

Totalsynthese und Strukturaufklärung von Noricumazol A, B und Derivaten

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktorin der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. –
genehmigte Dissertation

von
Dipl.-Chem. Jenny Barbier
geboren am 07.01.1984 in Leipzig

2012

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2009 bis Dezember 2011 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hierdurch erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie eventuell zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben wurden.

Die Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 18.12.2011

Referent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Tag der Promotion: 29.02.2012

„Wer kein Ziel vor Augen hat, kann auch keinen Weg hinter sich bringen.“

(Ernst Ferstl, *1955)

Zusammenfassung

Jenny Barbier

Totalsynthese und Strukturaufklärung von Noricumazol A, B und Derivaten

Schlagworte: Totalsynthese, Strukturaufklärung, Noricumazol, *ortho*-Lithiierung, Zink-vermittelte Addition, Ionenkanal-Inhibierung, Hepatitis-C-Virus

Die vom Myxobakterium *Sorangium cellulosum* So ce399 im Sekundärmetabolismus produzierten Noricumazole A und B weisen bemerkenswerte biologische Aktivitäten auf. Noricumazol A konnte als starker Ionenkanal-Inhibitor des spannungssensitiven Natriumkanals Na_v1.7 identifiziert werden und besitzt zudem die Fähigkeit zur Stabilisierung und Inhibierung des oligomeren Kaliumkanals (KcsA). Desweiteren zeichnet sich Noricumazol A durch seine antivirale Aktivität gegenüber dem Hepatitis-C-Virus (HCV) aus. In der vorliegenden Dissertation konnte, aufbauend auf bisherigen Studien, die Strukturaufklärung von Noricumazol A durch eine erfolgreiche Fragment- und Totalsynthese abgeschlossen werden. Das zur Synthese des Westfragments erforderliche hochfunktionalisierte aromatische System wurde durch drei aufeinanderfolgende organometallische Reaktionen aufgebaut. Als Schlüsselschritt wurde dazu eine *ortho*-Lithiierung mit anschließender nukleophiler Öffnung eines Epoxids realisiert. Das nach Laktonisierung erhaltene Fragment konnte nach Abgleich der Konfiguration mit Erfolg in einer Zink-vermittelten Addition mit dem zweiten Hauptfragment gekuppelt und zum Naturstoff umgesetzt werden.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Totalsynthese von Noricumazol A-Derivaten, um Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen einzuleiten. Dazu wurden unter Berücksichtigung erhaltener Nebenprodukte bemerkenswerte 20 Derivate durch diverse Leitstruktur-Variationen erzeugt. Die Substitution des Oxazols durch eine Thiazol-Einheit, sowie die Acylierung der freien Hydroxygruppen an C3 und C11 lieferten Derivate mit einer optimierten, beeindruckenden antiviralen Aktivität im nanomolaren Bereich.

Im dritten Abschnitt wird die Totalsynthese von Noricumazol B beschrieben. Da weder die Konfiguration der Verbindung, noch die Identität der Furanose-Einheit bekannt waren, erfolgte die Synthese analog der von Noricumazol A. Neben Schutzgruppen-Manipulationen konnte als Schlüsselschritt eine Glykosylierung mittels der HELFERICH-Variante der KOENIGS-KNORR-Reaktion angewandt und nach Abschluss der Totalsynthese die Identität der Glykosyl-Einheit erfolgreich als α -D-Arabinosid identifiziert werden.

Abstract

Jenny Barbier

Total Synthesis and Structure Elucidation of Noricumazole A, B and Derivatives

Keywords: total synthesis, structure elucidation, noricumazole, *ortho*-lithiation, zinc-mediated addition, ion channel inhibition, hepatitis C virus

The noricumazoles A and B, secondary metabolites produced by the myxobacterium *Sorangium cellulosum* So ce399, show remarkable biological activities. Noricumazole A was elucidated as a strong inhibitor of the voltage gated sodium channel Na_v1.7 and is able to stabilize and inhibit the oligomeric character of the potassium channel (KcsA). Furthermore, noricumazole A was evaluated as an inhibitor of the hepatitis C virus (HCV).

This thesis covers the successful completion of the structure elucidation of noricumazole A by fragment syntheses as well as by total synthesis. The highly functionalized aromatic system was constructed via three organometallic reactions. As a key step the synthesis included the generation of an aryl lithium intermediate by *ortho*-lithiation followed by nucleophilic epoxide opening. After lactonization and comparison of the configuration the total synthesis was achieved by a zinc-mediated addition of both fragments followed by global deprotection.

The second part describes the total synthesis of a library of noricumazole A to carry out a first study on the structure-activity relationship. Including all side products 20 derivatives were newly synthesized by variation of the lead structure. Substitution of the oxazole-moiety by a thiazole-unit as well as acylation of hydroxyl groups at C3 and C11, respectively, led to compounds with an even higher antiviral activity within the nanomolar scale compared to the lead structure.

In the third part the total synthesis of noricumazol B is described. Because of the unknown configuration as well as the nature of the glycan moiety the synthesis was based on the total synthesis of noricumazole A. Orthogonal protection of the hydroxyl groups at C18 and C20, respectively, followed by glycosylation by using a modification of the KOENIGS-KNORR method under HELFERICH-type conditions yielded noricumazole B after global deprotection and established the glycan moiety to be the α -D-arabinoside.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen und Vorbemerkungen	1
1.1	Abkürzungen	1
1.2	Vorbemerkungen	4
2	Einleitung	5
2.1	Infektionskrankheiten	5
2.1.1	Viren	5
2.1.2	Hepatitis-C-Virus	6
2.1.3	Virostatika	8
2.2	Noricumazole	10
2.2.1	Isolierung und Konstitutionsbestimmung	12
2.2.2	Biologische Aktivität	15
2.2.3	Postulierte Biosynthese	19
3	Problemstellung und Zielsetzung.....	22
3.1	Konfigurationsbestimmung und Totalsynthese von Noricumazol A (11)	22
3.2	Synthese von Noricumazol A-Derivaten.....	23
3.3	Konfigurationsbestimmung und Totalsynthese von Noricumazol B (12).....	23
4	Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse	24
4.1	Konfigurationsbestimmung und Totalsynthese von Noricumazol A (11)	24
4.1.1	Vorarbeiten zur Konfigurationsbestimmung.....	24
4.1.2	Retrosynthese	28
4.1.3	Synthese des Ostfragments 30	34
4.1.4	Synthese des Westfragments 31	35
4.1.5	Abschluss der Totalsynthese	47
4.1.6	Konfigurationsbestimmung.....	65
4.2	Synthese von Noricumazol A-Derivaten.....	69
4.2.1	Stereochemische Variation an C11	70
4.2.2	Stereochemische Variation an C9	70
4.2.3	Variationen der aliphatischen Seitenkette an C4.....	72
4.2.4	Variation der Oxazol-Einheit	77
4.2.5	Variationen im Bereich C11 bis C13	79
4.2.6	Konfigurationsbestimmung.....	80

4.3	Konfigurationsbestimmung und Totalsynthese von Noricumazol B (12).....	87
4.3.1	Retrosynthese	88
4.3.2	Synthese des Ostfragments 171	89
4.3.3	Abschluss der Totalsynthese	91
4.3.4	Konfigurationsbestimmung.....	96
4.4	Biologische Aktivitäten.....	97
5	Zusammenfassung und Ausblick	101
5.1	Zusammenfassung	101
5.2	Ausblick	104
6	Experimenteller Teil	106
6.1	Allgemeine Hinweise	106
6.2	Darstellung der Reagenzien und Ausgangsverbindungen.....	109
6.3	Darstellung der Verbindungen	110
6.3.1	Vorstudien zur Westfragmentsynthese.....	110
6.3.2	Noricumazol A (11) und 11- <i>epi</i> -Noricumazol A (11b)	115
6.3.3	9- <i>epi</i> -Noricumazol A (110a) und 9,11-bis- <i>epi</i> -Noricumazol A (110b).....	134
6.3.4	25-nor-Noricumazol A (111a) und 11- <i>epi</i> -25-nor-Noricumazol A (111b)	143
6.3.5	Hydroxyisochromanon (112a) und 11- <i>epi</i> -Hydroxyisochromanon (112b)	156
6.3.6	Methoxyisochromanon (113a) und 11- <i>epi</i> -Methoxyisochromanon (113b).....	169
6.3.7	11- <i>Desoxy</i> -Noricumazol A (136).....	181
6.3.8	12,13- <i>Dihydro</i> -Noricumazol A (138).....	184
6.3.9	Thia-Noricumazol A (130a) und 11- <i>epi</i> -Thia-Noricumazol A (130b).....	185
6.3.10	Noricumazol B (12).....	193
7	Literaturangaben	217
8	Anhang.....	223
8.1	NMR-Spektren	
8.2	CD-Spektren	

1 Abkürzungen und Vorbemerkungen

1.1 Abkürzungen

Å	Angström (0.1 nm)
A	Ampere
Ac	Acetat
acac	Acetylacetonat
Äq.	Äquivalent
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
borsm	based on recovered starting material
br	breit
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
°C	Grad Celsius
CC ₅₀	mittlere zytotoxische Konzentration
CD	Circulardicroismus
COSY	correlation spectroscopy
d	Dublett
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIBAl-H	Diisobutylaluminiumhydrid
Dip	Diisopinocampheylchloroboran
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPI	Dess-Martin-Periodinan
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)

<i>d.r.</i>	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
EDC	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-dimethylaminopropyl]carbodiimidhydrochlorid
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
ESI	electrospray ionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
g	Gramm
h	Stunde
Hex	<i>n</i> -Hexyl
<i>c</i> -Hex	<i>cyclo</i> -Hexyl
HCV	Hepatitis-C-Virus
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
HMTA	Hexamethylentetramin
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry (Hochaufgelöste Massenspektrometrie)
Hz	Hertz
HZI	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
ipc	isopinocampheylboran
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
L	Ligand
L	Liter
LA	Lewis acid (Lewis-Säure)
m	Multipllett
M	Molar (mol/L)
M	Molekülmasse
Me	Methyl
mg	Milligramm
min	Minute(n)

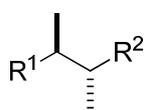
Mio	Millionen
mL	Milliliter
MOM	Methoxymethyl
μ L	Mikroliter
MPTA	Methoxyphenyltrifluormethylelessigsäure
MS	Molekularsieb
nm	Nanometer
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
o	ortho
p	para
p	<i>piko</i>
p	primär
p	pseudo
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
PEG	Polyethylenglykol
PEPPSI	pyridine enhanced precatalyst preparation, stability and initiation
PG	protecting group (Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> Methoxymethylbenzyl
ppm	parts per million
q	Quartett
q	quarter
quant	quantitativ
R	organischer Rest
<i>rac</i>	<i>racemisch</i>
R-BINOL	(R)-(+)-1,1'-Bi-2-naphthol
R_f	Retentionsfaktor
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RP	reversed phase
RT	Raumtemperatur
s	Singulett

s	sekundär
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis
Selektrid	Lithium-tri- <i>sec</i> -butyl(hydrido)borat
Smp	Schmelzpunkt
t	Triplett
t	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-uroniumtetrafluoroborat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TI	therapeutischer Index
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TOCSY	total correlation spectroscopy
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumper Ruthenat
TsOH	Toluolsulfonsäure
UV	Ultraviolett
Δ	Erhitzen unter Rückfluss

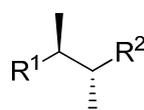
1.2 Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Moleküle in der Synthese von Noricumazol A, Noricumazol B und Derivaten folgt nicht den IUPAC-Regeln, sondern orientiert sich an der Nummerierung von Noricumazol A.

Die Darstellung der Stereochemie in der folgenden Arbeit erfolgt folgendermaßen: Zur Darstellung der relativen Stereochemie werden Balken verwendet, während für die absolute Stereochemie Keile verwendet werden.



relativ



absolut

2 Einleitung

2.1 Infektionskrankheiten

Durch Infektionen hervorgerufene Krankheiten stellen in der heutigen Zeit, trotz fortschrittlicher und moderner medizinischer Forschung, ein äußerst ernst zu nehmendes Thema dar. In einer Auflistung der zehn häufigsten Todesursachen weltweit nehmen sie den Hauptteil mit einem Anteil von insgesamt 31% ein.^[1] Verursacht werden Infektionskrankheiten durch Anwesenheit pathogener mikrobieller Erreger. Eine Unterteilung dieser erfolgt in Bakterien, Viren, Pilzen, Protozoen, sowie multizelluläre Organismen und aberrante Proteine, die sogenannten Prionen.

2.1.1 Viren

Viren können als Organismen am Rande des Lebens definiert werden.^[2] Sie bestehen entweder aus DNA oder RNA, welche durch eine aus Proteinen gebildete Hülle (Kapsid) geschützt ist.^[3] Da sie des Weiteren keine zelluläre Struktur und damit eigenen Metabolismus besitzen, sind für sie Wirtszellen zur eigenen Vermehrung essentiell. Als Wirte kommen für sie Tiere, Pflanzen, Menschen und sogar Bakterien in Frage. Ein Viruspartikel besitzt eine Größe von 20-300 nm und gehört damit zu den kleinsten infektiösen Organismen.

Viren nehmen unter den pathogenen mikrobiellen Erregern eine besondere Stellung ein, da sie zu dem am weitesten verbreiteten und reichhaltigsten Medium unseres Ökosystems zählen. Es wird davon ausgegangen, dass sie das größte Reservoir genetischer Diversität unseres gesamten Planeten repräsentieren.^[4] Viren, die eine negative Wirkung auf den Organismus besitzen, können verheerende Effekte auslösen. Dies zeigt die Betrachtung der aufgetretenen Pandemien in den letzten hundert Jahren. So forderte beispielsweise die von 1918 bis 1920 andauernde „Spanische Grippe“, ausgelöst von einem Influenza Virus A (Subtyp A/H1N1), 50 bis 100 Mio. Todesopfer weltweit.^[5] Die in jüngster Zeit durch ein Influenza Virus A verursachte sogenannte „Schweinegrippe“ forderte trotz frühzeitiger Entdeckung und entsprechender medizinischer Maßnahmen 18.000 Menschenleben.^[6] Das im Jahr 1983 erstmals identifizierte Humane Immundefizienz-Virus (HIV) zeigt ein weiteres Beispiel für ein aktuell relevantes Virus auf.^[7] Obwohl die Übertragungswege aufgeklärt sind und eine Prävention möglich ist, ließ sich die Verbreitung dieses Virus bisher nicht unter vollständige Kontrolle bringen, so dass bis zum Jahr 2009 über 25 Mio. Todesopfer und aktuell insgesamt 40 Mio. infizierte Menschen gezählt wurden.^[8]

2.1.2 Hepatitis-C-Virus

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) ist ein etwa 42 nm messendes, umhülltes einzelsträngiges RNA-Virus mit positiver Polarität, das der Gattung der *Hepaciviren* der Flaviviridae-Familie angehört (Abbildung 1).^[9] Es handelt sich um ein humanes Virus, welches erstmals 1989 durch gentechnische Methoden identifiziert werden konnte.^[10] Das Hepatitis-Virus gilt als primärer Verursacher einer Leberentzündung und als häufigster Grund einer Lebertransplantation. Die Übertragung des Virus erfolgt nach bisherigen Erkenntnissen ausschließlich parenteral über das Blut. Als Auslöser der viralen Hepatitis wurden bisher neben dem Hepatitis-C das Hepatitis-A, -B, -D und -E-Virus identifiziert. Das HCV spielt hierbei eine gesonderte Rolle, da die verursachten akuten Leberentzündungen in bis zu 70% der Fälle in einem chronischen Verlauf und damit drastischen Leberschädigungen resultieren.^[11] Als Ursache dafür ist der überwiegend asymptomatische Verlauf der Infektionen anzusehen. Die Konsequenz einer chronischen Hepatitis stellt häufig eine sich innerhalb von 20 bis 30 Jahren entwickelnde Leberfibrose, Leberzirrhose und das Leberzellkarzinom dar. Zusammen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) ist das HCV weltweit für 10 bis 15% aller Krebserkrankungen verantwortlich.^[12]



Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Hepatitis-C-Virions. Im Zentrum befindet sich die RNA (violett), welche von einem Kapsid (grün) umhüllt wird. Die äußere Hülle (violett) bildet eine Lipidschicht, welche mit Glykoproteinen (rot) bestückt ist.^[13]

Weltweit gelten etwa 3% der Bevölkerung und damit etwa 210 Mio. Menschen als chronisch hepatisch. In Deutschland existieren etwa 500.000 Hepatitis-C-Virus-Träger. Hieraus ergibt sich ein gravierendes medizinisches und gesundheitspolitisches Problem. Eine Therapie

der Infektion ist nur eingeschränkt möglich und stark abhängig vom auftretenden Genotyp des Virus. Ein Ausheilen der Infektion kann nur bei etwa 30% der Erkrankten beobachtet werden. Eine Schutzimpfung gegen HCV-Infektionen ist bisher nicht verfügbar und aufgrund der ausgeprägten genetischen Variabilität des Virus in weiter Ferne.

Der postulierte Lebenszyklus eines Hepatitis-C-Virions ist in Abbildung 2 dargestellt.^[14] Die Replikation der Viren geschieht hauptsächlich in den Hepatozyten der Leber, welche 70 bis 80% des Leber Volumens einnehmen. Der Viruseintritt erfolgt durch die direkte Wechselwirkung der Hüllproteine des Virions mit den Co-Rezeptoren der Wirtszellmembran. Der Eintritt des Virions wird durch die Rezeptor-vermittelte Endozytose ermöglicht. Befindet sich das Virion innerhalb der Zelle wird es von seiner Hülle befreit (*uncoating*), wodurch eine Freisetzung der viralen RNA stattfindet. Nach Translation dieser repliziert sich das Virus schließlich, fügt die neugenerierten Virus-Partikel zusammen (Assemblierung) und reift zu einem neuen Virion heran (Maturation). Eine Freisetzung der erzeugten Virionen erfolgt durch Zellyse, welche gleichzeitig den Zelltod und damit das Absterben der Hepatozyten einleitet. Die Mutationsrate des sich selbst reproduzierenden HCV generiert überdurchschnittlich viele Varianten des Virus in nur einem Wirt, weshalb hier nicht von einem konventionellen Virus gesprochen werden kann. BARTENSCHLAGER und LOHMANN weisen das HCV deshalb den Quasi-Spezies zu.^[15] Dies kann als Ursache der bisher eingegrenzten Therapiemöglichkeiten dieser viralen Infektion angesehen werden.

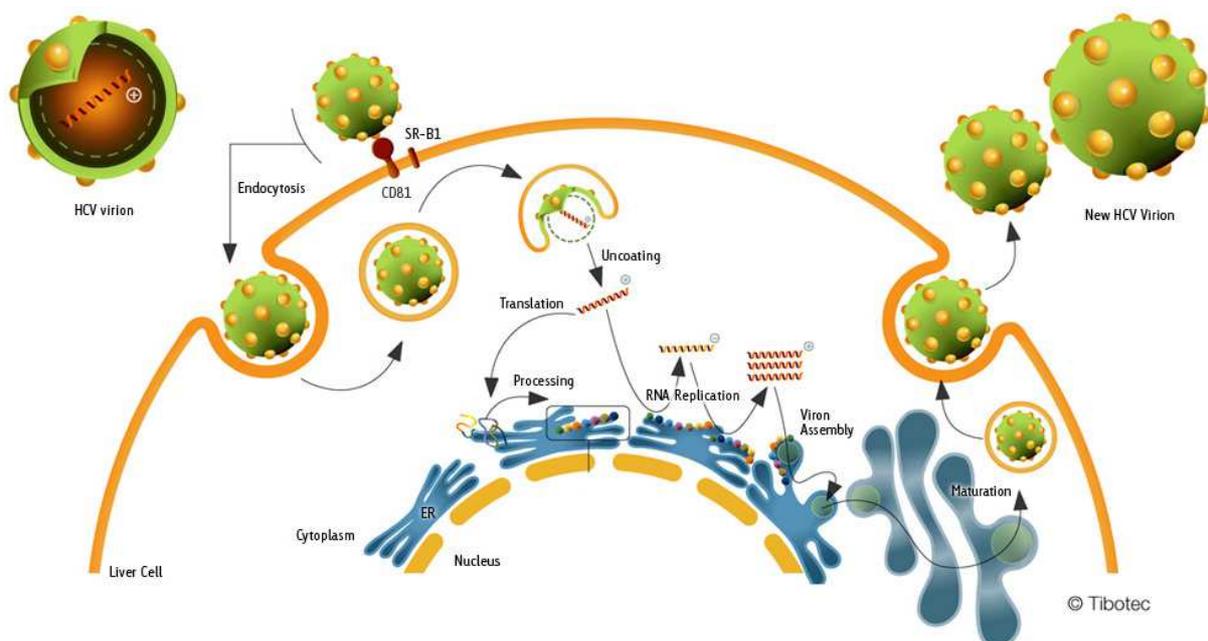


Abbildung 2: Postulierter Lebenszyklus eines HCV in einer Leberzelle. (Originalbild wurde verändert)^[16]

2.1.3 Virostatika

Eine antivirale Therapie in der Frühphase einer akuten HCV-Infektion erfolgt mittels Einsatz von PEGyliertem Interferon- α (**1**) oder Ribavirin (**2**), wodurch ein chronischer Verlauf verhindert werden kann (Abbildung **3**). Bei Interferonen handelt es sich um Proteine, welche die Fähigkeit besitzen, das menschliche Immunsystem zu aktivieren und die virale Replikation zu inhibieren. Da die akute Infektion aufgrund fehlender Symptomatik größtenteils unentdeckt bleibt, bedarf es Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Diese wird heutzutage durch eine Kombination beider Virostatika **1** und **2** eingeleitet.

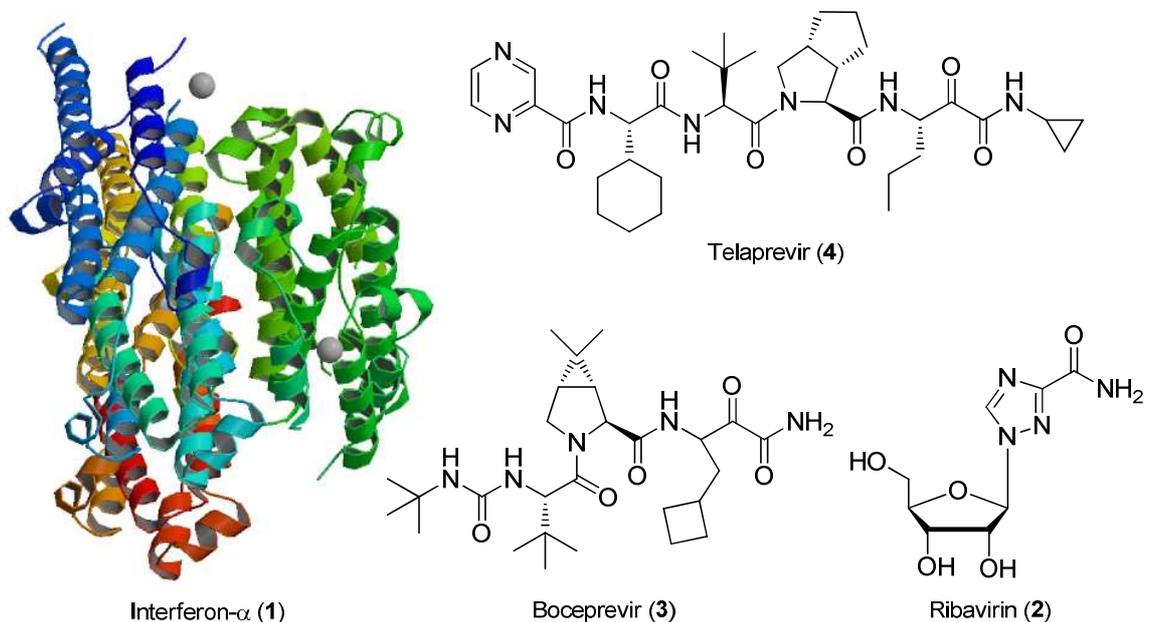


Abbildung 3: Wirkstoffe zur Therapie einer HCV-Infektion. Interferon- α (**1**),^[17] Ribavirin (**2**), Boceprevir (**3**) und Telaprevir (**4**).

Eine dauerhafte Unterdrückung der Virus-Replikation lässt sich allerdings, stark abhängig vom Genotyp des Virus, nur etwa in der Hälfte der Fälle und in einem frühen Stadium der Hepatitis erreichen. Aufgrund der engen Verknüpfung von Zellstoffwechsel und Virusvermehrung sind die Möglichkeiten der Bekämpfung der HCV-Infektion ohne die Schädigung der körpereigenen Zellen begrenzt, so dass signifikante Nebenwirkungen zu tolerieren und die Bildung von Resistenzen zu akzeptieren sind. Ein wesentlicher Faktor ist zudem, dass Virostatika ausschließlich die Vermehrung der Viren unterbinden, nicht aber ihre Eliminierung herbeiführen. Zurzeit befinden sich HCV-Protease-Inhibitoren in der Entwicklung, welche mit **1** und **2** kombiniert eingesetzt werden. In klinischen Studien hat sich

Boceprevir **3**^[18] und Telaprevir **4**^[19] im Einsatz gegen das HCV mit dem Genotyp 1 behauptet. Zur Inhibierung des Virus bindet Boceprevir **3** dazu an die aktive Seite des Nichtstrukturproteins 3 (NS3) und Telaprevir **4** an die bifunktionelle NS3-4A Protease des HCV. Beide Substanzen wurden im Mai dieses Jahres in den Vereinigten Staaten zugelassen. Da allerdings mindestens sechs weitere Genotypen des Virus verbreitet sind, handelt es sich nicht um einen universellen Wirkstoff. Zudem repliziert sich das Virus in dermaßen hoher Geschwindigkeit und bildet diverse genetische Variationen aus, dass es als „schwer fassbarer Gegner“ gilt. Nur der gleichzeitige Einsatz diverser antiviraler Wirkstoffe, welche auf unterschiedliche Komponenten des Virus abzielen, könnte die Aussicht eines Therapieerfolgs durch Unterdrückung einer Mutation des Virus erhöhen.^[20]

2.2 Noricumazole

Naturstoffe spielen als Leitstrukturen in der Arzneimittelentwicklung eine entscheidende Rolle. Zunächst lieferte dazu bis Anfang des 20. Jahrhunderts die unbelebte Natur zahlreiche Quellen dieser Verbindungen,^[21] bis auch Mikroorganismen in den Fokus der Forschung rückten. Das Potential mikrobieller Sekundärmetabolite ist unter Berücksichtigung der bereits entwickelten Therapeutika enorm.^[22] Sekundärmetabolite sind zur Reproduktion, Entwicklung oder für das Wachstum der Mikroorganismen nicht essentiell, sondern dienen der Verteidigung gegen fremde Organismen oder werden aufgrund symbiontischer oder parasitischer Wechselbeziehung zur Umgebung produziert.^[23] Insbesondere die Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten durch Antibiotika oder Zytostatika, oder die Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen des humanen Organismus zeigt deutlich die Relevanz Naturstoff-basierter Arzneimittel auf. Die Wirkungsverbesserung der isolierten Metabolite, sowie metabolische Eigenschaften, lassen sich durch Derivatisierungen der Naturstoffe erzielen. Die auf natürlichen Leitstrukturen basierenden Substanzen lassen sich durch Änderungen spezifischer Strukturmerkmale auf die speziellen Bedürfnisse des jeweiligen Targets anpassen.^[24]

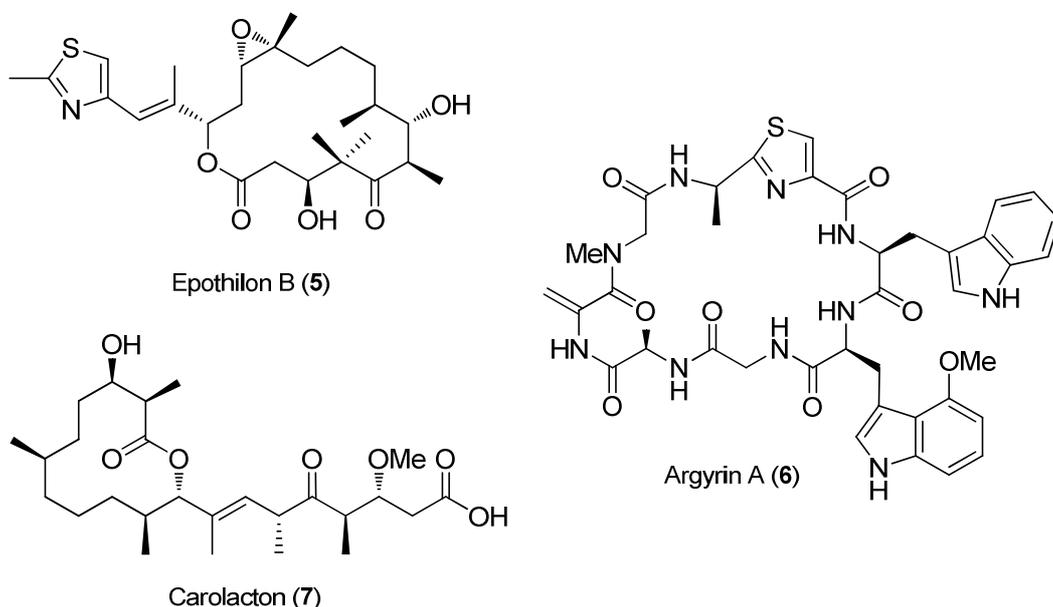


Abbildung 4: Naturstoffe als wichtige Leitstrukturen für Wirkstoffe: Naturstoff Epothilon B (5), Argirin A (6) und Carolacton (7).

Myxobakterien zählen zu den Quellen zahlreicher antifungisch und antibakteriell wirkender Sekundärmetabolite. Sie haben bereits zur Entwicklung zahlreicher hochpotenter und damit pharmakologisch interessanter Wirkstoffe beigetragen.^[25] Eine kleine Auswahl

zeigt Abbildung 4. Das zytostatisch wirkende Epothilon (5) weist durch Stabilisierung des Tubulin-Gerüsts eukaryotischer Zellen eine vergleichbare Antitumor-Wirkung wie TAXOL[®] auf.^[26] Bei Argyrin A (6) handelt es sich um einen Proteasom-Inhibitor, welcher auf das Tumorsuppressor-Protein p27 in humanen Karzinom-Zellen wirkt.^[27] Carolacton (7) besitzt neben antibiotischer Aktivität die Fähigkeit zur Inhibierung der Biofilm-Bildung durch ein Karies- und Endocarditis-assoziiertes Bakterium.^[28] Die von Myxobakterien produzierten Metabolite weisen ein breites therapeutisches Anwendungsspektrum auf.

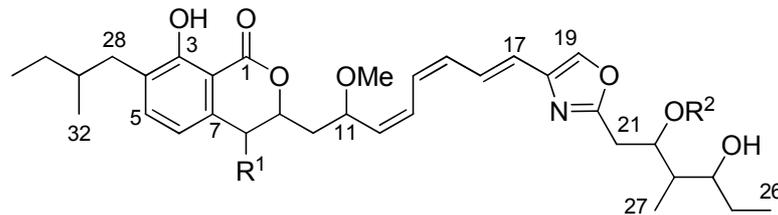


Abbildung 5: Kolonien (links) und Fruchtkörper (mitte, rechts) von *Sorangium cellulosum*.^[29]

Bei Myxobakterien handelt es sich um Stäbchen-förmige, Gram-negative und strikt aerobe Bodenbakterien, welche vorzugsweise an Orten organischer Materie auftreten (Abbildung 5).^[30] Unter den Bakterien nehmen sie eine einzigartige Rolle ein, da sie ein soziales Verhalten in Form von Fortbewegung, durch Gleiten und Schwärmen in Kolonien über Oberflächen zeigen. Unter Mangelbedingungen bilden sie sporenbildende und typischerweise farbige Fruchtkörper aus, die am Ende des Entwicklungsprozesses zur Sicherung des Fortbestands zu Myxosporen reifen.^[31] Myxobakterien können unabhängig von äußeren Faktoren in Bioreaktoren kultiviert und damit als effiziente Produzenten für die Produktion von Naturstoffen verwendet werden.

2.2.1 Isolierung und Konstitutionsbestimmung

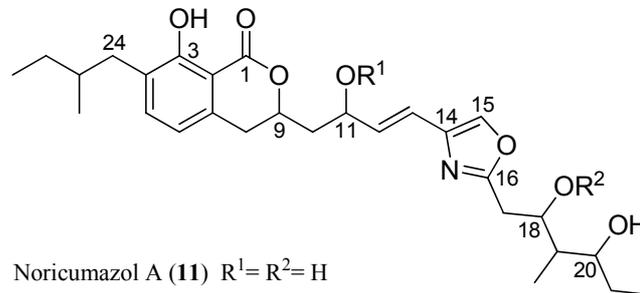
Im Zuge einer Bioaktivitäts-geleiteten Untersuchung konnte am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) im Extrakt von *Sorangium cellulosum*, So ce701 eine antifungische Aktivität festgestellt werden. Dies führte zu der Isolierung der einzigartigen Icumazole A (**8**), B1 (**9**) und B2 (**10**) (Abbildung 6). Das charakteristische Isochromanon-Strukturelement konnte in darauffolgenden Fermentationen des Extrakts von *Sorangium cellulosum*, So ce399 erneut identifiziert und die Noricumazole A (**11**), B (**12**) und C (**13**) isoliert werden, welche im Rahmen dieser Arbeit behandelt werden.^[32]



Icumazol A (**8**) $R^1, R^2 = H$

Icumazol B1 (**9**) $R^1 = H; R^2 = \text{-pentofuranosyl}$

Icumazol B2 (**10**) $R^1 = \text{-pentofuranosyl}; R^2 = H$



Noricumazol A (**11**) $R^1 = R^2 = H$

Noricumazol B (**12**) $R^1 = H; R^2 = \text{-pentofuranosyl}$

Noricumazol C (**13**) $R^1 = \text{-}\beta\text{-D-glucopyranosyl}; R^2 = H$

Abbildung 6: Icumazol A (**8**), B1 (**9**), B2 (**10**) und Noricumazol A (**11**), B (**12**) und C (**13**).

Die zur Strukturaufklärung und biologischen Evaluierung der Noricumazole benötigten Mengen des Naturstoffs wurden durch eine Großfermentation von *Sorangium cellulosum*, So ce399 am HZI erhalten (Abbildung 7). Die Fermentationsbrühe wurde mit dem Adsorberharz XAD 16 versetzt und zur Abtrennung der Zellen mit Wasser gewaschen. Nach Auftragung der Masse auf eine offene Säule, wurde das Rohextrakt der Metabolite mit Methanol versetzt und über die Säule filtriert. Zur Entfernung stark unpolarer Bestandteile wurde der Rohextrakt zuerst mit Heptan und anschließend mit Methanol extrahiert. Nach Entfernung des Methanols wurde der Rückstand mehrere Male säulenchromatographisch mit

einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch gereinigt und vier Fraktionen erhalten. Durch eine chromatographische Reinigung der ersten Fraktion mittels RP-HPLC wurde Noricumazol A (**11**) erhalten. Die dritte Fraktion wurde mittels Si-HPLC gereinigt, so dass zwei mit Noricumazol B (**12**) und C (**13**) angereicherte Fraktionen erhalten werden konnten. Diese wurden getrennt voneinander mit der zweiten bzw. vierten Fraktion kombiniert und nach RP-HPLC-Auftrennung die reinen Noricumazole B (**12**) und C (**13**) isoliert. Die Ausbeute von Noricumazol A (**11**) beträgt 7.6 mg/L. Das Verhältnis der isolierten Noricumazole (A : B : C) lag bei 4 : 5 : 1.

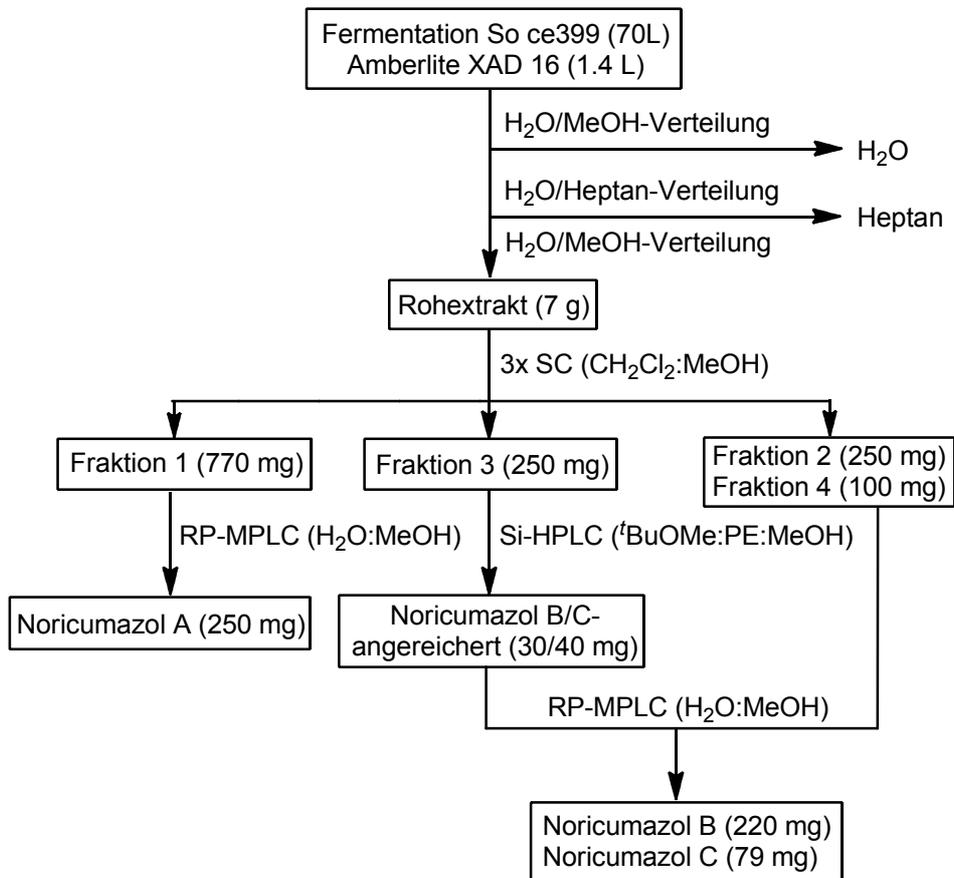


Abbildung 7: Isolierung von Noricumazol A (**11**), B (**12**) und C (**13**) aus einer Fermentation von *Sorangium cellulosum*, So ce399.

Die Strukturen der Noricumazole wurden von R. JANSEN am HZI durch eine Kombination verschiedener spektrometrischer und spektroskopischer Methoden aufgeklärt. Die Summenformeln konnten mittels Massenspektrometrie ermittelt werden (EI, [+]-DCI, [-]-DCI). Die Bestimmung der Konstitution der einzelnen Verbindungen erfolgte durch NMR-spektroskopische Untersuchungen (^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H -COSY, NOESY, TOCSY, HMQC, HMBC), in denen auch die *E*-Konfiguration der ungesättigten Einheit zwischen C12 und C13

eindeutig zugewiesen werden konnte. Alle isolierten Noricumazole weisen das gleiche polyketidische Grundgerüst mit sechs Chiralitätszentren auf. Zu den charakteristischen Strukturmerkmalen zählen das 3-Hydroxy-8,9-dihydroisocumarin, welches eine aliphatische Seitenkette mit einem Chiralitätszentrum an C25 besitzt, und die zwischen C13 und C17 vorhandene peptidische Oxazol-Einheit. Im Unterschied zu Noricumazol A (**11**) sind Noricumazol B (**12**) und C (**13**) zusätzlich glykosyliert. Noricumazol B (**12**) ist mit einer Pentofuranose an C18 und Noricumazol C (**13**) mit einer Hexose an C11 funktionalisiert. Die Identität der Pentofuranose konnte durch NMR-spektroskopische Untersuchungen zunächst nicht aufgeklärt werden. Im Verlauf dieser Arbeit wurde allerdings anhand von chemischen Verschiebungen und Literaturvergleichen der Kopplungskonstanten im ^{13}C - und ^1H -NMR, die Anwesenheit einer α -arabino-Furanosyl-Einheit im Noricumazol B (**12**) postuliert.^[33] Der Hexose im Noricumazol C (**13**) wurde mittels spektroskopischer Untersuchungen eine β -gluko-Pyranosid-Konfiguration zugewiesen.^[32]

2.2.2 Biologische Aktivität

Die Evaluierung der biologischen Aktivitäten der isolierten Noricumazole lieferte eindrucksvolle Resultate. Auf den Ionenkanal-inhibierenden und antiviralen Einfluss von Noricumazol A (**11**) wurde in den nächsten beiden Abschnitten gesondert eingegangen.

2.2.2.1 Einfluss auf Ionenkanäle

Ionenkanäle sind in allen Lebensformen von Viren über Bakterien und Pflanzen bis hin zum Menschen essentiell. Sie sind in wichtige zelluläre Prozesse involviert, wie der Osmoregulation, der Signaltransduktion, sowie zur Erzeugung und Weiterleitung von elektrischen Potentialen an Zellmembranen und sind damit für das Nervensystem höherer Lebewesen grundlegend. Sie stellen komplexe Transmembran-Proteine dar, welche die Leitung von Ionen durch die Zellmembran über den Aufbau ihrer Domänen kontrollieren. Aufgrund ihrer Schlüsselstellung repräsentieren sie wichtige Ansatzpunkte für die pharmakologische Entwicklung von Arzneimitteln.^[34] Ionenkanal-Modulatoren finden einen breiten Einsatz zur Therapie neurologischer Erkrankungen. Alle existierenden Ionenkanäle werden nach ihrer Ionen-Selektivität, ihrem Schaltmechanismus und ihrer Sequenzähnlichkeit klassifiziert. Die Reizweiterleitung kann spannungs-, liganden-, temperatur-, pH- oder mechanisch induziert erfolgen.

In ersten elektrophysiologischen Tests konnten überdurchschnittliche Ionenkanal-inhibierende Effekte von Noricumazol A (**11**) am HZI beobachtet werden. Die Inhibierung des spannungssensitiven Natriumkanals Na_v1.7 erfolgte durch den Einsatz von Noricumazol A mit einer 2.3 bis 2.5 mal höheren Aktivität im Gegensatz zum Referenzstandard Phenytoin. Bei Phenytoin handelt es sich um einen Wirkstoff, welcher zur Dauerbehandlung Epilepsie-Erkrankter als Antikonvulsium und in der Therapie von Herzrhythmusstörungen als Antiarrhythmikum eingesetzt wird. Der Aufbau und die Funktionsweise des Natrium-Ionenkanals wurde bereits ausführlich in vorherigen Arbeiten diskutiert.^[50]

In weiterführenden biologischen Studien wurde der Einfluss von Noricumazol A (**11**) auf den Kaliumkanal untersucht. Kaliumionen-durchlässige Ionenkanäle stellen eine Superfamilie dar, in der das Porensignaturmotiv auch in anderen Kaliumkanalvertretern vorkommt. So existieren Kaliumkanäle die vier, sechs oder mehr transmembranäre Domänen aufweisen.

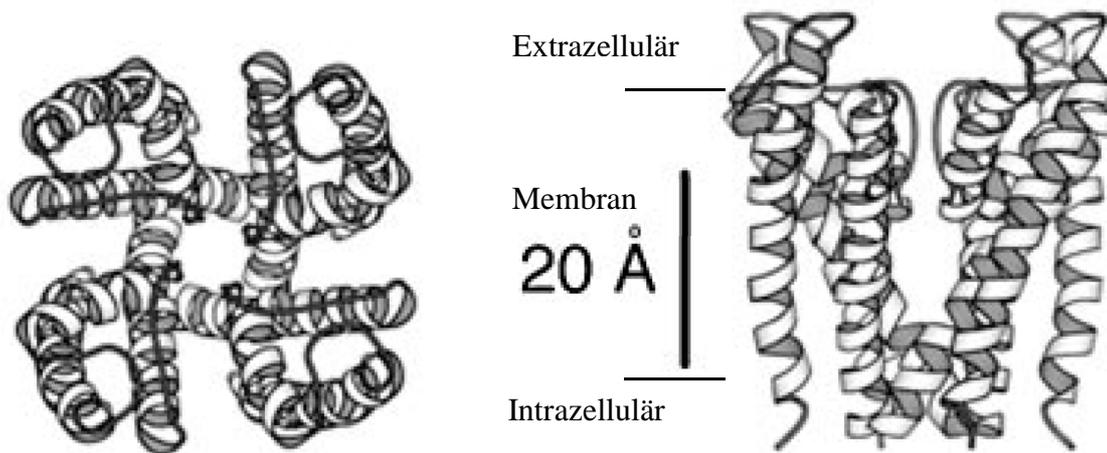


Abbildung 8: Kristallstruktur des KcsA mit paralleler (links) und Seitenansicht (rechts).^[35] Der KcsA besteht aus vier α -helicalen Untereinheiten, welche im Innern eine Pore bilden.

Bei den pH- und spannungsabhängigen Kaliumkanälen (KcsA) handelt es sich um ein Transmembranprotein, das eine Wanderung von Kaliumionen durch die Zellwand ermöglicht. Der Hauptteil des Kanals besteht aus vier identischen Untereinheiten, die ein Kanaltetramer formen, welche die Funktionen des Kanals steuern (Abbildung 8). Sie werden durch nicht-kovalente Wechselwirkungen und über Lipidbindungen zusammengehalten und bilden im Inneren eine kreisförmige Pore aus. Unter anderem werden dabei Kronenether-ähnliche Strukturen gebildet. Die Pore ist aufgrund der exakten Passform nur für Kalium, nicht aber Natrium selektiv. Diese Form entsteht dadurch, dass das Porenmotiv mit der Sequenzabfolge ein Surrogat für Wasser bildet, welches exakt für Kalium, nicht aber für Natrium geeignet ist, weshalb Natrium-Ionen den Kanal verstopfen würden. Um eine Ionen-Selektivität und gleichzeitig eine Stabilisierung des Ions innerhalb der Membran zu erzielen, wird die Hydrathülle des Ions abgestreift, wenn es den Selektivitätsfilter erreicht. Eine Stabilisierung wird durch mehrere Faktoren begünstigt. Zum einen durch ausreichende Mengen an Wasser im Kanal selbst und durch elektrostatische Einflüsse unter Verwendung helicaler Dipole, die durch die Signatursequenzen beigesteuert werden. Zusätzlich befinden sich in der Pore individuelle, polare Sauerstoff-Käfige, welche die Struktur der Hydrathülle nachahmen. So wird jedes Kaliumion von zwei Gruppen von vier Sauerstoffatomen umgeben, die damit das Grundgerüst der Selektivitätsfilter-Schleifen darstellen.^[36] Obwohl Natrium-Ionen eine geringere Größe als Kaliumionen aufweisen ($\text{Na} = 1,86 \text{ \AA}$; $\text{K} = 2,31 \text{ \AA}$), ist ihre Hydrathülle aufgrund der hohen Ladungsdichte größer, wodurch sie die Pore nicht durchwandern können und im Selektivitätsfilter abgefangen werden.

Jede Untereinheit des KcsA-Kanals besteht aus zwei transmembranären α -helicalen Domänen. Stehen diese Domänen verschränkt gegeneinander, wie in Abbildung 8 zu sehen,

ist der Kanal geschlossen. Die Öffnung des Kanals wird durch ein Abknicken bzw. eine Faltung der externen, zweiten transmembranären Domäne erreicht, sodass der Innenraum des Kanals im unteren Bereich für Wasser zugänglich wird. Dieser ist schließlich in der Lage Kalium zu hydratisieren. Eine Aktivierung des Kanals kann grundsätzlich durch Veränderung der Spannung, Temperatur, Kaliumionen-Konzentration oder niedrige pH-Werte erreicht werden.

Auf Basis vorheriger Ergebnisse wurden Studien zur Ionenkanal-inhibierenden Aktivität von Noricumazol A (**11**) von ZEILINGER durchgeführt.^[32] Hier zeigte sich, dass Noricumazol A die Fähigkeit der Stabilisierung der tetrameren Architektur des KcsA besitzt. Es handelt sich um eine Temperatur-abhängige Eigenschaft, die in dieser Form erstmals für einen Naturstoff beobachtet werden konnte (Abbildung 9, links). Bisher konnte ausschließlich eine Mischung aus Trifluorethanol und Trifluoressigsäure diesen Effekt auslösen.^[37,38]

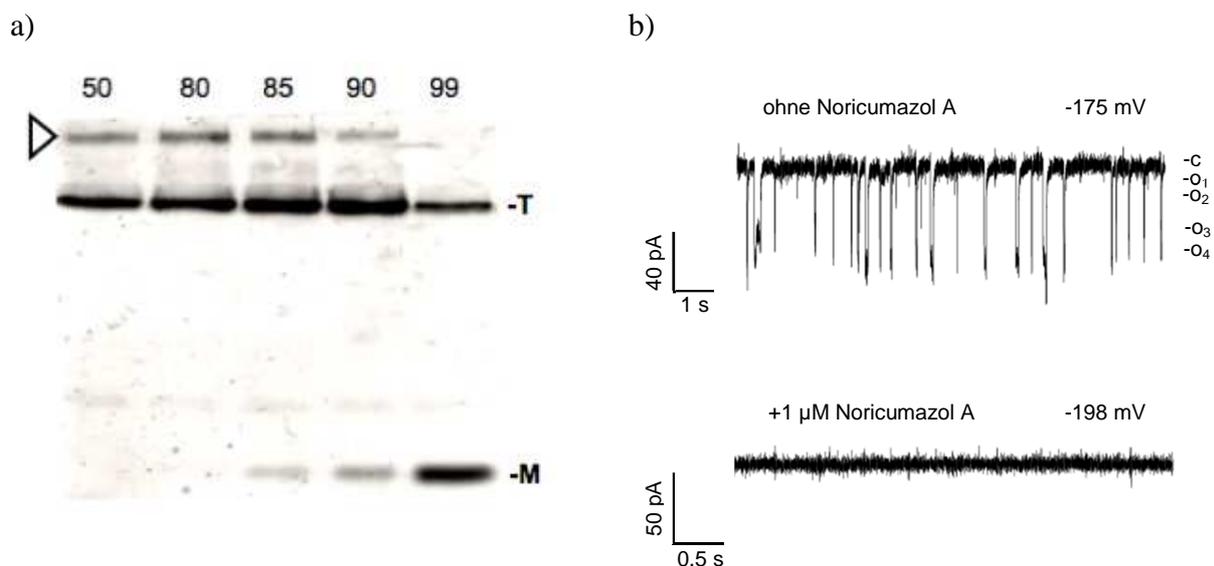


Abbildung 9: a) Thermostabilität des KcsA (SDS-PAGE, Coomassie). Durch Zugabe von Noricumazol A (**11**) erfolgt die Bildung von KcsA-Tetrameren (T) und -Oligomeren (Pfeil) bei Temperaturen von 50-80 °C, die bis zu einer Temperatur von 90 °C stabil sind und bei höheren Temperaturen in die Monomere (M) dissoziieren. b) Aufzeichnung der KcsA-Aktivität (in pA) unter Zugabe und ohne Einsatz von Noricumazol A. Der KcsA wurde zuvor in eine künstliche, biologische Membran eingebracht und die Öffnungszustände (o_{1-4}) im Folgenden detektiert.^[32] Die Messungen wurden von C. ZEILINGER durchgeführt.

In nativer Umgebung dissoziiert der tetramere KcsA bei einer Temperatur von 82 °C zu 50% in seine Monomere.^[39] Durch Zugabe von Noricumazol A (**11**) wird diese Denaturierung bis zu einer Temperatur von 90 °C gehindert, wobei sogar die Bildung von Oligomeren beobachtet werden kann. Zur Anwendbarkeit dieser Beobachtungen auf

biologische Funktionen wurde ein Assay entwickelt, bei dem ein Kalium-sensitiver Farbstoff in Liposomen eingeschlossen wurde. Nach Rekonstitution des KcsA-Kanals in eine künstliche Membran, konnte eine vollständige Inhibierung des Ionentransports durch den KcsA mittels Noricumazol A (**11**) nachgewiesen werden (Abbildung 9, rechts). Die inhibitorische Konzentration $[IC_{50}]$ beträgt $4 \mu\text{m}$ und benötigt niedrigere Konzentrationen als die etablierten KcsA-Inhibitoren Tetrabutylammonium, Tetraethylammonium oder Ba^{2+} .^[40] Da die bisherigen entwickelten Ionenkanal-Modulatoren deutliche Nebenwirkungen hervorrufen, ist die Suche nach neuen, verträglicheren Substanzen von enormer Bedeutung. Um Noricumazol A (**11**) als potentiellen Inhibitor einzusetzen ist zunächst zu klären, für welche Targets es relevant ist und welche Therapien ersetzt werden können. Informationen über die Bindungsseite von Noricumazol A (**11**) zum KcsA konnten bisher nicht erhalten werden, es wird allerdings eine Bindung an der hydrophoben Interaktionsseite der Kanäle postuliert.^[41]

2.2.2.2 Antivirale Wirkung

Im Rahmen eines umfassenden Screenings von Naturstoffen, welche aus Myxobakterien isoliert wurden,^[42] konnte Noricumazol A (**11**) auch eine Hepatitis-C-spezifische antivirale Wirkung zugewiesen werden.^[43] Noricumazol A greift gezielt in den Lebenszyklus des Virus ein, übt aber eine nur moderate Zytotoxizität gegenüber der Wirtszelle aus ($[IC_{50}] = 8.6 \text{ nM}$, $[CC_{50}] = 12.8 \text{ nM}$). Die Inhibierung erfolgt entweder bei Zelleintritt, Virus-Assemblierung oder bei Freisetzung des Virus. Um zu identifizieren in welchen Schritt des Replikations-Zyklus Noricumazol A eingreift (siehe Kapitel 2.1.2), wurde von PIETSCHMANN *et al.* ein neuartiges zell-basiertes Verfahren entwickelt, welches erstmals eine umfassende Beschreibung des gesamten Replikations-Zyklus des Virus erlaubt.^[43] Gleichzeitig ist eine Differenzierung zwischen antiviraler Aktivität und Zytotoxizität gegenüber der Wirtszelle und eine Aussage über inhibitorische Effekte auf die RNA-Translation oder Replikation möglich. Die Studien basieren auf humanen Leberkarzinomzellen.^[44] So wurde Noricumazol A als Substanz identifiziert, welche die Replikation des Hepatitis-C-Virus über 90% inhibiert. Noricumazol A stellt damit eine potentielle Leitstruktur zur Entwicklung neuartiger HCV-Inhibitoren dar. Ein Zusammenhang zwischen Ionenkanal-inhibierenden und antiviralen Effekten von Noricumazol A würde außerdem interessante neue Ansatzpunkte zur Therapie von HCV-Infektionen liefern.

2.2.3 Postulierte Biosynthese

Aus Myxobakterien isolierte Naturstoffe weisen häufig ungewöhnliche Biosynthesemechanismen auf.^[45] Die Biosynthese der Noricumazole im Bakterienstamm *Sorangium cellulosum*, So ce399 wurde bisher nicht aufgeklärt. Aktuelle Studien zur Identifizierung des Gen-Clusters und der Lokalisierung des relevanten biosynthetischen Proteins werden durch R. MÜLLER mittels Sequenz-Analyse durchgeführt.^[46] Aufgrund der polyketidischen Basisstruktur kann postuliert werden, dass die Biosynthese von Noricumazol A (**11**) auf einer hybriden, nicht-ribosomalen Polyketidsynthase (NR-PKS) des Typs 1 basiert.^[47] Stimmt diese Hypothese, beinhaltet die Biosynthese ungewöhnliche Merkmale. Die Herkunft der aliphatischen Seitenkette am Aromaten an C4, die ein Chiralitätszentrum trägt, kann durch klassische Ansätze nicht erklärt werden. Hier könnte als Verlängerungsbaustein der Thio-Ester **15** dienen (Abbildung 10).

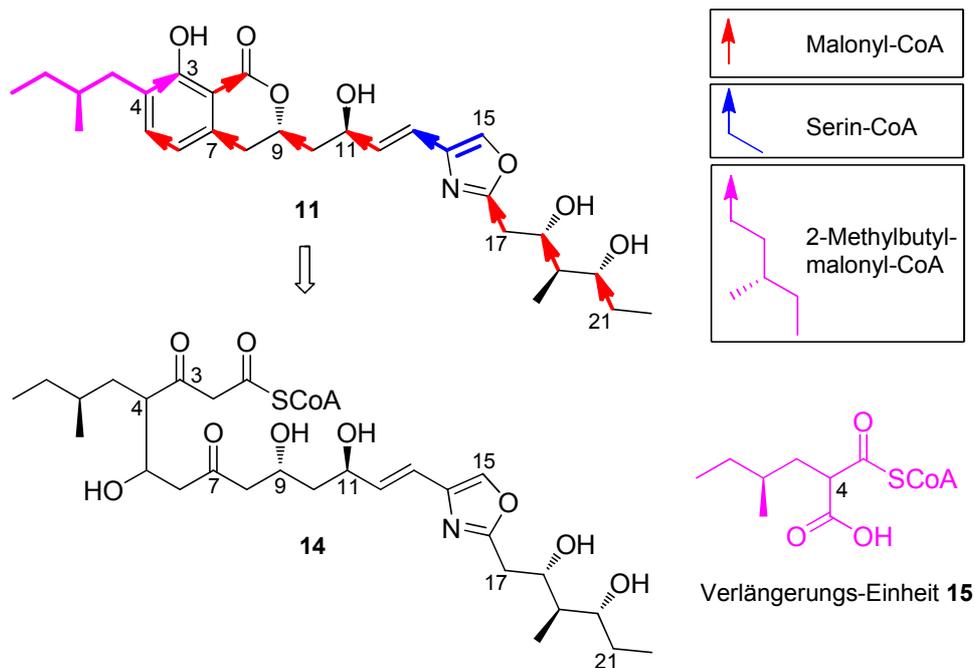
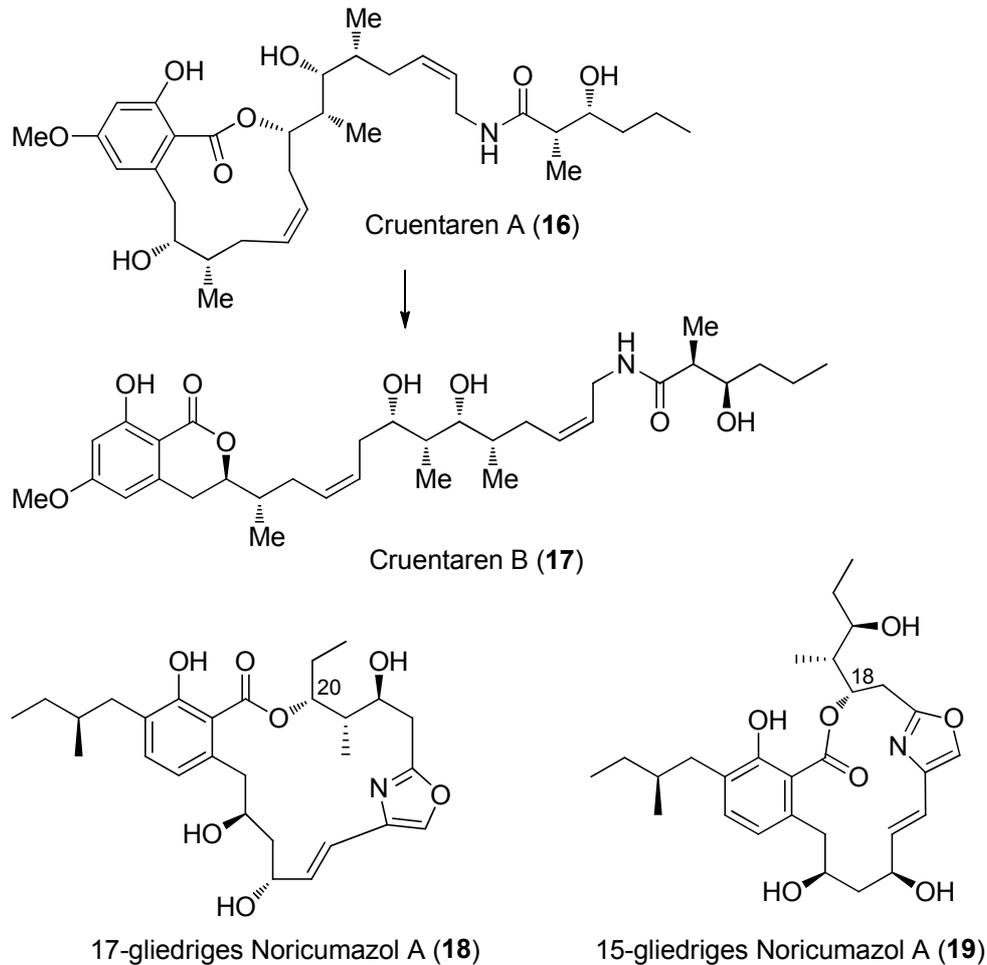


Abbildung 10: Postulierte biosynthetische Bausteine von Noricumazol A (**11**) und Biosynthese-Zwischenstufe **14**. Hypothetische Verlängerungseinheit **15** zur Einführung der aliphatischen Seitenkette an C4.

In Abbildung 10 wurden die postulierten biosynthetischen Bausteine von Noricumazol A (**11**) dargestellt. Es wird davon ausgegangen, dass Noricumazol A an C21 beginnend aufgebaut wird. Als Initiationsbaustein der PKS dient Acetyl-CoenzymA (-CoA), welches als aktivierter Thioester prozessiert wird. Als Verlängerungsbausteine werden zwei Malonyl-Einheiten übertragen, wodurch das Kohlenstoff-Gerüst von C16 bis C21 aufgebaut wird. Die Methylgruppen C22 und C23 können durch das biochemische, elektrophile

Methylierungsreagenz *S*-Adenosyl-methionin (SAM) eingeführt werden. Da post-PKS-Modifizierungen im myxobakteriellen Sekundärmetabolismus allerdings sehr selten vorkommen,^[45] wird die Methylgruppe C23 vermutlich alternativ direkt aus Methylmalonyl-CoA als erste Verlängerungseinheit generiert. An der Bildung des Oxazol-Rings ist üblicherweise die klassische Aminosäure Serin beteiligt. Nach Amidbildung wird der Ringschluss zum Oxazolin durch eine enzymatische Untereinheit (beispielsweise *Cyclase*) eingeleitet, welche gleichzeitig die Eliminierung von Wasser und damit die Bildung des Oxazols katalysiert. Der Aufbau von Noricumazol A (**11**) verläuft nun über vier weitere Malonyl-CoA-Verlängerungen, welche damit zur Synthese des Grundgerüsts von C5 bis C21 beitragen. An diesem Punkt wird der Einbau der aliphatischen Seitenkette durch Übertragung des Verlängerungsbausteins **15** erwartet. Die Herkunft der Verlängerungseinheit **14** ist nicht auf Basis bisheriger Erkenntnisse erklärbar. Es könnte sich um ein Triketid handeln, welches aus Acetyl-CoA, Methylmalonyl-CoA und Malonyl-CoA aufgebaut wird. Die Einführung der Carboxylgruppe an C4 könnte analog zur Biosynthese von Malonyl-CoA aus Acetyl-CoA postuliert werden. Zum Nachweis dieser Hypothese sollten klassische Verfütterungsstudien mit möglichen Vorstufen des Noricumazols durchgeführt werden. Dazu sollte die Verlängerungs-Einheit **14** in einfach oder mehrfach ¹³C-markierter Form verwendet werden, um nach Verfütterung des Bausteins über ¹³C-NMR-Spektroskopie Aussagen über die Biosynthese treffen zu können.



Schema 1: Post-ketidische Umwandlung von Cruentaren A zu Cruentaren B^[48] und postulierte Makrolaktone **18** und **19** von Noricumazol A (**11**).

Nach erfolgter Einführung der Seitenkette wird durch den Einbau einer weiteren Malonyl-Einheit der postulierte Noricumazol A-Vorläufer **14** erhalten. Die Bildung des Hydroxyisochromanons wird nach Abspaltung des Polyketids von der PKS durch post-PKS-Modifizierungen des Vorläufers **14** erwartet. Die Aromatisierung der C2 bis C7-Einheit sollte mir einer intramolekularen Laktonisierung zum δ -Lakton und damit zum Noricumazol A (**11**) einhergehen. Hier kann die Bildung eines 15- (**19**) oder 17-gliedrigen Laktons (**18**), welches sich unter den Aufarbeitungsbedingungen der Fermentation, zur Aufhebung der Ringspannung in das stabilere δ -Lakton **11** umwandelt, nicht ausgeschlossen werden (Schema **1**). Dieses Phänomen konnte im Fall der Cruentarene A (**16**) und B (**17**) beobachtet werden, deren Strukturmerkmal das ebenso im Noricumazol A (**11**) enthaltene 3-Hydroxy-8,9-dihydroisocumarin aufweist.

3 Problemstellung und Zielsetzung

3.1 Konfigurationsbestimmung und Totalsynthese von Noricumazol A (11)

Biologische Untersuchungen haben gezeigt, dass sich Noricumazol A (11) zum einen durch die Inhibierung des spannungsabhängigen Natrium-Kanals $\text{Nav}1.7$ ^[32] und zum anderen durch eine Inhibierung der Hepatitis C-Virus-Replikation in Zellkulturen auszeichnet.^[43] Aufgrund dieser herausragenden Eigenschaften stellt das erste Ziel dieser Arbeit die zur Totalsynthese essentielle, vollständige Aufklärung der absoluten Stereochemie von Noricumazol A (11) dar (Abbildung 11). Die von BENSON^[49] und WEGNER^[50] vorgestellten Studien zur Strukturaufklärung beschreiben die relative Stereochemie des Kohlenstoffatoms C9 zu C11, sowieso der Stereotriade C18, C19 und C20. Die absolute Stereochemie der Stereotriade wurde durch Derivatisierung und Fragmentierung des authentischen Naturstoffs aufgeklärt.

Auf diesen Studien basierend, soll ein synthetischer Zugang zum Naturstoff entwickelt werden, um die noch unvollständige Konfiguration von Noricumazol A (11) durch NMR- und CD-spektroskopische Untersuchungen zu ermitteln. Um einen einfachen Zugang zu Derivaten des Noricumazol A (11) zu erleichtern, soll eine konvergente und modular aufgebaute Synthese erarbeitet werden.

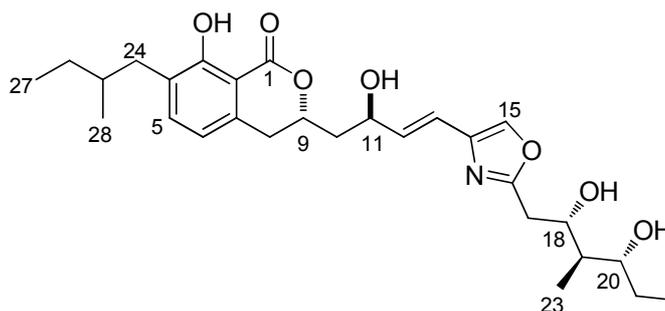


Abbildung 11: Struktur von Noricumazol A (11) mit Darstellung der zu Beginn der Arbeit aufgeklärten Konfiguration.^[49]

3.2 Synthese von Noricumazol A-Derivaten

Aufgrund der bemerkenswerten biologischen Aktivitäten von Noricumazol A (**11**) sollen durch einfache Modifizierung der ursprünglichen Syntheseroute Derivate dargestellt werden. Hierzu ist zunächst eine Vereinfachung der Struktur vorgesehen, um Einflüsse, beispielsweise der aliphatischen Seitenkette am Aromaten, auf die inhibitorischen Effekte zu studieren. Weitere Derivatisierungen sollen eine Substitution der Oxazol-Einheit durch ein Thiazol, die Reduktion der ungesättigten Einheit an C12 und C13, die Oxidation der Hydroxygruppe an C11, sowie selektive Schützungen der freien Hydroxyl-Gruppen beinhalten. Die synthetisierten Derivate sollen ersten Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen unterzogen werden.

3.3 Konfigurationsbestimmung und Totalsynthese von Noricumazol B (**12**)

Noricumazol B (**12**) ist ein weiteres Mitglied der Noricumazol-Familie. Hierbei handelt es sich um ein glykosyliertes Derivat. Anlehnend an die Strategie zur Totalsynthese von Noricumazol A (**11**) soll Noricumazol B (**12**) dargestellt werden (Abbildung **12**). Die relative und absolute Stereochemie ist zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt. Es wird davon ausgegangen, dass die Konfiguration von Noricumazol A vorliegt. Unklar ist, um welche Furanose-Form es sich im Fall der glykosylierten Hydroxyfunktion an C18 handelt. Literaturvergleiche der erhaltenen NMR-Daten deuten auf das Vorhandensein einer α -*arabino*-Furanose hin; liefern allerdings keine Aussage über die vorliegende Konfiguration dessen.^[32]

Es ist daher ein endgültiger Beweis dieser Annahme durch Totalsynthese oder Fragmentierungsexperimente des authentischen Naturstoffs mit anschließendem Literaturvergleich zu erbringen.

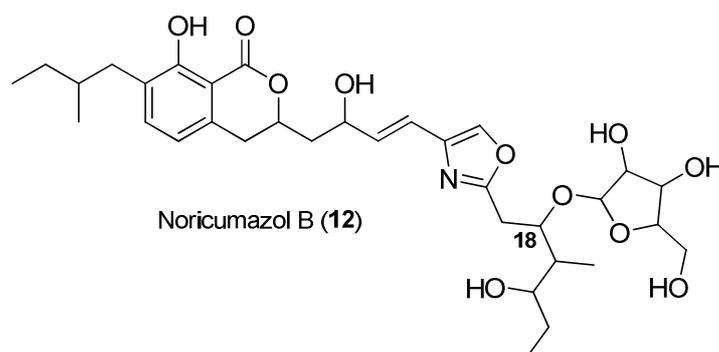


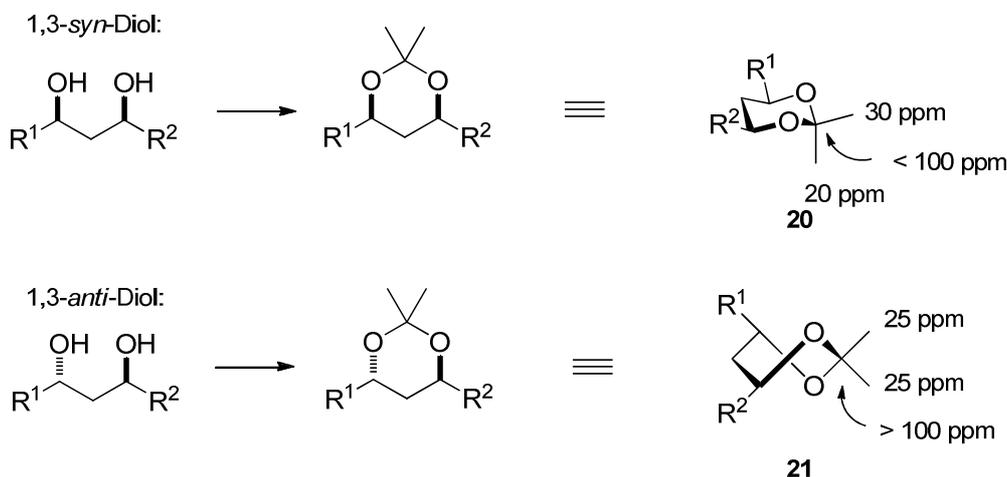
Abbildung 12: Struktur von Noricumazol B (**12**).

4 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

4.1 Konfigurationsbestimmung und Totalsynthese von Noricumazol A (11)

4.1.1 Vorarbeiten zur Konfigurationsbestimmung

Die in Abbildung 11 dem Noricumazol A (**11**) zugewiesene Konformation konnte im Rahmen der Vorarbeiten von BENSON^[49] ermittelt werden. Als Hilfsmittel diente eine Kombination aus chemischer Derivatisierung, Fragmentierungsexperimenten und Fragmentsynthese. Die verwendeten Methoden werden im Folgenden erläutert.

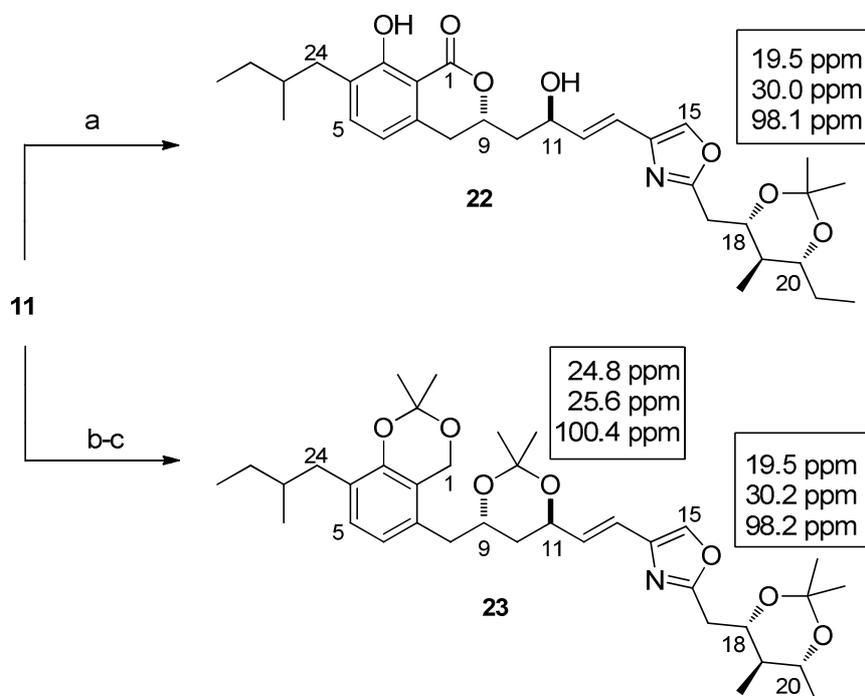


Schema 2: NMR-Analyse der Acetonide von 1,3-Diolen. Angegeben sind die $^{13}\text{C-NMR}$ -Verschiebungen in ppm.

Zur Aufklärung der relativen Konfiguration von 1,3-Diolen wurde die Methode nach RYCHNOVSKY und EVANS angewandt (Schema 2).^[51,52] Durch Auswertung der $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten der Acetonide einer Reihe von 1,3-Diolen leiteten diese ein Modell für die Struktur von 1,3-Dioleinheiten ab. Das Acetonid eines 1,3-*syn*-Diols liegt in einer stabilen Sesselkonformation **20** vor, in welcher die geminalen Methyl-Gruppen eine axiale und äquatoriale Stellung einnehmen. Daraus resultieren die angegebenen charakteristischen Verschiebungen der $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale. Bei 1,3-*anti*-Diolen ist die Sesselkonformation aufgrund 1,3-diaxialer-Wechselwirkungen der Methylgruppen und den Resten R^1 und R^2 des Diols nicht mehr begünstigt. Dadurch resultiert eine „*twist-boat*“-Konformation **21**, bei der die Methylgruppen des Acetonids eine ähnliche Umgebung und damit vergleichbare

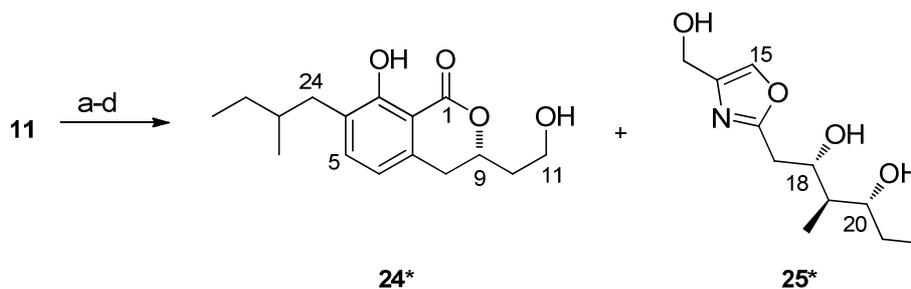
Verschiebungen im ^{13}C -NMR-Spektrum. Auch das quaternäre Kohlenstoffatom besitzt in beiden Konformationen in vielen Fällen eine charakteristische Verschiebung.

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration der stereogenen Zentren an C18, C19 und C20 wurde eine Probe des authentischen Noricumazol A (**11**) in das Acetonid **22** überführt (Schema 3). Durch Anwendung der RYCHNOVSKY-Methode^[51] konnte durch ^{13}C -NMR-Experimente und einer Analyse der relevanten ^1H , ^1H -Kopplungskonstanten die relative Stereochemie des 1,3-Diols als *anti,anti* aufgeklärt werden. Um eine Aussage über die relative Konfiguration der stereogenen Zentren an C9 und C11 zu treffen, wurde Noricumazol A (**11**) durch Derivatisierung in einer Reihe von Standardoperationen in das Tris-Acetonid **23** überführt (Schema 3). Die Ermittlung der *anti*-Orientierung der Sauerstoff-Funktionalitäten an C9 und C11 erfolgte auch hier über die Anwendung der RYCHNOVSKY-Methode.



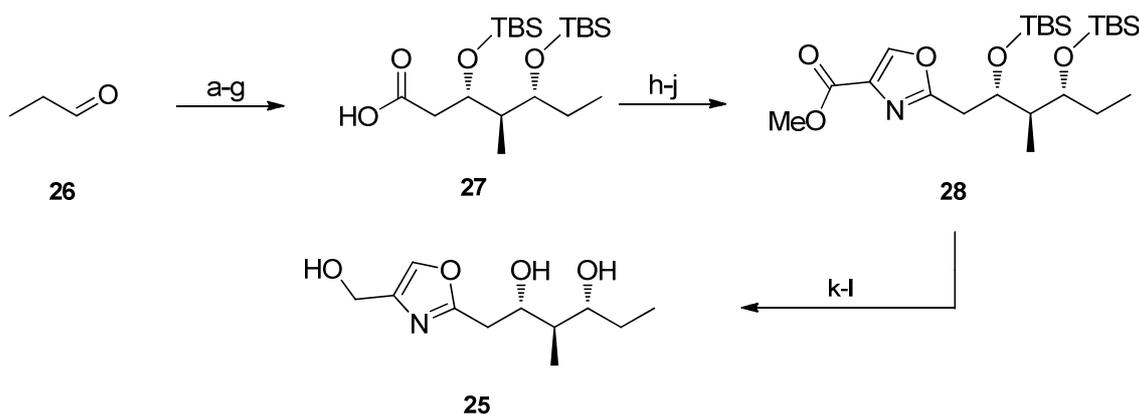
Schema 3: Darstellung der Acetonide **22** und **23** mit Angabe der relevanten ^{13}C -NMR-Daten zur Aufklärung der relativen Stereochemie an C9 und C11, sowie C18-C20 nach BENSON. Reaktionsbedingungen: a) **11**, 2,2-Dimethoxypropan, *p*TsOH, RT, 15 min, 67%; b) **11**, LiBH_4 , THF, 0 °C, 10 min; c) 2,2-Dimethoxypropan, *p*TsOH, RT, 10 h, 18% (über zwei Stufen).

Die Aufklärung der absoluten Stereochemie der drei stereogenen Zentren an C18-C20 wurde durch Fragmentierungsexperimente erreicht (Schema 4). Eine oxidative Spaltung des authentischen Noricumazol A (**11**) lieferte die Fragmente **24*** und **25***, welche anschließend mit den zugehörigen synthetisierten Fragmenten verglichen wurden.



Schema 4: Fragmentierung von Noricumazol A (**11**) zur Aufklärung der absoluten Stereochemie durch Fragmentsynthese nach BENSON. Reaktionsbedingungen: a) **11**, NMO, $K_2OsO_4 \cdot 2 H_2O$, *t*-BuOH, H_2O , 0 °C zu RT, 4 h, 45%; d) i. $NaIO_4$, THF, 1.5 h; ii. $NaBH_4$, $CH_2Cl_2/MeOH$ (3:1), RT, 1 h, 32% **24***, 98% **25***.

Die synthetische Darstellung des Abbaufragments **25*** erfolgte ausgehend von Propionaldehyd **26** (Schema 5). Die Einführung der chiralen Information der Stereotriade erfolgte durch eine Abfolge *anti*-selektiver Aldolreaktionen. Es handelte sich hierbei um eine Aldolreaktion nach MASAMUNE^[53] zum Aufbau des Zentrums an C19 und C20, sowie um eine Aldolreaktion nach NAGAO,^[54] welche das Stereozentrum an C18 erzeugt. Die so erhaltene Säure **27** wurde schließlich, entsprechend der biomimetischen Reaktionssequenz, einer Peptidkupplung mit L-Serinmethylester unterzogen. Der Aufbau des Oxazolsystems **28** erfolgte durch Zyklisierung, mit nachfolgender Aromatisierung und Reduktion, des vorher durch Peptidkupplung erhaltenen Amids. Eine Reduktion des Esters und Desilylierung lieferte abschließend das mit dem authentischen Abbauprodukt **25*** vergleichbare Fragment **25**.

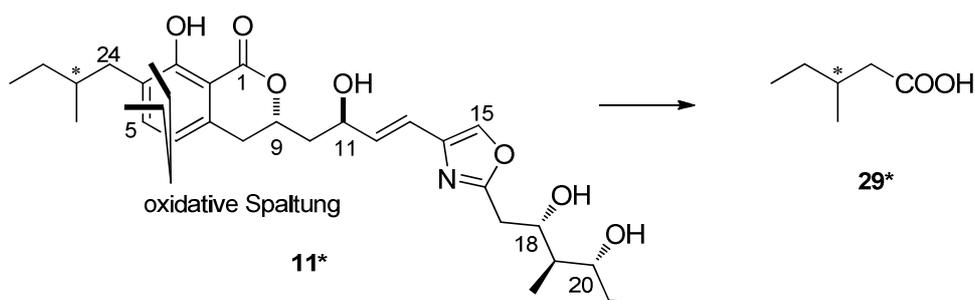


Schema 5: Synthese des Alkohols **25** zur Aufklärung der absoluten Stereochemie der Stereotriade nach BENSON^[49] und WEGNER.^[50] Reaktionsbedingungen: a) (1*R*,2*S*)-2-(*N*-Benzyl-*N*-mesitylsulfonyl)amino-1-phenyl-1-propylpropionat, (*c*Hex)₂BOTf, Et_3N , Propionaldehyd (**26**), CH_2Cl_2 , -78 °C, 88%, dr > 20:1; b) 2,6-Lutidin, TBSOTf, CH_2Cl_2 , -78 °C, 99%; c) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78 °C, 89%; d) DMPI, CH_2Cl_2 , RT; e) (*R*)-1-(4-isopropyl-2-thioxo-thiazolidin-3-yl)ethanon, $TiCl_4$, DIPEA, CH_2Cl_2 , -40 °C zu -78 °C; f) 2,6-Lutidin, TBSOTf, CH_2Cl_2 , -78 °C, 75%, dr > 10:1; g) LiOH (1M), H_2O_2 (30%), THF/ H_2O 4:1, 0 °C zu RT, 82%; h) L-Serinmethylester, HOBT, TBTU, DIPEA, CH_2Cl_2 , RT, 90%; i) DAST, CH_2Cl_2 , -78 °C, 75%; j) DBU, $BrCCl_3$, CH_2Cl_2 , 0 °C zu RT, 92%; k) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78 °C zu 0 °C, quant; l) $BF_3 \cdot OEt_2$, MeCN, 0 °C, 72%.

Ein Vergleich der Drehwerte des Abbaufragments **25*** und des synthetisch dargestellten Fragments **25**, sowie ein NMR- und CD-spektroskopischer Abgleich bestätigte die angegebene absolute Konfiguration der Stereotriade.

Eine Aussage zur absoluten Konfiguration der stereogenen Zentren an C9 und C11 konnte im Rahmen der Arbeiten von BENSON^[49] und WEGNER^[50] nicht getroffen werden. Hier lieferte die Standardmethode zur Strukturaufklärung kein eindeutiges Ergebnis. Eingesetzt wurde die MOSHER-Ester-Methode unter Einführung eines chiralen Alkohols an C11 durch Umsetzung des Acetonids **22** mit beiden Enantiomeren des α -Methoxy- α -trifluorphenyllessigsäurechlorids nach MOSHER und DALE.^[55] Unter den angewandten Bedingungen wurde unter den Veresterungsbedingungen ausschließlich die Epimerisierung an C11 beobachtet, wodurch keine Aussage über die vorliegende Konfiguration getroffen werden konnte.

Die Aufklärung der Konfiguration des stereogenen Zentrums der aliphatischen Seitenkette des Aromaten an C25 konnte ebenso nicht verwirklicht werden. Hier sollten Abbauxperimente mit anschließendem gaschromatographischen Vergleich der Retentionszeiten der jeweiligen Enantiomere des kommerziell erhältlichen Fragments und des Abbaufragments **29*** eine Zuordnung der Konfiguration ermöglichen (Schema 6). Die oxidative Spaltung von Noricumazol A (**11**) schlug allerdings fehl, so dass dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde.



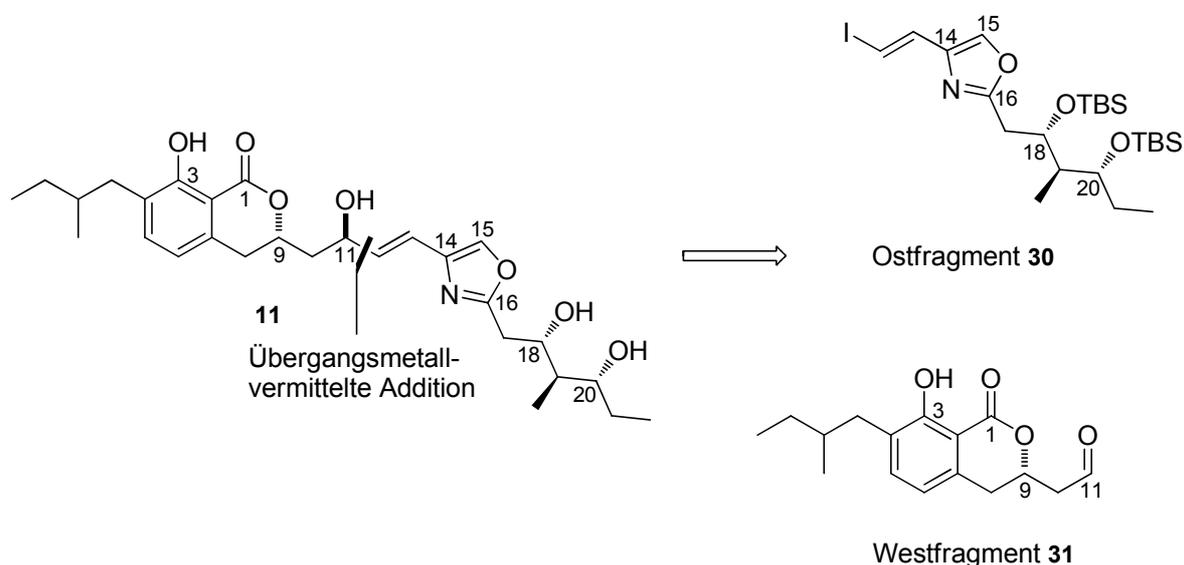
Schema 6: Methode zur Aufklärung der Stereochemie an C25 durch oxidative Spaltung von Noricumazol A (**11**) nach BENSON.

4.1.2 Retrosynthese

Zur Komplettierung der Strukturaufklärung wurde ein totalsynthetischer Zugang zu Noricumazol A (**11**) entwickelt. Zum einen ist die Entwicklung einer Synthesestrategie notwendig, die einen Zugang zu sämtlichen Stereoisomeren bezüglich der stereogenen Zentren an C9, C11 und C25 ermöglicht, damit diese anschließend mit dem Abbaufragment verglichen werden können. Zum anderen sollte die Synthese, unter Berücksichtigung der inhibitorischen und antiviralen Eigenschaften von Noricumazol A, konvergent und modular aufgebaut sein, um einen späteren Zugang zu Derivaten zu erleichtern.

4.1.2.1 Retrosynthetische Hauptschnitte

Noricumazol A (**11**) wurde retrosynthetisch in die zwei Hauptfragmente **30** und **31** geteilt (Schema 7). Zur Kupplung beider Fragmente sollte eine Übergangsmetall-vermittelte Addition des Ostfragments **30** an Aldehyd **31** realisiert werden. Als asymmetrische Kupplungsvarianten sollten Chrom(II)-vermittelte Reaktionen, wie die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Kupplung^[56] in Frage kommen. Auch denkbar wäre die Verwendung Zink-vermittelter Kupplungen unter Einsatz chiraler Liganden.^[57]

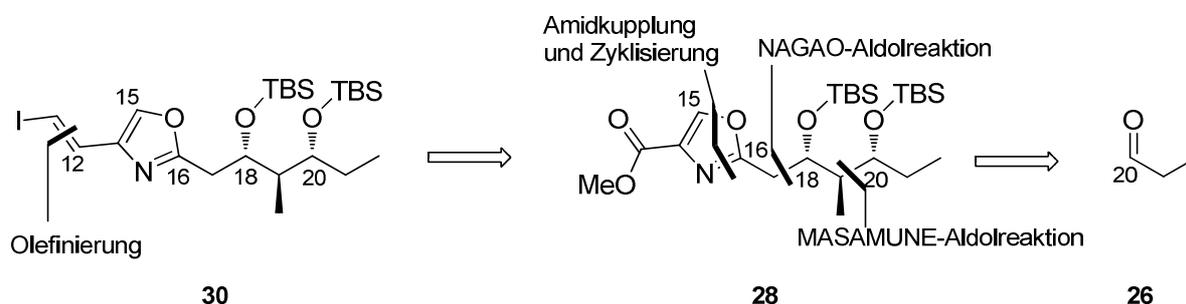


Schema 7: Retrosynthetischer Hauptschnitt im Noricumazol A (**11**).

4.1.2.2 Retrosynthese des Ostfragments 30 und Vorarbeiten

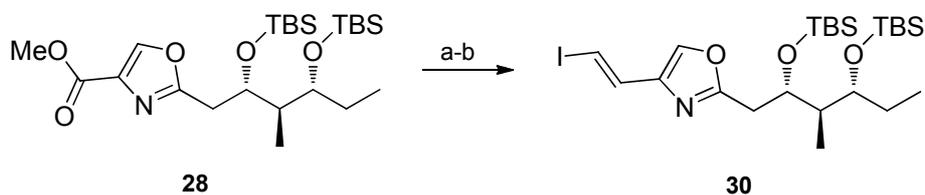
Die von BENSON^[49] entwickelte Synthese des Ostfragments **30** erfolgte linear zur Synthese des Abbauprodukts **25***, welches zur Identifizierung der absoluten Stereochemie an C18-C20 Verwendung fand. Die in Abschnitt 4.1.1 beschriebene Synthese wurde ausgehend von Ester **28** weiterentwickelt (Schema 8). Die Darstellung des Vinyliodids sollte nach

erfolgter Reduktion des Esters **28**, aus dem um ein Kohlenstoffatom verkürzten Aldehyd, durch eine TAKAI-Olefinierung^[58] erfolgen.



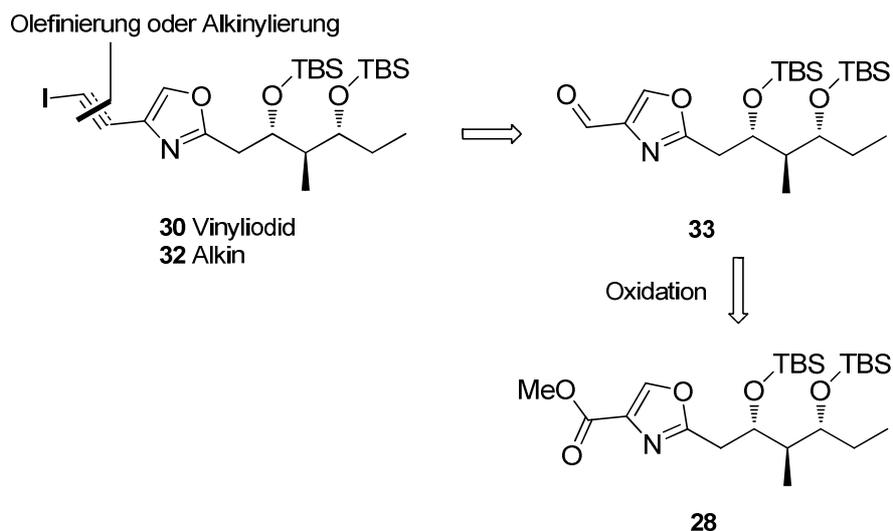
Schema 8: Retrosynthese des Ostfragments nach BENSON.^[49]

Dieser Syntheseansatz konnte erfolgreich umgesetzt werden, so dass Vinyljodid **30** in einer zweistufigen Synthesesequenz aus Ester **28** erhalten wurde (Schema 9). Ein Nachteil dieser Synthese stellten allerdings die, selbst nach Optimierung,^[50] erhaltenen niedrigen Ausbeuten des Iodids **30** dar, so dass im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein besserer Syntheseansatz entwickelt werden musste.



Schema 9: Synthese des Ostfragments **30** nach BENSON und WEGNER. Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 91%; b) CrCl₂, Iodoform, THF, 0 °C, 46%.

Ein anderer Zugang zum Ostfragment **30** ist in Schema 10 aufgeführt. Hierbei sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit das Vinyljodid über Alkin **32** in einer *syn*-Hydrozirkonierung nach SCHWARTZ^[59] erhalten werden. Das Alkin sollte aus Aldehyd **33** durch eine SEYFERTH-GILBERT Homologisierung^[60] zugänglich sein. Vorteil dieser Strategie ist die Wahrung der Option zur Metall-vermittelten Kupplung des Alkins **32** mit dem Westfragment **31**.

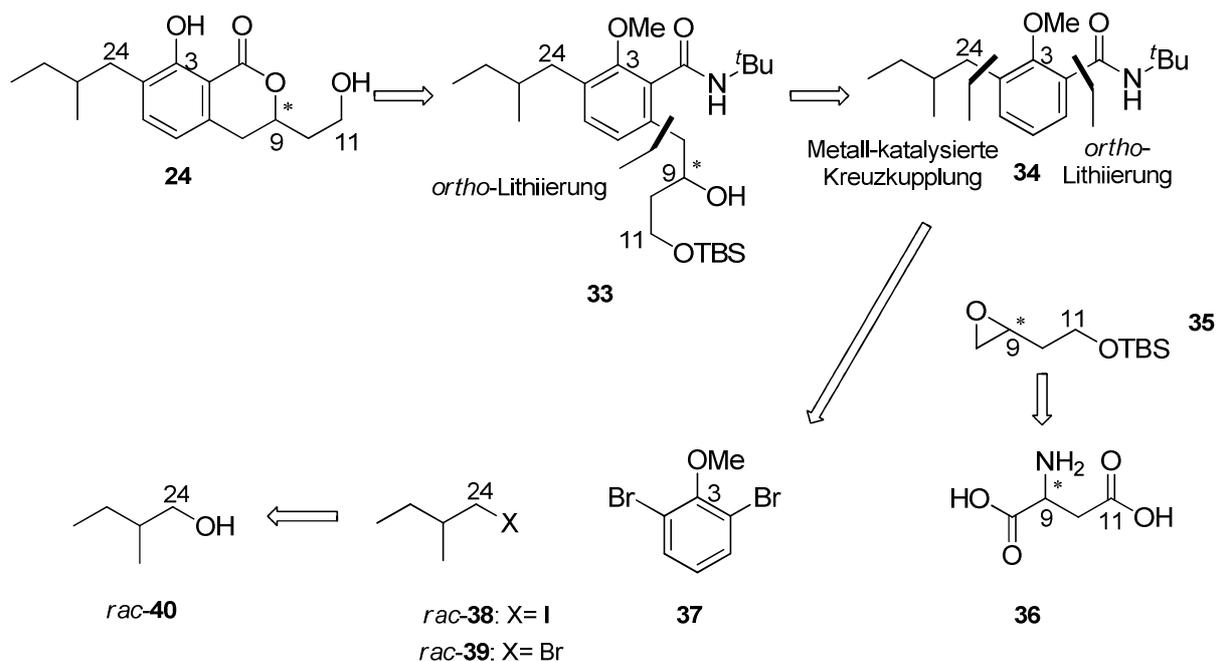


Schema 10: Retrosynthese der Ostfragmente **30** und **32**.

4.1.2.3 Retrosynthese des Westfragments **24** und Vorarbeiten

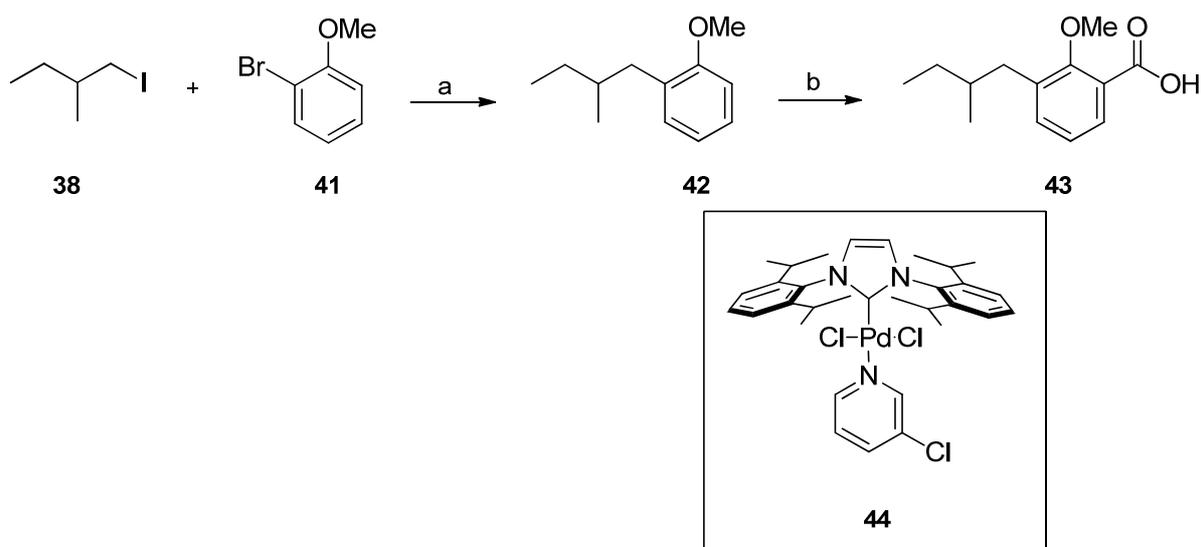
Im Folgenden werden die von BENSON^[49] und WEGNER^[50] durchgeführten Vorarbeiten zur Westfragmentsynthese kurz vorgestellt.

Die Strategie zur Erschließung des Westfragments enthielt den Aufbau des hochfunktionalisierten aromatischen Systems **33** durch drei aufeinanderfolgende organometallische Reaktionen (Schema **11**). Nach der aufgezeigten retrosynthetischen Überlegung, sollte die Laktonbildung aus dem zuvor nach Epoxidöffnung erhaltenen Amid **34** eintreten. Bei dem Epoxid handelt es sich um eine literaturbekannte Verbindung, die sich ausgehend von D- oder L-Asparaginsäure **36** in einer vierstufigen Synthese herstellen lässt.^[61,62] Das Amid **34** sollte seinerseits aus der entsprechenden Carbonsäure, dargestellt aus Anisol **37**, oder durch Umsetzung mit CO₂ generiert werden.^[61,63] Die Metall-katalysierte Einführung der alkyliischen Seitenkette an C4 stellte den Schlüsselschritt der Synthese dar. Das Alkylhalogenid sollte aus dem jeweiligen Alkohol *rac*-**40** dargestellt werden. Als Ausgangsverbindung ergab sich so Anisol **37**.



Schema 11: Retrosynthetische Hauptschnitte des Westfragments **31** nach BENSON.

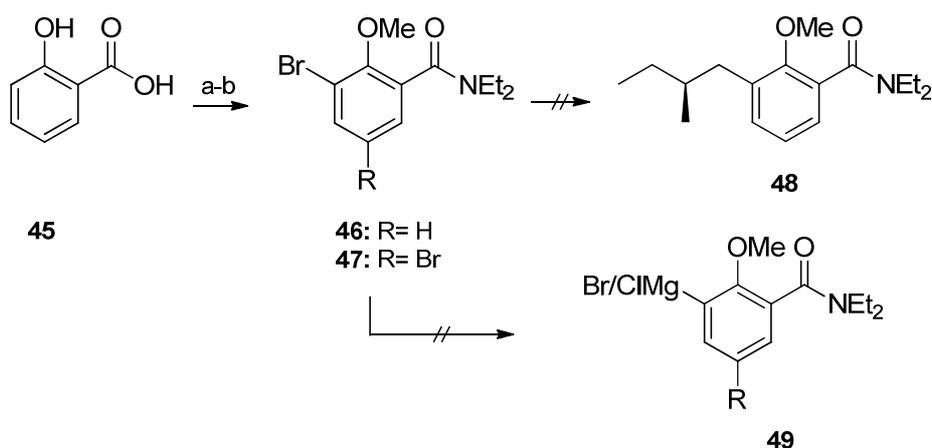
Die vorgestellte Synthese des Westfragments **31** scheiterte jedoch schon im frühen Stadium an der Einführung der alkyliischen Seitenkette zur Synthese des Bausteins **34**. Aus diesem Grund wurde eine Alkyl-Aryl-Kreuzkupplung ausgehend von 2-Bromanisol **41** verwirklicht, welches sich anschließend allerdings in nur niedriger Ausbeute durch *ortho*-Lithiierung zur Carbonsäure **43** umsetzen ließ (Schema 12).



Schema 12: Synthese des Bausteins **43** durch Kreuzkupplung und anschließende *ortho*-Lithiierung nach BENSON.^[49] Reaktionsbedingungen: a) i. Mg, THF, 65 °C; ii. PEPPSI (**44**), ZnCl₂, LiBr, *rac*-2-Methylbutyl-1-bromid, DMI, RT, 87%; b) TMEDA, *n*-BuLi, CO₂, 0 °C zu RT, Et₂O, 16%.

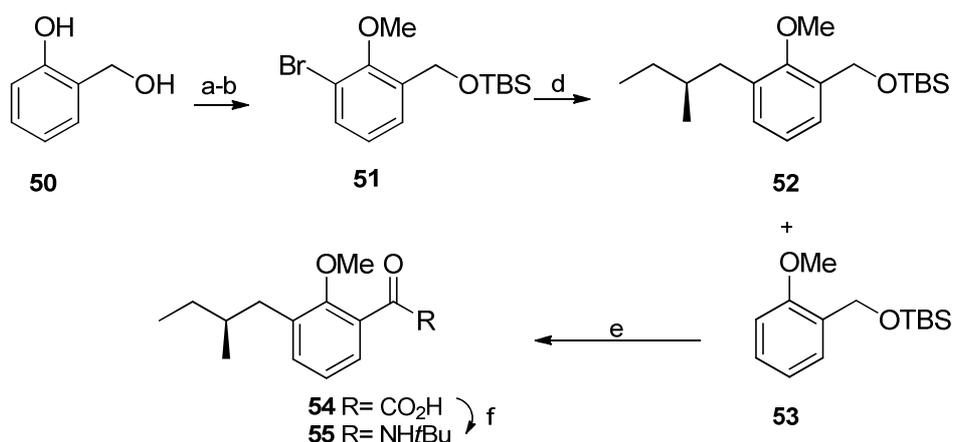
WEGNER führte, anknüpfend an diese Arbeiten, Optimierungsstudien zur Darstellung des Westfragments **31** durch. Es wurde hierzu von enantiomerenreinem Alkylhalogenid (*R*)-**38** ausgegangen, welches in einer einstufigen Synthese aus kommerziell erhältlichem *S*-2-Methylbutan-1-ol (*S*)-**40** zugänglich gemacht wurde. Die Synthese der Carbonsäure **43** konnte von WEGNER nicht optimiert oder reproduziert werden, so dass eine andere Strategie gewählt wurde.

Die Säurefunktion sollte schon vor der Einführung der aliphatischen Seitenkette im Molekül vorliegen. Ausgehend von Salicylsäure **45** erfolgte eine Überführung in das bromierte Amid **46** (Schema 13). Das als Nebenprodukt erhaltene Bromid **47** wurde vom Produkt **46** abgetrennt und die Einführung der Alkylseitenkette untersucht. Sämtliche Bemühungen zur Synthese des trisubstituierten Aromaten versagten. Auch der Versuch der Überführung des Bromids **46** in die Grignard-Verbindung **49** schlug fehl, weshalb die Strategie einer anschließenden KUMADA-Reaktion oder Ummetallierung nicht fortgeführt werden konnte.



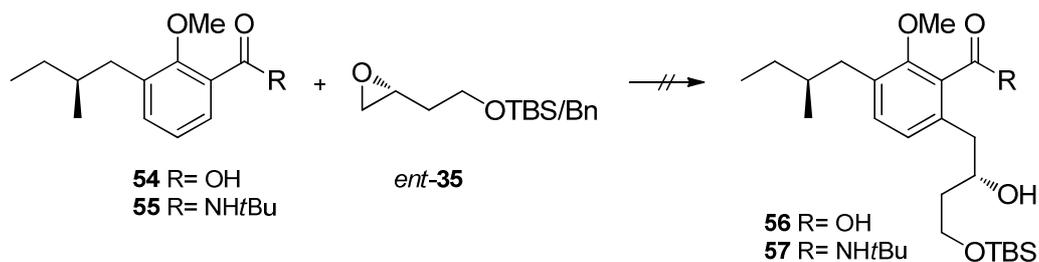
Schema 13: Studien zur Synthese des Westfragments nach BENSON und WEGNER. Reaktionsbedingungen: a) i. SOCl_2 , Δ ; ii. Et_2NH , THF, RT, 94% über 2 Stufen; b) *N,N*-Dibrombutylamin, *n*-Butylamin, CCl_4 , -10 zu 0 °C, 60%, 7:1 (**46**:**47**).

Im nächsten Ansatz gelang es ausgehend von 2-Hydroxymethylphenol **50** das wichtige Intermediat **52** darzustellen. Hierzu wurde die Ausgangsverbindung **50** nach zweifacher Schützung in das Bromid **51** überführt (Schema 14). Die bereits von BENSON entwickelte Methode zur Alkyl-Aryl-Kreuzkupplung nach NEGISHI, unter Verwendung des PEPPSI-IPr Präkatalysators **44**, konnte erfolgreich angewandt und der substituierte Aromat **52** erhalten werden. Trotz niedriger Ausbeuten von unter 15%, teils zurückzuführen auf die Bildung des Nebenprodukts **53**, erfolgte eine direkte Umsetzung zur Carbonsäure **54** und des Amids **55**.



Schema 14: Synthese des trisubstituierten Aromaten **55** nach WEGNER. Reaktionsbedingungen: a) TBSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C, 69%; b) NBS, DIPEA, CH₂Cl₂, -10 °C zu RT, 91%; c) CH₃I, K₂CO₃, Aceton, 40 °C, 86%; d) Mg, PEPPSI-IPr **44**, ZnCl₂, LiBr, (*S*)-1-Brom-2-methylbutan, THF, DMI, RT, <15% **52**; e) JONES-Reagenz, Aceton, RT, 25%; f) i. SOCl₂, Δ, ii. *t*-ButylNH₂, THF, RT, 99%.

Ausgehend vom trisubstituierten Aromaten wurde im nächsten Schritt die *ortho*-Lithierung mit darauffolgender Epoxidöffnung^[61,62] getestet (Schema **15**). Hier zeigte sich, dass sowohl die Carbonsäure **54** als auch das Amid **55** unter den gewählten Bedingungen nicht zu den tetrasubstituierten Produkten **56** und **57** umgesetzt werden konnte. Da als Grund hierfür die verwendete phenolische Methyl-Schutzgruppe in Frage kommt, sollte der MOM-Ether synthetisiert werden.^[64]



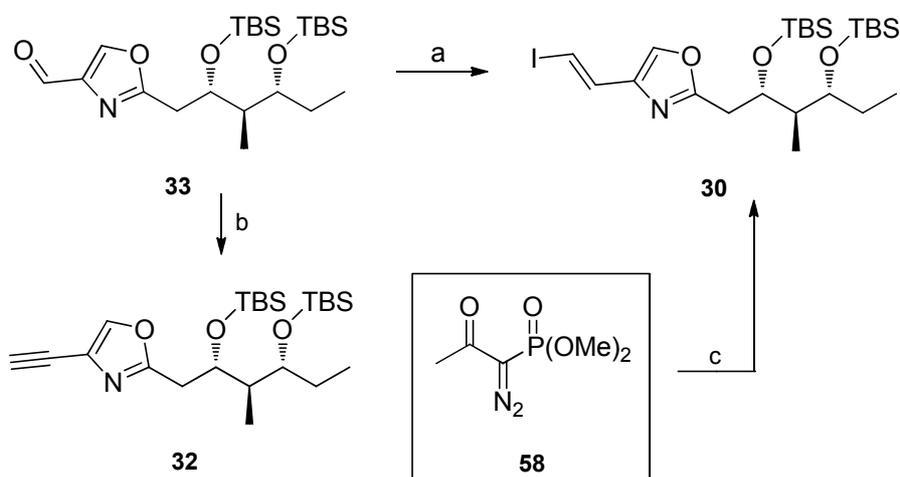
Schema 15: Studien zur Synthese der tetrasubstituierten Systeme **56** und **57** nach WEGNER.

Die Umsetzung dieser neuen Strategie erfolgte durch WEGNER^[70] parallel zu den eigenen Studien.

4.1.3 Synthese des Ostfragments **30**

Die Erschließung des Ostfragments **30** wurde aufbauend auf der bereits entwickelten Synthesestrategie über den Ester **28**^[49] durchgeführt (Schema **16**). Dazu wurde ausgehend von Aldehyd **33** das Vinyljodid **30** durch eine TAKAI-Olefinierungsreaktion generiert.^[58] Diese bereits von BENSON und WEGNER durchgeführte Umsetzung führte zwar direkt zum Produkt, allerdings gelang nur eine unvollständige Isolierung des Vinyljodids in Anwesenheit von Iodoform. Aufgrund mangelnder Reproduzierbarkeit und unbefriedigender Ausbeute wurde deshalb ein alternativer Zugang gewählt. Dazu wurde zunächst über eine SEYFERTH-GILBERT Homologisierung^[60] unter Verwendung des OHIRA-BESTMANN-Substrats **58**^[65] das Alkin **32** in sehr guter Ausbeute erzeugt. Das verwendete Reagenz **58** ist nicht kommerziell erhältlich, konnte aber in nur zwei Stufen synthetisiert werden.^[65]

Nach zuvor durchgeführten Optimierungsstudien^[66] wurde Vinyljodid **30** durch eine SCHWARTZ Hydrozirkonierung^[59] und anschließender Iodierung durch *N*-Iodsuccinimid dargestellt. Die Hydrozirkonierung verlief wie erwartet unter Hydrometallierung der sterisch weniger anspruchsvollen endständigen Seite des Alkins mit *syn*-Orientierung, so dass sich das *E*-Vinyljodid **30** bildete. Damit stand Vinyljodid **30**, sowie Alkin **32** in sehr guten Ausbeuten ausgehend vom Aldehyd **33** für die Kupplung zur Verfügung.



Schema 16: Darstellung des Alkins **32** und Vinyljodids **30** ausgehend von Aldehyd **33**; Reaktionsbedingungen:

a) CrCl_2 , MeI, THF, 0 °C, 12 h, 10%; b) K_2CO_3 , OHIRA-BESTMANN Reagenz **58**, MeOH, RT, 12 h, 86%;

c) i. $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, THF, 0 °C, 1 h, ii. *N*-Iodsuccinimid, THF, -78 °C, 45 min, 94%.

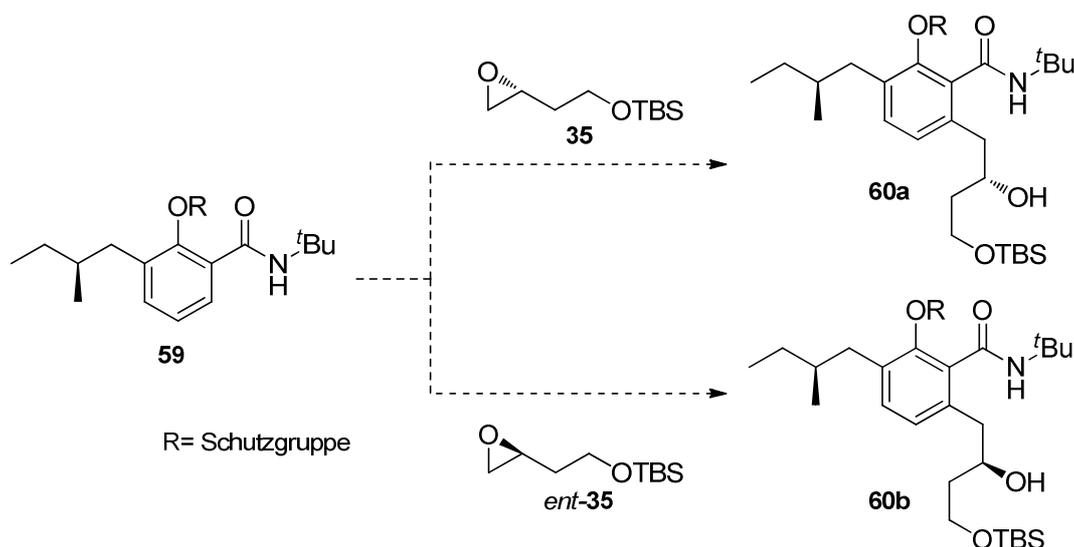
4.1.4 Synthese des Westfragments 31

Da die Aufklärung der absoluten Konfiguration der stereogenen Zentren an C9, C11 und C25 im Noricumazol A (**11**) ausstand, galt es eine Synthese zu entwickeln, welche zunächst beide Diastereomere der *anti*-orientierten Zentren an C9 und C11 erbringt. Die Ausrichtung der Konfiguration an C25 wurde unter Berücksichtigung der Tatsache, dass ausschließlich der *S*-konfigurierte Seitenkettenvorläufer (*S*)-**40** in enantiomerenreiner Form kommerziell erhältlich ist, zunächst auf eine *S*-Orientierung festgelegt. Stellte sich heraus, dass das stereogene Zentrum an C25 im Noricumazol A mit entgegengesetzter Konfiguration vorliegt, zöge dies eine Racematspaltung des Alkohols *rac*-**40** nach sich.

Die Synthese des hochsubstituierten Systems **31** stellte sich als äußerst anspruchsvoll dar. Sowohl die Einführung aller Substituenten am aromatischen Ring, als auch die anschließende Überführung in das Lakton und Oxidation dessen zum Aldehyd erforderte eingehende Studien. Auf diese Punkte wird in den nächsten Abschnitten eingegangen.

4.1.4.1 Synthese des tetrasubstituierten Aromaten durch *ortho*-Lithiierung

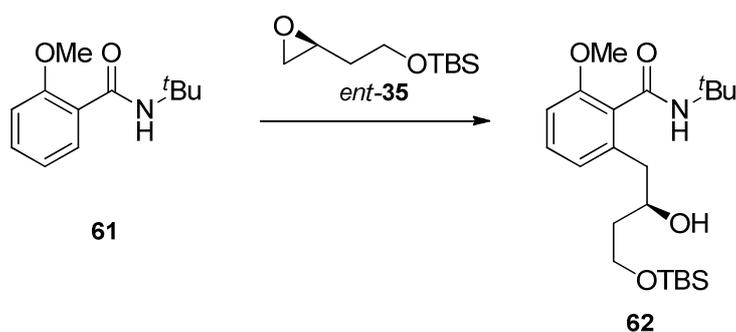
Einen Schlüsselschritt in der Totalsynthese stellte die Bildung der tetrasubstituierten Aromaten **60a** und **60b** dar (Schema 17). Die Synthese des Westfragmentvorläufers **59** wurde von Jens Wegner erarbeitet.^[50]



Schema 17: Geplante Synthese der tetrasubstituierten Aromaten **60a** und **60b**.

Da dieses System zu Beginn dieser Arbeit nicht zur Verfügung stand, wurde die *ortho*-Lithiierung zunächst an einem Testsystem studiert und optimiert. Dazu wurde als Ausgangsmolekül 2-Methoxybenzamid **62**^[67] gewählt (Schema 18). Dieses sollte in

Anlehnung an die in Schema 18 skizzierte Modellreaktion zuerst in die *ortho*-lithiierte Spezies überführt und anschließend Epoxid **35** bzw. *ent*-**35** addiert werden. Zur Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration des Fragments **24** wurden beide Enantiomere des Epoxids **35** und *ent*-**35** zur Synthese hinzugezogen. Diese wurden in jeweils vier Stufen ausgehend von D- bzw. L-Asparaginsäure nach RAPOPORT *et al.*^[61] erhalten.



Schema 18: Testsystem zur Darstellung des Westfragments **31**; Reaktionsbedingungen: i. TMEDA (2.2 Äq.), *n*-BuLi (2.2 Äq.), THF, ii. Elektrophil (2.4 Äq.), THF.

Es stellte sich heraus, dass die Anwendung dieser Strategie in der Literatur für komplexere Verbindungen selten beschrieben wurde. Unter den von KWON^[68] beschriebenen Bedingungen lässt sich 2-Methoxybenzamid **61** durch *n*-Butyllithium und TMEDA in *ortho*-Position zur Amidfunktion selektiv lithiieren und mit Nucleophilen anschließend substituieren. Eigene Versuche zur Synthese des Aromaten **62** unter den angegebenen Bedingungen schlugen allerdings fehl (Tabelle 1, Eintrag 1). Um sicherzustellen, dass nicht die *ortho*-Lithiierung sondern die anschließende Epoxid-Öffnung Grund für das Versagen der Reaktion waren, wurde die Reaktionsmischung nach Zugabe von *n*-Butyllithium und TMEDA mit deuteriertem Wasser hydrolysiert (Eintrag 2). Durch massenspektrometrische Untersuchungen zeigte sich, dass die Deprotonierung der *ortho*-Position unvollständig verläuft, da nur etwa 10% *ortho*-deutertes Produkt isoliert werden konnten. Auch ein Wechsel zu einer stärkeren Lithium-Base führte nicht zum Erfolg (Eintrag 3). Wurde als Elektrophil hingegen (*R*)-2-Methyloxiran anstelle der Epoxide **35** bzw. *ent*-**35** verwendet, sollte sich nach KOBAYASHI *et al.*^[67] *ortho*-substituiertes Produkt in einer Ausbeute von 61% bilden. Die Öffnung des Epoxids konnte nur mit einer Ausbeute von 23% realisiert werden (Eintrag 4). Erst durch eine Erhöhung der Reaktionstemperaturen wurde die Ausbeute des literaturbekannten Systems auf 45% erhöht (Eintrag 5-8).

Tabelle 1: Studien zur *ortho*-Lithiierung des Amids **61** (siehe Schema **18**). Es wurden jeweils 2.2 Äq. TMEDA und 2.2 Äq. *n*-BuLi und THF als Lösungsmittel verwendet. Der vierte Eintrag der Bedingungen bezieht sich jeweils auf die Bildung des *ortho*-lithiierten Aromaten, der fünfte Eintrag auf die nukleophile Öffnung des Epoxids.

Eintrag	Solvens	E ⁺	Li-Bedingungen	E ⁺ -Additions-Bedingungen	Ausbeute
1	THF	<i>ent</i> - 35	-78 °C, 2 h	-78 → 0 °C, 22 h	-
2	THF	D ₂ O	-78 °C, 30 min	-78 → RT, 1 h	10%
3	THF	<i>ent</i> - 35	<i>t</i> -BuLi, -78 °C, 2 h	-78 → 0 °C, 22 h	-
4	THF	Methyloxiran	-78 °C, 2 h	-78 °C, 12 h	23%
5	THF	Methyloxiran	-40 °C, 2 h	-40 °C, 3 h	34%
6	THF	Methyloxiran	-78 °C → -40 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 2 h	41%
7	THF	Methyloxiran	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 2 h	45%
8	THF	Methyloxiran	-78 °C → RT, 3 h	-78 → 0 °C → RT, 3 h	-
9	THF	<i>ent</i> - 35	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 2 h	-
10 ^{a,c}	THF	<i>ent</i> - 35	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 °C → RT, 3.5 h	-
11 ^{a,d}	THF	<i>ent</i> - 35	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 °C → RT, 3.5 h	-
12 ^a	THF	Methyloxiran	<i>t</i> -BuLi, -78 °C, 0.5 h	-78 °C → RT, 48 h	19%
13 ^a	THF	<i>ent</i> - 35	<i>t</i> -BuLi, -78 °C, 0.5 h	-78 °C → RT, 48 h	-
14	Hexan	Methyloxiran	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 2 h	16%
15	Et ₂ O	Methyloxiran	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 2 h	45%
16	Et ₂ O	Methyloxiran	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 4 h	58%
17	Et ₂ O	Methyloxiran	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 18 h	67%
18 ^a	Et ₂ O	Methyloxiran	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 2 h	33%
19 ^{a,b}	Et ₂ O	Methyloxiran	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 18 h	48%
20 ^b	Et ₂ O	Methyloxiran	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 2 h	70%
21 ^b	Et ₂ O	<i>ent</i> - 35	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 18 h	62%
22 ^b	Et ₂ O	<i>ent</i> - 35	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 23 h	76%
23 ^b	Et ₂ O	<i>ent</i> - 35	-78 °C → 0 °C, 2 h	-78 → -40 → 0 °C, 4 h	97%

^a Es werden 1.2 Äq. BF₃-Etherat zugesetzt.

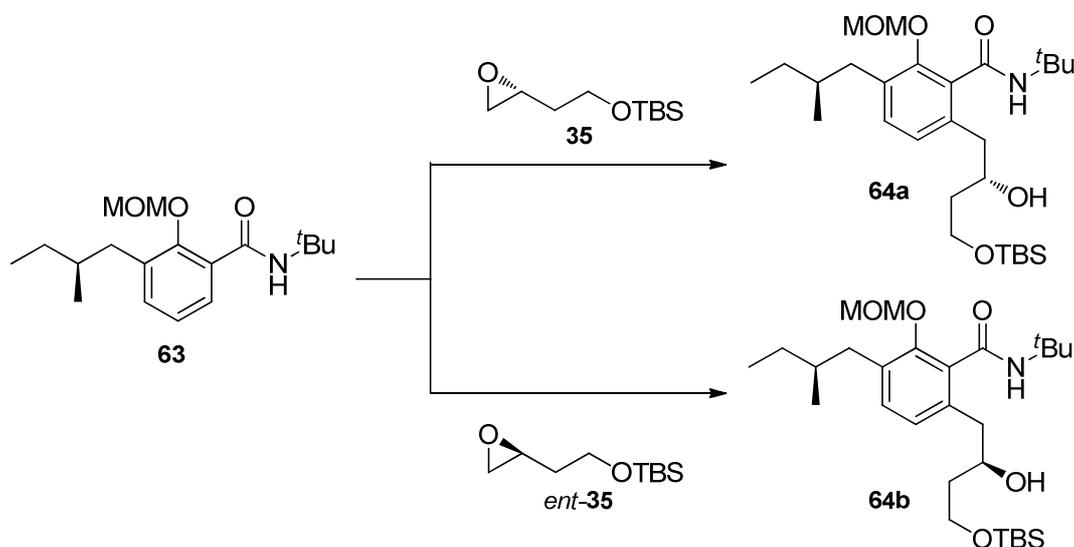
^b TMEDA (3 Äq.), *n*-BuLi (3 Äq.)

^c Lithiierte Spezies wurde in eine Lösung von BF₃·Et₂O und *ent*-**35** in THF überführt.

^d Lösung von BF₃·Et₂O und *ent*-**35** in THF wurde in eine Lösung der lithiierten Spezies überführt.

Wurde 2-Methyloxiran hingegen unter den optimierten Bedingungen durch Epoxid *ent*-**35** ersetzt, blieb eine Produktbildung aus und das Edukt **61** wurde vollständig reisoliert (Eintrag 9). Der Zusatz von BF₃-Etherat als LEWIS-Säure zur Komplexbildung und damit

Aktivierung des Epoxids erwies sich sowohl bei Einsatz des 2-Methyloxirans als auch für Epoxid *ent*-**35** als nicht erfolgreich (Eintrag 10-13, 18).^[69] Auch hier führte ein Einsatz der stärkeren Lithium-Base *t*-Butyllithium nicht zum Erfolg (Eintrag 12-13). Ebenso eine Variation der Zugabereihenfolge der Reagenzien resultierte nicht in einer erhöhten Produktausbeute (Eintrag 10-11). Erst ein Wechsel des Lösungsmittels erwies sich als ausschlaggebend für die Reaktion (Eintrag 14-15). Wurde Tetrahydrofuran durch Diethylether ersetzt und die Reaktionsdauer zur nukleophilen Öffnung des 2-Methyloxirans verlängert, ließ sich eine deutliche Ausbeuteerhöhung beobachten (Eintrag 16-17). Die Reaktivität des verwendeten Lithium-Reagenzes wird durch den Einsatz von TMEDA gewährleistet. Die Literatursausbeute einer Reaktion mit Methyloxiran war durch Erhöhung der eingesetzten Äquivalente an *n*-Butyllithium und insbesondere TMEDA auf 70% optimierbar (Eintrag 18-20). Unter den optimierten Bedingungen wurde schließlich unter Einsatz von Epoxid *ent*-**35** eine Bildung von trisubstituiertem Produkt **62** in moderater Ausbeute verzeichnet (Eintrag 21). Nach weiterer Optimierung der Reaktionsbedingungen war Produkt **62** in exzellenten Ausbeuten zugänglich (Eintrag 21-23).



Schema 19: Darstellung der *ortho*-substituierten diastereomeren Amide **64a** und **64b**; Reaktionsbedingungen: i. TMEDA (3 Äq.), *n*-BuLi (3 Äq.), Et₂O, ii. Epoxid **35**/*ent*-**35** (2.4 Äq.), Et₂O.

Das Testsystem **61** wurde durch den trisubstituierten Westfragmentvorläufer **63**, der ab diesem Zeitpunkt verfügbar war, ersetzt (Schema **19**).^[32,70]

Unter Anwendung der bereits für das Testsystem beschriebenen Bedingungen wurden die hochfunktionalisierten aromatischen Systeme **64a** und **64b** generiert. Die zunächst moderate Ausbeute (Eintrag 1-2) ließ sich in weiteren Studien auf 81% für Diastereomer **64b** und auf

73%, bzw. mit einer quantitativen Ausbeute basierend auf reisoliertem Edukt **63a**, deutlich erhöhen (Tabelle 2). Entscheidend war hier die Erniedrigung der Temperatur bei der Lithiierung des Aromaten von 0 °C auf -40 °C.

Außerdem zeigten nachfolgende Studien, dass die Reaktion sehr empfindlich gegenüber der verwendeten TMEDA-Charge ist. Es wurden dazu eine jeweils frische Charge TMEDA von verschiedenen Chemikalien-Anbietern bestellt und getestet. Ein Grund hierfür könnte ein unterschiedlicher Wassergehalt oder Verunreinigungen darstellen.

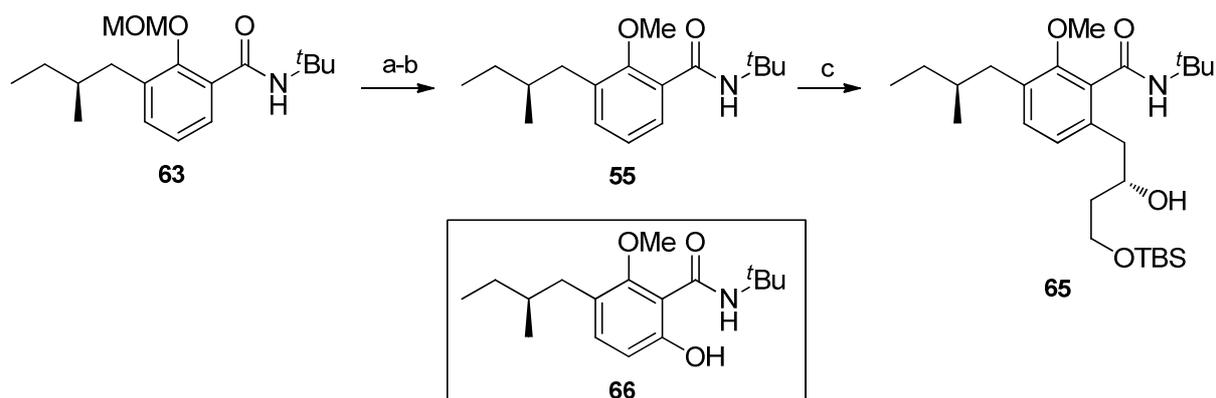
Tabelle 2: Studien zur *ortho*-Lithiierung des Amids **63** (siehe Schema **19**). Es wurden jeweils 3 Äq. TMEDA und 3 Äq. *n*-BuLi und Et₂O als Lösungsmittel verwendet.

Eintrag	E ⁺	Li-Bedingungen	E ⁺ -Additions-Bedingungen	Ausbeute 64a/b
1	<i>ent</i> - 35	-78 → 0 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 20 h	32%
2	<i>ent</i> - 35	-78 → 0 °C, 1 h	-78 → -40 °C, 20 h	34%
3	<i>ent</i> - 35	-78 → -40 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 20 h	81%
4	35	-78 → -40 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 20 h	68% (99% BORSM)
5 ^a	35	-78 → -40 °C, 2 h	-78 → -40 °C, 20 h	73% (99% BORSM)
6 ^b	35	-78 → 0 °C, 2 h	0 °C, 20 h	53% (84% BORSM)

^a Et₂O wurde 2 h unter Rückfluss über NaH getrocknet, destilliert und unter Argon-Atmosphäre entgast.

^b ohne TMEDA.

Für die folgenden Studien zur Kupplung der Fragmente **30** und **32** wurde neben dem MOM-Ether **63** auch der Methyl-Ether **55** synthetisiert (Schema **20**). Dieser war in zwei Stufen durch Entfernung der MOM-Schutzgruppe zur Bildung des Phenols in exzellenter Ausbeute aus **63** zugänglich. Hier verlief die *ortho*-Lithiierung mit anschließender Epoxidöffnung allerdings abweichend von den bisherigen Beobachtungen. Neben dem eingesetzten Amid **55** wurde in bedeutender Menge das phenolische Nebenprodukt **66** gebildet (Tabelle **3**, Eintrag 1-4). Dieses könnte aus der nukleophilen Addition des lithiierten Aromaten **55** an den peroxidierten Diethylether stammen. Eine Erhöhung der eingesetzten Äquivalente von TMEDA und Lithium-Base führte zu einer leicht erhöhten, aber moderaten Ausbeute von 53% des Produkts **65** (Eintrag 3-5), welche durch vorherige Trocknung und Destillation des verwendeten Diethylethers auf 59% bzw. 86% basierend auf eingesetztem Edukt **55** optimiert wurde (Eintrag 6). Ein deutlicher Ausbeuteverlust war zu verzeichnen, wenn auf den Einsatz von TMEDA verzichtet wurde (Eintrag 7). Diese Beobachtung entsprach den Erwartungen.^[71]



Schema 20: Darstellung des Methoxy-geschützten Aromaten **65** aus **63**. Aromat **55** ist in zwei Stufen zugänglich; Reaktionsbedingungen: a) HCl (konz.), EtOH, 50 °C, 1 h, 98%; b) MeI, K₂CO₃, Aceton, 40 °C, 95%; c) i. TMEDA (3 Äq.), *n*-BuLi (3 Äq.), Et₂O, ii. Epoxid 15 (2.0 Äq.), Et₂O.

Tabelle 3: Studien zur *ortho*-Lithiierung des Amids **55**. Reaktionsbedingungen: i. TMEDA, *n*-BuLi, Et₂O, ii. *ent*-**35** (3 Äq.), Et₂O.

Eintrag	TMEDA/ <i>n</i> -BuLi (Äq.)	E ⁺ -Additions-Bedingungen	Ausbeute
1	3	-78 → -40 °C, 20 h	43% 55 + 51% 66
2	3	-78 → 0 °C, 20 h	16% 65 (28% BORSM) + 51% 66
3	3	-78 → -40 °C, 3 d	44% 65 (5 % BORSM) + 21% 66
4	5.2	-78 → -40 °C, 20 h	46% 65 (70% BORSM) + 20% 66
5	4.5	-78 → -40 °C, 20 h	53% (86% BORSM) 65
6 ^a	3	-78 → -40 °C, 20 h	59% (86% BORSM) 65
7 ^b	3	0 °C, 20 h	39% (70% BORSM) 65

^a Et₂O wurde 2 h unter Rückfluss über NaH getrocknet, destilliert und unter einer Argon-Atmosphäre entgast.

^b ohne TMEDA.

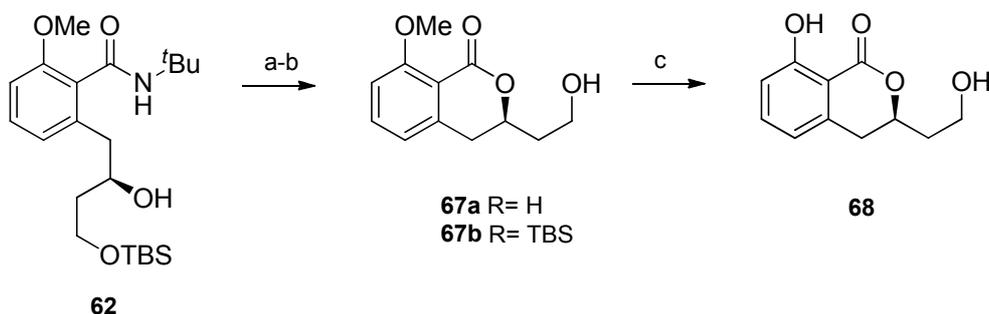
Durch intensive Optimierungsstudien standen nun die hochfunktionalisierten Systeme **64a**, **64b** und **65** zur weiteren Umsetzung in die kupplungsfähigen Fragmente **31a** und **31b** bereit.

4.1.4.2 Synthese des δ -Laktons

Die Laktonisierung wurde zunächst am Testsystem **62** ohne aliphatische Seitenkette untersucht (Schema 21).^[68] Dazu wurde durch Entfernung der TBS-Gruppe die primäre Hydroxyfunktion freigesetzt und die Bildung des δ -Laktons **67a** säurekatalysiert durch *p*-

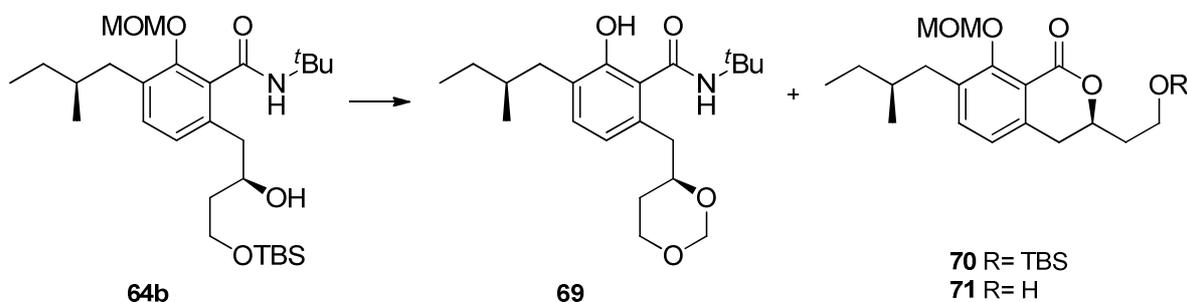
Toluolsulfonsäurehydrat initiiert. Das Laktone **67a** wurde dabei in nur geringen Mengen gebildet. Eine Entfernung der Schutzgruppe des Methoxyaromaten **62** zur Laktonisierung ist nicht essentiell für das Gelingen der Reaktion; allerdings wird die Bildung des weiterhin primär geschützten δ -Laktone **67b** vermieden.

Um Sicherzustellen, dass die Methyl-Schutzgruppe des Aromaten auch zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese entschützt werden kann, wurde der Aromat **67a** mit Bortribromid behandelt. Das Methyl-entschützte Triolsystem **68** bildete sich in moderater Ausbeute.



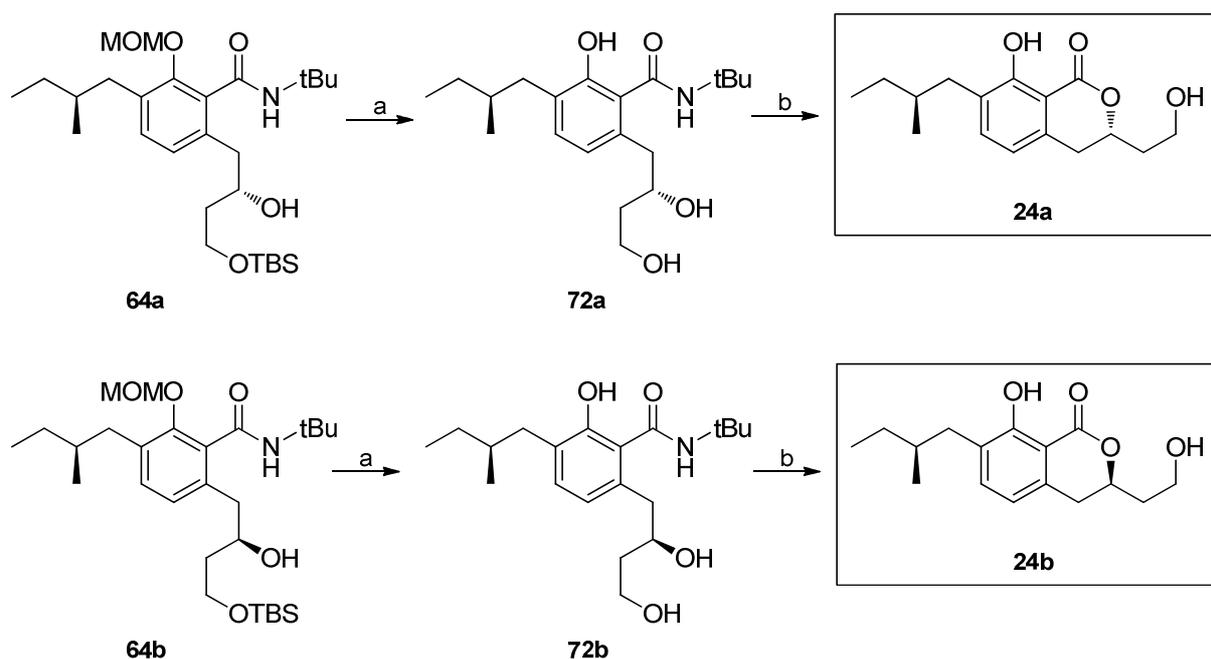
Schema 21: Synthese des Laktone **68** durch säurekatalysierte δ -Laktonisierung; Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, RT, 45 min, 92%; b) *p*TsOH·H₂O, Toluol, Δ , 3 h, 26% **67a**, 3% **67b**; c) **67a**, BBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 50%.

Erste Studien zur Darstellung des Westfragments **24** aus den tetrasubstituierten Aromaten **64a** und **64b** unter Einsatz von *p*-Toluolsulfonsäurehydrat ergaben in nur geringer Ausbeute das erwartete Produkt **71** (Schema 22). Als Hauptprodukt wurde das Acetal **69** isoliert, welches durch säurevermittelte Abspaltung von Formaldehyd aus der MOM-Schutzgruppe generiert wurde. Als zusätzliches Nebenprodukt entstand das TBS-geschützte δ -Laktone **70**.



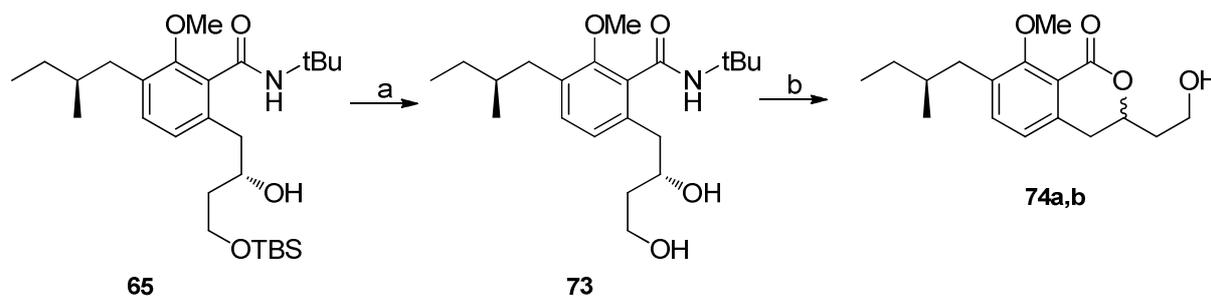
Schema 22: Säurekatalysierte δ -Lactonisierung des tetrasubstituierten Aromaten **64b**; Reaktionsbedingungen: *p*TsOH·H₂O, Toluol, Δ , 2 h, 20% **69**, 8% **70**, 67% **71**.

Aufgrund dieser Beobachtungen wurden die Verbindungen **64a** und **64b** entschützt und die so erhaltenen Triole **72a** und **72b** erfolgreich laktonisiert (Schema 23). Auf diesem Weg waren beide diastereomeren Westfragmentvorläufer **24a** und **24b** in sehr guter Ausbeute zugänglich. Die im Anschluss durchgeführte Strukturaufklärung zeigte, dass das Diastereomer **24a** die für die Synthese von Noricumazol A (**11**) benötigte korrekte absolute Konfiguration besitzt. Daher wird im Folgenden ausschließlich Fragment **24a** verwendet. Auf die Strukturaufklärung wurde in Kapitel 4.1.6 gesondert eingegangen.



Schema 23: Darstellung der diastereomeren δ -Laktone **24a** und **24b**; Reaktionsbedingungen: a) HCl (konz), EtOH, 50 °C, 30 min, 89% **72a**, 94% **72b**; b) *p*TsOH·H₂O, Toluol, Δ , 1.5 h, 89% **24a**, 95% **24b**.

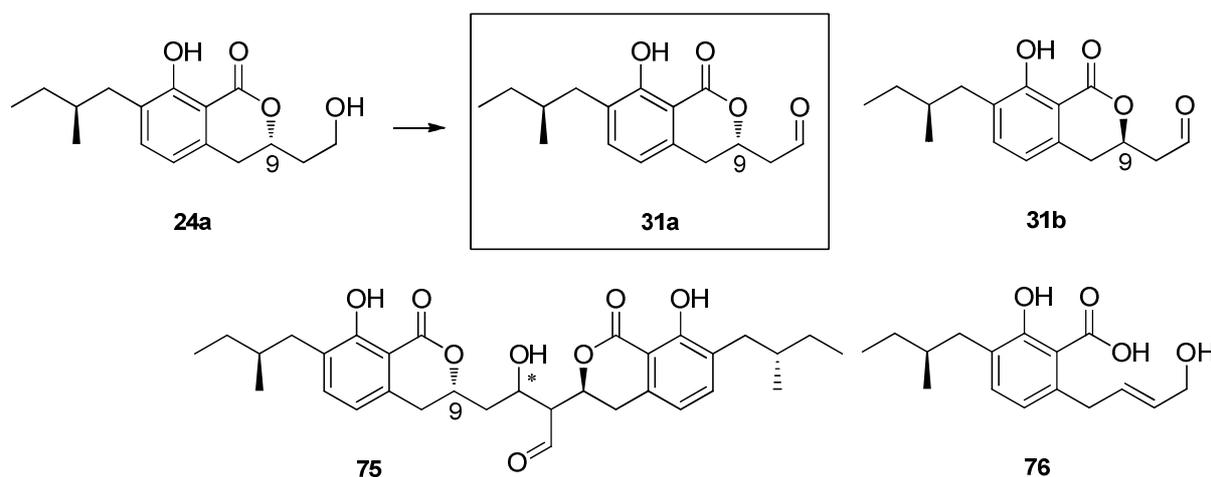
Parallel zum MOM-geschützten Aromaten **64** ließ sich das Methyl-geschützte System **65** in das Laktone überführen. Zunächst wurde es unter den bereits entwickelten Bedingungen zum Diol **73** umgesetzt (Schema 24). Die Laktonisierung generierte beide diastereomere Laktone **74a** und **74b** in einem Verhältnis von 2.6:1. Im Gegensatz zum MOM-geschützten System **64** war hier durch die Methylschutzgruppe keine Stabilisierung des Laktone gewährleistet (siehe Schema 26). Auch eine Erniedrigung der Laktonisierungstemperaturen führte nicht zum Erfolg. Unter diesen Bedingungen blieb die Produktbildung vollständig aus. Da die Trennung beider Diastereomere sich durch chromatographische Methoden als unmöglich herausstellte, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.



Schema 24: Darstellung der diastereomeren δ -Laktone **74a,b**; Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, RT, 90 min, 66%; b) *p*TsOH·H₂O, Toluol, Δ , 20 min, 91%, *d.r.* = 2.6:1.

4.1.4.3 Oxidation zum Westfragment **31a**

Zur Überführung des phenolischen Systems **24a** in den Aldehyd **31a** sollte dieses einer Oxidation unterworfen werden (Schema **25**). Dies stellte sich als äußerst anspruchsvoll heraus.



Schema 25: Darstellung des Westfragments **31a** und auftretende Nebenprodukte der Oxidationen.

In den Studien zur Oxidation zeigte sich, dass das Produkt in zunächst moderaten Ausbeuten unter Einsatz von DESS-MARTIN-Periodinan isoliert werden konnte (Tabelle **4**, Eintrag 1). Die Ausbeute ließ sich durch Verkürzung der Reaktionsdauer und Erniedrigung der Temperatur optimieren (Eintrag 2). Da neben dem Produkt keine weiteren Verbindungen isoliert werden konnten, wurde davon ausgegangen, dass sich ein Teil des säurelabilen Alkohols **31a** in der Reaktion zersetzt hatte. In Folge dessen wurde nach NICOLAOU *et al.*^[72] Pyridin als Base der Reaktionsmischung zugesetzt, allerdings ohne Erfolg (Eintrag 3). Die Umsetzung mit der höchsten Ausbeute gelang durch Verwendung von Pyridiniumchlorochromat als Oxidationsmittel (Eintrag 4). Auch hierzu sind Beispiele in der Literatur beschrieben, bei denen säurelabile Substrate unter Zusatz von Natriumacetat als

Puffer in sehr guten Ausbeuten oxidiert wurden.^[73] Unter diesen Bedingungen wurde für das System **31a** keine Umsatzerhöhung erzielt (Eintrag 5). Auch das mildere Oxidationsmittel Pyridiniumdichromat generierte nur geringe Mengen des Produkts **31a** (Eintrag 6). TPAP/NMO-Oxidation, sowie SWERN-Oxidation hingegen erzeugten hauptsächlich Nebenprodukte, wie Produkt **76** und Aldolprodukt **75** (Eintrag 7-8). Als zusätzliches Oxidationsreagenz wurde TEMPO und 3-Methoxy-TEMPO studiert; allerdings zeigte sich auch hier keine wesentliche Ausbeutesteigerung (Eintrag 9-10).^[74]

Tabelle 4: Studien zur Synthese des Aldehyds **31a** durch Oxidation (siehe Schema **25**).

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1 ^a	DMPI, mit + ohne NaHCO ₃ , RT, 1h	50% 31a + 31b
2 ^a	DMPI, NaHCO ₃ , 0 °C, 50 min	62% 31a + 31b
3	DMPI, Pyridin, RT, 2 h	Zersetzung
4 ^a	PCC, CH ₂ Cl ₂ , RT, 4.5 h	70% 31a + 31b
5 ^a	PCC, NaOAc, CH ₂ Cl ₂ RT, 6.5 h	53% 31a + 31b
6 ^a	PDC, NaOAc, CH ₂ Cl ₂ RT, 3 h	30% 31a + 31b
7 ^a	TPAP/NMO, CH ₂ Cl ₂ , -20 °C, 1 h	8% 31a + 31b + 12% 76
8 ^a	DMSO, COCl ₂ , Et ₃ N, -78 → 0 °C	8% 31a + 31b + 22% 75
9 ^{a,b}	TEMPO, NaOCl, KBr, H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 min	32% 31a + 31b
10 ^{a,b}	MeO-TEMPO, NaOCl, KBr, H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 min	59% 31a + 31b
11 ^a	DMPI, NaHCO ₃ (Überschuss), 0 °C, 45 min	68% (94% BORSM) 31a + 31b

^a **31a** + **31b** (*d.r.* 1:1).

^b Das Produkt konnte nur stark verunreinigt isoliert werden.

Fortführende Experimente zeigten, dass die Reproduzierbarkeit der Oxidation mit DMPI, sowie mit PCC unter Anderem stark von der Qualität des eingesetzten Edukts **24a** und der Reagenzien abhing (siehe Kapitel 4.1.4.1). Zudem stellte sich heraus, dass alle Oxidationen den Aldehyd **31** in einem Diastereomerenverhältnis von *d.r.* = 1:1, in Bezug auf das stereogene Zentrum an C9 lieferten. Beide Diastereomere ließen sich NMR-spektroskopisch differenzieren. Die Säurelabilität des Aldehyds **31a** wurde durch ¹H-NMR-Studien belegt (Abbildung **13**). Hierzu wurde ein 2:1-Diastereomeregemisch der Aldehyde **31a** und **31b** über einen Zeitraum von 9 Tagen in leicht saurem deuterierten Chloroform vermessen. Schon nach fünf Tagen stellte sich ein Diastereomerenverhältnis von 1:1 ein. Die

Shift-Differenz der chemischen Verschiebung der Protonen im $^1\text{H-NMR}$ zur Unterscheidung betrug 0.02 ppm.

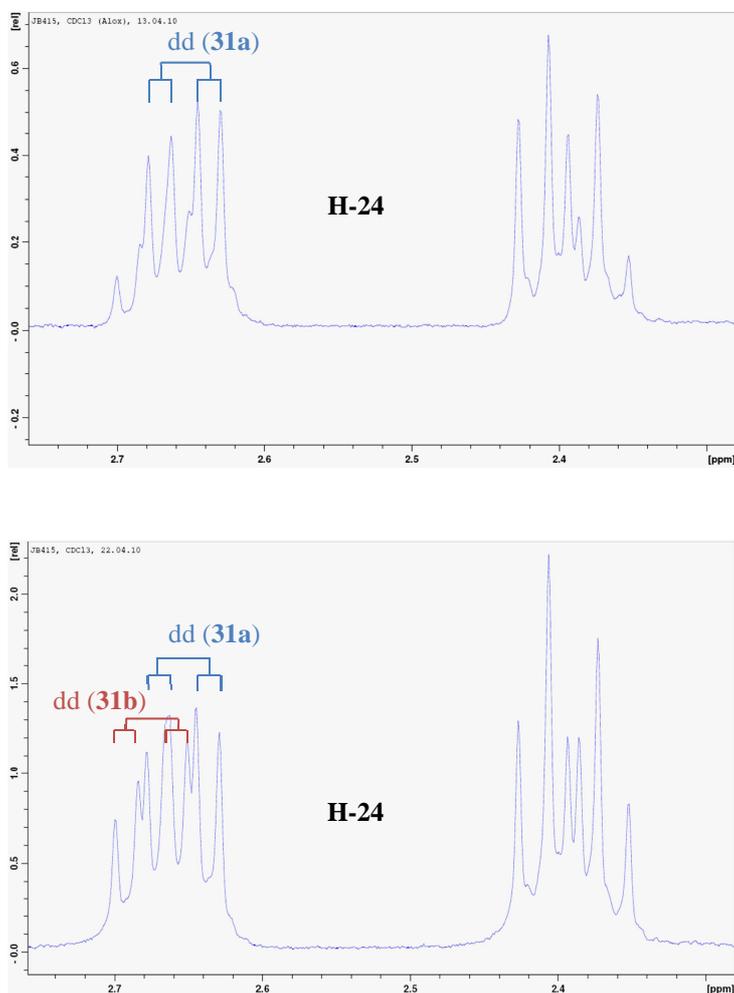
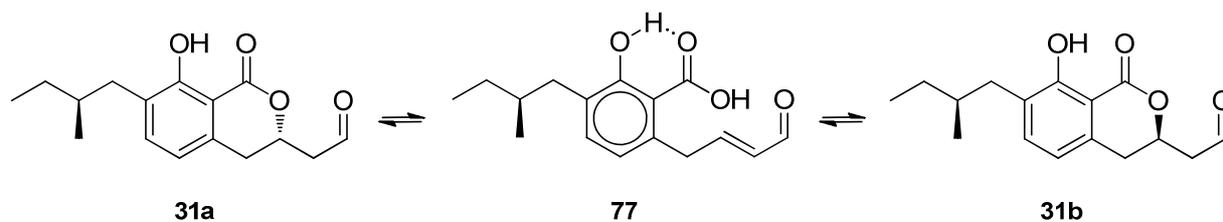


Abbildung 13: $^1\text{H-NMR}$ -Studie zur Säurebeständigkeit des Aldehyds **31a**; Spektren wurden an einem 400 MHz-NMR-Spektrometer in CDCl_3 aufgenommen; oben) Kopplungsmuster der H-Atome H-24 im Aldehyd **31a**. Erste Vermessung eines 2:1-Gemisches von **31a** und **31b**; unten) Vermessung derselben Probe nach neun Tagen; es trat eine Racemisierung an C9 ein, so dass beide Diastereomere in einem *d.r.* von 1:1 vorlagen.

Diese Beobachtungen ließen auf eine spontane Epimerisierung an C9 schließen, welche sich durch die säurekatalysierte Eliminierung des Laktons in β -Position zum neu geformten Aldehyd **77** erklären lässt (Schema **26**). Die anschließende Michael-Addition des intermediären Carboxylats **77** an die α,β -ungesättigte Aldehydfunktion generiert so beide diastereomeren Aldehyde **31a** und **31b**. Dieser Prozess könnte durch eine interne Wasserstoffbrückenbindung des Phenols zur Carbonylfunktion des Laktons erleichtert werden.



Schema 26: Säurekatalysierte Epimerisierung der diastereomeren Aldehyde an C9.

Die Epimerisierung an C9 ließ sich erfolgreich unterdrücken, indem die Oxidation mit DMPI unter säurefreien und trockenen Bedingungen ausgeführt wurde. Zusätzlich war es erforderlich, das DESS-MARTIN-Periodinan bereits vor Zugabe des Substrates **24a** zur Neutralisation mit einem Überschuss an Natriumhydrogencarbonat zu behandeln. Eine Einhaltung der Reaktionstemperatur von 0 °C und ein Abbruch der Reaktion nach einem Umsatz von etwa 50% stellten die reproduzierbare Bildung des Produkts **31a** mit sehr guter Selektivität (*d.r.* = 23:1 → 8:1 **31a**: **31b**) und zuverlässiger Ausbeute von 56% sicher.

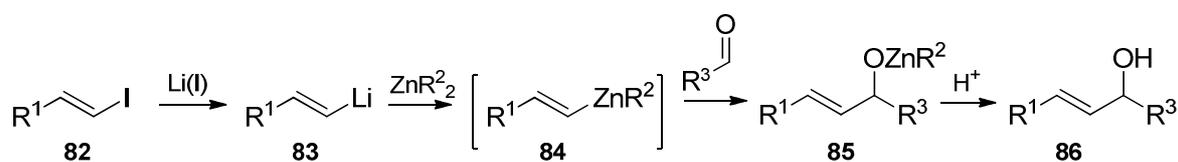
Damit war die Synthese des Westfragments abgeschlossen und eine Verknüpfung der Fragmente konnte erfolgen.

4.1.5 Abschluss der Totalsynthese

Der letzte Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Noricumazol A war die stereoselektive Verknüpfung der Fragmente **31a** und **30**. Dazu sollte auf eine substratkontrollierte oder Reagenz-kontrollierte Übergangsmetall-vermittelte Kupplung zurückgegriffen werden.

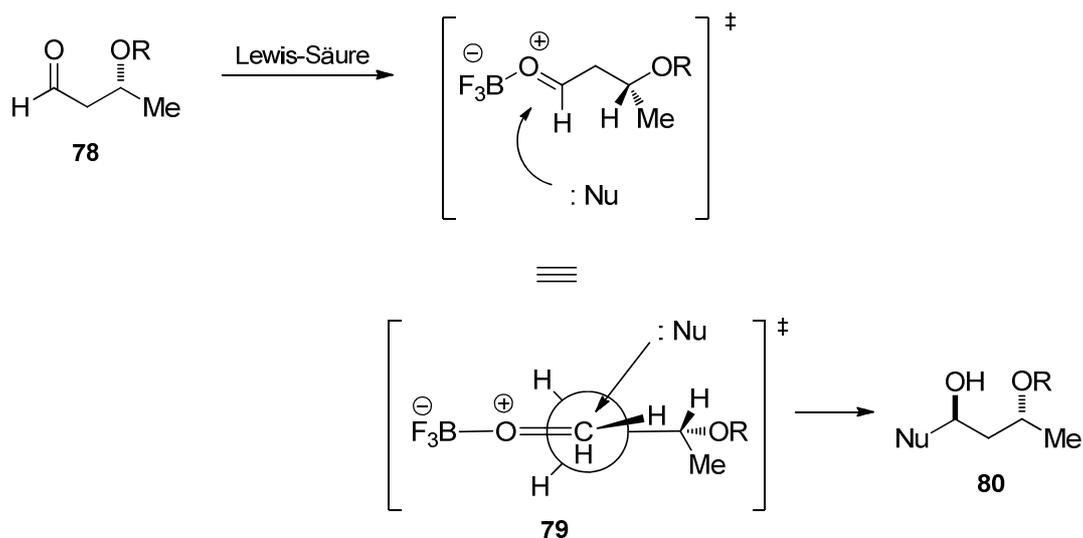
4.1.5.1 Studien zur substratkontrollierten Kupplung

In einer nukleophilen Vinylierung sollte zunächst ohne den Zusatz von chiralen Quellen eine substratkontrollierte Kupplung getestet werden. Die Kupplung zwischen Vinyljodid **30** und Aldehyd **31a** sollte unter den in vorherigen Studien^[66,75] für ein Thiazolderivat optimierten Bedingungen über eine Zink-vermittelte Reaktion erfolgen. Dazu sollte das entsprechende Vinyljodid mittels *t*-Butyllithium lithiiert und in einer Transmetallierung durch Dimethylzink in das *E*-Vinyl-Zinkat **84** überführt werden (Schema **27**). Die nukleophile Addition an den Aldehyd sollte bei vollständiger Diastereoselektivität das 1,3-*anti*-konfigurierte Kupplungsprodukt **88a** liefern.^[75]



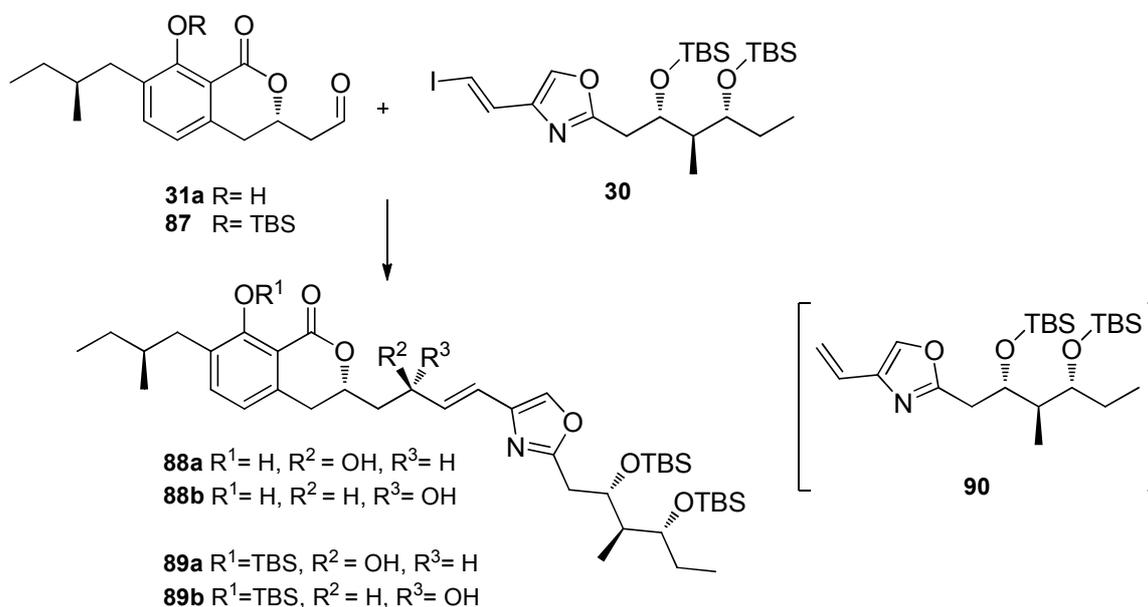
Schema 27: Mechanismus der Zink-katalysierten Kupplung eines Vinylhalogenids **82** und Aldehyds.

Von EVANS *et al.* durchgeführte Studien zur 1,3-*asymmetrischen* Induktion in der diastereoselektiven MUKAYIAMA-Aldol Reaktion und verwandten Prozessen zeigten, dass sich in der Reaktion eines α -unsubstituierten, β -Alkoxyaldehyds mit einem Nukleophil bevorzugt das 1,3-*anti*-Produkt **80** bildet (Schema **28**).^[76] Es wurde postuliert, dass die Stereoinduktion durch die Minimierung interner elektrostatischer und sterischer Abstoßungen im LEWIS-Säure aktivierten Komplex **79** erfolgt. Der nukleophile Angriff findet von der sterisch weniger gehinderten Seite der Carbonylgruppe statt, sodass sich bevorzugt das 1,3-*anti*-konfigurierte Produkt **80** bildet. Die Ausprägung der Selektivität ist dabei stark abhängig von der Natur des β -Sauerstoffrestes. Die besten *anti*-Selektivitäten wurden mit PMB-substituierten Sauerstofffunktionalitäten beobachtet. Die Verwendung von TBS- oder Acetat-funktionalisierten Systemen resultiert in einer Abnahme der Selektivität bis hin zur Umkehr der 1,3-Stereoinduktion.



Schema 28: 1,3-Asymmetrische Induktion durch azyklische Stereokontrolle.

Dieses Modell kann nur einen Hinweis auf die erwartete Selektivität für das eigene System liefern. Dieses ist deutlich komplexer als die von EVANS *et al.* gezeigten Beispiele und das Verhalten der Lakton-Einheit nicht ohne Weiteres vergleichbar mit dem der Hydroxyisochromanon-Einheit. Eigene Studien sollten schließlich zeigen, ob eine Stereinduktion bei der Bildung des Kupplungsprodukts **88** stattfindet.



Schema 29: Kupplung der Fragmente **31a** bzw. **87** mit **30**.

Hierzu wurde das Vinyljodid **30** durch *t*-Butyllithium lithiiert und durch anschließende Transmetallierung in die Zink-Spezies überführt (Schema **29**). Dimethylzink war dabei Diethylzink vorzuziehen (Tabelle **5**, Eintrag 5-6). In der darauffolgenden Reaktionssequenz

wurde das *E*-Vinylzinkat an den Aldehyd **31a** gekuppelt. Das Kupplungsprodukt **88** wurde in zunächst geringer Ausbeute gebildet (Eintrag 1). Ein selektiver Aufbau des stereogenen Zentrums an C11 erfolgte nicht, so dass ein 1:1-Produktgemisch aus dem Kupplungsprodukt **88a** und seinem Epimer **88b** in einem *d.r.* von 1:1 isoliert wurde. Eine Substratkontrolle konnte damit ausgeschlossen werden.

Als Grund für die niedrige Ausbeute wurde die Reaktion der zinkierten Vinylverbindung mit dem Proton des Phenols **31a** vermutet. Daher wurden die eingesetzten Äquivalente des Vinyljodids **30** und des *t*Butyllithiums in den folgenden Umsetzungen erhöht und eine direkte Ausbeutesteigerung verzeichnet (4-7). Als Nebenprodukt wurde wie erwartet das Alken **90** erhalten, das Produkt der Protonierung der Zinkspezies nach Zugabe des ungeschützten Phenols **88** (Eintrag 3-7). Zur Unterdrückung der Alkenbildung wurde in der Reaktion der TBS-geschützte Aldehyd **87** verwendet, welcher aus Aldehyd **31a** in einer Ausbeute von 34% erhalten wurde (Eintrag 8). Der Einsatz nur eines Äquivalents der Vinylspezies **30** wäre hier ein klarer Vorteil, allerdings konnte das Kupplungsprodukt **89a,b** in einer nur mäßigen Ausbeute von 50% isoliert werden. Aufgrund der Instabilität des TBS-geschützten Phenols wurde diese Reaktion nicht weiter untersucht. Als eine geeignetere phenolische Schutzgruppe bietet sich ein Methylether **74** an. Diese Route musste allerdings aufgrund vorheriger Ergebnisse verworfen werden (Kapitel 4.1.4.2).

Wurde eine frische Charge Dimethylzink verwendet, konnte das Produkt erfolgreich in einer guten Ausbeute von 74% isoliert werden (Eintrag 6).

Es konnte gezeigt werden, dass ohne die Transmetallierung zum Zinkat keine Produktbildung beobachtet wird (Eintrag 3). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Ummetallierung der Vinyl-Lithiumverbindung zum Zinkat essentiell für das Gelingen der Reaktion ist.

Tabelle 5: Studien zur Kupplung der Fragmente **31a**, **87** und **30** (siehe Schema **29**). Reaktionsbedingungen aller Reaktionen der Einträge 1-8: i. *t*-BuLi, **30**, Et₂O, -78 °C, 1 h; ii. R₂Zn, -78 °C, 15 min; iii. **31a/87**, Et₂O, -78 °C.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	i. <i>t</i> -BuLi (2 Äq.), 30 (1 Äq.); ii. Me ₂ Zn; iii. 31a (1 Äq.), 18 h	26%
2 ^a	i. <i>t</i> -BuLi (2 Äq.), 30 (1 Äq.); ii. Me ₂ Zn; iii. 31a (1 Äq.), 18 h	Zersetzung
3	i. <i>t</i> -BuLi (4 Äq.), 30 (2 Äq.); ii. 31a (1 Äq.), 2.5 h	-
4	i. <i>t</i> -BuLi (4 Äq.), 30 (2 Äq.); ii. Me ₂ Zn; iii. 31a (1 Äq.), 2.5 h	41%
5 ^a	i. <i>t</i> -BuLi (4 Äq.), 30 (2 Äq.); ii. Me ₂ Zn; iii. 31a (1 Äq.), 3 h	15-40%
6 ^b	i. <i>t</i> -BuLi (4 Äq.), 30 (2 Äq.); ii. Me ₂ Zn; iii. 31a (1 Äq.), 3 h	74%
7	i. <i>t</i> -BuLi (4 Äq.), 30 (2 Äq.); ii. Et ₂ Zn; iii. 31a (1 Äq.), 3 h	33%
8	i. <i>t</i> -BuLi (2 Äq.), 30 (1 Äq.); ii. Me ₂ Zn; iii. 87 (1 Äq.), 3 h	~ 50%
9	CrCl ₂ (14 Äq.), NiCl ₂ (0.1 Äq.), DMF, 0 °C → RT, 24 h	-
10	i. <i>t</i> -BuLi (4 Äq.), 30 (2 Äq.); ii. ZnBr ₂ (2.7 Äq.), 31a (1 Äq.), 0 °C, 24 h	-
11	i. Cp ₂ Zr(H)Cl, 32 , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h; ii. Et ₂ Zn, 31a , -40 °C → 0 °C, 2.5 h	49%

^a Die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

^b Es wurde eine neue Charge Me₂Zn verwendet.

Eine andere Möglichkeit zur C-C-Verknüpfung beider Fragmente beinhaltet die Chrom-katalysierte asymmetrische NOZAKI-HIYAMA-KISHI Kupplung.^[77] Diese wurde bereits in vorhergehenden Studien ausführlich diskutiert.^[66] Obwohl für diese Reaktion keine Beispiele zur Addition α -verzweigter, vinyliischer Systeme mit aliphatischen Aldehyden existieren, sollte diese zur Kupplung untersucht werden. Zunächst wurde die Reaktion unter Einsatz katalytischer Mengen Nickel-(II)-chlorids ohne den Einsatz von chiralen Liganden untersucht (Eintrag 9). Das Fehlschlagen der Reaktion entsprach den bereits für das Thiazolsystem gemachten Beobachtungen und deutet auf eine unzureichende Aktivität des Vinylidids hin.

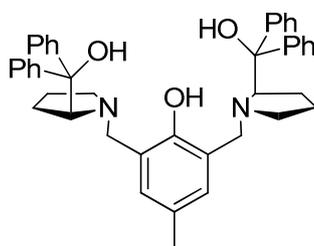
Ebenso die von OPPOLZER^[78] entwickelte enantioselektive nukleophile Addition von Alkenyl-Zinkhalogeniden an Aldehyde gelang für das beschriebene System **88a** nicht (Eintrag 10). Auch dieses Ergebnis zeichnete sich bereits in den Studien zur Thiazolsynthese ab. Auf weiterführende Studien wurde verzichtet.

In einer weiteren Methode sollte Allylalkohol **88a** durch Verknüpfung des Aldehyds mit Alkin **32** dargestellt werden. Vorteil dieses Zugangs ist die Verkürzung der Totalsynthese um eine Stufe. Mittels der bereits optimierten SCHWARTZ Hydrozirkonierung^[59] wurde hierzu

das Alkin in die *E*-Alkenzirkoniumspezies überführt und diese anschließend unter Einsatz von Diethylzink transmetalliert.^[79] Das so generierte Zink-Intermediat wurde mit dem Aldehyd **31a** abgefangen und das Kupplungsprodukt **88a** und das Epimer **88b** in einer Ausbeute von 49% erhalten (Eintrag 11). Angesichts der in dieser Studie erhaltenen Ergebnisse wurde die Synthese des Allylkohls **88a** unter den in Eintrag 6 beschriebenen Bedingungen weitergeführt.

4.1.5.2 Studien zur Reagenz-kontrollierten Kupplung

Um den Einfluss chiraler Liganden auf die Diastereoselektivität in der Zink-vermittelten Addition zu untersuchen (Kapitel 4.1.5.2, Tabelle 5), sollte diese unter Verwendung des ProPhenol-Katalysators **91** durchgeführt werden (Abbildung 14).

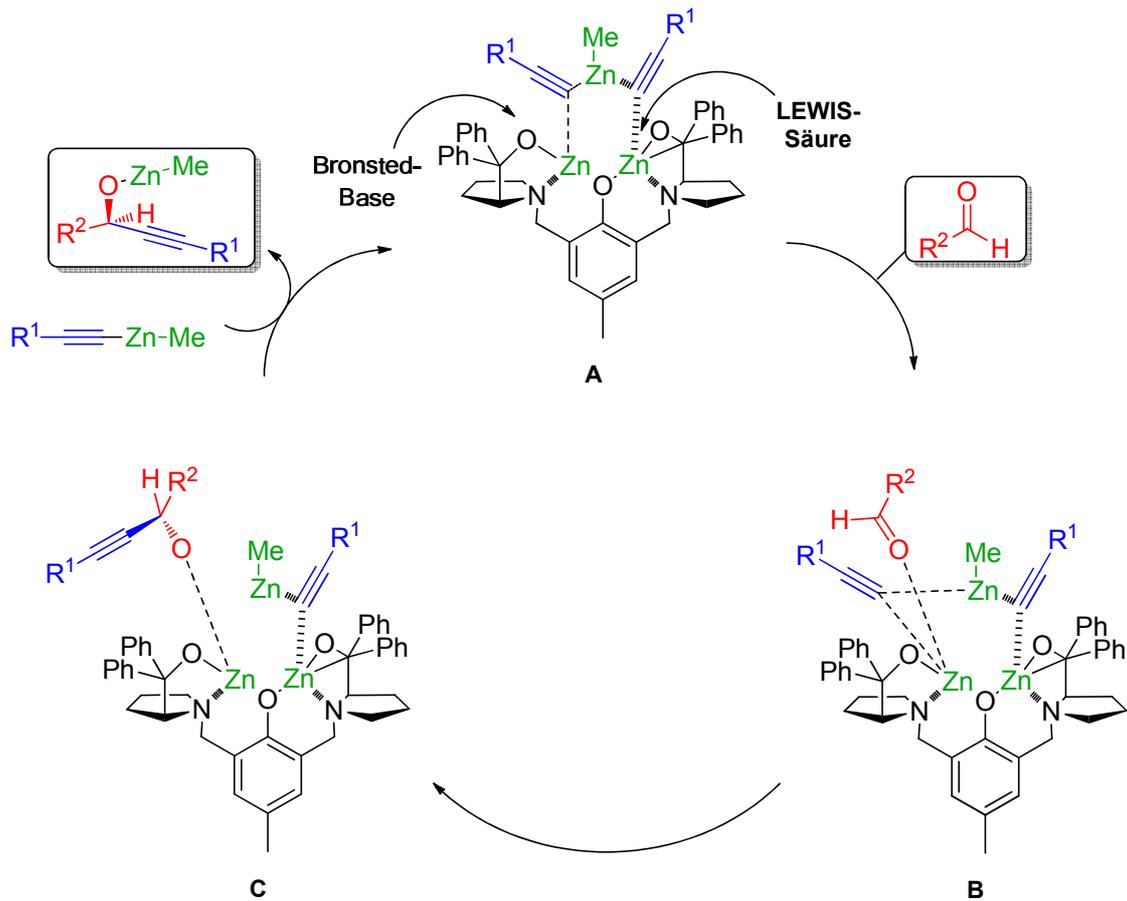


(*R,R*)-ProPhenol **91**

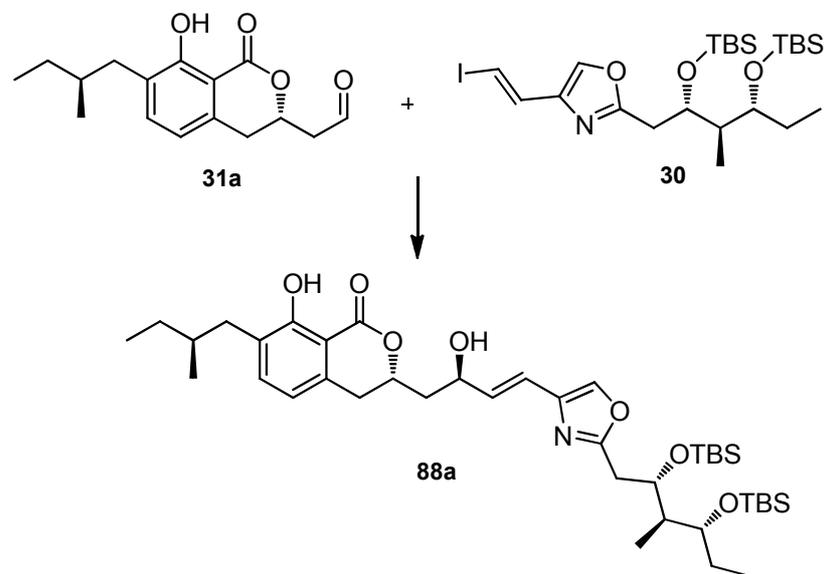
Abbildung 14: TROSTs bifunktionaler ProPhenol-Katalysator **91**.

TROST *et al.* setzten diesen Liganden erfolgreich zur enantioselektiven Alkinylierung aromatischer und ungesättigter Aldehyde ein.^[80] Die Autoren postulieren die Erzeugung eines aktiven bifunktionalen Katalysators (**A**) aus Ligand und Dimethylzink (Schema **30**). Die zinkierte Alkinspezies koordiniert an das Brønstedt-basische Zentrum und anschließend der Aldehyd an das LEWIS-saure Zentrum des Komplexes (**B**). Der Aldehyd koordiniert dabei von der sterisch weniger anspruchsvollen Seite an den Komplex, wodurch die Selektivität dieser Reaktion begründet werden kann. Das gebildete Intermediat zerfällt schließlich nach selektivem Alkintransfer zum Produktalkoxid (**C**) und der Propargylalkohol wird freigesetzt.

Es folgten eigene Studien zur Fragmentkupplung unter Einsatz des ProPhenol-Liganden **91**.



Schema 30: Postulierter Katalysezyklus zur enantioselektiven Alkinylierung.



Schema 31: Studien zur diastereoselektiven Kupplung mit ProPhenol-Ligand **91**; Reaktionsbedingungen: i. *t*-BuLi, **30** (3 Äq.), Et₂O, -78 °C, 1h; ii. Me₂Zn (3 Äq.); iii. **91**; iv. **31a**.

Nach erfolgtem Halogen-Lithium-Austausch wurde das Ostfragment **30** mit Dimethylzink transmetalliert und unter Verwendung des kommerziell erhältlichen (*R,R*)-

ProPhenol-Liganden **91** mit Aldehyd **31a** gekuppelt. Diese Addition sollte selektiv unter Bildung des *anti*-Diastereomers **88a** stattfinden (Schema **31**). Beim Studium dieser Kupplungsmethode zeigte sich, dass mit Ausnahme von Eintrag 1 stets Produktbildung eintrat (Tabelle **6**). Der erste Versuch zur Umsetzung der Fragmente resultierte in der Bildung des Alkens **90** (Eintrag 1). Eine Ursache für dieses Ergebnis war offenbar der stöchiometrisch eingesetzte Katalysator **91**, welcher das zuvor gebildete Zinkat protonierte. Eine weitere Abweichung zur Literaturvorschrift stellte das Lösungsmittelsystem dar, in dem gearbeitet wurde. In den Studien von TROST *et al.* wurde ausschließlich Toluol verwendet. Aus diesem Grund wurde im nächsten Versuch der Ligand in nur katalytischen Mengen und Toluol als Lösungsmittel eingesetzt (Eintrag 2). Zwar war auf diesem Weg Produktbildung zu verzeichnen, allerdings wurde keine Selektivität für die Reaktion beobachtet. Wurde hingegen der Ligand **91** vor der Transmetallierung der lithiierten Spezies **30** zur Reaktion zugesetzt und erst danach Dimethylzink zugeführt, erfolgte eine leichte Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses (Eintrag 3 und 4). Dabei scheint das Lösungsmittel, in welchem der Alkin-Ligand-Komplex **A** erzeugt wurde, einen Einfluss auf die Diastereoselektivität zu besitzen. Während durch Toluol ein *d.r.* von 1.1:1 generiert wurde (Eintrag 3), entsteht durch den Einsatz von Diethylether das Produkt **88a** in leichtem Überschuss mit einem *d.r.* von 1.2:1 (Eintrag 4).

Tabelle 6: Studien zur diastereoselektiven Kupplung mit dem chiralen Liganden (*R,R*)-**91** und (*S,S*)-**91** (siehe Schema **31**).

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute	<i>d.r.</i> ^a
1	i. <i>t</i> BuLi, 30 (2 Äq.);ii. Me ₂ Zn; iii. (<i>R,R</i>)- 91 (1 Äq.), Et ₂ O; iv. 31a (1 Äq),Et ₂ O	90	-
2	i. <i>t</i> BuLi, 30 ; ii. Me ₂ Zn; iii. (<i>R,R</i>)- 91 (0.1 Äq.), Toluol; iv. 31a , Toluol	34%	1 : 1
3	i. <i>t</i> BuLi, 30 ; ii. (<i>R,R</i>)- 91 (0.1 Äq.), Toluol; iii.Me ₂ Zn; iv. 31a , Toluol	76%	1.1 : 1
4	i. <i>t</i> BuLi, 30 ; ii. (<i>R,R</i>)- 91 (0.1 Äq.), Et ₂ O; iii. Me ₂ Zn; iv. 31a , Toluol	94%	1.2 : 1
5	i. <i>t</i> BuLi, 30 ; ii. Me ₂ Zn; iii. (<i>R,R</i>)- 91 (0.1 Äq.), Et ₂ O; iv. 31a , Toluol	62%	1 : 1.4
6	i. <i>t</i> BuLi, 30 ; ii. Me ₂ Zn; iii. (<i>S,S</i>)- 91 (0.1 Äq.), Et ₂ O; iv. 31a , Toluol	93%	1.4 : 1

^a *d.r.* bezieht sich auf das Verhältnis von **88a** zu **88b**.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde die Kupplung unter Einsatz katalytischer Mengen des Liganden **91** wiederholt. Dabei wurde der aktive Ligandkomplex erst nach der Transmetallierung der Lithiumspezies in Toluol erzeugt. Nach Addition des Aldehyds **31a**

wurde somit in guter Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 1:1.4 das Kupplungsprodukt generiert (Eintrag 5 und 6). Unter Verwendung des (*R,R*)-ProPhenol-Katalysators (*R,R*)-**91** wurde das unerwünschte Produkt, im Fall des (*S,S*)-ProPhenol-Katalysators (*S,S*)-**91** das Produkt **88a** bevorzugt gebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass die unzureichende Diastereokontrolle unter anderem vom Einsatz des aliphatischen Aldehyds **31a** herrührt. Dieser ist im Gegensatz zu den üblicherweise für diese Art von Addition verwendeten aromatischen und α,β -ungesättigten Aldehyden weniger reaktiv, bzw. elektrophil. Des Weiteren sprechen die Ergebnisse, aufgrund des erhöhten sterischen Anspruchs, für eine nur unvollständige Komplexierung der zinkierten Vinyl-Spezies mit dem Liganden zur Bildung des Komplexes **A** (Abbildung 15). Im Kugelmodell zeigt sich im Vergleich des zinkierten Alkins **32** mit dem vinylischen System **30**, dass das Alken sterisch deutlich anspruchsvoller ist und damit schlechter zur Komplexierung in die chirale Ligandentasche eintreten kann.

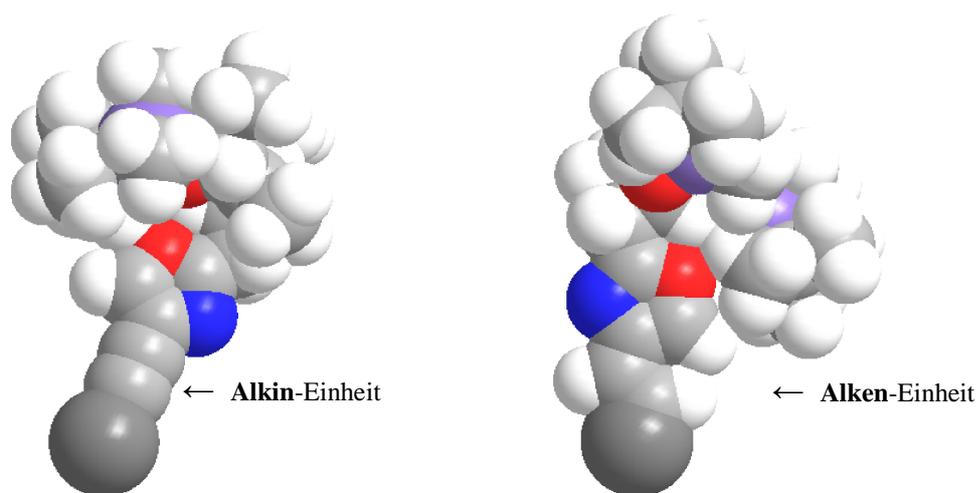
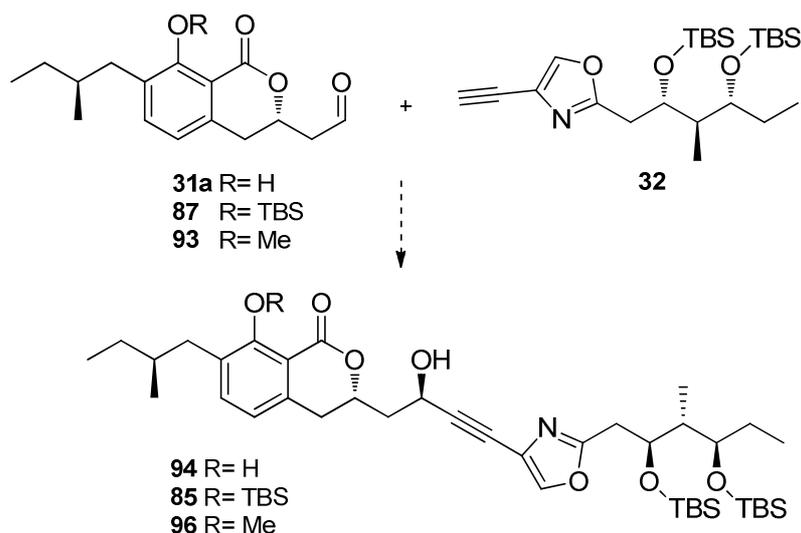


Abbildung 15: Dreidimensionale Darstellung des zinkierten Alkins **32** (links) und Alkens **30** (rechts). Das Alkin besitzt eine deutlich schlankere Struktur als das Alken, wodurch eine Komplexierung des chiralen Liganden **91** erleichtert ist. (Darstellung wurde mit Chem3D pro 12.0 angefertigt.)

Aus diesem Grund sollte parallel zu den bisherigen Studien eine alternative Strategie zur Kupplung der Fragmente verfolgt werden. Hierfür bot sich eine ebenfalls Zink-vermittelte Addition des Alkins **32** an den Aldehyd an (Schema **32**). Bei der enantioselektiven Addition von Alkin-Nukleophilen an Carbonylgruppen zur Darstellung von Propargylalkoholen handelt es sich um eine in der Literatur aktuell und intensiv erforschte Reaktion.^[81] Typischerweise werden dabei aromatische Aldehyde mit Phenylacetylen bzw. Methylpropiolat gekuppelt. Oxazol-enthaltende Alkinsysteme sind in den veröffentlichten Studien nicht aufgeführt. Dennoch sollten ausgewählte Kupplungen für eigene Untersuchungen herangezogen werden.



Schema 32: Studien zur diastereoselektiven Kupplung des Alkins **32** und der Aldehyde **31a**, **87** und **93**.

Zunächst wurde die Reaktion unter Verwendung des (*R,R*)-ProPhenol-Liganden (*R,R*)-**91** studiert (Tabelle 7, Eintrag 1). Durch direkte Überführung des Alkins **32** in die Zink-Spezies unter Einsatz von Dimethylzink, gefolgt von Addition des Aldehyds **31a** zur Reaktionsmischung, konnten Spuren des Propargylalkohols **94** isoliert werden. Hierbei handelte es sich um ein 1:1-Gemisch beider C11-Diastereomere. Aufgrund der ungelösten Selektivitätsprobleme wurde dann nach CARREIRA *et al.*^[82] Zinktriflat als Lewisäure und (-)-*N*-Methylephedrin als chiraler Ligand zur Addition getestet (Eintrag 2-4). Insbesondere aliphatische Aldehyde sollten sich auf diesem Weg mit Phenylacetylen in exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten umsetzen lassen. Unter den Literaturbedingungen wurden ausschließlich die Edukte reisoliert (Eintrag 2). Um das Versagen der Reaktion nicht vom freien phenolischen System **31a** abhängig zu machen, wurde auch die Umsetzung des TBS-geschützten Aldehyds **87** durchgeführt (Eintrag 2). Nach CARREIRA *et al.* ist eine sehr geringe Zugaberate (40 $\mu\text{L/h}$) des Aldehyds **31a** bei höherer Reaktionstemperatur (75 $^{\circ}\text{C}$) vorteilhaft (Eintrag 3). Diese Variation der Reaktionsbedingungen führte ausschließlich zur Zersetzung des Aldehyds **31a**. Um Qualitätsmängel der eingesetzten Reagenzien auszuschließen, wurde eine literaturbekannte Testreaktion von Phenylacetylen und Pivaldehyd durchgeführt.^[82] Diese lieferte das Kupplungsprodukt in quantitativer Ausbeute, womit die eingesetzten Reagenzien die nötige Reinheit aufwiesen.

Tabelle 7: Studien zur diastereoselektiven Kupplung unter Verwendung chiraler Metall-Ligand-Komplexe (siehe Schema 32).

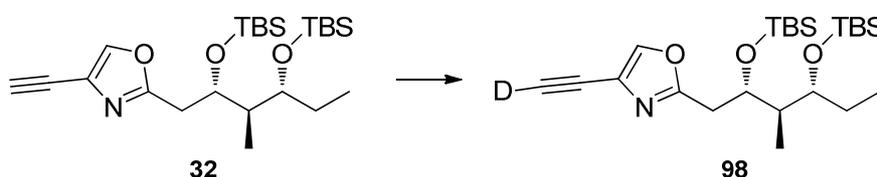
Eintrag	Aldehyd	Bedingungen	Ausbeute
1	31a	i. 32 , 91 , Me ₂ Zn, Toluol, RT; ii. 31a , 5 °C, 3 d	10%
2	31a/87	i. Zn(OTf) ₂ , <i>N</i> -Methylephedrin, Et ₃ N, Toluol, RT, 2 h; ii. 32 , RT, 15 min; iii. 31a/87 , RT, 24 h	keine Reaktion
3 ^a	31a	i. Zn(OTf) ₂ , <i>N</i> -Methylephedrin, Et ₃ N, Toluol, RT, 2 h; ii. 32 , RT, 15 min; iii. 31a , RT → 75 °C, 24 h	keine Reaktion
4	31a	i. 32 , Et ₂ Zn, Toluol, Δ, 2 h; ii. (<i>S</i>)-BINOL, Et ₂ O, Ti(<i>o</i> ⁱ Pr) ₄ , RT; iii. 31a über 3 h, RT	keine Reaktion
5	93	i. 32 , (<i>S</i>)-BINOL, HMPA, CH ₂ Cl ₂ , RT; Et ₂ Zn, RT; ii. Ti(<i>o</i> ⁱ Pr) ₄ ; vi. 31a , RT, 20 h	keine Reaktion
6	31a	i. (<i>S</i>)-BINOL, InBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 31a , RT; ii. <i>c</i> Hex ₂ NMe, RT; iii. 32 , 40 °C, 22 h	keine Reaktion
7	31a	i. <i>n</i> -BuLi, 32 , Et ₂ O, -78 °C → -40 °C; ii. Me ₂ Zn; iii. 31a , -78 °C → -40 °C, 24 h	keine Reaktion
8	31a	i. <i>s</i> -BuLi, 32 , Et ₂ O, -20 °C; ii. Me ₂ Zn; iii. 31a , -20 °C, 20 h	keine Reaktion
9	31a	i. <i>t</i> -BuLi, 32 , Et ₂ O, -78 °C → -40 °C; ii. Me ₂ Zn; iii. 31a , -78 °C → -40 °C, 24 h	Spuren

^a Zn(OTf)₂ wird im Hochvakuum bei 125 °C über Nacht getrocknet; Aldehyd **31a** wird innerhalb von 2.5 h zur Reaktionsmischung gegeben.

Neben enantio- bzw. diastereoselektiven Zink-vermittelten Alkinylierungen von Aldehyden bot sich zudem die Untersuchung Titan-katalysierter Additionen an. Unter Verwendung eines chiralen Organotitan-Komplexes konnten so zuvor zinkierte Alkine selektiv, insbesondere an aromatische Aldehyde addiert werden.^[83] Es kamen hier verschiedene Variationen der Reaktionsführung in Frage. Eine Option bestand in der Generierung des Titan-BINOL-Komplexes, welcher aus chiralem Ligand und Ti(*O*ⁱPr)₄ gebildet wird und anschließender Addition des zinkierten Alkins. Die selektive Bildung des

Propargylalkohols nach Zugabe des Aldehyds blieb allerdings aus (Eintrag 4). Auch unter den von PU^[83] modifizierten Reaktionsbedingungen war keine Produktbildung zu verzeichnen (Eintrag 5). Auch der von seiner Funktionsweise dem ProPhenol-Zink-Katalysatorsystem **91** ähnliche Indium(III)/BINOL-Komplex eignete sich nicht für diese Reaktion (Eintrag 6). Der bifunktionelle Charakter dieses Komplexes sollte auch hier zur gleichzeitigen Aktivierung des Alkins und der Carbonylverbindung beitragen.^[84] Auf diesem Weg wurde in guten Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten Phenylacetylen zu sowohl aromatischen als auch aliphatischen Aldehyden gekuppelt. Auch die für die nicht stereoselektive Kupplung des Vinyljodids **30** und des Aldehyds **31a** optimierten Bedingungen (Tabelle 5, Eintrag 6) unter Variation der Base führten nicht zur Produktbildung (Eintrag 7-9).

Auch nach diesen umfangreichen Studien zeigte sich deutlich, dass die Anwendbarkeit der jeweiligen Additionen auf das eigene Molekülsystem problematisch war. Um festzustellen, ob die Deprotonierung des Alkins **32** vollständig verläuft, wurden Lithierungsexperimente durchgeführt (Schema 33). Dazu wurde das Alkin mit Hilfe der Lithium-Basen *n*-Butyllithium, *s*-Butyllithium und *t*-Butyllithium deprotoniert und anschließend durch Zugabe von deuteriertem Wasser protoniert (Tabelle 8). Das beste Ergebnis wurde durch die Verwendung von *t*-Butyllithium als Base erzielt (Eintrag 3). Hierbei bildeten sich Produkt **98** und Alkin **32** in einem Verhältnis von 55:1. Daraus resultierend wurde die nicht selektive Kupplung der Fragmente **30** und **31a** wiederholt. Dazu wurde Alkin **32** zunächst lithiiert und anschließend direkt der Aldehyd **31a** addiert (Schema 32). Die Kupplung verlief erfolgreich und es wurde das Diastereomergemisch des Propargylalkohols **94** in moderater Ausbeute erhalten. Bei Einsatz von *n*-Butyllithium in 46% und bei Verwendung von *t*-Butyllithium in einer Ausbeute von 56%.



Schema 33: Deuterierungsexperimente des Alkins **32**.

Tabelle 8: Lithiierungsstudien zur Deprotonierung des Alkins **32**; Reaktionsbedingungen: i. Base, **32**, Et₂O, -78 °C, 1 h; ii. D₂O, 30 min, RT.

Eintrag	Base	Verhältnis 98 : 32
1	<i>n</i> -BuLi	11 : 1
2	<i>s</i> -BuLi	12 : 1 + Nebenprodukt
3	<i>t</i> -BuLi	55 : 1

Um Sicherzustellen, dass die für diastereoselektive Additionen wesentliche Zinkierung des Alkins vollständig abläuft, wurden anknüpfend an die Lithiierungsexperimente Zinkierungsstudien vorgenommen. Ähnlich der Lithiierung wurde das Alkin **32** zu Beginn durch eine Alkyl-Zinkverbindung zinkiert, um im Anschluss deuteriert zu werden (Schema 33). Während der Einsatz von Dimethylzink unabhängig von Temperatur und Lösungsmittel stets zu niedriger Produktbildung führte (Eintrag 1-3), war bei Verwendung von Diethylzink eine Temperaturabhängigkeit der Zinkierung zu beobachten (Eintrag 4-6). Das deuterierte Produkt **98** konnte in einem leichten Überschuss durch Einsatz von Diethylzink in Toluol bei 40 °C generiert werden (Eintrag 6). Dieser Befund war ein Anzeichen dafür, dass bereits die Zinkierung des Alkins **32** in den zuvor getesteten diastereoselektiven Kupplungen fehlschlug (Tabelle 7, Eintrag 1-3 und 5-6). Auf eine weitere Optimierung wurde an dieser Stelle im Rahmen der vorliegenden Arbeit verzichtet.

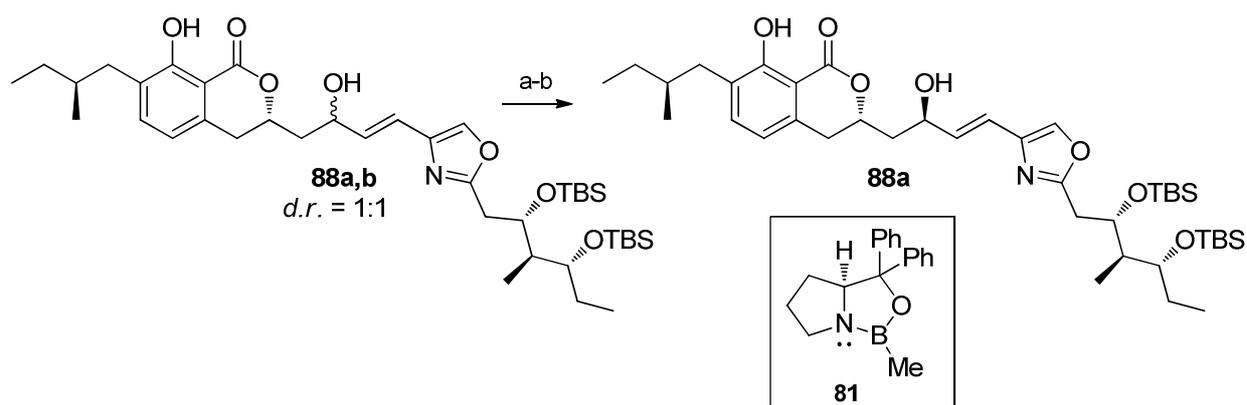
Tabelle 9: Zinkierungsstudien zur Deprotonierung des Alkins **32**; Reaktionsbedingungen: i. Zn-Reagenz, **32**; ii. D₂O, 1 h, RT.

Eintrag	Zn-Reagenz	Zn-Bedingungen	Verhältnis 98 : 32
1	Me ₂ Zn	Et ₂ O, 0 °C, 4.5 h	1 : 3.2
2	Me ₂ Zn	Et ₂ O, RT, 4.5 h	1 : 3.3
3	Me ₂ Zn	Toluol, RT, 18 h	1 : 2.9
4	Et ₂ Zn	CH ₂ Cl ₂ , RT, 3 h	1 : 1.3
5	Et ₂ Zn	CH ₂ Cl ₂ , RT, 18 h	1 : 1.5
6	Et ₂ Zn	Toluol, 40 °C, 3 h	1.4 : 1

4.1.5.3 Studien zur diastereoselektiven Oxidations-/ Reduktionssequenz

Da alle diastereoselektiven Kupplungsversuche erfolglos verliefen, sollte das durch die Zink-vermittelte Addition erhaltene Diastereomergemisch vollständig in das Diol **88a**

überführt werden. Dies sollte durch Oxidation des sekundären Alkohols an C11 mit darauffolgender selektiver Reduktion gelingen. Obwohl nach Begutachtung der dreidimensionalen Struktur des Ketons unklar blieb, ob eine ausreichende Differenzierung der beiden Seiten des Moleküls zur selektiven Reduktion gegeben ist, sollte diese untersucht werden. Das Keton wurde dazu in guter Ausbeute durch Oxidation mit DMPI generiert (Schema 34). Die zuvor für das Westfragment beobachtete Epimerisierung an C9 wurde nicht beobachtet.



Schema 34: Darstellung des Alkohols **88a** durch Oxidation und selektive Reduktion des Diastereomerenmischungs von **88**; Reaktionsbedingungen: a) DMPI, CH₂Cl₂, NaHCO₃, RT, 1 h, 65%; c) siehe Tabelle 10.

Zur diastereoselektiven Reduktion wurde das Keton unter Verwendung von (*S*)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin **81**^[85] zum Alkohol **88a** umgesetzt (Tabelle 10). Alle Umsetzungen erfolgten mit guten Ausbeuten im Bereich von 90-95%. Der Literatur war zu entnehmen, dass sich der Alkenylrest in acyclischen α,β -Enonsystemen im Allgemeinen bei der Oxazaborolidin-katalysierten Reduktion wie der sterisch anspruchsvolle Rest verhält.^[86] Unter Standardbedingungen wurden allerdings beide Diastereomere **88a** und **88b** in einem Verhältnis von 1.2:1 erhalten (Eintrag 1). Die Variation der Reaktionsbedingungen durch Erniedrigung der Temperatur, sowie der katalytische Einsatz der Reagenzien führte nicht zur Selektivitätserhöhung (Eintrag 3-4). Wurde bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C gearbeitet, erfolgte keine Umsetzung des Ketons (Eintrag 2). Auch die schrittweise Zugabe des Ketons über 2 h ergab keine Verbesserung der Selektivität (Eintrag 5).^[87]

Auf weitere Untersuchungen zur COREY-BAKSHI-SHIBATA-Reaktion^[85] wurde aufgrund der vorliegenden Ergebnisse verzichtet.

Tabelle 10: Studien zur CBS-Reduktion (siehe Schema 34).

Eintrag	Bedingungen	<i>d.r.</i> (88a : 88b)
1 ^a	i. 88a,b , 81 , -65 °C; ii. BH ₃ ·Me ₂ S, -65 °C → -40 °C, 30 min	1.2 : 1
2 ^a	i. 88a,b , 81 , -78 °C; ii. BH ₃ ·Me ₂ S, -78 °C → -40 °C, 3.5 h	-
3 ^b	i. 88a,b , 81 , -65 °C; ii. BH ₃ ·Me ₂ S, -40 °C → 0 °C, 3 h	1 : 1
4 ^a	i. 88a,b , 81 , -40 °C; ii. BH ₃ ·Me ₂ S, -40 °C → 0 °C, 15 min	1 : 1.1
5 ^a	i. 81 , BH ₃ ·Me ₂ S, -55 °C → -40 °C; ii. 88a,b (über 2 h), -40 °C, 70 min	1 : 1.1

^a (S)-CBS-Reagenz (6 Äq.), THF, BH₃·Me₂S (25 Äq.), THF.

^b (S)-CBS-Reagenz (0.2 Äq.), THF, BH₃·Me₂S (1.1 Äq.), THF.

In folgenden Studien wurden weitere Substrat- sowie Reagenz-kontrollierte Reduktionen studiert. Hier verlief die Reduktion mit Lithiumborhydrid mit nur sehr geringer Diastereokontrolle (Tabelle 11, Eintrag 1). Es bildete sich das unerwünschte Diastereomer **88b** in leichtem Überschuss. Nachdem eine Substratkontrolle als Strategie ausgeschlossen werden musste, wurde im nächsten Versuch *L*-Selektrid[®] als Reduktionsmittel eingesetzt (Eintrag 2).^[88] Das erforderte Produkt **88a** wurde nach vollständigem Umsatz in einem *d.r.* von 1.3:1 bevorzugt gebildet. Die Umsetzung mit *K*-Selectrid[®] hingegen führte zur Zersetzung des Edukts (Eintrag 3).^[89] Obwohl ursprünglich für die Reduktion von β -Hydroxyketonen entwickelt, wurde versucht, das Keton mittels Samariumdiodid zu reduzieren (Eintrag 4).^[90] Das Produkt **88a** konnte allerdings nicht isoliert werden. Aus diesem Grund wurde unter Berücksichtigung der elektronischen Eigenschaften des vorliegenden α,β -ungesättigten Carbonylsystems **88** die NOYORI-Reduktion erprobt.^[91] Als Hydridquelle wurde BINAL-H verwendet, das sich aus enantiomerenreinem (*R*)- oder (*S*)-2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl, Ethanol und Lithiumaluminiumhydrid erzeugen ließ. Nach erfolgter Reaktion konnte wiederum kein Produkt isoliert werden (Eintrag 6).

Als im Allgemeinen sehr selektiv wirkende, chirale Reduktionsmittel gelten die Borane Dip-Chlorid und Alpin-Boran.^[92] Sie gehören zu den Vorläufern des bereits verwendeten CBS-Reagenzes und sind zur selektiven Reduktion einer großen Klasse von Ketonen fähig. BROWN und RAMACHANDRAN^[92] beschreiben die Umsetzung azyklischer, konjugierter Enone, weshalb sich der Einsatz für das vorliegende System **88a** empfiehlt. Die Reduktion konnte für beide enantiomeren Ipc₂BCl-Reagenzien nur in Spuren beobachtet werden (Eintrag 7-8). Ebenso misslang die Anwendung des von NOYORI *et al.*^[93] entwickelten (*S,S*)-Ru-(II)-Dimer-Katalysators zur asymmetrischen Transferhydrierung, welcher sich in

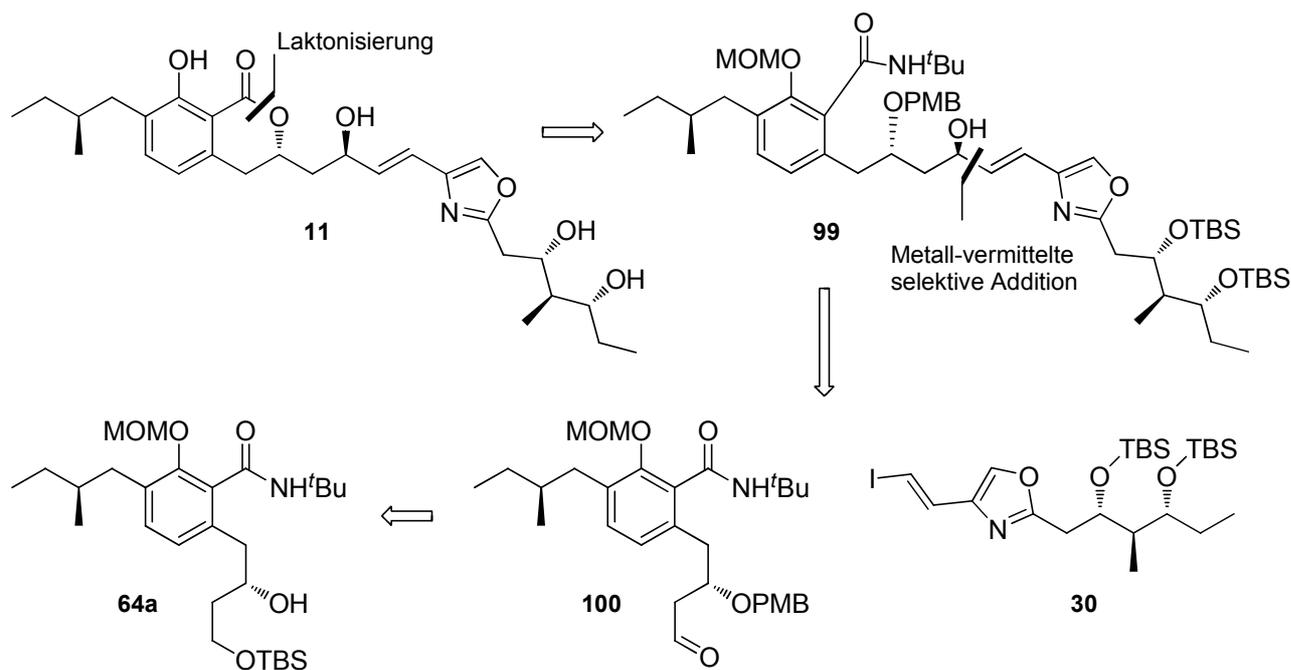
einer Stufe generieren lässt.^[94] Obwohl die Hydrierung ausschließlich für α,β -Acetylen-Ketone beschrieben ist, sollte sie für das vorliegende System erprobt werden. Die Reduktion führte allerdings nicht zur Bildung der erfordernten Verbindung **88a** (Eintrag 9).^[95] Neben dem Edukt konnte lediglich ein unbekanntes Nebenprodukt isoliert werden, weshalb auch diese Synthesestrategie nicht weiter verfolgt wurde.

Tabelle 11: Studien zur diastereoselektiven Reduktion (siehe Schema **34**).

Eintrag	Reduktionsmittel	<i>d.r.</i> (88a : 88b)
1	LiBH ₄	1 : 1.2
2	<i>L</i> -Selectrid [®]	1.3 : 1
3	<i>K</i> -Selectrid [®]	Zersetzung
4	SmI ₂	nicht identifizierbares Produkt
5	NaBH ₄ /CeCl ₃	Zersetzung
6	BINAL-H	Zersetzung
7	(+)- / (-)-Ipc ₂ BCl	Spuren
8	(<i>R</i>)- / (<i>S</i>)-Alpin Boran	Spuren
9	Noyori's (<i>S,S</i>)-Ru(II)dimer	nicht identifizierbares Produkt

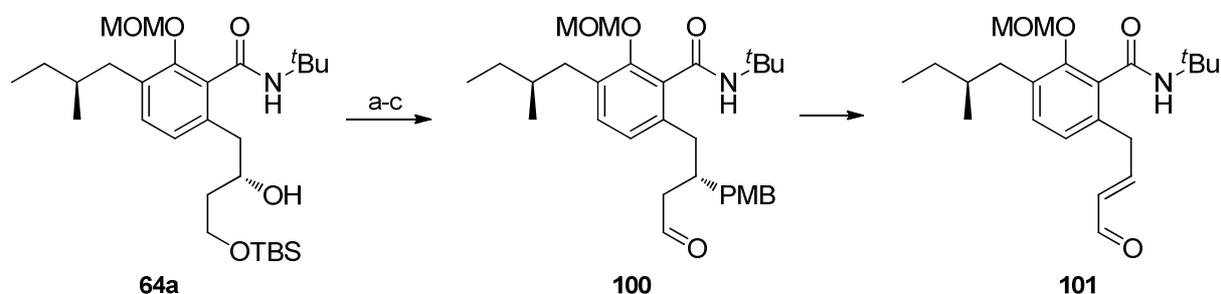
4.1.5.4 Studien zur offenkettigen Synthese von **99**

Da alle bisherigen Studien zur selektiven Darstellung des Alkohols **88a** nicht erfolgreich waren, sollte eine neue Synthesestrategie verfolgt werden. Dazu sollte die Bildung des Laktorrings im Naturstoff erst nach der Übergangsmetall-vermittelten Kupplung der Fragmente erfolgen (Schema **35**). Damit wäre eine Diastereoselektivitätskontrolle sowohl bei der Addition der Fragmente als auch für die selektive Reduktion über das vorliegende 1,3-Diol möglich.



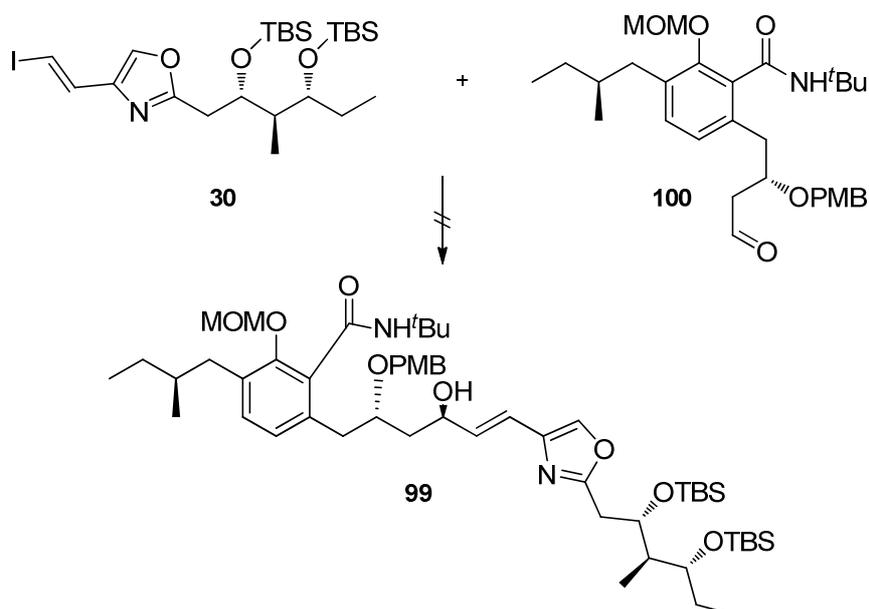
Schema 35: Strategie zur selektiven Bildung des offenkettigen Kupplungsprodukts **99**.

Die Synthese des offenkettigen Aldehyds **100** erfolgte ausgehend von Alkohol **64a** (Schema **36**). Dieser wurde zunächst mit einer PMB-Schutzgruppe versehen, um den Alkohol an C9 im weiteren Syntheseverlauf in Bezug auf C11 differenzieren zu können. Die Schützung verlief unter Verwendung von *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat in moderaten Ausbeuten. Der vollständig geschützte Aromat wurde im darauffolgenden Schritt mit Hilfe von TBAF desilyliert und so der primäre Alkohol an C11 erzeugt. Durch DMPI-vermittelte Oxidation des primären Alkohols wurde Aldehyd **100** erhalten. Dieser war instabil und zersetzte sich spontan durch Eliminierung von PMB-Alkohol zum α,β -ungesättigten Aldehyd **101**.



Schema 36: Darstellung des Kupplungsvorläufers **100**. Das Produkt zersetzt sich spontan zum α,β -ungesättigten Aldehyd **101**. Reaktionsbedingungen: a) PMB-trichloracetimidat, CSA, CH₂Cl₂, RT, 3 d, 44% (99% BORSM); b) TBAF, THF, RT, 4 h, 60%; c) DMPI, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 1.5 h, 56% **100** (70% BORSM).

Unter den für die Reaktion des Laktons **31a** mit dem Vinyljodid **30** optimierten Additionsbedingungen verlief die anschließende Kupplung der Fragmente **30** und **31a** nicht erfolgreich (Schema **37**). Da die Probleme der Kupplung vermutlich auf die Instabilität des Aldehyds **100** zurückzuführen sind, wurde die Wiederholung der Kupplung mit frisch generiertem Aldehyd **100** und bei längerer Reaktionszeit von 18 h, nach Zugabe des Aldehyds zur Zinkspezies, durchgeführt. Auch in diesem Fall blieb die Produktbildung aus, da die Zersetzung des Aldehyds vermutlich während der Reaktion beschleunigt wurde. Auf eine Weiterführung der Strategie wurde deshalb verzichtet.

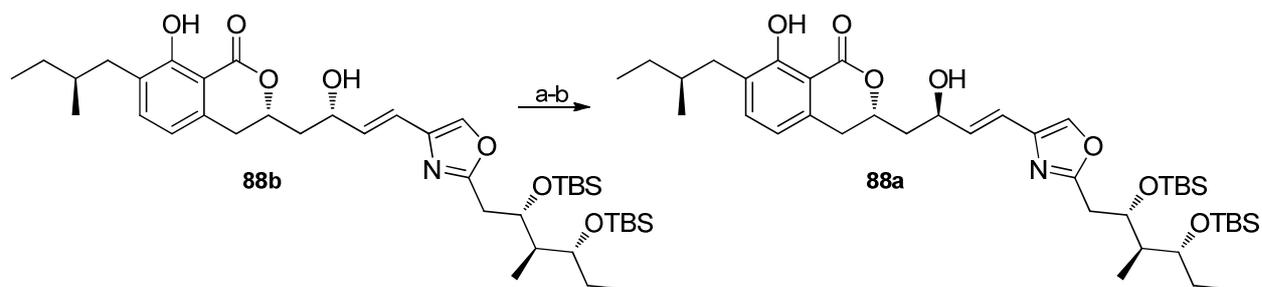


Schema 37: Studien zur Kupplung des Aldehyds **100** mit Vinyljodid **30**. Reaktionsbedingungen: i. *t*-BuLi, **30**, Et₂O, -78 °C, 1 h ; ii. Me₂Zn, 15 min; iii. **100**, Et₂O, -78 °C, 3 h.

4.1.5.5 Abschluss der Totalsynthese

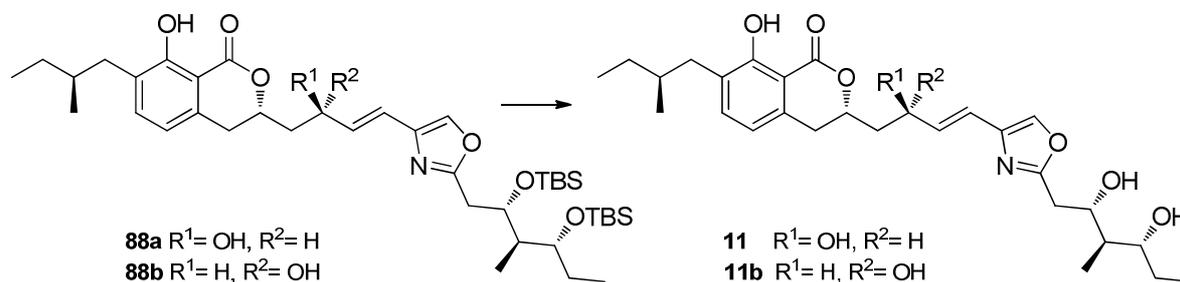
Da die chromatographische Trennung beider diastereomeren Kupplungsprodukte **88a** und **88b** gelang, sollte das Epimer **88b** schließlich durch MITSUNOBU-Inversion^[96] gefolgt von einer Esterhydrolyse in den Alkohol **88b** überführt werden (Schema 38).

Die Umsetzung gelang in ausgezeichneter Ausbeute, so dass damit die Ausbeute des Kupplungsprodukts **88a** von 37% auf 68% gesteigert werden konnte. Nun galt es, Verbindung **88a** zu entschützen, um die Freisetzung und damit die erste Totalsynthese von Noricumazol A (**11**) zu erreichen.



Schema 38: Überführung von **88b** in **88a** durch MITSUNOBU-Inversion. Reaktionsbedingungen: a) PPh_3 , *p*Nitrobenzoesäure, DEAD, THF, 0 °C zu RT, 3 h, 90%; b) NaOH, H_2O , THF/MeOH (2:1), 0 °C, 12 h, 92%.

Die Desilylierung gelang unter LEWIS-sauren Bedingungen bei Verwendung von Bortrifluorid-Etherat in einer sehr guten Ausbeute von 90% (Schema 39).^[97]Noricumazol A (**11**) wurde damit über 15 Stufen (längste lineare Sequenz) in einer Gesamtausbeute von 15% synthetisiert. Unter Einbeziehung der MITSUNOBU-Inversion verlängert sich die Totalsynthese um zwei Stufen, wodurch allerdings eine Erhöhung der Gesamtausbeute auf 26% verzeichnet werden konnte.



Schema 39: Entfernung der Schutzgruppen zur Synthese von Noricumazol A (**11**) und 11-*epi*-Noricumazol A (**11b**); Reaktionsbedingungen: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, MeCN, 0 °C, 12 h, 90% **11**, 90% **11b**.

Auch das Epimer 11-*epi*-Noricumazol A (**11b**) konnte auf diesem Weg als Derivat für anschließende biologische Studien gewonnen werden.

4.1.6 Konfigurationsbestimmung

4.1.6.1 Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration des Westfragments **24a**

Wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben war die relative und absolute Stereochemie des Westfragments in Noricumazol A (**11**) zu Beginn dieser Arbeit unbekannt. Es galt deshalb die absolute Konfiguration der Kohlenstoffatome an C9 und C11, sowie an C25 der aliphatischen Seitenkette aufzuklären. Dazu erfolgte ein Vergleich beider synthetisch dargestellter Laktone **24a** und **24b** mit dem über Derivatisierungs- und Fragmentierungsexperimente erhaltenen authentischen Spaltprodukt **24*** (Schema **4**).^[49] Zur Ermittlung der relativen Stereochemie wurde ein NMR-spektroskopischer Vergleich des synthetischen und des authentischen Fragments herangezogen (Abbildung **16**). Dieser verifizierte die Stereochemie des Phenols **24a**.

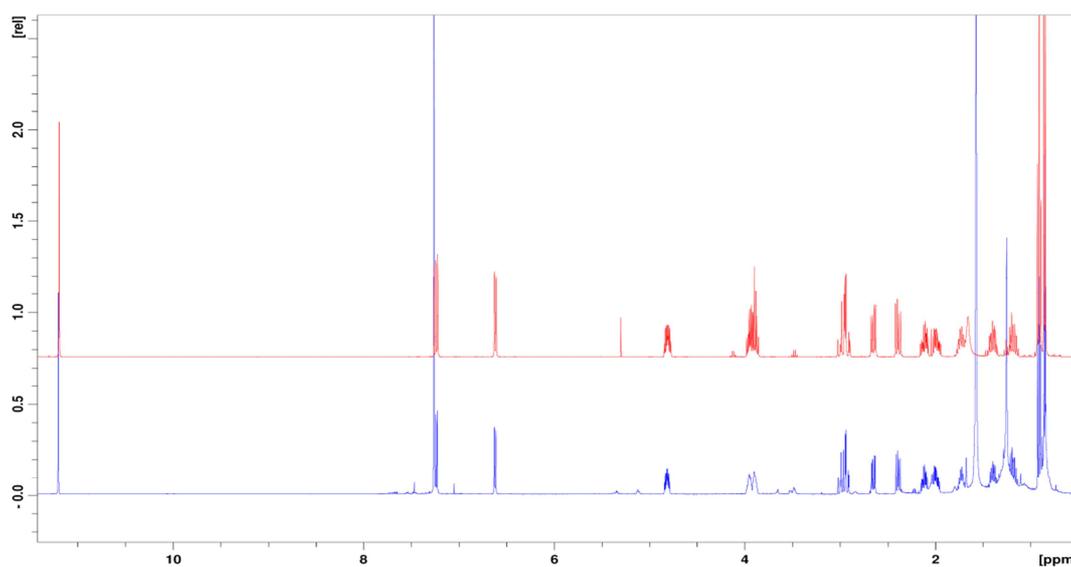


Abbildung 16: ¹H-NMR-Spektrum von synthetischem Fragment **24** (rot) und authentischem (blau) Fragment **24*** bei 400 MHz in CDCl₃.

Zum Nachweis der absoluten Konfiguration des Westfragments wurden die Drehwerte aller drei Verbindungen ermittelt (Abbildung **17**). Der Drehwert des Abbaufragments stimmte in seinem Vorzeichen und der Größenordnung mit dem des dargestellten Fragments **24a** überein.

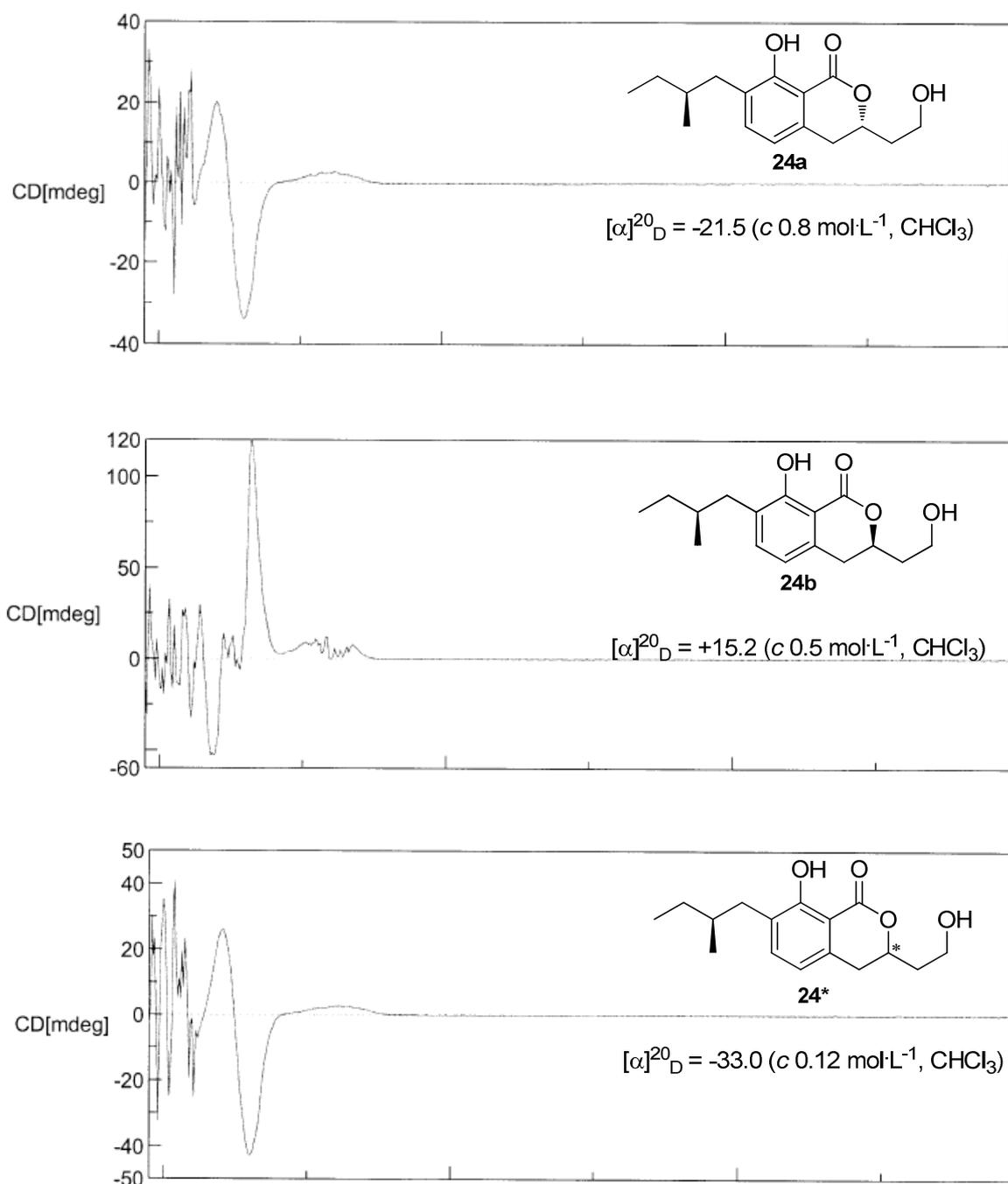


Abbildung 17: CD-Spektren und Drehwerte von synthetischem Fragment **24b** (oben), Fragment **24a** (mitte) und Abbauprodukt **24*** (unten).

Den endgültigen Beweis der absoluten Konfiguration lieferte ein Vergleich der Circular dichroismus-Spektren (CD-Spektren) der Verbindungen. Die CD-Spektren des Abbaufragments und des synthetisierten Alkohols **24a** wiesen beide den gleichen Verlauf der molaren Elliptizitäten θ auf (s. Kapitel 6.3.2). Damit ist die Aufklärung der absoluten Stereochemie von Noricumazol A (**11**) abgeschlossen, sollte allerdings durch einen totalsynthetischen Zugang endgültig bewiesen werden.

4.1.6.2 Bestimmung der absoluten Konfiguration von Noricumazol A

Im Anschluss an die erfolgreiche Totalsynthese wurde das authentische Noricumazol A (**11***) mit dem synthetischen Naturstoff **11** NMR-spektroskopisch verglichen (s. Anhang). Sowohl die ^1H -NMR-, als auch die ^{13}C -NMR-Spektren waren identisch und stimmten in allen Aspekten überein. Zur Vervollständigung der Analyse wurden CD-Spektren angefertigt, sowie die Drehwerte der Verbindungen überprüft (Abbildung 18). In allen Fällen ergab sich eine Übereinstimmung.

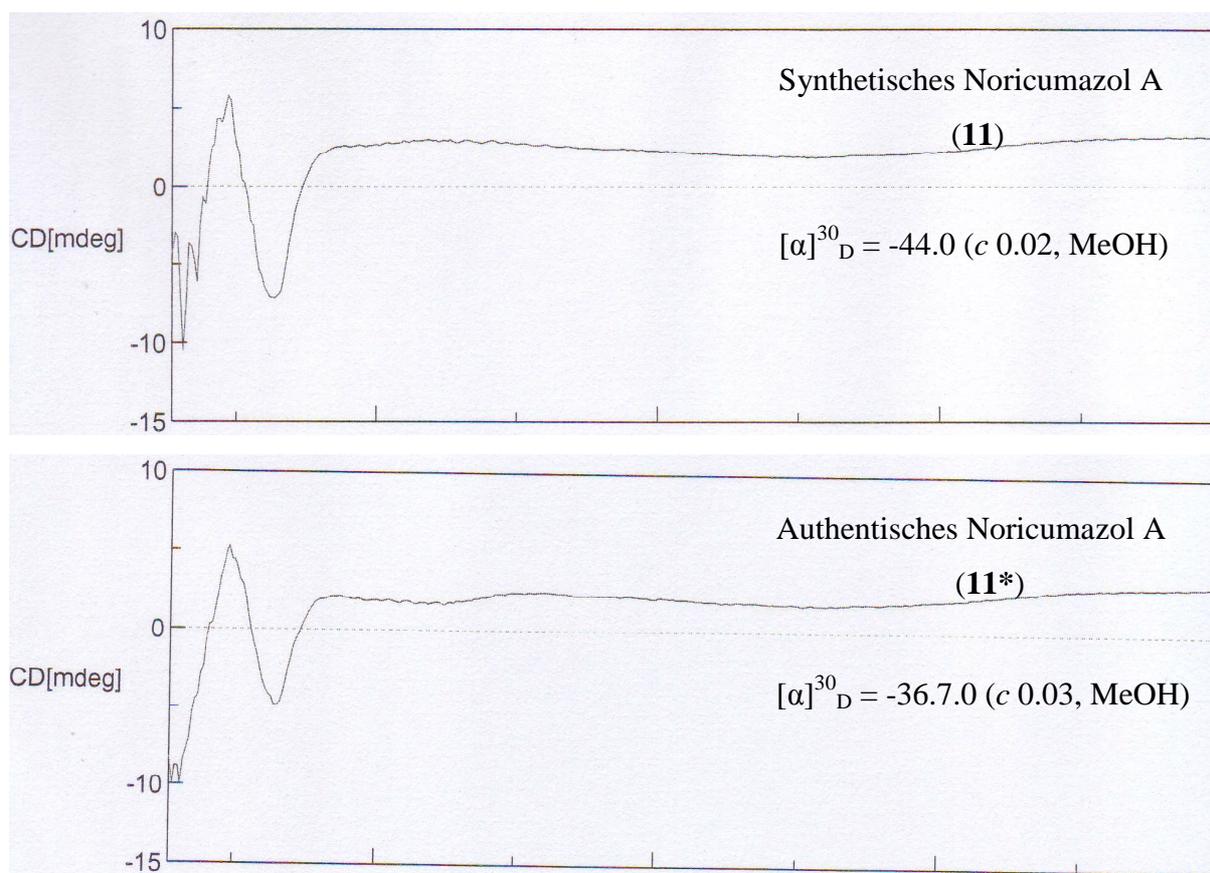


Abbildung 18: CD-Spektren von synthetischem Noricumazol A (oben) und authentischem Noricumazol A (unten).

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Noricumazol A wurde damit abgeschlossen und die in Abbildung 19 gezeigte Struktur aufgeklärt.

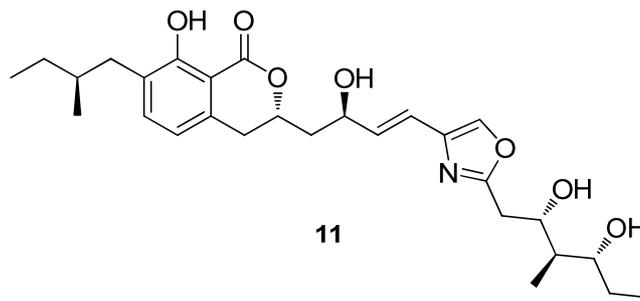


Abbildung 19: Absolute Konfiguration von Noricumazol A (11).

4.2 Synthese von Noricumazol A-Derivaten

Naturstoffe stellen eine wertvolle Quelle von Leitstrukturen in der Arzneimittelentwicklung dar.^[98] Durch ihre Derivatisierung tragen sie zur Entwicklung hoch aktiver Wirkstoffe bei. Um Auskunft über Struktur-Aktivitäts-Zusammenhänge zu erhalten, werden bestimmte Strukturelemente der Naturstoffe in der Derivatsynthese variiert. Häufig geht dies mit einer strukturellen Vereinfachungen und damit einer Verkürzung der Synthese einher, welche gleichzeitig zur möglichen industriellen Produktion der Verbindungen beiträgt. In anschließenden SAR-Studien werden zudem biologische Faktoren, wie unter anderem Bioverfügbarkeit, Löslichkeit oder Biokompatibilität entscheiden, ob ein Wirkstoff Einzug in klinische Modellstudien findet.^[99]

Da auch Noricumazol A (**11**) besondere biologische Aktivitäten besitzt (s. Kapitel 2.2.2), sollte die chemische Modifizierung der Struktur erfolgen (Abbildung 20). Um ein tieferes Verständnis der einzelnen Strukturelemente zu erhalten, sollte die Relevanz der aliphatischen Seitenkette an C4 für die biologische Aktivität geprüft werden. Des Weiteren sollten ausgewählte Stereozentren invertiert, sowie der Einfluss des Oxazolrings ermittelt werden. Weitere Variationen sollten die Bedeutung der ungesättigten Einheit zwischen C12 und C13 und der freien Hydroxygruppe an C11 klären.

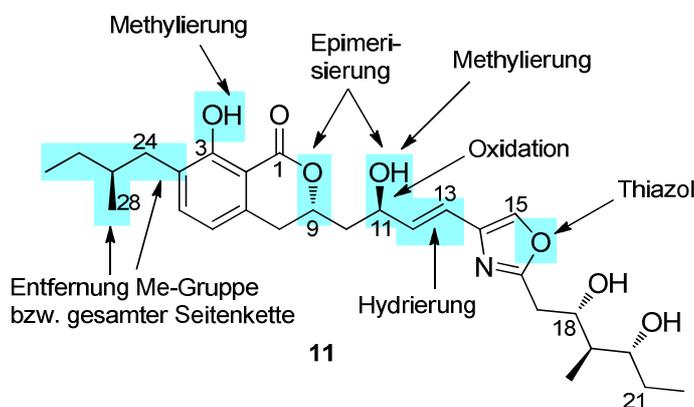


Abbildung 20: Mögliche Strukturvariationen von Noricumazol A (**11**) für Struktur-Aktivitäts-Studien. Die strukturellen Änderungen mit Bezug auf Noricumazol A sind in blau hervorgehoben.

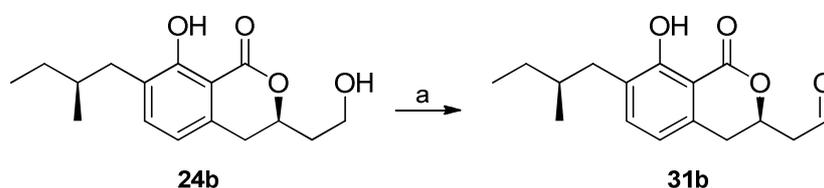
In den folgenden Abschnitten sind die Synthesen aller Derivate aufgeführt. Diese sollten analog zur bereits entwickelten konvergenten Synthese von Noricumazol A (**11**) unter Verwendung ähnlicher Fragmente erfolgen. Nach erfolgreicher Synthese sollte der Einfluss aller Derivate zum einen auf die Stabilisierung des tetrameren Kalium-Kanals KcsA und zum anderen auf die HC-Virus-Replikation überprüft werden.^[70]

4.2.1 Stereochemische Variation an C11

Die Synthese des C11-Epimers **11b** von Noricumazol A (**11**) wurde bereits in Abschnitt 4.1.5.5 vorgestellt.

4.2.2 Stereochemische Variation an C9

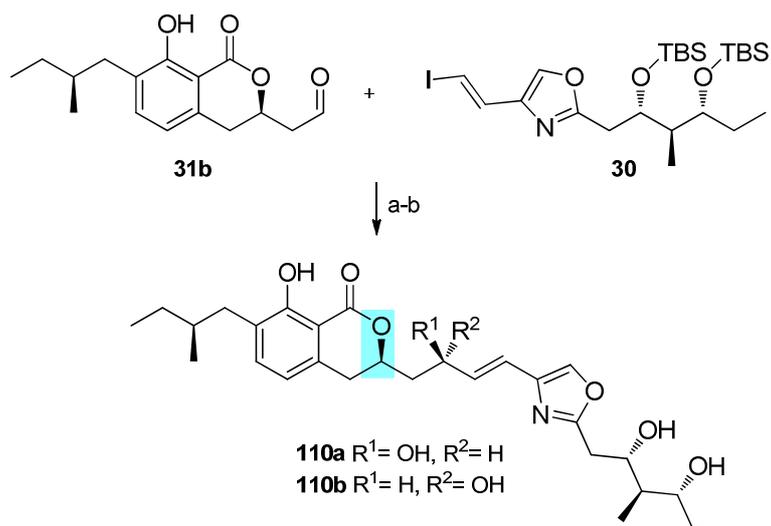
Um den Einfluss des stereogenen Zentrums der Lakton-Einheit an C9 zu prüfen, sollten 9-*epi*-Noricumazol A (**110a**) und 9,11-*bis-epi*-Noricumazol A (**110b**) synthetisiert werden (Schema **40**). Dazu wurde der bereits zur Strukturaufklärung dargestellte Alkohol **24b** unter den für Fragment **24a** optimierten Bedingungen zum Aldehyd **31b** umgesetzt (s. Kapitel 4.1.4.2).



Schema 40: Synthese des Westfragments **31b**. Reaktionsbedingungen: a) DMPI, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 45 min, 44% (62% BORSM), *d.r.* = 11:1 (**31b**:**31a**).

Die Kupplung des Westfragments erfolgte entsprechend der zuvor entwickelten Strategie mit Vinyljodid **30**, so dass beide C11-Epimere in einem *d.r.* von 1:1 erhalten wurden (Schema **41**). Nach chromatographischer Trennung beider Verbindungen wurden diese unabhängig voneinander desilyliert und erfolgreich zu 9-*epi*-Noricumazol A (**110a**) und 9,11-*bis-epi*-Noricumazol A (**110b**) in guter Ausbeute umgesetzt.

Die eindeutige Zuordnung der Stereochemie beider Isomere an C9 und C11 wurde in Kapitel 4.2.6 behandelt.



Schema 41: Synthesen von 9-*epi*-Noricumazol A (**110a**) und 9,11-*bis-epi*-Noricumazol A (**110b**). Die strukturelle Änderung mit Bezug auf Noricumazol A sind in blau hervorgehoben. Reaktionsbedingungen: a) i. **30**, *t*-BuLi, Et₂O, -78 °C, 1 h, ii. Me₂Zn, -78 °C, 15 min, iii. **31b**, Et₂O, -78 °C, 2.5 h, 74%, *d.r.*= 1:1 (**110a**:**110b**); b) BF₃·Et₂O, CH₃CN, 0 °C, 12 h, **110a**: 83%, **110b**: 86%.

4.2.3 Variationen der aliphatischen Seitenkette an C4

Eine weitere sinnvolle Variation der Struktur des Naturstoffs besteht in einer Vereinfachung der aliphatischen Seitenkette an C4 der Isochromanon-Einheit. Es sollten deshalb Derivate ohne Methylgruppe an C25 (25-nor-Noricumazol A) **111a** und Epimer **111b**, oder sogar ohne die Seitenkette -Hydroxyisochromanon **112a** und Epimer **112b**-dargestellt werden (Abbildung 21). Ebenso bot sich aufgrund der Vorstudien zur Synthese des Westfragments die Darstellung des methylierten phenolischen Systems ohne Seitenkette -Methoxyisochromanon **113a** und Epimer **113b** an. Hierzu wurde auf die bereits entwickelte Route zur Darstellung des Westfragments **31a** aus Kapitel 4.1.4 zurückgegriffen.

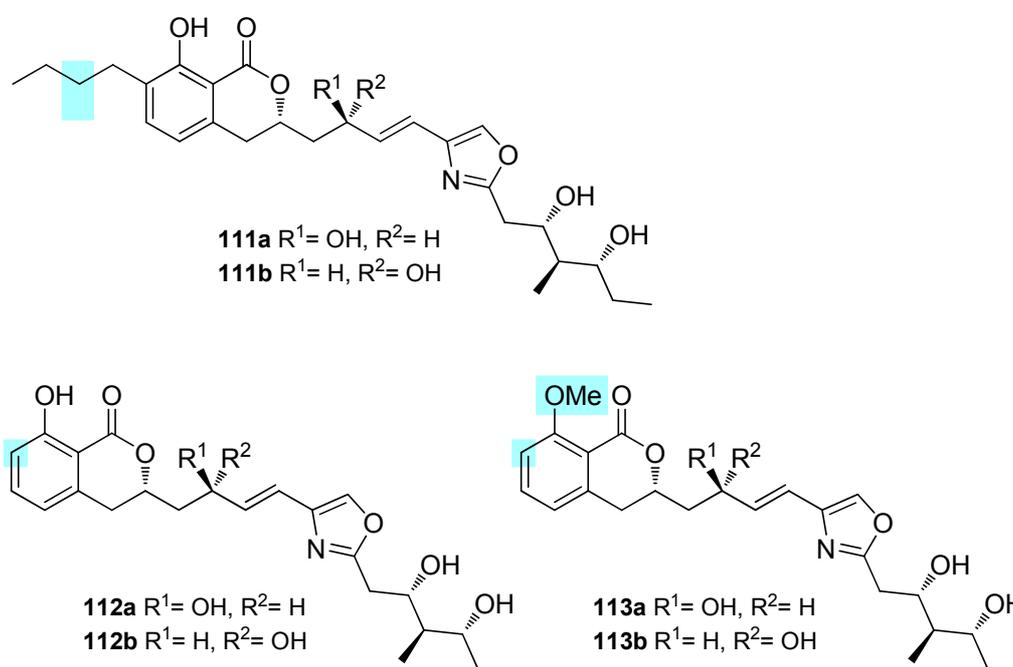
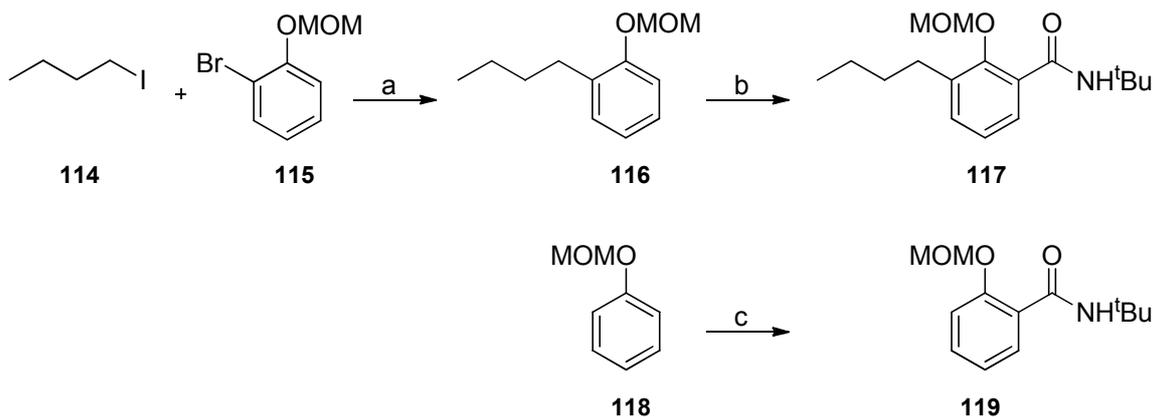


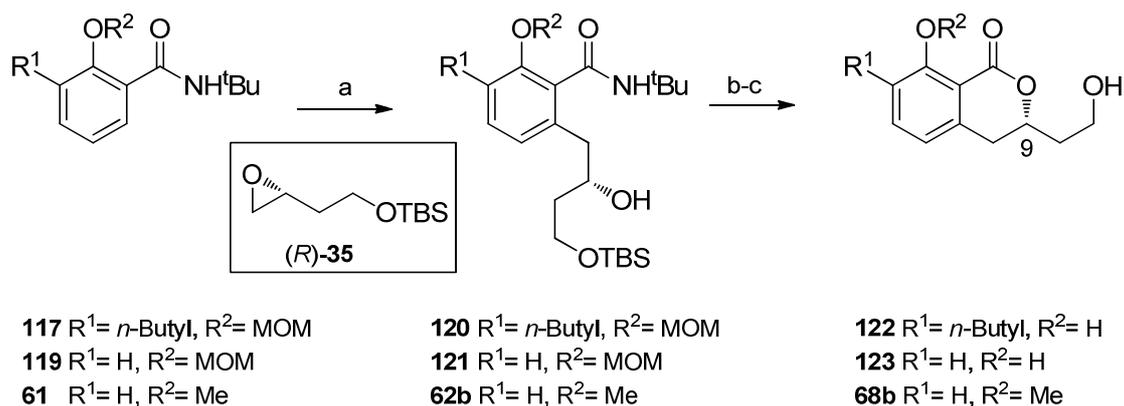
Abbildung 21: Übersicht der darzustellenden Derivate **111-113**. Die strukturellen Änderungen mit Bezug auf Noricumazol A wurden in blau hervorgehoben.

Zunächst wurden die Amide **117** und **119**^[100] synthetisiert (Schema 42). Zur Synthese des *n*-Butyl-substituierten Aromaten **117** wurde von dem bromierten MOM-geschützten Phenol **115**^[101] ausgegangen. In einer Aryl-Alkyl-Kreuzkupplung wurde Aromat **116**^[102] in guten Ausbeuten erhalten. Die Umsetzung zum Amid verlief sowohl für das *n*-Butyl-substituierte **117** als auch für das unsubstituierte System **119** erfolgreich.



Schema 42: Synthesen der Amide **117** und **119**. Reaktionsbedingungen: a) i. **115**, Mg, THF, Δ , 1 h, ii. **114**, HMTA, TMEDA, Fe(acac)₃, 0 °C, 1.5 h, 76%; b) i. *n*-BuLi, TMEDA, Et₂O, -30 °C, 2 h, dann 3 h bei -5 °C, ii. *t*-BuNCO, RT, 14 h, 67%; c) i. *n*-BuLi, TMEDA, Et₂O, -30 °C, 2 h, dann 3 h bei -5 °C, ii. *t*-BuNCO, RT, 14 h, 89%.

Die Synthese der hochfunktionalisierten Aromaten gelang ausgehend von beiden Amiden **117** und **119** in sehr guten Ausbeuten unter Berücksichtigung der reisolierten Edukte. Auch das aus Vorstudien zur *ortho*-Lithiierung bekannte *N*-(*t*-Butyl)-2-methoxybenzamid (**61**) konnte erfolgreich *ortho*-lithiiert und anschließend nukleophil durch Epoxidöffnung von **35** zu Verbindung **62b** umgesetzt werden (Schema 43). Die Entfernung der TBS- und MOM-Schutzgruppen verlief unproblematisch, so dass eine direkte Säure-katalysierte Überführung aller Aromaten in die δ -Laktone durchgeführt werden konnte.

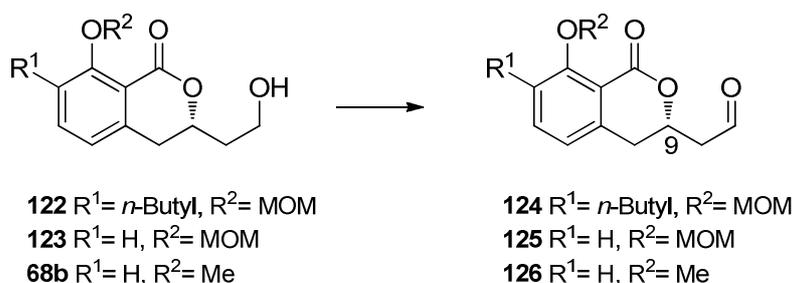


Schema 43: Synthesen der Westfragment-Vorläufer **122**, **123** und **68b**. Reaktionsbedingungen: a) i. *n*-BuLi, TMEDA, Et₂O, -78 °C zu -40 °C, ii. **35**, -78 °C zu -40 °C, 57% (95% BORSM) **120**, 44% (99% BORSM) **121**, 76% (99% BORSM) **62b**; b) HCl_{konz.}, EtOH, 50 °C, 93% aus **120**, 70% aus **121**, 99% aus **62b**; c) *p*TsOH, Toluol, Δ , 77% **122**, 98% **123**, 92% **68b**.

Die anschließende Oxidation mit DMPI lieferte die Aldehyde **124**, **125** und **126** in guten bis mäßigen Ausbeuten. Insbesondere hier musste auf eine strikte Reaktionsführung

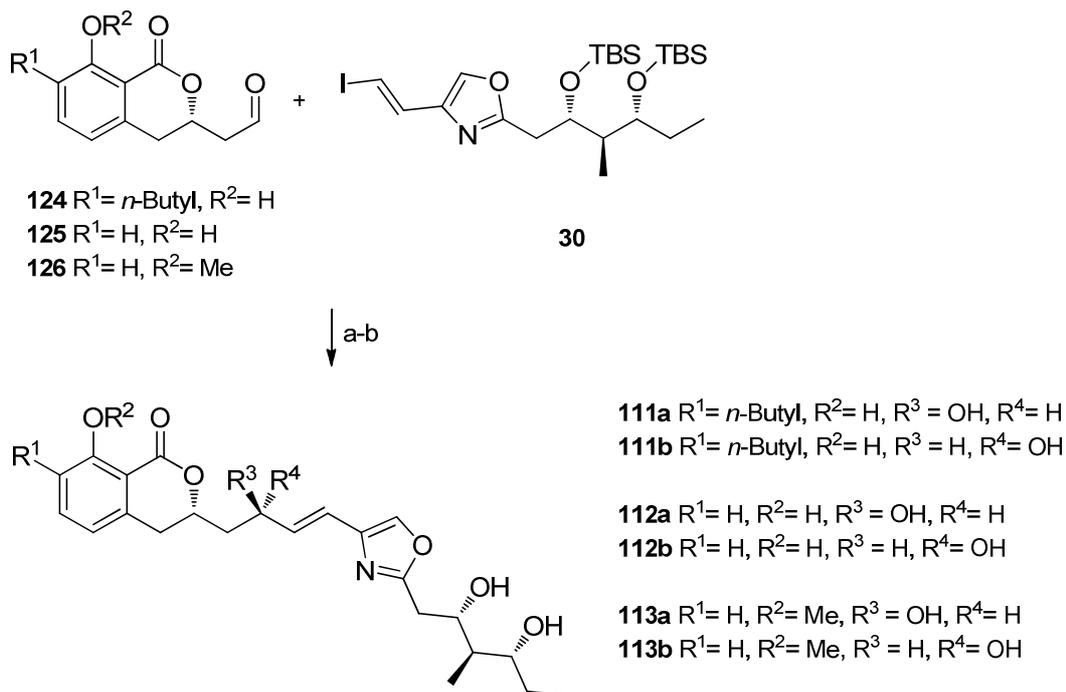
geachtet werden, um die Epimerisierung an C9 und damit eine Racemisierung zu unterbinden (s. Kapitel 4.1.4.3). Als Grund für die moderaten Ausbeuten ist daher die verkürzte Reaktionsdauer anzuführen.

Die direkte Bestimmung der absoluten Konfiguration war für diese Derivate durch die üblichen $^1\text{H-NMR}$ -Experimente nicht möglich, da es sich bei **122**, **123** und **68b** um Enantiomere und keine Diastereomere handelt. Die Bestimmung des spezifischen Drehwerts belegte, dass keine Racemate im Fall von **122**, **123** und **68b** vorlagen $\{[\alpha]_{\text{D}}^{26}(\text{122}) = -19.4 (c\ 0.5, \text{MeOH}); [\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{123}) = -13.3 (c\ 0.6, \text{MeOH}); [\alpha]_{\text{D}}^{25}(\text{68b}) = +20.8 (c\ 1.0, \text{CDCl}_3)\}$. Die Reisolierung der Edukte erfolgte im Fall der Laktone **125** und **126** nicht, da auch hier das Risiko einer Racemisierung der Edukte durch die β -Eliminierung/oxo-Michael-Addition vermieden werden und ein erneuter Umsatz der Verbindungen daher nicht erfolgen sollte.



Schema 44: Synthesen der Westfragmente **124**, **125** und **126**. Reaktionsbedingungen: DMPI, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , $0\ ^\circ\text{C}$, 20 min, 49% (60% BORSM) **124**, 53% **125**, 70% **126**.

Anschließend wurden die Fragmente per Zink-vermittelter Addition gekuppelt. Unter den optimierten Synthesebedingungen konnten die modifizierten Westfragmente **124**, **125** und **126** mit dem Vinyljodid **30** durch Zink-vermittelte Addition zusammengefügt werden (Schema 45). Die im Fall des Methoxyisochromanon-Derivats moderate Ausbeute resultierte aus der begrenzten Möglichkeit zur Optimierung der Reaktion aufgrund begrenzter Substanzmengen.



Schema 45: Synthesen von 25-nor-Noricumazol A (**111a**) und **111b**, Hydroxyisochromanon **112a** und **112b** und Methoxyisochromanon **113a** und **113b**. Reaktionsbedingungen: a) i. **124/125/126**, *t*-BuLi, Et₂O, -78 °C, 1 h, ii. Me₂Zn, -78 °C, 15 min, iii. **124/125/126**, Et₂O, -78 °C, 81% von **124**, 64% von **125**, 31% von **126**, *d.r.*= 1:1 (für alle aufgeführten Verbindungen); b) BF₃·Et₂O, CH₃CN, 0 °C, 12 h, **111a** 81%, **111b** 90%, **112a** 72%, **112b** 40%, **113a** 53%, **113b** 29%.

Nach Entfernen der Silyl-Schutzgruppen an Hydroxyfunktionen C18 und C20 wurden 25-nor-Noricumazol A (**111a**), Hydroxyisochromanon **112a** und Methoxyisochromanon **113a** und die jeweiligen zugehörigen C11-Isomere erhalten. Interessanterweise wurden nach HPLC-Reinigung der Verbindungen **112a**, **112b** und **113a** und **113b** Nebenprodukte gefunden (Abbildung 22). Hierbei handelte es sich um die 11-*O*-methylierten Produkte **127a** und Isomer **127b**, sowie **128a** und Isomer **128b**. Es kann die Übertragung der Methoxygruppe aus dem methanolischen HPLC-Lösungsmittel angenommen werden. Auch diese Substanzen sollten den geplanten biologischen Tests unterzogen werden. Neben den *O*-methylierten Substanzen wurde ein weiteres Nebenprodukt in der Synthese des Methoxyisochromanons **113a** und **113b** gefunden. Die ¹H-NMR-Spektren, sowie massenspektrometrische Untersuchungen zeigten, dass es sich um die durch Abspaltung von Wasser gebildeten Eliminierungsprodukte **129a** und **129b** handelte. Diese wurden allerdings in so geringen Mengen isoliert, dass sie nicht weiter untersucht wurden.

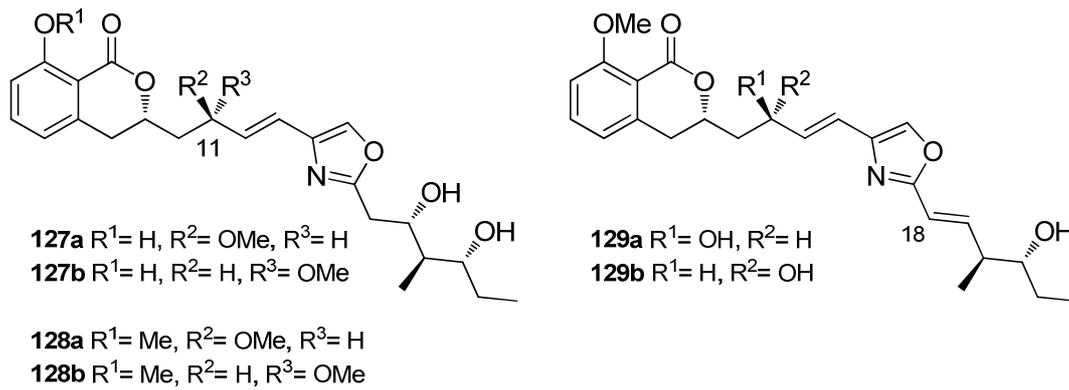


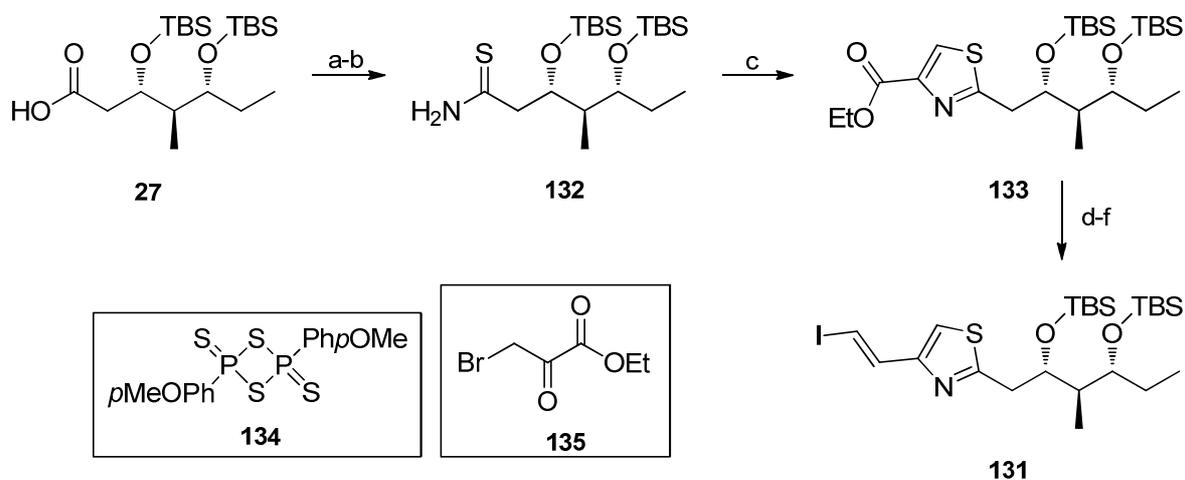
Abbildung 22: Nebenprodukte **127a**, **127b** und **128a**, **128b** und **129a**, **129b**. Ausbeuten: **127a** 8%, **127b** 16%, **128a** 9%, **128b** 7%, **129a** < 2%, **129b** < 2%.

Die eindeutige Bestimmung der Stereochemie aller C9 und C11-Isomere wurde in Kapitel 4.2.6.1 behandelt.

4.2.4 Variation der Oxazol-Einheit

Eine weitere interessante Strukturvariation stellte die Modifizierung des Oxazolrings im Noricumazol A (**11**) dar. Um weitere Informationen über die Bedeutung des Oxazolrings für die Ionenkanal-Inhibierung und die antivirale Wirkung zu erhalten, sollte dieser durch einen Thiazol-Ring ersetzt werden. Die Darstellung von Thia-Noricumazol A (**130a**) und 11-*epi*-Thia-Noricumazol A (**130b**) sollte analog zur Synthese von Noricumazol A erfolgen.

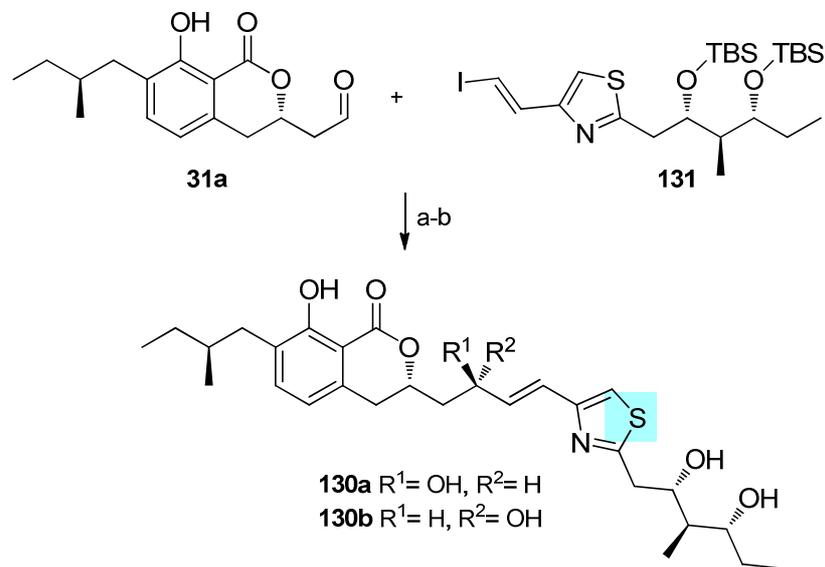
Das Thiazol-Analogon des Ostfragments **131** wurde bereits im Rahmen der eigenen Diplomarbeit synthetisiert (Schema 46).^[66] Dazu wurde ausgehend von Säure **27** das Amid dargestellt, welches durch Einsatz von LAWESSON Reagenz **134** in das Thioamid **132** überführt wurde.^[103] In einer nur einstufigen Synthese wurde das Thioamid mit Ethylbrompyruvat (**135**) in einer HANTZSCH-Thiazolsynthese^[104] direkt zum Thiazol **133** umgesetzt. Die Reaktion verlief dabei über das intermediär gebildete Hydroxythiazolin. Die Darstellung des Vinyliodids **131** erfolgte auch hier über Reduktion des Esters zum Aldehyd und Umsatz dessen in das Alkin, welches durch Hydrozirkonierung und Iodierung schließlich in das Vinyliodid umgesetzt wurde.



Schema 46: Darstellung des Thiazol-haltigen Ostfragments **131** nach BARBIER. Reaktionsbedingungen: a) i. $(\text{COCl})_2$, DMF, Et_2O , RT, 1 h, ii. NH_4OH , MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 99%; b) LAWESSON Reagenz **134**, THF, RT, 65%; c) i. **135**, Aceton, $-10\text{ }^\circ\text{C}$, ii. Pyridin, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$ zu RT, 88%; d) DIBAL-H (1.2 M), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 99%; e) K_2CO_3 , OHIRA-BESTMANN Reagenz **58**, MeOH, RT, 94%; f) i. $\text{ZrCp}_2(\text{H})\text{Cl}$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, ii. NIS, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 20 min, 89%.

Durch diese Vorarbeiten konnte das Fragment direkt mit dem aus der Noricumazol A-Synthese erhaltenen Westfragment **31a** zu den Kupplungsprodukten umgesetzt werden (Schema 47). Die erhaltenen Epimere wurden chromatographisch separiert. Die anschließende

Desilylierung lieferte thia-Noricumazol A (**130a**) und 11-*epi*-thia-Noricumazol A (**130b**) in guten Ausbeuten.



Schema 47: Synthesen von Thia-Noricumazol A (**130a**) und 11-*epi*-Thia-Noricumazol A (**130b**). Die strukturelle Änderung mit Bezug auf Noricumazol A sind in blau hervorgehoben. Reaktionsbedingungen: a) i. **131**, *t*-BuLi, Et₂O, -78 °C, 1 h, ii. Me₂Zn, -78 °C, 15 min, iii. **31a**, Et₂O, -78 °C, 2.5 h, 74%, *d.r.*= 1:1; b) BF₃^{*}Et₂O, CH₃CN, 0 °C, 12 h, **130a** 83%, **130b** 86%.

Die eindeutige Bestimmung der Stereochemie beider Isomere wurde in Kapitel 4.2.6.1 behandelt.

4.2.5 Variationen im Bereich C11 bis C13

Als zusätzliche Derivate sollten das 11-*dihydro*-Noricumazol A (**136**) und das 12,13-*hydro*-Noricumazol A (**138**) bereitgestellt werden (Abbildung 23). Diese bieten den Vorteil, dass sie relativ schnell aus dem bereits zur Synthese von Noricumazol A dargestellten Kupplungsprodukt **88a** oder sogar aus Noricumazol A (**11**) selbst zugänglich sein sollten.

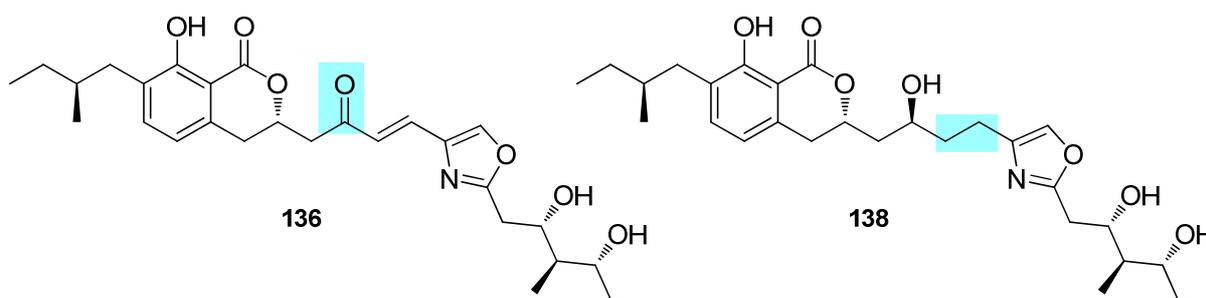
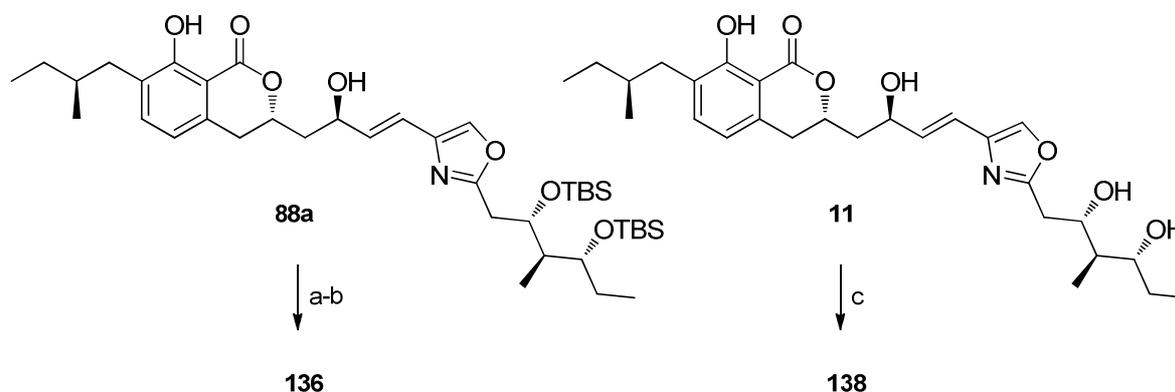


Abbildung 23: Übersicht der darzustellenden Derivate **136** und **138**. Die strukturellen Änderungen mit Bezug auf Noricumazol A sind in blau hervorgehoben.

Durch Oxidation der Hydroxygruppe an C11 wurde unter Verwendung von DMPI das *bis*-TBS-geschützte Noricumazol A erhalten (Schema 48). Die LEWIS-Säure-katalysierte Entfernung beider TBS-Gruppen lieferte erfolgreich das gewünschte Keton **136**.

Der Zugang zum Derivat **138** ergab sich aus der Palladium-katalysierten Hydrierung von Noricumazol A (**11**). Eine Optimierung der Reaktion wurde trotz mäßiger Ausbeute von 50% nicht durchgeführt, da die Menge des synthetisierten Produkts für biologische Tests ausreichte



Schema 48: Synthesen von 11-*Dihydro*-Noricumazol A (**136**) und 12,13-*Hydro*-Noricumazol A (**138**). Reaktionsbedingungen: a) DMPI, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 65%; b) BF₃*Et₂O, CH₃CN, 0 °C, 12 h, 83%; c) Pd/C (10%), H₂ (1 bar), MeOH, RT, 2h, 50%.

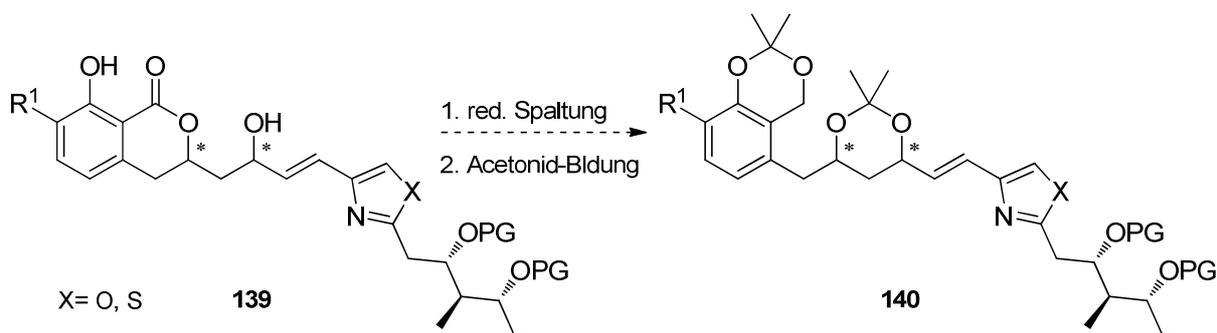
4.2.6 Konfigurationsbestimmung

Die Zink-vermittelte Vinylierung zur Kupplung der Fragmente erzeugte jeweils zwei Diastereomere in einem Verhältnis von 1:1. Um die relative Stereochemie von C11 und C9 aufzuklären, sollten weiterführende Experimente erfolgen. Des Weiteren war es erforderlich die Epimerisierung des stereogenen Zentrums an C9 auszuschließen, welche typischerweise während der Oxidation des Westfragments zum Aldehyd beobachtet wurde (siehe Kapitel 4.1.4.3). Die Epimerisierung an C9 konnte für Systeme ohne das Stereozentrum an C25 nicht direkt durch NMR-spektroskopische Methoden erkannt werden, da es sich bei den Epimeren um Enantiomerenpaare handelt. Auch hier war es deshalb essentiell, eine Methode zur Kontrolle der Stereochemie der Endprodukte zu entwickeln.

Die angewandten Strategien werden in den nächsten Abschnitten behandelt.

4.2.6.1 Bestimmung der relativen Konfiguration von C11 und C9

Die eindeutige Bestimmung der Konfiguration der nach Kupplung beider Fragmente erhaltenen Diastereomere sollte über eine reduktive Spaltung des Laktons zum benzylichen Alkohol erfolgen (Schema 49). Das so erhaltene Tetraol sollte anschließend in das *Bis*-Acetonid 140 überführt werden. Die erhaltenen Produkte sollten zur Bestimmung ihrer relativen Konfiguration an C11 mit Bezug auf C9 nach RYCHNOVSKY und EVANS^[105] untersucht werden. Dazu sollten die Verschiebungen der Signale im ¹³C-NMR-Spektrum einen direkten Schluss auf die Anwesenheit eines 1,3-*syn*-Diols oder 1,3-*anti*-Diols zulassen, da die neu gebildeten Sechsringe im Fall des *syn*-Diols in einer Sesselkonformation und im Fall des *anti*-Diols in einer „*twist-boat*“-Konformation ausrichten.



Schema 49: Schematische Darstellung der Acetonid-Synthese zur Ermittlung der relativen Konfiguration nach RYCHNOVSKY und EVANS.

Die Darstellung der relevanten Acetonide aller Derivate konnte erfolgreich durchgeführt werden. Dazu wurden die jeweils zweifach als TBS-Ether geschützten

Kupplungsprodukte aus den Synthesen von 9-*epi*-Noricumazol A (**110a**), beider Produkte des thia-Noricumazols A (**130a,b**) und des Hydroxyisochromanons **112a** zum jeweiligen *Bis*-Acetonid **141-144** umgesetzt (Abbildung 24).

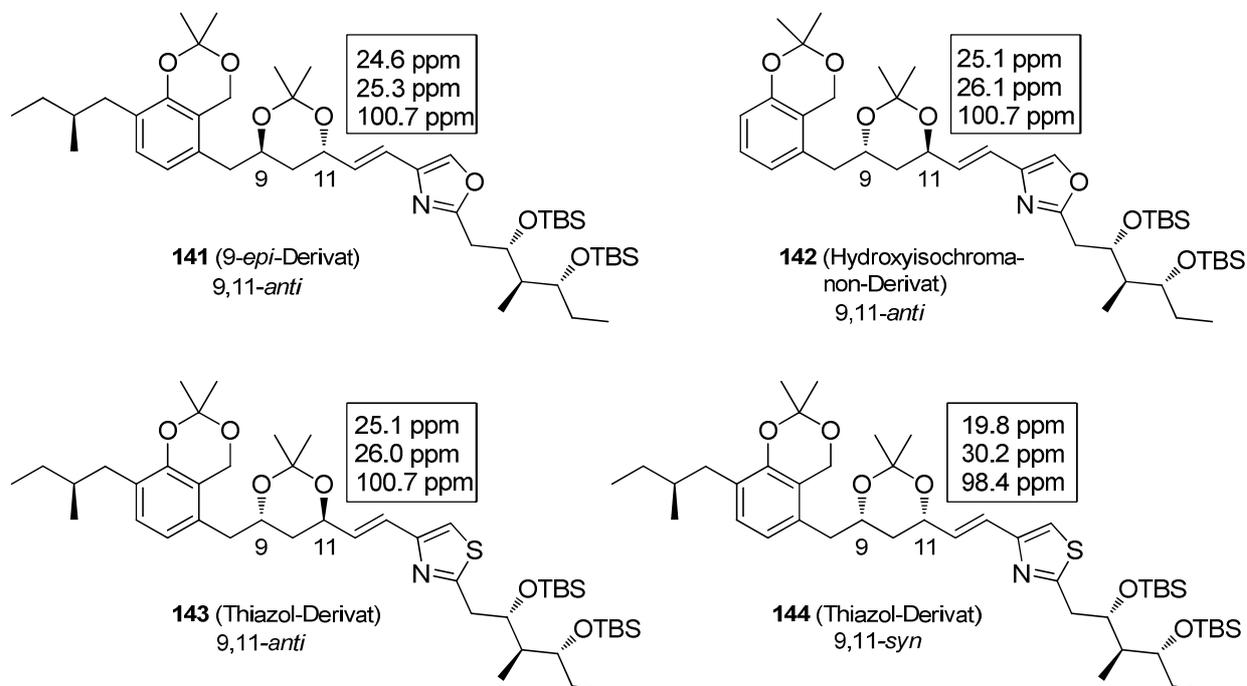


Abbildung 24: Übersicht der aus den jeweiligen Kupplungsprodukten synthetisierten *Bis*-Acetonide **141-144** mit Angabe der relevanten ¹³C-NMR-Daten zur Aufklärung der relativen Stereochemie an C9 und C11. Reaktionsbedingungen: a) LiBH₄, THF, 0 °C; b) 2,2-Dimethoxypropan, *p*TsOH, RT, 37% **141**, 38% **142**, 58% **143**, 50% **144** (jeweils über zwei Stufen).

Im Fall des 25-nor-Derivats **111a** und des methylierten Phenol-Derivats **113a** wurden die Monoacetonide **148** und **146** isoliert (Abbildung 25).

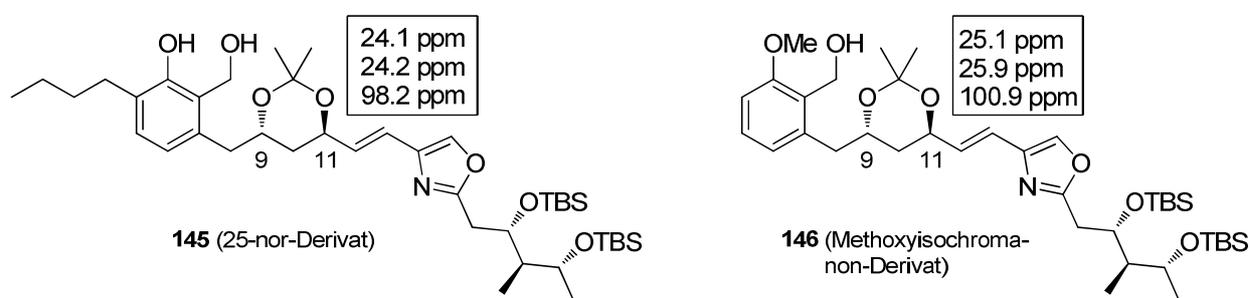
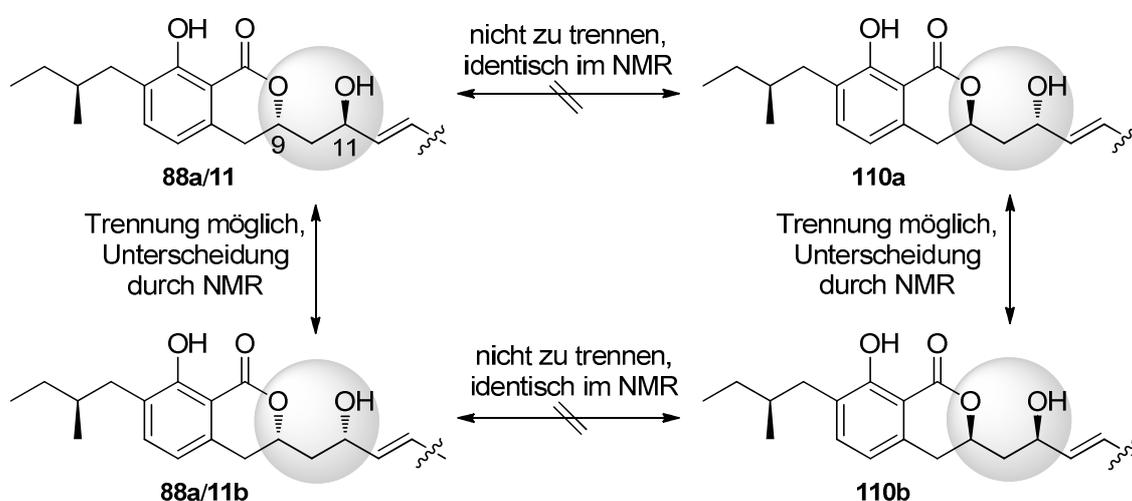


Abbildung 25: Übersicht der aus den jeweiligen Kupplungsprodukten synthetisierten *Mono*-Acetonide **145** und **146** mit Angabe der relevanten ¹³C-NMR-Daten zur Aufklärung der relativen Stereochemie an C9 und C11. Reaktionsbedingungen: a) LiBH₄, THF, 0 °C; b) 2,2-Dimethoxypropan, *p*TsOH, RT, 60% **145**, 88% **146** (jeweils über zwei Stufen).

4.2.6.2 Kontrolle der Diastereomeren- und Enantiomerenreinheit

Nach erfolgreicher Darstellung aller Derivate war es notwendig, eine Methode zum Nachweis der Diastereomerenreinheit dieser Verbindungen zu entwickeln. Anhand von Noricumazol A (**11**) konnte bewiesen werden, dass eine Unterscheidung beider C11-Epimere **88a** und **88b**, sowie **11** und **11b** NMR-spektroskopisch durch die chemische Verschiebung der C25-Protonen-Signale möglich ist (Schema 50). Es zeigte sich allerdings, dass sich die durch Racemisierung an C9 erhaltenen Diastereomere, durch zu große Entfernung der östlichen und westlichen Sphäre des Moleküls, wie *pseudo*-Enantiomere verhielten.



Schema 50: Überblick über die Möglichkeiten der NMR-spektroskopischen Differenzierung aller C9-C11-Epimere des Noricumazol A (**11**).

Die dargestellten Derivate mit fehlender stereogener Information an C25 konnten nicht durch NMR-spektroskopische Methoden auf ihre Diastereomerenreinheit überprüft werden. Zur Differenzierung möglicher C9-Epimere durch NMR-Spektroskopie mussten Methoden existieren prinzipiell mehrere Methoden. Die dazu verwendeten chiralen Auxiliare wurden in Solvatisierungs- und Derivatisierungsreagenzien eingeteilt.^[106]

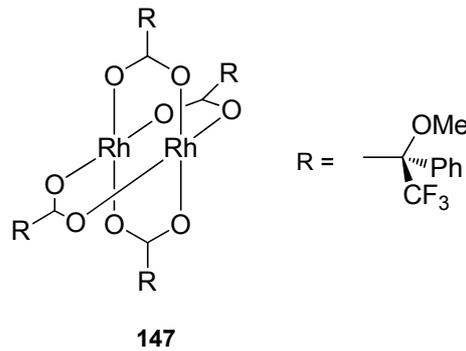
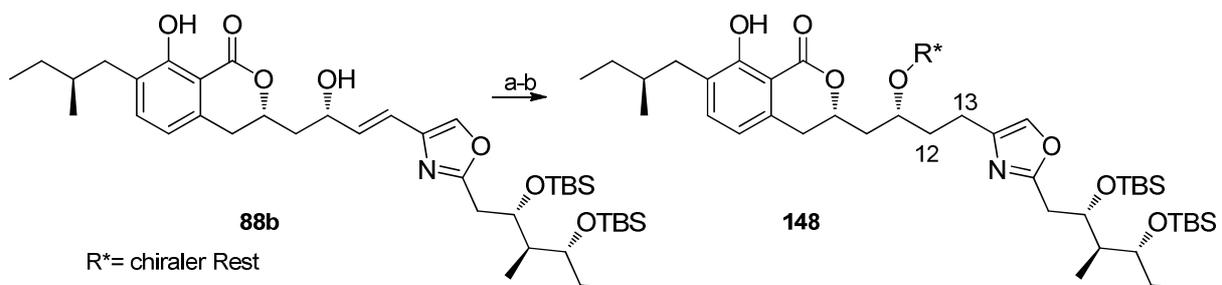


Abbildung 26: Zur NMR-spektroskopischen Differenzierung nutzbarer Rhodium-Komplex $\text{Rh}^{(+2)}_2[(R)\text{-}(+)\text{MTPA}]_4$.

Es wurde entschieden, zunächst auf erstere Reagenzien zurückzugreifen, da in vorhergehenden Studien von BENSON bereits der Einsatz der Mosherverbindungen zur Derivatisierung fehlschlug. So wurde schließlich die Verwendung des von DUDDECK *et al.* entwickelten chiralen Rh-Komplexes **147** getestet, um einen Nachweis für die Diastereomerenreinheit der synthetisierten Derivate zu erhalten.^[107] Die Dirhodium-Methode zeichnet sich dadurch aus, dass der chirale Komplex zusammen mit dem jeweiligen Derivat beim Lösen in deuteriertem Chloroform einen diastereomeren Addukt-Komplex ausbildet und damit eine NMR-spektroskopische Unterscheidung von Enantiomeren ermöglicht. Die Anwendung der Methode auf die eigenen Derivate lieferte allerdings keine verwertbaren Ergebnisse. Durch die hohe Komplexität der Noricumazol-Verbindungen konnte nicht ohne weiterführende Studien festgestellt werden, ob und wenn ja, an welcher Stelle der Rhodium-Komplex koordiniert. Alle erhaltenen NMR-Spektren zeigten lediglich komplexe Multiplett-Signale, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Daher war es nicht möglich, Aussagen über das Diastereomerenverhältnis zu treffen. Dies war nicht verwunderlich, da diese Methode bisher ausschließlich auf weitaus weniger komplexe Verbindungen angewandt wurde und die Derivate theoretisch über mehrere Rhodium-Komplexierungsstellen verfügen.



Schema 51: Studien zur Überprüfung der Diastereomeren- und Enantiomerenreinheit der dargestellten Derivate anhand von 11-*epi*-Noricumazol A (**88b**). Reaktionsbedingungen: a) Pd/C (10%), H₂ (1 bar), MeOH, RT, 1 h, 90%; b) chirales Reagenz.

Da die Rhodium-Experimente versagten, sollte ein anderes Verfahren genutzt werden. Aufgrund von Epimerisierungen an C11^[49] konnte dabei nicht auf das übliche Mosher-Verfahren^[55] zurückgegriffen werden. Um die Stabilität des stereogenen Zentrums an C11 zu erhöhen, sollten die Derivate zunächst durch eine Palladium-katalysierte Hydrierung in die 12,13-*dihydro*-Verbindungen überführt werden. Als Testsubstanz für die folgenden Studien wurde das hydrierte TBS-geschützte 11-*epi*-Norcumazol A (**11b**) gewählt (Schema **51**).

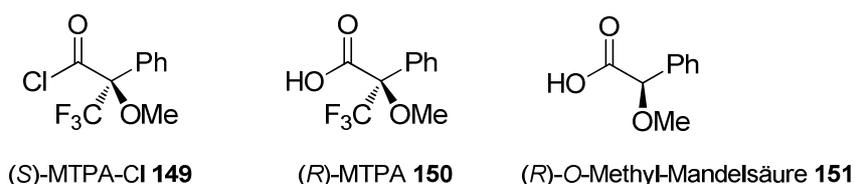


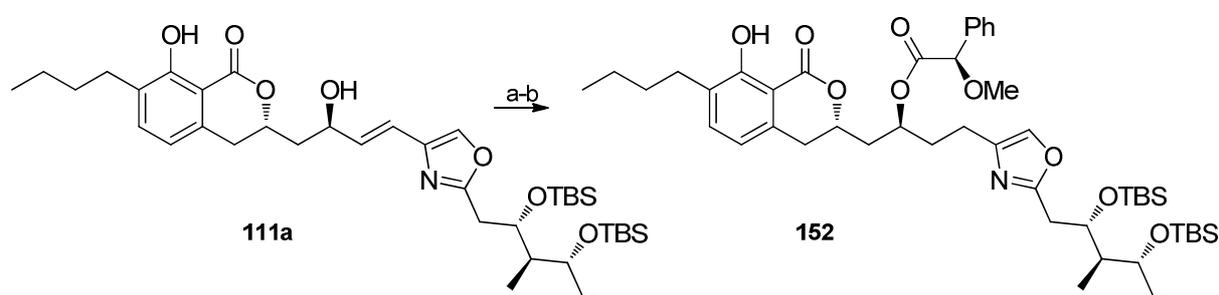
Abbildung 27: Verwendete chirale Derivatisierungsreagenzien (CDA).

Nach erfolgreicher Hydrierung sollte eine Veresterung der Hydroxygruppe an C11 mit einem Enantiomer des chiralen α -Methoxy- α -trifluorphenylelessigsäurechlorids (MTPA-Cl) **149** erfolgen (Abbildung **27**, Tabelle **12**, Eintrag 1). Hier zeigte sich, dass die Stabilität der Verbindung durch die Hydrierung nicht erhöht werden konnte und eine spontane säurekatalysierte Epimerisierung an C9 und Zersetzung des Moleküls eintrat. Als Hauptprodukt wurde die *bis*-acylierte Verbindung erhalten, in der zusätzlich die phenolische Hydroxygruppe verestert wurde. Sowohl ein ¹H-NMR-Spektrum, als auch das ¹⁹F-NMR-Spektrum des erhaltenen Produkts wiesen auf die Bildung von mindestens sechs Verbindungen hin. In weiterführenden Experimenten wurde daher versucht, statt des reaktiven MTPA-Chlorids die MTP-Säure **150** mit dem Derivat **88b** umzusetzen (Eintrag 2). Unter Zusatz von 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid^[108] konnte das einfach veresterte Produkt massenspektrometrisch nachgewiesen, aber nicht in reiner Form isoliert werden. Schon vor der Entwicklung der Mosher-Systeme fanden chirale *O*-Methyl-Mandelsäuren zur Derivatisierung von Enantiomeren breiten Einsatz.^[106] So wurde das hydrierte 11-*epi*-Norcumazol A-Derivat **88b** mit (*R*)-*O*-Methyl-Mandelsäure **151** in guten Ausbeuten zum Produkt **148** umgesetzt (Eintrag 3). Es wurde dabei keine Bildung des doppelt veresterten Produkts beobachtet.

Tabelle 12: Studien zur Darstellung von Estern des Diols **88b** mit verschiedenen chiralen Derivatisierungsreagenzien.

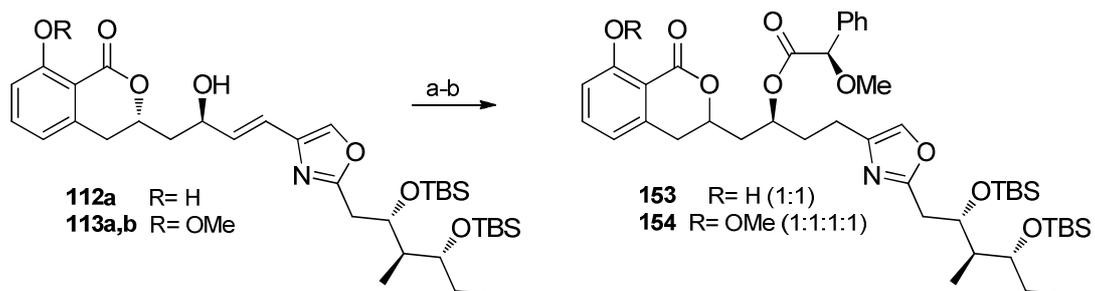
Eintrag	CDA	Bedingungen	Ausbeute 148
1	149	DMAP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , RT, 30 min	Isomerisierung + <i>bis</i> -Acylierung
2	150	DMAP, MUKAIYAMA-Reagenz, CH ₂ Cl ₂ , RT, 14 h	Spuren
3	151	DMAP, EDC·HCl, CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 50 min	71%

Unter diesen Bedingungen sollten nun ebenfalls die Derivate **111a**, **112a** und **113a,b** umgesetzt werden. Das 25-nor-Derivat **111a** ließ sich in guten Ausbeuten hydrieren und zu Verbindung **152** verestern (Schema **52**). Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren zeigten eindeutig, dass eine diastereo- und enantiomerenreine Verbindung vorlag.



Schema 52: Synthese des Mandelsäure-Derivats **152** zum Nachweis der Diastereomerenreinheit von **111a**. Reaktionsbedingungen: a) Pd/C (10%), H₂ (1 bar), MeOH, RT, 1 h, 93%; b) DMAP, EDC·HCl, CH₂Cl₂, 40 °C, 40 min, 78%.

Die Derivate mit fehlender aliphatischer Seitenkette an C4 (**112a** und **113a,b**) wurden ebenfalls erfolgreich hydriert (Schema **53**). Die Umsetzung der Substanzen mit Mandelsäure **151** zeigte im Fall des Hydroxyisochromanons **153**, dass ein 1:1-Gemisch zweier Diastereomere vorlag. Bei der Reaktion beider Methoxyisochromanone **113a,b** wurde ein Diastereomeren-Gemisch von vier Verbindungen (**154**) erhalten. Dies ließ auf eine säurekatalysierte Epimerisierung an C9 in der vorangegangenen Derivatisierung schließen, weshalb die Derivate **112a**, **112b** und **113a**, **113b** als diastereomerenreine Verbindungen synthetisiert wurden.



Schema 53: Synthese der Mandelsäure-Derivate **153** und **154**. Reaktionsbedingungen: a) Pd/C (10%), H₂ (1 bar), MeOH, RT, 1h, 89% aus **112a**, quant. aus **113a,b**; b) DMAP, EDC·HCl, CH₂Cl₂, 40 °C, 40 min, 85% **153** *d.r.* = 1:1, 98% **154** *d.r.* = 1:1:1:1.

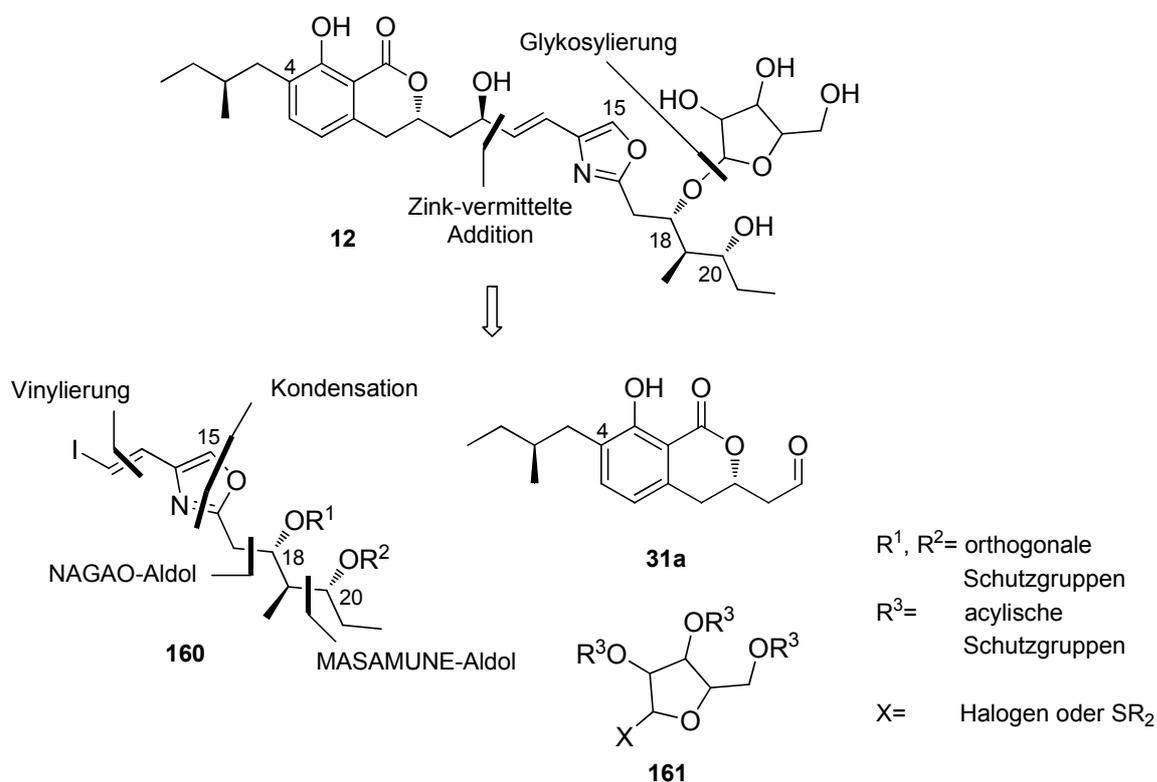
4.3 Konfigurationsbestimmung und Totalsynthese von Noricumazol B (12)

Aufbauend auf Studien zur Synthese von Noricumazol A (11) sollte schließlich auch die Totalsynthese von Noricumazol B (12) erfolgen. Auf Grundlage NMR-spektroskopischer Daten wurde die an Hydroxygruppe C18 vorhandene Zucker-Einheit als Furanose identifiziert. Weiterführende Literaturvergleiche ließen nach Beobachtungen von BEIER und MUNDY auf die Anwesenheit einer α -arabino-Furanose schließen.^[33] Unklar blieb damit allerdings, ob es sich um das D- oder L-Enantiomer der Arabinose handelt.

Der endgültige Beweis der Struktur der vorliegenden Zucker-Einheit, sowie der absoluten Konfiguration von Noricumazol B (12) konnte nur durch Totalsynthese oder Abbauxperimente des authentischen Naturstoffs geschehen. Durch Fragmentierungsexperimente ließe sich der gespaltene Zucker durch Vergleich der spektroskopischen Daten und der spezifischen Drehung mit Literaturdaten identifizieren. Da durch Fermentation nur sehr geringe Mengen des Naturstoffs gewonnen werden konnten, sollte diese Strategie allerdings vermieden werden.

4.3.1 Retrosynthese

Die retrosynthetische Strategie zur Synthese von Noricumazol B (**12**) sollte sich an die Totalsynthese von Noricumazol A anlehnen (Schema **54**). Als retrosynthetischer Hauptschnitt wurde deshalb die Zink-vermittelte Addition gewählt. Unter Spaltung der Zucker-Einheit sollten die zwei Fragmente **160** und **31a**, sowie das Monosaccharid erhalten werden. Als Westfragment sollte das bereits synthetisierte Fragment **31a** aus der Synthese von Noricumazol A genutzt werden.

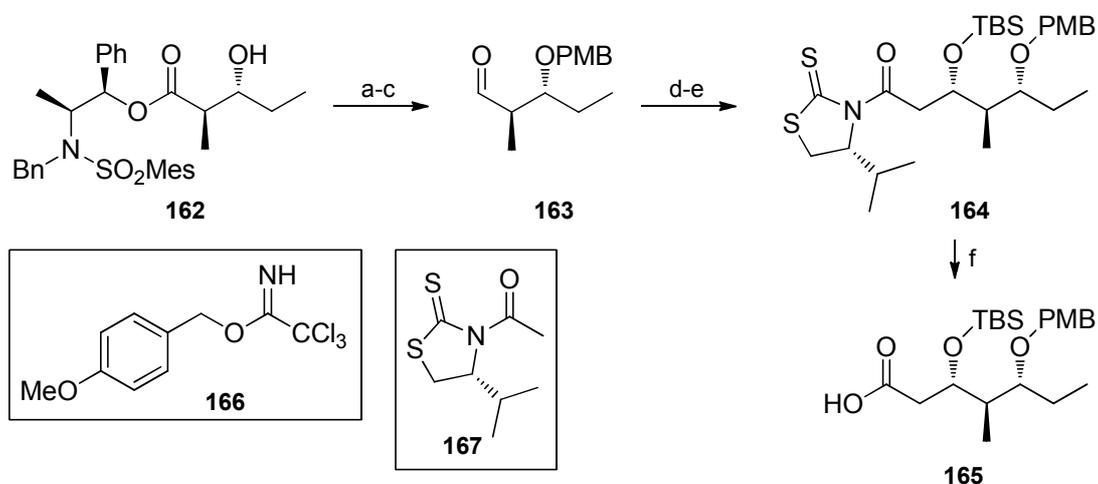


Schema 54: Retrosynthetische Hauptschnitte im Noricumazol B (**12**).

Obwohl die Totalsynthese von Noricumazol B analog zu der von Noricumazol A realisiert werden sollte, mussten einige zusätzliche Faktoren berücksichtigt werden. Diese umfassten zum einen die Schutzgruppen-Strategie, welche eine Differenzierung der Hydroxygruppen an C18 und C20 ermöglichen sollte. Des Weiteren sollte die Einführung der Glykan-Einheit zu einem möglichst fortgeschrittenen Zeitpunkt der Totalsynthese erfolgen, um die Möglichkeit offenzuhalten, unterschiedliche Monosaccharide zur Derivatisierung einzuführen.

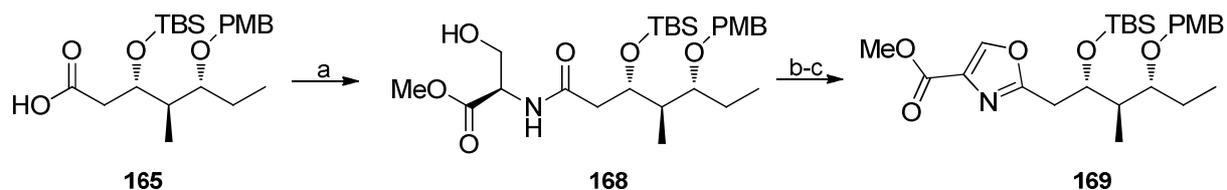
4.3.2 Synthese des Ostfragments 171

Um zu einem späteren Zeitpunkt die Arabinose selektiv einführen zu können, sollte statt der üblichen Silyl-Schätzung an C18 und C20 eine unter den Synthesebedingungen stabile Schutzgruppe für die Hydroxygruppe an C18 gewählt werden. Hierbei sollte auf die *p*Methoxybenzyl-Gruppe (PMB) zurückgegriffen werden, welche in Anwesenheit der Silyl-Gruppe an C20 entfernt werden kann. Erste Studien von KANAKIS^[109] zur Synthese des an C18 PMB-geschützten Fragments schlugen fehl, weshalb nun alternativ die PMB-Gruppe an C20 eingeführt werden sollte.



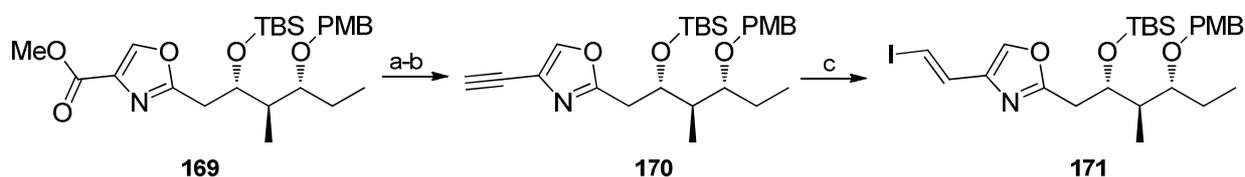
Schema 55: Synthese der Säure **165**. Reaktionsbedingungen: a) **166**, D,L-Campher-10-sulfonsäure, CH₂Cl₂, RT, 16 h, quant.; b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C zu -20 °C, 4,5 h, 78%; c) DMPI, CH₂Cl₂, RT; d) **167**, TiCl₄, DIPEA, CH₂Cl₂, -40 °C zu -78 °C, 2 h; e) 2,6-Lutidin, TBSOTf, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h, 97% (über drei Stufen), *d.r.* > 10:1; f) LiOH (1M), H₂O₂ (30%), THF/H₂O 4:1, 0 °C zu RT, 3 h, 90%.

Für die Synthese des Ostfragments **160** wurde das MASAMUNE-Addukt **162**^[53] durch Umsetzung mit PMB-trichloracetimidat geschützt (Schema **55**). Die reduktive Abspaltung des Auxiliars und anschließende Oxidation des erhaltenen primären Alkohols lieferte Aldehyd **163**. Den Schlüsselschritt der Synthese des Fragments stellte die NAGAO-Aldol-Reaktion^[54] dar. Für diese wurde der erhaltene Aldehyd **163** diastereoselektiv zur Stereotriade umgesetzt. Nach Silyl-Schätzung der neu gebildeten Hydroxy-Funktion an C18 konnte Amid **164** in exzellenter Ausbeute und guter Diastereoselektivität über drei Stufen erhalten werden. Die Abspaltung des Auxiliars wurde durch Reaktion mit Lithiumhydroxid und Wasser durchgeführt.



Schema 56: Synthese des Oxazol-Esters **169**. Reaktionsbedingungen: a) *L*-Serinmethylester, HOBt, TBTU, DIPEA, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 83%; b) DAST, K₂CO₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h, 90%; c) CuBr₂, HMTA, DBU, CH₂Cl₂, RT, 2 h, quant.

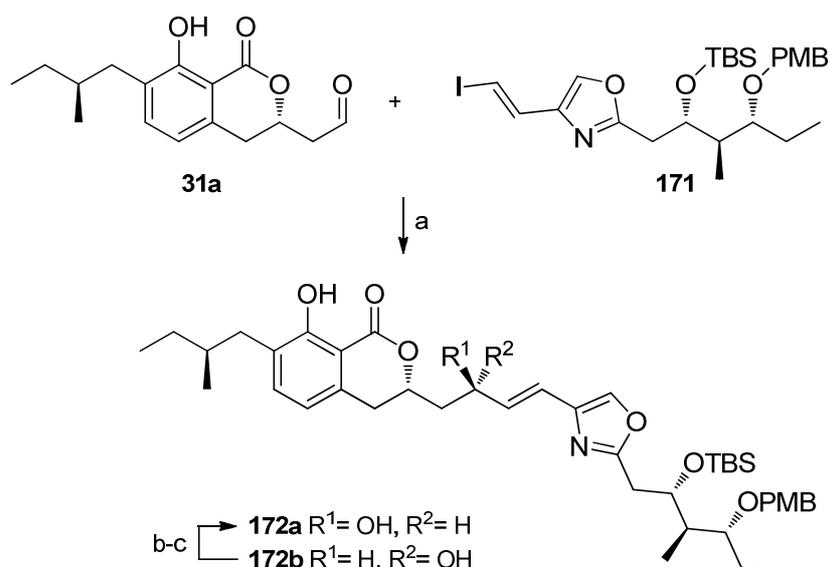
Per Peptidkupplung mit *L*-Serinmethylester wurde das zu zyklisierende System **168** generiert (Schema **56**). Die Oxazol-Bildung verlief unter den angegebenen Bedingungen in einer zweistufigen Sequenz über das Oxazolin in sehr guter Ausbeute. Der Oxazol-Ester **169** wurde schließlich einer Reduktion mit DIBAL-H zum entsprechenden Aldehyd unterworfen (Schema **57**). Die Überführung in das Ostfragment folgte auch hier entsprechend der Synthesestrategie von Noricumazol A (**11**) über das Alkin **170**. Dazu wurde der Aldehyd in einer SEYFERTH-GILBERT Homologisierung^[60] unter Verwendung des OHIRA-BESTMANN-Reagenzes **58**^[61] erfolgreich umgesetzt. Nach *syn*-Hydrozirkonierung mit anschließender Iodierung durch *N*-Iodsuccinimid konnte das Vinyljodid **171** erfolgreich synthetisiert werden.



Schema 57: Abschluss der Synthese des Ostfragments **171**. Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 3.5 h, 94%; b) K₂CO₃, OHIRA-BESTMANN Reagenz **58**, MeOH, RT, 2 h, 84%; c) i. Cp₂Zr(H)Cl, THF, 0 °C, 1 h, ii. *N*-Iodsuccinimid, THF, -78 °C, 40 min, 76%.

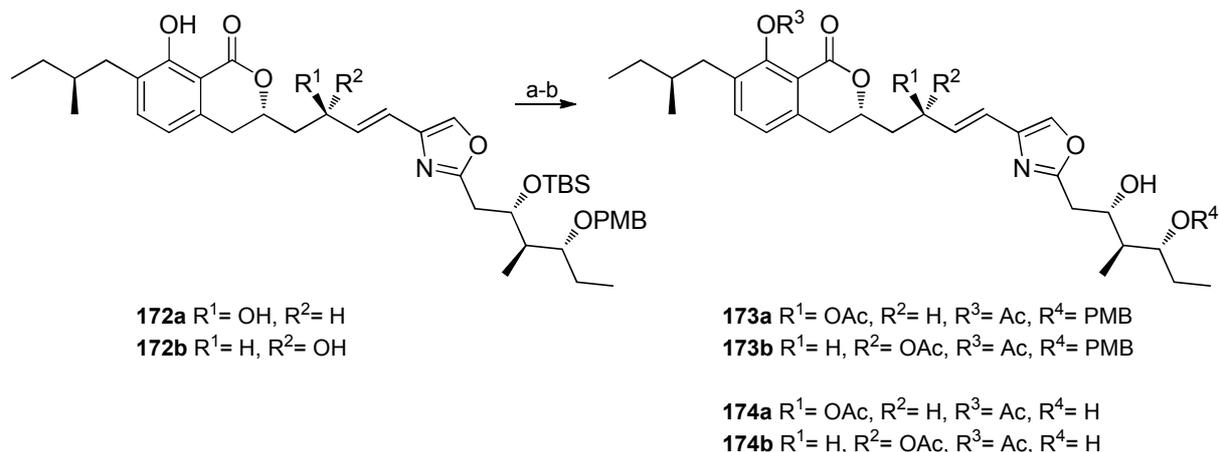
4.3.3 Abschluss der Totalsynthese

Da die Einführung der Furanose-Spezies zu einem fortgeschritteneren Zeitpunkt der Synthese geplant war, sollten nun die Fragmente **31a** und **171** in einer Zink-vermittelten Addition verknüpft werden (Schema 58). Für die erfolgreiche Überführung in das Kupplungsprodukt **172a** wurde dazu die lithiierte Spezies des Vinyljodids **171** nach der optimierten Methode durch Me_2Zn transmetalliert und anschließend mit dem Aldehyd **31a** gekuppelt. Das Produkt **172a** konnte zusammen mit dem C11-Isomer **172b** in einer guten Ausbeute und einem *d.r.* von 1:1 isoliert werden. Nach chromatographischer Trennung beider diastereomeren Kupplungsprodukte wurde das Epimer **172b** in einer MITSUNOBU-Inversion^[96] mit folgender Esterhydrolyse erfolgreich in das gewünschte Produkt **172a** überführt. Die Umsetzung gelang in guten Ausbeuten, so dass die Ausbeute des Kupplungsprodukts **172a** damit von 33% auf 59% gesteigert werden konnte.



Schema 58: Zink-vermittelte Kupplung der Fragmente **31a** und **171**. Reaktionsbedingungen: a) i. **171**, *t*-BuLi, Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, ii. Me_2Zn , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, iii. **31a**, Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 66%, *d.r.*= 1:1 (**172a**:**172b**); b) PPh_3 , *p*Nitrobenzoesäure, DEAD, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu RT, 30 min, 86%; c) NaOH, H_2O , THF/MeOH (2:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h, 90%.

In beiden Diastereomeren wurden anschließend die Hydroxyfunktionen C3 und C11 als Acetat geschützt. Um die folgende Glykosylierung vorzubereiten wurde die TBS-Gruppe an C18 mit Hilfe 30%iger Flußsäure in Pyridin entfernt (Schema 59). Unter diesen Bedingungen wurden die doppelt acylierten Verbindungen **174a** und **174b** als Nebenprodukt isoliert, welche interessante Derivate für biologische Studien darstellten (siehe Kapitel 4.4).

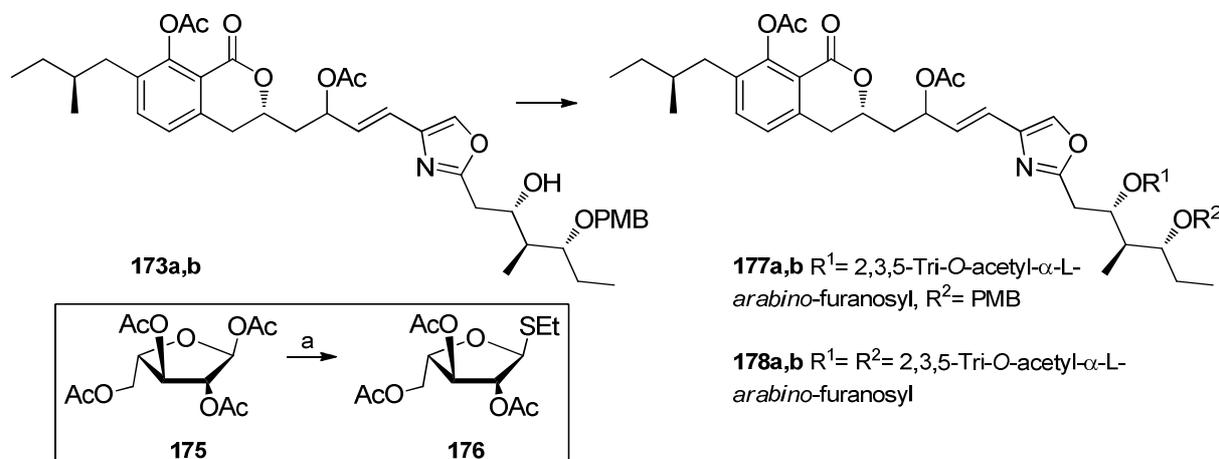


Schema 59: Synthese der Glykosyl-Akzeptoren **173a** und **173b** und die gebildeten Nebenprodukte **174a** und **174b**. Reaktionsbedingungen: a) DMAP, Ac₂O, Pyridin, CH₂Cl₂, RT, 16 h, quant. von **172a**, quant. von **172b**; b) HF/Pyridin (30% HF), THF, RT, 14 h, 69% (89% BORSM) **173a**, 61% **173b**, 6% **174a**, 13% **174b**.

Die Glykosylierung des Akzeptors **173a** sollte durch Funktionalisierung der Hydroxygruppe an C18 mit dem aktivierten Thio-Arabinosid **176** erfolgen. Dazu wurden Silber-(I)-triflat und *N*-Iodsuccinimid als Promotoren zur Glykosylierung verwendet (Schema **60**). Das Thio-Arabinosid wurde ausgehend von kommerziell erhältlicher 1,2,3,5-Tetra-*O*-acetyl- α -L-arabino-Furanose (**175**) dargestellt.^[110] Die Wahl der L-Arabinose erfolgte willkürlich. Die Acetyl-Schutzgruppen des Glykosyl-Donors wurden aufgrund ihres Nachbargruppeneffekts gewählt. Dieser sollte die Bildung der α -arabino-Konfiguration begünstigen. Für die folgenden Studien wurde zunächst ein 1:1-Diastereomeren-Gemisch beider Isomere **173a,b** verwendet. Unter Standardbedingungen konnte das Produkt **177a,b** nicht identifiziert werden (Tabelle **13**, Eintrag 1).^[111] Stattdessen wurde die Bildung des an C18 und C20 glykosylierten Produkts **178a,b** beobachtet. Die Instabilität der PMB-Schutzgruppe ist auf den Einsatz erhöhter Mengen der beteiligten Reagenzien zurückzuführen.

Die Wiederholung der Glykosylierung unter Einsatz stöchiometrischer Reagenzmengen führte zur Zersetzung des Akzeptors (Eintrag 2). Um dieser entgegenzuwirken, wurde die Reaktionstemperatur verringert, was keinen Einfluss auf die Reaktion zeigte (Eintrag 3). Um auszuschließen, dass das gebildete intermediäre Oxonium-Ion durch andere Nukleophile als den Akzeptor **173a,b** abgefangen wird, was durch nicht komplett wasserfreies Arbeiten geschehen kann, wurden die folgenden Reaktionen unter einer Atmosphäre von Argon statt Stickstoff durchgeführt. Diese Veränderung der Reaktionsbedingungen zeigte erst bei einer Temperaturerhöhung Wirkung, so dass das gewünschte Produkt **177a,b** stark verunreinigt mit einer Ausbeute von etwa 29% erhalten

wurde (Eintrag 4-5). Dieses Ergebnis ließ sich allerdings nicht reproduzieren, weshalb es galt, eine andere Methode zur Kupplung zu entwickeln (Eintrag 6).



Schema 60: Studien zur Glykosylierung von **173a,b** mit Donor **176**. Reaktionsbedingungen: a) TMS(SET), TMSOTf, THF, RT, 4 h, 78%.

Tabelle 13: Studien zur Glykosylierung von **173a,b** mit Donor **176** (siehe Schema 60). Für alle Reaktionen wurde unter Schutzgas ausgeheiztes Molsieb (4Å) und jeweils 1 Äq. der Promotoren verwendet. Als Lösungsmittel wurde CH₂Cl₂ eingesetzt.

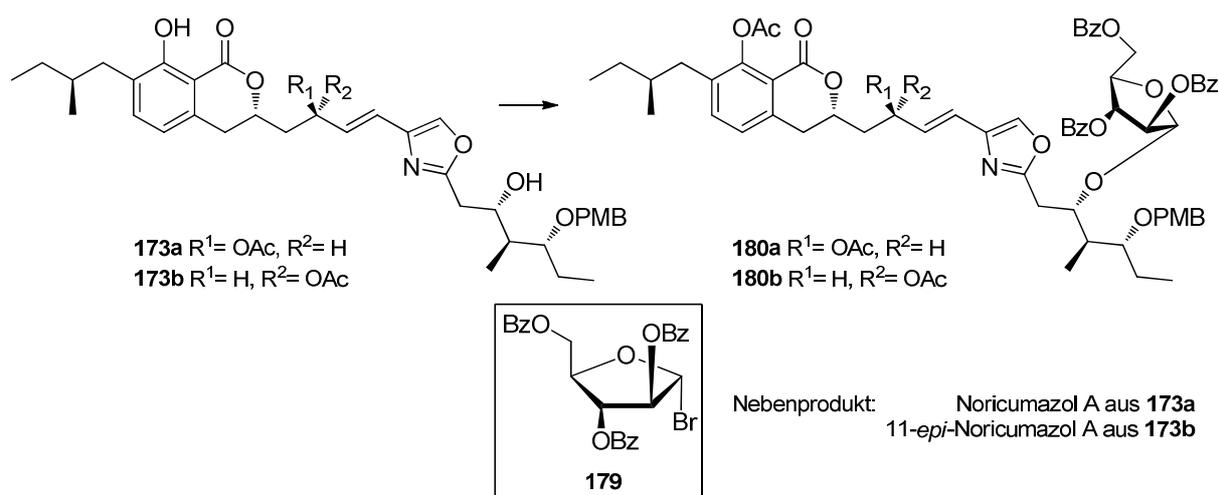
Eintrag	Promotoren	Bedingungen	Ausbeute
1 ^a	AgOTf, NIS	N ₂ , 0 °C, 40 min	32% 178a,b
2	AgOTf, NIS	N ₂ , 0 °C → RT, 16 h	Zersetzung
3	AgOTf, NIS	N ₂ , -30 °C, 16 h	Zersetzung
4	AgOTf, NIS	Ar, -20 → 0 °C, 2.5 h	Zersetzung
5	AgOTf, NIS	Ar, 0 °C, 40 min, 1 mg 173a,b	29% 177a,b
6	AgOTf, NIS	Ar, 0 °C, 40 min, 12 mg 173a,b	Zersetzung

^a Die Reagenzien wurden im Überschuss eingesetzt.

Zur Glykosylierung des Akzeptors **173a** sollte im Folgenden die KOENIGS-KNORR-Methode benutzt werden.^[112] Hierbei handelt es sich um eine der bekanntesten Reaktionen zur Darstellung von 1,2-*trans*-Glykosiden aus Monosacchariden. Als klassische Glykosyl-Donoren werden Glykosylbromide und -chloride verwendet. Promotoren der Reaktion stellen Silber-Salze dar, wie beispielsweise Ag₂O und Ag₂CO₃ oder AgOTf und AgClO₄. Bei

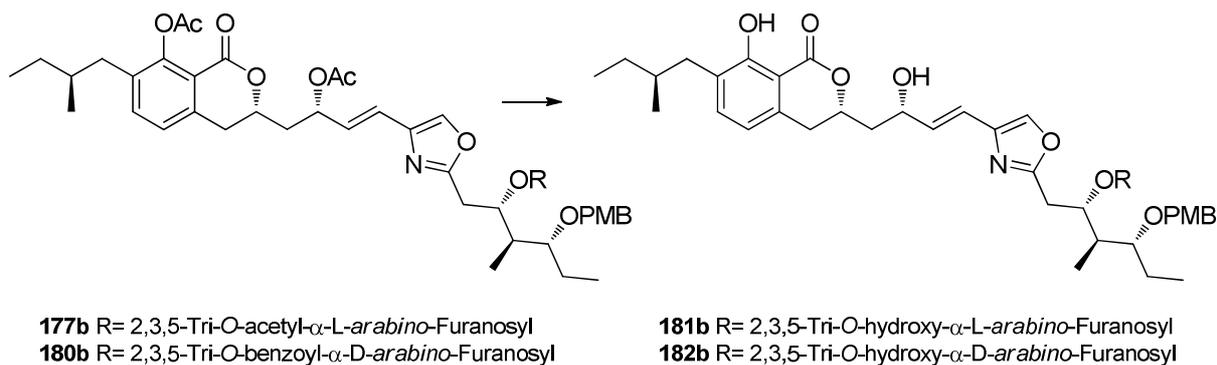
letzteren handelt es sich im Gegensatz zu Ag_2O und Ag_2CO_3 um in organischen Lösungsmitteln lösliche Salze.^[113]

Nach den Ergebnissen der vorherigen Studien sollte die Glykosidierung nach der HELFERICH-Variante^[114] der KOENIGS-KNORR-Reaktion erfolgen (Schema 61). Statt AgOTf diente $\text{Hg}(\text{CN})_2$ als Aktivierungsmittel.^[115] In dieser Reaktion finden bromierte Donoren Einsatz, weshalb kommerziell erhältliches 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- α -D-arabinofuranosylbromid verwendet werden sollte. Unter diesen Bedingungen wurden beide Isomere **173a** und **173b** erfolgreich und in einer reproduzierbaren Ausbeute von 47% zu den D-Arabinose-Glykokonjugaten **180a** und **180b** umgesetzt. Aufgrund des Nachbargruppeneffekts der 2-*O*-Acetylgruppe wurde ausschließlich das α -Anomer erhalten. Als Nebenprodukte wurden Noricumazol A (**11**), bzw. 11-*epi*-Noricumazol A (**11b**) in zu vernachlässigenden Ausbeuten isoliert. Diese rührten von der unter den Glykosylierungsbedingungen stattfindenden Abspaltung der PMB-Schutzgruppe aus den Edukten **173a** und **173b** her.



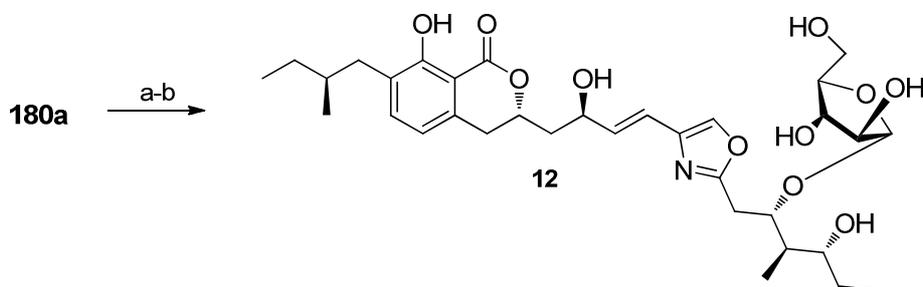
Schema 61: Synthese der Aglykone **180a** und **180b**. Reaktionsbedingungen: Argon-Atmosphäre, MS (4Å), **173a/173b**, $\text{Hg}(\text{CN})_2$, CH_2Cl_2 , RT, 4 h, 47% **180a**, << 61% **180b**

In der darauffolgenden Reaktionssequenz musste nun eine globale Entschützung folgen. Dazu wurde eine sehr milde Methode nach LEINO^[116] zur Ablösung der saccharidischen Acetatgruppen, sowie derjenigen an C3 und C11 gewählt. Durch eine Lösung aus Methanol/THF/Wasser und Et_3N konnten nach einer Reaktionsdauer von vier Tagen die komplett deacylierten Produkte **181b** und **182b** in Spuren erhalten werden (Schema 62).



Schema 62: Entfernung der acylischen Schutzgruppen zur Synthese der Aglykone **181b** und **182b**.
 Reaktionsbedingungen: MeOH/THF/Et₃N/H₂O, 55 °C, 4 d, Spuren von **181b** und **182b**.

Da eine ausreichende Stabilität der glykosidischen Bindung unter den oxidativen Bedingungen der PMB-Entschützung nicht gewährleistet ist, wurde entschieden eine Strategieänderung durchzuführen. Die PMB-Gruppe sollte vor der Deacetylierung entfernt werden (Schema **63**). Mittels DDQ wurde das Glykokonjugat **180a** PMB-entschützt, um anschließend unter den bereits erfolgreich getesteten Deacylierungs-Bedingungen den Abschluss der ersten Totalsynthese von Noricumazol B (**12**) einzuleiten. Als wesentlicher Vorteil war hierbei eine Verkürzung der Reaktionszeit auf zwei Tage zu verzeichnen.



Schema 63: Entfernung der acylischen Schutzgruppen. Reaktionsbedingungen: a) DDQ, pH7-Puffer, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 98%; b) MeOH/THF/Et₃N/H₂O (6:5:2:1), 55 °C, 2 d, 98%.

Noricumazol B (**12**) wurde damit über 19 Stufen (längste lineare Sequenz) in einer Gesamtausbeute von 4% synthetisiert. Unter Einbezug der MITSUNOBU-Inversion verlängert sich die Totalsynthese um zwei Stufen, wodurch allerdings eine Erhöhung der Gesamtausbeute auf 6% verzeichnet werden konnte.

4.3.4 Konfigurationsbestimmung

Nun galt es zu klären, ob das synthetisierte α -Glykosid **12** die Konstitution und Konfiguration des authentischen Noricumazol B (**12***) besitzt. Die im Naturstoff vorhandene Zucker-Einheit war bisher nur auf Grundlage NMR-spektroskopischer Daten analysiert worden. Würde keine Übereinstimmung der Verbindungen vorliegen, sollte zunächst das andere Enantiomer der Arabinose dargestellt werden. Würde auch in dem Fall keine identische Verbindung generiert werden, sollten Abbauexperimente des authentischen Naturstoffs **12** durchgeführt werden.

Ein Vergleich der totalsynthetisch dargestellten Verbindung **12** mit dem authentischen Noricumazol B zeigte Übereinstimmung. Sowohl die $^1\text{H-NMR}$ -, als auch die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren beider Substanzen waren identisch (Abbildung **28**). Auch ein Vergleich der optischen Rotation bewies die Übereinstimmung des synthetisierten und authentischen Naturstoffs $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ (authentisches **12***) = +17.9 (*c* 0.7 MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ (synthetisches **12**) = +14.8 (*c* 0.1 MeOH)}.

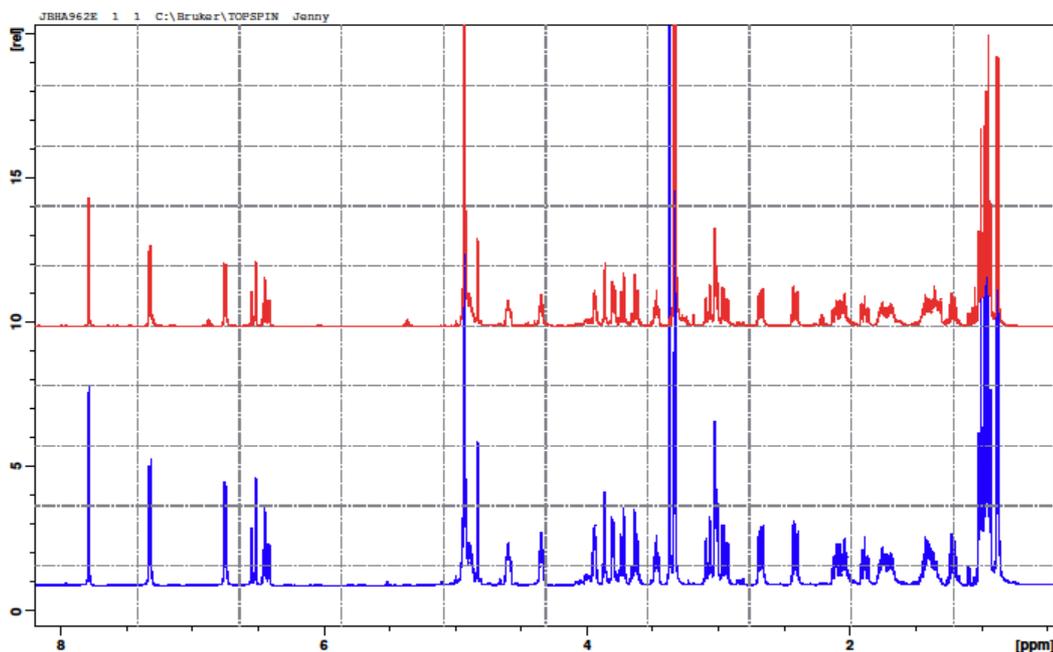


Abbildung 28: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von synthetischem Noricumazol B **12** (rot) und authentischem (blau) Noricumazol B **12*** bei 500 MHz in MeOD.

4.4 Biologische Aktivitäten

Wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, besitzt Noricumazol A (**11**) außergewöhnliche biologische Aktivitäten. Hierbei handelt es sich zum einen um die stabilisierende, sowie inhibierende Wirkung auf den tetrameren Kalium-Kanal KcsA und zum anderen um die antivirale Aktivität gegenüber dem Hepatitis C-Virus. Auch die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Derivate aus Kapitel 4.2 sollten biologischen Tests unterzogen werden, um erste Aussagen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) treffen zu können. Derzeit finden aktuelle Studien zur Zuordnung der Bindungsseite an KcsA statt.^[41]

Zur Ermittlung der antiviralen Aktivität wurden bereits erste SAR-Studien am *Twincore-Institut für experimentelle Virologie* in Hannover durchgeführt (Abbildung 29).^[70] Hierfür wurden, wie bereits für Noricumazol A geschehen, die inhibierenden Effekte der Derivate auf das HCV untersucht. Eine Beschreibung des zugehörigen Assays befindet sich in Kapitel 2.2.2. Um Aussagen über die biologischen Aktivitäten aller Derivate treffen zu können, wurden ihre zytotoxische Wirkung gegenüber dem Wirt [CC₅₀], sowie ihre mittleren inhibitorischen Konzentrationen [IC₅₀] bestimmt. Der daraus resultierende therapeutische Index [TI] = [CC₅₀]/[IC₅₀] gibt schließlich einen Hinweis darauf, ob die antivirale Wirkung von der toxischen getrennt werden kann und ist damit ein Maß für die Sicherheit eines Medikaments. Dadurch kann entschieden werden, ob weitere Studien zur Untersuchung des Wirkmechanismus in Frage kommen.

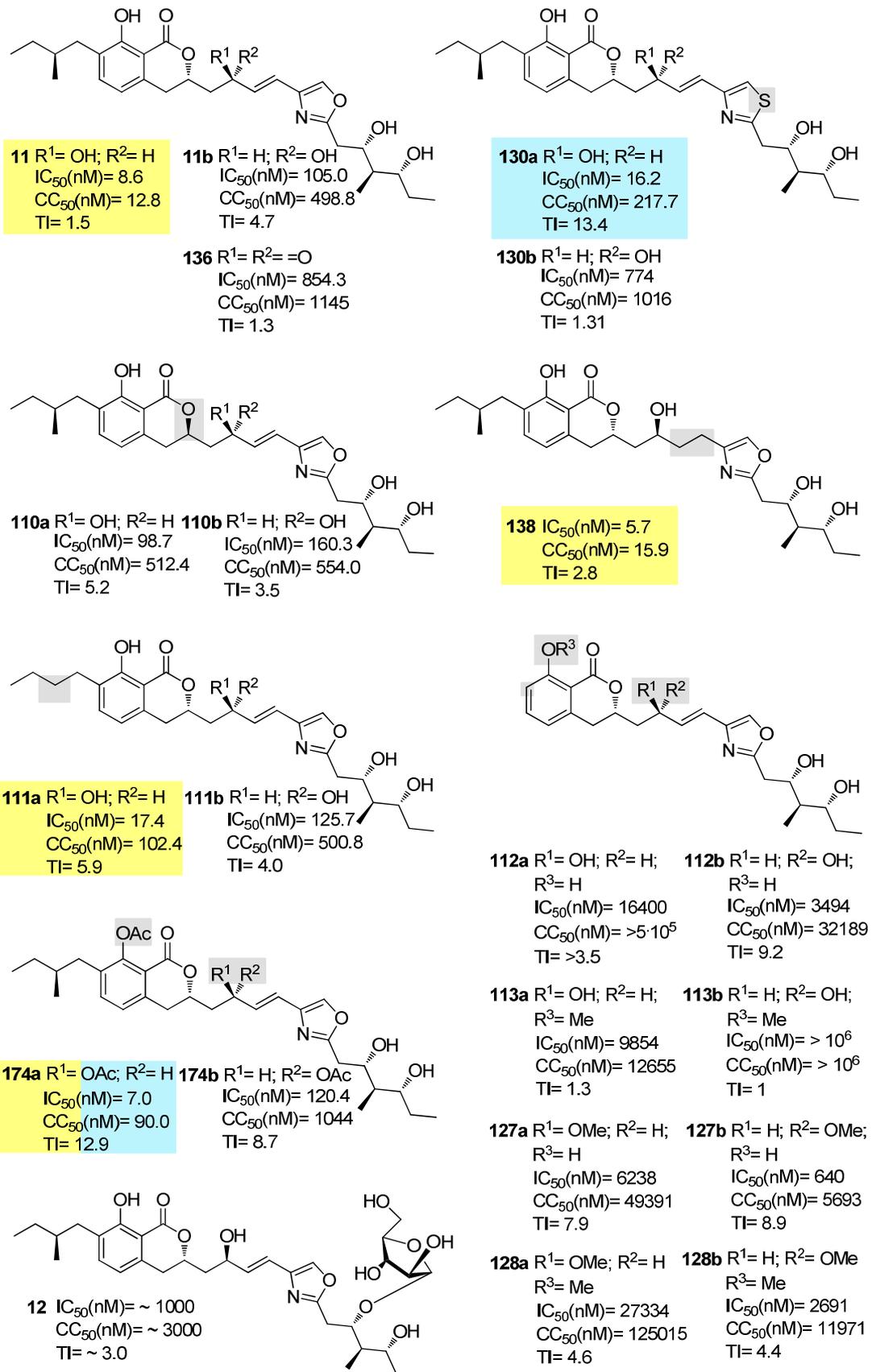


Abbildung 29: Hemmkonzentration (IC₅₀) im HCV-Lebenszyklus, zytotoxische Konzentration (CC₅₀) der Wirtszelle (menschliche Hepatokarzinom-Zellen) und therapeutischer Index (TI). Strukturelle Änderungen mit Bezug auf Noricumazol A wurden in grau hinterlegt. Farblich hervorgehoben wurde die Derivate mit den besten TI- (blau) und IC₅₀-Werten (gelb).

Die Ergebnisse der biologischen Tests stellen sich als äußerst vielversprechend heraus. Es zeigt sich, dass die Acylierung der beiden Hydroxyfunktionen an C3 und C11 in Derivat **174a** eine deutliche Steigerung der antiviralen Aktivität hervorruft. Das besagte Derivat besitzt mit einer inhibitorischen Konzentration [IC₅₀] von 7 nM eine höhere Aktivität als Noricumazol A (**11**) und eine optimierte moderate zytotoxische Konzentration [CC₅₀] von 90.0 nM. Mit einem exzellenten über zehnfachen therapeutischen Index handelt es sich damit um eine deutlich potentere Verbindung als Noricumazol A selbst.

Auch die Variation des Oxazol-Rings verursacht eine signifikante Änderung der biologischen Aktivität. Das Thiazol-Derivat **130a** besitzt mit einer inhibitorischen Konzentration [IC₅₀] von 16 nM zwar eine leicht verringerte, aber dennoch starke antivirale Aktivität. Ein klarer Vorteil ist die mehr als zehnfach reduzierte zytotoxische Aktivität gegenüber der Wirtszelle, womit es sich hier genauso wie bei Verbindung **174a** um ein Derivat handelt, welches als Leitstruktur für die Entwicklung weiterer anti-HCV-wirksamer Substanzen betrachtet werden kann.

Die Epimerisierung an C11 bringt in der Regel weniger wirksame Verbindungen hervor. Von diesen weisen allerdings 11-*epi*- (**11b**) und 9-*epi*-Noricumazol A (**110b**), sowie das acylierte Epimer **147b** im Vergleich zur Leitstruktur zwar verringerte Aktivität auf, sind aber dennoch hoch wirksam. Bei allen anderen Epimeren (**110b**, **111b**, **112b**, **113b**, **127b**, **128b** und **130b**) handelt es sich um schwache Inhibitoren. Bei der Hydroxyfunktion an C11 handelt es sich um eine bedeutsame funktionelle Gruppe, da die Oxidation zum Keton die biologische Aktivität der Verbindung wesentlich herabsetzt. Die geringe biologische Aktivität der Derivate mit fehlender aliphatischer Seitenkette an C4 in den Verbindungen **112a**, **113a**, **127a** und **128a** zeigt, dass es sich bei der Seitenkette um ein essentielles Strukturmerkmal handelt. Diese Derivate besitzen sogar eine besonders hohe Zytotoxizität. Dabei spielt die Anwesenheit der Methyl-Gruppe an C25 eine weniger bedeutende Rolle. Das *n*-Butyl-Derivat **111a** zeigt zwar mit einer inhibitorischen Konzentration [IC₅₀] von 17 nM eine verringerte Aktivität, besitzt aber verglichen zum Noricumazol A eine verminderte Zytotoxizität. Als nicht essentiell stellt sich der Einfluss der Doppelbindung zwischen C12 und C13 in Derivat **138** heraus. Die Sättigung der Einheit resultiert in einer moderaten Verbesserung der antiviralen und zytotoxischen Eigenschaften von Noricumazol A (**11**).

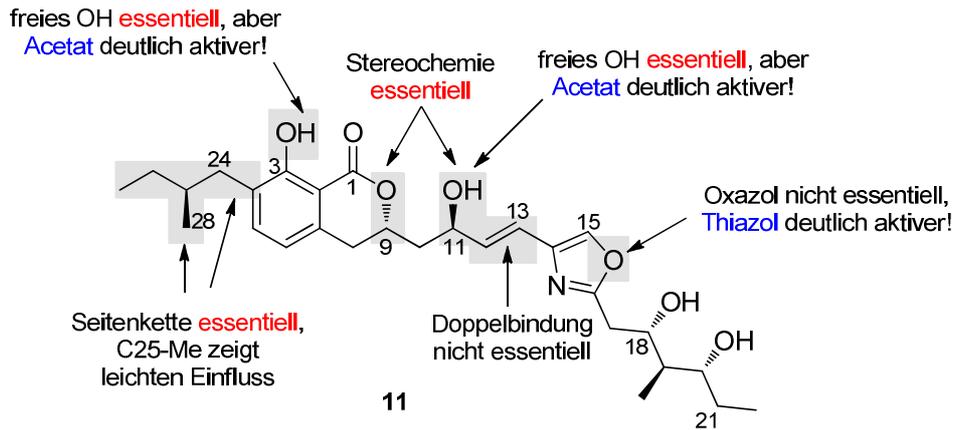


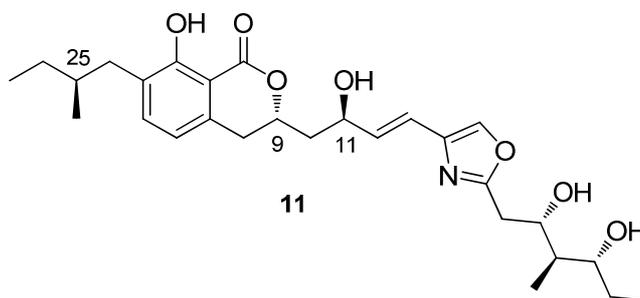
Abbildung 30: Struktur-Aktivitäts-Beziehungen im Noricumazol A (**11**).

Zusammenfassend lässt sich unter Berücksichtigung aller biologischen Daten eine Aussage zur Bedeutung einzelner Strukturelemente im Noricumazol A treffen (Abbildung 30). Aus der Abwesenheit der aliphatischen Seitenkette an C4 ergibt sich die deutlichste Reduktion der antiviralen Aktivität. Auch die stereochemische Information in der zentralen Region C9 und C11 ist ein wesentlicher Bestandteil zur Wirksamkeit der Substanzen. Die Anwesenheit des Oxazolrings und der ungesättigten Einheit an C12 und C13 ist nicht essentiell für die antivirale Aktivität. Hier zeigt sich sogar, dass eine Substitution durch einen Thiazolring deutlich potentere Verbindungen hervorbringt. Zu klären ist, ob ein Fünfring-Aromat zur Aktivität essentiell ist. Als relevante Strukturmerkmale sind zudem die Hydroxyfunktionen an C3 und C11 anzusehen, welche durch eine Acylierung überdies eine überdurchschnittliche Aktivitätserhöhung hervorrufen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

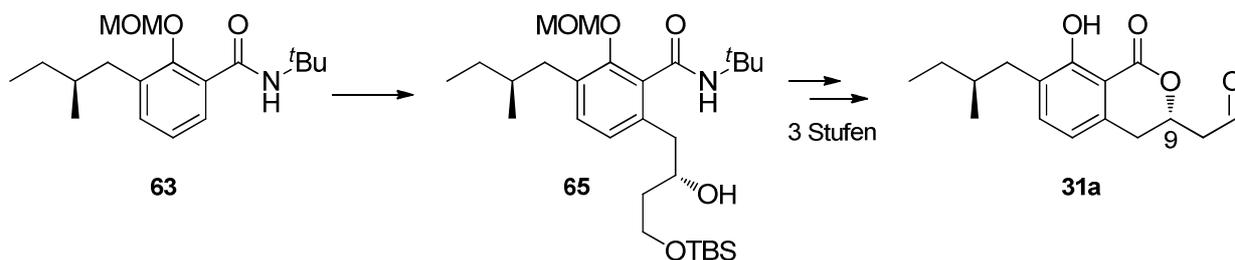
5.1 Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit konnte die Totalsynthese von Noricumazol A erfolgreich abgeschlossen werden. Auf Basis der vorherigen Arbeiten wurde das Westfragment synthetisiert und eine erfolgreiche Verknüpfung der Fragmente mit anschließender Entschützung zum Noricumazol A realisiert.



Schema 64: Absolute Konfiguration von Noricumazol A.

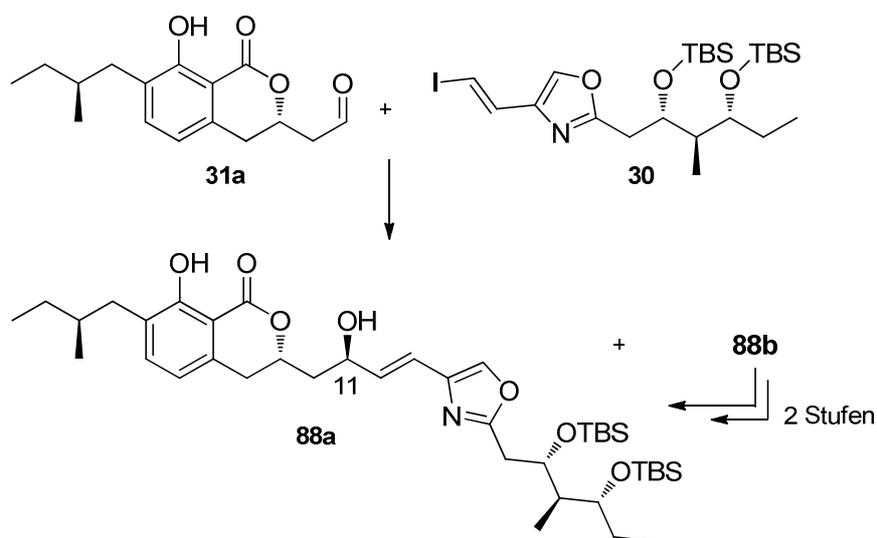
Als Grundlage für die Totalsynthese wurde die absolute Konfiguration an C25, sowie der Zentren an C9 und an C11 durch Synthese der jeweiligen diastereomeren Westfragmente und anschließendem NMR- und CD-spektroskopischen Vergleich mit dem authentischen Spaltprodukt aufgeklärt. Die abschließende Bestimmung der vollständigen Konfiguration konnte schließlich durch die erfolgreiche Totalsynthese erreicht werden.



Schema 65: Schlüsselverbindungen in der Synthese des Westfragments.

Schlüsselschritte in der Synthese des Westfragments stellten sowohl die Funktionalisierung des trisubstituierten Aromaten **65** durch Lithiierung mit folgender nukleophiler Epoxidöffnung, als auch die Überführung des δ -Laktons in den zur Kupplung bereitstehenden Aldehyd **31a** dar (Schema 65). Die auftretende Isomerisierung an C9, bedingt

durch säurekatalysierte Eliminierung des Laktons in β -Position zum neu geformten α,β -ungesättigten Aldehyd mit anschließender Michael-Addition des intermediären Carboxylats, konnte durch Optimierungsstudien erfolgreich unterdrückt werden. Für die Synthese des Ostfragments **30** ausgehend vom Aldehydvorläufer **33** wurde eine drastische Verbesserung der Ausbeute von 10% zu 81% erzielt, indem das Vinyljodid über das Alkin generiert wurde.

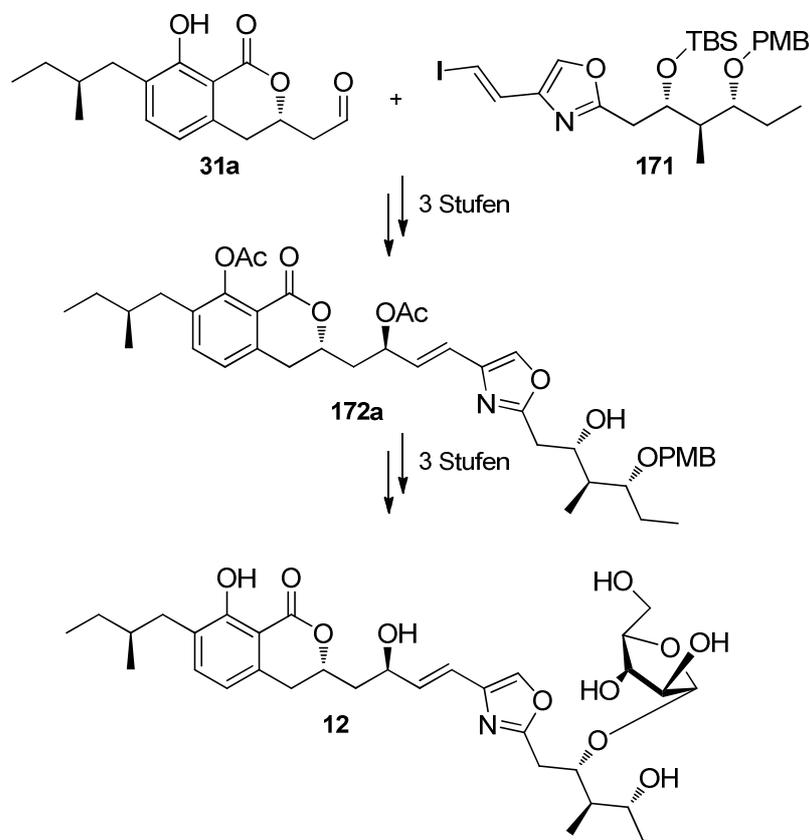


Schema 66: Kupplung der Fragmente und Inversion des epimeren Zentrums an C11.

Die auftretende 1:1-Selektivität bei der Übergangsmetall-vermittelten Addition beider Fragmente konnte nicht verbessert werden. Allerdings ließ sich das in der Fragment-Kupplung erhaltene unerwünschte Isomer **88b** mit Erfolg in das gewünschte Diastereomer **88a** überführen, wobei die Mitsunobu-Reaktion als Methode der Wahl diente (Schema **66**).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden weiterhin insgesamt 19 Derivate (acylierte und methylierte Nebenprodukte mit inbegriffen) erfolgreich durch Totalsynthese erzeugt, charakterisiert und einer Evaluierung ihrer biologischen Aktivität zugeführt (Abbildung **30**). Diese kleine „Bibliothek“ erlaubte eine erste Bewertung der anti-HCV Aktivität vorzunehmen, wobei zwei hochpotente Verbindungen identifiziert wurden (Abbildung **29**). Es wurde gezeigt, dass die freien Hydroxygruppen an C3 und C11 im Noricumazol A (**11**) essentiell für die antivirale Aktivität sind und eine Acylierung der Positionen sogar deutlich aktivere Derivate hervorbringt. Einen starken Einfluss auf die biologische Aktivität besitzt zudem die Oxazol-Einheit. Der Ersatz dieser durch einen Thiazolring weist darauf hin, dass es sich hier nicht um ein essentielles Strukturmerkmal handelt, da beide Thiazol-Derivate deutlich höhere Aktivitäten besitzen. Variationen der aliphatischen Seitenkette an C4 zeigen, dass diese zur antiviralen Aktivität essentiell ist, allerdings eine Methylverzweigung nicht

erforderlich ist. Die ungesättigte Einheit zwischen C12 und C13 übt keinen Einfluss auf die antiviralen Eigenschaften aus.



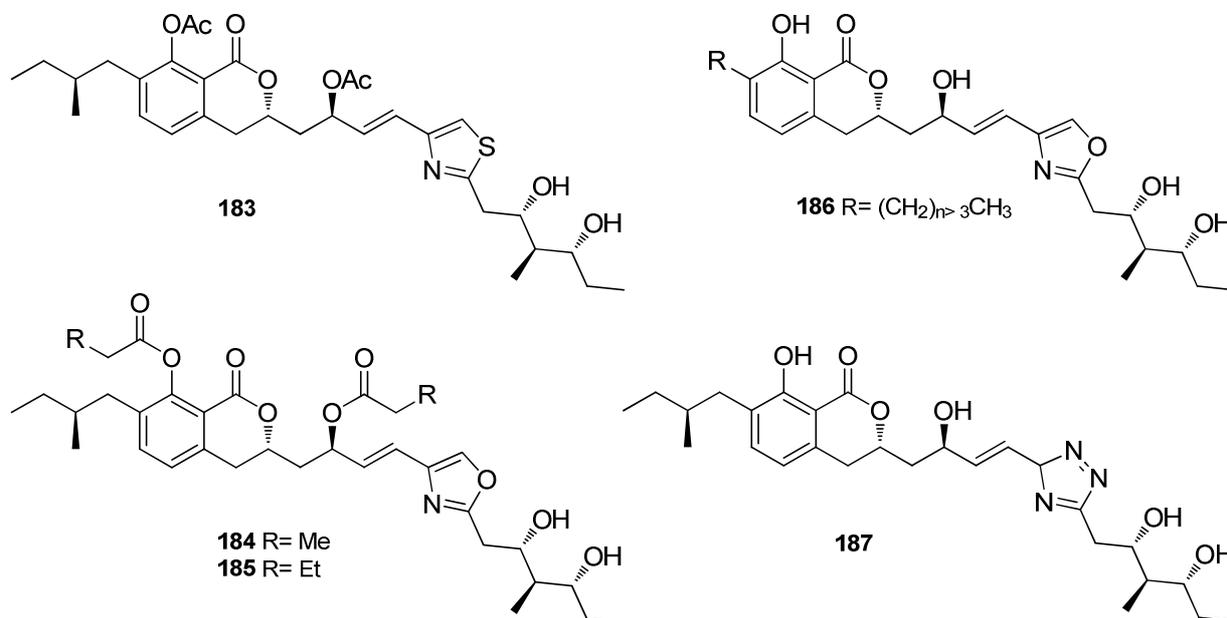
Schema 67: Totalsynthese von Noricumazol B aus Ost- und Westfragment über den Glykosyl-Akzeptor.

Aufbauend auf der Synthese von Noricumazol A (**11**) wurde die Totalsynthese von Noricumazol B (**12**) mit Erfolg realisiert (Schema **67**). Dazu war es erforderlich, die Identität der vorliegenden Zucker-Einheit an C11 mitsamt der absoluten Konfiguration aufzuklären. Dies gelang vollständig durch die Totalsynthese und den anschließenden Vergleich des authentischen mit dem synthetisierten Naturstoff. Eine Herausforderung stellte die Erzeugung des Glykosylierungs-Vorläufers **172a** dar (Schema **67**). Durch geeignete Schutzgruppen-Manipulation konnte der entsprechende Akzeptor dargestellt und eine späte Einführung der Glykosyl-Einheit erreicht werden. Die Darstellung des Ostfragments erfolgte angelehnt an die Synthese des Ostfragments im Noricumazol A.

5.2 Ausblick

In zukünftigen Studien sollte eine Bibliothek weiterer Noricumazol A-Derivate dargestellt werden, um die Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen fortzuführen. Hierbei sollte die Aufmerksamkeit zunächst auf die Weiterentwicklung der bereits hochpotenten antiviralen Verbindungen **174a** und des Thia-Analogons **130a** gerichtet sein. Werden diese als Leitstrukturen behandelt, könnte sich die Synthese des Derivats **183** als sinnvoll erweisen (Schema **68**). Da die Acylierung der Hydroxygruppen an C3 und C11 den stärksten positiven Einfluss auf die biologische Aktivität ausübt, wäre eine Substitution der Acetat-Reste durch andere acylische Reste, wie Propionat **184** oder Butyrat **185** interessant. Eine Verlängerung der aliphatischen Seitenkette an C4 (siehe **186**), welche essentiell für die antivirale Aktivität ist, wäre auf Grundlage der bereits beobachteten biologischen Aktivitäten äußerst spannend. Dabei könnte auf die Methyl-Verzweigung an C25 verzichtet werden, da diese keinen bedeutenden Einfluss auf die biologische Aktivität besitzt.

Auch der Ersatz der Oxazol-Einheit durch einen Triazolring **187** wäre denkbar. Beide Fragmente könnten auf diesem Weg in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition durch „Click“-Chemie miteinander verbunden werden.^[117]



Schema 68: Weitere potentielle Derivate für SAR-Studien.

Alle Derivate, einschließlich der bereits synthetisierten, sollten neben ihrer antiviralen Aktivität wie auch schon Noricumazol A, auf ihren stabilisierenden Einfluss auf den

oligomeren Charakter des Kalium-Kanals KcsA untersucht werden.^[32] Diese SAR-Studien würden eine Adressierung der Bindungsseite zu KcsA erlauben.

Um zu verstehen, in welcher Weise die hochpotenten antiviralen Derivate **174a** und **130a** die HCV-Replikation hemmen, sollten Studien zur Aufklärung des Wirkmechanismus durchgeführt werden. Da bereits bewiesen werden konnte, dass es sich bei Noricumazol A (**11**) um einen exzellenten Ionenkanal-Inhibitor handelt,^[32] liegt die Vermutung nahe, dass sich die antivirale HC-Aktivität durch Wechselwirkungen mit dem HC-Virus p7-Protein begründen ließe.^[118] Dieses bildet einen Ionenkanal aus, welcher damit ein potentielles Target für eine antivirale Therapie darstellt. ZITZMANN konnte in eigenen Studien die Inhibierung dieses HCV p7-Proteinkanals bereits für die Iminozucker-Derivate *N*-Nonyl-**188** und *N*-Nonyl-**189** mit langen Alkylketten nachweisen (Abbildung 31).

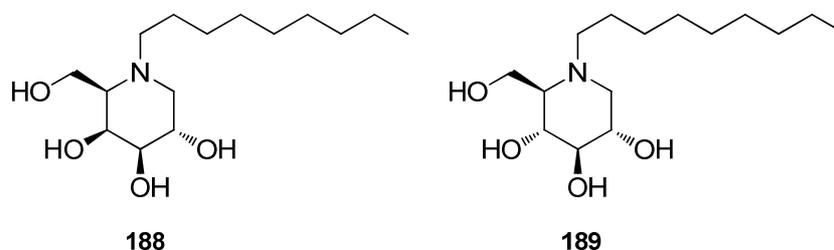


Abbildung 31: Strukturen der HCV p7 Protein-Inhibitoren *N*-Nonyl-deoxygalactonjirimycin (**188**) und *N*-Nonyl-deoxynojirimycin (**189**).

Sollte die Hypothese zutreffen, dass eine Abhängigkeit zwischen der Ionenkanal-inhibierenden Wirkung und der Polarität der dargestellten Derivate besteht,^[41] könnte dies die gezielte Synthese weiterer Derivate nach sich ziehen. Nach bisherigen Studien würde die Entwicklung besonders unpolarer Substanzen zur Verifizierung sinnvoll sein, damit also beispielsweise die Einführung verlängerter unpolarer aliphatischer Ketten oder eine Schützung bzw. Entfernung der polaren Hydroxygruppen unter Aktivitätserhalt in Frage kommen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen werden, wenn nicht anders angegeben, in ausgeheizten Glasgefäßen unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt. Spritzen und Kanülen werden bei 80 °C getrocknet und mit Inertgas gespült. Bei wässrigen Lösungen handelt es sich um gesättigte Lösungen, sofern nicht anders angegeben.

Säulenchromatographie

Säulenchromatographie wird mit Kieselgel der Firma ACROS (Korngröße 35-70 µm) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Solventien sind jeweils angegeben.

Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatographie erfolgt auf kieselgelbeschichteten Aluminiumfolien ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄ von MACHEREY-NAGEL. Die Indikation der Substanzen erfolgt durch Fluoreszenzdetektion mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm und mittels Eintauchen in eine Lösung von Anisaldehyd, Kaliumpermanganat, Cersulfat, Bromkresolgrün oder Dinitrophenylhydrazin und anschließender Wärmebehandlung.

NMR-Spektroskopie

¹H-NMR Spektren werden mit den Geräten DPX 200, Avance 400, DPX 400 und DRX 500 der Firma BRUKER aufgenommen. Als Solventien werden Deuteriochloroform, Deuteromethanol, Deuteroaceton oder Deuterobenzol verwendet. Die Kalibrierung wird jeweils zusammen mit den experimentellen Daten der Substanz angegeben und bezieht sich jeweils auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal.^[119] Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm, die der Kopplungskonstante J in Hz. Für die Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sext = Sextett, m = Multiplett, p = pseudo, b = breit.

¹³C-NMR Spektren werden mit den Geräten Avance 400, DPX 400 und DRX 500 der Firma BRUKER aufgenommen. Als Solventien werden Deuteriochloroform, Deuteromethanol, Deuteroaceton oder Deuterobenzol verwendet. Die Kalibrierung wird jeweils zusammen mit den experimentellen Daten der Substanz angegeben und bezieht sich jeweils auf das durch

den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm. Für den Substitutionsgrad werden folgende Abkürzungen verwendet: p = primär, s = sekundär, t = tertiär, q = quartär.

Zur vollständigen Interpretation der Kernresonanzspektren werden wenn erforderlich ^1H - ^1H -COSY-, DEPT-, HMQC- und HMBC-Messungen durchgeführt.

Die Nummerierung der Kohlenstoff- und Wasserstoffatome zur Interpretation der ^{13}C - und ^1H -Signale erfolgt auf Grundlage des Atomgerüsts von Noricumazol A von klein nach groß. Das Kohlenstoffatom mit der niedrigsten Nummer im Noricumazol A ist C-1, das dazugehörige Wasserstoffatom ist H-1.

Massenspektren

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS-ESI) werden mit einem MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgt im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695). Alternativ wird mit einem MICROMASS Q-TOF in Verbindung mit einer WATERS Aquity UPLC-Anlage gemessen. Die Ionisierung erfolgt durch Elektronensprayionisierung (ESI). Angegeben sind jeweils die berechnete Masse und die gefundene Masse.

Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel werden entweder nach Standardvorschriften getrocknet^[120] und destilliert oder es werden wasserfreie Lösungsmittel der Firmen SIGMA-ALDRICH oder ACROS verwendet. Alle Reagenzien, deren Herstellung nicht angegeben ist, stammen von den Firmen ACROS, SIGMA-ALDRICH, FLUKA, ABCR und LANCASTER.

HPLC

HPLC-Reinigung wird an einer HPLC-Anlage der Firma MERCK HITACHI (Diode Array Detector L-7455, Pump L-7150 bzw. L7100, Interface D-7000) durchgeführt. Eingesetzt wird eine semipräparative Säule (vorgeschaltet: Trentec, Reprosil-Pur 120, C18 AQ, 5 μm , 40 x 8 mm; Säule: Trentec, Reprosil-Pur 120, C18 AQ, 5 μm , 250 x 8 mm) und eine präparative Säule (vorgeschaltet: Trentec, Reprosil-Pur 120, C18 AQ, 10 μm , 30 x 20 mm; Säule: Trentec, Reprosil-Pur 120, C18 AQ, 5 μm , 250 x 25 mm). Die verwendeten Lösungsmittel werden von der Firma ACROS bezogen und vor Gebrauch im Ultraschallbad entgast. Wasser wird zunächst über eine Filterkartusche gereinigt und

anschließend doppelt destilliert. Das Eluetenverhältnis, der Lösungsmittelgradient und die Retentionszeit t_R sind in den jeweiligen Versuchsdurchführungen angegeben.

Drehwerte

Die spezifische optische Rotation $[\alpha]$ wird mit Polarimetern der Firma PERKIN-ELMER des Typs 341 oder 241 in einer Quarzglasküvette (Länge 10 cm) bei $\lambda = 589$ nm (Natrium D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $[\text{° ml}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}]$. Dabei ist die Konzentration $c = 1$ definitionsgemäß in $10 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ Lösung angegeben. Das jeweilige Lösungsmittel ist angegeben.

CD-Spektren

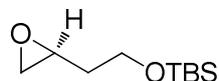
CD-Spektren werden mit einem Zirkulardichroismus-Spektrometer des Typs Jasco J-810 in einer 1 cm-Küvette gemessen. Die Konzentration der verwendeten Lösungen ist in der jeweiligen Versuchsdurchführung angegeben.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte werden an dem Gerät OptiMelt der Firma STANFORD RESEARCH SYSTEMS (SRS) gemessen und werden unkorrigiert angegeben.

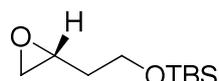
6.2 Darstellung der Reagenzien und Ausgangsverbindungen

(S)-*t*-Butyldimethyl[2-(oxiran-2-yl)ethoxy]silan (35):



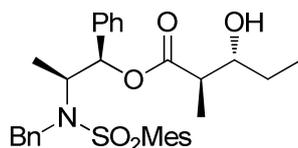
Die Darstellung erfolgt wie bei RAPOPORT *et al.* und IKUNAKA *et al.* beschrieben.^[61,62]

(R)-*t*-Butyldimethyl[2-(oxiran-2-yl)ethoxy]silan (*ent*-35):



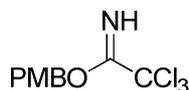
Die Darstellung erfolgt wie bei RAPOPORT *et al.* und IKUNAKA *et al.* beschrieben.^[61,62]

(1*R*,2*S*)-2-(*N*-Benzyl-*N*-mesitylsulfonyl)amino-1-phenyl-1-propylpropionat (162):



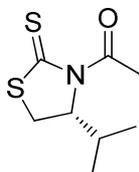
Die Darstellung erfolgt wie bei ABIKO *et al.* beschrieben.^[121]

4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (166):



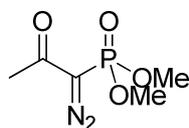
Die Darstellung erfolgt wie bei YONEMITSU *et al.* beschrieben.^[122]

1-[(*R*)-4-Isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl]ethanon (167):



Die Darstellung erfolgt wie bei DELAUNAY *et al.* beschrieben.^[123]

Dimethyl-(1-diazo-oxopropyl)phosphonat (58):

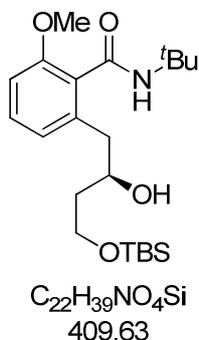


Die Darstellung erfolgt wie bei BESTMANN *et al.* beschrieben.^[124]

6.3 Darstellung der Verbindungen

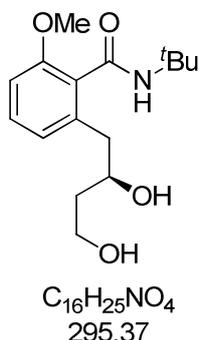
6.3.1 Vorstudien zur Westfragmentsynthese

(R)-N-t-Butyl-2-[4-(t-butyl dimethylsilyloxy)-2-hydroxybutyl]-6-methoxybenzamid (62):



Zu einer Lösung von Benzamid **61** (110 mg, 0.53 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem Diethylether (2.2 mL) werden unter Argonatmosphäre bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nacheinander *N,N,N,N'*-Tetramethylethyldiamin (0.2 mL, 1.59 mmol, 3.0 Äq.) und *n*-Butyllithium (2.5 mol/L in Hexan, 0.6 mL, 1.59 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 2 h wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*S*)-*t*-Butyldimethyl[2-(oxiran-2-yl)ethoxy]silan *ent*-**35** (322 mg, 1.59 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung und Salzsäure (1 M) beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 10:1 \rightarrow 1:1) liefert Benzamid **62** (164 mg, 0.40 mmol, 76 %, 99 % BORSM) als farbloses Öl.

$R_f = 0.32$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +47.6$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.25 (dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4), 6.28 (bs, 1H, NH), 4.34 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, OH), 4.08-4.01 (m, 1H, H-9), 3.90 (ddd, $J = 10.1, 5.2, 5.2$ Hz, 1H, H-11), 3.82 (ddd, $J = 10.1, 6.5, 6.1$ Hz, 1H, H-11'), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.79 (dd, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H, H-8), 2.74 (dd, $J = 13.5, 8.7$ Hz, 1H, H-8'), 1.78-1.72 (m, 2H, H-10), 1.45 [s, 9H, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$], 0.88 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.1$ ppm): δ 167.4 (q, C-1), 156.2 (q, C-3), 137.9 (q, C-7), 129.6 (t, C-5), 128.3 (q, C-2), 122.1 (t, C-6), 109.0 (t, C-4), 72.5 (t, C-9), 62.3 (s, C-11), 55.9 (p, OCH_3), 51.7 [q, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$], 40.6 (s, C-8), 39.6 (s, C-10), 28.8 [3x p, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 (3x p, TBS), 18.1 (q, TBS), -5.5 (p, TBS), -5.53 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{SiNa}^+$: 432.2546 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 432.2545 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(R)-N-*t*-Butyl-2-(2,4-dihydroxybutyl)-6-methoxybenzamid (S1):**Methode A:**

Zu einer Lösung von Benzamid **62** (37 mg, 90 μ mol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (1.6 mL) wird Tetrabutylammoniumfluorid (108 μ L, 108 μ mol, 1.2 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung bei RT 45 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase nacheinander mit Essigsäureethylester und Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 1:4 \rightarrow 1:50) liefert Diol **S1** (25 mg, 85 μ mol, 92 %) als farbloses Öl.

Methode B:

Zu einer Lösung von Benzamid **62** (20 mg, 50 μ mol, 1.0 Äq.) in Ethanol (1 mL) wird Salzsäure (konz, 0.3 mL) gegeben und die Reaktionslösung bei 50 °C 20 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase nacheinander mit Essigsäureethylester und Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 1:1 \rightarrow 0:100) liefert Diol **S1** (14 mg, 50 μ mol, 99 %) als farbloses Öl.

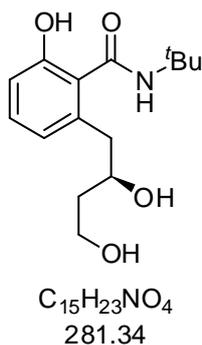
Methode C:

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (2 mg, 43 μ mol, 1.0 Äq.) in Diethylether (0.1 mL) wird Benzamid **62** (18 mg, 43 μ mol, 1.0 Äq.) in Diethylether (0.2 mL) gegeben und die Reaktionsmischung bei 0 °C 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des

Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 1:1 → 0:100) liefert Diol **S1** (10 mg, 32 μ mol, 78 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.20$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +72.8$ (c 0.8, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 5.96 (bs, 1H, NH), 5.30 (bs, 1H, CHOH), 4.05-3.96 (m, 1H, H-9), 3.91-3.84 (m, 2H, H-11), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (bs, 1H, CH_2OH), 2.81 (dd, $J = 13.4, 3.8$ Hz, 1H, H-8), 2.72 (dd, $J = 13.4, 9.2$ Hz, 1H, H-8'), 1.85-1.72 (m, 2H, H-10), 1.45 [s, 9H, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$] ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.1$ ppm): δ 167.8 (q, C-1), 156.0 (q, C-3), 138.8 (q, C-7), 130.3 (t, C-5), 127.1 (q, C-2), 122.8 (t, C-6), 109.3 (t, C-4), 73.4 (t, C-9), 62.1 (s, C-11), 55.9 (p, OCH_3), 52.1 [q, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$], 41.1 (s, C-8), 39.4 (s, C-10), 28.8 [3x p, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$] ppm; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}^+$: 408.2151 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 408.2150 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(R)-N-t-Butyl-2-(2,4-dihydroxybutyl)-6-hydroxybenzamid (S2):

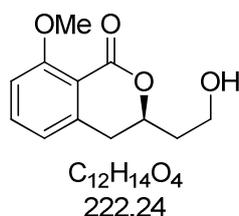


Zu einer Lösung von Diol **S1** (10 mg, 34 μ mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.2 mL) wird bei -78 °C Bortribromid (1 mol/L in Dichlormethan, 101 μ L, 101 μ mol, 3.0 Äq.) gegeben. Nach 1 h wird die Reaktionslösung auf -25 °C erwärmt und nach 1.5 h durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase nacheinander mit Essigsäureethylester und Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 1:1 → 0:100) liefert Triol **S2** (5 mg, 16 μ mol, 50 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.31$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +68.8$ (c 0.5, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 10.22 (s, 1H, ArOH), 8.56 (bs, 1H, NH), 7.22 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H, H-5), 6.81 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 6.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4), 4.36-4.25 (m, 1H, H-9), 4.07-4.00 (m, 1H, H-11), 4.00-3.91 (m, 1H, H-11'), 3.83 (bs, 1H, CHOH), 3.09 (dd, $J = 13.9, 10.8$ Hz, 1H, H-8), 2.71 (dd, $J = 13.9, 3.1$ Hz, 1H, H-8'), 1.94-1.86 (m, 2H, H-10), 1.47 [s, 9H, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$] ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.1$ ppm): δ 169.0 (q, C-1), 158.6

(q, C-3), 136.6 (q, C-7), 131.2 (t, C-5), 121.7 (q, C-2), 121.1 (t, C-6), 115.2 (t, C-4), 75.1 (t, C-9), 62.3 (s, C-11), 52.2 [q, NHC(CH₃)₃], 40.8 (s, C-8), 38.4 (s, C-10), 28.9 [3x p, NHC(CH₃)₃] ppm; **HRMS** (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₃NO₄Na⁺: 304.1425 [M+Na]⁺, gefunden 304.1526 [M+Na]⁺.

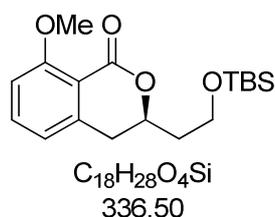
(R)-3-(2-hydroxyethyl)-8-methoxyisochroman-1-on (67a):



Zu einer Lösung von Benzamid **S1** (82 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (3 mL) wird *p*-Toluolsulfonsäure (46 mg, 0.24 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether : Essigsäureethylester = 5:1). Es wird Lacton **67a** (12 mg, 35 µmol, 26 %) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.05 (PE:EtOAc = 2:1); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.45 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 1H, H-5), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-6), 6.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-4), 4.63 (dddd, *J* = 11.2, 7.9, 4.7, 3.3 Hz, 1H, H-9), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.91-3.84 (m, 2H, H-11), 2.98 (dd, *J* = 16.0, 11.2 Hz, 1H, H-8), 2.89 (dd, *J* = 16.0, 3.3 Hz, 1H, H-8'), 2.07 (dddd, *J* = 14.1, 8.7, 5.6, 4.7 Hz, 1H, H-10), 1.94 (dddd, *J* = 14.1, 7.9, 5.3, 4.6 Hz, 1H, H-10') ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.1 ppm): δ 162.4 (q, C-1), 161.2 (q, C-3), 141.9 (q, C-7), 134.5 (t, C-5), 119.2 (t, C-6), 113.7 (q, C-2), 110.9 (t, C-4), 75.4 (t, C-9), 58.7 (s, C-11), 56.1 (p, OCH₃), 37.2 (s, C-8), 34.6 (s, C-10) ppm; **HRMS** (ESI): Substanz massenspektrometrisch nicht detektierbar.

(R)-3-[2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-8-methoxyisochroman-1-on (67b):



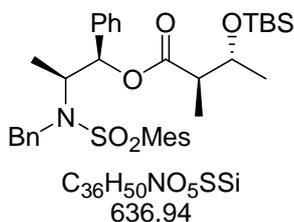
Zu einer Lösung von Benzamid **S1** (78 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (3 mL) wird *p*-Toluolsulfonsäure (44 mg, 0.23 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand

säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether : Essigsäureethylester = 5:1). Es wird Lacton **67b** (8 mg, 23 μmol , 12 %) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.26$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +58.6$ (c 0.7, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.45 (dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-6), 6.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 4.59 (dddd, $J = 10.3, 8.1, 4.7, 4.0$ Hz, 1H, H-9), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (ddd, $J = 10.5, 8.5, 4.8$ Hz, 1H, H-11), 3.80 (ddd, $J = 10.5, 5.2, 5.2$ Hz, 1H, H-11'), 2.94 (dd, $J = 16.2, 10.3$ Hz, 1H, H-8), 2.89 (dd, $J = 16.2, 4.0$ Hz, 1H, H-8'), 2.03 (dddd, $J = 13.9, 8.1, 5.2, 4.8$ Hz, 1H, H-10), 1.88 (dddd, $J = 13.9, 8.5, 5.2, 4.7$ Hz, 1H, H-10'), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.054 (s, 3H, TBS), 0.5 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.1$ ppm): δ 162.6 (q, C-1), 161.1 (q, C-3), 142.1 (q, C-7), 134.4 (t, C-5), 119.2 (t, C-6), 113.9 (q, C-2), 110.8 (t, C-4), 74.9 (t, C-9), 58.6 (s, C-11), 56.2 (p, OCH_3), 37.7 (s, C-10), 34.7 (s, C-8), 25.9 (3x p, TBS), 18.2 (q, TBS), -5.4 (p, TBS), -5.42 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SiNa}^+$: 359.1655 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 359.1663 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

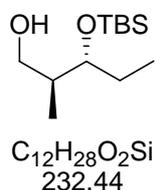
6.3.2 Noricumazol A (11) und 11-*epi*-Noricumazol A (11b)

MASAMUNE-Ester S3:



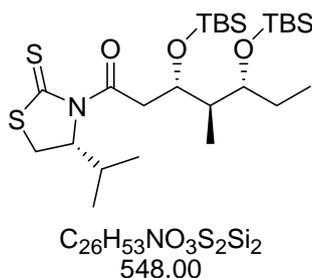
Die Darstellung erfolgt wie bei BENSON beschrieben^[49] (Ansatzgröße: 0.03 mol **162**; Ausbeute: 14.9 g, 0.03 mmol, quant). Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

(2*S*,3*R*)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpentan-1-ol (S4):

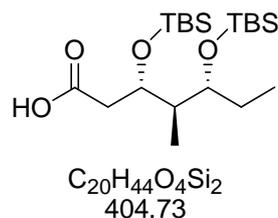


Die Darstellung erfolgt wie bei BENSON beschrieben^[49] (Ansatzgröße: 11.9 mmol **S3**; Ausbeute: 2.5 g, 10.8 mmol, 91%). Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

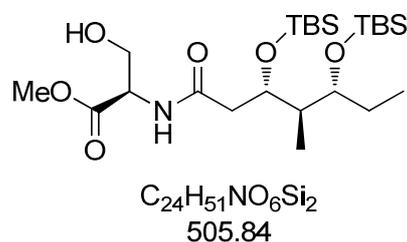
NAGAO-Addukt S5:



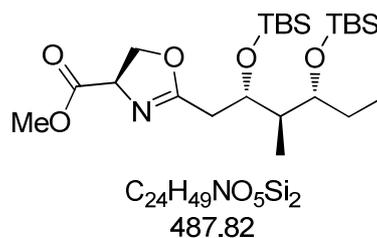
Die Darstellung erfolgt wie bei BENSON beschrieben^[49] (Ansatzgröße: 10.5 mmol **S4**; Ausbeute: 5.3 g, 9.6 mmol, 91% über zwei Stufen). Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

(3*S*,4*R*,5*R*)-3,5-Bis(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylheptansäure (27):

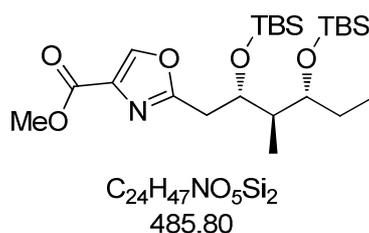
Die Darstellung erfolgt wie bei BENSON beschrieben^[49] (Ansatzgröße: 21.2 mmol **S5**; Ausbeute: 8.5 g, 21.0 mmol, 99%). Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

Amid S6:

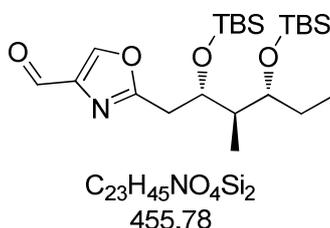
Die Darstellung erfolgt wie bei BENSON beschrieben^[49] (Ansatzgröße: 21.0 mmol **27**; Ausbeute: 10.3 g, 20.3 mmol, 97%). Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

Oxazolin S7:

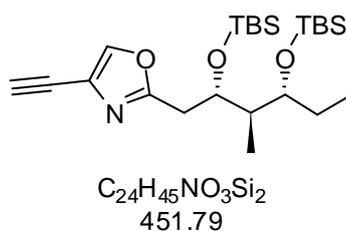
Die Darstellung erfolgt wie bei BENSON beschrieben^[49] (Ansatzgröße: 6.4 mmol **S6**; Ausbeute: 2.4 g, 5.0 mmol, 78%, 88% BORSM). Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

Oxazol 28:

Die Darstellung erfolgt wie bei BENSON beschrieben^[49] (Ansatzgröße: 10.9 mmol **S7**; Ausbeute: 6.6 g, 13.5 mmol, 85%). Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

Aldehyd 33:

Die Darstellung erfolgt wie bei BENSON beschrieben^[49] (Ansatzgröße: 0.6 mmol **28**; Ausbeute: 0.2 g, 0.6 mmol, quant). Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

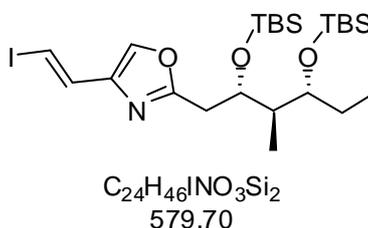
Alkin 32:

Zu einer Lösung von **33** (383 mg, 0.84 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (8 mL) werden bei 0 °C nacheinander Kaliumcarbonat (291 mg, 2.10 mmol, 2.5 Äq.) und OHIRA-BESTMANN-Reagenz^[65] 242 mg, 1.26 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und durch Zugabe von Diethylether und Wasser beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 30:1 → 12:1) liefert Alkin **32** (328 mg, 0.73 mmol, 86%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.78$ (PE:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -18.7$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.71 (s, 1H, H-15), 4.34 (ddd, *J* = 8.6, 4.9, 3.5 Hz, 1H, H-18), 3.62 (q,

$J = 5.7$ Hz, 1H, H-20), 3.14 (s, 1H, H-12), 2.91 (dd, $J = 14.7, 3.5$ Hz, 1H, H-17), 2.83 (dd, $J = 14.7, 8.6$ Hz, 1H, H-17'), 1.94 (m, 1H, H-19), 1.58-1.46 (m, 2H, H-21), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.88 (s, 3H, H-23), 0.79 (s, 12H, TBS, H-22), 0.04 (s, 6H, TBS), -0.02 (s, 3H, TBS), -0.20 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 163.6 (q, C-16), 141.6 (t, C-15), 122.8 (q, C-14), 80.4 (q, C-13), 74.1 (t, C-12), 74.0 (t, C-20), 70.5 (t, C-18), 42.7 (t, C-19), 32.1 (s, C-17), 26.1 (s, C-21), 25.9 (3x p, TBS), 25.6 (3x p, TBS), 18.1 (q, TBS), 18.0 (q, TBS), 9.8 (p, C-23), 8.4 (p, C-22), -4.2 (p, TBS), -4.7 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si}_2\text{Na}$: 474.2836 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 474.2836 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Vinyliodid 30:



Methode A:

Zu einer Suspension von SCHWARTZ-Reagenz^[59] (485 mg, 1.88 mmol, 2.5 Äq.) in Tetrahydrofuran (7.0 mL) wird bei 0 °C Alkin **32** (340 mg, 0.75 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (6.0 mL) gegeben. Nach 1 h wird bei -78 °C *N*-Iodsuccinimid (423 mg, 1.88 mmol, 2.5 Äq.) in Tetrahydrofuran (7.0 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss 45 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 15:1) liefert Vinyliodid **30** (403 mg, 0.70 mmol, 92%) als leicht gelbliches Öl.

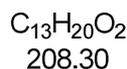
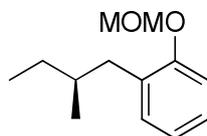
Methode B:

Zu einer Suspension von Chrom(II)chlorid (81 mg, 0.66 mmol, 6 Äq.) in Tetrahydrofuran (2 mL) wird bei 0 °C Iodoform gegeben. Nach Zugabe von Aldehyd **33** (50 mg, 0.11 mmol, 1 Äq.) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt und durch Zugabe von Eiswasser beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt

säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether : Essigsäureethylester = 30:1 → 12:1). Das so erhaltene Produkt wird erneut in Diethylether aufgenommen, mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird Vinylidid **30** (7 mg, 0.01 mmol, 10%) als farbloses Öl erhalten.

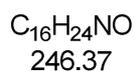
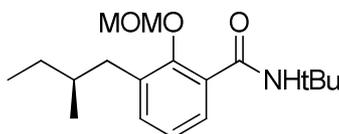
$R_f = 0.54$ (PE:EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -8.4$ (c 0.5, C_6H_6); 1H -NMR (400 MHz, C_6D_6 , $C_6H_6 = 7.16$ ppm) δ 7.25 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-13), 6.92 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-12), 6.74 (s, 1H, H-15), 4.40 (dt, $J = 7.6, 4.5$ Hz, 1H, H-18), 3.50 (dt, $J = 6.1, 5.5$ Hz, 1H, H-20), 2.74 (dd, $J = 14.7, 4.5$ Hz, 1H, H-17), 2.70 (dd, $J = 14.7, 4.3$ Hz, 1H, H-17'), 2.04–1.95 (m, 1H, H-19), 1.46–1.38 (m, 2H, H-21), 1.01 (s, 9H, TBS), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.88–0.83 (m, 6H, H-22, H-23), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS), -0.09 (s, 3H, TBS) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6 , $C_6H_6 = 128.0$ ppm) δ 163.8 (q, C-16), 140.2 (q, C-14), 134.2 (t, C-13), 133.8 (t, C-15), 78.1 (t, C-12), 74.0 (t, C-20), 71.3 (t, C-18), 43.3 (t, C-19), 32.1 (s, C-17), 26.2 (3x p, TBS), 26.0 (s, C-21), 25.9 (3x p, TBS), 18.3 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 9.7 (p, C-23), 8.2 (p, C-22), -4.0 (p, TBS), -4.6 (2x p, TBS), -4.9 (q, TBS) ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{24}H_{47}NO_3Si_2$: 580.2139 $[M+H]^+$, gefunden: 580.2148 $[M+H]^+$.

(S)-1-(Methoxymethoxy)-2-(2-methylbutyl)benzol (S8):



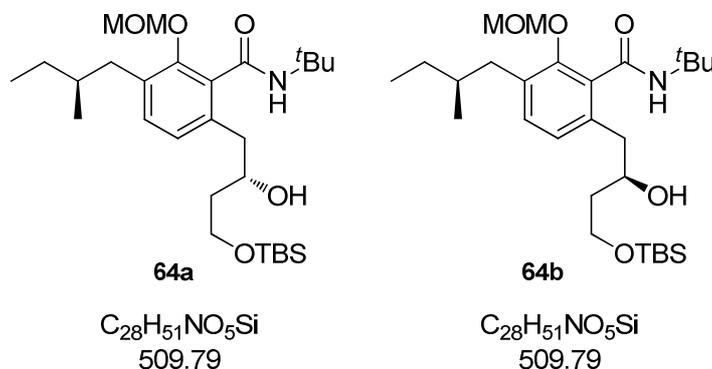
Die Darstellung erfolgt wie bei WEGNER beschrieben^[32] (Ansatzgröße: 0.21 mol 1-Brom-2-(methoxymethoxy)benzol (**115**)^[124]; Ausbeute: 21.6 g, 0.10 mol, 98%).

(S)-N-*t*-Butyl-2-(methoxymethoxy)-3-(2-methylbutyl)benzamid (63):



Die Darstellung erfolgt wie bei WEGNER beschrieben^[50] (Ansatzgröße: 44.5 mmol **S8**; Ausbeute: 12.9 g, 42.0 mmol, 94%).

***N*-*t*-Butyl-6-[(*S*)-4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxybutyl]-2-(methoxymethoxy)-3-[(*S*)-2-methylbutyl]benzamid (**64a**) und *N*-*t*-Butyl-6-[(*R*)-4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxybutyl]-2-(methoxymethoxy)-3-[(*S*)-2-methylbutyl]benzamid (**64b**):**



Zu einer Lösung von **63** (1.6 g, 5.11 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem Diethylether (37 mL) werden unter Argon bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nacheinander *N,N,N,N*-Tetramethylethylendiamin (2.3 mL, 15.32 mmol, 3.0 Äq.) und *n*-Butyllithium (2.5 mol/L in Hexan, 6.1 mL, 15.32 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 2 h wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*R*)-*t*-Butyldimethyl[2-(oxiran-2-yl)ethoxy]silan **35**^[61,62] (3.1 g, 15.32 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung und Salzsäure (1 M) beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 30:1 → 10:1) liefert Benzamid **64a** (1.9 g, 3.75 mmol, 73%, 99% BORSM) als farblose Kristalle.

64a: $R_f = 0.58$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -35.7$ (c 1.0, CHCl_3); Smp = $66\text{ }^{\circ}\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 6.43 (bs, 1H, NH), 5.03 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, COCH_2), 5.02 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, COCH_2), 4.36 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, OH), 4.06-4.01 (m, 1H, H-9), 3.90 (ddd, $J = 10.2, 5.1, 5.1$ Hz, 1H, H-11), 3.84 (ddd, $J = 10.2, 6.5, 6.5$ Hz, 1H, H-11'), 3.54 (s, 3H, CH_3O), 2.72 (dd, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 1H, H-10), 2.76 (dd, $J = 13.2, 9.2$ Hz, 1H, H-24), 2.71 (dd, $J = 13.7, 3.8$ Hz, 1H, H-10'), 2.38 (dd, $J = 13.2, 8.5$ Hz, 1H, H-24'), 1.77-1.71 (m, 3H, H-10, H-25), 1.46 [s, 9H, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 1.44-1.37 (m, 1H, H-26), 1.23-1.13 (m, 1H, H-26'), 0.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H, H-27), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-28), 0.06 (s, 6H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 167.9 (q, C-1), 152.3 (q, C-3), 135.4 (q, C-7), 133.2 (q, C-4), 133.1 (q, C-2), 131.3 (t, C-5), 125.6 (t, C-6), 100.6 (s, OCH_2O), 72.6 (t, C-9), 62.3 (s, C-11), 57.6 (p, OCH_3), 51.8 [q, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 40.5 (s, C-10), 39.5 (s, C-8), 37.4 (s, C-24),

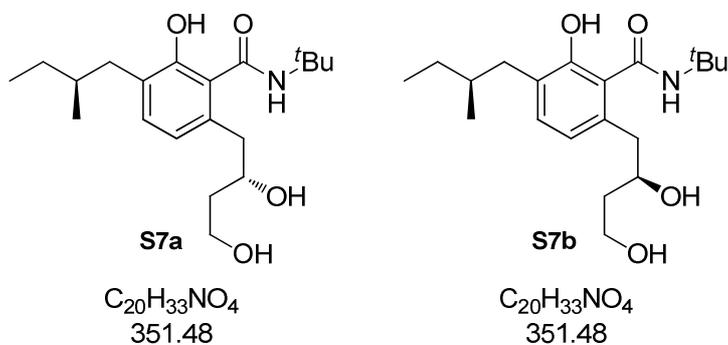
35.1 (t, C-25), 29.5 (s, C-26), 28.6 [3x p, NC(CH₃)₃], 25.9 (3x p, TBS), 19.0 (p, C-28), 18.2 (q, TBS), 11.5 (p, C-27), -5.5 (p, TBS), -5.51 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₈H₅₁NO₅SiNa: 510.3615 [M+H]⁺, gefunden: 510.3610 [M+H]⁺.

***N*-*t*-Butyl-6-[(*R*)-4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxybutyl]-2-(methoxymethoxy)-3-[(*S*)-2-methylbutyl]benzamid (**64b**):**

64b (54 mg, 0.11 mmol, 81%) wird ausgehend von **63b** und *ent*-**35**^[61] synthetisiert.

R_f = 0.58 (PE:EtOAc = 2:1); [α]_D²⁰ = +44.6 (*c* 1.0, CHCl₃); Smp = 82 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6), 6.42 (bs, 1H, NH), 5.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, COCH₂), 5.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, COCH₂), 4.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, OH), 4.07-3.98 (m, 1H, H-9), 3.90 (ddd, *J* = 10.2, 5.1, 5.1 Hz, 1H, H-11), 3.83 (ddd, *J* = 10.2, 6.5, 6.5 Hz, 1H, H-11'), 3.54 (s, 3H, CH₃O), 2.76 (dd, *J* = 13.7, 4.4 Hz, 1H, H-10), 2.71 (dd, *J* = 13.7, 8.5 Hz, 1H, H-10'), 2.61 (dd, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 1H, H-24), 2.49 (dd, *J* = 13.7, 8.2 Hz, 1H, H-24'), 1.76-1.72 (m, 3H, H-10, H-25), 1.45 [s, 9H, NHC(CH₃)₃], 1.44-1.38 (m, 1H, H-26), 1.20-1.13 (m, 1H, H-26'), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-27), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-28), 0.06 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 167.9 (q, C-1), 152.3 (q, C-3), 135.5 (q, C-7), 133.2 (q, C-4), 133.1 (q, C-2), 131.3 (t, C-5), 125.6 (t, C-6), 100.6 (s, OCH₂O), 72.5 (t, C-9), 62.3 (s, C-11), 57.6 (p, OCH₃), 51.8 (q, NHC(CH₃)₃), 40.5 (s, C-10), 39.6 (s, C-8), 37.3 (s, C-24), 35.2 (t, C-25), 29.4 (s, C-26), 28.6 [3x p, NHC(CH₃)₃], 25.9 (3x p, TBS), 19.0 (p, C-28), 18.2 (q, TBS), 11.4 (p, C-27), -5.48 (p, TBS), -5.5 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₈H₅₁NO₅SiNa: 510.3615 [M+H]⁺, gefunden: 510.3614 [M+H]⁺.

***N*-*t*-Butyl-6-[(*S*)-2,4-dihydroxybutyl]-2-hydroxy-3-[(*S*)-2-methylbutyl]benzamid (**S7a**) und *N*-*t*-Butyl-6-[(*R*)-2,4-dihydroxybutyl]-2-hydroxy-3-[(*S*)-2-methylbutyl]benzamid (**S7b**):**



Zu einer Lösung von **64a** (2.8 g, 5.53 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (80 mL) wird Salzsäure (konz, 14 mL) gegeben und die Reaktionslösung bei 50 °C 40 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Nach Trennung

beider Phasen wird die wässrige Phase nacheinander mit Essigsäureethylester und Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 5:1) liefert Triol **S9a** (1.7 g, 4.86 mmol, 89%) als farbloses Öl.

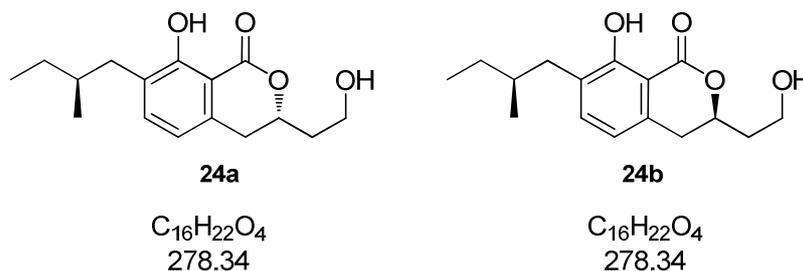
S9a: $R_f = 0.54$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -75.5$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 10.25 (s, 1H, ArOH), 8.49 (s, 1H, NH), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 6.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 4.31-4.26 (m, 1H, C-9), 4.03-3.96 (m, 1H, H-11), 3.95-3.91 (m, 1H, H-11'), 3.71 (s, 1H, CHOH), 3.04 (dd, $J = 13.9, 10.8$ Hz, 1H, C-8), 2.68 (dd, $J = 13.9, 3.1$ Hz, 1H, H-8'), 2.64 (dd, $J = 13.4, 6.3$ Hz, 1H, H-24), 2.33 (dd, $J = 13.4, 7.9$ Hz, 1H, H-24'), 1.91-1.86 (m, 2H, H-10), 1.79-1.70 (m, 1H, H-25), 1.46 [s, 9H, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 1.44-1.36 (m, 1H, H-26), 1.23-1.12 (m, 1H, H-26'), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-27), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 169.6 (q, C-1), 156.5 (q, C-3), 133.7 (q, C-7), 132.5 (t, C-5), 127.6 (q, C-4), 121.3 (q, C-2), 120.2 (t, C-6), 75.0 (t, C-9), 62.2 (s, C-11), 52.2 [q, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 40.6 (s, C-10), 38.5 (s, C-8), 37.2 (s, C-24), 34.7 (t, C-25), 29.5 (s, C-26), 28.9 [3x p, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 19.1 (p, C-28), 11.5 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_4$: 352.2488 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 352.2481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N-t*-Butyl-6-[(*R*)-2,4-dihydroxybutyl]-2-hydroxy-3-[(*S*)-2-methylbutyl]benzamid (**S9b**):**

S9b (9 mg, 0.03 mmol, 94%) wird ausgehend von **64b** synthetisiert.

$R_f = 0.57$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +79.2$ (c 0.9, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 10.24 (s, 1H, ArOH), 8.48 (s, 1H, NH), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 4.33-4.24 (m, 1H, C-9), 4.05-3.98 (m, 1H, H-11), 3.97-3.91 (m, 1H, H-11'), 3.70 (s, 1H, CHOH), 3.05 (dd, $J = 13.8, 10.8$ Hz, 1H, C-8), 2.68 (dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz, 1H, H-8'), 2.60 (dd, $J = 13.3, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.38 (dd, $J = 13.3, 8.2$ Hz, 1H, H-24'), 1.92-1.84 (m, 2H, H-10, H-25), 1.78-1.69 (m, 1H, H-10), 1.47 [s, 9H, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 1.44-1.36 (m, 1H, H-26), 1.24-1.11 (m, 1H, H-26'), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-27), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 169.6 (q, C-1), 156.5 (q, C-3), 133.7 (q, C-7), 132.5 (t, C-5), 127.6 (q, C-4), 121.3 (q, C-2), 120.2 (t, C-6), 75.0 (t, C-9), 62.2 (s, C-11), 52.2 [q, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 40.6 (s, C-10), 38.5 (s, C-8), 37.2 (s, C-24), 34.7 (t, C-25), 29.5 (s, C-26), 28.9 [3x p, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 19.1 (p, C-28), 11.5 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_4$: 352.2488 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 352.2481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-8-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-7-[(S)-2-methylbutyl]isochroman-1-on (24a) und (R)-8-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-7-[(S)-2-methylbutyl]isochroman-1- (24b):



Zu einer Lösung des tetrasubstituierten Aromaten **S7a** (300 mg, 0.85 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (9 mL) wird *p*-Toluolsulfonsäure (345 mg, 1.71 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1 → 1:1). Es wird Lacton **24a** (211 mg, 0.76 mmol, 89%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.44$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -21.5$ (c 0.8, $CHCl_3$); Smp = 57 °C; **CD** [$grad \cdot cm^2 \cdot dmol^{-1}$]: synthetischer Alkohol **24a** ($c = 3.6 \cdot 10^{-4}$ mol/L in MeOH): $\Theta_{222\text{ nm}} = -2167$, $\Theta_{238\text{ nm}} = +7278$, $\Theta_{264\text{ nm}} = -12111$, $\Theta_{318\text{ nm}} = +583$; authentischer Alkohol **24*** ($c = 3.6 \cdot 10^{-4}$ mol/L in MeOH): $\Theta_{223\text{ nm}} = -2111$, $\Theta_{237\text{ nm}} = +5528$, $\Theta_{266\text{ nm}} = +9389$, $\Theta_{317\text{ nm}} = +667$; **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 11.20 (s, 1H, ArOH), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 4.81 (dddd, $J = 10.6, 8.5, 4.2, 4.1$ Hz, 1H, H-9), 4.01-3.92 (m, 1H, H-11), 3.92-3.85 (m, 1H, H-11), 2.99 (dd, $J = 16.1, 10.6$ Hz, 1H, H-8), 2.92 (dd, $J = 16.1, 4.1$ Hz, 1H, H-8'), 2.65 (dd, $J = 13.2, 6.3$ Hz, 1H, H-24), 2.39 (dd, $J = 13.2, 8.1$ Hz, 1H, H-24'), 2.09 (dddd, $J = 14.5, 8.5, 5.7, 4.7$ Hz, 1H, H-10), 1.98 (dddd, $J = 14.5, 8.1, 5.4, 4.2$ Hz, 1H, H-10'), 1.79-1.69 (m, 1H, H-25), 1.45-1.35 (m, 1H, H-26), 1.23-1.14 (m, 1H, H-26), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-27), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-28) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.0$ ppm) δ 170.2 (q, C-1), 160.6 (q, C-3), 137.2 (t, C-5), 136.6 (q, C-7), 128.9 (q, C-4), 117.0 (t, C-6), 107.7 (q, C-2), 77.2 (t, C-9), 58.6 (s, C-11), 37.4 (s, C-10), 36.8 (s, C-24), 34.7 (t, C-25), 33.1 (s, C-8), 29.4 (s, C-26), 19.0 (p, C-28), 11.5 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{16}H_{22}O_4Na$: 301.1416 $[M+Na]^+$, gefunden: 301.1415 $[M+Na]^+$.

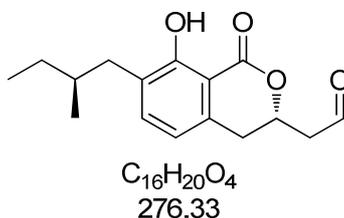
(R)-8-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-7-[(S)-2-methylbutyl]isochroman-1-one (24b):

24b (8 mg, 0.03 mmol, 95%) wird ausgehend von **S7b** synthetisiert.

$R_f = 0.44$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +15.2$ (c 0.5, $CHCl_3$); Smp = 33 °C; **CD** [$grad \cdot cm^2 \cdot dmol^{-1}$]: synthetischer Alkohol **24b** ($c = 1.2 \cdot 10^{-3}$ mol/L in MeOH): $\Theta_{227\text{ nm}} = +2233$, $\Theta_{232\text{ nm}} = -4425$, $\Theta_{272\text{ nm}} = +10017$, $\Theta_{301\text{ nm}} = +567$; **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 11.20 (s, 1H, ArOH), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 4.81 (dddd, $J = 10.5, 8.6, 4.2, 4.2$ Hz, 1H, H-9), 3.99-3.92 (m, 1H, H-11), 3.91-3.85 (m, 1H, H-11'), 2.99

(ddd, $J = 16.2, 10.5, 0.8$ Hz, 1H, H-8), 2.92 (ddd, $J = 16.2, 4.2, 0.6$ Hz, 1H, H-8'), 2.66 (dd, $J = 13.3, 6.2$ Hz, 1H, H-24), 2.37 (dd, $J = 13.3, 8.2$ Hz, 1H, H-24'), 2.12 (dddd, $J = 14.3, 8.6, 5.5, 5.0$ Hz, 1H, H-10), 1.99 (dddd, $J = 14.3, 8.2, 5.5, 4.2$ Hz, 1H, H-10'), 1.77-1.68 (m, 1H, H-25), 1.44-1.35 (m, 1H, H-26), 1.23-1.14 (m, 1H, H-26), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-27), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 170.2 (q, C-1), 160.6 (q, C-3), 137.2 (t, C-5), 136.6 (q, C-7), 128.9 (q, C-4), 117.0 (t, C-6), 107.7 (q, C-2), 77.2 (t, C-9), 58.6 (s, C-11), 37.4 (s, C-10), 36.8 (s, C-24), 34.7 (t, C-25), 33.1 (s, C-8), 29.4 (s, C-26), 18.9 (p, C-28), 11.5 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$: 301.1416 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 301.1415 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-[(S)-8-Hydroxy-7-[(S)-2-methylbutyl]-1-oxoisochroman-3-yl]acetaldehyd (**31a**):

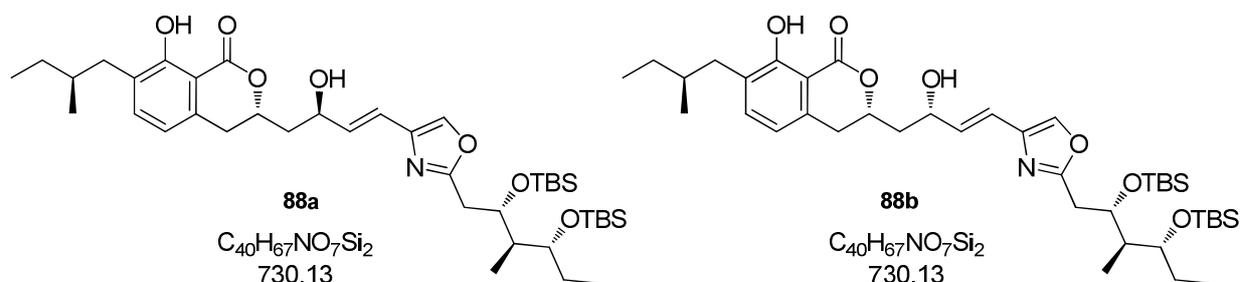


Zu einer Lösung von **24a** (200 mg, 0.72 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (24 mL) werden bei 0 °C nacheinander Natriumhydrogencarbonat (483 mg, 5.75 mmol, 8.0 Äq.) und eine 15 min vorgerührte Suspension aus DESS-MARTIN-Periodinan (457 mg, 1.08 mmol, 1.5 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (483 mg, 5.75 mmol, 8.0 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) gegeben. Die Reaktion wird nach 15 min durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und festem Natriumsulfit beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1) liefert Aldehyd **31a** [112 mg, 0.41 mmol, 56%, $d.r. = 1:23$ (**31b**:**31a**)] als farbloses Öl.

$R_f = 0.67$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +9.3$ (c 0.9, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 11.09 (s, 1H, Ar-OH), 9.86 (s, 1H, H-11), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 5.11 (dddd, $J = 10.8, 6.4, 6.3, 4.0$ Hz, 1H, H-9), 3.11 (ddd, $J = 17.7, 6.4, 1.5$ Hz, 1H, H-8), 3.04 (dd, $J = 16.2, 4.0$ Hz, 1H, H-10), 2.96 (dd, $J = 16.2, 10.8$ Hz, 1H, H-10'), 2.88 (ddd, $J = 17.7, 6.3, 1.1$ Hz, 1H, H-8'), 2.65 (dd, $J = 13.4, 6.3$ Hz, 1H, H-24), 2.40 (dd, $J = 13.4, 8.0$ Hz, 1H, H-24), 1.79-1.66 (m, 1H, H-25), 1.45-1.34 (m, 1H, H-26), 1.22-1.13 (m, 1H, H-26'), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-27), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 198.0 (t, C-11), 169.6 (q, C-1), 160.7 (q, C-3), 137.5 (q, C-7), 135.7 (t, C-5), 129.3 (q, C-4), 117.2 (t, C-6), 107.5 (q, C-2), 74.2 (t, C-9), 48.1 (s,

C-10), 36.8 (s, C-8), 34.7 (t, C-25), 32.7 (s, C-24), 29.4 (s, C-26), 19.0 (p, C-28), 11.5 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{16}H_{21}O_4$: 277.1440 $[M+H]^+$, gefunden: 277.1437 $[M+H]^+$.

Zweifach als TBS-Ether geschütztes Noricumazol A (88a) und 11-*epi*-Noricumazol A 88b:



Methode A:

Zu einer Lösung von *t*-Butyllithium (1.7 mol/L in Pentan, 45 μ L, 76 μ mol, 4.1 Äq.) in entgastem Diethylether (0.2 mL) wird bei -78 °C unter Argonatmosphäre Vinyljodid **30** (22 mg, 38 μ mol, 2.0 Äq.) in Diethylether (0.5 mL) gegeben und 1 h gerührt. Nach Zugabe von Dimethylzink (1.2 mol/L in Toluol, 30 μ L, 36 μ mol, 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung wird 15 min gerührt und Aldehyd **31a** (5 mg, 18 μ mol, 1.0 Äq.) in Diethylether (0.5 mL) zugefügt. Die Reaktion wird nach 3 h bei -78 °C durch Zugabe von Wasser und Diethylether beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 10:1 \rightarrow 7:1) liefert *anti*-Diastereomer **88a** (4.9 mg, 6.64 μ mol, 37%) und *syn*-Diastereomer **88b** (4.9 mg, 6.64 μ mol, 37%) als farblose Öle.

Methode B:

Zu einer Suspension von SCHWARTZ-Reagenz (13 mg, 52 μ mol, 3.0 Äq.) in entgastem Dichlormethan (0.2 mL) wird bei 0 °C unter Argonatmosphäre Alkin **32** (16 mg, 36 μ mol, 2.1 Äq.) in Dichlormethan (0.2 mL) gegeben. Nach 1 h werden bei -40 °C nacheinander Diethylzink (1 mol/L in Pentan, 36 μ L, 36 μ mol, 2.1 Äq.) und Aldehyd **31a** (5 mg, 17 μ mol, 1.0 Äq.) zur Reaktionsmischung zugefügt. Die Reaktionsmischung wird nach 5 min auf 0 °C erwärmt und nach 2.5 h durch Zugabe von Essigsäureethylester und einer wässrigen Natrium-Kalium-Tartratlösung beendet. Die Suspension wird durch einen Filter gegeben und der Filterkuchen gründlich mit Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschlösungen werden nacheinander mit Wasser und einer wässrigen Natriumchlorid-

Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 10:1 → 3:1) liefert *anti*-Diastereomer **88a** (3 mg, 4.25 μ mol, 25%) und *syn*-Diastereomer **88b** (3 mg, 4.25 μ mol, 25%) als farblose Öle.

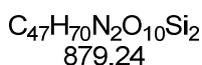
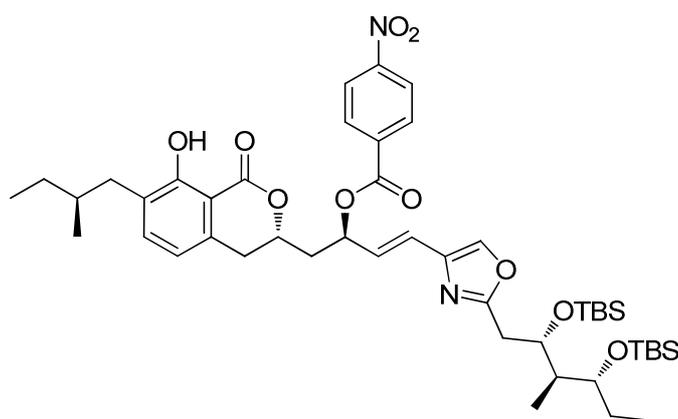
Methode C:

Zu einer Lösung von 4-Nitrobenzoat **S10** (6 mg, 7 μ mol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran/Methanol (2:1, 0.15 mL) wird bei 0 °C Natriumhydroxid (2 mg, 41 μ mol, 6.0 Äq.) und Wasser (0.1 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 h gerührt und durch Zugabe von Wasser beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 10:1 → 5:1) ergibt *anti*-Diastereomer **88a** (4.6 mg, 6 μ mol, 92%) als farbloses Öl.

88a: $R_f = 0.25$ (PE:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{31} = -8.8$ (c 0.7, CDCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 11.19 (s, 1H, Ar-OH), 7.47 (s, 1H, H-15), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 6.51 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-13), 6.45 (dd, $J = 15.5, 4.8$ Hz, 1H, H-12), 4.92 (dddd, $J = 11.3, 9.6, 3.4, 3.2$ Hz, 1H, H-9), 4.76-4.69 (m, 1H, H-11), 4.40 (ddd, $J = 8.3, 4.3, 4.2$ Hz, 1H, H-18), 3.61 (ddd, $J = 6.8, 4.9, 4.9$ Hz, 1H, H-20), 2.97 (dd, $J = 15.3, 11.3$ Hz, 1H, H-8), 2.95 (dd, $J = 15.3, 3.2$ Hz, 1H, H-8'), 2.88 (dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H, H-17), 2.85 (dd, $J = 14.9, 8.3$ Hz, 1H, H-17'), 2.65 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 1H, H-24), 2.39 (dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz, 1H, H-24), 2.14 (ddd, $J = 14.7, 9.6, 2.8$ Hz, 1H, H-10), 1.96-1.86 (m, 2H, H-10, H-19), 1.78-1.67 (m, 1H, H-25), 1.60-1.48 (m, 2H, H-21), 1.44-1.34 (m, 1H, H-26), 1.23-1.14 (m, 1H, H-26'), 0.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H, H-27), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-22), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-23), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-28), 0.78 (s, 9H, TBS), 0.05 (s, 6H, TBS), -0.02 (s, 3H, TBS), -0.23 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 170.2 (q, C-3), 163.8 (q, C-16), 160.6 (q, C-1), 138.0 (q, C-7), 137.2 (t, C-15), 136.7 (q, C-14), 134.9 (t, C-5), 132.9 (t, C-12), 128.9 (q, C-4), 118.9 (t, C-13), 117.0 (t, C-6), 107.8 (q, C-2), 76.5 (t, C-9), 74.0 (t, C-20), 70.5 (t, C-18), 68.1 (t, C-11), 42.8 (t, C-19), 42.0 (s, C-10), 36.8 (s, C-24), 34.7 (t, C-25), 33.4 (s, C-8), 31.9 (s, C-17), 29.4 (p, C-26), 26.0 (s, C-21), 25.9 (3x p, TBS), 25.7 (3x p, TBS), 19.0 (t, C-28), 18.1 (q, TBS), 17.8 (q, TBS), 11.5 (p, C-27), 9.7 (p, C-22), 8.1 (p, C-23), -4.1 (p, TBS), -4.76 (p, TBS), -4.8 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 752.4354 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 752.4367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

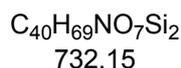
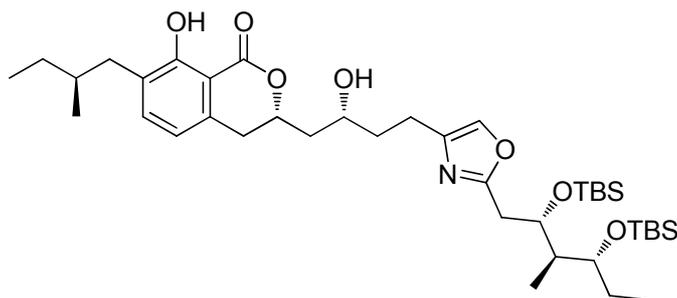
88b: $R_f = 0.13$ (PE:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{22} = -7.1$ (c 0.3, CDCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 11.18 (s, 1H, Ar-OH), 7.45 (s, 1H, H-15), 7.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5), 6.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 6.49 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-13), 6.40 (dd, $J = 15.5, 6.6$ Hz, 1H, H-12), 4.70 (dddd, $J = 11.5, 7.9, 4.4, 3.8$ Hz, 1H, H-9), 4.63 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-11), 4.37 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 3.9$ Hz, 1H, H-18), 3.60 (ddd, $J = 6.8, 4.9, 4.9$ Hz, 1H, H-20), 3.01 (dd, $J = 16.4, 11.5$ Hz, 1H, H-8), 2.93 (dd, $J = 16.4, 3.8$ Hz, 1H, H-8'), 2.86 (dd, $J = 14.7, 3.9$ Hz, 1H, H-17), 2.82 (dd, $J = 14.7, 8.0$ Hz, 1H, H-17'), 2.63 (dd, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.38 (dd, $J = 13.4, 8.0$ Hz, 1H, H-24), 2.27 (ddd, $J = 14.4, 7.9, 6.6$ Hz, 1H, H-10), 1.95 (ddd, $J = 14.4, 6.6, 4.4$ Hz, 1H, H-10), 1.93-1.86 (m, 1H, H-19), 1.79-1.67 (m, 1H, H-25), 1.56-1.48 (m, 2H, H-21), 1.45-1.35 (m, 1H, H-26), 1.22-1.13 (m, 1H, H-26'), 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-27), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-23), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-28), 0.74 (s, 9H, TBS), 0.04 (s, 6H, TBS), -0.04 (s, 3H, TBS), -0.25 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 170.1 (q, C-3), 163.8 (q, C-16), 160.5 (q, C-1), 137.9 (q, C-7), 137.2 (t, C-5), 136.5 (q, C-14), 135.1 (t, C-15), 132.1 (t, C-12), 128.9 (q, C-4), 120.0 (t, C-13), 117.0 (t, C-6), 107.7 (q, C-2), 77.6 (t, C-9), 74.0 (t, C-20), 70.5 (t, C-18), 69.4 (t, C-11), 42.7 (t, C-19), 41.9 (s, C-10), 36.8 (s, C-24), 34.7 (t, C-25), 33.1 (s, C-8), 31.9 (s, C-17), 29.3 (s, C-26), 26.0 (3x p, TBS), 25.9 (s, C-21), 25.6 (3x p, TBS), 19.0 (p, C-28), 18.1 (q, TBS), 17.8 (q, TBS), 11.5 (p, C-27), 9.7 (p, C-22), 8.1 (p, C-23), -4.1 (p, TBS), -4.8 (2x p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 730.4534 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 730.4543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-Nitrobenzoat S10:



Zu einer Lösung von **88b** (20 mg, 0.03 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (4 mL) werden bei 0 °C nacheinander Triphenylphosphan (72 mg, 0.27 mmol, 10.0 Äq.), 4-Nitrobenzoesäure (46 mg, 0.27 mmol, 10.0 Äq.) und Diethyldiazadicarboxylat (40% in Toluol, 126 μL ,

0.27 mmol, 10.0 Äq.) gegeben. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt und 3 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 20:1) ergibt Benzoat **S10** (21.7 mg, 0.02 mmol, 90%) als farbloses Öl. $R_f = 0.42$ (PE:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{27} = -10.5$ (c 1.0, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 11.37 (s, 1H, Ar-OH), 8.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CO_2CCH), 8.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, NO_2CCH), 7.99 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-15), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 6.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-13), 6.16 (dd, $J = 15.5, 5.6$ Hz, 1H, H-12), 6.15 (dd, $J = 5.6, 3.1$ Hz, 1H, H-11), 4.78 (dddd, $J = 9.9, 5.9, 5.8, 5.2$ Hz, 1H, H-9), 4.47 (ddd, $J = 9.0, 4.8, 2.7$ Hz, 1H, H-18), 3.75 (ddd, $J = 7.4, 4.6, 4.5$ Hz, 1H, H-20), 3.05-3.00 (m, 2H, H-8), 2.93 (dd, $J = 14.8, 2.7$ Hz, 1H, H-17), 2.78 (dd, $J = 14.8, 9.0$ Hz, 1H, H-17'), 2.66-2.71 (m, 2H, H-10), 2.63 (dd, $J = 13.2, 6.4$ Hz, 1H, H-24), 2.39 (dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz, 1H, H-24), 1.94 (ddd, $J = 7.7, 7.4, 4.8$ Hz, 1H, H-19), 1.65-1.62 (m, 1H, H-25), 1.63-1.49 (m, 2H, H-21), 1.44-1.34 (m, 1H, H-26), 1.23-1-12 (m, 1H, H-26'), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-22), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H, H-23), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28), 0.84-0.82 (m, 3H, H-27), 0.76 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), -0.00 (s, 3H, TBS), -0.20 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 170.1 (q, C-1), 164.5 (q, C-16), 163.6 (q, CO_2CCH), 160.5 (q, C-3), 150.5 (q, NO_2C), 137.9 (t, C-5), 137.2 (q, C-14), 136.3 (t, C-15), 136.2 (q, C-7), 135.5 (q, CO_2CCH), 130.9 (2x t, CO_2CCH), 129.7 (t, C-11), 129.5 (t, C-12), 129.0 (q, C-4), 123.5 (2x t, NO_2CCH), 117.1 (t, C-6), 107.6 (q, C-2), 78.4 (t, C-9), 74.0 (t, C-20), 70.4 (t, C-18), 70.1 (t, C-13), 42.6 (t, C-19), 37.5 (s, C-10), 36.8 (s, C-24), 34.7 (t, C-25), 32.3 (s, C-8), 31.8 (s, C-17), 29.3 (s, C-26), 25.9 (s, C-21), 25.64 (3x p, TBS), 25.6 (3x p, TBS), 18.9 (p, C-27), 18.1 (q, TBS), 17.8 (q, TBS), 11.5 (p, C-23), 9.6 (p, C-22), 7.8 (p, C-28), -4.1 (p, TBS), -4.7 (p, TBS), -4.8 (p, TBS), -5.3 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{47}\text{H}_{71}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Si}_2$: 879.4647 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 879.4666 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

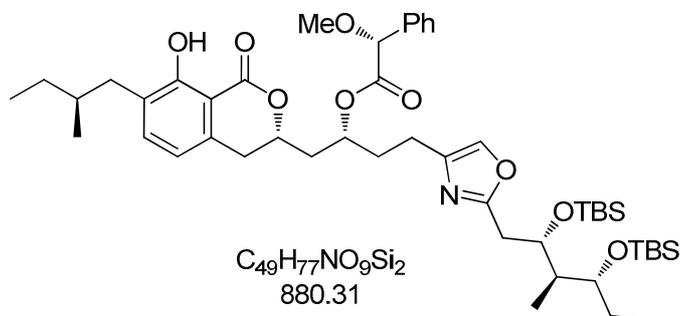
Hydrierungsprodukt S11:

Zu einer Lösung von Alkohol **88b** (10 mg, 13.6 μmol , 1.0 Äq.) in Methanol (2.0 mL) wird bei RT Palladium auf Kohle (10% Pd, 1 mg, 0.7 μmol , 0.05 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffdruck (1 bar) 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 5:1) liefert **S11** (9 mg, 12.3 μmol , 90%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.73$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -8.9$ (c 0.9, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 11.44 (s, 1H, Ar-OH), 7.55 (s, 1H, H-15), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 4.89 (dddd, $J = 12.9, 10.5, 6.5, 2.8$ Hz, 1H, H-9), 4.42 (ddd, $J = 8.6, 5.1, 3.1$ Hz, 1H, H-18), 4.02-3.94 (m, 1H, H-11), 3.77 (ddd, $J = 7.2, 4.9, 4.5$ Hz, 1H, H-20), 3.06 (dd, $J = 16.5, 12.9$ Hz, 1H, H-8), 3.00 (dd, $J = 16.5, 10.5$ Hz, 1H, H-8'), 2.87 (dd, $J = 14.8, 3.1$ Hz, 1H, H-17), 2.75 (dd, $J = 14.8, 8.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.70-2.62 (m, 2H, H-13), 2.61 (dd, $J = 13.2, 5.9$ Hz, 1H, H-24), 2.40 (dd, $J = 13.2, 8.1$ Hz, 1H, H-24'), 2.05 (ddd, $J = 14.2, 8.5, 6.5$ Hz, 1H, H-10), 1.97 (ddd, $J = 14.2, 9.3, 2.8$ Hz, 1H, H-10'), 1.97-1.91 (m, 1H, H-19), 1.88-1.79 (m, 1H, H-25), 1.78-1.69 (m, 2H, H-12), 1.58 (ddd, $J = 13.8, 7.2, 4.5$ Hz, 1H, H-21), 1.53 (ddd, $J = 13.8, 7.2, 7.2$ Hz, 1H, H-21'), 1.40 (sext, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-26), 1.18 (sext, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-26'), 0.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, H-23), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-22), 0.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-27), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28), 0.82 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.14 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 171.2 (q, C-3), 163.4 (q, C-16), 161.0 (q, C-1), 141.6 (q, C-14), 138.9 (q, C-7), 138.0 (t, C-5), 134.5 (t, C-15), 128.8 (q, C-4), 118.3 (t, C-6), 108.8 (q, C-4), 78.2 (t, C-9), 74.4 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 66.5 (t, C-11), 43.8 (t, C-19), 43.6 (s, C-10), 37.6 (s, C-12), 37.2 (s, C-24), 35.6 (t, C-25), 33.9 (s, C-8), 32.5 (s, C-17), unter Me_2CO -Signal (s, C-26), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (3x p, TBS), 26.2 (s, C-21), 23.2 (s, C-13), 19.2 (p, C-28), 18.7 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), 11.7 (p, C-27), 9.8 (p,

C-22), 8.4 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{40}H_{70}NO_7Si_2$: 732.4691 $[M+H]^+$, gefunden: 732.4678 $[M+H]^+$.

Mandelsäurederivat **148**:

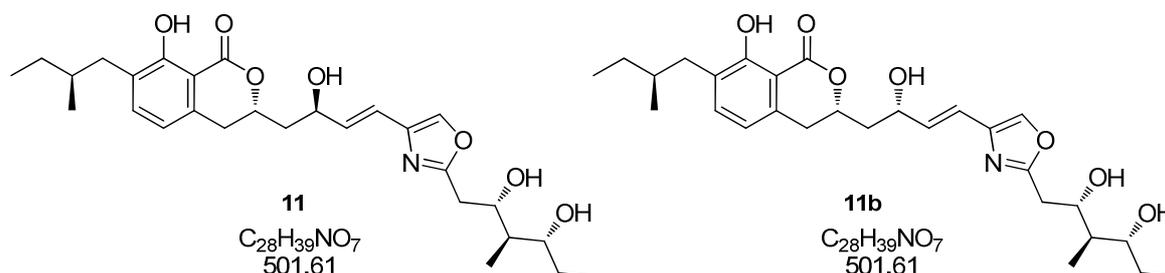


Zu einer Lösung von (*R*)-(-)- α -Methoxyphenylelessigsäure (2 mg, 13.8 μ mol, 3.0 Äq.), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (2 mg, 12.0 μ mol, 2.5 Äq.) und 4-Dimethylaminopyridin (3 mg, 24.5 μ mol, 5 Äq.) in Dichlormethan (0.5 mL) wird **S11** (4 mg, 4.8 μ mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.5 mL) gegeben. Die Reaktionmischung wird 50 min bei 40 °C gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Methanol und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 \rightarrow 100/0 in 50 min, 2.75 mL/min, t_R = 45.2 min). Es wird Mandelsäurederivat **148** (3 mg, 3.4 μ mol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.63 (PE:EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -27.2 (c 0.3, MeOH); **1H -NMR** (500 MHz, Me_2CO d_6 , Me_2CO = 2.05 ppm) δ 11.33 (s, 1H, Ar-OH), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Auxiliar), 7.35 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-5), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Auxiliar), 7.33 (s, 1H, H-15), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Auxiliar), 6.71 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-6), 5.25 (dddd, J = 8.9, 8.0, 4.6, 3.5 Hz, 1H, H-11), 4.91 (s, 1H, Auxiliar), 4.48 (dddd, J = 9.3, 7.2, 7.2, 3.7 Hz, 1H, H-9), 4.40 (ddd, J = 8.6, 5.2, 3.1 Hz, 1H, H-18), 3.75 (ddd, J = 11.7, 7.0, 4.7 Hz, 1H, H-20), 3.39 (s, 3H, Auxiliar), 3.00-2.94 (m, 2H, H-8), 2.94 (dd, J = 14.8, 3.1 Hz, 1H, H-17), 2.72 (dd, J = 14.8, 8.6 Hz, 1H, H-17'), 2.63 (dd, J = 13.1, 6.4 Hz, 1H, H-24), 2.43 (dd, J = 13.1, 7.9 Hz, 1H, H-24'), 2.28-2.22 (m, 2H, H-13), 2.14-2.11 (m, 1H, H-10), 2.07-2.02 (m, 1H, H-10'), 1.98-1.88 (m, 3H, H-12, H-19), 1.80-1.70 (m, 1H, H-25), 1.63-1.54 (m, 2H, H-21), 1.46-1.42 (m, 1H, H-26), 1.24-1.16 (m, 1H, H-26'), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.91 (d, J = 7.4 Hz, 3H, H-27), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-22), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-23), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-28), 0.81 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS), -0.19 (s, 3H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (125 MHz, Me_2CO d_6 , Me_2CO = 29.84 ppm) δ 171.0 (q, Auxiliar), 170.8 (q, C-1), 163.5 (q, C-3), 161.0 (q, C-16), 140.6 (q, C-7), 138.4 (q, Auxiliar), 138.1 (t, C-15), 134.5 (t, C-5), 129.2 (q, C-14), 129.1 (t, Auxiliar), 129.0 (2x t, Auxiliar), 128.1 (q, C-4), 127.8 (2x t,

Auxiliar), 118.2 (t, C-6), 108.7 (q, C-2), 83.3 (t, Auxiliar), 77.1 (t, C-9), 74.4 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 71.1 (t, C-11), 57.5 (p, Auxiliar), 43.8 (t, C-19), 39.9 (s, C-10), 37.3 (s, C-24), 35.6 (t, C-25), 34.2 (s, C-12), 33.4 (s, C-8), 32.5 (s, C-17), unter dem Aceton-Signal (s, C-26), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.2 (3x p, TBS), 22.3 (s, C-13), 19.3 (p, C-28), 18.7 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 11.8 (p, C-27), 9.8 (p, C-22), 8.3 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{49}H_{78}NO_9Si_2$: 880.5215 $[M+H]^+$, gefunden: 880.5216 $[M+H]^+$.

Noricumazol A (11) und 11-*epi*-Noricumazol A (11b):



Zu einer Lösung des TBS-geschützten Alkohols **88a** (14 mg, 0.02 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (1.5 mL) wird bei 0 °C Bortrifluorid-Etherat (15 μ L, 0.12 mmol, 6.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 h bei 0 °C gerührt und durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäurethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (Noricumazol A 5 min 20% Acetonitril, dann Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 \rightarrow 60/40 in 30 min, dann 60/100 in 30 min, 2.5 mL/min \rightarrow 4 mL/min, t_R = 46.5 min). Es wird Noricumazol A (**11**) (9 mg, 0.02 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

11: R_f = 0.75 (EtOAc:CH₃OH = 2:1); $[\alpha]_D^{30}$ = -44.0 (c 0.02, MeOH); **CD** [grad \cdot cm² \cdot dmol⁻¹]: synthetisches Noricumazol A (c = $1.3 \cdot 10^{-4}$ mol/L in MeOH): $\Theta_{234 \text{ nm}}$ = -7385, $\Theta_{249 \text{ nm}}$ = +4462, $\Theta_{268 \text{ nm}}$ = -5769, $\Theta_{320 \text{ nm}}$ = +2231; isoliertes Noricumazol A (c = $1.3 \cdot 10^{-4}$ mol/L in MeOH): $\Theta_{231 \text{ nm}}$ = -6769, $\Theta_{247 \text{ nm}}$ = +4000, $\Theta_{262 \text{ nm}}$ = -3692, $\Theta_{320 \text{ nm}}$ = +1846; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{28}H_{40}NO_7$: 502.2805 $[M+H]^+$, gefunden: 502.2806 $[M+H]^+$.

11b:

Ausbeute: 90%, 0.02 mmol, t_R = 47.5 min

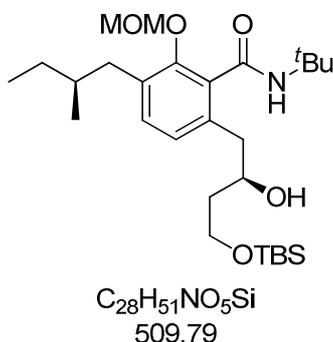
R_f = 0.72 (EtOAc:CH₃OH = 2:1); $[\alpha]_D^{30}$ = +13.8 (c 0.04, MeOH); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.75 (s, 1H, H-15), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6), 6.52 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H-13), 6.39 (dd, J = 15.7, 6.6 Hz, 1H, H-12),

4.74-4.67 (m, 1H, H-9), 4.52 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-11), 4.18 (ddd, $J = 9.4, 6.6, 3.3$ Hz, 1H, H-18), 3.53 (ddd, $J = 8.1, 6.3, 2.6$ Hz, 1H, H-20), 3.05 (dd, $J = 15.8, 3.3$ Hz, 1H, H-17), 3.05-2.99 (m, 2H, H-8), 2.80 (dd, $J = 15.8, 9.4$ Hz, 1H, H-17'), 2.64 (dd, $J = 13.2, 6.3$ Hz, 1H, H-24), 2.40 (dd, $J = 13.2, 8.1$ Hz, 1H, H-24'), 2.19 (ddd, $J = 18.2, 13.4, 7.1$ Hz, 1H, H-10), 1.95 (ddd, $J = 13.4, 7.1, 6.6$ Hz, 1H, H-10'), 1.75 (dq, $J = 6.6, 6.3$ Hz, 1H, H-19), 1.79-1.68 (m, 1H, H-25), 1.62 (ddd, $J = 14.0, 8.1, 2.6$ Hz, 1H, H-21), 1.44-1.33 (m, 2H, H-26), 1.23-1.14 (m, 1H, H-21'), 0.97 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H, H-22), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-27), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-23), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 49.0$ ppm) δ 171.9 (q, C-1), 165.8 (q, C-16), 161.5 (q, C-3), 139.3 (q, C-14), 138.9 (q, C-7), 138.6 (t, C-5), 137.2 (t, C-15), 134.4 (t, C-12), 129.5 (q, C-4), 120.0 (t, C-13), 118.5 (t, C-6), 108.8 (q, C-2), 78.9 (t, C-9), 75.4 (t, C-20), 72.3 (t, C-18), 69.4 (t, C-11), 45.6 (t, C-19), 43.1 (s, C-10), 37.7 (s, C-24), 36.1 (t, C-25), 33.7 (t, C-8), 33.6 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 27.2 (s, C-21), 19.3 (p, C-28), 11.8 (p, C-27), 11.3 (p, C-23), 10.4 (p, C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_7$: 502.2805 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 502.2806 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

NMR-Daten von Noricumazol A (11):

#	isoliertes Noricumazol A nach H/D-Austausch		synthetisches Noricumazol A	
	$\delta^{13}\text{C}$ [ppm]	$\delta^1\text{H}$ [ppm], m, J [Hz]	$\delta^{13}\text{C}$ [ppm]	$\delta^1\text{H}$ [ppm] m, J [Hz]
1	171.9, q	-	171.9, q	-
2	108.9, q	-	108.9, q	-
3	161.5, q	-	161.5, q	-
4	129.5, q	-	129.5, q	-
5	138.6, t	7.30, d, 7.5	138.6, t	7.30, d, 7.5
6	118.5, q	6.72, d, 7.5	118.5, q	6.73, d, 7.5
7	139.0, q	-	139.0, q	-
8	34.1, t	3.02, m 2.97, m	34.1, t	3.01, m 2.98, m
9	78.2, t	4.86, dddd, 3.5, 5.7, 9.3, 9.7	78.2, t	4.86, m (unter CD ₃ OD)
10	43.5, s	2.07, ddd, 3.1, 9.3, 14.4 1.86, ddd, 3.5, 9.7, 14.4	43.5, s	2.08, ddd, 3.1, 9.4, 14.5 1.87, ddd, 3.5, 10.1, 14.5
11	68.4, t	4.58, dddd, 1.0, 3.1, 5.8, 10.0	68.4, t	4.58, dddd, 0.9, 3.1, 5.8, 10.1
12	135.2, t	6.41, dd, 5.8, 15.6	135.2, t	6.41, dd, 5.8, 15.7
13	119.0, t	6.52, dd, 1.0, 15.6	119.0, t	6.52, dd, 1.2, 15.7
14	139.4, q	-	139.4, q	-
15	137.0, t	7.76, s	137.1, t	7.76, s
16	165.7, q	-	165.7, q	-
17	33.7, s	3.02, dd, 3.2, 15.1 2.82, dd, 9.6, 15.1	33.7, s	3.02, dd, 3.0, 14.9 2.82, dd, 9.5, 14.9
18	72.3, t	4.19, ddd, 3.1, 6.7, 9.6	72.3, t	4.19, ddd, 3.0, 6.6, 9.5
19	45.6, t	1.78, dq, 6.7, 7.0	45.6, t	1.79, dq, 6.6, 6.9
20	75.4, t	3.54, ddd, 2.7, 7.0, 8.2	75.4, t	3.54, ddd, 2.7, 6.9, 8.2
21	27.3, s	1.63, ddq, 2.7, 7.3, 14.3 1.19, ddq, 7.3, 8.2, 14.3	27.3, s	1.63, ddq, 2.7, 7.2, 14.0 1.19, ddq, 7.2, 8.2, 14.0
22	10.3, p	0.98, t, 7.3	10.4, p	0.99, t, 7.2
23	11.4, p	0.92, d, 7.2	11.3, p	0.93, d, 6.9
24	37.7, s	2.66, dd, 6.4, 13.2 2.39, dd, 8.1, 13.2	37.7, s	2.66, dd, 6.2, 13.2 2.39, dd, 8.1, 13.2
25	36.1, t	1.76, m	36.1, t	1.75, m
26	30.5, s	1.40, m 1.33, m	30.5, s	1.40, m 1.33, m
27	11.8, p	0.92, t, 7.3	11.8, p	0.94, t, 7.6
28	19.4, p	0.85, d, 6.8	19.4, p	0.86, d, 6.6

6.3.3 9-*epi*-Noricumazol A (110a) und 9,11-bis-*epi*-Noricumazol A (110b)
N-t-Butyl-6-[(*R*)-4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxybutyl]-2-(methoxymethoxy)-3-
 [(*S*)-2-methylbutyl]benzamid (**64b**):

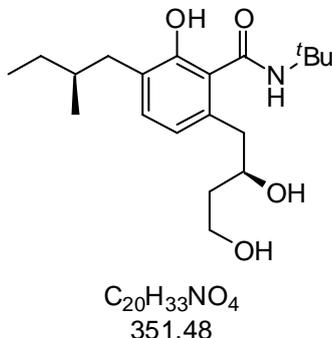


Zu einer Lösung von **63** (40 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem Diethylether (0.5 mL) werden unter Argon bei -78 °C nacheinander *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (59 µL, 0.39 mmol, 3.0 Äq.) und *n*-Butyllithium (2.5 mol/L in Hexan, 0.2 mL, 0.39 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf -40 °C erwärmt. Nach 2 h wird bei -78 °C (*S*)-*t*-Butyldimethyl[2-(oxiran-2-yl)ethoxy]silan **35**^[61,62] (79 mg, 0.39 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 20 h bei -40 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung und Salzsäure (1 M) beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 30:1 → 2:1) liefert Benzamid **64b** (54 mg, 0.11 mmol, 81%) als farblose Kristalle.

$R_f = 0.58$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +44.6$ (c 1.0, CHCl₃); Smp = 82 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 6.42 (bs, 1H, NH), 5.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, COCH₂), 5.02 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, COCH₂), 4.34 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, OH), 4.07-3.98 (m, 1H, H-9), 3.90 (ddd, $J = 10.2, 5.1, 5.1$ Hz, 1H, H-11), 3.83 (ddd, $J = 10.2, 6.5, 6.5$ Hz, 1H, H-11'), 3.54 (s, 3H, CH₃O), 2.76 (dd, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 1H, H-10), 2.71 (dd, $J = 13.7, 8.5$ Hz, 1H, H-10'), 2.61 (dd, $J = 13.7, 6.5$ Hz, 1H, H-24), 2.49 (dd, $J = 13.7, 8.2$ Hz, 1H, H-24'), 1.76-1.72 (m, 3H, H-10, H-25), 1.45 [s, 9H, NHC(CH₃)₃], 1.44-1.38 (m, 1H, H-26), 1.20-1.13 (m, 1H, H-26'), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-27), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-28), 0.06 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 167.9 (q, C-1), 152.3 (q, C-3), 135.5 (q, C-7), 133.2 (q, C-4), 133.1 (q, C-2), 131.3 (t, C-5), 125.6 (t, C-6), 100.6 (s, OCH₂O), 72.5 (t, C-9), 62.3 (s, C-11), 57.6 (p, OCH₃), 51.8 (q, NHC(CH₃)₃), 40.5 (s, C-10), 39.6 (s, C-8), 37.3 (s, C-24), 35.2 (t, C-25), 29.4 (s, C-26), 28.6 [3x p, NHC(CH₃)₃], 25.9 (3x p, TBS), 19.0 (p, C-28), 18.2

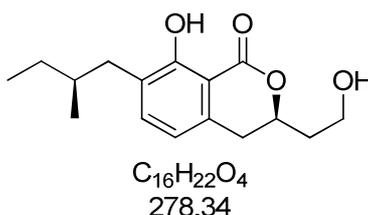
(q, TBS), 11.4 (p, C-27), -5.48 (p, TBS), -5.5 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{28}H_{51}NO_5SiNa$: 510.3615 $[M+H]^+$, gefunden: 510.3614 $[M+H]^+$.

***N*-*t*-Butyl-6-[(*R*)-2,4-dihydroxybutyl]-2-hydroxy-3-[(*S*)-2-methylbutyl]benzamid (**S12**):**



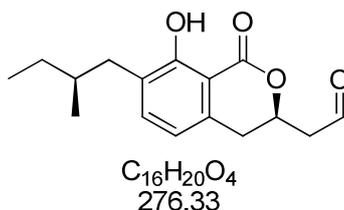
Zu einer Lösung von **64b** (12 mg, 0.03 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (0.5 mL) wird Salzsäure (konz, 0.1 mL) gegeben und die Reaktionslösung bei 50 °C 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase nacheinander mit Essigsäureethylester und Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1 → 1:1) liefert Triol **S12** (9 mg, 0.03 mmol, 94%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.57$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +79.2$ (c 0.9, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 10.24 (s, 1H, ArOH), 8.48 (s, 1H, NH), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 4.33-4.24 (m, 1H, C-9), 4.05-3.98 (m, 1H, H-11), 3.97-3.91 (m, 1H, H-11'), 3.70 (s, 1H, CHOH), 3.05 (dd, $J = 13.8, 10.8$ Hz, 1H, C-8), 2.68 (dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz, 1H, H-8'), 2.60 (dd, $J = 13.3, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.38 (dd, $J = 13.3, 8.2$ Hz, 1H, H-24'), 1.92-1.84 (m, 2H, H-10, H-25), 1.78-1.69 (m, 1H, H-10), 1.47 [s, 9H, $NC(CH_3)_3$], 1.44-1.36 (m, 1H, H-26), 1.24-1.11 (m, 1H, H-26'), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-27), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-28) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.0$ ppm) δ 169.6 (q, C-1), 156.5 (q, C-3), 133.7 (q, C-7), 132.5 (t, C-5), 127.6 (q, C-4), 121.3 (q, C-2), 120.2 (t, C-6), 75.0 (t, C-9), 62.2 (s, C-11), 52.2 [q, $NC(CH_3)_3$], 40.6 (s, C-10), 38.5 (s, C-8), 37.2 (s, C-24), 34.7 (t, C-25), 29.5 (s, C-26), 28.9 [3x p, $NC(CH_3)_3$], 19.1 (p, C-28), 11.5 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{20}H_{34}NO_4$: 352.2488 $[M+H]^+$, gefunden: 352.2481 $[M+H]^+$.

(R)-8-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-7-[(S)-2-methylbutyl]isochroman-1-on (24b):

Zu einer Lösung des tetrasubstituierten Aromaten **S12** (10 mg, 0.03 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (0.3 mL) wird *p*-Toluolsulfonsäure (11 mg, 0.06 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1 → 1:1). Es wird Lacton **24b** (8 mg, 0.03 mmol, 95%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.44$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +15.2$ (c 0.5, CHCl₃); Smp = 33 °C; **CD** [grad*cm²*dmol⁻¹]: synthetischer Alkohol **24b** ($c = 1.2 \cdot 10^{-3}$ mol/L in MeOH): $\Theta_{227 \text{ nm}} = +2233$, $\Theta_{232 \text{ nm}} = -4425$, $\Theta_{272 \text{ nm}} = +10017$, $\Theta_{301 \text{ nm}} = +567$; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 11.20 (s, 1H, ArOH), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 4.81 (dddd, $J = 10.5, 8.6, 4.2, 4.2$ Hz, 1H, H-9), 3.99-3.92 (m, 1H, H-11), 3.91-3.85 (m, 1H, H-11'), 2.99 (ddd, $J = 16.2, 10.5, 0.8$ Hz, 1H, H-8), 2.92 (ddd, $J = 16.2, 4.2, 0.6$ Hz, 1H, H-8'), 2.66 (dd, $J = 13.3, 6.2$ Hz, 1H, H-24), 2.37 (dd, $J = 13.3, 8.2$ Hz, 1H, H-24'), 2.12 (dddd, $J = 14.3, 8.6, 5.5, 5.0$ Hz, 1H, H-10), 1.99 (dddd, $J = 14.3, 8.2, 5.5, 4.2$ Hz, 1H, H-10'), 1.77-1.68 (m, 1H, H-25), 1.44-1.35 (m, 1H, H-26), 1.23-1.14 (m, 1H, H-26), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-27), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 170.2 (q, C-1), 160.6 (q, C-3), 137.2 (t, C-5), 136.6 (q, C-7), 128.9 (q, C-4), 117.0 (t, C-6), 107.7 (q, C-2), 77.2 (t, C-9), 58.6 (s, C-11), 37.4 (s, C-10), 36.8 (s, C-24), 34.7 (t, C-25), 33.1 (s, C-8), 29.4 (s, C-26), 18.9 (p, C-28), 11.5 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₆H₂₂O₄Na: 301.1416 [M+Na]⁺, gefunden: 301.1415 [M+Na]⁺.

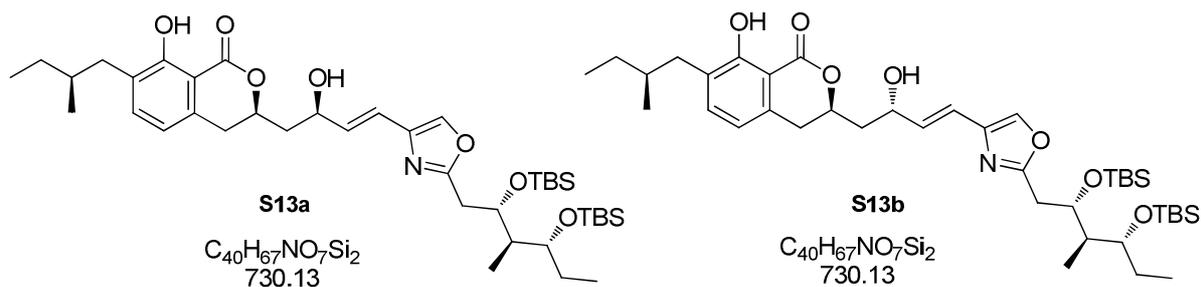
2-[(R)-8-Hydroxy-7-[(S)-2-methylbutyl]-1-oxoisochroman-3-yl]acetaldehyd (31b):

Zu einer Lösung von **24b** (42 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (7.0 mL) werden bei 0 °C nacheinander Natriumhydrogencarbonat (102 mg, 1.21 mmol, 8.0 Äq.) und eine 15 min vorgerührte Suspension aus DESS-MARTIN-Periodinan (96 mg, 0.23 mmol, 1.5 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (102 mg, 1.21 mmol, 8.0 Äq.) in Dichlormethan (7 mL) gegeben.

Die Reaktion wird nach 35 min durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und festem Natriumsulfit beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 2:1) liefert Aldehyd **31b** [18 mg, 0.07 mmol, 44%, 62% b.o.r.s.m., *d.r.* = 11:1 (**31b:31a**)] als farbloses Öl.

$R_f = 0.67$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{25} = +39.0$ (*c* 0.9, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16$ ppm) δ 11.89 (s, 1H, Ar-OH), 9.02 (s, 1H, H-11), 6.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5), 6.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6), 4.16 (dddd, $J = 10.8, 5.0, 2.8, 1.5$ Hz, 1H, H-9), 2.80 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 1H, H-24), 2.43 (dd, $J = 13.2, 8.2$ Hz, 1H, H-24'), 2.13 (dd, $J = 16.1, 5.0$ Hz, 1H, H-8), 2.07 (dd, $J = 16.1, 5.0$ Hz, 1H, H-10), 2.04 (dd, $J = 16.1, 10.8$ Hz, 1H, H-8'), 1.92-1.83 (m, 1H, H-25), 1.71 (dd, $J = 16.1, 6.3$ Hz, 1H, H-10'), 1.51-1.39 (m, 1H, H-26), 1.26-1.22 (m, 1H, H-26'), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-27), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-28) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.0$ ppm) δ 197.0 (t, C-11), 169.7 (q, C-1), 161.2 (q, C-3), 137.3 (q, C-5), 136.4 (t, C-7), 129.2 (q, C-4), 117.1 (t, C-6), 108.3 (q, C-2), 73.9 (t, C-9), 47.7 (s, C-10), 37.2 (s, C-8), 35.2 (t, C-25), 32.3 (s, C-24), 29.9 (s, C-26), 19.2 (p, C-28), 11.7 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$: 277.1440 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 277.1433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zweifach als TBS-Ether geschütztes 9-*epi*-Noricumazol A (S13a) und 9,11-bis-*epi*-Noricumazol A S13b:



Zu einer Lösung von *t*-Butyllithium (1.7 mol/L in Pentan, 87 μL , 0.15 mmol, 4.1 Äq.) in entgastem Diethylether (0.6 mL) wird bei -78 °C unter Argonatmosphäre Vinyljodid **30** (42 mg, 0.07 mmol, 2.0 Äq.) in Diethylether (0.3 mL) gegeben und 1 h gerührt. Nach Zugabe von Dimethylzink (1.2 mol/L in Toluol, 60 μL , 0.07 mmol, 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung wird 15 min gerührt und Aldehyd **31b** (10 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (0.6 mL) zugefügt. Die Reaktion wird nach 3 h bei -78 °C durch Zugabe von Wasser und Diethylether beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

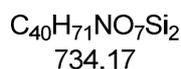
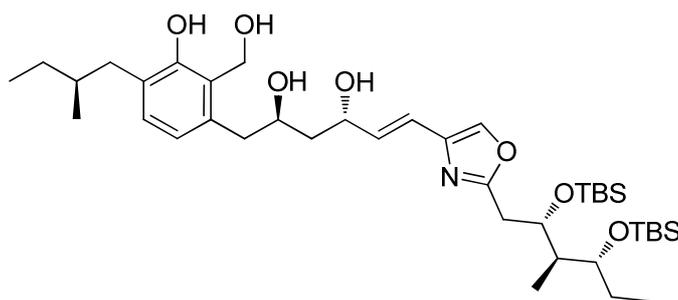
entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 12:1 → 2:1) liefert **S13a** und Epimer **S13b** (21 mg, 0.03 mmol, 78%, *d.r.* = 1:1) als farbloses Öl.

S13a: $R_f = 0.13$ (PE:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{31} = +11.7$ (*c* 0.3, CDCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 11.40 (s, 1H, Ar-OH), 7.74 (s, 1H, H-15), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 6.53 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H-13), 6.48 (dd, $J = 15.4, 5.2$ Hz, 1H, H-12), 4.76 (dddd, $J = 11.0, 6.8, 6.6, 3.7$ Hz, 1H, H-9), 4.58 (ddd, $J = 11.7, 6.4, 5.2$ Hz, 1H, H-11), 4.44 (ddd, $J = 8.7, 5.0, 3.0$ Hz, 1H, H-18), 4.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 3.75 (ddd, $J = 7.1, 4.8, 4.7$ Hz, 1H, H-20), 3.13 (dd, $J = 16.3, 3.7$ Hz, 1H, H-8), 3.06 (dd, $J = 16.3, 11.0$ Hz, 1H, H-8'), 2.89 (dd, $J = 14.7, 3.0$ Hz, 1H, H-17), 2.76 (dd, $J = 14.7, 8.7$ Hz, 1H, H-17'), 2.66 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 1H, H-24), 2.36 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H, H-24'), 2.21 (ddd, $J = 13.8, 7.0, 6.8$ Hz, 1H, H-10), 1.98 (ddd, $J = 13.8, 6.6, 6.4$ Hz, 1H, H-10'), 2.01-1.93 (m, 1H, H-19), 1.77-1.69 (m, 1H, H-25), 1.62-1.49 (m, 2H, H-21), 1.44-1.35 (m, 1H, H-26), 1.22-1.15 (m, 1H, H-26'), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-27), 0.87 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H-23), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-28), 0.77 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), -0.00 (s, 3H, TBS), -0.20 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 171.2 (q, C-3), 163.9 (q, C-16), 161.0 (q, C-1), 139.6 (q, C-14), 138.6 (q, C-7), 138.1 (q, C-5), 135.9 (t, C-15), 134.4 (t, C-12), 128.8 (q, C-4), 119.5 (t, C-13), 118.3 (t, C-6), 108.8 (q, C-2), 78.6 (t, C-9), 74.4 (t, C-20), 71.8 (t, C-18), 68.3 (t, C-11), 43.7 (t, C-19), 43.1 (s, C-10), 37.3 (s, C-24), 35.6 (t, C-25), 33.3 (s, C-8), 32.3 (s, C-17), 30.1 (p, C-26), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.1 (3x p, TBS), 19.2 (t, C-28), 18.7 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 11.7 (p, C-27), 9.8 (p, C-22), 8.2 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.52 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 730.4534 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 730.4560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

S13b: $R_f = 0.25$ (PE:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{26} = +16.8$ (*c* 0.4, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 11.42 (s, 1H, Ar-OH), 7.74 (s, 1H, H-15), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.76 (dd, $J = 7.5, 0.7$ Hz, 1H, H-6), 6.54 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-13), 6.48 (dd, $J = 15.6, 4.9$ Hz, 1H, H-12), 4.92 (dddd, $J = 11.5, 7.2, 3.8, 3.7$ Hz, 1H, H-9), 4.59 (ddd, $J = 10.1, 4.9, 4.2$ Hz, 1H, H-11), 4.46 (ddd, $J = 8.6, 5.0, 3.1$ Hz, 1H, H-18), 4.27 (dd, $J = 4.9, 0.8$ Hz, 1H, OH), 3.78 (ddd, $J = 7.2, 4.9, 4.7$ Hz, 1H, H-20), 3.09 (dd, $J = 16.0, 3.8$ Hz, 1H, H-8), 3.02 (dd, $J = 16.0, 11.5$ Hz, 1H, H-8'), 2.93 (dd, $J = 14.9, 3.1$ Hz, 1H, H-17), 2.77 (dd, $J = 14.9, 8.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.67 (dd, $J = 13.3, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.38 (dd, $J = 13.3, 8.1$ Hz, 1H, H-24'), 2.09 (ddd, $J = 10.7, 10.1, 3.7$ Hz, 1H, H-10), 1.98 (ddd, $J = 7.2, 7.1, 5.0$ Hz, 1H, H-19), 1.88 (ddd, $J = 14.1, 10.7, 4.2$ Hz, 1H, H-10'), 1.79-1.69 (m, 1H, H-25), 1.65-1.49 (m,

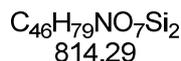
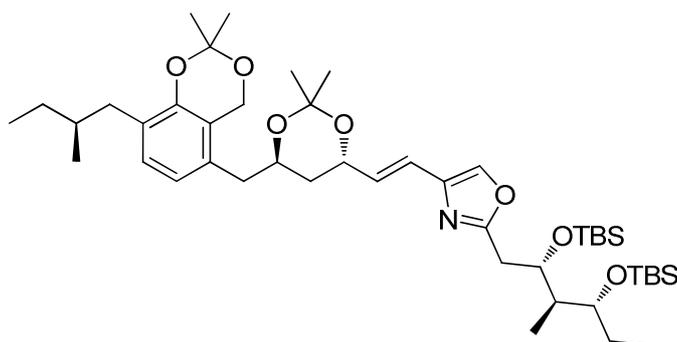
2H, H-21), 1.46-1.35 (m, 1H, H-26), 1.24-1.12 (m, 1H, H-26'), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-23), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-22), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-27), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28), 0.81 (s, 9H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS), -0.15 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Me_2CO d_6 , $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 171.1 (q, C-3), 163.9 (q, C-16), 161.1 (q, C-1), 139.7 (q, C-14), 138.8 (q, C-7), 138.1 (t, C-5), 135.8 (t, C-15), 135.2 (t, C-12), 128.8 (q, C-4), 120.5 (t, C-13), 118.7 (t, C-6), 108.8 (q, C-2), 77.9 (t, C-9), 74.5 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 67.6 (t, C-11), 43.8 (t, C-19), 43.5 (s, C-10), 37.3 (s, C-24), 35.6 (t, C-25), 33.7 (s, C-8), 32.4 (s, C-17), 30.1 (s, C-26), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.2 (3x p, TBS), 19.3 (p, C-28), 18.7 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), 11.7 (p, C-27), 9.9 (p, C-22), 8.3 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 730.4534 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 730.4560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-*epi*-Acetonid Tetraol S14:



Zu einer Lösung von zweifach als TBS-Ether geschütztem 9,11-bis-*epi*-Noricumazol A (**S13b**) (3.4 mg, 4.7 μmol , 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (1 mL) wird bei RT Lithiumborhydrid (2 mol/L in Tetrahydrofuran, 14 μL , 28.0 μmol , 6.0 Äq.) gegeben. Nach 1.5 h wird die Reaktionslösung auf 40 °C erwärmt und weitere 4 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.87$ (EtOAc); **HRMS-ESI**: m/z berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{72}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 734.4847 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 734.4835 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

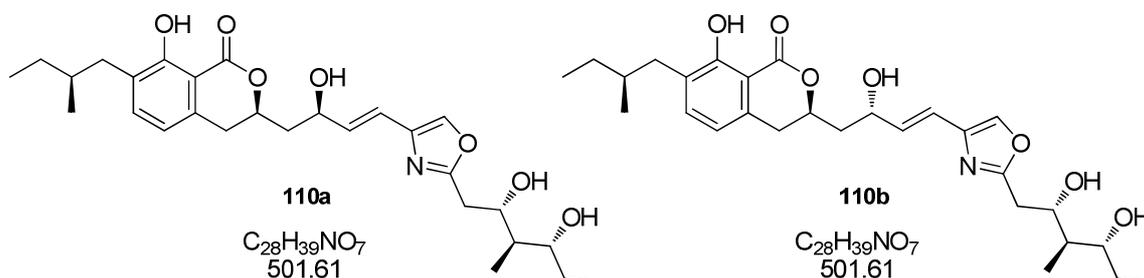
9-*epi*-Acetonid 141:

Zu einer Lösung von Tetraol **S14** (3.7 mg, 4.7 μmol , 1.0 Äq.) in 2,2-Dimethoxypropan (4 mL) wird bei RT eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Die Reaktion wird nach 1.5 h durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt ($t_R = 44.0$ min). Es wird das *Bis*-Acetonid **141** (1.4 mg, 1.7 μmol , 37%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.83$ (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{31} = -9.0$ (c 0.5, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 7.74 (s, 1H, H-15), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 6.46 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-13), 6.41 (dd, $J = 15.7, 4.0$ Hz, 1H, H-12), 4.96 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-1), 4.87 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-1'), 4.53 (ddd, $J = 8.7, 6.3, 4.0$ Hz, 1H, H-11), 4.44 (ddd, $J = 8.5, 5.1, 3.1$ Hz, 1H, H-18), 4.09 (dddd, $J = 9.2, 7.7, 5.8, 5.6$ Hz, 1H, H-9), 3.77 (ddd, $J = 7.0, 4.9, 4.4$ Hz, 1H, H-20), 2.92 (dd, $J = 14.9, 3.1$ Hz, 1H, H-17), 2.77 (dd, $J = 14.9, 8.5$ Hz, 1H, H-17'), 2.67 (dd, $J = 13.6, 7.7$ Hz, 1H, H-8), 2.63-2.57 (m, 1H, H-8'), 2.57 (dd, $J = 13.6, 5.8$ Hz, 1H, H-24), 2.26 (dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H, H-24'), 2.00 (ddd, $J = 7.1, 7.0, 5.1$ Hz, 1H, H-19), 1.86 (ddd, $J = 13.0, 9.2, 6.3$ Hz, 1H, H-10), 1.80 (ddd, $J = 13.0, 8.7, 5.6$ Hz, 1H, H-10'), 1.66 (sext, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-25), 1.59 (ddd, $J = 14.3, 7.1, 4.4$ Hz, 1H, H-21), 1.55 (ddd, $J = 14.3, 7.1, 4.9$ Hz, 1H, H-21'), 1.48 (s, 6H, Acetonid), 1.30 (s, 3H, Acetonid), 1.20 (s, 3H, Acetonid), 1.20-1.11 (m, 2H, H-26), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-23), 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-28), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-22), 0.81 (s, 9H, TBS), 0.80 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-27), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.15 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 163.9 (q, C-16), 149.9 (q, C-3), 139.6 (q, C-14), 135.9 (t, C-15), 133.6 (t, C-12), 132.6 (q, C-7), 129.6 (t, C-6), 127.9 (q, C-4), 121.7 (t, C-5), 119.3 (q, C-2), 118.7 (t, C-13), 100.7 (q, Acetonid),

99.1 (q, Acetonid), 74.4 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 68.1 (t, C-9), 67.9 (t, C-11), 60.7 (s, C-1), 43.7 (t, C-19), 38.3 (s, C-8), 38.0 (s, C-17), 37.1 (s, C-24), 36.1 (t, C-25), 32.4 (s, C-10), 26.4 (3x p, TBS), 26.35 (s, C-21), 26.3 (p, Acetonid), 26.2 (3x p, TBS), 26.1 (s, C-26), 25.3 (p, Acetonid), 25.1 (p, Acetonid), 24.6 (p, Acetonid), 19.5 (p, C-28), 18.7 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 11.9 (p, C-23), 9.8 (p, C-27), 8.4 (p, C-22), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: Monoacetonid $C_{43}H_{76}NO_7Si_2$: 774.5160 $[M+H]^+$, gefunden: 774.5126 $[M+H]^+$.

9-*epi*-Noricumazol A (110a) und 9,11-bis-*epi*-Noricumazol A (110b)



Zu einer Lösung von zweifach als TBS-Ether geschütztem Alkohol **S13a** (1.4 mg, 1.9 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.) in Acetonitril (0.5 mL) wird bei 0 °C Bortrifluorid-Etherat (2 μ L, 11.5 μ mol, 6.0 \ddot{A} q.) gegeben. Die Reaktion wird nach 15 h durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (5 min 20% Acetonitril, dann Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 \rightarrow 60/40 in 30 min, dann 60/100 in 30 min, 2.5 mL/min \rightarrow 4 mL/min, t_R = 61.0 min). Es wird 9-*epi*-Noricumazol A (**110a**) (0.8 mg, 1.6 μ mol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

110a: R_f = 0.70 (EtOAc:CH₃OH = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ = +27.3 (c 0.3, MeOH); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.76 (s, 1H, H-15), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6), 6.52 (dd, J = 15.7, 1.0 Hz, 1H, H-13), 6.39 (dd, J = 15.7, 6.6 Hz, 1H, H-12), 4.71 (dddd, J = 10.6, 7.3, 6.0, 4.3 Hz, 1H, H-9), 4.52 (ddd, J = 7.3, 7.1, 6.6 Hz, 1H, H-11), 4.18 (ddd, J = 9.6, 6.6, 3.4 Hz, 1H, H-18), 3.53 (ddd, J = 9.0, 6.6, 2.7 Hz, 1H, H-20), 3.05-3.02 (m, 2H, H-8), 2.98 (dd, J = 13.0, 6.1 Hz, 1H, H-17), 2.80 (dd, J = 15.7, 9.6 Hz, 1H, H-17'), 2.68 (dd, J = 13.0, 6.1 Hz, 1H, H-24), 2.36 (dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H, H-24'), 2.19 (ddd, J = 14.3, 7.3, 6.0 Hz, 1H, H-10), 1.95 (ddd, J = 14.3, 7.1, 2.0 Hz, 1H, H-10'), 1.75 (sext, J = 6.6 Hz, 1H, H-19), 1.74-1.69 (m, 1H, H-25), 1.62 (ddd, J = 14.0, 6.6, 2.7 Hz, 1H, H-21), 1.43-1.36 (m, 2H, H-26), 1.24-1.15 (m, 1H, H-21'), 0.97 (t, J = 6.6 Hz, 3H, H-22), 0.91 (t, J =

7.4 Hz, 3H, H-27), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-23), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 49.0$ ppm) δ 171.9 (q, C-1), 165.8 (q, C-16), 161.4 (q, C-3), 139.3 (q, C-14), 138.9 (q, C-7), 138.6 (t, C-5), 137.2 (t, C-15), 134.4 (t, C-12), 129.6 (q, C-4), 119.9 (t, C-13), 118.6 (t, C-6), 108.8 (q, C-2), 79.0 (t, C-9), 75.4 (t, C-20), 72.3 (t, C-18), 69.4 (t, C-11), 45.6 (t, C-19), 43.1 (s, C-10), 37.7 (s, C-24), 36.1 (t, C-25), 33.7 (t, C-8), 33.6 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 27.3 (s, C-21), 19.3 (p, C-28), 11.8 (p, C-27), 11.3 (p, C-23), 10.4 (p, C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_7$: 502.2805 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 502.2806 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

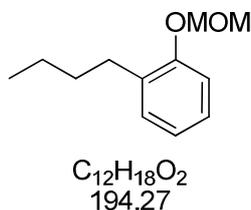
110b:

Ausbeute: 86%, 3.8 mmol, $t_R = 63.0$ min

$R_f = 0.67$ (EtOAc:CH₃OH = 20:1); $[\alpha]_D^{26} = -16.1$ (c 0.2, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 3.31$ ppm) δ 7.76 (s, 1H, H-15), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 6.52 (dd, $J = 15.7, 1.1$ Hz, 1H, H-13), 6.41 (dd, $J = 15.7, 5.9$ Hz, 1H, H-12), 4.86 (dddd, $J = 18.7, 9.3, 5.6, 3.6$ Hz, 1H, H-9), 4.58 (dddd, $J = 10.0, 5.9, 3.1, 0.8$ Hz, 1H, H-11), 4.19 (ddd, $J = 9.5, 6.6, 3.0$ Hz, 1H, H-18), 3.54 (ddd, $J = 12.0, 6.6, 2.7$ Hz, 1H, H-20), 3.02 (dd, $J = 15.0, 3.0$ Hz, 1H, H-17), 3.02-2.97 (m, 2H, H-8), 2.82 (dd, $J = 15.0, 9.5$ Hz, 1H, H-17'), 2.68 (dd, $J = 13.2, 6.2$ Hz, 1H, H-24), 2.37 (dd, $J = 13.2, 8.1$ Hz, 1H, H-24'), 2.08 (ddd, $J = 14.2, 9.3, 3.1$ Hz, 1H, H-10), 1.87 (ddd, $J = 14.2, 10.0, 3.6$ Hz, 1H, H-10'), 1.78 (sext, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-19), 1.76-1.70 (m, 1H, H-25), 1.63 (dddd, $J = 14.6, 12.0, 7.2, 2.7$ Hz, 1H, H-21), 1.45-1.35 (m, 2H, H-26), 1.25-1.16 (m, 1H, H-21'), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-22), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-27), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-23), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 49.0$ ppm) δ 171.9 (q, C-1), 165.7 (q, C-16), 161.5 (q, C-3), 139.4 (q, C-14), 139.0 (q, C-7), 138.6 (t, C-5), 137.1 (t, C-15), 135.2 (t, C-12), 129.5 (q, C-4), 119.0 (t, C-13), 118.6 (t, C-6), 108.9 (q, C-2), 78.2 (t, C-9), 75.4 (t, C-20), 72.3 (t, C-18), 68.4 (t, C-11), 45.6 (t, C-19), 43.6 (s, C-10), 37.7 (s, C-24), 36.1 (t, C-25), 34.1 (t, C-8), 33.7 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 27.3 (s, C-21), 19.3 (p, C-28), 11.9 (p, C-27), 11.3 (p, C-23), 10.4 (p, C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_7$: 502.2805 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 502.2806 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

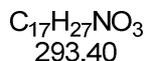
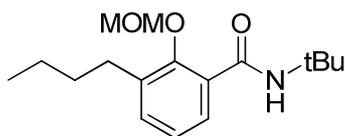
6.3.4 25-nor-Noricumazol A (111a) und 11-*epi*-25-nor-Noricumazol A (111b)

1-Butyl-2-(methoxymethoxy)benzol (116):^[102]



Magnesiumspäne (2.7 g, 0.1 mol, 6 Äq.) werden im Vakuum und unter Argonatmosphäre erhitzt (3x). Die Magnesiumspäne werden in Tetrahydrofuran (30 mL) suspendiert und langsam mit 1-Brom-2-(methoxymethoxy)benzol (**115**)^[101] (7.0 g, 32.0 mmol, 2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die gebildete Grignard-Verbindung wird bei 0 °C zu einer Suspension von 1-Iodbutan (**114**)^[125] (3.2 g, 16.4 mmol, 1 Äq.), Hexamethylentetramin (0.1 g, 0.8 mmol, 0.05 Äq.), *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (0.2 mL, 1.6 mmol, 0.1 Äq.) and Fe(acac)₃ (0.2 g, 0.7 mmol, 0.04 Äq.) in Tetrahydrofuran (10 mL) gegeben. Die Reaktion wird nach 2 h durch Zugabe von wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether 100%) liefert MOM-Ether **116** (2.4 g, 12.4 mmol, 76%) als farbloses Öl.

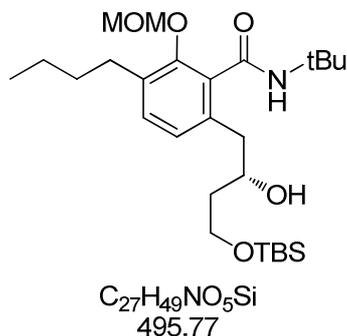
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-5), 7.13 (dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 1H H-6), 7.06 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H-2), 6.93 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.0 Hz, 1H, H-7), 5.20 (ps, 2H, MOM), 3.49 (s, 3H, MOM), 2.65 (pd, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-24), 2.63 (pd, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-24'), 1.59 (sext, *J* = 7.5 Hz, 1H, H25), 1.57 (sext, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-25'), 1.38 (psext, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-26), 1.37 (psext, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-26'), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-27) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ = 155.1 (q, C-1), 132.0 (q, C-2), 130.0 (t, C-3), 126.8 (t, C-4), 121.6 (t, C-5), 113.9 (t, C-6), 94.4 (s, MOM), 56.0 (p, MOM), 32.3 (s, C-25), 29.9 (s, C-24), 22.6 (s, C-26), 14.0 (p, C-27) ppm.

***N-t*-Butyl-3-butyl-2-(methoxymethoxy)benzamid (117):**

Zu einer Lösung des MOM-Ethers **116** (2.4 g, 12.4 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (50 mL) werden bei -30 °C nacheinander *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (2.5 mL, 16.1 mmol, 1.3 Äq.) und *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 6.4 mL, 16.1 mmol, 1.3 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird nach 2 h auf -5 °C erwärmt. Nach 3 h wird *t*-Butylisocyanat (13.0 mL, 113.8 mmol, 9.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht langsam auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe wässriger Salzsäure (1M) beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 20:1 → 5:1) liefert *t*-Butyl-Amid **117** (2.4 g, 8.2 mmol, 67%) als wachsartigen, farblosen Feststoff.

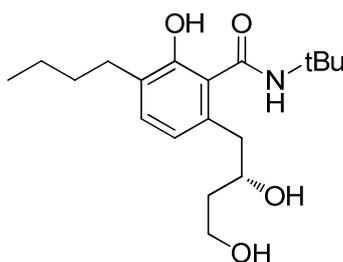
$R_f = 0.14$ (PE:EtOAc = 10:1); $[\alpha]_D^{26} = -8.7$ (c 1.0, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.75 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H-7), 7.28 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H-5), 7.26 (bs, 1H, OH), 7.13 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 4.97 (ps, 2H, MOM), 3.58 (s, 3H, MOM), 2.69 (pd, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-24), 2.66 (pd, $J = 8.0$ Hz, 1H H-24'), 1.67-1.55 (m, 2H, H-25), 1.46 [s, 9H, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 1.45-1.36 (m, 2H, H-26), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-27) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 165.2 (q, C-1), 152.2 (q, C-3), 136.5 (q, C-2), 132.7 (t, C-5), 129.3 (q, C-4), 128.8 (t, C-7), 124.8 (t, C-6), 100.7 (s, MOM), 58.1 [q, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 51.3 (p, MOM), 32.7 (s, C-25), 29.8 (s, C-24), 28.8 [3x p, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 22.8 (s, C-26), 14.0 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_3$: 294.2069 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 294.2057 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-N-(*t*-Butyl)-3-butyl-6-[4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxybutyl]-2-(methoxymethoxy)benzamid (120**):**



Zu einer Lösung von **117** (2.4 g, 8.2 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem Diethylether (50 mL) werden unter Argonatmosphäre bei -78 °C nacheinander *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (3.8 mL, 24.7 mmol, 3.0 Äq.) und *n*-Butyllithium (2.5 mol/L in Hexan, 10.0 mL, 24.7 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf -40 °C erwärmt. Nach 2 h wird bei -78 °C (*R*)-*t*-Butyldimethyl[2-(oxiran-2-yl)ethoxy]silan **35**^[62] (3.4 g, 16.5 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei -40 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Petrolether:Essigsäureethylester 7:1 → 3:1) ergibt Benzamid **120** (2.5 g, 5.0 mmol, 57%, 95% b.o.r.s.m.) als leicht gelbes Öl.

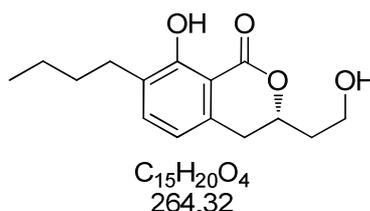
$R_f = 0.12$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{30} = -42.1$ (c 3.5, CDCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 6.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 6.43 (s, 1H, NH), 5.03 (ps, 2H, MOM), 4.32 (bs, 1H, OH), 4.02 (dddd, $J = 9.1, .8, 5.0, 4.6$ Hz, 1H, H-9), 3.89 (ddd, $J = 10.2, 5.0, 5.0$ Hz, 1H, H-11), 3.83 (ddd, $J = 10.2, 6.7, 6.3$ Hz, 1H, H-11'), 3.55 (s, 3H, MOM), 2.76 (dd, $J = 10.0, 4.6$ Hz, 1H, H-8), 2.72 (dd, $J = 14.2, 5.3$ Hz, 1H, H-24), 2.67 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H, H-8'), 2.62 (dd, $J = 14.2, 8.0$ Hz, 1H, H-24'), 1.80-1.69 (m, 2H, H-10), 1.63-1.52 (m, 2H, H-25), 1.45 [s, 9H, NC(CH)₃], 1.44-1.33 (m, 2H, H-26), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-27), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 167.8 (q, C-1), 151.9 (q, C-3), 135.3 (q, C-7), 134.5 (q, C-4), 133.1 (q, C-2), 130.4 (t, C-5), 125.8 (t, C-6), 100.7 (s, MOM), 72.7 (t, C-9), 62.4 (s, C-11), 57.6 (p, MOM), 51.8 [q, NC(CH)₃], 40.4 (s, C-8), 39.5 (s, C-10), 32.6 (s, C-24), 29.5 (s, C-25), 28.6 [3x p, NC(CH)₃], 25.8 (3x p, TBS), 22.8 (s, C-26), 18.1 (q, TBS), 14.0 (p, C-27), -5.5 (p, TBS), -5.52 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₂₇H₅₀NO₅Si: 496.3458 [M+H]⁺, gefunden: 496.3452 [M+H]⁺.

(S)-N-(*t*-Butyl)-3-butyl-6-(2,4-dihydroxybutyl)-2-hydroxybenzamid (S15):

C₁₉H₃₁NO₄
337.45

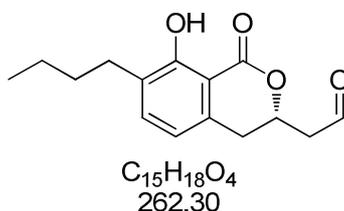
Zu einer Lösung von **120** (840 mg, 1.7 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (30 mL) wird Salzsäure (halbkonz, 9 mL) gegeben und die Reaktionslösung bei 50 °C 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und festem Natriumhydrogencarbonat beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Petrolether:Essigsäureethylester 1:1 → 1:10) ergibt Triol **S15** (531 mg, 1.57 mmol, 93%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{30} = -75.3$ (c 2.0, CDCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 8.56 (s, 1H, NH), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 6.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 4.29-4.16 (m, 1H, H-9), 4.22 (ddd, $J = 10.5, 4.8, 4.8$ Hz, 1H, H-11), 3.87 (ddd, $J = 11.9, 10.5, 5.1$ Hz, 1H, H-11'), 2.99 (dd, $J = 13.9, 10.8$ Hz, 1H, H-8), 2.65 (dd, $J = 13.9, 3.1$ Hz, 1H, H-8'), 2.59 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1H, H-24), 2.57 (dd, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H, H-24'), 1.89-1.78 (m, 2H, H-10), 1.63-1.52 (m, 1H, H-25), 1.44 [s, 9H, NC(CH₃)₃], 1.41-1.33 (m, 2H, H-26), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-27) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 169.6 (q, C-1), 156.0 (q, C-3), 133.8 (q, C-7), 131.4 (t, C-5), 128.5 (q, C-4), 121.2 (q, C-2), 120.5 (t, C-6), 74.7 (t, C-9), 61.8 (s, C-11), 52.2 [q, NC(CH₃)₃], 40.6 (s, C-8), 38.5 (s, C-10), 31.7 (t, C-25), 29.5 (s, C-24), 28.8 [3x p, NC(CH₃)₃], 22.6 (s, C-26), 14.0 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₉H₃₂NO₄: 338.2331 [M+H]⁺, gefunden: 338.2328 [M+H]⁺.

(S)-7-Butyl-8-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)isochroman-1-on (122):

Zu einer Lösung von Triol **S15** (1.1 g, 3.2 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (50 mL) wird *p*-Toluolsulfonsäure (0.9 g, 4.8 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 45 min unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1 → 1:1). Es wird Lacton **122** (645 mg, 2.4 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.19$ (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{21} = -15.8$ (c 5.0, CDCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 11.17 (s, 1H, ArOH), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 4.78 (dddd, $J = 9.8, 8.8, 4.5, 4.4$ Hz, 1H, H-9), 3.92 (ddd, $J = 11.0, 7.8, 4.9$ Hz, 1H, H-11), 3.85 (ddd, $J = 11.0, 5.4, 5.3$ Hz, 1H, H-11), 2.95 (dd, $J = 15.9, 9.8$ Hz, 1H, H-8), 2.93 (dd, $J = 15.9, 4.4$ Hz, 1H, H-8'), 2.61 (pd, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-24), 2.63 (pd, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-24'), 2.33 (bs, 1H, CH₂OH), 2.09 (dddd, $J = 14.3, 8.8, 5.3, 4.9$ Hz, 1H, H-10), 1.97 (dddd, $J = 14.3, 7.8, 5.4, 4.5$ Hz, 1H, H-10'), 1.64-1.51 (m, 1H, H-25), 1.41-1.28 (m, 1H, H-25'), 1.36 (sext, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-26), 1.35 (sext, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-26'), 0.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H, H-27) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 170.3 (q, C-1), 160.2 (q, C-3), 136.5 (q, C-7), 136.2 (t, C-5), 129.8 (q, C-4), 117.2 (t, C-6), 107.6 (q, C-2), 77.3 (t, C-9), 58.2 (s, C-11), 37.3 (s, C-10), 32.9 (s, C-8), 31.5 (t, C-25), 29.1 (s, C-24), 22.4 (s, C-26), 13.9 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₅H₂₁O₄: 265.1440 [M+H]⁺, gefunden: 265.1438 [M+H]⁺.

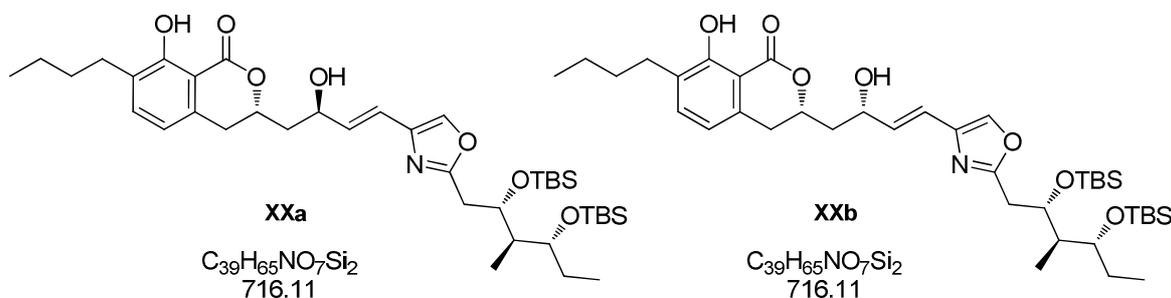
(S)-2-(7-Butyl-8-hydroxy-1-oxoisochroman-3-yl)acetaldehyd (124):

Zu einer Lösung von **122** (53 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (8 mL) werden bei 0 °C nacheinander Natriumhydrogencarbonat (85 mg, 1.0 mmol, 5.0 Äq.) und eine 15 min vorgerührte Suspension aus DESS-MARTIN-Periodinan (214 mg, 0.51 mmol, 1.5 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (85 mg, 1.0 mmol, 5.0 Äq.) in Dichlormethan (7 mL) gegeben. Die Reaktion wird nach 50 min durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung

und festem Natriumsulfit beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 2:1) liefert Aldehyd **124** (14 mg, 0.05 mmol, 53%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{26} = -19.4$ (c 0.5, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , C_6H_6 = 7.16 ppm) δ 12.0 (s, 1H, Ar-OH), 9.12 (s, 1H, H-11), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 4.27 (dddd, $J = 10.7, 3.6, 3.4, 2.0$ Hz, 1H, H-9), 2.81 (dd, $J = 7.7, 3.6$ Hz, 1H, H-8), 2.80 (dd, $J = 7.7, 3.4$ Hz, 1H, H-8'), 2.23 (dd, $J = 10.7, 6.3$ Hz, 1H, H-10), 2.17 (dd, $J = 6.3, 2.0$ Hz, 1H, H-10'), 2.14 (dd, $J = 6.3, 1.0$ Hz, 1H, H-24), 1.81 (dd, $J = 6.2, 1.0$ Hz, 1H, H-24'), 1.75 (sext, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-25), 1.74 (sext, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-25'), 1.45 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-26), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-27) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , C_6H_6 = 128.0 ppm) δ 197.0 (t, C-11), 169.7 (q, C-1), 161.1 (q, C-3), 136.3 (q, C-7), 136.2 (t, C-5), 130.3 (q, C-4), 117.3 (t, C-6), 108.3 (q, C-2), 73.9 (t, C-9), 47.7 (s, C-10), 32.2 (s, C-8), 32.1 (s, C-25), 29.7 (s, C-24), 22.9 (s, C-26), 14.2 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 263.1283 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 263.1272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zweifach als TBS-Ether geschütztes 25-nor-Noricumazol A (S16a) und 11-*epi*-Noricumazol A S16b



Zu einer Lösung von *t*-Butyllithium (1.7 mol/L in Pentan, 208 μL , 0.35 mmol, 4.1 Äq.) in entgastem Diethylether (2.6 mL) wird bei -78 °C unter Argonatmosphäre Vinyljodid **30** (100 mg, 0.17 mmol, 2.0 Äq.) in Diethylether (1.3 mL) gegeben und 1 h gerührt. Nach Zugabe von Dimethylzink (1.2 mol/L in Toluol, 143 μL , 0.17 mmol, 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung wird 15 min gerührt und Aldehyd **124** (23 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (2.6 mL) zugefügt. Die Reaktion wird nach 3 h bei -78 °C durch Zugabe von Wasser und Diethylether beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 15:1 \rightarrow 2:1) liefert zweifach als TBS-Ether geschütztes

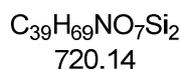
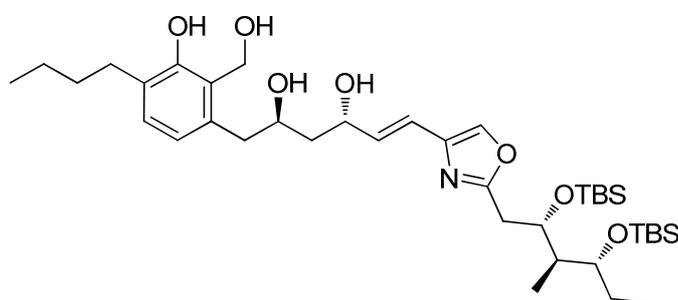
n-Butyl-Noricumazol A **S16a** und Epimer **S16b** (50 mg, 0.07 mmol, 81%, *d.r.* = 1:1) als farbloses Öl.

S16a: $R_f = 0.56$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -17.6$ (*c* 1.0, CDCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 11.42 (s, 1H, Ar-OH), 7.75 (s, 1H, H-15), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 6.54 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-13), 6.48 (dd, *J* = 15.8, 5.4 Hz, 1H, H-12), 4.92 (dddd, *J* = 9.0, 8.6, 7.4, 3.9 Hz, 1H, H-9), 4.59 (ddd, *J* = 9.7, 8.7, 5.4 Hz, 1H, H-11), 4.44 (ddd, *J* = 8.5, 5.1, 3.1 Hz, 1H, H-18), 4.30 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH), 3.77 (ddd, *J* = 7.1, 4.8, 4.7 Hz, 1H, H-20), 3.08 (dd, *J* = 16.2, 3.9 Hz, 1H, H-8), 3.01 (dd, *J* = 16.2, 9.0 Hz, 1H, H-8'), 2.92 (dd, *J* = 14.9, 3.1 Hz, 1H, H-17), 2.78 (dd, *J* = 14.9, 8.5 Hz, 1H, H-17'), 2.62 (dt, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-24), 2.09 (ddd, *J* = 14.1, 8.6, 3.3 Hz, 1H, H-10), 1.98 (ddd, *J* = 7.1, 7.0, 5.1 Hz, 1H, H-19), 1.87 (ddd, *J* = 14.1, 9.7, 3.9 Hz, 1H, H-10'), 1.64-1.51 (m, 2H, H-21, H-25), 1.40-1.32 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-26), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-27), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-22), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-23), 0.81 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.15 (s, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, Me₂CO d₆, Me₂CO = 29.84 ppm) δ 171.2 (q, C-3), 163.9 (q, C-16), 160.8 (q, C-1), 139.7 (q, C-14), 138.6 (q, C-7), 137.1 (t, C-5), 135.8 (t, C-15), 135.2 (t, C-12), 129.9 (q, C-4), 118.7 (t, C-13), 118.4 (t, C-6), 108.8 (q, C-2), 77.9 (t, C-9), 74.4 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 67.7 (t, C-11), 43.7 (t, C-19), 43.4 (s, C-10), 33.7 (s, C-8), 32.5 (t, C-25), 32.4 (s, C-17), 29.7 (s, C-24), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.1 (3x p, TBS), 23.1 (s, C-26), 18.7 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), 14.2 (p, C-27), 9.8 (p, C-22), 8.3 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₃₉H₆₆NO₇Si₂: 716.4378 [M+H]⁺, gefunden: 716.4370 [M+H]⁺.

S16b: $R_f = 0.41$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{23} = +10.5$ (*c* 1.0, MeOH); **¹H-NMR** (400 MHz, Me₂CO d₆, Me₂CO = 2.05 ppm) δ 11.39 (s, 1H, Ar-OH), 7.73 (s, 1H, H-15), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 6.52 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-13), 6.47 (dd, *J* = 15.6, 5.4 Hz, 1H, H-12), 4.76 (ddd, *J* = 11.0, 6.9, 3.0 Hz, 1H, H-9), 4.57 (ddd, *J* = 11.9, 6.7, 5.4 Hz, 1H, H-11), 4.45 (ddd, *J* = 8.7, 4.9, 3.0 Hz, 1H, H-18), 4.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH), 3.76 (ddd, *J* = 7.2, 4.7, 4.7 Hz, 1H, H-20), 3.12 (dd, *J* = 16.4, 3.7 Hz, 1H, H-8), 3.05 (dd, *J* = 16.4, 11.0 Hz, 1H, H-8'), 2.90 (dd, *J* = 14.8, 3.0 Hz, 1H, H-17), 2.75 (dd, *J* = 14.8, 8.7 Hz, 1H, H-17'), 2.66-2.57 (m, 2H, H-24), 2.21 (ddd, *J* = 13.8, 6.9, 6.7 Hz, 1H, H-10), 1.97 (ddd, *J* = 13.8, 6.7, 5.2 Hz, 1H, H-10), 1.99-1.92 (m, 1H, H-19), 1.63-1.52 (m, 2H, H-21, H-25), 1.40-1.31 (m, 2H, H-26), 0.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-27), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-22), 0.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H-23), 0.78 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS), -0.20 (s, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, Me₂CO d₆,

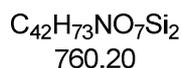
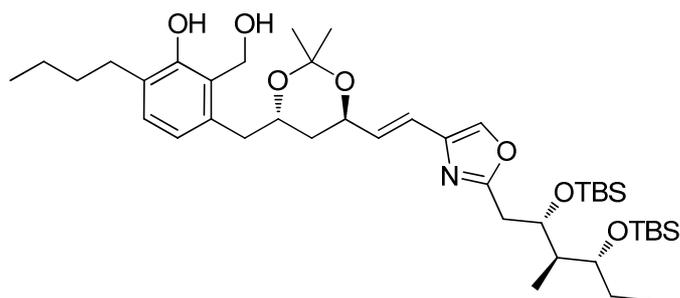
Me₂CO = 29.84 ppm) δ 170.2 (q, C-3), 164.0 (q, C-16), 160.9 (q, C-1), 139.6 (q, C-14), 138.5 (q, C-7), 137.1 (t, C-5), 135.9 (t, C-15), 134.4 (t, C-12), 129.9 (q, C-4), 119.6 (t, C-13), 118.7 (t, C-6), 108.8 (q, C-2), 78.6 (t, C-9), 74.4 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 68.7 (t, C-11), 43.7 (t, C-19), 43.1 (s, C-10), 33.3 (s, C-8), 32.5 (t, C-25), 32.3 (s, C-17), 29.7 (s, C-24), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.1 (3x p, TBS), 23.1 (s, C-26), 18.7 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 14.2 (p, C-27), 9.8 (p, C-22), 8.2 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₃₉H₆₆NO₇Si₂: 716.4378 [M+H]⁺, gefunden: 716.4370 [M+H]⁺.

25-nor-Tetraol S17:



Zu einer Lösung von zweifach als TBS-Ether geschütztem 25-nor-Noricumazol A (**S16a**) (5.4 mg, 7.5 μmol , 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (1 mL) wird bei RT Lithiumborhydrid (2 mol/L in Tetrahydrofuran, 23 μL , 45 μmol , 6.0 Äq.) gegeben. Nach 1.5 h wird die Reaktionslösung auf 40 °C erwärmt und weitere 4 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.72$ (EtOAc); **HRMS-ESI**: m/z berechnet für C₃₉H₇₀NO₇Si₂: 720.4691 [M+H]⁺, gefunden: 720.4670 [M+H]⁺.

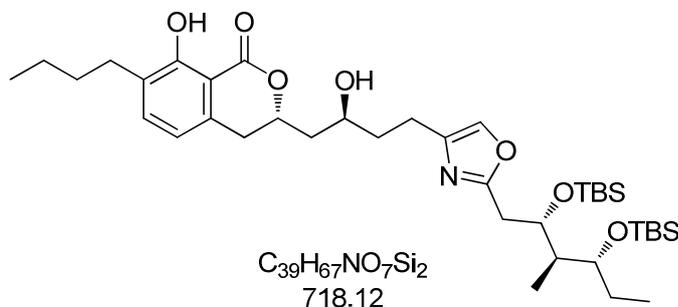
25-nor-Acetonid 145:

Zu einer Lösung von Tetraol **S17** (5.4 mg, 7.5 μmol , 1.0 Äq.) in 2,2-Dimethoxypropan (4.4 mL) wird bei RT eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Die Reaktion wird nach 1.5 h durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt ($t_R = 36.0$ min). Es wird Acetonid **145** (3.4 mg, 4.5 μmol , 60%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.82$ (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{21} = -10.8$ (c 0.3, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 7.70 (s, 1H, H-15), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 6.48 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-13), 6.45 (pd, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-12), 4.96 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-1), 4.87 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-1'), 4.60-4.54 (m, 1H, H-11), 4.45 (ddd, $J = 8.7, 5.1, 3.1$ Hz, 1H, H-18), 4.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 4.16-4.10 (m, 1H, H-9), 4.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, OH), 3.77 (ddd, $J = 7.1, 4.6, 4.6$ Hz, 1H, H-20), 2.91 (dd, $J = 14.8, 3.1$ Hz, 1H, H-17), 2.76 (dd, $J = 14.8, 8.7$ Hz, 1H, H-17'), 2.61 (dd, $J = 13.8, 7.6$ Hz, 1H, H-8), 2.58 (dd, $J = 13.8, 5.2$ Hz, 1H, H-8'), 2.51 (pt, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-24), 2.50 (pt, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-24'), 1.98 (ddd, $J = 7.1, 7.0, 5.1$ Hz, 1H, H-19), 1.69 (ddd, $J = 7.8, 6.81, 3.8$ Hz, 2H, H-10), 1.59 (dddd, $J = 14.4, 14.1, 7.3, 4.6$ Hz, 1H, H-21), 1.52 (pt, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-25), 1.47 (s, 6H, Acetonid), 1.31 (sext, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-26), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-23), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H-27), 0.82 (s, 9H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.15 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 162.9 (q, C-16), 148.9 (q, C-3), 139.0 (q, C-14), 135.2 (t, C-15), 134.5 (t, C-13), 133.4 (q, C-7), 127.8 (q, C-4), 127.6 (t, C-6), 121.5 (t, C-5), 118.3 (q, C-2), 117.0 (t, C-12), 98.2 (q, Acetonid), 73.5 (t, C-20), 71.0 (t, C-18), 68.6 (t, C-9), 68.4 (t, C-11), 59.7 (s, C-1), 43.9 (t, C-19), 42.9 (s, C-10), 39.7 (s, C-8), 32.0 (s, C-17), 31.5 (s, C-25), unter Me_2CO -Signal (s, C-24), 25.6 (3x p, TBS), 25.5 (s, C-21), 25.3 (3x p, TBS), 24.2 (p, Acetonid), 24.1 (p, Acetonid), 22.2 (s, C-26), 17.8 (q, TBS), 17.6 (q, TBS),

13.4 (p, C-27), 9.0 (p, C-23), 7.4 (p, C-22), -4.8 (p, TBS), -5.3 (p, TBS), -5.4 (p, TBS), -5.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{45}H_{78}NO_7Si_2$: 800.5317 $[M+H]^+$, gefunden: 800.5316 $[M+H]^+$.

Hydrierungsprodukt **S18**:

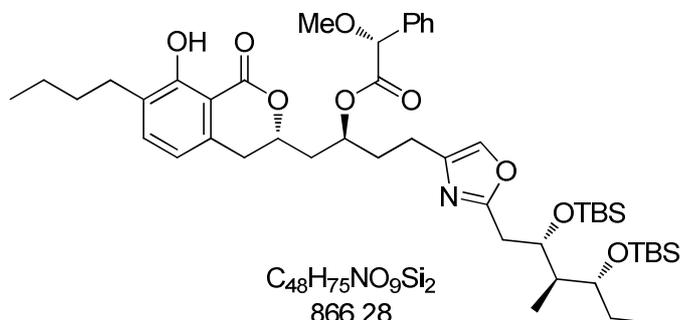


Zu einer Lösung von Alkohol **S16a** (6 mg, 8.4 μ mol, 1.0 Äq.) in Methanol (1.5 mL) wird bei RT Palladium auf Kohle (10% Pd, 0.4 mg, 0.4 μ mol, 0.05 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffdruck (1 bar) 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 5:1) liefert **S18** (6 mg, 7.8 μ mol, 93%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.75$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{22} = -7.1$ (c 0.6, MeOH); **1H -NMR** (500 MHz, Me_2CO d_6 , $Me_2CO = 2.05$ ppm) δ 11.43 (s, 1H, Ar-OH), 7.54 (s, 1H, H-15), 7.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 4.90 (dddd, $J = 10.2, 7.2, 7.2, 3.7$ Hz, 1H, H-9), 4.42 (ddd, $J = 8.6, 5.1, 3.0$ Hz, 1H, H-18), 4.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, CHOH), 4.03-3.91 (m, 1H, H-11), 3.76 (ddd, $J = 7.1, 4.9, 4.7$ Hz, 1H, H-20), 3.05 (dd, $J = 16.4, 3.7$ Hz, 1H, H-17), 2.97 (dd, $J = 16.4, 10.2$ Hz, 1H, H-17'), 2.91 (dd, $J = 14.8, 3.0$ Hz, 1H, H-8), 2.76 (dd, $J = 14.8, 8.6$ Hz, 1H, H-8'), 2.67-2.59 (m, 4H, H-13, H-24), 1.99 (ddd, $J = 14.1, 7.2, 2.3$ Hz, 1H, H-10), 1.95-1.91 (m, 1H, H-19), 1.82-1.77 (m, 1H, H-10'), 1.77-1.70 (m, 2H, H-12), 1.62-1.48 (m, 5H, H-21, H-25, H-26), 1.40-1.30 (sext, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-26'), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-27), 0.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-23), 0.83 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.14 (s, 3H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (125 MHz, Me_2CO d_6 , $Me_2CO = 29.84$ ppm) δ 171.2 (q, C-16), 163.5 (q, C-3), 160.8 (q, C-1), 141.6 (q, C-14), 138.7 (q, C-7), 137.0 (t, C-5), 134.5 (t, C-15), 129.9 (q, C-4), 118.4 (t, C-6), 108.8 (q, C-2), 78.2 (t, C-9), 74.4 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 66.7 (t, C-11), 43.9 (t, C-19), 43.6 (s, C-10), 37.6 (s, C-12), 33.8 (s, C-8), 32.6 (s, C-17), 32.5 (t, C-25), unter dem Aceton-Signal (s, C-24), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.2 (3x p, TBS), 23.2 (s, C-13), 23.1 (s, C-26), 18.7 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), 14.2 (p, C-27), 9.9 (p, C-23), 8.4

(C-22), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{39}H_{68}NO_7Si_2$: 718.4534 $[M+H]^+$, gefunden: 718.4531 $[M+H]^+$.

Mandelsäurederivat **152**:

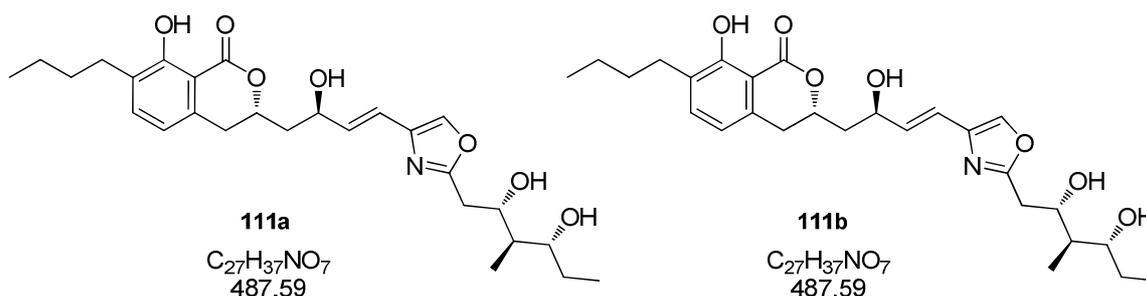


Zu einer Lösung von (*R*)-(-)- α -Methoxyphenyllessigsäure **151** (4 mg, 22.6 μ mol, 3.0 Äq.), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (4 mg, 18.8 μ mol, 2.5 Äq.) und 4-Dimethylaminopyridin (5 mg, 37.6 μ mol, 5 Äq.) in Dichlormethan (1.0 mL) wird **S18** (5 mg, 7.5 μ mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.0 mL) gegeben. Die Reaktionmischung wird 40 min bei 40 °C gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Methanol und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 \rightarrow 100/0 in 50 min, 2.75 mL/min, t_R = 44.5 min). Es wird Mandelsäurederivat **152** (5 mg, 5.9 μ mol, 78%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.70 (PE:EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{24}$ = +9.2 (c 0.5, MeOH); **1H -NMR** (500 MHz, Me_2CO d_6 , Me_2CO = 2.05 ppm) δ 11.32 (s, 1H, Ar-OH), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Auxiliar), 7.44 (s, 1H, H-15), 7.37 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-5), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Auxiliar), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Auxiliar), 6.71 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-6), 5.25 (dddd, J = 8.6, 8.2, 4.3, 4.0 Hz, 1H, H-11), 4.90 (s, 1H, Auxiliar), 4.48 (dddd, J = 10.5, 9.3, 3.9, 3.7 Hz, 1H, H-9), 4.38 (ddd, J = 8.7, 5.1, 3.1 Hz, 1H, H-18), 3.76 (ddd, J = 7.2, 4.8, 4.8 Hz, 1H, H-20), 3.39 (s, 3H, Auxiliar), 2.93 (dd, J = 16.3, 8.2 Hz, 1H, H-8), 2.92 (dd, J = 16.3, 4.3 Hz, 1H, H-8'), 2.85 (m, 1H, H-17), 2.72 (dd, J = 14.9, 8.7 Hz, 1H, H-17'), 2.70-2.59 (m, 2H, H-24), 2.25 (ddd, J = 9.3, 5.7, 4.9 Hz, 2H, H-13), 2.14 (ddd, J = 14.9, 9.3, 3.4 Hz, 1H, H-10), 2.10-2.00 (m, 1H, H-10'), 1.98-1.90 (m, 1H, H-19), 1.92-1.84 (m, 2H, H-12), 1.63-1.50 (m, 3H, H-21, H-25), 1.41-1.34 (m, 2H, H-26), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-22), 0.87 (d, J = 7.5 Hz, 3H, H-27), 0.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-23), 0.81 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS), -0.19 (s, 3H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (125 MHz, Me_2CO d_6 , Me_2CO = 29.84 ppm) δ 171.0 (q, Auxiliar), 170.7 (q, C-1), 163.5 (q, C-3), 160.8 (q, C-16), 140.6 (q, C-7), 138.2 (q, Auxiliar), 137.1 (t, C-15), 134.5 (t, C-5), 129.9 (q, C-14), 129.2 (2x t, Auxiliar), 129.1 (t, Auxiliar), 128.0 (q, C-4), 127.8 (2x t, Auxiliar), 118.4 (t, C-6), 108.7 (q, C-2), 83.2 (t,

Auxiliar), 77.1 (t, C-9), 74.4 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 71.1 (t, C-11), 57.5 (p, Auxiliar), 43.8 (t, C-19), 39.8 (s, C-10), 34.2 (s, C-12), 33.3 (s, C-8), 32.5 (s, C-17), 32.47 (s, C-25), unter dem Aceton-Signal (s, C-24), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.2 (3x p, TBS), 23.1 (s, C-26), 22.3 (s, C-13), 18.7 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 14.2 (p, C-27), 9.8 (p, C-22), 8.3 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{48}H_{76}NO_9Si_2$: 866.5059 $[M+H]^+$, gefunden: 866.5059 $[M+H]^+$.

25-nor-Noricumazol A (111a) und 11-*epi*-25-nor-Noricumazol A (111b)



Zu einer Lösung von Alkohol **S16a** (4 mg, 5.3 μ mol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (0.6 mL) wird bei 0 °C Bortrifluorid-Etherat (5 μ L, 31.6 μ mol, 6.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäurethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (5 min 20% Acetonitril, dann Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 \rightarrow 60/40 in 30 min, dann 60/100 in 30 min, 2.5 mL/min \rightarrow 4 mL/min, t_R = 56.0 min). 25-nor-Noricumazol A (**111a**) (2.1 mg, 4.3 μ mol, 81%) wird als farbloses Öl erhalten.

111a: R_f = 0.64 (EtOAc:CH₃OH = 20:1); $[\alpha]_D^{27}$ = -28.3 (c 0.2, MeOH); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.76 (s, 1H, H-15), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-5), 6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-6), 6.52 (dd, J = 15.7, 1.2 Hz, 1H, H-13), 6.41 (dd, J = 15.7, 5.7 Hz, 1H, H-12), 4.87 (dddd, J = 18.9, 10.0, 5.5, 3.2 Hz, 1H, H-9), 4.58 (ddd, J = 9.4, 5.7, 3.3 Hz, 1H, H-11), 4.19 (ddd, J = 9.5, 6.6, 3.1 Hz, 1H, H-18), 3.54 (ddd, J = 9.0, 6.9, 2.7 Hz, 1H, H-20), 3.03 (dd, J = 15.0, 3.1 Hz, 1H, H-17), 3.02-2.96 (m, 2H, H-8), 2.81 (dd, J = 15.0, 9.5 Hz, 1H, H-17'), 2.64 (pt, J = 6.9 Hz, 1H, H-24), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H-24'), 2.07 (ddd, J = 14.3, 9.4, 3.2 Hz, 1H, H-10), 1.86 (ddd, J = 14.3, 10.0, 3.3 Hz, 1H, H-10'), 1.77 (ddd, J = 20.7, 6.9, 6.6 Hz, 1H, H-19), 1.64 (dddd, J = 14.0, 7.4, 7.4, 2.7 Hz, 1H, H-21), 1.58 (sext, J = 6.9 Hz, 1H, H-25), 1.41-1.33 (m, 2H, H-21', H-26), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-22), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-27), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-23) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ =

49.0 ppm) δ 171.9 (q, C-1), 165.7 (q, C-16), 161.3 (q, C-3), 139.4 (q, C-14), 138.9 (q, C-7), 137.6 (t, C-5), 137.1 (t, C-15), 135.2 (t, C-12), 130.6 (q, C-4), 119.0 (t, C-13), 118.7 (t, C-6), 108.8 (q, C-2), 78.2 (t, C-9), 75.4 (t, C-20), 72.3 (t, C-18), 68.4 (t, C-11), 45.6 (t, C-19), 43.5 (s, C-10), 34.1 (t, C-8), 33.7 (s, C-17), 32.9 (s, C-25), 30.2 (s, C-24), 27.3 (s, C-21), 23.5 (s, C-26), 14.3 (p, C-27), 11.3 (p, C-23), 10.4 (p, C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{27}H_{39}NO_7Na$: 488.2648 $[M+Na]^+$, gefunden: 488.2634 $[M+Na]^+$.

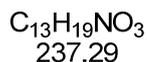
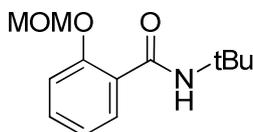
111b:

Ausbeute: 90%, 6.6 μ mol, $t_R = 58.5$ min

$R_f = 0.44$ (EtOAc:CH₃OH = 20:1); $[\alpha]_D^{30} = +11.7$ (c 0.1, MeOH); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.75 (s, 1H, H-15), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 6.52 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1H, H-13), 6.39 (dd, $J = 15.7, 6.5$ Hz, 1H, H-12), 4.70 (dddd, $J = 10.9, 7.3, 5.5, 3.7$ Hz, 1H, H-9), 4.51 (dq, $J = 6.5, 0.6$ Hz, 1H, H-11), 4.18 (ddd, $J = 9.5, 6.6, 3.4$ Hz, 1H, H-18), 3.53 (ddd, $J = 9.1, 6.6, 2.8$ Hz, 1H, H-20), 3.06 (dd, $J = 15.7, 3.4$ Hz, 1H, H-17), 3.03-2.98 (m, 2H, H-8), 2.80 (dd, $J = 15.7, 9.5$ Hz, 1H, H-17'), 2.63 (pt, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-24), 2.62 (pt, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-24'), 2.20 (ddd, $J = 14.0, 7.3, 6.5$ Hz, 1H, H-10), 1.96 (ddd, $J = 14.0, 6.5, 5.5$ Hz, 1H, H-10'), 1.77 (sext, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-19), 1.67 (dddd, $J = 14.7, 7.4, 6.6, 2.8$ Hz, 1H, H-21), 1.61-1.53 (m, Hz, 1H, H-25), 1.41-1.31 (m, 2H, H-21', H-26), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-22), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-27), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-23) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 49.0 ppm) δ 171.9 (q, C-1), 165.8 (q, C-16), 161.2 (q, C-3), 139.3 (q, C-14), 138.7 (q, C-7), 137.6 (t, C-5), 137.2 (t, C-15), 134.4 (t, C-12), 130.6 (q, C-4), 120.0 (t, C-13), 118.8 (t, C-6), 108.8 (q, C-2), 79.0 (t, C-9), 75.4 (t, C-20), 72.3 (t, C-18), 69.4 (t, C-11), 45.6 (t, C-19), 43.1 (s, C-10), 33.7 (t, C-8), 33.6 (s, C-17), 32.9 (s, C-25), 30.2 (s, C-24), 27.2 (s, C-21), 23.5 (s, C-26), 14.3 (p, C-27), 11.3 (p, C-23), 10.4 (p, C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{27}H_{39}NO_7Na$: 488.2648 $[M+Na]^+$, gefunden: 488.2634 $[M+Na]^+$.

6.3.5 Hydroxyisochromanon (112a) und 11-*epi*-Hydroxyisochromanon (112b)

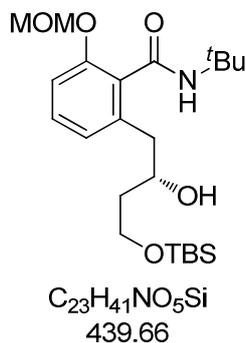
N-t-Butyl-2-(methoxymethoxy)benzamid (**119**):



Zu einer Lösung von *N-t*-Butyl-2-(methoxymethoxy)benzamid (**118**)^[100] (9.9 g, 0.7 mol, 1.0 Äq.) in Diethylether (300 mL) werden bei -30 °C nacheinander *N,N,N,N'*-Tetramethylethylendiamin (14.2 mL, 0.9 mol, 1.3 Äq.) und *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 37.3 mL, 0.9 mol, 1.3 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird nach 2 h auf -5 °C erwärmt. Nach 3 h wird *t*-Butylisocyanat (65.0 mL, 0.7 mol, 9.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht langsam auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe wässriger Salzsäure (1M) beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 100:0 → 3:1) liefert *t*-butyl-Amid **119** (15.2 g, 0.1 mol, 89%) als wachsartigen, farblosen Feststoff.

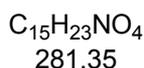
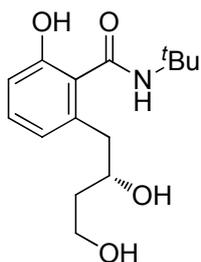
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ = 8.13 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H, H-7), 7.75 (bs, 1H, NH), 7.37 (ddd, *J* = 7.9, 7.5, 1.9 Hz, 1H H-5), 7.11 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-4), 5.29 (ps, 2H, MOM), 3.52 (s, 3H, MOM), 1.46 [s, 9H, NC(CH₃)₃] ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ = 164.1 (q, C-1), 154.7 (q, C-3), 132.2 (t, C-5), 131.8 (t, C-7), 123.8 (q, C-2), 122.4 (t, C-6), 114.7 (t, C-4), 95.2 (s, MOM), 56.7 [s, 9H, NC(CH₃)₃], 51.0 (p, MOM), 28.9 [3x p, NC(CH₃)₃] ppm; HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₃H₂₀NO₃: 238.1443 [M+H]⁺, gefunden: 238.1433 [M+H]⁺.

(S)-N-(*t*-Butyl)-2-[4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxybutyl]-6-(methoxymethoxy)benzamid (121**):**



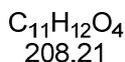
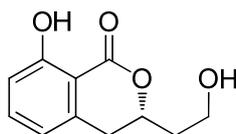
Zu einer Lösung von **119** (3.0 g, 0.01 mol, 1.0 Äq.) in entgastem Diethylether (100 mL) werden unter Argonatmosphäre bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nacheinander *N,N,N,N*-Tetramethylethylendiamin (5.8 mL, 0.04 mol, 3.0 Äq.) und *n*-Butyllithium (2.5 mol/L in Hexan, 15.2 mL, 0.04 mol, 3.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 2 h wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*R*)-*t*-Butyldimethyl[2-(oxiran-2-yl)ethoxy]silan **35**^[62] (5.1 g, 0.03 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Petrolether:Essigsäureethylester 7:1 \rightarrow 1:1) ergibt Benzamid **121** (2.4 g, 5.5 mmol, 44%, 99% b.o.r.s.m.) als leicht gelbes Öl.

$R_f = 0.07$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{30} = -30.5$ (c 10.0, CDCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.20 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 6.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4), 6.34 (s, 1H, NH), 5.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, MOM), 5.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, MOM), 4.05-3.98 (m, 1H, H-9), 3.87 (ddd, $J = 10.3, 5.2, 5.2$ Hz, 1H, H-11), 3.82 (ddd, $J = 10.3, 6.3, 6.3$ Hz, 1H, H-11'), 3.43 (s, 3H, MOM), 2.77 (dd, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 1H, H-8), 2.71 (dd, $J = 13.7, 8.9$ Hz, 1H, H-8'), 1.75-1.70 (m, 2H, H-10), 1.43 [s, 9H, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 0.86 (s, 9H, TBS), 0.05 (s, 6H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 167.1 (q, C-1), 153.5 (q, C-3), 137.8 (q, C-7), 129.43 (t, C-5), 129.4 (q, C-2), 123.3 (t, C-6), 112.9 (t, C-4), 94.8 (s, MOM), 72.4 (t, C-9), 62.2 (s, C-11), 56.1 (p, MOM), 51.6 [q, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 40.5 (s, C-8), 39.4 (s, C-10), 28.6 [3x p, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 25.8 (3x p, TBS), 18.0 (q, TBS), -5.6 (p, TBS), -5.62 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{23}H_{42}NO_5Si$: 440.2832 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 440.2832 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-N-(*t*-Butyl)-2-(2,4-dihydroxybutyl)-6-hydroxybenzamid (S17):

Zu einer Lösung von **121** (1.1 g, 2.5 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (30 mL) wird Salzsäure (halbkonz, 10 mL) gegeben und die Reaktionslösung bei 50 °C 50 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und festem Natriumhydrogencarbonat beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Petrolether:Essigsäureethylester 1:1 → 1:10) ergibt Triol **S17** (493 mg, 1.8 mmol, 70%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.57$ (EtOAc); $\text{Smp} = 46.0$ °C; $[\alpha]_D^{20} = -103.2$ (c 5.0, CDCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 8.45 (bs, 1H, NH), 7.16 (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.73 (d, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 6.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 4.18-4.07 (m, 1H, H-9), 3.83 (ddd, $J = 10.9, 9.6, 4.5$ Hz, 1H, H-11), 3.79 (ddd, $J = 11.1, 10.9, 5.3$ Hz, 1H H-11'), 2.92 (dd, $J = 13.7, 10.6$ Hz, 1H, H-8), 2.63 (dd, $J = 13.7, 2.9$ Hz, 1H, H-8'), 1.79-1.72 (m, 2H, H-10), 1.41 [s, 9H, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$] ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.1$ ppm): δ 169.0 (q, C-1), 157.5 (q, C-3), 137.2 (q, C-7), 131.0 (t, C-5), 121.9 (q, C-2), 121.4 (t, C-6), 114.8 (t, C-4), 74.0 (t, C-9), 61.3 (s, C-11), 52.2 [q, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$], 40.6 (s, C-8), 38.6 (s, C-10), 28.7 [3x p, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$] ppm; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$: 304.1525 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 304.1513 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

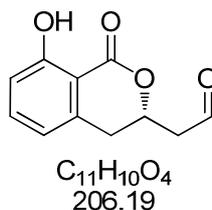
(S)-8-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)isochroman-1-on (123):

Zu einer Lösung von Triol **S17** (493 mg, 1.7 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (25 mL) wird *p*-Toluolsulfonsäure (500 g, 2.6 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 45 min

unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1 → 1:1). Es wird Lacton **123** (358 mg, 1.7 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.35$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -8.9$ (c 1.0, CDCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 11.00 (s, 1H, ArOH), 7.42 (dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 1H, H-5), 6.89 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H, H-6), 6.70 (dd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H, H-4), 4.84 (dddd, $J = 9.6, 9.2, 4.3, 4.2$ Hz, 1H, H-9), 3.96 (ddd, $J = 10.9, 8.0, 4.6$ Hz, 1H, H-11), 3.89 (ddd, $J = 10.9, 7.5, 5.6$ Hz, 1H, H-11'), 3.12 (dd, $J = 16.3, 9.6$ Hz, 1H, H-8), 2.94 (dd, $J = 16.3, 4.2$ Hz, 1H, H-8'), 2.14 (dddd, $J = 14.5, 9.2, 5.6, 4.6$ Hz, 1H, H-10), 1.99 (dd, $J = 14.5, 8.0, 7.5, 4.3$ Hz, 1H, H-10') ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 169.7 (q, C-1), 162.2 (q, C-3), 139.3 (q, C-7), 136.2 (t, C-5), 118.1 (q, C-2), 118.0 (t, C-6), 116.3 (q, C-4), 77.1 (t, C-9), 58.5 (s, C-11), 37.3 (s, C-10), 33.1 (s, C-8) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4$: 209.0814 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 209.0814 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(8-Hydroxy-1-oxoisochroman-3-yl)acetaldehyd (125):

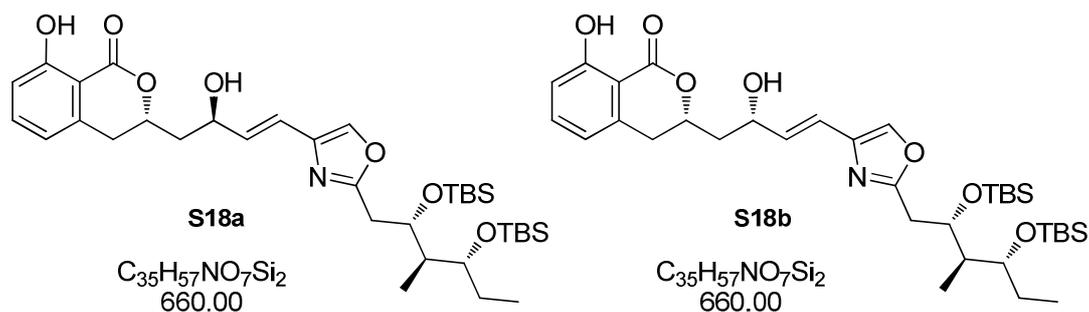


Zu einer Lösung von **123** (146 mg, 0.7 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) werden bei 0 °C nacheinander Natriumhydrogencarbonat (471 mg, 5.6 mmol, 8.0 Äq.) und eine 15 min vorgerührte Suspension aus DESS-MARTIN-Periodinan (250 mg, 0.59 mmol, 0.8 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (471 mg, 5.6 mmol, 8.0 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) gegeben. Die Reaktion wird nach 40 min durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und festem Natriumsulfit beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 2:1) liefert Aldehyd **125** (71 mg, 0.35 mmol, 49%, 60% b.o.r.s.m.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.31$ (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -13.3$ (c 0.6, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16$ ppm) δ 11.58 (s, 1H, Ar-OH), 9.01 (s, 1H, H-11), 6.88 (dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, 1H, H-5), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 6.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-4), 4.10 (ddd, $J = 16.9, 6.3, 4.1$ Hz, 1H, H-9), 2.04 (dd, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 1H, H-8), 2.03-2.00 (m, 1H, H-8'), 1.97 (dd, $J = 16.9, 10.8$ Hz, 1H, H-10), 1.67 (dd, $J = 16.9, 6.3$ Hz, 1H, H-10') ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, C_6D_6 ,

$C_6H_6 = 128.0$ ppm) δ 196.9 (t, C-11), 169.1 (q, C-1), 163.0 (q, C-3), 138.9 (q, C-7), 136.1 (t, C-5), 122.1 (q, C-2), 117.7 (t, C-6), 116.6 (t, C-4), 73.6 (t, C-9), 47.7 (s, C-10), 32.2 (s, C-8) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{11}H_{11}O_4$: 207.0657 $[M+H]^+$, gefunden: 207.0648 $[M+H]^+$.

Zweifach als TBS-Ether geschütztes Hydroxyisochromanon (**S18a**) und 11-*epi*-Hydroxyisochromanon **S18b**

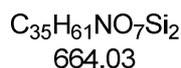
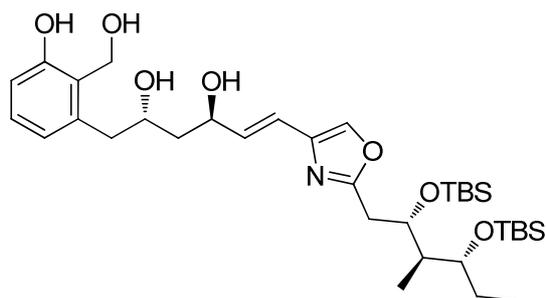


Zu einer Lösung von *t*-Butyllithium (1.7 mol/L in Pentan, 246 μ L, 0.42 mmol, 4.1 Äq.) in entgastem Diethylether (3.0 mL) wird bei -78 °C unter Argonatmosphäre Vinyljodid **30** (118 mg, 0.20 mmol, 2.0 Äq.) in Diethylether (1.5 mL) gegeben und 1 h gerührt. Nach Zugabe von Dimethylzink (1.2 mol/L in Toluol, 170 μ L, 0.20 mmol, 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung wird 15 min gerührt und Aldehyd **125** (21 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (3.0 mL) zugefügt. Die Reaktion wird nach 3 h bei -78 °C durch Zugabe von Wasser und Diethylether beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 12:1 \rightarrow 2:1) liefert zweifach als TBS-Ether geschütztes 11-*epi*-Hydroxyisochromanon **S18a** und Epimer **S18b** (43 mg, 0.07 mmol, 64%, *d.r.* = 1:1) als farbloses Öl.

S18a: $R_f = 0.36$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{27} = -8.8$ (c 0.5, MeOH); **1H -NMR** (500 MHz, Me_2CO d_6 , $Me_2CO = 2.05$ ppm) δ 11.09 (s, 1H, Ar-OH), 7.74 (s, 1H, H-15), 7.50 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-6), 6.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4), 6.54 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-13), 6.48 (dd, $J = 15.6, 4.8$ Hz, 1H, H-12), 5.21 (ddd, $J = 11.6, 7.6, 4.2$ Hz, 1H, H-9), 4.94 (dddd, $J = 14.3, 4.8, 4.2, 2.5$ Hz, 1H, H-11), 4.60 (ddd, $J = 8.5, 5.2, 3.2$ Hz, 1H, H-18), 4.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, OH), 3.78 (ddd, $J = 7.0, 5.0, 4.6$ Hz, 1H, H-20), 3.13 (dd, $J = 16.6, 4.2$ Hz, 1H, H-8), 3.05 (dd, $J = 16.6, 11.6$ Hz, 1H, H-8'), 2.93 (dd, $J = 14.6, 3.2$ Hz, 1H, H-17), 2.78 (dd, $J = 14.6, 1.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.08 (dd, $J = 14.3, 2.5$ Hz, 1H, H-10), 1.98 (ddd, $J = 7.0, 5.2, 1.6$ Hz, 1H, H-19), 1.88 (ddd, $J = 14.3, 10.0, 4.2$ Hz, 1H, H-10'), 1.64-1.49

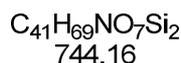
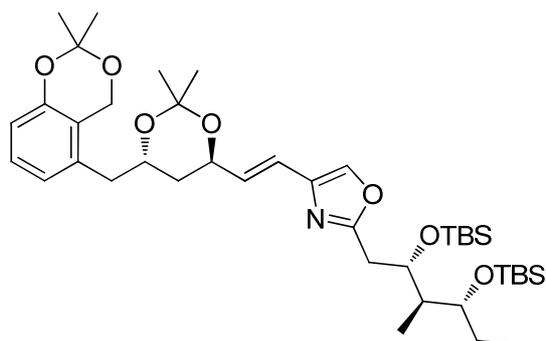
(m, 2H, H-21), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-22), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-23), 0.82 (s, 9H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.15 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 170.7 (q, C-3), 163.9 (q, C-16), 162.9 (q, C-1), 141.4 (q, C-14), 139.7 (q, C-7), 137.1 (q, C-5), 135.8 (t, C-15), 135.2 (t, C-12), 119.1 (t, C-6), 118.7 (t, C-13), 116.4 (q, C-4), 109.4 (q, C-2), 77.7 (t, C-9), 74.5 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 67.7 (t, C-11), 43.8 (t, C-19), 43.4 (s, C-10), 33.8 (s, C-8), 32.4 (s, C-17), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.2 (3x p, TBS), 18.7 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), 9.9 (p, C-22), 8.3 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 660.3752 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 660.3755 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

S18b: $R_f = 0.26$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25} = -6.0$ (c 0.5, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 11.06 (s, 1H, Ar-OH), 7.74 (s, 1H, H-15), 7.49 (dd, $J = 8.1, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 6.53 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-13), 6.47 (dd, $J = 15.6, 5.2$ Hz, 1H, H-12), 4.78 (dddd, $J = 11.0, 7.0, 6.9, 3.7$ Hz, 1H, H-9), 4.61-4.53 (m, 1H, H-11), 4.44 (ddd, $J = 8.8, 6.4, 5.2, 2.9$ Hz, 1H, H-18), 4.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, OH), 3.75 (ddd, $J = 7.1, 4.7, 4.7$ Hz, 1H, H-20), 3.18 (dd, $J = 16.3, 3.7$ Hz, 1H, H-8), 3.10 (dd, $J = 16.3, 11.0$ Hz, 1H, H-8'), 2.91 (dd, $J = 14.8, 2.9$ Hz, 1H, H-17), 2.76 (dd, $J = 14.8, 2.9$ Hz, 1H, H-17'), 2.21 (ddd, $J = 13.8, 7.0, 7.0$ Hz, 1H, H-10), 2.02-1.98 (m, 1H, H-10'), 1.98-1.94 (m, 1H, H-19), 1.58-1.49 (m, 2H, H-21), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-23), 0.77 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS), -0.19 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 170.6 (q, C-3), 163.9 (q, C-16), 162.9 (q, C-1), 141.2 (q, C-14), 139.6 (q, C-7), 137.1 (q, C-5), 135.9 (t, C-15), 134.4 (t, C-12), 119.6 (t, C-6), 117.4 (t, C-13), 116.4 (q, C-4), 109.4 (q, C-2), 78.5 (t, C-9), 74.4 (t, C-20), 71.8 (t, C-18), 68.7 (t, C-11), 43.7 (t, C-19), 43.0 (s, C-10), 33.3 (s, C-8), 32.3 (s, C-17), 26.4 (3x p, TBS), 26.2 (s, C-21), 26.1 (3x p, TBS), 18.7 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 9.8 (p, C-22), 8.2 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.52 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 660.3752 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 660.3755 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tetraol S19:

Zu einer Lösung des zweifach als TBS-Ether geschützten Hydroxyisochromanons (**S18a**) (4.5 mg, 6.8 μmol , 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (1 mL) wird bei RT Lithiumborhydrid (2 mol/L in Tetrahydrofuran, 21 μL , 41 μmol , 6.0 Äq.) gegeben. Nach 1.5 h wird die Reaktionslösung auf 40 °C erwärmt und weitere 4 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.69$ (EtOAc); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 664.4065 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 664.4083 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

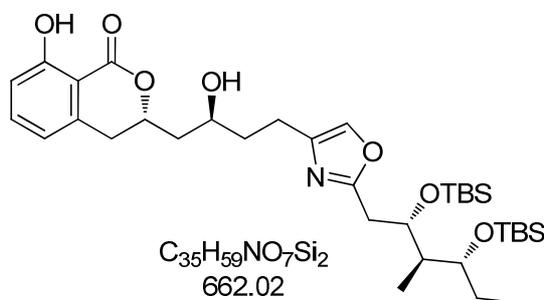
Hydroxyisochromanon-Acetonid 142:

Zu einer Lösung von Tetraol **S19** (4.5 mg, 6.8 μmol , 1.0 Äq.) in 2,2-Dimethoxypropan (4 mL) wird bei RT eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Die Reaktion wird nach 1.5 h durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in

Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt ($t_R = 38.0$ min). Bis-Acetonid **142** (1.9 mg, 2.6 μmol , 38%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.80$ (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{28} = -5.7$ (c 0.2, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 7.74 (s, 1H, H-15), 7.09 (dd, $J = 8.1, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 6.62 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H, H-6), 6.45 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-13), 6.41 (pd, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-12), 4.98 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-1), 4.89 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-1'), 4.53 (ddd, $J = 8.8, 6.2, 3.5$ Hz, 1H, H-11), 4.44 (ddd, $J = 8.5, 5.0, 3.2$ Hz, 1H, H-18), 4.10 (dddd, $J = 9.3, 7.3, 5.7, 5.5$ Hz, 1H, H-9), 3.77 (ddd, $J = 7.0, 4.9, 4.8$ Hz, 1H, H-20), 2.92 (dd, $J = 14.9, 3.2$ Hz, 1H, H-17), 2.77 (dd, $J = 14.9, 8.5$ Hz, 1H, H-17'), 2.67 (dd, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 1H, H-8), 2.65 (dd, $J = 14.2, 5.5$ Hz, 1H, H-8'), 1.99 (dddd, $J = 7.1, 7.0, 5.0, 2.4$ Hz, 1H, H-19), 1.88 (ddd, $J = 12.9, 9.3, 6.2$ Hz, 1H, H-10), 1.78 (dd, $J = 12.9, 8.8, 5.7$ Hz, 1H, H-10'), 1.64-1.55 (m, 2H, H-21), 1.47 (s, 6H, Acetonid), 1.32 (s, 3H, Acetonid), 1.22 (s, 3H, Acetonid), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-22), 0.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-23), 0.81 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.15 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 163.9 (q, C-16), 152.2 (q, C-14), 139.6 (q, C-3), 136.4 (q, C-7), 135.9 (t, C-15), 132.5 (t, C-13), 128.2 (t, C-5), 122.5 (t, C-4), 119.9 (q, C-2), 118.8 (t, C-12), 115.5 (t, C-6), 100.7 (q, Acetonid), 99.3 (q, Acetonid), 74.4 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 68.2 (t, C-9), 67.9 (t, C-11), 60.5 (s, C-1), 43.7 (t, C-19), 38.3 (s, C-8), 38.2 (s, C-10), 32.4 (s, C-17), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.2 (3x p, TBS), 26.1 (p, Acetonid), 25.2 (p, Acetonid), 25.1 (p, Acetonid), 24.5 (p, Acetonid), 18.7 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 9.8 (p, C-22), 8.4 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{70}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 744.4691 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 744.4708 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hydrierungsprodukt S20:

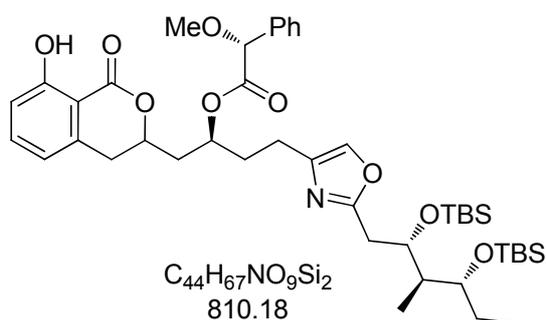


Zu einer Lösung von Alkohol **S18a** (5 mg, 8.2 μmol , 1.0 Äq.) in Methanol (1.5 mL) wird bei RT Palladium auf Kohle (10% Pd, 0.4 mg, 0.4 μmol , 0.05 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffdruck (1 bar) 50 min gerührt. Die

Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 2:1) liefert **S20** (5 mg, 7.3 μ mol, 89%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.42$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{22} = -12.9$ (c 0.5, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 11.10 (s, 1H, Ar-OH), 7.54 (s, 1H, H-15), 7.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 4.92 (dddd, $J = 10.1, 7.3, 7.3, 3.7$ Hz, 1H, H-9), 4.41 (ddd, $J = 9.2, 6.2, 2.9$ Hz, 1H, H-18), 4.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, CHOH), 4.03-3.94 (m, 1H, H-11), 3.77 (ddd, $J = 6.9, 4.9, 4.9$ Hz, 1H, H-20), 3.10 (dd, $J = 16.5, 3.7$ Hz, 1H, H-8), 3.02 (dd, $J = 16.5, 10.1$ Hz, 1H, H-8'), 2.89 (dd, $J = 14.8, 6.2$ Hz, 1H, H-17), 2.76 (dd, $J = 14.8, 9.2$ Hz, 1H, H-17'), 2.70-2.56 (m, 2H, H-13), 2.03-1.98 (m, 1H, H-10), 1.97-1.93 (m, 1H, H-19), 1.80-1.72 (m, 1H, H-10'), 1.64-1.50 (m, 2H, H-21), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.92 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H, H-23), 0.89 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-22), 0.83 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.14 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 170.7 (q, C-1), 163.5 (q, C-3), 162.9 (q, C-16), 141.6 (t, C-15), 141.5 (q, C-7), 137.0 (t, C-5), 134.5 (q, C-14), 119.0 (t, C-6), 116.3 (t, C-4), 109.4 (q, C-2), 78.1 (t, C-9), 74.5 (t, C-20), 72.0 (t, C-18), 66.7 (t, C-11), 43.9 (t, C-19), 43.5 (s, C-10), 37.7 (s, C-12), 33.9 (s, C-8), 32.6 (s, C-17), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.2 (3x p, TBS), 23.2 (s, C-13), 18.7 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), 9.9 (p, C-23), 8.4 (C-22), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 662.3908 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 662.3906 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Mandelsäurederivat 153:



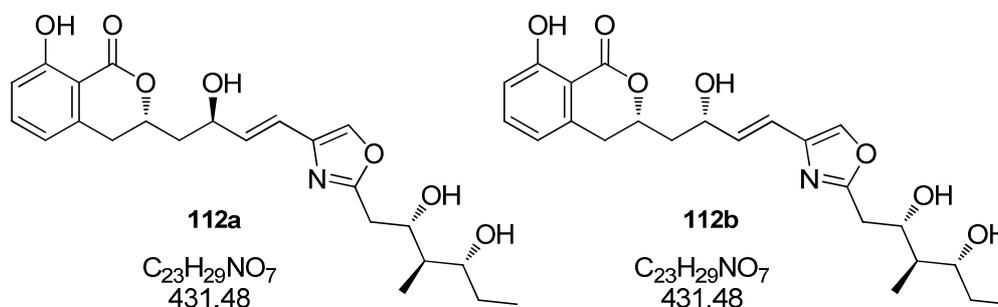
Zu einer Lösung von (*R*)-(-)- α -Methoxyphenyllessigsäure **151** (4 mg, 20.9 μ mol, 3.0 Äq.), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (3 mg, 17.4 μ mol, 2.5 Äq.) und 4-Dimethylaminopyridin (4 mg, 34.8 μ mol, 5 Äq.) in Dichlormethan (1.0 mL) wird **S20** (5 mg, 7.0 μ mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 40 min bei 40 °C gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Methanol und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (Gradient

Acetonitril/Wasser = 20/80 → 100/0 in 50 min, 2.75 mL/min, $t_R = 41.5$ min). Es wird Mandelsäurederivat **153** (5 mg, 5.9 μmol , 85%) in einem Diastereomerenmisch als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.49$ (PE:EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{24} = +10.3$ (c 0.5, MeOH); Beide Diastereomere nicht trennbar, zweiter Signalsatz wird mit einem * kenntlich gemacht: **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 11.00 (s, 1H, Ar-OH), 10.90 (s, 1H, Ar-OH*), 7.55-7.53 (m, 1H, Auxiliar), 7.51-7.28 (m, 1H, Auxiliar*), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5*), 7.46-7.43 (m, 1H, Auxiliar), 7.40-7.37 (m, 1H, Auxiliar*), 7.37 (s, 1H, H-15), 7.33 (s, 1H, H-15*), 7.14-7.10 (m, 2H, Auxiliar), 7.24-7.321 (m, 1H, Auxiliar), 7.14-7.10 (m, 2H, Auxiliar*), 6.95-6.92 (m, 1H, Auxiliar*), 6.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 6.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6*), 6.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 6.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4*), 5.25 (dddd, $J = 10.9, 9.8, 7.7, 4.5$ Hz, 2H, H-11), 4.90 (s, 1H, Auxiliar), 4.85 (s, 1H, Auxiliar*), 4.51 (dddd, $J = 10.2, 9.3, 4.6, 3.5$ Hz, 2H, H-9), 4.40 (ddd, $J = 8.4, 5.8, 3.0$ Hz, 2H, H-18), 3.76 (ddd, $J = 11.0, 6.7, 4.6$ Hz, 1H, H-20), 3.69 (ddd, $J = 12.3, 9.7, 2.8$ Hz, 1H, H-20*), 3.38 (s, 3H, Auxiliar), 3.37 (s, 3H, Auxiliar*), 3.02-2.88 (m, 4H, H-8), 2.76 (dd, $J = 16.4, 8.4$ Hz, 2H, H-17), 2.66 (dd, $J = 16.4, 3.0$ Hz, 2H, H-17'), 2.53 (dt, $J = 8.2, 0.4$ Hz, 2H, H-13), 2.28-2.22 (m, 2H, H-13*), 2.16 (ddd, $J = 14.8, 9.8, 3.5$ Hz, 1H, H-10), 2.02-1.94 (m, 3H, H-10), 1.97-1.92 (m, 2H, H-19), 1.91-1.84 (m, 4H, H-12), 1.64-1.56 (m, 2H, H-21), 1.56-1.48 (m, 2H, H-21'), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.927 (s, 9H, TBS*), 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-22), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-23), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-23*), 0.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-22*), 0.82 (s, 9H, TBS), 0.81 (s, 9H, TBS*), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS*), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS*), 0.03 (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS*), -0.15 (s, 3H, TBS), -0.19 (s, 3H, TBS*) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 170.9 (q, Auxiliar), 170.8 (q, Auxiliar*), 170.2 (q, C-1), 170.0 (q, C-1*), 163.5 (2x q, C-3), 162.8 (q, C-16), 162.7 (q, C-16*), 141.0 (q, C-7), 140.8 (2x q, C-7*, C-14), 140.6 (q, C-14*), 138.2 (q, Auxiliar), 138.1 (q, Auxiliar*), 137.1 (t, C-5), 136.9 (t, C-5*), 134.7 (t, C-15), 134.5 (t, C-15*), 129.2 (2x t, Auxiliar), 129.16 (2x t, Auxiliar), 129.0 (2x t, Auxiliar*), 128.9 (2x q, C-14), 128.0 (2x t, Auxiliar), 127.8 (2x t, Auxiliar*), 119.0 (t, C-4), 118.9 (t, C-4*), 116.4 (t, C-6), 116.3 (t, C-6*), 109.3 (q, C-2), 109.26 (q, C-2*), 83.2 (t, Auxiliar), 83.0 (t, Auxiliar*), 77.0 (2x t, C-9), 76.5 (t, C-9*), 74.42 (t, C-20), 74.4 (t, C-20*), 71.9 (t, C-18), 71.87 (t, C-18*), 71.1 (t, C-11), 70.8 (t, C-11*), 57.5 (p, Auxiliar), 57.4 (p, Auxiliar*), 43.8 (2x t, C-19), 40.0 (s, C-10), 39.8 (s, C-10*), 34.5 (s, C-12), 34.2 (s, C-12*), 33.4 (s, C-8), 33.3 (s, C-8*), 32.5 (s, C-17), 32.47 (s, C-17*), 26.4 (6x p, TBS), 26.35 (s, C-21), 26.3 (s, C-21*), 26.2 (6x p, TBS), 22.8 (s, C-13), 22.3 (s, C-13*), 18.7 (q, TBS), 18.68 (q, TBS*), 18.5 (q, TBS), 18.45 (q, TBS*), 9.9

(p, C-22), 9.8 (p, C-22*), 8.4 (p, C-23), 8.3 (p, C-23*), -3.9 (2x p, TBS), -4.39 (p, TBS), -4.4 (p, TBS*), -4.5 (p, TBS), -4.53 (p, TBS*), -4.65 (p, TBS), -4.7 (p, TBS*) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{44}H_{68}NO_9Si_2$: 810.4433 $[M+H]^+$, gefunden: 810.4431 $[M+H]^+$.

Hydroxyisochromanon **112a** und 11-*epi*- Hydroxyisochromanon **112b**:



Zu einer Lösung von Alkohol **S18a** (3 mg, 4.8 μ mol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (0.5 mL) wird bei 0 °C Bortrifluorid-Etherat (4 μ L, 29.1 μ mol, 6.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäurethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (5 min 20% Acetonitril, dann Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 \rightarrow 60/40 in 30 min, dann 60/100 in 30 min, 2.5 mL/min \rightarrow 4 mL/min, t_R = 56.0 min). Hydroxyisochromanon **112a** (1.5 mg, 3.5 μ mol, 72%) wird als farbloses Öl erhalten. Als Nebenprodukt wird 11-*O*-Methylhydroxyisochromanon **112a** (0.4 mg, 0.8 μ mol, 8%, t_R = 41.5 min) erhalten.

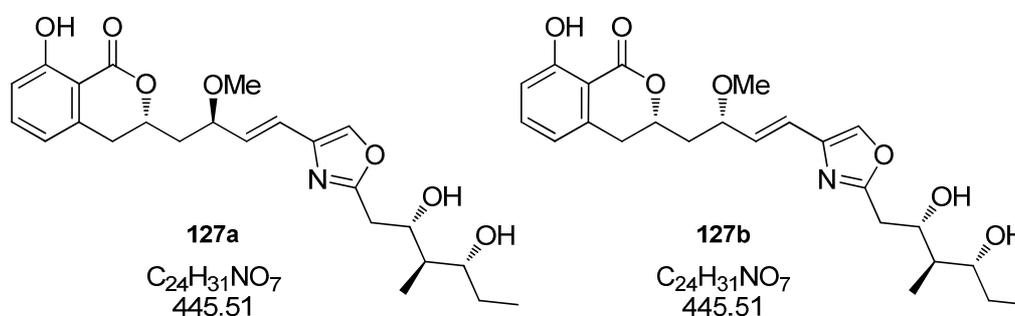
112a: R_f = 0.37 (EtOAc:CH₃OH = 20:1); $[\alpha]_D^{24}$ = +5.9 (c 0.1, MeOH); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.76 (s, 1H, H-15), 7.46 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-6), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-4), 6.53 (dd, J = 15.7, 0.9 Hz, 1H, H-13), 6.39 (dd, J = 15.7, 6.5 Hz, 1H, H-12), 4.72 (dddd, J = 11.0, 7.5, 5.6, 3.7 Hz, 1H, H-9), 4.52 (ddd, J = 6.7, 6.5, 6.5 Hz, 1H, H-11), 4.18 (ddd, J = 9.5, 6.6, 3.1 Hz, 1H, H-18), 3.53 (ddd, J = 8.8, 7.3, 2.5 Hz, 1H, H-20), 3.10 (dd, J = 16.4, 3.7 Hz, 1H, H-8), 3.05 (dd, J = 16.4, 11.0 Hz, 1H, H-8'), 3.01 (dd, J = 15.0, 3.1 Hz, 1H, H-17), 2.80 (dd, J = 15.0, 9.5 Hz, 1H, H-17'), 2.25-2.21 (m, 1H, H-10), 2.00-1.92 (m, 1H, H-10'), 1.76 (sext, J = 6.6 Hz, 1H, H-19), 1.63 (dddd, J = 14.2, 7.4, 7.3, 2.8 Hz, 1H, H-21), 1.35 (dddd, J = 14.4, 14.2, 8.8, 7.4 Hz, 1H, H-21'), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-22), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-23) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 49.0 ppm) δ 171.3 (q, C-1), 165.8 (q, C-16), 163.2 (q, C-3), 141.5 (q, C-14), 139.3 (q, C-7), 137.5 (t, C-15), 137.2 (t, C-5), 134.4 (t, C-12), 120.0 (t, C-4),

119.4 (t, C-13), 116.8 (t, C-6), 109.4 (q, C-2), 78.8 (t, C-9), 75.4 (t, C-20), 72.3 (t, C-18), 69.4 (t, C-11), 45.6 (t, C-19), 43.0 (s, C-10), 33.7 (2x s, C-8, C-17), 27.2 (s, C-21), 11.3 (p, C-23), 10.4 (p, C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{23}H_{30}NO_7$: 432.2022 $[M+H]^+$, gefunden: 432.2022 $[M+H]^+$.

112b:

Ausbeute: 40% (72% inklusive Hydroxyisochromanon **112a**), 2.3 μ mol, $t_R = 29.5$ min

$R_f = 0.43$ (EtOAc:CH₃OH = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -6.7$ (c 0.1, MeOH); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.76 (s, 1H, H-15), 7.47 (dd, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-6), 6.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 6.52 (dd, $J = 15.7, 1.1$ Hz, 1H, H-13), 6.41 (dd, $J = 15.7, 5.8$ Hz, 1H, H-12), 4.88 (dddd, $J = 14.6, 10.0, 4.7, 3.4$ Hz, 1H, H-9), 4.58 (ddd, $J = 9.3, 5.8, 3.3$ Hz, 1H, H-11), 4.19 (ddd, $J = 9.6, 6.6, 3.1$ Hz, 1H, H-18), 3.54 (ddd, $J = 7.2, 6.6, 2.6$ Hz, 1H, H-20), 3.08-3.01 (m, 2H, H-8), 3.06 (dd, $J = 15.0, 3.1$ Hz, 1H, H-17), 3.01 (dd, $J = 15.0, 9.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.08 (ddd, $J = 14.3, 9.3, 3.4$ Hz, 1H, H-10), 1.87 (ddd, $J = 14.3, 10.0, 3.3$ Hz, 1H, H-10'), 1.77 (sext, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-19), 1.63 (dddd, $J = 14.2, 7.4, 7.4, 2.6$ Hz, 1H, H-21), 1.37 (dddd, $J = 14.2, 7.4, 7.4, 7.2$ Hz, 1H, H-21'), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-22), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-23) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 49.0 ppm) δ 171.3 (q, C-1), 165.7 (q, C-16), 163.3 (q, C-3), 141.6 (q, C-14), 139.4 (q, C-7), 137.5 (t, C-15), 137.1 (t, C-5), 135.2 (t, C-12), 119.3 (t, C-4), 119.0 (t, C-13), 116.8 (t, C-6), 109.5 (q, C-2), 78.0 (t, C-9), 75.4 (t, C-20), 72.3 (t, C-18), 68.3 (t, C-11), 45.6 (t, C-19), 43.5 (s, C-10), 34.1 (s, C-8), 33.7 (s, C-17), 27.3 (s, C-21), 11.3 (p, C-23), 10.4 (p, C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{23}H_{30}NO_7$: 432.2022 $[M+H]^+$, gefunden: 432.2022 $[M+H]^+$.

11-O-Methyl-hydroxyisochromanon 127a und 11-epi-11-O-Methyl-hydroxyisochromanon 127b:

127a: $R_f = 0.63$ (EtOAc:CH₃OH = 5:1); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.79 (s, 1H, H-15), 7.48 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H, H-5), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-6), 6.81 (dd, $J = 7.4, 0.4$ Hz, 1H, H-4), 6.58 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-13), 6.22 (dd, $J = 15.7,$

7.8 Hz, 1H, H-12), 4.71 (dddd, $J = 12.8, 10.0, 7.9, 5.8$ Hz, 1H, H-9), 4.21 (ddd, $J = 9.6, 5.9, 3.1$ Hz, 1H, H-18), 4.09 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 3.55 (ddd, $J = 9.1, 6.9, 2.5$ Hz, 1H, H-20), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.09 (dd, $J = 15.8, 5.9$ Hz, 1H, H-17), 3.06 (dd, $J = 7.9, 3.0$ Hz, 1H, H-8), 3.05-2.96 (m, 1H, H-8'), 2.83 (dd, $J = 15.8, 9.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.27 (ddd, $J = 14.2, 7.8, 5.8$ Hz, 1H, H-10), 2.00-1.93 (m, 1H, H-10'), 1.82-1.76 (m, 1H, H-19), 1.68-1.61 (m, 1H, H-21), 1.40-1.34 (m, 1H, H-21'), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-22), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-23) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{24}H_{32}NO_7$: 446.2179 $[M+H]^+$, gefunden: 446.2172 $[M+H]^+$.

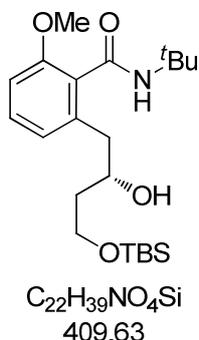
127b:

Ausbeute: 16%, 1.8 μ mol, $t_R = 44.5$ min

$R_f = 0.67$ (EtOAc:CH₃OH = 5:1); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.79 (s, 1H, H-15), 7.46 (dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 6.79 (dd, $J = 7.4, 0.7$ Hz, 1H, H-4), 6.54 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-13), 6.22 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, 1H, H-12), 4.90-4.81 (m, 1H, H-9), 4.20 (ddd, $J = 9.5, 6.7, 3.1$ Hz, 1H, H-18), 4.10 (ddd, $J = 8.8, 7.8, 3.7$ Hz, 1H, H-11), 3.55 (ddd, $J = 9.5, 7.0, 2.5$ Hz, 1H, H-20), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.07-2.95 (m, 3H, H-8, H-17), 2.83 (dd, $J = 15.0, 9.5$ Hz, 1H, H-17'), 2.00 (ddd, $J = 8.8, 8.8, 4.0$ Hz, 2H, H-10), 1.77 (sext, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-19), 1.62 (dddd, $J = 14.2, 7.3, 7.0, 2.5$ Hz, 1H, H-21), 1.43-1.30 (m, 1H, H-21'), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-23) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{24}H_{32}NO_7$: 446.2179 $[M+H]^+$, gefunden: 446.2172 $[M+H]^+$.

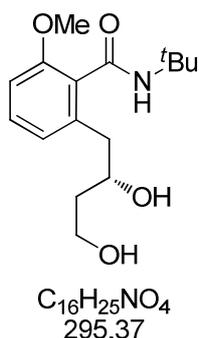
6.3.6 Methoxyisochromanon (113a) und 11-*epi*-Methoxyisochromanon (113b)

(*S*)-*N*-*t*-Butyl-2-[4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxybutyl]-6-methoxybenzamid (**62b**):



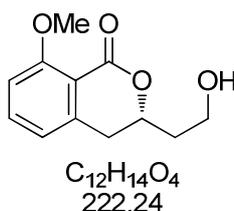
Zu einer Lösung von Benzamid **61** (110 mg, 0.53 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem Diethylether (2.2 mL) werden unter Argonatmosphäre bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nacheinander *N,N,N,N'*-Tetramethylethylendiamin (0.2 mL, 1.59 mmol, 3.0 Äq.) und *n*-Butyllithium (2.5 mol/L in Hexan, 0.6 mL, 1.59 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 2 h wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*R*)-*t*-Butyldimethyl[2-(oxiran-2-yl)ethoxy]silan **35**^[62] (322 mg, 1.59 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung und Salzsäure (1M) beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Petrolether:Essigsäureethylester 10:1 \rightarrow 1:1) ergibt Benzamid **62b** (164 mg, 0.40 mmol, 76%, 99% b.o.r.s.m.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.32$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +47.6$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.25 (dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4), 6.28 (bs, 1H, NH), 4.34 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, OH), 4.08-4.01 (m, 1H, H-9), 3.90 (ddd, $J = 10.1, 5.2, 5.2$ Hz, 1H, H-11), 3.82 (ddd, $J = 10.1, 6.5, 6.1$ Hz, 1H, H-11'), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.79 (dd, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H, H-8), 2.74 (dd, $J = 13.5, 8.7$ Hz, 1H, H-8'), 1.78-1.72 (m, 2H, H-10), 1.45 [s, 9H, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$], 0.88 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.1$ ppm): δ 167.4 (q, C-1), 156.2 (q, C-3), 137.9 (q, C-7), 129.6 (t, C-5), 128.3 (q, C-2), 122.1 (t, C-6), 109.0 (t, C-4), 72.5 (t, C-9), 62.3 (s, C-11), 55.9 (p, OCH_3), 51.7 [q, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$], 40.6 (s, C-8), 39.6 (s, C-10), 28.8 [3x p, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 (3x p, TBS), 18.1 (q, TBS), -5.5 (p, TBS), -5.53 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{SiNa}^+$: 432.2546 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 432.2545 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(S)-N-(*t*-Butyl)-2-(2,4-dihydroxybutyl)-6-methoxybenzamid (S21):

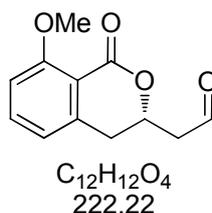
Zu einer Lösung von **62b** (162 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (7 mL) wird Tetrabutylammoniumfluorid (1 mol/L in Tetrahydrofuran, 0.5 mL, 0.48 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung bei RT 40 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Petrolether:Essigsäureethylester 1:2 → 1:10) ergibt Diol **S21** (129 mg, 0.40 mmol, quant) als farbloses Öl.

$R_f = 0.08$ (PE:EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{28} = +24.6$ (c 1.0, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.28 (dd, $J = 8.3, 7.2$ Hz, 1H, H-5), 6.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-4), 6.08 (s, 1H, NH), 4.21 (bs, 2H, OH), 4.08 (dddd, $J = 11.1, 9.5, 5.6, 3.6$ Hz, 1H, H-9), 3.84 (m, 2H, H-11), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.79 (dd, $J = 13.7, 3.6$ Hz, 1H, H-8), 2.70 (dd, $J = 13.7, 9.5$ Hz, 1H, H-8'), 1.83-1.66 (m, 2H, H-10), 1.45 [s, 9H, NC(CH₃)₃] ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 168.2 (q, C-1), 154.9 (q, C-3), 136.5 (q, C-7), 133.1 (q, C-4), 132.1 (t, C-5), 131.2 (q, C-2), 125.9 (t, C-6), 73.7 (t, C-9), 62.2 (p und s, OCH₃ und C-11), 52.1 [q, NC(CH₃)₃], 40.9 (s, C-10), 39.4 (s, C-8), 36.9 (s, C-24), 35.4 (t, C-25), 29.5 (s, C-26), 28.6 [3x p, NC(CH₃)₃], 19.2 (p, C-28), 11.5 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₆H₂₆NO₄: 296.1862 [M+H]⁺, gefunden: 296.1865 [M+H]⁺.

(S)-3-(2-Hydroxyethyl)-8-methoxyisochroman-1-on (68b):

Zu einer Lösung von Diol **S21** (117 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (5 mL) wird *p*-Toluolsulfonsäure (113 mg, 0.59 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether : Essigsäureethylester = 15:1 → 3:1). Es wird Lacton **68b** (81 mg, 0.36 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.56$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +36.1$ (c 0.7, CDCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.45 (dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-6), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 4.64 (dddd, $J = 11.5, 8.5, 4.2, 3.4$ Hz, 1H, H-9), 3.96 (ddd, $J = 10.7, 8.0, 4.9$ Hz, 1H, H-11), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (ddd, $J = 10.7, 5.4, 5.3$ Hz, 1H, H-11'), 2.98 (dd, $J = 16.2, 11.5$ Hz, 1H, H-8), 2.89 (dd, $J = 16.2, 3.4$ Hz, 1H, H-8'), 2.07 (dddd, $J = 14.4, 8.5, 5.4, 4.9$ Hz, 1H, H-10), 1.96 (dddd, $J = 14.4, 8.0, 5.3, 4.2$ Hz, 1H, H-10') ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.1 ppm): δ 162.5 (q, C-1), 161.2 (q, C-3), 141.9 (q, C-7), 134.5 (t, C-5), 119.2 (t, C-6), 113.7 (q, C-2), 110.9 (t, C-4), 75.4 (t, C-9), 58.8 (s, C-11), 56.2 (p, OCH₃), 37.2 (s, C-10), 34.6 (s, C-8) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₂H₁₅O₄: 223.0970 [M+H]⁺, gefunden: 223.0976 [M+H]⁺.

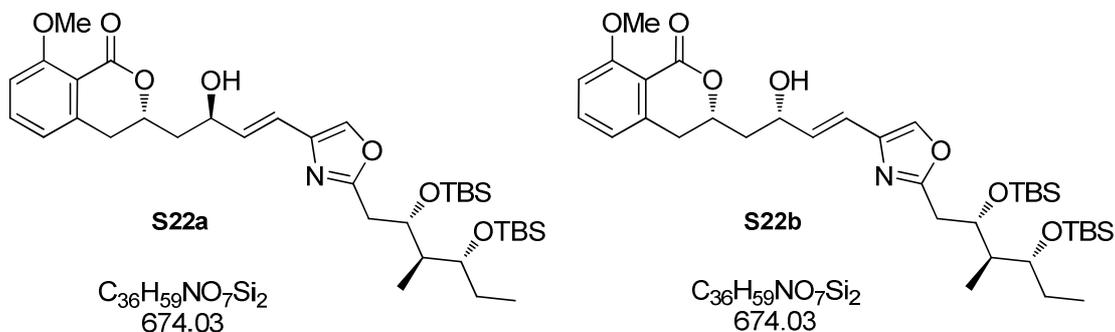
(S)-2-(8-Methoxy-1-oxoisochroman-3-yl)acetaldehyd (126):

Zu einer Lösung von **68b** (27 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (5 mL) werden bei 0 °C nacheinander Natriumhydrogencarbonat (82 mg, 0.97 mmol, 1.0 mmol, 8.0 Äq.) und eine 15 min vorgerührte Suspension aus DESS-MARTIN-Periodinan (77 mg, 0.18 mmol, 1.5 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (82 mg, 0.97 mmol, 8.0 Äq.) in Dichlormethan (5 mL) gegeben. Die Reaktion wird nach 40 min durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und festem Natriumsulfit beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 2:1) liefert Aldehyd **126** (19 mg, 0.08 mmol, 70%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.56$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{25} = +20.8$ (c 1.0, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16$ ppm) δ 9.11 (s, 1H, H-11), 6.97 (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4), 6.27 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 4.16 (dddd, $J = 8.0, 6.4, 6.4, 6.3$ Hz, 1H, H-9), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 2.17 (dd, $J = 17.4, 1.7$ Hz, 1H, H-10), 2.17-2.12 (m, 2H, H-8), 1.79 (ddd, $J = 17.4, 6.4, 1.7$ Hz, 1H, H-10') ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{H}_6 = 128.0$ ppm) δ 197.7 (t, C-11), 161.6 (q, C-1), 160.1 (q, C-3), 141.6 (q, C-7), 133.8 (t, C-5), 119.1 (t, C-6), 114.8 (q, C-2), 111.3 (t, C-4), 71.8 (t, C-9), 55.6 (p, OCH_3), 48.0 (s, C-10), 34.1 (s, C-8) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$: 243.0633 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 243.0630 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Zweifach als TBS-Ether geschütztes Methoxyisochromanon **S22a** und **S22b**:



Zu einer Lösung von *t*-Butyllithium (1.7 mol/L in Pentan, 166 μL , 0.28 mmol, 2.7 Äq.) in entgastem Diethylether (3.0 mL) wird bei -78 °C unter Argonatmosphäre Vinyljodid **30** (78 mg, 0.14 mmol, 1.3 Äq.) in Diethylether (2.0 mL) gegeben und 1 h gerührt. Nach Zugabe von Dimethylzink (1.2 mol/L in Toluol, 114 μL , 0.14 mmol, 1.3 Äq.) zur Reaktionslösung wird 45 min gerührt und Aldehyd **126** (20 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) im Ultraschallbad gelöst in Tetrahydrofuran (3.0 mL) zugefügt. Die Reaktion wird nach 2.5 h bei -78 °C durch Zugabe von Wasser und Diethylether beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 10:1 \rightarrow 1:1) liefert zweifach als TBS-Ether geschütztes Methoxyisochromanon **S22a** und Epimer **S22b** (20 mg, 0.03 mmol, 31%, *d.r.* = 1:1) als farbloses Öl.

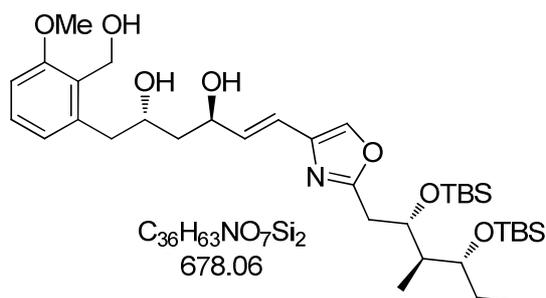
S22a: $R_f = 0.54$ (PE:EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{28} = -10.5$ (c 0.4, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 7.73 (s, 1H, H-15), 7.51 (dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 1H, H-5), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-4), 6.90 (dd, $J = 7.4, 0.6$ Hz, 1H, H-6), 6.53 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-13), 6.48 (dd, $J = 15.6, 4.4$ Hz, 1H, H-12), 4.66 (dddd, $J = 10.0, 5.2, 3.6, 2.2$ Hz, 1H, H-9), 4.57

(ddd, $J = 9.8, 4.4, 3.5$ Hz, 1H, H-11), 4.45 (ddd, $J = 9.1, 5.0, 3.2$ Hz, 1H, H-18), 4.22 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (ddd, $J = 7.1, 4.9, 3.2$ Hz, 1H, H-20), 3.01 (dd, $J = 15.6, 3.6$ Hz, 1H, H-8), 2.92 (dd, $J = 15.6, 3.5$ Hz, 1H, H-8'), 2.85-2.82 (m, 1H, H-17), 2.82 (ddd, $J = 14.9, 8.6, 1.4$ Hz, 1H, H-17'), 2.02-1.96 (m, 1H, H-10), 1.98 (dd, $J = 9.1, 3.2$ Hz, 1H, H-19), 1.81 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-10'), 1.66-1.50 (m, 2H, H-21), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.92 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H, H-22), 0.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H, H-23), 0.82 (s, 9H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.15 (s, 3H, TBS) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, Me₂CO d₆, Me₂CO = 29.84 ppm) δ 163.9 (q, C-1), 161.9 (q, C-16), 161.5 (q, C-1), 143.3 (q, C-7), 139.8 (q, C-14), 135.7 (t, C-15), 135.4 (t, C-13), 135.1 (t, C-5), 120.1 (t, C-6), 118.5 (t, C-12), 115.0 (q, C-2), 112.0 (t, C-4), 75.2 (t, C-9), 74.5 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 67.8 (t, C-11), 56.2 (p, OCH₃), 43.8 (s, C-10), 35.5 (s, C-8), 32.4 (s, C-17), 26.4 (3x p, TBS), 26.36 (3x p, TBS), 26.2 (s, C-21), 18.7 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), 9.9 (p, C-22), 8.4 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₃₆H₆₀NO₇Si₂: 674.3908 [M+H]⁺, gefunden: 674.3899 [M+H]⁺.

S22b: **S22b** (*b*) wird nach chromatographischer Reinigung als Diastereomeregemisch mit **S22a** (*a*) erhalten. $R_f = 0.50$ (PE:EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{25} = -9.2$ (*c* 0.5, MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, Me₂CO d₆, Me₂CO = 2.05 ppm) δ 7.75 (s, 1H, H-15*b*), 7.73 (s, 1H, H-15*a*), 7.52 (dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 1H, H-5*b*), 7.51 (dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 1H, H-5*a*), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-4*a*), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-4*b*), 6.92 (dd, $J = 7.4, 0.6$ Hz, 1H, H-6*a*), 6.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6*b*), 6.55 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H-13*b*), 6.53 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-13*a*), 6.49 (dd, $J = 15.4, 4.3$ Hz, 1H, H-12*b*), 6.48 (dd, $J = 15.6, 4.4$ Hz, 1H, H-12*a*), 4.74-4.64 (m, 2H, H-9*ab*), 4.57 (ddd, $J = 9.8, 4.4, 3.5$ Hz, 1H, H-11*a*), 4.50-4.56 (m, 1H, H-11*b*), 4.45 (ddd, $J = 9.1, 5.0, 3.2$ Hz, 2H, H-18*ab*), 3.89 (s, 3H, OCH₃*b*), 3.87 (s, 3H, OCH₃*a*), 3.78 (ddd, $J = 7.1, 4.9, 3.2$ Hz, 2H, H-20*ab*), 3.10-2.99 (m, 2H, H-8*b*), 3.01 (dd, $J = 15.6, 3.6$ Hz, 1H, H-8*a*), 2.92 (dd, $J = 15.6, 3.5$ Hz, 1H, H-8'*a*), 2.86-2.72 (m, 4H, H-17*ab*), 2.15 (pd, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-10*b*), 2.02-1.96 (m, 1H, H-10*a*), 1.98 (dd, $J = 9.1, 3.2$ Hz, 1H, H-19*a*), 1.96-1.88 (m, 1H, H-10'*b*), 1.81 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-10'*a*), 1.67-1.52 (m, 4H, H-21*ab*), 0.95 (s, 9H, TBS*b*), 0.93 (s, 9H, TBS*a*), 0.92 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H, H-22*ab*), 0.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H, H-23*ab*), 0.82 (s, 9H, TBS*a*), 0.79 (s, 9H, TBS*b*), 0.13 (s, 3H, TBS*b*), 0.11 (s, 3H, TBS*a*), 0.09 (s, 3H, TBS*a*), 0.05 (s, 3H, TBS*b*), 0.03 (s, 3H, TBS*a*), 0.02 (s, 3H, TBS*b*), -0.15 (s, 6H, TBS*ab*) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, Me₂CO d₆, Me₂CO = 29.84 ppm) δ 163.9 (q, C-1*ab*), 161.9 (q, C-16*ab*), 161.5 (q, C-1*ab*), 143.3 (q, C-7*a*), 143.2 (q, C-7*b*), 139.8 (q, C-14*ab*), 135.8 (t, C-15*b*), 135.7 (t, C-15*a*), 135.5 (t, C-13*b*), 135.4 (t, C-13*a*), 135.1 (t, C-5*a*), 134.7 (t, C-5*b*), 120.1 (t, C-6*ab*), 119.3 (t, C-12*b*), 118.5 (t, C-12*a*), 115.0 (q, C-2*ab*), 112.0 (t, C-4*ab*),

76.0 (t, C-9b), 75.2 (t, C-9a), 74.5 (t, C-20ab), 71.92 (t, C-18a), 71.9 (t, C-18b), 68.9 (t, C-11b), 67.8 (t, C-11a), 56.2 (p, OCH₃ab), 43.8 (s, C-10a), 43.5 (s, C-10b), 35.5 (s, C-8a), 35.1 (s, C-8b), 32.4 (s, C-17ab), 26.4 (3x p, TBSab), 26.2 (3x p, TBSab), 26.2 (s, C-21ab), 18.7 (q, TBSab), 18.5 (q, TBSab), 9.9 (p, C-22ab), 8.4 (p, C-23ab), -3.9 (p, TBSab), -4.4 (p, TBSab), -4.5 (p, TBSab), -4.7 (p, TBSab) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₃₆H₆₀NO₇Si₂: 674.3908 [M+H]⁺, gefunden: 674.3899 [M+H]⁺.

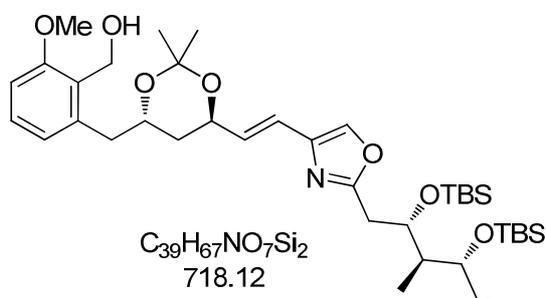
Triol S23:



Zu einer Lösung von zweifach als TBS-Ether geschütztem **S22a** (4 mg, 6.1 μmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (1 mL) wird bei RT Lithiumborhydrid (2 mol/L in Tetrahydrofuran, 20 μL, 36.5 μmol, 6.0 Äq.) gegeben. Nach 3 h bei 40 °C wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

R_f = 0.56 (PE:EtOAc = 1:5); **HRMS-ESI**: *m/z* berechnet für C₃₆H₆₄NO₇Si₂: 678.4221 [M+H]⁺, gefunden: 678.4219 [M+H]⁺.

Methoxyisochromanon-Acetonid 146:

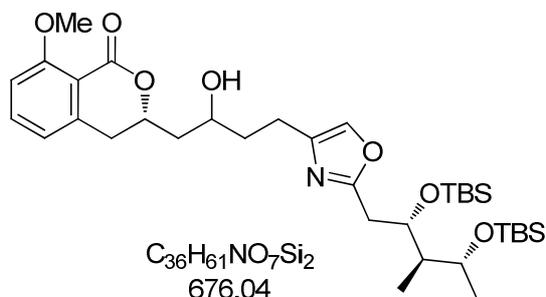


Zu einer Lösung von Triol **S23** (4 mg, 5.7 μmol, 1.0 Äq.) in 2,2-Dimethoxypropan (3 mL) wird bei RT eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Die Reaktion wird nach 16 h durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über

Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Methanol und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 → 100/0 in 50 min, 2.75 mL/min, $t_R = 43.5$ min). Es wird Acetonid **146** (4 mg, 5.3 μmol , 88%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.52$ (PE:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{21} = -4.8$ (c 0.4, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 7.74 (s, 1H, H-15), 7.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 6.50-6.43 (m, 2H, H-12, H-13), 4.73 (dd, $J = 11.4, 5.7$ Hz, 1H, H-1), 4.64 (dd, $J = 11.4, 5.7$ Hz, 1H, H-1'), 4.59 (ddd, $J = 8.7, 6.3, 3.2$ Hz, 1H, H-11), 4.43 (ddd, $J = 8.5, 5.2, 3.1$ Hz, 1H, H-18), 4.17 (dddd, $J = 9.3, 8.1, 5.4, 5.3$ Hz, 1H, H-9), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.80-3.74 (m, 1H, H-20), 3.58 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, OH), 2.93 (dd, $J = 14.0, 8.1$ Hz, 1H, H-8), 2.92 (dd, $J = 14.8, 3.1$ Hz, 1H, H-17), unter dem H_2O -Signal (m, 1H, H-8'), 2.77 (dd, $J = 14.8, 8.5$ Hz, 1H, H-17'), 2.02-1.95 (m, 1H, H-19), 1.90 (ddd, $J = 12.9, 8.7, 5.4$ Hz, 1H, H-10), 1.80 (ddd, $J = 12.9, 8.7, 5.4$ Hz, 1H, H-10'), 1.64-1.49 (m, 2H, H-21), 1.31 (s, 3H, Acetonid), 1.21 (s, 3H, Acetonid), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-23), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-22), 0.81 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.15 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 163.9 (q, C-16), 158.8 (q, C-3), 140.0 (q, C-7), 139.6 (t, C-13), 135.9 (t, C-15), 132.5 (t, C-12), 129.7 (q, C-2), 129.0 (t, C-6), 123.4 (t, C-5), 118.8 (q, C-14), 109.6 (t, C-4), 100.9 (q, Acetonid), 74.4 (t, C-20), 71.9 (t, C-18), 68.6 (t, C-9), 68.0 (t, C-11), 55.9 (p, OCH_3), 55.5 (s, C-1), 43.7 (t, C-19), 39.3 (s, C-8), 38.3 (s, C-10), 32.4 (s, C-17), 36.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.15 (3x p, TBS), 25.9 (p, Acetonid), 25.1 (p, Acetonid), 18.7 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 9.8 (p, C-22), 8.5 (p, C-22), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 718.4534 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 718.4543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hydrierungsprodukt S24:

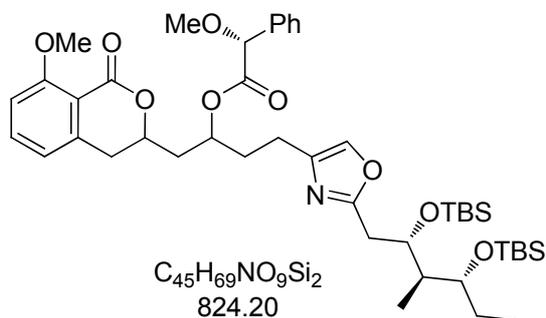


Zu einer Lösung von Alkohol **S22a,b** ($d.r. = 1:1$, 8 mg, 12.2 μmol , 1.0 Äq.) in Methanol (2.5 mL) wird bei RT Palladium auf Kohle (10% Pd, 0.6 μmol , 0.05 Äq.) gegeben.

Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffdruck (1 bar) 45 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 2:1) liefert **S24** (8 mg, 12.1 μmol , quant) als farbloses Öl.

$R_f = 0.22$ (PE:EtOAc = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 7.54 (s, 1H, H-15), 7.50 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 4.63 (dddd, $J = 14.4, 9.5, 7.4, 3.2$ Hz, 1H, H-9), 4.41 (ddd, $J = 10.6, 5.4, 3.2$ Hz, 1H, H-18), 4.07 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, CHOH), 4.01-3.89 (m, 1H, H-11), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (ddd, $J = 9.6, 4.6, 2.4$ Hz, 1H, H-20), 3.06 (dd, $J = 16.4, 3.2$ Hz, 1H, H-8), 2.99-2.91 (m, 1H, H-17), unter dem H_2O -Signal (m, 1H, H-8'), 2.76 (dd, $J = 14.8, 5.4$ Hz, 1H, H-17'), 2.69-2.53 (m, 2H, H-13), 2.00-1.91 (m, 1H, H-19), 1.90-1.78 (m, 1H, H-10), 1.69-1.65 (m, 3H, H-10', H-12), 1.65-1.48 (m, 2H, H-21), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-23), 0.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-22), 0.82 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS), -0.14 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 163.3 (q, C-1), 161.9 (q, C-3), 161.7 (q, C-16), 143.5 (q, C-7), 141.7 (q, C-14), 135.0 (t, C-15), 134.5 (q, C-5), 120.1 (t, C-6), 115.1 (t, C-2), 112.0 (t, C-4), 75.6 (t, C-9), 74.5 (t, C-20), 72.0 (t, C-18), 66.8 (t, C-11), 56.2 (p, OCH_3), 43.9 (t, C-19), 43.0 (s, C-10), 37.7 (s, C-12), 35.7 (s, C-8), 32.6 (s, C-17), 26.4 (3x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.2 (3x p, TBS), 23.2 (s, C-13), 18.7 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), 9.9 (p, C-23), 8.4 (C-22), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{NO}_7\text{Si}_2$: 676.4065 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 676.4063 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

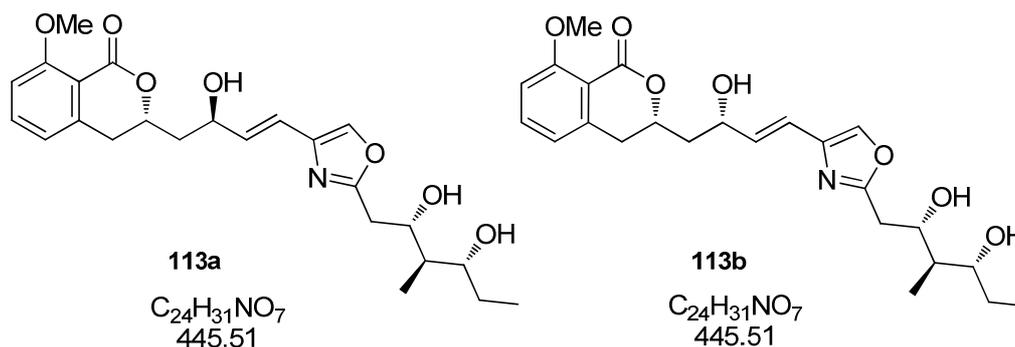
Mandelsäurederivat **154**:



Zu einer Lösung von (*R*)-(-)- α -Methoxyphenyllessigsäure **151** (6 mg, 36.1 μmol , 3.0 Äq.), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (6 mg, 30.3 μmol , 2.5 Äq.) und 4-Dimethylaminopyridin (7 mg, 61.2 μmol , 5 Äq.) in Dichlormethan (2.0 mL) wird **S24** (8 mg, 12.1 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 40 min bei 40 °C gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Methanol und

Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 → 100/0 in 50 min, 2.75 mL/min, t_R = 39.0 min). Es wird Mandelsäurederivat **154** (10 mg, 11.9 μ mol, 98%) in einem Diastereomerenmisch (4 Verbindungen) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.53 (PE:EtOAc = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, Me_2CO = 2.05 ppm) δ 7.56-7.03 (m, 30H, H-4, H-5, H-15, Auxiliar), 6.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Auxiliar), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 3H, H-6), 6.76 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Auxiliar), 5.24 (dddd, J = 17.5, 10.0, 4.9, 2.8 Hz, 2H, H-11), 5.19 (dddd, J = 12.3, 8.8, 5.6, 3.1 Hz, 2H, H-11), 4.91 (s, 1H, Auxiliar), 4.89 (s, 1H, Auxiliar), 4.87 (s, 1H, Auxiliar), 4.83 (s, 1H, Auxiliar), 4.39 (dddd, J = 11.8, 8.8, 6.0, 3.0 Hz, 3H, H-9), 4.28-4.21 (m, 1H, H-9), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 6H, OCH_3), 3.81-3.71 (m, 7H, H-18, H-20), 3.54-3.48 (m, 1H, H-18), 3.39 (s, 6H, Auxiliar), 3.37 (s, 3H, Auxiliar), 3.36 (s, 3H, Auxiliar), 2.95 (dd, J = 15.8, 3.0 Hz, 4H, H-8), 2.79-2.73 (m, 8H, H-8, H-17), 2.72 (dd, J = 115.8, 6.0 Hz, 4H, H-8'), 2.63 (dd, J = 16.0, 2.5 Hz, 4H, H-17'), 2.54-2.47 (m, 6H, H-13), 2.27-2.20 (m, 2H, H-13), 2.04-1.89 (m, 12H, H-12, H-19), 1.87-1.79 (m, 8H, H-10), 1.63-1.49 (m, 8H, H-21), 0.93 (s, 36H, TBS), 0.92-0.88 (m, 24H, H-22, H-23), 0.82 (s, 36H, TBS), 0.13-0.07 (m, 36H, TBS), 0.03-0.00 (m, 12H, TBS), -0.14-[-0.16 (m, 9H, TBS), -0.18-[-0.21 (m, 9H, TBS)] ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, Me_2CO = 29.84 ppm) δ 171.0 (q, Auxiliar), 170.8 (q, C-1), 163.53 (q, C-3), 163.5 (2x q, C-3), 161.9 (q, C-16), 142.9 (q, C-7), 142.7 (q, C-7), 140.9 (t, C-15), 140.8 (t, C-15), 140.7 (t, C-15), 138.2 (q, Auxiliar), 138.1 (q, Auxiliar), 138.0 (q, Auxiliar), 135.1 (t, C-5), 135.0 (t, C-5), 134.9 (t, C-5), 134.7 (t, Auxiliar), 134.67 (t, Auxiliar), 134.5 (t, Auxiliar), 129.3 (q, C-14), 129.2 (q, C-14), 129.21 (2x t, Auxiliar), 129.16 (2x t, Auxiliar), 129.0 (2x t, Auxiliar), 128.0 (2x t, Auxiliar), 127.9 (2x t, Auxiliar), 120.15 (t, C-6), 120.1 (t, C-6), 120.05 (t, C-6), 120.0 (t, C-6), 112.0 (t, C-4), 111.9 (q, C-2), 83.3 (t, Auxiliar), 83.2 (t, Auxiliar), 83.1 (t, Auxiliar), 75.4 (t, C-18), 74.7 (t, C-18), 74.6 (t, C-18), 74.5 (t, C-20), 74.46 (t, C-20), 74.1 (t, C-20), 72.0 (t, C-9), 71.9 (t, C-9), 71.7 (t, C-9), 71.5 (t, C-11), 71.4 (t, C-11), 71.2 (t, C-11), 57.54 (p, Auxiliar), 57.5 (p, Auxiliar), 57.4 (p, Auxiliar), 56.3 (p, OCH_3), 56.24 (p, OCH_3), 56.2 (p, OCH_3), 43.9 (t, C-19), 40.2 (s, C-12), 40.0 (s, C-12), 35.2 (s, C-10), 35.1 (s, C-10), 34.6 (s, C-17), 34.2 (s, C-17), 33.8 (s, C-17), 32.6 (s, C-8), 32.5 (s, C-8), 26.4 (12x p, TBS), 26.3 (s, C-21), 26.2 (12x p, TBS), 22.8 (s, C-13), 22.3 (s, C-13), 22.26 (s, C-13), 18.7 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), 9.9 (p, C-22), 9.85 (p, C-22), 8.5 (p, C-23), 8.4 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.51 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.64 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{70}\text{NO}_9\text{Si}_2$: 824.4589 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 824.4580 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methoxyisochromanon 113a und 11-*epi*-Methoxyisochromanon 113b:

Zu einer Lösung von Alkohol **S22a,b** (*d.r.* = 1:1, 5.3 mg, 7.9 μ mol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (1.0 mL) wird bei 0 °C Bortrifluorid-Etherat (7 μ L, 47.2 μ mol, 6.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäurethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (Methoxyisochromanon t_R = 25.0 min; 11-*epi*-Methoxyisochromanon t_R = 27.0 min). Es werden Methoxyisochromanon (**113a**) (2.2 mg, 4.9 μ mol, 53%) und 11-*epi*-Hydroxyisochromanon (**113b**) (1.0 mg, 2.2 μ mol, 29%) als farblose Feststoffe erhalten.

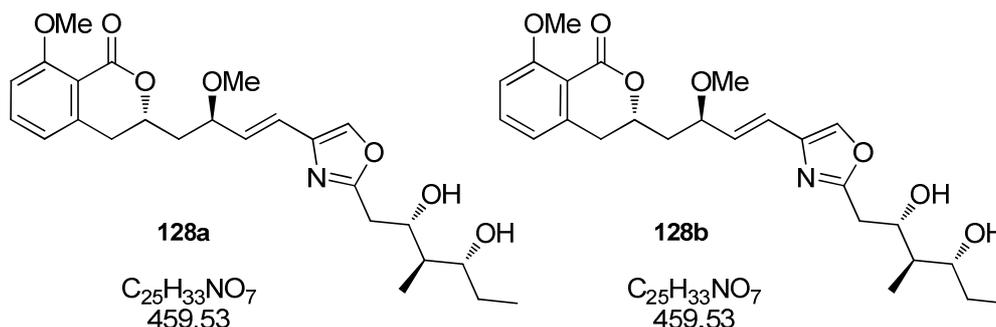
Als Nebenprodukte werden 11-*O*-Methyl-methoxyisochromanon **128a** (0.5 mg, 1.1 μ mol, 9%, t_R = 36.5 min) und 11-*epi*-11-*O*-Methyl-methoxyisochromanon **128b** (0.4 mg, 0.9 μ mol, 7%, t_R = 39.5 min) erhalten.

113a: R_f = 0.35 (EtOAc:CH₃OH = 20:1); $[\alpha]_D^{25}$ = -12.0 (*c* 0.1, MeOH); ¹H-NMR (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.75 (s, 1H, H-15), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 1H, H-5), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-4), 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-6), 6.51 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-13), 6.37 (dd, *J* = 15.7, 6.6 Hz, 1H, H-12), 4.60-4.52 (m, 1H, H-9), 4.52 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 6.6 Hz, 1H, H-11), 4.17 (ddd, *J* = 9.4, 6.7, 3.2 Hz, 1H, H-18), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (ddd, *J* = 16.0, 6.7, 2.5 Hz, 1H, H-20), 3.07 (dd, *J* = 15.5, 3.2 Hz, 1H, H-17), 3.01 (dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 1H, H-8), 2.97 (dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 1H, H-8'), 2.80 (dd, *J* = 15.5, 8.5 Hz, 1H, H-17'), 2.16 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-10), 1.97-1.86 (m, 1H, H-10'), 1.77 (sext, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-19), 1.69 (dddd, *J* = 21.6, 8.5, 7.3, 6.7, 2.5 Hz, 1H, H-21), 1.40-1.28 (m, 1H, H-21'), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-22), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-23) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 49.0 ppm) δ 165.7 (q, C-1), 165.2 (q, C-3), 162.5 (q, C-16), 143.7 (q, C-7), 139.3 (q, C-14), 137.2 (t, C-12), 136.4 (t, C-5), 134.4 (t, C-15), 120.6 (t, C-6), 119.9 (t, C-13), 114.1 (q, C-2), 112.2 (q, C-4), 77.1 (t, C-18), 75.4 (t, C-9), 72.3 (t, C-20), 69.5 (t, C-11), 56.4 (p, OCH₃), 45.6 (t, C-19), 42.9 (s, C-10), 35.0 (s, C-8), 33.7 (s, C-17), 27.2 (s, C-21), 11.3 (p,

C-23), 10.4 (p, C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{24}H_{32}NO_7$: 446.2179 $[M+H]^+$, gefunden: 446.2170 $[M+H]^+$.

113b: $R_f = 0.35$ (EtOAc:CH₃OH = 20:1); $[\alpha]_D^{26} = +9.4$ (c 0.2, MeOH); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.76 (s, 1H, H-15), 7.55 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H, H-5), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-4), 6.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6), 6.51 (dd, $J = 15.7, 1.2$ Hz, 1H, H-13), 6.41 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H, H-12), 4.70 (dddd, $J = 9.4, 9.3, 5.7, 3.4$ Hz, 1H, H-9), 4.57 (ddd, $J = 9.8, 6.2, 3.1$ Hz, 1H, H-11), 4.19 (ddd, $J = 9.4, 6.4, 3.4$ Hz, 1H, H-18), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (ddd, $J = 8.9, 7.2, 2.6$ Hz, 1H, H-20), 3.03 (dd, $J = 15.8, 3.4$ Hz, 1H, H-8), 3.01 (dd, $J = 5.7, 3.4$ Hz, 1H, H-8'), 2.97 (dd, $J = 14.6, 3.4$ Hz, 1H, H-17), 2.82 (dd, $J = 14.6, 9.4$ Hz, 1H, H-17'), 2.03 (ddd, $J = 14.1, 9.3, 3.1$ Hz, 1H, H-10), 1.84 (ddd, $J = 14.1, 9.8, 3.4$ Hz, 1H, H-10'), 1.80-1.73 (m, 1H, H-19), 1.63 (dddd, $J = 14.5, 14.3, 7.2, 2.6$ Hz, 1H, H-21), 1.43-1.30 (m, 1H, H-21'), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-22), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-23) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 49.0 ppm) δ 165.7 (q, C-1), 165.3 (q, C-3), 162.5 (q, C-16), 143.9 (q, C-7), 139.4 (q, C-14), 137.0 (t, C-12), 136.4 (t, C-5), 135.3 (t, C-15), 120.6 (t, C-6), 118.9 (t, C-13), 114.1 (q, C-2), 112.2 (q, C-4), 77.1 (t, C-18), 76.4 (t, C-9), 72.3 (t, C-20), 68.4 (t, C-11), 56.4 (p, OCH₃), 45.6 (t, C-19), 43.4 (s, C-10), 35.4 (s, C-8), 33.6 (s, C-17), 27.2 (s, C-21), 11.3 (p, C-23), 10.4 (p, C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{24}H_{32}NO_7$: 446.2179 $[M+H]^+$, gefunden: 446.2170 $[M+H]^+$.

11-*O*-Methyl-methoxyisochromanon **128a** und 11-*epi*-11-*O*-Methyl-methoxyisochromanon **128b**:



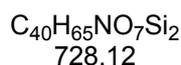
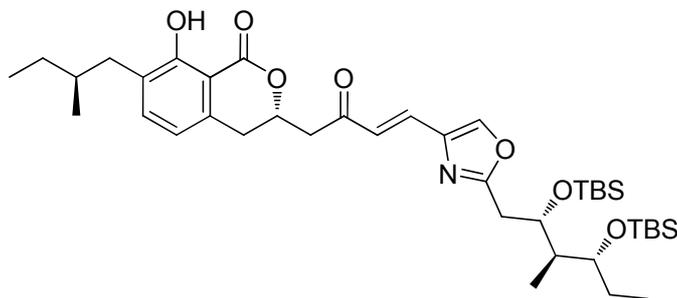
128a: $R_f = 0.50$ (EtOAc:CH₃OH = 20:1); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.78 (s, 1H, H-15), 7.54 (dd, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-4), 6.90 (dd, $J = 7.5, 0.6$ Hz, 1H, H-6), 6.54 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-13), 6.18 (dd, $J = 15.5, 8.2$ Hz, 1H, H-12), 4.49 (dddd, $J = 8.2, 8.2, 5.2, 5.1$ Hz, 1H, H-9), 4.17 (dddd, $J = 9.6, 6.8, 3.1, 1.2$ Hz, 1H, H-11), 4.06 (ddd, $J = 7.5, 7.2, 6.6$ Hz, 1H, H-18), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (ddd, $J = 9.0, 6.8, 2.5$ Hz, 1H, H-20), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (dd, $J = 1.1, 3.1$ Hz, 1H, H-17), 3.00-2.96 (m, 2H, H-8), 2.80 (dd, $J = 15.1, 9.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.21 (ddd, $J = 14.0,$

8.2, 6.6 Hz, 1H, H-10), 1.91 (ddd, $J = 14.0, 8.2, 6.6$ Hz, 1H, H-10'), 1.76 (sext, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-19), 1.62 (dquin, $J = 7.3, 2.5$ Hz, 1H, H-21), 1.37 (dquin, $J = 7.3, 2.5$ Hz, 1H, H-21'), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-23) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{25}H_{34}NO_7$: 460.2335 $[M+H]^+$, gefunden: 460.2325 $[M+H]^+$.

128b: $R_f = 0.50$ (EtOAc:CH₃OH = 20:1); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 3.31$ ppm) δ 7.79 (s, 1H, H-15), 7.55 (dd, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-4), 6.91 (dd, $J = 7.5, 0.5$ Hz, 1H, H-6), 6.53 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-13), 6.21 (dd, $J = 15.7, 7.9$ Hz, 1H, H-12), 4.67 (dddd, $J = 10.7, 7.9, 4.0, 3.8$ Hz, 1H, H-9), 4.20 (ddd, $J = 9.6, 6.7, 3.1$ Hz, 1H, H-11), 4.09 (ddd, $J = 7.9, 7.9, 4.6$ Hz, 1H, H-18), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (ddd, $J = 9.0, 6.7, 2.8$ Hz, 1H, H-20), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.03 (dd, $J = 15.0, 3.1$ Hz, 1H, H-17), 2.98 (dd, $J = 13.0, 3.8$ Hz, 1H, H-8), 2.96 (dd, $J = 13.0, 10.7$ Hz, 1H, H-8'), 2.82 (dd, $J = 15.0, 9.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.19 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 2H, H-10), 1.97-1.93 (m, 1H, H-10'), 1.78 (sext, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-19), 1.63 (dquin, $J = 7.0, 3.4$ Hz, 1H, H-21), 1.37 (dquin, $J = 7.0, 2.8$ Hz, 1H, H-21'), 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-22), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-23) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{25}H_{34}NO_7$: 460.2335 $[M+H]^+$, gefunden: 460.2325 $[M+H]^+$.

6.3.7 11-Desoxy-Noricumazol A (136)

Zweifach als TBS-Ether geschütztes 11-Desoxy-Noricumazol A S25:

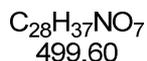
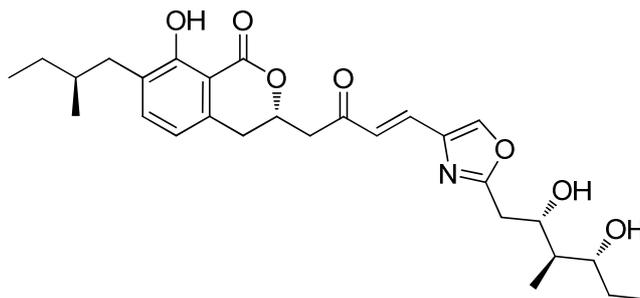


Zu einer Lösung von **88a** (23 mg, 32.3 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (4.5 mL) werden bei 0 °C nacheinander Natriumhydrogencarbonat (13 mg, 0.2 mmol, 5.0 Äq.) und DESS-MARTIN-Periodinan (15 mg, 35.1 μmol , 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 15 min langsam auf RT erwärmt. Nach 1h wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und festem Natriumsulfit beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 7:1 \rightarrow 4:1) liefert Aldehyd **S25** (15 mg, 21.7 μmol , 65%) als gelbes Öl.

$R_f = 0.75$ (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{22} = -20.7$ (c 1.0, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 11.15 (s, 1H, Ar-OH), 7.76 (s, 1H, H-15), 7.41 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H-12), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.99 (dd, $J = 15.4, 3.2$ Hz, 1H, H-13), 6.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 5.14 (dddd, $J = 11.2, 7.7, 5.2, 3.2$ Hz, 1H, H-9), 4.42 (ddd, $J = 9.0, 4.3, 3.6$ Hz, 1H, H-18), 3.61 (ddd, $J = 6.9, 4.9, 4.9$ Hz, 1H, H-20), 3.31 (dd, $J = 17.1, 5.2$ Hz, 1H, H-8), 3.10 (dd, $J = 16.2, 3.2$ Hz, 1H, H-10), 3.02 (dd, $J = 17.1, 7.7$ Hz, 1H, H-8'), 2.96 (dd, $J = 16.2, 11.2$ Hz, 1H, H-10'), 2.92 (dd, $J = 13.9, 3.6$ Hz, 1H, H-17), 2.89 (dd, $J = 13.9, 9.0$ Hz, 1H, H-17'), 2.65 (dd, $J = 13.3, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.40 (dd, $J = 13.3, 8.2$ Hz, 1H, H-24'), 1.97 (ddd, $J = 7.0, 6.9, 4.3$ Hz, 1H, H-19), 1.73 (oct, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-25), 1.60-1.51 (m, 2H, H-21), 1.46-1.34 (m, 1H, H-26), 1.22-1.14 (m, 1H, H-26'), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-27), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-22), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-23), 0.85 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H, H-28), 0.78 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS), -0.02 (s, 3H, TBS), -0.23 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 195.5 (q, C-11), 170.0 (q, C-3), 164.9 (q, C-16), 160.5 (q, C-1), 140.1 (t, C-15), 137.3 (q, C-7), 137.1 (t, C-5), 136.2 (q, C-14), 131.3 (t, C-12), 129.0 (q, C-4), 126.3 (t, C-13), 117.2 (t, C-6), 107.7 (q, C-2), 75.5 (t, C-9), 74.0 (t, C-20), 70.4 (t, C-18), 46.0 (s, C-8), 42.6 (t, C-19), 36.8 (s,

C-24), 34.7 (t, C-25), 32.7 (s, C-10), 31.8 (s, C-17), 29.4 (s, C-26), 26.1 (s, C-21), 25.9 (3x p, TBS), 25.6 (3x p, TBS), 19.0 (p, C-23), 18.1 (q, TBS), 17.8 (q, TBS), 11.5 (p, C-27), 9.7 (p, C-22), 8.0 (p, C-28), -4.1 (p, TBS), -4.7 (p, TBS), -4.8 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{40}H_{65}NO_7Si_2Na$: 750.4197 $[M+Na]^+$, gefunden: 750.4180 $[M+Na]^+$.

11-Desoxy-Noricumazol A (136):



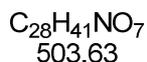
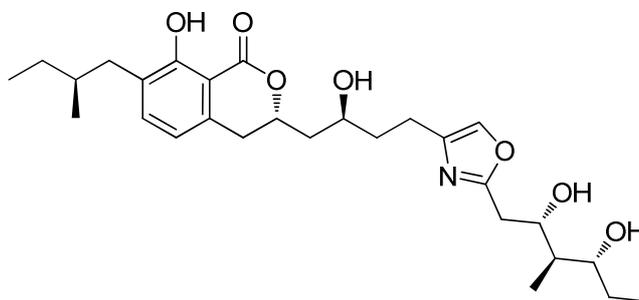
Zu einer Lösung von Keton **S25** (5.8 mg, 8.0 μ mol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (1.0 mL) wird bei 0 °C Bortrifluorid-Etherat (6 μ L, 48.0 μ mol, 6.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 17 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäurethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (5 min 20% Acetonitril, dann Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 \rightarrow 60/40 in 30 min, dann 60/100 in 30 min, 2.5 mL/min \rightarrow 4 mL/min, $t_R = 73.0$ min). Keton **136** (3.3 mg, 6.6 μ mol, 83%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.81$ (EtOAc:CH₃OH = 10:1); $[\alpha]_D^{22} = -108.7$ (c 0.2, CDCl₃); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 8.15 (s, 1H, H-15), 7.57 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-12), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.92 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-13), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 5.14 (dddd, $J = 11.0, 7.2, 5.4, 3.9$ Hz, 1H, H-9), 4.23 (ddd, $J = 9.9, 8.1, 3.1$ Hz, 1H, H-18), 3.55 (ddd, $J = 9.0, 8.1, 2.7$ Hz, 1H, H-20), 3.36 (dd, $J = 17.0, 7.2$ Hz, 1H, H-10), 3.12 (dd, $J = 7.0, 5.4$ Hz, 1H, H-10'), 3.11-3.05 (m, 2H, H-8), 3.03 (dd, $J = 15.7, 9.9$ Hz, 1H, H-17), 2.86 (dd, $J = 15.7, 8.1$ Hz, 1H, H-17'), 2.66 (dd, $J = 13.2, 6.2$ Hz, 1H, H-24), 2.40 (dd, $J = 13.2, 8.1$ Hz, 1H, H-24'), 1.79 (sext, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-19), 1.76-1.69 (m, 1H, H-25), 1.64 (ddq, $J = 13.9, 8.1, 2.7$ Hz, 1H, H-21), 1.45-1.34 (m, 2H, H-21', H-26), 1.25-1.15 (m, 1H, H-26'), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-22), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-23), 0.92 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H, H-27), 0.86 (d, $J =$

6.8 Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 49.0$ ppm) δ 198.0 (q, C-11), 171.6 (q, C-3), 166.6 (q, C-16), 161.5 (q, C-1), 142.7 (t, C-15), 138.7 (t, C-5), 138.6 (q, C-7), 138.3 (q, C-14), 133.1 (t, C-12), 129.6 (q, C-4), 127.9 (t, C-13), 118.6 (t, C-6), 108.8 (q, C-2), 77.4 (t, C-9), 75.4 (t, C-20), 72.2 (t, C-18), 45.8 (s, C-10), 45.5 (t, C-19), 37.7 (s, C-24), 36.1 (t, C-25), 33.6 (s, C-8), 33.3 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 27.3 (s, C-21), 19.4 (p, C-28), 11.8 (p, C-27), 11.3 (p, C-23), 10.4 (p, C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NO}_7$: 500.2648 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 500.2630 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6.3.8 12,13-Dihydro-Noricumazol A (138)

12,13-Dihydro-Noricumazol A (138):



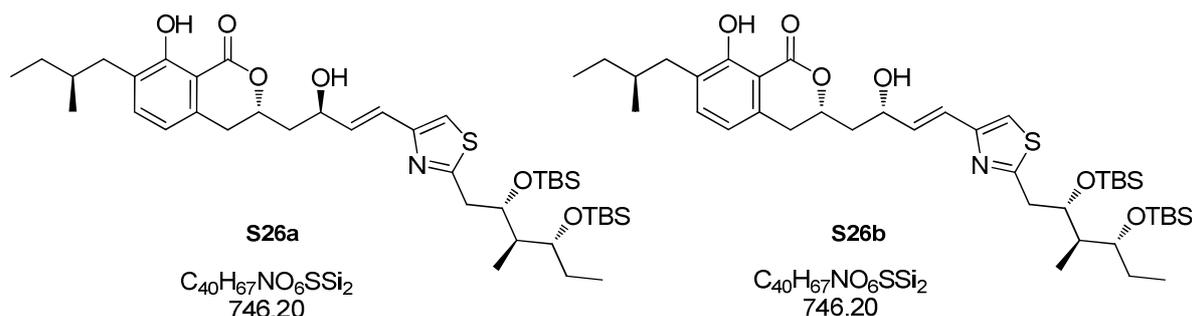
Zu einer Lösung von Noricumazol A (**11**) (1 mg, 4 μmol , 1.0 Äq.) in Methanol (0.2 mL) wird bei RT Palladium auf Kohle (10% Pd, 0.1 mg, 2.0 μmol , 0.05 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffdruck (1 bar) 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (5 min 20% Acetonitril, dann Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 \rightarrow 60/40 in 30 min, dann 60/100 in 30 min, 2.5 mL/min \rightarrow 4 mL/min, t_R = 59.5 min). 12,13-Dihydro-Noricumazol A (**138**) (0.5 mg, 1.0 μmol , 50%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.49 (EtOAc:CH₃OH = 5:1); $[\alpha]_D^{25}$ = -23.6 (c 0.5, MeOH); ¹H-NMR (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.57 (s, 1H, H-15), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6), 4.85 (dddd, J = 9.6, 9.4, 5.8, 3.1 Hz, 1H, H-9), 4.17 (ddd, J = 9.5, 6.4, 3.1 Hz, 1H, H-18), 3.94 (dddd, J = 9.6, 8.3, 4.1, 2.5 Hz, 1H, H-11), 3.54 (ddd, J = 9.0, 7.3, 2.3 Hz, 1H, H-20), 3.00 (dd, J = 15.1, 3.1 Hz, 1H, H-17), 2.99-2.96 (m, 2H, H-8), 2.80 (dd, J = 15.1, 9.5 Hz, 1H, H-17'), 2.71-2.64 (m, 2H, H-13), 2.67 (dd, J = 13.3, 6.3 Hz, 1H, H-24), 2.40 (dd, J = 13.3, 8.0 Hz, 1H, H-24'), 1.98 (ddd, J = 14.5, 9.6, 2.5 Hz, 1H, H-10), 1.88-1.80 (m, 2H, H-12), 1.78-1.70 (m, 3H, H-10, H-19, H-25), 1.63 (dddd, J = 15.7, 7.3, 7.3, 2.8 Hz, 1H, H-21), 1.39 (dddd, J = 15.7, 7.3, 7.3, 2.3 Hz, 1H, H-21'), 1.36-1.29 (m, 1H, H-26), 1.19 (pdt, J = 13.5, 7.5 Hz, 1H, H-26'), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-22), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-27), 0.91 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-23), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-28) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 49.0 ppm) δ 172.0 (q, C-1), 165.3 (q, C-16), 161.5 (q, C-3), 141.2 (q, C-14), 139.1 (q, C-7), 138.6 (t, C-5), 135.8 (t, C-15), 129.5 (q, C-3), 118.5 (t, C-6), 108.9 (q, C-2), 78.5 (t, C-9), 75.4 (t, C-20), 72.4 (t, C-18), 67.1 (t, C-11), 45.6 (t, C-19), 43.7 (s, C-10), 37.7 (s, C-24), 37.5 (s, C-12), 36.1 (t, C-25), 34.2 (s, C-8), 33.7 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 27.3 (s, C-21), 23.1 (s, C-13), 19.3 (p, C-28), 11.8 (p, C-27), 11.3 (p, C-23), 10.4 (p,

C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{28}H_{42}NO_7$: 504.2961 $[M+H]^+$, gefunden: 504.2960 $[M+H]^+$.

6.3.9 Thia-Noricumazol A (130a) und 11-*epi*-Thia-Noricumazol A (130b)

Zweifach als TBS-Ether geschütztes Thia-Noricumazol A **S26a** und 11-*epi*-Thia-Noricumazol A **S26b**:

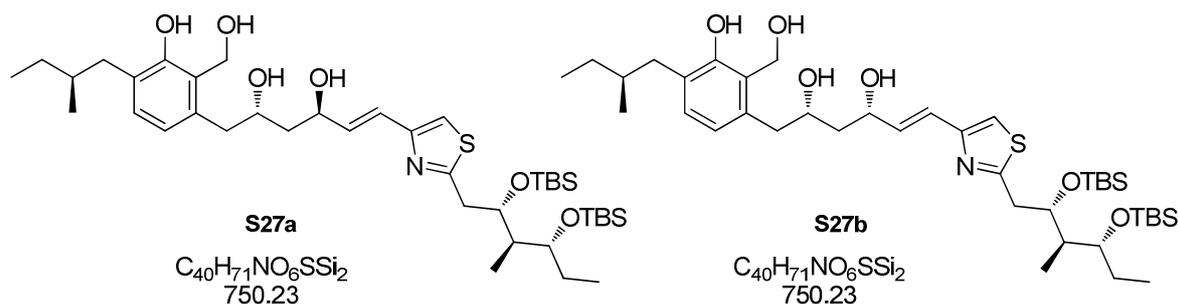


Zu einer Lösung von *t*-Butyllithium (1.7 mol/L in Pentan, 268 μ L, 0.46 mmol, 4.1 Äq.) in entgastem Diethylether (4.0 mL) wird bei -78 °C unter Argonatmosphäre Vinyljodid **131** (166 mg, 0.22 mmol, 2.0 Äq.) in Diethylether (3.0 mL) gegeben und 1 h gerührt. Nach Zugabe von Dimethylzink (1.2 mol/L in Toluol, 185 μ L, 0.22 mmol, 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung wird 15 min gerührt und Aldehyd **31a** (31 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) Diethylether (4.0 mL) zugefügt. Die Reaktion wird nach 3 h bei -78 °C durch Zugabe von Wasser und Diethylether beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 15:1 \rightarrow 5:1) liefert zweifach als TBS-Ether geschütztes Thia-Noricumazol A **S26a** und Epimer **S26b** (61 mg, 0.08 mmol, 74%, *d.r.* = 1:1) als farbloses Öl.

S26a: $R_f = 0.49$ (PE:EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{30} = -8.2$ (c 1.0, $CDCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 11.21 (s, 1H, Ar-OH), 7.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 6.94 (s, 1H, H-15), 6.64 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-13), 6.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-6), 6.58 (dd, $J = 15.4, 4.9$ Hz, 1H, H-12), 4.94 (dddd, $J = 9.6, 7.0, 7.0, 3.6$ Hz, 1H, H-9), 4.77-4.70 (m, 1H, H-11), 4.25 (ddd, $J = 8.0, 5.9, 4.0$ Hz, 1H, H-18), 3.69 (ddd, $J = 6.1, 5.8, 4.9$ Hz, 1H, H-20), 3.10-3.08 (m, 2H, H-8), 2.98 (dd, $J = 16.3, 8.0$ Hz, 1H, H-17), 2.91 (dd, $J = 16.3, 4.0$ Hz, 1H, H-17'), 2.65 (dd, $J = 13.3, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.39 (dd, $J = 13.3, 8.2$ Hz, 1H, H-24'), 2.15 (m, 1H, H-19), 1.79-1.72 (m, 1H, H-25), 1.54-1.46 (m, 2H, H-21), 1.44-1.35 (m, 1H, H-26), 1.23-1.16 (m, 1H, H-26'), 0.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, H-27), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.89 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H, H-22), 0.86

(d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-23), 0.84 (s, 9H, TBS), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-28), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.046 (s, 3H, TBS), -0.01 (s, 3H, TBS), -0.21 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 170.2 (q, C-3), 168.3 (q, C-16), 160.6 (q, C-1), 152.3 (q, C-14), 137.2 (t, C-5), 136.7 (q, C-7), 133.6 (t, C-12), 128.9 (q, C-4), 123.5 (t, C-13), 117.0 (t, C-6), 115.4 (t, C-15), 107.8 (q, C-2), 76.6 (t, C-9), 73.6 (t, C-20), 72.3 (t, C-18), 68.1 (t, C-11), 42.9 (t, C-19), 42.1 (s, C-10), 37.1 (s, C-24), 36.8 (s, C-8), 34.7 (t, C-25), 33.4 (s, C-17), 29.4 (s, C-26), 26.0 (3x p, TBS), 25.9 (3x p, TBS), 25.4 (s, C-21), 19.0 (p, C-28), 18.1 (q, TBS), 18.0 (q, TBS), 11.5 (p, C-27), 9.7 (p, C-22), 8.3 (p, C-23), -4.2 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.8 (p, TBS), -4.81 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{NOSSi}_2$: 746.4306 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 746.4269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

S26b: $R_f = 0.35$ (PE:EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{30} = +11.1$ (c 1.0, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 11.18 (s, 1H, Ar-OH), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.95 (s, 1H, H-15), 6.64 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-13), 6.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 6.56 (dd, $J = 15.5$, 7.3 Hz, 1H, H-12), 4.71 (ddd, $J = 7.3$, 4.6, 4.6 Hz, 1H, H-11), 4.68-4.61 (m, 1H, H-9), 4.25 (ddd, $J = 5.8$, 5.6, 4.4 Hz, 1H, H-18), 3.68 (ddd, $J = 6.7$, 5.4, 4.4 Hz, 1H, H-20), 3.09-3.04 (m, 2H, H-8), 2.91 (dd, $J = 16.5$, 5.8 Hz, 1H, H-17), 2.93 (dd, $J = 16.5$, 4.4 Hz, 1H, H-17'), 2.64 (dd, $J = 13.1$, 6.0 Hz, 1H, H-24), 2.38 (dd, $J = 13.1$, 8.2 Hz, 1H, H-24'), 2.29 (ddd, $J = 14.2$, 8.3, 7.3 Hz, 1H, H-10), 1.96 (ddd, $J = 14.2$, 6.7, 4.6 Hz, 1H, H-10'), 1.91-1.82 (m, 1H, H-19), 1.77-1.66 (m, 1H, H-25), 1.54-1.44 (m, 2H, H-21), 1.43-1.33 (m, 1H, H-26), 1.23-1.12 (m, 1H, H-26'), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-27), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-22), 0.84 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, H-23), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28), 0.81 (s, 9H, TBS), 0.04 (s, 6H, TBS), -0.03 (s, 3H, TBS), -0.24 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 170.1 (q, C-3), 168.4 (q, C-16), 160.5 (q, C-1), 152.1 (q, C-14), 137.2 (t, C-5), 136.5 (q, C-7), 132.7 (t, C-12), 128.9 (q, C-4), 124.8 (t, C-13), 117.0 (t, C-6), 115.8 (t, C-15), 107.7 (q, C-2), 77.6 (t, C-9), 73.6 (t, C-20), 72.3 (t, C-18), 69.6 (t, C-11), 42.8 (t, C-19), 41.9 (s, C-10), 37.0 (s, C-24), 36.8 (s, C-8), 34.7 (t, C-25), 33.1 (s, C-17), 29.3 (s, C-26), 26.0 (3x p, TBS), 25.9 (3x p, TBS), 25.4 (s, C-21), 19.0 (p, C-28), 18.1 (q, TBS), 18.0 (q, TBS), 11.5 (p, C-27), 9.6 (p, C-22), 8.3 (p, C-23), -4.2 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.8 (p, TBS), -4.83 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{NOSSi}_2$: 746.4306 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 746.4269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Thia-Tetraol S27a und 11-*epi*-Thia-Tetraol S27b:

Zu einer Lösung von zweifach als TBS-Ether geschütztem Thia-Noricumazol A (**S26a**) (28 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (6 mL) wird bei 0 °C Lithiumborhydrid (2 mol/L in Tetrahydrofuran, 111 µL, 0.22 mmol, 6.0 Äq.) gegeben. Nach 30 min wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt. Nach 1 h wird die Reaktionslösung auf 40 °C erhitzt und 16 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (5 min 20% Acetonitril, dann Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 → 60/40 in 30 min, dann 60/100 in 30 min, 2.5 mL/min → 4 mL/min, $t_R = 25.0$ min). Thia-Tetraol **S27a** (19 mg, 0.03 mmol, 68%) wird als farbloses Öl erhalten.

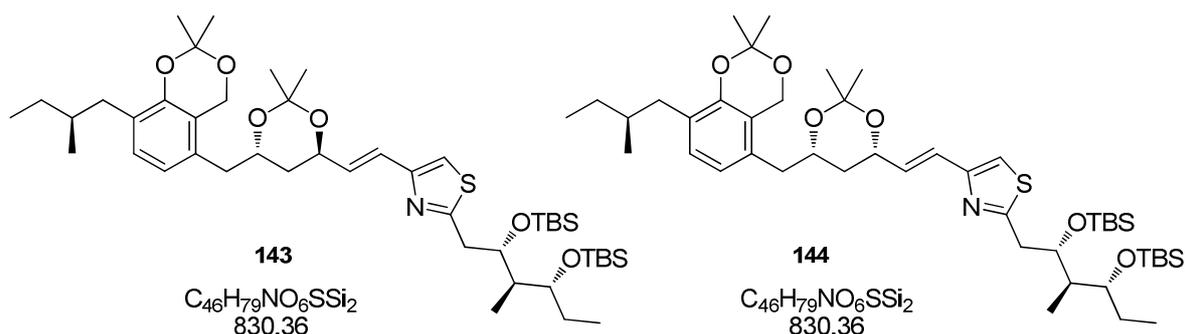
S27a: $R_f = 0.55$ (PE:EtOAc = 10:1); $[\alpha]_D^{27} = +25.3$ (c 1.0, $CDCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, Me_2CO d_6 , $Me_2CO = 2.05$ ppm) δ 8.61 (s, 1H, Ar-OH), 7.13 (s, 1H, H-15), 6.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.65 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 1H, H-12), 6.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 6.58 (dd, $J = 15.5, 0.9$ Hz, 1H, H-13), 5.12 (bs, 1H, CCH_2OH), 4.95 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, H-1), 4.93 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, H-1'), 4.59 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H, H-11), 4.40 (ddd, $J = 7.8, 6.5, 3.0$ Hz, 1H, H-18), 4.15 [bs, 1H, $(CH_2)_2COH$], 4.07-4.01 (m, 1H, H-9), 3.82 (ddd, $J = 6.9, 5.4, 4.0$ Hz, 1H, H-20), 3.14 (dd, $J = 14.7, 3.0$ Hz, 1H, H-17), 3.04 (dd, $J = 14.7, 7.8$ Hz, 1H, H-17'), 2.81 (dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, 1H, H-8), 2.69 (dd, $J = 13.6, 5.5$ Hz, 1H, H-8'), 2.62 (dd, $J = 12.8, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.32 (dd, $J = 12.8, 8.2$ Hz, 1H, H-24'), 1.93 (ddd, $J = 14.1, 12.5, 6.5$ Hz, 1H, H-19), 1.79-1.69 (m, 3H, H-10, H-25), 1.58-1.49 (m, 1H, H-21), 1.57 (dquin, $J = 6.9, 4.0$ Hz, 1H, H-21'), 1.46-1.34 (m 1H, H-26), 1.21-1.10 (m, 1H, H-26'), 0.95 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-22), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-23), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H-27), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), -0.17 (s, 3H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, Me_2CO d_6 , $Me_2CO = 29.84$ ppm) δ 168.1 (q, C-16), 156.1 (q, C-4), 154.5 (q, C-14), 137.0 (t, C-6), 135.9 (q, C-2),

130.4 (t, C-5), 127.2 (q, C-3), 122.5 (t, C-12), 122.4 (t, C-13), 115.7 (q, C-7), 115.0 (t, C-15), 74.3 (t, C-20), 73.9 (t, C-18), 70.0 (t, C-9), 69.3 (t, C-11), 60.5 (s, C-1), 44.6 (s, C-10), 43.8 (t, C-19), 42.1 (s, C-8), 37.9 (s, C-24), 37.4 (s, C-17), 35.7 (t, C-25), 30.1 (s, C-26), 26.5 (3x p, TBS), 26.4 (3x p, TBS), 26.1 (s, C-21), 19.4 (p, C-28), 18.7 (q, TBS), 18.6 (q, TBS), 11.8 (p, C-27), 9.8 (p, C-22), 8.4 (p, C-23), -3.9 (p, TBS), -4.2 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): Substanz massenspektrometrisch nicht nachweisbar.

S27b:

Ausbeute: 62%, 0.02 mmol, $t_R = 46.0$ min

$R_f = 0.55$ (PE:EtOAc = 10:1); $[\alpha]_D^{31} = -8.5$ (c 1.0, CDCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.03 (s, 1H, H-15), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 6.61-6.55 (m, 2H, H-12, H-13), 4.87-4.84 (bs, 2H, H-1), 4.61-4.53 (bs, 1H, H-11), 4.25 (dd, $J = 9.4, 6.4$ Hz, 1H, H-18), 4.11-4.04 (m, 1H, H-9), 3.72 (dd, $J = 10.5, 5.8$ Hz, 1H, H-20), 3.26-3.13 (m, 2H, H-17), 2.77-2.74 (m, 2H, H-17), 2.62 (dd, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.33 (dd, $J = 13.4, 8.1$ Hz, 1H, H-24'), 1.89-1.81 (m, 2H, H-19, H-25), 2.81-1.75 (m, 1H, H-10), 1.74-1.65 (m, 1H, H-10'), 1.53-1.45 (m, 2H, H-21), 1.45-1.37 (m, 1H, H-26), 1.23-1.10 (m, 1H, H-26'), 0.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H, H-22), 0.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-23), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-27), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-28), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.13 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 165.0 (q, C-16), 155.0 (q, C-4), 149.2 (q, C-14), 133.7 (q, C-2), 130.8 (q, C-3), 130.4 (t, C-6), 127.5 (t, C-12), 124.4 (t, C-13), 121.8 (t, C-5), 115.6 (q, C-7), 115.5 (t, C-15), 73.4 (t, C-20), 72.6 (t, C-18), 72.2 (t, C-9), 71.8 (t, C-11), 59.3 (s, C-1), 42.8 (s, C-10), 41.0 (s, C-8), 37.2 (s, C-24), 35.0 (t, C-25), 34.9 (t, C-19), 29.5 (s, C-26), 26.0 (3x p, TBS), 25.8 (3x p, TBS), 25.2 (s, C-21), 19.1 (p, C-28), 18.2 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 11.6 (p, C-27), 9.7 (p, C-22), 8.5 (p, C-23), -4.2 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): Substanz massenspektrometrisch nicht nachweisbar.

Thia-Acetonid 143 und 11-*epi*-Thia-Acetonid 144:

Zu einer Lösung von Tetraol **S27a** (19 mg, 25.6 μ mol, 1.0 Äq.) in 2,2-Dimethoxypropan (10 mL) wird bei RT eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Die Reaktion wird nach 1 h durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 10:1) liefert *Bis*-Acetonid **143** (18 mg, 21.6 μ mol, 86%) als farbloses Öl.

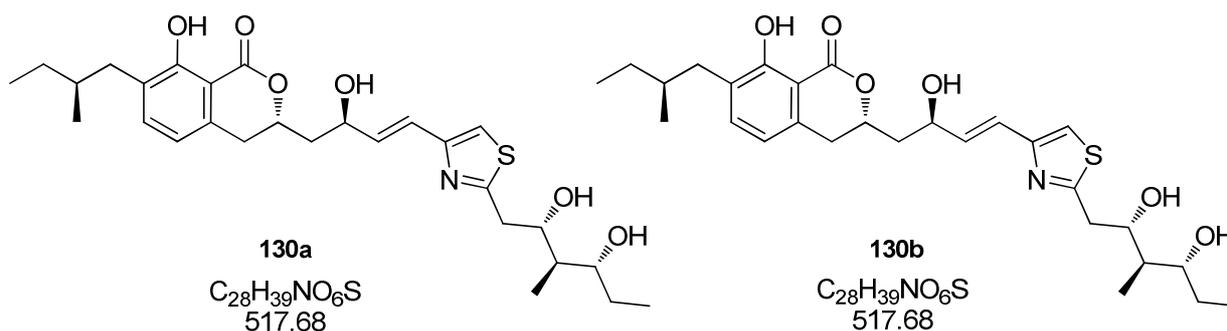
143: $R_f = 0.81$ (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{27} = +33.7$ (c 1.0, $CDCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, Me_2CO d_6 , $Me_2CO = 2.05$ ppm) δ 7.18 (s, 1H, H-15), 6.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 6.65 (dd, $J = 15.6, 5.1$ Hz, 1H, H-12), 6.56 (dd, $J = 15.6, 1.1$ Hz, 1H, H-13), 4.97 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-1), 4.88 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-1'), 4.56 (dddd, $J = 8.6, 6.2, 5.1, 1.1$ Hz, 1H, H-11), 4.40 (ddd, $J = 7.7, 5.6, 3.0$ Hz, 1H, H-18), 4.11 (dddd, $J = 14.7, 7.6, 5.7, 5.5$ Hz, 1H, H-9), 3.82 (dd, $J = 7.0, 4.0$ Hz, 1H, H-20), 3.13 (dd, $J = 14.7, 3.0$ Hz, 1H, H-17), 3.04 (dd, $J = 14.7, 7.7$ Hz, 1H, H-17'), 2.64 (dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H, H-8), 2.63 (dd, $J = 14.4, 5.5$ Hz, 1H, H-8'), 2.58 (dd, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 1H, H-24), 2.26 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H, H-24'), 1.92 (ddd, $J = 7.5, 7.0, 5.6$ Hz, 1H, H-19), 1.87-1.82 (m, 1H, H-10), 1.82 (ddd, $J = 12.9, 8.6, 5.7$ Hz, 1H, H-10'), 1.70-1.61 (m, 1H, H-25), 1.58-1.52 (m, 2H, H-21), 1.54-1.50 (m, 1H, H-26), 1.49 (s, 3H, Acetonid), 1.48 (s, 3H, Acetonid), 1.34 (s, 3H, Acetonid), 1.25 (s, 3H, Acetonid), 1.22-1.19 (m, 1H, H-26'), 0.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-23), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-22), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-27), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.81 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H, H-28), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS), -0.18 (s, 3H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, Me_2CO d_6 , $Me_2CO = 29.84$ ppm) δ 168.2 (q, C-16), 154.1 (q, C-14), 150.0 (q, C-3), 133.7 (t, C-12), 133.6 (q, C-2), 129.6 (t, C-6), 127.9 (q, C-4), 123.2 (t, C-13), 121.7 (t, C-5), 119.3 (q, C-7), 115.6 (t, C-15), 100.7 (q, Acetonid), 99.1 (q, Acetonid), 74.2 (t, C-20), 73.2 (t, C-18), 68.2 (t, C-9), 67.9 (t, C-11), 60.7 (s, C-1), 43.8 (t, C-19), 38.4 (s, C-8), 38.1 (s, C-10), 37.4 (s, C-17), 37.2 (s, C-24), 36.2 (t, C-25), 30.1 (s, C-26), 26.5 (3x p, TBS), 26.4 (3x p, TBS), 26.1 (s, C-21), 26.0 (p, Acetonid), 25.4 (p,

Acetonid), 25.1 (p, Acetonid), 24.6 (p, Acetonid), 19.6 (p, C-28), 18.7 (q, TBS), 18.6 (q, TBS), 11.9 (p, C-27), 9.8 (p, C-23), 8.4 (p, C-22), -3.8 (p, TBS), -4.2 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.5 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): Substanz massenspektrometrisch nicht nachweisbar.

144:

Ausbeute: 38%, 2.8 μmol , $t_R = 48.0$ min

$R_f = 0.81$ (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{28} = -10.9$ (c 0.2, CDCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 6.95 (s, 1H, H-15), 6.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 6.62-6.54 (m, 2H, H-12, H-13), 4.90 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-1), 4.86 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-1'), 4.49 (pd, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-11), 4.21 (ddd, $J = 6.3, 5.9, 4.2$ Hz, 1H, H-18), 4.08 (dddd, $J = 11.2, 6.6, 6.2, 1.9$ Hz, 1H, H-9), 3.71 (ddd, $J = 6.3, 5.7, 4.5$ Hz, 1H, H-20), 3.20-3.09 (dd, $J = 13.9, 6.2$ Hz, 2H, H-17), 2.68 (dd, $J = 13.9, 6.2$ Hz, 1H, H-8), 2.59 (dd, $J = 13.1, 5.9$ Hz, 1H, H-24), 2.49 (dd, $J = 13.9, 6.6$ Hz, 1H, H-8'), 2.25 (dd, $J = 13.1, 8.0$ Hz, 1H, H-24'), 1.84 (sext, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-19), 1.67-1.60 (m, 1H, H-10), 1.70-1.61 (m, 1H, H-25), 1.59-1.54 (m, 1H, H-25), 1.52 (s, 3H, Acetonid), 1.51 (s, 3H, Acetonid), 1.49-1.47 (m, 1H, H-21), 1.58-1.52 (m, 2H, H-21), 1.46 (s, 3H, Acetonid), 1.458 (s, 3H, Acetonid), 1.41-1.34 (m, 2H, H-10', H-21'), 1.35-1.31 (m, 1H, H-26), 1.21-1.12 (m, 1H, H-26'), 0.92 (t, $J = 4.5$ Hz, 3H, H-27), 0.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H, H-23), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.85 (s, 9H, TBS), 0.84 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-22), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS), 0.15 (s, 3H, TBS), -0.16 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 178.5 (q, C-16), 153.0 (q, C-14), 149.2 (q, C-3), 131.3 (t, C-14), 129.4 (t, C-12), 128.9 (t, C-15), 128.0 (q, C-7), 126.5 (q, C-4), 121.1 (t, C-6), 120.4 (q, C-2), 117.9 (t, C-5), 115.0 (t, C-13), 98.8 (q, Acetonid), 98.4 (q, Acetonid), 73.4 (t, C-20), 72.1 (t, C-18), 69.6 (t, C-9), 69.2 (t, C-11), 60.2 (s, C-1), 42.9 (t, C-19), 38.2 (s, C-8), 36.8 (s, C-17), 36.4 (s, C-10), 35.3 (s, C-24), 35.2 (t, C-25), 30.2 (t, Acetonid), 29.4 (s, C-21), 26.0 (3x p, TBS), 25.9 (3x p, TBS), 24.8 (p, Acetonid), 24.7 (p, Acetonid), 19.8 (p, Acetonid), 19.3 (p, C-28), 18.1 (q, TBS), 18.0 (q, TBS), 11.6 (p, C-27), 9.7 (p, C-23), 8.6 (p, C-22), -4.2 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): Substanz massenspektrometrisch nicht nachweisbar.

Thia-Noricumazol A (130a) und 11-*epi*-Thia-Noricumazol A (130b)

Zu einer Lösung von Alkohol **S26a** (12 mg, 15.8 μ mol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (1.0 mL) wird bei 0 °C Bortrifluorid-Etherat (20 μ L, 0.2 mmol, 10.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und durch semipräparative RP-HPLC gereinigt (5 min 20% Acetonitril, dann Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 \rightarrow 60/40 in 30 min, dann 60/100 in 30 min, 2.5 mL/min \rightarrow 4 mL/min, t_R = 63.0 min). Thia-Noricumazol A **130a** (4.2 mg, 8.1 μ mol, 51%) wird als farbloses Öl erhalten.

130a: R_f = 0.80 (EtOAc:CH₃OH = 2:1); $[\alpha]_D^{30}$ = -16.8 (c 0.4, CDCl₃); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.23 (s, 1H, H-15), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-6), 6.68 (dd, J = 15.6, 1.1 Hz, 1H, H-13), 6.53 (dd, J = 15.6, 5.8 Hz, 1H, H-12), 4.89-4.83 (m, 1H, H-9), 4.64-4.57 (m, 1H, H-11), 4.08 (ddd, J = 9.0, 6.0, 2.7 Hz, 1H, H-18), 3.62-3.54 (m, 1H, H-20), 3.27 (dd, J = 15.1, 2.8 Hz, 1H, H-8), 3.10-3.03 (m, 1H, H-8'), 3.00 (ddd, J = 7.0, 6.0, 1.9 Hz, 1H, H-17), 3.00-2.96 (m, 1H, H-17'), 2.66 (dd, J = 13.1, 6.3 Hz, 1H, H-24), 2.39 (dd, J = 13.1, 8.2 Hz, 1H, H-24'), 2.15-2.04 (m, 1H, H-10), 1.85-1.92 (m, 1H, H-10'), 1.79-1.69 (m, 2H, H-19, H-25), 1.68-1.59 (m, 1H, H-21), 1.46-1.33 (m, 2H, H-21', H-26), 1.21-1.14 (m, 1H, H-26'), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-22), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-27), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-23), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-28) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 49.0 ppm) δ 171.9 (q, C-3), 171.1 (q, C-16), 161.5 (q, C-1), 153.8 (q, C-14), 139.0 (q, C-7), 138.6 (t, C-5), 135.8 (t, C-12), 129.5 (q, C-4), 123.7 (t, C-13), 118.6 (t, C-6), 116.7 (t, C-15), 108.9 (q, C-2), 78.2 (t, C-9), 75.6 (t, C-20), 73.8 (t, C-18), 68.5 (t, C-11), 45.5 (t, C-19), 43.4 (s, C-10), 38.2 (s, C-8), 37.7 (s, C-24), 36.1 (t, C-25), 34.1 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 27.3 (s, C-21), 19.4 (p, C-28), 11.8 (p, C-22), 11.5 (p,

C-27), 10.3 (p, C-23) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{28}H_{40}NO_6S$: 518.2576 $[M+H]^+$, gefunden: 518.2563 $[M+H]^+$.

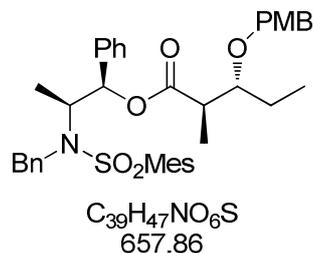
130b:

Ausbeute: 38%, 7.7 μmol , $t_R = 59.0$ min

$R_f = 0.67$ (EtOAc:CH₃OH = 2:1); $[\alpha]_D^{30} = +26.0$ (c 0.3, CDCl₃); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 3.31 ppm) δ 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 7.26 (s, 1H, H-15), 6.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 6.67 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1H, H-13), 6.52 (dd, $J = 15.7, 6.6$ Hz, 1H, H-12), 4.78-4.69 (m, 1H, H-9), 4.54 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-11), 4.06 (ddd, $J = 9.3, 6.6, 2.6$ Hz, 1H, H-18), 3.56 (ddd, $J = 8.9, 7.3, 2.8$ Hz, 1H, H-20), 3.25 (dd, $J = 15.0, 2.6$ Hz, 1H, H-17), 3.04 (dd, $J = 14.0, 3.9$ Hz, 1H, H-8), 3.02 (pd, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-17'), 3.00 (dd, $J = 15.0, 9.3$ Hz, 1H, H-8'), 2.64 (dd, $J = 13.2, 6.3$ Hz, 1H, H-24), 2.39 (dd, $J = 13.2, 8.1$ Hz, 1H, H-24'), 2.22 (ddd, $J = 14.1, 7.2, 6.6$ Hz, 1H, H-10), 1.97 (ddd, $J = 14.1, 6.6, 5.6$ Hz, 1H, H-10'), 1.78-1.69 (m, 2H, H-19, H-25), 1.63 (dddd, $J = 21.5, 7.3, 7.3, 2.8$ Hz, 1H, H-21), 1.44-1.29 (m, 2H, H-21', H-26), 1.20-1.13 (m, 1H, H-26'), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-27), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-23), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, MeOH d₄, MeOH d₃ = 49.0 ppm) δ 171.9 (q, C-3), 171.2 (q, C-16), 161.5 (q, C-1), 153.7 (q, C-14), 138.8 (q, C-7), 138.6 (t, C-5), 135.0 (t, C-12), 129.5 (q, C-4), 124.6 (t, C-13), 118.6 (t, C-6), 116.9 (t, C-15), 108.9 (q, C-2), 79.0 (t, C-9), 75.5 (t, C-20), 73.8 (t, C-18), 69.5 (t, C-11), 45.5 (t, C-19), 43.1 (s, C-10), 38.2 (s, C-8), 37.7 (s, C-24), 36.1 (t, C-25), 33.6 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 27.3 (s, C-21), 19.3 (p, C-28), 11.8 (p, C-22), 11.5 (p, C-27), 10.3 (p, C-23) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{28}H_{40}NO_6S$: 518.2576 $[M+H]^+$, gefunden: 518.2563 $[M+H]^+$.

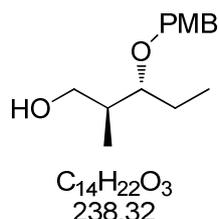
6.3.10 Noricumazol B (12)

Masamune-Ester S28:



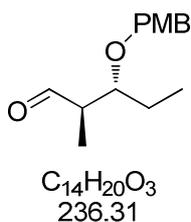
Zu einer Lösung von Alkohol **162**^[53] (11.3 g, 21.02 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (250 mL) werden bei RT nacheinander 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat **166** (13.1 g, 46.50 mmol, 2.2 Äq.) und Campher-10-sulfonsäure (0.9 g, 3.72 mmol, 0.2 Äq.) gegeben. Die Reaktion wird nach 16 h durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 10:1 → 3:1) liefert PMB-Ether **S28** (19.4 g, 29.6 mmol, quant) als leicht gelbes hoch viskoses Öl.

$R_f = 0.77$ (PE:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{25} = +35.0$ (c 1.0, $CDCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 7.35–7.08 (m, 12H, Bn, Mes, Ph), 6.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, PMB), 6.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, PMB), 5.72 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OCHPh), 4.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, Bn), 4.42 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, PMB), 4.41 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, Bn), 4.38 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, PMB), 3.97 (dddd, $J = 7.1, 7.1, 7.1, 4.4$ Hz, 1H, H-9), .77 (s, 3H, PMB), 3.64 (ddd, $J = 7.5, 6.4, 3.7$ Hz, 1H, H-8), 2.75 (quin, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-19), 2.46 (s, 6H, Mes), 2.30 (s, 3H, Mes), 1.60 (dddd, $J = 14.0, 7.3, 7.3, 3.7$ Hz, 1H, H-21), 1.48 (dddd, $J = 14.0, 7.3, 7.3, 6.4$ Hz, 1H, H-21'), 1.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-23), 1.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, NCHCH₃), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.0$ ppm) δ 173.7 (q, C-18), 159.1 (q, PMB), 142.4 (q, Mes), 140.3 (q, Ph), 138.9 (q, Mes), 138.5 (q, Mes), 133.5 (q, Mes), 132.1 (2x t,), 130.5 (q, Bn), 129.4 (2x t, PMB), 129.3 (2x t, Bn), 129.26 (2x t, Mes), 128.3 (t, Ph), 128.2 (t, Ph), 127.9 (2x t, Bn), 127.7 (t, Ph), 127.0 (t, Bn), 125.9 (2x t, Ph), 113.7 (2x t, PMB), 80.6 (t, C-20), 77.9 (t, OCHPh), 71.4 (s, PMB), 56.8 (t, NCCH₃), 55.3 (p, PMB), 48.1 (s, Bn), 42.8 (t, C-19), 29.7 (s, C-21), 22.3 (2x p, Mes), 20.9 (p, Mes), 13.6 (p, C-23), 12.6 (p, NCCH₃), 8.3 (p, C-22) ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{39}H_{47}NO_6SNa$: 680.3022 $[M+Na]^+$, gefunden: 680.3016 $[M+Na]^+$.

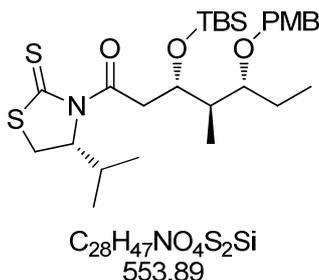
(2*S*,3*R*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methylpentan-1-ol (S29):

Zu einer Lösung von PMB-Ether **S28** (244 mg, 0.37 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (3.0 mL) wird bei -78 °C innerhalb von 30 min *Diisobutylaluminiumhydrid* (1.0 mol/L in Hexan, 0.7 mL, 0.74 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Die Reaktion wird nach 1 h auf -20 °C erwärmt und nach 2 h *Diisobutylaluminiumhydrid* (1.0 mol/L in Hexan, 0.4 mL, 0.37 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wird nach 1 h durch Zugabe einer wässrigen Rochelle's Salzlösung beendet. Die Lösung wird 1 h gerührt und nach Trennung beider Phasen die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 5:1) liefert Alkohol **S29** (69 mg, 0.29 mmol, 78%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.29$ (PE:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -39.8$ (c 1.0, $CDCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 4.56 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.37 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.64 (dd, $J = 10.9, 3.8$ Hz, 1H, H-18), 3.55 (dd, $J = 10.9, 6.9$ Hz, 1H, H-18'), 3.35 (ddd, $J = 6.9, 4.8, 4.8$ Hz, 1H, H-20), 2.69 (bs, 1H, OH), 1.90 (dsext, $J = 6.9, 3.8$ Hz, 1H, H-19), 1.74 (dddd, $J = 14.7, 7.5, 7.5, 7.5, 4.8$ Hz, 1H, H-21), 1.60 (dddd, $J = 14.7, 7.5, 7.5, 7.5, 4.8$ Hz, 1H, H-21'), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-22), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-23) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.0$ ppm) δ 159.2 (q, PMB), 130.3 (q, PMB), 129.4 (2x t, PMB), 113.9 (2x t, PMB), 84.7 (t, C-20), 71.2 (s, PMB), 67.0 (s, C-18), 55.2 (p, PMB), 37.1 (t, C-19), 23.0 (s, C-21), 14.1 (t, C-23), 8.3 (p, C-22); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{14}H_{22}O_3Na$: 261.1467 $[M+Na]^+$, gefunden: 261.1471 $[M+Na]^+$.

(2*S*,3*R*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methylpentanal (163):

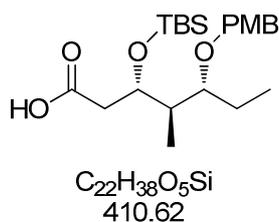
Zu einer Lösung von Alkohol **S29** (1.6 g, 6.50 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (120 mL) werden bei RT nacheinander Natriumhydrogencarbonat (2.7 g, 32.52 mmol, 5.0 Äq.) und DESS-MARTIN Periodinan (4.1 g, 9.76 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

NAGAO-Addukt 164:

Titantetrachlorid (1.3 mL, 11.71 mmol, 1.8 Äq.) wird bei -50 °C zu einer Lösung von 1-[(*R*)-4-Isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl]ethanon **167**^[54] (2.3 g, 11.06 mmol, 1.7 Äq.) in Dichlormethan (250 mL) getropft. Nach 20 min wird langsam DIPEA (1.9 mL, 11.71 mmol, 1.8 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf -40 °C erwärmt. Nach 2 h wird auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von Aldehyd **163** (1.5 g, 6.50 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (80 mL) zugetropft. Die Reaktion wird nach 2 h durch Zugabe einer wässrigen Phosphatpufferlösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird direkt in Dichlormethan (250 mL) gelöst, auf -78 °C gekühlt und nacheinander mit 2,6-Lutidin (1.3 mL, 11.38 mmol, 1.75 Äq.) und *t*-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat (2.1 mL, 9.11 mmol, 1.4 Äq.) versetzt. Die Lösung wird langsam auf RT erwärmt. Nach 3 h wird die Reaktion durch die Zugabe wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄

getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 15:1) wird der TBS-PMB-Ether **164** als gelbes Öl erhalten (3.5 g, 6.32 mmol, 97%). $R_f = 0.65$ (PE:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{30} = -200.5$ (c 2.0, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 5.04 [pt, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.69 (ddd, $J = 9.2, 3.8, 2.2$ Hz, 1H, H-18), 4.46 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.35 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 3.79 (s, 3H, PMB), 3.57 (dd, $J = 17.1, 9.2$ Hz, 1H, H-17), 3.46 (dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz, 1H, SCH_2), 3.20 (ddd, $J = 7.7, 6.6, 3.9$ Hz, 1H, H-20), 3.01 (dd, $J = 11.4, 0.7$ Hz, 1H, SCH_2), 2.97 (dd, $J = 17.1, 2.2$ Hz, 1H, H-17'), 2.40 [psext, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.95 (ddq, $J = 14.6, 6.6, 3.8$ Hz, 1H, H-19), 1.70 (ddq, $J = 14.6, 14.2, 3.9$ Hz, 1H, H-21), 1.49 (ddq, $J = 14.2, 7.7, 7.1$ Hz, 1H, H-21'), 1.06 [d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.97 [d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-22), 0.84 (s, 9H, TBS), 0.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-23), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 202.8 (q, CS_2), 172.5 (q, NCO), 159.0 (q, PMB), 30.9 (q, PMB), 129.4 (2x t, PMB), 113.7 (2x t, PMB), 80.7 (t, C-20), 71.7 (t, NCCH), 70.9 (s, PMB), 69.3 (t, C-18), 55.2 (p, PMB), 41.8 (t, C-19), 41.5 (s, C-17), 30.9 [t, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 30.8 (s, SCH_2), 25.8 (3x p, TBS), 23.1 (s, C-21), 19.2 [p, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 18.0 (q, TBS), 17.9 [p, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 10.7 (p, C-23), 8.7 (p, C-22), -4.66 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{S}_2\text{SiNa}$: 576.2614 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 576.2604 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

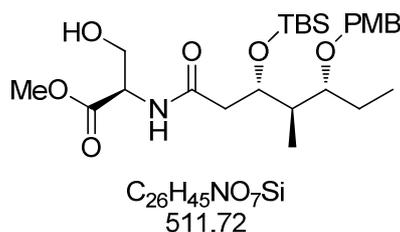
Säure **165**:



Zu einer Lösung des Amids **164** (198 mg, 0.36 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran/Wasser (4:1, 8.3 mL) werden bei 0 °C nacheinander eine wässrige Wasserstoffperoxid-Lösung (30%, 88 μL , 2.86 mmol, 8.0 Äq.) und eine Lithiumhydroxid-Lösung (1.4 mL, $c = 1$ mol/L, 1.43 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird langsam auf RT erwärmt, für 3 h bei RT gerührt und durch Zugabe einer wässrigen Natriumthiosulfit-Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = PE:EE \rightarrow 5:1) liefert Säure **165** (132 mg, 0.48 mmol, 90%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.47$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{23} = -22.3$ (c 1.0, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 4.48 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, PMB), 4.45 (dt, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H, H-18), 4.35 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, PMB), 3.79 (s, 3H, PMB), 3.23 (ddd, $J = 7.5, 4.6, 4.2$ Hz, 1H, H-20), 2.46 (dd, $J = 15.0, 4.2$ Hz, 1H, H-17), 2.39 (dd, $J = 15.0, 7.9$ Hz, 1H, H-17'), 1.98 (ddq, $J = 7.9, 7.3, 4.2$ Hz, 1H, H-19), 1.69 (dddd, $J = 14.7, 14.5, 7.3, 4.6$ Hz, 1H, H-21), 1.49 (dddd, $J = 14.5, 13.2, 7.5, 7.3$ Hz, 1H, H-21'), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-23), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.058 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 177.9 (q, C-16), 159.1 (q, PMB), 130.7 (q, PMB), 129.4 (2x t, PMB), 113.7 (2x t, PMB), 80.2 (t, C-20), 70.7 (s, PMB), 69.8 (t, C-18), 55.2 (p, PMB), 41.3 (t, C-19), 38.4 (s, C-17), 25.8 (3x p, TBS), 22.7 (s, C-21), 18.0 (q, TBS), 10.5 (p, C-23), 8.5 (p, C-22), -4.7 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Si}$: 409.2410 $[\text{M-H}]^-$, gefunden: 409.2417 $[\text{M-H}]^-$.

Amid 168:

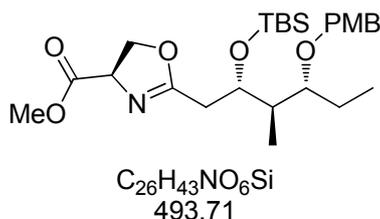


Zu einer Lösung von *o*-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (103 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) und 1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-ol-hydrat (49 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (2.0 mL) werden nacheinander Säure **165** (132 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (2.0 mL) und *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (0.2 mL, 0.96 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und 2 h bei RT gerührt. Es wird *L*-Serinmethylester (60 mg, 0.39 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und 3 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger NH_4Cl -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1 \rightarrow 1:1) liefert Amid **168** (136 mg, 0.27 mmol, 83%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.75$ (PE:EtOAc = 2:1); $\text{Smp} = 83.6$ °C; $[\alpha]_D^{20} = +7.0$ (c 1.0, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 7.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 4.63 (ddd, $J = 7.3, 3.9, 3.8$ Hz, 1H, H-14), 4.43 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.41 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.20 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-18), 3.89

(dd, $J = 11.0, 3.9$ Hz, 1H, H-15), 3.81 (dd, $J = 11.0, 3.8$ Hz, 1H, H-15'), 3.79 (s, 3H, PMB), 3.74 (s, 3H, CH₃O), 3.42 (ddd, $J = 6.9, 6.7, 3.6$ Hz, 1H, H-20), 2.55 (dd, $J = 14.3, 5.9$ Hz, 1H, H-17), 2.47 (bs, 1H, OH), 2.34 (dd, $J = 14.3, 5.9$ Hz, 1H, H-17'), 2.13 (dddd, $J = 12.4, 6.7, 6.7, 5.9$ Hz, 1H, H-19), 1.62 (dddd, $J = 14.4, 7.7, 7.3, 6.9, 3.6$ Hz, 1H, H-21), 1.45 (dquin, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 1H, H-21'), 0.92 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H, H-22), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-23), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 172.0 (q, C-16), 170.8 (q, C-13), 159.1 (q, PMB), 130.9 (q, PMB), 129.6 (2x t, PMB), 113.7 (2x t, PMB), 80.0 (t, C-20), 71.2 (t, C-18), 70.7 (s, PMB), 63.5 (s, C-15), 55.2 (p, PMB), 54.6 (t, C-14), 52.5 (p, CH₃O), 41.4 (s, C-17), 39.9 (t, C-19), 25.8 (3x p, TBS), 22.4 (s, C-21), 18.0 (q, TBS), 11.7 (p, C-23), 8.7 (p, C-22), -4.5 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₂₆H₄₆NO₇Si: 512.3044 [M+H]⁺, gefunden: 512.3034 [M+H]⁺.

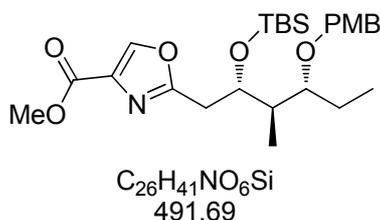
Oxazolin S30:



Amid **168** (1.5 g, 3.01 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (50.0 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Die Lösung wird mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (0.4 mL, 3.61 mmol, 1.2 Äq.) und Kaliumcarbonat (750 mg, 5.42 mmol, 1.8 Äq.) versetzt und bei -78 °C gerührt. Nach 3 h wird eine wässrige Natriumcarbonat-Lösung zugegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 2:1) liefert Oxazolidin **S30** (1.3 g, 2.69 mmol, 90%) als farbloses Öl. $R_f = 0.36$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +32.1$ (c 2.0, CDCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB), 4.70 (dd, $J = 11.0, 8.3$ Hz, 1H, H-15), 4.49 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H, H-15'), 4.44 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, PMB), 4.41 (ddd, $J = 6.9, 4.4, 2.9$ Hz, 1H, H-18), 4.36 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, PMB), 4.34 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H, H-14), 3.79 (s, 3H, PMB), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 3.23 (ddd, $J = 7.1, 7.0, 4.9$ Hz, 1H, H-20), 2.46 (dd, $J = 14.5, 6.9$ Hz, 1H, H-17), 2.44 (dd, $J = 14.5, 2.9$ Hz, 1H, H-17'), 1.99 (dddd, $J = 14.3, 7.1, 7.0, 4.4$ Hz, 1H, H-19), 1.67 (dddd, $J = 14.6, 14.6, 7.1, 4.1$ Hz, 1H, H-21), 1.51-1.41 (m, 1H, H-21'), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-22), 0.87 (d, $J = 7.2$ Hz,

3H, H-23), 0.84 (s, 9H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS), -0.00 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 171.6 (q, C-16), 169.2 (q, C-2), 159.0 (q, PMB), 131.1 (q, PMB), 129.2 (2x t, PMB), 113.7 (2x t, PMB), 80.5 (t, C-20), 70.7 (s, PMB), 69.9 (t, C-18), 68.9 (t, C-14), 68.2 (s, C-15), 55.2 (p, PMB), 52.5 (p, CH_3O), 41.4 (t, C-19), 32.2 (s, C-17), 25.7 (3x p, TBS), 22.9 (s, C-21), 17.9 (q, TBS), 10.1 (p, C-22), 8.7 (p, C-22), -4.6 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{Si}$: 494.2938 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 494.2932 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Oxazol 169:

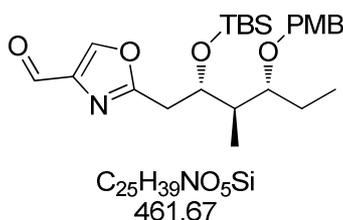


Wasserfreies Kupfer-(II)-bromid (0.9 g, 4.05 mmol, 4.0 Äq.) wird in Dichlormethan (15.0 mL) suspendiert und mit Hexamethylentetramin (0.6 g, 4.05 mmol, 4.0 Äq.) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0.6 mL, 4.05 mmol, 4.0 Äq.) versetzt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von Oxazolidin **S30** (0.5 g, 1.01 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (15.0 mL) gegeben und 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid/30%-Ammoniak (1:1, 100 mL), 10%-Zitronensäure, Natriumhydrogencarbonat und Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 5:1) liefert Oxazol **169** (0.5 g, 1.01 mmol, quant) als farbloses Öl.

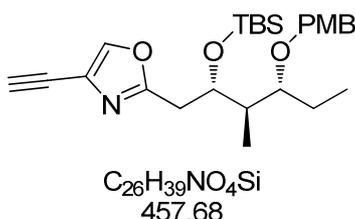
$R_f = 0.29$ (PE:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{24} = -18.1$ (c 0.4, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 8.14 (s, 1H, H-15), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 4.48 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PMB), 4.47 (ddd, $J = 8.4, 4.7, 3.8$ Hz, 1H, H-18), 4.34 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PMB), 3.90 (s, 3H, CH_3O), 3.79 (s, 3H, PMB), 3.27 (ddd, $J = 7.3, 5.8, 4.2$ Hz, 1H, H-20), 2.91 (dd, $J = 14.7, 8.4$ Hz, 1H, H-17), 2.87 (dd, $J = 14.7, 4.7$ Hz, 1H, H-17'), 1.98 (dddd, $J = 14.3, 7.3, 7.0, 3.8$ Hz, 1H, H-19), 1.71 (dddd, $J = 14.7, 14.7, 7.3, 4.2$ Hz, 1H, H-21), 1.44-1.55 (m, 1H, H-21'), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-23), 0.78 (s, 9H, TBS), -0.02 (s, 3H, TBS), -0.23 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 164.6 (q, C-13), 161.8 (q, PMB), 159.0 (q, C-16), 143.6 (t, C-15), 133.2 (q, C-14), 131.0 (q, PMB), 129.2 (2x t, PMB), 113.7 (2x t, PMB), 80.5

(t, C-20), 70.8 (s, PMB), 70.7 (t, C-18), 55.2 (p, CH₃O), 52.0 (p, PMB), 41.5 (t, C-19). 32.1 (s, C-17), 25.6 (3x p, TBS), 22.8 (s, C-21), 17.8 (q, TBS), 10.2 (p, C-23), 8.6 (p, C-22), -4.7 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₆H₄₂NO₆Si: 492.2781 [M+H]⁺, gefunden: 492.2780 [M+H]⁺.

Aldehyd S31:

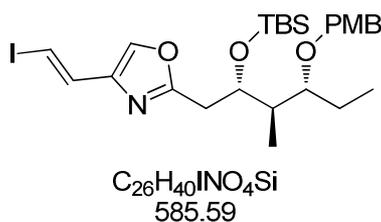


Zu einer Lösung von Oxazol **169** (462 mg, 0.94 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (30 mL) wird DIBAL-H (1.0 mol/L in Hexan, 2.6 mL, 2.64 mmol, 2.8 Äq.) bei -78 °C über 45 min zugetropft und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Methanol und einer Lösung von Rochelle's Salz beendet und auf RT erwärmt. Die Suspension wird 2 h gerührt. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1) liefert Aldehyd **S31** (433 mg, 0.94 mmol, quant) als farbloses Öl. $R_f = 0.64$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -18.1$ (*c* 1.0, CDCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 9.91 (s, 1H, H-13) 8.15 (s, 1H, H-15), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMB), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMB), 4.54-4.48 (m, 1H, H-18), 4.51 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, PMB), 4.35 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, PMB), 3.79 (s, 3H, PMB), 3.26 (ddd, *J* = 7.2, 5.5, 4.7 Hz, 1H, H-20), 2.90-2.85 (m, 2H, H-17), 1.99 (dddd, *J* = 14.3, 7.2, 7.2, 4.1 Hz, 1H, H-19), 1.78-1.66 (m, 1H, H-21), 1.57-1.48 (m, 1H, H-21'), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-22), 0.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-23), 0.78 (s, 9H, TBS), -0.01 (s, 3H, TBS), -0.23 (s, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 184.2 (t, C-13), 165.3 (q, PMB), 159.0 (q, C-16), 143.8 (t, C-15), 140.9 (q, C-14), 130.9 (q, PMB), 129.2 (2x t, PMB), 113.7 (2x t, PMB), 80.4 (t, C-20), 70.8 (s, C-18), 70.7 (s, PMB), 55.2 (p, PMB), 41.4 (t, C-19), 31.9 (s, C-17), 25.6 (3x p, TBS), 22.8 (s, C-21), 17.8 (q, TBS), 10.2 (p, C-23), 8.5 (p, C-22), -4.7 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₅H₄₀NO₅Si: 462.2676 [M+H]⁺, gefunden: 462.2676 [M+H]⁺.

Alkin 170:

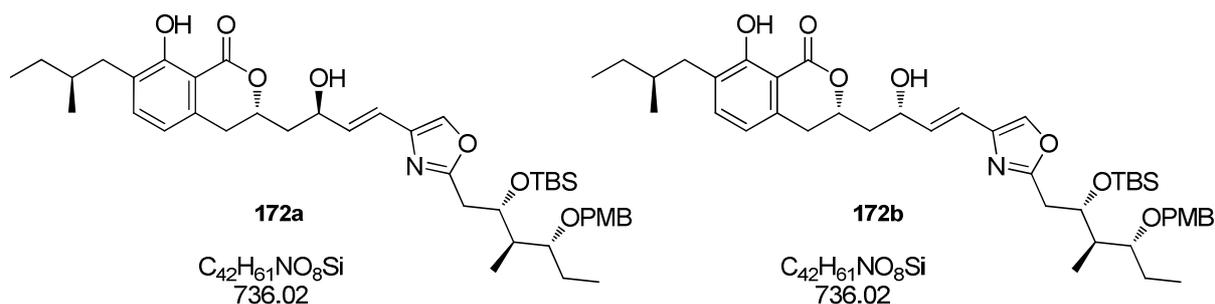
Zu einer Lösung von **S31** (438 mg, 0.95 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (10 mL) werden bei 0 °C nacheinander Kaliumcarbonat (328 mg, 2.37 mmol, 2.5 Äq.) und OHIRA-BESTMANN-Reagenz **58**^[65] (456 mg, 2.37 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und durch Zugabe von Diethylether und Wasser beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 6:1) liefert Alkin **170** (376 mg, 0.82 mmol, 84%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{23} = -11.2$ (c 1.0, $CDCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 7.71 (s, 1H, Ar-OH), 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, PMB), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, PMB), 4.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PMB), 4.44 (ddd, $J = 5.9, 5.9, 4.5$ Hz, 1H, H-18), 4.35 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PMB), 3.79 (s, 3H, PMB), 3.26 (ddd, $J = 7.3, 6.0, 4.3$ Hz, 1H, H-20), 3.16 (s, 1H, H-12), 2.84-2.82 (m, 2H, H-17), 1.98 (ddd, $J = 7.3, 7.1, 4.5$ Hz, 1H, H-19), 1.76-1.66 (m, 1H, H-21), 1.54-1.46 (m, 1H, H-21'), 0.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, H-22), 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-23), 0.80 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.19 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.0$ ppm) δ 163.7 (q, C-16), 159.0 (q, PMB), 141.6 (t, C-15), 131.0 (q, PMB), 129.3 (2x t, PMB), 122.8 (q, C-14), 113.7 (2x t, PMB), 80.5 (q, C-13), 80.4 (t, C-20), 74.0 (t, C-12), 70.9 (s, C-18), 70.8 (t, PMB), 55.2 (p, PMB), 41.4 (t, C-19), 32.1 (s, C-17), 25.7 (3x p, TBS), 22.8 (s, C-21), 17.8 (q, TBS), 10.2 (p, C-23), 8.7 (p, C-22), -4.8 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{26}H_{40}NO_4Si$: 458.2727 $[M+H]^+$, gefunden: 458.2724 $[M+H]^+$.

Vinyliodid 171:

Zu einer Suspension von SCHWARTZ-Reagenz^[59] (189 mg, 0.73 mmol, 2.5 Äq.) in Tetrahydrofuran (3.0 mL) wird bei 0 °C Alkin **170** (134 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (2.5 mL) gegeben. Nach 1 h wird bei -78 °C *N*-Iodsuccinimid (165 mg, 0.73 mmol, 2.5 Äq.) in Tetrahydrofuran (3.0 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 12:1) liefert Vinyliodid **171** (131 mg, 0.22 mmol, 76%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.54$ (PE:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{23} = -12.5$ (c 1.0, $CDCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, C_6D_6 , $C_6H_6 = 7.16$ ppm) δ 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB), 7.27 (dd, $J = 14.4, 0.6$ Hz, 1H, H-13), 6.93 (dd, $J = 14.4, 0.4$ Hz, 1H, H-12), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB), 6.74 (s, 1H, H-15), 4.73 (ddd, $J = 8.7, 3.8, 3.6$ Hz, 1H, H-18), 4.41 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, PMB), 4.22 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, PMB), 3.34 (s, 3H, PMB), 3.04 (ddd, $J = 7.9, 4.8, 4.3$ Hz, 1H, H-20), 2.74 (dd, $J = 14.6, 8.7$ Hz, 1H, H-17), 2.68 (dd, $J = 14.6, 3.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.12-2.01 (m, 1H, H-19), 1.59 (dddd, $J = 21.9, 7.4, 7.4, 4.3$ Hz, 1H, H-21), 1.36 (dddd, $J = 21.9, 7.4, 7.4, 4.8$ Hz, 1H, H-21'), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-22), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-23), 0.04 (s, 3H, TBS), -0.13 (s, 3H, TBS) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6 , $C_6H_6 = 128.0$ ppm) δ 164.3 (q, PMB), 159.8 (q, C-16), 140.2 (t, C-13), 134.3 (q, C-14), 133.9 (t, C-15), 131.4 (q, PMB), 129.7 (2x t, PMB), 114.1 (2x t, PMB), 80.4 (t, C-20), 78.3 (t, C-18), 71.4 (t, C-12), 71.1 (s, PMB), 54.8 (p, PMB), 42.0 (t, C-19), 32.0 (s, C-17), 26.0 (3x p, TBS), 22.9 (s, C-21), 18.2 (q, TBS), 10.1 (p, C-23), 8.3 (p, C-22), -4.6 (p, TBS), -5.0 (q, TBS) ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{26}H_{40}NO_4ISiNa$: 608.1669 $[M+Na]^+$, gefunden: 608.1674 $[M+Na]^+$.

18-TBS-20-PMB-geschütztes Noricumazol A (172a) und 11-*epi*-Noricumazol A 172b:

Methode A:

Zu einer Lösung von *t*-Butyllithium (1.7 mol/L in Pentan, 269 μ L, 0.46 mmol, 4.1 Äq.) in entgastem Diethylether (3.5 mL) wird bei -78 °C unter Argonatmosphäre Vinylidid **171** (131 mg, 0.22 mmol, 2.0 Äq.) in Diethylether (2.5 mL) gegeben und 1 h gerührt. Nach Zugabe von Dimethylzink (1.2 mol/L in Toluol, 186 μ L, 0.22 mmol, 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung wird 15 min gerührt und Aldehyd **31a** (31 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (3.5 mL) zugefügt. Die Reaktion wird nach 2 h bei -78 °C durch Zugabe von Wasser und Diethylether beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 15:1 \rightarrow 4:1) ergeben Verbindung **172a** und Epimer **172b** (54 mg, 0.07 mmol, 66%) als farbloses Öl.

Methode B:

Zu einer Lösung von Nitrobenzoat **S32** (2 mg, 2.3 μ mol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran/Methanol (2:1, 0.15 mL) wird bei 0 °C Natriumhydroxid (0.5 mg, 13.6 μ mol, 6.0 Äq.) und Wasser (0.1 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h gerührt und durch Zugabe von Wasser beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 6:1) ergibt *anti*-Diastereomer **172a** (2 mg, 2.0 μ mol, 90%) als farbloses Öl.

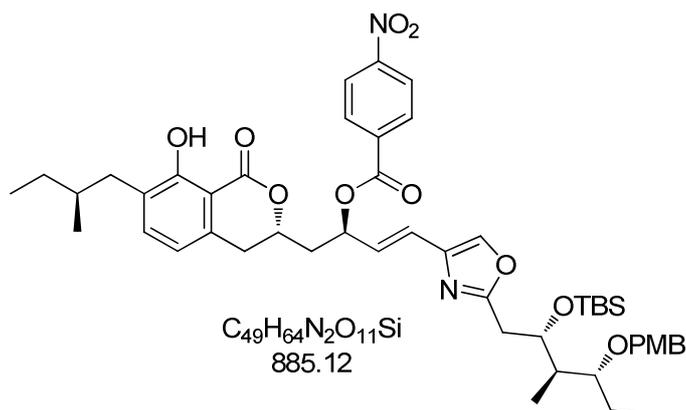
172a: R_f = 0.31 (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{26}$ = -15.4 (c 1.0, $CDCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3$ = 7.26 ppm) δ 11.20 (s, 1H, Ar-OH), 7.45 (s, 1H, H-15), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H, PMB), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H, PMB), 6.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-6), 6.48 (pd, J = 2.0 Hz, 2H, H-12, H-13), 4.92 (dddd, J = 11.1, 10.0, 3.4, 3.0 Hz, 1H, H-9), 4.70 (dq, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H, H-11), 4.50 (ddd, J = 7.0, 4.6, 4.4 Hz, 1H, H-18), 4.48 (d,

$J = 11.0$ Hz, 1H, PMB), 4.36 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, PMB), 3.79 (s, 3H, PMB), 3.25 (ddd, $J = 7.4, 5.9, 4.0$ Hz, 1H, H-20), 2.98 (dd, $J = 16.4, 11.1$ Hz, 1H, H-8), 2.88 (dd, $J = 16.4, 3.4$ Hz, 1H, H-8'), 2.85 (dd, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 1H, H-17), 2.82 (dd, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.64 (dd, $J = 13.3, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.39 (dd, $J = 13.3, 8.2$ Hz, 1H, H-24'), 2.11 (ddd, $J = 14.7, 9.6, 3.0$ Hz, 1H, H-10), 1.99 (dddd, $J = 14.5, 7.4, 7.1, 4.4$ Hz, 1H, H-19), 1.87 (ddd, $J = 14.7, 10.9, 2.8$ Hz, 1H, H-10'), 1.79-1.68 (m, 1H, H-21, H-25), 1.57-1.45 (m, 1H, H-21), 1.44-1.35 (m, 1H, H-26), 1.20-1.13 (m, 1H, H-26'), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-22), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-27), 0.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-23), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-28), -0.03 (s, 3H, TBS), -0.23 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 170.2 (q, C-1), 164.0 (q, C-3), 160.5 (q, PMB), 159.0 (q, C-16), 137.8 (q, C-7), 137.2 (t, C-15), 136.7 (q, C-14), 134.9 (t, C-5), 133.4 (t, C-12), 131.0 (q, PMB), 129.3 (t, PMB), 128.8 (q, C-4), 118.4 (t, C-13), 117.0 (t, C-6), 113.6 (t, PMB), 107.7 (s, C-2), 80.5 (t, C-20), 76.5 (t, C-9), 70.8 (t, C-18), 70.79 (s, PMB), 69.9 (t, C-11), 55.2 (p, PMB), 42.0 (t, C-19), 41.6 (s, C-10), 36.8 (s, C-24), 34.7 (t, C-25), 33.3 (s, C-8), 32.0 (s, C-17), 29.4 (s, C-26), 25.7 (3x p, TBS), 22.9 (s, C-21), 19.0 (t, C-28), 17.9 (q, TBS), 11.5 (p, C-27), 10.1 (p, C-22), 8.6 (p, C-23), -4.8 (p, TBS), -5.3 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{NO}_8\text{Si}$: 736.4245 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 736.4271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

172b: $R_f = 0.21$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +6.2$ (c 1.0, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 11.17 (s, 1H, Ar-OH), 7.46 (s, 1H, H-15), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 6.49 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-13), 6.44 (dd, $J = 15.7, 5.7$ Hz, 1H, H-12), 4.69 (dddd, $J = 8.6, 7.5, 7.2, 3.6$ Hz, 1H, H-9), 4.63 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-11), 4.50 (ddd, $J = 7.8, 4.6, 2.9$ Hz, 1H, H-18), 4.47 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.35 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 3.78 (s, 3H, PMB), 3.25 (ddd, $J = 7.9, 5.8, 4.1$ Hz, 1H, H-20), 3.00 (dd, $J = 16.3, 8.6$ Hz, 1H, H-8), 2.91 (dd, $J = 16.3, 3.6$ Hz, 1H, H-8'), 2.88-2.82 (m, 2H, H-17), 2.64 (dd, $J = 13.3, 6.5$ Hz, 1H, H-24), 2.38 (dd, $J = 13.3, 7.9$ Hz, 1H, H-24'), 2.24 (ddd, $J = 14.2, 7.5, 7.2$ Hz, 1H, H-10), 1.97 (ddd, $J = 14.2, 7.2, 4.5$ Hz, 1H, H-10'), 2.04-1.93 (m, 1H, H-19), 1.79-1.66 (m, 1H, H-25), 1.58-1.45 (m, 1H, H-21), 1.44-1.34 (m, 1H, H-21'), 1.24-1.14 (m, 2H, H-26), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-22), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-27), 0.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-23), 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-28), -0.04 (s, 3H, TBS), -0.24 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 170.1 (q, C-1), 164.1 (q, C-3), 160.5 (q, PMB), 159.0 (q, C-16), 137.6 (q, C-7), 137.2 (t, C-15), 136.5 (q, C-14), 135.1 (t, C-5), 132.6 (t, C-12), 131.0 (q, PMB), 129.3 (2x t, PMB), 128.9 (q, C-4), 119.5 (t, C-13), 117.1 (t, C-6), 113.6 (3x t, PMB), 107.7 (s, C-2), 80.5 (t, C-20), 77.7 (t, C-9), 70.8 (t, C-18), 70.7 (s, PMB),

69.4 (t, C-11), 55.2 (p, PMB), 41.9 (t, C-19), 41.5 (s, C-10), 36.8 (s, C-24), 34.7 (t, C-25), 33.0 (s, C-8), 32.0 (s, C-17), 29.7 (s, C-26), 25.7 (3x p, TBS), 22.9 (s, C-21), 19.0 (t, C-28), 17.8 (q, TBS), 11.5 (p, C-27), 10.1 (p, C-22), 8.6 (p, C-23), -4.8 (p, TBS), -5.3 (p, TBS) ppm;
HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{42}H_{62}NO_8Si$: 736.4245 $[M+H]^+$, gefunden: 736.4271 $[M+H]^+$.

Nitrobenzoat **S32**:

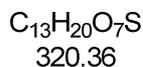
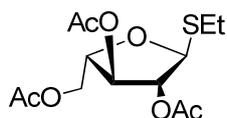


Zu einer Lösung von **172b** (5 mg, 6.8 μ mol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (2 mL) werden bei 0 °C nacheinander Triphenylphosphan (18 mg, 0.07 mmol, 10.0 Äq.), 4-Nitrobenzoesäure (11 mg, 0.07 mmol, 10.0 Äq.) und Diethyldiazadicarboxylat (40% in Toluol, 32 μ L, 0.07 mmol, 10.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 6:1 \rightarrow 4:1) ergibt Benzoat **S32** (5 mg, 5.9 μ mol, 86%) als farbloses Öl.

R_f = 0.48 (PE:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{21} = +12.7$ (c 10.5, MeOH); 1H -NMR (500 MHz, Me_2CO d_6 , Me_2CO = 2.05 ppm) δ 11.41 (s, 1H, Ar-OH), 8.39 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CO_2CCH), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H, NO_2CCH), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB), 7.24 (s, 1H, H-15), 6.96 (dd, J = 15.4, 10.8 Hz, 1H, H-12), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6), 6.22 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H-13), 5.97 (ddd, J = 15.4, 11.7, 7.4 Hz, 1H, H-11), 4.78 (dddd, J = 9.9, 5.7, 5.7, 5.6 Hz, 1H, H-9), 4.71 (ddd, J = 9.2, 6.1, 2.8 Hz, 1H, H-18), 4.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H, PMB), 4.35 (d, J = 11.2, 1H, PMB), 3.72 (s, 3H, PMB), 3.33 (ddd, J = 11.8, 8.5, 4.5 Hz, 1H, H-20), 3.06-3.01 (m, 2H, H-8), 2.76-2.68 (m, 2H, H-10), 2.75 (dd, J = 14.6, 6.1 Hz, 1H, H-17), 2.64 (dd, J = 13.2, 6.2 Hz, 1H, H-24), 2.54 (dd, J = 14.6, 9.2 Hz, 1H, H-17'), 2.39 (dd, J = 13.2, 8.1 Hz, 1H, H-24'), 2.09-2.01 (m, 1H, H-19), 1.86-1.77

(m, 1H, H-21), 1.77-1.69 (m, 1H, H-25), 1.54-1.44 (m, 1H, H-21'), 1.43-1.35 (m, 1H, H-26), 1.22-1.25 (m, 1H, H-26'), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, H-23), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-27), 0.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, H-28), 0.85 (s, 3H, H-22), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 171.3 (q, C-1), 164.4 (q, C-16), 161.1 (q, CO_2CCH), 160.0 (q, C-3), 152.0 (q, NO_2C), 147.5 (q, PMB), 138.4 (q, C-7), 138.1 (t, C-5), 135.3 (q, CO_2CCH), 132.0 (2x t, CO_2CCH), 130.4 (t, C-11), 130.2 (2x t, PMB), 130.2 (t, C-12), 130.0 (q, C-14), 128.8 (q, C-4), 124.7 (2x t, NO_2CCH), 119.3 (t, C-13), 118.3 (t, C-6), 114.3 (2x t, PMB), 108.8 (q, C-2), 96.2 (t, C-15), 80.6 (t, C-20), 80.0 (t, C-9), 71.3 (s, PMB), 70.6 (t, C-18), 55.4 (p, PMB), 42.3 (t, C-19), 38.8 (s, C-10), 37.2 (s, C-24), 35.6 (t, C-25), 32.9 (s, C-8), 32.7 (s, C-17), 29.2 (s, C-26), 26.2 (3x p, TBS), 23.1 (s, C-21), 19.2 (q, TBS), 18.6 (p, C-27), 11.7 (p, C-22), 10.1 (p, C-28), 8.3 (p, C-23), -4.37 (p, TBS), -4.4 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{49}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{Si}$: 885.4358 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 885.4360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

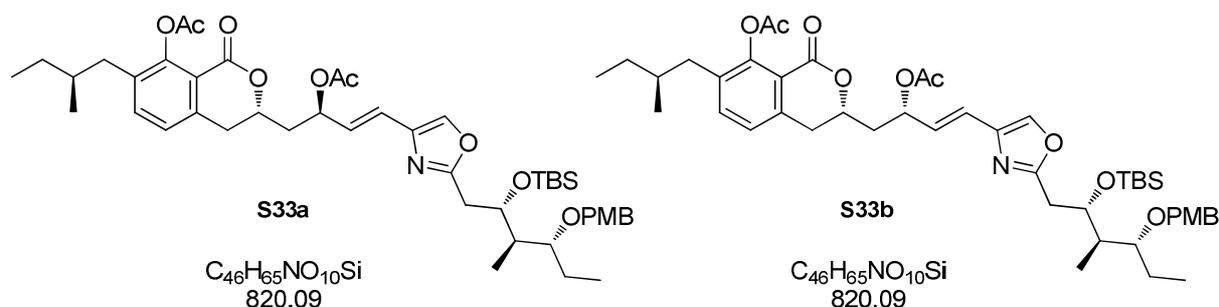
Ethyl-2,3,5-Tri-*O*-acetyl-1-thio- α -L-arabino-Furanose **176**:



Zu einer Lösung von 1,2,3,5-Tetra-*O*-acetyl- α -L-arabino-Furanose (**175**) (85 mg, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.0 mL) werden bei RT nacheinander Ethylthiotrimethylsilan (0.1 mL, 0.66 mmol, 2.5 Äq.) und Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester (0.05 mL, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Die Reaktion wird nach 4 h durch Zugabe von Essigsäureethylester und einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1 \rightarrow 1:1) liefert **176** (66 mg, 0.21 mmol, 78%) als leicht gelbes Öl. $R_f = 0.64$ (PE:EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{22} = -107.0$ (c 5.0, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-3'), 5.10 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-2'), 5.01 (dd, $J = 5.5, 1.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.42-4.34 (m, 1H, H-4'), 4.37 (dd, $J = 15.4, 3.4$ Hz, 1H, H-5'), 4.26 (dd, $J = 15.4, 6.5$ Hz, 1H, H-5''), 2.76-2.58 (m, 2H, SEt), 2.093 (s, 3H, Ac), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.085 (s, 3H, Ac), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, SEt) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 170.5 (q, Ac), 170.0 (q, Ac), 169.6 (q, Ac), 87.7 (t, C-1'), 81.9 (t, C-4'),

79.5 (t, C-3'), 77.3 (t, C-2'), 62.8 (s, C-5'), 25.2 (s, S_{Et}), 20.73 (2x t, Ac), 20.7 (t, Ac), 14.7 (p, S_{Et}) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₃H₂₀O₇NaS: 343.0818 [M+Na]⁺, gefunden: 343.0818 [M+Na]⁺.

3,11-Acetat-18-TBS-20-PMB geschütztes Noricumazol A (S33a) und 11-*epi*-Noricumazol A S33b:



Zu einer Lösung von Alkohol **172a** (27 mg, 36.0 μmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (7.0 mL) werden bei RT nacheinander 4-Dimethylaminopyridin (0.9 mg, 7.2 μmol, 0.2 Äq.), Pyridin (13 μL, 158.4 μmol, 4.4 Äq.) und Acetanhydrid (8 μL, 79.2 μmol, 2.2 Äq.) gegeben. Die Reaktion wird nach 16 h durch Zugabe von Diethylether und einer wässrigen Kupfer-(II)-sulfat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1 → 2:1) liefert **S33a** (25 mg, 29.9 μmol, quant) als farbloses Öl.

S33a: $R_f = 0.65$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{24} = -22.4$ (*c* 1.0, MeOH); **¹H-NMR** (400 MHz, Me₂CO *d*₆, Me₂CO = 2.05 ppm) δ 7.80 (s, 1H, H-15), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMB), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, PMB), 6.59 (dd, *J* = 15.5, 0.8 Hz, 1H, H-13), 6.40 (ddd, *J* = 15.5, 7.2, 0.5 Hz, 1H, H-12), 5.67 (dq, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, H-11), 4.68 (ddd, *J* = 9.2, 4.5, 3.0 Hz, 1H, H-9), 4.57-4.53 (m, 1H, H-18), 4.51 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, PMB), 4.39 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, PMB), 3.78 (s, 3H, PMB), 3.34 (ddd, *J* = 8.2, 5.2, 4.0 Hz, 1H, H-20), 3.12 (dd, *J* = 16.1, 3.0 Hz, 1H, H-17), 3.04 (dd, *J* = 16.1, 10.1 Hz, 1H, H-17'), 2.87 (dd, *J* = 15.0, 3.0 Hz, 1H, H-8), 2.73 (dd, *J* = 15.0, 9.2 Hz, 1H, H-8'), 2.58 (dd, *J* = 13.3, 5.9 Hz, 1H, H-24), 2.33 (dd, *J* = 13.3, 8.7 Hz, 1H, H-24'), 2.32-2.27 (m, 1H, H-10), 2.29 (s, 3H, Ac), 2.10 (ddd, *J* = 13.9, 7.2, 4.5 Hz, 1H, H-10'), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.98 (ddd, *J* = 6.6, 4.0, 1.9 Hz, 1H, H-19), 1.82 (dddd, *J* = 14.6, 7.3, 7.3, 4.3 Hz, 1H, H-21), 1.69-1.59 (m, 1H, H-25), 1.50 (dddd, *J* = 14.6, 7.3, 7.3, 5.2 Hz, 1H, H-21'), 1.41-1.32 (m, 1H, H-26), 1.26-1.14 (m, 1H, H-26'), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-23), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H,

H-22), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-27), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28), 0.75 (s, 9H, TBS), -0.03 (s, 3H, TBS), -0.25 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 170.3 (2x q, Ac), 169.5 (q, C-1), 164.5 (q, C-16), 160.1 (q, PMB), 150.9* (q, C-3), 140.1 (q, C-7), 139.1 (q, C-14), 136.8 (t, C-15), 136.7 (t, C-5), 135.3* (q, C-4), 132.1 (q, PMB), 130.2 (2x t, PMB), 129.5 (t, C-12), 125.6 (t, C-6), 121.8 (t, C-13), 118.6* (q, C-2), 114.4 (2x t, PMB), 81.1 (t, C-20), 75.3 (t, C-18), 71.9 (t, C-9), 71.5 (s, PMB), 70.7 (t, C-11), 55.5 (p, PMB), 42.5 (t, C-19), 40.4 (s, C-10), 37.7 (s, C-24), 36.3 (t, C-25), 34.1 (s, C-17), 32.2 (s, C-8), unter Me_2CO -Signal (s, C-26), 26.2 (3x p, TBS), 23.4 (s, C-21), 21.1 (p, Ac), 21.07 (p, Ac), 19.3 (t, C-28), 18.5 (q, TBS), 11.8 (p, C-27), 10.2 (p, C-23), 8.5 (p, C-22), -4.5 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{NO}_{10}\text{Si}$: 820.4456 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 820.4437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

S33b:

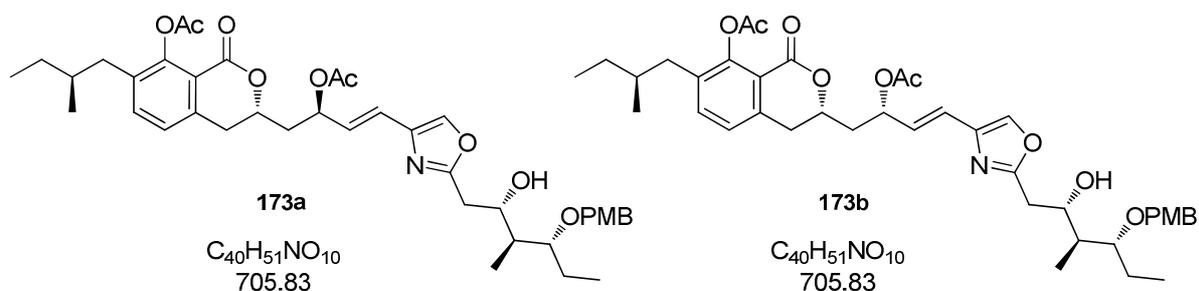
Ausbeute: quant., 0.07 mmol

$R_f = 0.43$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25} = -12.6$ (c 0.9, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Me}_2\text{CO } d_6$, $\text{Me}_2\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 7.80 (s, 1H, H-15), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB), 6.59 (dd, $J = 15.5$, 0.8 Hz, 1H, H-13), 6.40 (ddd, $J = 15.5$, 7.2, 0.5 Hz, 1H, H-12), 5.67 (dq, $J = 7.2$, 0.8 Hz, 1H, H-11), 4.68 (ddd, $J = 9.2$, 4.5, 3.0 Hz, 1H, H-9), 4.57-4.53 (m, 1H, H-18), 4.51 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, PMB), 4.39 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, PMB), 3.78 (s, 3H, PMB), 3.34 (ddd, $J = 8.2$, 5.2, 4.0 Hz, 1H, H-20), 3.12 (dd, $J = 16.1$, 3.0 Hz, 1H, H-17), 3.04 (dd, $J = 16.1$, 10.1 Hz, 1H, H-17'), 2.87 (dd, $J = 15.0$, 3.0 Hz, 1H, H-8), 2.73 (dd, $J = 15.0$, 9.2 Hz, 1H, H-8'), 2.58 (dd, $J = 13.3$, 5.9 Hz, 1H, H-24), 2.33 (dd, $J = 13.3$, 8.7 Hz, 1H, H-24'), 2.32-2.27 (m, 1H, H-10), 2.29 (s, 3H, Ac), 2.10 (ddd, $J = 13.9$, 7.2, 4.5 Hz, 1H, H-10'), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.98 (ddd, $J = 6.6$, 4.0, 1.9 Hz, 1H, H-19), 1.82 (dddd, $J = 14.6$, 7.3, 7.3, 4.3 Hz, 1H, H-21), 1.69-1.59 (m, 1H, H-25), 1.50 (dddd, $J = 14.6$, 7.3, 7.3, 5.2 Hz, 1H, H-21'), 1.41-1.32 (m, 1H, H-26), 1.26-1.14 (m, 1H, H-26'), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-23), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-27), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-28), 0.75 (s, 9H, TBS), -0.03 (s, 3H, TBS), -0.25 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 49.0$ ppm) δ 171.9 (2x q, Ac), 165.8 (2x q, C-1, C-3), 160.7 (2x q, C-16, PMB), 140.7 (q, C-14), 139.0 (q, C-7), 137.73 (t, C-12), 137.7 (2x t, C-5, C-15), 132.1 (2x t, PMB), 130.8 (1x q, 1x s, PMB, C-4), 129.1 (t, C-15), 126.1 (q, C-2), 123.0 (2x t, C-6, C-13), 114.7 (2x t, PMB), 81.6 (t, C-20), 77.1 (t, C-18), 72.6 (t, C-9), 72.1 (t, C-11), 71.9 (s, PMB), 55.7 (p, PMB), 42.8 (t, C-19), 40.2 (s, C-10), 38.1 (s, C-24), 36.8 (t, C-25), 34.3 (s, C-8), 32.2 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 26.2 (3x p, TBS), 23.6 (s, C-21), 21.14 (p, Ac), 21.1 (p, Ac), 19.4 (t, C-28), 18.7 (q, TBS), 11.9 (p,

C-27), 10.1 (p, C-22), 8.4 (p, C-23), -4.4 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{46}H_{66}NO_{10}Si$: 820.4456 $[M+H]^+$, gefunden: 820.4437 $[M+H]^+$.

* Signal im Spektrum nicht deutlich sichtbar; eindeutige Zuordnung mittels HMBC-Experiment.

3,11-Acetat-20-PMB geschütztes Noricumazol A (173a) und 11-*epi*-Noricumazol A 173b:



Zu einer Lösung von geschütztem Noricumazol A **S33a** (14 mg, 17.3 μ mol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (7.0 mL) wird bei 0 °C über eine Spritzenpumpe innerhalb von 14 h Flusssäure in Pyridin (70%, als HF 30%, 0.7 mL) gegeben und bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und über semipräparative RP-HPLC gereinigt (5 min 20% Acetonitril, dann Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 \rightarrow 60/40 in 30 min, dann 60/100 in 30 min, 2.5 mL/min \rightarrow 4 mL/min, t_R = 42.5 min). **173a** (8 mg, 11.9 μ mol, 69%, 89% BORSM) wird als farbloses Öl erhalten. Als Nebenprodukt wird 3,11-Acetat geschütztes Noricumazol A **174a** erhalten.

173a: R_f = 0.55 (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -27.1 (c 0.8, MeOH); **1H -NMR** (500 MHz, MeOH d_4 , MeOH d_3 = 3.31 ppm) δ 7.78 (s, 1H, H-15), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-5), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H, PMB), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-6), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H, PMB), 6.54 (dd, J = 15.6, 0.3 Hz, 1H, H-13), 6.33 (dd, J = 15.6, 6.7 Hz, 1H, H-12), 5.65 (dq, J = 6.7, 0.5 Hz, 1H, H-11), 4.64 (dddd, J = 10.4, 5.8, 5.8, 4.2 Hz, 1H, H-9), 4.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H, PMB), 4.40 (d, J = 11.3 Hz, 1H, PMB), 4.17 (ddd, J = 9.4, 6.6, 3.2 Hz, 1H, H-18), 3.77 (s, 3H, PMB), 3.49 (ddd, J = 7.2, 6.6, 3.6 Hz, 1H, H-20), 3.05 (dd, J = 14.6, 4.2 Hz, 1H, H-8), 3.01 (dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1H, H-8'), 2.94 (dd, J = 15.2, 3.2 Hz, 1H, H-17), 2.77 (dd, J = 15.2, 9.4 Hz, 1H, H-17'), 2.59 (dd, J = 13.3, 6.1 Hz, 1H, H-24), 2.38-2.31 (m, 1H, H-24'), 2.31 (s, 3H, Ac), 2.14 (dd, J = 6.7, 5.8 Hz, 2H, H-10), 2.06 (s, 3H, Ac), 2.02 (sext, J = 6.6 Hz, 1H, H-19), 1.70 (dddd, J = 7.2, 7.2, 6.6, 3.6 Hz, 1H, H-21), 1.64-1.58 (m, 1H, H-25), 1.47 (sext, J = 7.2 Hz, 1H, H-21'), 1.41-1.30 (m, 1H, H-26), 1.30-1.17 (m, 1H, H-26'), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H,

H-27), 0.91 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H, H-22), 0.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H, H-23), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 49.0$ ppm) δ 172.1 (2x q, Ac), 171.2 (q, C-1), 165.7 (q, C-16), 160.8 (q, PMB), 149.7* (q, C-3), 140.6 (q, C-7), 139.0 (q, C-14), 137.8 (t, C-15), 137.7 (t, C-5), 135.5* (q, C-4), 132.1 (q, PMB), 130.8 (2x t, PMB), 129.8 (t, C-12), 126.1 (t, C-6), 122.0 (t, C-13), 118.6* (q, C-2), 114.7 (2x t, PMB), 82.1 (t, C-20), 76.3 (t, C-9), 72.0 (s, PMB), 71.7 (t, C-11), 71.6 (t, C-18), 55.7 (p, PMB), 42.1 (t, C-19), 40.5 (s, C-10), 38.1 (s, C-24), 36.9 (t, C-25), 34.3 (s, C-8), 33.8 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 23.1 (s, C-21), 21.1 (p, Ac), 21.0 (p, Ac), 19.4 (t, C-28), 11.9 (p, C-27), 10.8 (p, C-23), 9.6 (p, C-22) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{NO}_{10}$: 706.3591 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 706.3591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

173b:

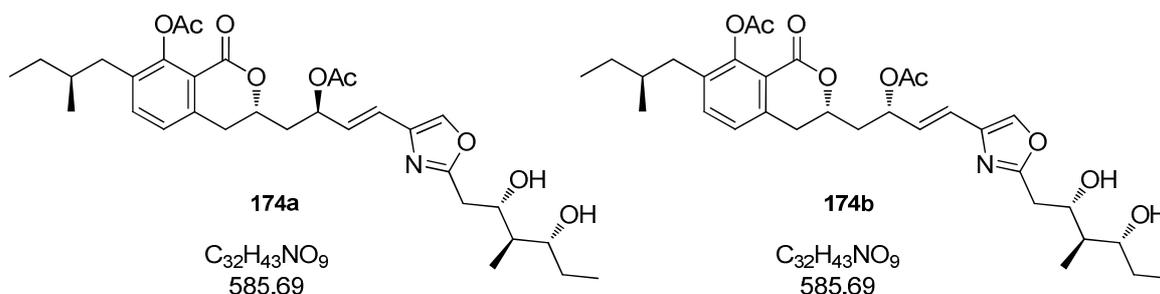
Ausbeute: 61%, 16.7 μmol , $t_R = 33.0$ min

$R_f = 0.43$ (PE:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{25} = -12.6$ (c 0.9, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 3.31$ ppm) δ 7.79 (s, 1H, H-15), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 6.56 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-13), 6.32 (dd, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1H, H-12), 5.66 (ddd, $J = 7.2, 7.0, 6.7$ Hz, 1H, H-11), 4.57 (ddd, $J = 14.9, 8.1, 3.9$ Hz, 1H, H-9), 4.42 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, PMB), 4.39 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, PMB), 4.15 (ddd, $J = 9.5, 6.6, 3.2$ Hz, 1H, H-18), 3.76 (s, 3H, PMB), 3.48 (ddd, $J = 6.6, 6.1, 3.4$ Hz, 1H, H-20), 3.08 (dd, $J = 16.1, 3.9$ Hz, 1H, H-8), 3.00 (dd, $J = 16.1, 8.1$ Hz, 1H, H-8'), 2.92 (dd, $J = 15.1, 3.2$ Hz, 1H, H-17), 2.76 (dd, $J = 15.1, 9.5$ Hz, 1H, H-17'), 2.58 (dd, $J = 13.4, 6.4$ Hz, 1H, H-24), 2.37-2.30 (m, 1H, H-24'), 2.31 (s, 3H, Ac), 2.28 (ddd, $J = 14.3, 8.1, 6.7$ Hz, 1H, H-10), 2.07 (s, 3H, Ac), 2.02 (ddd, $J = 14.3, 7.0, 3.9$ Hz, 1H, H-10'), 2.01 (sext, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-19), 1.68 (dddd, $J = 14.0, 7.5, 7.5, 3.4$ Hz, 1H, H-21), 1.61 (oct, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-25), 1.45 (sext, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-26), 1.36 (ddd, $J = 14.0, 7.5, 6.1$ Hz, 1H, H-21'), 1.24-1.14 (m, 1H, H-26'), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-27), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-22), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-23), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 49.0$ ppm) δ 172.0 (2x q, Ac), 171.1 (q, C-1), 165.7 (q, C-16), 160.8 (q, PMB), 150.0* (q, C-3), 140.1 (q, C-14), 138.9 (t, C-15), 137.9 (t, C-15), 137.8 (q, C-7), 136.0* (q, C-4), 132.0 (q, PMB), 130.8 (2x t, PMB), 129.2 (t, C-12), 126.1 (t, C-6), 122.8 (t, C-13), 118.4* (q, C-2), 114.6 (2x t, PMB), 82.0 (t, C-20), 77.2 (t, C-9), 72.5 (t, C-11), 71.9 (s, PMB), 71.5 (t, C-18), 55.6 (p, PMB), 42.1 (t, C-19), 40.2 (s, C-10), 38.1 (s, C-24), 36.9 (t, C-25), 34.2 (s, C-8), 33.7 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 23.1 (s, C-21), 21.14 (p, Ac), 21.1 (p, Ac), 19.4 (t, C-28), 11.9 (p, C-27), 10.7 (p, C-22), 9.6 (p, C-23) ppm;

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{40}H_{52}NO_{10}$: 706.3591 $[M+H]^+$, gefunden: 706.3591 $[M+H]^+$.

* Signal im Spektrum nicht deutlich sichtbar; eindeutige Zuordnung mittels HMBC-Experiment.

3,11-Acetat geschütztes Noricumazol A (174a) und 11-*epi*-Noricumazol A 174b:



174a: $t_R = 38.0$ min

$R_f = 0.34$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{24} = -12.5$ (c 0.9, MeOH); **1H -NMR** (500 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 3.31$ ppm) δ 7.79 (s, 1H, H-15), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6), 6.54 (dd, $J = 15.8, 0.6$ Hz, 1H, H-13), 6.32 (dd, $J = 15.8, 6.5$ Hz, 1H, H-12), 5.65 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-11), 4.69-4.63 (m, 1H, H-9), 4.18 (ddd, $J = 9.5, 6.7, 3.3$ Hz, 1H, H-18), 3.54 (ddd, $J = 9.0, 6.7, 2.6$ Hz, 1H, H-20), 3.09-3.05 (m, 1H, H-8), 3.00 (dd, $J = 16.4, 3.9$ Hz, 1H, H-8'), 3.00 (dd, $J = 15.1, 3.3$ Hz, 1H, H-17), 2.81 (dd, $J = 15.1, 9.5$ Hz, 1H, H-17'), 2.59 (dd, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.41-2.32 (m, 1H, H-24'), 2.32 (s, 3H, Ac), 2.15 (pt, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-10), 2.07 (s, 3H, Ac), 1.77 (sext, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-19), 1.69-1.58 (m, 2H, H-21, H-25), 1.45-1.33 (m, 2H, H-21', H-26), 1.25-1.17 (sext, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-26'), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-27), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-22), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-23), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-28) ppm; **^{13}C -NMR** (125 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 49.0$ ppm) δ 172.1 (2x q, Ac), 171.2 (q, C-1), 165.9 (q, C-16), 149.6* (q, C-3), 140.7 (q, C-7), 138.9 (t, C-5), 137.8 (t, C-15), 130.7 (q, C-14), 129.8 (t, C-12), 126.1 (t, C-6), 122.0 (t, C-13), 118.5* (q, C-4), 114.8 (q, C-2), 76.3 (t, C-9), 75.4 (t, C-20), 72.3 (t, C-18), 71.6 (t, C-11), 45.6 (t, C-19), 40.5 (s, C-10), 38.1 (s, C-24), 36.9 (t, C-25), 34.3 (s, C-8), 33.7 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 27.2 (s, C-21), 21.1 (p, Ac), 21.0 (p, Ac), 19.4 (t, C-28), 11.9 (p, C-23), 11.3 (p, C-22), 10.4 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{32}H_{44}NO_9$: 586.3016 $[M+H]^+$, gefunden: 586.3002 $[M+H]^+$.

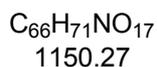
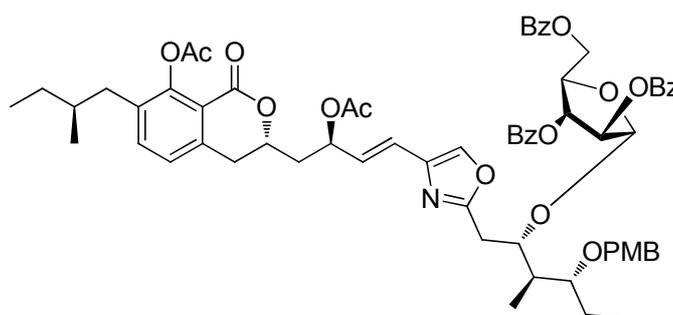
174b: $t_R = 42.5$ min

$R_f = 0.32$ (PE:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25} = -12.6$ (c 0.9, MeOH); **1H -NMR** (500 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 3.31$ ppm) δ 7.78 (s, 1H, H-15), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6), 6.55 (dd, $J = 15.6, 0.2$ Hz, 1H, H-13), 6.31 (dd, $J = 15.6, 7.1$ Hz, 1H, H-12), 5.66

(ddd, $J = 7.1, 6.9, 6.9$ Hz, 1H, H-11), 4.58 (ddd, $J = 7.1, 6.9, 6.9$ Hz, 1H, H-9), 4.17 (dddd, $J = 10.5, 8.1, 3.9, 3.6$ Hz, 1H, H-18), 3.53 (ddd, $J = 8.9, 6.6, 2.7$ Hz, 1H, H-20), 3.06 (dd, $J = 16.0, 3.6$ Hz, 1H, H-8), 3.04 (dd, $J = 16.0, 3.9$ Hz, 1H, H-8'), 3.00 (dd, $J = 15.0, 3.2$ Hz, 1H, H-17), 2.80 (dd, $J = 15.0, 9.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.58 (dd, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.34-2.31 (m, 1H, H-24'), 2.31 (s, 3H, Ac), 2.28 (ddd, $J = 14.4, 8.1, 6.9$ Hz, 1H, H-10), 2.11-2.06 (m, 1H, H-10'), 2.08 (s, 3H, Ac), 1.76 (sext, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-19), 1.67-1.57 (m, 2H, H-21, H-25), 1.43-1.33 (m, 2H, H-21', H-26), 1.27-1.15 (m, 1H, H-26'), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-27), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-22), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-23), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 49.0$ ppm) δ 172.0 (2x q, Ac), 171.1 (q, C-1), 165.9 (q, C-16), 151.9* (q, C-3), 138.8 (t, C-15), 137.9 (t, C-5), 137.8 (q, C-7), 130.7 (q, C-14), 129.2 (2x t, C-6, C-12), 126.1 (t, C-4), 122.7 (t, C-13), 114.8 (q, C-2), 77.2 (t, C-9), 75.4 (t, C-20), 72.5 (t, C-11), 72.3 (t, C-18), 45.6 (t, C-19), 40.2 (s, C-10), 38.1 (s, C-24), 36.9 (t, C-25), 34.7 (t, C-25), 34.2 (s, C-8), 33.7 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 27.2 (s, C-21), 21.1 (p, Ac), 21.08 (p, Ac), 19.4 (t, C-28), 11.9 (p, C-23), 11.3 (p, C-22), 10.4 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{NO}_9$: 586.3016 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 586.3002 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

* Signal im Spektrum nicht deutlich sichtbar; eindeutige Zuordnung mittels HMBC-Experiment.

Glyko-Konjugat 180a:

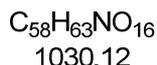
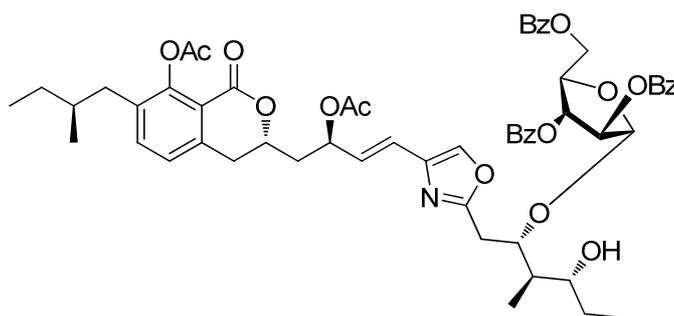


Eine Lösung von Akzeptor **173a** (8 mg, 11.9 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$) in Dichlormethan (2.3 mL) wird unter Argonatmosphäre zu aktiviertem Molsieb (Pulver, 4 \AA) gegeben und bei RT mit Quecksilber(II)cyanid (7 mg, 26.1 μmol , 2.2 $\text{\AA}q$) versetzt. Die Suspension wird 45 min gerührt und anschließend zuvor mit Benzol codestilliertes 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- α -D-arabinofuranosylbromid **179** (45 mg, 85.6 μmol , 7.2 $\text{\AA}q$) in Dichlormethan (1.5 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2.25 h bei RT gerührt und durch Zugabe von Methanol beendet. Nach Filtration der Reaktionslösung über Kieselgur wird diese mit einer

wässrigen Kaliumbromid-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und über semipräparative RP-HPLC gereinigt (Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 → 100/0 in 50 min, 2.75 mL/min, $t_R = 40.6$ min). Es wird Glyko-Konjugat **180a** (6 mg, 5.2 μmol , 47%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.61$ (PE:EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{22} = -10.3$ (c 0.5, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 3.31$ ppm) δ 8.08-8.02 (m, 2 H, Bz), 7.98-7.91 (m, 4 H, Bz), 7.69 (s, 1H, H-15), 7.67-7.59 (m, 2H, Bz), 7.46-7.45 (m, 5H, Bz), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5), 7.28-7.20 (m, 2H, Bz), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 6.32 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-13), 6.26 (dd, $J = 15.8, 6.4$ Hz, 1H, H-12), 5.60-5.50 (m, 1H, H-11), 5.41 (pd, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-4'), 5.39 (ps, 1H, H-2'), 5.17 (ps, 1H, H-1'), 4.69 (dd, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H, H-5'), 4.61 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, PMB), 4.59 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H, H-5''), 4.58-4.56 (m, 1H, H-9), 4.47 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, PMB), 4.48 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H, H-3'), 4.41-4.36 (m, 1H, H-18), 3.71 (s, 3H, PMB), 3.47-3.42 (m, 1H, H-20), 3.00 (dd, $J = 15.8, 4.0$ Hz, 1H, H-17), 2.98-2.93 (m, 2H, H-8), 2.89 (dd, $J = 15.8, 10.8$ Hz, 1H, H-17'), 2.56 (dd, $J = 13.5, 6.1$ Hz, 1H, H-24), 2.29 (dd, $J = 13.5, 8.4$ Hz, 1H, H-24'), 2.28-2.24 (m, 1H, H-19), 2.03 (ddd, $J = 14.7, 9.0, 4.1$ Hz, 1H, H-10), 1.91 (ddd, $J = 14.7, 6.8, 3.5$ Hz, 1H, H-10'), 1.73 (ddd, $J = 14.5, 7.1, 3.7$ Hz, 1H, H-21), 1.63-1.55 (m, 1H, H-25), 1.46-1.37 (m, 1H, H-21'), 1.45 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-26), 1.18 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-26'), 0.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-22), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-27), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-23), 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 49.0$ ppm) δ 172.0 (2x q, Ac), 171.2 (q, C-1), 167.6 (q, Bz), 167.1 (q, Bz), 166.5 (q, Bz), 164.7 (q, C-16), 160.7 (q, PMB), 149.0* (q, C-3), 140.6 (t, C-7), 139.1 (t, C-15), 137.8 (q, C-5), 134.9 (q, C-14), 130.91 (q, PMB), 130.9 (3x t, Bz), 130.89 (2x t, PMB), 130.8 (2x t, Bz), 129.9 (2x t, Bz), 129.86 (t, C-12), 129.8 (q, C-4), 129.77 (3x t, Bz), 128.9 (t, C-5), 127.0 (t, C-6), 121.8 (t, C-13), 118.5* (q, C-2), 114.7 (2x t, PMB), 107.4 (t, C-1'), 83.3 (t, C-4'), 83.1 (t, C-2'), 81.2 (t, C-20), 79.2 (t, C-3'), 79.1 (t, C-18), 76.1 (t, C-9), 71.6 (s, PMB), 71.4 (t, C-11), 65.0 (s, C-5'), 55.6 (p, PMB), 40.5 (t, C-19), 40.2 (s, C-10), 38.1 (s, C-24), 36.8 (t, C-25), 34.3 (s, C-8), 31.1 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 23.2 (s, C-21), 21.1 (p, Ac), 21.0 (p, Ac), 19.4 (t, C-28), 11.9 (p, C-22), 10.9 (p, C-23), 19.7 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{66}\text{H}_{72}\text{NO}_{17}$: 1150.4800 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 1150.4789 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

* Signal im Spektrum nicht deutlich sichtbar; eindeutige Zuordnung mittels HMBC-Experiment.

Glyko-Konjugat S34:

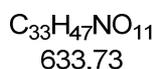
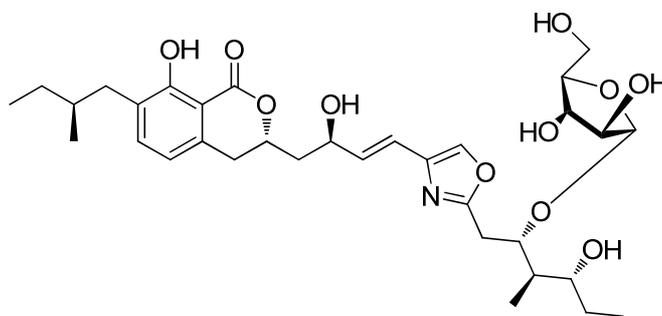
Zu einer Lösung von Verbindung **180a** (3 mg, 2.9 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.5 mL) werden bei 0 °C Phosphatpuffer (0.3 mL) und 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzoquinon (1 mg, 5.7 μmol , 2.0 Äq.) in Dichlormethan (0.7 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 75 min bei 0 °C gerührt und weiteres 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzoquinon (0.7 mg, 2.9 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben. Nach 1.5 h wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Nach Trennung beider Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und über semipräparative RP-HPLC gereinigt (Gradient Acetonitril/Wasser = 20/80 \rightarrow 100/0 in 50 min, 2.75 mL/min, $t_R = 37.4$ min). Es wird Glyko-Konjugat **S34** (3 mg, 2.8 μmol , 98%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.67$ (PE:EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{22} = -21.8$ (c 0.3, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 3.31$ ppm) δ 8.08-8.03 (m, 2H, Bz), 7.98-7.92 (m, 4H, Bz), 7.70 (s, 1H, H-15), 7.68-7.63 (m, 2H, Bz), 7.54-7.49 (m, 2H, Bz), 7.98-7.95 (m, 1H, Bz), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 7.30-7.25 (m, 2H, Bz), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 6.33 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-13), 6.24 (dd, $J = 15.6, 6.3$ Hz, 1H, H-12), 5.55-5.48 (m, 1H, H-11), 5.45 (dd, $J = 4.6, 1.2$ Hz, 1H, H-4'), 5.35 (ps, 1H, H-2'), 5.15 (ps, 1H, H-1'), 4.74 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H, H-5'), 4.63 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H, H-5''), 4.57 (dd, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H, H-3'), 4.55-4.59 (m, 2H, H-9, H-18), 3.50-3.47 (m, 1H, H-20), 3.09-2.99 (m, 2H, H-8), 2.97 (dd, $J = 16.6, 3.9$ Hz, 1H, H-17), 2.92 (dd, $J = 16.6, 10.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.57 (dd, $J = 13.5, 6.3$ Hz, 1H, H-24), 2.36-2.31 (m, 1H, H-24'), 2.31 (s, 3H, Ac), 2.14-2.09 (m 1H, H-19), 2.03-1.94 (m, 2H, H-10), 2.00 (s, 3H, Ac), 1.69-1.63 (m, 1H, H-21), 1.62-1.54 (m, 1H, H-25), 1.46-1.39 (m, 1H, H-21'), 1.31-1.25 (m, 1H, H-26), 1.19-1.13 (m, 1H, H-26'), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-23), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-22), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-27), 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-28) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH d_4 , MeOH $d_3 = 49.0$ ppm) δ 172.0 (2x q, Ac), 171.2 (q, C-1), 167.6 (q, Bz), 167.1 (q, Bz), 166.5 (q, Bz), 165.1 (q, C-16), 150.0* (q, C-3), 140.6 (q, C-14),

139.0 (q, C-7), 137.8 (t, C-5), 134.8 (t, C-12), 134.4 (t, C-15), 130.9 (6x t, Bz), 130.6 (4x t, Bz), 129.9 (2x t, Bz), 129.8 (2x t, Bz), 129.6 (4x t, Bz), 127.1 (q, C-2), 126.1 (t, C-6), 121.8 (t, C-13), 118.6* (q, C-4), 107.7 (t, C-1'), 83.4 (t, C-2'), 82.9 (t, C-3'), 79.2 (t, C-4'), 79.1 (t, C-18), 76.2 (t, C-9), 74.9 (t, C-20), 71.4 (t, C-11), 64.9 (s, C-5'), 44.4 (t, C-19), 40.2 (s, C-10), 38.1 (s, C-24), 36.8 (t, C-25), 34.2 (s, C-17), 30.5 (s, C-26), 30.4 (s, C-8), 27.8 (s, C-21), 21.0 (2x p, Ac), 19.4 (t, C-28), 11.9 (p, C-23), 11.0 (p, C-22), 10.5 (p, C-27) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{58}H_{64}NO_{16}$: 1030.4225 $[M+H]^+$, gefunden: 1030.4240 $[M+H]^+$.

* Signal im Spektrum nicht deutlich sichtbar; eindeutige Zuordnung mittels HMBC-Experiment.

Noricumazol B (12):



Aglykon **S34** (2 mg, 1.5 μ mol, 1.0 Äq.) wird in einer Lösung von Methanol/Tetrahydrofuran/Wasser/Triethylamin (1.4 mL, 6:5:1:2) gelöst. Die Reaktionsmischung wird 2 d bei 55 °C gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril und Wasser (1:1) aufgenommen und über semipräparative RP-HPLC gereinigt (5 min 10% Acetonitril, dann Gradient Acetonitril/Wasser = 10/90 \rightarrow 40/60 in 80 min, dann 0/100 in 15 min, 2.75 mL/min, t_R = 87.1 min). Es wird Noricumazol B (**12**) (1 mg, 1.4 μ mol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.26 (EtOAc:CH₃OH = 10:1); $[\alpha]_D^{22}$ = +14.8 (c 0.1, MeOH); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{33}H_{48}NO_{11}$: 634.3227 $[M+H]^+$, gefunden: 634.3228 $[M+H]^+$.

Isoliertes Noricumazol B (**12***): $[\alpha]_D^{22}$ = +17.9 (c 0.7, MeOH);

NMR-Daten von Noricumazol B (12):

#	isoliertes Noricumazol B nach H/D-Austausch		synthetisches Noricumazol B	
	$\delta^{13}\text{C}$ [ppm]	$\delta^1\text{H}$ [ppm], m, J [Hz]	$\delta^{13}\text{C}$ [ppm]	$\delta^1\text{H}$ [ppm] m, J [Hz]
1	171.9, q	-	170.5, q	-
2	108.9, q	-	105.5, q	-
3	161.5, q	-	160.1, q	-
4	129.5, q	-	129.5, q	-
5	138.6, t	7.30, d, 7.5	137.2, t	7.30, d, 7.5
6	118.6, q	6.73, d, 7.5	117.2, q	6.73, d, 7.5
7	139.0, q	-	137.6, q	-
8	34.1, t	3.04, m 2.99, m	32.7, t	3.04, m 2.99, m
9	78.1, t	4.86, dddd, 3.5, 5.6, 9.3, 9.4	76.7, t	unter MeOH-Signal, dddd, 3.4, 5.6, 9.3, 9.4
10	43.5, s	2.08, ddd, 2.7, 9.4, 14.3 1.86, ddd, 3.5, 10.1, 14.3	42.1, s	2.08, ddd, 3.4, 9.5, 14.5 1.87, ddd, 3.1, 10.1, 14.5
11	68.4, t	4.58, ddd, 2.7, 5.8, 10.1	67.0, t	4.58, dddd, 0.7, 3.1, 5.8, 10.1
12	135.3, t	6.43, dd, 5.8, 15.7	133.9, t	6.42, dd, 5.8, 15.8
13	118.9, t	6.51, dd, 1.1, 15.7	117.5, t	6.51, dd, 1.1, 15.8
14	139.5, q	-	138.1, q	-
15	137.1, t	7.75, s	135.7, t	7.77, s
16	165.3, q	-	163.9, q	-
17	30.5, s	3.06, dd, 3.5, 15.3 2.92, dd, 8.5, 15.3	29.1, s	3.06, dd, 3.5, 15.3 2.92, dd, 8.5, 15.3
18	78.2, t	4.33, ddd, 3.5, 5.4, 8.5	76.7, t	4.33, ddd, 3.5, 5.4, 8.5
19	44.3, t	2.02, m	42.9, t	2.02, m
20	75.1, t	3.45, ddd, 2.6, 7.4, 9.0	73.7, t	3.45, ddd, 2.7, 6.1, 10.3
21	27.5, s	1.67, m 1.41, m	26.1, s	1.67, m 1.40, m
22	10.5, p	0.99, t, 7.3	9.1, p	0.99, t, 7.4
23	11.1, p	0.95, d, 7.1	9.7, p	0.95, d, 7.1
24	37.7, s	2.66, dd, 6.4, 13.2 2.40, dd, 8.1, 13.2	36.3, s	2.66, dd, 6.3, 13.2 2.40, dd, 8.1, 13.2
25	36.1, t	1.73, dsxt, 0.9, 6.4	34.7, t	1.73, m
26	30.4, s	1.35, m 1.19, dquin, 13.6, 7.2	29.0, s	1.35, m 1.18, dquin, 13.4, 7.5
27	11.8, p	0.93, t, 7.5	10.4, p	0.93, t, 7.5
28	19.4, p	0.86, d, 6.6	17.9, p	0.86, d, 6.6
1'	109.5, t	4.81, d, 1.6	108.1, t	4.81, d, 1.5
2'	83.6, t	3.85, dd, 1.6, 3.6	82.2, t	3.84, dd, 1.5, 3.6
3'	78.7, t	3.78, dd, 3.6, 6.1	77.3, t	3.78, dd, 3.6, 6.1
4'	85.8, t	3.92, ddd, 3.3, 5.5, 6.1	84.4, t	3.92, ddd, 3.2, 5.5, 6.1
5'	63.0, s	3.71, dd, 3.3, 11.9 3.60, dd, 5.5, 11.9	61.6, s	3.71, dd, 3.2, 11.9 3.60, dd, 5.5, 11.9

7 Literaturangaben

- [1] World Health Organisation (WHO), *The top 10 causes of death*, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>, [Stand: Juni 2011], Abruf: 21.11.2011.
- [2] E. Rybicki, *S. Afr. J. Sci.* **1990**, *86*, 182-186.
- [3] F. H. Crick, J. D. Watson, *Nature*. **1956**, *177*, 473-475.
- [4] C. M. Lawrence, S. Menon, B. J. Eilers, B. Bothner, R. Khayat, T. Douglas, M. J. Young, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 12599-12603.
- [5] N.P. Johnson, J. Müller, *Bull. Hist. Med.* **2002**, *76*, 105–15.
- [6] World Health Organisation (WHO), *Pandemic (H1N1) 2009*, http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/, [Stand: August 2010], Abruf: 22.11.2011.
- [7] F. Barré-Sinoussi, L. Montagnier, *et al.*, *Science* **1983**, *220*, 868-871.
- [8] World Health Organisation (WHO), <http://www.who.int>.
- [9] N. Kato, *Microb. Comp. Genomics* **2000**, *5*, 129-151.
- [10] Q. L. Choo, G. Kuo, A. J. Weiner, L. R. Overby, D. W. Bradley, M. Houghton, *Science* **1989**, *244*, 359-362.
- [11] Robert Koch Institut (RKI), *Epidemiologisches Bulletin* **2011**, Nr. 29.
- [12] D. Martin, J. S. Gutkind, *Oncogene* **2008**, *2*, 31-42.
- [13] Science Photo Library, <http://www.sciencephoto.com/media/126983/view>, Abruf: 21.11.2011.
- [14] a) M. E. Burlone, A. Budkowska, *J. Gen. Virol.* **2009**, *90*, 1055-1070; b) P. Georgel, C. Schuster, M. B. Zeisel, F. Stoll-Keller, T. Berg, S. Bahram, T. F. Baumert, *Trends Mol. Med.* **2010**, *16*, 277-286.
- [15] R. Bartenschlager, V. Lohmann, *J. Gen. Virol.* **2000**, *81*, 1631-1648.
- [16] Journal of Online Hepatology, *Lecture: HCV viral kinetics*, [Stand: Februar 2011], Abruf: 23.11.2011.
- [17] Drug Bank, *Open Data Drug & Drug Target Database*, <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00105>, Abruf: 22.11.2011.
- [18] C. Lin, A. D. Kwong, R. B. Perni, *Infect. Disord. Drug Targets* **2006**, *6*, 3-16.
- [19] A. D. Kwong, R. S. Kauffman, P. Hurter, P. Mueller, *Nature Biotechn.* **2011**, *29*, 993-1003.

-
- [20] L. Gravitz, *Nature* **2011**, *474*, 2-4.
- [21] W. Tang, G. Eisenbrand, *Chinese Drugs of Plant Origin, Chemistry, Pharmacology and Use in Traditional and Modern Medicine*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, **1992**.
- [22] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
- [23] Y. Aharonowitz, A. L. Demain, *Biotechnol. Bioeng.* **1980**, *22*, 5-9.
- [24] H. B. Bode, R. Müller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6988-7007.
- [25] K. J. Weissman, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1276-1295.
- [26] K. C. Nicolaou, H. Ueno, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653-659.
- [27] I. Nিকেleit, S. Zender, F. Sasse, R. Geffers,, G. Brandes, I. Sörensen, H. Steinmetz, S. Kubicka, T. Carlomagno, D. Menche, I. Gütgemann, J. Buer, A. Gossler, M. P. Manns, M. Kalesse, R. Frank, N. P. Malek, *Cancer Cell* **2008**, *14*, 23-35.
- [28] R. Jansen, H. Irschik, V. Huch, D. Schummer, H. Steinmetz, M. Bock, T. Schmidt, A. Kirschning, R. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1284-1289
- [29] R. Müller et al., *Nature Biotechn.* **2007**, *25*, 1281-1289.
- [30] R. Thaxter, *Bot. Gaz.* **1892**, *17*, 389-406.
- [31] H. Reichenbach, *J. Industr. Microbiol. Biotech.* **2001**, *27*, 149-156.
- [32] J. Barbier, R. Jansen, H. Irschik, S. Benson, K. Gerth, B. Böhlendorf, G. Höfle, H. Reichenbach, J. Wegner, C. Zeilinger, A. Kirschning, R. Müller, *Angew. Chem.* **2012**, *51*, 1256-1260.
- [33] S. Ek, H. Kartimo, S. Mattila, A. Tolonen, *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9834-9842.; b) R. C. Beier, B. P. Mundy, *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 253-266.
- [34] D. C. Camerino, D. Tricarico, J.-F. Desaphy, *Neurotherap.: J. Am. Soc. Exp. Neurotherap.* **2007**, *4*, 184-197.
- [35] R. H. Spencer, D. C. Rees, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2002**, *31*, 207-233.
- [36] I. M. Williamson, S. J. Alvis, J. M. East, A. G. Lee, *Cell. Mol. Life Sci.* **2003**, *60*, 1581-1590.
- [37] F. I. Valiyaveetil, Y. Zhou, R. MacKinnon, *Biochemistry* **2002**, *41*, 10771-10777.
- [38] M. L. Renart, F. N. Barrera, M. L. Molina, J. A. Encinar, J. A. Poveda, A. M. Fernández, J. Gómez, J. M. González-Ros, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 29905-29915.
- [39] D. M. Cortes, E. Perozo, *Biochemistry* **1997**, *36*, 10343-10352.

-
- [40] L. Heginbotham, M. LeMasurier, L. Kolmakova-Partensky, C. J. Miller, *Gen. Physiol.* **1999**, *114*, 551-560.
- [41] Carsten Zeilinger, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [42] H. Reichenbach, G. Höfle, in S. Grabley, R. Thieriecke, *Drug discovery from nature* **1999**, Springer Verlag, 149-179.
- [43] J. Gentzsch, B. Hinkelmann, L. Kaderali, H. Irschik, R. Jansen, F. Sasse, R. Frank, T. Pietschmann, *Antiviral Res.* **2011**, *89*, 136-148.
- [44] T. Wakita, T. Pietschmann, T. Kato, T. Date, M. Miyamoto, Z. Zhao, K. Murthy, A. Habermann, H.-G. Kräusslich, M. Mizokami, R. Bartenschlager, T. J. Liang, *Nat. Med.* **2005**, *102*, 9739-9740.
- [45] H. B. Bode, S. C. Wenzel, H. Irschik, G. Höfle, R. Müller, *Angew. Chem.* **2004**, *32*, 4257-4262.
- [46] R. Müller, persönliche Mitteilung.
- [47] C. T. Walsh, *Science* **2004**, *303*, 1805-1810.
- [48] B. Kunze, H. Steinmetz, G. Höfle, M. Huss, H. Wiczorek, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 664-668.
- [49] S. Benson, *Diplomarbeit*, Leibniz Universität Hannover, Hannover **2007**.
- [50] J. Wegner, *Diplomarbeit*, Leibniz Universität Hannover, Hannover **2008**.
- [51] a) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948; b) S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.
- [52] D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099-7100.
- [53] T. Inoue, J.-F. Liu, D. C. Buske, A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256.
- [54] Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391-2393.
- [55] a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732-3738; b) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.
- [56] a) Review: Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407-2424.
- [57] Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777-5780.
- [58] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.
- [59] Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116.
- [60] Gilbert, J. C.; Weeresooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997-4998.
- [61] J. A. Frick, J. B. Klassen, A. Bathe, J. M. Abramson, H. Rapoport, *Synthesis* **1992**, 621-623.
- [62] K. Mori, M. Ikunaka, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3471-3479.

-
- [63] H. Tomioka, K. Kimoto, H. Murata, Y. Izawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 471-476.
- [64] R. C. Ronald, M. R Winkle, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2031-2042.
- [65] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann *Synlett* **1996**, 521-522.
- [66] Jenny Barbier, *Diplomarbeit*, Leibniz Universität Hannover, Hannover **2008**.
- [67] F. Saito, K. Kuramochi, A. Nakazaki, Y. Mizushina, F. Sugawara, S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4796-4799.
- [68] B.-S. Kwon, J. Tae, *Heterocycles* **2004**, 62, 137-141.
- [69] a) J. J. Eisch, Z.-R. Liu, X. Ma, G.-X. Zheng, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5140-5144.; b) 4796-4799; J. S. Bajwa, R. C. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3021.
- [70] J. Barbier, J. Wegner, S. Benson, T. Pietschmann, J. Gentsch, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2012**, *angenommen*.
- [71] P. Beak, R.A. Brown, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 6, 879-933.
- [72] K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2244-2248.
- [73] J.-P. Genêt, C. Roche, *Synlett* **2009**, 4, 573-576.
- [74] a) P. L. Anelli, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559-2562; b) M. Yamaguchi, T. Takata, T. Endo, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1490-1492.
- [75] P. V. Ramachandran, A. Srivastava, D. Hazra, *Org. Lett.* **2007**, 9, 157-160.
- [76] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322-4343.
- [77] a) G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2407-2424; b) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5644-5646; c) K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6048-6050.
- [78] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5777-5780.
- [79] T. Murakami, K. Furusawa, *Synthesis* **2004**, 10, 1566-1572.
- [80] a) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7664-7666; b) B. M. Trost, A. H. Weiss, A. J. Von Wangelin *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8-9.
- [81] Review: B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 963-983.
- [82] a) E. M. Carreira *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1806-1807; b) *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9687-9688.
- [83] a) L. Pu *et al.* *Org. Lett.* **2006**, 8, 2010-2021; b) M. Parmentier *Org. Lett.* **2007**, 9, 3563-3566;

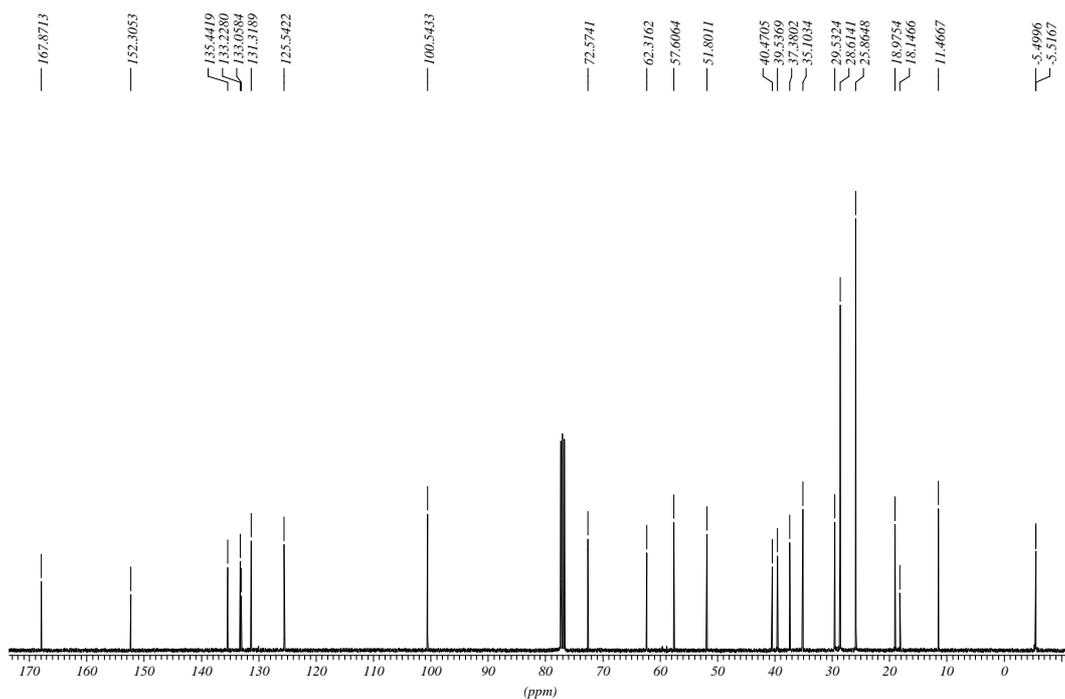
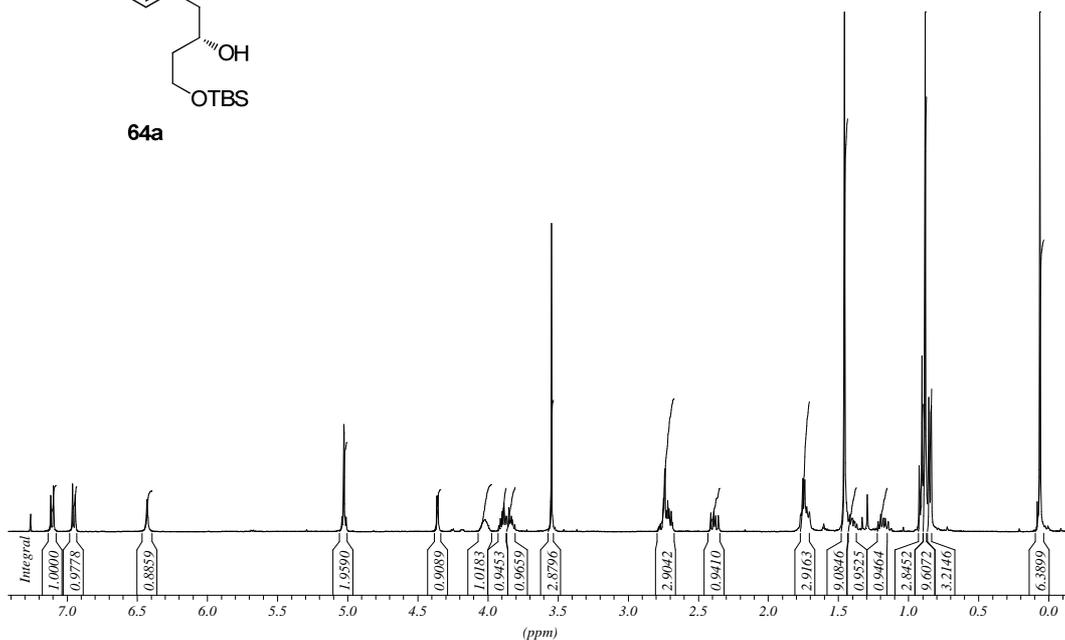
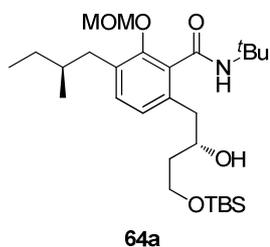
-
- [84] R. Takita, K. Yakura, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760-13761.
- [85] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553, b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
- [86] A. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1986-2012.
- [87] A. M. Salunkhe, E. R. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1523-1526.
- [88] E. O. Onyango, J. Tsurumoto, N. Imai, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6703-6705.
- [89] A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654-8664.
- [90] G. E. Keck, C. A. Wager, T. Sell, T. T. Wager, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2172-2173; G. E. Keck, C. E. Knutson, S. A. Wiles, *Org. Lett.* **2001**; A. Miura, S. Takugawa, Y. Furuya, Y. Yokoo, S. Kuwahara, H. Kiyota, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4955-4962.
- [91] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709-6716.
- [92] H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16-24.
- [93] K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739.
- [94] K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 285-288.
- [95] H. Ito, M. Hasegawa, Y. Takenaka, T. Kobayashi, K. Iguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4520-4521; J. A. Marshall, P. Eidam, H. S. Eidam, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4840-4844.
- [96] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [97] S. A. King, B. Pipik, A. Thompson, A. DeCamp, T. R. Verhoeven *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4563.
- [98] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
- [99] J. Kennedy, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 25-34.
- [100] F. Kaiser, L. Schwink, I. Velder, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3201-3217.
- [101] S. Y. W. Lau, B. A. Keay, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1541-1545.
- [102] C.A. Townsend, L. M. Bloom, *Tetrahedron* **1981**, *22*, 3923-3924.
- [103] G. Pattenden, J. Critcher, M. Remuiñan, *Can. J. Chem.* **2004**, 353-365.

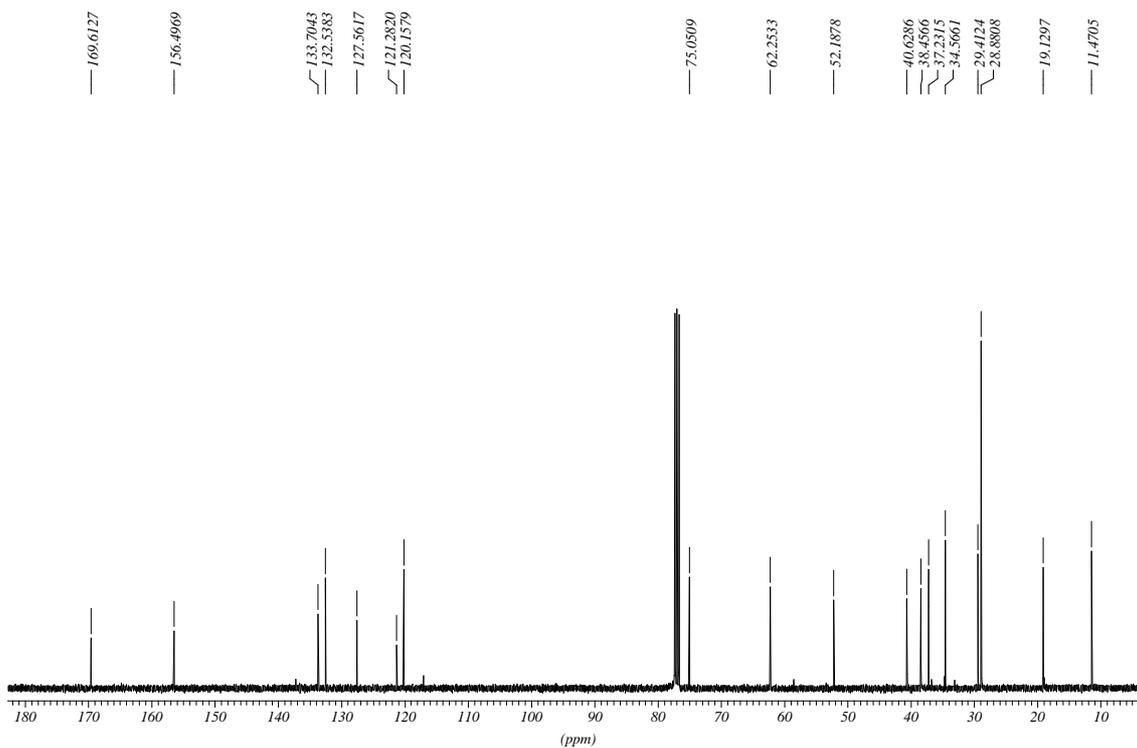
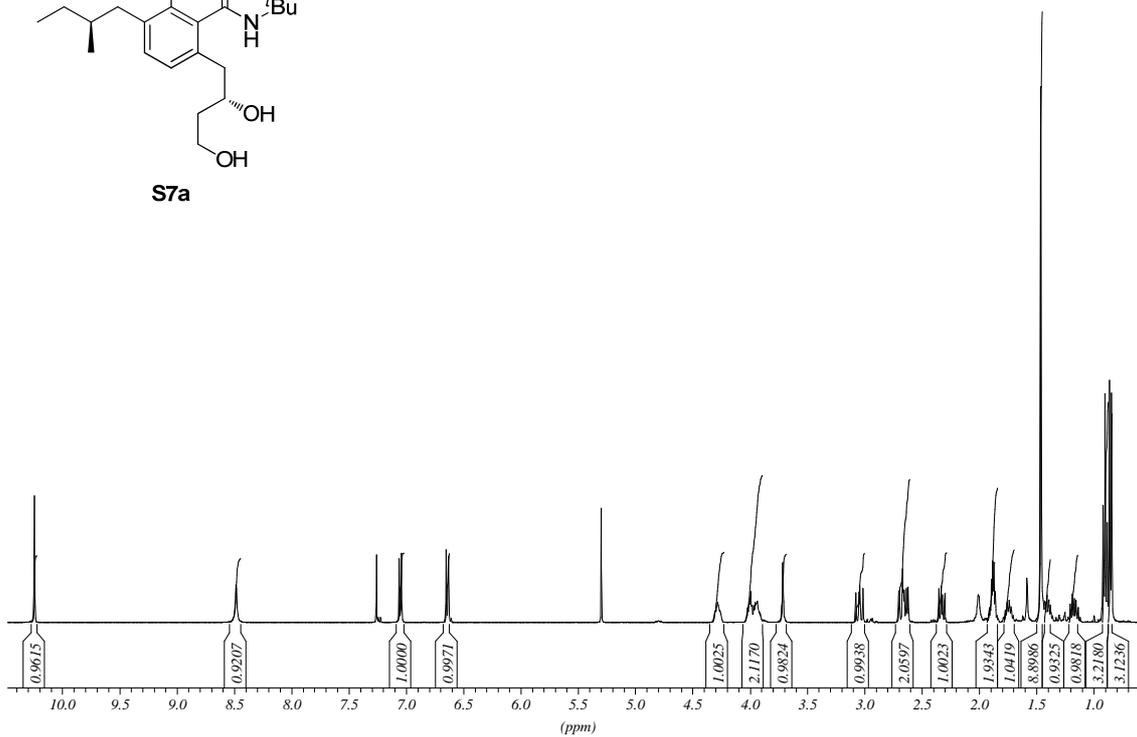
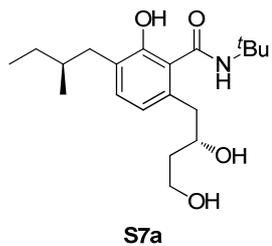
-
- [104] (a) U. Schmidt, P. Gleich, H. Griesser, R. Utz, *Synthesis* **1986**, 992; b) P. Wipf, T. Takada, M. J. Rishel *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4057-4060.
- [105] S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17; D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099-7100.
- [106] D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457.
- [107] H. Duddeck, *Chem. Rec.*, **2005**, *5*, 396-409.
- [108] A. Svatoš, I. Valterová, D. Šaman, J. Vrkoč, *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1990**, *55*, 485-490.
- [109] Argyris Kanakis, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [110] M. Fridman, V. Belakhov, S. Yaron, T. Baasov, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3575-3578.
- [111] a) F. W. D'Souza, P. E. Cheshev, J. D. Ayers, T. L. Lowary, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9037-9044; b) Y. Wang, S. Maguire-Boyle, R. T. Dere, X. Zhu, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 3100-3160.
- [112] W. Koenigs, E. Knorr, *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957-981.
- [113] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* **2007**, Wiley-VCH Weinheim, 166-167.
- [114] B. Helferich, B. Zirner, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2604-2605.
- [115] J.-P. Utille, B. Priem, *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 431-439.
- [116] F. S. Ekholm, P. Eklund, R. Leino, *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1963-1967.
- [117] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- [118] D. Pavlovic, D. C. A. Neville, O. Argaud, B. Blumberg, R. A. Dwek, W. B. Fischer, N. Zitzmann, *Proc. Nat. Acad. Science* **2003**, *100*, 6104-6108.
- [119] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [120] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals* **2000**, 5. Aufl., Butterworth-Heinemann, Oxford.
- [121] T. Inoue, J.-F. Liu, D. C. Buske, A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256.
- [122] N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yosemite, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142.
- [123] D. Delaunay, L. Toupet, M. J. LeCore, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604-6607.
- [124] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521-522.
- [125] V. Martischonok, G. G. Melikyan, M. Alfred, O. Vostrowsly, H. J. Bestmann, *Synthesis* **1991**, *7*, 560-564.

8 Anhang

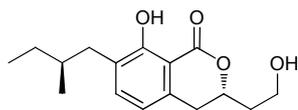
8.1 NMR-Spektren

8.1.1 Noricumazol A (11) und 11-*epi*-Noricumazol A (11b)

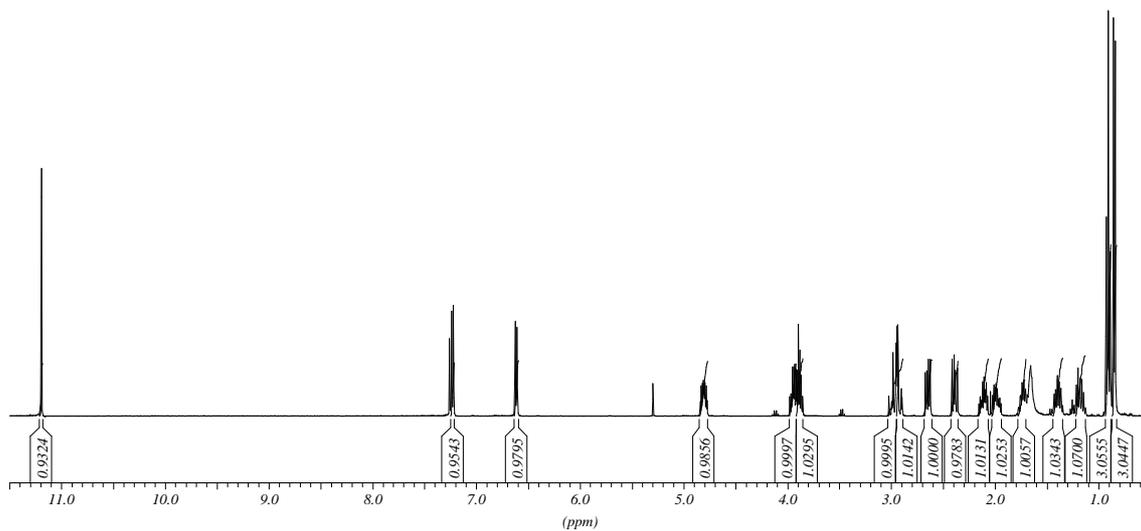




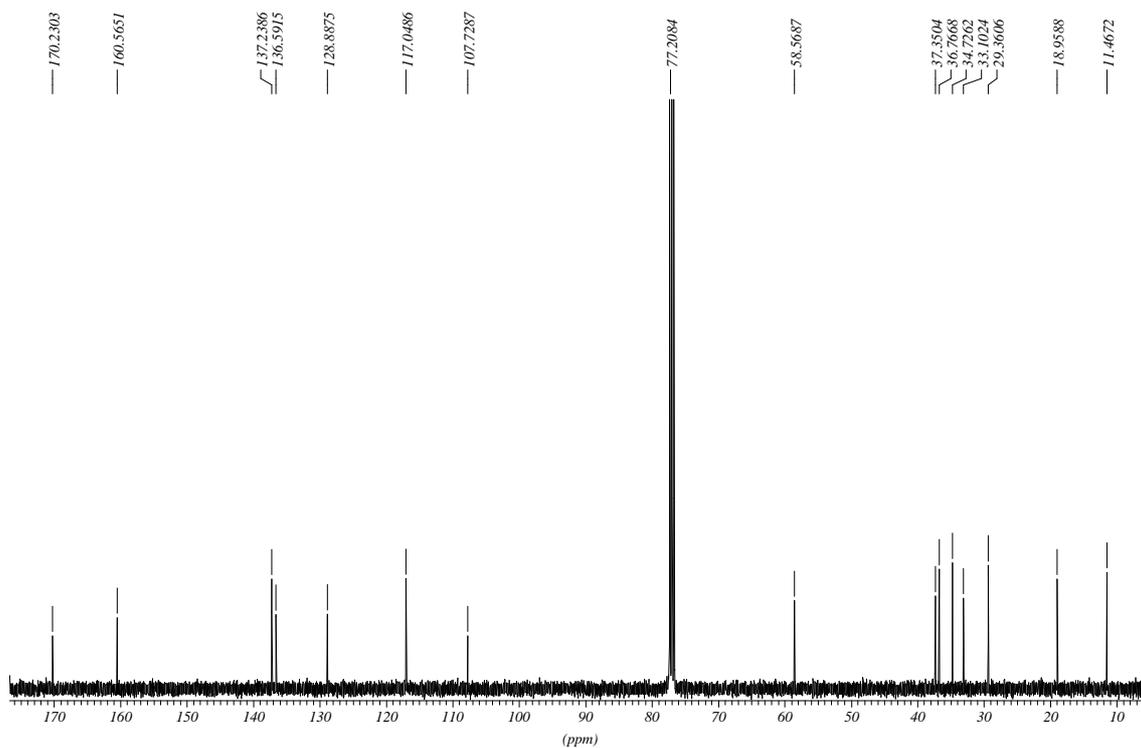
¹H-NMR-Spektrum von synthetischem Westfragment (24a) in CDCl₃ (400 MHz)



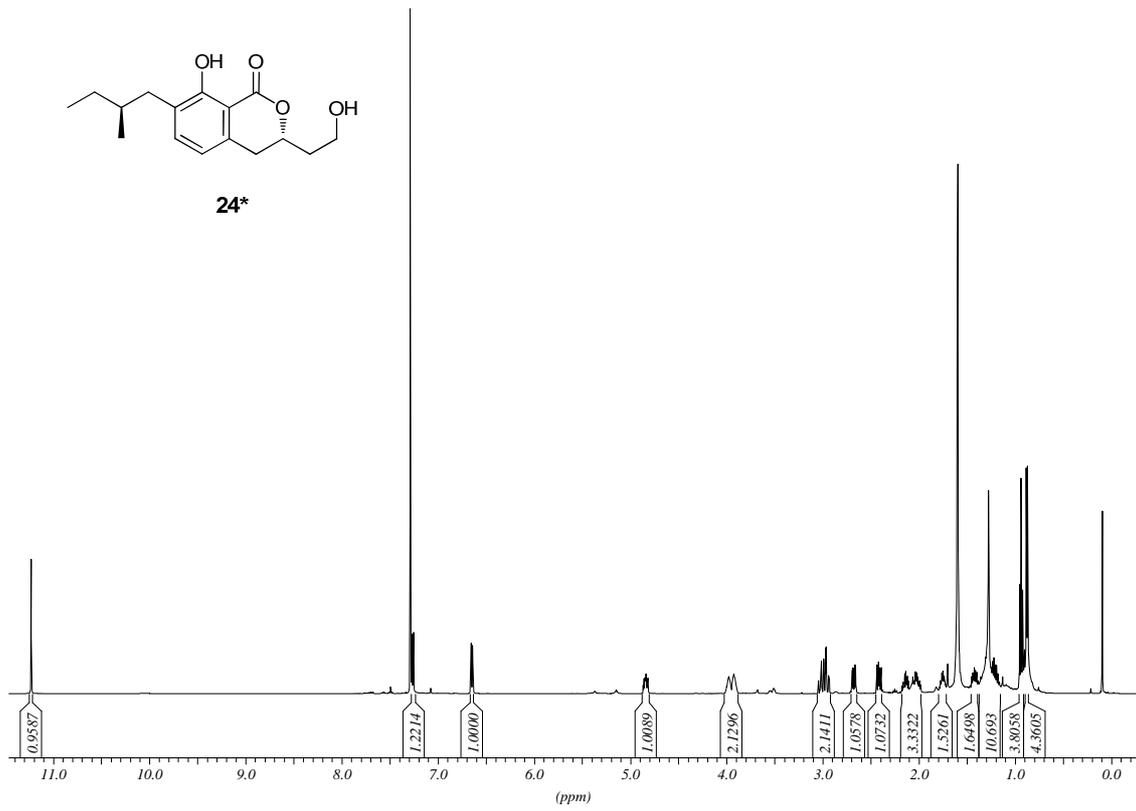
24a



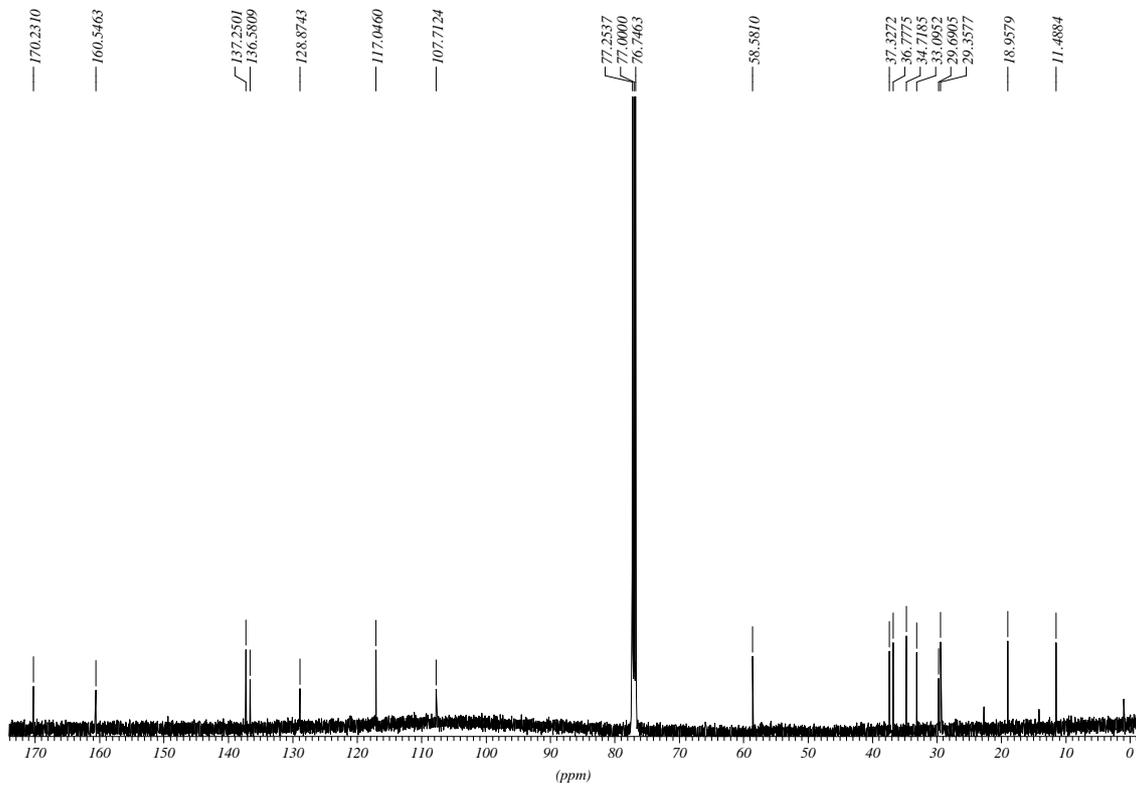
¹³C-NMR-Spektrum von synthetischem Westfragment (24a) in CDCl₃ (100 MHz)

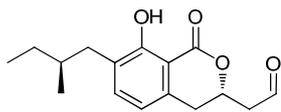


¹H-NMR-Spektrum von authentischem Westfragment (24*) in CDCl₃ (500 MHz)

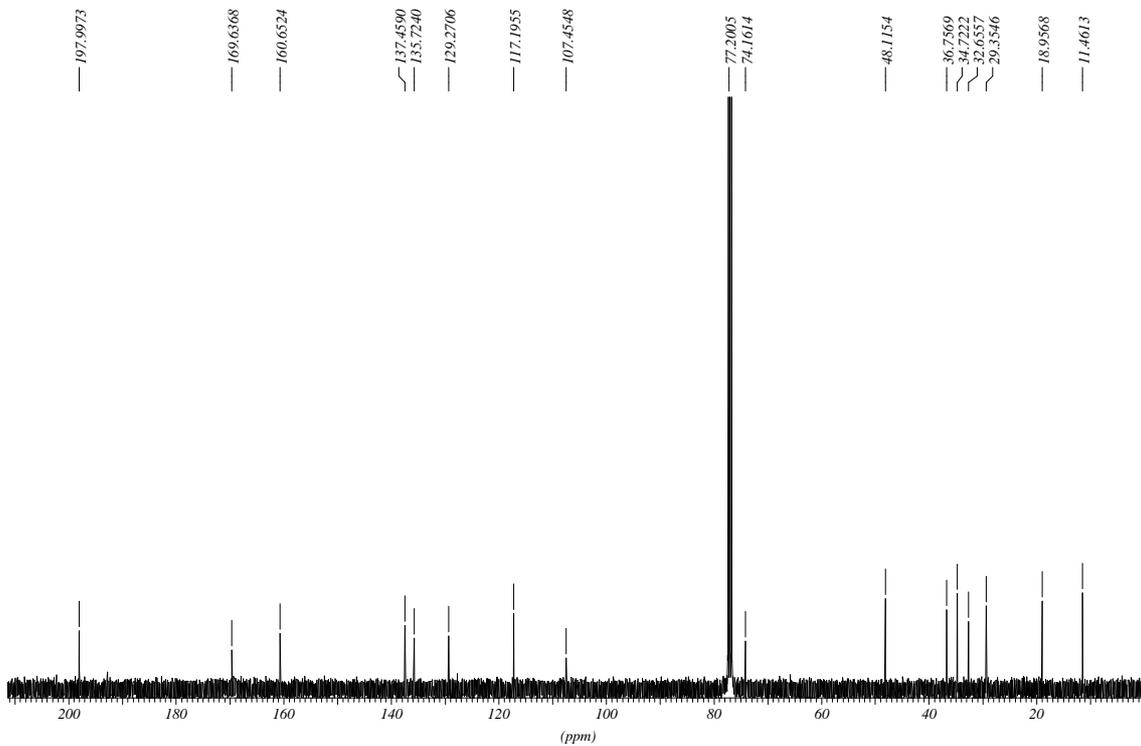
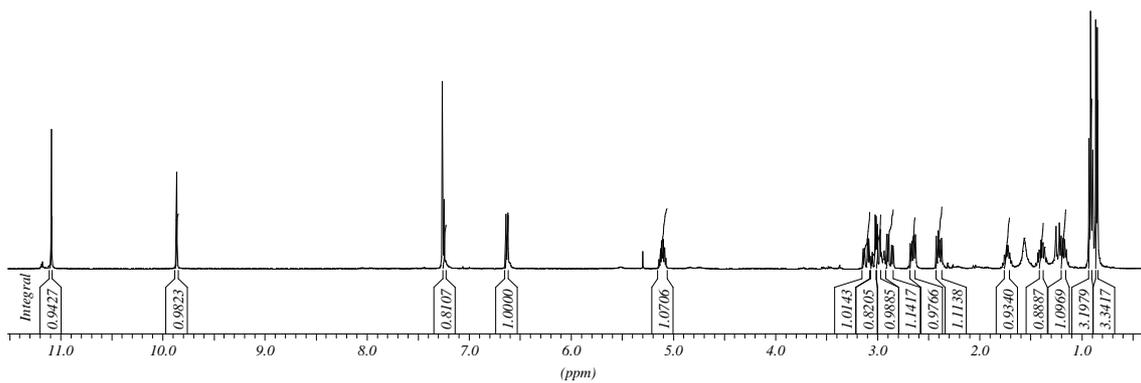


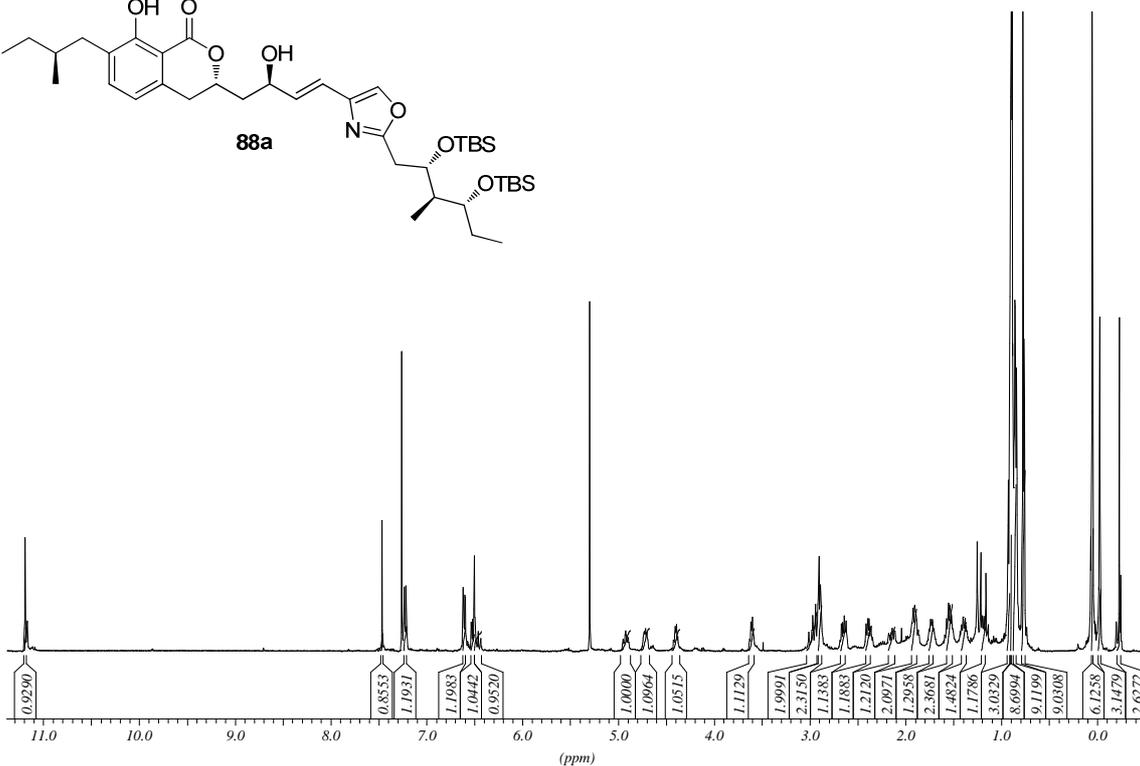
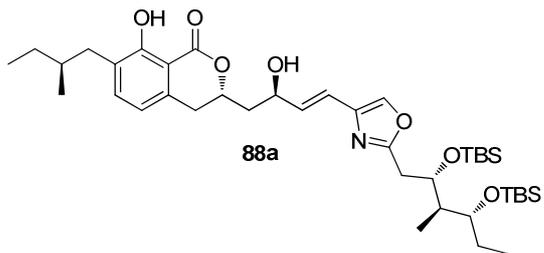
¹³C-NMR-Spektrum von authentischem Westfragment (24*) in CDCl₃ (125 MHz)



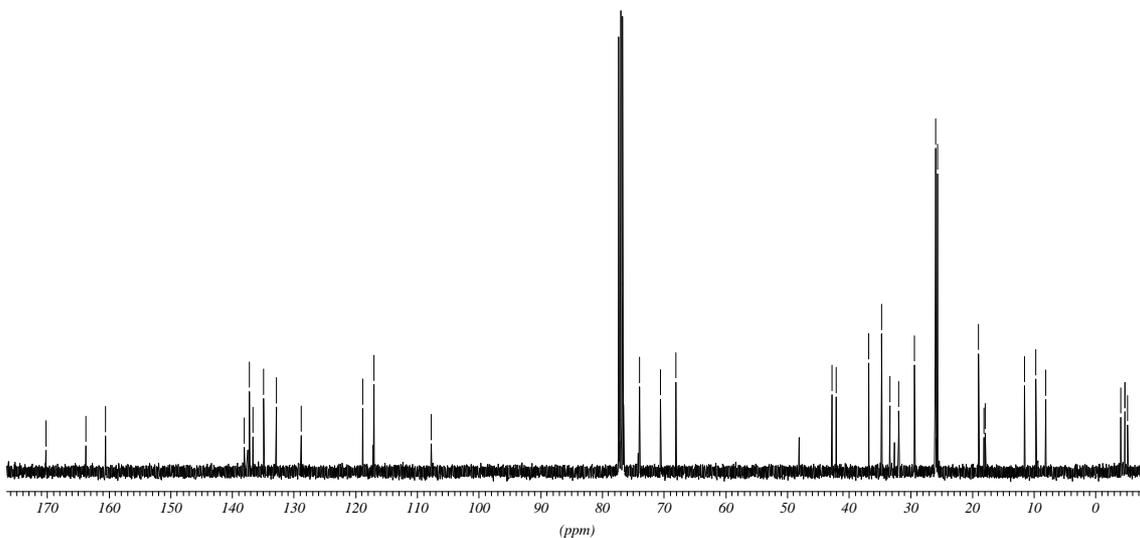


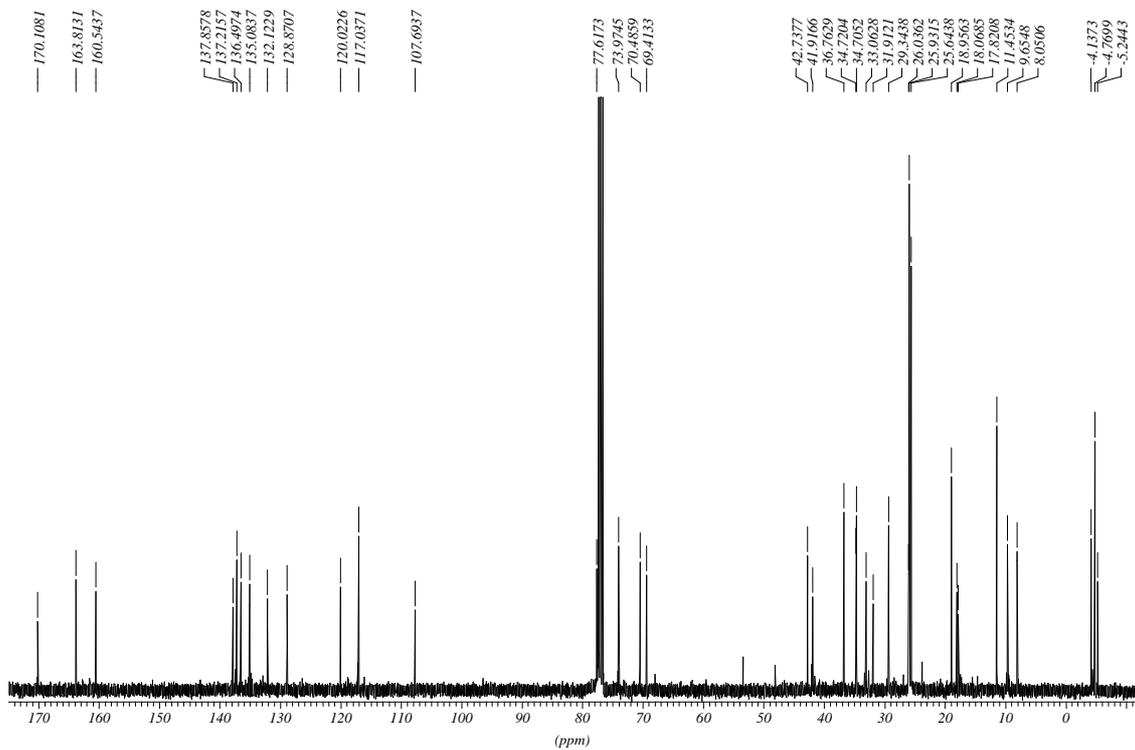
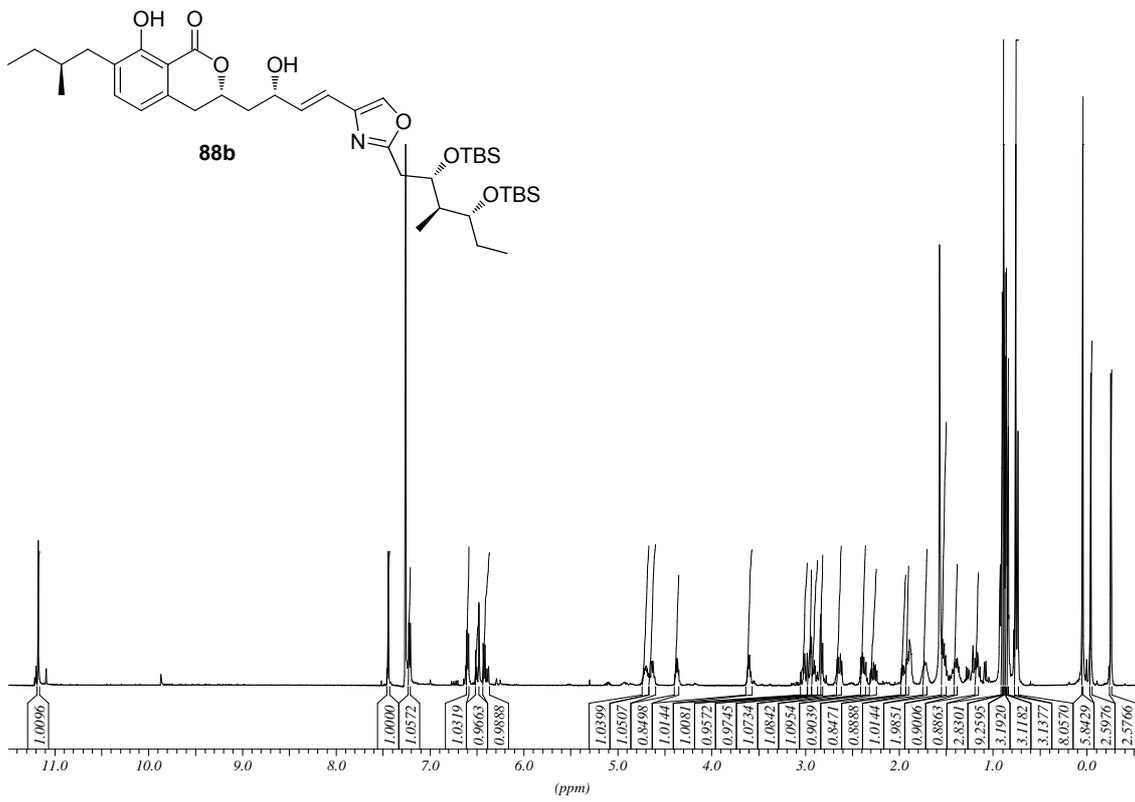
31a

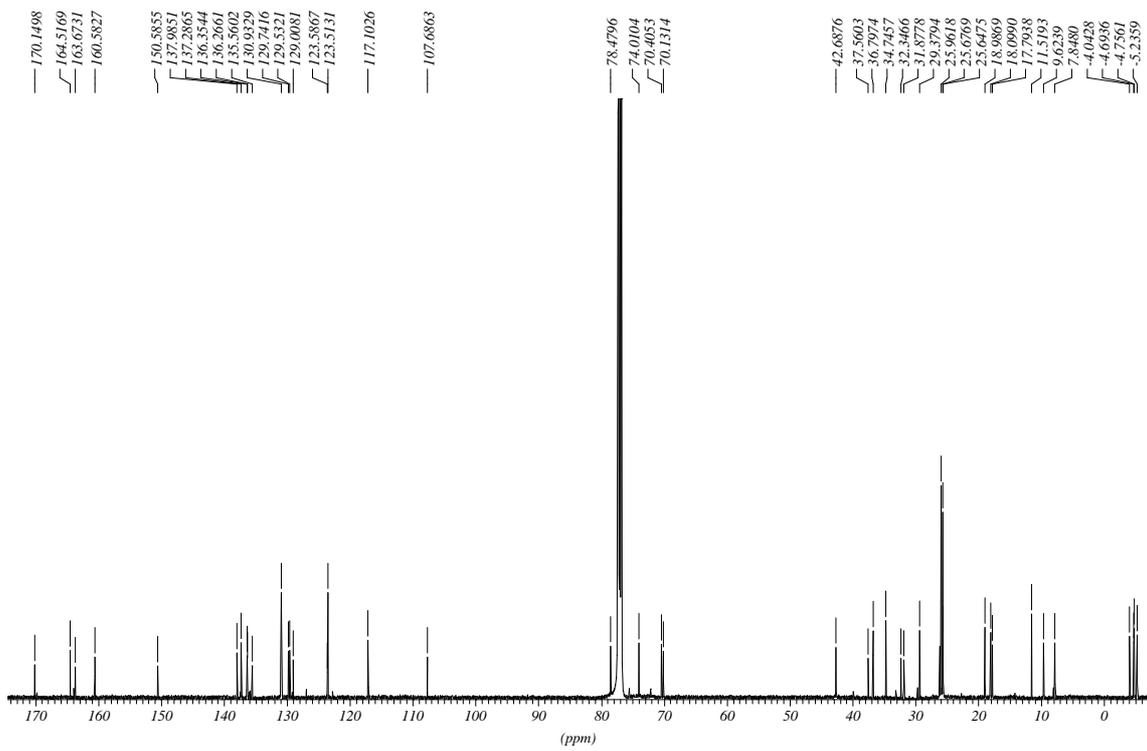
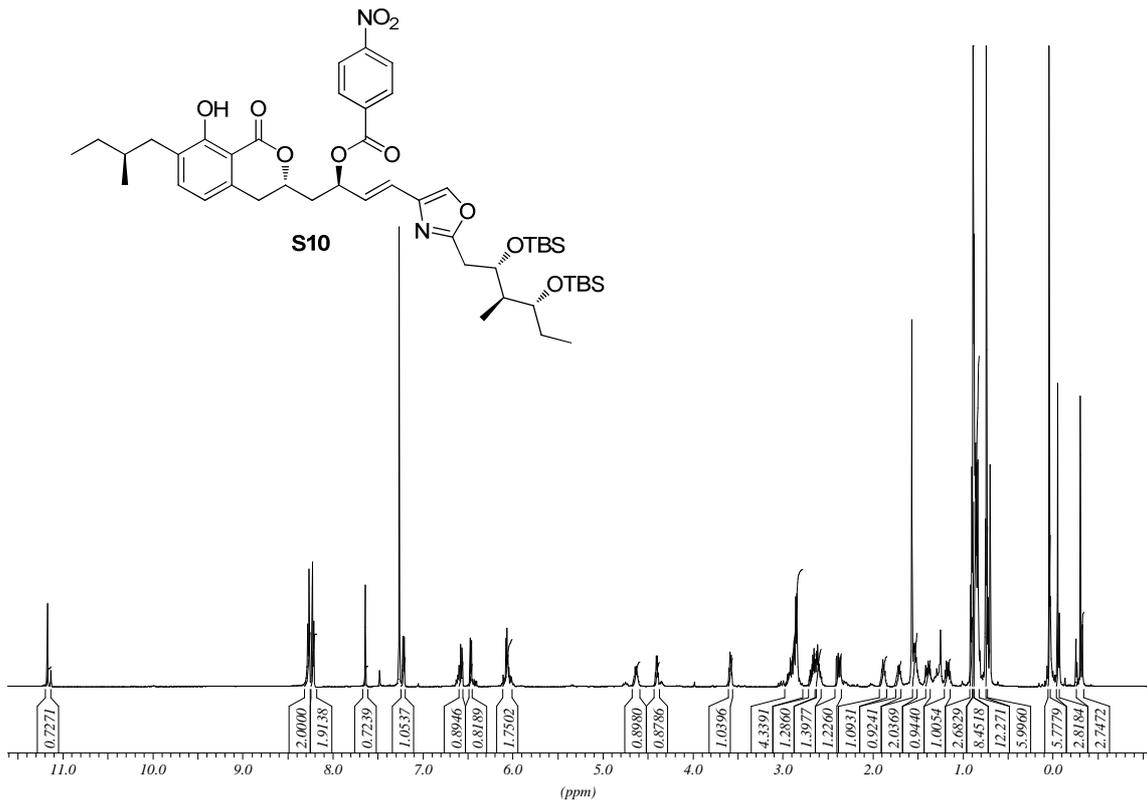


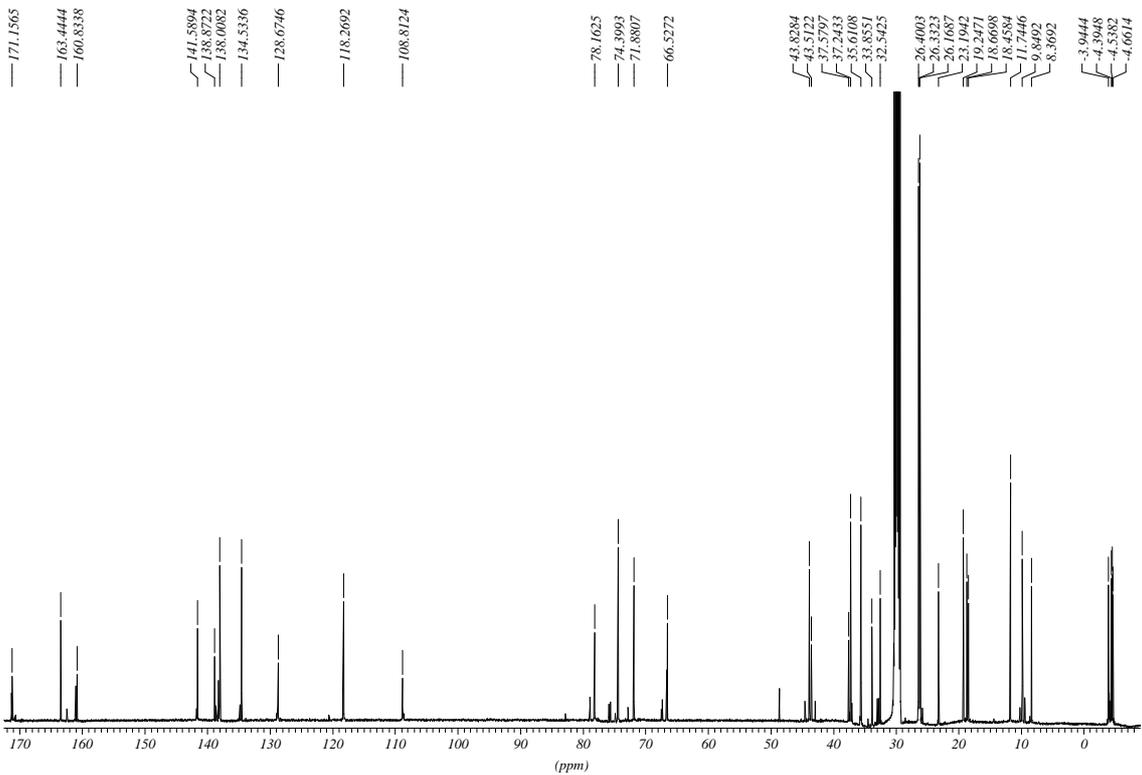
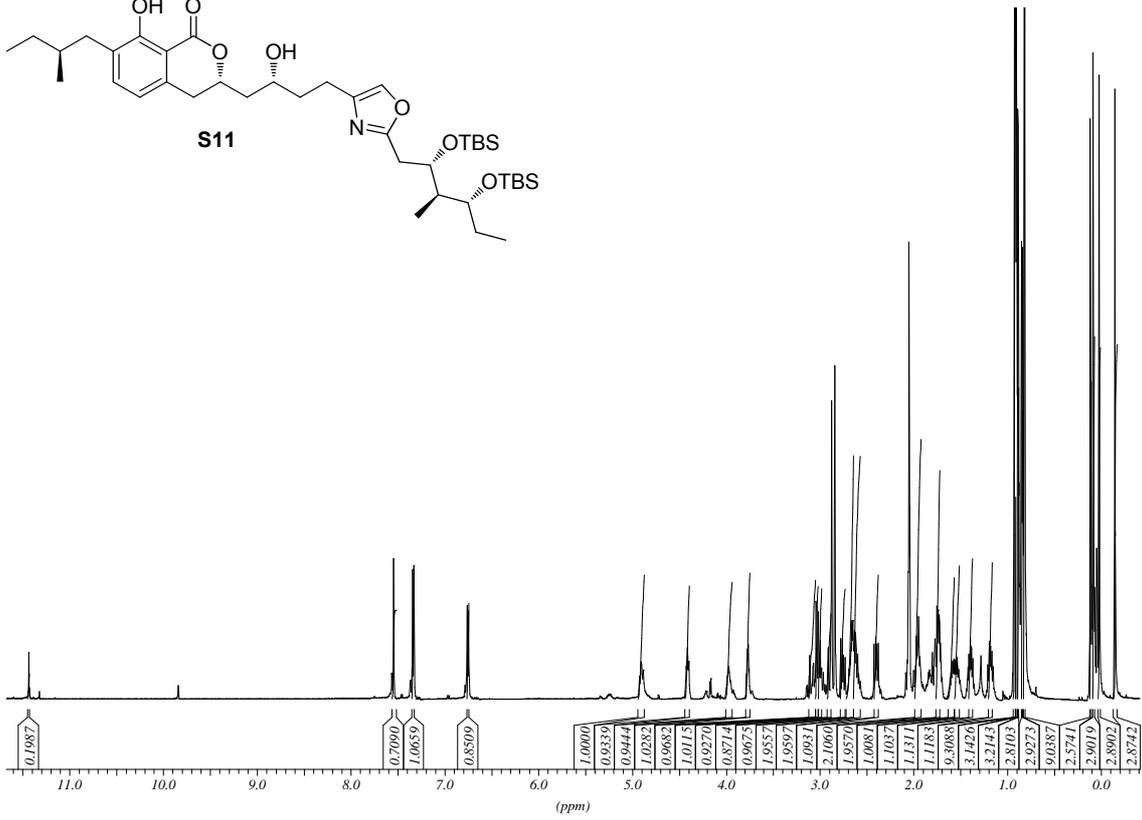
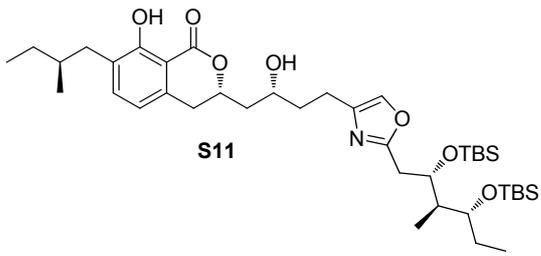


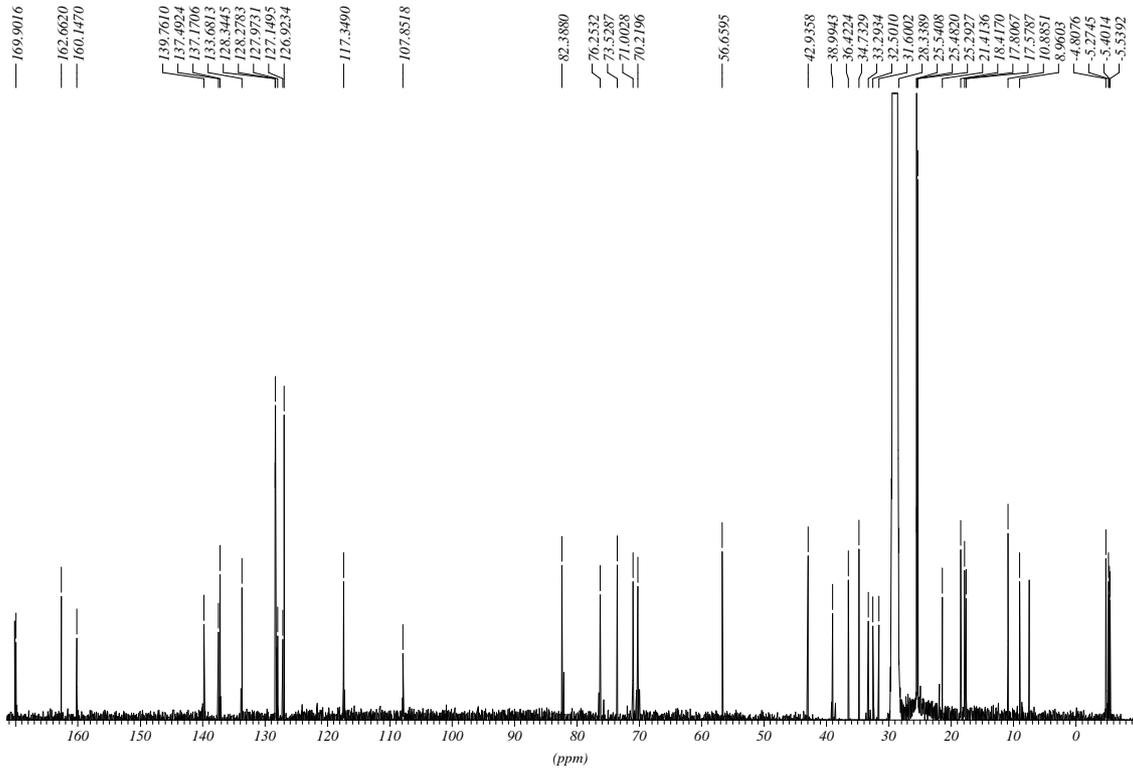
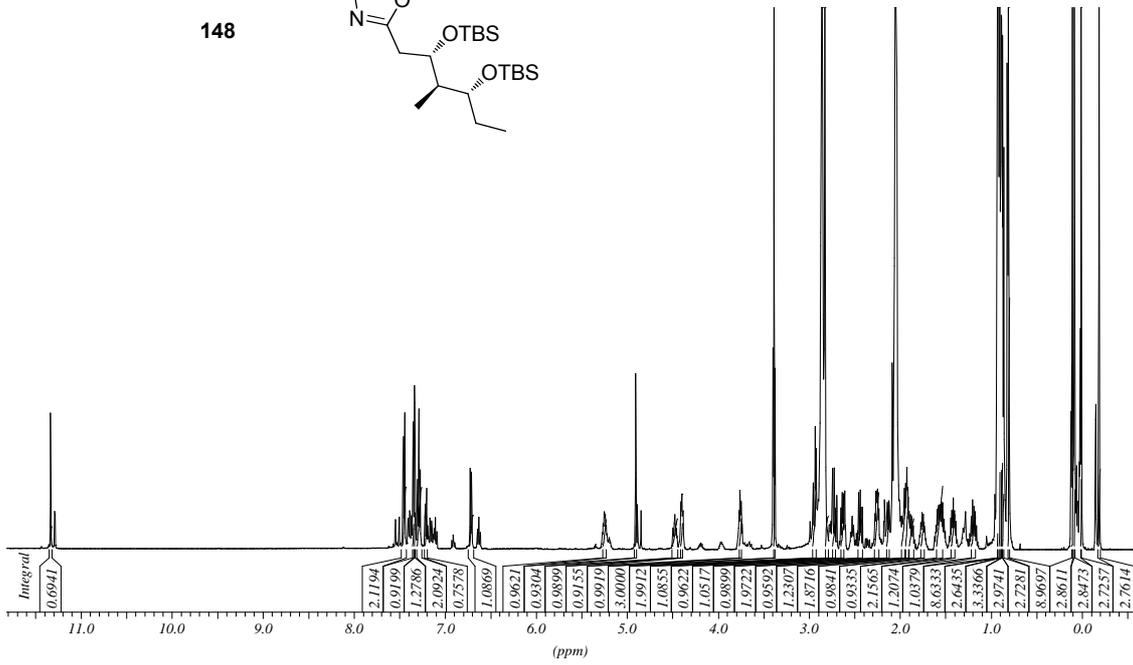
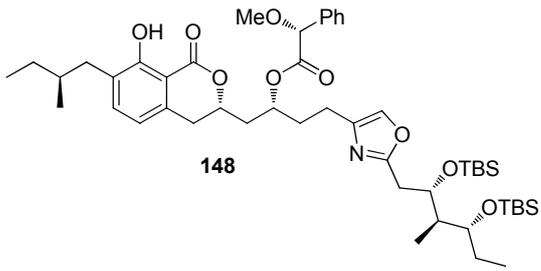
- 170.2204
- 163.7789
- 160.5512
- 138.0049
- 137.2247
- 136.6689
- 134.8843
- 132.8655
- 128.8517
- 118.8609
- 117.0287
- 107.7585
- 73.9668
- 70.5108
- 68.0513
- 42.7617
- 42.0431
- 36.7807
- 34.2862
- 33.6674
- 31.0451
- 29.3685
- 26.0316
- 25.9423
- 25.6644
- 18.9668
- 18.0854
- 17.8452
- 11.4752
- 9.6668
- 8.0708
- 4.1274
- 4.7587
- 4.7726
- 5.2291



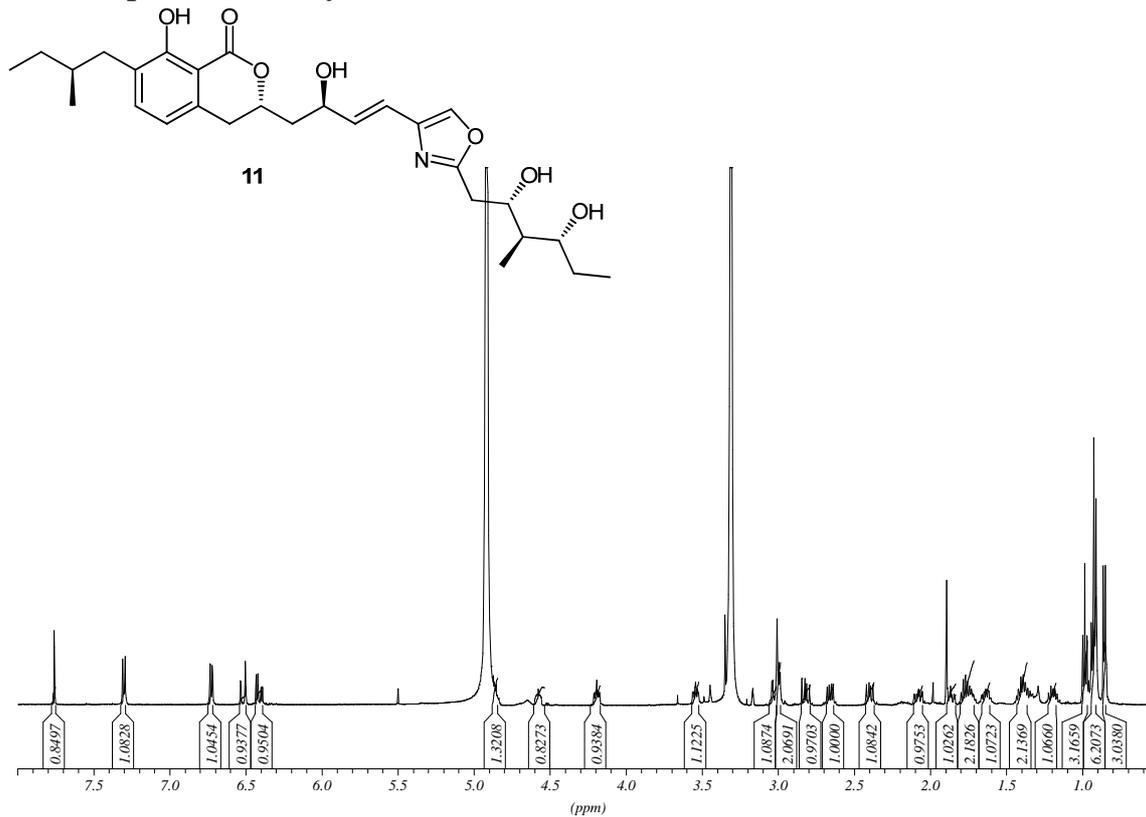




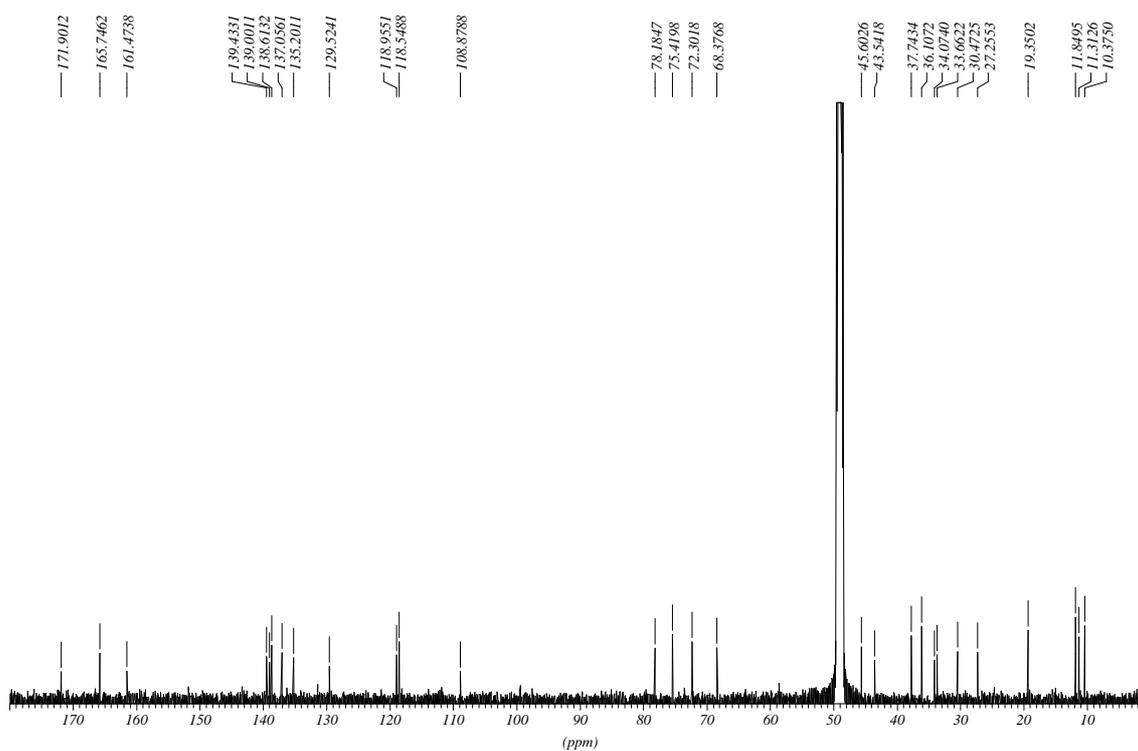




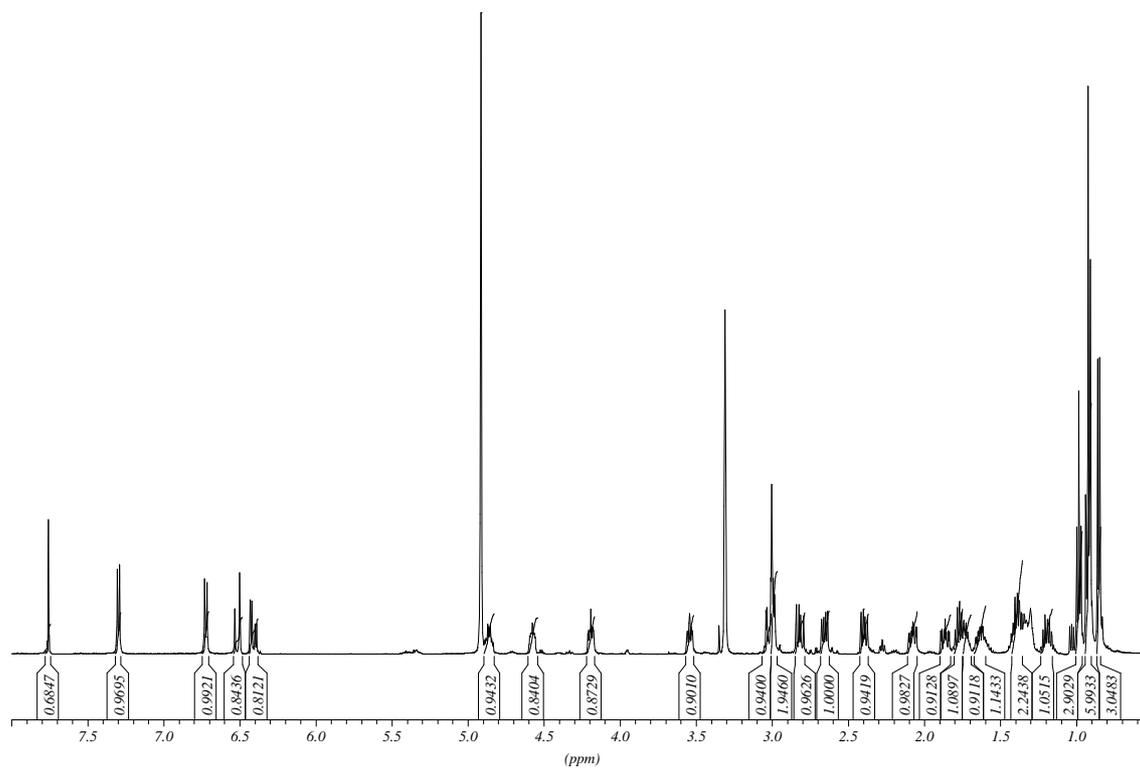
¹H-NMR-Spektrum von synthetischem Noricumazol A (11) in MeOD d₄ (500 MHz)



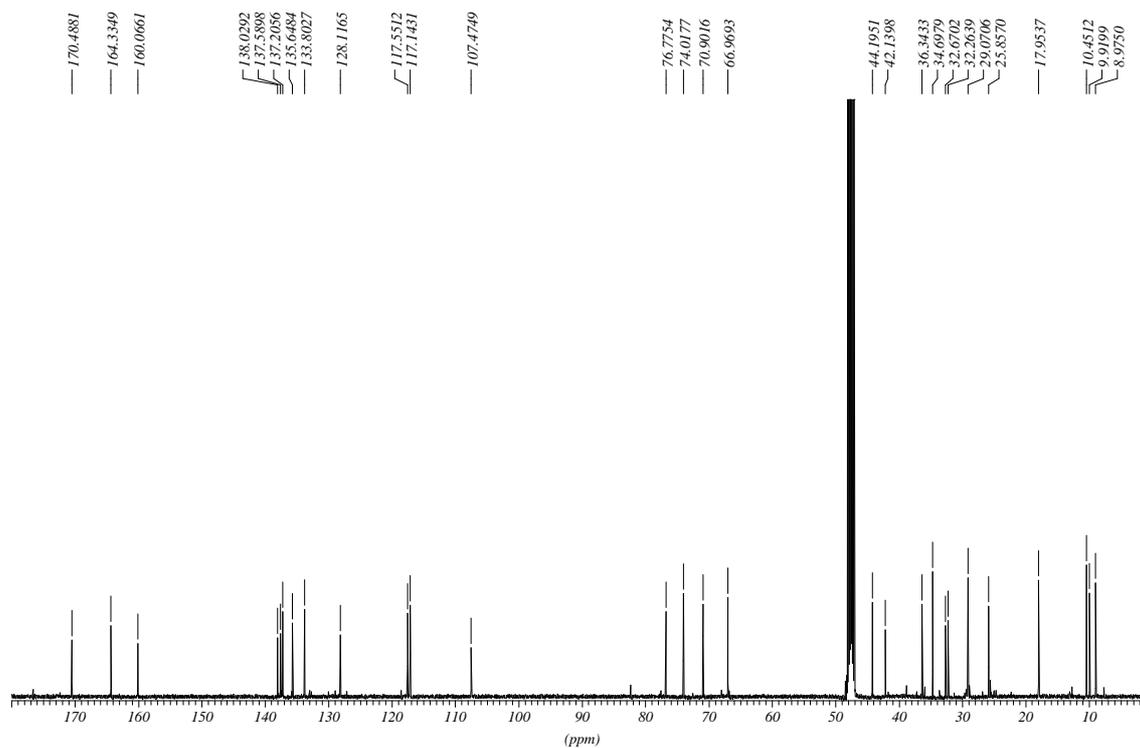
¹³C-NMR-Spektrum von synthetischem Noricumazol A (11) in MeOD d₄ (125 MHz)



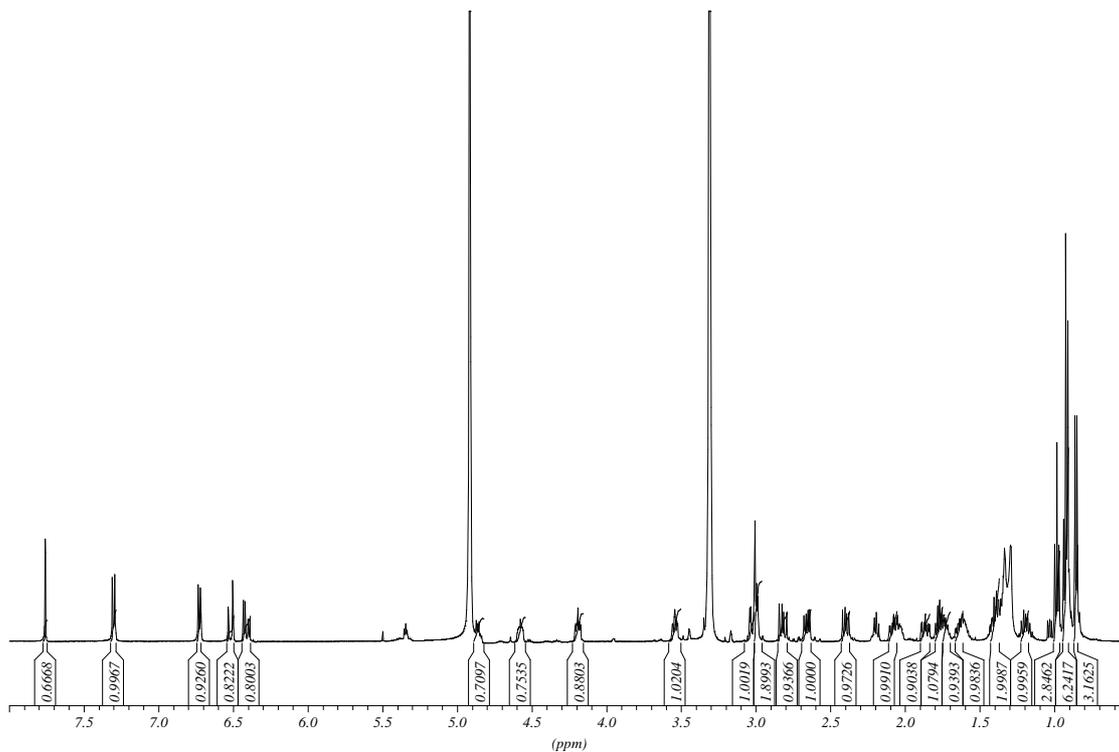
¹H-NMR-Spektrum von authentischem Noricumazol A (11*) in MeOD d₄ (500 MHz)



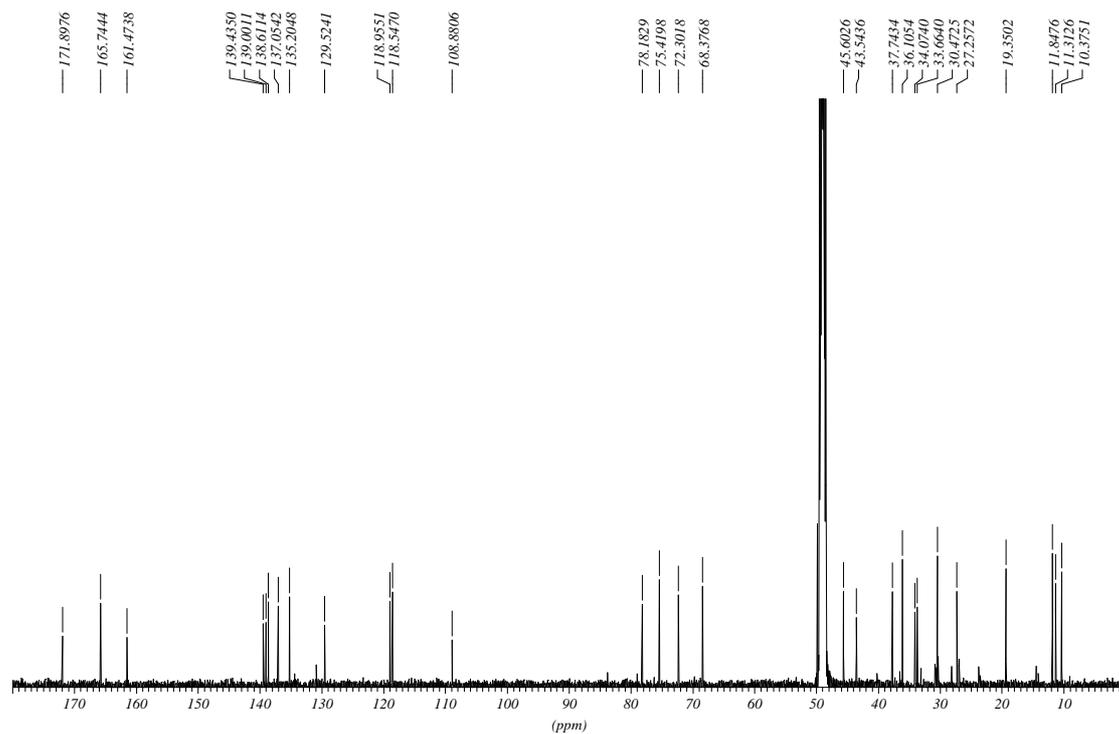
¹³C-NMR-Spektrum von authentischem Noricumazol A (11*) in MeOD d₄ (125 MHz)

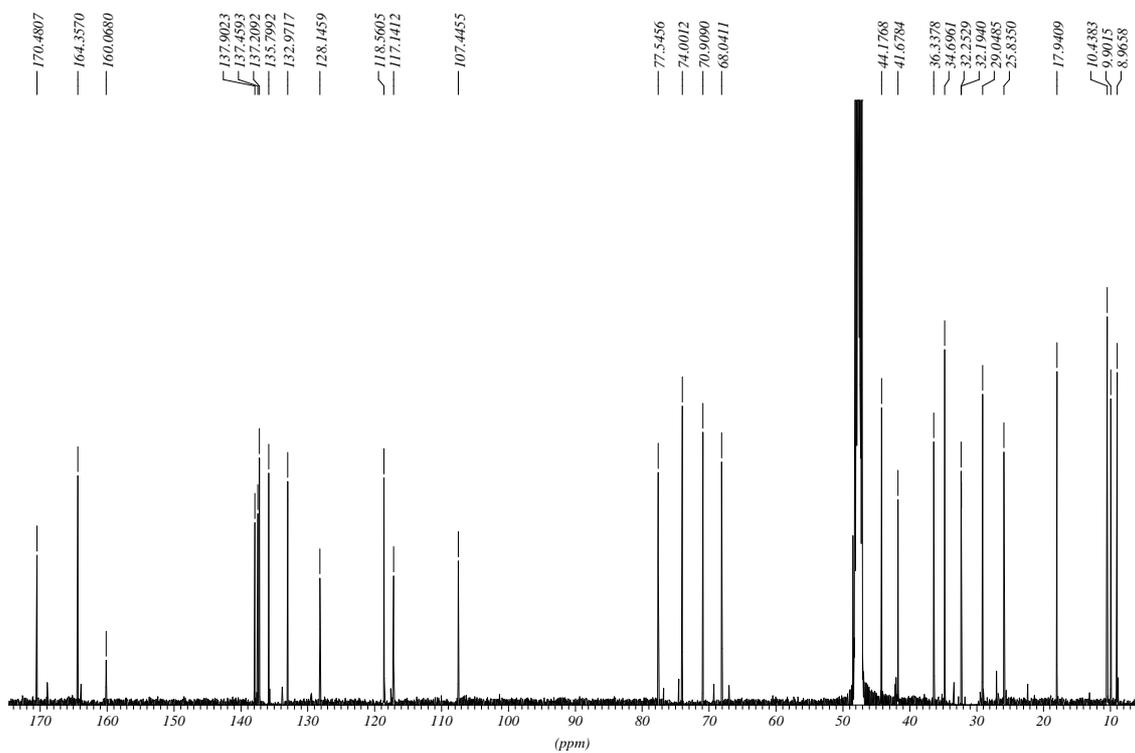
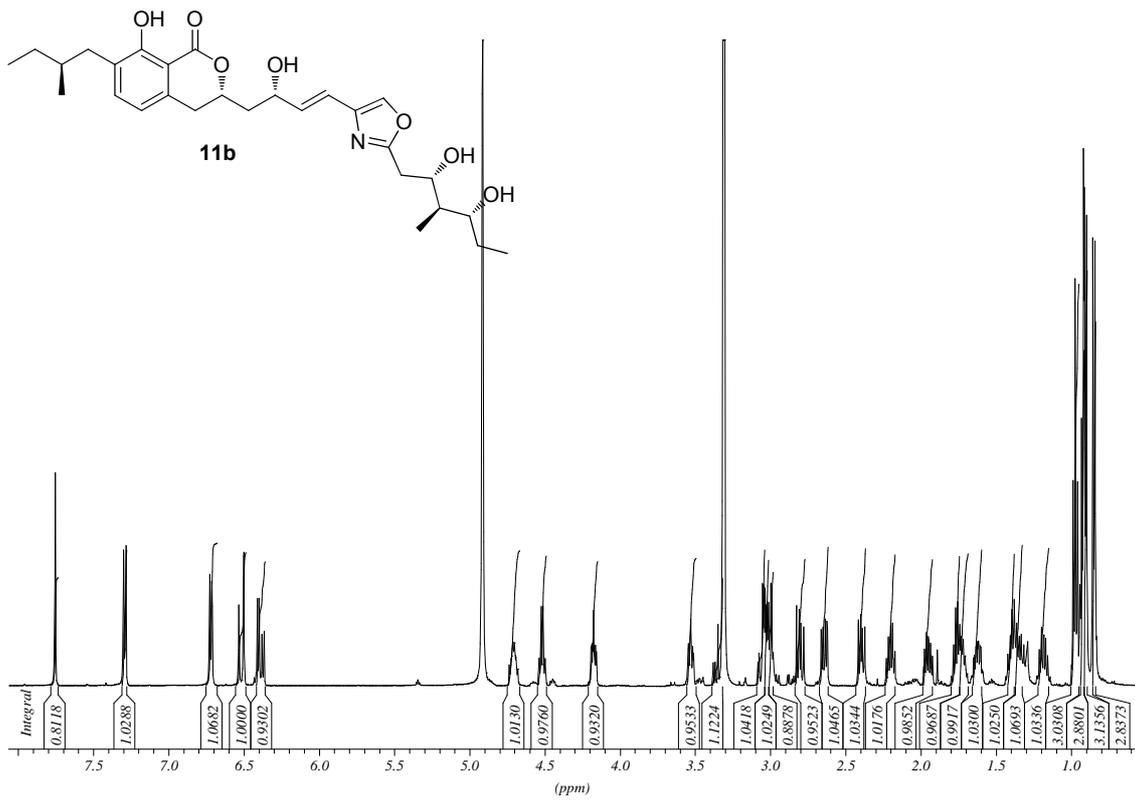


^1H -NMR-Spektrum von synthetischem und authentischem Noricumazol A (11, 1:1) in MeOD d_4 (500 MHz)

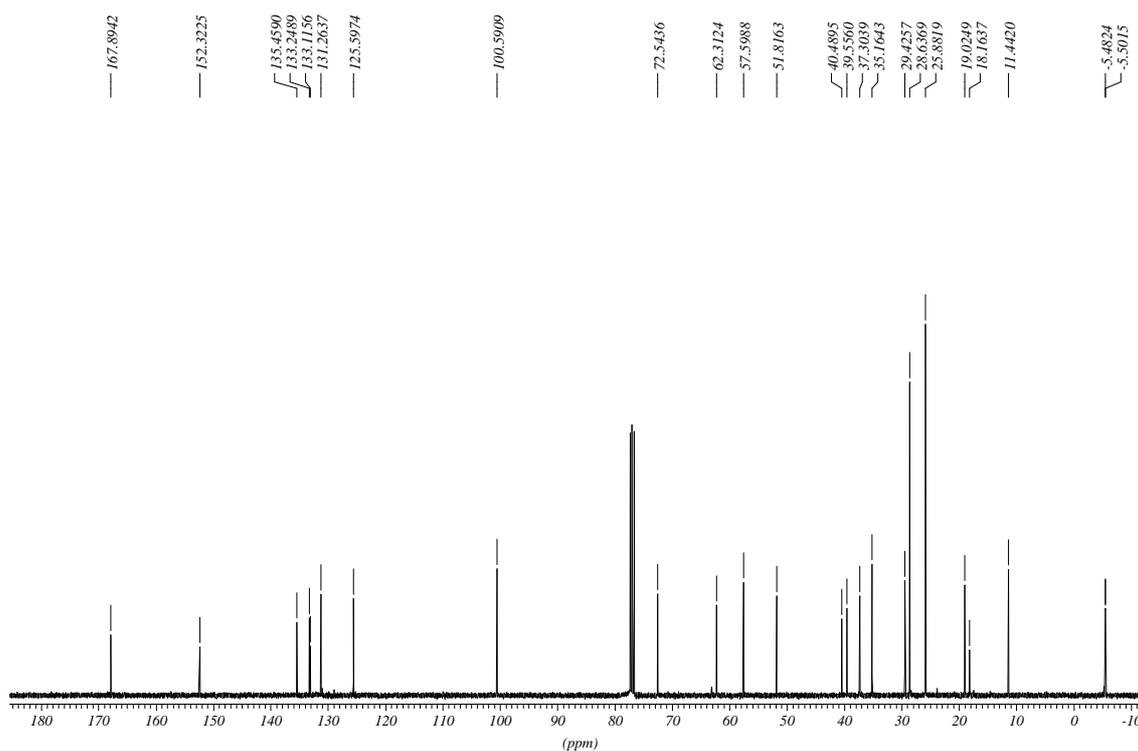
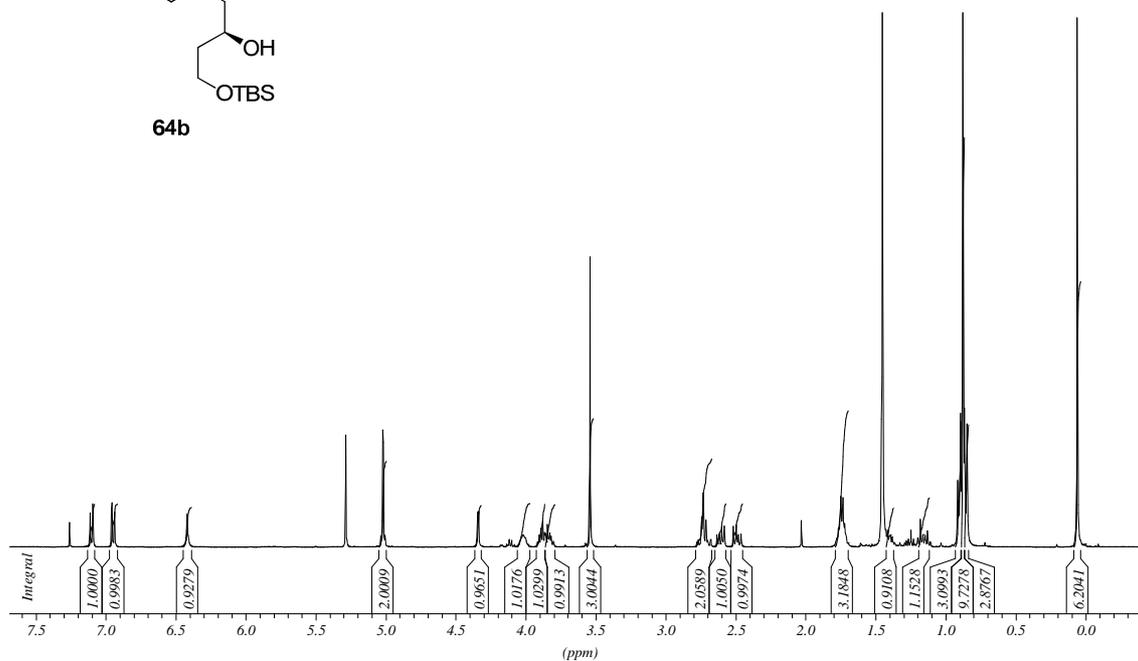
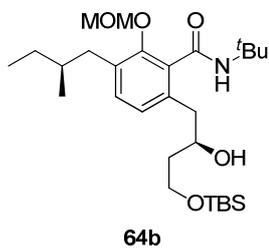


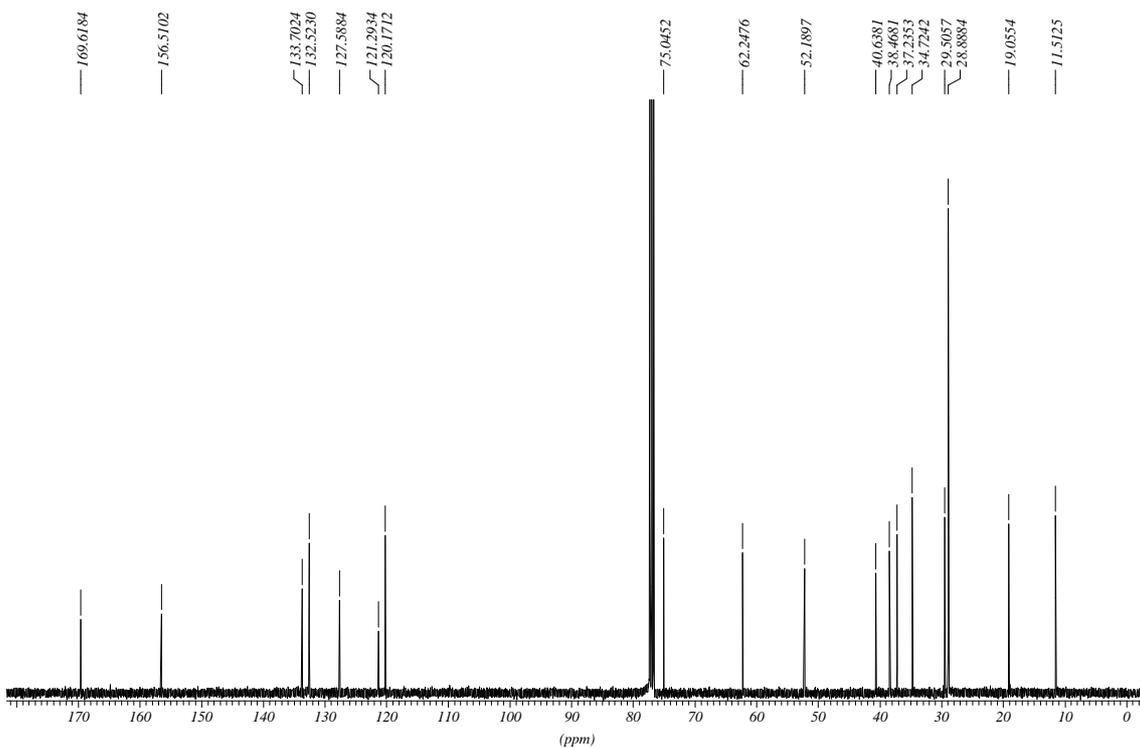
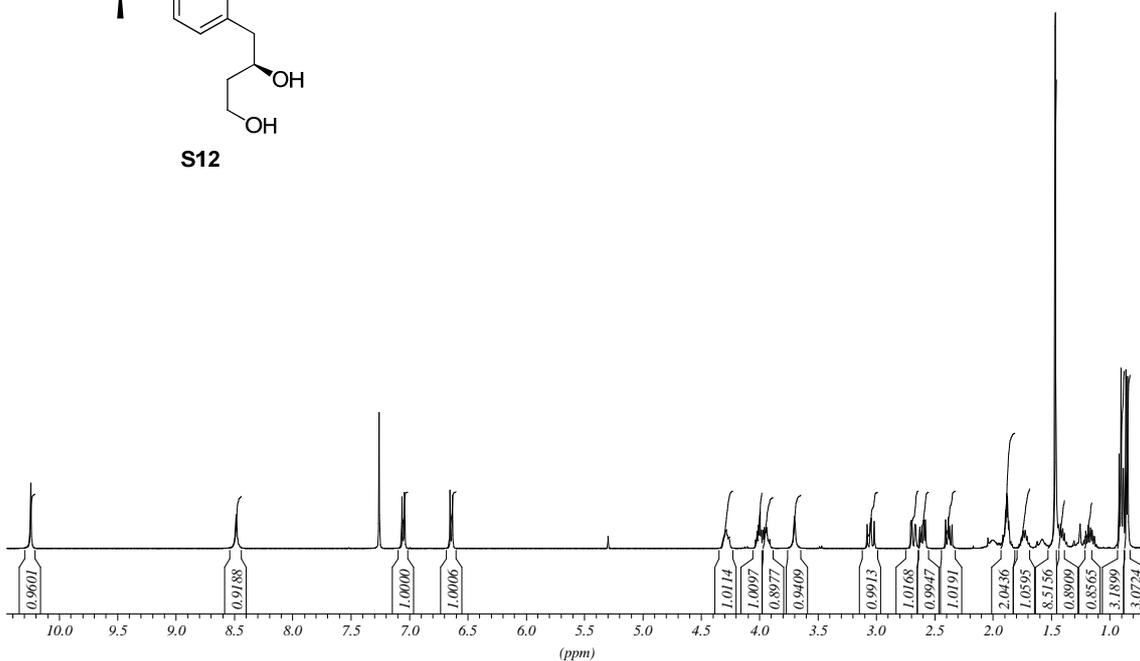
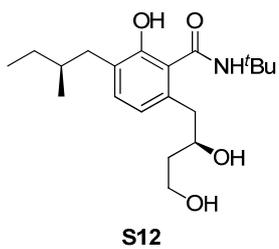
^{13}C -NMR-Spektrum von synthetischem und authentischem Noricumazol A (11*) in MeOD d_4 (125 MHz)



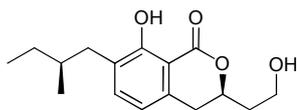


8.1.2 9-*epi*-Norcumazol A (110a) und 9,11-bis-*epi*-Norcumazol A (110b)

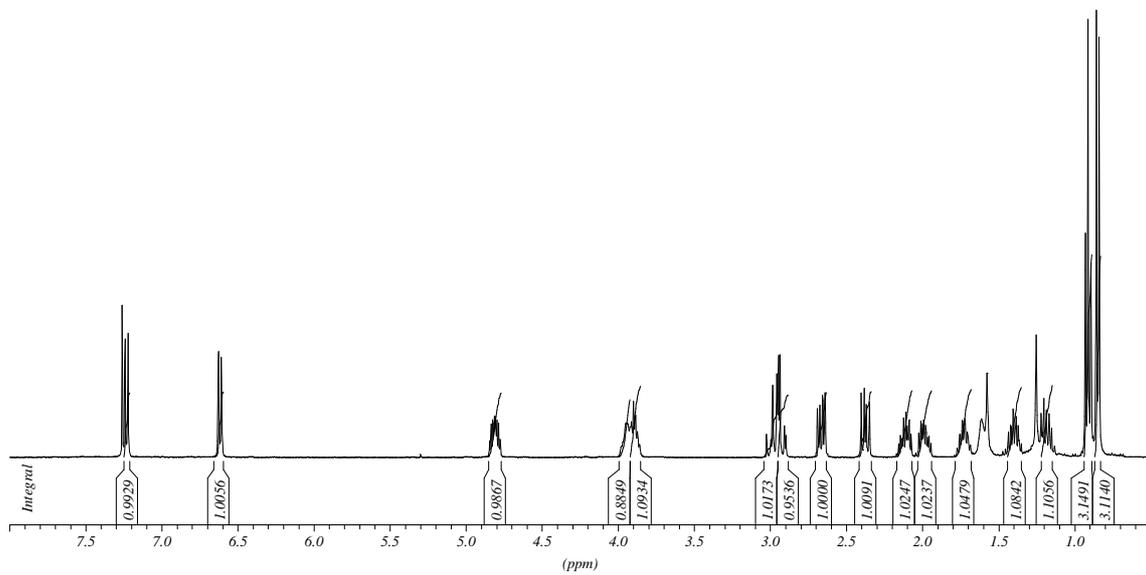




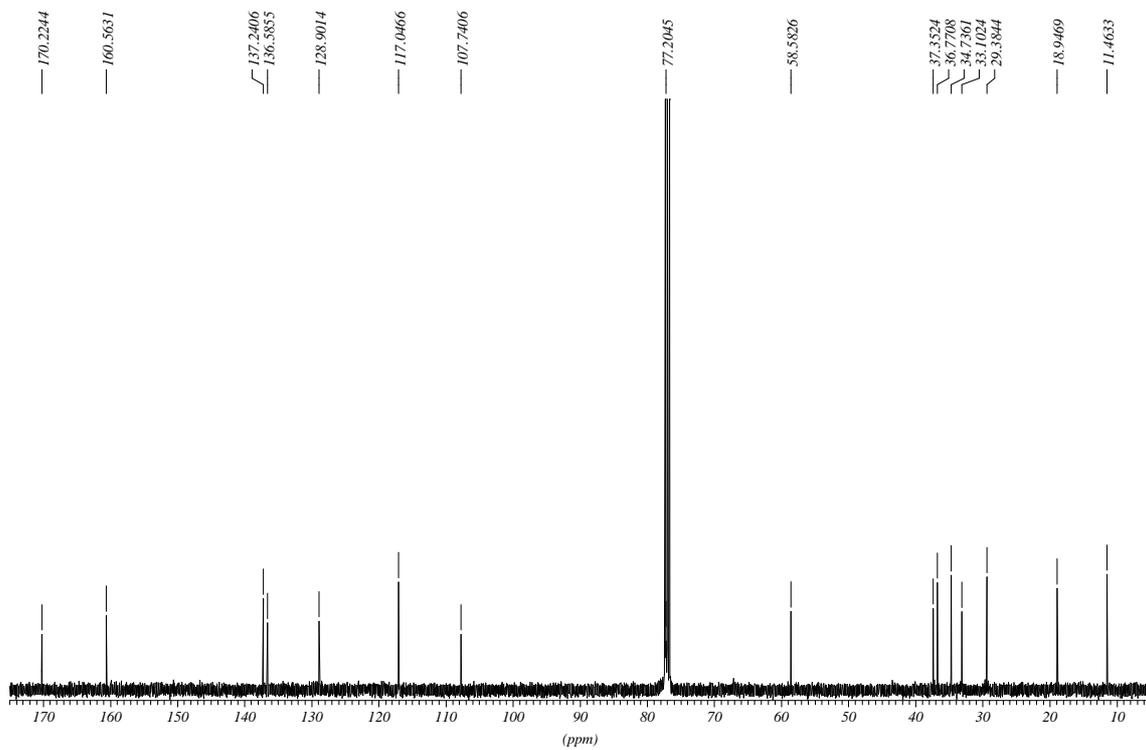
¹H-NMR-Spektrum von synthetischem Westfragment (24b) in CDCl₃ (400 MHz)

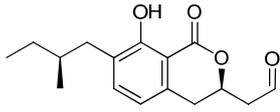


24b

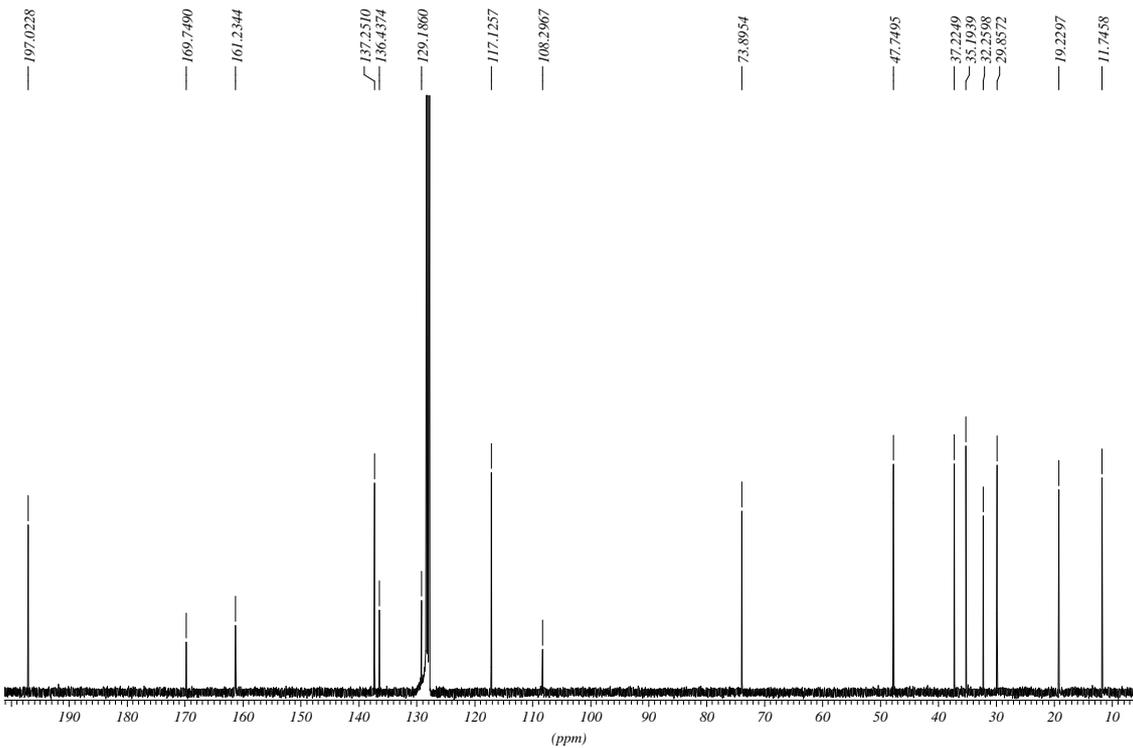
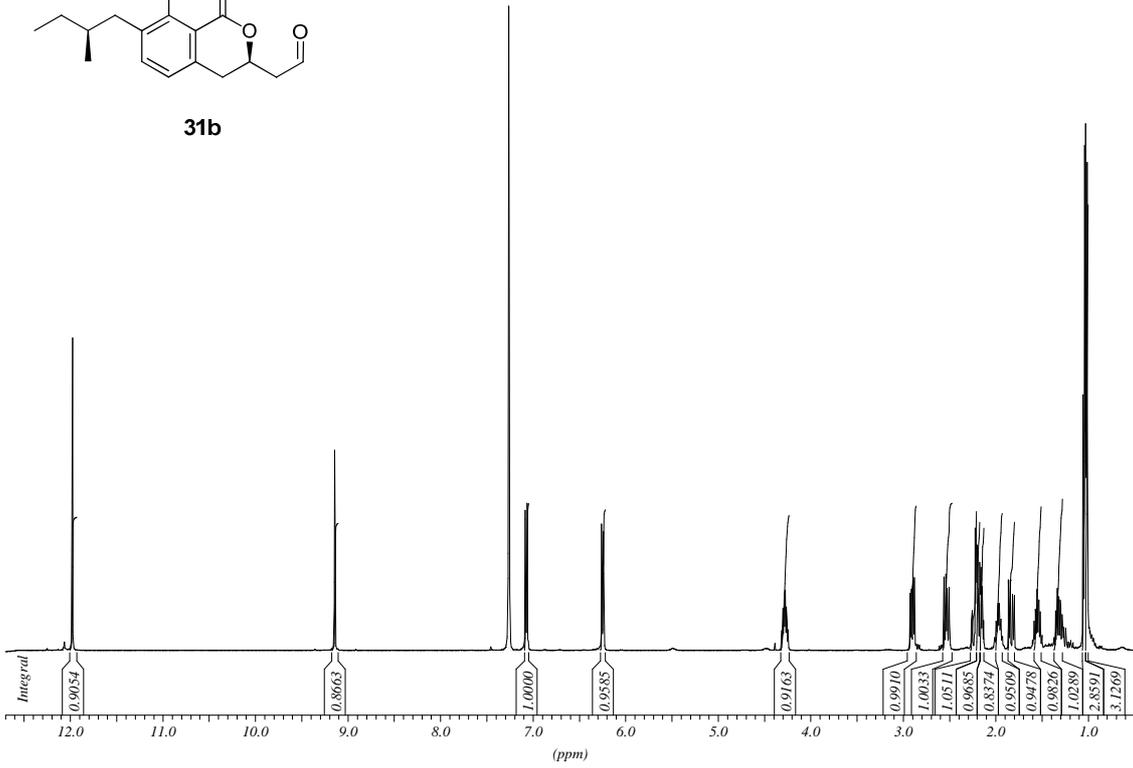


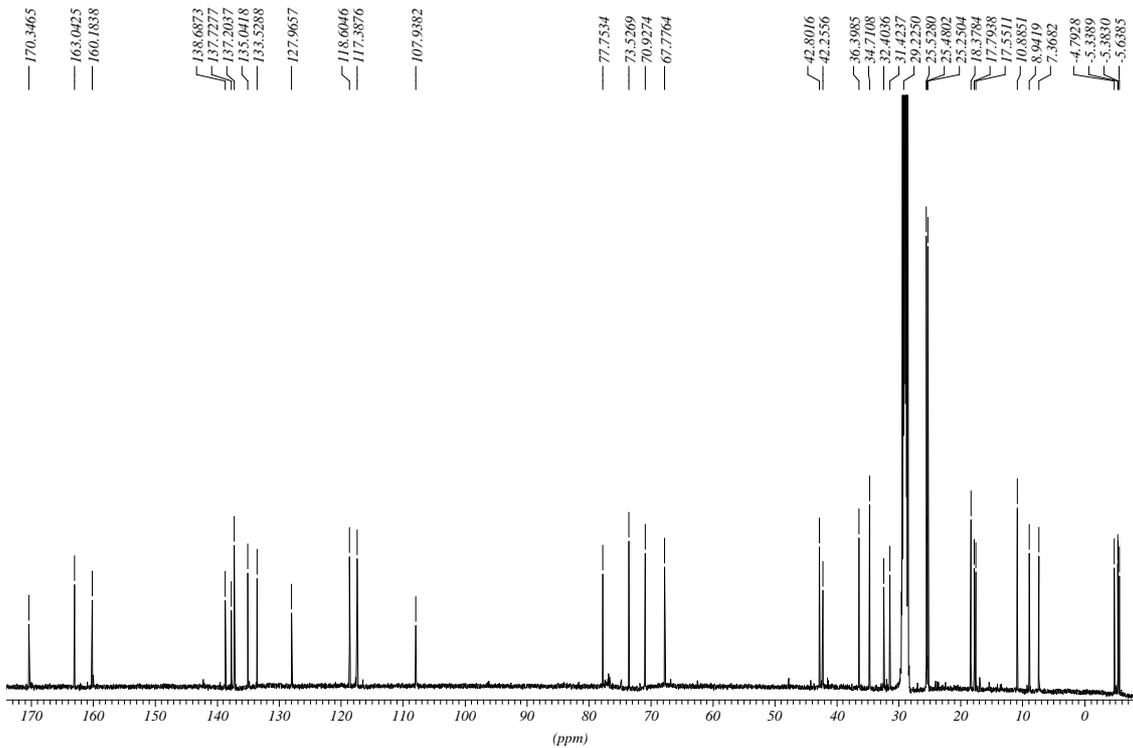
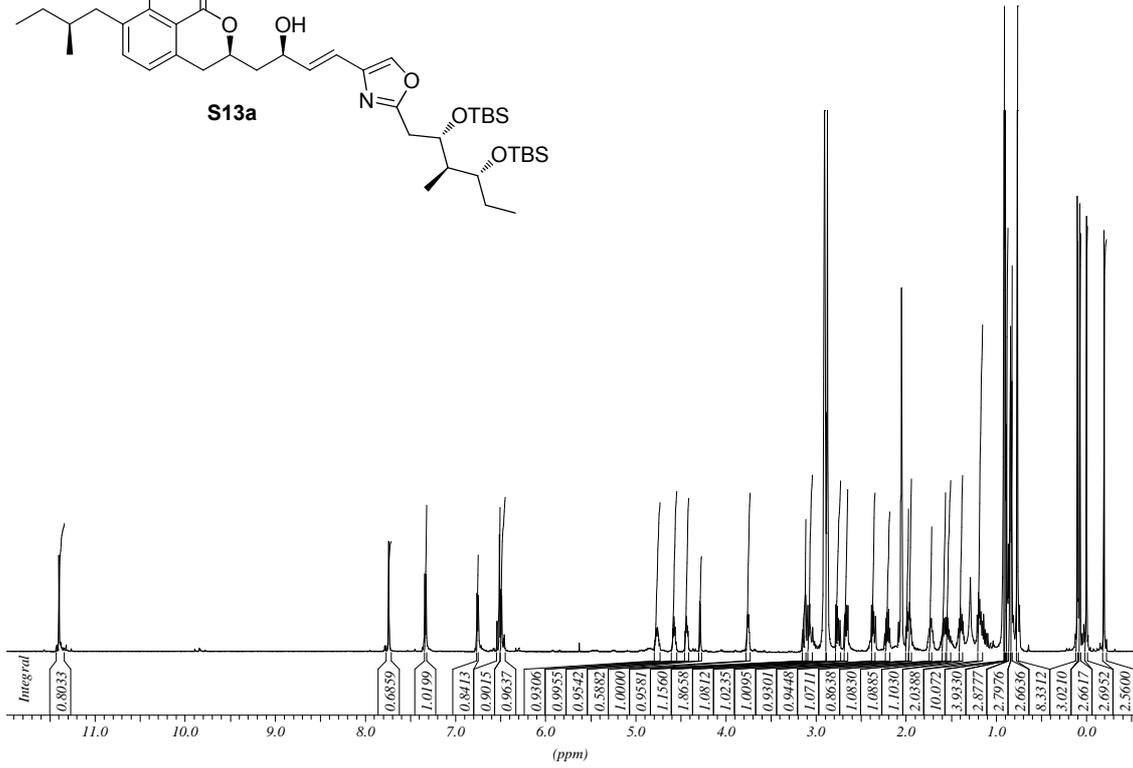
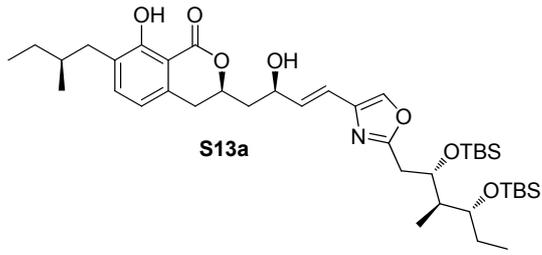
¹³C-NMR-Spektrum von synthetischem Westfragment (24b) in CDCl₃ (100 MHz)

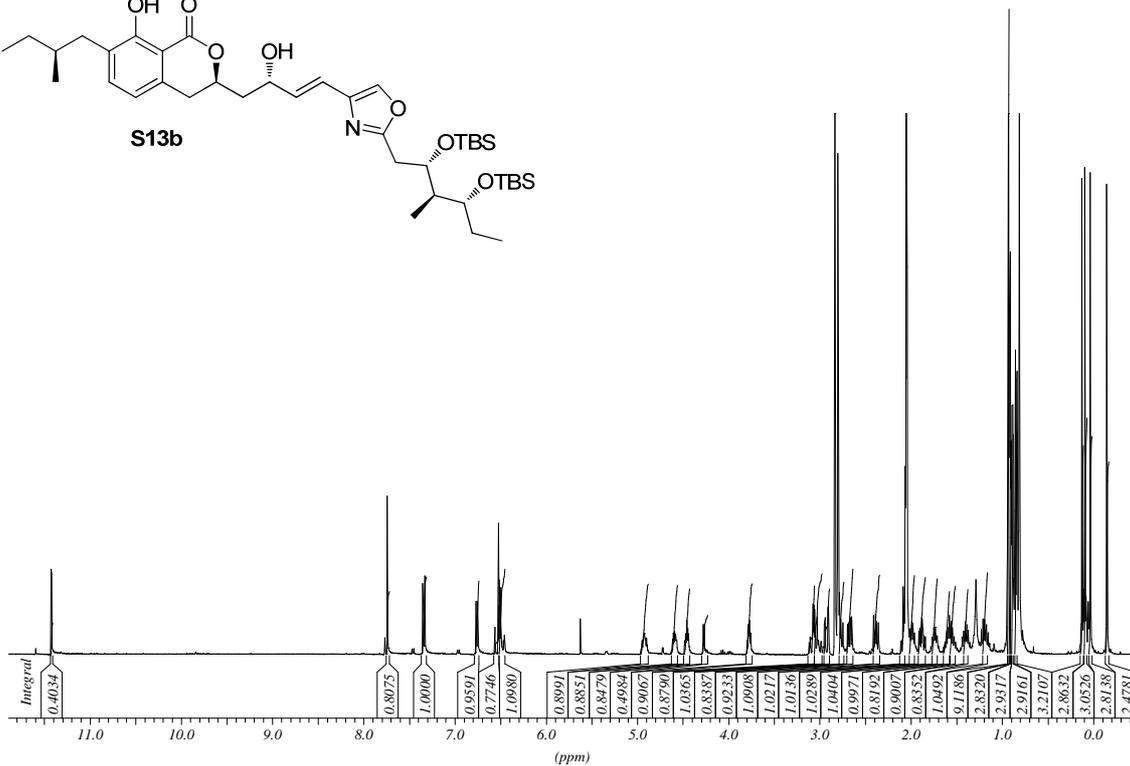
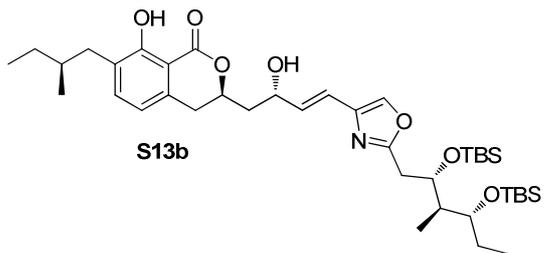




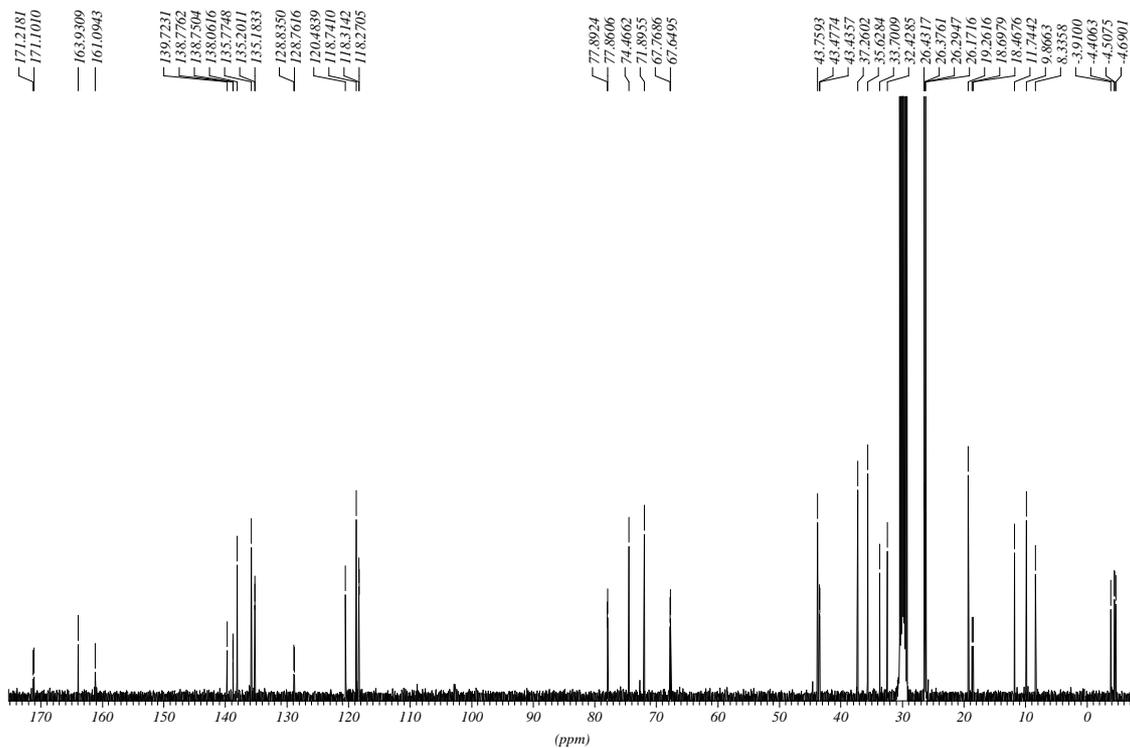
31b

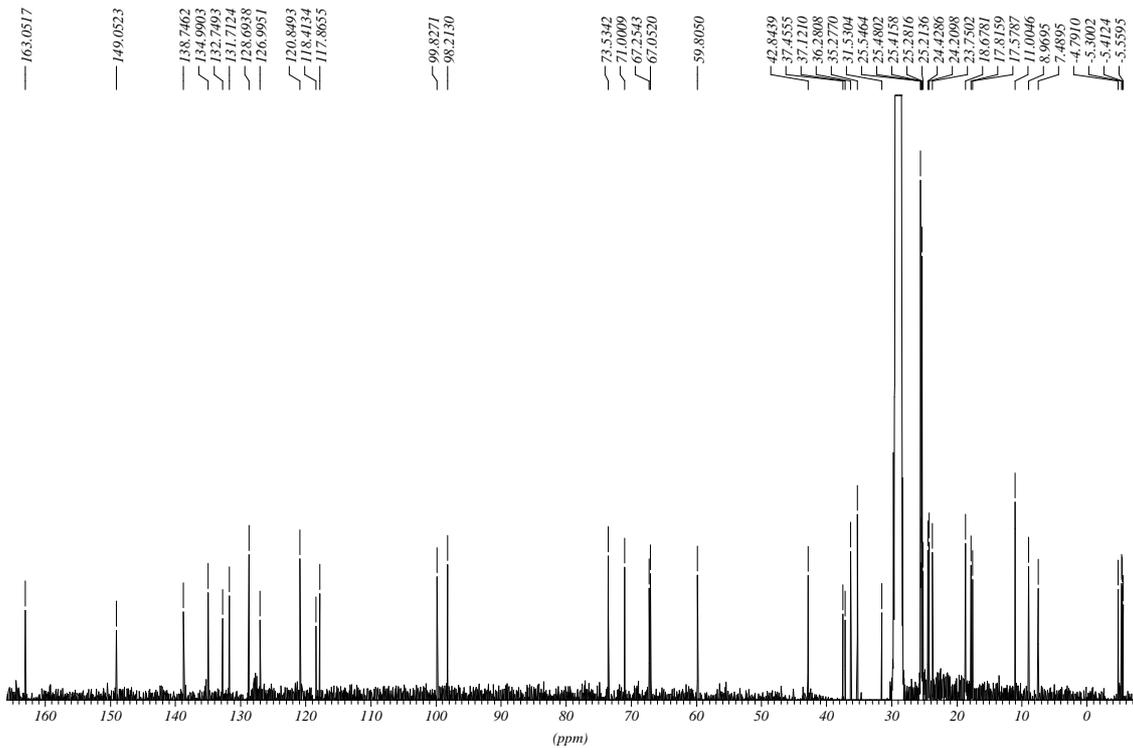
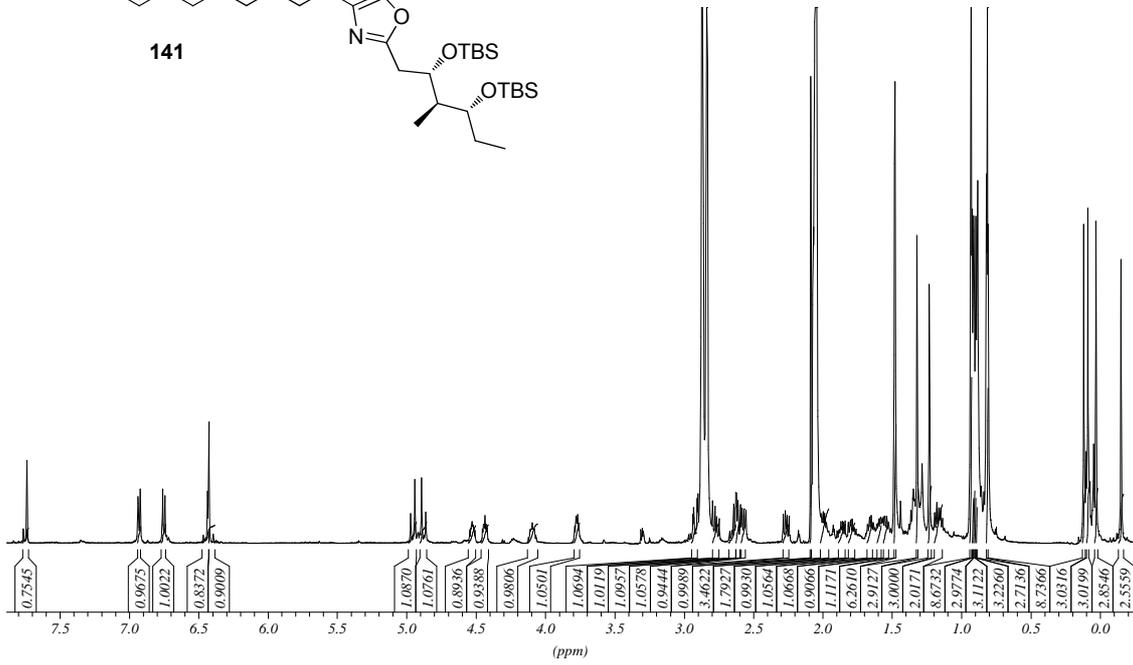
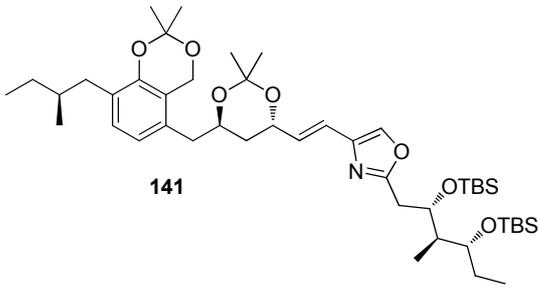


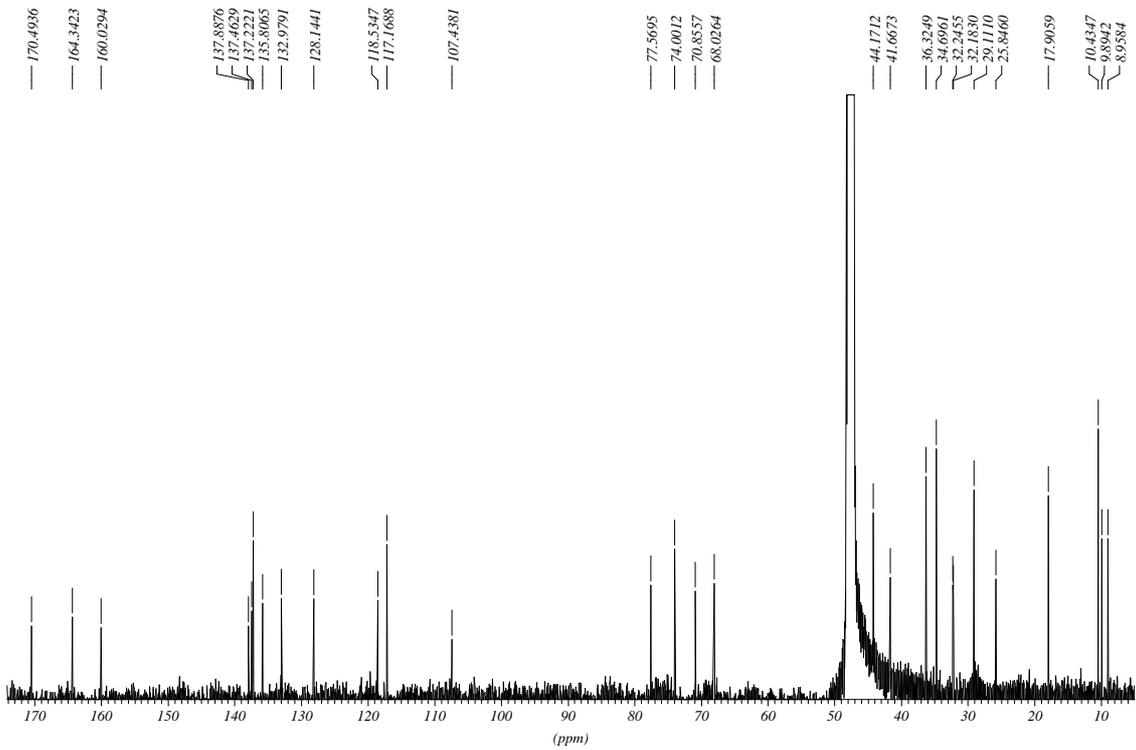
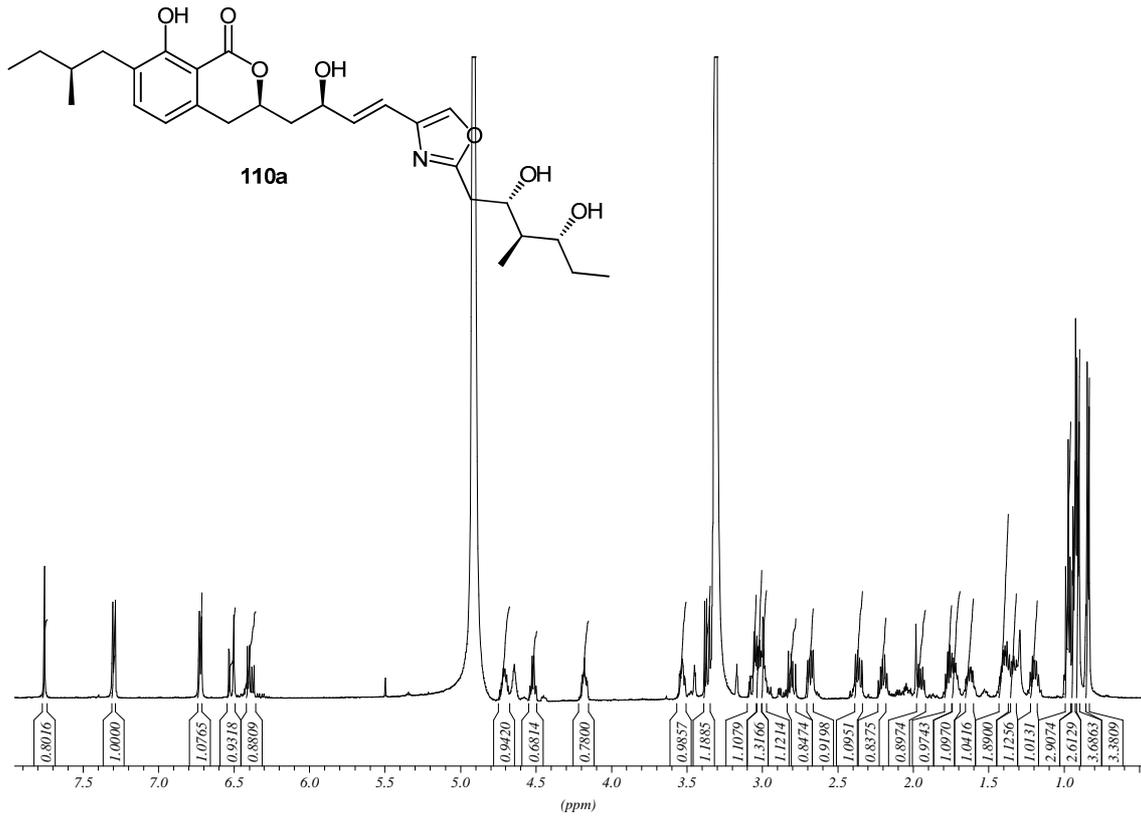


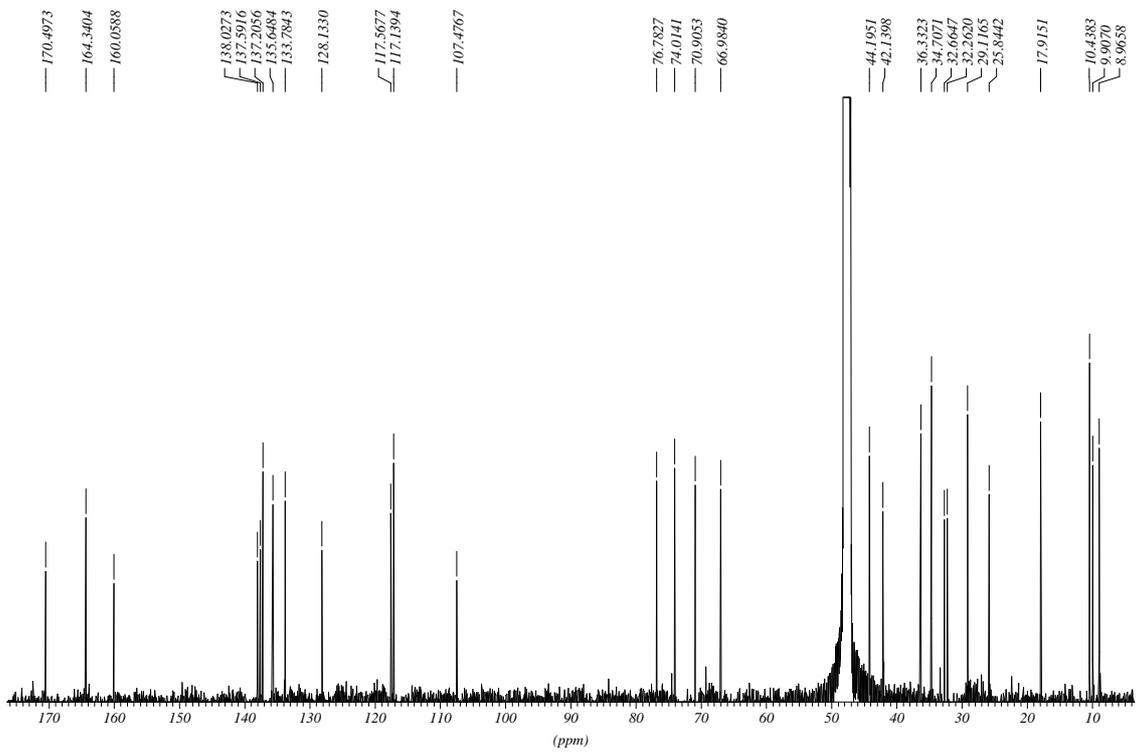
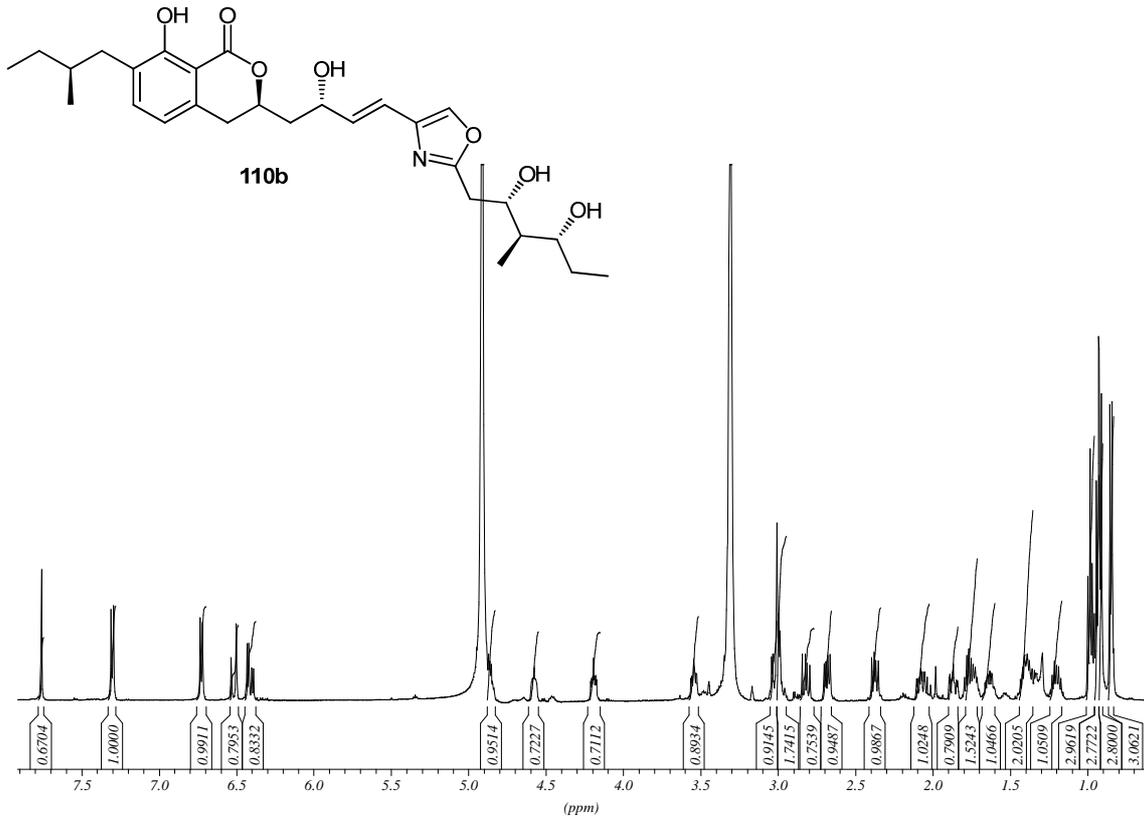


- 171.2181
- 171.1010
- 163.9309
- 161.0943
- 139.7231
- 138.7762
- 138.7504
- 138.0616
- 135.7748
- 135.2011
- 135.1833
- 128.8350
- 128.7616
- 120.4839
- 118.7410
- 118.3142
- 118.2705
- 77.8924
- 77.8606
- 74.4662
- 71.8955
- 67.7686
- 67.6495
- 43.7593
- 43.4774
- 43.4357
- 37.2602
- 35.6284
- 33.7009
- 32.4285
- 26.4317
- 26.3761
- 20.9477
- 20.1716
- 19.2616
- 18.6979
- 18.4676
- 11.7442
- 9.8663
- 8.3358
- 3.9100
- 4.4063
- 4.5075
- 4.6901

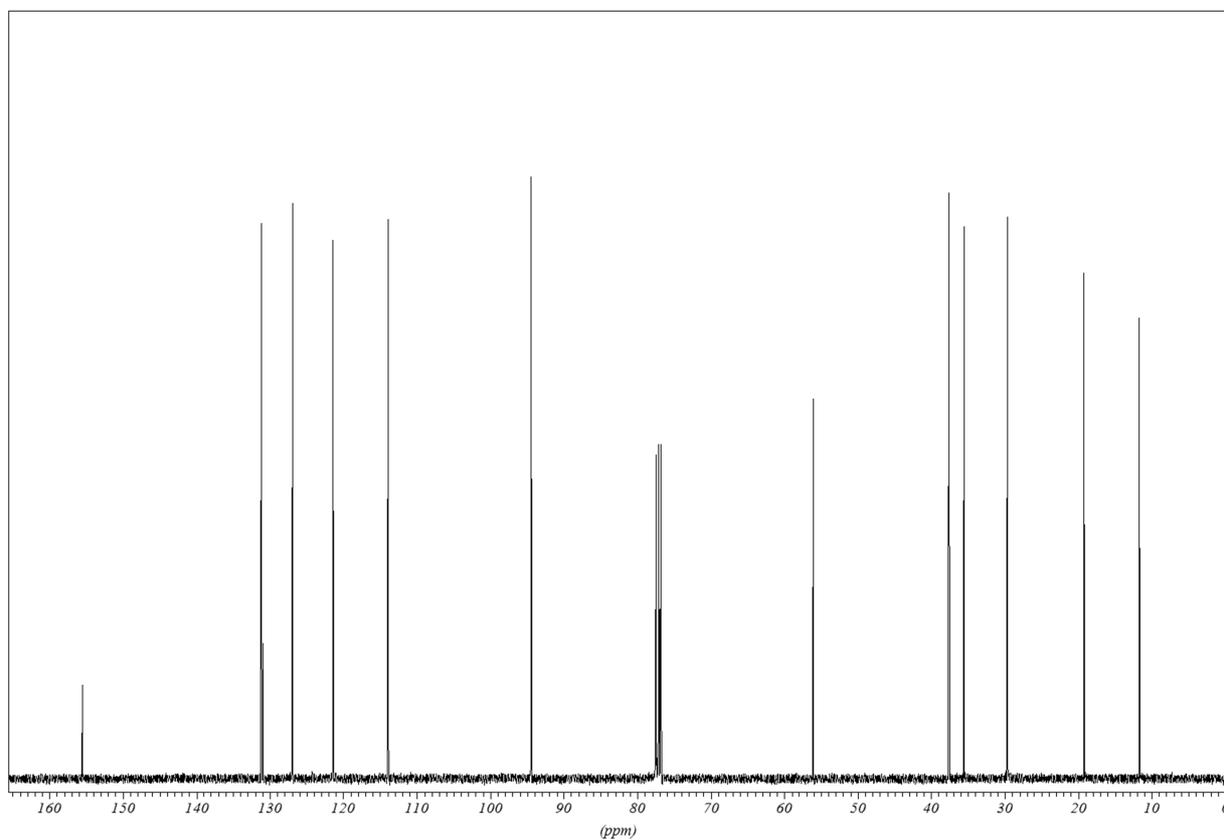
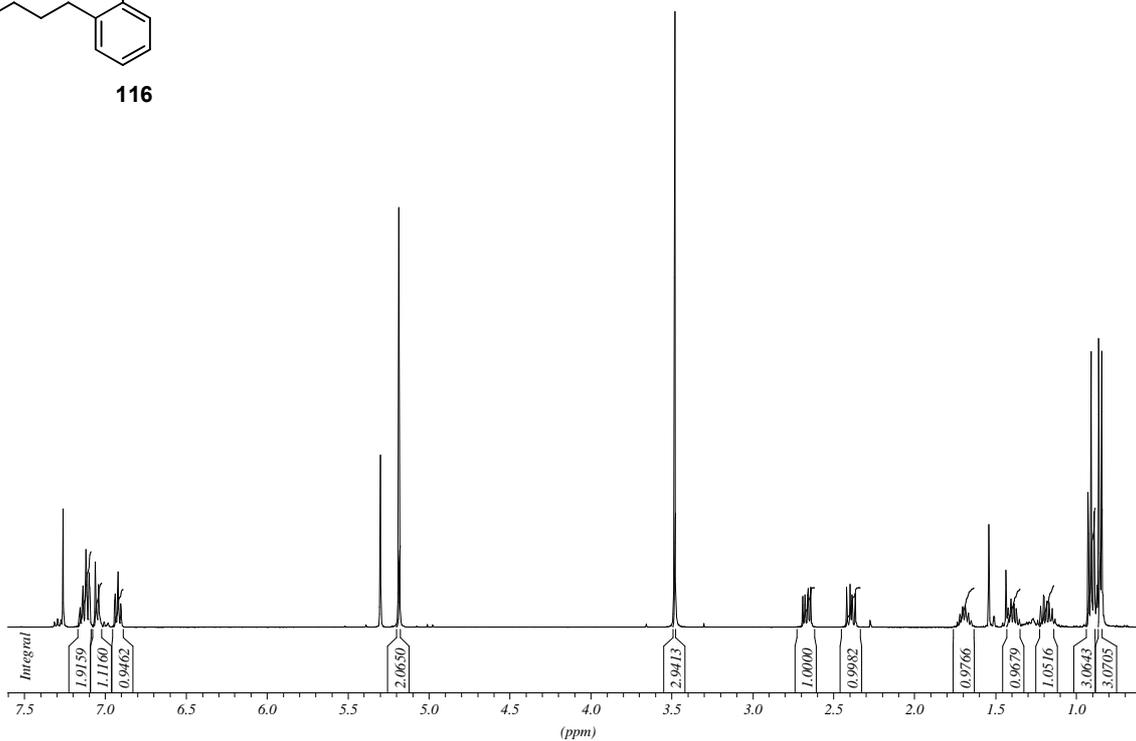
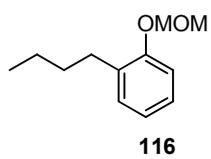


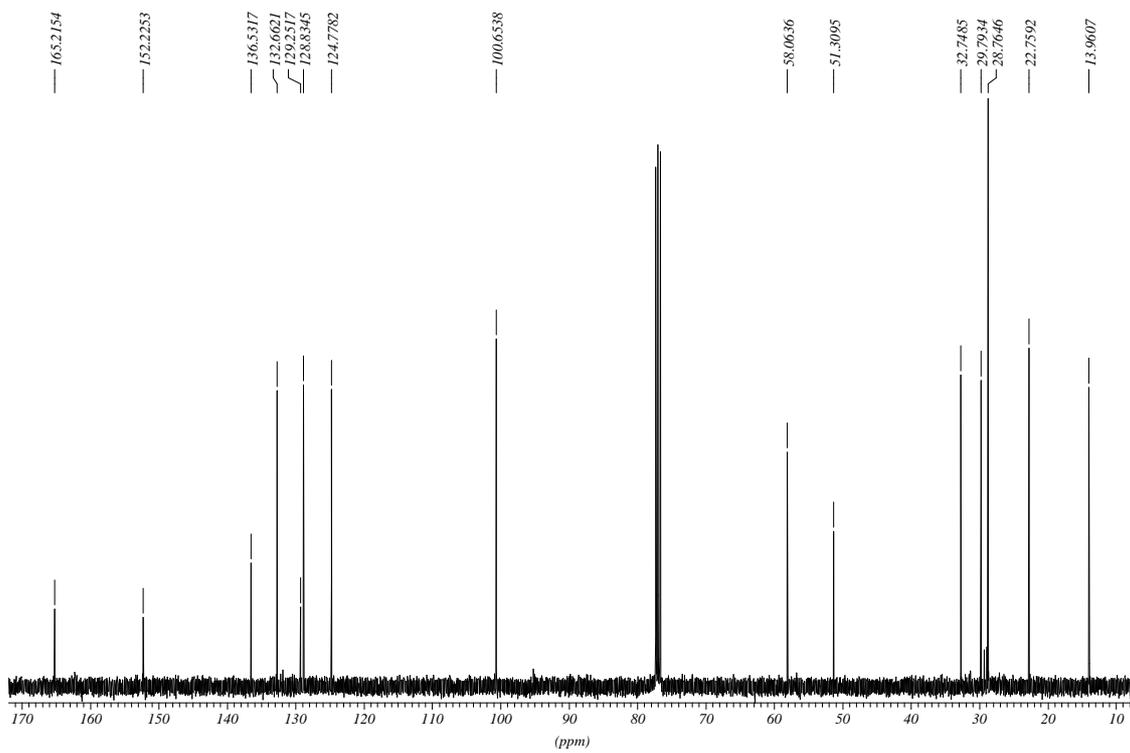
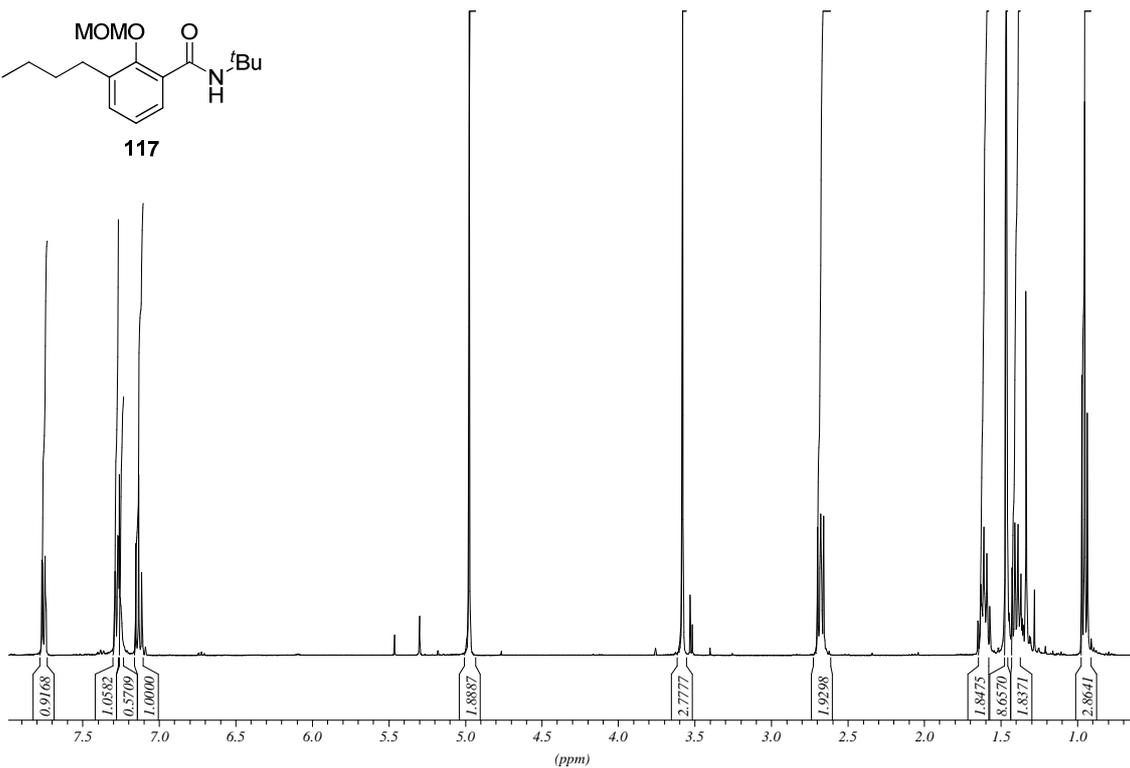
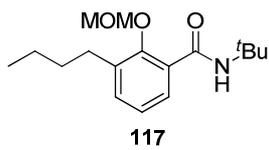


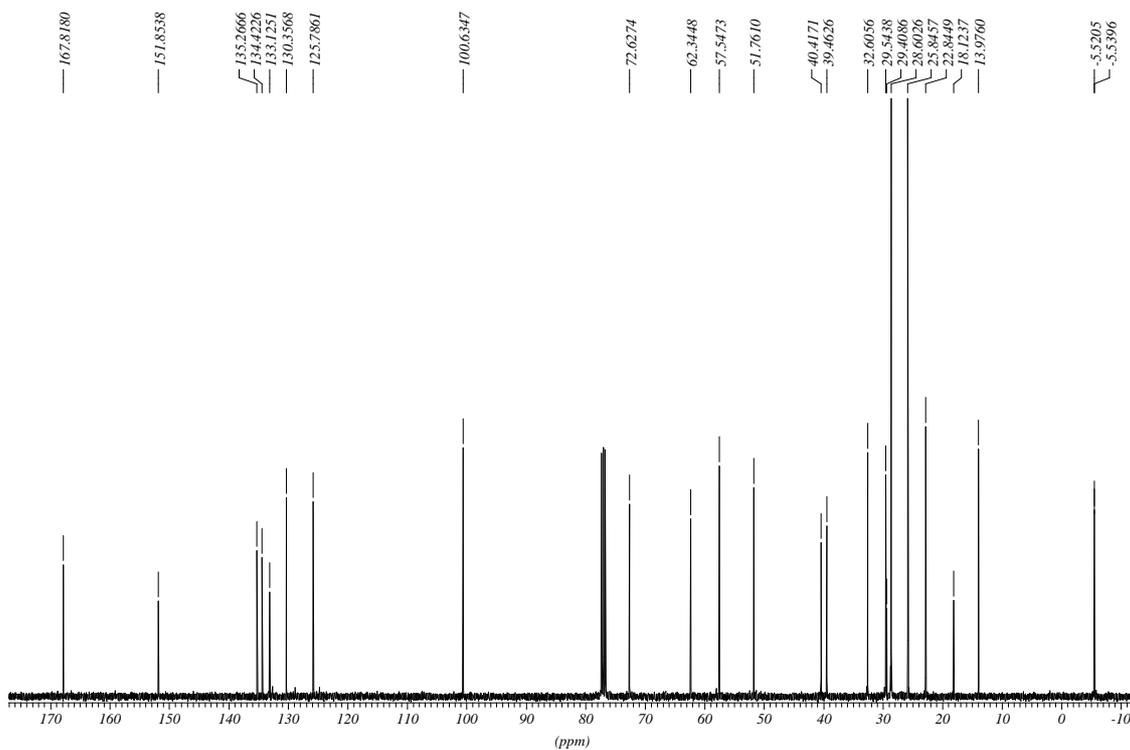
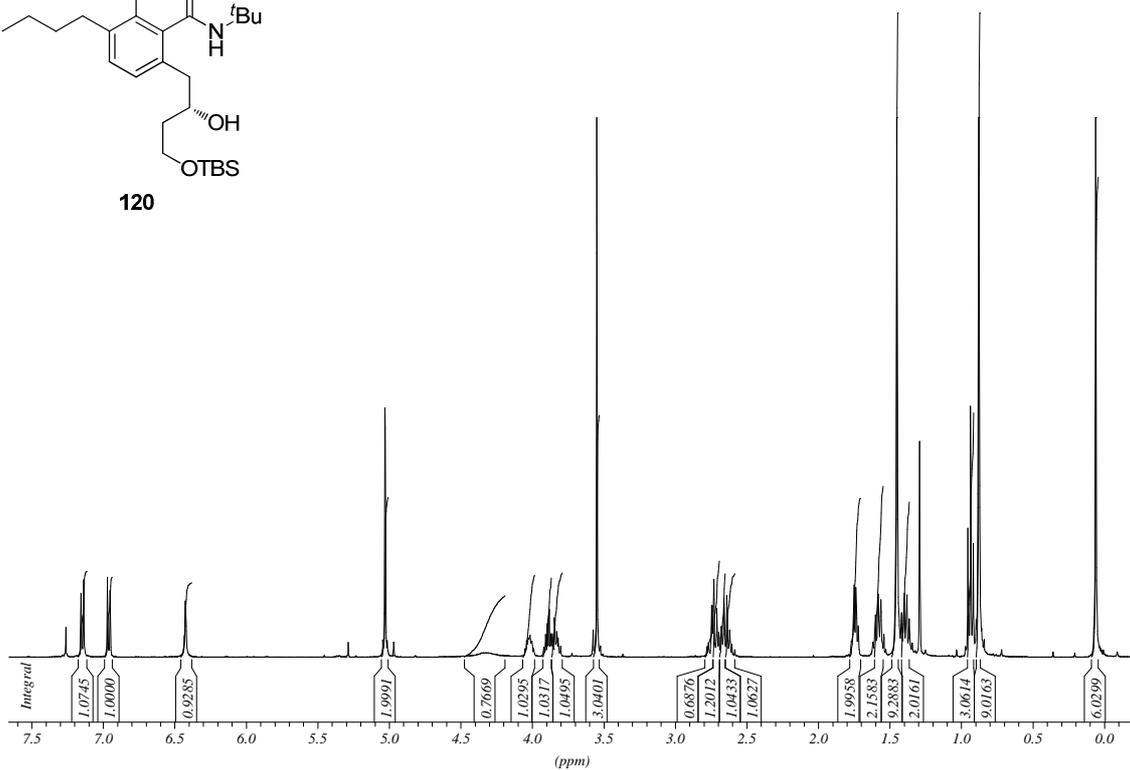
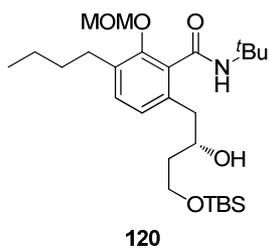


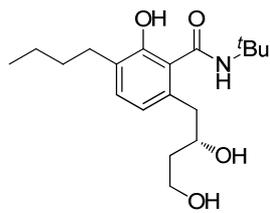


8.1.3 25-nor-Noricumazol A (111a) und 111b

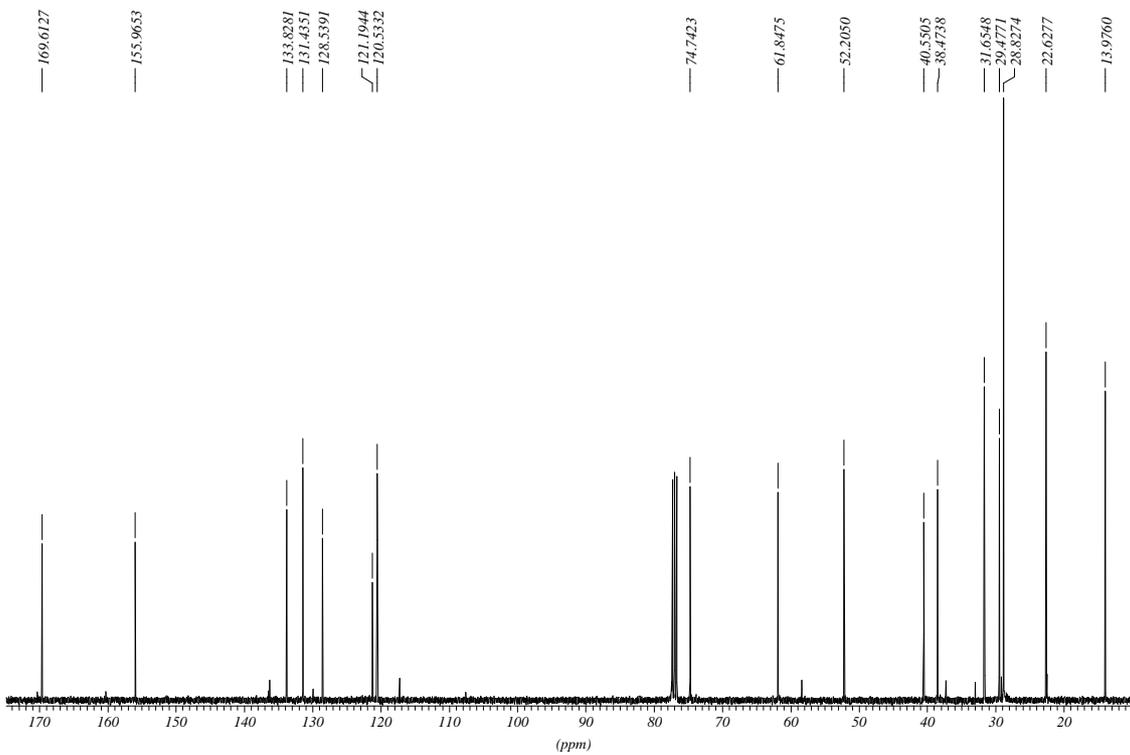
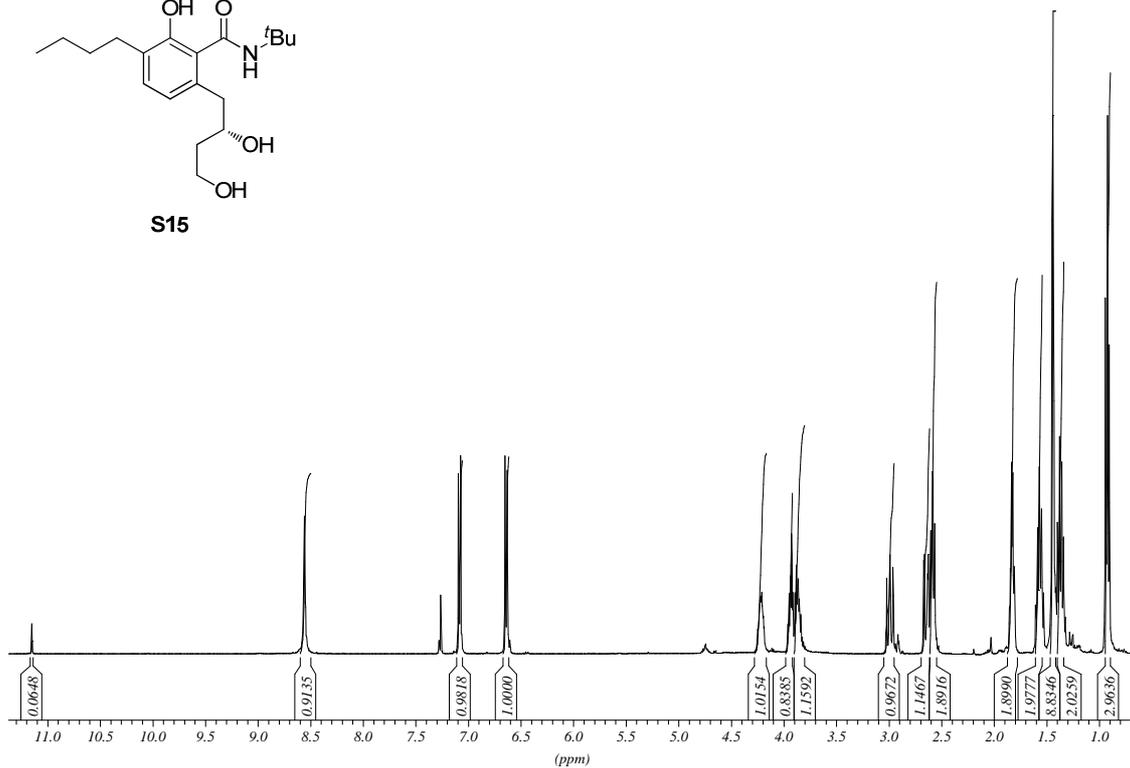


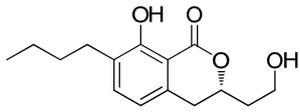




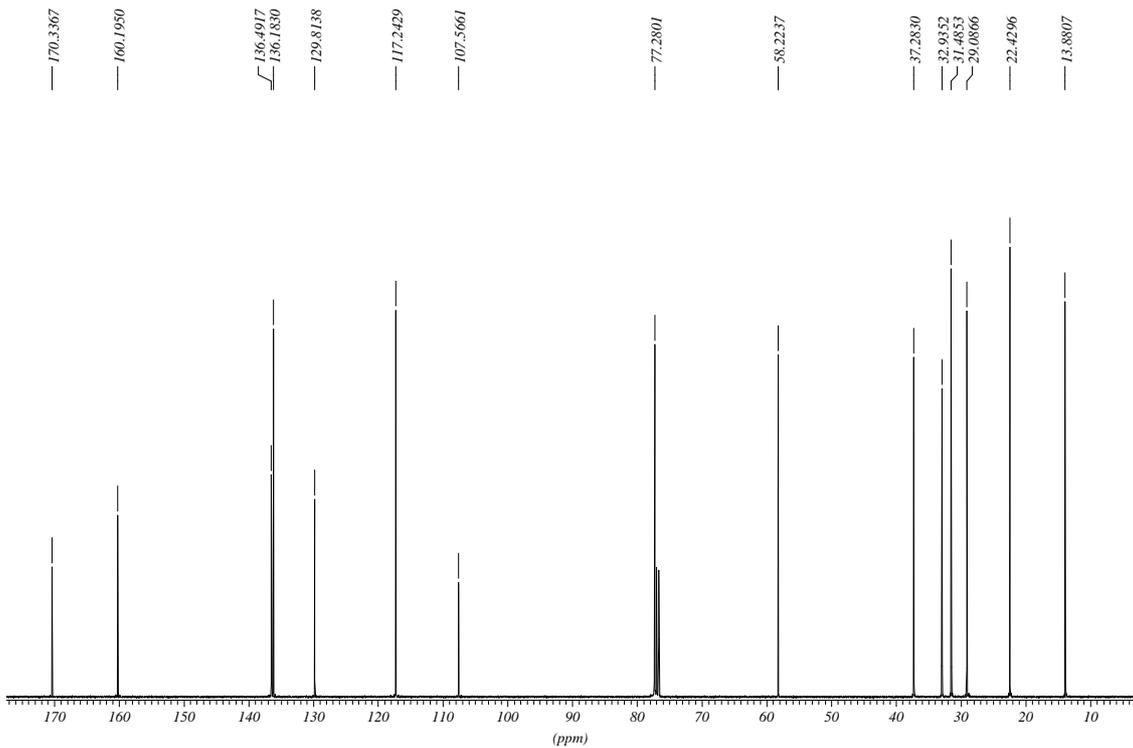
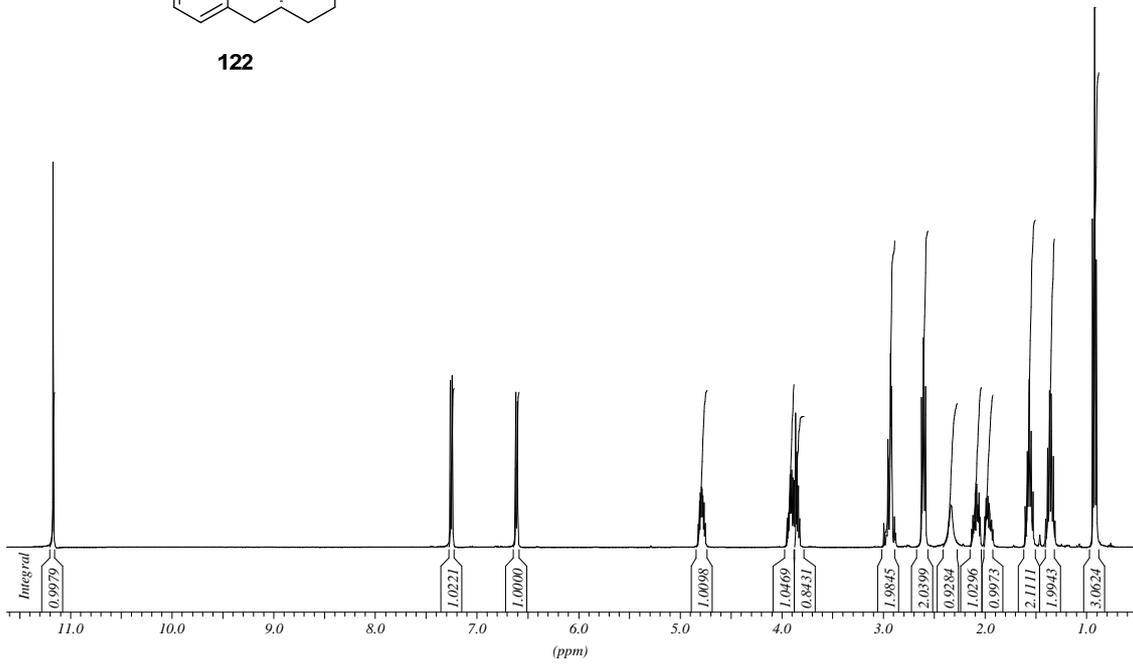


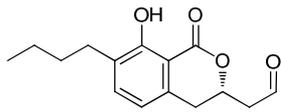
S15



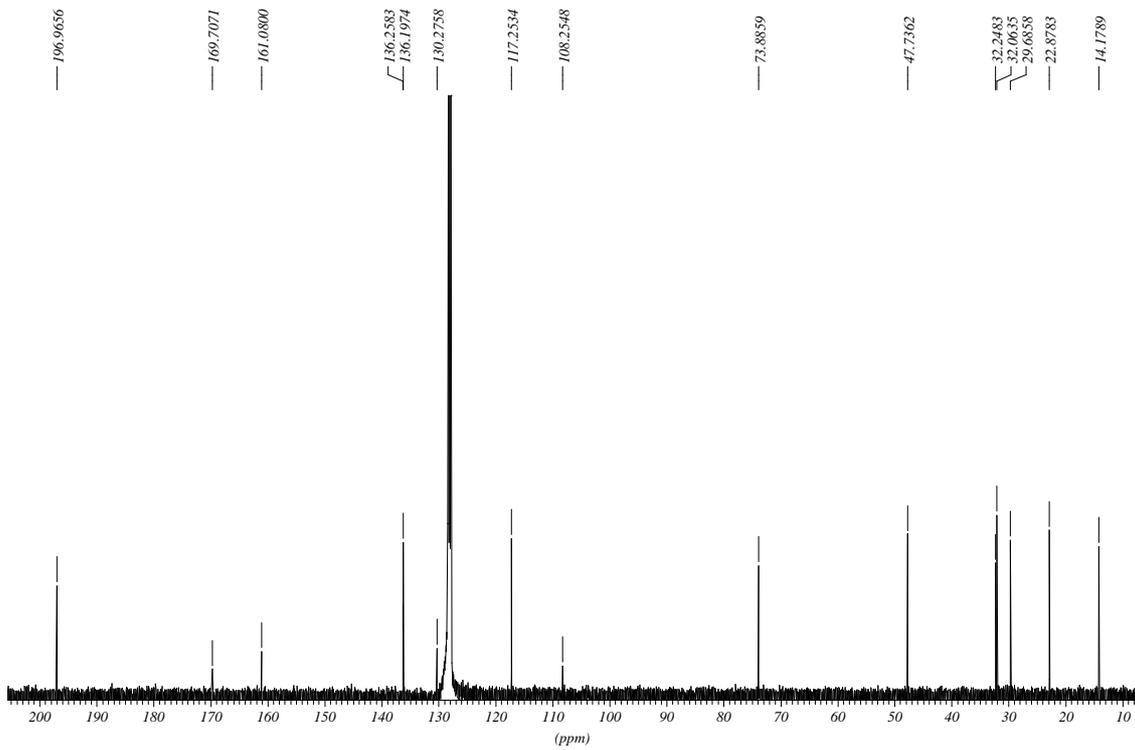
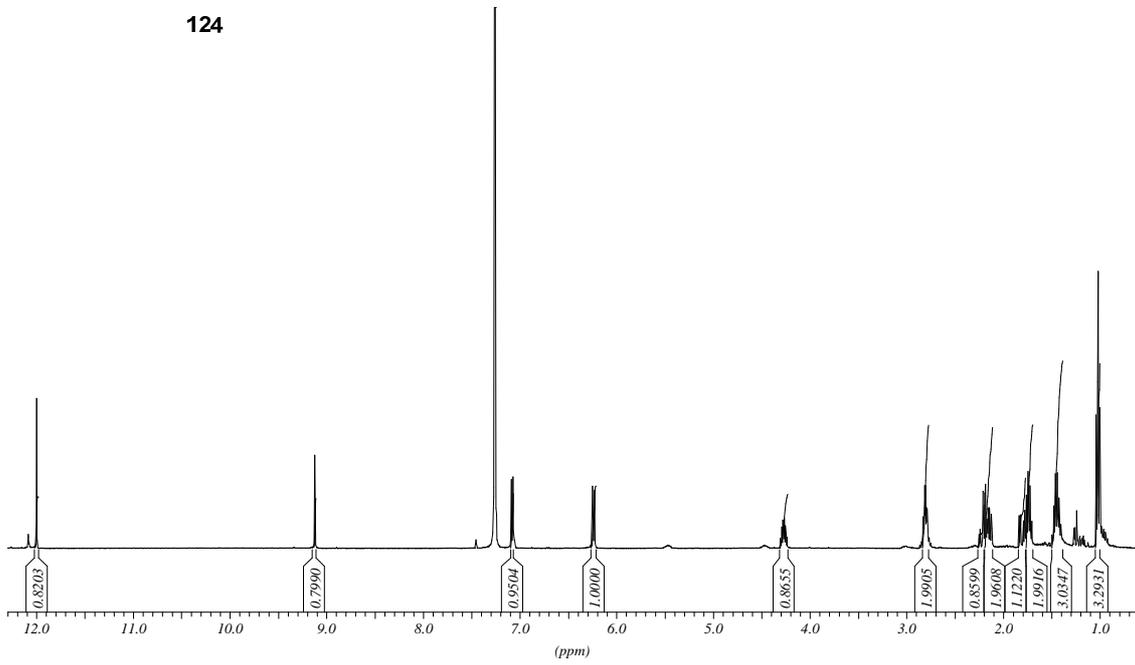


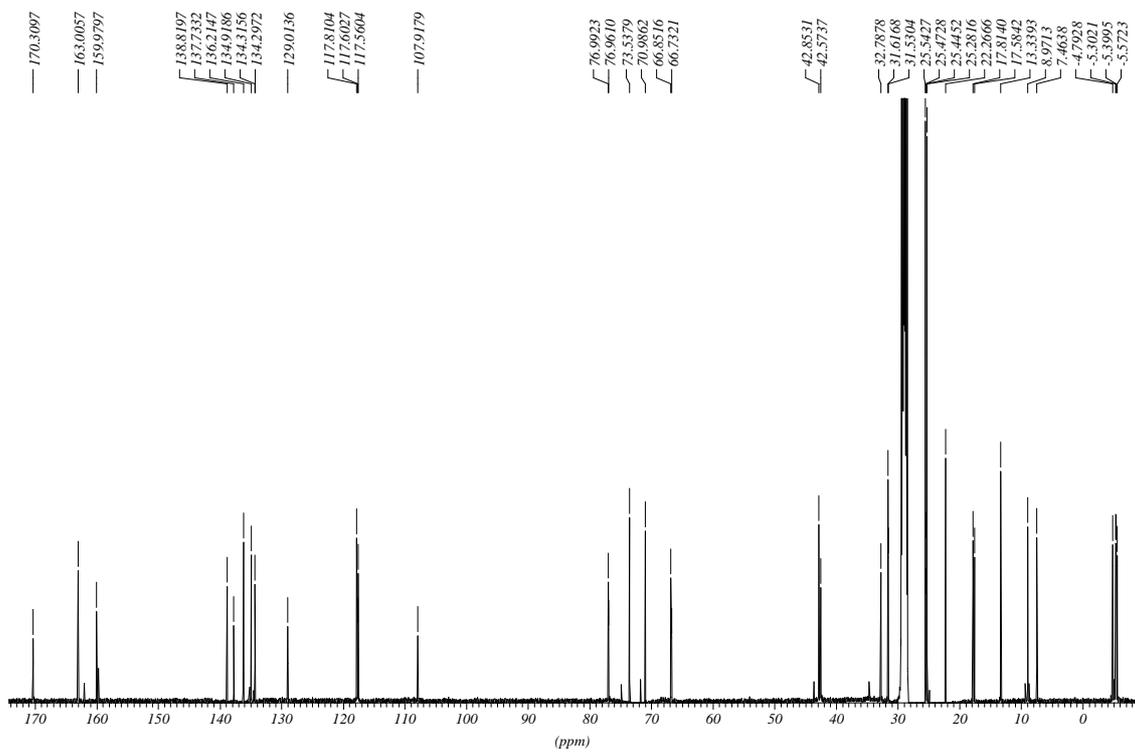
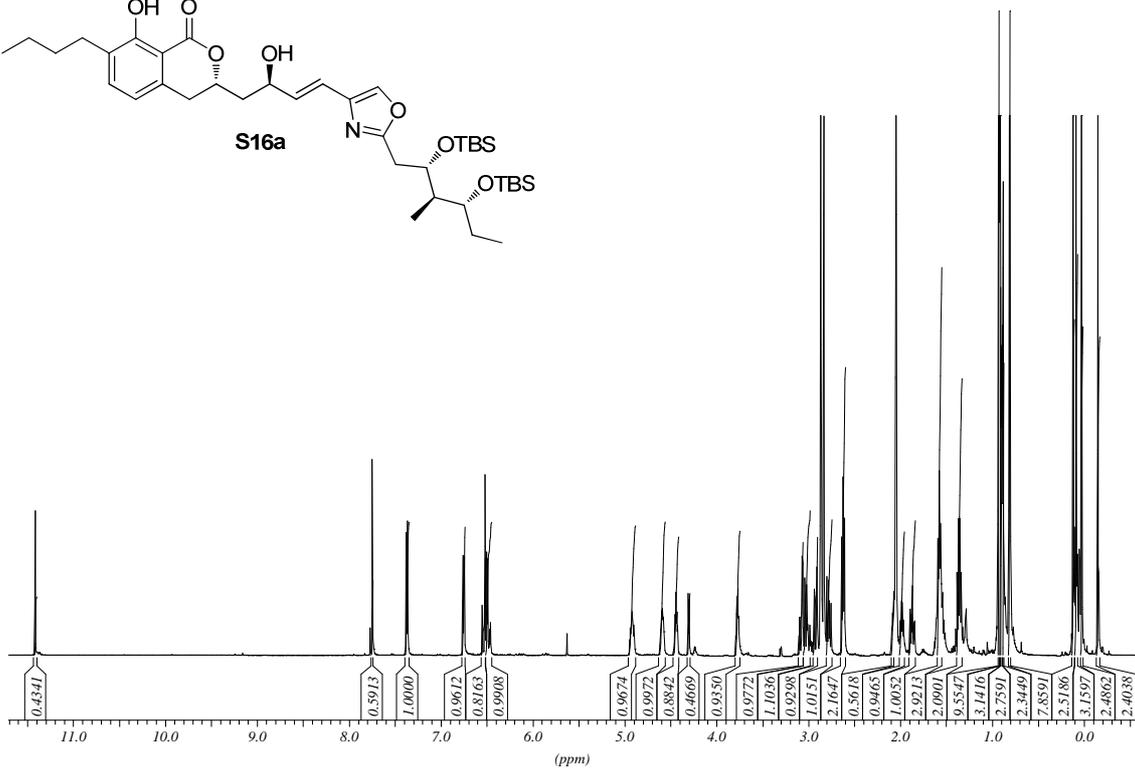
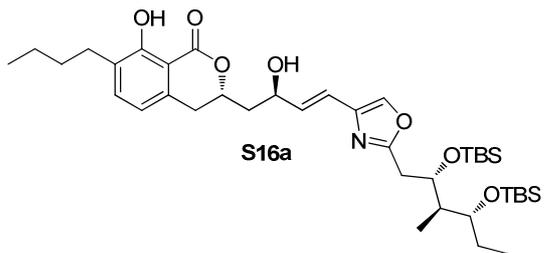
122

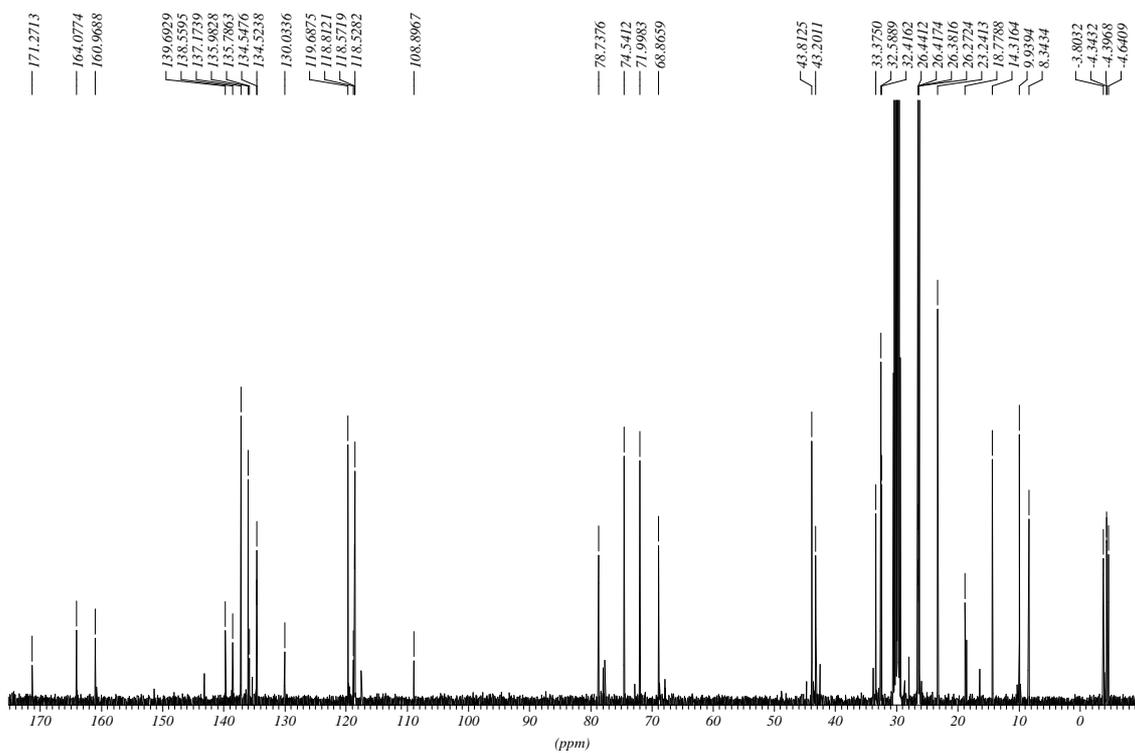
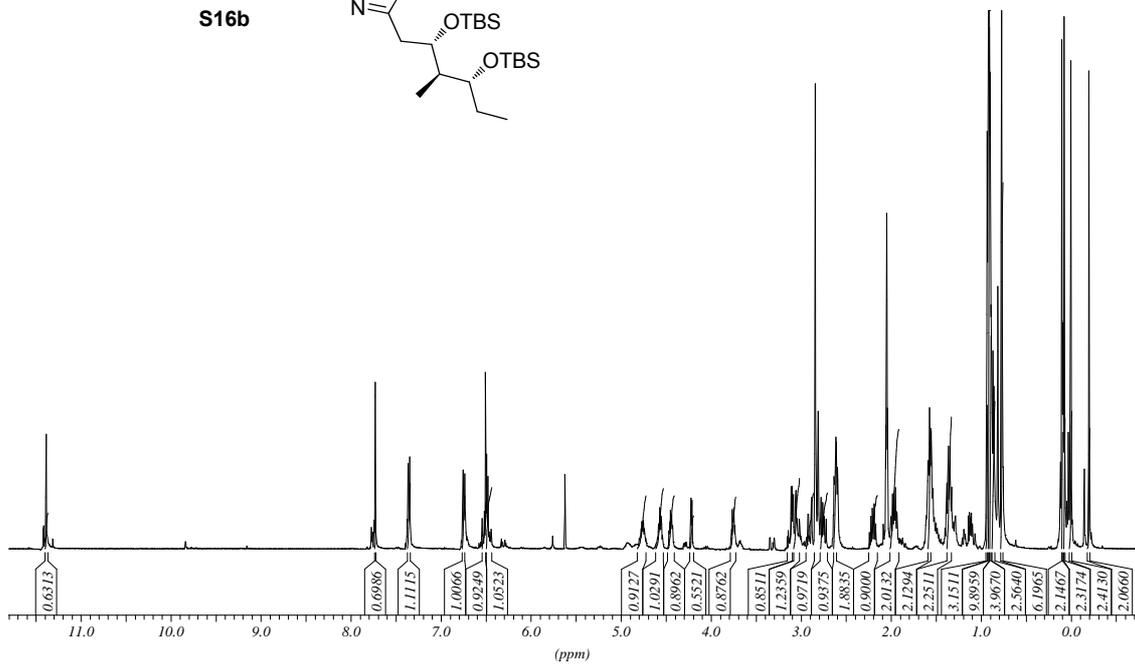
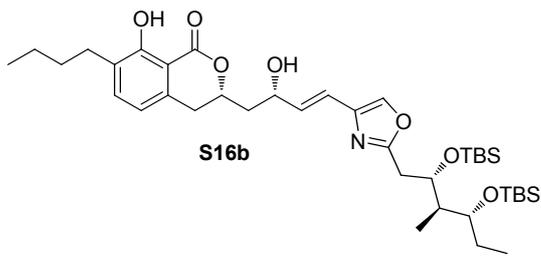


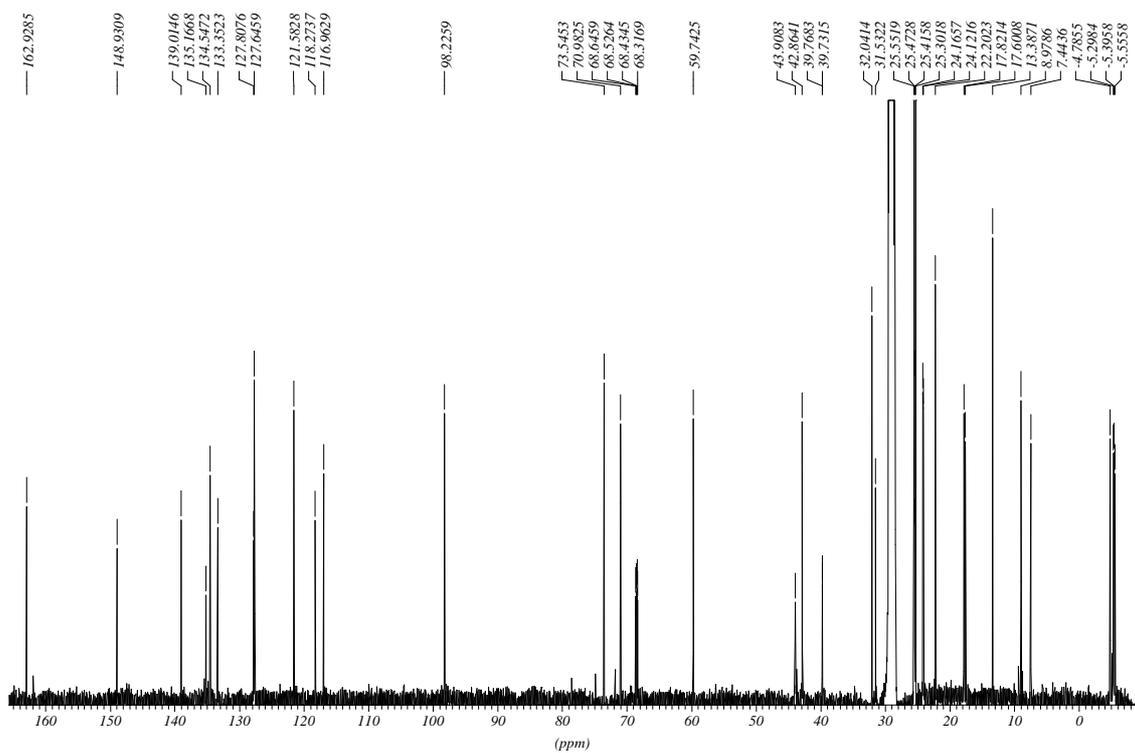
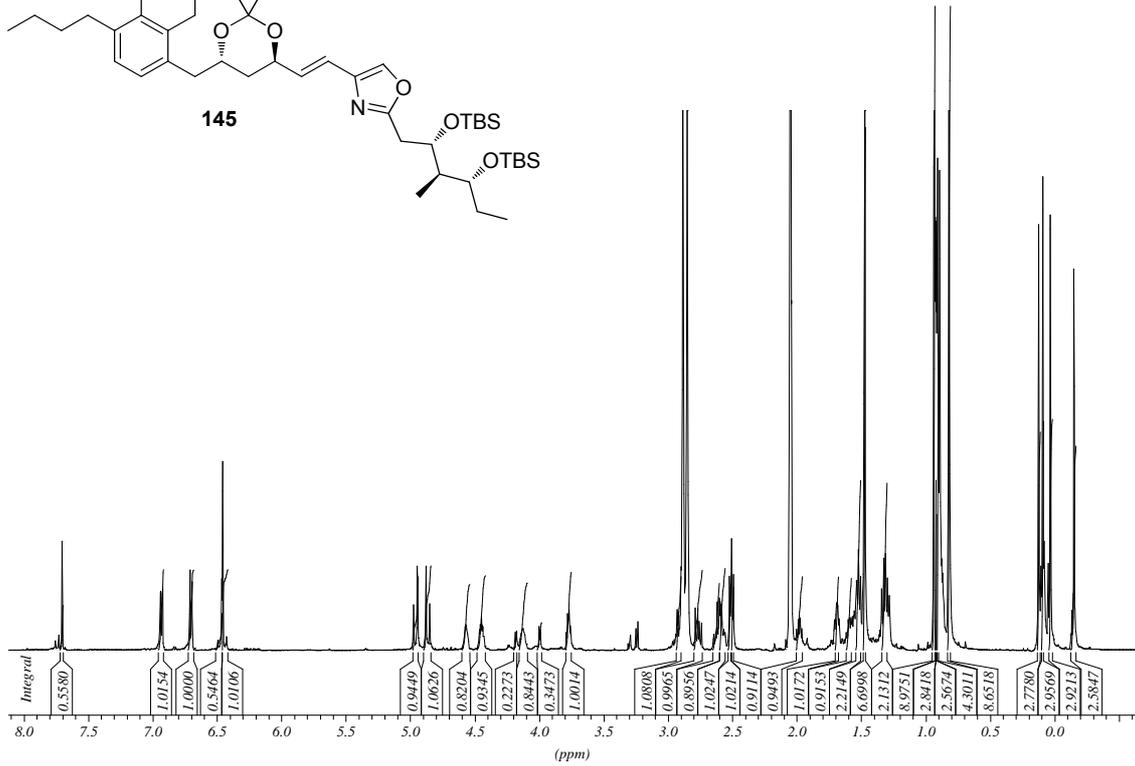
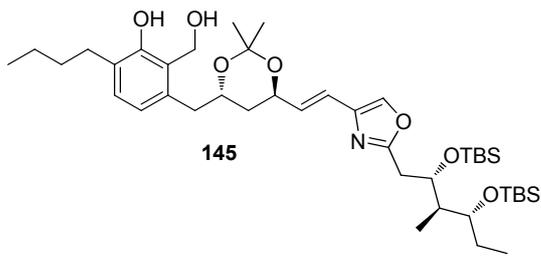


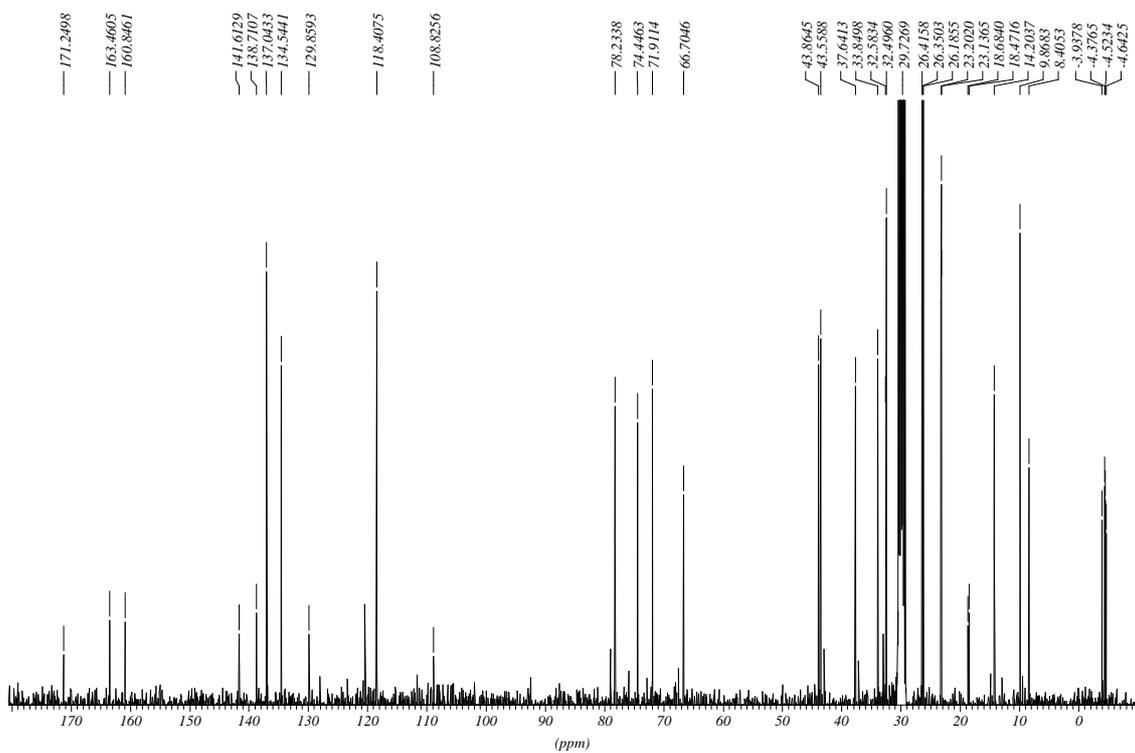
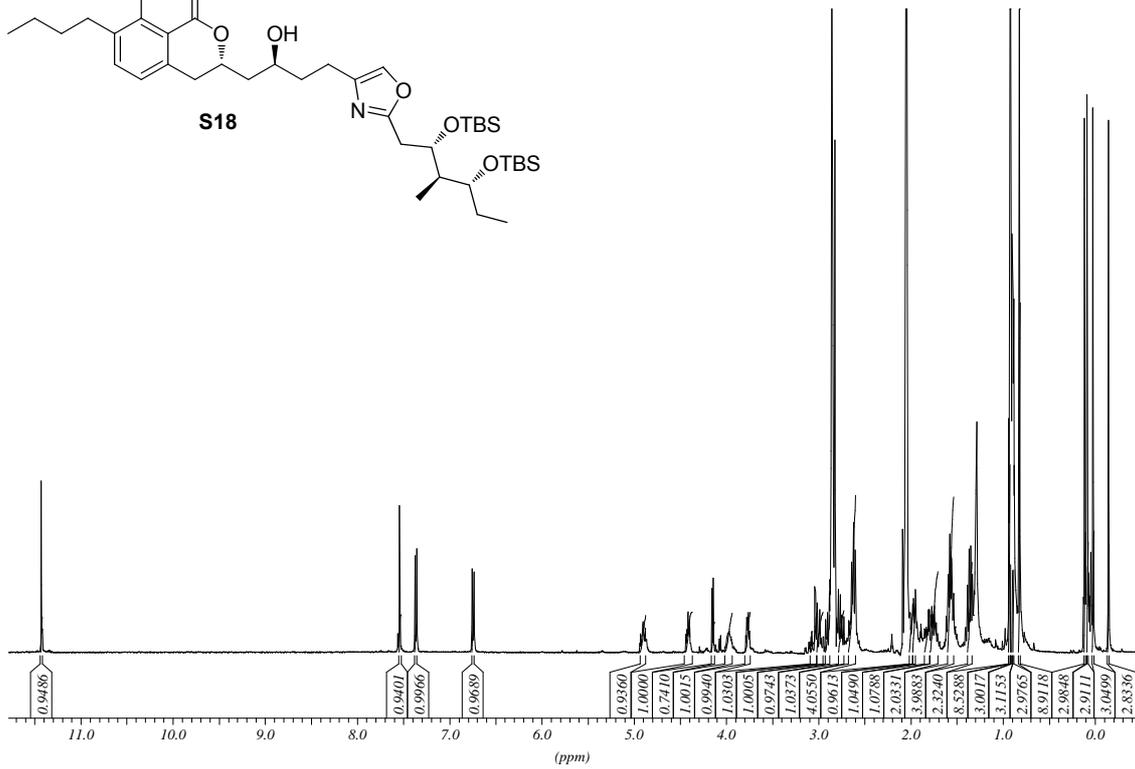
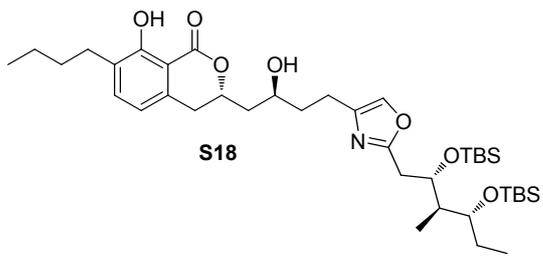
124

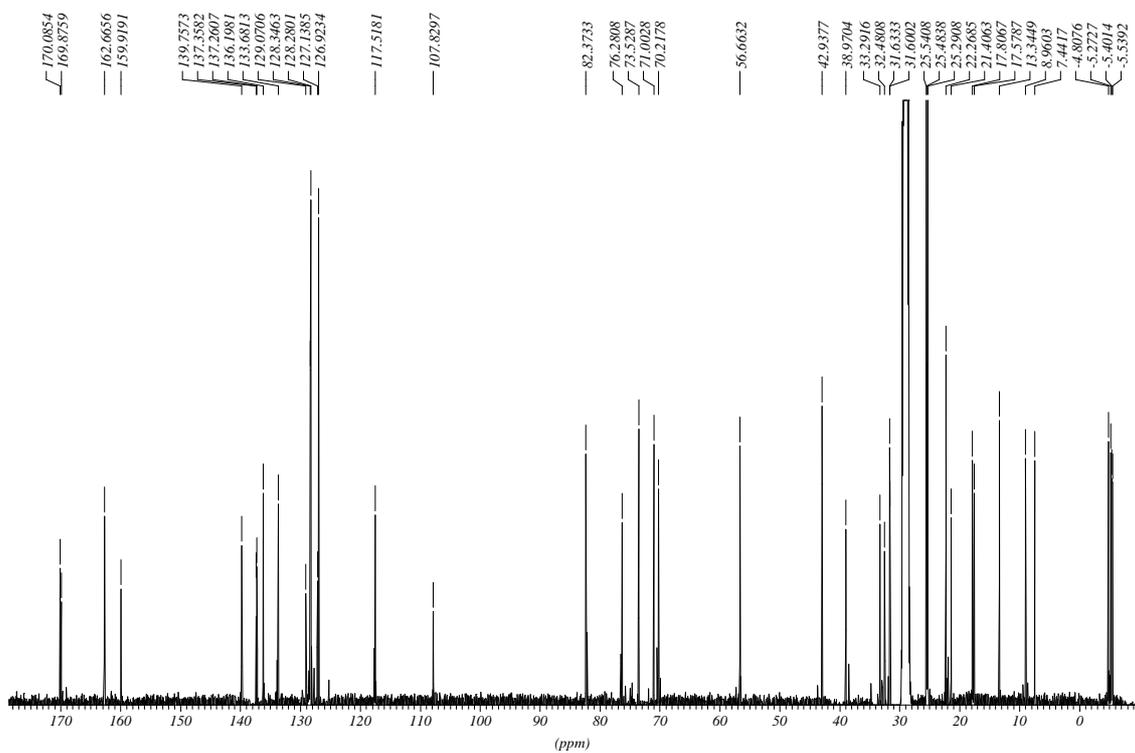
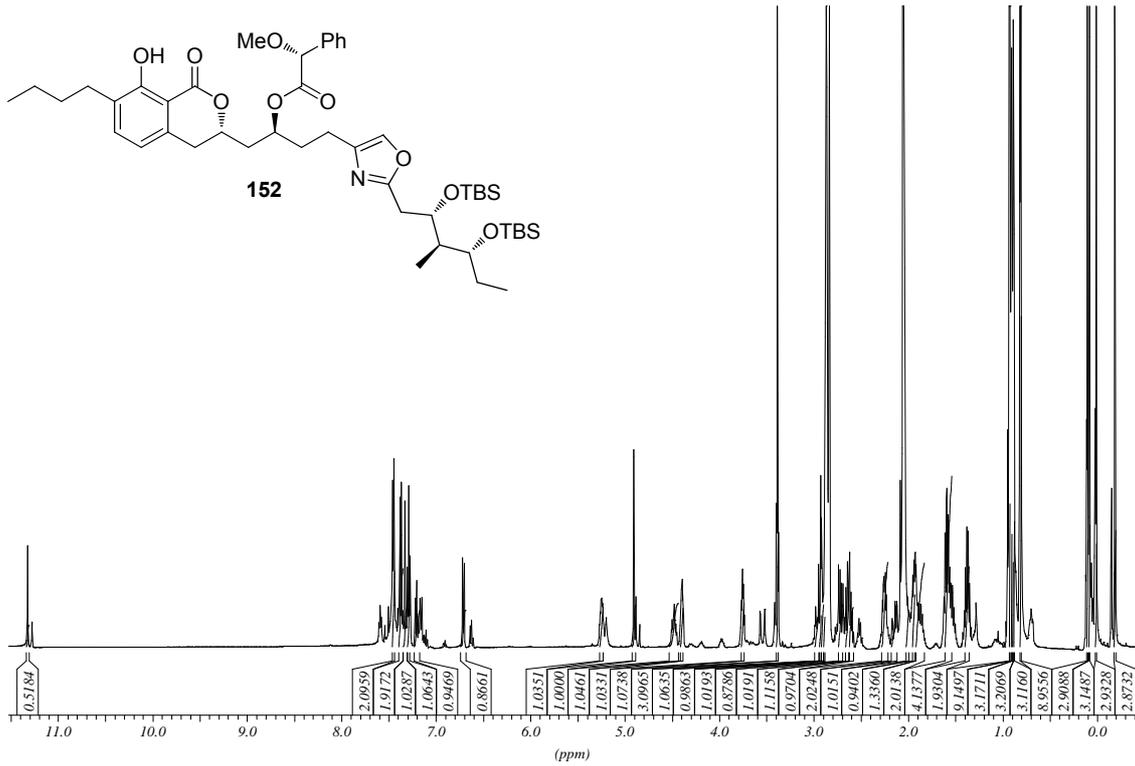


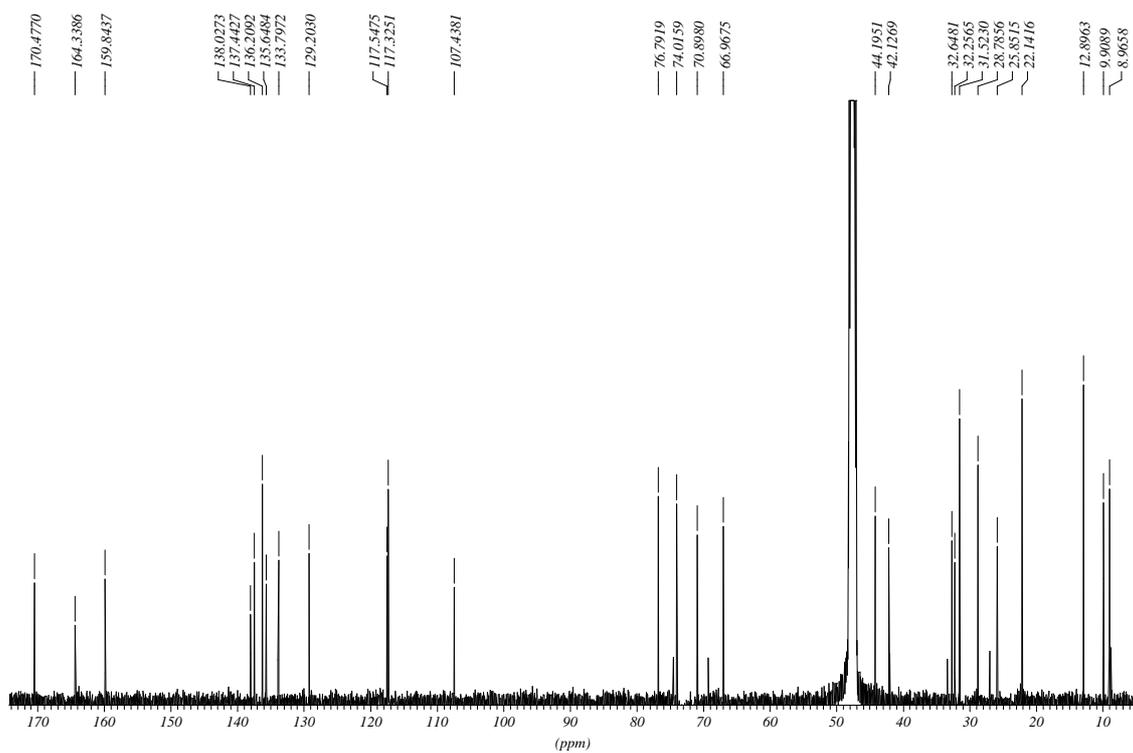


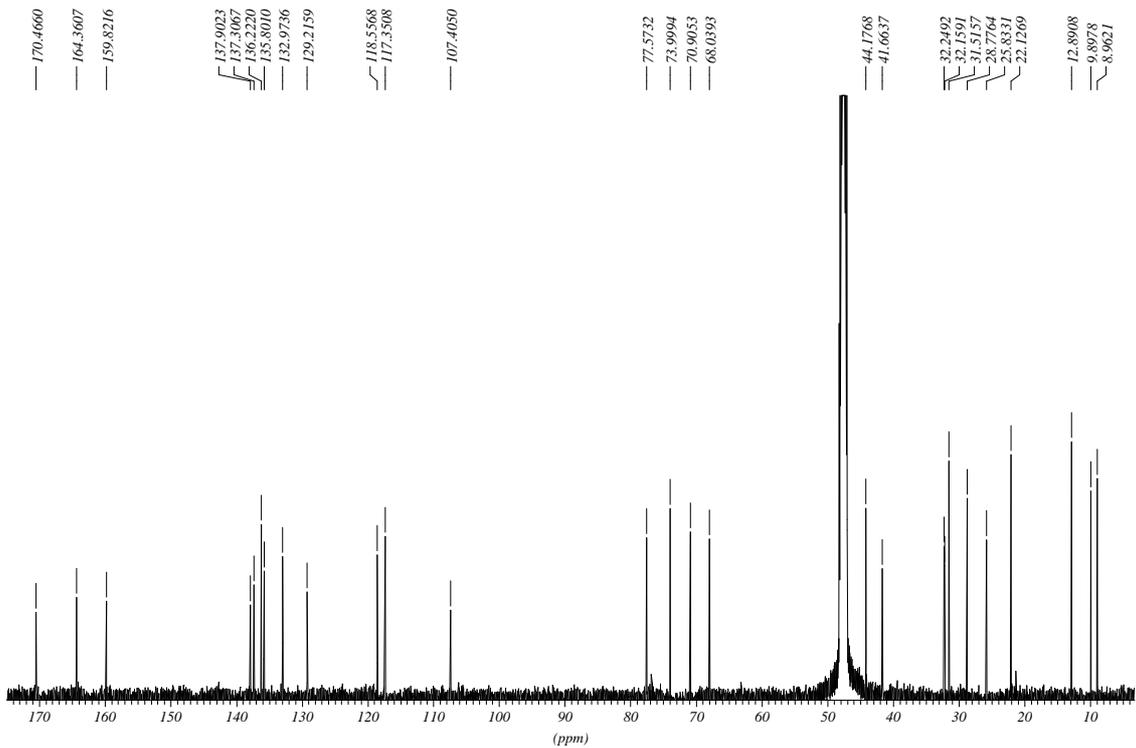
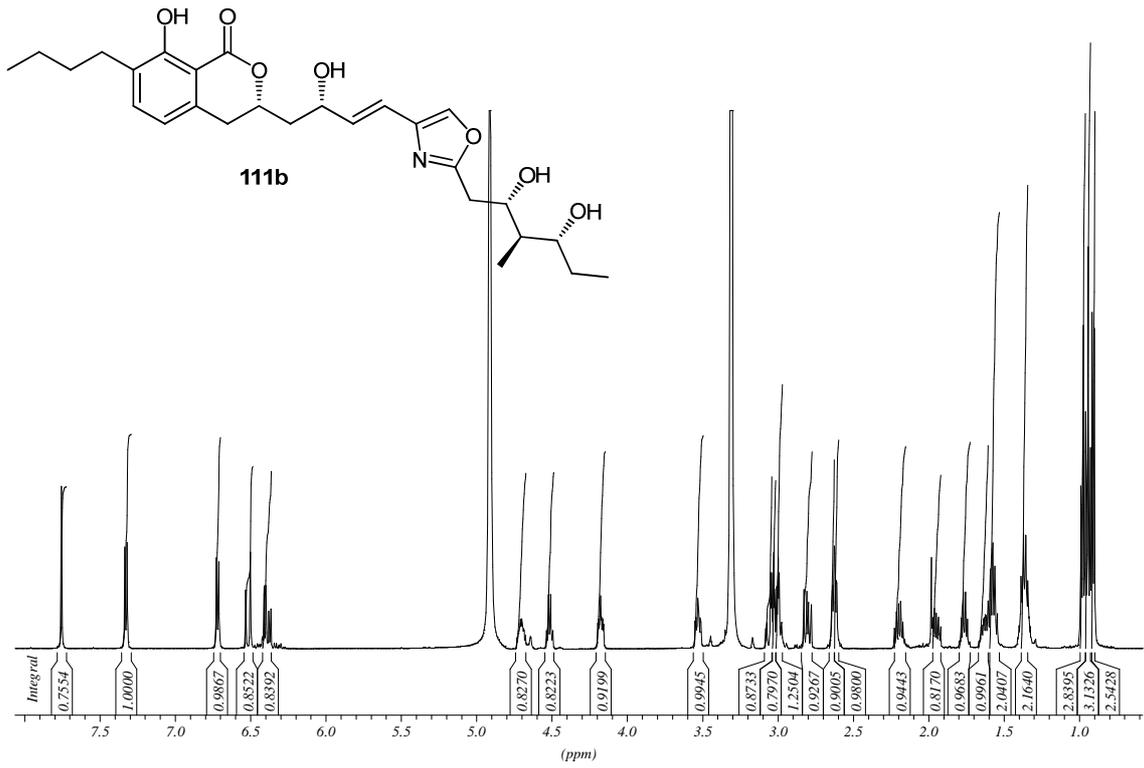




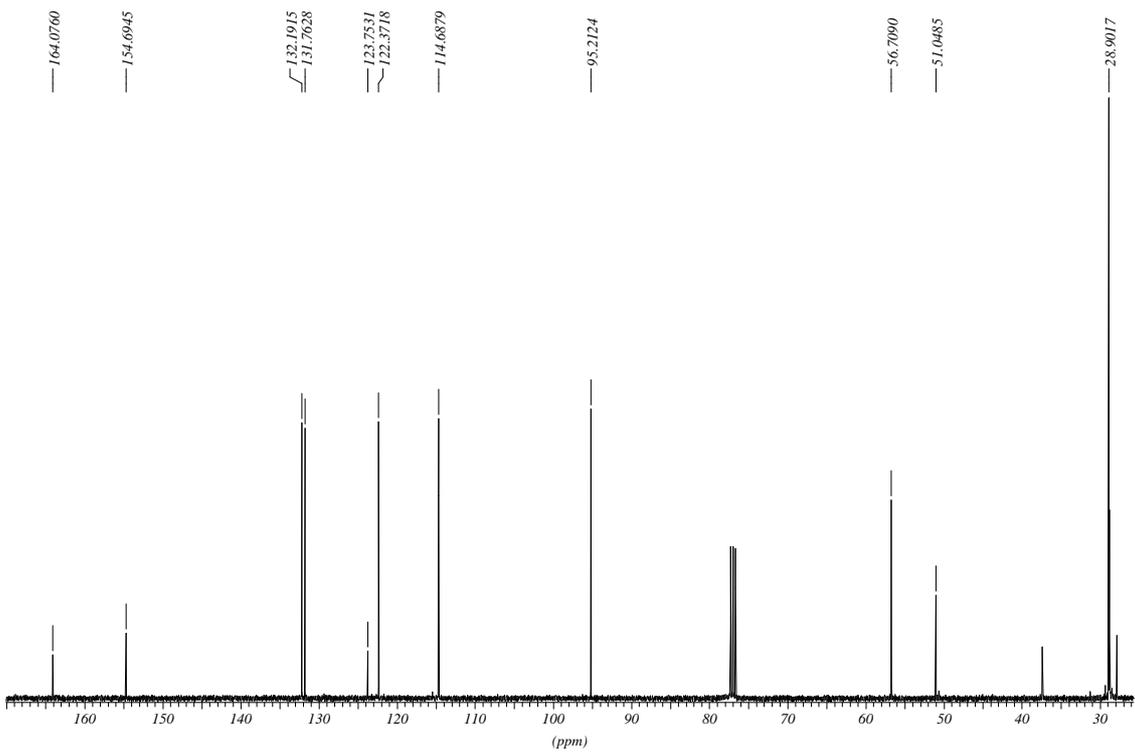
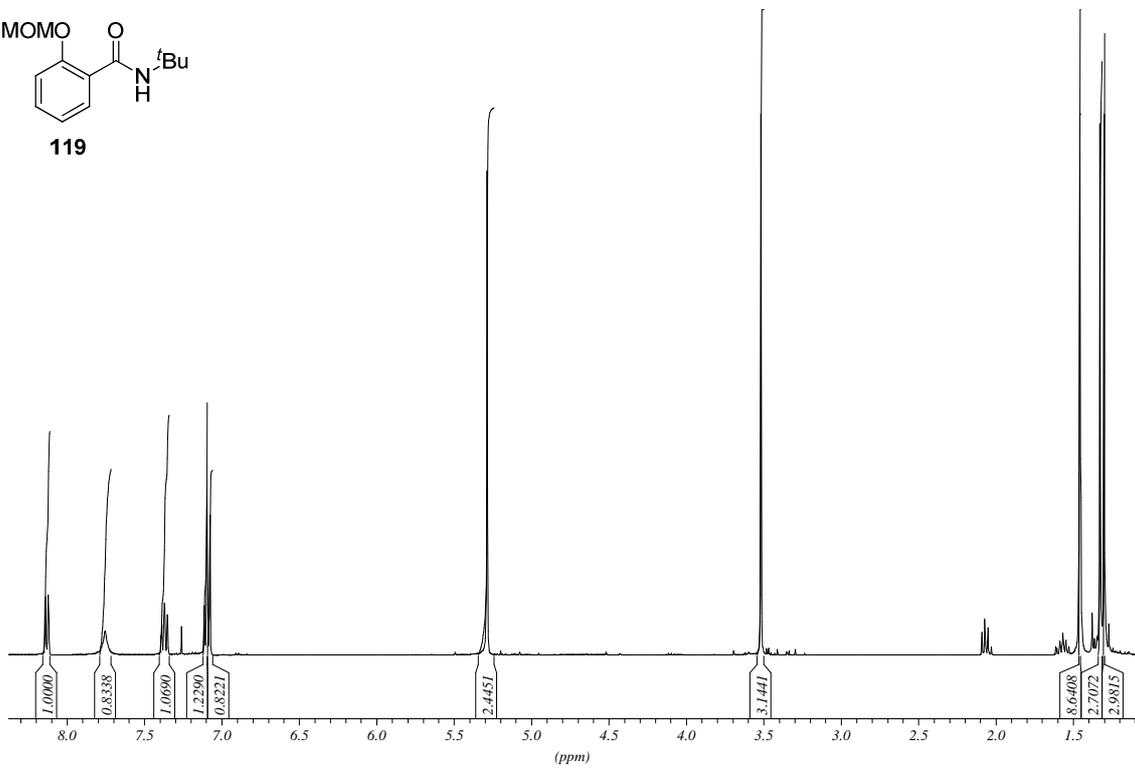
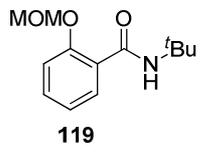


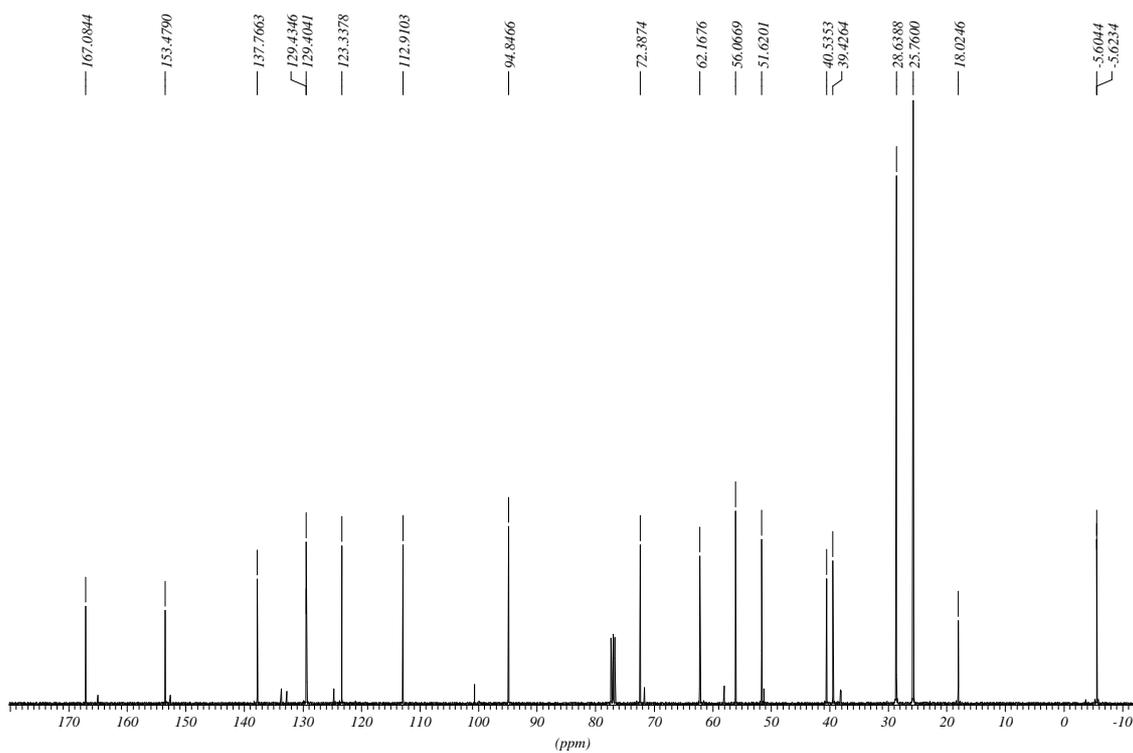
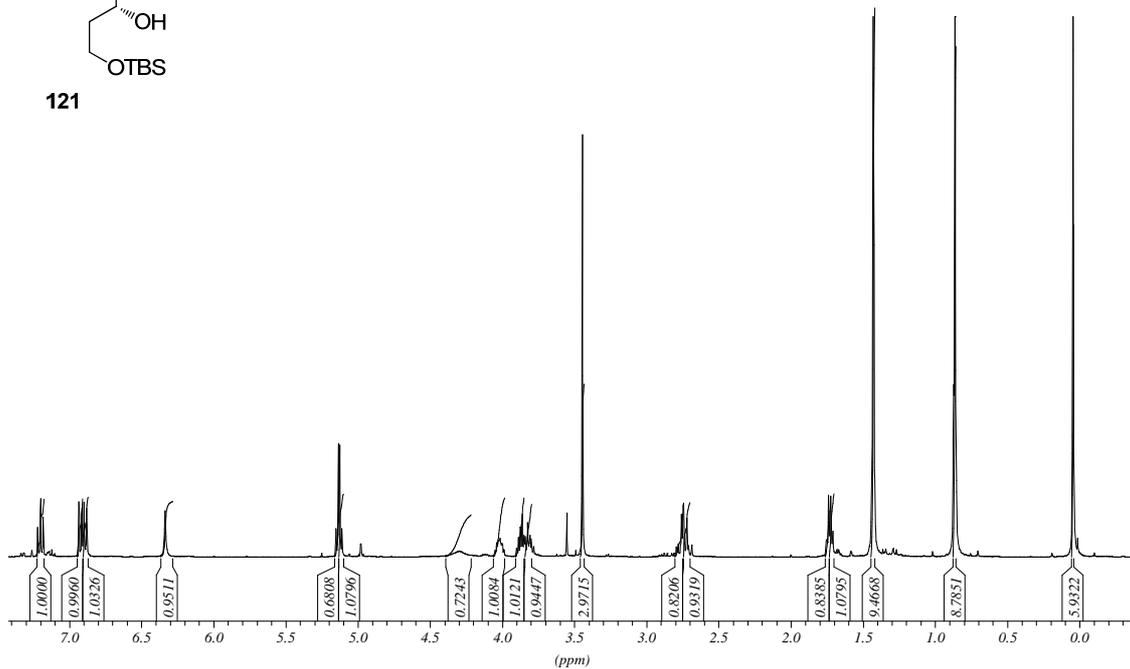
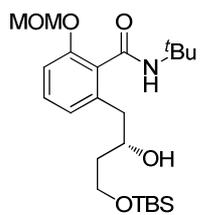


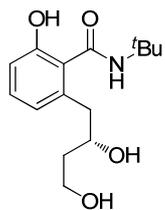




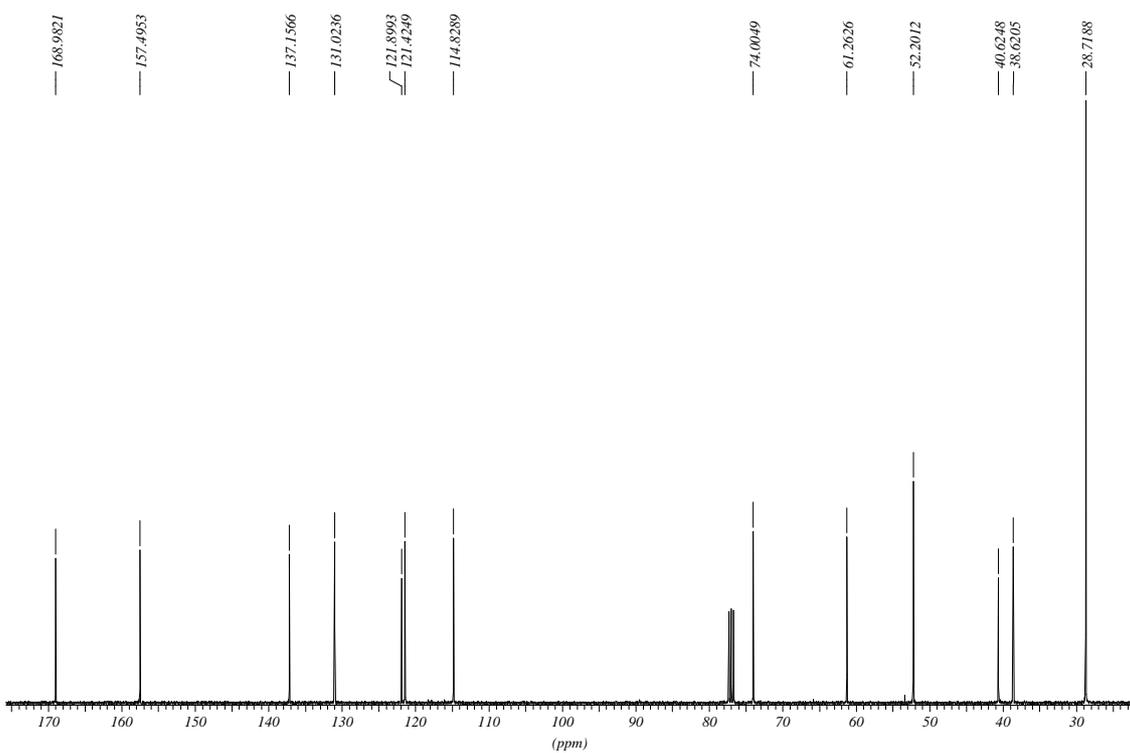
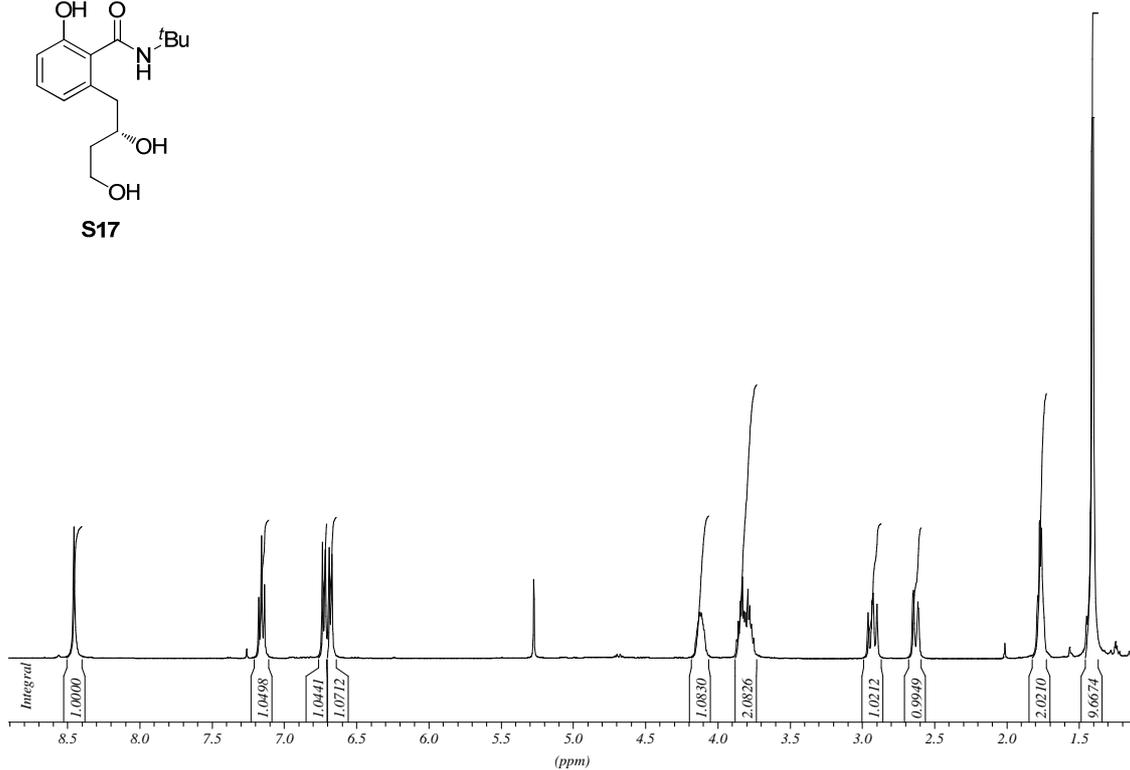
8.1.4 Hydroxyisochromanon 112a und 112b

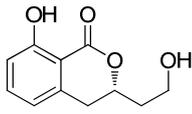




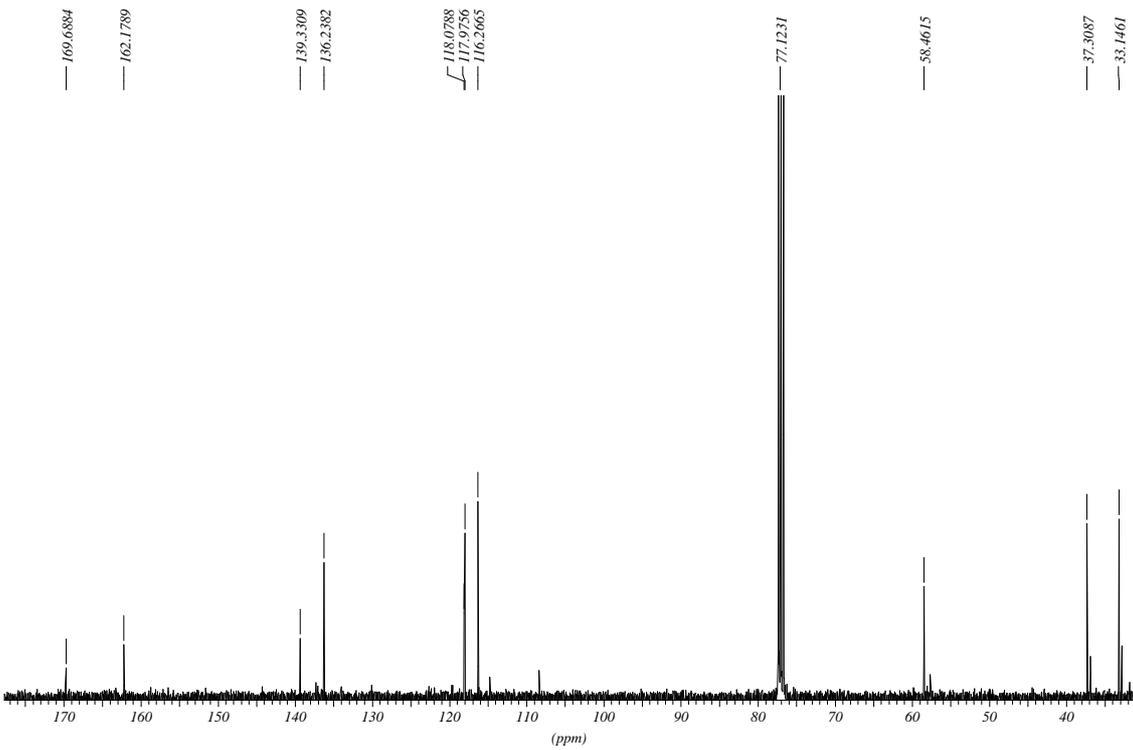
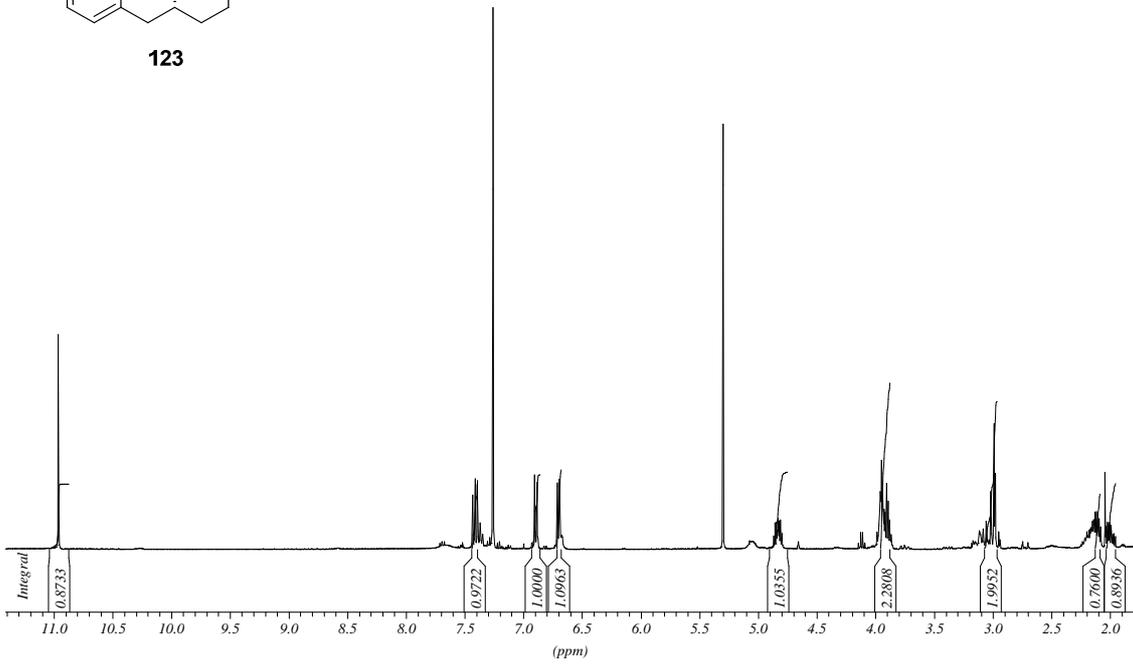


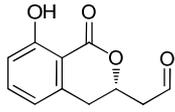
S17



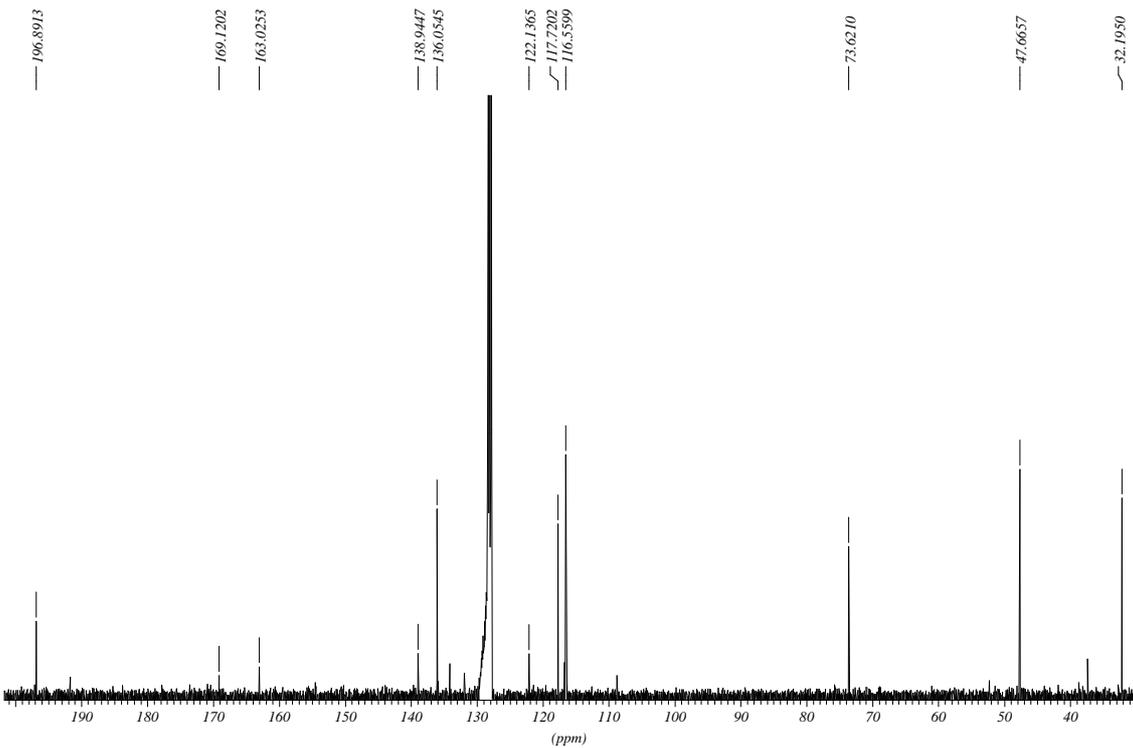
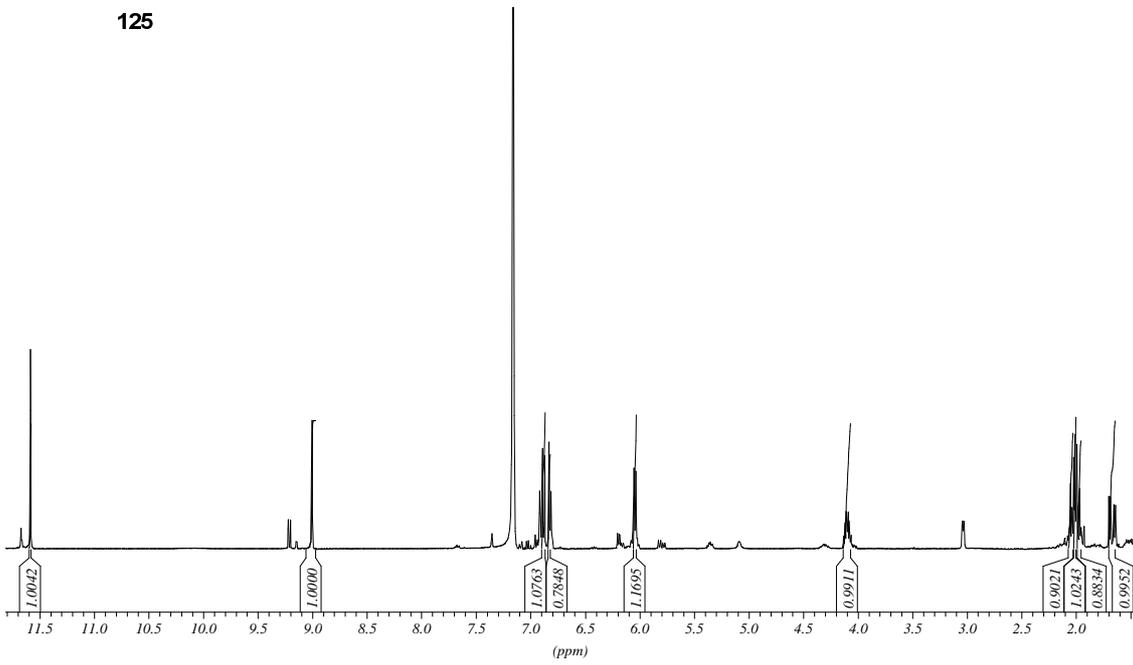


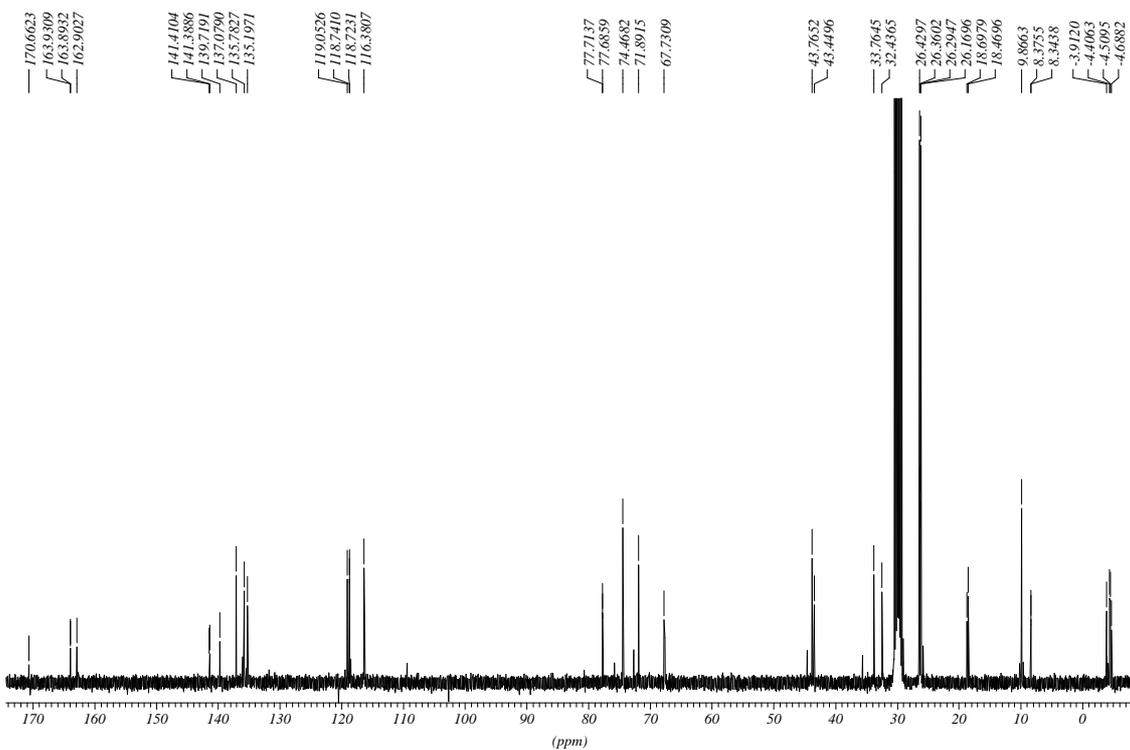
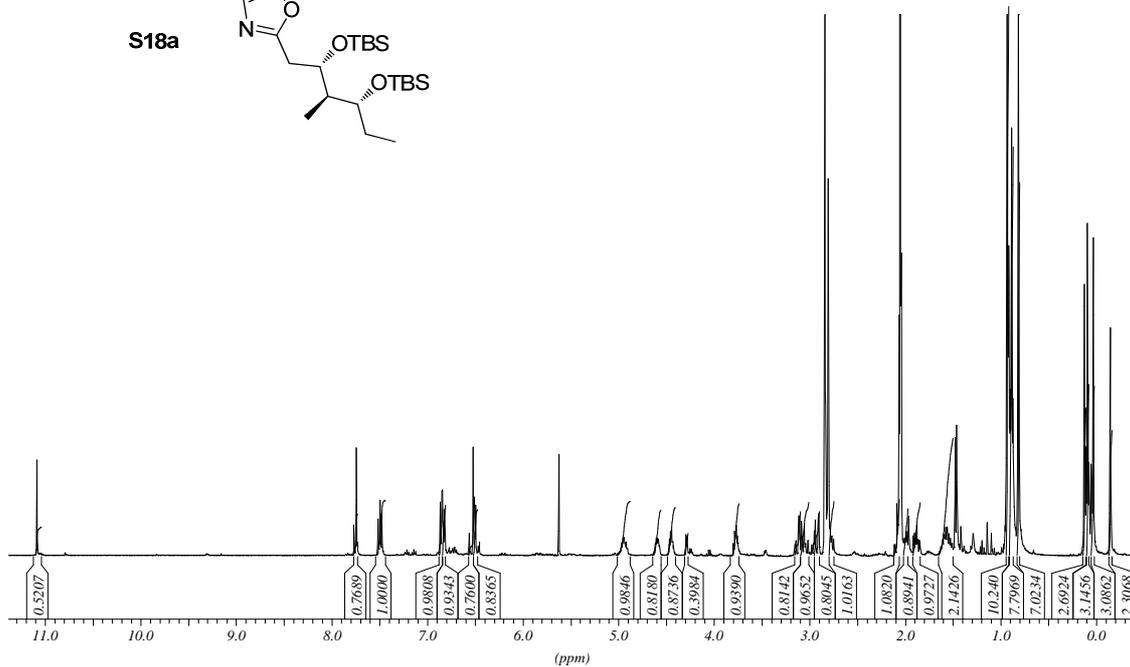
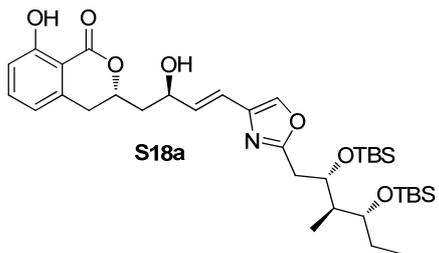
123

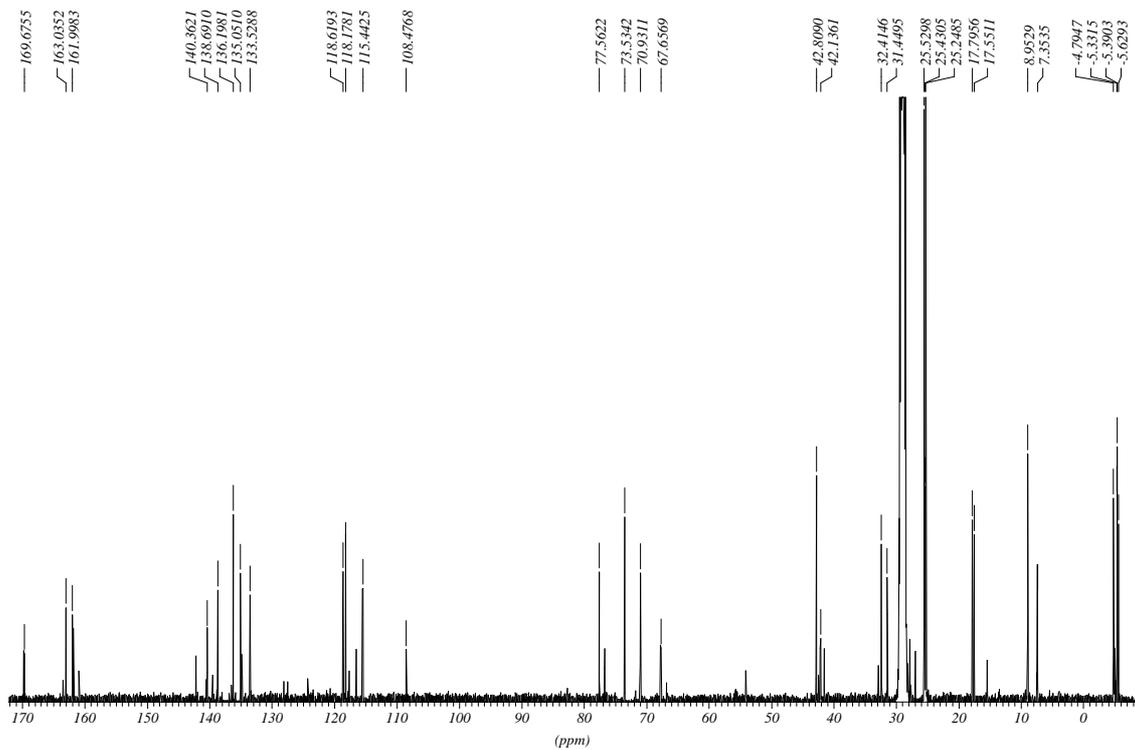
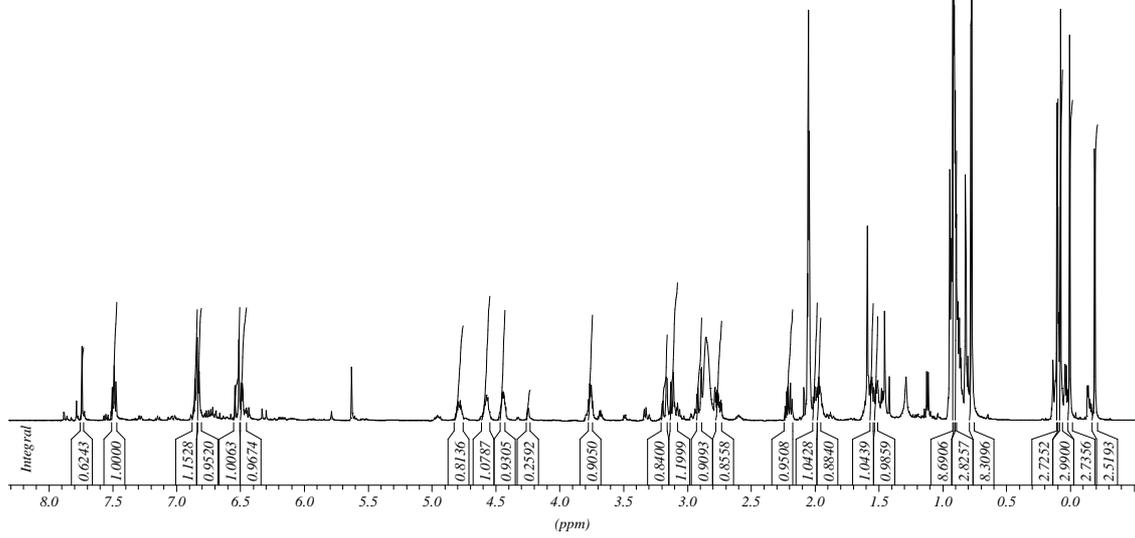
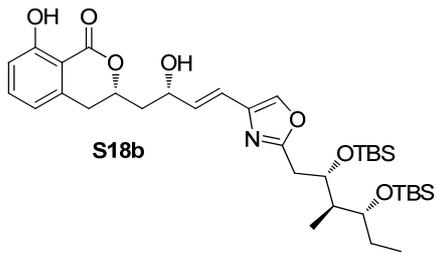


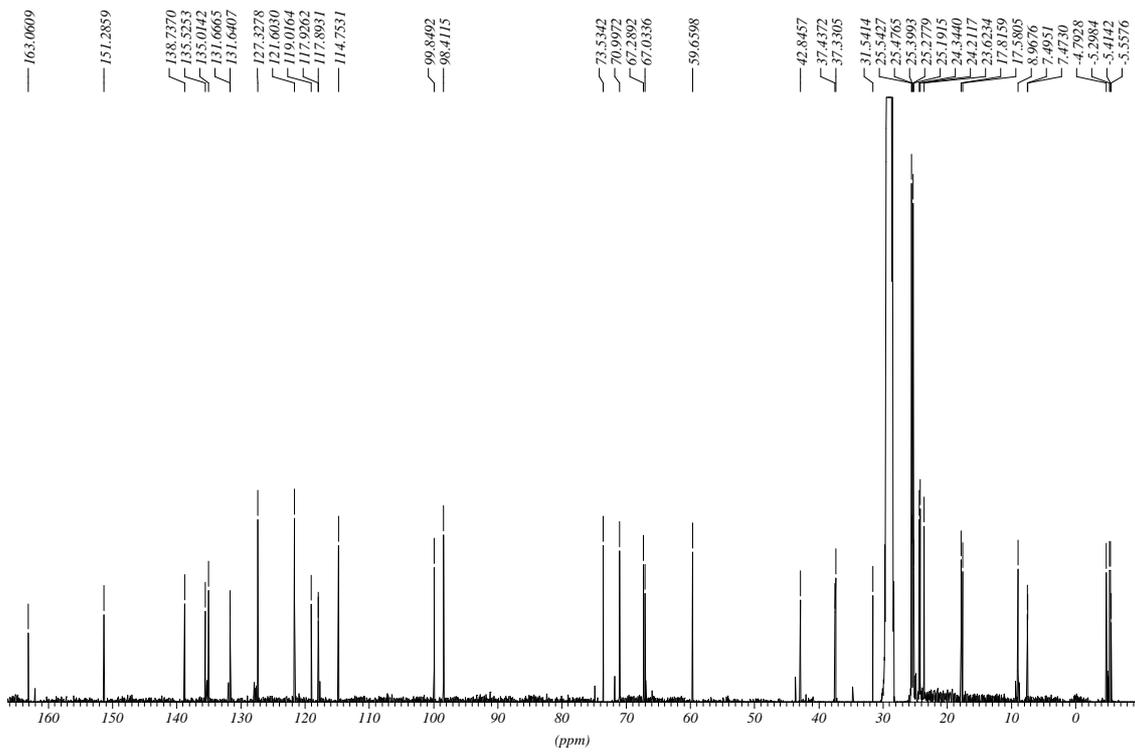
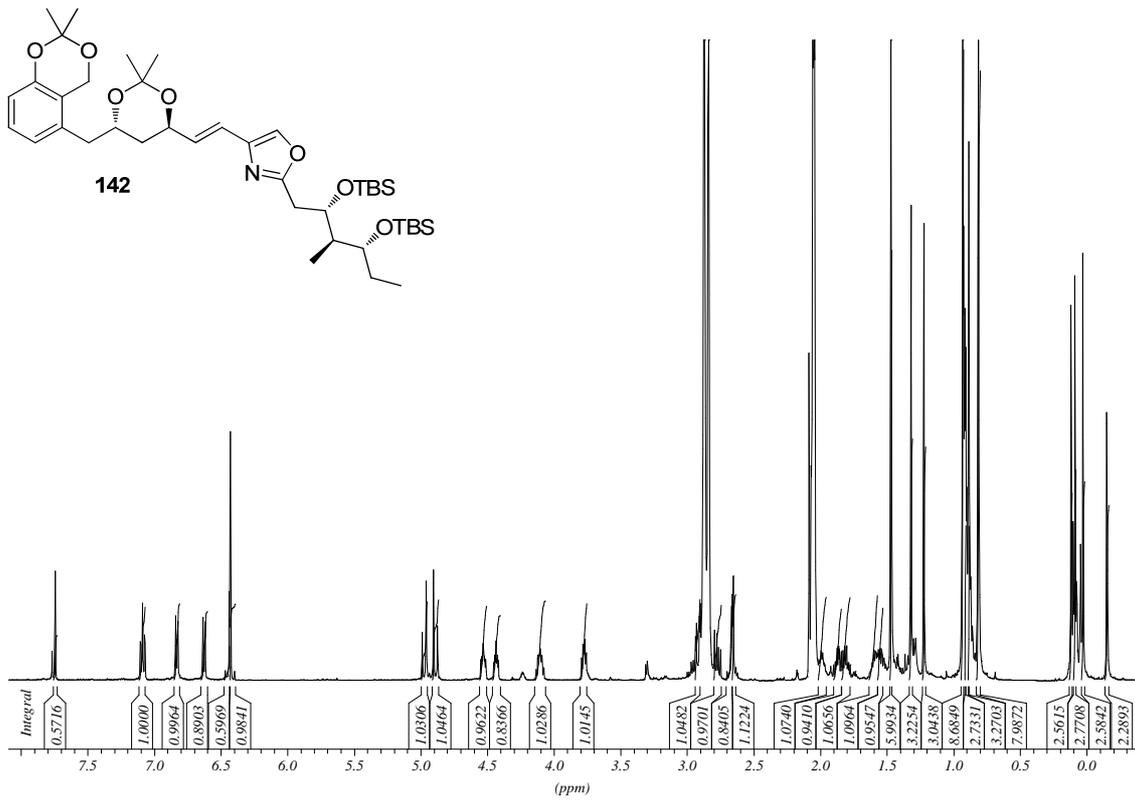


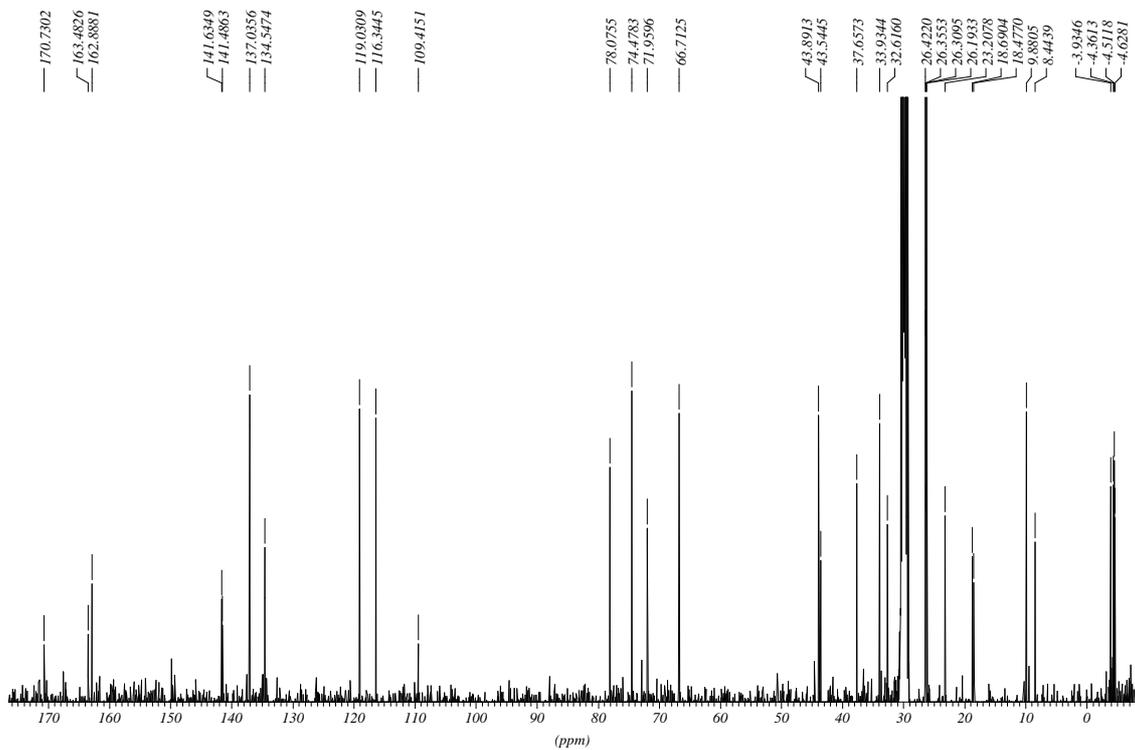
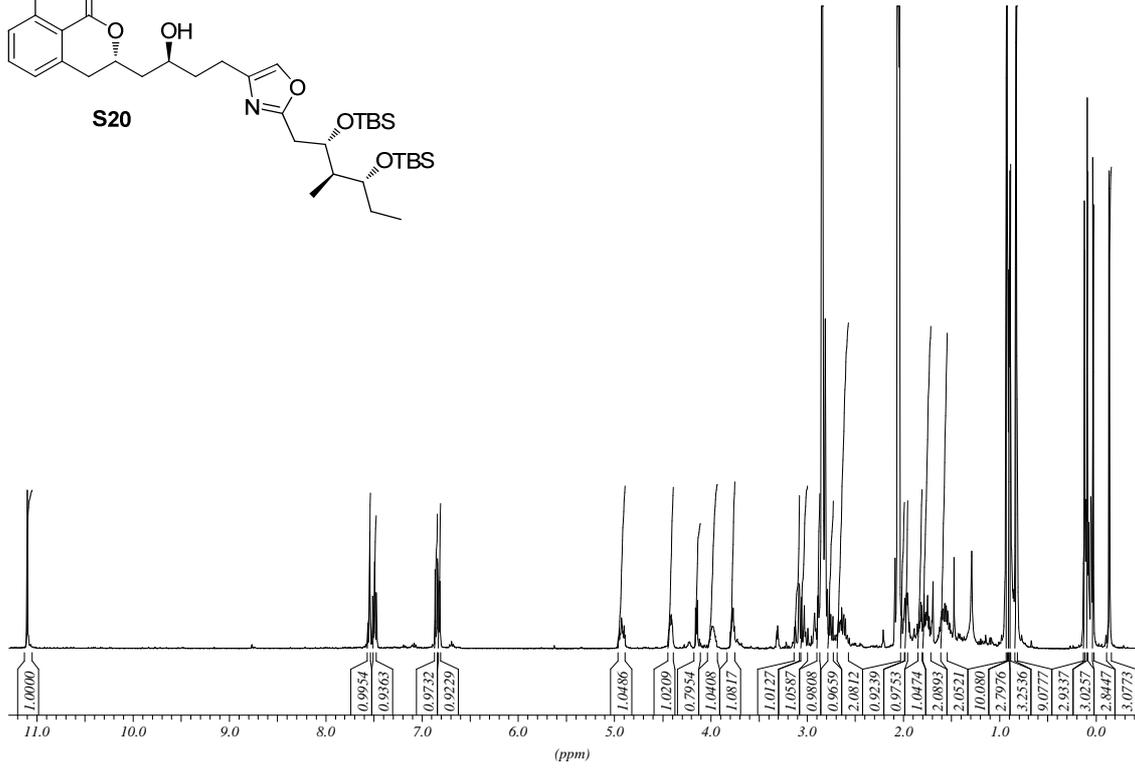
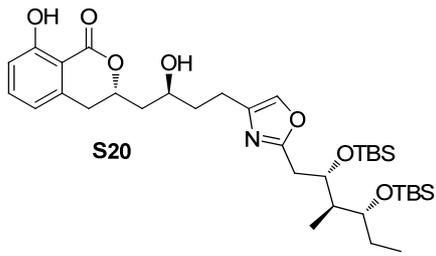
125

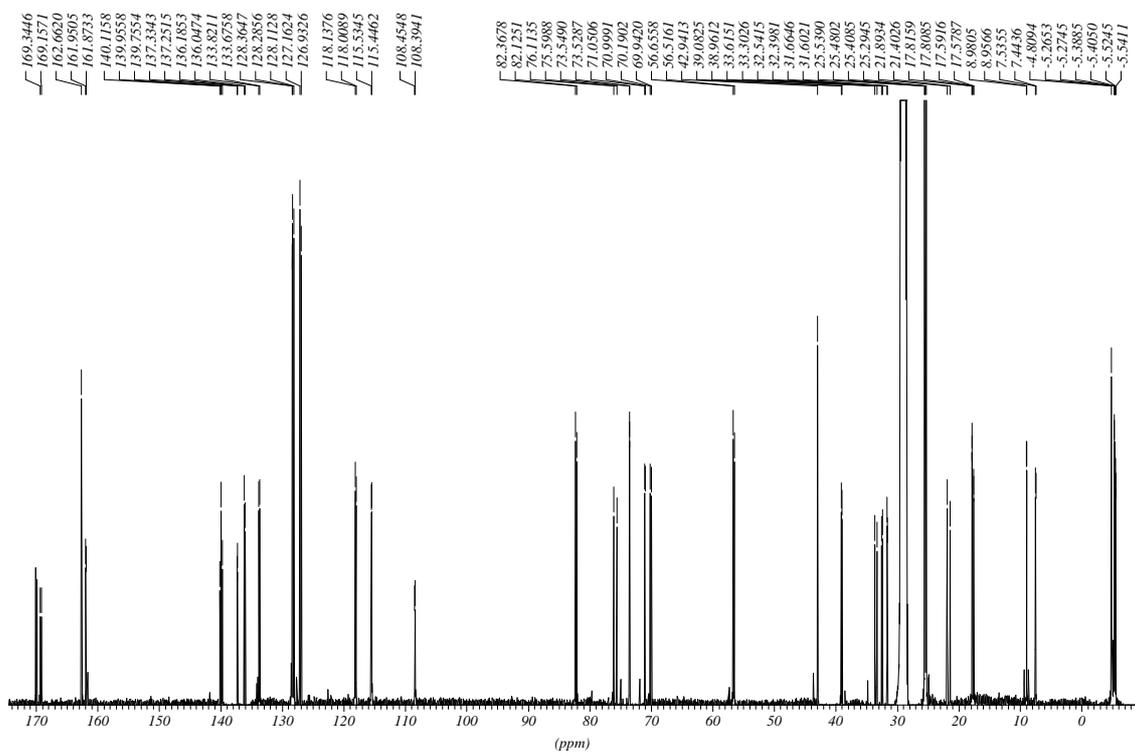
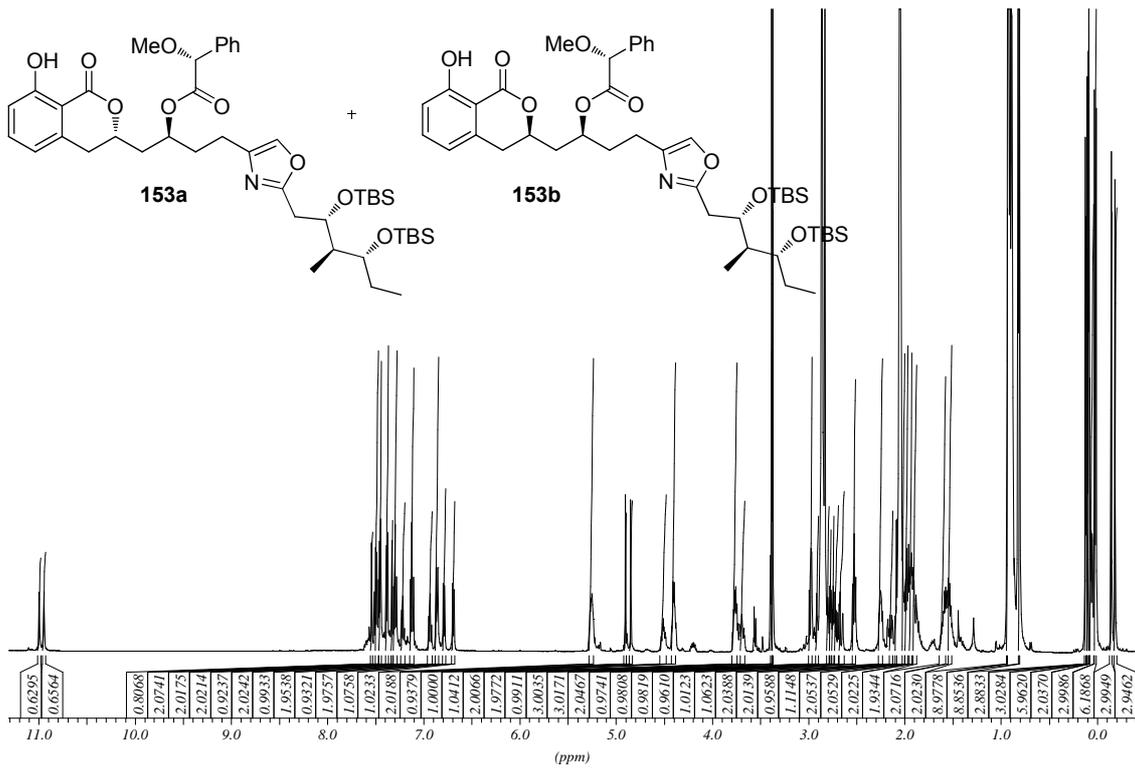


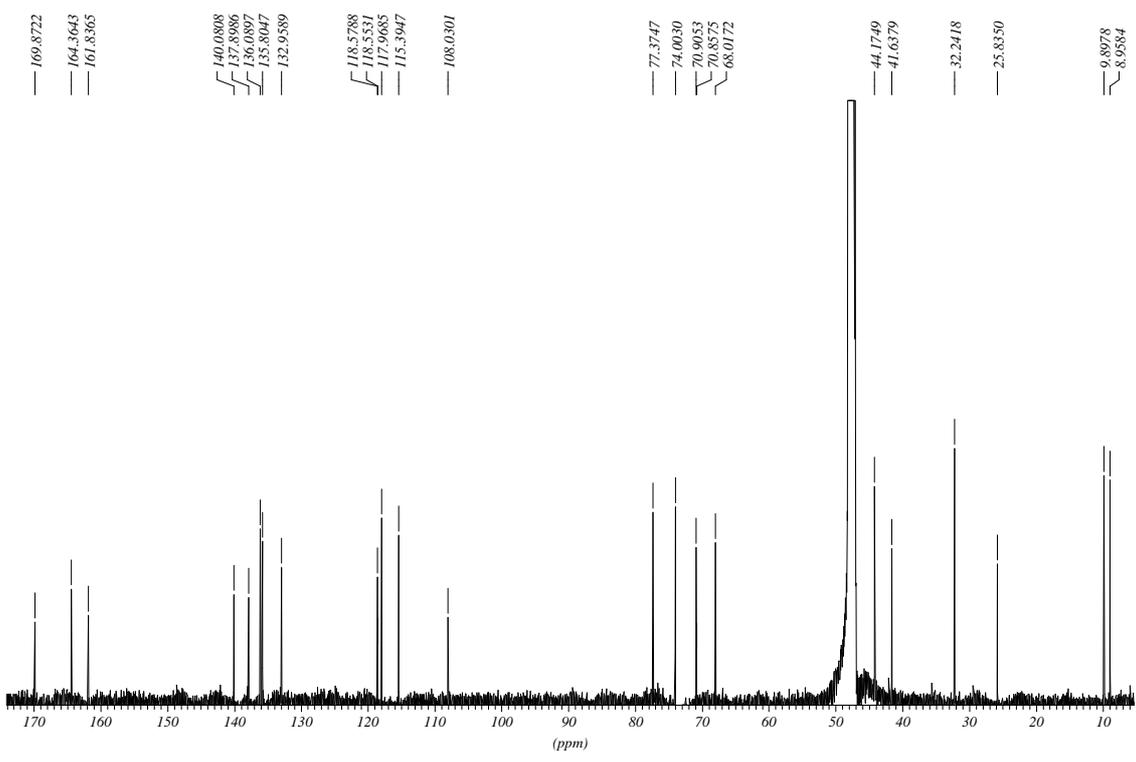
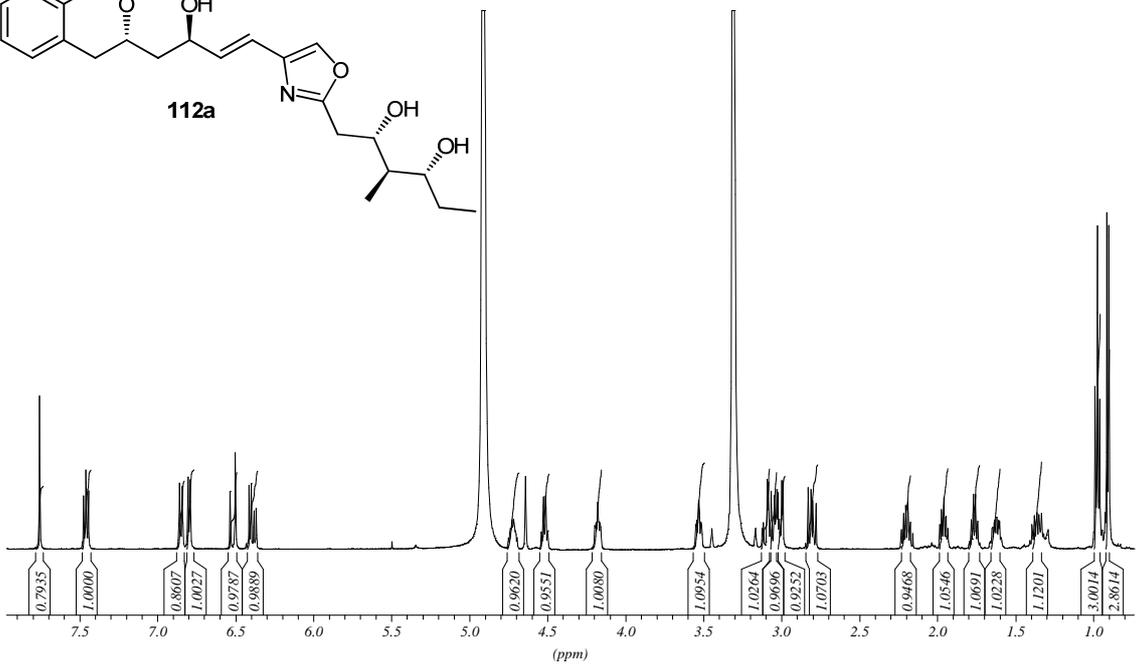
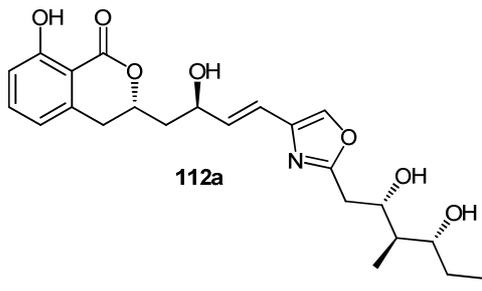


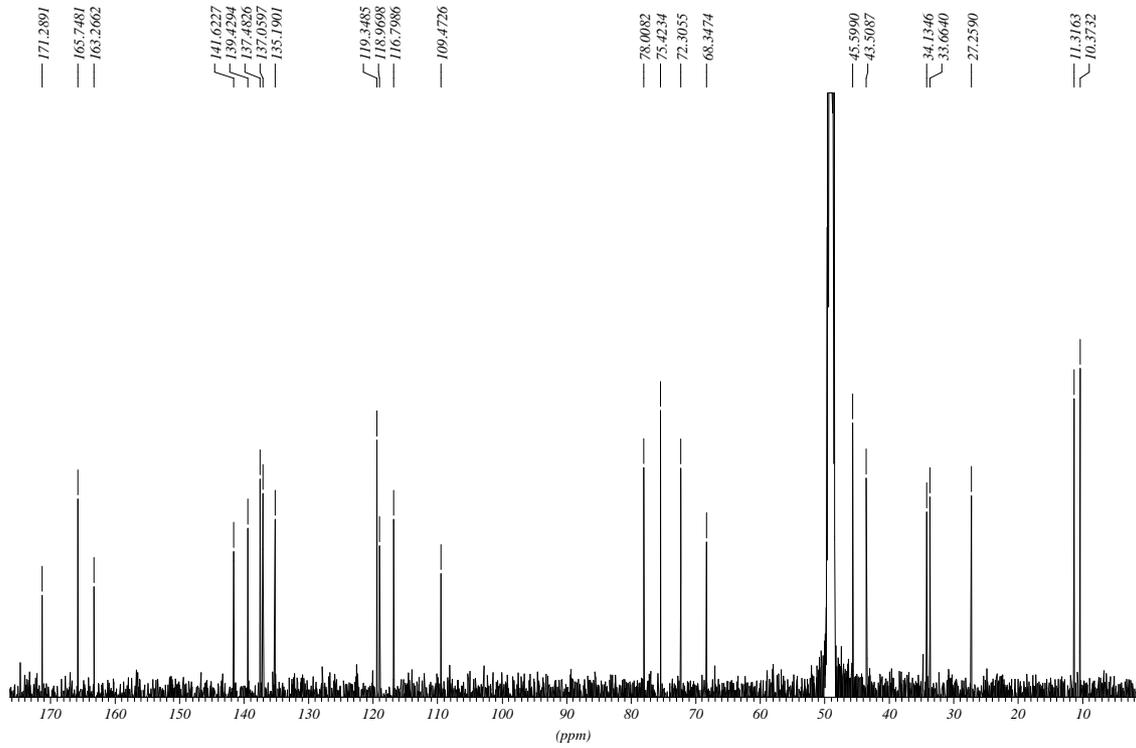
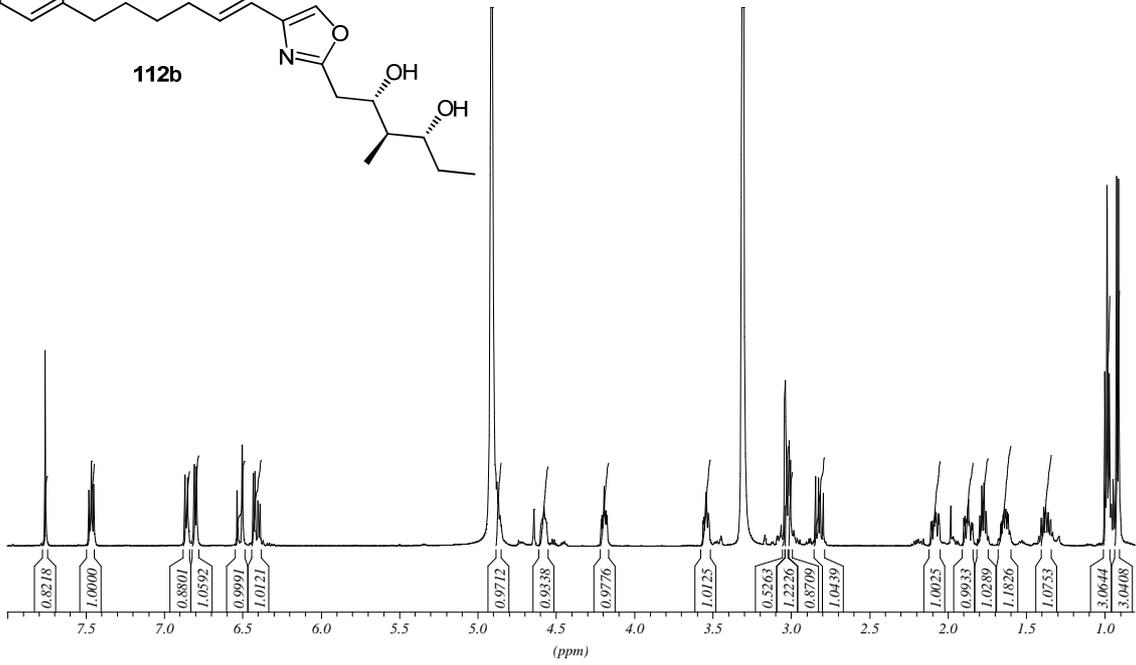
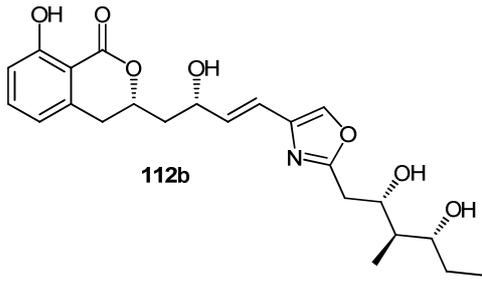


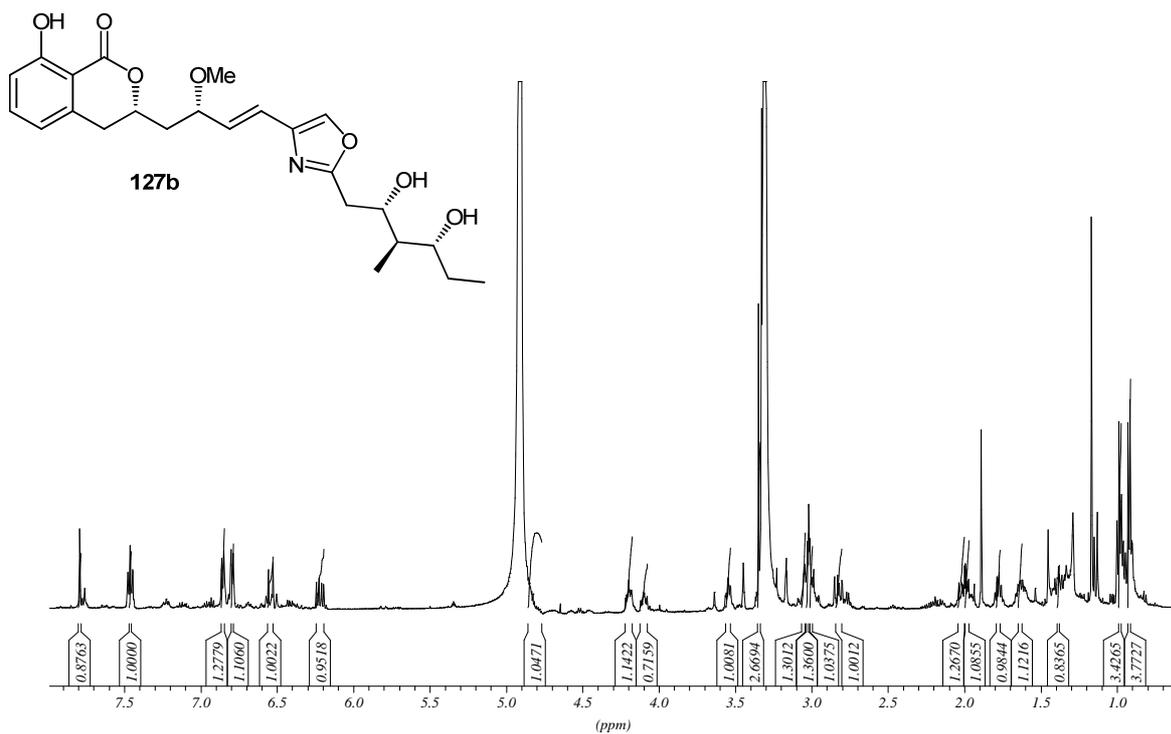




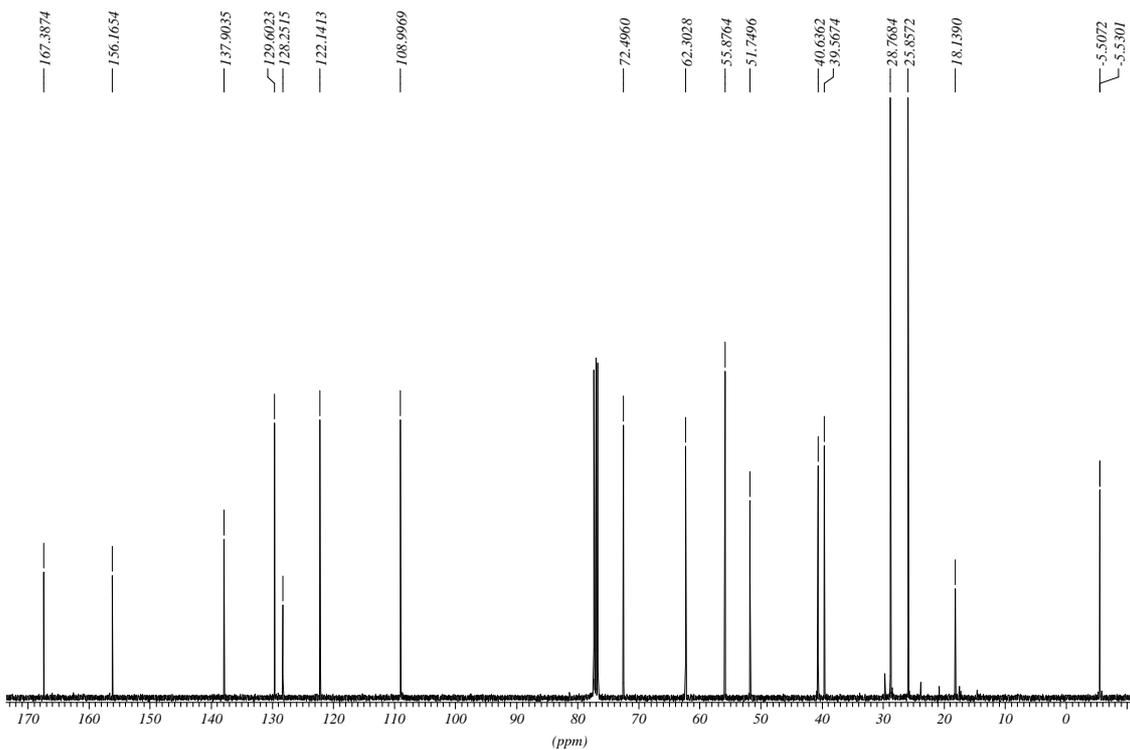
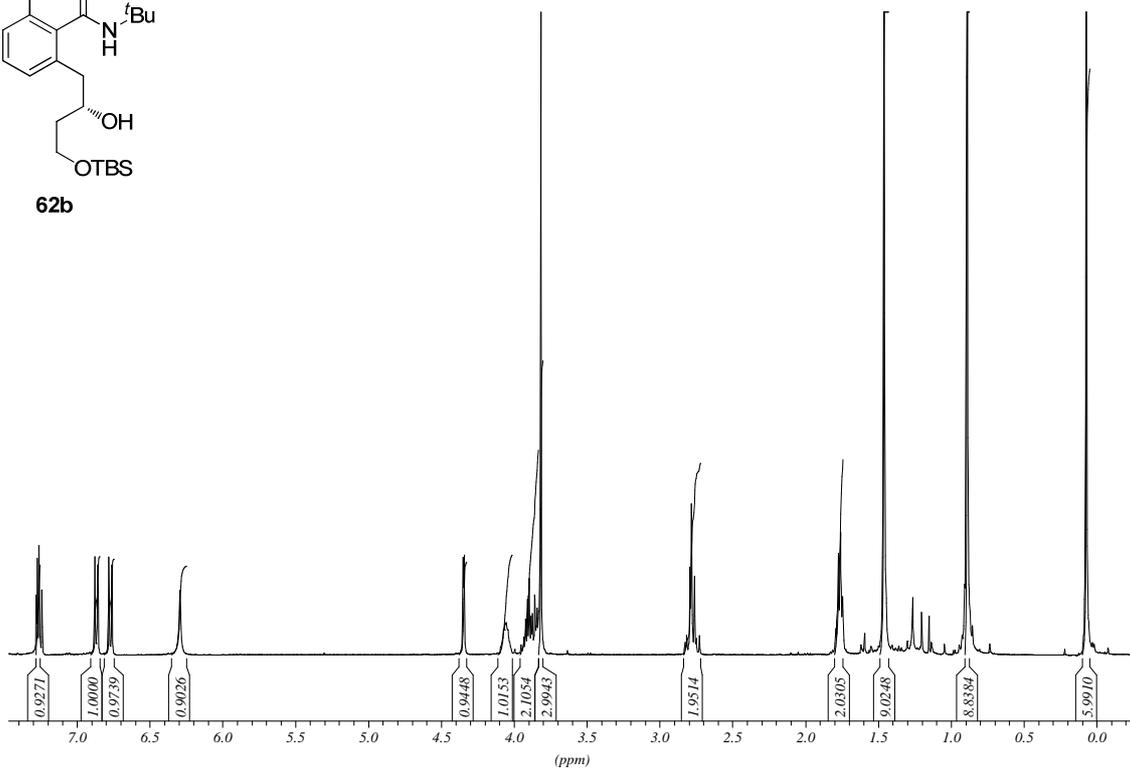
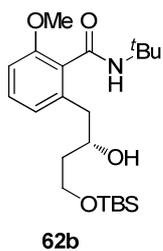


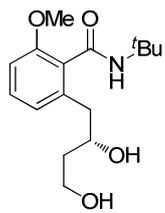




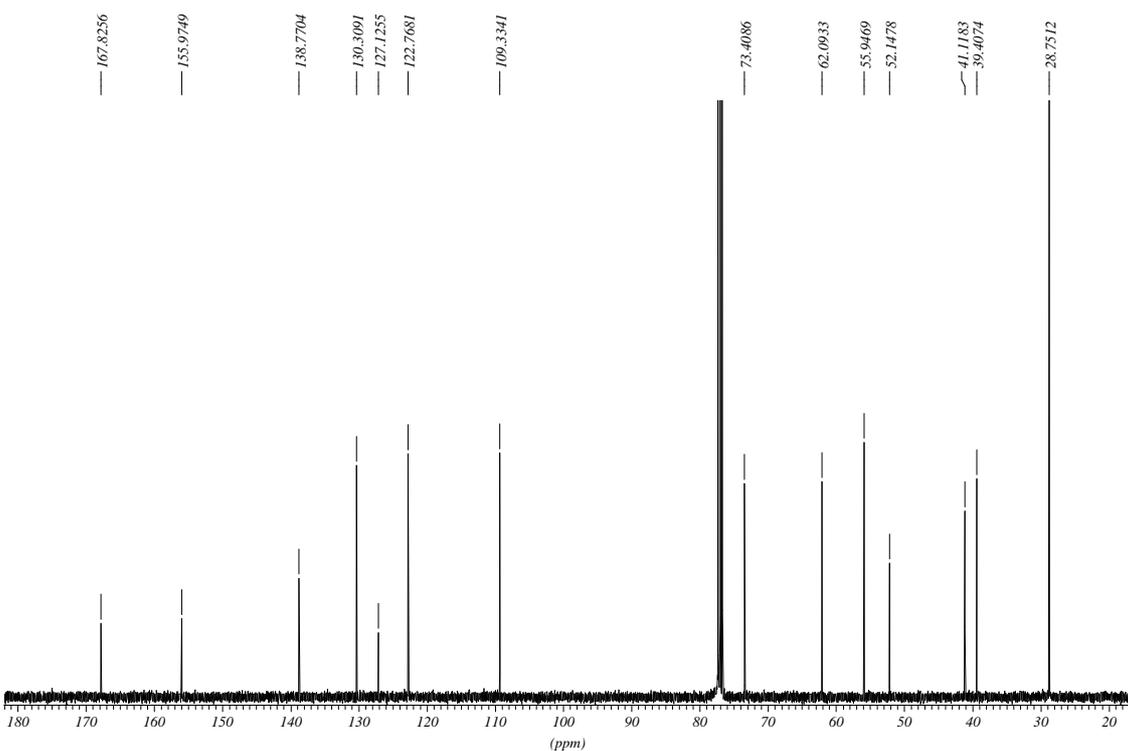
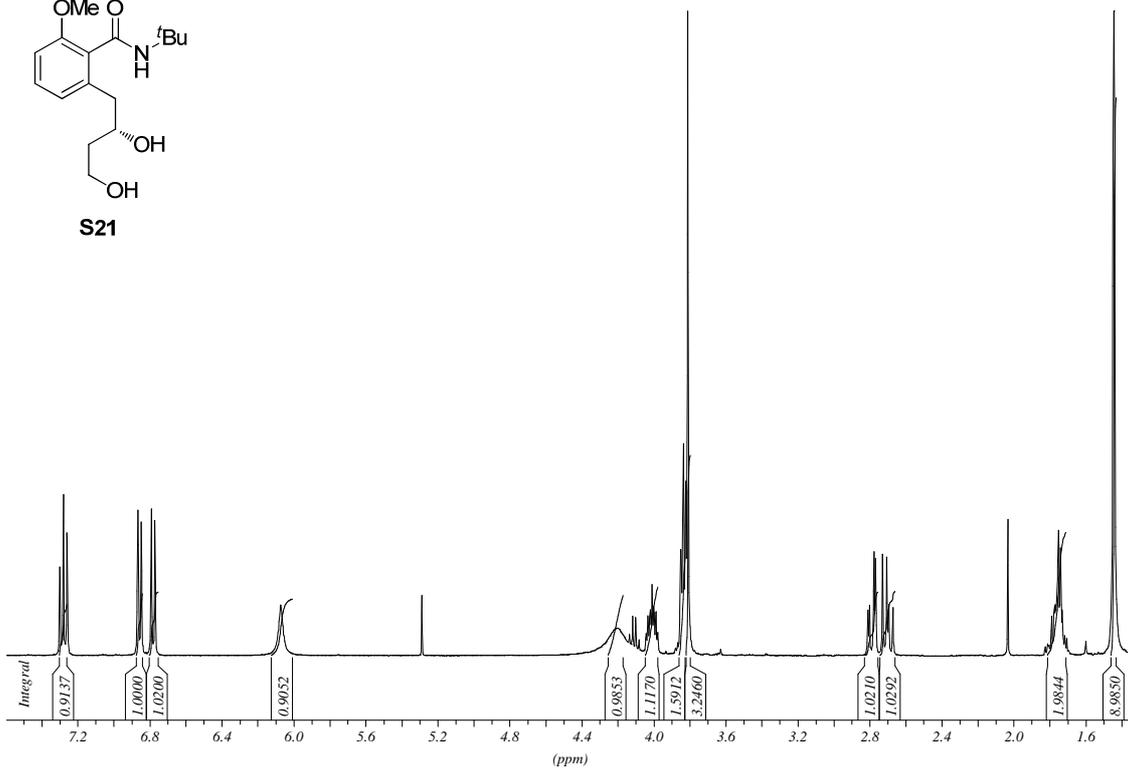


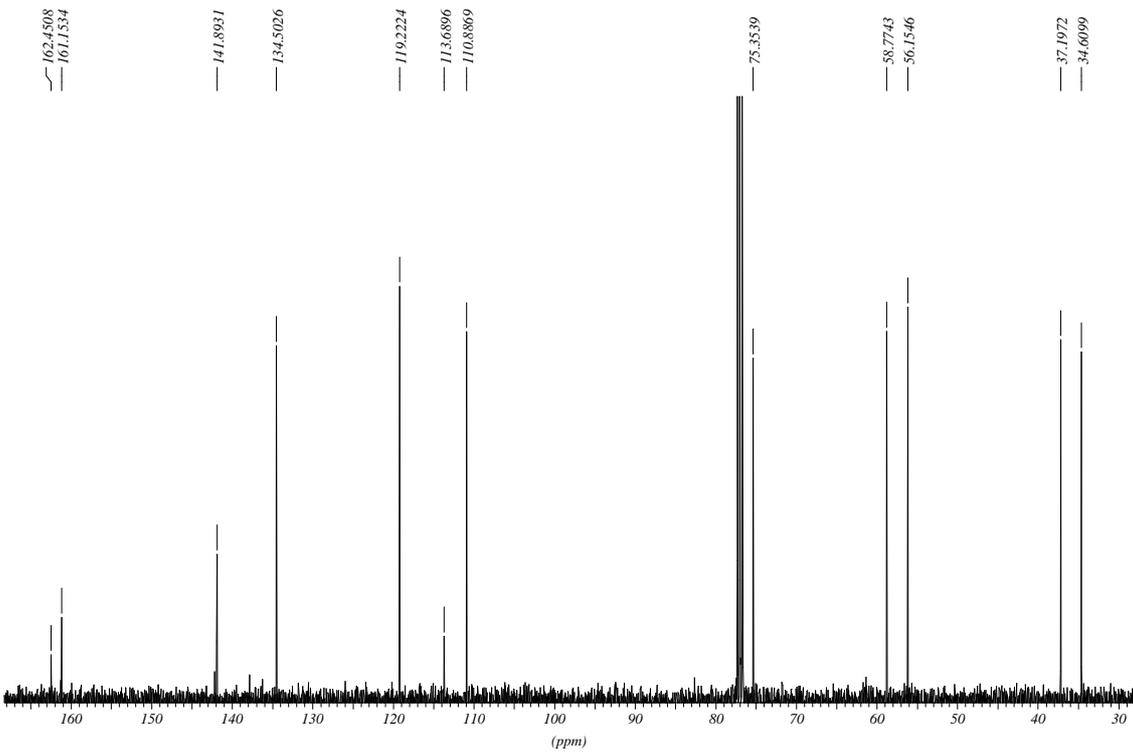
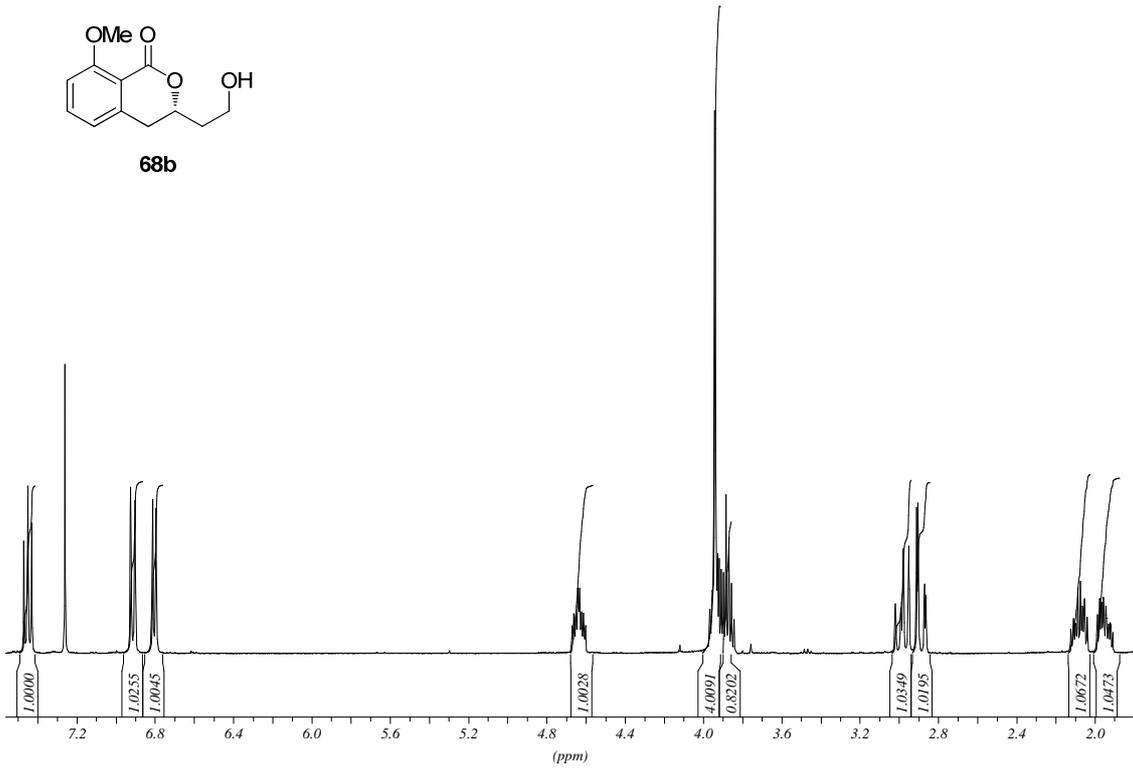
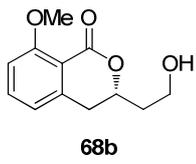
8.1.5 Methoxyisochromanon 113a und 113b

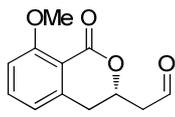




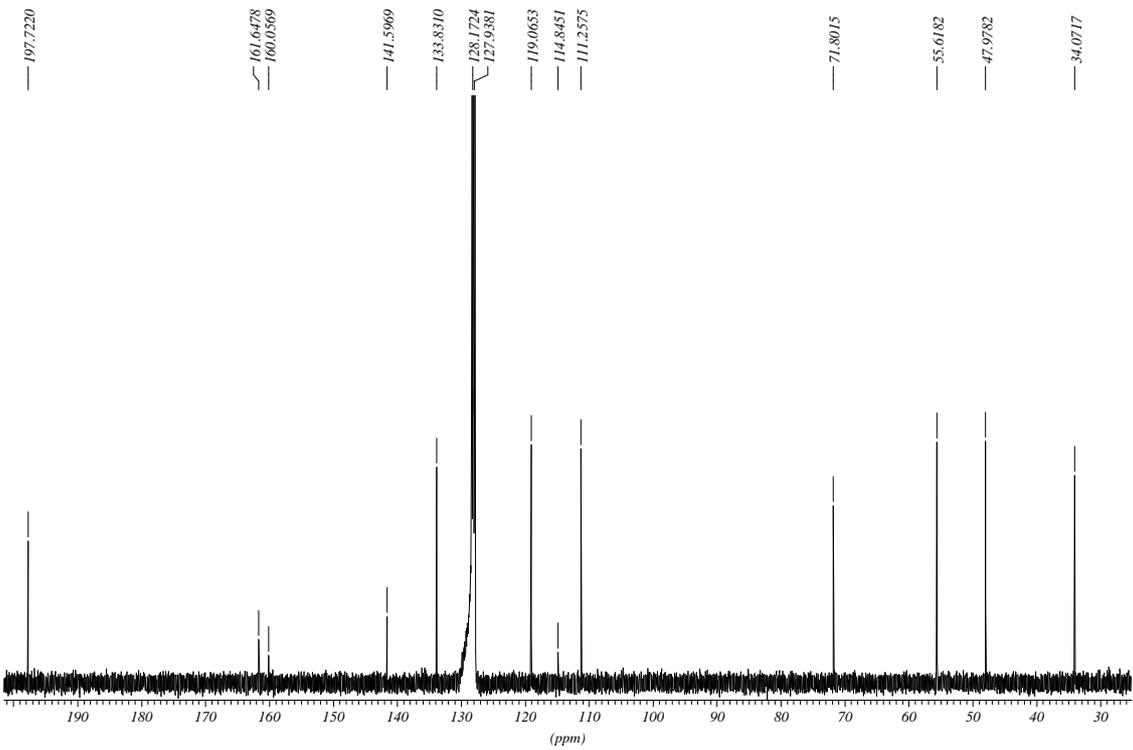
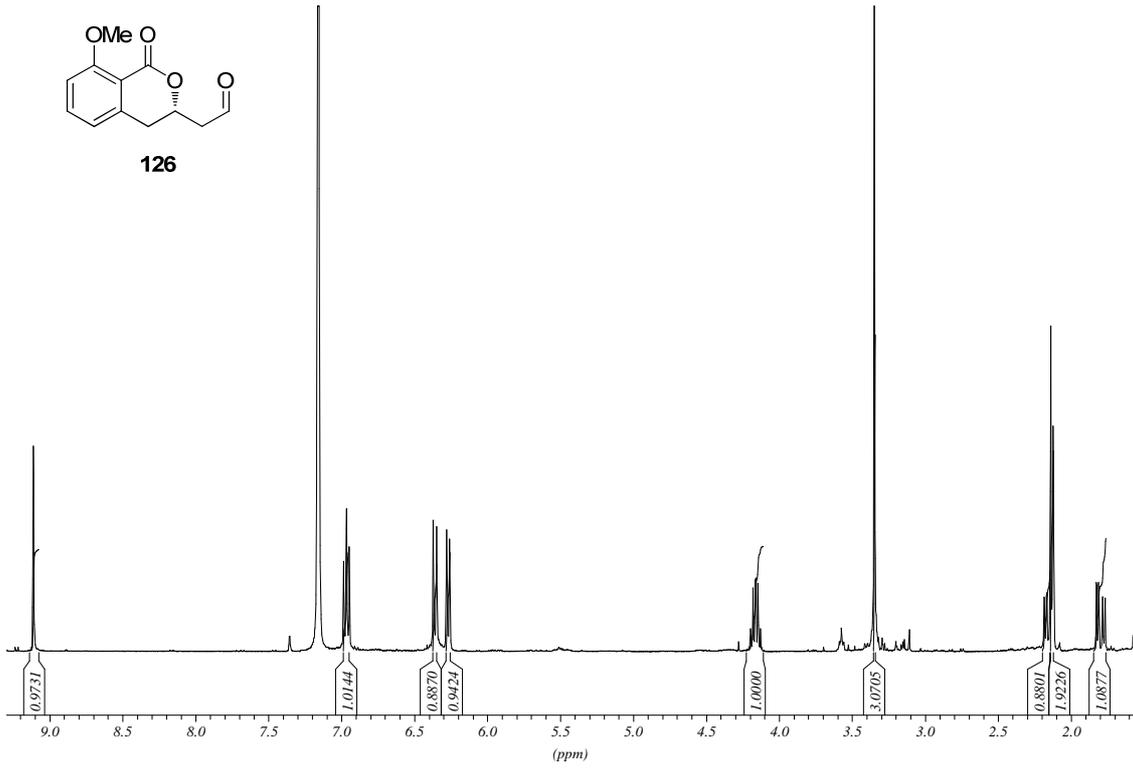
S21

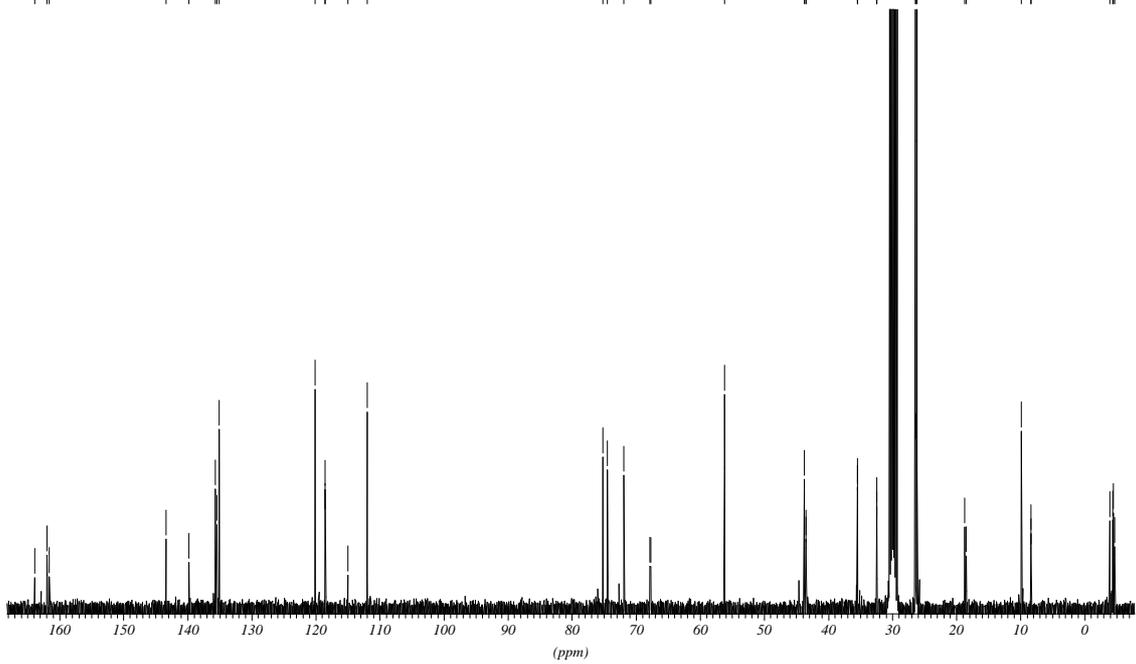
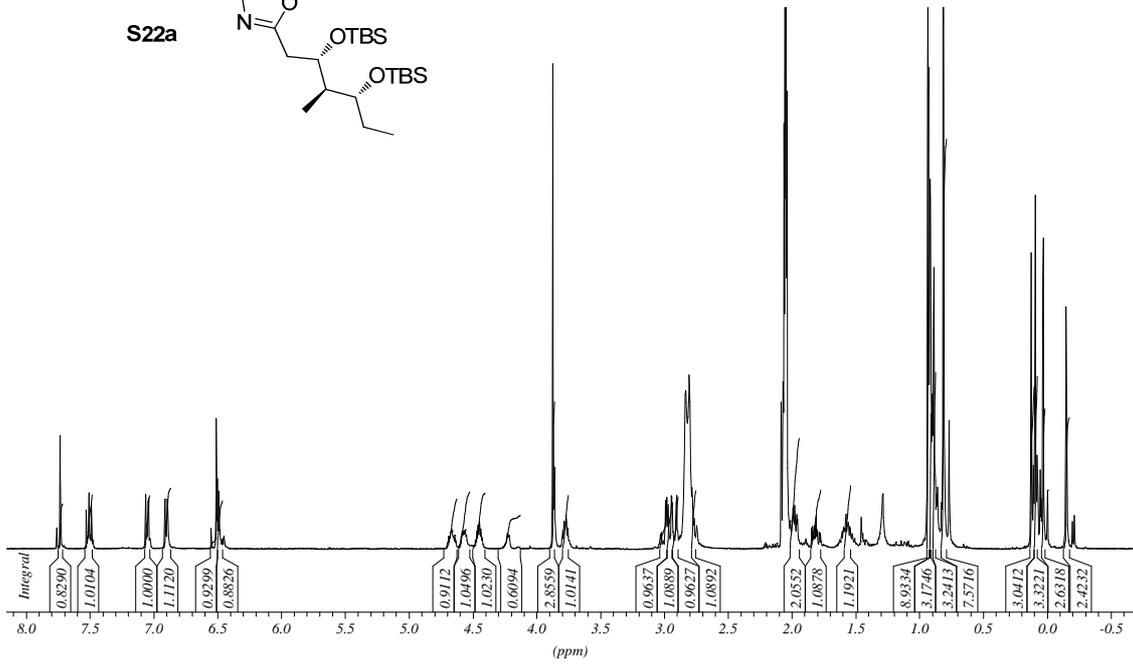
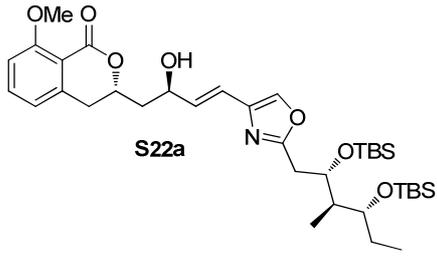


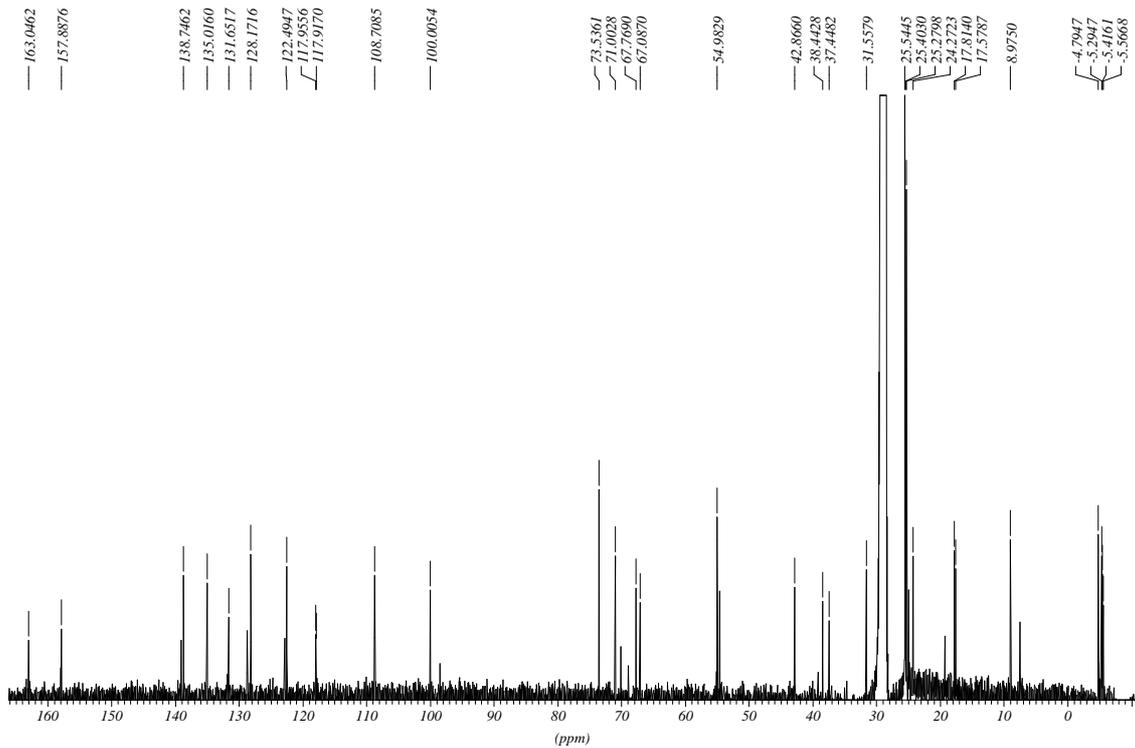
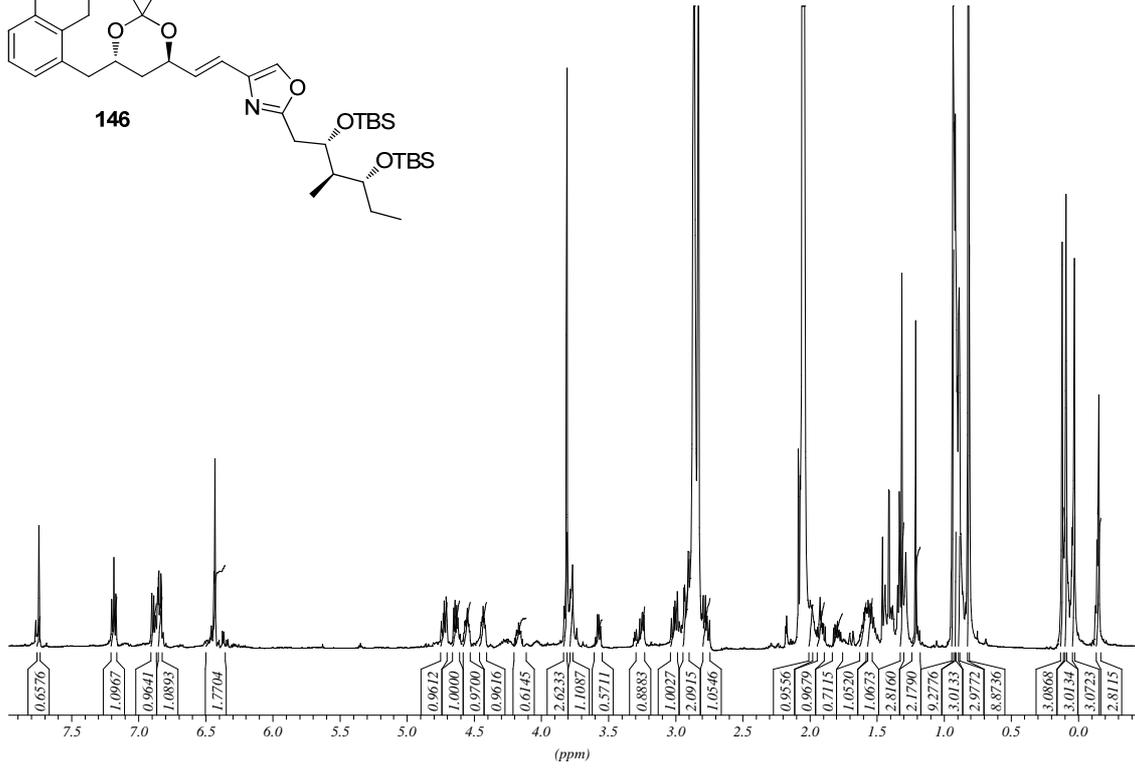
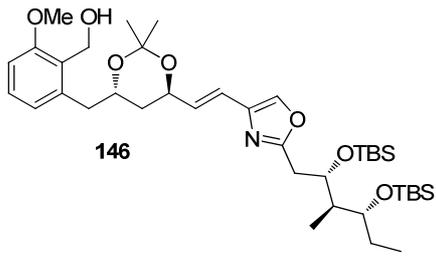


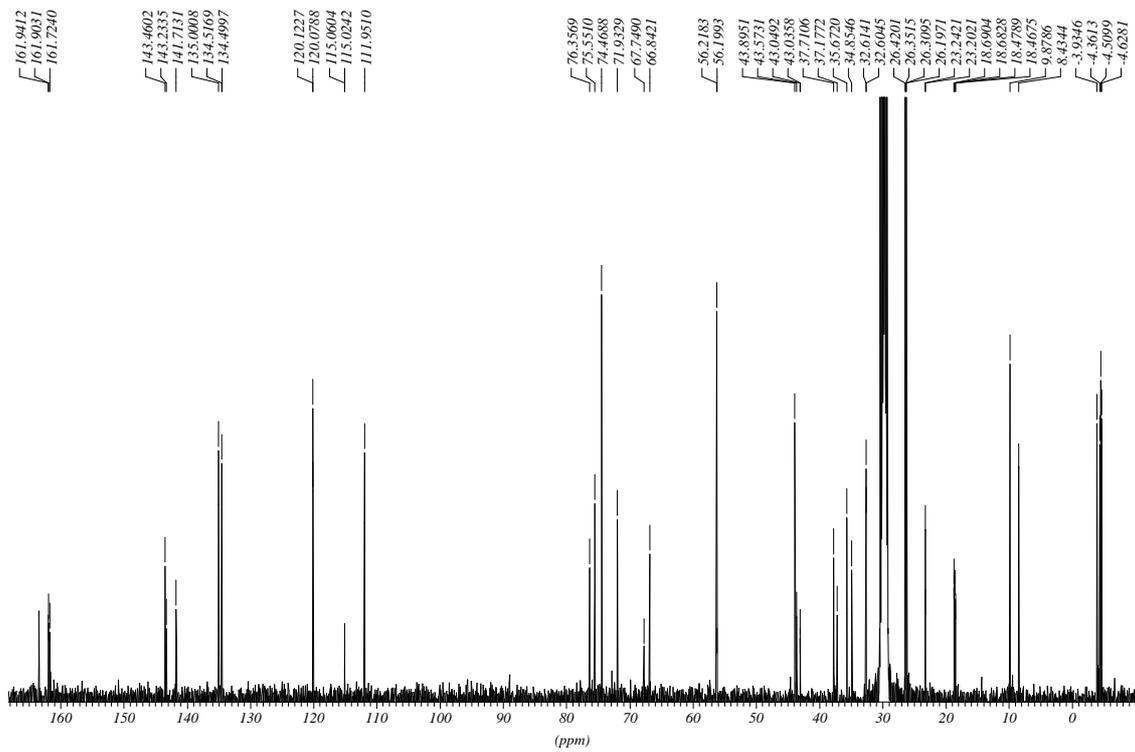
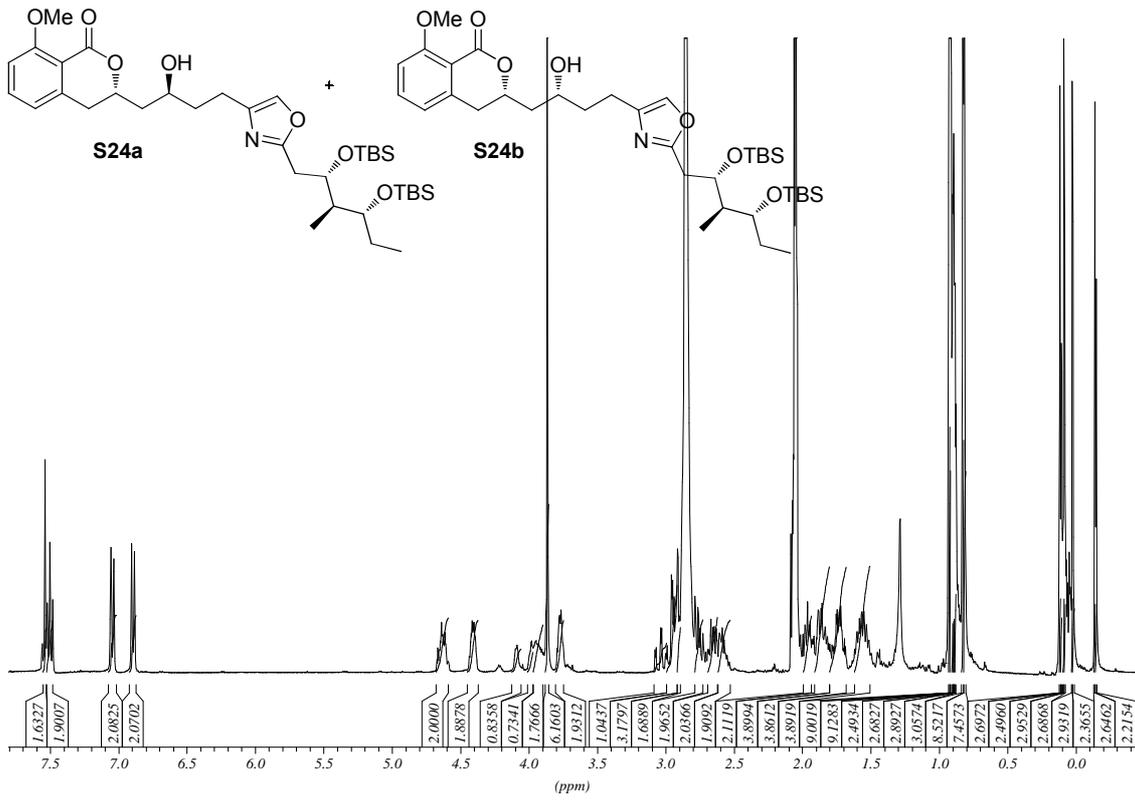


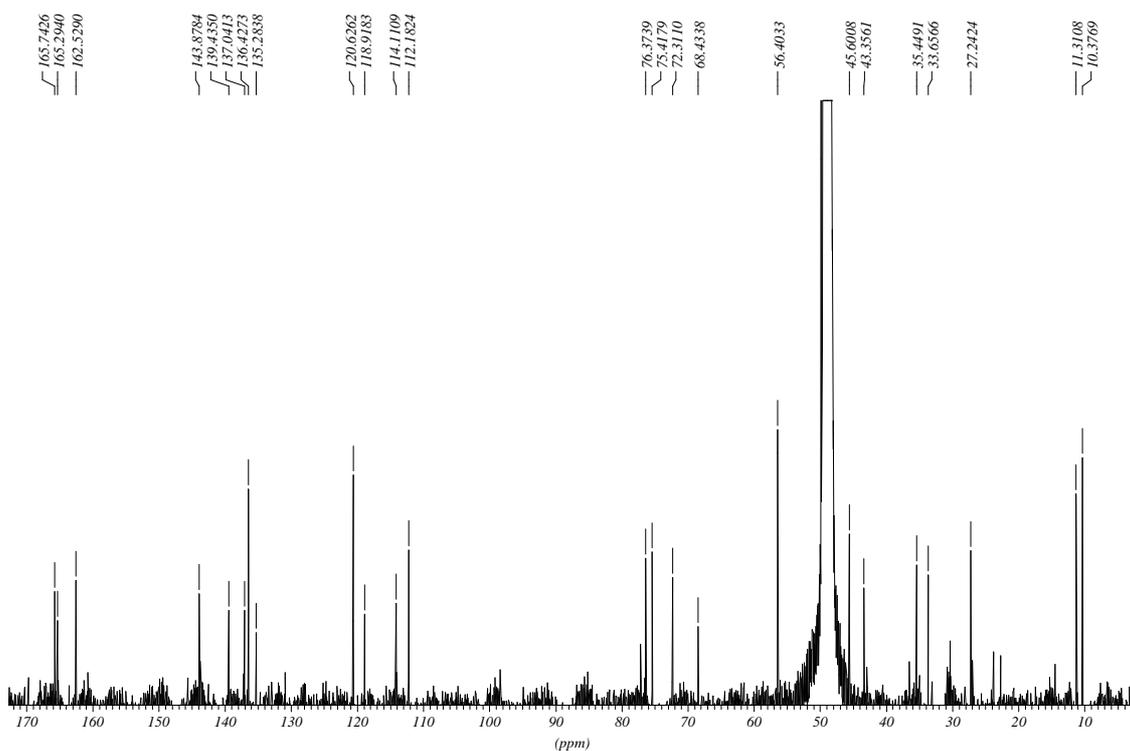
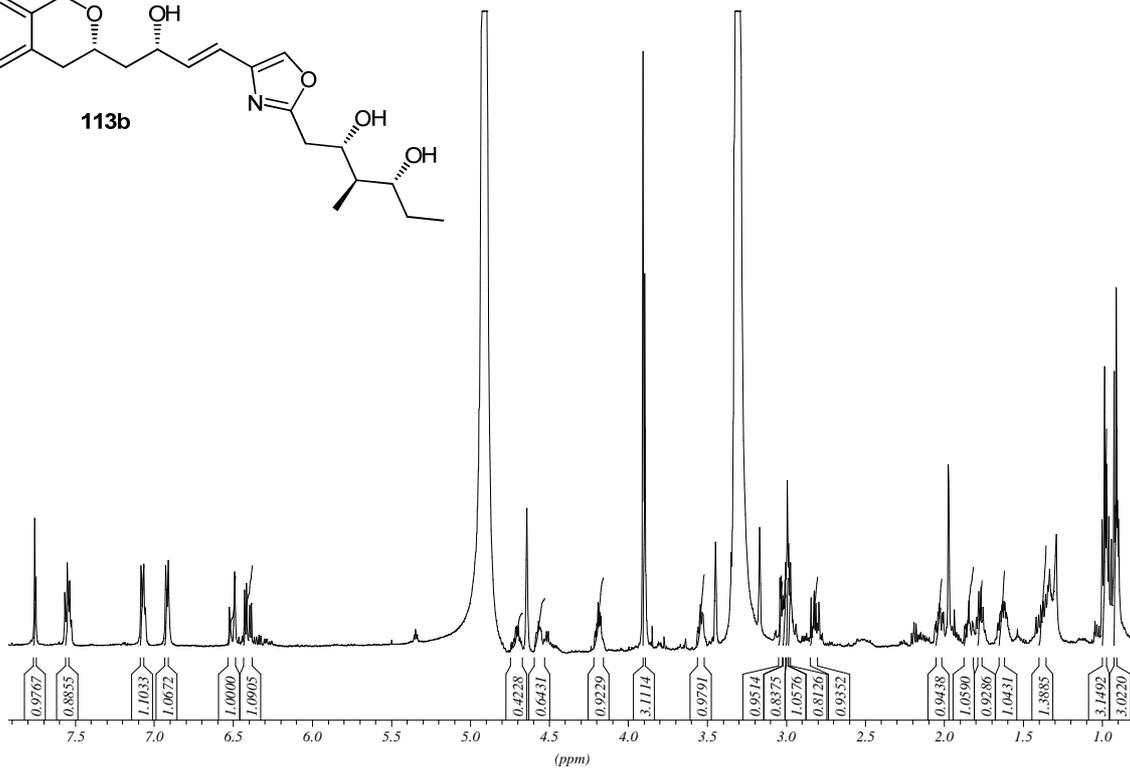
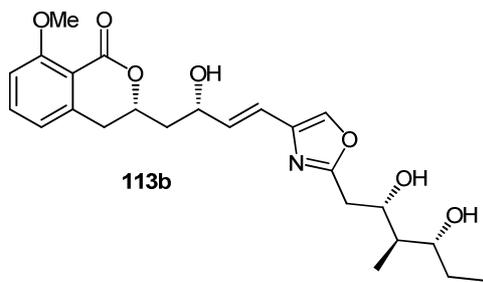
126

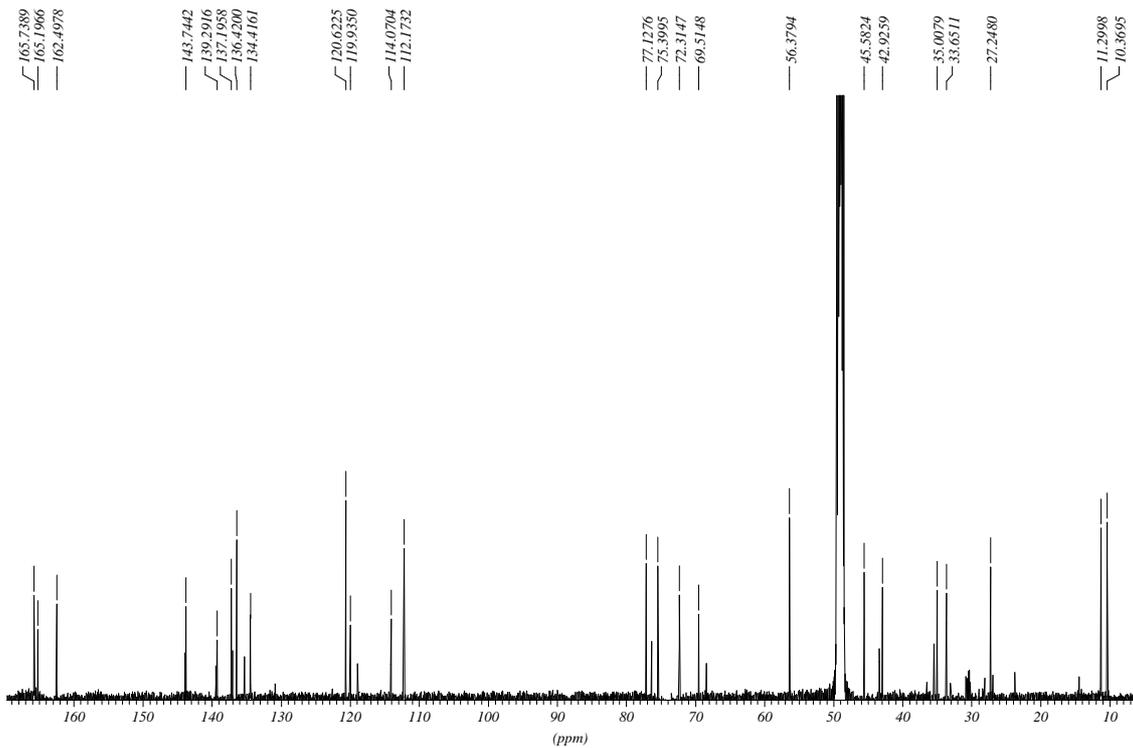
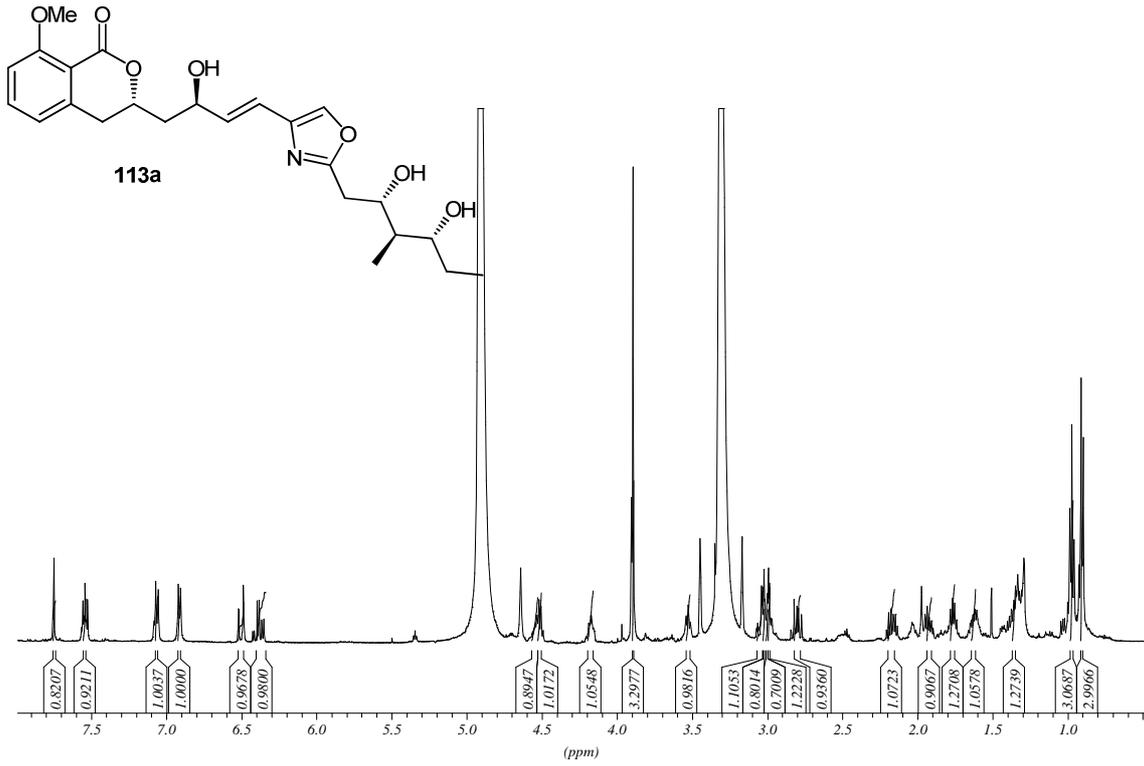


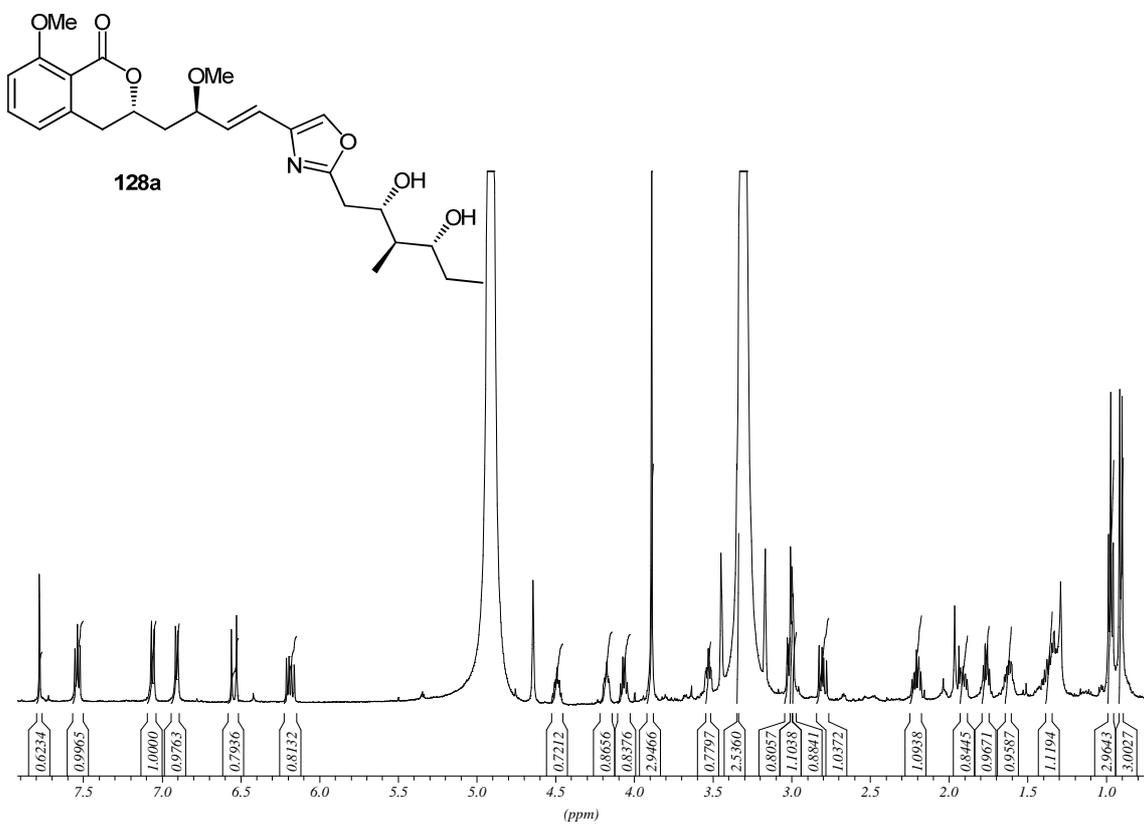
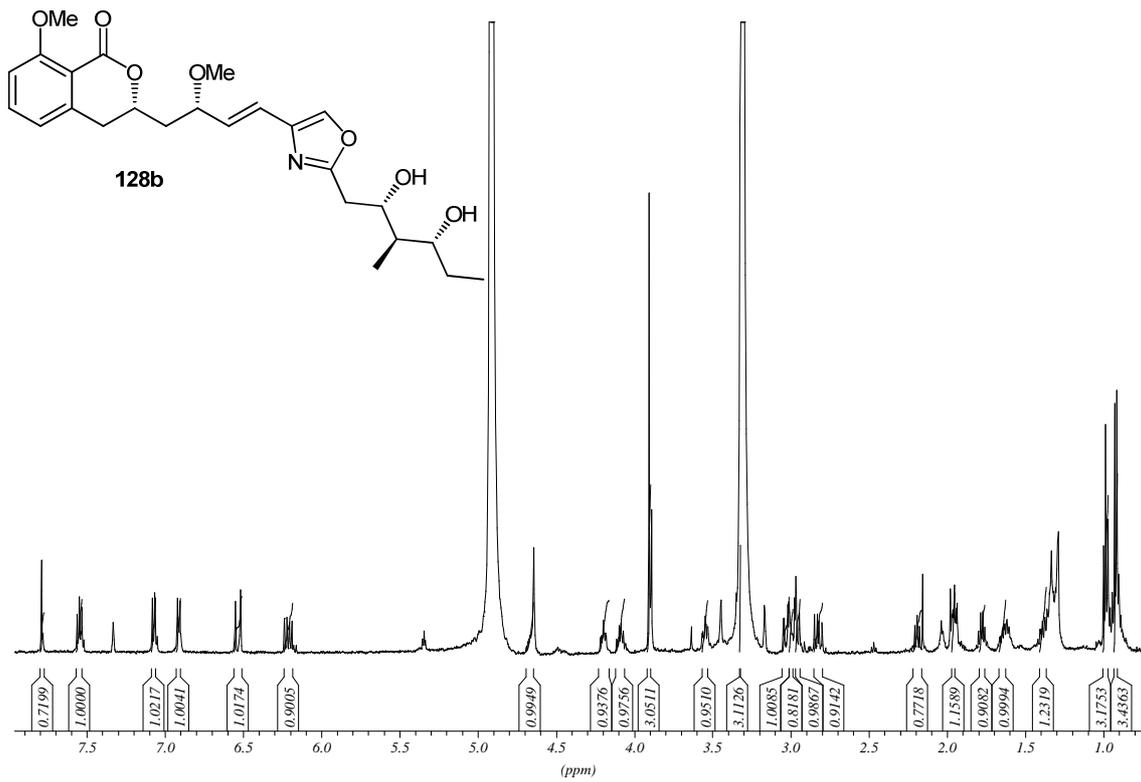




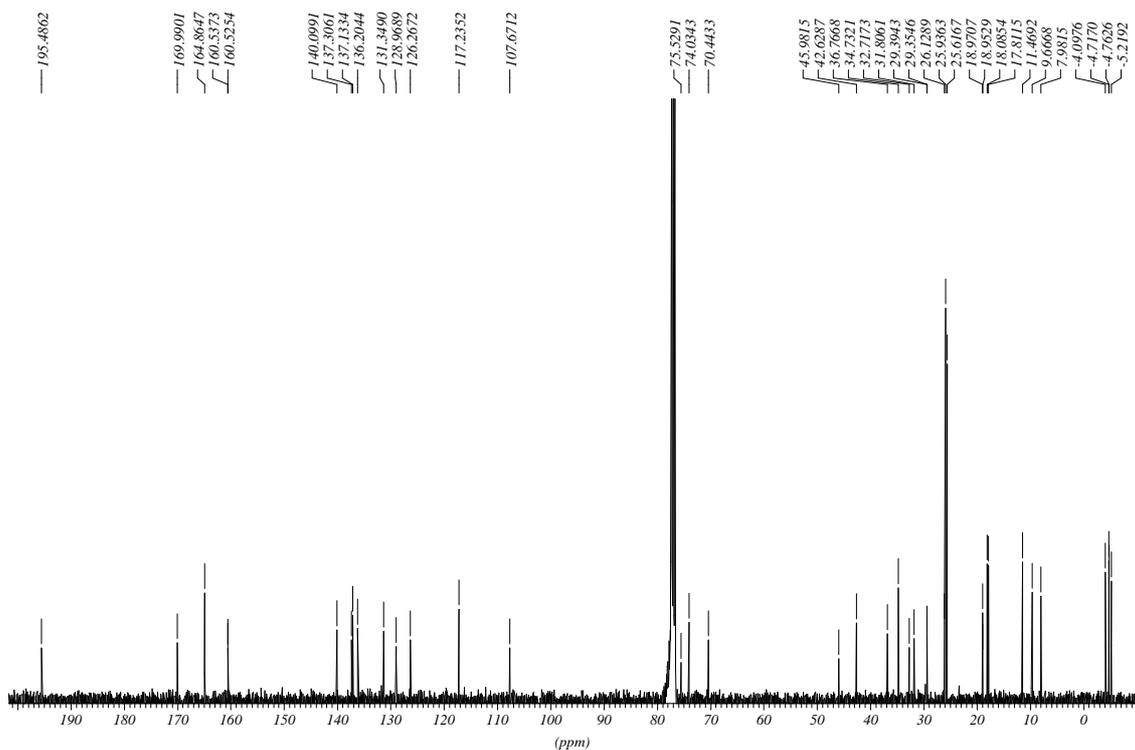
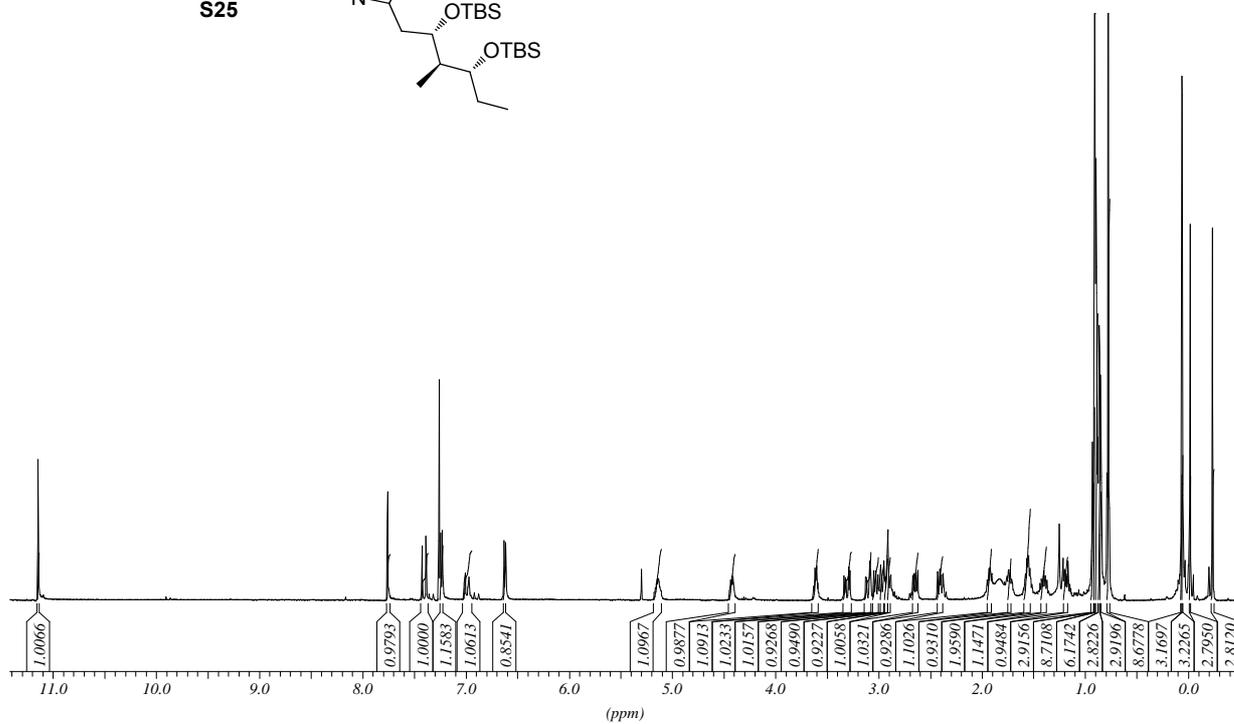
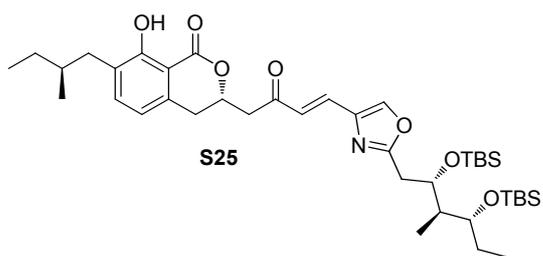


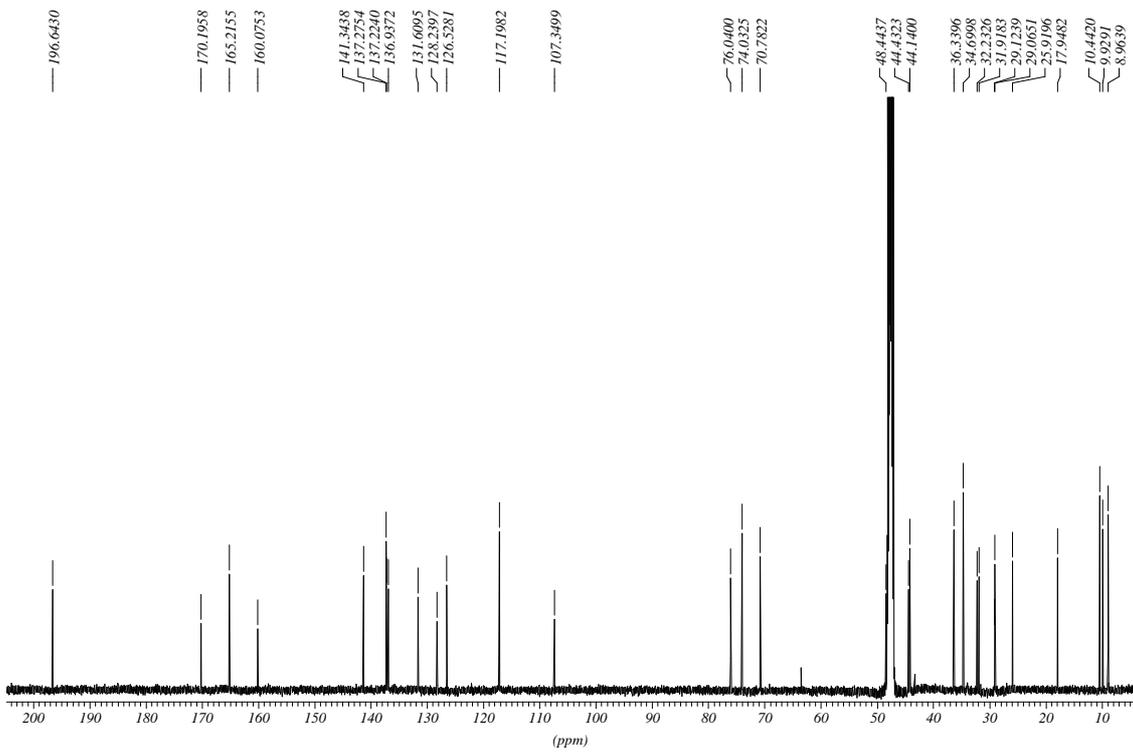
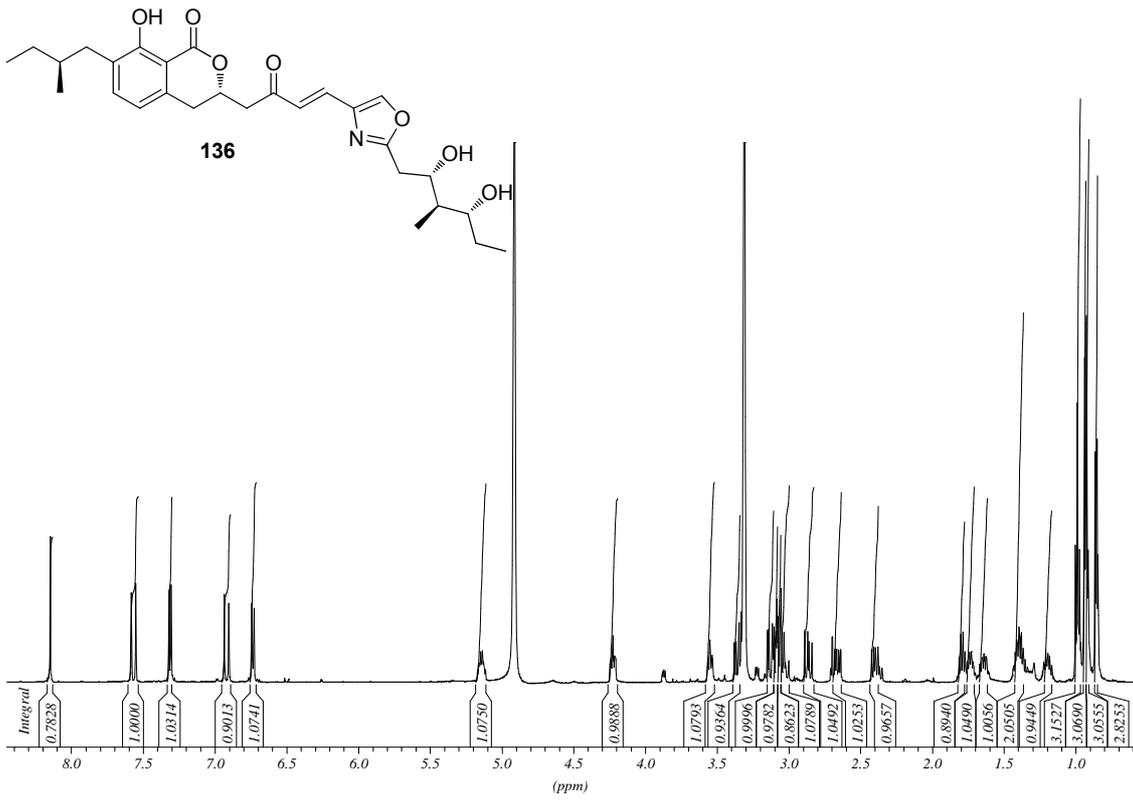




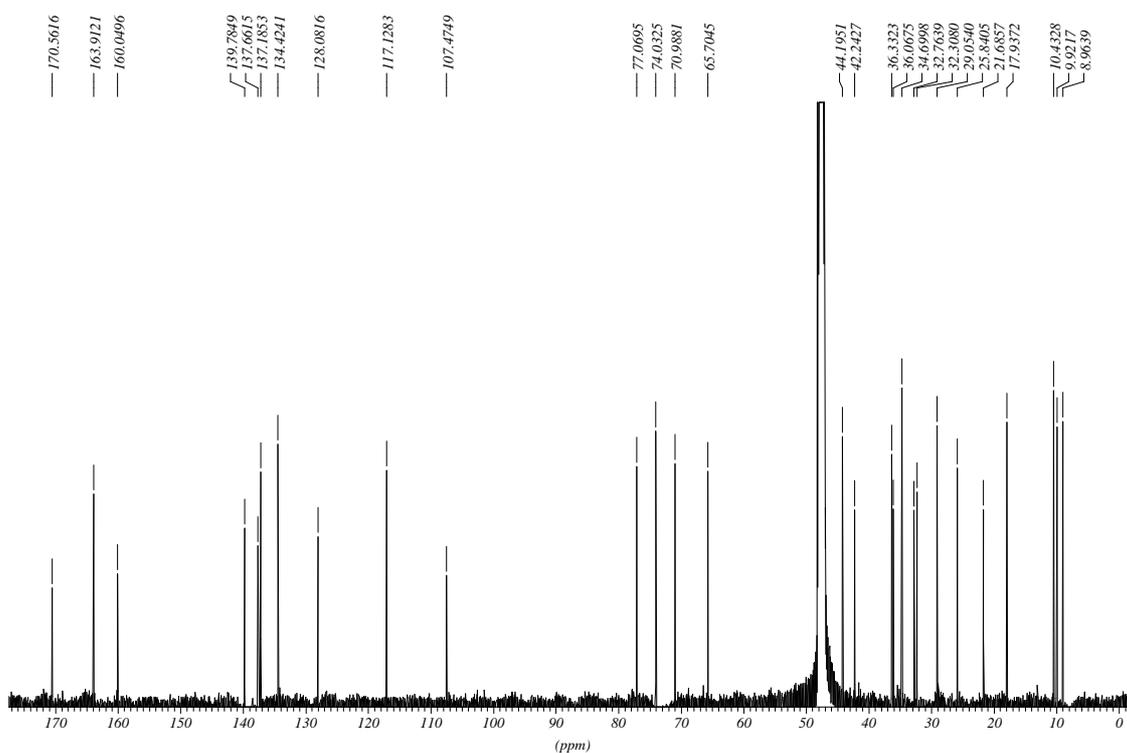
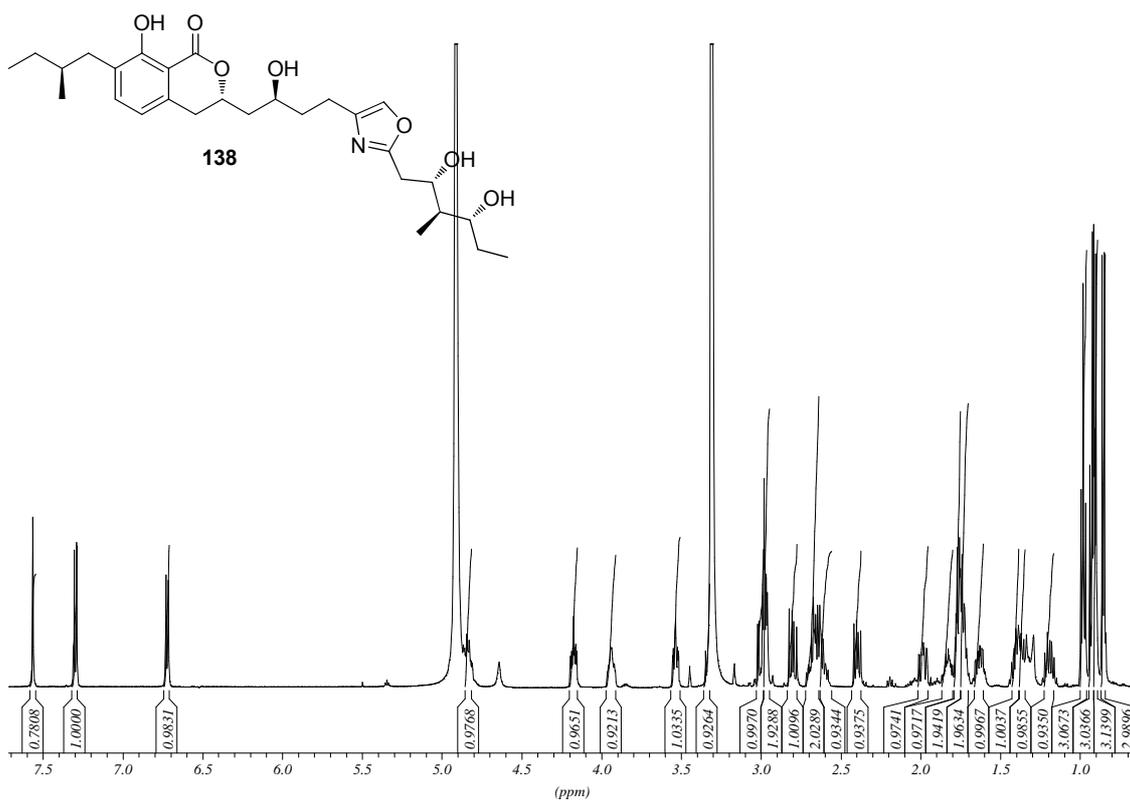


8.1.6 11-Desoxy-Noricumazol A (136)

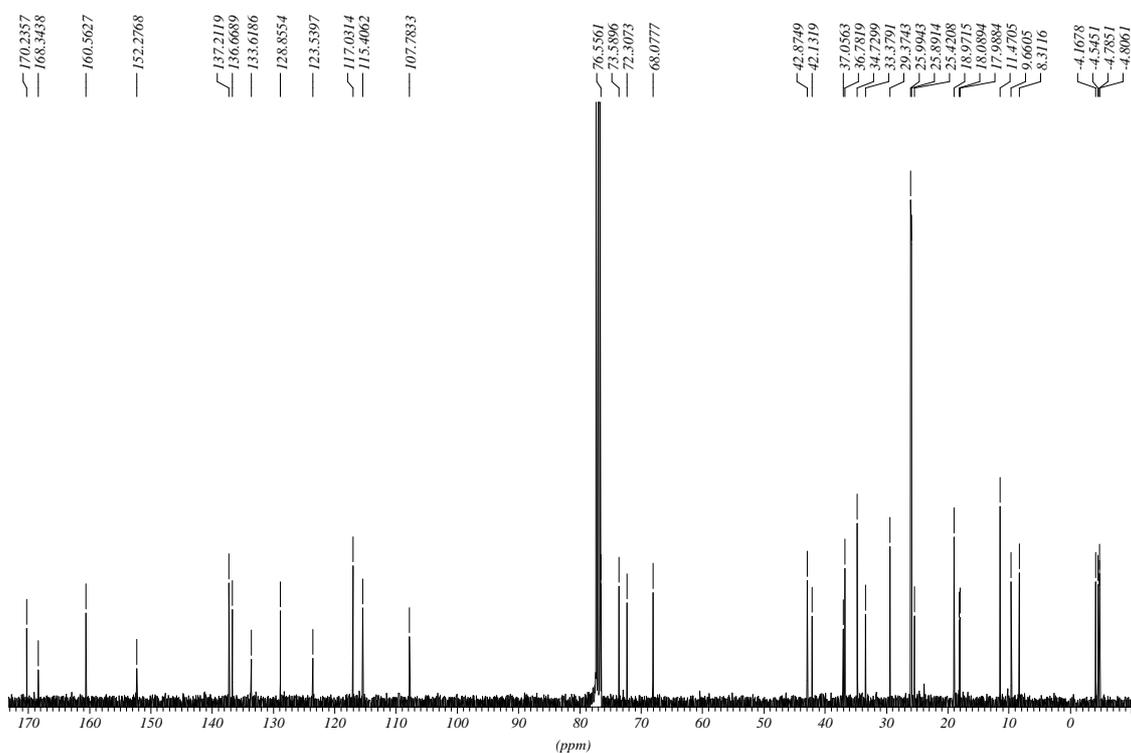
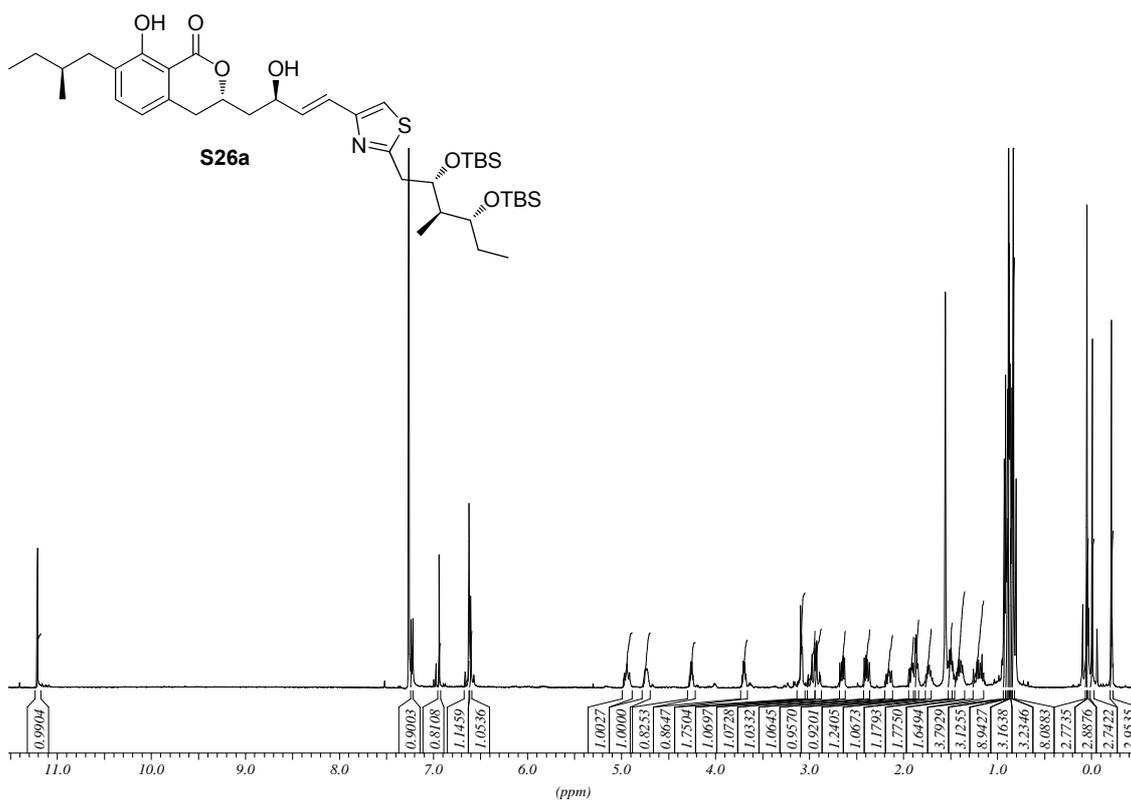


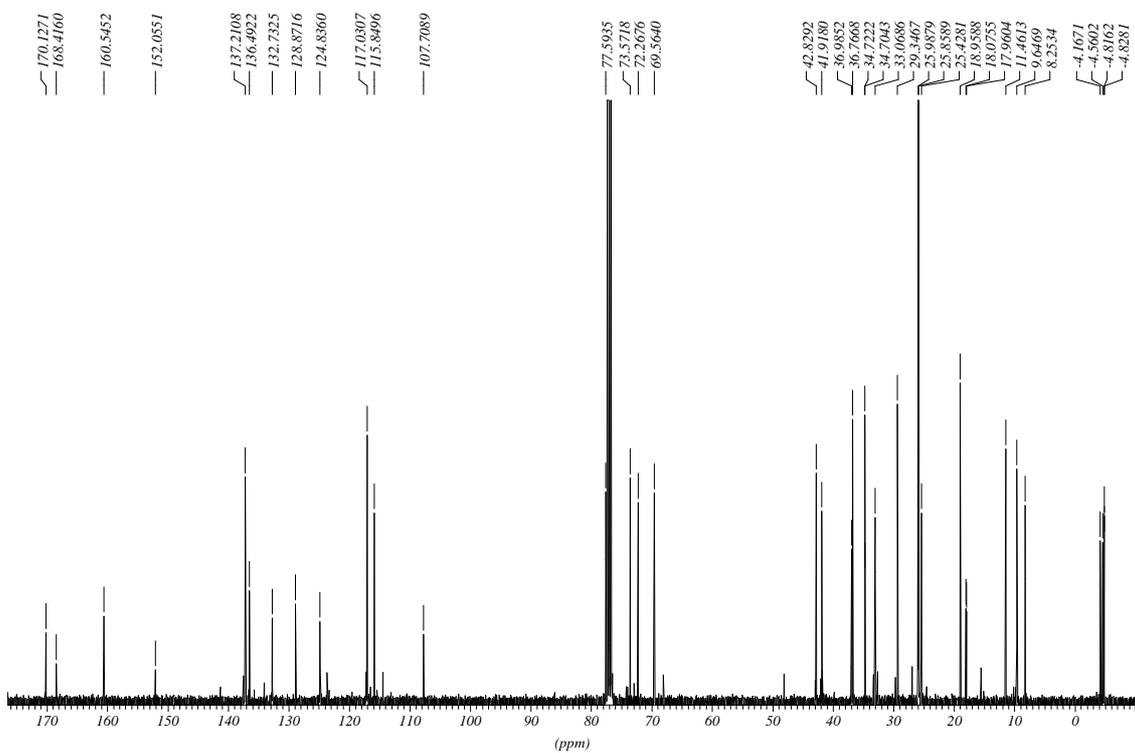
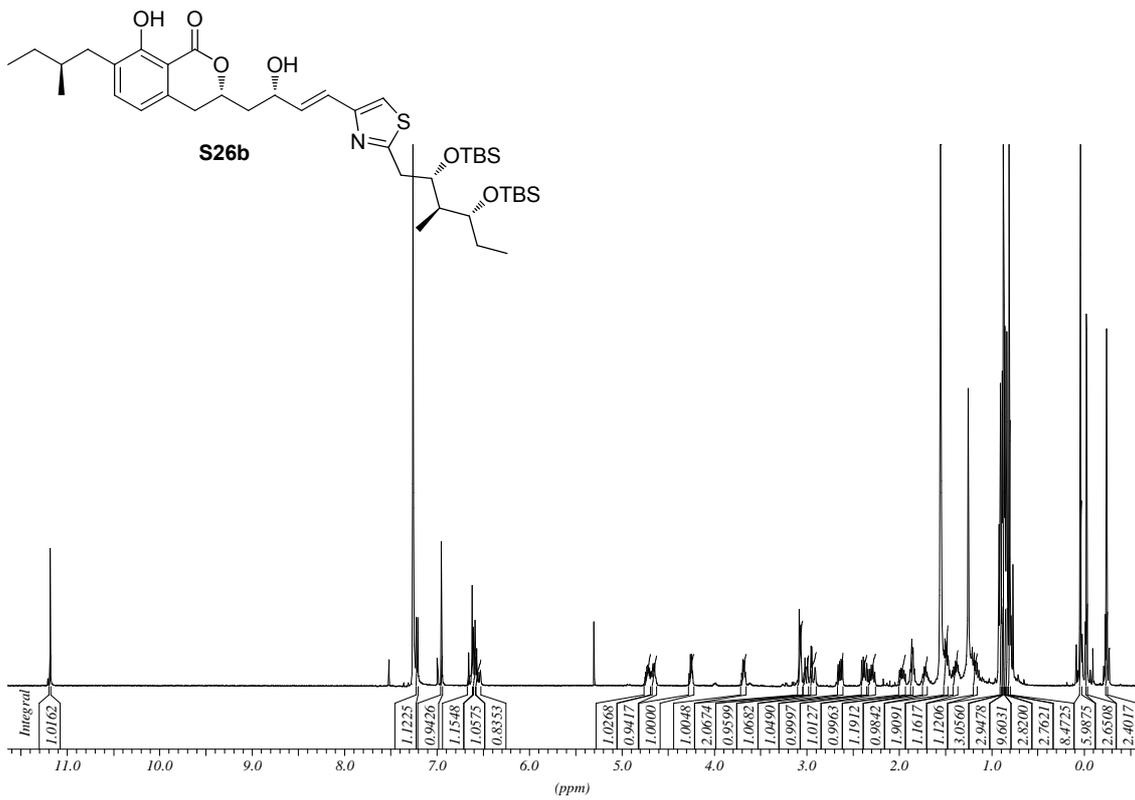


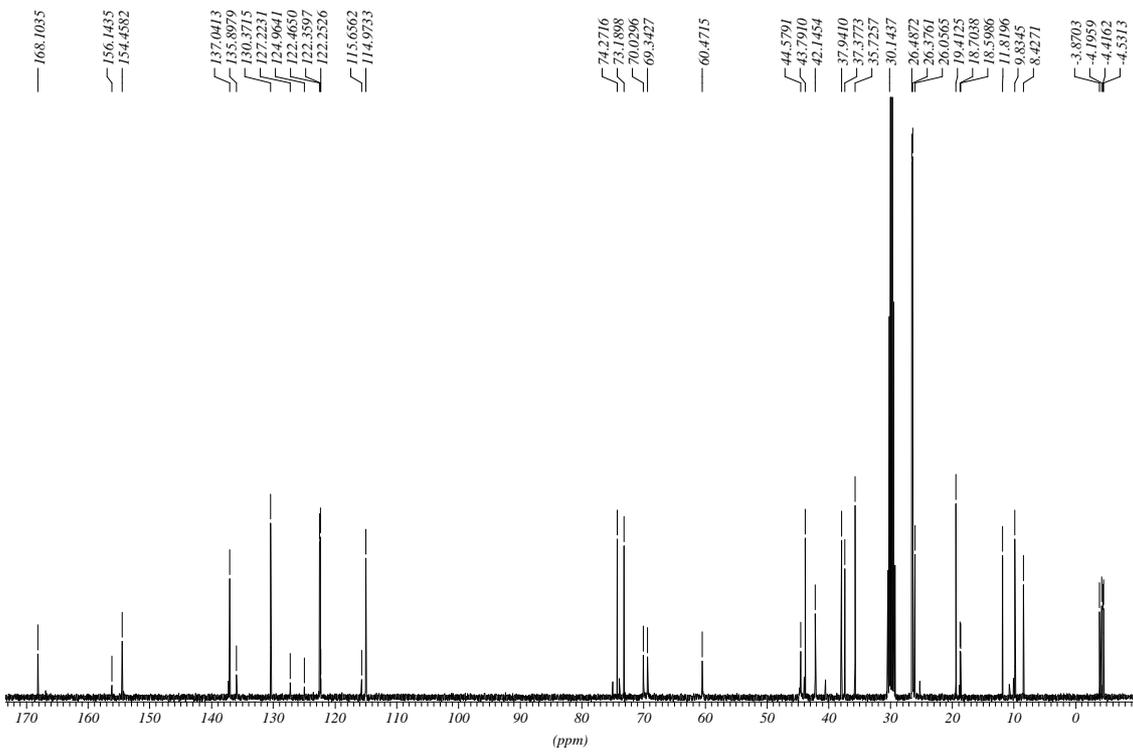
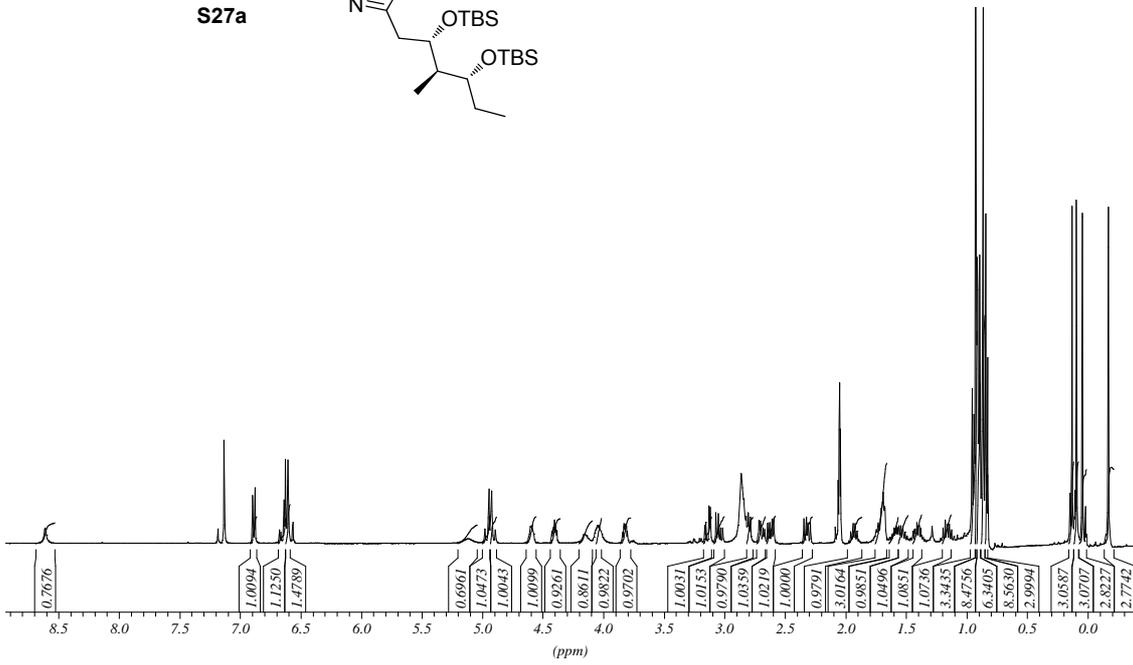
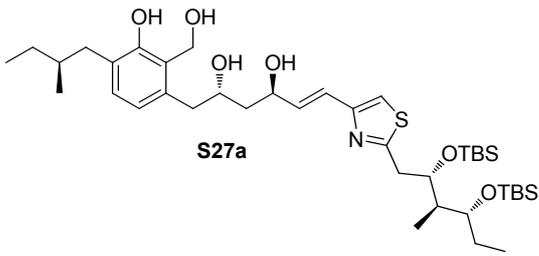
8.1.7 12,13-Dihydro-Noricumazol A (138)

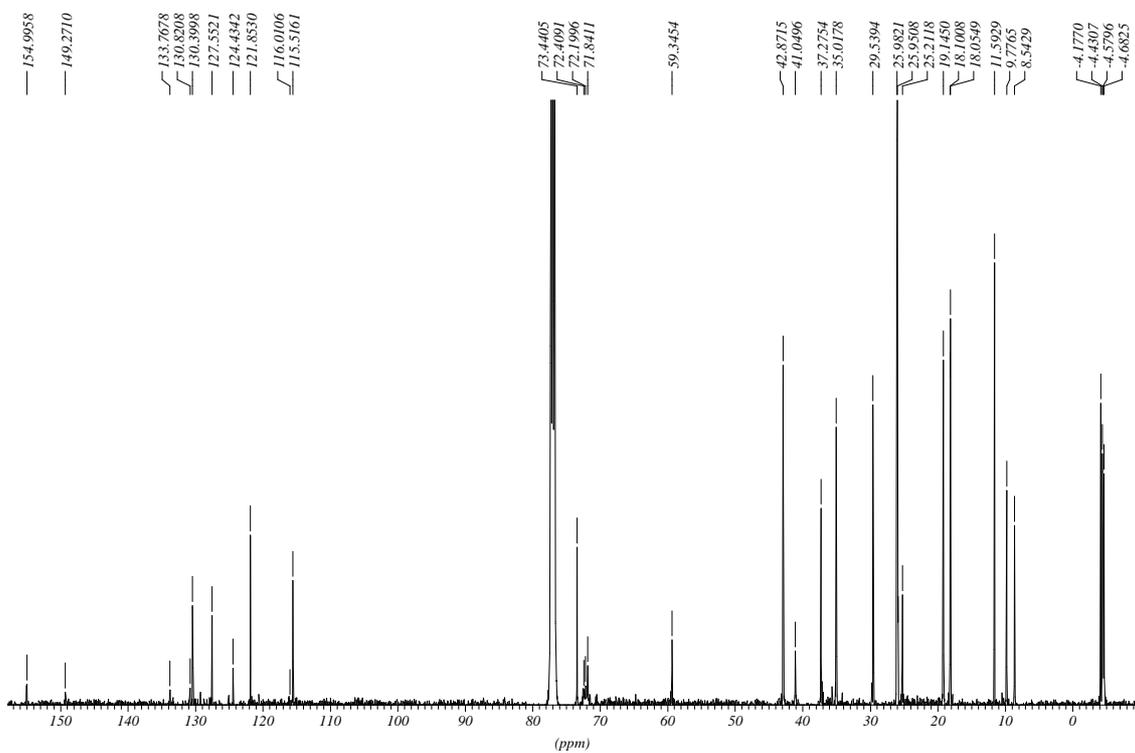
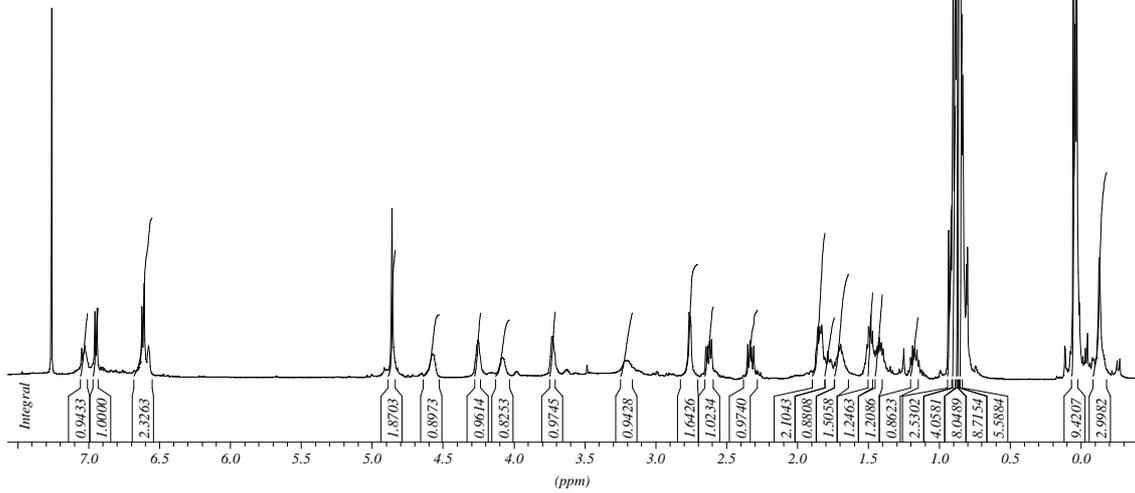
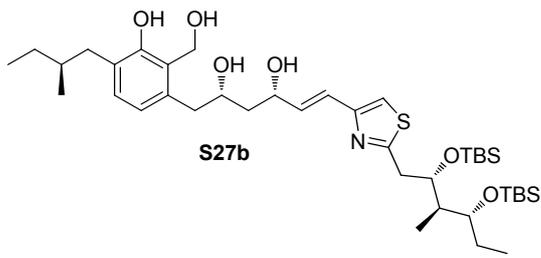


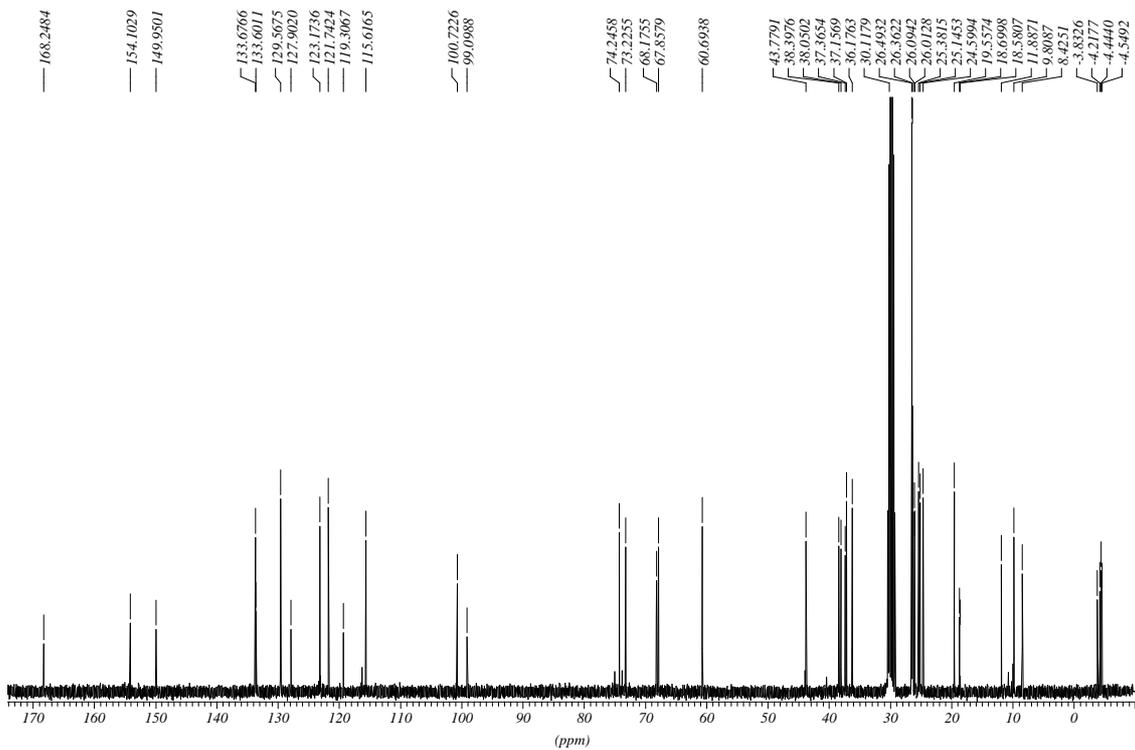
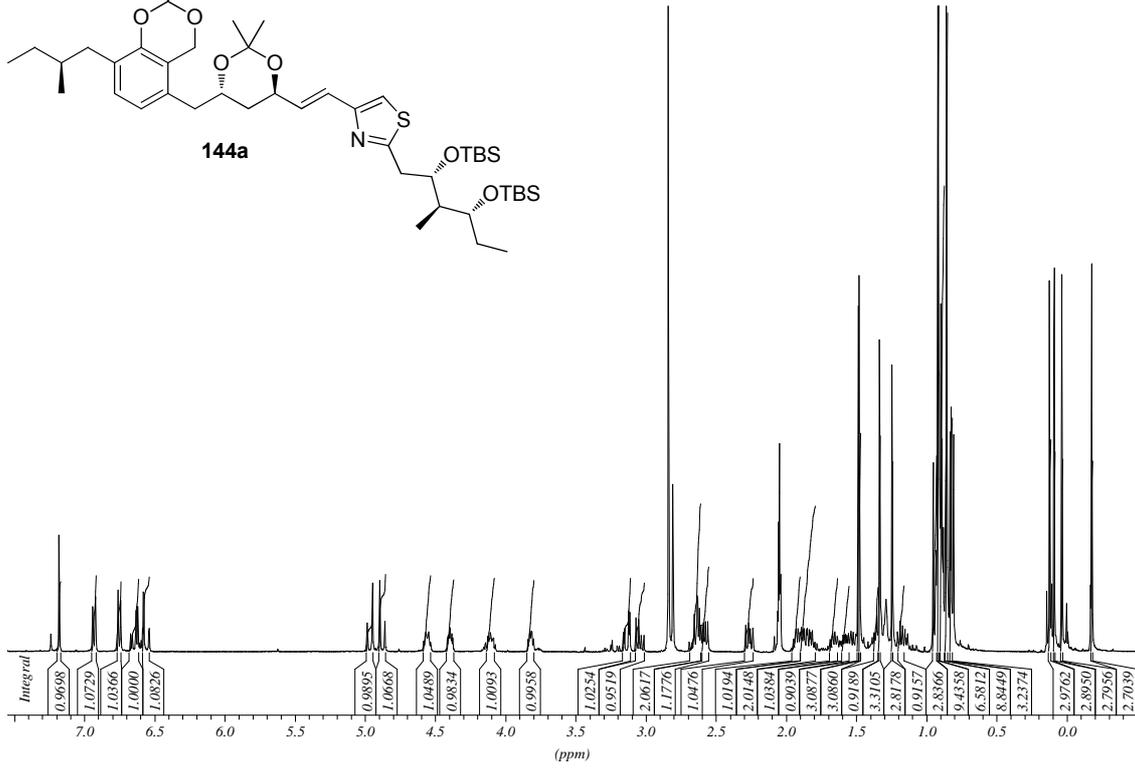
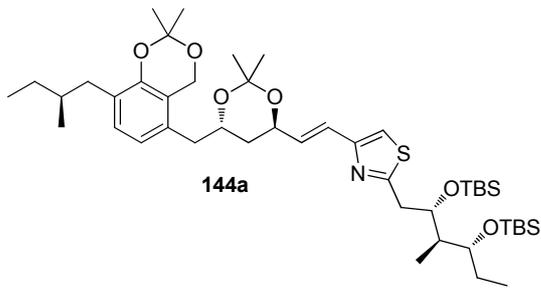
8.1.8 Thia-Noricumazol A (130a) und 130b

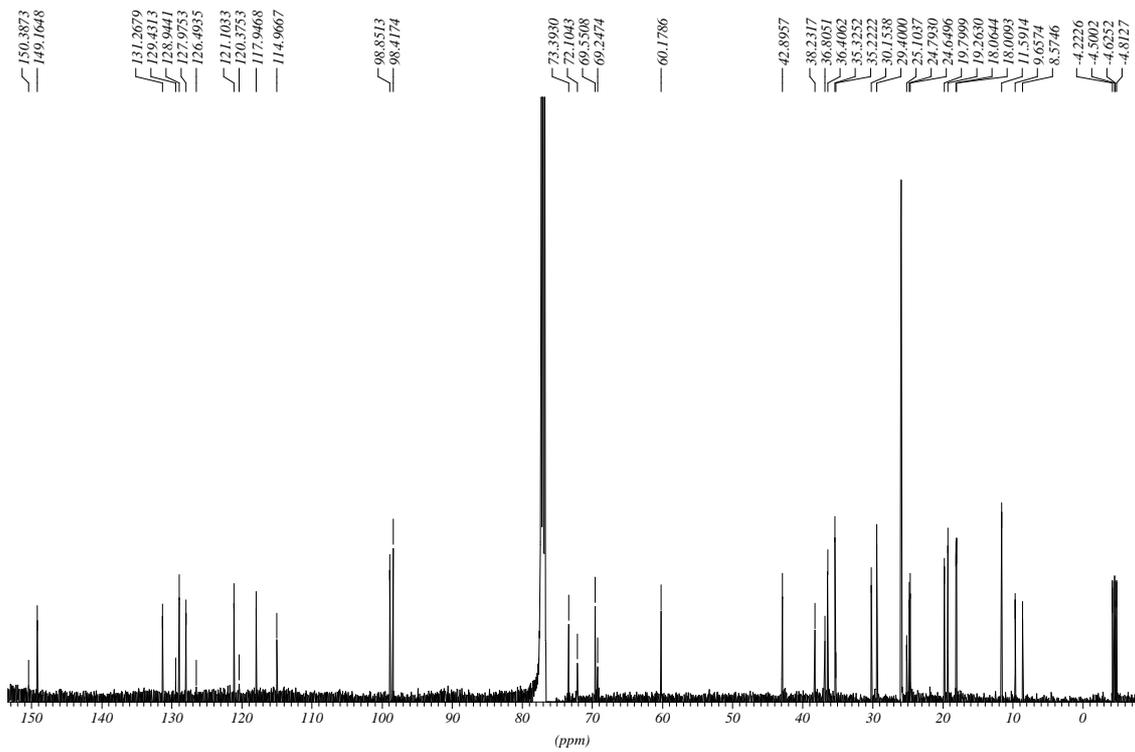
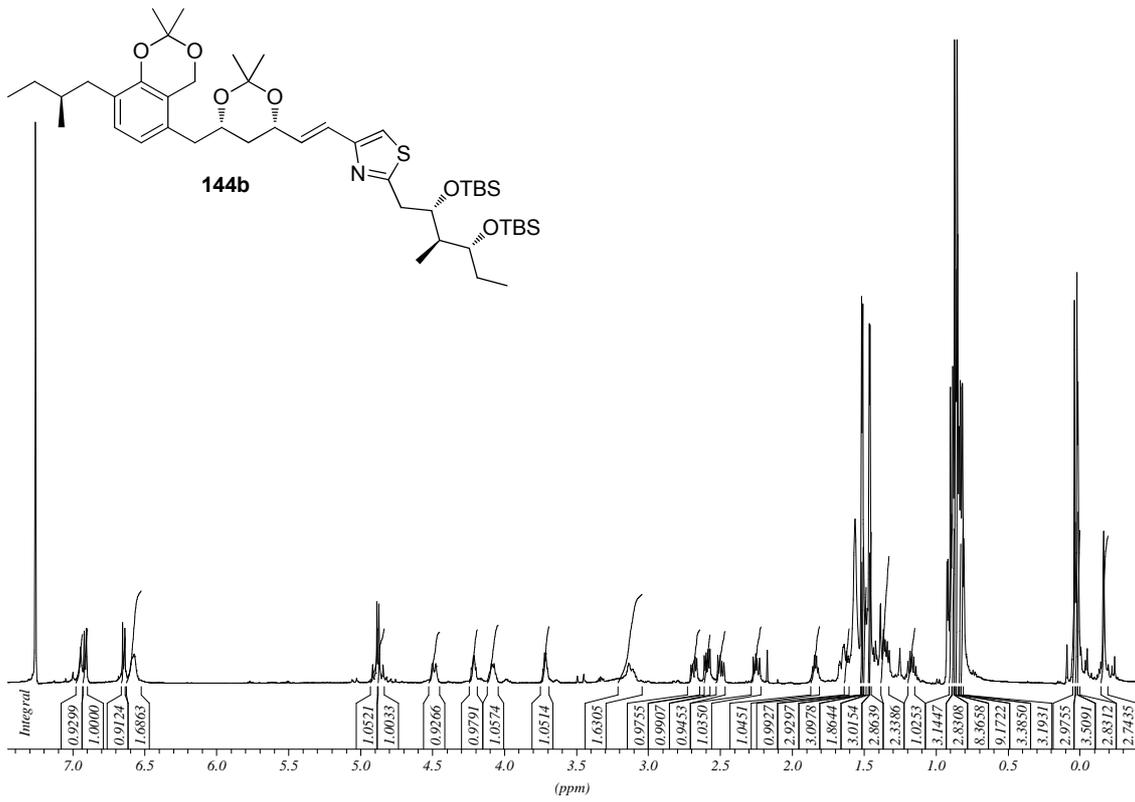


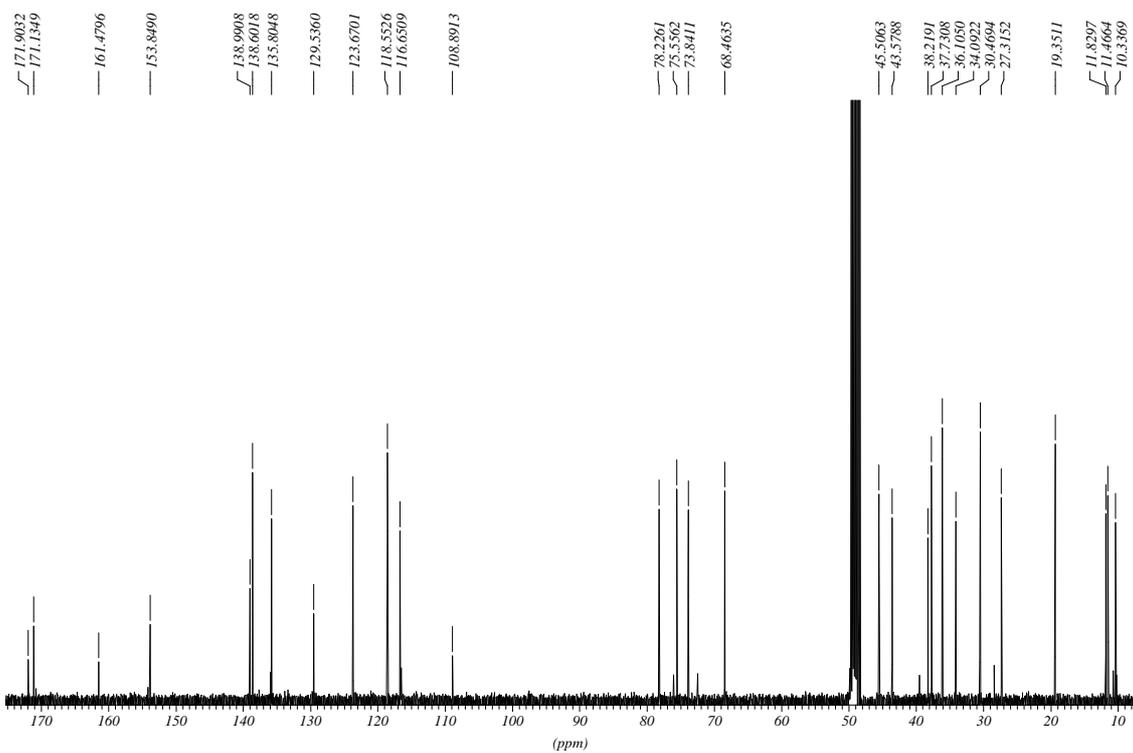
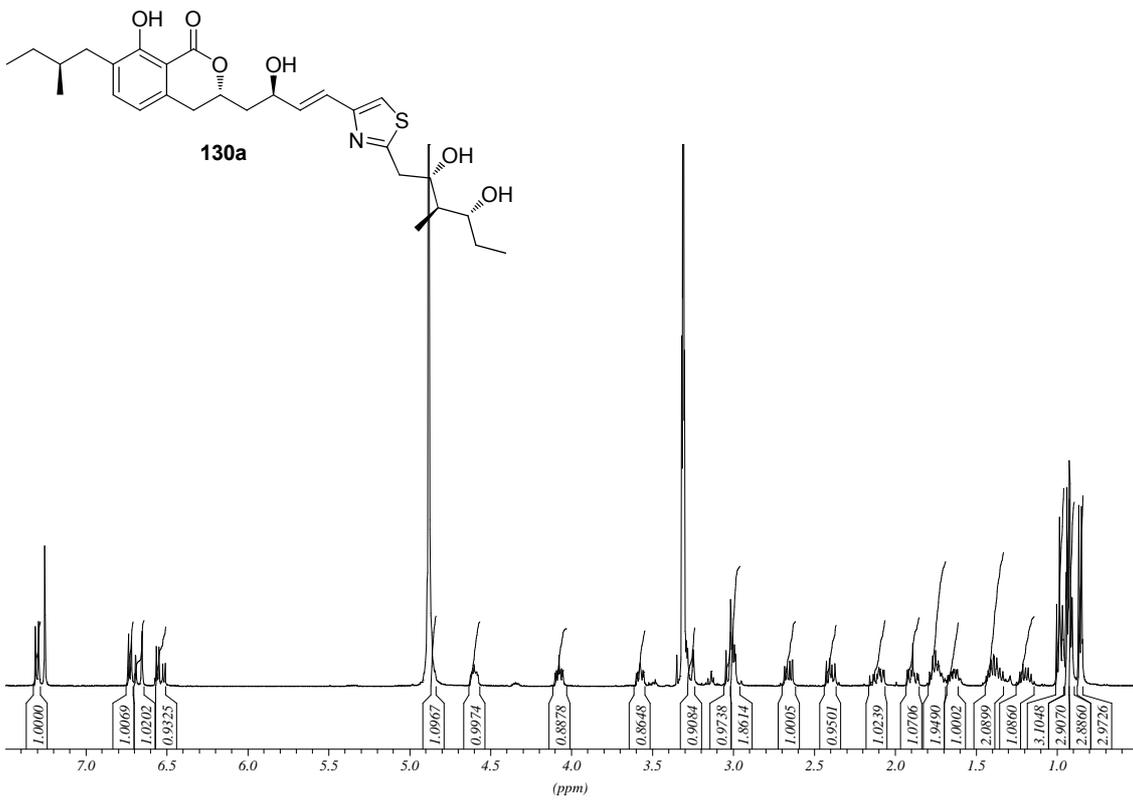


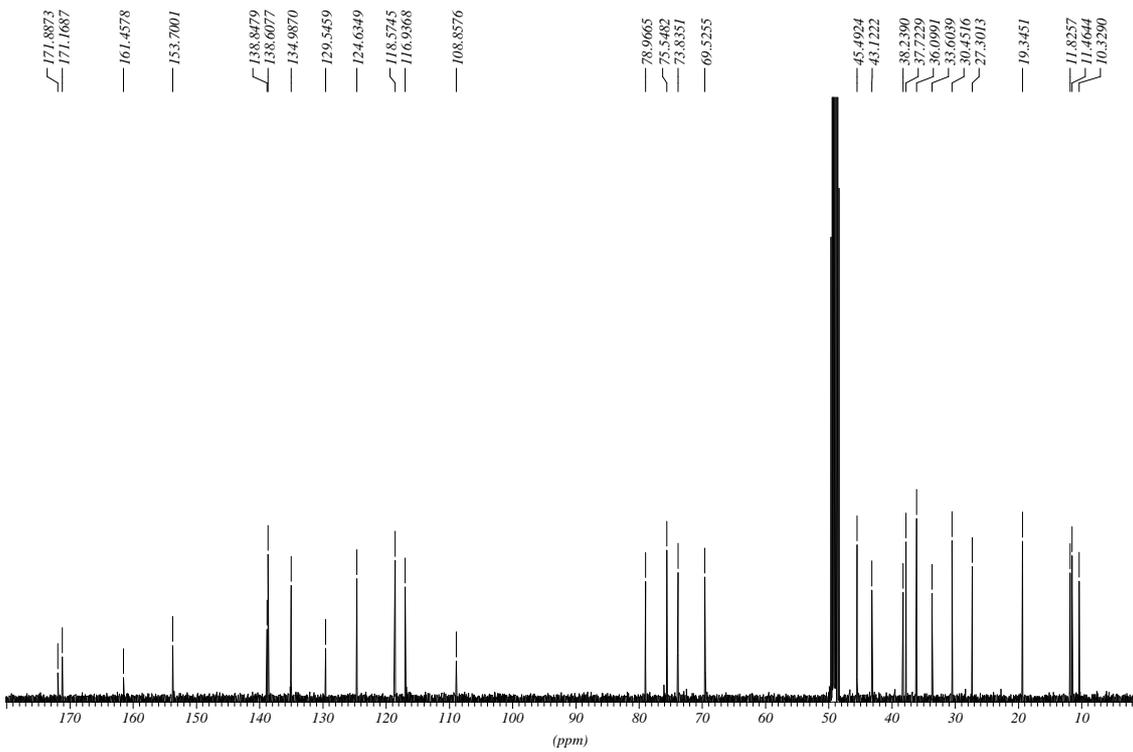
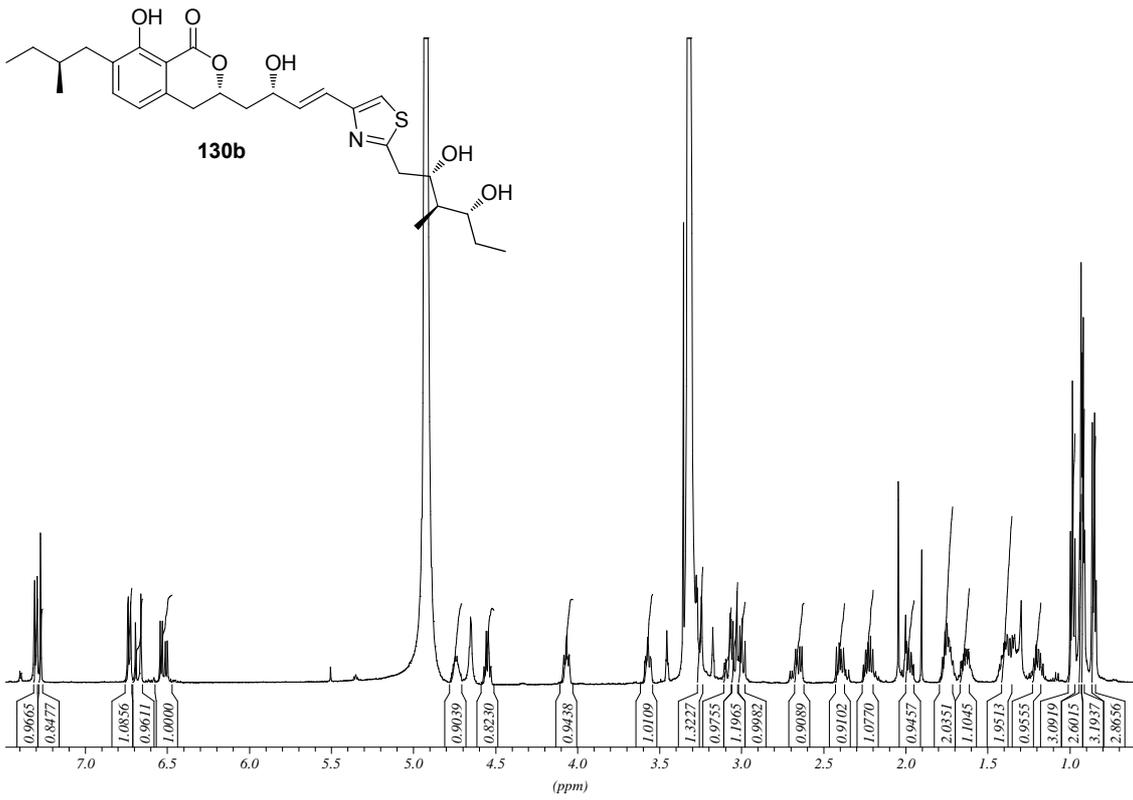




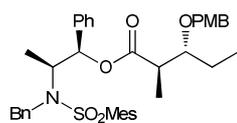




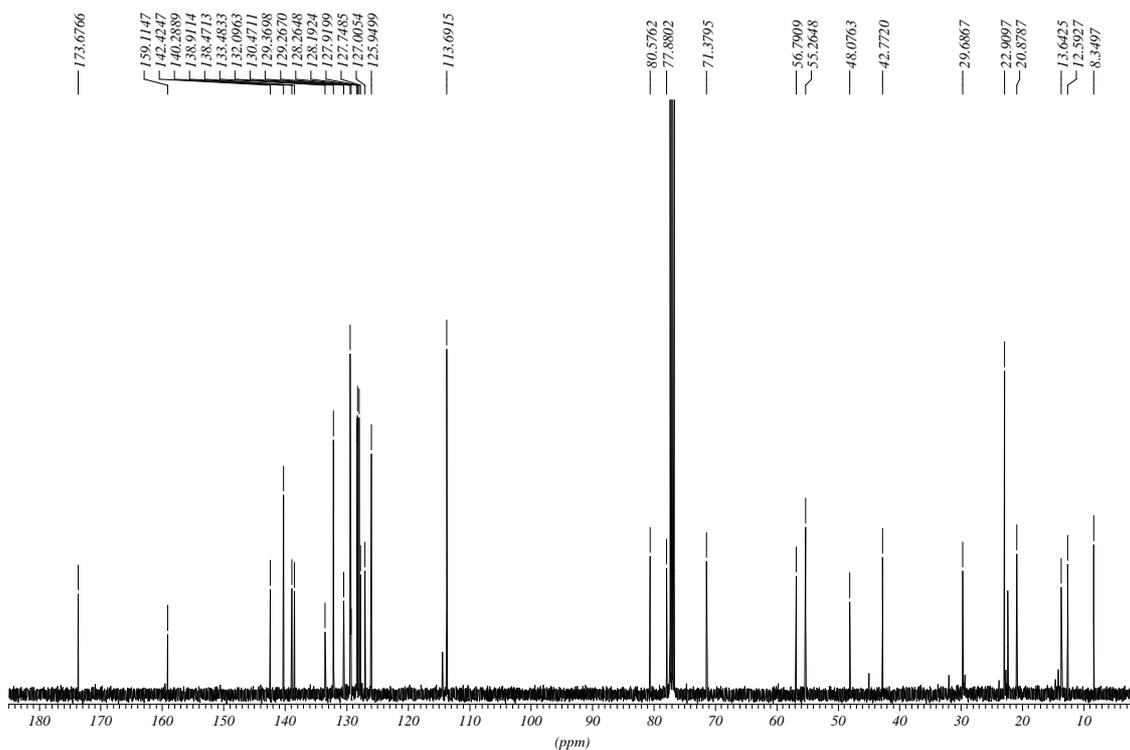
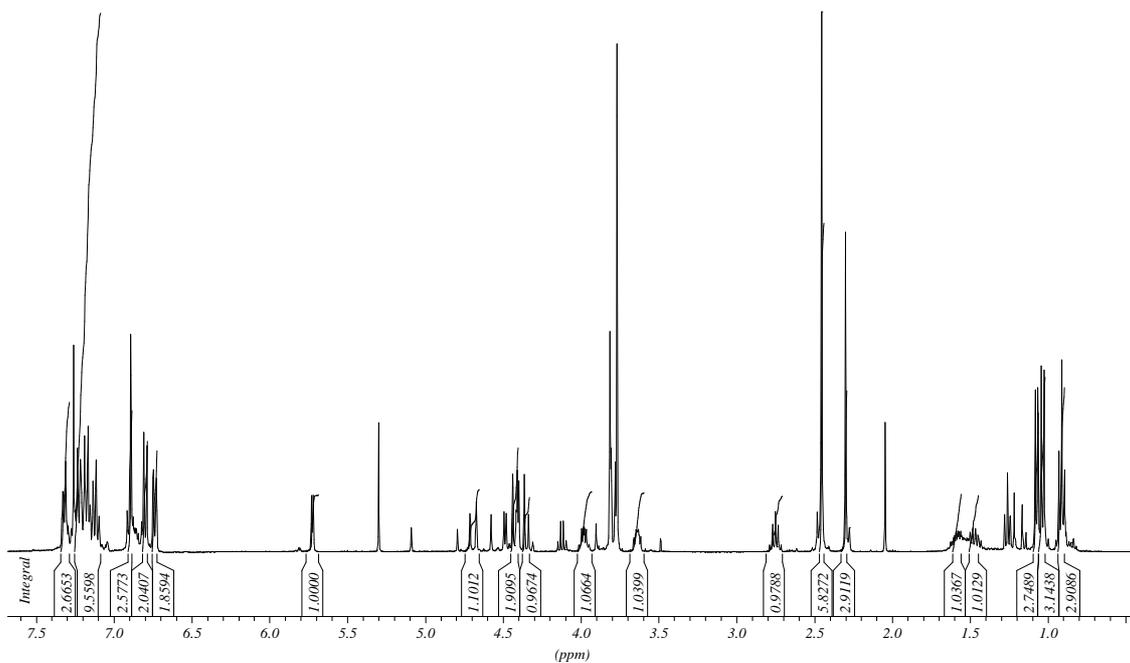


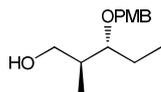


8.1.9 Noricumazol B (12)

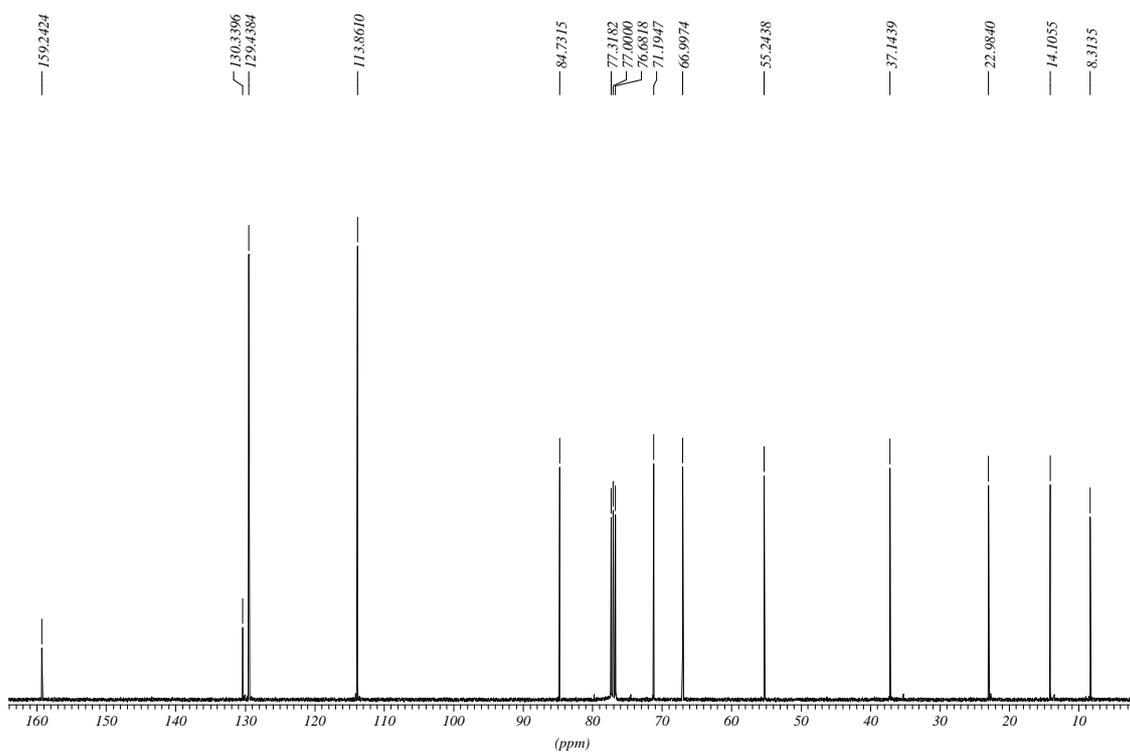
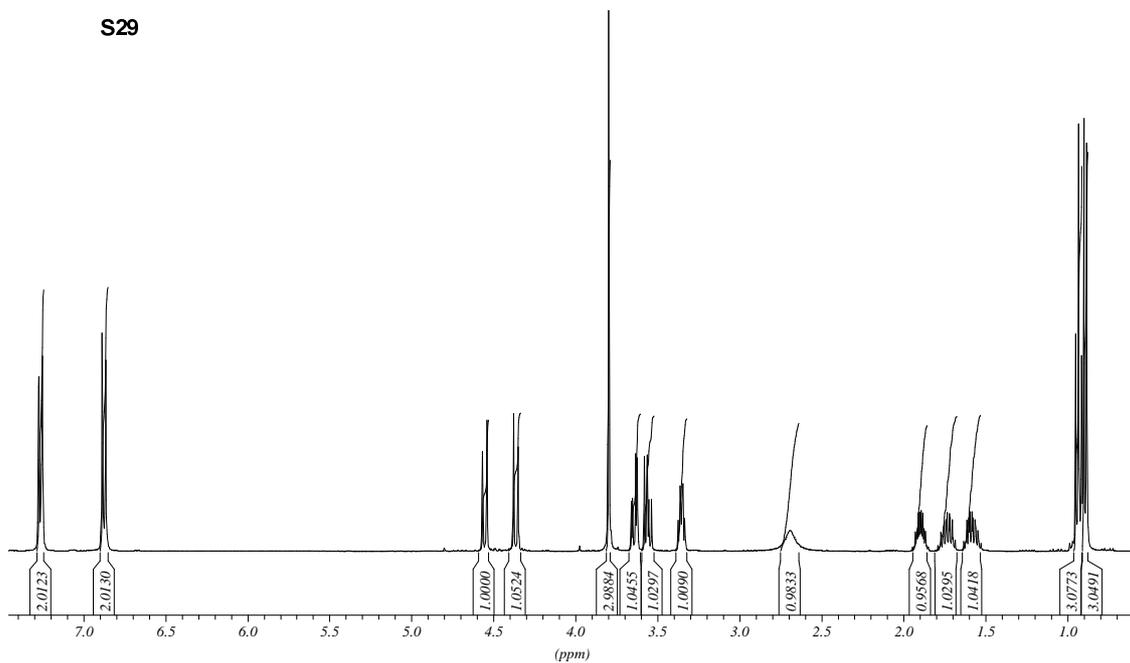


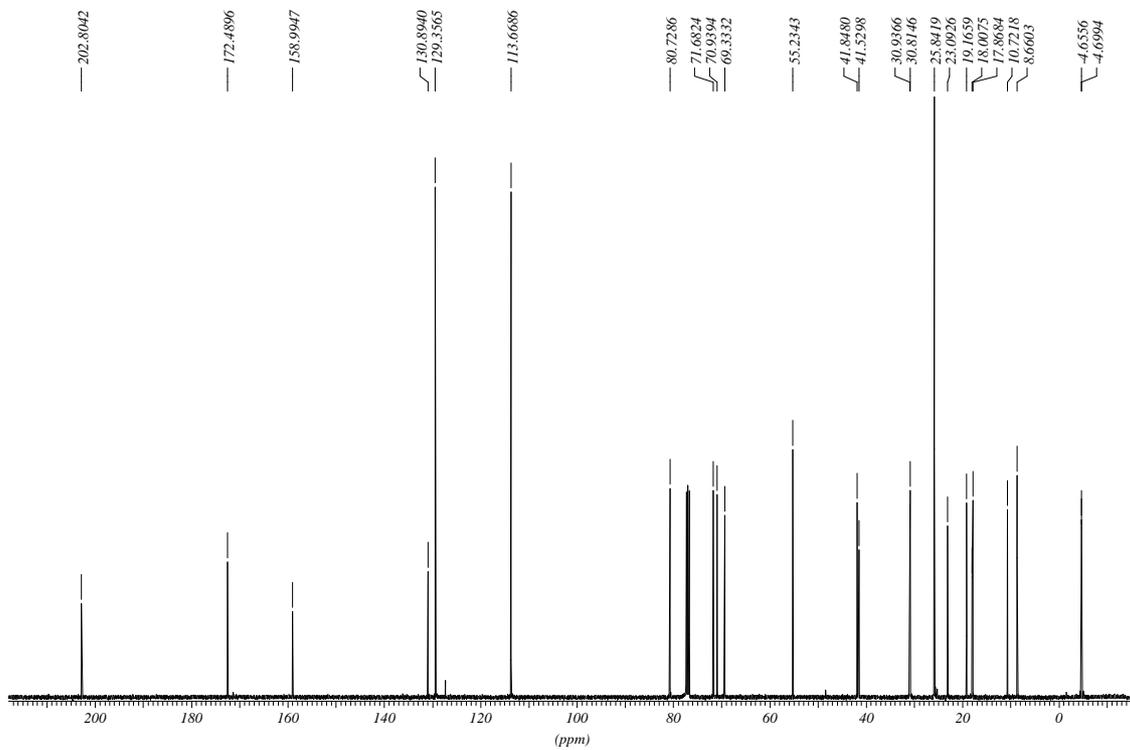
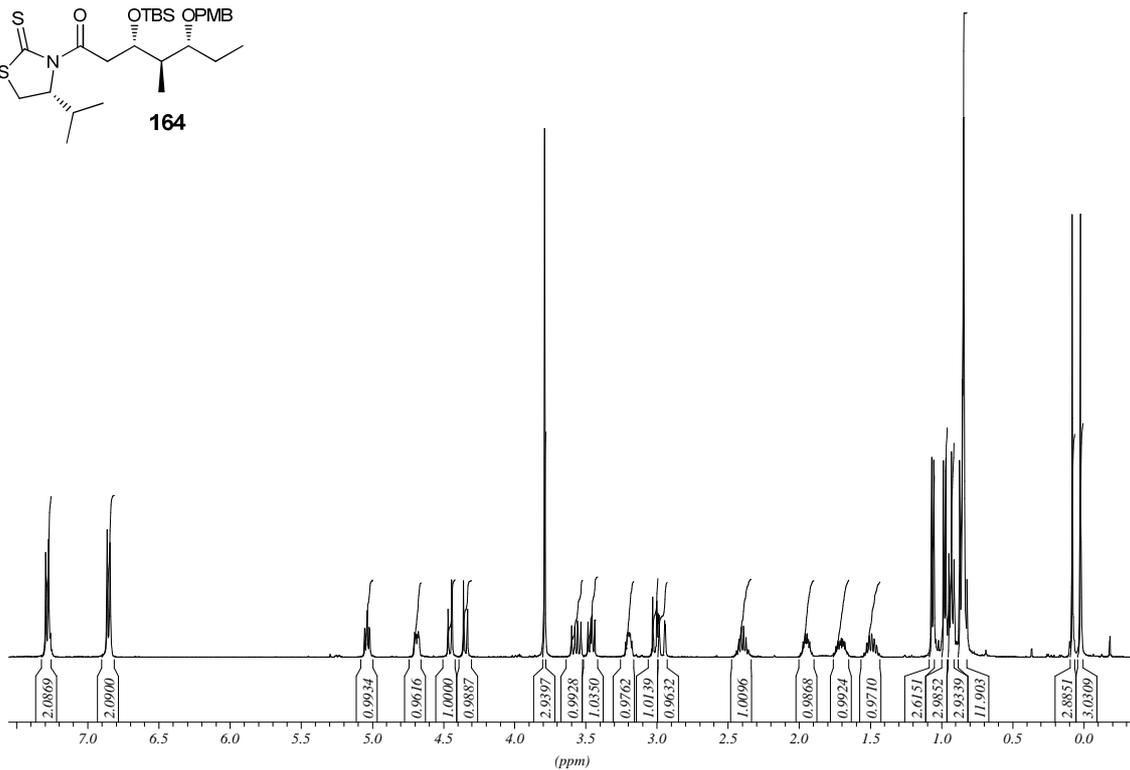
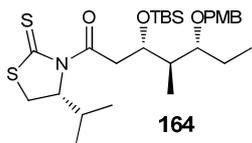
S28

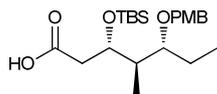




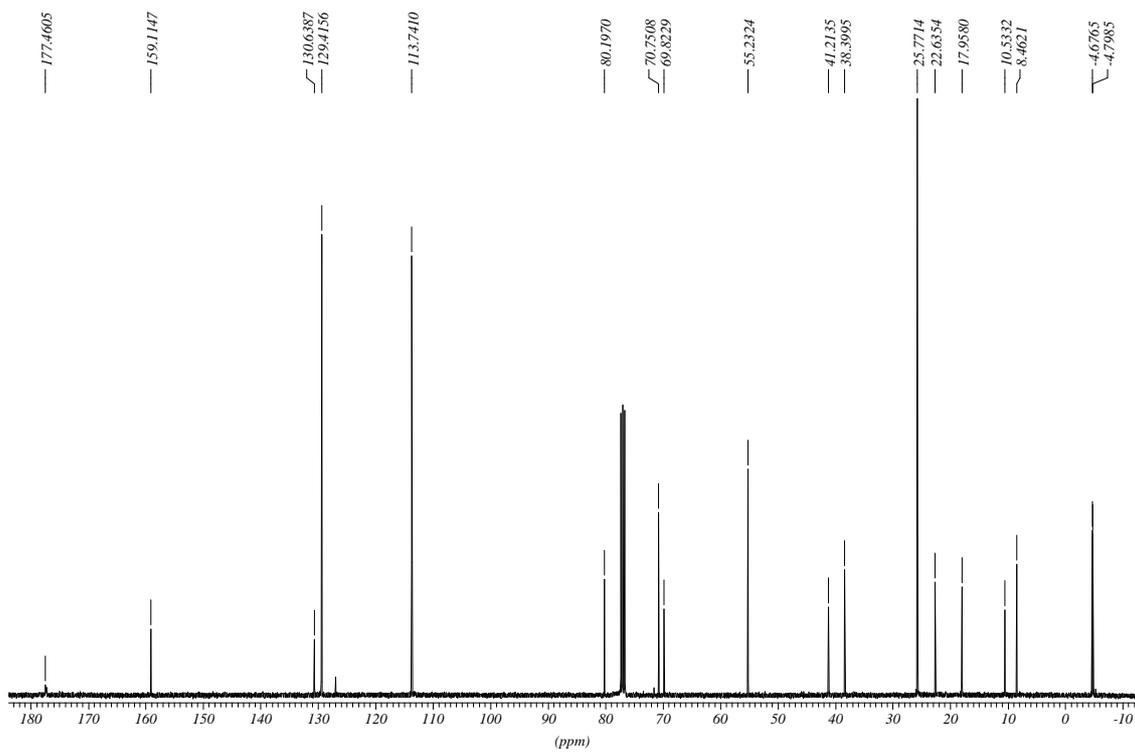
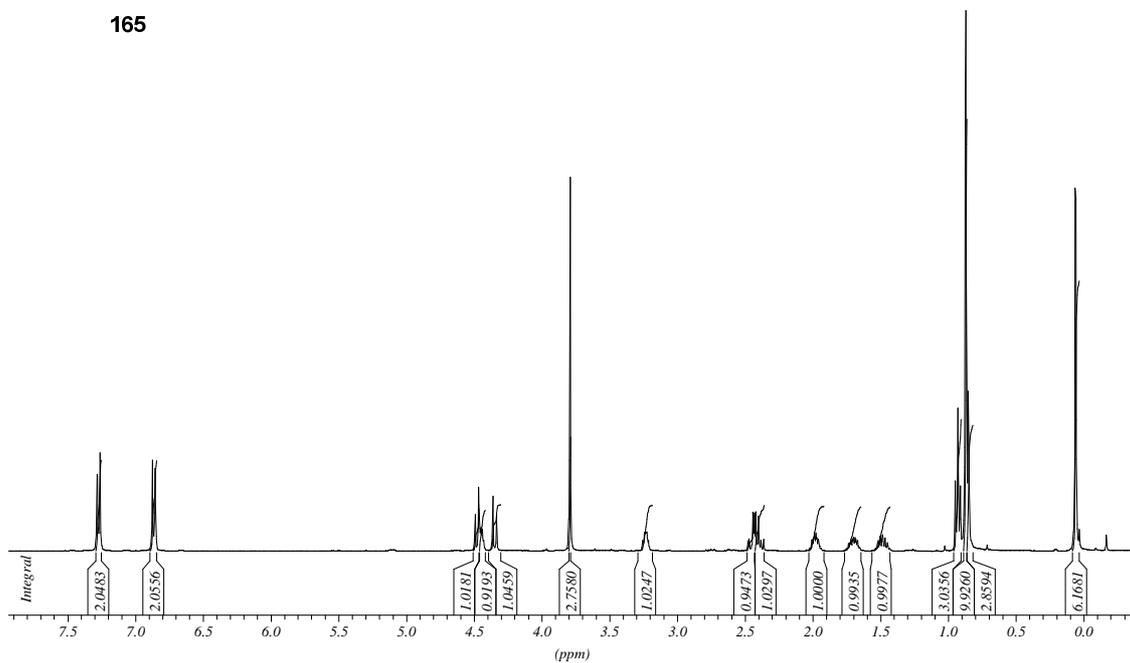
S29

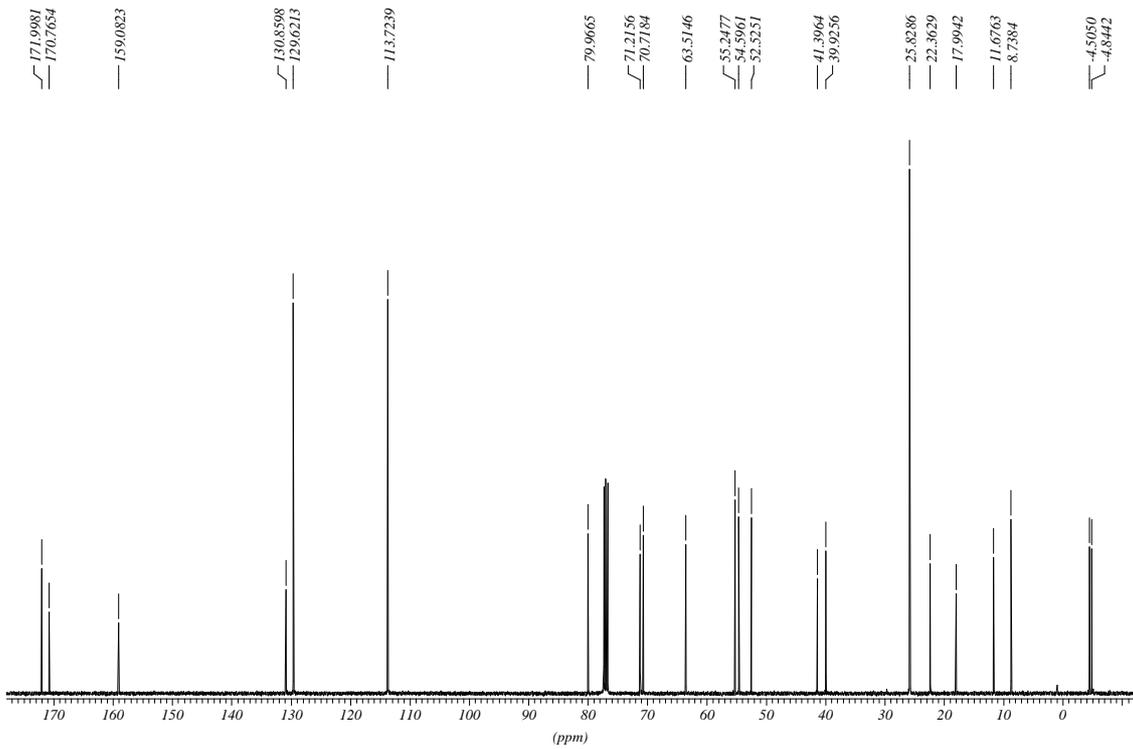
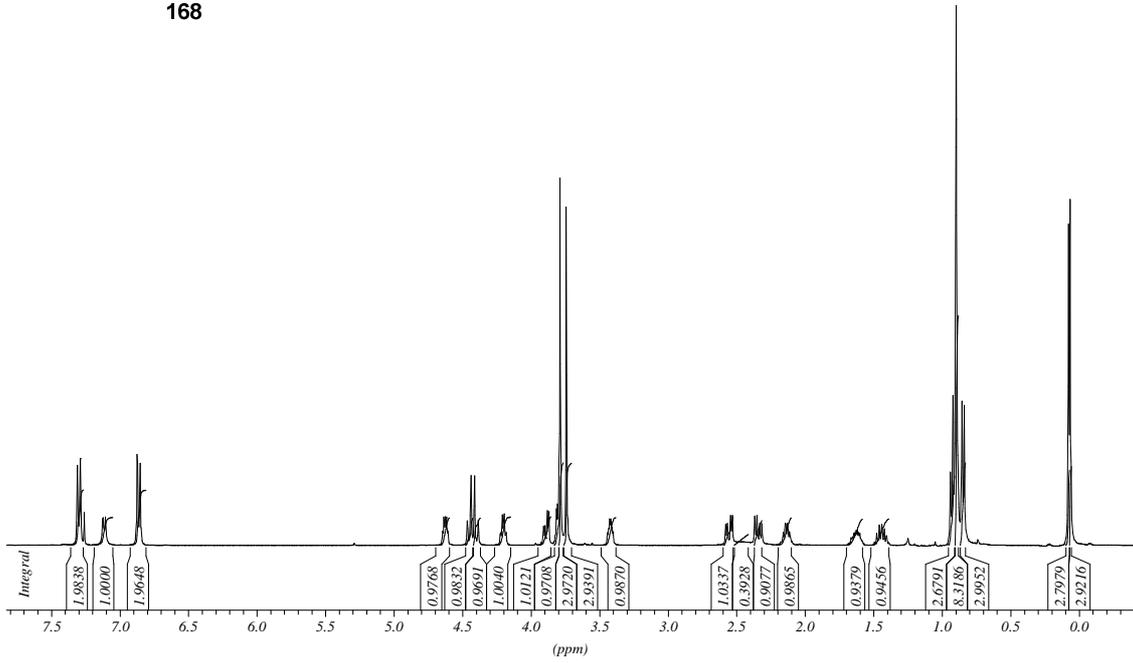
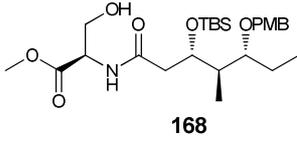


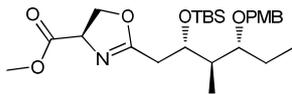




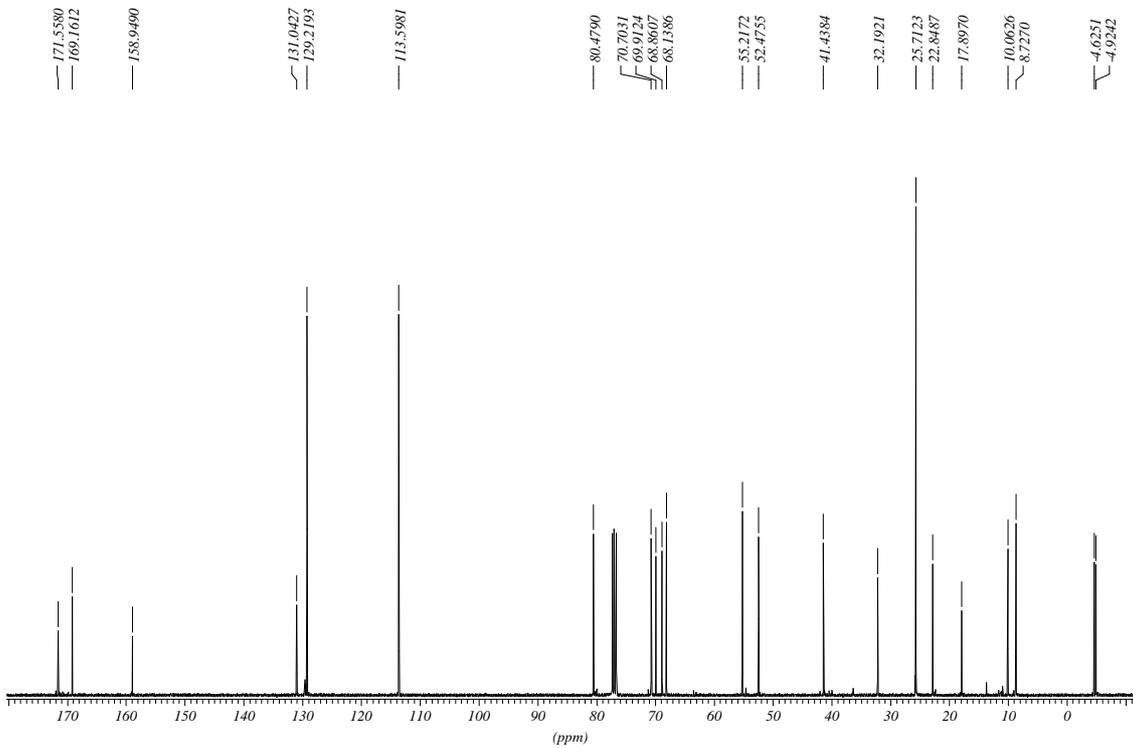
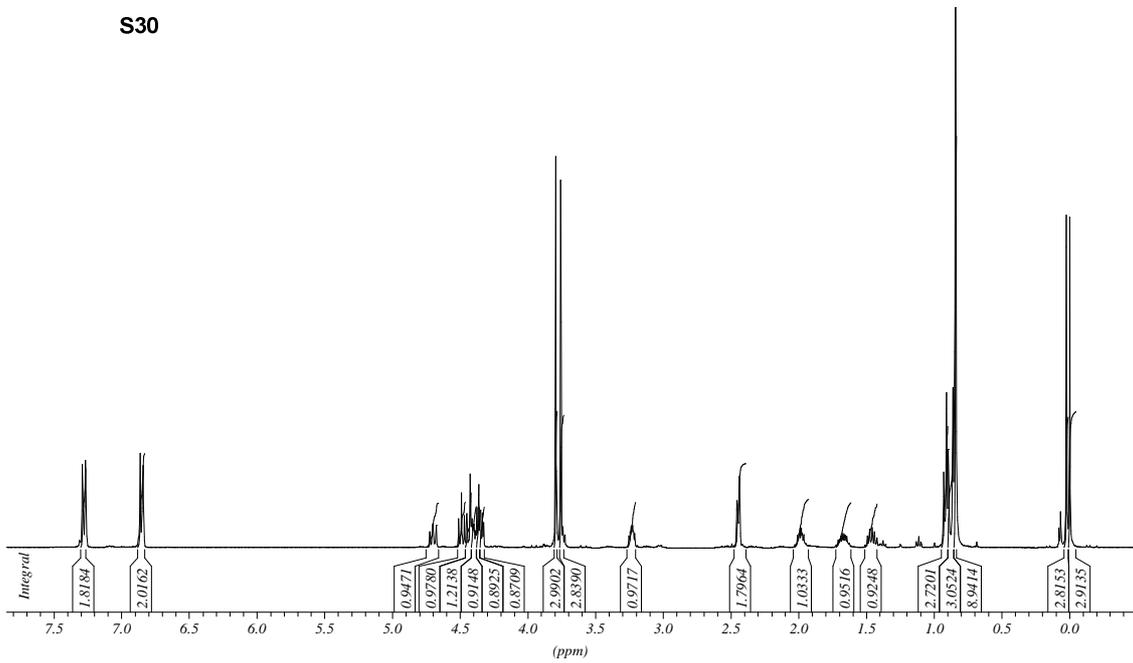
165

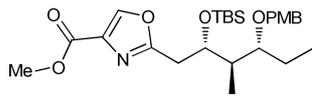




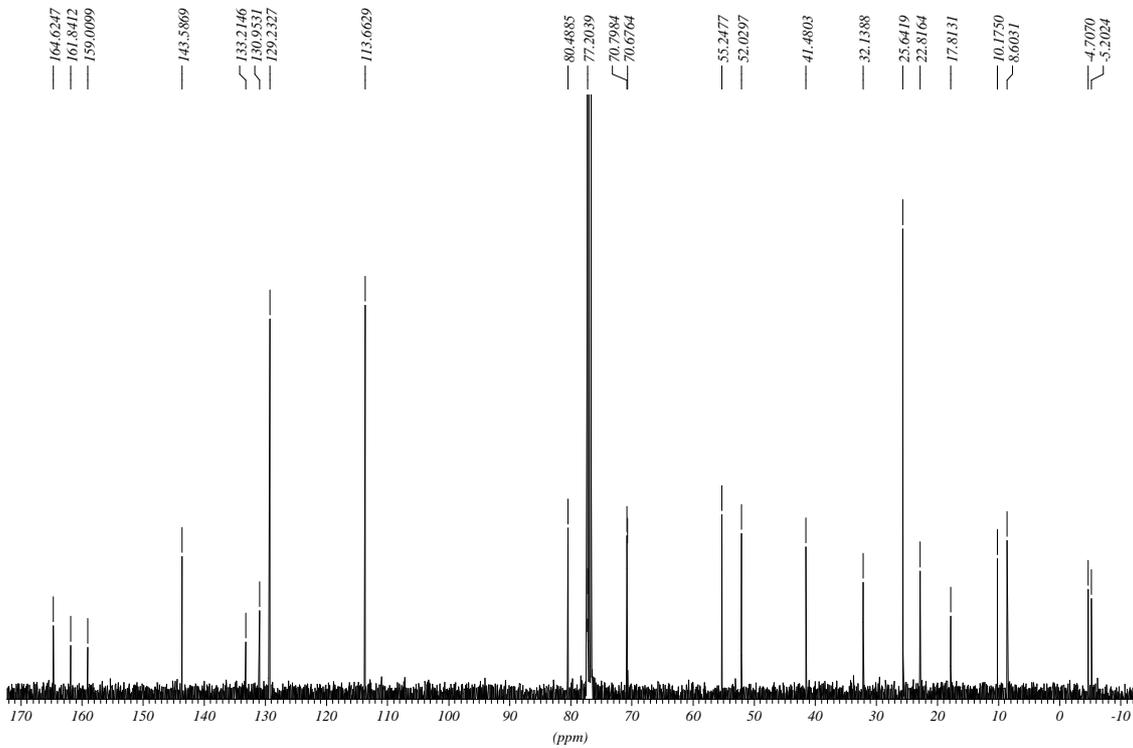
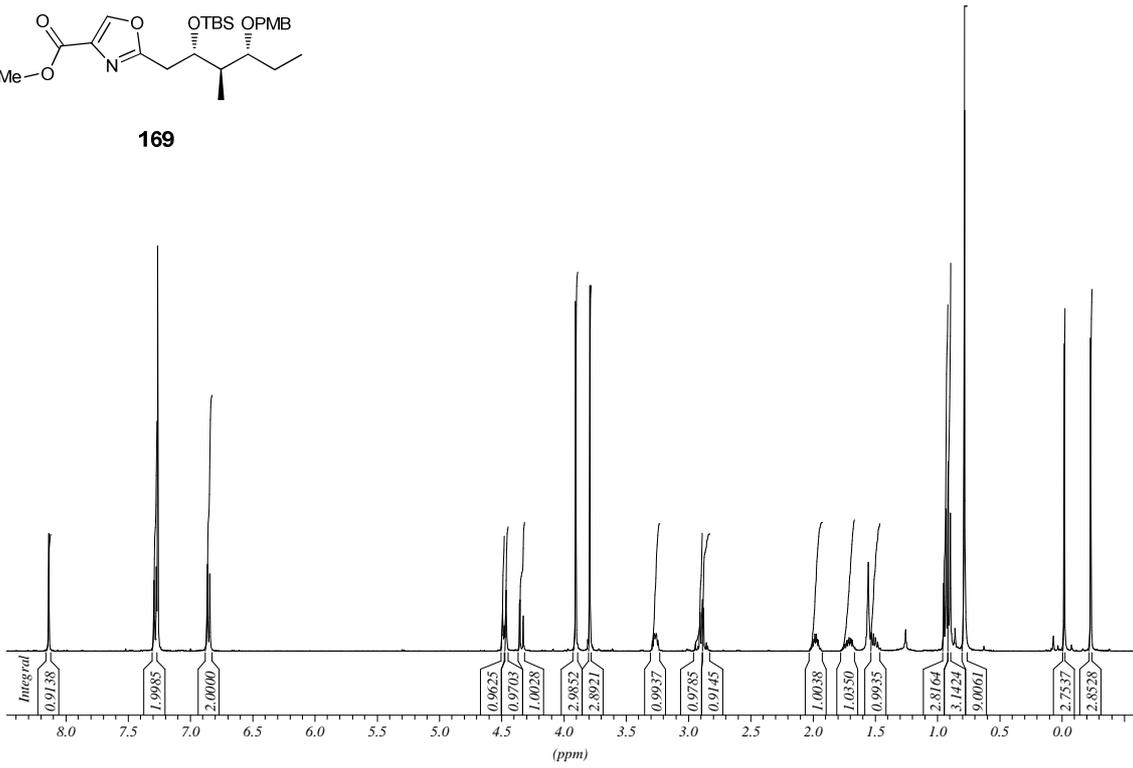


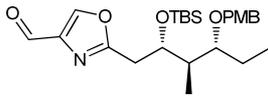
S30



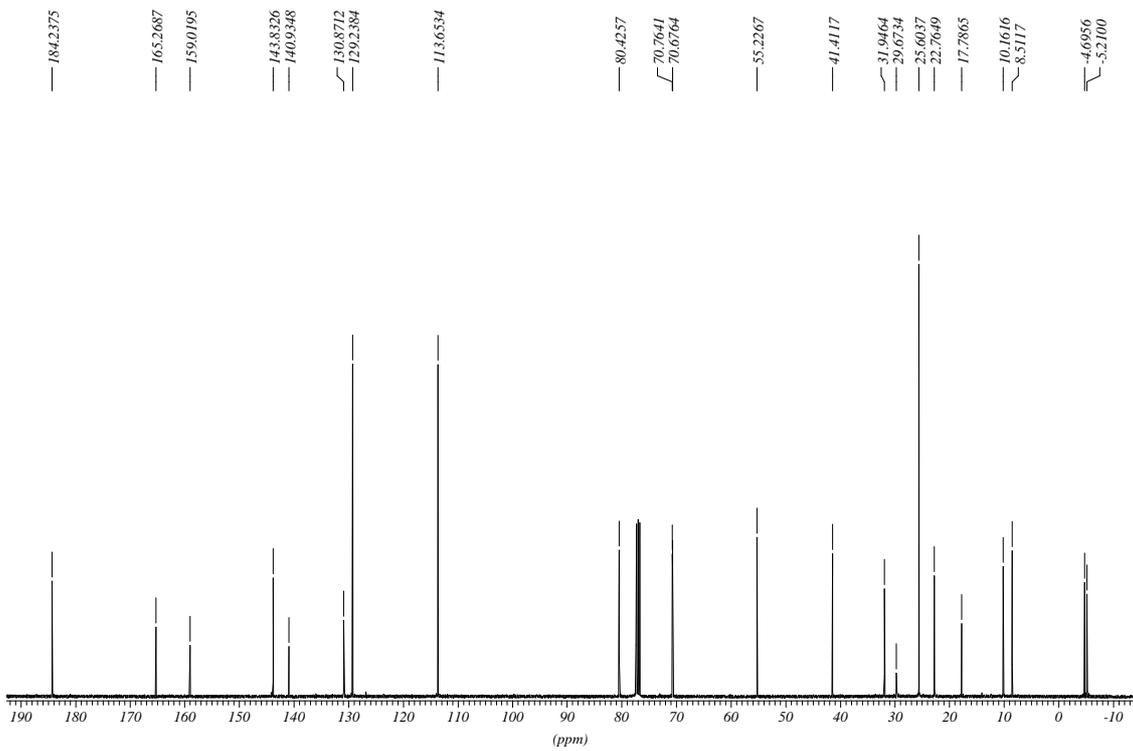
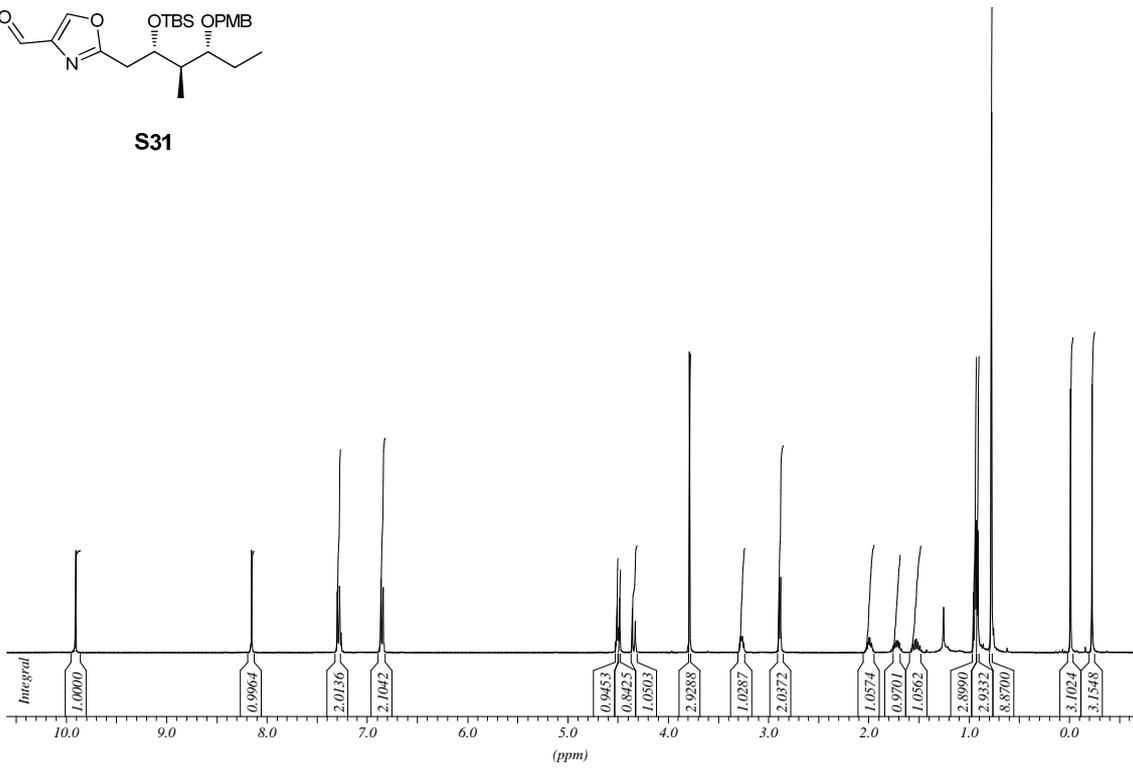


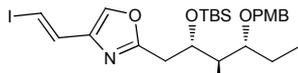
169



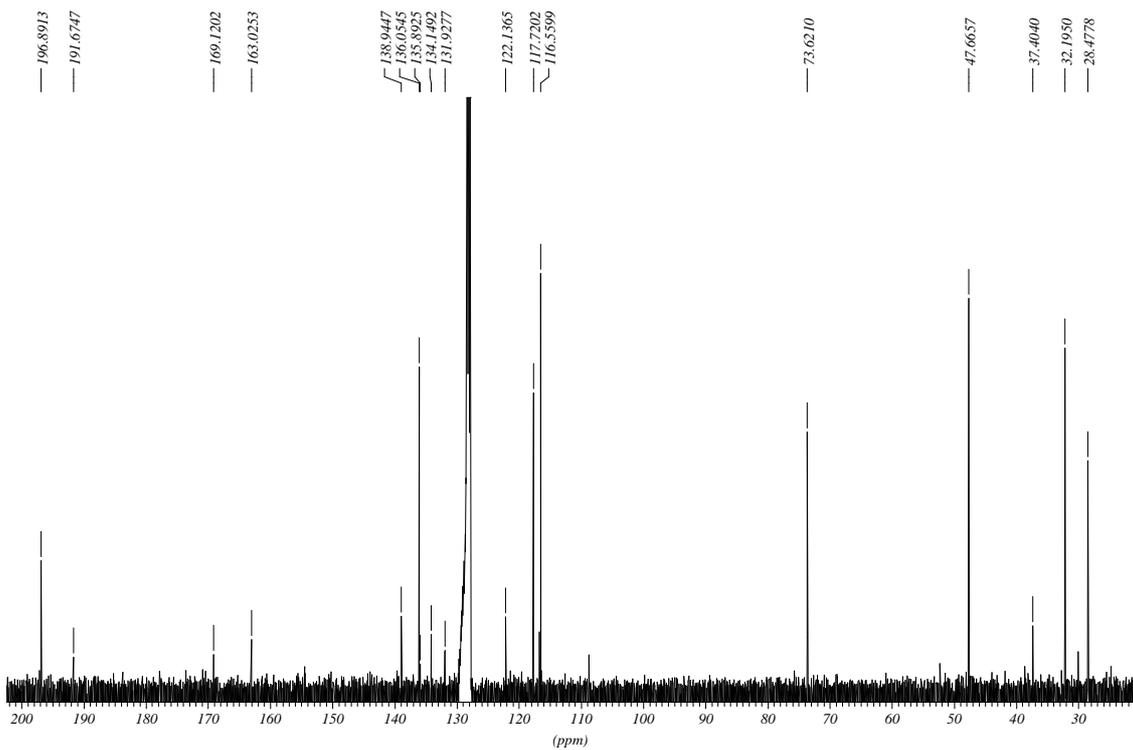
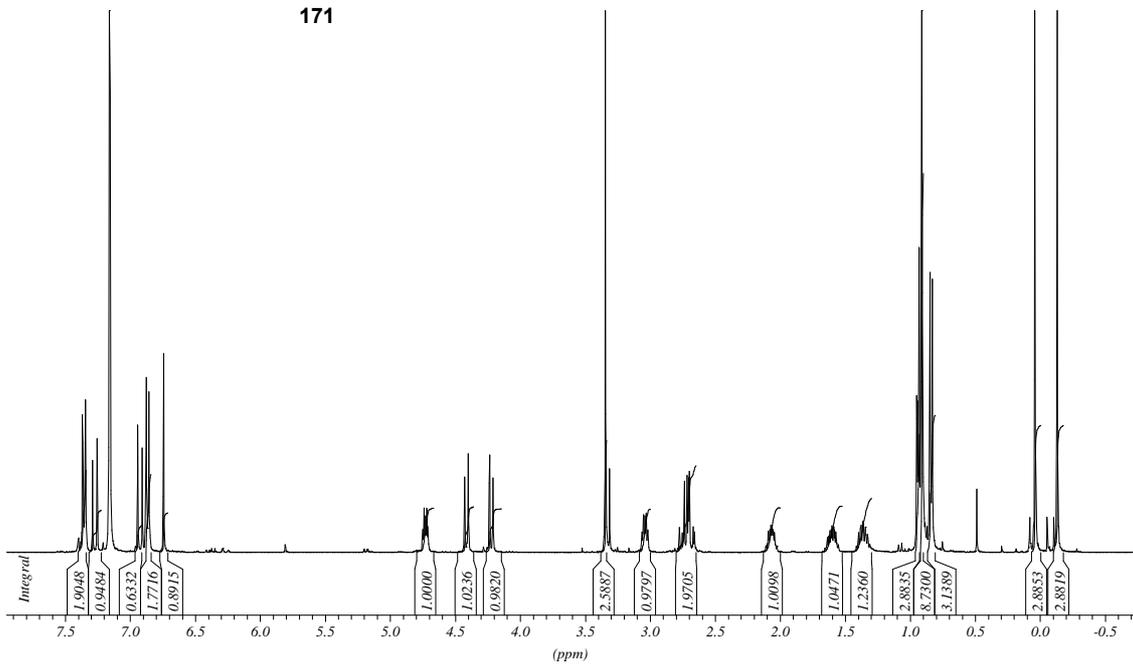


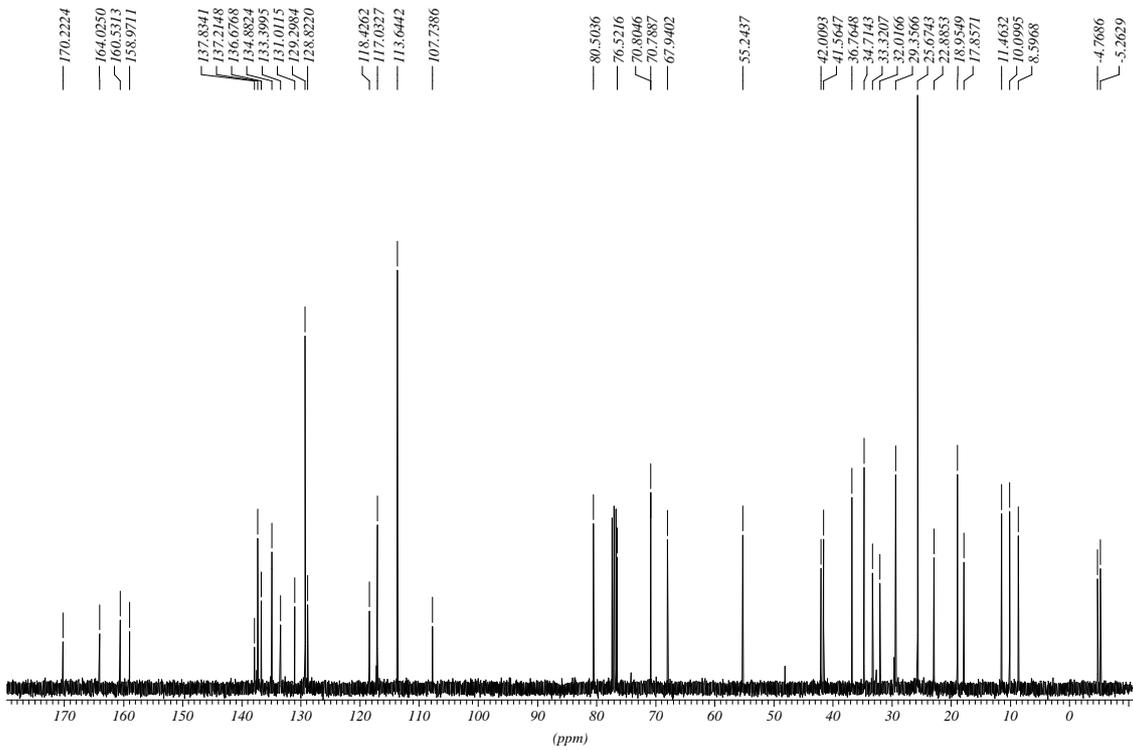
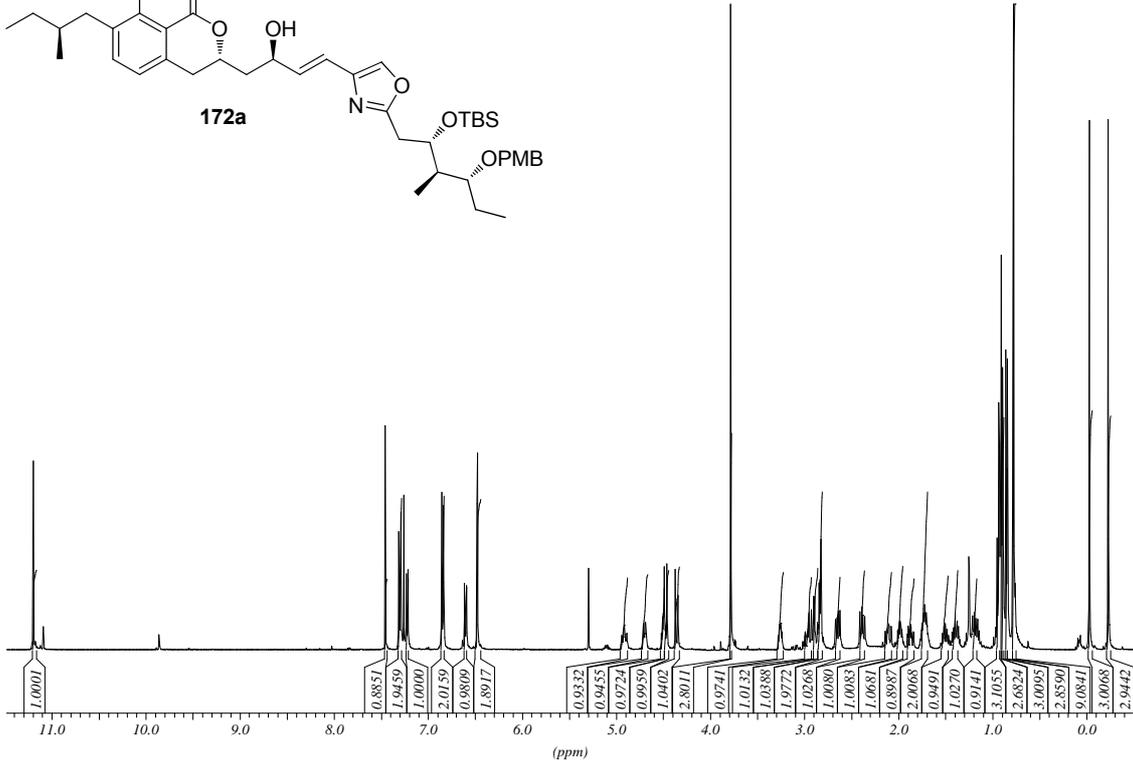
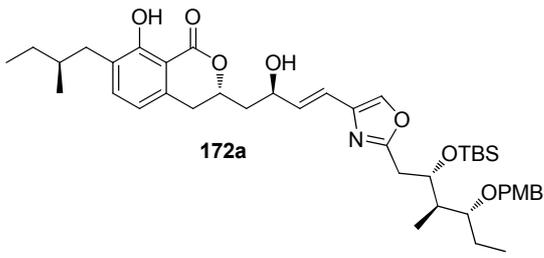
S31

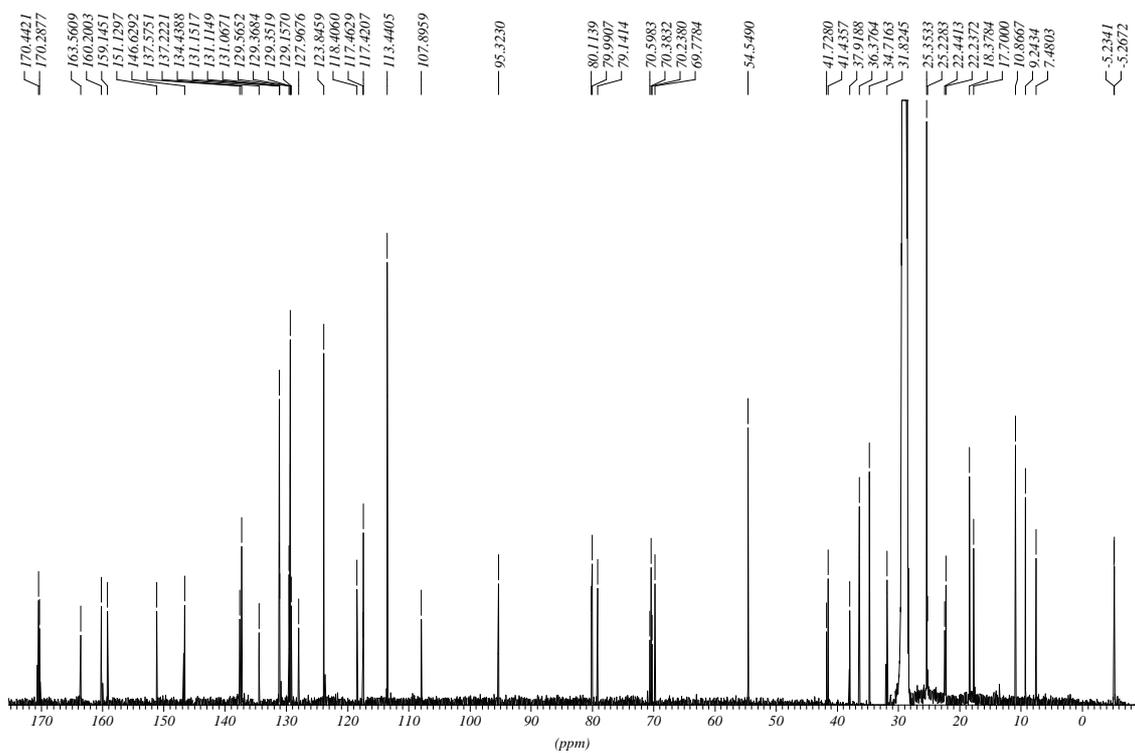
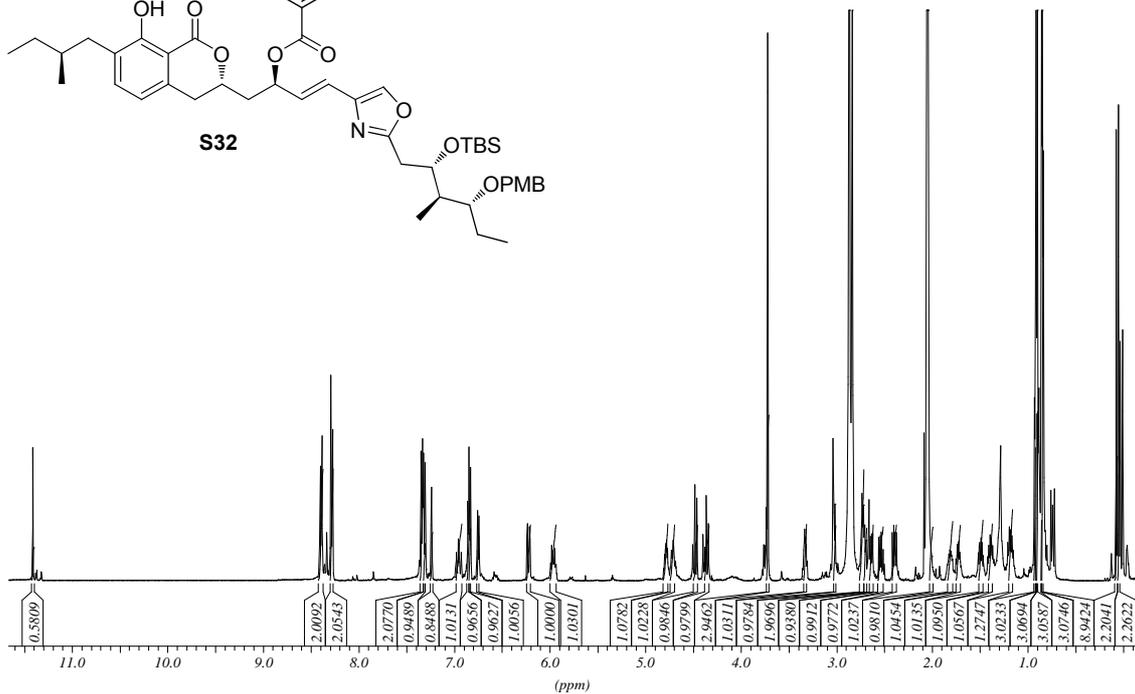
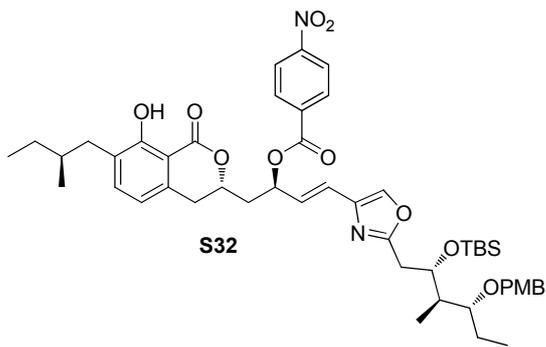


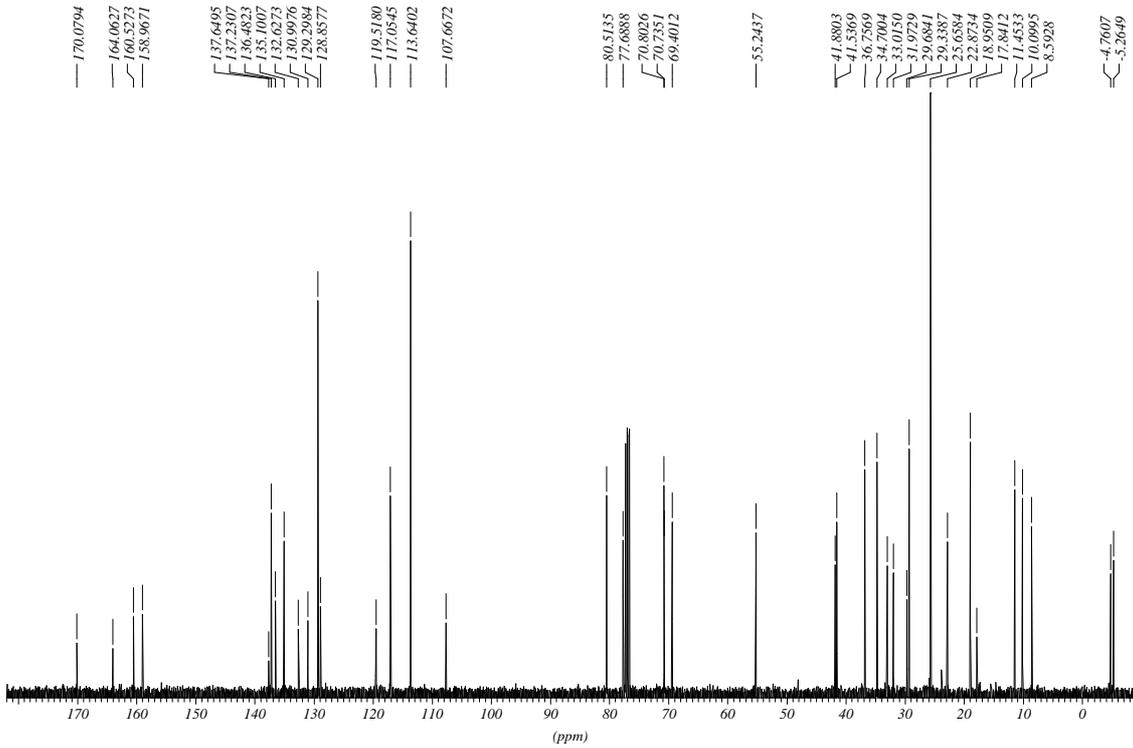
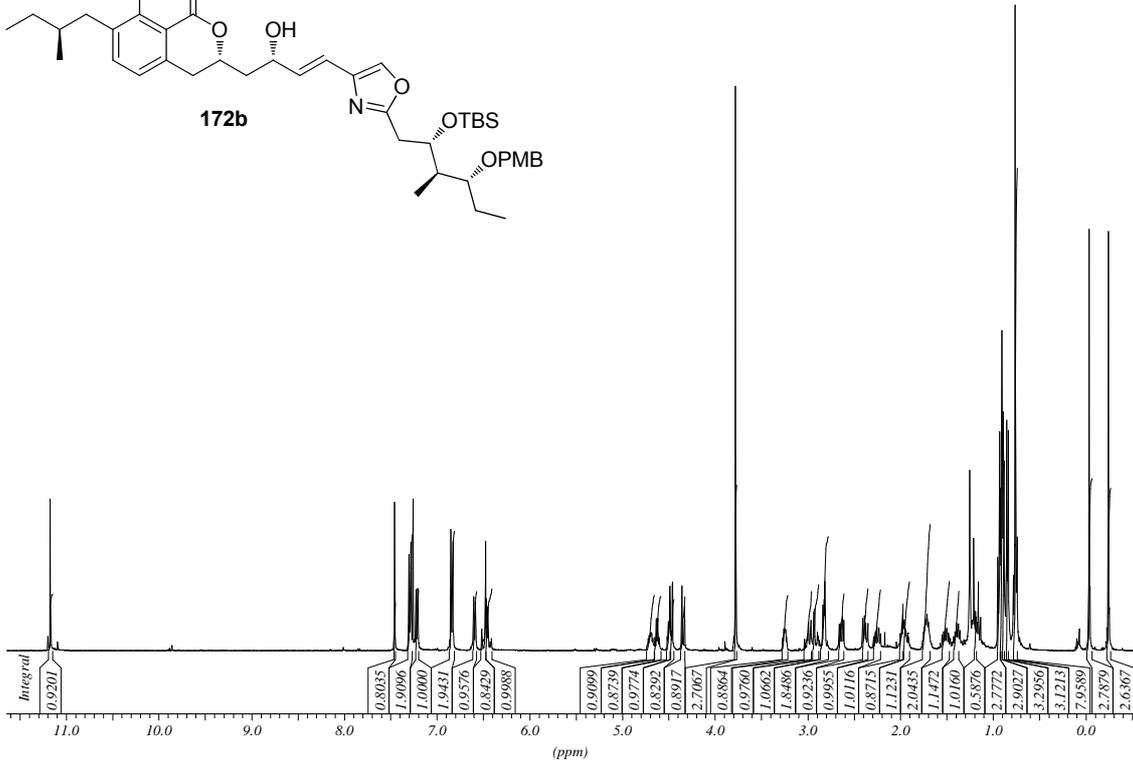
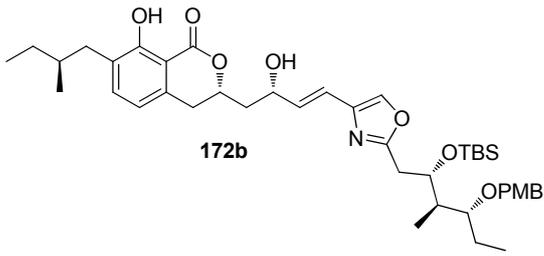


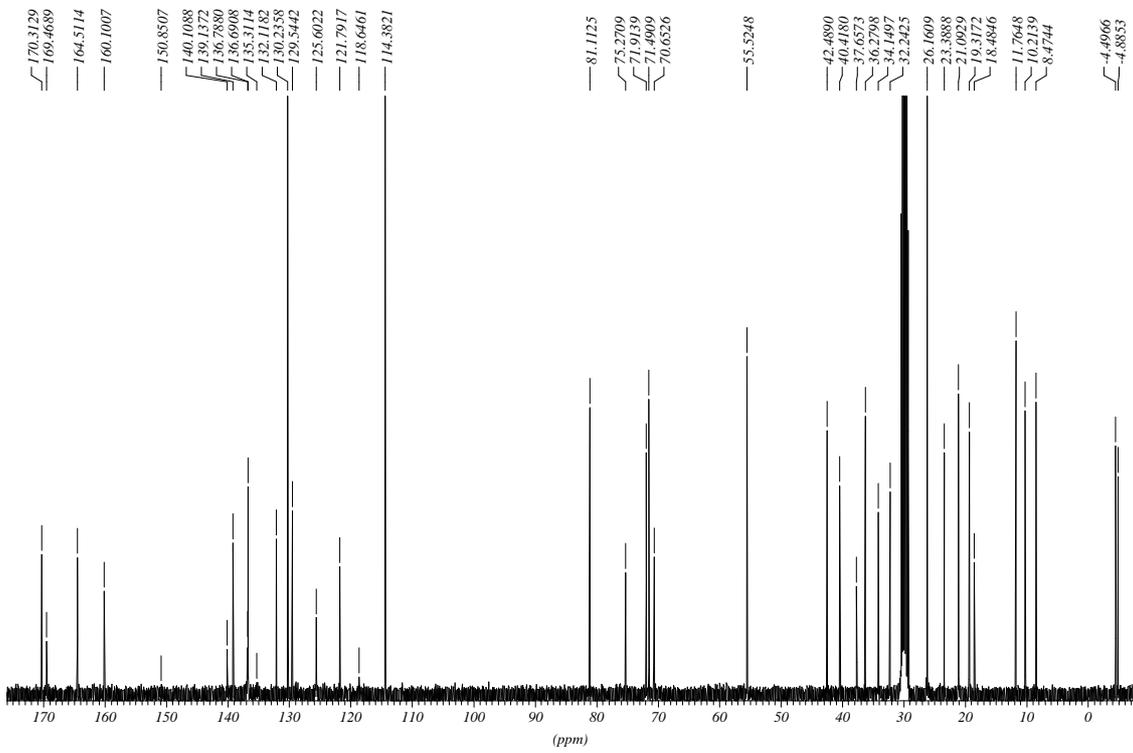
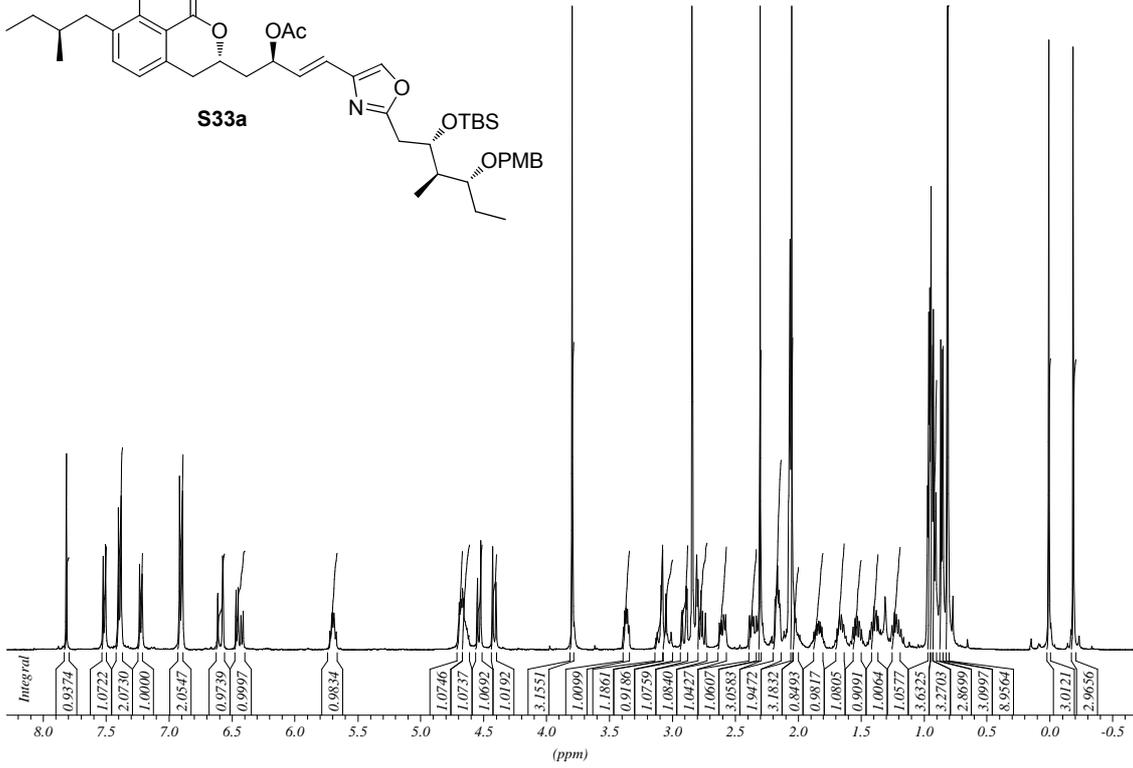
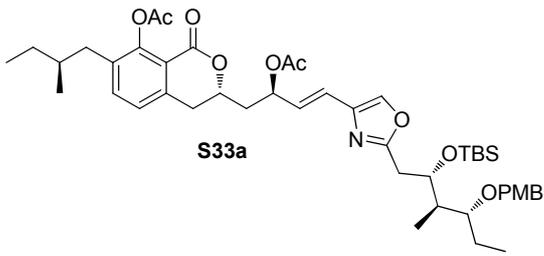
171

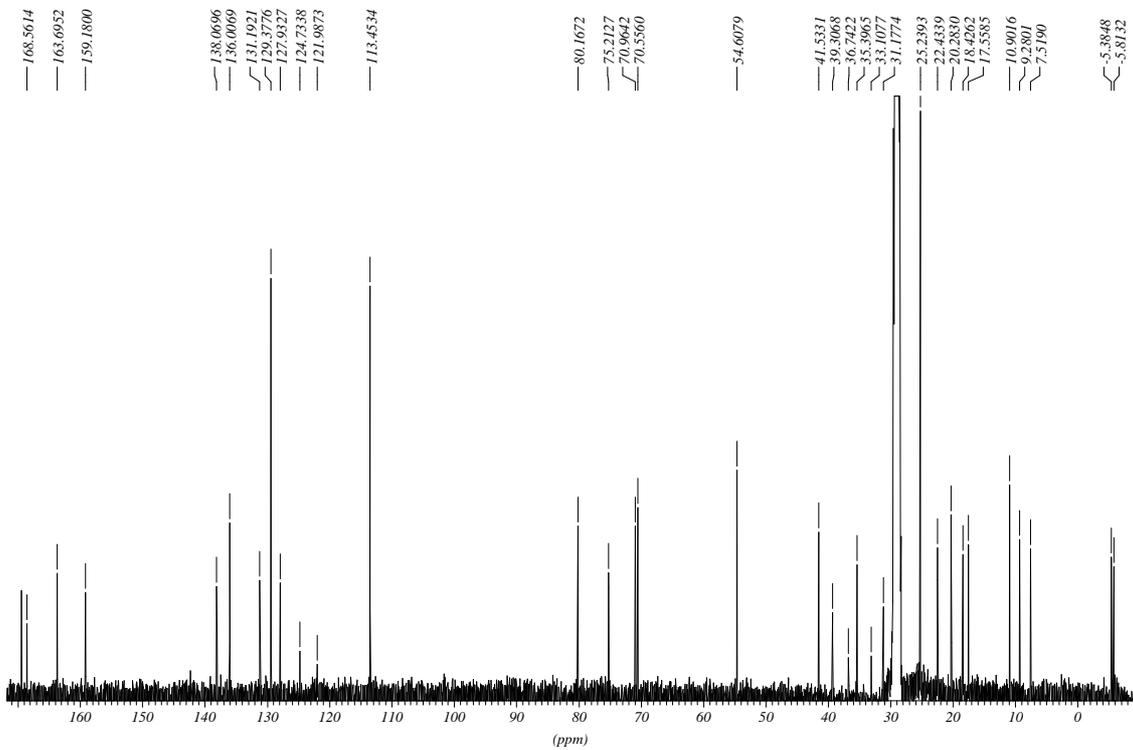
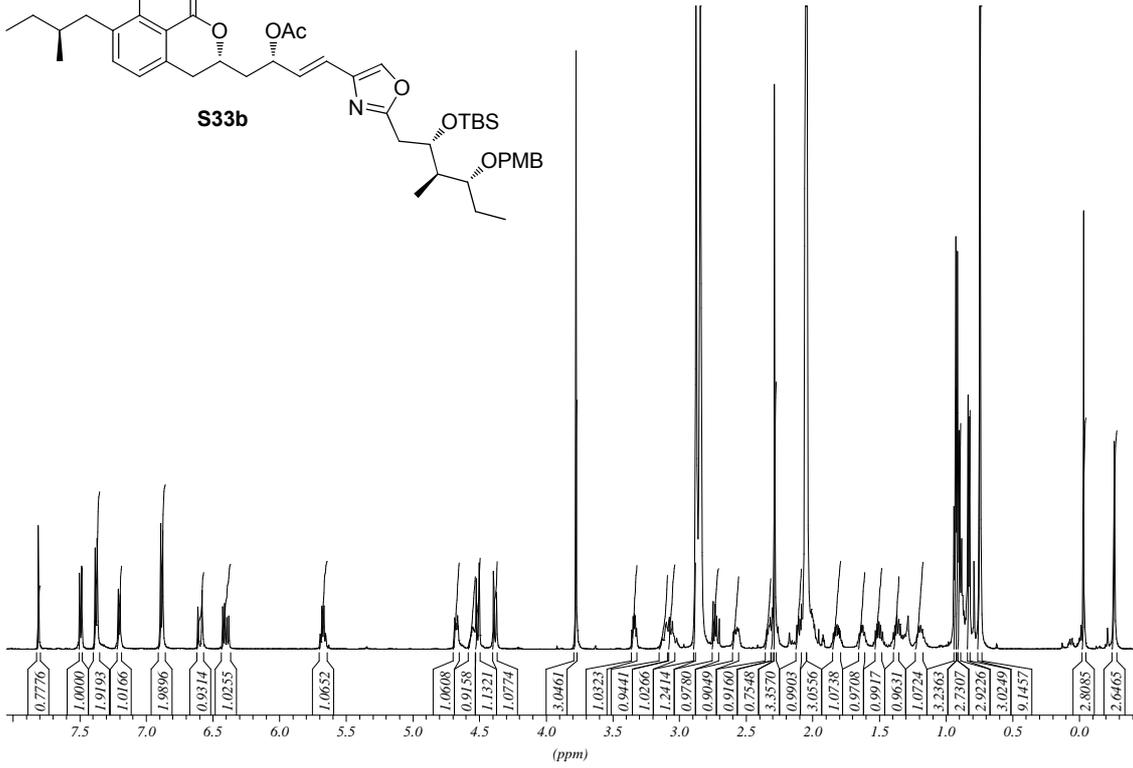
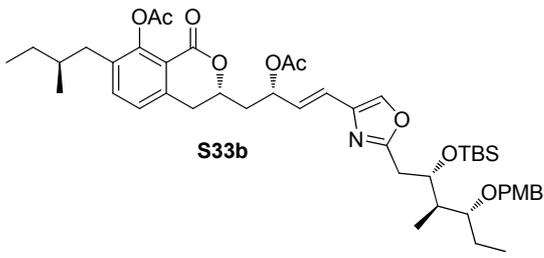


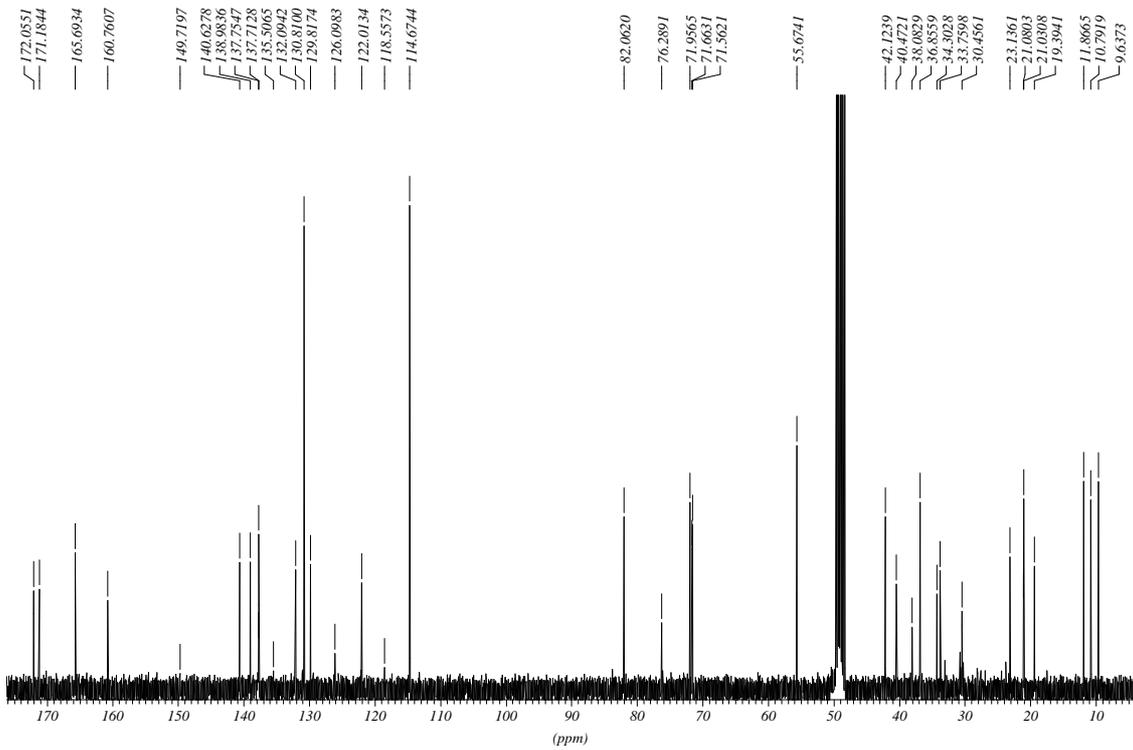
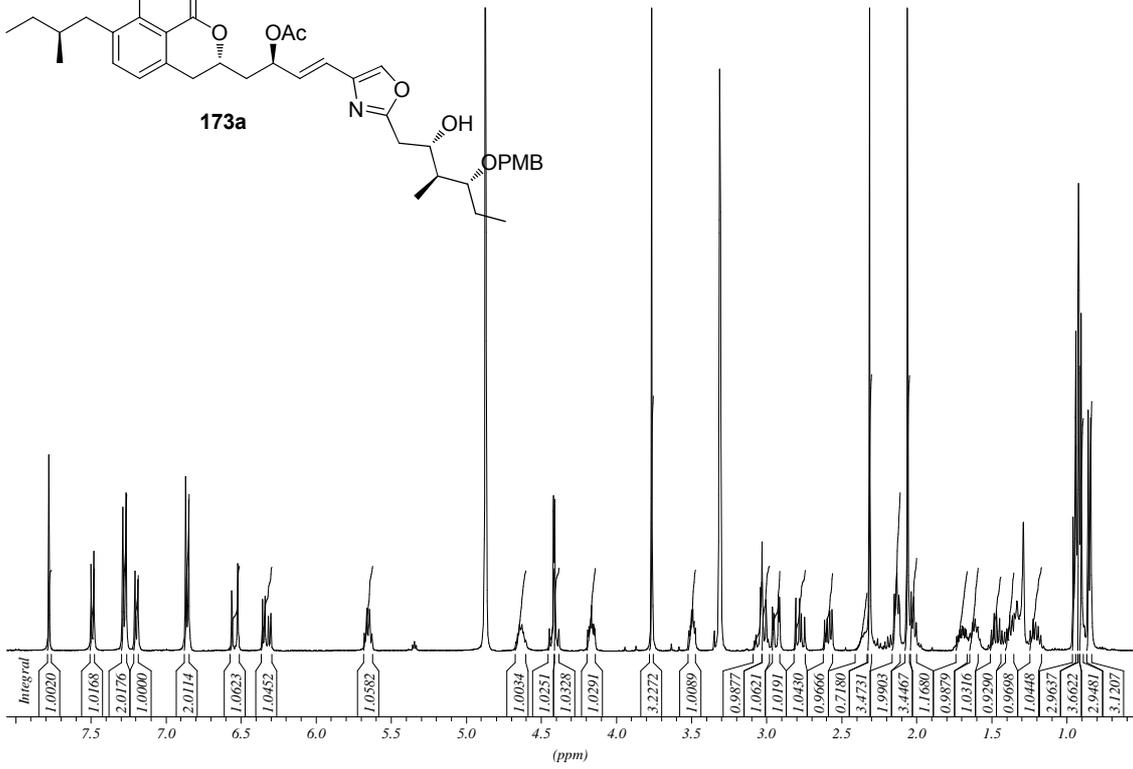
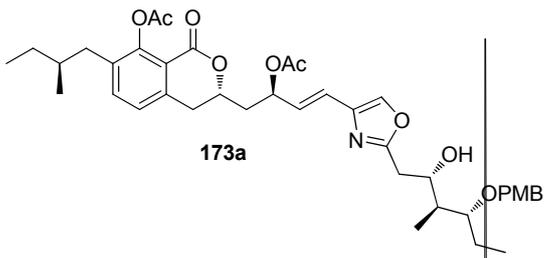


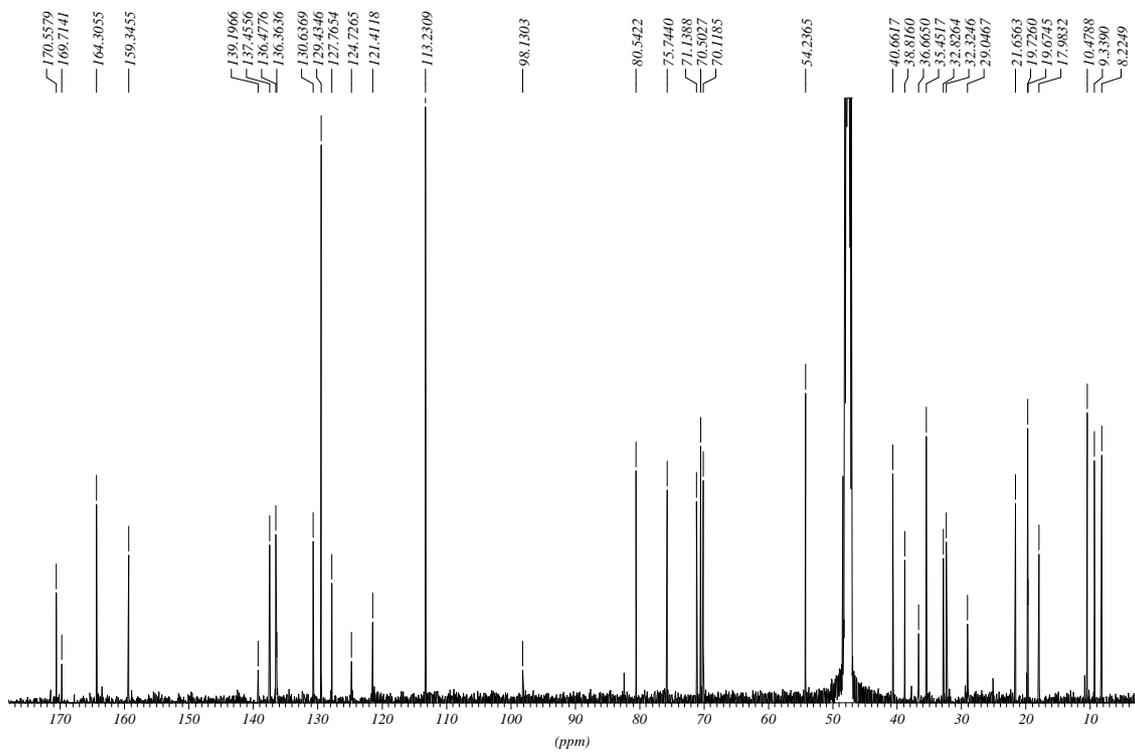
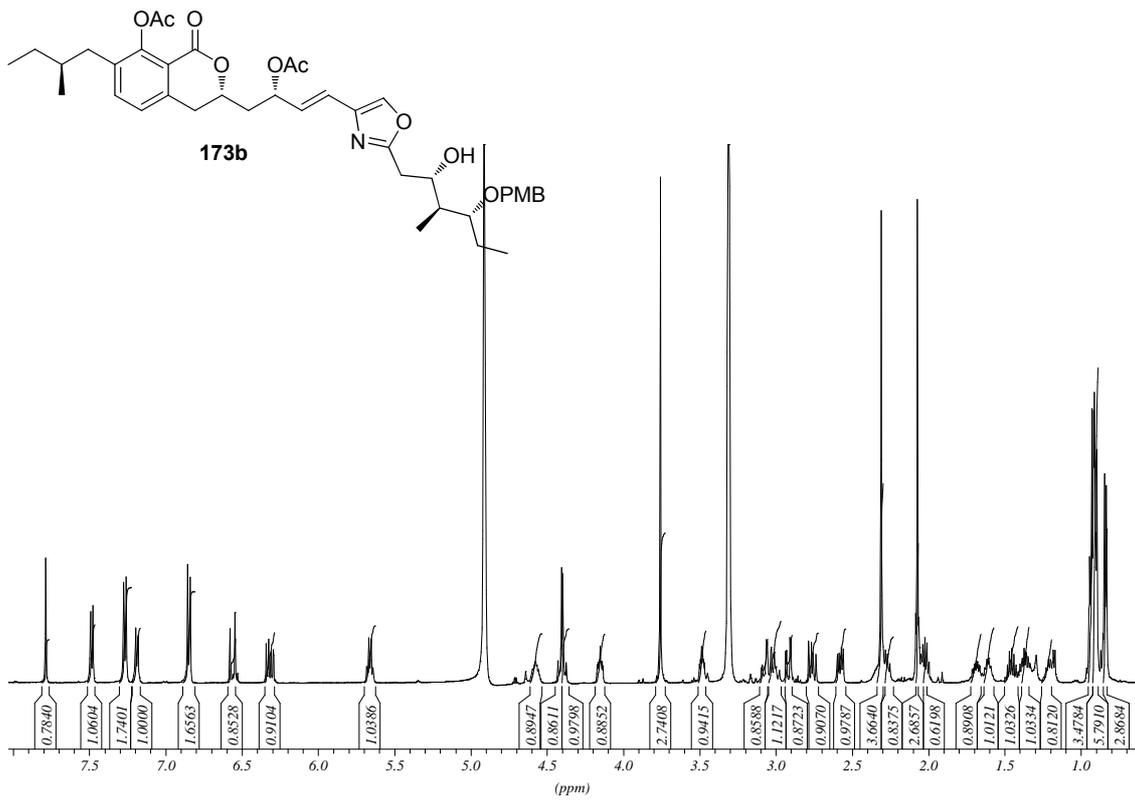


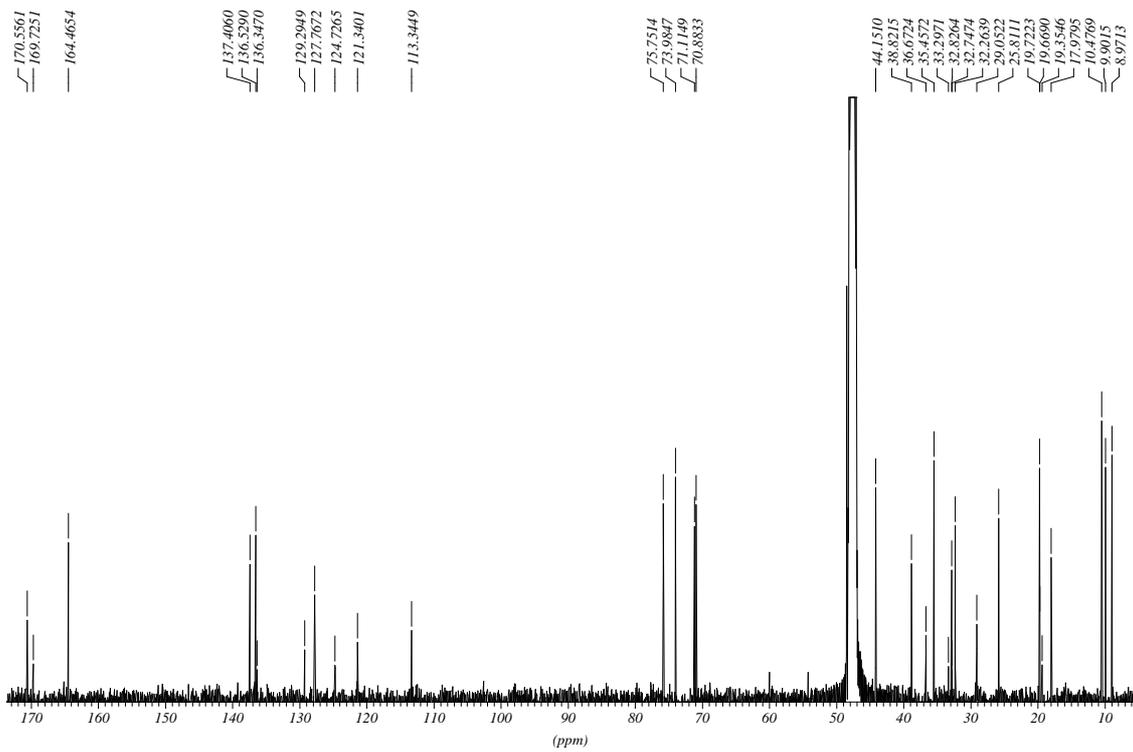
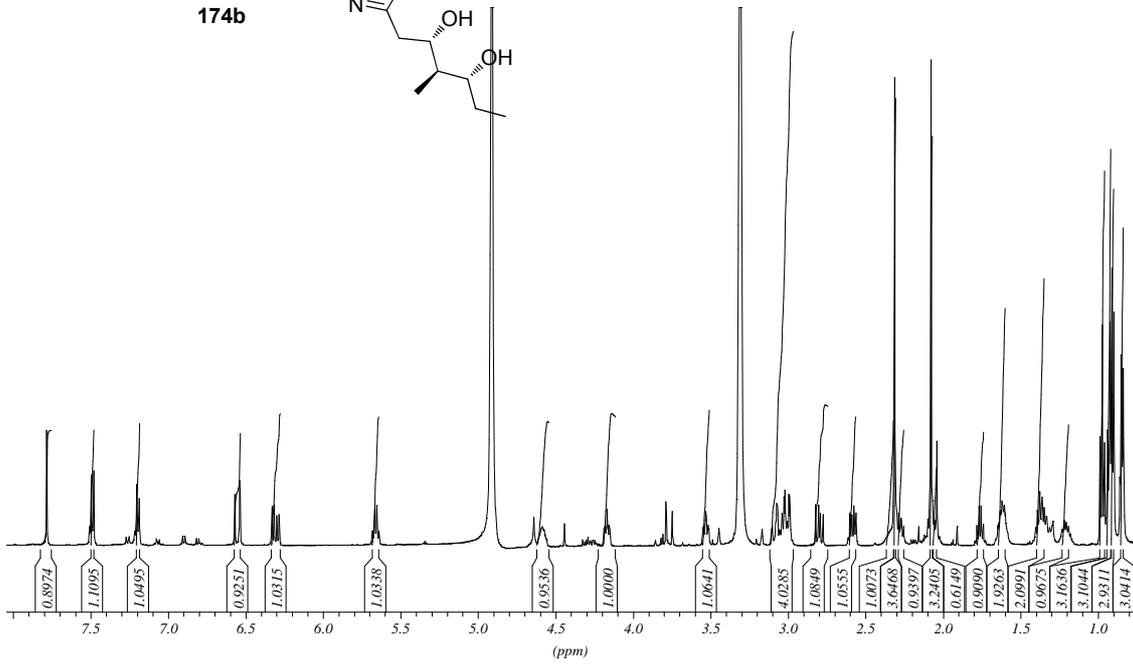
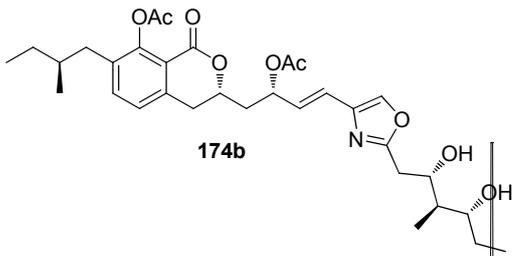


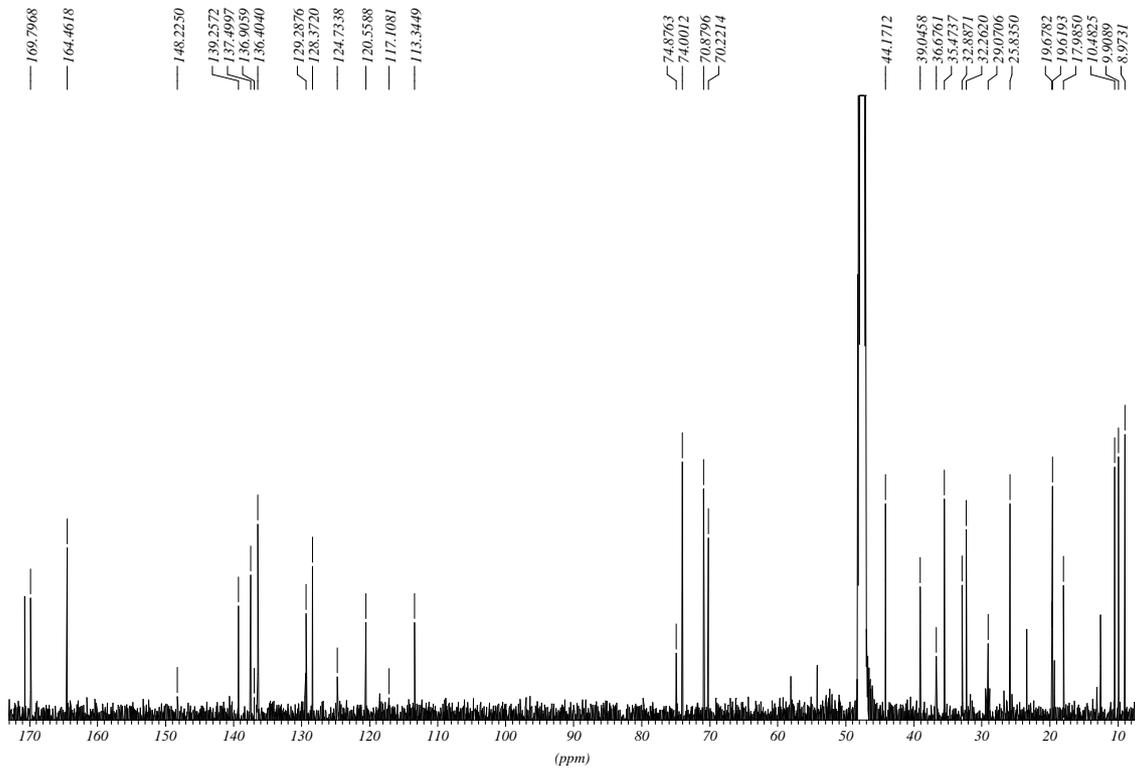
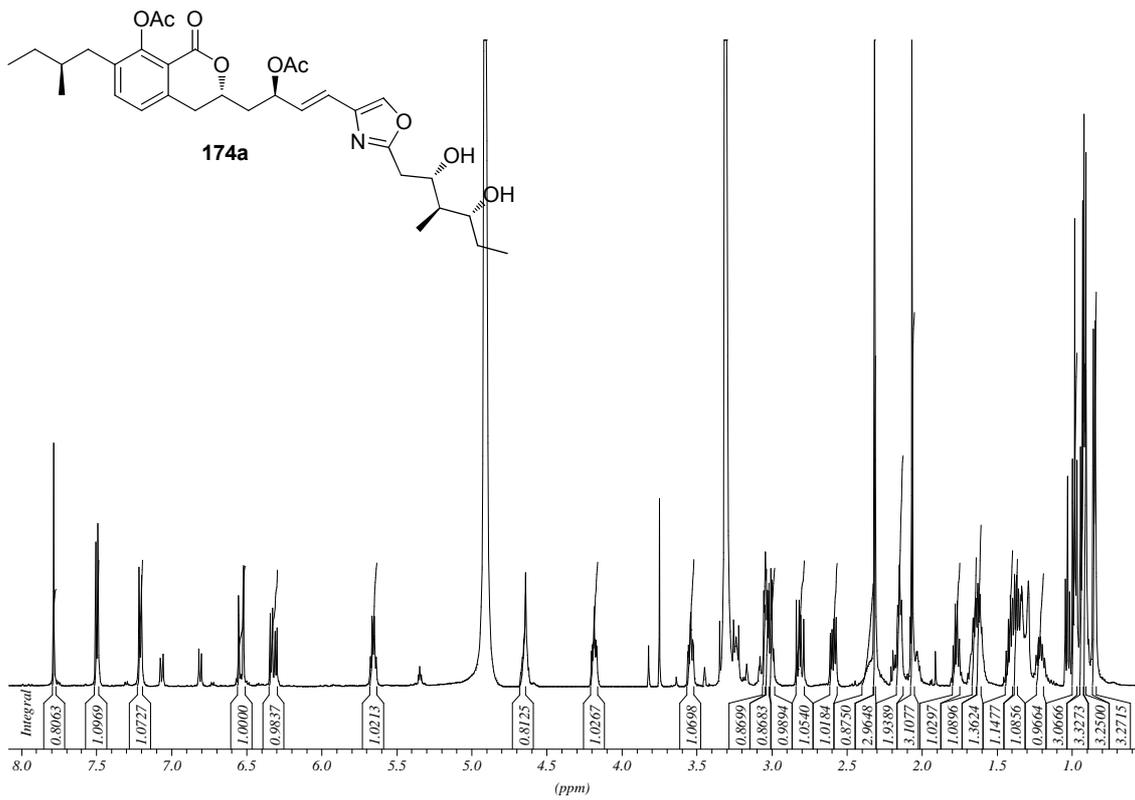


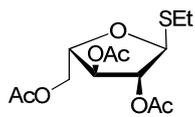




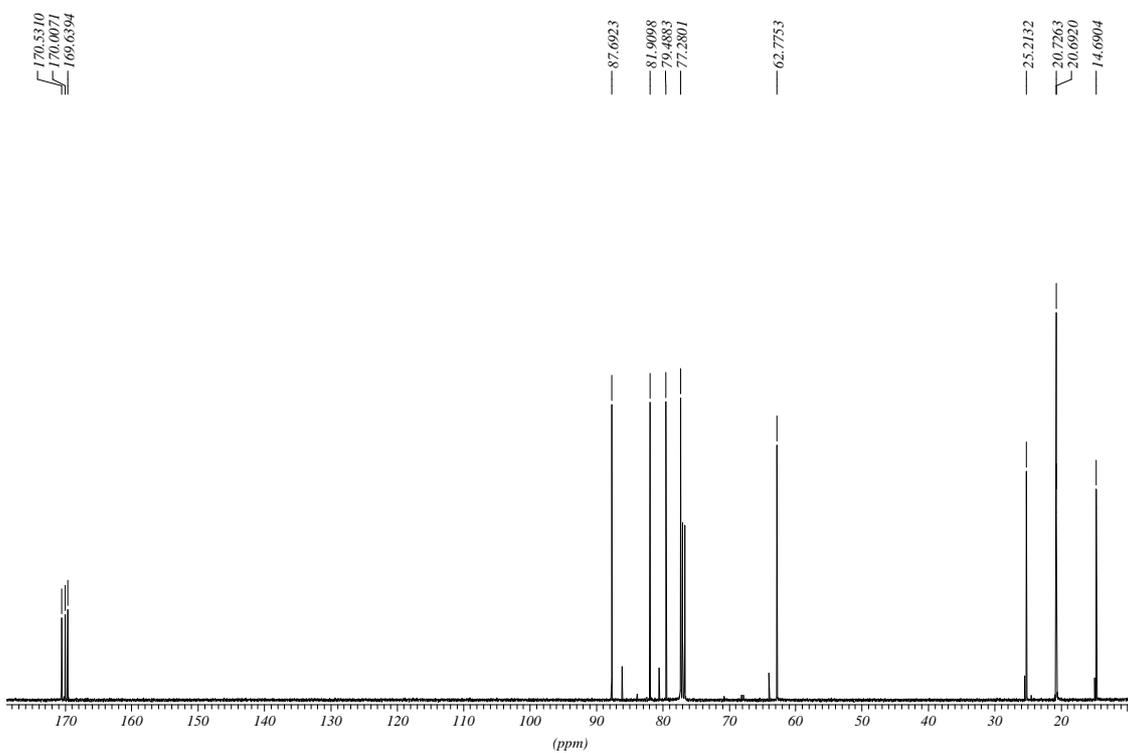
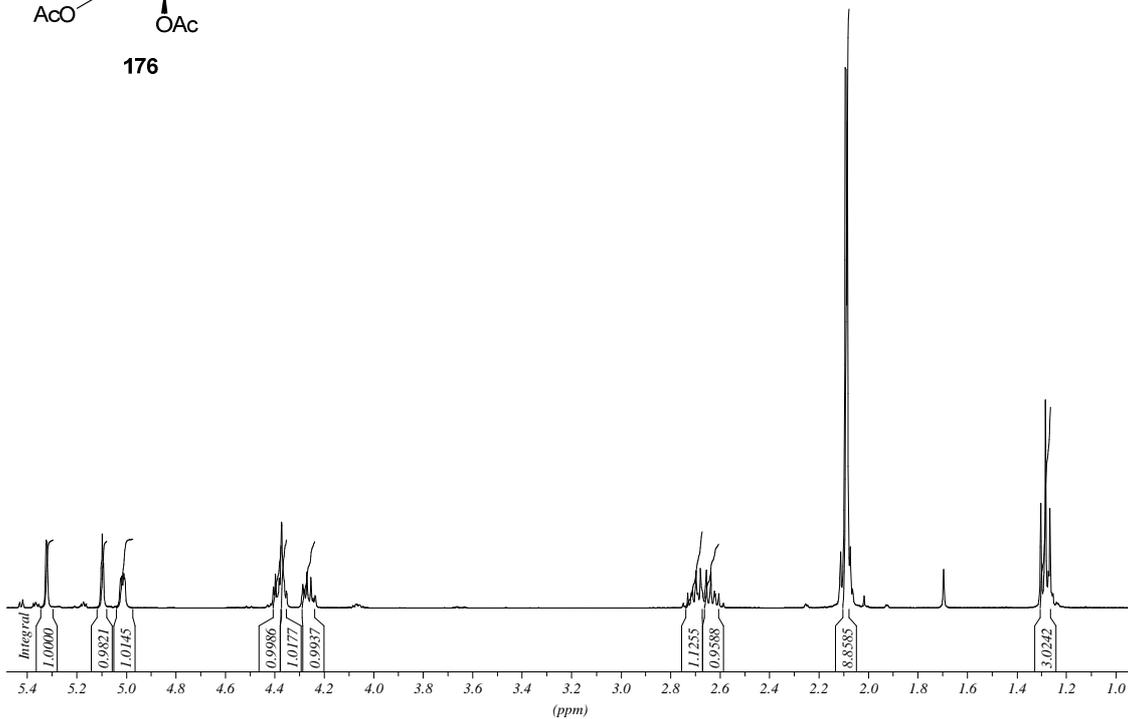


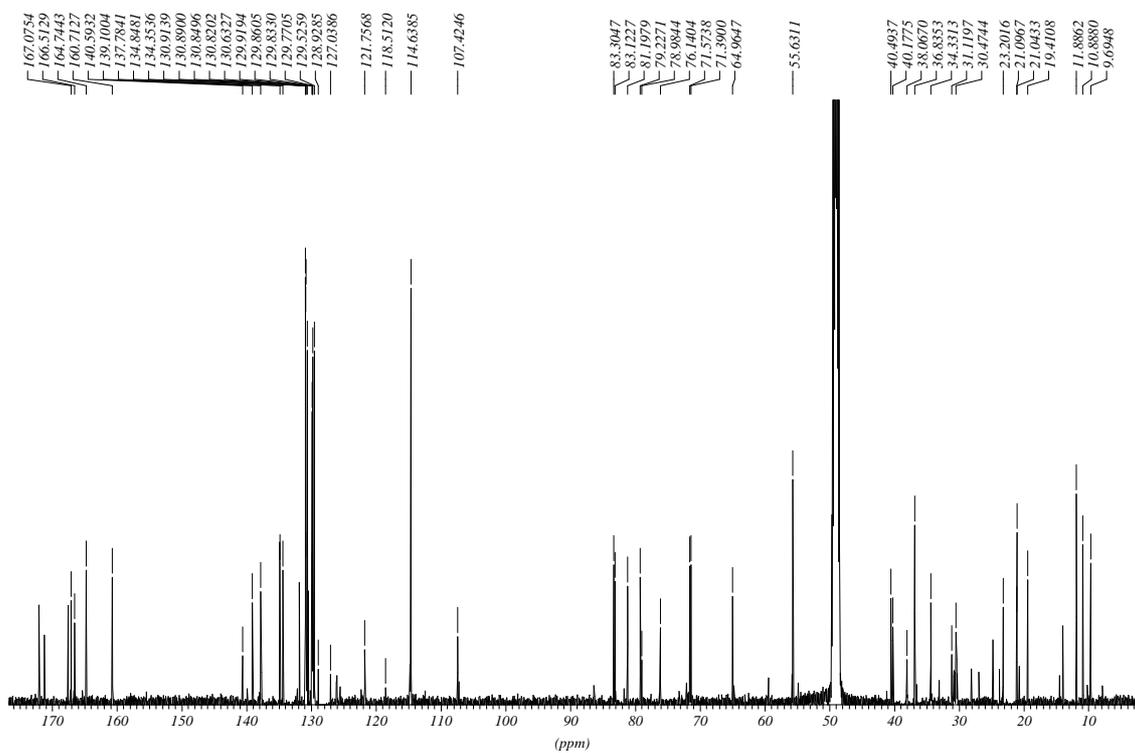
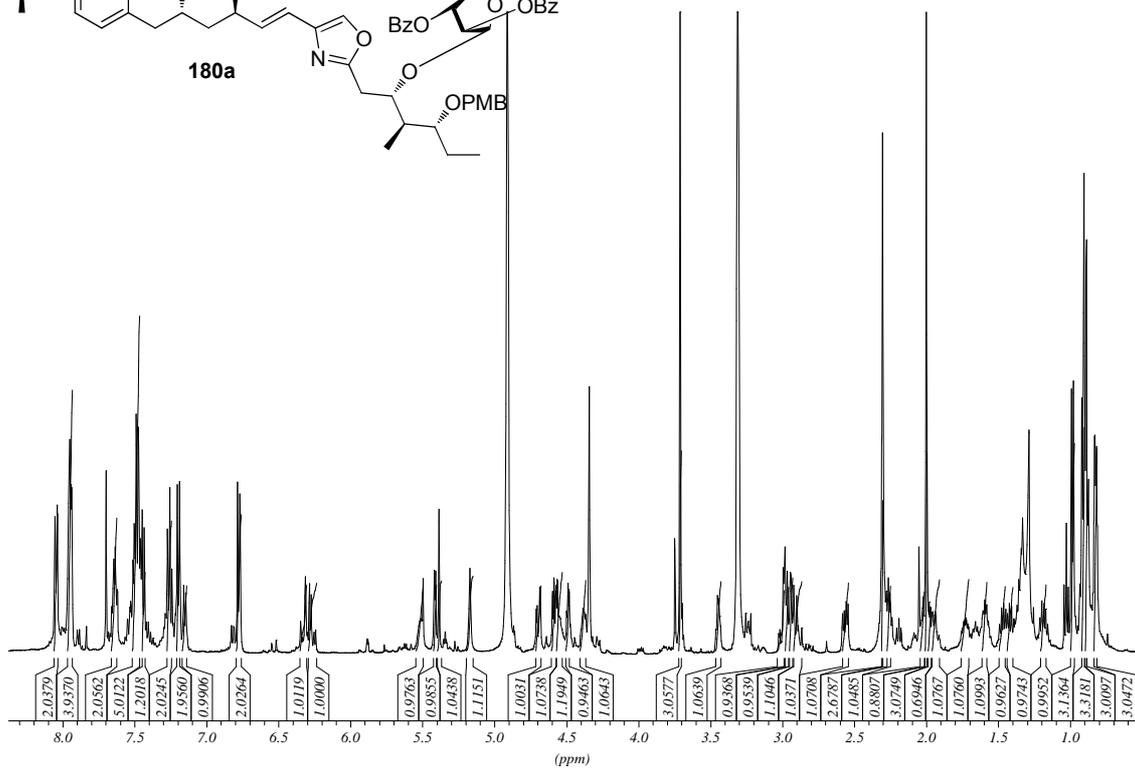
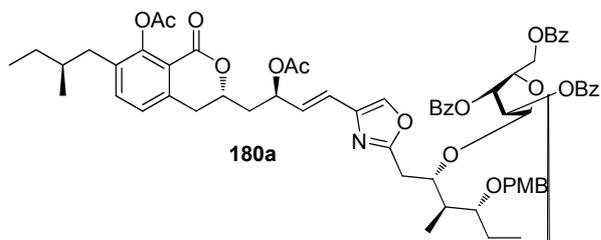


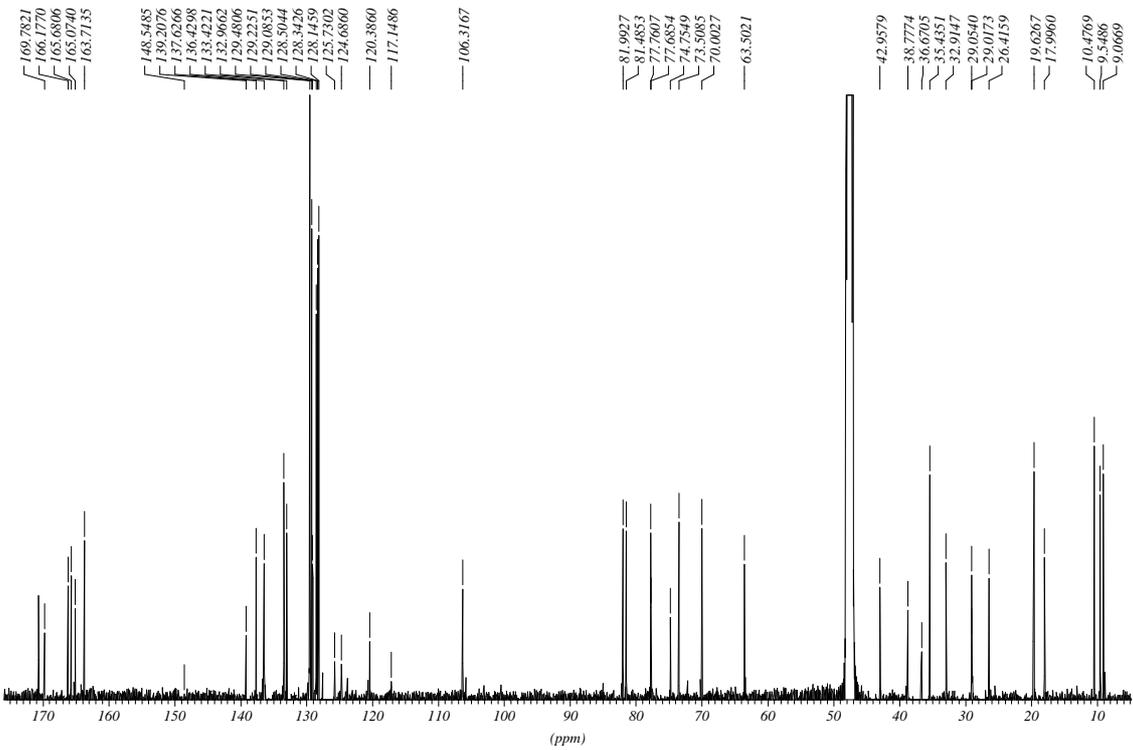
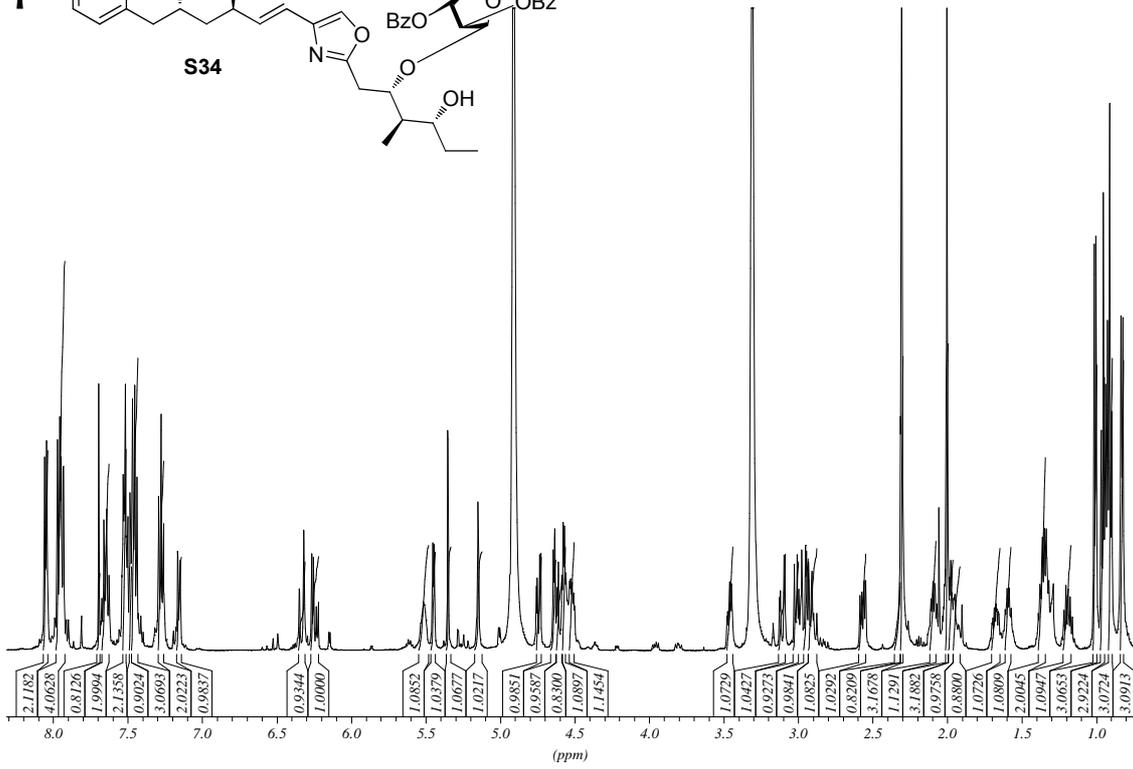
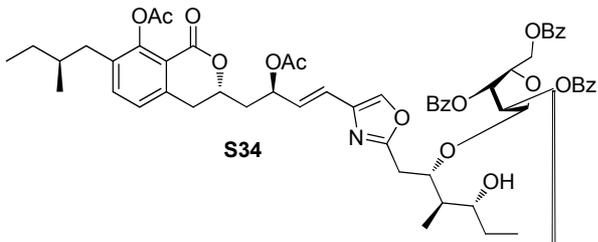




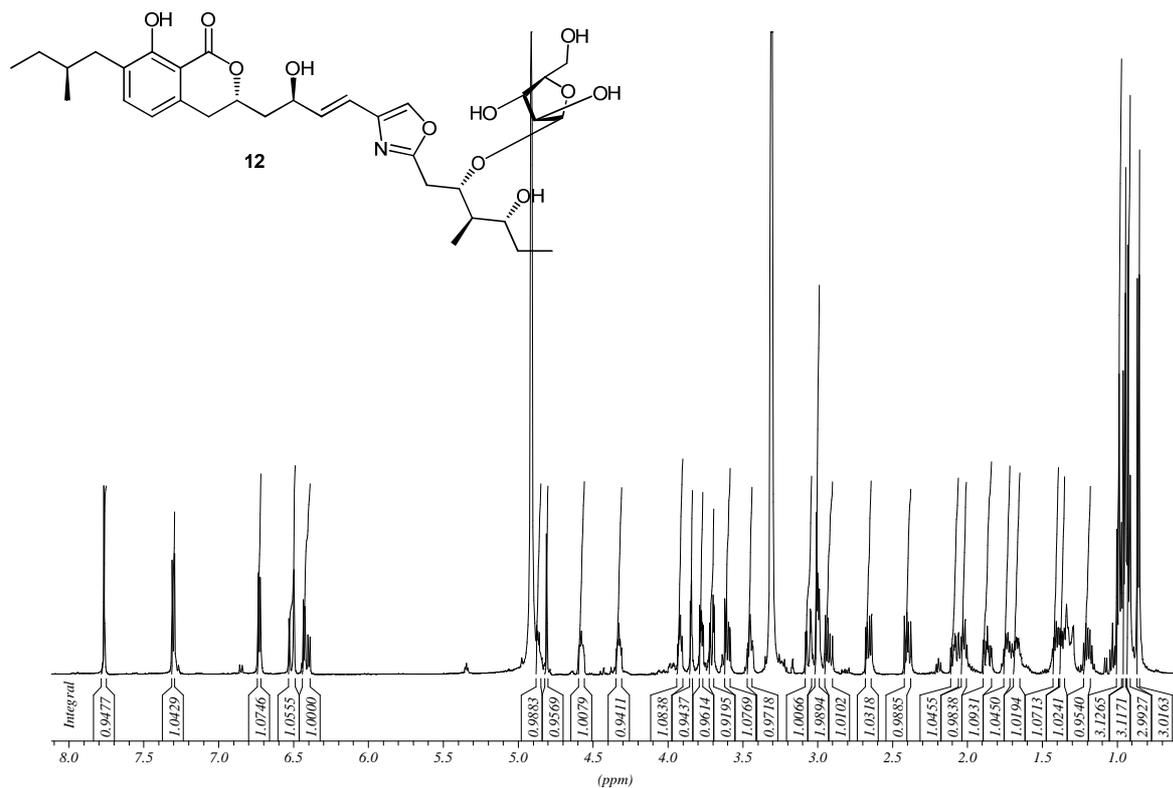
176



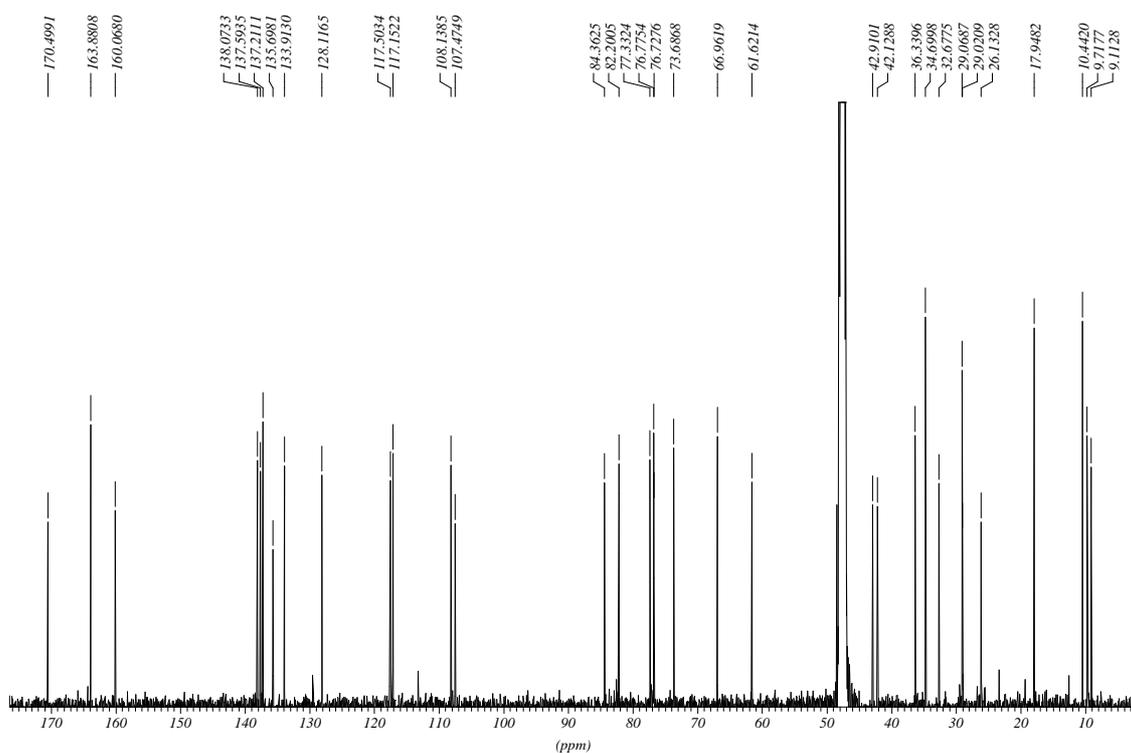




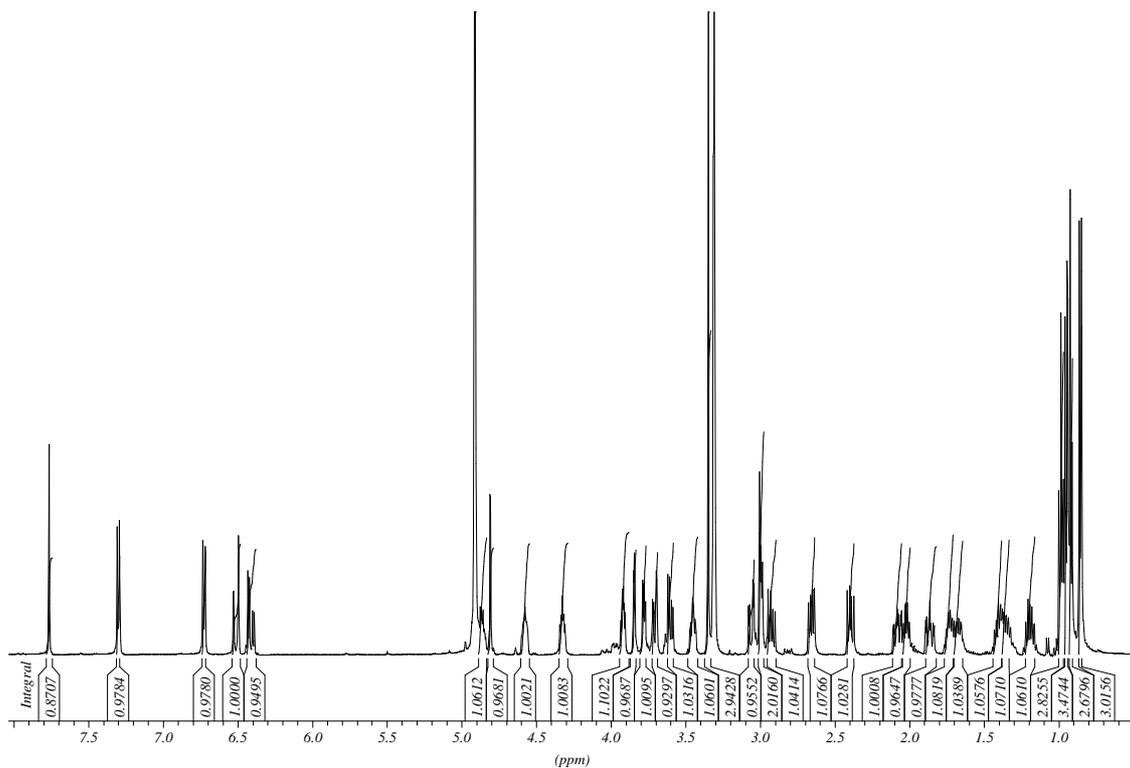
¹H-NMR-Spektrum von synthetischem Noricumazol B (12) in MeOD d₄ (500 MHz)



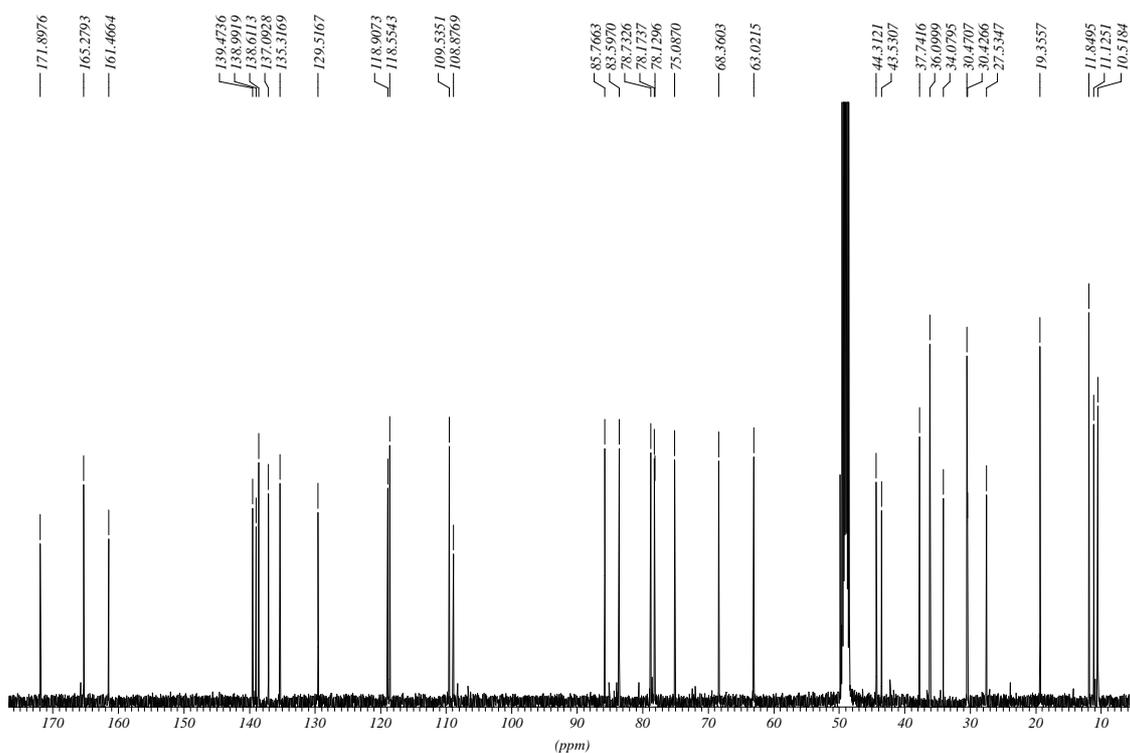
¹³C-NMR-Spektrum von synthetischem Noricumazol B (12) in MeOD d₄ (125 MHz)



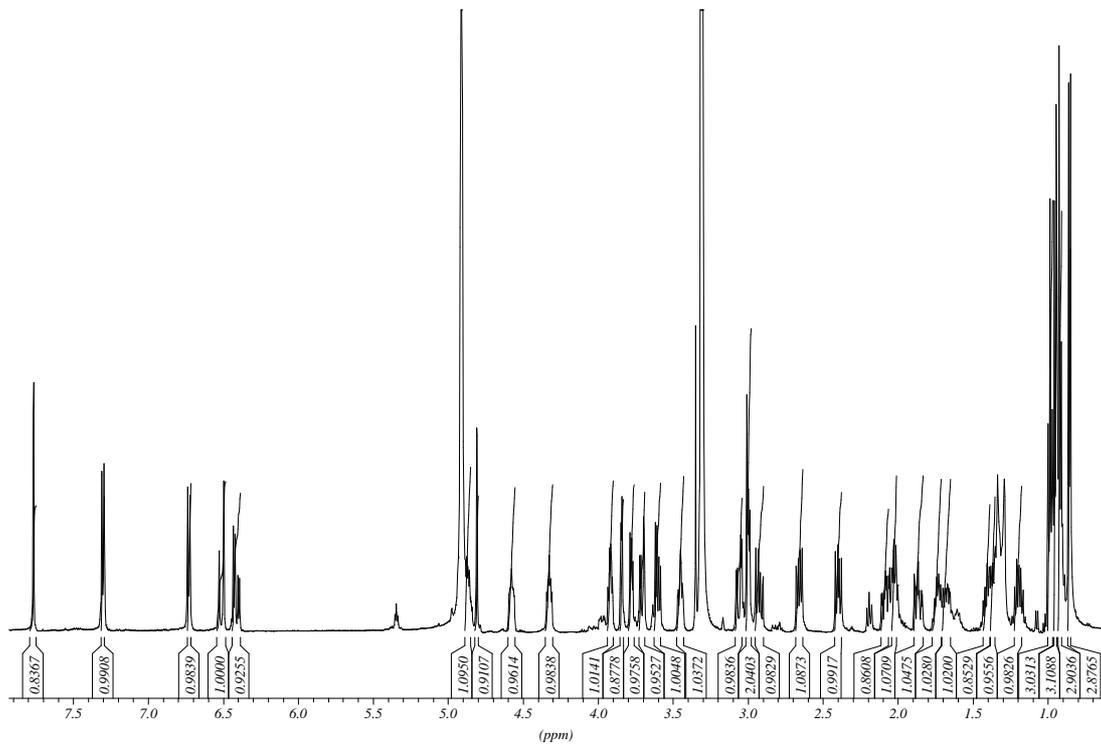
¹H-NMR-Spektrum von authentischem Noricumazol B (12*) in MeOD d₄ (500 MHz)



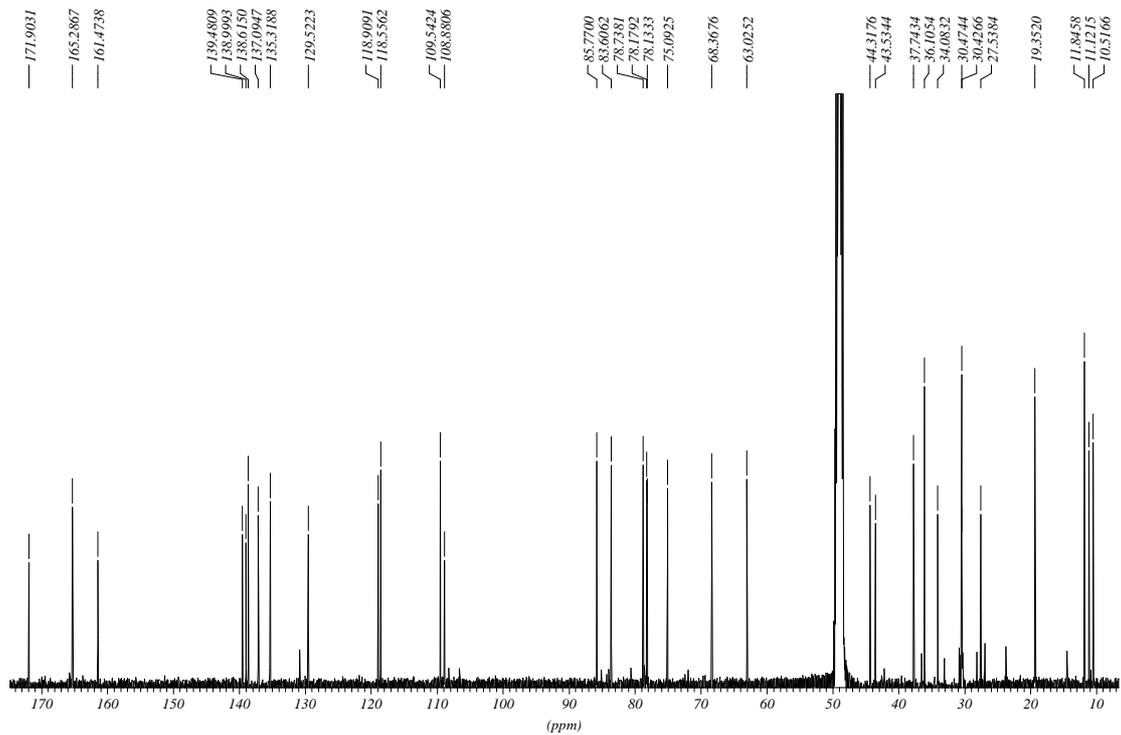
¹³C-NMR-Spektrum von authentischem Noricumazol B (12*) in MeOD d₄ (125 MHz)



^1H -NMR-Spektrum von synthetischem und authentischem Noricumazol B (12, 1:1) in MeOD d_4 (500 MHz)

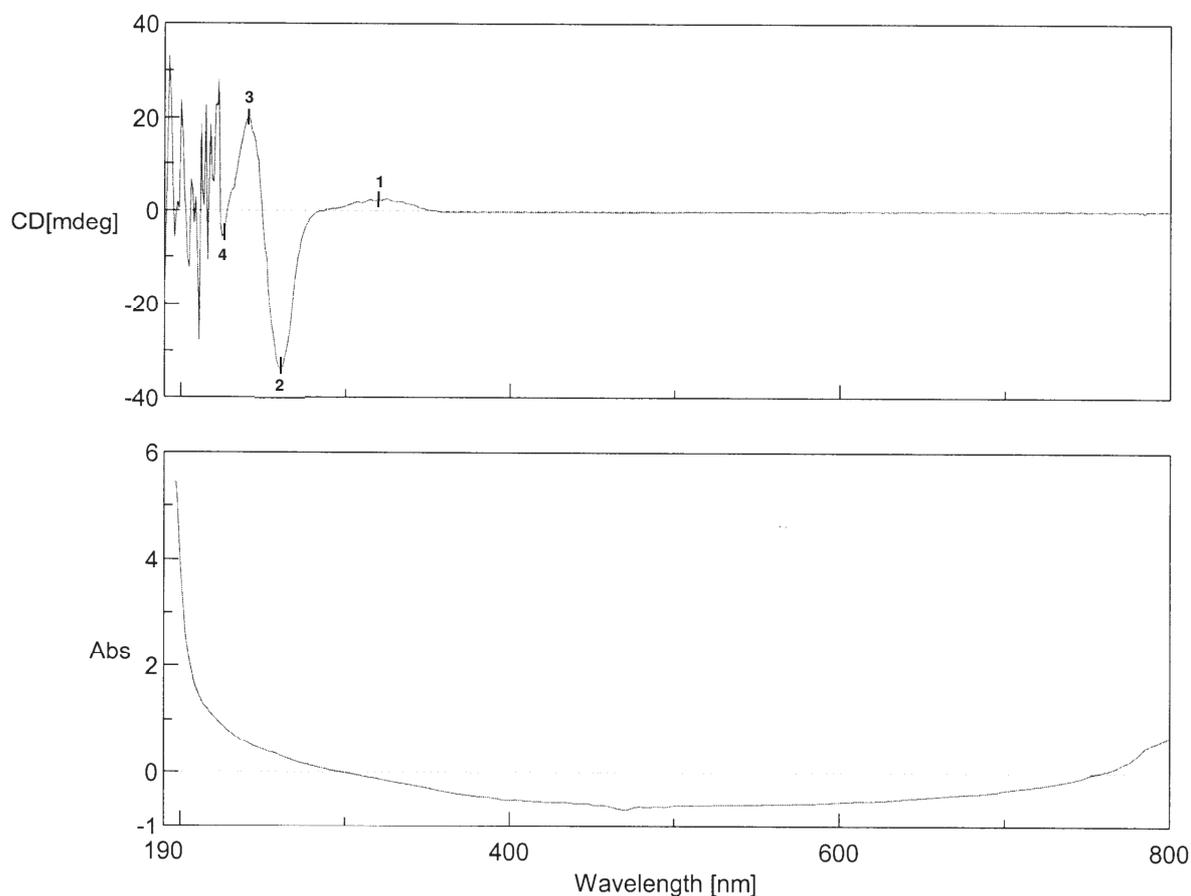


^{13}C -NMR-Spektrum von synthetischem und authentischem Noricumazol B (12, 1:1) in MeOD d_4 (125 MHz)



8.2 CD-Spektren

CD-Spektrum von authentischem Westfragment 24*



[Comment]
Sample Name MeOH
Comment
User JasStr
Division
Company MHH

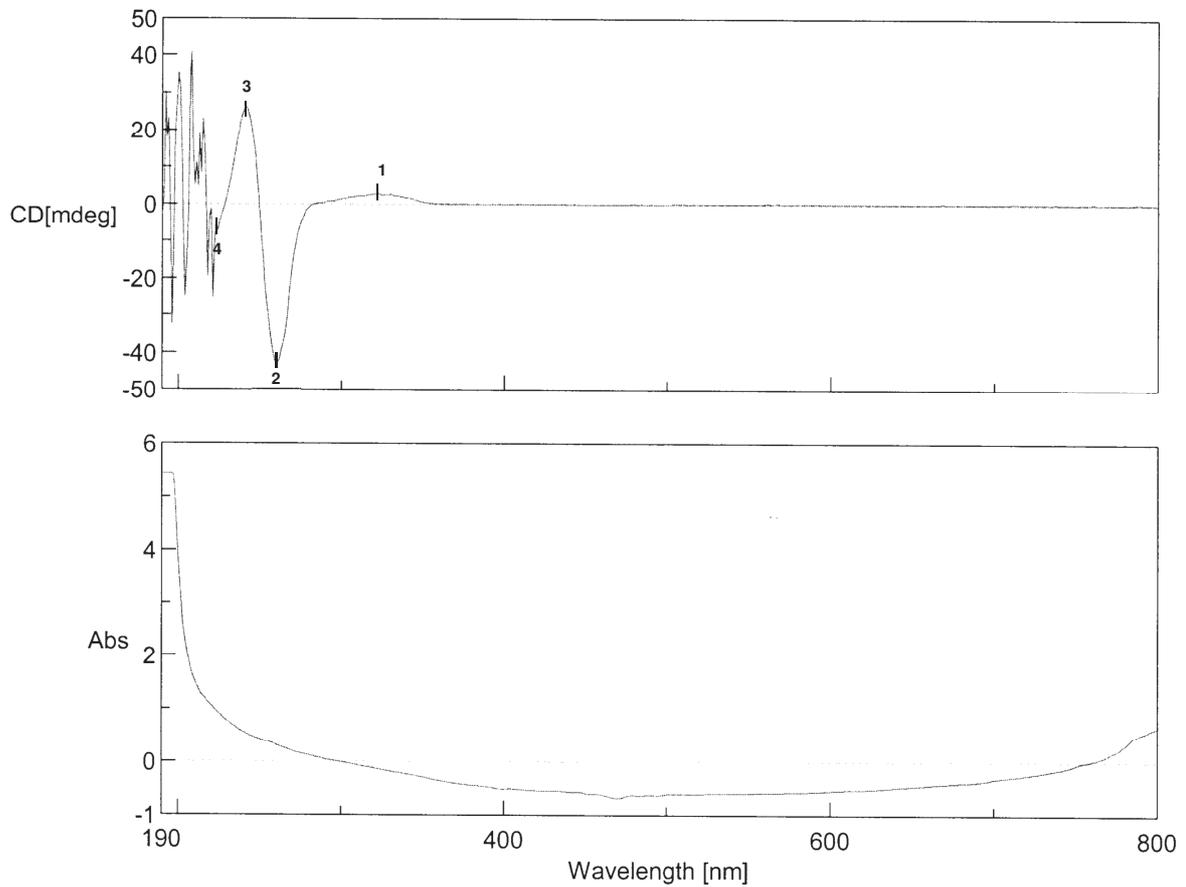
[Measurement Information]
Model Name J-810
Serial No.

Sensitivity Standard
D.I.T. 1 sec
Band width 1 nm
Start Mode Immediately
Scanning Speed 100 nm/min
Baseline Correction None
Shutter Control Manual
Accumulation Times 5
Solvent MeOH
Cell Length 1 cm

[Data Information]
Creation Date 18.06.2009 15:19

Data array type Linear data array * 2
Horizontal Wavelength [nm]
Vertical(1) CD[mdeg]
Vertical(2) Abs
Start 800 nm
End 190 nm
Data pitch 1 nm
Data points 611

CD-Spektrum von synthetischem Westfragment 24a



[Comment]
 Sample Name MeOH
 Comment
 User JasStr
 Division
 Company MHH

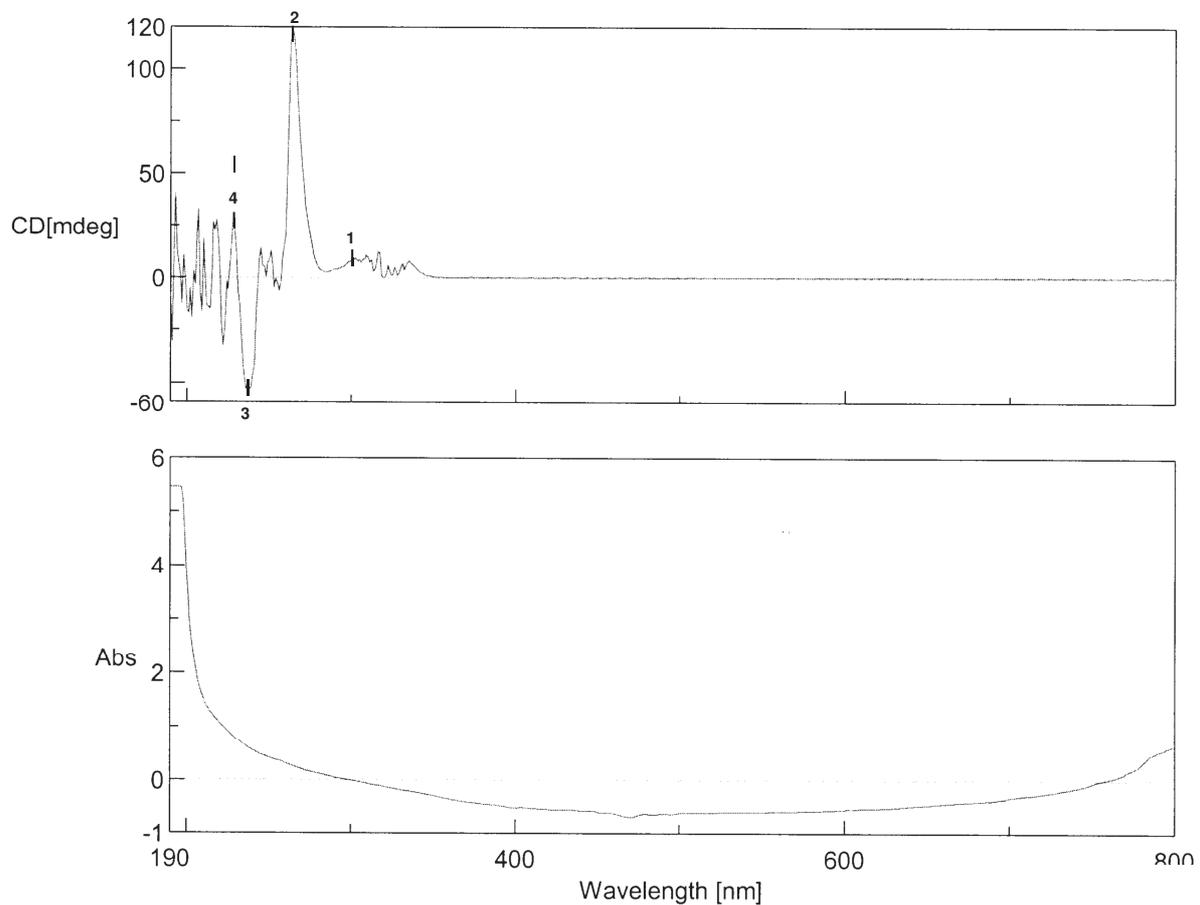
[Measurement Information]

Model Name J-810
 Serial No.
 Sensitivity Standard
 D.I.T. 1 sec
 Band width 1 nm
 Start Mode Immediately
 Scanning Speed 100 nm/min
 Baseline Correction None
 Shutter Control Manual
 Accumulation Times 5
 Solvent MeOH
 Cell Length 1 cm

[Data Information]

Creation Date 18.06.2009 15:17
 Data array type Linear data array * 2
 Horizontal Wavelength [nm]
 Vertical(1) CD[mdeg]
 Vertical(2) Abs
 Start 800 nm
 End 190 nm
 Data pitch 1 nm
 Data points 611

CD-Spektrum von synthetischem Westfragment 24b



[Comment]
 Sample Name MeOH
 Comment
 User JasStr
 Division
 Company MHH

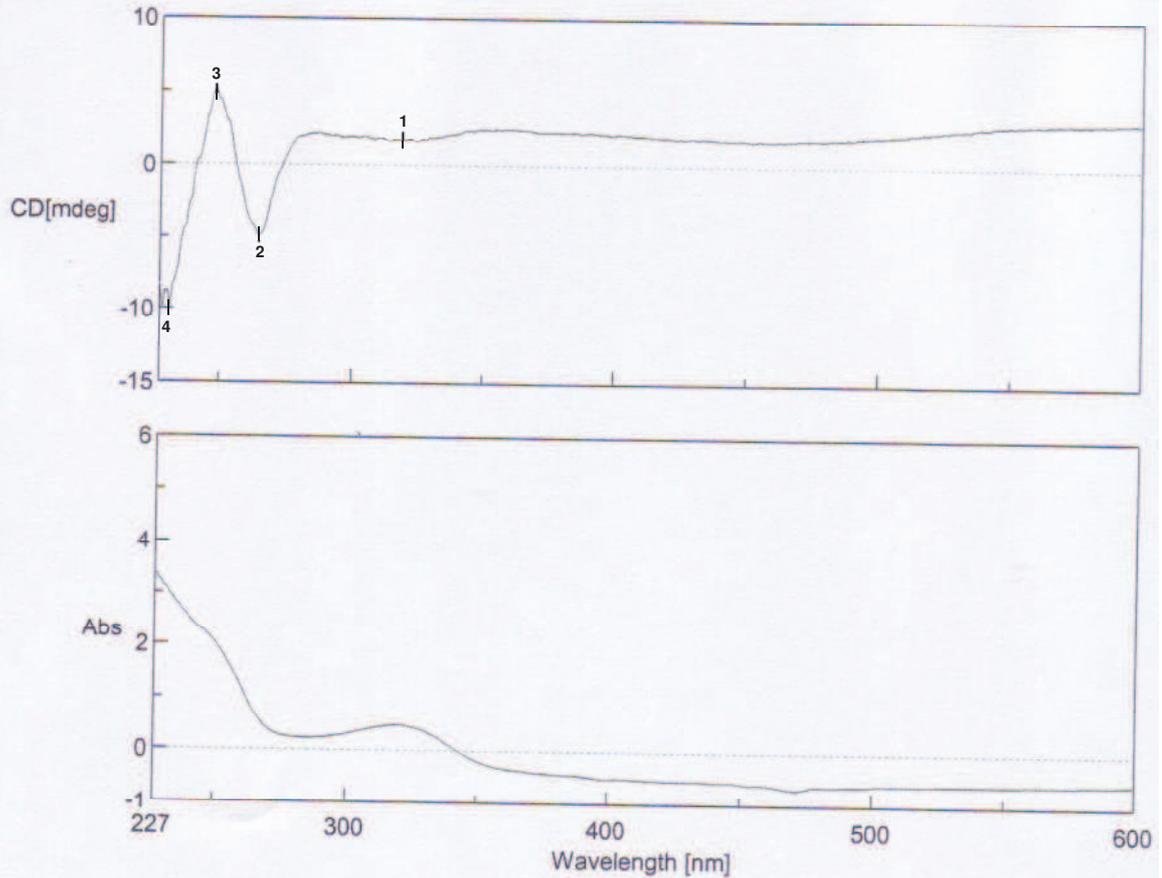
[Measurement Information]
 Model Name J-810
 Serial No.

Sensitivity Standard
 D.I.T. 1 sec
 Band width 1 nm
 Start Mode Immediately
 Scanning Speed 100 nm/min
 Baseline Correction None
 Shutter Control Manual
 Accumulation Times 5
 Solvent MeOH
 Cell Length 1 cm

[Data Information]

Creation Date 18.06.2009 15:20
 Data array type Linear data array * 2
 Horizontal Wavelength [nm]
 Vertical(1) CD[mdeg]
 Vertical(2) Abs
 Start 800 nm
 End 190 nm
 Data pitch 1 nm
 Data points 611

CD-Spektrum von authentischem Noricumazol A (11*)



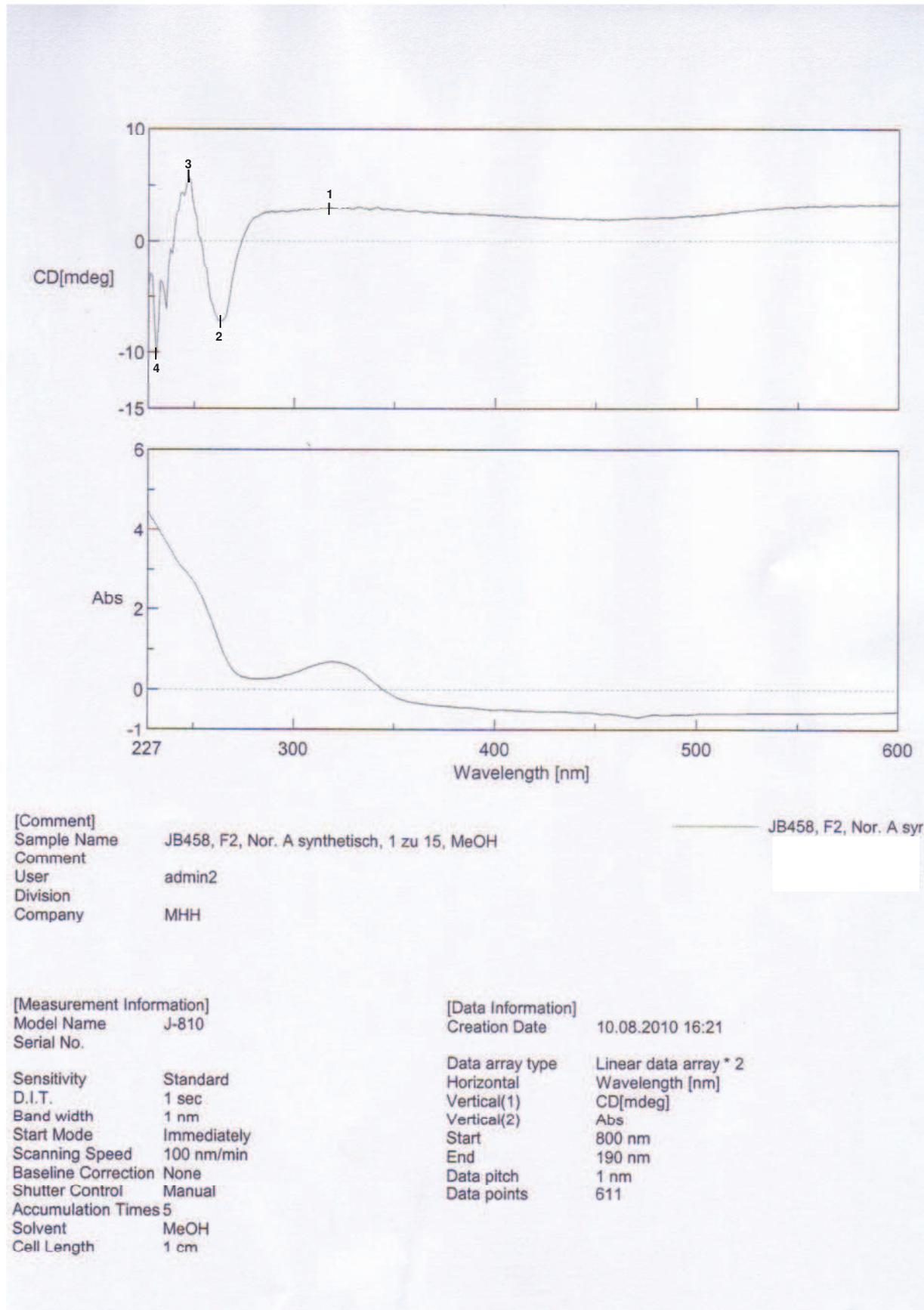
[Comment]
 Sample Name JB, Nor. A isoliert, 1 zu 15, MeOH
 Comment
 User admin2
 Division
 Company MHH

JB Nor. A isoliert, 1 zu
 [Redacted]

[Measurement Information]
 Model Name J-810
 Serial No.
 Sensitivity Standard
 D.I.T. 1 sec
 Band width 1 nm
 Start Mode Immediately
 Scanning Speed 100 nm/min
 Baseline Correction None
 Shutter Control Manual
 Accumulation Times 5
 Solvent MeOH
 Cell Length 1 cm

[Data Information]
 Creation Date 10.08.2010 16:21
 Data array type Linear data array * 2
 Horizontal Wavelength [nm]
 Vertical(1) CD[mdeg]
 Vertical(2) Abs
 Start 800 nm
 End 190 nm
 Data pitch 1 nm
 Data points 611

CD-Spektrum von synthetischem Noricumazol A (11)



[Comment]
 Sample Name JB458, F2, Nor. A synthetisch, 1 zu 15, MeOH
 Comment
 User admin2
 Division
 Company MHH

JB458, F2, Nor. A syr

[Measurement Information]

Model Name J-810
 Serial No.
 Sensitivity Standard
 D.I.T. 1 sec
 Band width 1 nm
 Start Mode Immediately
 Scanning Speed 100 nm/min
 Baseline Correction None
 Shutter Control Manual
 Accumulation Times 5
 Solvent MeOH
 Cell Length 1 cm

[Data Information]

Creation Date 10.08.2010 16:21
 Data array type Linear data array * 2
 Horizontal Wavelength [nm]
 Vertical(1) CD[mdeg]
 Vertical(2) Abs
 Start 800 nm
 End 190 nm
 Data pitch 1 nm
 Data points 611

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Kirschning für die interessante Themenstellung und freundliche Betreuung, inklusive ständiger Diskussions- und Hilfsbereitschaft, während dieser Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Dr. Stefan Benson und insbesondere Dr. Jens Wegner, die mit zum Gelingen des Noricumazol-Projekts beigetragen haben, danke ich für die Vorarbeiten, Diskussionen und die gute Zusammenarbeit.

Auch möchte ich mich bei Dr. Carsten Zeilinger für die ständige Diskussionsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit im Ionenkanal-Projekt bedanken.

Dr. Jens Wegner, Prof. Dr. Mike Boysen, Anja Heutling, Andreas Krause, Dr. Michael Lorenz und Dr. Carsten Zeilinger danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch an Dr. Gerald Dräger richten, der mir immer hilfsbereit und lösungsorientiert zur Seite stand und die tolle Fähigkeit besitzt jedes Problem zu lösen.

Ein großer Dank für die gute Arbeitsatmosphäre geht an meine jetzigen und damaligen Laborkollegen Dr. Nadin Schläger, Olena Mancuso, Arne Weber und Dr. Richard Dehn. Insbesondere Nadin danke ich für eine angenehme Zeit während der gesamten drei Jahre.

Außerdem danke ich allen Mitgliedern des Arbeitskreises, die dafür gesorgt haben, dass das Arbeiten und insbesondere die Pausen, sowie Aktivitäten auch außerhalb der Arbeitszeit, in guter Erinnerung zurückbleiben. Besonders bedanken möchte ich mich hierfür bei Dr. Simone Eichner, Anja Heutling, Dr. Nadin Schläger, Dr. Kirsten Harmrolfs, Dr. Jens Wegner, Dr. Ludovic Coutable, Thomas Schmidt, Sonia Mayer, Andreas Kipcke, Dr. Yi Su, Lena Möller, Olena Mancuso, Jekaterina Hermane, Andreas Krause und selbstverständlich bei Dr. Leila Bülow, Dr. Michael Lorenz und Nadine Bluhm aus dem AK Kalesse. Anne Schulz darf natürlich auch nicht fehlen, welche eine Vorbildfunktion ausübte und mir die Frühschicht schmackhaft machte.

Ein besonderer Dank gilt auch den Mitgliedern der Analytik-Abteilung Monika Rettstadt, Dagmar Körtje, Rainer Nöthel, Dr. Edgar Hofer und Dr. Jörg Fohrer für ihre ständige Hilfsbereitschaft und die Bearbeitung der viiiielen NMR-Proben.

Danke auch an Monika Griese, Kristina Struckmeier und Kristine Bartetzko aus dem Sekretariat.

Für die Bereitstellung des CD-Spektrometers und Aufnahme der Spektren danke ich Dr. Andreas Rummel und Jasmin Strotmeier aus der Toxikologie. Prof. Dr. Pietschmann und Dr. Juliane Gentsch aus der experimentellen Virologie danke ich für die erfolgreiche Zusammenarbeit und die Bestimmung der antiviralen Aktivitäten aller Derivate.

Ich danke zudem ganz herzlich meinen Freunden, meinem Partner Matthias und meiner Familie für ihre Unterstützung während des gesamten Studiums! Ohne euch hätte ich es nicht geschafft!

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Jenny Barbier
Geburtsdatum/-ort: 07.01.1984 in Leipzig
Nationalität: Deutschland, Schweiz
Familienstand: ledig

Hochschulstudium

01/2009 – 03/2012 **Promotionsstudium** bei Prof. Dr. A. Kirschning, Leibniz Universität Hannover, „*Strukturaufklärung und Totalsynthese von Noricumazol A, B und Derivaten*“.

11/2008 Diplomprüfung in Organischer, Anorganischer, Technischer und Physikalischer Chemie

05/2008 – 11/2008 **Diplomarbeit** bei Prof. Dr. A. Kirschning, Leibniz Universität Hannover, „*Studien zur Totalsynthese von Noricumazol-Derivaten*“.

09/2006 – 06/2007 **Auslandsstudium**, Stanford University, Kalifornien, USA, unter der Leitung von Prof. Dr. P. A. Wender, „*Rhodium(I)-Catalyzed [4+2] Cycloadditions and the Synthetic Application Towards Bakkenolide-A and Peribysin E*“.

11/2003 – 04/2008 **Diplomstudium**, Chemie, Leibniz Universität Hannover.

Schulausbildung

08/1990 – 06/2003 **Abitur**, Gymnasium Lehrte.

Wissenschaftliche Beiträge

Publikationen:

[1] J. Barbier, R. Jansen, H. Irschik, S. Benson, K. Gerth, B. Böhlendorf, G. Höfle, H. Reichenbach, J. Wegner, C. Zeilinger, A. Kirschning, R. Müller, *Isolation and Structure Elucidation (by total synthesis) of Icumazoles and Noricumazoles - New Antifungal Antibiotics and Cation Channel Blockers from Sorangium cellulosum*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1256-1260; doi: 10.1002/anie.201106435; 10.1002/ange.201106435.

[2] J. Barbier, J. Wegner, S. Benson, J. Gentsch, T. Pietschmann, A. Kirschning, *Total synthesis of a noricumazole A library and evaluation of HCV inhibition*, *Chem Eur. J.* **2012**, angenommen.

Wissenschaftliche Vorträge:

„*Structure Elucidation and First Total Synthesis of Noricumazol A – A New Secondary Metabolite from Myxobacteria*“, 4th German-Hungarian Workshop, Debrecen, Ungarn.

Posterbeiträge:

[1] „17th Lecture Conference of the Liebig-Vereinigung für Organische Chemie“, ORCHEM 2010, Weimar, September **2010**.

[2] „*Aktuelle Entwicklungen in der Naturstoff-Forschung*“, 22. Irseer Naturstofftage der DECHEMA e.V., Irsee, Februar **2010**.

[3] „*Synthesis in Organic Chemistry*“, 21st International Symposium, Oxford, UK, Juli **2009**.

[4] „*Natural Products – Where Synthesis meets Biosynthesis*“, 10th Leibniz Symposium on Chemical Biology, Hannover, Februar **2009**.