

Studien zu den Synthesen
von
Argyrin A und Tedanolid C

Von der naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Leila Bülow
geboren am 16.08.1982
in Hannover

Hannover

2010

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen wurde. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche gekennzeichnet.

Diese Arbeit wurde weder zuvor veröffentlicht, als Dissertation, Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsleistung verwendet noch an einer anderen Fakultät eingereicht.

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Koreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 14.01.2011

Kurzfassung

Leila Bülow

Studien zu den Synthesen von Argyrin A und Tedanolid C

Totalsynthese von Argyrin A

Schlagworte: Proteasominhibitor, Totalsynthese, Argyrin A

Argyrin A wurde 2002 von HÖFLE *et al.* in einer Gruppe von zyklischen Peptiden, den sogenannten Argyrinen, welche aus dem Stamm des Myxobakterium *Archangium gephyra* isoliert wurden, entdeckt. Biologische Tests identifizierten den Naturstoff als potentiellen Wirkstoff mit antitumorale Aktivität, welche auf der selektiven Inhibierung des Proteasoms basiert. Im Rahmen dieser Dissertation wurden zwei konzeptionell verschiedene synthetische Zugänge für Argyrin A entwickelt, die über Peptidkupplungen von drei gleichgroßen Fragmenten verlaufen. Für diese Kupplungsreaktionen wurde die ungewöhnliche Aminosäure 4-Methoxytryptophan enantioselektiv über eine asymmetrische Hydrierung als Schlüsselschritt in sechs Stufen erfolgreich synthetisiert. Die erste Totalsynthese von Argyrin A erfolgte in neun Stufen über eine Phenylselenid-Einheit sowie in einer modifizierten Synthese in sieben Stufen mit einer bereits eingeführten *exo*-Methylengruppe, mit der mögliche durch Selenspuren verursachte Vergiftung bei biologischen Untersuchungen umgangen wird.

Studien zu der Synthese von Tedanolid C

Schlagworte: Totalsynthese, Tedanolid C, KIYOOKA-Aldolreaktion

Tedanolid C wurde 2005 von IRELAND *et al.* aus dem marinen Schwamm *Ircinia sp.* isoliert. Aufgrund seiner komplexen Struktur, welche ein 18-gliedriges Makrolakton und zwölf Stereozentren enthält, stellt dieser Naturstoff ein synthetisch herausforderndes Zielmolekül dar. Im Rahmen dieser Dissertation wurden eine Retrosynthese für einen konvergenten und flexiblen Zugang zum Naturstoff sowie die Synthesen des Nord- und des Südfragmentes von Tedanolid C erfolgreich entwickelt. Das Südfragment wurde über 15 Stufen (durchschnittlich 83% pro Stufe) synthetisiert und beinhaltet den Aufbau eines quarternären Zentrums über eine KIYOOKA-Aldolreaktion in exzellenter Diastereoselektivität. Bemerkenswert ist hierbei, dass bei dieser Reaktion zwei anspruchsvolle Stereozentren in einem Reaktionsschritt aufgebaut werden. Die Synthese des Nordfragmentes wurde in der längsten linearen Sequenz von 21 Stufen erfolgreich durchgeführt. Im Mittelpunkt steht eine *all-syn*-Aldolreaktion, welche aufgrund ihres sterischen Anspruchs eine besondere Problematik aufweist.

Abstract

Leila Bülow

Studies towards the syntheses of argyrin A and tedanolide C

Total synthesis of argyrin A

keywords: proteasome inhibitor, total synthesis, argyrin A

A group of cyclic peptides were isolated in 2002 by HÖFLE *et al.* from the myxobacterium *Archangium gephyra*, named the argyrines. Argyrin A was identified as a potential drug candidate with antitumor activity as a result of selective inhibition of the proteasome. It exhibits biological activity at remarkably low concentration at which no cytotoxic effects were observed. By retrosynthetic analysis, argyrin A is divided into three equally complex fragments. The unusual amino acid 4-methoxytryptophan was synthesized with high enantioselectivity in six steps using asymmetric hydrogenation as the key step. The first total synthesis of argyrin A was carried out in nine steps *via* a phenyl seleno moiety whereas the modified synthesis provided a synthetic approach in seven steps *via* a fragment with an *exo*-methylene group. The second approach was favoured as it circumvented the use of selenium compounds and avoided any contamination in biological tests.

Studies towards the synthesis of tedanolide C

keywords: total synthesis, tedanolide C, KIYOOKA aldol reaction

In 2005 tedanolide C was isolated by the group of IRELAND from the marine sponge *Ircinia sp.* It belongs to the family of tedanolides which includes, up to now, five members. Tedanolide C contains an 18-membered macrolactone with a highly functionalized core structure and twelve stereogenic centres. The side chain, which bears an epoxide, is characteristic for all members of the tedanolide family. Due to its complex structure tedanolide C is a synthetically challenging natural product. By retrosynthetic analysis, tedanolide C is divided into a northern and a southern fragment which are supposed to be coupled by an aldol reaction. The southern fragment was successfully synthesized in 15 steps. The strategy includes the synthesis of a quaternary centre *via* a KIYOOKA aldol reaction in excellent diastereoselectivity, which is also used to generate two demanding stereocentres in one reaction step. The absolute configuration of the synthesized quaternary centre was determined by NOE experiments. The synthesis of the northern fragment was carried out in 21 steps in the longest linear sequence with an *all-syn* aldol reaction as the key step which was challenging due to steric demands.

Mamma Mia.
Was für eine Zeit!

Danksagung

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

Für die interessanten Themen, die immer vorhandene Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie die engagierte Betreuung während meiner Doktorarbeit möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Markus Kalesse bedanken.

Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Mein Dank geht an den AK Kalesse und den AK Kirschning, insbesondere **Micha Lorenz**, **Claudia Noll (!!!)**, Nina Diáz, **Nadine Bluhm**, Simone Eichner, Anja Heutling und dem A-Team (Tobi Brodmann, Anna Girbig, Andi Rentsch, Ulrike Eggert) für die gute Zusammenarbeit und die schöne Zeit innerhalb und vor allem außerhalb des Labors.

Für die Korrekturen und vielen Anregungen bedanke ich mich bei Jenny Barbier, Christine Jahns und Michael Lorenz.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie, insbesondere **Monika Rettstadt**, Dr. Jörg Fohrer und Dagmar Körtje, sowie **Monika Griese** danke ich für ihre fortwährende Hilfsbereitschaft.

Hannah Schuster und **Sascha Ceylan** danke ich für die viele Unterstützung auf dem langen, gemeinsamen Weg, den wir gegangen sind. Ein großer Dank geht an meine liebe Labor-nachbarin **Christine `CJ` Jahns**, die mich auch in stressigen Zeiten zum Lachen bringen konnte und mit der mich definitiv die Farbe der Seele verbindet.

Bei meiner Mutter, **Annelore Bülow**, möchte ich mich für den bedingungslosen Rückhalt, das Verständnis für meine diversen Launen und die viele, viele Unterstützung bedanken.

Und natürlich ein besonderes Dankeschön an **Jenny Barbier**, ohne die ich die Doktorarbeit nicht überstanden hätte, die mir immer - ohne Wenn und Aber - zur Seite stand und deren Freundschaft mir unglaublich viel bedeutet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Totalsynthese von Argyrin A

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Ursachen von Krebs | 1 |
| 1.2. Proteasome und Proteasominhibitoren | 2 |
| 1.3. Die Familie der Argyrine | 4 |
| 2. Aufgabenstellung | 14 |
| 2.1. Totalsynthese von Argyrin A (1) | 14 |
| 3. Synthetischer Teil | 15 |
| 3.1. Retrosynthese von Argyrin A (1) | 15 |
| 3.2. Synthese von 4-Methoxytryptophan 19 | 17 |
| 3.3. Synthese von Tripeptid 16 | 20 |
| 3.4. Synthese von Argyrin A (1) | 22 |
| 3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse | 28 |
| 3.6. Ausblick | 30 |
| Studien zu der Synthese von Tedanolid C | |
| 4. Einleitung | 35 |
| 4.1. Tedanolid C (58) und die Familie der Tedanolide | 35 |
| 4.2. Synthese des C-15-C-21-Fragmentes von Tedanolid C (58) | 39 |
| 5. Aufgabenstellung | 42 |
| 5.1. Studien zu der Synthese von Tedanolid C (58) | 42 |
| 6. Synthetischer Teil | 43 |
| 6.1. Erste Retrosynthese zum Südfragment von Tedanolid C (58) | 43 |
| 6.2. Erste Synthesestrategie zum Südfragment von Tedanolid C (58) | 44 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6.3. Retrosynthese von Tedanolid C (58) | 47 |
| 6.4. Synthese von Aldehyd 96 | 50 |
| 6.5. Aufbau des quarternären Zentrums über eine MUKAIYAMA-Aldolreaktion | 52 |
| 6.6. Weiterführende Arbeiten zur Synthese des Südfragmentes 84 | 57 |
| 6.7. Aufbau von Aldehyd 85 | 59 |
| 6.8. KIYOOKA-Aldolreaktion | 61 |
| 6.9. Arbeiten zur Aufklärung der absoluten Stereochemie des quarternären Zentrums | 63 |
| 6.10. Synthese des Ostfragmentes 90 | 70 |
| 6.11. Synthese des Nordfragmentes 125 | 72 |
| 6.12. Arbeiten zu dem vollständig funktionalisierten Nordfragment 92 | 74 |
| 6.13. Zusammenfassung der Ergebnisse | 83 |
| 6.14. Ausblick | 85 |
| 7. Experimenteller Teil | 89 |
| 7.1. Allgemeine Bemerkungen | 89 |
| 7.2. Versuchsbeschreibungen zur Synthese von Argyrin A (1) | 91 |
| 7.3. Versuchsbeschreibungen zu den Studien zur Synthese von Tedanolid C (58) | 112 |
| 8. Literaturangaben | 169 |

Spektrenanhang

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|-------------|---|----------------------------------------------------------------|
| Ac | - | Acetyl |
| Ala | - | Alanin |
| aq | - | wässrig |
| Äq. | - | Äquivalente |
| BBN | - | 9-Borabicyclo-[3.3.1]-nonan |
| BINOL | - | 1,1'-Bi-2-naphthol |
| Bn | - | Benzyl |
| Boc | - | <i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl |
| Bu | - | Butyl |
| c | - | Konzentration |
| cat. | - | katalytisch |
| Cbz | - | Benzyloxycarbonyl |
| COD | - | Cyclooctadien |
| CSA | - | Camphersulfonsäure |
| d | - | Dublett |
| DBU | - | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DC | - | Dünnschichtchromatographie |
| DDQ | - | 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon |
| De | - | Dehydro |
| DET | - | Diethyltartrat |
| DiBAI-H | - | <i>Diisobutylaluminiumhydrid</i> |
| DIPAMP | - | 1,2-Ethandiylbis[(<i>ortho</i> -methoxyphenyl)phenylphosphin] |
| DIPEA | - | <i>N,N-Diisopropylethylamin</i> |
| DIPT | - | <i>Diisopropyltartrat</i> |
| DMAP | - | 4-(Dimethylamino-)pyridin |
| DMF | - | Dimethylformamid |
| DMP | - | DESS-MARTIN-Periodinan |
| DMSO | - | Dimethylsulfoxid |
| <i>d.r.</i> | - | diastereomeric ratio |

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|--------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DuanPhos | - | 2,2'-Di- <i>tert.</i> -butyl-2,3,2',3'-tetrahydro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -(1,1')biisophosphindolyl |
| EDC | - | <i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid |
| <i>ee</i> | - | enantiomeric excess |
| Et | - | Ethyl |
| Fmoc | - | Fluorenylmethoxycarbonyl |
| Gly | - | Glycin |
| HMDS | - | Hexamethyldisilazan |
| HMPA | - | Hexamethylphosphoramid |
| HOBt | - | 1-Hydroxybenzotriazol |
| HRMS | - | High Resolution Mass Spectroscopy |
| HUVEC | - | human umbilical vein endothelial cell |
| Hz | - | Hertz |
| IBX | - | 2-Iodoxybenzoesäure |
| ipc | - | Isopinocampheyl |
| <i>i</i> -Pr | - | <i>iso</i> -Propyl |
| <i>J</i> | - | Kopplungskonstante |
| L | - | Ligand |
| LDA | - | Lithiumdiisopropylamid |
| m | - | Multipllett |
| M | - | Molar |
| Me | - | Methyl |
| mg | - | Milligramm |
| min | - | Minuten |
| mL | - | Milliliter |
| mmol | - | Millimol |
| MTBE | - | <i>tert.</i> -Butyl-Methylether |

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|----------|---|----------------------------------------------------------------------------|
| MTPA | - | (α)-Methoxy-(α)-(trifluormethyl)phenylacetyl |
| nm | - | Nanometer |
| NMO | - | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid |
| NMR | - | Kernresonanzspektroskopie (engl. Nuclear Magnetic Resonance) |
| NOE | - | Nuclear Overhauser Effect |
| <i>p</i> | - | <i>para</i> |
| P | - | Phosphinligand |
| PG | - | Protecting Group |
| Ph | - | Phenyl |
| Piv | - | Pivaloyl |
| PMB | - | <i>para</i> -Methoxybenzyl |
| ppm | - | Parts per million |
| PPTS | - | Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat |
| py | - | Pyridin |
| q | - | Quartett |
| R | - | Rest |
| RT | - | Raumtemperatur |
| s | - | Singulett |
| Sarc | - | Sarkosin |
| t | - | Triplett |
| TBAF | - | Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid |
| TBS | - | <i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl |
| TBTU | - | <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-O-(benzotriazol-1-yl)uroniumtetrafluoroborat |
| TES | - | Triethylsilyl |
| Tf | - | Trifluormethansulfonat |
| TFA | - | Trifluoressigsäure |
| THF | - | Tetrahydrofuran |
| Thiaz | - | Thiazol |

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|------|---|--------------------------------------------|
| TIPS | - | Triisopropylsilyl |
| TMS | - | Trimethylsilyl |
| TPAP | - | Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat |
| Trp | - | Tryptophan |
| Ts | - | Toluol-4-sulfonyl |
| UV | - | Ultraviolett |

Totalsynthese von Argyrin A

1. Einleitung

1.1. Ursachen von Krebs

In Deutschland erkranken jährlich 400.000 Menschen an Krebs. Experten schätzen, dass die Zahl der Krebserkrankungen bis zum Jahr 2030 um 50 Prozent zunehmen wird. Einer der Gründe dafür ist das zunehmende Alter der Menschen sowie die Tatsache, dass es sich bei Krebs um eine degenerative Alterserkrankung des Zellwachstums handelt. Krebs zeichnet sich durch unkontrolliertes Wachstum von Körperzellen aus, wobei gesundes Gewebe verdrängt oder zerstört wird. Jedes Organ kann von dieser Krankheit betroffen sein.¹

Die Körperzellen unterliegen einer exakten Entwicklungskontrolle, bei der sich Differenzierung, Vermehrung und der Tod von Zellen in der Embryogenese in der richtigen räumlichen Anordnung und einem genauen Zeitplan abspielen. So entsteht ein funktionierender Organismus. Die meisten Körperzellen eines Erwachsenen ruhen, das heißt sie befinden sich in der G₀-Phase des Zellzyklus. Geht aber die Entwicklungskontrolle verloren, beginnt eine übermäßige Vermehrung, bei welcher Tumore zweier verschiedener Typen entstehen. Dazu zählen einerseits gutartige Tumore, die durch einfache Ausdehnung wachsen und häufig durch eine Bindegewebsschicht eingeschlossen sind. Andererseits existieren bösartige Tumore, die in andere Gewebe einwachsen, Zellen ausstreuen, die metastasieren, neue Kolonien an anderen Körperstellen bilden können und deshalb als Krebs bezeichnet werden.²

1.2. Proteasome und Proteasominhibitoren

Den wichtigsten zellulären Prozess stellt das Zellwachstum dar, das durch eine Vielzahl von Proteinen reguliert wird. Proteasome sind Proteinkomplexe, deren Hauptfunktion im Abbau von nutzlosen und beschädigten Proteinen durch Proteolyse, einer Peptidbindungenbrechenden chemischen Reaktion, besteht (Abbildung 1). Dieser Prozess generiert Peptide, die sieben bis acht Aminosäuren lang sind. Diese werden weiter in Aminosäuren zerlegt, welche zur Synthese neuer Proteine verwendet werden können. Zellen regulieren durch Proteasome die Konzentration bestimmter Proteine und den Abbau von defekten Proteinen. Das kleine Protein Ubiquitin markiert die Proteine, wobei diese Reaktion von dem Enzym Ubiquitinligase katalysiert wird. Hat ein Protein mit einem einzelnen Ubiquitinmolekül reagiert, so ist dies ein Signal für die Ligase, weitere Ubiquitinmoleküle anzulagern. Daraus folgt eine Polyubiquitinkette, die von Proteasomen erkannt wird, so zur Bindung und schließlich zum Abbau der markierten Proteine führt.

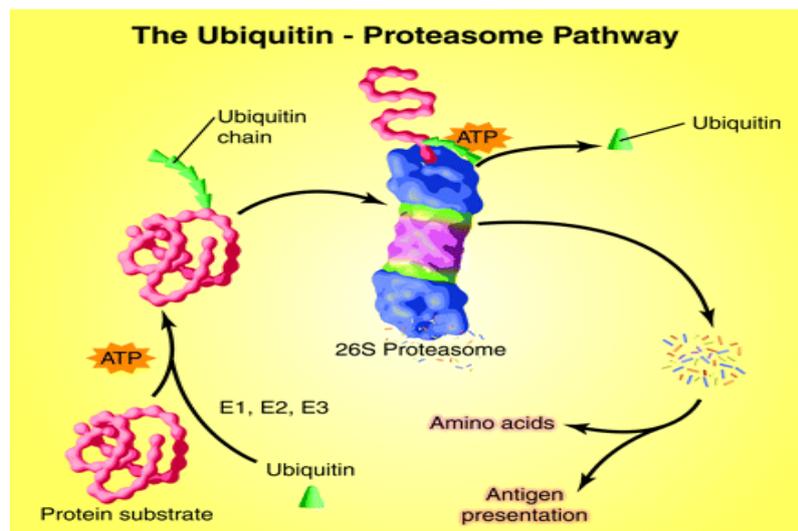


Abbildung 1: Proteasom-Ubiquitin-System³

Ein Proteasom ist strukturell ein „tonnenförmiger“ Proteinkomplex, bei dem vier aufeinander gestapelte Ringe einen Kern mit einer zentralen Pore bilden (Abbildung 2). Jeder Ring besteht aus sieben individuellen Ringen, wobei die beiden inneren Ringe aus sieben β -Untereinheiten, die das aktive Zentrum enthalten, aufgebaut sind. Das aktive Zentrum sitzt im Inneren der Pore, so dass ein Zielprotein zunächst eintreten muss, bevor es abgebaut wird. Die äußeren Ringe bestehen aus sieben α -Untereinheiten, die die Öffnung zum aktiven Zentrum bilden.

Sie sind an einen „deckelförmigen“ Proteinkomplex gebunden, der die Polyubiquitin-Markierung am Protein erkennt und somit den Abbauprozess initiiert.

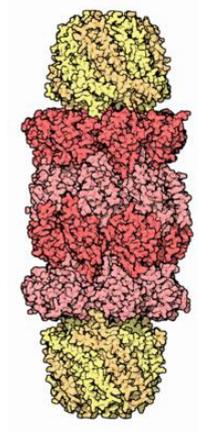


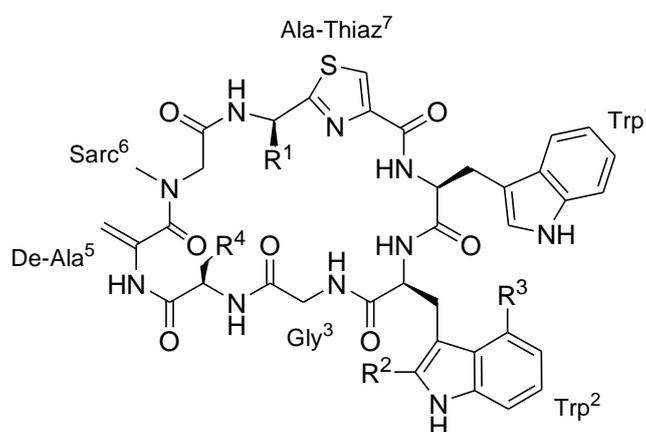
Abbildung 2: *Struktur eines Proteasoms*⁴

Bösartige Tumorzellen zeigen eine erhöhte Proteasomaktivität, wodurch es zu einem gestörten Proteasom-Ubiquitin-System kommt. Da der Proteinabbau durch Proteasome eine essentielle Zellfunktion ist, bewirkt ein Proteasominhibitor den Tod der Krebszellen durch Apoptose, dem programmierten Zelltod. Gesunde Zellen werden durch den Proteasominhibitors nicht angegriffen, da sich Krebszellen schneller teilen und so sensibler auf den Effekt des Inhibitors reagieren.⁵

Der Einsatz eines Proteasominhibitors als Medikament ist deshalb von besonderem Interesse, da die derzeitige Heilungsrate bei einigen Krebserkrankungen durch eine rechtzeitige Therapie bei 30 bis 40 Prozent liegt.

1.3. Die Familie der Argyrine

Während eines Screenings von Myxobakterien als potenzielle Quelle für neue Antibiotika wurde 2002 von HÖFLE *et al.* eine Gruppe von acht zyklischen Peptiden, die sogenannten Argyrine, aus dem Stamm des Myxobakterium *Archangium gephyra* isoliert. Hierbei handelt es sich um die Argyrine A-H (Abbildung 3). Die Strukturaufklärung erfolgte über NMR-Spektroskopie, chemische Abbaureaktionen und Röntgenstrukturanalyse⁶. Die Argyrine sind nicht-ribosomale bizyclische Octapeptide, die ein zyklisches Dipeptid 2-(1-Aminoethyl)-thiazol im Ring enthalten. Die besonderen Merkmale der Verbindungen sind ihre ungewöhnliche 4-Methoxytryptophan- und die Dehydroalanin-Einheit, welche eine Sarkosin-Untereinheit aus einer *N*-methylierten Aminosäure enthält.



| Argyrin | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ |
|---------|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| A (1) | CH ₃ | H | OCH ₃ | H |
| B (2) | CH ₃ | H | OCH ₃ | CH ₃ |
| C (3) | CH ₃ | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| D (4) | CH ₃ | CH ₃ | OCH ₃ | CH ₃ |
| E (5) | CH ₃ | H | H | H |
| F (6) | CH ₂ OH | H | OCH ₃ | H |
| G (7) | CH ₂ OH | H | OCH ₃ | CH ₃ |
| H (8) | H | H | OCH ₃ | H |

Abbildung 3: Strukturen der Argyrine A-H

Die Gruppe von LEY publizierte 2002 die erste Totalsynthese eines Mitglieds der Argyrin-Familie, Argyrin B (2), welches aufgrund seines interessanten biologischen Profils synthetisiert wurde.⁷ Dieser Naturstoff wurde als möglicher potenzieller Inhibitor von T-Zellen unabhängiger Antikörperbildung identifiziert. Biologische Tests zeigten, dass Argyrin B (2) immunsuppressive Eigenschaften besitzt und in der Arzneimittelentwicklung

auf dem Gebiet der Xenotransplantation Anwendung finden könnte. Des Weiteren wies Argyrin B (**2**) eine geringe Zytotoxizität auf, die in Tests der Proliferation von menschlichen Jurkat-T-Zellen beobachtet wurde, sowie Tendenzen der Inhibierung in Zellmodellen der Aktivierung und Proliferation von Alloantigen-vermittelten T-Zellen.

2008 identifizierten MALEK *et al.* in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) und der Leibniz Universität Hannover (LUH) Argyrin A (**1**) als potentiellen Wirkstoff mit antitumorale Aktivität. Diese basiert auf einer selektiven Inhibierung des Proteasoms.⁸ Bei Argyrin A (**1**) handelt es sich um einen sogenannten Proteasominhibitor, der auf die p27-Stabilisierung wirkt. Der Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor p27 ist ein häufig dysreguliertes Tumorsuppressorprotein in menschlichen Krebszellen, dessen genomische Position im Unterschied zu anderen Tumorsuppressorproteinen selten mutiert. Erhöhte Level von p27 bewirken, dass die Ausbreitung der Tumorzelle aufgehalten wird. Argyrin A (**1**) weist eine biologische Aktivität bei einer bemerkenswert geringen Konzentration im nanomolaren Bereich auf, bei der keine zytotoxischen Effekte beobachtet werden. Im Vergleich zu bekannten Proteasominhibitoren wie Bortezomib und MG-132^{9,10} zeigt Argyrin A (**1**) eine ähnliche Wirkung, die jedoch spezifischer und verträglicher bei der antitumoralen Aktivität *in vivo* ist. Diese Ergebnisse indizieren bereits das hohe Potenzial von Argyrin A (**1**) zur Anwendung als Arzneimittel. Dennoch sind detaillierte Studien der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) und ein molekulares Verständnis der Wirkungsweise für eine weitere Optimierung der medizinischen Möglichkeiten erforderlich.

Für die Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) wurden die Argyrine A (**1**), F (**6**) und G (**7**) (Abbildung 4) sowie Argyrin-Derivate ohne Methoxygruppe an der Tryptophan-Einheit und ohne *exo*-Methylengruppe (Abbildung 5) getestet. Im Vordergrund standen hierbei die Wirksamkeit der Proteasominhibierung, die mit den verschiedenen Argyrinen untersucht werden soll.

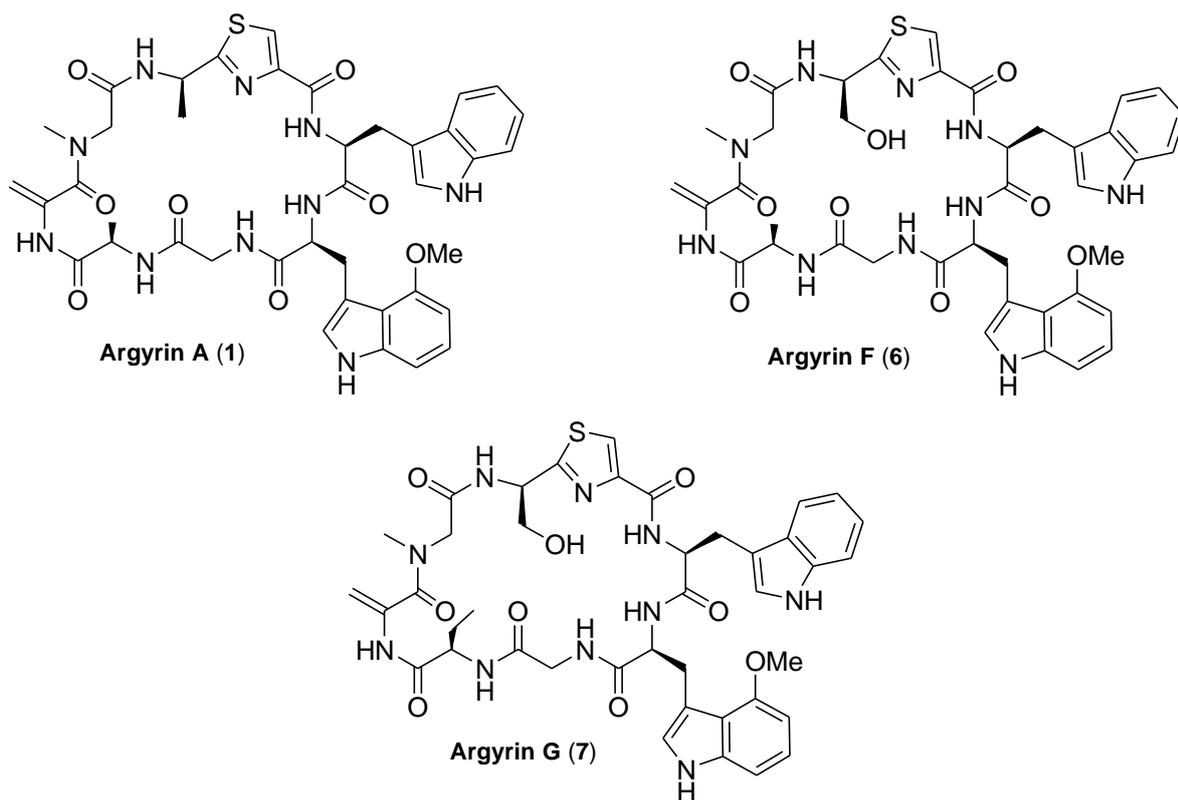


Abbildung 4: Argyrine A (1), F (6) und G (7) für Studien der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Bislang wurden sechs nicht-natürliche Argyrin-Derivate, bei denen die Variation der strukturellen Besonderheiten entscheidend ist, synthetisiert und bezüglich ihrer biologischen Aktivität getestet (Abbildung 5). Im Vordergrund stehen hierbei die Synthese des Argyrin-Derivates **14** ohne *exo*-Methylengruppe, die Darstellung der Argyrin-Derivate **10** und **11** ohne Methoxygruppe sowie die gezielte Einführung weiterer Hydroxygruppen in Abwesenheit dieser Methoxygruppe an der Tryptophan-Einheit Trp². Die Synthese der Argyrin-Derivate **12** und **13**, die eine zusätzliche Methylgruppe an der Glycin-Einheit Gly³ enthalten, ermöglichen Untersuchungen bezüglich des Einflusses dieser modifizierten Struktur auf das Bindungsverhalten im Proteasom.

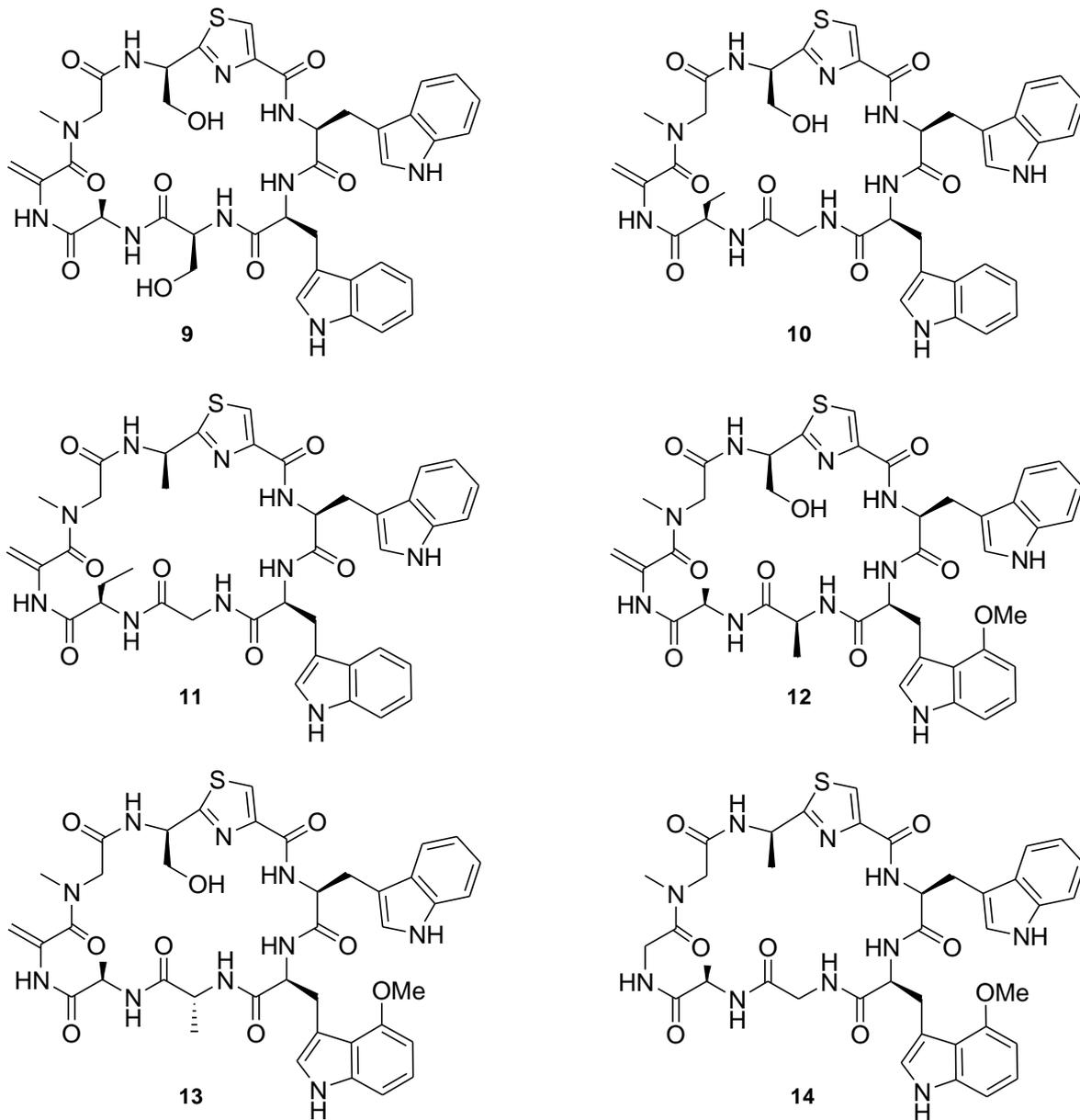


Abbildung 5: Synthetisierte Argyrin-Derivate mit unterschiedlichen strukturellen Besonderheiten

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) zeigen, dass die Methoxygruppe des Tryptophans Trp² und die *exo*-Methylengruppe essentiell für die biologische Aktivität sind. Hingegen scheint die zusätzliche Hydroxygruppe in der Thiazol-Sequenz von Argyrin F (**6**) die Pharmakodynamik nicht zu beeinflussen. Die Anwesenheit der Hydroxygruppe stellt einen Vorteil dar, da diese die Wasserlöslichkeit der Argyrin-Analoga erhöht und dadurch eine Verbesserung der pharmakokinetischen Parameter erfolgt. Es ist bemerkenswert, dass die gezielte Einführung von mehreren Hydroxygruppen eine fehlende Methoxyindol-Einheit bezüglich der Aktivität der Proteasominhibierung nur teilweise ersetzen kann. Dies deutet bereits auf Wechselwirkungen zwischen der Methoxygruppe und

dem Target hin. Die Veränderung des hydrophoben Charakters durch zusätzliche Hydroxygruppen übt hingegen nur einen geringen Einfluss aus. Im Beispiel von Argyrin G (7) führt die Anwesenheit einer Ethylgruppe anstelle von einer Methylgruppe an Position R³ (Abbildung 5) zu einer Abnahme der Aktivität.

Untersuchungen mittels NMR-Spektroskopie sowie des molekularen Dockings unterstützen die Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, über die der Wirkmechanismus der Argyrine mit dem Proteasom aufgeklärt werden soll. Da die Argyrine einen stabilen Komplex mit dem Proteasom ausbilden, der für NMR-spektroskopische Methoden nicht zugänglich ist, wird zur Strukturaufklärung ein Modell der Argyrine in polarer Lösung entwickelt.¹¹

Konformationsanalysen ergeben eine makrozyklische Ebene von Argyrin A (1), bei der die Dehydroalanin-Einheit De-Ala⁵ und die Sarkosin-Einheit Sarc⁶ in einem Winkel von 90° angeordnet sind. Der Thiazolring verläuft coplanar zur benachbarten Peptidbindung, so dass sich eine planare Verengung parallel zum ebenen Makrozyklus ergibt (Abbildung 6). Die Anwesenheit der *exo*-Methylengruppe schränkt die Flexibilität des Makrozyklus zusätzlich ein. Während die Methylgruppen am Stickstoffatom der Sarkosin-Einheit Sarc⁶, der Thiazol-Einheit Ala-Thiaz⁷ und der Alanin-Einheit D-Ala⁴ nach innen gerichtet sind, ordnen sich die Carbonylgruppen und die *exo*-Methylengruppe außerhalb des Makrozyklus an. Die Indol-Einheiten Trp¹ und Trp² nehmen eine nahezu senkrechte Orientierung ein, innerhalb derer sich das peptidische, zyklische Grundgerüst befindet.¹¹

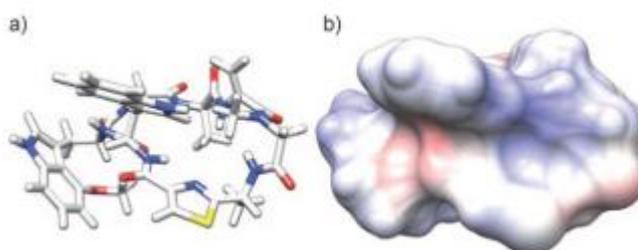


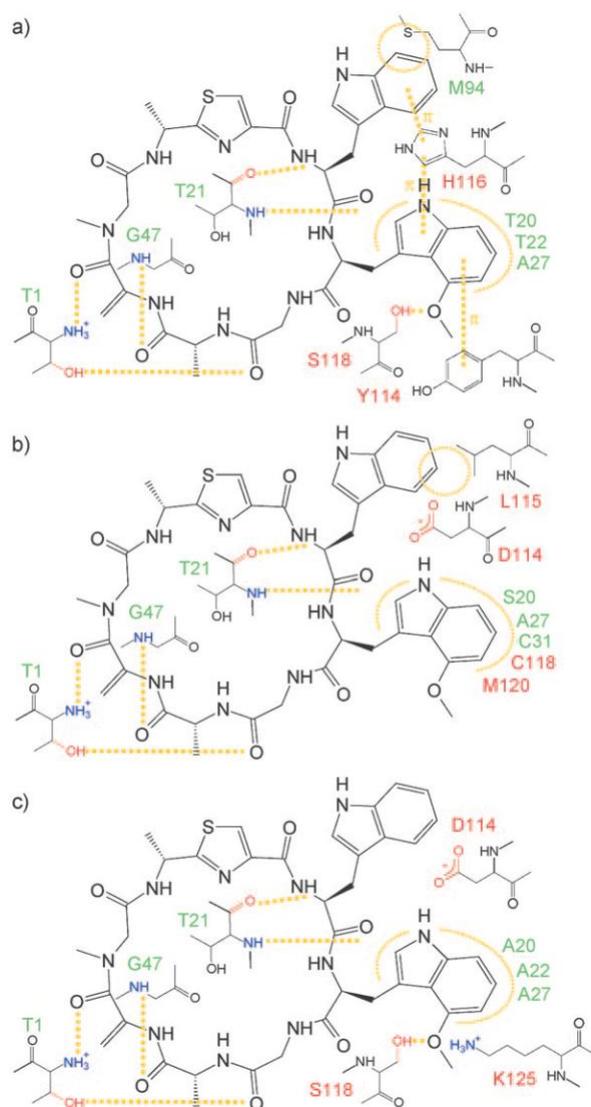
Abbildung 6: Struktur von Argyrin A (1) in Lösung: a) Gittermodell (C weiß, H weiß, N blau, O rot, S gelb); b) Ionische Wechselwirkungen (blau: positiv, weiß: neutral, rot: negativ)¹¹

Basierend auf der Annahme, dass die Argyrine sich, entsprechend des Bindungsverhaltens von Bortezomib und MG-132¹², im aktiven Zentrum der β -Untereinheit des Proteasoms binden, wird über Molecular Modelling ein Modell des Argyrin-Proteasom-Komplexes

entwickelt. Es wird angenommen, dass die bioaktive Konformation der des freien Peptids entspricht. Da für das menschliche Proteasom keine Kristallstruktur vorliegt, werden die drei Bindungstaschen des Hefeproteasoms als "vermenschlichtes" Analogon verwendet. Hierbei werden die divergenten Seitenketten der Hefestruktur durch die menschlichen Entsprechungen ersetzt. Mittels eines Computerprogrammes¹³ kann nun das Andocken von Argyrin A (**1**) simuliert werden.

Da die verschiedenen Proteasombindungstaschen einen gemeinsamen evolutionären Ursprung besitzen und Argyrin A (**1**) die katalytischen Funktionen vergleichbar gut inhibiert, ist es anzunehmen, dass alle drei Bindungstaschen eine gleiche Art der Bindung aufweisen. Um zu überprüfen, ob diese Bindungsart übereinstimmt, werden vier aktive Argyrin-Derivate (A (**1**), B (**2**), D (**4**), F (**6**)) in die drei verschiedenen "vermenschlichten" Proteasombindungstaschen andockt. Die Strukturen der Argyrin-Derivate B (**2**), D (**4**) und F (**6**) werden durch Substitution der jeweiligen funktionellen Gruppe der Struktur in Lösung von Argyrin A (**1**) erhalten, die auf den Argyrin-Proteasom-Komplex übertragen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, dass in allen drei Proteasombindungstaschen mit allen vier Argyrin-Derivaten die Bindungsart übereinstimmt. In diesen Modellen wird am Beispiel von Argyrin A (**1**) die spezifische Tasche S1 in der Nähe des katalytischen *N*-Terminus des Proteasoms blockiert (Schema 1). Die Glycin-Einheit Gly³ und die Alanin-Einheit D-Ala⁴ befinden sich hierbei innerhalb des Proteins, wohingegen die Thiazolgruppe auf der gegenüberliegenden Seite die Wand der Bindungstasche berührt. Die Argyrine üben in allen Proteasombindungstaschen verschiedene polare, hydrophile und aromatische Wechselwirkungen mit den Resten der S1-Tasche aus. So werden beispielsweise Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Carbonylgruppen der Argyrine und den Aminogruppen des Proteasom-Grundgerüsts ausgebildet.¹¹



Schema 1: Vergleich der Bindungsart von Argirin A (**1**) mit dem Proteasom: a) Caspase-ähnliche Bindungstasche, b) Trypsin-ähnliche Bindungstasche, c) Chymotrypsin-ähnliche Bindungstasche¹¹

Die Verbesserung der Aktivität von Argirin F (**6**) im Vergleich zu Argirin A (**1**) wird nicht ausschließlich durch die höhere Wasserlöslichkeit aufgrund der zusätzlichen Hydroxygruppe erklärt, da die Einführung von hydrophilen Funktionalitäten an anderen Positionen nicht den gleichen Effekt ausübt. Im Modell bildet die Hydroxygruppe von Argirin F (**6**) eine Wasserstoffbrückenbindung mit einer Carbonylgruppe des Restes G23 des Proteasoms aus, was zu einer Stabilisierung des Komplexes führt.

Die Einführung einer Methylgruppe an der Glycin-Einheit Gly³ (Argirin-Derivate **12** und **13**, Abbildung 5) ist in pro-(*R*)-Konfiguration begünstigt, wohingegen die pro-(*S*)-Konfiguration sich nachteilig auswirkt. Die Gründe liegen hierbei in der sterischen Hinderung zwischen der

Methylgruppe in pro-(*S*)-Konfiguration und der Carbonylgruppe der Tryptophan-Einheit Trp², durch die die Konformation des Makrozyklus verdreht wird.

Argyirin-Derivat **14** ohne *exo*-Methylengruppe weist eine deutlich geringere Aktivität auf, da durch diese fehlende Struktureinheit die Flexibilität des Makrozyklus erhöht und so die Konformation des Moleküls verändert wird. Folglich ist die Bindung an das Proteasom entropisch nicht begünstigt.

Die Anwesenheit der Methoxygruppe an der Tryptophan-Einheit Trp² ist essentiell für die biologische Aktivität in allen drei Bindungstaschen, wohingegen Argyirin-Derivate ohne diese Gruppe einen beträchtlichen Verlust der Aktivität aufweisen (Schema 1). Die Methoxygruppe ist in verschiedene Wechselwirkungen mit den Proteinseitenketten involviert. So bildet das Methoxysauerstoffatom sowohl in der Caspase- als auch in der Chymotrypsin-Bindungstasche eine Wasserstoffbrückenbindung zu der S118-Hydroxygruppe aus. Hingegen tritt diese Wasserstoffbrückenbindung in der Trypsin-Bindungstasche nicht auf, da hier die Tryptophan-Einheit Trp² in einer aus Cystein- und Methionin-Resten gebildeten, hydrophoben Seitentasche koordinativ stabilisiert wird.¹¹

Argyirin A (**1**) und Argyirin F (**6**) sind die aktivsten Derivate unter den bislang untersuchten Analoga. Argyirin F (**6**) weist annähernd die gleiche Aktivität wie Argyirin A (**1**) auf, besitzt allerdings aufgrund der höheren Wasserlöslichkeit (Argyirin A (**1**): 5 µg/mL; Argyirin F (**6**): 24 µg/mL) deutliche Vorteile in seinem pharmakokinetischen Verhalten. Im Folgenden wird die Fähigkeit von Argyirin A (**1**), Argyirin F (**6**) und Argyirin-Derivat **14** ohne *exo*-Methylengruppe untersucht, das Wachstum von Tumorzellen zu unterdrücken. Diese xenotransplantierten Tumore eines Dickdarmkarzinoms stammen aus SW-480-Zellen in Nacktmäusen. Die Tests zeigen, dass Argyirin-Derivat **14** das Proteasom *in vitro* nicht inhibiert und keine nachweisbare Antitumoraktivität *in vivo* auftritt. Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass die Aktivität der Proteasominhibierung der Argyrine für ihre antitumorale Aktivität erforderlich ist, weshalb die Aktivität von Argyirin A (**1**) und Argyirin F (**6**) miteinander verglichen wird.¹⁴

Die Behandlung von Tumor-tragenden Mäusen mit Argyirin A (**1**) und Argyirin F (**6**) führt zu einer deutlichen Abnahme des Tumolvolumens (Abbildung 7), wohingegen dieser Effekt bei unbehandelten Mäusen nicht auftritt. Bemerkenswert ist, dass Tumore, die mit Argyirin F (**6**) behandelt wurden, auch nach Ende der Zugabe an Tag 21 sehr klein bleiben. Diese außergewöhnliche Aktivität wird in mehr als 50% aller von Argyirin F (**6**) behandelten

Tumore in Mäusen beobachtet, wohingegen nach Ende der Wirkung von Argyrin A (**1**) die Tumore wieder anfangen zu wachsen.

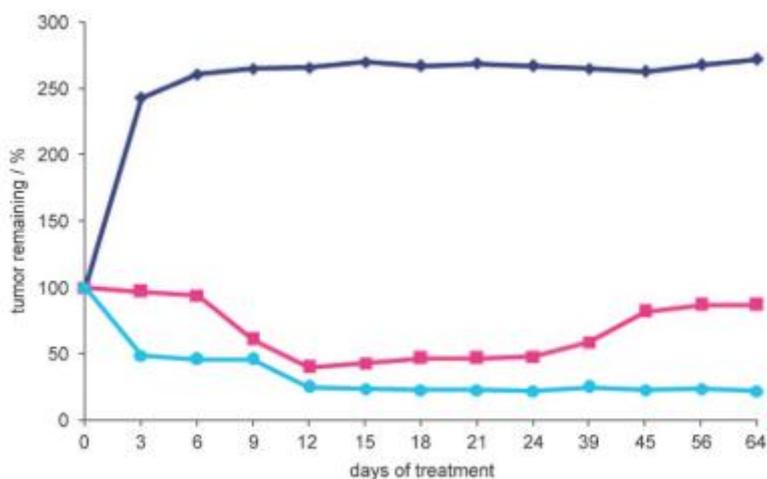


Abbildung 7: Antitumoraktivität von Argyrin A (**1**) und Argyrin F (**6**)
 Änderung des Tumolvolumens in % bei Zugabe von Argyrin A (rot), Argyrin F (hellblau) und einer Kontrollsubstanz (dunkelblau). Die Tumore stammen aus SW-480-Darmkrebszellen, die Nacktmäusen injiziert wurden. 100% entsprechen einer Tumorgröße von 150 mm^3 . Die Behandlung mit Argyrin endet bei Tag 21.¹⁴

Die antitumorale Aktivität von Argyrin A (**1**) wird *in vivo* größtenteils von antiangiogenetischen und direkt gefäßschädigenden Aktivitäten der Verbindung verursacht. Untersuchungen, ob Argyrin F (**6**) einen ähnlichen Effekt wie Argyrin A (**1**) auf Endothelzellen ausübt, zeigen, dass Argyrin F (**6**) sich bei gleicher Konzentration deutlicher auf menschliche Nabelschnurvenenendothelzellen (HUVECs) auswirkt, so dass bei der Mehrzahl der Zellen Apoptose verursacht wird (Abbildung 8).

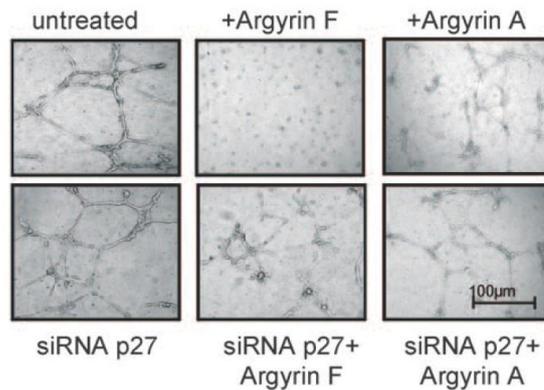


Abbildung 8: *Argyrin A (1) und Argyrin F (6) zerstören die Blutgefäße in Tumoren. Menschliche Nabelschnurendothelzellen (HUVECs) wurden 24 h mit Argyrin F (6) und Argyrin A (1) inkubiert. Das Netzwerk der röhrenförmigen Strukturen wurde fotografiert und quantifiziert.¹⁴*

Argyrin F (6) wurde als potenzielle Antitumorverbindung identifiziert, welche eine ähnliche biologische Wirkung wie Argyrin A (1) aufweist. Die Anwesenheit der zusätzlichen Hydroxygruppe von Argyrin F (6) stellt einen Vorteil dar, da diese die Wasserlöslichkeit erhöht und dadurch eine Verbesserung der pharmakokinetischen Parameter erfolgt. Neben der p27-Stabilisierung aufgrund der kompetitiven, reversiblen Inhibierung des Proteasoms zeigt Argyrin F (6) gefäßschädigende Effekte, die die Fähigkeit, die Größe eines soliden Tumors in Mausmodellen zu reduzieren, erhöhen. Diese Ergebnisse zeichnen Argyrin F (6) als potenziellen Naturstoff aus, der Anwendung als Arzneimittel in der Antitumorthherapie finden könnte.

2. Aufgabenstellung

2.1. Totalsynthese von Argyrin A (1)

Argyrin A (1) wurde 2002 von HÖFLE *et al.* in einer Gruppe von acht zyklischen Peptiden, den sogenannten Argyrinen, entdeckt.⁶ Biologische Tests identifizierten diesen aus dem Stamm des Myxobakterium *Archangium gephyra* isolierten Naturstoff als potentiellen Wirkstoff mit antitumorale Aktivität, welche auf der selektiven Inhibierung des Proteasoms basiert. Das Ziel dieser Arbeit ist die Ausarbeitung eines totalsynthetischen Zugangs zu Argyrin A (1), welche über Peptidkupplungen von drei gleichwertigen Fragmenten durchgeführt werden soll. Die Synthesen der Fragmente der ersten Generation orientieren sich an der von LEY *et al.* entwickelten ersten Totalsynthese von Argyrin B (2),⁷ wohingegen die modifizierte Fragmentsynthese mit einer bereits eingeführten *exo*-Methylen-Einheit¹⁴ einen direkten Zugang zu Argyrin A (1) ermöglicht.

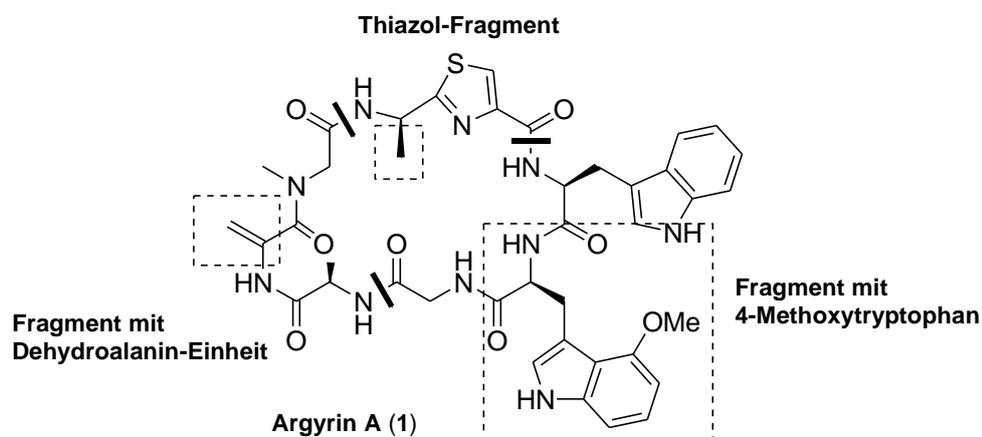


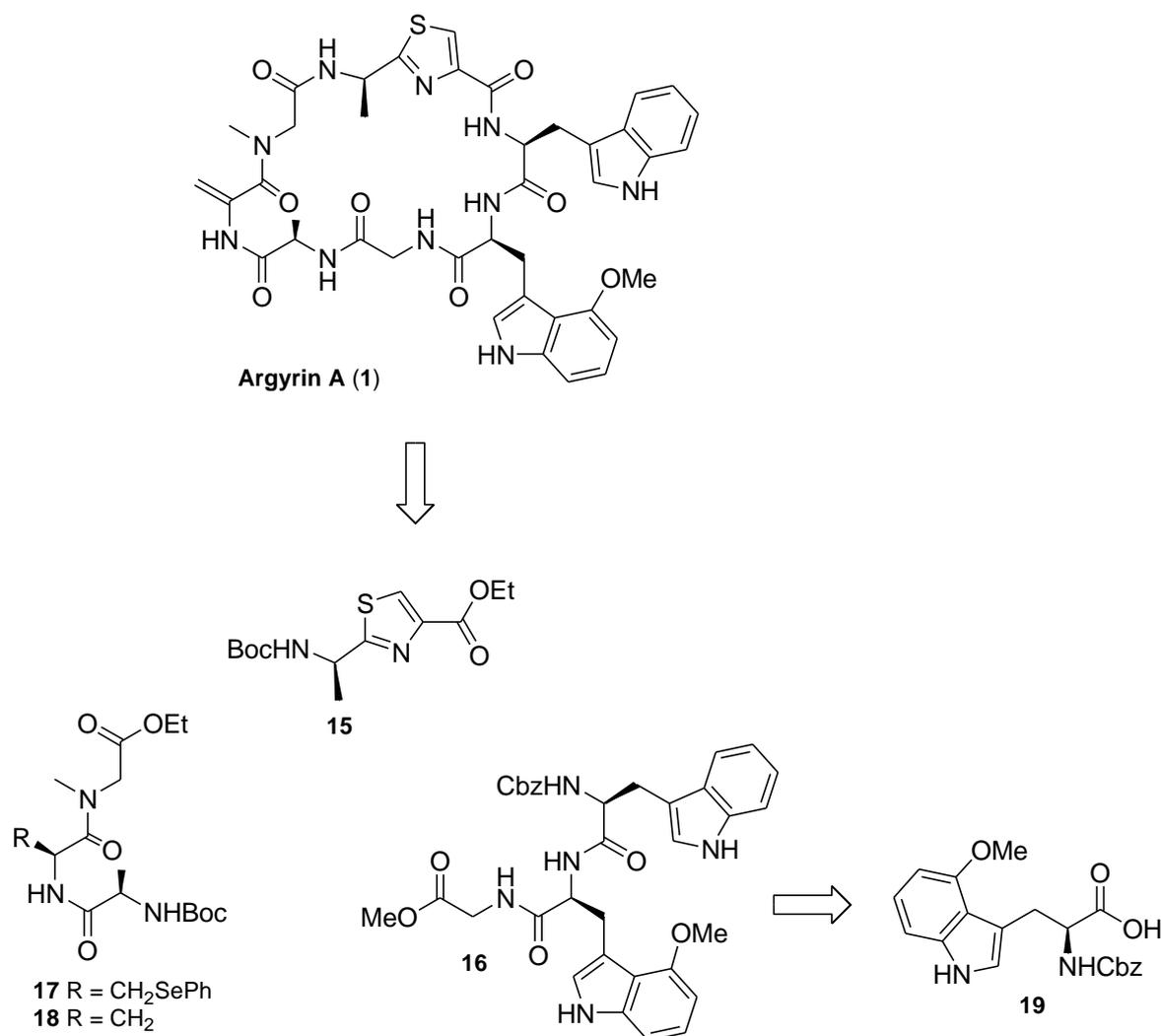
Abbildung 9: Argyrin A (1)

Zu den strukturellen Besonderheiten von Argyrin A (1) zählt zum einen die Methylgruppe in benzylicher Position zu dem Thiazol, die Dehydroalanin-Einheit sowie die ungewöhnliche Aminosäure L-Methoxytryptophan. Diese soll als erstes Teilziel über eine asymmetrische Hydrierung als Schlüsselschritt in hoher Enantioselektivität synthetisiert werden.

3. Synthetischer Teil

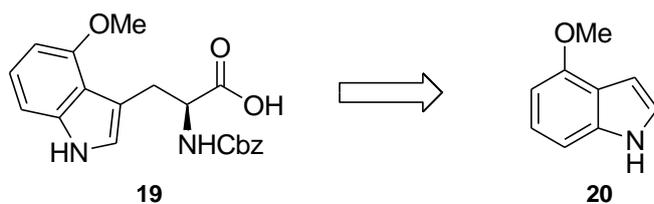
3.1. Retrosynthese von Argyrin A (1)

Argyrin A (1) wird retrosynthetisch (Schema 2) in drei gleichgroße Fragmente, Thiazol **15**, Tripeptid **16** mit 4-Methoxytryptophan-Einheit sowie Tripeptid **18** mit Dehydroalanin-Einheit, unterteilt. Die Synthesen der ersten Generation von Thiazol **15** ausgehend von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-D-Alanin und Tripeptid **17** aus *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-Serin über eine Phenylselenocystein-Einheit sollen sich an der von LEY *et al.* entwickelten ersten Totalsynthese von Argyrin B (2) orientieren.⁷ Des Weiteren sollen die Kupplungsreaktionen mit dem modifizierten Fragment **18** durchgeführt werden, bei dem die *exo*-Methylen-Einheit¹⁴ bereits eingeführt ist und so ein direkter Zugang zu Argyrin A (1) ermöglicht wird.



Schema 2: Retrosynthese von Argyrin A (1)

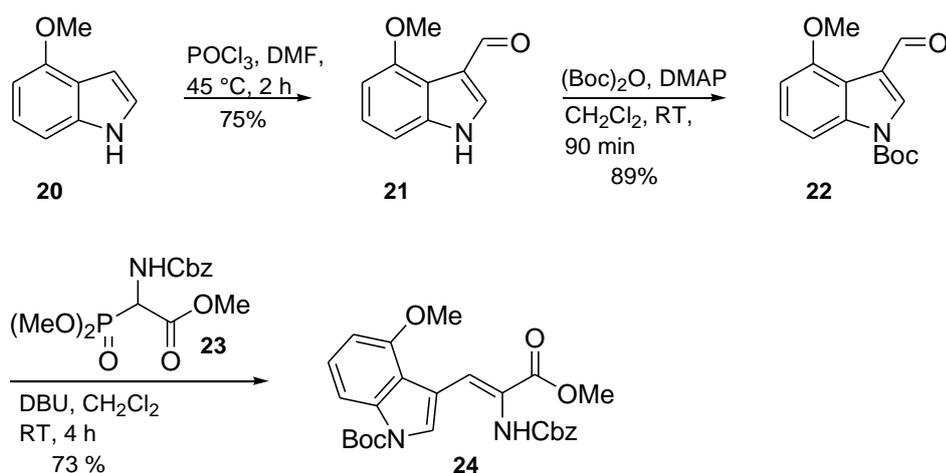
Tripeptid **16** enthält die ungewöhnliche Aminosäure 4-Methoxy-L-Tryptophan **19**, die in sechs Stufen über eine asymmetrische Hydrierung¹⁵ als Schlüsselschritt ausgehend von Methoxyindol **20** generiert werden soll (Schema 3). Eine hohe Enantioselektivität soll hierbei über die Verwendung eines Rhodium(I)-Katalysators mit chiralen Liganden¹⁶ erzielt werden. Der Vorläufer¹⁷ für diese Hydrierung soll über eine Z-selektive HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung aufgebaut werden.



Schema 3: Retrosynthese von 4-Methoxytryptophan **19**

3.2. Synthese von 4-Methoxytryptophan **19**

Die Synthese von 4-Methoxytryptophan **19** erfolgt ausgehend von 4-Methoxyindol (**20**), welches zunächst in sehr guter Ausbeute über eine VILSMEYER-Formylierung¹⁸ in Aldehyd **21** überführt wird. Nach einer *tert.*-Butyloxycarbonyl-Schützung¹⁹ der Aminogruppe in guter Ausbeute reagiert der nun vorliegende Aldehyd **22** mit Phosphonat **23** in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion¹⁷ Z-selektiv zu Acrylsäure **24** (Schema 4).



Schema 4: Synthese von Acrylsäure **24**

Der Schlüsselschritt der Synthese von 4-Methoxytryptophan **19** ist die asymmetrische Hydrierung¹⁵ von Dehydroaminosäure **24**, bei der als Katalysator¹⁶ ein Rhodium(I)-Komplex (Bis(cyclooctadien-1,5))dichlorodirhodiumtetrafluoroborat in Kombination mit dem chiralen Phosphin-Liganden *R,R*-DIPAMP (**25**) eingesetzt wird (Abbildung 10).

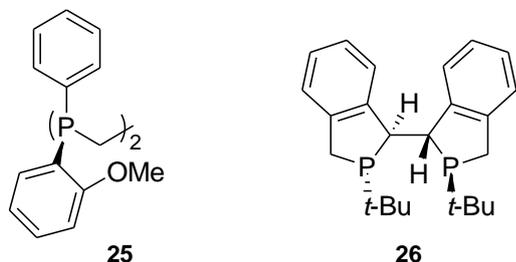
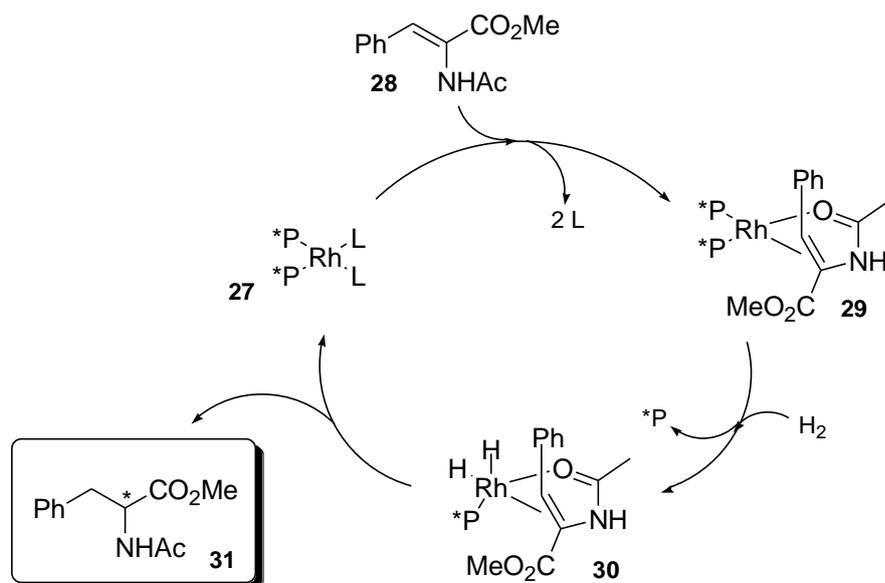


Abbildung 10: Chirale Phosphin-Liganden *R,R*-DIPAMP (**25**) und (*1S,1S',2R,2R'*)-DuanPhos (**26**)

Die enantioselektive Hydrierung von α -(Acylamino)acrylsäuren oder deren Estern, katalysiert mit chiralen Rhodium(I)-Komplexen, führt zur Aminosäure der entsprechenden absoluten

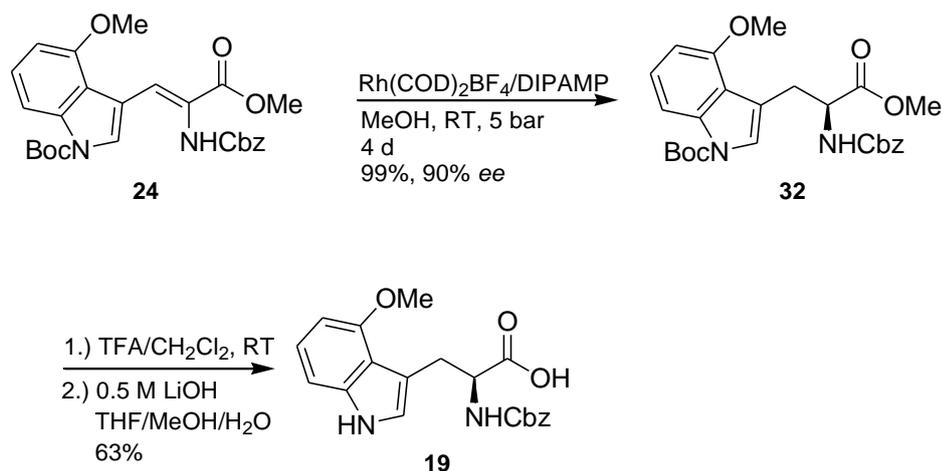
Konfiguration (Schema 5). Entscheidend für das Auftreten von Enantioselektivität ist, dass sich das ungesättigte Substrat so an das Katalysatorzentrum bindet, dass ein Komplex mit definierter Stereostruktur entsteht. Dabei bildet das Substrat zwei Bindungen zum Metall aus, bei denen die zu hydrierende Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung als π -Donor sowie ein Heteroatom, das sich in der Nähe der Doppelbindung befindetet, als σ -Donor an das Metall bindet.



Schema 5: Mechanismus der asymmetrischen Hydrierung²⁰

Der Metall/Substrat-Komplex geht in einen Komplex über, der mindestens einen Hydridoliganden enthält, so dass eine Hydrometallierung der π -gebundenen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung stattfindet. Dabei entstehen sowohl eine Kohlenstoff-Wasserstoff- als auch eine Kohlenstoff-Metall-Bindung, die in einer reduktiven Eliminierung wieder gespalten und dabei die zweite Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung geknüpft wird.²¹

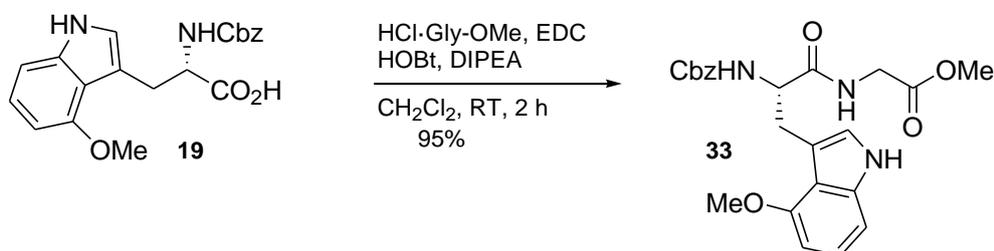
In der ersten Generation der Synthese von Argyrin A (**1**) wird 4-Methoxytryptophan **32** über die Hydrierung von Dehydroaminosäure **24** quantitativ und in einem Enantiomerenüberschuss von 90% *ee* erhalten. Die L-Konfiguration der Aminosäure sowie die Enantioselektivität wird über die Methode nach MOSHER bestimmt.²² Abschließend werden eine *tert.*-Butyloxy-carbonyl-Entschützung im sauren Medium mit Trifluoressigsäure und eine Verseifung der Esterfunktion mit wässriger Lithiumhydroxid-Lösung über zwei Stufen in guter Ausbeute zu Methoxytryptophan **19** durchgeführt (Schema 6).

**Schema 6:** *Synthese von 4-Methoxytryptophan 19*

Die Synthese von 4-Methoxytryptophan **19** erfolgt ausgehend von Methoxyindol **20** in einer Sequenz aus sechs Stufen mit einer guten Gesamtausbeute von 30% (durchschnittlich 83% pro Stufe). Die asymmetrische Hydrierung verläuft quantitativ in einer sehr guten Enantioselektivität von 90% *ee*, die in weiteren Optimierungsstudien (ausgearbeitet von TOBIAS BRODMANN und ULRIKE EGGERT unter Verwendung des chiralen Phosphin-Ligandens **26**) auf 98% *ee* verbessert wird.¹⁴

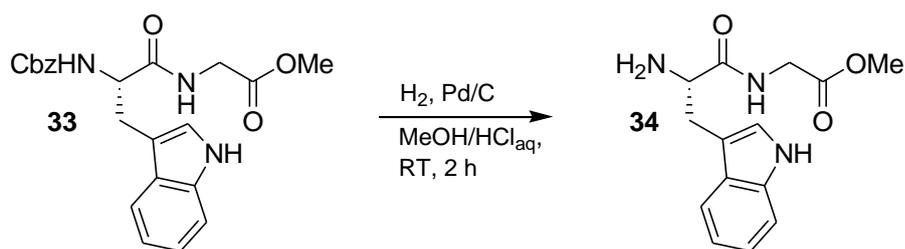
3.3. Synthese von Tripeptid 16

Die Darstellung⁷ von Tripeptid **16** beginnt ausgehend von der ungewöhnlichen Aminosäure 4-Methoxytryptophan **19**. Im ersten Schritt wird die freie Carboxylgruppe mit Glycinmethylesterhydrochlorid gekuppelt (Schema 7). Dazu erfolgt zunächst eine *in situ*-Aktivierung der Säure und anschließend die Kupplung zu Dipeptid **33** in sehr guter Ausbeute unter Verwendung von *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid und 1-Hydroxybenzotriazol als Kupplungsreagenzien. Eine Zugabe von *N,N*-Diisopropylethylamin führt zur Neutralisierung beziehungsweise zur Erhöhung der Nucleophilie.



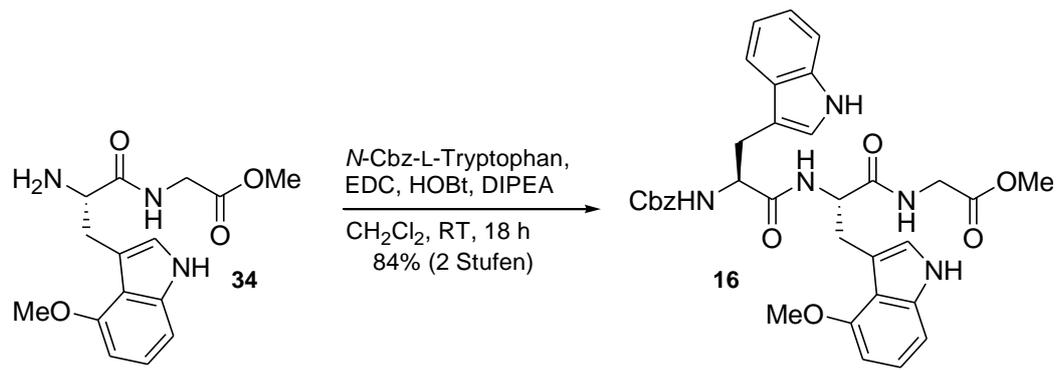
Schema 7: Peptidkupplung zum Dipeptid **33**

Im nächsten Schritt wird die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe der Aminofunktion über eine katalytische Hydrierung mit Wasserstoff auf Palladium/Aktivkohle von Dipeptid **33** entfernt.



Schema 8: Benzyloxycarbonyl-Entschützung zum freien Amin **34**

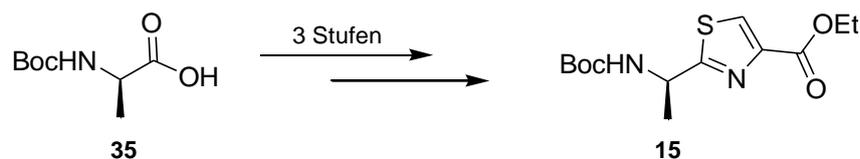
Anschließend wird Amin **34** mit *N*-Benzyloxycarbonyl-L-Tryptophan gekuppelt (Schema 9). Die Säurefunktion der Aminosäure wird hierbei *in situ* aktiviert und der entstandene Aktivester nucleophil vom freien Amin angegriffen, so dass Tripeptid **16** in sehr guter Ausbeute über zwei Stufen erhalten wird.



Schema 9: Peptidkupplung zum Tripeptid **16**

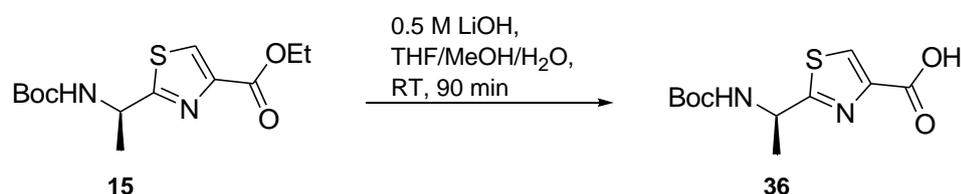
3.4. Synthese von Argyrin A (1)

Das Thiazolfragment **15** wird ausgehend von *N*-*tert.*-Butyloxycarbonyl-D-Alanin (**35**) in drei Stufen in guten Ausbeuten synthetisiert (Schema 10). Hierbei wird die Säurefunktion über eine Amidbildung in das Thioamid überführt, welches dann in einer Synthese nach HANTZSCH mit Ethylbromopyruvat zu dem entsprechenden Thiazol zyklisiert.²³



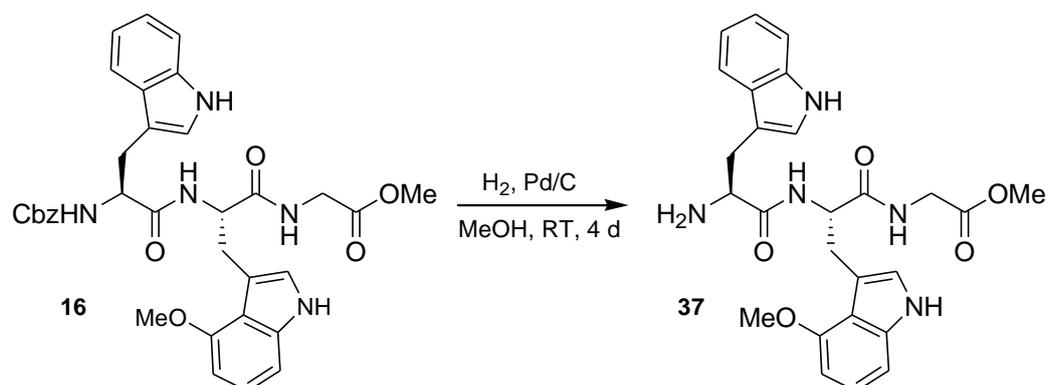
Schema 10: Synthese von Thiazol **15**

Die Synthese¹⁴ von Argyrin A (**1**) beginnt mit der Kupplung der Fragmente **15** und **16**, bei der zunächst eine Verseifung der Esterfunktion von Thiazol **15** mit wässriger Lithiumhydroxid-Lösung zu der Säure **36** durchgeführt wird.



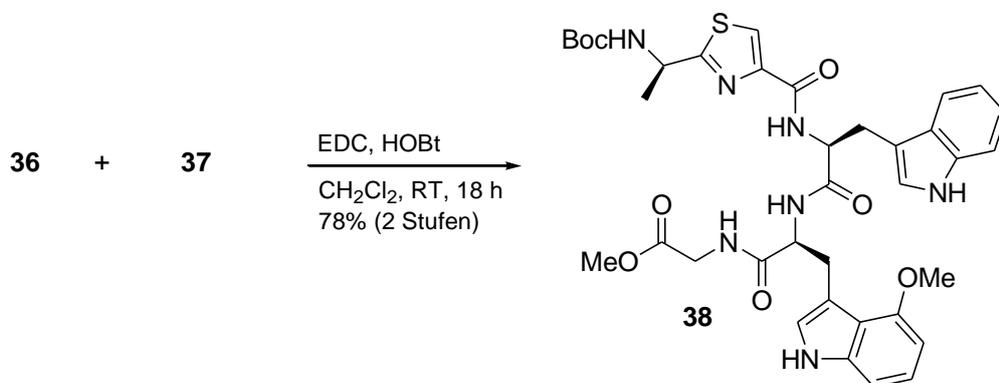
Schema 11: Verseifung der Esterfunktion

Die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe der Aminofunktion von Tripeptid **16** wird quantitativ in einer katalytischen Hydrierung mit Wasserstoff auf Palladium/Aktivkohle entfernt.



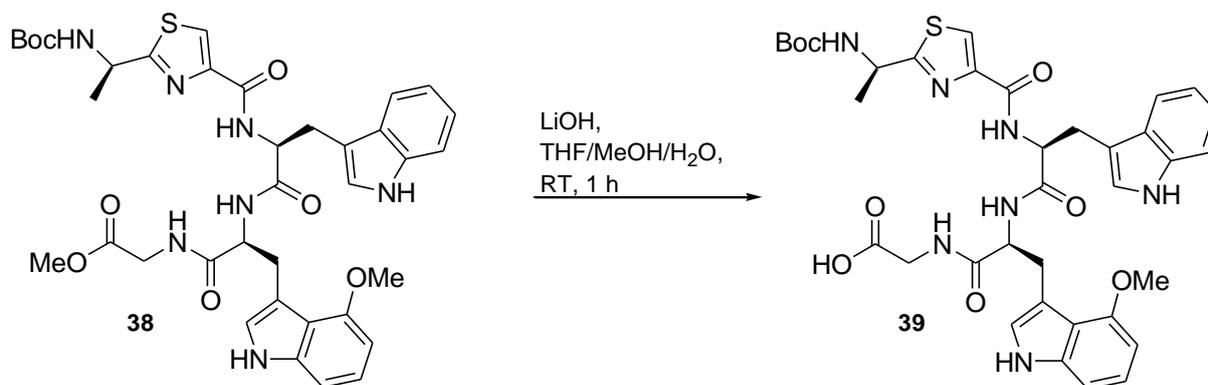
Schema 12: Darstellung des freien Amins **37**

Im nächsten Schritt wird die Peptidkupplung durchgeführt, bei der Carbonsäure **36** *in situ* aktiviert und anschließend mit dem freien Amin **37** gekuppelt wird, so dass Pentapeptid **38** über zwei Stufen erhalten wird. Als Kupplungsreagenzien werden *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid und 1-Hydroxybenzotriazol verwendet (Schema 13).



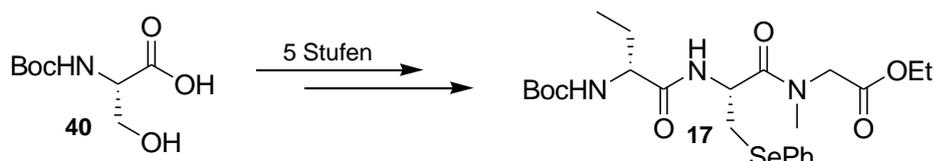
Schema 13: Peptidkupplung zu Pentapeptid **38**

Pentapeptid **38** wird nun mit dem Fragment **17** gekuppelt, um das lineare Peptid **42** zu synthetisieren. Im ersten Schritt wird die Esterfunktion mit wässriger Lithiumhydroxid-Lösung zu der Carbonsäure **39** verseift.



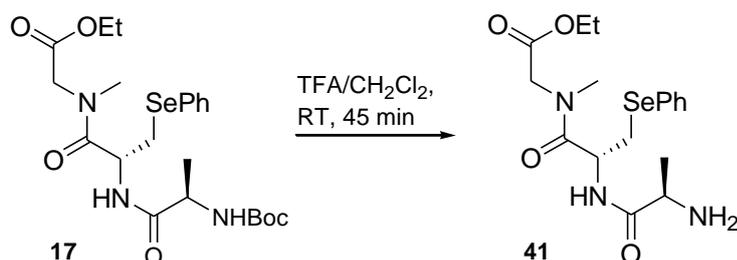
Schema 14: Verseifung von Ester **38**

Die Synthese des Fragmentes **17** erfolgt ausgehend von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-Serin (**40**) in fünf Stufen (Schema 15). Die Ausarbeitung und Durchführung dieser Sequenz basiert auf der Diplomarbeit von ANDREAS RENTSCH.²⁴



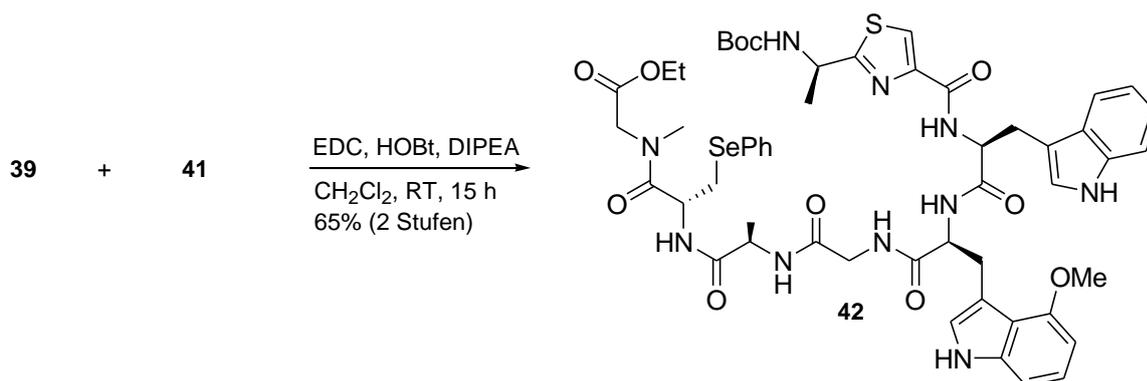
Schema 15: *Synthese von Fragment 17*

Bevor die Peptidbindung aufgebaut wird, wird die *tert.*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe der Aminofunktion des Fragmentes 17 im sauren Medium mit Trifluoressigsäure entfernt.



Schema 16: *tert.-Butyloxycarbonyl-Entschützung von Carbamat 17*

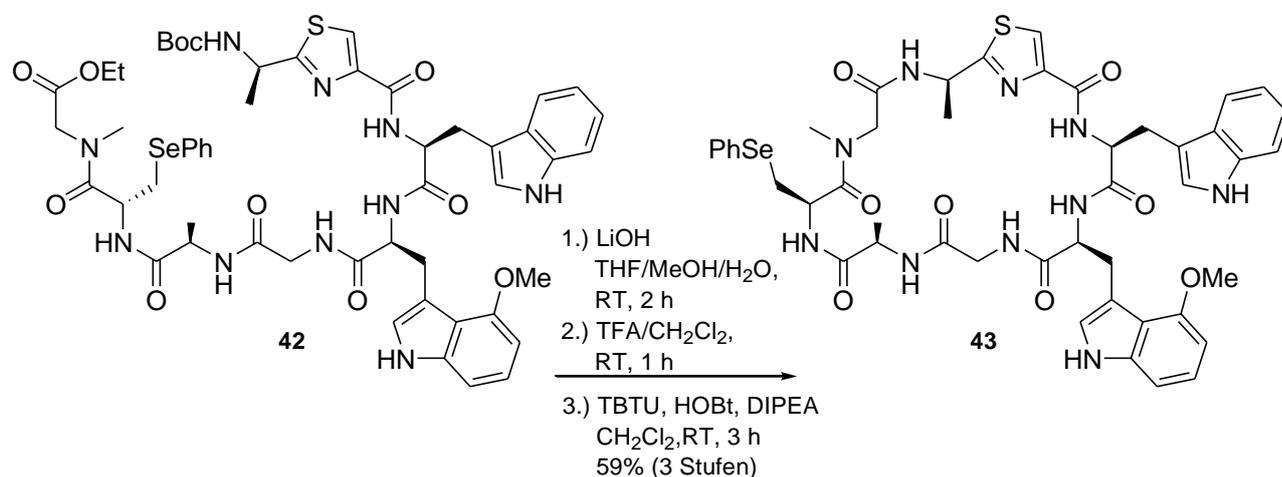
Im letzten Schritt erfolgt die Peptidbindungsreaktion, bei der Carbonsäure 39 mit dem freien Amin 41 unter Standardbedingungen gekuppelt wird, so dass das Octapeptid 42 in guter Ausbeute über zwei Stufen gebildet wird.



Schema 17: *Peptidkupplung zu Octapeptid 42*

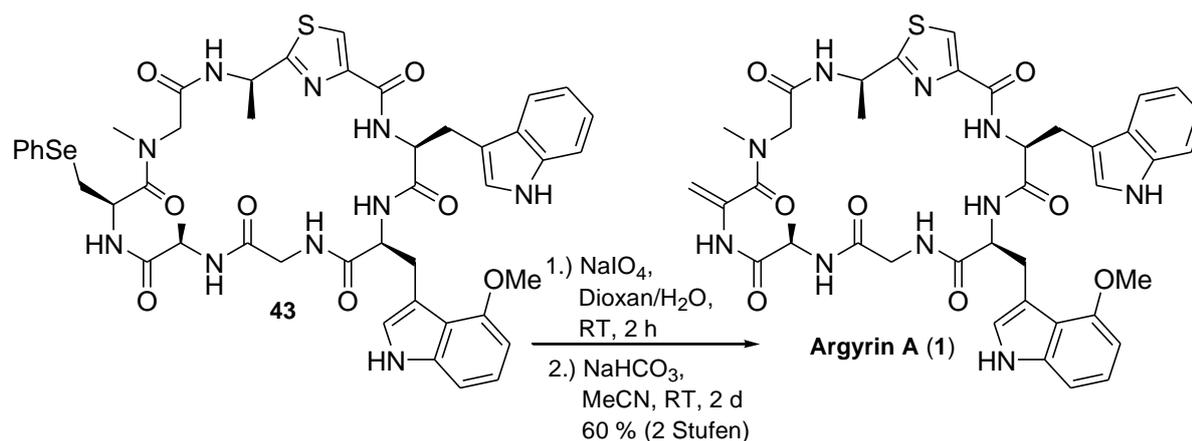
Das lineare Peptid 42 wird nun in einer Ringschlussreaktion zu dem zyklischen Peptid 43 umgesetzt (Schema 18). Im ersten Schritt wird die Esterfunktion mit wässriger Lithiumhydroxid-Lösung zur Säure verseift. Anschließend folgt eine *tert.*-Butyloxycarbonyl-Entschützung der Aminofunktion mit Trifluoressigsäure, bei der das freie Amin entsteht. Der

Schlüsselschritt dieses Syntheseweges stellt der Ringschluss dar, bei dem die Säurefunktion *in situ* mit 1-Hydroxybenzotriazol und *N,N,N',N'*-Tetramethyl-O-(benzotriazol-1-yl)uronium-tetrafluoroborat aktiviert und in guter Ausbeute über drei Stufen mit der Aminogruppe intramolekular gekuppelt wird.



Schema 18: Darstellung des zyklischen Peptids **43**

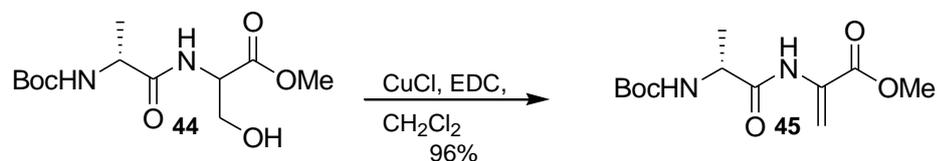
Zum Abschluss der Totalsynthese wird das zyklische Peptid **43** in guter Ausbeute zu Argyrin A (**1**) umgesetzt. Dazu wird eine Sequenz aus Oxidation mit anschließender Eliminierung durchgeführt (Schema 19).



Schema 19: Oxidations-Eliminierungssequenz zu Argyrin A (**1**)

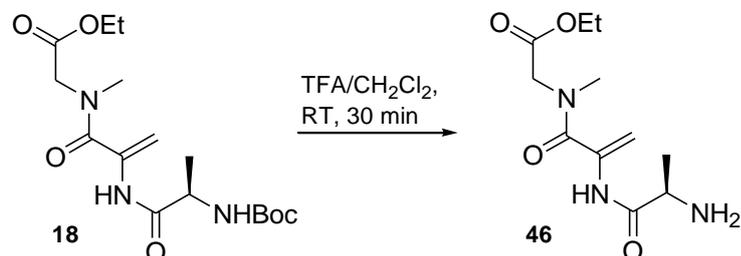
Bei der optimierten Synthesestrategie zu Argyrin A (**1**) wird die *exo*-Methylenfunktion vor der Kupplung der Fragmente eingeführt. Die Synthese wird somit um zwei Stufen verkürzt und mögliche durch Selenspuren verursachte Beeinflussung beziehungsweise Vergiftung bei

biologischen Untersuchungen umgegangen. Die Dehydroalanin-Einheit ist in weiteren Reaktionen stabil, solange die Aminofunktion mit einer elektronenziehenden Gruppe substituiert ist.²⁵ Die Darstellung erfolgt über eine Kupfer(I)-katalysierte Eliminierung der Hydroxygruppe der Serin-Einheit von Dipeptid **44**, das unter Standardpeptidkuppelungsbedingungen generiert wird (Schema 20).



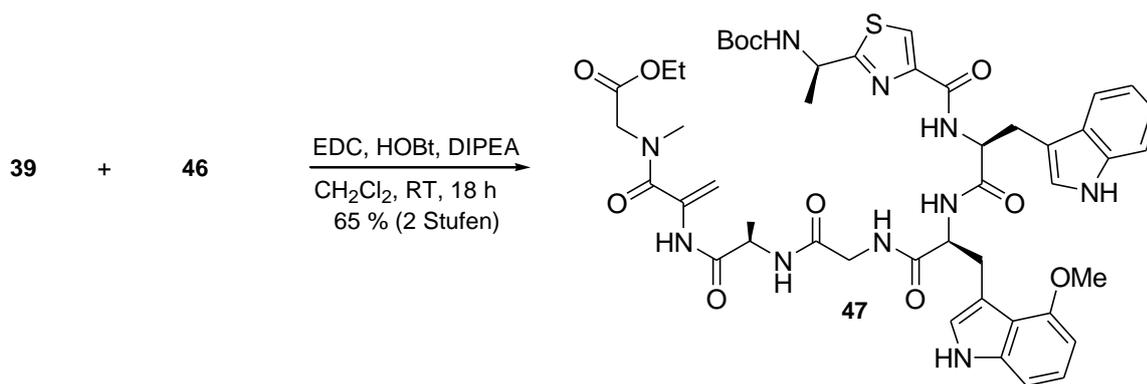
Schema 20: Darstellung der Dehydroalanin-Einheit

Die weitere Synthese des Fragmentes **18** wird analog des Fragmentes **17** mit Phenylselenid-Einheit durchgeführt, welche auf Arbeiten von ANDREAS RENTSCH basiert.²⁴ Nachfolgend wird die *tert.*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe der Aminofunktion analog Schema 16 im sauren Medium mit Trifluoressigsäure entfernt.



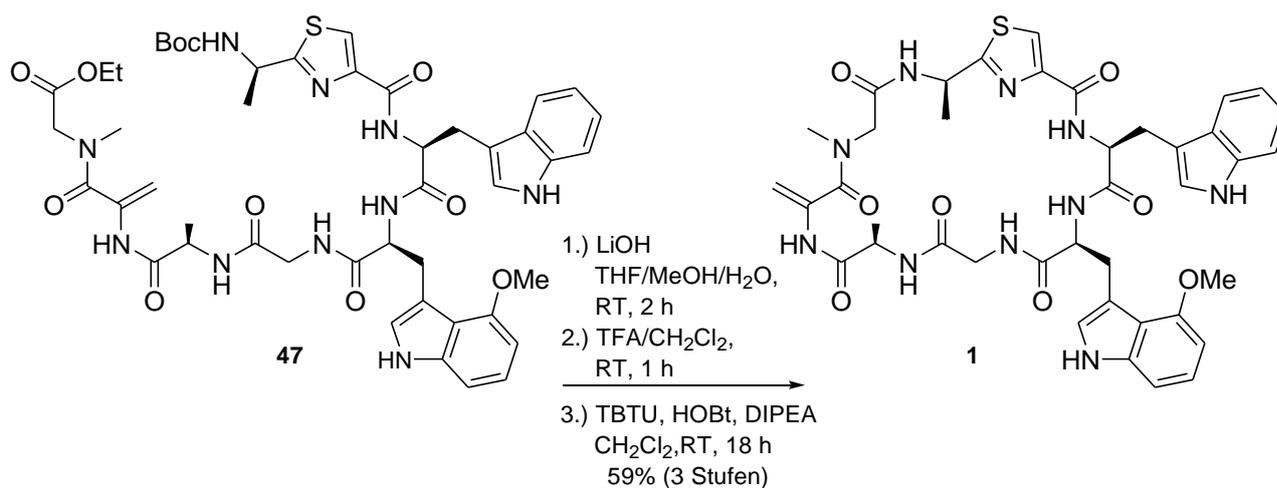
Schema 21: *tert.*-Butyloxycarbonyl-Entschützung von Carbamat **18**

Die Esterfunktion von Pentapeptid **38** wird entsprechend Schema 14 mit wässriger Lithiumhydroxid-Lösung verseift und die entstandene Säure **39** mit dem freien Amin **46** gekuppelt, um das lineare Peptid **47** mit der *exo*-Methylenfunktion in guter Ausbeute über zwei Stufen zu erhalten.



Schema 22: Bildung des linearen Peptids **47** mit *exo*-Methylenfunktion

Im letzten Syntheseschritt wird das lineare Peptid **47** in einer Ringschlussreaktion zu Argyrin A (**1**) umgesetzt (Schema 23). Die Esterfunktion wird zunächst mit wässriger Lithiumhydroxid-Lösung zur Säure verseift, anschließend folgt eine *tert.*-Butyloxycarbonyl-Entschützung der Aminofunktion. Die Säurefunktion wird *in situ* mit *N,N,N',N'*-Tetramethyl-O-(benzotriazol-1-yl)-uroniumtetrafluoroborat und 1-Hydroxybenzotriazol aktiviert und in guter Ausbeute über drei Stufen mit der Aminogruppe intramolekular zu Argyrin A (**1**) gekuppelt. Im Vergleich zu dem Syntheseweg über die Phenylselenid-Einheit ist die Ausbeute der verkürzten Strategie über die *exo*-Methylenfunktion ähnlich bis besser. Die Vorteile liegen bei der modifizierten Synthese von Argyrin A (**1**), da so mögliche durch Selen Spuren verursachte Vergiftung bei biologischen Untersuchungen vermieden wird.

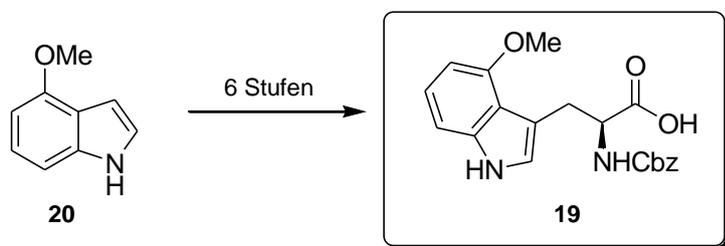


Schema 23: Ringschluss zu Argyrin A (**1**)

3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden zwei synthetische Zugänge zu Argyrin A (**1**) erarbeitet. Bevor diese Synthesen durchgeführt wurden, wurde zunächst die ungewöhnliche Aminosäure 4-Methoxytryptophan **19** mit einer asymmetrischen Hydrierung als Schlüsselschritt für die Peptidkupplungsreaktionen der Fragmente dargestellt.

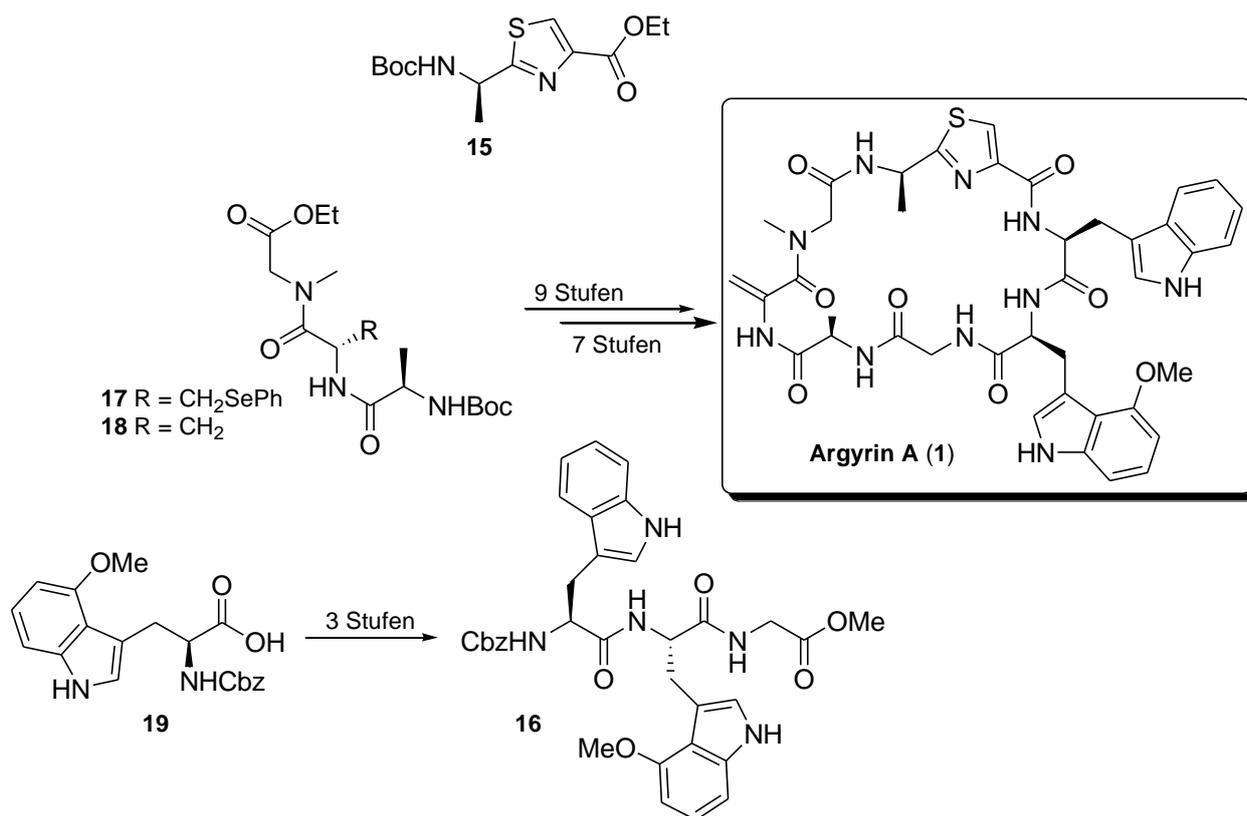
4-Methoxytryptophan **19** wurde in sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 30% (durchschnittlich 85% pro Stufe) ausgehend von Methoxyindol **20** dargestellt (Schema 24). Die asymmetrische Hydrierung verlief quantitativ in einer sehr guten Enantioselektivität von 90% *ee*, die in weiteren Optimierungsarbeiten auf 98% *ee* verbessert wurde.



Schema 24: Synthese von 4-Methoxytryptophan **19**

Die Peptidsynthese des Tripeptids **16** erfolgte in sehr guter Gesamtausbeute von 80 % über drei Stufen ausgehend von 4-Methoxytryptophan **19**. Argyrin A (**1**) wurde über zwei synthetische Zugänge in neun Stufen über die Phenylselenid-Einheit mit einer Gesamtausbeute von 18% (durchschnittlich 85% pro Stufe) sowie in sieben Stufen mit der bereits eingeführten *exo*-Methylengruppe in einer Gesamtausbeute von 30% (durchschnittlich 86% pro Stufe) aus den Fragmenten **15**, **16** und **17/18** sehr erfolgreich synthetisiert (Schema 25).

Die Vorteile liegen aufgrund der bereits eingeführten *exo*-Methylengruppe bei der modifizierten Synthese von Argyrin A (**1**), da die Synthesesequenz erstens bei einer besseren Gesamtausbeute um zwei Stufen verkürzt und zweitens mögliche durch Selenverunreinigungen verursachte Beeinflussung bei biologischen Tests umgangen wird.



Schema 25: *Synthese von Argirin A (1)*

3.6. Ausblick

Argyrin A (**1**) und Argyrin F (**6**) sind die aktivsten Derivate unter den bislang untersuchten Analoga. Argyrin F (**6**) weist annähernd die gleiche Aktivität wie Argyrin A (**1**) auf, besitzt aber aufgrund der Hydroxygruppe eine höhere Wasserlöslichkeit, durch die die pharmakokinetischen Parameter verbessert werden.

Die Ergebnisse der biologischen Untersuchungen zeigen, dass die Methoxygruppe des Tryptophans Trp² und die *exo*-Methylengruppe essentiell für die biologische Aktivität sind. Die Methoxygruppe ist sowohl in verschiedene Wechselwirkungen mit der Proteinseitenkette als auch in die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Proteasom involviert.

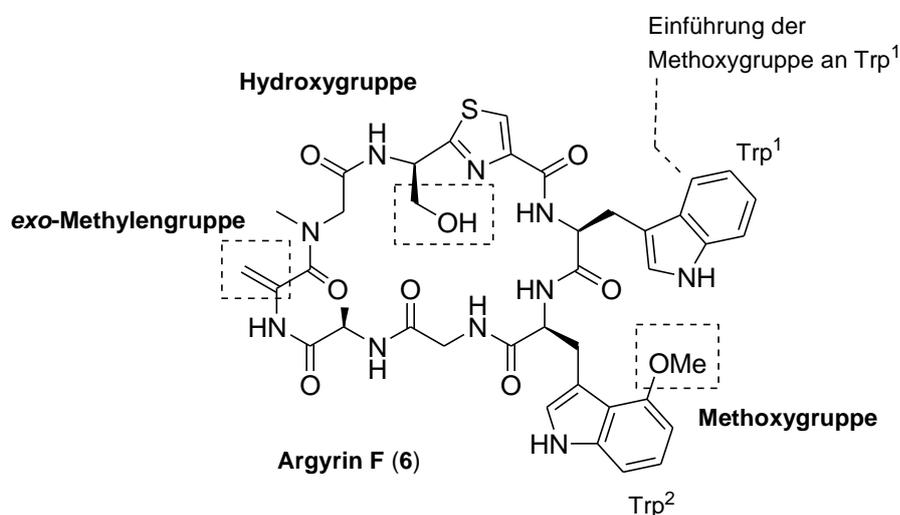
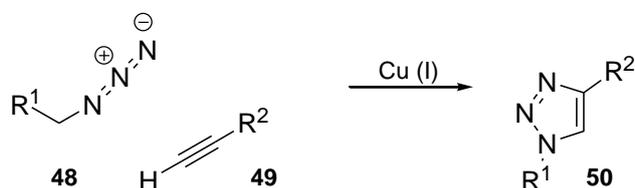


Abbildung 11: Argyrin F (**6**) mit seinen strukturellen Besonderheiten

In den Studien des Molecular Modelling zur Entwicklung eines Modells des Argyrin-Proteasom-Komplexes wurde für einige Bindungstaschen des menschlichen Proteasoms sowie für einige Argyrin-Derivate eine zweite Bindungsweise entdeckt. Die Argyrin-Derivate sind hierbei um annähernd 180° gedreht, so dass die Wechselwirkungspartner der Tryptophan-Einheiten Trp¹ und Trp² ausgetauscht sind.¹¹ Als interessante Derivatisierung von Argyrin F (**6**) würde sich die Einführung der Methoxygruppe an der Tryptophan-Einheit Trp¹ anbieten, um die Auswirkung auf das Bindungsverhalten im Proteasom und dadurch auf die biologische Aktivität zu untersuchen (Abbildung 11).

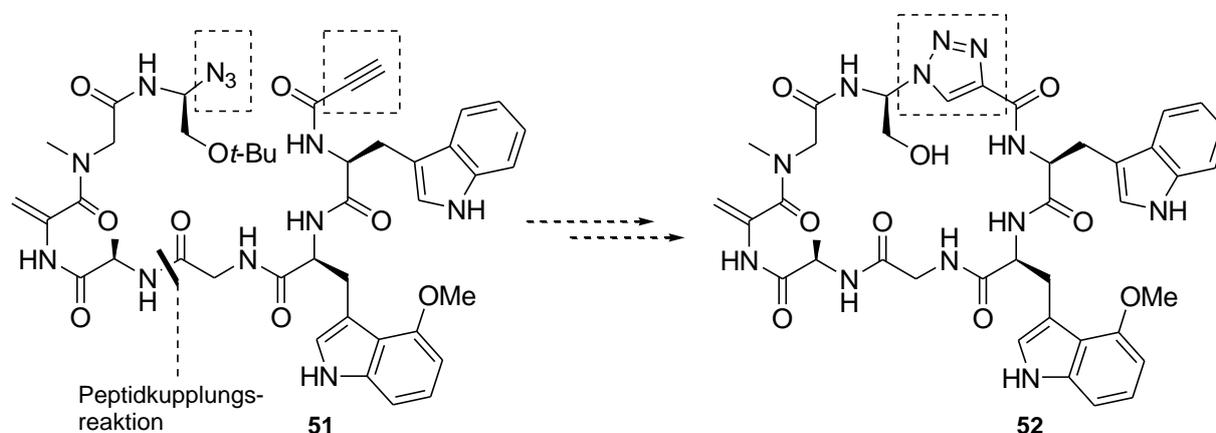
Der Ringschluss zu den entsprechenden Argyrin-Derivaten erfolgt über eine intramolekulare Peptidkupplungsreaktion. Der Aufbau dieses zyklischen Peptides ließe sich elegant durch

Anwendung von "Click"-Chemie realisieren.²⁶ Diese 1,3-dipolare Cycloaddition wird Kupfer(I)-katalysiert unter milden Bedingungen zwischen organischen Aziden und terminalen Alkinen durchgeführt, um 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazole zu erhalten (Schema 26).²⁷



Schema 26: Beispiel für eine 1,3-dipolare Cycloaddition

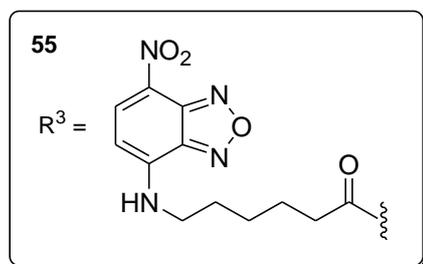
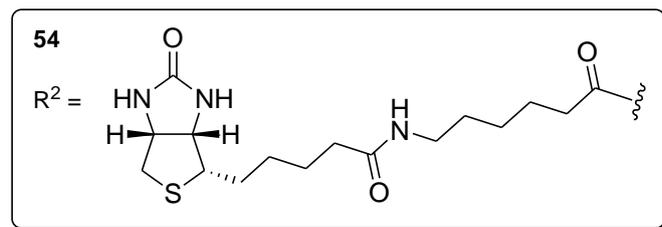
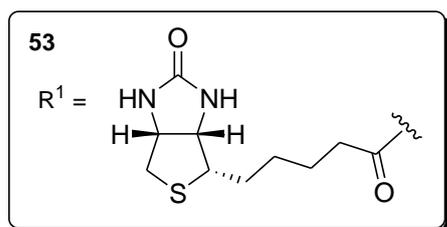
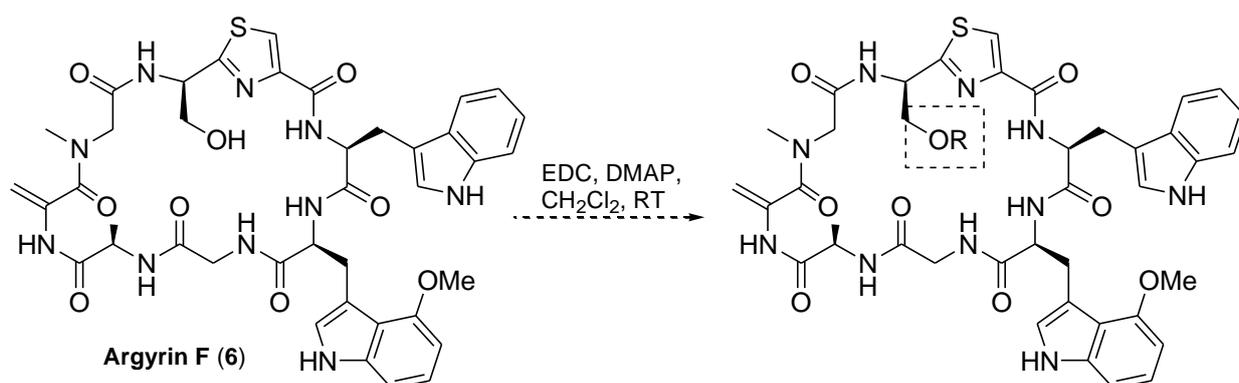
Für die Anwendung der 1,3-dipolaren Cycloaddition in der Synthese von Argyrin-Derivaten sollten diese retrosynthetisch in zwei Fragmente unterteilt werden, die in einer Peptidbindungsreaktion miteinander gekuppelt werden. Die Generierung des terminalen Alkins sollte in der Synthese des Tripeptides mit 4-Methoxytryptophan-Einheit erfolgen, wohingegen das Azid bei der Darstellung des Fragmentes mit *exo*-Methylengruppe aufgebaut werden soll (Schema 27).



Schema 27: Intramolekularer Ringschluss über die "Click"-Chemie

Biologische Tests an einem Argyrin-Derivat mit 1,2,3-Triazol- statt Thiazol-Einheit würden zeigen, ob die biologische Aktivität durch diesen Austausch beeinflusst wird. Des Weiteren könnte die Funktion des Heterozyklus sowie dessen Wechselwirkungen mit dem Proteasom genauer untersucht werden. Die "Click"-Chemie würde es außerdem unter Verwendung von weiteren 1,3-Dipolen ermöglichen, Argyrin-Derivate mit verschiedenen Heteroaromaten zu synthetisieren.

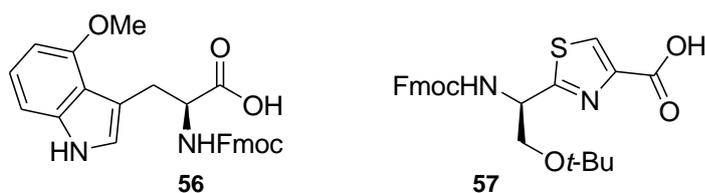
Die Anwendung von Proteasominhibitoren in der Antitumorthherapie ist von zunehmender Bedeutung, so dass die spezifische Wirkung dieser Inhibitoren aufgeklärt und damit deren Wirksamkeit im Körper eines Patienten identifiziert werden muss. Die Markierung solcher Proteasominhibitoren ist eine Möglichkeit, die Proteasomaktivität in lebenden Zellen zu verfolgen.²⁸ Entscheidend ist hierbei, dass die entsprechende Markierung erstens leicht detektierbar sein sollte und zweitens die Proteasomaktivität nicht beeinflusst wird. Die Verwendung von Markierungen mit fluoreszierenden Eigenschaften ist eine solche Methode, die eine direkte Visualisierung der Substanz ermöglicht.²⁹ Am Beispiel des Proteasominhibitors Epoxomicin wird das intrazelluläre Target über eine Biotin-derivatisierung, bei der der *N*-Terminus von Epoxomicin mit Biotin gekuppelt wird, als Markierung identifiziert.³⁰ Das Target des nun markierten Proteasominhibitors wird mittels chromatographischen Techniken charakterisiert.



Schema 28: Markierung von *Argyrin F (6)*

Die Methode der Biotinderivatisierung soll für die Markierung von Argyrin F (**6**) verwendet werden, bei der die freie Hydroxygruppe in die entsprechenden Derivate **53**, **54** und **55** überführt wird (Schema 28). Mittels fluoreszierender Lichtemission dieser Markierungen soll die spezifische Wirkung des Proteasominhibitors Argyrin F (**6**) für dessen Anwendung in der Antitumorthherapie detailliert bestimmt werden.

Eine mögliche Anwendung von Argyrin F (**6**) als potenzielle Antitumorverbindung erfordert eine Synthese in einem Maßstab und einer Reinheit, die über die Möglichkeiten des Standardlabors hinausgehen. Eine Modifizierung des synthetischen Zugangs ist hierbei die Durchführung einer Festphasenpeptidsynthese, bei der das Peptid an einem polymeren Träger sequenziell vom C- zum N-Terminus aufgebaut wird. Im ersten Schritt wird die C-terminale Aminosäure des zu synthetisierenden Peptides mit ihrer Carboxygruppe über einen Linker mit dem polymeren Träger, einem Harz, verbunden. Dieser Linker ermöglicht die Abspaltung des Peptides vom Harz nach beendeter Synthese.³¹ Diese Art der Peptidsynthese verläuft bevorzugt unter Verwendung der Fluorenylmethoxycarbonyl-Schutzgruppe, da diese sehr basenlabil und somit leicht zu entfernen ist. Für die Fragmentsynthese von Argyrin F (**6**) bedeutet dies, dass sowohl die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe von 4-Methoxytryptophan **19** als auch die *tert.*-Butyloxycarbonylgruppe von Thiazol **15** in eine Fluorenylmethoxycarbonyl-Schutzgruppe überführt werden müssen, um eine Festphasenpeptidsynthese zu ermöglichen (Schema 29).



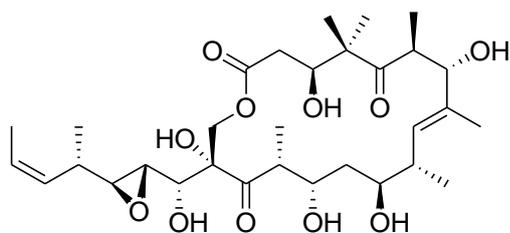
Schema 29: Fragmente **56** und **57** für die Festphasensynthese

**Studien
zu der
Synthese von Tedanolid C**

4. Einleitung

4.1. Tedanolid C und die Familie der Tedanolide

Tedanolid C (**58**) wurde 2005 von der Gruppe um IRELAND aus dem marinen Schwamm *Ircinia sp.*³² isoliert und gehört zu der Familie der Tedanolide, welche bis heute fünf Mitglieder umfasst (Abbildung 12). Tests bezüglich der biologischen Aktivität zeigen, dass Tedanolid C (**58**) eine hohe Zytotoxizität gegen die Darmkrebs-Zelllinie HCT-116 *in vitro* aufweist ($IC_{50} = 57 \text{ ng/mL}$). Weitere Zellzyklusanalysen zeigen, dass die Behandlung von HCT-116-Zellen mit $0.2 \text{ } \mu\text{g/mL}$ Tedanolid C (**58**) zu einer starken Anhäufung der Zellen in der S-Phase führt. Diese Ergebnisse weisen daraufhin, dass es sich bei Tedanolid C (**58**) um einen Inhibitor in der Proteinsynthese handeln könnte.³³



Tedanolid C (**58**)

Abbildung 12: Struktur von Tedanolid C (**58**)

Tedanolid C (**58**) besitzt ein 18-gliedriges Makrolakton mit einem hochfunktionalisierten Kohlenstoffgrundgerüst und zwölf stereogenen Zentren. Die Seitenkette, die ein Epoxid enthält, ist charakteristisch für Tedanolid C (**58**) und die anderen Vertreter der Tedanolid-Familie.³⁴ Die planare Struktur des Moleküls wurde über NMR-spektroskopische Methoden aufgeklärt, wohingegen die relative Konfiguration über eine Kombination aus Molecular Modelling und DFT-Berechnungen bestimmt wurde, die auf zuvor ermittelten Kopplungskonstanten basieren.³³ Hierbei ist anzumerken, dass Zweifel an der von IRELAND *et al.* veröffentlichten Stereochemie bestehen, da die absoluten Konfigurationen im Vergleich zu den anderen Mitgliedern der Tedanolid-Familie untypisch sind. Bislang ist keine Totalsynthese von Tedanolid C (**58**) und lediglich eine teilsynthetische Arbeit von ROUSH *et al.* publiziert.³⁵

Die Familie der Tedanolide beinhaltet bis heute fünf Mitglieder, zu denen neben Tedanolid C (**58**) Tedanolid (**59**), 13-Deoxytedanolid (**60**) und die Candidaspongione **61** und **62** gehören (Abbildung 13). Hierbei ist bemerkenswert, dass diese Polyketide aus vier verschiedenen Schwammgattungen isoliert wurden. Es verbindet sie ihre hohe Zytotoxizität in Kombination mit ihrer einzigartigen Struktur und die biologische Aktivität, die ein Aussetzen des Wachstums von P338-Tumorzelllinien in der S-Phase bewirkt.

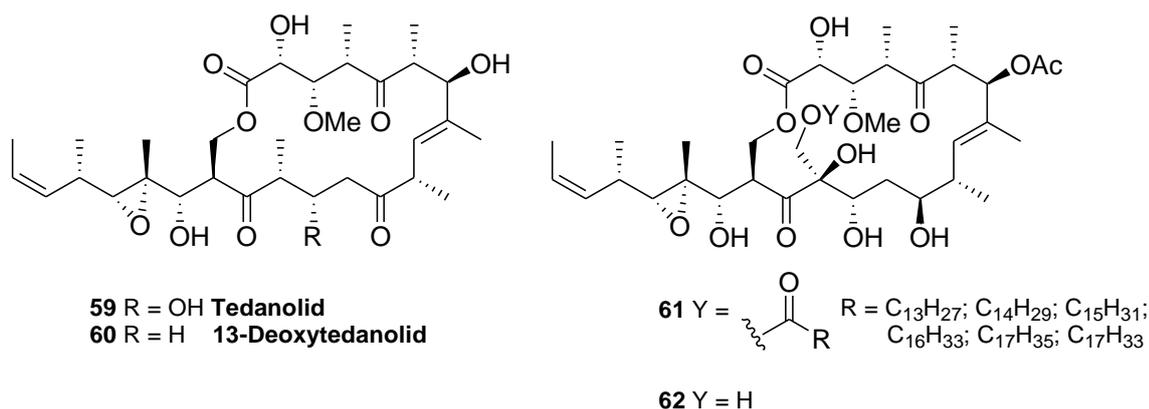


Abbildung 13: Familie der Tedanolide

Tedanolid (**59**) wurde 1984 als erster dieser Naturstoffe von der Gruppe um SCHMITZ aus dem karibischen Schwamm *Tedania ignis* isoliert.³⁶ Biologische Untersuchungen zeigen, dass es eine hohe Zytotoxizität mit einem ED₅₀-Wert von 0.25 ng/mL gegenüber Zellkulturen des Nasopharynx-Karzinoms sowie eine *in vitro*-Aktivität von 0.016 ng/mL gegenüber lymphatischer Leukämie aufweist. Exposition der Zellen mit Tedanolid (**59**) in einer Konzentration von lediglich 0.01 µg/mL führt zu einem Verharren der Zellen in der S-Phase des Zellzyklusses, wodurch deren Wachstum gehemmt wird.

Die Struktur von Tedanolid (**59**), die über Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt wurde, besteht aus einem 18-gliedrigen Makrolakton mit einem hochfunktionalisierten Kohlenstoffgrundgerüst und 13 stereogenen Zentren. Des Weiteren enthält es potentiell labile β-Hydroxyketon-Einheiten und die für die Familie der Tedanolide charakteristische Seitenkette, die ein Epoxid trägt. Bisher wurden zu diesem Naturstoff zwei unabhängige totalsynthetische Zugänge von KALESSE³⁷ und SMITH³⁸ veröffentlicht. Im Vergleich zu Tedanolid (**59**) weist Tedanolid C (**58**) ein unterschiedliches Muster der Methylierung, der Oxidation und der Stereochemie auf.

Ein weiterer Naturstoff aus der Familie der Tedanolide ist 13-Deoxytedanolid (**60**), welcher 1991 von der Gruppe um FUSETANI aus dem Schwamm *Mycale adhaerens* isoliert wurde.³⁹ 13-Deoxytedanolid (**60**) unterscheidet sich von Tedanolid (**59**) durch die deoxygenierte Position an C-13. Die erste Totalsynthese dieses Naturstoffes wurde 2004 von SMITH⁴⁰ und ein weiterer totalsynthetischer Zugang 2005 von ROUSH⁴¹ publiziert.

Die biologische Aktivität von 13-Deoxytedanolid (**60**) weist eine sehr hohe Zytotoxizität mit einem IC₅₀-Wert von 94 pg/mL gegenüber der murinen Leukämie-Zelllinie P388 auf. Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung von FUSETANI *et al.* zeigen, dass 13-Deoxytedanolid (**60**) an die 60S-Untereinheit von Ribosomen bindet.⁴² Diese Anbindung resultiert in einer Inhibierung der Proteinsynthese bei Hefezelllysaten, die bei *Escherischia coli* jedoch nicht erfolgt, so dass 13-Deoxytedanolid (**60**) folglich ein Inhibitor der eukaryontischen Peptidsynthese ist. Im Gegensatz zu anderen makrolidischen Antibiotika, die ausschließlich an prokaryontische Ribosomen bindet, ist dieser Naturstoff das erste bekannte Makrolid, das die Bindung an eukaryontische Ribosomen bevorzugt. Bei den Untersuchungen zu den Struktur-Aktivitäts-Beziehungen führt gezielte chemische Variation zu der Identifizierung der pharmakologen Gruppen von 13-Deoxytedanolid (**60**).⁴³ Zehn von FUSETANI *et al.* synthetisierte Derivate wurden hinsichtlich ihrer Zytotoxizität gegenüber P388-Zelllinien sowie ihrer Inhibierung der Peptidelongation an Hefezell-Lysaten von *Saccharomyces cerevisiae* getestet. Die nördliche Hälfte von 13-Deoxytedanolid (**60**) trägt keine funktionellen Gruppen, die die biologische Aktivität beeinflussen, während in der Südhälfte die pharmakologen Gruppen vorliegen. Das Entfernen der hydrophoben Seitenkette führt zu einem vollständigen Verlust der biologischen Aktivität, wohingegen die Rolle des Epoxids ungeklärt ist, da Versuche dieses zu entfernen, in der Bildung eines Furanringes resultieren.

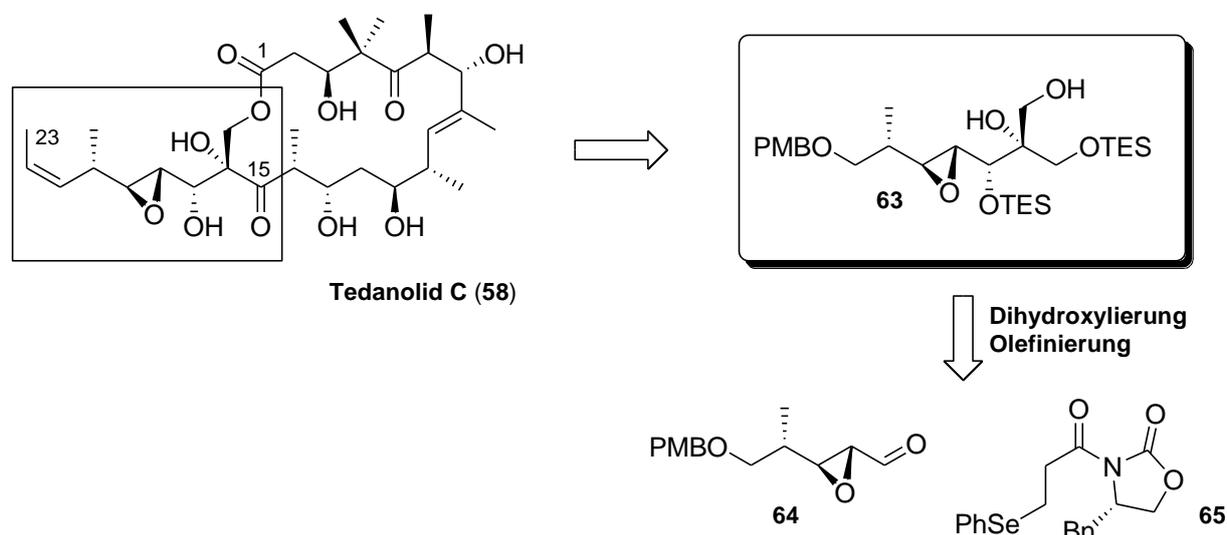
2007 wurde von MCKEE *et al.* aus Schwämmen der Gattung *Candidaspongia* eine komplexe Mischung an Acylestern isoliert, die den Tedanoliden strukturell ähnlich ist. Diese Tedanolid-Analoga werden die Candidaspongiolide genannt.⁴⁴ Die Grundstruktur der Tedanolide bleibt bei diesen Naturstoffen erhalten, jedoch enthält sie weitere Oxygenierungen an den Kohlenstoffatomen C-14 und C-28. Des Weiteren ist die Hydroxyfunktion an C-7 acetyliert und die Hydroxymethylgruppe an C-28 mit einer Vielzahl von Fettsäuren acyliert. Die Grundstruktur wurde über zweidimensionale NMR-Spektroskopie und Masse-Analysen bestimmt, wohingegen die verschiedenen Acylester-Funktionalitäten über Gaschromatographie-Masse-Analysen ermittelt wurden. Bisher sind keine synthetischen Zugänge zu den Candidaspongioliden veröffentlicht.

Die Mischung der Fettsäureester und des Grundmakrolids zeigt eine zytotoxische Aktivität im *in vitro*-Antitumor-Screen (60 Zelllinien) mit einem GI₅₀-Wert von 14 ng/mL sowie gegenüber Tumorzelllinien von Melanomen und des zentralen Nervensystems mit einem LC₅₀-Wert von < 1 µg/mL.

Die Polyketide der Tedanolidfamilie wurden aus vier verschiedenen Schwammgattungen von geographisch weit auseinander liegenden Regionen isoliert und jeweils nur in geringen Mengen erhalten, so dass es sich bei der Quelle dieser Naturstoffe vermutlich um Mikroorganismen handelt. Erste Studien zur Identifizierung dieser Bakterien in *Tedania ignis* zeigen, dass Tedanolid (**59**) von einem mehrerer symbiotischer Bakterien produziert wird. Veröffentlichungen von BURJA und HILL 2001 ermitteln Symbionten der *Candidaspongia flabellata* als Quelle von Tedanolid (**59**), wohingegen die der anderen Tedanolid-Analoga bisher nicht bekannt sind.⁴⁵

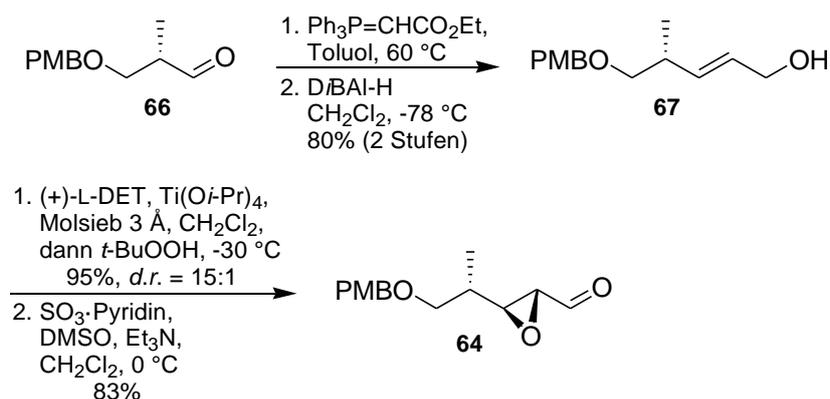
4.2. Synthese des C-15-C-21-Fragmentes von Tedanolid C (58)

Die erste Teilsynthese von Tedanolid C (**58**) wurde 2010 von ROUSH *et al.* publiziert und beinhaltet den Aufbau des C-15-C-21-Fragmentes **63** über eine diastereoselektive Aldol- β -Eliminierungs-Sequenz (Schema 30).³⁵ Diese Methode stellt eine Alternative zu einer BAYLIS-HILLMAN-Reaktion dar, in dem in einer Eintopfreaktion über ein chirales Oxazolidinon mit Phenylselenid-Einheit zunächst eine *syn*-Aldolreaktion nach EVANS durchgeführt, die Abgangsgruppe oxidiert und in einer β -Eliminierung entfernt werden soll, um das einer BAYLIS-HILLMAN-Reaktion entsprechende Addukt zu erhalten. Das quarternäre Zentrum, der tertiäre Alkohol, soll folgend über eine Dihydroxylierung nach SHARPLESS eingeführt werden.



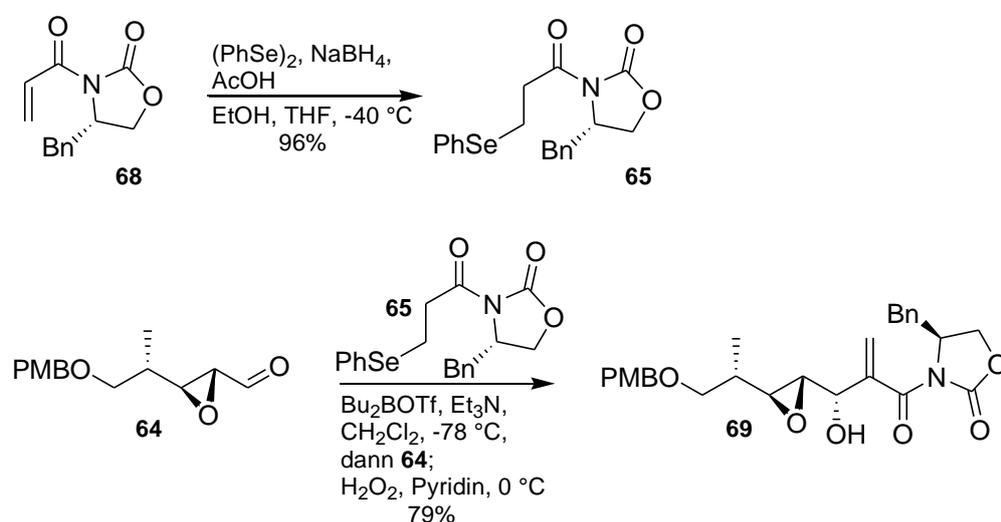
Schema 30: Retrosynthese des C-15-C-21-Fragmentes **63** von Tedanolid C

Die Synthese von Aldehyd **64** beginnt ausgehend von dem bekannten Aldehyd **66**, welcher zunächst in einer WITTIG-Reaktion *E*-selektiv in den entsprechenden Ester überführt und dieser mit Diisobutylaluminiumhydrid zu Allylalkohol **67** reduziert wird. Den Schlüsselschritt dieser Sequenz stellt eine asymmetrische Epoxidierung nach SHARPLESS dar,⁴⁶ bei der das Epoxid in sehr guter Diastereoselektivität erhalten wird. Abschließend erfolgt eine Oxidation des Epoxyalkohols nach PARIKH und DOERING zu Epoxyaldehyd **64**, welcher als Substrat in die nachfolgende *syn*-Aldol- β -Eliminierungs-Sequenz eingesetzt wird (Schema 31).



Schema 31: Darstellung von Aldehyd **64**

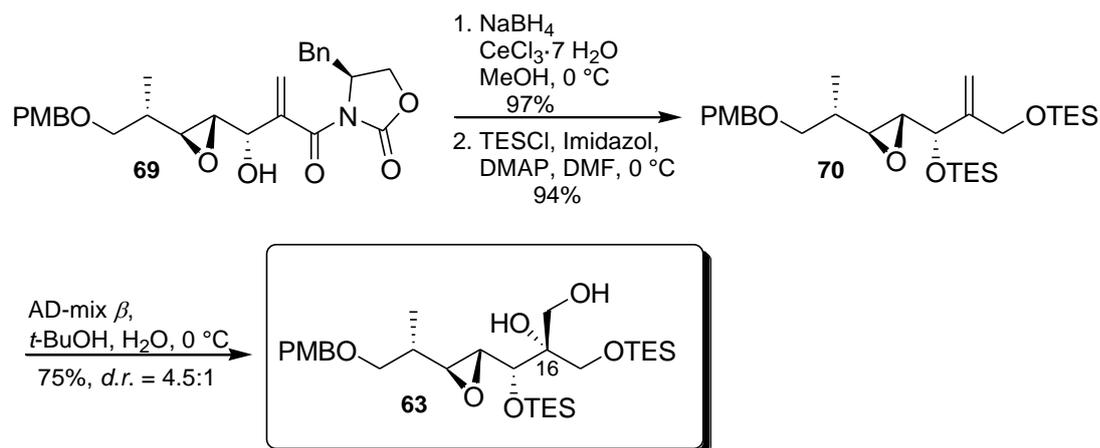
Oxazolidinon **65**, dargestellt in einer 1,4-Addition aus **68**,⁴⁷ wird zunächst unter Standardbedingungen mit Di-*n*-butylbortriflat als LEWIS-Säure und Triethylamin als Stickstoffbase in das entsprechende *Z*-Borenolat überführt⁴⁸ und anschließend mit Aldehyd **64** zu dem gewünschten Aldolprodukt umgesetzt (Schema 32). Die Phenylselenid-Einheit fungiert dabei als Abgangsgruppe, welche unter Verwendung von Wasserstoffperoxid in der Aufarbeitung zum Phenylselenoxid oxidiert wird.⁴⁹ Eine folgende β -Eliminierung ergibt Allylkohol **69** mit einer Diastereoselektivität $>20:1$.



Schema 32: Durchführung der *syn*-Aldol- β -Eliminierungs-Sequenz

Zum Abschluss der Sequenz wird das Auxiliar reaktiv entfernt⁵⁰ und die beiden freien Hydroxygruppen als Triethylsilylether **70** geschützt (Schema 33). Das quarternäre Zentrum wird nun in einer Dihydroxylierung nach SHARPLESS mit AD-mix β aufgebaut⁵¹ und

der tertiäre Alkohol **63** in guter Ausbeute erhalten, wobei beide Diastereomere im Verhältnis von 4.5:1 zu Gunsten des gewünschten vorliegen. Die absolute Konfiguration der Hydroxygruppe an C-16 wird aufgrund der asymmetrischen Induktion der Dihydroxylierungsreaktionen nach SHARPLESS bestimmt. Eine direkte Strukturaufklärung des quarternären Zentrums wurde bislang nicht veröffentlicht, sondern basiert auf den Vorhersagen der zugrundeliegenden Theorie.



Schema 33: *Synthese des quarternären Zentrums über eine Dihydroxylierung*

5. Aufgabenstellung

5.1. Studien zu der Synthese von Tedanolid C (58)

Tedanolid C (**58**), eines von fünf Mitgliedern der Tedanolid-Familie, wurde 2005 von IRELAND *et al.* aus dem marinen Schwamm *ircinia sp.* isoliert.³² Aufgrund seiner komplexen Struktur mit einem 18-gliedrigen Makrolakton, einem quarternären Zentrum und zwölf Stereozentren stellt dieser Naturstoff ein interessantes Syntheseziel dar.

Das Ziel des Projektes ist die Entwicklung eines synthetischen Zuganges zu der Nordhälfte sowie der Südhälfte, welche über eine Aldolreaktion in den linearen Vorläufer von Tedanolid C (**58**) überführt werden sollen.

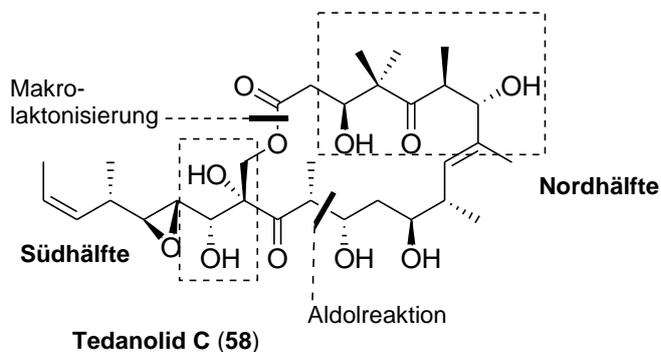


Abbildung 14: *Tedanolid C (58)*

Der Schlüsselschritt zur Darstellung des Südfragmentes ist der Aufbau eines quarternären Zentrums, eines tertiären Alkohols, bei dem nicht nur eine große Diastereoselektivität, sondern auch zwei sterisch anspruchsvolle Stereozentren in einem Schritt erhalten werden sollen. Im Mittelpunkt der Synthese des Nordfragmentes steht die Untersuchung einer *all-syn*-Aldolreaktion, welche aufgrund des sterischen Anspruchs des Ketons eine besondere Problematik darstellt.

6. Synthetischer Teil

6.1. Erste Retrosynthese zum Südfragment von Tedanolid C (58)

In einer ersten Synthesestrategie wird Tedanolid C (**58**) retrosynthetisch in drei Hauptfragmente - ein Nord-, ein Süd- sowie ein Ostfragment - unterteilt, welche über zwei Aldolreaktionen und eine abschließende Makrolaktonisierung miteinander gekuppelt und den Naturstoff ergeben sollen.

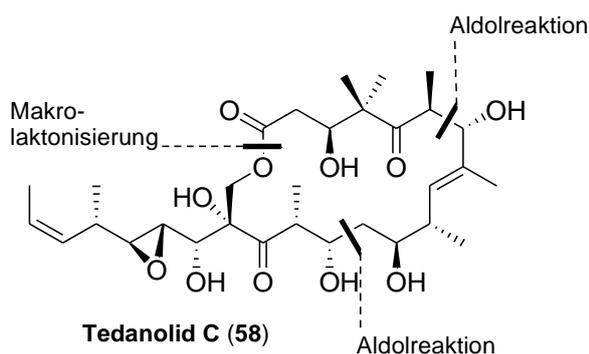
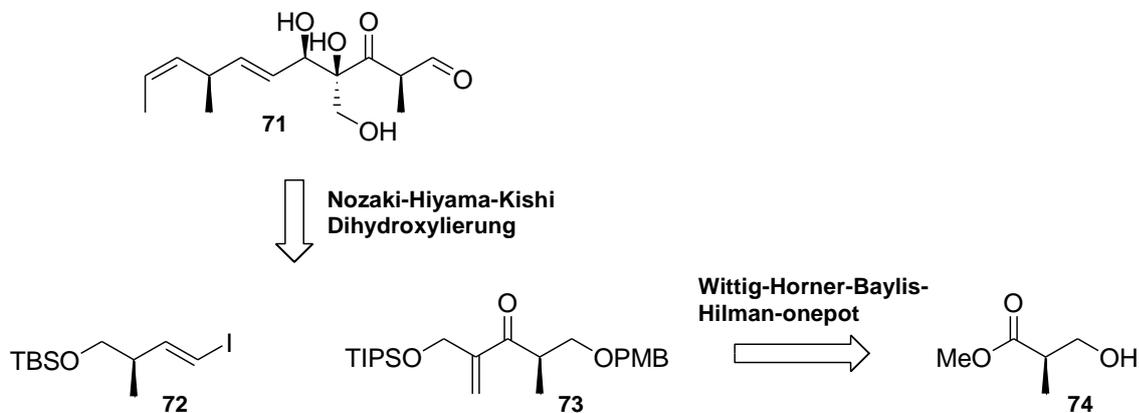


Abbildung 15: Erste Retrosynthese von Tedanolid C (**58**)

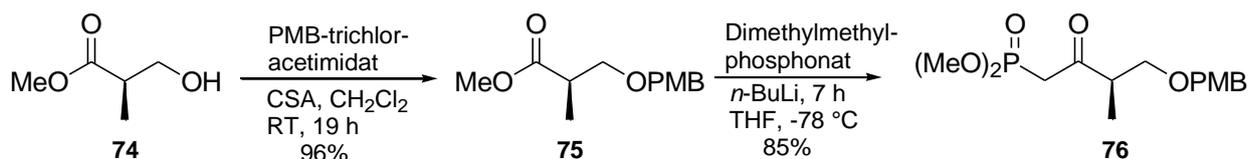
Das Südfragment soll über eine NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion mit nachfolgender WITTIG-Reaktion aus Vinyljodid **72** und dem entsprechenden Aldehyd dargestellt werden. Als Schlüsselschritt der Synthese soll durch eine Dihydroxylierung nach SHARPLESS der Aufbau des quaternären Zentrums erfolgen. Das entsprechende Substrat **73** soll in vier Stufen synthetisiert werden, wobei die endständige Doppelbindung über eine WITTIG-HORNER-BAYLIS-HILMAN-Eintopfreaktion generiert wird (Schema 34).



Schema 34: Erste Retrosynthese zum Südfragment von Tedanolid C (**58**)

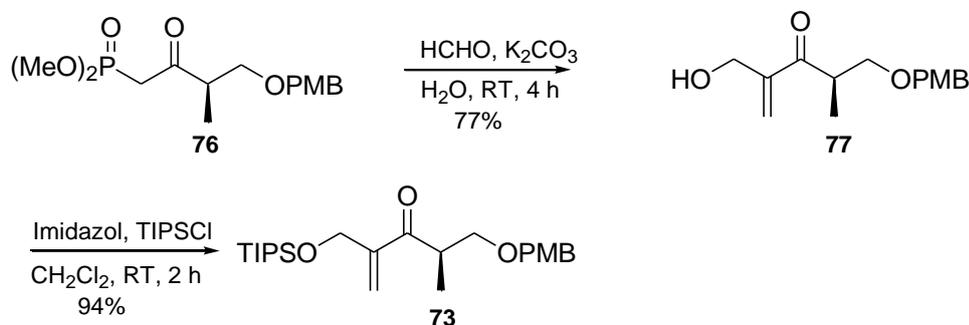
6.2. Erste Synthesestrategie zum Südfragment von Tedanolid C (58)

Die Darstellung von Olefin **73** beginnt ausgehend von D-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**74**), welcher mit 4-Methoxybenzyltrichloracetimidat umgesetzt wird, um die Hydroxyfunktion quantitativ als Ether **75** zu schützen. Folgend wird Ester **75** mit Dimethylmethylphosphonat als Reagenz in Phosphonat **76** überführt.



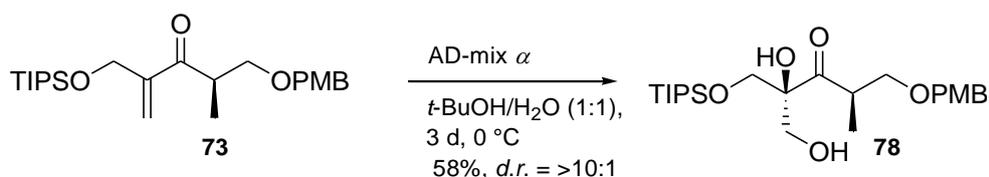
Schema 35: Synthese von Phosphonat **76**

Anschließend wird aus Phosphonat **76** in einer WITTIG-HORNER-BAYLIS-HILMAN-Eintopfreaktion^{52,53} in guter Ausbeute Allylalkohol **77** synthetisiert und dieser als Triisopropylsilylether⁵⁴ geschützt, so dass Olefin **73** als Vorläufer für die Dihydroxylierung über vier Stufen effizient und in sehr guten Ausbeuten zugänglich ist.



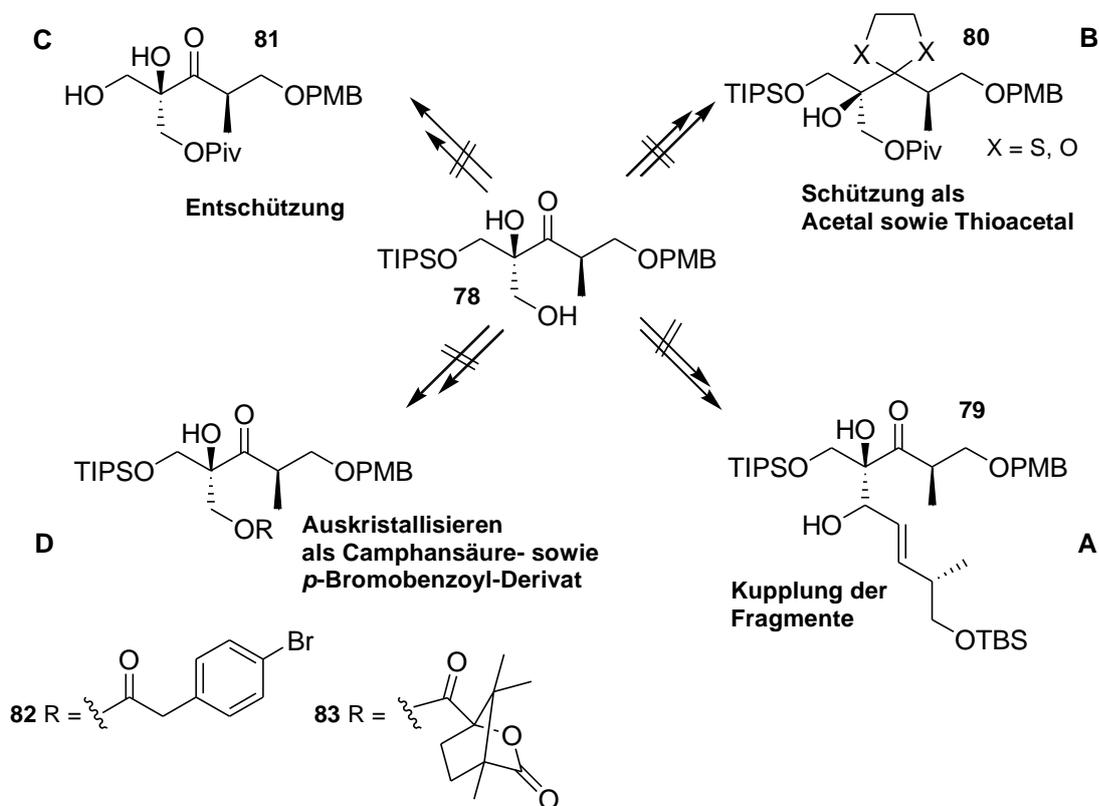
Schema 36: Darstellung von Olefin **73**

Die Dihydroxylierung einer endständigen Doppelbindung mit einem allylischen, primären Silylether^{55,56} kann in sehr guten Diastereoselektivitäten erfolgen. Hierbei wird angenommen, dass die Silylgruppe von Olefin **73** der sterisch anspruchsvolle Teil des Moleküls ist und damit den selektiven Aufbau des quarternären Zentrums bestimmt. Als Reagenz für diese Dihydroxylierung wird AD-mix α eingesetzt und Diol **78** in guter Ausbeute in einem Diastereomerenverhältnis von >10:1 erhalten, welches über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt wird (Schema 37). Bei dieser Dihydroxylierung zeigt sich eine Erhöhung der Diastereoselektivität mit zunehmender Größe der Silylgruppe.



Schema 37: Dihydroxylierung von Olefin **73**

Um die Durchführbarkeit dieser Synthesestrategie prinzipiell zu testen, soll in einer Modellreaktion³⁸ die Kupplung der Fragmente zu Verbindung **79** durchgeführt werden (Schema 38, A). Die primäre Hydroxyfunktion von Diol **78** wird in einer Oxidation nach SWERN in den entsprechenden Aldehyd überführt, um diesen anschließend unter Verwendung von *tert.*-Butyllithium mit Vinyljodid **72** zu koppeln. Anstelle des gewünschten Kupplungsproduktes werden jedoch nur Fragmente des eingesetzten Olefins und des Aldehyds isoliert. Auch eine Schützung als Acetal beziehungsweise als Thioacetal,^{57,58,59} eine Entschützung der Triisopropylsilylgruppe⁶⁰ und ein Auskristallisieren von Diol **78** als Camphansäure- sowie als *para*-Bromobenzoyl-Derivat^{61,62} führen nicht zu einem zufriedenstellenden Ergebnis.



Schema 38: Weiterführende Arbeiten an Diol **78**

Eine Entschützung der Triisopropylsilyl-Schutzgruppe (Schema 38, **C**) mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid führt zwar zur Bildung des freien Alkohols, jedoch auch zu einer Zersetzung des Substrates. Mögliche Ursachen liegen in einer Instabilität des freien tertiären Alkohols und der ungeschützten Carbonylfunktion, für die sich die gewählten Reaktionsbedingungen als zu basisch erweisen, so dass Nebenreaktionen begünstigt werden. Eine Schützung der Carbonylfunktion als Acetal beziehungsweise als Thioacetal ist daher essentiell für die Synthesestrategie (Schema 38, **B**), um eine Retroaldolreaktion sowie eine mögliche Eliminierung des tertiären Alkohols zu vermeiden.

Die gewählten Bedingungen (nach Tabelle 6.1) führen jedoch nicht zu der Darstellung des entsprechenden Acetals, wobei das Edukt nicht umgesetzt und vollständig reisoliert wird. Ein mögliche Ursache könnte das quarternäre Zentrum, der ungeschützte tertiäre Alkohol, in α -Position zu der Carbonylfunktion sein, welches eine Schützung des Ketons als Acetal aufgrund seines sterischen und elektronischen Anspruchs beeinflusst.

Tabelle 6.1: Durchführung der Schützung als Acetal

| | Reagenzien | Bedingungen | Produkt |
|----------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------|
| 1 | Triethylorthoformiat, 1,2-Ethandiol, cat. <i>p</i> -TsOH | RT, 16 h ^a | Edukt reisoliert |
| 2 | Triethylorthoformiat, 1,2-Ethandiol, cat. <i>p</i> -TsOH | 50 °C, 16 h ^a | Edukt reisoliert |
| 3 | 1,3-Propanedithiol, BF ₃ ·OEt ₂ | CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → RT, 3 h | Edukt reisoliert |
| 4 | Ethylenglykol, TMSCl | CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h | Zersetzung |
| 5 | Methylorthoformiat, cat. <i>p</i> -TsOH | MeOH, 50 °C, 16 h ^a | Edukt reisoliert |

^a Dean-Stark-Bedingungen

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration eines quarternären Zentrums stellt eine analytische Herausforderung dar, für die es bislang nur wenig Literaturbeispiele gibt. Die Strukturaufklärung könnte über eine Röntgenstrukturaufklärung erfolgen, bei der ein Auskristallisieren von Diol **78** als Camphansäure- sowie als *para*-Brombenzoyl ester (Schema 38, **D**) vorgesehen ist. Diese Kristallisation unter Standardbedingungen wird jedoch nicht erfolgreich durchgeführt.

Aufgrund der Schwierigkeiten, die sich in den weiterführenden Stufen der geplanten Synthese ergeben, wird der retrosynthetische Schnitt des Südfragmentes von Tedanolid C neu gesetzt und somit eine neue Syntheseroute ausgearbeitet.

6.3. Retrosynthese von Tedanolid C (58)

Tedanolid C (**58**) wird retrosynthetisch erneut in drei Hauptfragmente - ein Nord-, ein Süd- sowie ein Ostfragment - unterteilt, welche über zwei enantioselective Aldolreaktionen und eine abschließende Makrolaktonisierung miteinander gekuppelt werden sollen. Das Nordfragment kann in elf Stufen analog der Totalsynthese von Epothilon A⁶³ hergestellt und das Ostfragment über eine bekannte Sequenz in sechs Stufen synthetisiert werden.

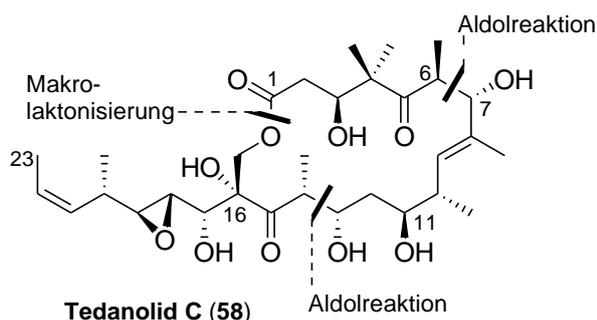
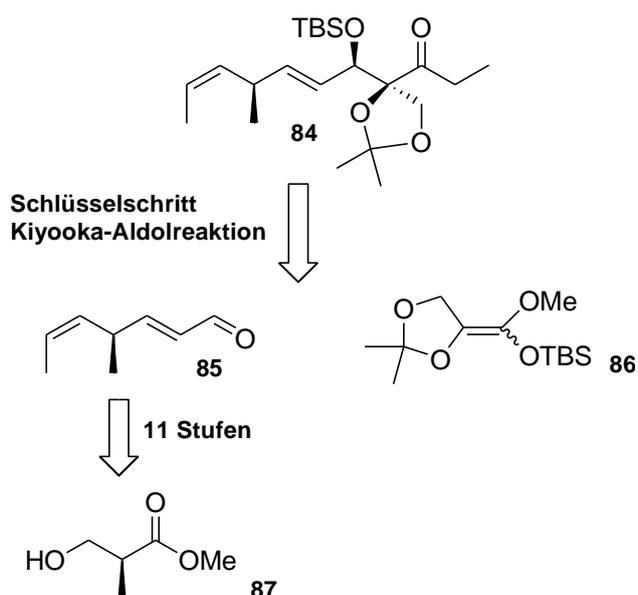


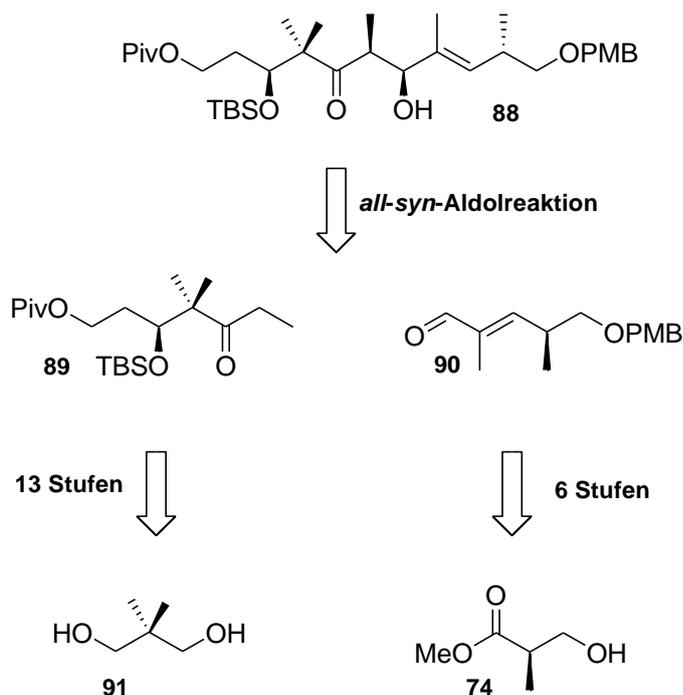
Abbildung 16: Retrosynthetische Schnitte von Tedanolid C (**58**)

Die synthetische Strategie des Südfragments enthält den komplexen Aufbau des quarternären Zentrums als Schlüsselschritt. Der tertiäre Alkohol soll über eine KIYOOKA-Aldolreaktion⁶⁴ zwischen einem α,β -ungesättigten Aldehyd und einem sterisch anspruchsvollen Silylketen-acetal *syn*-selektiv generiert werden.



Schema 39: Retrosynthese des Südfragmentes **84** von Tedanolid C

Ausgehend von L-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**87**) soll über eine Sequenz von elf Stufen der α,β -ungesättigte Aldehyd **85** synthetisiert werden, wobei eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion⁶⁵ und eine WITTIG-Olefinierung die Schlüsselschritte darstellen (Schema 39). Anschließend soll Aldehyd **85** in die KIYOOKA-Aldolreaktion mit Silylketenacetal **86** eingesetzt werden, bei der das quarternäre Zentrum *syn*-selektiv aufgebaut werden soll.

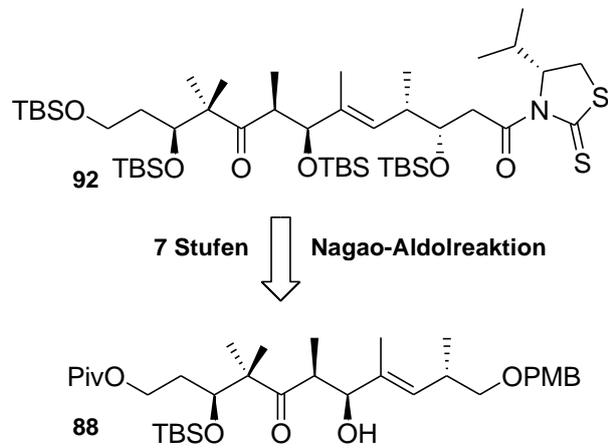


Schema 40: Retrosynthese des Nordfragmentes **88**

Das Nordfragment **88** soll über eine *all-syn*-Aldolreaktion aus den Fragmenten **89** und **90** erhalten werden. Die von 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol (**91**) ausgehende Synthese des Nordfragmentes **89** umfasst 13 Stufen, wobei der Schlüsselschritt eine Epoxidierung nach SHARPLESS mit nachfolgender selektiver Öffnung des gebildeten Epoxids zum korrespondierenden Alkohol sein soll. Das Ostfragment **90** soll in einer Sequenz aus sechs Stufen über eine WITTIG-Olefinierung dargestellt werden, bei der D-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**74**) als Ausgangsverbindung fungiert.

Die Synthese zum vollständig funktionalisierten Nordfragment **92** soll über eine NAGAO-Aldolreaktion abgeschlossen werden, bei der das letzte Stereozentrum an C-11 über die Verwendung eines chiralen Auxiliars stereoselektiv erhalten wird. Diese Sequenz ausgehend

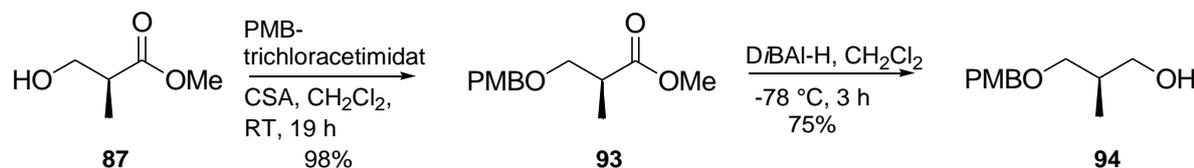
von dem Aldolprodukt **88** umfasst sieben Stufen, die vor allem durch die Schutzgruppenstrategie bestimmt wird.



Schema 41: Retrosynthese des vollständig funktionalisierten Nordfragmentes **92**

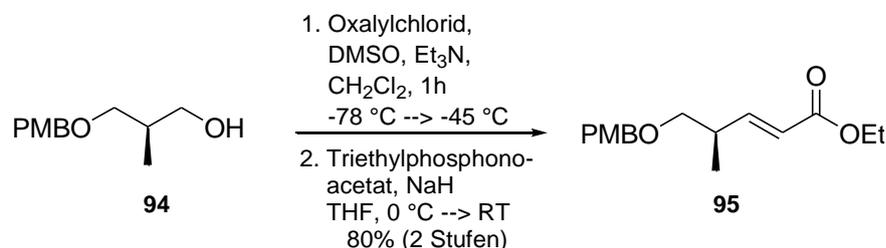
6.4. Synthese von Aldehyd 96

Die Synthese des Südfragmentes **84** beginnt ausgehend von L-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**87**), bei welchem zunächst die Hydroxyfunktion in sehr guter Ausbeute als *para*-Methoxybenzylether **93** geschützt wird.⁶⁶



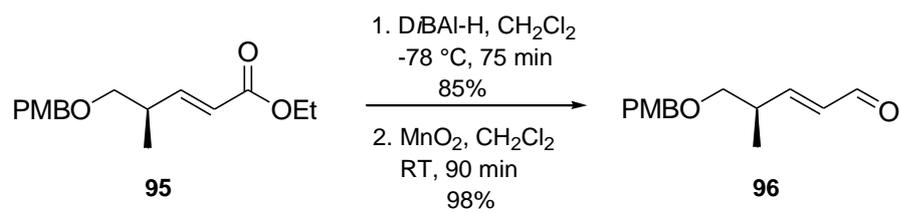
Schema 42: Darstellung von Alkohol 94

Anschließend wird Ester **93** in guter Ausbeute mit Diisobutylaluminiumhydrid zu Alkohol **94** reduziert und dieser in einer SWERN-Reaktion oxidiert, so dass der erhaltene Aldehyd direkt in der anschließenden HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion⁶⁵ mit Triethylphosphonoacetat als Reagenz umgesetzt wird. Ester **95** wird ausschließlich als *E*-Isomer in guter Ausbeute über zwei Stufen erhalten.



Schema 43: Darstellung von Ester 95

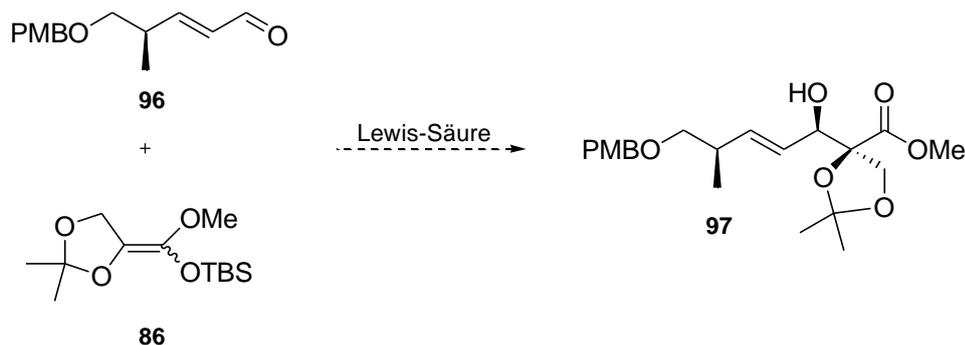
Im nächsten Schritt wird der erhaltene α,β -ungesättigte Ester **95** mit Diisobutylaluminiumhydrid zum entsprechenden Allylalkohol reduziert und dieser mit Braunstein quantitativ zu Aldehyd **96** oxidiert. Diese Synthese bietet über insgesamt sechs Stufen einen schnellen und direkten Zugang zu dem α,β -ungesättigten Aldehyd **96**.



Schema 44: *Synthese des α,β -ungesättigten Aldehyds 96*

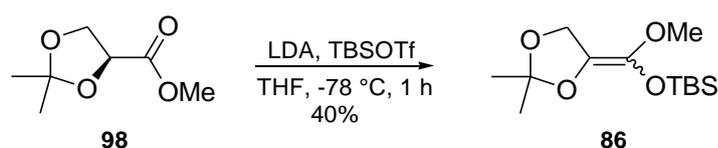
6.5. Aufbau des quarternären Zentrums über eine MUKAIYAMA-Aldolreaktion

Die Synthese des quarternären Zentrums soll über eine MUKAIYAMA-Aldolreaktion⁶⁷ als Schlüsselschritt zwischen dem α,β -ungesättigten Aldehyd **96** und dem sterisch anspruchsvollen Silylketenacetal **86** unter Verwendung einer LEWIS-Säure verlaufen, so dass der tertiäre Alkohol **97** in *syn*-Selektivität erhalten werden soll (Schema 45).



Schema 45: Aufbau des quarternären Zentrums über eine MUKAIYAMA-Aldolreaktion

Die Synthese von Silylketenacetal **86** beginnt mit Methyl-(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (**98**), welches mit Lithiumdiisopropylamid enolisiert und anschließend mit *tert.*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat versetzt wird. Da unter Literaturbedingungen⁶⁷ kein vollständiger Umsatz erfolgt, werden zunächst die Reaktionsbedingungen optimiert.



Schema 46: Synthese von Silylketenacetal **86**

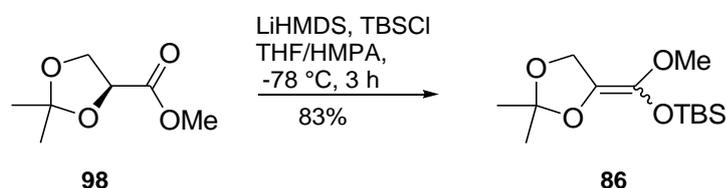
Um den Umsatz zu optimieren und zu vermeiden, dass Silylketenacetal **86** säulenchromatographisch gereinigt werden muss, wird zunächst die Reaktionszeit verlängert sowie die Reaktionstemperatur erhöht. Da diese Veränderungen keine Auswirkung auf den Reaktionsverlauf haben, werden die Äquivalente der eingesetzten Base Lithiumdiisopropylamid⁶⁸ verändert sowie als weitere Basen Natriumhexamethyldisilazid und Lithiumhexamethyldisilazid⁶⁹ verwendet. Des Weiteren werden neben *tert.*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat als Silylquelle auch Trimethylsilylchlorid⁷⁰ und *tert.*-Butyl-

dimethylsilylchlorid eingesetzt, welche jedoch entsprechend Tabelle 6.2 keine erwünschte Verbesserung erzielen.

Tabelle 6.2: Verwendung verschiedener Basen sowie Silylquellen

| | Base | Silylquelle | Bedingungen | Produkt |
|---|---------------|-------------|----------------------------|---------------------------|
| 1 | LDA (2.0 Äq.) | TBSOTf | THF, -78 °C, 4 h | kein vollständiger Umsatz |
| 2 | LDA (3.0 Äq.) | TBSOTf | THF, -78 °C, 90 min | kein vollständiger Umsatz |
| 3 | LiHMDS | TBSOTf | THF, -78 °C → 0 °C, 3 h | kein vollständiger Umsatz |
| 4 | NaHMDS | TBSOTf | THF, -78 °C → 0 °C, 30 min | Zersetzung |
| 5 | LDA (2.0 Äq.) | TMSCl | THF, -78 °C, 4 h | kein vollständiger Umsatz |
| 6 | LDA (3.0 Äq.) | TMSCl | THF, -78 °C, 4 h | kein vollständiger Umsatz |
| 7 | LDA (2.0 Äq.) | TBSCl | THF, -78 °C, 30 min | Zersetzung |

Nachdem die Variation der Reaktionsbedingungen zu keiner Veränderung des Umsatzes führt, wird mit einem Lösungsmittelzusatz eine weitere Methode der Darstellung⁷¹ gewählt, bei der zudem die Reihenfolge der Zugabe von Ester **98** verändert wird. Hierbei werden Lithiumhexamethyldisilazid als Base, *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid als Silylquelle und Hexamethylphosphoramid als Co-Lösungsmittel verwendet, so dass Silylketenacetal **86** vollständig erhalten und als Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung in die MUKAIYAMA-Aldolreaktion eingesetzt werden kann (Schema 47).



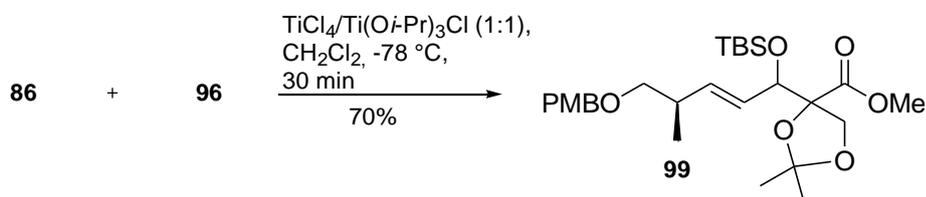
Schema 47: Synthese von Silylketenacetal **86**

Die MUKAIYAMA-Aldolreaktion⁶⁷ wird mit Aldehyd **96** und Silylketenacetal **86** unter Verwendung verschiedener LEWIS-Säuren durchgeführt (Tabelle 6.3), wobei sich die Bedingungen unter Verwendung von Titan-tetrachlorid⁷² zunächst als zu stark erweisen, so dass vorwiegend Zersetzung auftritt.

Tabelle 6.3: Einsatz von verschiedenen LEWIS-Säuren

| | LEWIS-Säure | Bedingungen | Produkt |
|---|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1 | BF ₃ ·OEt ₂ | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 2 h | Zersetzung |
| 2 | Ti(Oi-Pr) ₃ Cl | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → -45 °C, 1 d | Alkohol 97 (Spuren) |
| 3 | TiCl ₄ | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 15 min | Zersetzung |
| 4 | TiCl ₄ /Ti(Oi-Pr) ₃ Cl (1:1) | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 30 min | Silylether 99 (70%) |
| 5 | MgBr ₂ ·OEt ₂ | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 6 h | Silylether 99 (40%) |

Eine Kombination der LEWIS-Säuren Titan-tetrachlorid/Titantriisopropoxidchlorid⁷³ führt schließlich zu der Isolierung des gewünschten MUKAIYAMA-Aldolproduktes in einer guten Ausbeute (Schema 48). Jedoch wird keine Diastereoselektivität erzielt und Silylether **99** durch direkte Schützung der Hydroxyfunktion als Hauptprodukt erhalten.



Schema 48: Darstellung von MUKAIYAMA-Aldolprodukt **99**

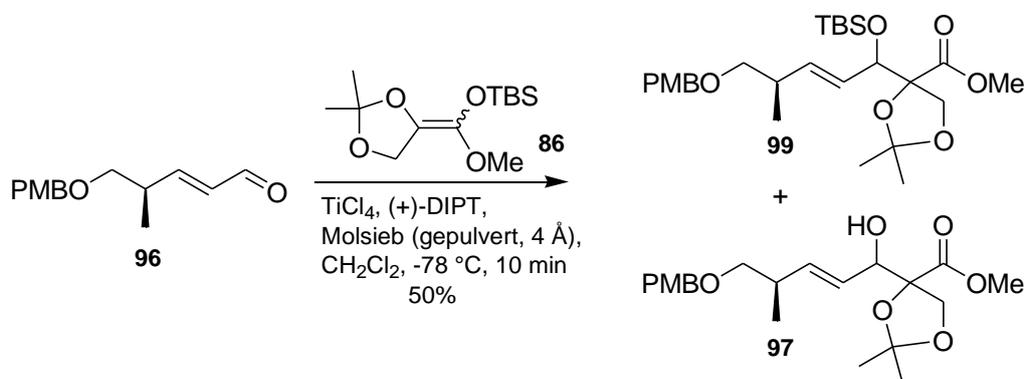
Das weiterführende Ziel ist nun die Etablierung der erwünschten *syn*-Selektivität bei der Darstellung des quarternären Zentrums unter zusätzlichem Einsatz einer chiralen LEWIS-Säure.⁷⁴ Des Weiteren soll die MUKAIYAMA-Aldolreaktion unter Verwendung von *iso*-Propanol durchgeführt werden, um die Silylgruppe abzufangen und so zu testen, ob eine Veränderung in der bisher erzielten Selektivität erfolgt.

Um zunächst die passenden Reaktionsbedingungen (Tabelle 6.4) zu entwickeln, werden als LEWIS-Säure Titantriisopropoxidchlorid und als chiraler Ligand 1,1'-Bi-2-naphthol eingesetzt. Da bei dieser Durchführung jedoch kein Umsatz erzielt wird, findet Titan-tetrachlorid als eine stärkere LEWIS-Säure Verwendung. Der Zusatz von Calciumhydrid dient dem Abfangen freiwerdender Protonen. Da sich die Aufarbeitung aufgrund der Bildung einer Emulsion und die daraus folgende Isolierung des Produktes als schwierig darstellt, wird stattdessen zu gepulvertem Molsieb 4 Å gewechselt. Des Weiteren wird (-)-Diisopropyltartrat als sterisch weniger gehinderter, chiraler Ligand eingeführt. Als MUKAIYAMA-Produkt wird Silylether **99** in sehr guter Ausbeute erhalten, bei dem erneut eine direkte Schützung der Hydroxyfunktion erfolgt und somit keinerlei Selektivität vorliegt.

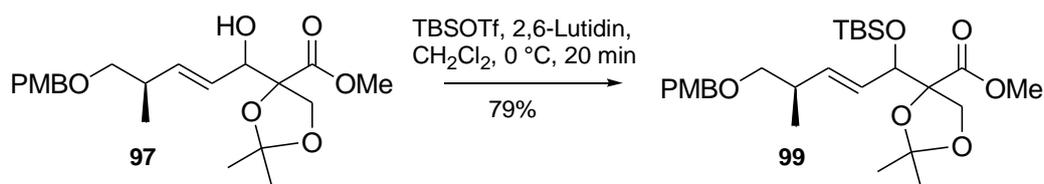
Tabelle 6.4: Einsatz verschiedener LEWIS-Säuren

| | LEWIS-Säure | Ligand | Additiv | Zeit | Produkt |
|---|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------|-------------------------------------------------------|
| 1 | Ti(O <i>i</i> -Pr) ₃ Cl | (<i>S</i>)-BINOL | CaH ₂ | 1 h | Zersetzung |
| 2 | TiCl ₄ | (<i>S</i>)-BINOL | CaH ₂ | 10 min | Zersetzung |
| 3 | TiCl ₄ | (-)-DIPT | Molsieb (gepulvert, 4 Å) | 10 min | Silylether 99 (80%) |
| 4 | TiCl ₄ | (<i>R</i>)-BINOL | Molsieb (gepulvert, 4 Å) | 20 min | Silylether 99 (40%) |
| 5 | TiCl ₄ | (+)-DIPT | Molsieb (gepulvert, 4 Å) | 10 min | Silylether 99 (50%) Alkohol 97 (26%) |
| 6 | TiCl ₄ | (<i>S</i>)-BINOL | Molsieb (gepulvert, 4 Å) | 20 min | Silylether 99 (70%) |

Die Reaktionen verlaufen entsprechend der vorherigen Ergebnisse ohne Einsatz eines chiralen Liganden (Tabelle 6.3), wobei bemerkenswert ist, dass nur unter Verwendung von (+)-Diisopropyltartrat der freie Alkohol **97** als Nebenprodukt isoliert werden kann (Schema 49). Dieses Ergebnis kann jedoch nicht reproduziert werden. Der Ligandenaustausch zwischen der LEWIS-Säure und dem chiralen Liganden erfolgt bei Raumtemperatur vor der Zugabe von Aldehyd **96** und Silylketenacetal **86**. Da dieser Austausch langsam verlaufen kann, wäre die Erhöhung der Temperatur eine weitere Möglichkeit der Reaktionsführung. Die deutliche Abweichung der Ausbeuten bei der Verwendung der beiden Enantiomere des chiralen Liganden 1,1'-Bi-2-naphthol (Tabelle 6.4, Eintrag 4 und 6) kann über die Größe des Ligandens erklärt werden, so dass das eine Enantiomer sterisch begünstigt und das andere dagegen sterisch gehindert ist.

**Schema 49:** MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit chiraler LEWIS-Säure

Um die Diastereoselektivität zu bestimmen, wird Alkohol **97** mit *tert.*-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat in guter Ausbeute in Silylether **99** überführt.⁷⁵ Hierbei zeigt sich, dass die Synthese des freien Alkohols **97** deutlich selektiver verläuft und nur zwei von möglichen vier Diastereomeren vorliegen.



Schema 50: Schützung als Silylether **99**

Die Durchführung der MUKAIYAMA-Aldolreaktion verläuft immer über die direkte Schützung als Silylether **99**. Eine mögliche Ursache für die fehlende Selektivität können hierbei die freiwerdenden Silylkationen sein, die als unspezifischer Katalysator agieren. Um diese Reaktion zu unterdrücken, werden Additive wie *iso*-Propanol und Fluoridquellen, beispielsweise Natriumfluorid und Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, verwendet (Tabelle 6.5). Dieser Einsatz führt jedoch nicht zu einer gewünschten Verbesserung der Selektivität, sondern neben Zersetzung der Substrate erneut jeweils zur Isolierung von Silylether **99**.

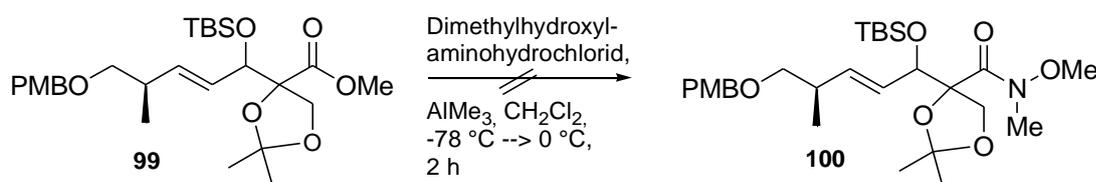
Tabelle 6.5: Zusatz von Additiven

| | LEWIS-Säure | Ligand ^a | Additiv | Zeit | Produkt |
|----------|-------------------|---------------------|-----------------------------------|--------|-------------------------------|
| 1 | TiCl ₄ | (-)-DIPT | <i>iso</i> -Propanol ^b | 20 min | Silylether 99 (Spuren) |
| 2 | TiCl ₄ | (<i>S</i>)-BINOL | <i>iso</i> -Propanol ^b | 10 min | Silylether 99 (43%) |
| 3 | TiCl ₄ | (<i>S</i>)-BINOL | <i>iso</i> -Propanol ^c | 10 min | Silylether 99 (37%) |
| 4 | TiCl ₄ | (<i>S</i>)-BINOL | NaF ^b | 20 min | Silylether 99 (22%) |
| 5 | TiCl ₄ | (<i>S</i>)-BINOL | TBAF ^b | 10 min | Silylether 99 (34%) |
| 6 | TiCl ₄ | (<i>S</i>)-BINOL | TBAF ^c | 20 min | Zersetzung |
| 7 | TiCl ₄ | (<i>S</i>)-BINOL | Et ₂ O ^b | 15 min | Silylether 99 (31%) |

^a Durchführung unter Zusatz von Molsieb (gepulvert, 4 Å); ^b 1 Äq.; ^c 2 Äq.

6.6. Weiterführende Arbeiten zur Synthese des Südfragmentes 84

Der Schlüsselschritt zum Aufbau des Südfragmentes wurde erfolgreich durchgeführt, so dass die nachfolgenden Stufen zunächst auf Durchführbarkeit getestet werden sollen. Hierbei handelt es sich zum einen um die Synthese der Ketofunktion und zum anderen um die Generierung der Z-Doppelbindung an C-21-C-22. Dazu wird die Esterfunktion zunächst in WEINREB-Amid **100** überführt, wobei Dimethylhydroxylaminohydrochlorid als Reagenz und Trimethylaluminium als LEWIS-Säure verwendet werden.⁷⁶



Schema 51: Aufbau von WEINREB-Amid **100**

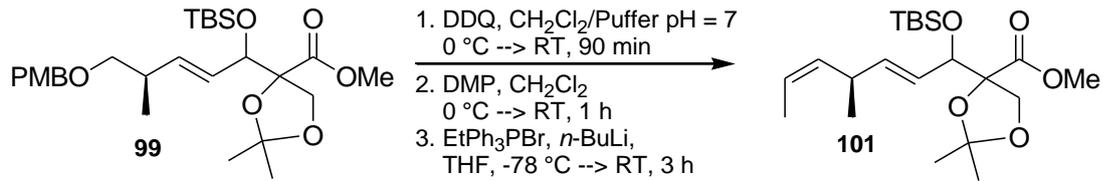
Auch unter Variation der Reaktionsbedingungen sowie unter Einsatz einer milderen LEWIS-Säure ist es nicht möglich, das gewünschte Produkt zu isolieren (Tabelle 6.6).

Tabelle 6.6: Bedingungen zur Darstellung von WEINREB-Amid **100**

| | LEWIS-Säure | Bedingungen ^a | Produkt |
|----------|--------------------------------|------------------------------------------------------|-------------|
| 1 | <i>i</i> -PrMgCl (5.0 Äq.) | THF, -20 °C → RT, 6 h | kein Umsatz |
| 2 | AlMe ₂ Cl (2.0 Äq.) | CH ₂ Cl ₂ , -20 °C, 16 h | kein Umsatz |
| 3 | AlMe ₃ (2.0 Äq.) | CH ₂ Cl ₂ , -10 °C, 16 h | kein Umsatz |
| 4 | AlMe ₃ (2.0 Äq.) | CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 16 h | kein Umsatz |
| 5 | AlMe ₃ (2.0 Äq.) | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → 0 °C, 2 h | Zersetzung |

^a Verwendung von Dimethylhydroxylaminohydrochlorid als Reagenz

Des Weiteren wird in einer Sequenz aus drei Stufen die Z-Doppelbindung aufgebaut. Zunächst wird die *para*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe von Ether **99** mit 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon entfernt⁷⁷ und folgend der entschützte Alkohol in eine DESS-MARTIN-Oxidation eingesetzt.⁶⁶ Der erhaltene Aldehyd wird nun mit Ethyltriphenylphosphoniumbromid als Reagenz in einer WITTIG-Reaktion⁷⁸ in Z-Olefin **101** überführt, welches nur in Spuren erhalten wird (Schema 52).

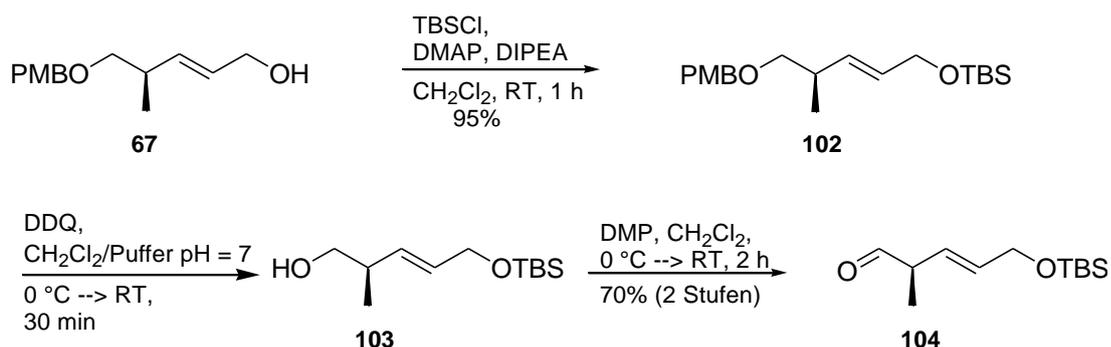


Schema 52: Darstellung von *Z*-Olefin **101**

Die Strategie nachfolgend der MUKAIYAMA-Reaktion erweist sich aufgrund der nicht erfolgreichen Transformation der Esterfunktion in WEINREB-Amid **100** und der Einführung der *Z*-Doppelbindung als problematisch, so dass der Syntheseweg des Südfragmentes **84** umgestellt wird.

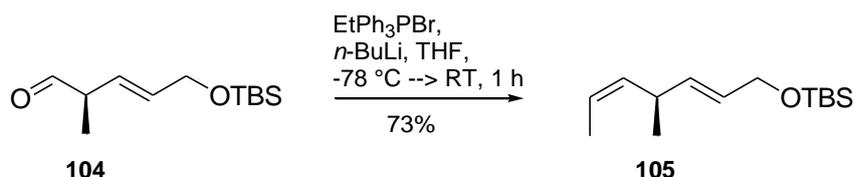
6.7. Aufbau von Aldehyd 85

Da sich die Darstellung der *Z*-Doppelbindung nach der MUKAIYAMA-Aldolreaktion als problematisch und dieser Syntheseweg sich außerdem als weniger elegant erweist, wird die Reihenfolge der Reaktionsführung geändert und die WITTIG-Reaktion⁷⁸ vor dem Aufbau des quaternären Zentrums durchgeführt. Die Synthese von Aldehyd **85** beginnt mit Allylalkohol **67**, der über sechs Stufen aus L-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**87**) erhalten wird (Schema 44). Im ersten Schritt wird die freie Hydroxyfunktion in sehr guter Ausbeute mit *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid in Silylether **102** überführt.⁶⁶ Anschließend wird die *para*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe von Ether **102** mit 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon entfernt⁷⁷ und somit Alkohol **103** freigesetzt, welcher in eine DESS-MARTIN-Oxidation⁶⁶ eingesetzt und Aldehyd **104** in zufriedenstellender Ausbeute über zwei Stufen isoliert wird.



Schema 53: Synthese von Aldehyd **104**

Aldehyd **104** wird nun mit Ethyltriphenylphosphoniumbromid als Reagenz in einer WITTIG-Reaktion⁷⁸ in *Z*-Olefin **105** überführt, welches in guter Ausbeute als einziges Isomer erhalten wird.



Schema 54: Aufbau der *Z*-Doppelbindung über eine WITTIG-Reaktion

Zum Abschluss dieser Synthesesequenz wird Silylether **105** mit Tetra-*n*-butylammonium-fluorid⁶⁰ umgesetzt, um die Hydroxygruppe zu entschützen. Aufgrund der geringen Molmasse und der damit verbundenen Flüchtigkeit des Allylkohols wird sowohl die säulenchromatographische Reinigung als auch die nachfolgende Braunstein-Oxidation⁷⁵ mit einem Lösungsmittelgemisch aus Pentan/Diethylether durchgeführt und Aldehyd **85** über zwei Stufen aus Silylether **105** generiert.

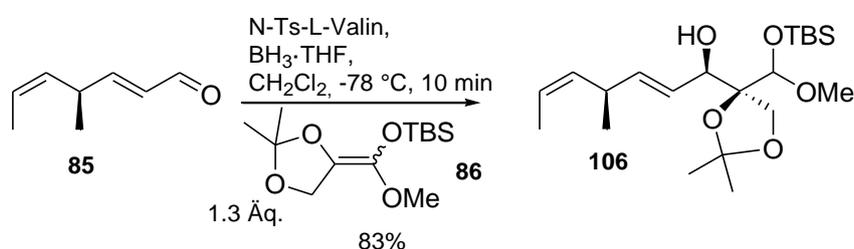


Schema 55: Darstellung von Aldehyd **85**

Diese Synthesesequenz bietet einen effizienten Zugang über elf Stufen ausgehend von L-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**87**) zu Aldehyd **85**, der direkt in weitere Reaktionen eingesetzt werden kann.

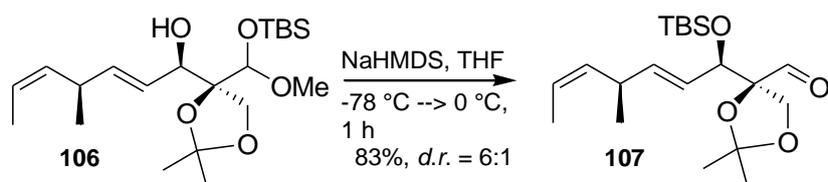
6.8. KIYOOKA-Aldolreaktion

Die MUKAIYAMA-Aldolreaktion⁶⁷ zum Aufbau des quaternären Zentrums erweist sich auch unter Einsatz einer chiralen LEWIS-Säure als nicht selektiv. Daher soll als neue Strategie die KIYOOKA-Aldolreaktion⁶⁴ im Schlüsselschritt verwendet werden. Diese Reaktion basiert auf Verwendung einer *N*-Tosyl-geschützten Aminosäure, in diesem Fall L-Valin, die mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex umgesetzt wird, um so *in situ* ein chirales Oxazaborolidin zu bilden. Über dieses Oxazaborolidin soll dann die asymmetrische Induktion zum diastereo- sowie enantioselektiven Aufbau des direkt geschützten tertiären Alkohols erfolgen. Die *tert.*-Butyldimethylsilylgruppe hat hierbei einen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf, da durch einen auf die Addition folgenden Hydridshift nicht mehr der β -Hydroxyester, sondern das β -Hydroxyacetal als Hauptprodukt gebildet wird (Schema 56). Dies liegt in dem durch die *tert.*-Butyldimethylsilylgruppe besser stabilisierten Übergangszustand begründet. Hingegen wird unter Verwendung eines Trimethylsilylketenacetals der β -Hydroxyester als Hauptprodukt erhalten. Durch eine Optimierung der Reaktionsbedingungen, bei der vor allem die eingesetzten Äquivalente von Silylketenacetal **86** entscheidend sind, wird Hydroxyacetal **106** in sehr guter Ausbeute isoliert.



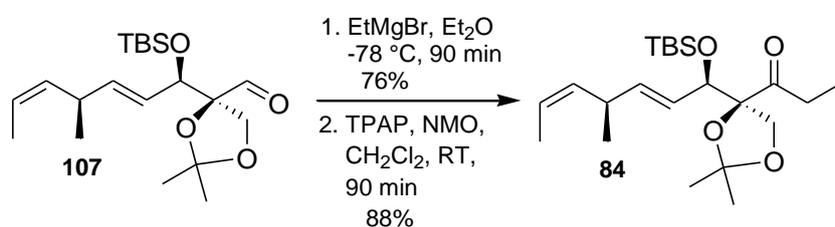
Schema 56: KIYOOKA-Aldolreaktion mit Aldehyd **85**

Anschließend wird β -Hydroxyacetal **106** mit Natriumhexamethyldisilazid umgesetzt, um so eine 1,5-*O*→*O*-Silylwanderung, bei der die freie Hydroxygruppe direkt geschützt wird, und die Bildung von Aldehyd **107** über eine Eliminierung der Methoxygruppe zu erzeugen.⁷⁹ Aldehyd **107** wird in sehr guter Ausbeute erhalten und weist entsprechend der Komplexität des Systems eine hervorragende Diastereoselektivität von 6:1 auf (Schema 57). Das zweite *syn*-Diastereomer stellt hierbei vermutlich das Minderdiastereomer dar, welches im weiteren Syntheseverlauf abgetrennt wird.



Schema 57: Silylwanderung zu Aldehyd **107**

In den letzten beiden Stufen wird Aldehyd **107** mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt, um zunächst den entsprechenden sekundären Alkohol als Diastereomerengemisch zu erhalten und diesen anschließend in einer Oxidation mit Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat⁸⁰ in sehr guter Ausbeute in Ethylketon **84** zu überführen.

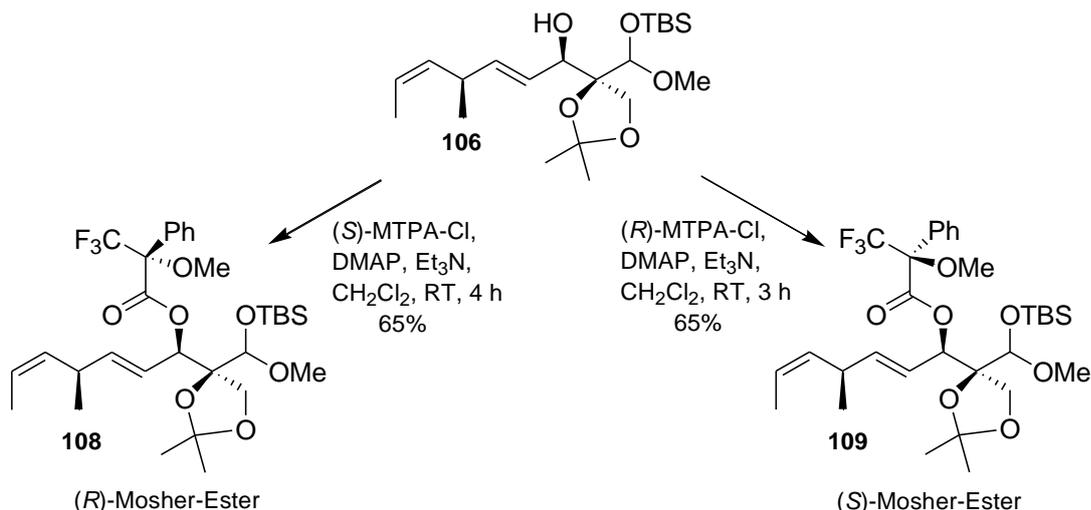


Schema 58: Darstellung von Ethylketon **84** über zwei Stufen

Die Synthese des Südfragmentes **84** wurde erfolgreich über 15 Stufen in einer Gesamtausbeute von 5% (durchschnittlich 83% pro Stufe) ausgehend von L-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**87**) durchgeführt und beinhaltet den Aufbau eines quarternären Zentrums über eine KIYOOKA-Aldolreaktion als Schlüsselschritt in sehr guter Diastereoselektivität.

6.9. Arbeiten zur Aufklärung der absoluten Stereochemie des quarternären Zentrums

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration an C-17 erfolgt über die Methode⁸¹ nach MOSHER, bei der β -Hydroxyacetal **106** mit (+)-(*S*)-(α -Methoxy-(α)-(trifluormethyl)phenyl)acetylchlorid zu (*R*)-MOSHER-Ester **108** beziehungsweise mit (-)-(*R*)-(α -Methoxy-(α)-(trifluor-methyl)phenyl)acetylchlorid zu (*S*)-MOSHER-Ester **109** umgesetzt wird (Schema 59).



Schema 59: Synthese von (*R*)-MOSHER-Ester **108** und (*S*)-MOSHER-Ester **109**

Das Molekül nimmt in Lösung die stabilste Anordnung ein, wobei das α -Proton, die Trifluormethylgruppe und die Estercarbonylgruppe in einer Ebene liegen. Die Protonen (H_xH_y), die auf der Seite des Phenylrings liegen, werden von diesem abgeschirmt, so dass diese Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auf Grund des diamagnetischen Effektes des Phenylringes in das Hochfeld verschoben werden (Abbildung 17).

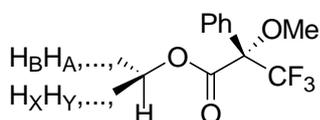


Abbildung 17: Modell eines (*S*)-MOSHER-Esters

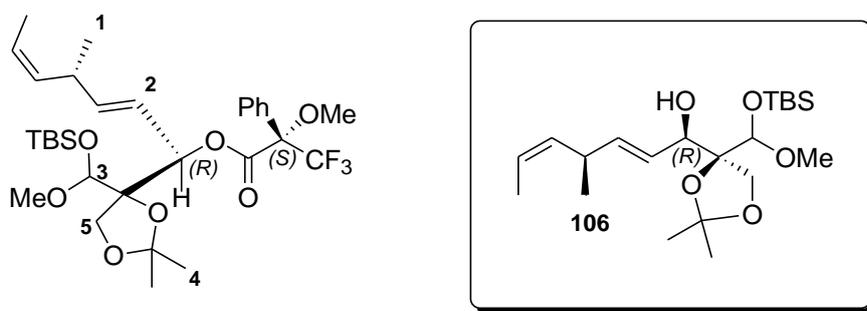
Über die Differenz der chemischen Verschiebungen δ der entsprechenden Protonen $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$ (δ_S = Chemische Verschiebung des (*S*)-MOSHER-Esters, δ_R = Chemische Verschiebung des (*R*)-MOSHER-Esters) wird nun die absolute Konfiguration des Stereozentrums bestimmt. Ist die Differenz positiv, liegen die entsprechenden Protonen hinter der Ebene,

wohingegen Protonen mit einer negativen Differenz sich vor der Ebene befinden. Im Fall der KIYOOKA-Aldolreaktion werden die entstandenen Diastereomere nicht getrennt, sondern direkt zu den MOSHER-Estern **108** und **109** umgesetzt.

Tabelle 6.7: Berechnung der absoluten Konfiguration

| Protonen an: | Verschiebung δ des (S)-MOSHER-Esters / ppm | Verschiebung δ des (R)-MOSHER-Esters / ppm | Differenz Δ der Verschiebungen δ / ppm |
|--------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1 | 1.050 | 1.039 | +0.011 |
| 2 | 5.859 | 5.807 | +0.052 |
| 3 | 4.557 | 4.703 | -0.146 |
| 4 | 1.311 | 1.351 | -0.040 |
| 5 | 3.693 | 3.716 | -0.023 |

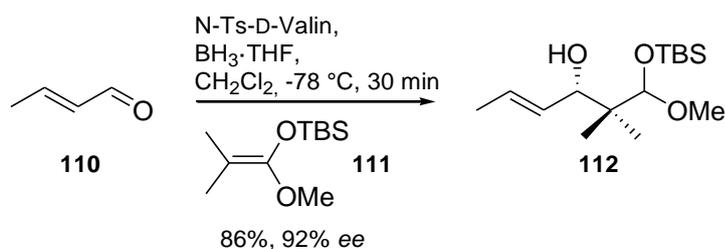
Die Analyse der chemischen Verschiebungen der MOSHER-Ester zeigen (Tabelle 6.7), dass das Stereozentrum an C-17 in der gewünschten absoluten (R)-Konfiguration vorliegt.



Schema 60: Berechnete Konfiguration des Stereozentrums

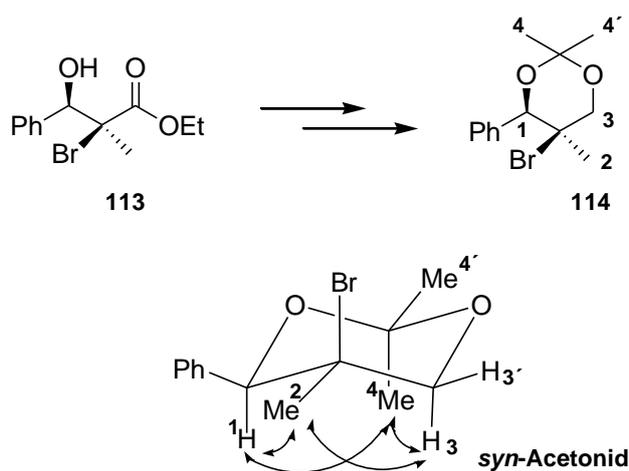
Die Verwendung von *N*-Tosyl-L-Valin als chirales Reagenz basierend auf theoretischen Grundlagen führt zur Bildung des erwarteten Diastereomers bezüglich der sekundären Hydroxyfunktion an C-17. Bei dieser KIYOOKA-Aldolreaktion zwischen dem α,β -ungesättigten Aldehyd **85** und Silylketenacetal **86** ist es bemerkenswert, dass zwei sterisch anspruchsvolle Stereozentren diastereoselektiv in einem Reaktionsschritt aufgebaut werden.

Die literaturbekannten KIYOOKA-Aldolreaktionen werden wie im Beispiel der Totalsynthese eines vereinfachten Disorazol-Derivates vergleichsweise mit sterisch weniger anspruchsvollen Silylketenacetalen durchgeführt. Hier stellen die geminalen Methylgruppen das quarternäre Zentrum dar, so dass mit der Hydroxygruppe nur ein Stereozentrum enantioselectiv aufgebaut wird (Schema 61).⁸²



Schema 61: Kiyooka-Aldolreaktion in Totalsynthese eines vereinfachten Disorazol-Derivates

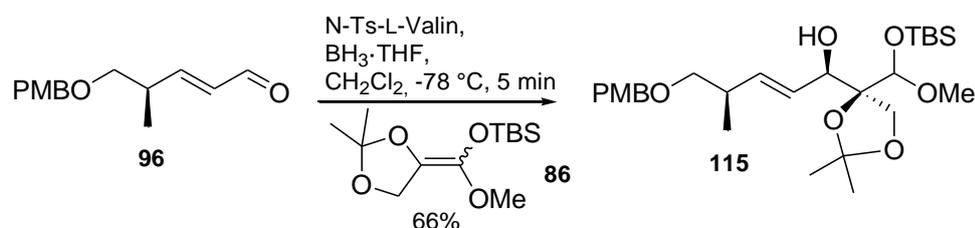
Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von quarternären Zentren ist eine analytische Herausforderung, für die es bislang wenig Literaturbeispiele gibt und bei denen die bekannten Derivatisierungsmethoden nur eingeschränkt angewendet werden können. Eine interessante Möglichkeit ist hierbei die Überführung des Kiyooka-Aldolproduktes in das korrespondierende Sechsring-Acetonid, bei dem die Struktur über NOE-Experimente aufgeklärt werden soll. Bei der Synthese von α -Bromo- β -hydroxyester **113** über eine Kiyooka-Aldolreaktion wird diese Methode angewendet, um so Rückschlüsse auf die absolute Konfiguration des quarternären Zentrums zu ziehen (Schema 62).⁸³ Über die beobachteten NOE-Kontakte zwischen den Protonen H-2 der Methylgruppe des quarternären Zentrums und den Protonen H-1 und H-3 des Acetonides sowie zwischen den Protonen H-4 der Methylgruppe und den Protonen H-1 und H-3 des Acetonides wird die *syn*-Konformation und somit die absolute Konfiguration des quarternären Zentrums bestimmt.



Schema 62: Bestimmung der absoluten Konfiguration über die Acetonid-Methode

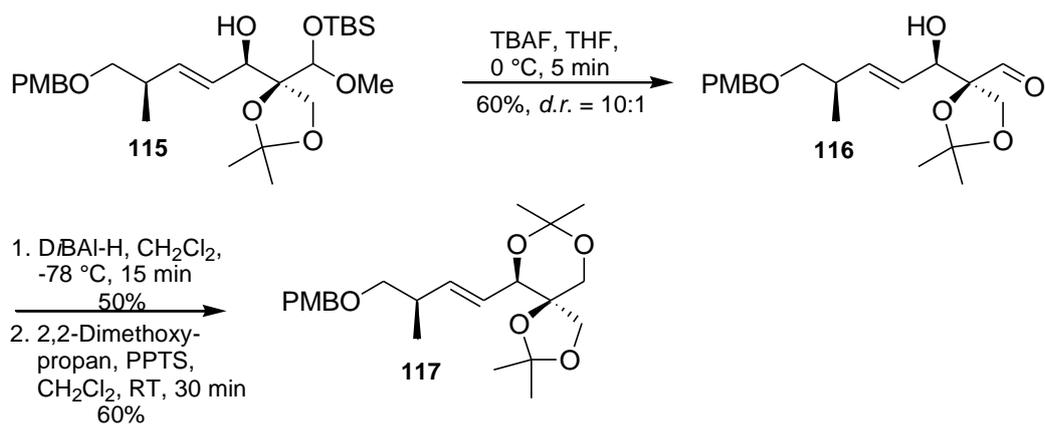
Analog dieser Ergebnisse soll nun die Bestimmung der absoluten Konfiguration des quarternären Zentrums an C-16 des Südfragmentes **84** von Tedanolid C durchgeführt werden.

Die Synthese des entsprechenden Acetonides verläuft ausgehend von einer KIYOOKA-Aldolreaktion zwischen dem α,β -ungesättigten Aldehyd **96** und Silylketenacetal **86**, bei der β -Hydroxyacetal **115** in sehr guter Ausbeute generiert wird (Schema 63). Aufgrund der besseren Handhabung wird die Strukturaufklärung des quaternären Zentrums mit β -Hydroxyacetal **115** anstelle von β -Hydroxyacetal **106** durchgeführt.



Schema 63: Synthese von β -Hydroxyacetal **115**

Anschließend wird β -Hydroxyacetal **115** in möglichst kurzer Reaktionszeit mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid umgesetzt, um die Silylgruppe zu entfernen und so den korrespondierenden Aldehyd **116** zu erhalten. Die Diastereoselektivität der über die KIYOOKA-Aldolreaktion aufgebauten Stereozentren an C-16 und C-17 wird an Aldehyd **116** über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie mit einem hervorragenden Diastereomerenverhältnis von 10:1 bestimmt. Im Vergleich zu der KIYOOKA-Aldolreaktion mit nachfolgender Silylwanderung nach Schema 56 und Schema 57 zu Aldehyd **107**, bei welchem ein Diastereomerenverhältnis von 6:1 vorliegt, wird eine deutliche Verbesserung der Diastereoselektivität erzielt. Der freigesetzte Aldehyd **116** wird im nächsten Schritt mit Diisobutylaluminiumhydrid zu dem entsprechenden Diol reduziert und dieses mit 2,2-Dimethoxypropan als Reagenz in guter Ausbeute in Acetonid **117** überführt (Schema 64).⁸⁴ Diese Sequenz stellt einen effizienten synthetischen Zugang zu Acetonid **117**, an welchem die strukturaufklärenden NOE-Experimente durchgeführt werden sollen, dar.

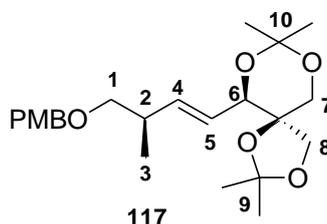


Schema 64: Darstellung von Acetonid **117**

Über die Ergebnisse der NOE-Messungen werden nun die Kontakte beziehungsweise Kopplungen zwischen den einzelnen Protonen ermittelt, um die absolute Konfiguration des quaternären Zentrums des Südfragmentes **84** von Tedanolid C bestimmen zu können. Diese beobachteten NOE-Kontakte sind in Tabelle 6.8 aufgeführt.

Tabelle 6.8: Ergebnisse der NOE-Messungen

| Protonen | NOE-Kontakte |
|---------------|---------------------------|
| H-6 | H-7, H-8, H-8' |
| H-7 | Me-10, Me-9, ~H-8 |
| H-7' | Me-10' |
| H-8 | H-4, H-5, H-6, H-7 |
| H-8' | H-7, H-7' |
| Me-9 | H-5, H-7, H-8, H-8' |
| Me-10 | H-6, H-7 |
| Me-10' | H-7' |



Die beobachteten Kopplungen zwischen den Protonen werden nun auf die Modelle des gewünschten *syn*-Acetonides und des alternativen *anti*-Acetonides übertragen, bei denen die Protonen H-6, H-8 und H-8' entscheidend sind (Abbildung 18). Das Proton H-6 koppelt mit einem Proton (H-7) der CH₂-Gruppe des Sechsrings sowie mit beiden Protonen (H-8 und H-8') der CH₂-Gruppe des Fünfrings. Das Proton H-8 zeigt Kontakte zu den beiden olefinischen Protonen H-4 und H-5, zu dem allylischen Proton H-6 und zu einem CH₂-Proton (H-7), wohingegen das Proton H-8' nur Kopplungen zu den Protonen (H-7 und H-7') der CH₂-Gruppe des Sechsrings aufweist.

Werden diese beobachteten Kopplungen nun auf das Modell des *syn*-Acetonides (Abbildung 18, rechts) übertragen, zeigen sich die entsprechenden Übereinstimmungen. Hingegen liegen die Protonen H-8 und H-8' im Modell des *anti*-Acetonides (Abbildung 18,

links) auf der entgegengesetzten Seite des Protons H-6, so dass die beobachteten Kopplungen nicht auftreten können.

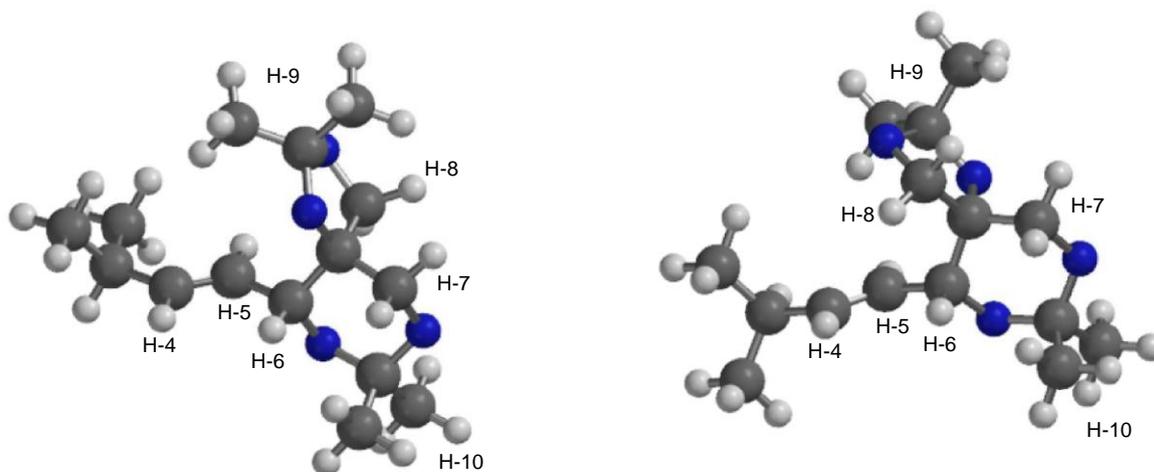


Abbildung 18: Modell des *anti*-Acetonides (links) und des *syn*-Acetonides (rechts)

Die Darstellung des *syn*- und des *anti*-Acetonides in der Sesselkonformation bestätigen die Ergebnisse der beobachteten NOE-Kontakte sowie deren Übertragung auf die entsprechenden Modelle (Abbildung 19). Des Weiteren stimmen die Kopplungen mit denen des Literaturbeispiels überein. Somit kann die Struktur des quaternären Zentrums des Südfragmentes **84** von Tedanolid C über die *syn*-Konformation des Acetonides **117** aufgeklärt werden.

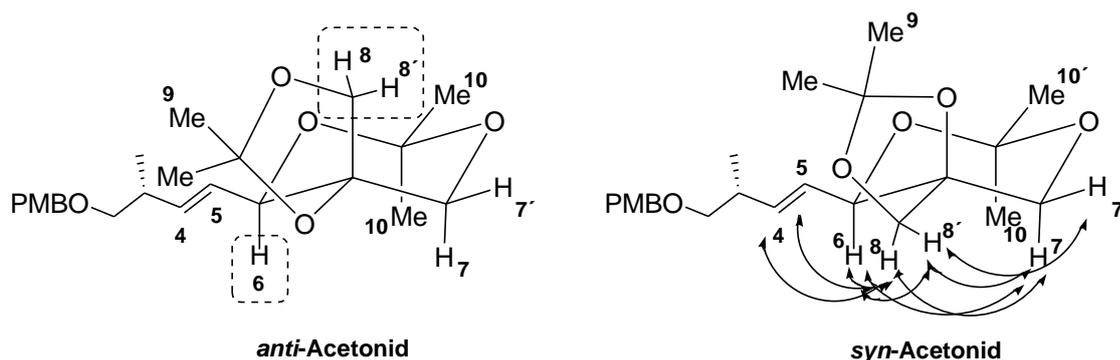


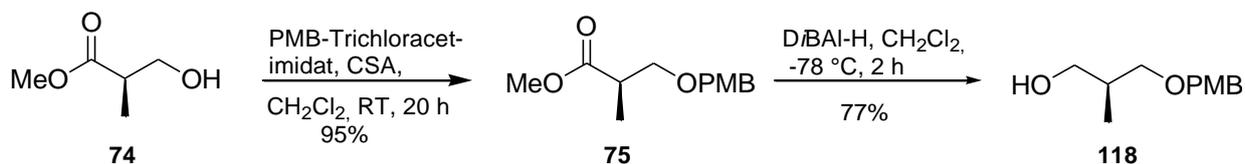
Abbildung 19: Sesselkonformation des *syn*- und *anti*-Acetonides

Die erfolgreiche Synthese des Südfragmentes **84** von Tedanolid C beinhaltet den Aufbau eines quaternären Zentrums über eine KIYOOKA-Aldolreaktion in ausgezeichneter Diastereoselektivität. Das Stereozentrum an C-17 wird über die Methode nach MOSHER bestimmt, wohingegen die Aufklärung des quaternären Zentrums eine analytische Herausforderung

darstellt. Die Überführung des KIYOOKA-Aldolproduktes **115** in das korrespondierende Acetonid **117** ermöglicht schließlich die Bestimmung der absoluten Konfiguration über NOE-Messungen, die die gewünschte *syn*-Konformation des Südfragmentes **84** ermittelt.

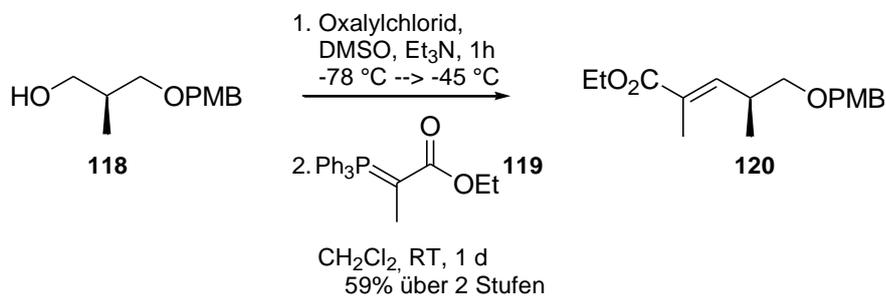
6.10. Synthese des Ostfragmentes 90

Die Synthese⁸⁰ des Ostfragmentes **90** beginnt ausgehend von D-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**74**), in dem zunächst die Hydroxyfunktion in sehr guter Ausbeute als *para*-Methoxybenzylether **75** geschützt wird.



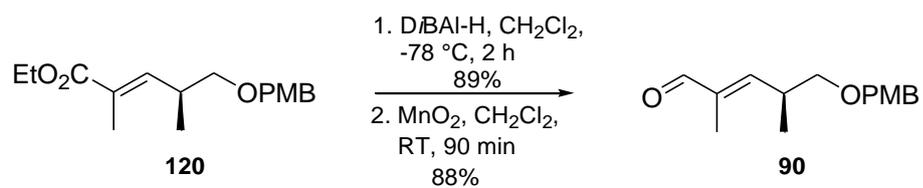
Schema 65: Darstellung von Alkohol **118**

Anschließend wird die Esterfunktion in guter Ausbeute mit Diisobutylaluminiumhydrid zu Alkohol **118** reduziert und dieser in einer SWERN-Reaktion oxidiert, so dass der erhaltene Aldehyd direkt in die anschließende WITTIG-Reaktion mit Ylid **119** als Reagenz eingesetzt wird. Ester **120** wird dabei ausschließlich als *E*-Isomer erhalten.



Schema 66: Darstellung von Ester **120**

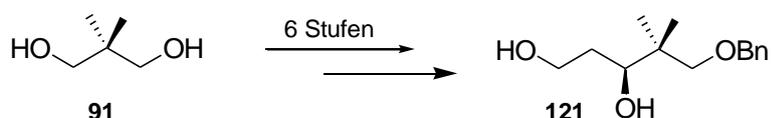
Im nächsten Schritt wird der α,β -ungesättigte Ester **120** mit Diisobutylaluminiumhydrid in guter Ausbeute zum entsprechenden Allylalkohol reduziert und dieser dann mit Braunstein quantitativ zu Aldehyd **90** oxidiert. Diese Synthese bietet über insgesamt sechs Stufen einen schnellen Zugang zu dem Ostfragment **90**.



Schema 67: *Synthese des α,β -ungesättigten Aldehyds 90*

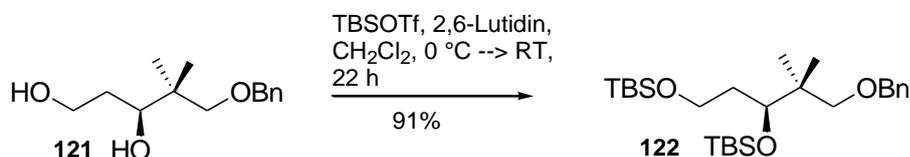
6.11. Synthese des Nordfragmentes 125

Die Synthese des Nordfragmentes **125** erfolgt analog der Totalsynthese von Epothilon A,⁶³ bei der 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (**91**) als Ausgangsmaterial eingesetzt und über sechs Stufen in Diol **121** überführt wird (Schema 68). Der Schlüsselschritt dieser Sequenz ist eine Epoxidierung nach SHARPLESS mit anschließender selektiver Epoxidöffnung, welche in der Diplomarbeit von CHRISTINE JAHNS durchgeführt wurde. Die nun folgende Arbeiten⁸⁰ verlaufen ausgehend von Diol **121**.



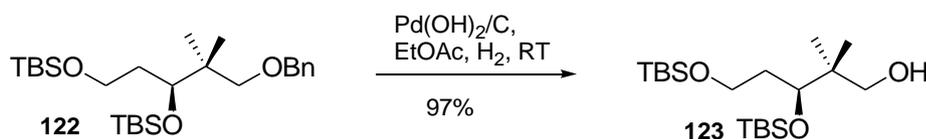
Schema 68: Darstellung von Diol **121** über sechs Stufen

Zunächst wird Diol **121** mit *tert.*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat geschützt und Disilylether **122** in sehr guter Ausbeute erhalten.



Schema 69: Synthese von Disilylether **122**

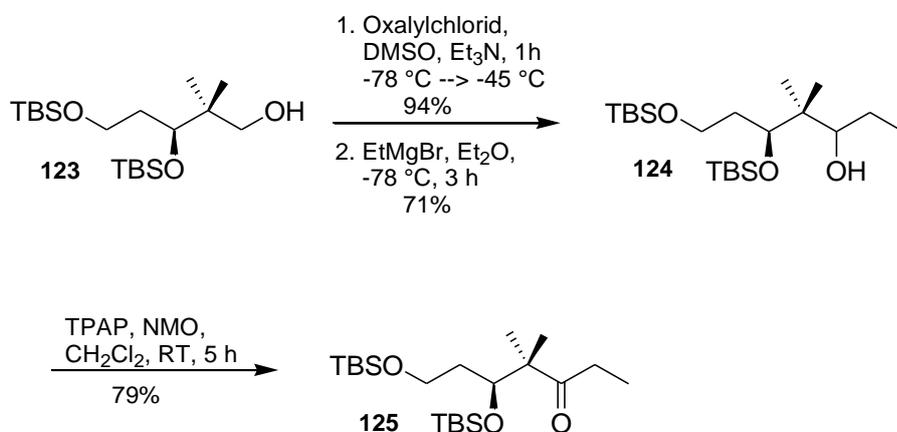
Anschließend wird die Benzylgruppe mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre entfernt und Alkohol **123** quantitativ isoliert.



Schema 70: Entschützung zu Alkohol **123**

Die freie Hydroxyfunktion wird nun in einer SWERN-Reaktion zum Aldehyd oxidiert, welcher folgend mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt wird, so dass Alkohol **124** in guter Ausbeute

erhalten wird. Abschließend wird Alkohol **124** mit Tetra-*n*-propylammoniumperthanat zu Keton **125** oxidiert und somit das Nordfragment in guter Ausbeute generiert.

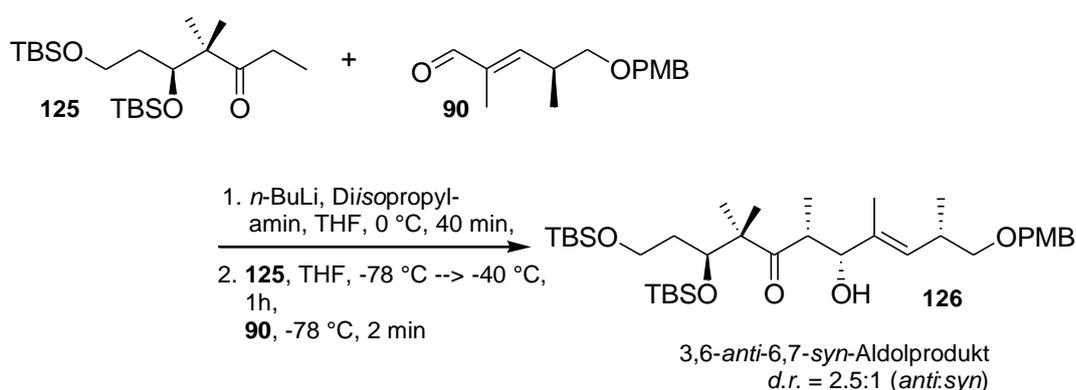


Schema 71: Darstellung des Nordfragmentes **125**

Die Synthese des Nordfragmentes **125** umfasst elf Stufen ausgehend von 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol (**91**), welche in der Diplomarbeit von CHRISTINE JAHNS basierend auf der Totalsynthese von Epothilon A optimiert wurde. Entsprechend dieser Arbeit wurde die Sequenz über sechs Stufen von Diol **121** zu Keton **125** durchgeführt.

6.12. Arbeiten zu dem vollständig funktionalisierten Nordfragment 92

Die Kupplung des Nord- und des Ostfragmentes soll über eine *all-syn*-Aldolreaktion⁸⁰ verlaufen. Die Ergebnisse dieser Reaktion in der Diplomarbeit von CHRISTINE JAHNS führten jeweils bevorzugt zum ungewünschten Diastereomer - dem 3,6-*anti*-6,7-*syn*-Aldolprodukt **126**. Um diese Arbeit zu reproduzieren, wurden zunächst die gleichen Reaktionsbedingungen gewählt (Schema 72). Hierbei wird als Base Lithiumdiisopropylamid verwendet, um Keton **125** zu enolisieren.



Schema 72: Kupplung des Nordfragmentes **125** und des Ostfragmentes **90** über eine Aldolreaktion

Ein Abbruch der Reaktion direkt nach der Zugabe von Aldehyd **90** ermöglicht die Isolierung des Hauptdiastereomers, welches als ungewünschtes 3,6-*anti*-6,7-*syn*-Aldolprodukt **126** vorliegt. Da unter Verwendung einer Lithiumbase nicht das *all-syn*-Aldolprodukt erhalten wird, werden zunächst weitere LEWIS-Säuren für die Enolisierung verwendet (Tabelle 6.9).

Unter Einsatz von (-)-Diisopinocampheylbortriflat⁸⁵, welcher die entsprechende Stereochemie begünstigen sollte, tritt dabei auch unter Variation der Reaktionsbedingungen zur Darstellung der LEWIS-Säure jeweils nur Zersetzung der Edukte in der Aldolreaktion auf. Ein möglicher Grund könnte hierbei die sterische Hinderung von Keton **125** durch die sekundäre *tert.*-Butyldimethylsilyl-Gruppe sowie die geminalen Methylgruppen sein, so dass eine Bildung des *Z*-Enolates über die Lewis-Säure mit der sehr kompakten Diisopinocampheyl-Einheit ungünstig ist.

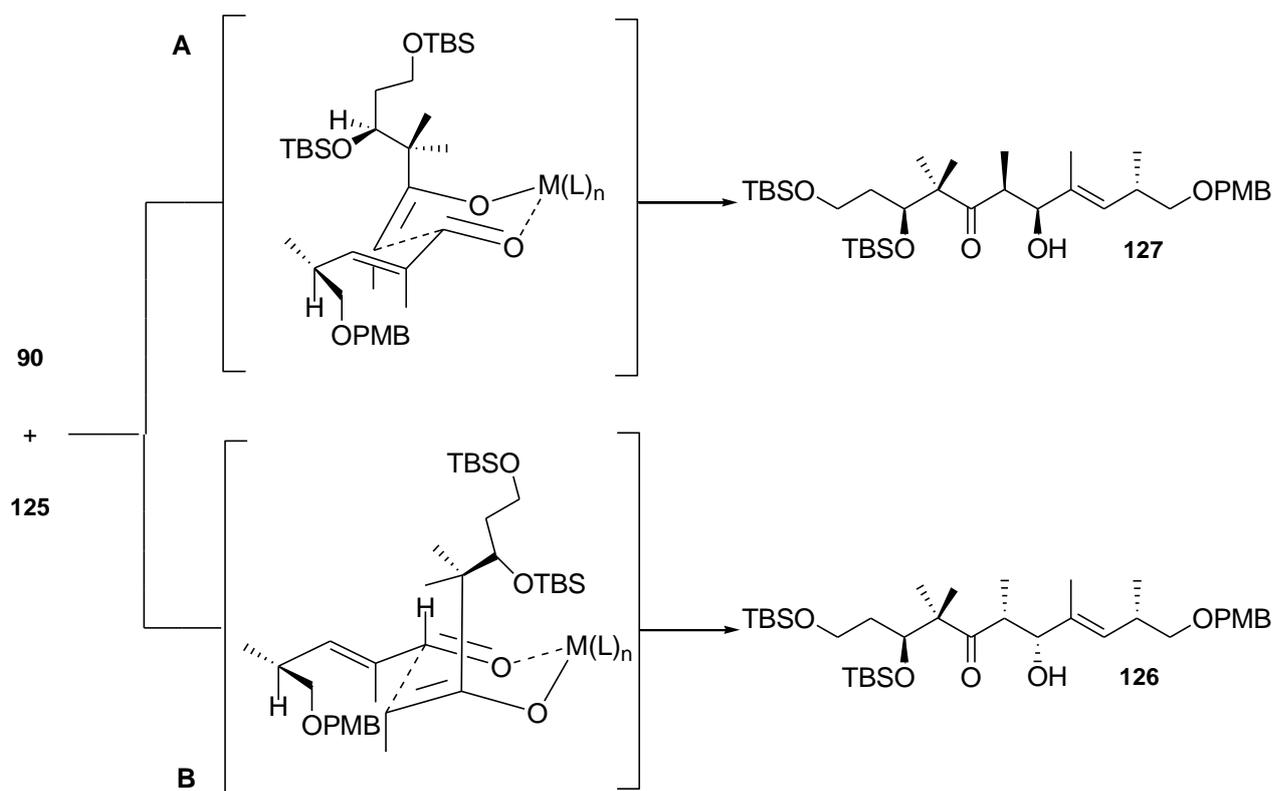
Eine weitere Methode zur Durchführung der Aldolreaktion⁸⁶ ist der Einsatz von Titan-tetrachlorid sowie Diisopropylethylamin als Stickstoffbase, bei der das Aldolprodukt in guter Ausbeute isoliert wird, jedoch erneut das ungewünschte 3,6-*anti*-6,7-*syn*-Diastereomer **126** als Hauptprodukt vorliegt.

Tabelle 6.9: Einsatz verschiedener LEWIS-Säure in der Aldolreaktion

| | LEWIS-Säure | Bedingungen ^a | Produkt |
|---|----------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 1 | (-)-ipc) ₂ BOTf | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → -20 °C, 16 h | Zersetzung |
| 2 | (-)-ipc) ₂ BOTf | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 90 min | Zersetzung |
| 3 | TiCl ₄ | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 5 h | 3,6- <i>anti</i> -6,7- <i>syn</i> - Aldolprodukt 126 (40%) |
| 4 | 9-BBN-I ⁸⁶ | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 16 h | Zersetzung |

^a Keton **125** in Dichlormethan wird zunächst 2 h bei -78 °C enolisiert.

In der Synthese von Epothilon A wird die Selektivität der Aldolkupplung von Keton **125** in Richtung des ungewünschten Diastereomers beeinflusst. Die Annahme, dass das Stereozentrum von Aldehyd **90** diesen sterischen Effekt bei der Aldolreaktion zwischen dem Nord- und dem Ostfragment von Tedanolid C abschwächt beziehungsweise übersteuert und das *all-syn*-Produkt **127** gebildet wird, lässt sich nicht bestätigen.

**Schema 73:** Postulierte Übergangszustände der Aldolreaktion zum Nordfragment

Der C-1-C-3-Rest des Enolats entfernt sich in den möglichen Übergangszuständen **A** und **B** von Enolat- und Aldehyd-Sauerstoff, so dass die *si*-Fläche von Aldehyd **90** durch die nach vorne zeigende *tert*-Butyldimethylsilylgruppe abgeschirmt ist. Die Aldehyd-Doppelbindung nimmt zur Verminderung der *syn*-Pentan-Wechselwirkungen in beiden Übergangszuständen

die äquatoriale Position ein. In Übergangszustand **A** nähert sich das Enolat Aldehyd **90** von der Seite, in die der große C-1-C3-Rest sowie die sperrigen, geminalen Methylgruppen des Enolats stehen. In Übergangszustand **B** kommt es zwar zu einer sterischen Hinderung durch die *para*-Methoxybenzylgruppe von Aldehyd **90**, welche jedoch kleiner als die Hinderung durch die *tert.*-Butyldimethylsilylgruppe in Übergangszustand **A** ist, so dass es zu einer bevorzugten Bildung des Diastereomers **126** kommt (Schema 73).

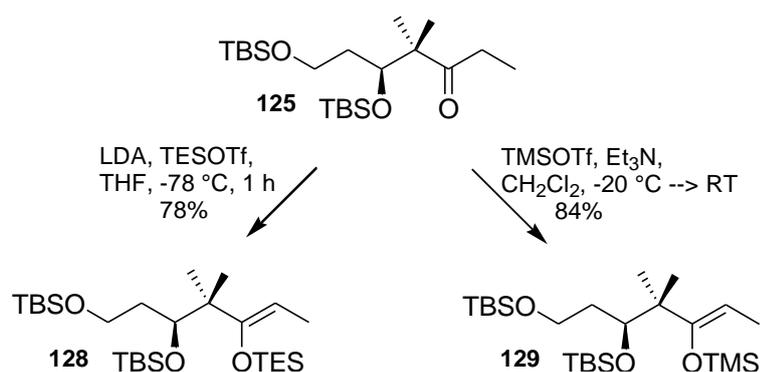
Die Verwendung von Titan-tetrachlorid als LEWIS-Säure und Diisopropylethylamin als Stickstoffbase liefert Ergebnisse (Tabelle 6.9, Eintrag 3), bei denen eine Optimierung über den Einsatz eines chiralen Ligandens⁷⁴ sinnvoll erscheint. Die Reaktionsbedingungen werden von der erfolgreich durchgeführten Aldolreaktion übertragen, bei der nun als chiraler Ligand 1,1'-Bi-2-naphthol verwendet wird. Die Reaktion wird unter Zusatz von Molsieb durchgeführt (Tabelle 6.10). Auch unter Variation der Reaktionsbedingungen zur Darstellung der chiralen LEWIS-Säure erfolgt kein Umsatz bei der Durchführung der Aldolreaktion, da die sterische Hinderung zwischen dem chiralen Liganden und Keton **125** mit den sperrigen Substituenten die möglichen Übergangszustände zu stark beeinflusst.

Tabelle 6.10: Aldolreaktion unter Verwendung eines chiralen Ligandens

| | LEWIS-Säure | Ligand | Bedingungen | Produkt |
|----------|------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|-------------|
| 1 | TiCl ₄ | (<i>R</i>)-BINOL ^a | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 16 h | kein Umsatz |
| 2 | Ti(Oi-Pr) ₄ | (<i>S</i>)-BINOL ^a | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 16 h | kein Umsatz |
| 3 | TiCl ₄ | (<i>R</i>)-BINOL ^b | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 16 h | kein Umsatz |
| 4 | TiCl ₄ | (-)-(D)-DIPT ^a | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 16 h | kein Umsatz |

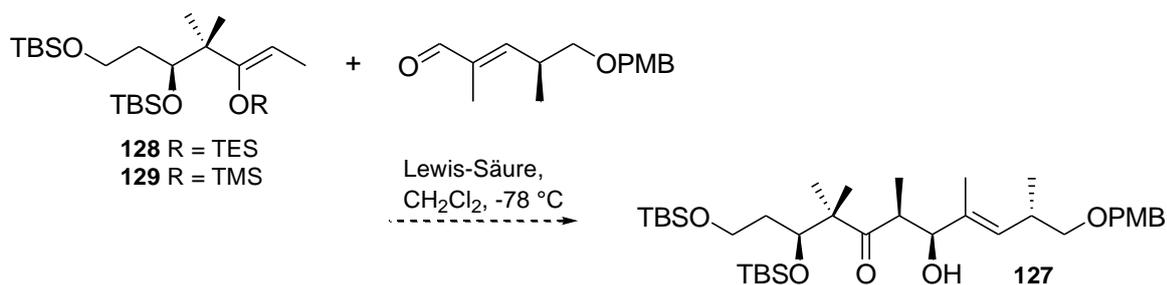
^a 1.1 Äq.; ^b 2.2 Äq.

Die klassischen Aldolreaktionen führen bei der Synthese des Nordfragmentes nicht zu dem gewünschten *all-syn*-Aldolprodukt, sondern im besten Fall zu einer Begünstigung des 3,6-*anti*-6,7-*syn*-Diastereomers **126**. Ein möglicher Grund liegt hierbei in dem sterisch stark gehinderten Keton **125** mit seinen geminalen Methylgruppen in α -Stellung und der großen *tert.*-Butyldimethylsilylgruppe in β -Position. Um diesen Übergangszustand zu vermeiden, soll die Kupplung des Nordfragmentes **125** und des Ostfragmentes **90** über eine MUKAIYAMA-Aldolreaktion⁶⁷ erfolgen. Hierbei wird Keton **125** zunächst in einen Silylenolether überführt, der im ersten Fall eine Triethylsilyl- und im zweiten eine Trimethylsilylgruppe⁸⁷ trägt (Schema 74).



Schema 74: Synthese von Silylenolether **128** und **129**

Im nächsten Schritt wird Aldehyd **90** mit Silylenolether **128** sowie **129** unter Verwendung verschiedener LEWIS-Säuren^{72,73} umgesetzt, um das MUKAIYAMA-Aldolprodukt **127** zu erhalten. Bei diesem Reaktionstyp wird angenommen, dass er im Gegensatz zur klassischen Aldolreaktion über einen azyklischen Übergangszustand verläuft und so das *all-syn*-Diastereomer begünstigen könnte.



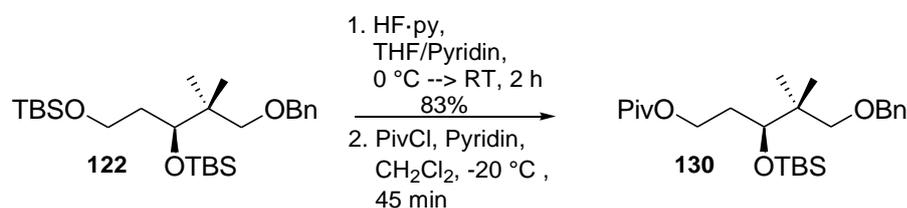
Schema 75: Durchführung einer MUKAIYAMA-Aldolreaktion

Die Ergebnisse der durchgeführten MUKAIYAMA-Aldolreaktionen zeigen, dass die Reaktionsbedingungen entweder zu mild gewählt wurden, so dass kein Umsatz erfolgte oder die eingesetzten LEWIS-Säuren zu stark waren, so dass sich die Ausgangsmaterialien zersetzten (Tabelle 6.11).

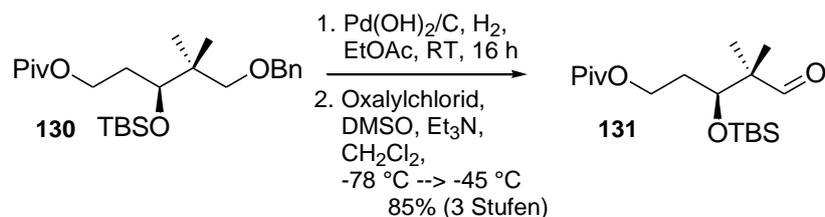
Tabelle 6.11: Bedingungen der MUKAIYAMA-Aldolreaktion

| R | LEWIS-Säure | Bedingungen | Produkt | |
|---|-------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1 | TES | BF ₃ ·OEt ₂ | CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O (9:1), -78 °C, 8 h | kein Umsatz |
| 2 | TES | TiCl ₄ /Ti(O <i>i</i> -Pr) ₃ Cl (1:1) | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 6 h | kein Umsatz |
| 3 | TES | TiCl ₄ | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 10 min | Zersetzung |
| 4 | TMS | TiCl ₄ /Ti(O <i>i</i> -Pr) ₃ Cl (2:1) | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 6 h | kein Umsatz |
| 5 | TMS | BH ₃ ·THF, <i>N</i> -Ts-L-Valin | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 10 min | Reduktion von Aldehyd 90 |
| 6 | TMS | 9-BBN-I | CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 6 h | Zersetzung |

Ein weiterer Ansatz, die Selektivität in Richtung des gewünschten *all-syn*-Diastereomers zu beeinflussen, ist die Veränderung der Schutzgruppen. Hierbei gibt es zwei Möglichkeiten, den Austausch zum einen der primären Silylgruppe und zum anderen der sekundären Silylgruppe in β -Position des Ketons, die beide einen dirigierenden Effekt auf die Produktbildung ausüben können, gegen eine sterisch weniger gehinderte Schutzgruppe. Zunächst soll die primäre *tert.*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe durch eine kleinere Pivaloylgruppe ersetzt werden, so dass in einem ersten Schritt diese selektiv gegenüber der sekundären Silylgruppe von Disilylether **122** mit Fluorwasserstoff/Pyridin entschützt wird.⁸⁸ Anschließend wird die Hydroxygruppe mit Pivaloylchlorid in den entsprechenden Pivaloylester **130** überführt.⁸⁹

**Schema 76:** Umschützen in Pivaloylester **130**

Die Benzylgruppe von Ether **130** wird mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre entfernt und der erhaltene Alkohol folgend in einer SWERN-Reaktion zu Aldehyd **131** oxidiert. Diese Sequenz erfolgt über drei Stufen in sehr guter Ausbeute.

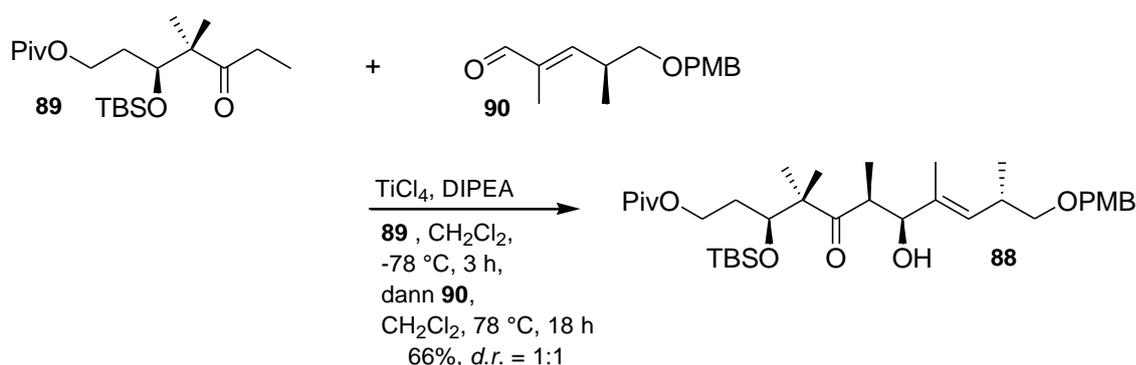
**Schema 77:** Synthese von Aldehyd **131**

Aldehyd **131** wird mit Ethylmagnesiumbromid zu dem entsprechenden Alkohol umgesetzt und dieser mit Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat zu Keton **89** oxidiert, sodass das Nordfragment **89** mit der Pivaloyl-Schutzgruppe in sehr guter Ausbeute über insgesamt 13 Stufen erhalten wird.



Schema 78: Darstellung von Keton **89**

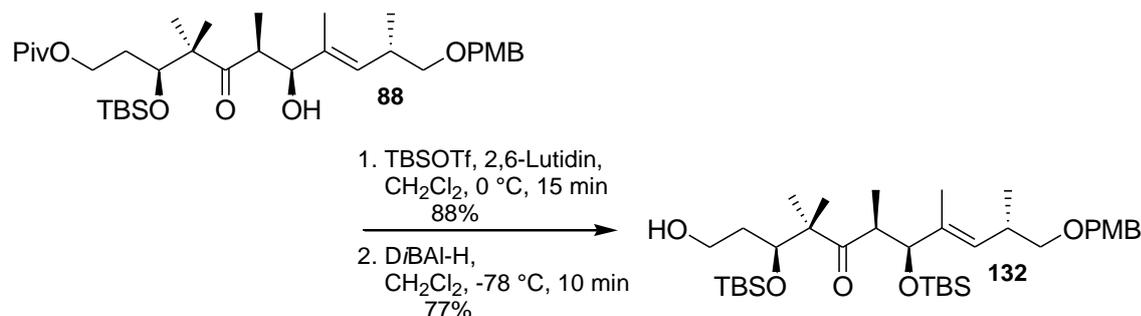
Die folgende Aldolreaktion wird unter der Verwendung von Titan-tetrachlorid als LEWIS-Säure sowie *N,N*-Diisopropylethylamin als Stickstoffbase durchgeführt, wobei das Aldolprodukt in einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 in guter Ausbeute isoliert wird⁹⁰. Obwohl das gewünschte *all-syn*-Diastereomer erneut nicht als Hauptprodukt erhalten wird, ist es durch den Wechsel der primären Schutzgruppe in die sterisch weniger gehinderte Pivaloylgruppe möglich, die deutliche Bevorzugung des 3,6-*anti*-6,7-*syn*-Produktes zu unterdrücken (Schema 79). Die Diastereomere werden erfolgreich säulenchromatographisch getrennt, um mit dem nach der Methode von MOSHER⁸¹ identifizierten gewünschten Aldolprodukt **88** weiterzuarbeiten.



Schema 79: Durchführung einer Aldolreaktion mit dem Nordfragment **89**

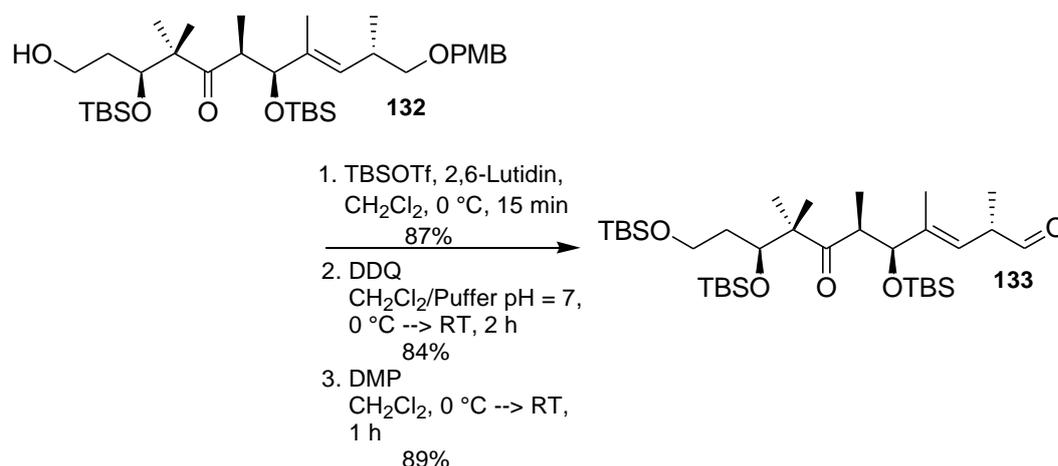
Im nächsten Schritt wird nun Alkohol **88** mit *tert.*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat in sehr guter Ausbeute in den korrespondierenden Silylether überführt. Die folgende Entschützung des Pivaloylestere soll in Anwesenheit der Carbonylfunktion erfolgen, so dass

zunächst milde Bedingungen⁹¹ wie beispielsweise eine Verseifung mit Cäsiumcarbonat verwendet werden. Es zeigt sich jedoch, dass die beste und effektivste Methode⁹² zum Entfernen der Schutzgruppe eine vorsichtige Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid bei tiefer Temperatur in möglichst kurzer Reaktionsdauer ist, bei der selektiv die primäre Hydroxygruppe in guter Ausbeute freigesetzt wird.



Schema 80: Entschützung zu Alkohol **132**

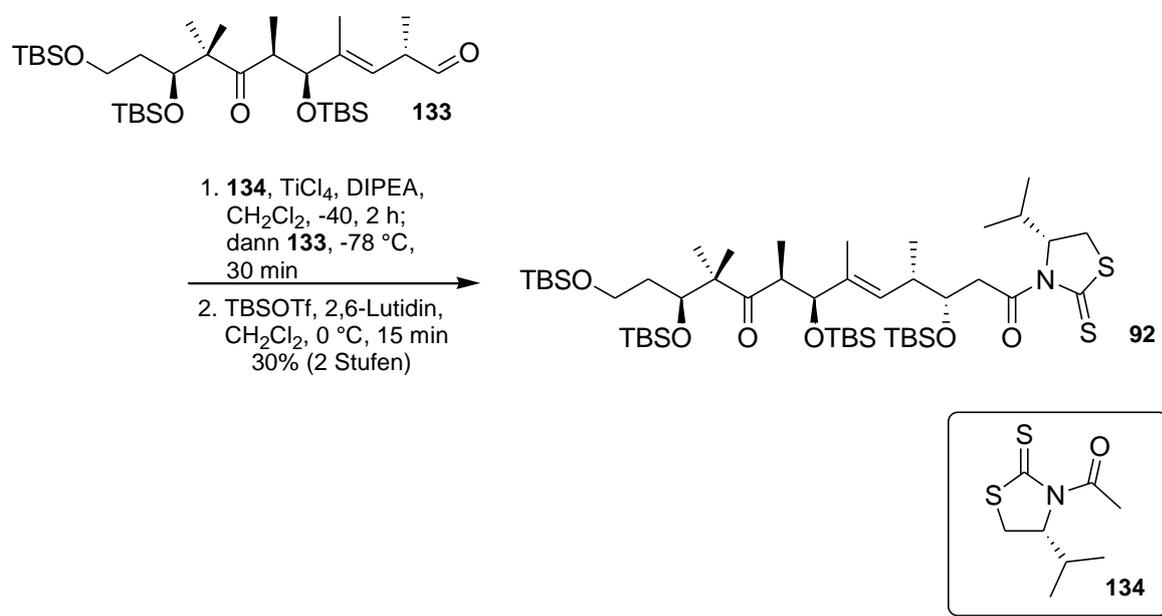
Alkohol **132** wird folgend mit *tert.*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat als Silylether geschützt, anschließend die *para*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe mit 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in sehr guter Ausbeute entfernt und der entschützte Alkohol in eine DESS-MARTIN-Oxidation zu Aldehyd **133** eingesetzt.



Schema 81: Darstellung von Aldehyd **133**

Im folgenden Schlüsselschritt wird in einer NAGAO-Aldolreaktion das noch fehlende Stereozentren an C-11 zum vollständig funktionalisierten Nordfragment **92** aufgebaut. Das Prinzip dieser Reaktion beruht auf der Verwendung eines chiralen Auxiliars, eines

Thiazolidinthiones, welches die entsprechende Stereochemie induziert.^{93,94} Die Durchführung erfolgt unter der Verwendung von Titan-tetrachlorid als LEWIS-Säure sowie *N,N*-Diisopropylethylamin als Stickstoffbase, bei welcher das Aldolprodukt in moderater Ausbeute isoliert wird (Schema 82). Entscheidend ist hierbei eine möglichst kurze Reaktionszeit, da sonst die Bildung von Nebenprodukten begünstigt wird. Aufgrund einer möglichen Retroaldolreaktion wird die freie Hydroxyfunktion direkt mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat in den korrespondierenden Silylether **92** überführt. Diese Reaktion ermöglicht darüber hinaus eine Abtrennung des überschüssigen Auxiliars mittels Säulenchromatographie an Kieselgel.



Schema 82: Synthese des Nordfragmentes **92**

Die Diastereoselektivität der NAGAO-Aldoladdition kann über einen sesselförmigen ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustand erklärt werden (Abbildung 20).⁹⁵ Hierbei koordinieren sowohl der Enolatsauerstoff als auch die Carbonylfunktion an das Metall. Der Rest des Aldehyds nimmt die energiearme pseudoäquatoriale Position ein. Im Unterschied zu der EVANS-Aldolreaktion koordiniert zusätzlich die Thionfunktion des Auxiliars **134** an die LEWIS-Säure, so dass die Thionbindung eine nahezu parallele Orientierung zur Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung des Enolates einnimmt. Aufgrund dieser Ausrichtung ist die Addition in Übergangszustand **A** begünstigt, wohingegen in Übergangszustand **B** sterische Wechselwirkungen zwischen der *iso*-Propylgruppe des Auxiliars und dem Sechsring auftreten.

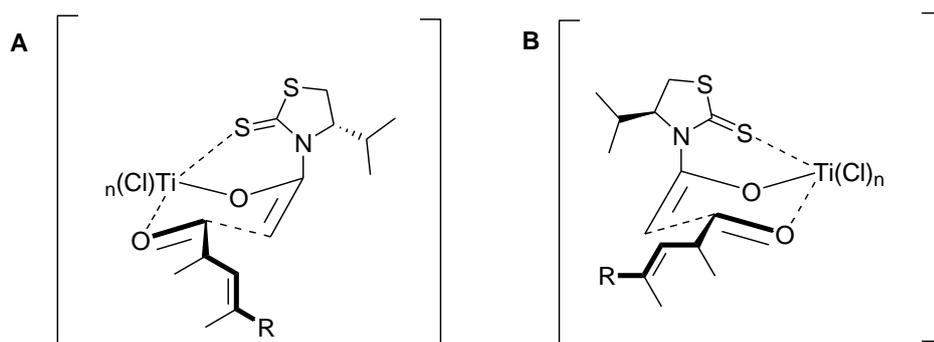


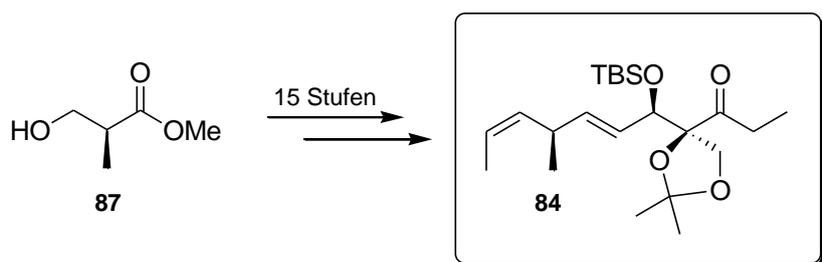
Abbildung 20: Postulierte Übergangszustände für die NAGAO-Aldolreaktion

Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Reaktionsführung der NAGAO-Aldolreaktion wäre hierbei die Schützung der Ketofunktion an C-5, beispielsweise als entsprechendes Acetal, um einen Einfluss dieser Funktionalität zu vermeiden. Des Weiteren könnte die LEWIS-Säure, Titan-tetrachlorid, selbst einen störenden Effekt ausüben, da sowohl die primäre als auch die allylische Silylgruppe bei den gewählten Reaktionsbedingungen empfindlich sein könnten.

Die Synthese des Nordfragmentes **92** umfasst, ausgehend von 2,2-Dimethyl-1,3-propan-diol (**91**), in der längsten linearen Sequenz 21 Stufen und beinhaltet als Schlüsselschritte eine Aldolreaktion zwischen dem Nordfragment **89** und dem Ostfragment **90** sowie zum Abschluss der Syntheseroute eine NAGAO-Aldolreaktion. Durch einen Wechsel der primären Schutzgruppe des Nordfragmentes **89** in die sterisch weniger anspruchsvolle Pivaloylgruppe wird das gewünschte *all-syn*-Aldolprodukt **88** in einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 erhalten und über die Trennung der Diastereomere isoliert. Die deutliche Begünstigung des 3,6-*anti*-6,7-*syn*-Aldolproduktes kann somit unterdrückt werden. Das vollständig funktionalisierte Nordfragment **92** wird über den diastereoselektiven Aufbau des Stereozentrums an C-11 über die NAGAO-Aldolreaktion generiert. Zu dieser Reaktion erscheinen Optimierungsstudien aufgrund der Bildung von Nebenprodukten sowie des schlechten Umsatzes des eingesetzten Aldehyds **133** sinnvoll.

6.13. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die Synthesen des Nord- und des Südfragmentes von Tedanolid C erfolgreich entwickelt. Das Südfragment **84** wurde ausgehend von L-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**87**) über 15 Stufen in einer Gesamtausbeute von 5% (durchschnittlich 83% pro Stufe) synthetisiert. Den Schlüsselschritt der Sequenz stellte der Aufbau eines quarternären Zentrums über eine KIYOOKA-Aldolreaktion in exzellenter Diastereoselektivität von 6:1 dar, bei welcher zwei anspruchsvolle Stereozentren in einem Reaktionsschritt generiert wurden. Die innovative Strukturaufklärung dieses quarternären Zentrums erfolgte über Messung der NOE-Kontakte des korrespondierenden Acetonides **117** des Südfragmentes. Über diese Methode konnte die gewünschte *syn*-Konformation nachgewiesen und somit die absolute Konfiguration des quarternären Zentrums bestimmt werden.

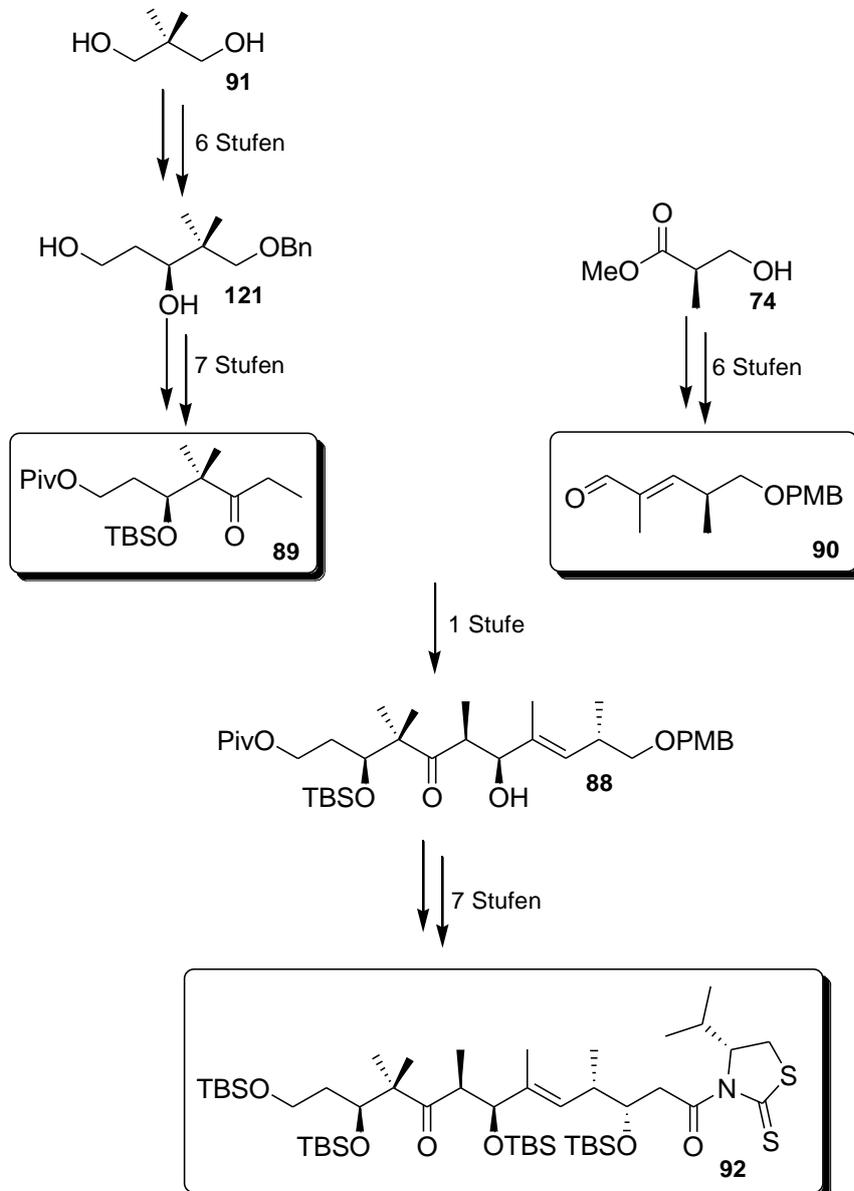


Schema 83: Synthese des Südfragmentes **84** von Tedanolid C

Die Synthese des Nordfragmentes **92** wurde ausgehend von 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (**91**) in der längsten linearen Sequenz von 21 Stufen erfolgreich durchgeführt (Schema 84). Die Gesamtausbeute über 15 Stufen ausgehend von Diol **121** betrug 6% (durchschnittlich 84% pro Stufe). Die Darstellung des Ostfragmentes **90** erfolgte in einer Sequenz aus sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 34% (durchschnittlich 85% pro Stufe).

Die Aldolreaktion zur Kupplung des Nordfragmentes **89** und des Ostfragmentes **90** sowie die NAGAO-Aldolreaktion stellten die Schlüsselschritte der Synthesestrategie dar. Die deutliche Begünstigung des 3,6-*anti*-6,7-*syn*-Aldolproduktes wurde durch einen Wechsel der primären Schutzgruppe in die sterisch weniger gehinderte Pivaloylgruppe minimiert und das gewünschte *all-syn*-Aldolprodukt **88** durch die Trennung der gebildeten Diastereomere isoliert. Die NAGAO-Aldolreaktion zum diastereoselektiven Aufbau des letzten

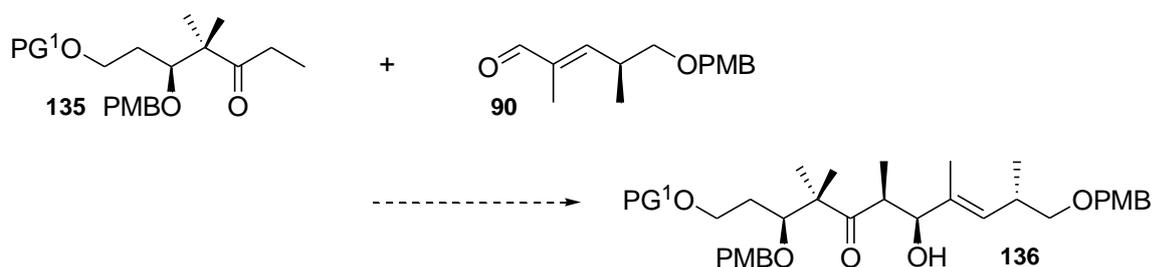
Stereozentrums an C-11 brachte die Synthese des Nordfragmentes **92** erfolgreich zum Abschluss.



Schema 84: Darstellung des Nordfragmentes **92** von Tedanolid C

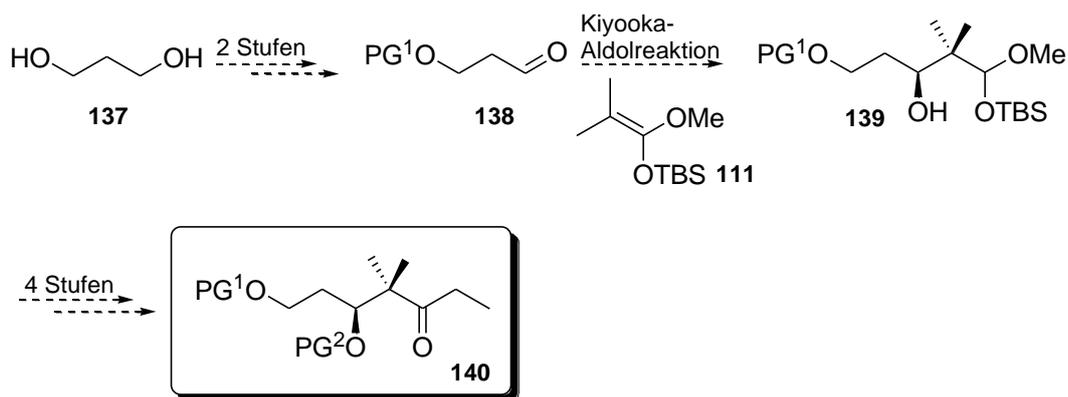
6.14. Ausblick

Das beste Ergebnis der *all-syn*-Aldolreaktion führt zu einem Diastereomerenverhältnis von 1:1, bei dem das gewünschte Aldolprodukt **88** nach säulenchromatographischer Trennung der Diastereomere isoliert wird. Optimierungsstudien bezüglich der Verbesserung der Diastereoselektivität erscheinen daher sinnvoll. Die Wahl der Schutzgruppen sollte hierbei entscheidend sein, da diese die Diastereoselektivität beeinflussen. Je sterisch anspruchsvoller Keton **89** vorliegt, desto begünstigter ist vermutlich der postulierte Übergangszustand zur Bildung des ungewünschten 3,6-*anti*-6,7-*syn*-Aldolproduktes (Schema 73). Um den sterischen Einfluss der β -Position von Keton **135** zu minimieren, sollte die Einführung einer *para*-Methoxybenzylgruppe als sterisch weniger anspruchsvolle Schutzgruppe eine Verbesserung der Diastereoselektivität zu Gunsten des *all-syn*-Aldolproduktes bewirken. Überlegungen, die Kupplung des Nordfragmentes **89** und des Ostfragmentes **90** über einen Wechsel der Aldolpartner sowie über eine *anti*-Aldolreaktion durchzuführen, ließen sich praktisch nicht umsetzen.



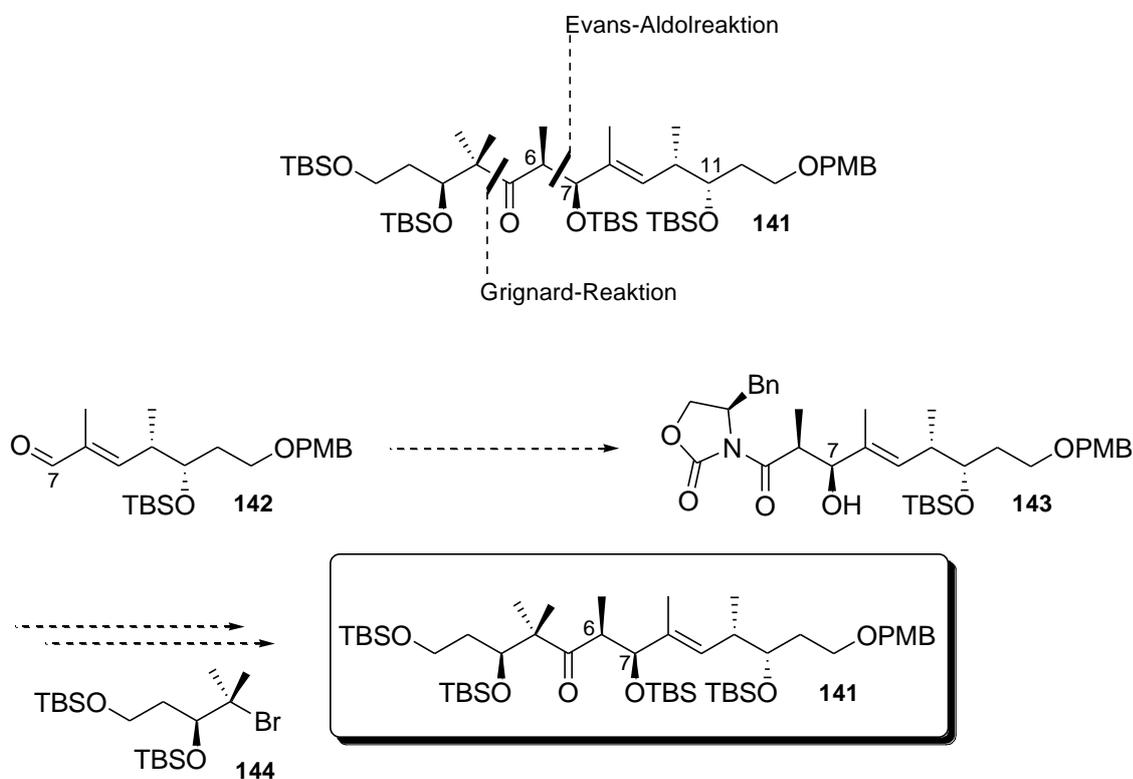
Schema 85: Optimierung der *all-syn*-Aldolreaktion

Die Synthese des Nordfragmentes **89** von Tedanolid C erfolgt entsprechend der Totalsynthese von Epothilon A, bei der das Stereozentren an C-3 über eine Epoxidierung nach SHARPLESS mit anschließender selektiver Epoxidöffnung aufgebaut wird.⁶³ Je nach Wahl der Schutzgruppe wird diese Sequenz in elf bis 13 Stufen durchgeführt. Ein konzeptionell unterschiedlicher synthetischer Zugang ergibt sich durch eine Anwendung der KIYOOKA-Aldolreaktion, bei der unter Umsetzung von Aldehyd **138** mit Silylketenacetal **111** die Hydroxygruppe an C-3 enantioselektiv generiert wird.⁶⁴ Das Nordfragment **140** wäre über diese effiziente Sequenz in sieben Stufen dargestellt, bei dem eine flexible Variation der Schutzgruppen ohne Umschützungsstrategie ermöglicht wird (Schema 86).



Schema 86: Alternativer Zugang zu dem Nordfragment **140** von Tedanolid C

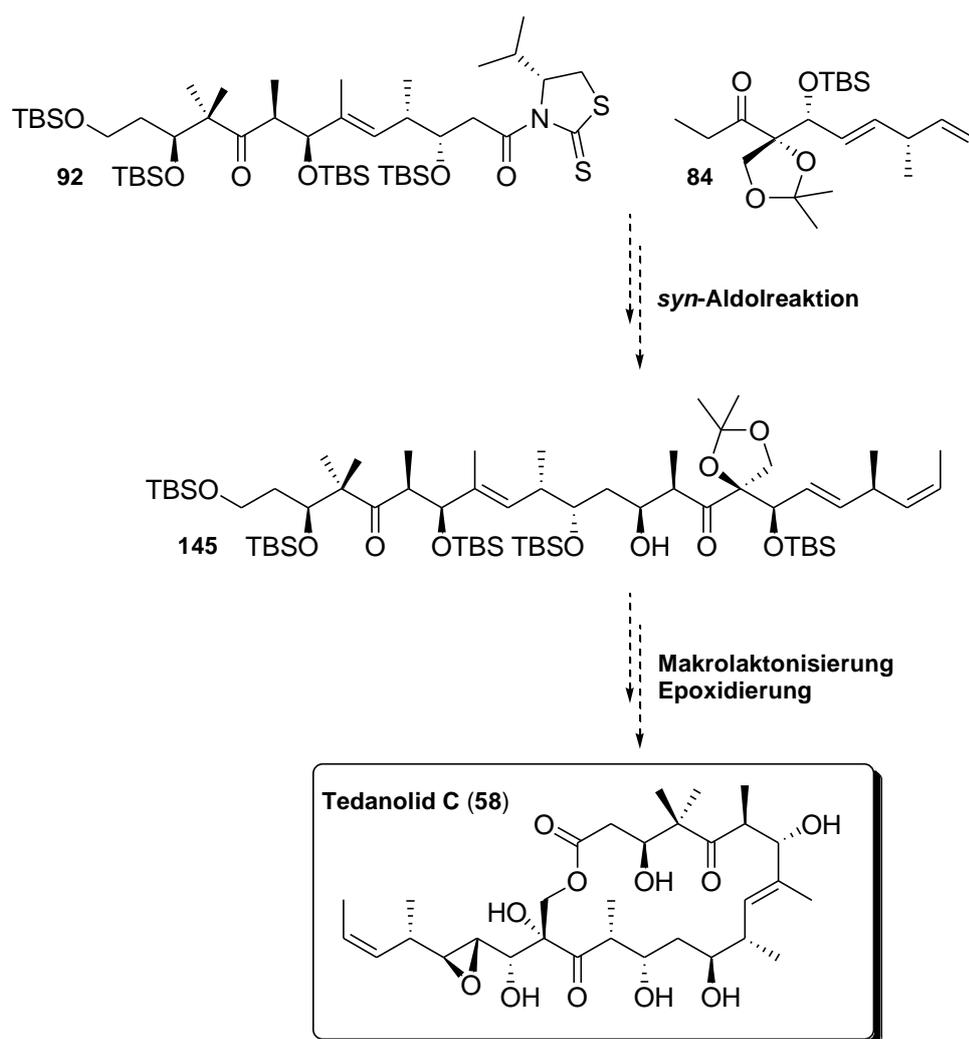
Die Darstellung des vollständig funktionalisierten Nordfragmentes **92** von Tedanolid C bietet einen konvergenten synthetischen Zugang. Eine Veränderung der Strategie aufgrund der schwer kontrollierbaren Diastereoselektivität der Aldolreaktion würde zugleich bedeuten, dass die Synthese über eine lineare, weniger elegante Sequenz verläuft (Schema 87). Eine Möglichkeit wäre hierbei beispielsweise der Aufbau der Stereozentren an C-6 und C-7 über eine EVANS-Aldolreaktion an Aldehyd **142** mit nachfolgender GRIGNARD-Addition von Bromid **144**, um die gewünschte *all-syn*-Diastereoselektivität zu erhalten.



Schema 87: Alternativer Zugang zu Nordfragment **141**

Nach den erfolgreichen Synthesen des Nordfragmentes **92** und des Südfragmentes **84** ist das weiterführende Ziel die Kupplung dieser beiden Fragmente über eine *syn*-Aldolreaktion, bei der die Kontrolle der Diastereoselektivität aufgrund des quaternären Zentrums in α -Position zur Ketofunktion eine besondere synthetische Herausforderung darstellt.

Mit der Synthese des linearen Vorläufers **145** von Tedanolid C sollen in weiteren Schritten die Makrolaktonisierung, die Epoxidierung der charakteristischen Seitenkette sowie abschließend die globale Entschützung durchgeführt werden (Schema 88).



Schema 88: Abschließende Synthesestrategie zu Tedanolid C (**58**)

Die Totalsynthese von Tedanolid C (**58**) ermöglicht es, die Stereochemie dieses Naturstoffes zweifelsfrei nachzuweisen und so zu zeigen, ob diese mit der von IRELAND *et al.* vorgeschlagenen Struktur übereinstimmt (Abbildung 21).³² Interessant sind hierbei besonders die Stereozentren, die sich in ihrer absoluten Konfiguration von denen der anderen Mitglieder

der Tedanolid-Familie unterscheiden. Die Süd­hälfte der vorgeschlagenen Struktur von Tedanolid C (**146**) entspricht in den gemeinsamen Stereozentren dem Enantiomer von Tedanolid (**59**), wohingegen die absolute Konfiguration der Nord­hälften übereinstimmt. Aufgrund der untypischen Struktur bedeutet dies für das synthetische Ziel von Tedanolid C (**58**), dass die Stereochemie des Grund­rü­stes von Tedanolid (**59**) übernommen wird und somit die Stereozentren an C-3, C-6 und C-7 der Nord­hälfte von Tedanolid C (**58**) invertiert werden.

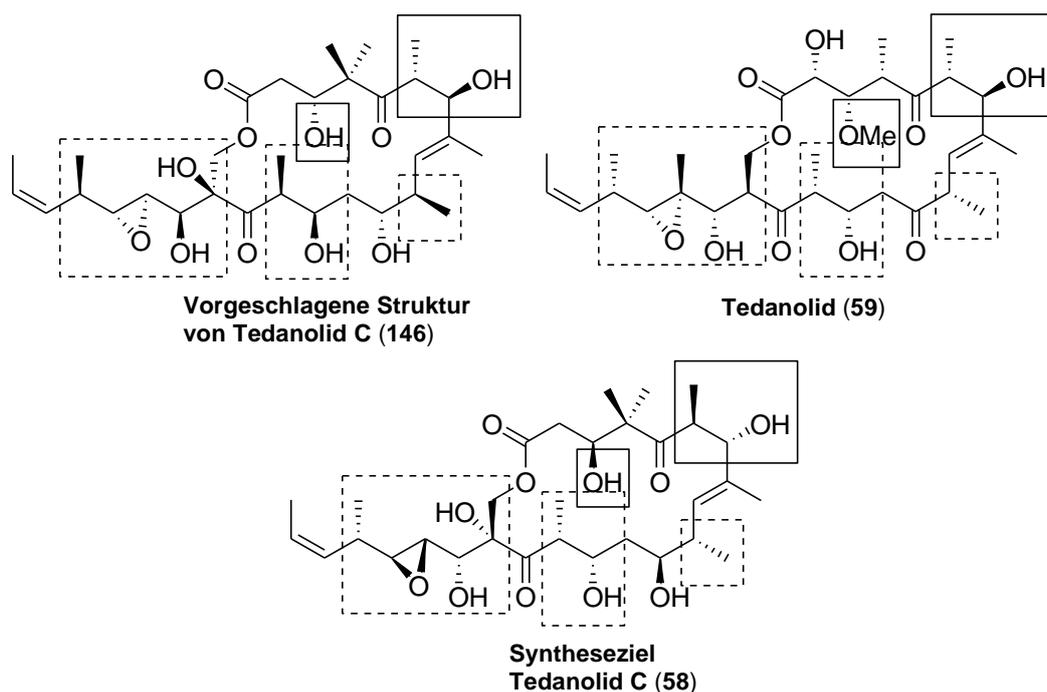


Abbildung 21: Vorgeschlagene Struktur von Tedanolid C (**146**) im Vergleich zu Tedanolid (**58**)

7. Experimenteller Teil

7.1. Allgemeine Bemerkungen

Reaktionen, bei denen wasserfrei gearbeitet wurde, wurden unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Die Glasgeräte wurden unter Vakuum mit einer Heizpistole ausgeheizt und nach Abkühlen mit Argon bzw. Stickstoff belüftet. Des Weiteren wurde bei allen Versuchen ein Magnetrührer verwendet.

Lösungsmittel wurden bei wasserfreien Reaktionen nur absolut eingesetzt. Hexan, Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether und Dichlormethan wurden aus einem Lösungsmittelschrank MB SPS der Firma Braun entnommen. Die Filter- und Trocknungsmaterialien entsprechen den von Braun angegebenen Spezifikationen.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck. Es wurden Vanillin, Ninhydrin, Kaliumpermanganat und Cersulfat als Färbereagenzien sowie eine UV-Lampe der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm verwendet.

Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 bei 20 °C mit absolutem Chloroform der Firma Merck sowie Methanol bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm (Natrium D-Linie) in einer 1 mL Quarzglaszelle gemessen. Die Konzentration (c in g/100 mL) der Messsubstanz ist angegeben.

Massenspektren (EI-MS, EI-HRMS) wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312, MAT 711 oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Für die Messungen nach dem **Elektronenspray-Verfahren (ESI)** wurde ein Waters Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit verwendet. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

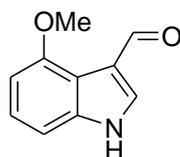
¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200, DPX-400 und AVANCE-400 der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform (CDCl₃), deuteriertes Benzol (C₆D₆), deuteriertes Methanol (CD₃OD) sowie Dimethylsulfoxid ((CD₃)₂SO) verwendet. Die chemische Verschiebung wird in ppm auf der δ -Skala angegeben. Als interner

Standard diene dabei das vom Restprotonengehalt verursachte Chloroform-Signal bei $\delta = 7.26$ ppm, das Benzol-Signal bei $\delta = 7.16$ ppm, das Dimethylsulfoxid-Signal bei $\delta = 2.50$ ppm sowie das Methanol-Signal bei $\delta = 3.31$ ppm. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) aufgeführt und die Signalmultiplizitäten wie folgt gekennzeichnet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, dd = Doppeldublett, br = breit

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden bei 100 MHz mit dem Gerät AVS-400 der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 , C_6D_6 , CD_3OD und $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ verwendet. Als interner Standard werden das CDCl_3 -Signal bei $\delta = 77.00$ ppm, das C_6D_6 -Signal bei $\delta = 128.06$ ppm, das $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ -Signal bei $\delta = 39.52$ ppm sowie das CD_3OD -Signal bei $\delta = 49.00$ ppm angegeben.

Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel (Korngröße 40-63 μm) der Firma Merck bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel und deren Mischungsverhältnisse sind jeweils angegeben.

7.2. Versuchsbeschreibungen zur Synthese von Argyrin A (1)**Aldehyd 21**

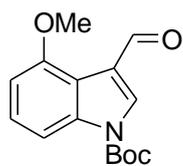
C₁₀H₉NO₂
Mol. Wt.: 175.18

Phosphorylchlorid (0.47 mL, 5.10 mmol, 1.5 Äq.) wird bei 0 °C in Dimethylformamid (3 mL) gelöst. Methoxyindol **20** (500 mg, 3.40 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (2 mL) wird bei dieser Temperatur langsam zugetropft, wobei ein hellgelber Niederschlag ausfällt. Die Reaktionsmischung wird auf 45 °C erwärmt und zwei Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion wird unter Kühlung Eiswasser (8 mL) zur Mischung gegeben, anschließend mit Diethylether (1x) extrahiert und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wird mit verdünnter Natronlauge versetzt, bis die Lösung basisch ist, und mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und Aldehyd **21** (440 mg, 2.51 mmol, 74%) als gelblicher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.50 (s, 1 H), 9.06 (br. s, 1 H), 7.93 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 188.6, 154.6, 137.6, 128.1, 124.3, 119.6, 116.1, 105.1, 102.5, 55.4.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₀H₁₀NO₂ ([*M*+*H*]⁺): 176.0712, gefunden: 176.0708.

Aldehyd **22**

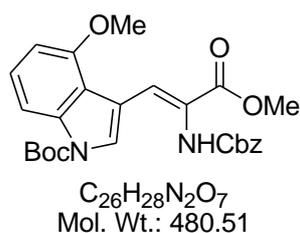
$C_{15}H_{17}NO_4$
Mol. Wt.: 275.30

Methoxyindolaldehyd **21** (440 mg, 2.51 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (6 mL) gegeben. 4-(Dimethylamino)pyridin (31 mg, 0.25 mmol, 0.1 Äq.) und Di-*tert.*-Butyldicarbonat (660 mg, 3.02, 1.2 Äq.) werden bei Raumtemperatur zu der Suspension hinzugefügt und die Reaktionsmischung eine Stunde gerührt. Dabei entsteht eine klare, gelbliche Lösung. Nach beendeter Reaktion wird 1 M Kaliumhydrogensulfat-Lösung (4.4 mL) zur Lösung gegeben und das Lösungsmittel teilweise unter reduziertem Druck entfernt. Die zurückbleibende wässrige Phase wird mit Diethylether (3x) extrahiert, die organische Phase nacheinander mit 1 M Kaliumhydrogensulfat-Lösung, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt und Aldehyd **22** (605 mg, 2.20 mmol, 87%) als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.55$ (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 1.67 (s, 9 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 189.1, 154.1, 149.0, 137.1, 128.7, 126.1, 121.4, 117.2, 108.6, 104.5, 85.4, 55.5, 28.0$.

HRMS (EI) berechnet für $C_{15}H_{17}NO_4$ ($[M]^+$): 275.1158, gefunden: 275.1159.

Dehydroaminosäure **24**

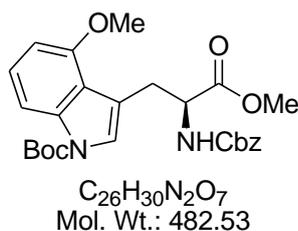
Phosphonat **23** (217 mg, 0.65 mmol, 1.2 Äq.) wird in Dichlormethan (0.6 mL) gelöst, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0.09 mL, 0.60 mmol, 1.1 Äq.) bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung zehn Minuten gerührt. Aldehyd **22** (150 mg, 0.55 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (0.6 mL) gelöst und langsam zugetropft, wobei eine leicht gelbliche Lösung entsteht. Die Reaktionsmischung wird fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel nach beendeter Reaktion unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (17.5 mL) gelöst, die organische Phase mit 1 M Salzsäure (2x) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (5:1) als Laufmittel gereinigt und Dehydroaminosäure **24** (191 mg, 0.40 mmol, 73%) als gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.32 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.40-7.30 (m, 5 H), 7.28-7.24 (m, 1 H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.14 (br. s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 1.63 (s, 9 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.7, 136.5, 136.2, 128.7, 128.3, 128.2, 127.9, 126.5, 126.0, 114.2, 108.4, 104.4, 84.7, 67.6, 55.6, 52.6, 28.2.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 503.1794, gefunden: 503.1760.

Methoxytryptophan **32**

R,R-DIPAMP (**25**) (180 mg, 0.39 mmol, 2.0 Äq.) wird in Methanol (1.5 mL) gegeben, wobei eine farblose Suspension entsteht. Anschließend wird $[Rh(COD)Cl]_2$ (97 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) unter Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur hinzugefügt und die gelbliche Suspension eine Stunde gerührt. Natriumtetrafluoroborat (65 mg, 0.59 mmol, 3.0 Äq.) in Wasser (0.5 mL) wird langsam zugetropft, wobei ein orangefarbener Niederschlag ausfällt. Die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt, die Kristalle werden filtriert, mit Wasser (3x) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Der Katalysator Cyclooctadien-1,5[(*R,R*)-1,2-ethandiylbis(*ortho*-methoxyphenyl)phenylphosphin]rhodiumtetrafluoroborat wird ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt.

Acrylsäure **24** (500 mg, 1.04 mmol, 1.0 Äq.) wird in Methanol (20 mL) gegeben und anschließend mit Cyclooctadien-1,5[(*R,R*)-1,2-ethandiylbis(*ortho*-methoxyphenyl)phenylphosphin]rhodiumtetrafluoroborat (29 mg, 4 mol%) versetzt. Die Suspension wird im Autoklaven vier Tage bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von sechs bar gerührt. Nach Ende der Reaktion wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

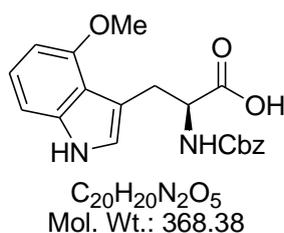
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Ethylacetat (6:1) als Laufmittel gereinigt und Methoxytryptophan **32** (496 mg, 1.03 mmol, 99%) erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +3.00$ ($c = 1.10$, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.78$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.38-7.27 (m, 5 H), 7.25-7.19 (m, 2 H), 6.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 5.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 4.68-4.63 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.44-3.32 (m, 1 H), 3.19 (dd, $J = 14.3, 8.9$ Hz, 1 H), 1.65 (s, 9 H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.7, 155.9, 153.7, 149.6, 137.2, 136.5, 128.6, 128.1, 128.0, 127.8, 125.5, 123.5, 119.7, 115.4, 108.7, 83.8, 66.8, 55.6, 55.3, 52.3, 29.3, 28.3$.

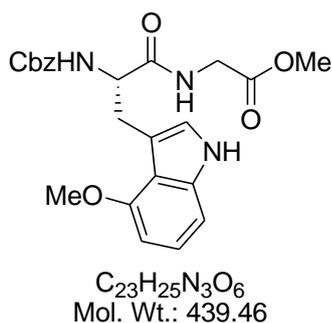
HRMS (ESI) berechnet für $C_{26}H_{31}N_2O_7$ ($[M+H]^+$): 483.2131, gefunden: 483.2133.

Methoxytryptophan **19**

Methoxytryptophan **32** (656 mg, 1.36 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird Trifluoressigsäure (3.4 mL) langsam zugegeben, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Toluol (2x) versetzt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (45:9:25 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und 0.5 M wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (5.4 mL, 1.63 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und nach beendeter Reaktion mit 0.1 M Salzsäure (80 mL) und Dichlormethan (150 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

Dipeptid **33**

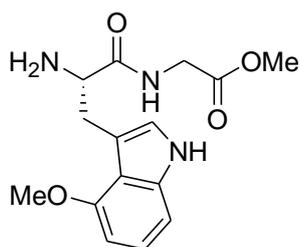
4-Methoxytryptophan **19** (500 mg, 1.36 mmol, 1.0 Äq.), Glycinmethylesterhydrochlorid (256 mg, 2.04 mmol, 1.5 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (275 mg, 2.04 mmol, 1.5 Äq.) werden in Dichlormethan (15 mL) gelöst und die farblose Suspension auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (325 mg, 1.70 mmol, 1.3 Äq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.34 mL, 2.04 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben, wobei eine klare Lösung entsteht. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit 0.1 M Salzsäure (7.5 mL) und Dichlormethan (7.5 mL) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (50:1) als Laufmittel gereinigt und das Dipeptid **33** (567 mg, 1.29 mmol, 95% über drei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -11.87$ ($c = 1.07$, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.11$ (br, 1 H), 7.34-7.27 (m, 3 H), 7.23-7.17 (m, 2 H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.94-6.91 (m, 1 H), 6.57 (br, 1 H), 6.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.27 (br, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 4.48-4.41 (m, 1 H), 4.07-3.97 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.43 (dd, $J = 14.3, 4.8$ Hz, 1 H), 3.34-3.25 (m, 1 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.3, 170.1, 153.8, 138.1, 136.5, 128.6, 128.1, 127.9, 123.0, 122.8, 117.4, 110.8, 105.2, 99.9, 66.9, 57.7, 55.3, 52.4, 41.3, 29.0$.

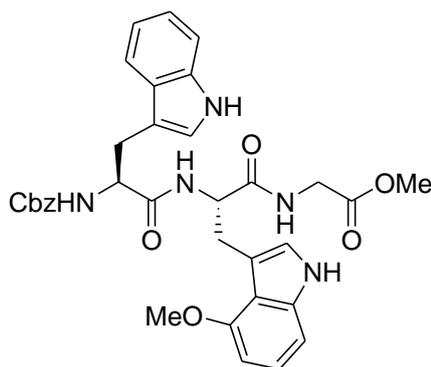
HRMS (ESI) berechnet für C₂₃H₂₆N₃O₆ ($[M+H]^+$): 440.1822, gefunden: 440.1825.

Amin **34**

$C_{15}H_{19}N_3O_4$
Mol. Wt.: 305.33

Dipeptid **33** (666 mg, 1.52 mmol, 1.0 Äq.) wird in Methanol (30 mL) gelöst. Anschließend werden 3 M Salzsäure (0.54 mL) und Palladium auf Aktivkohle (67 mg, 10 Gewichts%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden unter Wasserstoff-Atmosphäre bei Normaldruck und Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Suspension über Celite[®] 535 filtriert und mit Methanol gewaschen. Die Lösung wird mit Toluol (2x) versetzt und die Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der kristalline Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

Tripeptid **16**

$C_{34}H_{35}N_5O_7$
Mol. Wt.: 625.67

Amin **34** (464 mg, 1.52 mmol, 1.0 Äq.), *N*-Benzyloxycarbonyl-L-Tryptophan (768 mg, 2.27 mmol, 1.5 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (307 mg, 2.27 mmol, 1.5 Äq.) werden in Dichlormethan (25 mL) gelöst. Die farblose Suspension wird auf 0 °C abgekühlt und mit *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (363 mg, 1.89 mmol, 1.3 Äq.) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (0.28 mL, 1.67 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion werden 0.1 M Salzsäure (25 mL) und Dichlormethan (25 mL) zu der Lösung gegeben. Die organische Phase wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

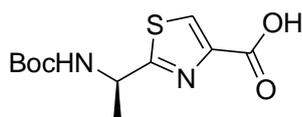
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (40:1) als Laufmittel gereinigt und Tripeptid **16** (799 mg, 1.28 mmol, 84%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -32.08$ ($c = 1.05$, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 10.79$ (s, 2 H), 8.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 8.08 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.36-7.26 (m, 5 H), 7.23-7.22 (m, 2 H), 7.10-7.02 (m, 2 H), 7.01-6.89 (m, 4 H), 6.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 4.66-4.59 (m, 1 H), 4.32-4.24 (m, 1 H), 3.87-3.81 (m, 5 H), 3.63 (s, 3 H), 3.41-3.37 (m, 1 H), 3.12 (dd, $J = 14.8, 9.0$ Hz, 1 H), 3.04 (dd, $J = 14.7, 4.1$ Hz, 1 H), 2.84 (dd, $J = 14.7, 9.9$ Hz, 1 H).

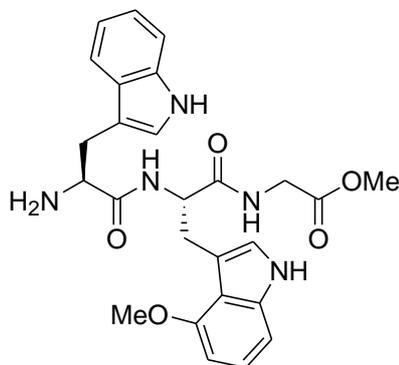
¹³C-NMR (100 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 172.1, 171.6, 170.2, 155.8, 154.2, 137.7, 136.9, 136.0, 128.3, 127.7, 127.5, 127.3, 123.8, 121.9, 121.7, 120.8, 118.5, 118.2, 117.0, 111.3, 110.3, 110.2, 104.9, 98.8, 65.3, 55.5, 55.0, 53.8, 51.7, 40.7, 29.2, 27.7$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{34}H_{35}N_5O_7Na$ ($[M+Na]^+$): 648.2434, gefunden: 648.2432.

Carbonsäure **36**

$C_{11}H_{16}N_2O_4S$
Mol. Wt.: 272.32

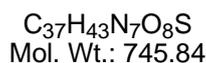
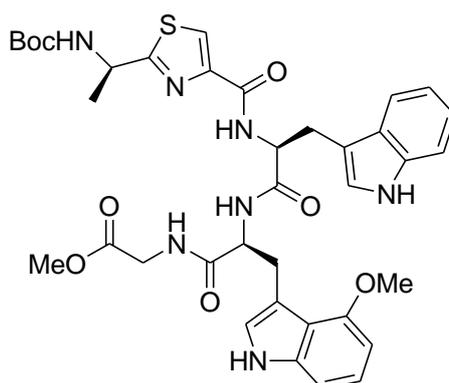
Thiazol **15** (183 mg, 0.61 mmol, 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (7.4:1.8:3.7 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und langsam mit 0.5 M wässriger Lithiumhydroxid-Lösung (1.5 mL, 0.74 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und nach beendeter Reaktion mit 0.1 M Salzsäure (20 mL) und Dichlormethan (40 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

Amin **37**

$C_{26}H_{29}N_5O_5$
Mol. Wt.: 491.54

Tripeptid **16** (300 mg, 0.48 mmol, 1.0 Äq.) wird in Methanol (30 mL) gelöst. Anschließend wird Palladium auf Aktivkohle (30 mg, 10 Gewichts%) zugegeben, die Reaktionsmischung vier Tage unter Wasserstoff-Atmosphäre bei Normaldruck und Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Suspension über Celite[®]535 filtriert und mit Methanol (3x) gewaschen. Die Lösung wird mit Toluol (2x) versetzt und die Lösungsmittel werden unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Pentapeptid **38**

Carbonsäure **36** (166 mg, 0.61 mmol, 1.3 Äq.) und Amin **37** (236 mg, 0.48 mmol, 1.0 Äq.) werden in Dichlormethan (20 mL) gelöst. Anschließend wird 1-Hydroxybenzotriazol (97 mg, 0.72 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Suspension auf 0 °C abgekühlt. *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (113 mg, 0.59 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

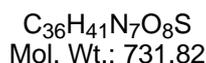
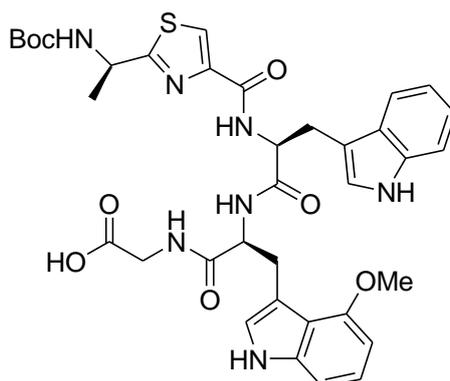
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (100:6) als Laufmittel gereinigt und Pentapeptid **38** (280 mg, 0.376 mmol, 78%) als amorpher Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -47.39 \quad (c = 1.11, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.81 (br, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.79 (br, 1 H), 7.66-7.59 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.09-7.03 (m, 2 H), 6.98-6.90 (m, 3 H), 6.62-6.52 (m, 2 H), 6.40 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.15 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.93-4.85 (m, 2 H), 4.05 (dd, J = 17.9, 6.0 Hz, 1 H), 3.88-3.79 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.46 (dd, J = 14.7, 4.4 Hz, 1 H), 3.17-3.07 (m, 3 H), 1.51-1.43 (m, 12 H).

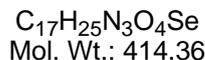
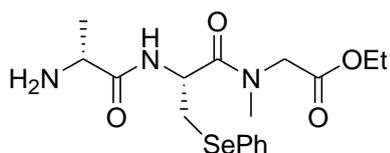
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.0, 172.1, 171.7, 170.3, 161.6, 155.2, 154.0, 148.9, 138.2, 136.2, 127.4, 123.7, 123.2, 122.7, 122.6, 122.2, 119.7, 118.7, 117.5, 111.5, 110.2, 109.7, 105.4, 99.8, 81.0, 55.5, 55.4, 54.9, 52.3, 49.3, 41.2, 28.5, 28.1, 26.7, 21.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₇H₄₃N₇O₈NaS ($[M+Na]^+$): 768.2792, gefunden: 768.2798.

Carbonsäure **39**

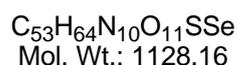
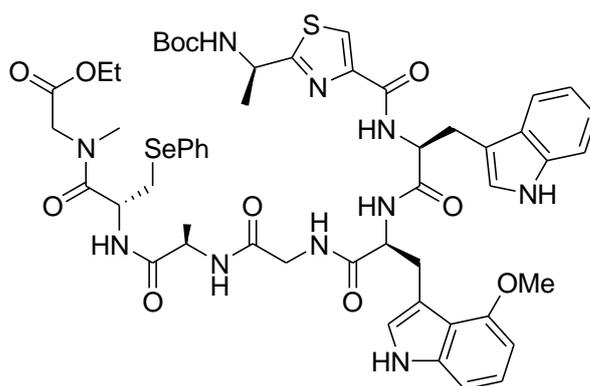
Ester **38** (69 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser 2.9:0.7:1.4 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird langsam 0.5 M wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (0.22 mL, 0.10 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und nach beendeter Reaktion mit 0.1 M Salzsäure (2.2 mL) und Dichlormethan (4.3 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung direkt in die Kupplungsreaktion eingesetzt.

Amin **41**

Carbamat **17** (53 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird langsam Trifluoressigsäure (0.9 mL) zugetropft, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Toluol (3x) versetzt, wobei die Lösungsmittel sowie restliche Trifluoressigsäure unter reduziertem Druck entfernt werden.

Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung direkt in die Kupplungsreaktion eingesetzt.

Octapeptid **42**

Carbonsäure **39** (66 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.), Amin **41** (42 mg, 0.10 mmol, 1.1 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (20 mg, 0.15 mmol, 1.6 Äq.) werden in Dichlormethan (7 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid (22 mg, 0.12 mmol, 1.3 Äq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.02 mL, 0.10 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 15 Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit 0.1 M Salzsäure (4.3 mL) und Dichlormethan (8.6 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

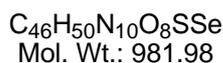
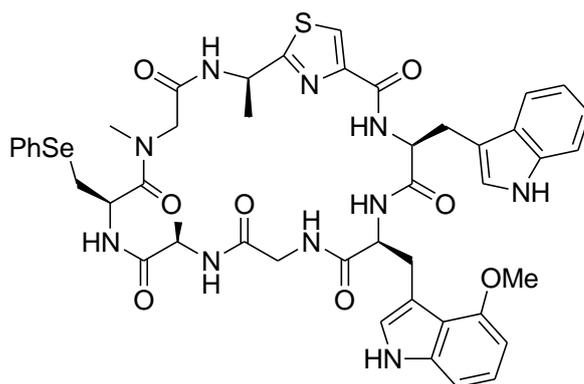
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (20:1) als Laufmittel gereinigt und Octapeptid **42** (68 mg, 0.06 mmol, 65%) über zwei Stufen als amorpher Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +18.56 (c = 1.60, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 10.76 (s, 1 H), 10.73 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.00-7.90 (m, 3 H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.58-7.49 (m, 3 H), 7.48-7.43 (m, 1 H), 7.31-7.22 (m, 4 H), 7.10 (s, 1 H), 7.03-6.85 (m, 5 H), 6.41 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.96-4.88 (m, 1 H), 4.85-4.77 (m, 1 H), 4.74-4.66 (m, 1 H), 4.63-4.54 (m, 1 H), 4.38-4.28 (m, 1 H), 4.10-4.03 (m, 2 H), 4.01-3.97 (m, 1 H), 3.89-3.85 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78-3.69 (m, 2 H), 3.22-3.04 (m, 4 H), 3.01-2.92 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 1.44-1.35 (m, 12 H), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.5, 173.1, 172.7, 171.8, 171.5, 170.2, 169.1, 162.1, 155.3, 153.2, 148.5, 138.2, 136.0, 133.6, 129.3, 129.2, 127.7, 124.0, 123.7, 123.0, 122.3, 119.9, 117.9, 117.0, 111.7, 108.7, 105.8, 99.9, 80.8, 61.7, 61.4, 56.5, 55.5, 55.2, 50.2, 49.9, 49.2, 48.7, 42.3, 36.7, 35.2, 29.8, 29.0, 28.5, 27.0, 21.5, 17.1, 14.1$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{NaSSe}$ ($[M+\text{Na}]^+$): 1005.2597, gefunden: 1005.2591.

Cyclopeptid **43**

Ester **42** (22 mg, 19.1 μmol , 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (0.7:0.14:0.4 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird langsam 0.5 M wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (0.05 mL, 21.0 μmol , 1.1 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit 0.1 M Salzsäure (1.4 mL) und Dichlormethan (2.8 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

Das *tert.*-Butyloxycarbonyl-geschützte Amin wird in Dichlormethan (0.9 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Trifluoressigsäure (1.4 mL) wird langsam zugetropft und die Reaktionsmischung eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion wird die Lösung mit Toluol (2x) versetzt und die Lösungsmittel sowie restliche Trifluoressigsäure unter reduziertem Druck entfernt.

Der erhaltene Rückstand wird ohne weitere Reinigung direkt in die Kupplungsreaktion eingesetzt.

Das entschützte Peptid (19 μmol , 1.0 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (5 mg, 38 μmol , 2.0 Äq.) werden in Dichlormethan (30 mL) gelöst. TBTU (12 mg, 38 μmol , 2.0 Äq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (10 μL , 74 μmol , 3.9 Äq.) werden bei Raumtemperatur zugegeben, die farblose Lösung wird drei Stunden gerührt und das Lösungsmittel nach Ende der Reaktion unter reduziertem Druck entfernt.

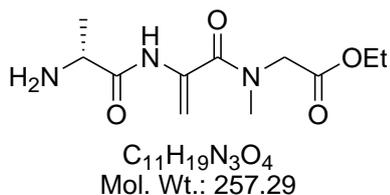
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (25:1) als Laufmittel gereinigt und Cyclopeptid **43** (11 mg, 11.2 μ mol, 59%) über drei Stufen als amorpher Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +66.81 \text{ (} c = 1.21, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.94 (br. s, 1 H), 8.69-8.58 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.59-7.52 (m, 2 H), 7.36-7.27 (m, 5 H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.96-6.88 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.41 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 5.32-5.24 (m, 1 H), 5.07-5.02 (m, 1 H), 4.88 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 4.58-4.46 (m, 2 H), 4.30 (s, 3 H), 4.23-4.14 (m, 2 H), 3.52 (dd, J = 15.2, 3.2 Hz, 1 H), 3.49-3.40 (m, 2 H), 3.37-3.25 (m, 2 H), 3.23-3.14 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 2.92-2.83 (m, 1 H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.70-1.57 (m, 2 H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

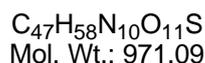
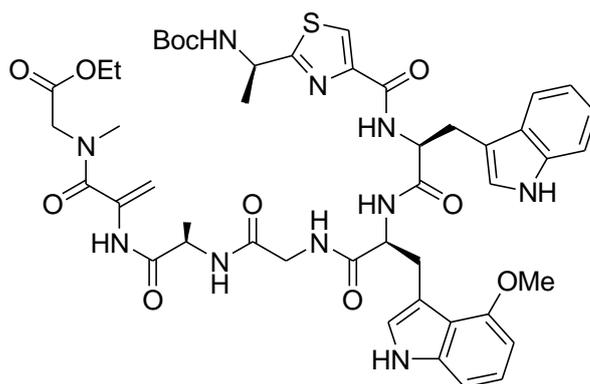
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.8, 172.8, 172.3, 171.8, 171.5, 170.4, 167.7, 160.0, 152.6, 150.2, 138.5, 134.8, 133.3, 129.7, 128.2 (2 C), 126.6, 124.8, 123.7, 123.6, 123.0, 121.6, 119.5, 117.5, 116.6, 111.4, 108.5, 106.7, 106.4, 101.3, 57.7, 56.2, 52.3, 52.1, 50.5, 49.2, 46.4, 41.0, 38.8, 37.0, 29.8, 28.0, 27.0, 26.9, 20.1, 14.8.

HRMS (ESI) berechnet für C₄₆H₅₀N₁₀O₈NaSSe ($[M+Na]^+$): 1005.2597, gefunden: 1005.2591.

Amin **46**

Carbamat **18** (57 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird langsam Trifluoressigsäure (1.4 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Toluol (2x) versetzt und die Lösungsmittel sowie restliche Trifluoressigsäure unter reduziertem Druck entfernt werden.

Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung direkt in die Kupplungsreaktion eingesetzt.

Octapeptid **47**

Carbonsäure **39** (95 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.), Amin **46** (41 mg, 0.16 mmol, 1.2 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (29 mg, 0.21 mmol, 1.6 Äq.) werden in Dichlormethan (10 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (32 mg, 0.17 mmol, 1.3 Äq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.03 mL, 0.15 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 18 Stunden gerührt. Nach Ende der Reaktion wird die Lösung mit 0.1 M Salzsäure (6 mL) und Dichlormethan (12 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

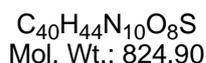
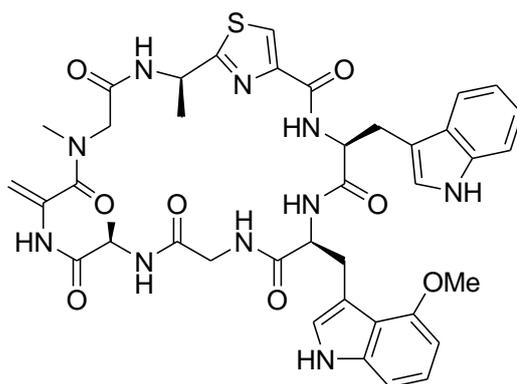
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (20:1) als Laufmittel gereinigt und Octapeptid **47** (105 mg, 0.11 mmol, 81%) über zwei Stufen als amorpher Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +49.70 \quad (c = 2.09, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.93-9.89 (m, 1 H), 9.15 (br. s, 1 H), 9.02 (br. s, 1 H), 8.33 (br. s, 1 H), 8.23 (br. s, 1 H), 7.88 (br. s, 1 H), 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.18-7.11 (m, 2 H), 7.06 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.99-6.91 (m, 1 H), 6.72-6.44 (m, 5 H), 6.27 (br. s, 1 H), 5.67-5.58 (m, 1 H), 5.36 (br. s, 1 H), 5.23 (br. s, 1 H), 5.06 (br. s, 1 H), 4.89 (br. s, 1 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 4.56-4.37 (m, 1 H), 4.28-4.21 (m, 2 H), 4.19-4.11 (m, 3 H), 4.07-4.05 (m, 3 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 3.80-3.70 (m, 1 H), 3.45-3.41 (m, 1 H), 3.37-3.30 (m, 1 H), 3.27-3.23 (m, 1 H), 3.20-3.11 (5 H), 3.03 (br. s, 2 H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.38-1.33 (m, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.8, 172.9, 171.1, 171.0, 170.3, 168.7, 161.3, 155.4, 152.8, 149.1, 138.4, 136.0, 126.8, 124.1, 123.7, 123.4, 123.2, 121.8, 119.6, 117.3, 116.7, 111.9, 108.3, 107.4, 106.4, 102.3, 102.0, 100.6, 80.5, 61.6, 61.4, 57.5, 55.8, 53.5, 53.3, 49.5, 49.0, 46.5, 46.4, 41.4, 38.7, 34.2, 29.8, 28.5, 27.1, 26.6, 26.5, 21.3, 15.2, 14.2$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{N}_{10}\text{O}_{11}\text{NaS}$ ($[M+\text{Na}]^+$): 993.3905, gefunden: 993.3907.

Argyrin A (**1**)**Durchführung I**

Phenylselenid **43** (12 mg, 0.01 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dioxan (2.4 mL) und Wasser (2.4 mL) gelöst. Natriumperodat (10 mg, 0.05 mmol, 4.0 Äq.) wird bei Raumtemperatur zugegeben und die Lösung zwei Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird nach Ende der Reaktion mit Wasser (6 mL) versetzt, die wässrige Phase mit Chloroform/Isopropanol (3:1, 3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird in Acetonitril (2.4 mL) gelöst und mit einer Mischung aus Wasser (1.2 mL) und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1.2 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird zweieinhalb Tage bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser (6 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Chloroform/Isopropanol (3:1, 3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (100:1 → 25:1) als Laufmittel gereinigt und Argyrin A (**1**) (6 mg, 7.28 μmol , 60%) über zwei Stufen als amorpher Feststoff erhalten.

Durchführung II

Ester **47** (100 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (3.7:0.7:2 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird langsam 0.5 M wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (0.27 mL, 0.11 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt. Nach Ende der Reaktion wird die Lösung mit 0.1 M Salzsäure (7 mL) und Dichlormethan (14 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

Das geschützte Amin wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird langsam Trifluoressigsäure (7.3 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung eine Stunde gerührt. Die Lösung wird mit Toluol (2x) versetzt und die Lösungsmittel sowie restliche Trifluoressigsäure unter reduziertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wird ohne weitere Reinigung direkt in die Kupplungsreaktion eingesetzt.

Das entschützte Peptid (0.10 mmol, 1.0 Äq.) und 1-Hydroxybenzotriazol (28 mg, 0.20 mmol, 2.0 Äq.) werden in Dichlormethan (170 mL) gelöst. TBTU (66 mg, 0.20 mmol, 2.0 Äq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.07 mL, 0.39 mmol, 3.9 Äq.) werden bei Raumtemperatur zugegeben, die farblose Lösung wird 18 Stunden gerührt und das Lösungsmittel nach Ende der Reaktion unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (25:1) als Laufmittel gereinigt und Argyrin A (**1**) (47 mg, 0.057 mmol, 57%) über drei Stufen als amorpher Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +145.2 (c = 0.91, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.69 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 8.84 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.78 (d, 1.2 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.36-7.32 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.92-6.89 (m, 1 H), 6.89-6.85 (m, 2 H), 6.83 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.33 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.51-5.44 (m, 1 H), 5.37 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 5.09-5.04 (m, 1 H), 5.01 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 4.95 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 4.72 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 4.54-4.49 (m, 1 H), 4.34 (s, 3 H), 4.26-4.20 (m, 2 H), 3.57-3.46 (m, 3 H), 3.40 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 14.9, 4.0 Hz, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.84 (dd,

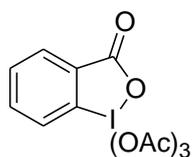
$J = 15.2, 3.1$ Hz, 1 H), 1.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.05 (dd, $J = 17.4, 5.1$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.9, 171.0, 170.8, 170.0, 169.8, 168.3, 166.8, 159.8, 152.3, 150.4, 138.3, 136.7, 134.7, 126.5, 125.5, 123.7, 123.6, 122.9, 121.2, 119.2, 117.3, 115.9, 111.3, 108.3, 106.6, 105.7, 101.2, 99.7, 57.7, 56.1, 52.1, 51.0, 48.3, 45.2, 40.4, 37.4, 26.9, 26.6, 20.3, 13.9$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}$ ($[M+H]^+$): 825.3143, gefunden: 825.3141.

7.3. Versuchsbeschreibungen zu den Studien zur Synthese von Tedanolid C (58)

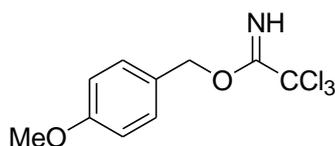
DESS-MARTIN-Periodinan

 $C_{13}H_{13}IO_8$
Mol. Wt.: 424.14

Oxon® (92.2 g, 0.15 mol, 1.5 Äq.) wird in Wasser (325 mL) gelöst und mit Iodbenzoesäure (24.8 g, 0.10 mol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 70 °C erwärmt, vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt, anschließend auf 0 °C abgekühlt und 90 Minuten gerührt. Der Feststoff wird nach Ende der Reaktion mit Aceton gewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet.

Zu 2-Iodoxybenzoesäure (32.6 g, 0.12 mol) und *para*-Toluolsulfonsäure (0.16 g, cat.) wird unter Stickstoffatmosphäre frisch destilliertes Acetanhydrid (110 mL, 1.17 mol) gegeben und zwei Stunden bei 80 °C gerührt. Die gelbliche Suspension wird anschließend auf 0 °C abgekühlt und eine Stunde gerührt. Nach Ende der Reaktion wird der Feststoff unter Schutzgasatmosphäre abfiltriert und mit Diethylether (3x) gewaschen. DESS-MARTIN-Periodinan (33.5 g, 79.0 mmol, 66% über zwei Stufen) wird unter Lichtausschluss im Vakuum getrocknet und bei -20 °C gelagert.

Schmelzpunkt: 133 °C; Literaturschmelzpunkt: 133-134 °C

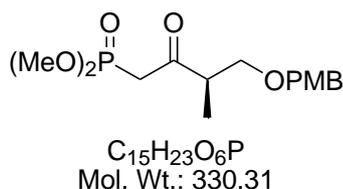
4-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**I**)

$C_{10}H_{10}Cl_3NO_2$
Mol. Wt.: 282.55

4-Methoxybenzylalkohol (3.3 mL, 26.54 mmol, 1.0 Äq.) wird in Diethylether (6 mL) gelöst. Anschließend wird Natriumhydrid (106 mg, 4.42 mmol, 0.2 Äq.) bei Raumtemperatur zur Lösung geben, die Reaktionsmischung eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, dann auf 0 °C abgekühlt und Trichloracetonitril (2.7 mL, 26.54 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird 18 Stunden gerührt und nach Ende der Reaktion Methanol (0.3 mL) hinzugefügt. Die Lösung wird über Kieselgel filtriert, mit Ethylacetat gewaschen, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und 4-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**I**) (7.42 g, 26.26 mmol, 99%) als leicht braunes Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.36 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.6, 159.7, 129.7, 128.6, 127.5, 113.9, 70.7, 55.3.

Phosphonat **76**

Dimethylmethylphosphonat (500 mg, 8.39 mmol, 4.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. *n*-Butyllithium (3.4 mL, 2.5 M in Hexan, 4.0 Äq.) wird langsam zugetropft und die Lösung zwei Stunden gerührt. Anschließend wird Methylester **75** (500 mg, 2.10 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (3 mL) tropfenweise zugegeben, die gelbliche Reaktionsmischung fünf Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die Lösung wird mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

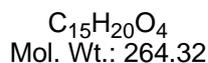
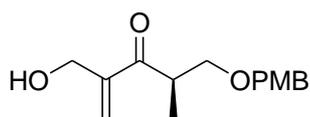
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether /Ethylacetat (1:1) als Laufmittel gereinigt und Phosphonat **76** (589 mg, 1.78 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -38.08 \quad (c = 0.52, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.77 (d, $J = 5.5$ Hz, 3 H), 3.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 3 H), 3.58-3.47 (m, 2 H), 3.34-3.25 (m, 1 H), 3.17-3.06 (m, 2 H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.7, 159.2, 129.9, 129.2, 113.8, 72.9, 72.0, 55.3, 52.9, 47.1, 41.6, 40.3, 13.0$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{15}H_{23}O_6NaP$ ($[M+Na]^+$): 353.1130, gefunden: 353.1132.

Allylkohol **77**

Phosphonat **76** (100 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) wird in Formaldehyd (0.5 mL, 37% in Wasser) gelöst und Kaliumcarbonat (52 mg, 0.58 mmol, 1.3 Äq.) in Wasser (1.3 mL) langsam bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wird viereinhalb Stunden bei dieser Temperatur gerührt und nach Ende der Reaktionszeit mit Wasser (3.5 mL) versetzt. Die Lösung wird mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

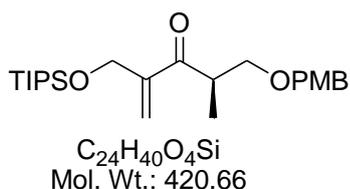
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) als Laufmittel gereinigt und Allylkohol **77** (63 mg, 0.23 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -3.66 \quad (c = 0.28, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.21$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.13 (s, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.38-4.28 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.70-3.64 (m, 1 H), 3.57-3.48 (m, 1 H), 3.45-3.40 (m, 1 H), 2.31 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 1.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 205.1, 159.2, 146.5, 130.1, 129.2, 125.4, 113.8, 73.0, 72.2, 62.9, 55.3, 40.9, 14.8$.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₅H₂₀O₄Na ($[M+\text{Na}]^+$): 287.1259, gefunden: 287.1267.

Olefin **73**

Alkohol **77** (165 mg, 0.62 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und Imidazol (106 mg, 1.56 mmol, 2.5 Äq.) bei Raumtemperatur zur Lösung gegeben. Anschließend wird Triisopropylsilylchlorid (0.16 mL, 0.75 mmol, 1.2 Äq.) langsam zugetropft, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden gerührt und nach Ende der Reaktion mit 1 M Salzsäure (20 mL) versetzt. Die Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert (3x), die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

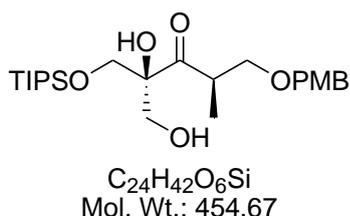
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) als Laufmittel gereinigt und Olefin **73** (247 mg, 0.59 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -1.59$ ($c = 0.69$, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.21$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.19 (s, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.70-3.64 (m, 1 H), 3.59-3.49 (m, 1 H), 3.42-3.37 (m, 1 H), 1.11-1.05 (m, 24 H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 203.8, 159.1, 147.1, 130.3, 129.1, 123.3, 113.7, 72.9, 72.2, 61.5, 55.2, 41.0, 18.0, 17.7, 14.9, 13.7, 12.3, 11.9$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{24}H_{40}O_4NaSi$ ($[M+Na]^+$): 443.2594, gefunden: 443.2599.

Diol **78**

AD-mix α (450 mg) wird in *tert.*-Butanol (1.5 mL) und Wasser (1.5 mL) gelöst und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 0 °C abgekühlt und Olefin **73** (134 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) in *tert.*-Butanol (1 mL) und Wasser (1 mL) langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Tage bei dieser Temperatur gerührt und nach Ende der Reaktion mit gesättigter Natriumsulfit-Lösung versetzt. Die Lösung wird mit Ethylacetat (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

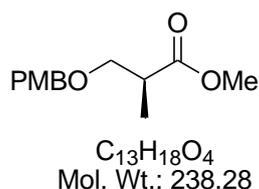
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt und Diol **78** (84 mg, 0.19 mmol, 58%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -6.45$ ($c = 0.92$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.19$ (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 3.98-3.94 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75-3.67 (m, 2 H), 3.65-3.56 (m, 2 H), 3.49-3.44 (m, 1 H), 2.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 1.10-0.99 (m, 23 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 216.8$, 159.4, 129.4, 113.9, 82.6, 73.2, 73.0, 65.8, 64.8, 55.2, 40.8, 17.9, 13.4, 11.8.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{NaSi}$ ($[M+\text{Na}]^+$): 477.2648, gefunden: 477.2653.

Methylester **93**

L-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**87**) (2.0 g, 16.93 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Methoxybenzyltrichloracetimidat (7.2 g, 25.40 mmol, 1.5 Äq.) werden in Dichlormethan (50 mL) gelöst. Anschließend wird Camphersulfonsäure (393 mg, 1.69 mmol, 0.1 Äq.) zur Lösung geben, die Reaktionsmischung 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der entstandene Niederschlag nach Ende der Reaktion abfiltriert. Die gelbliche Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Petrolether versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel erneut unter reduziertem Druck entfernt.

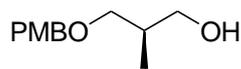
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (8:1) als Laufmittel gereinigt und Methylester **93** (3.47 g, 14.56 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +7.40 \quad (c = 1.00, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.0, 7.3 Hz, 1 H), 3.46 (dd, J = 9.2, 5.8 Hz, 1 H), 2.81-2.72 (m, 1 H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)..

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.3, 159.2, 130.2, 129.2, 113.8, 72.8, 71.7, 55.3, 51.7, 40.2, 14.0.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₈O₄Na ([M+Na]⁺): 261.1103, gefunden: 261.1096.

Alkohol **94**

$C_{12}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 210.27

Ester **93** (2.71 g, 11.37 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (30 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und *Diisobutylaluminiumhydrid* (32 mL, 1 M in Dichlormethan, 2.8 Äq.) anschließend langsam zutropft. Die Reaktionsmischung wird 90 Minuten gerührt, dann mit *tert.*-Butylmethylether (30 mL) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Die Lösung wird vorsichtig mit Wasser (6 mL) versetzt, bis ein farbloses Gel entsteht. Dieses wird durch Zugabe von 2 M Natronlauge (2.3 mL) und Wasser (1.2 ml) wieder gelöst, die Lösung gerührt, bis ein farbloser Feststoff ausfällt, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

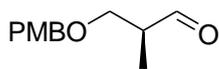
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **94** (1.58 g, 7.51 mmol, 66%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +14.82$ ($c = 1.01$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.63-3.57 (m, 2 H), 3.53 (dd, $J = 9.0, 4.6$ Hz, 1 H), 3.41-3.37 (m, 1 H), 2.58-2.53 (m, 1 H), 2.11-2.05 (m, 1 H), 0.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3, 130.1, 129.2, 113.8, 75.2, 73.0, 68.0, 55.3, 35.5, 13.4$.

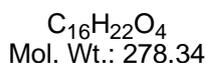
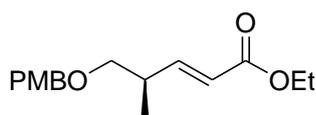
HRMS (ESI) berechnet für $C_{12}H_{18}O_3\text{Na}$ ($[M+\text{Na}]^+$): 233.1154, gefunden: 233.1149.

Aldehyd **66**

$C_{12}H_{16}O_3$
Mol. Wt.: 208.25

Oxalylchlorid (4.0 mL, 47.56 mmol, 2.0 Äq.) wird in Dichlormethan (100 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird Dimethylsulfoxid (5.1 mL, 71.34 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Mischung 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Alkohol **94** (5.0 g, 23.78 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (30 mL) wird langsam zugetropft, 15 Minuten gerührt und dann auf $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, Triethylamin (23.2 mL, 166.45 mmol, 7.0 Äq.) hinzugefügt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit *tert.*-Butylmethylether (400 mL) sowie gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (200 mL) gequenchet. Die Lösung wird mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

Ester **95**

Natriumhydrid (80% in Mineralöl, 965 mg, 32.58 mmol, 1.4 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (50 mL) gegeben und die gräuliche Suspension auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird Triethylphosphonoacetat (7.1 mL, 35.67 mmol, 1.5 Äq.) tropfenweise hinzugefügt, wobei eine Wasserstoffentwicklung auftritt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, 45 Minuten gerührt und erneut auf 0 °C abgekühlt. Dann wird Aldehyd **66** (4.95 g, 23.78 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (5 mL) langsam zutropft, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt. Nach Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und die wässrige Phase mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

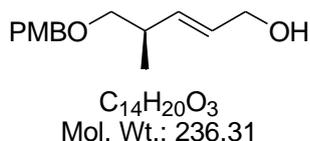
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (6:1) als Laufmittel gereinigt und Ester **95** (5.27 g, 18.93 mmol, 80% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +10.42 \quad (c = 1.06, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.94 (dd, J = 15.9, 7.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 5.85 (dd, J = 15.9, 1.2 Hz, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.41-3.33 (m, 2 H), 2.68-2.61 (m, 1 H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.7, 159.2, 151.2, 130.3, 129.2, 120.9, 113.8, 73.6, 72.7, 60.2, 55.3, 36.8, 16.1, 14.3.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₆H₂₂O₄Na ([*M*+Na]⁺): 301.1416, gefunden: 301.1408.

Alkohol **67**

Ester **95** (1.0 g, 3.59 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (12 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und *Diisobutylaluminiumhydrid* (10 mL, 1 M in Dichlormethan, 2.8 Äq.) anschließend langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt, dann mit *tert.*-Butylmethylether (10 mL) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Die Lösung wird vorsichtig mit Wasser (2.2 mL) versetzt, bis ein farbloses Gel entsteht. Dieses wird durch Zugabe von 2 M Natronlauge (0.75 mL) und Wasser (0.4 ml) gelöst und die Lösung gerührt, bis ein farbloser Feststoff ausfällt. Die Mischung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

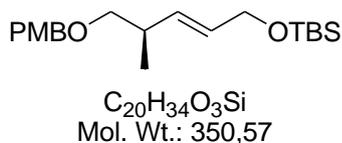
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **67** (718 mg, 3.04 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +6.44 \text{ (} c = 0.90, \text{CHCl}_3 \text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28$ (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 5.69 - 5.65 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.13 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.36 (dd, $J = 9.0$, 6.7 Hz, 1 H), 3.30 (dd, $J = 9.2$, 6.8 Hz, 1 H), 2.55 - 2.45 (m, 1 H), 1.37 (br. s, 1 H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.1$, 135.4 , 130.6 , 129.2 , 128.7 , 113.7 , 74.7 , 72.6 , 63.8 , 55.3 , 36.5 , 16.9 .

HRMS (ESI) berechnet für $C_{14}H_{20}O_3Na$ ($[M+Na]^+$): 259.1310, gefunden: 259.1306.

Silylether **102**

Alkohol **67** (500 mg, 2.13 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (20 mL) gelöst. Anschließend werden nacheinander *N,N*-Diisopropylethylamin (0.56 mL, 3.20 mmol, 1.5 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (209 mg, 1.71 mmol, 0.8 Äq.) und *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid (418 mg, 2.77 mmol, 1.3 Äq.) bei Raumtemperatur zur Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und nach Ende der Reaktion mit Petrolether versetzt. Die Lösung wird mit Phosphatpuffer pH=7 (2x) gewaschen und die wässrige Phase mit Petrolether (2x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Phosphatpuffer pH=7 sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

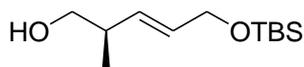
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Silylether **102** (710 mg, 2.03 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +1.11 \quad (c = 1.08, CHCl_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 5.60-5.58 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.14-4.13 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.35 (dd, *J* = 9.0, 6.3 Hz, 1 H), 3.25 (dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1 H), 2.54-2.44 (m, 1 H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.06 (s, 6 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.1, 133.4, 130.7, 129.1, 128.9, 113.7, 75.0, 72.6, 64.1, 55.3, 36.4, 26.0, 18.4, 17.0, -5.1.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₃₄O₃NaSi ($[M+Na]^+$): 373.2175, gefunden: 373.2171.

Alkohol **103**

$C_{12}H_{26}O_2Si$
Mol. Wt.: 230.42

Ether **102** (327 mg, 0.93 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan/Phosphatpuffer pH=7 (4:1, 25 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (424 mg, 1.87 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, 40 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und nach Ende der Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

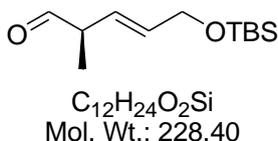
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **103** als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +9.81$ ($c = 1.03$, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.66$ (dt, $J = 15.9, 4.9$ Hz, 1 H), 5.53 (dd, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 1 H), 4.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 3.50 (dd, $J = 10.2, 5.8$ Hz, 1 H), 3.42 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.42-2.32 (m, 1 H), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 132.6, 132.0, 63.7, 55.6, 39.3, 26.0, 18.4, 16.3, -5.1$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{12}H_{26}O_2NaSi$ ($[M+Na]^+$): 253.1600, gefunden: 253.1604.

Aldehyd **104**

Alkohol **103** (215 mg, 0.93 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (25 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu der Lösung wird zunächst wenig Natriumhydrogencarbonat und anschließend DESS-MARTIN-Periodinan (475 mg, 1.12 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und nach Ende der Reaktion mit Natriumthiosulfat (264 mg) in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3.6 mL) versetzt. Es wird gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Die Lösung wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

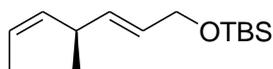
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Aldehyd **104** (150 mg, 0.66 mmol, 70% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -65.76 \quad (c = 0.56, CHCl_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.57 (s, 1 H), 5.74 (dt, J = 15.7, 4.3 Hz, 1 H), 5.66 (dd, J = 15.4, 6.8 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 4.1 Hz, 2 H), 3.12-3.05 (m, 1 H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.7, 133.3, 126.0, 63.4, 49.5, 25.9, 18.4, 13.3, -5.2.

HRMS (EI) berechnet für C₁₂H₂₄O₂Si ($[M]^+$): 228.1546, gefunden: 228.1549.

Z-Olefin **105**

$C_{14}H_{28}OSi$
Mol. Wt.: 240.46

Ethyltriphenylphosphoniumbromid (390 mg, 1.05 mmol, 1.6 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (11 mL) gegeben und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. *n*-Butyllithium (0.49 mL, 2.0 M in Hexan, 1.5 Äq.) wird langsam zutropft, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, Aldehyd **104** (150 mg, 0.66 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (11 mL) schnell hinzugefügt und sofort auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt und nach Ende der Reaktion mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

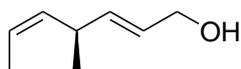
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (50:1) als Laufmittel gereinigt und Z-Olefin **105** (115 mg, 0.48 mmol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +41.06$ ($c = 0.66$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.58$ (dd, $J = 15.5, 6.0$ Hz, 1 H), 5.54-5.46 (m, 1 H), 5.45-5.37 (m, 1 H), 5.26-5.19 (m, 1 H), 4.13 (d, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 3.23-3.14 (m, 1 H), 1.62 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 3 H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.06 (s, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.2, 134.5, 127.2, 122.9, 64.1, 33.8, 26.0, 20.7, 18.4, 12.9, -5.1$.

HRMS (EI) berechnet für $C_{14}H_{28}OSi$ ($[M]^+$): 240.1909, gefunden: 240.1911.

Allylkohol **105a**

$C_8H_{14}O$
Mol. Wt.: 126.20

Silylether **105** (44 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (6 mL) gelöst. Anschließend wird Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (0.27 mL, 1 M in Tetrahydrofuran, 1.5 Äq.) langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 20 Minuten gerührt und nach Ende der Reaktion mit Wasser versetzt. Die Lösung wird mit Diethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck (bis 300 mbar) entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether (8:1) als Laufmittel gereinigt und Allylkohol **105a** direkt ohne Entfernen des Lösungsmittels in die Oxidation eingesetzt.

Aldehyd **85**

C₈H₁₂O
Mol. Wt.: 124.18

Allylalkohol **105a** (23 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wird in Pentan/Diethylether (10 mL) gelöst. Anschließend wird Braunstein (312 mg, 3.66 mmol, 20.0 Äq.) bei Raumtemperatur zugegeben und die Suspension 20 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird nach Ende der Reaktion über Celite[®]535 filtiert, mit Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel vorsichtig unter reduziertem Druck (bis 400 mbar) entfernt.

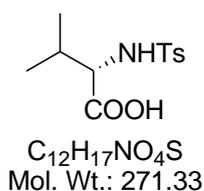
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether (8:1) als Laufmittel gereinigt und Aldehyd **85** (10 mg, 0.08 mmol, 44% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +99.71$ ($c = 0.70$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.51$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 15.5, 6.3$ Hz, 1 H), 6.08 (qd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1 H), 5.60-5.52 (m, 1 H), 5.26-5.20 (m, 1 H), 3.44-3.42 (m, 1 H), 1.63 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 3 H), 1.18-1.17 (m, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 194.2, 161.7, 131.3, 130.7, 125.7, 34.7, 19.6, 13.0$.

HRMS (EI) berechnet für C₈H₁₂O ($[M]^+$): 124.0888, gefunden: 124.0884.

N-Tosyl-L-Valin (**II**)

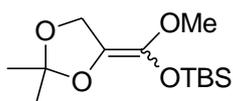
L-Valin (10.0 g, 85.36 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumcarbonat (21.7 g, 204.87 mmol, 2.4 Äq.) werden in Wasser (200 mL) gelöst. Anschließend wird Toluol-4-sulfonylchlorid (19.5 g, 102.43 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben, die Suspension sieben Stunden bei 60 °C gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wird mit 6 M Salzsäure angesäuert, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt, der abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen wird. Der Rückstand wird in *tert.*-Butylmethylether gelöst, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wird *N*-Ts-L-Valin (**II**) (17.0 g, 62.81 mmol, 74%) als farbloser Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +25.09 \quad (c = 1.14, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.72$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 5.05 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 3.80 (dd, $J = 9.9, 4.8$ Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.16 - 2.05 (m, 1 H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.2, 143.9, 136.6, 129.6, 127.3, 60.4, 31.4, 21.5, 19.0, 17.1$.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₇NO₄S ($[M-H]^+$): 270.0800, gefunden: 270.0803.

Silylketenacetal **86**

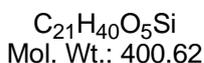
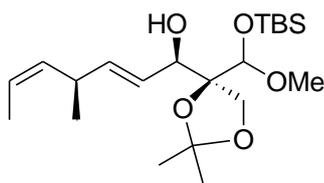
$C_{13}H_{26}O_4Si$
Mol. Wt.: 274.43

tert.-Butyldimethylsilylchlorid (155 mg, 1.03 mmol, 3.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst, mit Hexamethylphosphoramid (1.2 mL) versetzt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird Lithiumhexamethyldisilazid (0.9 mL, 1 M in Tetrahydrofuran, 2.6 Äq.) langsam zugetropft, die Lösung zehn Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und weitere zehn Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und Ester **98** (0.05 mL, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.6 mL) tropfenweise hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden gerührt und nach Ende der Reaktion mit Petrolether (6 mL) versetzt. Die organische Phase wird mit Wasser sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (20:1) als Laufmittel gereinigt und Silylketenacetal **86** (78 mg, 0.28 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.59$ (s, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 1.37 (s, 6 H), 0.92 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 139.7, 120.6, 110.9, 64.7, 57.9, 25.8, 25.2, 18.0, -4.4$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{13}H_{26}O_4NaSi$ ($[M+Na]^+$): 297.1498, gefunden: 297.1487.

β -Hydroxyacetal **106**

N-Ts-L-Valin (21 mg, 0.08 mmol, 1.1 Äq.) wird in Dichlormethan (0.4 mL) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (0.07 mL, 1 M in Tetrahydrofuran, 1.0 Äq.) langsam zutropft, wobei eine Wasserstoffentwicklung auftritt. Die Lösung wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Es wird auf -78 °C abgekühlt, Aldehyd **85** (9 mg, 0.07 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.3 mL) tropfenweise zugegeben, zwei Minuten gerührt und folgend Silylketenacetal **86** (26 mg, 0.09 mmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (0.3 mL) addiert. Die Reaktionsmischung wird zehn Minuten bei -78 °C gerührt, nach Ende der Reaktion mit Phosphatpuffer pH=7 (0.4 mL) versetzt und sehr langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

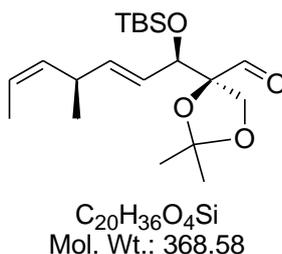
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und β -Hydroxyacetal **106** (24 mg, 0.06 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +54.86 (c = 0.81, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.73-5.57 (m, 2 H), 5.47-5.37 (m, 1 H), 5.28-5.20 (m, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.28-4.23 (m, 1 H), 4.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.29-3.18 (m, 1 H), 2.98 (br. s, 1 H), 1.62 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 3 H), 1.43 (s, 6 H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.16 (s, 6 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.0, 134.4, 126.2, 122.9, 110.7, 101.0, 85.8, 73.4, 67.2, 57.3, 34.0, 26.8, 26.4, 25.8, 20.7, 18.0, 12.9, -4.4, -4.5.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₁H₄₀O₅NaSi ([*M*+Na]⁺): 423.2543, gefunden: 423.2538.

Aldehyd **107**

β -Hydroxyacetal **106** (6 mg, 15.0 μ mol, 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (0.5 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Natriumhexamethyldisilazid (7.5 μ L, 2 M in Tetrahydrofuran, 1.0 Äq.) wird langsam zutropft, die Reaktionsmischung fünf Minuten bei -78 °C gerührt und auf 0 °C erwärmt. Anschließend wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, die Lösung nach Ende der Reaktion mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

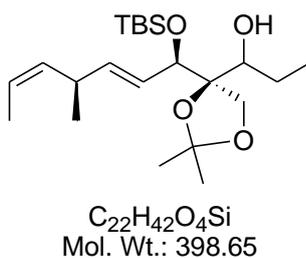
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Aldehyd **107** (4.6 mg, 12.5 μ mol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +10.00 (c = 0.11, CHCl_3).$$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.76 (s, 1 H), 5.59 (dd, J = 15.7, 5.8 Hz, 1 H), 5.54-5.39 (m, 2 H), 5.22-5.15 (m, 1 H), 4.25 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.76 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.26-3.16 (m, 1 H), 1.61 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 3 H), 1.40 (s, 6 H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.03 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.9, 139.1, 133.5, 125.5, 123.6, 111.5, 89.5, 75.9, 67.7, 33.9, 26.6, 25.8, 20.3, 18.1, 12.9, -3.9, -5.0.

HRMS (EI) berechnet für $C_{20}H_{36}O_4Si$ ($[M]^+$): 368.2388, gefunden: 368.2383.

Alkohol **107a**

Aldehyd **107** (12 mg, 32.6 μ mol, 1.0 Äq.) wird in Diethylether (0.7 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird langsam Ethylmagnesiumbromid (0.05 mL, 1 M in Tetrahydrofuran, 1.4 Äq.) zutropft und 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird nach Ende der Reaktion mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

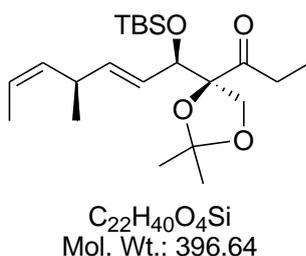
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **107a** (10 mg, 25.1 μ mol, 76%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +47.80$ ($c = 0.41$, CHCl_3); *Diastereomere*ngemisch.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.69\text{--}5.39$ (m, 3 H), 5.27–5.17 (m, 1 H), 4.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 4.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 3.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 3.63 (dd, $J = 10.4, 2.2$ Hz, 1 H), 3.28–3.17 (m, 1 H), 1.89–1.78 (m, 1 H), 1.73–1.66 (m, 1 H), 1.62 (dd, $J = 6.7, 1.5$ Hz, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.1, 134.1, 126.6, 109.7, 87.1, 75.7, 73.4, 66.6, 34.0, 27.7, 26.2, 25.9, 25.8, 24.7, 20.5, 12.9, 11.3, 10.7, -4.0, -5.0$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{NaSi}$ ($[M+\text{Na}]^+$): 421.2750, gefunden: 421.2748.

Keton **84**

Gepulvertes Molsieb (13 mg, 4 Å) wird in Dichlormethan (1 mL) vorgelegt, anschließend werden nacheinander Alkohol **107a** (8 mg, 20.1 μ mol, 1.0 Äq.) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (6 mg, 48.2 μ mol, 2.4 Äq.) zugegeben. Die Suspension wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Tetra-*n*-propylammoniumper Ruthenat (0.4 mg, 1.0 μ mol, 0.05 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt und das Lösungsmittel nach Ende der Reaktion unter reduziertem Druck entfernt.

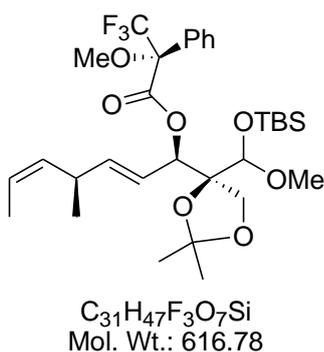
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (20:1) als Laufmittel gereinigt und Keton **84** (7 mg, 17.7 μ mol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +18.65 \quad (c = 0.26, CHCl_3).$$

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.61$ (dd, $J = 15.8, 8.4$ Hz, 1 H), 5.46-5.37 (m, 1 H), 5.32-5.20 (m, 2 H), 4.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 3.14-3.05 (m, 1 H), 2.96-2.87 (m, 1 H), 2.85-2.75 (m, 1 H), 1.50 (dd, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H).

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 214.4, 138.5, 133.7, 126.7, 123.4, 111.0, 92.1, 77.7, 69.5, 34.1, 34.0, 26.1, 25.8, 20.3, 18.1, 12.8, 7.1, -3.9, -4.8$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{22}H_{40}O_4NaSi_2$ ($[M+Na]^+$): 419.2594, gefunden: 419.2615.

(R)-Mosherester 108

β -Hydroxyacetal **106** (2 mg, 5.0 μ mol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (0.4 mL) gelöst. Nacheinander werden Triethylamin (6 μ L, 40.0 μ mol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (1 mg, 7.0 μ mol, 1.4 Äq.) und (+)-*S*-(α)-Methoxy-(α)-(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (4 μ L, 20.0 μ mol, 8.0 Äq.) langsam bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wird vier Stunden gerührt und nach Ende der Reaktion mit Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wird mit 2 M Natriumhydrogensulfat-Lösung (2x), 1 M Natronlauge (2x) und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1x) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

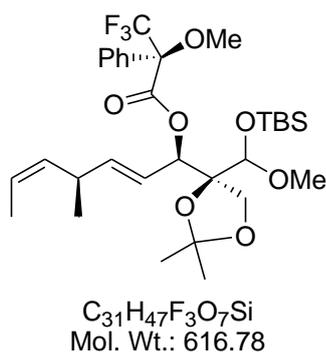
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und (*S*)-Mosherester **108** (2 mg, 3.2 μ mol, 65%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +29.29 \quad (c = 0.14, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42-7.32 (m, 5 H), 5.81 (dd, J = 15.2, 6.3 Hz, 1 H), 5.68-5.59 (m, 1 H), 5.48-5.35 (m, 2 H), 5.22-5.13 (m, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.12 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.72 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.36-3.33 (m, 1 H), 3.22-3.14 (m, 1 H), 1.58 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 141.7, 133.7, 129.7, 128.4, 128.1, 123.8, 111.6, 99.5, 86.4, 78.6, 66.6, 57.6, 55.5, 34.1, 26.1, 25.9, 20.6, -3.9, -4.6.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{F}_3\text{NaSi}_2$ ($[M+\text{Na}]^+$): 639.2941, gefunden: 639.2941.

(S)-Mosherester 109

β -Hydroxyacetal **106** (2 mg, 5.0 μ mol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (0.4 mL) gelöst. Anschließend werden nacheinander Triethylamin (6 μ L, 40.0 μ mol, 8.0 Äq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (1 mg, 7.0 μ mol, 1.4 Äq.) und (-)-(R)-(α -Methoxy-(α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (4 μ L, 20.0 μ mol, 8.0 Äq.) langsam bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und nach Ende der Reaktion mit Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wird mit 2 M Natriumhydrogensulfat-Lösung (2x), 1 M Natronlauge (2x) und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1x) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und (S)-Mosherester **109** (2 mg, 3.2 μ mol, 65%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -27.11 \quad (c = 0.18, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42-7.33 (m, 5 H), 5.86 (dd, J = 15.3, 5.8 Hz, 1 H), 5.71-5.55 (m, 1 H), 5.51-5.39 (m, 1 H), 5.26-5.11 (m, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.11 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.69 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.33 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.23-3.20 (m, 1 H), 1.58 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 141.6, 133.6, 129.5, 128.3, 128.0, 127.9, 123.7, 121.1, 111.4, 99.4, 86.3, 78.4, 66.4, 57.4, 55.3, 34.0, 25.7, 20.4, -4.1, -4.8.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{31}H_{47}O_7F_3NaSi_2$ ($[M+Na]^+$): 639.2941, gefunden: 639.2944.

Aldehyd **96**

$C_{14}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 234.29

Alkohol **67** (155 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq.) wird in Dichlormethan (15 mL) gelöst. Anschließend wird Braunstein (1.71 g, 19.68 mmol, 30.0 eq.) bei Raumtemperatur zugegeben und 30 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird nach Ende der Reaktion über Celite[®]535 filtiert, mit Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

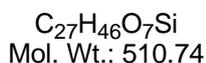
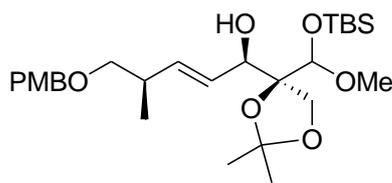
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt und Aldehyd **96** (152 mg, 0.65 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +20.34$ ($c = 0.84$, $CHCl_3$).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.51$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.85 (dd, $J = 15.7, 6.5$ Hz, 1 H), 6.14 (ddd, $J = 15.5, 7.5, 0.9$ Hz, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.44 (dd, $J = 9.2, 5.8$ Hz, 1 H), 3.40 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1 H), 2.83-2.72 (m, 1 H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 194.2, 160.8, 159.3, 132.1, 130.0, 129.3, 113.8, 73.3, 72.9, 55.3, 37.2, 15.8$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{14}H_{18}O_3Na$ ($[M+Na]^+$): 257.1154, gefunden: 257.1146.

β -Hydroxyacetal **115**

N-Ts-L-Valin (32 mg, 0.12 mmol, 1.2 Äq.) wird in Dichlormethan (1.0 mL) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (0.1 mL, 1 M in Tetrahydrofuran, 1.0 Äq.) langsam zutropft. Die Lösung wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt, eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und folgend auf -78 °C abgekühlt. Aldehyd **96** (23 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.5 mL) und Silylketenacetal **86** (32 mg, 0.12 mmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (0.5 mL) werden gleichzeitig tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird fünf Minuten bei -78 °C gerührt, nach Ende der Reaktion mit Phosphatpuffer pH=7 (1 mL) versetzt und sehr langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

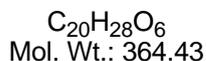
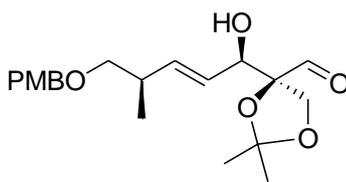
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt und β -Hydroxyacetal **115** (33 mg, 0.07 mmol, 66%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +12.29 (c = 0.71, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.02-5.96 (m, 2 H), 4.87 (s, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 4.26-4.15 (m, 2 H), 3.40-3.33 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.27-3.20 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.00-2.94 (m, 1 H), 2.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 2.68-2.57 (m, 1 H), 1.43-1.37 (m, 6 H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.94 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H).

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 159.7, 159.1, 134.6, 134.3, 132.5, 131.4, 129.4, 114.1, 110.9, 101.4, 86.7, 75.2, 73.2, 72.8, 67.3, 57.1, 56.7, 54.8, 37.4, 27.3, 27.1, 26.6, 26.0, 18.3, 17.4, 15.7, -4.0, -4.2, -4.4.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₇H₄₆O₇NaSi ([*M*+Na]⁺): 533.2911, gefunden: 533.2922.

Aldehyd **116**

β -Hydroxyacetal **115** (14 mg, 27.4 μmol , 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (1.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (0.03 mL, 1 M in Tetrahydrofuran, 1.2 Äq.) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird fünf Minuten gerührt und nach Ende der Reaktion mit Wasser versetzt. Die Lösung wird mit *tert*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

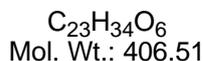
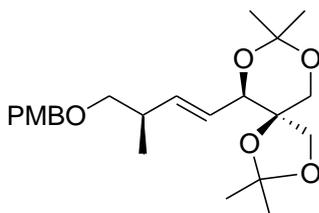
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt und Aldehyd **116** (6 mg, 16.5 μmol , 60%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +5.90$ ($c = 0.13$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 9.68$ (s, 1 H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 5.61 (dd, $J = 15.7, 6.3$ Hz, 1 H), 5.53 (dd, $J = 15.8, 5.6$ Hz, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 4.12-4.08 (m, 2 H), 3.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.17 (dd, $J = 8.9, 6.7$ Hz, 1 H), 3.12 (dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1 H), 2.43-2.35 (m, 1 H), 1.82 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 1.24 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 202.8, 159.8, 137.5, 131.1, 129.5, 126.4, 114.1, 74.7, 73.3, 72.9, 67.3, 60.0, 54.8, 37.2, 31.7, 26.6, 26.0, 16.9$.

HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6$ ($[M]^+$): 364.1886, gefunden: 364.1892.

Acetonid **117**

Aldehyd **116** (6 mg, 15.5 μmol , 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (0.5 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Diisobutylaluminiumhydrid (0.02 mL, 1 M in Dichlormethan, 1.2 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten gerührt. Nach Ende der Reaktion wird Methanol (0.1 mL) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und mit gesättigter Natriumtartrat-Lösung (1.0 mL) und *tert.*-Butylmethylether (1.0 mL) versetzt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) als Laufmittel gereinigt, das korrespondierende Diol (3 mg, 8.2 μmol , 50%) als farbloses Öl erhalten und direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

Das erhaltene Diol (3 mg, 8.2 μmol , 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (0.6 mL) gelöst. Anschließend werden nacheinander 2,2-Dimethoxypropan (0.03 mL, 0.24 mmol, 29.0 Äq.) und Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (1 mg, 4.9 μmol , 0.6 Äq.) bei Raumtemperatur zugeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten gerührt und nach Ende der Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die Lösung wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt und Acetonid **117** (2 mg, 4.9 μmol , 60%) als farbloses Öl erhalten.

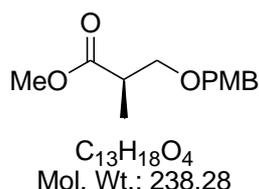
$$[\alpha]_{589}^{20} = -15.93 \quad (c = 0.09, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 5.91 (dq, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 15.6, 6.5 Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 3.95 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.81 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 3.56 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 3.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.45 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.27 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1 H), 3.19 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 1 H),

2.57-2.46 (m, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 137.5, 129.5, 126.1, 114.1, 110.6, 99.3, 79.6, 75.0, 74.9, 72.9, 69.1, 67.5, 54.8, 37.3, 27.8, 27.7, 26.3, 20.8, 16.9$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ ($[M+\text{Na}]^+$): 429.2253, gefunden: 429.2249.

Methylester **75**

D-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**74**) (4.0 g, 33.86 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Methoxybenzyltrichloracetimidat (14.4 g, 50.79 mmol, 1.5 Äq.) werden in Dichlormethan (100 mL) gelöst. Anschließend wird Camphersulfonsäure (787 mg, 3.39 mmol, 0.1 Äq.) zur Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung wird 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der entstandene Niederschlag nach Ende der Reaktion abfiltriert. Die gelbe Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Petrolether versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel erneut unter reduziertem Druck entfernt.

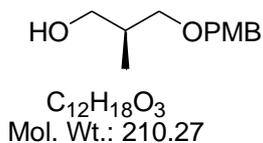
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (8:1) als Laufmittel gereinigt und Methylester **75** (7.67 g, 32.19 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -4.22 \quad (c = 1.02, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.23$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.63 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1 H), 3.46 (dd, $J = 9.2, 5.8$ Hz, 1 H), 2.81-2.72 (m, 1 H), 1.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.3, 159.2, 130.2, 129.2, 113.7, 72.7, 71.6, 55.3, 51.7, 40.2, 14.0$.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₈O₄Na ([M+Na]⁺): 261.1103, gefunden: 261.1102.

Alkohol **118**

Ester **75** (7.7 g, 32.19 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (100 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird Diisobutylaluminiumhydrid (90 mL, 1 M in Dichlormethan, 2.8 Äq.) langsam zutropft. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden gerührt, mit *tert.*-Butylmethylether (90 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird vorsichtig mit Wasser (18 mL) versetzt, bis ein farbloses Gel entsteht. Dieses wird durch Zugabe von 2 M Natronlauge (7 mL) und Wasser (3.5 ml) wieder gelöst, die Lösung gerührt, bis ein farbloser Feststoff ausfällt, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **118** (5.2 g, 24.76 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -8.88 \quad (c = 1.00, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.65-3.57 (m, 2 H), 3.53 (dd, $J = 9.0, 4.6$ Hz, 1 H), 3.39 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 1 H), 2.61-2.56 (m, 1 H), 2.11-2.02 (m, 1 H), 0.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.2, 130.1, 129.2, 113.8, 75.3, 73.0, 68.0, 55.2, 35.5, 13.4$.

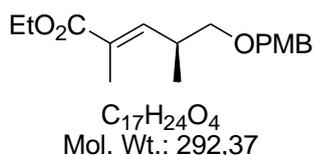
HRMS (ESI) berechnet für $C_{12}H_{18}O_3Na$ ($[M+Na]^+$): 233.1154, gefunden: 233.1149.

Aldehyd **118a**

$C_{12}H_{16}O_3$
Mol. Wt.: 208.25

Oxalylchlorid (4.1 mL, 48.51 mmol, 2.0 Äq.) wird in Dichlormethan (100 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird Dimethylsulfoxid (5.2 mL, 72.77 mmol, 3.0 Äq.) vorsichtig addiert und die Mischung 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Alkohol **118** (5.1 g, 24.26 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) wird langsam zugetropft, 15 Minuten gerührt und auf $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, Triethylamin (23.7 mL, 169.79 mmol, 7.0 Äq.) hinzugefügt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit *tert.*-Butylmethylether (350 mL) sowie gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (200 mL) versetzt. Die Lösung wird mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

Ester **120**

Aldehyd **118a** (5.1 g, 24.26 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (400 mL) gelöst und mit Wittig-Salz **119** (17.6 g, 48.51 mmol, 2.0 Äq.) bei Raumtemperatur versetzt. Die Reaktionsmischung wird einen Tag gerührt und das Lösungsmittel nach Ende der Reaktion unter reduziertem Druck entfernt.

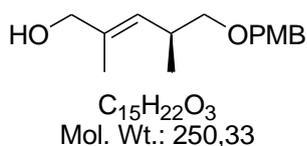
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (8:1) als Laufmittel gereinigt und Ester **120** (4.2 g, 14.19 mmol, 59% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +2.81 \quad (c = 1.02, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.24$ (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.58 (dd, $J = 9.9, 1.4$ Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.88 - 2.77 (m, 1 H), 1.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 3 H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.2, 159.1, 144.3, 130.4, 129.1, 128.1, 74.0, 72.7, 60.5, 55.2, 33.9, 16.6, 14.3, 12.6$.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₇H₂₄O₄Na ([M+Na]⁺): 315.1572, gefunden: 315.1558.

Alkohol **120a**

Ester **120** (4.1 g, 14.02 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (40 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird Diisobutylaluminiumhydrid (40 mL, 1 M in Dichlormethan, 2.8 Äq.) langsam zutropft. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden gerührt, dann mit *tert.*-Butylmethylether (40 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird vorsichtig mit Wasser (8.8 mL) versetzt, bis ein farbloses Gel entsteht. Dieses wird durch Zugabe von 2 M Natronlauge (3 mL) und Wasser (1.5 ml) wieder gelöst, die Lösung gerührt, bis ein farbloser Feststoff ausfällt, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

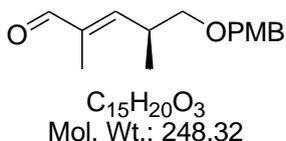
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **120a** (3.11 g, 12.42 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +16.98 \text{ (} c = 0.97, \text{CHCl}_3 \text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 5.23 (dd, $J = 9.2, 1.4$ Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.30 (dd, $J = 8.9, 6.5$ Hz, 1 H), 3.24 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1 H), $2.78\text{--}2.68$ (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.1, 135.3, 130.7, 129.1, 128.8, 113.7, 74.8, 72.6, 68.8, 55.3, 32.7, 17.6, 13.9$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{15}H_{22}O_3Na$ ($[M+Na]^+$): 273.1467, gefunden: 273.1465.

Aldehyd **90**

Alkohol **120a** (23 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (3 mL) gelöst und Braunstein (160 mg, 1.84 mmol, 20.0 Äq.) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wird 20 Minuten gerührt, nach Ende der Reaktion über Celite[®]535 filtriert, mit Dichlormethan gewaschen (3x) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt und Aldehyd **90** (20 mg, 0.08 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +20.33$ ($c = 0.71$, $CHCl_3$).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.39$ (s, 1 H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.33 (dd, $J = 9.6, 1.0$ Hz, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.45-3.37 (m, 2 H), 3.07-2.96 (m, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 195.4, 159.2, 156.9, 139.3, 130.2, 129.2, 113.8, 73.7, 72.8, 55.3, 34.2, 16.4, 9.40$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{15}H_{20}O_3Na$ ($[M+Na]^+$): 271.1310, gefunden: 271.1315.

Disilylether **122**

Diol **121** (2.0 g, 8.39 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (300 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 2,6-Lutidin (5.9 mL, 50.35 mmol, 6.0 Äq.) wird tropfenweise hinzugefügt und die Lösung 15 Minuten gerührt. Anschließend wird langsam *tert.*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (5.8 mL, 25.18 mmol, 3.0 Äq.) zutropft. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei 0 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt, 21 Stunden gerührt und nach Ende der Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die Lösung wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

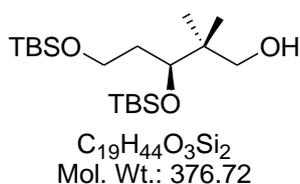
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (20:1) als Laufmittel gereinigt und Disilylether **122** (3.6 g, 7.66 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -15.82 \quad (c = 1.09, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34\text{-}7.31$ (m, 4 H), $7.29\text{-}7.24$ (m, 1 H), 4.51 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H), 4.43 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H), 3.73 (m, 2 H), 3.64-3.57 (m, 1 H), 3.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 1.85-1.77 (m, 1 H), 1.61-1.52 (m, 1 H), 0.91-0.84 (m, 24 H), 0.07-0.01 (m, 12 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.0, 128.2, 127.3, 73.2, 73.1, 61.2, 39.9, 36.2, 26.1, 26.0, 25.7, 21.8, 20.7, 18.4, 18.3, -3.0, -3.8, -4.3, -5.2$.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₆H₅₁O₃Si₂ ($[M+H]^+$): 467.3377, gefunden: 467.3376.

Alkohol **123**

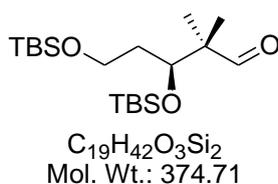
Benzylether **122** (1.0 g, 2.14 mmol, 1.0 Äq.) wird in Ethylacetat (150 mL) gelöst und mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (1.0 g, 50 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 Stunden unter Wasserstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur und Normaldruck gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Suspension über Celite[®]535 filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Alkohol **123** (780 mg, 2.07 mmol, 97%) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -16.94$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.76$ - 3.62 (m, 4 H), 3.30 (dd, $J = 10.9, 7.2$ Hz, 1 H), 2.93-2.88 (m, 1 H), 1.96-1.87 (m, 1 H), 1.69-1.59 (m, 1 H), 1.01 (s, 3 H), 0.90 (s, 18 H), 0.80 (s, 3 H), 0.10-0.09 (m, 6 H), 0.06 (s, 6 H).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 70.3, 60.7, 39.3, 36.4, 26.0, 25.9, 25.7, 22.9, 22.1, 18.3, 18.2, -3.0, -4.0, -4.3, -5.3$ (2 C).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{19}H_{44}O_3NaSi_2$ ($[M+Na]^+$): 399.2727, gefunden: 399.2716.

Aldehyd **123a**

Oxalylchlorid (0.18 mL, 2.10 mmol, 2.0 Äq.) wird in Dichlormethan (4 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Dimethylsulfoxid (0.22 mL, 3.15 mmol, 3.0 Äq.) wird vorsichtig hinzugefügt und die Mischung 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Alkohol **123** (395 mg, 1.05 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) wird langsam zugetropft, 15 Minuten gerührt und auf $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt, Triethylamin (1.00 mL, 7.34 mmol, 7.0 Äq.) hinzugefügt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit *tert.*-Butylmethylether (14 mL) sowie gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (7 mL) versetzt. Die Lösung wird mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

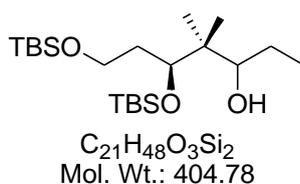
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (40:1) als Laufmittel gereinigt und Aldehyd **123a** (370 mg, 0.99 mmol, 94%) als gelbliches Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -14.32 \text{ (} c = 1.01, \text{CHCl}_3 \text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.57$ (s, 1 H), 3.98 (dd, $J = 7.7, 3.2$ Hz, 1 H), 3.70-3.60 (m, 2 H), 1.76-1.67 (m, 1 H), 1.63-1.54 (m, 1 H), 1.05 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.05 (s, 9 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.4, 72.8, 59.7, 51.3, 36.5, 25.9$, (2 C), 25.7, 19.0, 18.2 (2 C), 17.4, -3.0, -3.9, -4.3, -5.3 (2 C).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{19}H_{42}O_3NaSi_2$ ($[M+Na]^+$): 397.2570, gefunden: 397.2556.

Alkohol **124**

Aldehyd **123a** (367 mg, 0.98 mmol, 1.0 Äq.) wird in Diethylether (1.5 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Ethylmagnesiumbromid (1.4 mL, 1 M in Tetrahydrofuran, 1.4 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktionsmischung drei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Ende der Reaktion wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die wässrige Phase mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

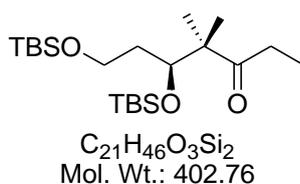
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (40:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **124** (282 mg, 0.70 mmol, 71%) als gelbliches Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -13.13$ ($c = 0.48$, CHCl_3); *Diastereomergemisch*.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.78\text{--}3.63$ (m, 3 H), $3.36\text{--}3.32$ (m, 1 H), 2.78 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 2.06–1.89 (m, 1 H), 1.76–1.67 (m, 1 H), 1.54–1.45 (m, 1 H), 1.41–1.25 (m, 1 H), 1.02–0.97 (m, 3 H), 0.92–0.88 (m, 18 H), 0.86 (s, 3 H), 0.76–0.73 (m, 3 H), 0.09–0.05 (m, 12 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 80.5, 77.9, 61.9, 60.1, 42.8, 40.6, 36.5, 36.0, 26.1$ (2 C), 26.0, 25.9, 24.5, 24.2, 23.6, 18.7, 18.5, 18.4, 18.3, 11.7, 11.3, -3.5, -3.9, -4.4, -5.3, -5.4.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{21}H_{49}O_3Si_2$ ($[M+H]^+$): 405.3220, gefunden: 405.3211.

Keton **125**

Gepulvertes Molsieb (430 mg, 4 Å) wird vorgelegt und nacheinander werden Alkohol **124** (282 mg, 0.70 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (196 mg, 1.67 mmol, 2.4 Äq.) zugegeben. Die Suspension wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat (12 mg, 0.04 mmol, 0.05 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird fünf Stunden gerührt und das Lösungsmittel nach Ende der Reaktion unter reduziertem Druck entfernt.

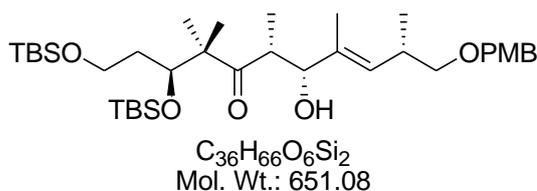
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (40:1) als Laufmittel gereinigt und Keton **125** (222 mg, 0.55 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -9.82 \quad (c = 1.06, CHCl_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.06 (dd, J = 7.5, 3.1 Hz, 1 H), 3.66-3.56 (m, 2 H), 2.62-2.41 (m, 2 H), 1.57-1.43 (m, 2 H), 1.11 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.88 (s, 18 H), 0.09 (s, 3 H), 0.04-0.03 (m, 9 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 215.6, 73.4, 60.1, 53.0, 37.2, 31.5, 26.1, 25.9, 22.2, 20.0, 18.3, 18.2, 7.7, -4.0, -4.1, -5.3.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₁H₄₆O₃NaSi₂ ($[M+Na]^+$): 425.2883, gefunden: 425.2873.

Aldolprodukt **126**

n-Butyllithium (0.08 mL, 1.9 M in Hexan, 1.3 Äq.) wird bei 0 °C in Tetrahydrofuran (0.7 mL) gelöst und anschließend langsam mit *N,N*-Diisopropylamin (0.02 mL, 0.16 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Die Lösung wird 40 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und dann auf -78 °C abgekühlt. Keton **125** (63 mg, 0.16 mmol, 1.3 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.3 mL) wird langsam zugetropft, die Lösung 15 Minuten bei -78 °C gerührt und über eine Stunde auf -40 °C erwärmt. Anschließend wird erneut auf -78 °C abgekühlt, Aldehyd **90** (30 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.3 mL) vorsichtig hinzugefügt und die Reaktion nach zwei Minuten mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

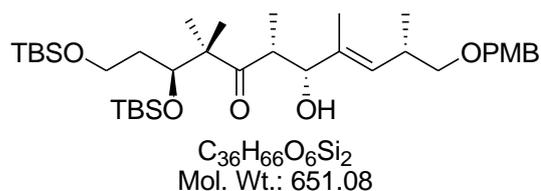
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **126** als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -13.40 \quad (c = 0.25, CHCl_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 5.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.12 (br. s, 1 H), 3.93 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.72-3.57 (m, 2 H), 3.49 (br. s, 1 H), 3.41 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1 H), 3.33 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1 H), 3.26-3.17 (m, 2 H), 2.79-2.69 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.89-0.88 (m, 18 H), 0.11 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.03 (s, 6 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 222.0, 159.0, 132.8, 130.8, 129.2, 129.1, 128.7, 113.8, 113.7, 74.8, 74.2, 73.9, 73.7, 72.8, 72.6, 60.5, 55.3 (2 C), 54.1, 42.3, 37.9, 34.2, 32.9, 26.1, 25.9, 22.9, 20.2, 18.3 (2 C), 17.9, 16.4, 14.2, 10.1, 9.4, -3.7, -4.0, -5.3 (2 C).

HRMS (ESI) berechnet für C₃₆H₆₆O₆NaSi₂ ($[M+Na]^+$): 673.4296, gefunden: 673.4282.

Aldolprodukt **126**

Keton **125** (10 mg, 24.8 μmol , 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (0.3 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird Titan-tetrachlorid (3 μL , 27.3 μmol , 1.1 Äq.) tropfenweise hinzugefügt, wobei sich die Lösung gelblich färbt. Nach zwei Minuten wird *N,N*-Diisopropylethylamin (5 μL , 29.8 μmol , 1.2 Äq.) vorsichtig addiert und zwei Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Aldehyd **90** (7 mg, 29.8 μmol , 1.2 Äq.) in Dichlormethan (0.2 mL) wird langsam zugetropft, die Reaktionsmischung fünf Stunden gerührt und nach Ende der Reaktion mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **126** (7 mg, 10.8 μmol , 43%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -13.40 \quad (c = 0.25, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 5.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.12 (br. s, 1 H), 3.93 (dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.72-3.57 (m, 2 H), 3.49 (br. s, 1 H), 3.41 (dd, $J = 8.0, 6.3$ Hz, 1 H), 3.33 (dd, $J = 8.9, 5.8$ Hz, 1 H), 3.26-3.17 (m, 2 H), 2.79-2.69 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.89-0.88 (m, 18 H), 0.11 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.03 (s, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 222.0, 159.0, 132.8, 130.8, 129.2, 129.1, 128.7, 113.8, 113.7, 74.8, 74.2, 73.9, 73.7, 72.8, 72.6, 60.5, 55.3$ (2 C), 54.1, 42.3, 37.9, 34.2, 32.9, 26.1, 25.9, 22.9, 20.2, 18.3 (2 C), 17.9, 16.4, 14.2, 10.1, 9.4, -3.7, -4.0, -5.3 (2 C).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{36}H_{66}O_6NaSi_2$ ($[M+Na]^+$): 673.4296, gefunden: 673.4282.

Alkohol **122a**

Silylether **122** (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und mit Pyridin (10 mL) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und Fluorwasserstoff/Pyridin (3 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, eine Stunde gerührt und die Reaktion vorsichtig durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf Eis beendet. Die Mischung wird in Ethylacetat und Phosphatpuffer pH = 7 aufgenommen, die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **122a** (68 mg, 0.19 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -11.20 \quad (c = 0.92, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37\text{-}7.27$ (m, 5 H), 4.52-4.41 (m, 2 H), 3.79-3.65 (m, 3 H), 3.27-3.17 (m, 2 H), 1.90-1.81 (m, 1 H), 1.69-1.60 (m, 1 H), 0.93 (s, 3 H), 0.88 (s, 12 H), 0.08 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.7, 128.3, 127.5, 73.7, 73.2, 60.9, 39.9, 35.8, 26.1, 21.4, 21.2, 18.3, -3.8, -4.3$.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₃₇O₃Si ([M+H]⁺): 353.2512, gefunden: 353.2503.

Pivalylester **130**

Alkohol **122a** (68 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und Pyridin (0.28 mL, 3.42 mmol, 20.0 Äq.) tropfenweise hinzugefügt. Die Lösung wird auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und langsam mit Trimethylacetylchlorid (0.03 mL, 0.22 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und nach Ende der Reaktion mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Pivalylester **130** als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -20.49 \quad (c = 1.03, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34\text{--}7.25$ (m, 5 H), 4.51 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 4.43 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H), 4.27–4.21 (m, 1 H), 4.05–3.98 (m, 1 H), 3.75 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1 H), 3.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 1.97–1.87 (m, 1 H), 1.68–1.58 (m, 1 H), 1.19 (s, 9 H), 0.91 (s, 3 H), 0.89 (s, 12 H), 0.06 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.5, 138.9, 128.4, 128.2, 127.8, 127.5, 127.2, 79.4, 73.6, 73.0, 62.1, 39.8, 31.9, 27.2, 26.1, 25.6, 22.7, 21.7, 20.8, 18.4, -4.0, -4.3$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{NaSi}$ ($[M+\text{Na}]^+$): 459.2907, gefunden: 459.2889.

Alkohol **130a**

Benzylether **130** (75 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) wird in Ethylacetat (10 mL) gelöst und mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (86 mg, 50 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden unter Wasserstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur und Normaldruck gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Suspension über Celite[®]535 filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Alkohol **130a** wird als farbloses Öl erhalten und direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -23.65 \quad (c = 1.04, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.31-4.23 (m, 1 H), 4.08-4.00 (m, 1 H), 3.67 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 3.67-3.64 (m, 1 H), 3.29 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 2.06-1.96 (m, 1 H), 1.79-1.69 (m, 1 H), 1.20 (s, 9 H), 1.03 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.80 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.4, 69.9, 61.8, 39.3, 32.3, 27.2, 26.0, 25.6, 23.2, 21.5, 18.3, -3.6, -4.2.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₃₈O₄NaSi ($[M+\text{Na}]^+$): 369.2437, gefunden: 369.2428.

Aldehyd **131**

Oxalylchlorid (0.03 mL, 0.34 mmol, 2.0 Äq.) wird in Dichlormethan (1.5 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird Dimethylsulfoxid (0.04 mL, 0.51 mmol, 3.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Mischung 30 Minuten gerührt. Alkohol **130a** (59 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.7 mL) wird langsam zugetropft, 15 Minuten gerührt und dann auf $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, Triethylamin (0.17 mL, 1.20 mmol, 7.0 Äq.) hinzugefügt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit *tert.*-Butylmethylether (14 mL) sowie gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (7 mL) versetzt. Die Lösung wird mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

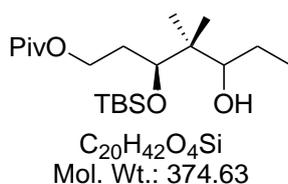
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (40:1) als Laufmittel gereinigt und Aldehyd **131** (50 mg, 0.15 mmol, 85% über drei Stufen) als gelbliches Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -23.37 \quad (c = 0.99, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.57$ (s, 1 H), 4.26-4.19 (m, 1 H), 4.06-3.98 (m, 1 H), 3.94 (dd, $J = 8.0, 2.9$ Hz, 1 H), 1.90-1.81 (m, 1 H), 1.72-1.63 (m, 1 H), 1.21 (s, 9 H), 1.07 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.9, 178.4, 72.8, 61.2, 51.1, 38.7, 32.3, 27.2, 25.9, 19.1, 18.2, 17.3, -4.0, -4.1$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{18}H_{36}O_4NaSi$ ($[M+Na]^+$): 367.2281, gefunden: 367.2269.

Alkohol **131a**

Aldehyd **131** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) wird in Diethylether (2 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Ethylmagnesiumbromid (0.20 mL, 1 M in Tetrahydrofuran, 1.4 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 90 Minuten gerührt. Nach Ende der Reaktion wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die wässrige Phase mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

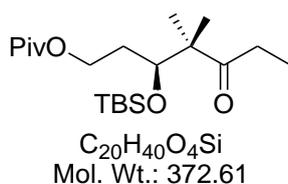
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **131a** (44 mg, 0.12 mmol, 81%) als gelbliches Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -18.67$ ($c = 0.92$, CHCl_3); *Diastereomerenmischung*.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.32\text{-}4.22$ (m, 1 H), 4.08-4.00 (m, 1 H), 3.75 (dd, $J = 7.2, 3.1$ Hz, 1 H), 3.64-3.57 (m, 1 H), 3.38 (dd, $J = 10.4, 1.9$ Hz, 1 H), 2.12-2.00 (m, 1 H), 1.86-1.77 (m, 1 H), 1.71-1.53 (m, 1 H), 1.42-1.24 (m, 1 H), 1.20 (s, 9 H), 1.03-0.98 (m, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.89 (s, 3 H), 0.80 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.5, 78.3, 75.2, 62.3, 42.5, 32.3, 27.2, 26.1, 24.6, 23.4, 20.5, 19.6, 19.1, 11.4, -3.8, -4.1$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{Si}$ ($[M+H]^+$): 375.2931, gefunden: 375.2931.

Keton **89**

Gepulvertes Molsieb (100 mg, 4 Å) wird vorgelegt und nacheinander werden Alkohol **131a** (34 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (26 mg, 0.22 mmol, 2.4 Äq.) zugegeben. Die Suspension wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat (1.5 mg, 5 μmol , 0.05 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden gerührt und das Lösungsmittel nach Ende der Reaktion unter reduziertem Druck entfernt.

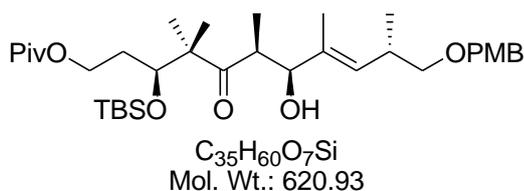
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Keton **89** (31 mg, 0.08 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -19.65 \quad (c = 0.86, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.22\text{-}4.15$ (m, 1 H), 4.06 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1 H), 4.03-3.95 (m, 1 H), 2.61-2.39 (m, 2 H), 1.75-1.62 (m, 1 H), 1.60-1.50 (m, 1 H), 1.20 (s, 9 H), 1.12 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 215.4, 178.4, 74.4, 61.5, 52.7, 38.7, 32.9, 31.7, 29.7, 27.2, 26.0, 21.7, 20.3, 18.3, 7.7, -4.0, -4.3$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{NaSi}$ ($[M+\text{Na}]^+$): 395.2594, gefunden: 395.2575.

Alkohol **88**

Keton **89** (20 mg, 53.7 μmol , 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (0.8 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird Titan-tetrachlorid (7 μL , 59.0 μmol , 1.1 Äq.) tropfenweise hinzugefügt, wobei sich die Lösung gelblich färbt. Nach zwei Minuten wird *N,N*-Diisopropylethylamin (0.01 mL, 64.4 μmol , 1.2 Äq.) vorsichtig addiert und drei Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Aldehyd **90** (16 mg, 64.4 μmol , 1.2 Äq.) in Dichlormethan (0.5 mL) wird langsam zugetropft, die Reaktionsmischung 18 Stunden gerührt und nach Ende der Reaktion mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

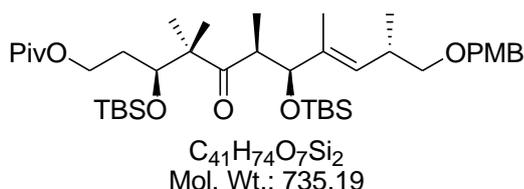
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1→4:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **88** (22 mg, 35.4 μmol , 66%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +1.38 \quad (c = 0.78, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.74 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 4.30-4.23 (m, 2 H), 4.20 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 4.14-4.06 (m, 1 H), 3.32 (s, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.26 (dd, J = 8.9, 6.8 Hz, 2 H), 3.11-3.04 (m, 1 H), 2.86-2.78 (m, 1 H), 1.80-1.67 (m, 1 H), 1.57 (s, 3 H), 1.52-1.46 (m, 1 H), 1.21 (s, 9 H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.94 (s, 9 H), 0.14 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 220.0, 177.8, 159.7, 133.6, 131.4, 130.3, 129.3, 114.1, 75.5, 75.4, 72.9, 72.8, 61.7, 54.8, 54.0, 42.9, 38.9, 34.0, 33.4, 27.4, 26.4, 22.8, 19.1, 18.6, 17.8, 14.0, 11.7, -3.5, -4.0.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{O}_7\text{NaSi}$ ($[M+\text{Na}]^+$): 643.4001, gefunden: 643.4006.

Silylether **88a**

Alkohol **88** (21 mg, 33.8 μmol , 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (1.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden nacheinander 2,6-Lutidin (5 μL , 40.6 μmol , 1.2 Äq.) und *tert.*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (9 μL , 40.6 μmol , 1.2 Äq.) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

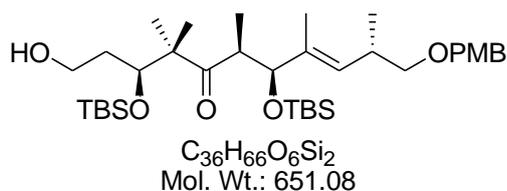
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Silylether **88a** (22 mg, 29.9 μmol , 88%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +4.90$ ($c = 0.72$, CHCl_3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.23$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.04 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 5.06-5.03 (m, 2 H), 4.43-4.35 (m, 1 H), 4.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.06 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 4.02-3.94 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.26 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1 H), 3.18-3.08 (m, 2 H), 2.65-2.54 (m, 1 H), 1.72-1.63 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.55-1.45 (m, 1 H), 1.19 (s, 9 H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.89-0.84 (m, 21 H), 0.09 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H), -0.05 (s, 3 H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 216.2, 178.4, 159.0, 136.3, 131.2, 130.7, 129.1, 113.7, 80.0, 74.6, 72.6, 71.7, 62.0, 55.2, 53.8, 45.7, 38.7, 33.6, 33.1, 32.7, 29.7, 27.2, 26.1, 25.8, 25.7, 22.4, 18.2, 17.2, 16.5, 11.7, -3.0, -4.2, -4.6, -5.1$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{O}_7\text{NaSi}_2$ ($[M+\text{Na}]^+$): 757.4871, gefunden: 757.4872.

Alkohol **132**

Pivaloyl ester **88a** (7 mg, 9.5 μ mol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (1.0 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. *Diisobutylaluminiumhydrid* (0.02 mL, 1 M in Dichlormethan, 2.2 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktionsmischung zehn Minuten gerührt. Nach Ende der Reaktion wird Methanol (0.05 mL) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und mit gesättigter Natriumtartrat-Lösung (0.5 mL) und *tert.*-Butylmethylether (0.5 mL) versetzt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

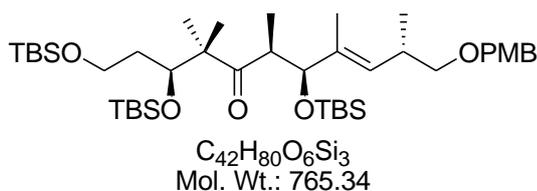
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **132** (4.5 mg, 6.9 μ mol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +3.10$ ($c = 0.72$, MeOH).

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.24$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 5.27 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 4.47-4.38 (m, 2 H), 4.34-4.32 (m, 2 H), 4.27 (dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz, 1 H), 3.68-3.53 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 3.27-3.21 (m, 1 H), 3.19-3.11 (m, 2 H), 2.71-2.61 (m, 1 H), 1.71-1.67 (m, 1 H), 1.65 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 1.51-1.42 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.01 (s, 9 H), 0.99 (s, 3 H), 0.98-0.97 (m, 12 H), 0.13 (s, 6 H), 0.07 (s, 6 H).

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 216.7, 159.7, 136.6, 132.2, 131.3, 129.4, 114.1, 80.8, 74.9, 72.9, 74.4, 60.0, 54.8, 54.2, 46.2, 38.2, 33.3, 26.4, 26.2, 23.3, 18.6, 18.5, 17.8, 17.5, 17.1, 12.1, -3.6, -3.9, -4.3, -4.9$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{36}H_{66}O_6NaSi_2$ ($[M+Na]^+$): 673.4288, gefunden: 673.4296.

Silylether **132a**

Alkohol **132** (12 mg, 18.4 μmol , 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (1.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 2,6-Lutidin (3 μL , 22.1 μmol , 1.2 Äq.) und *tert.*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (5 μL , 22.1 μmol , 1.2 Äq.) werden nacheinander tropfenweise addiert und die Reaktionsmischung 15 Minuten gerührt. Nach Ende der Reaktion wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

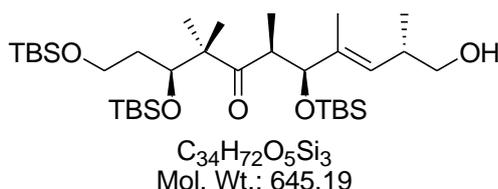
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und Silylether **132a** (12 mg, 16.0 μmol , 87%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +8.42 \quad (c = 0.76, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.25$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 5.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.38-4.33 (m, 2 H), 4.30 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1 H), 3.82-3.69 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 3.28-3.23 (m, 1 H), 3.21-3.13 (m, 2 H), 2.74-2.64 (m, 1 H), 1.82-1.72 (m, 1 H), 1.67 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 1.60-1.51 (m, 1 H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.02-0.99 (m, 30 H), 0.20 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H), 0.12-0.10 (m, 9 H), 0.07 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 215.0, 159.7, 136.4, 132.2, 131.3, 129.4, 114.0, 80.8, 75.0, 72.9, 72.2, 60.9, 54.8, 54.1, 46.1, 37.9, 33.3, 26.5, 26.2, 22.4, 18.8, 17.6, 16.8, 12.0, -3.3, -3.8, -4.3, -4.9, -5.1$ (2 C).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{80}\text{O}_6\text{NaSi}_3$ ($[M+\text{Na}]^+$): 787.5160, gefunden: 787.5156.

Alkohol **132b**

Ether **132a** (7 mg, 9.2 μ mol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan/Phosphatpuffer pH=7 (4:1, 1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (4 mg, 18.3 μ mol, 2.0 Äq.) zugegeben, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

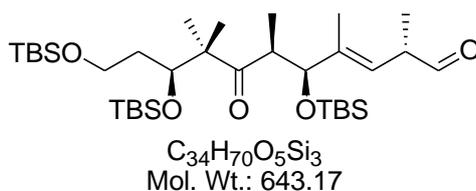
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt und Alkohol **132b** (5 mg, 7.8 μ mol, 85%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +22.11$ ($c = 0.19$, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.19$ (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1 H), 3.78 (t, 8.0 Hz), 3.32-3.16 (m, 3 H), 2.47-2.37 (m, 1 H), 1.88-1.79 (m, 1 H), 1.71-1.66 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.00 (s, 27 H), 0.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.16 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H), 0.12-0.08 (m, 9 H), 0.04 (s, 3 H).

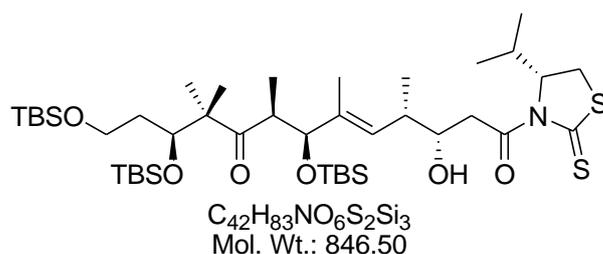
^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 215.1, 137.6, 131.7, 80.7, 72.3, 67.6, 60.9, 54.1, 46.2, 41.6, 37.9, 35.5, 26.5, 26.2, 26.1, 22.8, 22.4, 18.8, 18.7, 18.5, 16.8, 12.2, 1.42, -3.3, -3.8, -4.3, -4.9, -5.1$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{34}H_{72}O_5NaSi_3$ ($[M+Na]^+$): 667.4576, gefunden: 667.4585.

Aldehyd **133**

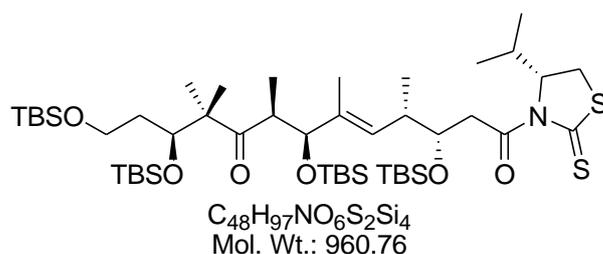
Alkohol **132b** (9 mg, 14.0 μmol , 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu der Lösung wird zunächst wenig Natriumhydrogencarbonat und anschließend DESS-MARTIN-Periodinan (7 mg, 16.5 μmol , 1.2 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, eine Stunde gerührt und nach Ende der Reaktion mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung versetzt. Die Lösung wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt, der α -chirale Aldehyd **133** (8 mg, 12.4 μmol , 89%) als farbloses Öl erhalten und aufgrund der vermuteten Instabilität direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

NAGAO-Aldolprodukt **133a**

NAGAO-Auxiliar **134** (5 mg, 26.4 μmol , 1.7 Äq.) wird in Dichlormethan (0.8 mL) gelöst und auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Titan-tetrachlorid (3 μL , 28.0 μmol , 1.8 Äq.) wird tropfenweise hinzugefügt, nach zwei Minuten *N,N*-Diisopropylethylamin (5 μL , 28.0 μmol , 1.8 Äq.) vorsichtig addiert und zwei Stunden gerührt. Anschließend wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, Aldehyd **133** (10 mg, 15.6 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.5 mL) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 20 Minuten gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet, die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit *tert.*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (6:1) als Laufmittel gereinigt und der Rückstand direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

NAGAO-Aldolprodukt **92**

Der Rückstand (5 mg, 5.9 μ mol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (0.6 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden nacheinander 2,6-Lutidin (0.8 μ L, 7.1 μ mol, 1.2 Äq.) und *tert.*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (1.6 μ L, 7.1 μ mol, 1.2 Äq.) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt und NAGAO-Aldolprodukt **92** (4 mg, 4.7 μ mol, 30% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +60.56 (c = 0.06, CHCl_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 5.54 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 4.87 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.56-4.50 (m, 2 H), 4.33 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1 H), 3.96 (dd, J = 18.0, 6.4 Hz, 1 H), 3.82-3.76 (m, 1 H), 3.75-3.69 (m, 1 H), 3.44 (dd, J = 18.0, 5.4 Hz, 1 H), 3.27-3.20 (m, 1 H), 2.84-2.76 (m, 1 H), 2.61 (dd, J = 11.5, 8.1 Hz, 1 H), 2.20-2.04 (m, 2 H), 1.98 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 1.80 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.06 (s, 9 H), 1.05 (s, 3 H), 1.03 (s, 9 H), 1.02 (s, 9 H), 1.01 (s, 9 H), 0.71 (d, J = 3.2 Hz, 3 H), 0.70 (d, J = 3.4 Hz, 3 H), 0.30 (s, 6 H), 0.22 (s, 6 H), 0.14 (s, 6 H), 0.12 (s, 6 H).

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 216.0, 202.7, 172.3, 137.1, 130.2, 80.3, 74.5, 72.0, 71.6, 61.1, 53.7, 47.1, 38.7, 31.1, 30.2, 29.4, 26.4, 26.2, 26.1, 24.7, 19.1, 19.0, 18.7, 18.5, 18.4, 17.4, 15.6, 15.2, 12.6, 1.4, -3.3, -3.4, -3.6, -4.2, -4.4, -4.8, -4.9, -5.0.

HRMS (ESI) berechnet für C₄₈H₉₇O₆NNaS₂Si₄ ($[M+Na]^+$): 982.5732, gefunden: 982.5741.

8. Literaturangaben

-
- ¹ *Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends*, 4. Auflage **2004**, Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister, Deutschland.
- ² Voet, D., Voet, J. G., **1992**, *Biochemie*, Wiley VCH Weinheim.
- ³ Lecker, S. H. *J. Am. Soc. Nephrol* **2002**, *17*, 1807-1819.
- ⁴ Baumeister, W. *Cell*, **1998**, *92*, 367-380.
- ⁵ Adams, J.; Palombella, V. J.; Sausville, E. A.; Johnson, J.; Destree, A.; Lazarus, D. D.; Maas, J.; Pien, C. S.; Prakash, S.; Elliot, P. J. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 2615-2622.
- ⁶ Vollbrecht, L.; Steinmetz, H.; Höfle, G.; Oberer, G.; Rihs, G.; Bovermann, P.; von Matt, P. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 715-721.
- ⁷ Ley, S.; Priour, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *23*, 3995-4004.
- ⁸ 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.
- ⁹ Kisselev, A. F.; Goldberg, A. L. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 739-758.
- ¹⁰ Adams, J.; Behnke, M.; Chen, S.; Cruickshank, A. A.; Dick, R. L.; Grenier, L.; Klunder, J. M.; Ma, Y. T.; Plamondon, L.; Stein, R. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 333-338.
- ¹¹ Stauch, B.; Simon, B.; Basile, T.; Schneider, G.; Malek, N. P.; Kalesse, M.; Carlomagno, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3934-3938.
- ¹² Crawford, L. J.; Walker, B.; Ovaa, H.; Chauhan, D.; Anderson, K. C.; Morris, T. C.; Irvine, A. E. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 6379-6386.
- ¹³ Verdonk, M. L., Cole, J. C.; Hartshorn, M. J.; Murray, C. W.; Taylor, R. D. *Proteins Struct. Funct. Genet.* **2003**, *52*, 609-623.
- ¹⁴ Bülow, L.; Nickeleit, 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**, 832-836.
- ¹⁵ Burk, M. J.; Feaster, J.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125-10138.
- ¹⁶ Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952.
- ¹⁷ Wang, W.; Xiong, C.; Zhang, J.; Hrubby, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3101-3110.
- ¹⁸ Robertson, A.; Botting, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13269-13284.
- ¹⁹ Bringmann, G.; Tasler, S.; Endress, H.; Peters, K. *Synthesis* **1998**, *10*, 1501-1505.

-
- 20 Najera, C.; Sansano, J. M. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 4584-4671.
- 21 Brückner, R., **2004**, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag München.
- 22 Brodmann, T. *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2010**.
- 23 Bülow, L. *Diplomarbeit*, Leibniz Universität Hannover, **2007**.
- 24 Rentsch, A. *Diplomarbeit*, Leibniz Universität Hannover, **2007**.
- 25 Pattabiraman, V. R.; Stymiest, J. L.; Derksen, D. J.; Martin, N. I.; Vederas, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 699-702.
- 26 Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- 27 Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.
- 28 Berkers, C. R.; van Leeuwen, F. W. B.; Groothuis, T. A.; Peperzak, V.; van Tilburg, E. W.; Borst, J.; Neefjes, J. J.; Ovaa, H. *Molecular Pharmaceuticals* **2007**, *4*, 739-748.
- 29 Verdoes, M.; Florea, B. I.; Menendez-Benito, V.; Maynard, C. J.; Witte, M. D.; van der Linden, W. A.; van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; Hofmann, T.; Berkers, C. R.; van Leeuwen, F. W. B.; Groothuis, T. A.; Leeuwenburgh, M. A.; Ovaa, H.; Neefjes, J. J.; Filippov, D. V.; van der Marel, G. A.; Dantuma, N. P.; Overkleeft, H. S. *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 1217-1226.
- 30 Syn, N.; Kim, K. B.; Elofsson, M.; Meng, L.; Auth, H.; Kwok, B. H. B.; Crews, C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2283-2288.
- 31 Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- 32 Ireland, C. M.; Aalbersberg, W.; Andersen, R. J.; Ayrál-Kaloustian, S.; Berlinck, R.; Bernan, V.; Carter, G.; Churchill, A. C. L.; Clardy, J.; Concepcion, G. P.; Dilip De Silva, E.; Discafani, C.; Fojo, T.; Frost, P.; Gibson, D.; Greenberger, L. M.; Greenstein, M.; Harper, M. K.; Mallon, R.; Loganzo, R.; Nunes, M.; Poruchynsky, M. S. *A. Pharm Biol.* **2003**, *41*, 15-38.
- 33 Chevallier, C.; Bugni, T. S.; Feng, X.; Harper, M. K.; Orendt, A. M.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2510-2513.
- 34 Taylor, R. E. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 854-861.
- 35 Barth, R.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2342-2345.
- 36 Schmitz, F. J.; Gunasekera, S. P.; Yalamanchili, G.; Hossain, M. B.; van der Helm, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7251-7252.
- 37 Ehrlich, G.; Hassfeld, J.; Eggert, U.; Kalesse, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14038-14039.
- 38 Smith, A. B.; Lee, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10957-10962.

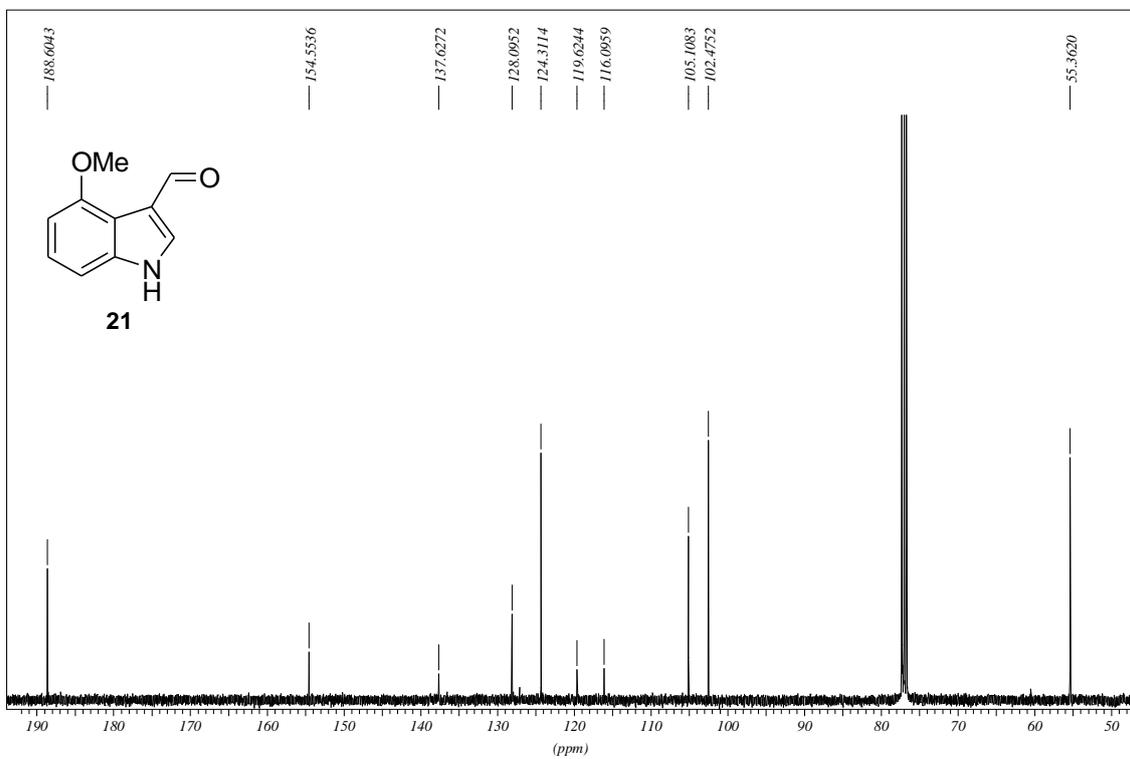
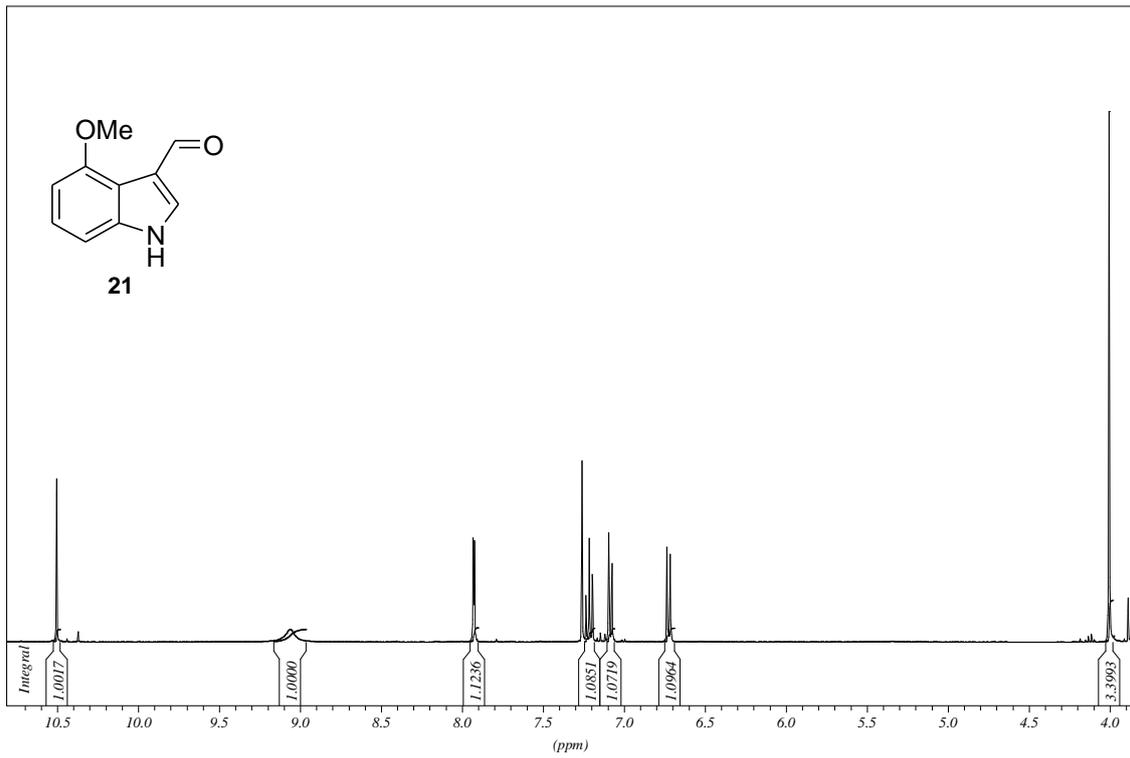
- 39 Fusetani, N.; Sugawara, T.; Matsunaga, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4971-4974.
- 40 Smith, A. B.; Adams, C. M.; Barbosa, S. A. L.; Degnan, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 350-351.
- 41 Julian, L. D.; Newcom, J. S.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6186-6187.
- 42 Nishimura, S.; Matsunaga, S.; Yoshida, S.; Hirota, H.; Yokoyama, S.; Fusetani, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 449-454.
- 43 Roy, M.; Kalesse, M. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 862-870.
- 44 Meragelman, T. L.; Willis, R. H.; Woldemichael, C. M.; Heaton, A.; Murphy, P. T.; Snader, K. M.; Newman, D. J.; van Soest, R.; Boyd, M. R.; Cardellina, J. H.; McKee, T. C. *J. Am. Prod.* **2007**, *70*, 1133-1138.
- 45 Burja, A. M.; Hill, R. T. *Hydrobiologia* **2001**, *461*, 41-47.
- 46 Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- 47 Miyashita, M.; Yoshikoshi, A. *Synthesis* **1980**, *8*, 664-666.
- 48 Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.
- 49 Leonard, W. R.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 730-734.
- 50 Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.
- 51 Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- 52 Ho, A.; Cyrus, K.; Kim, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *22*, 4829-4834.
- 53 Paterson, I.; Tillyer, R. D.; Ryan, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4389-4392.
- 54 Nishide, Y.; Osuga, H.; Tanaka, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9141-9151.
- 55 Hale, K. J.; Manaviazar, S.; Peak, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 425-428.
- 56 Kiyota, H.; Takai, T.; Shimasaki, Y.; Saitoh, M.; Nakayama, O.; Takada, T.; Kuwahara, S. *Synthesis* **2007**, *16*, 2471-2480.
- 57 Meyers, A. G.; Condroski, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3057-3083.
- 58 Guerrab, Z.; Daou, B.; Fkih-Tetouani, S.; Ahmar, M.; Cazes, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3367-3379.
- 59 Breder, A.; Chinigo, G. M.; Waltman, A. W.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8514-8517.
- 60 Haßfeld, J. *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2005**.
- 61 Zhang, Y.; Wang, Y.; Dai, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2445-2455.
- 62 Wipf, P.; Wang, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2381-2384.
- 63 Claus, E.; Pahl, A.; Jones, P. G.; Meyer, H. H.; Kalesse, M. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 1359-1362.

- 64 Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**,
56, 2276-2278.
- 65 Jiao, L.; Yuan, C.; Yu, Z. *J. Am. Soc. Chem.* **2008**, 130, 4421-4430.
- 66 Rahn, N. *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2007**.
- 67 Hayashi, Y.; Sholi, M.; Yamaguchi, J.; Sato, K.; Yamaguchi, S.; Mukaiyama, T.;
Sakai, K.; Asami, Y.; Takeya, H.; Osada, H. *J. Am. Soc. Chem.* **2002**, 124,
12078-12079.
- 68 Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 495-498.
- 69 Shiina, I.; Nagasue, H. *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 5837-5840.
- 70 Maslak, V.; Matovic, R.; Saicic, R. V. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8957-8966.
- 71 Chen, C.; Namba, K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2009**, 11, 409-412.
- 72 Szymoniak, J.; Lefranc, H.; Moise, C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3926-3928.
- 73 Evans, D. A.; Barrow, J. C.; Leighton, J. L.; Robichaud, A. J.; Sefkow, M.
J. Am. Soc. Chem. **1994**, 116, 12111-12112.
- 74 Paterson, I.; Davies, R. D. M.; Heimann, A. C.; Marquez, R.; Meyer, A. *Org. Lett.*
2003, 5, 4477-4480.
- 75 Schäckel, R. *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2009**.
- 76 Bondar, D.; Liu, J.; Müller, T.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1813-1816.
- 77 Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4489-4492.
- 78 Ehrlich, G.; Kalesse, M. *Synlett* **2005**, 4, 655-657.
- 79 Hillier, M. C.; Meyers, A. T. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 5145-5147.
- 80 Jahns, C. *Diplomarbeit*, Leibniz Universität Hannover, **2009**.
- 81 Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512-519.
- 82 Schäckel, R.; Hinkelmann, B.; Sasse, F.; Kalesse, M. *Angew. Chem.* **2010**, 122,
1663-1666.
- 83 Kiyooka, S.-I.; Shahid, K. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1537-1542.
- 84 Lorenz, M. *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2008**.
- 85 Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.;
Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663-4684.
- 86 Turks, M.; Huang, X.; Vogel, P. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 465-476.
- 87 Ghosh, A. K.; Li, J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4164-4167.
- 88 Christmann, M. *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2001**.
- 89 Sarabia, F.; Chammaa, S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7846-7857.
- 90 Bock, M. *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2008**.

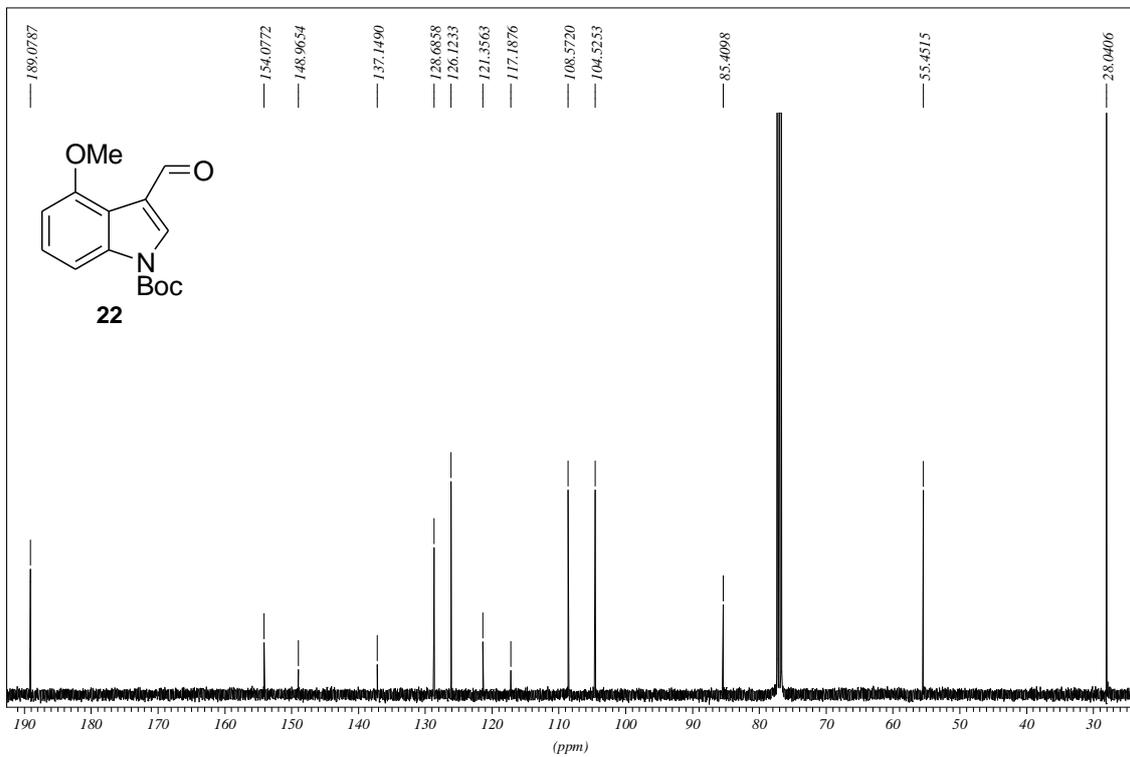
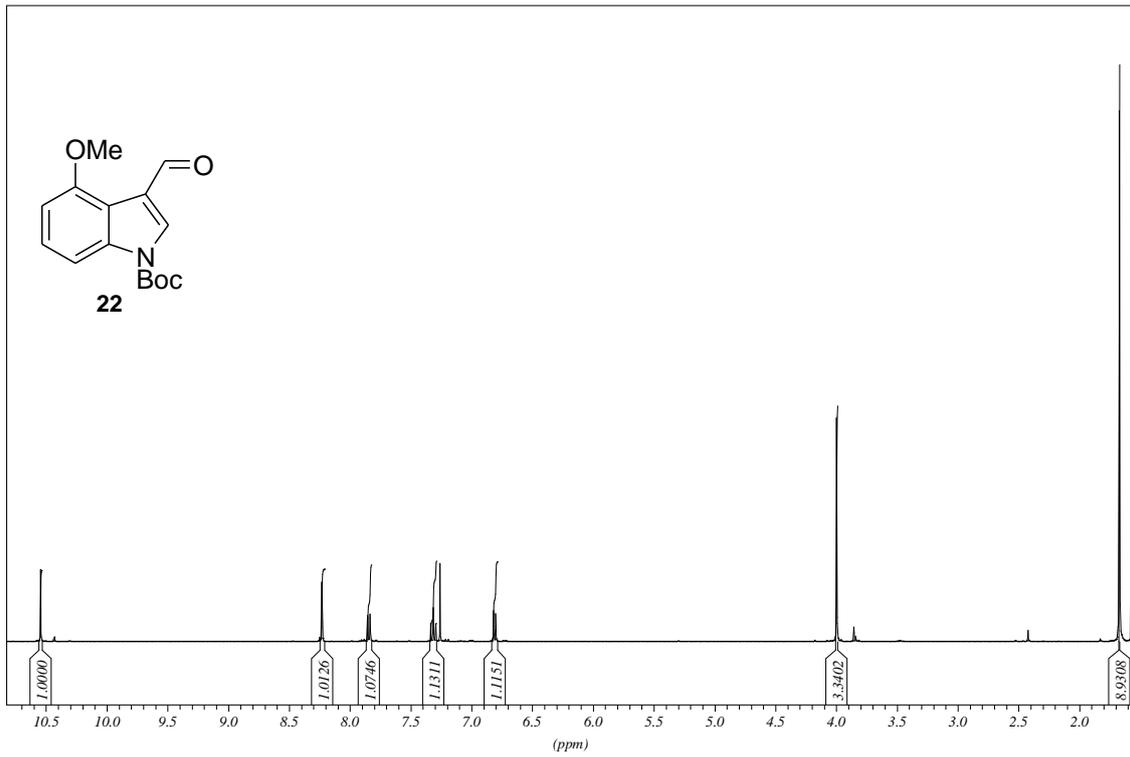
-
- ⁹¹ Liu, F.; Hu, T.-S.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4971-4981.
- ⁹² Sun, L.; Wu, J.; Dai, W.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1864-1870.
- ⁹³ Nagao, Y.; Yamada, S.; Kumagi, T.; Ochiai, M.; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1418-1419.
- ⁹⁴ Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagi, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391-2393.
- ⁹⁵ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.

Spektrenanhang

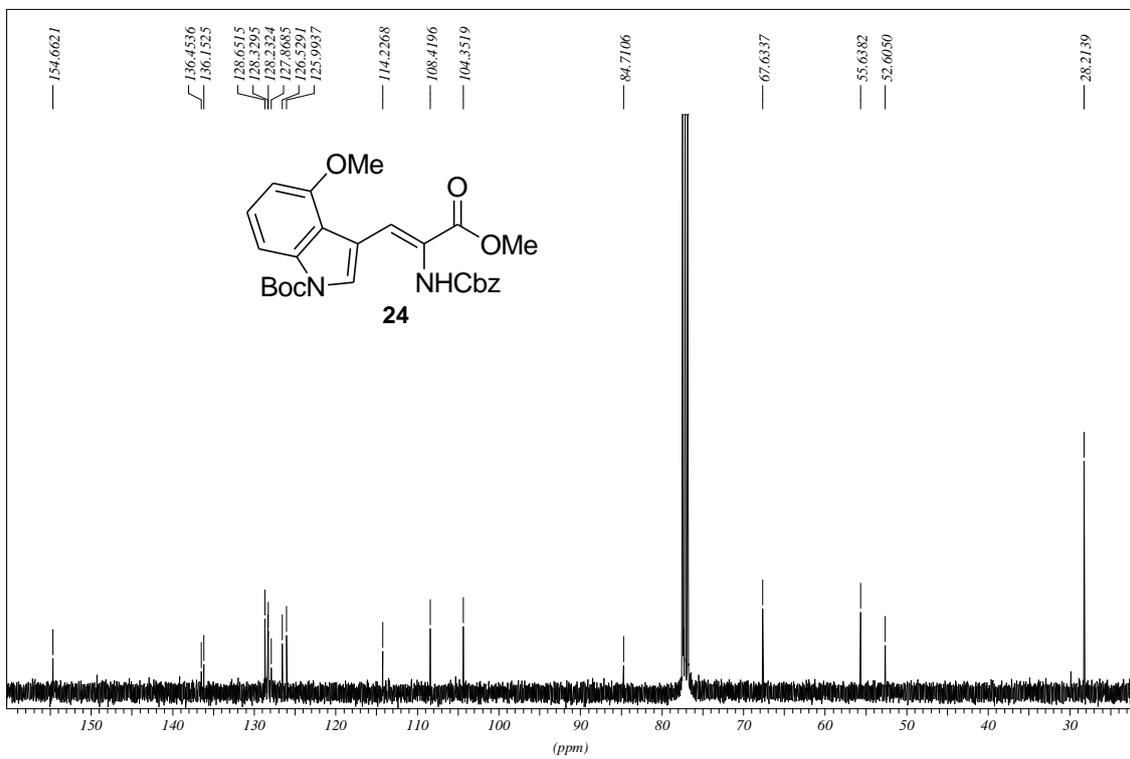
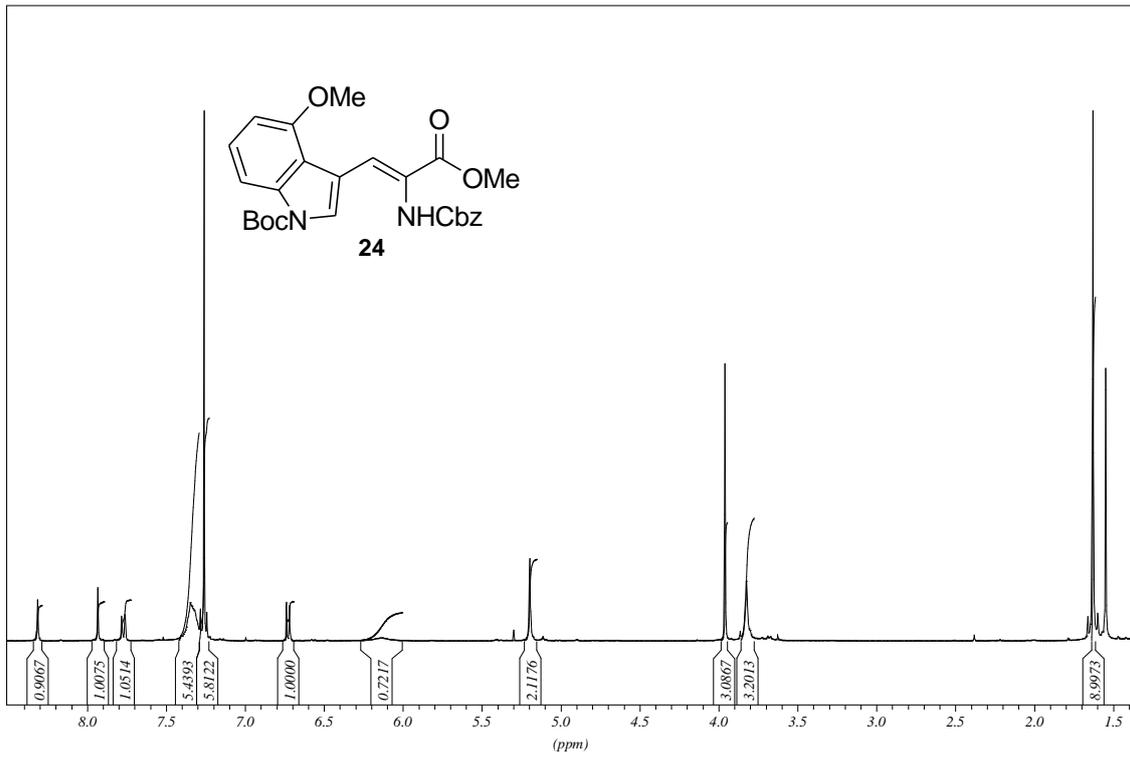
Spektrenanhang



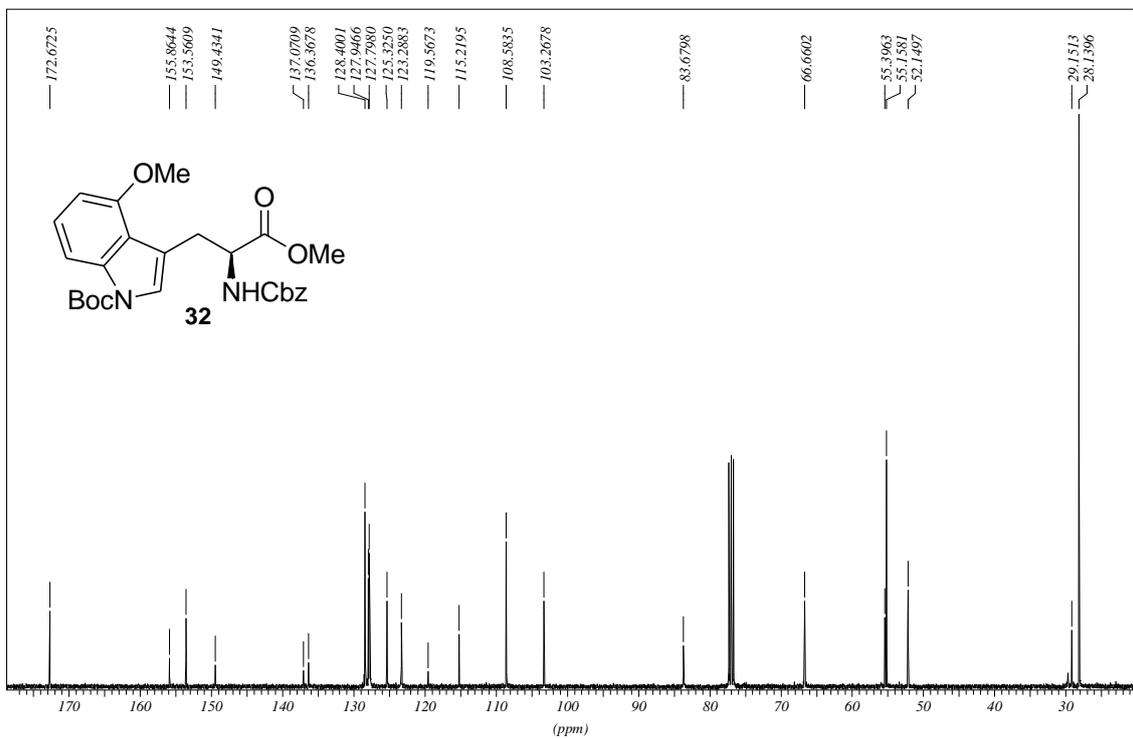
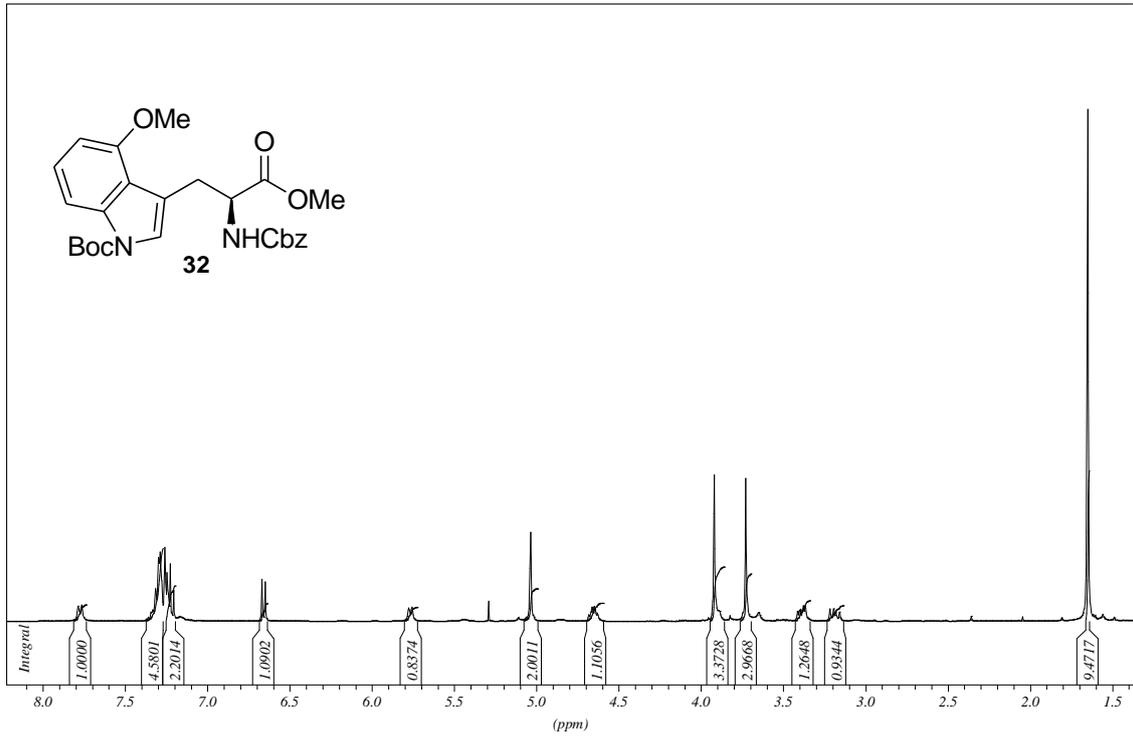
Spektrenanhang



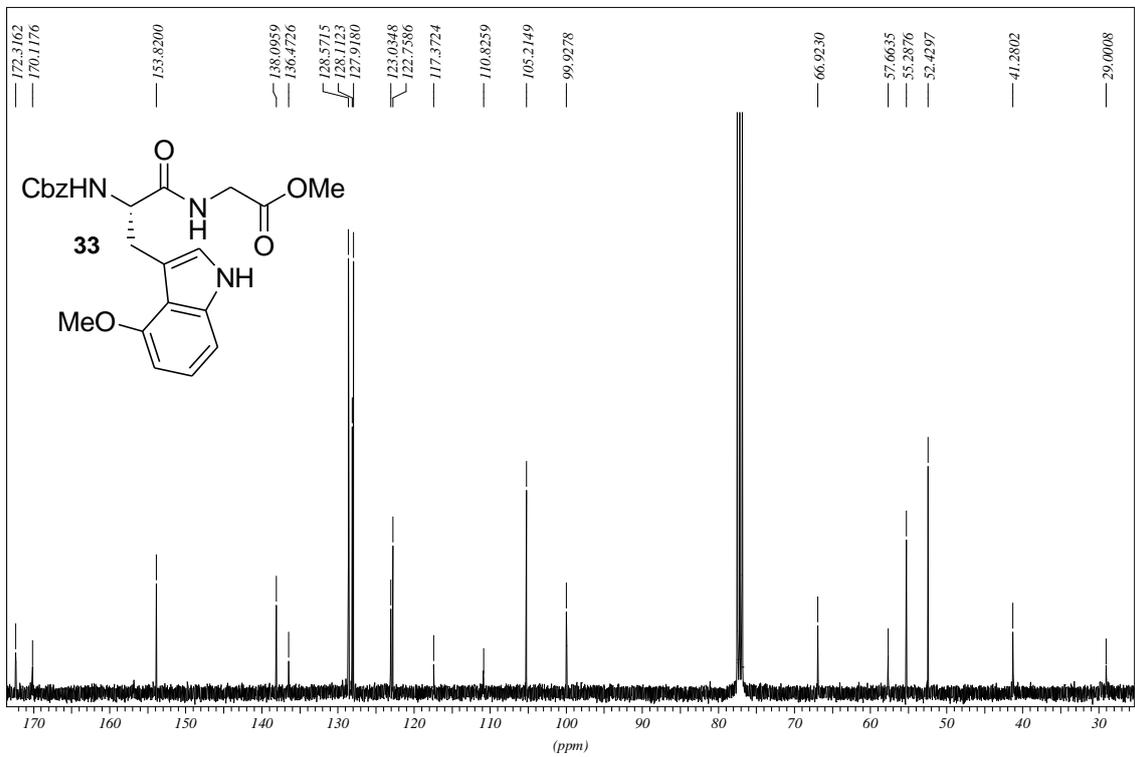
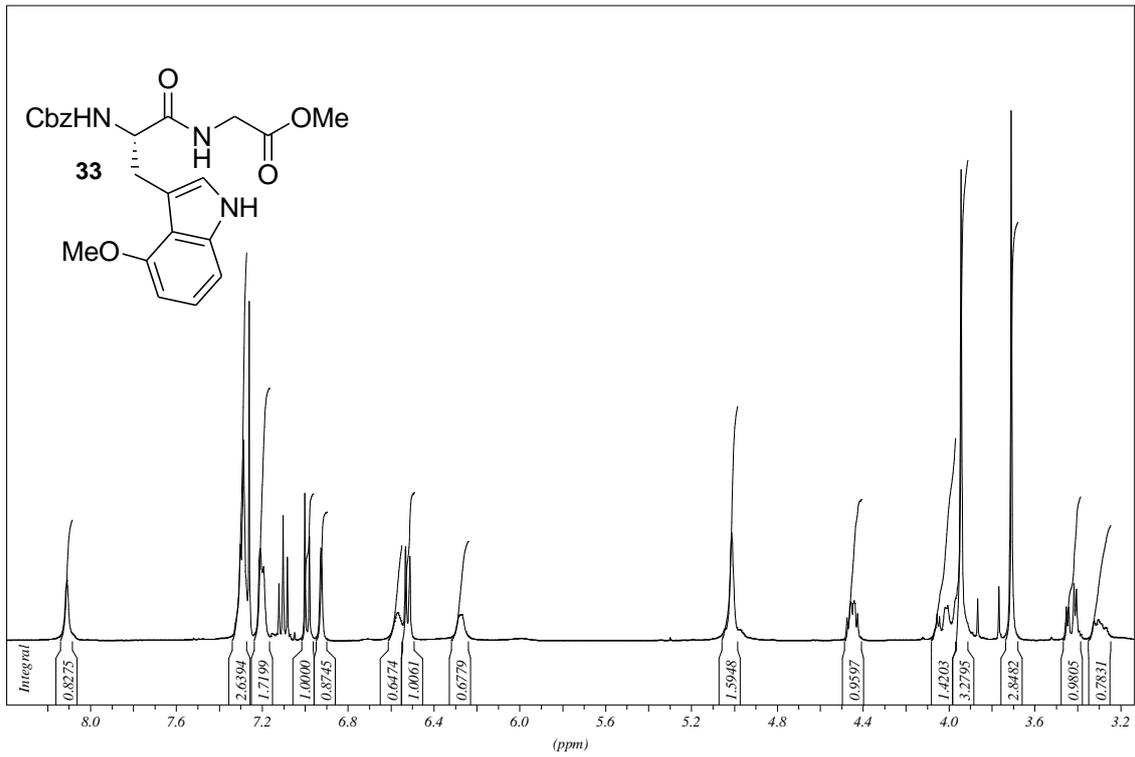
Spektrenanhang



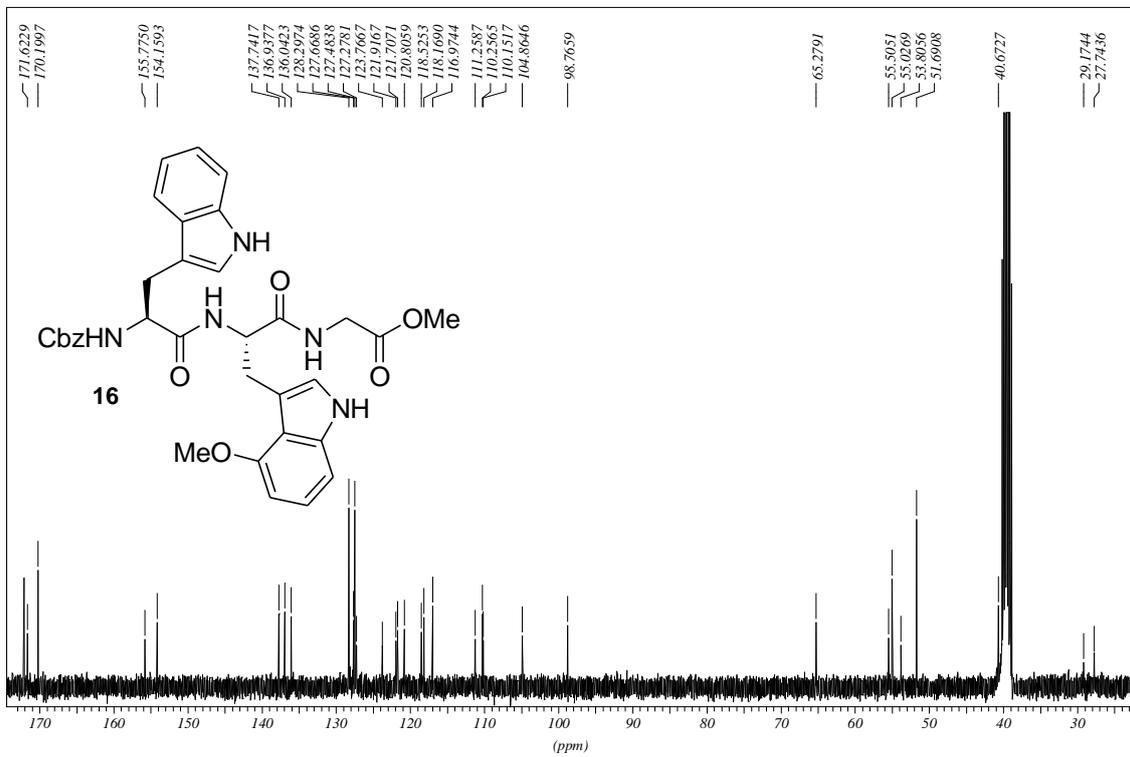
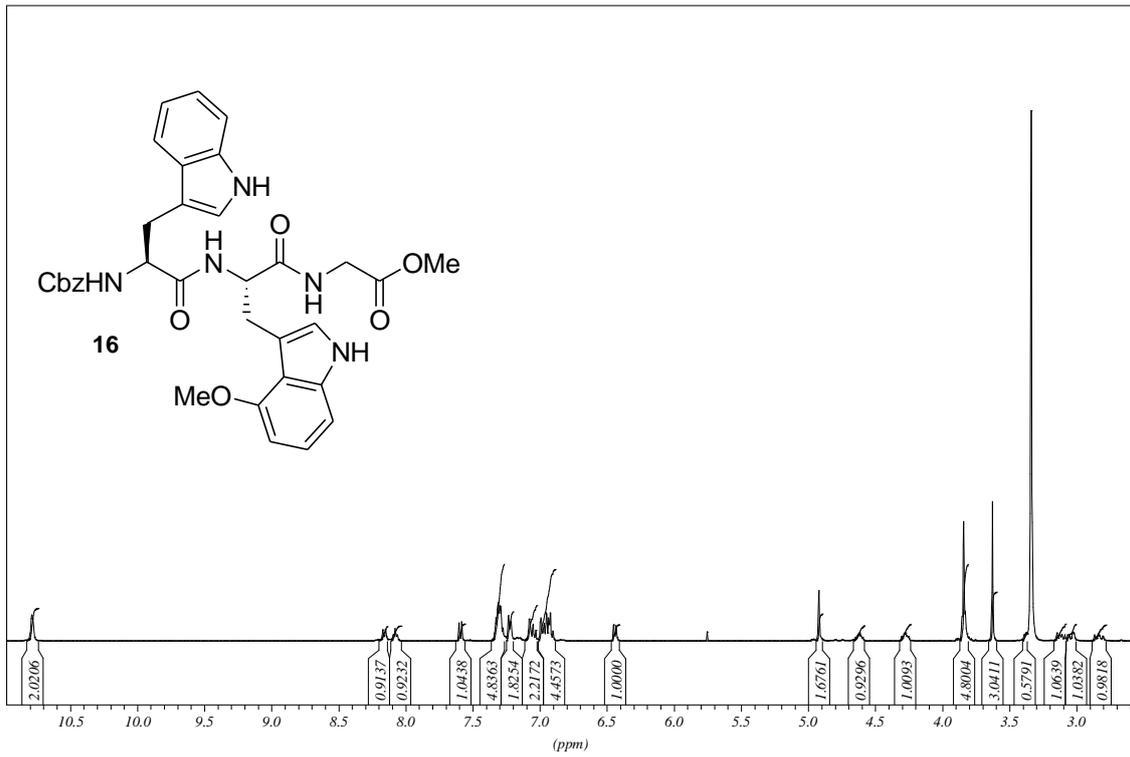
Spektrenanhang



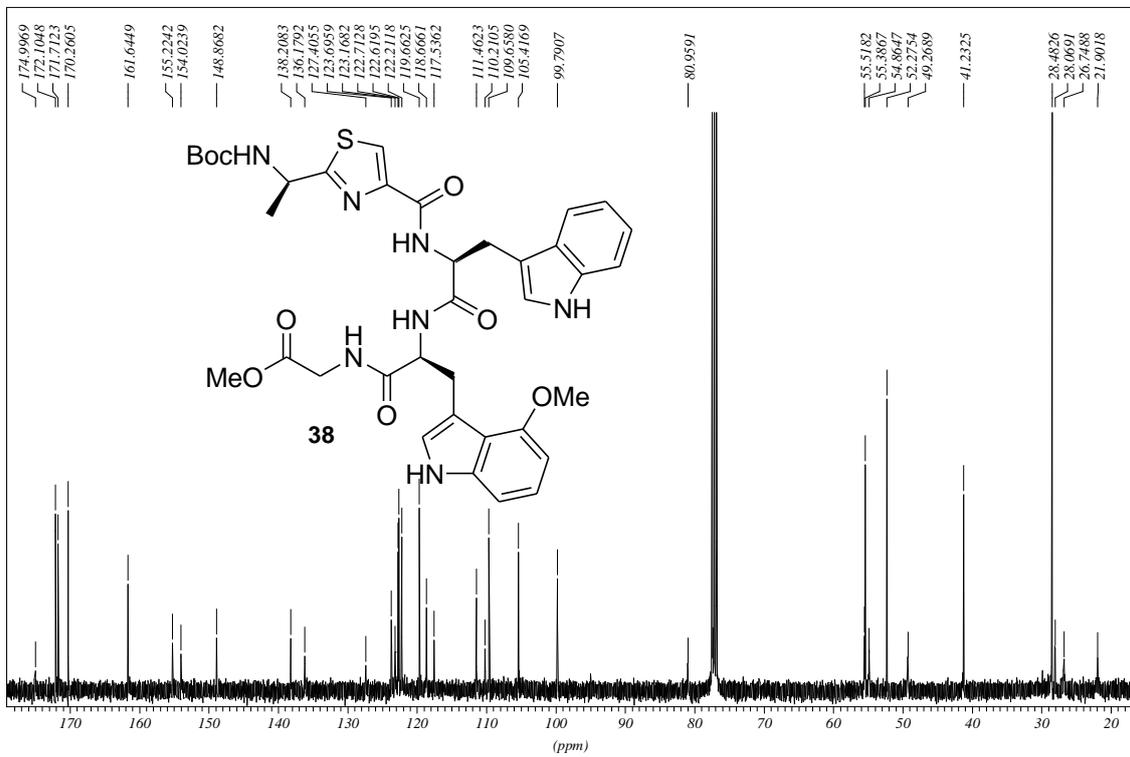
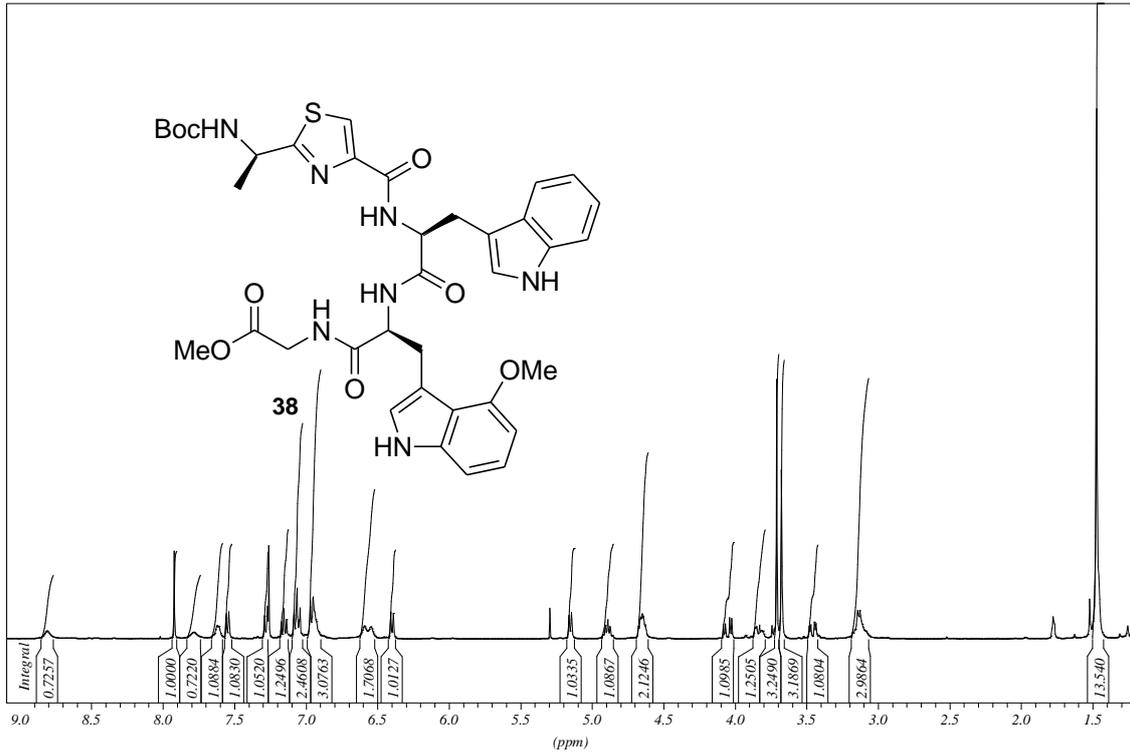
Spektrenanhang



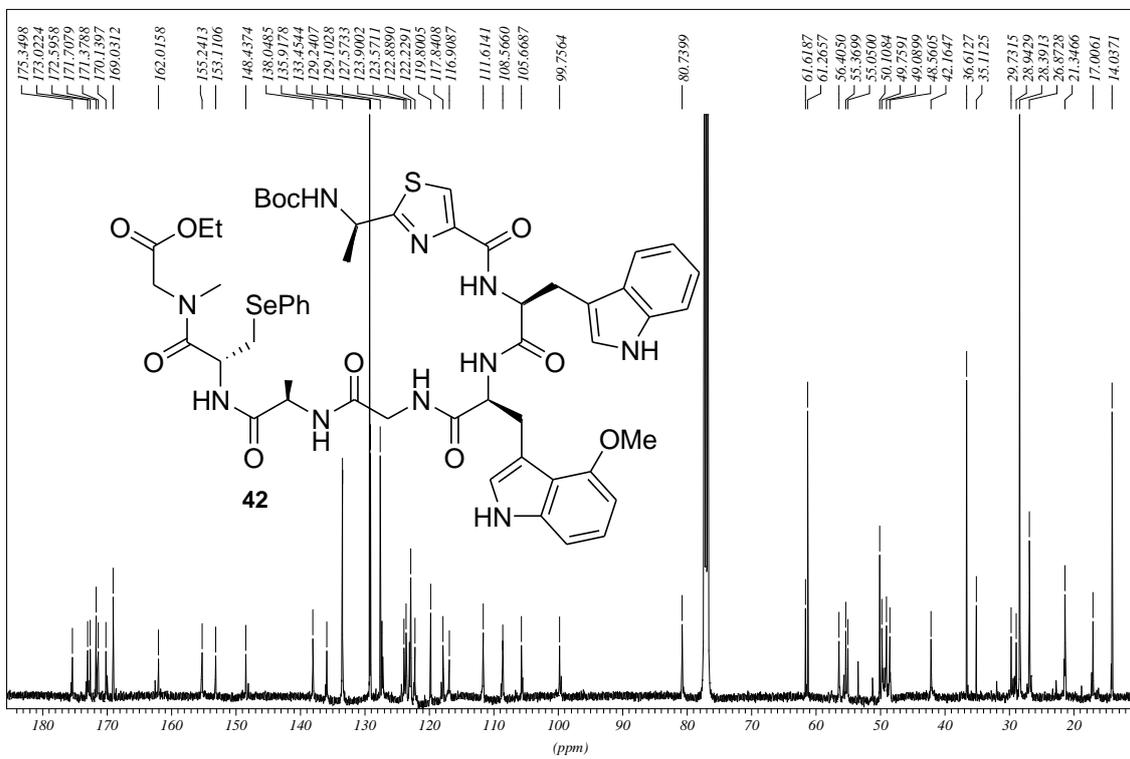
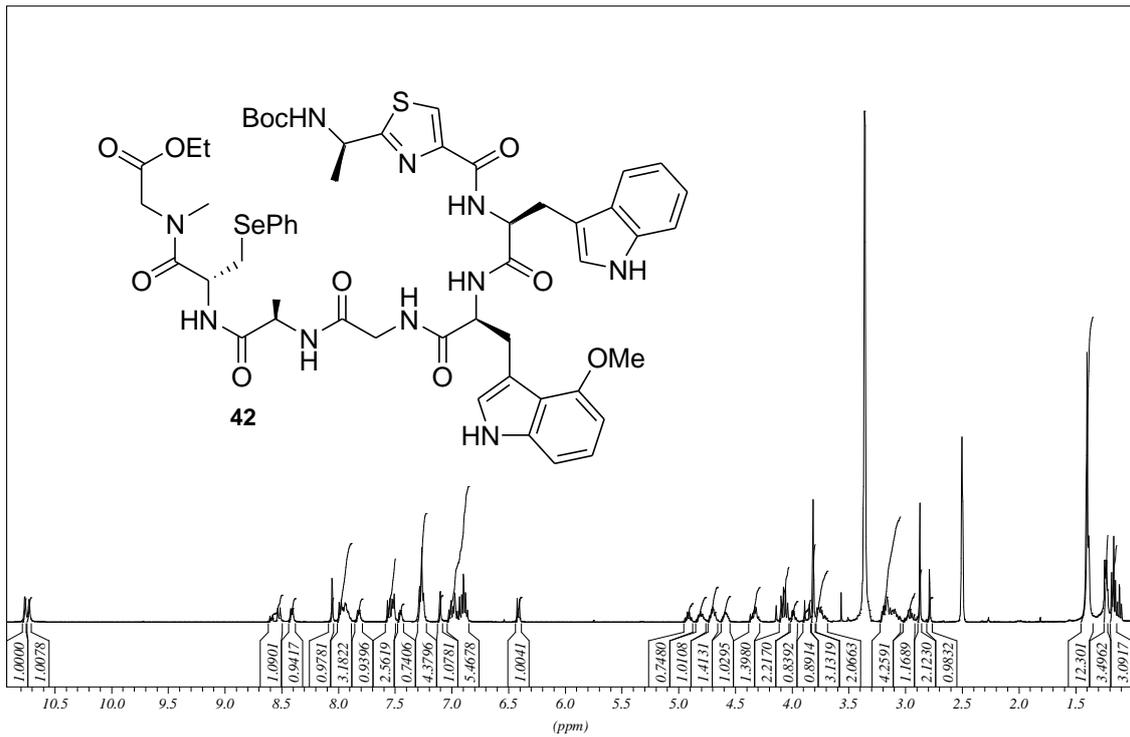
Spektrenanhang



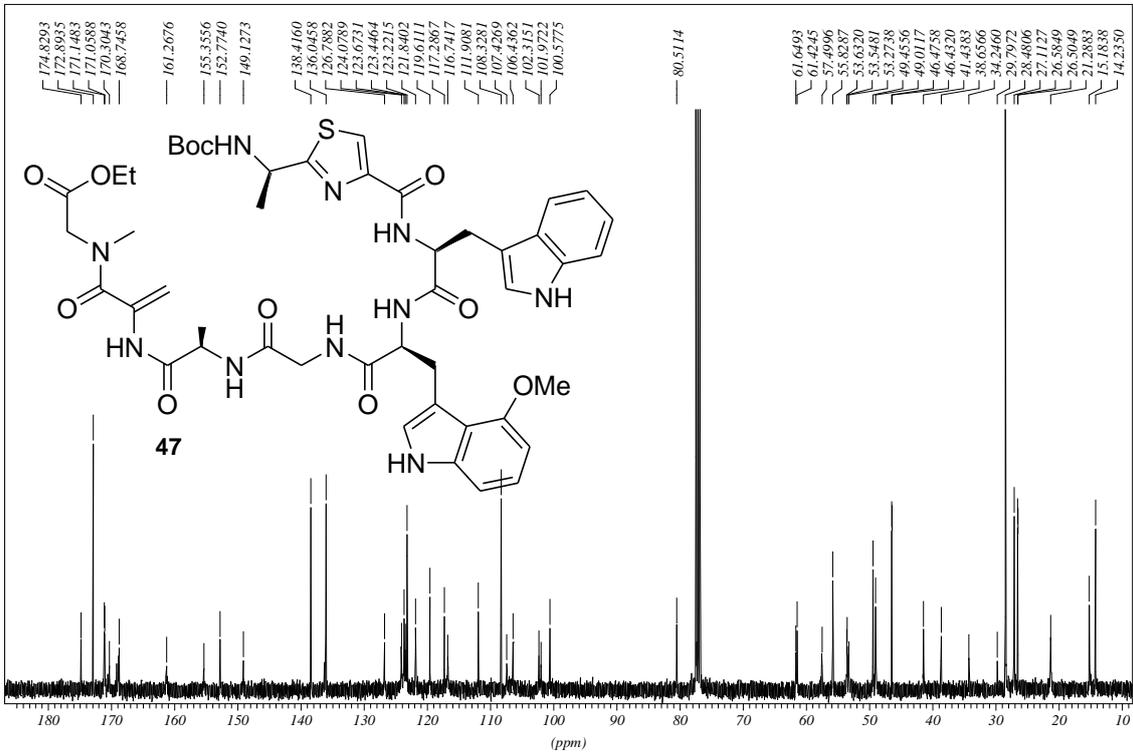
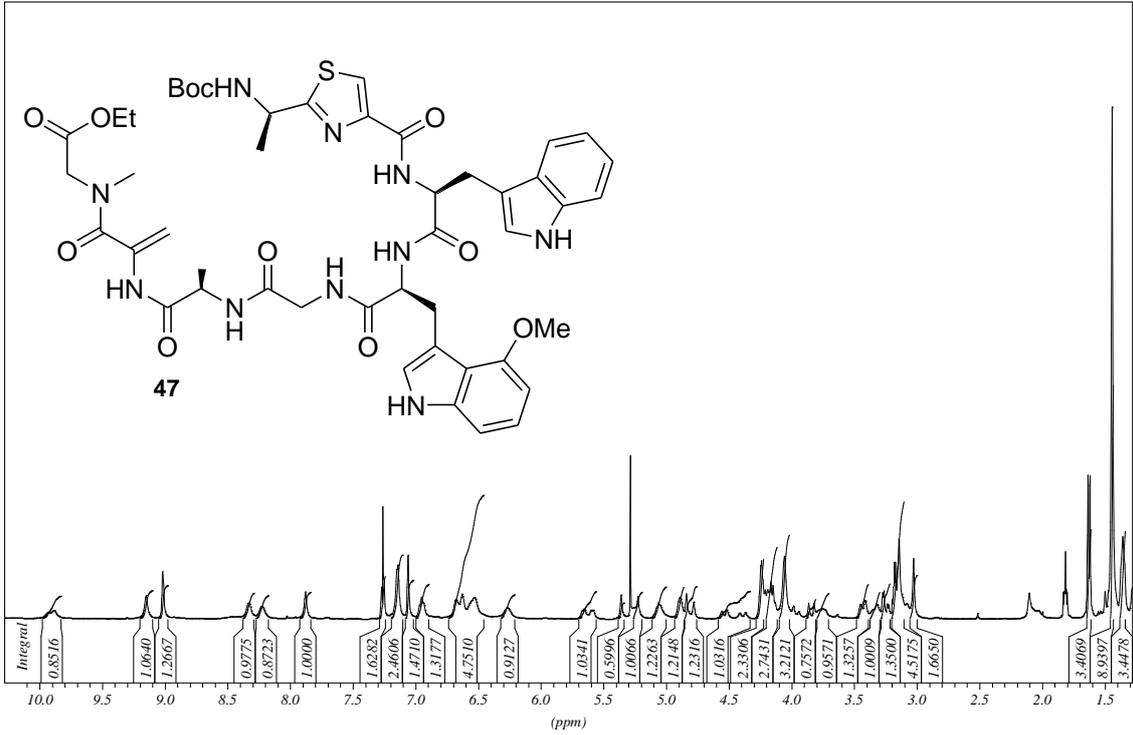
Spektrenanhang



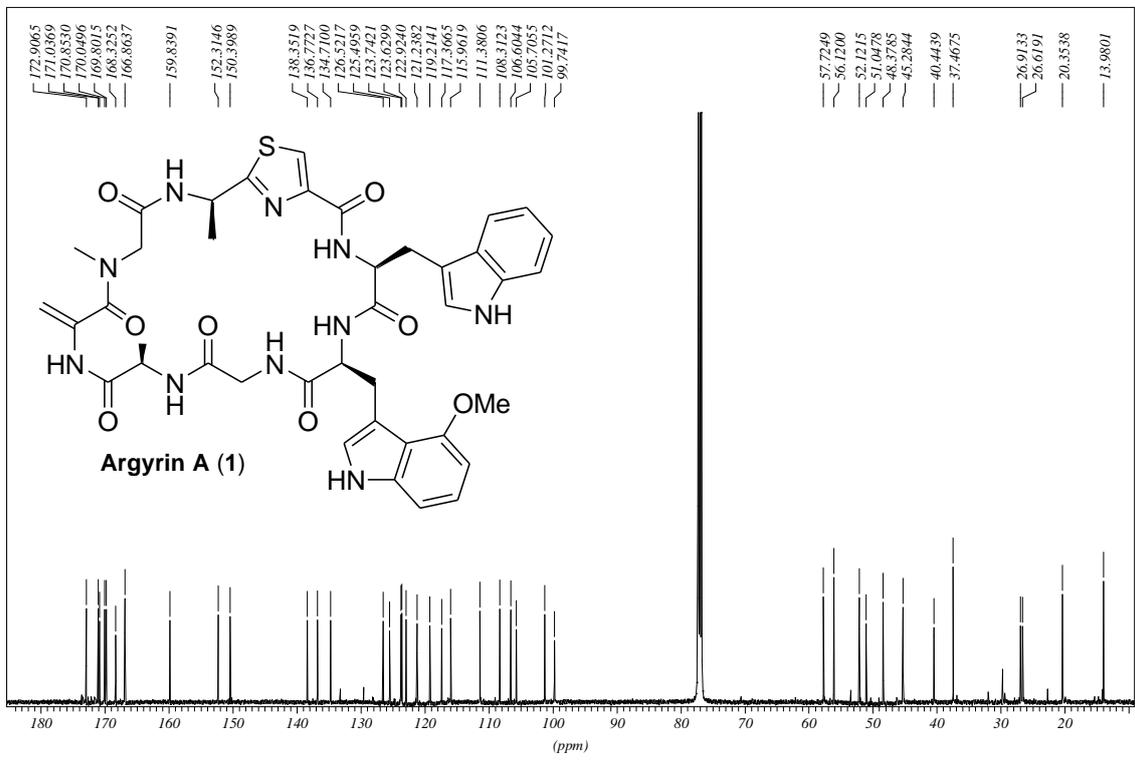
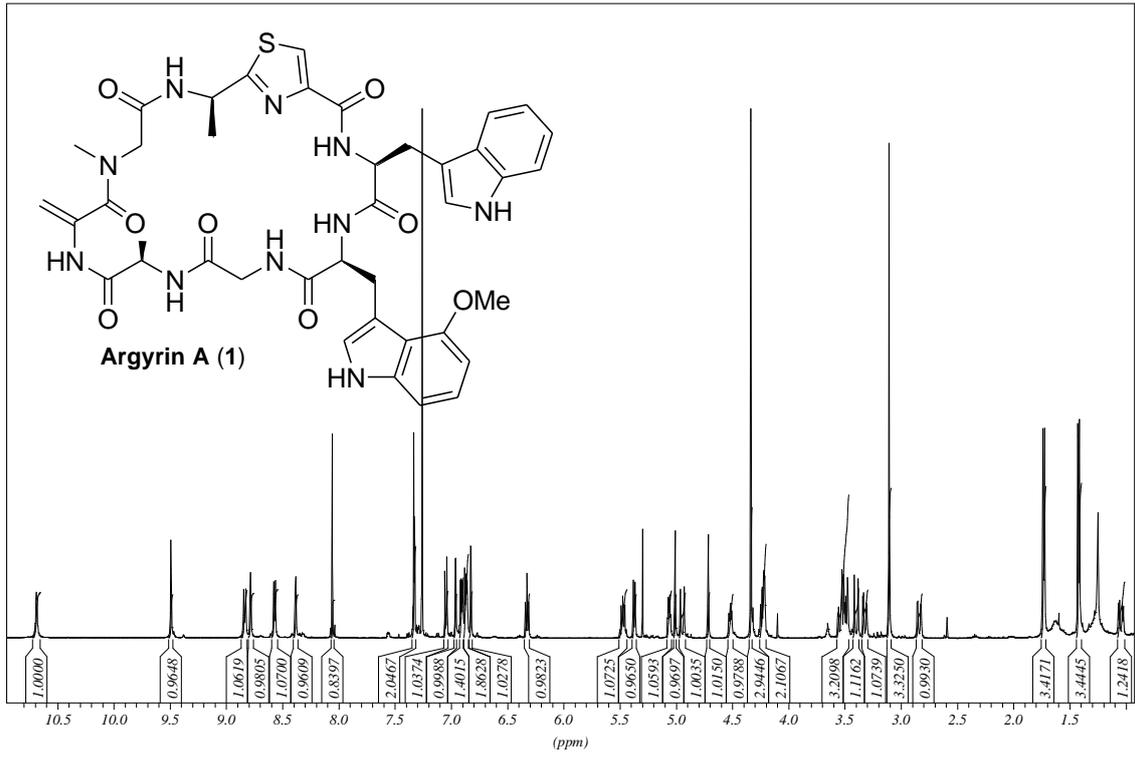
Spektrenanhang



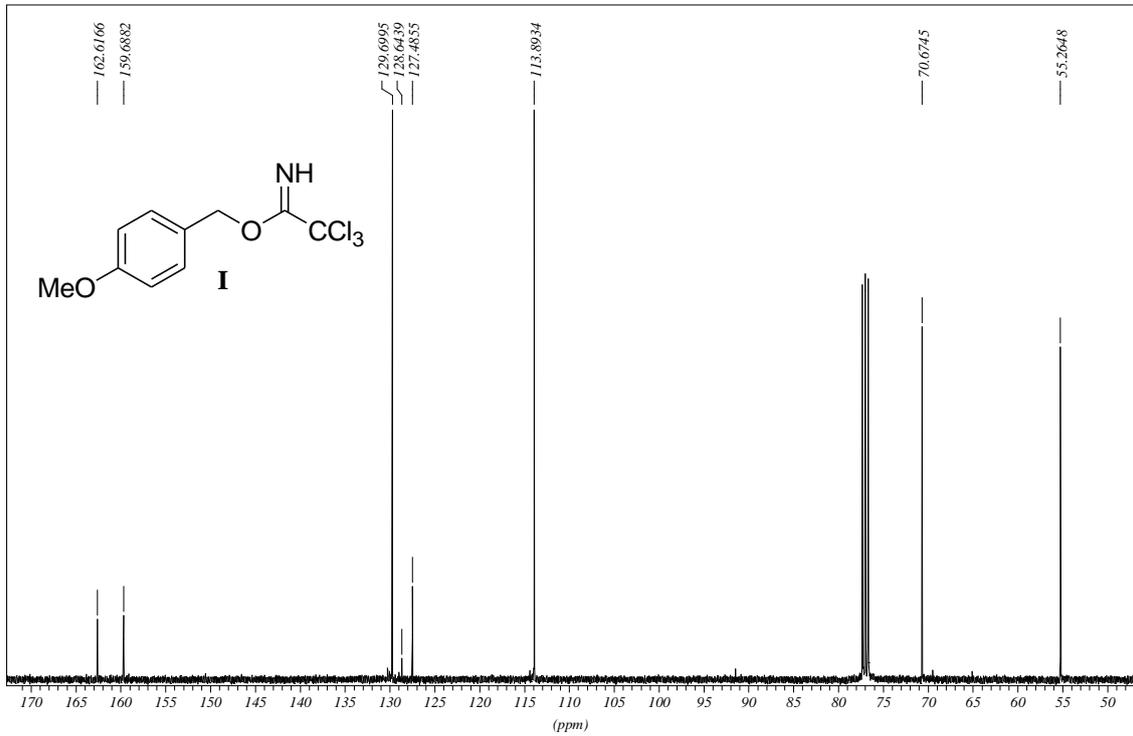
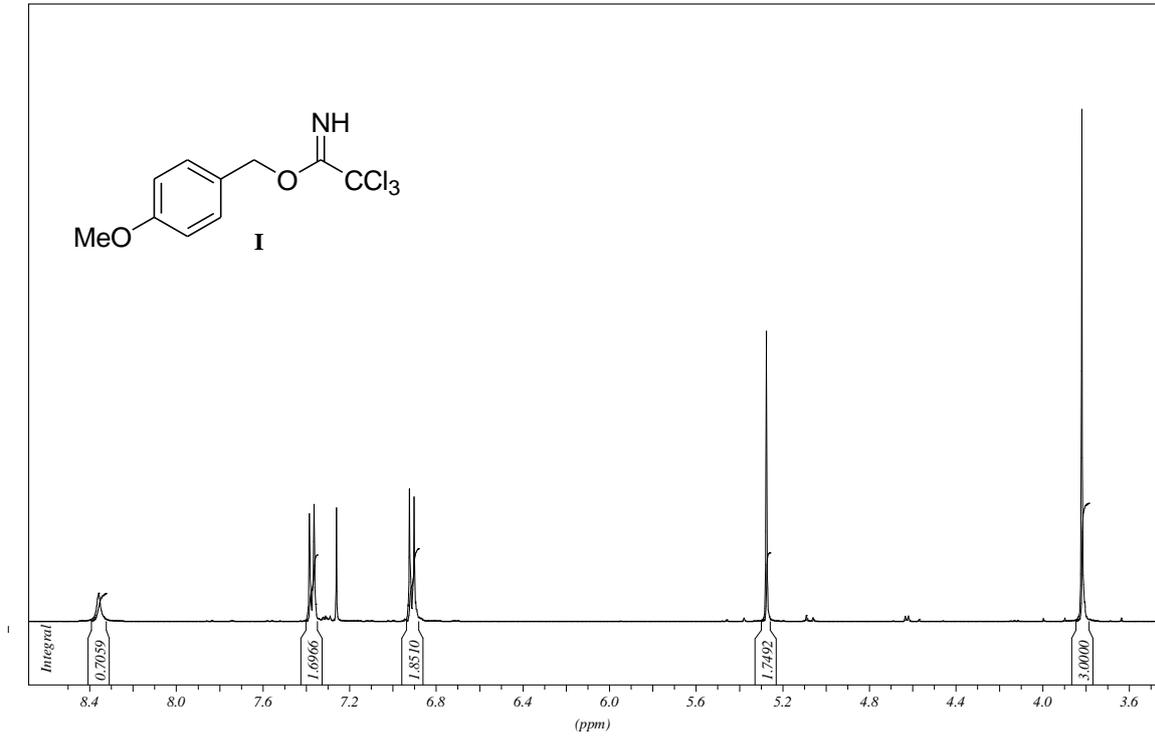
Spektrenanhang



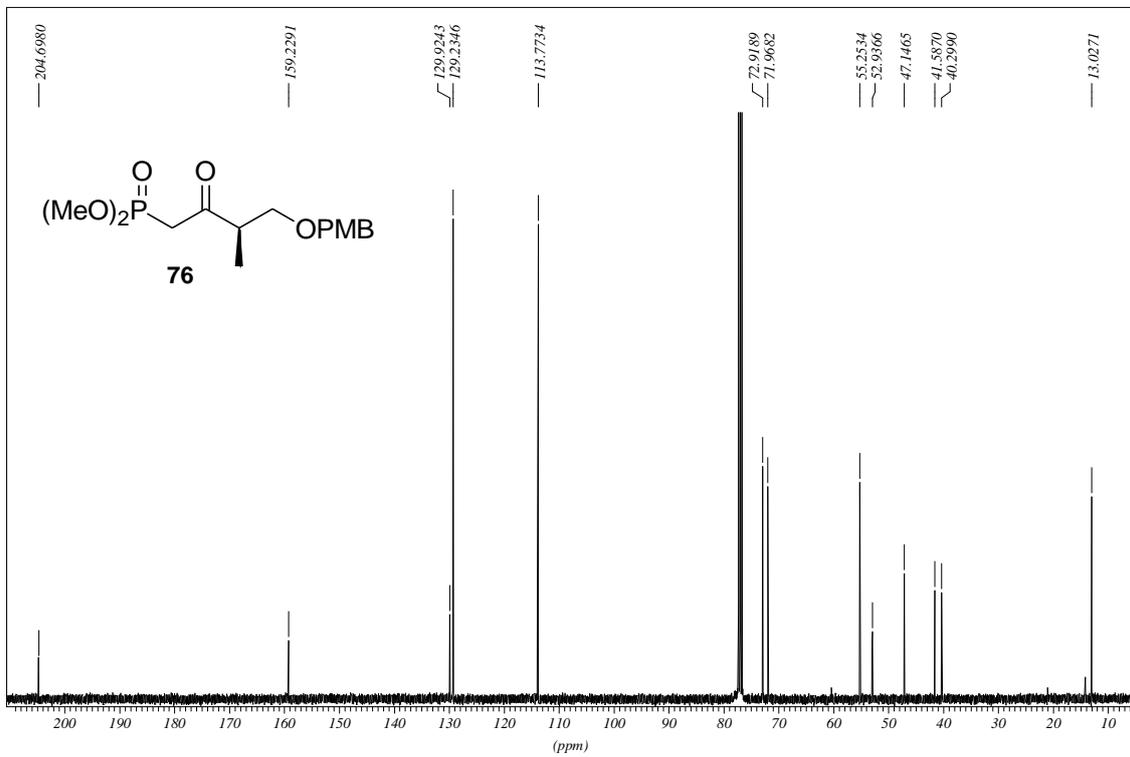
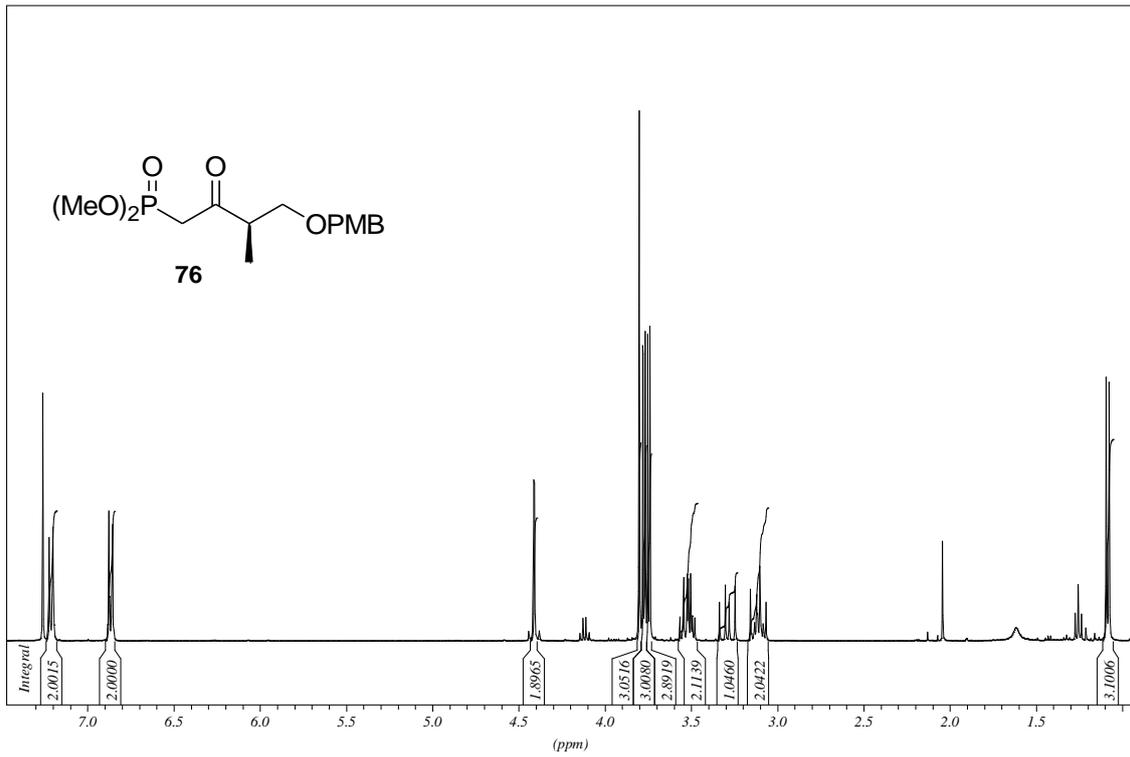
Spektrenanhang



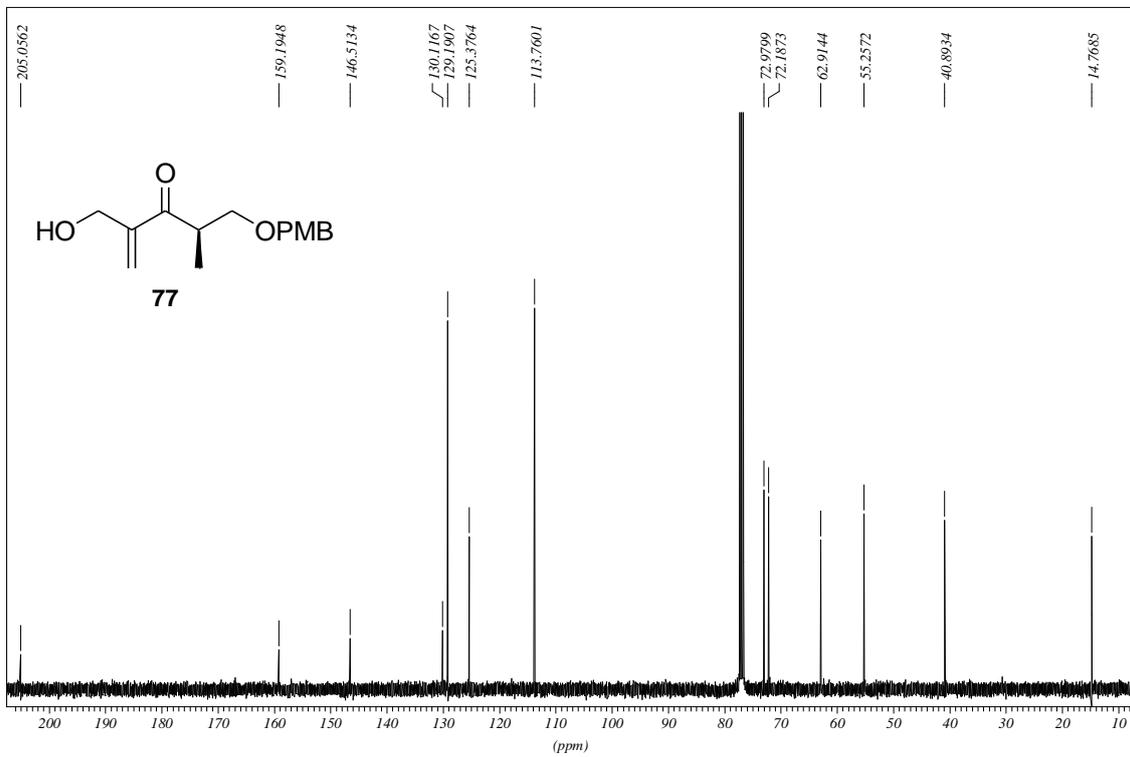
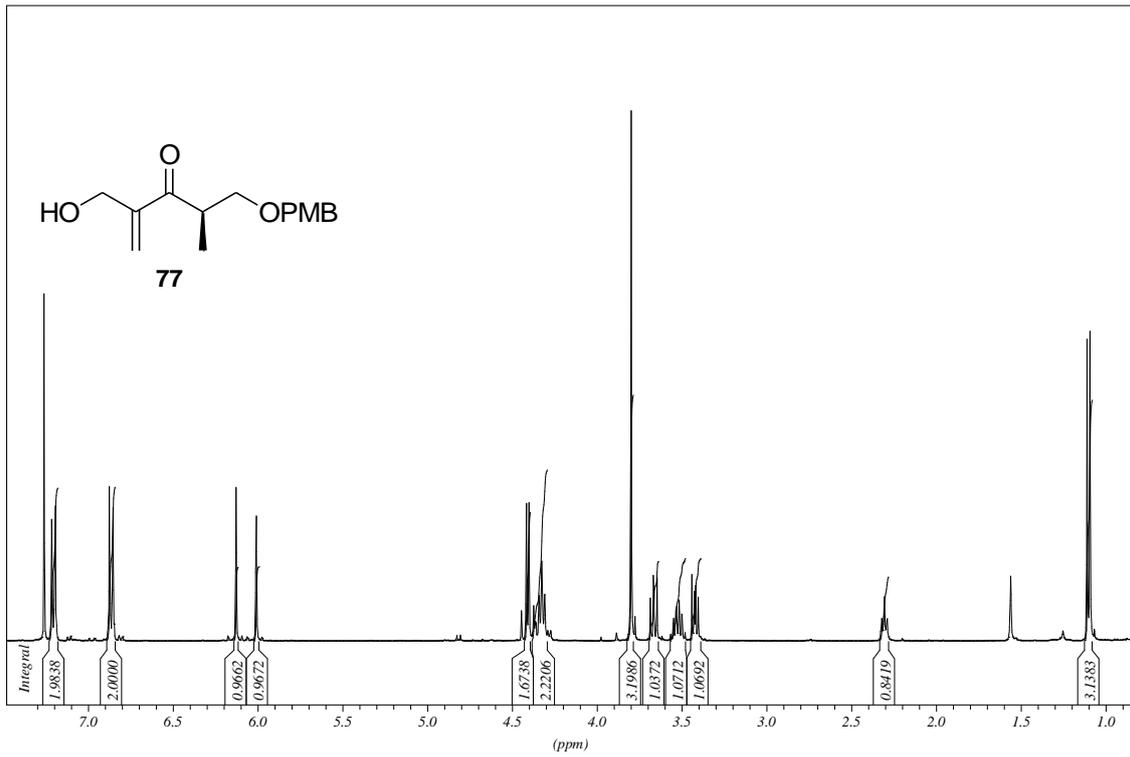
Spektrenanhang



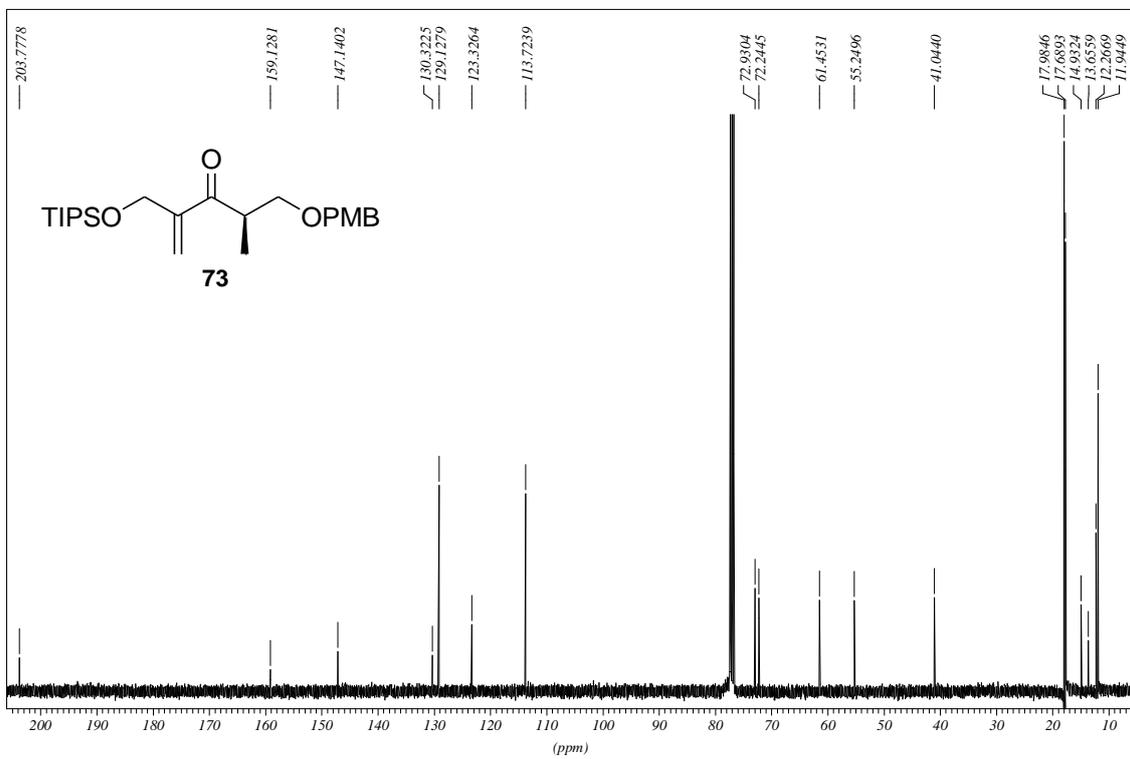
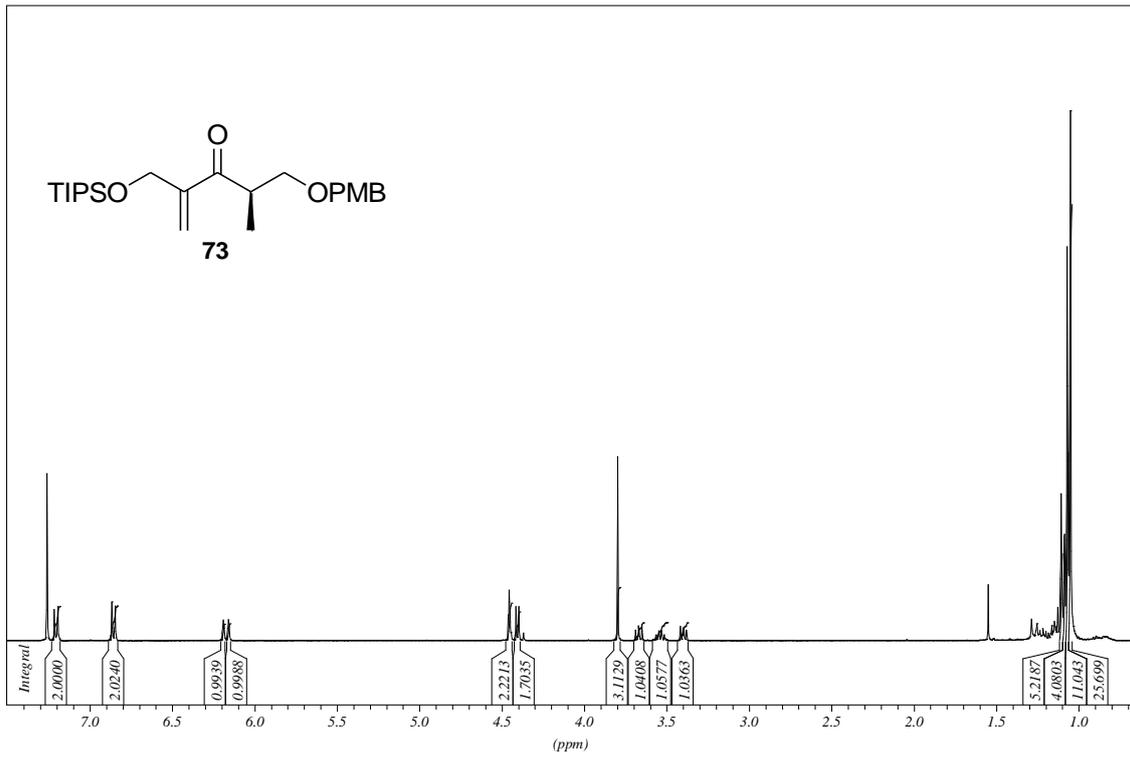
Spektrenanhang



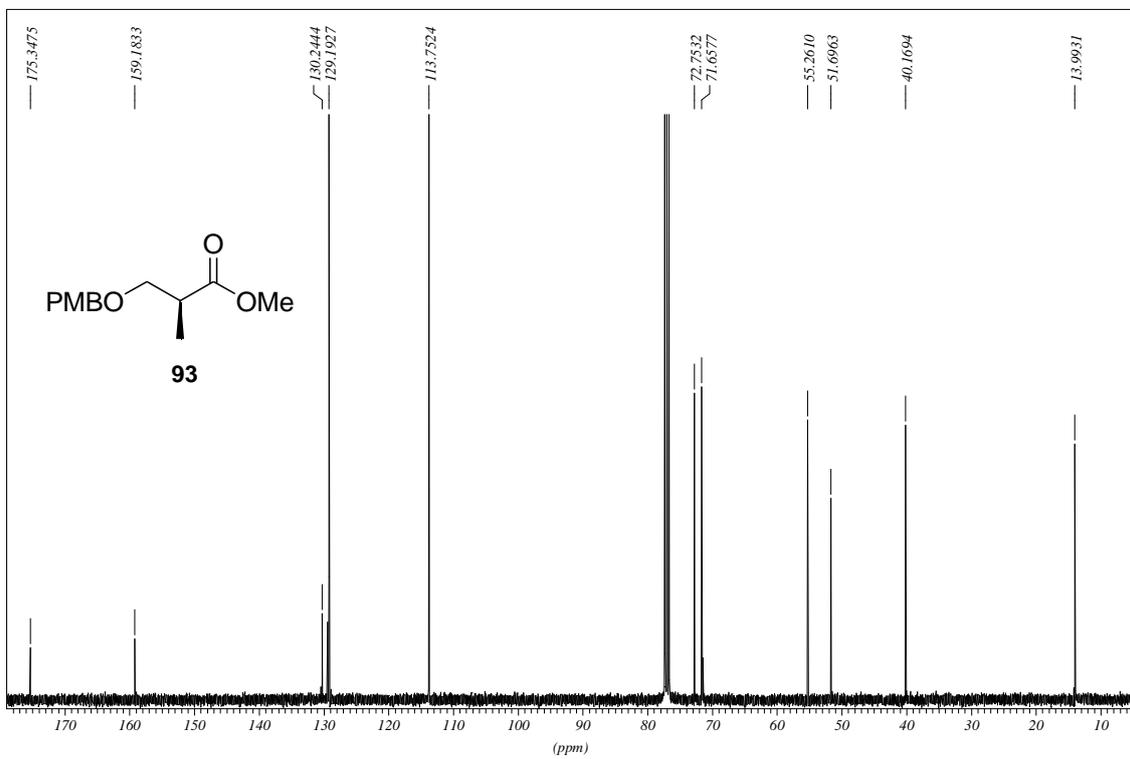
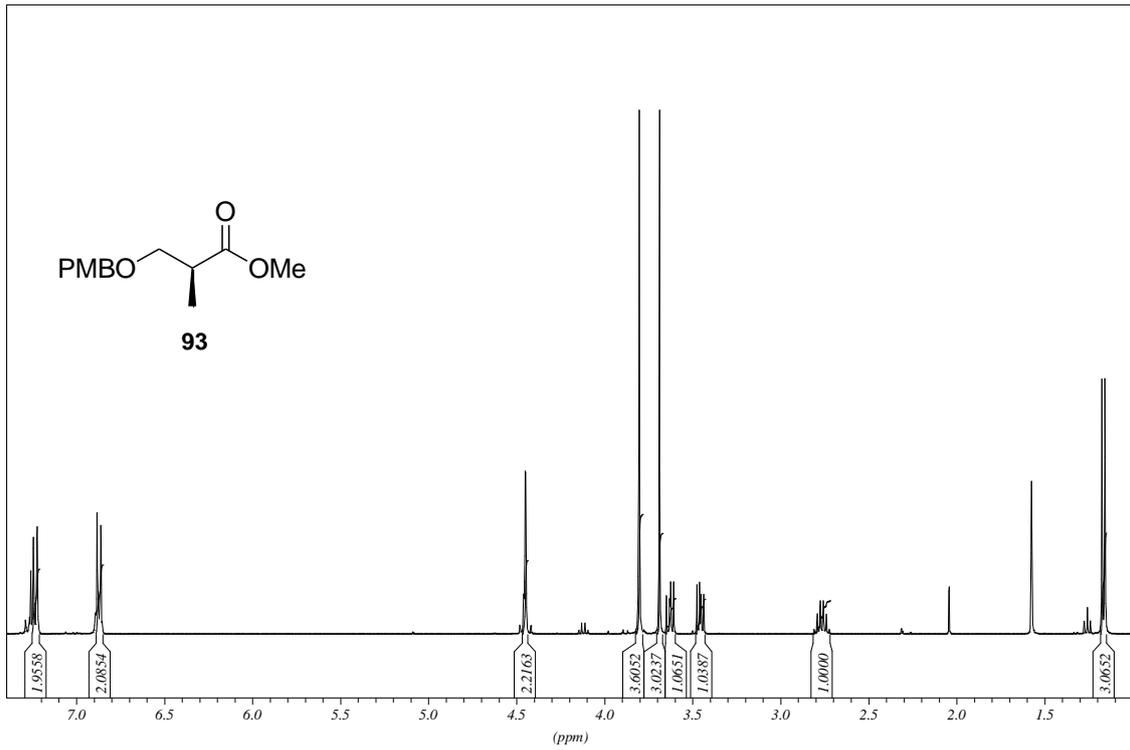
Spektrenanhang



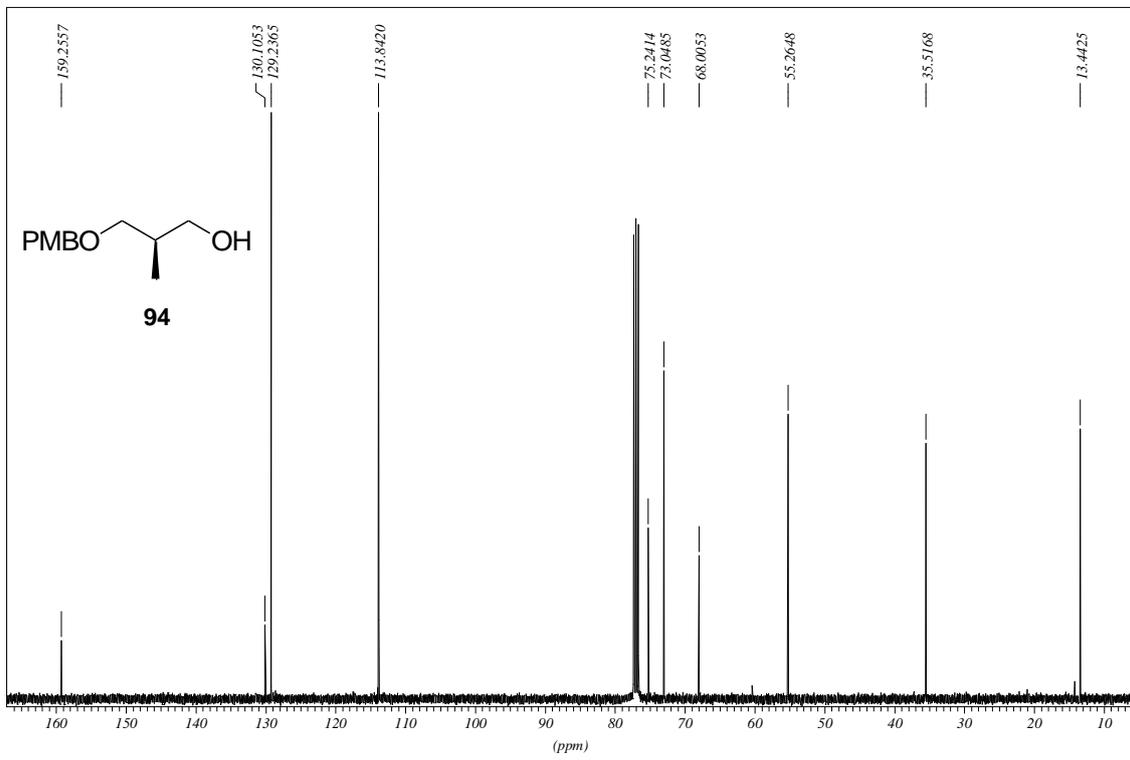
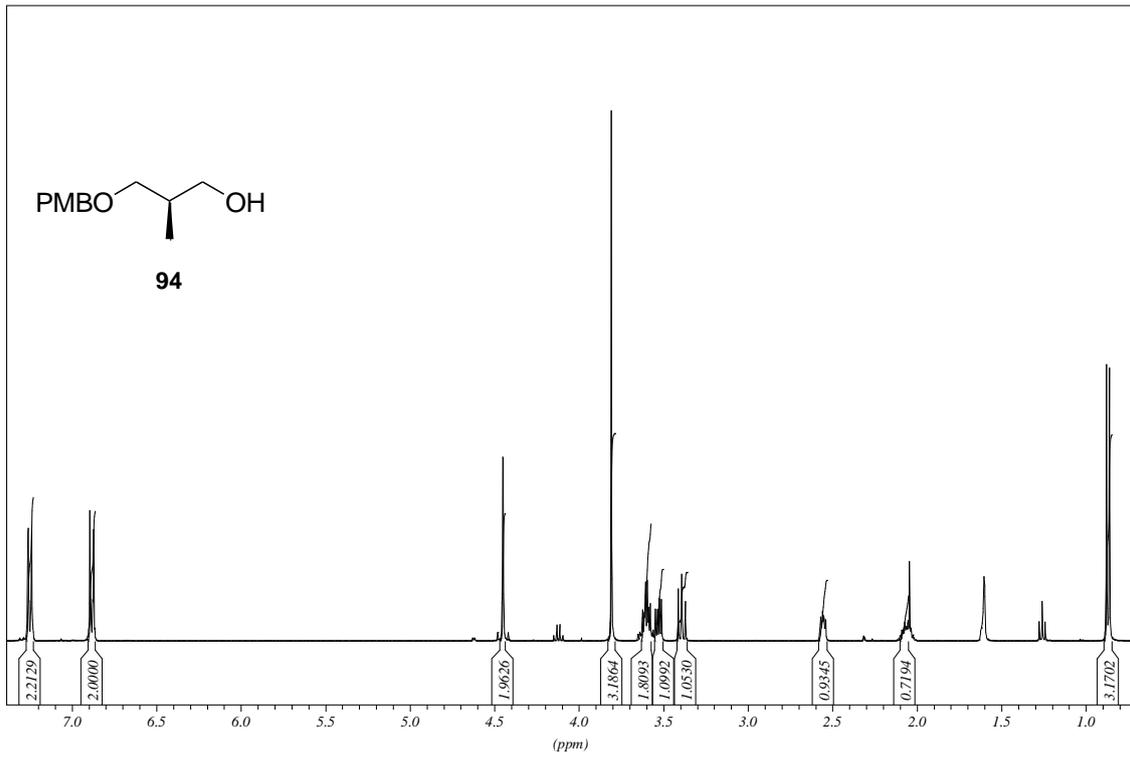
Spektrenanhang



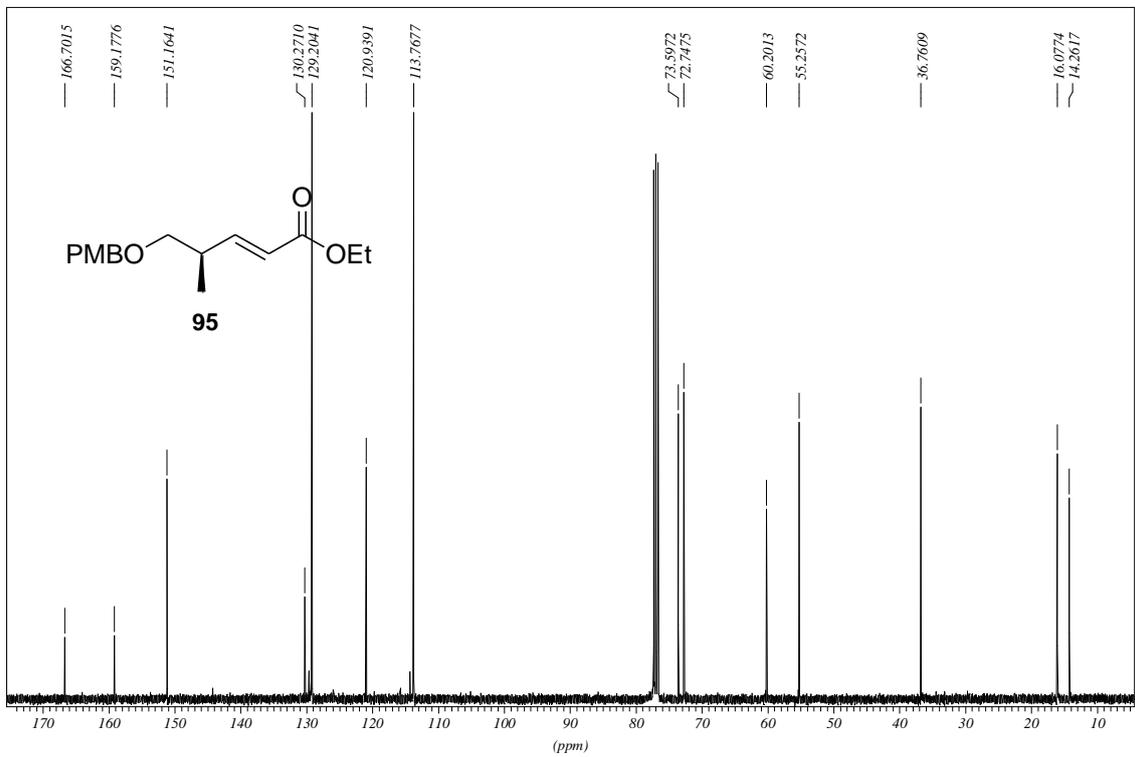
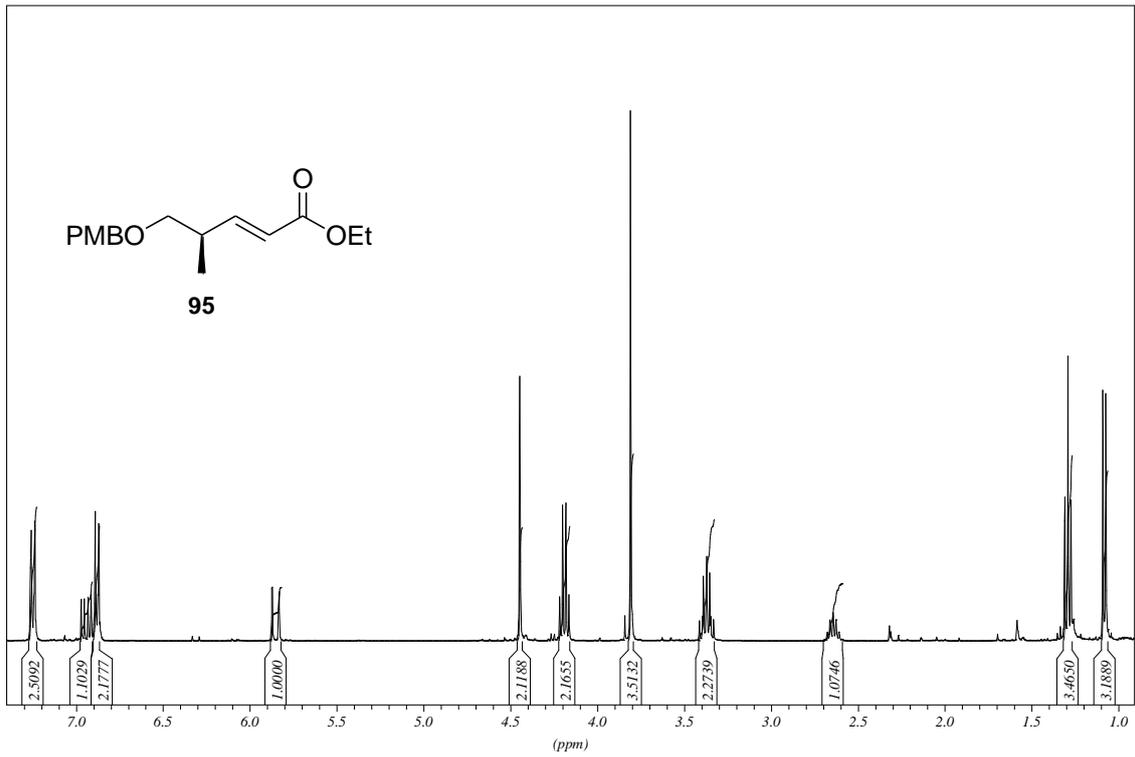
Spektrenanhang



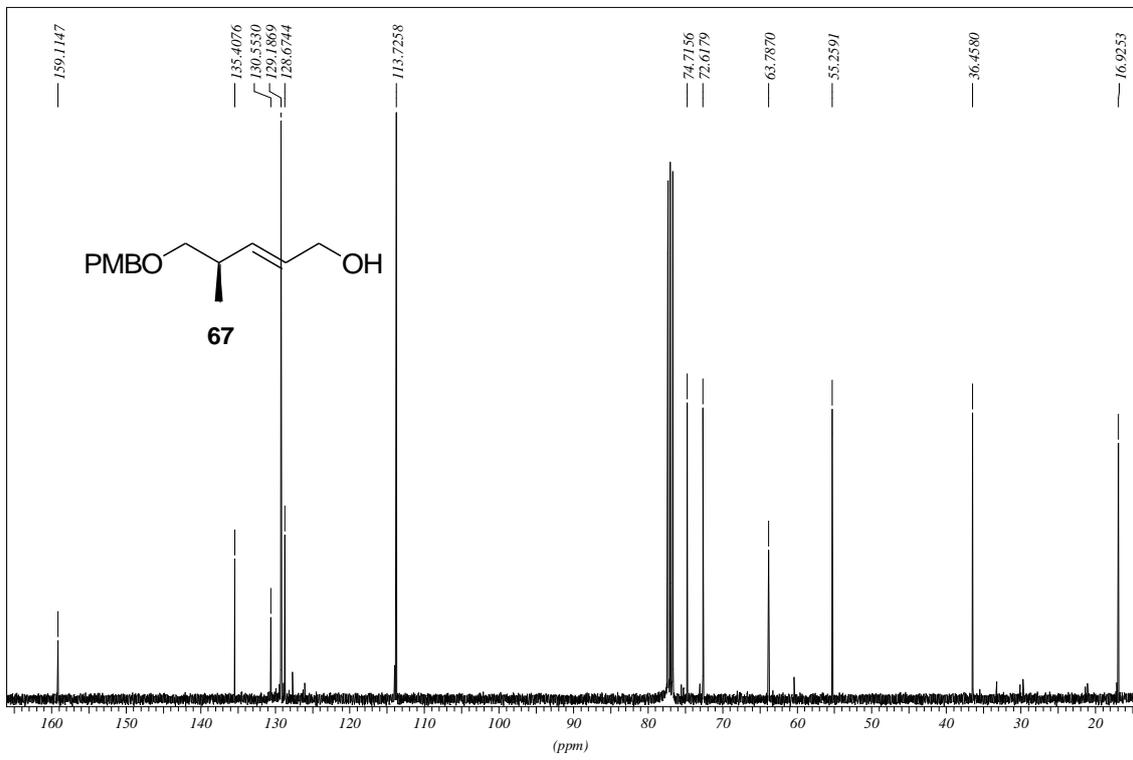
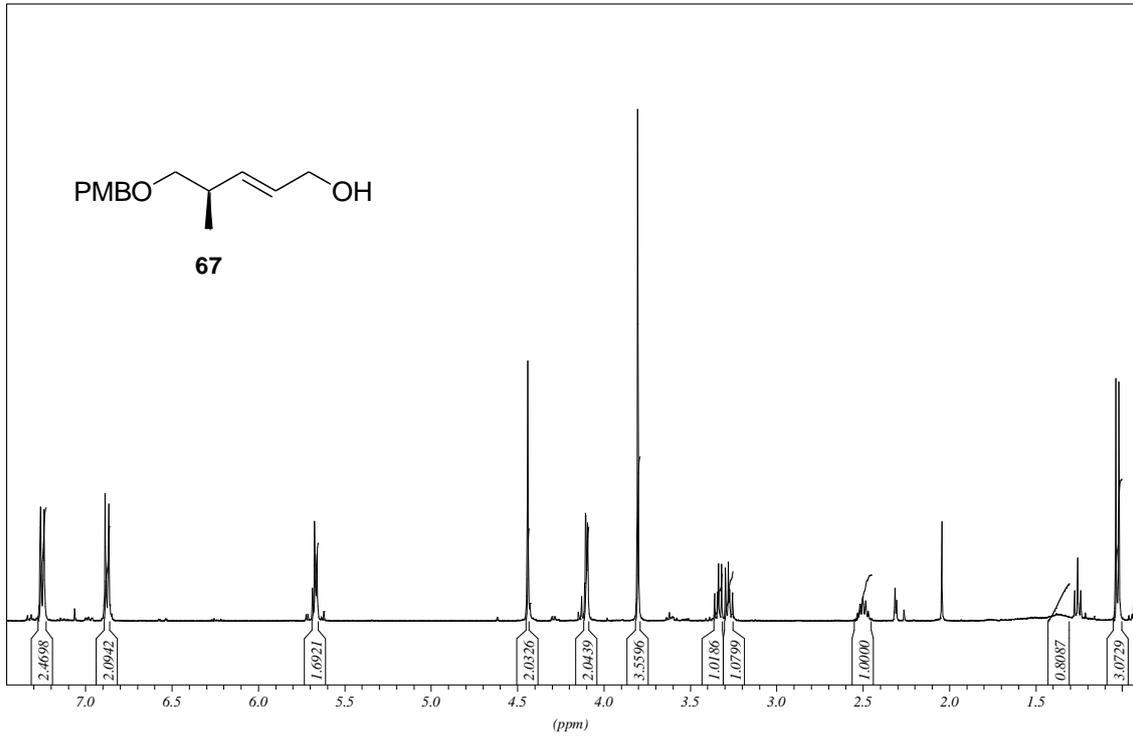
Spektrenanhang



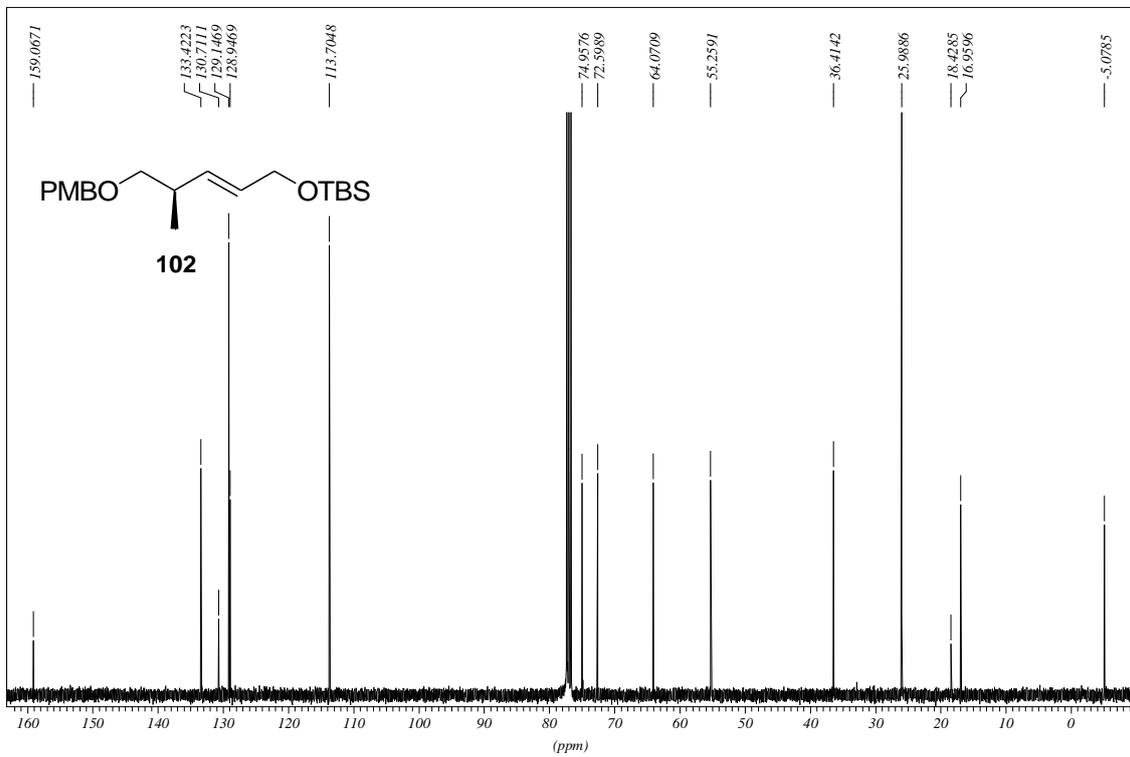
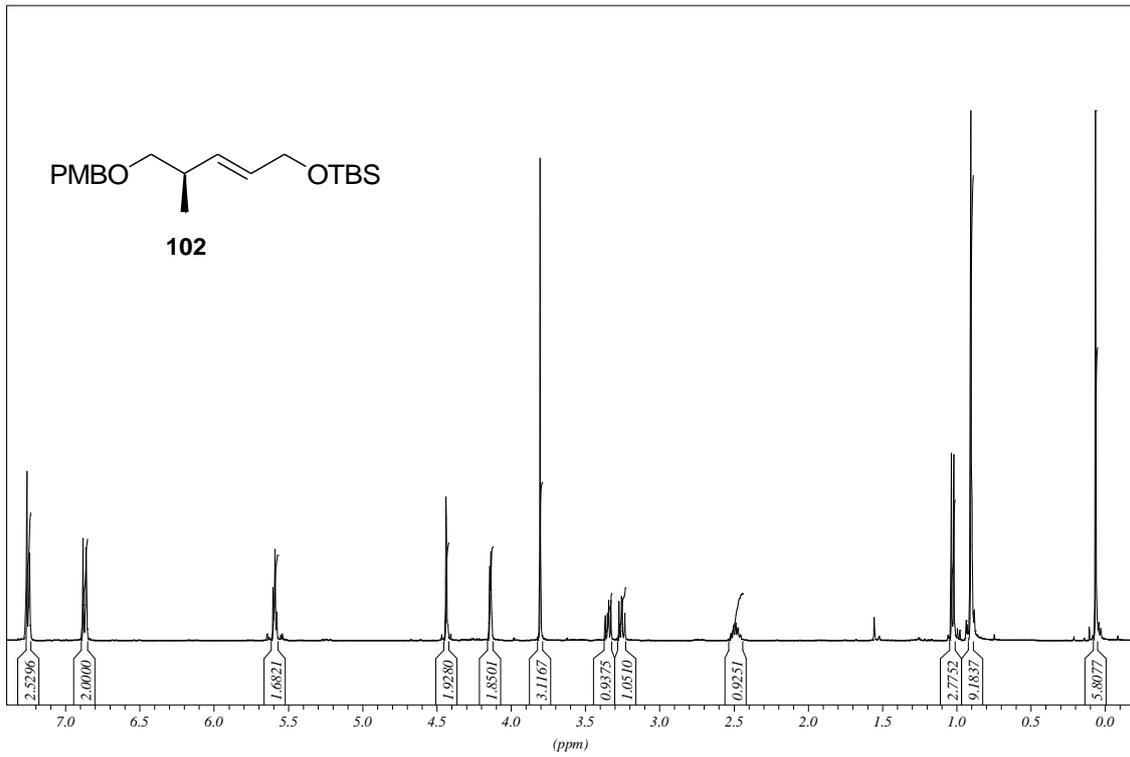
Spektrenanhang



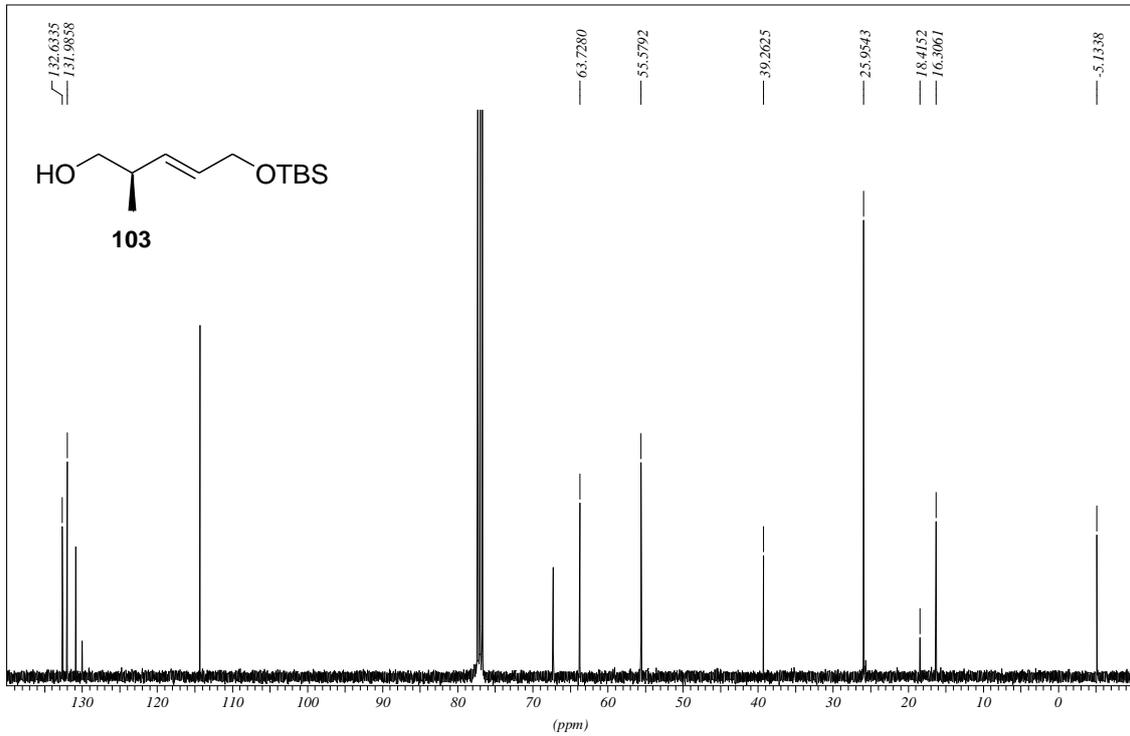
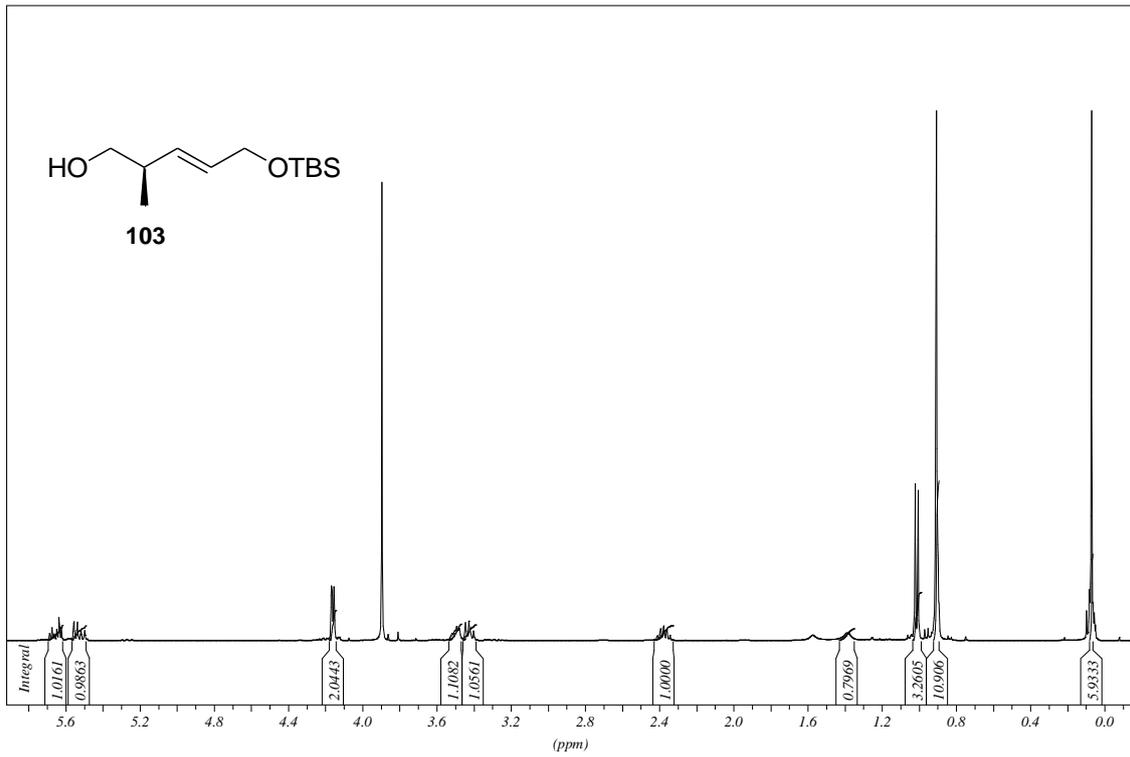
Spektrenanhang



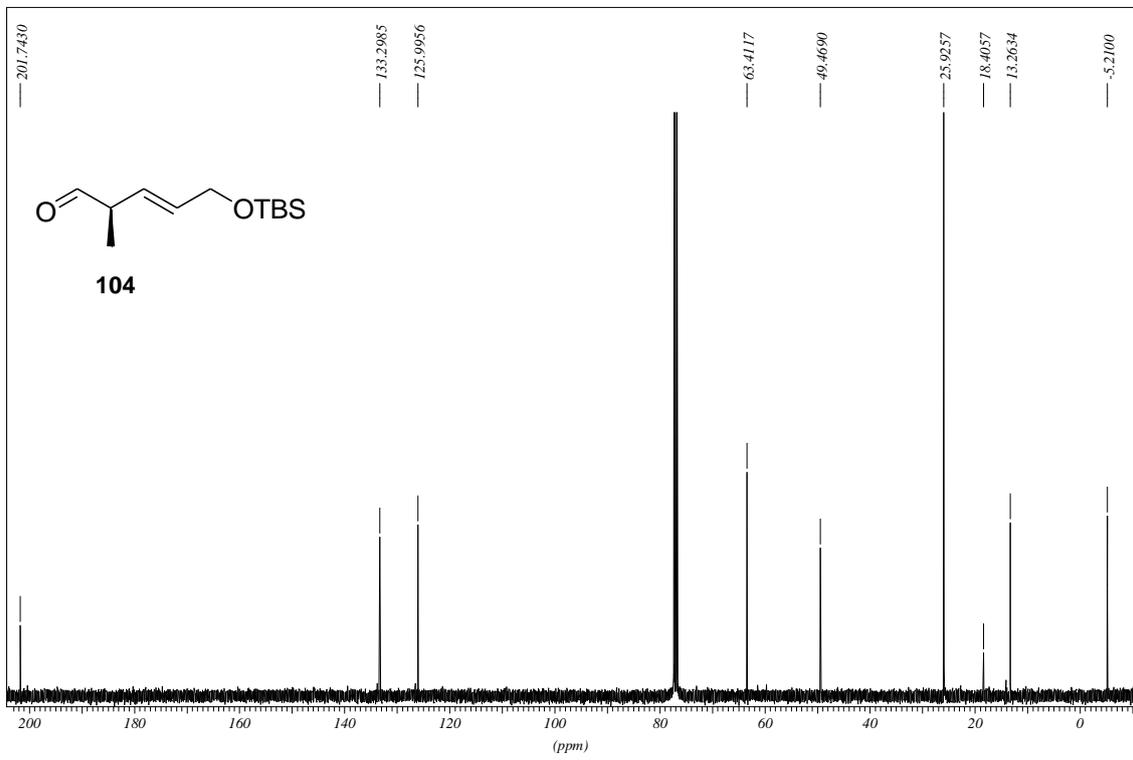
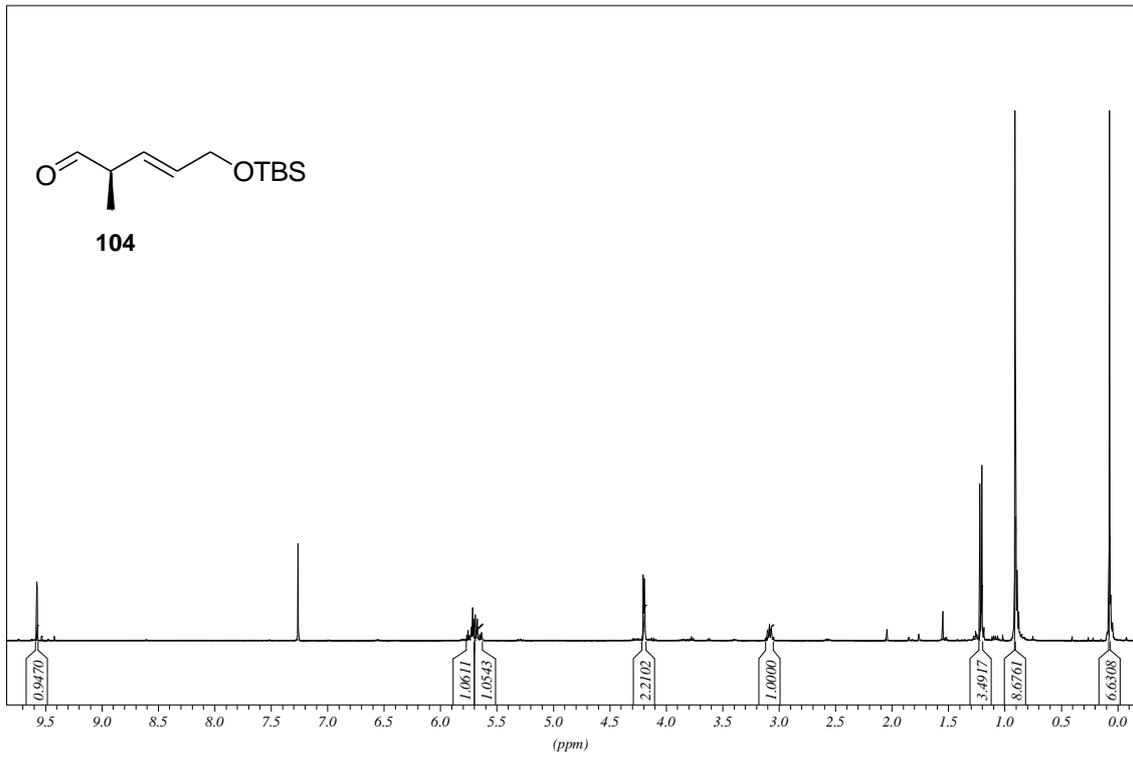
Spektrenanhang



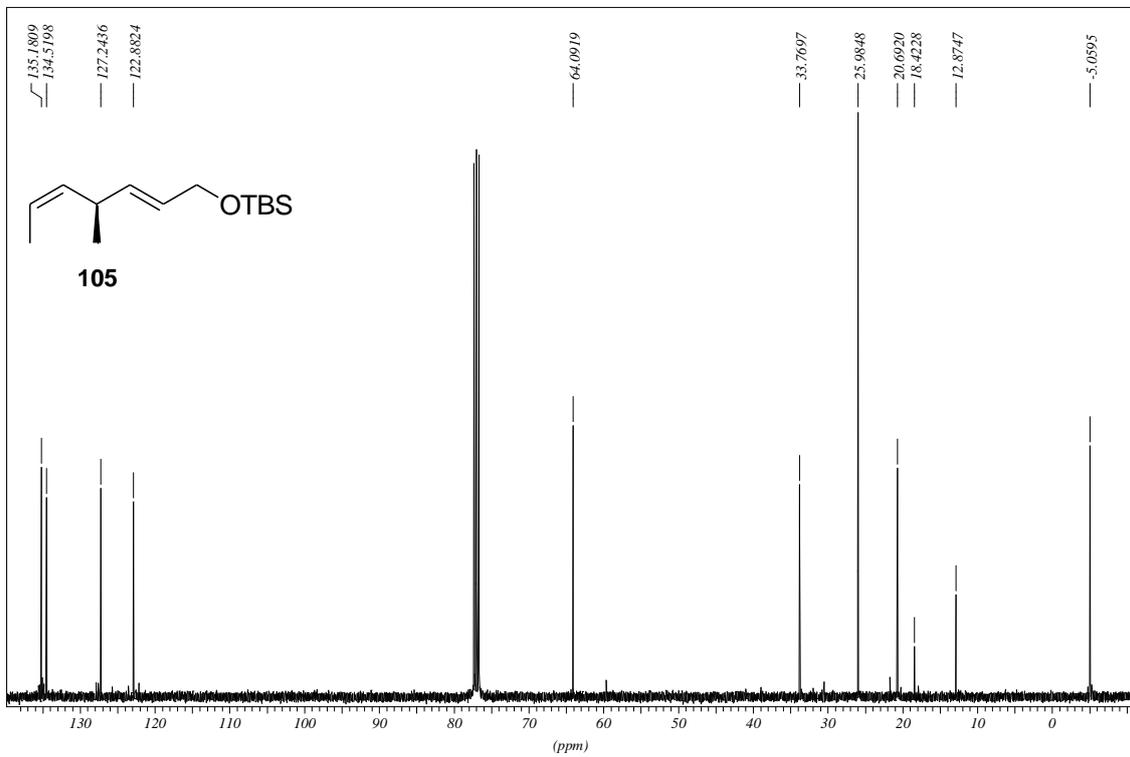
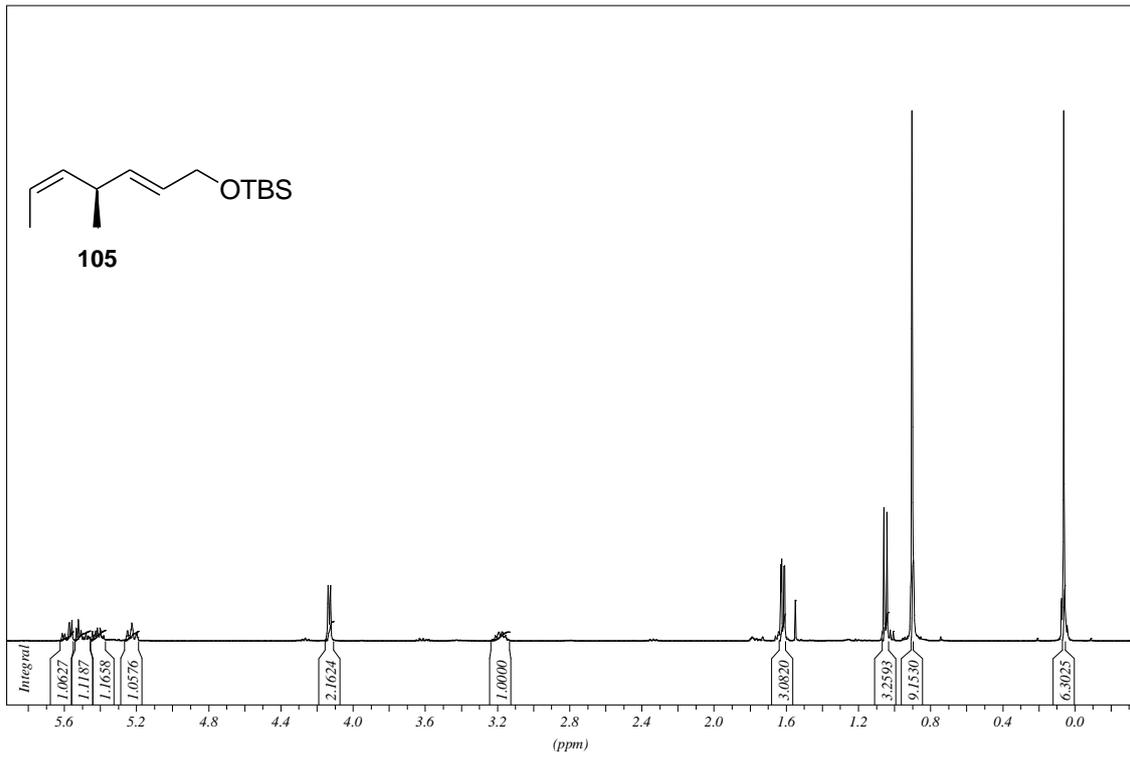
Spektrenanhang



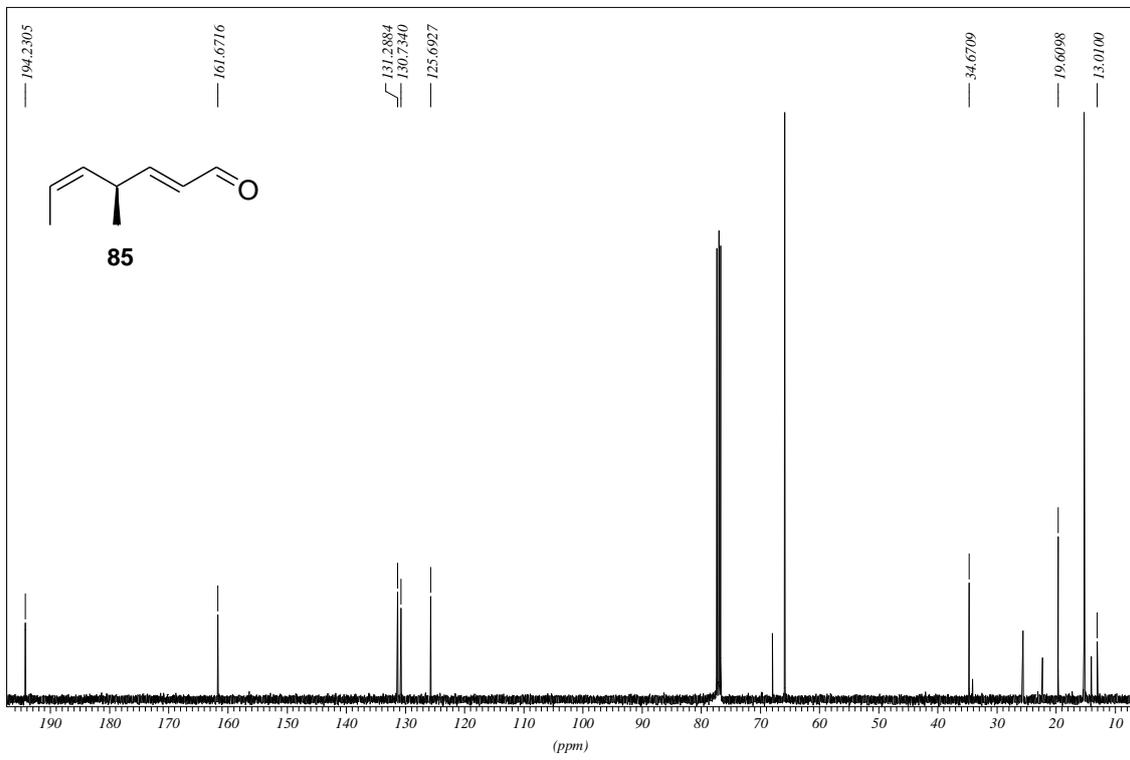
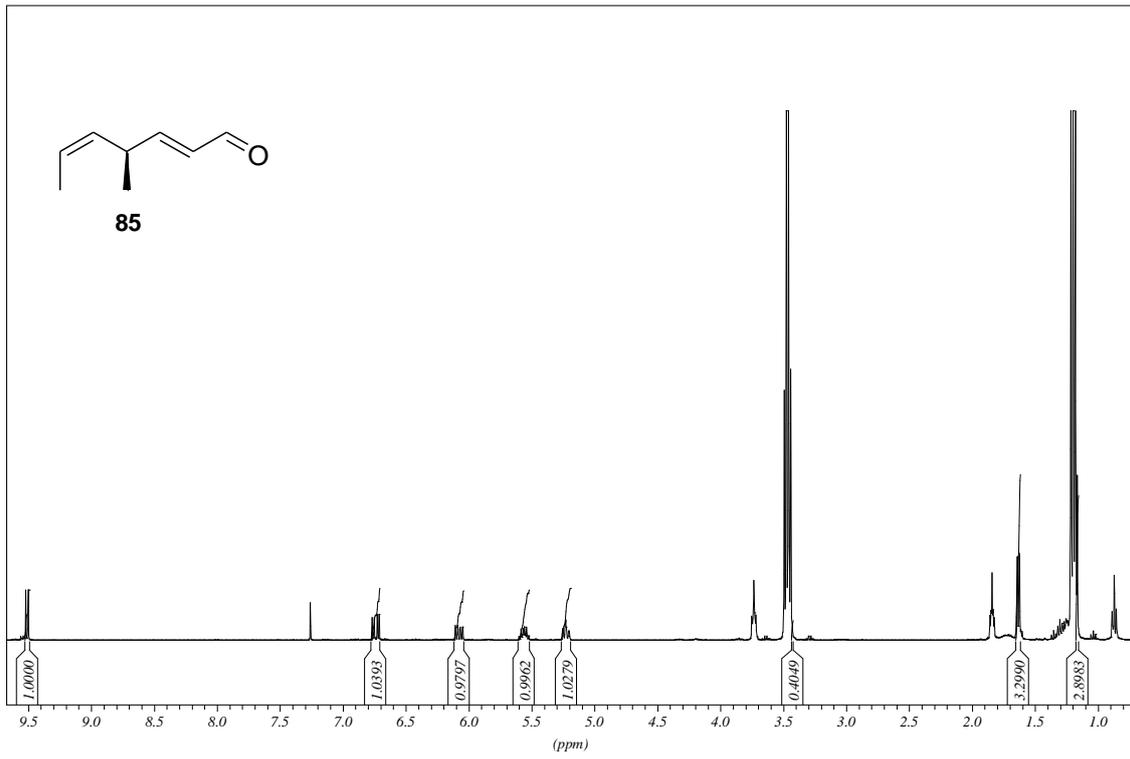
Spektrenanhang



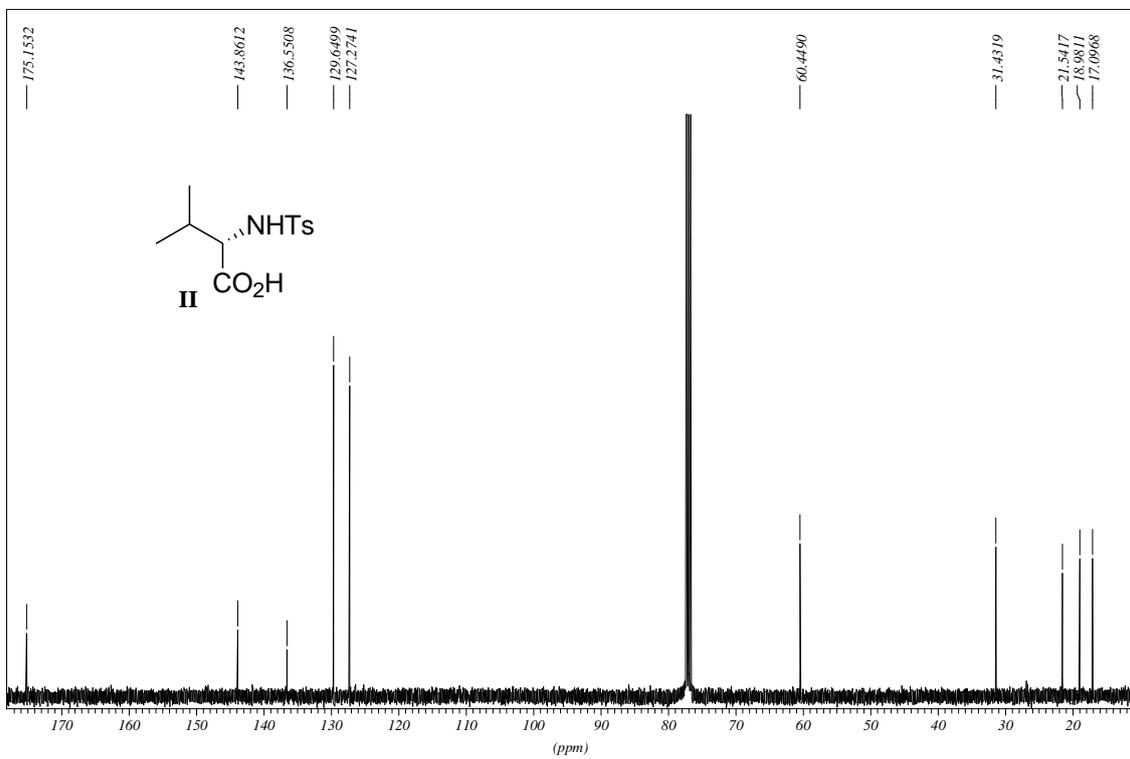
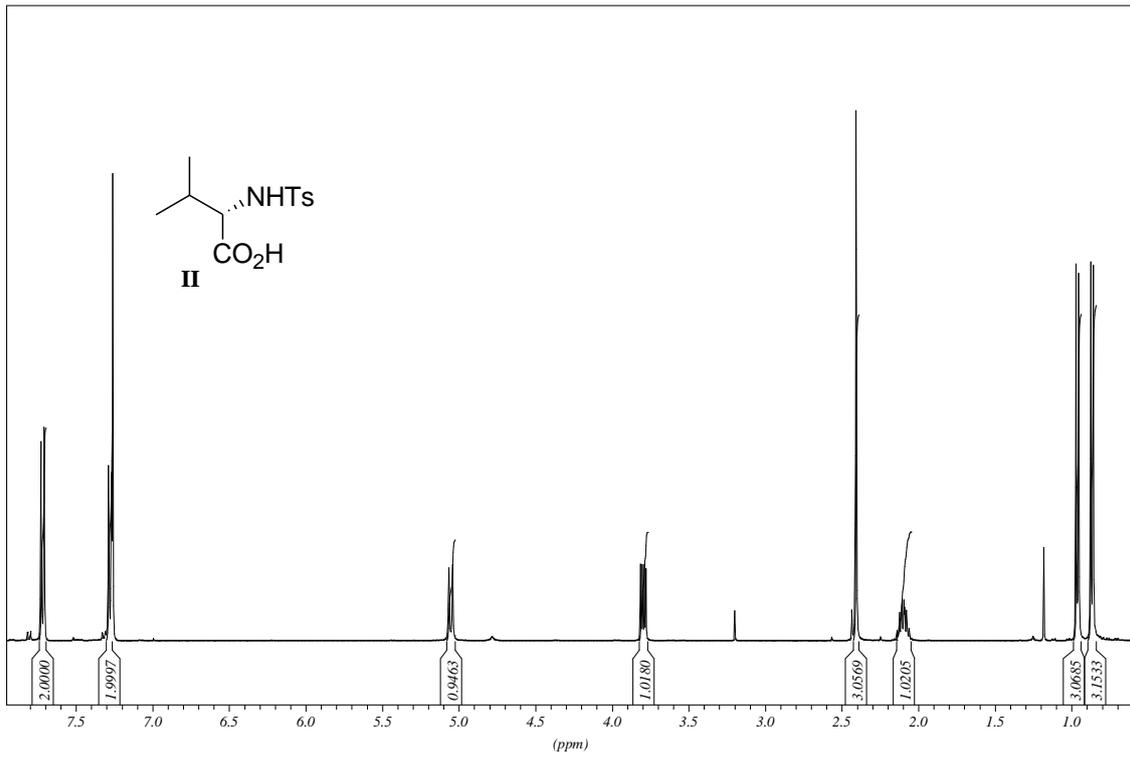
Spektrenanhang



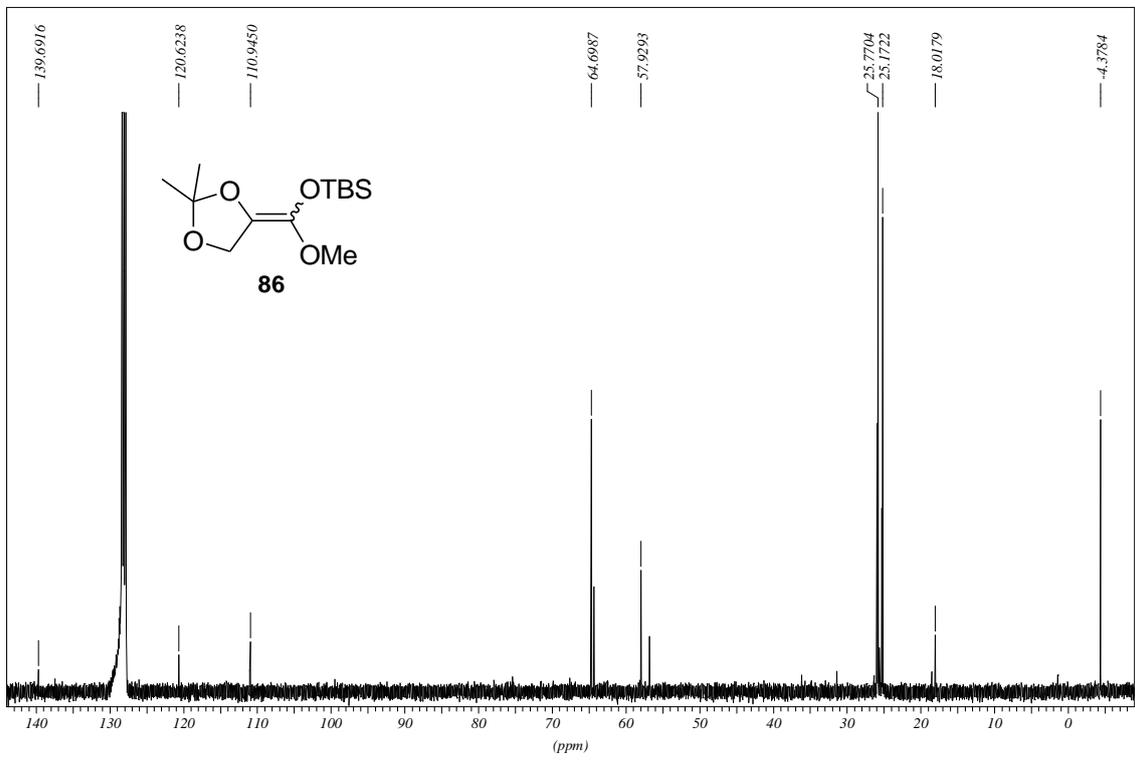
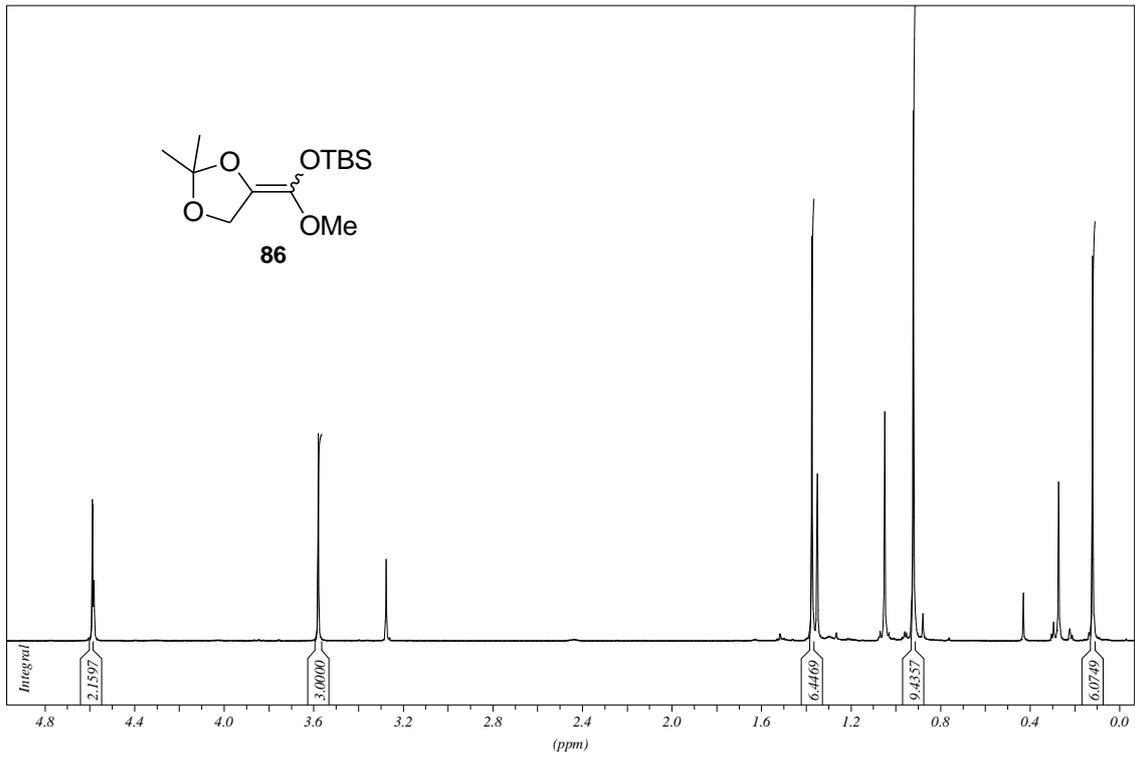
Spektrenanhang



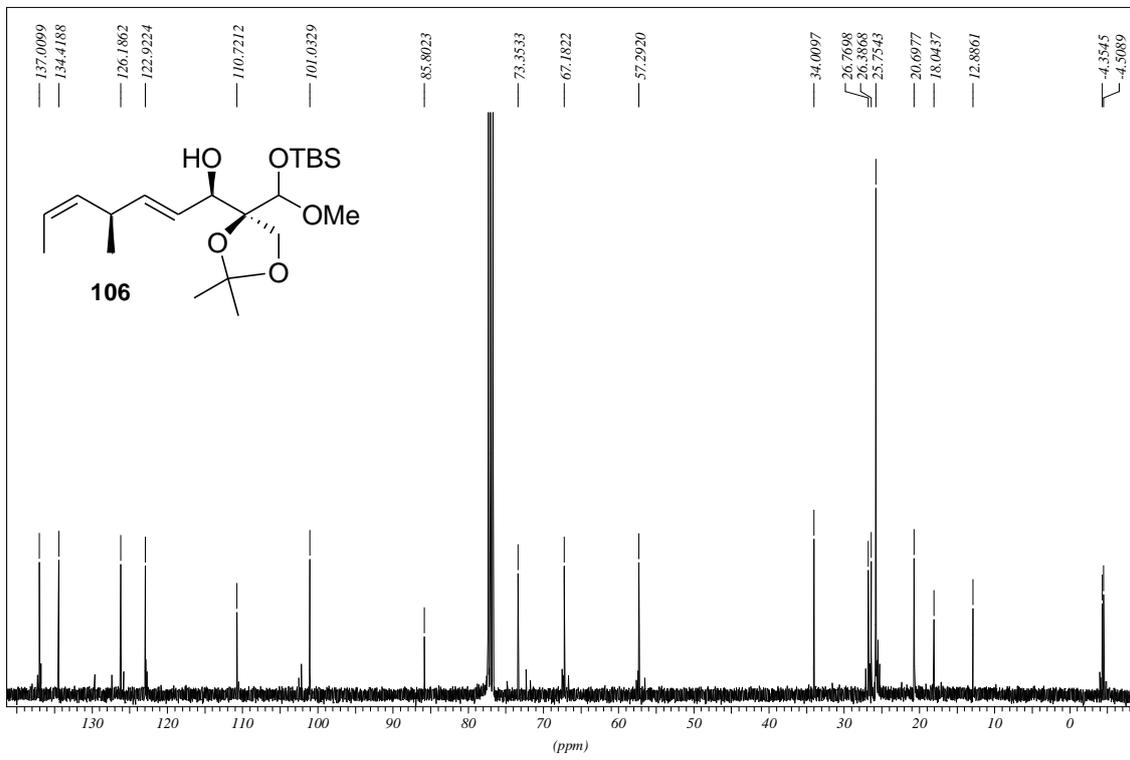
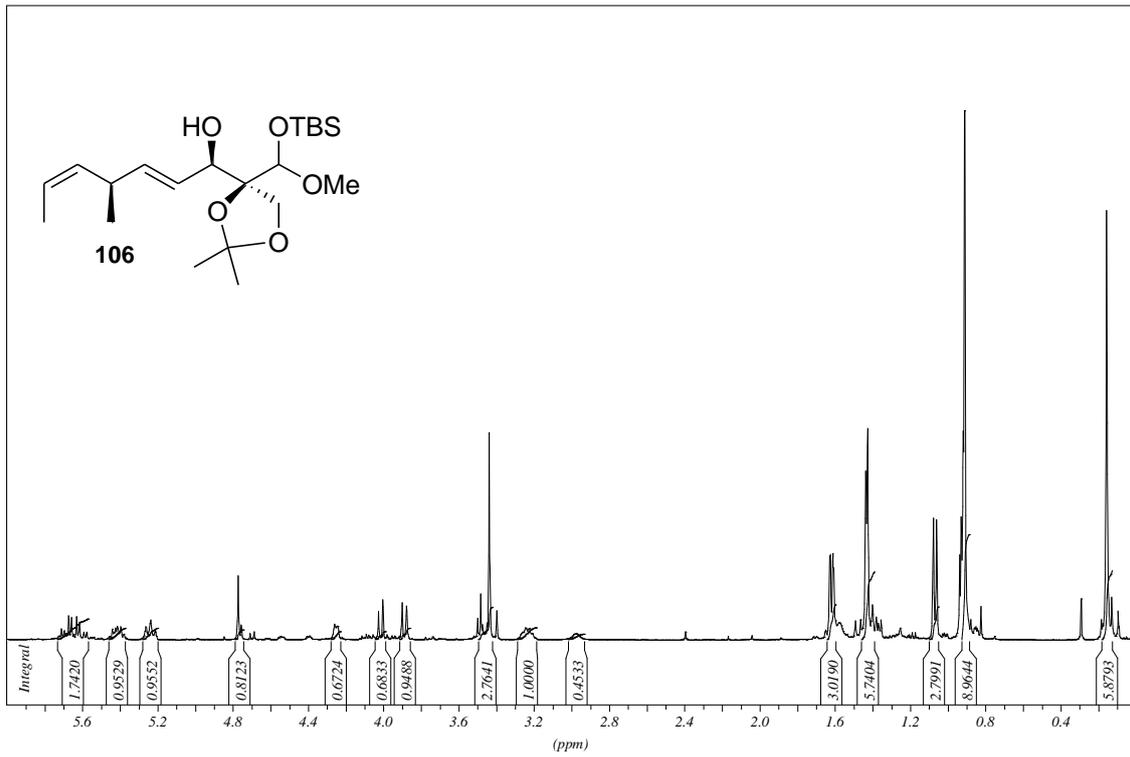
Spektrenanhang



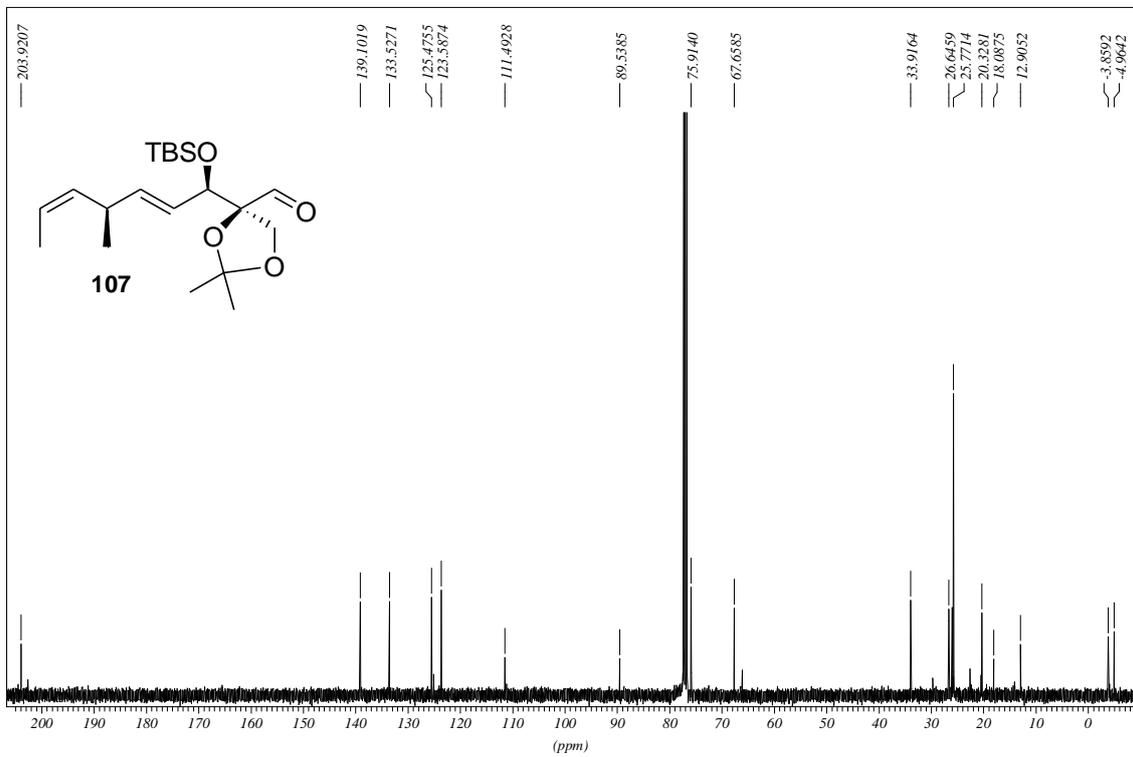
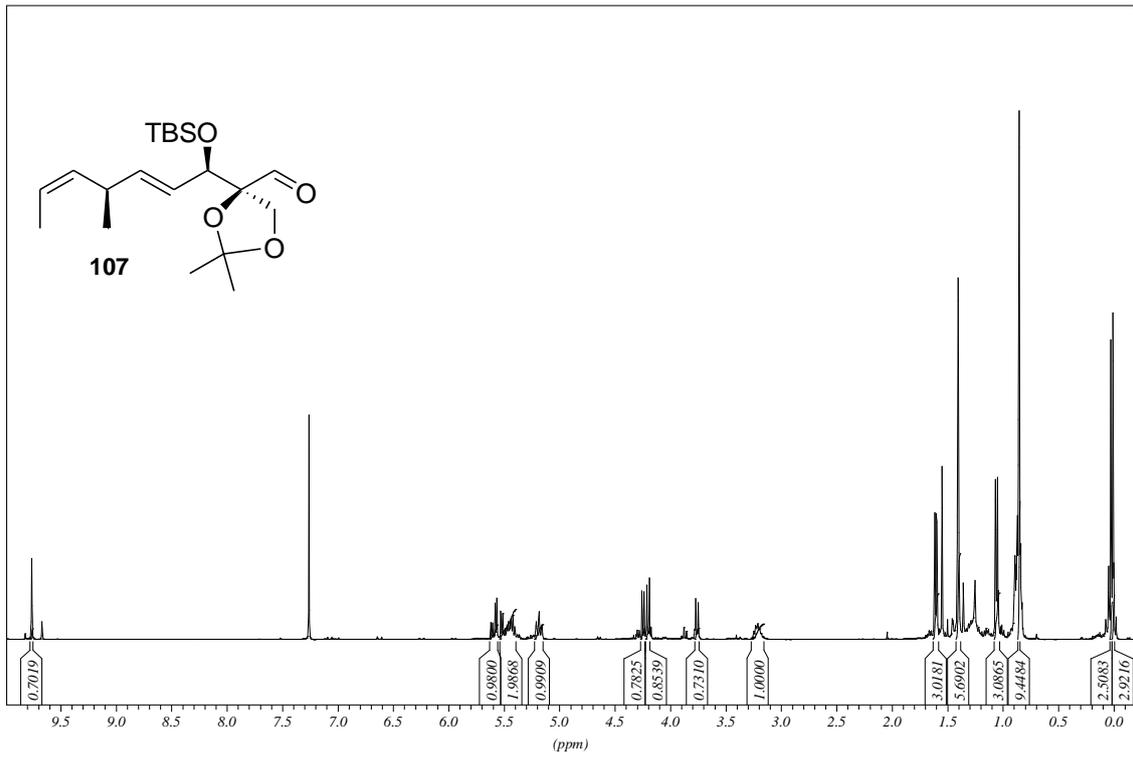
Spektrenanhang



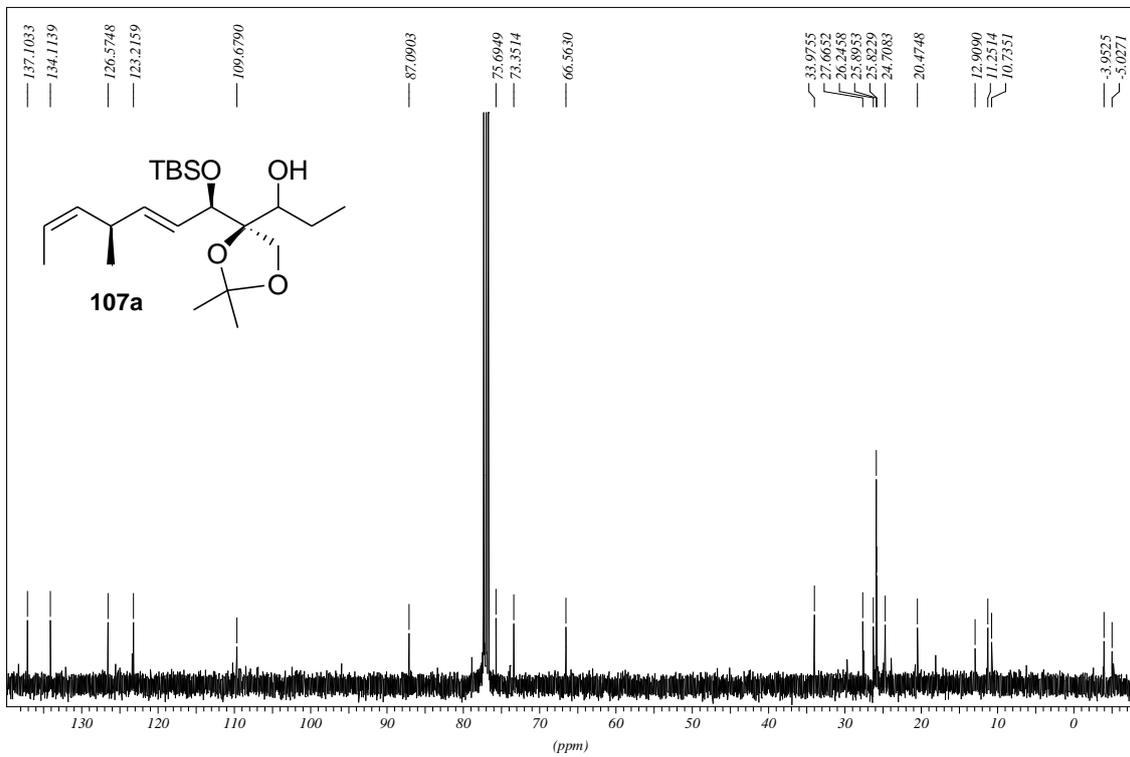
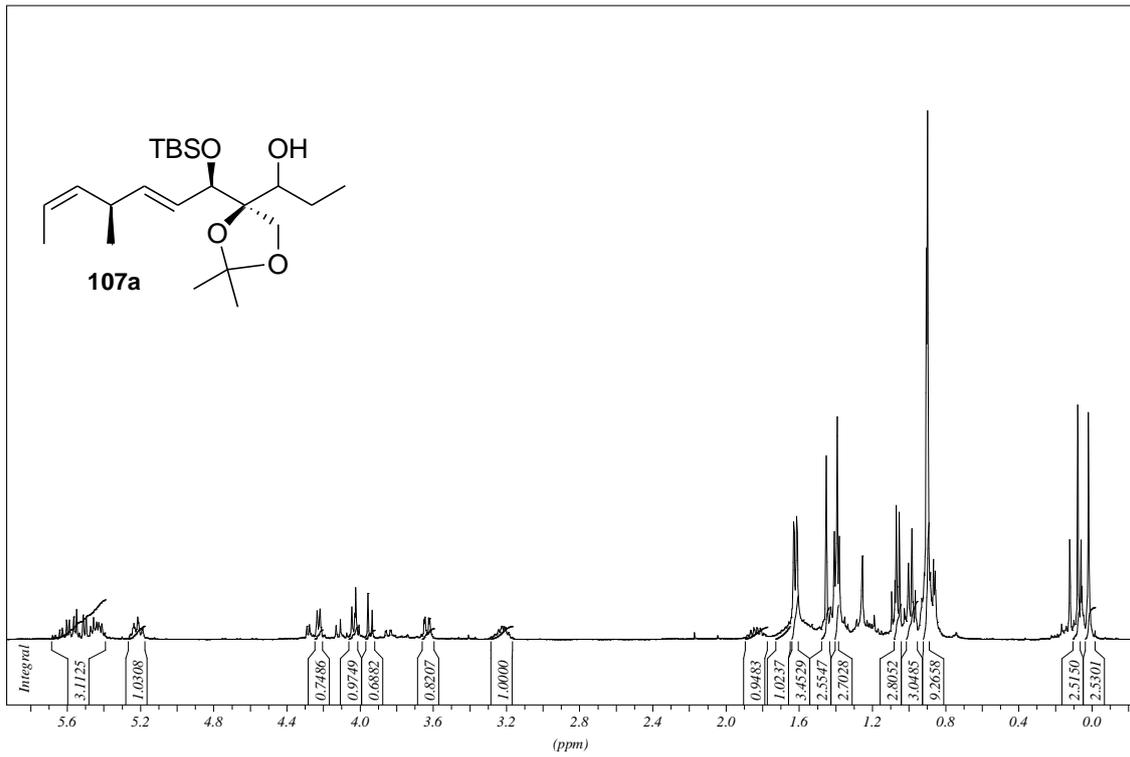
Spektrenanhang



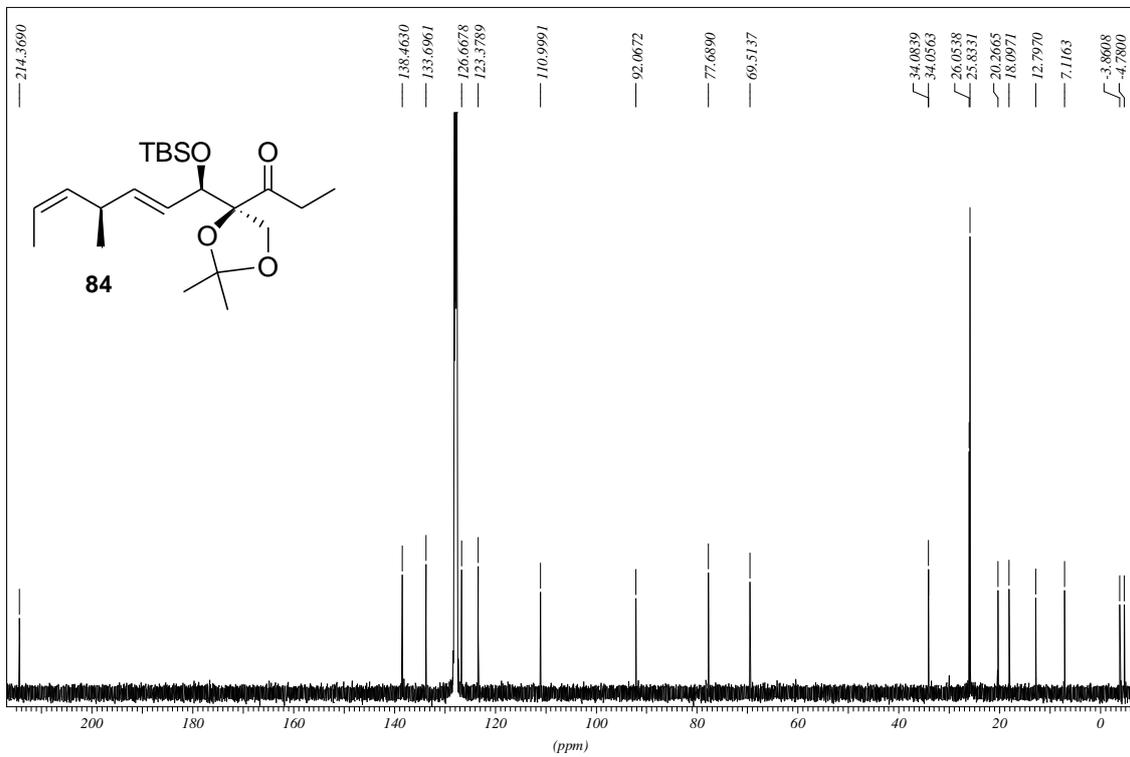
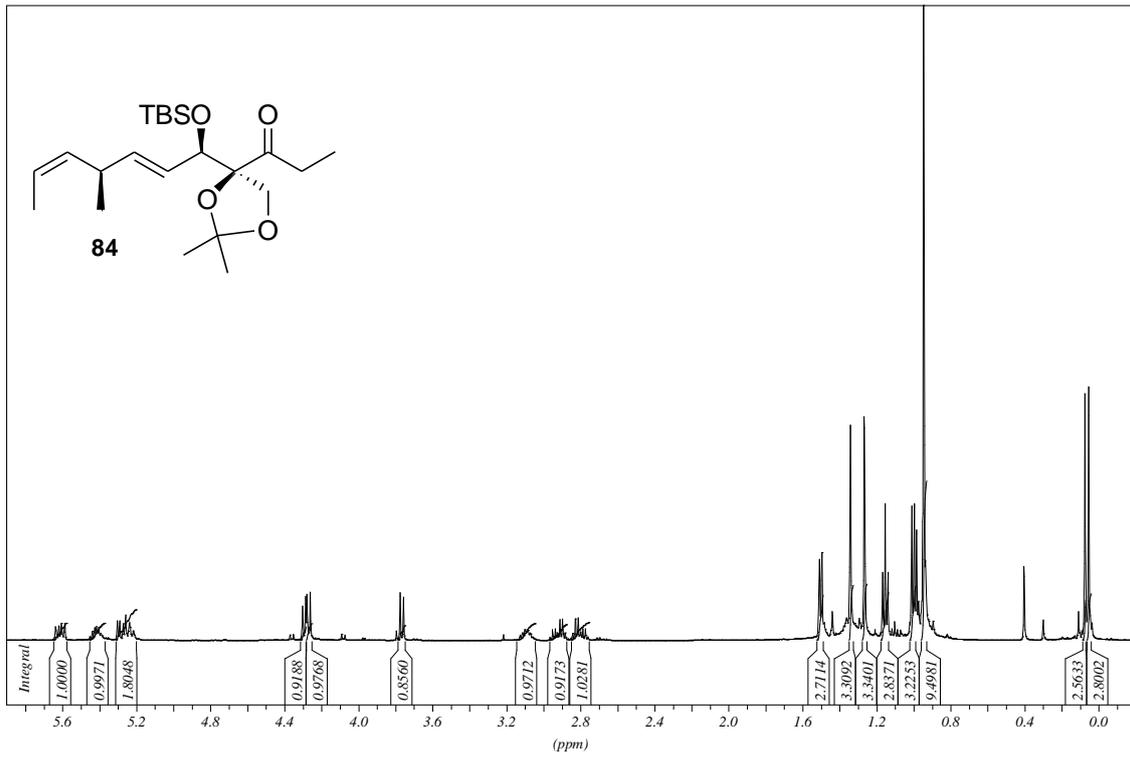
Spektrenanhang



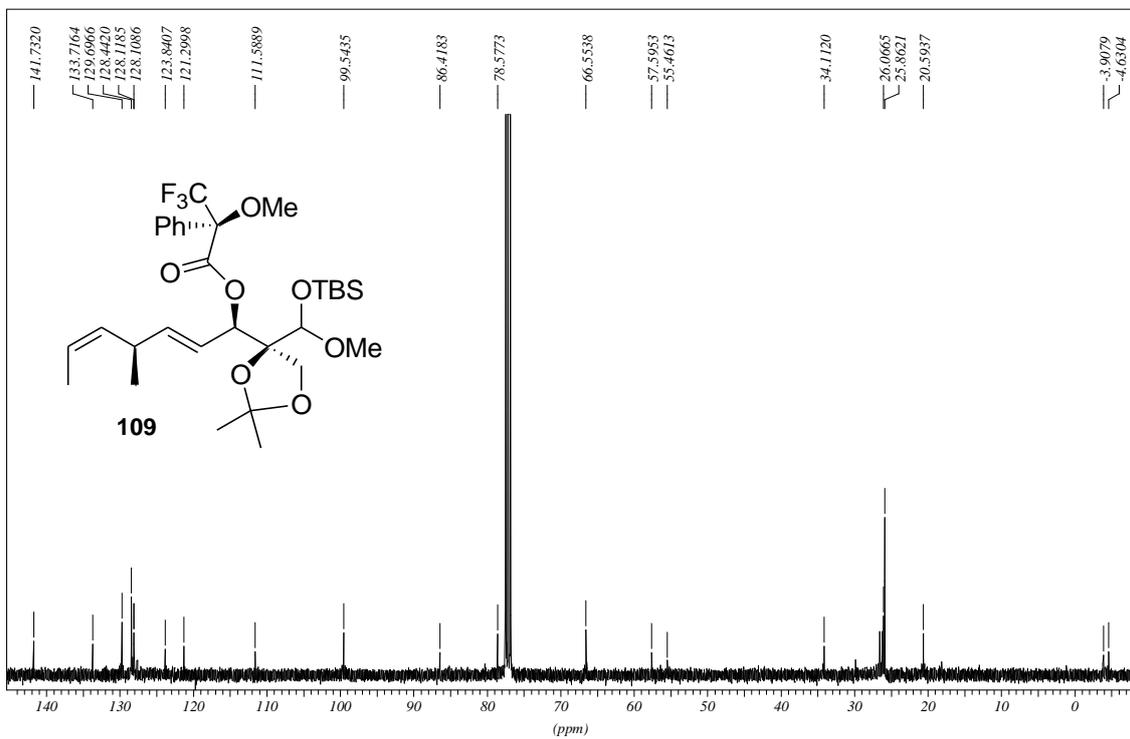
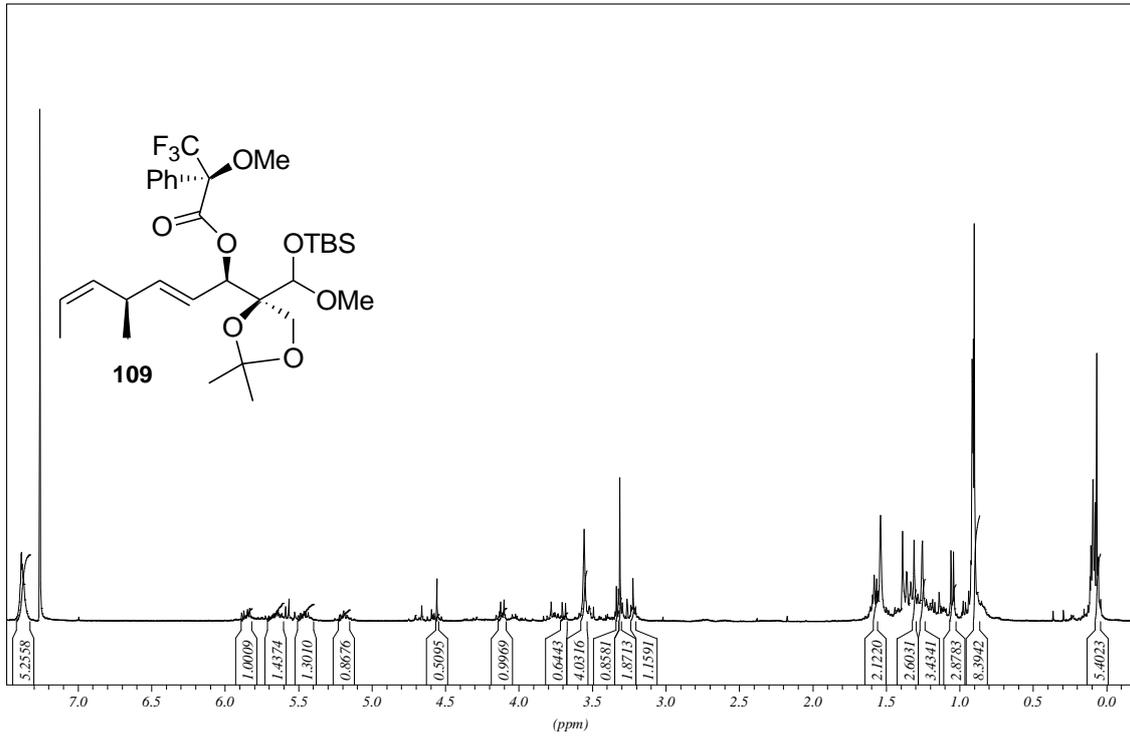
Spektrenanhang



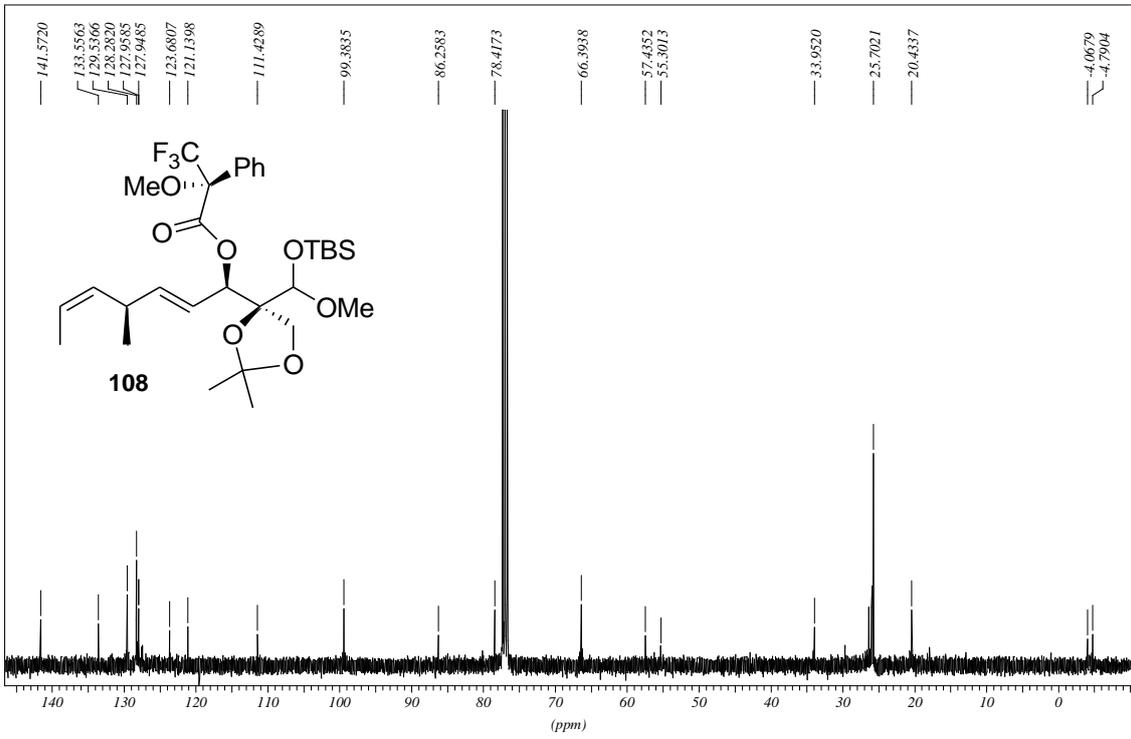
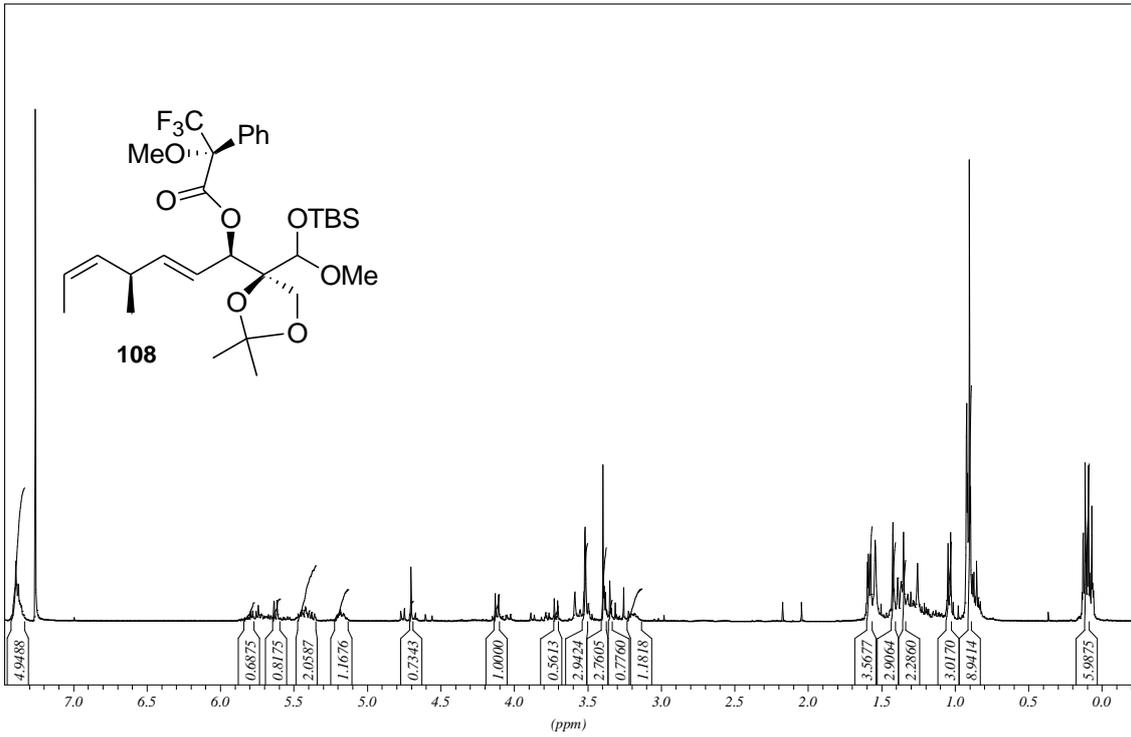
Spektrenanhang



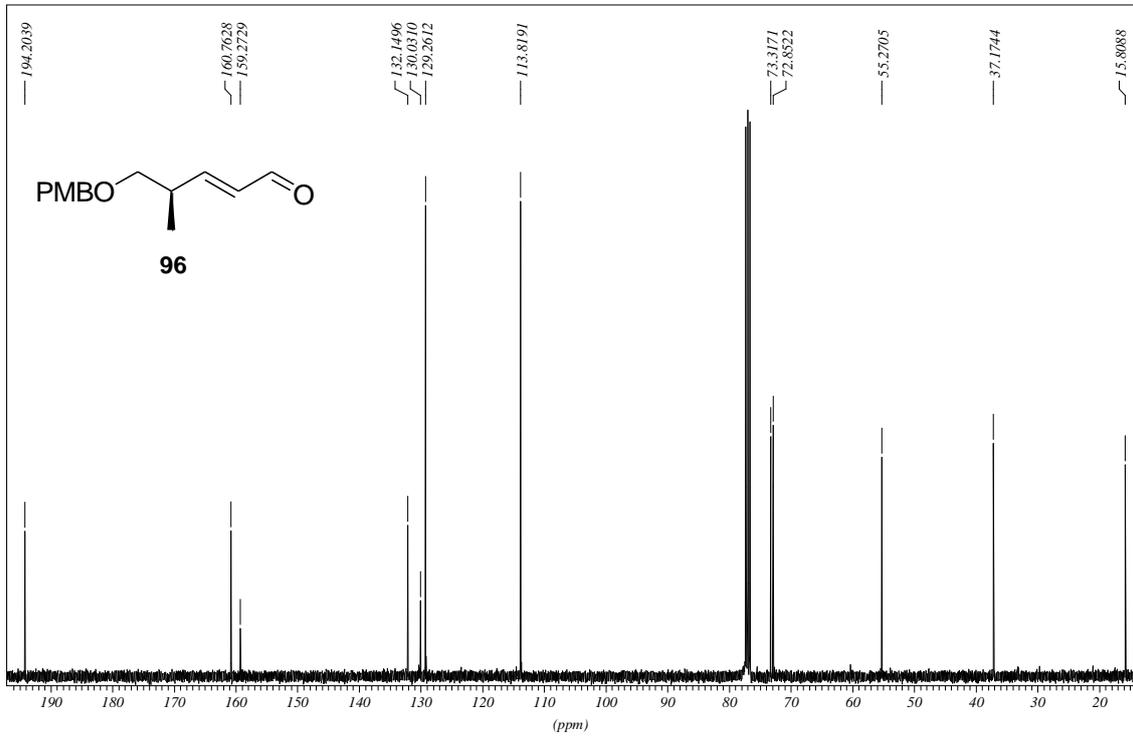
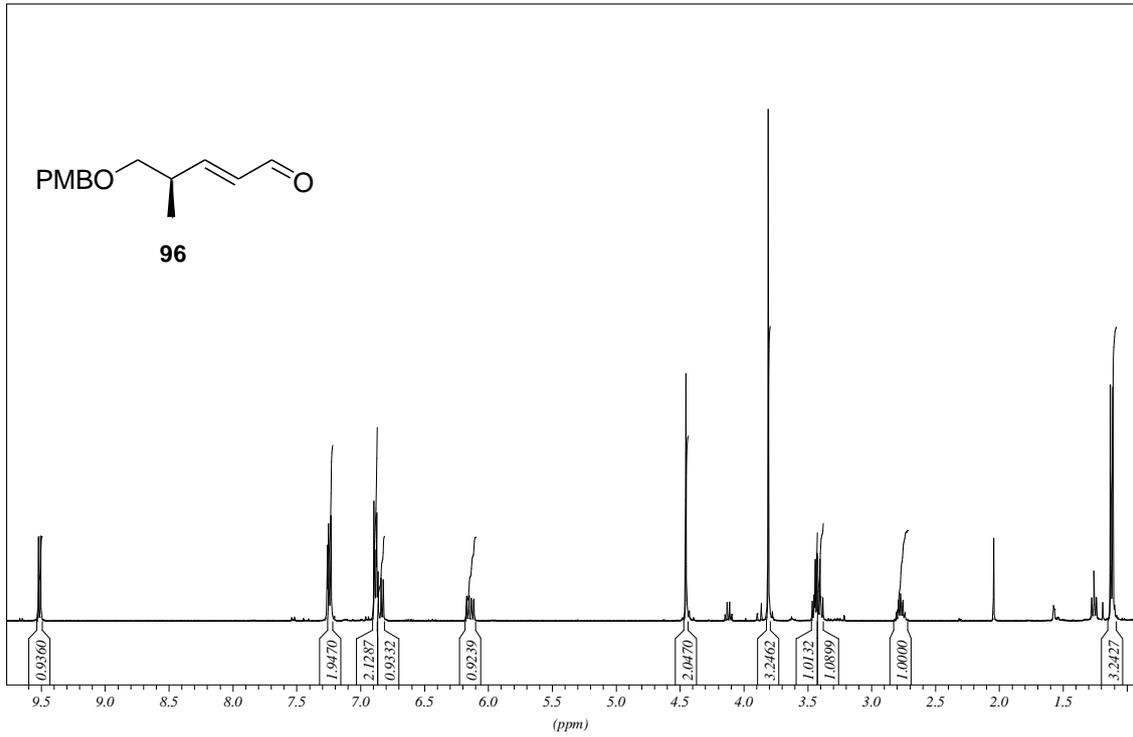
Spektrenanhang



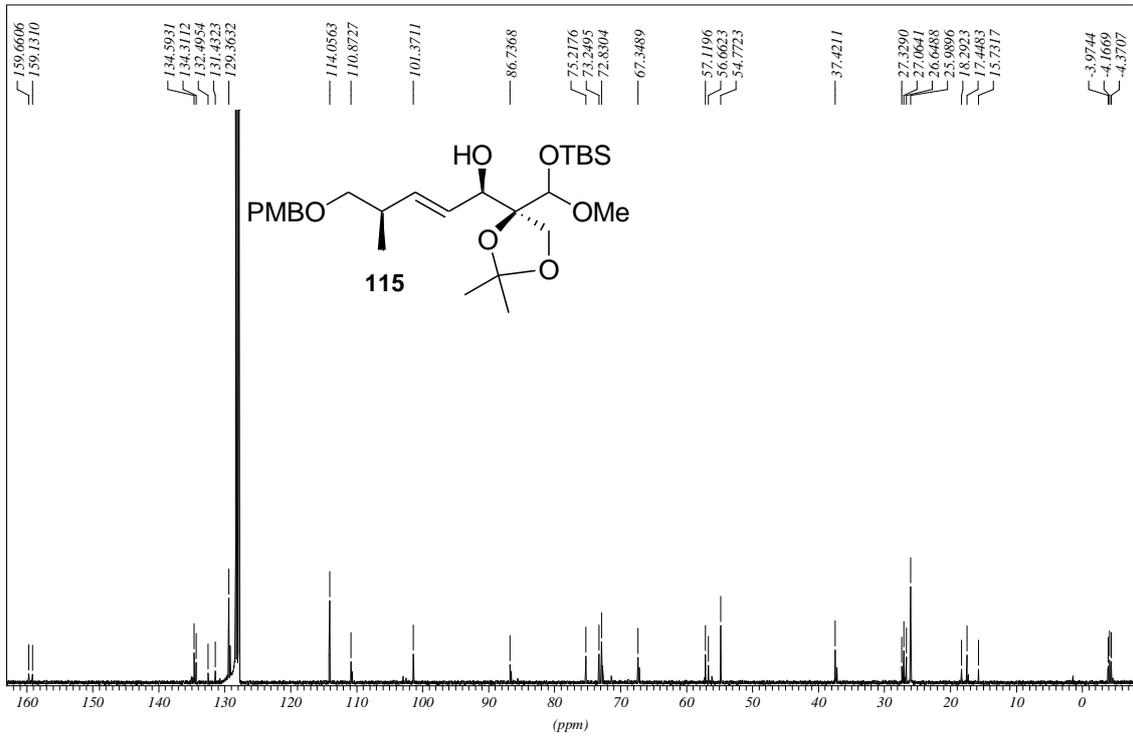
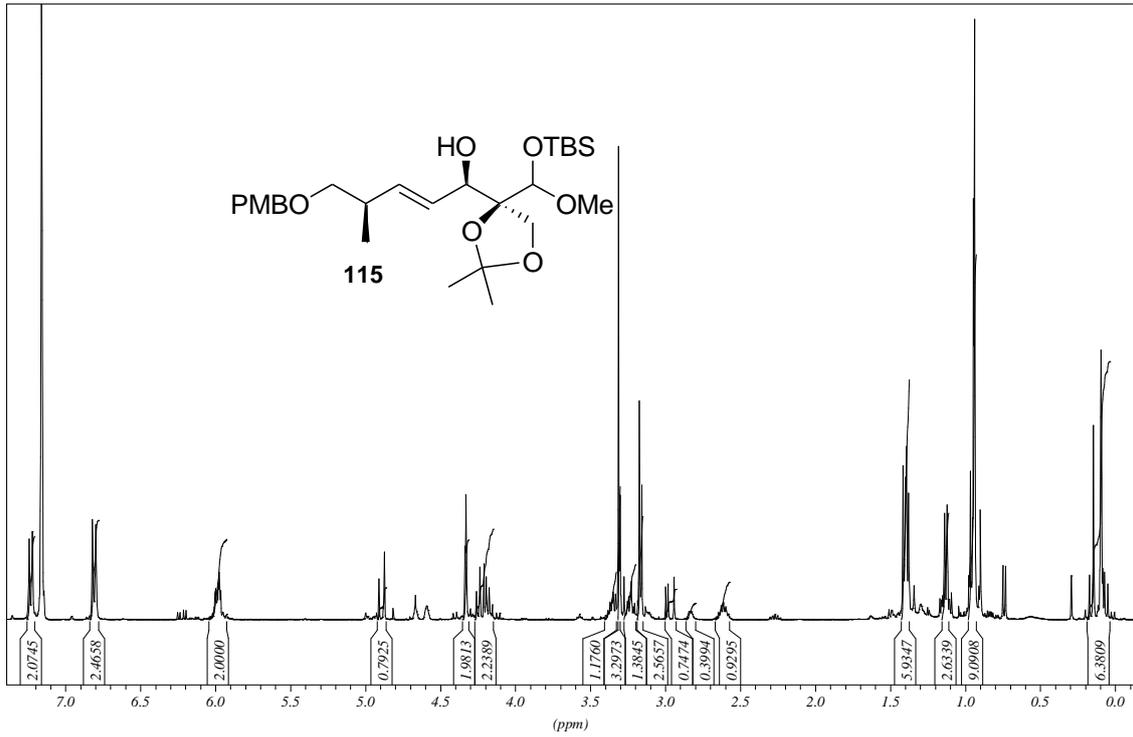
Spektrenanhang



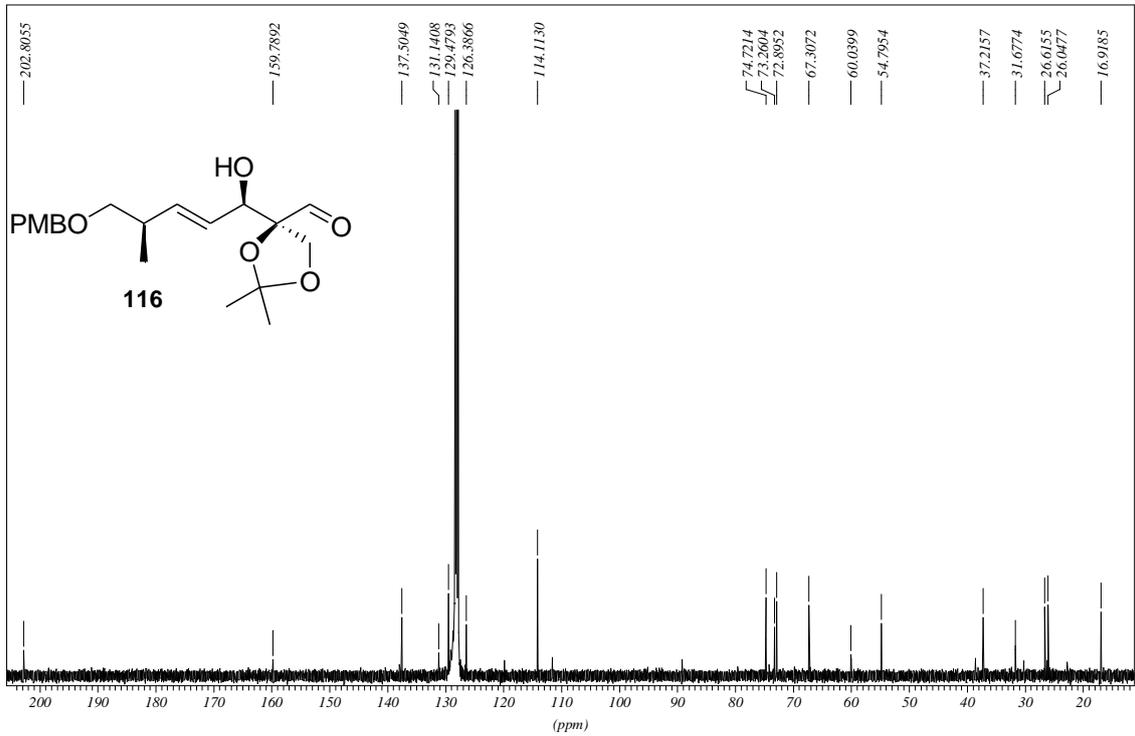
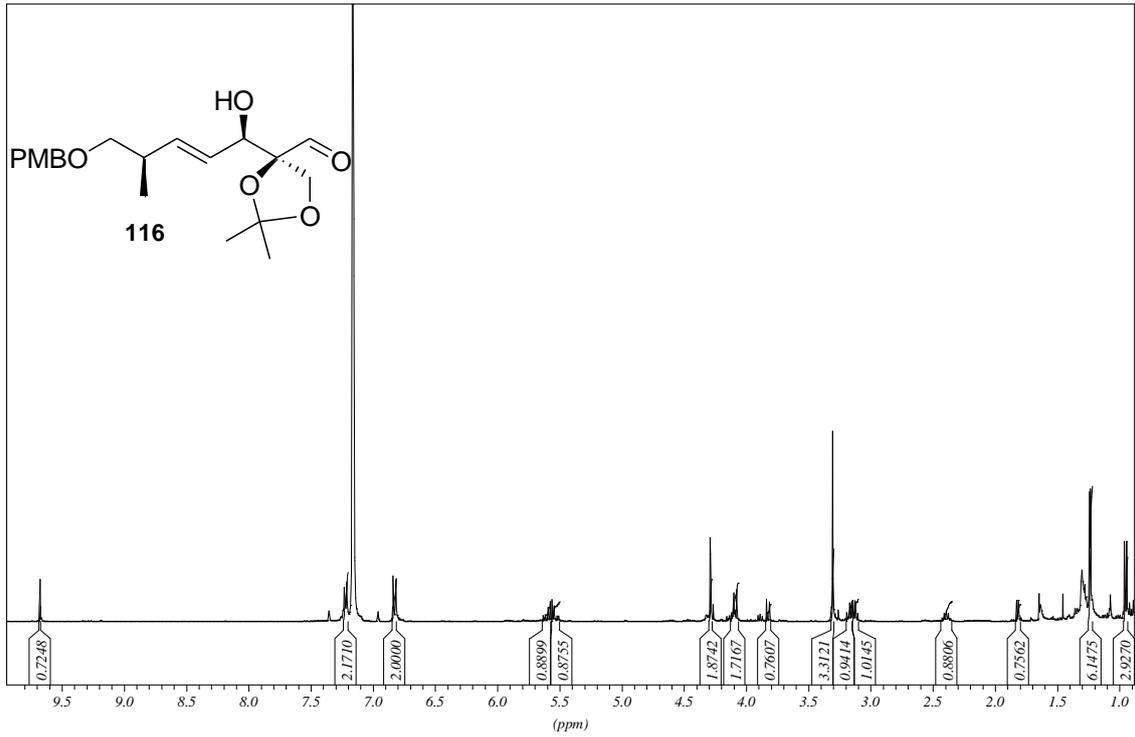
Spektrenanhang



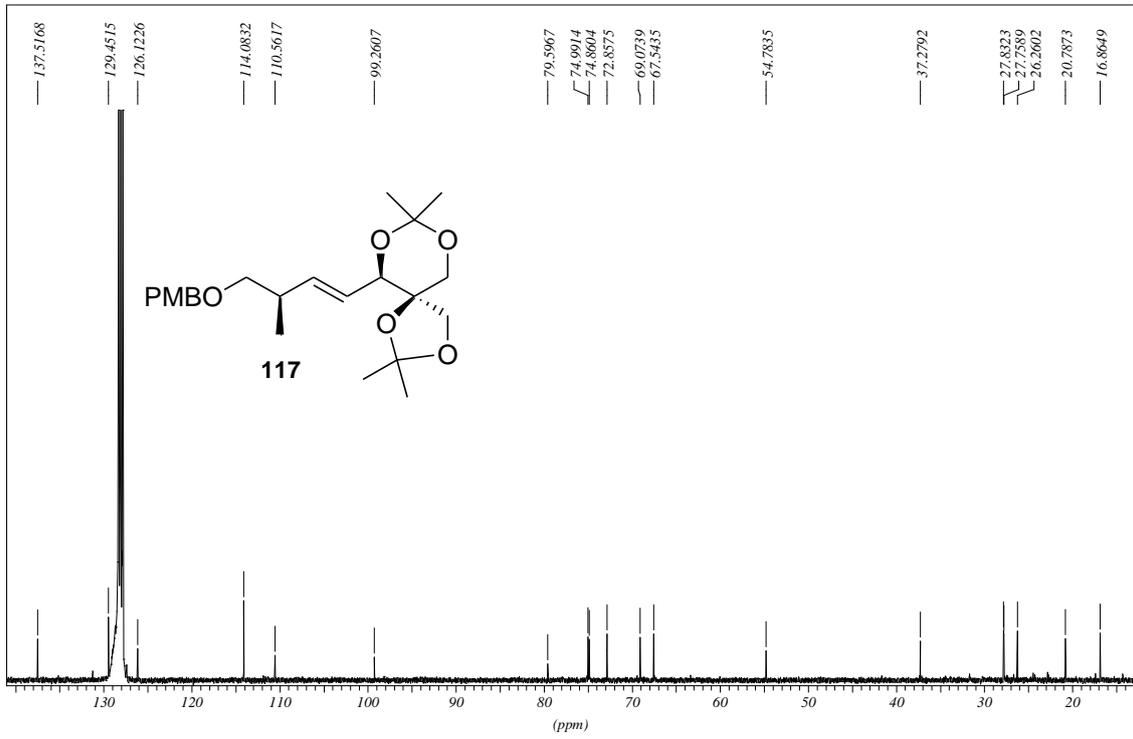
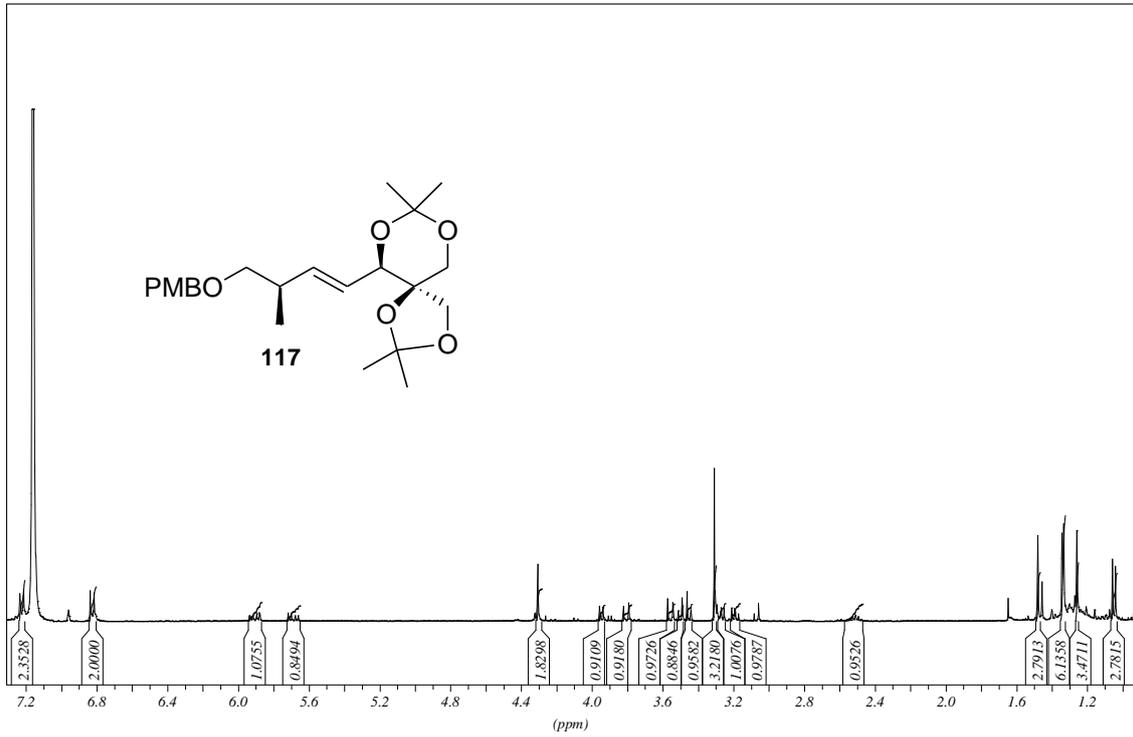
Spektrenanhang



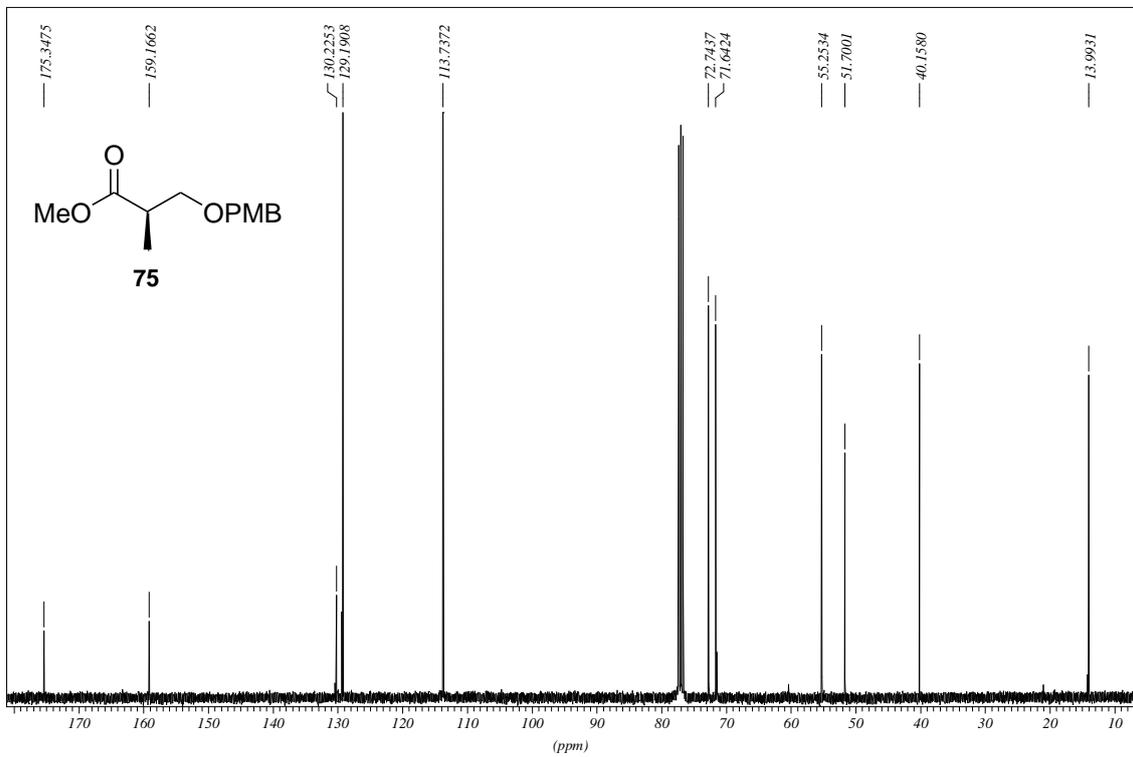
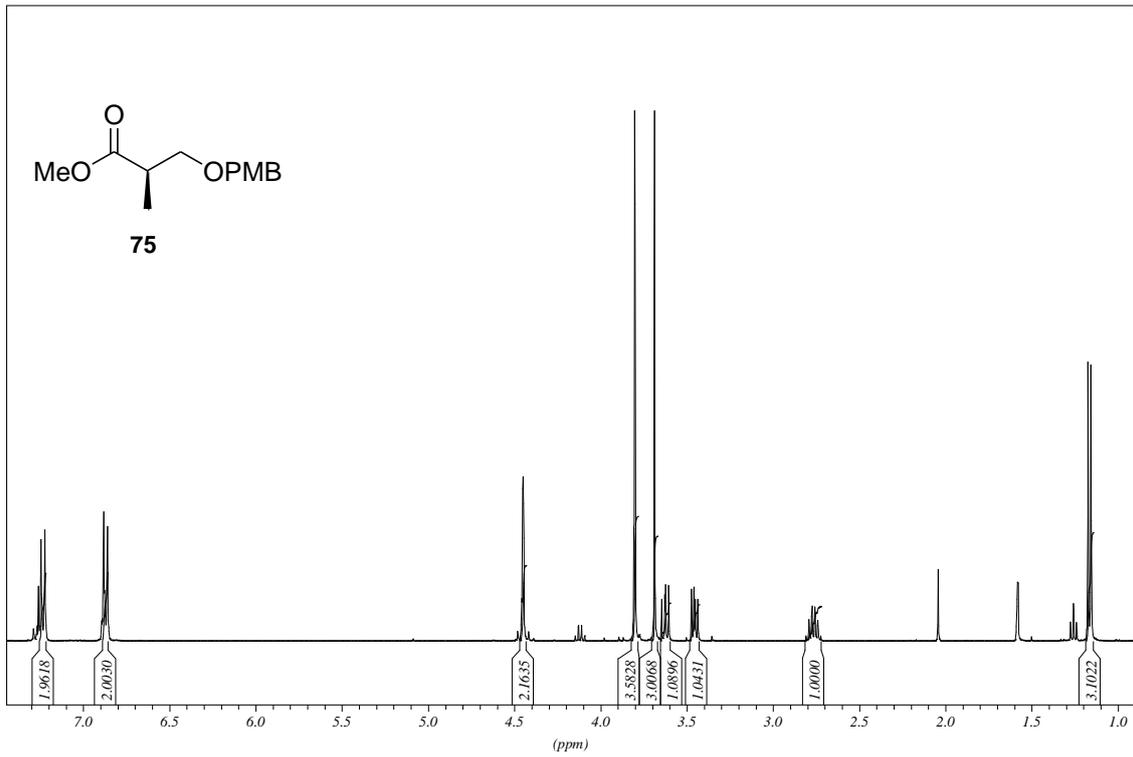
Spektrenanhang



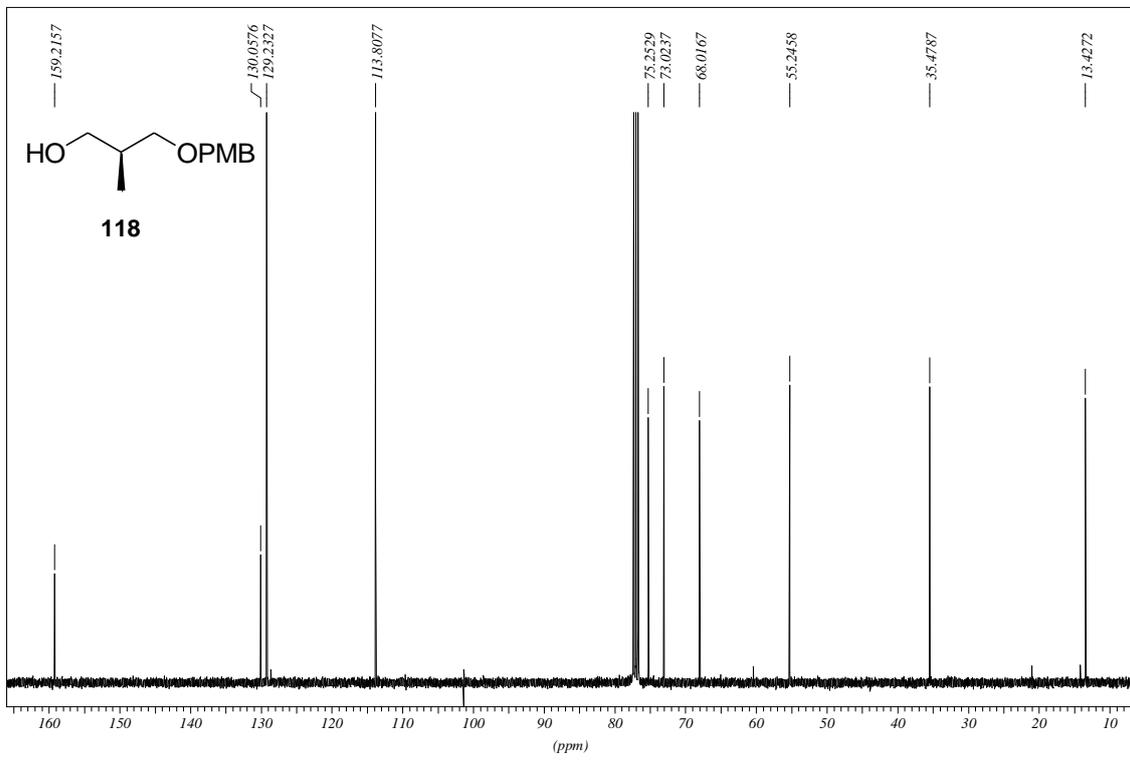
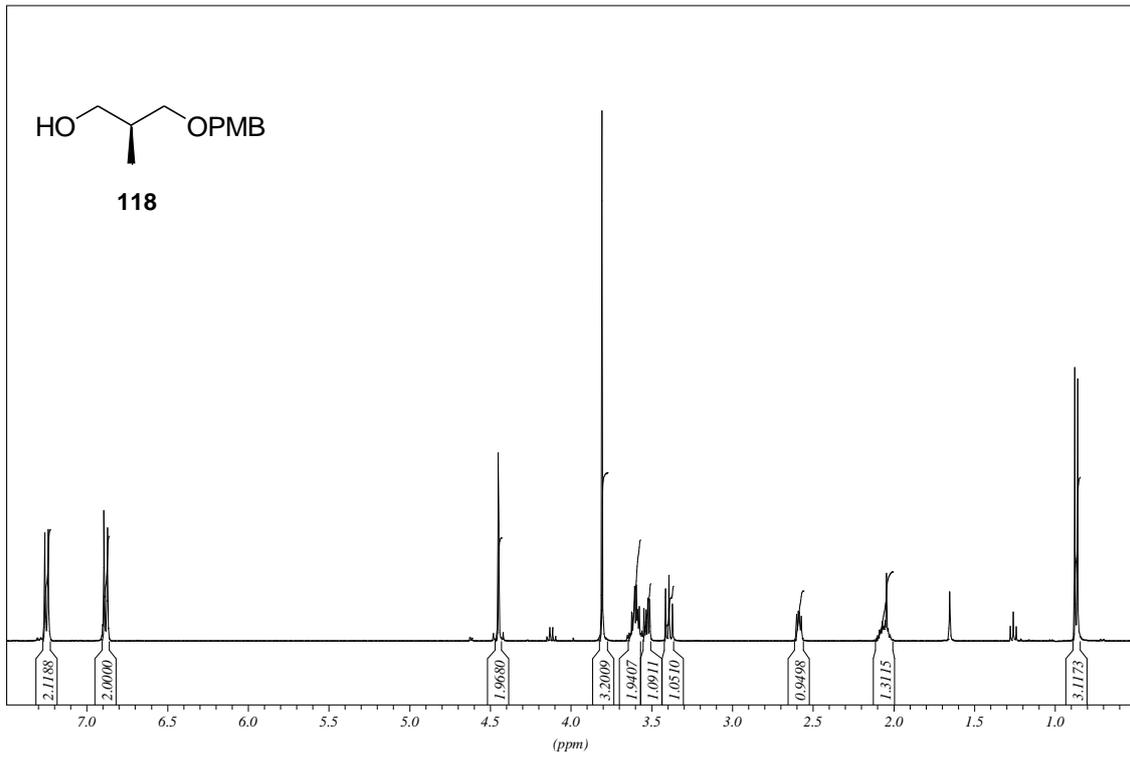
Spektrenanhang



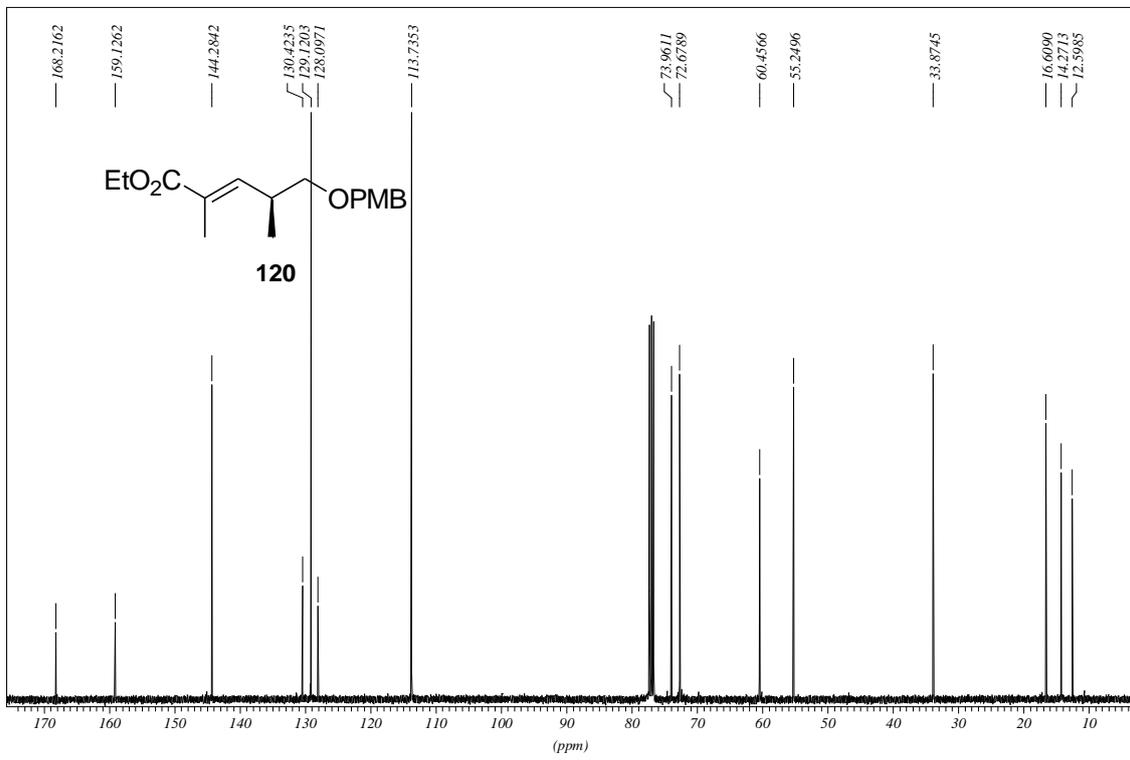
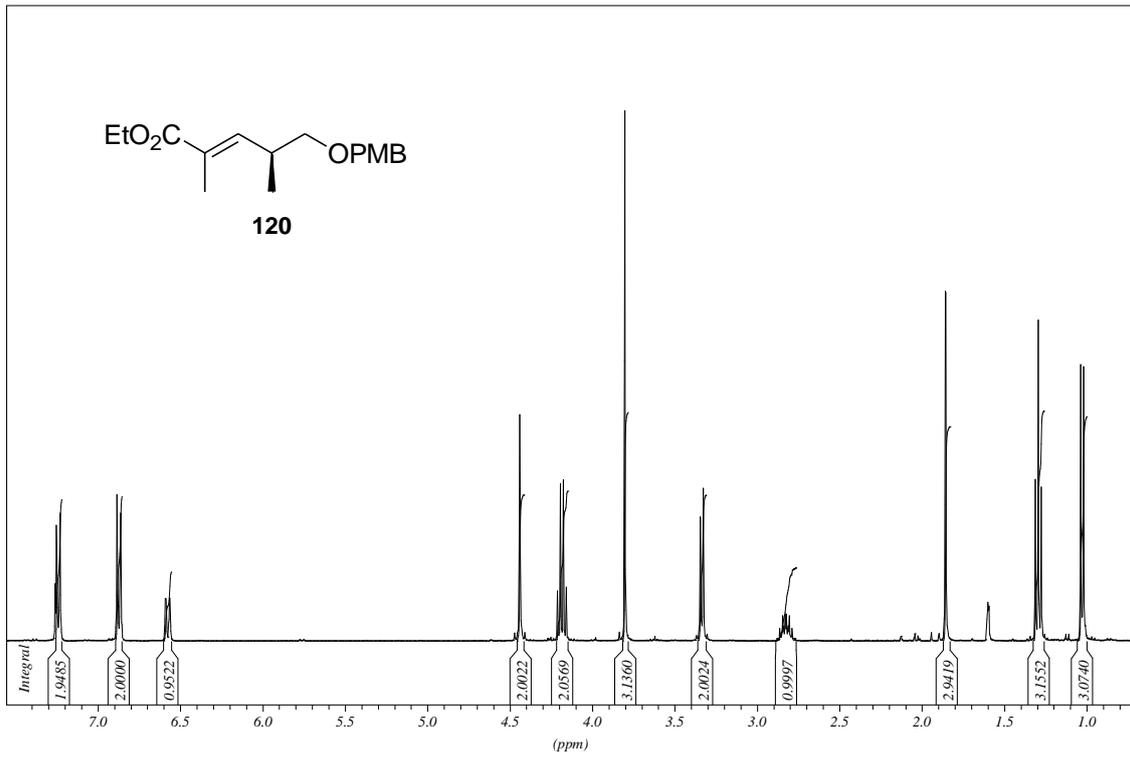
Spektrenanhang



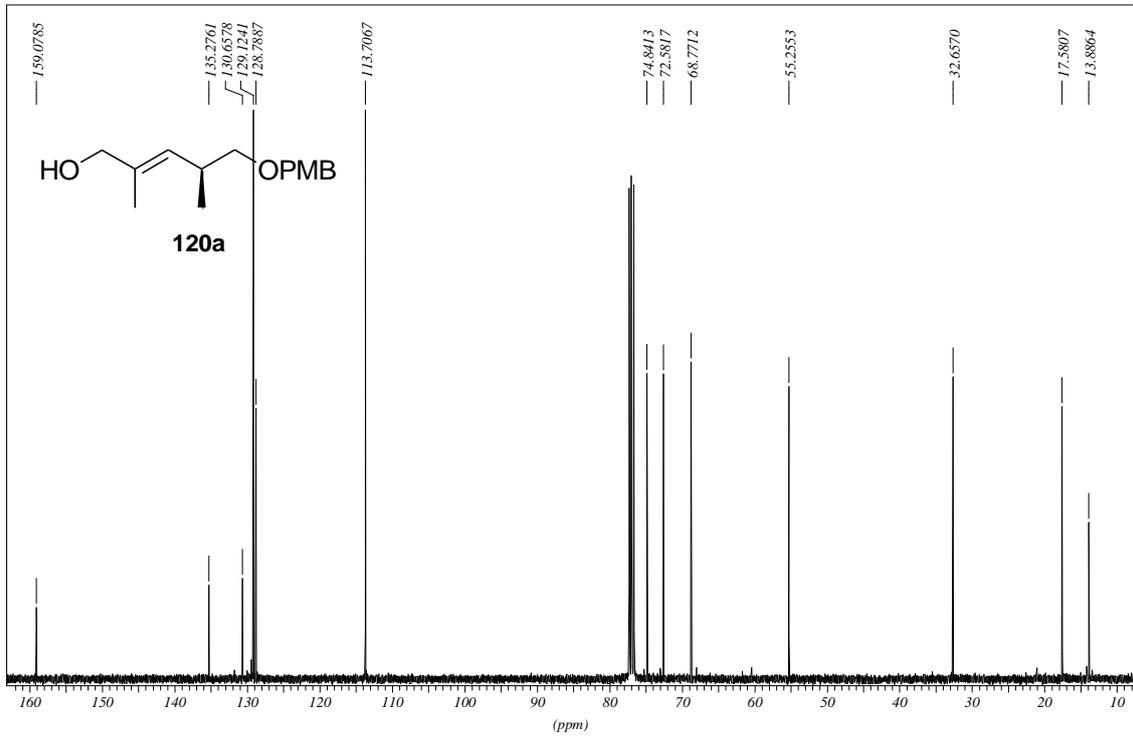
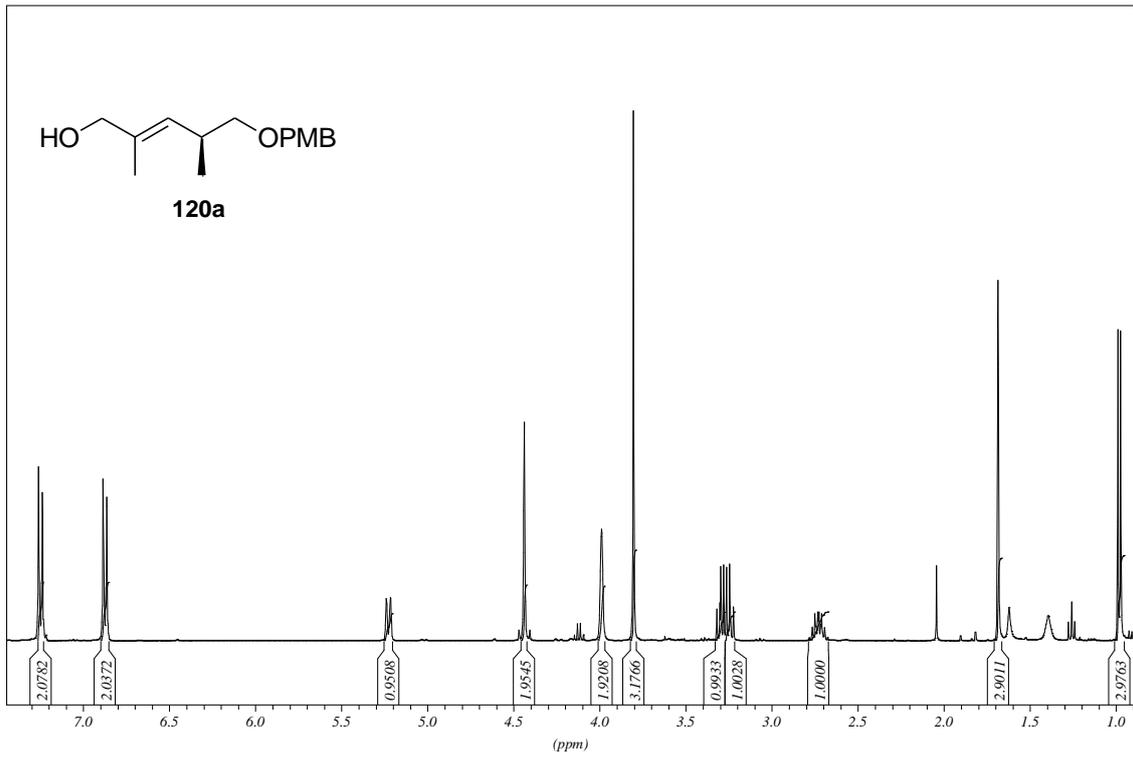
Spektrenanhang



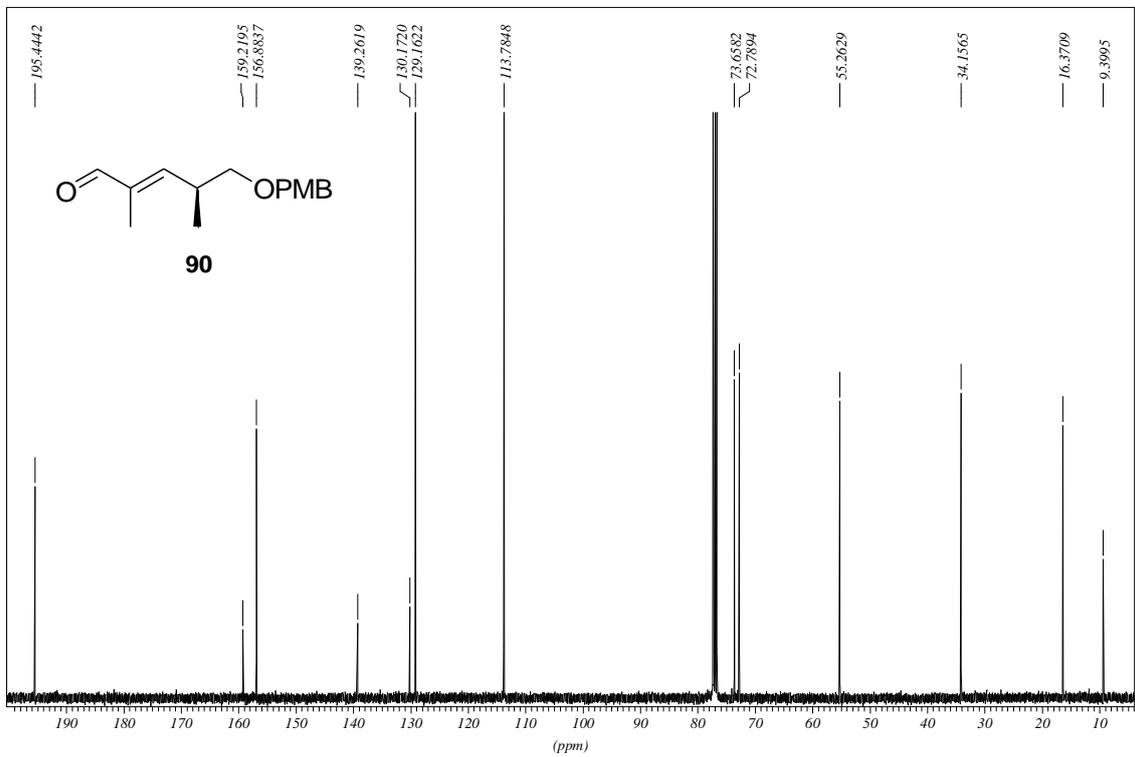
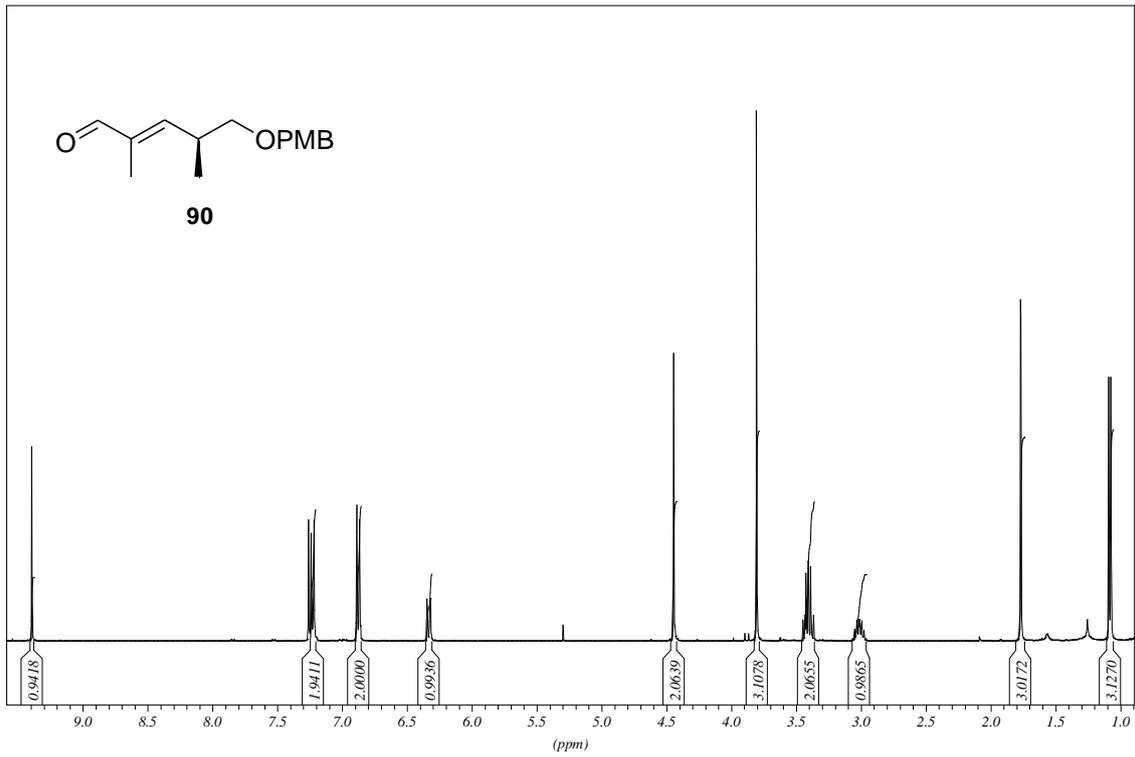
Spektrenanhang



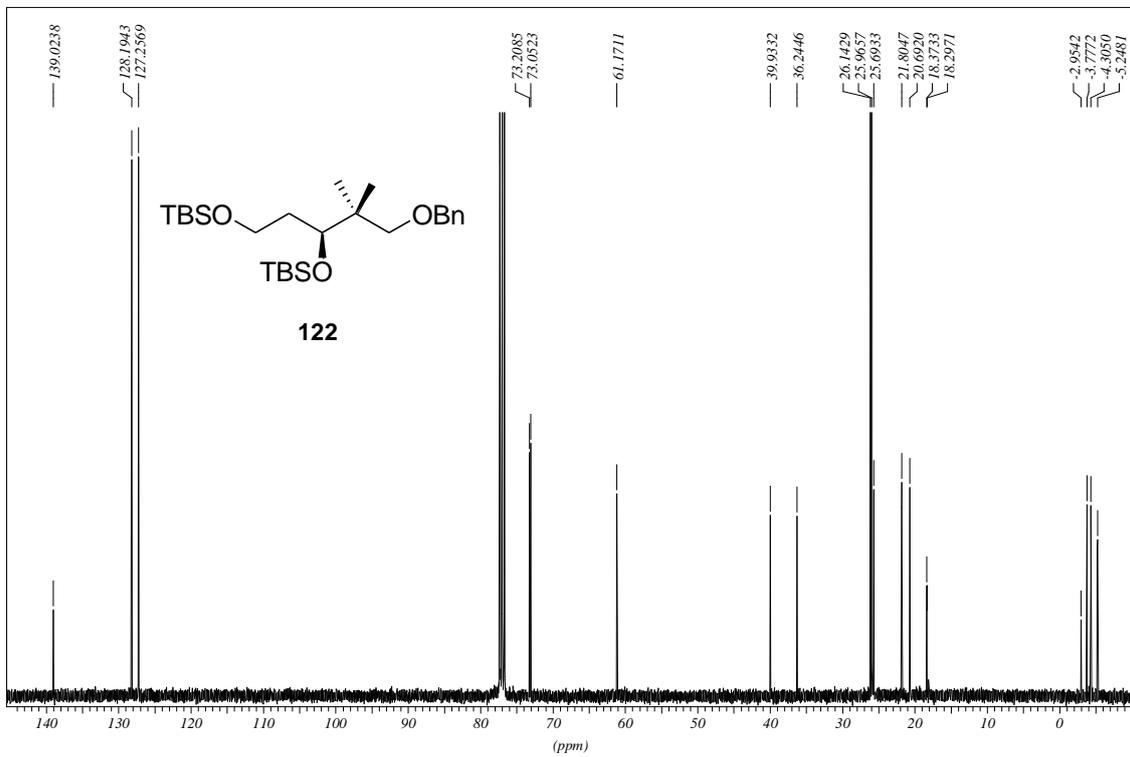
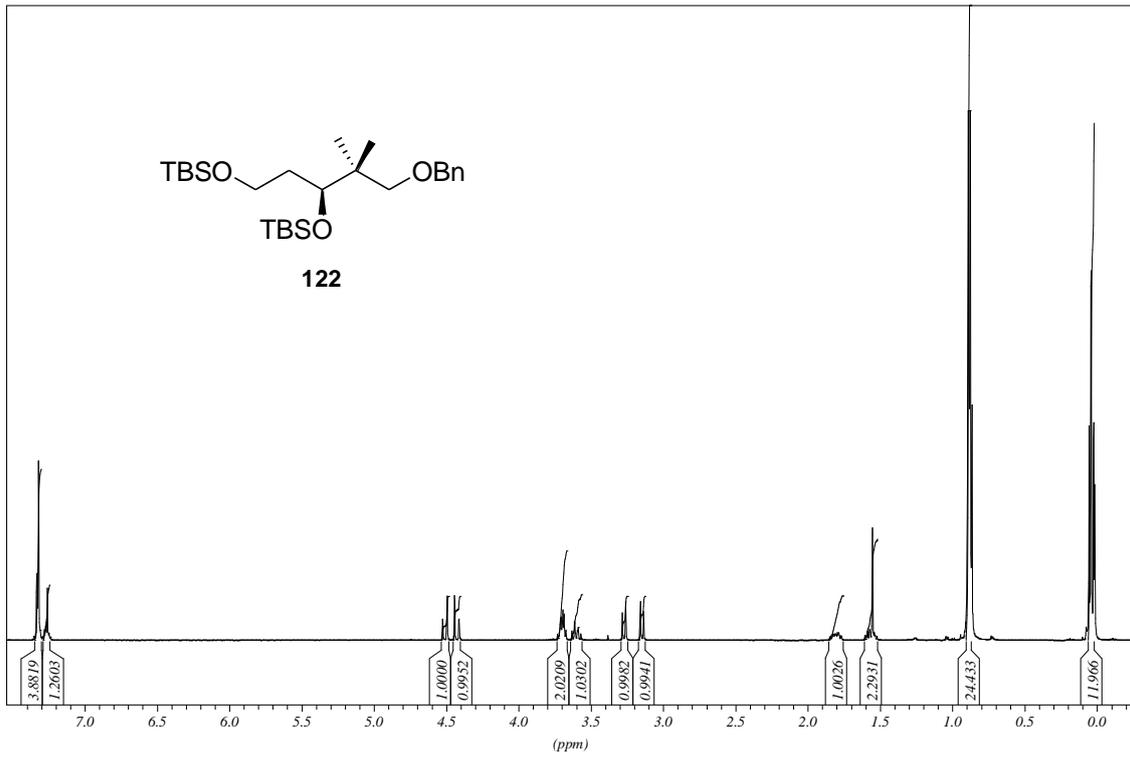
Spektrenanhang



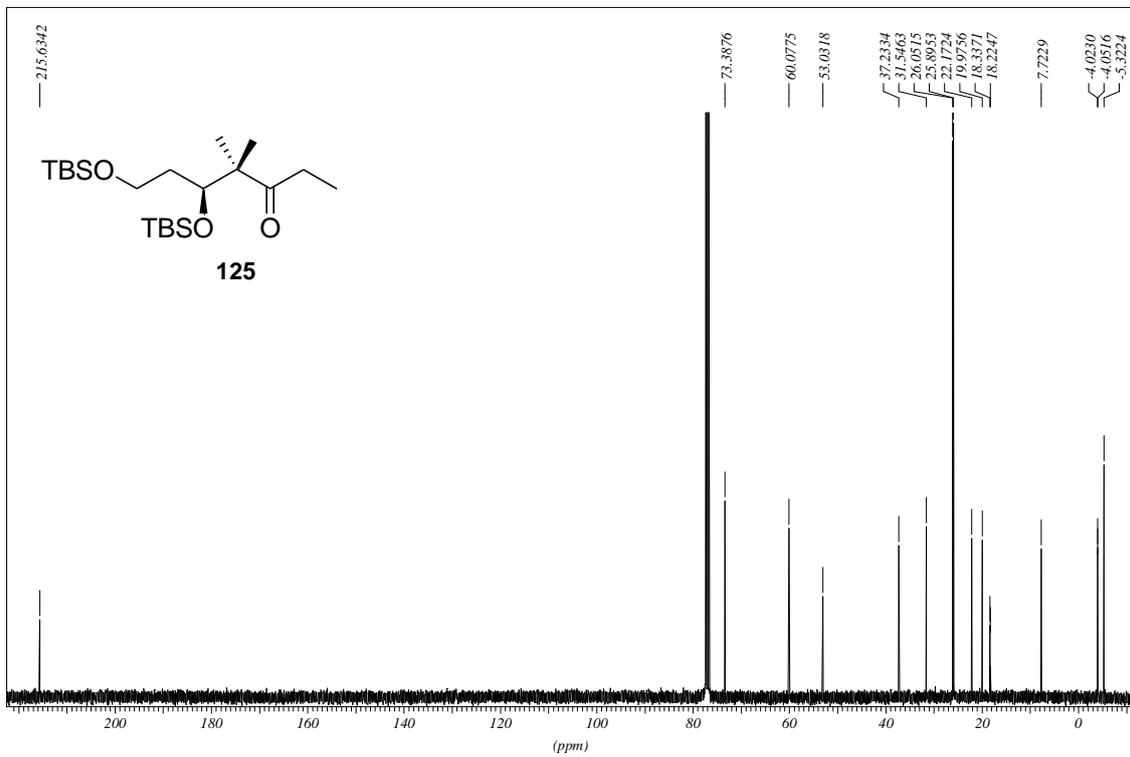
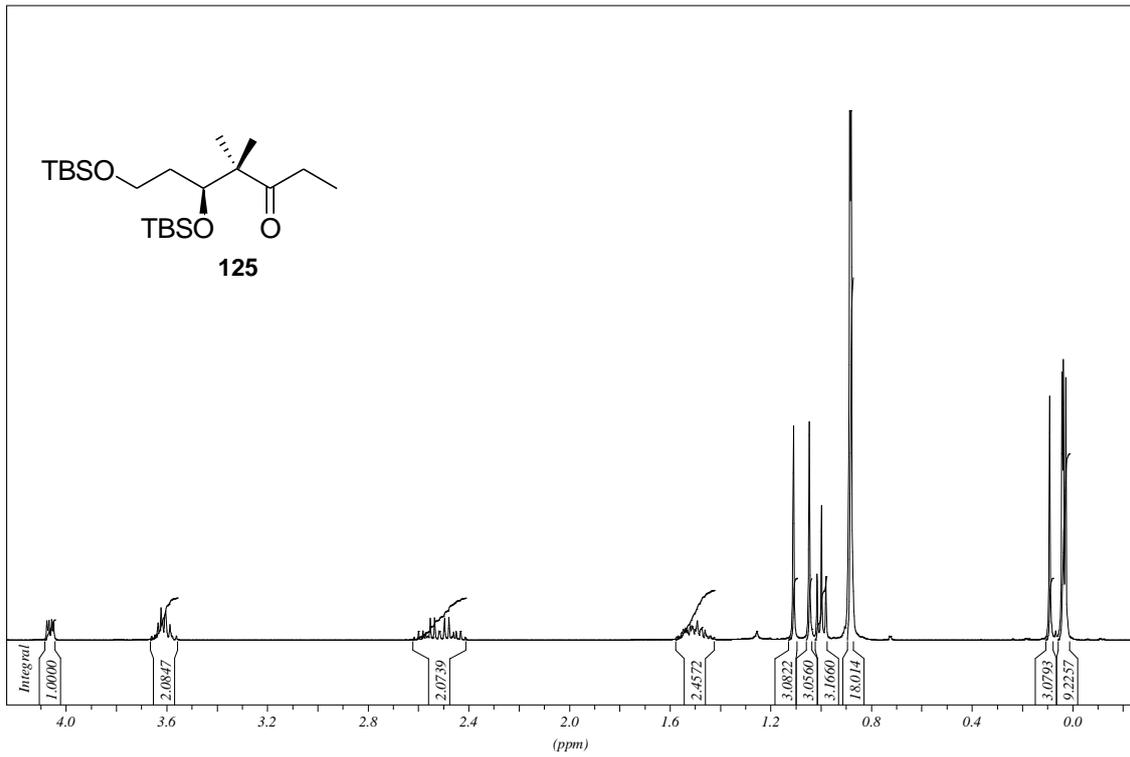
Spektrenanhang



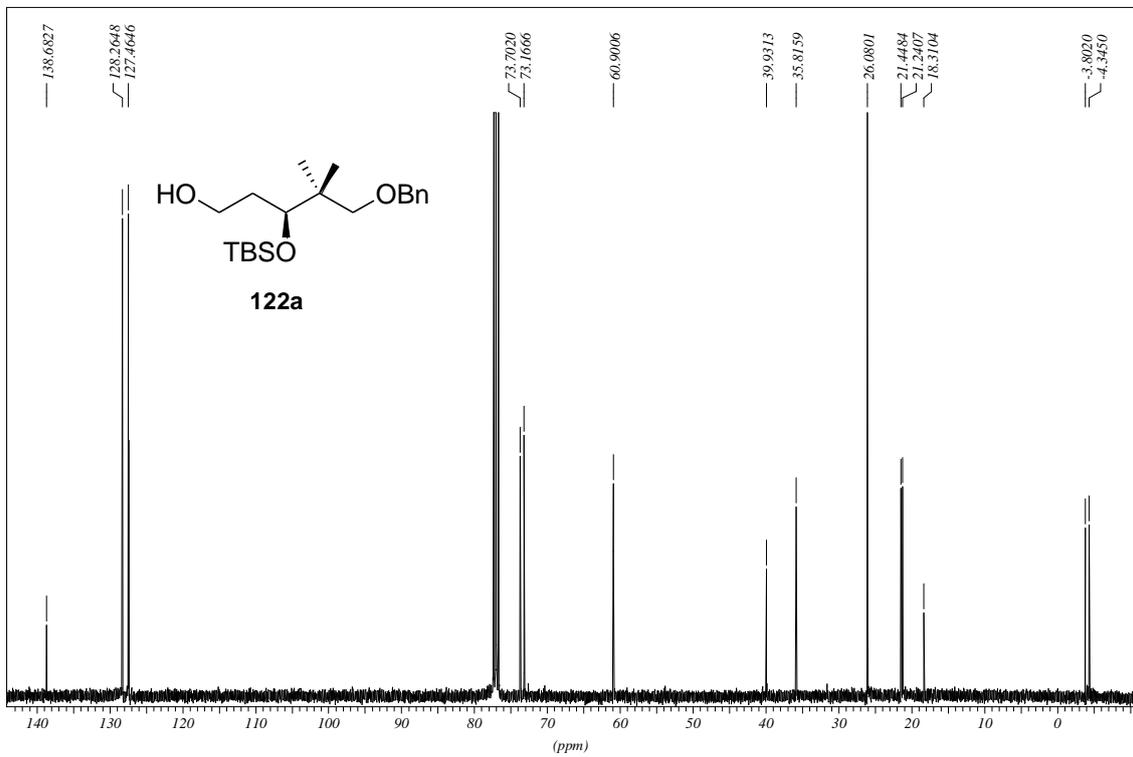
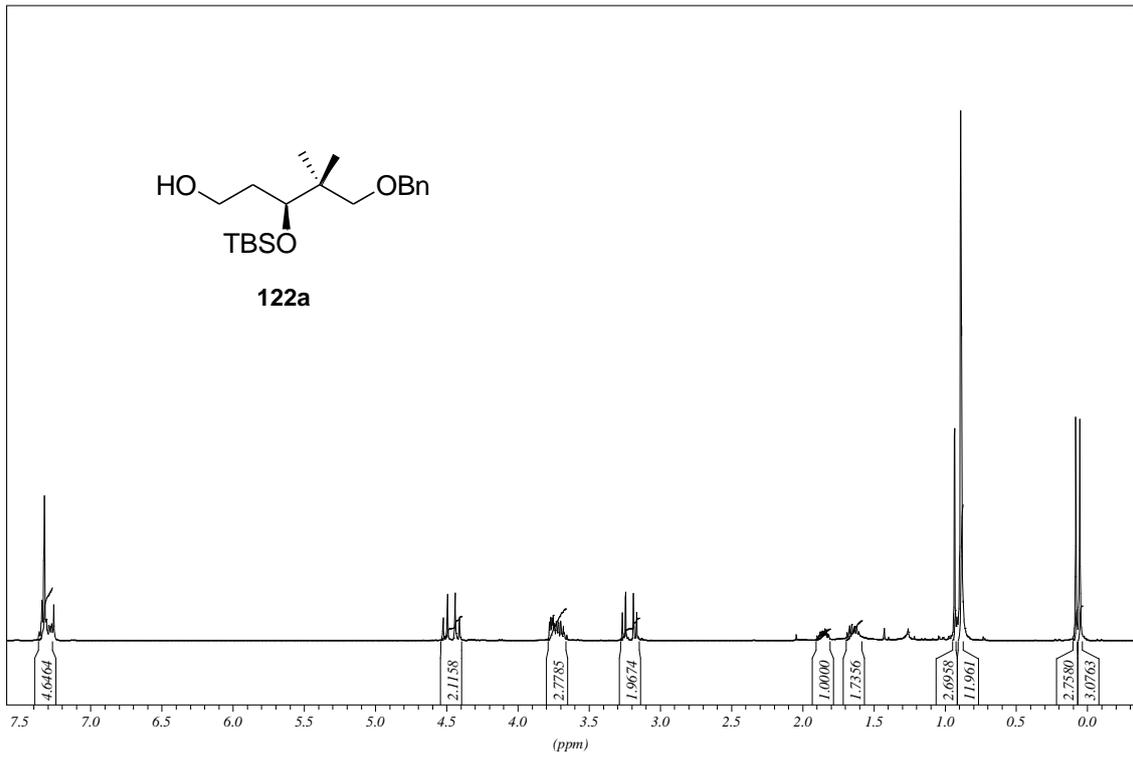
Spektrenanhang



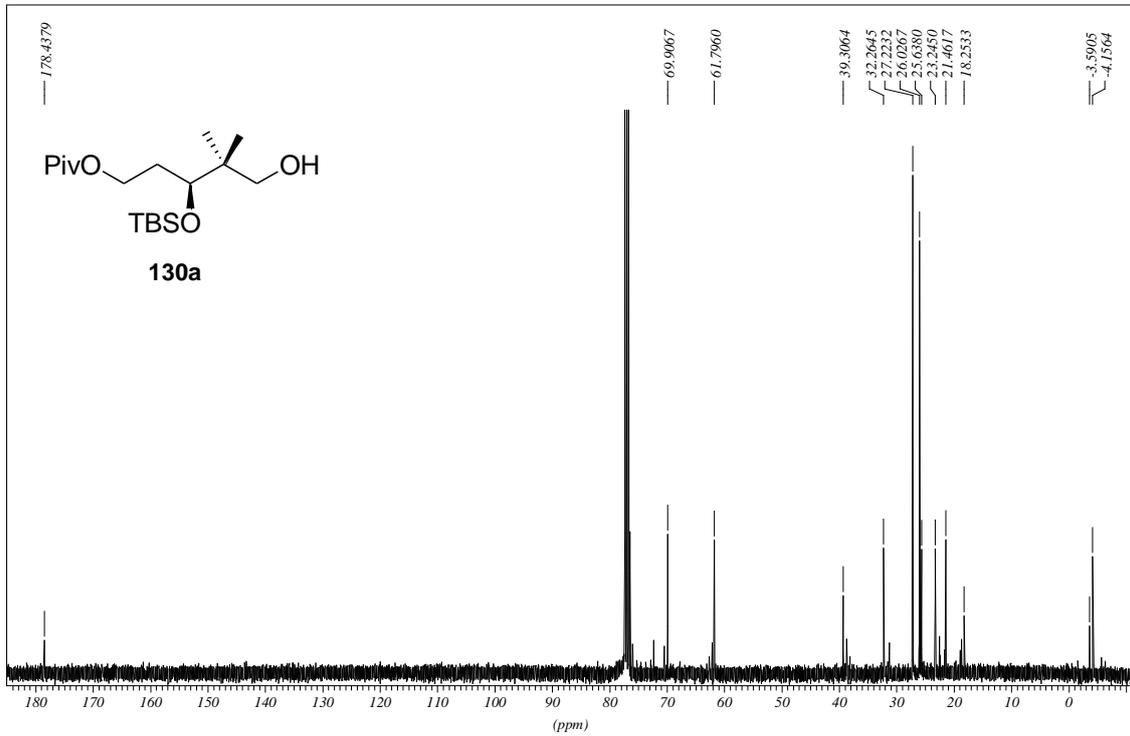
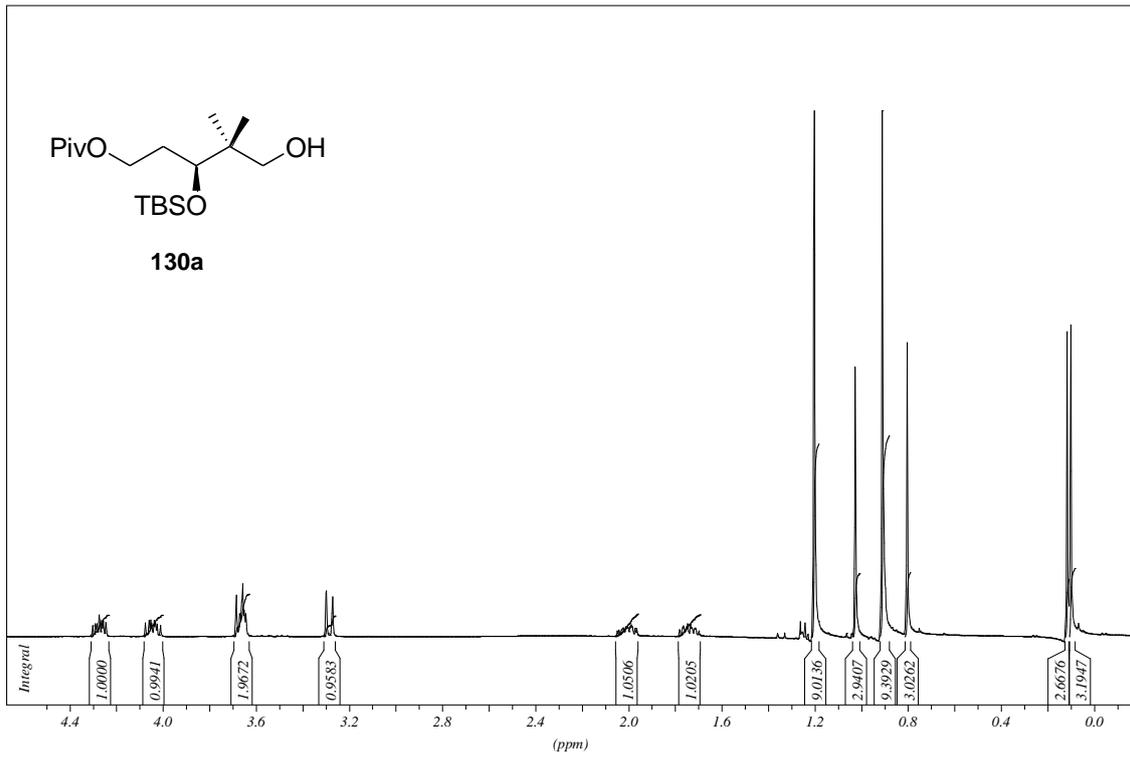
Spektrenanhang



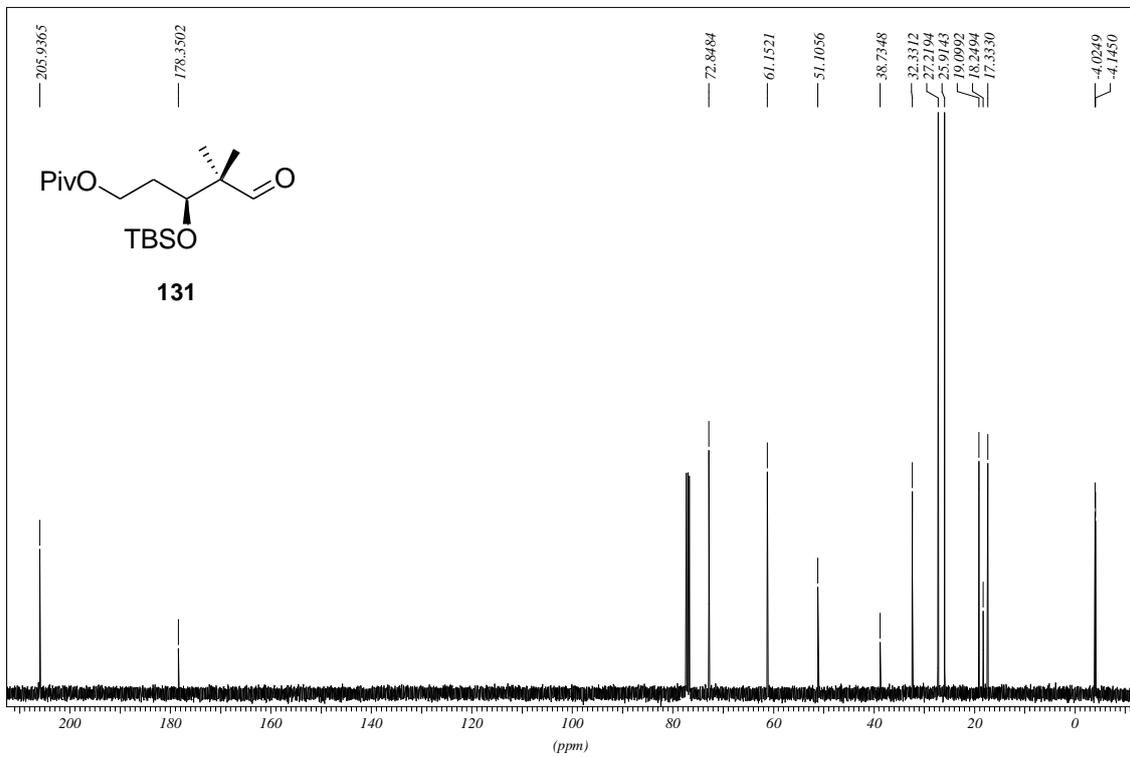
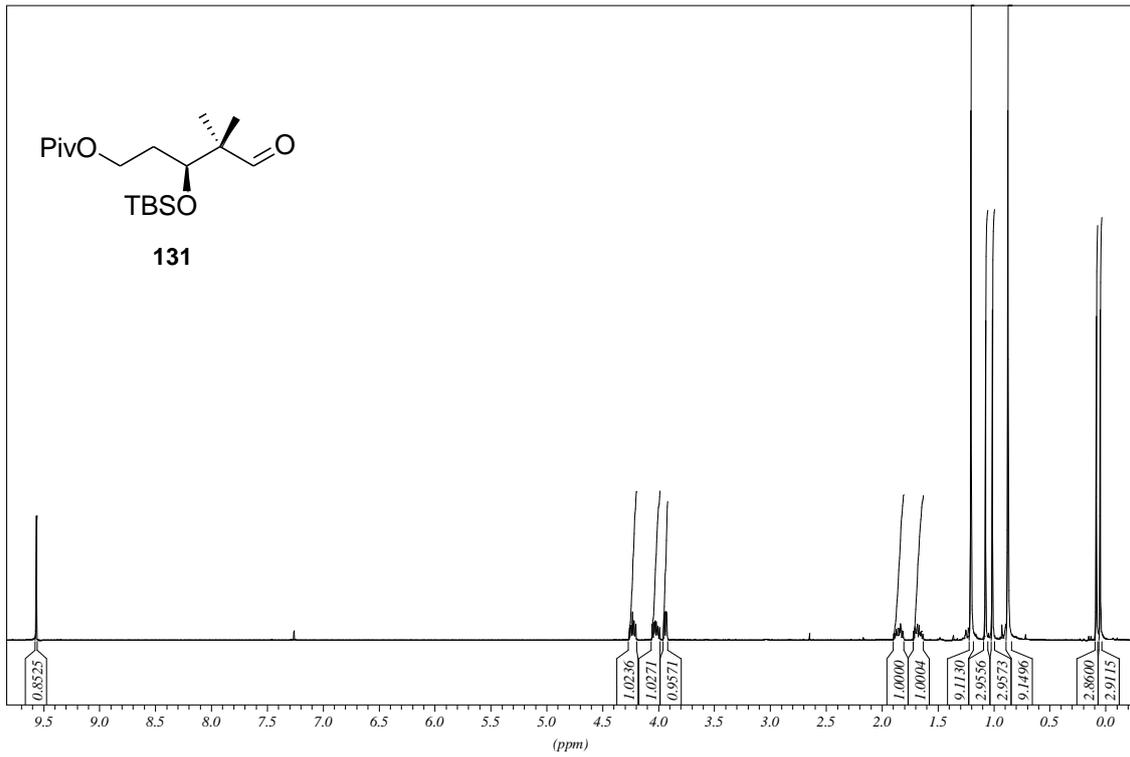
Spektrenanhang



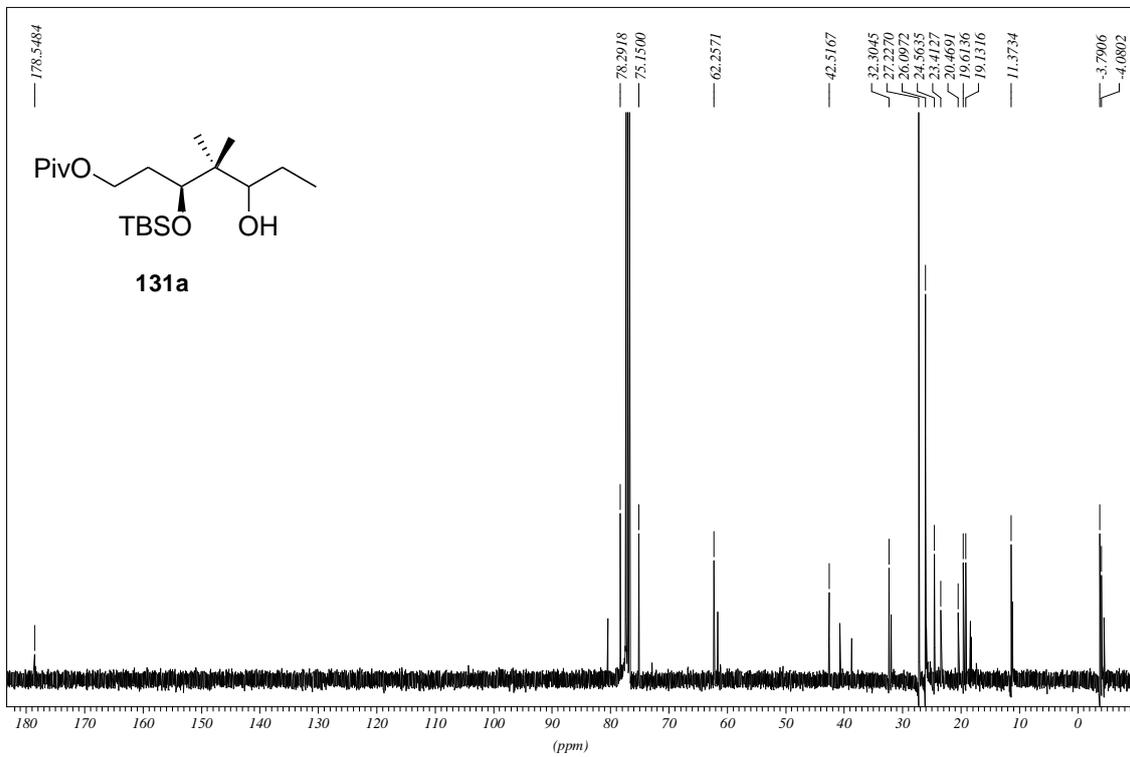
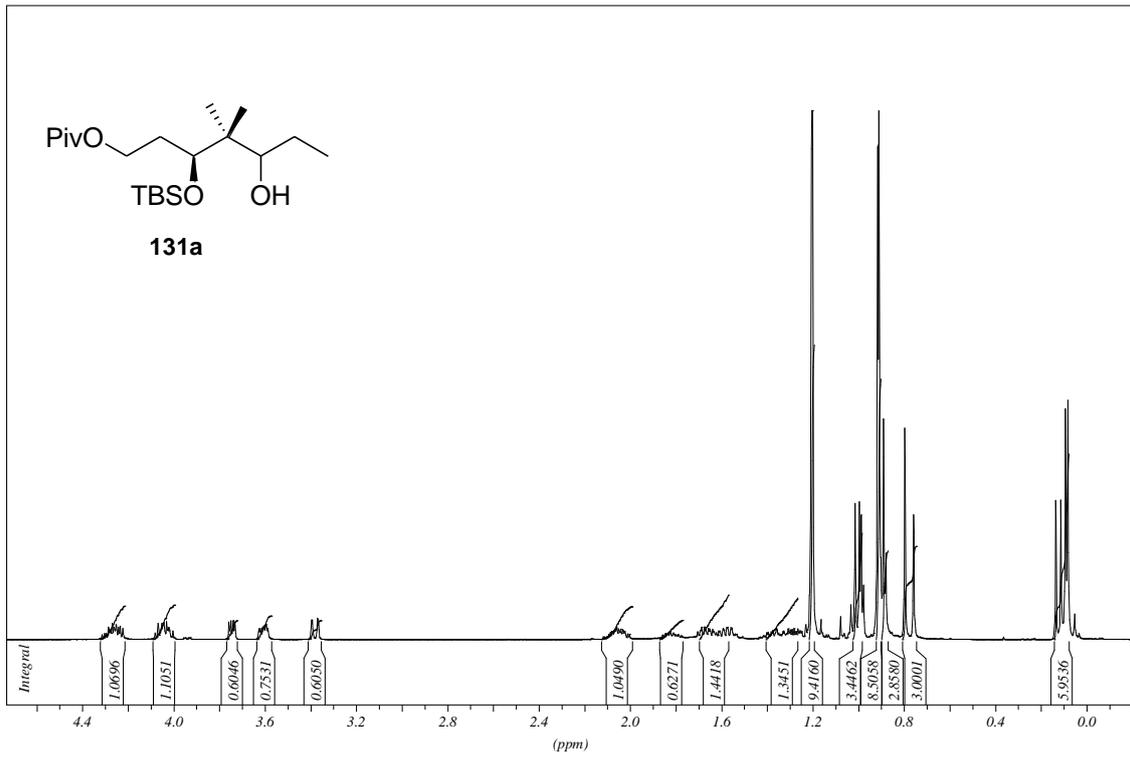
Spektrenanhang



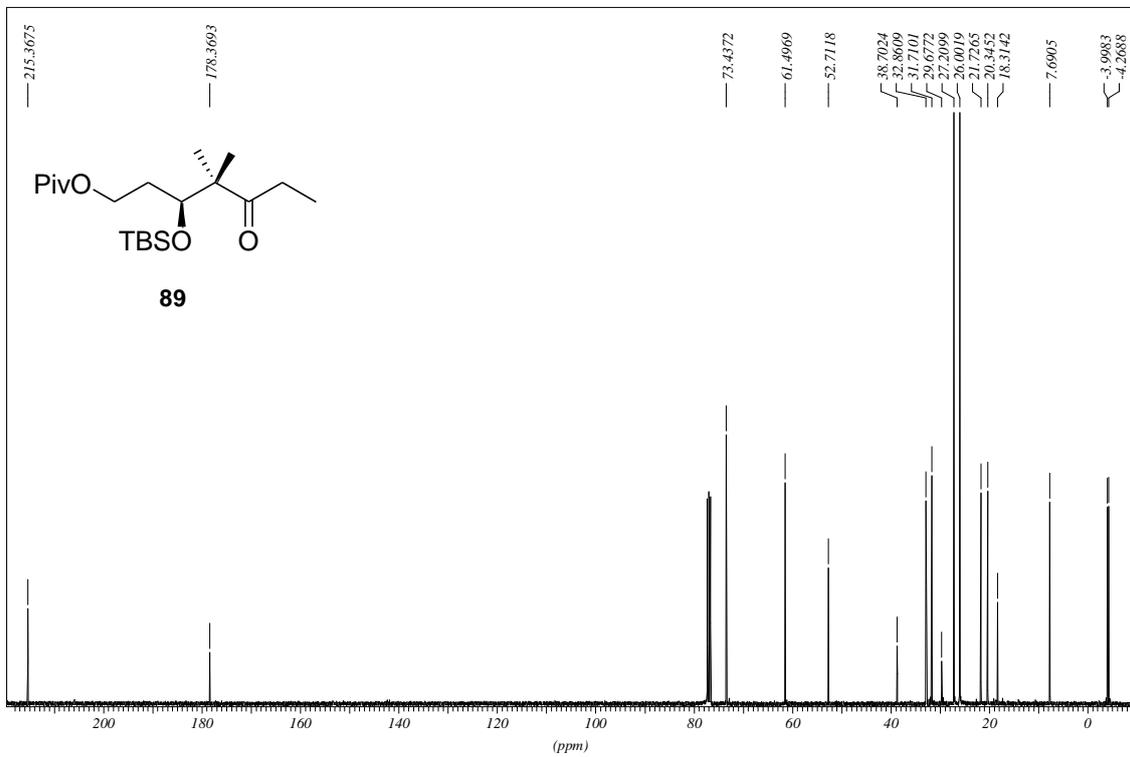
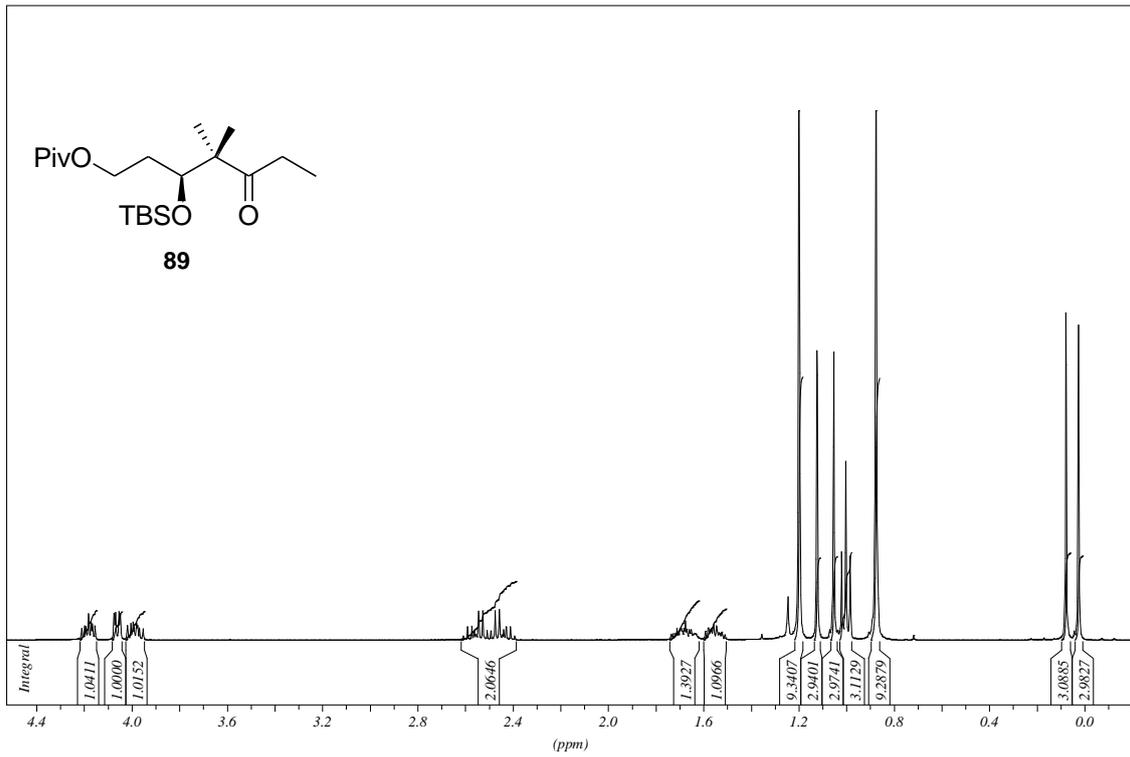
Spektrenanhang



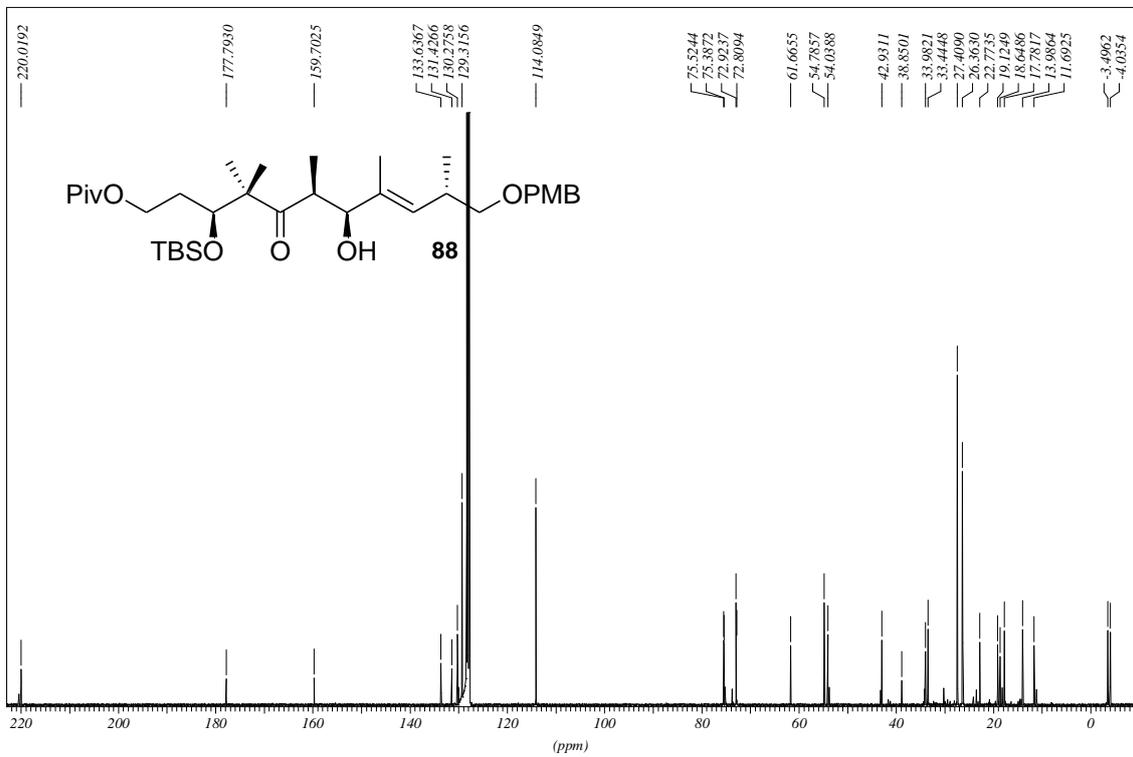
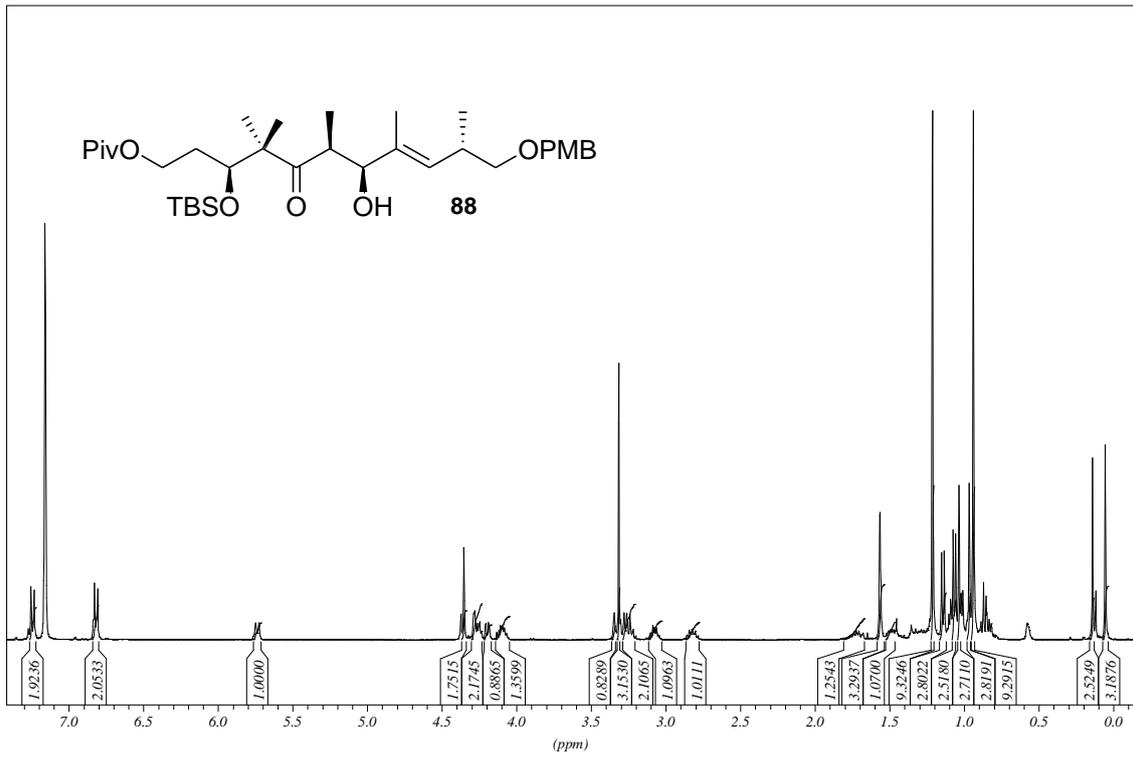
Spektrenanhang



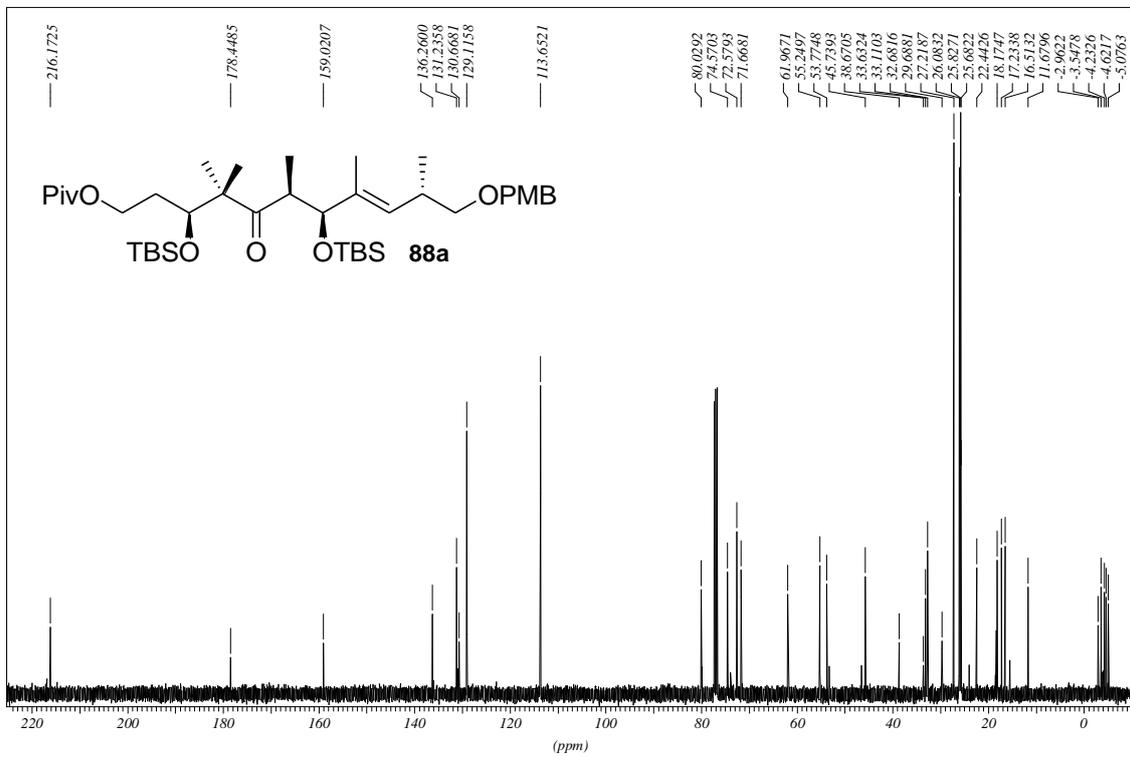
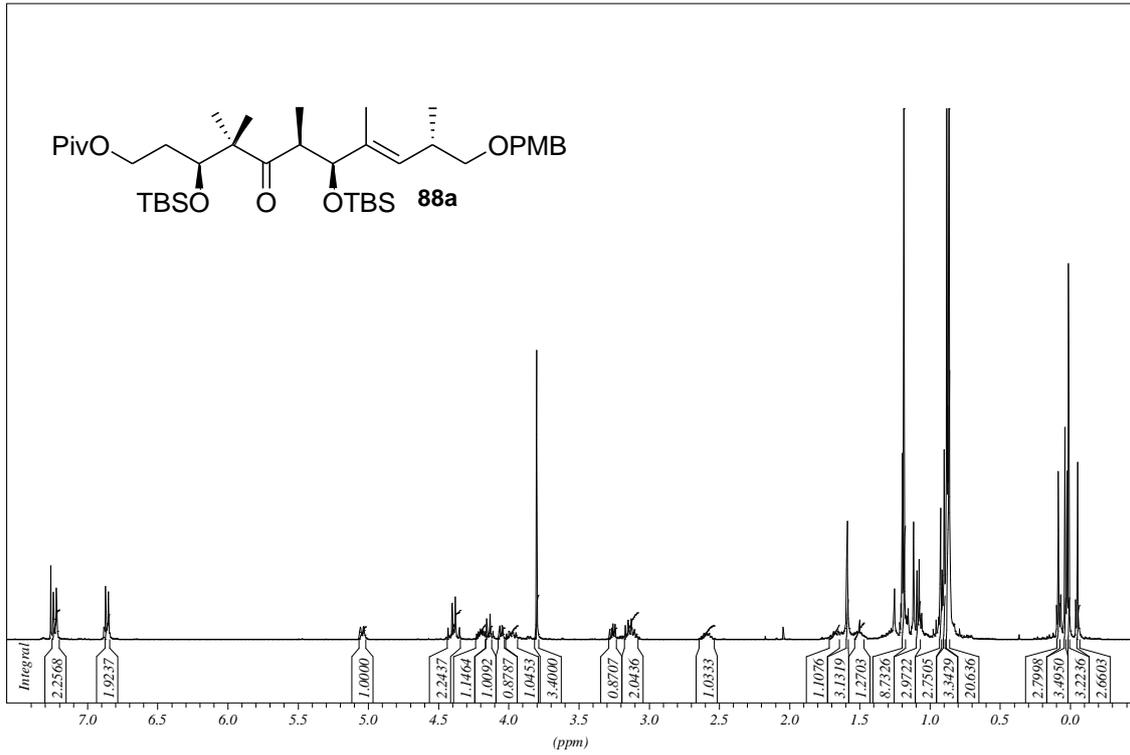
Spektrenanhang



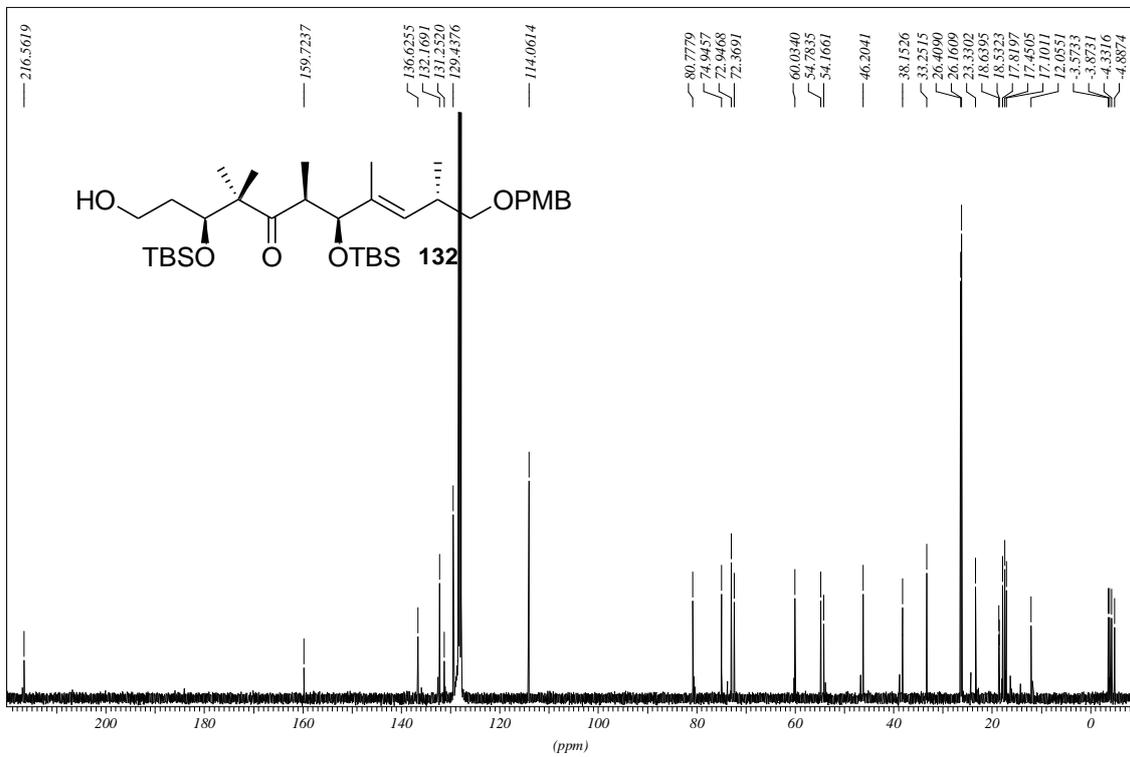
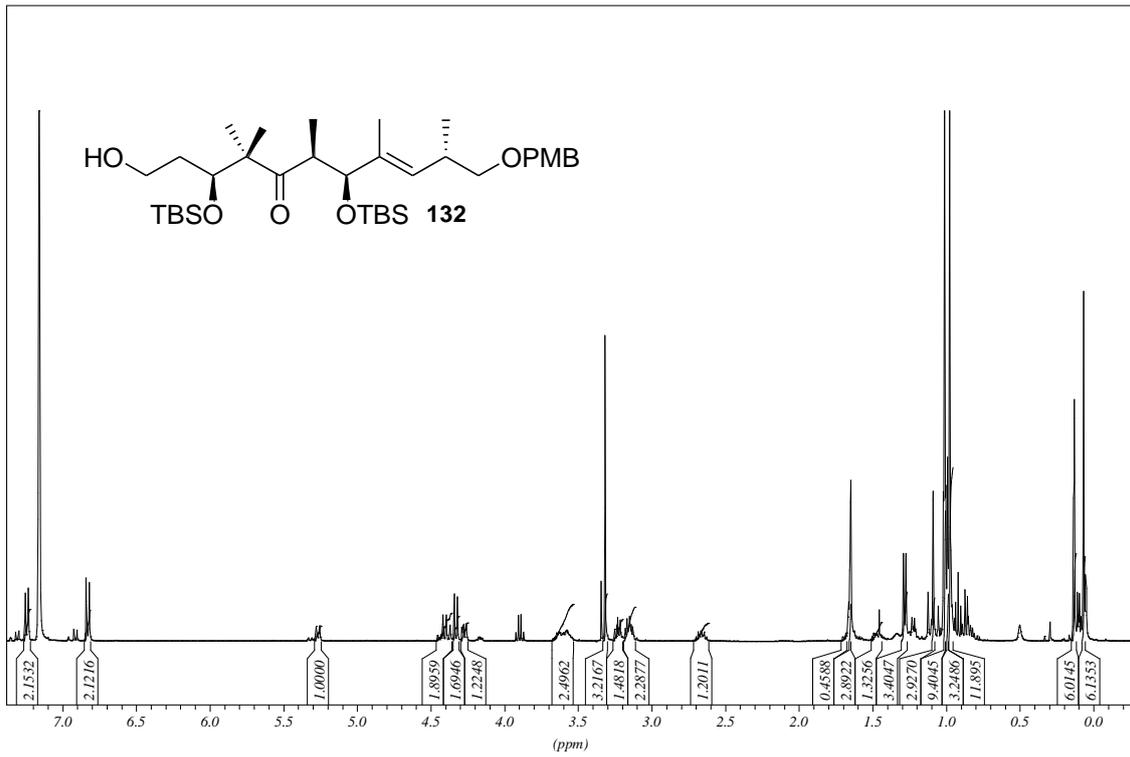
Spektrenanhang



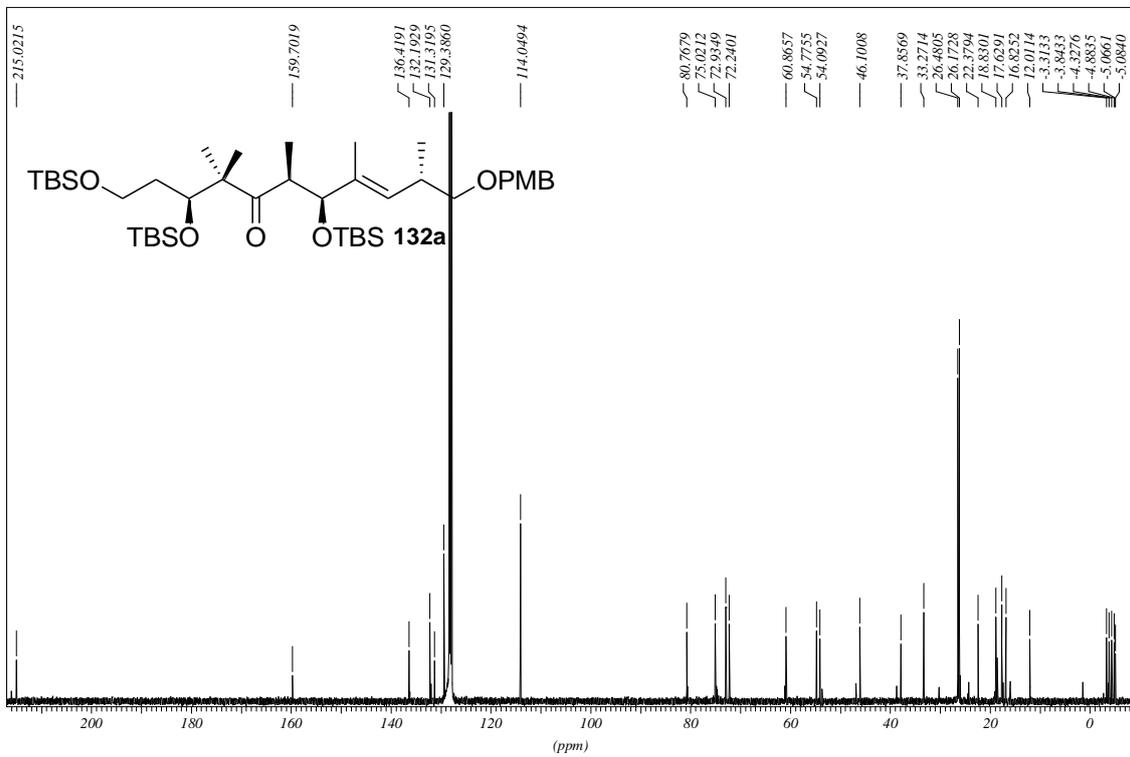
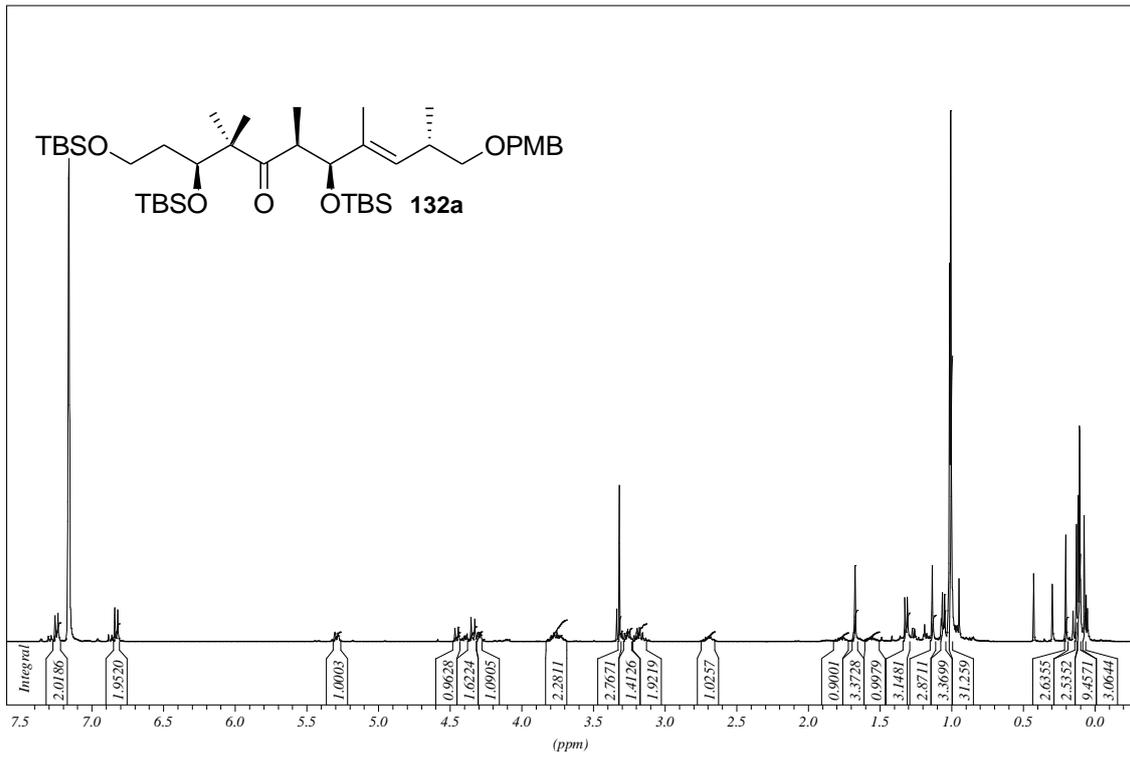
Spektrenanhang



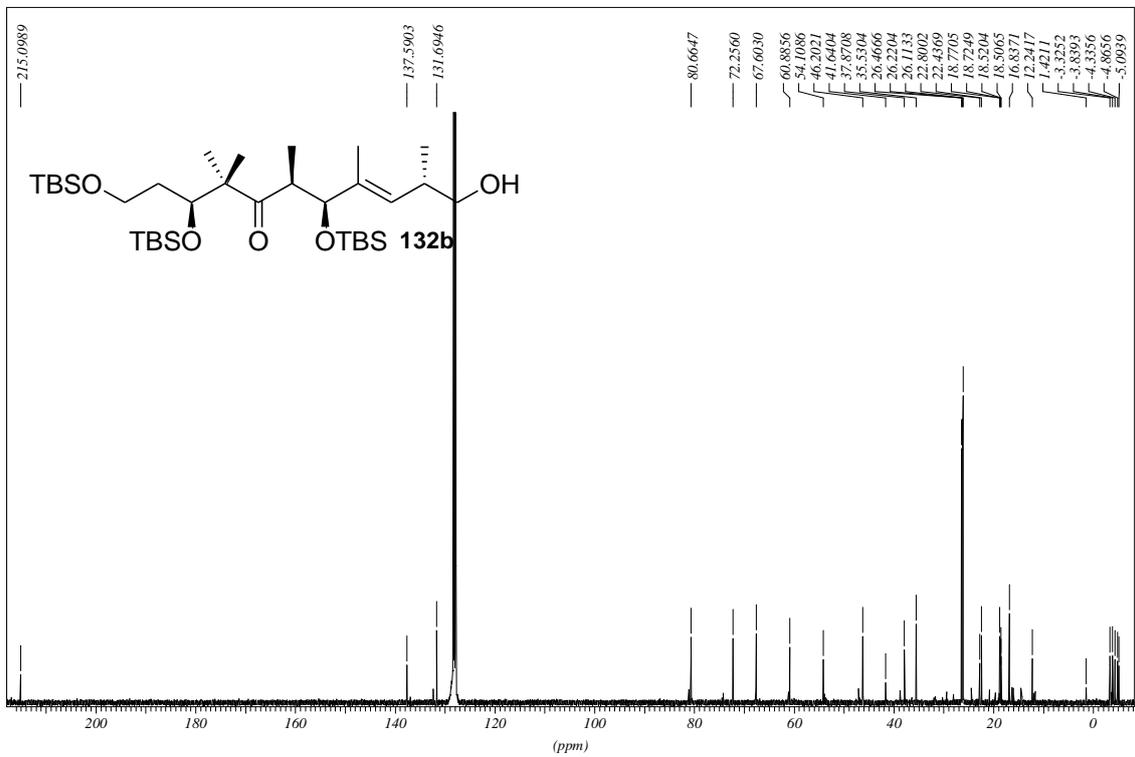
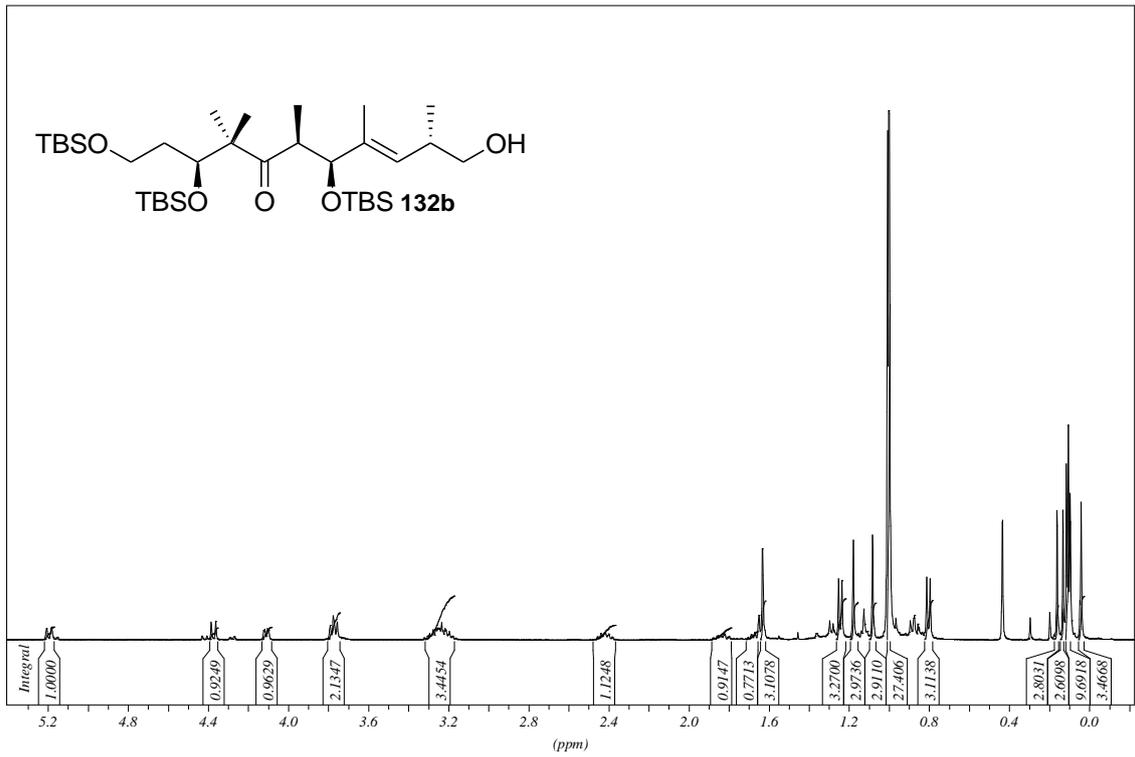
Spektrenanhang



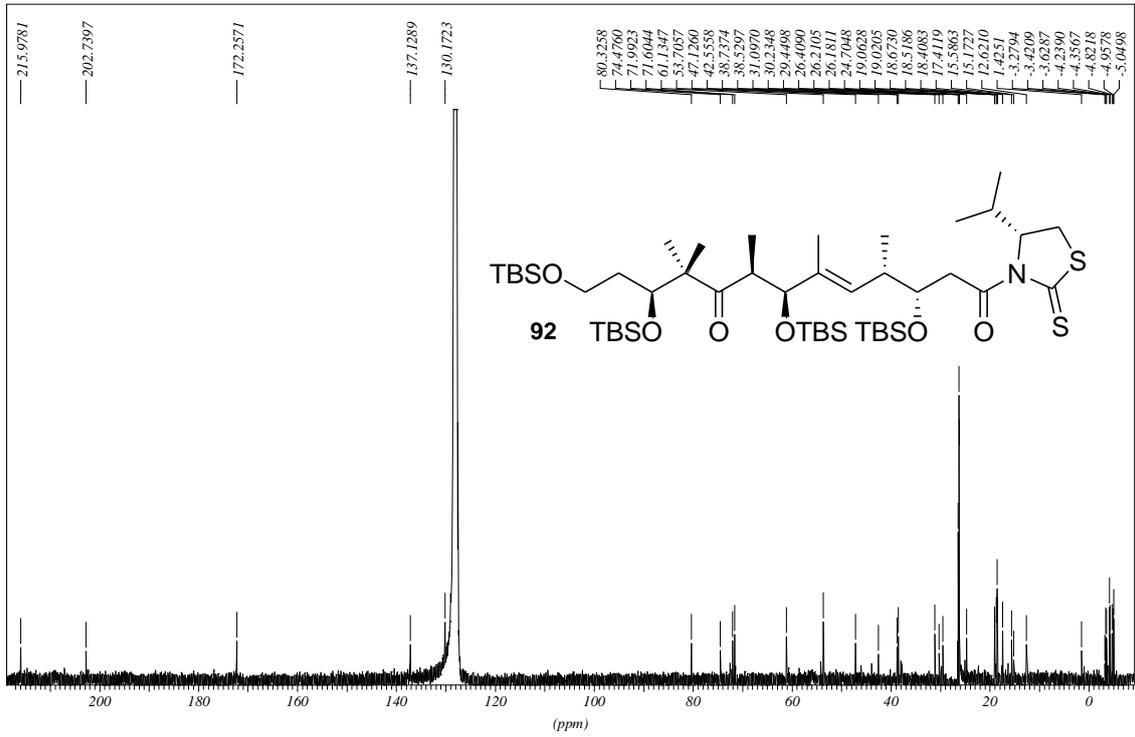
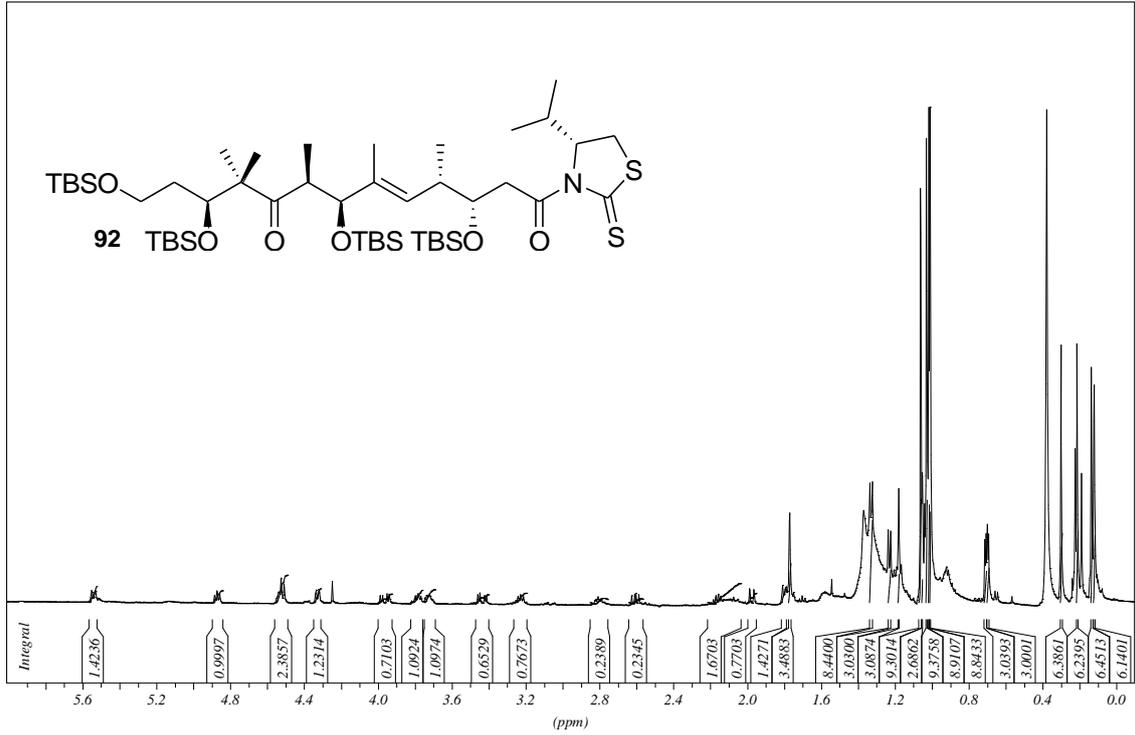
Spektrenanhang



Spektrenanhang



Spektrenanhang



Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Leila Bülow
Geburtsdatum 16.08.1982
Geburtsort Hannover
Nationalität Deutsch

Studium

10/2007 – 11/2010 Dissertation im Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. M. Kalesse
Thema: "*Studien zu den Synthesen von Tedanolid C und Argyrin A*"
10/2002 – 08/2007 Diplom-Studiengang Chemie an der Leibniz Universität Hannover
Abschluss: Diplomchemikerin (Note: Sehr gut)

Schulbildung

08/1995 – 07/2002 Gymnasium Lutherschule in Hannover
Abschluss: Abitur
Hauptfächer: Chemie und Englisch
07/1993 – 07/1995 Orientierungsstufe Uhlandstraße in Hannover
08/1989 – 06/1993 Grundschule Uhlandstraße in Hannover

Sonstiges

Bilinguales Abitur in Englisch im Fach Politik
Bilingualer Unterricht im Fach Biologie von Klasse sieben bis elf
Spanisch als zweite Fremdsprache von Klasse sieben bis dreizehn

Veröffentlichungen

Vollständige Liste der Publikationen in referierten Zeitschriften

-*Synthesis and Biological Characterization of Argyrin F*"

Bülow, L.; Nickeleit, 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**, 832-836.

Patente

PTC/EP2009/004526, 2010006682, 21.01. 2010, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Gmbh, Medizinische Hochschule Hannover, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, M. Kalesse, N. P. Malek, R. Frank, T. Brodmann, L. Bülow, A. Rentsch, A.-K. Girbig, U. Eggert, Pr. 68011346.7 23.06.2008 EP

Posterpräsentationen

-*17th Lecture Conference of the Liebig-Vereinigung für Organische Chemie*
ORCHEM 2010, Weimar, September **2010**.

Titel: "*Argyrin A and F - Potent antitumor drug candidates*"

-*Ph.D. Student Course 2010*, Bayer AG.

Titel: "*Studies towards the total synthesis of Tedanolide C*"

-*Natural Products - Where Synthesis meets Biosynthesis*"

10th Leibniz Symposium on Chemical Biology, Hannover, Februar **2010**.

Titel: "*Studies towards the total synthesis of Tedanolide C*"

-*Conference on Natural Products Chemistry, Biology and Medicine II*"

Sapri, Italien, August **2009**.

Titel: "*Studies towards the total synthesis of Tedanolide C*"