

**Totalsynthese von Pellasoren A und Baceridin  
und  
Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der Naturwissenschaften**

**Dr. rer. nat.**

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Christine Jahns  
geboren am 31.07.1984 in Uslar

2012

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von März 2009 bis Mai 2012 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover angefertigt.

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

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

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Koreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 10.08.2012

*Für meine Eltern*

## **Kurzfassung der Arbeit**

Christine Jahns

### **Totalsynthese von Pellasoren A und Baceridin und Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B**

**Schlagworte:** Naturstoffe, Pellasoren, Aetheramide, Baceridin, Totalsynthese, vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion, asymmetrische Protonierung, Stryker's Reagenz, Proteasominhibitor

In der vorliegenden Dissertation werden drei Themen behandelt. Zu Beginn wird die erste Totalsynthese des Polyketids Pellasoren A vorgestellt. Pellasoren A wurde von Höfle *et al.* aus *Sorangium cellulosum* isoliert und enthält neben fünf Stereozentren und einem sechsgliedrigen Lacton ein konjugiertes Doppelbindungssystem. Die Struktur wurde mittels NMR-spektroskopischer Methoden aufgeklärt und die relative Konfiguration ermittelt, während die absolute Konfiguration zunächst unbekannt blieb. Ein synthetischer Zugang wurde durch die Aufteilung des Moleküls in zwei Schlüsselfragmente gefunden, welche über eine Olefinierung miteinander verbunden wurden. In den Synthesen der Fragmente kamen eine vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion und eine asymmetrische Protonierung unter Verwendung von Stryker's Reagenz zum Einsatz. Dabei bestand die größte synthetische Herausforderung darin, das sensible Doppelbindungssystem aufzubauen, weshalb zwei unterschiedliche Ansätze untersucht wurden.

Im zweiten Teil dieser Doktorarbeit sollte ein synthetischer Zugang zu Baceridin, einem zyklischen Hexapeptid, erarbeitet werden. Baceridin wurde 2011 isoliert und wird zurzeit auf seine Proteasom-inhibierende Wirkung untersucht. Durch einen konvergenten Zugang sollten zwei Isomere synthetisiert und die Konstitution bestätigt werden. Zur Totalsynthese beider Verbindungen wurden ein gemeinsames Schlüsselfragment sowie unterschiedliche Dipeptide verwendet, welche einen schnellen Zugang ermöglichten.

Im dritten und letzten Teil werden Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B beschrieben, welche kürzlich aus einem neuen Stamm der Myxobakterien, *Aethrobacter rufus*, isoliert wurden. Es handelt sich um 21- bzw. 22-gliedrige Makrozyklen mit lediglich teilweise aufgeklärter absoluter Konfiguration, welche einen polyketidischen und einen peptidischen Teil beinhalten. Zur Synthese dieser Depsipeptide wurden beide Teilfragmente dargestellt und deren Kupplung untersucht.

## Abstract

Christine Jahns

### **Total Synthesis of Pellasoren A and Baceridin and Studies Towards the Total Synthesis of Aetheramide A and B**

**Keywords:** Natural products, pellasoren, aetheramide, baceridin, total synthesis, vinylogous Mukaiyama aldol reaction, asymmetric protonation, Stryker's reagent, proteasome inhibitor

In this thesis three subjects are treated. At the beginning the first total synthesis of the polyketide Pellasoren A is presented. Pellasoren A was isolated by Höfle *et al.* from *Sorangium cellulosum* and contains five stereocenters, a six-membered lactone and a conjugated double bond system. Its structure was solved by NMR spectroscopy and the relative configuration was identified whereas the absolute configuration remained unknown. A synthetic route was found by dividing the molecule into two key fragments, which were connected *via* an olefination reaction. In the synthesis of the fragments, a vinylogous Mukaiyama aldol reaction and an asymmetric protonation mediated by Stryker's reagent were used. Building up the sensitive double bond system was the largest synthetic challenge for which reason two different approaches were investigated.

In the second part of this work a synthetic access to Baceridin, a cyclic hexapeptide, is developed. Baceridin was isolated in 2011 and is currently investigated for its proteasome-inhibiting activity. By a convergent approach two isomers were synthesized and the constitution was confirmed. For the total synthesis of both compounds a common key fragment, a tetrapeptide, as well as different dipeptides were used, which allowed quick access.

In the third and last part studies towards the total synthesis of Aetheramide A and B, which were recently isolated from a new strain of myxobacteria, *Aetherobacter rufus*, are described. These 21- or 22-membered macrocycles consist of a polyketide- as well as a peptide-hemisphere leaving the absolute configuration partially unknown. To build up the natural product, both hemispheres were synthesized and their coupling was studied.

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

1.	Einleitung .....	6
1.1	Die Rolle der Naturstoffe als Wirkstoffe.....	6
1.2	Bakterien als Quelle neuer Naturstoffe .....	8
2.	Aufgabenstellung und Zielsetzung .....	11
2.1	Totalsynthese von Pellasoren A .....	11
2.2	Totalsynthese von Baceridin .....	11
2.3	Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B .....	11
3.	Synthetischer Teil – Totalsynthese von Pellasoren A .....	12
3.1	Isolierung, Strukturaufklärung und biologische Aktivitäten der Pellasorene.....	12
3.2	Biosynthese von Pellasoren A .....	15
3.3	Totalsynthese von Pellasoren A .....	17
3.3.1	Retrosynthetische Überlegungen zu Pellasoren A.....	17
3.3.2	Synthese des Westfragments als Vinyljodid .....	18
3.3.3	Synthese des Aldehyds 12 über eine Crotylborierung nach Brown .....	20
3.3.4	Synthese des Ostfragments über eine stereoselektive intramolekulare Protonierung ...	23
3.3.5	Kupplung der Fragmente durch Heck-Reaktion.....	27
3.3.6	Modifizierte Retrosynthese von Pellasoren A .....	30
3.3.7	Modifizierte Synthese des Westfragments ausgehend von L-Alanin .....	31
3.3.8	Optimierte Synthese des Ostfragments über eine stereoselektive vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion.....	34
3.3.9	Kupplung der Fragmente durch Olefinierung und Aufklärung der absoluten Konfiguration von Pellasoren A.....	36
4.	Synthetischer Teil – Totalsynthese von Baceridin .....	40
4.1	Isolierung und Strukturaufklärung von Baceridin .....	40
4.2	Biologische Aktivität von Baceridin .....	41
4.3	Totalsynthese von Baceridin .....	44
4.3.1	Retrosynthetische Überlegungen zu Baceridin.....	44
4.3.2	Synthese der Peptidbausteine .....	45
4.3.3	Synthese der zyklischen Hexapeptide Baceridin und Iso-Baceridin .....	46
5.	Synthetischer Teil – Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B .....	50
5.1	Isolierung, Strukturaufklärung und biologische Aktivität der Aetheramide .....	50
5.2	Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B .....	52
5.2.1	Retrosynthetische Überlegungen zu den Aetheramiden A und B .....	52

5.2.2	Synthese des Esters 114 über eine vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion.....	53
5.2.3	Synthese des Aldehyds 99.....	58
5.2.4	Synthese des Nordfragments .....	59
5.2.5	Synthese des Südfragments .....	61
5.2.6	Kupplung der Fragmente.....	63
6.	Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick .....	65
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse – Totalsynthese von Pellasoren.....	65
6.2	Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick – Totalsynthese von Baceridin.....	67
6.3	Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick – Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B.....	69
7.	Experimenteller Teil.....	72
7.1	Allgemeine Vormerkungen .....	72
7.2	Experimenteller Teil – Totalsynthese von Pellasoren A .....	74
7.3	Experimenteller Teil – Totalsynthese von Baceridin .....	125
7.4	Experimenteller Teil – Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B .....	135
7.	Verwendete Literatur.....	162

Spektrenanhang

## Abkürzungsverzeichnis

A	-	Adenylierungsdomäne
Å	-	Ångström (0.1 nm)
Ac	-	Acetyl
ACP	-	Acylcarrierprotein
AD	-	asymmetrische Dihydroxylierung
AT	-	Acyltransferase
ATP	-	Adenosin-5'-triphosphat
Äq.	-	Äquivalente
Bn	-	Benzyl
brsm	-	basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial (based on recovered starting material)
bzw.	-	beziehungsweise
C	-	Kondensationsdomäne (condensation domain)
Cbz	-	Benzyloxycarbonyl
CoA	-	Coenzym A
CSA	-	Camphersulfonsäure (camphersulfonic acid)
DBU	-	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DDQ	-	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	-	Diethylazodicarboxylat
DH	-	Dehydratase
DiBAI-H	-	<i>Di</i> isobutylaluminiumhydrid
DIPEA	-	<i>Di</i> isopropylethylamin
DMAP	-	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	-	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	-	Dimethylsulfoxid
DPPA	-	Diphenylphosphorylazid
d.r.	-	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)
EDC	-	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid
ee	-	Enantiomerenüberschuss (enatiomeric excess)
ER	-	Enoylreduktase
ESI	-	Elektrospray-Ionisation
Et	-	Ethyl



g	-	Gramm
h	-	Stunde
HOBt	-	1-Hydroxybenzotriazol
HRMS	-	High Resolution Mass Spectroscopy
HWE	-	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	-	Hertz
HZI	-	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
IBX	-	2-Iodoxybenzoesäure
Ipc	-	Isopinocampheyl
<i>J</i>	-	Kopplungskonstante
KHMDS	-	Kaliumhexamethyldisilazid
KR	-	Ketoreduktase
KS	-	Ketosynthase
<i>m</i> CPBA	-	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	-	Methyl
mg	-	Milligramm
MHz	-	Megahertz
min	-	Minute
mL	-	Milliliter
mm	-	Millimeter
mmol	-	Millimol
MS	-	Massenspektrometrie
MS	-	Molsieb
<i>n</i> -BuLi	-	<i>n</i> -Butyllithium
NaHMDS	-	Natriumhexamethyldisilazid
<i>nm</i>	-	Nanometer
NMR	-	Kernresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance)
<i>NOE</i>	-	Nuclear Overhauser Effect
Ph	-	Phenyl
PivCl	-	Pivalinsäurechlorid
PKS	-	Polyketid Synthase
PMB	-	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	-	parts per million
quant.	-	quantitativ

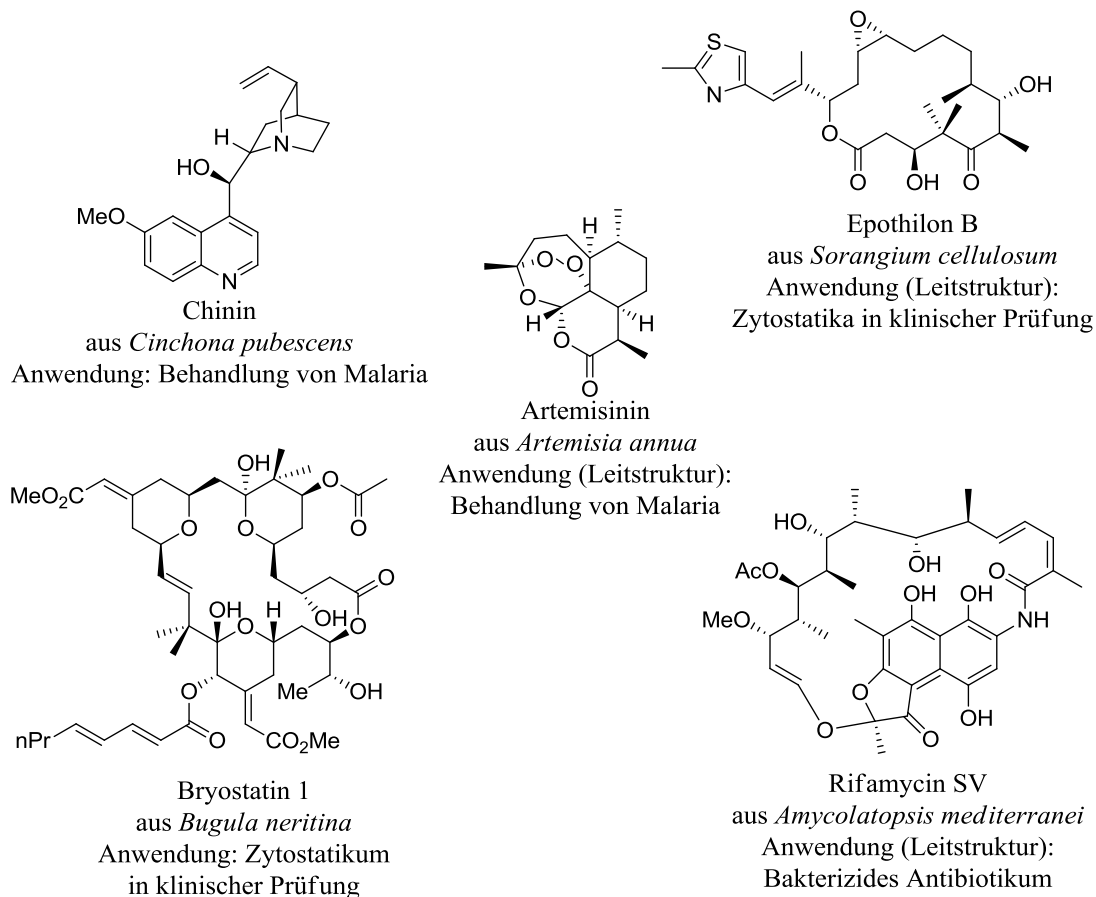
R	-	Rest
RT	-	Raumtemperatur
SAM	-	<i>S</i> -Adenosyl-L-methionin
TBAI	-	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	-	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBTU	-	O-(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborat
<i>t</i> Bu	-	<i>tert</i> -Butyl
TE	-	Thioesterase
TES	-	Triethylsilyl
TfO	-	Triflat
THF	-	Tetrahydrofuran
TMS	-	Trimethylsilyl
Ub	-	Ubiquitin
UV	-	Ultraviolett

## 1. Einleitung

### 1.1 Die Rolle der Naturstoffe als Wirkstoffe

Im Laufe der Evolution hat sich eine Fülle unterschiedlichster Lebensräume und Lebensgemeinschaften in der Natur entwickelt, wobei sich bei den verschiedenen Organismen eine große Zahl sekundärer Metabolite entwickelt hat. Diese Sekundärstoffe werden vom Organismus im Rahmen einer Auseinandersetzung mit ihrer Umwelt hervorgebracht, weshalb ihre Entstehung und Produktion auch dem Einfluss abiotischer Faktoren (Klima, Bodenverhältnisse etc.) und biotischer Faktoren, wie beispielsweise dem Befall durch Mikroorganismen und Fraßfeinden, unterliegen. Ihre Bildung ist für den Erzeuger für dessen Wachstum und Überleben nicht essentiell, was sie von den primären Metaboliten wie Zuckern oder Aminosäuren unterscheidet. Da die verschiedenen Substanzen ihrem Produzenten jedoch einen gewissen Überlebensvorteil verschaffen sollen, sind Naturstoffe *per se* biologisch aktiv und adressieren häufig schon eine bestimmte biologische Zielstruktur oder eine Form von Stress.<sup>1</sup> Die Gewinnung und Nutzung solcher Naturstoffe durch den Menschen ist dabei kein modernes Phänomen, sondern beruht auf einer jahrhundertelangen Tradition. So isolierte der Apotheker Friedrich Wilhelm Sertürner bereits 1803 das Alkaloid Morphin aus dem Schlafmohn *Papaver somniferum* und nutzte sein pharmakologisches Potential, ohne jedoch die chemische Struktur zu kennen. Aus diesem Grund standen zu Anfang der Naturstoffsynthese zunächst die Samenpflanzen im Mittelpunkt der Forschungen.<sup>1</sup> Im 20. Jahrhundert rückten die Pilze und Bakterien in den Fokus der Wissenschaft, später dann immer weitere Gruppen von Lebewesen, wie beispielsweise marine Organismen.<sup>2</sup>

Zurzeit werden bereits einige Naturstoffe als Wirk- und Arzneistoffe verwendet oder befinden sich in klinischen Prüfphasen (*Schema 1, Seite 2*), darüber hinaus stehen Sekundärmetabolite auch weiterhin im Fokus der Forschung. Naturstoffe können dabei selbst als Arzneistoffe verwendet werden (z. B. Paclitaxel, ursprünglich isoliert aus der pazifischen Eibe *Taxus brevifolia*), als semi-synthetisch abgewandelte Verbindungen eingesetzt werden oder als Leitstrukturen dienen. In letzterem Fall werden unter Erhalt des Pharmakophors und Anwendung von Struktur-Aktivitäts-Studien wirksame Substanzen hergestellt. Selbst wenn ein Naturstoff unter den genannten Bedingungen nicht für die Wirkstoffforschung von Interesse ist, so kann er dennoch häufig Bedeutung in biologischen und medizinischen Modellen erlangen.<sup>1</sup>



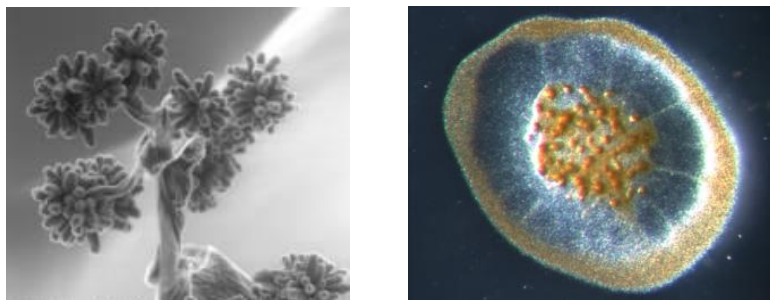
**Schema 1** Naturstoffe von pharmazeutischem Interesse.

Am Anfang der Wirk- und Naturstoffforschung stehen das Auffinden potenter Organismen, das Screening von Extraktionsbrühen und schließlich die Isolierung der zu untersuchenden Substanz. Im Anschluss muss die Struktur der Verbindung durch spektroskopische und spektrometrische Methoden bestimmt sowie der Biosynthesecluster analysiert werden. Oft ist eine vollständige und zweifelsfreie Bestätigung der absoluten Konfiguration erst über die Totalsynthese des Moleküls möglich. Letztlich kann der Naturstoff auf seine biologischen und pharmazeutischen Eigenschaften untersucht und damit Substanzbibliotheken erstellt werden, welche gegebenenfalls zum Finden eines neuen Wirkstoffes für die Pharmazie führen. Deutlich wird in diesem langen Weg der Wirk- und Naturstoffforschung die Notwendigkeit der Zusammenarbeit von Biologen, Chemikern, Medizinern und anderen Wissenschaftlern.

## 1.2 Bakterien als Quelle neuer Naturstoffe

Nicht zuletzt durch die Entdeckung des Penicillins während des zweiten Weltkrieges, welche den großen Durchbruch der Antibiotikaforschung darstellte,<sup>3</sup> rückten Mikroorganismen, vor allem Bakterien und Pilze, in den Fokus der Naturstoffforschung. Die Gewinnung der Antibiotika erfolgt mittels biotechnologischer Verfahren, das bedeutet durch Kultivierung der Mikroorganismen in sterilen Nährlösungen und Isolierung der Naturstoffe aus dem biologischen Material. Dabei war es in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts überraschend, dass die Metabolite von Mikroorganismen teilweise dazu in der Lage sind, an den unterschiedlichsten Stellen des menschlichen Stoffwechsels einzugreifen.<sup>2</sup>

Zwischen 1981 und 2006 waren 34% aller zugelassenen niedermolekularen Medikamente Naturstoffe oder auf Naturstoffen basierende semi-synthetische Verbindungen.<sup>4</sup> Während die größte Zahl der identifizierten Sekundärmetabolite, ca. 8000, aus den Actinomyceten isoliert wurde, werden viele Moleküle aus Streptomyceten, Bakterien des *Bacillus*-Stammes (ca. 1400) und *Pseudomonas* (ca. 400) gewonnen. Daneben sind Myxobakterien zu einer reichhaltigen Fundgrube für Moleküle mit vielversprechenden biologischen Aktivitäten geworden. Bei Myxobakterien handelt es sich um gram-negative Bodenbakterien, welche Geißeln besitzen und sich durch Gleiten auf Oberflächen bewegen können.<sup>5</sup> Sie zeichnen sich durch ihr besonderes Verhalten der Schwarmbildung aus, da sie bei Nahrungsknappheit Botenstoffe aussenden, zusammenströmen und Fruchtkörper ausbilden, um ihr Überleben zu sichern (*Abbildung 1*).

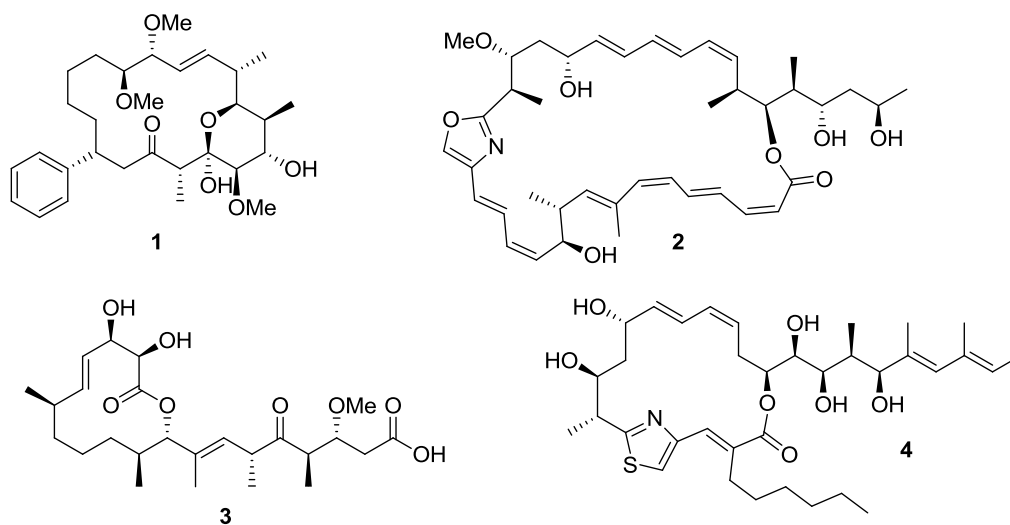


**Abbildung 1** Fruchtkörper von *Chondromyces crocatus* und *Sorangium cellulosum* Soce56.<sup>6</sup>

Die Gründe dafür, dass Myxobakterien erst lange nach anderen Mikroorganismen erforscht wurden liegen vor allem darin, dass ihre grundlegende Physiologie, ihre Biochemie und Genetik erst über die letzten Dekaden aufgeklärt wurden.<sup>4</sup> Zudem wachsen Myxobakterien sehr viel langsamer in der Kultivierung als beispielsweise Aktinomyceten und lassen sich schwieriger genetisch manipulieren als andere Bakterien. Myxobakterien können auf Grund ihres Stoffwechsels in zwei Klassen unterteilen werden. Die meisten Gattungen besitzen einen

bakteriolytischen Stoffwechsel und decken ihren Bedarf an Kohlenstoff und Stickstoff, indem sie die Exkremente anderer Bakterien abbauen. Einige Myxobakterien der Gattungen *Sorangium* und *Byssovorax* dagegen weisen einen cellulolytischen Stoffwechsel auf und bauen Cellulose und andere Polysaccharide ab.<sup>5</sup>

Zu dieser Gattung zählt eine der am besten untersuchten Gattungen der Myxobakterien, *Sorangium cellulosum*, dessen Genom mit über 13 Millionen Basenpaaren das größte der bis heute sequenzierten bakteriellen Genome aufweist. Etwa die Hälfte aller aus Myxobakterien isolierten Sekundärmetabolite werden in dieser Unterart synthetisiert,<sup>7</sup> unter anderem Soraphen A (**1**), Chivosazol F (**2**), Carolacton (**3**) und Thuggacin A (**4**).<sup>8</sup>

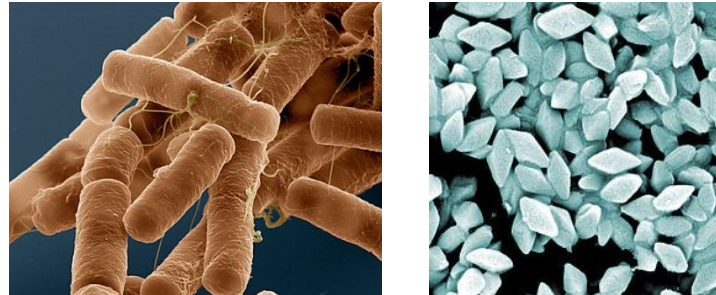


**Schema 2** Aus *Sorangium cellulosum* isolierte Sekundärmetabolite.

Das zu *Sorangium* verwandte Myxobakterium *Aetherobacter* wurde erstmals 2010 erwähnt.<sup>9</sup> Obwohl der Gencluster dieser Stränge (SBSr001-SBSr003 und SBSr008) Ähnlichkeiten zu *Sorangium* und *Byssovorax* aufweist (96% für SBSr008), so unterscheiden sie sich deutlich in ihrer Morphologie, den physicochemischen Charakteristika und vor allem in ihrem Stoffwechsel von diesen, da es sich um eine bakteriolytische Spezies handelt. Bislang wurde lediglich *Aetherobacter rufus* SBSr003 chemisch untersucht. Bei den isolierten Sekundärmetaboliten handelt es sich um die Aetheramide A und B, welche in dieser Dissertation behandelt werden (vgl. *Abbildung 17*, *Seite 44*).

Neben Myxobakterien stellen die *Bacillus*-Stämme mit ca. 1400 identifizierten Sekundärmetaboliten einen der besten Produzenten für Naturstoffe dar. Dabei handelt es sich um stäbchenförmige, grampositive Bakterien, mit mehr als 200 bekannten Arten. Diese unterscheiden sich in den Arten der Kohlenhydrat-Verwertung und Beweglichkeit, haben jedoch alle eine Lecithinase-Bildung gemeinsam. Die auf Grund ihrer Pathogenität

interessantesten Arten sind *Bacillus thuringiensis* und *Bacillus cereus*, welche zusammen mit *Bacillus anthracis* die *Bacillus-Cereus* Gruppe bilden.<sup>10</sup> Sie besitzen ein gemeinsames Kerngenom von etwa 3100 Genen und unterscheiden sich lediglich in ihren Plasmiden, weshalb eine Differenzierung oft schwierig ist.<sup>11</sup>



**Abbildung 2** Aufnahmen von *B. cereus* und kristallinen Bt-Toxinen.<sup>12, 13</sup>

*B. cereus* ist ein vor allem in Reis vorkommendes Lebensmittel-vergiftendes Bakterium, dessen Sporen das Kochen überleben und sich bei 65 °C ungehindert vermehren. Dabei werden Toxine erzeugt, die zu starkem Erbrechen und Diarrhöe führen. Ein weiterer Vertreter der *Cereus*-Gruppe ist *B. anthracis*, welches der Erreger des Milzbrandes ist.<sup>14</sup> Die kristallinen Bt-Toxine des *B. thuringiensis* hingegen finden seit 1998 in der Landwirtschaft Anwendung, da sie spezifisch auf verschiedene Insektenarten toxisch wirken, bei Pflanzen, Wirbeltieren und Menschen jedoch wirkungslos sind. Dabei können außerdem Gene aus dem Bakterium auf Nutzpflanzen übertragen werden, welche auf diese Weise selbstständig Toxine produzieren und sich so vor Schädlingen schützen.<sup>15</sup>

## **2. Aufgabenstellung und Zielsetzung**

Die vorliegende Dissertation betrachtet drei unterschiedliche Projekte im Zusammenhang der Totalsynthese von Naturstoffen. Bei den bearbeiteten Molekülen handelt es sich um unveröffentlichte Naturstoffe unterschiedlicher Klassen, bei denen die Strukturaufklärung durch Synthese im Vordergrund stand. Im ersten Teil der Arbeit soll auf Pellasoren A und die Totalsynthese dieses Polyketids eingegangen werden. Anschließend wird im zweiten Teil der Dissertation die Totalsynthese des zyklischen Peptids Baceridin und eines Isomers beschrieben. Die Aetheramide, welche Hybride aus Polyketid und Peptid darstellen, sollen im dritten und letzten Teil dieser wissenschaftlichen Arbeit behandelt werden.

### **2.1 Totalsynthese von Pellasoren A**

Das aus *Sorangium cellulosum* isolierte Pellasoren A soll im Rahmen dieser Arbeit über eine Totalsynthese zugänglich gemacht werden. Dabei liegen keine Vorarbeiten zu diesem neuen Naturstoff vor. Neben der Anwendung der asymmetrischen intramolekularen Protonierung unter Verwendung von Stryker's Reagenz in der Totalsynthese liegt vor allem ein Schwerpunkt auf der Aufklärung der absoluten Konfiguration des Moleküls. Dabei können die Resultate mit Forschungsergebnissen der Gruppe Müller an der Universität Saarbrücken kombiniert und verglichen werden.

### **2.2 Totalsynthese von Baceridin**

Baceridin, eine 2011 am Helmholtz-Institut für Infektionsforschung isolierte Verbindung, steht zurzeit im Fokus bezüglich ihrer biologischen Aktivität. Da eine Aufklärung der korrekten Sequenz der enthaltenen Aminosäuren durch analytische Methoden nicht möglich war, soll anhand zweier möglicher Strukturisomere die Konstitution des Baceridins aufgeklärt werden.

### **2.3 Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B**

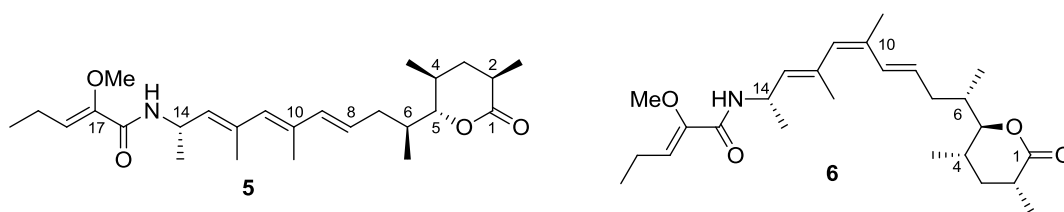
Bei den Aetheramiden A und B handelt es sich um Verbindungen, die 2011 aus einer neuen Klasse von Myxobakterien, der *Aetherobacter rufus*, isoliert wurden. Die Konstitution der Moleküle gilt als aufgeklärt, wohingegen die absolute Konfiguration eines Stereozentrums nur durch eine geeignete Totalsynthese aufgeklärt werden kann. Ziel dieser Dissertation sollte deshalb die Erarbeitung einer konvergenten synthetischen Route sein. Zu Beginn der Arbeiten lagen keinerlei Vorarbeiten zu den Aetheramiden vor.



### 3. Synthetischer Teil – Totalsynthese von Pellasoren A

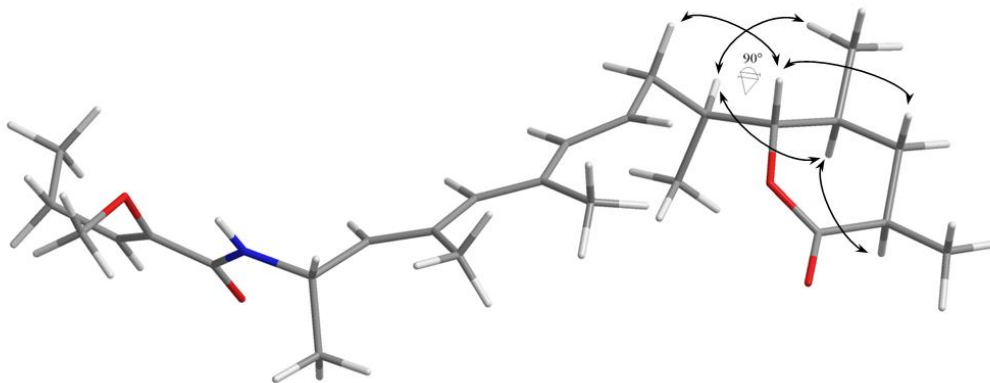
#### 3.1 Isolierung, Strukturaufklärung und biologische Aktivitäten der Pellasorene

Myxobakterien stellen eine wichtige Quelle für ein breites Spektrum an interessanten Sekundärmetaboliten dar. Einer der populärsten Myxobakterienstämme ist *Sorangium cellulosum*, aus welchem eine große Zahl bekannter Naturstoffe isoliert wurden (vgl. Seite 3). Pellasoren A (**5**) und B (**6**) wurden am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig von Höfle *et al.* aus dem Stamm *S. cellulosum* So ce35 isoliert.<sup>16</sup> Kürzlich wurden diese Naturstoffe darüber hinaus im Extrakt des Stammes *S. cellulosum* So ce38 nachgewiesen.



**Schema 3** Pellasoren A (**5**) und Pallasoren B (**6**).

Das Kohlenstoff-Grundgerüst beinhaltet ein sechsgliedriges Lacton, ein konjugiertes Doppelbindungssystem und fünf stereogene Zentren. Darüber hinaus weist Pellasoren (**5**) ein ungewöhnliches Enolether-Motiv auf, wie es nur in wenigen anderen Naturstoffen zu finden ist. Die Konstitution wurde mittels NMR-spektroskopischer Methoden und CID- Spektren am HZI sowie in der Arbeitsgruppe von Professor Müller an der Universität Saarbrücken aufgeklärt. Um die relative Stereochemie zu untersuchen, wurden außerdem *NOE*-Experimente durchgeführt.<sup>17</sup>

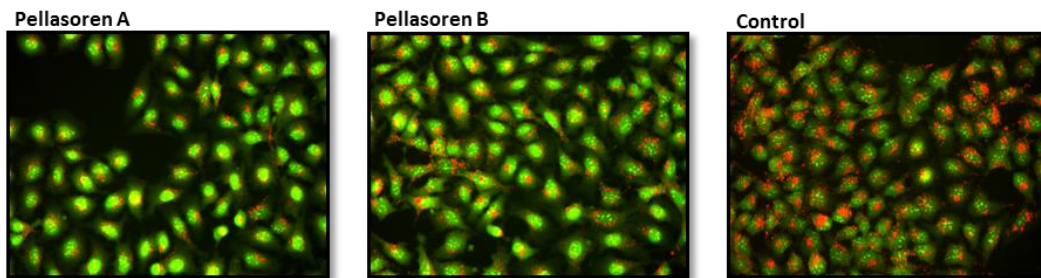
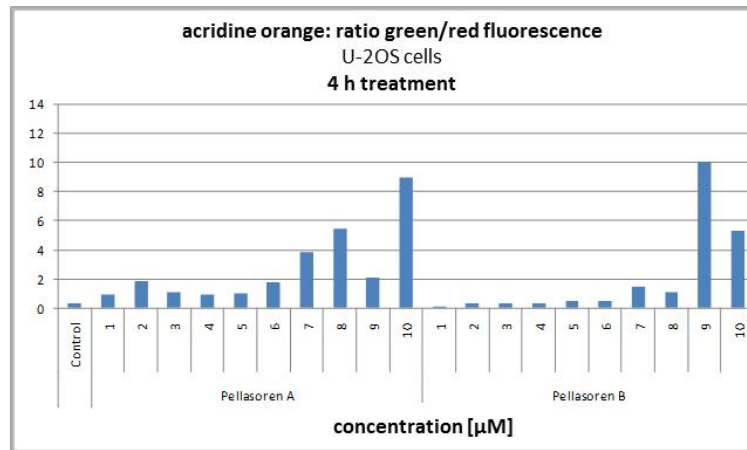


**Abbildung 3** Dreidimensionales Modell von Pellasoren A (**5**) und beobachtete *NOE*-Kontakte.

Dabei wurde für die Substituenten an C4 und C5 eine *anti*-Konfiguration vorgeschlagen, während die Methylgruppen an C2 und C4 eine *syn*-Konfiguration aufweisen. Außerdem wurde vermutet, dass das Stereozentrum an C14 aus L-Alanin stammt und somit eine (*S*)-Konfiguration aufweist. Neben Pellasoren A (**5**), welches das *E*-10-Doppelbindungsisomer darstellt, wurde zudem das *Z*-10-Isomer Pellasoren B (**6**) nachgewiesen, welches vermutlich durch Isomerisierung der Doppelbindung gebildet wird.

Pellasoren A (**5**) zeigt in biologischen Tests Aktivitäten gegenüber mehreren pathogenen Zelllinien, unter anderem gegen die humane Darmkrebs-Zelllinie HCT-116 (IC<sub>50</sub>=155 nM). Interessanterweise ist Pellasoren B (**6**) mit einem IC<sub>50</sub>=2.35 μM weniger aktiv gegen HCT-166, woraus sich die pharmakologische Bedeutung der *all-E*-Konfiguration des Doppelbindungssystems erkennen lässt.<sup>17</sup> Desweiteren konnte eine Aktivität von Pellasoren A (**5**) gegenüber der L929 Mausfibroblastzelllinie beobachtet werden (IC<sub>50</sub>=10 ng/mL). Pellasoren A (**1a**) wurde in biologischen Assays außerdem auf seine biologische Aktivität gegenüber Bakterien, Hefen und Pilzen getestet. Es konnte eine antifungische Wirkung gegenüber einzelnen Pilzen festgestellt werden (Durchmesser der Inhibierungszonen: *Aspergillus clavatus* 12 mm, *Ceratocystis ulmi* 18 mm).<sup>18</sup>

Außerdem zeigen beide Pellasorene einen nennenswerten Effekt auf Lysosomen von Osteosarkom-Zellen (U-2OS). Im Acridinorange-Test konnte eine deutliche pH-Änderung der Lysosomen festgestellt werden (*Abbildung 4, Seite 9*). Dieser Effekt ist auf einen unbekanntem apoptotischen Mechanismus zurückzuführen, der derzeit in der Gruppe von R. Müller weiter untersucht wird.<sup>7</sup>

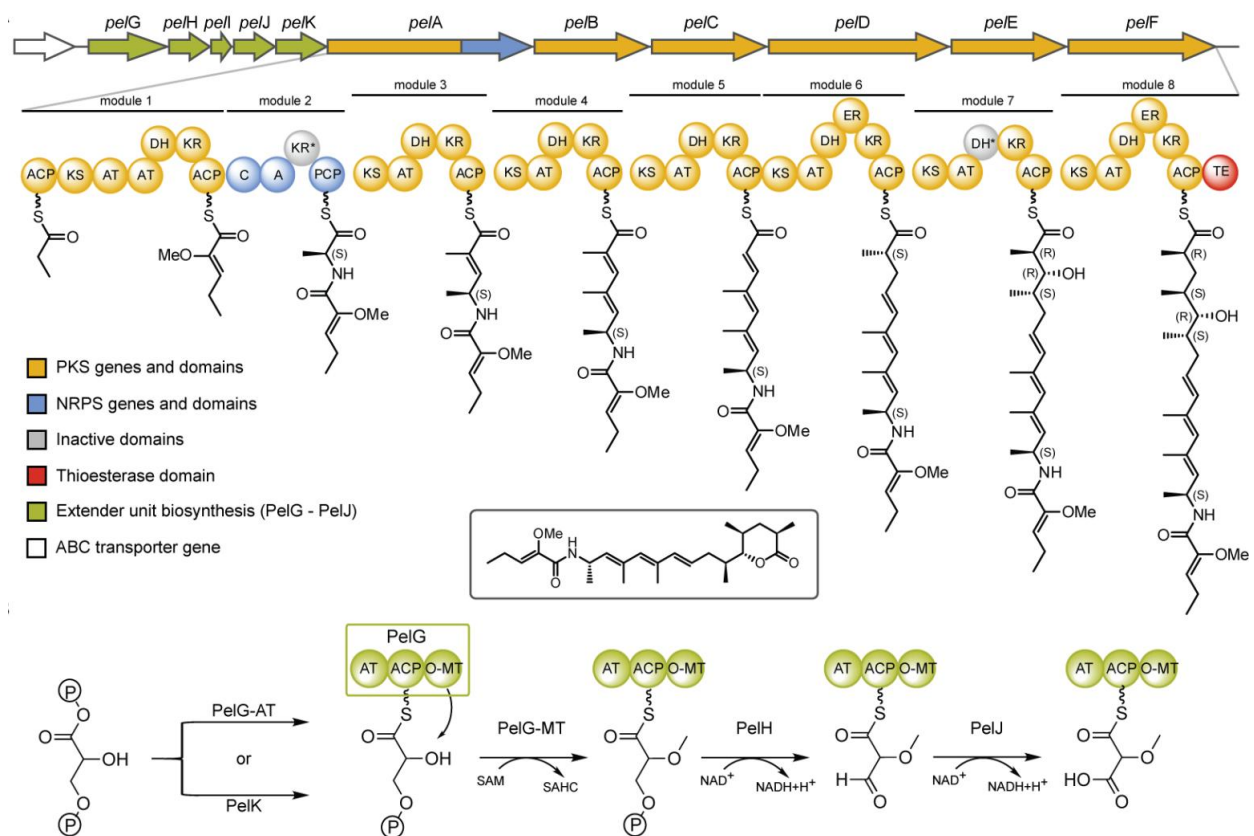


**Abbildung 4** Aktivität von Pellasoren A (5) und Pellasoren B (6) auf Osteosarkom-Zellen.

Neben der in dieser Doktorarbeit entwickelten Totalsynthese, ist bisher kein weiterer synthetischer Zugang zu Pellasoren bekannt.

### 3.2 Biosynthese von Pellasoren A

Während der Strukturaufklärung des Naturstoffs wurde ebenfalls die Biosynthese zu Pellasoren A (**5**) aufgeklärt. An der genomischen Sequenz für *S. Cellulosum* So ce38 wurde ein hybridischer PKS/NRPS biosynthetischer Weg ermittelt (vgl. *Schema 4*). Es wurde eine genomische Region in der Größe von ~ 57,460 bp identifiziert, welche sieben charakteristische PKS Module enthält. Zudem wurde eine Adenylierungs-Domäne gefunden, welche die Substratspezifität für Alanin zeigt.



**Schema 4** Vorgeschlagene Biosynthese von Pellasoren A (**5**) und Biosyntheseweg zu der ungewöhnlichen Glycolat-Verlängerungseinheit.<sup>17</sup>

Nach dem allgemeinen Prinzip von PKS und NRPS Biosynthesewegen<sup>19</sup> wird vermutet, dass die Biosynthese von Pellasoren A (**5**) mit einer Kondensation zwischen einer ACP-gebundenen Propionateinheit und einer seltenen Verlängerungseinheit eines Glycolat-Derivats in Modul 1 beginnt. Im Anschluss folgen die Verlängerung mit Alanin in Modul 2 und mit zwei Methylmalonyl-CoA Einheiten in Modul 3 und 4. In Modul 5 dient eine Malonyl-CoA Einheit zum weiteren Aufbau von Pellasoren, während in den Modulen 6 bis 8 nochmals drei

Methylmalonyl-CoA Einheiten eingeführt werden. Zum Abschluss der Biosynthese kommt es zur Lactonisierung und Abspaltung durch die terminale TE-Domäne.

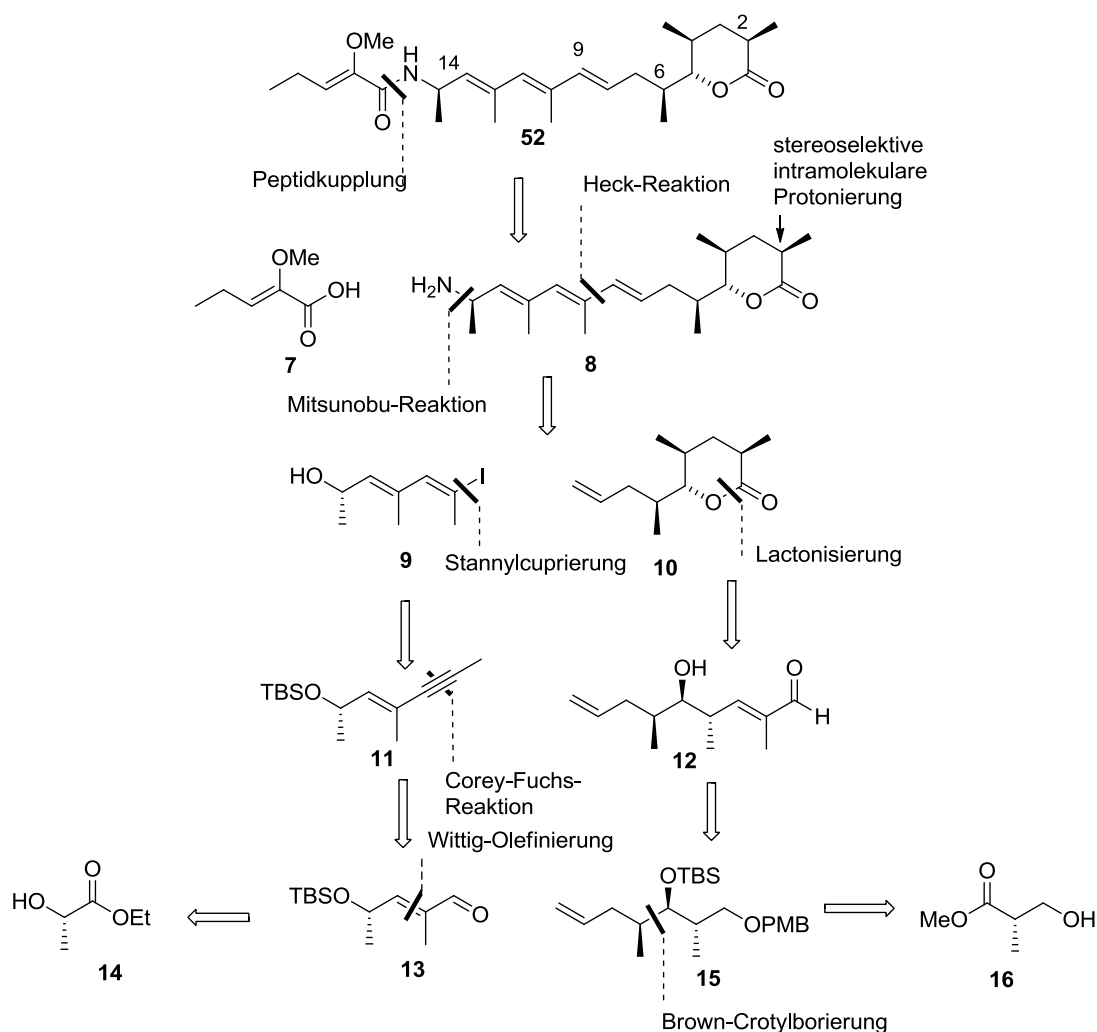
Die Abfolge und Funktion der durch die Gene *pelA* bis *pelF* codierten Module korreliert dabei gut mit der vorgeschlagenen Biosyntheseroute von Pellasoren A (5). Auch die vorausgesagten Acyltransferase-(AT) und Adenylierungs-(A)-Einheiten sowie die Ketoreduktase-(KR), Dehydratase-(DH) und Enoylreduktase-(ER)-Domänen, welche für die Modifizierungen der Verlängerungseinheiten nötig sind, passen gut mit der Konstitution des Pellasoren-Kohlenstoffgerüsts zusammen. Die Module 2 und 7 enthalten zudem „stille“ Ketoreduktase-(*pelA*-KR2) und Dehydratase-(*pelE*-DH)-Einheiten.

Betrachtet man die absolute Stereochemie von Pellasoren, so lassen sich die Stereozentren ebenfalls durch den Biosynthesevorschlag und Gen-Analyse erklären. Da innerhalb des NRPS-Moduls 2 in *pelA* keine Epimerisierungsdomäne vorhanden ist, wird eine (S)-Konfiguration an C14 vermutet, da natürliches L-Alanin als Verlängerungseinheit dient. Die Stereozentren an C4 und C5 resultieren aus der Reduktion der Verlängerungsbausteine durch eine *pelE*-KR im Modul 7. Außerdem werden die Stereozentren C2 und C6 über eine ER-Domäne *pelD*-ER des Moduls 6 und der *pelF*-ER des Moduls 8 generiert. In Einklang mit der Biosynthese von Soraphen A (*Schema 1, Seite 2*) wird vermutet, dass 1,3-Phosphoglycerat auf die *pelG*-AT geladen wird. Die Methylierung wird anschließend durch die SAM-abhängige *pelG*-AT-Domäne katalysiert. Der genaue Mechanismus der Beladung mit der 1,3-Phosphoglycerat-Einheit, auch eventuell über *pelK*, ist zurzeit noch nicht vollständig verstanden und wird weiterhin untersucht.

### 3.3 Totalsynthese von Pellasoren A

#### 3.3.1 Retrosynthetische Überlegungen zu Pellasoren A

Schema 5 zeigt die geplante Retrosynthese von Pellasoren A (**52**). Die Verbindung kann in zwei Schlüsselfragmente **9** und **10** unterteilt werden, wobei die Peptidkupplung von Verbindung **8** mit Säure **9** am Ende der Synthese erfolgen soll, um so einen leichten Zugang zu Derivaten zu ermöglichen. Vinyljodid **9** und die Lacton-Untereinheit **10** sollen über eine Heck-Reaktion zwischen C8 und C9 miteinander verbunden werden. Die Aminofunktion der Verbindung **3** kann über eine Mitsunobu-Reaktion<sup>20</sup> am entsprechenden Alkohol eingeführt werden.



**Schema 5** Retrosynthese von Pellasoren A (**5**).

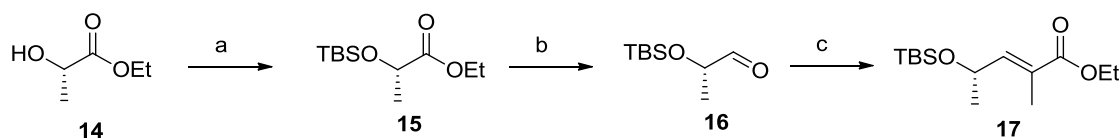
Vinyljodid **9** soll nach TBS-Entschützung aus Verbindung **11** aufgebaut werden. Die Synthese des von **11** erfolgt über eine Corey-Fuchs-Reaktion<sup>21</sup> und Stannylcuprierung<sup>22</sup> des entstandenen Alkins mit anschließendem Halogen-Metallaustausch durch Iod. Eine

Wittig-Reaktion an L-(-)-Ethyllactat (**14**) soll die Doppelbindung zwischen C13 und C14 etablieren.

Zum Aufbau des Ostfragments **10**, welches die Lacton-Untereinheit enthält, kann von der offenkettigen Verbindung **12** ausgegangen werden. Das Stereozentrum an C2 soll über eine diastereoselektive intramolekulare Protonierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds **12** aufgebaut werden. Gleichzeitig kann es hierbei zu einer Bildung des Halbacetals kommen, welches anschließend zu Lacton **10** oxidiert werden soll. Die Stereozentren an C5 und C6 sollen durch eine asymmetrischen Crotylborierung nach Brown<sup>23</sup> des aus (*S*)-Roche-Ester (**16**) erhältlichen Aldehyds aufgebaut werden.

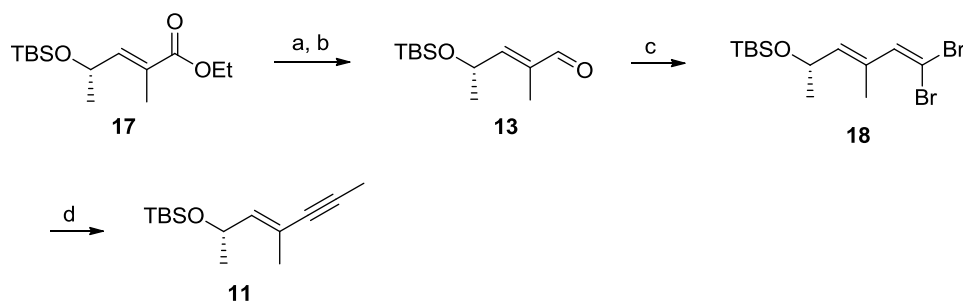
### 3.3.2 Synthese des Westfragments als Vinylidid

Die Darstellung des Fragments **9** beginnt mit kommerziell erhältlichem L-(-)-Ethyllactat (**14**), welches zunächst in guter Ausbeute in den *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether überführt wird. Im Anschluss wird Ester **15** mit Diisobutylaluminiumhydrid reduziert und Aldehyd **16** in einer Wittig-Reaktion umgesetzt, wobei selektiv die E-Doppelbindung generiert wird. Um Racemisierung des empfindlichen Aldehyds **16** zu vermeiden, wird die Reduktion zu **16** nach kurzer Reaktionszeit gestoppt und bereits gebildeter Alkohol nach der Wittig-Olefinierung zu **17** isoliert. Dieser Alkohol kann nach Oxidation zu Aldehyd **16** ebenfalls in die Olefinierung eingesetzt werden.



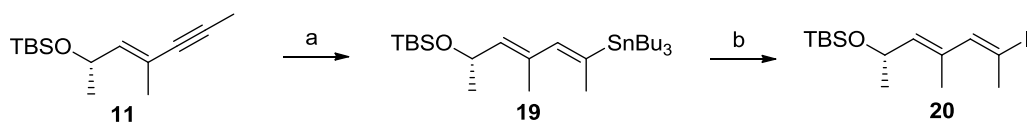
**Schema 6** Umsetzung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **17**. a) DIPEA, 4-DMAP, TBSCl,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3 h, RT, 86%; b) DiBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90 min,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 10 h, RT, 42% über 2 Stufen, 35% Alkohol werden isoliert.

Der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **17** wird im nächsten Schritt mit Diisobutylaluminiumhydrid reduziert und der entsprechende Allylalkohol mit Braunstein zu Aldehyd **13** oxidiert. Beide Stufen verlaufen problemlos in guten Ausbeuten und Aldehyd **13** wird nun in einer Corey-Fuchs-Reaktion<sup>21</sup> zu Alkin **11** umgesetzt. Im ersten Schritt wird unter Verwendung von Tetrabrommethan und Triphenylphosphin Dibromolefin **18** gebildet. Verbindung **18** wird anschließend mit Butyllithium zur Organolithium-Spezies umgesetzt, welche nach Abfangen der Organometall-Verbindung mit Methyljodid in Alkin **11** überführt wird.



**Schema 7** Darstellung des Alkins **11**. a) *DiBAL-H*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 89%; b)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h, 93%; c)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 h, RT, 78%; d) *n-BuLi*, *MeI*, *THF*,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 64%.

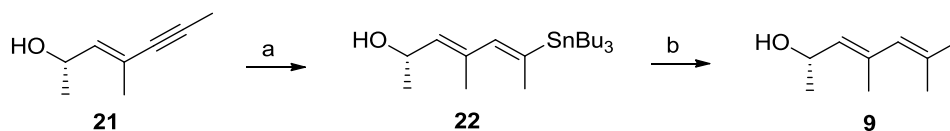
Im Folgenden soll Alkin **11** in einer Hydrometallierung mit anschließendem Halogen-Metallaustausch in Vinyliodid **20** überführt werden. Sowohl eine Hydrozirkonierung unter Verwendung des Schwartz Reagenzes  $\text{Cp}_2\text{ZrClH}$ ,<sup>24</sup> als auch die Hydrostannylierung mittels Tributylzinnhydrid an Alkin **11** führen nicht zur gewünschten Zielverbindung. Die erfolgreiche Umsetzung gelingt jedoch über eine Stannylcuprierung zu Stannan **19**. Das für die Reaktion erforderliche Homocuprat wird *in situ* aus Bis(Tributylzinn), Kupfercyanid und *n*-Buthyllithium gebildet.<sup>22</sup> Stannan **19** wird auf diese Weise erfolgreich dargestellt, eine säulenchromatographische Reinigung dieser unpolaren Verbindung gelingt jedoch nicht in zufriedenstellendem Maße. Eine Umsetzung zu Vinyliodid **20** lässt sich allerdings realisieren.



**Schema 8** Stannylcuprierung des Alkins **11**. a)  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CuCNLi}_2$ , *MeOH*, *THF*, 14 h,  $-10^\circ\text{C}$ , verunreinigtes Produkt; b)  $\text{I}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 20 min,  $0^\circ\text{C}$ , quant.

Die saubere Reinigung und ein damit erfolgreicher Zugang zum Westfragment **9** ist schließlich durch die Reaktion des entschützten Alkohols **21** in der Stannylcuprierung in guter Ausbeute möglich. Der anschließende Halogen-Metall-Austausch mit Iod erfolgt quantitativ und ergibt Fragment **9**, welches lichtempfindlich und zudem instabil ist und deshalb zügig säulenchromatographisch unter Lichtausschluss gereinigt wird.

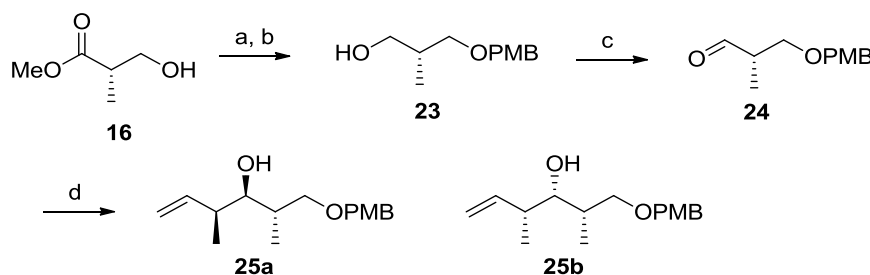




**Schema 9** Synthese des Westfragments **9**. a)  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CuCNLi}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{THF}$ , 14 h,  $-10^\circ\text{C}$ , 65%; b)  $\text{I}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 20 min,  $0^\circ\text{C}$ , *quant.*

### 3.3.3 Synthese des Aldehyds **12** über eine Crotylborierung nach Brown

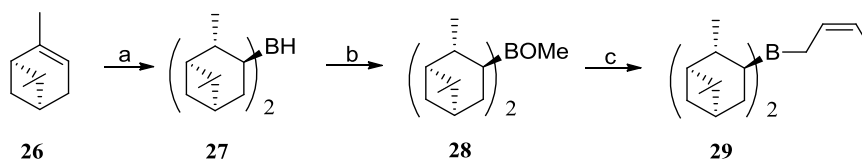
Die Darstellung des Ostfragments **10**, welches ein sechsgliedriges Lacton beinhaltet, beginnt mit L-(-)-Roche-Ester (**16**), welcher in guter Ausbeute mittels *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat geschützt wird. Im Anschluss wird der Ester zunächst in sehr guter Ausbeute zu Alkohol **23** reduziert, welcher dann durch Swern-Oxidation<sup>25</sup> zu Aldehyd **24** oxidiert wird. Aldehyd **24** kann nun in eine asymmetrische Crotylborierung nach Brown<sup>25</sup> eingesetzt werden, welche ein Gemisch der diastereomeren Homoallylalkohole **25a**, **25b** und des Isopinocampheylalkohols ergibt.



**Schema 10** Synthese der Homoallylalkohole **25a** und **25b**. a) *PMB*-Trichloracetimidat, *CSA*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , *RT*, 14 h, 94%; b) *DiBAL-H*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 97%; c)  $(\text{COCl})_2$ , *DMSO*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  bis  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 90%; d) 1. *cis*-2-Buten, *KOtBu*, *n-BuLi*,  $-50^\circ\text{C}$ , 30 min; 2. (+)-(*ipc*)<sub>2</sub>*BOMe* (**28**),  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min; 3.  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min, 4. **24**,  $-78^\circ\text{C}$ , 4 h, *d.r.* 10:1.

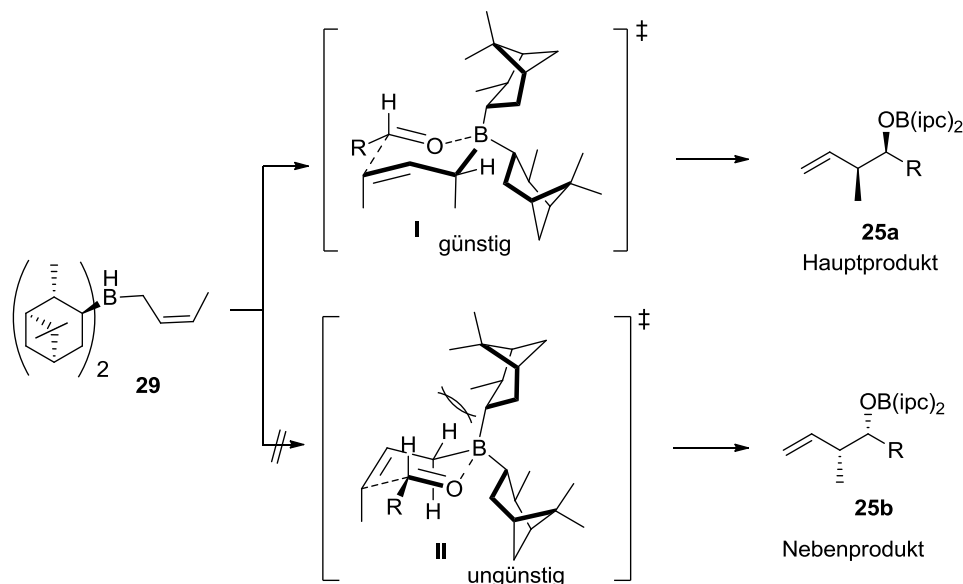
Bei der Crotylborierung reagiert das *in situ* dargestellte Crotylboran **29** mit Aldehyd **24** zu den Homoallylalkoholen **25a** und **25b** (vgl. *Schema 12*, *Seite 16*). Durch den Einsatz sperriger Isopinocampheyl-Liganden ist eine hoch enantio- und diastereoselektive Durchführung der Reaktion möglich.

Das chirale Crotylboran **29** wird nach einer Vorschrift von Brown über drei Stufen dargestellt.<sup>26</sup> Eine Hydroborierung von enantiomerenreinem (-)- $\alpha$ -Pinen (**26**) mit Boran-Dimethylsulfid Komplex liefert Diisopinocampheylboran **27** als kristallinen Feststoff, welcher durch eine anschließende Methanolyse in Boronat **28** überführt werden kann.



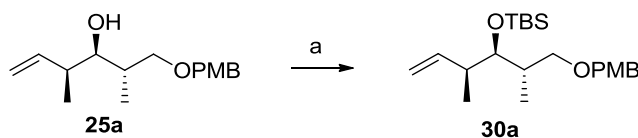
**Schema 11** Darstellung des chiralen Crotylborans **29**. a)  $BH_3 \cdot SMe_2$ , THF, RT, 15 h; b) MeOH,  $Et_2O$ , 0 °C, 79% über 2 Stufen; c) *cis*-2-Buten, KOtBu, *n*-BuLi, -50 °C, 30 min.

Die eingesetzten Crotylboronate lassen sich prinzipiell durch Wahl des chiralen Pinens in beiden enantiomerenreinen Formen darstellen. Durch Addition des *Z*- bzw. des *E*-Crotylborans (Verwendung von *trans*-2-Buten bzw. von *cis*-2-Buten) können die *syn*- und *anti*- $\alpha$ -Methylhomoallylalkohole erhalten werden. Theoretisch wäre damit die Synthese aller vier Diastereomere des gebildeten Produktes möglich.<sup>27</sup> Die beiden sperrigen, hier von (-)-Pinen (**26**) abgeleiteten Isopinocampheyl-Substituenten führen im Übergangszustand zu einer sehr strikten Anordnung (Schema 12), wodurch die Bildung des Diastereomers **25a** bevorzugt ist (Übergangszustand **I**, Schema 12). Eine Alkylierung der *Si*-Seite des Aldehyds **24** wäre auf Grund starker sterischer Wechselwirkungen zwischen der Methylgruppe des Isopinocampheyl-Substituenten und dem Crotylrest ungünstig (Übergangszustand **II**, Schema 12).



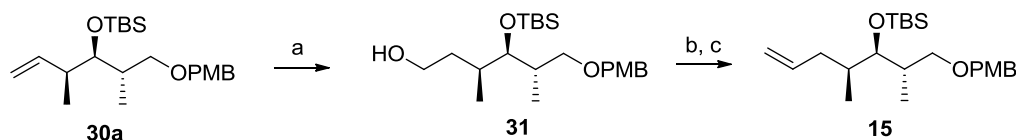
**Schema 12** Mögliche Übergangszustände der Crotylborierung.<sup>26</sup>

Nach Schützen der Alkoholfunktion mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat als Silylether können die in der Crotylborierung gebildeten Diastereomere **25a** und **25b** getrennt werden. Mittels  $^1H$ -NMR wird das Diastereomerenverhältnis als 10:1 (**30a**:**30b**) bestimmt, die Diastereomere getrennt und **30a** diastereomerenrein in die Reaktionen eingesetzt.



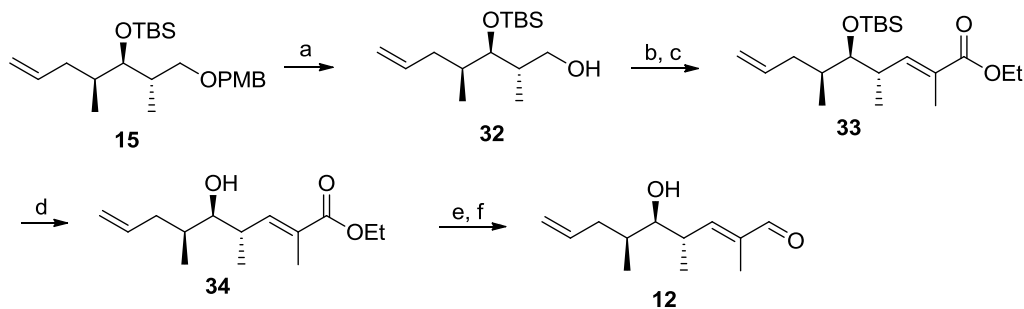
**Schema 13** Darstellung der Verbindung **30a**. a)  $TBSOTf$ ,  $CH_2Cl_2$ , 2,6-Lutidin,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 14 h, 76% über 2 Stufen.

Um die Doppelbindung des Moleküls **30a** um ein Kohlenstoffatom zu verschieben und das Molekül zu verlängern, wird eine Hydroborierungs-Oxidationssequenz mit anschließender Wittig-Olefinierung gewählt (Schema 14). Dazu wird das an beiden Hydroxygruppen geschützte Olefin **30a** mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex umgesetzt und im Anschluss mit Wasserstoffperoxid oxidativ aufgearbeitet, wobei Alkohol **31** in guter Ausbeute erhalten wird.<sup>28</sup> Eine anschließende Oxidation nach dem Swern-Protokoll und die Wittig-Olefinierung mit Methyltriphenylphosphoniumbromid verlaufen in ebenfalls sehr guter Ausbeute von 84% über beide Stufen.



**Schema 14** Hydroborierung und Umsetzung zu Verbindung **15**. a)  $BH_3 \cdot THF$ ,  $THF$ , 2 h,  $RT$ ,  $H_2O_2$ ,  $NaOH$ , 2 h, 70%; b)  $(COCl)_2$ ,  $DMSO$ ,  $NEt_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $78\text{ }^\circ\text{C}$  bis  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 90 min; c)  $CH_3PPh_3Br$ ,  $n-BuLi$ ,  $THF$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bis  $RT$ , 84% über 2 Stufen.

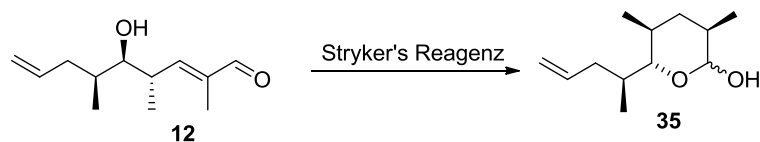
Nach Entfernen der *para*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe mit 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon (DDQ) wird Alkohol **32** im nächsten Schritt über eine Swern-Oxidation zum  $\alpha$ -chiralen Aldehyd oxidiert, welcher direkt in die folgende Wittig-Olefinierung eingesetzt wird (Schema 15, Seite 18). Im Anschluss wird die Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid entfernt, wobei die Reaktion bis zum kompletten Umsatz wenigstens 48 Stunden benötigt. Verbindung **34** wird in sehr guter Ausbeute erhalten und zum Diol reduziert, welches sogleich allylisch oxidiert wird, um Aldehyd **12** zu generieren.



**Schema 15** Darstellung des Aldehyds **12**. a)  $DDQ$ ,  $CH_2Cl_2$ , Puffer  $pH=7$ , 2 h, RT, 70%; b)  $(COCl)_2$ ,  $DMSO$ ,  $NEt_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $-78\text{ }^\circ C$  bis  $0\text{ }^\circ C$ , 90 min; c)  $Ph_3PC(CH_3)CO_2Et$ ,  $CH_2Cl_2$ , 10 h, RT, 42% über 2 Stufen; d)  $TBAF$ ,  $THF$ , RT, 48 h, 92%; e)  $DiBAL-H$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $-78\text{ }^\circ C$ , 2 h, 87%; f)  $MnO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ , RT, 2 h, 95%.

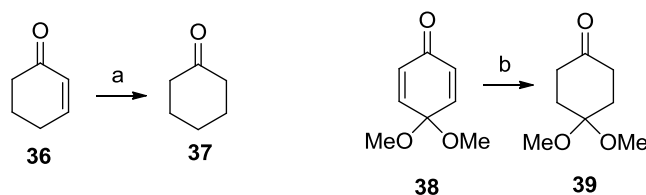
### 3.3.4 Synthese des Ostfragments über eine stereoselektive intramolekulare Protonierung

Nach Synthese des Aldehyds **12** folgt nun der Schlüsselschritt in der Synthese des Ostfragments **10**, die asymmetrische Reduktion unter Verwendung des Kupfer-Hexamers  $[Ph_3P(CuH)]_6$ , dem so genannten Stryker's Reagenz.<sup>29</sup> Bei dieser Reaktion soll in einem Schritt sowohl ein neues Stereozentrum aufgebaut, als auch das sechsgliedrige Halbacetal gebildet werden.



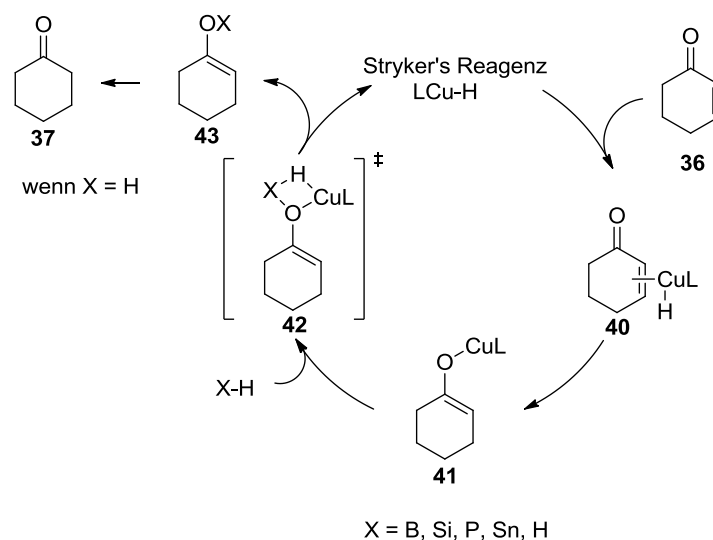
**Schema 16** Intramolekulare Protonierung des Aldehyds **12**.

Bei Stryker's Reagenz handelt es sich um einen Kupferhydrid-Triphenylphosphin-Komplex, der am ehesten als Hexamer aufzufassen ist.<sup>29</sup> Dieser tief rote kristalline Feststoff ist auf Grund seiner Sauerstoffempfindlichkeit lediglich unter Luftausschluss aufzubewahren, wobei das Reagenz in gelöstem Zustand deutlich oxidationsempfindlicher ist als in fester Form. In einer Reihe verschiedener Publikationen beschrieben Stryker *et al.* die Möglichkeit der konjugierten Reduktion verschiedener Carbonylverbindungen, wie ungesättigten Ketonen, Estern und Aldehyden unter Verwendung dieser milden Hydridquelle.<sup>30, 31, 32</sup>



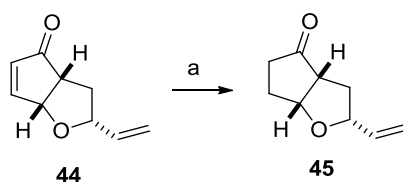
**Schema 17** Konjugierte Reduktion  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen mittels Stryker's Reagenz. a) 0.16 Äq.  $[Ph_3P(CuH)]_6$ , Benzol,  $H_2O$ , RT, 0.25 h, 94%; b) 0.6 Äq.  $[Ph_3P(CuH)]_6$ , Benzol, Puffer  $pH=7$ , RT, 2 h, 95%.<sup>30,31</sup>

Bei der Reaktion wird zunächst aus der Carbonylverbindung **36** und dem Stryker's Reagenz über einen  $\pi$ -Komplex **40** das Kupferenolat **41** gebildet, welches durch eine externe Hydridquelle abgefangen wird (Übergangszustand **42**). So wird Enolat **43** gebildet, welches während der Aufarbeitung zu Keton **37** tautomerisiert.



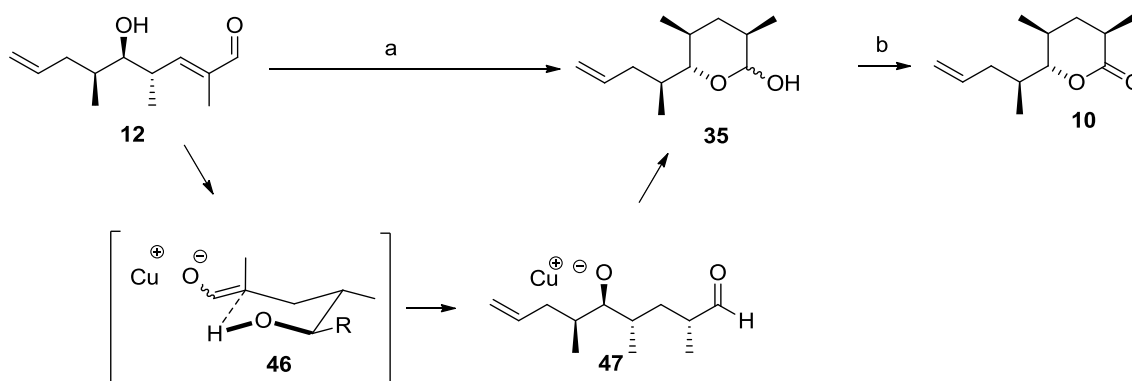
**Schema 18** Mechanismus der konjugierten Reduktion nach Stryker.<sup>32</sup>

Als Hydridquellen werden neben molekularem Wasserstoff auch Silane, Borane, Stannane und Phosphine eingesetzt.<sup>33</sup>



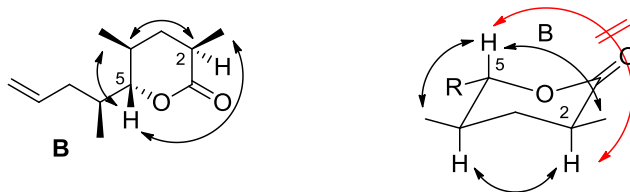
**Schema 19** Verwendung externer Hydridquellen in der konjugierten Reduktion. a)  $[Ph_3P(CuH)]_6$ ,  $PhSiH_3$ ,  $PhMe$ , 63%.<sup>34</sup>

Wie bereits aus Arbeiten von Kalesse *et al.* bekannt ist, können zur Aufarbeitung der Reaktion nicht nur externe Protonendonatoren wie Wasser oder sperrige Alkohole zum Einsatz kommen, sondern es ist ebenfalls möglich, ein Proton intramolekular von einer Hydroxygruppe zu übertragen.<sup>35</sup> Bei der Reaktion mit Stryker's Reagenz kommt es so zu einer stereoselektiven Protonierung des Aldehyds **12** und somit zum Aufbau eines Stereozentrums. Die Addition des Hydrids an den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **12** führt dabei zu einer Reduktion der aktivierten Doppelbindung und bildet das Aldehydenolat **46**. Dieses kann nun intramolekular durch den sekundären Alkohol protoniert werden, wodurch die Carbonylgruppe regeneriert wird. Die Bildung des Stereozentrums erfolgt diastereoselektiv über Übergangszustand **46** (Schema 20), in dem die sterisch anspruchsvolleren Substituenten die äquatorialen Positionen einnehmen. Im nächsten Schritt greift das Alkoxid in **47** nucleophil an der Carbonylgruppe an, wodurch es zur Bildung des Halbacetals **35** kommt. Diese geschlossene Form verhindert ein Epimerisieren des Aldehyds, da bei der erhaltenen Verbindung das Gleichgewicht bei Raumtemperatur stark auf der Seite des Halbacetals liegt.



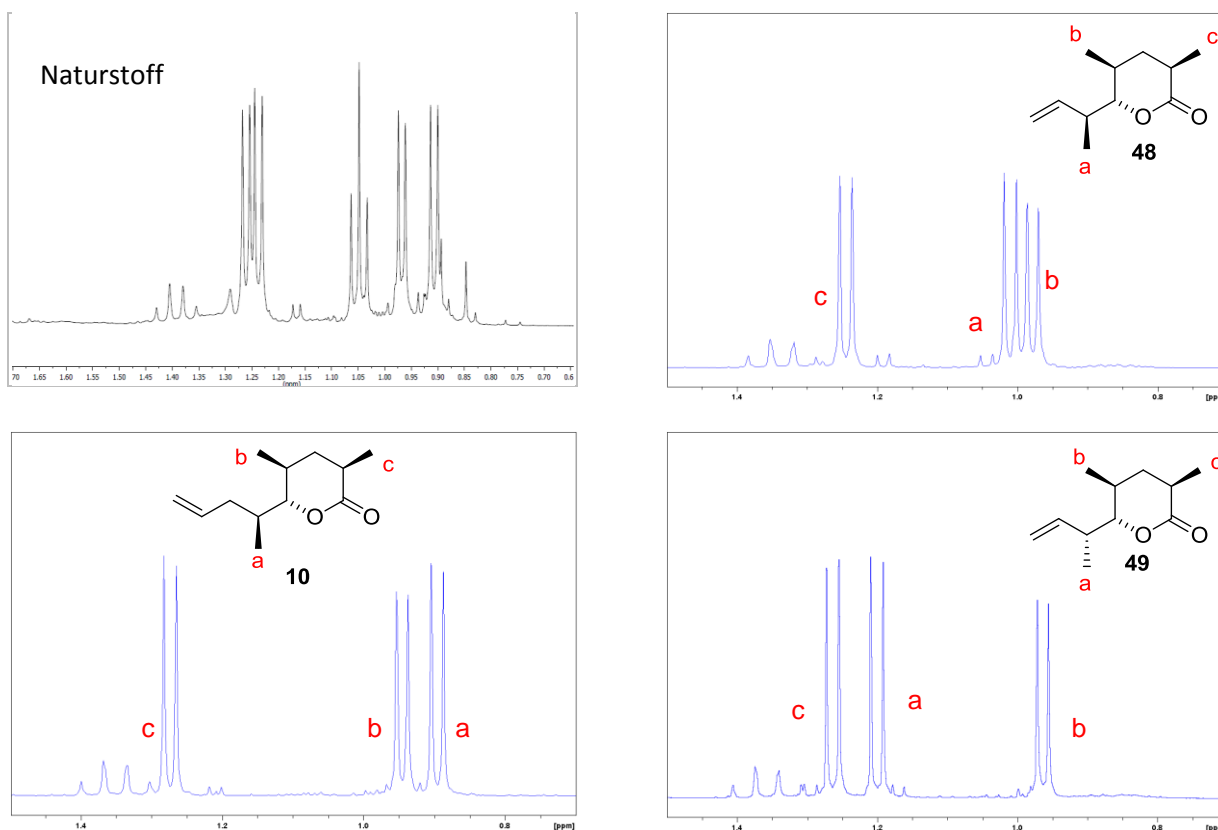
**Schema 20** Intramolekulare Protonierung des Aldehyd-Enolats und Oxidation zu Lacton **10**.  
 a)  $[(PPh_3)CuH]_6$ , Benzol, 15 h, RT, 65%; b) TPAP, NMO,  $CH_2Cl_2$ , MS 4 Å, RT, 14 h, 95%.

Durch Oxidation mit Tetrapropylammoniumperruthenat<sup>36</sup> und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid wird Ostfragment **10** fertiggestellt. Auf dieser Stufe kann mittels NMR-Messungen das Verhältnis der Diastereomere als 20:1 zu Gunsten des gewünschten Diastereomers bestimmt werden. Die Aufklärung der relativen Stereochemie des neu aufgebauten Stereozentrums erfolgt mittels NMR-Methoden und *NOE*-Experimenten (Abbildung 5, Seite 21). Dabei zeigt sich deutlich ein *NOE*-Kontakt zwischen den beiden Methylgruppen der Lacton-Einheit und dem Proton an C5. Ein Kontakt zwischen den beiden Protonen an C2 und C5 ist nicht zu beobachten, so dass von einer *anti*-Stellung der Substituenten ausgegangen werden kann.



**Abbildung 5** Ergebnisse der NOE-Experimente an Verbindung **10**.

Neben dem in dieser Syntheseroute erzeugten Diastereomer **10**, wurde über eine bereits verworfene Syntheseroute das Diastereomer **49** generiert. So kann das Spektrum des Naturstoffs mit den Spektren beider Diastereomere verglichen werden (vgl. *Abbildung 6*).

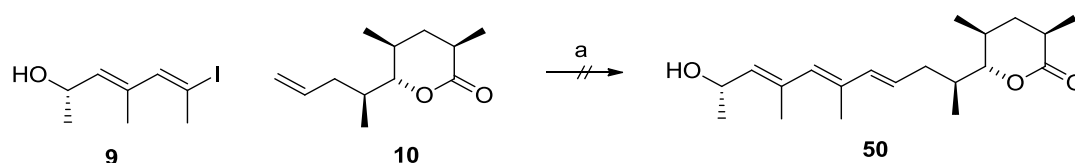


**Abbildung 6** Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$  Spektren der Lacton-Untereinheit.

Ein Vergleich zeigt eine Übereinstimmung zum Spektrum des Diastereomers **10**, vor allem in der Verschiebung der Methylgruppen (a, b und c), weshalb im weiteren Verlauf der Synthese die absolute Konfiguration der Lacton-Untereinheit im Naturstoff entsprechend Diastereomer **10** angenommen wird.

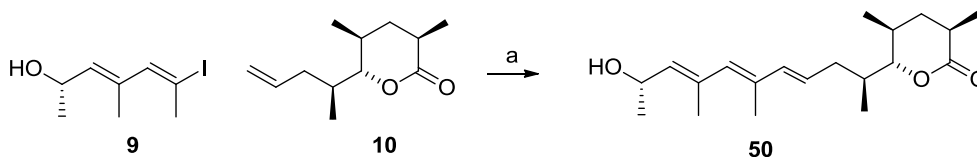
### 3.3.5 Kupplung der Fragmente durch Heck-Reaktion

Nach erfolgreicher Synthese der Fragmente **9** und **10** sollen diese über eine Heck-Reaktion<sup>37</sup> miteinander gekuppelt werden. Als Reaktionsbedingungen werden, in Anlehnung an die von Kalesse entwickelte Synthese von Ratjadon,<sup>38</sup> phosphanfreie Bedingungen nach dem Jeffery-Protokoll gewählt.<sup>39</sup> Dazu werden Vinyljodid **9** und Lacton **10** in Dimethylformamid mit Palladium(II)-Acetat, Tetrabutylammoniumbromid, Cäsiumcarbonat und Triethylamin als Base umgesetzt. Diese Reaktionsbedingungen führen jedoch zur Öffnung des Lactons in Verbindung **10**, ohne dass ein Umsatz zum gewünschten Produkt **50** beobachtet wird. Auch Vinyljodid **9** kann nicht reisoliert werden.



**Schema 21** Kupplung der Fragmente **9** und **10**. a)  $Pd(OAc)_2$ ,  $Bu_4NBr$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $NEt_3$ ,  $DMF$ ,  $RT$ ,  $14\ h$ .

Im Jahr 1998 veröffentlichten Jeffery *et al.* ein weiteres sehr mildes Protokoll, bei dem unter Verwendung von Palladiumacetat und Silberacetat auch die Kupplung von Allylalkoholen möglich ist.<sup>40, 41</sup> Unter diesen Bedingungen ist auch die Kupplung der Fragmente **9** und **10** erfolgreich. So kann über eine Reaktionszeit von zwei Tagen Kupplungsprodukt **50** in 21% Ausbeute isoliert werden und nicht umgesetztes Lacton **10** wird unverändert reisoliert.



**Schema 22** Heck-Kupplung zu Trien **50**. a)  $Pd(OAc)_2$ ,  $AgOAc$   $DMF$ ,  $RT$ ,  $2\ d$ ,  $21\%$ ,  $75\%\ brsm$ .

Auf Grund der geringen Ausbeute und des Auftretens eines Doppelbindungsisomers wird die Kupplung im Folgenden optimiert. Zunächst werden unterschiedliche Bedingungen und Palladiumquellen getestet, wobei keine der weiter untersuchten Reaktionsbedingungen (vgl. *Tabelle 1*, *Seite 23*) zu einer Bildung des gewünschten Produktes **50** führt, in allen Fällen jedoch Lacton **10** unverändert reisoliert wird.



**Tabelle 1** Durchgeführte Reaktionsbedingungen bei der Heck-Kupplung.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	5 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , NEt <sub>3</sub> , DMF, RT	-
2	5 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub> , NEt <sub>3</sub> , MeCN, RT	-
3	5 mol% Pd(PPh) <sub>3</sub> <sub>4</sub> , NEt <sub>3</sub> , MeCN, RT	-
4	5 mol% Pd(PPh) <sub>3</sub> <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , NEt <sub>3</sub> , DMF, RT	-
5	10 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , Bu <sub>4</sub> NBr, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , NEt <sub>3</sub> , DMF, RT	-
6	20 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc, DMF, RT	26%

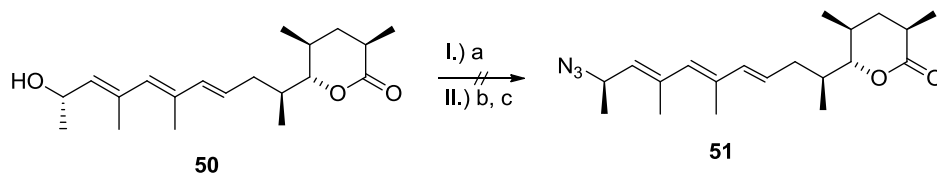
Da lediglich die in Eintrag 6 (*Tabelle 1*) beschriebenen Reaktionsbedingungen zur Bildung des gewünschten Produkts **50** führen, werden sie im weiteren Verlauf optimiert (siehe *Tabelle 2*). Zunächst stellt sich heraus, dass sich Vinyljodid **9** nach etwa 30 Stunden zersetzt, weshalb die Reaktionszeit von zwei auf einen Tag verringert wird. Dabei zeigt sich, dass die Ausbeute nicht wesentlich schlechter wurde, sich aber nach 16 Stunden Reaktionszeit ein Verhältnis der beiden erhaltenen Isomere von ca. 6:1 einstellt. Eine Erhöhung der eingesetzten Menge Palladiumacetat zeigt keine Steigerung des Umsatzes (vgl. *Tabelle 2*, Eintrag 2). Als nächstes werden die eingesetzten Äquivalente des Vinyljodids **9** variiert, wobei eine Steigerung der Ausbeute auf bis zu 43% beobachtet wird (*Tabelle 2*, Eintrag 4). Als nachteilig erweist sich eine Durchführung der Reaktion in einem größeren Maßstab (bereits ab 20 mg Ostfragment), bei der die Ausbeute unter 20% fällt.

**Tabelle 2** Variierte Reaktionsbedingungen zur Heck-Kupplung.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	20 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc, DMF, RT, 2 d - 1.1 Äq. <b>9</b>	23%
2	10-40 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc, DMF, RT, 1 d - 1.1 Äq. <b>9</b>	24% -27%
3	20 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc, DMF, RT, 1 d - 1.4 Äq. <b>9</b>	35%
4	20 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc, DMF, RT, 1 d - 1.6 Äq. <b>9</b>	43%
5	20 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , AgOAc, NMP, RT, 1 d - 1.6 Äq. <b>9</b>	42%

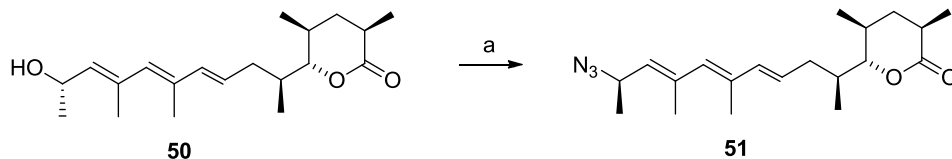
Zum weiteren Verlauf der Synthese sollte nun die freie Alkohol-Funktion in Kupplungsprodukt **50** in das Azid überführt werden. Eine anschließende Reduktion würde Amin **8** für die abschließende Peptidkupplung generieren (vgl. *Schema 25*, *Seite 24*). Dabei wird zunächst versucht, die Substitution des Alkohols unter Verwendung von

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) und Diphenylphosphorylazid (DPPA) durchzuführen.<sup>42</sup> Nachdem sich kein Umsatz zeigt, wird Alkohol **50** in das Triflat überführt und einer Substitutionsreaktion mit Natriumazid unterzogen. Auch hier kann das Triflat nicht erfolgreich umgesetzt werden.



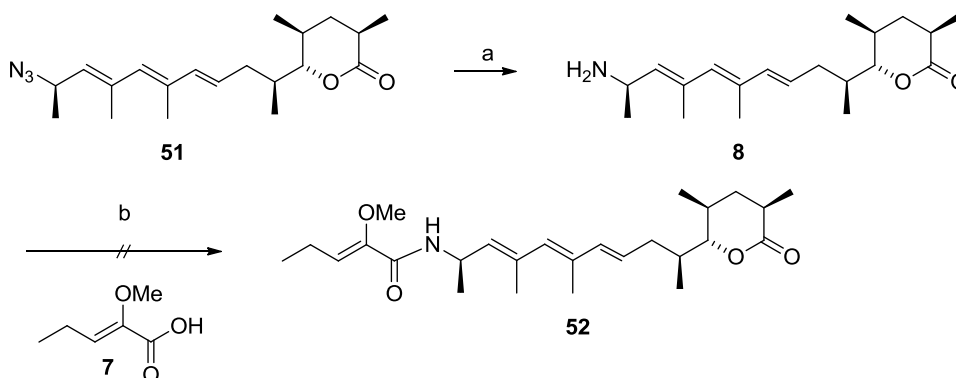
**Schema 23** Umsetzung des Alkohols **50**. a) DPPA, DBU, Toluol, 0 °C bis RT, 14 h; b) Tf<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 4 h; c) NaN<sub>3</sub>, 15-Krone-5, DMF, 50 °C, 18 h.

Als Alternative bleibt die Umsetzung mit Diphenylphosphorylazid als Azidquelle unter Mitsunobu-Bedingungen.<sup>20</sup> Es ergibt sich Azid **51** in einer Ausbeute von unter 20%, welches durch Chromatographie an Kieselgel nicht vollständig gereinigt werden kann und im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum einen doppelten Signalsatz zeigt.



**Schema 24** Mitsunobu-Reaktion zu Azid **51**. a) DPPA, DEAD, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C bis RT, 14 h, 18%, komplexes Gemisch.

Trotz schlechter Ausbeute und Selektivität dieser Stufe wird anschließend versucht, **51** durch Staudinger-Reduktion<sup>43</sup> in Amin **8** zu überführen und ohne Aufreinigung in die finale Peptidkupplung einzusetzen. Testansätze mit ca. 3 mg Substanz ergeben dabei jedoch kein Produkt.

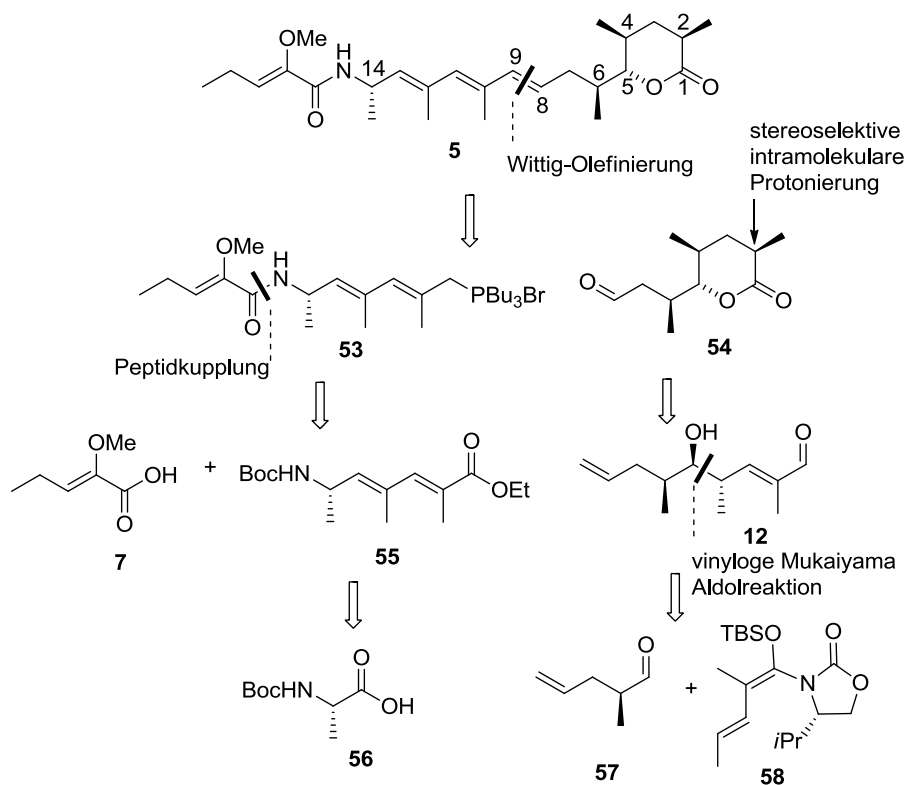


**Schema 25** Peptidkupplung zu Pellasoren (**52**). a) PPh<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, THF, RT, 16 h; b) **7**, EDC, HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C bis RT.

Da die Kupplung der Fragmente **9** und **10** über eine Heck-Reaktion nicht zufriedenstellend möglich ist und darüber hinaus Transformationen am sensiblen Doppelbindungssystem nicht gelingen, wird die ausgearbeitete Syntheseroute verworfen und die retrosynthetischen Überlegungen überarbeitet.

### 3.3.6 Modifizierte Retrosynthese von Pellasoren A

In überarbeiteten retrosynthetischen Überlegungen lässt sich Pellasoren A (**5**) auf ein Westfragment **53** und ein Ostfragment **54** zurückführen, welche im letzten Schritt der Synthese durch eine Olefinierung gekuppelt werden sollen. So wird zum einen die Heck-Kupplung ersetzt und zugleich das sensible Doppelbindungssystem erst am Ende der Synthese aufgebaut.



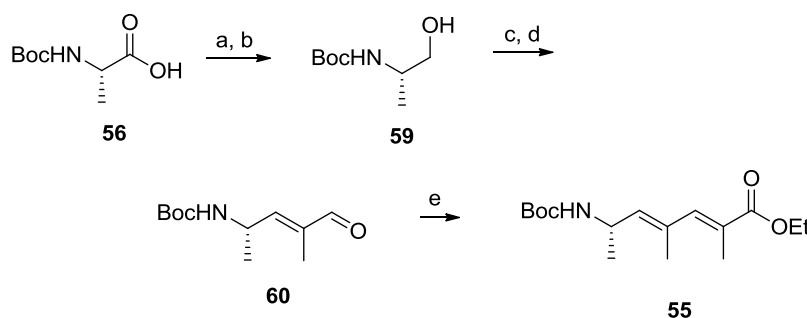
**Schema 26** Modifizierte Retrosynthese von Pellasoren A (**5**).

Die Synthese des Westfragments **53** wird dahingehend verändert, dass von kommerziell erhältlichem Boc-L-Alanin (**56**) ausgegangen werden soll (vgl. *Schema 26*), sodass die Aminofunktion bereits eingeführt ist und somit die Substitution eines Alkohols umgangen wird. Über eine Sequenz von zwei Olefinierungen soll Ester **55** aufgebaut werden, welcher nach Kupplung mit Säure **7** das Westfragment **53** ergibt.

Die Synthese des Ostfragments **54** kann ebenfalls um einige Stufen verkürzt werden. So soll zu Beginn der Synthese Aldehyd **57** in einer vinylogenen Mukaiyama Aldolreaktion nach Kobayashi<sup>44,45</sup> eingesetzt werden. So wäre der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **12** als Vorläufer für die stereoselektive Protonierung in einer Sequenz von nur fünf linearen Stufen zugänglich. Mittels Ozonolyse soll mit Ostfragment **54** der zweite Kupplungspartner für die Olefinierung zu Pellasoren A (**5**) bereitgestellt werden.

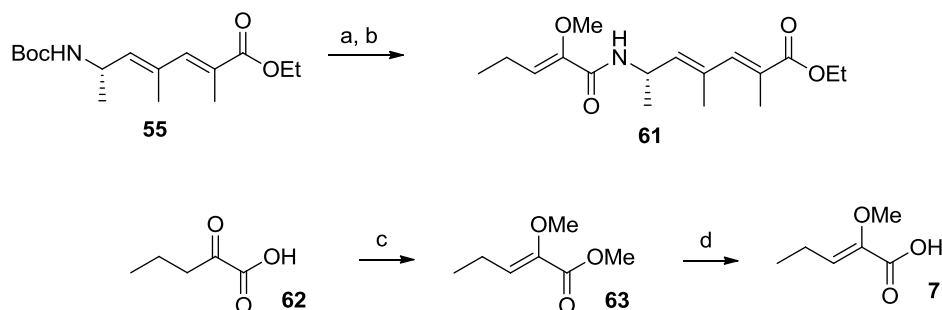
### 3.3.7 Modifizierte Synthese des Westfragments ausgehend von L-Alanin

Die modifizierte Synthese des Westfragments **53** beginnt mit kommerziell erhältlichem Boc-L-Alanin (**56**), welches in den Methylester überführt wird. Über eine Oxidations-Reduktions-Sequenz wird der Aminoaldehyd generiert, welcher in einer Folge von zwei Olefinierungen eingesetzt werden kann. Die erste Olefinierung führt dabei in guter Ausbeute (über zwei Stufen) zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **60**, die zweite Olefinierung ergibt Ester **55** in 85% Ausbeute. Die Olefinierung zu Aldehyd **60** erfordert dabei hohe Temperaturen, außerdem kommt es zur Bildung eines zweiten Doppelbindungsisomers. Dennoch ist die Möglichkeit, Alkohol **59** nach der Oxidation direkt in Aldehyd **60** zu überführen in Hinblick auf die Stufenökonomie effizienter als die doppelte Olefinierung mit  $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ . Somit werden die moderaten Ausbeuten und Selektivitäten der Reaktion in Kauf genommen. Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses auf dieser Stufe mittels chiraler GC ergibt einen *ee*-Wert von 80%. Dies lässt auf eine leichte Racemisierung auf der Stufe des Aminoaldehyds schließen.



**Schema 27** Darstellung des Esters **55**. a)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , MeI, DMF, RT, 16 h, quant.; b)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 0 °C, 30 min, 82%; c)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C bis 0 °C, 90 min; d)  $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ , Toluol, 90 °C, 14 h, 65% über 2 Stufen, E/Z 8:1; e)  $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16 h, RT, 85%.

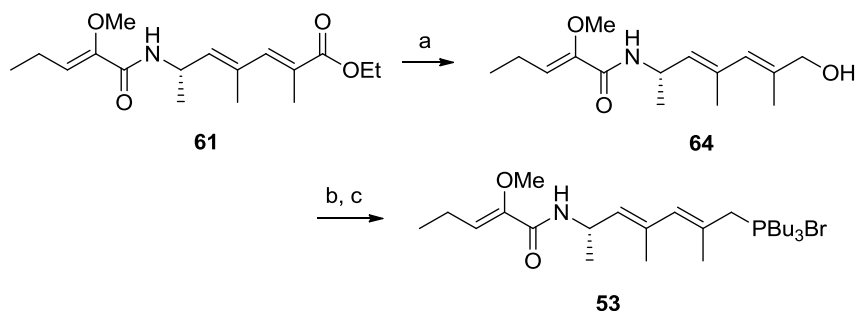
Da nach der modifizierten retrosynthetischen Überlegung zunächst die Seitenkette eingeführt werden und erst im letzten Schritt der Synthese die Olefinierung erfolgen soll, wird im nächsten Schritt die *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe an Verbindung **55** mit Trifluoressigsäure entfernt. Das erhaltene Ammoniumsalz wird am Hochvakuum getrocknet und wie erhalten in die Peptidkupplung mit Säure **7** eingesetzt. Die Aktivierung der Carbonsäure erfolgt mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und ergibt Amid **61** in 82% Ausbeute über zwei Stufen. Eine Darstellung von Verbindung **7** ist in zwei Stufen aus kommerziell erhältlicher 2-Oxovaleriansäure (**62**) möglich.<sup>46</sup> Nach Enolisierung des Ketons wird der Methylenolether erzeugt, wobei es gleichzeitig zu einer Veresterung der Carboxylgruppe kommt. In einer zweiten Stufe wird anschließend in quantitativer Ausbeute die Säure **7** freigesetzt.



**Schema 28** Darstellung des Esters **61** und der Säure **7**. a) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min; b) **7**, EDC, HOBt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , RT, 14 h 82% über 2 Stufen; c)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , NaH, DMF,  $0^\circ\text{C}$  bis RT, 3 h; d) LiOH, THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  4:2:1, RT, 15 h, quant.

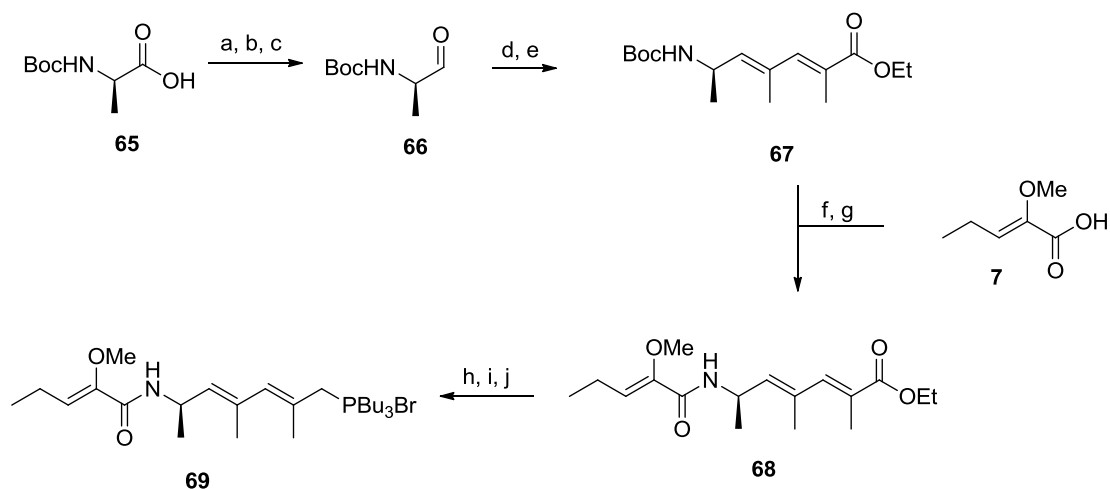
Zur Darstellung des Westfragments **53** wird Ester **61** zu Alkohol **64** reduziert und über eine Appel-Reaktion<sup>47</sup> in das Bromid überführt. Hierbei muss auf eine möglichst kurze Reaktionszeit geachtet werden, da sich die Ausgangssubstanz leicht zersetzt. Neben der Kontrolle der Reaktionszeit wurde auch ein Äquivalent Triethylamin zugesetzt, was ebenfalls eine Zersetzung unterdrückt (Schema 29, Seite 28).

Durch Umsetzung mit Tributylphosphin wird im letzten Schritt Phosphoniumbromid **53** erhalten, welches den ersten Kupplungspartner für die finale Olefinierung darstellt. Die Synthese des Westfragments **53** gelingt somit über eine Sequenz von zehn Stufen ausgehend von Boc-L-Alanin (**56**) in einer guten Gesamtausbeute von 25%.



**Schema 29** Fertigstellung des Westfragments **53**. a) *DiBAL-H*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 87%; b)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 5 min, 76%; c)  $\text{PBu}_3$ ,  $\text{MeCN}$ , RT, 3 h, quant.

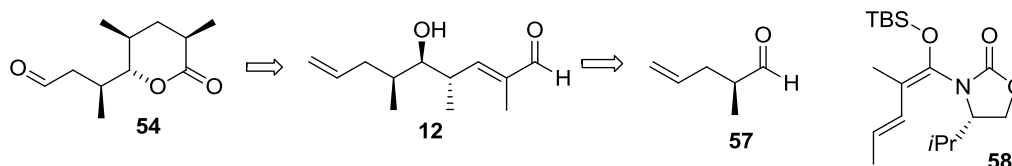
Um die Stereochemie an C14 aufzuklären (siehe Seite 8), wird das entsprechende (14*R*)-Stereoisomer des Westfragments synthetisiert. Dazu konnte die gleiche Syntheseroute wie für das (14*S*)-Isomer verwendet und ebenfalls kommerziell erhältliches Boc-geschütztes D-Alanin (**65**) als Startmaterial genutzt werden.



**Schema 30** Synthese des Westfragments **69** für das (14*R*)-Stereoisomer. a)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeI}$ ,  $\text{DMF}$ , RT, 16 h, 99%; b)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min, 79%; c)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  bis  $0^\circ\text{C}$ , 90 min; d)  $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ ,  $\text{Toluol}$ ,  $90^\circ\text{C}$ , 14 h, 59% über 2 Stufen; e)  $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16 h, RT, 85%; f)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min; g) **7**,  $\text{EDC}$ ,  $\text{HOBt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , RT, 14 h 82% über 2 Stufen; h) *DiBAL-H*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 76%; i)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 5 min, 73%; j)  $\text{PBu}_3$ ,  $\text{MeCN}$ , RT, 3 h, quant.

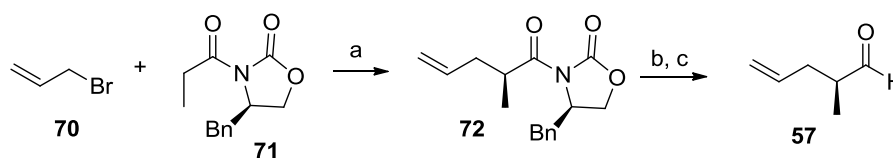
### 3.3.8 Optimierte Synthese des Ostfragments über eine stereoselektive vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion

Neben der Synthese des Westfragments **53** wird auch die Synthese des Ostfragments **54** modifiziert und in Hinblick auf die Stufenanzahl optimiert. Die Synthese soll weiterhin über die offenkettige Verbindung **12** verlaufen, wobei die Stereozentren an C15 und C16 allerdings alternativ über eine stereoselektive vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion<sup>44,45</sup> (VMAR) des Aldehyds **57** mit Silylenolether **58** aufgebaut werden sollen.



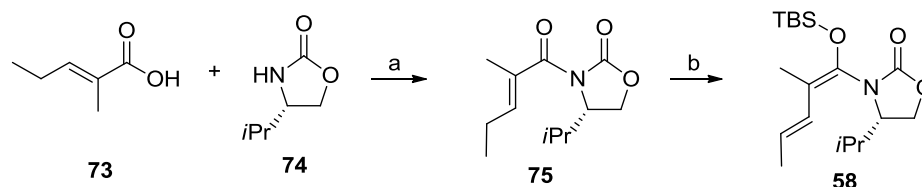
**Schema 31** Modifizierte Retrosynthese des Ostfragments **54**.

Zur Darstellung des benötigten Aldehyds **57** wird von Allylbromid (**70**) ausgegangen, welches mit Verbindung **71** in einer Evans-Alkylierung umgesetzt wird.<sup>48,49</sup> Nach reduktiver Entfernung des Auxiliars mit Lithiumborhydrid in 78% Ausbeute und Oxidation mit 2-Iodoxybenzoesäure<sup>50</sup> wird der sehr flüchtige Aldehyd **57** erhalten, welcher wie erhalten in die VMAR eingesetzt wird.



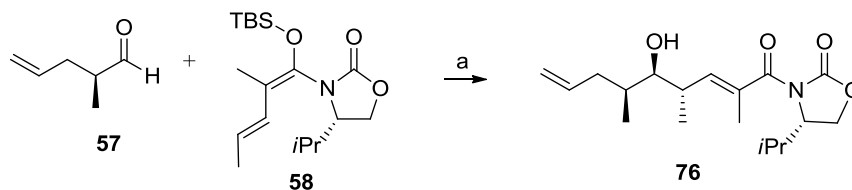
**Schema 32** Darstellung des Aldehyds **57** über Evans Alkylierung. a) *NaHMDS*, *THF*,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 4 h, 85%; b) *LiBH<sub>4</sub>*, *THF*,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2 h, 87%; c) *IBX*, *DMSO*, *RT*, 2 h.

Vinylketen-Silyl-*N,O*-Acetal **58** kann über zwei Stufen ausgehend von kommerziell erhältlicher *trans*-2-Methyl-2-pentensäure (**73**) synthetisiert werden.<sup>44</sup> Dazu wird Carbonsäure **73** mit Evans-Auxiliar **74** gekuppelt und anschließend in sehr guter Ausbeute mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zu Silylenolether **58** umgesetzt. Die *E-E*-Stereochemie dieser Verbindung wurde mittels *NOE*-Messungen bestätigt.



**Schema 33** Darstellung des Silylenolethers **58**. a) *PivCl*, *NEt*<sub>3</sub>, *LiCl*, *THF*, 0 °C bis RT, 14 h, 86%; b) *NaHMDS*, *THF*, -78 °C, 2 h, dann *TBSCl*, -78 °C, 2 h, 82%.

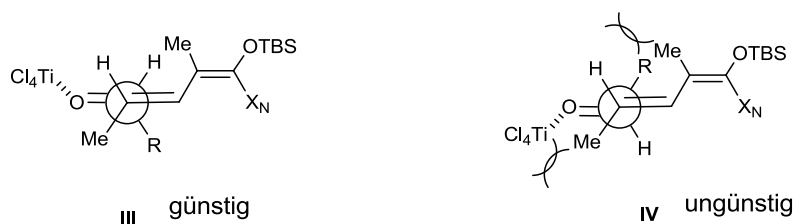
Im Folgenden werden Aldehyd **57** und Vinylketen-Silyl-*N,O*-Acetal **58** in einer stereoselektiven vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion mit Titan-tetrachlorid als Lewisäure umgesetzt. Das dabei angewandte Protokoll geht auf eine Publikation von Kobayashi *et al.* aus dem Jahr 2004 zurück.<sup>45</sup> Aldolprodukt **76** wird in einer guten Ausbeute von 61% über zwei Stufen erhalten, wobei die Ausbeute auf Grund der Flüchtigkeit des Aldehyds **57** geschmälert wird. Das Verhältnis der beiden erhaltenen Aldolprodukte wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR als 17:1 zu Gunsten des gewünschten Diastereomers **76** bestimmt.



**Schema 34** Mukaiyama Aldolreaktion von **57** und **58**. a) *TiCl*<sub>4</sub>, *CH*<sub>2</sub>*Cl*<sub>2</sub>, -78 °C bis -30 °C, 18 h, 61% über 2 Stufen, d.r. 17:1.

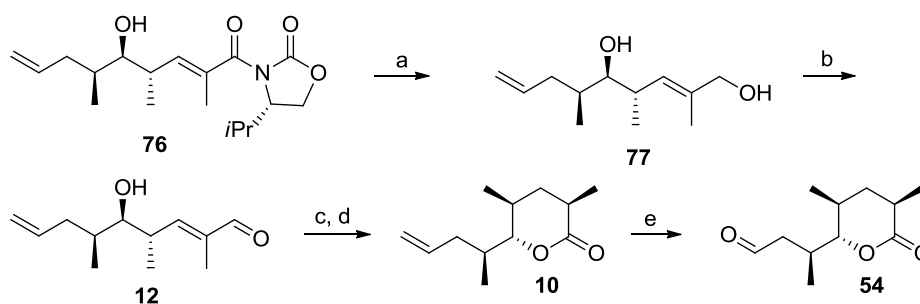
Während der Reaktion dient das chirale Auxiliar in Verbindung **58** zur asymmetrischen Induktion. Sowohl durch die stereoselektive Bildung des *E*-Enolats, als auch durch den Einfluss des chiralen Auxiliars, sollten dabei hohe Stereoselektivitäten möglich sein. Bei Betrachtung der möglichen Übergangszustände **III** und **IV** der Reaktion in der Newman-Projektion (*Abbildung 7*, Seite 31) wird deutlich, warum generell eine bevorzugte Bildung des *anti*-Aldolprodukts durch einen *anti*-Felkin-Angriff zu erwarten ist. Übergangszustand **IV**, welcher zu der Bildung des *syn*-Isomers führt, ist dadurch ungünstig, dass die  $\alpha$ -Methylgruppe des Acetals mit dem Rest des Aldehyds in Wechselwirkung treten kann. Außerdem tritt eine sterische Wechselwirkung der  $\alpha$ -Methylgruppe des Ketenacetals mit Titan-tetrachlorid auf.





**Abbildung 7** Mögliche Übergangszustände der Aldolreaktion.<sup>45</sup>

Das erhaltene *anti*-Aldolprodukt **76** kann in zwei weiteren Stufen in den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **12** als Vorläufer der intramolekularen Protonierung überführt werden. Dazu wird zunächst das chirale Auxiliar mit Lithiumborhydrid abgespalten und der erhaltene Alkohol **77** mit Braunstein oxidiert. Entsprechend *Schema 35* wird nun mit Stryker's Reagenz umgesetzt und zu Lacton **10** oxidiert. Nach Ozonolyse steht mit Aldehyd **54** der zweite Kupplungspartner zur Synthese von Pellasoren A (**5**) zur Verfügung.

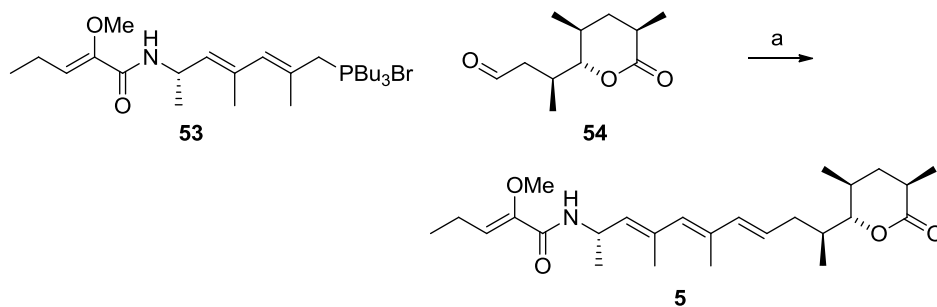


**Schema 35** Fertigstellung des Ostfragments **54**. a)  $\text{LiBH}_4$ , THF, MeOH, 0 °C, 3 h, 90%; b)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h; c) Stryker's Reagenz, Benzol, RT, 14 h, 65% über 2 Stufen; d) TPAP, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MS 4 Å, RT, 14 h, 90%; e)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C, 10 min, dann  $\text{PPh}_3$ , RT, 1 h, quant.

### 3.3.9 Kupplung der Fragmente durch Olefinierung und Aufklärung der absoluten Konfiguration von Pellasoren A

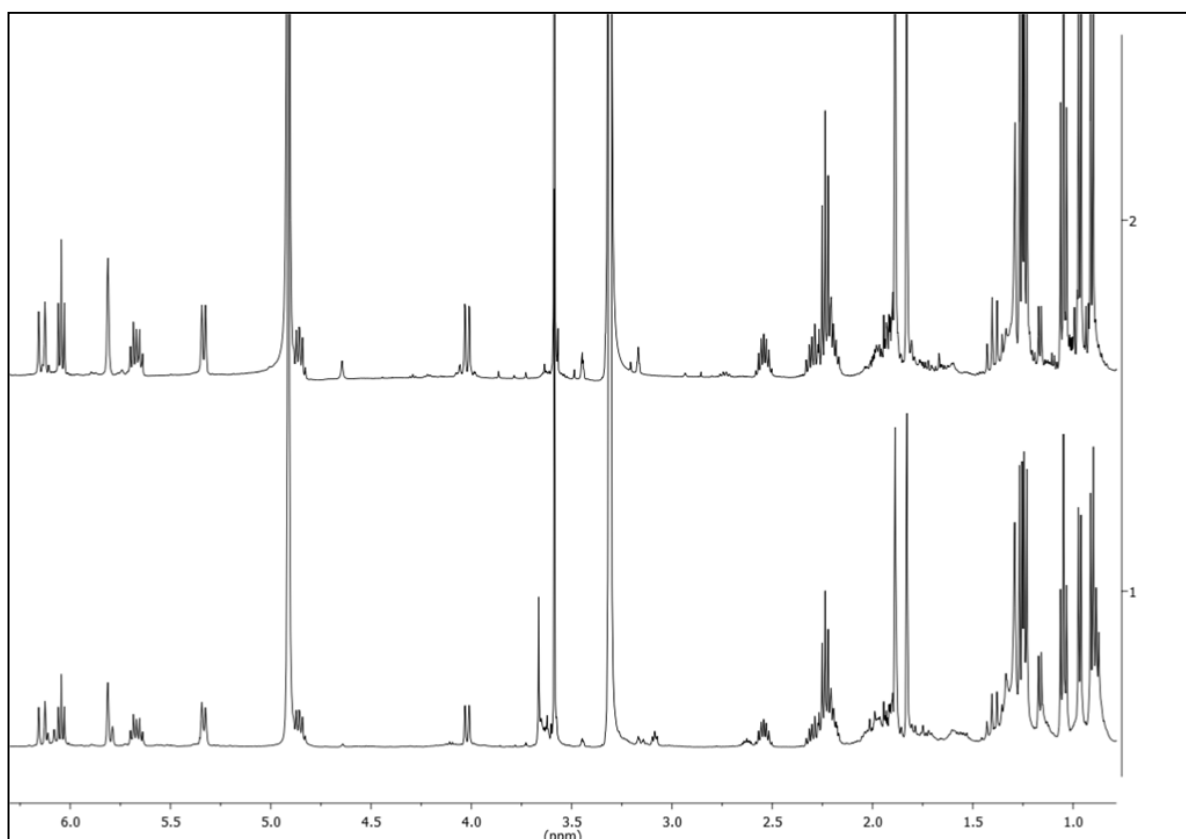
Nach erfolgreicher Synthese beider Fragmente **53** und **54** sollen diese nun durch eine Olefinierung miteinander gekuppelt werden. Die Kupplung zum Naturstoff im letzten Schritt und damit die Darstellung des empfindlichen Triens bringt gegenüber einer früheren Kupplung einige Vorteile mit sich. So handelt es sich lediglich um eine Stufe, bei der mit dem labilen Doppelbindungssystem gearbeitet werden muss. Außerdem folgen keine weiteren Reaktionen unter sauren oder harschen Bedingungen, so dass es nicht zu einer Isomerisierung der Doppelbindungen kommen kann. Ostfragment **54** und Westfragment **53** werden unter

Verwendung von Kalium-*tert*-butoxid als Base über Nacht umgesetzt. Pellasoren A (**5**) kann so in einer Ausbeute von 46% isoliert werden wobei die Reinigung mittels HPLC erfolgt.



**Schema 36** Finale Olefinierung zum Naturstoff Pellasoren A (**5**). a) *KOtBu*, *THF*,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis *RT*, 15 h, 46%.

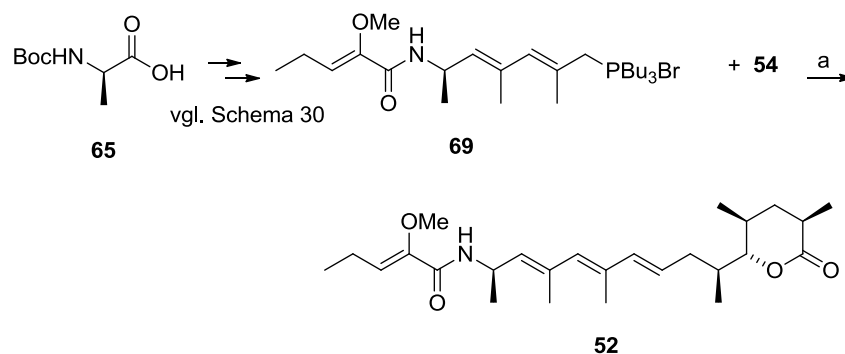
Das so synthetisch gewonnene Pellasoren A (**5**) wurde NMR-spektroskopisch untersucht und mit einer vom HZI bereitgestellten Probe authentischen Pellasorens verglichen. Die Daten der  $^1\text{H}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren stimmen dabei in allen Signalen überein.



**Abbildung 8** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR Spektren des synthetischen (oben) und des authentischen (unten) Pellasorens.

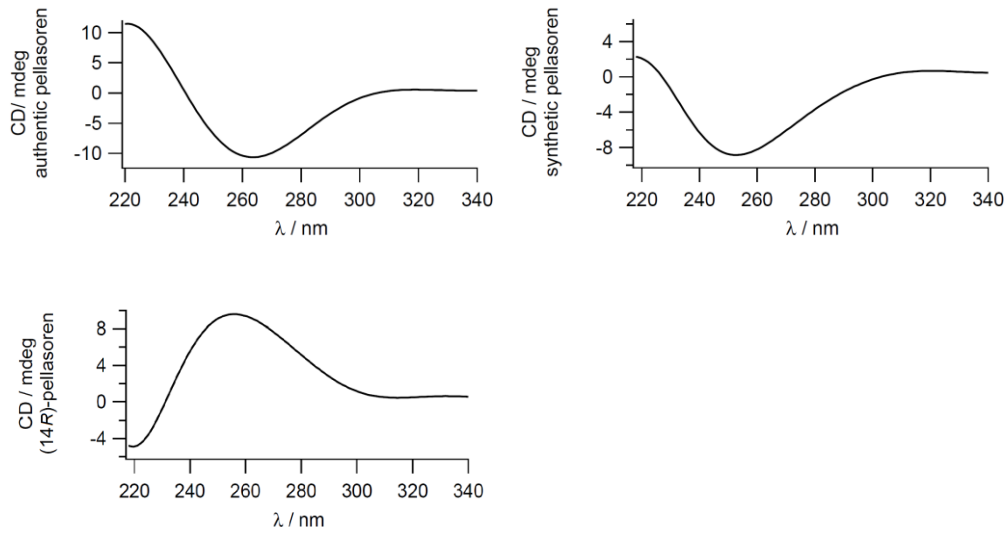
Durch den Vergleich der spektroskopischen Daten wurde somit die relative Konfiguration an der Lacton-Untereinheit bestätigt.

Da das Stereozentrum an C14 jedoch räumlich zu weit von den anderen Stereozentren des Moleküls entfernt sein könnte, um einen signifikanten Einfluss auf die chemischen Verschiebungen zu haben, war die absolute Konfiguration an diesem Zentrum weiterhin nicht bekannt. Eine Möglichkeit der Aufklärung ergibt sich bei Pellasoren A (**5**) darin, dass die beiden Chromophore des Moleküls an C14 miteinander verbunden sind. Ein Vergleich der CD-Spektren der authentischen und der synthetisierten Probe sollte also die absolute Konfiguration belegen. Um auch ein CD-Spektrum vergleichen zu können, welches eine (*R*)-Konfiguration an C14 aufweist, wurde folgend (14*R*)-Pellasoren (**52**) synthetisiert (*Schema 37*).



**Schema 37** Synthese von (14*R*)-Pellasoren (**52**) ausgehend von Boc-D-Alanin (**65**). *a*) *KOtBu*, *THF*, -78 °C bis RT, 15 h, 41%.

Ein Vergleich der spektroskopischen Daten zeigt nur eine leichte Verschiebung im <sup>1</sup>H-NMR. Die aufgenommenen CD-Spektren aller drei Proben zeigen dagegen einen unterschiedlichen Verlauf (*Abbildung 9*, Seite 34). Es zeigt sich ein identischer Verlauf des authentischen Pellasorens und des (14*S*)-Pellasorens, so dass die absolute Konfiguration an C14 und somit die absolute Konfiguration von Pellasoren A entsprechend Struktur **5** verifiziert wird.

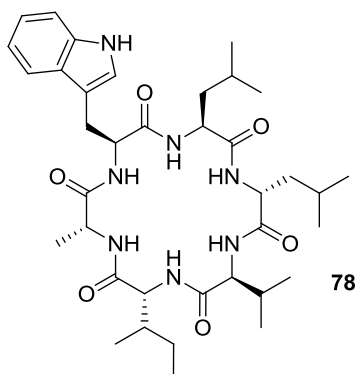


**Abbildung 9** CD-Spektren des authentischen Pellasorens, sowie der (14*S*)- und (14*R*)-Stereoisomere. Authentisches Pellasoren: MeOH, RT,  $8.6 \cdot 10^{-5}$  mol/L; synthetisches Pellasoren: MeOH, RT,  $7.88 \cdot 10^{-5}$  mol/L; (14*R*)-Pellasoren: MeOH, RT,  $7.95 \cdot 10^{-5}$  mol/L.

## 4. Synthetischer Teil – Totalsynthese von Baceridin

### 4.1 Isolierung und Strukturaufklärung von Baceridin

Baceridin (**78**) ist ein zyklisches Hexapeptid, welches während der Analyse des Extraktes eines *Bacillus*-Stammes durch seine interessante biologische Aktivität auffiel. Die Verbindung wurde erstmals 2011 am Helmholtz-Institut für Infektionsforschung in Braunschweig charakterisiert. Die Isolierung gelang aus *Bacillus*-Extrakten, welche zuvor von den Blättern der Acker-Schmalwand *Arabidopsis thaliana*, auch Schotenkresse genannt, gesammelt wurden. Der BL-4 Stamm der *B. thuringiensis*/*B. cereus* Bakterien wurde anhand seiner 16S rDNA-Sequenz als Produzent identifiziert.



**Abbildung 10** Struktur von Baceridin (**78**).

Durch Fermentation konnte eine Menge von 15.3 mg Baceridin (**78**) gewonnen und untersucht werden. Dazu wurde das Adsorberharz XAD-16 von drei Litern Fermentationsbrühe getrennt und mit Methanol eluiert. Nach Entfernung des Lösemittels konnte der erhaltene Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert werden. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie und HPLC wurde Baceridin (**78**) als weißer amorpher Feststoff erhalten. Neben der Bestimmung der molekularen Masse und Elementaranalyse wurden IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt.

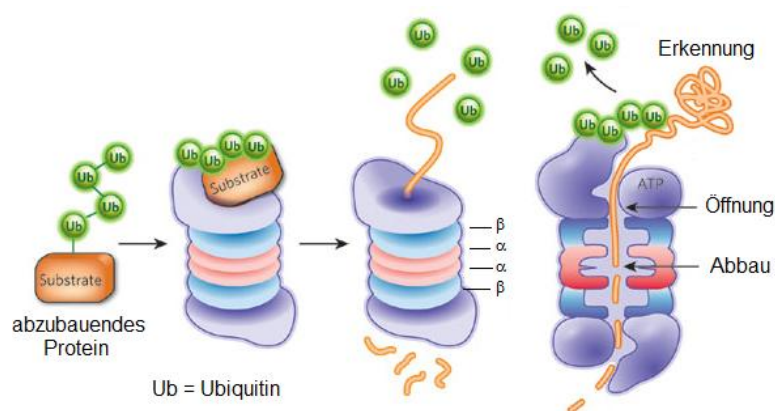
Anhand der charakteristischen Amidproton-Signale (7.25-8.08) im  $^1\text{H-NMR}$  sowie der gefundenen sechs Carbonyl- (170.6-172.3) und sechs  $\alpha$ -Amidkohlenstoffatome (48.7-59.1) im  $^{13}\text{C-NMR}$  konnte die peptidische Struktur nachgewiesen werden. Durch genauere Untersuchung der Spektren wurden außerdem die Aminosäuren Tryptophan, Leucin, Valin und Isoleucin identifiziert. Mittels chiraler GC-MS und dem Vergleich mit Standard-Aminosäuren konnte weiter die Konfiguration der enthaltenen Aminosäuren als D-Alanin,

L-Valin, D-Leucin, L-Leucin und D-*allo*-Isoleucin bestimmt werden. Die L-Konfiguration der enthaltenen Tryptophan-Einheit wurde über Marfey's Methode bestätigt.<sup>51</sup>

Darüber hinaus konnte durch zweidimensionale NMR-Methoden die Reihenfolge der Aminosäuren im zyklischen Molekül aufgeklärt werden. Da die Reihenfolge der beiden Leucin-Einheiten jedoch unbekannt blieb, war eine zweifelsfreie Klärung der Sequenz von **78** nur über die Totalsynthese möglich.

## 4.2 Biologische Aktivität von Baceridin

Das Zellwachstum ist der essentiellste zelluläre Prozess und wird von einer Vielzahl an Proteinen gesteuert. Den wichtigsten Weg des Proteinabbaus in eukaryotischen Zellen stellt der Proteasom-Ubiquitin-Weg dar, welchen die Zellen nutzen, um die Konzentration bestimmter Proteine sowie den Abbau defekter Proteine zu regulieren.<sup>52</sup> So wurde die Entdeckung des Ubiquitin-gesteuerten Proteinabbaus im Proteasom 2004 mit dem Nobelpreis für Chemie für A. Ciechanover, A. Hershko und I. Rose ausgezeichnet. Bei dem 26S-Proteasom handelt es sich um einen Proteinkomplex, dessen Kernstruktur aus einer 20S-Einheit besteht, welche in vier aufeinander gestapelten Ringen, den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ringen, aufgeteilt ist. Jeder dieser Ringe besteht wiederum aus sieben verschiedenen Ringen, so dass die äußere Form des Proteasoms einem hohlen Zylinder ähnelt.<sup>53</sup>

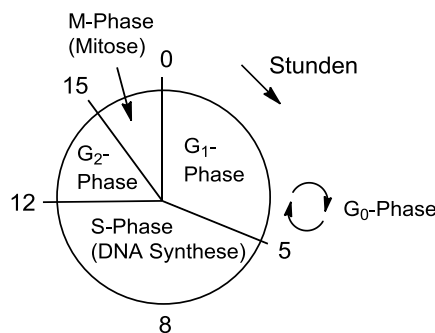


**Abbildung 11** Proteasom-Ubiquitin-Weg.<sup>54</sup>

Die zwei außen liegenden  $\alpha$ -Untereinheiten, welche die Öffnung zum aktiven Zentrum bilden, erkennen markierte Proteine und initiieren den Abbauprozess im Inneren des Proteasoms (siehe *Abbildung 11*).

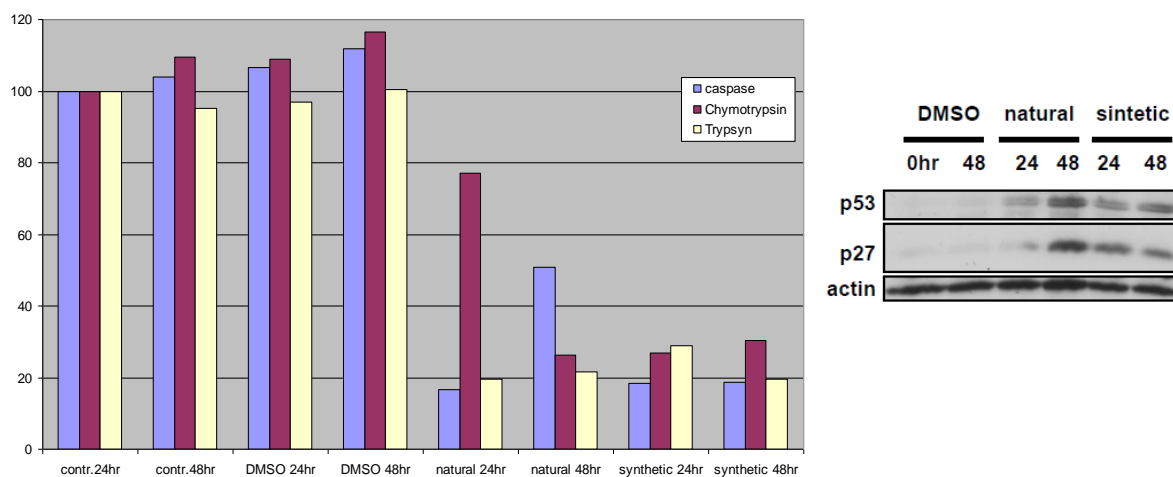
Eine Markierung des Zielproteins erfolgt durch die Anbringung einer Poly-Ubiquitin-Seitenkette. Bei Ubiquitin handelt es sich um 8 kDa kleine Proteine, welche an eine freie Aminogruppe des Zielproteins angebracht werden. Über enzymatische Prozesse werden nun immer weitere Ubiquitin-Moleküle an den Lys-48 Rest des Ubiquitins angebracht, bis eine lange Kette entsteht, die vom Proteasom erkannt wird.<sup>55</sup> Das abzubauenende Protein dringt nun in die innere Pore des Proteasoms ein, wo es zu kurzen, sieben Aminosäuren-tragenden Fragmenten abgebaut wird. Die inneren beiden Ringe des Proteasoms tragen auf ihrer Innenseite die aktiven Zentren in den  $\beta$ -Untereinheiten.<sup>52,56</sup> Jede dieser Untereinheiten besitzt eine unterschiedliche proteolytische Aktivität. Während Untereinheit  $\beta$ -1 eine Caspase-ähnliche Aktivität aufweist und nach sauren Aminosäuren spaltet, spaltet  $\beta$ -2 Trypsin-ähnlich nach basischen Aminosäuren. Die  $\beta$ -5 Untereinheit spaltet dagegen nach hydrophoben Aminosäuren und weist damit eine Chymotrypsin-ähnliche Aktivität auf.<sup>57</sup>

In bösartigen Tumorzellen ist durch eine erhöhte Proteasomaktivität das Proteasom-Ubiquitin-Wechselspiel gestört, weshalb es auch vermehrt zu einer Zersetzung wichtiger Zellwachstums-regulierender Proteine kommt. Das Tumorsuppressorprotein p53 beispielsweise regelt die Aktivierung des Proteins p21<sup>cip1/WAF1</sup>, was letztlich zu einem Anhalten der Zelle in der G1-Phase des Zellzyklusses führt (Abbildung 12). Der proteasomale Abbau des Cyclin Kinase Inhibitors p27<sup>kip1</sup> resultiert im verfrühten Einsetzen der S-Phase.<sup>58</sup> Sowohl die Degradation von p53, als auch der Abbau von p27<sup>kip1</sup> hat somit eine Verkürzung der G1-Phase zur Folge, so dass in Tumorzellen letztlich eine schnellere Zellproliferation ermöglicht wird. Wie in durchgeführten Studien zu dem Proteasominhibitor Argyrin F deutlich wird, kann eine Verlangsamung des p27<sup>kip1</sup>-Abbaus zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums führen.<sup>59</sup> Zudem wurde in mehreren Studien deutlich, dass eine durch Überexpression oder Proteasominhibierung erhöhte p27<sup>kip1</sup>-Konzentration in den Zellen zur Apoptose, dem programmierten Zelltod, führt.<sup>60</sup>



**Abbildung 12** Zellzyklus einer eukaryotischen Zelle.

Nach der Isolierung von Baceridin (**78**) 2011 wurde in ersten biologischen Assays eine moderate zytotoxische Aktivität der Verbindung gegenüber Mausfibroblasten mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 2.1  $\mu\text{g/mL}$  gefunden. Darüber hinaus zeigt sich eine schwache antimikrobielle Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*. In weiterführenden Studien, welche 2012 von Kalesses und Malek durchgeführt wurden, zeigte sich eine bemerkenswerte Aktivität des Hexapeptids **78** gegenüber dem Proteasom.<sup>61</sup> Eine Behandlung von HeLa-Zellen (Cervix-Karzinom) mit synthetischem und authentischem Baceridin (**78**) ergab IC<sub>50</sub>-Werte von 152  $\text{ng/mL}$  (synthetisches Baceridin) und 457  $\text{ng/mL}$  (authentische Probe). Darüber hinaus wurde die Proteasomaktivität in HeLa-Zellen untersucht, die mit 1  $\mu\text{g/mL}$  Baceridin (**78**) behandelt wurden (vgl. *Abbildung 13*).



**Abbildung 13** Proteasomaktivität in HeLa-Zellen und Anreicherung der Proteine p27<sup>kip1</sup> und p53.

Die unterschiedlichen Aktivitäten des synthetischen und des authentischen Peptids lassen auf Salzeffekte schließen, da beide Substanzen unterschiedlich gereinigt wurden (vgl. *Seite 43*). Man sieht jedoch in beiden Fällen einen deutlichen Aktivitätsverlust des Proteasoms. Diese ersten *in vitro* Tests mit isoliertem 20S Proteasom zeigen, dass die Aktivitäten aller drei  $\beta$ -Untereinheiten des eukaryotischen Proteasoms gesenkt werden.<sup>61</sup>

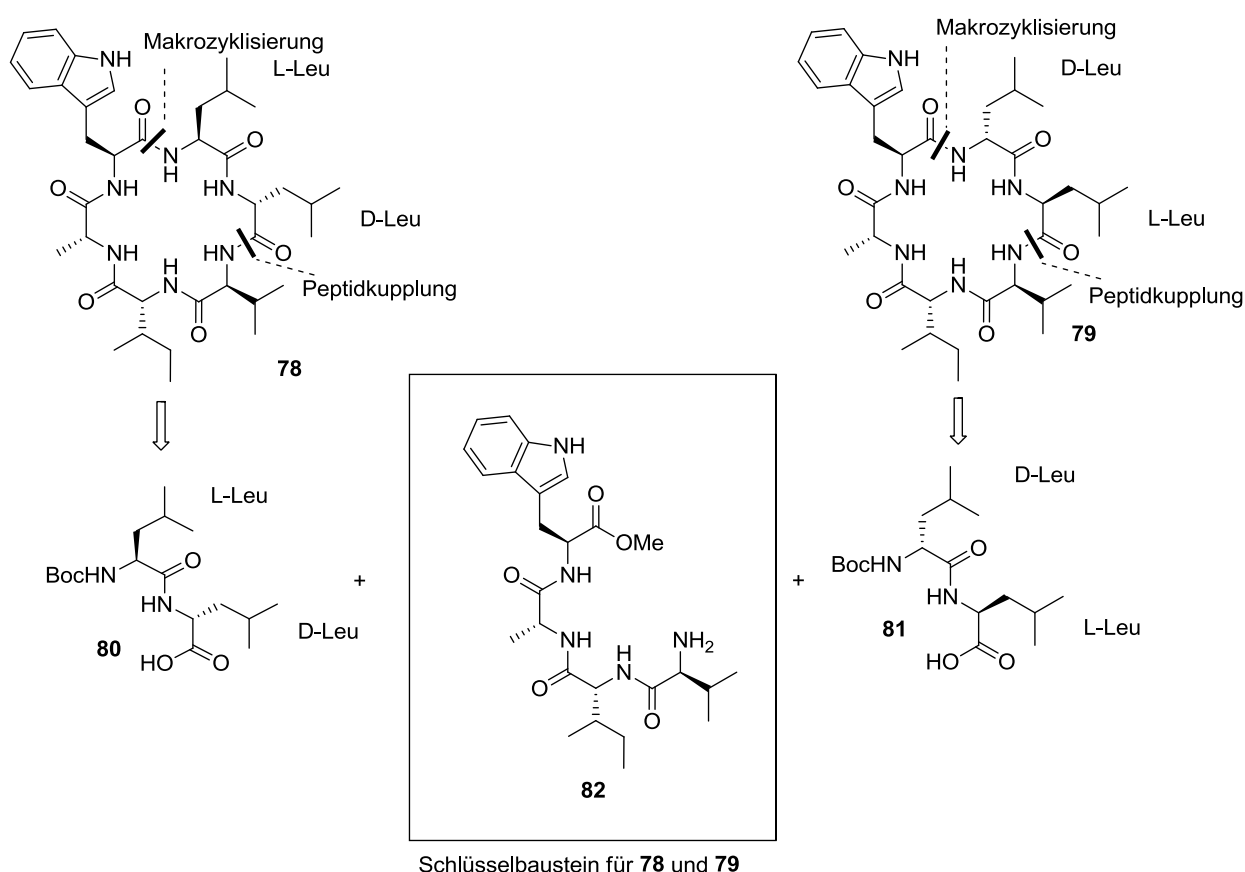
Das Potential des Baceridins (**78**) als Proteasominhibitor wird zurzeit von der Arbeitsgruppe Malek weiter untersucht und soll zusätzlich *in vivo* getestet werden.



### 4.3 Totalsynthese von Baceridin

#### 4.3.1 Retrosynthetische Überlegungen zu Baceridin

Im Fokus dieser Arbeit steht die Totalsynthese zweier Isomere von Baceridin (**78**), welche sich in der Konfiguration zweier Leucin-Einheiten unterscheiden. Da beide Isomere jedoch eine identische Sequenz der anderen Aminosäuren enthalten sollen, wird der retrosynthetische Schnitt zwischen dem jeweiligen Leucin-Dipeptid **80** bzw. **81** (vgl. *Schema 38*) und dem Tetrapeptid **82** gesetzt.

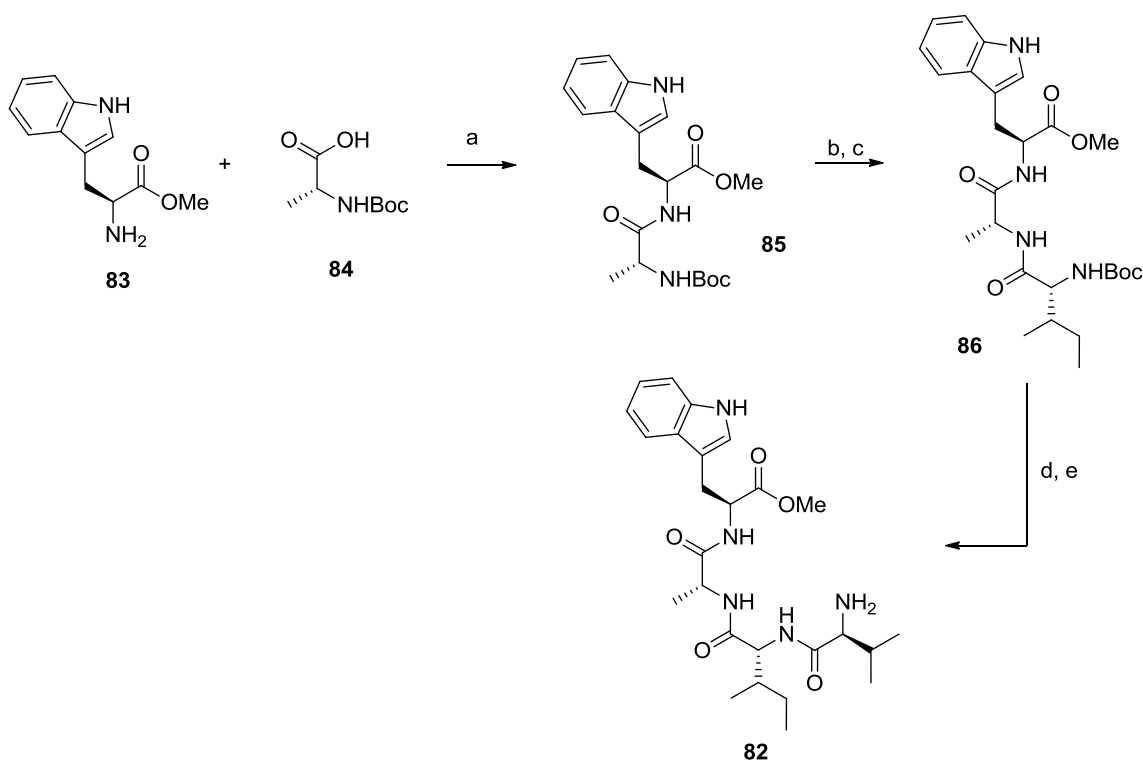


**Schema 38** Retrosynthese der Baceridin-Isomere **78** und **79**.

Eine Verknüpfung der Aminosäuren innerhalb der Fragmente soll über Peptidkupplungen erfolgen, eine Makrozyklisierung kann nach Synthese der linearen Hexapeptide durchgeführt werden. Alle benötigten Aminosäuren können in der jeweils benötigten geschützten Form kommerziell erhalten werden.

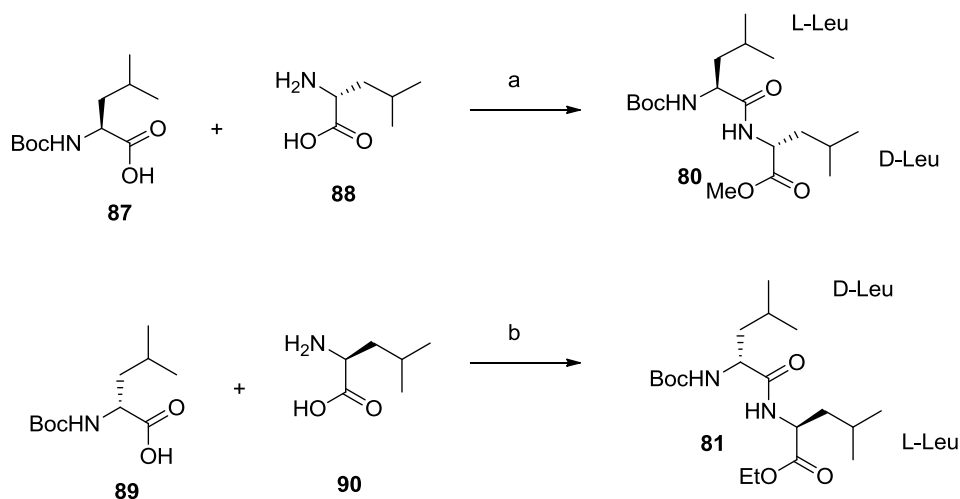
## 4.3.2 Synthese der Peptidbausteine

Die Synthese des Tetrapeptids **82** beginnt mit der Kupplung von L-Tryptophan-Methylester (**83**) und Boc-D-Alanin (**84**), welche in 91% durchgeführt werden kann. Die Reaktion wird durch 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) und Hydroxybenzotriazol (HOBt) vermittelt und ergibt Dipetid **85**. Anschließend wird die Boc-Schutzgruppe durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure entfernt und eine Kupplung mit Boc-D-*allo*-Isoleucin durchgeführt. Tripeptid **86** wird in guter Ausbeute erhalten, ein weiteres Mal entschützt und letztlich unter den vorherigen Bedingungen mit Boc-L-Valin gekuppelt. Tetrapeptid **82** wird dabei in guter Ausbeute erhalten.



**Schema 39** Synthese des Tetrapeptids **82**. a) EDC, HOBt, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 14 h, 91%; b) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C bis RT, 90 min; c) Boc-D-*allo*-Ile, EDC, HOBt, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 14 h, 64% über 2 Stufen; d) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C bis RT, 90 min; e) Boc-L-Valin, EDC, HOBt, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 14 h, 50% über 2 Stufen.

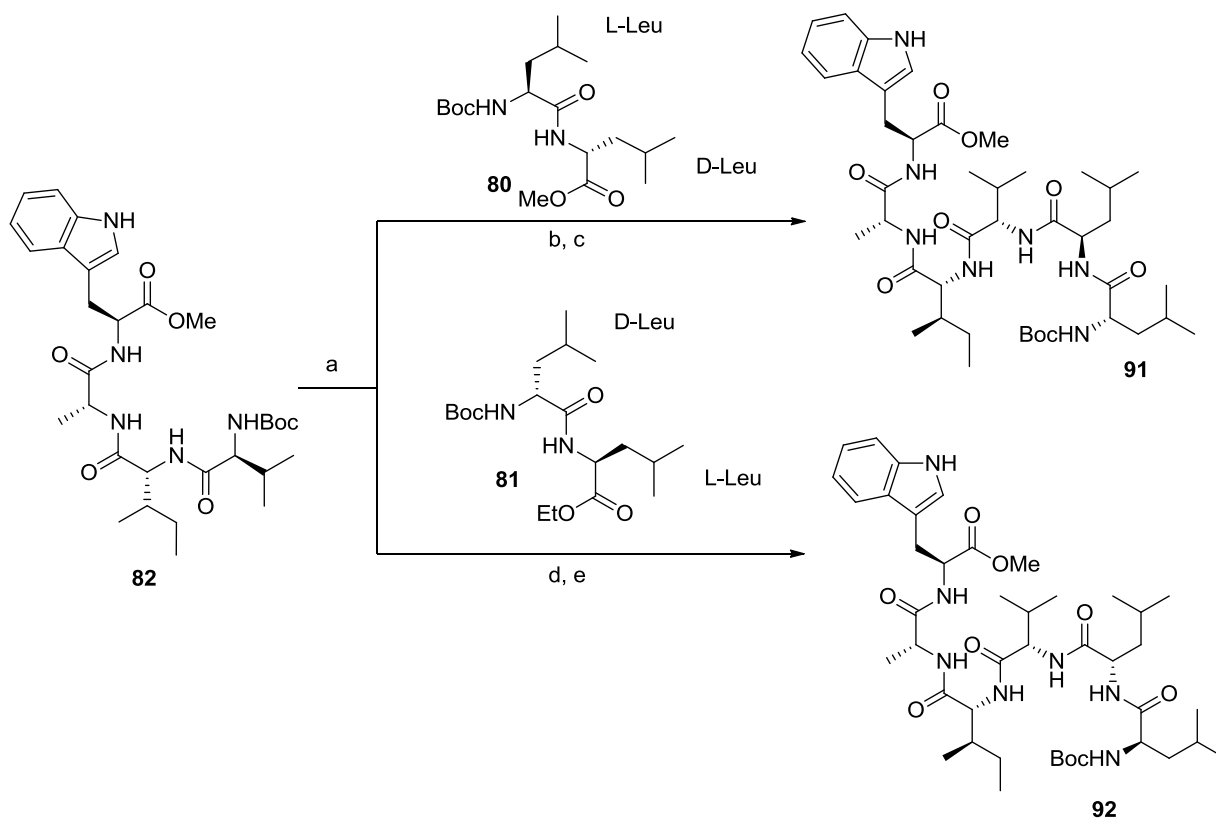
Nach der Synthese des Schlüsselbausteins **82** werden nun die Dipeptide **80** und **81** synthetisiert. Der Unterschied liegt hierbei in der Reihenfolge der verschiedenen geschützten D- und L-Leucine. Die Kupplung erfolgt erneut mit EDC und HOBt, sodass die gewünschten Produkte **80** und **81** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden.



**Schema 40** Synthese der Dipeptide **80** und **81**. a) EDC, HOBt, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 14 h, 92%;  
 b) EDC, HOBt, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 14 h, 89%.

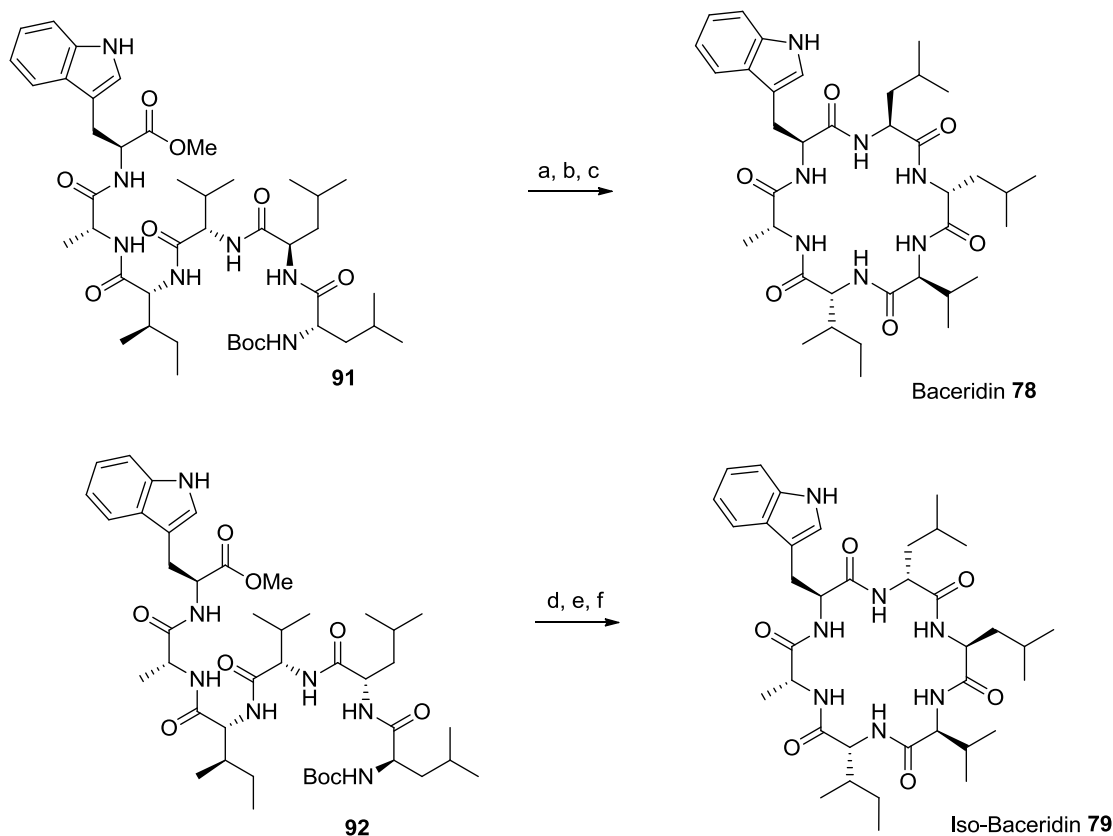
### 4.3.3 Synthese der zyklischen Hexapeptide Baceridin und Iso-Baceridin

Nach der erfolgreichen Synthese der Bausteine **80**, **81** und **182** sollen im nächsten Schritt der Synthese die linearen Hexapeptide **91** und **92** dargestellt werden. Auch hier ist nach vorangegangener Boc-Entschützung bzw. Verseifung der entsprechenden Peptide eine Kupplung mit EDC und HOBt möglich. Die Ausbeuten sind zufriedenstellend, Verbindung **92** liegt jedoch als Gemisch zweier Rotamere vor.



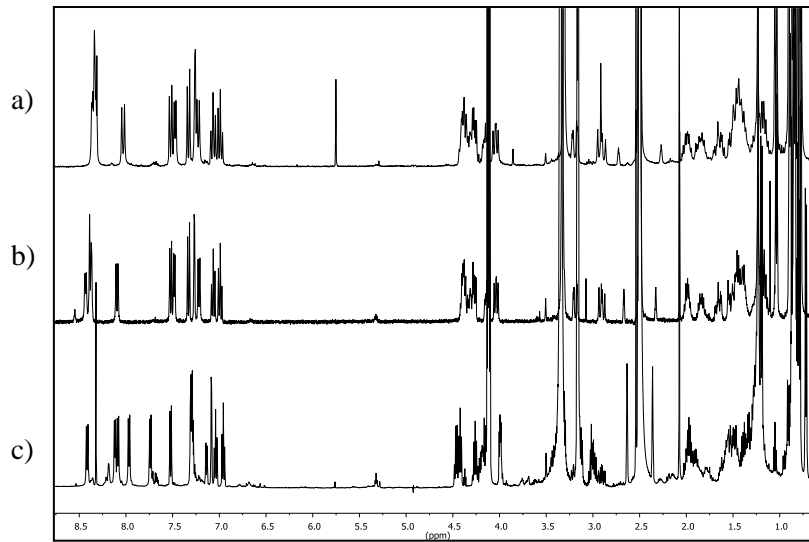
**Schema 41** Synthese der linearen Hexapeptide **91** und **92**. a) TFA,  $CH_2Cl_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT, 90 min; b) LiOH, THF/MeOH/ $H_2O$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT, 2 h; c) EDC, HOBt, DIPEA,  $CH_2Cl_2$ , RT, 14 h, 59% über 3 Stufen; d) LiOH, THF/MeOH/ $H_2O$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT, 2 h; e) EDC, HOBt, DIPEA,  $CH_2Cl_2$ , RT, 14 h, 47% über 3 Stufen.

Mit beiden Hexapeptiden **91** und **92** wird wie erhalten weitergearbeitet und nach Verseifung und Boc-Entschützung werden schließlich die Makrozyklen mit Hilfe von 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) und HOBt geschlossen.



**Schema 42** Abschluss der Totalsynthese von Baceridin **78** und Iso-Baceridin **79**. a)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$  bis  $\text{RT}$ , 6 h; b)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  bis  $\text{RT}$ , 90 min; c)  $\text{TBTU}$ ,  $\text{HOBt}$ ,  $\text{DIPEA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{RT}$ , 14 h, 74%; d)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$  bis  $\text{RT}$ , 6 h; e)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  bis  $\text{RT}$ , 90 min; f)  $\text{TBTU}$ ,  $\text{HOBt}$ ,  $\text{DIPEA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{RT}$ , 14 h, 70%.

Die erhaltenen Baceridin-Isomere werden zunächst mittels einfacher Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt und später über HPLC sauber erhalten. Interessanterweise unterscheiden sich dabei die NMR-Spektren, vor allem aber die Drehwerte, von den Vergleichswerten der authentischen Verbindung. Eine zweifelsfreie Aufklärung der korrekten Aminosäuresequenz ist somit erst nach erneuter Reinigung mittels HPLC am HZI in Braunschweig möglich. Die Unterschiede in der Analytik der Verbindungen sind aller Wahrscheinlichkeit nach auf Salzeffekte zurückzuführen. Letztlich wird die absolute Stereochemie des Naturstoffs entsprechend Verbindung **78** bestimmt (Abbildung 14, Seite 44).

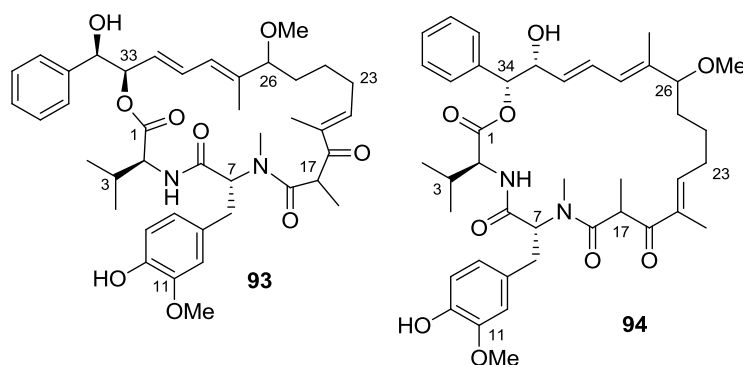


**Abbildung 14** Vergleich der NMR-Spektren von a) synthetischem Baceridin, b) authentischem Baceridin und c) Iso-Baceridin.

## 5. Synthetischer Teil – Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B

### 5.1 Isolierung, Strukturaufklärung und biologische Aktivität der Aetheramide

Myxobakterien wie *Sorangium cellulosum* gelten als wichtige Quelle für biologisch interessante Sekundärmetabolite (vgl. Seite 3). Kürzlich identifizierte die Arbeitsgruppe um R. Müller in Saarbrücken mit *Aetherobacter rufus* einen neuen Stamm von Myxobakterien. Bei genauerer Untersuchung des Stammes SBSr003 wurden zwei Sekundärmetabolite, die Aetheramide A (**92**) und B (**93**) gefunden, deren Strukturen über NMR-spektroskopische Methoden und ESI-MS-Analysen aufgeklärt wurden. Darüber hinaus wurden chemische Derivate, wie Mosher-Ester untersucht und homonukleare (H-H) und heteronukleare (C-H)-<sup>2,3</sup>J-Kopplungen sowie quantenmechanische Berechnungen zur Charakterisierung herangezogen.<sup>62</sup>



**Abbildung 15** Struktur der Aetheramide A (**93**) und B (**94**).

Ähnlich wie beispielsweise bei den Thuggacinen,<sup>63</sup> welche aus *Sorangium cellulosum* isoliert wurden, geht Aetheramid A (**93**) in Methanol-Lösung durch Umesterung in Aetheramid B (**94**) über, bis nach 48 Stunden ein 1:1 Gleichgewicht zwischen beiden Verbindungen vorliegt.

Strukturell weisen beide Depsipeptide einige interessante Besonderheiten auf. So beinhaltet der 21-gliedrige bzw. 22-gliedrige Makrozyklus neben einem polyketidischen Teil (C16 bis C40) zwei Aminosäuren auf. Dabei ist zusätzlich zu L-Valin auch eine 3-Methoxy-N-Methyl-D-Tyrosin-Untereinheit im Grundgerüst enthalten. Insgesamt beinhalten die Aetheramide sechs stereogene Zentren, wobei lediglich die absolute Konfiguration von vier Stereozentren als aufgeklärt gilt. Die korrekte Konfiguration des Naturstoffs an der Methylmalonyl-Einheit stellt sich im Makrozyklus selbst ein, so dass lediglich das Stereozentrum an der Methoxygruppe unbekannter Konfiguration bleibt.

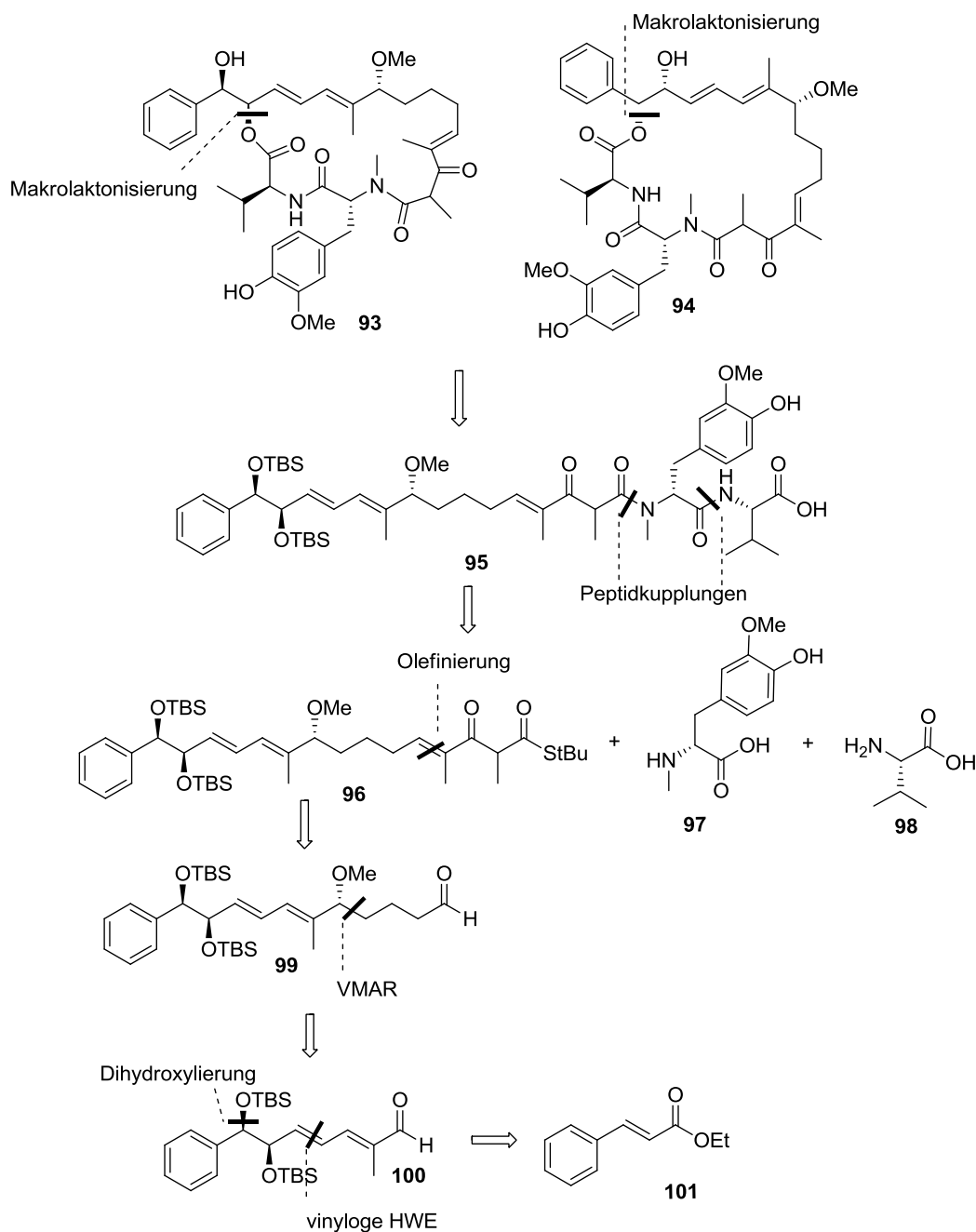
In biologischen Assays zeigten sich mehrere interessante Aktivitäten der Aetheramide. So ergaben sich moderate Aktivitäten gegenüber einigen Pilzen sowie eine starke *in vitro*-Cytotoxizität gegenüber HCT-116 Darmkrebs-Zelllinien mit einem IC<sub>50</sub> Wert im nanomolaren Bereich (111 bzw. 112 nM). Der genaue Wirkmechanismus ist zurzeit noch nicht aufgeklärt, es zeigte sich lediglich, dass die Aetheramide bereits in einem niedrigen Konzentrationsbereich (1 μM) Aktin-Fibrillenbündel in humanen Osteosarkom-Zellen (U-2OS) und humanen Bindegewebszellen (HSF-1) induzieren. Diese Beobachtung wird derzeit weitgehender untersucht.<sup>62</sup>



## 5.2 Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B

## 5.2.1 Retrosynthetische Überlegungen zu den Aetheramiden A und B

Aetheramid A (**93**) und Aetheramid B (**94**) gehen in Lösung durch Umesterung ineinander über (vgl. Seite 4), weshalb die Synthese über den gemeinsamen linearen Vorläufer **95** erfolgen kann. Erst im letzten Schritt, der Makrolaktonisierung, soll simultan die Bildung beider Verbindungen erfolgen. Wird das Kohlenstoffgrundgerüst der Aetheramide betrachtet, so lässt sich dieses in die drei Fragmente **96**, **97** und **98** unterteilen, wobei L-Valin (**98**) kommerziell erhalten wird.

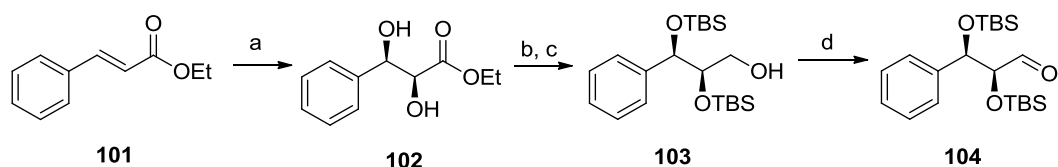


Schema 43 Retrosynthetische Analyse der Aetheramide.

Neben 3-OMe-D-DOPA (**97**) soll der polyketidische Teil **96** aufgebaut werden, wobei die Verknüpfung der Fragmente über Peptidkupplungen erfolgen soll. Während Fragment **97** über sieben Stufen aus D-Tyrosin (**133**) synthetisiert werden kann, soll Fragment **96** über eine Olefinierung mit einem Thioester-Phosphonat an Aldehyd **7** generiert werden. Eine Synthese von **99** ist durch eine enantioselektive vinyloge Mukaiyama-Reaktion (VMAR) mit anschließender Reduktion der Doppelbindung unter Verwendung von Stryker's Reagenz an Aldehyd **100** möglich. Eine vinyloge Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion am dihydroxylierten Zimtsäureester (**101**) dient dabei zum Aufbau des Aldehyds **100** (vgl. *Schema 43, Seite 47*).

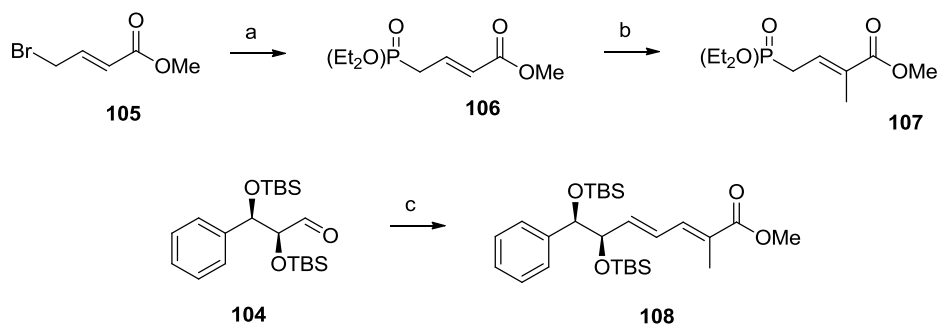
### 5.2.2 Synthese des Esters **114** über eine vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion

Die Synthese des Fragments **96** der Aetheramide beginnt mit kommerziell erhältlichem Zimtsäureethylester (**101**), welcher in einer Dihydroxylierung nach Sharpless<sup>64</sup> enantioselektiv zu Diol **102** umgesetzt wird. Bei der Reaktion wird AD-mix  $\beta$  verwendet, wodurch das erhaltene Produkt eine (*R,R*)-Konfiguration aufweist. Im Anschluss werden die beiden freien Alkohole als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt. Nach Reduktion des Esters mit Diisobutylaluminiumhydrid zu Alkohol **103**, wird folgend unter Verwendung des Swern-Protokolls<sup>65</sup> zu Aldehyd **104** oxidiert.



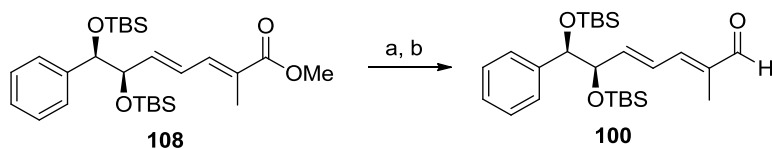
**Schema 44** Darstellung des Aldehyds **104**. a) AD-mix  $\beta$ ,  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$ , *t*-BuOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C bis RT, 14 h, 77%; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C bis RT, 14 h, 99%; c) DiBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C, 90 min, 76%; d)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C bis 0 °C, 2 h.

Das konjugierte Doppelbindungssystem soll im nächsten Schritt *via* vinyloger Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion<sup>66</sup> aufgebaut werden, weshalb zunächst Phosphonat **107** dargestellt wird. Dieses gelingt über zwei literaturbekannte Stufen aus Bromid **105**.<sup>67</sup> Dabei wird zunächst Bromid **105** durch Reaktion mit Triethylphosphit in Phosphonat **106** überführt, welches anschließend an der  $\alpha$ -Position methyliert wird. Nach erfolgreicher Darstellung von **107** wird eine Olefinierung an **104** durchgeführt, welche die gewünschte Verbindung **108** in guter Ausbeute und Selektivität (*E/Z* 6:1) ergibt.



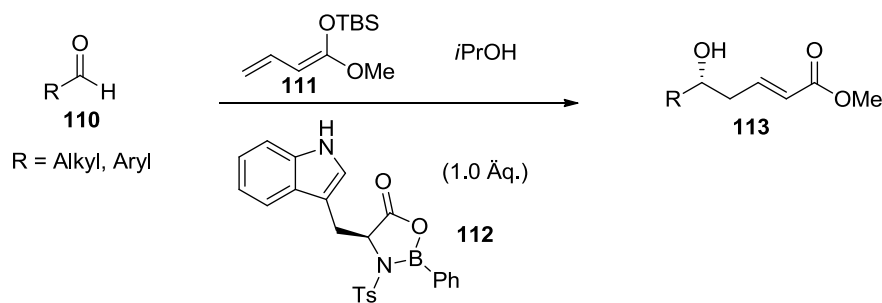
**Schema 45** Synthese des HWE-Reagenzes **107** und vinylloge HWE zu Verbindung **108**. a)  $P(\text{OEt})_3$ ,  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , 90 Min; b)  $\text{LiHMDS}$ ,  $\text{MeI}$ ,  $\text{THF}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  bis  $\text{RT}$ , 2 h, 68%; c)  $n\text{-BuLi}$ , **107**,  $\text{THF}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 79% über 2 Stufen, *E/Z* 6:1.

Ester **108** wird nun erneut einer Reduktion mit anschließender Oxidation unterzogen und ergibt somit Aldehyd **100**, welcher in eine vinylloge Mukaiyama-Aldolreaktion (VMAR) eingesetzt werden soll.



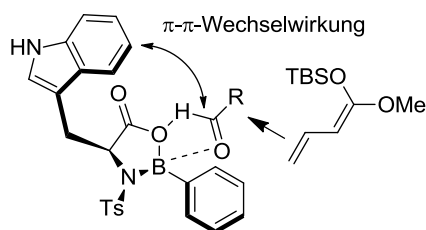
**Schema 46** Darstellung des Aldehyds **100**. a)  $\text{DiBAL-H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 90 min, 87%; b)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{RT}$ , 2 h, *quant*.

Eine Möglichkeit zur enantioselektiven Durchführung der VMAR veröffentlichten Kalesse und Simsek 2007 (siehe *Tabelle 3*, *Seite 50*).<sup>68</sup> Unter Verwendung einer Oxazaborilidinon-Lewisäure war es möglich, Ketenacetal **111** in eine Aldolreaktion mit verschiedenen kommerziell erhältlichen und einfachen  $\alpha$ -chiralen Aldehyden einzusetzen. Die entsprechenden  $\gamma$ -alkylierten Produkte wurden in guten Enantioselektivitäten und Ausbeuten erhalten.

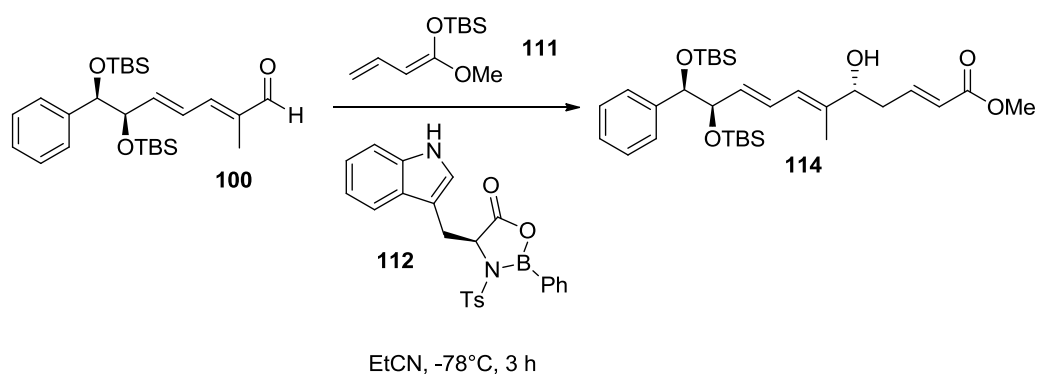
**Tabelle 3** Enantioselective VMAR nach Kalesse und Simsek.<sup>68</sup>

Eintrag	Aldehyd	Ausbeute / %	ee / %
1	Pivaldehyd	65	99
2	Valeraldehyd	70	94
3	Cyclohexylcarbaldehyd	80	96
4	2-Furfural	66	83
5	Benzaldehyd	60	80
6	<i>E</i> -Zimtaldehyd	30	76

Die Enantioselectivität der Reaktion ist darauf zurückzuführen, dass sich bei der Kombination der Aminosäure und des Borans ein Fünfring ausbildet. Der Rest des Tryptophans sowie der Phenylrest des Borans ordnen sich dabei oberhalb bzw. unterhalb der Fünfringebene an. Aufgrund auftretender  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen dem Aldehyd und dem Tryptophan nimmt das Substrat bevorzugt die Position oberhalb der Ebene ein. Der Angriff des Ketenacetals erfolgt nun von der *re*-Seite und ergibt das Produkt in hoher Enantioselectivität (vgl. *Abbildung 15*).<sup>69</sup>

**Abbildung 15** Übergangszustand der VMAR nach Kalesse und Simsek.<sup>69</sup>

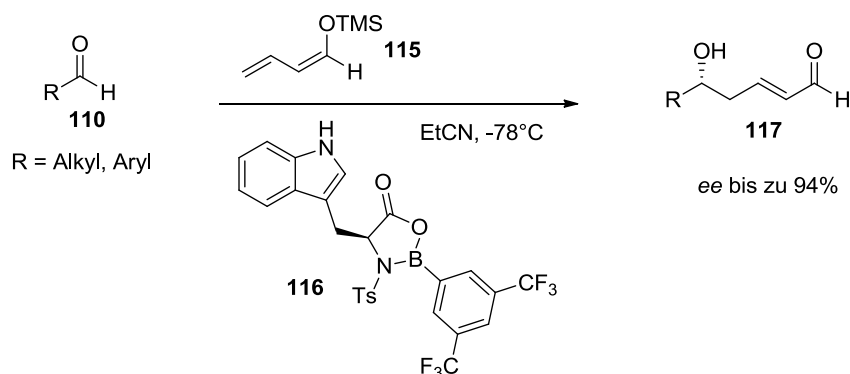
Für die Synthese der Aetheramide werden Aldehyd **100** und Ketenacetal **111** als Reaktionspartner unter den von Simsek veröffentlichten Bedingungen umgesetzt. Als Lösungsmittel wird Propionitril verwendet und eine Reaktionstemperatur von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingehalten.

**Tabelle 4** Versuche zur VMAR mit Ketenacetal **111**.

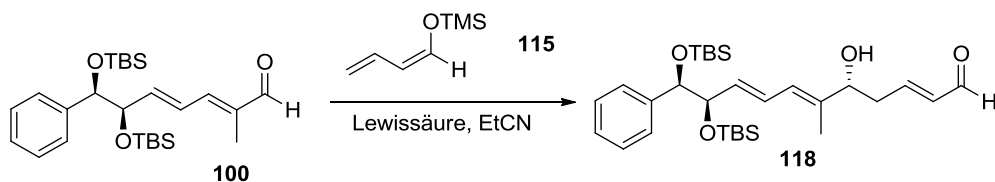
Eintrag	Lewissäure	Additiv (1.0 Äq.)	Ausbeute <b>114</b> / %	
			<b>TBS-114</b>	
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	-	36	15
2	<b>112</b>	-	56 - 70	30 - 10
3	<b>112</b>	B(OMe) <sub>3</sub>	25	70
4	<b>112</b>	<i>i</i> -PrOH	33	13
5	<b>112</b>	Ph <sub>3</sub> P=O	60 - 70	20 - 10

Neben dem Aldolprodukt **114**, wird stets auch das TBS-geschützte Produkt erhalten, was die Ausbeute des freien Alkohols **114** verringert. Die Reaktion verläuft allerdings enantioselektiv mit einem *ee*-Wert von 95% (ermittelt über NMR). Zur Verringerung der Bildung vom TBS-Produkt werden verschiedene Additive verwendet. Durch die Zugabe von Trimethoxyboran (Eintrag 3) ist ein Einsatz der Lewissäure von 20 mol% möglich, es wird jedoch verstärkt das TBS-geschützte Produkt gebildet. Eine Zugabe von Isopropanol, welche von Simsek als Möglichkeit zum Abfangen der TBS-Gruppe publiziert wurde, verringert nur die Gesamtausbeute, nicht jedoch das Verhältnis zwischen freiem und geschütztem Produkt (Eintrag 4). Auch eine Zugabe von Triphenylphosphinoxid<sup>70</sup> (Eintrag 5) hat keinen nennenswerten Effekt auf die Produktselektivität. Als beste Durchführung erweist sich somit Eintrag 2, bei der das Produkt mit bis zu 70% gebildet wird. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Ausbeute bei erhöhter Ansatzgröße (0.4 mmol) auf bis zu 56% abnimmt.

Da nach der VMAR ein Aldehyd zur weiteren Synthese nötig wäre, wird außerdem versucht, die Reaktion nach einem 2010 von Kalesse und Gieseler veröffentlichten Protokoll enantioselektiv mit Dienolether **115** durchzuführen. Unter Verwendung von CF<sub>3</sub>-substituiertem Dichlorphenylboran zur Darstellung der Lewissäure war erstmals die enantioselektive Umsetzung eines Aldehyds mit Dienolether **115** möglich.<sup>71</sup>

**Tabelle 5** Enantioselektive VMAR nach Kalesse und Gieseler unter Verwendung von **115**.<sup>71</sup>

Im Folgenden wird das beschriebene Protokoll auf Aldehyd **100** angewendet, wobei unterschiedlichste Bedingungen zum Einsatz kommen. Dabei wird die Reaktion zunächst unselektiv mit Bortrifluorid-Etherat durchgeführt, um die generelle Reaktivität zu testen. Anschließend werden die Lewissäure **112** und **116** in der Reaktion untersucht.

**Tabelle 6** Versuche zur VMAR mit Dienolether **115**.

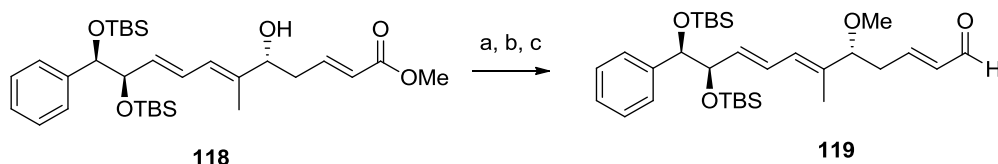
Eintrag	Lewissäure	Temperatur	Beobachtung
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	$-78^\circ\text{C}$	Kein Umsatz
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	$-30^\circ\text{C}$	Kein Umsatz
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	$0^\circ\text{C}$	Kein Umsatz
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	RT	Zersetzung
5	<b>112</b>	$-78^\circ\text{C}$ bis $-30^\circ\text{C}$	Kein Umsatz
6	<b>116</b>	$-78^\circ\text{C}$ bis $-30^\circ\text{C}$	Kein Umsatz
7	<b>116</b>	$0^\circ\text{C}$	Kein Umsatz

Da bei einer Umsetzung mit Bortrifluorid-Etherat bei  $-78^\circ\text{C}$  kein Umsatz zu erkennen ist, wird die Reaktionstemperatur erhöht, wobei lediglich eine Zersetzung des Startmaterials zu beobachten ist (Tabelle 6, Eintrag 1-4). Anschließend wird die VMAR ebenfalls mit den Oxazaborolinon-Lewissäuren **112** und **116** durchgeführt, welche ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt führen. Da der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte und  $\alpha$ -substituierte Aldehyd **100** zu

unreaktiv für die Umsetzung mit Dienolether **115** zu sein scheint, wird mit Ester **114** weiter verfahren.

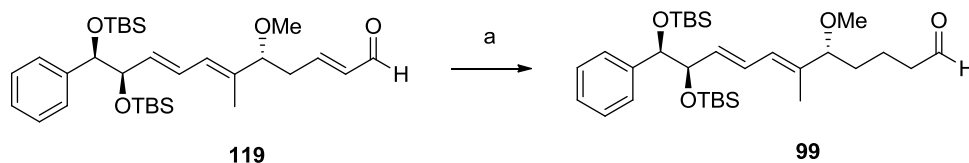
### 5.2.3 Synthese des Aldehyds **99**

Im weiteren Verlauf der Synthese wird Ester **118** an der freien Hydroxygruppe methyliert. Da eine Umsetzung mit Natriumhydrid und Methyljodid nach einigen Stunden ohne nennenswerten Umsatz zur Zersetzung des Startmaterials führt, wird auf Protonenschwamm und Meerweinsalz zurückgegriffen. Der Protonenschwamm muss nach beendeter Reaktion sauber abgetrennt werden, da er anschließende Reaktionen beeinflussen kann. Im Anschluss wird Ester **118** über eine Oxidations-Reduktions-Sequenz in sehr guten Ausbeuten zu Aldehyd **119** umgesetzt.



**Schema 47** Darstellung des Aldehyds **119**. a)  $\text{MeO}_3^+\text{BF}_4^-$ , Proton Sponge<sup>®</sup>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 14 h, quant;  
b) DiBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 90 min, 91%; c)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h.

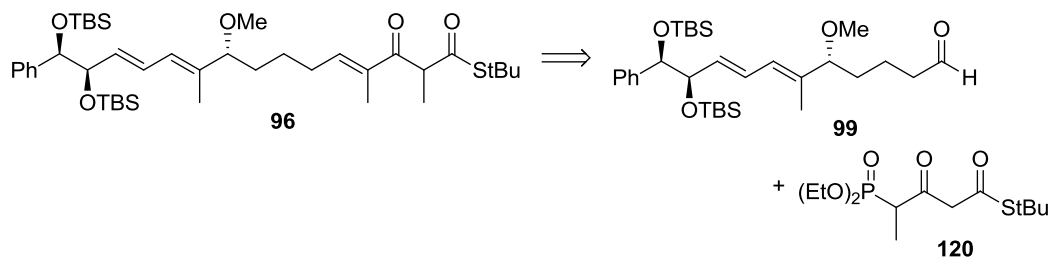
Mittels Stryker's Reagenz kann nun der konjugierte Aldehyd **119** reduziert werden.<sup>72</sup> Dabei wurde zunächst das von Kalesse *et al.* veröffentlichtes Protokoll angewandt, welches ein Rühren des Aldehyds **119** mit einer stöchiometrischen Menge Stryker's Reagenz über Nacht und anschließende Aufarbeitung mit Ammoniumchloridlösung beinhaltet (vgl. *Schema 20*, Seite 20). Die Umsetzung unter diesen Bedingungen führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt **99**. Unter Verwendung von Phenylsilan als quantitative Hydridquelle<sup>73</sup> ergibt die Reaktion letztlich in guter Ausbeute Aldehyd **99**. Neben dem Einsatz des Stryker's Reagenz in katalytischer Menge (5 mol%) ist unter diesen Bedingungen eine Verkürzung der Reaktionszeit möglich.



**Schema 48** Synthese des Aldehyds **99**. a) *Stryker's Reagenz* (5 mol%),  $PhSiH_3$  (1.5 Äq.), Toluol, 45 min, 46% über 2 Stufen.

### 5.2.4 Synthese des Nordfragments

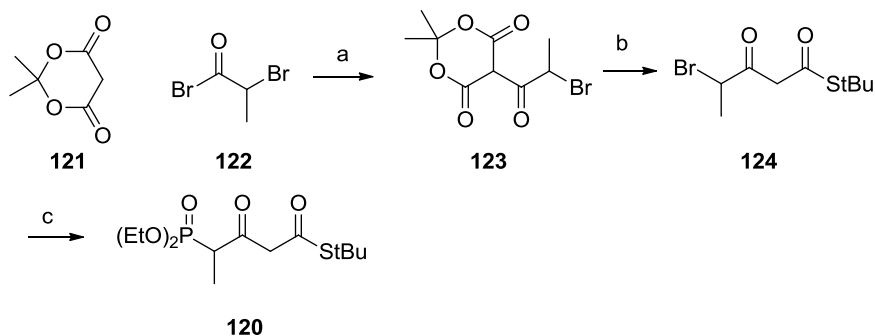
Die Synthese des  $\beta$ -Keto-Thioesters **96** vervollständigt das Nordfragment der Aetheramide. Dabei soll das Dicarbonsystem über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zwischen Aldehyd **99** und Phosphonat **120** aufgebaut werden. Eine Kupplung an das Südfragment **139** soll anschließend durch Silbersalze<sup>74</sup> oder Kupfer(Diodid)<sup>75</sup> durchgeführt werden. Die Darstellung des Phosphonats **126** ist literaturbekannt<sup>74</sup> und auch die Kupplung eines methyliertenamins und eines Thioesters ist bereits beschrieben.<sup>76</sup> Lediglich der Zeitpunkt der Einführung der Methylgruppe in  $\alpha$ -Position zum Thioesters bleibt zu untersuchen.



**Schema 49** Retrosynthese zu Verbindung **96**.

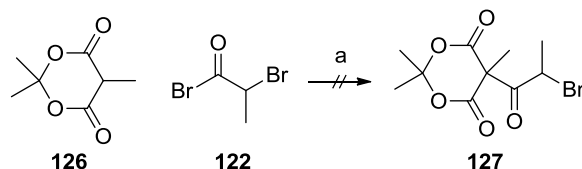
Die Darstellung des Phosphonats **120** beginnt mit der Umsetzung von Meldrumsäure (**121**) mit Bromid **122** nach Deprotonierung durch Pyridin.<sup>74</sup> Anschließendes Refluxieren in *tert*-Butylthiol ergibt Verbindung **124**, welche durch Umsetzung mit *in situ* generiertem Natriumphosphit in Phosphonat **120** überführt wird.





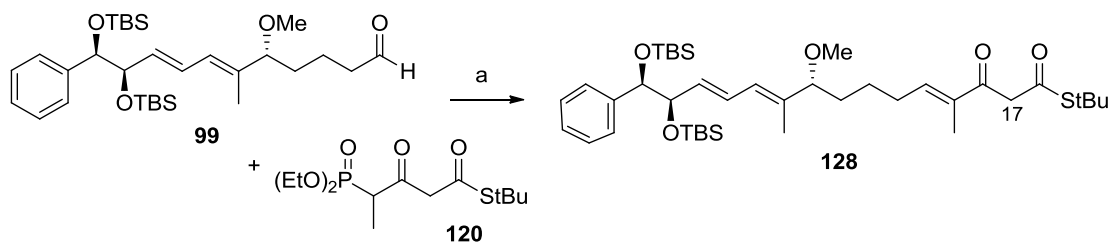
**Schema 50** Synthese des Phosphonats **120**.<sup>74</sup> a) Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 45 min; b) HStBu, Benzol, Rückfluss, 2 h, 82% über 2 Stufen; c) Na,  $\text{HP}(\text{OEt})_2$ , THF, NaH, THF, RT, 14 h, quant.

Versuche, die Reaktionssequenz ausgehend von Methylmeldrumsäure (**126**) führen lediglich zu einer Zersetzung der Verbindung **127**.



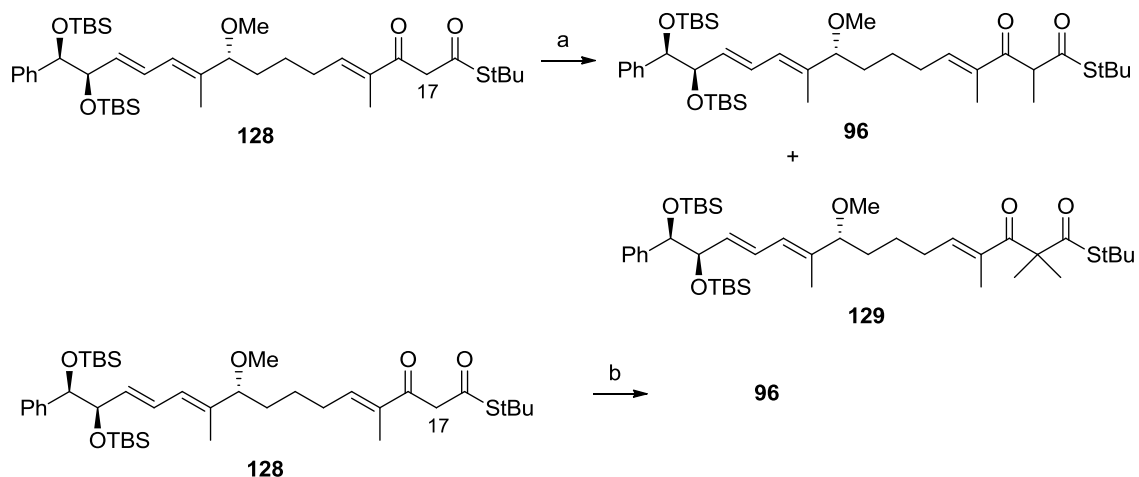
**Schema 51** Umsetzung von Methylmeldrumsäure (**126**). a) Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 45 min.

Erste Versuche der HWE-Reaktion von **99** mit **120** unter der Verwendung von Kaliumhexamethyldisilazid als Base<sup>74</sup> ergeben Verbindung **128** E-selektiv in guter Ausbeute. Das Produkt liegt als eine 1:1 Mischung der Keto- und der Enolform vor.



**Schema 52** HWE-Reaktion zu Verbindung **128**. a)  $\text{KHMDs}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$  bis RT, 14 h, 36%.

Als letzte Stufe vor der Fragmentkupplung soll nun die Methylgruppe an C17 eingeführt werden. Dabei wird sowohl das einfach methylierte Produkt **96** als auch die zweifach methylierte Verbindung **129** während der Umsetzung gebildet werden. Unter Verwendung von Natriumhydrid als Base kann so lediglich ein 1:1 Gemisch der Produkte **96** und **129** erhalten werden, was auch auf die schlechte Dosierbarkeit des Natriumhydrids zurückzuführen ist (Schema 53, Seite 56).

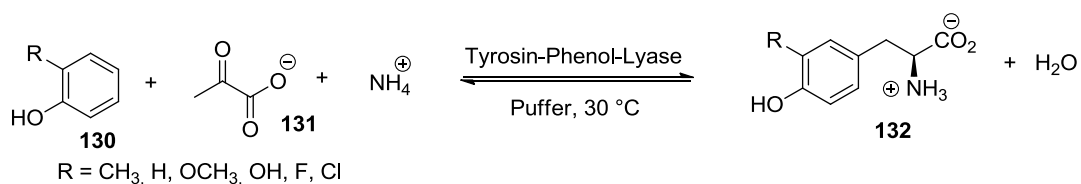


**Schema 53** Methylierung von Verbindung **128**. a) NaH, MeI, 0 °C bis RT, 5 h; b) KHMDS, MeI, THF, -78 °C bis RT, 4 h, 40%, 80% brsm.

Wird Kaliumhexamethyldisilazid als Base verwendet, welches in Lösung kommerziell erhältlich ist und somit eine höhere Genauigkeit bei der Zugabemenge (genau 1.0 Äq.) erlaubt, kann die gewünschte Verbindung **96** nach säulenchromatographischer Trennung von den Resten des Ausgangsmaterials **128** erhalten werden.

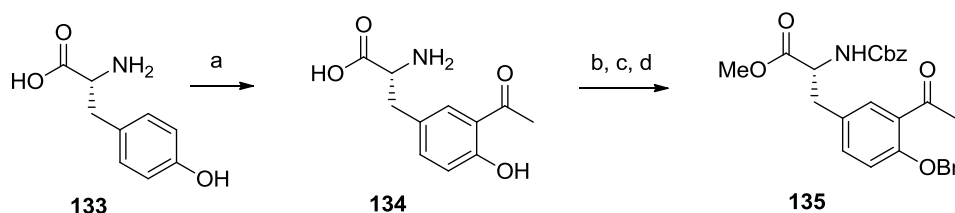
### 5.2.5 Synthese des Südfragments

Das Südfragment **139** enthält neben L-Valin (**98**) einen Methoxy-DOPA Baustein **97**. Dieser kann prinzipiell über Synthese<sup>77</sup> sowie über Biotransformation<sup>78</sup> gewonnen werden. Die Möglichkeit der einstufigen biokatalytischen Synthese von 3-substituierten L-Tyrosin-Derivaten wurde 2010 von Seisser *et al.* beschrieben. Durch die Verwendung einer durch Mutagenese generierten Spezies (M379V), welche sich an der Tyrosin-Phenol-Lyase der *Citrobacter freundii* orientiert, kann in nur einer Reaktion *o*-Methoxyphenol (**130**) mit Pyruvat (**131**) in Anwesenheit eines Ammoniumsalzes zu L-Methoxy-DOPA **132** umgesetzt werden.



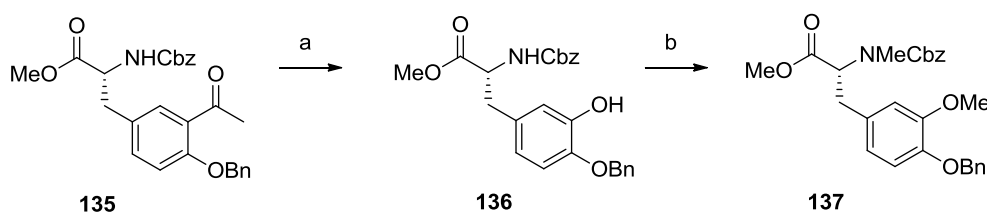
**Schema 54** Biokatalytische Synthese von L-Methoxy-DOPA **132**.<sup>78</sup>

Da zur Synthese der Aetheramide vermutlich die D-Konfiguration benötigt wird, kommt jedoch ausschließlich eine chemische Synthese in Frage. Die Synthese des Südfragments **139** erfolgt größtenteils analog zu einer von Long *et al.* veröffentlichten Synthese von D-Methoxy-DOPA **132**.<sup>79</sup> Es wird von kommerziell erhältlichem D-Tyrosin (**133**) ausgegangen, welches in einer Friedel-Crafts-Reaktion acyliert wird. Im Anschluss werden die freien funktionellen Gruppen des Moleküls geschützt, indem zunächst Carbonsäure **134** zum Methylester umgesetzt wird. Dieses gelingt in guter Ausbeute und ergibt das Hydrochlorid, welches am freien Amin mit einer Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe versehen und an der phenolischen Hydroxygruppe als Benzylether **135** geschützt wird.



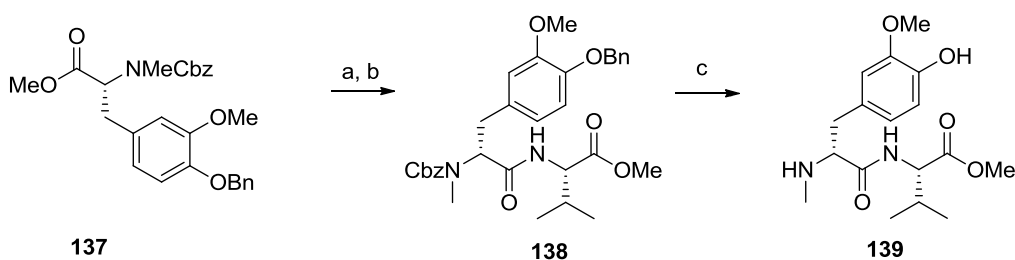
**Schema 55** Synthese von Verbindung **135**. a)  $AlCl_3$ , Acetylchlorid,  $PhNO_2$ ,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , 14 h, 76%; b)  $SOCl_2$ , MeOH, Rückfluss, 14 h, 70%; c)  $CbzCl$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $H_2O$ ,  $Et_2O$ , RT, 3 h, 90%; d)  $BnBr$ ,  $K_2CO_3$ , TBAI, DMF, RT, 6 h, 72%.

Im nächsten Schritt wird mit *meta*-Chlorperbenzoesäure umgesetzt und nach einer Bayer-Villiger-Oxidation mit anschließender Spaltung des entstehenden Esters mit Kaliumcarbonat in Methanol Verbindung **136** erhalten. Anschließend werden durch Umsetzung mit Natriumhydrid und Methyljodid sowohl die Hydroxygruppe als auch das Amin methyliert.



**Schema 56** Darstellung von Verbindung **137**. a) *m*CPBA,  $CH_2Cl_2$ ,  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , 14 h, dann  $K_2CO_3$ , MeOH, 3 h, 63%; b) NaH, MeI, DMF, RT, 14 h, quant.

Ester **137** wird nun verseift und in einer Peptidkupplung mit kommerziell erhältlichem L-Valin-Methylester (**141**) umgesetzt. Die Kupplung wird über EDC und HOBt vermittelt und ergibt Dipeptid **138** in 75% Ausbeute. Im letzten Schritt werden durch Hydrierung die Benzyl- und die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe parallel abgespalten.

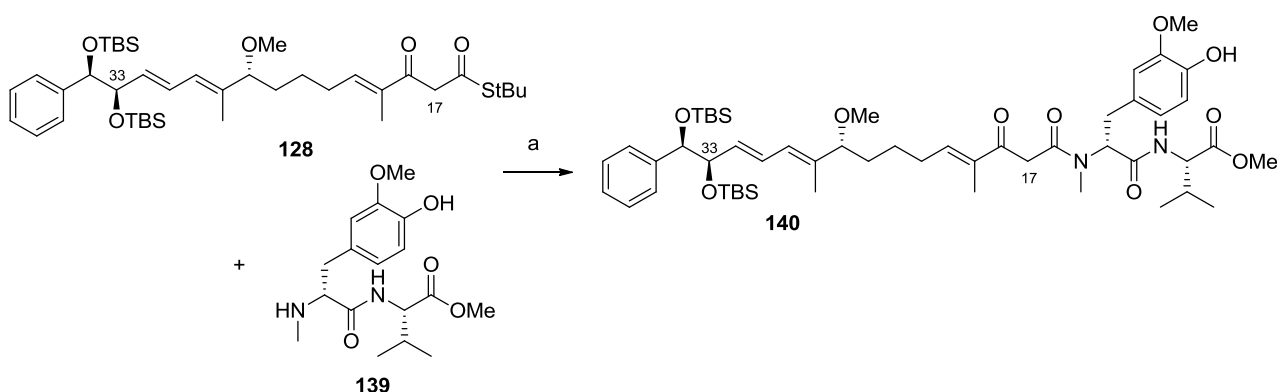


**Schema 57** Peptidkupplung zur Synthese des Südfragments **139**. a) *LiOH*, *THF/H<sub>2</sub>O/MeOH*, 0 °C bis RT, 5 h; b) *Valin-OMe*, *EDC*, *HOBt*, *DIPEA*, *CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>*, 0 °C bis RT, 14 h, 75% über 2 Stufen; c) *H<sub>2</sub>*, *Pd/C*, *CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>*, RT, 14 h, 66%.

Das Südfragment **139** wird in einer Gesamtausbeute von 11% über eine Sequenz von neun Stufen aus D-Tyrosin (**133**) erhalten.

### 5.2.6 Kupplung der Fragmente

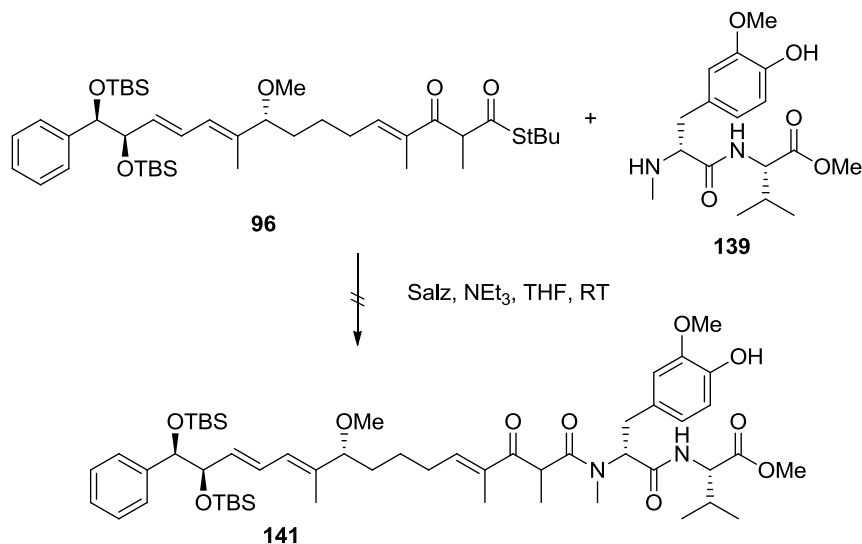
Die Verknüpfung der beiden Teilfragmente **139** und **128** zur offenkettigen Verbindung **140** gelingt über eine Silbersalz-vermittelte Kupplung.<sup>74</sup> Bei dieser Reaktion wird der Thioester zunächst durch ein Silber(I)-Salz aktiviert und anschließend vom deprotonierten Amin des Dipeptids **139** angegriffen. Eine Umsetzung des Thioesters **128**, an welchem die C17-Methylgruppe fehlt konnte mit Silbertrifluoracetat<sup>74</sup> in 60% Ausbeute in das gewünschte Produkt überführt werden. Werden beide Fragmente **128** und **139** in einem Verhältnis von 1:1 eingesetzt, gelingt die Umsetzung chemoselektiv in Gegenwart des phenolischen Alkohols.



**Schema 58** Kupplung des Thioesters **128** mit Dipeptid **139**. a) *AgOCOCF<sub>3</sub>*, *NEt<sub>3</sub>*, *THF*, RT, 3 h, 60%.

Eine Kupplung des Thioesters **128**, welcher in  $\alpha$ -Position zum Thioester substituiert ist, gelingt unter analogen Reaktionsbedingungen nicht und das Startmaterial wird unverändert reisoliert. Auch Umsetzungen mit Silbertriflat<sup>80</sup> und Kupferiodid<sup>75</sup> führen nicht zur Bildung des gewünschten Produkts.

**Tabelle 7** Kupplung der Fragmente zu **141**.



Eintrag	Salz	Base	Beobachtung
1	AgOCOCF <sub>3</sub>	NEt <sub>3</sub>	kein Umsatz
2	AgOTf	NEt <sub>3</sub>	kein Umsatz
3	CuI	NEt <sub>3</sub>	kein Umsatz

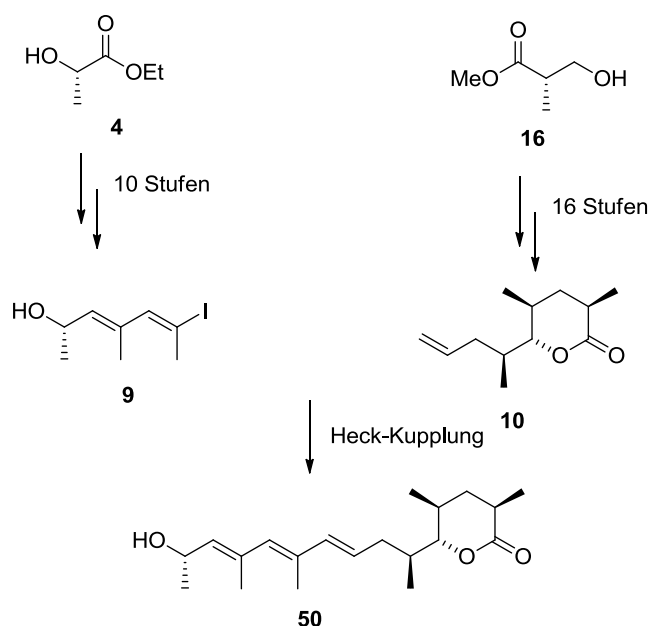
Anscheinend ist die Reaktivität des Thioesters **96** zu gering, um die Kupplung durch Silber- oder Kupfersalze vermittelt ablaufen zu lassen. Eine Änderung der Syntheseroute des Fragments **139** ist im zeitlichen Rahmen dieser Dissertation nicht zu realisieren und wird in *Abschnitt 6.3* diskutiert.

## 6. Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick

### 6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse – Totalsynthese von Pellasoren

Im Rahmen dieser Dissertation sollte ein effizienter synthetischer Zugang zu dem Naturstoff Pellasoren A (**5**) erarbeitet werden. Dabei sollte als Schlüsselschritt die diastereoselektive intramolekulare Protonierung mittels Stryker's Reagenz angewandt werden. Darüber hinaus sollte nach erfolgreicher Synthese die Aufklärung der absoluten Stereochemie des Moleküls erfolgen.

Auf einer ersten retrosynthetischen Analyse basierend konnte das Kohlenstoffgrundgerüst von Pellasoren A (**5**) über eine Heck-Kupplung als Schlüsselschritt aufgebaut werden. Dabei wurde Westfragment A ausgehend von Ethyllactat (**14**) über eine Sequenz von zehn Stufen durch die Stannylcuprierung eines Alkins aufgebaut. Der Zugang zu Ostfragment **10** hingegen war über eine Crotylborierung des PMB-geschützten Roche-Aldehyds und die intramolekulare Protonierung eines Aldehyds über eine Sequenz von 16 Stufen möglich.

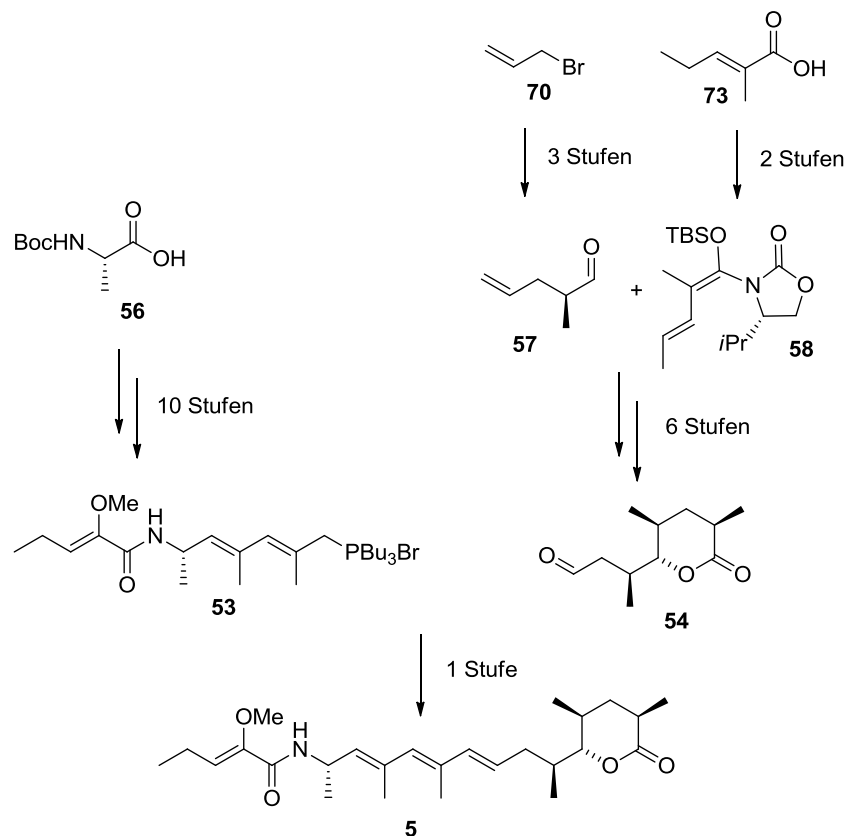


**Schema 59** Überblick über die Synthese des Triens **50** über eine Heck-Reaktion.

Trotz erfolgreicher Synthese der beiden Kupplungspartner **9** und **10** sowie der erfolgreichen Heck-Kupplung zu Trien **50** konnte die Synthese auf Grund der Labilität des Doppelbindungssystems nicht zum Abschluss gebracht werden.

Eine Modifizierung der Synthese des Westfragments machte den Aufbau des sensiblen Triensystems im letzten Schritt der Synthese möglich. Dabei wurde direkt von L-Alanin (**56**)

ausgegangen. Durch erfolgreichen Aufbau des Ostfragments **54** über eine vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion mit dem chiralen *N,O*-Acetal **58** konnte zudem die Synthese dieses Fragments optimiert werden. Somit wurde die erste Totalsynthese des Naturstoffs Pellasoren A (**5**) über eine längste lineare Sequenz von nur elf Stufen erfolgreich abgeschlossen.

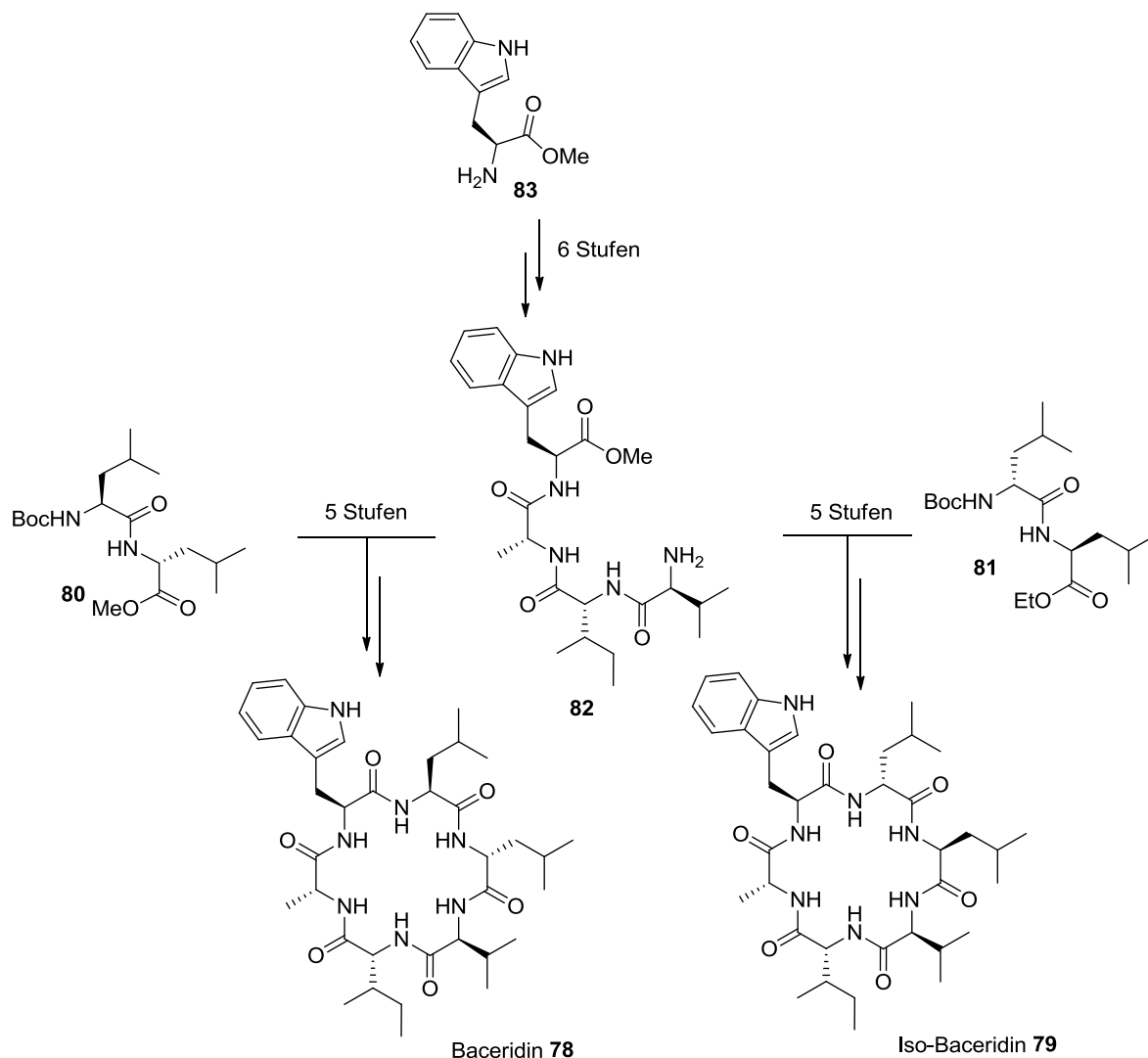


**Schema 60** Überblick über die Synthese von Pellasoren A (**5**).

Nach Abschluss der Synthesearbeiten sollte nun die absolute Konfiguration des Naturstoffs aufgeklärt werden. Mittels NMR-Messungen wurde die relative Konfiguration der Stereozentren an der Lacton-Untereinheit verifiziert. Zur Bestimmung der Konfiguration an C14 wurde zusätzlich das von D-Alanin (**56**) ausgehende (14*R*)-Pellasoren (**52**) synthetisiert (siehe Seite 32). Ein Vergleich der spektroskopischen Daten sowie der CD-Spektren und Drehwerte von (14*R*)-Pellasoren (**52**), einer isolierten Probe des Naturstoffs und des synthetisierten Pellasoren A (**5**), bestätigte die Struktur als die in *Schema 60* dargestellte.

## 6.2 Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick – Totalsynthese von Baceridin

Im Rahmen dieser Doktorarbeit war es möglich, in Zusammenarbeit mit M. T. Gieseler, zwei Isomere des unveröffentlichten Naturstoffs Baceridin (**78**) zu synthetisieren. Dazu wurde zunächst ein in beiden Verbindungen identischer Baustein **82** dargestellt, welcher anschließend mit den Dipeptiden **80** und **81** verknüpft wurde.



**Schema 61** Synthese von Baceridin (**78**) und Iso-Baceridin (**79**).

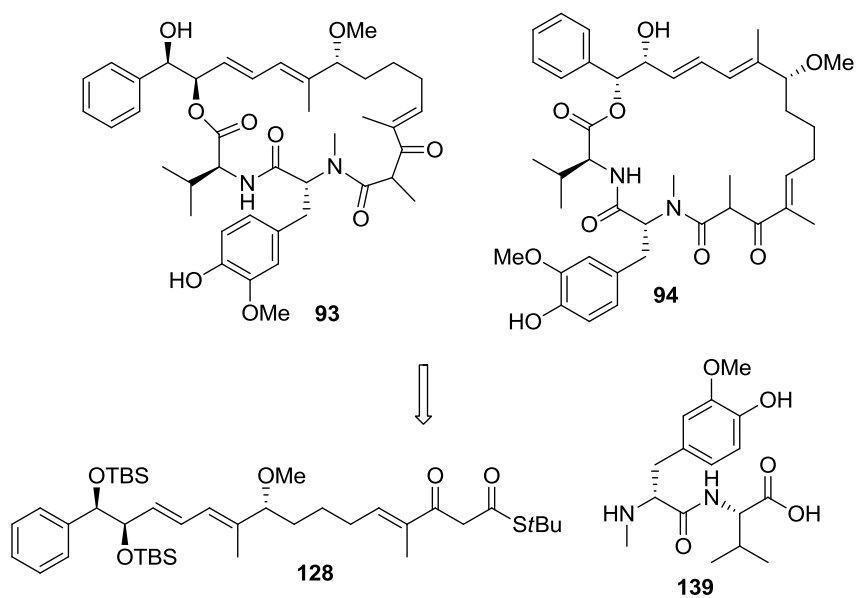
Die Synthese von Baceridin (**78**) und seinem Analogon **79** gelang somit in der längsten linearen Sequenz von zwölf Stufen in einer Gesamtausbeute von 13%. Iso-Baceridin (**79**) wurde über eine entsprechende Route in 10% Gesamtausbeute synthetisiert. Durch den Vergleich mit einer authentischen Probe des cyclischen Peptids konnte außerdem die bisher unbekannte absolute Konfiguration von **78** aufgeklärt werden. Nach Abschluss der synthetischen Arbeiten, wurden beeindruckende biologische Aktivitäten des Baceridins (**78**)



ermittelt, welche zurzeit weiter untersucht werden. In weiterführenden Arbeiten soll darüber hinaus eine Substanzbibliothek unterschiedlichster Stereoisomere synthetisiert werden, welche für Aktivitätsstudien zur Verfügung gestellt werden sollen.

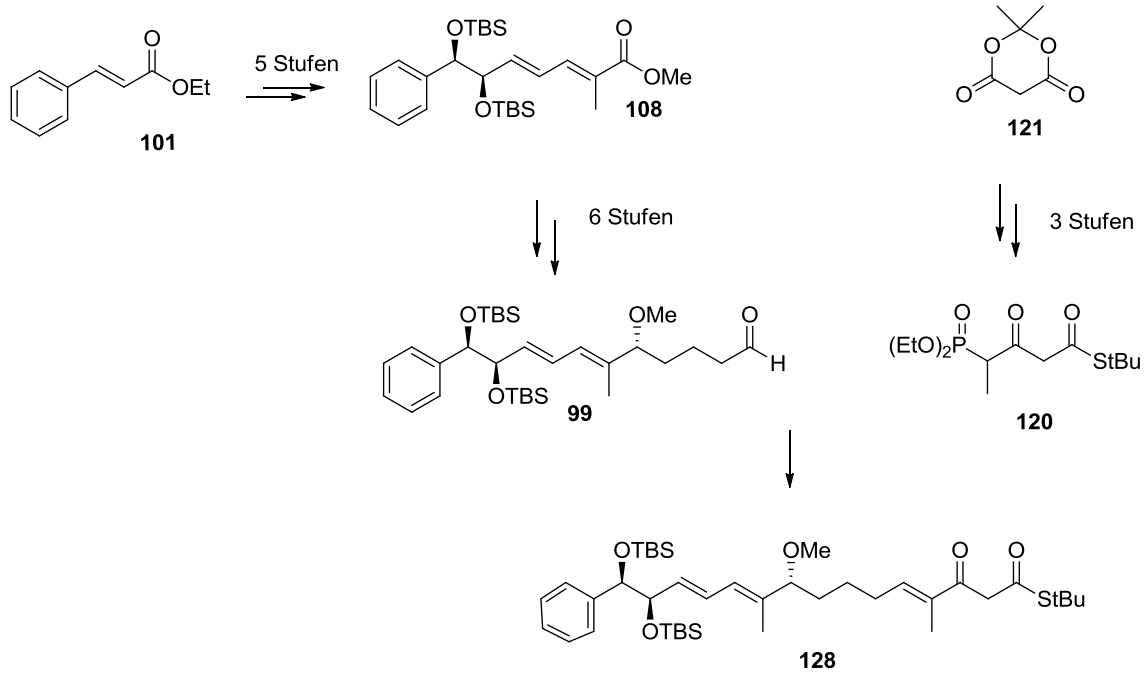
### 6.3 Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick – Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollte ein synthetischer Zugang zu den Aetheramiden A und B untersucht werden. Dazu wurde das identische Kohlenstoffgrundgerüst der Depsipeptide, deren absolute Konfiguration bislang nicht vollständig aufgeklärt werden konnte, in ein Nordfragment **128** sowie ein Südfragment **139** unterteilt.



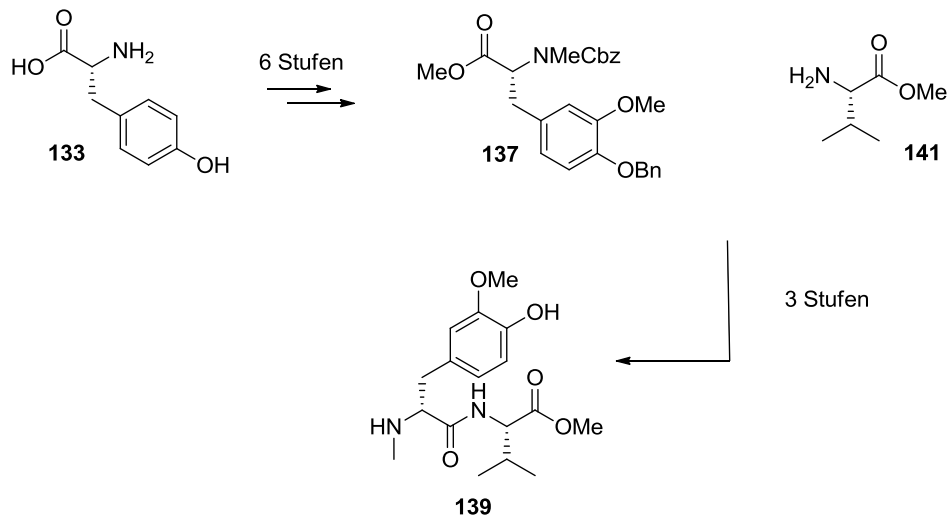
**Schema 62** Geplante Synthese der Aetheramide.

Das Nordfragment **128** wurde über eine vinyloge Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion und eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion als Schlüsselschritte synthetisiert. Die Synthese gelang in der längsten linearen Sequenz von zwölf Stufen und einer Gesamtausbeute von 4.3%.



**Schema 63** Synthese des Nordfragments **128**.

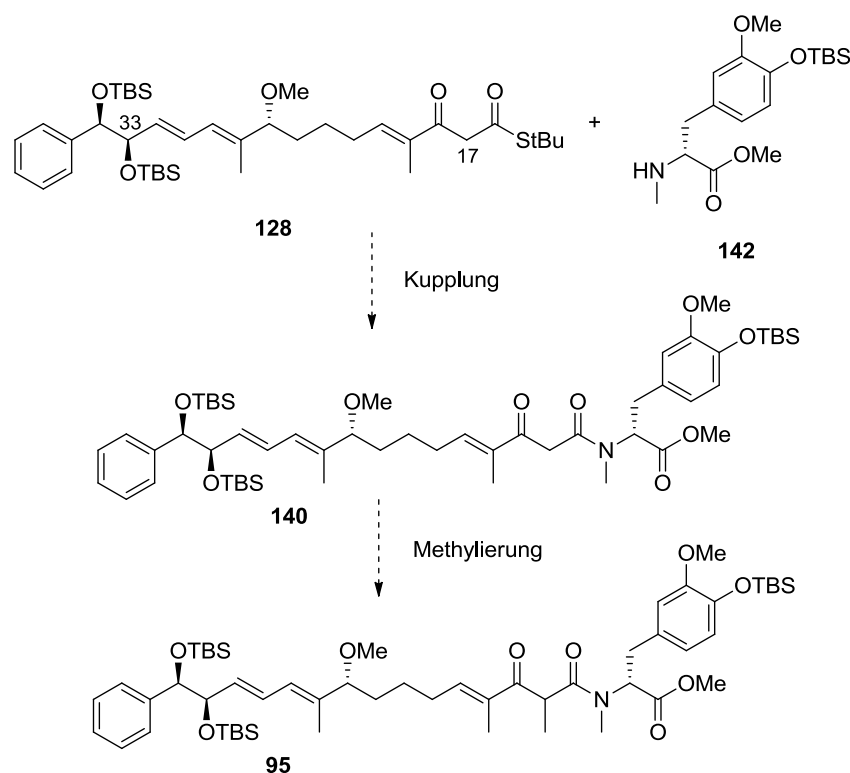
Zur Synthese des Südfragments **139** wurde ein bereits literaturbekannter D-Methoxy-DOPA Baustein **82** über sechs lineare Stufen synthetisiert und anschließend mit L-Valin-Methylester (**141**) über eine Peptidkupplung verknüpft.



**Schema 64** Synthese des Südfragments **139**.

Die Kupplung beider Fragmente **128** und **139** sollte durch Verwendung von Silber- oder Kupfersalzen durchgeführt werden, wobei die erfolgreiche Durchführung dieser Reaktion im zeitlichen Rahmen der Dissertation nicht mehr möglich.

Die absolute Konfiguration der Aetheramide ist bislang nicht vollständig aufgeklärt, weshalb die Totalsynthese dieser Depsipeptide weiterhin untersucht werden soll. Nach erfolgreicher Synthese des Nord- sowie des Südfragments im Rahmen dieser Arbeit, ist die Kupplung beider Fragmente noch nicht realisiert. Da eine Kupplung von **128** und **139** über die ausgearbeitete Syntheseroute nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte (vgl. *Tabelle 7*, *Seite 59*), muss die Reihenfolge der Reaktionen zur Kupplung der Fragmente verändert werden. So wäre es denkbar, zunächst die Kupplung des Thioesters **128** mit D-Methoxy-DOPA (**142**) durchzuführen. Anschließend könnte die Methylgruppe an C17 eingeführt werden. Diese Änderung der Syntheseroute würde eine alternative Schützung der phenolischen Hydroxygruppe der Verbindung **142** erfordern. Eine Silylschutzgruppe könnte dabei parallel zu den TBS-Gruppen an C33 und C34 entfernt werden.



**Schema 6** Mögliche Synthese der Verbindung **12** über Thioester **12**.

Nach Verknüpfung der Bausteine **128** und **142** und Methylierung könnte die Peptidkupplung unter konventionellen Bedingungen mit L-Valin-Methylester (**141**) erfolgen. Eine Entfernung der TBS-Gruppen mit anschließender Makrolaktonisierung würde die Synthese der Aetheramide A (**93**) und B (**94**) zum Abschluss bringen.

## 7. Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Vormerkungen

Alle sauerstoffempfindlichen **Reaktionen** wurden unter Schutzgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) durchgeführt. Sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden außerdem in ausgeheizten Glasgefäßen und mit trockenen Lösungsmitteln durchgeführt. Die verwendeten Spritzen wurden vor Gebrauch mit Stickstoff gespült.

Die absoluten **Lösungsmittel** wurden dem Lösungsmittelschrank MB SPS der Firma Braun entnommen, wobei Filter- und Trocknungsmaterialien den von Braun angegebenen Spezifikationen entsprechen. Dichlormethan wurde über Calciumhydrid refluxiert und destilliert. Tetrahydrofuran wurde über Natrium mit Benzophenon als Indikator refluxiert und destilliert. *N,N*-Dimethylformamid, Toluol, Propionitril und Acetonitril wurden von Acros oder Aldrich kommerziell erworben und wie erhalten eingesetzt.

Analytische **Dünnschichtchromatographie** erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumplatten 60 F<sub>254</sub> der Firma Merck (Schichtdicke 0.2 mm). Die Detektion erfolgte mit UV-Licht ( $\lambda$  254 nm) oder durch Anfärben mit Tauchreagenzien (Vanillin, Kaliumpermanganat oder Cersulfat) und anschließender Wärmebehandlung.

Die Reaktionsprodukte wurden mit Hilfe der **Säulenchromatographie** nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie mit Kieselgel gereinigt. Das Kieselgel wurde von der Firma Merck erworben und hat eine Korngröße von 40 bis 63  $\mu$ m Durchmesser. Die Zusammensetzungen der verwendeten Lösungsmittel sind angegeben.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200, DPX-400 und DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Zur Kalibrierung wurde der Restprotonengehalt des jeweils angegebenen Lösungsmittels als interner Standard benutzt. Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist in ppm und die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s= Singulett, d= Dublett, t= Triplett, q= Quartett, m= Multipllett, dd= Dublett vom Dublett, b= breit.

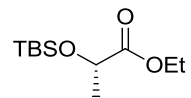
Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit den Geräten AVS-400 und DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Zur Kalibrierung wurde das Signal des jeweils angegebenen deuterierten Lösungsmittels als interner Standard verwendet. Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist in ppm angegeben.

Die **hochaufgelösten Massenspektren (HRMS)** wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312, MAT 711 oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die **Elektronenspray-Massenspektren (ESI)** wurden mit dem Micromass LCT-Gerät der Firma Waters mit Lock-Spray-Einheit aufgenommen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

Die **Drehwerte** wurden mit dem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Die Bestimmung erfolgte bei einer Temperatur von 20 °C und einer Wellenlänge von 589.3 nm. Für die Messungen diente absolutes Chloroform (Uvasol<sup>®</sup>) der Firma Merck und eine 1 mL Quarzglaszelle. Die Drehwerte  $[\alpha]$  sind in Grad und die Konzentrationen  $c$  in g/100 mL angegeben.

## 7.2 Experimenteller Teil – Totalsynthese von Pellasoren A

### Ester **15**



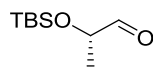
Zu einer Lösung von L-Ethyllactat (**14**) (3.00 g, 25.4 mmol) in Dichlormethan (45 mL) werden nacheinander Diisopropylethylamin (6.5 mL, 38.1 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (2.50 g, 20.3 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (4.90 g, 33.0 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird Petrolether (40 mL) zugegeben und die Reaktionslösung mit Phosphat-Puffer (2x50 mL, pH=7) gewaschen. Die Pufferlösung wird mit *tert*-Butylmethylether extrahiert (2x40 mL) und die vereinigten organischen Phasen werden erneut mit Phosphatpuffer (2x50 mL) sowie wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach chromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat 10:1) wird Ester **10** (5.07 g, 21.8 mmol, 86%) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.30 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 1.39 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.27 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (d,  $J = 11.6$  Hz, 6H);

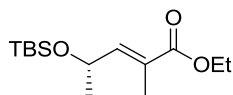
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.1, 68.5, 60.7, 25.7, 21.3, 18.3, 14.2, -4.9, -5.3;

**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 255.1392, gefunden: 255.1393;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : +18.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Aldehyd **16**

Zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung des Esters **15** (2.00 g, 8.61 mmol) in Dichlormethan (35 mL) wird Diisobutylaluminiumhydrid (22 mL, 21.5 mmol, 1 mol/L in Dichlormethan) gegeben und die Lösung 90 Minuten gerührt. Nach dieser Zeit wird mit Wasser (2.5 mL) versetzt, das entstehende Gel aufgelockert und nach Zugabe von Natronlauge (3.7 mL, 2 mol/L) weiter 10 Minuten gerührt, bis sich ein weißer Feststoff absetzt. Es wird Magnesiumsulfat zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird zügig und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

 $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ester **17**

Zu einer Lösung des Aldehyds **16** (1.60 g, 8.62 mmol) in Dichlormethan (38 mL) wird  $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$  (6.00 g, 16.6 mmol) gegeben und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zeit wird die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingengt, zum Rückstand Petrolether (20 mL) gegeben und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wird erneut entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 20:1) und Ester **17** (983 mg, 3.62 mmol, 42% über 2 Stufen) als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.61 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.03 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H);

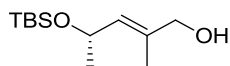
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 145.7, 133.8, 128.4, 65.9, 60.6, 25.8, 23.4, 18.2, 14.2, 12.5, -4.6, -4.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$ : 295.1705, gefunden: 295.1700;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -3.5 (c 1.06;  $\text{CHCl}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>81</sup>



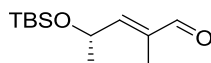
Allylkohol **143**

Ester **17** (960 mg, 3.52 mmol) wird in Dichlormethan (15 mL) auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt, mit Diisobutylaluminiumhydrid (8.8 mL, 8.81 mmol, 1 mol/L in Dichlormethan) versetzt und die Reaktionslösung wird zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (1.1 mL) beendet, das entstehende Gel wird mit Natronlauge (1.7 mL, 2 mol/L) versetzt und weitere 20 Minuten gerührt. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 10:1) und Allylkohol **143** (725 mg, 3.15 mmol, 89%) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 3.99 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.19 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.1, 131.2, 68.4, 65.6, 60.4, 25.9, 24.5, 21.1, 18.2, 14.2, 13.8, -4.4, -4.7;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{SiNa}$ : 253.1600, gefunden: 253.1600;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +2.1 (c 0.55;  $\text{CHCl}_3$ ).

Aldehyd **13**

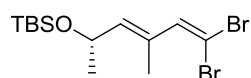
Zu einer Lösung des Allylkohols **143** (200 mg, 880  $\mu\text{mol}$ ) in Dichlormethan (20 mL) wird Mangandioxid (2.20 g, 26.3 mmol) gegeben. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 10:1). Aldehyd **13** (186 mg, 8.15 mmol, 93%) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.41 (s, 1H), 6.42 (dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.28 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (d,  $J = 10.6$  Hz, 6H);

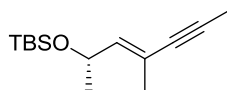
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.3, 157.4, 136.1, 65.7, 25.8, 23.2, 18.1, 9.3, -4.7, -4.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{SiNa}$ : 251.1443, gefunden: 251.1441;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -3.2 (c 0.75;  $\text{CHCl}_3$ ).

Bisvinylbromid **18**

Triphenylphosphin (367 mg, 1.40 mmol) wird in Dichlormethan (4.5 mL) vorgelegt und mit Tetrabrommethan (232 mg, 700  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und eine Lösung von 2,6-Lutidin (0.9 mL, 770  $\mu\text{mol}$ ) und Aldehyd **13** (80.0 mg, 350  $\mu\text{mol}$ ) in Dichlormethan (0.3 mL) zugetropft. Es wird 30 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird Hexan zugegeben (10 mL), der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und die Lösung unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wird zügig säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 40:1) und ergibt Bisvinylbromid **18** (105 mg, 270  $\mu\text{mol}$ , 78%) als gelbes Öl. Die Verbindung ist instabil und wird ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Alkin **11**

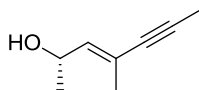
In Tetrahydrofuran (2.0 mL) wird Bisvinylbromid **18** (90.0 mg, 230  $\mu\text{mol}$ ) auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt, *n*-Buthyllithium (0.23 mL, 460  $\mu\text{mol}$ , 2 mol/L in Hexan) zugetropft und auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt. Es wird 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend Methylodid (166 mg, 1.17 mmol) zugetropft. Nach zehn Minuten wird auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (5.0 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (2x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 50:1). Alkin **11** (35.7 mg, 150  $\mu\text{mol}$ , 64%) wird als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.71 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.53 (dq,  $J = 8.3, 6.2$  Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.17 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (d,  $J = 3.1$  Hz, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.9, 123.6, 116.6, 82.2, 65.6, 25.9, 24.1, 18.2, 17.7, 4.1, -4.5, -4.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{OSiNa}$ : 238.1753, gefunden: 238.1756;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -20.5 (c 1.0;  $\text{CHCl}_3$ ).

Alkin **21**

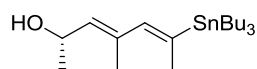
Alkin **11** (200 mg, 840  $\mu\text{mol}$ ) wird in Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit *tert*-Butylammoniumfluorid-Lösung (1.4 mL, 1.39 mmol, 1 mol/L in Tetrahydrofuran) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (10 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2x10 mL) extrahiert. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Diethylether 2:1) gereinigt. Alkohol **21** (82.4 mg, 660  $\mu\text{mol}$ , 78%) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.73 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.81 (d,  $J = 1.7$  Hz, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.1, 119.9, 84.0, 81.9, 64.5, 23.0, 17.8, 4.1;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ONa}$ : 147.0786, gefunden 147.0786;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -37.2 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Stannan **22**

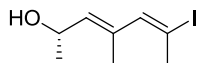
Bis(Tributylzinn) (0.65 mL, 1.28 mmol) wird in Tetrahydrofuran (2.0 mL) vorgelegt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Es wird mit *n*-Butyllithium (0.80 mL, 1.28 mmol, 2.3 mol/L in Hexan) versetzt, die leicht gelbliche Lösung auf  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. In einem weiteren Reaktionskolben wird Kupfercyanid (58.0 mg, 640  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran (1.0 mL) suspendiert und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Über eine Spritze wird die Stannanlösung zu der Suspension getropft und die Lösung 30 Minuten bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, bis kein orangefarbener Niederschlag mehr zu erkennen ist. Es wird erneut auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit Methanol (1.0 mL) versetzt, wobei sich ein rotes Gel bildet. Es wird auf  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und zehn Minuten gerührt. Zu der entstandenen roten Lösung wird Alkin **21** (40.0 mg, 320  $\mu\text{mol}$ ) getropft und 16 Stunden bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Methanol (2.0 mL) und Wasser (2.0 mL) beendet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2x5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (10 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Produkt **22** wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 4:1) und als farbloses Öl (86.6 mg, 210  $\mu\text{mol}$ , 65%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.98-5.89 (m, 1H), 5.38-5.27 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 2.01 (d,  $J = 1.9\text{ Hz}$ , 3H), 1.79 (d,  $J = 1.1\text{ Hz}$ , 3H), 1.55-1.43 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 12H), 0.94-0.84 (m, 12H).

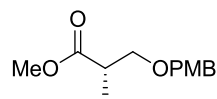
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.0, 141.7, 134.2, 133.1, 65.0, 29.1, 27.4, 23.6, 21.2, 17.4, 13.7, 9.2.

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{NaOSn}$ : 439.1999, gefunden 439.1999;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -12.6 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Vinyljodid **9**

Zu Stannan **22** (20.0 mg, 480  $\mu\text{mol}$ ) in Diethylether (2.0 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von Iod (50.0 mg) in Diethylether (1.0 mL) getropft, bis sich die braune Lösung nicht mehr entfärbt. Anschließend wird 15 Minuten bei 0 °C gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe einer Mischung von wässriger gesättigter Natriumsulfitlösung und wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2:1, 2.0 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (10 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Vinyljodid **9** (12.1 mg, 480  $\mu\text{mol}$ , quant.) wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Diethylether 2:1) unter Lichtausschluss als farbloses Öl erhalten und auf Grund seiner Instabilität ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ester **144**

L-(+)-*a*-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**16**) (3.00 g, 25.4 mmol) wird in Dichlormethan (75 mL) vorgelegt und nacheinander werden 4-Methoxybenzyltrichloracetimidat (10.8 g, 38.3 mmol) und Camphersulfonsäure (510 mg, 260  $\mu$ mol) zugegeben. Die Lösung wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) gewaschen und mit *tert*-Butylmethylether (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 10:1) und das Produkt **144** (6.10g, 23.9 mmol, 94%) als gelbliches Öl erhalten.

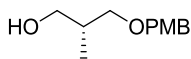
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.26-7.21 (m, 2 H), 6.91-6.85 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.63 (dd,  $J = 9.1, 7.3$  Hz, 1 H), 3.45 (dd,  $J = 9.1, 5.9$  Hz, 1 H), 2.85-2.68 (m, 1 H), 1.17 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.3, 159.2, 130.2, 129.4, 113.7, 72.7, 71.7, 55.3, 51.7, 40.2, 14.0;

HRMS-EI berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>: 238.1205, gefunden 238.1205;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +7.7 (c 1.03; CHCl<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>82</sup>

Alkohol **23**

Eine Lösung des Esters **144** (4.00 g, 16.8 mmol) wird in Dichlormethan (50 mL) auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt, Diisobutylaluminiumhydrid (42 mL, 42.0 mmol, 1 mol/L in Dichlormethan) wird zugetropft und zwei Stunden gerührt. Anschließend wird *tert*-Butylmethylether (50 mL) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und die Lösung noch eine halbe Stunde gerührt. Zur Aufarbeitung wird vorsichtig Wasser (5.0 mL) zugetropft, das entstehende Gel mit einem Spatel aufgelockert und mit Natriumhydroxid-Lösung (7.5 mL, 2 mol/L) versetzt. Es wird Magnesiumsulfat zur Trocknung zugegeben und abfiltriert. Das Trockenmittel wird gründlich mit *tert*-Butylmethylether (50 mL) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 3:1) und ergibt Produkt **23** (3.40 g, 16.3 mmol, 97%) als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.33 (m, 2 H), 6.91-6.86 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.60-3.56 (m, 2 H), 3.53 (dd,  $J = 9.1, 4.6$  Hz, 1 H), 3.39 (dd,  $J = 9.1, 8.2$  Hz, 1 H), 2.58-2.55 (m, 1 H), 2.10-2.01 (m, 1 H), 0.87 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H);

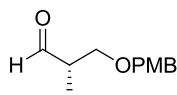
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 130.1, 129.2, 113.8, 75.2, 73.0, 68.0, 55.3, 35.5, 13.4;

**HRMS-EI** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : 210.1256, gefunden: 210.1256;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : +9.6 (c 1.06;  $\text{CHCl}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>82</sup>



Aldehyd **24**

Zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (1.8 mL, 21.2 mmol) in Dichlormethan (34 mL) wird langsam Dimethylsulfoxid (255 mg, 32.7 mmol) zugetropft. Nach zehn Minuten Rühren wird Alkohol **23** (3.40 g, 16.3 mmol) zugegeben und 30 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach dieser Zeit wird Triethylamin (11 mL, 81.7 mmol) zugegeben, 15 Minuten gerührt und die Lösung anschließend bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  weitere 30 Minuten gerührt. Zur Aufarbeitung wird Wasser (30 mL) zugegeben, die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit verdünnter Salzsäure (2x30 mL, 2 mol/L) und wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der erhaltene Aldehyd **24** wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

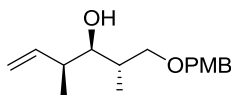
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.71 (s, 1 H), 7.24 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2H), 6.88 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2H), 4.46 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.67-3.59 (m, 2 H), 2.68-2.62 (m, 1 H), 1.12 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3 H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.9, 159.3, 130.0, 129.2, 113.8, 73.0, 69.8, 55.3, 46.8, 10.7;

**HRMS-EI** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : 208.1099, gefunden: 208.1098;

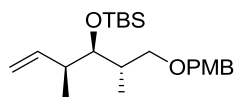
**$[\alpha]_{589}^{20}$** : +25.2 (c 1.0;  $\text{CHCl}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>82</sup>

Homoallylalkohol **25a**

Bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird *cis*-2-Buten (3.7 mL, 39.8 mmol) einkondensiert und in Tetrahydrofuran (26 mL) vorgelegt. Es werden nacheinander Kalium-*tert*-Butoxid (2.60 g, 23.0 mmol) und *n*-Butyllithium (9.9 mL, 23.0 mmol, 2.3 mol/L in Hexan) zugegeben und die gelbe Lösung 30 Minuten bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach dieser Zeit wird erneut auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und (+)-(ipc)<sub>2</sub>BOMe (7.27 g, 23.0 mmol) in Tetrahydrofuran (19 mL) zugetropft. Es wird 30 Minuten gerührt und über eine Spritzenpumpe Bortrifluoretherat (8.2 mL, 31.2 mmol) zugetropft, wodurch sich eine milchige Suspension bildet. Es wird weitere 30 Minuten gerührt, Aldehyd **24** (3.60 g, 17.3 mmol) zugetropft und für vier Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von Natronlauge (12 mL, 3 mol/L) und Wasserstoffperoxid-Lösung (15 mL, 30 %) beendet und bei Raumtemperatur 14 Stunden gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert (3x20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (30 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat 6:1) wird eine Mischung des Produkts **25a** und des ipc-Alkohols als Nebenprodukt erhalten, weshalb das Produkt ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na: 287.1623, gefunden: 287.1613.

Olefin **30a**

Zu einer Lösung des Alkohols **25a** (2.70 g, 4.64 mmol) in Dichlormethan (80 mL) werden nacheinander bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  2,6-Lutidin (2.7 mL, 10.2 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (17 mL, 5.11 mmol) zugetropft. Die Lösung wird bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  14 Stunden gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird wässrige gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat 30:1) ergibt Produkt **30a** (1.6 g, 4.28 mmol, 76% über zwei Stufen) als farblose Flüssigkeit.

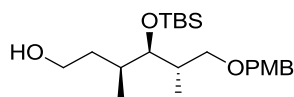
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.82-5.74 (m, 1H), 4.99-4.92 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 0.98 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.02 (s, 6H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 142.6, 131.0, 129.2, 113.7, 78.0, 72.5, 72.3, 55.3, 41.7, 37.8, 26.1, 18.4, 15.3, 15.2, -3.7, -4.1;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$ : 401.2488, gefunden: 401.2478;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -12.2 (c 1.03;  $\text{CHCl}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>83</sup>

Alkohol **31**

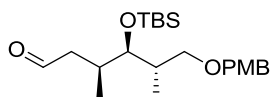
Olefin **30a** (1.20 g, 3.17 mmol) wird in Tetrahydrofuran (11 mL) aufgenommen und mit Boran-Tetrahydrofurankomplex (9.5 mL, 9.51 mmol, 1 mol/L in Tetrahydrofuran) versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird Natronlauge (8.0 mL, 2 mol/L) zugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Im Anschluss wird Wasserstoffperoxid-Lösung (8.0 mL, 30 %) zugegeben und vier Stunden gerührt, bis die Reaktion durch Zugabe von Diethylether (10 mL) beendet wird. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit Wasser (10 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 4:1) und Alkohol **31** (875 mg, 2.21 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.83 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.53-3.5 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (d,  $J = 5.5$  Hz, 6H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.1, 130.7, 129.4, 113.7, 77.2, 72.7, 72.6, 61.5, 55.3, 37.7, 37.4, 33.5, 26.1, 18.4, 15.3, 15.1, -3.8, -4.2;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>41</sub>O<sub>4</sub>Si: 397.2774, gefunden: 397.2771;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -2.0 (c 1.06; CHCl<sub>3</sub>).

Aldehyd **145**

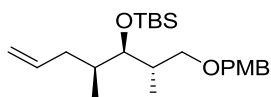
Oxalylchlorid (0.25 mL, 2.84 mmol) wird in Dichlormethan (1.0 mL) auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Langsam wird Dimethylsulfoxid (341 mg, 4.37 mmol) zugetropft und die Lösung zehn Minuten gerührt. Im Anschluss wird Alkohol **31** (865 mg, 2.19 mmol) in Dichlormethan (6.0 mL) zugegeben, es wird weitere 30 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend Triethylamin (1.5 mL, 10.9 mmol) zugegeben. Nach 15 Minuten wird auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und noch 50 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird mit Wasser (5.0 mL) hydrolysiert, die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x5.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit verdünnter Salzsäure (2x10 mL, 2 mol/L) und mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingeengt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.72 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2H), 4.44-4.37 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 0.98 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 3H), 0.91 (d,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (d,  $J = 2.3\text{ Hz}$ , 6H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.6, 159.1, 130.7, 129.2, 113.7, 76.9, 72.7, 72.4, 55.3, 48.8, 37.6, 31.6, 26.0, 15.4, 14.8, -3.8, -4.2;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$ : 417.2437, gefunden: 417.2434;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -4.2 (c 0.6;  $\text{CHCl}_3$ ).

Olefin **15**

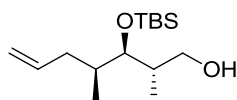
Triphenylmethylphosphoniumbromid (1.90 g, 5.45 mmol) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Tetrahydrofuran (30 mL) vorgelegt und *n*-Butyllithium (1.7 mL, 3.50 mmol, 2 mol/L in Hexan) zugetropft. Die gelbe Lösung wird 30 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und eine weitere Stunde gerührt. Im Anschluss wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt, Aldehyd **145** (859 mg, 2.18 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) zugetropft und zehn Minuten gerührt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (20 mL) beendet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3x20 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wird filtriert und bei vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat 25:1) ergibt Produkt **15** (727 mg, 1.83 mmol, 84% über zwei Stufen) als gelbliches Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2H), 5.75-5.73 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 2H), 4.41-4.40 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 1H), 0.96 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H), 0.03 (d,  $J = 5.7\text{ Hz}$ , 6H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 138.1, 130.9, 129.1, 115.5, 113.7, 77.1, 72.8, 72.6, 55.3, 39.1, 38.0, 36.4, 26.1, 18.4, 15.2, 14.0, -3.7, -4.0;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$ : 415.2644, gefunden: 415.2644;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -0.54 (c 1.0;  $\text{CHCl}_3$ ).

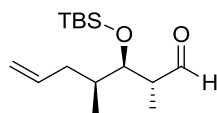
Alkohol **32**

Olefin **15** (6.45 g, 1.64 mmol) wird in Dichlormethan (46 mL) und wässriger Phosphatpuffer-Lösung (23 mL, pH=7.0) vorgelegt und mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (560 mg, 2.46 mmol) versetzt. Anschließend wird bei Raumtemperatur zwei Stunden gerührt, anschließend wässrige gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat 30:1) ergibt Alkohol **32** (1.31 g, 4.80 mmol, 80%) als gelbe Flüssigkeit.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.78-5.72 (m, 1H), 5.04-4.99 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 6H);  
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.6, 115.9, 80.5, 66.1, 38.2, 37.7, 37.6, 26.1, 18.3, 16.2, 14.9, -3.9, -4.1;

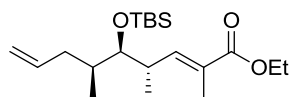
HRMS (ESI): berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>SiNa: 295.2069, gefunden: 295.2070;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -7.3 (c 0.42; CHCl<sub>3</sub>).

Aldehyd **146**

Oxalylchlorid (0.10 mL, 1.15 mmol) wird in Dichlormethan (2.5 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird Dimethylsulfoxid (1.4 mL, 1.76 mmol) zugegeben und die Mischung 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Alkohol **32** (240 mg, 880  $\mu\text{mol}$ ) in Dichlormethan (1.0 mL) wird langsam zugetropft, 30 Minuten gerührt und anschließend Triethylamin (0.60 mL, 4.40 mmol) hinzugefügt. Nach 15 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (5.0 mL) abgebrochen, die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x 10 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen werden mit verdünnter Salzsäure (2x10 mL, 2 mol/L) und wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



$\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigter Ester **33**

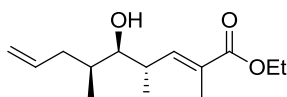
Zu einer Lösung des Aldehyds **146** (238 mg, 880  $\mu$ mol) in Toluol (8.0 mL) wird  $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$  (956 mg, 2.64 mmol) gegeben und die Reaktionslösung bei 100 °C 14 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird Petrolether (10 mL) zugegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingengt, ein zweites Mal mit Petrolether (10 mL) versetzt und abfiltriert. Nach Einengen der Lösung wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 30:1) und Ester **33** (274 mg, 770  $\mu$ mol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.78-5.68 (m, 1H), 5.01-4.97 (m, 2H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.54-3.52 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.09 (s, 9H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.05 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4, 145.6, 137.9, 133.8, 115.6, 79.1, 60.3, 38.0, 37.8, 36.9, 26.05, 18.4, 18.0, 14.5, 14.2, 12.5, -3.7, -4.0;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}$ : 295.2069, gefunden: 295.2070;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -7.0 (c 1.64;  $\text{CHCl}_3$ ).

Alkohol **34**

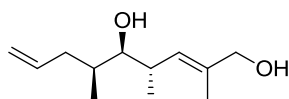
Eine Lösung des Esters **33** (360 mg, 1.00 mmol) in Tetrahydrofuran (12 mL) wird mit Tetrabutylammoniumfluorid (1.7 mL, 1.66 mmol, 1 mol/L in Tetrahydrofuran) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, nach beendeter Reaktion wird mit wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (10 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert (3x10 mL) und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 10:1) und ergibt Alkohol **34** (225 mg, 0.940 mmol, 94%) als farblose Flüssigkeit.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.68 (dd,  $J = 10.1, 1.4$  Hz, 1H), 5.84-5.74 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.1, 144.1, 137.1, 128.8, 116.2, 60.6, 38.7, 37.0, 34.8, 25.6, 16.3, 14.3, 12.8, 12.6;

**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na: 263.1623, gefunden: 263.1623;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : -8.6 (c 1.32; CHCl<sub>3</sub>).

Diol **77**

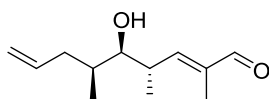
Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Esters **34** (80.0 mg, 240  $\mu$ mol) in Tetrahydrofuran (20 mL) und Methanol (0.40 mL) wird Lithiumborhydrid (0.10 mL, 370  $\mu$ mol, 4 mol/L in Tetrahydrofuran) getropft und die Lösung drei Stunden gerührt. Anschließend wird Natronlauge (10 mL, 1 mol/L) zugegeben und die Mischung zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt und Diol **77** (42.8 mg, 220  $\mu$ mol, 90%) wird als farbloses Öl erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.84-5.74 (m, 1H), 5.31 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.26 (dd,  $J = 8.2, 3.3$  Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.55 (bs, 2H), 0.92 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.5, 136.8, 128.4, 115.9, 77.5, 68.5, 38.9, 35.9, 34.4, 17.0, 14.2, 12.3;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ : 221.1517, erhalten 221.1517;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -7.9 (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

Aldehyd **12**

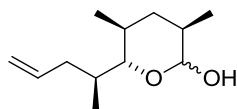
Zu Alkohol **77** (76.0 mg, 0.382 mmol) in Dichlormethan (9.0 mL) wird Braunstein (1.00 g, 11.5 mmol) gegeben und die Suspension zwei Stunden gerührt. Anschließend wird durch Celite filtriert und die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. **12** (74.2 mg, 0.381 mmol, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.44 (s, 1H), 6.51 (d  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 5.83-5.73 (m, 1H), 5.08-5.03 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.06 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H);

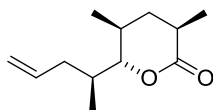
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  195.4, 156.6, 139.5, 136.7, 116.5, 77.5, 38.5, 37.0, 35.3, 16.5, 13.0, 9.6;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na: 219.1361, gefunden 219.1360;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : +0.9 (c 1.0; CHCl<sub>3</sub>).

Lactol **35**

Stryker's Reagenz (268 mg, 0.136 mmol) wird in entgastem Benzol (7.5 mL) 40 Minuten unter Argonatmosphäre gerührt. Aldehyd **12** (75.0 mg, 0.381 mmol) in entgastem Benzol (4.0 mL) wird zuge tropft und die rote Lösung 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (10 mL) versetzt und die Lösung 45 Minuten an der Luft gerührt, bis sie eine blaue Farbe annimmt. Es wird mit Dichlormethan (3x10 mL) extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 10:1) gereinigt und ergibt Lactol **35** (18.1 mg, 0.911 mmol, 65%) als eine Mischung aus zwei Isomeren welche ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Lacton **10**

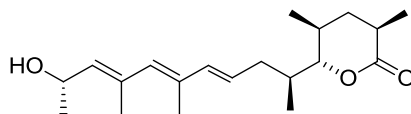
Zu aktiviertem Molekularsieb (55.0 mg, 4 Å) in Dichlormethan (2.0 mL) werden nacheinander Halbacetal **35** (22.0 mg, 0.112 mmol) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (31.5 mg, 0.269 mmol) gegeben. Die Lösung wird 30 Minuten gerührt, Tetrapropylammoniumperthanat (2.00 mg, 5.50 μmol) wird zugefügt und die Reaktionsmischung 14 Stunden gerührt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 8:1) gereinigt. Lacton **10** (19.4 mg, 100 μmol, 90%, *d.r.* 20:1) wird als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.74-5.70 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.16 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.7, 136.8, 116.6, 88.4, 38.0, 37.6, 36.3, 34.2, 30.9, 17.2, 17.0, 12.0;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na: 219.1361, gefunden 219.1359;

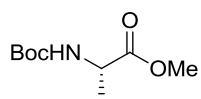
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: +39.8 (c 1.0; CHCl<sub>3</sub>).

Trien **50**

Zu einer Lösung des Lactons **10** (10.7 mg, 54.9  $\mu\text{mol}$ ) in Dimethylformamid (1.0 mL) werden nacheinander Palladium(II)-Acetat (0.91 mg, 4.06  $\mu\text{mol}$ ), Silberacetat (7.70 mg, 46.3  $\mu\text{mol}$ ) und Vinyljodid **9** (10.0 mg, 40.6  $\mu\text{mol}$ ) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 3:1) gereinigt. Verbindung **50** (2.70 mg, 8.53  $\mu\text{mol}$ , 21%) wird als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  6.25 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.58 (dt,  $J = 15.1$ , 7.6 Hz, 1H), 5.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J = 10.6$ , 1.7 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.32-1.23 (m, 1H), 1.15 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.69 (dd,  $J = 25.2$ , 12.6 Hz, 1H);

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Na: 343.2249, gefunden: 343.2245.

Ester **147**

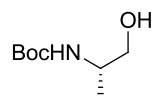
Zu einer Lösung von Boc-L-Alanin (**56**) (5.00 g, 26.4 mmol) in Dimethylformamid (40 mL), werden nacheinander Natriumcarbonat (6.05 g, 57.1 mmol) und Methyljodid (7.00 mL, 1.12 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 15 Minuten gerührt, anschließend mit Ethylacetat verdünnt (20 mL), die organische Phase wird mit Wasser (30 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt. Methylester **147** (4.62 g, 22.7 mmol, 99%) wird als weißer Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.01 (s, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.34 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.8, 155.1, 79.8, 52.3, 49.1, 28.3, 18.6;

**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>Na: 226.1055, gefunden 226.1055;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : -3.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Alkohol **59**

Lithiumaluminiumhydrid (1.13 g, 30.0 mmol) in Tetrahydrofuran (50 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Suspension wird Ester **147** (4.06 g, 20.0 mmol) in Tetrahydrofuran (5.0 mL) getropft. Die Reaktionslösung wird für 30 Minuten gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (2.8 mL) beendet, Natronlauge (2.80 mL, 2 mol/L) wird zugegeben und die Mischung 15 Minuten gerührt. Magnesiumsulfat wird zugegeben, die Lösung abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird anschließend mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 3:1) gereinigt und Alkohol **59** (2.87 g, 16.4 mmol, 82%) als weißer Feststoff erhalten.

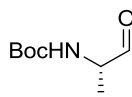
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.71-4.65 (m, 1H), 3.75 (br. s, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 10.9, 6.2 Hz, 1H), 2.59 (br. s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.3, 79.7, 67.3, 48.6, 28.4, 17.3;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na: 198.1106, gefunden 198.1104;

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: -9.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



Aldehyd **148**

Oxalylchlorid (1.7 mL, 19.5 mmol) wird in Dichlormethan (42 mL) auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und Dimethylsulfoxid (2.20 g, 30.2 mmol) zugegeben. Nach 15 Minuten wird Alkohol **59** (2.66 g, 15.4 mmol) in Dichlormethan (167 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten gerührt. Im Anschluss wird Triethylamin (101 mL, 75.7 mmol) zugetropft und 15 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Erwärmen auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird weitere 30 Minuten gerührt, die Reaktionslösung mit Wasser (20 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Nach Extraktion mit Dichlormethan (2x20 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit verdünnter Salzsäure (2x30 mL, 2 mol/L) und wässriger gesättigter Natriumhydrogensulfatlösung (30 mL) gewaschen, die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und Aldehyd **148** ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

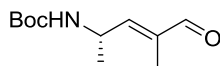
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.53 (s, 1H) 5.15 (s, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.30 (d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.8, 155.3, 80.0, 55.5, 28.2, 14.7;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ : 196.0950, gefunden 196.0951;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +40.8 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>84</sup>

Aldehyd **60**

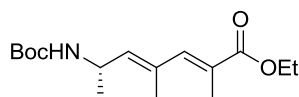
Zu einer Lösung des Aldehyds **148** (125 mg, 0.731 mmol) in Toluol (5.0 mL) wird 2-(Triphenylphosphoranyliden)propanal (580 mg, 1.82 mmol) gegeben und die Lösung bei 90 °C über Nacht gerührt. Es wird mit Petrolether (10 mL) verdünnt, der entstehende Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 3:1) und Produkt **60** (100 mg, 469  $\mu$ mol, 65% über 2 Stufen) als weißer Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.39 (s, 1H) 6.25 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 1H), 4.66 (br. s/m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  195.0, 155.0, 154.5, 144.8, 79.9, 28.3, 20.3, 9.2;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na: 236.1263, gefunden 236.126;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : +9.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Ester **55**

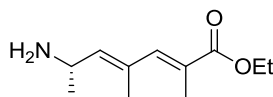
Zu Aldehyd **60** (639 mg, 3.00 mmol) in Dichlormethan (12 mL) wird Ethyl-2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (2.31 g, 6.31 mmol) gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird Petrolether (10 mL) zugegeben und der gebildete gelbe Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Ester **55** (758.3 mg, 2.55 mmol, 85%) wird als weißer Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.06 (s, 1H) 5.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.47 (br. s/m, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.8, 154.9, 141.9, 136.6, 126.9, 121.1, 79.4 60.7, 44.7, 28.4, 21.4, 16.6, 14.3, 14.0;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na: 320.1838, gefunden 320.1834;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : -30.2 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Amin **149**

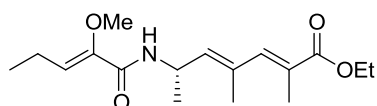
Ester **55** (200 mg, 0.673 mmol) in Dichlormethan (3.0 mL) wird auf 0 °C gekühlt und Trifluoressigsäure (1.5 mL) zugegeben. Es wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt und im Anschluss unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mit Toluol (3x5.0 mL) codestilliert und das freie Amin **149** ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (br. s, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.2, 140.4, 138.2, 129.0, 128.2, 125.3, 61.5, 46.7, 21.5, 19.4, 16.5, 14.1, 13.7;

HRMS (ESI): berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>Na: 198.1494, gefunden 198.1491;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -3.5 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Ester **61**

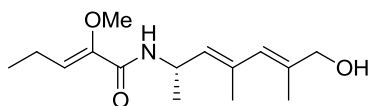
Amin **149** (394 mg, 2.00 mmol) und Carbonsäure **7** (400 mg, 3.08 mmol) werden in Dichlormethan (20 mL) gelöst. Nacheinander werden bei 0 °C Hydroxybenzotriazol (400 mg, 2.10 mmol), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (500 mg, 2.61 mmol) und Diisopropylethylamin (0.37 mL, 2.10 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend werden verdünnte Salzsäure (10 mL, 0.1 mol/L) und Dichlormethan (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x20 mL) extrahiert und die organische Phase mit wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 5:1) gereinigt und Verbindung **61** (488 mg, 1.64 mmol, 82% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.06 (s, 1H), 6.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.19 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.97-4.78 (m, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.29 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.03 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.7, 162.5, 148.1, 141.7, 135.5, 134.0, 127.1, 125.4, 60.7, 43.2, 21.3, 19.0, 16.7, 14.2, 13.9, 13.5;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na: 332.1838, gefunden 332.1841;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -24.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

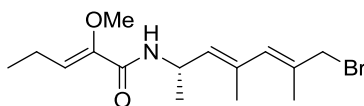
Alkohol **64**

Ester **61** (140 mg, 0.450 mmol) wird in Dichlormethan (9 mL) gelöst, auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit Diisobutylaluminiumhydrid (1.20 mL, 1.17 mmol, 1.0 mol/L in Dichlormethan) versetzt. Nach 90 Minuten Rühren, wird mit *tert*-Butylmethylether (10 mL) verdünnt, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser (0.11 mL) versetzt. Das resultierende Gel wird gelockert und Natronlauge (0.40 mL, 2 mol/L) zugegeben. Es wird gerührt, bis sich der entstehende weiße Feststoff absetzt, mit Magnesiumsulfat versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 1:1) gereinigt und Alkohol **64** (109 mg, 0.432 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.40 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.21 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.80 (s, 3H) 1.62 (br. s, 1H), 1.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.04 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.4, 148.2, 135.9, 134.7, 131.0, 128.2, 125.3, 69.1, 60.7, 43.3, 21.7, 19.0, 17.4, 15.3, 13.5;

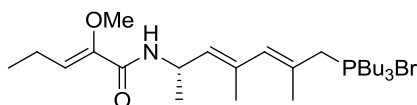
**HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$ : 290.1732, gefunden 290.1732;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -31.3 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

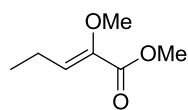
Allylbromid **150**

Zu einer Lösung des Alkohols **64** (20.0 mg, 74.5  $\mu\text{mol}$ ) in Dichlormethan (5.0 mL) werden nacheinander Triphenylphosphin (39.0 mg, 0.150 mmol), Triethylamin (21.0  $\mu\text{L}$ , 0.150 mmol) und Tetrabrommethan (50.0 mg, 0.150 mmol) gegeben. Die gelbe Lösung wird fünf Minuten gerührt, im Anschluss mit Petrolether (5.0 mL) versetzt und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Nach Einengen der Reaktionslösung *in vacuo* und Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 5:1) wird Bromid **150** (18.8 mg, 56.6  $\mu\text{mol}$ , 76%) ohne Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : 330.1069, gefunden 330.1069.

Phosphoniumbromid **53**

Zu einer Lösung des Allylbromids **150** (15.0 mg, 45.6  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (1.0 mL) wird Tributylphosphin (56.0  $\mu\text{L}$ , 0.230 mmol) gegeben. Die Reaktion wird drei Stunden gerührt, anschließend eingengt und der erhaltene Rückstand direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

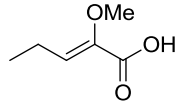
Ester **63**

Natriumhydrid (1.03 g, 25.8 mmol, 60% in Mineralöl) wird in Dimethylformamid (5.0 mL) vorgelegt und 2-Oxovaleriansäure (**62**) (500 mg, 4.31 mmol) langsam zugetropft, wobei ein weißer Schaum entsteht. Dieser wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird vorsichtig und unter Eiskühlung Dimethylsulfat zugetropft (3.3 mL, 34.5 mmol, 3 mL/h). Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktion durch Zugabe von Wasser (6.0 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2x15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen (2x15 mL), das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 10:1) gereinigt. Verbindung **63** (447 mg, 3.31 mmol, 72%) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.24 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.02 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.3, 145.5, 130.7, 60.1, 51.7, 18.9, 13.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>46</sup>

Säure **7**

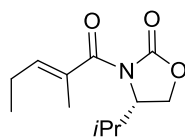
Zu einer Lösung des Esters **63** (100 mg, 0.690 mmol) in einem Tetrahydrofuran-Wasser-Methanol-Gemisch (4:2:1, 3.5 mL) wird Lithiumhydroxidlösung (1 mL, 0.5 mol/L) gegeben. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit verdünnter Salzsäure (2 mol/L) versetzt, bis die Lösung einen pH-Wert von 2 aufweist. Es wird mit Dichlormethan (2x10 mL) extrahiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Verbindung **7** (92.0 mg, 69.0 mmol, quant.) wird als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.34 (br. s, 1H), 6.43 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.32–2.25 (m, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.9, 145.0, 133.4, 60.3, 19.2, 13.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>46</sup>



Verbindung **75**

*E*-Methyl-2-pentensäure (**73**) (0.36 mL, 3.09 mmol) wird in Tetrahydrofuran (80 mL) auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und Triethylamin (0.80 mL, 6.19 mmol) zugetropft. Nach fünf Minuten wird Pivaloylchlorid (0.45 mL, 3.72 mmol) addiert, auf Raumtemperatur erwärmt und 60 Minuten gerührt. Lithiumchlorid (427 mg, 9.29 mmol) und (*S*)-4-Isopropylloxazolidin-2-on (**70**) (400 mg, 3.09 mmol) werden nacheinander zugegeben und die Reaktionslösung 15 Stunden gerührt. Anschließend wird Wasser (20 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (2x20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduzierten Druck entfernt. Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 6:1) ergibt Verbindung **75** (585 mg, 2.59 mmol, 84%) als farbloses Öl.

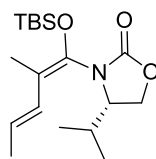
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.29 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 9.0, 5.5$  Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9, 153.6, 141.1, 130.2, 63.3, 58.2, 28.2, 21.61, 17.8, 15.0, 13.4, 12.7;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ : 248.1263, gefunden 248.1260;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +84.2 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>44</sup>

Vinylketensilyl-*N,O*-acetal **58**

Zu einer Lösung der Verbindung **75** (275 mg, 1.22 mmol) in Tetrahydrofuran (12 mL) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  Natriumhexamethyldisilazan (1.2 mL, 1.83 mmol, 1.5 mol/L in Tetrahydrofuran) getropft. Die Lösung wird 90 Minuten gerührt, *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (551 mg, 3.66 mmol) wird zugegeben und es wird für weitere 90 Minuten gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (10 mL) beendet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (20 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* reduziert. Der resultierende Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 8:1) gereinigt und Verbindung **58** (339 mg, 1.00 mmol, 82%) als weißer Feststoff erhalten.

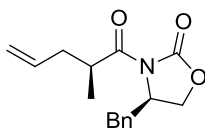
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.22 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 5.72-5.57 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.03-3.00 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.80-1.78 (m, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.94 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 0.17 (d,  $J = 20.0$  Hz, 6H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.9, 134.6, 128.1, 124.3, 114.9, 64.4, 59.3, 29.3, 28.3, 26.4, 25.6, 18.7, 18.3, 16.3, 12.3, -3.6, -4.4;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ : 346.1994, gefunden 346.1992;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -30.2 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>44</sup>

Verbindung **72**

(*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**71**) (1.00 g, 4.28 mmol) wird in Tetrahydrofuran (10 mL) auf -78 °C gekühlt und Natriumhexamethyldisilazan (3.21 mL, 6.42 mmol, 2 mol/L in Tetrahydrofuran) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 60 Minuten gerührt, anschließend wird Allylbromid (**70**) (1.5 mL, 17.1 mmol) zugegeben, die Lösung auf -45 °C erwärmt und weitere 4 Stunden gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird wässrige gesättigte Ammoniumchloridlösung (10 mL) zugegeben, die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 8:1) gereinigt. Verbindung **72** (994 mg, 3.68 mmol, 85%) wird als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-6.95 (m, 5H), 5.98-5.48 (m, 1H), 5.22-4.90 (m, 2H), 4.83-4.42 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.91-3.67 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 13.3, 3.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 13.3, 9.9 Hz, 1H), 2.59-2.39 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.5, 153.1, 135.4, 135.3, 129.4, 128.9, 127.3, 117.2, 66.0, 55.4, 38.1, 38.0, 37.2, 16.4;

HRMS (ESI): berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na: 296.1263, gefunden 296.1264;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -35.2 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

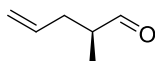
Alkohol **151**

Verbindung **72** (1.00 g, 3.66 mmol) wird in Tetrahydrofuran (61 mL) und Methanol (6.1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Lithiumborhydrid (3.7 mL, 7.32 mmol, 2 mol/L in Tetrahydrofuran) wird zugegeben und die Reaktionslösung zwei Stunden gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird Natronlauge (30 mL, 1 mol/L) zugegeben, die Mischung für weitere zehn Minuten gerührt und Wasser (20 mL) addiert. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3x30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 6:1) gereinigt und Alkohol **151** (319 mg, 3.18 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

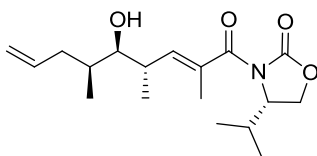
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.86-5.76 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.40 (s, 1H), 0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.9, 116.1, 77.0, 67.9, 37.8, 35.6, 16.3;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -2.4 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Aldehyd **57**

Zu einer Lösung des Alkohols **151** (60.0 mg, 0.591 mmol) in Dimethylsulfoxid (3.0 mL) wird 2-Iodoxybenzoesäure (250 mg, 0.891 mmol) gegeben und die Suspension zwei Stunden gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (2.0 mL) wird der sich bildende Niederschlag abfiltriert, es wird mit Diethylether (20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden intensiv mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat (3x10 mL, 4 mol/L) gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird die Lösung vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Aldolprodukt **76**

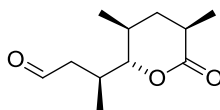
Eine Lösung des Aldehyds **57** (20.0 mg, 0.204 mmol) in Dichlormethan (2.0 mL) wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und Titan-tetrachlorid (0.20 mL, 0.204 mmol, 1 mol/L in Dichlormethan) wird langsam zugegeben. Vinylketensilyl *N,O*-acetal **58** (104 mg, 0.306 mmol) wird zugegeben und die Reaktionslösung wird auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Nach 14 Stunden Rühren werden wässrige gesättigte Natriumtartrat-Lösung (5.0 mL) und wässrige gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5.0 mL) zugegeben. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und so lange gerührt, bis sich das gebildete Gel gelöst hat. Es wird mit Dichlormethan (2x10 mL) extrahiert, die organischen Phasen werden abgetrennt und mit Wasser (10 mL) und wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird abfiltriert und unter reduziertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt. Produkt **76** (40.3 mg, 124  $\mu\text{mol}$ , 61% über 2 Stufen, *d.r.* 17:1) wird als farbloses Öl erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87-5.80 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 5.07, 4.98 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.34 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 9.1, 2.5$  Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.95 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.78-1.73 (m, 1H), 0.94-0.91 (m, 12H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.6, 154.5, 142.3, 137.9, 131.2, 115.7, 76.6, 63.4, 58.1, 39.1, 37.4, 34.1, 28.4, 17.9, 15.6, 15.2, 13.9, 11.9;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ : 346.1994, gefunden 346.1993;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +20.4 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

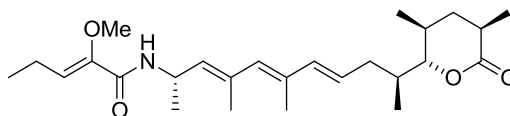
Aldehyd **54**

Lacton **10** (25.0 mg, 0.127 mmol) wird in Dichlormethan (5.0 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Durch ein Gaseinleitungsrohr wird nun Ozon durch die Lösung geleitet, bis nach ca. 3 Minuten die Lösung gesättigt ist (blaue Färbung). Es wird Triphenylphosphin (100 mg, 0.407 mmol) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt. Aldehyd **54** (25.7 mg, 0.127 mmol, quant.) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H), 3.94 (dd,  $J = 10.3, 1.6$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 18.5, 6.7$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 18.5, 6.7$  Hz, 1H), 2.52-2.44 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.26 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.5, 174.4, 88.6, 48.0, 37.6, 36.3, 30.9, 28.4, 17.2, 16.8, 12.2;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ : 221.1154, gefunden 221.1154;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -5.8 (c 1.0;  $\text{CHCl}_3$ ).

(14*S*)-Pellasoren **5**

Phosphoniumbromid **53** (0.111 mmol) wird in Tetrahydrofuran (1 mL) vorgelegt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Kalium-*tert*-butylat (0.13 mL, 0.133 mmol, 1 mol/L in Tetrahydrofuran) wird tropfenweise zugegeben und die Lösung bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  45 Minuten gerührt. Aldehyd **54** (22.0 mg, 0.111 mmol) in Tetrahydrofuran (1.0 mL) wird zugegeben, die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und 14 Stunden gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird Wasser (2 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (2x5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt und (14*S*)-Pellasoren **5** (21.8 mg, 50.6  $\mu\text{mol}$ , 46%) wird als weißer Feststoff erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  6.16 (d,  $J = 15.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.06 (t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ , 1H), 5.83 (s, 1H), 5.69 (dt,  $J = 15.1, 7.4\text{ Hz}$ , 1H), 5.35 (d,  $J = 8.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.04 (dd,  $J = 10.5, 1.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.61 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.41 (dd,  $J = 25.0, 12.4\text{ Hz}$ , 1H), 1.28 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 3H), 1.26 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H), 1.07 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 3H), 0.99 (d,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , 3H), 0.93 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.7, 164.8, 150.1, 138.7, 135.3, 134.1, 132.7, 128.5, 126.1, 90.3, 61.0, 44.8, 38.6, 37.4, 36.1, 32.0, 21.5, 19.8, 17.7, 17.4, 17.3, 14.3, 13.9, 12.6;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Na}$ : 454.2933, gefunden 454.2926;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -96.0 (c 0.105; MeOH).

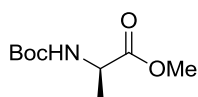
**Authentisches pellasoren:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  6.16 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.06 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.69 (dt,  $J = 15.1, 7.4$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.04 (dd,  $J = 10.5, 1.5$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.41 (dd,  $J = 25.0, 12.3$  Hz, 1H), 1.28 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.26 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.07 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.7, 164.8, 150.1, 138.7, 135.3, 134.1, 132.7, 128.5, 126.2, 90.3, 61.0, 44.8, 38.6, 37.4, 36.1, 32.0, 21.5, 19.8, 17.7, 17.4, 17.2, 14.3, 13.9, 12.6;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Na}$ : 454.2933, gefunden 454.2933;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -86.0 (c 0.109, MeOH).

**Ester 152**

Boc-D-Alanin (**65**) (2.50 g, 13.6 mmol) wird in Dimethylformamid (20 mL) vorgelegt und Natriumcarbonat (3.05 g, 28.5 mmol) und Methyljodid (3.51 mL, 0.562 mmol) werden zugegeben. Die Reaktionslösung wird 14 Stunden gerührt und anschließend mit Ethylacetat (10 mL) verdünnt. Es wird mit Wasser (15 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (15 mL) gerührt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt. Ester **152** (2.30 g, 13.4 mmol, 99%) wird als weißer Feststoff erhalten.

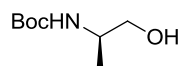
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.04 (s, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.8, 155.1, 79.8, 52.3, 49.1, 28.3, 18.6;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ : 226.1055, gefunden 226.1055;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +4.3 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).



Alkohol **153**

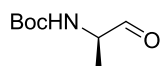
Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (683 mg, 18.0 mmol) in Tetrahydrofuran (33 mL) wird Ester **152** (3.04 g, 12.0 mmol) in Tetrahydrofuran (4.0 mL) zugegeben. Nach zehn Minuten Rühren wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 Minuten gerührt. Zum Abbruch der Reaktion werden vorsichtig Wasser (1.8 mL) und Natronlauge (1.8 mL, 2 mol/L) addiert und das gebildete Gel 15 Minuten gerührt. Magnesiumsulfat wird zugegeben, es wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 3:1) gereinigt und Alkohol **153** (1.66 g, 9.48 mmol, 79%) als weißer Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.58 (br. s, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 10.9, 6.2 Hz, 1H), 2.31 (br. s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.4, 79.7, 67.5, 48.7, 20.4, 17.3;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na: 198.1106, gefunden 198.1106;

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +10.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Aldehyd **66**

Oxalylchlorid (1.3 mL, 14.8 mmol) wird in Dichlormethan (30 mL) auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und Dimethylsulfoxid (1.5 mL, 22.8 mmol) zugetropft. Nach 15 Minuten wird Alkohol **153** (2.00 g, 11.4 mmol) in Dichlormethan (12 mL) zugetropft und die Reaktionslösung 30 Minuten gerührt. Nach dieser Zeit wird Triethylamin (8.1 mL, 57.0 mmol) zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt, bevor auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit verdünnter Salzsäure (2x30 mL, 2 mol/L) und wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

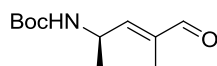
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.53 (s, 1H) 5.15 (s, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.29 (d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.7, 155.3, 80.0, 55.5, 28.2, 14.7;

**HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ : 196.0950, gefunden 196.0949;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : -42.8 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>84</sup>

Aldehyd **154**

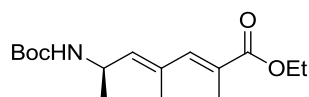
Aldehyd **66** (201 mg, 1.17 mmol) wird in Toluol (8.0 mL) gelöst und 2-(Triphenylphosphoranyliden)propanal (928 mg, 2.91 mmol) wird zugegeben. Die Reaktionslösung wird 14 Stunden bei 90 °C gerührt und anschließend mit Petrolether (8 mL) versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 3:1) gereinigt und Produkt **154** (147 mg, 0.690 mmol, 59% über 2 Stufen) als weißer Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.39 (s, 1H) 6.25 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.66 (br. s/m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.0 155.0, 138.5, 80.0, 28.3, 20.3, 9.2;

**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na: 236.1263, gefunden 236.1261;

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: -9.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Ester **67**

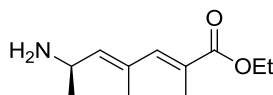
Zu einer Lösung des Aldehyds **154** (490 mg, 2.30 mmol) in Dichlormethan (12 mL) wird Ethyl-2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (1.75 g, 4.83 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 14 Stunden gerührt, anschließend Petrolether (10 mL) zugegeben und der entstehende Niederschlag wird abfiltriert. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt. Ester **67** (581 mg, 1.96 mmol, 85%) wird als weißer Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.05 (s, 1H), 5.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.48 (br. s/m, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.8, 155.0, 141.9, 136.6, 132.8, 126.9, 79.3, 60.6, 44.7, 28.4, 21.4, 16.6, 14.3, 13.9;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na: 320.1838, gefunden 320.1835;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +26.1 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Amin **155**

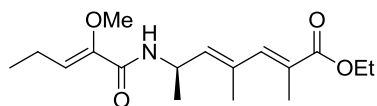
Zu einer Lösung des Esters **67** (200 mg, 0.67 mmol) in Dichlormethan (3.0 mL) wird bei 0 °C Trifluoressigsäure (1.5 mL) gegeben. Die Lösung wird 30 Minuten gerührt, bevor sie auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mit Toluol (3x5.0 mL) codestilliert und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 (br. s, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.48 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.32-4.45 (m, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.46 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.2, 140.4, 138.2, 129.0, 128.2, 125.3, 61.5, 46.7, 21.5, 19.4, 16.5, 14.1, 13.7;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>Na: 198.1494, gefunden 198.1494;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +3.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Ester **68**

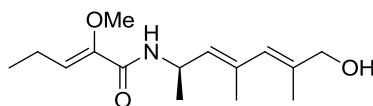
Amin **155** (60.0 mg, 0.301 mmol) und Säure **7** (60.0 mg, 0.462 mmol) werden in Dichlormethan (5.0 mL) vorgelegt. Es wird 1-Hydroxybenzotriazol (62.0 mg, 0.590 mmol) zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Es werden nacheinander 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (77.1 mg, 0.401 mmol) und Diisopropylethylamin (0.57 mL, 0.462 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden verdünnte Salzsäure (1 mL, 0.1 mol/L) zugegeben und Dichlormethan (5.0 mL) zugegeben, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren unter vermindertem Druck reduziert. Nach Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 5:1) wird Verbindung **68** (488 mg, 1.64 mmol, 82% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.8, 162.6, 148.1, 141.8, 135.5, 134.1, 127.1, 125.5, 60.7, 43.2, 21.4, 19.0, 16.8, 14.3, 14.0, 13.5;

HRMS (ESI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na: 332.1838, gefunden 332.1841;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +26.5 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Alkohol **156**

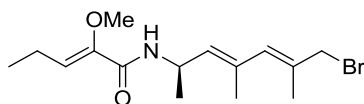
Eine Lösung des Esters **68** (70.0 mg, 0.242 mmol) in Dichlormethan (4.0 mL) wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und *Diisobutylaluminiumhydrid* (0.6 mL, 0.591 mmol, 1 mol/L in Dichlormethan) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 90 Minuten gerührt, mit *tert*-Butylmethylether (5.0 mL) verdünnt, auf Raumtemperatur erwärmt und Wasser (0.06 mL) wird zugegeben. Das sich bildende Gel wird aufgelockert und verdünnte Natronlauge (0.17 mL, 2 mol/L) zugegeben. Nach weiteren zehn Minuten Rühren wird Magnesiumsulfat zugegeben und das Lösungsmittel nach Abfiltrieren am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt und Alkohol **156** (50.4 mg, 0.183 mmol, 76%) wird als farbloses Öl erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.40 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.21 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.04 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);

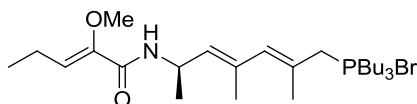
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.4, 148.2, 135.9, 134.7, 131.0, 128.2, 125.3, 69.1, 60.7, 43.3, 21.7, 19.0, 17.4, 15.3, 13.5;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$ : 290.1732, gefunden 290.1732;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +21.7 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

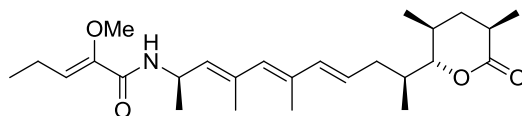
Allylbromid **157**

Zu Alkohol **156** (20.0 mg, 74.9  $\mu\text{mol}$ ) in Dichlormethan (5.0 mL) werden nacheinander Triphenylphosphin, (39.0 mg, 0.149 mmol), Triethylamin (21  $\mu\text{L}$ , 0.149 mmol) und Tetrabrommethan (50.0 mg, 0.149 mmol) zugegeben. Nach fünf Minuten ist eine Gelbfärbung der Lösung zu beobachten und Petrolether (5.0 mL) wird zugegeben. Der sich bildende gelbe Niederschlag wird abfiltriert und die Lösung *in vacuo* eingengt. Allylbromid **157** (19.6 mg, 54.2  $\mu\text{mol}$ , 73%) wird als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Phosphoniumbromid **69**

Allylbromid **157** (15.0 mg, 46.2  $\mu\text{mol}$ ) wird in Acetonitril (1.0 mL) vorgelegt und Tributylphosphin (56  $\mu\text{L}$ , 0.231 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden gerührt, anschließend unter vermindertem Druck eingengt und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.



(14*R*)-Pellasoren **52**

Zu einer Lösung des Phosphoniumbromids **69** (0.111 mmol) in Tetrahydrofuran (1.0 mL) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  tropfenweise Kalium-*tert*-butoxid (0.13 mL, 0.133 mmol, 1 mol/L in Tetrahydrofuran) zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und 45 Minuten gerührt. Anschließend wird Aldehyd **54** (22.0 mg, 0.111 mmol) in Tetrahydrofuran (1.0 mL) zugetropft und die Reaktion 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird Wasser (2.0 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt und (14*R*)-Pellasoren **52** (22.6 mg, 52.8  $\mu\text{mol}$ , 48%) wird als weißer Feststoff erhalten. Die NMR Spektren zeigen neben dem Produkt einen zweiten Signalsatz der auf eine Isomerisierung an C2 zurückzuführen ist.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  6.15 (d,  $J = 15.3\text{ Hz}$ , 0.5H), 6.11 (d,  $J = 15.4\text{ Hz}$ , 0.5H) 6.04 (t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ , 1H), 5.81 (s, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.33 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.04 (dd,  $J = 10.4, 1.7\text{ Hz}$ , 0.5H), 4.02 (dd,  $J = 10.6, 1.5\text{ Hz}$ , 0.5H), 3.59 (s, 3H), 2.76-2.69 (m, 0.5H), 2.57-2.51 (m, 0.5H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.77-1.61 (m, 1H), 1.41 (dd,  $J = 24.9, 12.3\text{ Hz}$ , 1H), 1.28 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 3H), 1.24 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 1.5H), 1.16 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 1.5H), 1.05 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 3H), 0.99 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 1.5H), 0.98 (d,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , 1.5H) 0.93 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 1.5H), 0.91 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 1.5H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz, MeOH)  $\delta$  178.2, 177.7, 163.0, 150.3, 138.8, 138.8, 135.4, 134.2, 132.8, 132.8, 128.6, 128.5, 126.2, 90.5, 86.8, 61.1, 44.9, 38.8, 38.7, 38.5, 37.5, 36.4, 36.2, 35.8, 33.7, 32.2, 29.8, 21.6, 19.9, 17.7, 17.7, 17.5, 17.4, 17.0, 14.4, 14.0, 12.7, 12.6;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Na}$ : 454.2933, gefunden 454.2930;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +92.0 (c 0.103; MeOH).

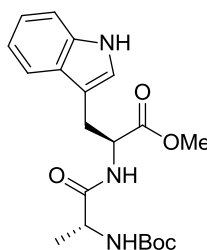
### 7.3 Experimenteller Teil – Totalsynthese von Baceridin

#### 7.3.1 Allgemeine Durchführung zur Entfernung von Boc-Schutzgruppen

Das Boc-geschützte Amin (2.11 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (19 mL) gelöst und bei 0 °C mit Trifluoressigsäure (6.0 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand mit Toluol (3x5.0 mL) codestilliert. Das erhaltene Ammoniumsalz wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

#### 7.3.2 Allgemeine Durchführung für Peptidkupplungen

1-Hydroxybenzotriazol (1.05 Äq.), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (1.1 Äq.) und Diisopropylethylamin (1.05 Äq.) werden nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung des Ammoniumsalzes (1.0 Äq.) und der zu kuppelnden Aminosäure (2.11 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (16 mL) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird Dichlormethan (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase nacheinander mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL), verdünnter Zitronensäure (10 mL, 10 %) und wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Methanol/Dichlormethan) gereinigt.

Dipeptid **85**

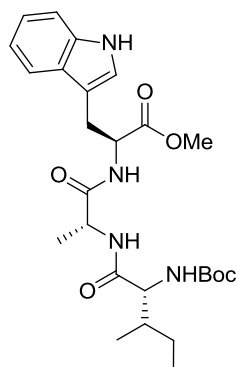
Dipeptid **85** wird über eine Peptidkupplung nach der allgemeinen Vorschrift 7.3.2 aus L-Tryptophan-Methylester (**83**) und Boc-D-Alanin (**84**) als weißer Feststoff (1.20 g, 30.8 mmol, 91%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.14 (br. s, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.67 (br. s, 1H), 4.96 (br. s, 1H), 4.87 (dt,  $J = 7.7, 5.7$  Hz, 1H), 4.19 -4.02 (m, 3H), 3.31 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.28 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.4, 171.9, 136.2, 127.7, 123.0, 122.3, 119.7, 118.7, 111.3, 110.1, 80.3, 61.7, 53.0, 50.2, 28.4, 27.8, 18.5, 14.2;

**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na: 412.1848, gefunden: 412.1849;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : +42.4 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Tripeptid **86**

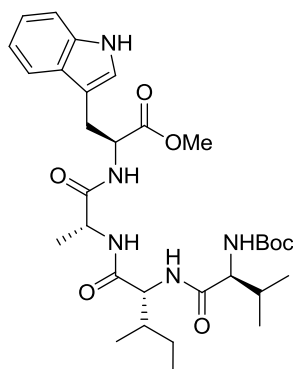
Tripeptid **86** wird über eine Boc-Entschützung und eine Peptidkupplung nach den allgemeinen Vorschriften 7.3.1 und 7.3.2 aus Dipeptid **85** (1.20 g, 3.08 mmol) und Boc-D-*allo*-Isoleucin (712 mg, 3.08 mmol) als weißer Feststoff (990 mg, 1.97 mmol, 64%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.41 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.09 – 4.94 (m, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.52-4.32 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.30 (dq,  $J = 14.8, 6.0$  Hz, 2H), 2.34-2.14 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.9, 171.8, 171.8, 156.2, 136.2, 127.6, 123.2, 122.2, 119.6, 118.6, 111.4, 110.0, 80.4, 61.7, 58.3, 53.2, 49.0, 37.3, 28.4, 27.5, 26.5, 18.4, 14.2, 11.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Na: 525.2689, gefunden: 525.2691;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +20.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Tetrapeptid **82**

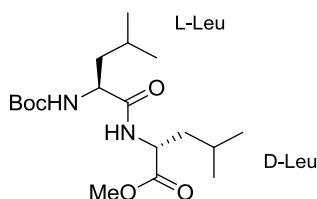
Verbindung **82** wird über eine Boc-Entschützung nach Vorschrift 7.3.1 von Tripeptid **86** (990 mg, 1.97 mmol) und anschließende Peptidkuppplung mit Boc-L-Valin (428 mg, 1.97 mmol) nach Vorschrift 7.3.2 als weißer Feststoff (606 mg, 985  $\mu$ mol, 50%) erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.39-3.21 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (dt,  $J = 18.7, 7.2$  Hz, 4H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98-0.85 (m, 9H), 0.80 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3, 171.9, 171.7, 171.1, 171.0, 136.2, 136.0, 127.7, 123.3, 122.1, 119.5, 118.7, 111.4, 61.6, 60.8, 56.7, 56.6, 53.1, 53.0, 49.1, 37.0, 32.1, 30.4, 29.6, 28.4, 27.4, 26.6, 19.6, 18.1, 14.5, 14.2, 11.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_7\text{Na}$ : 638.3530, gefunden: 638.3529;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +15.7 (c 0.52,  $\text{CHCl}_3$ ).

Dipeptid **80**

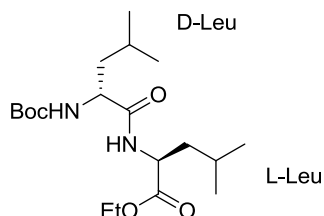
Dipeptid **80** wird durch Peptidkupplung nach Vorschrift 7.3.2 von Boc-L-Leucin (**87**) (1.00 g, 4.32 mmol) und D-Leucinmethylester (**88**) (627 mg, 4.32 mmol) als weißer Feststoff (1.88 g, 3.97 mmol, 92%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.71 (br. s, 1H), 4.97 (br. s, 1H), 4.63-4.42 (m, 1H), 4.14 (br. s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.90 (d,  $J = 5.5$  Hz, 12H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.4, 172.5, 155.8, 80.2, 53.1, 52.3, 50.7, 41.5, 41.1, 28.4, 24.9, 24.9, 23.1, 23.0, 21.9;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na: 395.2522, gefunden: 395.2522;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -31.9 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Dipeptid **81**

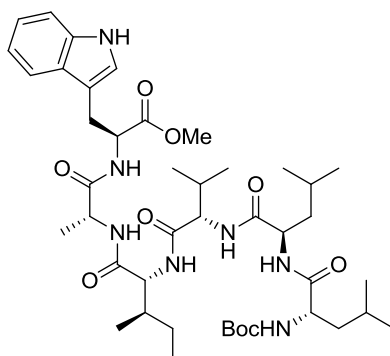
Dipeptid **81** wird durch Peptidkupplung nach Vorschrift 7.3.2 von Boc-D-Leucin (**89**) (1.00 g, 4.32 mmol) und L-Leucinethylester (**90**) (637 mg, 4.32 mmol) als weißer Feststoff (1.87 g, 3.84 mmol, 89%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.65 (br. s, 1H), 4.95 (br. s, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.15 (br. s, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.57-1.45 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.1$  Hz, 12H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.9, 172.5, 155.7, 80.2, 61.3, 53.2, 50.8, 41.6, 41.2, 28.4, 24.9, 24.9, 23.1, 23.0, 22.0, 14.2;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na: 395.2522, gefunden: 395.2522;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +31.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Lineares Hexapeptid **91**

Zu einer Lösung des Dipeptids **80** (52.1 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (4:1:2, 8.0 mL) wird bei 0 °C wässrige verdünnte Lithiumhydroxidlösung (0.31 mL, 150  $\mu\text{mol}$ , 0.5 mol/L) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials werden wässrige verdünnte Salzsäure (3.4 mL, 0.1 mol/L) und Dichlormethan (4.0 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Die freie Säure wird als weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Tetrapeptid **82** (90.0 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (1.4 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Langsam wird Trifluoressigsäure (0.93 mL) zugetropft und die Reaktion 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Toluol (3x2.0 mL) codestilliert. Das erhaltene Ammoniumsalz wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

1-Hydroxybenzotriazol (20.0 mg, 147  $\mu\text{mol}$ ), EDC (30.0 mg, 0.154 mmol) und Diisopropylethylamin (25  $\mu\text{L}$ , 147  $\mu\text{mol}$ ) werden nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung der Säure (50.0 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ) und des Ammoniumsalzes (75.0 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ) in Dichlormethan (2.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 14 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird Dichlormethan (5.0 mL) zugegeben und die organische Phase nacheinander mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5.0 mL), verdünnter Zitronensäure (5.0 mL, 10%) und wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5.0 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird filtriert, eingeeengt und der Rückstand mittels

Säulenchromatographie (3% Methanol in Dichlormethan) gereinigt. Das lineare Hexapeptid **91** (43.6 mg, 82.0  $\mu\text{mol}$ , 59 %) wird als weißer Feststoff erhalten.

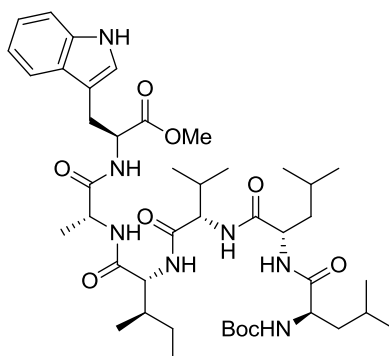
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, d-MeOD)  $\delta$  7.54-7.50 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 1H), 4.67 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.49-4.33 (m, 3H), 4.16-4.01 (m, 4H), 3.20 (dd,  $J = 14.6, 7.6$  Hz, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.71-1.46 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.39-1.17 (m, 6H), 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.00-0.85 (m, 24H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, d-MeOD)  $\delta$  175.9, 138.0, 128.7, 124.7, 122.4, 121.0, 121.0, 119.7, 119.2, 112.3, 110.5, 80.7, 62.4, 61.2, 58.3, 55.0, 53.0, 50.1, 42.0, 41.9, 37.4, 30.8, 28.7, 28.66, 27.4, 26.0, 25.9, 23.5, 23.4, 22.1, 22.0, 19.7, 19.3, 17.7, 15.0, 14.3, 12.1;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{44}\text{H}_{71}\text{N}_7\text{O}_9\text{Na}$ : 564.5211, gefunden: 564.5212;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -7.2 (c 0.53,  $\text{CHCl}_3$ ).

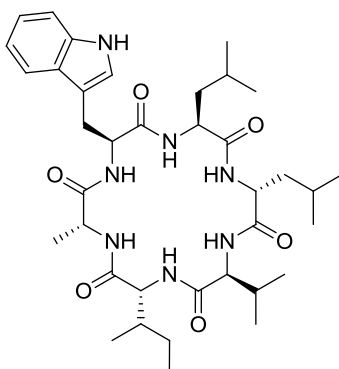
### Linears Hexapeptid **92**



Das lineare Hexapeptid **92** wird entsprechend Verbindung **91** aus Tetrapeptid **82** (90.0 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ) und Dipeptid **81** (56.3 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ) synthetisiert. Das Produkt (34.9 mg, 65.8  $\mu\text{mol}$ , 47%) wird als weißer Feststoff erhalten. Die Verbindung liegt als Gemisch zweier Rotamere vor und wird ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{44}\text{H}_{71}\text{N}_7\text{O}_9\text{Na}$ : 564.5211, gefunden: 564.5211;



Baceridin **78**

Zu einer Lösung des linearen Hexapeptids **91** (64.0 mg, 76.0  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (4:1:2, 5.45 mL) wird bei 0 °C wässrige verdünnte Lithiumhydroxidlösung (167  $\mu\text{L}$ , 83.6  $\mu\text{mol}$ , 0.5 mol/L) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und sechs Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials werden wässrige verdünnte Salzsäure (1.6 mL, 0.1 mol/L) und Dichlormethan (1.0 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x2.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die freie Säure wird als weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Säure **3** wird in Dichlormethan (1.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Langsam wird Trifluoressigsäure (0.45 mL) zugetropft und die Reaktion 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Toluol (3x2.0 mL) codestilliert. Das erhaltene Ammoniumsalz wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Zu einer Lösung des Ammoniumsalzes in Dichlormethan (130 mL) werden nacheinander 1-Hydroxybenzotriazol (21.0 mg, 152  $\mu\text{mol}$ ), TBTU (49.0 mg, 152  $\mu\text{mol}$ ) und Diisopropylethylamin (52  $\mu\text{L}$ , 304  $\mu\text{mol}$ ) gegeben. Die Reaktion wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (3% Methanol in Dichlormethan) gereinigt. Zusätzliche Reinigung des Produkts mittels HPLC (Eluent A: H<sub>2</sub>O; Eluent B: CH<sub>3</sub>CN; Gradient: 20% B bis 65% B in 25 min; flow: 8 mL/min.) ergibt Baceridin (**78**) (35.0 mg, 53.0  $\mu\text{mol}$ , 74%, nach der Kieselgelchromatographie) als weißen Feststoff.

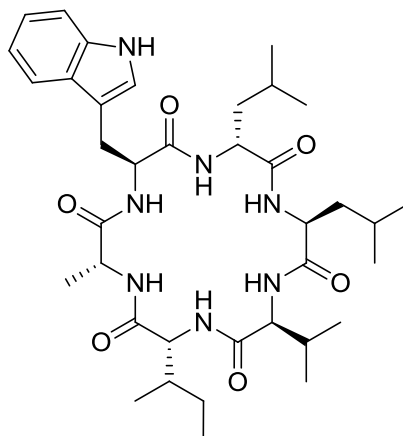
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  10.85 (s, 1H), 8.41-8.35 (m, 3H), 8.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.50-4.21 (m, 4H), 4.21-4.08 (m, 1H), 4.04 (dd,  $J = 9.6, 7.3$  Hz, 1H), 3.19 (dd,  $J = 14.6, 3.0$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 14.6, 10.4$  Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.58-1.31 (m, 5H), 1.29-1.09 (m, 3H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.95-0.73 (m, 23H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  172.5, 172.2, 171.5, 171.1, 170.9, 170.7, 136.1, 126.9, 123.8, 121.0, 118.4, 117.9, 111.1, 110.1, 59.6, 56.0, 55.5, 50.9, 50.4, 49.2, 42.2, 36.0, 28.5, 27.0, 25.9, 24.4, 24.3, 23.2, 22.9, 22.5, 21.1, 19.4, 19.0, 18.8, 14.4, 11.6;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>57</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>Na: 718.4272, gefunden: 718.4268;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -14.0 (c 0.62, CHCl<sub>3</sub>).

### Iso-Baceridin **79**



Zu einer Lösung des Hexapeptids **92** (22.0 mg, 26.1  $\mu$ mol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (4:1:2, 1.7 mL) wird bei 0 °C wässrige verdünnte Lithiumhydroxidlösung (68  $\mu$ L, 28.8  $\mu$ mol, 0.5 mol/L) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und sechs Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials werden wässrige verdünnte Salzsäure (0.96 mL, 0.1 mol/L) und Dichlormethan (0.7 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x2.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die freie Säure wird als weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Die freie Säure wird in Dichlormethan (1.2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Langsam wird Trifluoressigsäure (1.9 mL) zugetropft und die Reaktion 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Toluol (3x2.0 mL) codestilliert. Das erhaltene Ammoniumsalz wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

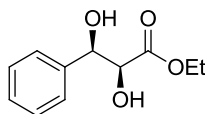
Zu einer Lösung des Ammoniumsalzes in Dichlormethan (40 mL) werden nacheinander 1-Hydroxybenzotriazol (6.8 mg, 520  $\mu$ mol), TBTU (16.4 mg, 520  $\mu$ mol) und Diisopropylethylamin (14  $\mu$ L, 105  $\mu$ mol) gegeben. Die Reaktion wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (3% Methanol in Dichlormethan) gereinigt. Zusätzliche Reinigung des Produkts mittels HPLC (Eluent A: H<sub>2</sub>O; Eluent B: CH<sub>3</sub>CN; Gradient: 20% B bis 65% B in 25 min; flow: 8 mL/min.) ergibt Iso-Baceridin (**79**) (12.5 mg, 180  $\mu$ mol, 70%, nach der Kieselgelchromatographie) als weißen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  10.81 (s, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.14 (dd,  $J$  = 14.3, 6.6 Hz 1H), 2.99 (dd,  $J$  = 14.3, 7.4 Hz 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 3H), 1.41-1.30 (m, 4H), 0.88-0.79 (m, 24H). 0.73 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  172.0, 171.8, 171.1, 171.1, 170.8, 170.7, 135.9, 129.7, 127.3, 123.5, 120.7, 118.2, 118.1, 111.1, 109.7, 57.7, 57.3, 53.6, 51.9, 51.1, 48.1, 40.9, 35.7, 31.1, 29.1, 28.7, 28.5, 27.4, 26.5, 25.6, 24.2, 23.9, 23.0, 22.4, 22.1, 21.1, 18.6, 18.5, 17.3, 14.4, 13.9, 11.6.

## 7.4 Experimenteller Teil – Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B

### Diol **102**



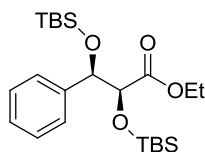
Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Zimtsäureethylester (**101**) (250 mg, 1.42 mmol) in *tert*-Butanol (7.0 mL) und Wasser (7.0 mL) werden nacheinander AD-Mix  $\beta$  (2.10 g, 1.5 g/mmol) und Methylsulfonamid (270 mg, 2.84 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 14 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird Natriumthiosulfat (2.84 g) zugegeben und die Lösung eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x5.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit verdünnter Kaliumhydroxidlösung (15 mL, 2 mol/L) gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 3:2) gereinigt. Diol **102** (231 mg, 1.09 mmol, 77%) wird als weißer Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54-7.29 (m, 5H), 5.01 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.27 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.1, 138.4, 129.3, 128.4, 127.2, 86.3, 76.1, 62.4, 14.1;

**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Na: 233.0790, gefunden: 233.0786;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : -20.3 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Ethylester **158**

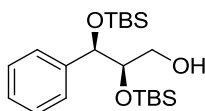
Eine Lösung des Diols **102** (200 mg, 0.950 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wird auf 0 °C gekühlt und nacheinander 2,6-Lutidin (0.66 mL, 5.72 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (0.52 mL, 2.86 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 14 Stunden gerührt. Zum Abbruch der Reaktion werden wässrige gesättigte Natriumchloridlösung (15 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (20 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/ Ethylacetat 10:1) wird Verbindung **158** (413 mg, 0.941 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.18 (m, 5H), 4.94 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.09-3.90 (m, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 18H), 0.01 (s, 3H), -0.09 (s, 3H), -0.19 (s, 3H), -0.22 (s, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.7, 140.9, 127.7, 127.6, 127.2, 78.3, 77.1, 60.6, 25.7, 25.7, 18.2, 18.1, 13.9, -4.6, -5.0, -5.5, -5.5;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>NaSi<sub>2</sub>: 461.2519, gefunden: 461.2518;

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: -43.3 (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>).

Alkohol **103**

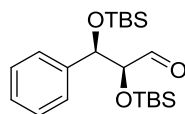
Zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung des Esters **158** (350 mg, 0.790 mmol) in Dichlormethan (8.0 mL) wird *Diisobutylaluminiumhydrid* (2.0 mL, 1.99 mmol, 1 mol/L in Dichlormethan) getropft. Die Reaktionslösung wird 90 Minuten gerührt und anschließend vorsichtig mit Wasser (0.30 mL) versetzt. Das sich bildende Gel wird aufgelockert und mit verdünnter Natronlauge (0.40 mL, 2.0 mol/L) versetzt. Nach 10 Minuten rühren wird Magnesiumsulfat zugegeben und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 8:1) gereinigt. Alkohol **103** (238 mg, 0.600 mmol, 76%) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.25 (m, 5H), 4.80 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.30 (br. s, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.10 (s, 3H);

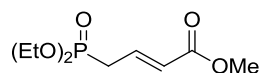
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2, 128.9, 128.2, 127.8, 85.6, 80.2, 65.7, 30.1, 25.7, -2.0;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{NaSi}_2$ : 419.2414, gefunden: 419.2414;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -4.9 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Aldehyd **104**

Oxalylchlorid (13.4  $\mu\text{L}$ , 0.164 mmol) wird in Dichlormethan (4.0 mL) auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und mit Dimethylsulfoxid (20.6 mg, 0.252 mmol) versetzt. Nach 15 Minuten Rühren, wird Alkohol **103** (50.0 mg, 0.126 mmol) in Dichlormethan (0.40 mL) zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten wird Triethylamin (90  $\mu\text{L}$ , 0.631 mmol) zugetropft und nach 15 Minuten auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt. Nach 30 Minuten wird zum Abbruch der Reaktion Wasser (2.0 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x5.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit verdünnter Salzsäure (2x10 mL, 2 mol/L) und wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

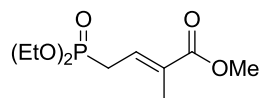
Phosphonat **106**

Zu Triethylphosphit (8.1 mL, 46.8 mmol) wird bei  $120\text{ }^\circ\text{C}$  Verbindung **105** (5.0 mL, 42.6 mmol) zugegeben. Es wird 90 Minuten refluxiert und anschließend nicht umgesetztes Triethylphosphit abdestilliert. Folgend wird im Vakuum destilliert, wobei Produkt **106** als farbloses Öl erhalten wird.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86 (td,  $J = 15.3, 7.9$  Hz, 1H), 5.95 (dd,  $J = 15.6, 5.0$  Hz, 1H), 4.18-3.99 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.73 (ddd,  $J = 23.0, 7.9, 1.4$  Hz, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H);

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_5\text{NaP}$ : 259.0711, gefunden: 259.0722;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>67</sup>

HWE-Reagenz **107**

Phosphonat **106** (1.50 g, 6.36 mmol) wird in Tetrahydrofuran (32 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Lithiumhexamethyldisilazid-Lösung (6.4 mL, 6.36 mmol, 1 mol/L in Tetrahydrofuran) wird zugetropft und die Reaktionslösung 30 Minuten gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und Methyljodid (0.19 mL, 3.18 mmol) in Tetrahydrofuran (3.0 mL) zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren wird wässrige gesättigte Ammoniumchloridlösung (20 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2x20 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließende säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/ Ethylacetat 1:2) ergibt das HWE-Reagenz **107** (546 mg, 2.18 mmol, 68%) als Gemisch aus Produkt und Edukt (Produkt/Edukt 7:1).

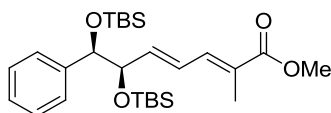
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.74 (dt, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.20-3.96 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.73 (dd, *J* = 23.4, 8.3 Hz, 2H), 2.07-1.68 (m, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 160.5, 130.4, 62.2, 51.8, 28.3, 26.9, 16.4.

HRMS (ESI): berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>NaP: 273.0868, gefunden: 273.0921;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>67</sup>



Methylester **108**

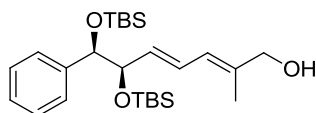
Zu einer Lösung von HWE-Reagenz **107** (42 mg, 172  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran (0.50 mL) wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  *n*-Buthyllithium (73  $\mu\text{L}$ , 172  $\mu\text{mol}$ , 2.3 mol/L in Tetrahydrofuran) zugetropft. Nach fünf Minuten wird die gelbe Lösung auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und für 20 Minuten gerührt. Im Anschluss wird auf Raumtemperatur erwärmt und Aldehyd **104** (121  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran (1.0 mL) zugegeben. Nach zwei Stunden wird wässrige gesättigte Ammoniumchloridlösung (5.0 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3x5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösung *in vacuo* reduziert. Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 40:1) ergibt Verbindung **108** (46.5 mg, 95.1  $\mu\text{mol}$ , 79%, E/Z 6:1) als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.19 (m, 5H), 7.08 (d,  $J = 11.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.34 (ddd,  $J = 15.2, 11.5, 1.4\text{ Hz}$ , 1H), 5.90 (dd,  $J = 15.2, 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.63 (d,  $J = 5.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.36 (t,  $J = 4.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.73 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.12 (s, 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.0, 140.9, 140.8, 137.9, 127.4, 127.2, 127.1, 126.2, 126.1, 77.92, 76.9, 51.8, 25.9, 25.8, 18.2, 18.2, 12.5, -4.7, -4.8, -4.8, -4.9;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{NaSi}_2$ : 513.2832, gefunden: 513.2835;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : -17.7 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Alkohol **159**

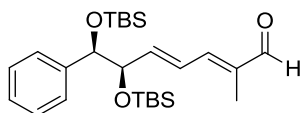
Eine Lösung des Esters **108** (840 mg, 1.71 mmol) in Dichlormethan (17 mL) wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit Diisobutylaluminiumhydrid (4.3 mL, 4.28 mmol, 1 mol/L in Dichlormethan) versetzt. Die Reaktionslösung wird 90 Minuten gerührt, mit *tert*-Butylmethylether (15 mL) verdünnt, auf Raumtemperatur erwärmt und Wasser (0.60 mL) wird zugegeben. Das sich bildende Gel wird aufgelockert und verdünnte Natronlauge (0.90 mL, 2 mol/L) zugegeben. Nach weiteren zehn Minuten Rühren wird Magnesiumsulfat zugegeben und nach Abfiltrieren das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 10:1) gereinigt und Alkohol **159** (689 mg, 1.49 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30-7.16 (m, 5H), 6.25 (ddd,  $J = 15.2, 11.0, 1.3$  Hz, 1H), 5.94 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 5.44 (dd,  $J = 15.2, 5.8$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.27 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.70 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.13 (s, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.3, 136.2, 133.04, 127.6, 127.2, 126.9, 126.5, 124.6, 78.2, 77.29, 68.6, 25.9, 25.9, 18.2, 18.2, 14.0, -4.6, -4.8, -4.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub>NaSi<sub>2</sub>: 485.2883, gefunden: 485.1883;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -2.4 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Aldehyd **100**

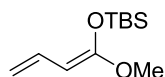
Alkohol **159** (30.0 mg, 64.8  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (3.5 mL) vorgelegt und mit Braunstein (113 mg, 1.26 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden gerührt und anschließend über Celite abfiltriert. Der nach Einengen im Vakuum erhaltene Rückstand wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.40 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 6.76 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.52 (ddd,  $J = 15.2, 11.4, 1.5$  Hz, 1H), 6.08 (dd,  $J = 15.2, 5.0$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.52-4.24 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.11 (s, 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  95.3, 148.3, 143.5, 140.7, 137.3, 127.5, 127.5, 127.4, 126.00, 78.0, 76.9, 26.0, 26.0, 18.4, 18.3, 9.4, -4.6, -4.6, -4.6, -4.7;

**HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{NaSi}_2$ : 483.2727, gefunden: 483.2727;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : -42.2 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

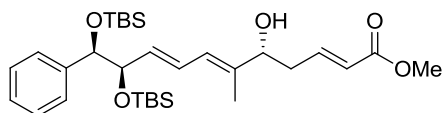
Ketenacetal **111**

Diisopropylamin (8.7 mL, 62.1 mmol) wird in Tetrahydrofuran (95 mL) auf 0 °C gekühlt. Langsam wird *n*-Buthyllithium (24 mL, 59.6 mmol, 2.3 mol/L in Hexan) zugetropft und 15 Minuten gerührt. Anschließend wird auf -78 °C gekühlt und nacheinander im 15 Minuten Abstand *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) (9.3 mL, 74.4 mmol), Methylcrotonat (5.0 mL, 49.6 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (9.3 mL, 62.1 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) zugegeben. Nach 15 Minuten bei -78 °C wird auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird wässrige gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Petrolether (2x50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, anschließend unter vermindertem Druck eingeengt und im Vakuum destilliert. Ketenacetal **111** geht bei 55 °C im Vakuum als farblose Flüssigkeit über.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.53-6.41 (m, 1H), 4.82 (dd, *J* = 17.2, 2.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.5, 134.2, 108.6, 81.9, 56.5, 27.5, 19.6, -2.3;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>69</sup>

Ester **114**

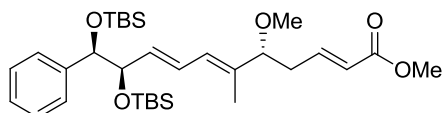
*N*-Ts-L-Tryptophan (178 mg, 490  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (4.0 mL) mit Dichlorphenylboran (56  $\mu\text{L}$ , 490  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel direkt an der Vakuumlinie entfernt. Anschließend wird Propionitril (2.0 mL) zugegeben und bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine Lösung des Aldehyds **100** (490  $\mu\text{mol}$ ) und Ketenacetal **111** (266 mg, 1.24 mmol) in Propionitril (2.0 mL) zugetropft. Zum Abbruch der Reaktion wird Natriumhydrogencarbonatlösung (5.0 mL, 5 mol/L) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit *tert*-Butylmethylether (3x5.0 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 7:1). Ester **114** (201 mg, 358  $\mu\text{mol}$ , 72% über zwei Stufen) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.19 (m, 5H), 6.91 (dt,  $J = 15.4, 7.3$  Hz, 1H), 6.22 (ddd,  $J = 15.2, 11.0, 1.3$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 5.89 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J = 15.2, 5.6$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.28 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.15 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.54-2.37 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.13 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7, 145.2, 141.3, 137.3, 133.9, 127.5, 127.2, 126.9, 126.2, 125.62, 123.2, 78.1, 77.1, 75.9, 51.5, 38.0, 25.9, 25.9, 18.2, 18.2, 12.0, -4.6, -4.8, -4.8, -4.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{NaSi}_2$ : 583.3251, gefunden: 583.3253;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -32.3 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Methylester **160**

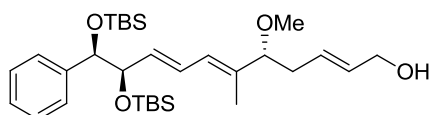
Meerwein Salz (100 mg, 681  $\mu\text{mol}$ ) und Proton sponge<sup>®</sup> (180 mg, 852  $\mu\text{mol}$ ) werden in der glovebox in den Reaktionskolben eingewogen und in Dichlormethan (4.5 mL) vorgelegt. Ester **118** (63.5 mg, 110  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (1.0 mL) gelöst und zugetropft. Es wird unter Lichtausschluss 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wässrige gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (5.0 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (3x5.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2x10 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 15:1) gereinigt und ergibt Verbindung **160** (65.1 mg, 110  $\mu\text{mol}$ , quant.) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30-7.15 (m, 5H), 6.89 (dt,  $J = 15.6, 7.2$  Hz, 1H), 6.23 (ddd,  $J = 15.2, 11.0, 1.3$  Hz, 1H), 5.89 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 5.84 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 5.50 (dd,  $J = 15.2, 5.6$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.28 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J = 7.8, 5.6$  Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.57-2.41 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.13 (s, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.8, 145.7, 141.4, 134.8, 133.8, 127.9, 127.5, 127.1, 126.9, 126.2, 122.5, 85.5, 78.1, 77.1, 56.0, 51.4, 36.9, 25.9, 25.8, 18.2, 18.2, 11.0, -4.6, -4.8, -4.8, -4.8;

HRMS (ESI): berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>2</sub>: 597.3408, gefunden: 597.3405;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -36.2 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Alkohol **161**

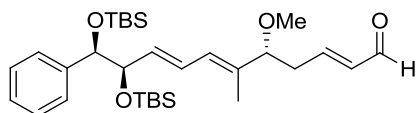
Ester **160** (12.0 mg, 20.8  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (2.0 mL) auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und Diisobutylaluminiumhydrid (52  $\mu\text{L}$ , 51.8  $\mu\text{mol}$ , 1 mol/ L in Dichlormethan) zugetropft. Die Lösung wird 90 Minuten bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend mit *tert*-Butylmethylether (2.0 mL) versetzt. Zur Aufarbeitung werden vorsichtig Wasser (0.10 mL) und verdünnte Natriumhydroxidlösung (0.30 mL, 2 mol/ L) zugetropft. Magnesiumsulfat wird direkt zur Lösung gegeben und die organische Phase abfiltriert und eingengt. Die chromatographische Reinigung (Petrolether/ Ethylacetat 3:1) ergibt Allylalkohol **161** (10.1 mg, 18.9  $\mu\text{mol}$ , 91%) als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.16 (m, 5H), 6.25 (ddd,  $J = 15.3, 11.0, 1.4$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.68 (dt,  $J = 15.4, 5.6$  Hz, 1H), 5.59 (dt,  $J = 14.1, 6.6$  Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J = 15.2, 5.6$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J = 7.6, 2.9$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.49 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.13 (s, 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.4, 135.4, 133.3, 130.9, 129.2, 127.6, 127.5, 127.1, 126.9, 126.3, 86.6, 78.1, 77.2, 63.7, 55.9, 36.7, 25.9, 25.9, 18.2, 18.2, 11.0, -4.6, -4.8, -4.8, -4.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{NaSi}_2$ : 569.3458, gefunden: 569.3458;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -33.9 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Aldehyd **119**

Zu einer Lösung des Alkohols **161** (10.0 mg, 18.8  $\mu\text{mol}$ ) in Dichlormethan (1.0 mL) wird Braunstein (32.6 mg, 37.6  $\mu\text{mol}$ ) gegeben und die Suspension 2 Stunden gerührt. Anschließend wird durch Celite filtriert, unter vermindertem Druck eingengt und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

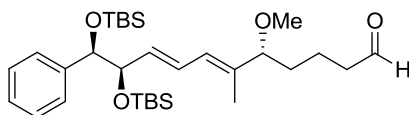
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.48 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.34-7.11 (m, 5H), 6.76 (dt,  $J = 15.6$ , 7.1 Hz, 1H), 6.24 (ddd,  $J = 15.2$ , 11.0, 1.4 Hz, 1H), 6.13 (dd,  $J = 15.7$ , 7.9 Hz, 1H), 5.91 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 15.2$ , 5.6 Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.29 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 7.8$ , 5.6 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.53-2.36 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.00 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.13 (s, 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.9, 154.8, 141.3, 134.4, 134.3, 134.1, 128.1, 127.5, 127.2, 127.0, 126.0, 85.3, 78.1, 77.1, 56.0, 37.2, 25.9, 25.9, 18.2, 18.2, 11.0, -4.6, -4.8, -4.8, -4.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{NaSi}_2$ : 567.3302, gefunden: 567.3304;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** -21.7 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).



Aldehyd **99**

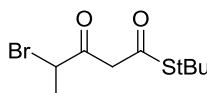
Stryker's Reagenz (1.00 mg, 1.90  $\mu\text{mol}$ ) wird in der glovebox eingewogen und unter Argonatmosphäre in entgastem Toluol (1.0 mL) vorgelegt. Nach 15 Minuten werden nacheinander Phenylsilan (3.5  $\mu\text{L}$ , 28.1  $\mu\text{mol}$ ) und Aldehyd **119** (11.0  $\mu\text{mol}$ ) in entgastem Toluol (1.0 mL) zugegeben und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird wässrige gesättigte Ammoniumchloridlösung (5.0 mL) zugegeben und die Lösung 30 Minuten an der Luft gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (2x10 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen unter reduziertem Druck wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 7:1). Aldehyd **99** (2.20 mg, 4.00  $\mu\text{mol}$ , 46% über zwei Stufen) wird als farbloses Öl erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.74 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.32-7.14 (m, 5H), 6.25 (ddd,  $J = 15.3, 11.0, 1.4$  Hz, 1H), 5.87 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J = 15.3, 5.6$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.28 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.42 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.52-2.34 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.52-1.42 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.13 (s, 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.5, 141.4, 135.6, 133.3, 127.6, 127.5, 127.1, 126.9, 126.3, 86.8, 78.2, 77.2, 55.9, 43.7, 33.0, 25.9, 25.9, 18.6, 18.2, 18.2, 10.9, -4.6, -4.8, -4.8, -4.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{NaSi}_2$ : 569.3458, gefunden: 569.3456;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -19.1 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Thioester **124**

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Meldrumsäure (**121**) (1.98 g, 12.7 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wird Pyridin (2.04 mL, 25.3 mmol) gegeben und die Lösung 45 Minuten gerührt. Anschließend wird zu der rosa verfärbten Lösung 2-Brompropionsäurebromid (**122**) (1.5 mL, 13.9 mmol) getropft und 60 Minuten gerührt. Die Reaktionlösung wird in wässrige Bromwasserstoffsäure (90 mL) gegossen, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x50 mL) extrahiert. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

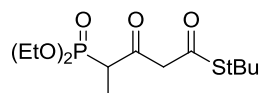
Der Rückstand wird in Benzol (20 mL) aufgenommen und mit *tert*-Butylthiol (4.3 mL, 37.9 mmol) versetzt. Nach zwei Stunden refluxieren wird die Lösung *in vacuo* eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Diethylether 20:1) gereinigt. Thioester **124** (2.78 g, 10.4 mmol, 82%) wird als rosa Öl erhalten. Die Verbindung liegt als eine 1:1 Mischung aus Keto- und Enol-Form vor.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ Keto-Form: 4.59 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H); Enol-Form: 5.53 (s, 1H), 4.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.3, 170.8, 159.5, 105.7, 93.3, 89.8, 39.6, 27.1, 27.0, 20.5;

HRMS (ESI): berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>NaSBr: 288.9874, gefunden: 288.9936.

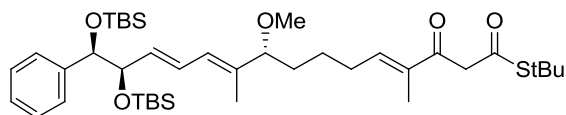
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>76</sup>

Phosphonat **120**

Zu Natrium (22.5 mg, 980  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran (1.5 mL) wird vorsichtig Diethylphosphit (0.11 mL, 900  $\mu\text{mol}$ ) getropft, wobei eine deutliche Gasentwicklung zu beobachten ist. Die Reaktionlösung wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bis das Natrium komplett gelöst ist.

In einem weiteren Kolben wird bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  Natriumhydrid (33.2 mg, 831  $\mu\text{mol}$ , 60% Suspension in Mineralöl) in Tetrahydrofuran (0.50 mL) tropfenweise mit einer Lösung aus Verbindung **124** (200 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran (1.0 mL) versetzt, wobei es zu einer Gasentwicklung kommt. Anschließend wird die Diethylphosphit-Lösung zugetropft und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird 14 Stunden gerührt und im Anschluss mit Diethylether (5.0 mL) versetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (5.0 mL) beendet. Wie Phasen werden getrennt und die organische Phase wird nacheinander mit Wasser (5.0 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (5.0 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt und Verbindung **120** als rosa Öl und mit Diethylphosphit verunreinigt erhalten, weshalb **120** ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>76</sup>

Verbindung **128**

Zu einer Lösung des Phosphonats **120** (10.1 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran (1.0 mL) wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  langsam Kaliumhexamethyldisilazid-Lösung (131  $\mu\text{L}$ , 92.0  $\mu\text{mol}$ , 0.7 mol/L in Tetrahydrofuran) zugetropft. Es wird 15 Minuten gerührt und anschließend Aldehyd **99** (14.3 mg, 44.0  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran (1.0 mL) zugegeben. Nach 30 Minuten bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wird auf Raumtemperatur erwärmt und 15 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird wässrige gesättigte Ammoniumchloridlösung (2.0 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2x5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (10 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 10:1) gereinigt und Verbindung **128** (5.10 mg, 7.11  $\mu\text{mol}$ , 36%) als farbloses Öl erhalten.

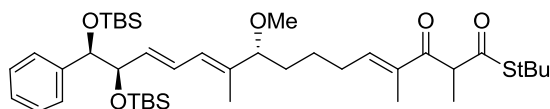
Die Verbindung liegt in einem 4:1 Verhältnis von Keto- und Enolform vor. Die spektroskopischen Daten sind für die Ketoform angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.18 (m, 5H), 6.66-6.55 (2 m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 5.86 (dd,  $J = 10.9, 5.1$  Hz, 1H), 5.53-5.44 (m, 1H), 4.60 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.28 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.34-2.22, 2.21-2.11 (2 m, 1H), 1.78, 1.72 (2 s, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.52, 1.46 (2 s,  $J = 9\text{H}$ ), 1.51-1.53 (m, 1H), 1.42-1.23 (m, 4H), 0.89 (d,  $J = 7.4$  Hz, 18H), 0.05-0.15 (m, 12H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.3, 193.8, 193.4, 145.7, 141.6, 137.4, 135.9, 133.3, 127.7, 127.3, 127.1, 126.5, 109.3, 97.5, 87.0, 78.3, 77.4, 56.1, 53.9, 49.0, 33.5, 30.3, 29.8, 29.4, 26.1, 26.0, 25.0, 18.4, 18.4, 11.5, 11.1, -4.4, -4.6, -4.6, -4.7.

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{SiNaSi}_2$ : 739.4224, gefunden: 739.4225;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -22.3 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Thioester **96**

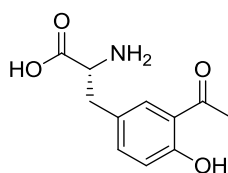
Zu Verbindung **128** (10.0 mg, 13.9  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran (1.0 mL) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam Kaliumhexamethyldisilazid-Lösung (2.5  $\mu\text{L}$ , 15.3  $\mu\text{mol}$ , 0.7 mol/L in Tetrahydrofuran) getropft. Nach 15 Minuten wird Methyljodid (1.5  $\mu\text{L}$ , 20.9  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird Wasser (1.0 mL) zugegeben, wird mit Dichlormethan (3x2.0 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 15:1) gereinigt und das gewünschte Produkt **96** als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.19 (m, 5H), 6.69 (dd,  $J = 7.2, 6.1$  Hz, 1H), 6.26 (ddd,  $J = 15.2, 11.0, 1.2$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J = 15.3, 5.4$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.43 (s, 4.5H), 1.35 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.25 (s, 4.5H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.13 (s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.7, 196.4, 144.1, 141.6, 137.0, 136.0, 136.0, 133.3, 131.03, 129.0, 127.7, 127.3, 127.1, 126.5, 87.1, 78.3, 77.3, 68.3, 56.1, 55.8, 48.7, 38.9, 33.5, 32.1, 30.5, 29.9, 29.8, 29.5, 29.3, 29.1, 26.1, 26.0, 25.1, 25.1, 23.9, 23.2, 22.9, 18.4, 18.4, 15.1, 14.3, 14.2, 12.0, 11.1, 11.1, -4.4, -4.6, -4.6, -4.7;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{41}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{SNaSi}_2$ : 753.4380, gefunden: 753.4381;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -14.3 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

D -3-(3-Acetyl-4-hydroxyphenyl)alanin Hydrochlorid (**134**)

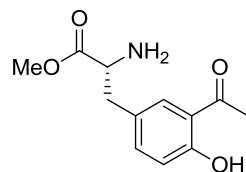
Eine Lösung von D-Tyrosin (**133**) (2.00 g, 11.0 mmol) in Nitrobenzol (35 mL) wird bei Raumtemperatur mit Aluminiumtrichlorid (5.90 g, 44.2 mmol) versetzt. Nach fünf Minuten rühren wird Acetylchlorid (0.95 mL, 13.3 mmol) in einer Portion zugegeben und die gelbe Reaktionslösung für sechs Stunden bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung auf Eis (60 g) und konzentrierte Salzsäure (10 mL) gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2x40 mL) gewaschen, auf die Hälfte des Volumens eingengt und zwölf Stunden bei 0 °C gelagert. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und aus verdünnter Salzsäure (2 mol/L) umkristallisiert. Das Produkt **134** (1.87 g, 8.42 mmol, 76%) wird in Form von weißen Nadeln erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.36 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.31-3.16 (m, 1H), 3.11 (dd,  $J = 14.6, 7.2$  Hz, 1H), 2.58 (s, 3H);  
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.2, 171.1, 162.8, 138.5, 133.4, 131.6, 126.0, 121.2, 119.6, 55.0, 36.2;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>NNa: 224.0923, gefunden: 224.0922;

**Schmelzpunkt:** 218-226 °C (Lit.: 218-222 °C)<sup>79</sup>;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +3.7 (c 1.0, MeOH).

D-3-(3-Acetyl-4-hydroxyphenyl)alaninmethylester Hydrochlorid (**162**)

Verbindung **134** (1.87 g, 8.42 mmol) wird in Methanol (17 mL) gelöst und bei 0 °C mit Thionylchlorid (2.6 mL, 35.8 mmol) versetzt. Im Anschluss wird die Reaktionslösung unter Rückfluss 16 Stunden gerührt. Nach Abkühlen wird die rote Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt und der erhaltene Feststoff aus Dichlormethan/Methanol (5%) umkristallisiert. Ester **162** (1.39 g, 5.89 mmol, 70%) wird als grüner Feststoff erhalten.

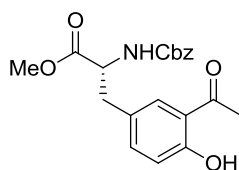
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.82 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.44-4.20 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.65 (s, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, MeOD)  $\delta$  206.3, 170.3, 162.7, 138.4, 133.4, 131.5, 125.8, 119.7, 55.1, 53.7, 36.3, 26.5;

**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N: 238.1079, gefunden: 238.1078;

**Schmelzpunkt**: 179-182 °C (Lit.: 179-183 °C)<sup>79</sup>.

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : +3.3 (c 1.0, MeOH).

D-3-(3-Acetyl-4-hydroxyphenyl)-N-(benzyloxycarbonyl)alaninmethylester (**163**)

Eine Lösung des Esters **162** (1.39 g, 5.89 mmol) in Wasser (32 mL) und Diethylether (25 mL) wird portionsweise mit Natriumcarbonat (1.87 g, 17.7 mmol) versetzt. Die Lösung schäumt auf und ändert ihre Farbe von rot zu violett. Benzylchlorformiat (0.84 mL, 5.89 mmol) wird zugegeben und die Reaktionslösung vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die organische Phase mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (2x20 mL) gewaschen. Das Lösemittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Diethylether) gereinigt. Verbindung **163** (1.97 g, 5.30 mmol, 90%) wird als grauer Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.15 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 7.19 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.38-5.25 (m, 1H), 5.09 (dd,  $J = 34.8, 12.2$  Hz, 2H), 4.72-4.59 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.07 (ddd,  $J = 50.1, 14.1, 5.9$  Hz, 2H), 2.53 (s, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  204.4, 171.9, 161.5, 155.7, 137.5, 136.2, 131.3, 128.7, 128.5, 128.3, 126.2, 119.6, 118.8, 67.2, 54.9, 52.6, 37.6, 26.7;

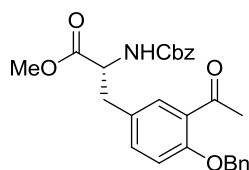
**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>NNa: 394.1267, gefunden: 394.1265;

**Schmelzpunkt:** 92-94 °C (Lit.: 95 °C);

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +2.6 (c 0.3, MeOH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>79</sup>



D-3-(3-Acetyl-4-(benzyloxy)phenyl)-N-(benzyloxycarbonyl)alaninmethylester (**135**)

Zu einer Lösung des Esters **163** (3.08 g, 8.31 mmol) in Dimethylformamid (33 mL) werden nacheinander Benzylbromid (0.98 mL, 8.31 mmol), Kaliumcarbonat (2.29 g, 16.6 mmol) und Tetrabutylamoniumiodid (307 mg, 0.831 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird auf Wasser (20 mL) gegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x20 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 4:1) gereinigt und Verbindung **135** (2.76 g, 5.98 mmol, 72%) als gelbliches Öl erhalten.

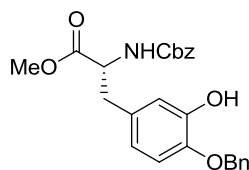
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.52 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.46-7.28 (m, 10H), 7.19 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.33-5.23 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.74-4.58 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (ddd,  $J = 33.7, 14.0, 5.8$  Hz, 2H), 2.57 (s, 3H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, MeOD)  $\delta$  199.4, 171.9, 157.4, 155.7, 136.2, 134.5, 131.3, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.7, 113.2, 70.9, 67.1, 54.9, 52.6, 37.3, 32.3;

**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>NNa: 484.1736, gefunden: 484.1738;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : -35.9 (c 1.0, CDCl<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>79</sup>

D-3-(3-Hydroxy-4-(benzyloxy)phenyl)-N-(benzyloxycarbonyl)-alaninmethylester (**136**)

Verbindung **135** (500 mg, 1.08 mmol) wird in Dichlormethan (15 mL) gelöst und *m*-Chlorperbenzoesäure (1.07 g, 50-70% Suspension in Wasser) zugegeben. Die Lösung wird auf 40 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 16 Stunden gerührt. Anschließend wird wässrige gesättigte Natriumthiosulfatlösung (10 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt.

Der Rückstand wird in Methanol (20 mL) aufgenommen und mit Kaliumcarbonat (450 mg) versetzt. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Wasser (10 mL) zugegeben. Es wird mit *tert*-Butylmethylether (20 mL) versetzt, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (2x20 mL) gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 3:1) gereinigt und Produkt **136** (299 mg, 0.680 mmol, 63%) als farbloses Öl erhalten.

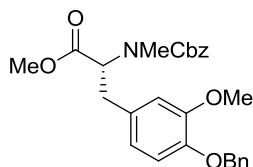
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.47-7.27 (m, 10H), 6.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 5.29-5.17 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.68-4.56 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.15-2.96 (m, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, MeOD)  $\delta$  172.1, 155.8, 146.0, 145.1, 136.4, 129.3, 128.9, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 128.2, 128.0, 120.9, 115.8, 112.4, 71.3, 67.1, 54.9, 52.5, 37.7;

**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>NNa: 458.1580, gefunden: 458.1582;

**$[\alpha]_{589}^{20}$** : -28.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>79</sup>

D-3-(3-Methoxy-4-(benzyloxy)phenyl)-*N*-methyl-(benzyloxycarbonyl)-alaninmethylester  
(**137**)

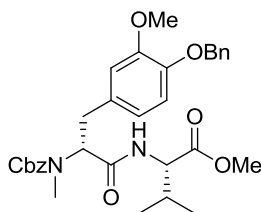
Eine Lösung des Esters **136** (150 mg, 0.340 mmol) in Dimethylformamid (2.0 mL) wird auf 0 °C gekühlt und Natriumhydrid (41.0 mg, 1.03 mmol, 60% Suspension in Mineralöl) zugegeben. Nach 30 Minuten rühren wird Methyljodid (86  $\mu$ L, 1.37 mmol) zugetropft und bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Im Anschluss wird wässrige gesättigte Ammoniumchloridlösung (5.0 mL) zugegeben, mit Diethylether (10 mL) versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 3:1) gereinigt und Verbindung **137** (161 mg, 0.340 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 330 K)  $\delta$  7.51-7.16 (m, 10H), 6.90 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.04 (s, 4H), 4.85-4.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.74 (s, 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $d_6$ -DMSO, 330 K)  $\delta$  170.6, 158.8, 149.1, 146.4, 137.1, 130.3, 128.0, 127.4, 127.3, 120.7, 114.1, 113.2, 70.1, 66.1, 60.1, 55.5, 51.7, 33.4, 31.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{NNa}$ : 486.1893, gefunden: 486.1897;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +9.4 (c 1.0, MeOH).

Dipeptid **138**

Verbindung **137** (166 mg, 360  $\mu\text{mol}$ ) wird in einem Lösemittelgemisch aus Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (4:1:2, 21 mL) aufgenommen und mit Lithiumhydroxidlösung (0.90 mL, 430  $\mu\text{mol}$ , 0.5 mol/L) versetzt. Nach fünf Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird verdünnte Salzsäure (1.0 mL, 2 mol/L) zugegeben, die Phasen getrennt und mit Dichlormethan (2x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.

Der Rückstand wird in Dichlormethan (2.0 mL) aufgenommen und L-Valin-Methylester (65.6 mg, 390  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben. Die Reaktionslösung wird mit 1-Hydroxybenzotriazol (50.5 mg, 370  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander werden nun EDCI (75.1 mg, 390  $\mu\text{mol}$ ) und Diisopropylethylamin (63  $\mu\text{L}$ , 390  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben, es wird auf Raumtemperatur erwärmt und 14 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird mit Dichlormethan (5.0 mL) verdünnt und mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5.0 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) und verdünnter Zitronensäurelösung (10 mL, 10%) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 1:1). Dipeptid **138** (156 mg, 270  $\mu\text{mol}$ , 75% über beide Stufen) wird als farbloses Öl erhalten. Aufgrund der eingeschränkten Drehbarkeit, sind zwei Rotamere in den NMR-Spektren zu erkennen.

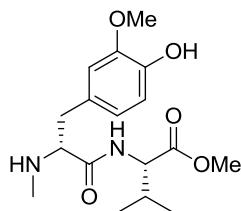
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.17 (m, 10H), 6.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.09-4.78 (m, 2H), 4.54-4.41 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 3H), 3.73-3.67 (m, 3H), 3.41-3.23 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 0.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 170.5, 157.5, 149.7, 147.0, 137.4, 136.6, 130.4, 128.6, 128.1, 127.9, 127.7, 127.4, 121.2, 114.2, 112.6, 71.2, 67.7, 60.2, 57.4, 56.0, 52.2, 33.6, 30.9, 30.6, 19.1, 17.7;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $C_{32}H_{39}O_7N_2Na$ : 563.2757, gefunden: 563.2755;

$[\alpha]^{20}_{589}$ : +39.2 (c 1.0,  $CDCl_3$ ).

### Dipeptid **139**



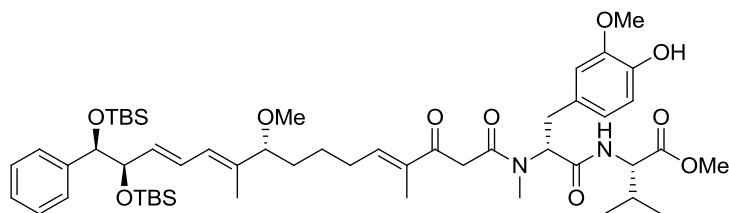
Dipeptid **138** (156 mg, 270  $\mu$ mol) wird in Dichlormethan (5.0 mL) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (40.0 mg, 10%) versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffatmosphäre 16 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird die Lösung über Celite filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Methanol in Dichlormethan 10%) gereinigt und das Produkt (60.7 mg, 180  $\mu$ mol, 66%) als farbloses Öl erhalten.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 1H), 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  172.2, 146.9, 144.7, 128.9, 121.8, 114.5, 111.5, 66.1, 56.9, 55.9, 52.1, 38.6, 35.2, 31.0, 27.0, 19.1, 17.8;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $C_{17}H_{26}O_5N_2Na$ : 361.1739, gefunden: 361.1740;

$[\alpha]^{20}_{589}$ : +21.7 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

Kupplungsprodukt **140**

Thioester **128** (20.5 mg, 28.1  $\mu\text{mol}$ ) und Dipeptid **139** (13.6 mg, 56.0  $\mu\text{mol}$ ) werden in Tetrahydrofuran (1.0 mL) gelöst und Triethylamin (16  $\mu\text{L}$ , 111  $\mu\text{mol}$ ) wird zugegeben. Nach fünf Minuten Rühren wird Silbertrifluoracetat (12.4 mg, 56.4  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben und weitere drei Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt und das Kupplungsprodukt **140** (14.5 mg, 16.7  $\mu\text{mol}$ , 60%) wird als farbloses Öl erhalten. Die Verbindung liegt in einem 4:1 Verhältnis von Keto- und Enolform vor. Die spektroskopischen Daten sind für die Ketoform angegeben.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.13 (m, 5H), 6.88-6.52 (m, 3H), 6.32-6.20 (m, 1H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.51-5.42 (m, 1H), 4.60 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.28 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.86-3.82 (m, 3H), 3.76-3.70 (m, 3H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 3H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.78 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 2.36-2.14 (m, 3H), 1.76-1.66 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.51-1.28 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.13 (s, 3H);

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_2\text{Na}$ : 361.1739, gefunden: 361.1740;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +21.7 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 7. Verwendete Literatur

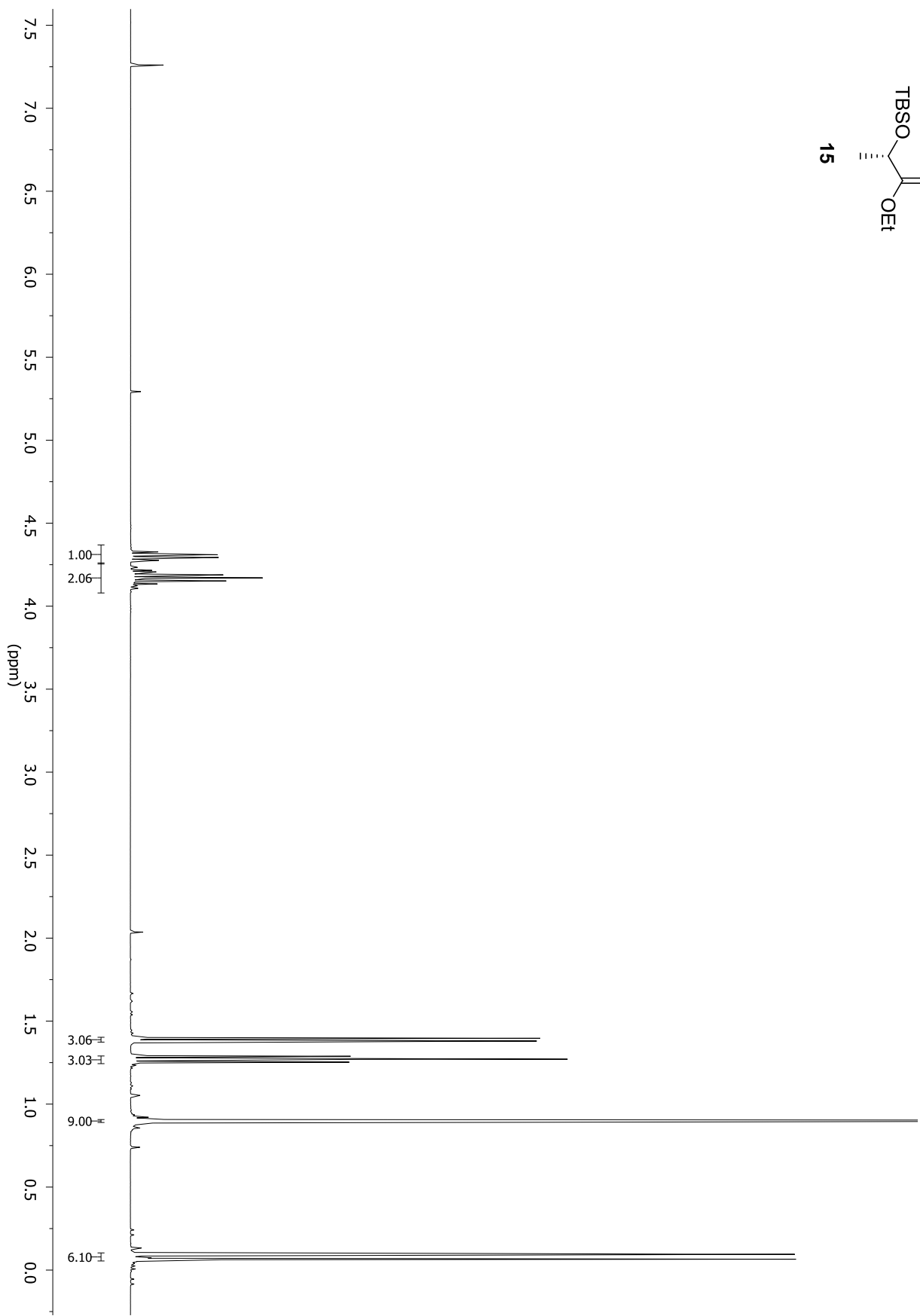
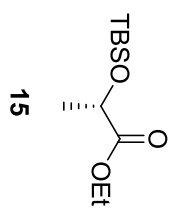
- <sup>1</sup> J. Heilmann, *Chem. Uns. Zeit* **2007**, *41*, 376-389.
- <sup>2</sup> D. J. Newmann, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
- <sup>3</sup> A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236.
- <sup>4</sup> K. J. Weissmann, R. Müller, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2121-2136.
- <sup>5</sup> H. Reichenbach, *J. Ind. Micr. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149-156.
- <sup>6</sup> K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233-253.
- <sup>7</sup> S. Schneiker *et al.*, *Nature Biology* **2007**, *25*, 1281-1289.
- <sup>8</sup> H. Reichenbach, G. Höfle, in *Drug Discovery from Nature*, (eds. S. Grabley, R. Thiericke), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1999**, 173.
- <sup>9</sup> R. Garcia, K. Gerth, M. Stadler, I. J. Dogma Jr., R. Müller, *Mol. Phylogenet. Evol.* **2010**, *57*, 878-887.
- <sup>10</sup> L. D. Alcaraz, G. Moreno-Hagelsieb, L. E. Eguiarte, V. Souza, L. Herrera-Estrella, G. Olmedo, *BMC Genomics* **2010**, *11*, 332-349.
- <sup>11</sup> L. Merrill, J. Dunbar, J. Richardson, C. R. Kuske, *J. Forensic Sci.* **2006**, *51*, 559-565.
- <sup>12</sup> <http://www.sciencephoto.com/media/153098/enlarge>, letzter Zugriff 1.5.2012.
- <sup>13</sup> <http://www.microbiologybytes.com/blog/2010/07/30/bacillus-thuringiensis-a-pathogen>, letzter Zugriff 1.5.2012.
- <sup>14</sup> T. Kaneda, *Microbiol. Rev.* **1991**, *55*, 288-302.
- <sup>15</sup> B. Raymond, P. R. Johnston, C. Nielsen-LeRoux, D. Lereclus, N. Crickmore, *Trends Microbiol.* **2010**, *18*, 189-194.
- <sup>16</sup> H. Reichenbach, G. Höfle, in *Drug Discovery from Nature*, (eds. S. Grabley, R. Thiericke), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1999**, 173.
- <sup>17</sup> C. Jahns, T. Hoffmann, S. Müller, K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Reichenbach, M. Kalesse, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, im Druck.
- <sup>18</sup> schriftlich vom HZI
- <sup>19</sup> S. C. Wenzel, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1385-1407.
- <sup>20</sup> O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- <sup>21</sup> E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.
- <sup>22</sup> J. F. Betzer, J. Ardisson, J.-Y. Lallemand, A. Pancrazi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2279.
- <sup>23</sup> W. R. Roush, A. D. Palkowitz, K. Ando, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348.
- <sup>24</sup> D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *26*, 8115-8116.
- <sup>25</sup> K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

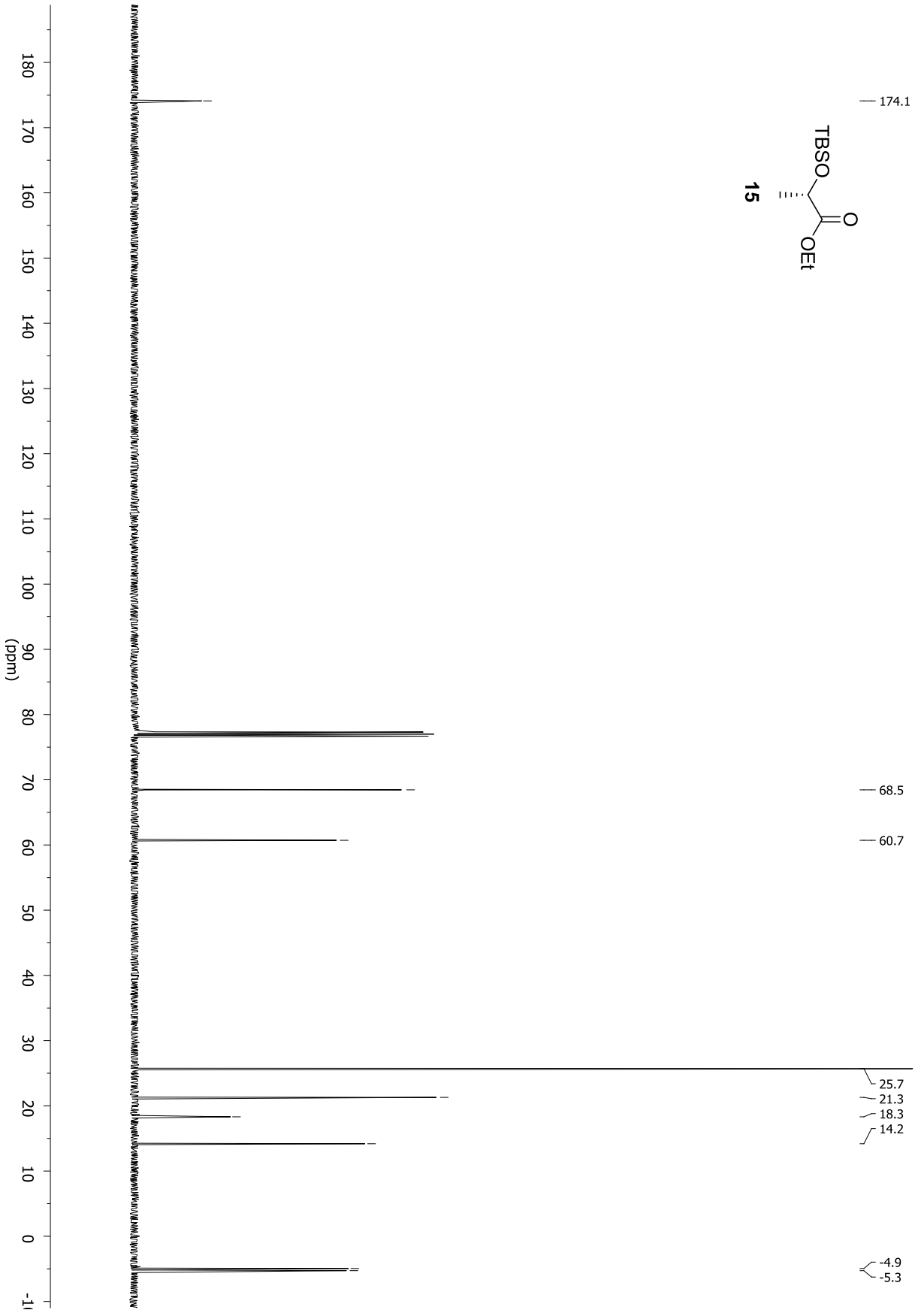
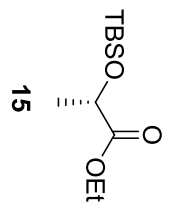
- <sup>26</sup> H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092.
- <sup>27</sup> H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570-1573.
- <sup>28</sup> H.C. Brown, *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117-119.
- <sup>29</sup> W. S. Mahony, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293.
- <sup>30</sup> D. M. Brestensky, D. E. Huseland, C. McGettigan, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3749-3752; (b) D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5677-5680; (c) T. M. Koenig, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3237-3240.
- <sup>31</sup> B. H. Lipshutz, J. M. Serevesko, B. R. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352-8353.
- <sup>32</sup> C. Deutsch, N. Krause, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916-2927.
- <sup>33</sup> W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823.
- <sup>34</sup> C. L. Chandler, A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3493-3495.
- <sup>35</sup> A. Kena Diba, C. Noll, M. Richter, M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8545-8547.
- <sup>36</sup> V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, *7*, 639-666.
- <sup>37</sup> R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320-2322.
- <sup>38</sup> M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *Ang. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4364-4366.
- <sup>39</sup> T. Jeffery, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1287-1289.
- <sup>40</sup> T. J. Jeffery, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1991**, 324-325.
- <sup>41</sup> M. Kalesse, M. Quitschalle, C. P. Khandavalli, A. Saeed, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3107-3109.
- <sup>42</sup> A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. DeMarco, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886-5888.
- <sup>43</sup> H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.
- <sup>44</sup> S. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604-13605.
- <sup>45</sup> a) Review: G. Casiraghi, L. Battistini, C. Curti, G. Rassu, F. Zanardi, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 3076-3154; b) S. Shirokawa, M. Shinoyama, I. Ooi, S. Hosokawa, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Org. Lett* **2007**, *9*, 849-852; c) S. Hosokawa, K. Matsushita, S. Tokimatsu, T. Toriumi, Y. Suzuki, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5532-5536.
- <sup>46</sup> A. Fürstner, M. M. Domostoj, B. Scheiper, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11620-11621.
- <sup>47</sup> R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed* **1975**, *87*, 801-811.
- <sup>48</sup> T. K. Chakraborty, A. Ghosh, *Synlett* **2002**, *12*, 2039-2040.
- <sup>49</sup> D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.

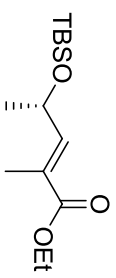


- <sup>50</sup> M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- <sup>51</sup> R. Bhushan, H. Brückner, *Amino Acids* **2004**, *27*, 231-247.
- <sup>52</sup> A. Hershko et al. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 425-479.
- <sup>53</sup> a) L. Huang, D. Yu, K. Ho, K. Qian, K.-H. Lee, C.-H. Chen, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6696-6701; b) M. Rechsteiner, C. P. Hill, *Trends Cell Biol.* **2005**, *15*, 27-33.
- <sup>54</sup> M. Hochstrasser, *Nature* **2009**, *458*, 422-429. (bearbeitet)
- <sup>55</sup> M. H. Glickman, A. Ciechanover, *Physiol. Rev.* **2002**, *82*, 373-428.
- <sup>56</sup> W. Baumeister, J. Walz, F. Zühl, E. Seemüller, *Cell* **1998**, *92*, 367-380.
- <sup>57</sup> M. Groll, W. Heinemeyer, S. Jager, T. Ullrich, M. Bochtler, D. H. Wolf, R. Huber, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 10976-10983.
- <sup>58</sup> C. Naujokat, S. Hoffmann, *Lab. Invest.* **2002**, *82*, 965-980 und darin genannte Quellen
- <sup>59</sup> L. Bulow, I. Nickeleit A. K. Girbig, T. Brodmann, A. Rentsch, U. Eggert, F. Sasse, H. Steinmetz R. Frank, T. Calomagno, N. P. Malek, M. Kalesse, *ChemMedChem* **2010**, 832-836.
- <sup>60</sup> Y. Katayose, M. Kim, A. N. S. Rakkar, Z. Li, K. H. Cowan, P. Seth, *Cancer Res.* **1997**, *57*, 5441-5445.
- <sup>61</sup> unveröffentlichte Ergebnisse
- <sup>62</sup> schriftliche Mitteilung von R. Müller
- <sup>63</sup> M. Bock, R. Dehn, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9134-9137.
- <sup>64</sup> H. C. Kolb, N. Van, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- <sup>65</sup> K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- <sup>66</sup> a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63; b) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505; c) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1735.
- <sup>67</sup> J. Wang, V. Boyarskikh, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 700-702.
- <sup>68</sup> S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637-5639.
- <sup>69</sup> S. Simsek, Doktorarbeit, Leibniz Universität Hannover **2010**
- <sup>70</sup> a) D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800-4803; b) B. K. Senapati, L. Gao, S. I. Lee, G.-S. Hwang, D. H. Ryu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5088-5091.
- <sup>71</sup> M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2430-2432.
- <sup>72</sup> a) W. S. Mahony, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293; b) B. H. Lipshutz, J. M. Serevesko, B. R. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352-8353; c) C. Deutsch, N. Krause, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916-2927; d) A. Kena Diba, C. Noll, M. Richter, M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8545-8547.
- <sup>73</sup> B. H. Lipshutz, J. Keith, P. Papa, R. Vivian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4627-4630.

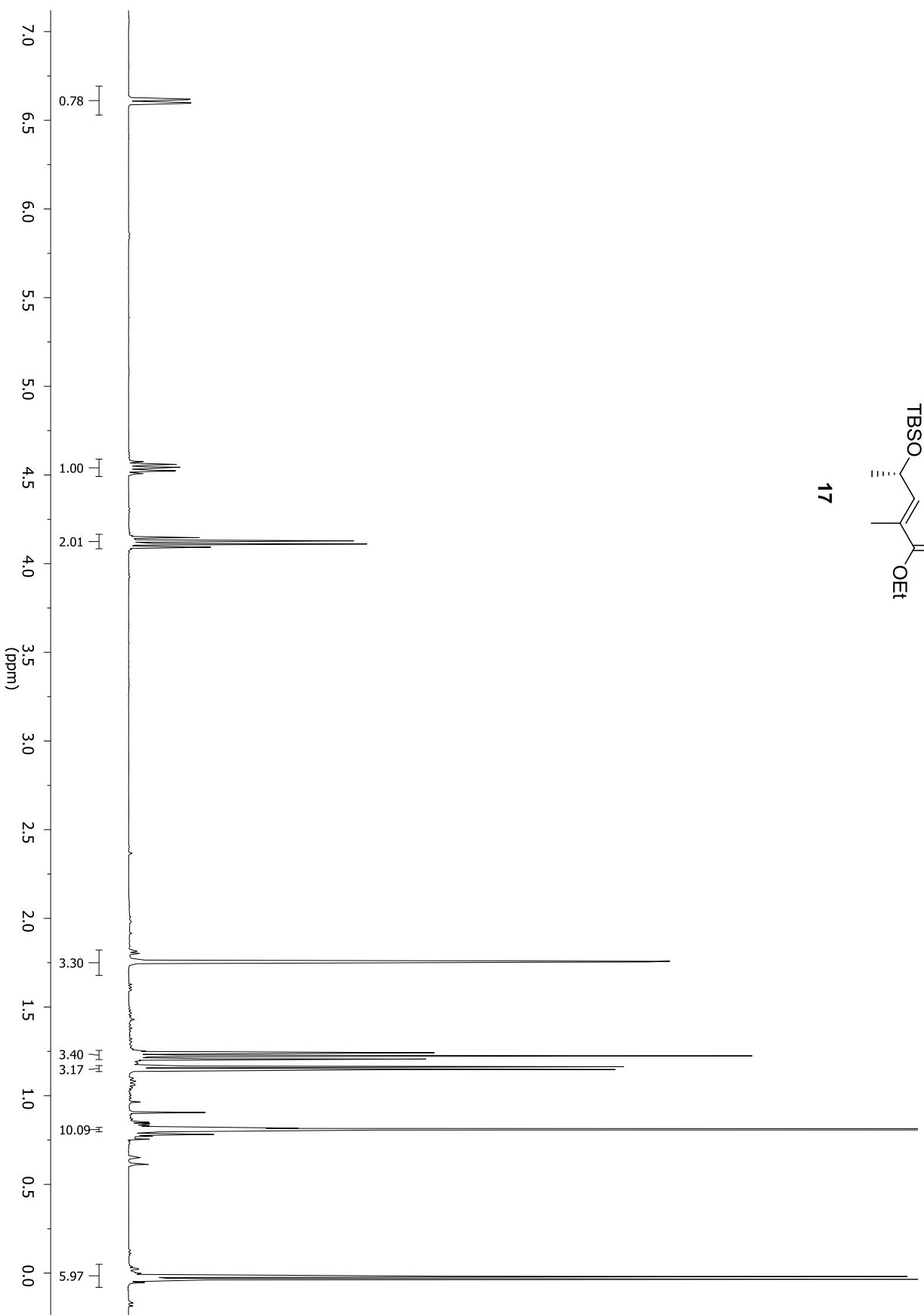
- 
- <sup>74</sup> a) S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3019-3020; b) G. Zhou, D. Lim, D. M. Colart, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3809-3812.
- <sup>75</sup> M. C. Bagley, K. Chapaneri, J. W. Dale, X. Xiong, J. Bower, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1389-1399.
- <sup>76</sup> L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodriguez, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 274-280.
- <sup>77</sup> D. L. Boger, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5283-5286.
- <sup>78</sup> B. Seisser, R. Zinkl, K. Gruber, F. Kaufmann, A. Hafner, W. Kroutil, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 731-736.
- <sup>79</sup> Y.-L. Song, M. L. Peach, P. P. Roller, S. Qui, S. Wang, Y.-Q. Long, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1585-1596.
- <sup>80</sup> D. L. J. Clive, S. Higaindee, *Chem. Commun.* **1999**, 2251-2252.
- <sup>81</sup> K. C. Nicolaou, J. Becker, Y. H. Lim, A. Lemire, T. Neubauer, A. Montero, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14812-14826.
- <sup>82</sup> P. L. Anelli, B. Biffi, F. Montanaris, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559-2562.
- <sup>83</sup> E. Lomas et. al, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 11092-11112.
- <sup>84</sup> L. Espelt, T. Patrella, J. Bujons, C. Solans, J. Jogler, A. Delgado, P. Clapes, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4887-4889.



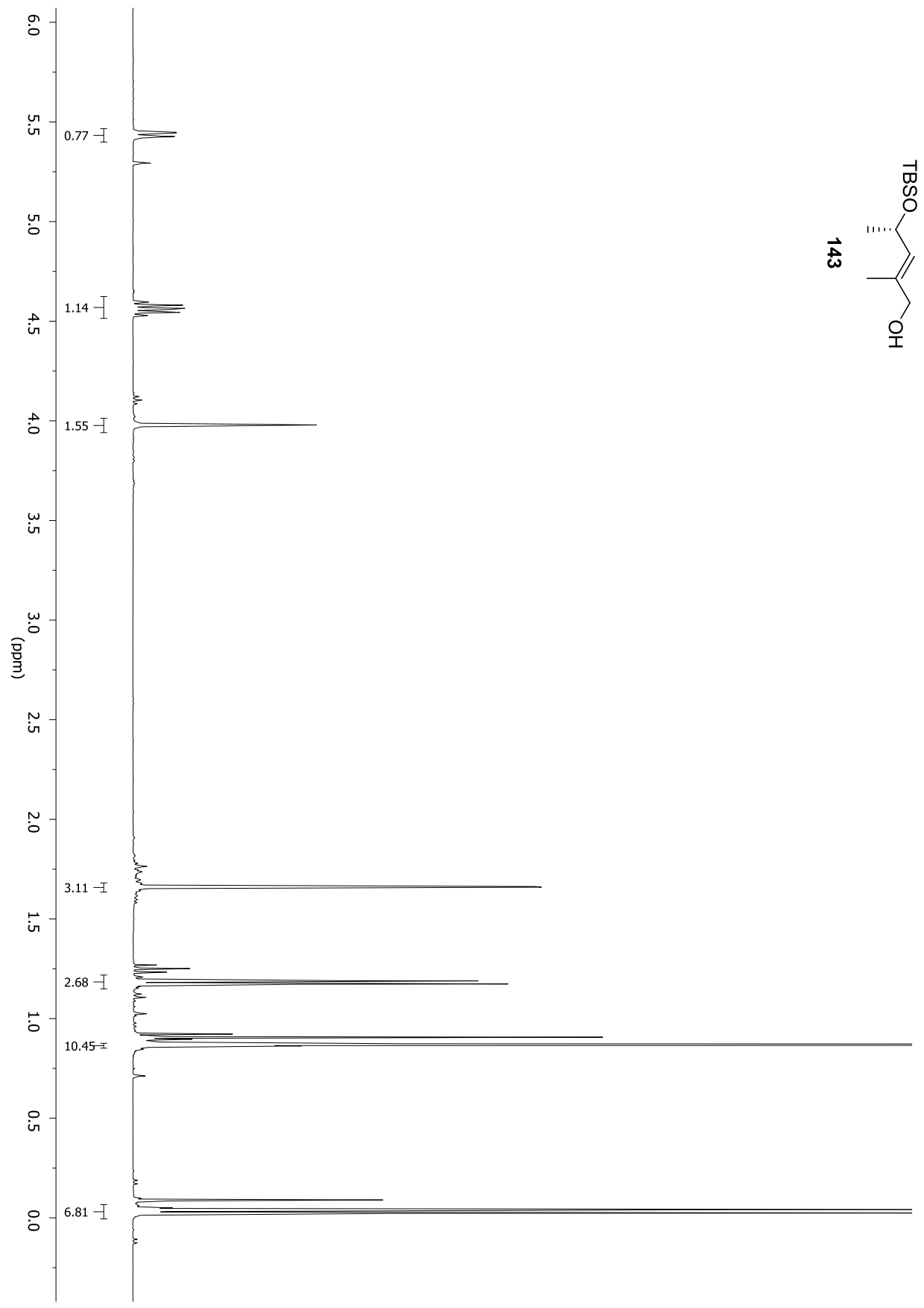
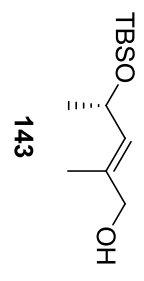


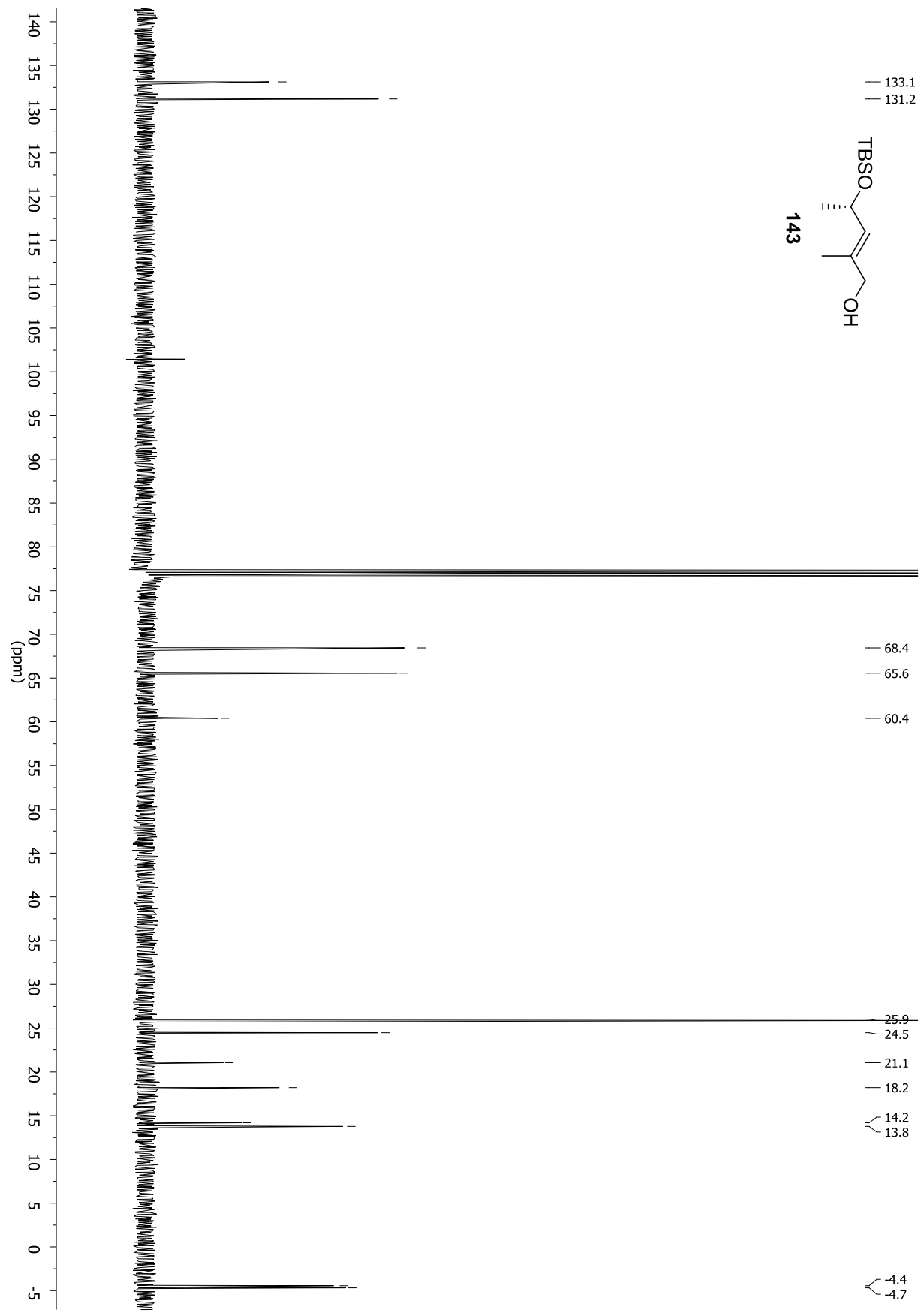
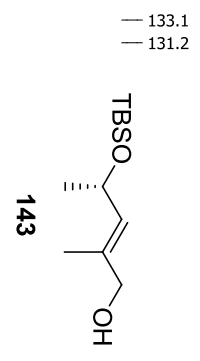


17





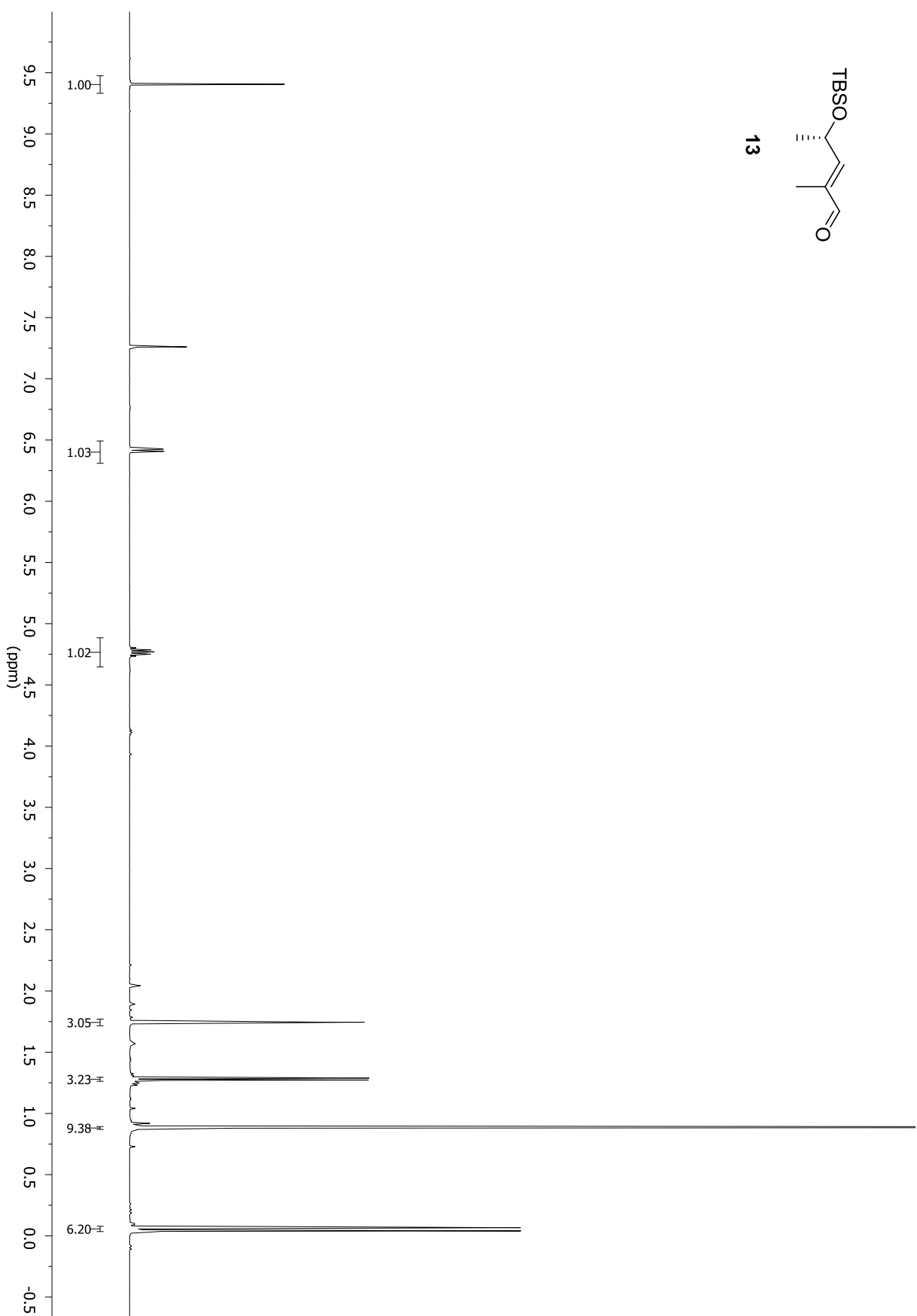


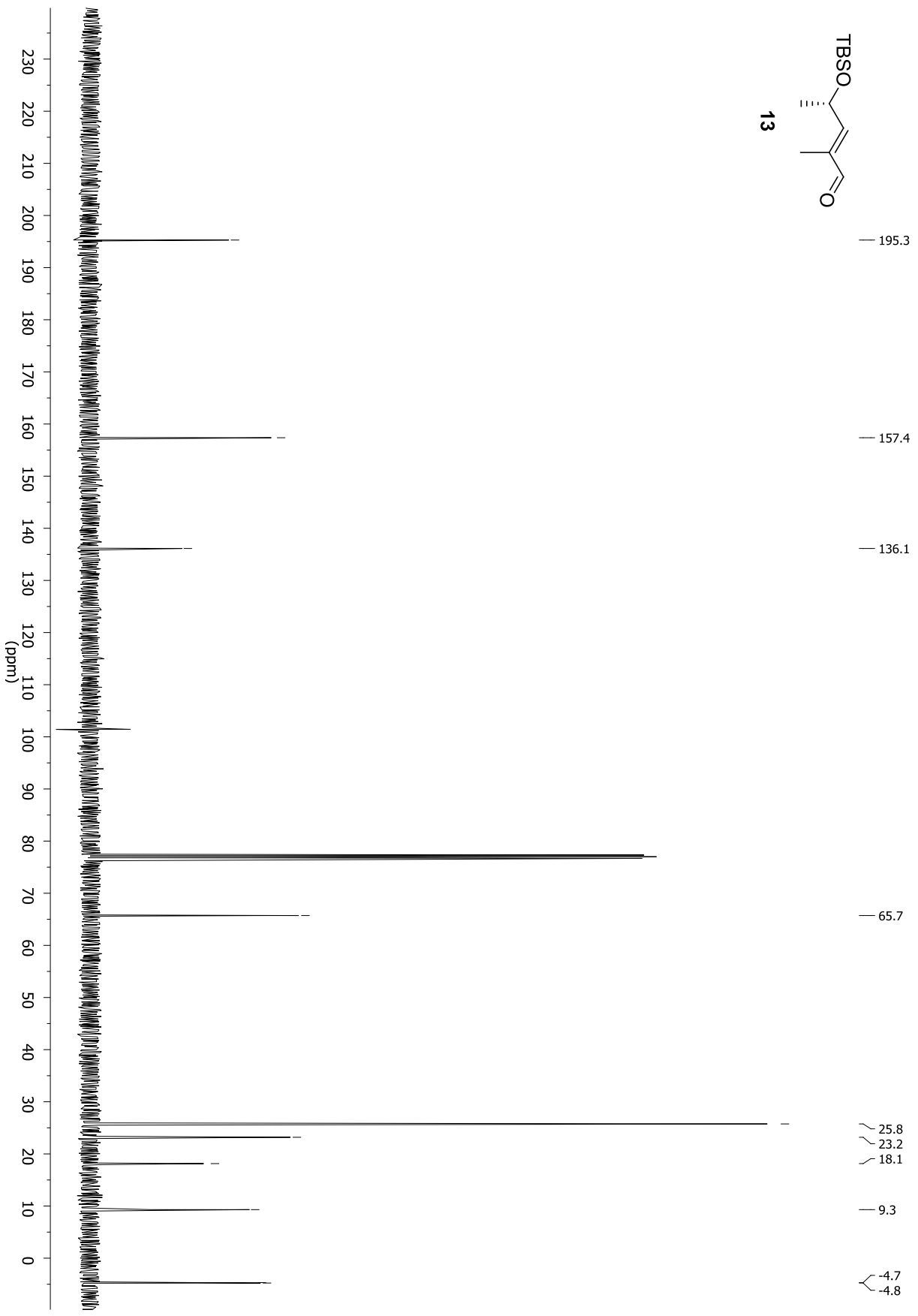
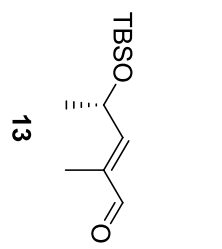


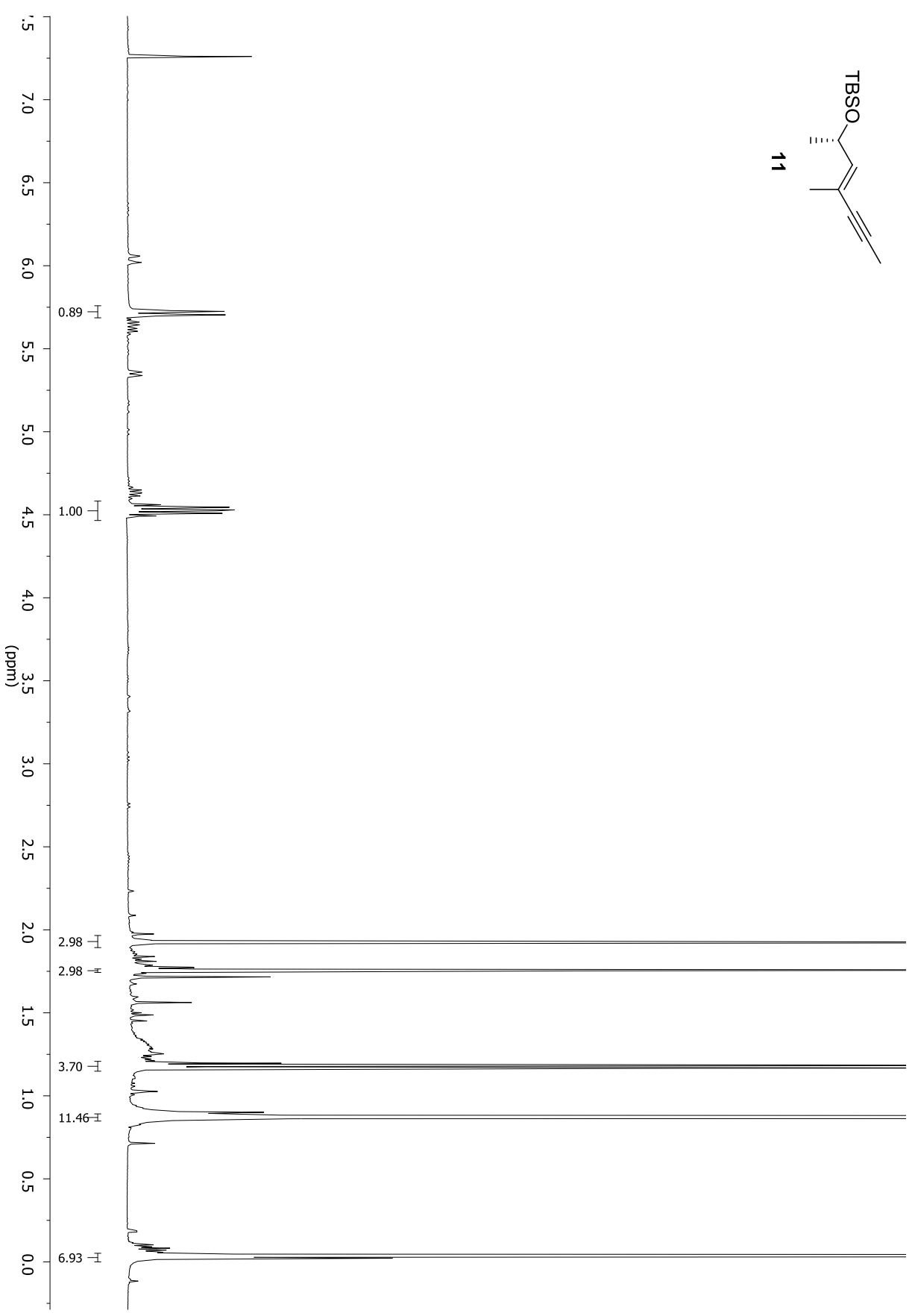
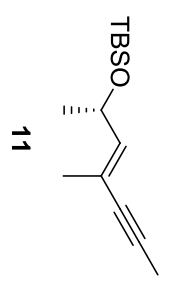


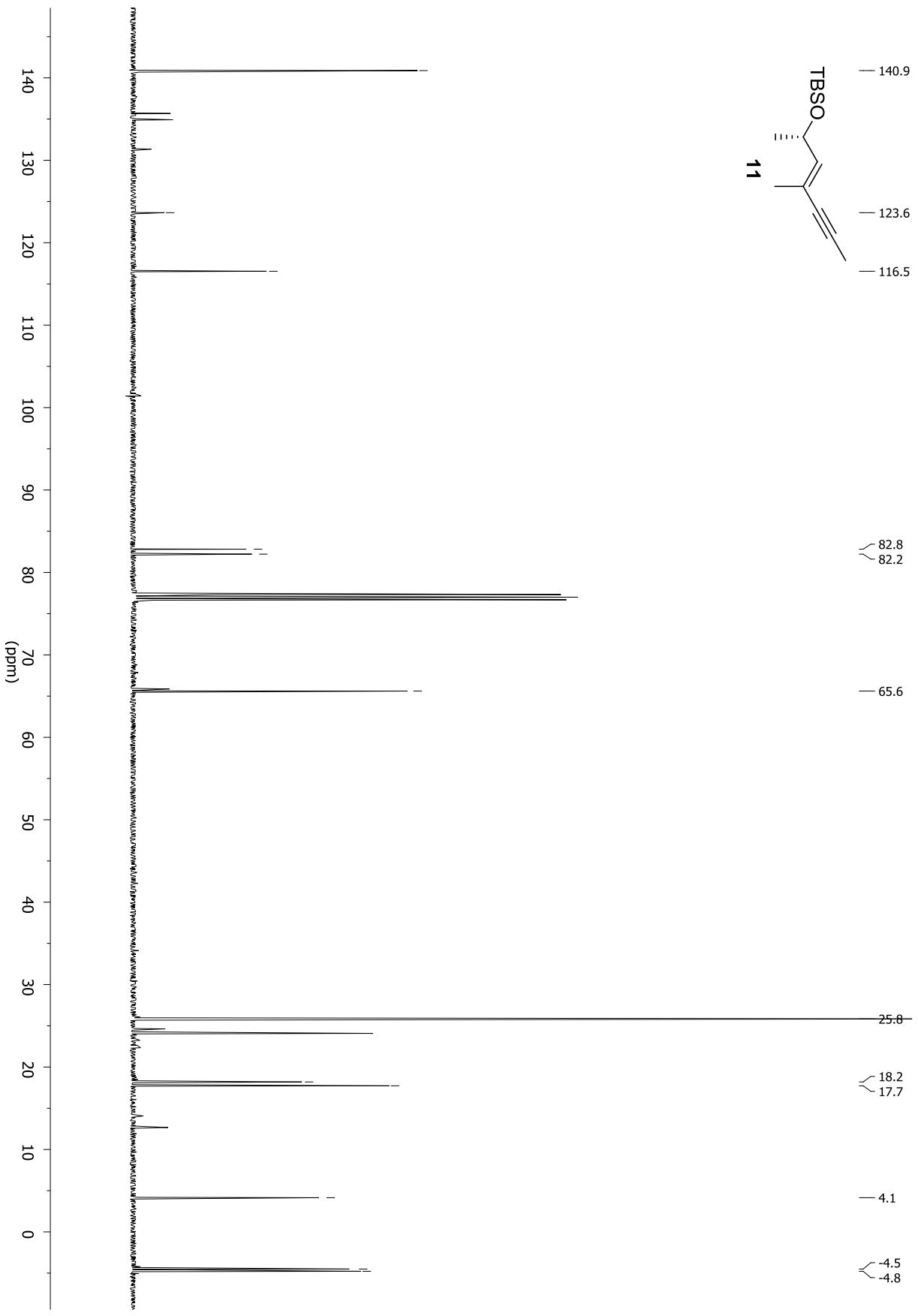
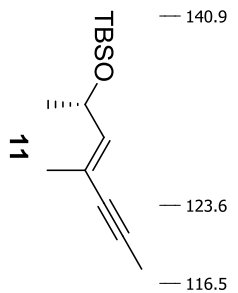


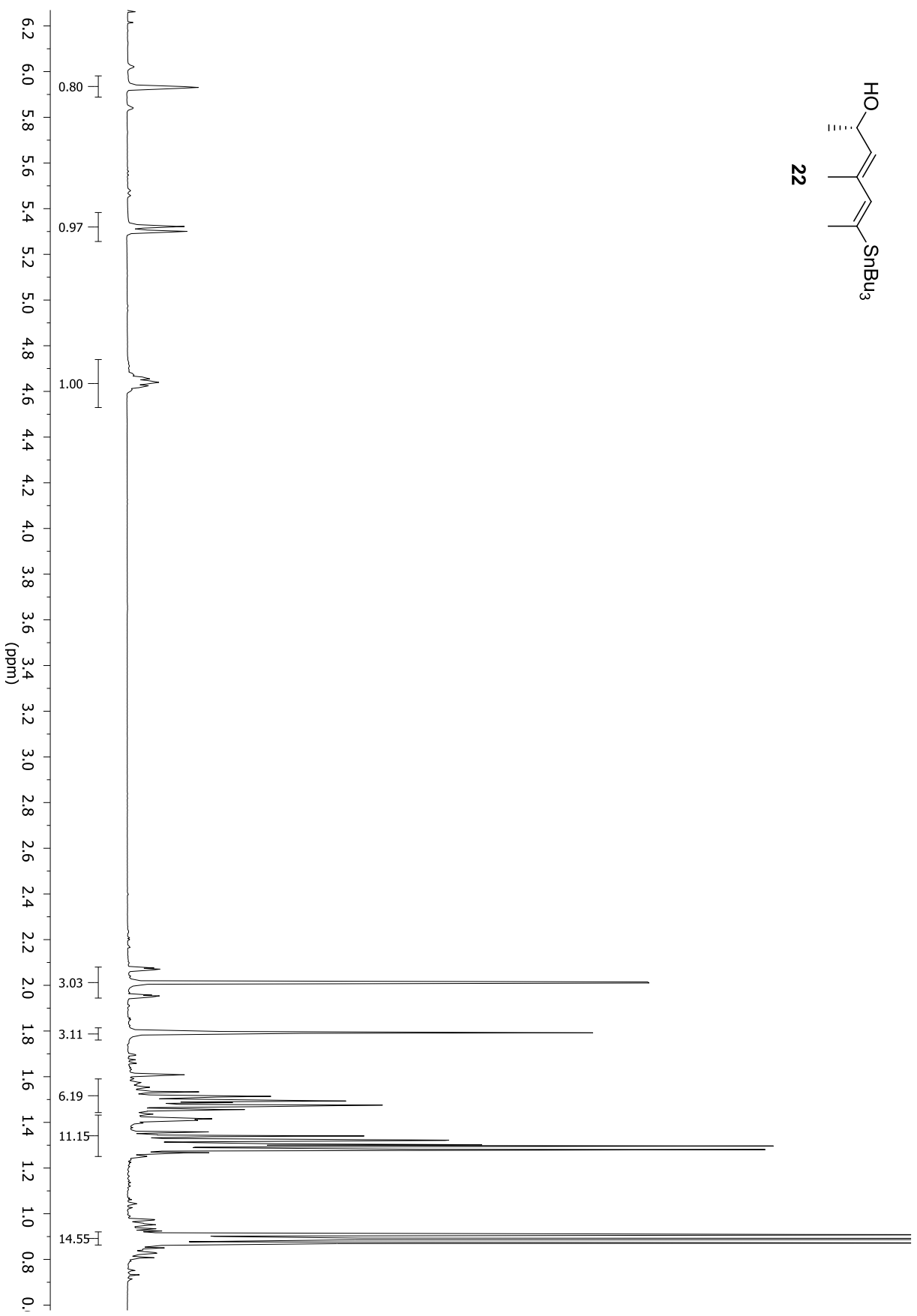
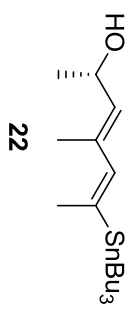
13

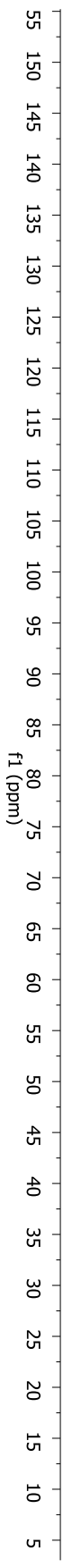
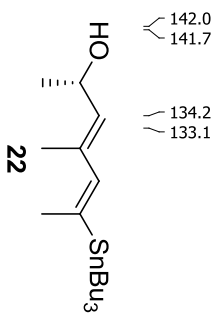


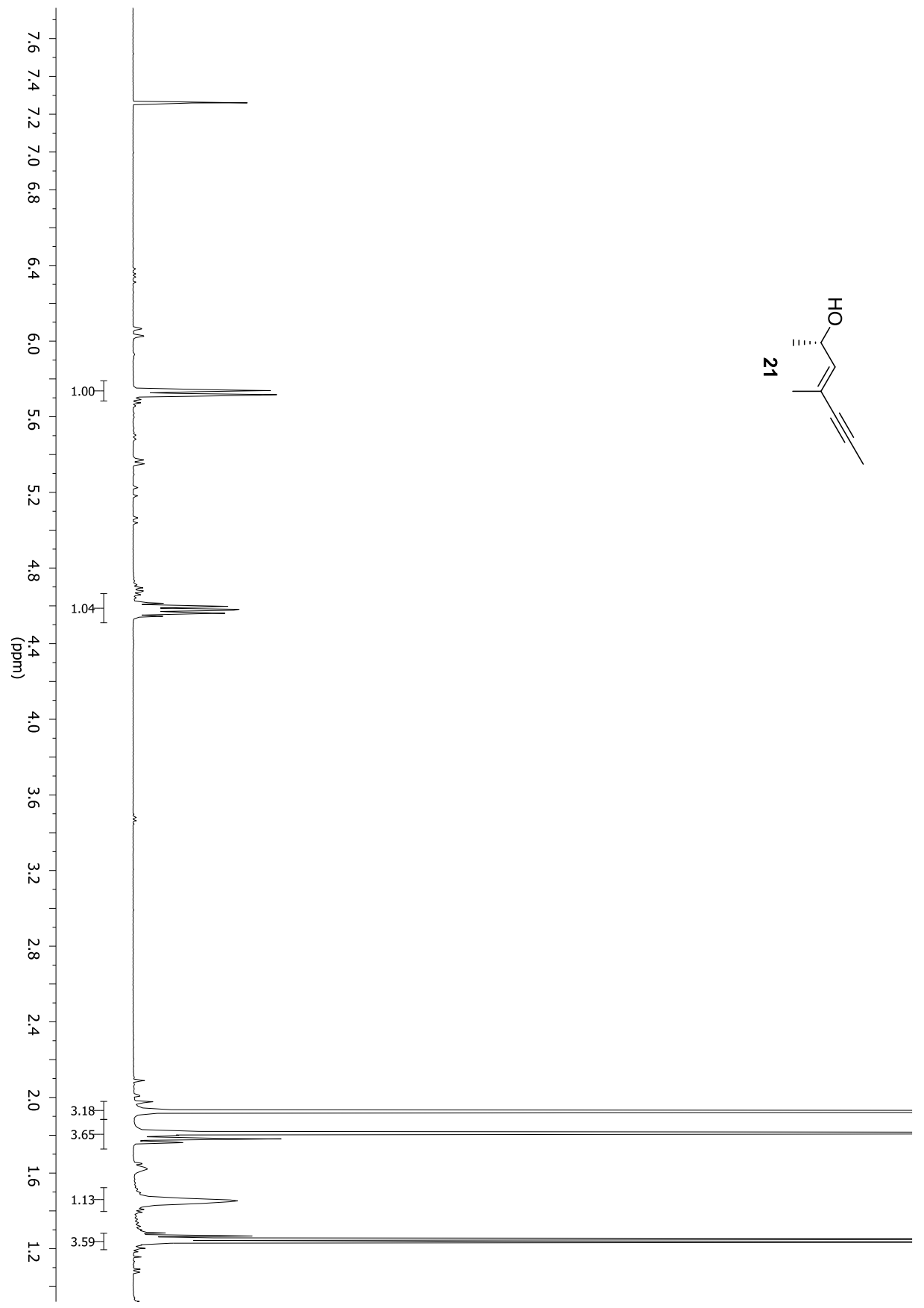
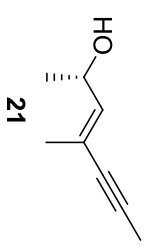


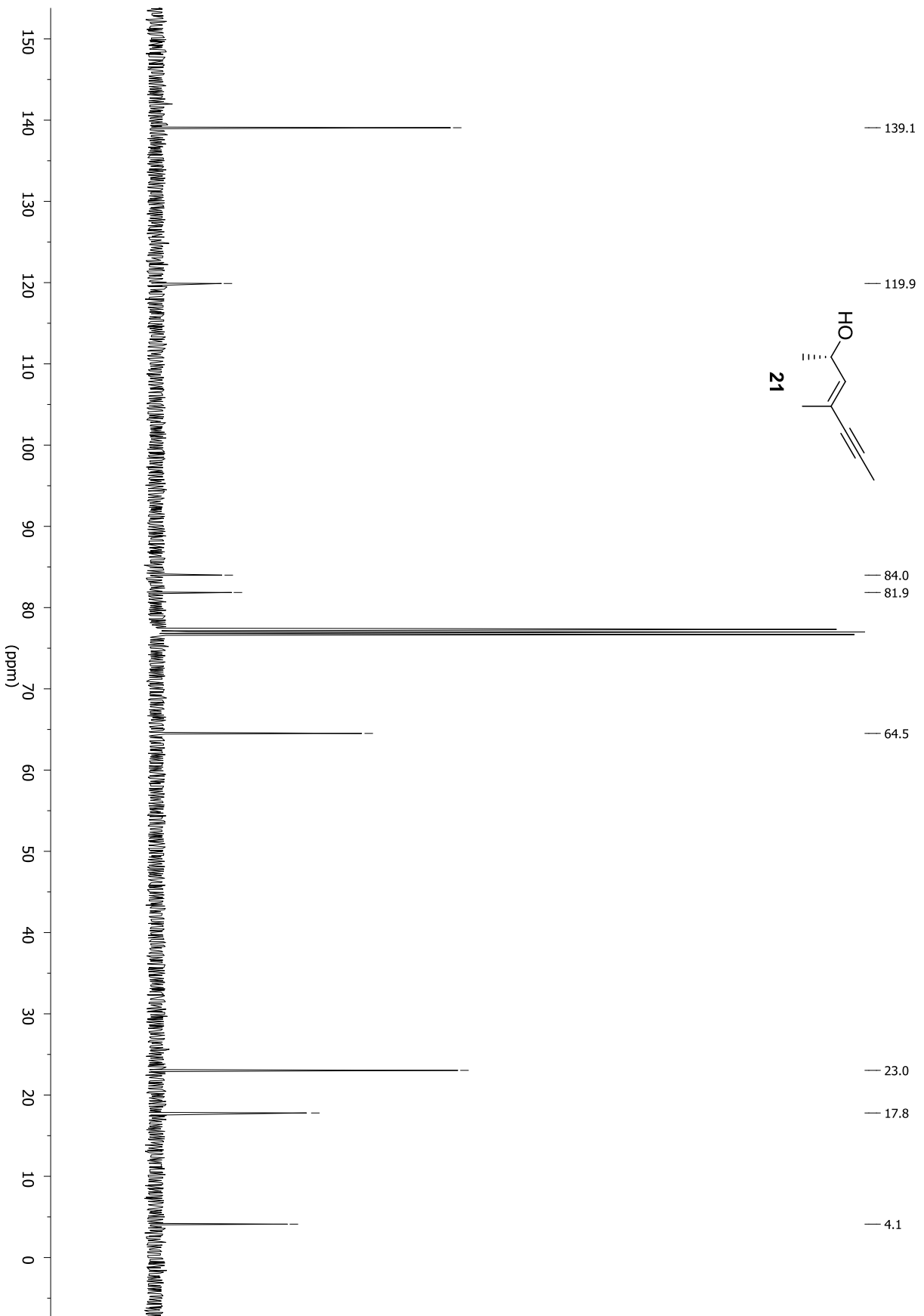




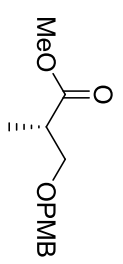




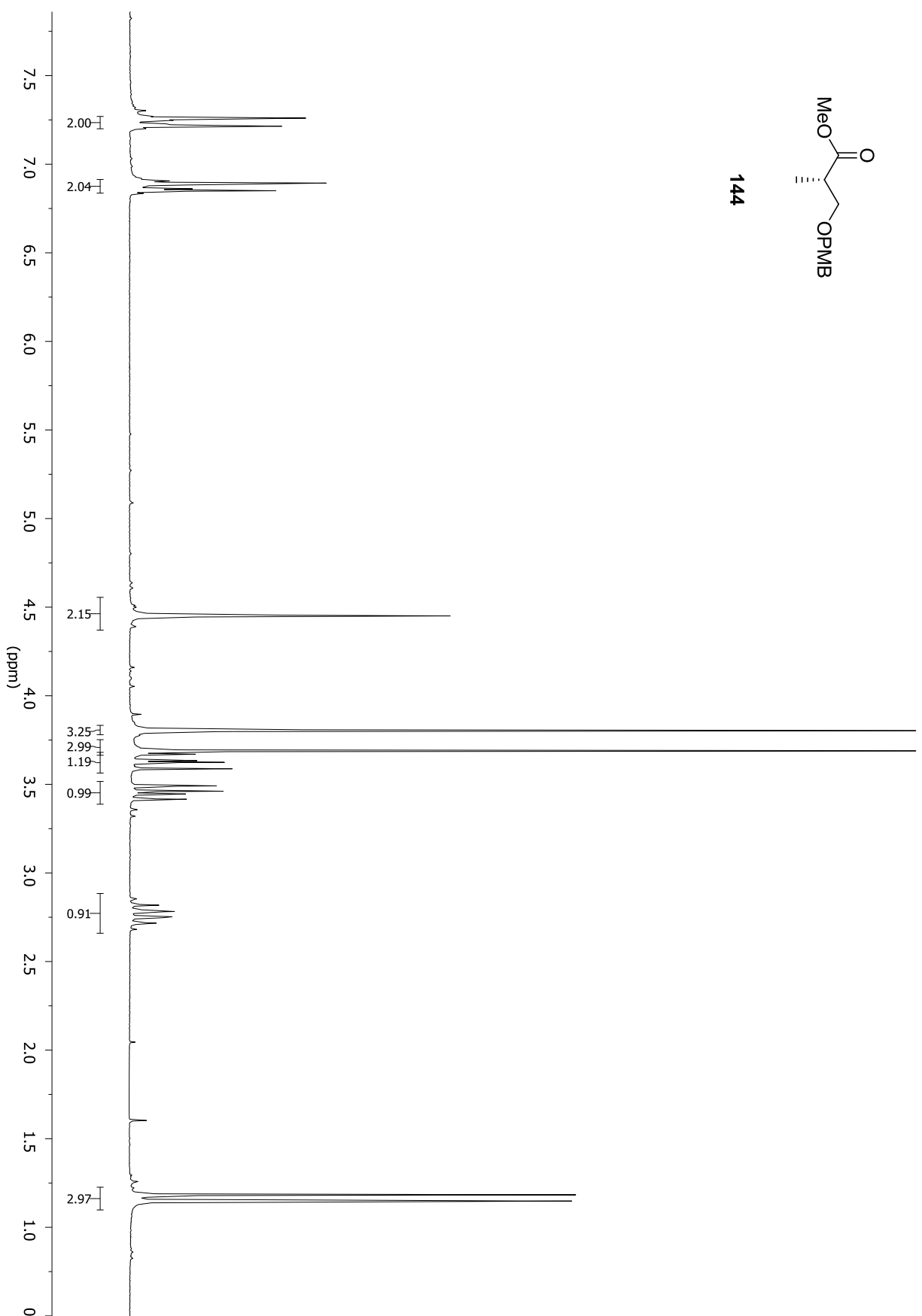


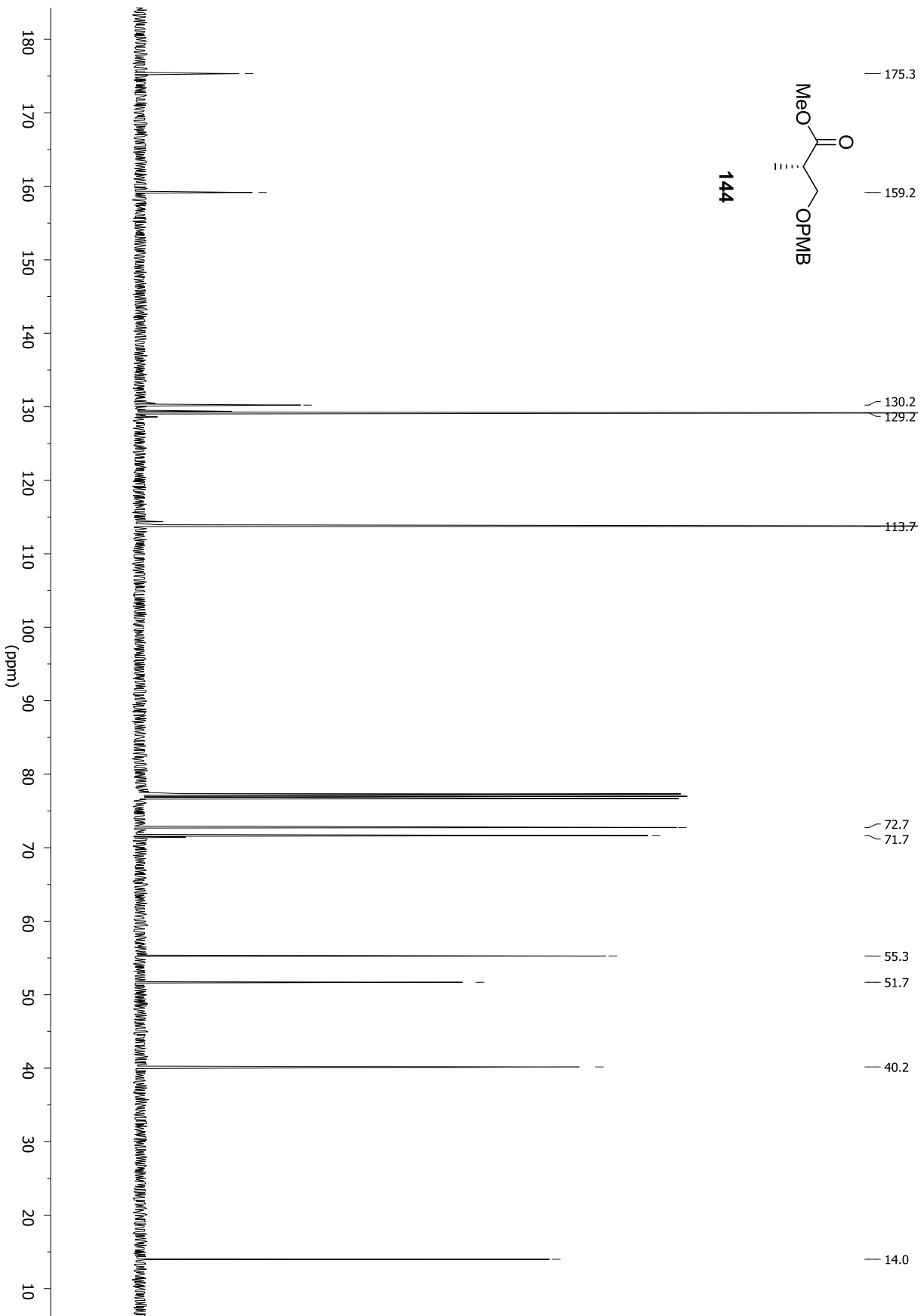




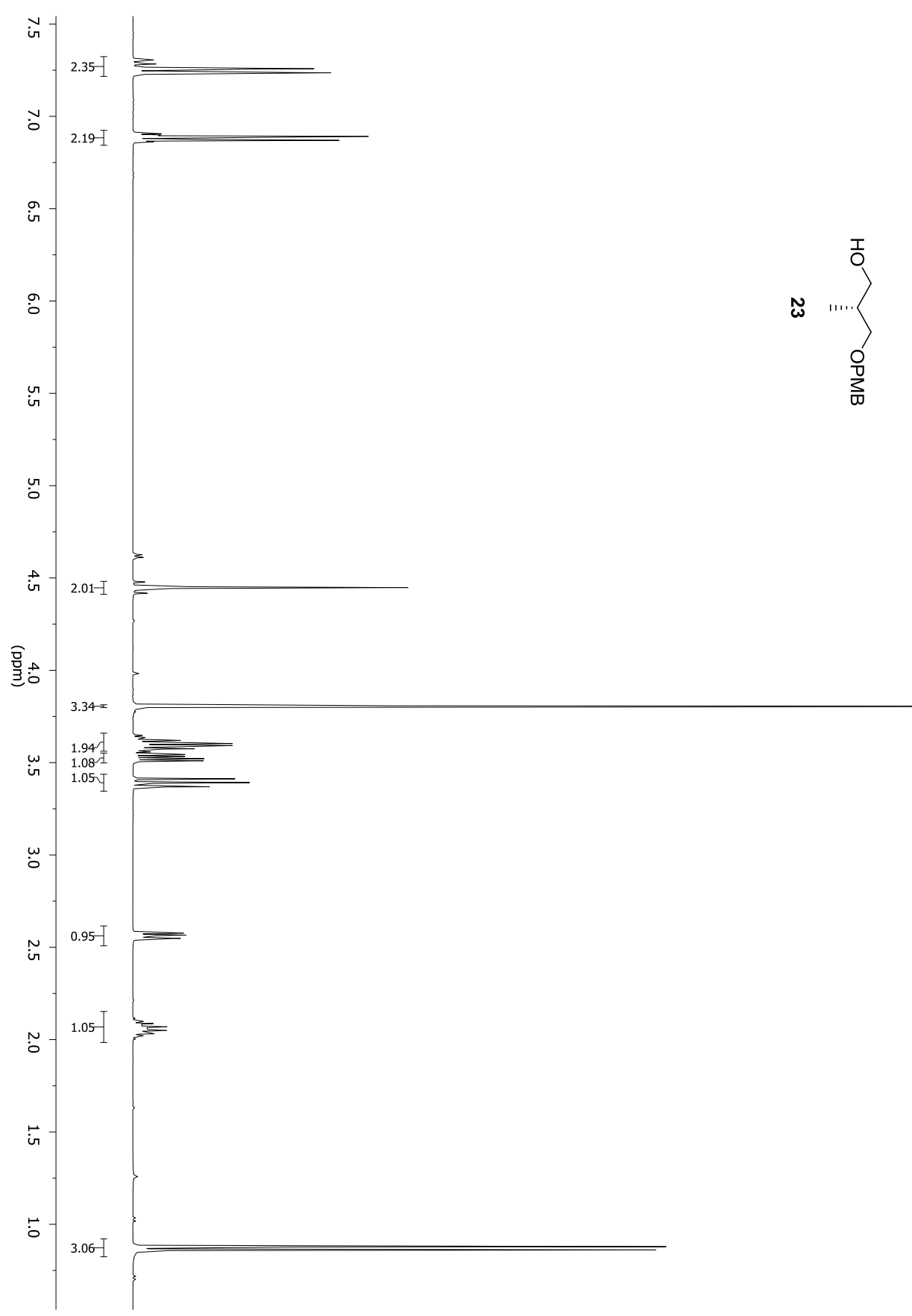
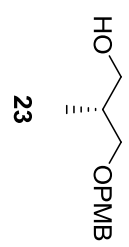


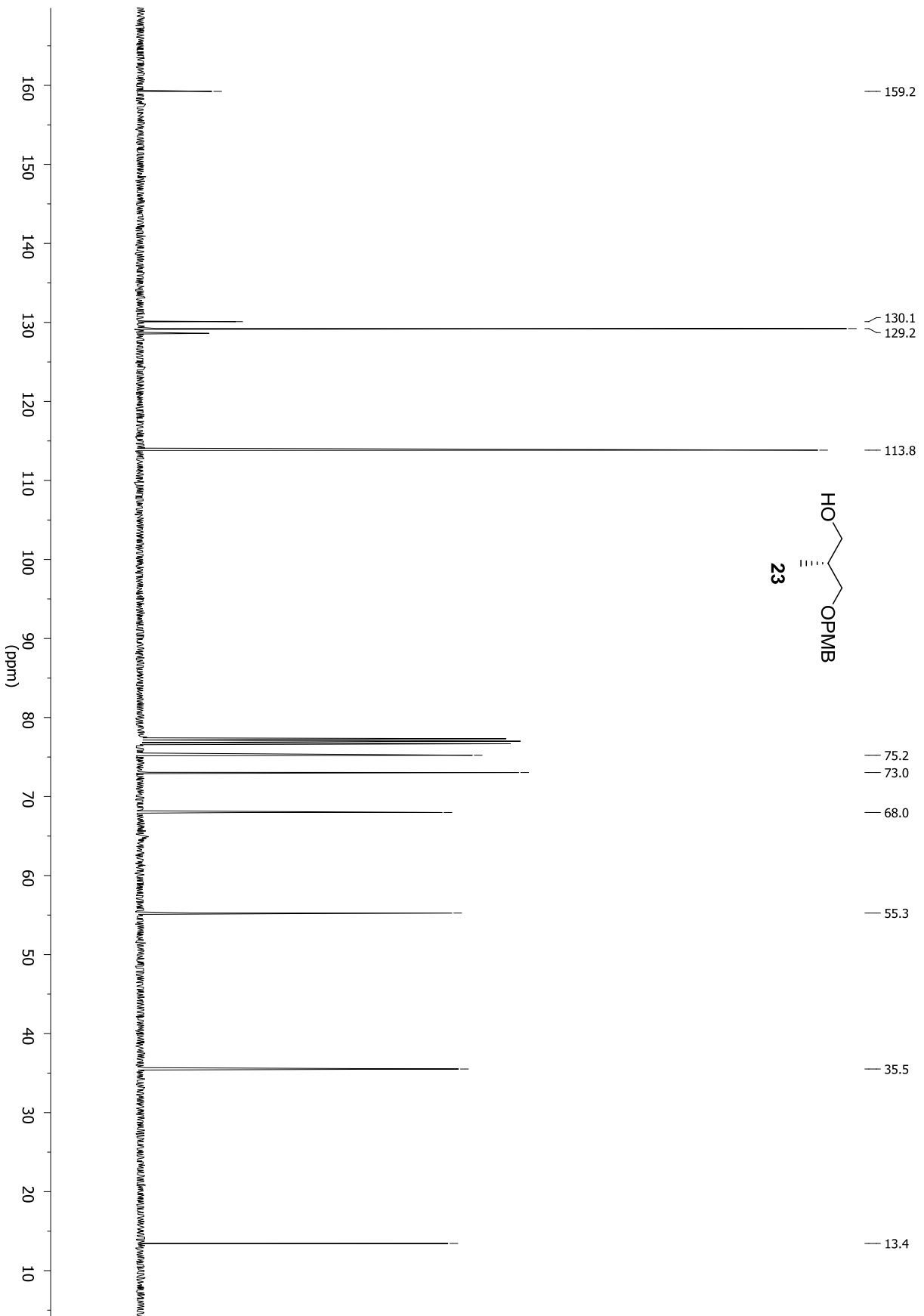
144

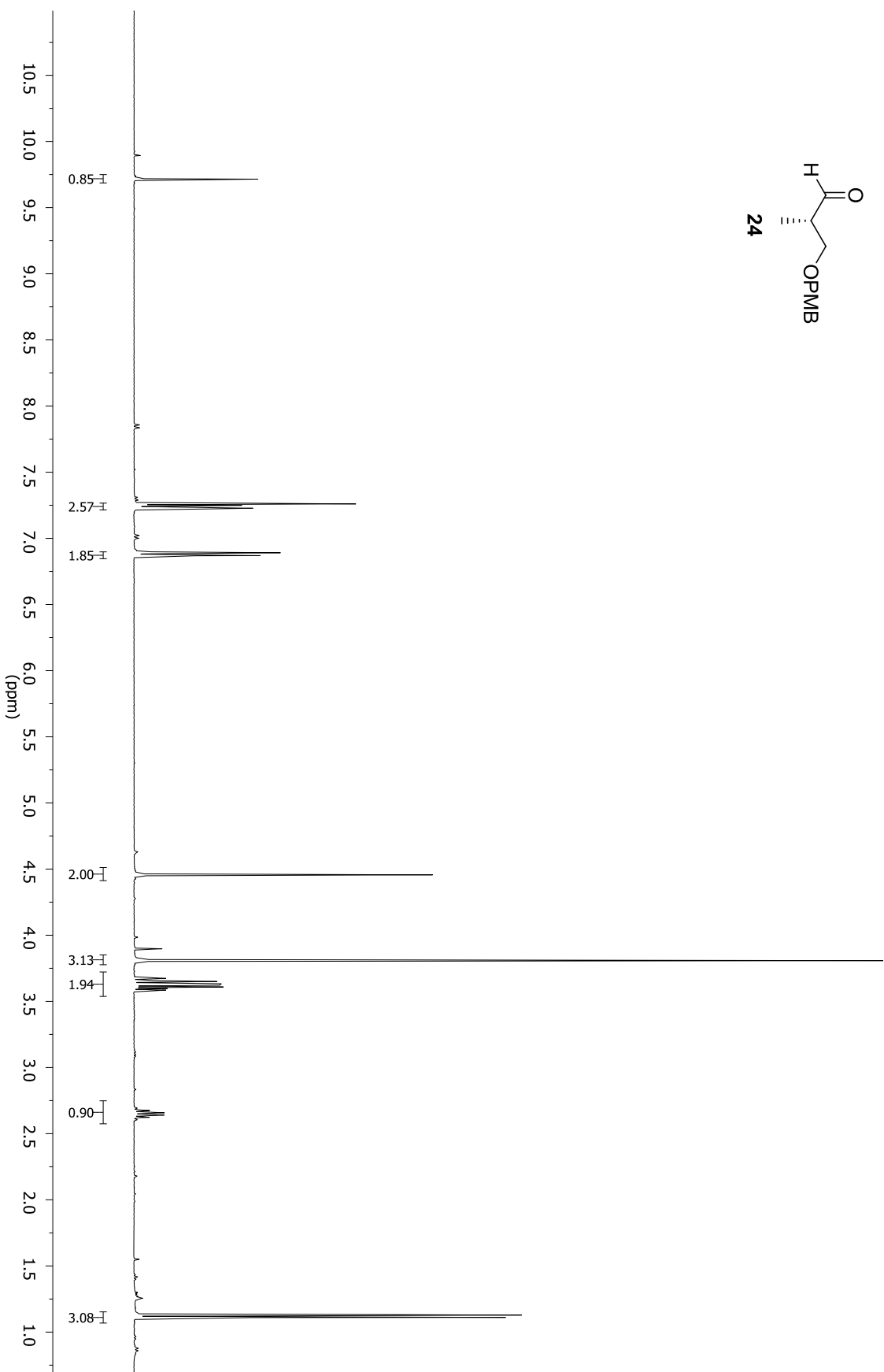
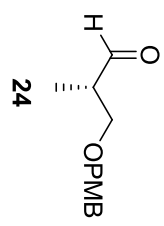


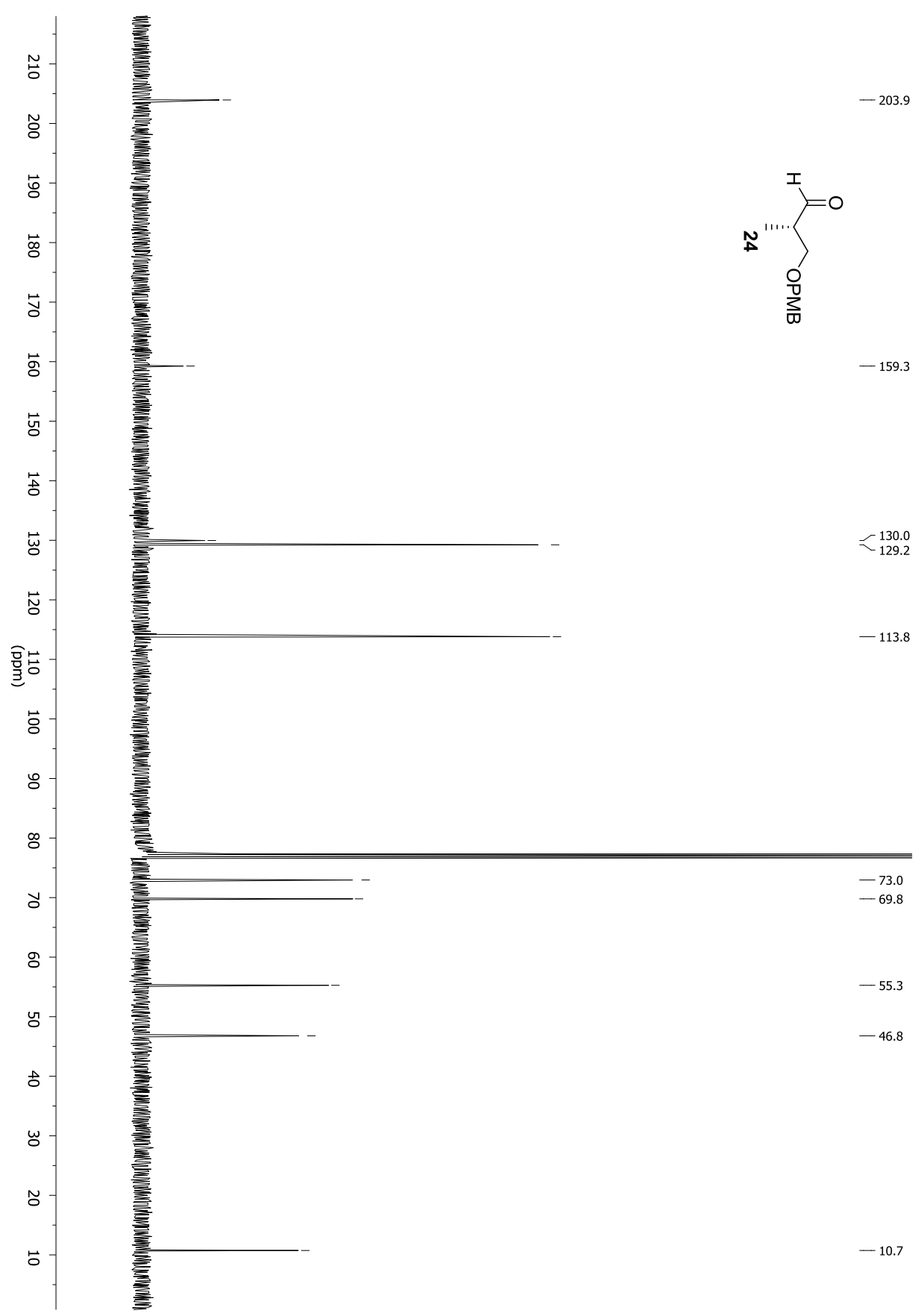
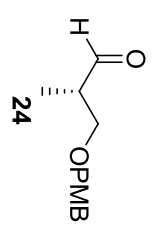


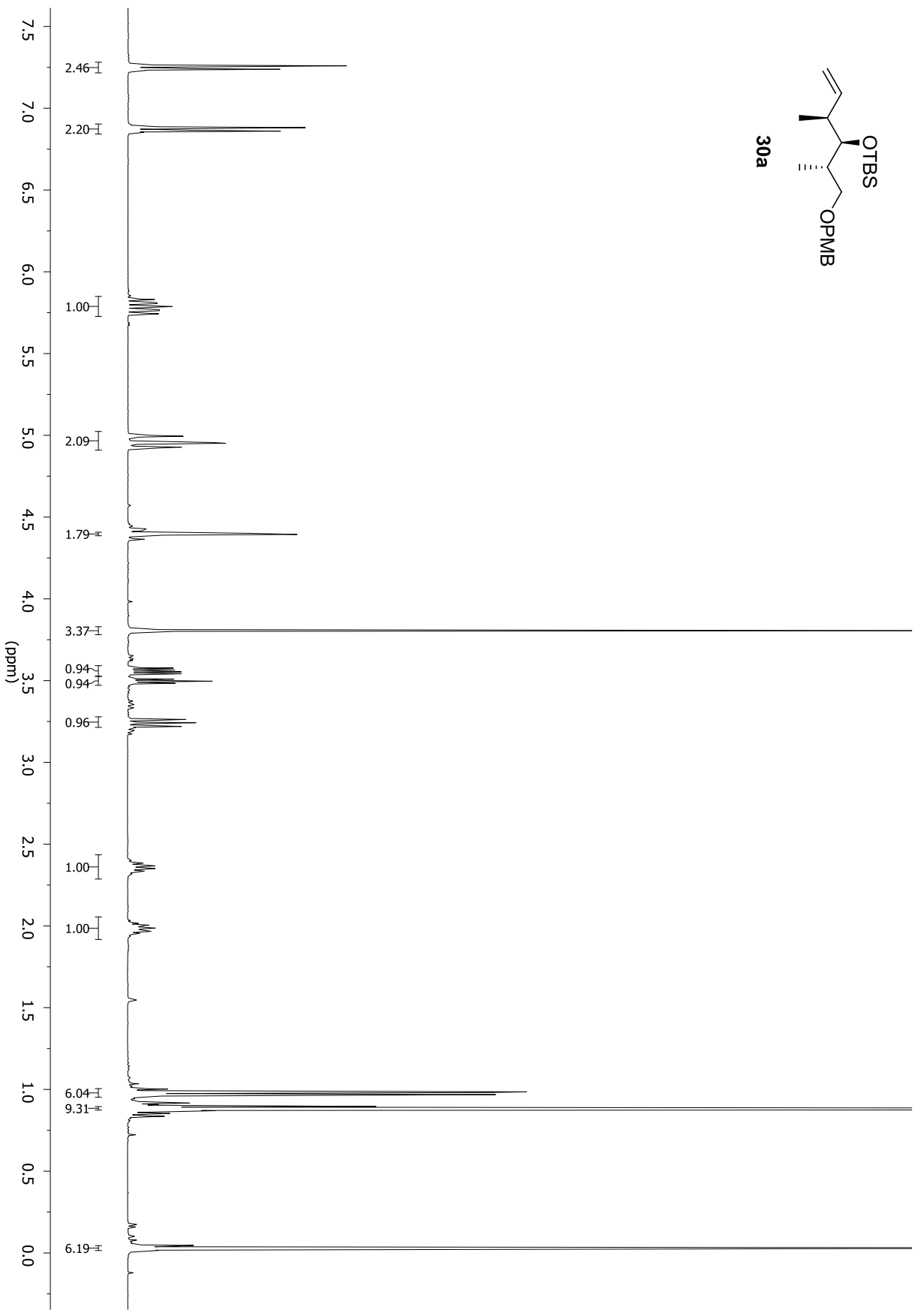
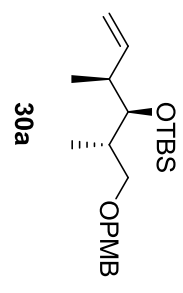
144

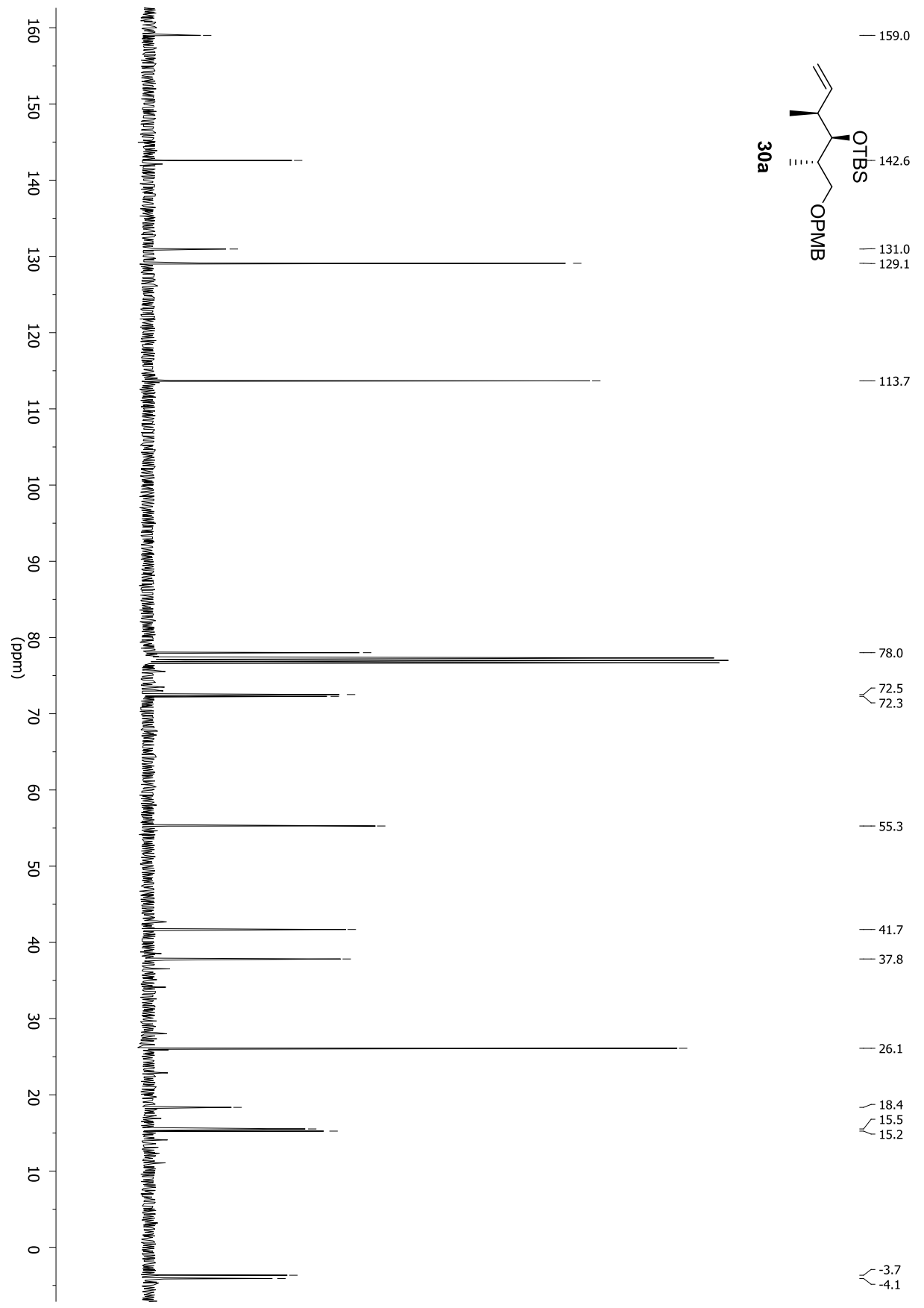
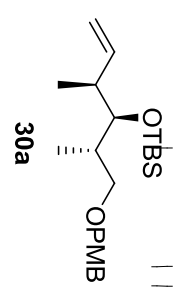




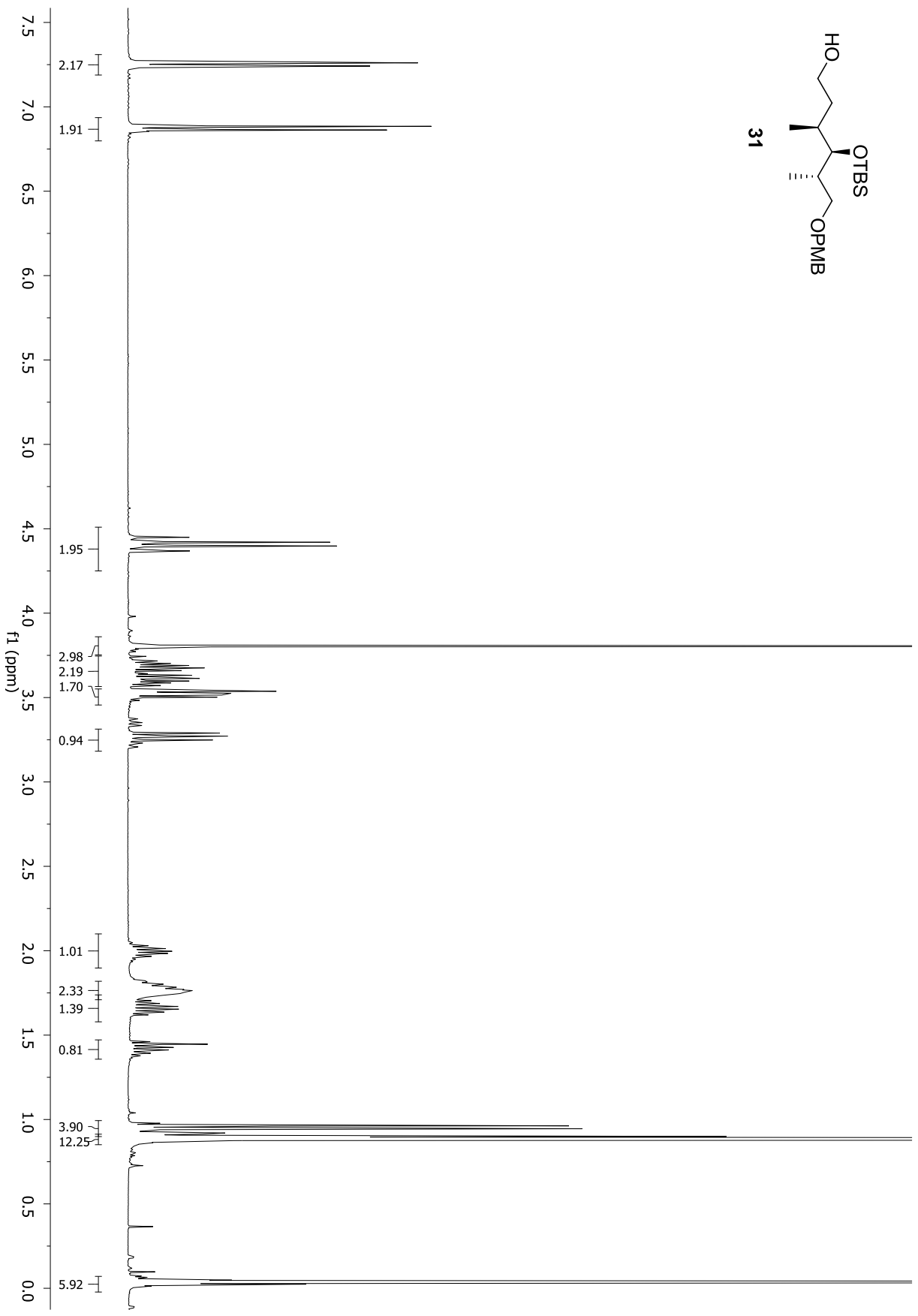
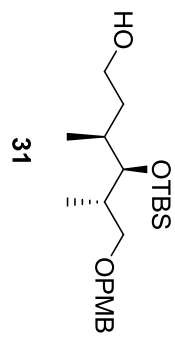


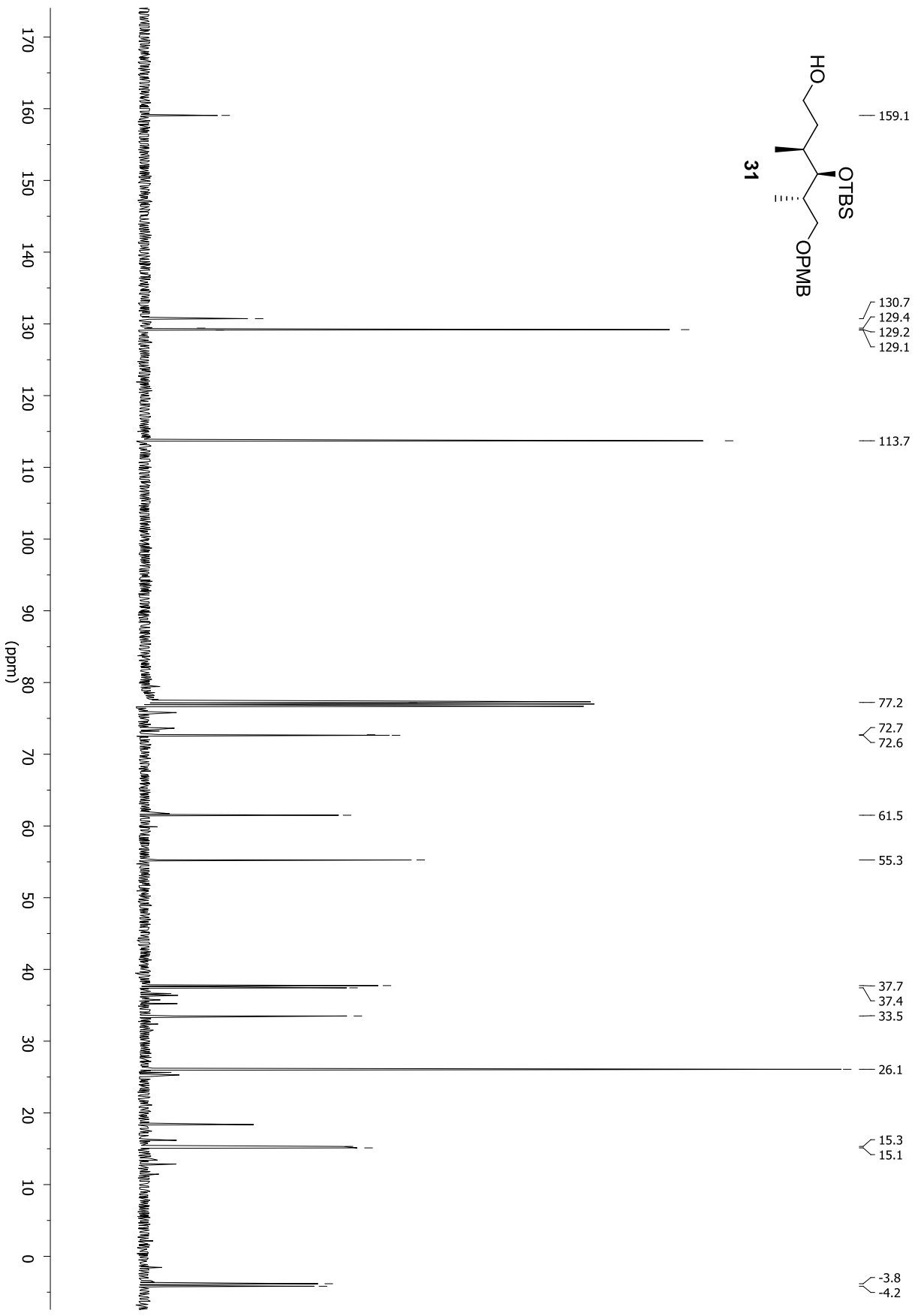


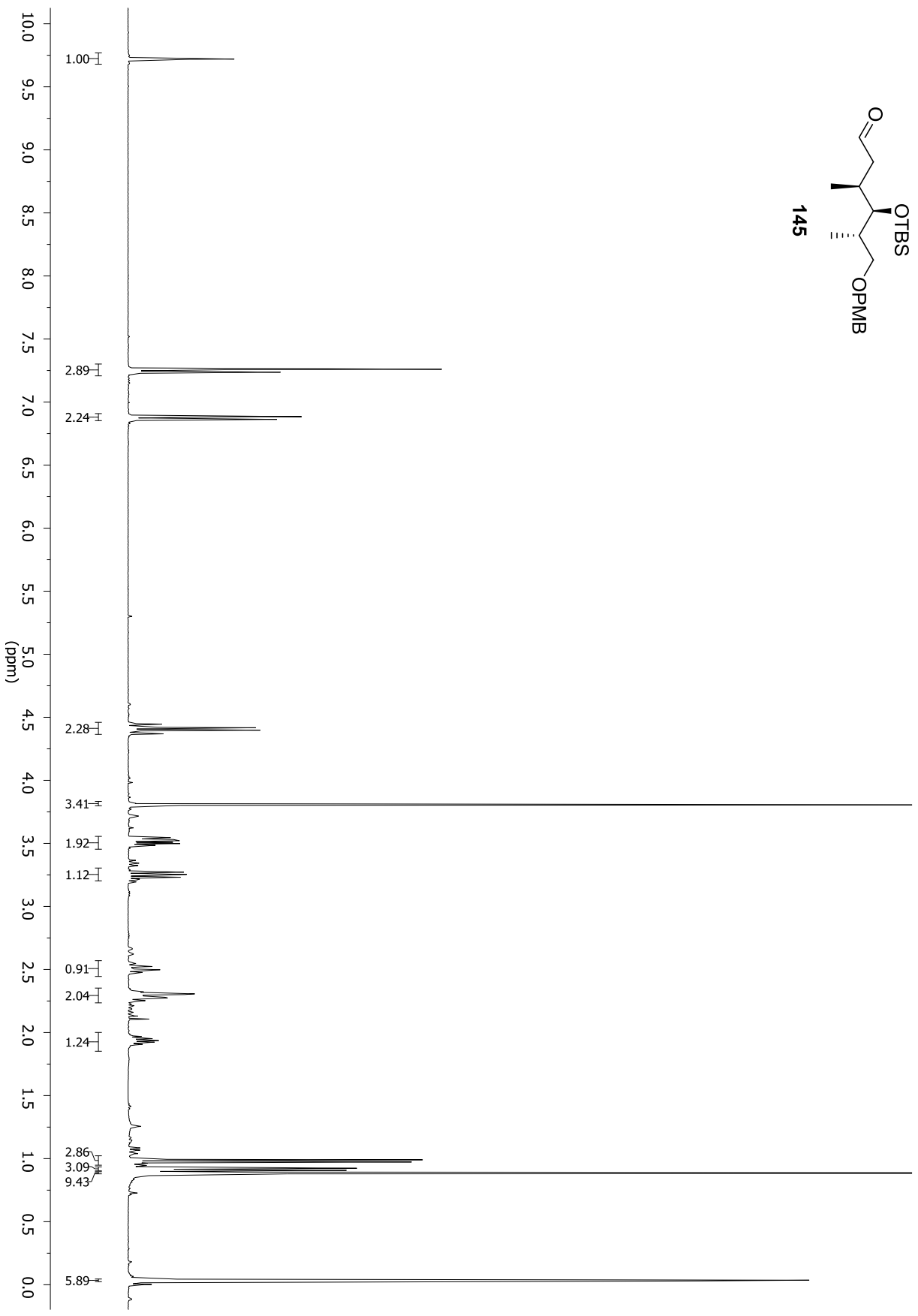
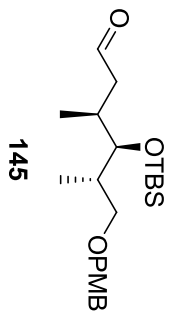


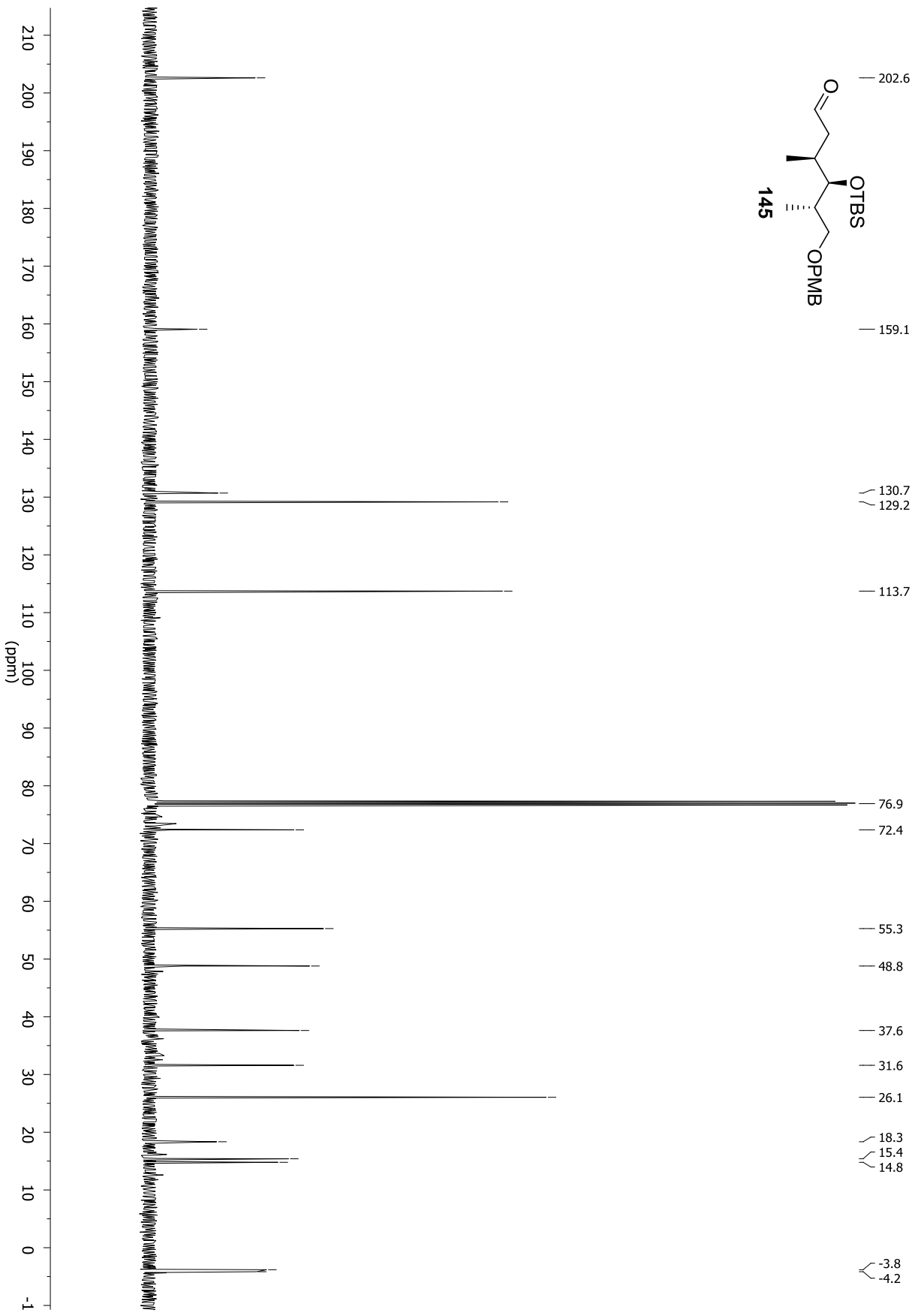


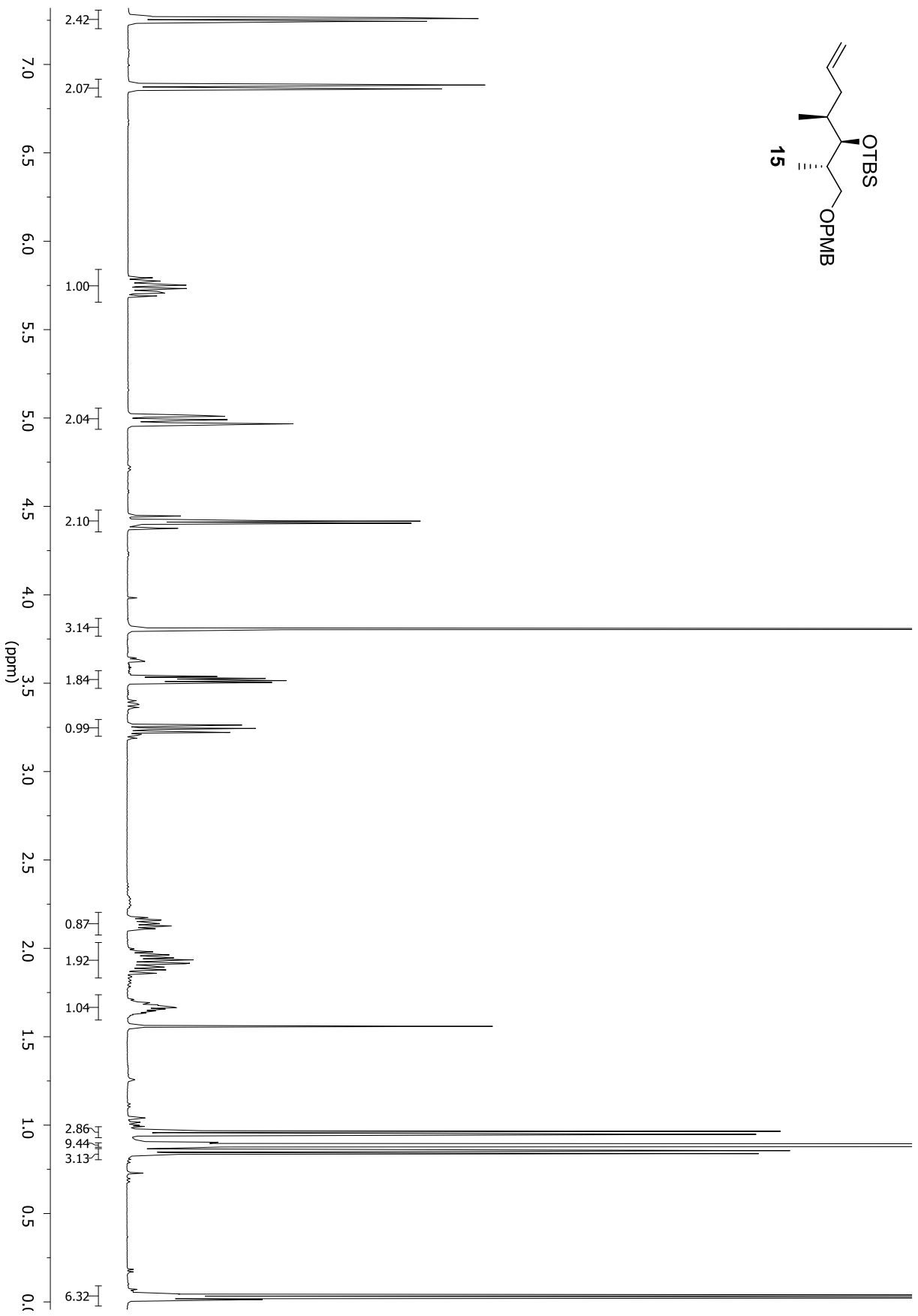
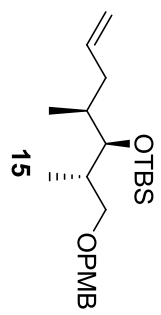


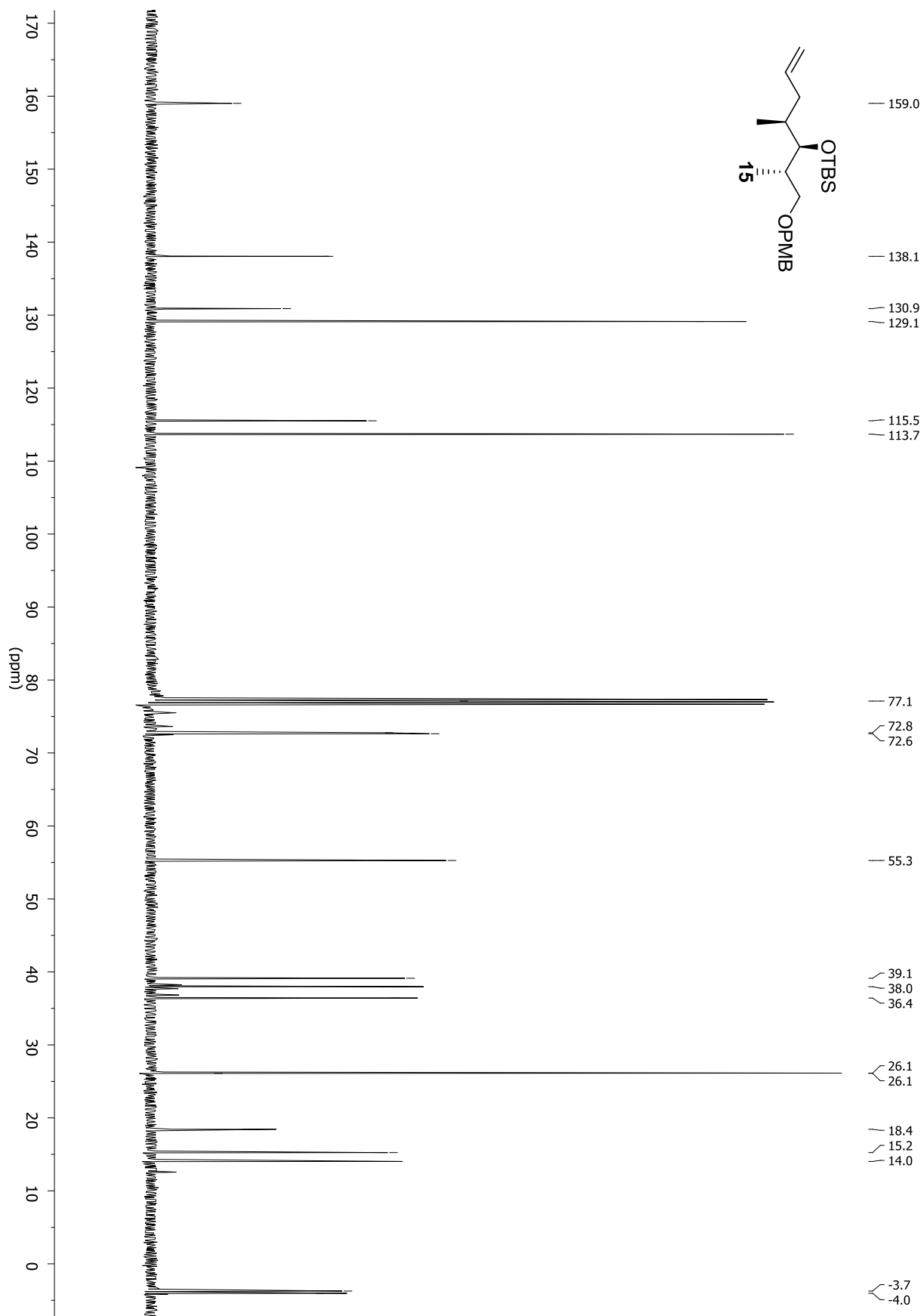


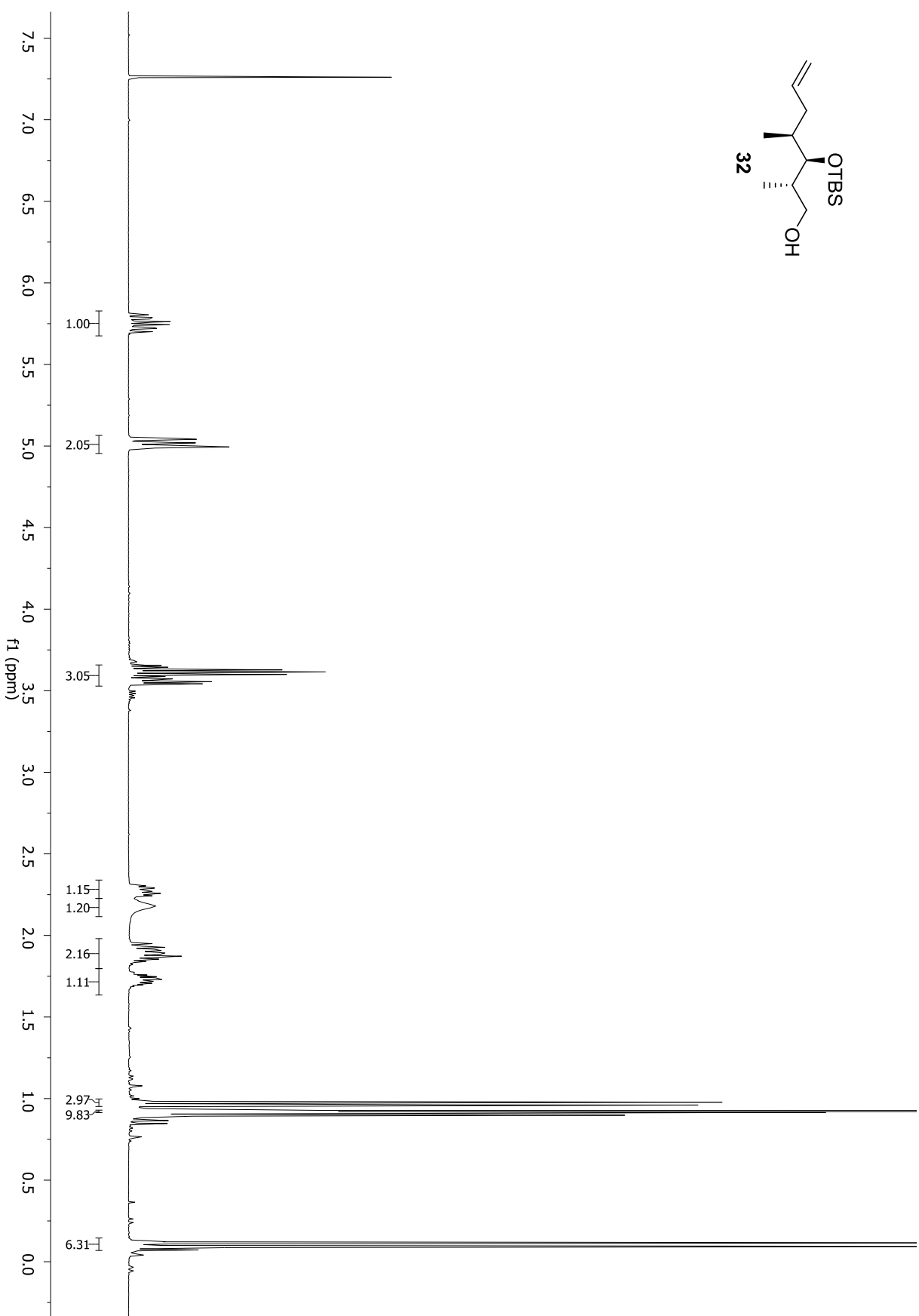
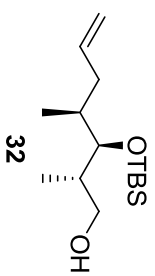


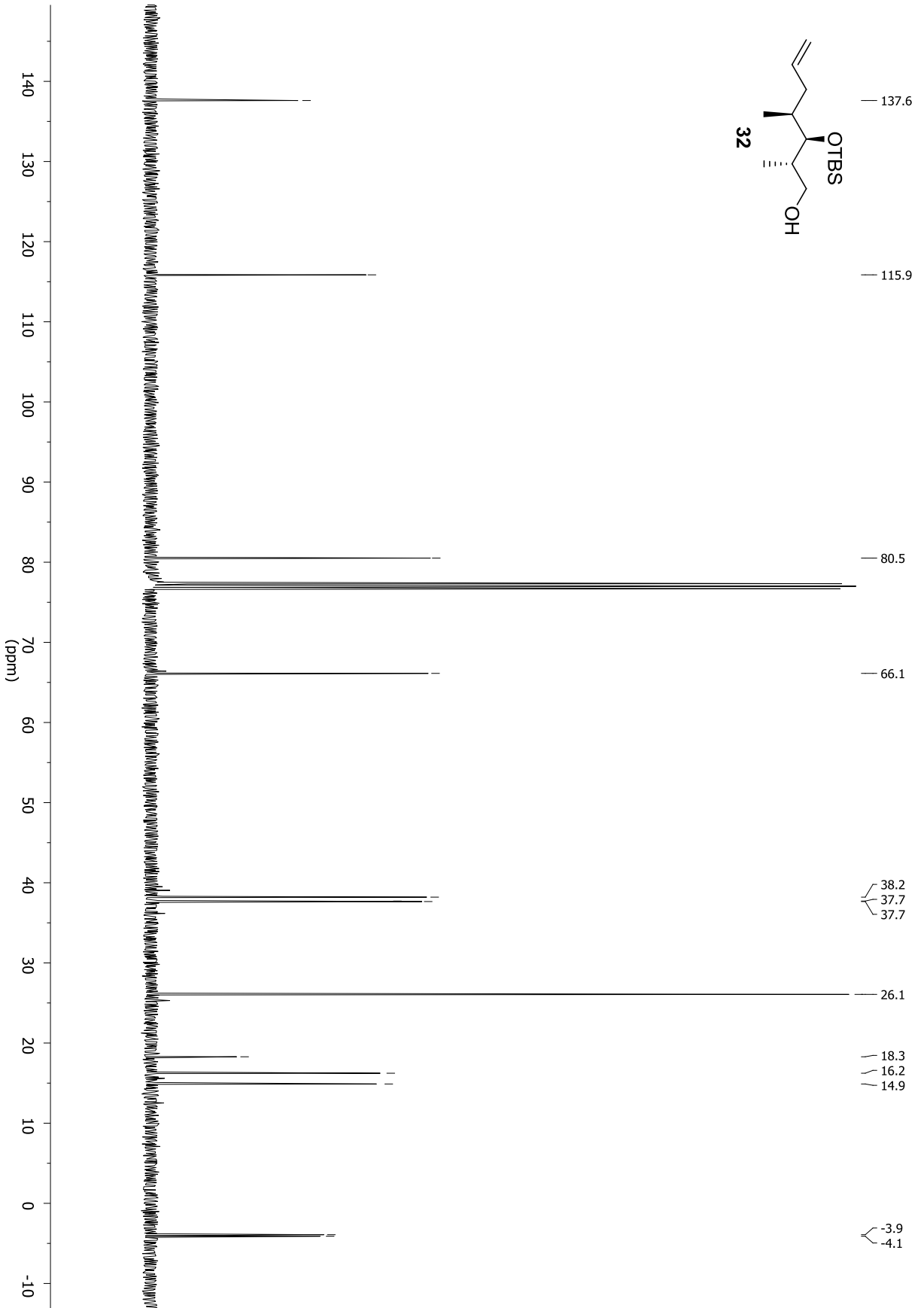
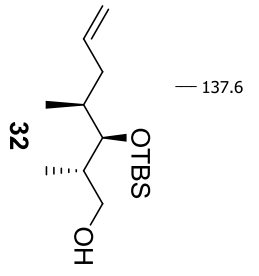




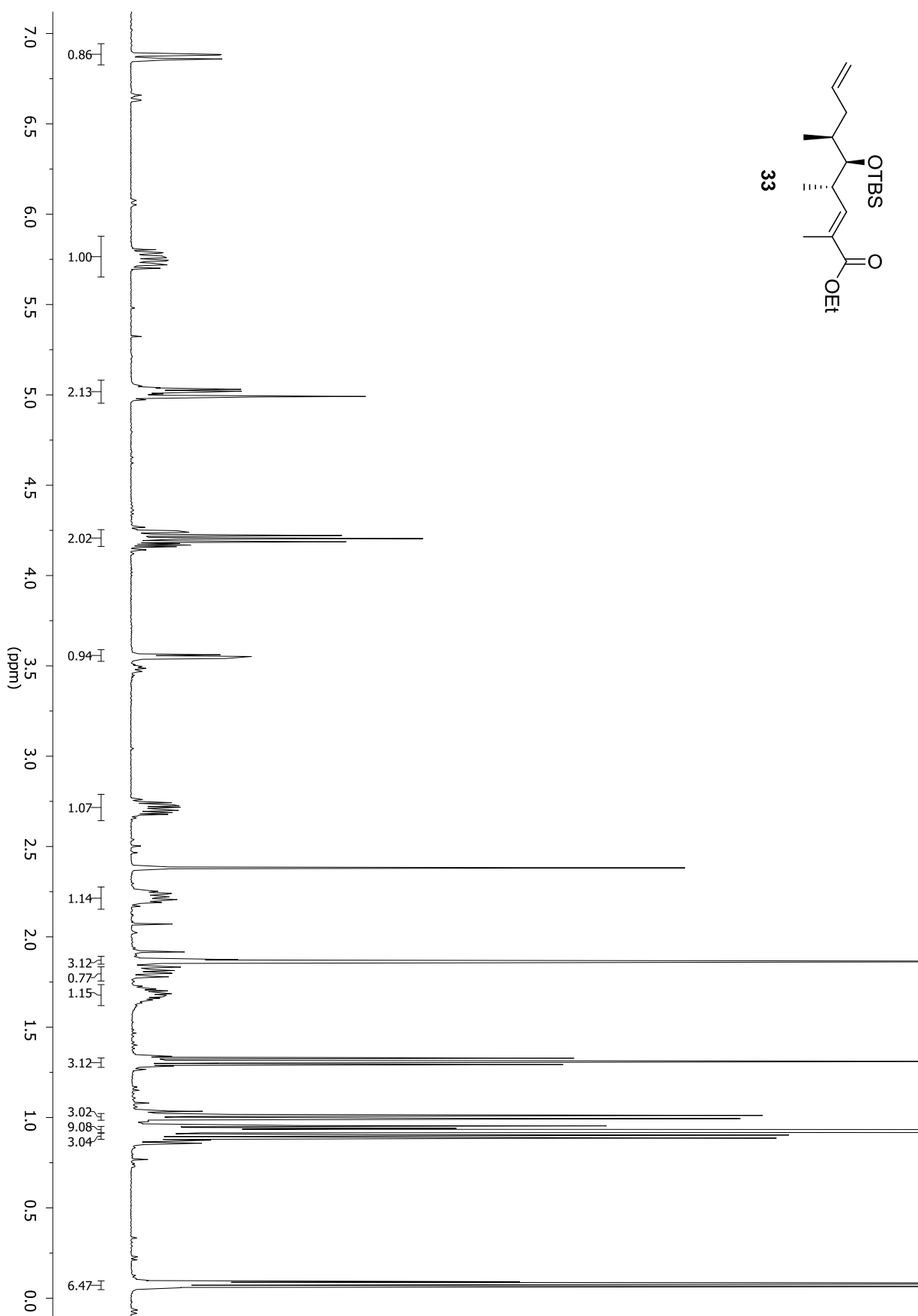
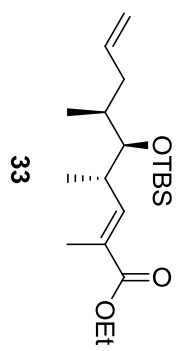


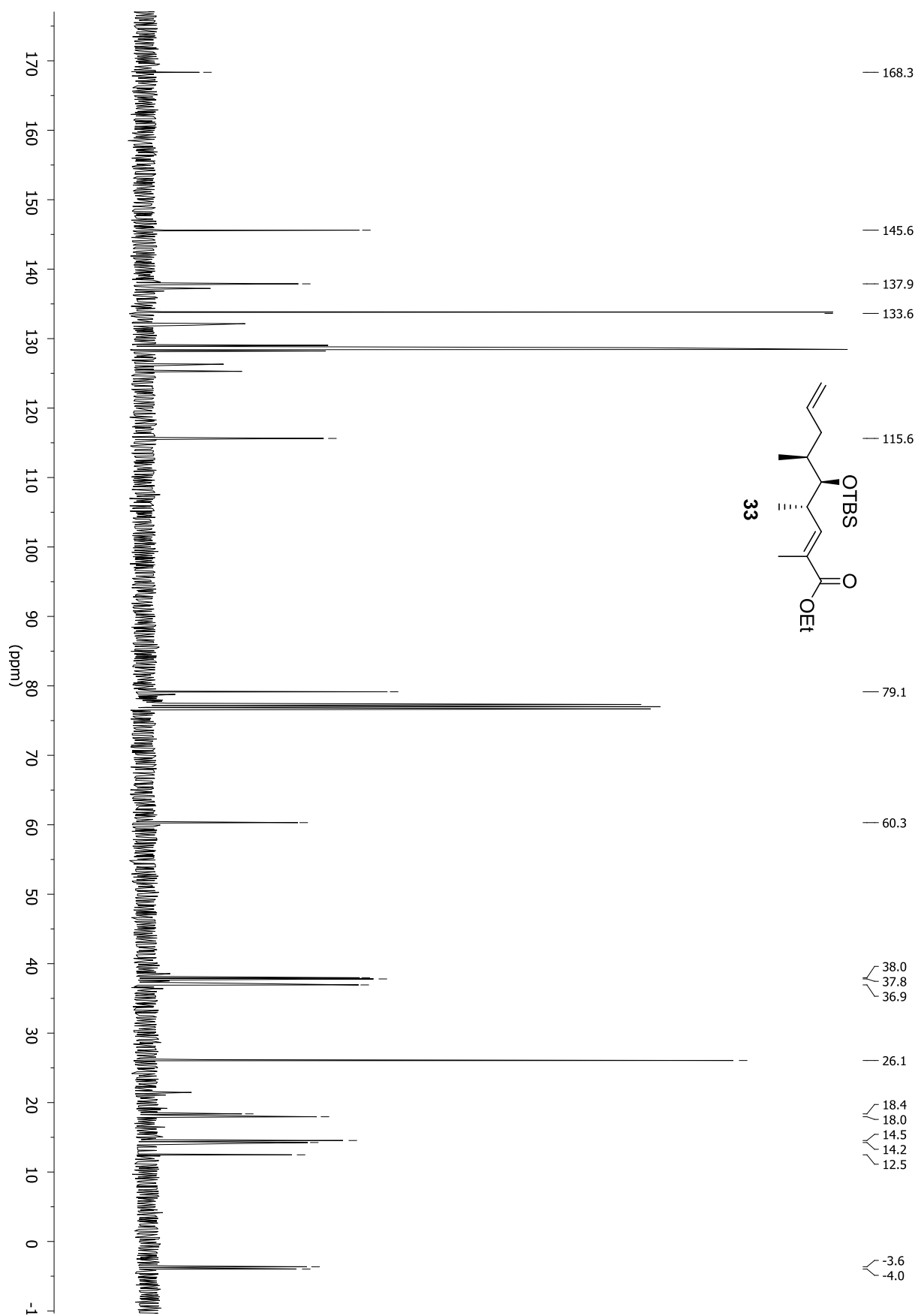


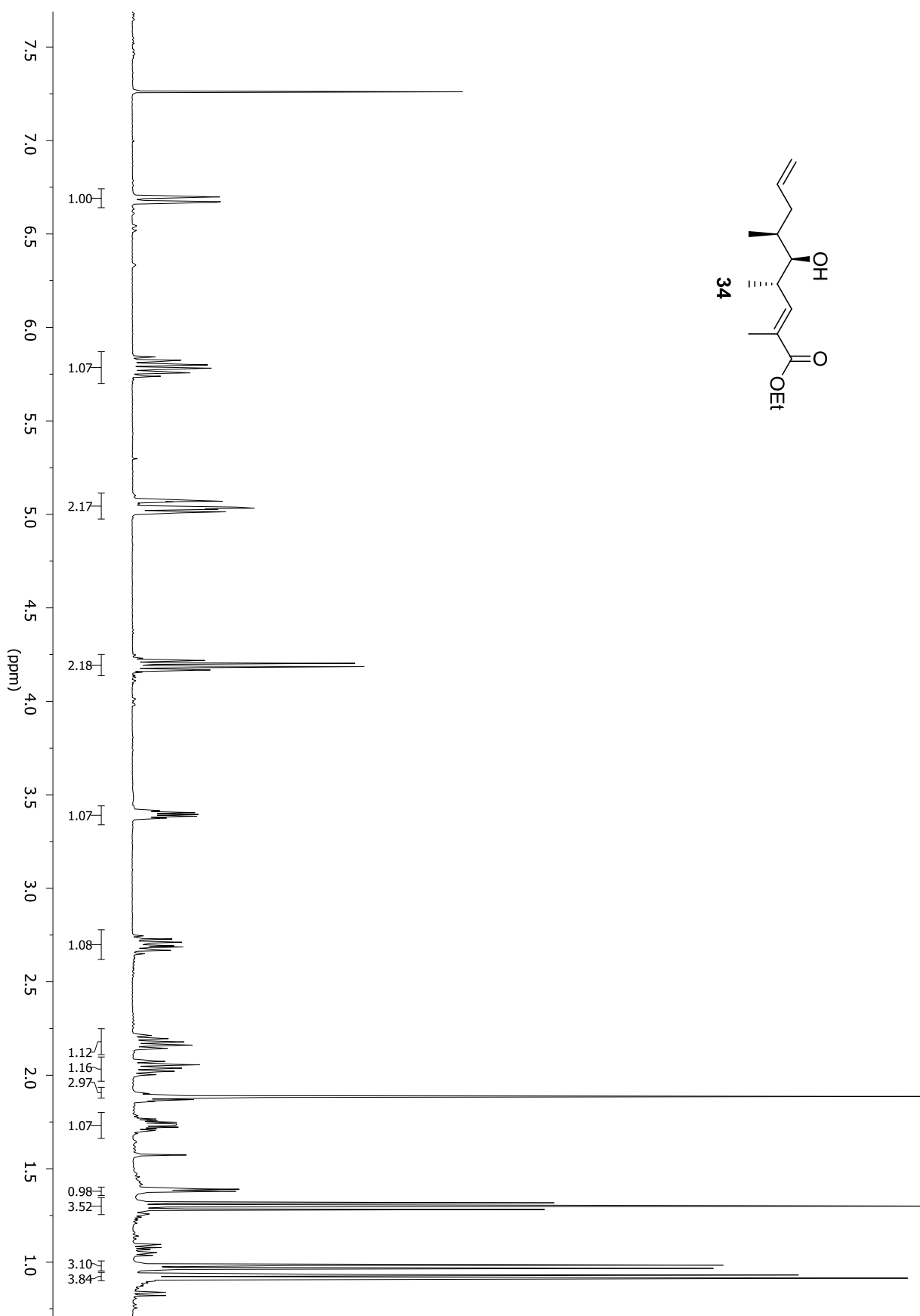
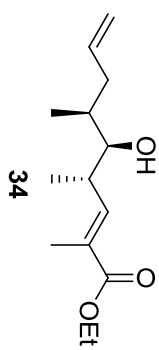


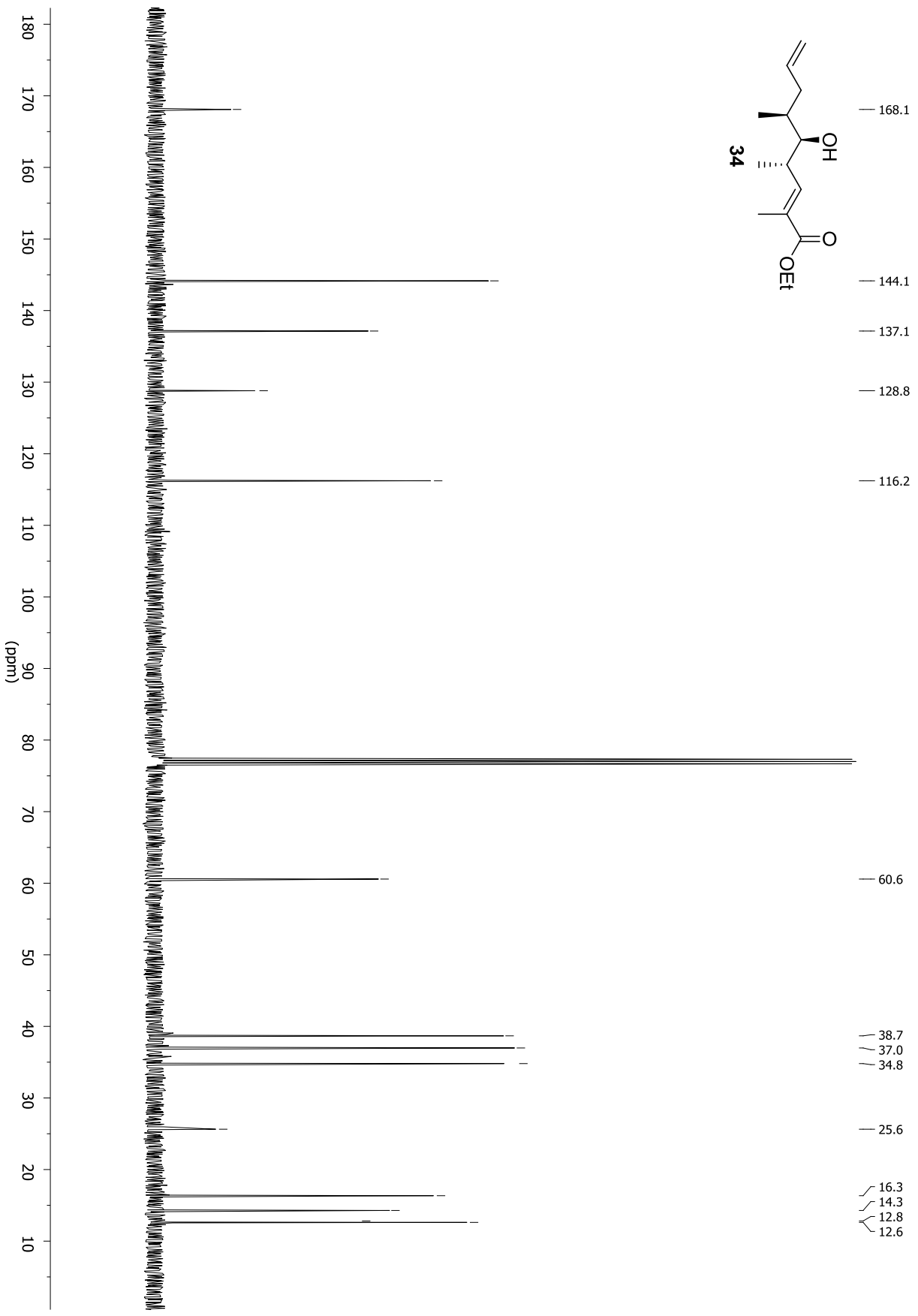
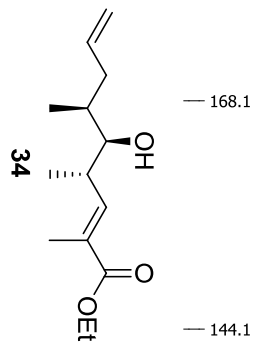


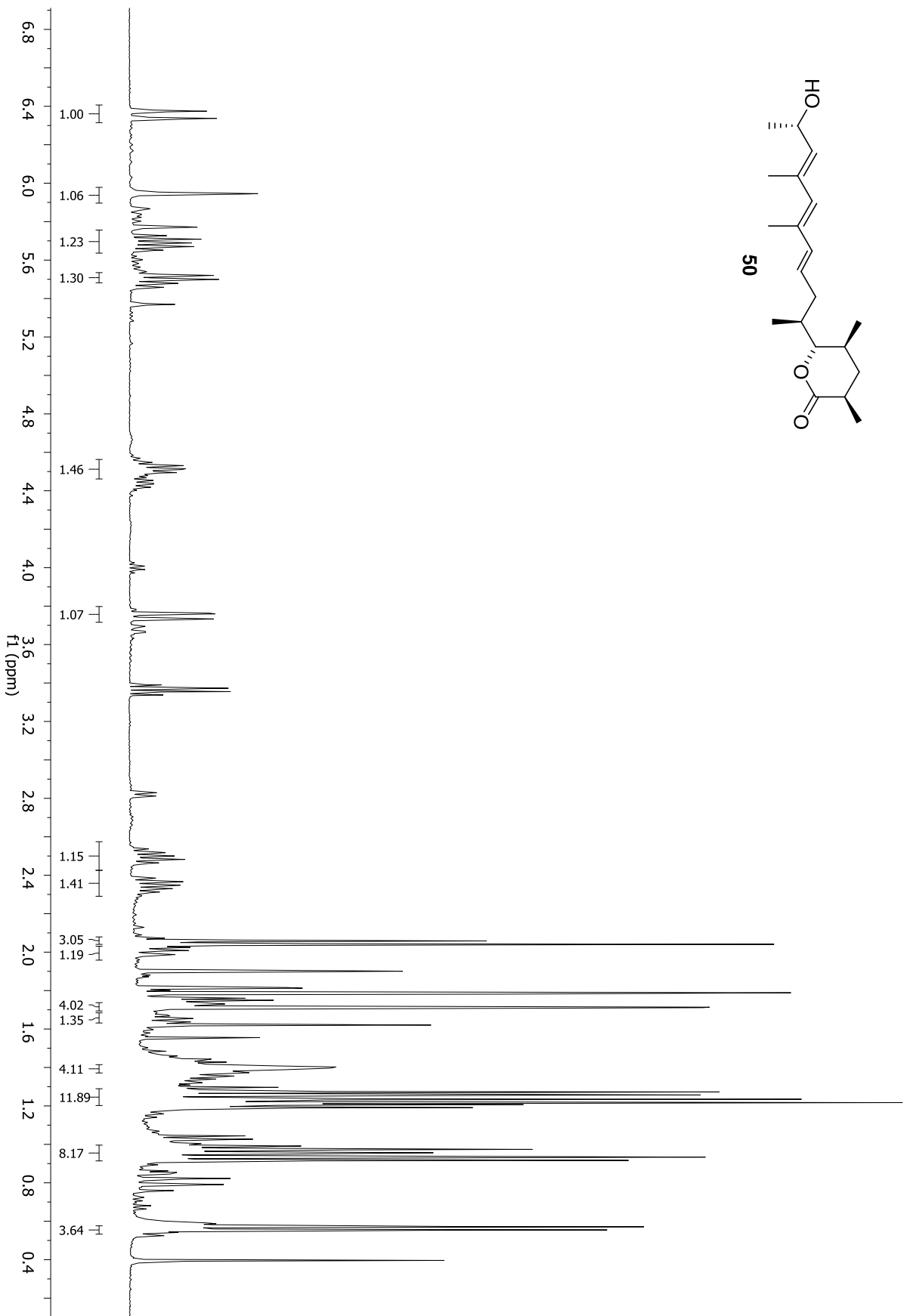
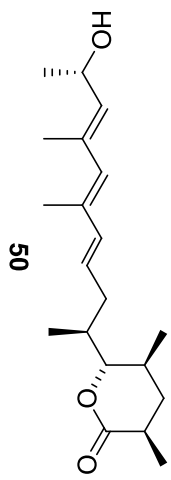


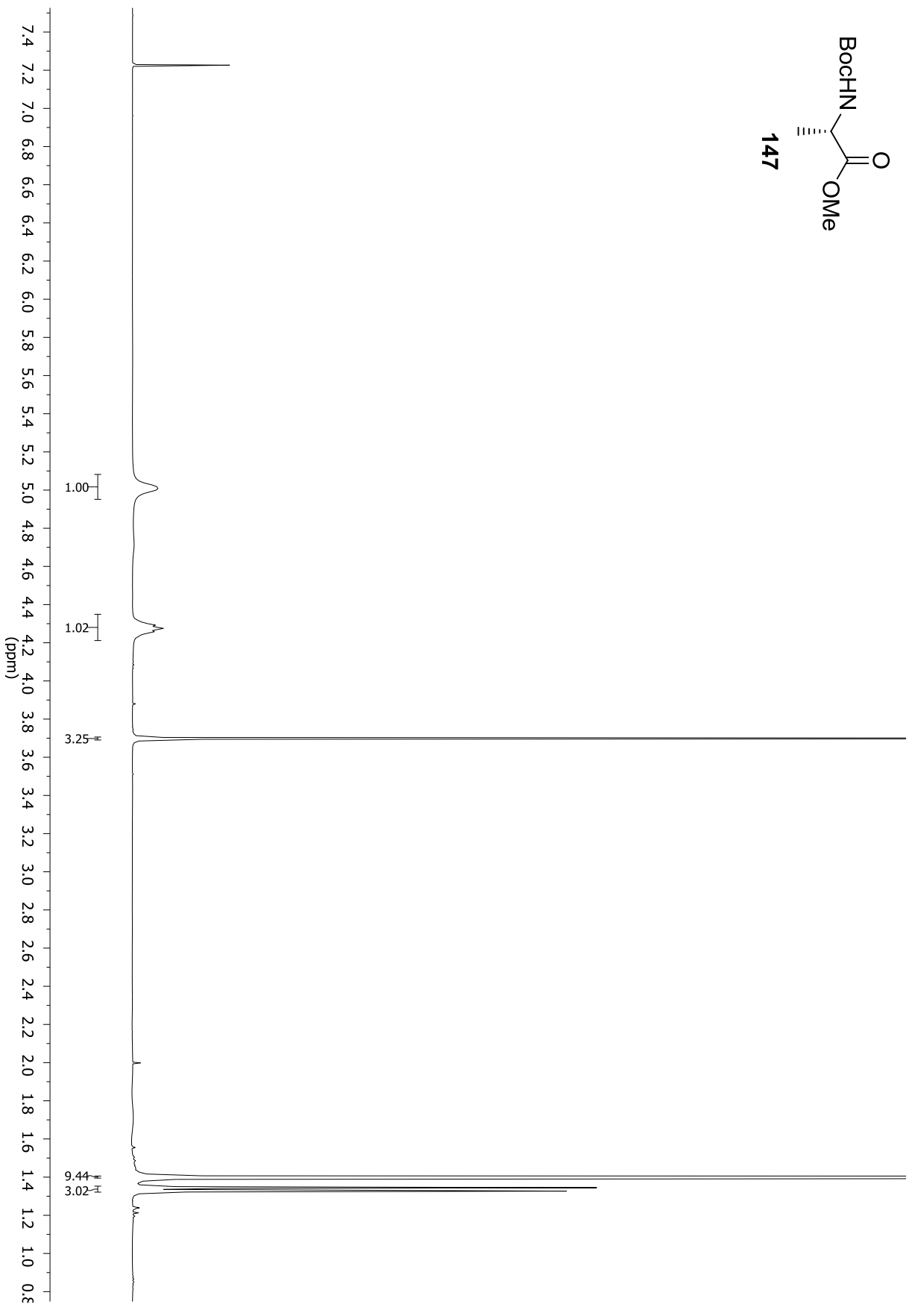
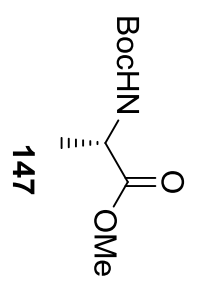


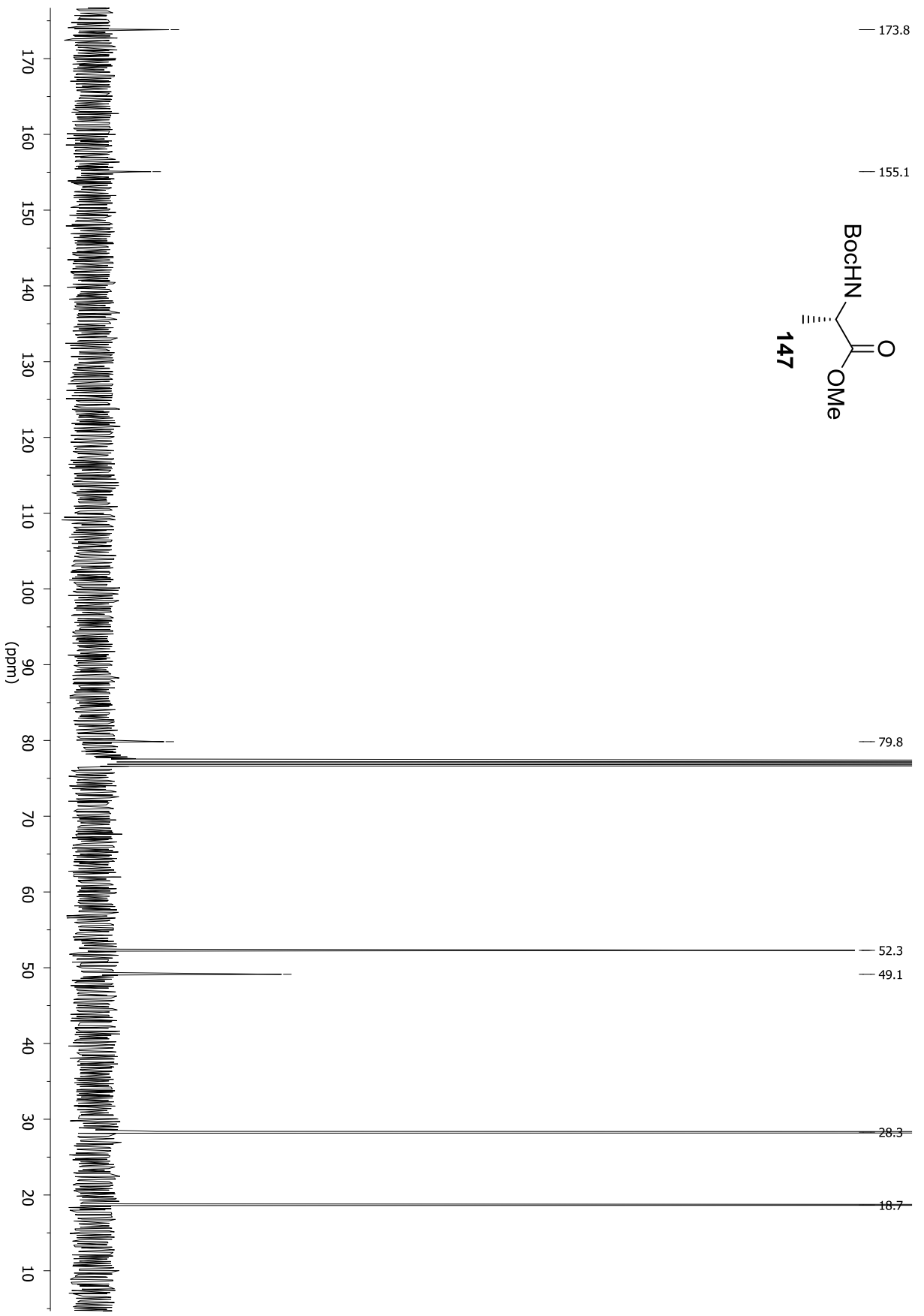
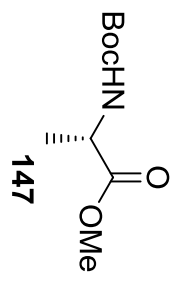


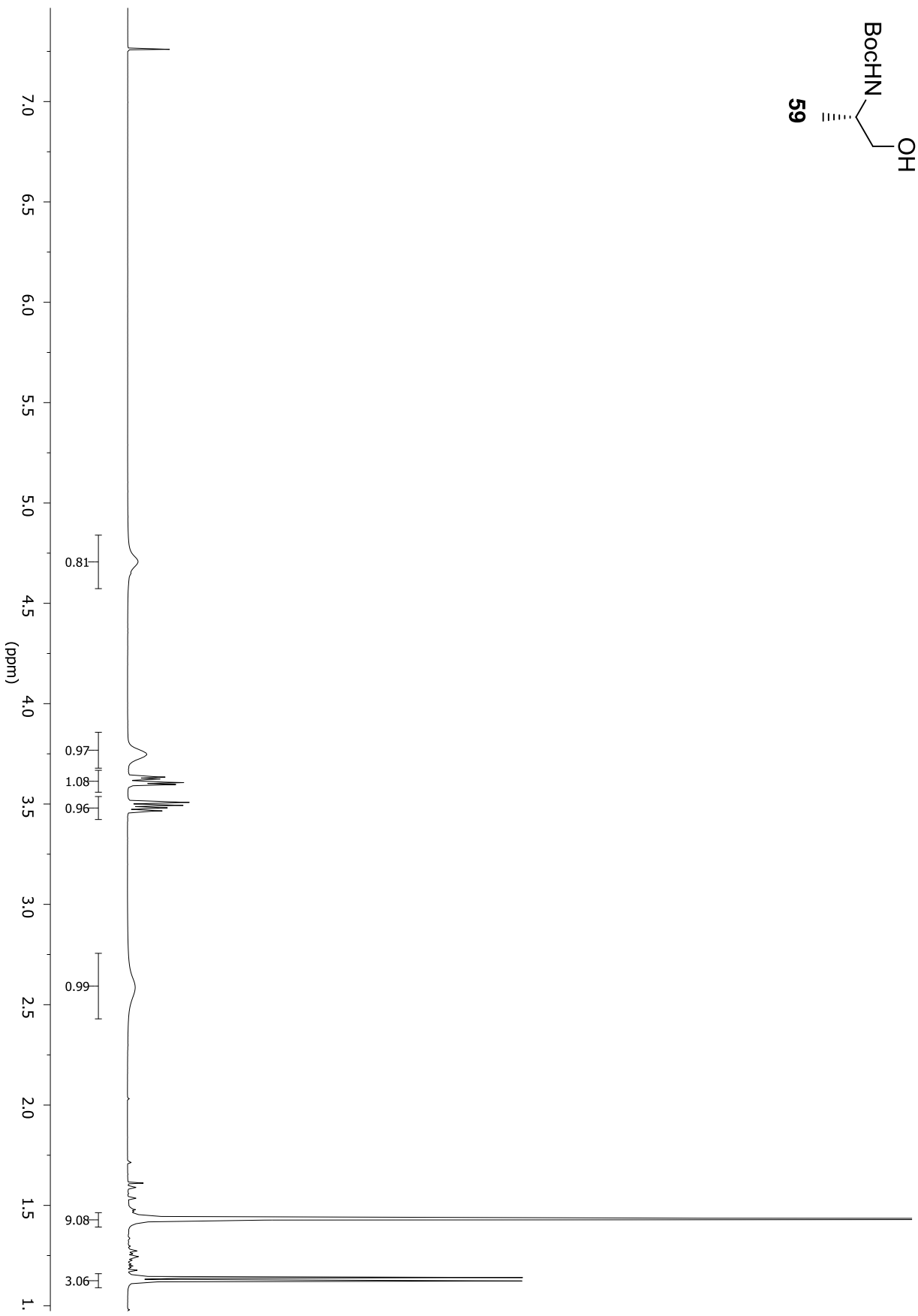
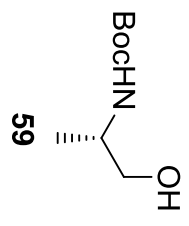




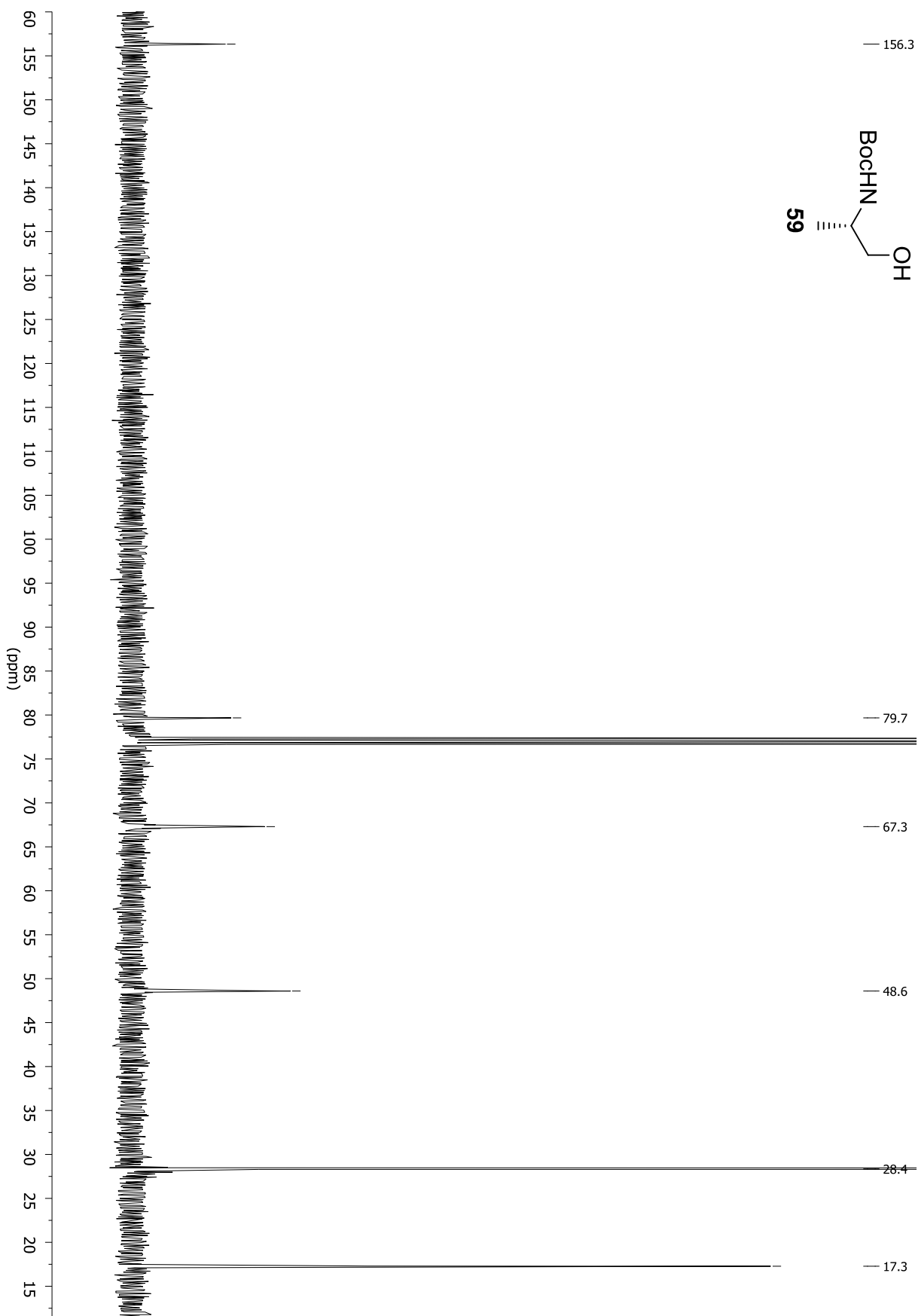
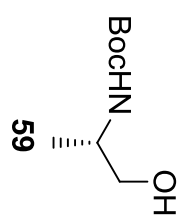


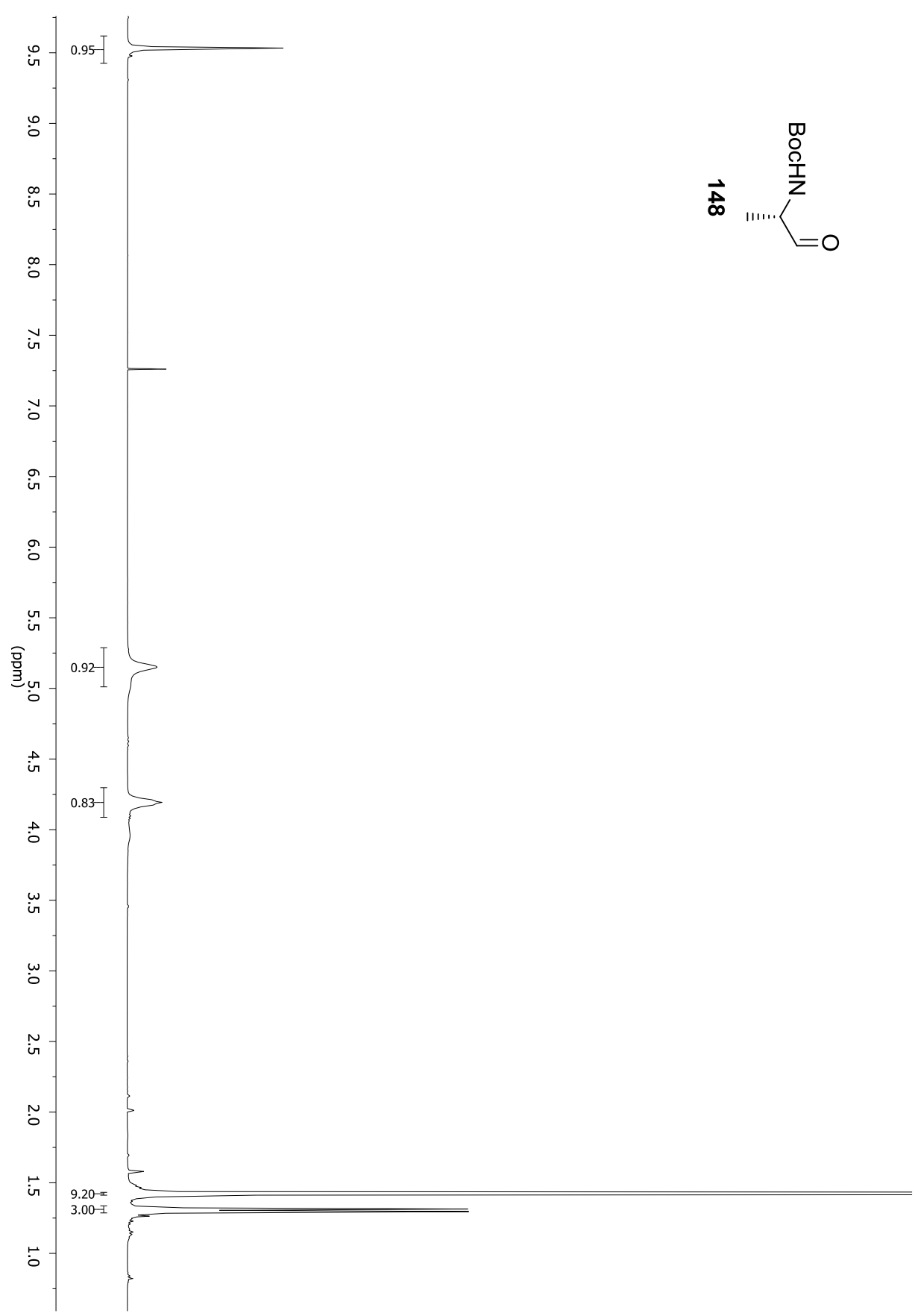
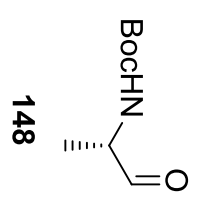


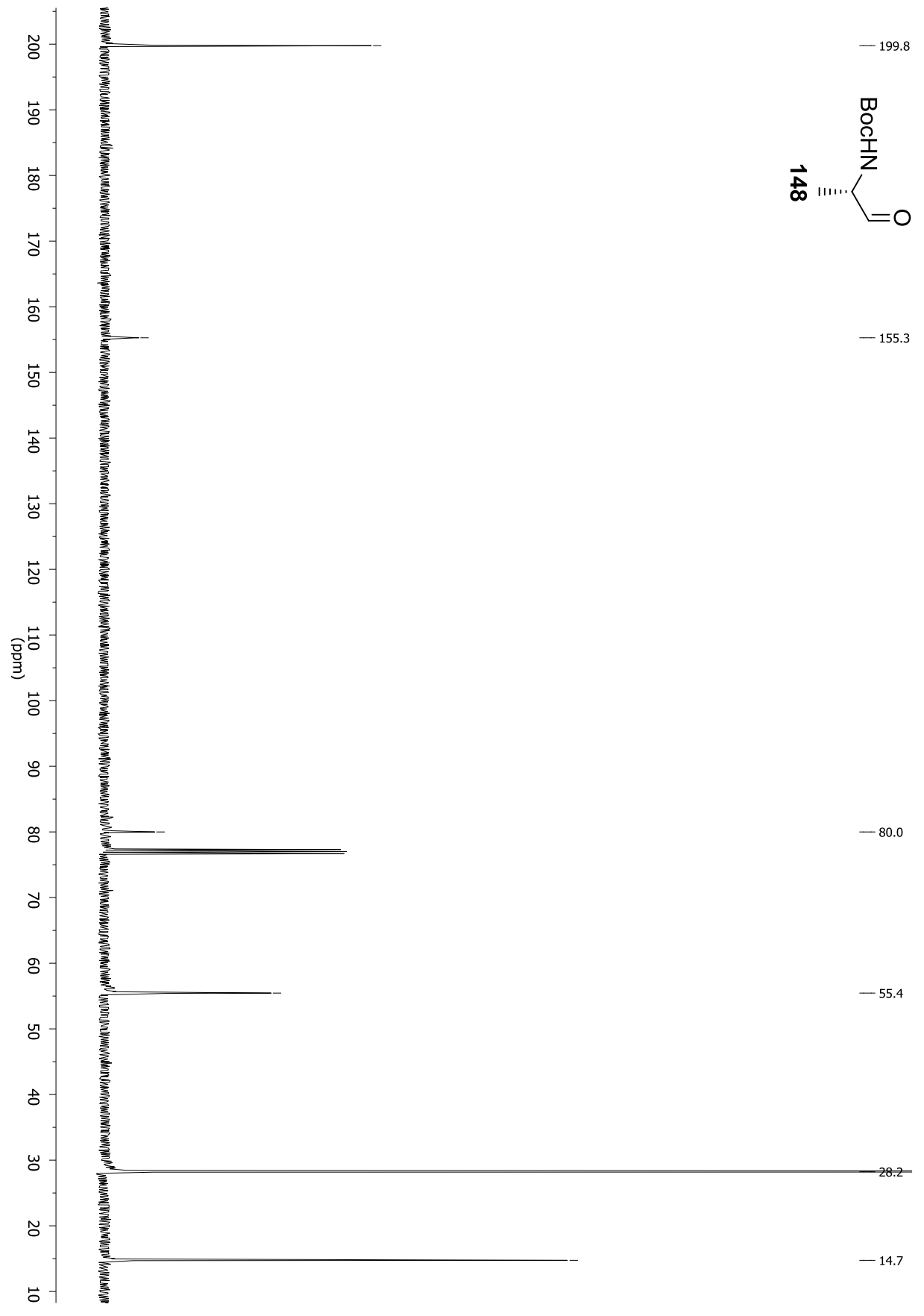
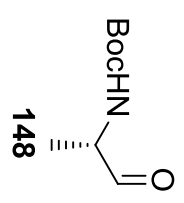


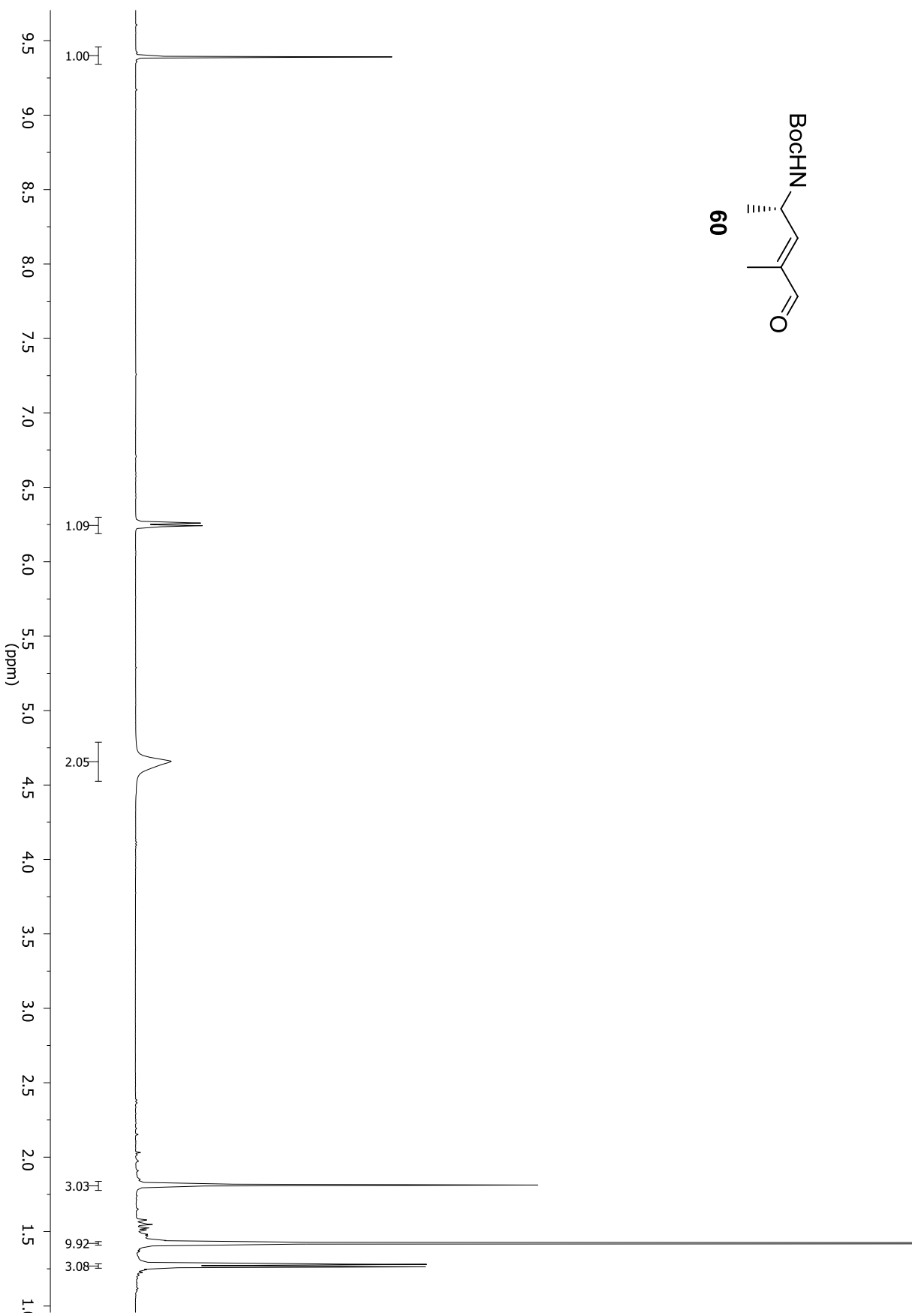
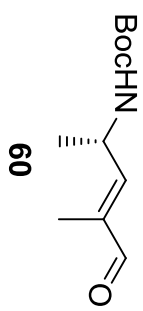


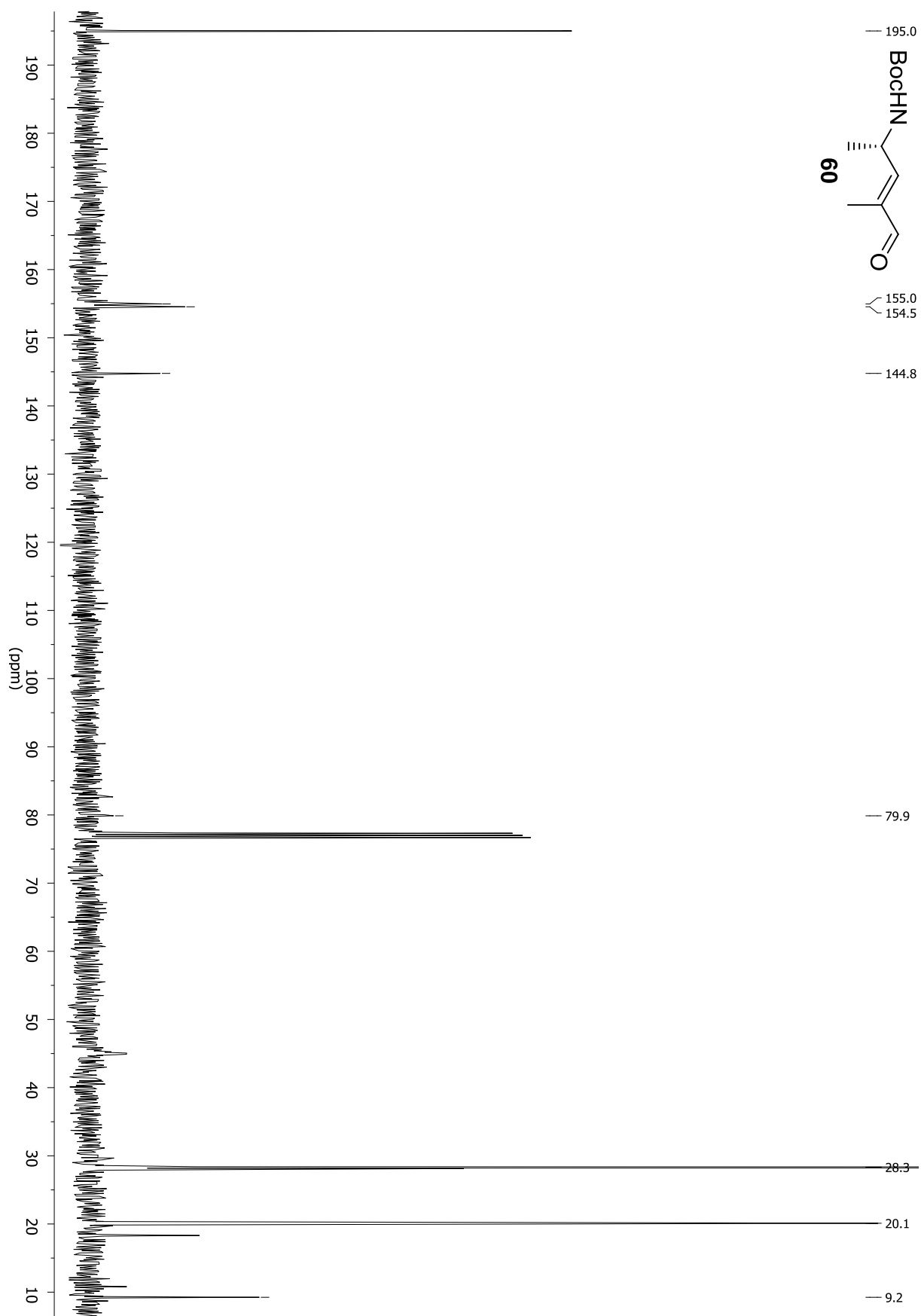
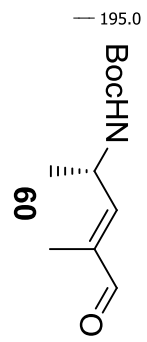


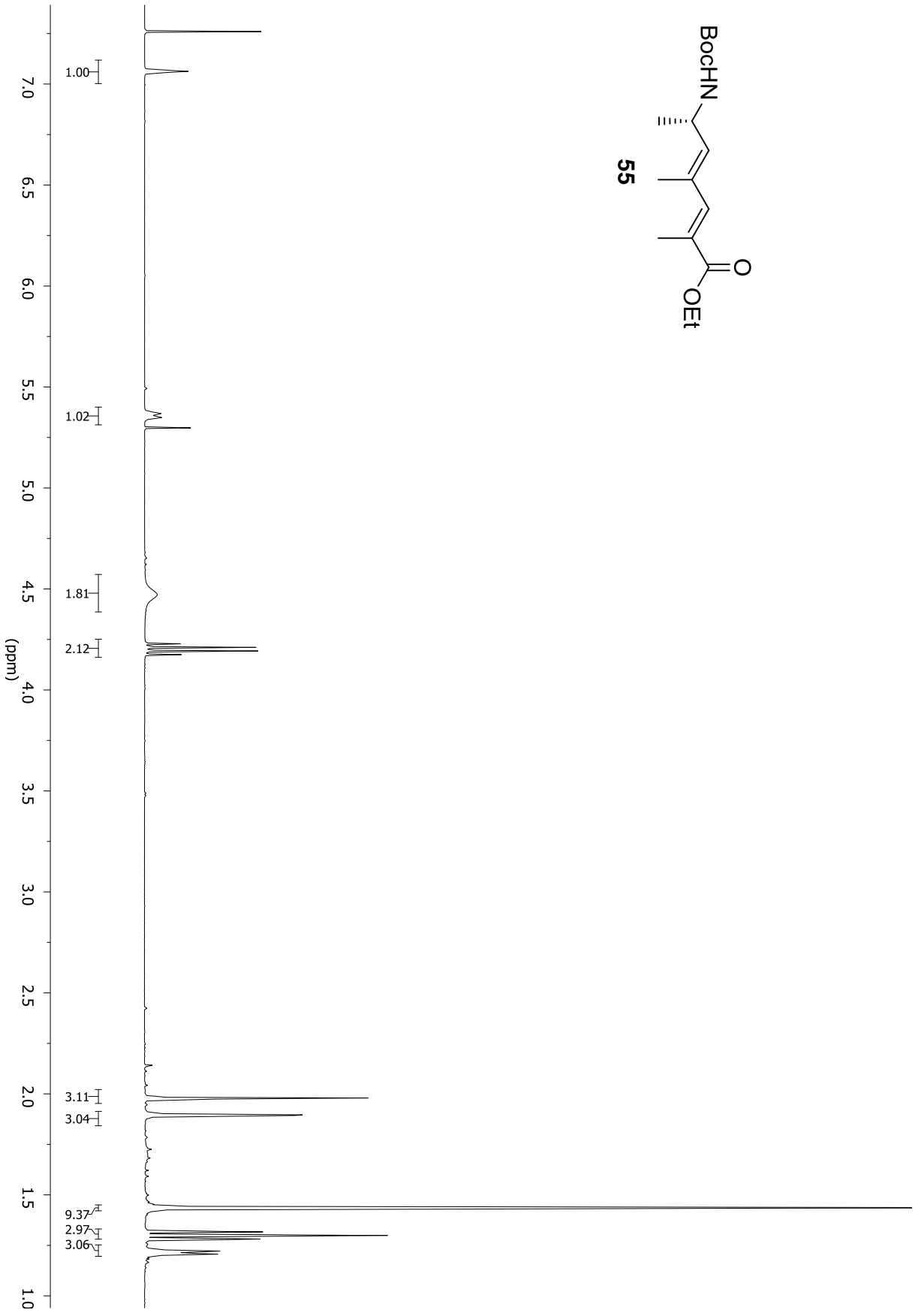
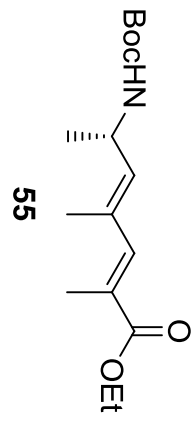


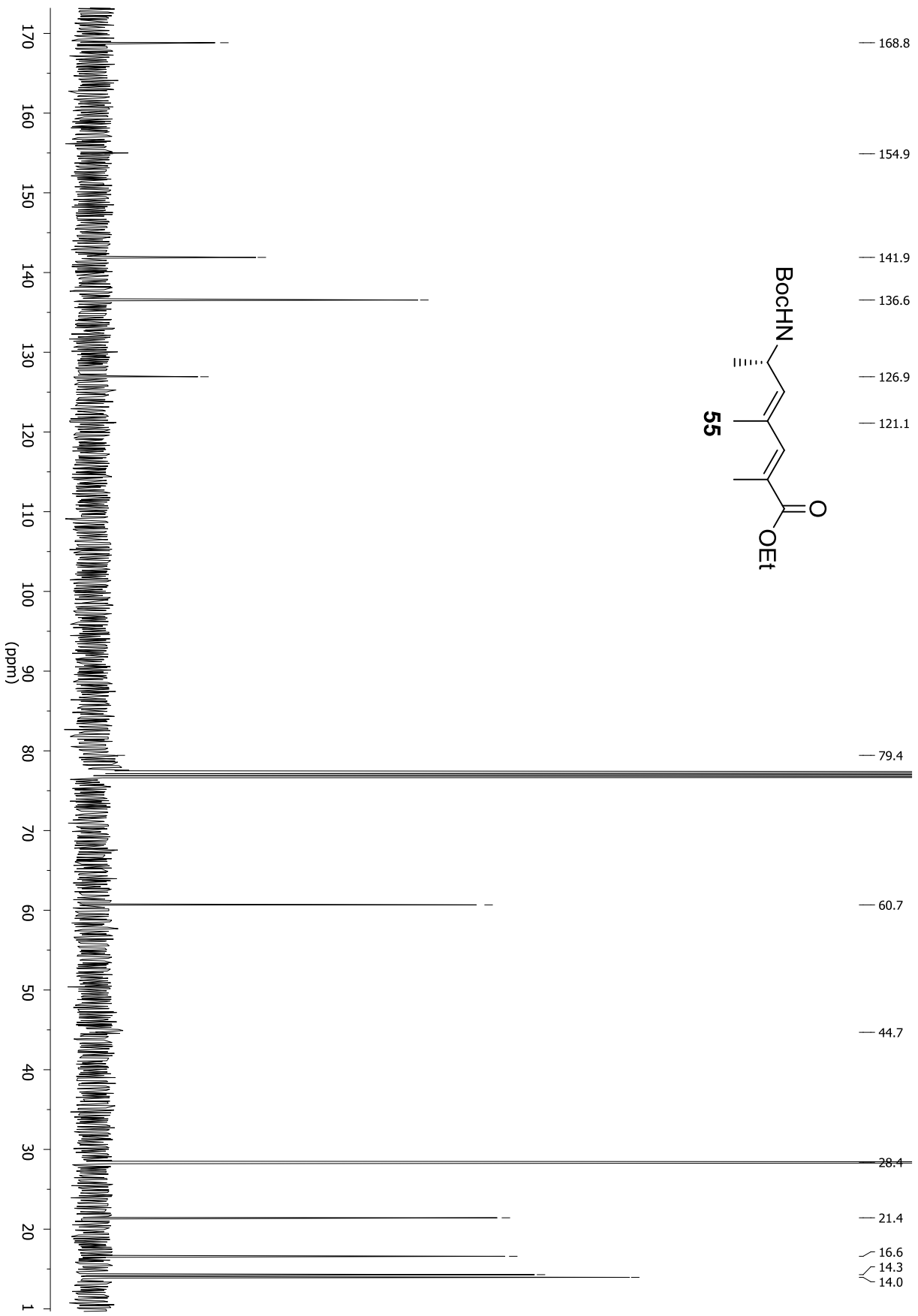


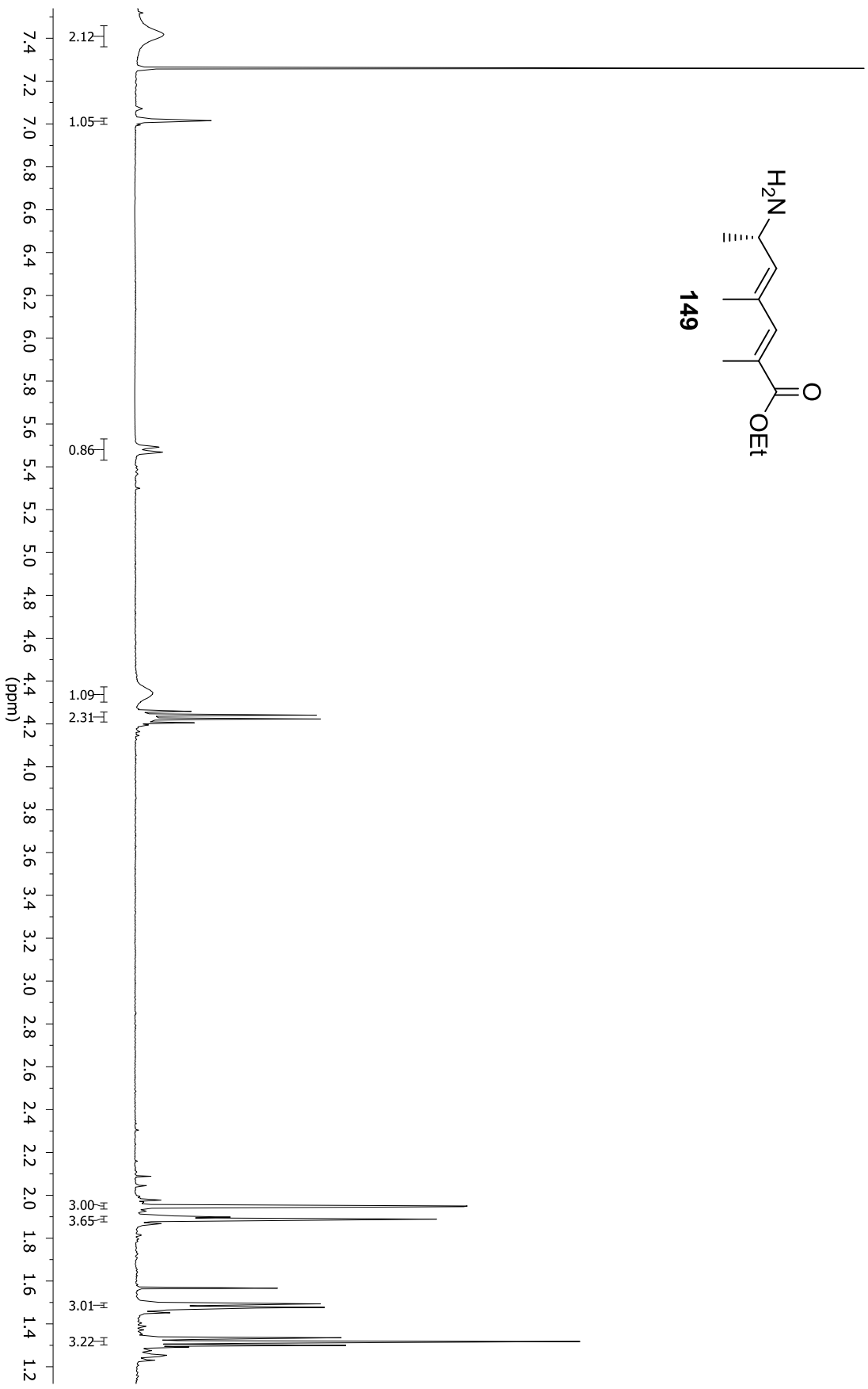
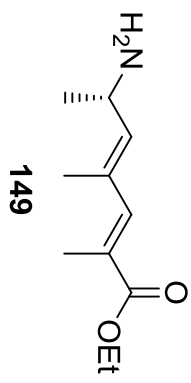




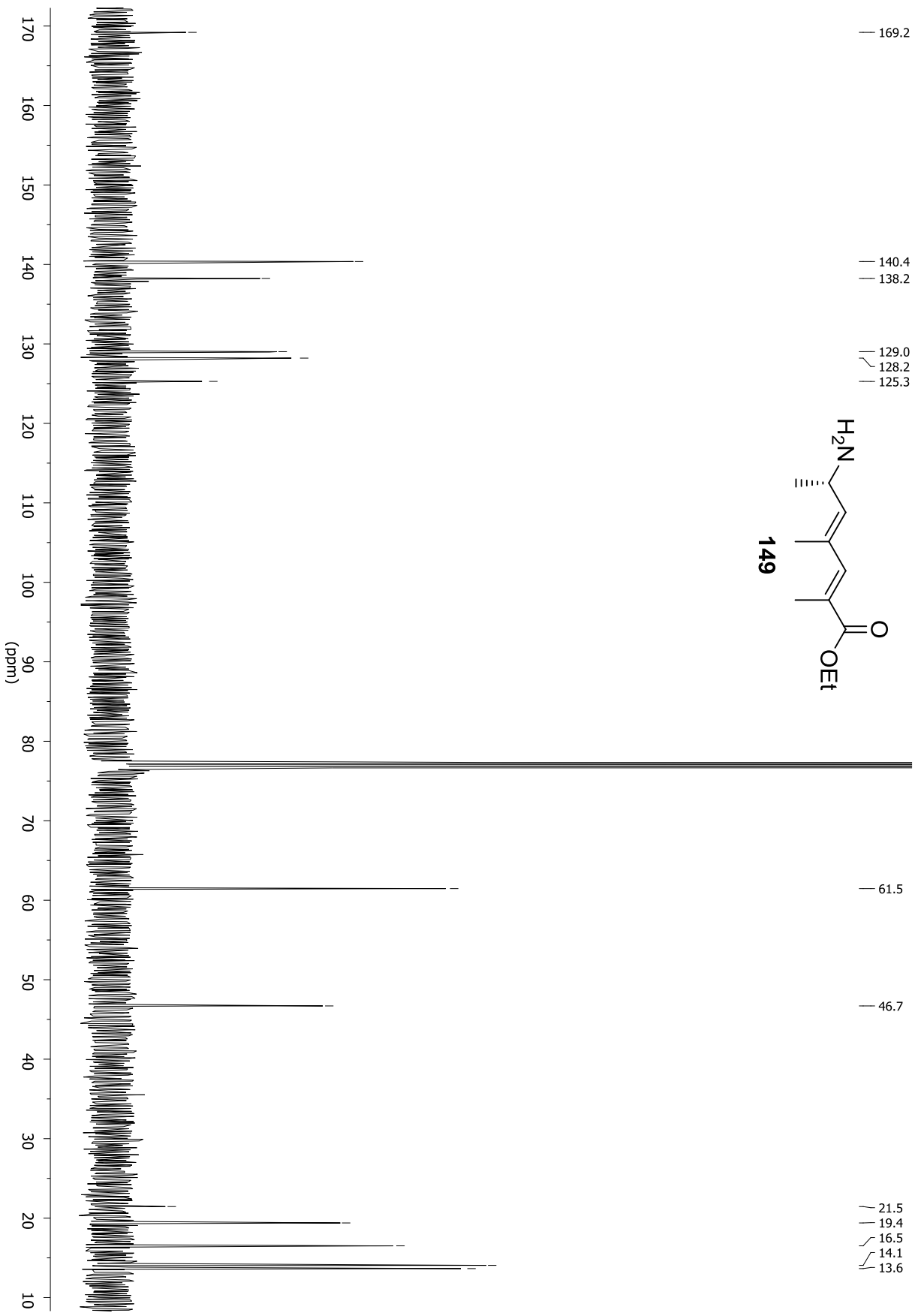
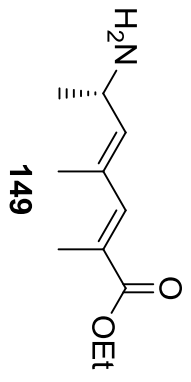


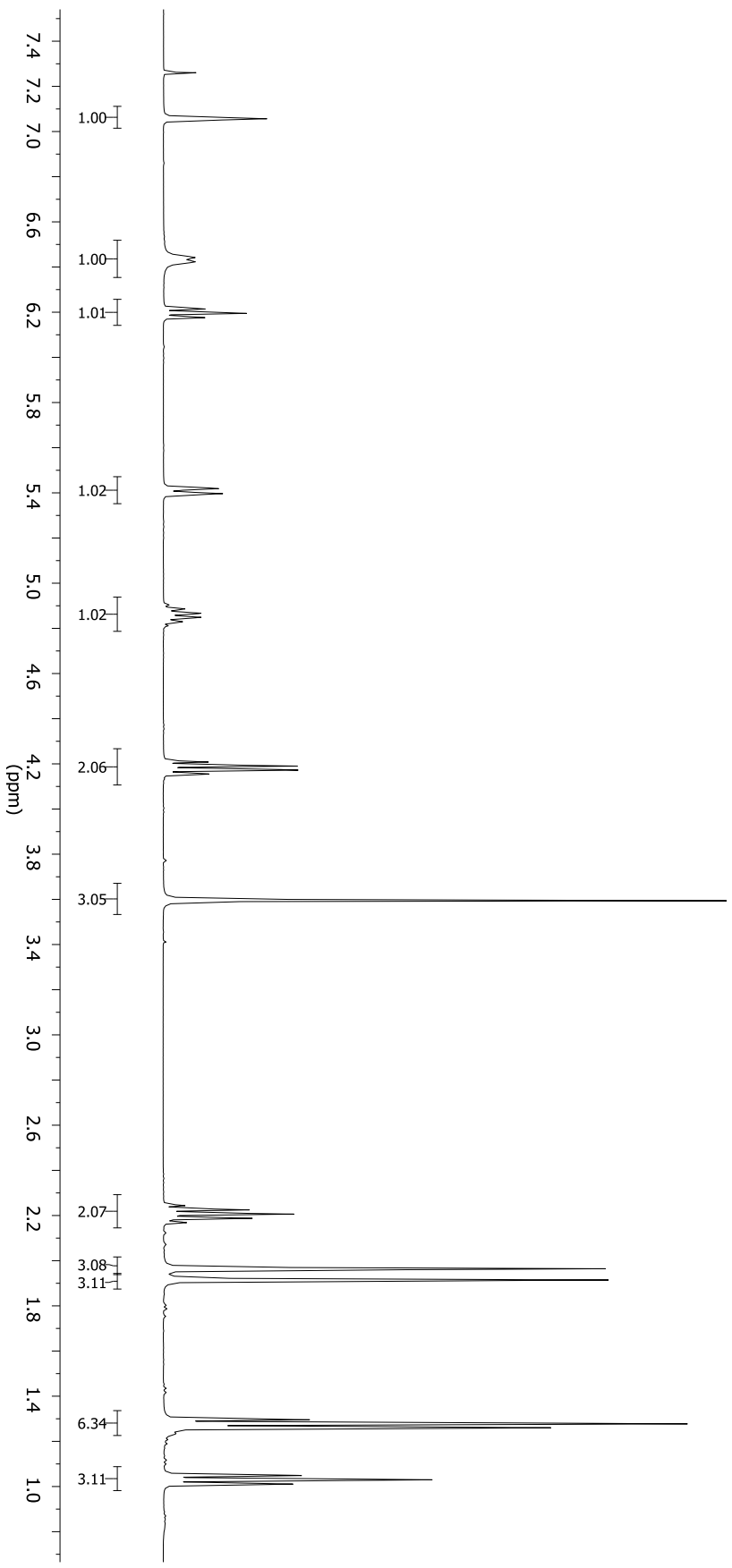
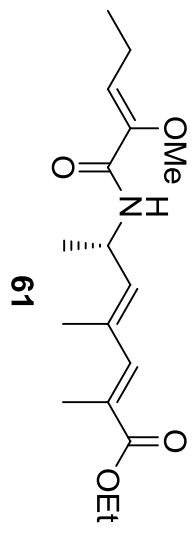


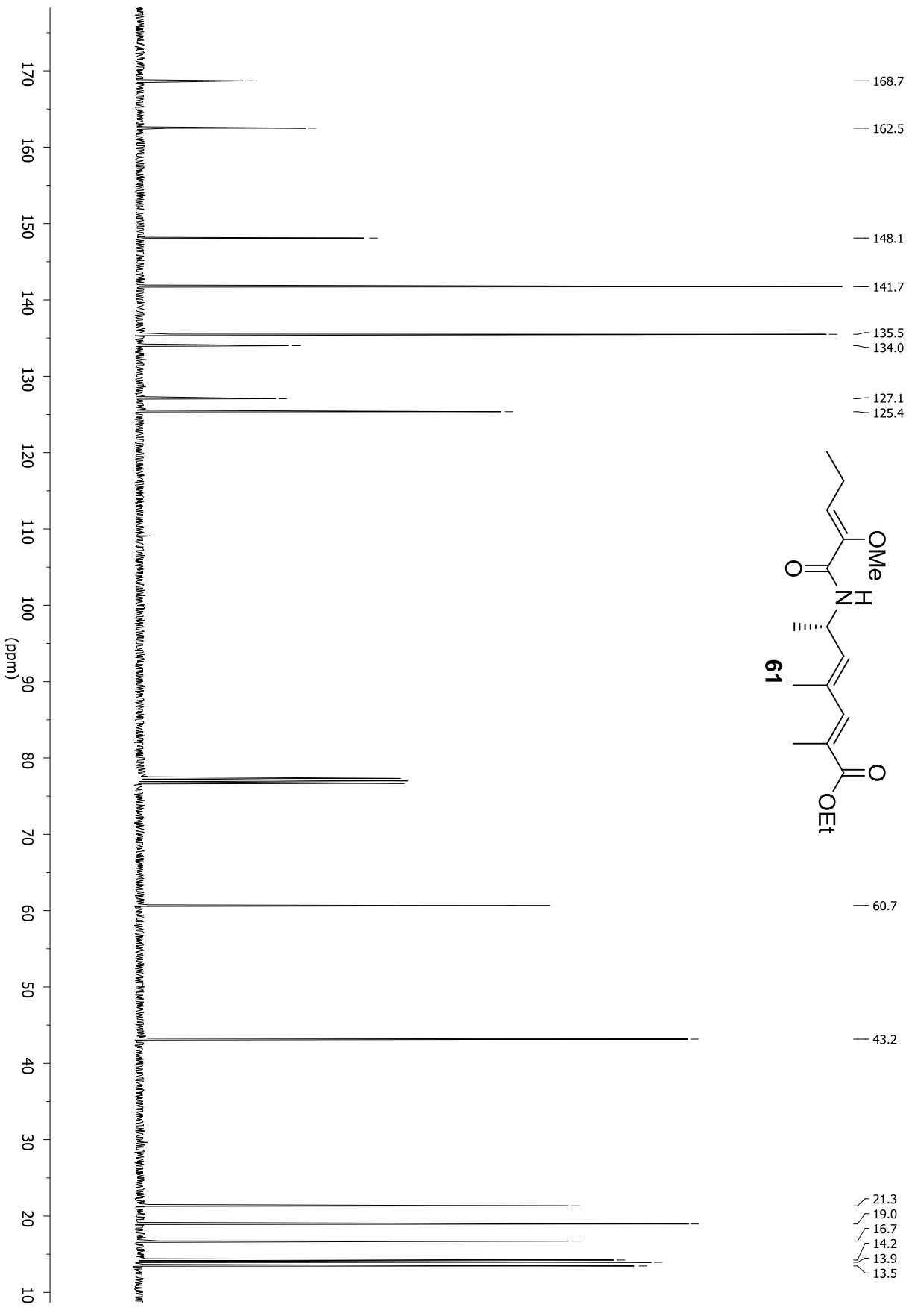


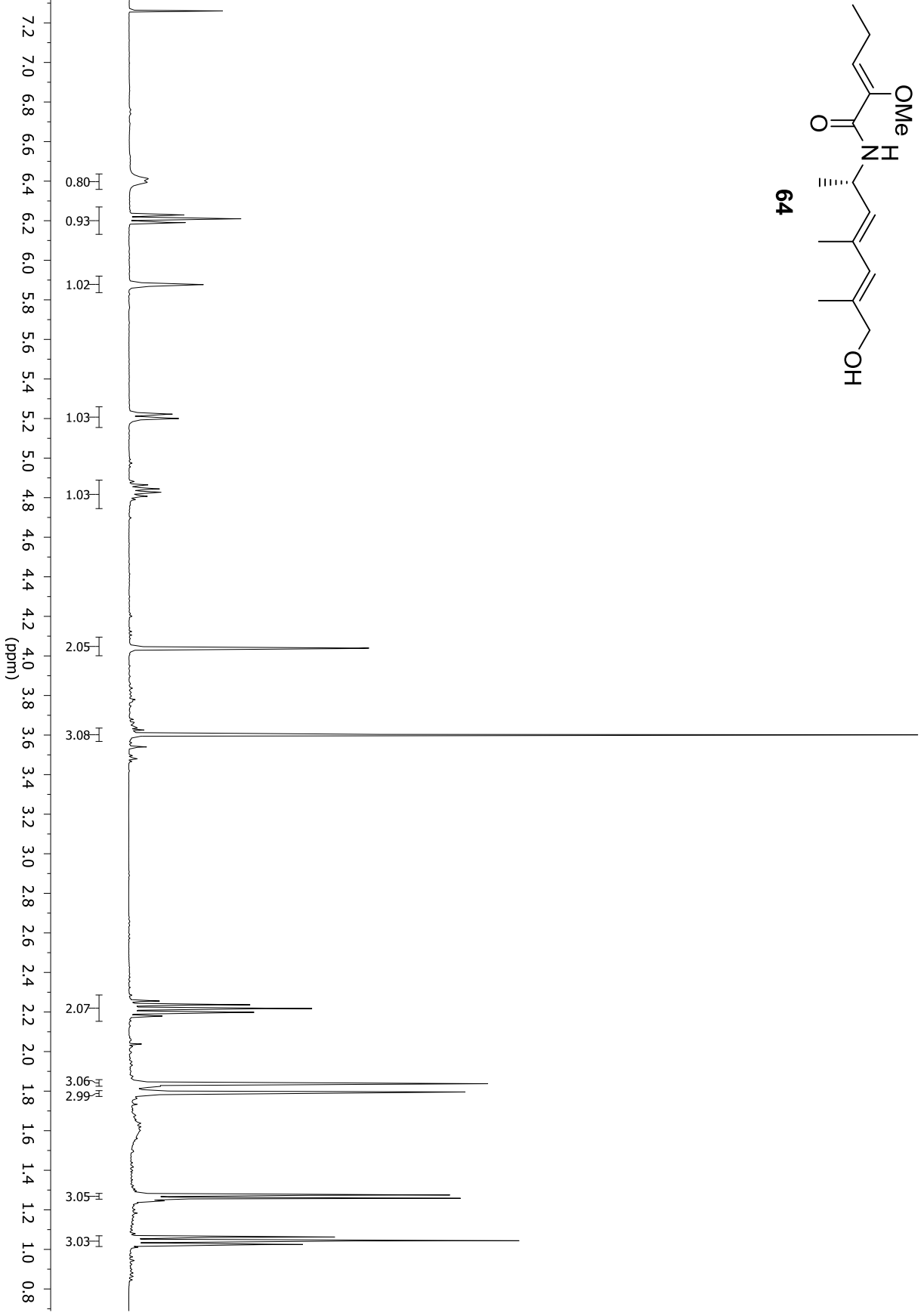
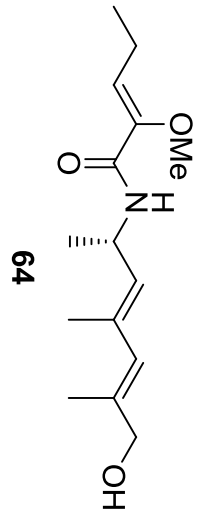


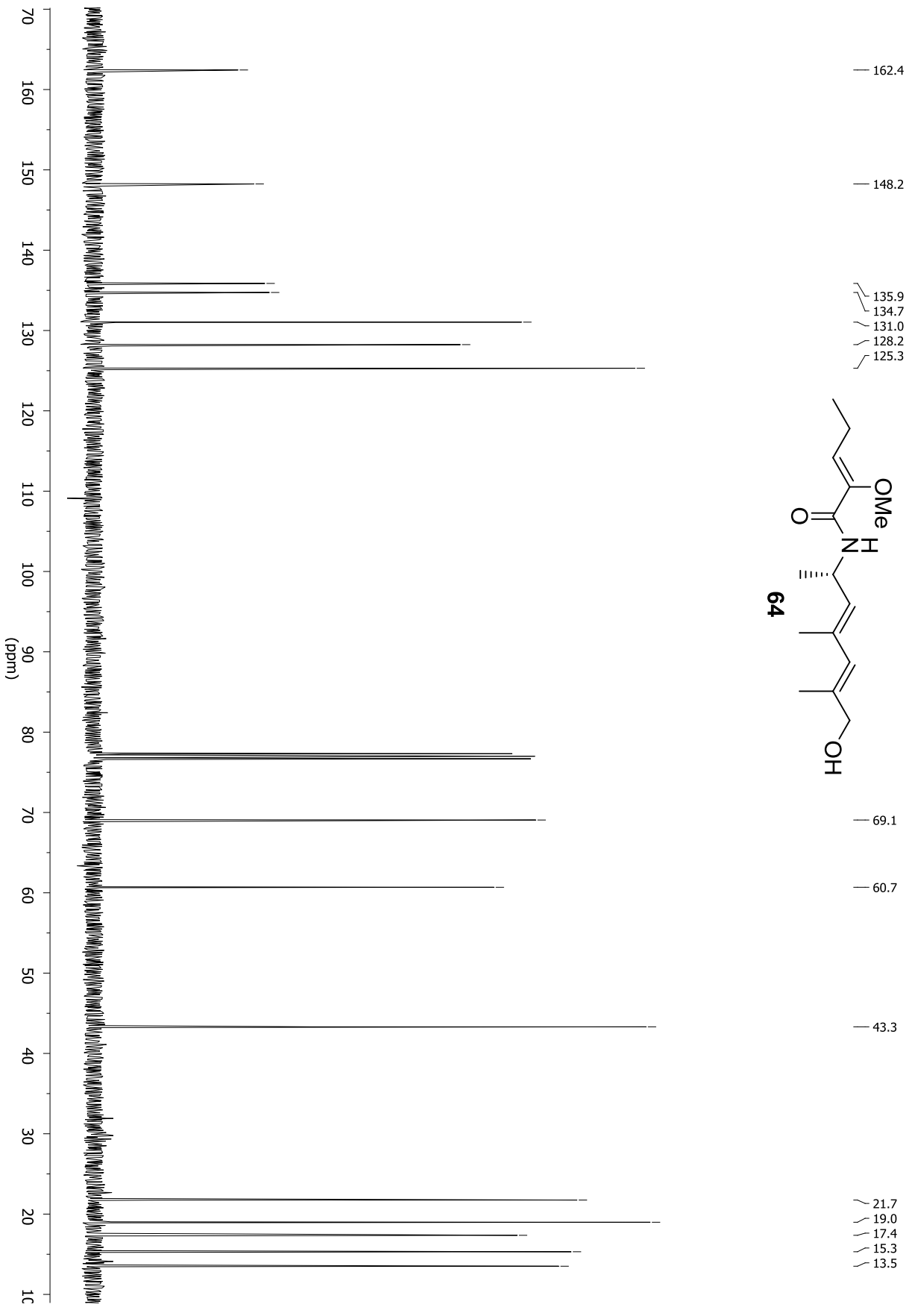
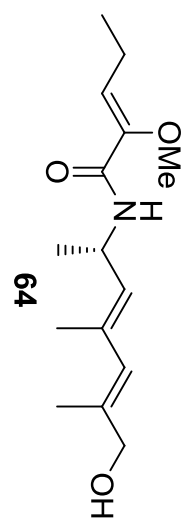


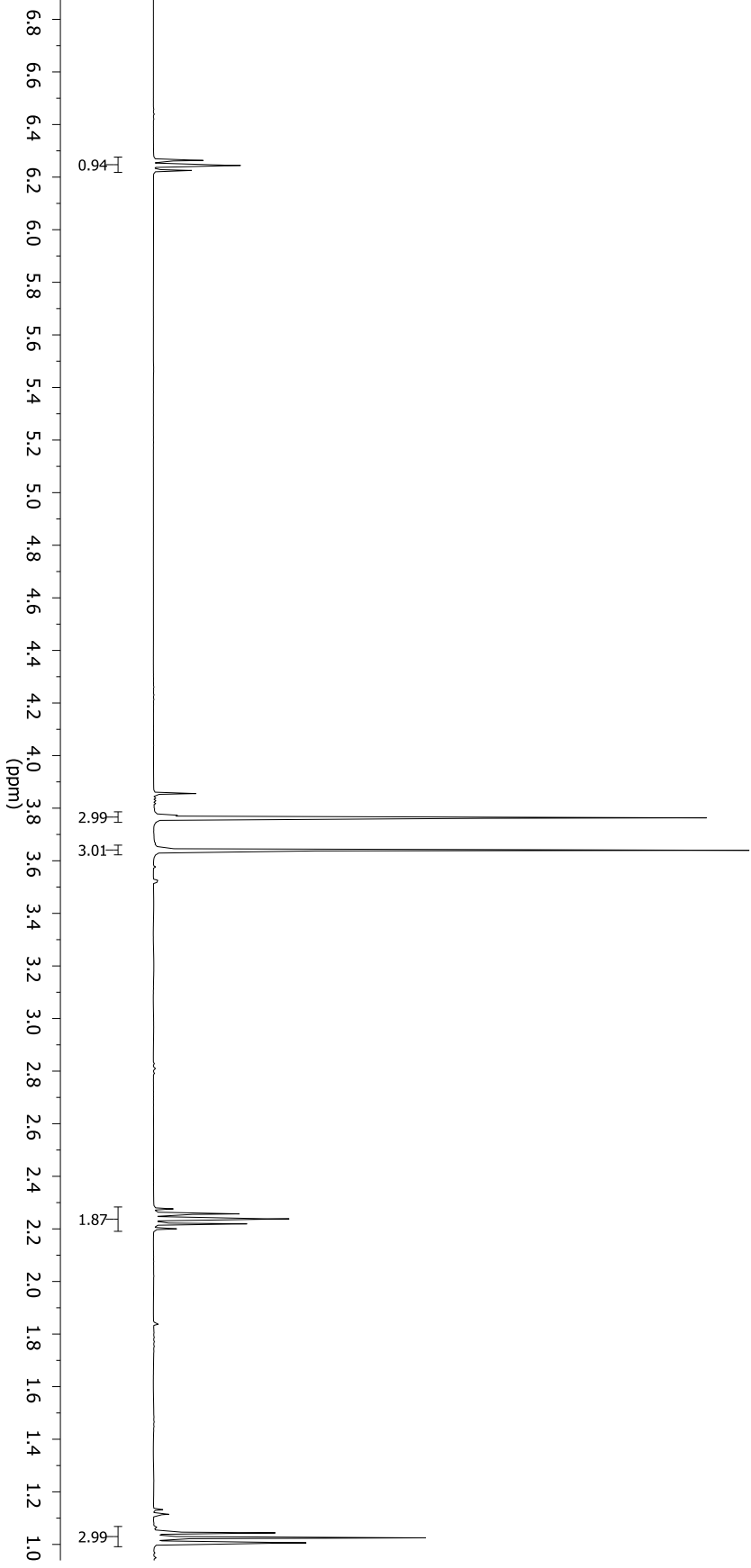
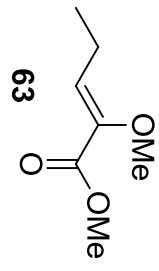


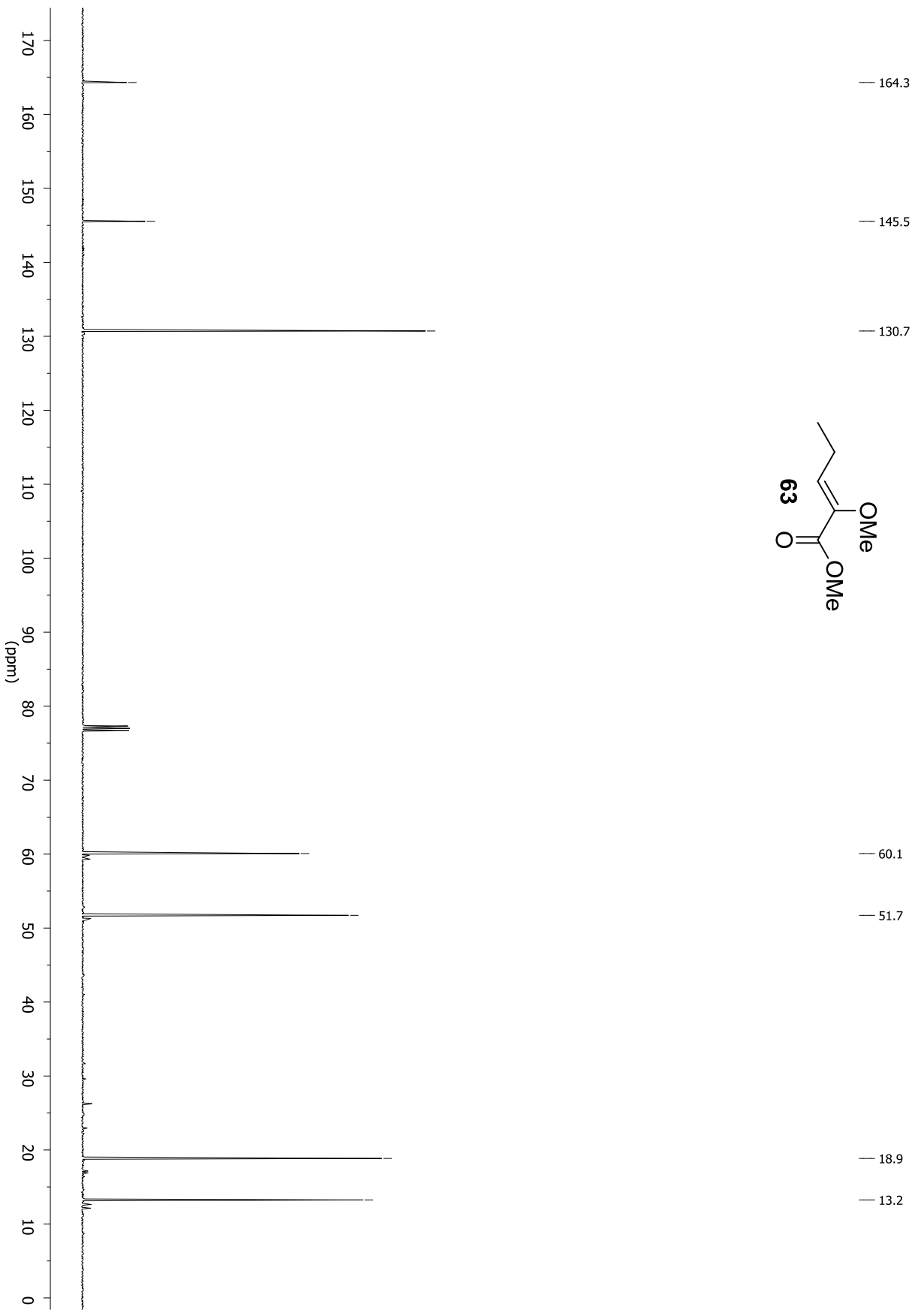
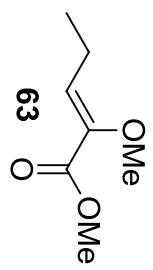


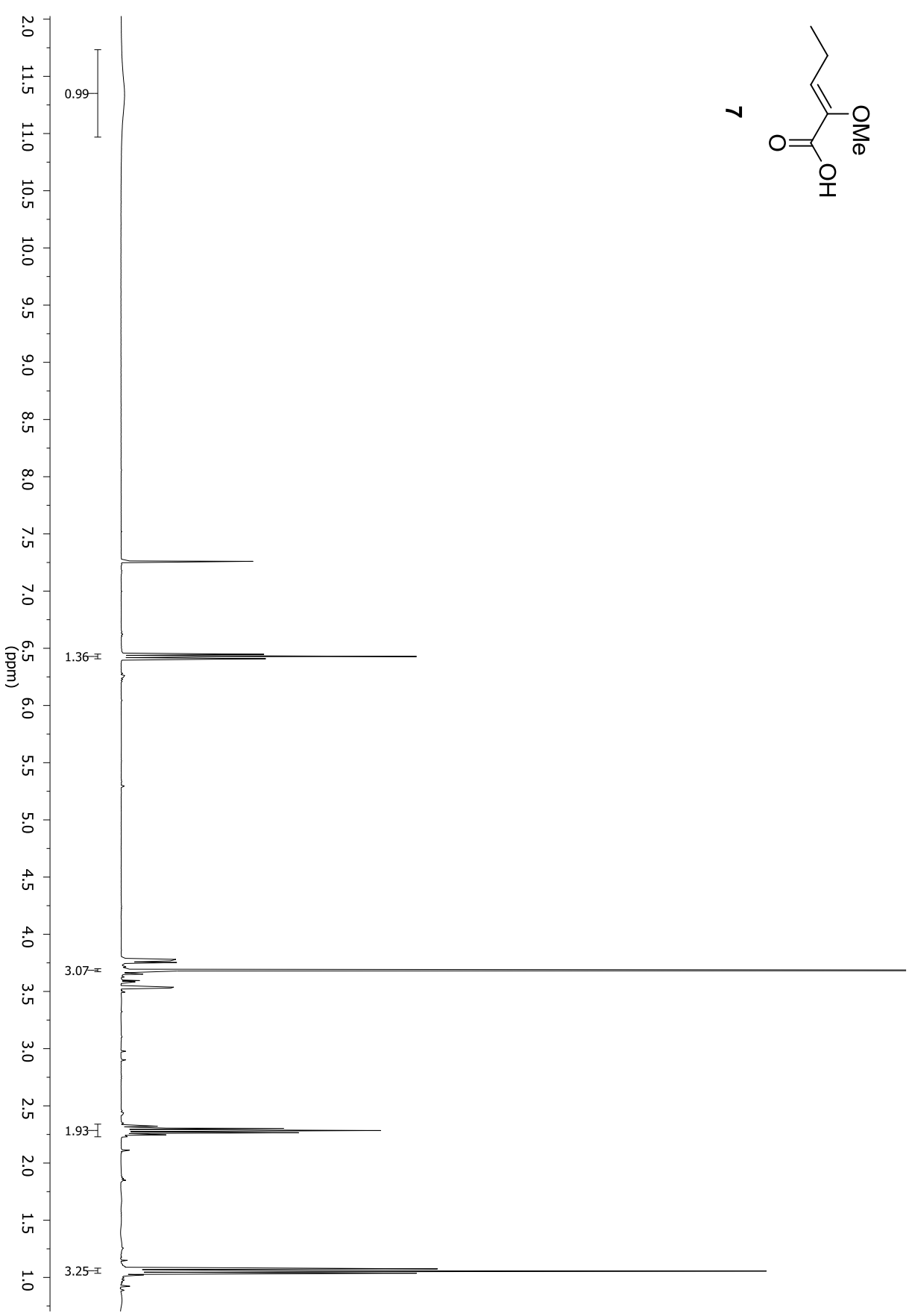
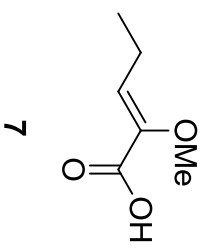




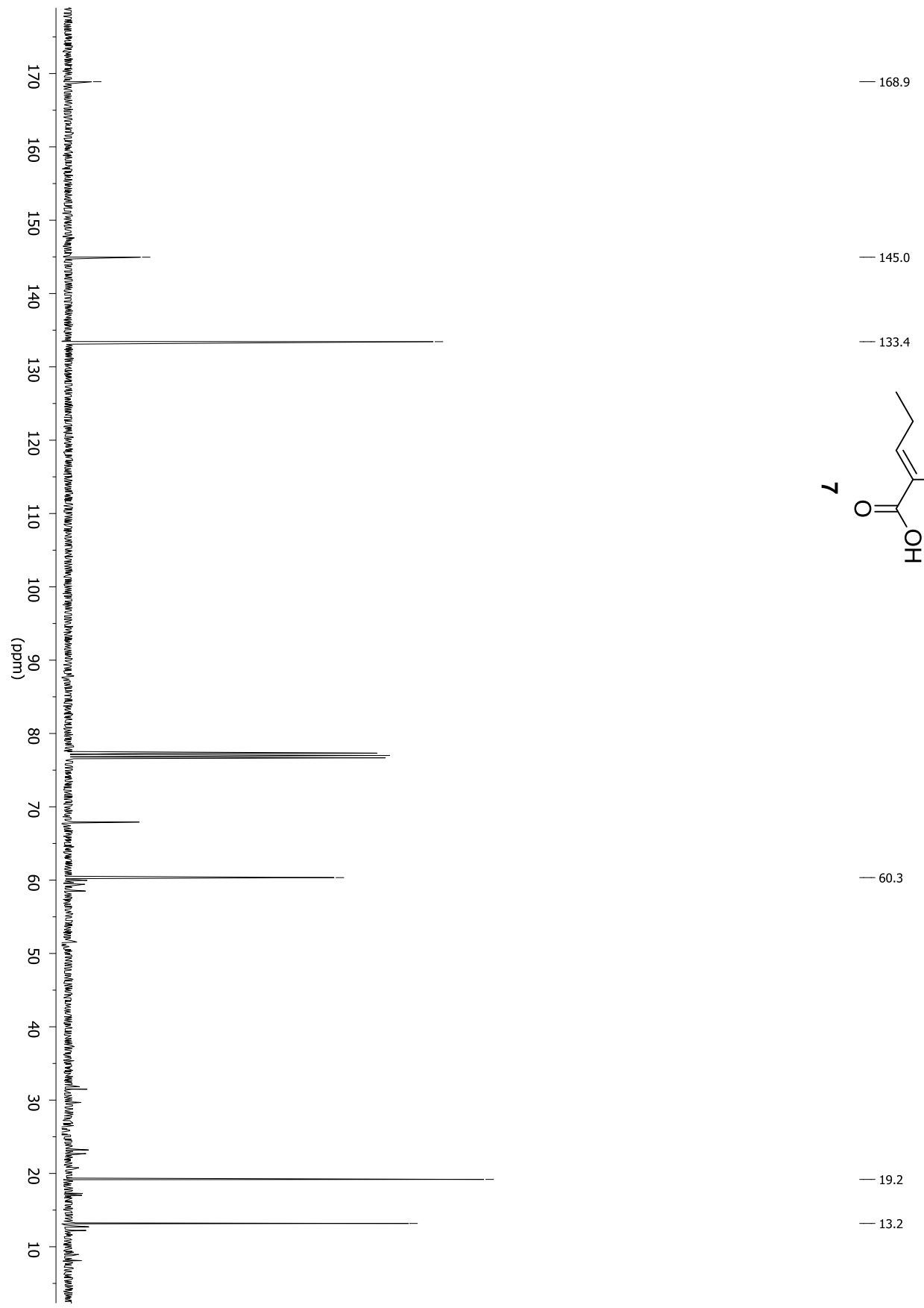
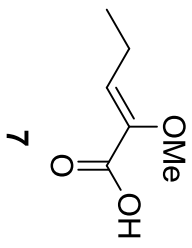


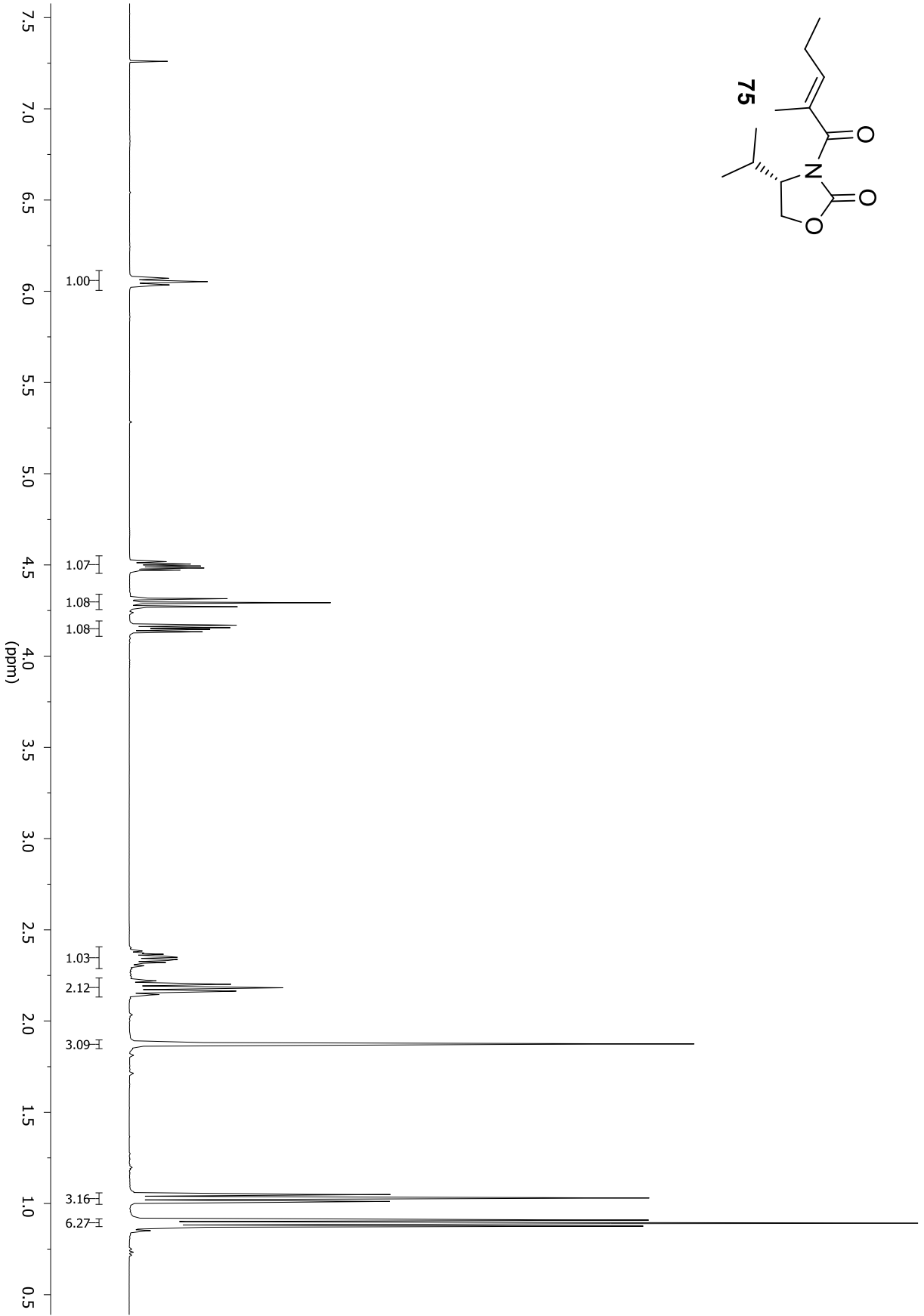
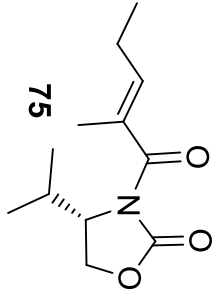


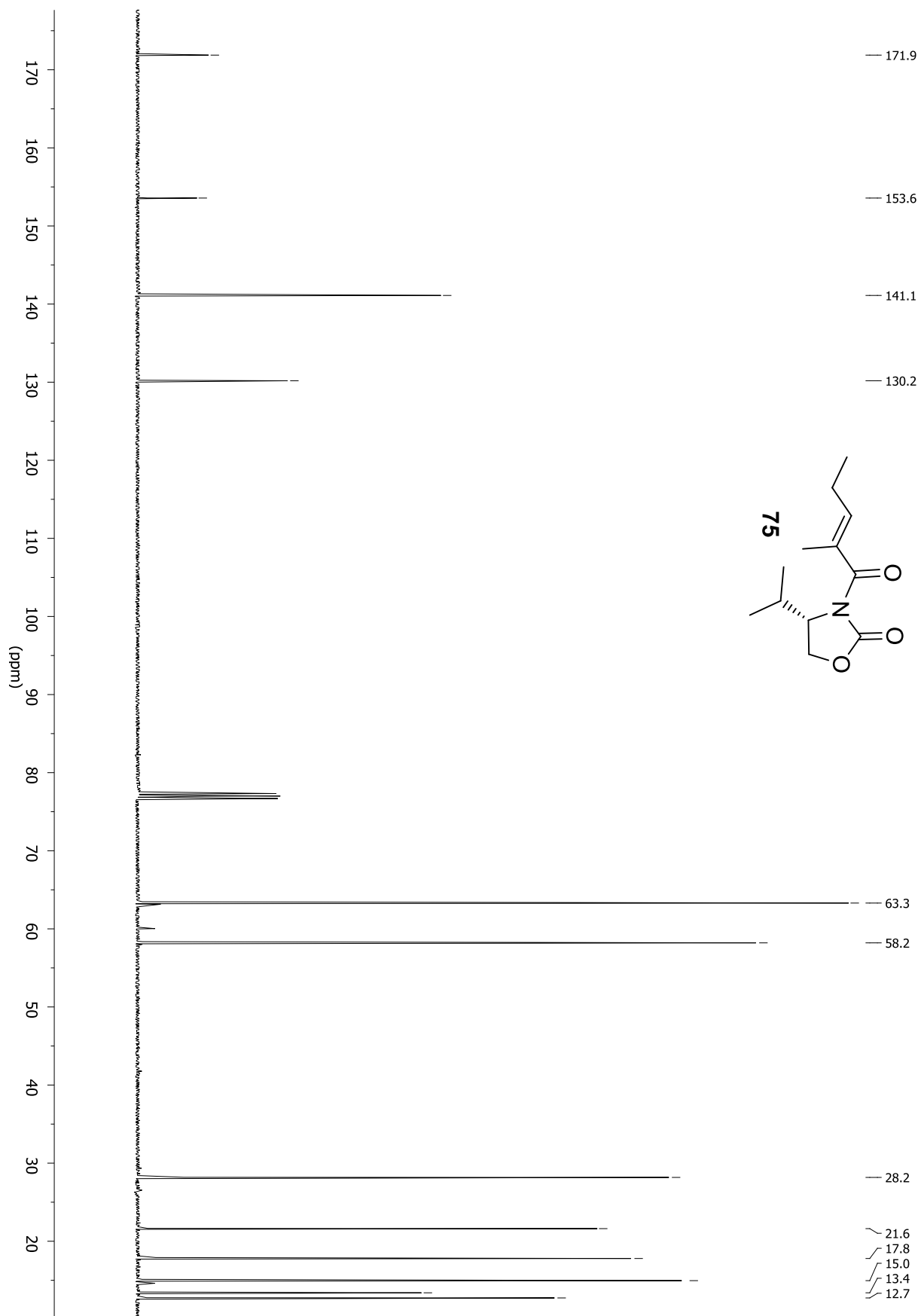


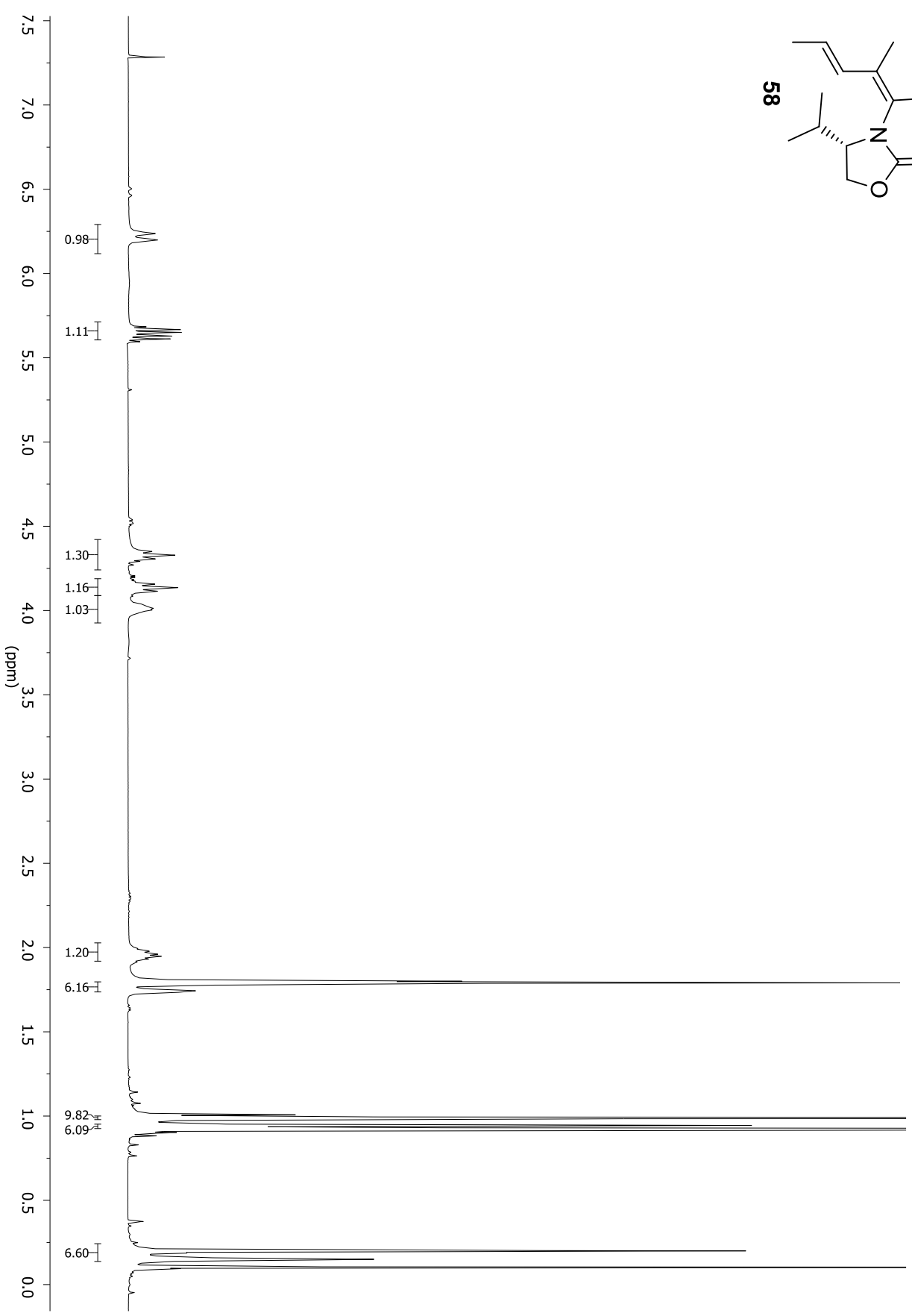
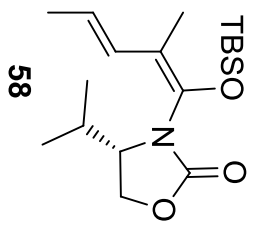


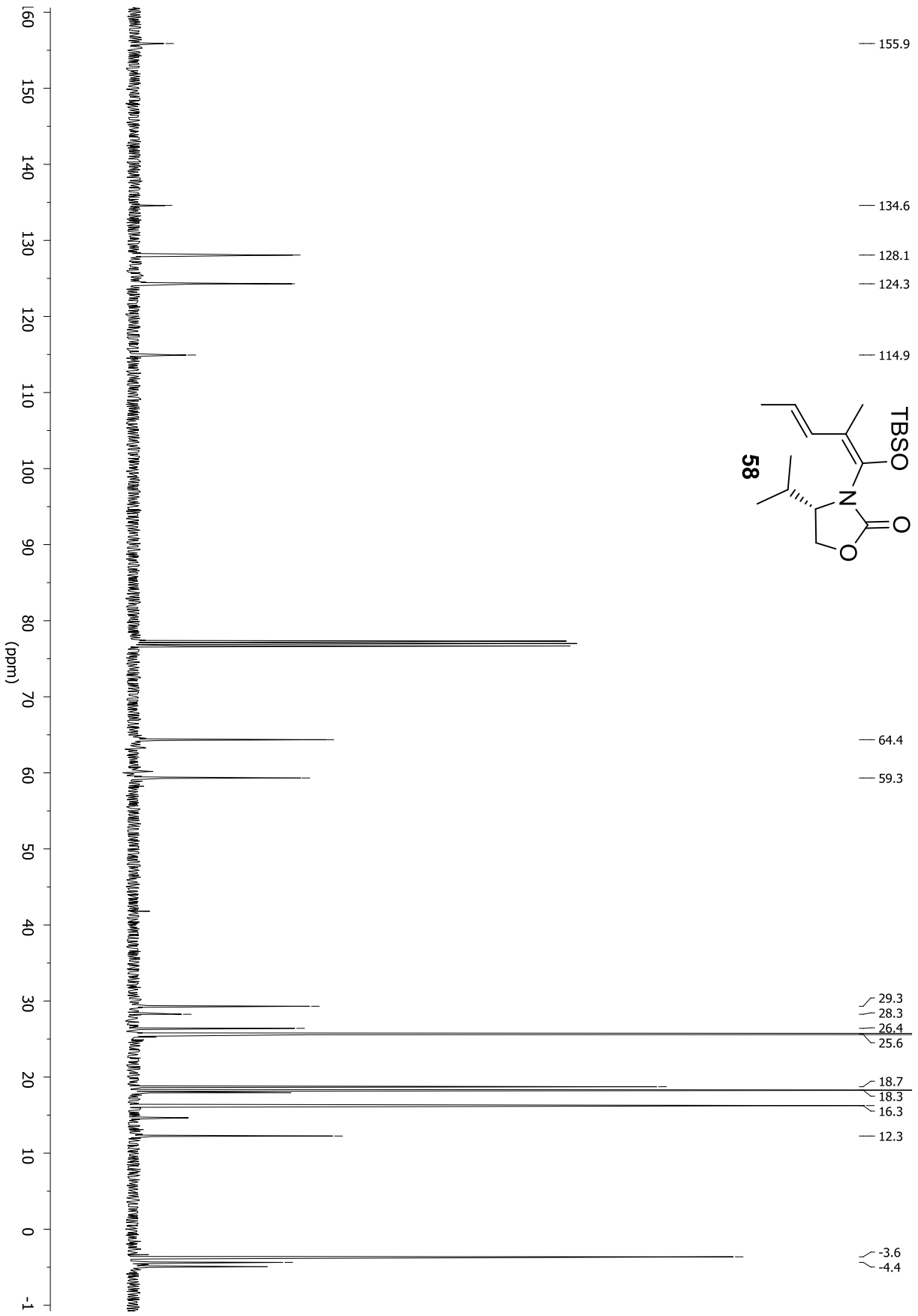


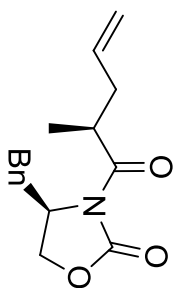




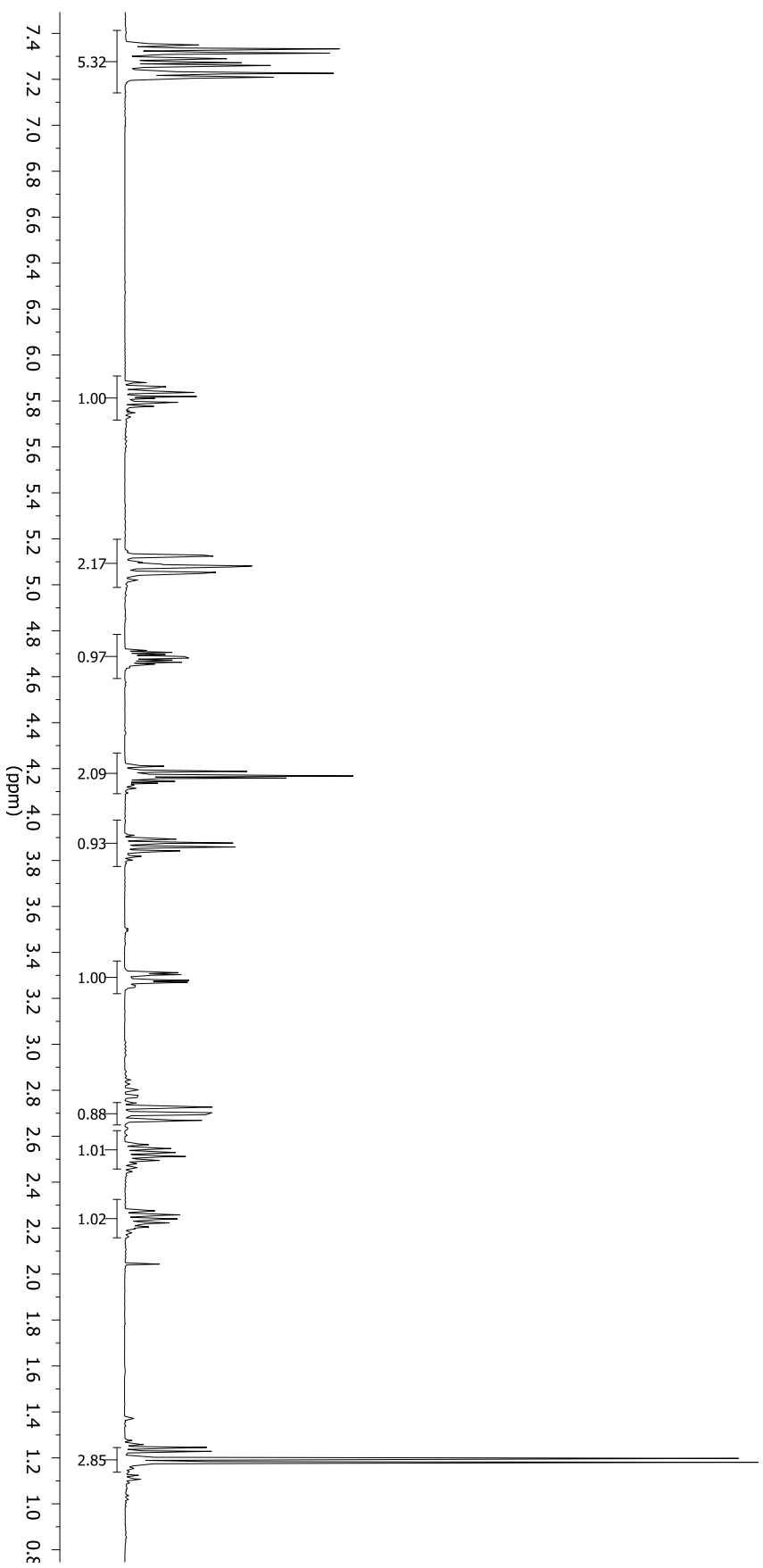


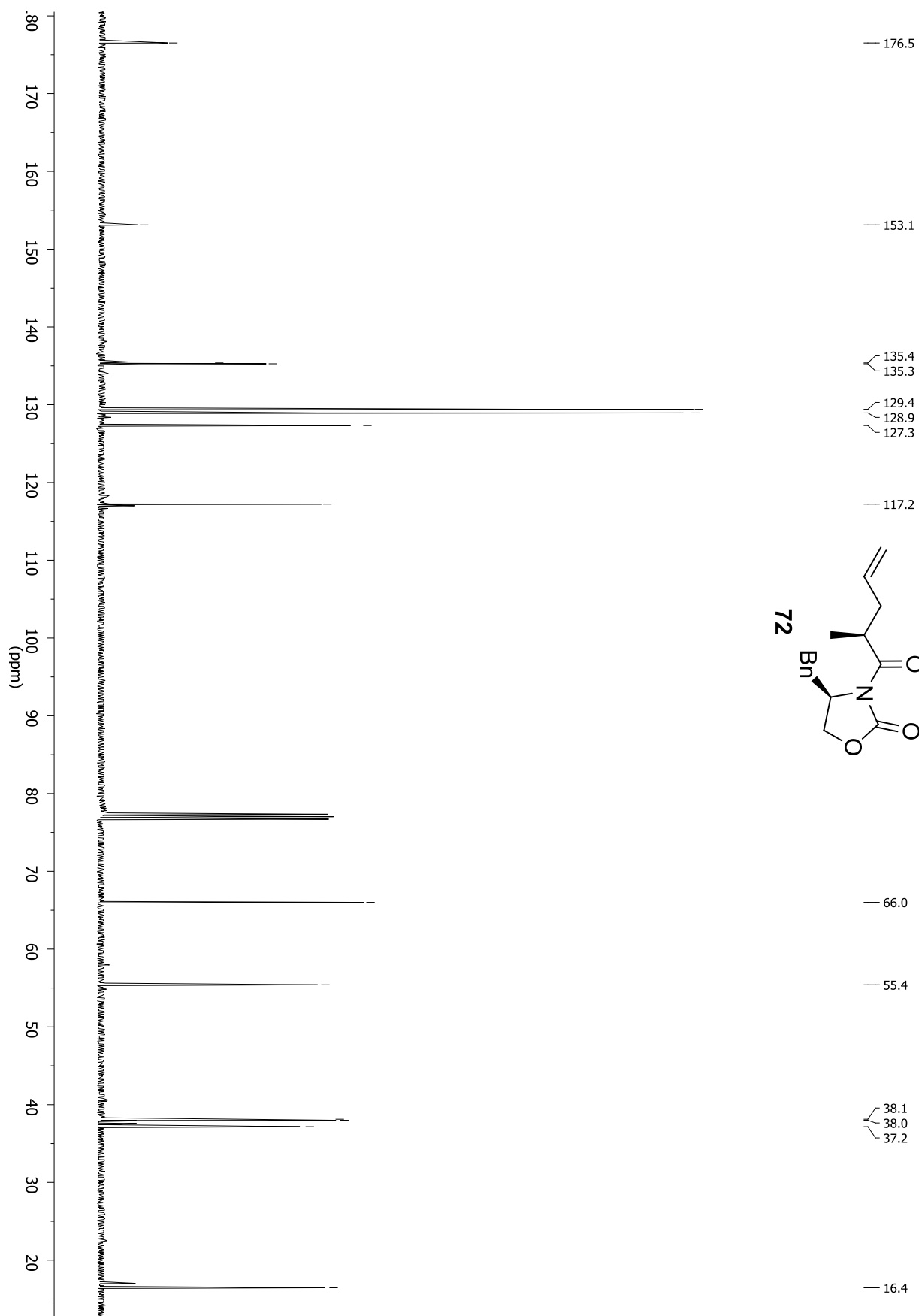


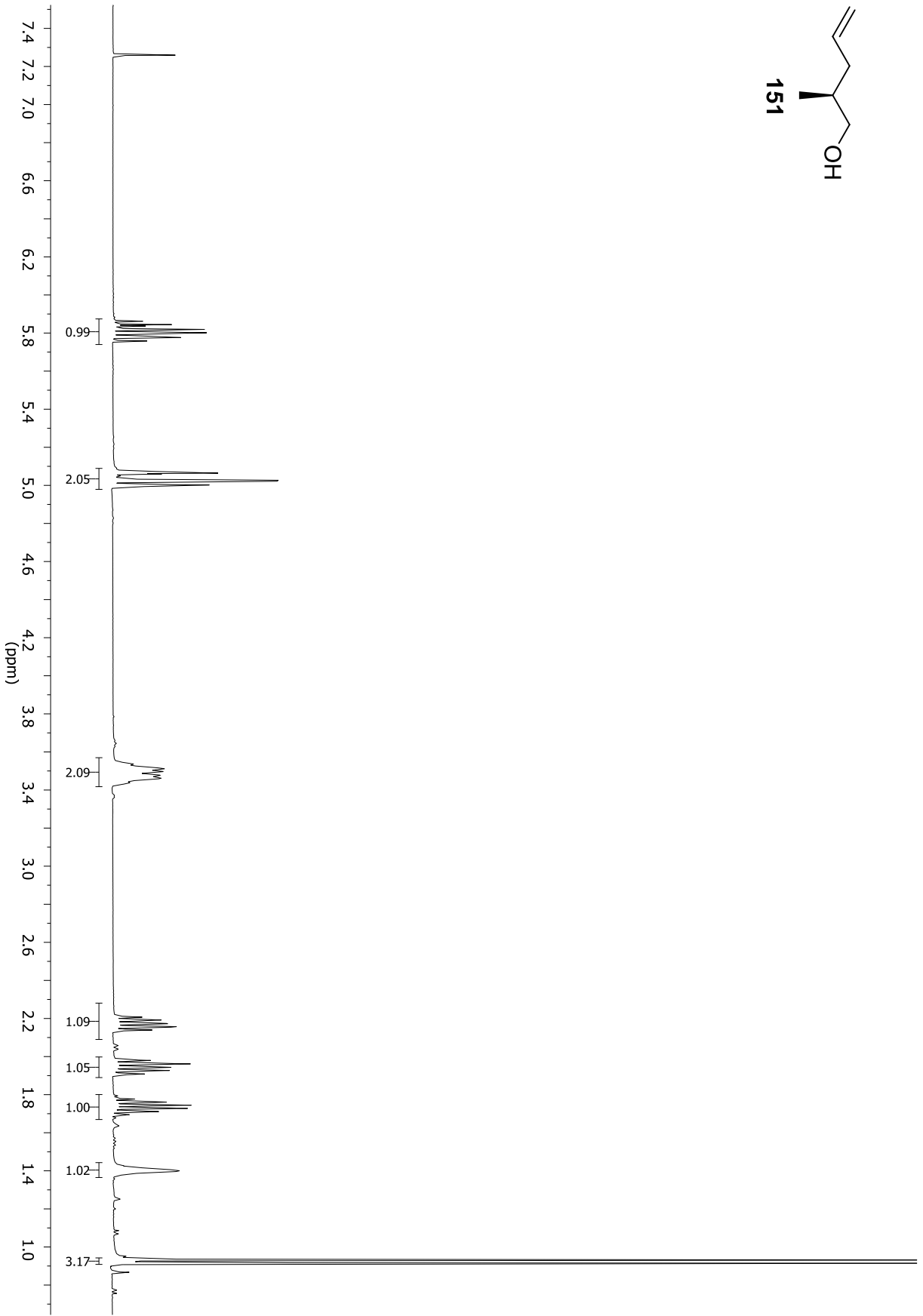
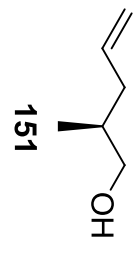




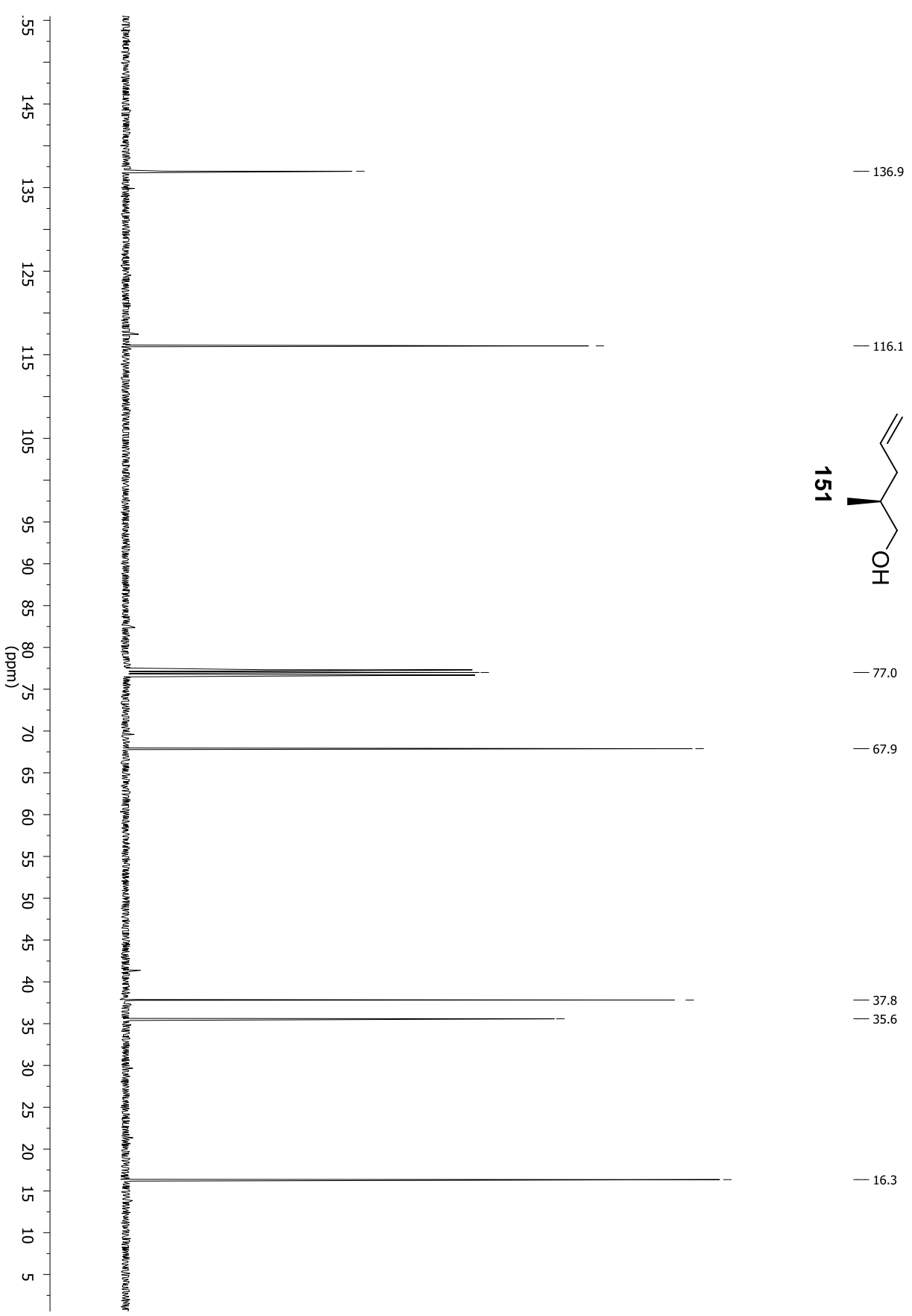
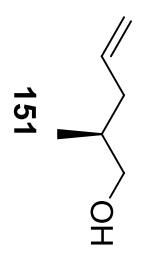
72

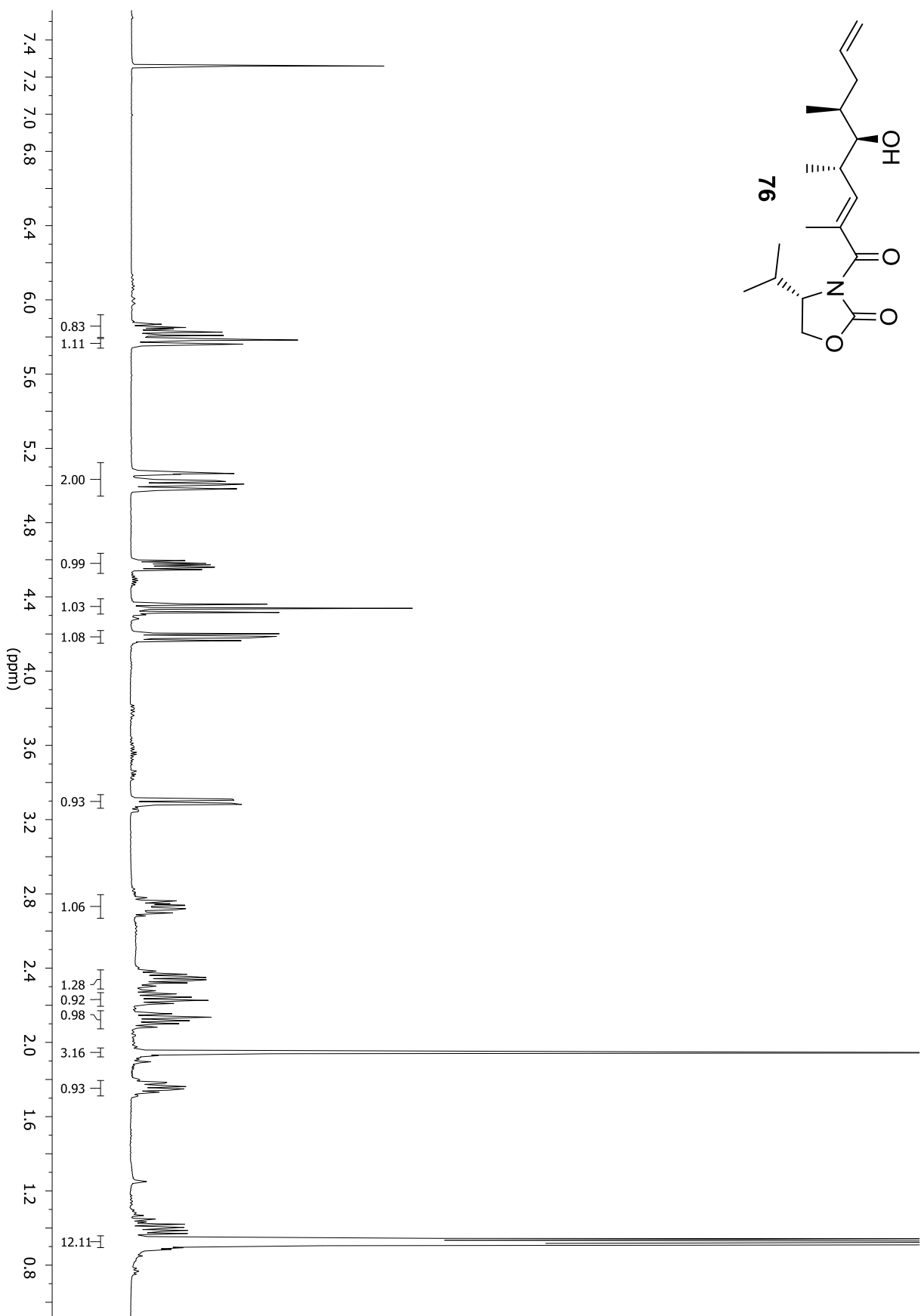
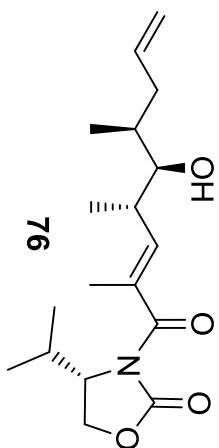


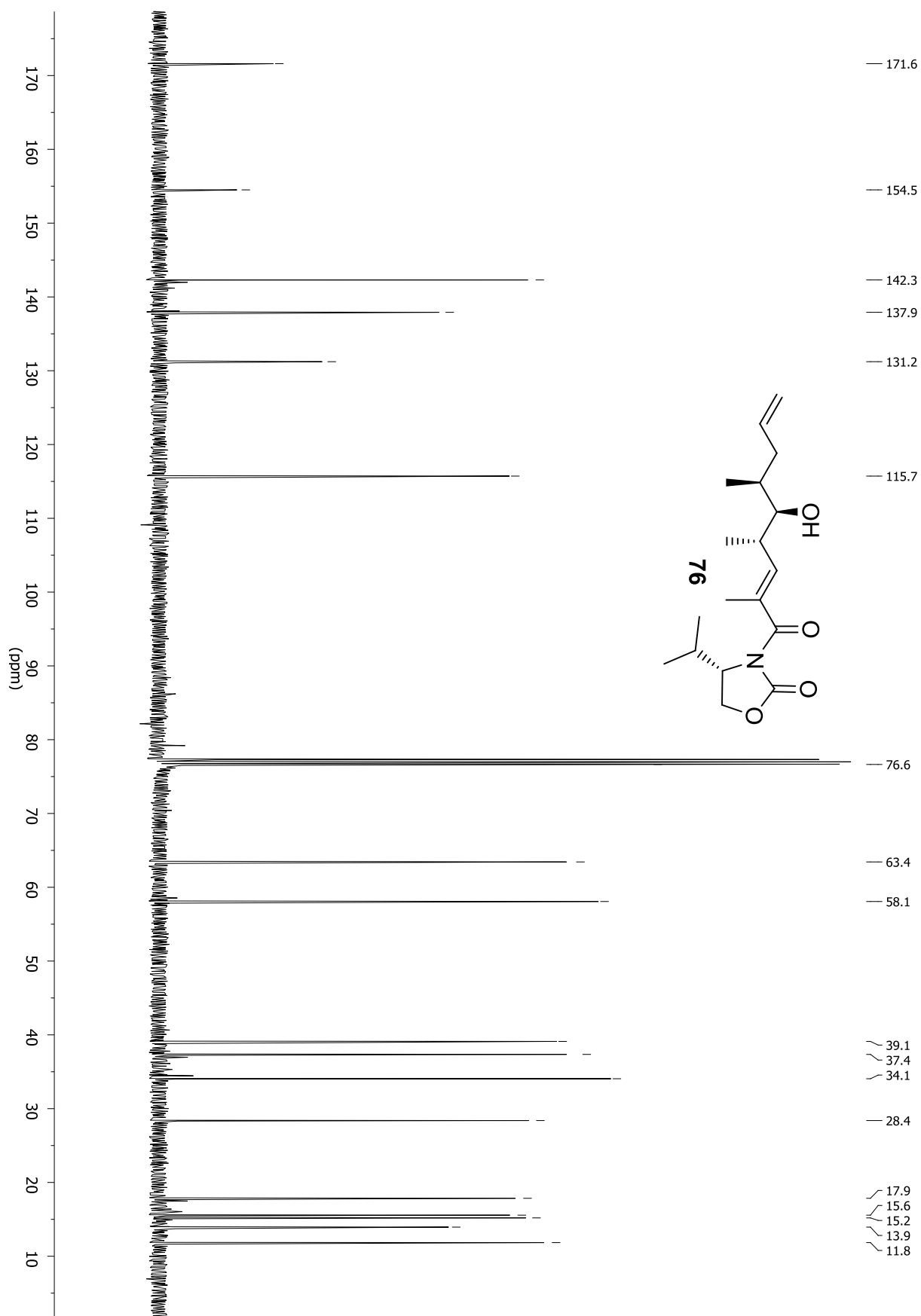


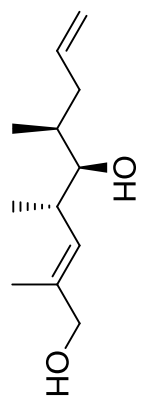




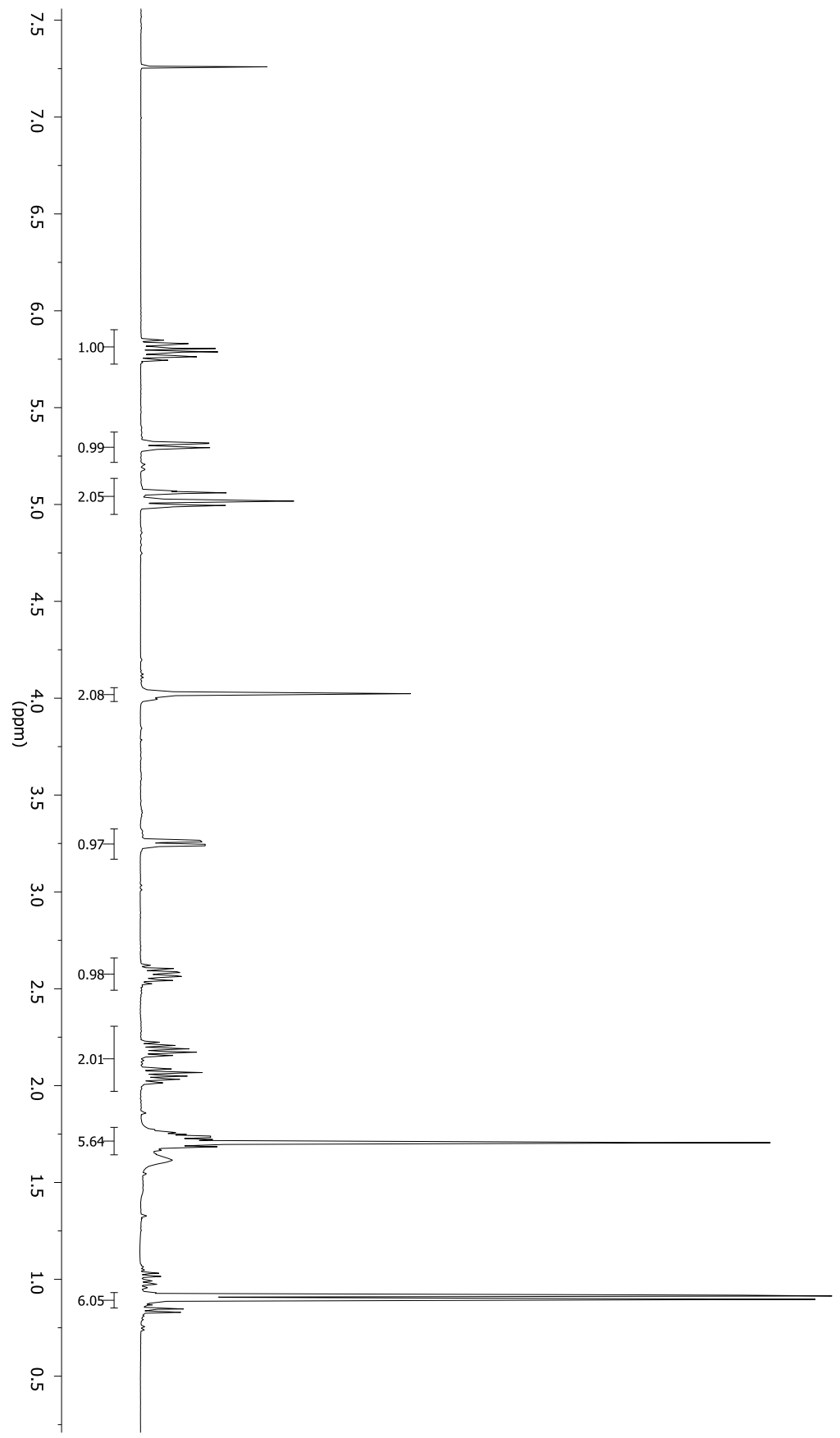


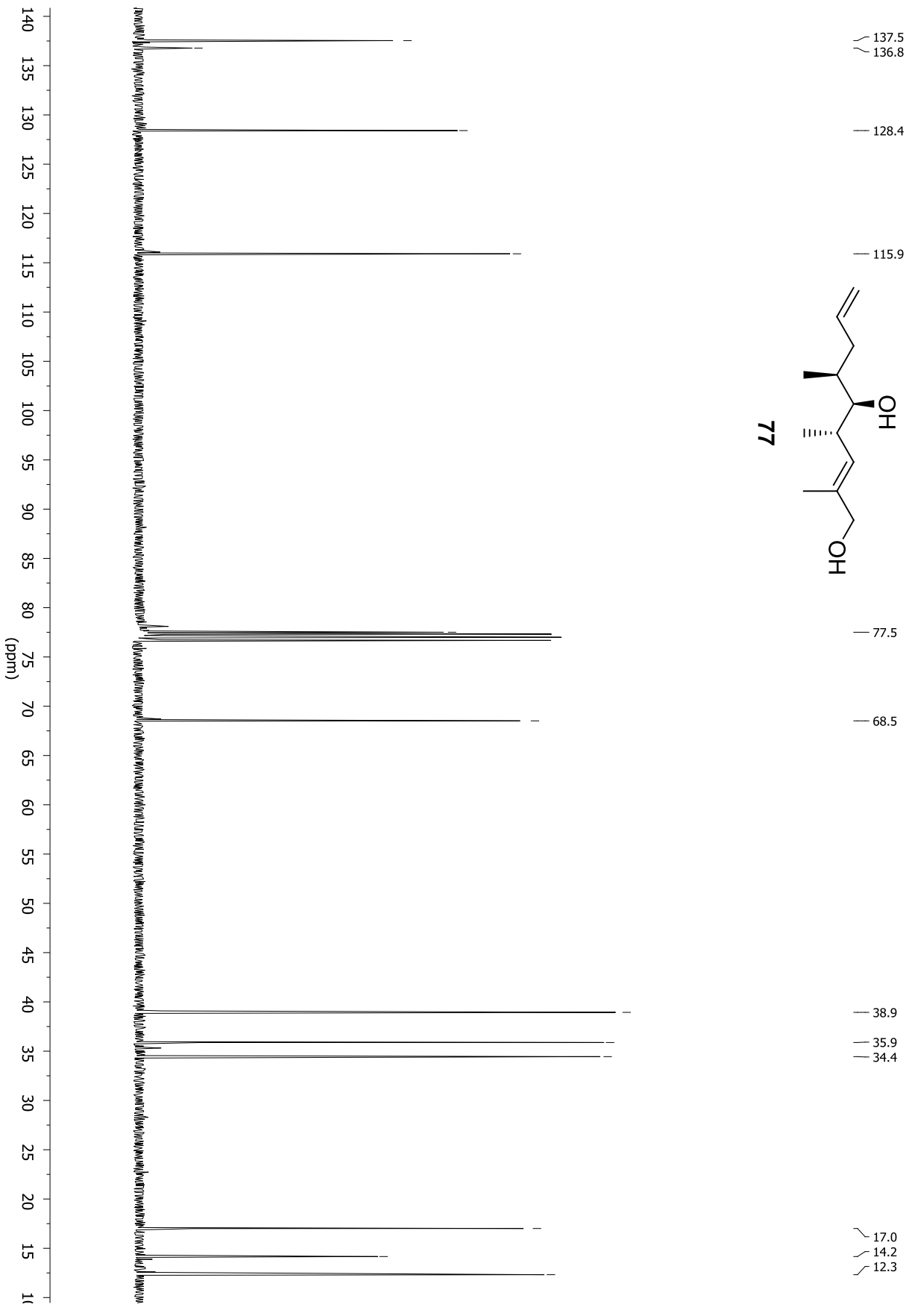
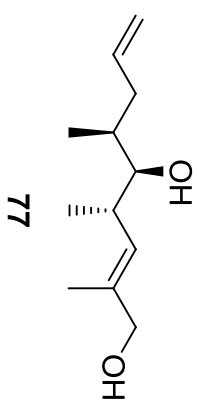


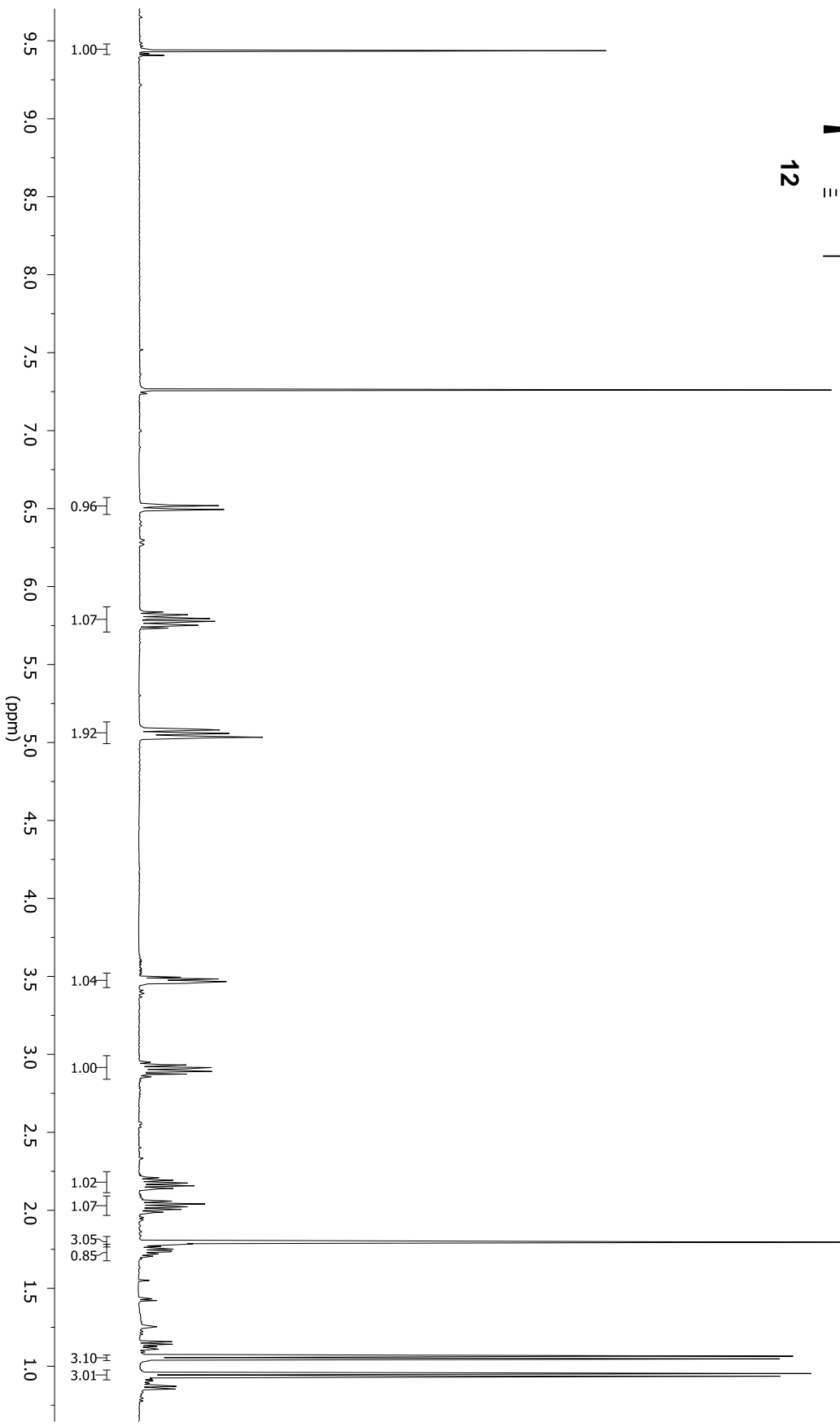
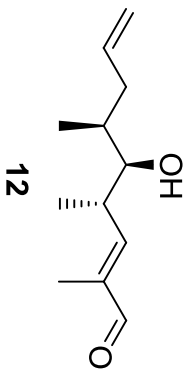


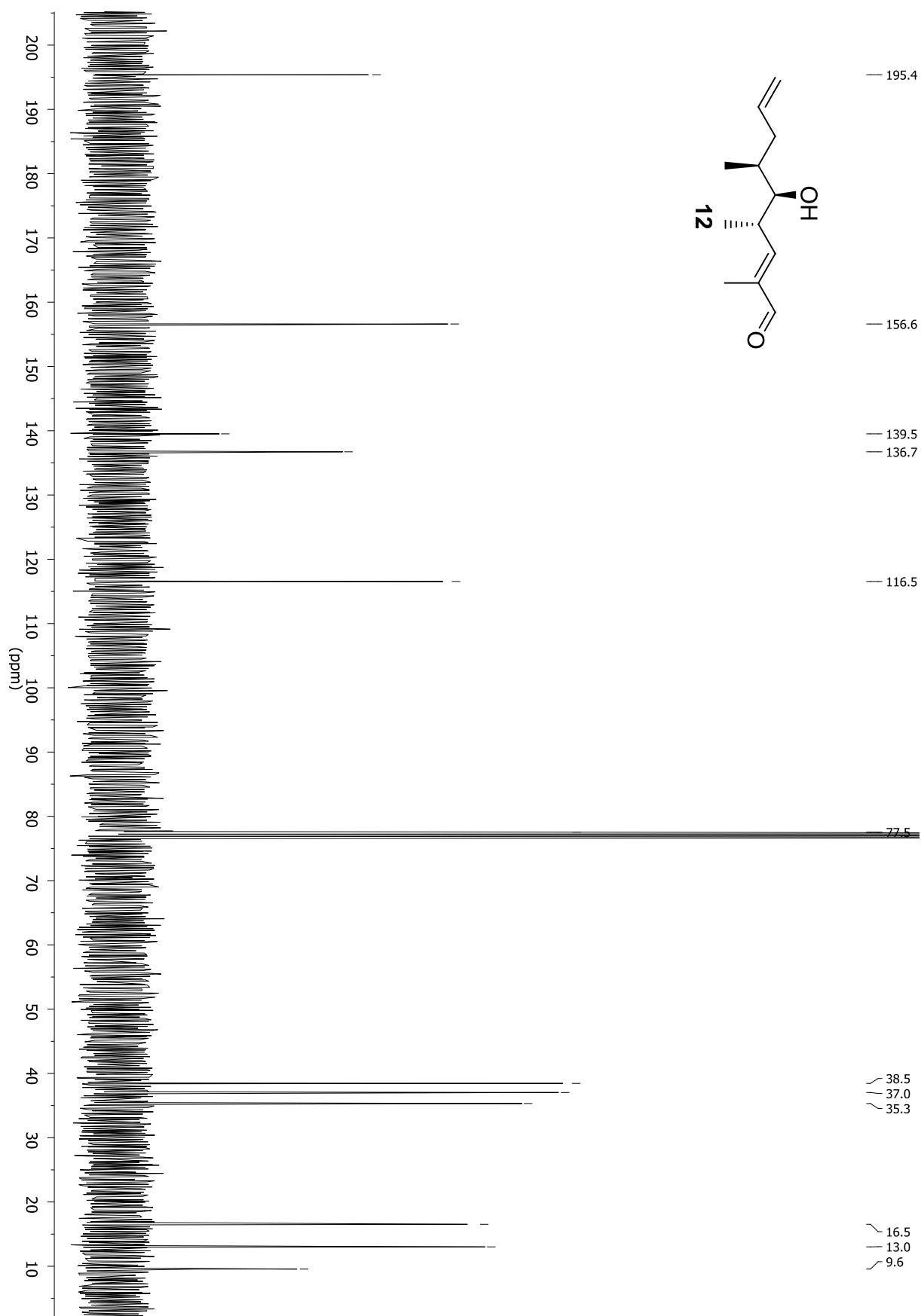


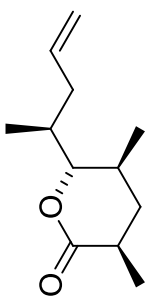
77



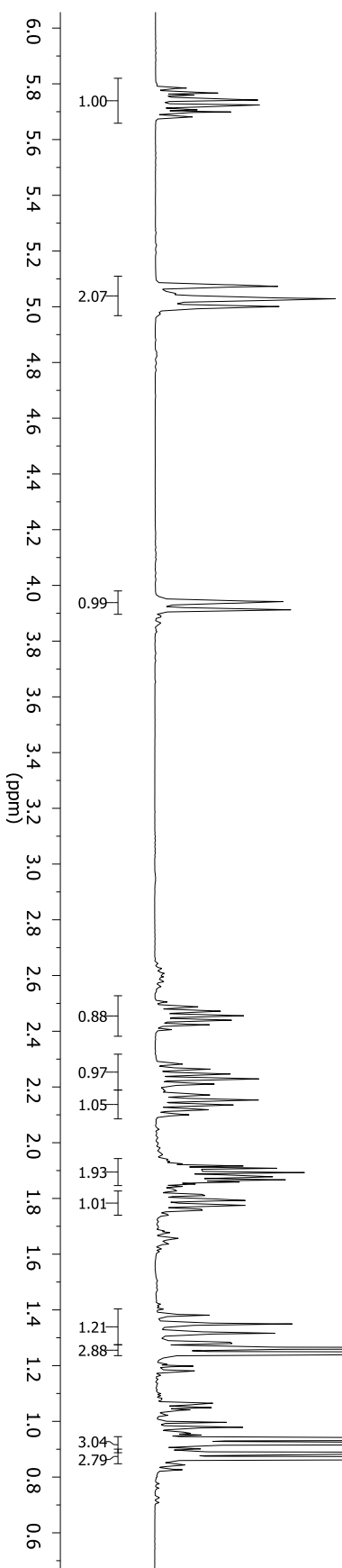




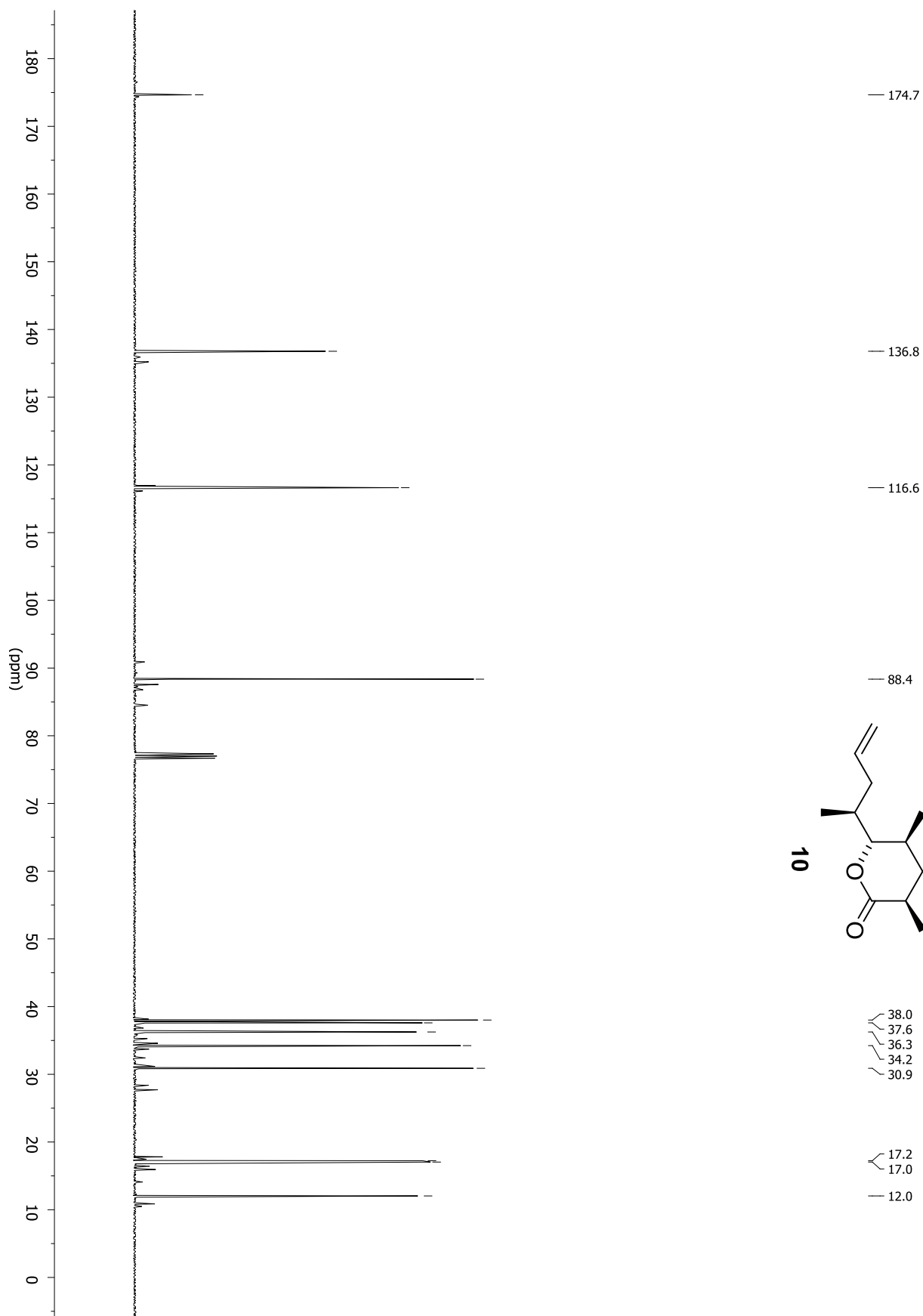


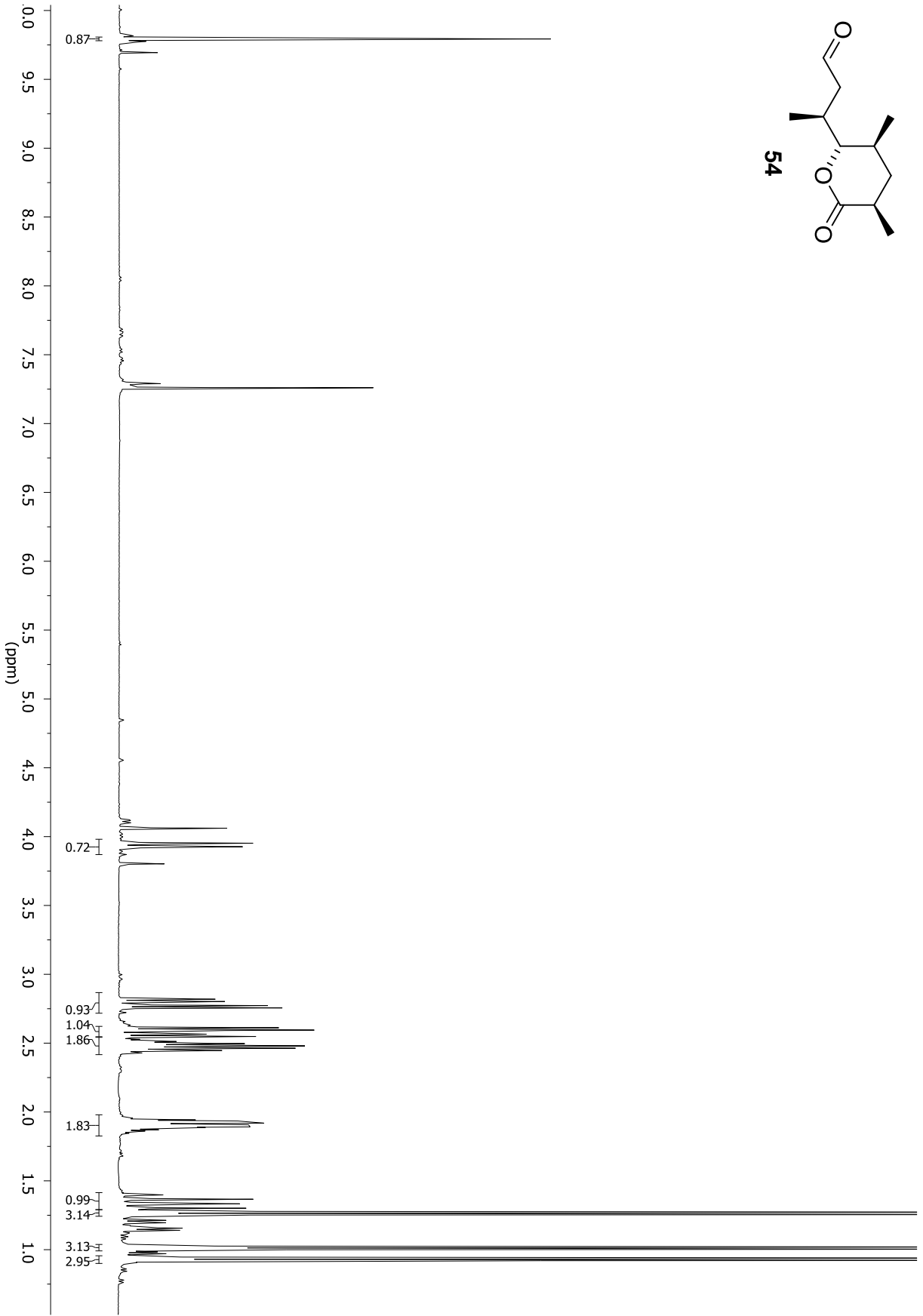
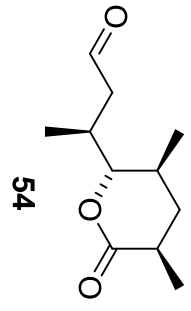


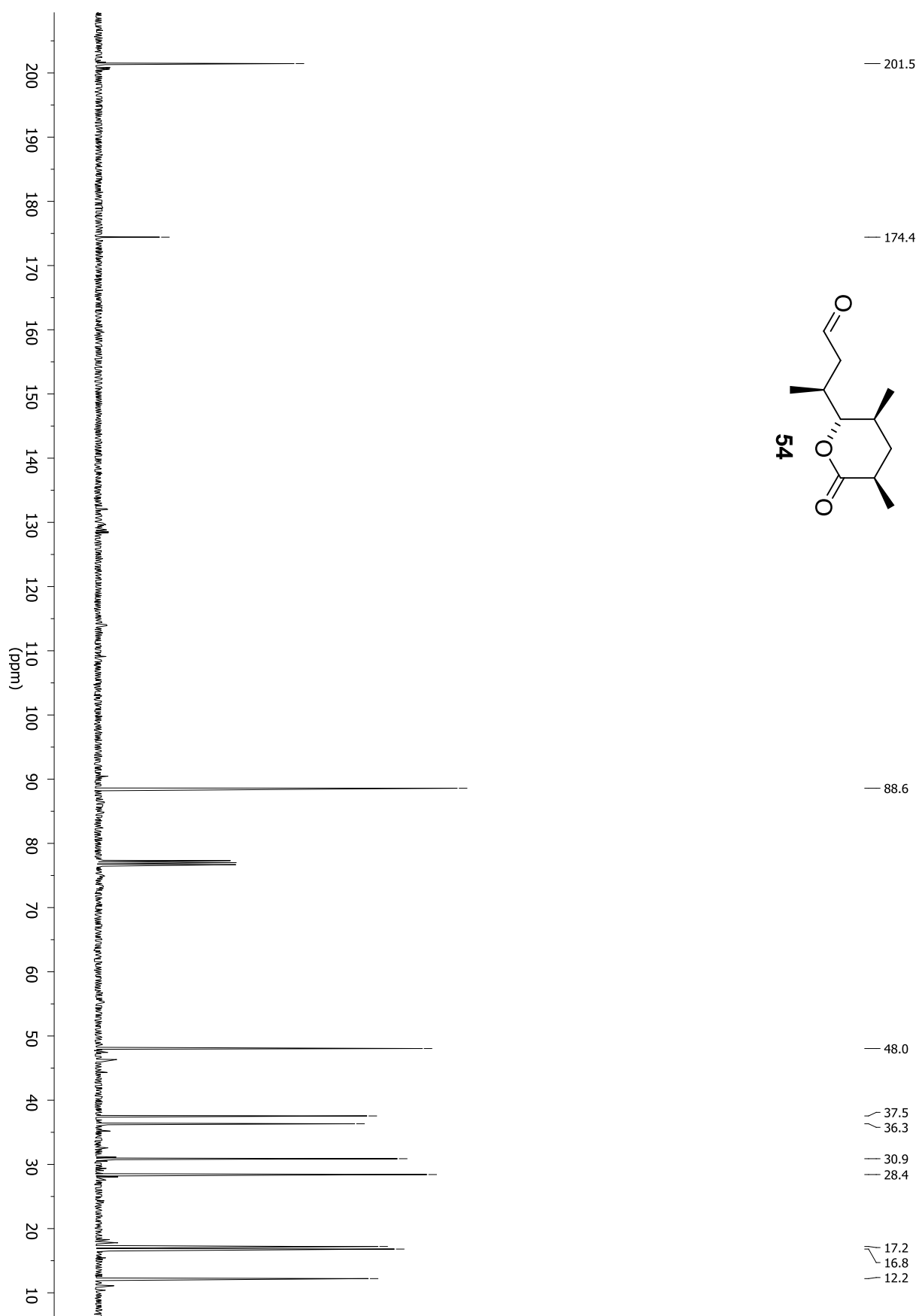
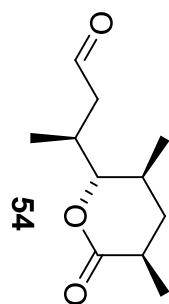
10

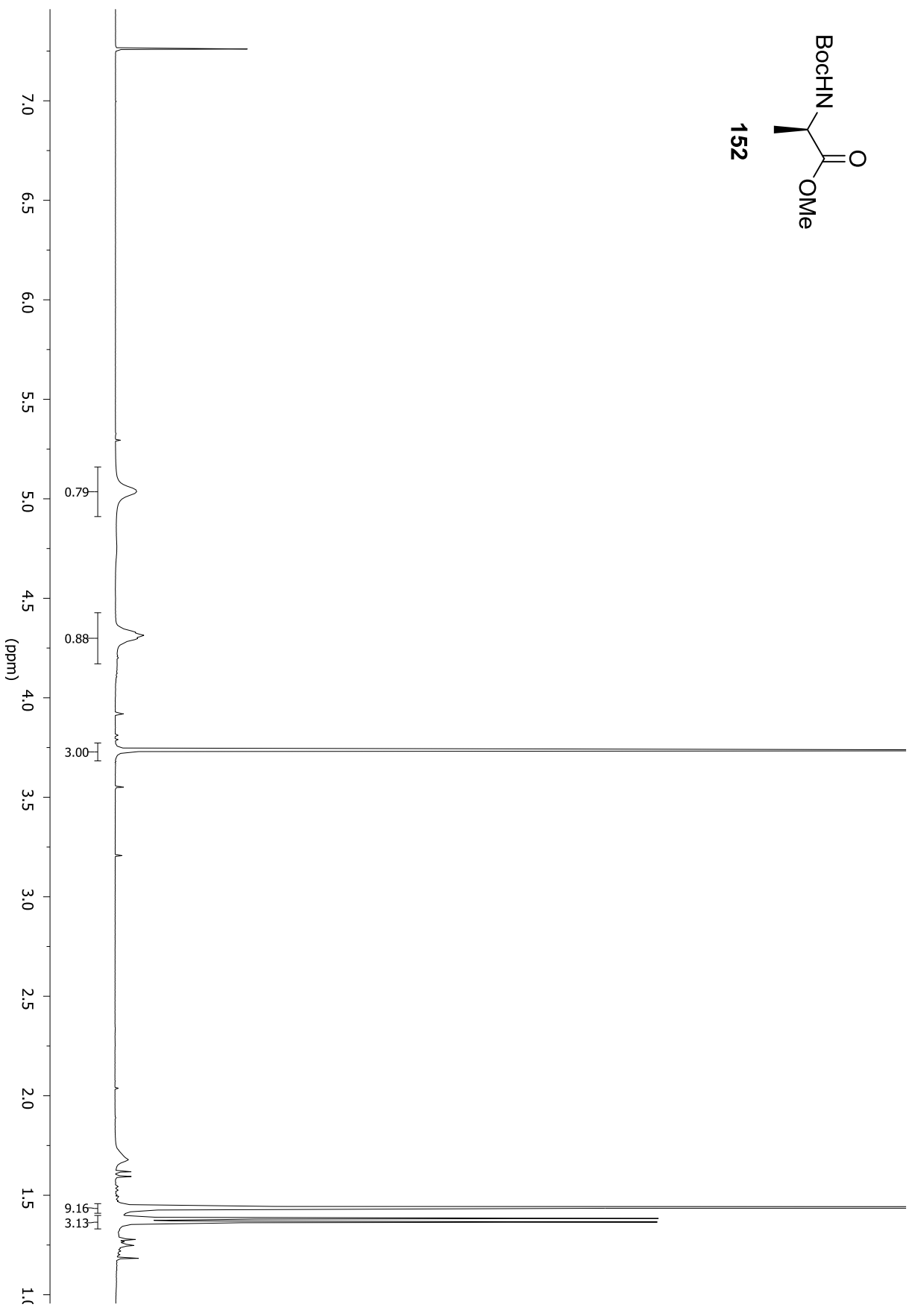
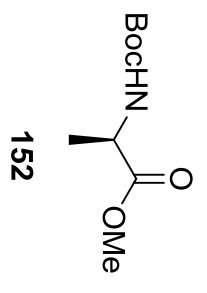


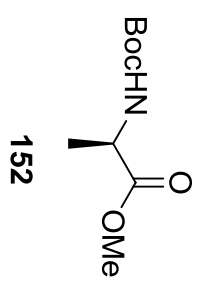
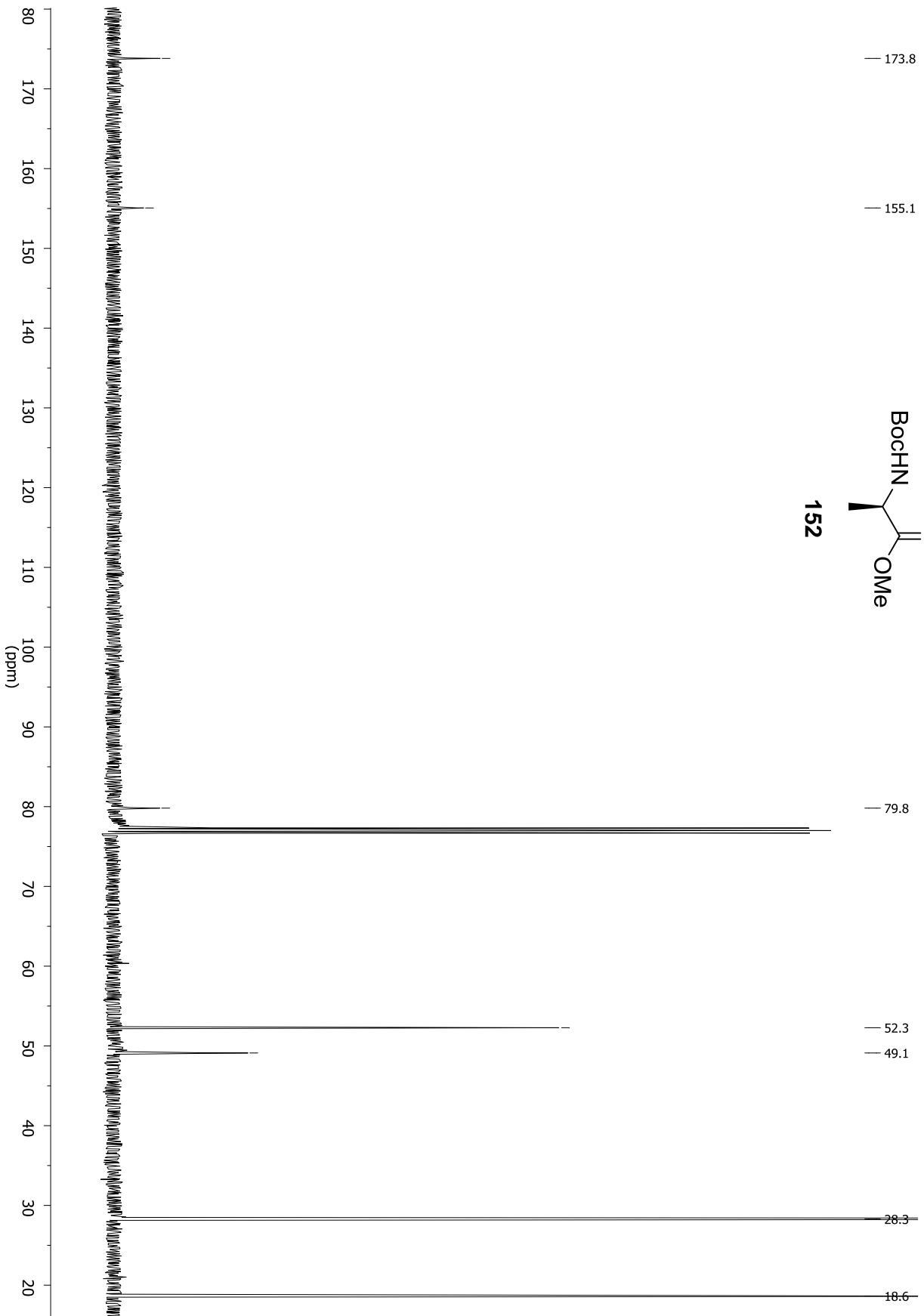


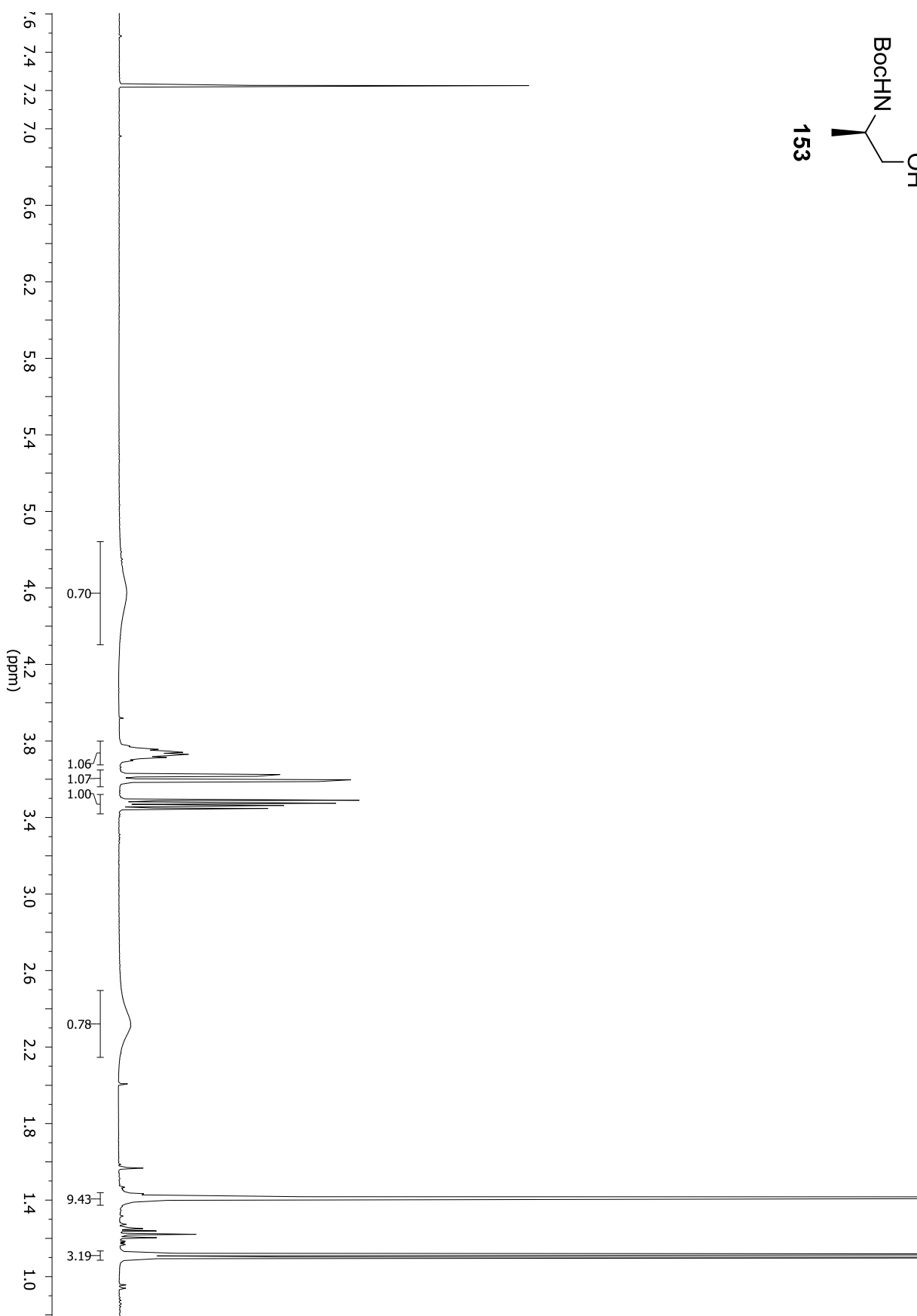
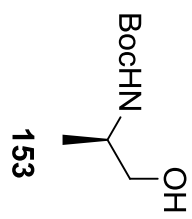






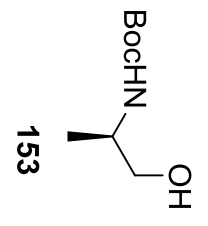
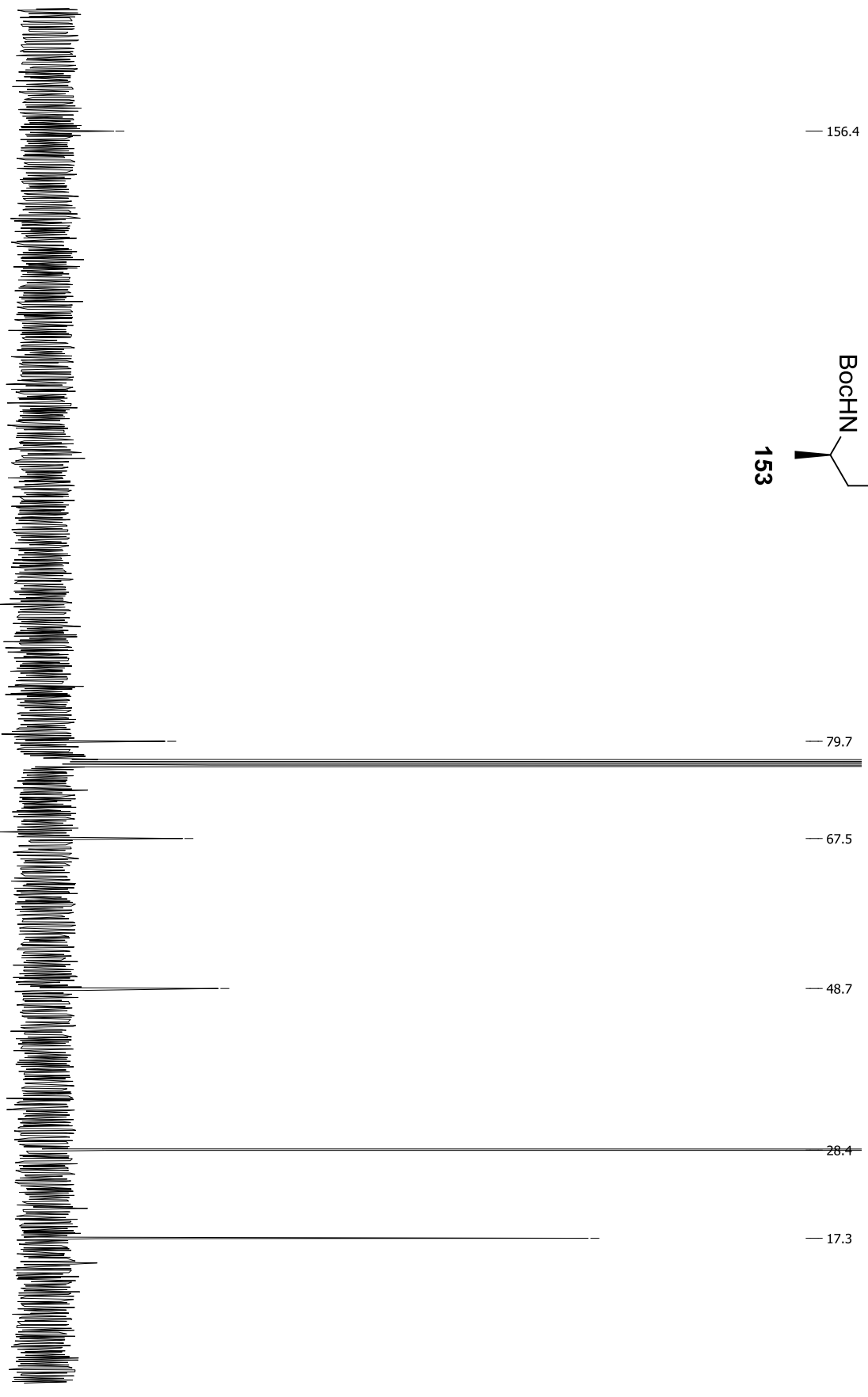






170  
160  
150  
140  
130  
120  
110  
100  
90  
80  
70  
60  
50  
40  
30  
20  
10  
0

(ppm)



156.4

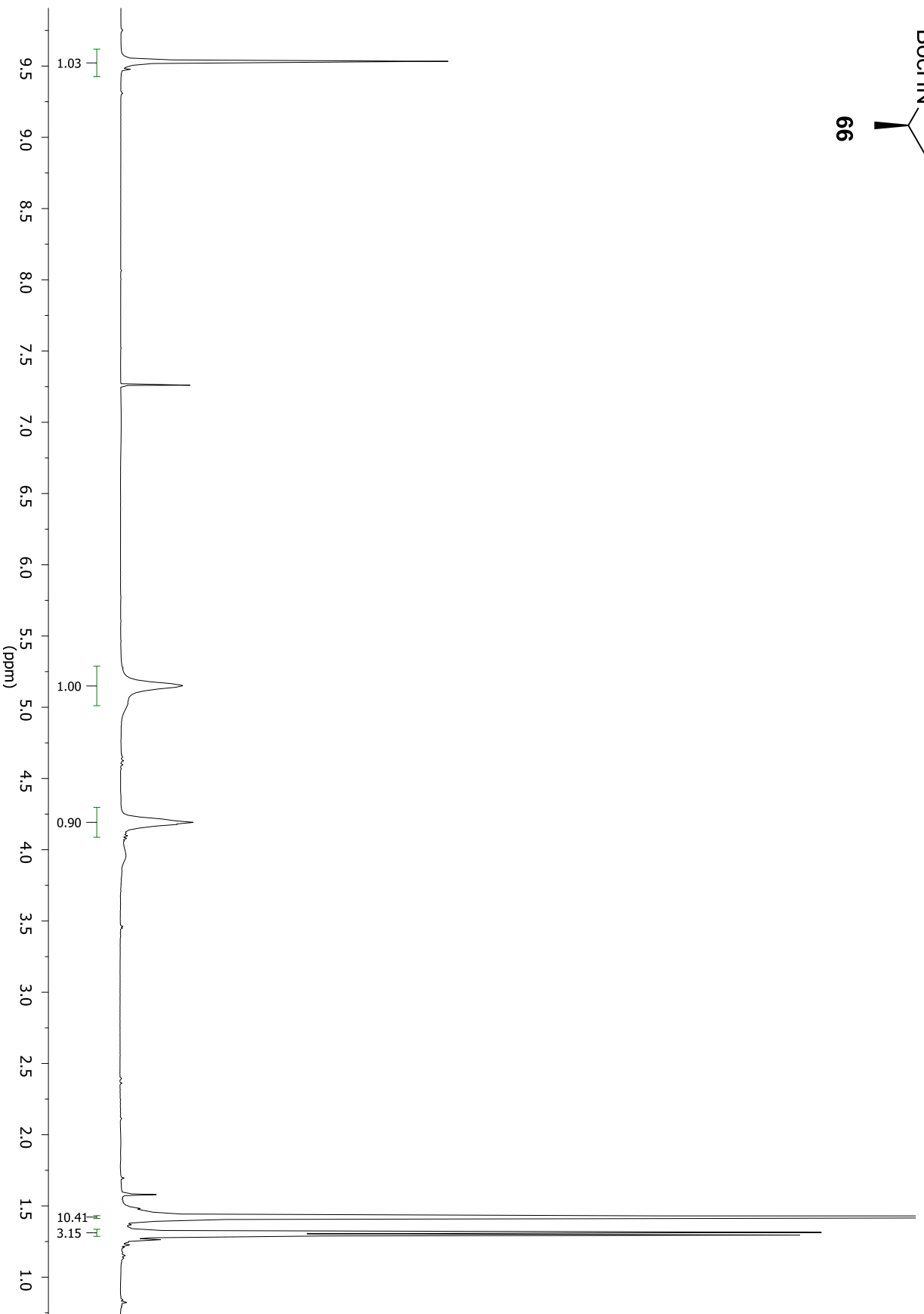
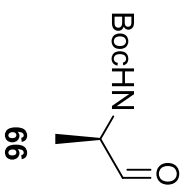
79.7

67.5

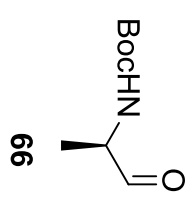
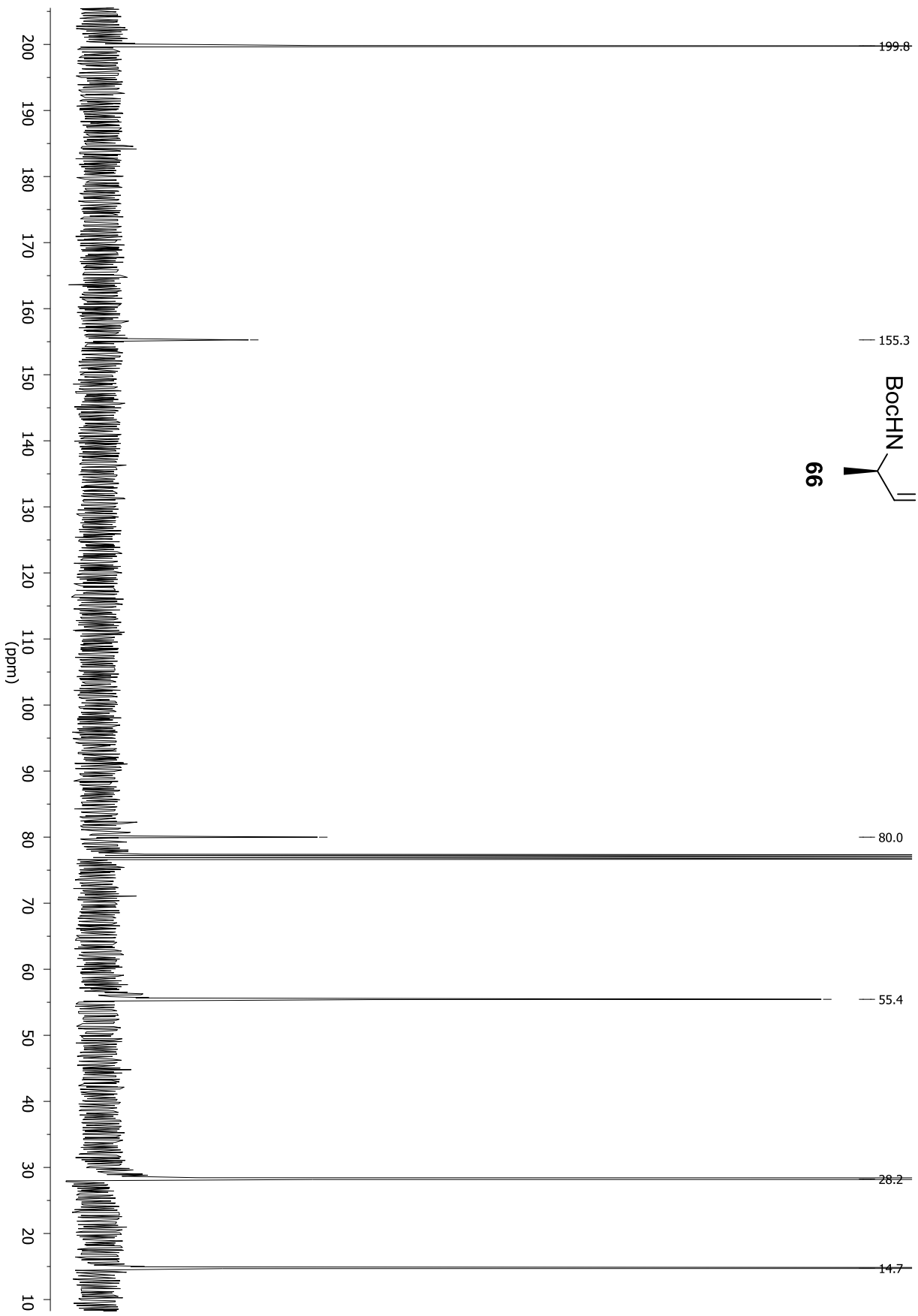
48.7

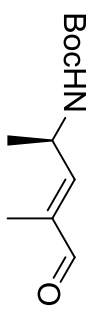
28.4

17.3

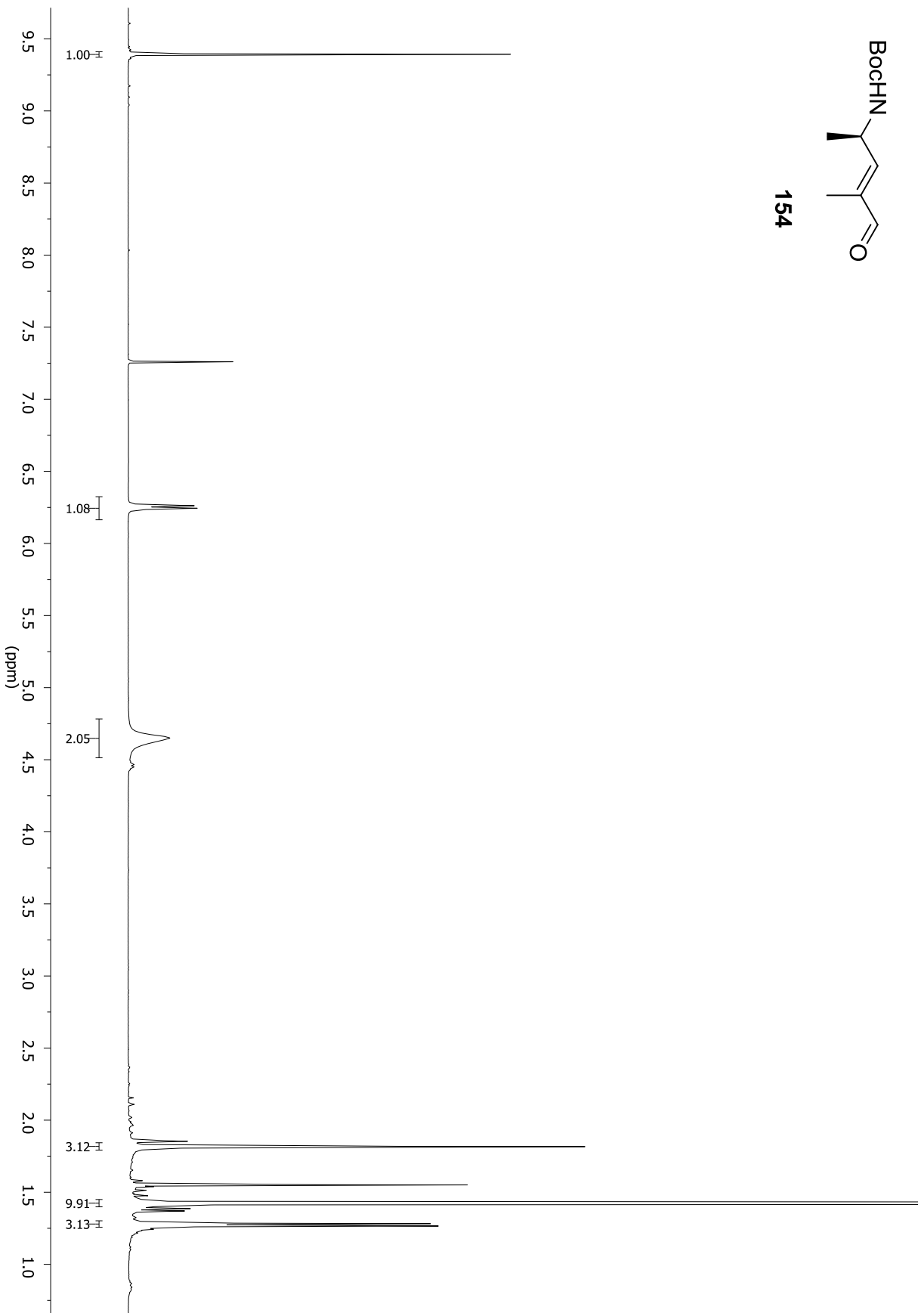


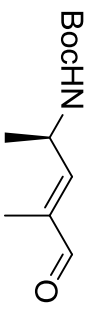




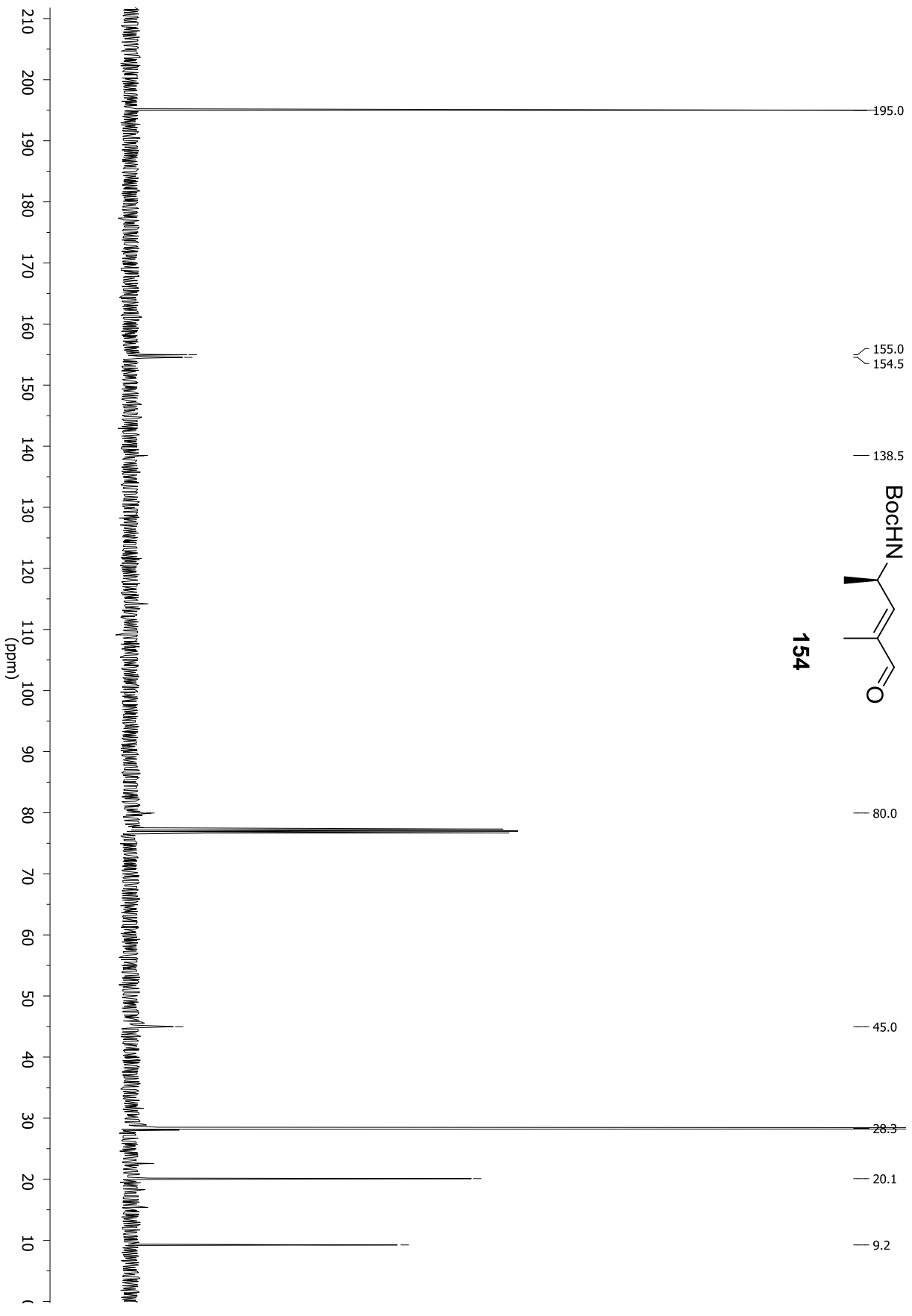


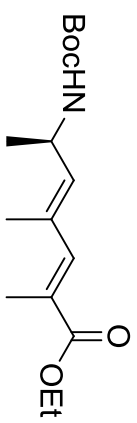
154



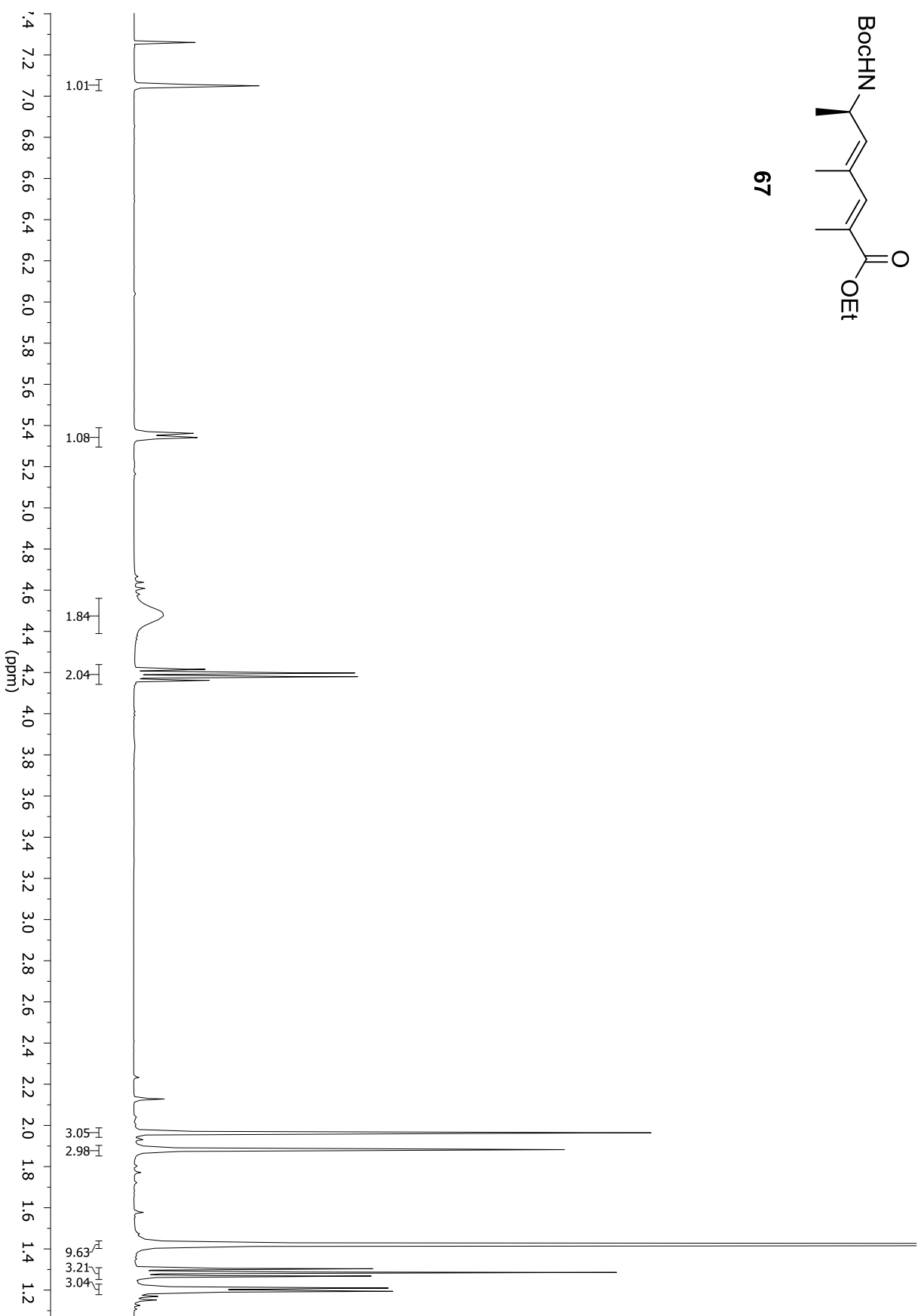


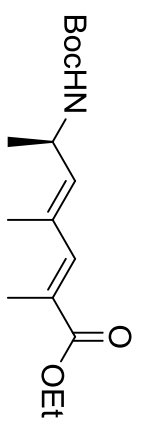
154



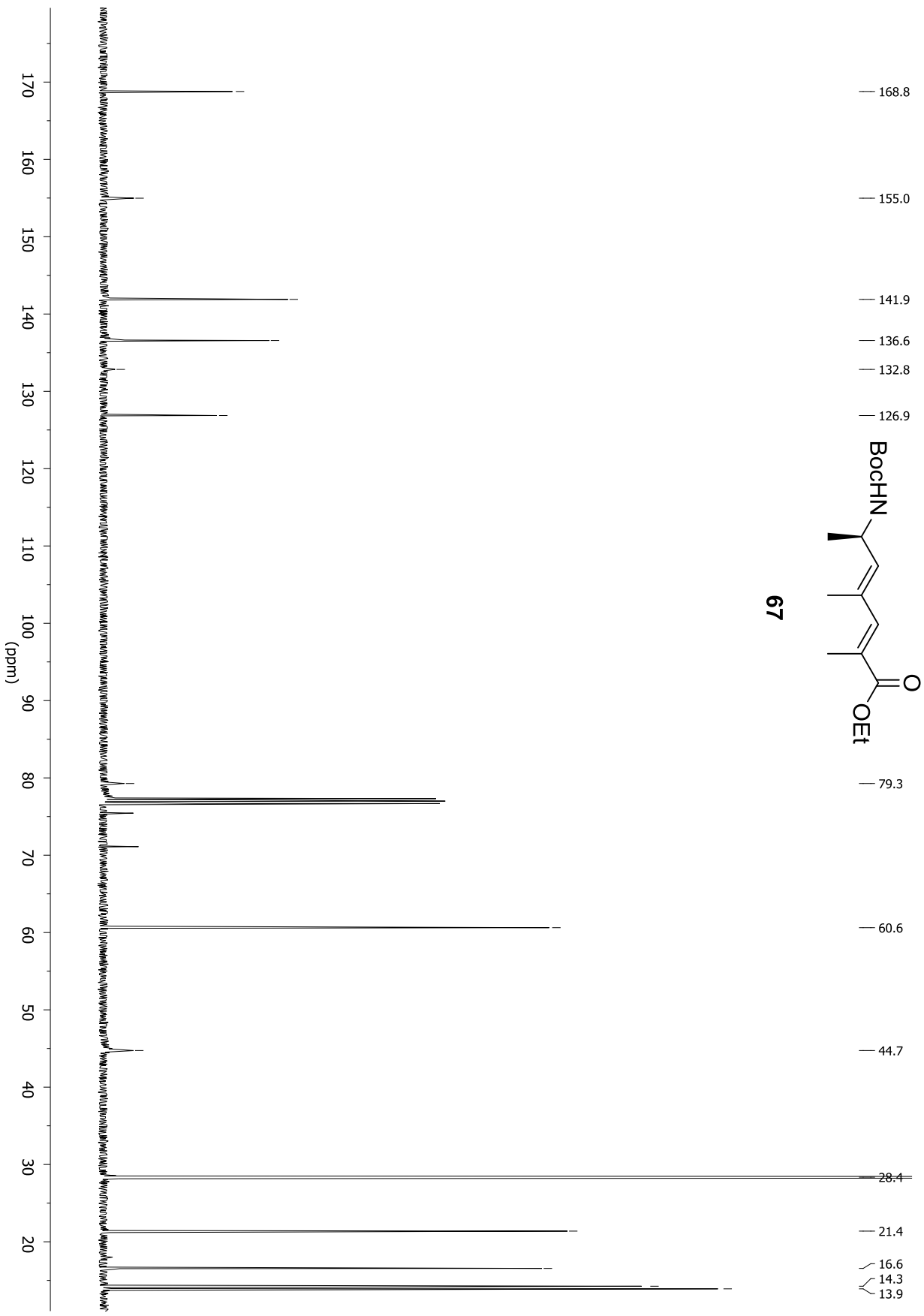


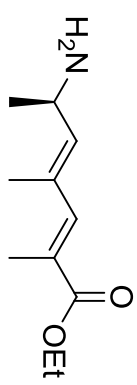
67



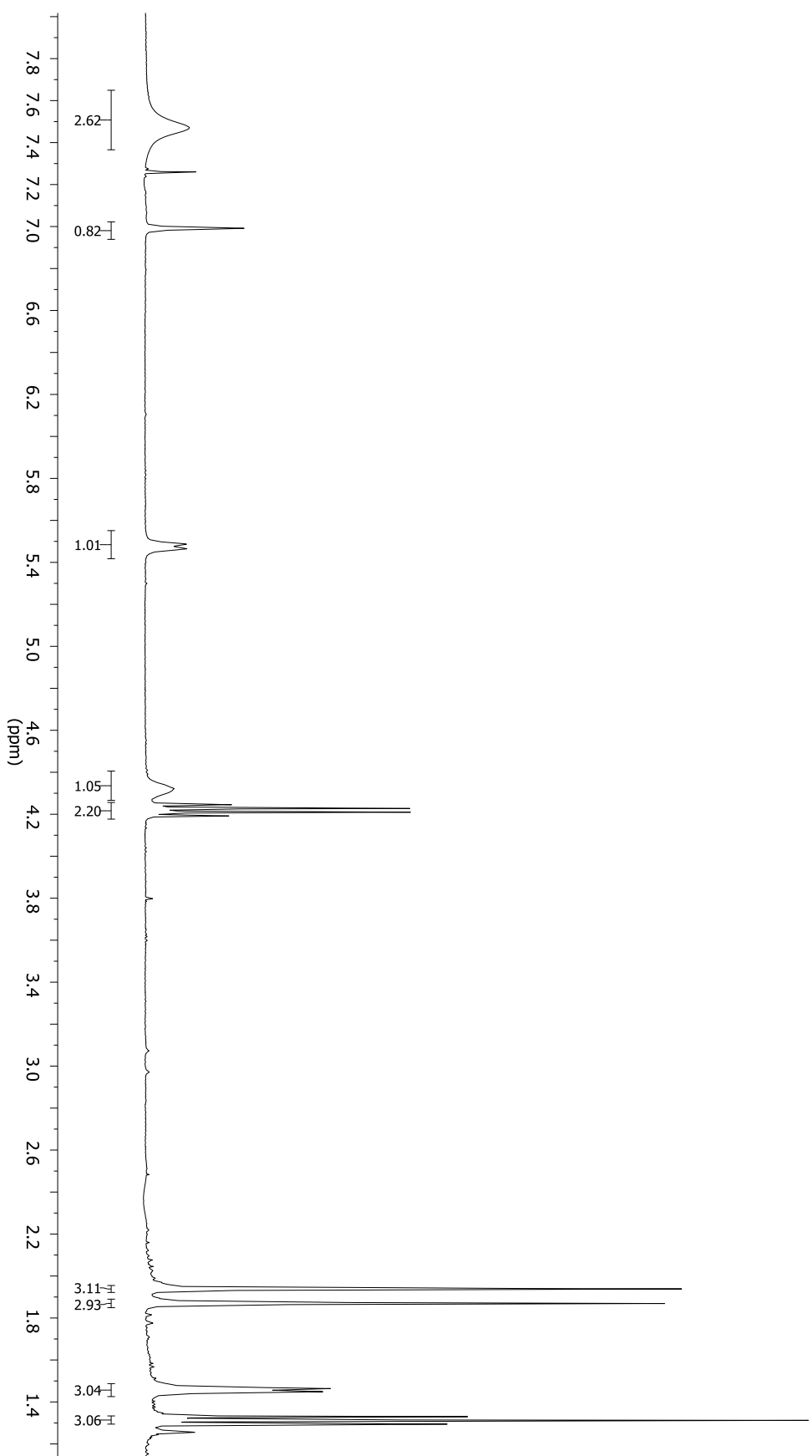


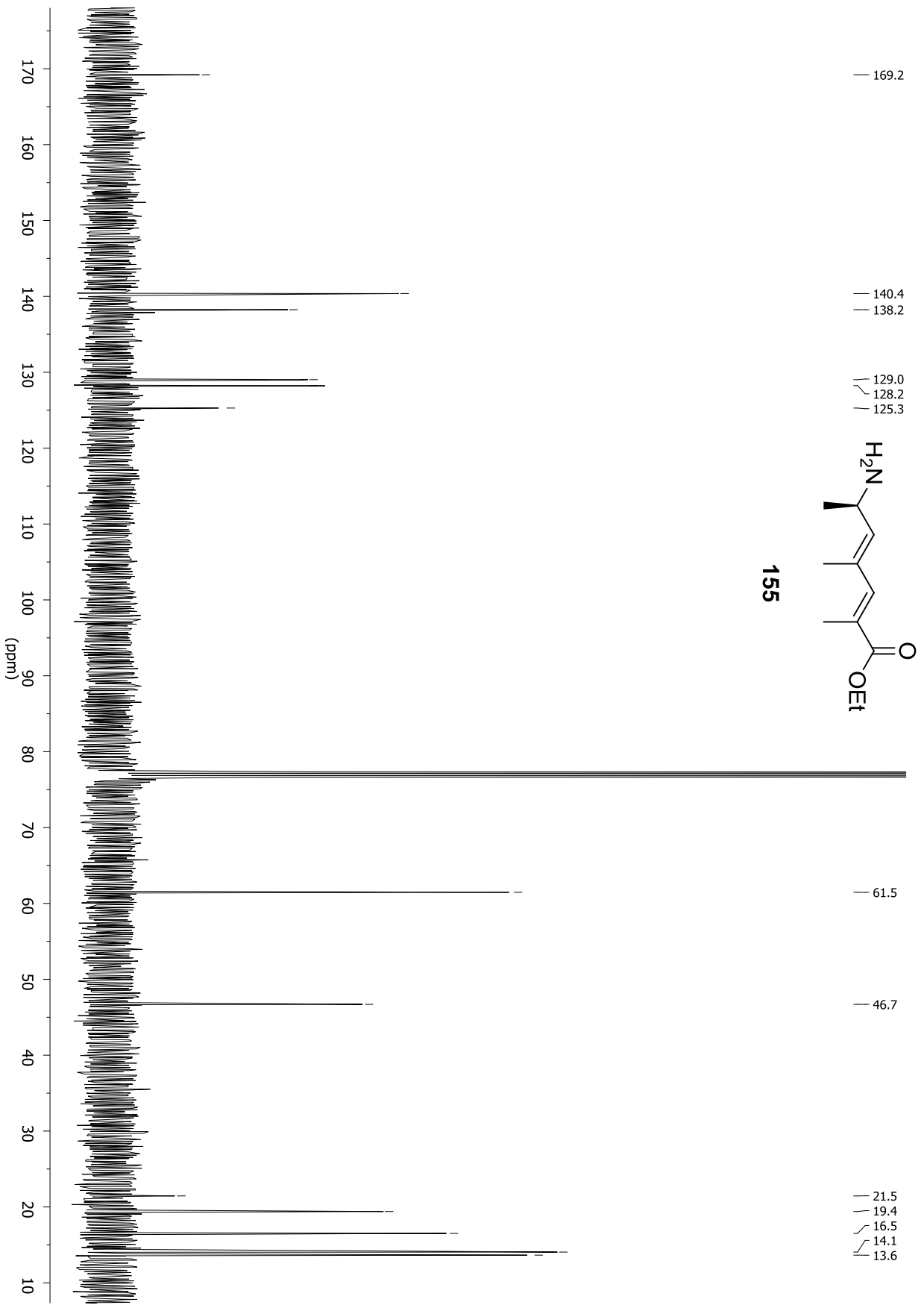
67

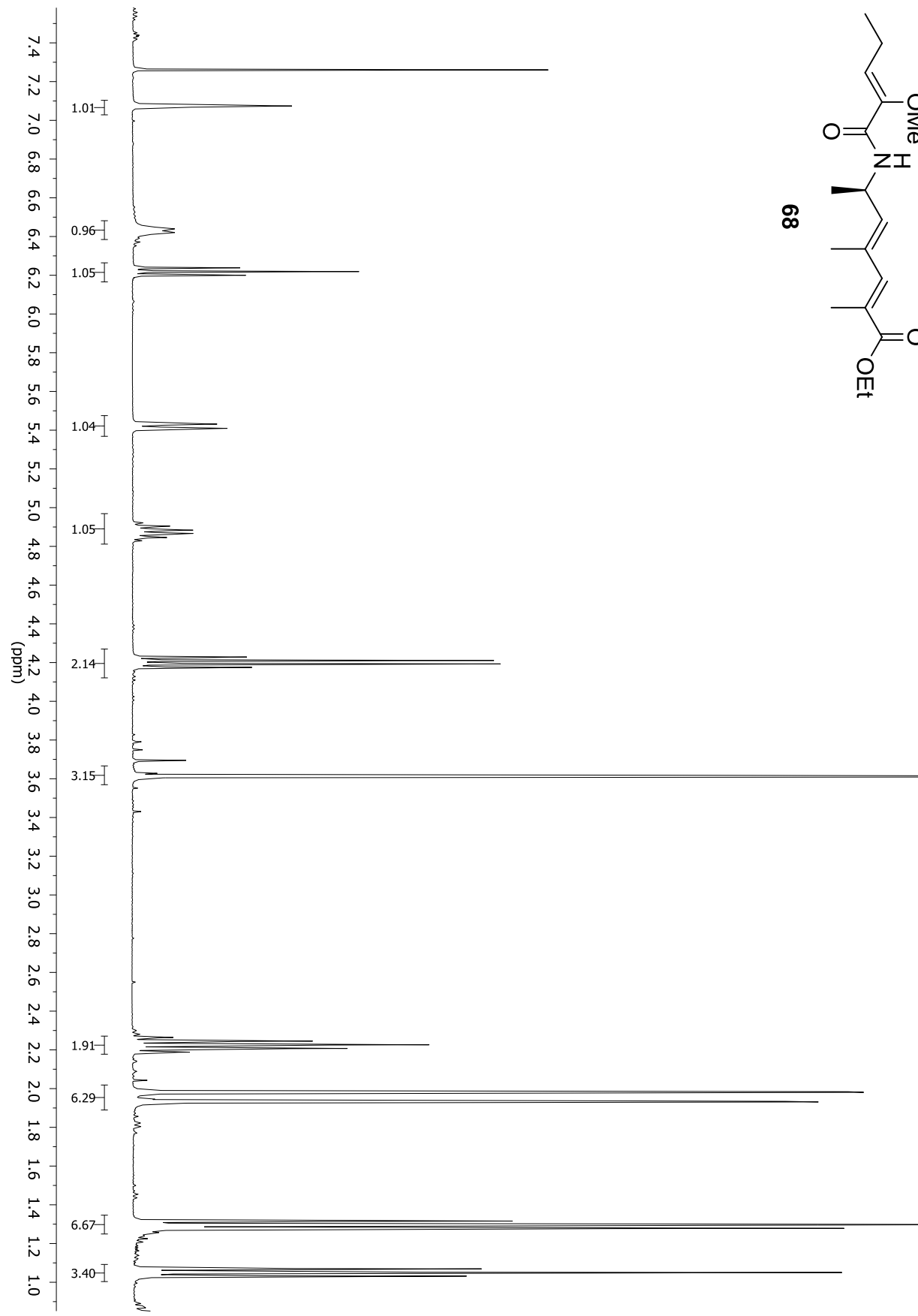
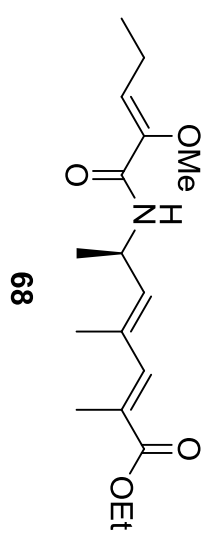




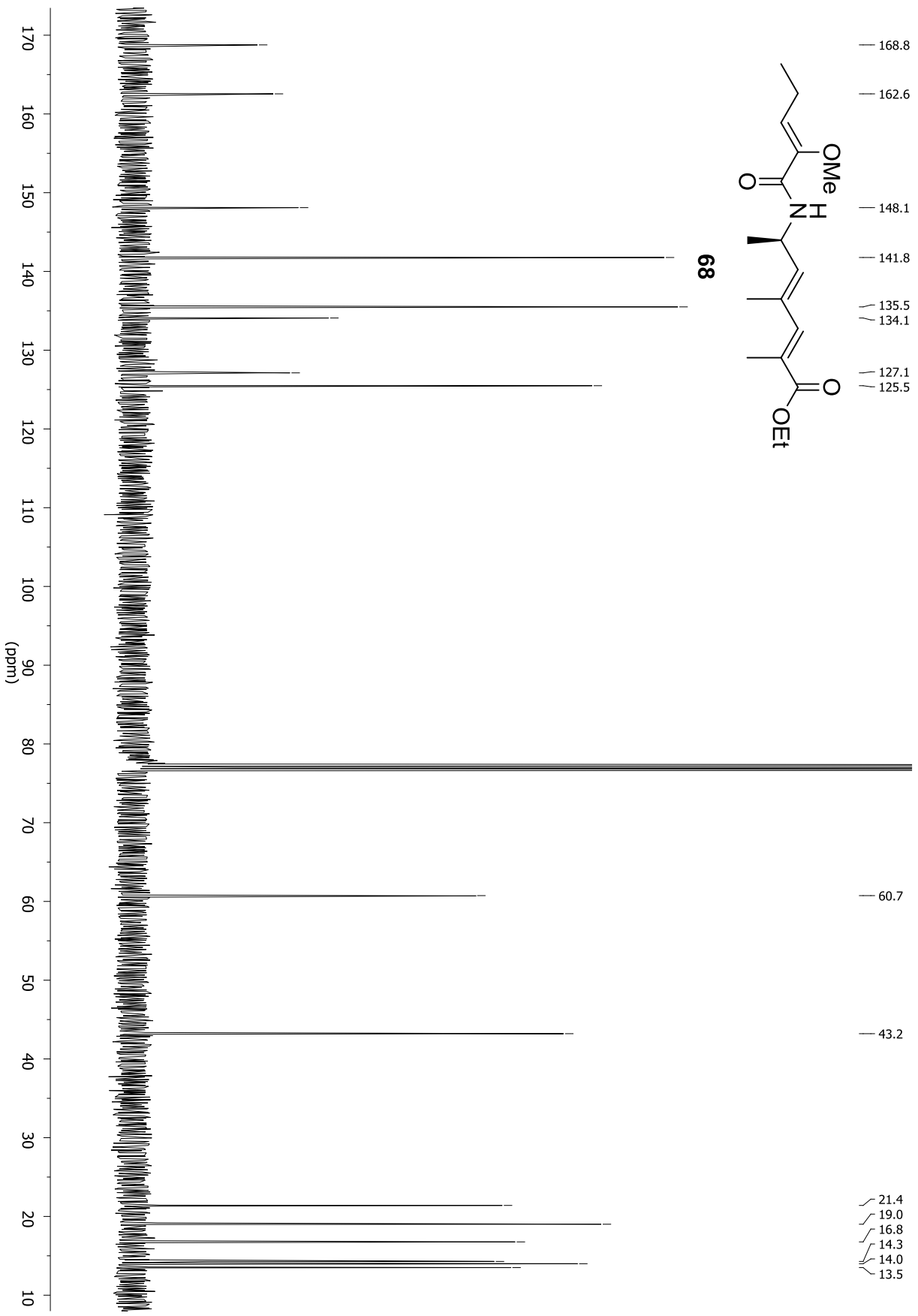
155

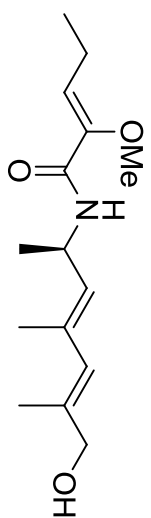




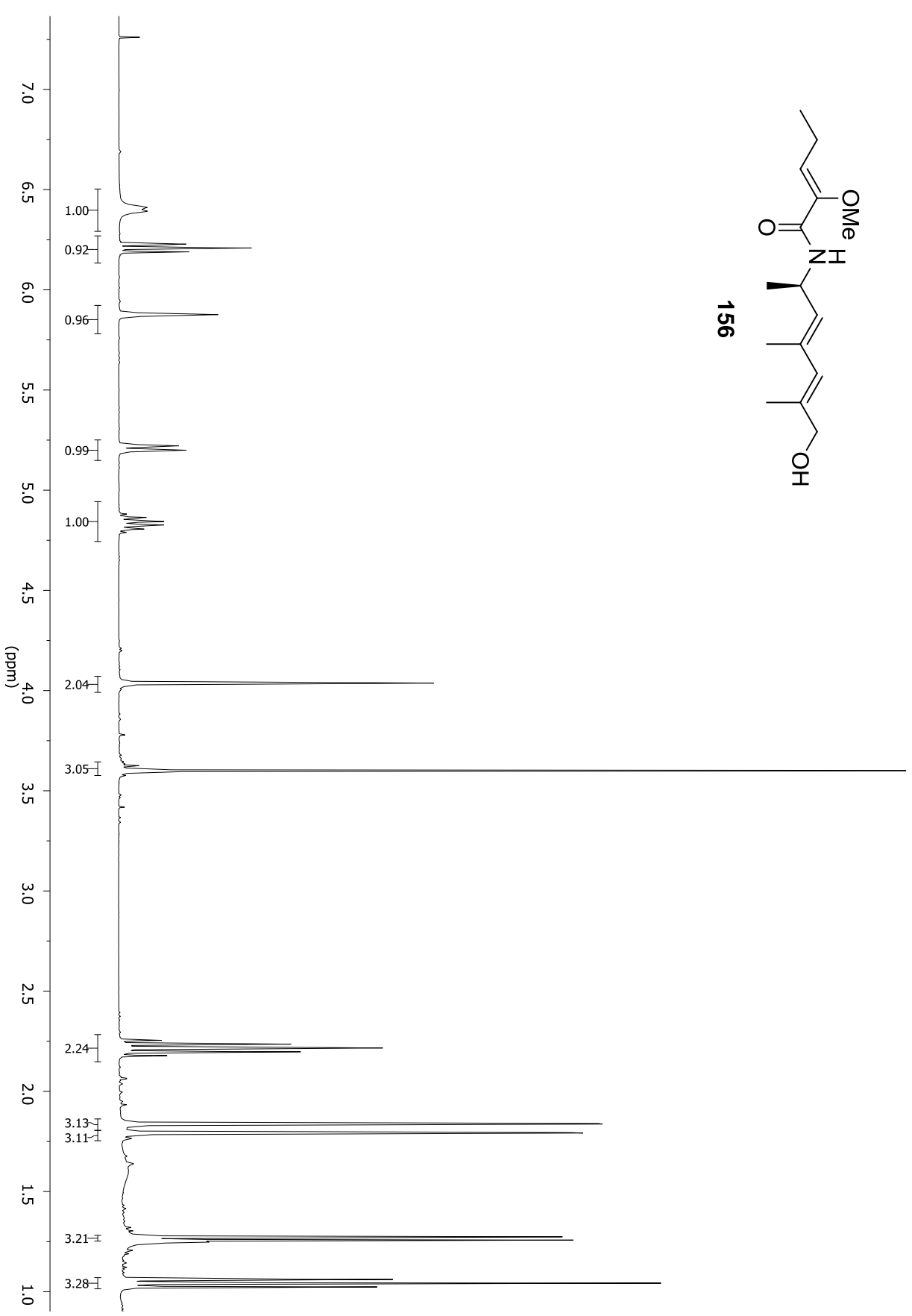


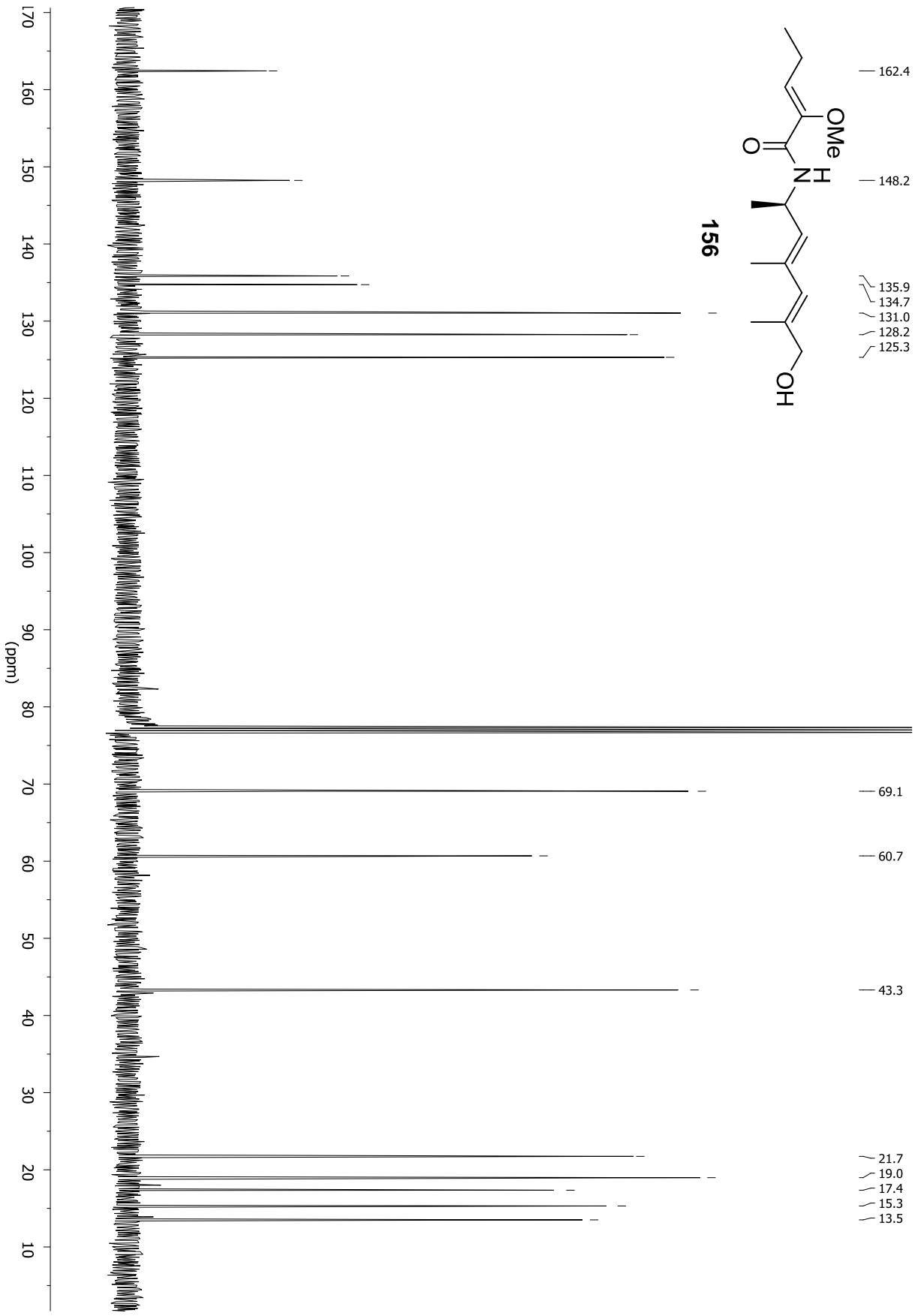


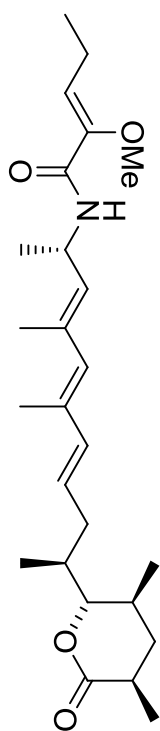




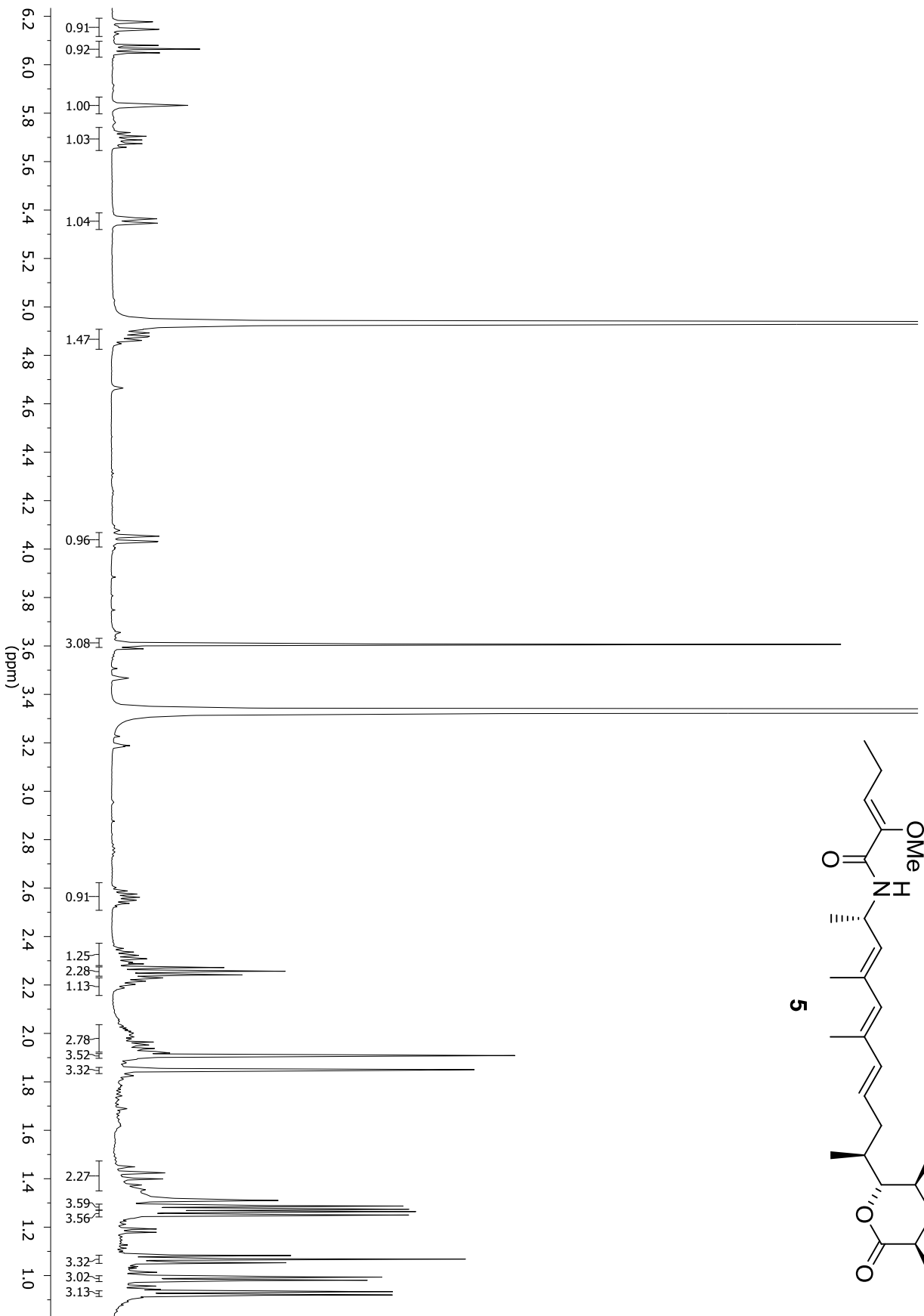
156

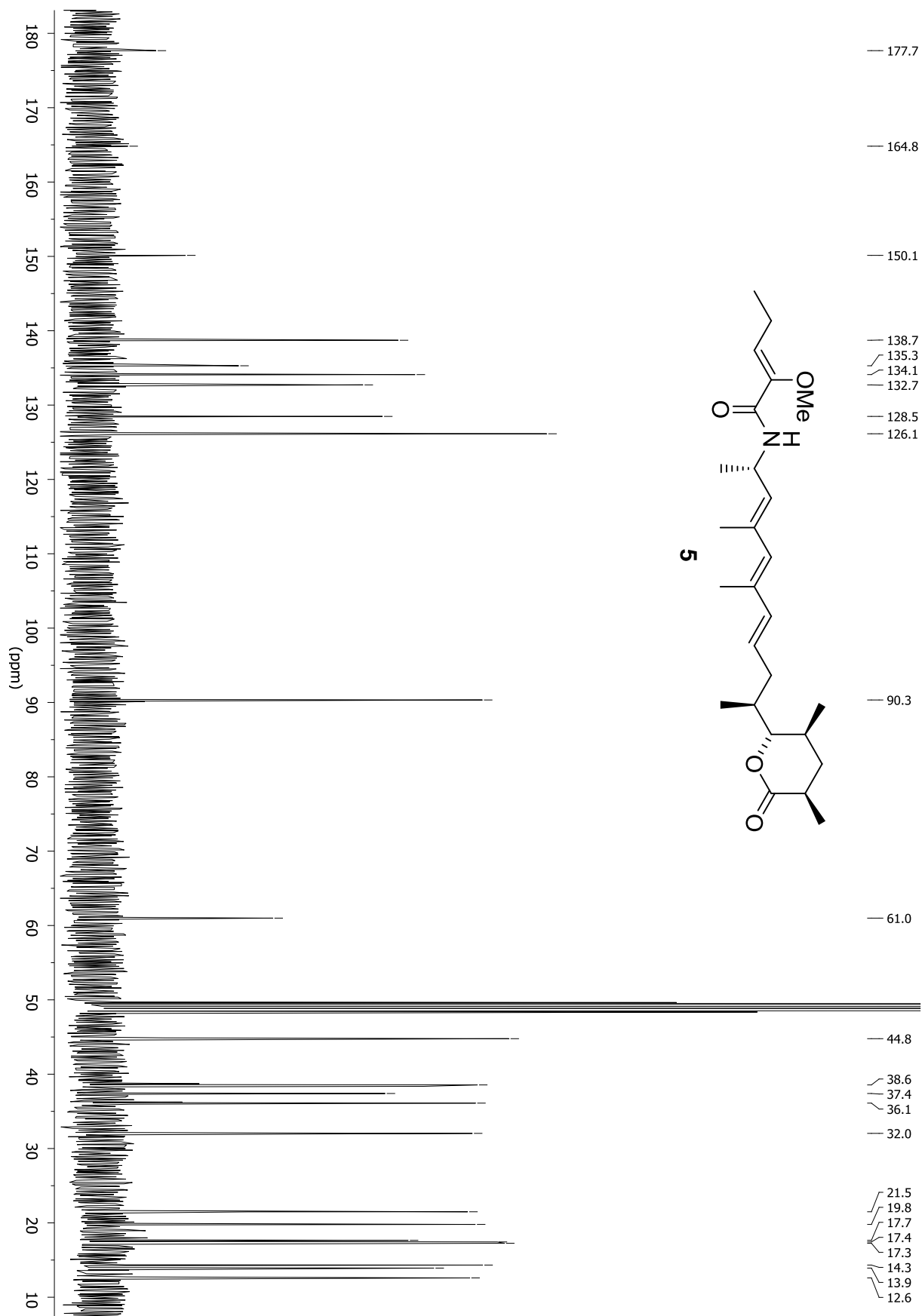




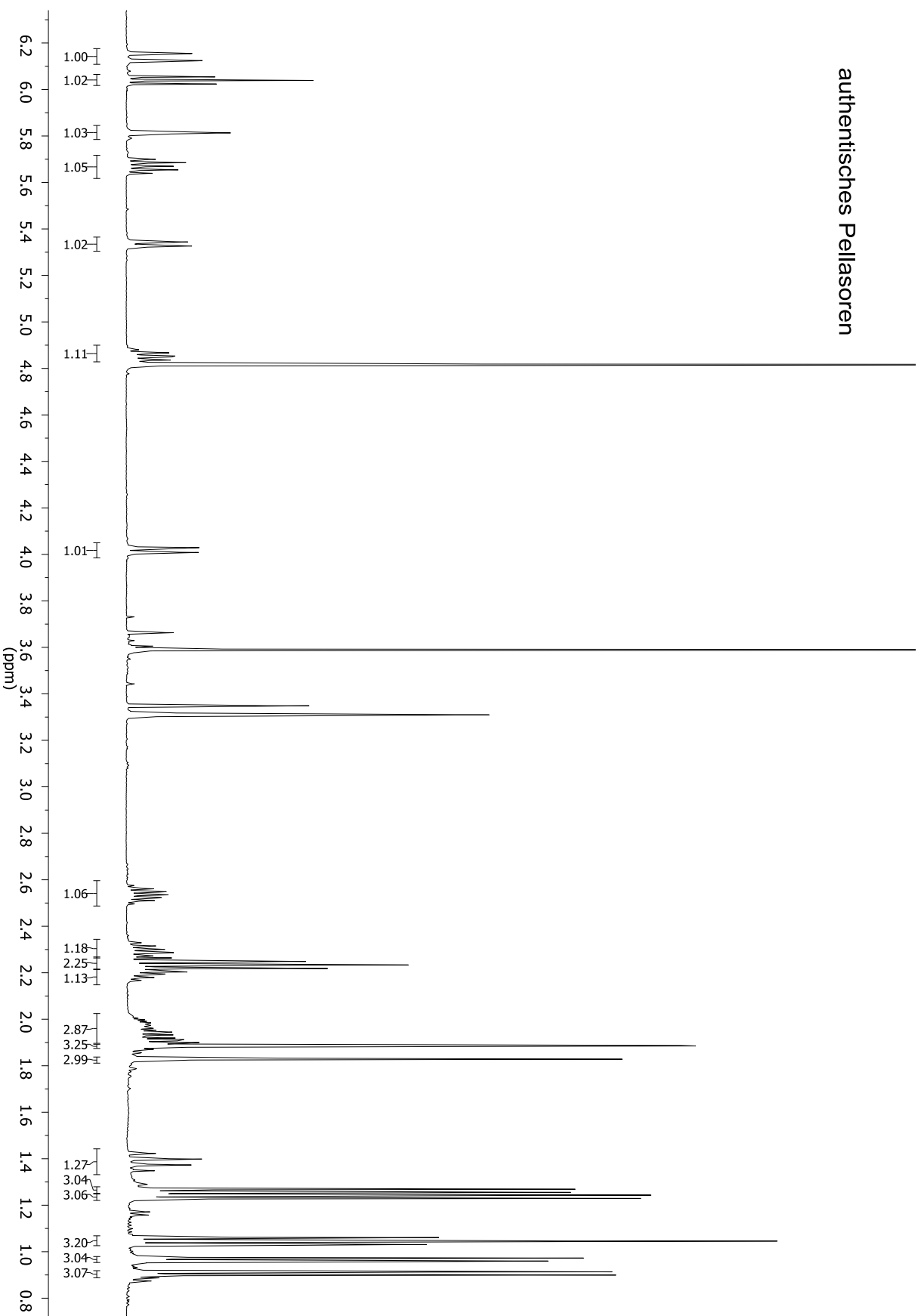


5

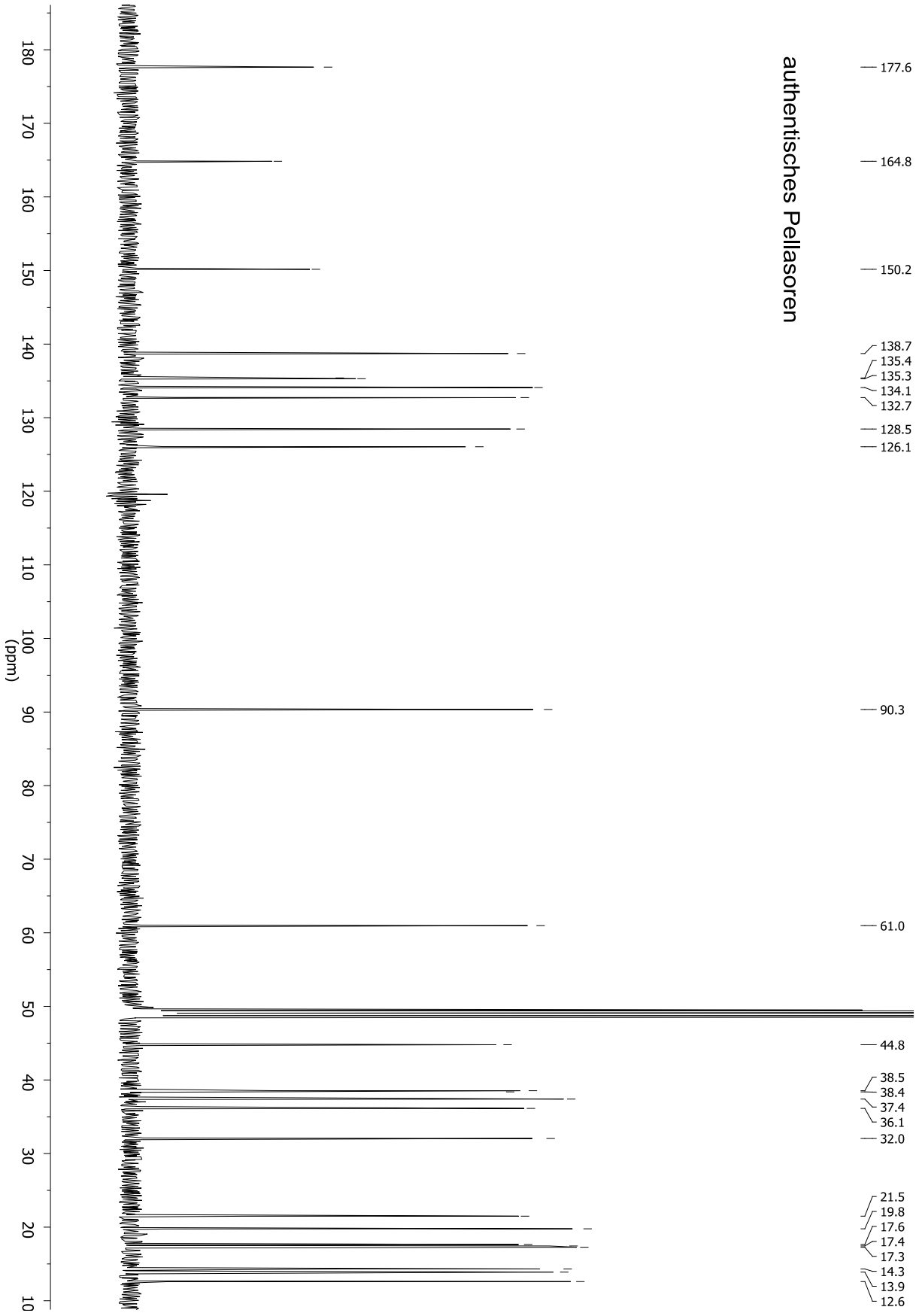




authentisches Pellasoren

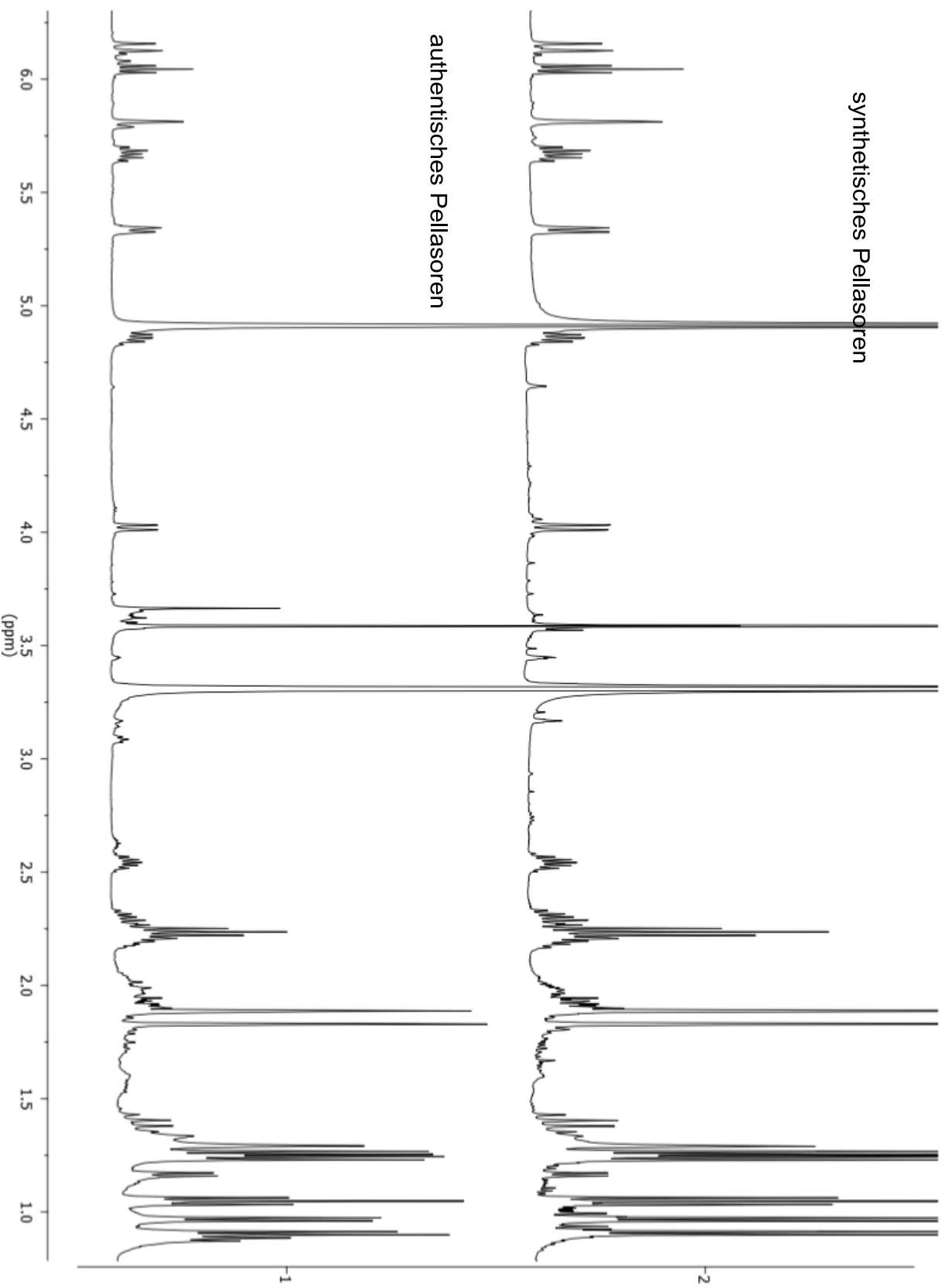


authentisches Pellasoren

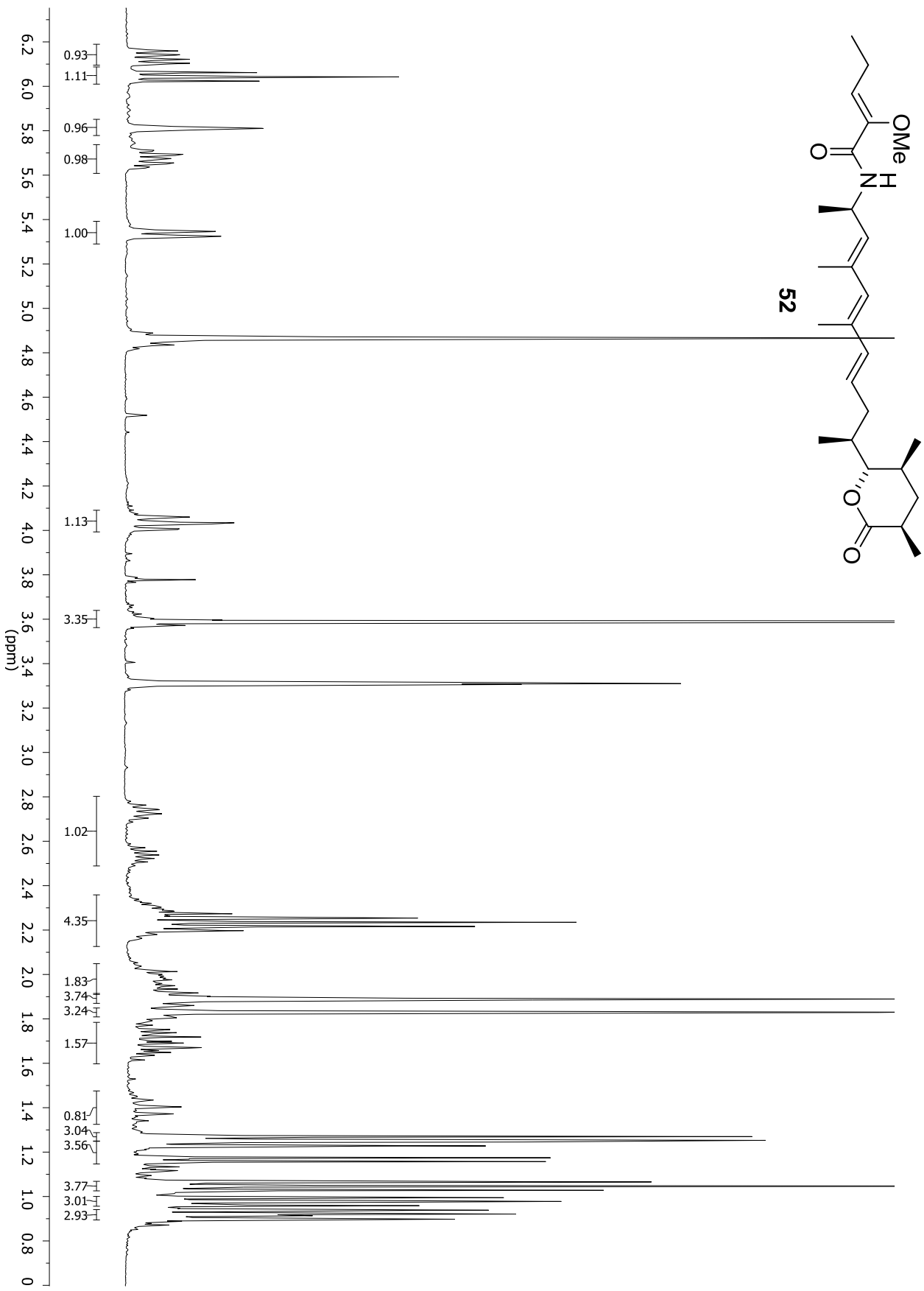


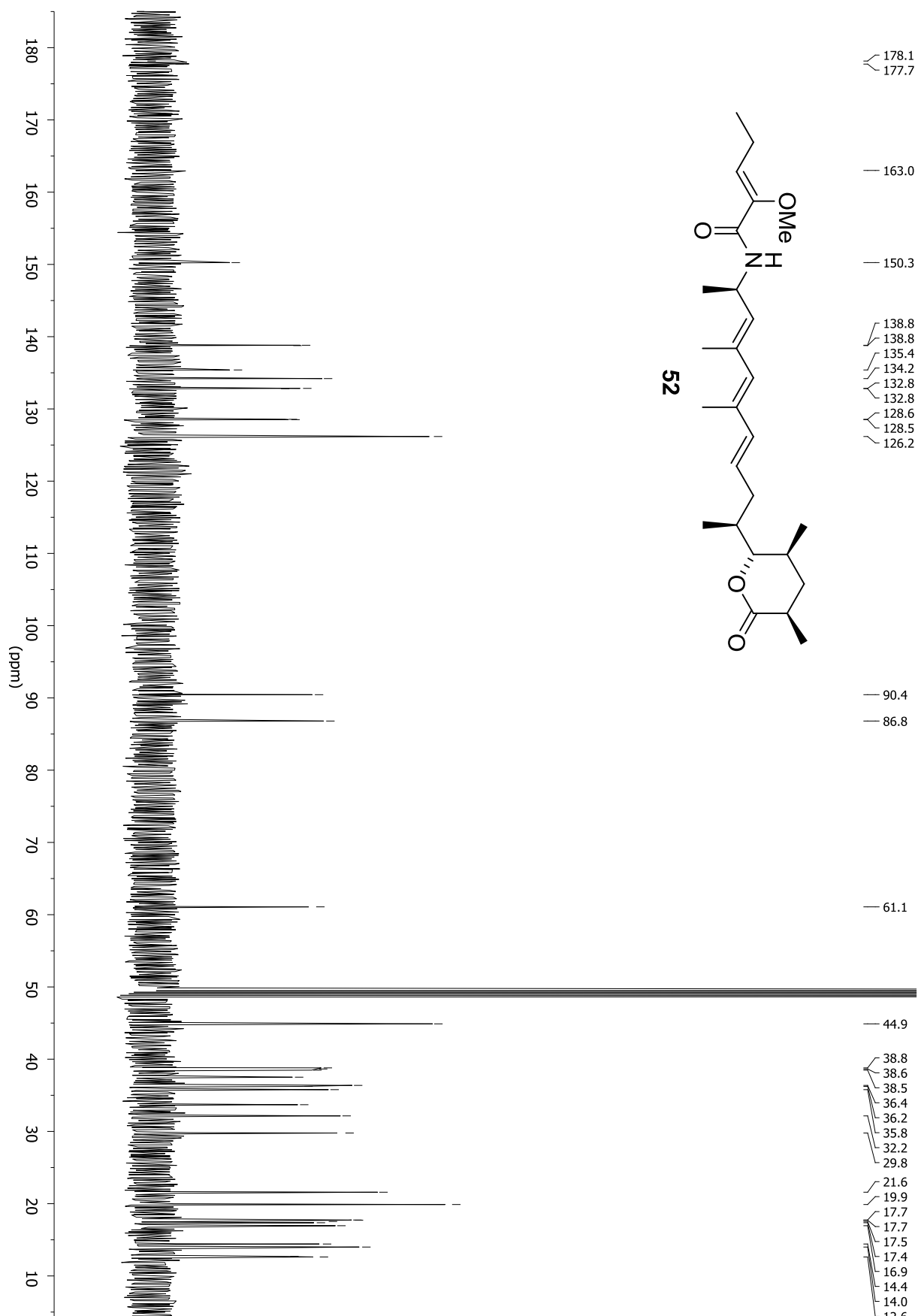
synthetisches Pallasoren

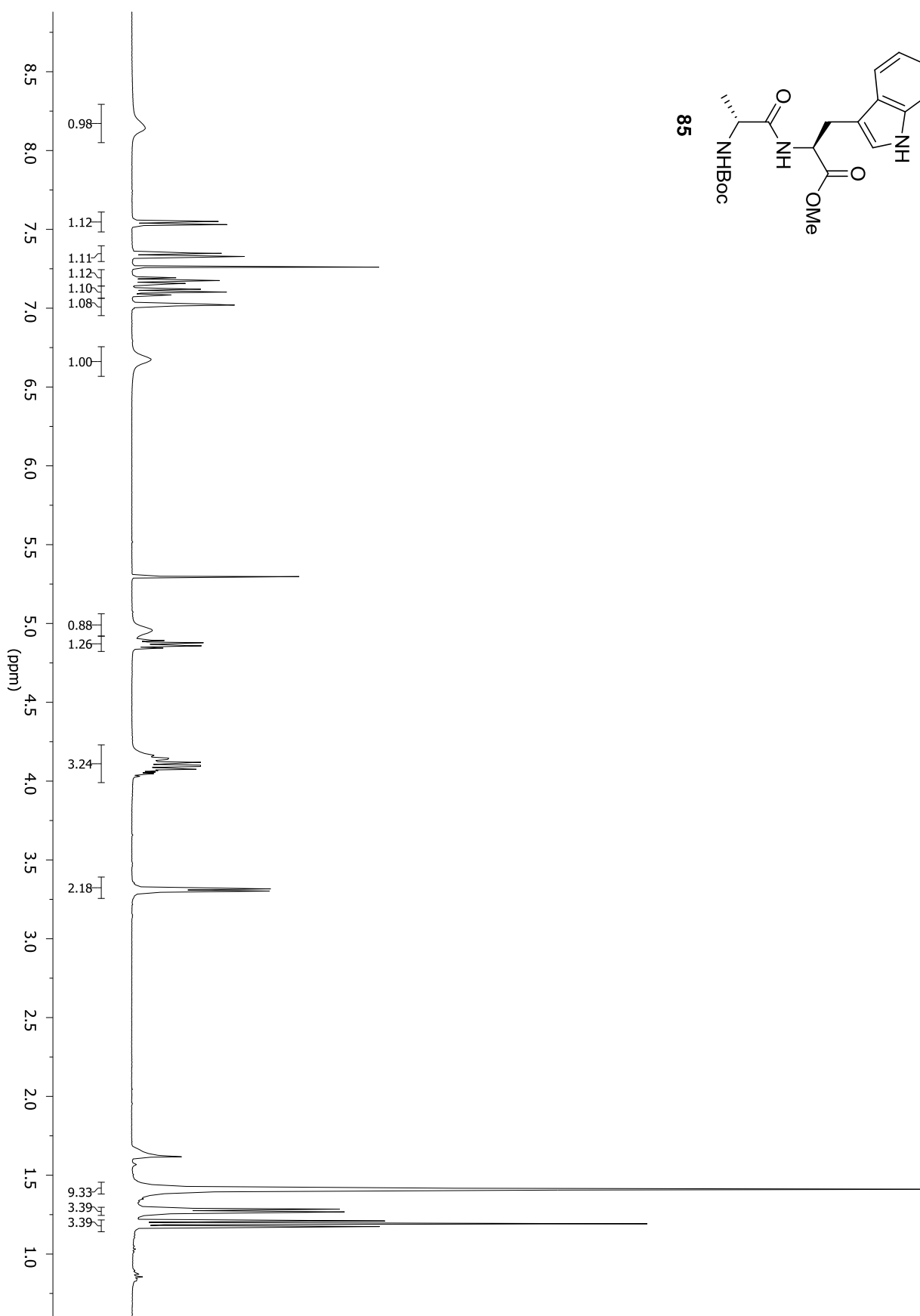
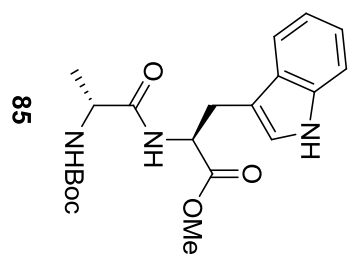
authentisches Pallasoren

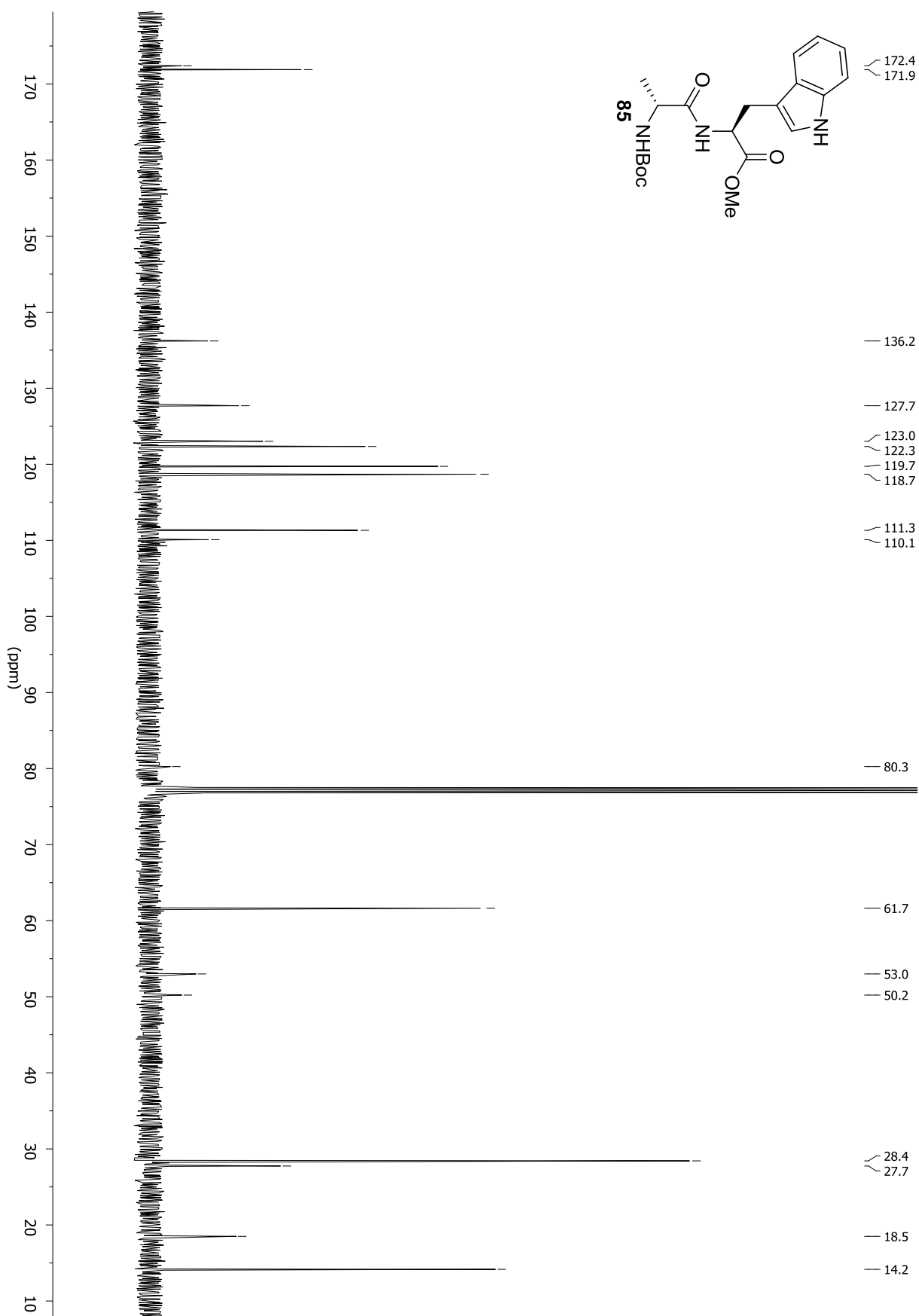
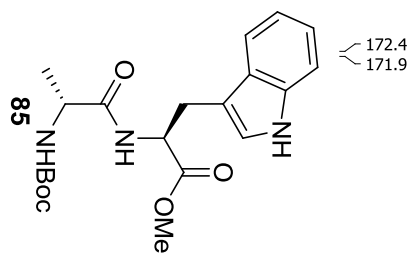








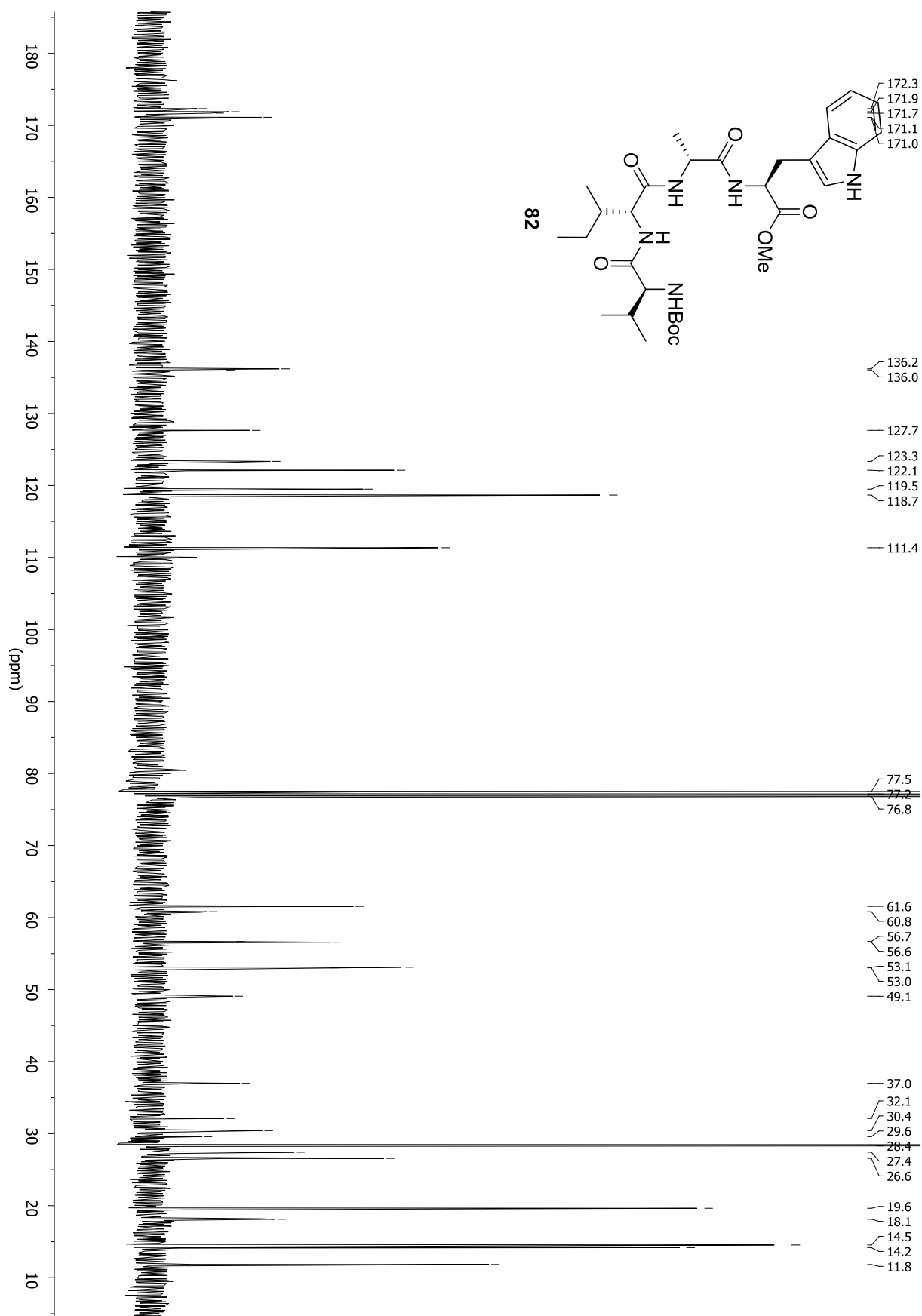




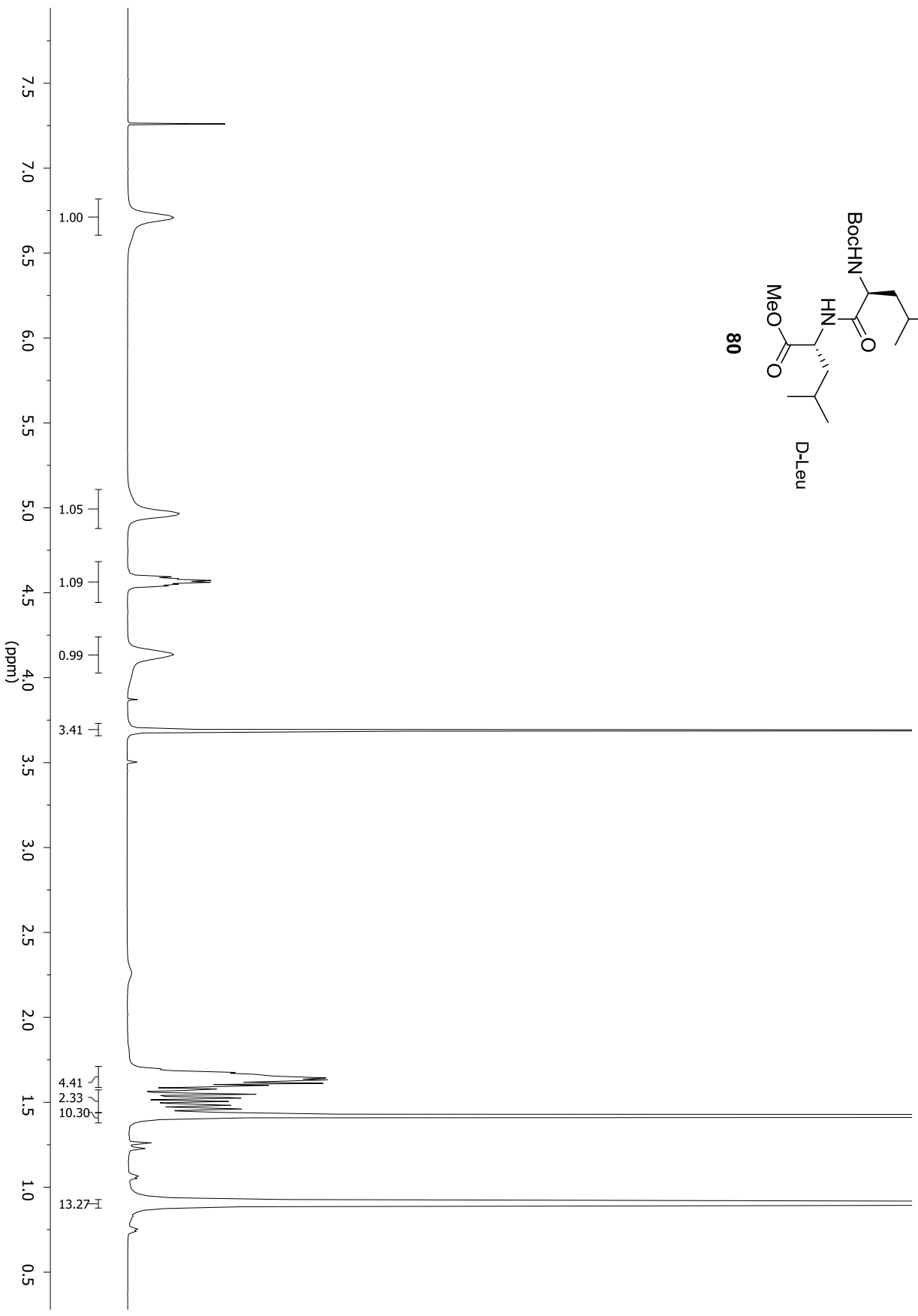
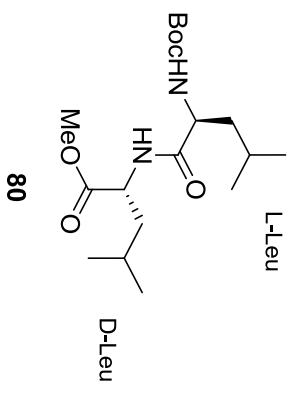


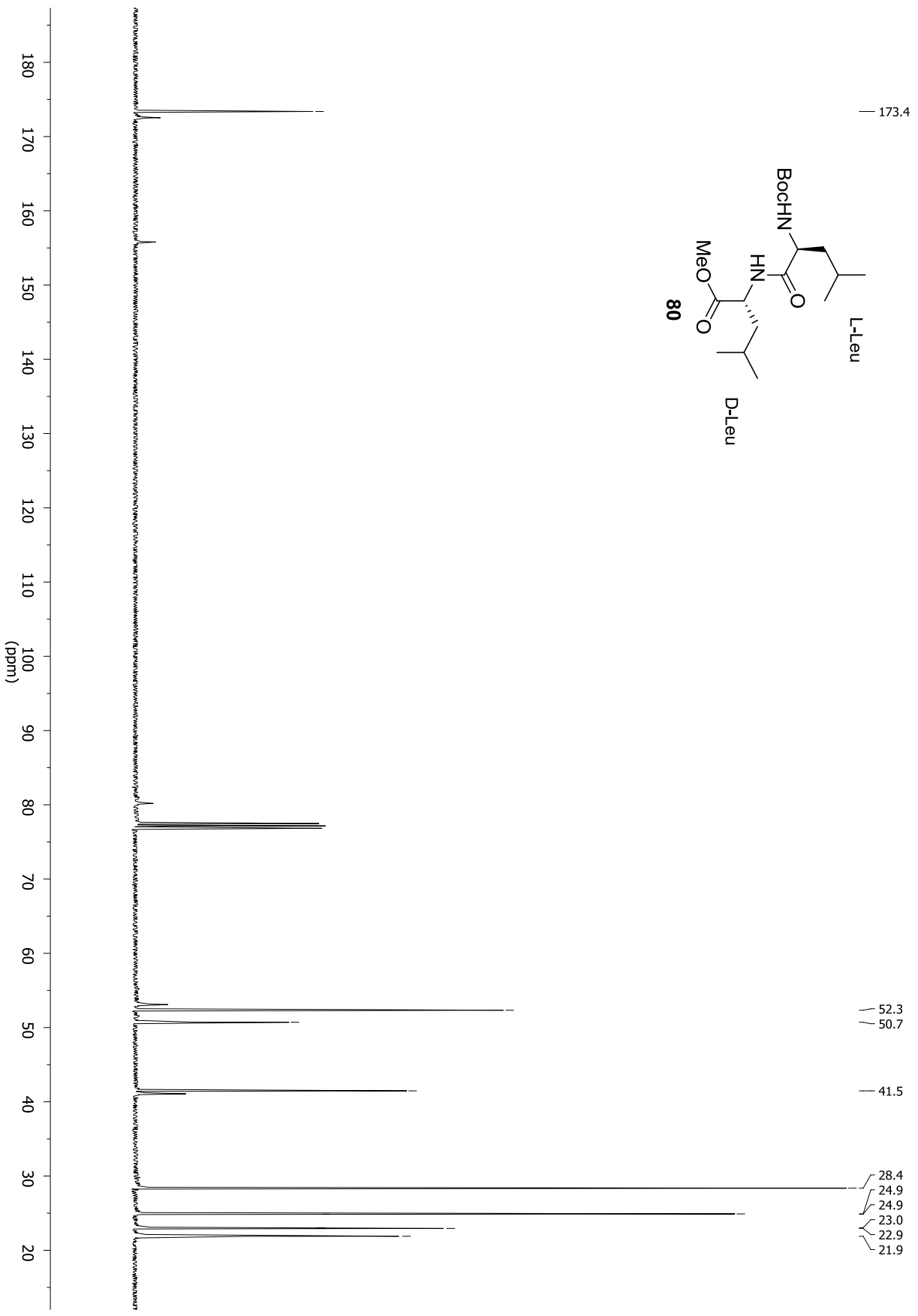
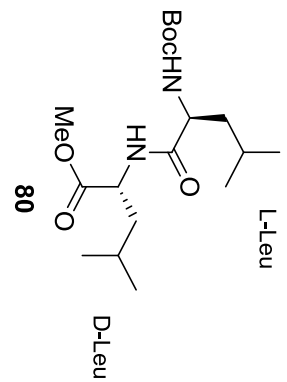


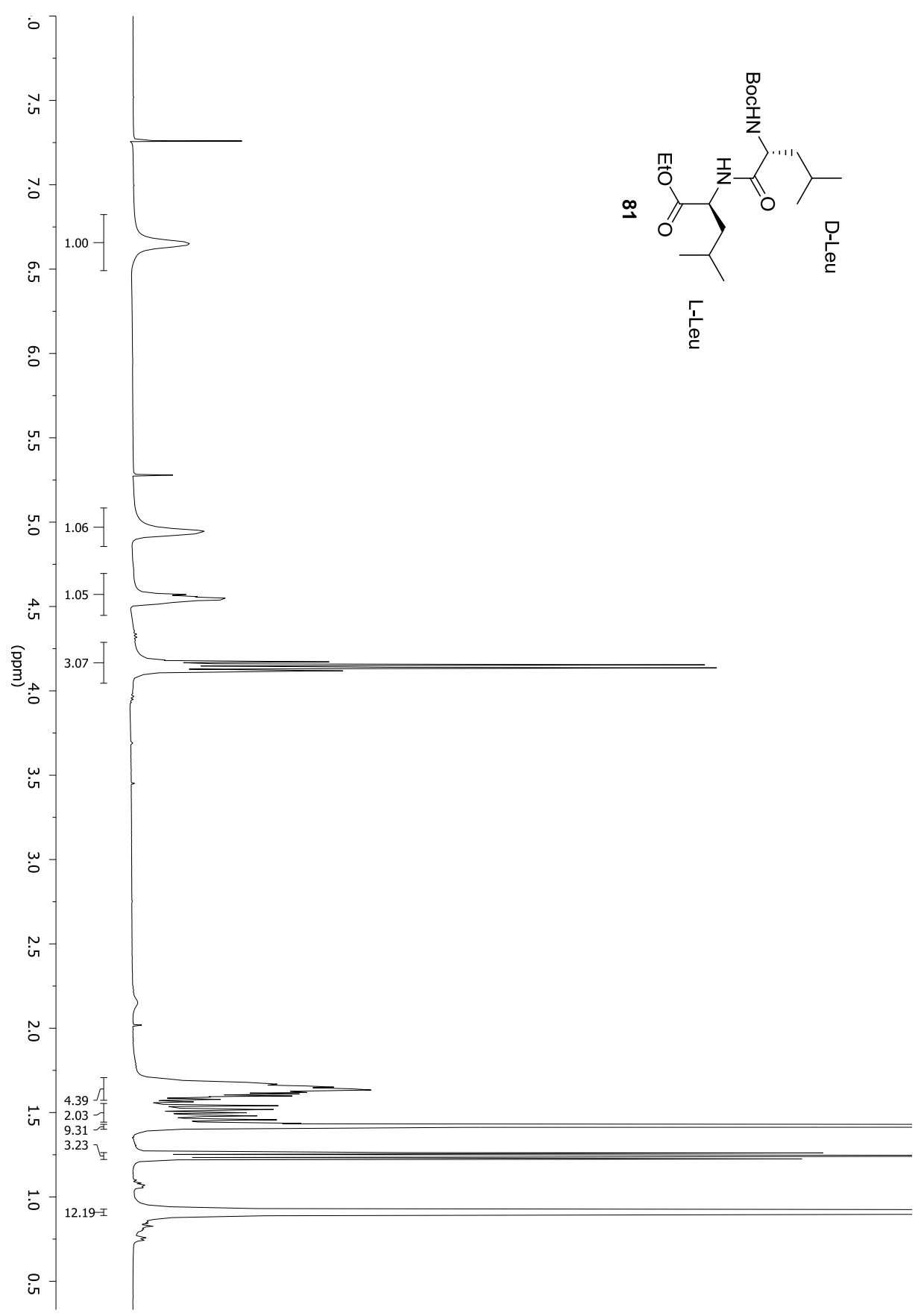
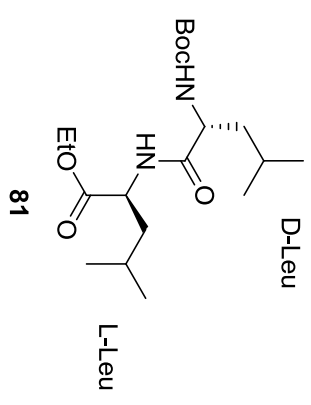


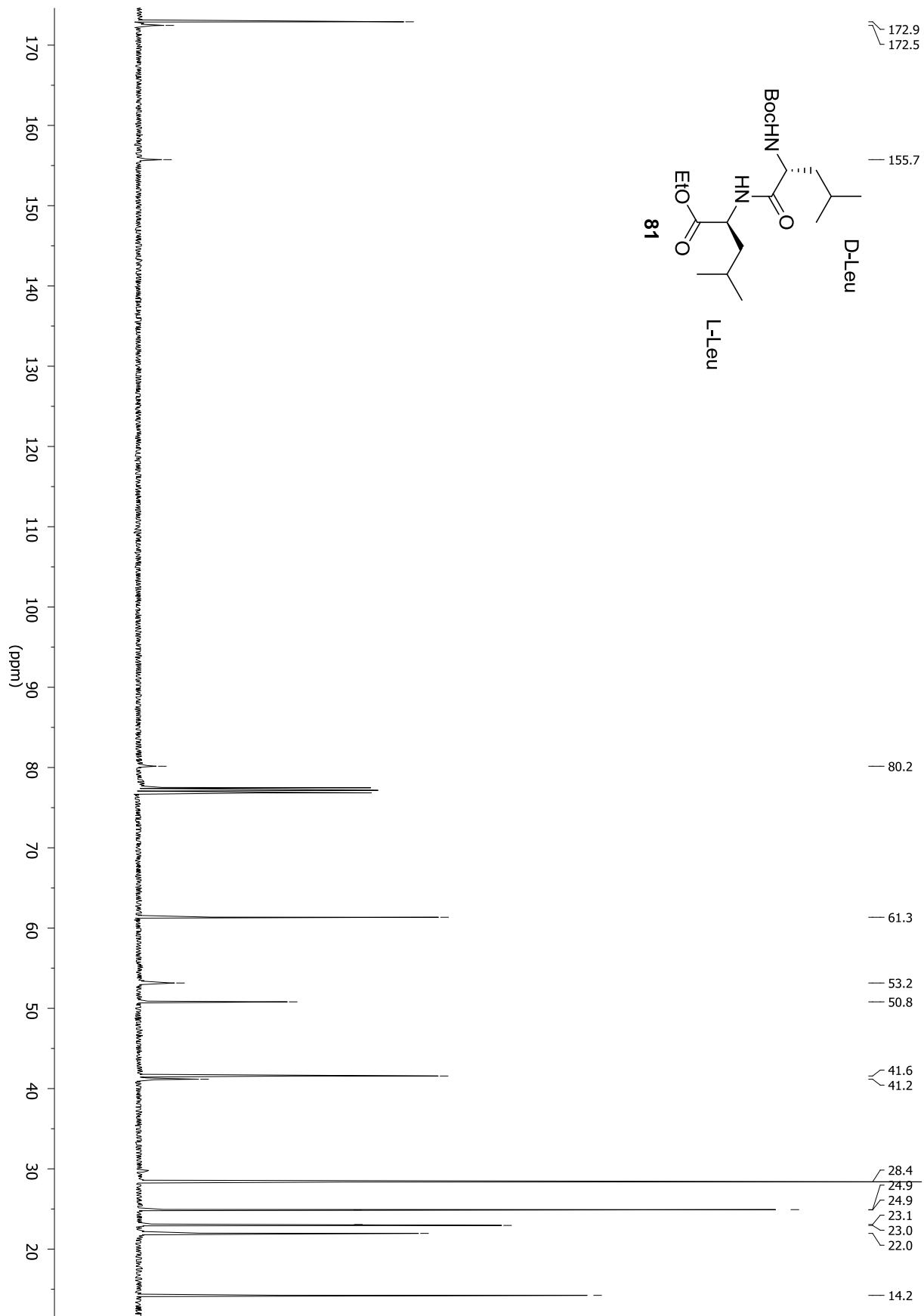




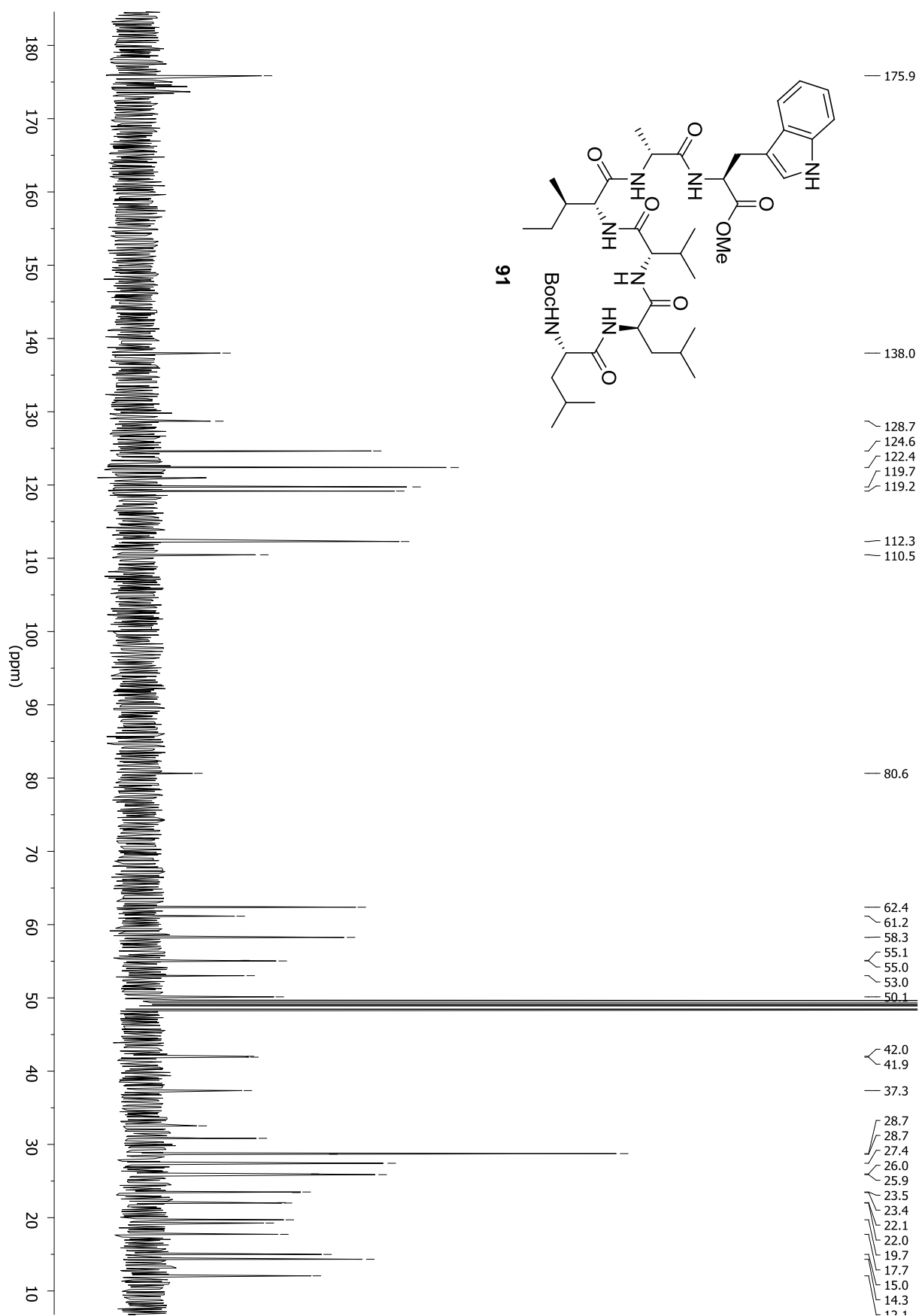




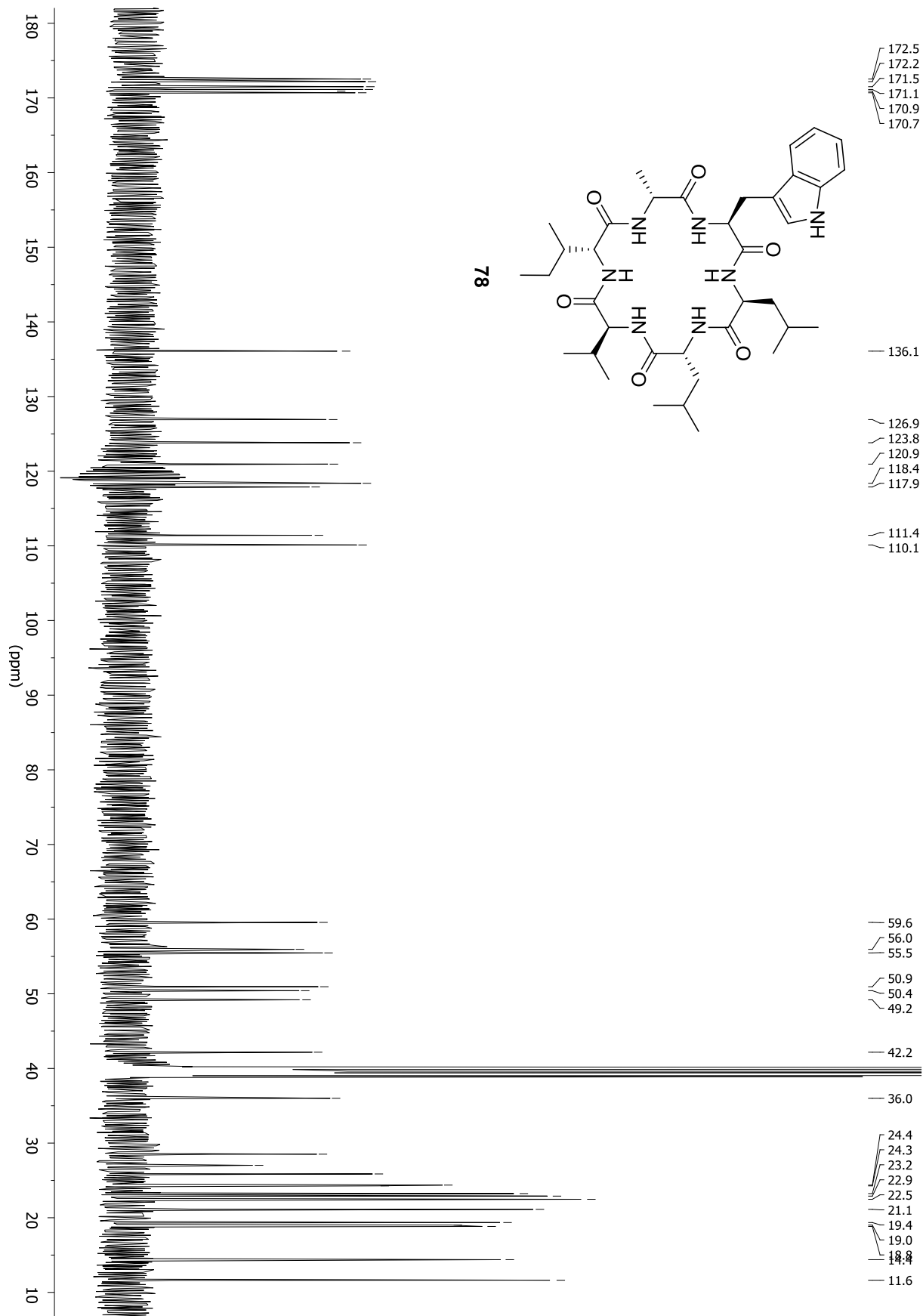






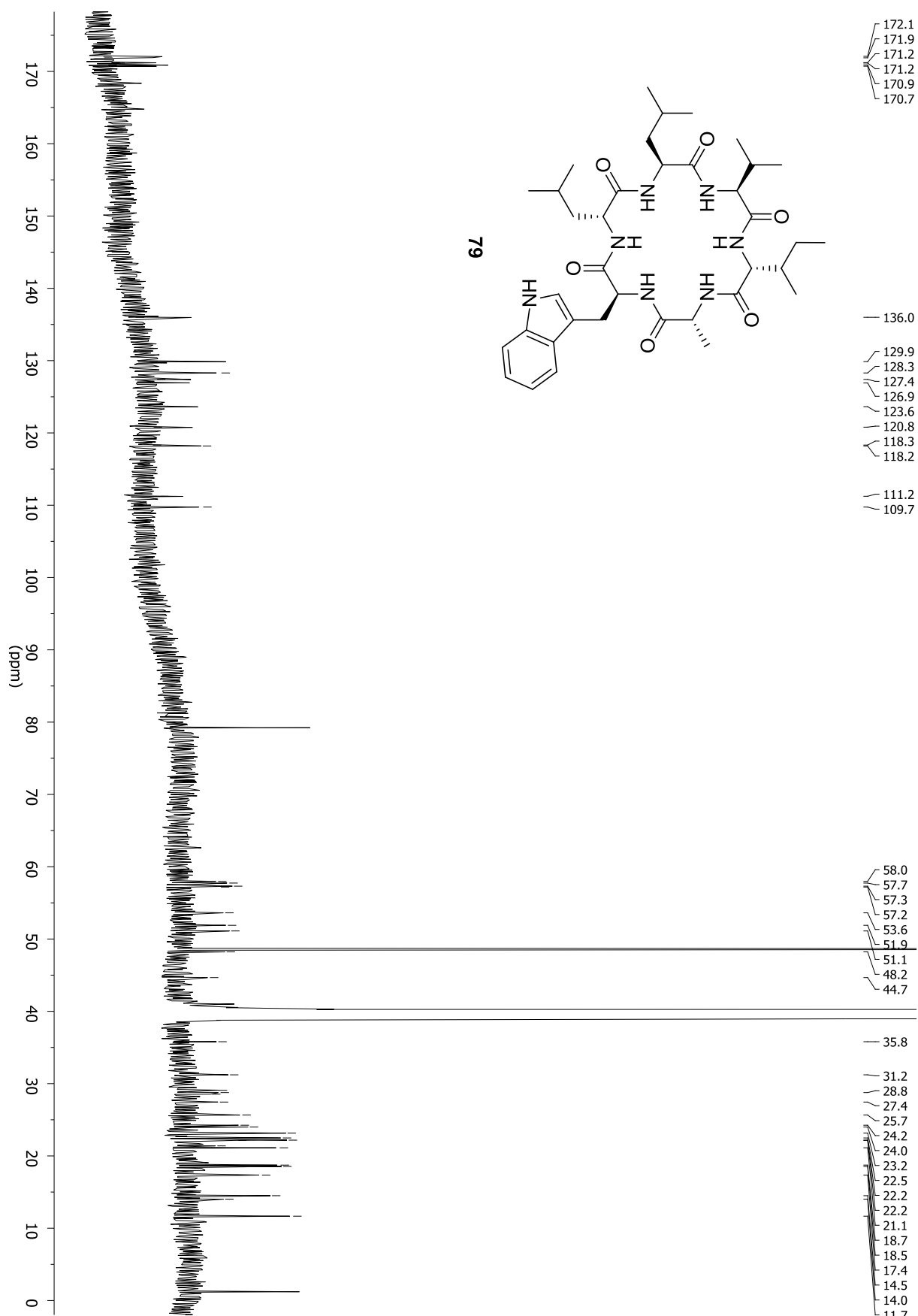


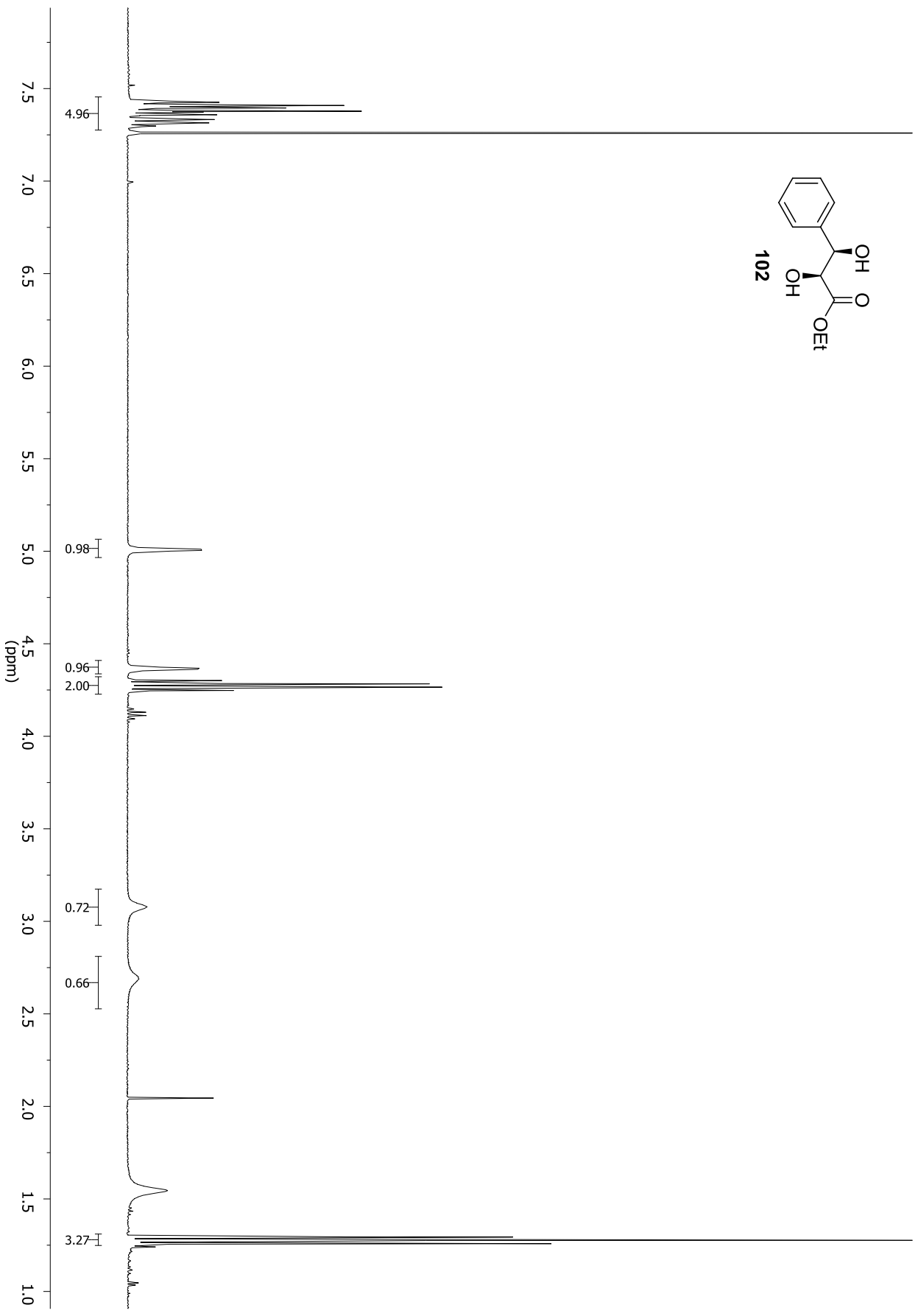
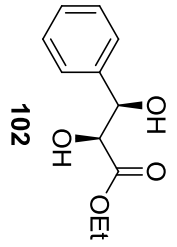


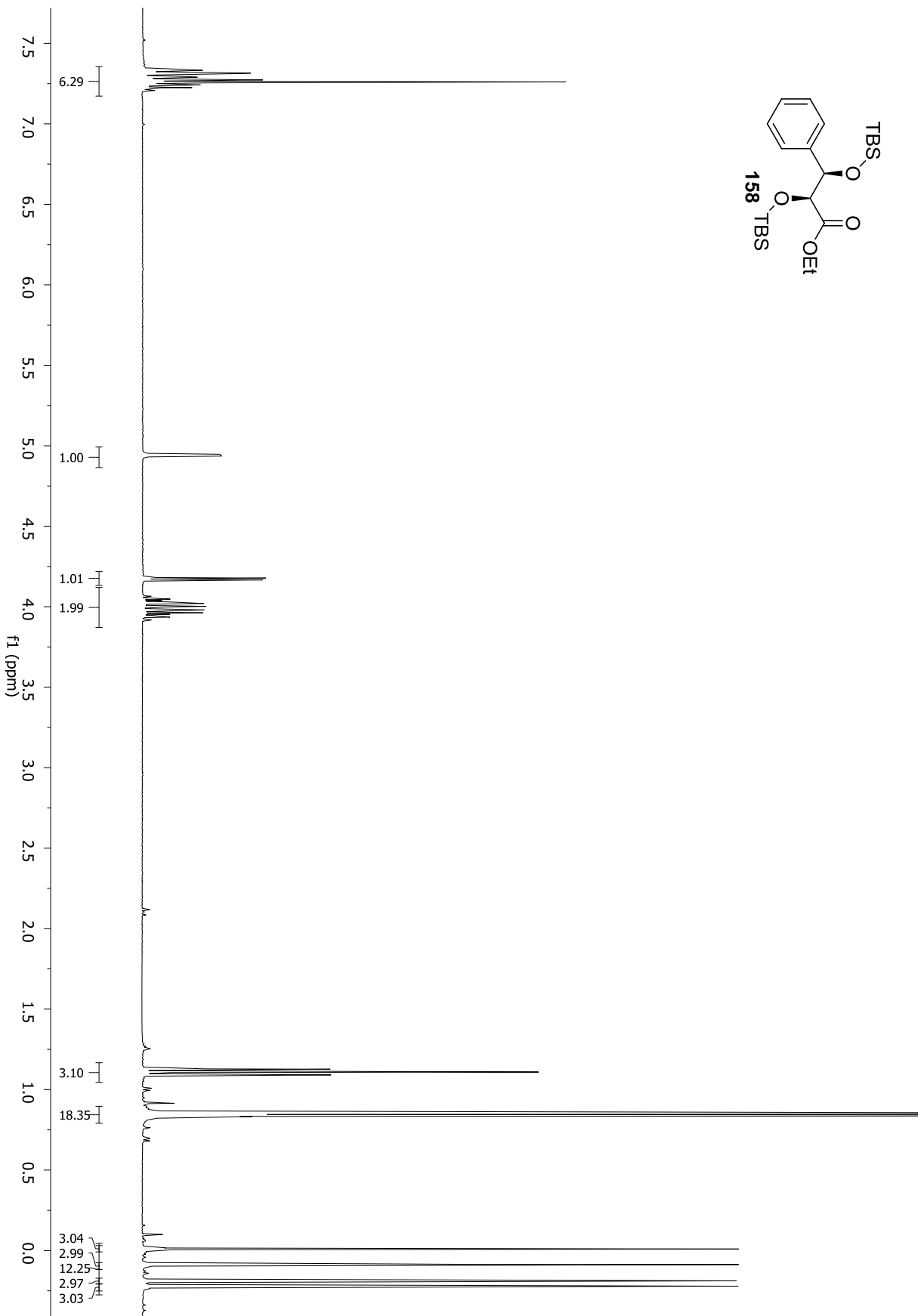
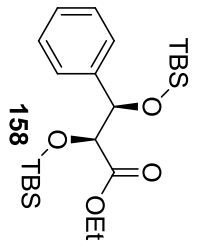


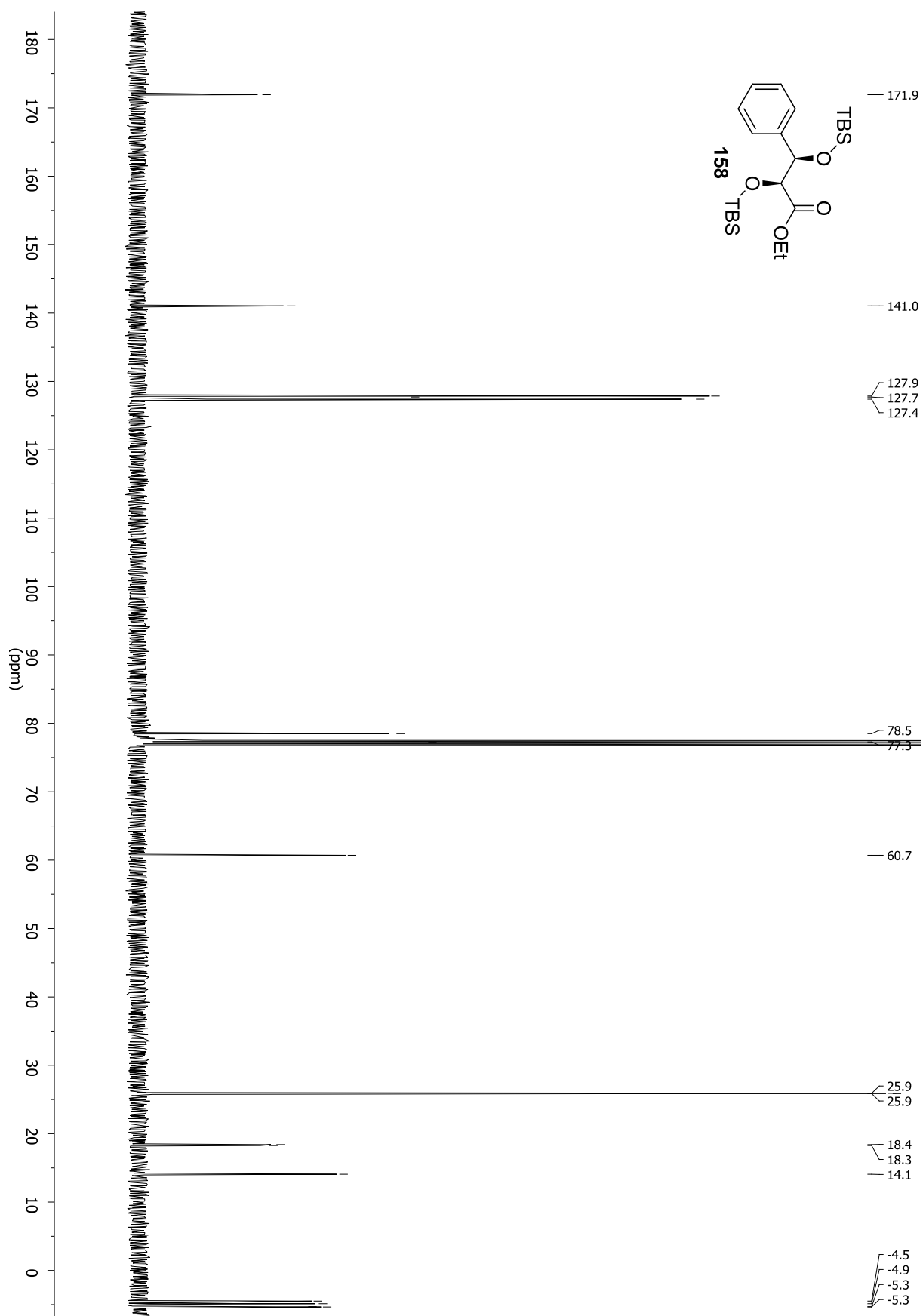


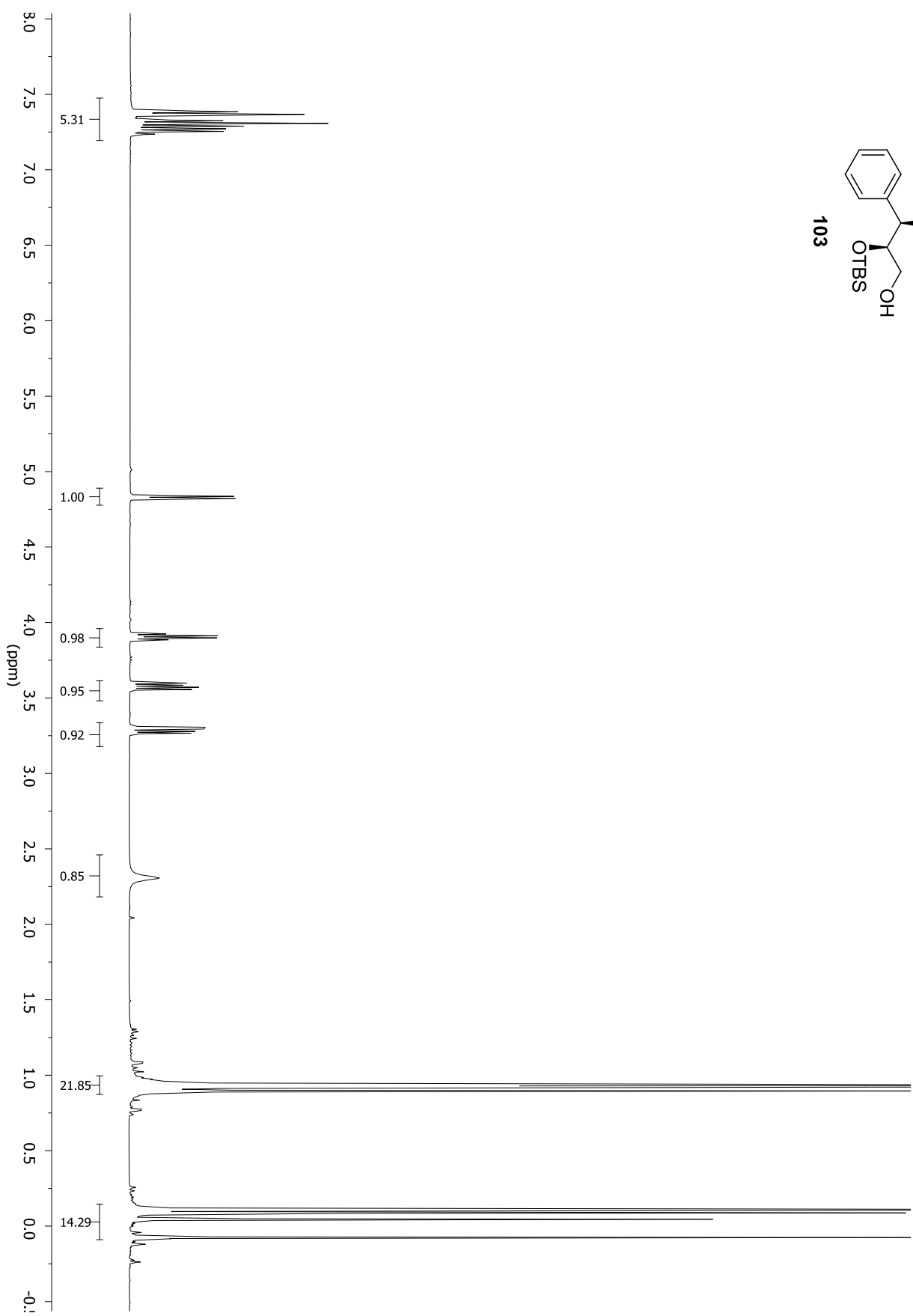
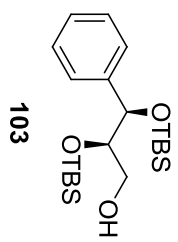


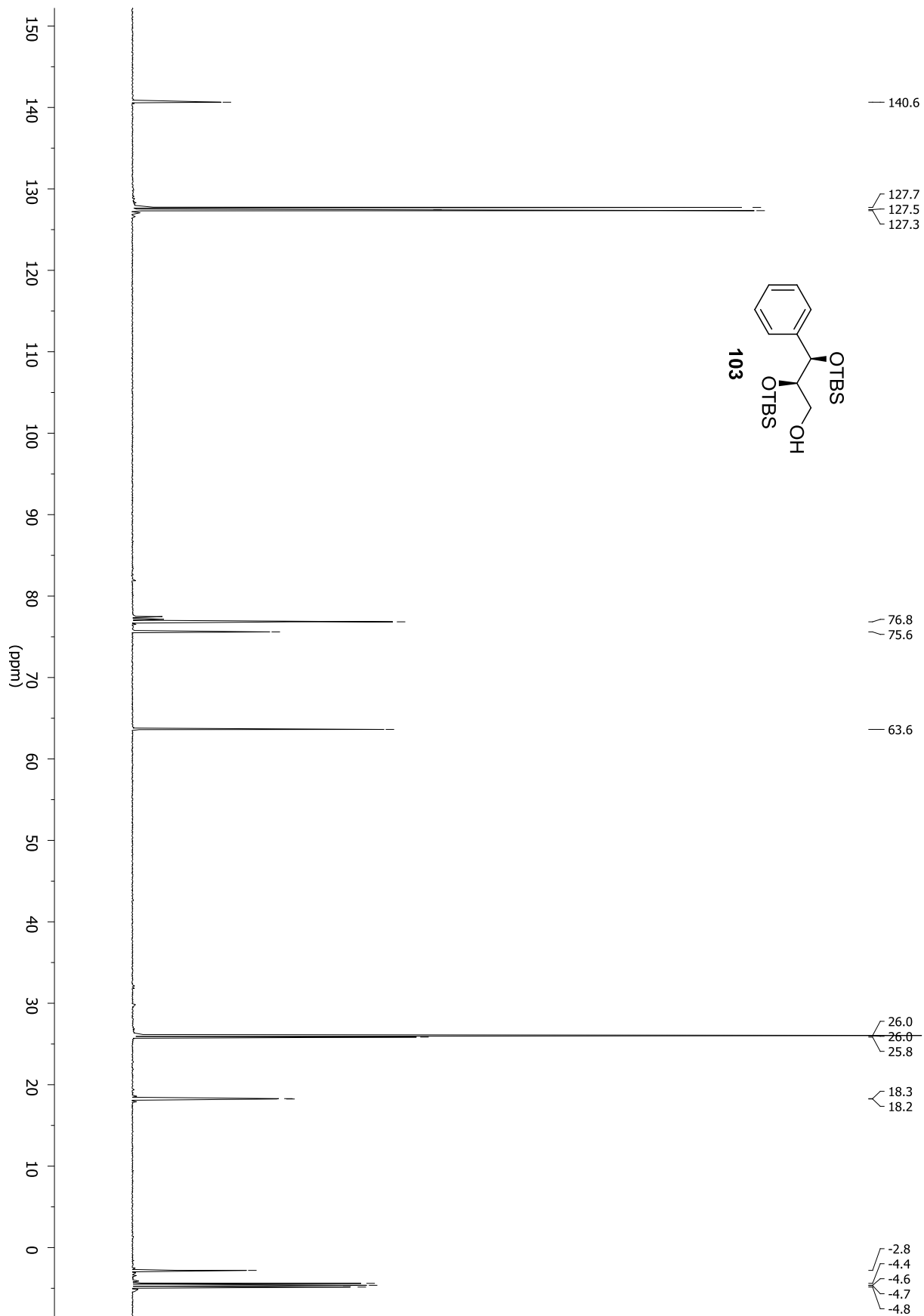


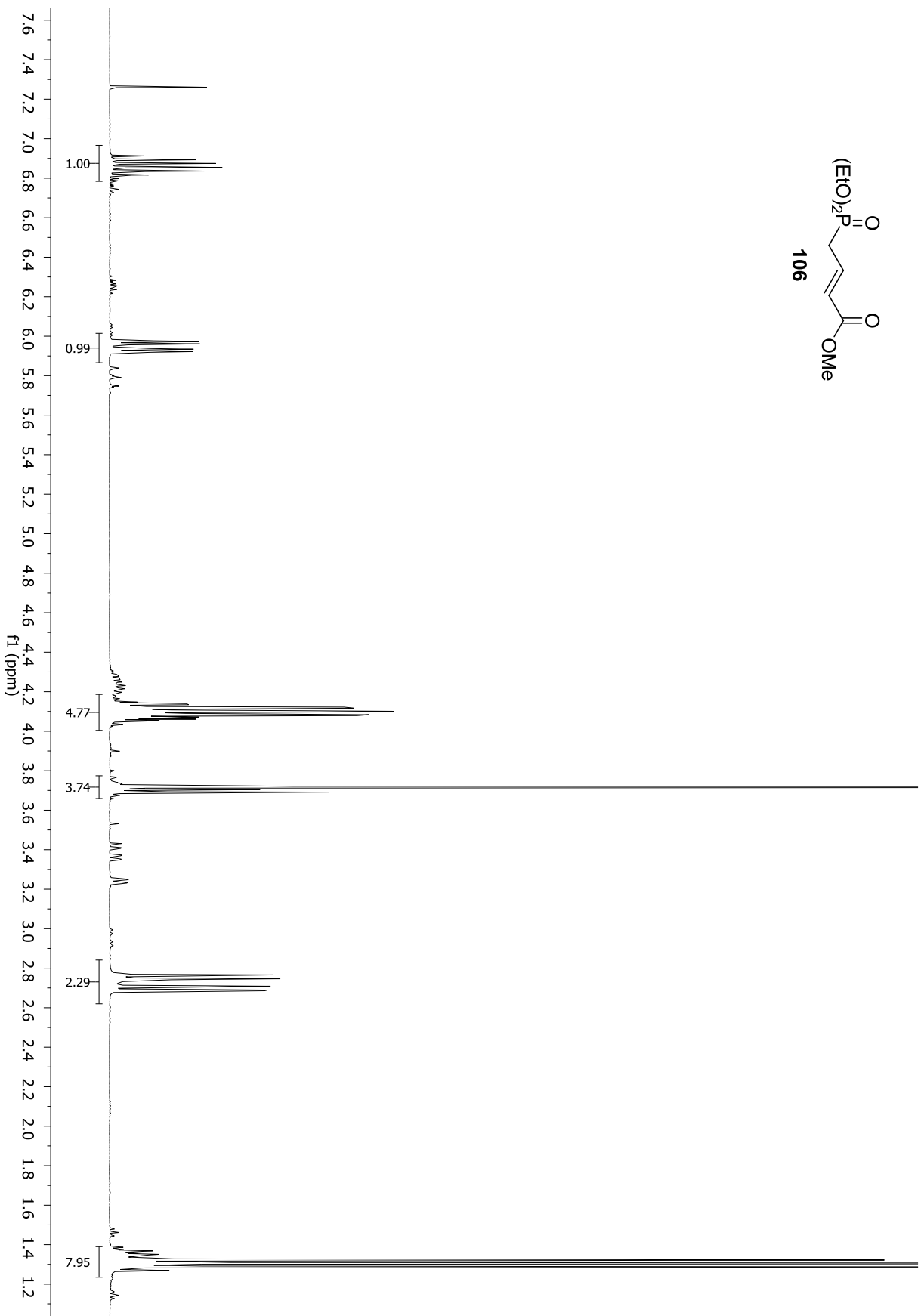
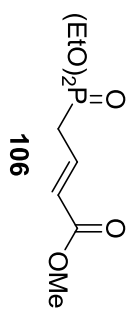




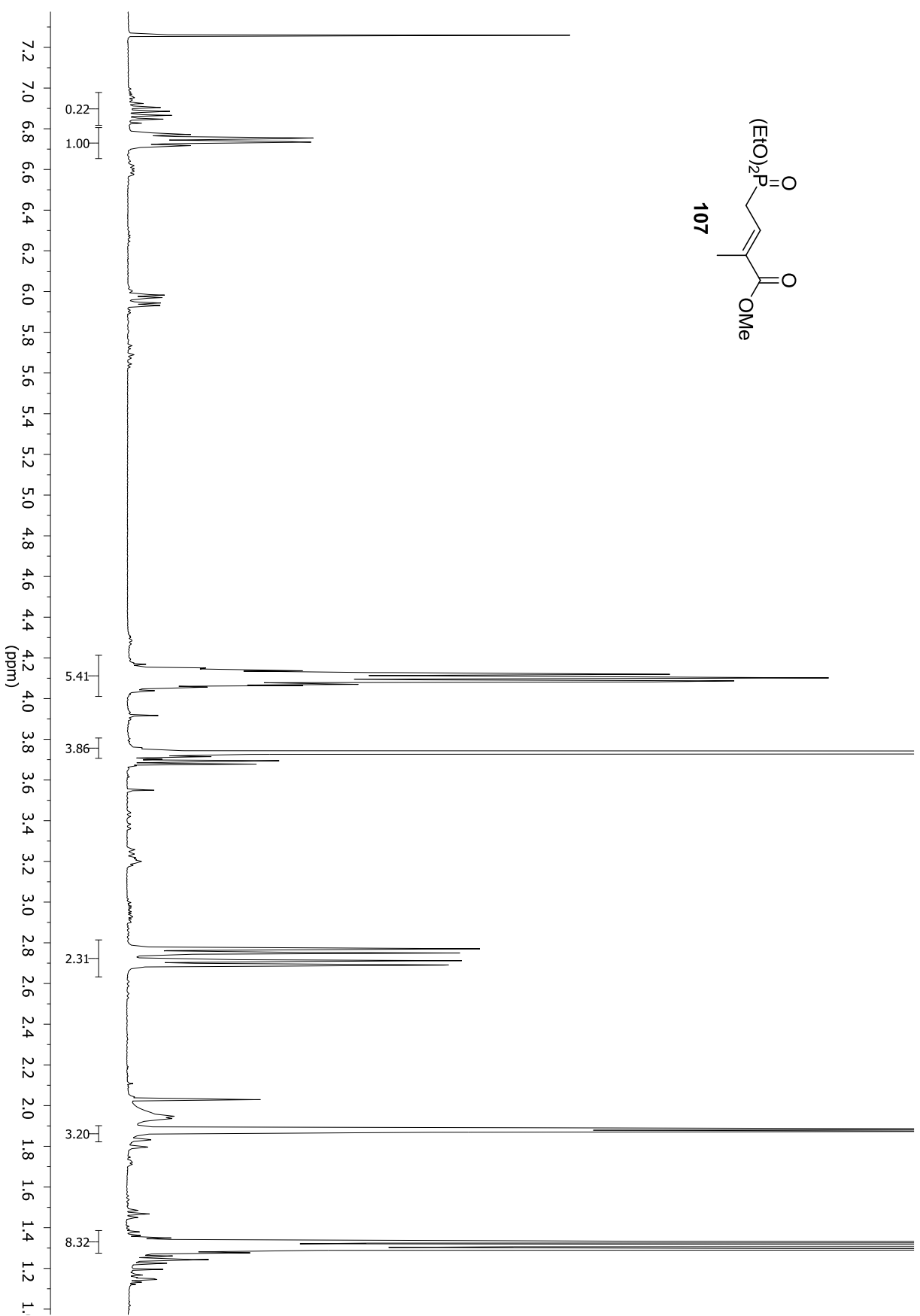
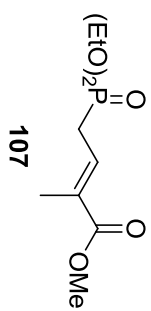


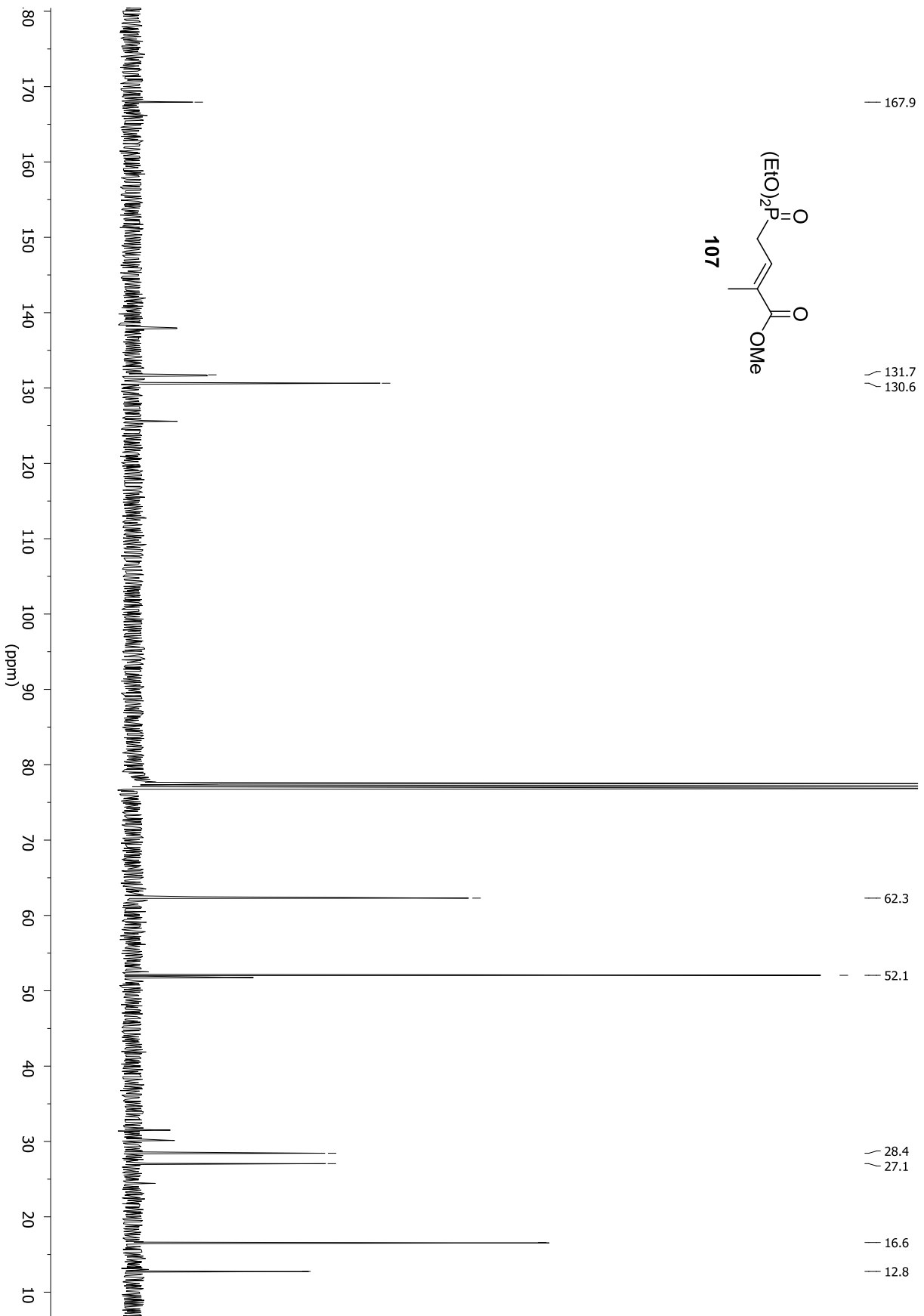
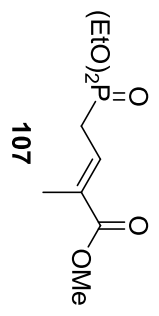


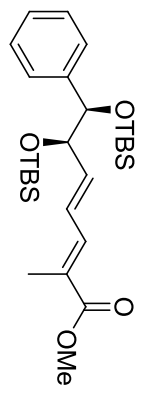




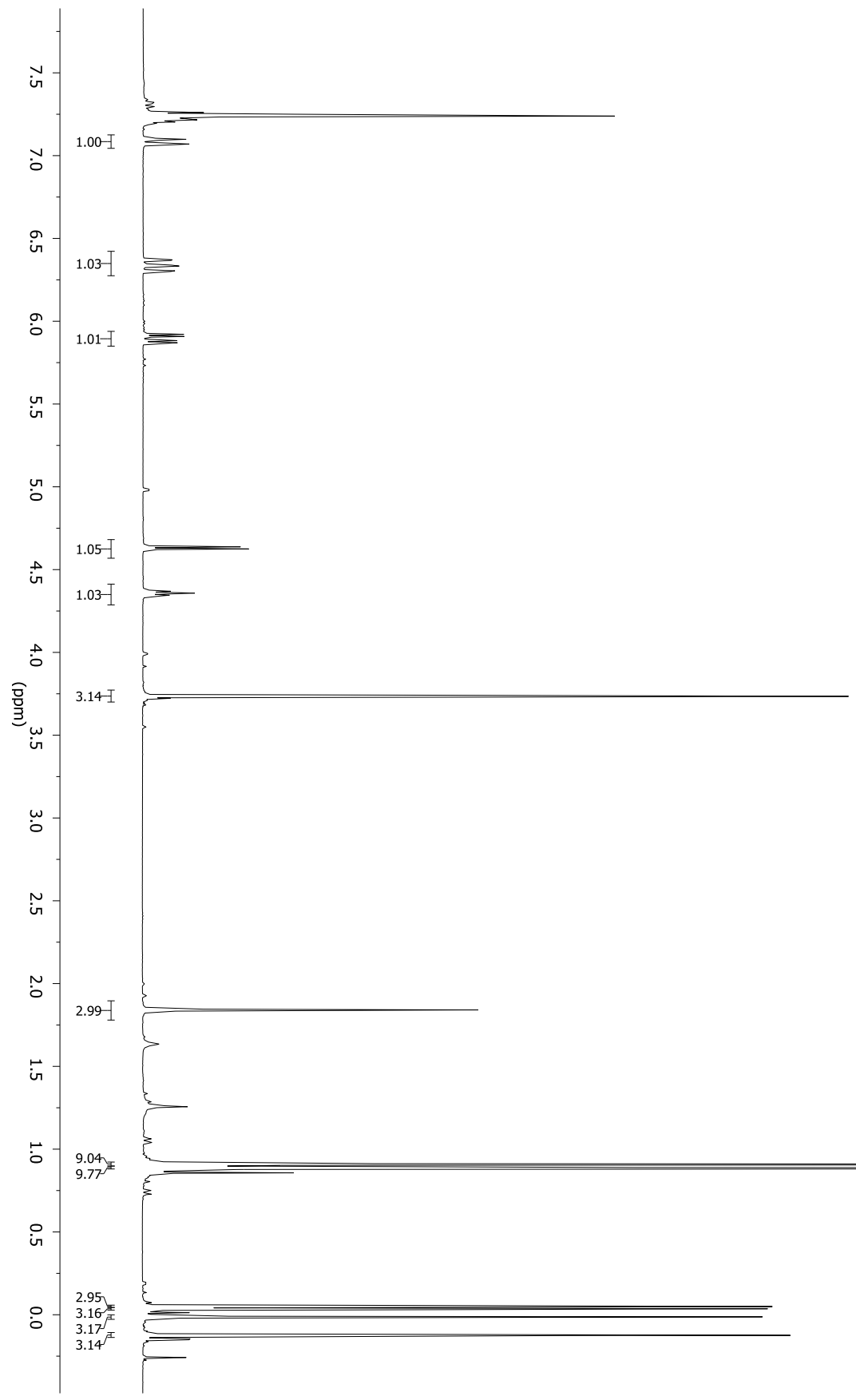


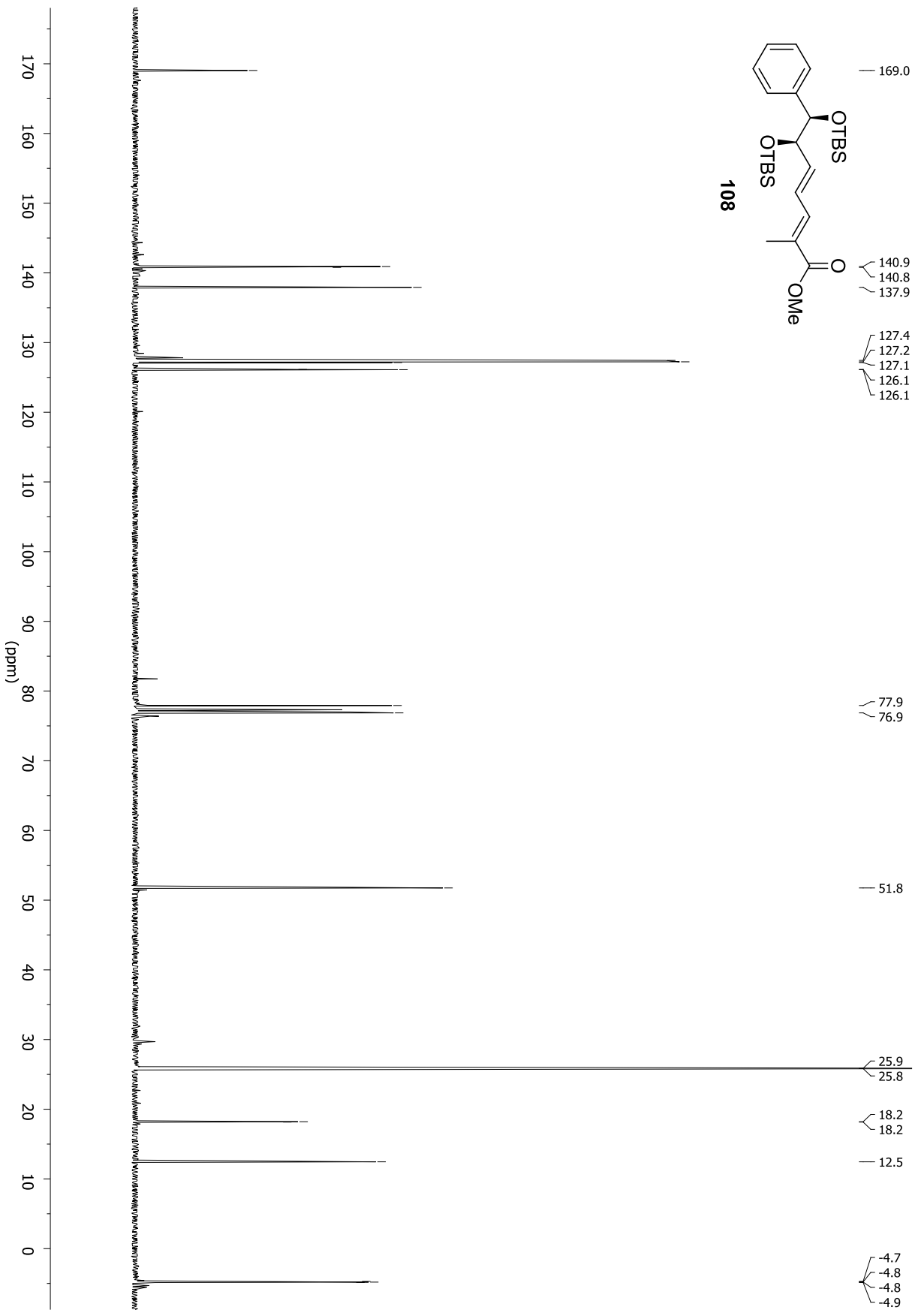


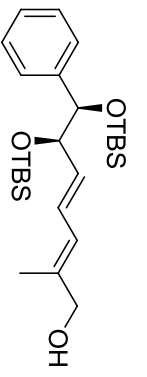




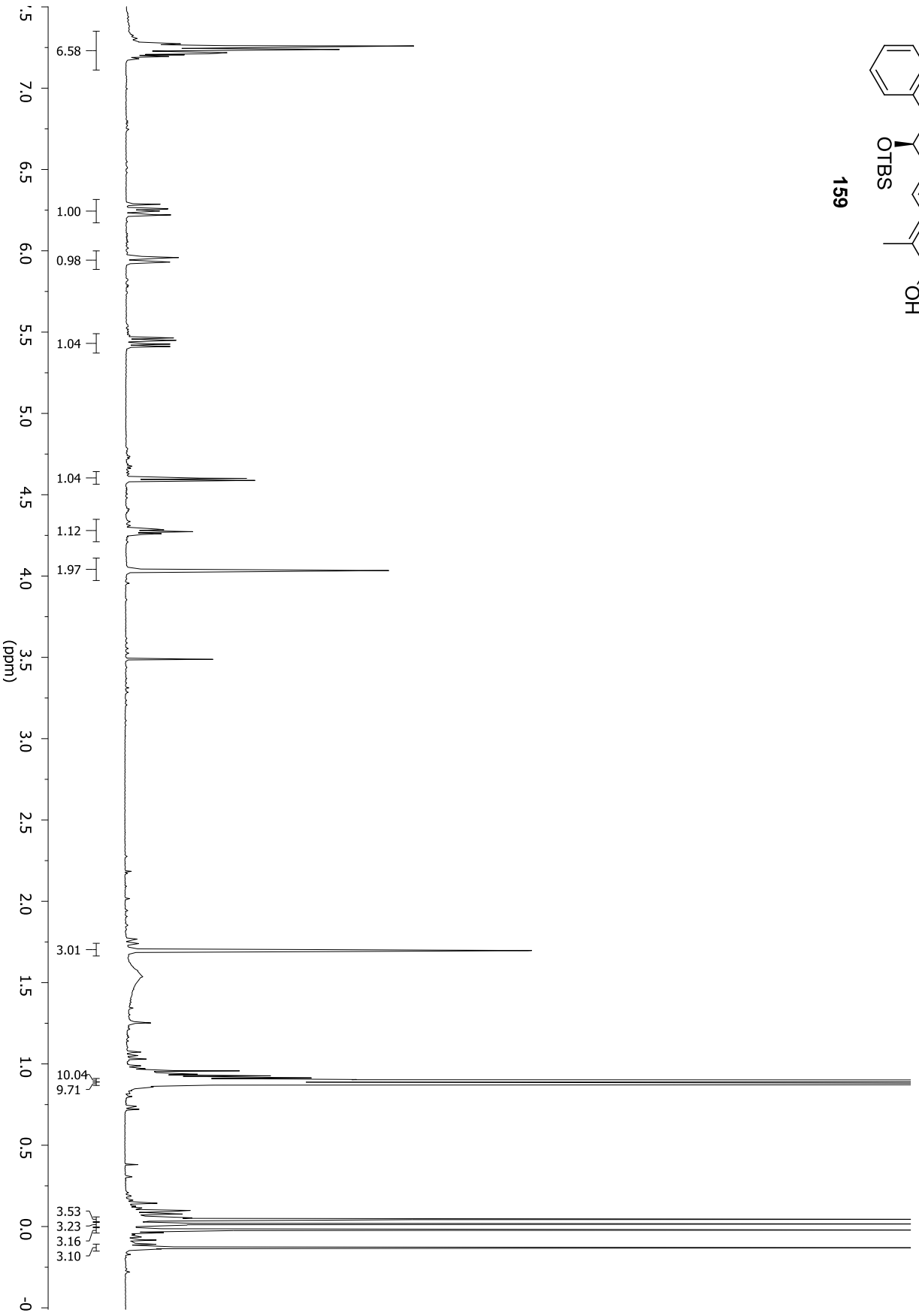
108

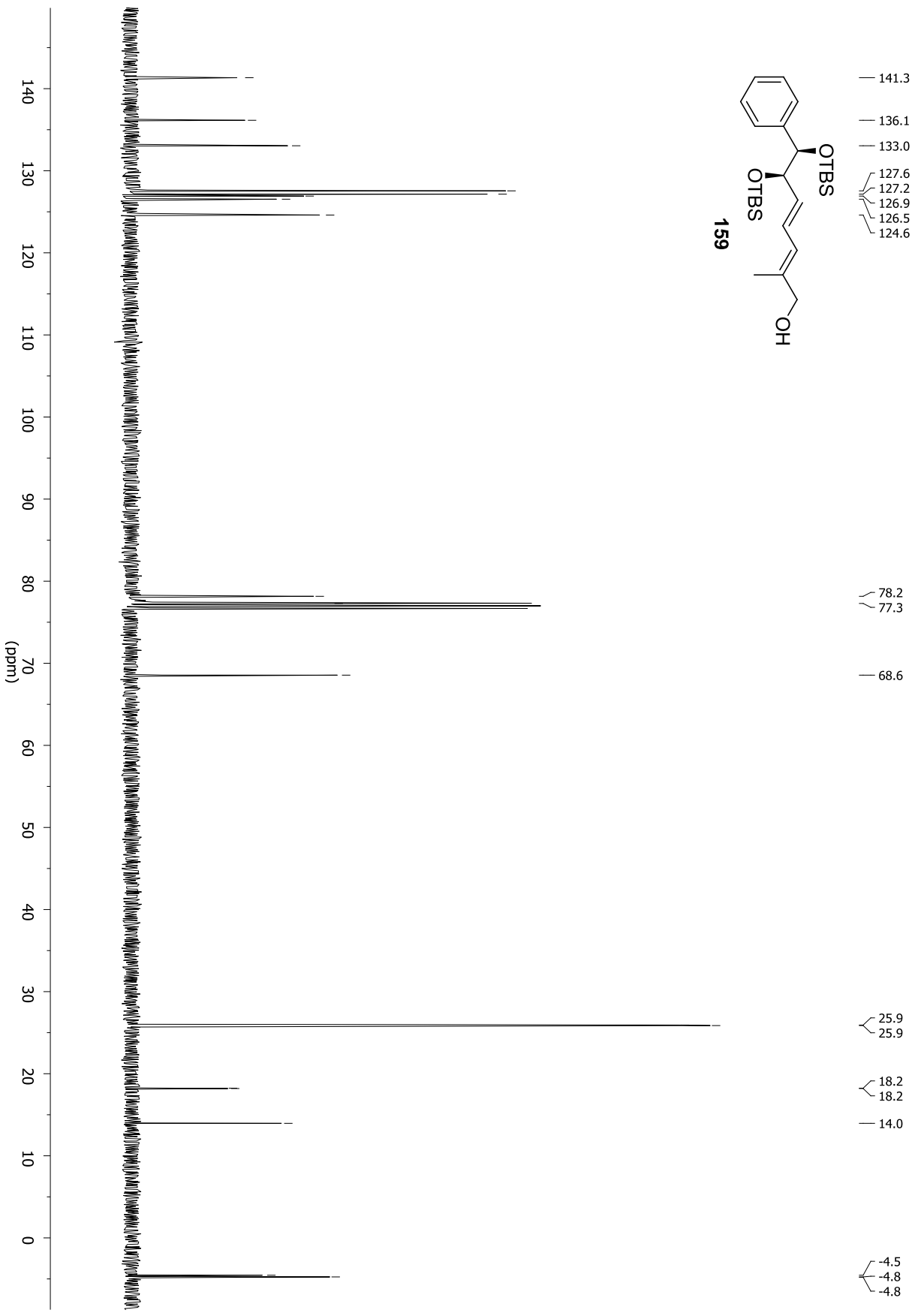


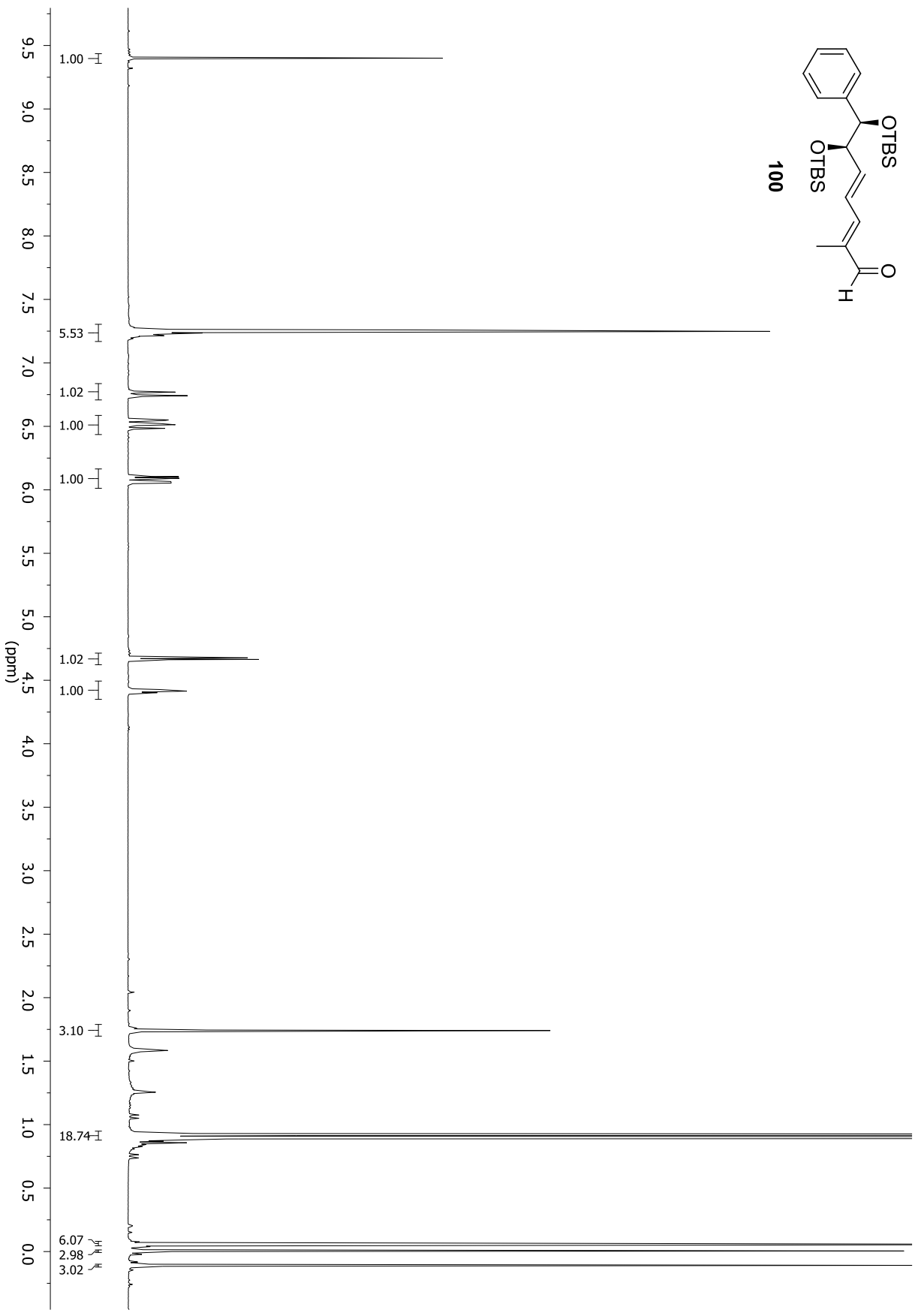
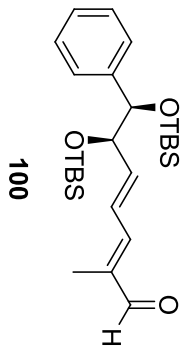


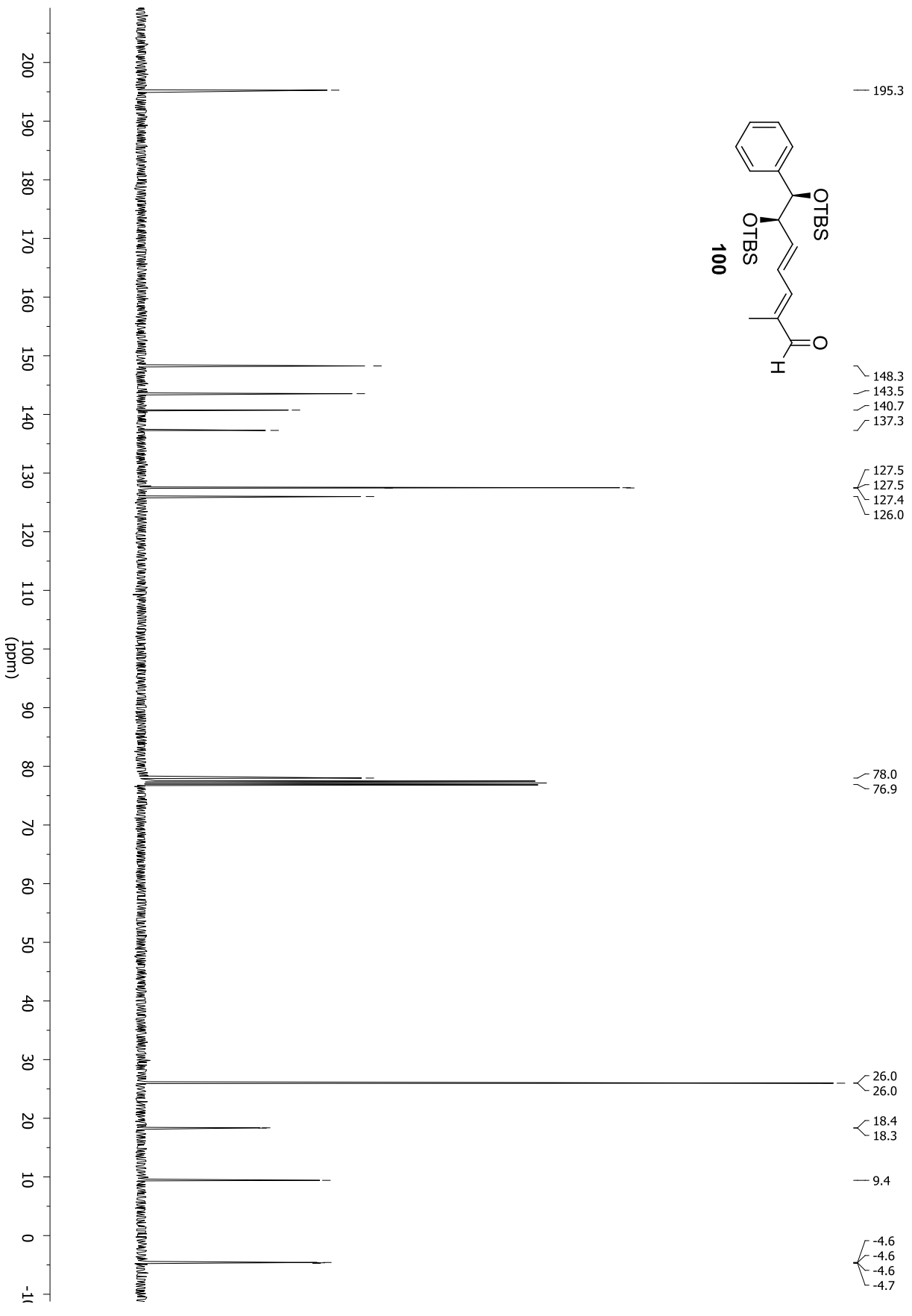


159

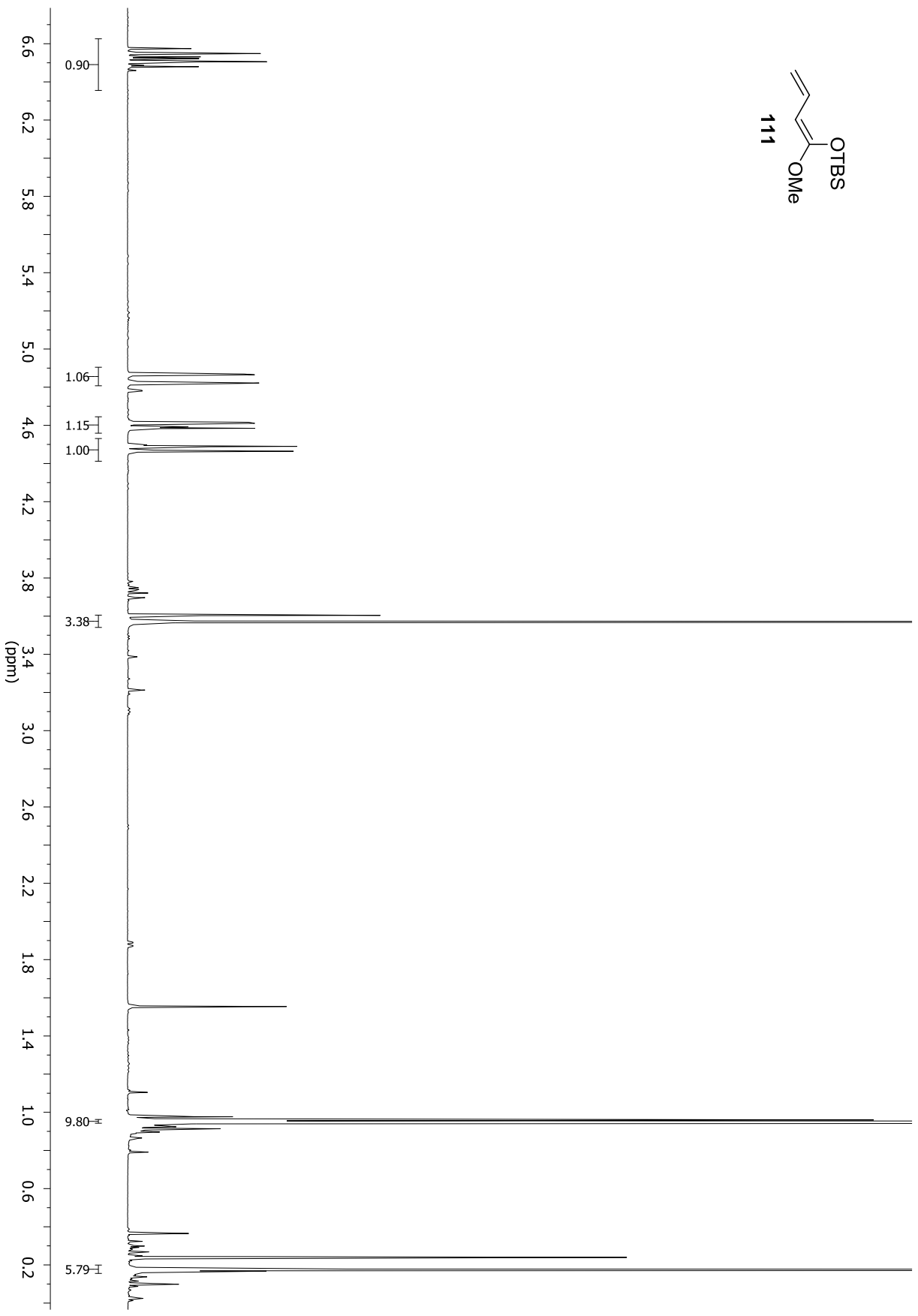
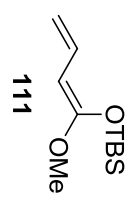


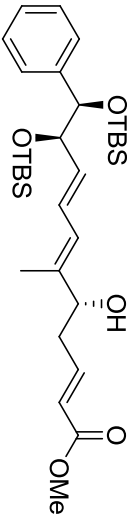




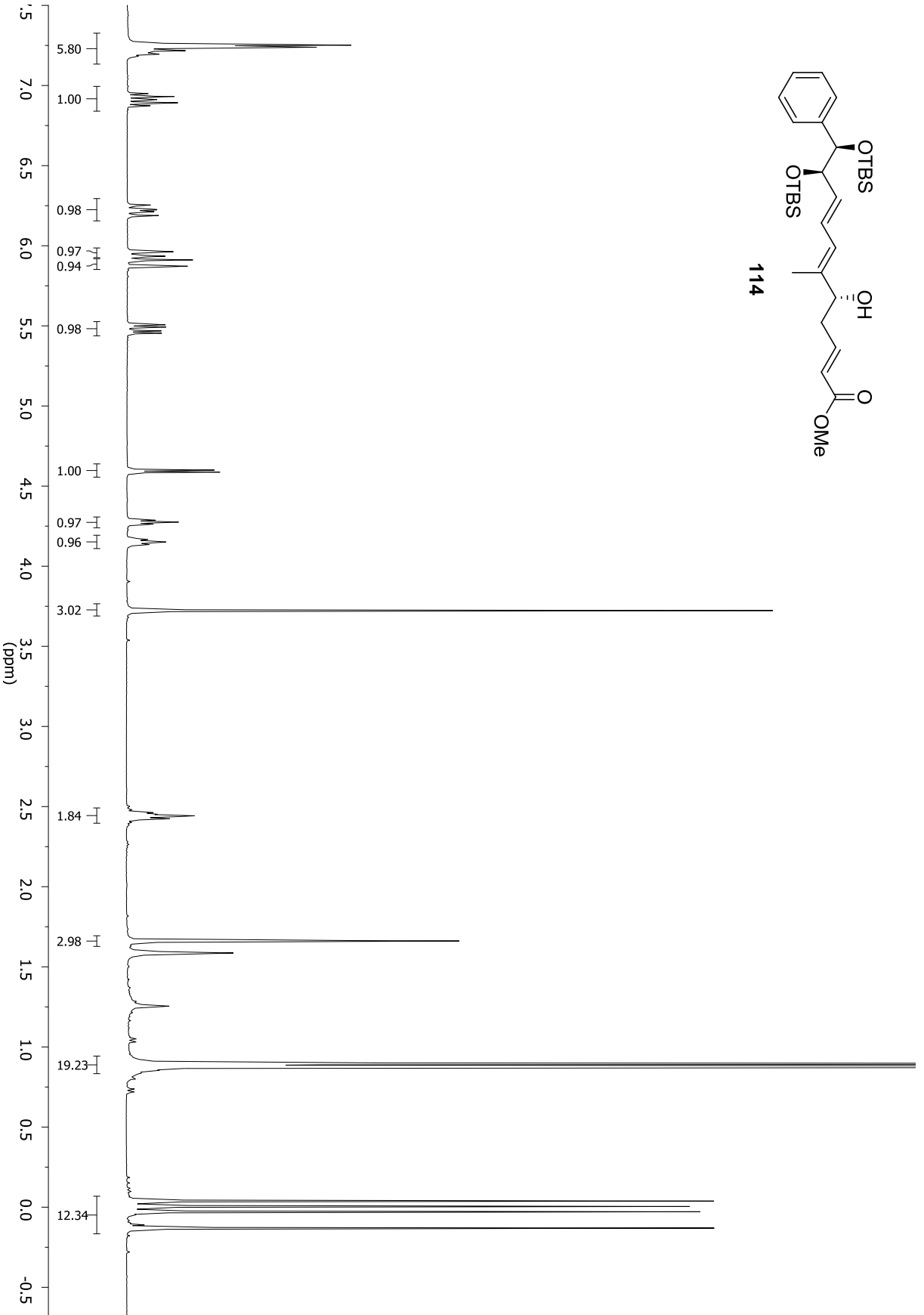


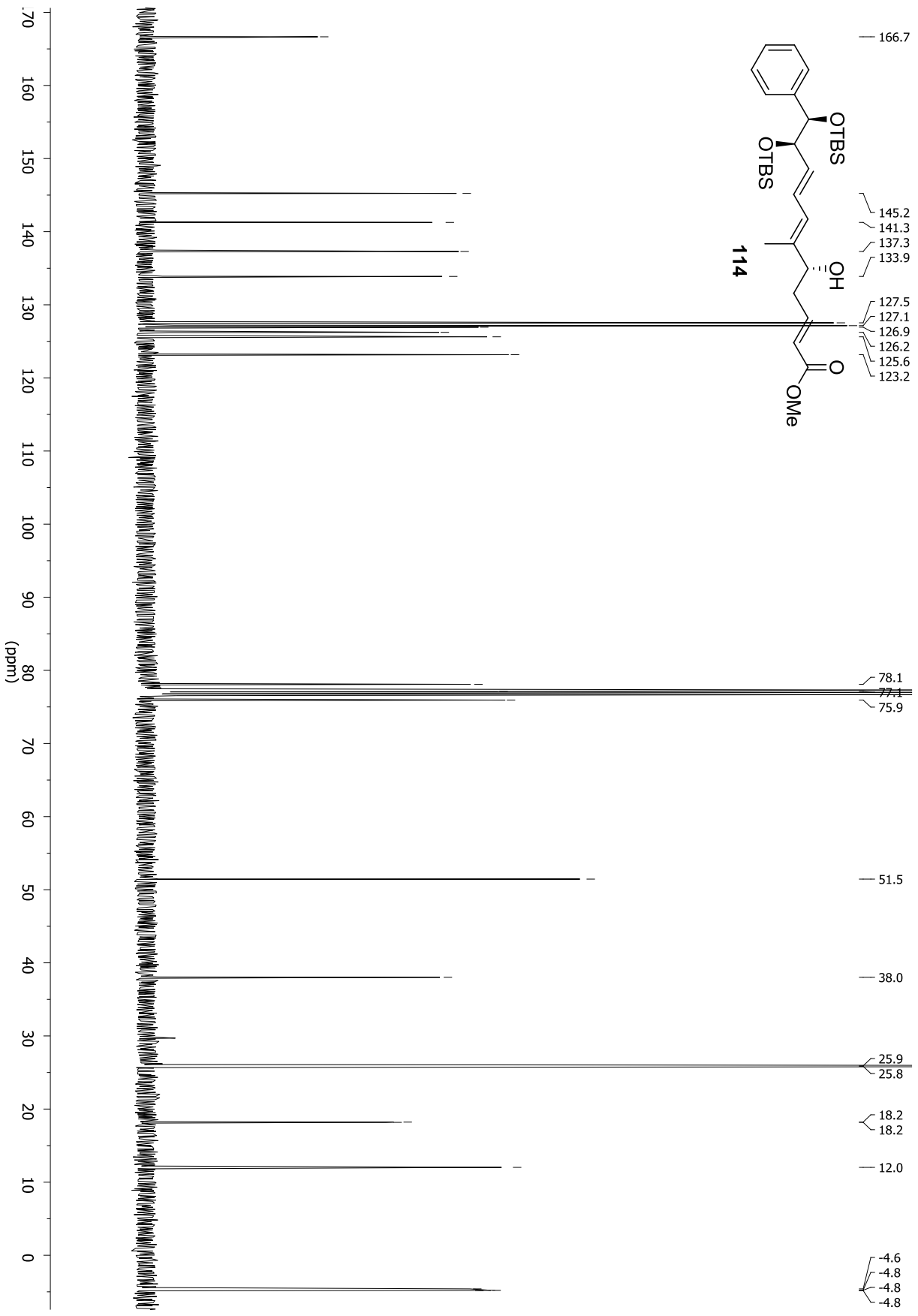




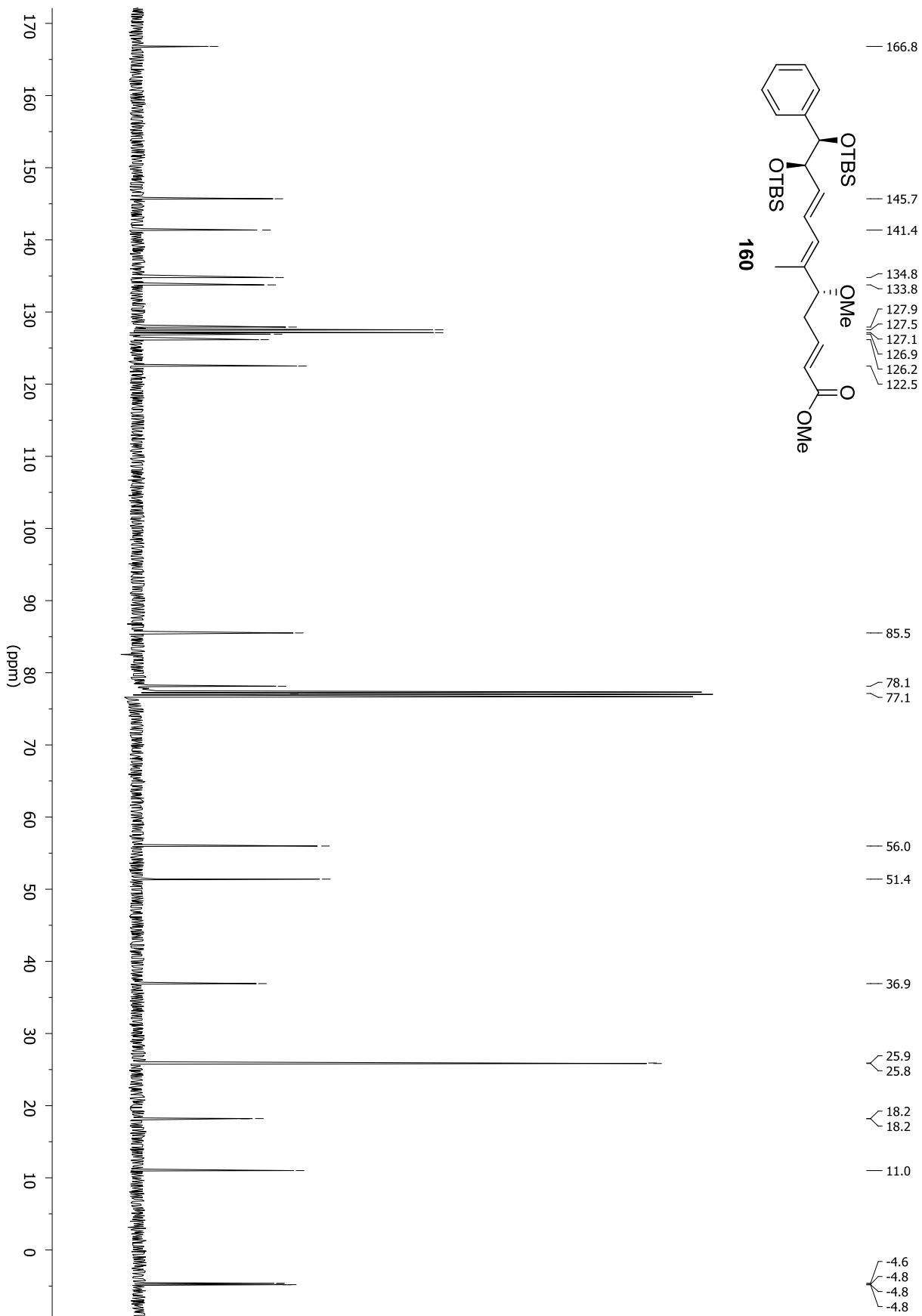
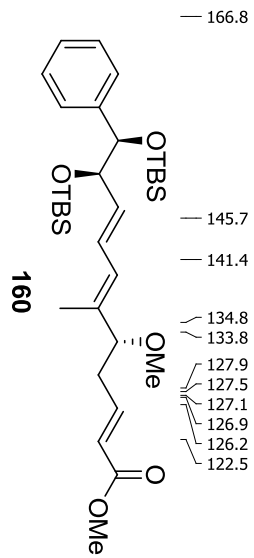


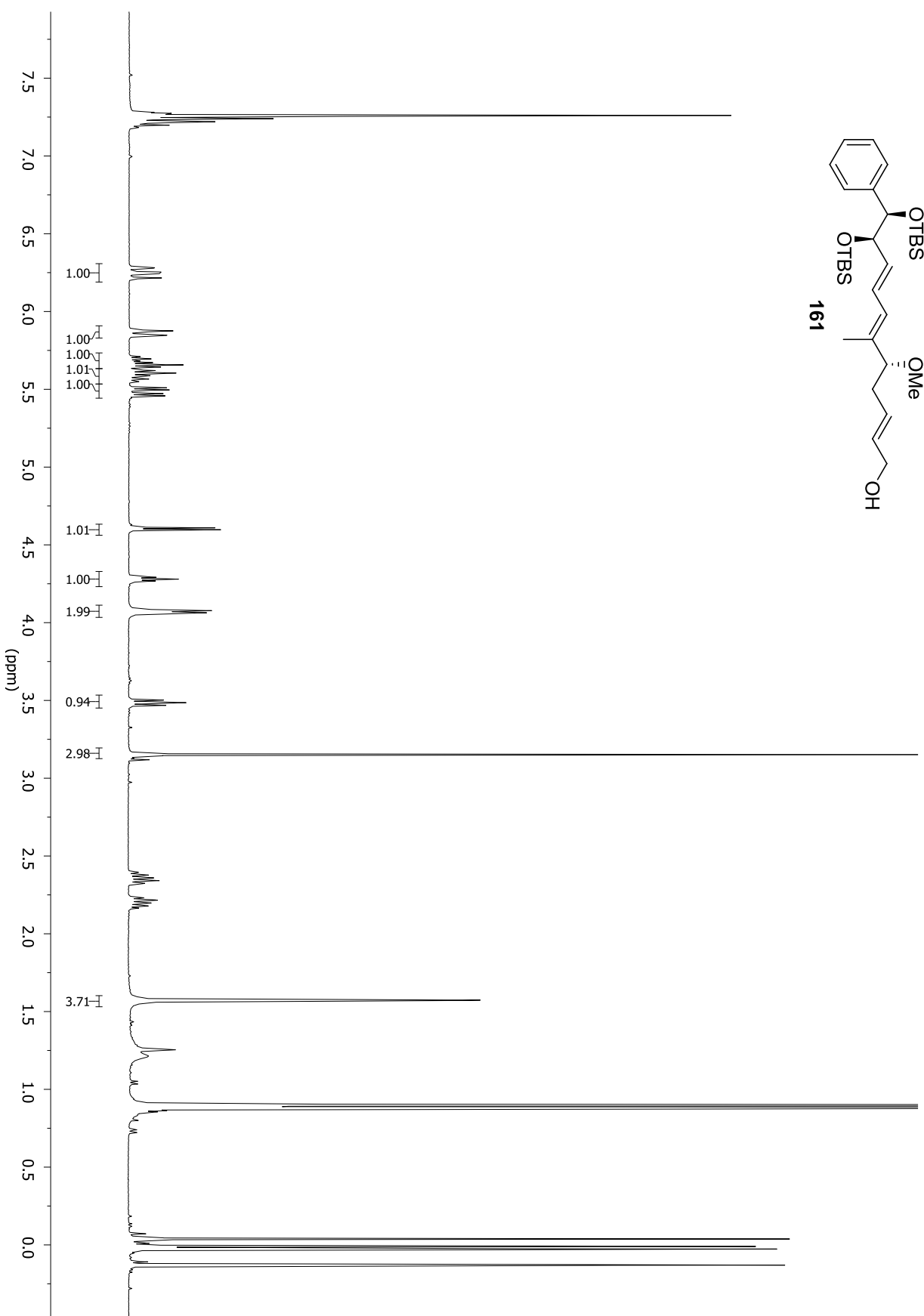
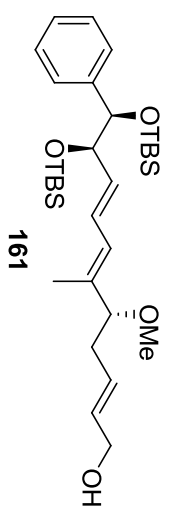
114

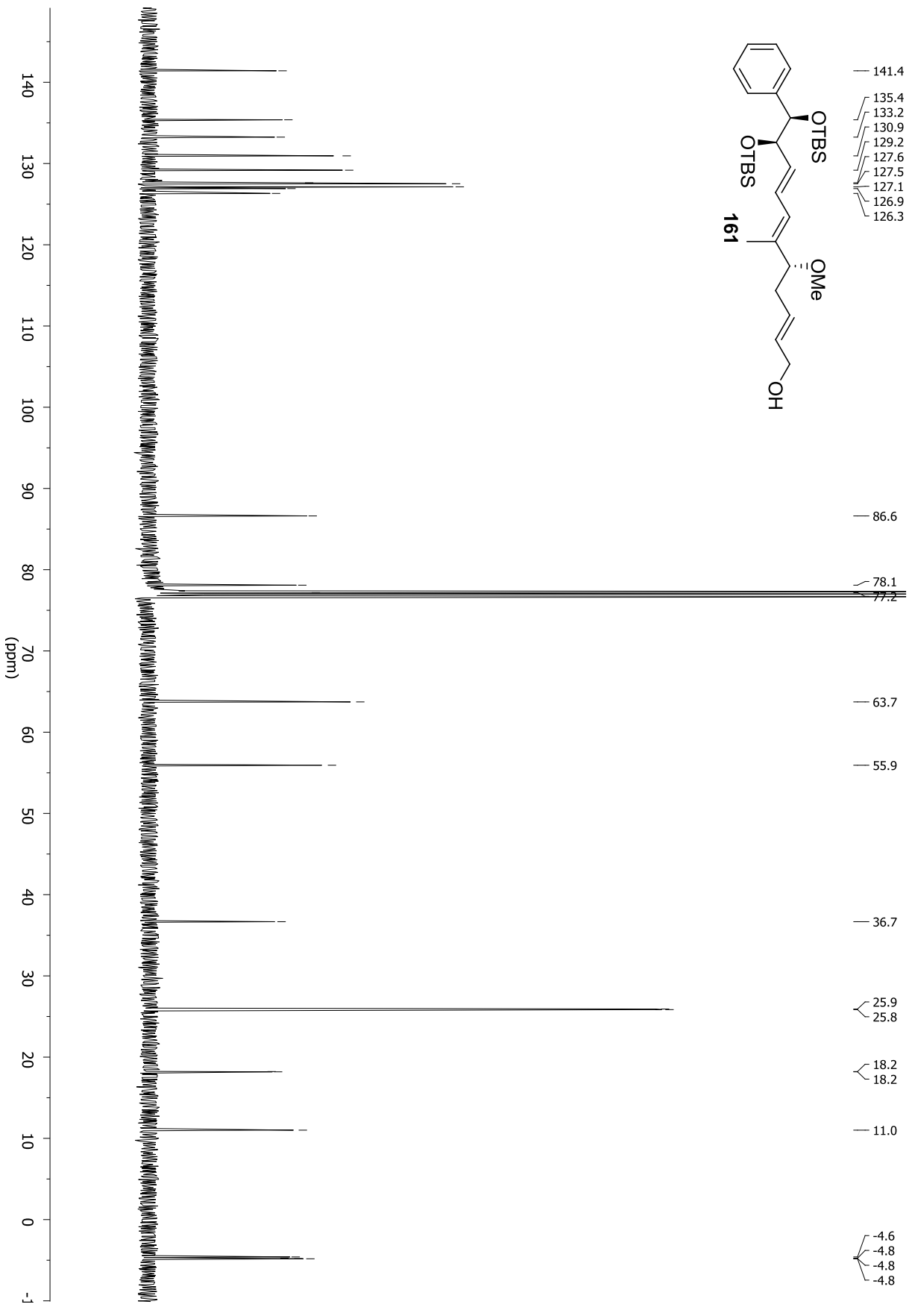


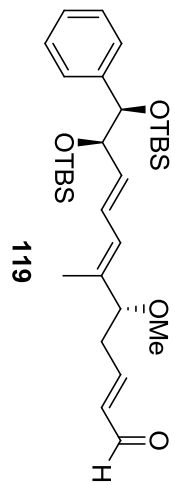
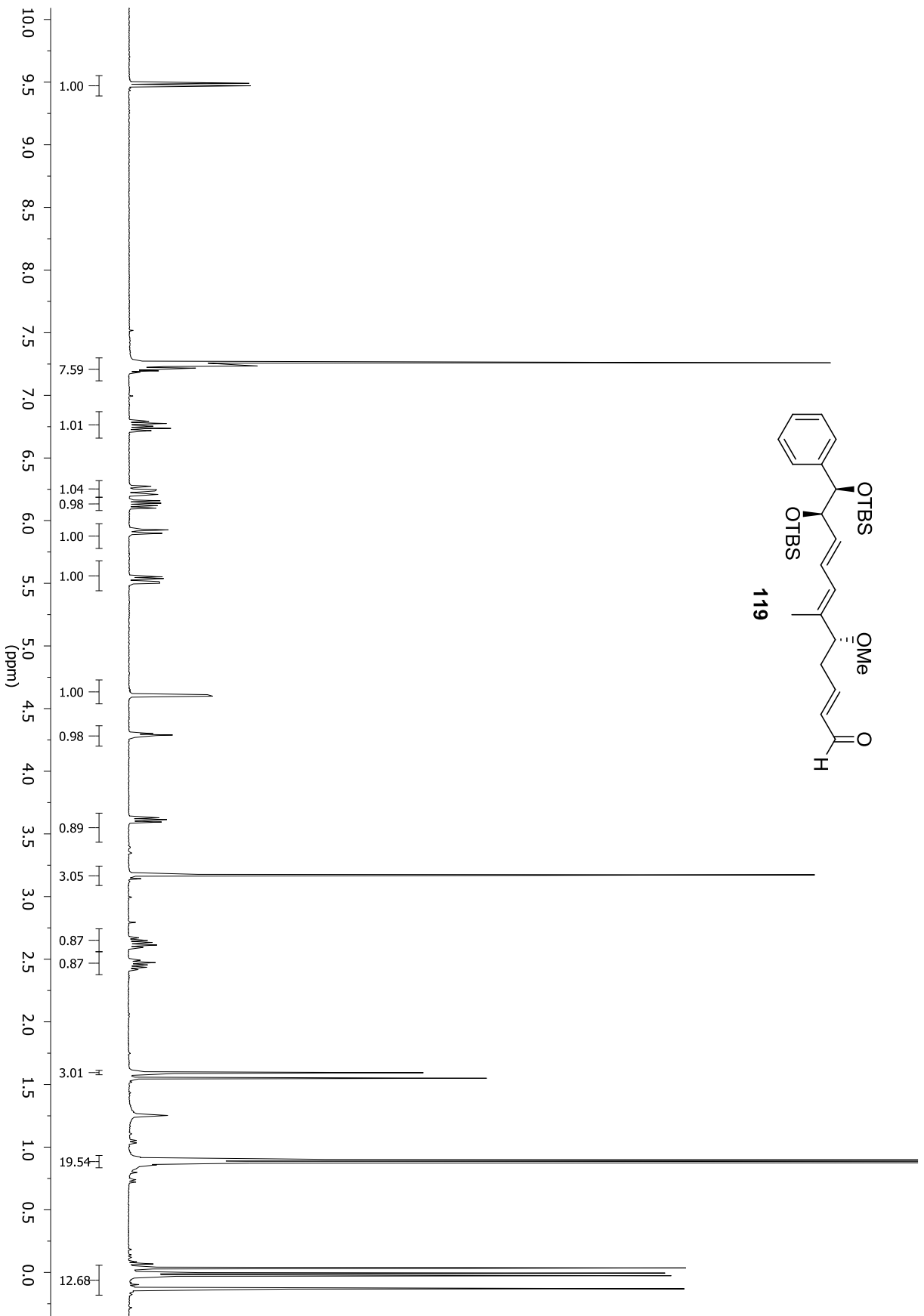




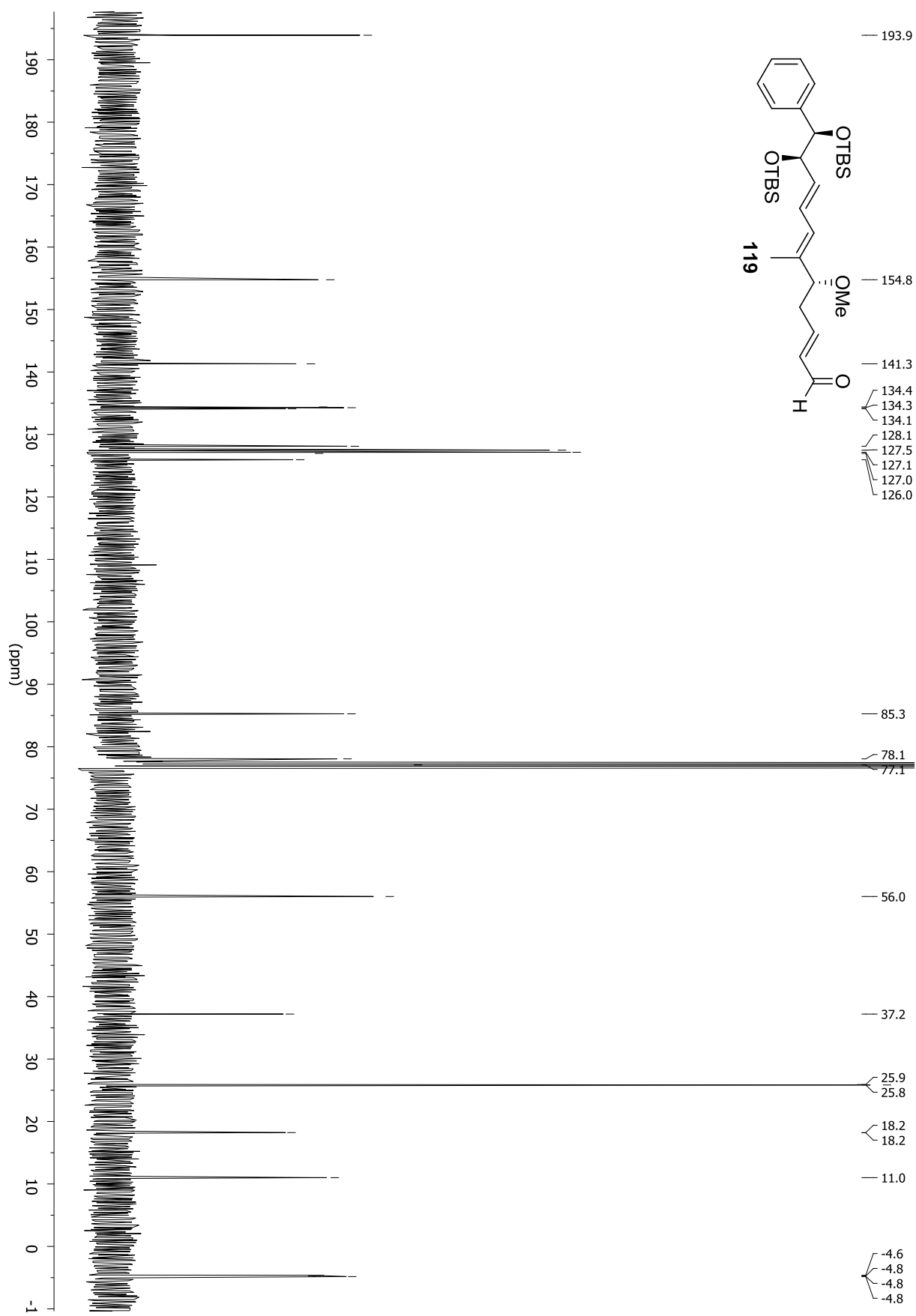


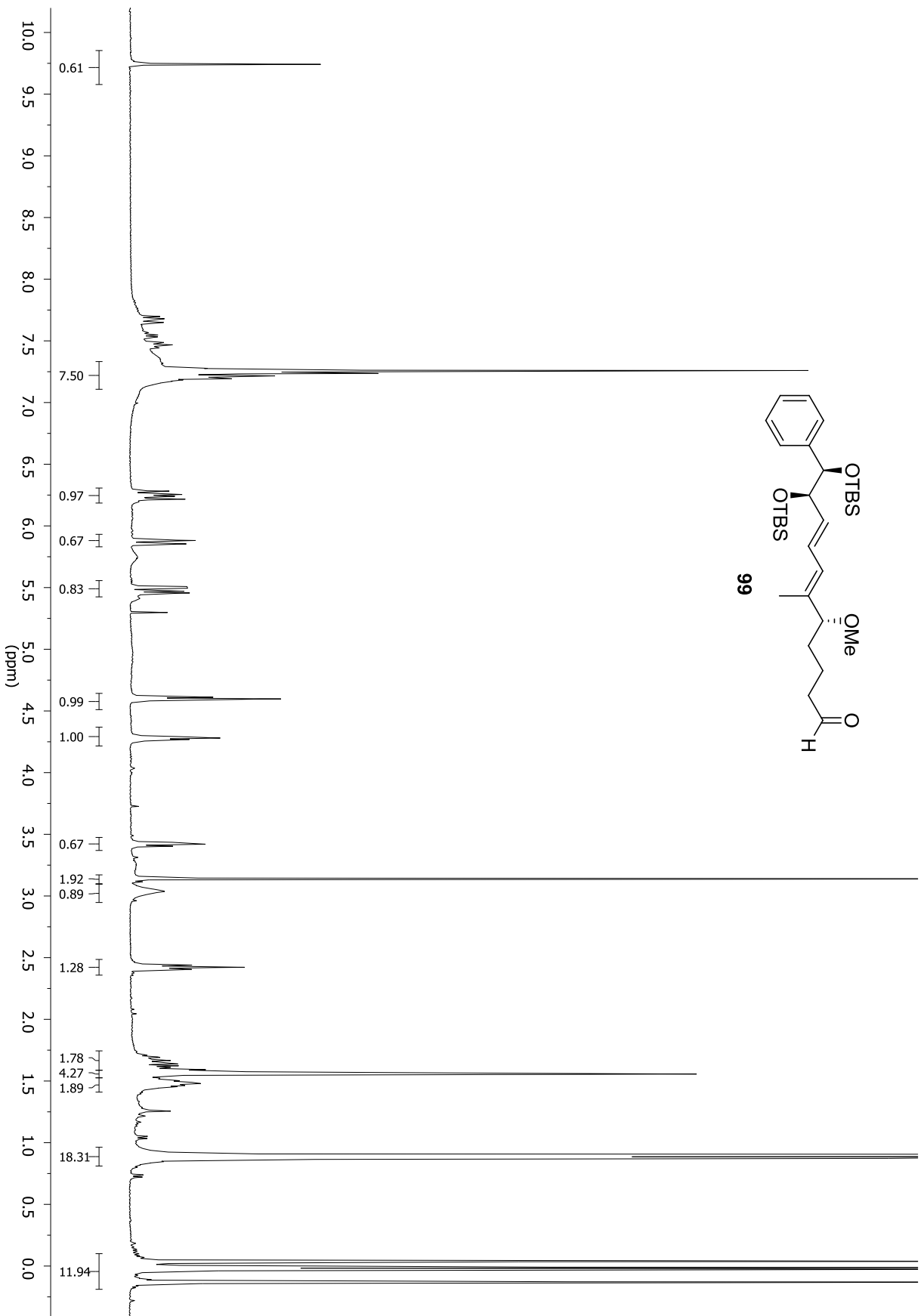
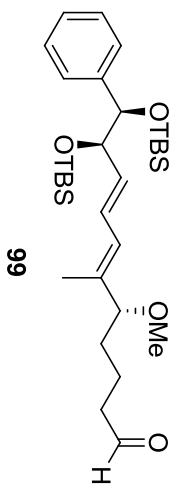




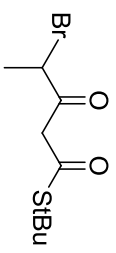




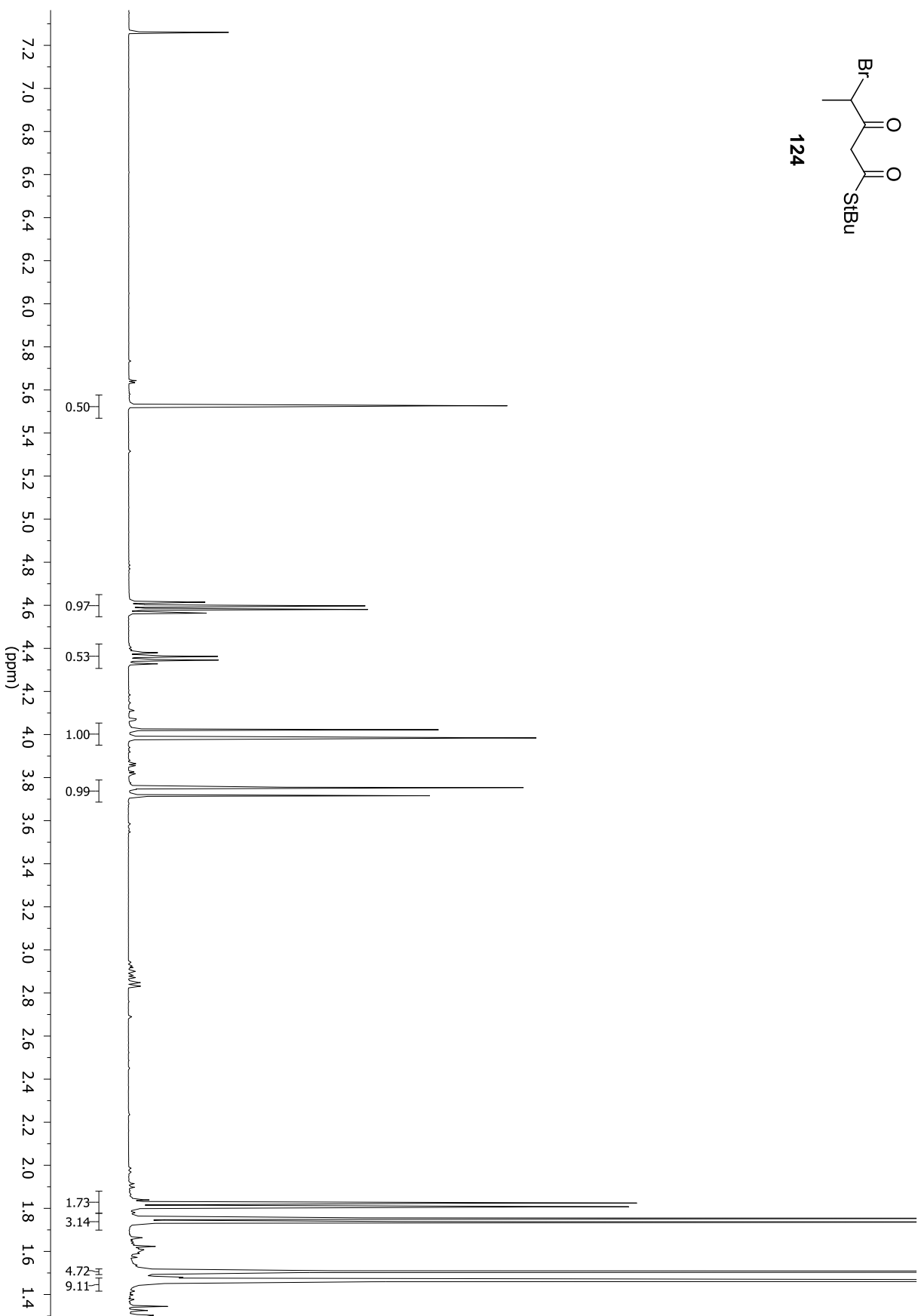


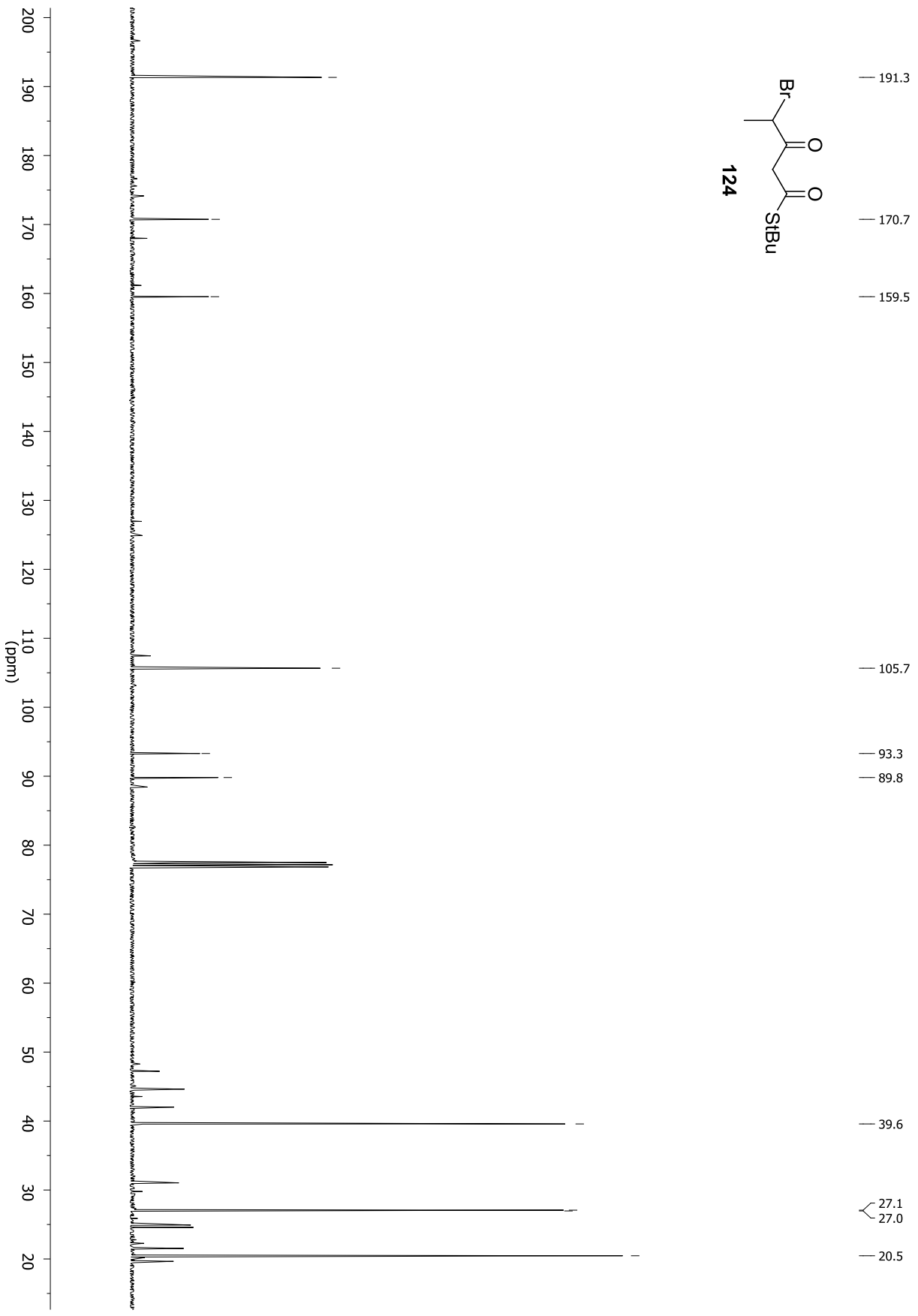
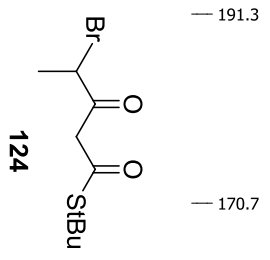


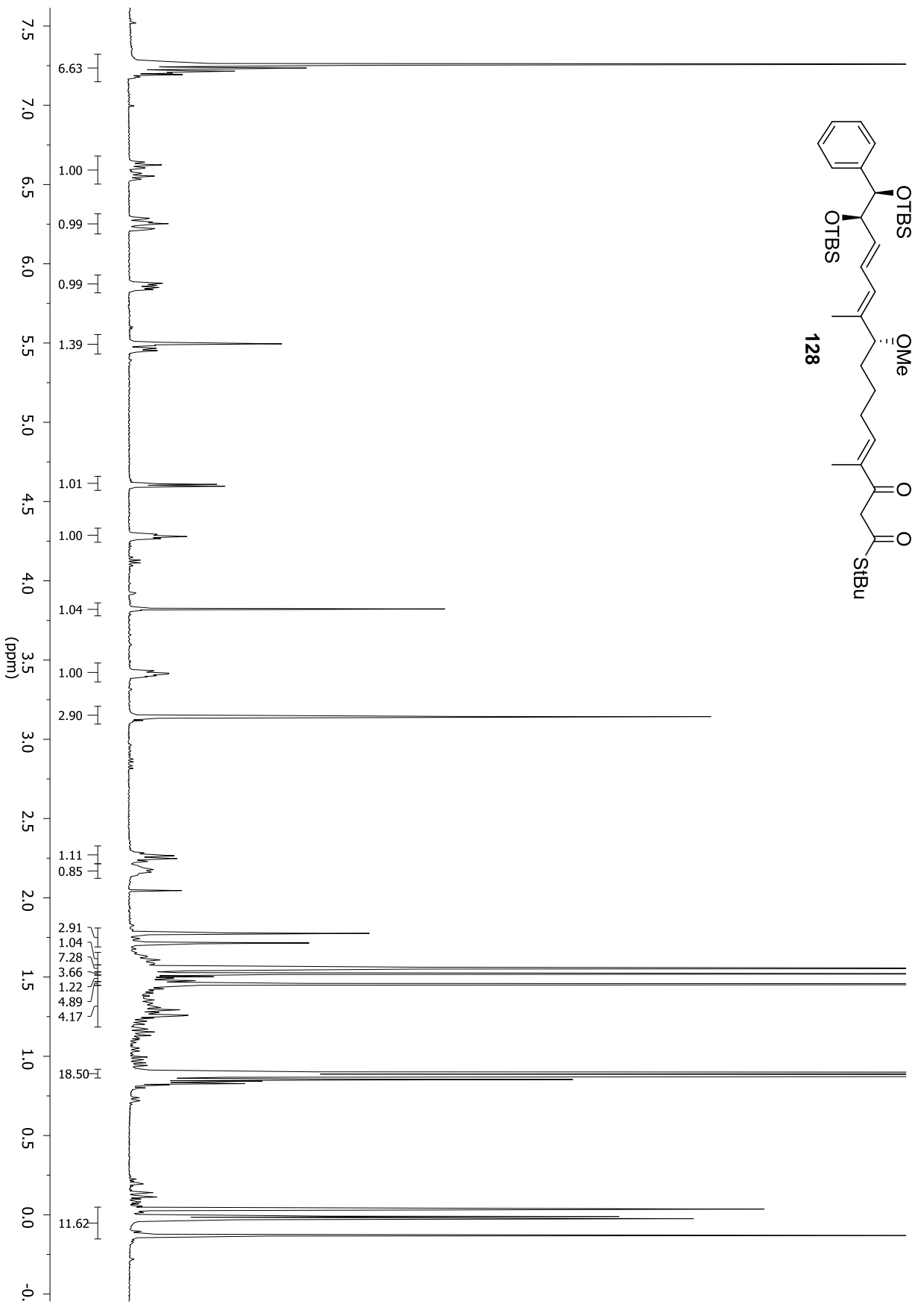
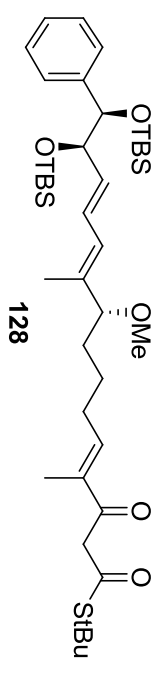


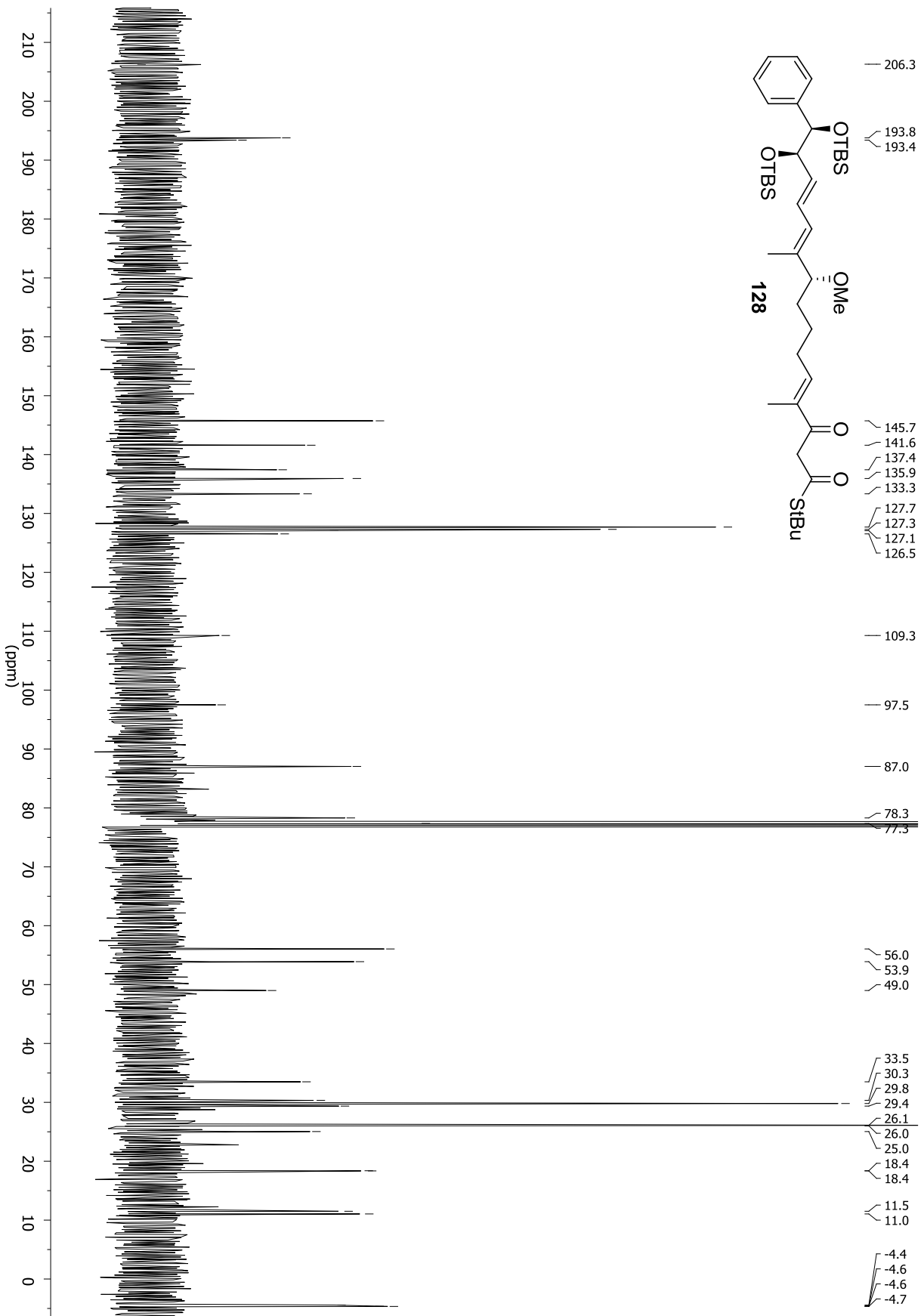


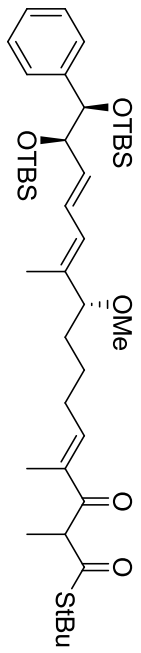
124



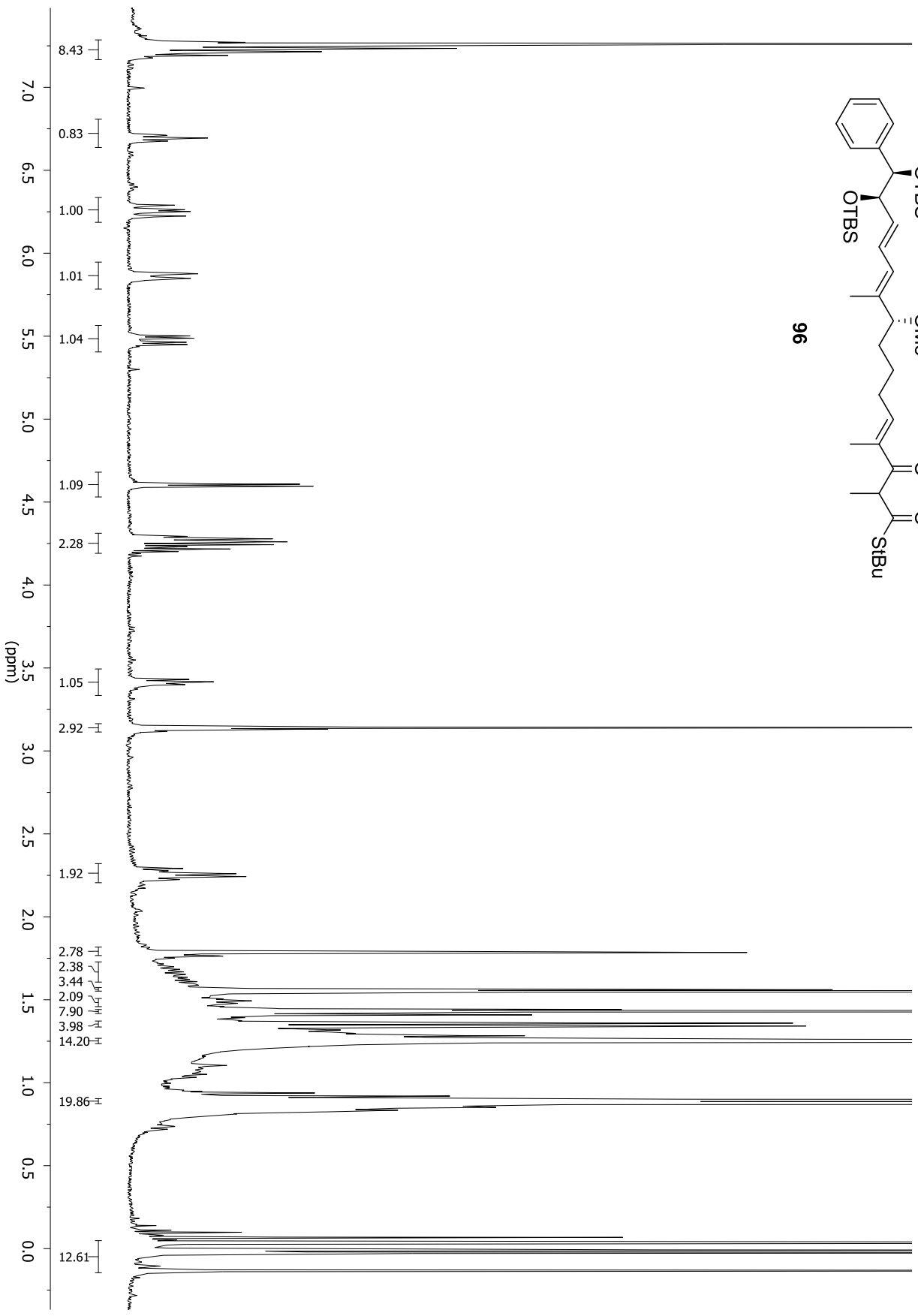




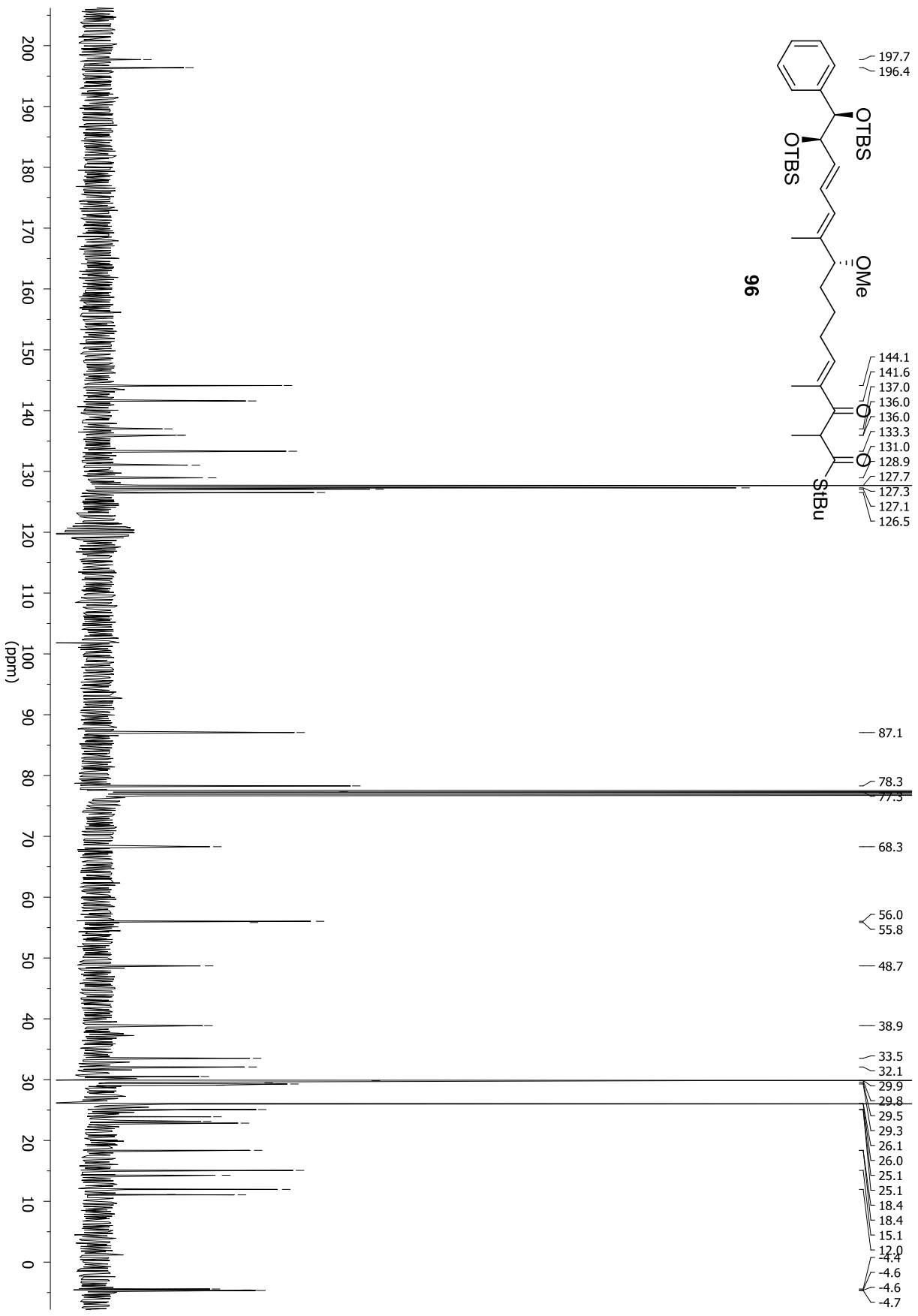


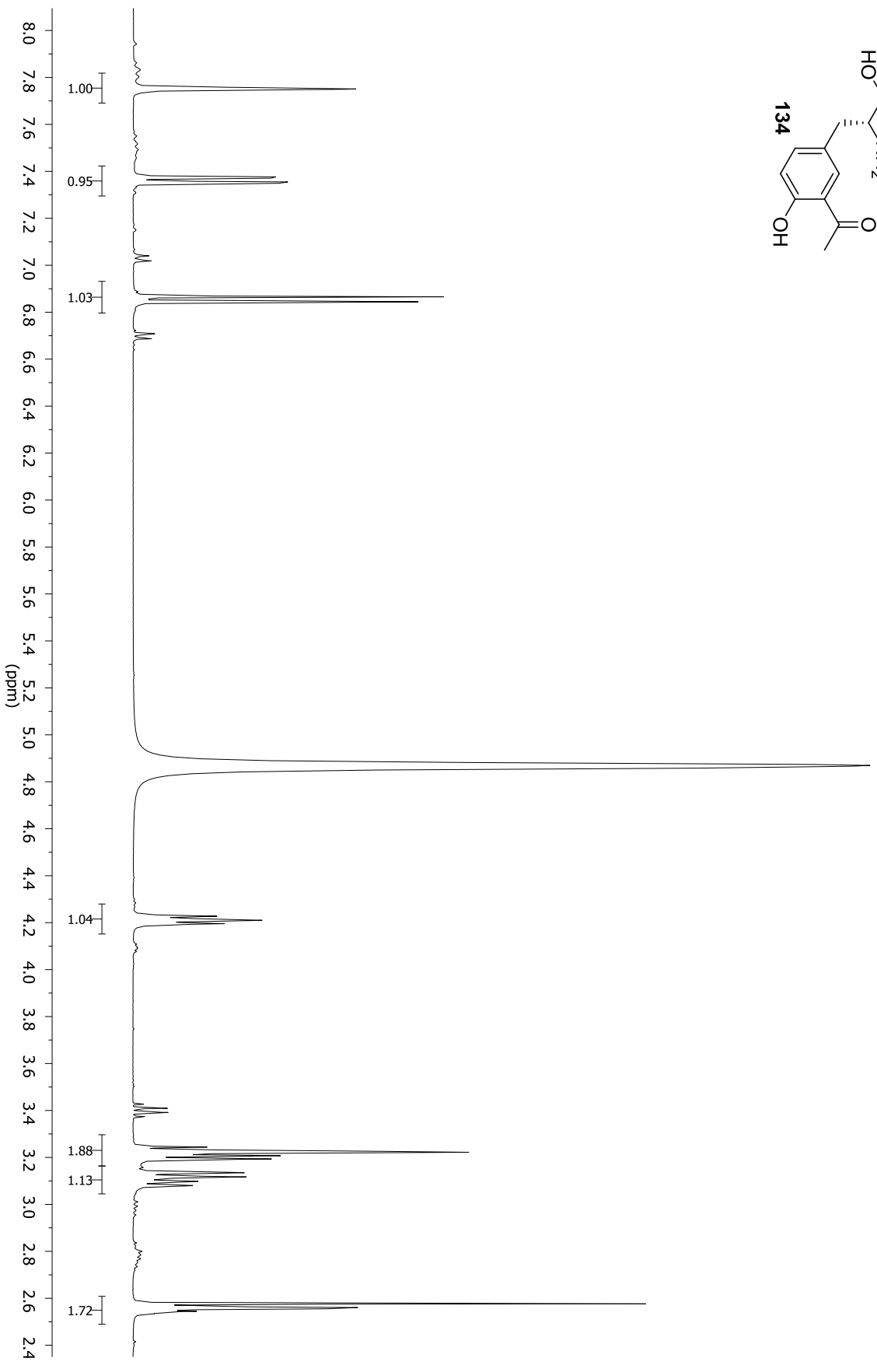
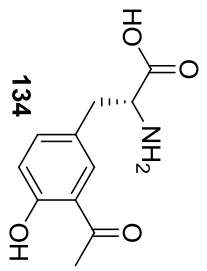


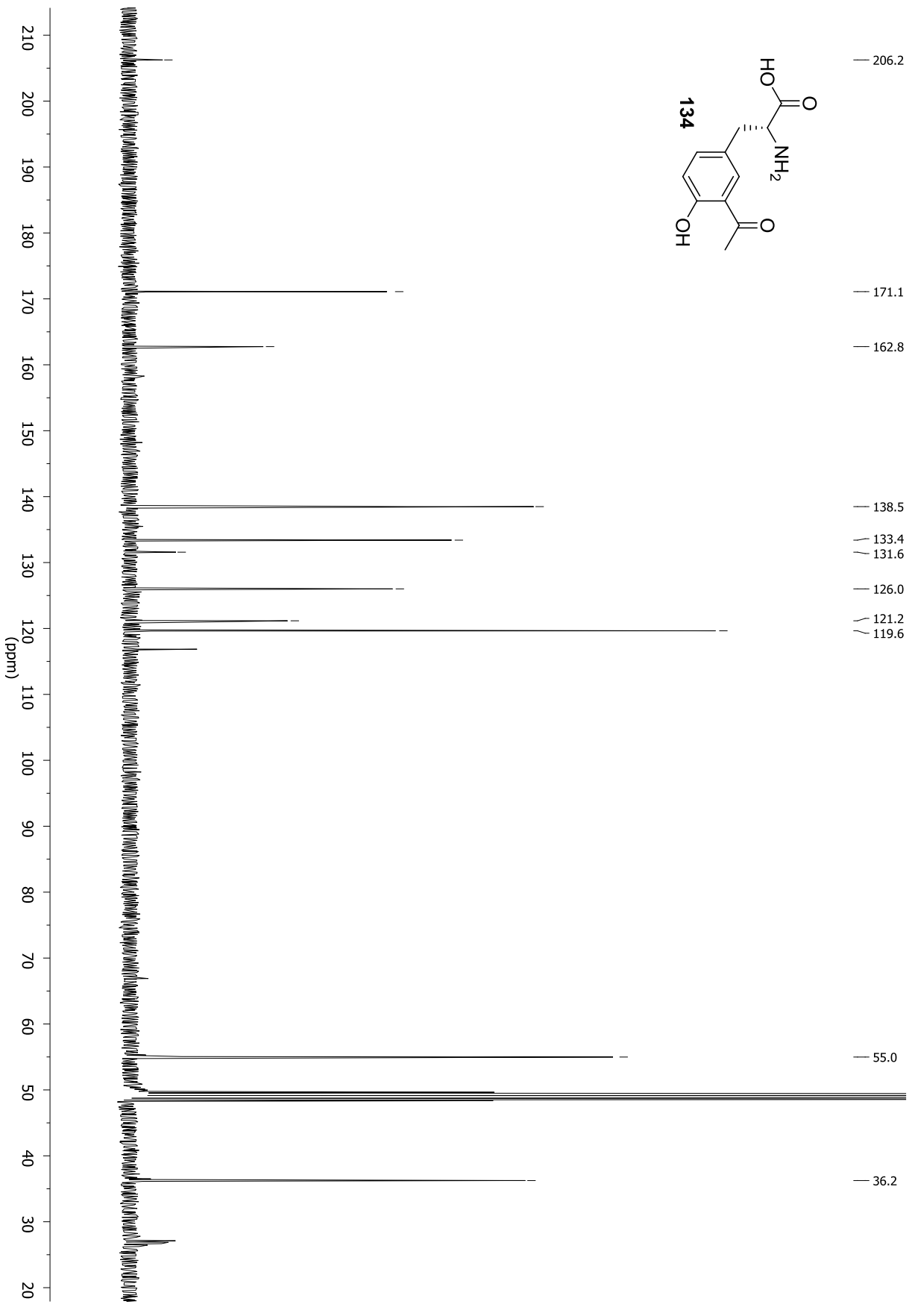
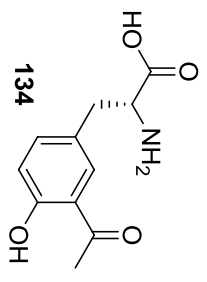
96

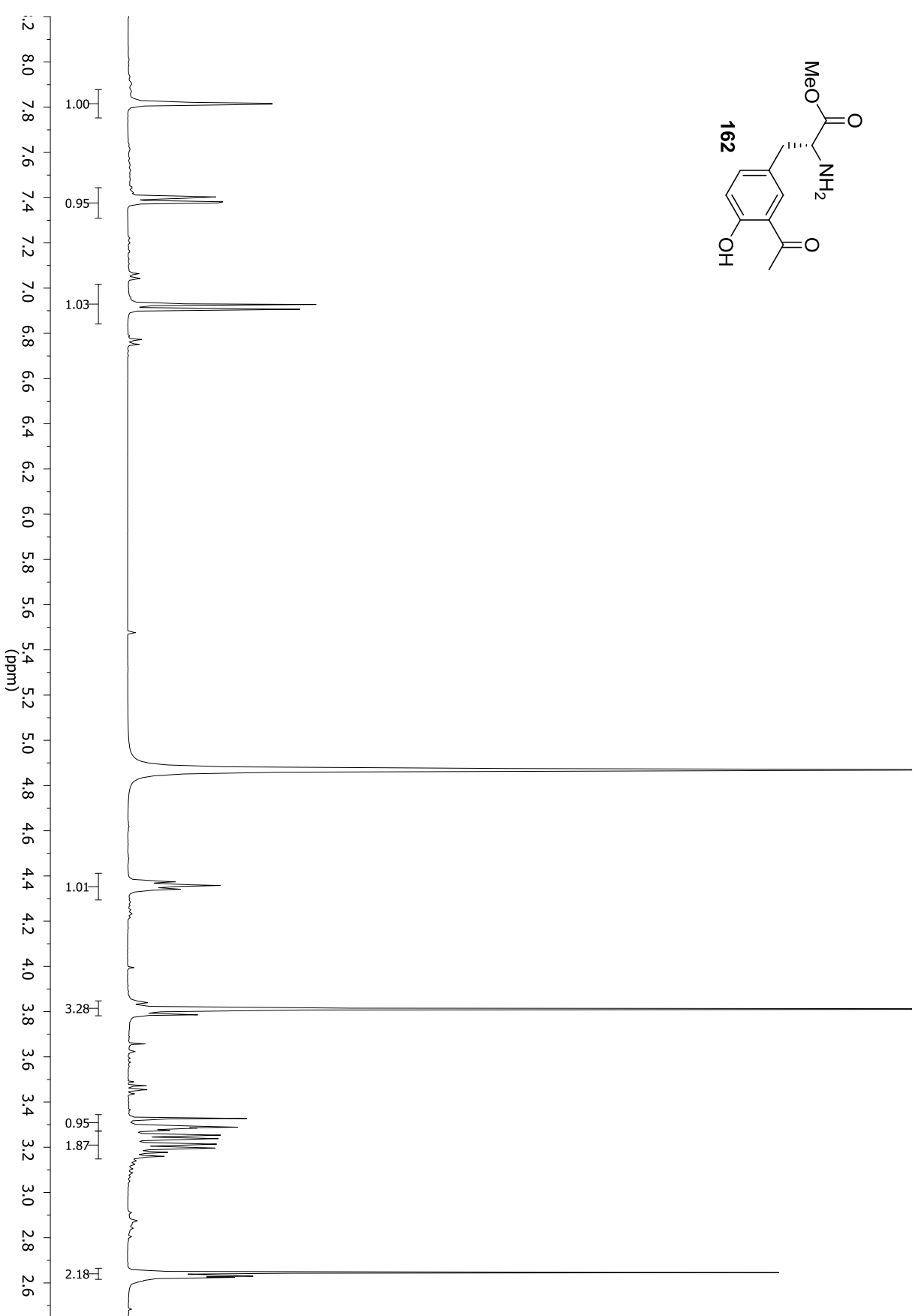
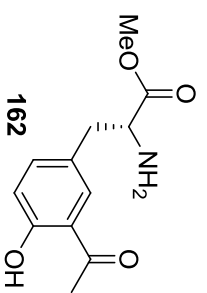


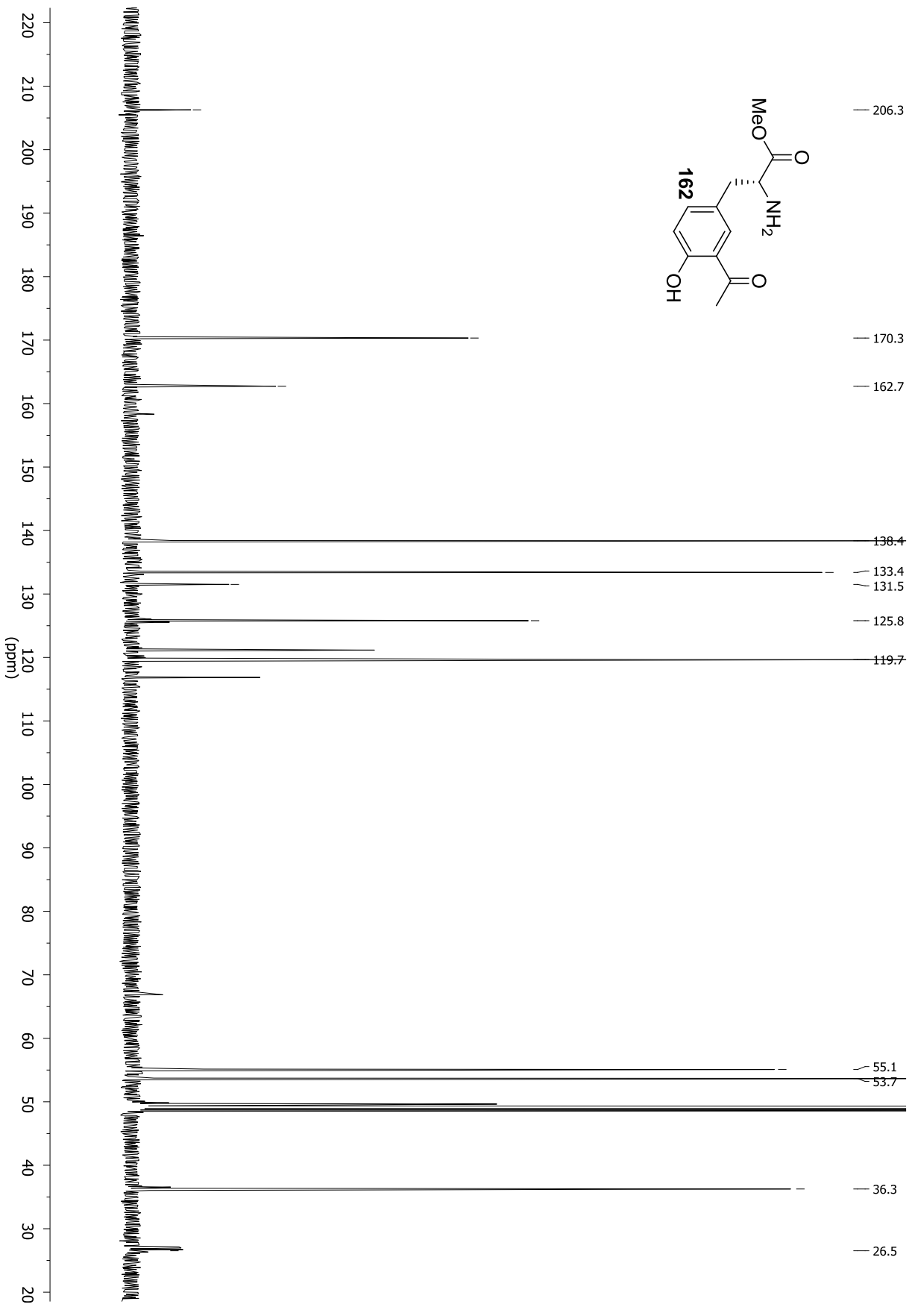


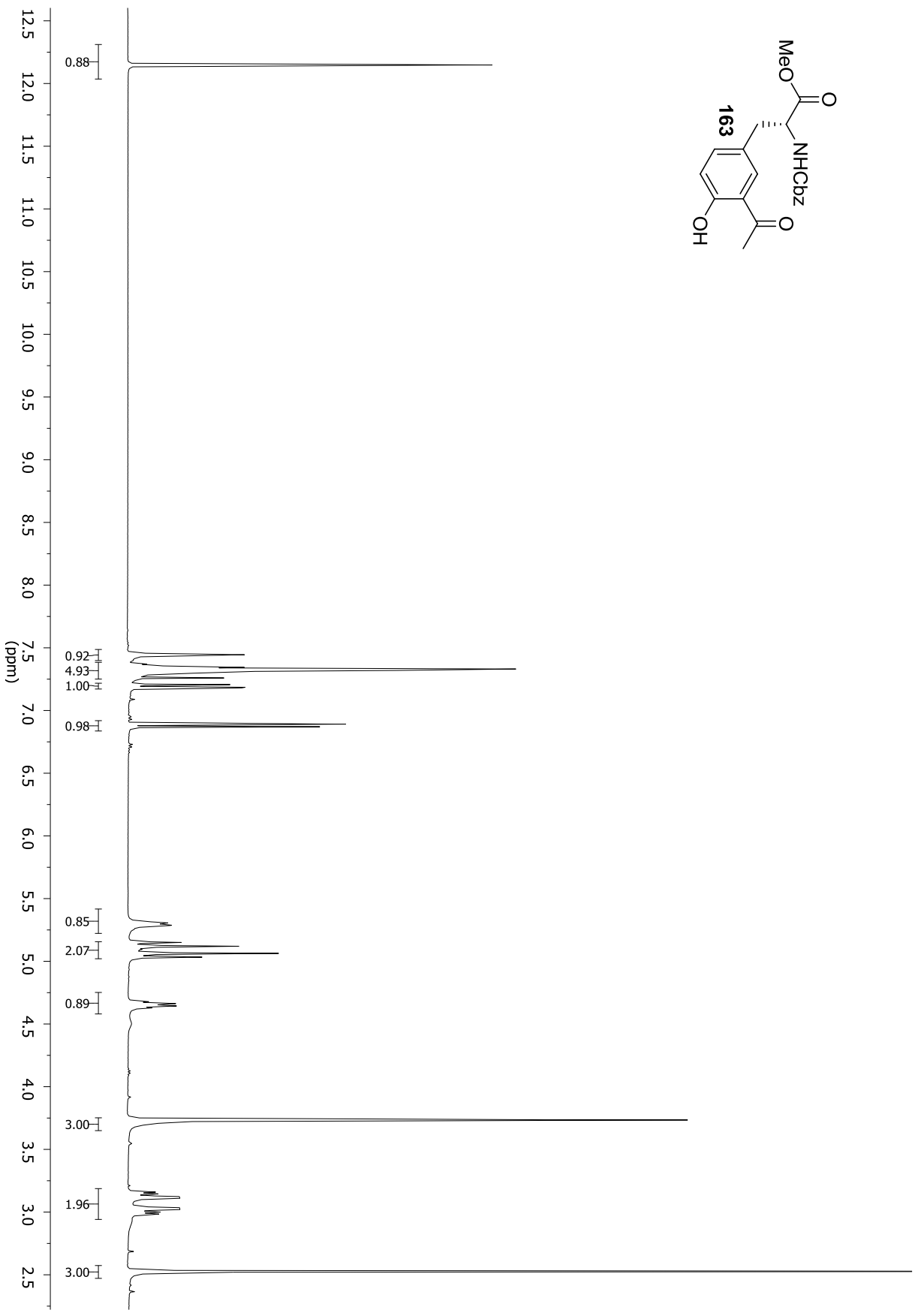
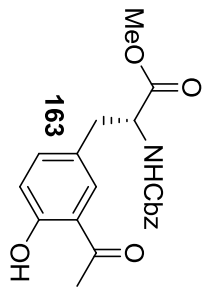


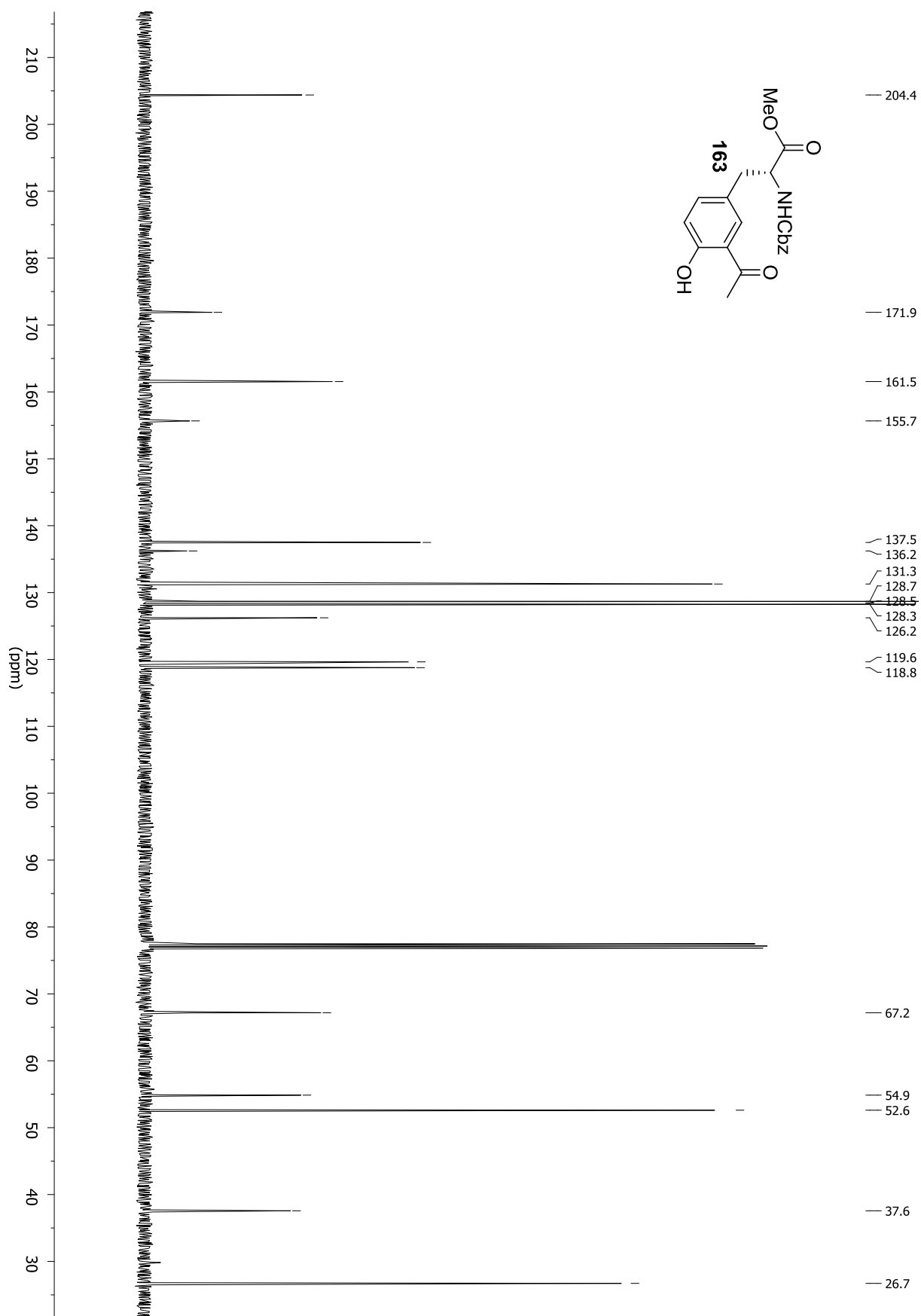


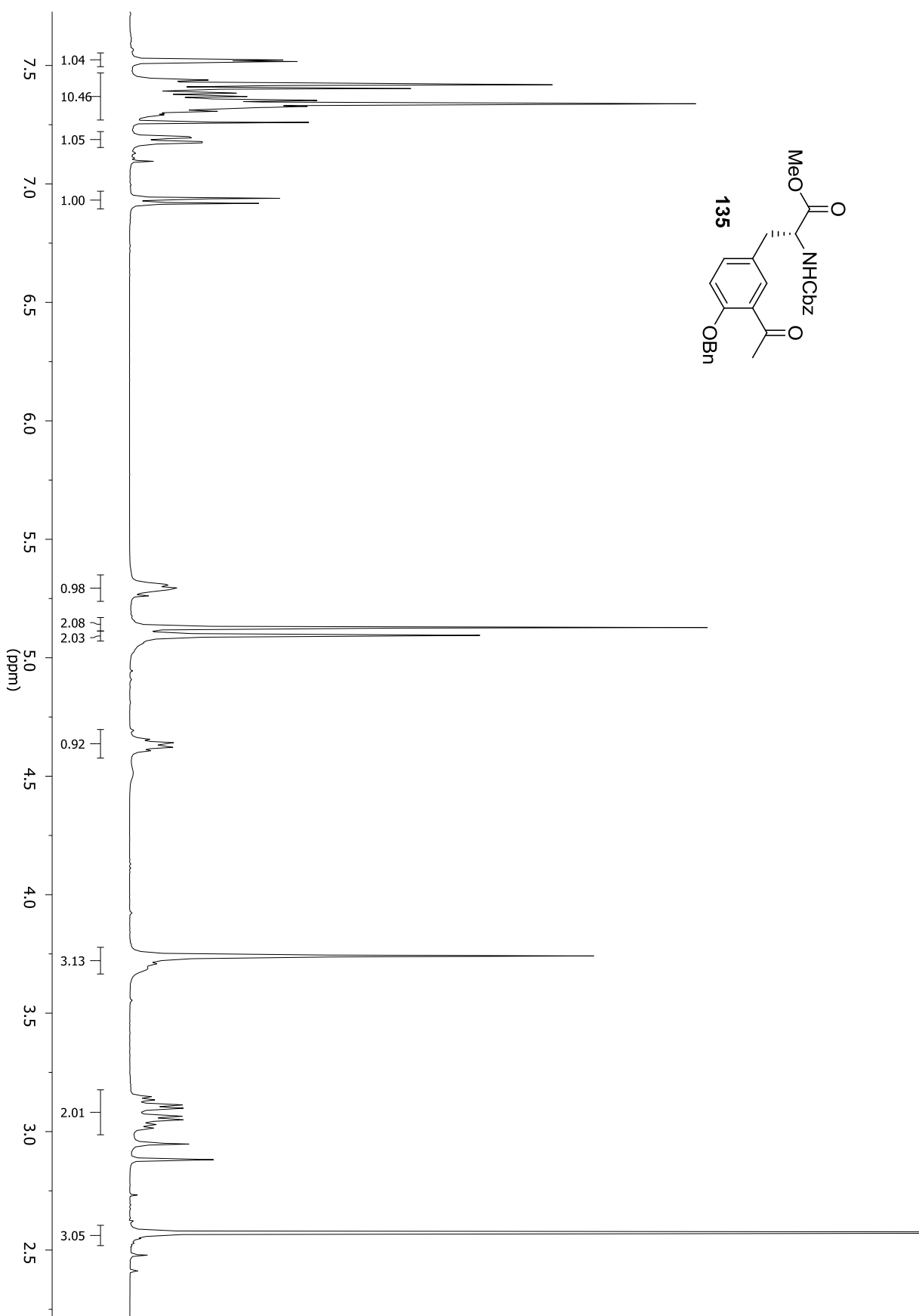
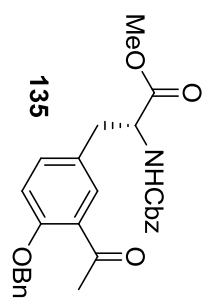




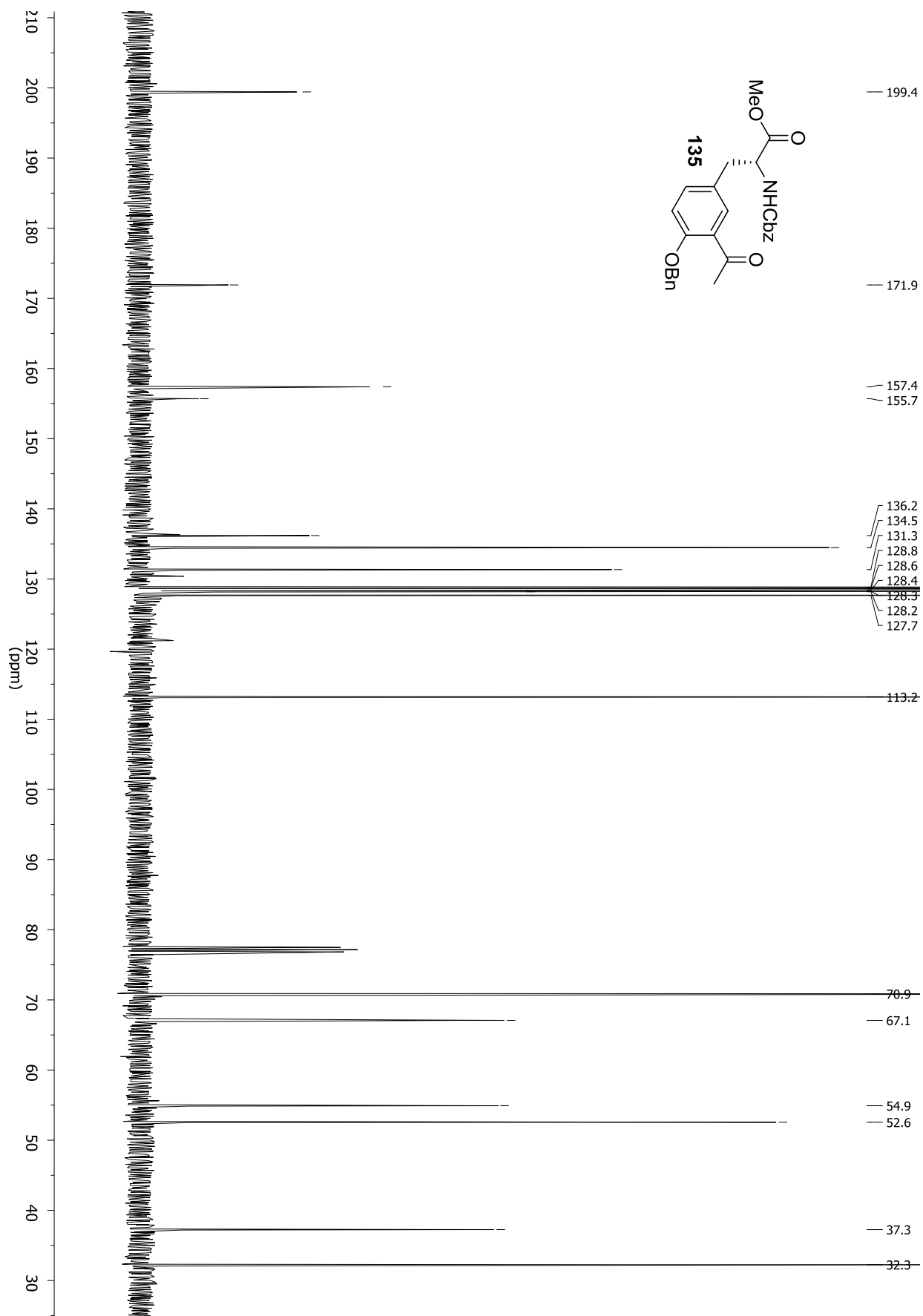


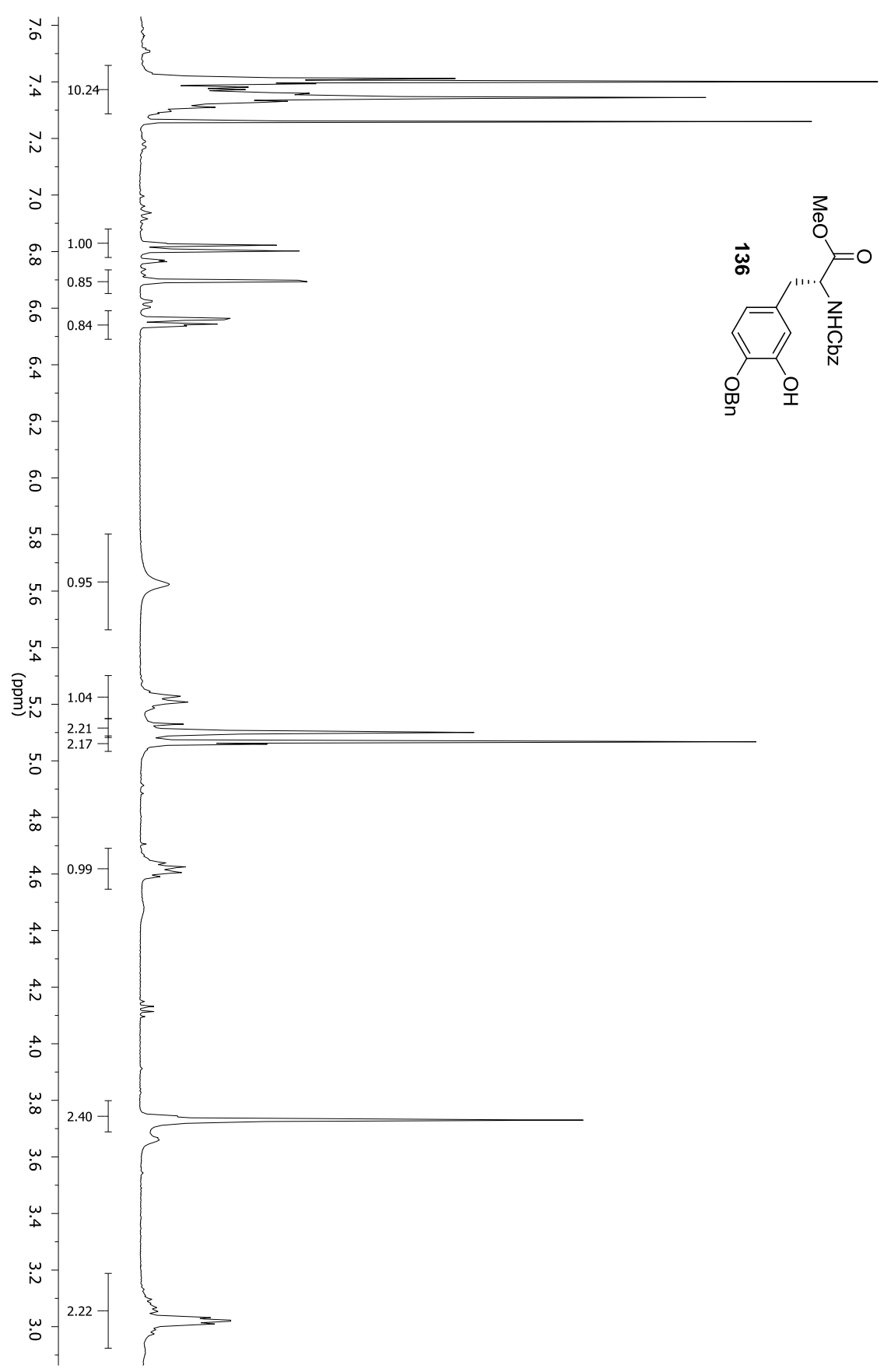
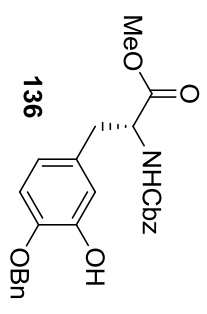


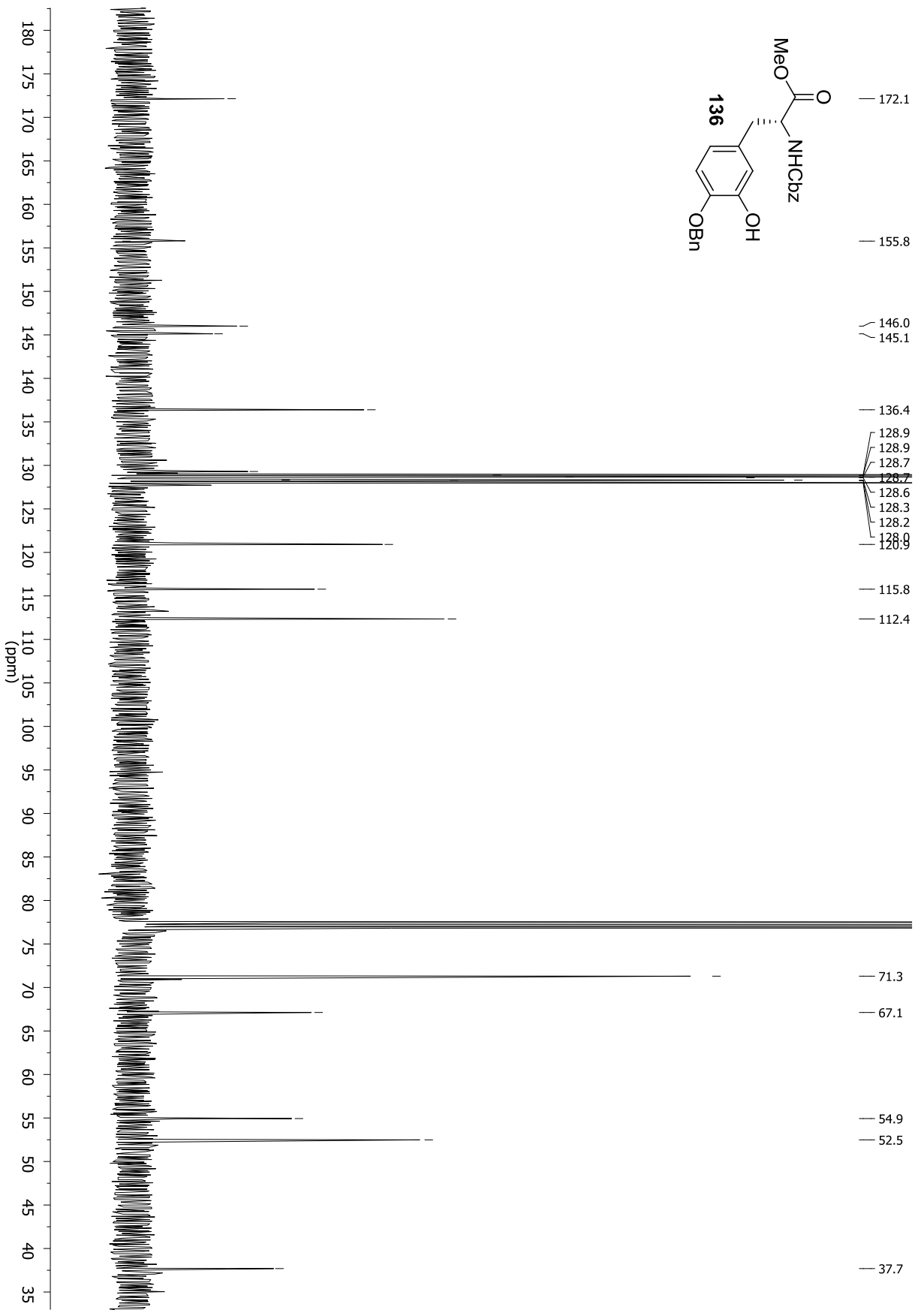


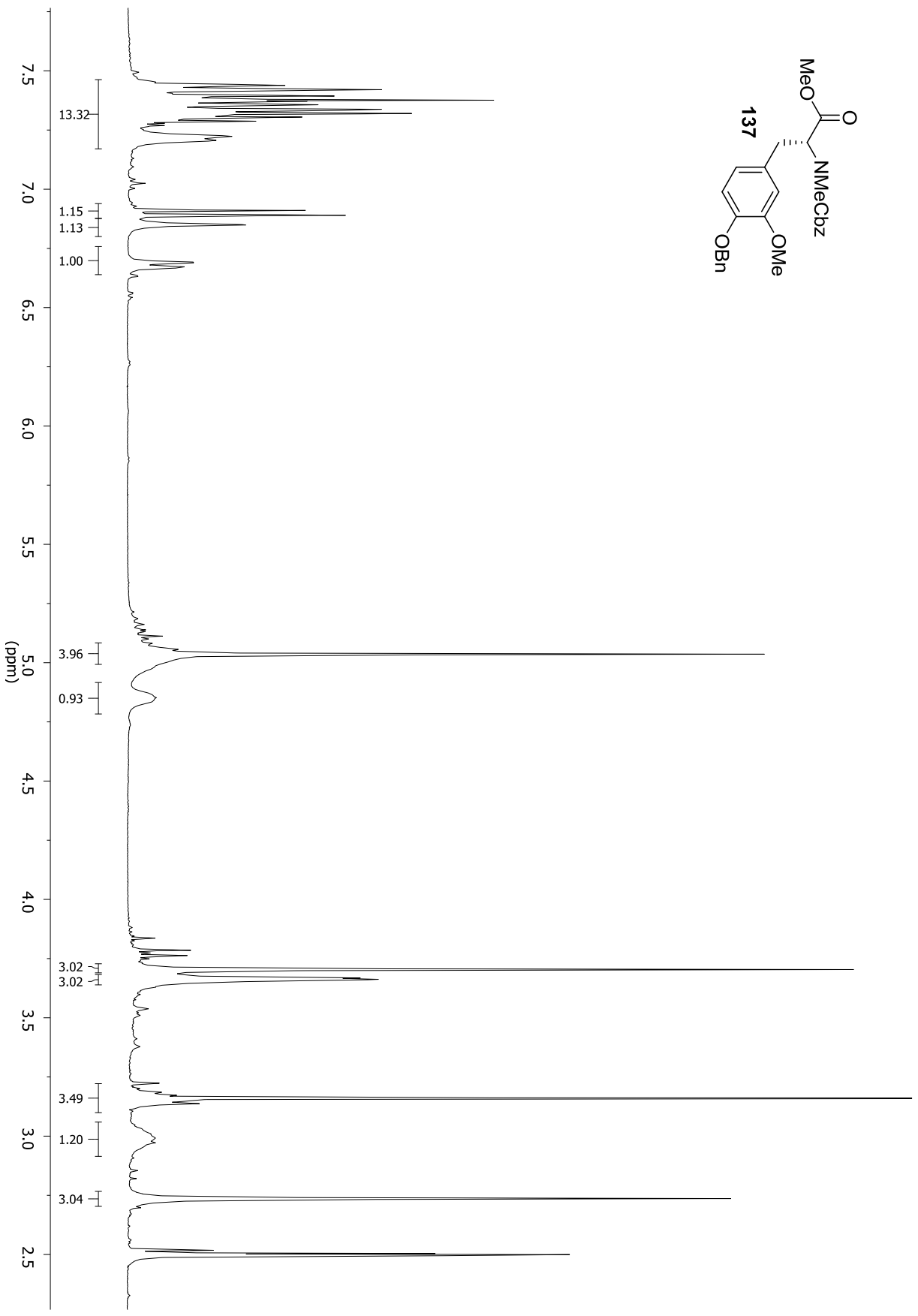
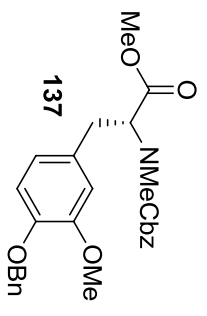


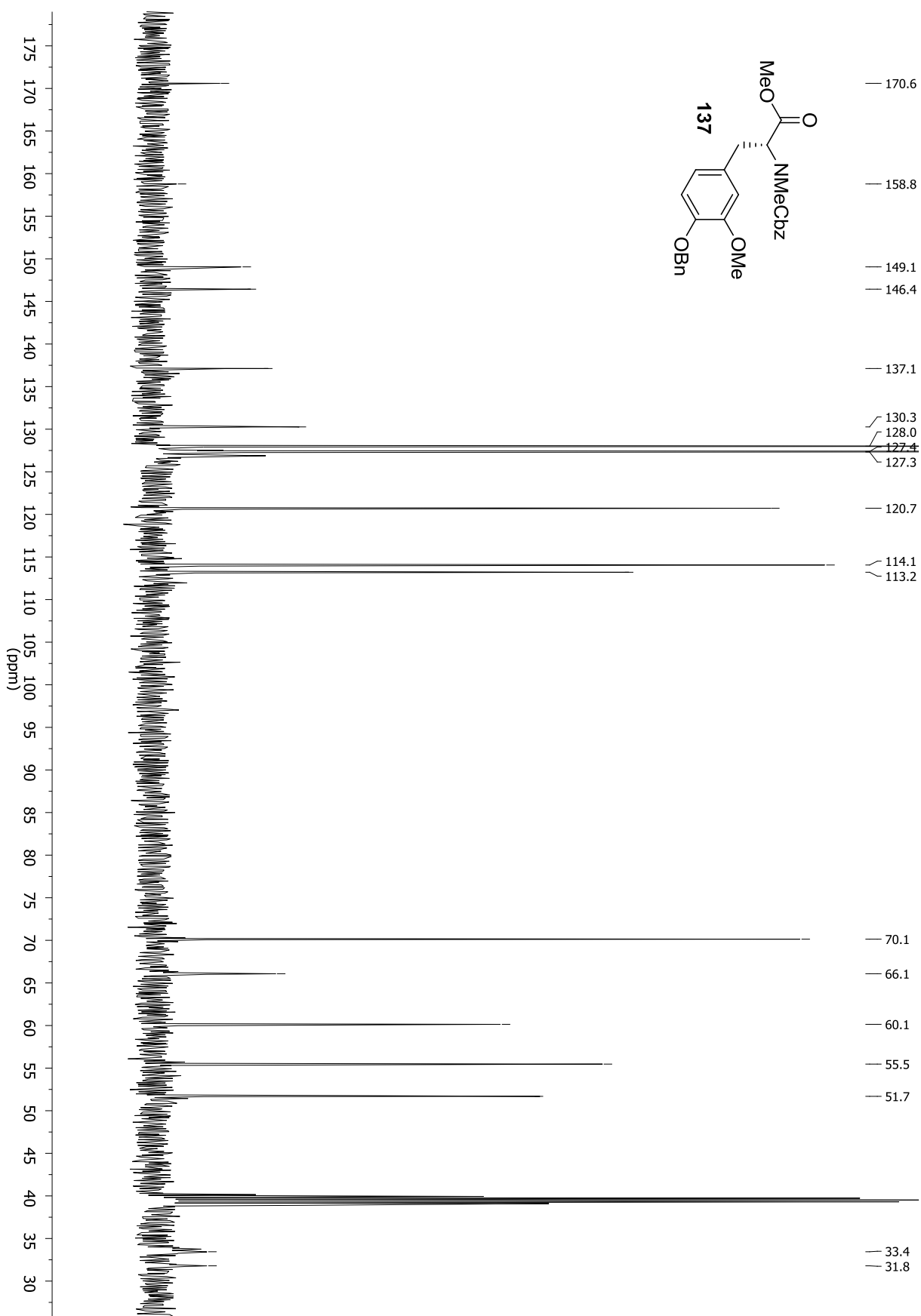
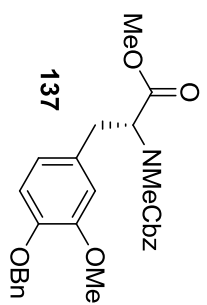


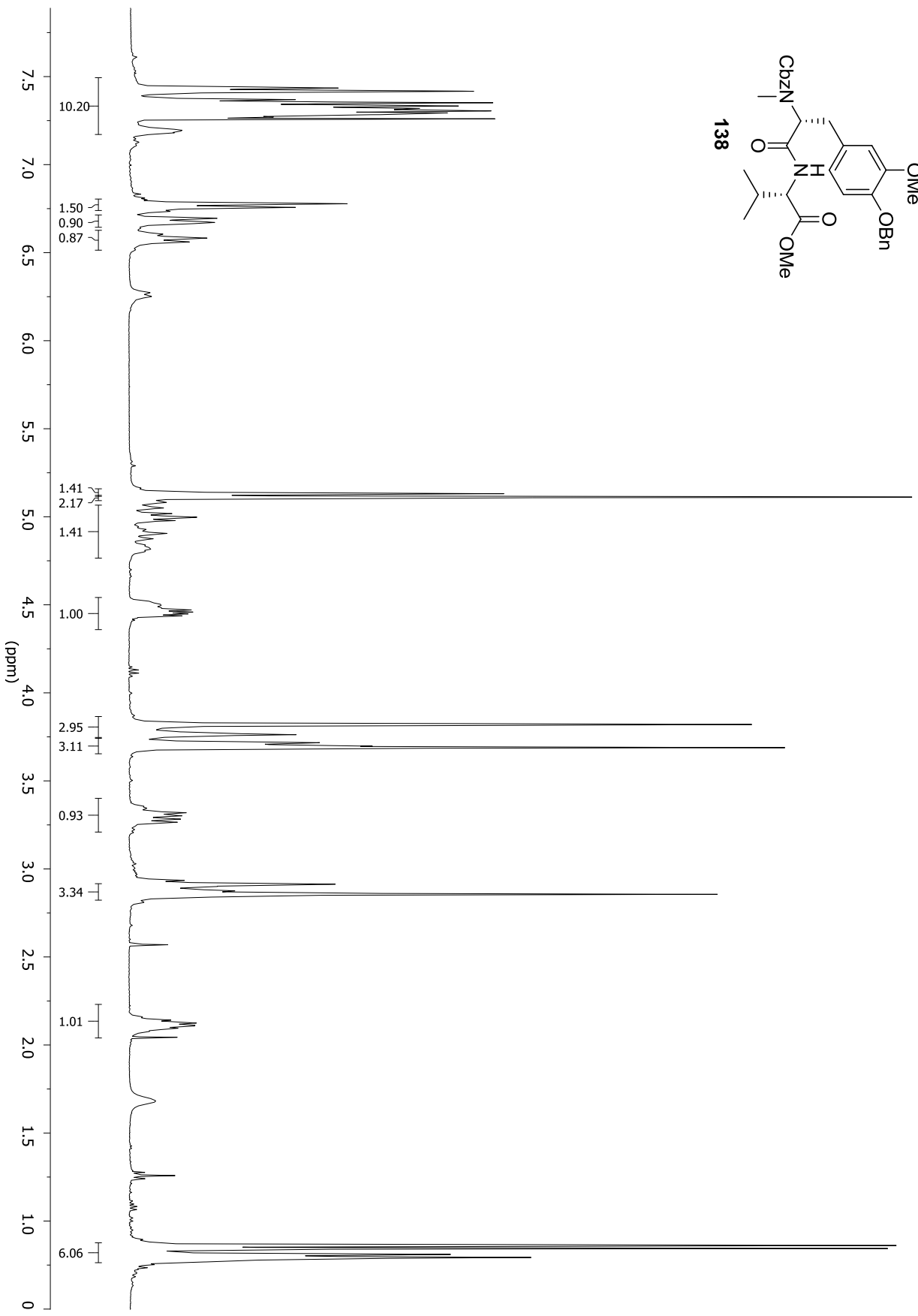
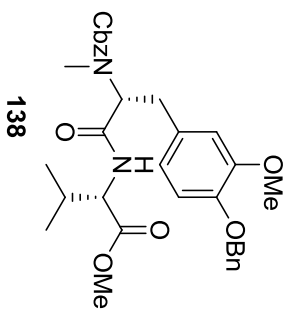


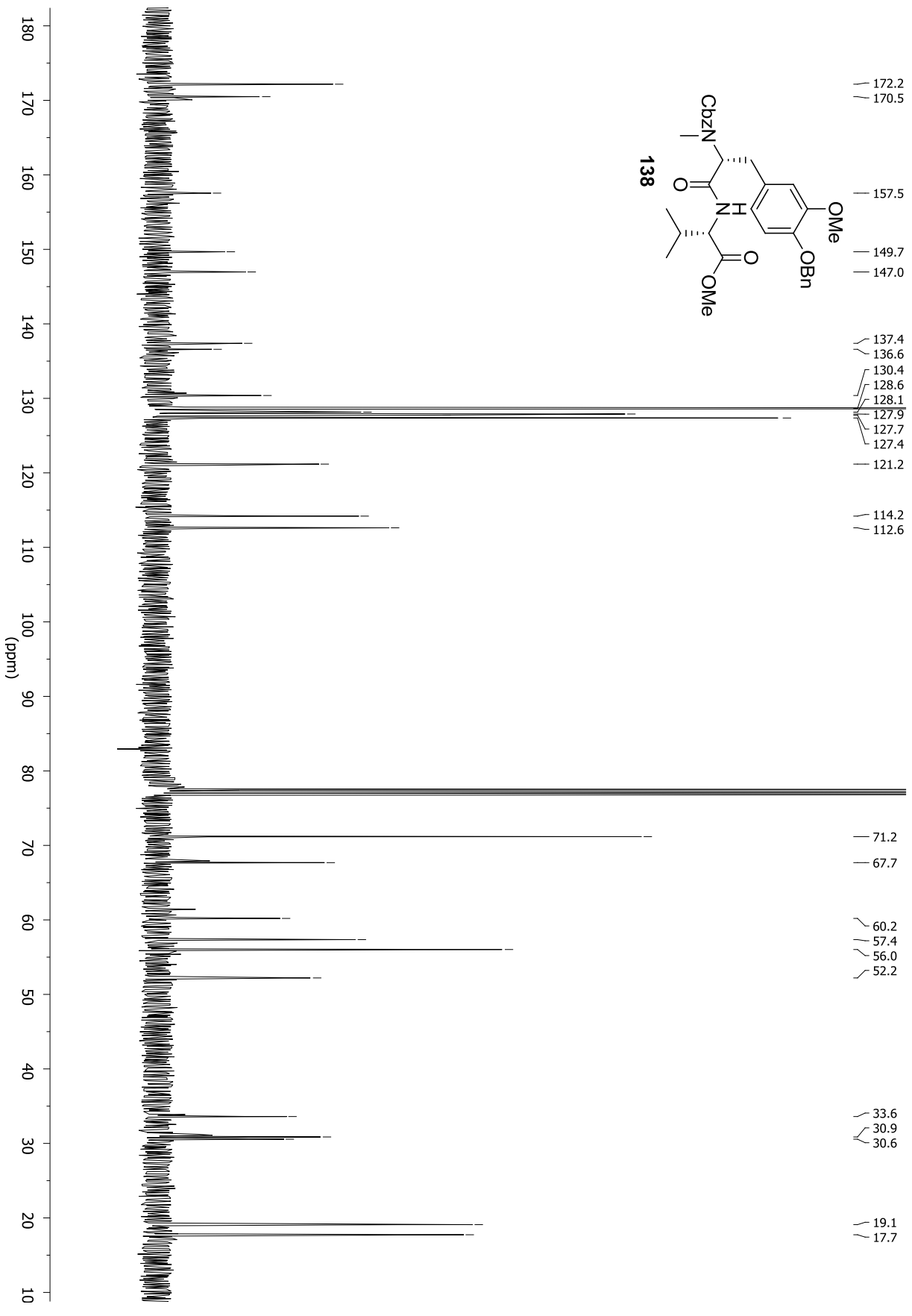


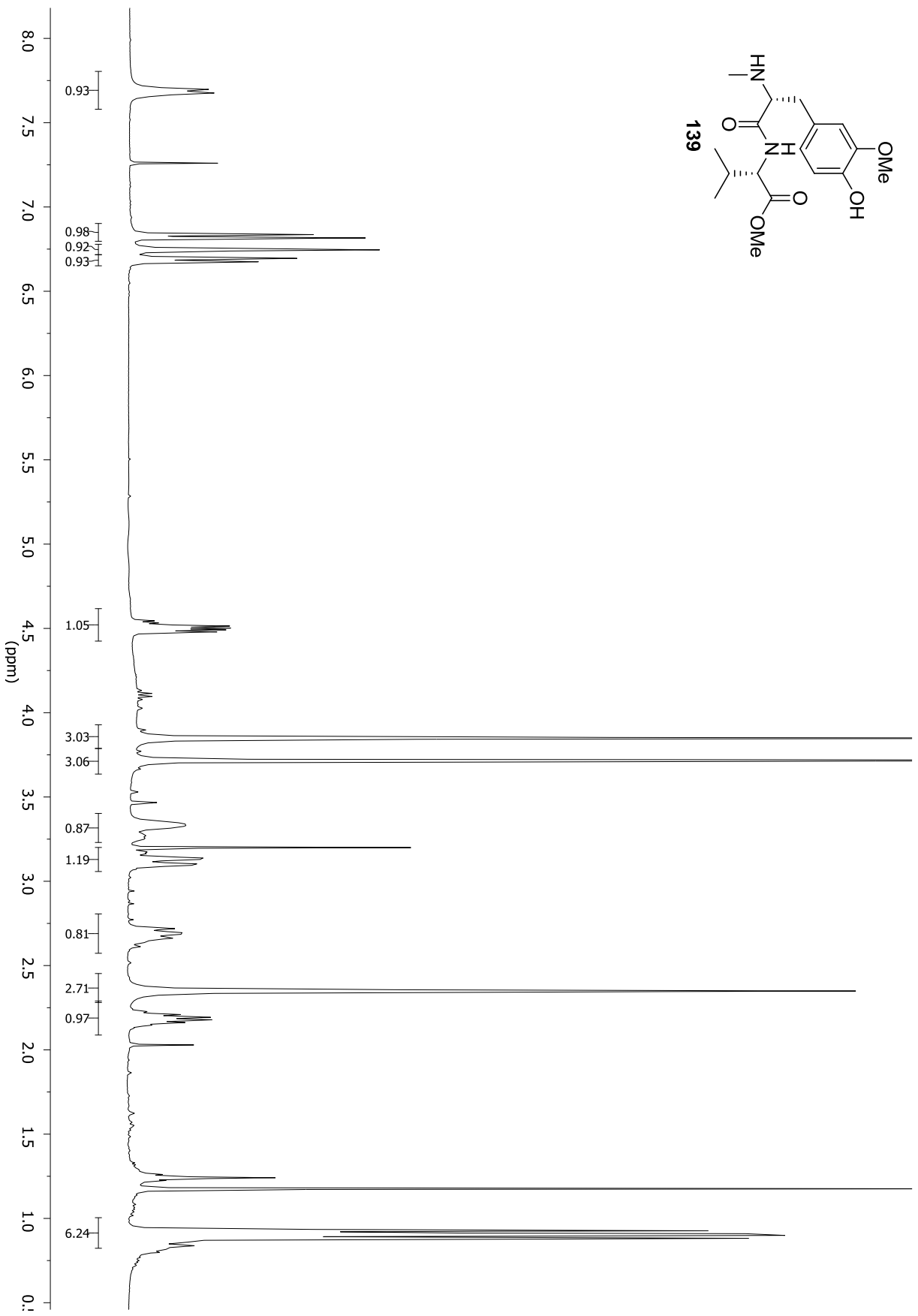
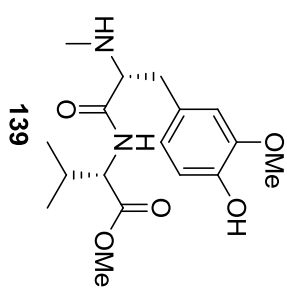




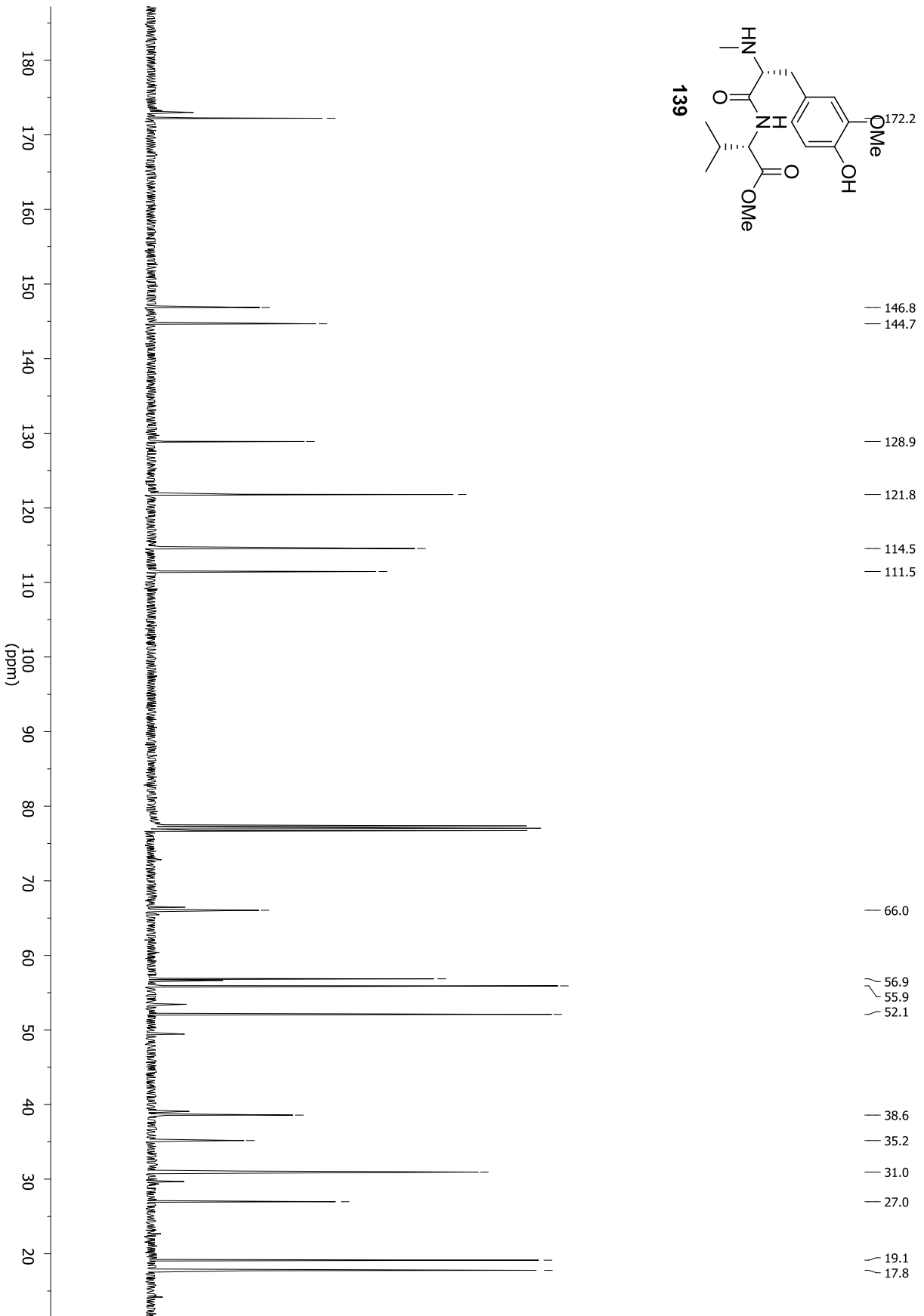
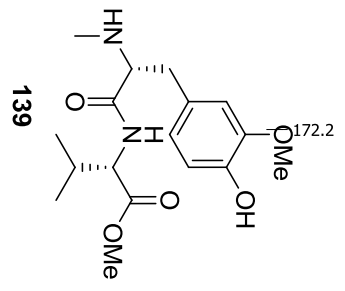


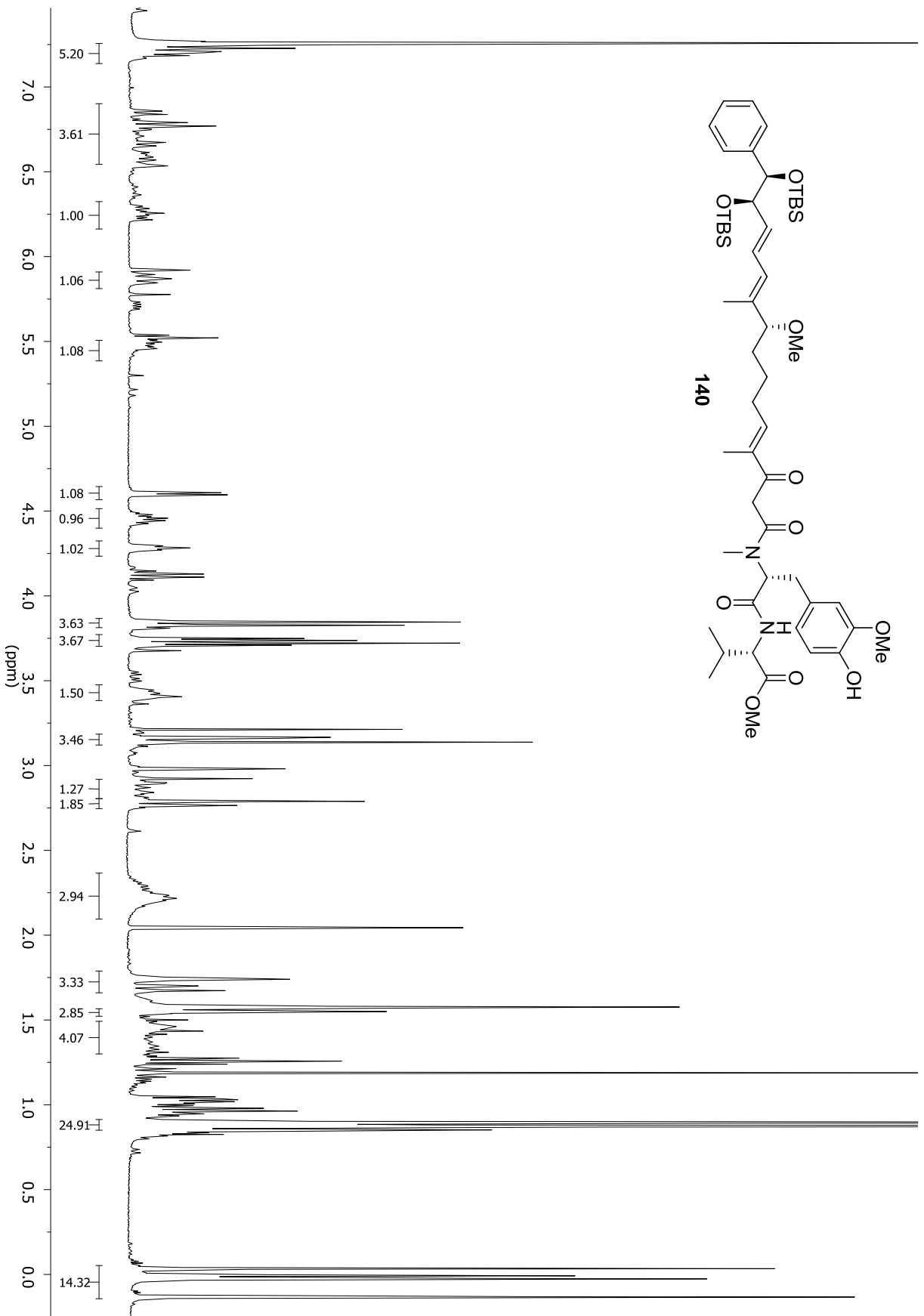












## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von März 2009 bis Mai 2012 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie an der Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse für die Überlassung der interessanten Themen, die Möglichkeit zur selbstständigen Arbeit sowie die Unterstützung und Betreuung während der Doktorarbeit. Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Arbeitskreises Kalesse danke ich für die gute Atmosphäre. Auch den Arbeitskreisen Kirschning, Boysen und Gaich danke ich für das angenehme Arbeitsklima und die Unterstützung auch über die Arbeitskreisgrenzen hinaus. Besonderer Dank gilt meinen ehemaligen und aktuellen Laborkolleginnen und Labornachbarn Dr. Claudia Schrader, Dr. Romy Heintze, Dr. Anastasie Weaver, Marc Timo Gieseler, Olaf Hartmann, Jannika Nowak, Andreas Rentsch und Bukuriye Govori für die lustigen Stunden und Aktivitäten innerhalb und außerhalb des Labors und für die Freundschaften, die sich so entwickelt haben.

Mein Dank geht ebenfalls an die fleißigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der NMR-Abteilung und der Massenspektrometrie Dr. Gerald Dräger, Dr. Jörg Fohrer, Dr. Edgar Hofer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Roswitha Reichel für das stetige Engagement, die vielen netten Gespräche und die Versorgung mit Schokolade sowie an Mihail Astratov für die stets vorhandene Hilfsbereitschaft.

Für die Korrekturvorschläge und hilfreichen Anmerkungen zu dieser Dissertation bedanke ich mich ganz herzlich bei Dr. Leila Bülow, Marc Timo Gieseler und Dr. Mike Boysen. Bei Dr. Tanja Gaich bedanke ich mich außerdem für das ständige offene Ohr und die vielen Ratschläge während der Laborzeit.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern, meinen beiden Omas, Karina und Holger sowie dem Rest meiner Familie, ohne deren bedingungslose und liebevolle Unterstützung diese Doktorarbeit nie entstanden wäre. Meinen Mädels und meiner Freundin Leila danke ich für den großen Zusammenhalt, die vielen lustigen Stunden und die Geduld, wenn die Zeit mal knapp oder die Laune schlecht war.

Nicht halb so schön wäre die Zeit ohne meinen Freund Dirk gewesen, der durch seine positive, offene und herzliche Art mein Leben bereichert hat. Vielen Dank für die kleinen und großen Aufmunterungen und den Rückhalt!

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

---

Name: Christine Jahns  
Geboren am: 31.07.1984  
Geburtsort: Uslar  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch

## Akademischer Werdegang

---

- Seit 03/2009 **Promotionsstudium** an der Leibniz Universität Hannover, Institut für Organische Chemie, Betreuung durch Prof. Dr. Markus Kalesse
- Thema: *Totalsynthese von Pellasoren A und Baceridin und Studien zur Totalsynthese der Aetheramide A und B*
  - Promotionsnote: sehr gut (1,0)
- 07/2008 – 01/2009 **Diplomarbeit** an der Leibniz Universität Hannover, Institut für Organische Chemie, Betreuung durch Prof. Dr. Markus Kalesse
- Thema: *Zur Synthese des C1-C6 Segmentes von Tedanolid C*
  - Diplomarbeitenote: sehr gut (1,0)
- 09/2003 – 01/2009 **Chemiestudium** an der Leibniz Universität Hannover, Abschluss: Dipl. Chemikerin
- Diplomprüfungen in organischer, anorganischer, technischer und physikalischer Chemie
  - Diplomgesamtnote: sehr gut (1,4)
- 07/2003 Erreichen der **Allgemeinen Hochschulreife** am Gymnasium Uslar
- Abiturnote: gut (2,3)

## Ausgewählte Veröffentlichungen und Präsentationen

---

C. Jahns, T. Hoffmann, S. Müller, K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Reichenbach, M. Kalesse, R. Müller „*Pellasoren: structure elucidation, biosynthesis and total synthesis of a cytotoxic secondary metabolite from Sorangium cellulosum*”  
Angewandte Chemie Int. Ed. Engl. **2012**, 51, 5239-5243.

- Posterpräsentationen
- „Studies Towards the Total Synthesis of Tedanolid C”
    - ESF-COST Natural Products Conference II, August 2009, Maratea (Italien)
    - 6. AIO Herbstkongress, November 2009, Berlin
  - „Studies Towards the Total Synthesis of Pellasoren”
    - 6. AIO Herbstkongress, November 2009, Berlin
    - ORCHEM, September 2010, Weimar
  - „Total Synthesis of Pellasoren”
    - ESF-COST Natural Products Conference IV, August 2011, Maratea (Italien)
- Vorträge
- „Total Synthesis of Pellasoren”
    - Vienna Symposium of Organic Chemistry, Mai 2011, Wien
    - NTH Bottom up Symposium, Oktober 2011, Warberg