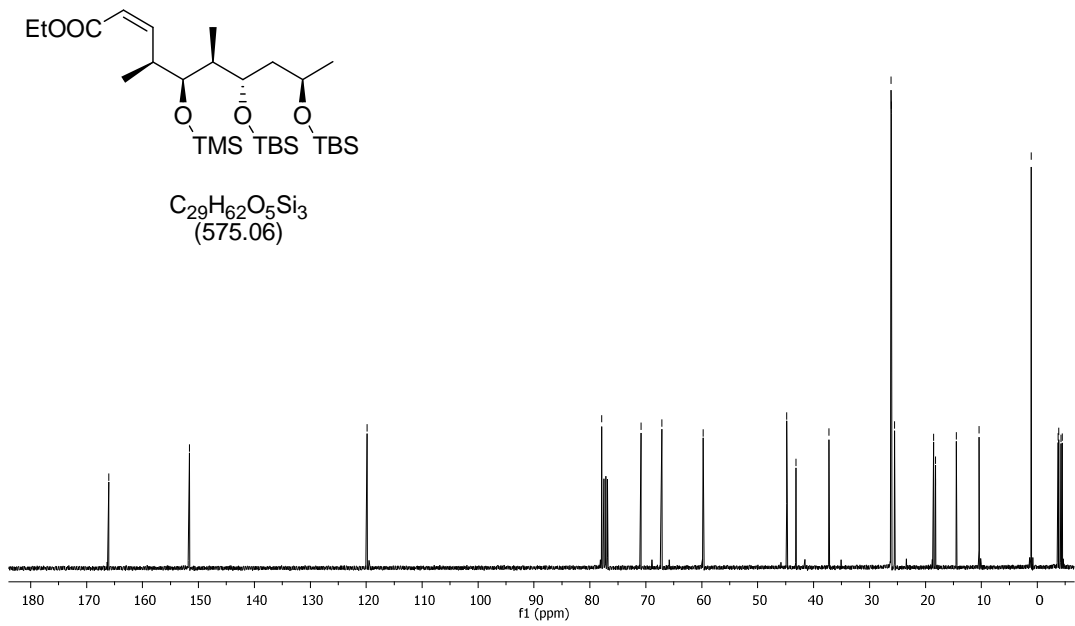
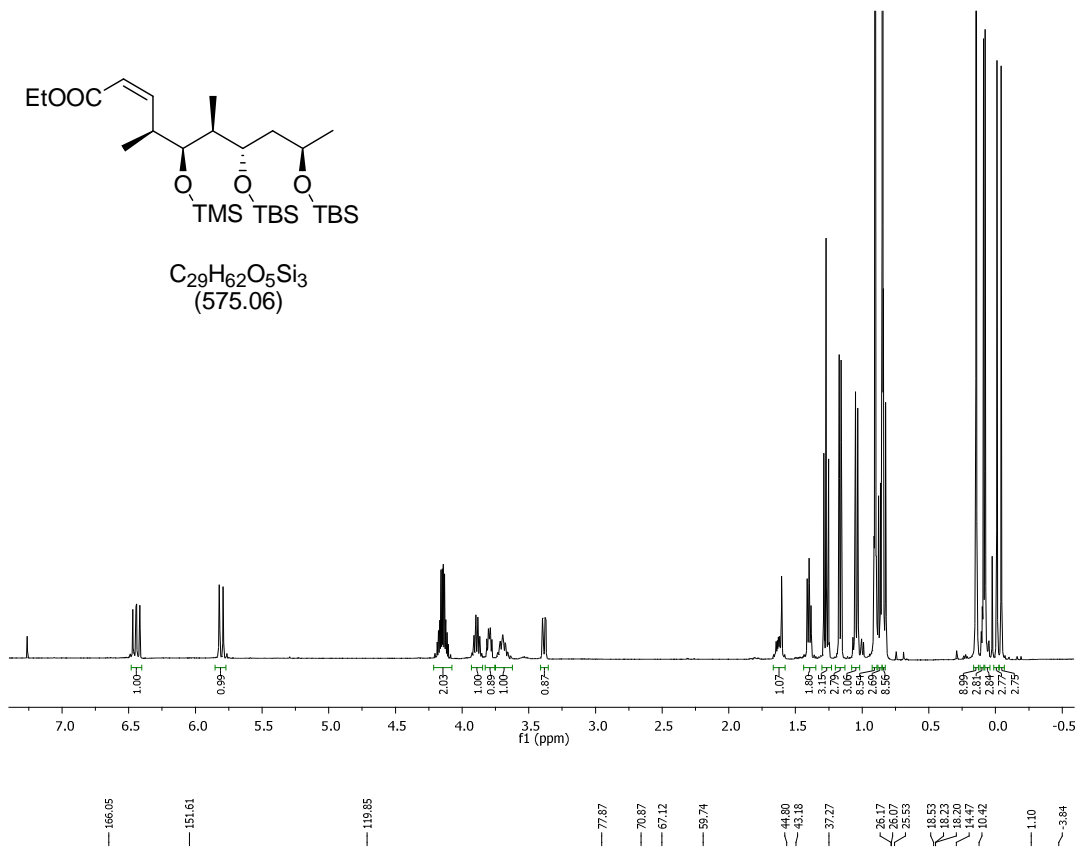


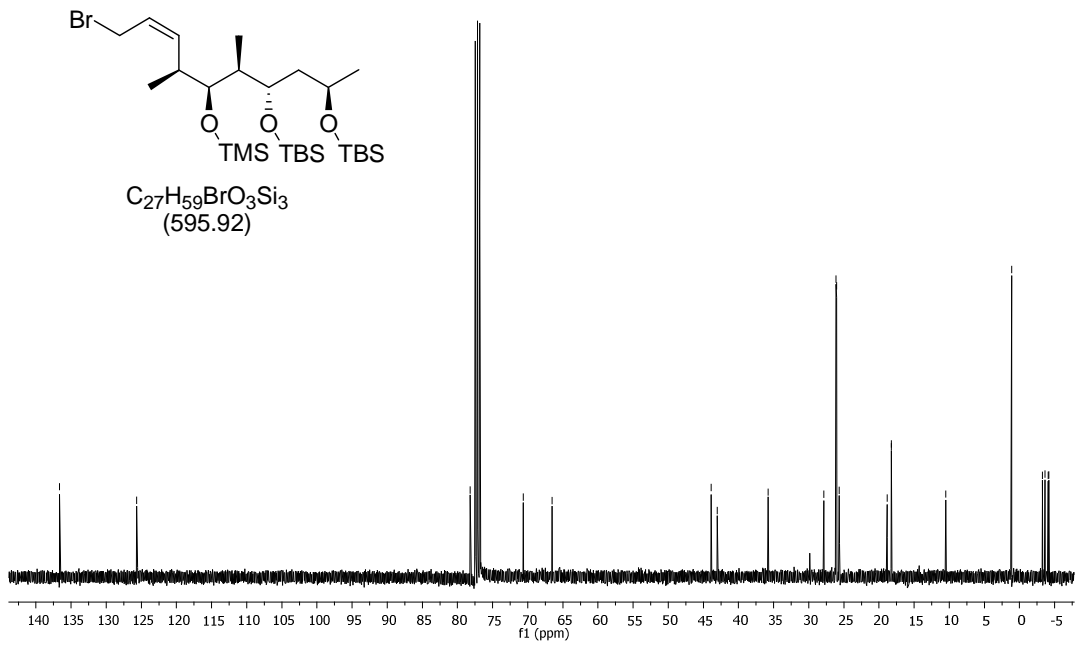
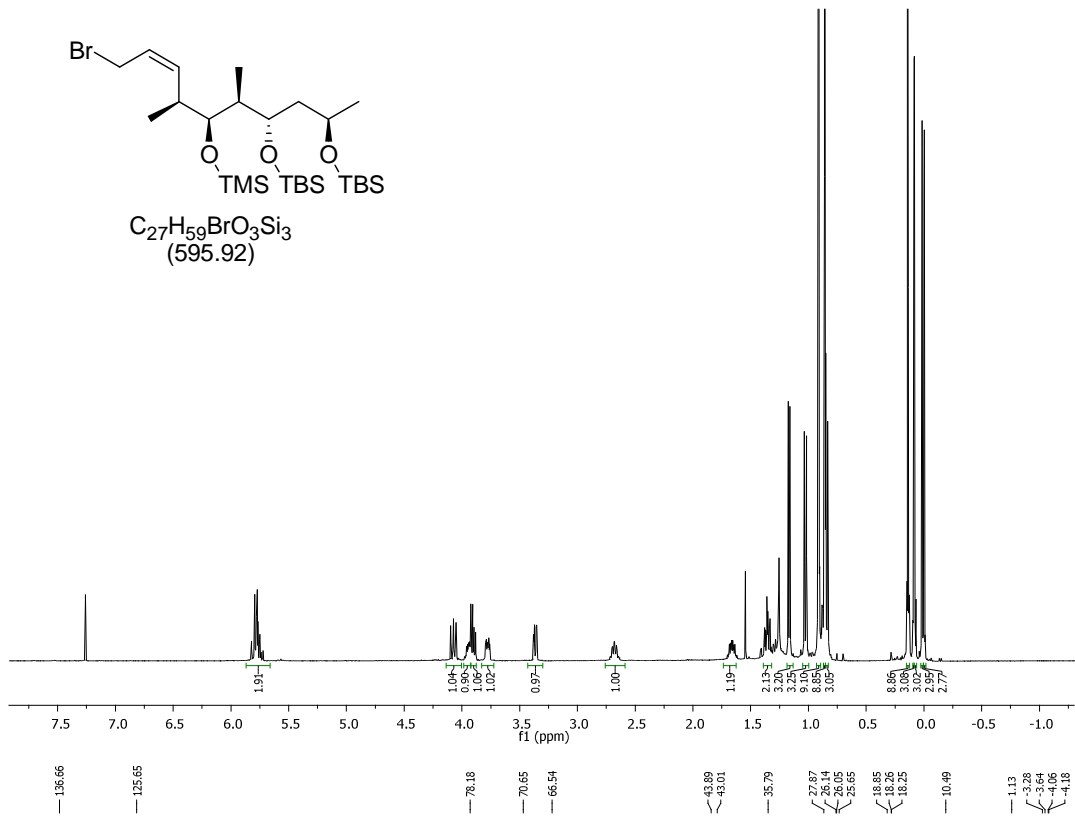
112
 $C_{30}H_{56}O_5Si_2$
 (552.93)

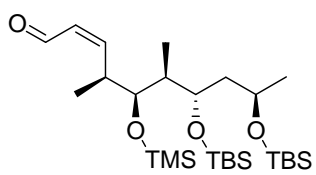




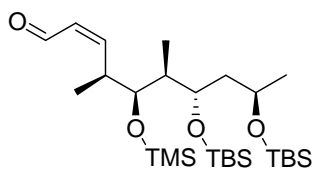
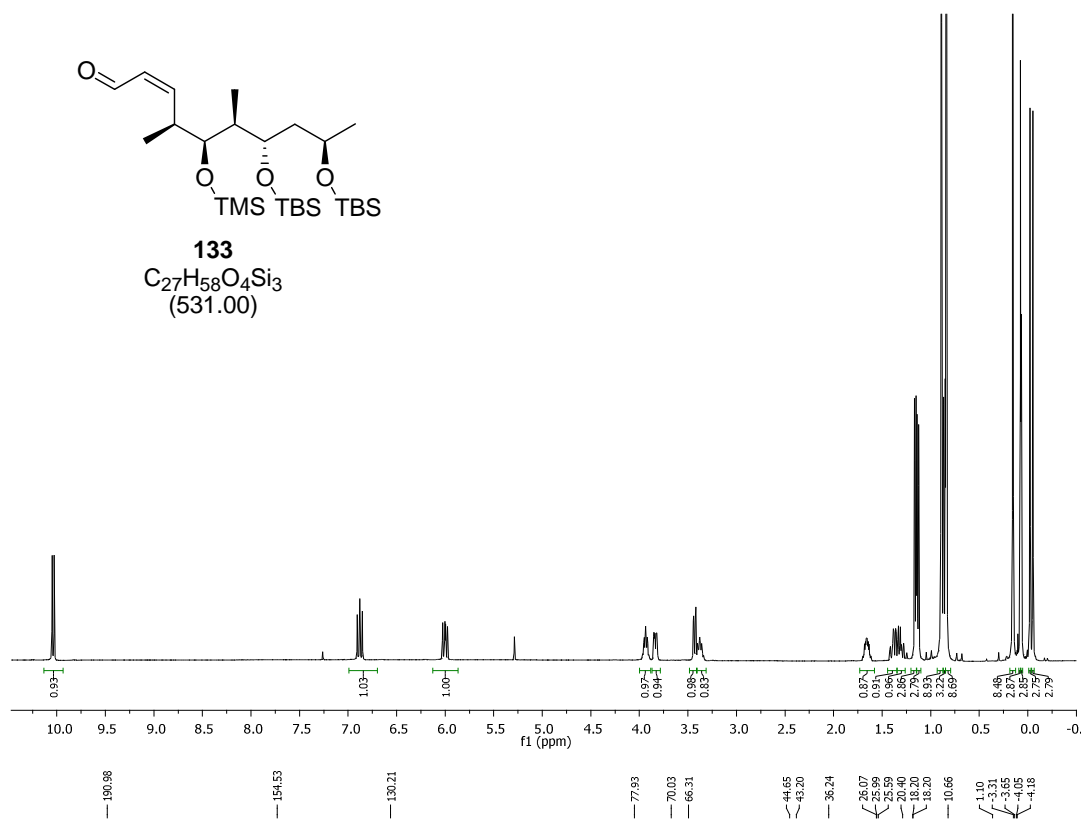




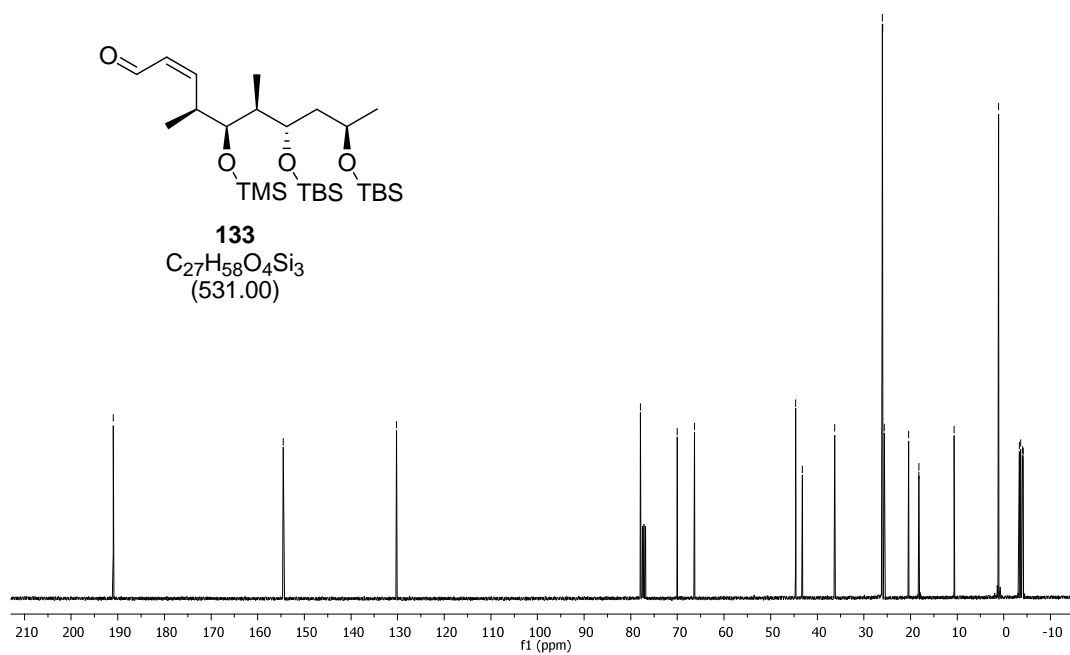


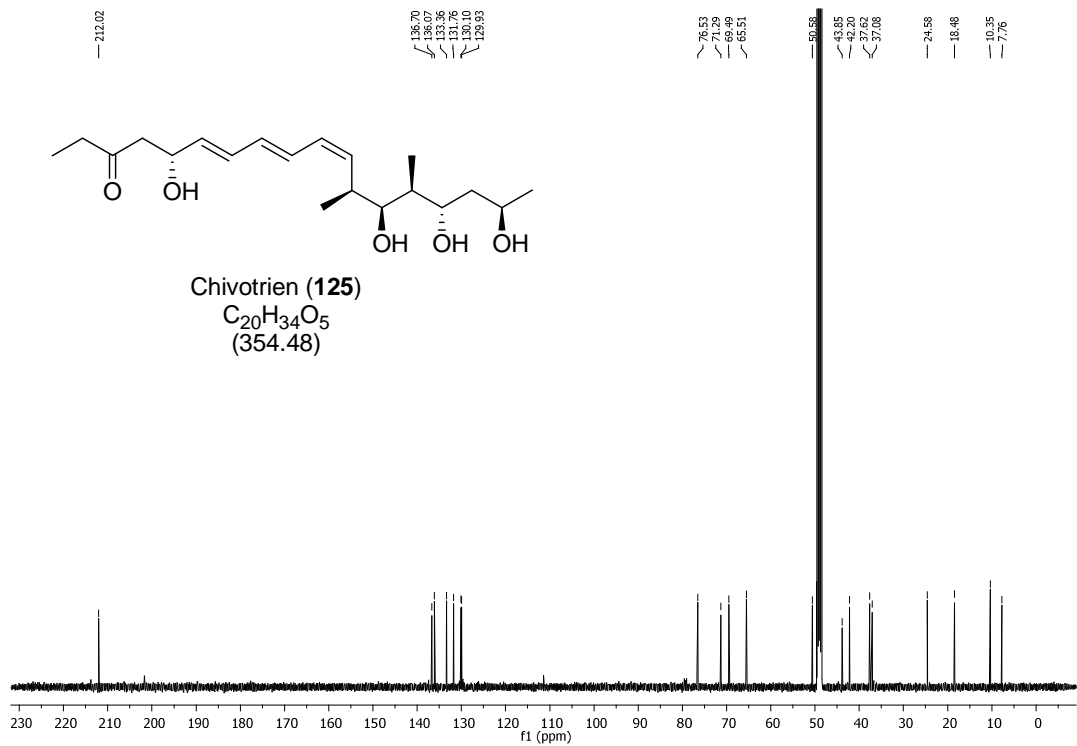
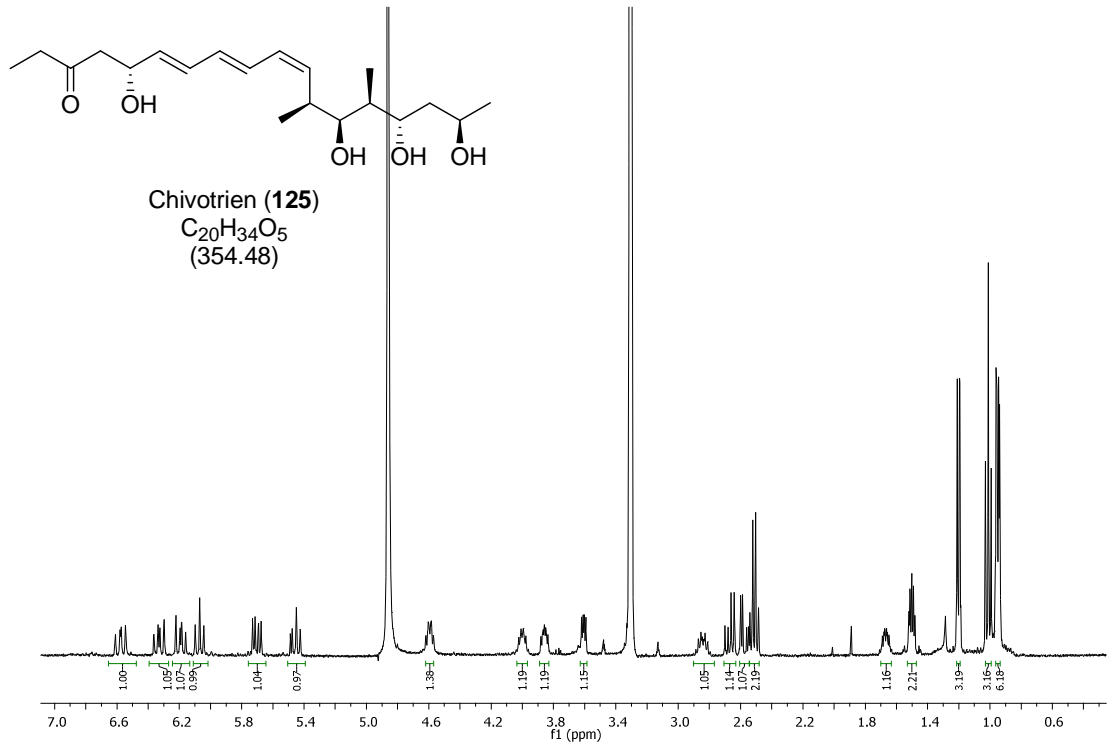


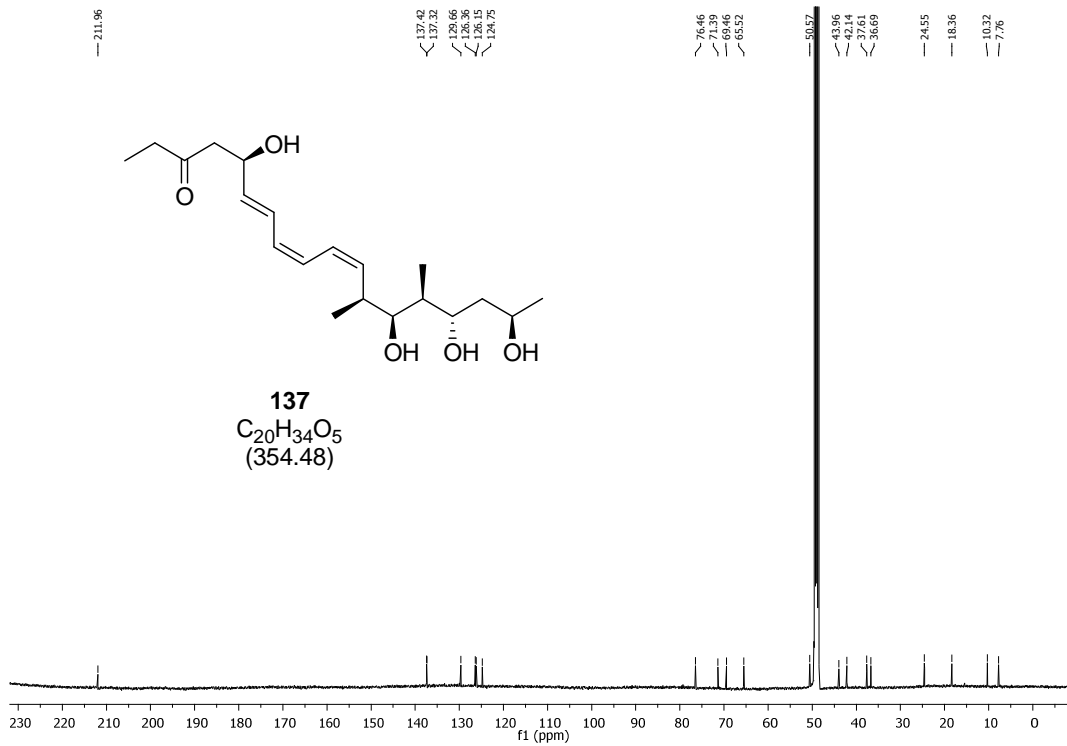
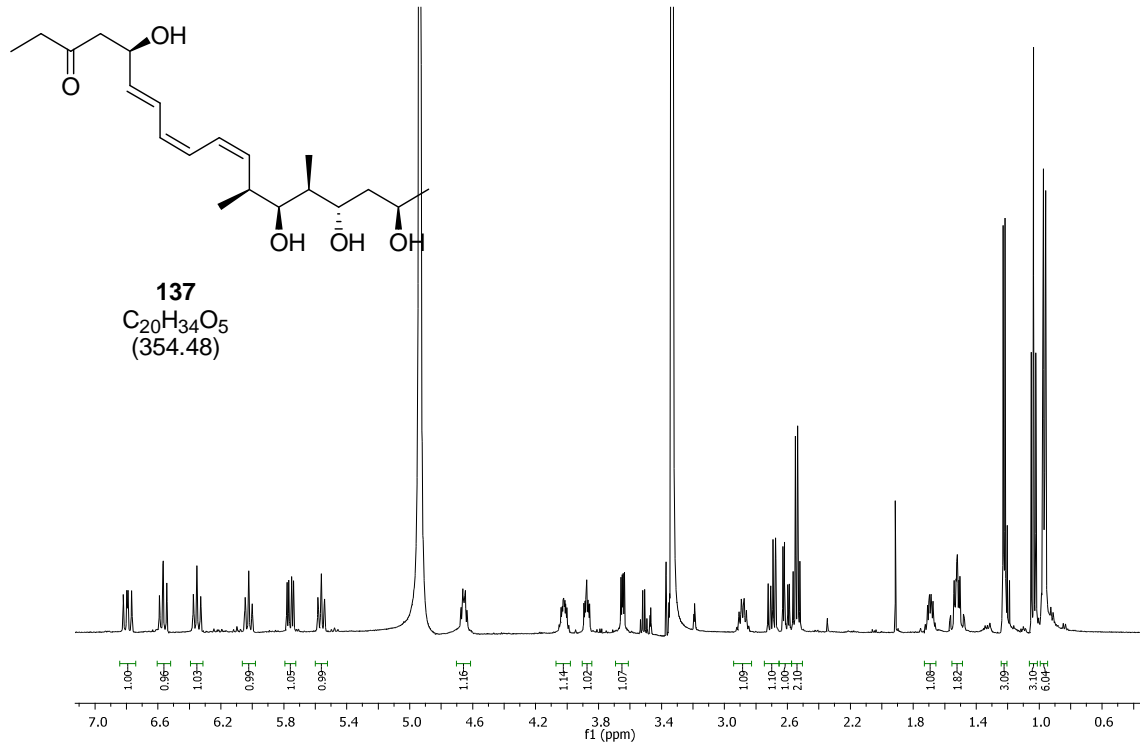
133
 $C_{27}H_{58}O_4Si_3$
 (531.00)



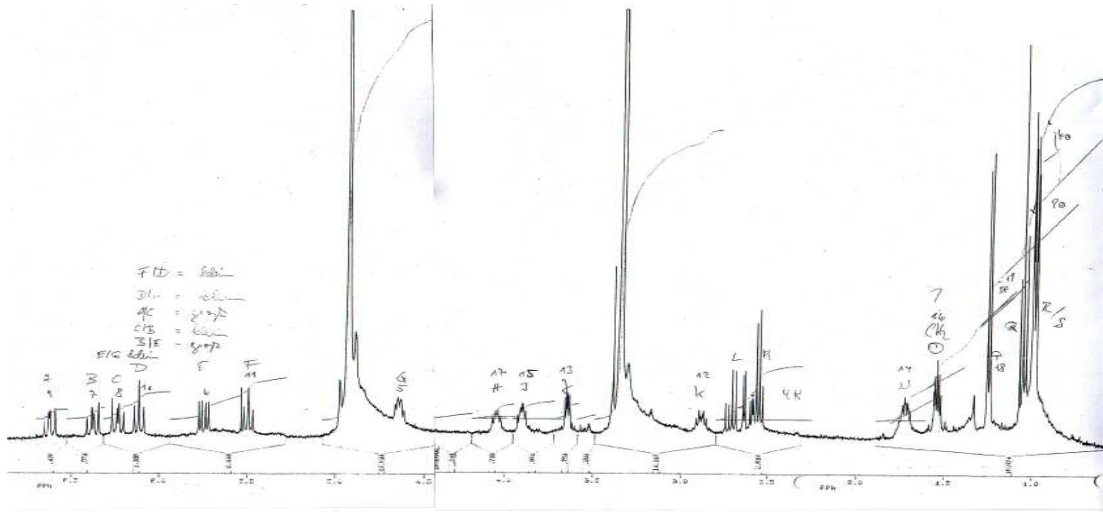
133
 $C_{27}H_{58}O_4Si_3$
 (531.00)



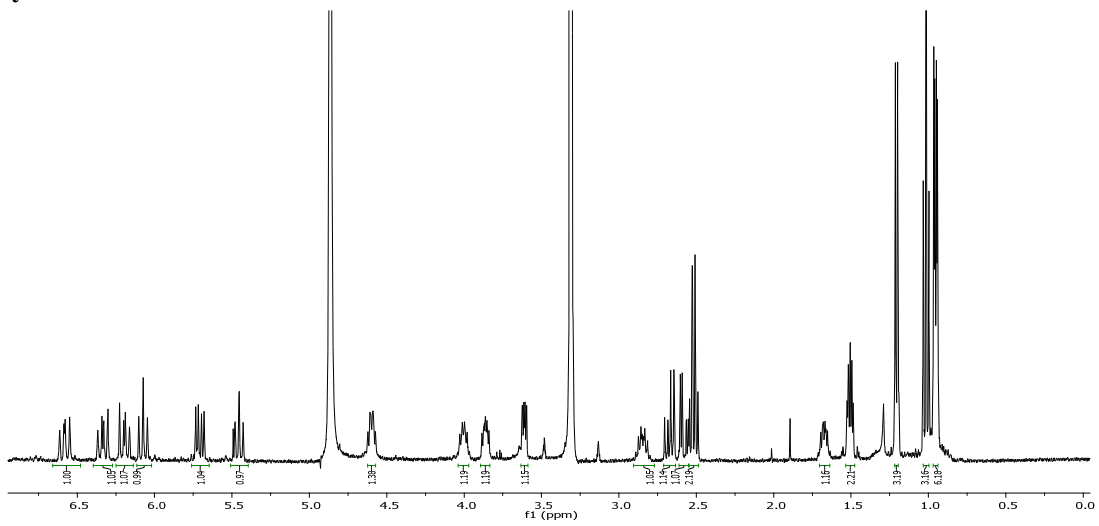


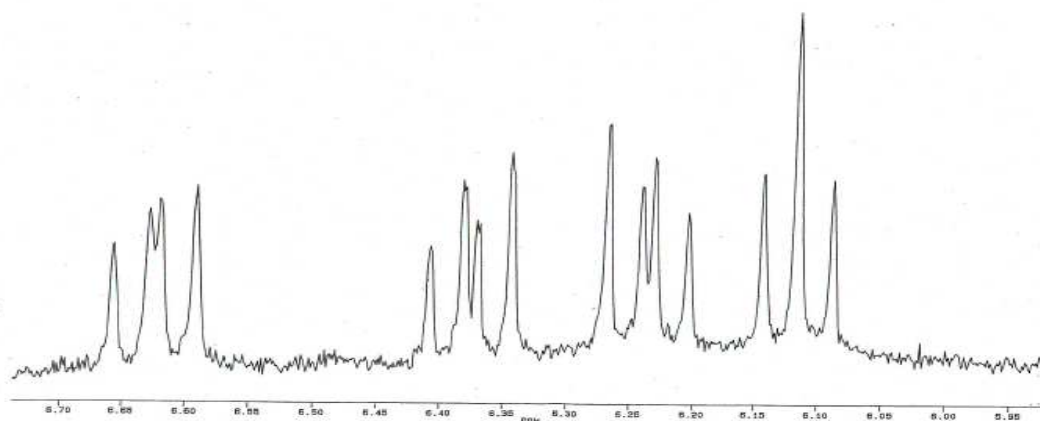
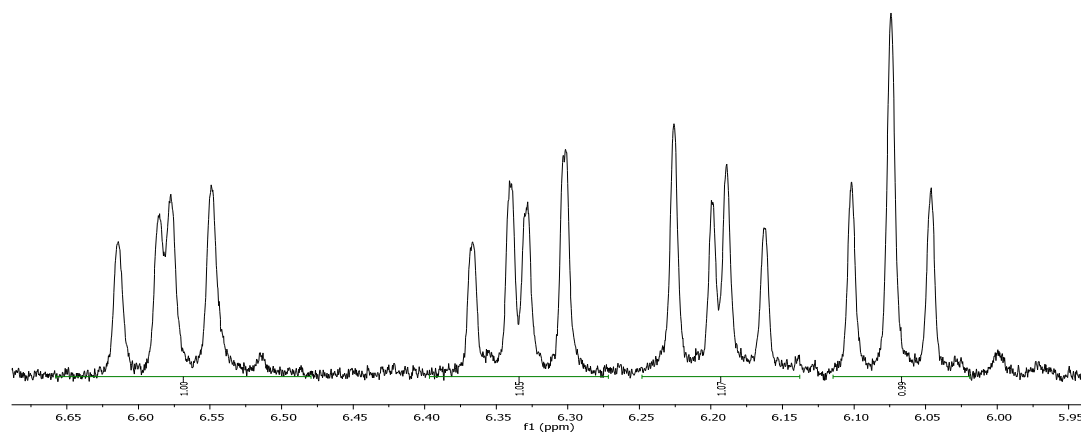


Isoliertes Chivotrien

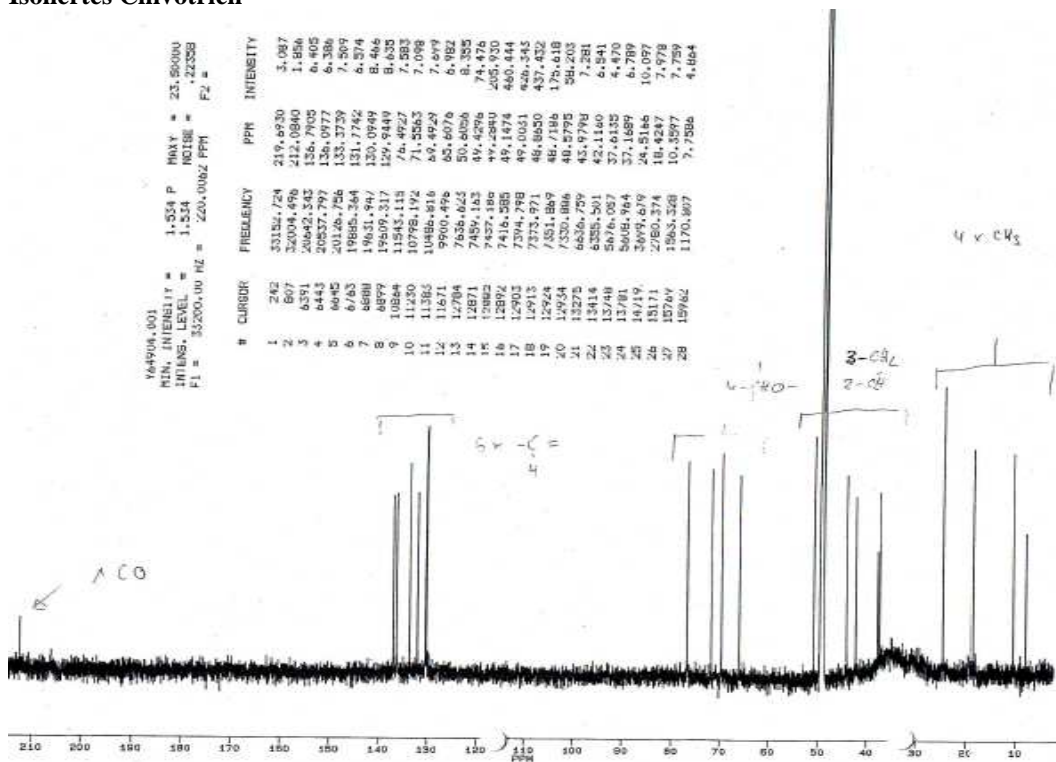


Synthetisiertes Chivotrien

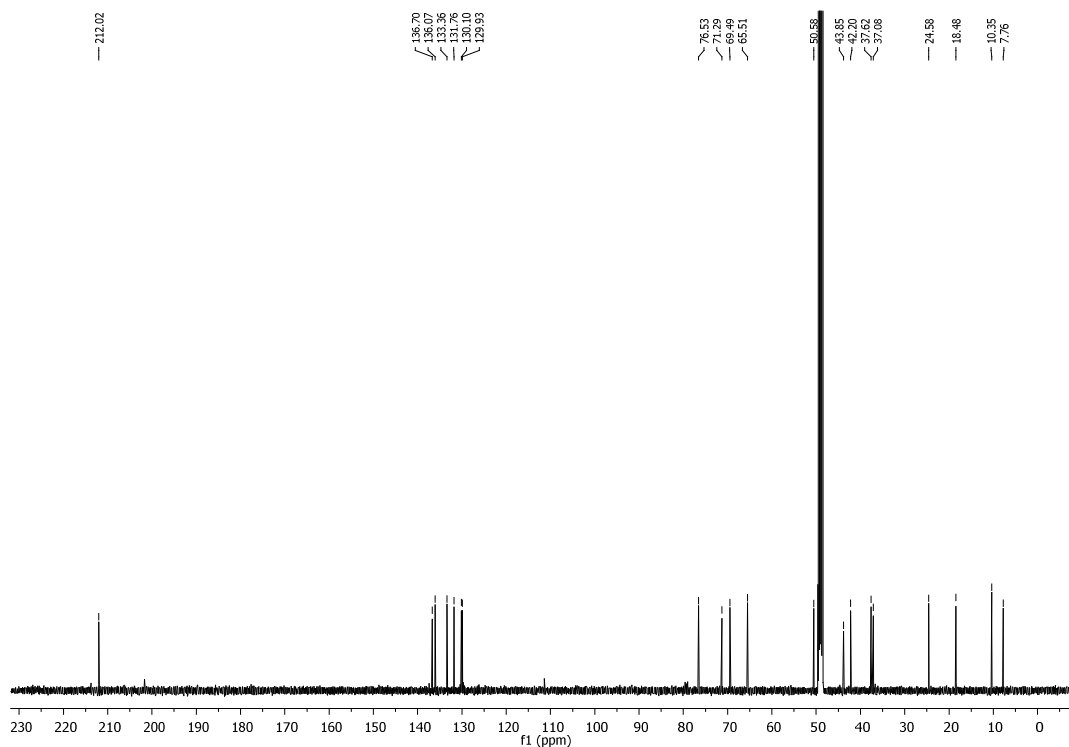


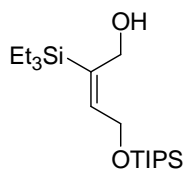
Isoliertes Chivotrien**Synthetisiertes Chivotrien**

Isoliertes Chivotrien

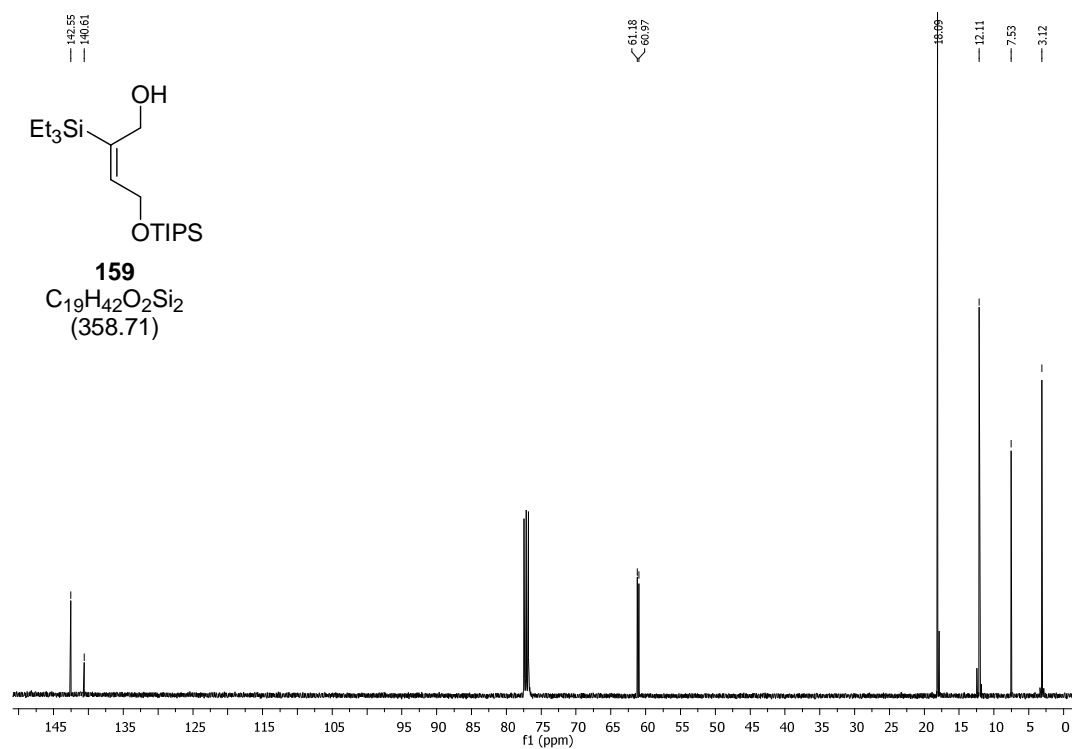
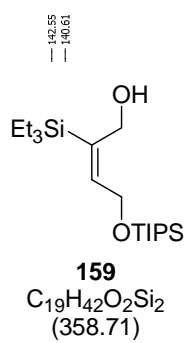
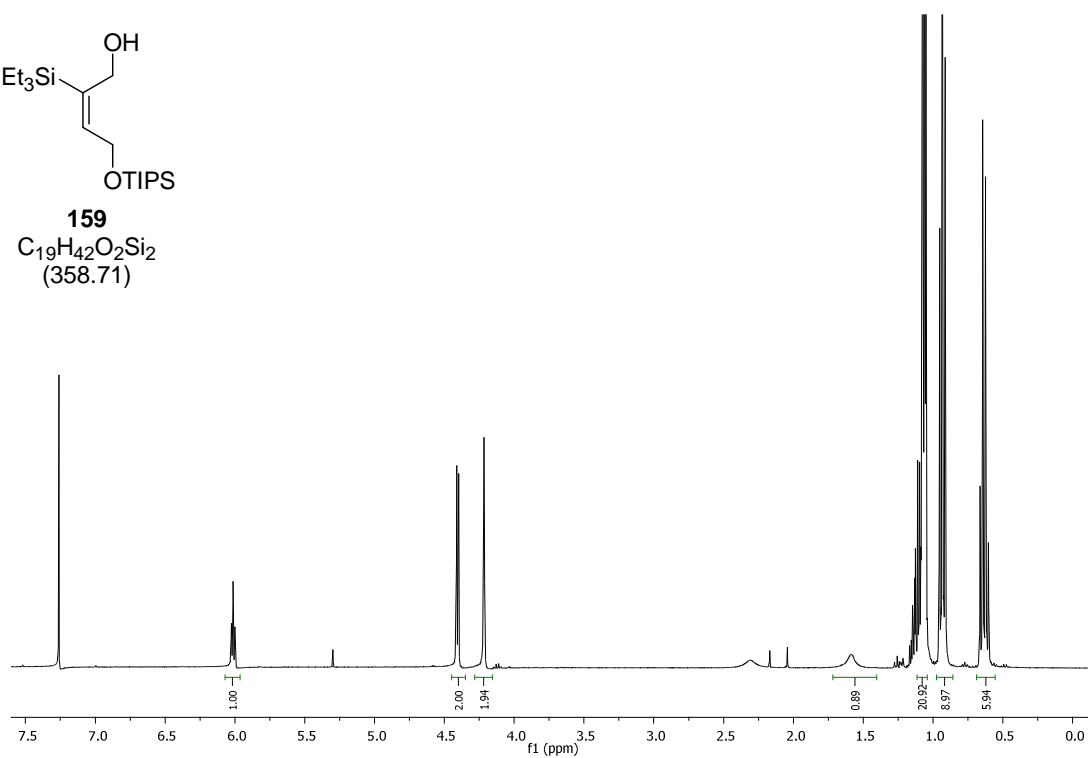


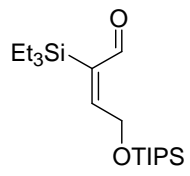
Synthetisiertes Chivotrien



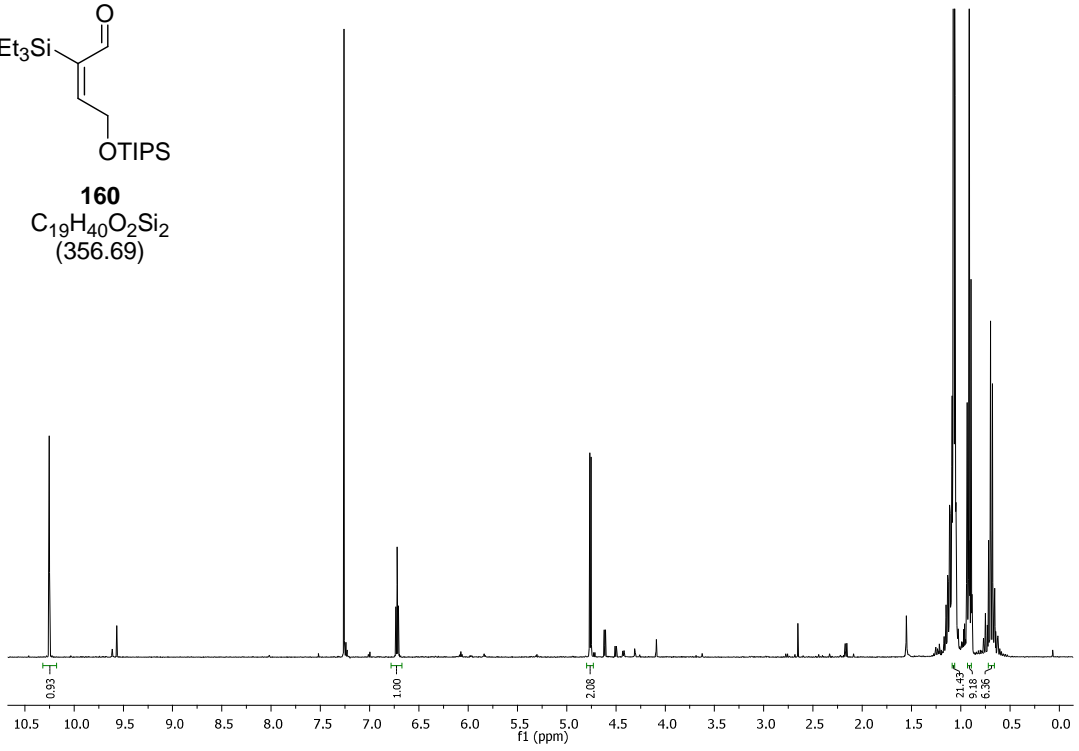


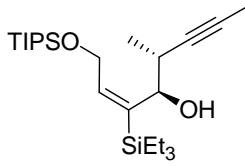
159
C₁₉H₄₂O₂Si₂
(358.71)



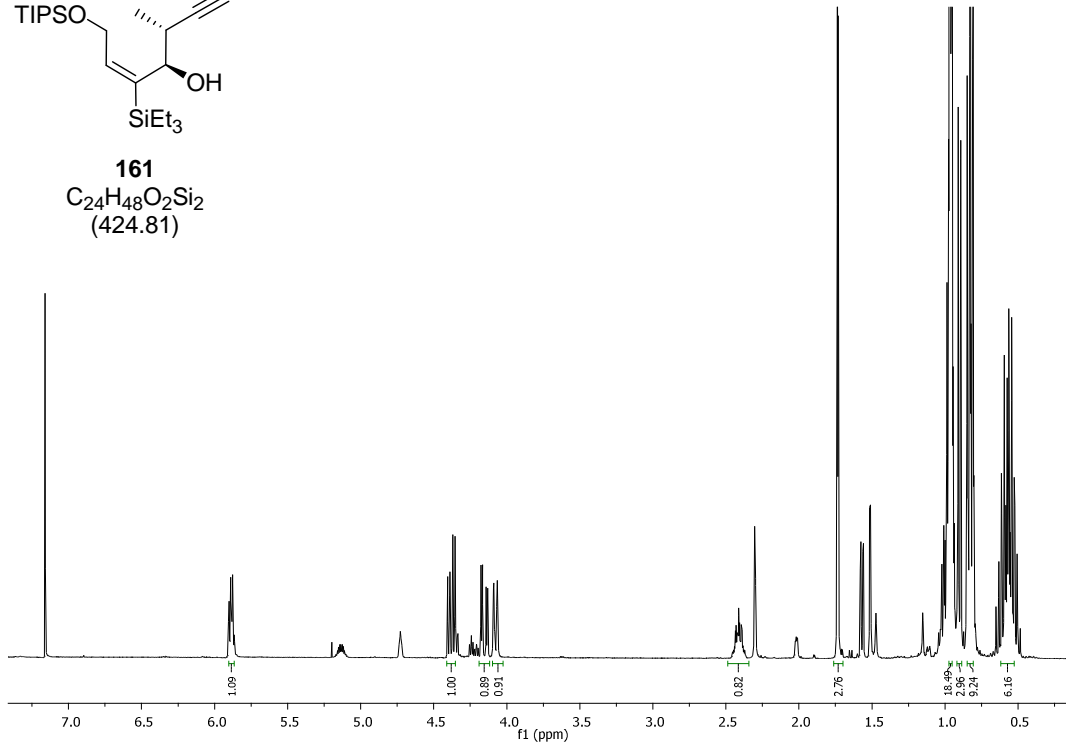


160
C₁₉H₄₀O₂Si₂
(356.69)





161
C₂₄H₄₈O₂Si₂
(424.81)



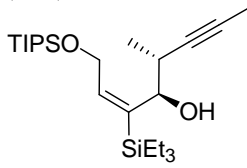
145.23
138.54

80.74
76.13
75.65

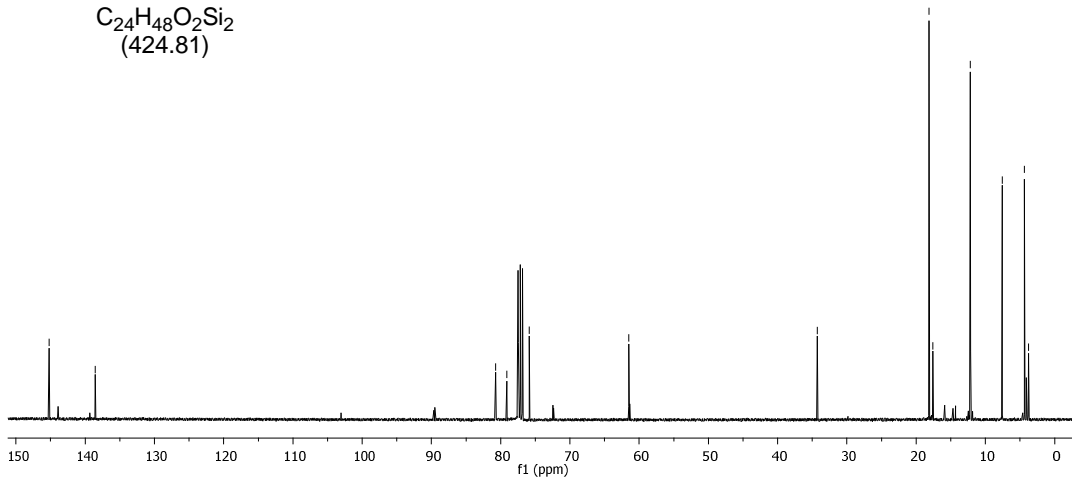
61.49

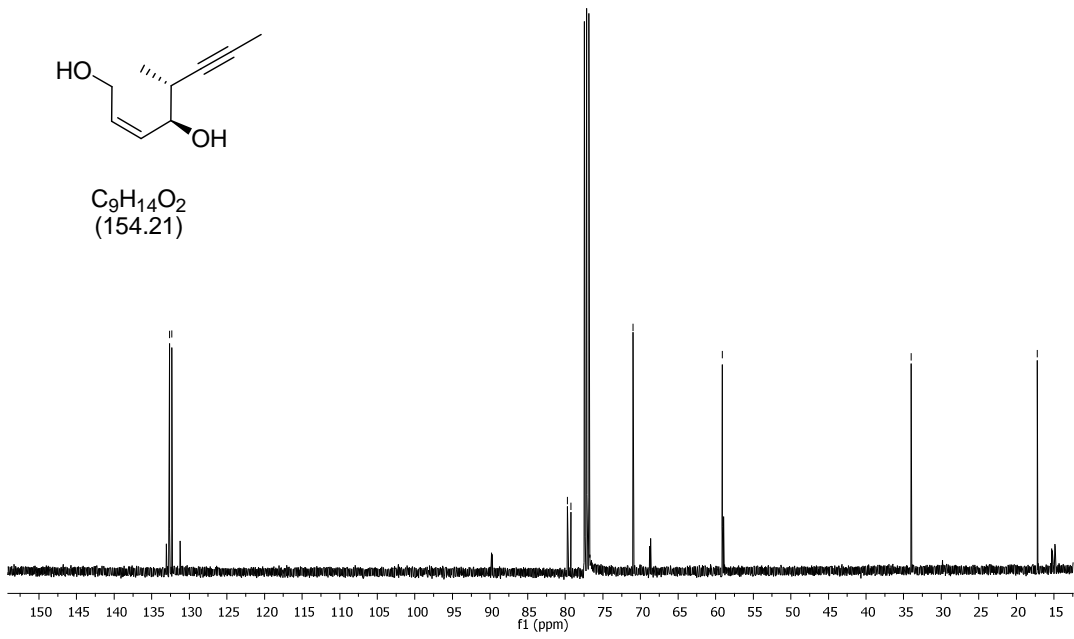
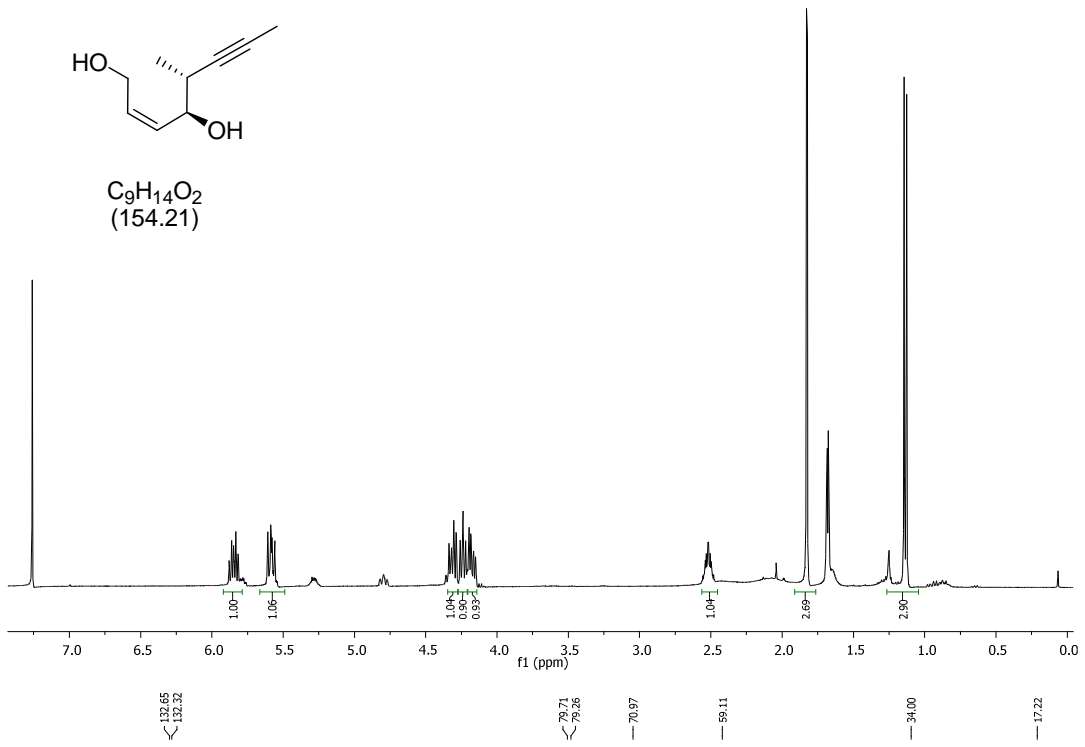
34.29

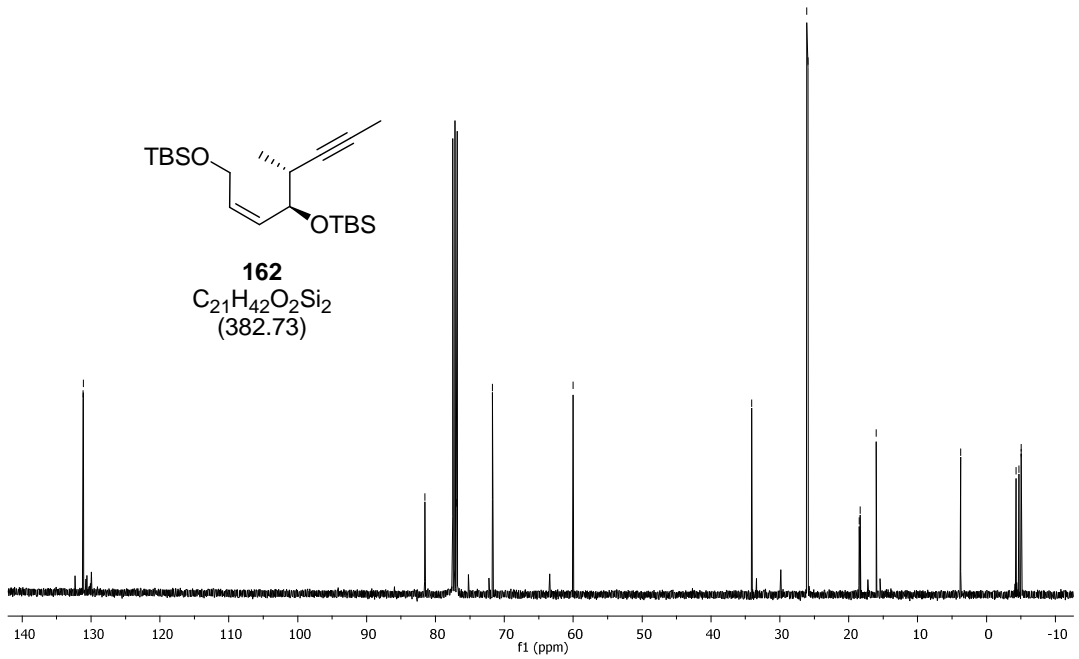
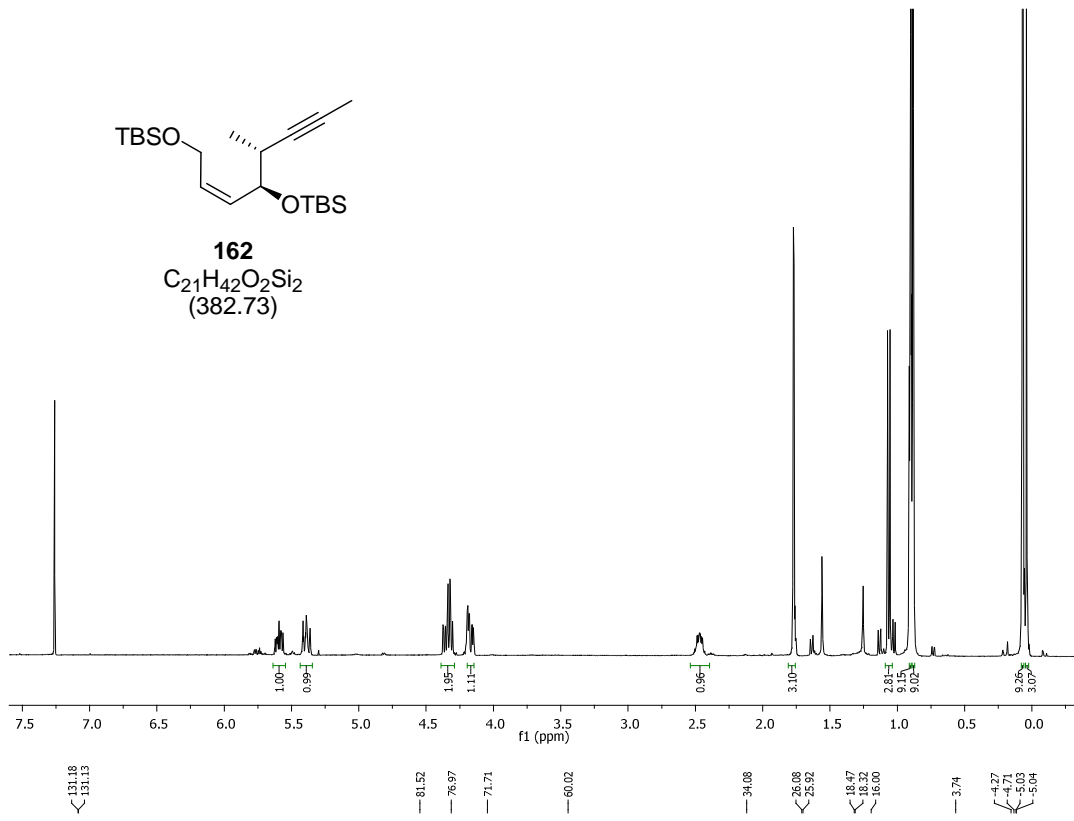
15.13
17.60
12.16
7.57
4.36
3.77

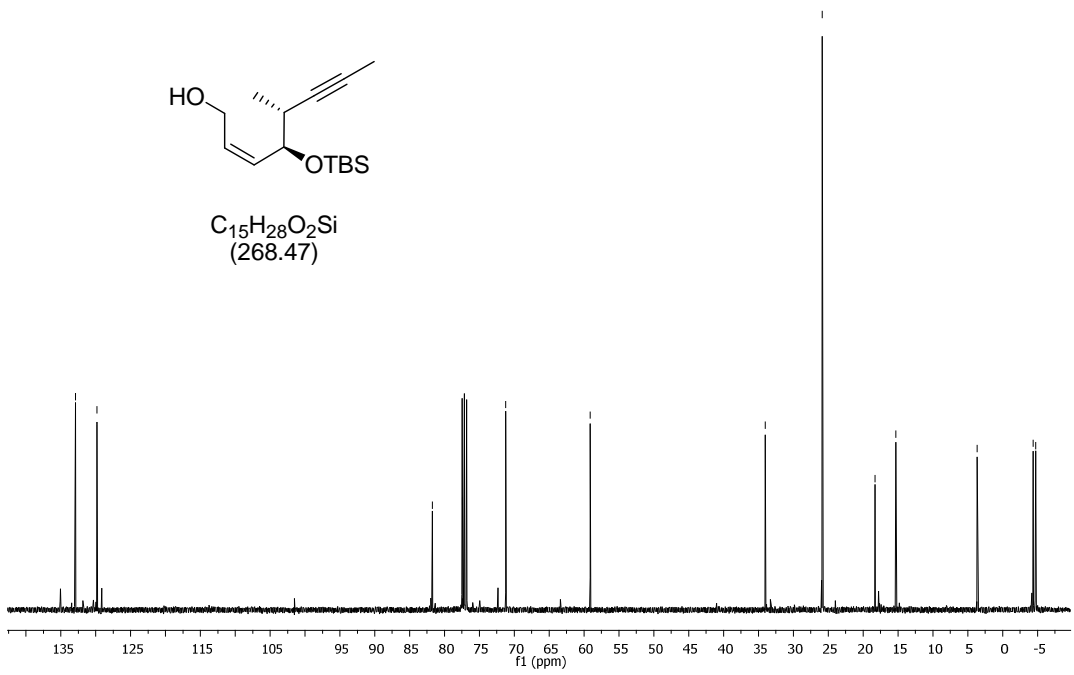
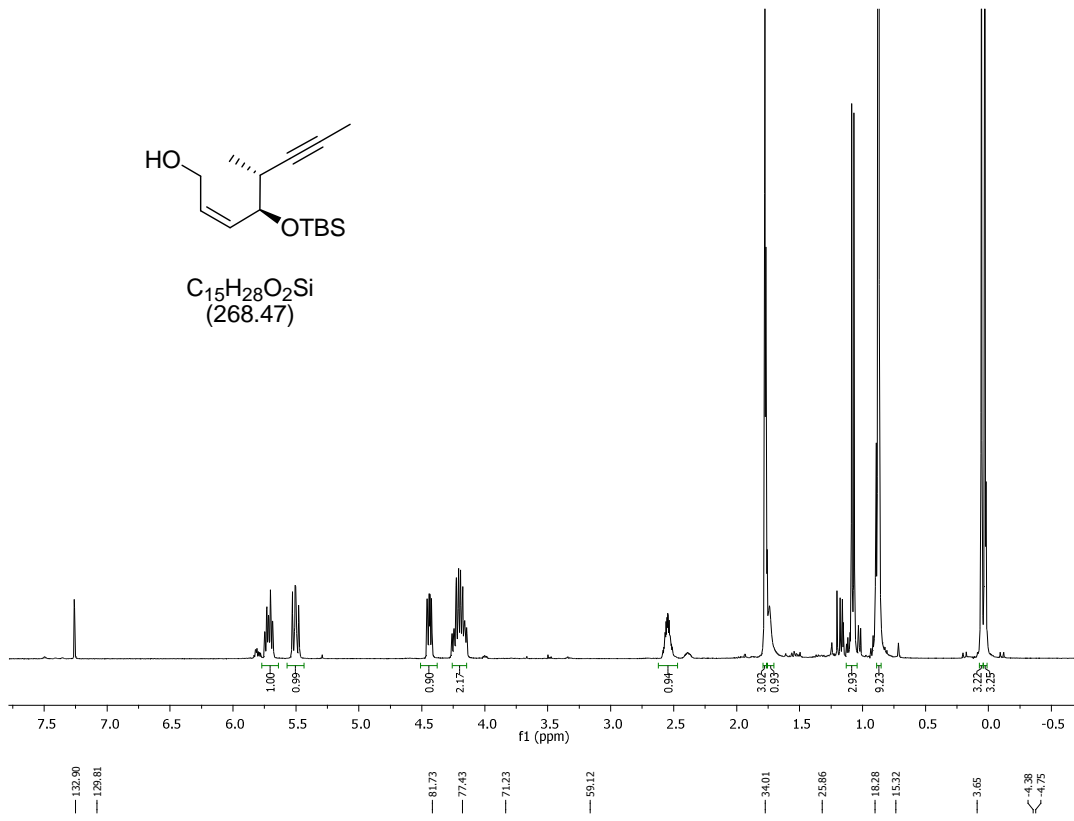


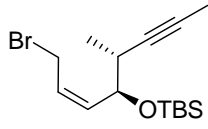
161
C₂₄H₄₈O₂Si₂
(424.81)



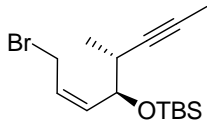
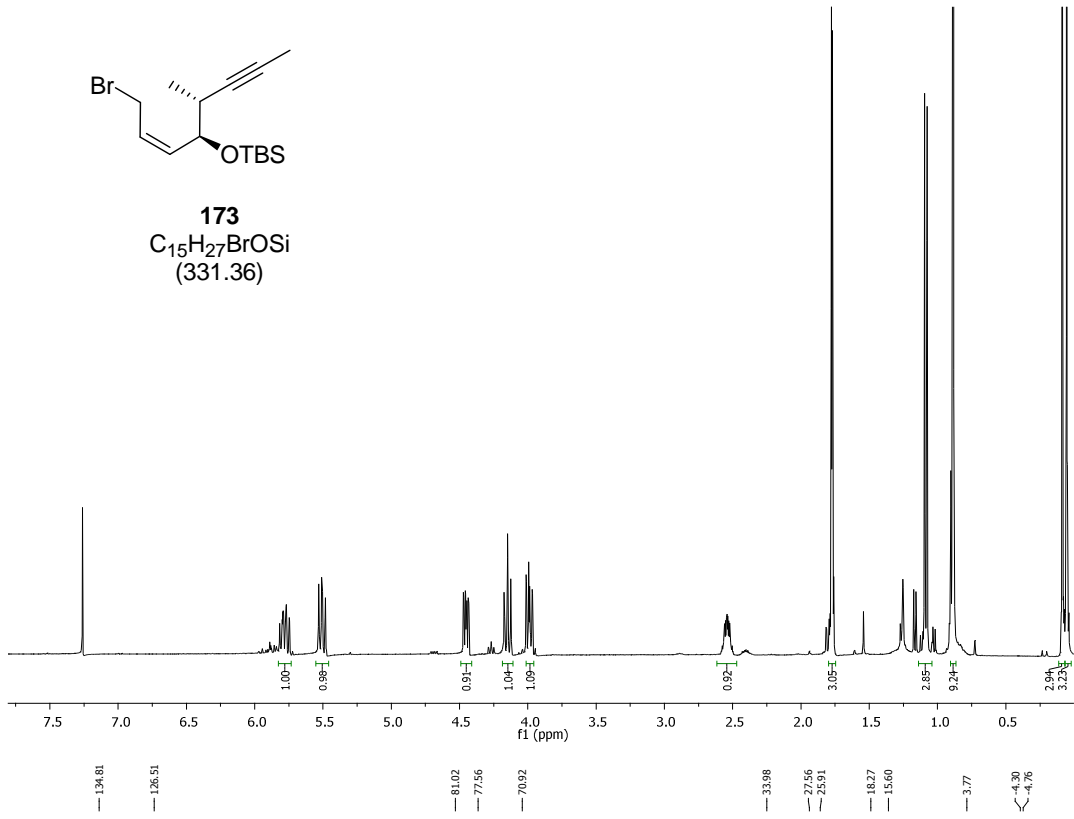




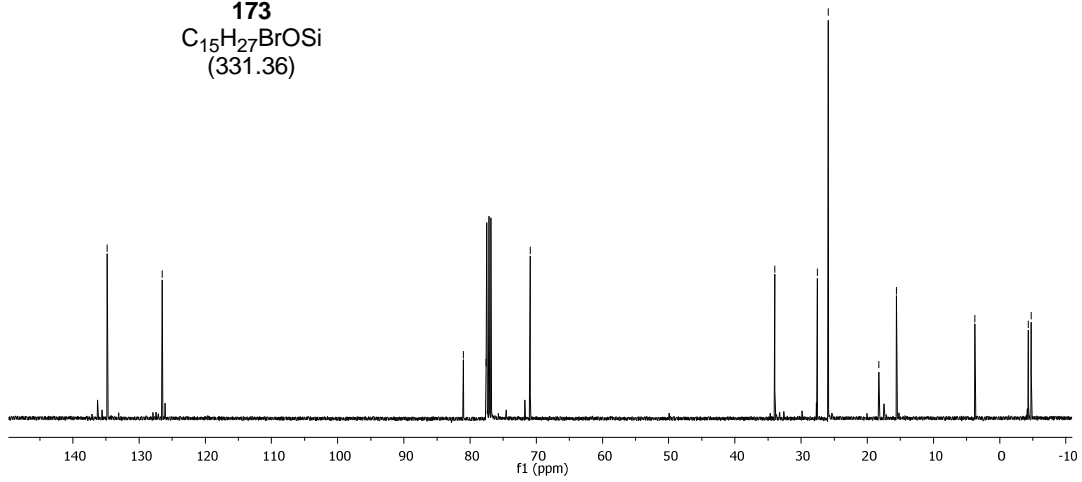


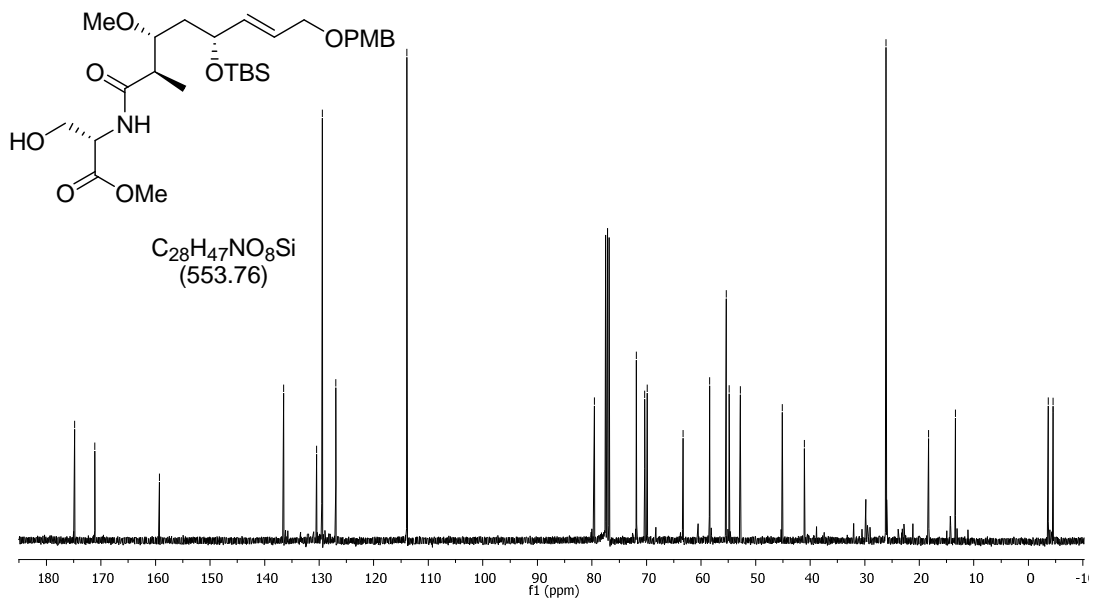
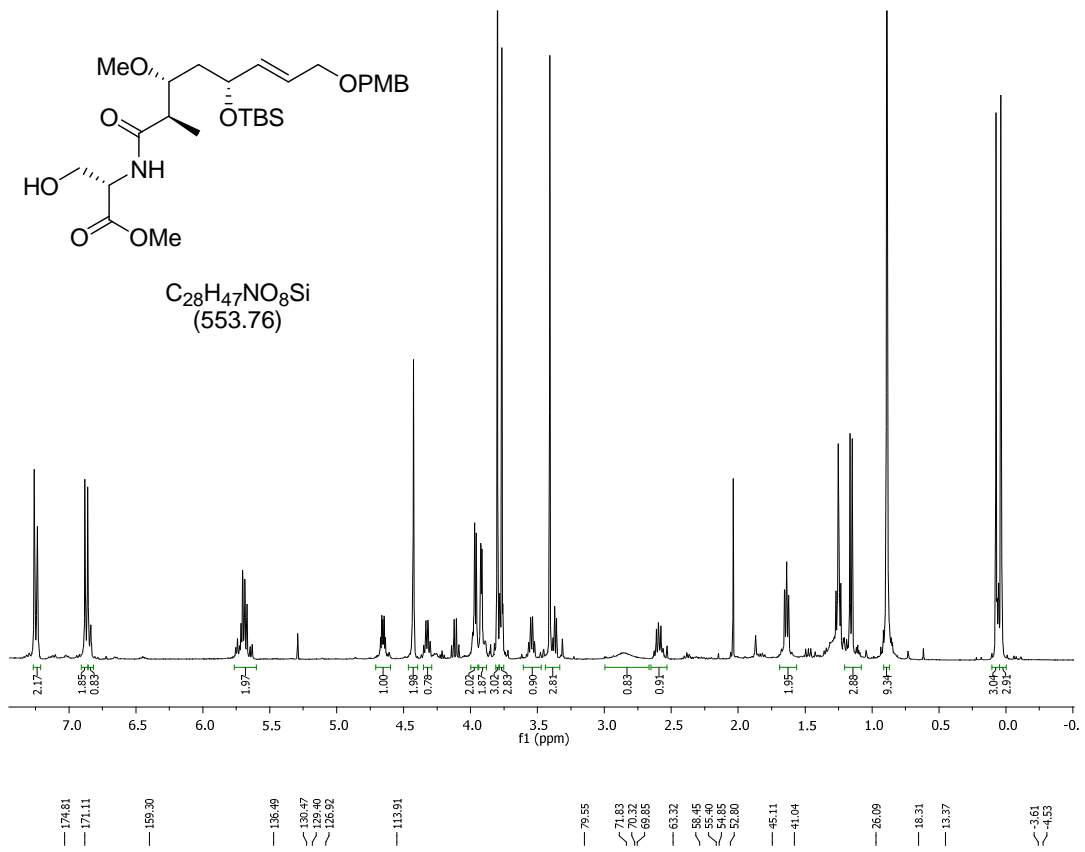


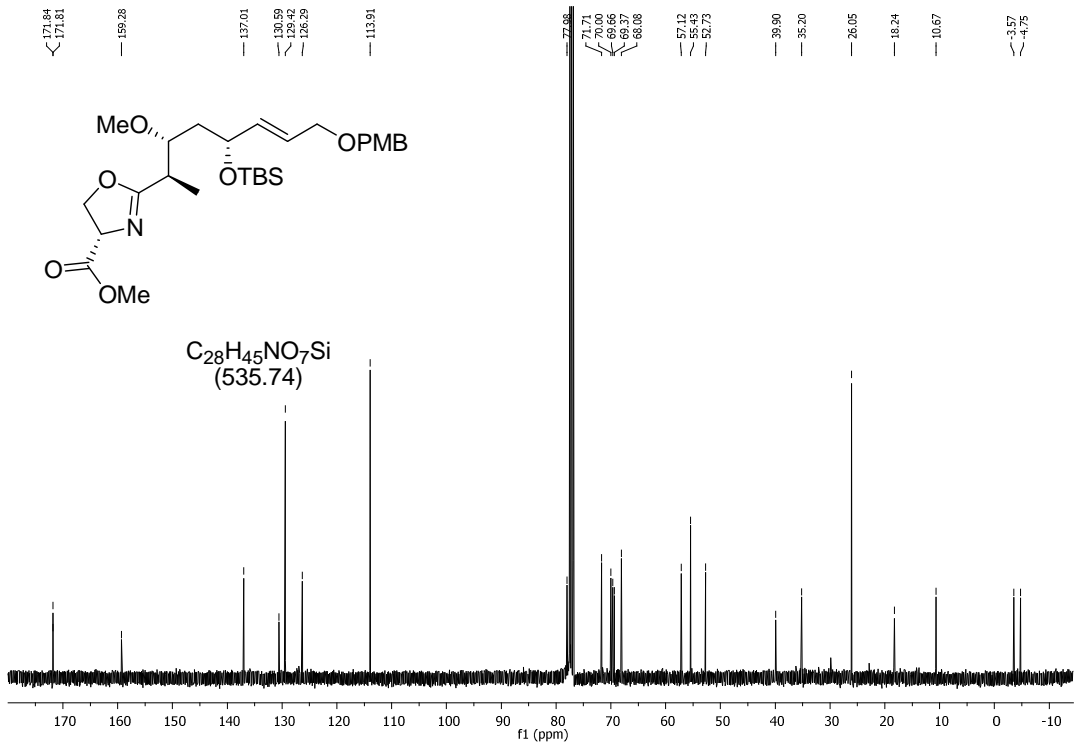
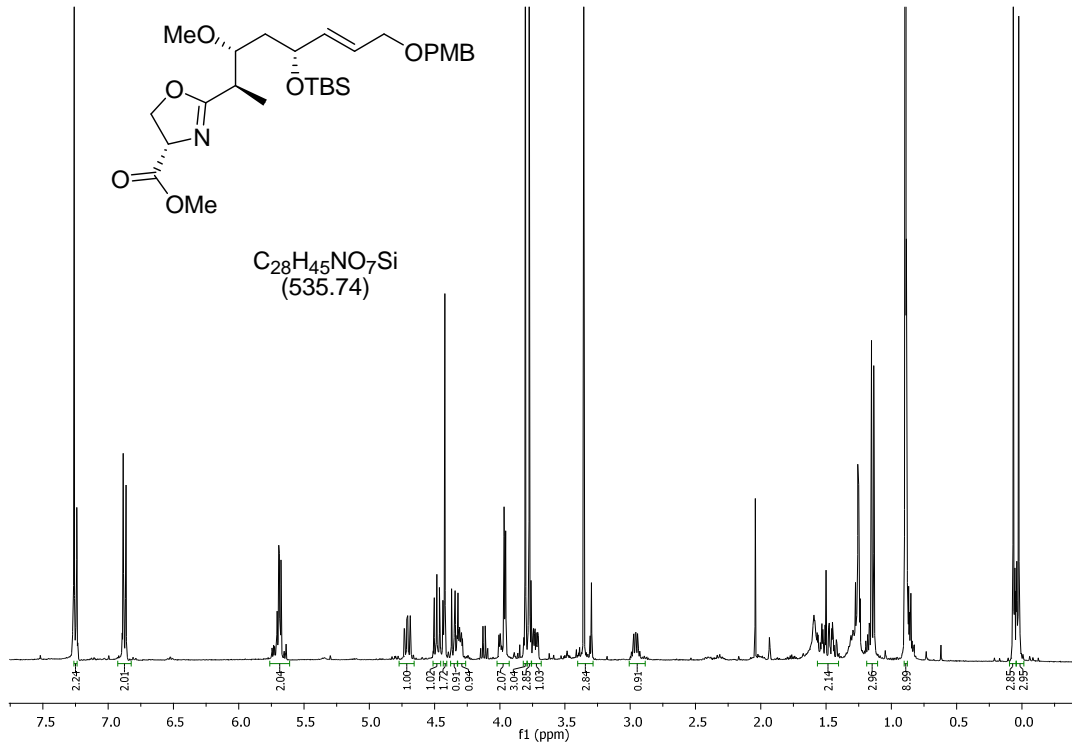
173
 $C_{15}H_{27}BrOSi$
 (331.36)

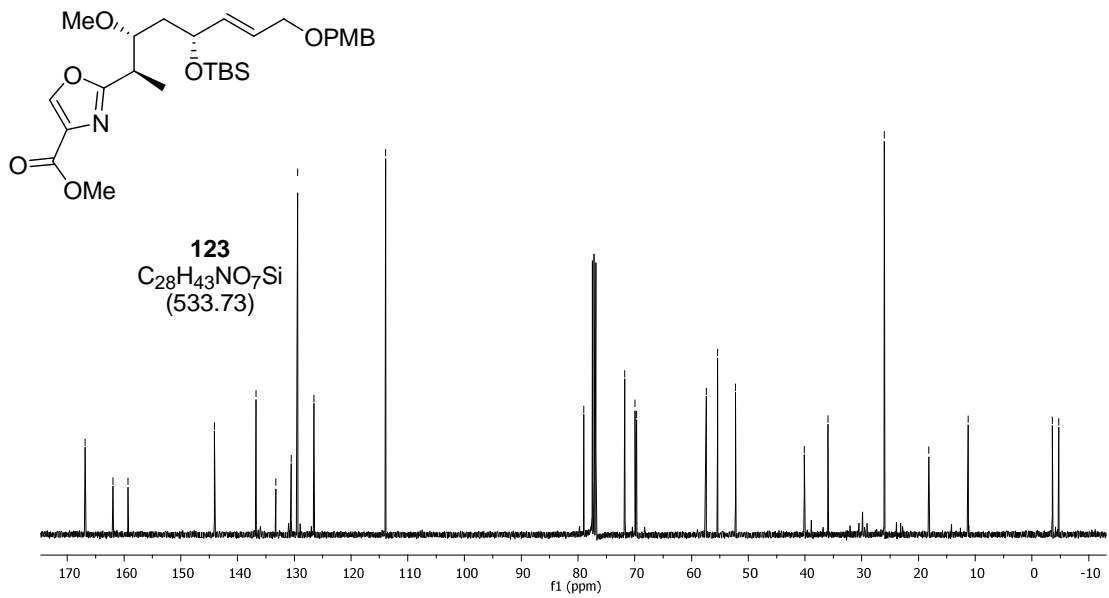
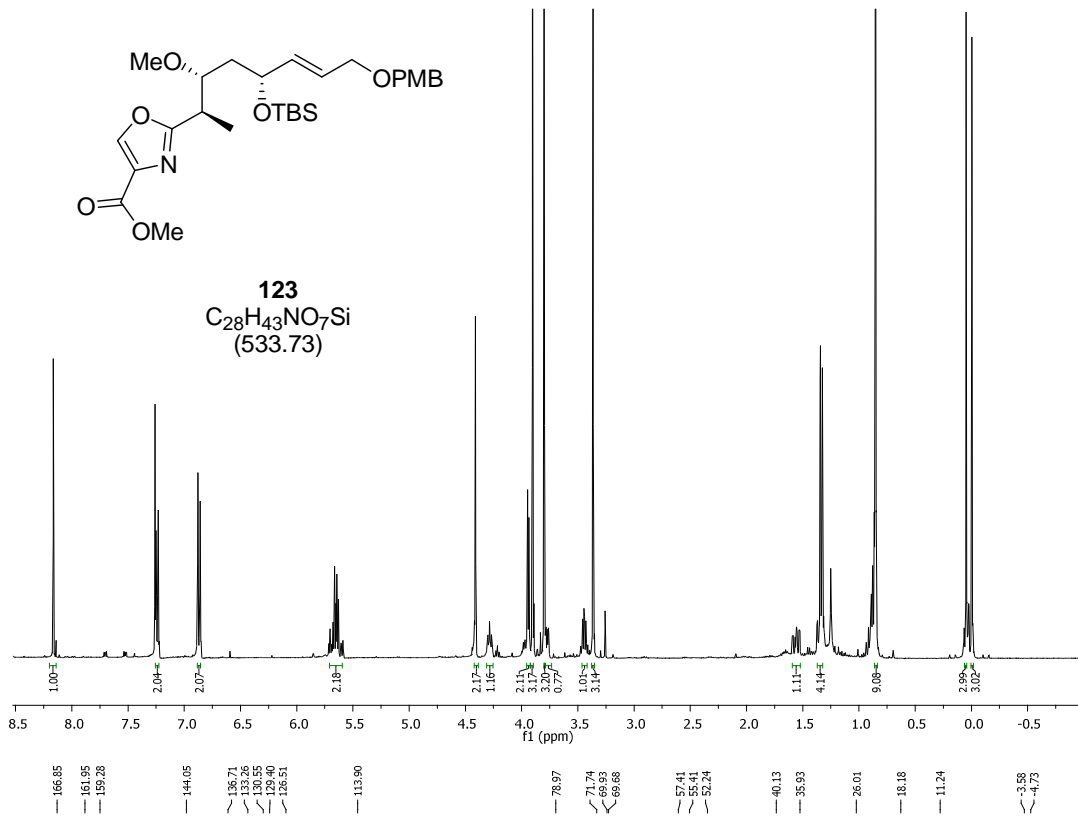


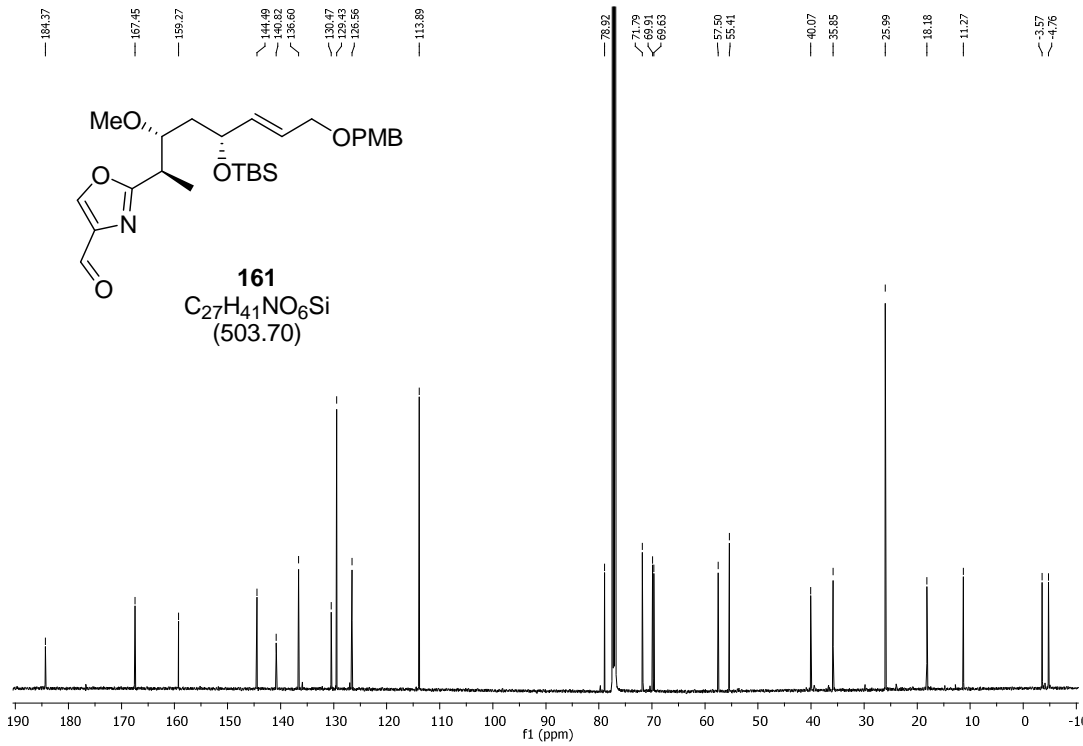
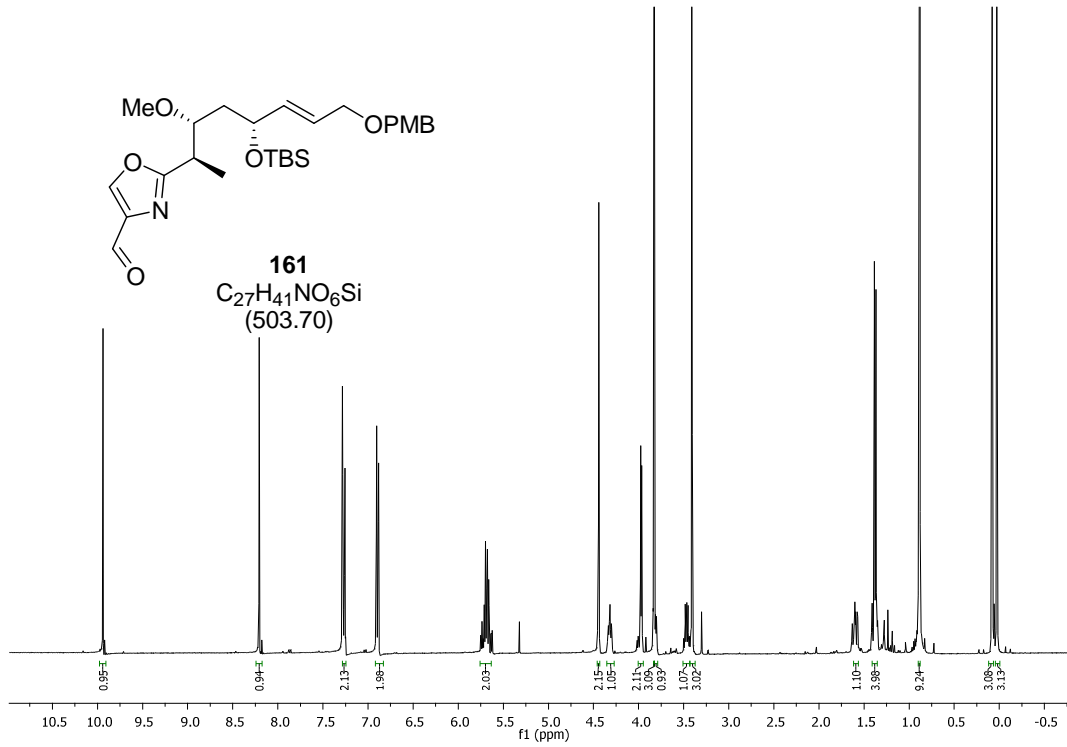
173
 $C_{15}H_{27}BrOSi$
 (331.36)

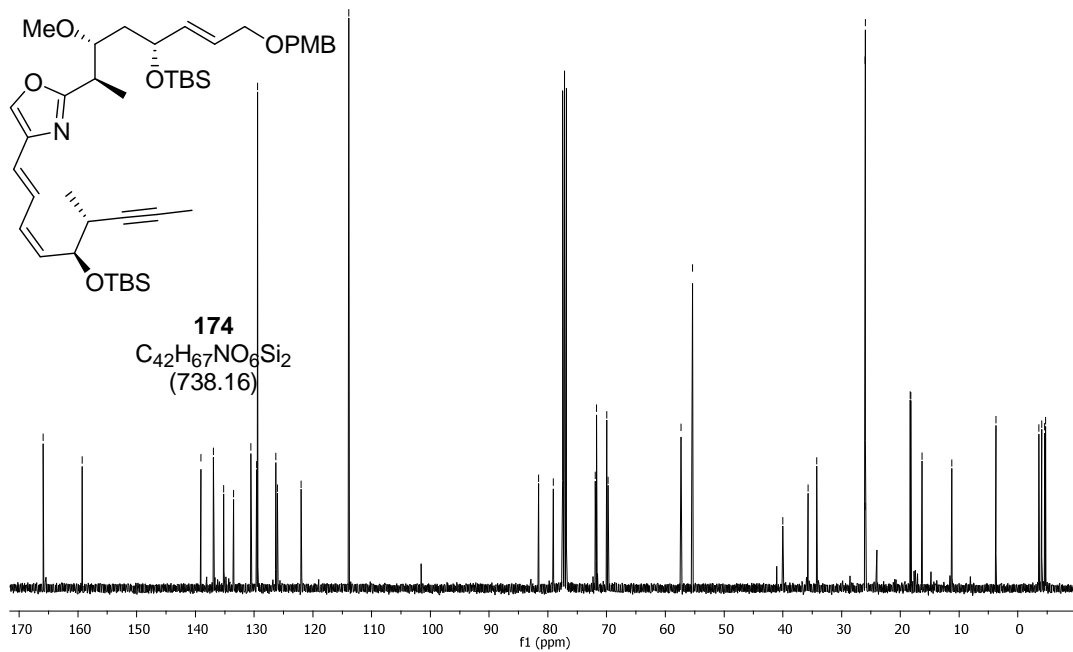
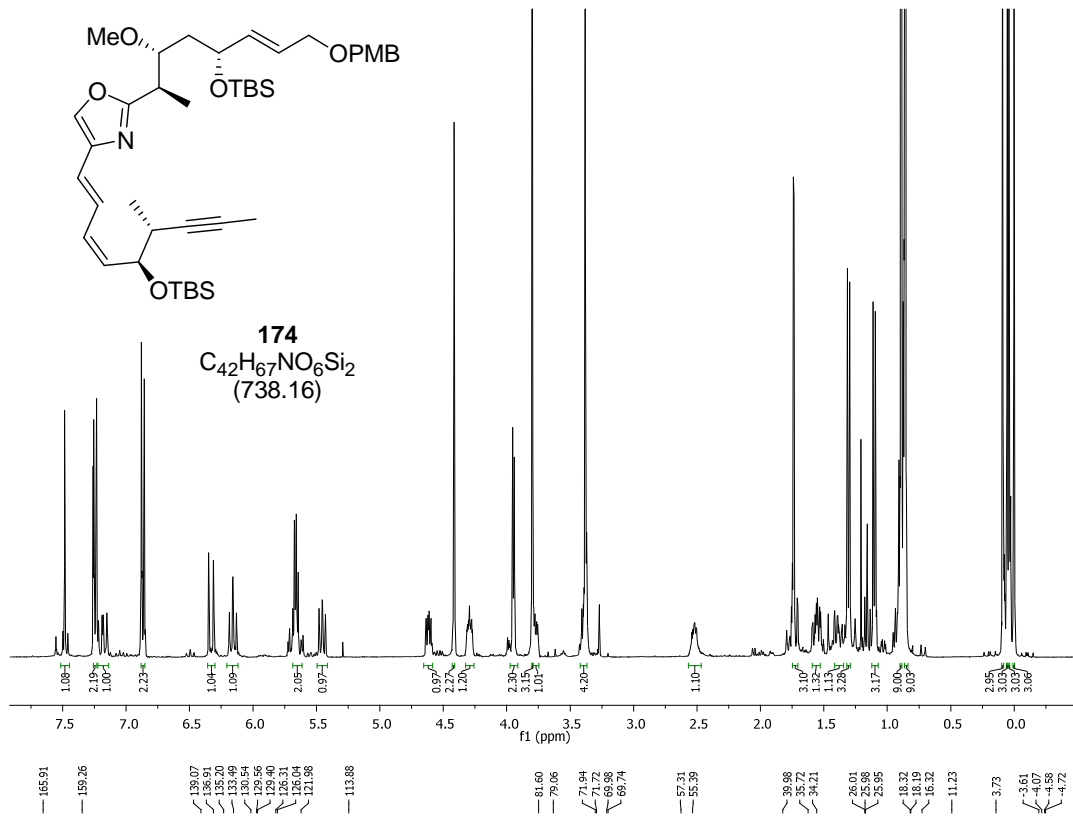


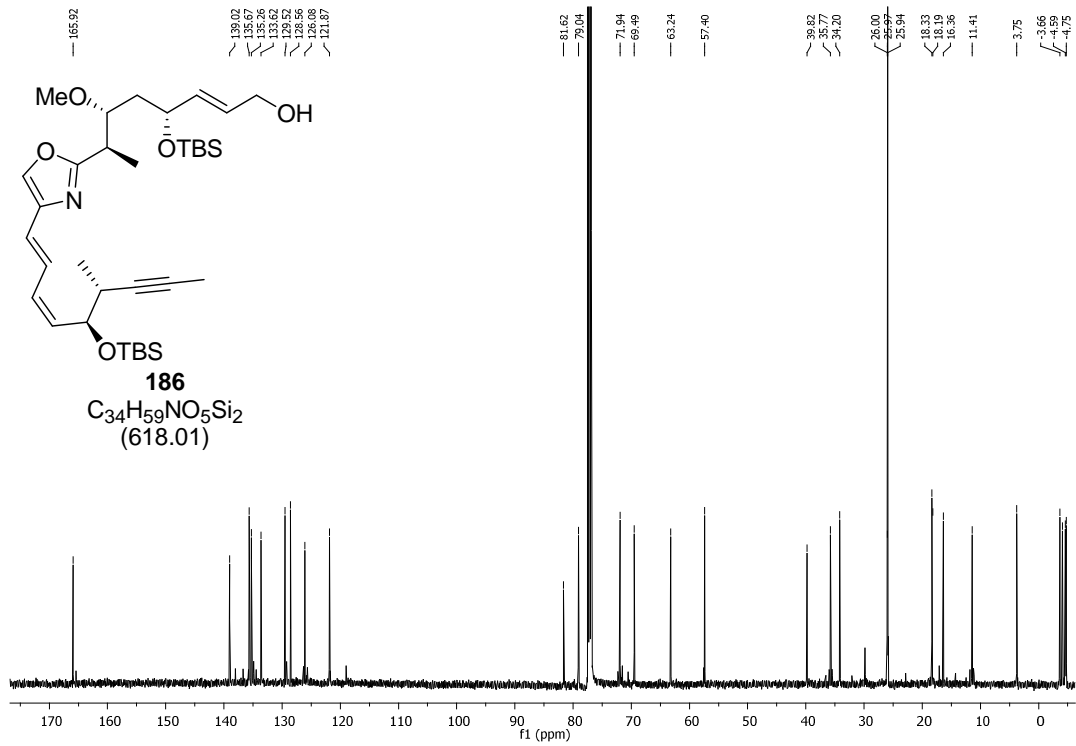
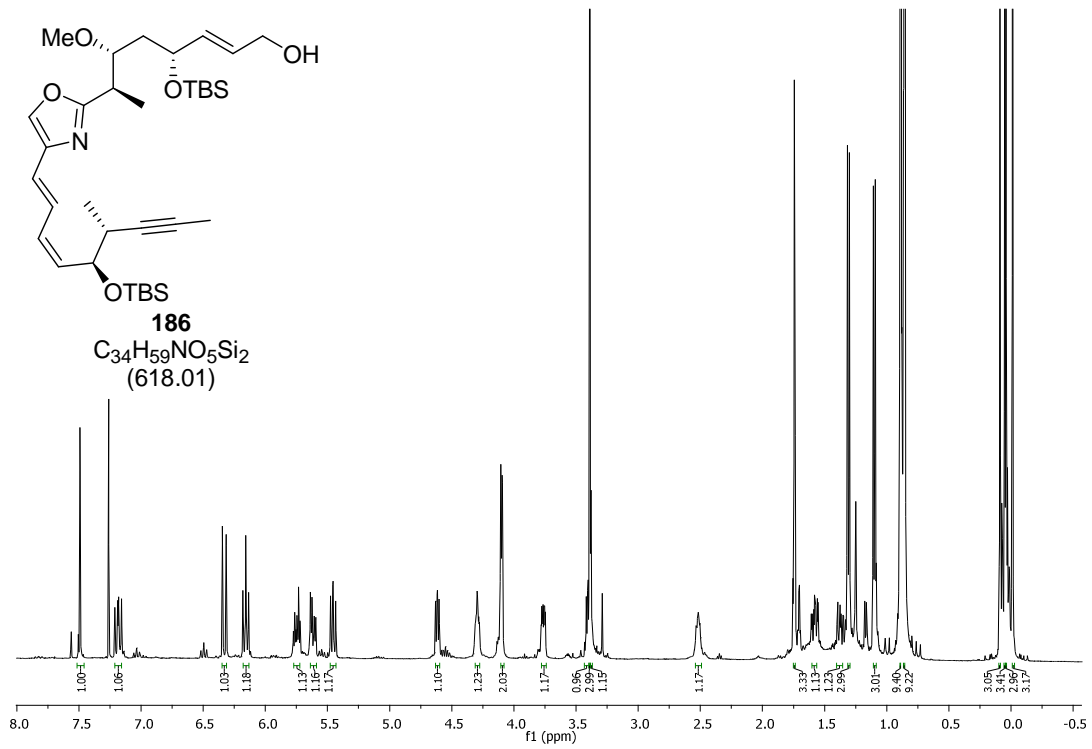


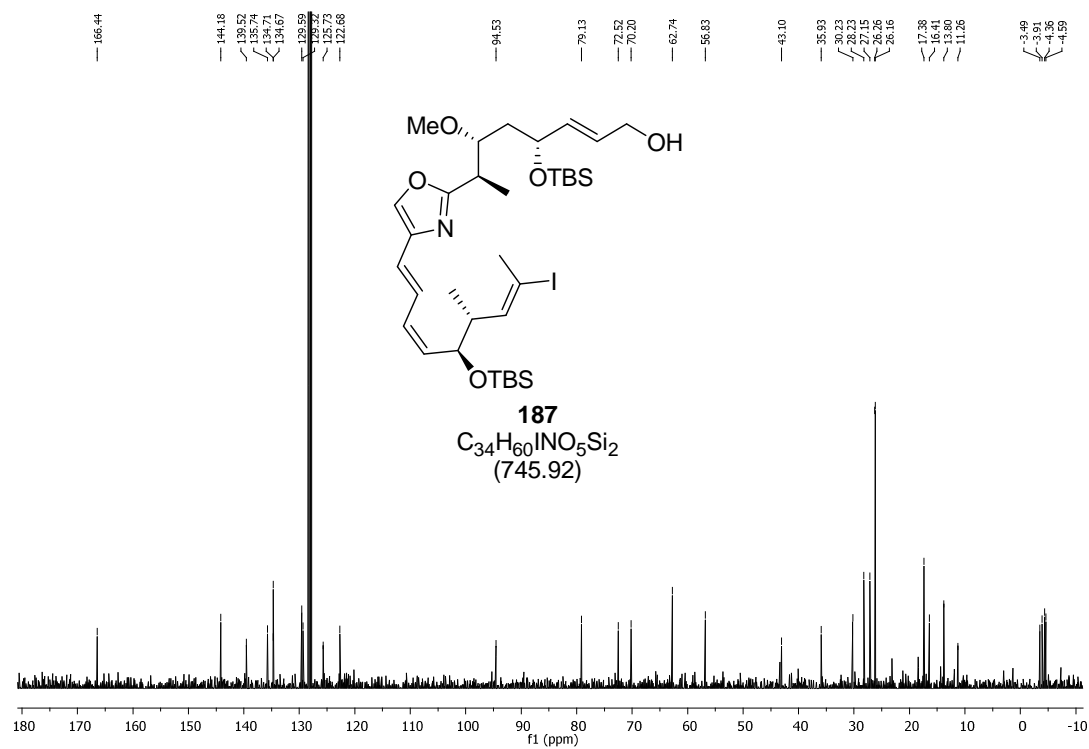
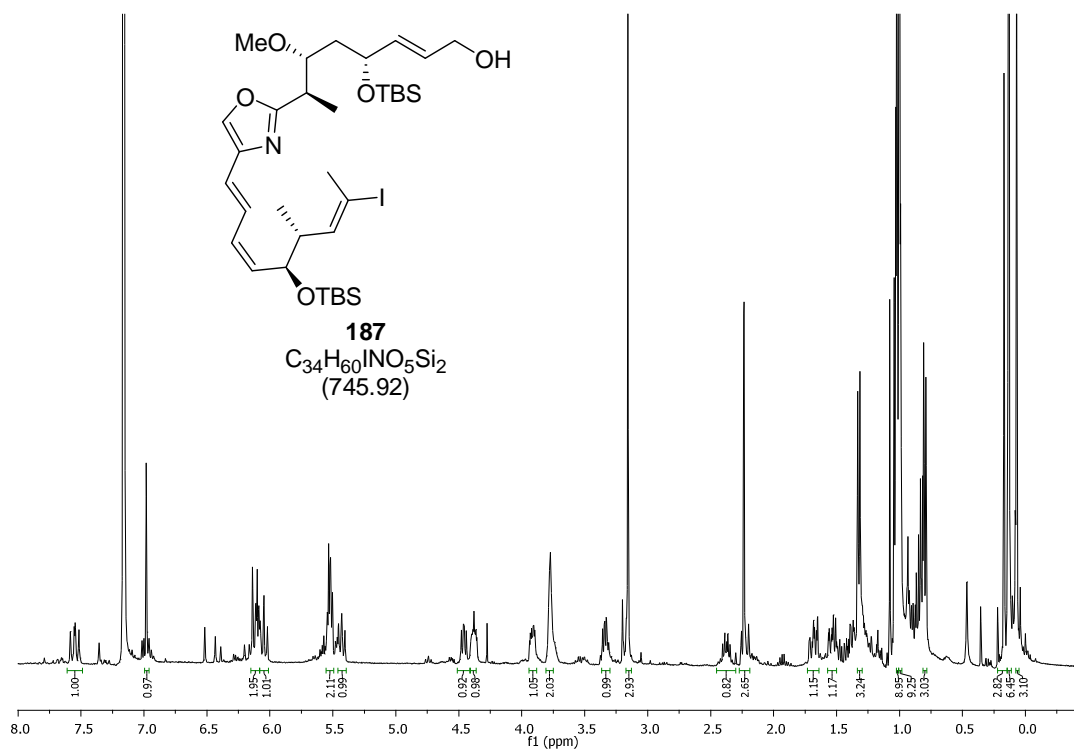


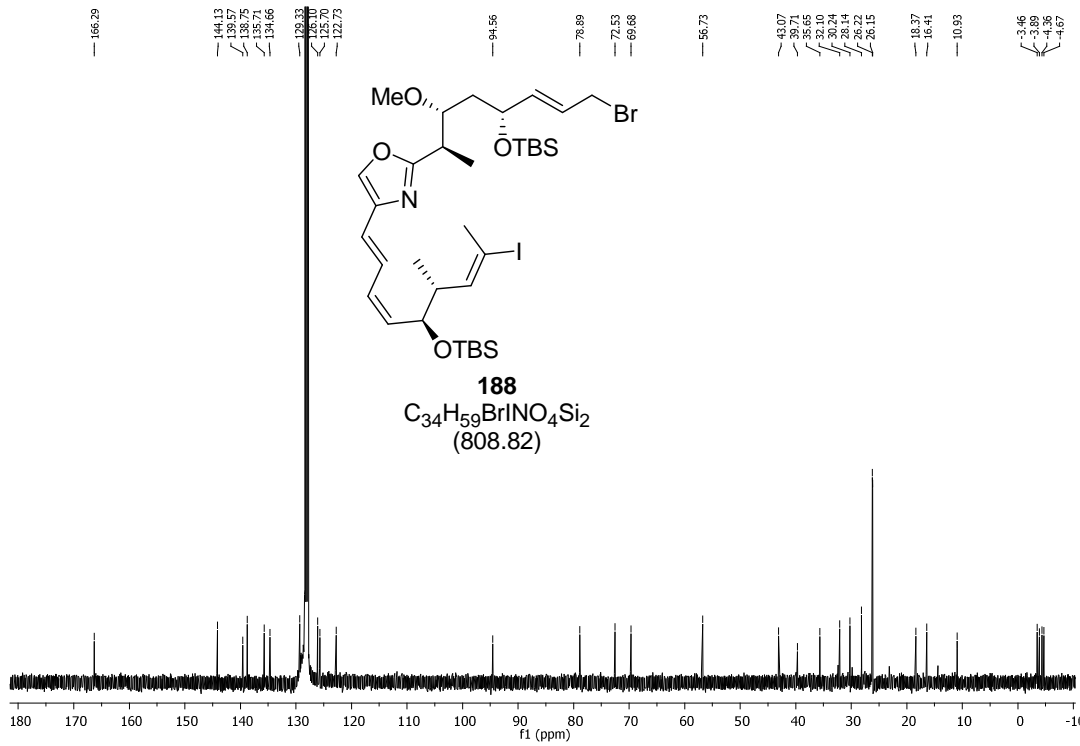
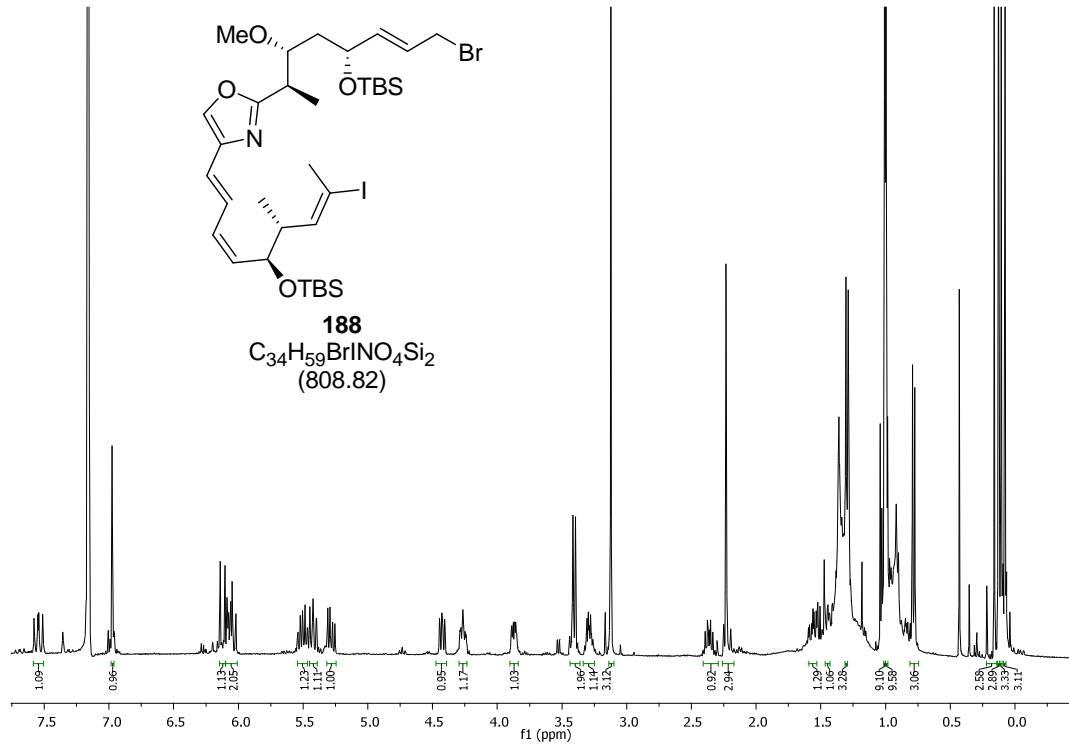


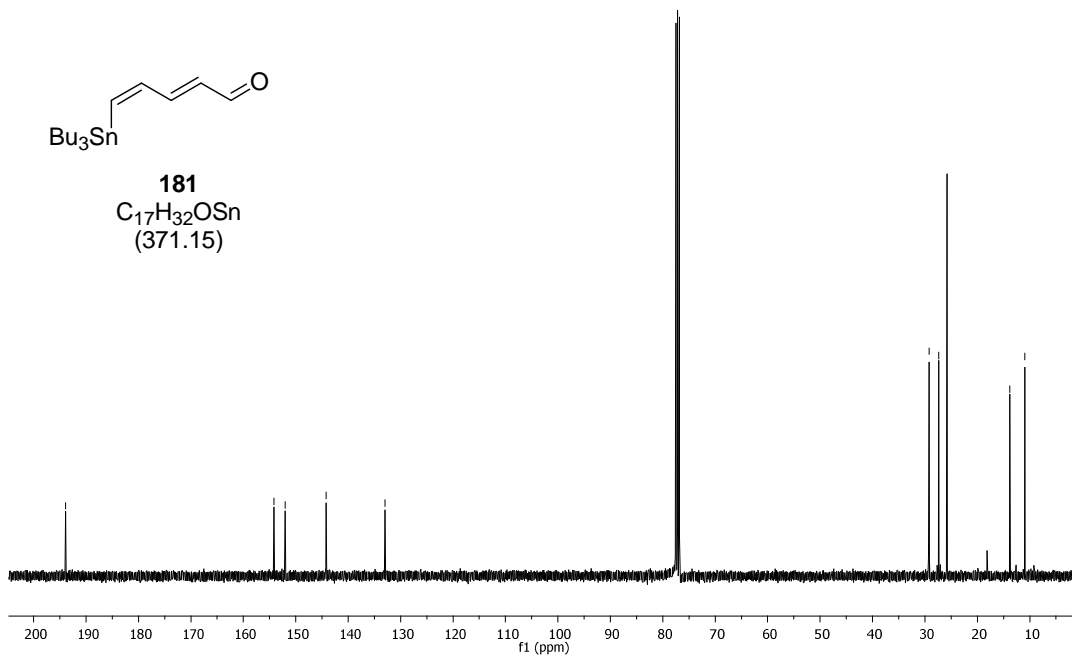
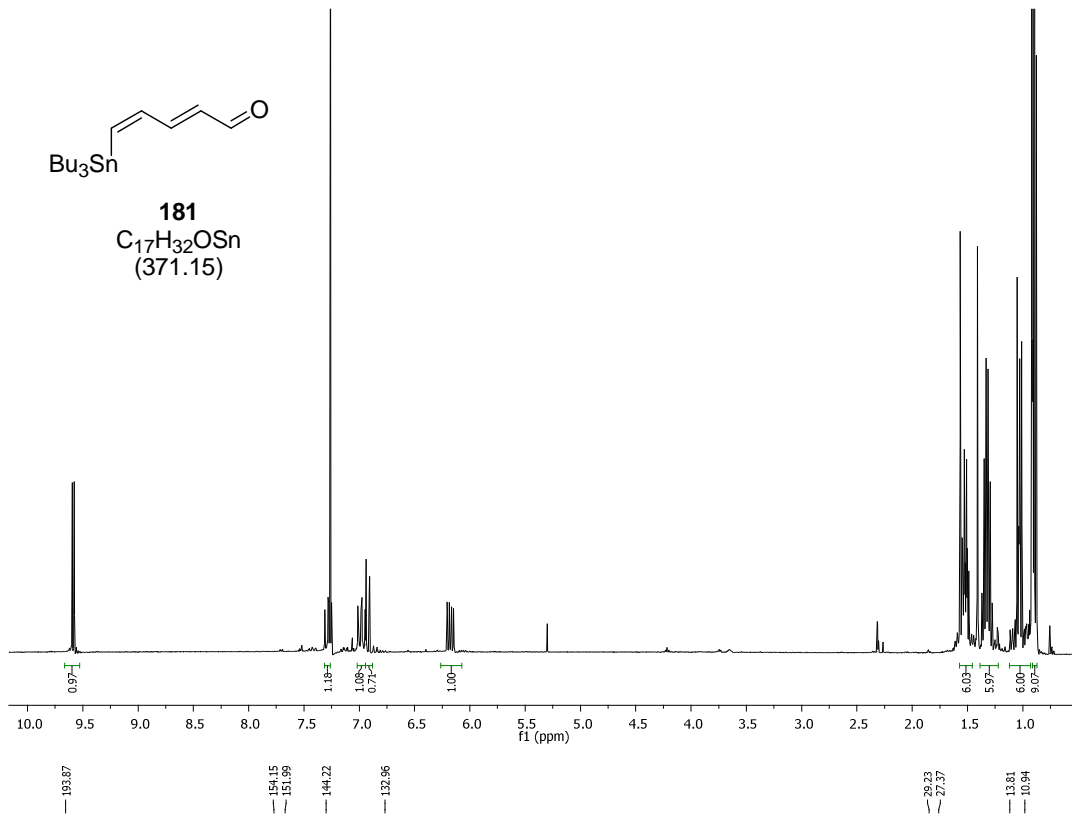


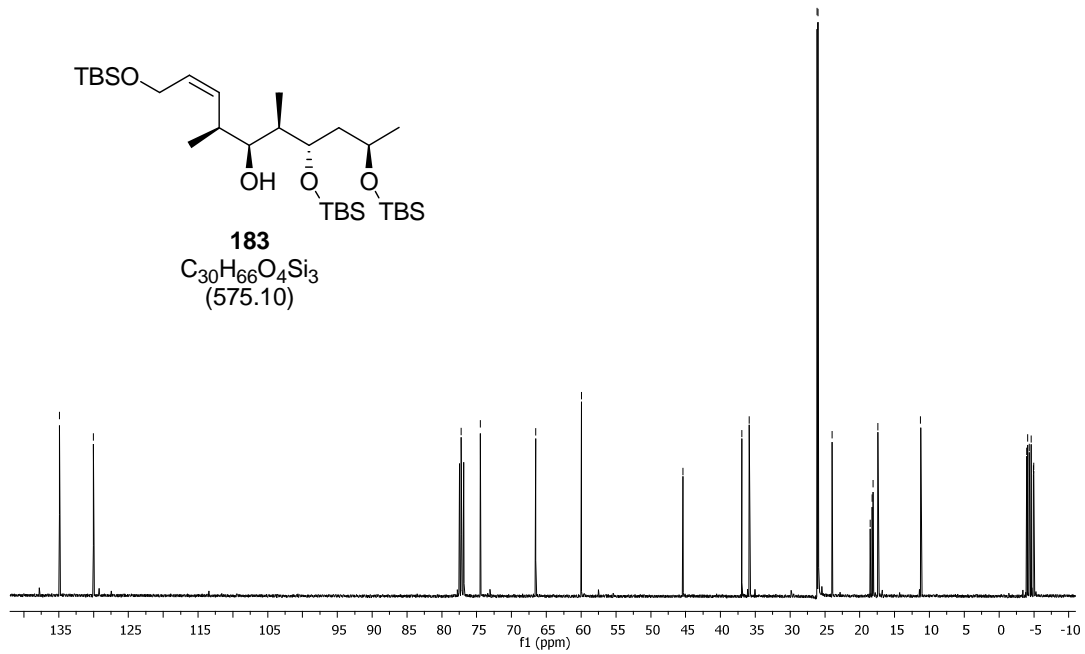
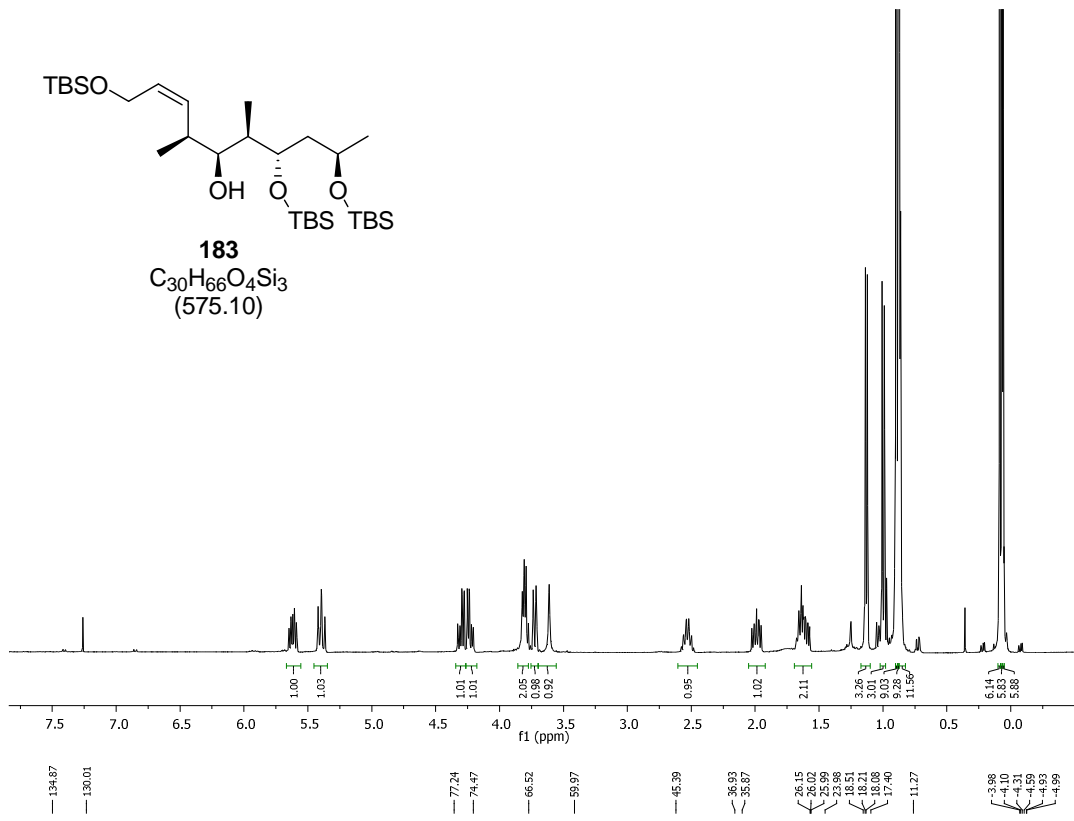


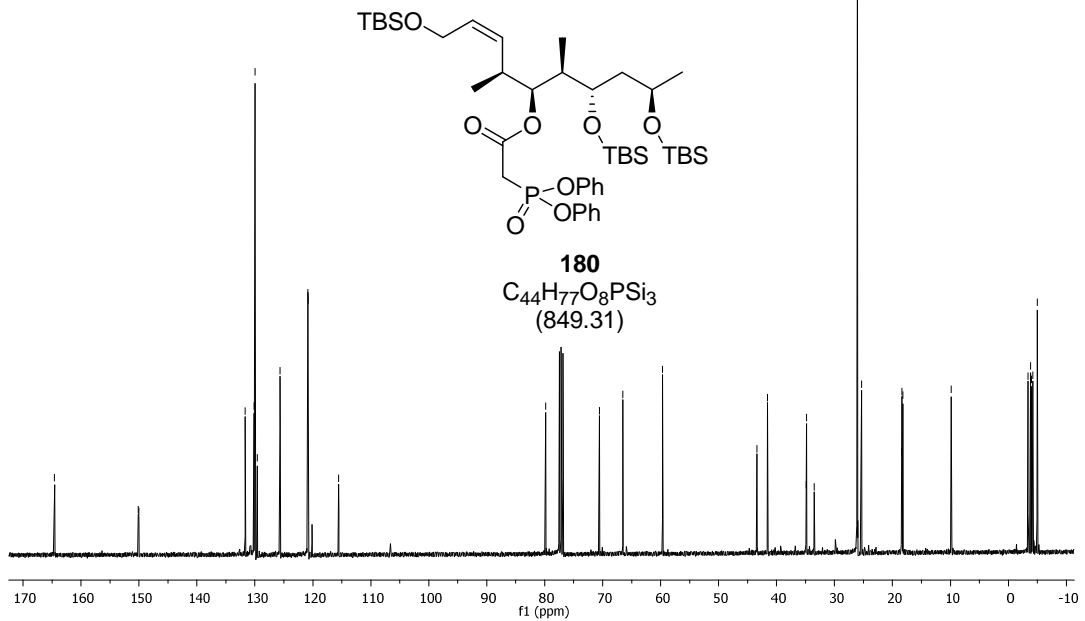
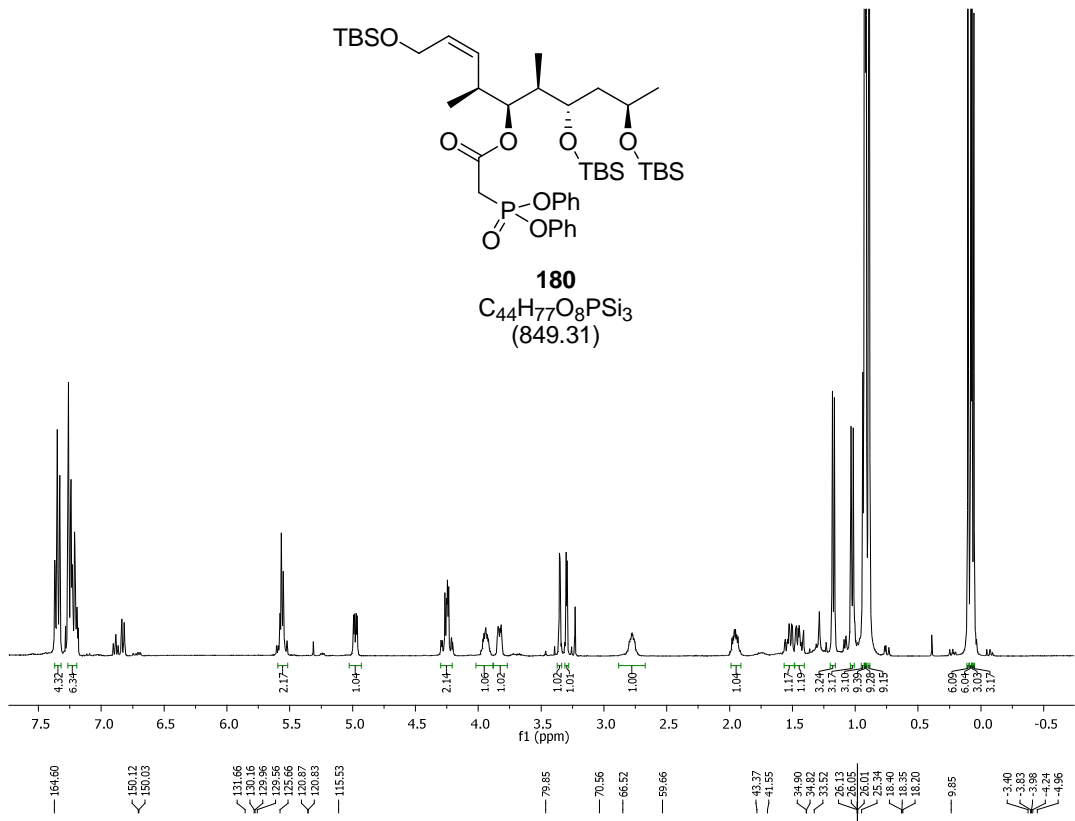


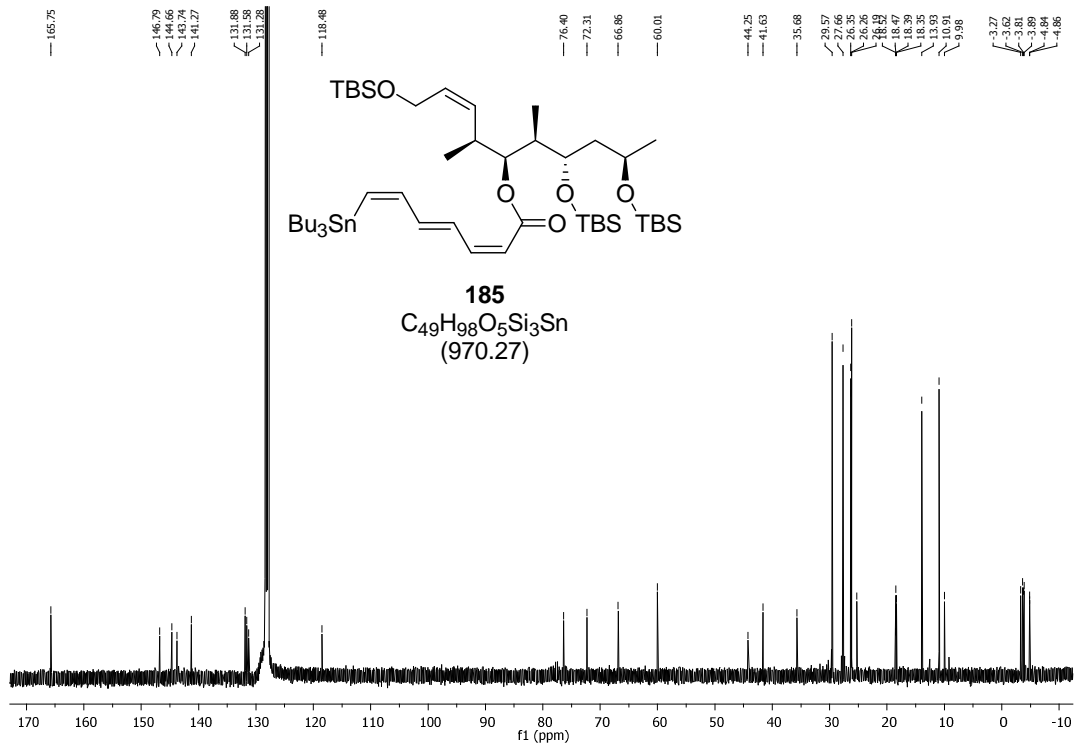
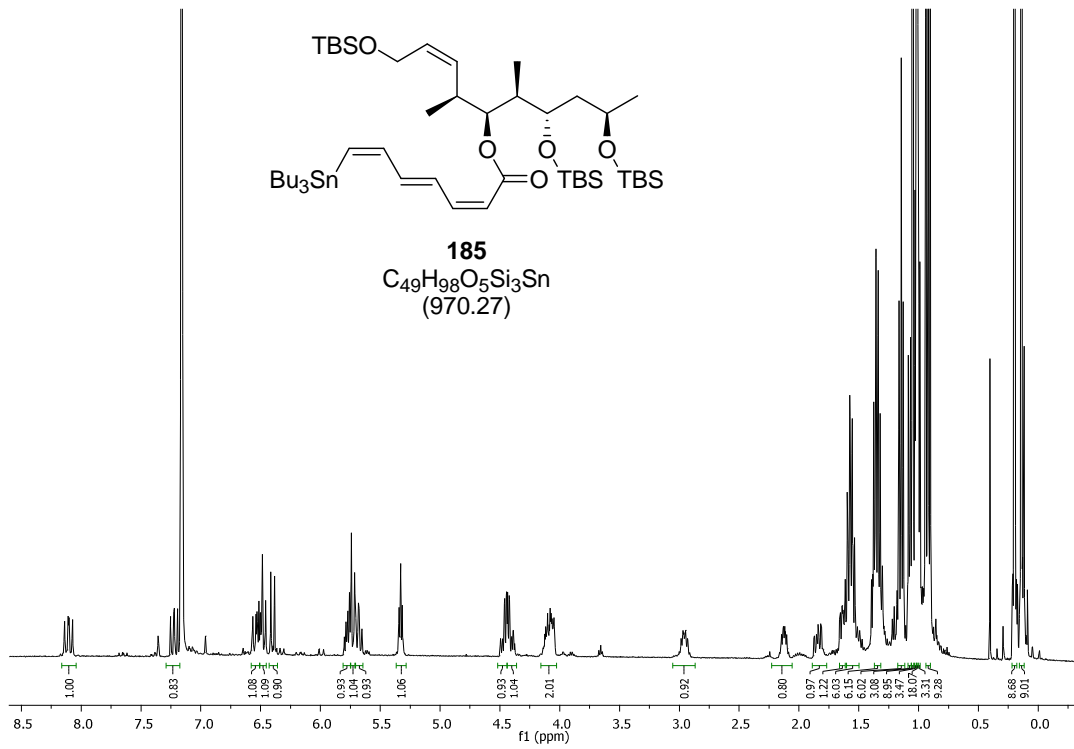


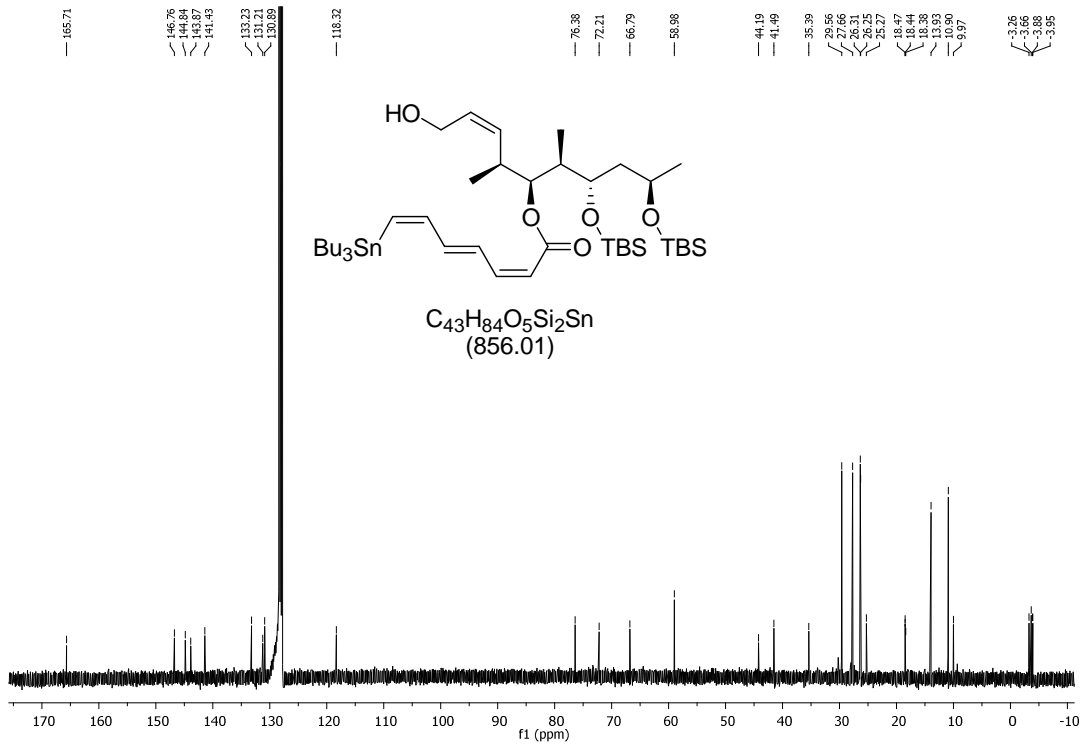
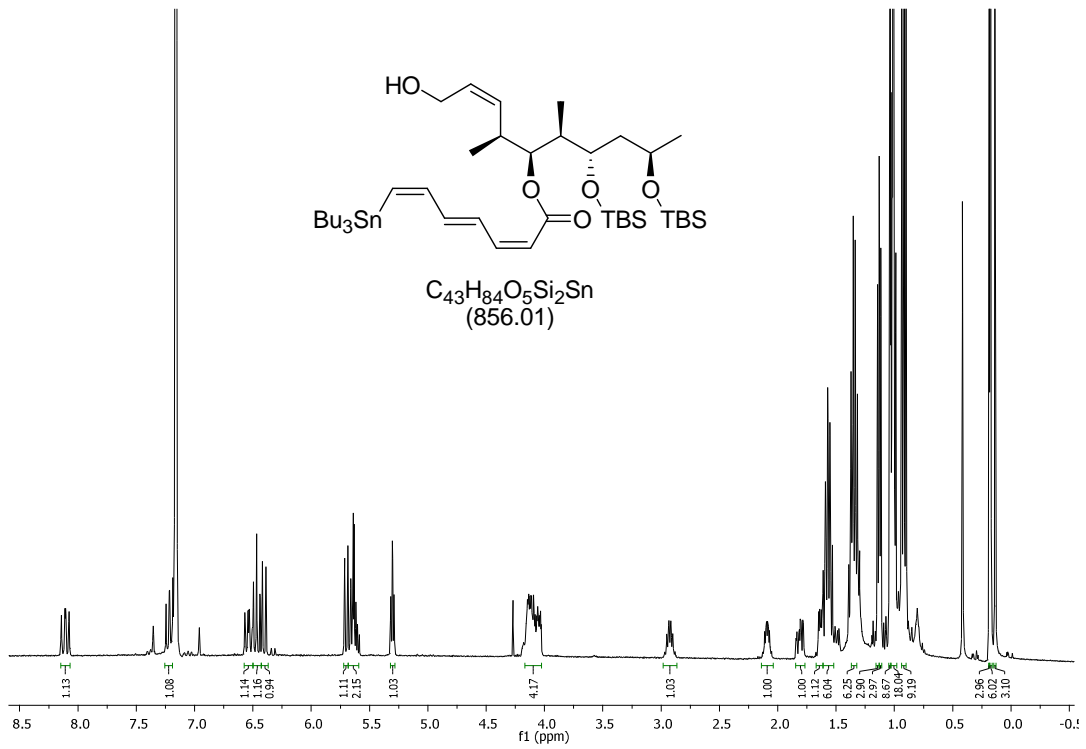




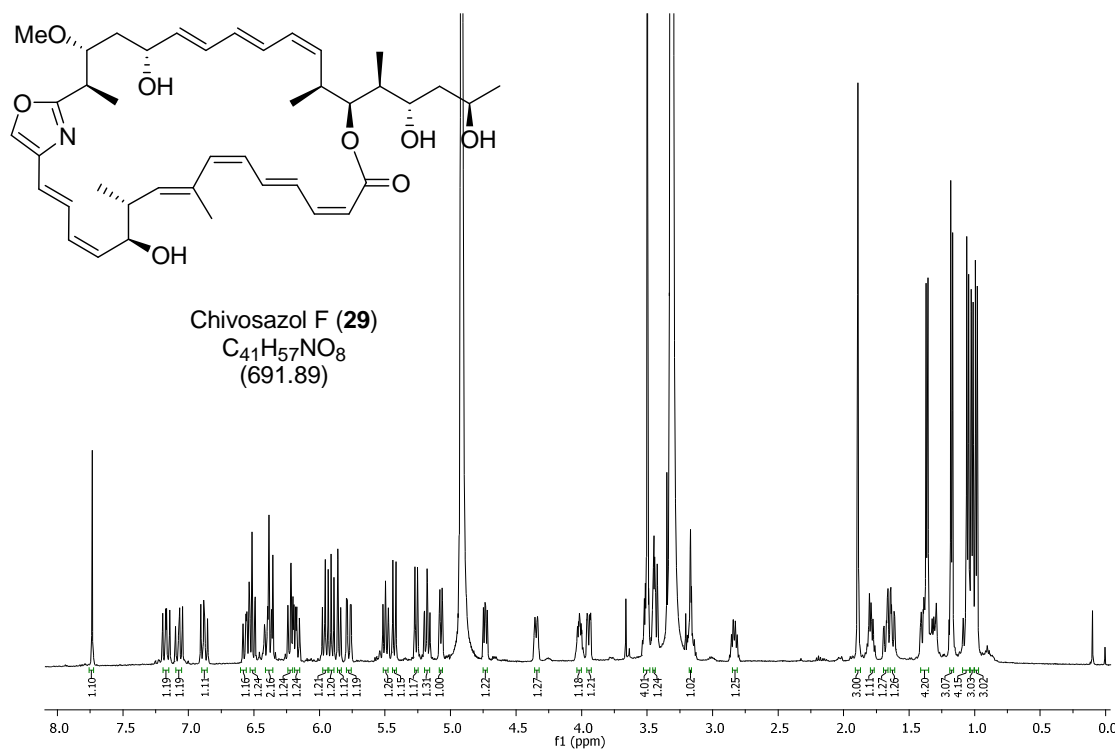




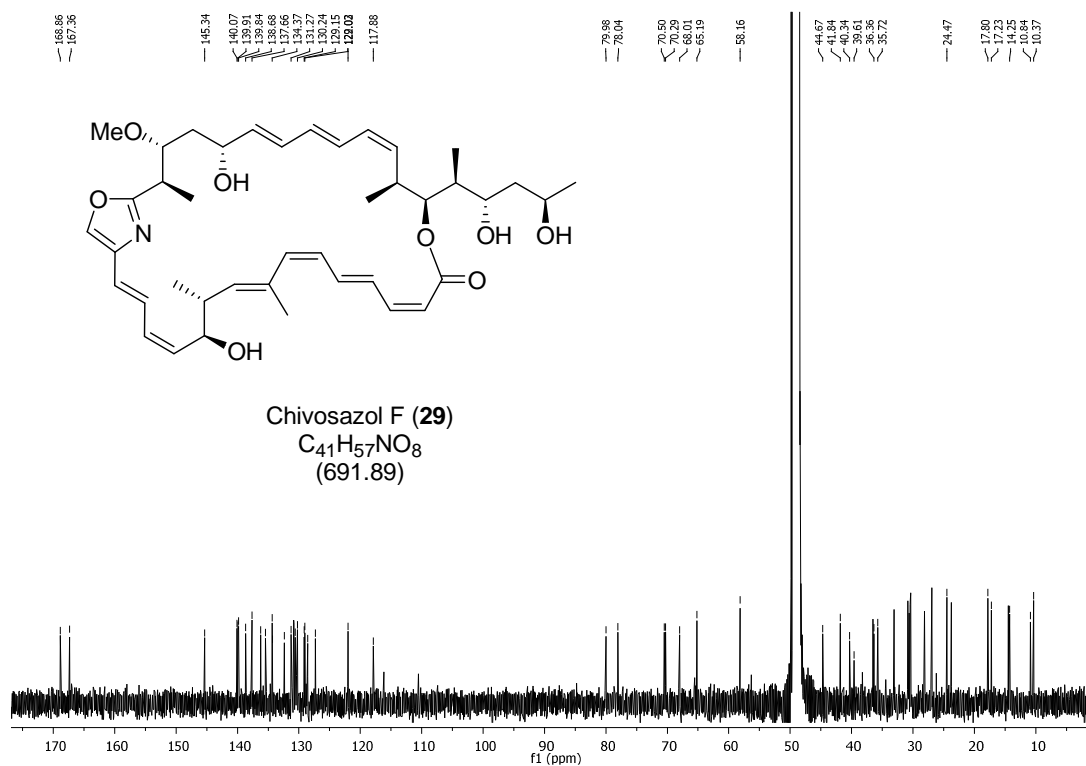




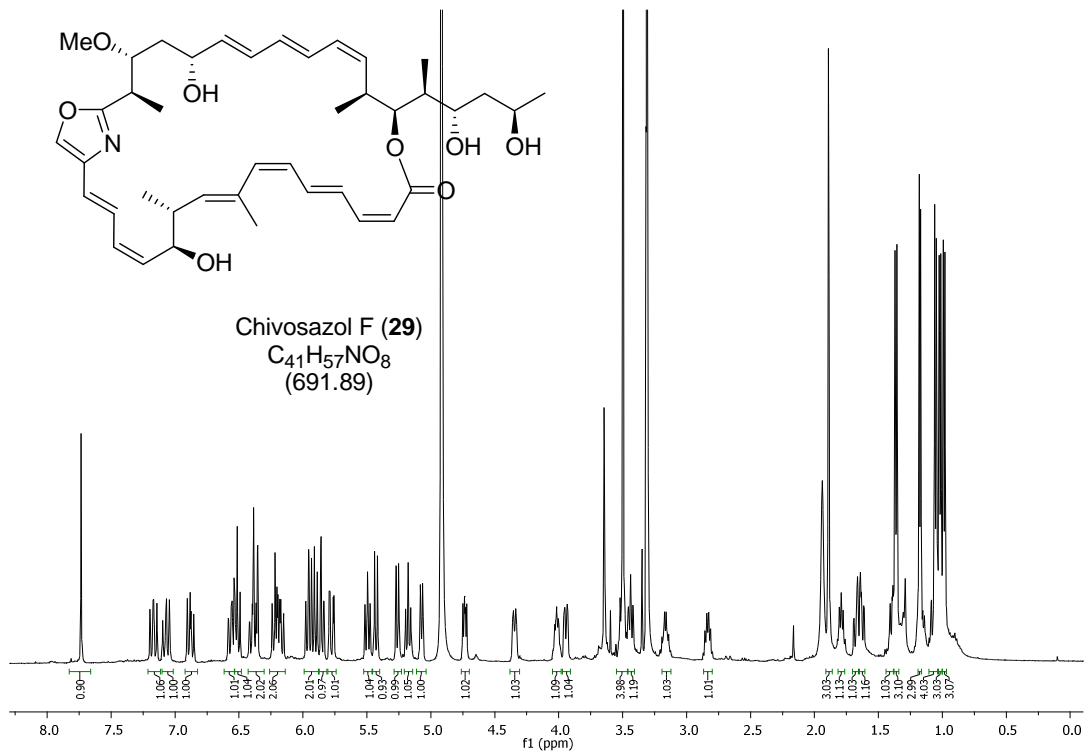
Synthetisches Chivosazol F (29)



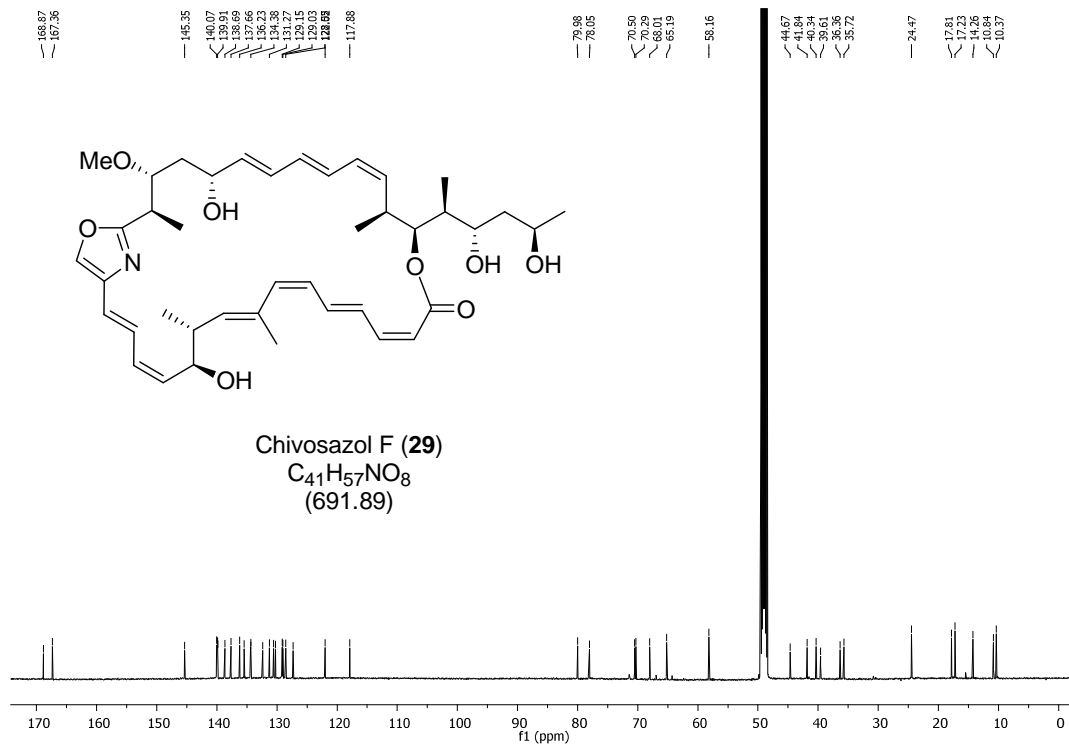
Synthetisches Chivosazol F (29)

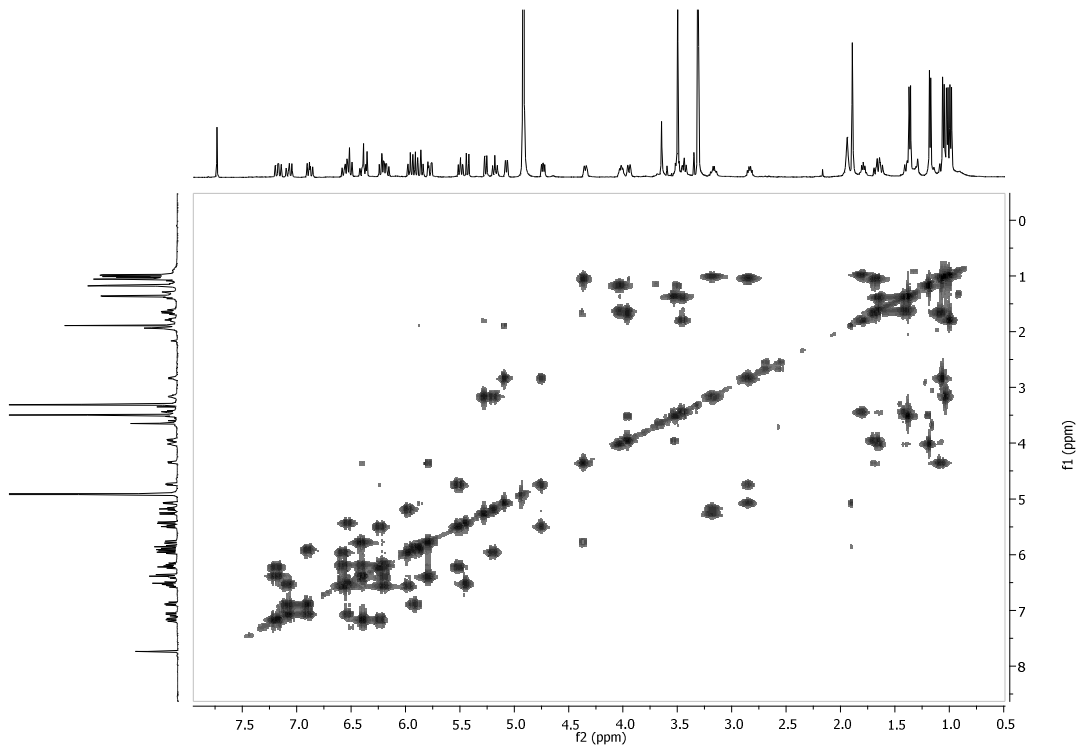
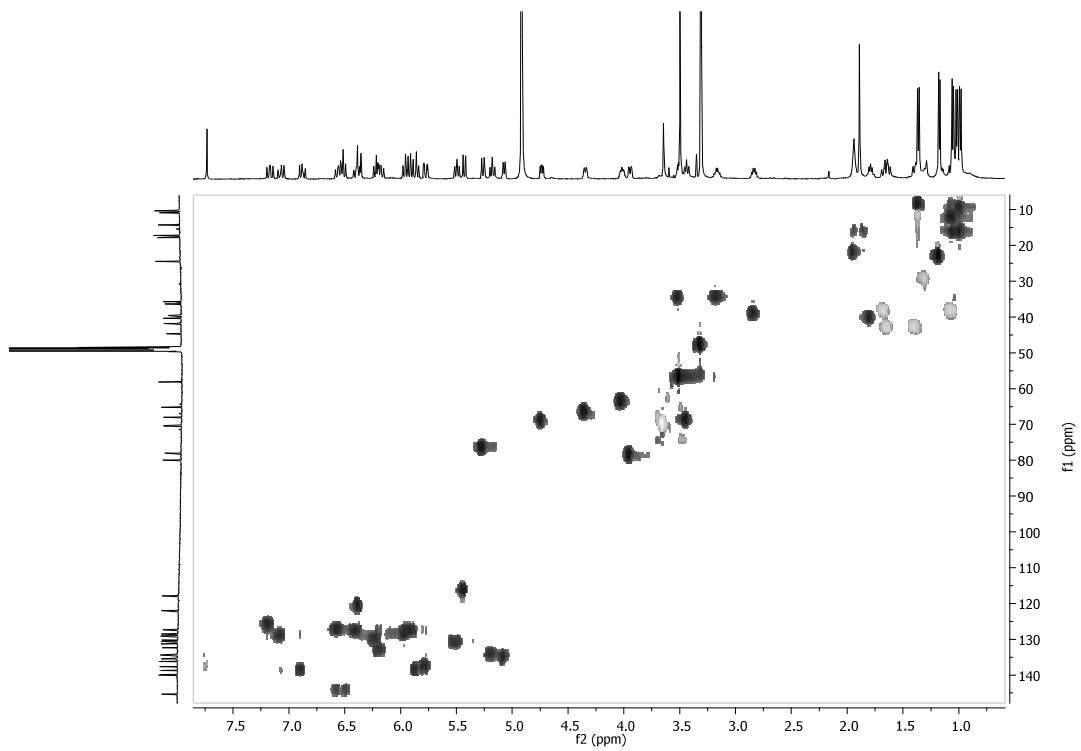


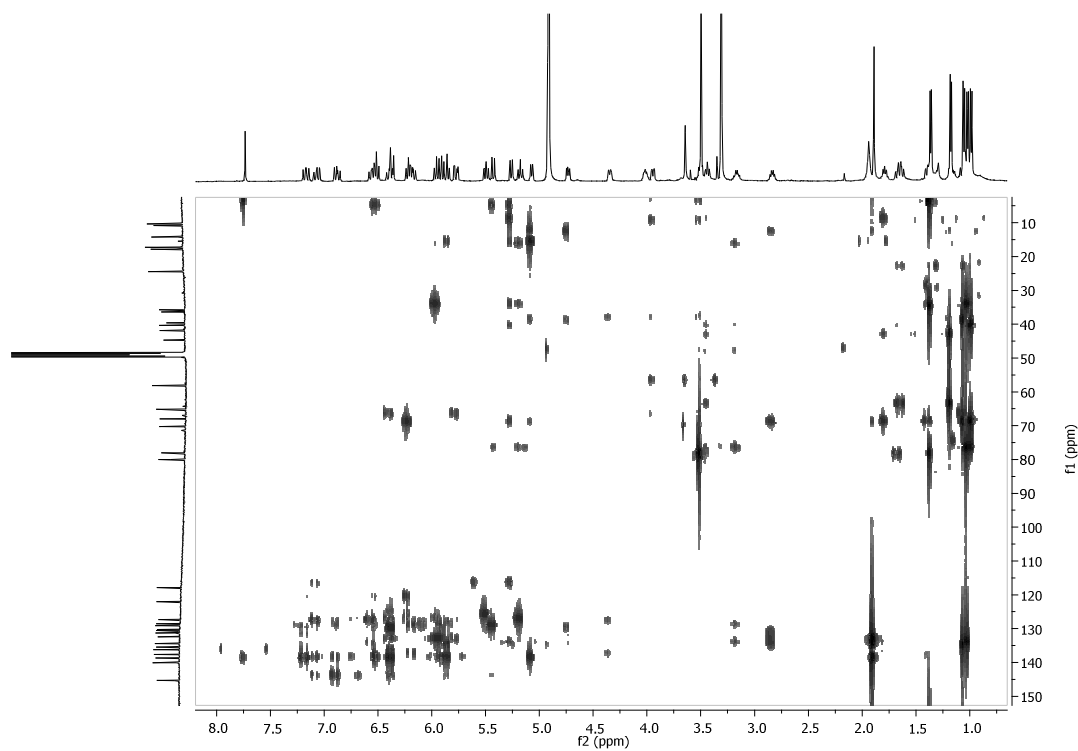
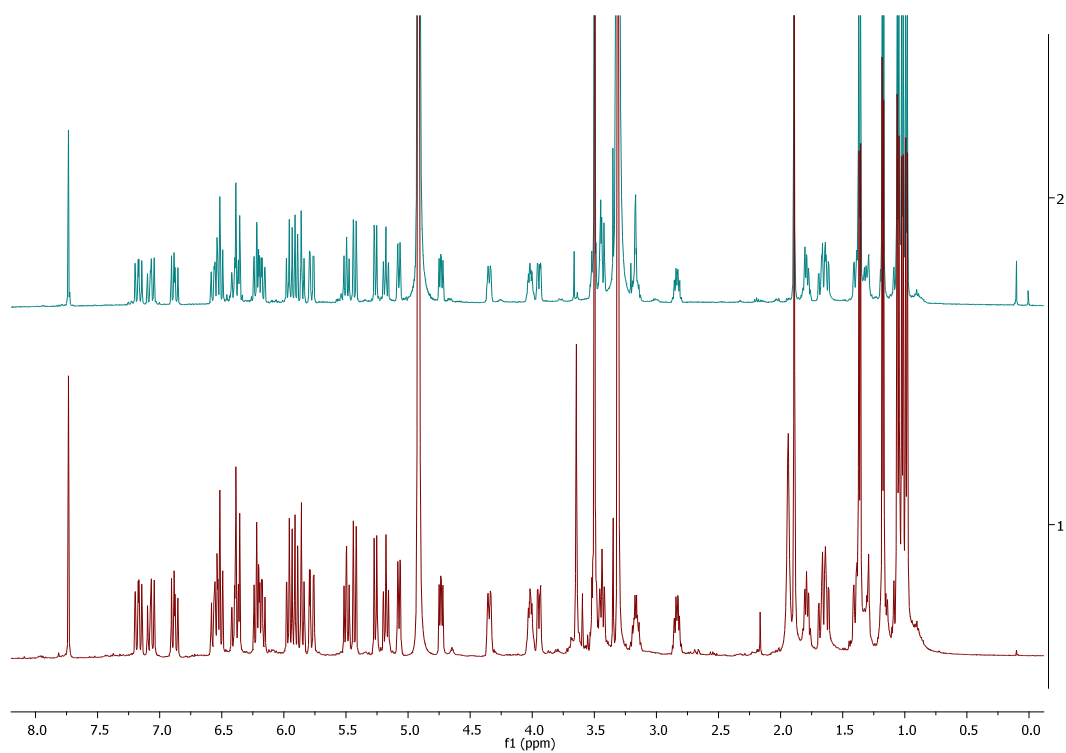
Isoliertes Chivosazol F (29)



Isoliertes Chivosazol F (1)



Isoliertes Chivosazol F (29): *H,H*-COSY**Isoliertes Chivosazol F (29): HSQC**

Isoliertes Chivosazol F (29): HMBC**Isoliertes (rot) und synthetisiertes (blau) Chivosazol F (29): HMBC**

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse, für die interessante Aufgabenstellung und die engagierte Betreuung. Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Dem A-Team Leila Bülow, Dr. Anna-Katharina Girbig, Andreas Rentsch und Ulrike Eggert gilt mein Dank für die freundschaftliche Zusammenarbeit im Rahmen des Argyrin Projekts. Bei Irina Nিকেleit und Prof. Dr. Nisar P. Malek bedanke ich mich für die Kooperation und die gemeinsamen Seminare.

Dr. Dominic Janssen, Bukuriye Govori und Ulrike Eggert danke ich für die Vorarbeiten und die Bereitstellung von wichtigen Syntheseintermediaten für das Chivosazol Projekt. Ferner möchte ich den jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises von Prof. Dr. Kalesse für das angenehme Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit danken.

Ich bedanke mich außerdem bei den Arbeitskreisen Boysen und Kirschning für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und das kollegiale Verhalten.

Weiterhin darf ich mich bei allen Mitgliedern der spektroskopischen Abteilung für das Engagement und die Hilfe bedanken, insbesondere bei Dagmar Körtje, Monika Rettstadt, Dr. Dieter Albert, Dr. Thomas Hackl, Dr. Jörg Fohrer. Besonderer Dank gilt Dr. Edgar Hofer für seine Hilfe und seine Bereitschaft auch am Wochenende zur Verfügung zu stehen.

Dr. Gerald Dräger danke ich für seine ständige Diskussionsbereitschaft und Hilfen im Zusammenhang mit der HPLC und Massenspektrometrie.

Für die organisatorische Unterstützung gilt mein Dank Monika Griese, Christine Bartetzko und Kristina Struckmeier.

Nadine Bluhm, Michael Richter, PD Dr. Martin Cordes, Prof. Dr. Mike Boysen und Dr. Dominic Janssen und danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die finanzielle Unterstützung durch ein Promotionsstipendium.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, ohne deren Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre, sowie meiner Freundin Jessica, die viel Verständnis für meine Arbeit aufgebracht hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Tobias Brodmann
Geburtsdatum	10.10.1981
Geburtsort	Hannover
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Akademischer Werdegang

seit 11/2007	Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Professor Dr. M. Kalesse Thema: <i>Studien zur Totalsynthese von Argyrinen und Totalsynthese von Chivosazol F</i>
05/2007 – 09/2007	Diplomarbeit an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Professor Dr. M. Kalesse Thema: <i>Studien zur Synthese von hydroxylierten Argyrin-Derivaten</i> Gesamtnote Diplom: „mit Auszeichnung“
05/2007	Diplomprüfungen
09/2005 – 06/2006	Auslandsaufenthalt an der Stanford University im Arbeitskreis von Professor Dr. B. M. Trost
09/2004	Vordiplomprüfungen (Gesamtnote: „sehr gut“)
10/2002 – 09/2007	Chemiestudium , Leibniz Universität Hannover
09/1994 – 06/2001	Abitur , Georg-Büchner-Gymnasium Letter (Abschlussnote: 1.9)

Stipendien

02/2008 – 01/2010	Promotionsstipendium der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie e.V.
09/2005 – 06/2006	Auslandsstipendium des Deutschen akademischen Austauschdienstes

Wissenschaftliche Beiträge

Publikationen:

- 1.) B. M. Trost, D. R. Fandrick, T. Brodmann, D. T. Stiles
„Dynamic Kinetic Asymmetric Allylic Amination and Acyl Migration of Vinyl Aziridines with Imido Carboxylates”
Angew. Chem. **2007**, *119*, 6235-6237; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6123-6125.
- 2.) T. Brodmann, M. Lorenz, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalesse
„Highly Stereoselective Aldol Reactions in the Total Synthesis of Complex Natural Products”
Synlett **2009**, *2*, 174-192-
- 3.) L. Bülow, I. Nickeleit, A.-K. Girbig, T. Brodmann, U. Eggert, A. Rentsch, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Frank, T. Carlomagno, N. Malek, M. Kalesse
„Synthesis and biological characterization of argyrin F a proteasome inhibitor with improved in vitro and in vivo activities”
ChemMedChem **2010**, *5*, 832-836.
- 4.) T. Brodmann, N. Díaz Gomez, M. Kalesse
„Zwischen molekularer Werkzeug und medizinischer Anwendung“
Nachr. Chem. **2010**, *58*, 131-136.
- 5.) T. Brodmann, D. Janssen, F. Sasse, H. Irschik, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse
„Isolation and Synthesis of Chivotriene, a Chivosazole Shunt Product from Sorangium cellulosum”
Eur. J. Org. Chem. **2010**, *27*, 5155-5159.
- 6.) T. Brodmann, D. Janssen, M. Kalesse
„Total Synthesis of Chivosazole F”
J. Am. Chem. Soc. **2010**, *132*, 13610-13611.

Patente:

- 1.) M. Kalesse, N. Malek, R. Frank, T. Brodmann, L. Bülow, A. Rentsch, A.-K. Girbig, U. Eggert
„Method for producing intermediates for the production of novel macrocycles that are inhibitors of the proteasomic degradation of P27, such as argyrin and derivatives therefore, and use of said macrocycles”
PCT. Int. Appl. **2010**, EP 2 138 507 A1

Ausgewählte Posterbeiträge:

- 1.) ESF-COST Conference on Natural Products Chemistry, Biology and Medicine, Maratea, Italien, Mai 2008
- 2.) Zing conference: Asymmetric Synthesis, Antigua and Barbuda, Januar 2009.
- 3.) 22. Irseer Naturstofftage der Dechema e.V., Februar 2010
- 4.) 120. BASF Summercourse, August 2010