

Studien zur Totalsynthese
von
Salinosporamid A und Prä-Soraphen

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Dirk Landsberg
geboren am 15.10.1982 in Stade

2012

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von August 2008 bis März 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: 12.06.2012

Für Dr. Heinz-Dieter Müller

Kurzfassung

Dirk Landsberg

Studien zur Totalsynthese von Salinosporamid A und Prä-Soraphen

Schlagworte: Naturstoffe, Totalsynthese, Salinosporamid A, Soraphen A

2003 entdeckten Fenical *et al.* Salinosporamid A und beschrieben die strukturelle Aufklärung. Der auch als Marizomib bekannte Sekundärmetabolit wurde aus *Salinospora tropica*, einem marinen Actinomyceten, isoliert. Diese Verbindung zeigt bemerkenswerte biologische Eigenschaften. Sie inhibiert die drei proteolytischen Bindungspunkte des 20S Proteasoms, ohne dabei andere Proteasen zu beeinflussen. Zusätzlich zeigt sie ausgeprägte *in vitro* Zytotoxizität gegen diverse Tumor Zelllinien (IC₅₀ von 10 nM und weniger), inklusive Velcade-resistenten Myelomen. Salinosporamid A befindet sich zur Zeit in klinischen Studien zur Entwicklung von Krebstherapeutika und liefert deshalb ein interessantes Ziel für die synthetische Chemie. In dieser Arbeit werden verschiedene Ansätze zu einer ökonomischen Totalsynthese von Salinosporamid A untersucht, wobei eine NHC Variante, eine doppelte Michael Addition und eine C–H-Bindungsaktivierung behandelt werden. Letztere führt zu einer methodischen Arbeit zur einfachen Erlangung von symmetrischen Harnstoffen.

Im zweiten Teil werden die Arbeiten zur Synthese eines Soraphen A Derivates beschrieben. Soraphen A ist ein makrozyklisches Poliketid, welches von Höfle *et al.* 1988 aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert und strukturell aufgeklärt wurde. Diese Verbindung zeigt ein großes Spektrum an fungiziden Eigenschaften, wobei der Wirkmechanismus in einer Inhibierung der eukaryotischen Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) besteht. Durch diese Eigenschaft kann die Anwendung als Therapeutikum für Fettleibigkeit, Diabetes und Krebs erweitert werden. In der Biosynthese von Soraphen A sind die letzten beiden enzymatischen Aktivitäten, eine Ketoreduktase und eine Dehydratase, inaktiv. Durch die Übersetzung der genetischen Information in den strukturellen Aufbau postulieren wir ein Soraphen Analogon, Pre-Soraphen, welches ein interessantes Ziel für die Totalsynthese liefert und die Aufmerksamkeit auf Teile des Moleküls lenkt, welche ideale Ansatzpunkte für SAR-Studien liefern könnten. Die Synthese der Fragmente beinhaltet die Anwendung von selten angewandten und angepassten synthetischen Strategien, sowie die Entwicklung von neuen Methodiken.

Abstract

Dirk Landsberg

Studies Towards the Total Syntheses of Salinosporamide A und Pre-Soraphen

Keywords: natural products, total synthese, salinosporamide A, soraphen A

Salinosporamide A was isolated and its structure elucidated by Fenical *et al.* in 2003. As it is also called, marizomib was isolated as a microbial secondary metabolite from *Salinospora tropica*, a marine actinomycete. This compound shows remarkable biological properties. It inhibits the three proteolytic sites of the 20S proteasome subunit without affecting any other protease activity and in addition shows great *in vitro* cytotoxicity towards multiple tumor cell lines (IC₅₀ of 10 nM and less) including Velcade-resistant myeloma cells. Salinosporamide A is in current clinical development of anti-cancer drugs and therefore a fascinating target in synthetic chemistry. In this work different strategies towards an economical total synthesis were performed, covering a C–H-bond activation which finally led to an easy synthesis of symmetric ureas, a NHC involving procedure and a double Michael addition approach.

In the second part of this work a derivate of soraphen A should be synthesized. Soraphen A is a macrocyclic polyketide which was isolated from *Sorangium cellulosum* myxobacteria and its structure elucidated by Höfle *et al.* in 1988. This very potent compound exhibits a broad spectrum of antifungal activities due to its binding to the eukaryotic acetyl CoA carboxylases (ACC). Due to this biological target the use of soraphen can be potentially extended into applications of treating obesity, diabetes and cancer. In the biosynthesis of soraphen A two of the last enzymatic activities, a ketoreductase and a dehydratase, are inactive. By translating the genetic information into the chemical structures we propose a soraphen analog, pre-soraphen, which discloses an interesting aim for total synthesis and direct our attention to regions of the molecule which serve as an ideal starting point for SAR-studies. The syntheses of the fragments include the application of rare and modulated synthetic strategies as well as the development of new methodologies.

Inhaltsverzeichnis

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS
2. EINLEITUNG.....	1
2.1 VORWORT.....	1
2.2 SALINOSPORAMID A	2
2.2.1 ISOLATION VON SALINOSPORAMID A AUS <i>SALINISPOA TROPICA</i>	3
2.2.2 BIOSYNTHESE VON SALINOSPORAMID A	4
2.2.3 WIRKMECHANISMUS VON SALINOSPORAMID A.....	6
2.2.4 VORARBEITEN ZUR TOTALSYNTHESE VON SALINOSPORAMID A	9
2.3 PRÄ-SORAPHEN	11
2.3.1 ISOLATION VON SORAPHEN A AUS <i>SORANGIUM CELLULOSUM</i>	11
2.3.2 BIOSYNTHESE VON SORAPHEN A	12
2.3.3 WIRKMECHANISMUS VON SORAPHEN A.....	15
2.3.4 VORARBEITEN ZUR TOTALSYNTHESE VON SORAPHEN A.....	17
3. AUFGABENSTELLUNG UND ZIELSETZUNG	18
3.1 STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE VON SALINOSPORAMID A.....	18
3.2 STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE VON PRÄ-SORAPHEN.....	19
4. STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE VON SALINOSPORAMID A	20
4.1 SYNTHESE VON SALINOSPORAMID A ÜBER EINE C–H-AKTIVIERUNG.....	20
4.1.1 RETROSYNTHESE.....	20
4.1.2 SYNTHESE DES HMGA-MONOAMIDS.....	20
4.1.3 MODELL ZUR C–H-AKTIVIERUNG.....	22
4.2 HARNSTOFFE	25
4.3 SYNTHESE VON SALINOSPORAMID A ÜBER UMSETZUNG MIT <i>N</i> -HETEROZYKLISCHEN CARBENEN	29
4.4 SYNTHESE VON SALINOSPORAMID A ÜBER ZWEIFACHE MICHAEL-ADDITION.....	32
4.4.1 RETROSYNTHESE.....	32
4.4.2 LACTAMISIERUNG	32
4.4.3 LACTONISIERUNG.....	35

5.	STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE VON PRÄ-SORAPHEN	42
5.1	RETROSYNTHESE	42
5.2	SYNTHESE DES WESTFRAGMENTS VON PRÄ-SORAPHEN.....	43
5.2.1	DYNAMISCH KINETISCHE RACEMATSPALTUNG.....	43
5.2.2	ASYMMETRISCHE REDUKTION	46
5.2.3	ASYMMETRISCHE 1,2- GRIGNARD-ADDITION.....	47
5.2.4	ANDO-OLEFINIERUNG	50
5.2.5	DIHYDROXYLIERUNG	52
5.3	SYNTHESE DES OSTFRAGMENTS VON PRÄ-SORAPHEN.....	59
5.3.1	VINYLOGE MUKAIYAMA ALDOL REAKTION	59
5.3.2	FUNKTIONALISIERUNG DER ALKOHOLE	64
5.3.3	OLEFINIERUNG	65
5.3.4	ALTERNATIVE ANSÄTZE ZUR SYNTHESE DES OSTFRAGMENTS.....	67
5.4	FRAGMENTKUPPLUNG UND MAKROZYKLISIERUNG	69
5.4.1	INTRAMOLEKULARE JULIA–KOCIENSKI-OLEFINIERUNG	69
5.4.2	KONKURRENZLACTONISIERUNG	71
6.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	74
6.1	ZUSAMMFASSUNG DES SALINOSPORAMID A-PROJEKTS.....	74
6.2	AUSBLICK DES SALINOSPORAMID A-PROJEKTS	75
6.3	ZUSAMMFASSUNG DES PRÄ-SORAPHEN-PROJEKTS.....	76
6.4	AUSBLICK DES PRÄ-SORAPHEN-PROJEKTS	78
7.	EXPERIMENTELLER TEIL.....	82
7.1	ALLGEMEINE BEMERKUNGEN.....	82
7.2	VERSUCHSBESCHREIBUNGEN SALINOSPORAMID A.....	84
7.3	VERSUCHSBESCHREIBUNGEN PRÄ-SORAPHEN.....	127
8.	SPEKTRENANHANG.....	164

1. Abkürzungsverzeichnis

A	-	Adenylierungsdomäne
Å	-	Ångström (0.1 nm)
abs.	-	absolutiert
Ac	-	Acetyl
ACC	-	Acetyl-CoA Carboxylase
AcOH	-	Essigsäure
ACP	-	Acylcarrierprotein
AD	-	asymmetrische Dihydroxylierung
ADP	-	Adenosin-5'-diphosphat
AMP	-	Adenosin-5'-monophosphat
Ar	-	Aryl
AT	-	Acyltransferase
ATP	-	Adenosin-5'-triphosphat
BCCP	-	Biotin-Carboxylase-Trägerprotein (biotin carboxylase carrier protein)
BDMAEE	-	Bis-[2-(<i>N,N</i> -dimethylamino)-ethyl]-ether
BINOL	-	1,1'-Bi-2-naphthol
BOP	-	Benzotriazol-(1-yl)oxy)-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat
BOP-Cl	-	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid
brsm	-	basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial (based on recovered starting material)
bzw.	-	beziehungsweise
C	-	Kondensationsdomäne (condensation domain)
CBS	-	Corey-Bakshi-Shibata
CoA	-	Coenzym A
CSA	-	Camphersulfonsäure (camphersulfonic acid)
DAIB	-	Diacetyliodbenzol
DBU	-	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	-	Dünschichtchromatographie
DDQ	-	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	-	Diethylazodicarboxylat
DHQD	-	Dihydrochinidin (dihydroquinidine)
DiBAI-H	-	Diisopropylaluminiumhydrid
DIPEA	-	Di- <i>iso</i> -propylethylamin
DIPT	-	Di- <i>iso</i> -propyltartrat
DMAP	-	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	-	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	-	Dimethylsulfoxid
dr	-	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)
EDCI	-	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid
ee	-	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)

eq.	-	Äquivalente
ESI	-	Elektrospray-Ionisation
esp	-	$\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetramethyl-1,3-benzylidipropionsäure
Et	-	Ethyl
g	-	Gramm
ges.	-	gesättigt
h	-	Stunde
HBTU	-	O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HMGA	-	3-Hydroxy-3-methylglutarsäure (3-hydroxy-3-methylglutaric acid)
HOBt	-	1-Hydroxybenzotriazol
HRMS	-	High Resolution Mass Spectroscopy
HWE	-	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	-	Hertz
HZI	-	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
IBX	-	2-Iodoxybenzoesäure
IMesCl	-	1,3-Bismesityl-1-imidazoliumchlorid
Ind	-	Indolin
Ipc	-	Isopinocampheyl
<i>J</i>	-	Kopplungskonstante
KHMDS	-	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	-	konzentriert
KS	-	Ketosynthese
LA	-	Lewis-Säure (lewis acid)
LiHMDS	-	Lithiumhexamethyldisilazid
M	-	Molar
<i>m</i> -CPBA	-	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	-	Methyl
mg	-	Milligramm
MHz	-	Megahertz
min	-	Minute
mL	-	Milliliter
mm	-	Millimeter
mmol	-	Millimol
Mol. Wt.	-	Molgewicht (molecular weight)
MPA	-	Methoxyphenyllessigsäure (methoxy phenyl acidic acid)
MS	-	Massenspektrometrie
Ms	-	Mesyl
MS	-	Molsieb
MTBE	-	<i>tert</i> -Butylmethylether
<i>n</i> -BuLi	-	<i>n</i> -Butyllithium
NaHMDS	-	Natriumhexamethyldisilazid

NHC	-	<i>N</i> -heterozyklisches Carben
nm	-	Nanometer
NMR	-	Kernresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance)
NRPS	-	nichtribosomale Peptid-Synthetase
PCP	-	Peptidylcarrierprotein
PG	-	Schutzgruppe (protecting group)
Ph	-	Phenyl
PivCl	-	Pivaloylsäurechlorid
PKS	-	Polyketid Synthase
PMB	-	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMBz	-	<i>p</i> -Methoxybenzoyl
PP _i	-	Diphosphat
ppm	-	parts per million
PPTS	-	Pyridinium <i>p</i> -Toluylsulfonat
PT	-	1-Phenyltetrazol
quant.	-	quantitativ
R	-	Rest
RCM	-	Ringschlussmetathese (ring closing metathesis)
RT	-	Raumtemperatur
SAE	-	asymmetrische Sharpless Epoxidierung (Sharpless asymmetric epoxidation)
SAM	-	<i>S</i> -Adenosyl-L-methionin
SAR	-	Struktur-Aktivitätsbeziehung (structure activity relationship)
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
TES	-	Triethylsilyl
TfO	-	Triflat
THF	-	Tetrahydrofuran
TIPS	-	Triisopropylsilyl
TMS	-	Trimethylsilyl
Ub	-	Ubiquitin
UV	-	Ultraviolett
vollst.	-	vollständig
wäss.	-	wässrig

2. Einleitung

2.1 Vorwort

Seit den ersten Aufzeichnungen kurativer Behandlungen von Krankheiten spielen Naturstoffe eine wichtige Rolle. Die traditionelle Medizin nutzte Extrakte oder ganze Pflanzenteile zur Linderung oder Heilung diverser Erkrankungen, wohingegen heute hauptsächlich wirkstoffbasierte Therapien angewendet werden, welche in vielen Fällen auf Naturstoffen basieren.¹ Die Naturstoffe können als Leitstrukturen für Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR) dienen, und führen somit zur Entwicklung und Optimierung von Pharmazeutika.

Der Begriff Naturstoffe bezeichnet vorrangig die von bestimmten Organismen produzierten Sekundärmetaboliten. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie nicht für den Primärstoffwechsel essentiell sind, wie Aminosäuren oder Zucker. Vielmehr dienen sie zum Informationsaustausch, wie etwa beim „quorum-sensing“,² zur Kommunikation, z. B. durch Pheromone, oder zur Verteidigung, was z. B. auf das bei Mikroorganismen fehlende Immunsystem zurückzuführen ist.

Der letzte Punkt liefert die wahrscheinlich interessantesten Sekundärmetaboliten. Die biologische Wirksamkeit besteht hier darin, Teile des feindlichen Organismus zu manipulieren, zu inhibieren oder zu überexprimieren. Diese Eigenschaft kann in der Pharmazie genutzt werden, da viele Verbindungen nicht nur ein spezifisches Target ansprechen, sondern auch in anderen biologischen Umgebungen bestimmte Wirkmechanismen zeigen. Durch biologische Screenings kann der Einsatz von Therapeutika so auf diverse Krankheitsbilder ausgeweitet werden. Als Beispiel wäre hier Thalidomid zu nennen, welches nach seinem früheren, verhängnisvollen Einsatz als Beruhigungs- und Schlafmittel³ seit 1998 zur Behandlung von Lepra⁴ und seit 2009 gegen das multiple Myelom eingesetzt wird.⁵

In dieser Arbeit werden ein Bodenbakterium und ein mariner Organismus behandelt, welche neben diversen anderen, interessanten Verbindungen zwei chemisch und biologisch sehr unterschiedliche Naturstoffe produzieren, die als Leitstrukturen für die Totalsynthese dienen.

¹ a) M. Tulp, L. Bohlin, *Drug Discov. Today* **2004**, 9, 450-458; b) D. J. Newman, G. M. Gragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1022-1037; c) D. J. Newman, G. M. Gragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 215-234.

² E.-B. Goh, G. Yim, W. Tsui, J. McClure, M. G. Surette, J. Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, 99, 17025-17030.

³ W. von Lenz, K. Knapp, in *Deutsche medizinische Wochenschrift*, Stuttgart, Deutschland, **1962**, 1232-1242.

⁴ L. Calabrese, A. B. Fleischer, *Am. J. Med.* **2000**, 108, 487-95.

⁵ T. Hideshima, D. Chauhan, Y. Shima, N. Raje, F. E. Davies, Y.-T. Tai, S. P. Treon, B. Lin, R. L. Schlossman, P. Richardson, G. Muller, D. I. Stirling, K. C. Anderson, *Blood* **2000**, 96, 2943-2950.

Auch eine auf genetischer Analyse der Biosynthese basierende Verbindung wird präsentiert, welche neue Einsichten in die in der Natur vorkommenden Struktur-Aktivitätsbeziehungen geben kann. Neben dem Aspekt der Totalsynthese der entsprechenden Verbindungen sollen neue Synthesemethoden angewandt und auch entwickelt werden, um als Referenz für folgende Arbeiten dienen zu können.

2.2 Salinosporamid A

Die Unterwasserwelt unterscheidet sich enorm von den äußeren Bedingungen an Land. Die Verfügbarkeit von Nährstoffen und die Anpassung an die eigene Lebensweise sowie die Lebensgewohnheiten der umgebenden Flora und Fauna benötigen ein anderes Arsenal an potenten Sekundärmetaboliten, was in der Ausbildung von neuen und bisher unbekanntem chemischen Leitstrukturen resultiert. Bis heute wurden daher bereits über 15.000 verschiedene Verbindungen aus marinem Ursprung identifiziert.⁶

Sessile Lebensformen, wie etwa Schwämme, zeigten sich diesbezüglich als reiche Quelle hochaktiver Naturstoffe.⁷ Der sesshafte Charakter und damit verbundenes, fehlendes Fluchtverhalten oder andere aktive Verteidigungsmechanismen zwingen die Lebewesen, auf Fressfeinde mit teilweise stark toxischen oder anderweitig hochwirksamen chemischen Verbindungen zu reagieren. Als Beispiel lassen sich das zytostatisch aktive Discodermolid (**1**) aus *Discodermia dissoluta*⁸ sowie das aus *Halichondria okadae* isolierte antitumorale Halichondrin B (**2**)⁹ nennen (Abbildung 1).

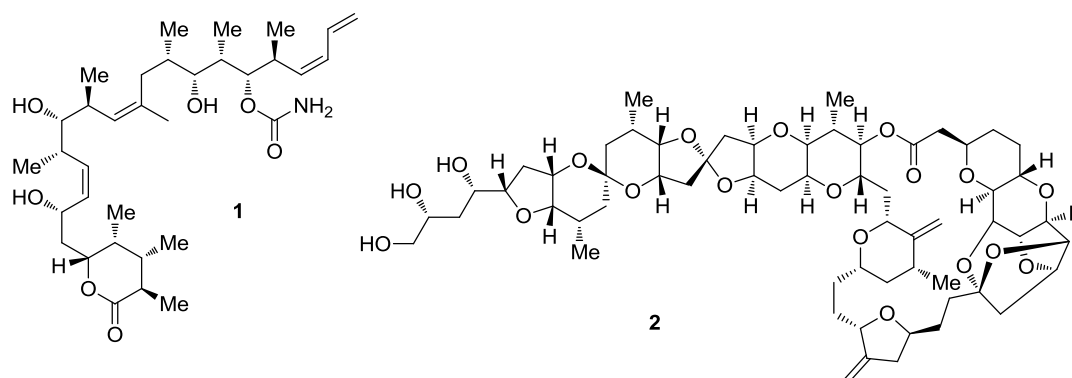


Abbildung 1: Discodermolid (**1**) und Halichondrin B (**2**).

⁶ J. W. Blunt, B. R. Copp, W.-P. Hu, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 31-86.

⁷ a) D. J. Newman, G. M. Cragg, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1693-1713; b) T. F. Molinski, D. S. Dalisay, S. L. Lievens, J. P. Saludes, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 69-85.

⁸ S. P. Gunasekela, M. Gunasekela, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912-4915.

⁹ Y. Hirata, D. Uemura, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701-710.

Es zeigte sich auch, dass zumindest zum Teil nicht die Schwämme selbst, sondern darauf angesiedelte, symbiotische Mikroorganismen die Produktion der aktiven Sekundärmetaboliten übernehmen.¹⁰ Diese Lebensformen bieten eine weitere immense Quelle diverser Naturstoffe, unter der Berücksichtigung, dass die Konzentration an marinen Mikroben allein in Seewasser $10^6/\text{m}^3$ und in Sedimenten $10^9/\text{m}^3$ beträgt.¹¹

2.2.1 Isolation von Salinosporamid A aus *Salinispora tropica*

Im Rahmen dieser Doktorarbeit werden die Actinomyceten, genauer die Spezies *Salinispora tropica*, betrachtet (Abbildung 2).¹²

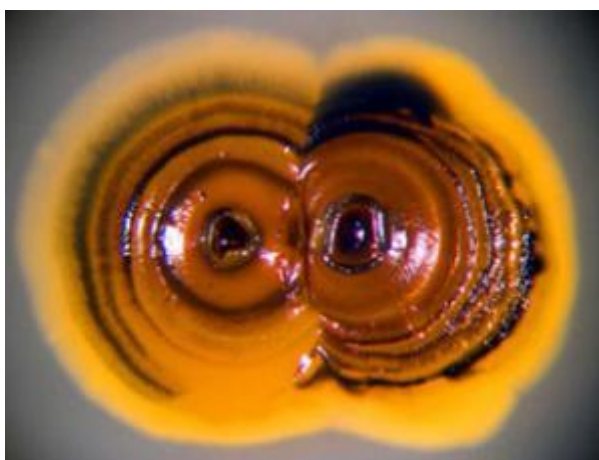


Abbildung 2: *Salinispora tropica* Kolonien.

Neben Verbindungen wie dem polyzyklischen Macrolid Sporolid A (**3**)¹³ wurde aus dieser Spezies 2003 von Fenical *et al.* an der Scripps Institution of Oceanography das hochpotente Salinosporamid A (**4**) isoliert (Abbildung 3).¹⁴

¹⁰ J. Faulkner, M. K. Harper, M. G. Haygood, C. E. Salomon, E. W. Schmidt, in *Drugs from the Sea* (Hrsg.: N. Fusetani), Karger, Basel, **2003**, 107-119.

¹¹ J. C. Venter, K. Remington, J. F. Heidelberg, A. L. Halpern, D. Rusch, J. A. Eisen, D. Wu, I. Paulsen, K. E. Nelson, W. Nelson, D. E. Fouts, S. Levy, A. H. Knap, M. W. Lomas, Ken Neelson, O. White, J. Peterson, J. Hoffman, R. Parsons, H. Baden-Tillson, C. Pfannkoch, Y.-H. Rogers, H. O. Smith, *Science* **2004**, *304*, 66–74.

¹² a) W. Fenical, P. R. Jensen, *Nature Chemical Biology* **2006**, *2*, 666-673; b) P. R. Jensen, P. G. Williams, D.-C. Oh, L. Zeigler, W. Fenical, *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, *73*, 1146-1152.

¹³ G. O. Buchanan, P. G. Williams, R. H. Felting, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2731-2734.

¹⁴ R. H. Felting, G. O. Buchanan, T. J. Mincer, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Angew. Chem., Int. Ed* **2003**, *42*, 355-357.

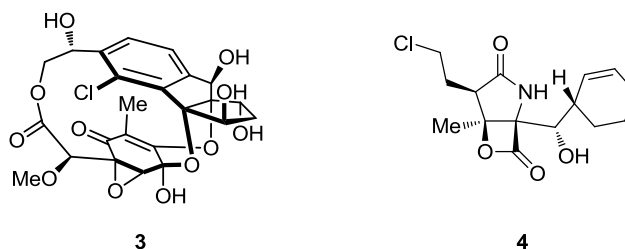


Abbildung 3: Sporolid A (3) und Salinosporamid A (4).

Salinosporamid A (4) besitzt eine Chlorethylseitenkette sowie einen ungewöhnlichen, hydroxylierten Cyclohexenylsubstituenten. Ebenso wie Lactacystin (5)¹⁵ und die Folgestufe Omuralid (6)¹⁶ zeichnet sich die Kernstruktur von 4 durch einen γ -Lactamring sowie einen auch bei Omuralid (6) vorhandenen β -Lactonring aus (Abbildung 4).

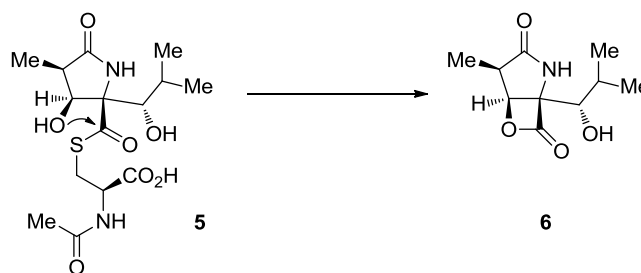


Abbildung 4: Lactacystin (5) und Omuralid (6).

Lactacystin (5), der erste isolierte nichtpeptidische Proteasominhibitor, besitzt eine hydroxylierte *iso*-Butylseitenkette und einen als Thioester gebundenen *N*-acylierten Cysteinrest. Die aktive Stufe, Omuralid (6), entsteht erst durch spontane, intramolekulare Cyclisierung.¹⁷

2.2.2 Biosynthese von Salinosporamid A

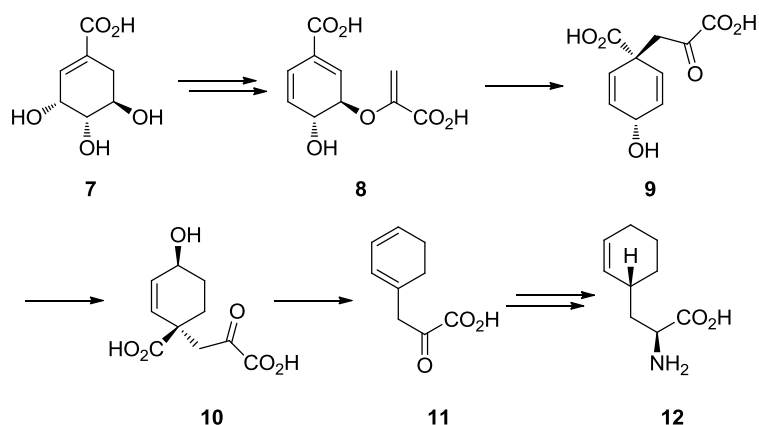
Die Biosynthese von 4 setzt sich aus einer hybriden Polyketid Synthase-nichtribosomalen Peptid Synthetase (PKS-NRPS) zusammen.¹⁸ Der ungewöhnliche Cyclohexenylsubstituent 12 entsteht aus Shikimisäure (7, Schema 1).

¹⁵ S. Omura, K. Matsuzaki, T. Fujimoto, K. Kosuge, T. Furuya, S. Fujita, A. Nakagawa, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 117-118.

¹⁶ G. Fenteany, R. F. Standaert, W. S. Lane, S. Choi, E. J. Corey, S. L. Schreiber, *Science* **1995**, *268*, 726-731.

¹⁷ M. Groll, C. R. Berkens, H. L. Ploegh, H. Ovaa, *Structure* **2006**, *14*, 451-456.

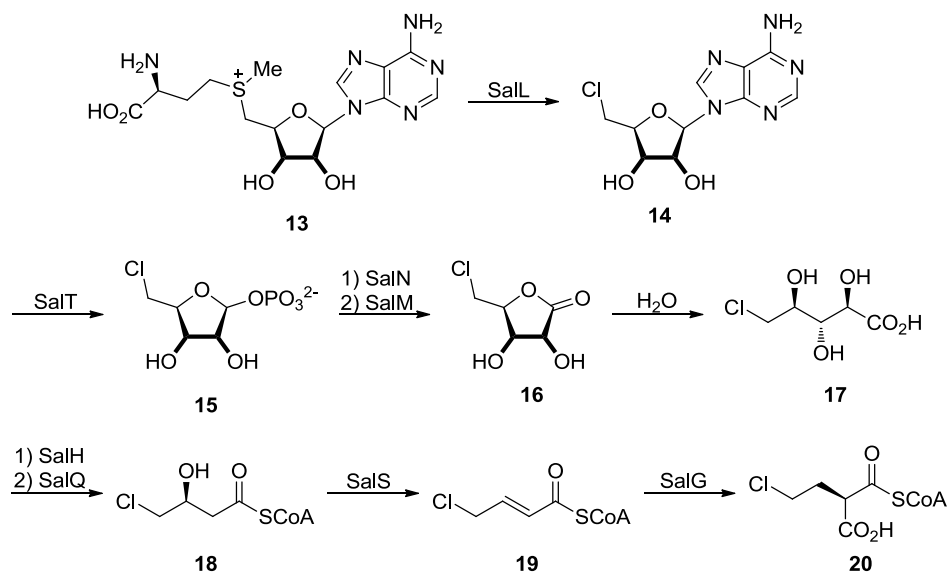
¹⁸ L. L. Beer, B. S. Moore, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 845-848.



Schema 1: Biosynthese des Cyclohexenylseitenarm 12.

Durch Umsetzung von Shikimisäure (7) und Eliminierung einer Hydroxygruppe entsteht Chorisminsäure (8), welche zu Prephensäure (9) isomerisiert. Selektive Reduktion einer Doppelbindung führt zu Säure 10, aus welcher unter Einfluss einer Dehydratase Pyruvat 11 entsteht. Nach weiterer Reduktion des Doppelbindungssystems und reduktiver Aminierung wird Aminosäure 12 erhalten.

Der die Chlorethylseitenkette beinhaltende Baustein wird aus (*S*)-Adenosyl-(*L*)-methionin (13, SAM) generiert (Schema 2).



Schema 2: Biosynthese von Chlorethylmalonyl-CoA (20).

Aus SAM (13) wird durch Chlorierung des Adenosylrests und Abspaltung von Methionin Verbindung 14 erhalten, aus der Adenin freigesetzt wird. Freisetzung des Phosphonats und Oxidation führt zu Lacton 16, welches hydrolytisch zu Triol 17 geöffnet wird. Erneute Oxidation und Überführung in den CoA-Ester 18 wird durch Dehydratisierung sowie eine

Carboxylase/Reduktase-Sequenz abgeschlossen und resultiert in der PKS-Verlängerungseinheit **20**.

Die Zusammenführung der Bausteine wird durch das PKS-codierende Modul SalA und das NRPS-codierende Modul SalB durchgeführt (Abbildung 5).¹⁹

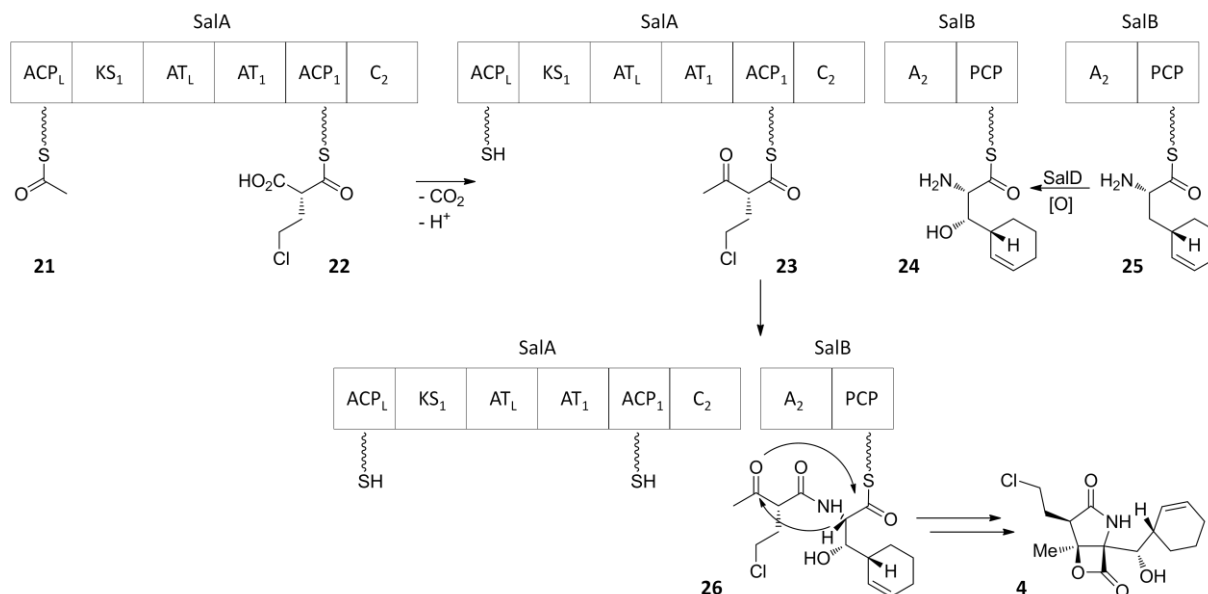


Abbildung 5: Vorgeschlagener Mechanismus des Aufbaus der Salinosporamide durch die PKS-NRPS-Module SalA und SalB; ACP = Acylcarrierprotein, KS = Ketosynthase, AT = Acyltransferase, C = Kondensationsdomäne, A = Adenylierungsdomäne, PCP = Peptidylcarrierprotein.¹⁹

Nach decarboxylierender Übertragung des Chlorethylmalonyl-CoA-Seitenarms auf eine Acetat-Startereinheit **21** und α -Oxidation der Aminosäure **25** werden beide Fragmente gekuppelt. In einem ungewöhnlichen Abspaltungsmechanismus wird durch intramolekulare Bicyclisierung und simultane Freisetzung von der Synthetase Salinosporamid A (**4**) erhalten.

2.2.3 Wirkmechanismus von Salinosporamid A

Zurzeit befindet sich Salinosporamid A (**4**) in verschiedenen klinischen Studien.²⁰ Es besitzt starke antitumorale Eigenschaften, welche auf der Inhibierung der 20S-Kerneinheit des 26S-Proteasoms beruhen (Abbildung 6).^{14,21}

¹⁹ D. W. Udvary, L. Zeigler, R. N. Asolkar, V. Singan, A. Lapidus, W. Fenical, P. R. Jensen, B. S. Moore, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 10376-10381.

²⁰ a) D. Chauhan, L. Catley, G. Li, K. Podar, T. Hideshima, C. Mitsiades, H. Ovaa, C. Berkers, N. Munshi, T. Chao, B. Nicholson, S. T. Neuteboom, P. Richardson, M. Palladino, K. C. Anderson, *Cancer Cell* **2005**, *8*, 407-419; b) V. R. Macherla, S. S. Mitchell, R. R. Manam, K. A. Reed, T.-H. Chao, B. Nicholson, G. Deyanat-Yazdi,

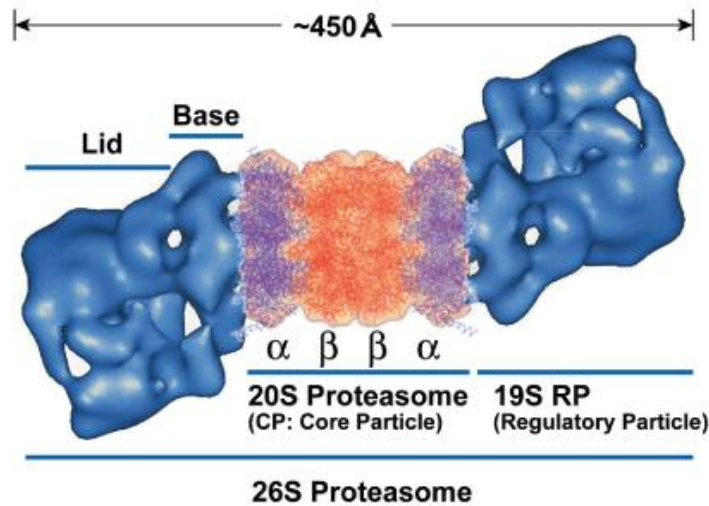


Abbildung 6: Aufbau des 26S-Proteasoms.²²

Das Proteasom ist verantwortlich für die nichtlysosomale, intrazelluläre Proteolyse. Es ist Bestandteil diverser zellulärer Prozesse, z.B. des Zellcyclus, der Signalweiterleitung, der Transkription, der Stressmeldung, der Zelldifferenzierung und der Apoptose.²³ Proteine werden durch Ubiquitinierung, das Anhängen einer Polyubiquitinkette, zum Proteasom-vermittelten Abbau gekennzeichnet.²⁴ Das so markierte Substrat wird anschließend vom 26S-Proteasom erkannt, die Ubiquitineinheiten werden abgespalten und das Protein entfaltet. Im Proteasom wird die Hydroxygruppe der Seitenkette einer *N*-terminalen Threonineinheit (Thr1) deprotoniert und ermöglicht die nukleophile Spaltung der Peptidbindungen, was zum Abbau des Proteins führt (Abbildung 7).²⁵

B. Mai, P. R. Jensen, W. Fenical, S. T. C. Neuteboom, K. S. Lam, M. A. Palladino, B. C. M. Potts, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3684-3687; c) J. C. Cusack Jr., R. Liu, L. Xia, T.-H. Chao, C. Pien, W. Niu, V. J. Palombella, S. T. Neuteboom, M. A. Palladino, *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 6758-6764; d) S. Ruiz, Y. Krupnik, M. Keating, J. Chandra, M. Palladino, D. McConkey, *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 1836-1843. e) K. S. Ahn, G. Sethi, T.-H. Chao, S. T. C. Neuteboom, M. M. Chaturvedi, M. A. Palladino, A. Younes, B. B. Aggarwall, *Blood* **2007**, *110*, 2286-2295; f) K. B. Kim, C. M. Crews, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2600-2605.

²¹ a) C. A. P. Joazeiro, K. C. Anderson, T. Hunter, *Cancer Res.* **2006**, *66*, 7840-7842.

²² TPRP: http://www.tanpaku.org/e_icsg2008/07_01.php (letzter Zugriff: 27.03.12)

²³ A. L. Goldberg, *Nature* **2003**, *426*, 895-899.

²⁴ A. Ciechanover, *Neurology* **2006**, *66*, 7-19.

²⁵ L. Borissenko, M. Groll, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 687-717.

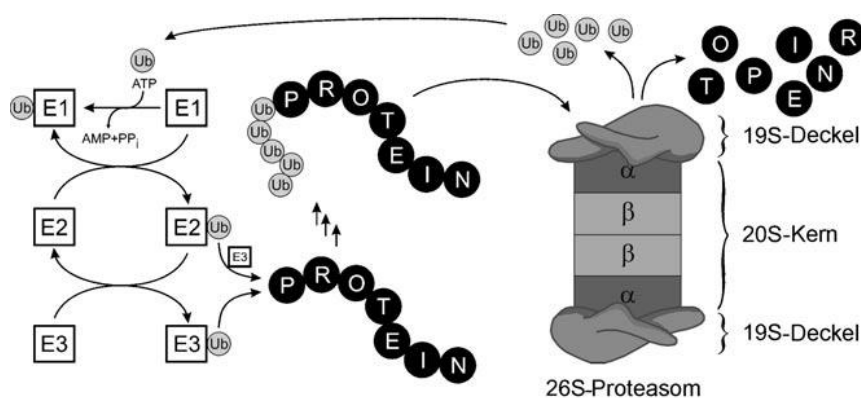
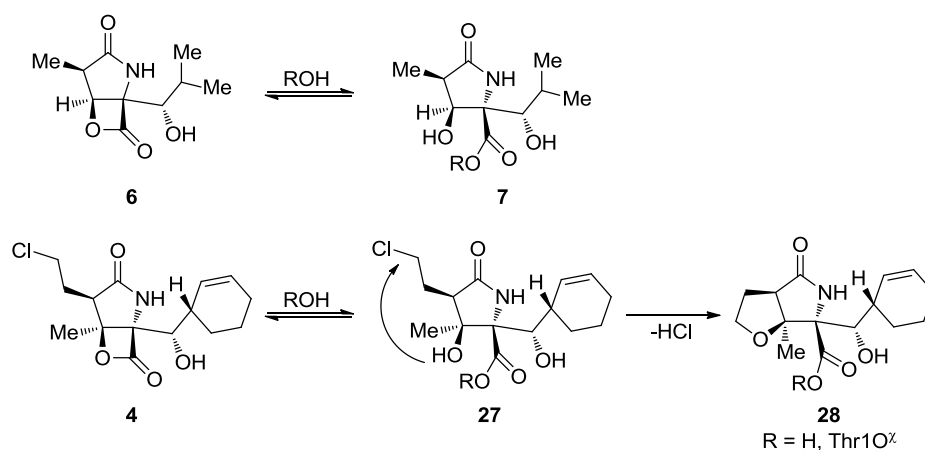


Abbildung 7: Proteindegradation im Proteasom nach Moore; E = Enzym, Ub = Ubiquitin.²⁶

Die Inhibierung dieses Prozesses durch elektrophile Verbindungen mit passender Bindungstaschenaffinität ermöglicht somit die Inaktivierung der proteolytischen Aktivität des kompletten Systems.

Der besondere Vorteil von Salinosporamid A (**4**) besteht jedoch im irreversiblen Charakter der Inhibierung. Im Gegensatz zu Omuralid (**6**) kann **4** die Spaltung der Bindung zum Proteasom durch eine intramolekulare Folgereaktion und damit die Reversibilität der Inhibierung verhindern, was von Groll durch Kristallstrukturanalyse ermittelt wurde (Schema **3**).²⁷



Schema 3: Reversible Proteasominhibierung von Omuralid (**6**) und irreversible Bindung von Salinosporamid A (**5**).

Nachdem das β -Lacton von der Hydroxygruppe der Threonineinheit (Thr1) wie in der ursprünglichen Proteindegradation geöffnet wird, kann unter Rückbildung des Lactons in

²⁶ T. A. M. Gulder, B. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2-24.

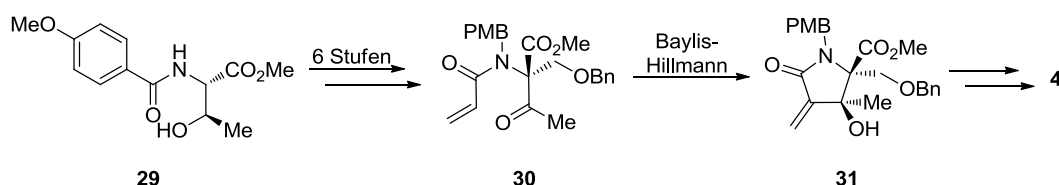
²⁷ a) M. Groll, R. Hubert, B. C. M. Potts, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5136-5141; b) M. Groll, K. A. McArthur, V. R. Macherla, R. Rao Manam, B. C. Potts, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5420-5428.

einem Gleichgewicht Omuralid (**6**) das Proteasom nur reversibel inhibieren. In Salinosporamid A (**4**) kann hingegen die Hydroxygruppe des geöffneten β -Lactons mit der Chlorethylseitenkette unter Abspaltung von HCl einen stabilen Tetrahydrofuranring bilden, welcher eine rückführende Abspaltung des Inhibitors verhindert.²⁸ Dies resultiert in einer etwa 35-fachen Aktivitätssteigerung von Salinosporamid A (**4**) gegenüber Omuralid (**6**).

2.2.4 Vorarbeiten zur Totalsynthese von Salinosporamid A

Durch die interessante Struktur und die mögliche Applikation als antitumorales Therapeutikum bietet Salinosporamid A (**4**) ein vielversprechendes Ziel für die synthetische Chemie.

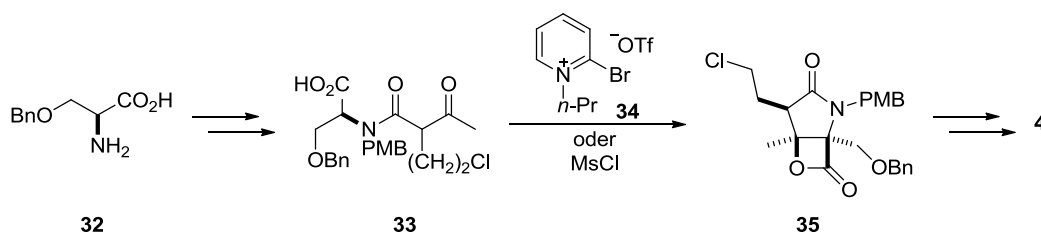
2004 präsentierten Corey *et al.* die erste Totalsynthese von **4** (Schema 4).²⁹



Schema 4: Synthese von Salinosporamid A (**4**) nach Corey.

Ausgehend vom (*S*)-Threoninderivat **29** und unter Nutzung einer Baylis–Hillmann-Reaktion als Schlüsselschritt³⁰ konnte **4** in 17 linearen Stufen erhalten werden.

Romo *et al.* konnten zwei biomimetische Ansätze zur Synthese von **4** aufzeigen, zuerst racemisch, später enantioselektiv (Schema 5).³¹



Schema 5: Biomimetischer Ansatz nach Romo zur Synthese von Salinosporamid A (**4**).

²⁸ N. Denora, B. C. M. Potts, V. J. Stella, *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 2037-2047.

²⁹ L. R. Reddy, P. Saravanan, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230-6231.

³⁰ a) S. A. Frank, D. J. Mergott, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2404-2405; b) D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3157-3160; c) V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692-700; d) J. E. Yeo, X. Yang, H. J. Kim, S. Koo, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **2004**, 236-237.

³¹ a) G. Ma, H. Nguyen, D. Romo, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2143-2146; b) H. Nguyen, G. Maz, D. Romo, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4803-4805; c) H. Nguyen, G. Ma, T. Gladysheva, T. Fremgen, D. Romo, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2-12.

Durch Amid **33** konnte hier in Anlehnung an die biosynthetische Bicyclisierung unter Verwendung von Mukaiyamas Reagenz **34** oder Mesylchlorid und basischen Bedingungen in einem Schritt das benötigte Ringsystem erhalten werden.

Neben diesen Synthesen erschienen noch zahlreiche andere Totalsynthesen³² oder formale Ansätze.³³

³² a) L. R. Reddy, J.-F. Fournier, B. V. S. Reddy, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8974-8976; b) L. R. Reddy, J.-F. Fournier, B. V. S. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2699-2701; c) A. Endo, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8298-8299; d) T. Ling, V. R. Macherla, R. R. Manam, K. A. McArthur, B. C. M. Potts, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2289-2292; e) K. Takahashi, M. Midori, K. Kawano, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6244-6246; f) T. Fukuda, K. Sugiyama, S. Arima, Y. Harigaya, T. Nagamitsu, S. Omura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4239-4242; g) Y. Kaiya, J. Hasegawa, T. Momose, T. Sato, N. Chida, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 209-219; h) N. Satoh, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3028-3031.

³³ a) N. P. Mulholland, G. Pattenden, I. A. S. Walters, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2845-2846; b) V. Caubert, N. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4473-4475; c) V. Caubert, J. Massé, P. Retailleau, N. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 381-384; d) N. P. Mulholland, G. Pattenden, I. A. S. Walters, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2782-2789; e) I. V. Margalef, L. Rupnicki, H. W. Lam, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7896-7901; f) R. A. Mosey, J. J. Tepe, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 295-297; g) J. R. Struble, J. W. Bode, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4957-4967; h) T. Momose, Y. Kaiya, J. Hasegawa, T. Sato, N. Chida, *Synthesis* **2009**, 2983-2991; i) T. Ling, B. C. Potts, V. R. Macherla, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3882-3885; j) H. Kamisaki, Y. Kobayashi, T. Kimachi, Y. Yasui, Y. Takemoto, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 42-45.

2.3 Prä-Soraphen

2.3.1 Isolation von Soraphen A aus *Sorangium cellulosum*

Reichenbach und Höfle begannen 1975 an der GBF in Braunschweig (heute Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung), Myxobakterienstämme zu kultivieren und auf die Produktion biologisch aktiver Sekundärmetabolite zu untersuchen.³⁴ Das Fungizid Ambruticin (**36**) war 1977 die erste Verbindung aus dem Stamm *Sorangium cellulosum*, deren Struktur aufgeklärt wurde. *Sorangium cellulosum* ist eine auf Cellulose-Stoffwechsel spezialisierte Art der Myxobakterien, welche unter Hungerbedingungen Fruchtkörper ausbildet, in welchen ein breites Spektrum an biologisch aktiven Substanzen zu finden ist (Abbildung 8).³⁵

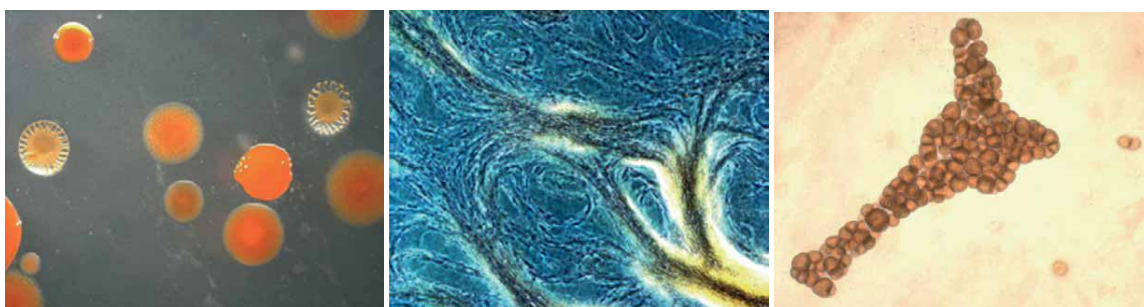


Abbildung 8: *Sorangium cellulosum* Kolonien, Wachstumsmuster und Fruchtkörper.³⁵

Neben Ambruticin (**36**) fanden sich noch viele weitere Sekundärmetabolite, wie etwa die antitumoralen Epothilone A (**37**) und B (**38**)³⁶ oder das antibiotisch wirksame Chlorotonil A (**39**, Abbildung 9).³⁷

³⁴ a) H. Reichenbach, G. Höfle, *Biotech. Adv.* **1993**, *11*, 219-277; b) D. Schummer, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1995**, 685-688.

³⁵ S. Schneiker, O. Perlova, O. Kaiser, K. Gerth, A. Alici, M. O. Altmeyer, D. Bartels, T. Bekel, S. Beyer, E. Bode, H. B. Bode, C. J. Bolten, J. V. Choudhuri, S. Doss, Y. A. Elnakady, B. Frank, L. Gaigalat, A. Goesmann, C. Groeger, F. Gross, L. Jelsbak, L. Jelsbak, J. Kalinowski, C. Kegler, T. Knauber, S. Konietzny, M. Kopp, L. Krause, D. Krug, B. Linke, T. Mahmud, R. Martinez-Arias, A. C. McHardy, M. Merai, F. Meyer, S. Mormann, J. Muñoz-Dorado, J. Perez, S. Pradella, S. Rachid, G. Raddatz, F. Rosenau, C. Rückert, F. Sasse, M. Scharfe, S. C. Schuster, G. Suen, A. Treuner-Lange, G. J. Velicer, F.-J. Vorhölder, K. J. Weissman, R. D. Welch, S. C. Wenzel, D. E. Whitworth, S. Wilhelm, C. Wittmann, H. Blöcker, A. Pühler, R. Müller, *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 1281-1289.

³⁶ G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach, (GBF), DE-B 4138042, *Chem. Abstr.* **1993**, *120*, 52841.

³⁷ N. Rahn, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 597-599.

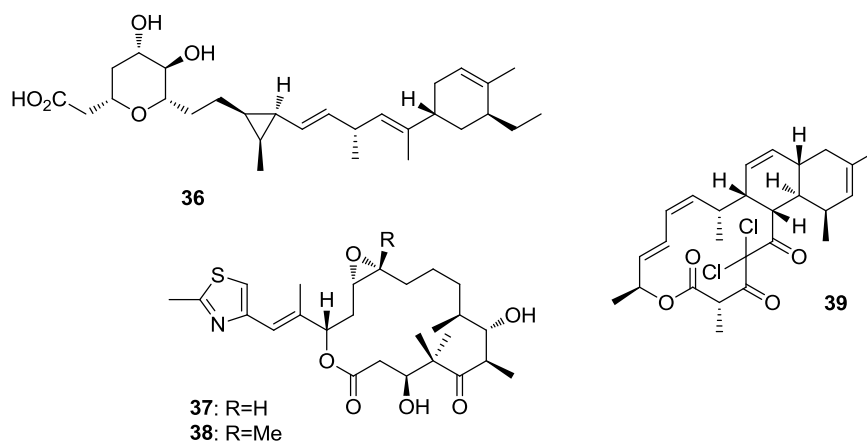


Abbildung 9: Ambruticin (36), Epothilon A (37) und B (38) und Chlorotonil A (39).

1988 isolierten Reichenbach und Höfle aus *Sorangium cellulosum* Soraphen A (40), welches den zurzeit potentesten Vertreter einer Reihe von Acetyl-CoA Carboxylase-Inhibitoren darstellt (Abbildung 10).³⁸

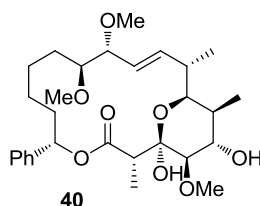


Abbildung 10: Struktur von Soraphen A (40).

2.3.2 Biosynthese von Soraphen A

Der Soraphen A (40) produzierende Gencluster befindet sich in einem etwa 40000 bis 80000 Basenpaare umfassenden DNA-Strang von *Sorangium cellulosum* So ce26 und besitzt eine Multienzym-Polyketidsynthase (PKS) vom Typ I, wobei das darin involvierte SorA-Gen drei und das SorB-Gen fünf biosynthetische Module beinhaltet (Abbildung 11).^{39,40,41}

³⁸ a) H. Reichenbach, G. Höfle, H. Augustiniak, N. Bedorf, E. Forche, K. Gerth, H. Irschik, R. Jansen, B. Kunze, F. Sasse, H. Steinmetz, W. Trowitzsch-Kienast, J. P. Pachlatko, EP 282455A2, **1988**; b) N. Bedorf, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1017-1021; c) D. Schummer, T. Jahn, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1995**, 803-816.

³⁹ T. Schupp, C. Toupet, B. Cluzel, S. Neff, S. Hill, J. J. Beck, J. M. Ligon, *J. Bacteriol.* **1995**, 177, 3673-3679.

⁴⁰ J. Ligon, S. Hill, J. Beck, R. Zirkle, I. Molnár, J. Zawodny, S. Money, T. Schupp, *Gene* **2002**, 285, 257-267.

⁴¹ C. J. Wilkinson, E. J. Frost, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Chemistry & Biology* **2001**, 8, 1197-1208.

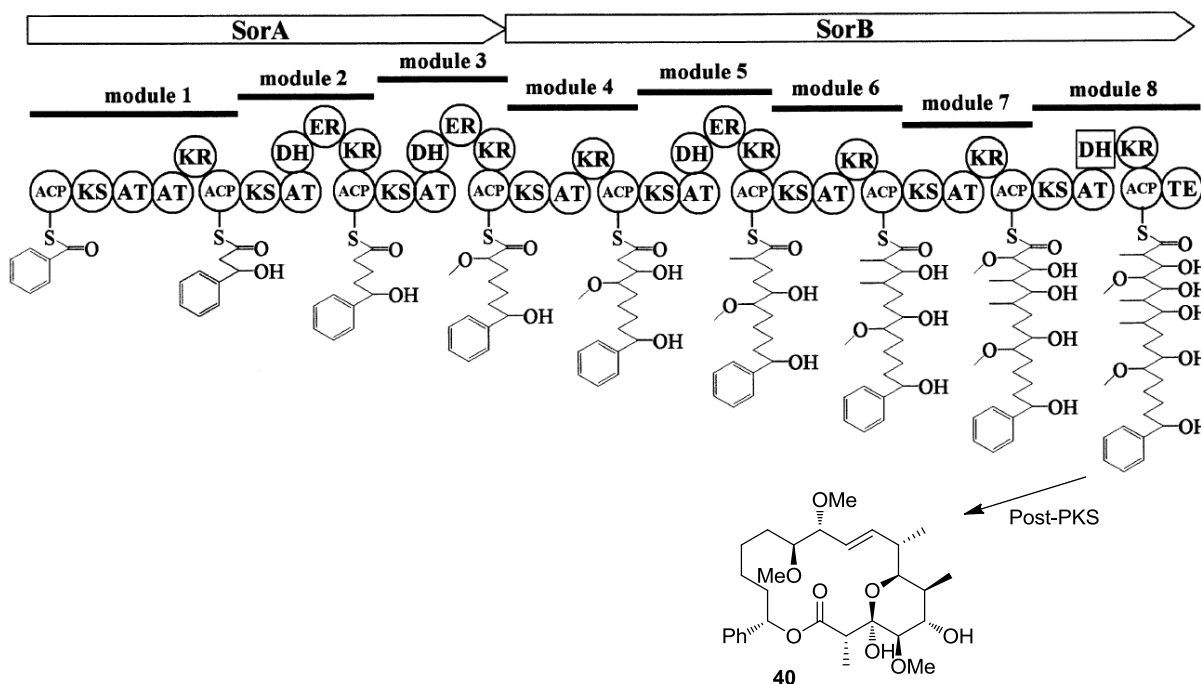
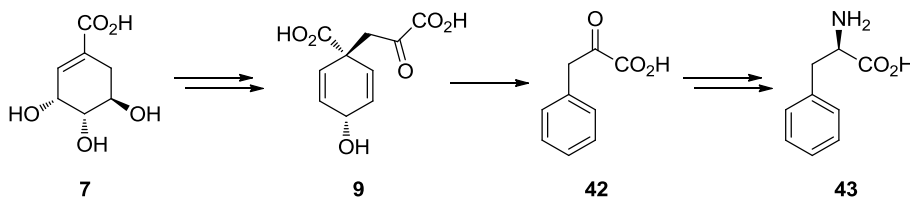


Abbildung 11: Polyketidsynthese von Soraphen A (**40**) nach Ligon.⁴⁰

Der Starterbaustein Benzoyl-CoA (**41**) resultiert, vermutlich wie die Cyclohexenyl-Seitenkette von Salinosporamid A (**4**), aus der Umsetzung von Shikimisäure (**7**), wobei hier jedoch die vollständige Aromatizität bei der Bildung von (L)-Phenylalanin (**43**) erreicht wird (Schema 6).⁴²



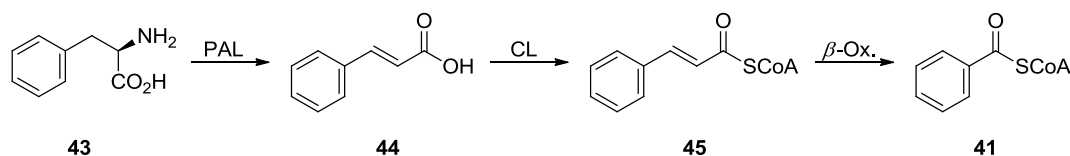
Schema 6: Biosynthese von (L)-Phenylalanin (**43**).

Auch hier wird aus Shikimisäure (**7**) Prephenensäure (**8**) erhalten. Dabei tritt jedoch durch Decarboxylierung die Aromatisierung zu Phenylpyruvat (**42**) auf, welches anschließend durch reductive Aminierung zu (L)-Phenylalanin (**43**) reagiert.

Die folgende Umsetzung zu Benzoyl-CoA (**41**) in *Sorangium cellulosum* ist noch nicht vollständig aufgeklärt,⁴² jedoch wird eine Zimtsäure (**44**) involvierende Route als die Wahrscheinlichste angesehen (Schema 7).⁴³

⁴² R. Zirkle, J. M. Ligon, I. Molnár, *Microbiology* **2004**, *150*, 2761-2774.

⁴³ a) K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233-253; b) A. M. Hill, B. L. Thompson, *Chem. Commun.* **2003**, *12*, 1360-1361.



Schema 7: Vermutete Umsetzung von (L)-Phenylalanin (**43**) zu Benzoyl-CoA (**41**) in *Sorangium cellulosum*.

Dazu wird (L)-Phenylalanin (**43**) durch eine Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL) zu Zimtsäure (**44**) umgesetzt, welche durch eine Coenzym-A-Ligase (CL) in den CoA-Ester **45** überführt wird. Durch abschließende β -Oxidation wird Benzoyl-CoA (**41**) erhalten, welches als Starterbaustein in die Soraphen A-PKS eingeht.

Über die einzelnen enzymatischen Aktivitäten des Soraphen A-Biosyntheseclusters werden die einer Typ-I-PKS entsprechenden Manipulationen an den Bausteinen vorgenommen, worauf abschließend durch intramolekulare, cyclisierende Abspaltung und Post-PKS-Modifikationen Soraphen A (**40**) erhalten wird. Die genetische Codierung des Soraphen A-Biosyntheseclusters beinhaltet zusätzlich noch zwei weitere enzymatische Einheiten, die inaktiv sind (Abbildung 12).

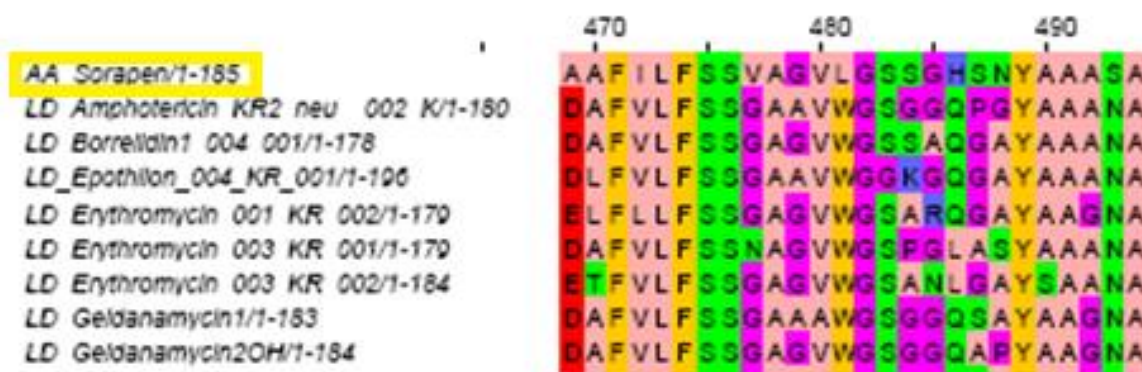
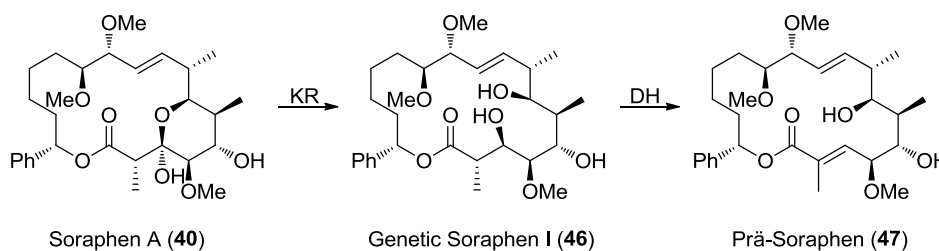


Abbildung 12: Ausschnitt aus den biosynthetischen Codierungen verschiedener von *Sorangium cellulosum* produzierten Sekundärmetaboliten.

Diese zwei enzymatischen Aktivitäten bestehen in einer Ketoreduktase (KR) und einer Dehydratase (DH). Die Übersetzung der genetischen Information in die chemische Struktur würde über eine theoretische, biosynthetische Manipulation von Soraphen A (**40**) zu den zwei neuen Soraphen-Analoga, Genetic Soraphen I (**46**) und Prä-Soraphen (**47**) führen (Schema 8).



Schema 8: Theoretische Anwendung einer Ketoreduktase (KR) und einer Dehydratase (DH) auf Soraphen A (40).

Die interessante Verbindung ist hierbei Prä-Soraphen (47) als evolutionärer Vorgänger von der heutigen Struktur 40. Vermutlich besaß der produzierende Organismus in einer früheren Entwicklungsstufe eine modifizierte Biosynthesesequenz, die zur Bildung von Prä-Soraphen (47) führte. Da Soraphen A (40) als Fungizid wirkt, kann vermutet werden, dass die gleiche Wirkung auch vom produzierenden Myxobakterium *Sorangium cellulosum* anvisiert wurde, da eine fungizide Wirkung zur Verteidigung von Mikroorganismen sehr wahrscheinlich ist. Nun erscheint es möglich, dass der Soraphen-Vorgänger Prä-Soraphen (47) einen ähnlichen Einsatzzweck und Wirkmechanismus besaß, jedoch die dafür aufwendigere Biosynthese ab einem gewissen Entwicklungsstadium nicht mehr notwendig war. Somit könnte die Biosynthesesequenz um die letzten beiden Aktivitäten verkürzt worden sein, um einen ebenso wirksamen, jedoch synthetisch weniger anspruchsvoll zugänglichen Metaboliten zu erhalten. In einem zukünftigen Entwicklungsstadium wäre es denkbar, dass der Biosynthesecluster die beiden heute inaktiven enzymatischen Aktivitäten auch genetisch nicht mehr aufweist.

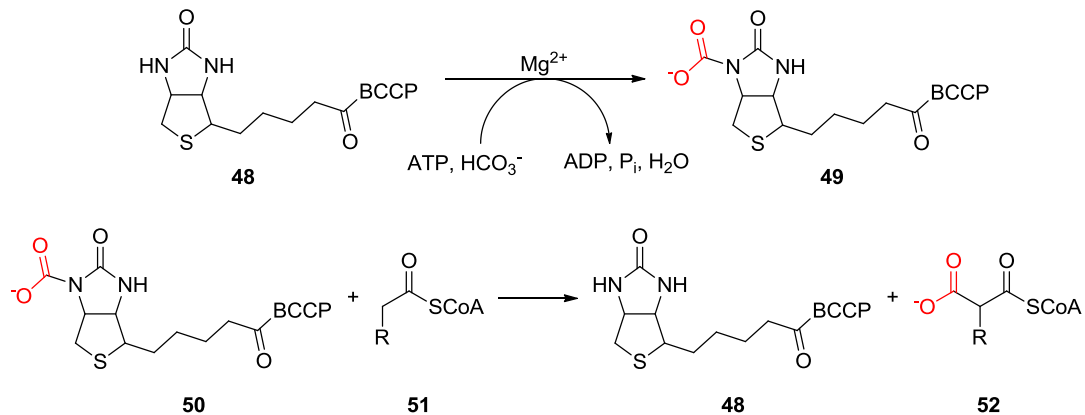
Die Synthese und Untersuchung von Prä-Soraphen (47) könnte somit Aufschluss über die evolutionäre Entwicklung von mikrobiellen Sekundärmetaboliten geben und einen Einblick in die von der Natur angestrebten Wirkmechanismen sowie damit verbundenen Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR) geben. Desweiteren könnte Prä-Soraphen (47) in Hinblick auf das heutige Soraphen A (40) interessante biologische Aktivitäten aufweisen.

2.3.3 Wirkmechanismus von Soraphen A

Soraphen A (40) stellt den zurzeit potentesten Vertreter einer Reihe von Acetyl-CoA Carboxylase-Inhibitoren⁴⁴ dar, der durch die Blockierung der Fettsäuresynthese eine herausragende fungizide Wirkung zeigt. Die Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) bewirkt die

⁴⁴ S. J. Kridel, W. T. Lowther, C. W. Pemble, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2007**, *16*, 1817-1829.

Übertragung einer Carboxyleinheit auf Acetyl-CoA über eine Biotin-Carboxylase-Domäne (Schema 9).³⁸



Schema 9: Carboxylgruppenübertragung in der Biotin-Carboxylase-Domäne.

Das an das Biotin-Carboxylase-Trägerprotein (BCCP) gebundene Biotin **48** nimmt eine Carboxylgruppe auf und überträgt sie auf den CoA-Ester **51**. Das so entstandene Malonyl-CoA-Derivat **52** ist Verlängerungsbaustein für jede Fettsäure- oder Biosynthese.

Die Einbindung von Soraphen A (**40**) in die Biotin-Carboxylase und die damit verbundene Unterbrechung dieser Transformation führt zur Inaktivierung des gesamten Mechanismus (Abbildung 13).⁴⁵

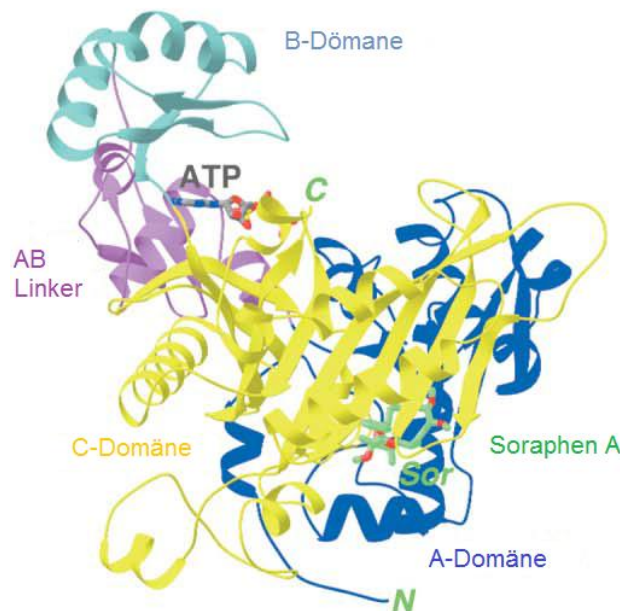


Abbildung 13: Struktur des Biotin Carboxylase-Soraphen A-Komplexes nach Tong.⁴⁵

⁴⁵ a) M. K. Shirra, J. Patton-Vogt, A. Ulrich, O. Liuta-Tehlivets, S. D. Kohlwein, S. A. Henry, K. M. Arndt, *Mol. Cell. Biol.* **2001**, *21*, 5710-5722; b) H. F. Vahlensieck, L. Pridzun, H. Reichenbach, A. Hinnen, *Curr. Genet.* **1994**, *25*, 95-100; c) H. Wan, M. Sjölander, H. U. Schairer, A. Leclerque, *J. Microbiol. Methods* **2004**, *57*, 33-39; d) Y. Shen, S. L. Volrath, S. C. Weatherly, T. C. Elich, L. Tong, *Mol. Cell* **2004**, *16*, 881-891.

Zusätzlich zur fungiziden Wirkung können sich durch den auf diese Weise verursachten Zelltod zusätzliche Anwendungsmöglichkeiten in der Bekämpfung von Fettsucht, Diabetes⁴⁶ und Krebs⁴⁷ ergeben.

2.3.4 Vorarbeiten zur Totalsynthese von Soraphen A

Bis zum heutigen Tag wurden lediglich zwei Totalsynthesen zu Soraphen A (**40**) veröffentlicht. Den ersten totalsynthetischen Zugang präsentierten Giese *et al* 1994. Die Makrocyclisierung gelang über eine Julia-Olefinierung und abschließende Lactonisierung.⁴⁸ Trost *et al.* beschrieben 2009 die zweite Totalsynthese, bei welcher die Zielverbindung **40** über eine Propargyladdition und Makrolactonisierung erhalten wurde (Abbildung 14).⁴⁹

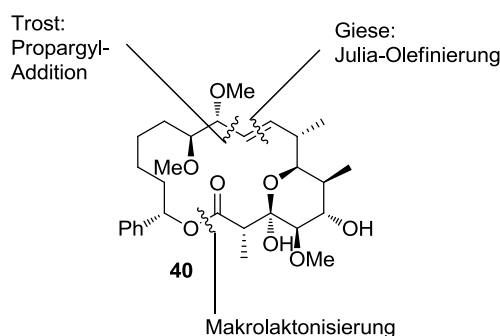


Abbildung 14: Fragmentunterteilung von Soraphen A (**40**) nach Giese und Trost.

Desweiteren existieren zahlreiche Strategien zur partiellen oder formalen Synthese der Fragmente von Soraphen A (**40**).⁵⁰

⁴⁶ S. C. Weatherly, S. L. Volrath, T. D. Elich, *Biochem. J.* **2004**, *380*, 105-110.

⁴⁷ A. Beckers, S. Organe, L. Timmermans, K. Scheys, A. Peeters, K. Brusselmans, G. Verhoeven, J. V. Swinnen, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 8180-8187.

⁴⁸ a) S. Abel, D. Faber, O. Hüter, B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2466-2468; b) S. Abel, D. Faber, O. Hüter, B. Giese, *Synthesis* **1999**, 188-197.

⁴⁹ B. M. Trost, J. D. Sieber, W. Qian, R. Dhawan, Z. T. Ball, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5478–5481.

⁵⁰ b) M. K. Gurjar, A. S. Mainkar, P. Srinivas, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5967-5968; c) B. Loubinoux, J.-L. Sinnes, A. C. O'Sullivan, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 122-128; d) B. Loubinoux, J.-L. Sinnes, A. C. O'Sullivan, T. Winkler, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 953-959; e) H. W. Lee, Y. J. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1996**, *17*, 1107-1108;; g) H.W. Lee, I. Y. C. Lee, Y. S. Kim, S. U. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1197-1198; h) Y. Cao, A. F. Eweas, W. A. Donaldson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7831-7834; i) S. H. Park, H.W. Lee, S. U. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1613-1614; j) S. Díaz-Oltra, J. Murga, E. Falomir, M. Carda, G. Peris, J. A. Marco, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8130-8139; k) G. Vincent, D. J. Mansfield, J. P. Vors, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2791; l) S. H. Park, H. W. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1445-1446; m) A. H. Eweas, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1541-1552.

3. Aufgabenstellung und Zielsetzung

3.1 Studien zur Totalsynthese von Salinosporamid A

Im ersten Teil dieser Arbeit sollten verschiedene Wege zur Totalsynthese von Salinosporamid A (**4**) gefunden werden. Dabei sollte zunächst ein racemischer, später ein stereoselektiver Zugang erarbeitet werden. Die Anwendung von unterschiedlichen Methoden wie C–H-Aktivierung und Organokatalyse mit *N*-heterozyklischen Carbenen (NHC) sollten zum Aufbau des Grundgerüsts dienen, die weiteren Funktionalisierungen sollten über bekannte Reaktionsführungen zugänglich werden (Abbildung 15).

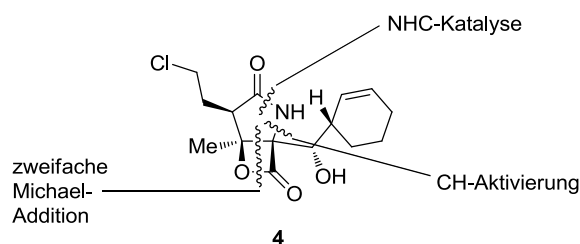


Abbildung 15: Retrosynthetische Ansätze von Salinosporamid A (**4**).

Das Ziel bestand in der Entwicklung einer einfachen und leicht zu reproduzierenden Synthese, um Salinosporamid A (**4**) klinischen Konkurrenztests mit anderen Proteasominhibitoren in der Krebstherapie zu unterziehen.

3.2 Studien zur Totalsynthese von Prä-Soraphen

Im zweiten Teil dieser Dissertation sollten Studien zur Totalsynthese von Prä-Soraphen (**47**) durchgeführt werden. Diese Verbindung resultiert aus der Biosynthese von Soraphen A (**40**), welche untätige enzymatische Aktivitäten besitzt. Die Übertragung dieser Funktionalisierungen auf die chemische Struktur bietet den Zugang zu biologisch inspirierten Struktur-Aktivitätsbeziehungen und soll Aufschluss über die evolutionäre Entwicklung von Biosyntheseclustern geben (Abbildung 16).

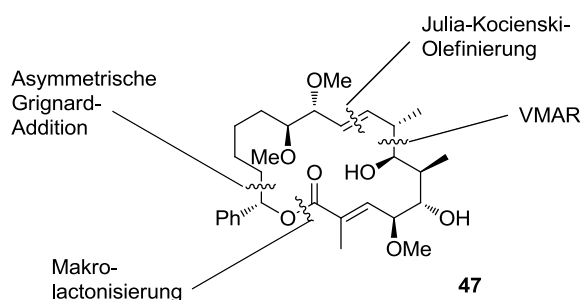


Abbildung 16: Retrosynthetische Ansätze von Prä-Soraphen (**47**).

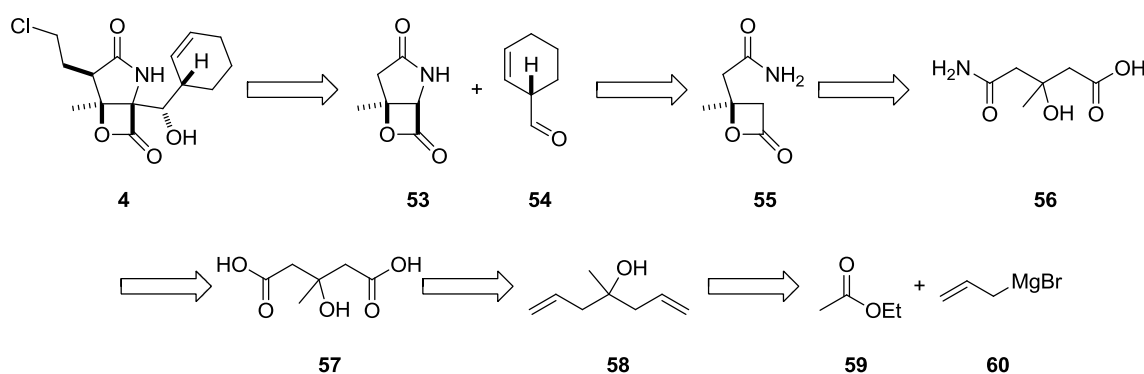
Die Totalsynthese soll den evolutionären Vorgänger **47** von Soraphen A (**40**) zugänglich machen, welcher durch die Bereitstellung von ausreichenden Mengen biologischen Aktivitätstest unterzogen werden soll.

4. Studien zur Totalsynthese von Salinosporamid A

4.1 Synthese von Salinosporamid A über eine C–H-Aktivierung

4.1.1 Retrosynthese

Im ersten Zugang zur Totalsynthese von Salinosporamid A (**4**) sollte der Chlorethylsubstituent des β -Lacton- γ -Lactamringes über eine Alkylierung und der Cyclohexenylrest über eine Aldolreaktion mit dem über Ringschlussmetathese (RCM) gebildeten Aldehyd **54**⁵¹ in den letzten Schritten eingeführt werden. Der Schlüsselschritt bestand in der Bildung des Lactamringes nach Du Bois.⁵² Via Rhodium-katalysierter C–N-Bindungsknüpfung sollte das Amid den Fünfring bilden. Die Lactonisierung sollte ausgehend von Amid **6** über eine Aktivierung der Carbonsäure **56** erzielt werden (Schema 10).



Schema 10: Erste Retrosynthese von Salinosporamid A (**4**).

Die Darstellung des Amids **56** sollte durch Ringöffnung des Anhydrids von **57** mit Ammoniak geschehen, welches aus 3-Hydroxy-3-methylglutarsäure (HMGA, **57**) zugänglich ist. HMGA (**57**) wurde durch Ozonolyse des Bishomoallylkohols **58** gewonnen, welcher in einer simplen Grignard-Addition von Allylmagnesiumbromid (**60**) an Ethylacetat (**59**) generiert werden sollte.

Vorerst sollte **4** racemisch synthetisiert werden, um die generelle Durchführbarkeit der Reaktionen sicherzustellen.

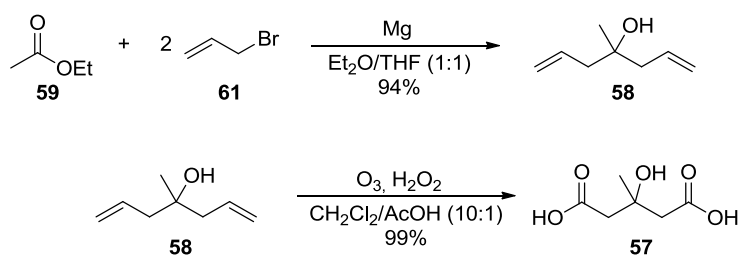
4.1.2 Synthese des HMGA-Monoamids

HMGA (**57**) konnte in einer einfachen Reaktionsfolge aus Ethylacetat (**59**) synthetisiert werden. Allylbromid (**61**) wurde mit Magnesium in Et₂O/THF in einer Grignard-Addition mit

⁵¹ L. Boisvert, F. Beaumier, C. Spino, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1290-1293.

⁵² C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935-6936.

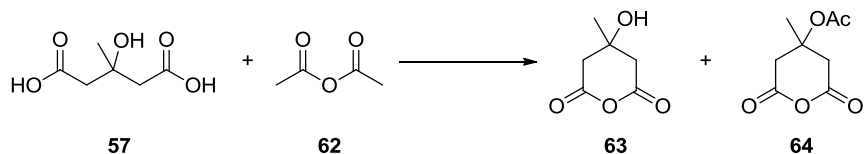
59 umgesetzt und griff zweifach am Ethylacetat (**59**) unter Ausbildung des tertiären Alkohols **58** an. Im nächsten Schritt wurde aus Alkohol **58** durch Ozonolyse sowie oxidative Aufarbeitung mit H₂O₂ und Essigsäure die Disäure HMGA (**57**) generiert (Schema 11).⁵³



Schema 11: Darstellung von HMGA (**57**) durch Grignard-Addition und Ozonolyse.

Anhydrid **63** sollte aus HMGA (**57**) über ein gemischtes Anhydrid unter Verwendung von Acetanhydrid (**62**) hergestellt werden.⁵⁴ In allen Umsetzungsversuchen wurde jedoch auch das an der tertiären Hydroxygruppe acylierte Produkt **64** hergestellt, welches sich nicht von **63** trennen ließ (Tabelle 1).

Tabelle 1: Synthese des cyclischen Anhydrids **63** mit Acetanhydrid (**62**).



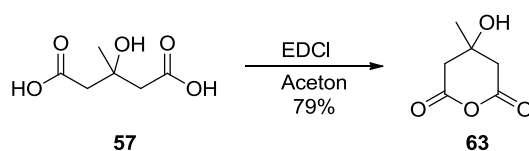
Eintrag	eq. 62	t [h]	Ausbeute 63 [%]	Ausbeute 64 [%]
1	15	10	30	15
2	15	40	25	40
3	10	24	20	25
4	6	40	15	20

Auch unter Variation der eingesetzten Äquivalente an Acetanhydrid (**62**) oder der Reaktionszeit konnte **63** nicht selektiv erhalten werden.

Da die Verwendung von Acetanhydrid (**62**) nicht erfolgreich war, konnte die Cyclisierung unter Verwendung von 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDCI) in Aceton vollzogen und **63** ohne unerwünschte Nebenprodukte erhalten werden (Schema 12).

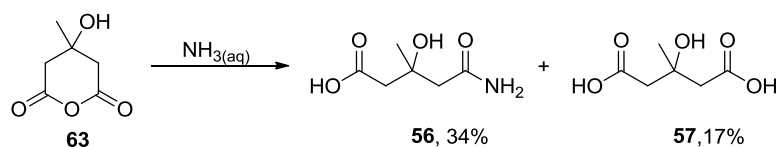
⁵³ I. Scott, K. Shishido, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 400-401.

⁵⁴ E. Bardshiri, T. J. Simpson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1765-1767.



Schema 12: Synthese des cyclischen Anhydrids **63** mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid.

Durch ammoniakalische Ringöffnung von Anhydrid **63** war das HMGA-Monoamid **56** zugänglich. Jedoch wurde durch die Reaktion in wässriger Ammoniaklösung durch Hydrolyse auch HMGA (**57**) gebildet (Schema 13).



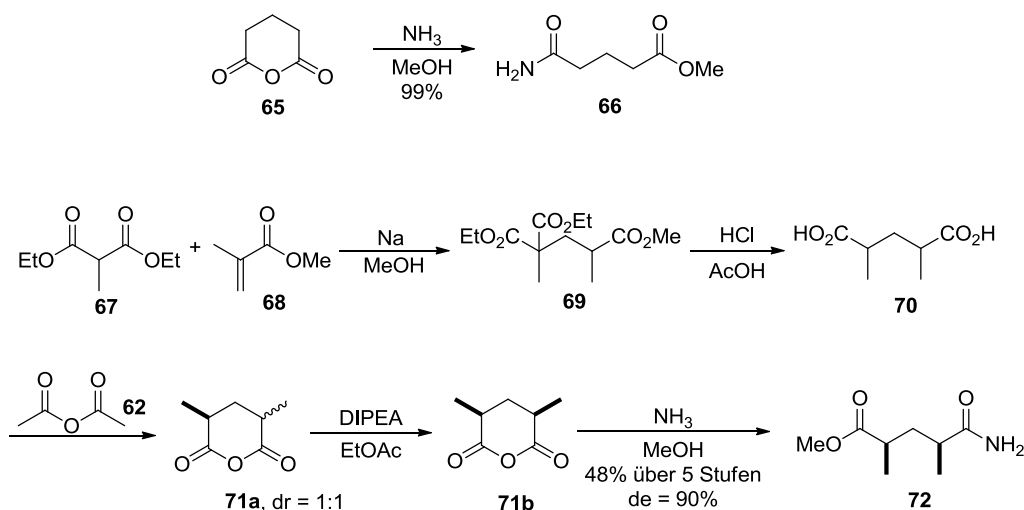
Schema 13: Synthese von Amid **56**.

Das Monoamid **56** lag vorerst als Ammoniumsalz vor, konnte jedoch durch Zugabe von Salzsäure in die freie Carbonsäure überführt werden. Es ergaben sich große Schwierigkeiten bei der anschließenden Reinigung des Produkts, da sich Zersetzungsprodukte zeigten. Vermutlich wurde durch die saure Aufarbeitung die Hydroxygruppe zur α,β -ungesättigten Spezies eliminiert, was eine Lactonisierung im Folgeschritt unmöglich machte. Schließlich konnte jedoch **56** in mäßiger Ausbeute isoliert werden.

4.1.3 Modell zur C–H-Aktivierung

Die Lactamisierung durch C–H-Aktivierung sollte an den Modellverbindungen **66** und **72** getestet werden, wobei jeweils ein sekundäres für **66**, bzw. ein tertiäres C-Atom für **72** zur Bindungsknüpfung verfügbar war (Schema 14).⁵⁵

⁵⁵ a) L. A. Paquette, S. L. Boulet, *Synthesis* **2002**, 888-894; b) E. Prusov, H. Röhm, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1025-1028.



Schema 14: Synthese der Modellverbindungen **66** und **72**.

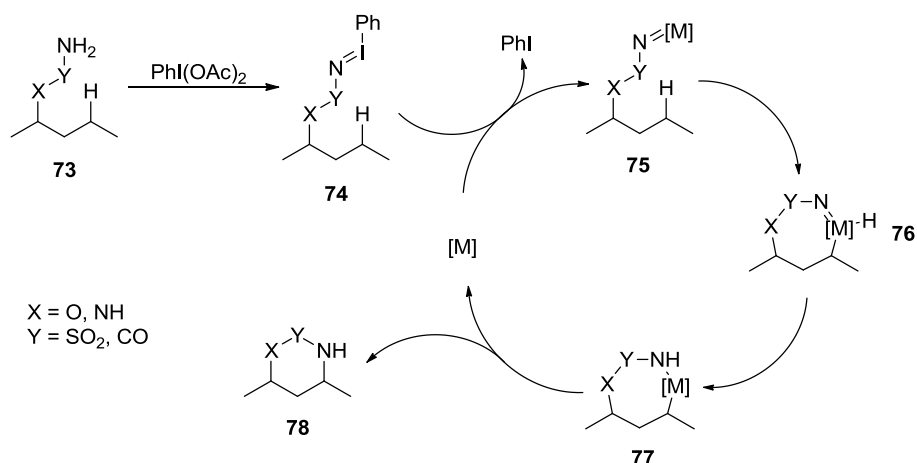
Aus Glutarsäureanhydrid (**65**) konnte durch Reaktion mit Ammoniak in Methanol **66** generiert werden. Die *meso*-Verbindung **72** wurde über fünf Stufen aus 2-Methylmalonsäurediethylester (**67**) und 2-Methylacrylsäuremethylester (**68**) hergestellt, wobei im ersten Schritt eine 1,4-Addition von Methylmalonat **67** an Acrylat **68** durchgeführt wurde. Der Triester **69** wurde unter sauren Bedingungen gespalten und decarboxyliert. Mit Acetanhydrid (**62**) wurde das cyclische Anhydrid **71a** als Diastereomerenmisch erhalten. Über Epimerisierung mit DIPEA konnte die *meso*-Verbindung **71b** generiert und abschließend ammoniakalisch zum racemischen Monoamid **72** geöffnet werden.

Du Bois *et al.* zeigten, dass eine Rhodium-katalysierte C–H-Aktivierung zur intramolekularen Zyklisierung von Sulfamateestern,^{52,56} Carbamaten,⁵⁷ Harnstoffen und Sulfamiden⁵⁸ genutzt werden kann (Schema 15).

⁵⁶ a) P. M. Wehn, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950-12951; b) A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511; c) K. Williams Fiori, J. J. Fleming, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349–4352; d) P. M. Wehn, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4685-4688.

⁵⁷ C. G. Espino J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.

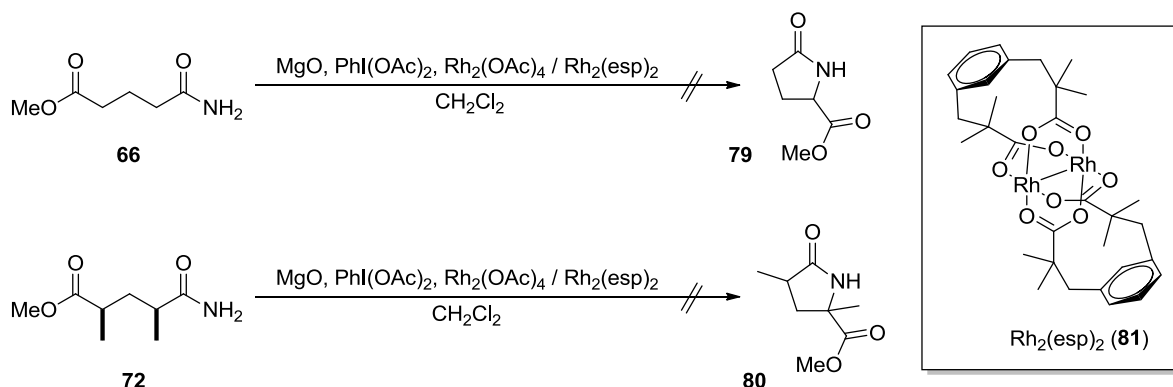
⁵⁸ C. G. Espino, K. Williams Fiori, M. Kim, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378-15379.



Schema 15: Mechanismus der intramolekularen C–H-Aktivierung.⁵⁹

Der Stickstoffsubstituent wird mit Diacetoxyiodbenzol (DAIB) zur Imidoiodobenzol-Spezies **74** umgesetzt, welche mit dem Katalysator zu **75** reagiert. Oxidative Addition und Insertion in die C–H-Bindung führt zu **77**, aus dem nach reduktiver Eliminierung die entsprechende zyklisierte Verbindung **78** freigesetzt und der Katalysator regeneriert wird.

Unter Du Bois' Bedingungen sollte eine Rhodium-vermittelte C–N-Bindungsknüpfung zwischen dem Amid und dem α -Kohlenstoff der beiden Modellverbindungen **66** und **72** durchgeführt werden. Dabei wurden $Rh_2(OAc)_4$ und $Rh_2(esp)_2$ (**81**) als Katalysator verwendet (Schema 16).



Schema 16: C–N-Bindungsknüpfung über C–H-Aktivierung nach Du Bois.

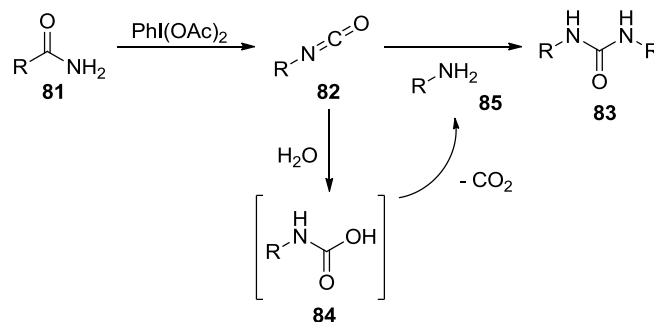
Die Amide **66** und **72** wurden in der Reaktion jedoch nicht zu den Lactamen **79** und **80** umgesetzt. Stattdessen wurden symmetrische Harnstoffe erhalten. Da sich hier zeigte, dass diese Vorgehensweise nicht auf Salinosporamid A (**4**) anwendbar war, wurden die

⁵⁹ a) R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-6729; b) I. Nägeli, C. Baud, G. Bernardinelli, Y. Jacquier, M. Moran, P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1087-1105.

Reaktionsparameter zur Bildung symmetrischer Harnstoffe zur Entwicklung einer eigenständigen Methodik untersucht und optimiert.

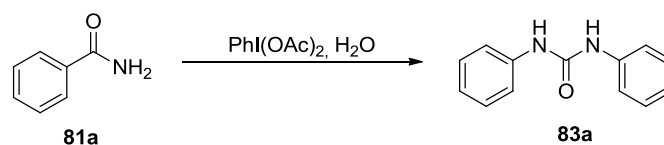
4.2 Harnstoffe

Eine näher gehende Untersuchung der in der C–H-Aktivierung verwendeten Reagenzien ergab, dass sich durch Einsatz des Diacetoxyiodbenzols die Amide **81** zu den korrespondierenden Isocyanaten **82** umlagern, welche zu den Harnstoffen **83** reagieren. Zuerst wurde angenommen, dass sich das Magnesiumoxid umsatzsteigernd auswirken würde, eine Analyse des Mechanismus zeigt jedoch, dass nicht Magnesiumoxid, sondern das vermutlich darin enthaltene Restwasser den Mechanismus erst möglich machte. Durch das Diacetoxyiodbenzol findet zuerst die Hofmann-Umlagerung des Amids **81** zu Isocyanat **82** statt. Dieses kann nun einerseits im Hofmann-Abbau mit Wasser zur Carbamidsäure **84** reagieren und durch die Instabilität zum Amin **85** decarboxylieren und andererseits mit dem entstandenen Amin **85** den symmetrischen Harnstoff **83** ergeben (Schema 17).



Schema 17: Mechanismus der Harnstoffbildung.

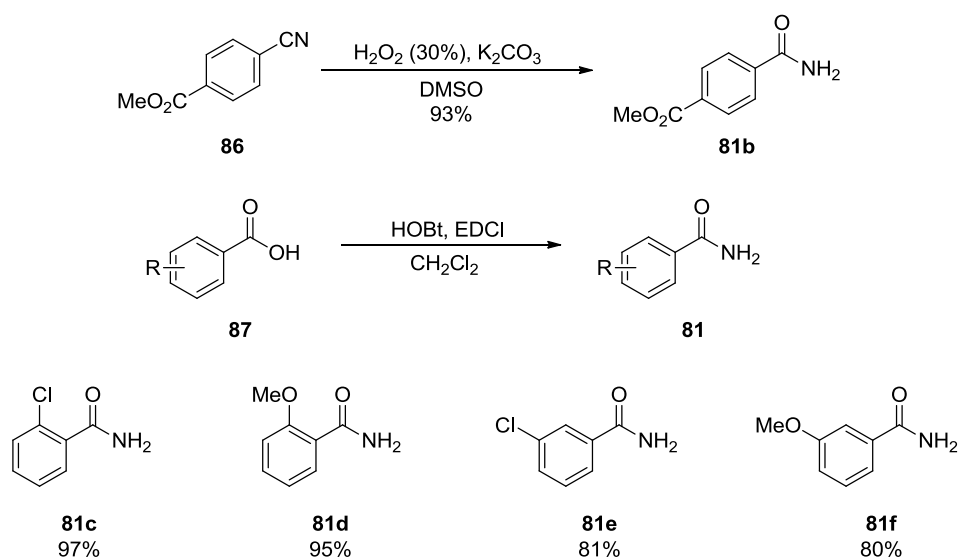
Die Optimierung zur Bildung symmetrischer Harnstoffe wurde mit Benzamid (**81a**) unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Optimierung der Synthese von symmetrischen Harnstoffen anhand von Benzamid (81a).

Eintrag	LM	eq. PhI(OAc) ₂	eq. H ₂ O	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	THF	1.4	2.0	RT → 40	16 / 1	15
2	CH ₂ Cl ₂	1.4	1.0	RT → 40	16 / 1	29
3	CH ₂ Cl ₂	1.4	2.0	RT → 40	16 / 1	41
4	CH ₂ Cl ₂	1.4	2.0	40	3	19
5	CH ₂ Cl ₂	1.4	2.0	40	6	20
6	CH ₂ Cl ₂	1.4	3.0	RT → 40	16 / 1	49
7	CH ₂ Cl ₂	1.4	5.0	RT → 40	16 / 1	40
8	CH ₂ Cl ₂	1.4	3.0	RT → 40	6 / 1	18
9	CH ₂ Cl ₂	1.4	3.0	RT → 40	24 / 1	48
10	CH ₂ Cl ₂	1.1	3.0	RT → 40	16 / 1	42
11	CH₂Cl₂	1.3	3.0	RT → 40	16 / 1	49

Es zeigte sich, dass die Reaktion in CH₂Cl₂ bessere Umsätze als in THF lieferte (Eintrag 1,3). Die Reaktion zeigte unter Rückfluss nur schlechte Ausbeuten (Eintrag 4,5), wobei eine Kombination aus Rühren über Nacht bei RT und abschließendes Erhitzen auf 40 °C für eine Stunde die besten Umsätze ergab. Die Verwendung von drei Äquivalenten Wasser und 1.3 Äquivalenten PhI(OAc)₂ wurden als beste Kombination ermittelt (Eintrag 11). Die Bedingungen wurden auf weitere Amide angewendet.

Zur Erforschung des Substratspektrums der Harnstoffsynthese wurden zusätzlich zu den kommerziell verfügbaren weitere Amide durch Oxidation des entsprechenden Nitrils oder Kupplung der entsprechenden Säuren mit Ammoniak synthetisiert (Schema 18).


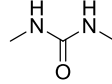
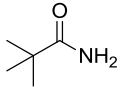
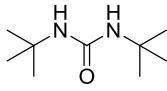
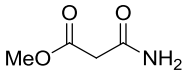
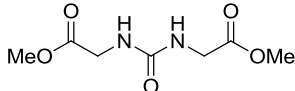
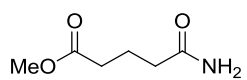
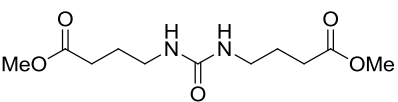
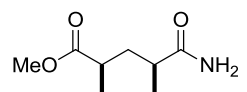
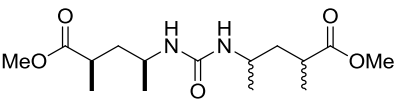
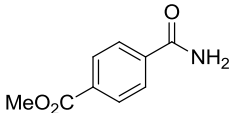
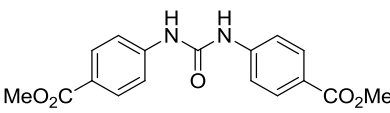
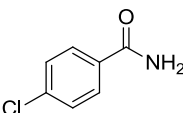
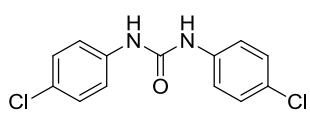
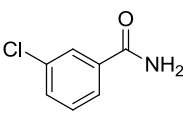
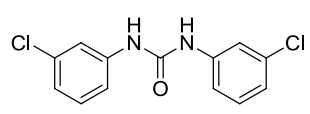
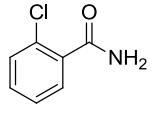
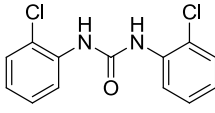
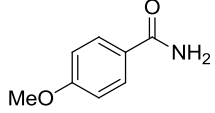
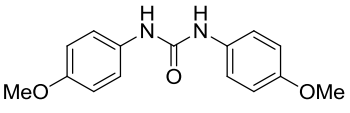
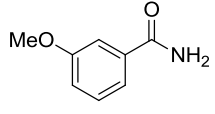
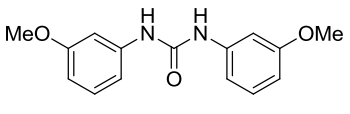
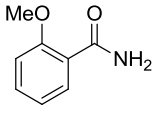
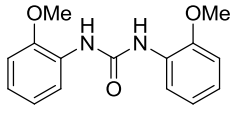


Schema 18: *Synthese weiterer Amide.*

Hierbei wurden verschiedene Amide mit unterschiedlichem Substitutionsmuster und verschiedenen elektronischen Eigenschaften erhalten.

Verschiedene Amide wurden den optimierten Bedingungen unterzogen und zu symmetrischen Harnstoffen umgesetzt (Tabelle 3).

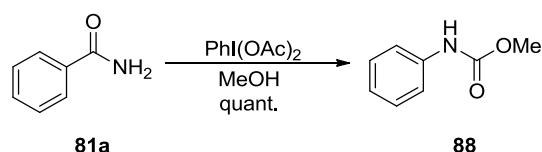
Tabelle 3: Bildung symmetrischer Harnstoffe.

Eintrag	Amid	Harnstoff ^a	Ausbeute [%]
1			83b kein Umsatz
2			83c 12
3			83d 57
4			83e 22
5			83f 47
6			83g 60
7			83h 51
8			83i 41
9			83j kein Umsatz
10			83k 28
11			83l 42
12			83m kein Umsatz

^a Reaktionsbedingungen: Amid (1.0 eq.), DAIB (1.3 eq.), H₂O (3.0 eq.) in CH₂Cl₂, RT, 16 h, dann 40 °C, 1 h.

Es ist zu erkennen, dass kleinere Alkylamide (Eintrag 1, 2) keine oder schlechte Ausbeuten liefern, sterisch anspruchsvollere oder mit azidem Proton in α -Position versehene Alkylamide (Eintrag 3-5) jedoch moderate bis gute Ausbeuten ergeben. Des Weiteren wird beim Einsatz

des racemischen Substrats **72** keine bevorzugte Bildung eines Diastereomers beobachtet (Eintrag 5). Aromatische Amide erzielen generell höhere Ausbeuten, wobei elektronenarme Amide für höhere (Eintrag 6-8) und Elektronenreiche für geringere Ausbeuten (Eintrag 10, 11) sorgen. *Ortho*-substituierte Amide lieferten generell keine Harnstoffe (Eintrag 9, 12), was vermutlich auf sterische Hinderung bei der Umsetzung des Amids mit DAIB zum Isocyanat zurückzuführen ist. Zusätzlich ist noch zu bemerken, dass *meta*-substituierte Aromaten zumindest bei elektronenreichen Gruppen eine höhere Ausbeute aufweisen (Eintrag 10, 11).⁶⁰ Die DAIB-induzierte Hoffman-Umlagerung kann auch zur Herstellung von Methylcarbamaten verwendet werden (Schema 19).



Schema 19: Herstellung von *O*-Methyl-*N*-phenylcarbamate (**88**).

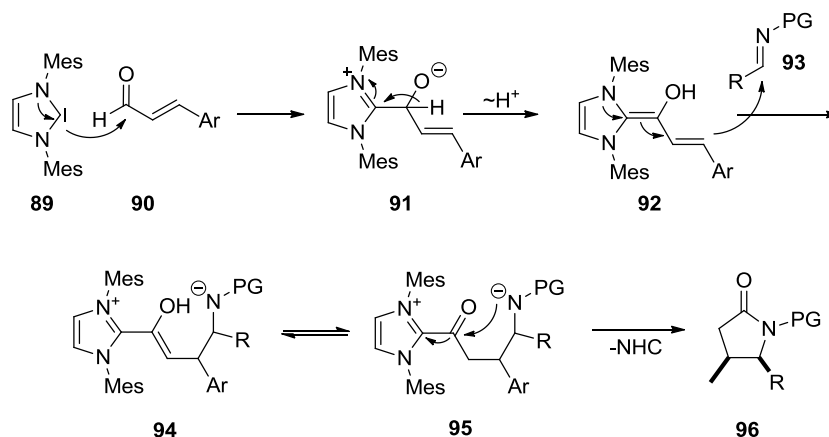
Zur Demonstration der Reaktion wurde Benzamid (**81a**) mit DAIB in MeOH unter Wasserausschluss quantitativ umgesetzt.

4.3 Synthese von Salinosporamid A über Umsetzung mit *N*-heterozyklischen Carbenen

Nach der Methodikentwicklung zur Synthese von symmetrischen Harnstoffen sollte in einem weiteren Ansatz zur Synthese von Salinosporamid A (**4**) die Bildung des Lactamringes durch die Verwendung eines *N*-heterozyklischen Carbens (NHC) geschehen. Bode *et al.* beschrieben damit die Umsetzung von α,β -ungesättigten Aldehyden und Sulfonyliminen zu Lactamen (Schema 20).⁶¹

⁶⁰ D. Landsberg, M. Kalesse, *Synlett* **2010**, 7, 1104-1106.

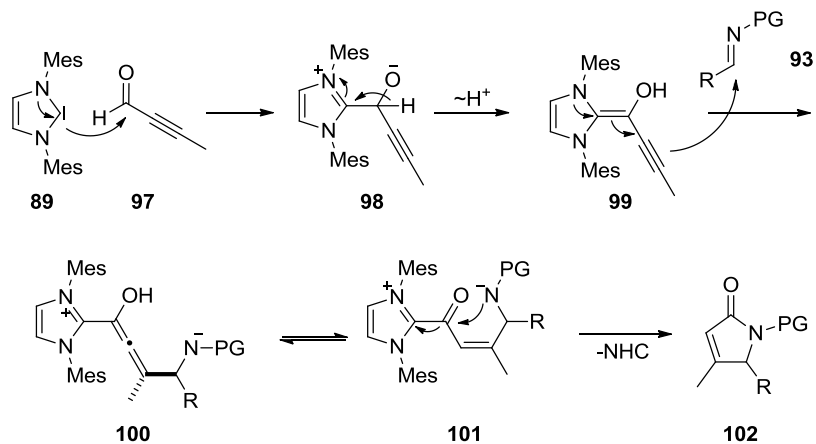
⁶¹ M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3131-3134.



Schema 20: Mechanismus der NHC-katalysierten Lactambildung nach Bode.⁶¹

Die NHC-Verbindung **89** greift am Aldehyd **90** an, worauf nach Umpolung über die Enolspezies **92** der vinologe Angriff am Imin **93** stattfindet. Der negativ geladene Stickstoff kann anschließend intramolekular an der Carbonylgruppe des Intermediats **95** angreifen, um unter Rückgewinnung des NHC-Katalysators das Lactam **96** zu bilden.

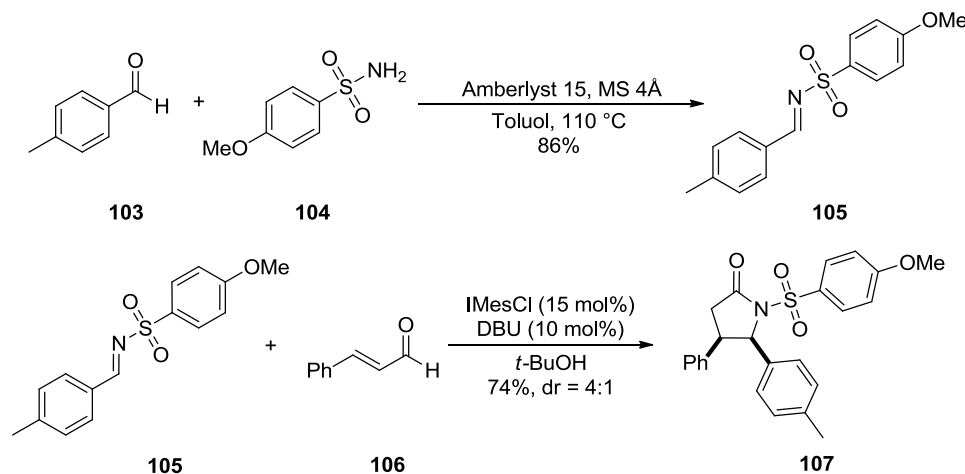
Zur Anwendung auf Salinosporamid A (**4**) sollte über einen bisher unbeschriebenen Mechanismus ein α,β -ungesättigtes Lactam **102** synthetisiert werden, welches zur späteren Etablierung des Chlorethyl-Seitenarms und des β -Lactons dienen sollte (Schema **21**).



Schema 21: Postulierter Mechanismus der NHC-katalysierten Lactambildung mit Propargylaldehyden **97**.

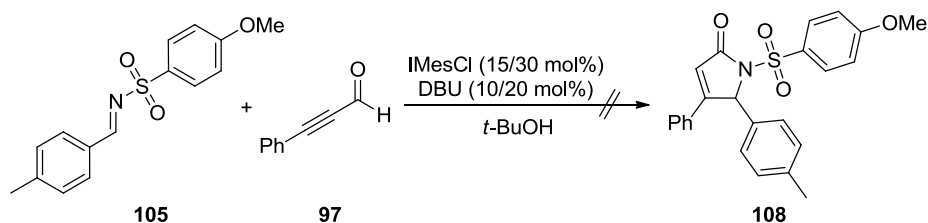
Die NHC-Verbindung **89** soll auch einen Aldehyd **97** angreifen, hier jedoch Methylpropargylaldehyd (**97**), woraufhin der vinologe Angriff an Imin **93** unter Bildung der Ketenspezies **100** stattfindet. Der Stickstoff soll anschließend intramolekular am Carbonyl **101** angreifen, um das α,β -ungesättigte Lactam **102** zu erhalten.

Vorerst wurde die Reproduzierbarkeit der Vorschrift nach Bode untersucht. Das benötigte Imin **105** wurde durch Reaktion von 4-Methylbenzaldehyd (**103**) mit 4-Methoxyphenylsulfonamid (**104**) in Toluol erhalten. Das Imin **105** wurde dann mit IMesCl, DBU und Zimtaldehyd (**106**) in *tert*-Butanol zur Reaktion gebracht und ergab das erwartete Lactam **107** in guter Ausbeute (Schema 22).



Schema 22: Herstellung von Imin **105** und Lactam **107** nach Bode.

Die Modifizierung der Methodik durch Einsatz von Phenylpropargylaldehyd (**97**) statt Zimtaldehyd (**106**) zeigte jedoch unter gleichen Bedingungen auch bei doppelter Katalysatorbeladung keinen Umsatz (Schema 23).



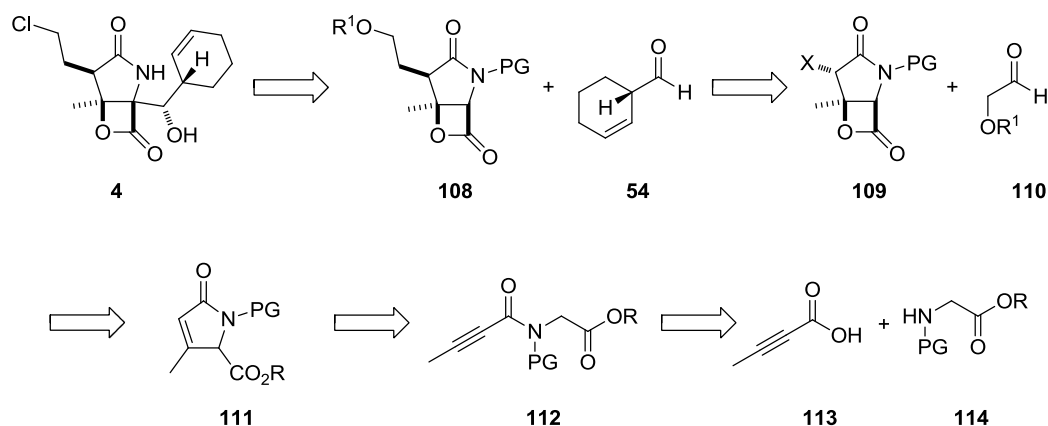
Schema 23: NHC-vermittelte Lactambildung mit Phenylpropargylaldehyd (**97**).

Neben wenigen Nebenprodukten konnten die Edukte reisoliert werden. Die Rücksprache mit Jeffrey W. Bode bestätigte die Annahme, dass die postulierte, intermediär gebildete Allen-Spezies **100** zu schnell wieder protoniert wird und somit die Ausbildung einer C–C-Bindung nicht erfolgt.

4.4 Synthese von Salinosporamid A über zweifache Michael-Addition

4.4.1 Retrosynthese

Um den in der vorhergehenden Synthese angestrebten Zugang zur Nutzung eines α,β -ungesättigten Lactams in der Synthese von Salinosporamid A (**4**) weiter zu untersuchen, sollte in einem alternativen Ansatz eine intramolekulare Michael-Addition an Propargylamid **112** durchgeführt werden (Schema 24)

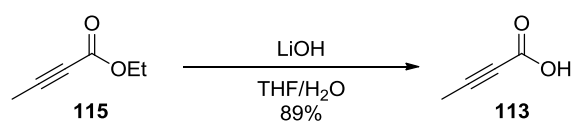


Schema 24: Retrosynthese von Salinosporamid A (**4**) über zwei Michael-Additionen.

Der Cyclohexenylsubstituent **54**⁵¹ und die Chlorethylseitenkette sollen in den letzten Schritten der Synthese über Aldolreaktionen eingeführt werden, wobei die Stereokontrolle hierfür aus dem rigiden Charakter des β -Lactons resultieren soll. Zur Erlangung des Grundgerüsts **109** sollen das β -Lacton und vorhergehend das γ -Lactam in einer Michael-Addition synthetisiert werden. Der Vorläufer **112** für die erste Michael-Addition resultiert aus Methylpropargylsäure (**113**) und einem sekundären Amin **114**.

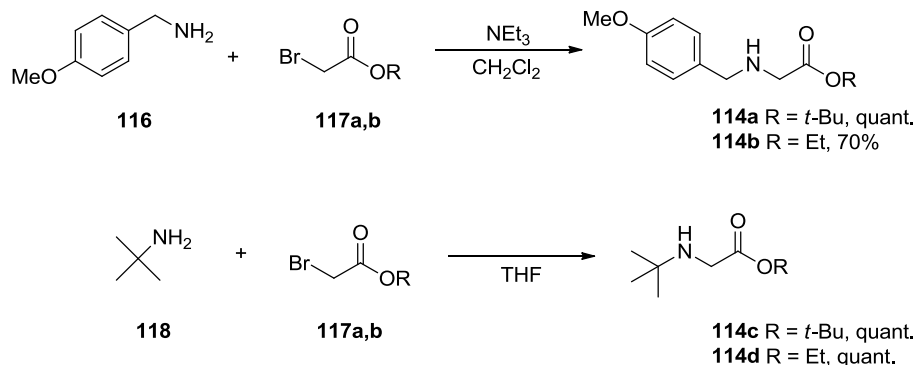
4.4.2 Lactamisierung

Die Generierung von Methylpropargylsäure (**113**) wurde durch Umsetzung des entsprechenden Ethylesters **115** mit Lithiumhydroxid erreicht (Schema 25)



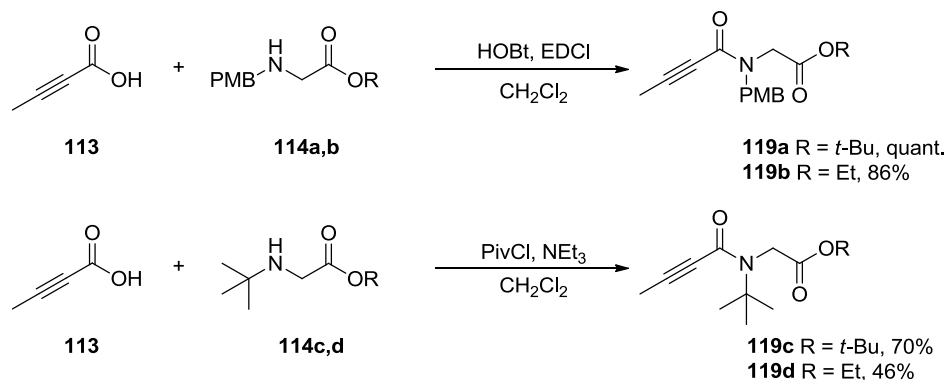
Schema 25: Herstellung von Methylpropargylsäure (**113**).

Als Vorläufer für die erste intramolekulare Michael-Addition sollten verschiedene Propargylamide untersucht werden. Die dafür benötigten sekundären Amine **114a-d** wurden in simplen Substitutionsreaktionen aus den Bromessigsäureestern **117a** und **117b** und den entsprechenden Aminen **116** und **118** hergestellt (Schema 26).



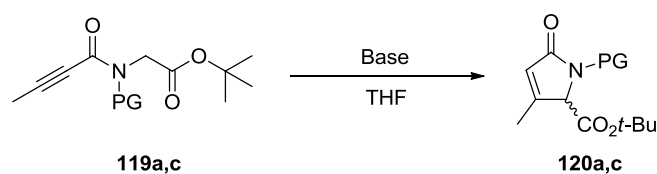
Schema 26: Herstellung der geschützten sekundären Amine **114a-d**.

Die Kupplung mit Methylpropargylsäure (**113**) wurde bei den PMB-geschützten Aminen **114a** und **114b** mit EDCl und HOBT in guten bis quantitativen Ausbeuten erzielt. Auf Grund des sterischen Anspruchs der *tert*-Butylschutzgruppe konnten die Amide **119c** und **119d** nur über das gemischte Anhydrid mit Pivaloylchlorid generiert werden (Schema 27).



Schema 27: Kupplung sekundärer Amine **114a-d** mit Methylpropargylsäure (**113**).

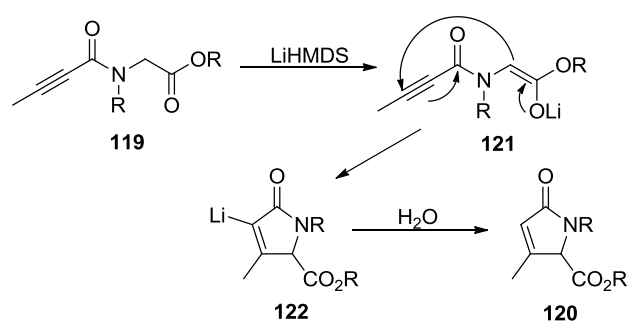
Die Umsetzung der Propargylamide **119a** und **119c** zu den gewünschten Lactamen **120a** und **120c** sollte über eine intramolekulare 5-*endo-dig* Michael-Addition verlaufen. Dazu wurden verschiedene Bedingungen untersucht (Tabelle 4).

Tabelle 4: Optimierung der Lactamisierung.

Eintrag	PG	Base	eq. Base	N ₂ ^a	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	<i>t</i> -Bu	LiHMDS	1.0	X	0	2	24
2	PMB	LiHMDS	1.0	X	0	2	23
3	PMB	LiHMDS	1.0	X	0	4	(16)
4	<i>t</i> -Bu	LiHMDS	1.0	X	0	4	36
5	<i>t</i> -Bu	LiHMDS	1.0	X	0→RT	16	24
6	<i>t</i> -Bu	LiHMDS	1.0	-	0	16	28
7	<i>t</i> -Bu	LiHMDS	1.5	-	0	2	22
8	<i>t</i>-Bu	LiHMDS	1.0	-	0	2	41
9	<i>t</i> -Bu	NaHMDS	1.0	-	0	2	12
10	<i>t</i> -Bu	KHMDS	1.0	-	0	2	Spuren
11	<i>t</i> -Bu	KHMDS, 18-Krone-6	1.0	-	0	2	kein Umsatz
12	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -BuLi	1.0	-	0	2	24
13	<i>t</i> -Bu	LiOt-Bu	1.0	-	0	2	30

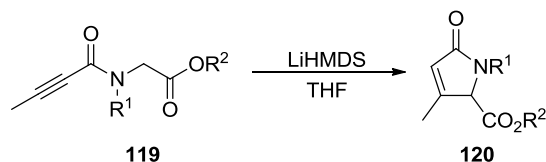
^a Nach Lösen des Amids wurde Stickstoff durch das Lösungsmittel geleitet.

Das PMB-geschützte Amid **119a** zeigte schlechtere Ausbeute als das *tert*-Butyl-geschützte Amid **119c** (Eintrag 2,3). Die Verwendung anderer Basen als LiHMDS ließ keinen Umsatz beobachten (Eintrag 9-11), da die metallorganische Zwischenstufe **122** anscheinend nur für Lithiumorganyle realisierbar ist (Schema **28**).

**Schema 28:** Mechanismus der Lactamisierung.

Es wurden verschieden substituierte Lactame **120** unter den optimierten Bedingungen (Eintrag 8) synthetisiert (Tabelle 5).

Tabelle 5: *Synthese verschiedener Lactame 120.*

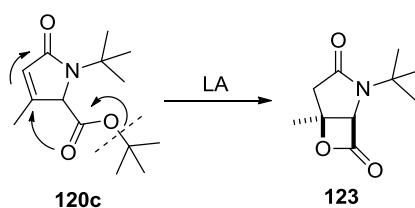


Eintrag	R ¹	R ²		Ausbeute [%]
1	PMB	<i>t</i> -Bu	120a	23
2	PMB	Et	120b	22
3	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	120c	41
4	<i>t</i> -Bu	Et	120d	61

Die Verwendung einer PMB-Schutzgruppe zeigte schlechtere Ausbeuten (Eintrag 1,2), die *N*-*tert*-Butyllactame **120c** und **120d** konnten in ausreichenden bis guten Ausbeuten erhalten werden (Eintrag 3,4).

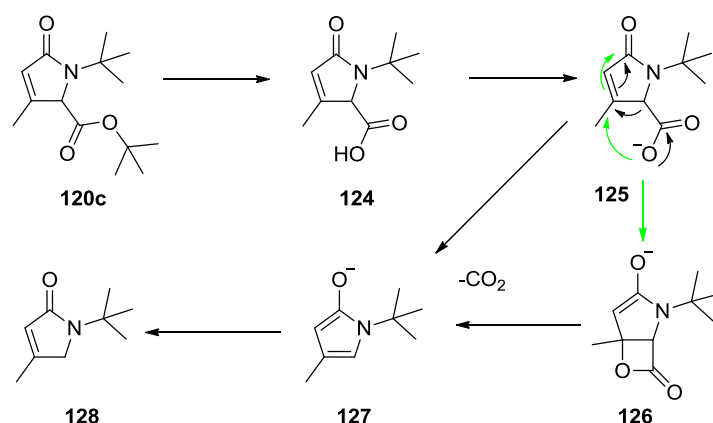
4.4.3 Lactonisierung

In einer bisher unbeschriebenen Reaktion sollte unter Verwendung von verschiedenen Lewis-Säuren der *tert*-Butylester **120c** gespalten und die resultierende Carbonsäure in einer zweiten intramolekularen Michael-Addition zum β -Lacton **123** umgesetzt werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Versuche zur Lewis-Säure induzierten Lactonisierung.

Eintrag	Lewis-Säure	T [°C]	t [h]	Ausbeute
1	TBSOTf	-78	4	kein Umsatz
2	TESOTf	0	4	vollst. Decarboxylierung
3	TESOTf	-78	0.75	kein Umsatz
4	TESOTf	-78	4	kein Umsatz
5	ZnCl ₂	RT	23	kein Umsatz
6	Ti(O ⁱ Pr) ₃ Cl	0	10	kein Umsatz
7	Ti Cl ₄	0	1	vollst. Decarboxylierung
8	Ti Cl ₄	-78	4	~10% Decarboxylierung

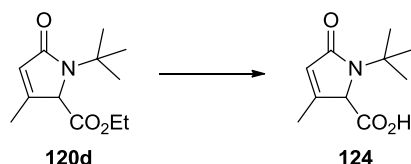
Neben den Lewis-Säuren wurden Temperatur und Reaktionszeit variiert. Der Einsatz von Silyltriflaten konnte keinen Umsatz bei tiefen Temperaturen oder nur vollständige Decarboxylierung bei 0 °C bewirken (Eintrag 1-4). Weiche Lewis-Säuren konnten generell keinen Umsatz bewirken (Eintrag 5,6). Die Decarboxylierung der intermediär gebildeten Säuren **124** konnte auch beim Einsatz von TiCl₄ beobachtet werden (Eintrag 7,8). Das ungesättigte System des Lactams **120c** begünstigte diesen Mechanismus durch die Ausbildung eines aromatischen Pyrrolrings in der Zwischenstufe **127** (Schema 29).

**Schema 29:** Mechanismus der Decarboxylierung.

Denkbar wäre auch eine Decarboxylierung des zwischenzeitlich gebildeten Lactons,⁶² jedoch ist die Generierung des konformativ ungünstigen β -Lactons **126** und anschließende Decarboxylierung gegenüber der direkten Variante unwahrscheinlich.

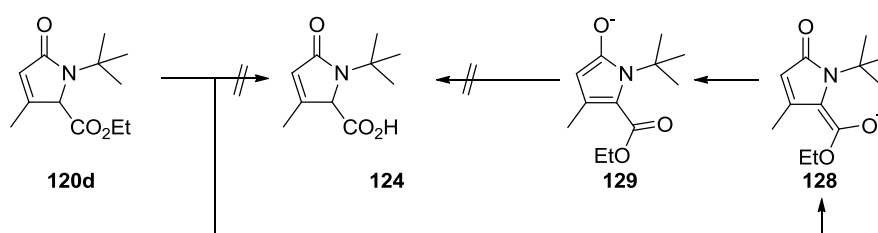
Für einen alternativen Zugang zur Generierung der freien Säure **124** wurde anschließend die Umsetzung des Ethylesters **120d** mit verschiedenen Hydroxiden untersucht (Tabelle 7).

Tabelle 7: Versuche zur Freisetzung der Säure **124**.



Eintrag	Reagenz	LM	T [°C]	t [h]	Ausbeute
1	LiOH·H ₂ O	THF/H ₂ O (5:1)	0 → RT	20	kein Umsatz
2	LiOH·H ₂ O	THF/H ₂ O (2:1)	RT	24	kein Umsatz
3	LiOH·H ₂ O	THF/H ₂ O (1:1)	RT	72	kein Umsatz
4	KOH	THF/H ₂ O (2:1)	RT / 60	6 / 17	5% Decarboxylierung
5	Me ₃ SnOH	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	6	kein Umsatz

Neben Lithiumhydroxid wurden Kaliumhydroxid und, zur Anwendung von milderen Bedingungen, Trimethylzinnhydroxid⁶³ verwendet. Es konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden. Vermutlich bildete Lactam **120d** auch hier durch Deprotonierung in α -Position des Esters eine stabile, aromatische Pyrrolspezies **129**, welche nicht weiter reagierte (Schema 30).



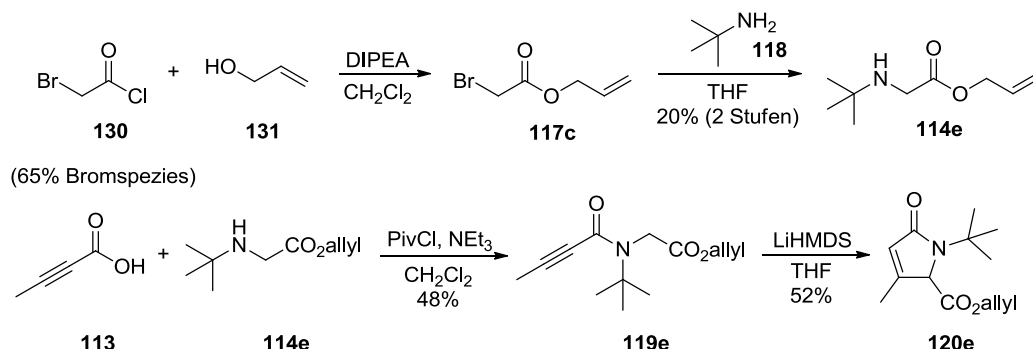
Schema 30: Deprotonierung des Lactams **120d**.

Unter Einsatz von Kaliumhydroxid (Eintrag 4) fand erneute Decarboxylierung statt.

⁶² a) W. Adam, L. A. A. Encarnation, *Synthesis* **1979**, 388-390; b) J. Mulzer, M. Zippel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 891-892; c) A. Pommier, J.-M. Pons, *Synthesis* **1993**, 441-459.

⁶³ K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. Hyup Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378 – 1382.

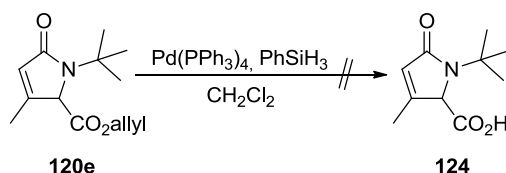
Zur Vermeidung der Decarboxylierung sollte unter nicht basischen Bedingungen Säure **124** synthetisiert werden. Dazu wurde Lactam **120e** mit einer Allylestergruppe hergestellt (Schema 31).



Schema 31: Herstellung des Allylesterlactams **120e**.

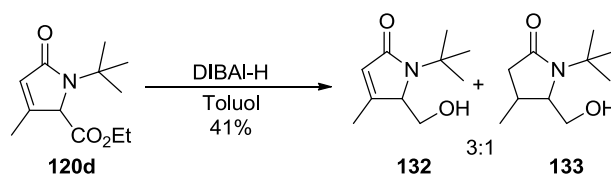
Als Ausgangsverbindung diente Bromessigsäurechlorid (**130**), welches in der kostengünstigeren, kommerziell verfügbaren Ausführung jedoch nur als Mischung mit Chloressigsäurechlorid erhältlich war. Daher wurde das sekundäre Amin **114e** nur in geringer Gesamtausbeute erhalten, welches daraufhin mit Methylpropargylsäure (**113**) gekuppelt und zum Lactam **120e** umgesetzt wurde.

Das erhaltene Allylesterlactam **120e** sollte anschließend mit Palladium entschützt werden (Schema 32).



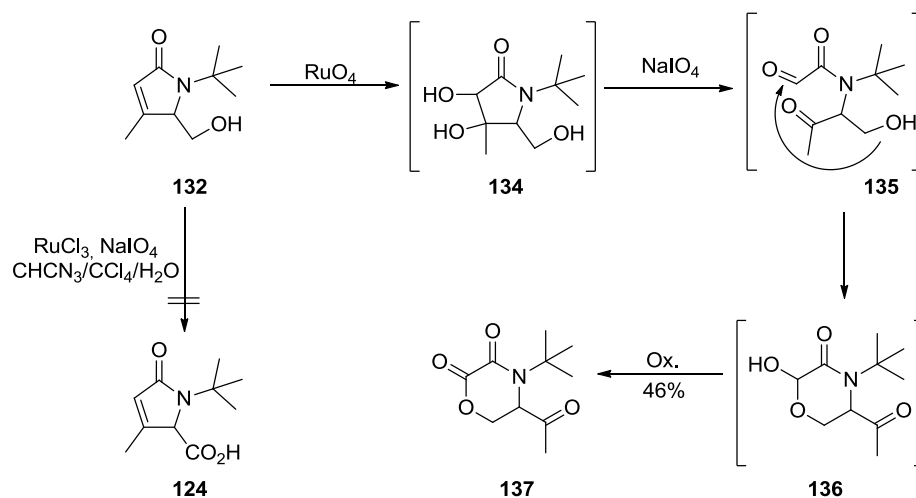
Schema 32: Allylesterspaltung zur Darstellung von Säure **124**.

Es konnte jedoch erneut nur neben geringem Umsatz Decarboxylierung beobachtet werden. Schließlich sollte die Säure **124** über einen Reduktions-Oxidations-Prozess generiert werden, wozu Ethylesterlactam **120d** zuerst mit DiBAL-H zum primären Alkohol **132** reduziert wurde (Schema 33).



Schema 33: Reduktion des Ethylesterlactams **120d**.

Neben dem gewünschten Alkohol **132** wurde auch die gesättigte Spezies **133** erhalten, welche sich chromatographisch nicht abtrennen ließ. Die Oxidation zu Säure **124** sollte mit Ruthenium(III)-chlorid und Natriumperiodat erfolgen. Dabei wurde jedoch in einer Lemieux–von-Rudloff-Oxidation ausschließlich Morpholindion **137** gebildet, wobei der vermutete Mechanismus über die Bildung einer dihydroxylierten Spezies **134** verläuft (Schema 34).⁶⁴

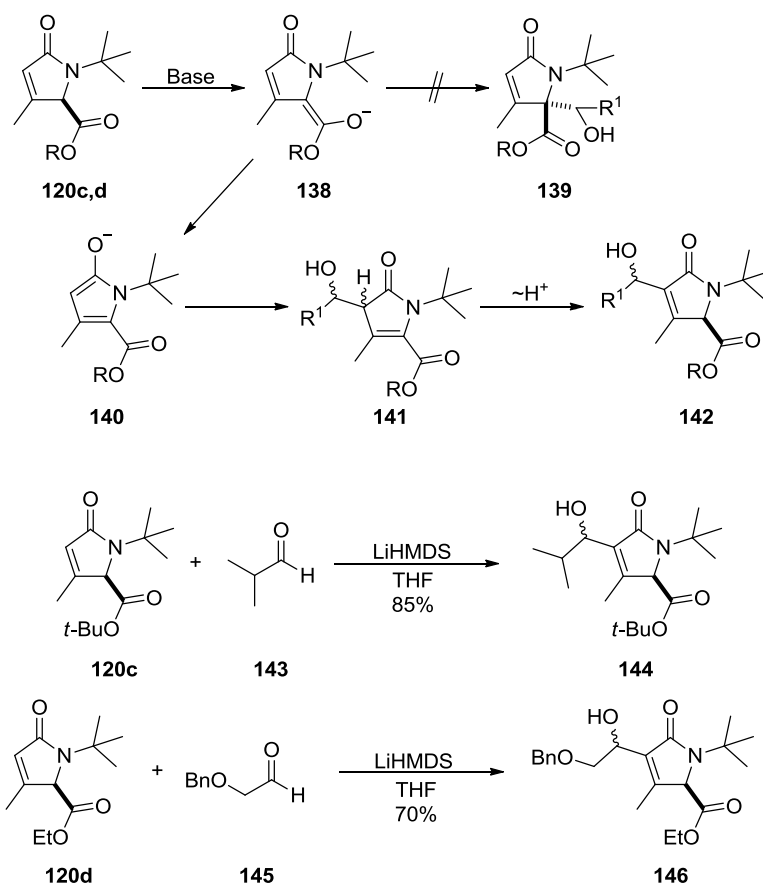


Schema 34: Bildung des Morpholindions **137**.

Durch Bildung von RuO_4 findet eine Dihydroxylierung der Doppelbindung statt, worauf sich in einer Periodat-Spaltung Aldehyd **135** bildet. Der freie Alkohol greift an der Aldehydfunktion an, und schließlich wird das gebildete Lactol **136** unter den gegebenen Bedingungen zum Morpholindion **137** oxidiert. Obwohl die Dihydroxylierung der elektronenarmen Doppelbindung ungewöhnlich ist, erfolgt dieser Reaktionsverlauf sehr viel schneller als die Oxidation des Alkohols zur Säure.

Zur Vermeidung der Decarboxylierung sollte ein quartäres Zentrum am Ester erzeugt werden. Dazu wurden die Lactame **120c** und **120d** unter basischen Bedingungen mit den Aldehyden **143** und **145** umgesetzt. Es kam jedoch zur Reaktion in α -Position des Amids. Diese unerwartete Reaktion kann durch eine stabilere, deprotonierte Zwischenstufe **140** erklärt werden, in welcher wieder ein aromatischer Pyrrolring gebildet wird. Dieser Reaktionsverlauf gibt die Möglichkeit einer vorzeitigen Einführung des Chlorethylseitenarms. Die Bildung der Diastereomere **144** und **146** ist nicht weiter störend, da der entstehende Alkohol im weiteren Reaktionsverlauf eliminiert wird (Schema 35).

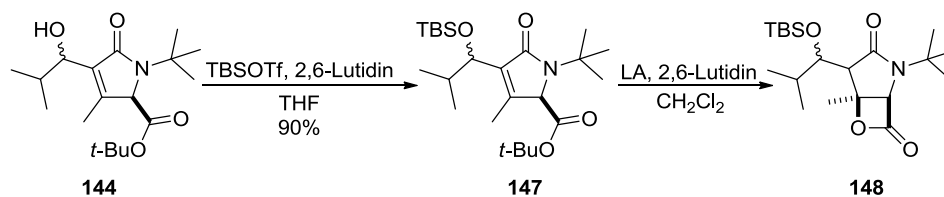
⁶⁴ D. Yang, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814-4818.



Schema 35: α -Substitution der Lactame **120c** und **120d**.

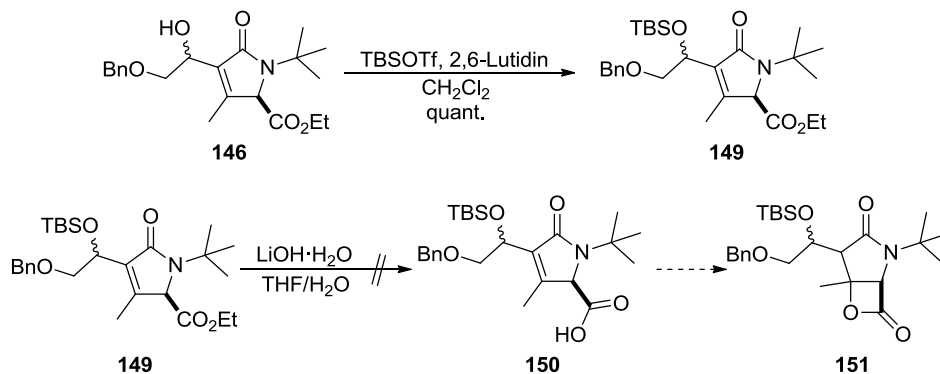
Anschließende TBS-Schützung des Alkohols **144** ergab die Ausgangsstufe **147** für die Lewis-Säure katalysierte Lactonisierung. Es konnte jedoch auch unter Verwendung verschiedener Lewis-Säuren nicht das gewünschte β -Lacton **148** dargestellt werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Versuche zur Lewis-Säure induzierten Lactonisierung.



Eintrag	Lewis-Säure	T [°C]	t [h]	Produkt
1	TiCl ₄	-78	4.5	vollst. Entschützung
2	TiCl ₄	0	1	vollst. Entschützung, Zersetzung
3	TESOTf	0	1.5	Zersetzung
4	TBSOTf	-78	1	Zersetzung

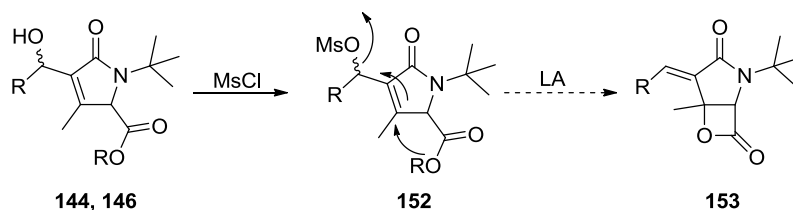
Neben Entschützung des Alkohols trat Zersetzung der Substrate auf. Des Weiteren sollte eine Verseifung des Esters **146** die Lactonisierung durch einen anschließenden Michael-Angriff ermöglichen. Säure **50** oder Lacton **151** konnten jedoch nicht isoliert werden, neben Zersetzungsprodukten fand kaum Umsatz statt (Schema **36**).



Schema 36: TBS-Schützung und Verseifung von **146**.

Als letzter Zugang sollte eine konzertierte Eliminierung eines Mesylats als Abgangsgruppe nach der Lactonisierung durchgeführt werden. Es konnte jedoch kein Mesylierungsprodukt dargestellt werden (Tabelle **9**).

Tabelle 9: Eliminierung der Hydroxygruppe.



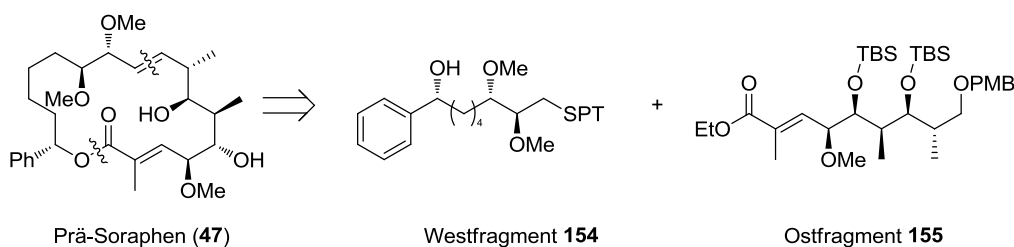
Eintrag	R	Base	LM	T [°C]	t [h]	Produkt
1	<i>t</i> -Bu	NEt ₃ , DMAP	CH ₂ Cl ₂	0 → RT	2	kein Umsatz
2	<i>t</i> -Bu	NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	4	kein Umsatz
3	Et	NEt ₃ , NMe ₃ ·HCl	Toluol	RT	2	kein Umsatz

Verschiedene Methoden zur Einführung des β -Lactons wurden untersucht, konnten jedoch nicht zum gewünschten Produkt führen. Anscheinend ist die Bildung unter nukleophilen Bedingungen auf Grund der hohen Ringspannung von β -Lactonen nicht möglich. Ein alternativer Zugang zur Funktionalisierung der Doppelbindung und damit zur Einführung der fehlenden Substituenten ist nötig. Außerdem sollte möglichst das β -Lacton, den vorhergehenden Synthesen entsprechend, erst zum Ende der Synthese eingeführt werden. Dies war jedoch im Zeitrahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich.

5. Studien zur Totalsynthese von Prä-Soraphen

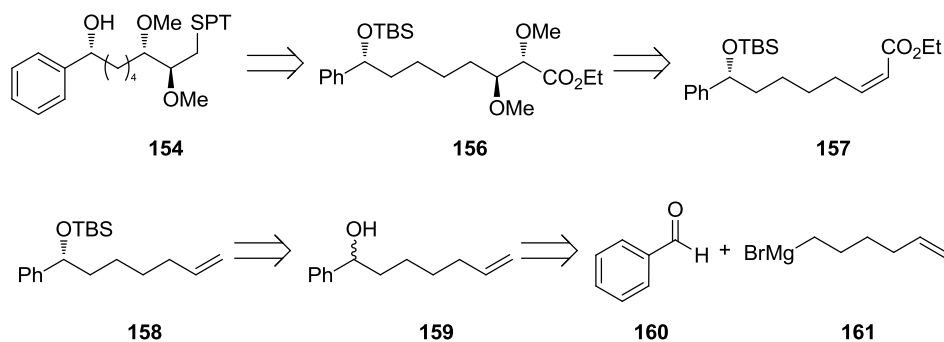
5.1 Retrosynthese

Unsere retrosynthetischen Analysen teilen Prä-Soraphen (**47**) in das Westfragment **154** und das Ostfragment **155**, welche durch abschließende Veresterung und Olefinierung zum Makrozyklus verbunden werden sollen (Schema **37**).



Schema 37: Retrosynthese von Prä-Soraphen (**47**).

Das Westfragment **154** kann auf Ester **156** zurückgeführt werden, welcher durch Dihydroxylierung und Dimethylierung von Olefin **157** erhalten wird. Olefin **157** wird durch Oxidation und Ando-Olefinierung⁶⁵ von Verbindung **158** erzielt, welches durch eine dynamisch-kinetische Racemattrennung (DKR) des Grignard-Additionsprodukts **159** nach Bäckvall⁶⁶ generiert werden soll. (Schema **38**).



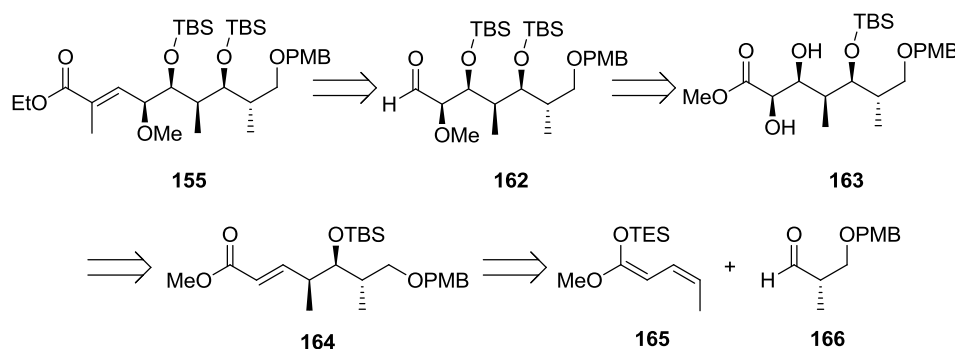
Schema 38: Retrosynthese von Westfragment **154**.

Ein Zugang zu Ostfragment **155** ergibt sich durch Olefinierung von Aldehyd **162**, welcher aus Diol **163** hervorgeht. Diol **163** kann durch Dihydroxylierung von Ester **164** erhalten werden,

⁶⁵ a) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939; b) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411-8416; c) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406-8408.

⁶⁶ a) A. L. E. Larsson, B. A. Persson, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1211-1212; b) B. A. Persson, A. L. E. Larsson, M. Le Ray, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645-1650; c) B. Martín-Matute, M. Edin, K. Bogár, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6535-6539; d) B. Martín-Matute, M. Edin, K. Bogár, F. B. Kaynak, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8817-8825.

welcher durch eine vinyloge Mukaiyama Aldol Reaktion (VMAR)⁶⁷ als Schlüsselschritt synthetisiert werden soll (Schema 39).



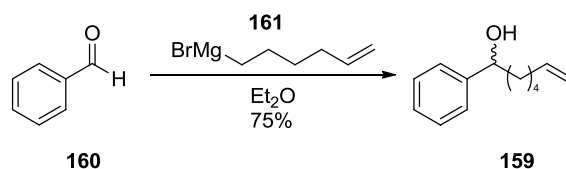
Schema 39: Retrosynthese von Ostfragment 155.

5.2 Synthese des Westfragments von Prä-Soraphen

5.2.1 Dynamisch Kinetische Racematspaltung

Zu Erlangung von chiralen Benzylalkoholen beschrieb Bäckvall die DKR.⁶⁶ Darin werden über die Kombination aus einem Redox-Katalysator und einer Lipase racemische Alkohole quantitativ in das gewünschte Enantiomer überführt.

Für den ersten Zugang zu Westfragment **154** und zur Durchführung einer DKR wurde die Grignard-Spezies **161** mit Benzaldehyd (**160**) zum racemischen Alkohol **159** umgesetzt (Schema 40).



Schema 40: Addition von Grignardverbindung **161** an Benzaldehyd (**160**).

Für einen alternativen Zugang wurde Bromid **169** hergestellt, in dem die spätere Oxidation zum Aldehyd über die geschützte Hydroxygruppe anstatt durch Ozonolyse des terminalen Alkens erfolgen sollte. Dazu wurde Diol **167** zuerst einfach PMB-geschützt und anschließend verschiedenen Methoden zur Bromierung unterzogen, darunter die Reaktion mit Phosphortribromid⁶⁸ und verschiedene Appel-Varianten.⁶⁹ Die Bromierung gelang schließlich

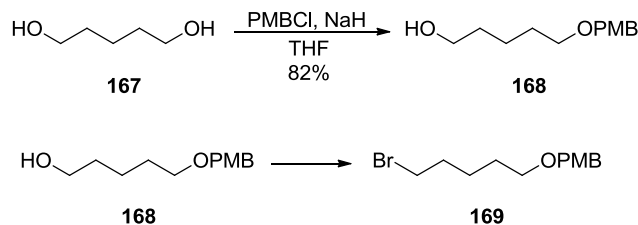
⁶⁷ a) S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637-5639; b) S. Simsek, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3485-3488.

⁶⁸ S. J. Meek, S. J. Malcolmson, B. Li, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16407-16409.

⁶⁹ a) D. P. Curran, B. Sui, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5411-5413; b) D. Muri, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8695-8712.

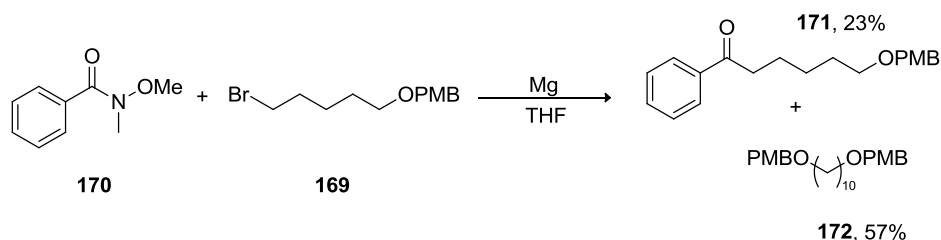
mit sehr guter Ausbeute unter Finkelstein Bedingungen⁷⁰ durch Mesylierung und Substitution mit Lithiumbromid (Tabelle 10).

Tabelle 10: Schützung von Diol **167** und anschließende Bromierung.



Eintrag	Bedingungen	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	PBr ₃ , Et ₂ O	RT	5	Zersetzung
2	CBr ₄ , PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂	0	3	68
3	Br ₂ , Imidazol, PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂	0	0.5	Spuren, Zersetzung
4	i) MsCl, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ ii) LiBr, THF	-78 / RT	3 / 16	94

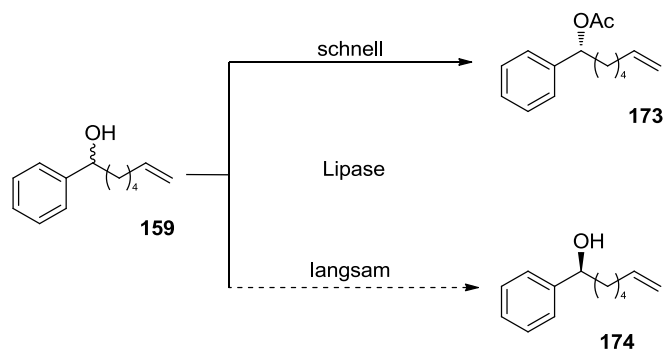
Die Umsetzung von Bromid **169** in einer Grignard-Addition gestaltete sich jedoch als schwierig, da im hohen Maße Wurtz-Kupplung zur Verbindung **172** zu beobachten war (Schema 41).



Schema 41: Wurtz-Kupplung von Bromid **169** in einer Grignard-Addition.

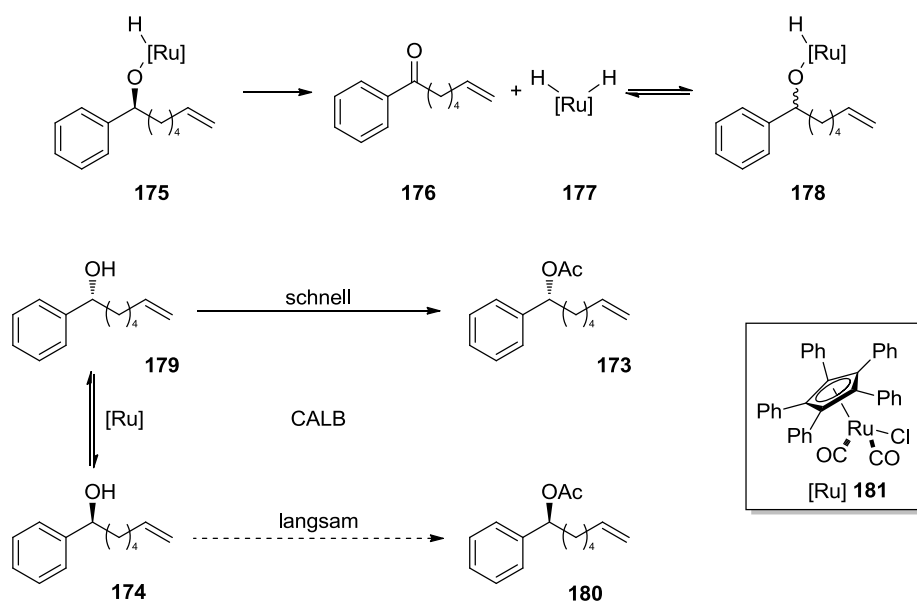
Nach erfolgloser Umsetzung von Bromid **169** sollte somit der vorher erhaltene racemische Alkohol **159** anschließend in einer DKR über die Kombination eines oxidierenden und reduzierenden Katalysators und einer Lipase ein Enantiomer in acetylierter Form anreichern. Die klassische enzymatische Racematspaltung geschieht dadurch, dass durch eine Lipase ein Enantiomer eines racemischen Alkohols weit schneller acyliert wird (Schema 42).

⁷⁰ M. H. Becker, P. Chua, R. Downham, C. J. Douglas, N. K. Garg, S. Hiebert, S. Jaroch, R. T. Matsuoka, J. A. Middleton, F. W. Ng, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11987-12002.



Schema 42: Klassische enzymatische Racematspaltung.

Somit können die beiden Enantiomere getrennt werden. Es können jedoch nur maximal 50% des gewünschten Enantiomers erhalten werden. Um diese Limitierung zu umgehen entwickelte Bäckvall die DKR.⁶⁶ Durch den Einsatz eines Redox-Katalysators **181** wird das sich anreichernde nicht erwünschte Enantiomer des Alkohols fortwährend equilibriert und wieder in die racemische Form überführt (Schema 43).⁷¹



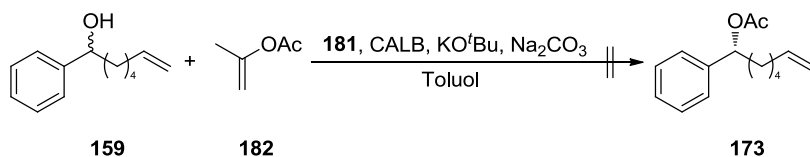
Schema 43: Mechanismus des Oxidations-Reduktions-Prozesses und der DKR nach Bäckvall.⁶⁶

Somit kann durch die Rückführung des unerwünschten Enantiomers in die racemische Form die Lipase, hier *Candida antarctica* lipase B (CALB),⁷² welche sich durch eine hohe chemische und thermische Stabilität auszeichnet, das erwünschte Enantiomer vollständig umsetzen.

⁷¹ J.-E. Bäckvall, U. Andreasson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5459-5462.

⁷² V. Gotor-Fernández, E. Busto, V. Gotor, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 797-812.

Die von Bäckvall beschriebenen Bedingungen wurden auf Alkohol **159** angewendet. Jedoch konnte kein Umsatz des **159** zur acylierten Spezies **173** beobachtet werden (Schema 44).

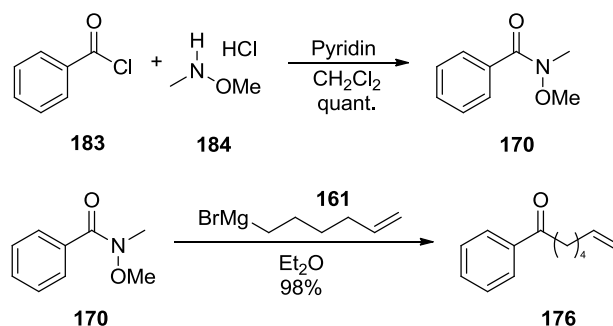


Schema 44: DKR mit Alkohol **159**.

Nach Rücksprache mit Professor Bäckvall sowie den Professoren Kim und Park^{73,74} wurde bestätigt, dass der Alkylseitenarm des Alkohols **159** sterisch zu anspruchsvoll ist, um von der Lipase umgesetzt zu werden.

5.2.2 Asymmetrische Reduktion

Alternativ zur möglichen Herstellung des chiralen Alkohols **174** wurden als alternativer Zugang verschiedene asymmetrische Reduktionen durchgeführt. Ausgehend vom Benzoylchlorid (**183**) wurde Weinrebamid **170** synthetisiert und konnte anschließend mit der bekannten Grignard-Spezies **161** zum Keton **176** umgesetzt werden (Schema 45).



Schema 45: Synthese von Phenylketon **176**.

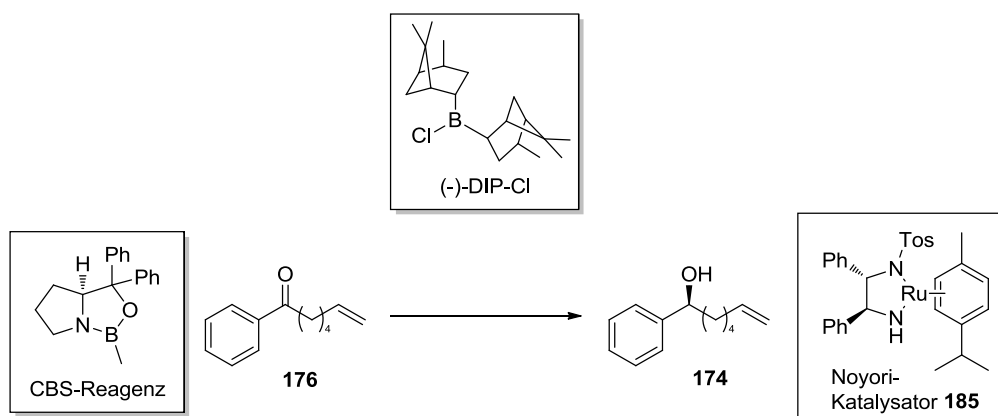
Danach sollte Keton **176** asymmetrisch zu Alkohol **174** reduziert werden. Dazu wurden chirale Hydridquellen, das Corey–Shibata–Bakshi-Reagenz (CBS-Reagenz)⁷⁵ sowie eine Transferhydrierung mit dem Noyori-Katalysator **185**⁷⁶ angewendet (Tabelle 11).

⁷³ a) J. H. Choi, Y. H. Kim, S. H. Nam, S. T. Shin, M.-J. Kim, J. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2373-2376; b) J. H. Choi, Y. K. Choi, Y. H. Kim, E. S. Park, E. J. Kim, M.-J. Kim, J. Park, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1972-1977; c) N. Kim, S.-B. Ko, M. S. Kwon, M.-J. Kim, J. Park, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4523-4526; d) M.-J. Kim, H. K. Lee, J. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2096-2098; e) S.-B. Ko, B. Baburaj, M.-J. Kim, J. Park, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6860-6864.

⁷⁴ J. H. Lee, K. Han, M.-J. Kim, J. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 999-1015.

⁷⁵ E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861-2863.

⁷⁶ M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466-1478.

Tabelle 11: Chirale Reduktionen zur Erlangung des chiralen Alkohols **174**.

Eintrag	Bedingungen	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%] ^a
1	(D)-Weinsäure, NaBH ₄	0/RT	3/18	Edukt reisoliert	-
2	(S)-BINOL, LiAlH ₄ , EtOH	-78	17	Edukt reisoliert	-
3	Keton+CBS-Reagenz, BH ₃ ·SMe ₂	-20	3	Edukt reisoliert	-
4	CBS-Reagenz+BH ₃ ·SMe ₂ , Keton	-40	4	Edukt reisoliert	-
5	Noyori-Kat., <i>i</i> -PrOH	rt	20	84	70
6	Noyori-Kat., abs. <i>i</i> -PrOH	rt	32	60	82
7	(-)-DIP-Cl	rt	24	85	84

^a Bestimmt durch chirale GC-Analyse.

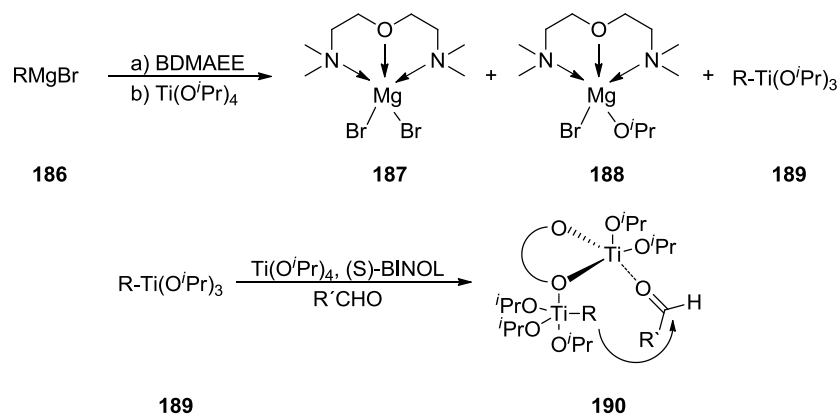
Bei Umsetzung mit chiralen Hydridquellen und dem CBS-Reagenz konnte kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 1-4). Die Noyori-Transferhydrierung lieferte hingegen bessere Ausbeuten (Eintrag 5,6), wobei das beste Ergebniss mit (-)-Diisopinocampheylchlorboran ((-)-DIP-Cl) erzielt wurde (Eintrag 7). Um einen höheren Enantiomerenüberschuss als 84% zu erlangen, wurde anschließend jedoch eine andere Strategie verfolgt.

5.2.3 Asymmetrische 1,2- Grignard-Addition

Anstatt über asymmetrische Reduktion, sollte Alkohol **174** über eine enantioselektive Umsetzung der Grignard-Spezies **161** mit Benzaldehyd (**160**) generiert werden. Nach einem Protokoll von Da⁷⁷ können Aldehyde mit desaktivierten Grignard-Reagenzien in Gegenwart

⁷⁷ a) C.-S. Da, J.-R. Wang, X.-G. Yin, X.-Y. Fan, Y. Liu, S.-L. Yu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5578-5581; b) X.-Y. Fan, Y.-X. Yang, F.-F. Zhuo, S.-L. Yu, X. Li, Q.-P. Guo, Z.-X. Du, C.-S. Da, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7988-7991.

von Lewis-Säuren enantioselectiv umgesetzt werden. Die Titan-Lewis-Säure fungiert einerseits in Verbindung mit (*S*)-BINOL als chirale Lewis-Säure, andererseits zur Transmetallierung der Grignard-Spezies. Dabei komplexiert Bis-(*N,N*-dimethylaminoethyl)-ether (BDMAEE) die bei der Transmetallierung entstehenden Magnesium-Lewis-Säuren **187** und **188**, welche sonst über Aktivierung des Aldehyds einen unselektive Angriff der Grignard-Verbindung **161** begünstigen würden. Somit kann über den Komplex **190** das Nukleophil den Aldehyd enantioselectiv angreifen (Schema 46).



Schema 46: Mechanismus der chiralen Grignard-Addition nach Da.⁷⁷

Durch Variation der Äquivalente und Anpassung der Reaktionsdurchführung auf unser Substrat konnten gute Ausbeuten und sehr gute Enantioselectivitäten von 95% erzielt werden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Optimierung der chiralen Grignard-Addition an Benzaldehyd (**160**).



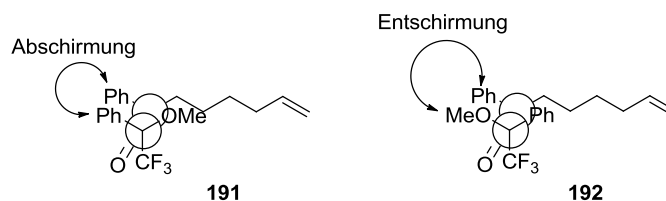
Eintrag	eq. (<i>S</i>)-BINOL	Methode	Ausbeute [%]	ee [%] ^a
1	0.15 (1:6)	A	44	82
2	0.15 (1:6)	B	32	77
3	0.30 (1:3)	A	65	93
4	0.30 (1:3)	B	70	95
5	0.45 (1:2)	B	66	85
6	0.90 (1:1)	B	69	87

Methode A: Grignard mit BDMAEE vorlegen, Lewis-Säure mit (*S*)-BINOL zugeben, Aldehyd zugeben.

Methode B: Lewis-Säure mit (*S*)-BINOL vorlegen, Grignard mit BDMAEE zugeben, Aldehyd zugeben.

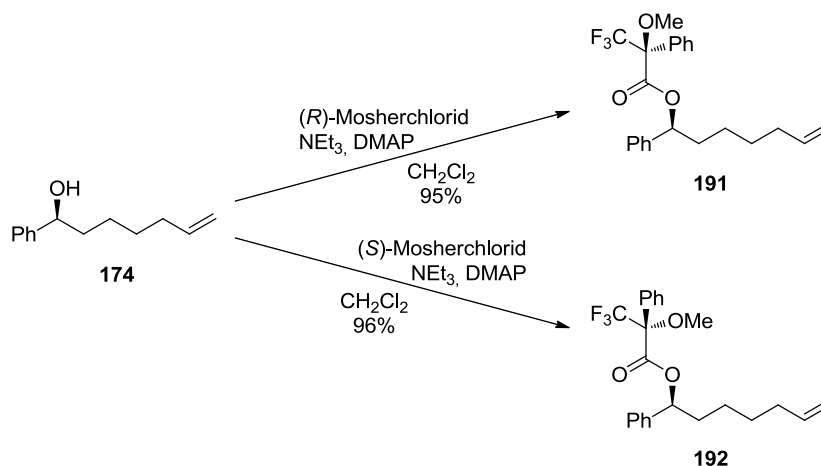
^a Bestimmt durch chirale GC-Analyse.

Zur Ermittlung der absoluten Konfiguration des Alkohols **174** wurde die Mosher-Methode angewandt.⁷⁸ Dabei werden durch die Einführung chiraler Estergruppen unterschiedliche Ent- und Abschirmungseffekte im ¹H-Spektrum ersichtlich (Schema **47**).



Schema 47: Ent- und Abschirmungseffekte der Mosherester **191** und **192**.

Im Fall des (*S*)-Mosheresters **191** wird die Phenylgruppe des Alkohols **174** durch die Phenylgruppe des Mosheresters abgeschirmt, im Fall des (*R*)-Mosheresters **192** durch die Methoxygruppe entschirmt. Die Mosherester **191** und **192** konnten durch Kupplung des Alkohols **174** mit der entsprechenden Methoxyphenylessigsäure erhalten werden (Schema **48**).



Schema 48: Herstellung der Mosherester **191** und **192**.

Über die beiden Mosher Ester **191** und **192** konnten im ¹H-NMR abweichende chemische Verschiebungen der Phenylgruppensignale beobachtet werden (Abbildung **17**).

⁷⁸ J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512-519.

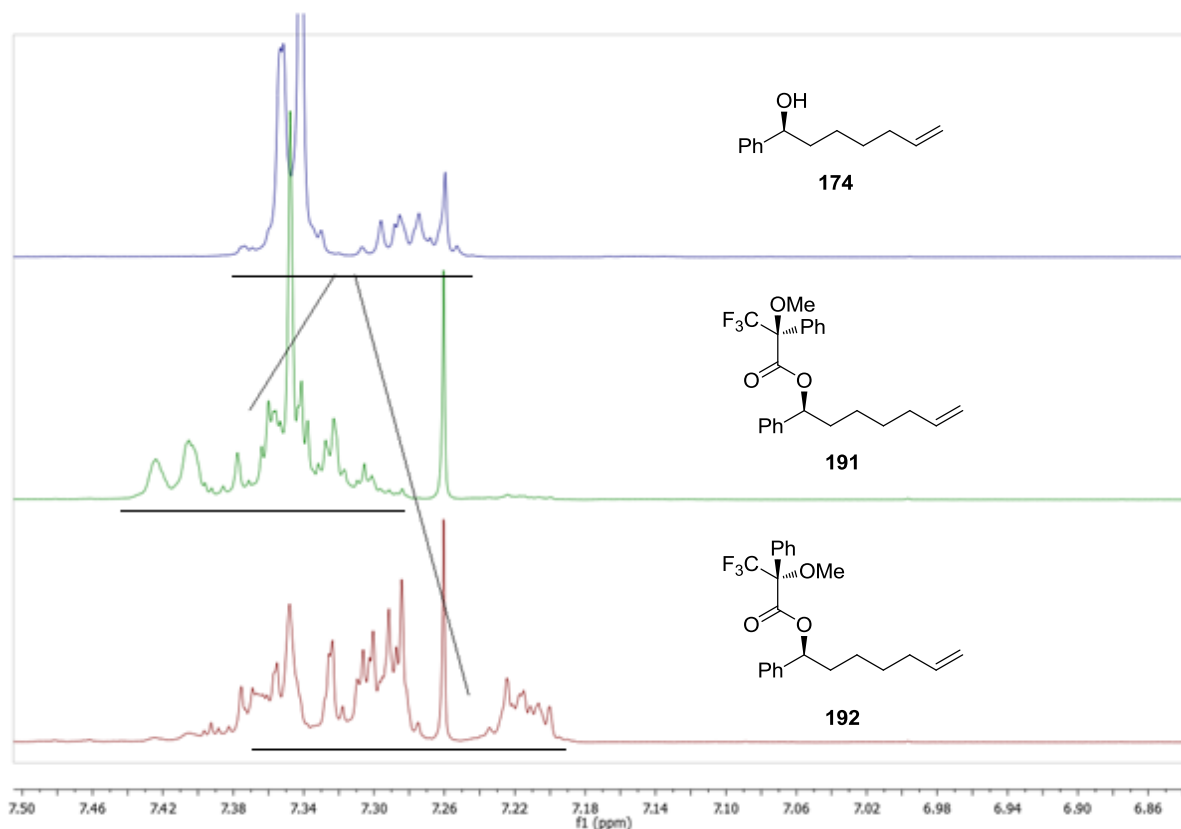
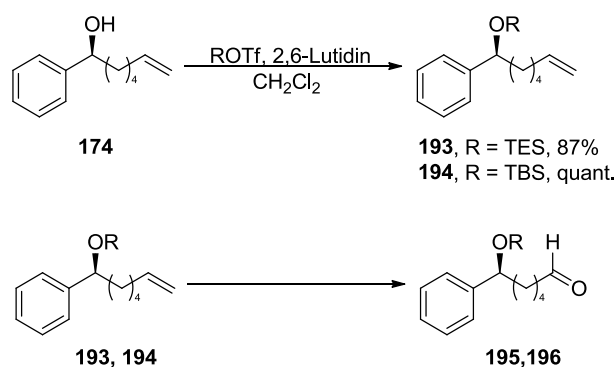


Abbildung 17: Verschiebung der Phenylgruppensignale der Mosherester **191** und **192** zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Alkohol **174**.

Wie erwartet wurden die Phenylsignale für den (*S*)-Mosherester **191** Tieffeld und für den (*R*)-Mosherester **192** Hochfeld verschoben, was den Vermutungen aus den theoretischen Ab- und Entschirmungseffekten entspricht. Somit wurde die (*S*)-Konfiguration des Alkohols **174** bestätigt.

5.2.4 Ando-Olefinierung

Zur Einführung der weiteren Stereozentren im Westfragment **154** musste zuerst Alkohol **174** geschützt und anschließend das terminale Alken in den Aldehyd **196** überführt werden, wobei Ozonolyse und Dihydroxylierung mit anschließender Periodatspaltung genutzt wurden (Tabelle 13).

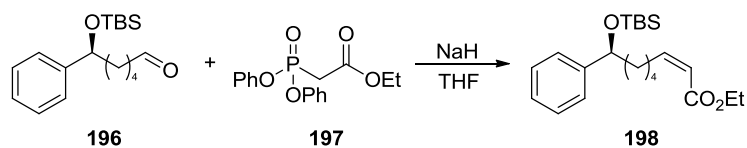
Tabelle 13: Schützung und Oxidation von Alkohol **174**.

Eintrag	R	Bedingungen	t [h]	T [°C]	Ausbeute [%]
1	TES (193)	O ₃ , PPh ₃	0.5	-78	7
2	TBS (194)	O ₃ , Me ₂ S	0.5	-78	46
3	TBS (194)	O₃, PPh₃	0.5	-78	91
4	H (174)	O ₃ , Me ₂ S	0.5	-78	10
5	TES (193)	OsO ₄ , NaIO ₄ , NaHCO ₃	3	RT	55 (entschützt)
6	TBS (194)	OsO ₄ , NaIO ₄ , NaHCO ₃	4	RT	8
7	H (174)	OsO ₄ , NaIO ₄ , NaHCO ₃	3	RT	37

Die Verwendung einer TBS-Schutzgruppe und die Aufarbeitung mit Triphenylphosphin erzielten mit 91% Ausbeute das beste Ergebnis (Eintrag 3).

Aldehyd **196** wurde anschließend mit dem Ando-Reagenz **197** umgesetzt. Im Gegensatz zur Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung (HWE-Olefinierung)⁷⁹ sorgen die Phenyl-, anstatt der Ethylsubstituenten, am Phosponat durch starken Elektronenzug für die Bildung des kinetisch bevorzugten Z-Olefins (Tabelle **14**).⁶⁵

⁷⁹ a) L. Horner, H. M. R. Hoffmann, H. G. Wippel, *Ber.* **1958**, *91*, 61-63; b) L. Horner, H. M. R. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505; c) W. S. Wadsworth, Jr., W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.

Tabelle 14: Ando-Olefinierung von Aldehyd **196**.

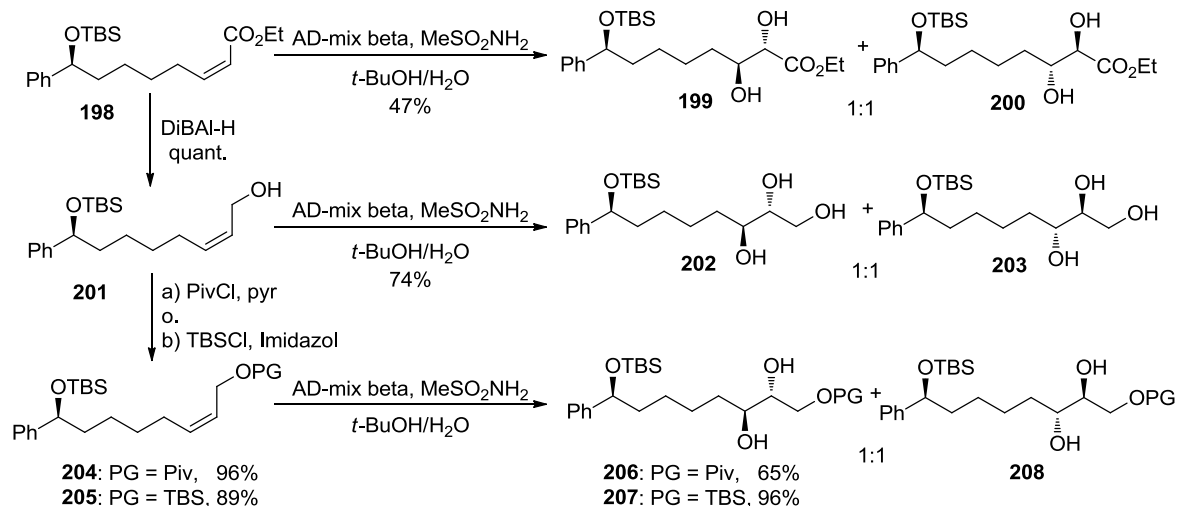
Eintrag	eq. Aldehyd	eq. 197	eq. Base	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	Z:E ^a
1	1.1	1.0	1.4	0/-78	2	49	8:1
2	1.0	2.0	2.2	0/-78	2.5	65	10:1
3	1.0	1.2	1.3	0/RT	1	81	8:1
4	1.0	1.2	1.3	0/-78	14	87	17:1

^a Bestimmt durch ¹H-NMR.

Durch leichten Überschuss an Ando-Reagenz **197** und Base sowie Erhöhung der Reaktionszeiten und Durchführung der Reaktion bei niedrigen Temperaturen konnten gute Ausbeuten und Selektivitäten von 17:1 zugunsten der gewünschten Konfiguration erreicht werden (Eintrag 4).

5.2.5 Dihydroxylierung

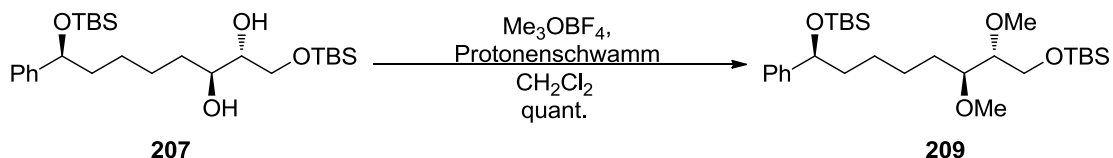
Olefin **198** sollte anschließend zur asymmetrischen Einführung der beiden Alkoholgruppen dihydroxyliert werden. Auch die reduzierte Form **201** und die geschützten Alkohole **204** und **205** wurden nach Sharpless⁸⁰ mit AD-mix β umgesetzt (Schema 47).

**Schema 47:** Dihydroxylierung von verschiedenen Z-Olefinen.

⁸⁰ E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.

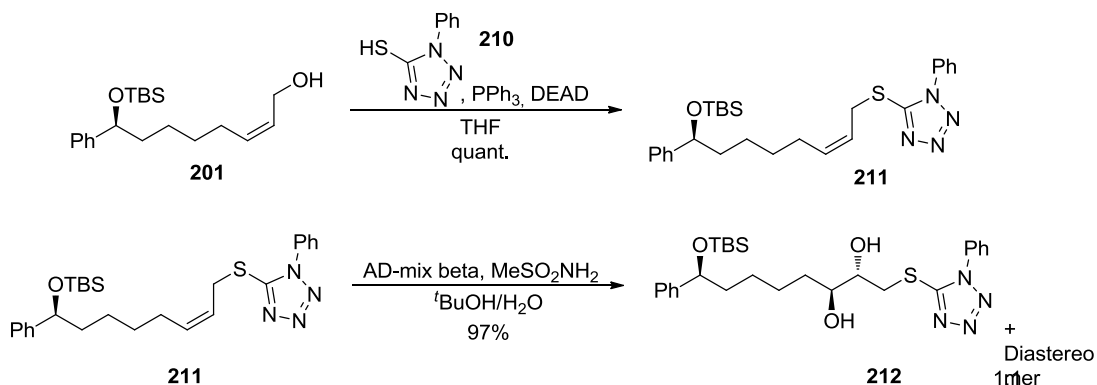
Der beste Umsatz zeigte sich beim TBS-geschützten Allylalkohol **205**. Die Dihydroxylierung der *cis*-Olefine konnte jedoch in allen Fällen nur als 1:1-Gemisch der gewünschten Produkte mit den entsprechenden Diastereomeren erzielt werden.

Die abschließende Dimethylierung der Alkohole mit Meerweinsalz führte in quantitativer Ausbeute zum Westfragment-Vorgänger **209** (Schema 48).



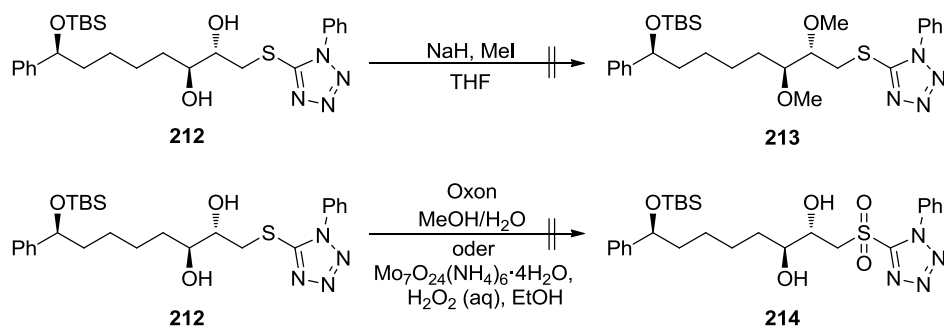
Schema 48: Dimethylierung von Diol **207**.

Da für die abschließende Makrozyklisierung, bzw. Kupplung der Fragmente eine Julia-Kocienski-Olefinierung vorgesehen war, sollte zur Umgehung der Allylalkoholschützung bereits an die Stelle der Synthese das entsprechende Phenyltetrazol-Sulfon eingeführt werden (Schema 49).



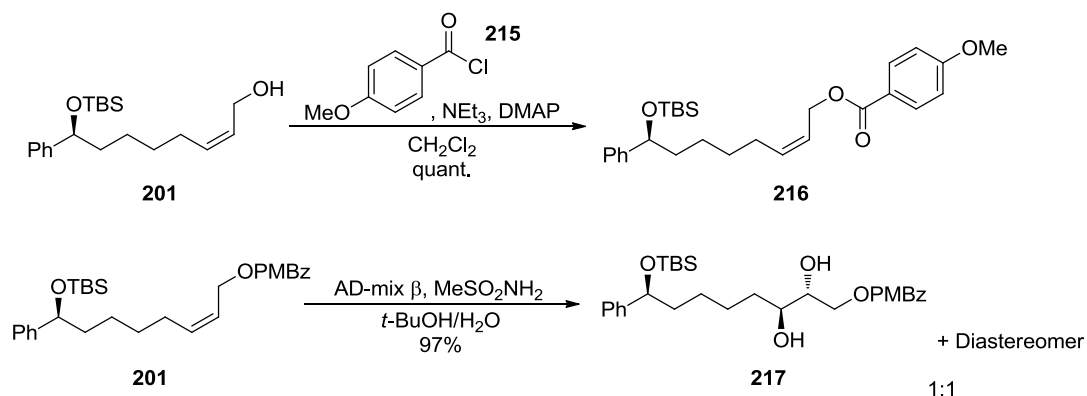
Schema 49: Dihydroxylierung des Sulfids **211**.

Dabei gelang zwar eine direkte Dihydroxylierung des Sulfids **211**, ohne dabei den Schwefel zu oxidieren, jedoch zeigte sich auch hier erneut eine schlechte Selektivität bezüglich der Konfiguration der neu eingeführten Alkohole. Die weitere Umsetzung von Diol **212**, auch durch unterschiedliche Reihenfolge von Dimethylierung der Alkohole und Oxidation des Sulfids, konnte jedoch nicht erreicht werden (Schema 50).



Schema 50: Weitere Umsetzung von Sulfid **212**.

Daher wurde mit Alkohol **201** weiter verfahren. Das methylierte Diol **209** sollte mit PPTS selektiv primär entschützt werden, was jedoch nur in schlechten Ausbeuten gelang. Zur besseren Schutzgruppendifferenzierung wurde deswegen *p*-Methoxybenzoyl (PMBz) gewählt, welches sich nach Corey für die Dihydroxylierung von allylischen Alkoholen besonders eignet.⁸¹ Die Dihydroxylierung von **216** mit AD-mix β zeigte zwar gute Ausbeuten, jedoch identisch schlechte Selektivitäten wie mit der Verwendung einer TBS-Schutzgruppe (Schema **51**).

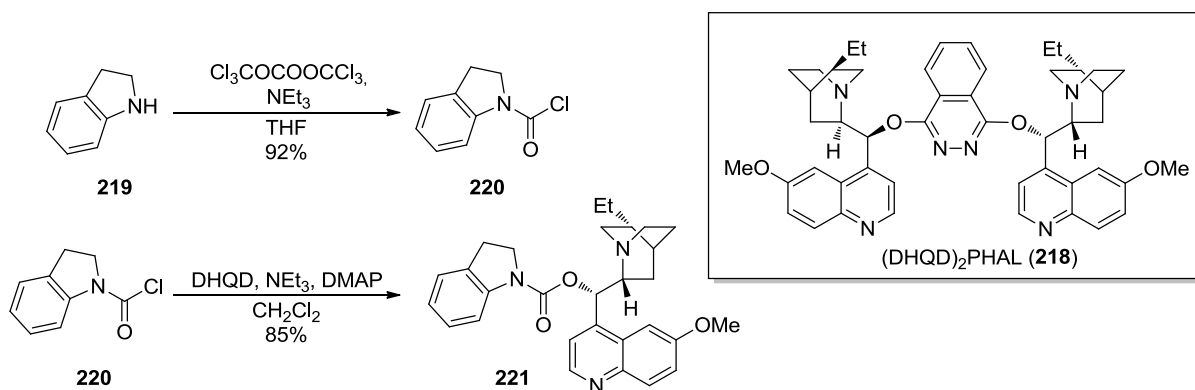


Schema 51: Dihydroxylierung von *Z*-Olefin **216**.

Sharpless *et al.* beschrieben 1992, dass die Dihydroxylierung von *cis*-Olefinen unter Verwendung von (DHQD)₂PHAL **218** als zweifach bindenden Ligand schlechte Selektivitäten liefert, weshalb im Folgenden der monodentate Ligand DHQD-Ind **221** hergestellt wurde (Schema **52**).⁸²

⁸¹ E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10805-10816.

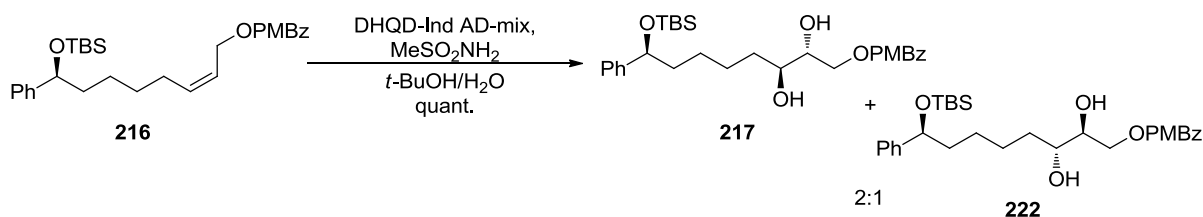
⁸² L. Wang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568-7570.



Schema 52: Synthese von DHQD-Ind **221**.

Dazu wurde Indolin (**219**) mit Triphosgen zum Carbamoylchlorid **220** umgesetzt. Vorsichtige Aufreinigung der empfindlichen Verbindung **220** und Substitution mit DHQD ergab den monodentaten Liganden **221**.

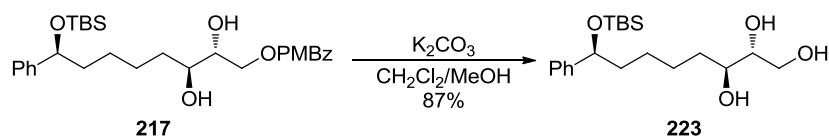
In der anschließenden Dihydroxylierung konnte unter Verwendung von **221** als Ligand im AD-mix eine quantitative Ausbeute und eine Selektivitätssteigerung auf 2:1 zugunsten des gewünschten Diastereomers **217** erzielt werden (Schema 53).



Schema 53: Dihydroxylierung von *Z*-Olefin **216** mit DHQD-Ind **221**.

Das aus der Dihydroxylierung resultierende Diastereomer **222** konnten leider zu keinem Zeitpunkt der Synthese abgetrennt werden.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des endständigen Triols **223** wurde die PMBz-Schutzgruppe mit Kaliumcarbonat entfernt (Schema 54).



Schema 54: PMBz-Entschützung zu Triol **223**.

Nach Riguera kann nach empirischen Berechnungen die absolute Konfiguration von 1,2,3-*prim,sec,sec*-Triolen nach Umsetzung des Triols mit (*R*)- und (*S*)-Methoxyphenylessigsäure zum Triester aus den $^1\text{H-NMR}$ -Daten bestimmt werden.⁸³ Die Protonen an den verschiedenen

⁸³ E. Lallana, F. Freire, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4449-4452.

konfigurierten sekundären Alkoholen werden unterschiedlich stark von den Phenylgruppen abgeschirmt und zeigen somit unterschiedliche chemische Verschiebungen im ^1H -Spektrum (Abbildung 18).

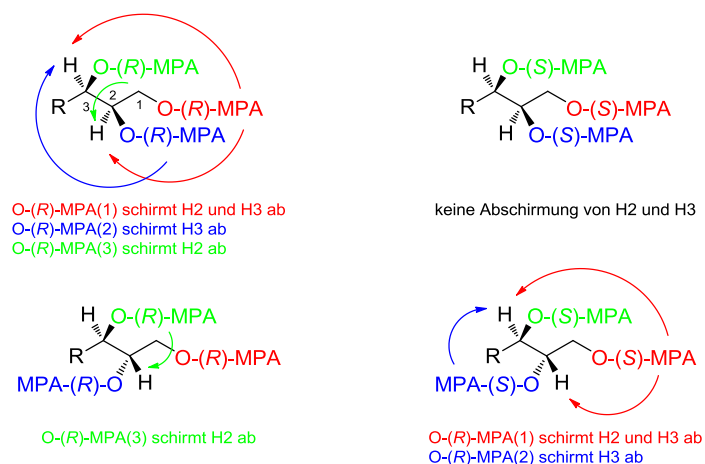


Abbildung 18: Abschirmungseffekte von MPA-Triestern.⁸³

Aus den unterschiedlichen Differenzen der chemischen Verschiebungen im ^1H -Spektrum können die relative sowie die absolute Konfiguration bestimmt werden (Abbildung 19).

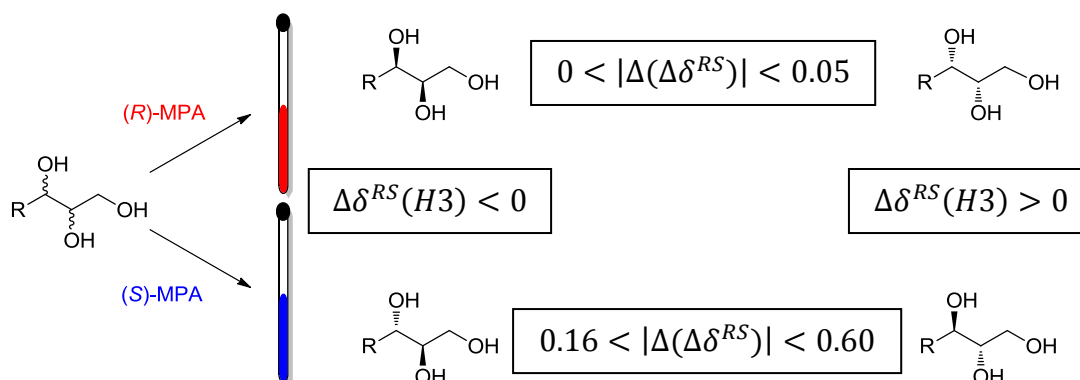
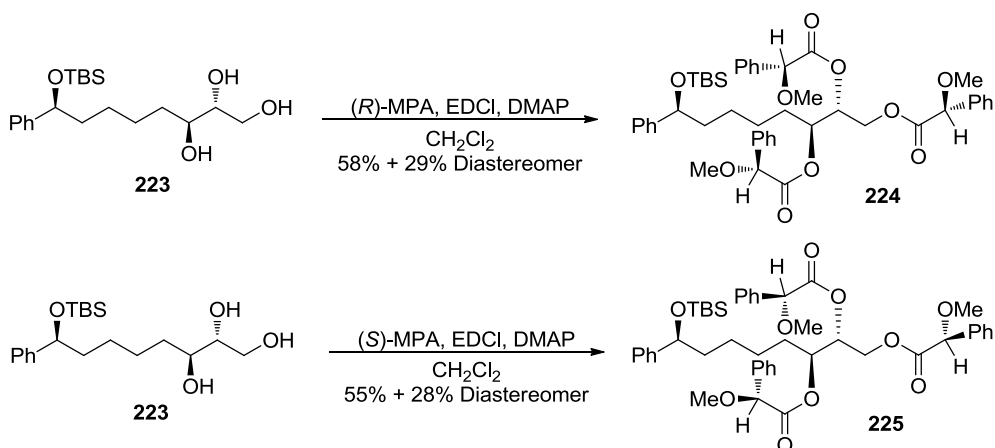


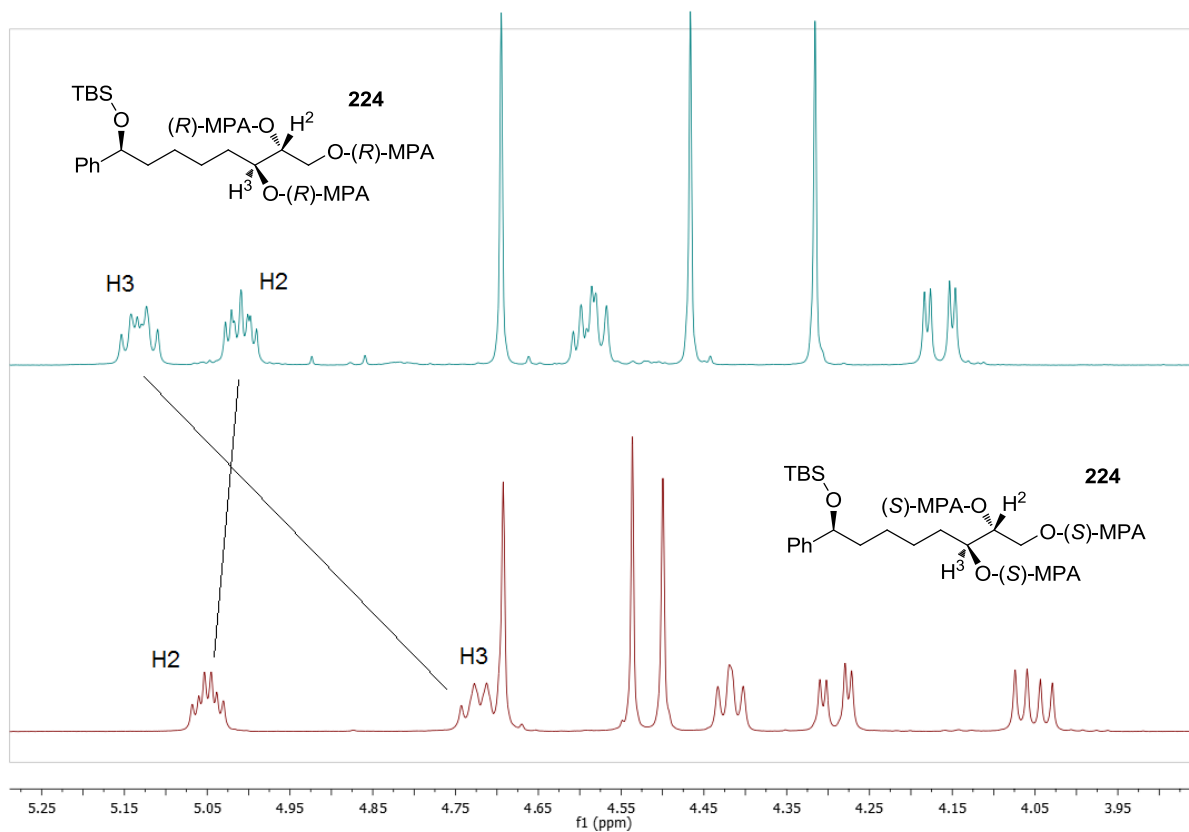
Abbildung 19: Berechnung der absoluten Konfiguration von Triolen nach Riguera.⁸³

Diese Strategie wurde auf Triol **223** angewandt, indem die entsprechenden Tris-(R)- und Tris-(S)-MPA-Ester **224** und **225** hergestellt wurden (Schema 55).



Schema 55: Synthese der MPA-Ester **224** und **225**.

Anhand der Verschiebung der entsprechenden Signale konnte somit die gewünschte absolute Konfiguration bestätigt werden (Abbildung 20).



$$\Delta\delta^{RS}(\text{H}^3) = 4.72 - 5.13 = -0.41$$

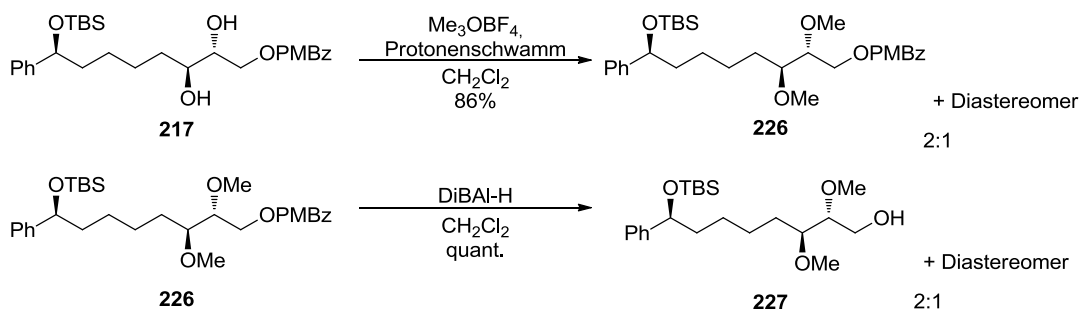
$$\Delta\delta^{RS}(\text{H}^2) = 5.05 - 5.01 = +0.04$$

$$|\Delta\delta^{RS}_{(\text{H}^2)} - \Delta\delta^{RS}_{(\text{H}^3)}| = +0.45$$

Abbildung 20: Berechnung der absoluten Konfiguration von Triol **223**.

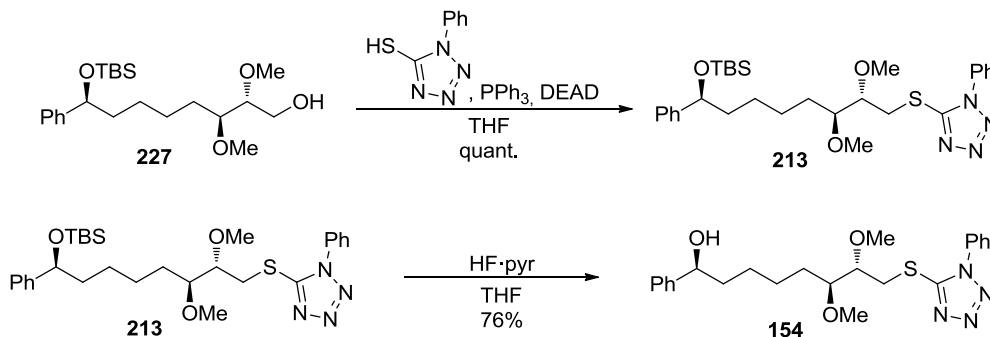
Der $\Delta\delta^{\text{RS}}$ -Wert für H3 beträgt -0.41, die Differenz der beiden $\Delta\delta^{\text{RS}}$ -Werte für H3 und H2 beträgt +0.45, was nach Abbildung 20 die gewünschte *anti*-Stellung und absolute Konfiguration von Triol **223** bestätigt.

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde Diol **217** mit Meerweinsalz methyliert und die primäre OH-Gruppe entschützt (Schema 56).



Schema 56: Synthese von Alkohol **227**.

Für die intramolekulare Julia–Kocienski-Olefinierung sollte das Sulfid erst im gekuppelten Makromolekül zum Sulfon oxidiert werden. Daher wurde unter Mitsunobu-Bedingungen Sulfid **213** synthetisiert, welches durch TBS-Entschützung zum Westfragment **154** umgesetzt werden konnte (Schema 57).

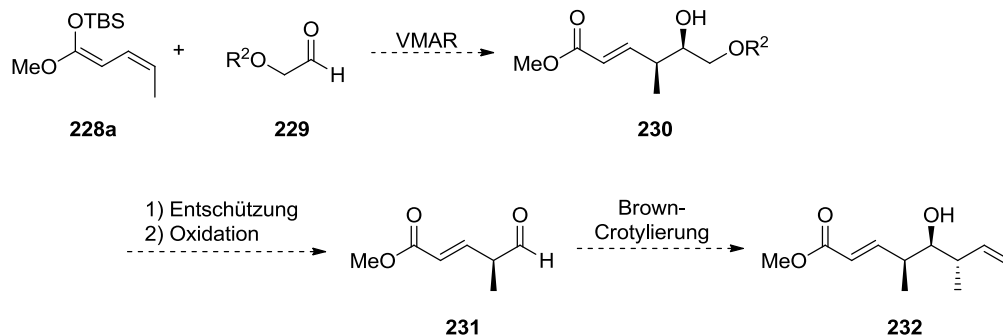


Schema 57: Fertigstellung von Westfragment **154**.

5.3 Synthese des Ostfragments von Prä-Soraphen

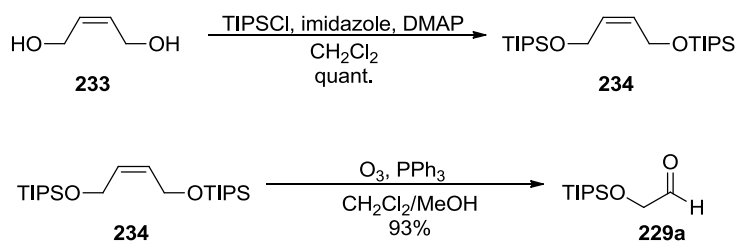
5.3.1 Vinyloge Mukaiyama Aldol Reaktion

Zur Synthese des Ostfragments **155** sollte eine VMAR nach Kalesse mit einem α -hydroxysubstituierten Aldehyd **229** durchgeführt werden.⁶⁷ Das resultierende monogeschützte, endständige Diol **230** sollte nach Entschützung in einer Periodatspaltung zu Aldehyd **231** reagieren und über Brown-Crotylierung⁸⁴ Verbindung **232** ergeben (Schema 58).



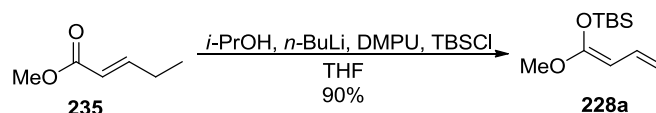
Schema 58: Herstellung von syn,anti-Alkohol **232**.

Zur Darstellung von **229a** wurde Diol **233** zweifach als TIPS-Ether **234** geschützt und durch anschließende Ozonolyse in 93% Gesamtausbeute Aldehyd **229a** erhalten (Schema 59).



Schema 59: Darstellung des α -Hydroxyaldehyds **229a**.

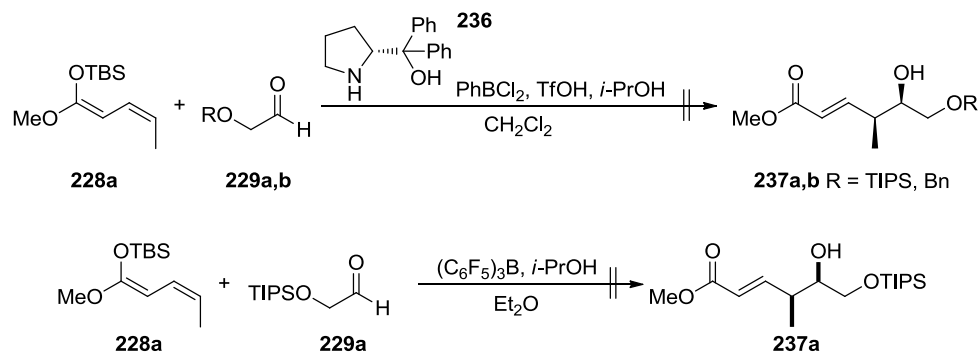
Das benötigte Ketenacetal **228a** konnte aus dem α,β -ungesättigten Ester **235** durch Deprotonierung in γ -Position und Abfangen des vinylogenen Enols mit TBSCl ebenfalls in guter Ausbeute erhalten werden (Schema 60).



Schema 60: Herstellung von Ketenacetal **228a**.

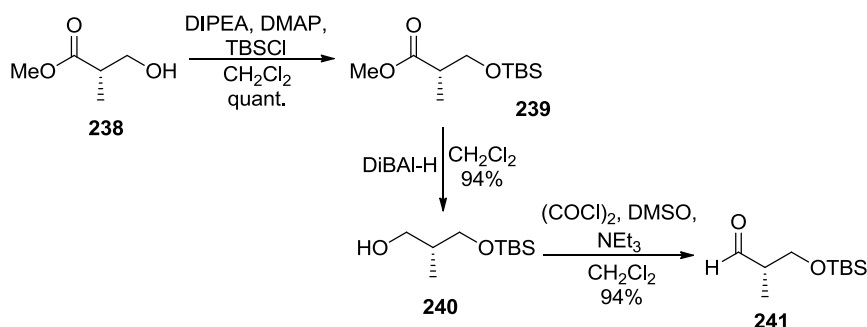
⁸⁴ a) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093; b) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Org. Chem.* **1986**, *108*, 5919-5923.

Die anschließend durchgeführte VMAR erzielte jedoch unter Verwendung von chiralen wie auch achiralen Lewis-Säuren keinen Umsatz (Schema 61).



Schema 61: VMAR nach Kalesse mit den α -Hydroxyaldehyden **229a** und **229b**.⁶⁷

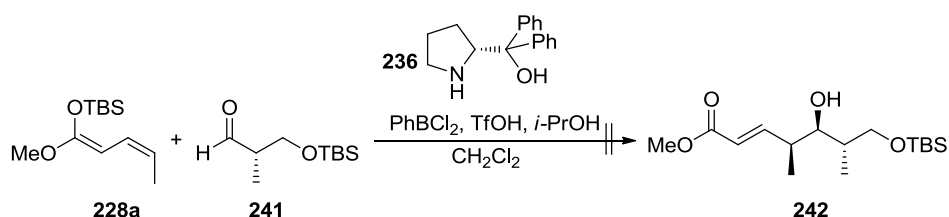
Vermutlich ist die Koordination der Lewis-Säure an den Aldehyd durch die direkt benachbarte geschützte Hydroxygruppe gestört. Aus diesem Grund wurde Roche-Aldehyd **241** in der VMAR eingesetzt (Schema 62).



Schema 62: Herstellung von TBS-Roche-Aldehyd **241**.

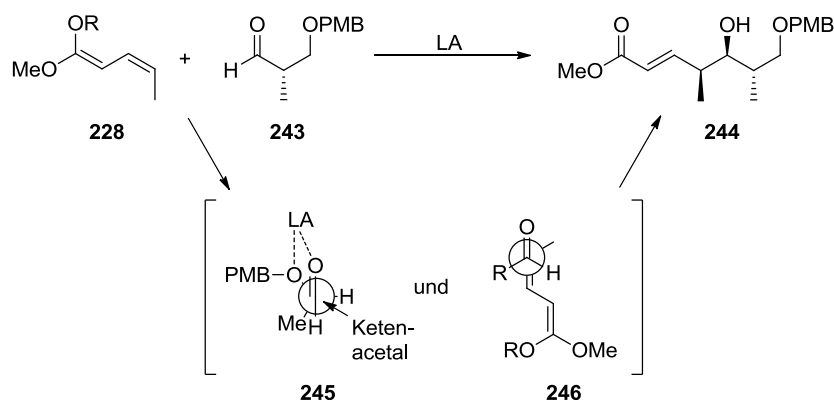
Roche-Ester **238** wurde dafür TBS-geschützt, mit DiBAL-H reduziert und zum Aldehyd **241** oxidiert. Dieser sollte zudem dafür sorgen, dass die gewünschten *syn,anti*-Stellung von Alkohol **242** schon in der VMAR und nicht erst in der Brown-Crotylierung erzielt werden konnte.

Die anschließende VMAR gelang jedoch auch in diesem Fall nicht, wobei vermutlich auch hier die TBS-geschützte Hydroxygruppe einen störenden Einfluss auf die Koordination der Lewis-Säure ausübt (Schema 63).



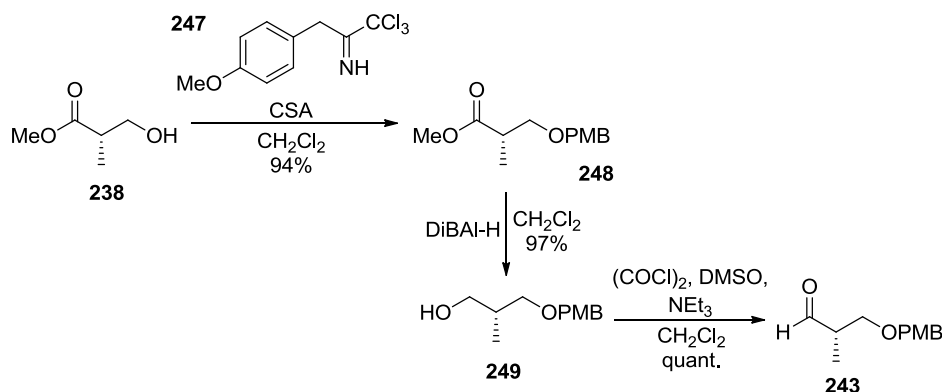
Schema 63: VMAR nach Kalesse mit Roche-Aldehyd **68**.⁶⁷

Für einen alternativen Zugang zu **242** sollte in einer vorher noch nicht beschriebenen Variante der VMAR über eine Kombination von Substratkontrolle und chelatisierenden Lewis-Säuren die gewünschte *syn,anti*-Stellung der Substituenten im VMAR Produkt **244** erreicht werden. Die Cram-Kontrolle durch die Koordination der Lewis-Säure sorgt für die *anti*-Stellung des Alkohols zur Methylgruppe des Aldehyds^{85,86} (**245**), die *Z*-Stellung des Ketenacetals soll die *syn*-Konformation der γ -Methylgruppe zum Alkohol bewirken (**246**, Schema **64**).⁸⁷



Schema 64: Chelat-kontrollierte VMAR.

Roche-Aldehyd **243** wurde aus dem Roche-Ester **238** durch PMB-Schützung mit *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**247**) und Camphersulfonsäure, Reduktion und Swern-Oxidation hergestellt (Schema **65**).



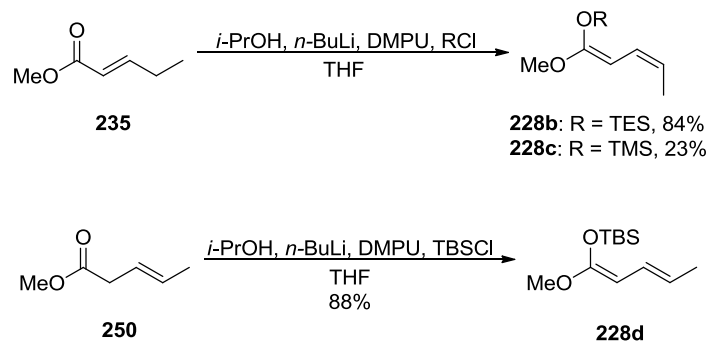
Schema 65: Herstellung von PMB-Roche-Aldehyd **243**.

⁸⁵ a) C. Gennari, P. G. Cozzi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4015-4021; b) X. Chen, E. R. Hortelano, E. L. Eliel, S. V. Frye, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778-1784; c) H. Angert, T. Kunz, H.-U. Reissig, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5681-5690; d) M. T. Reetz, B. Raguse, C. F. Marth, H. M. Hügel, T. Bach, D. N. A. Fox, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5731-5742; e) D. A. Evans, B. D. Allison, M. G. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4457-4460; f) Y. Guindon, K. Houde, M. Prévost, B. Cardinal-David, S. R. Landry, B. Daoust, M. Bencheqroun, B. Guérin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8496-8501; g) B. Cardinal-David, B. Guérin, Y. Guindon, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 776-784; h) S. Eissler, M. Nahrwold, B. Neumann, H.-G. Stammeler, N. Sewald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 817-819.

⁸⁶ R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120.

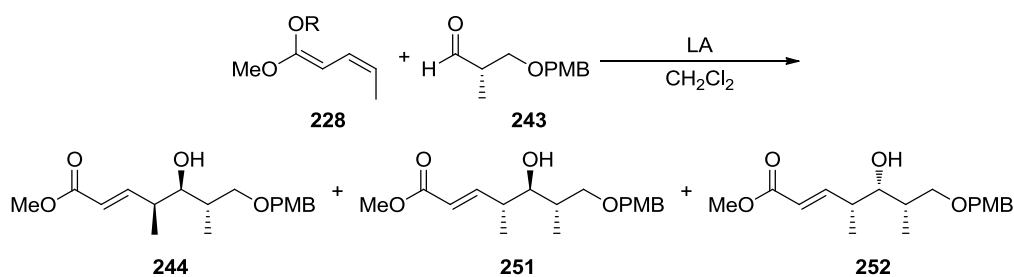
⁸⁷ J. Hassfeld, M. Christmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3561-3564.

Auch drei weitere Ketenacetale konnten analog des Ketenacetals **228a** hergestellt werden, unter anderem das *E*-konfigurierte Ketenacetal **228d** (Schema **66**).



Schema 66: Herstellung der Ketenacetale **228b-d**.

Verschiedene Kombinationen aus Ketenacetalen und Lewis-Säuren sowie dem Roche-Aldehyd **243** wurden unter wechselnden Bedingungen untersucht (Tabelle **15**).

Tabelle 15: Chelat-kontrollierte VMAR.

Eintrag	R	LA	eq.	Methode	t [min]	Ausbeute [%]	dr ^a
							244 : 251 : 252
1	TBS	MgBr ₂ ·OEt ₂	5.0	A	90	69	1.73 : 1 : 0
2	TBS	MgBr ₂ ·OEt ₂	5.0	A	90	71	1.00 : 1 : 0
3	TBS	TiCl ₄	1.1	A	30	38	2.00 : 1 : 2.26
4	TMS	MgBr ₂ ·OEt ₂	5.0	A	90	44	3.32 : 1 : 1
5	TES	MgBr ₂ ·OEt ₂	5.0	A	90	61	2.81 : 1 : 0
6	TES	MgBr ₂ ·OEt ₂	2.0	B	90	66	2.94 : 1 : 0
7	TES	MgBr ₂ ·OEt ₂	10	B	90	64	3.51 : 1 : 0
8	TES	MgBr₂·OEt₂	5.0	B	90	95	3.81 : 1 : 0
9	TES	TiCl ₄	1.1	A	90	31	1.64 : 1 : 2.09
10	TES	TiCl ₄	1.1	A	30	41	2.27 : 1 : 1.87
11	TES	TiCl ₄	1.1	B	30	Zers.	-
12	TES	BF ₃ ·OEt ₂	1.5	A	30	45	1.00 : 1 : 1
13	TES	BPh ₃	1.0	A	30	Zers.	-
14	TES	BPh ₃	1.0	A	5	Zers.	-
15	TES	BPh ₃ ·1H ₂ O	1.0	A	5	9	1 : 0 : 4.24
16	TES	ZnCl ₂	1.0	A	180	17	1 : 3.14 : 0
17	TES	SnCl ₂	1.0	A	300	k. U.	-
18	TES	MeAlCl ₂	2.5	A	30	55	1.00 : 1 : 1
19	TES	Me ₂ AlCl	2.5	A	30	63	1.18 : 1 : 0.5

Methode A: Ketenacetal + Aldehyde bei -78 °C für 10 min rühren, + LA

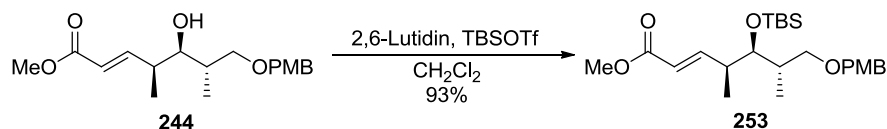
Methode B: Aldehyde + LA bei -78 °C für 10 min rühren, + Ketenacetal

^a Verhältnisse und Konfigurationen wurden durch 1D- und 2D-NMR-Experimente ermittelt.

In den verschiedenen Ansätzen zeigten sich drei Konfigurationsisomere, **244**, **251** und **252**. Es wurde ersichtlich, dass das TES-Ketenacetal **228b** einen guten Kompromiss aus Stabilität im Gegensatz zum TMS-Ketenacetal **228c** (Eintrag 4) und Reaktionsfähigkeit im Gegensatz zum

TBS-Ketenacetal **228a** (Eintrag 1,3) lieferte. Das *E*-konfigurierte Ketenacetal **228d** zeigte, wie erwartet, eine schlechtere Selektivität bezüglich der *syn,anti*-Konfiguration (Eintrag 2). Die Reihenfolge der Zugabe war essentiell, eine Präkoordinations des Aldehyds zeigte bessere Ausbeuten und Selektivitäten (Eintrag 5,8). Die harten Lewis-Säuren TiCl_4 und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zeigten entweder Zersetzung oder schlechte Ausbeuten (Eintrag 3, 9-12), während die monodentate Lewis-Säure BPh_3 ohne die Chelatisierung das *syn,syn*-Isomer **252** bevorzugt bilden konnte (Eintrag 15). Interessanterweise ergab ZnCl_2 das *anti,anti*-konfigurierte Isomer **251** als bevorzugte Spezies (Eintrag 16). Das beste Ergebnis bezüglich des gewünschten Produkts **244** konnte mit $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ in fast quantitativer Ausbeute und guten Selektivitäten erzielt werden (Eintrag 8). Der Einsatz von zwei oder 10 Äquivalenten Lewis-Säure zeigte keine Verbesserungen (Eintrag 6,7).⁸⁸

Unter den genannten Konditionen konnte das VMAR-Produkt **244** auch in größerem Maßstab, d. h. bis zu 5 mmol Ansätzen, hergestellt werden. Leider konnten die in der VMAR gebildeten Diastereomere zu diesem Zeitpunkt und auch während der nächsten Umsetzungen nicht abgetrennt werden. Anschließende Schützung ergab den Vorläufer **253** für die anschließende Dihydroxylierung (Schema 66).



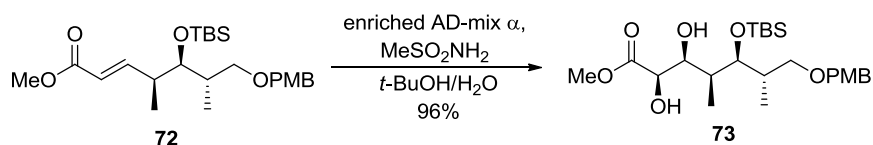
Schema 66: TBS-Schützung von VMAR-Produkt **244** .

5.3.2 Funktionalisierung der Alkohole

Die Dihydroxylierung von Ester **253** mit herkömmlichem AD-mix α bereitete aufgrund der sterischen Abschirmung der β -Positionen Probleme, da auch bei längerer Reaktionszeit kein Umsatz beobachtet werden konnte. Sharpless zeigte, dass „enriched“ AD-mix α bei sterisch anspruchsvollen tertiären Allylalkoholen bessere Ausbeuten lieferte.⁸⁹ Dazu wird dem normalen AD-mix mehr K_2OsO_4 und $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (**218**) zugesetzt. Der Einsatz von „enriched“ AD-mix α lieferte sehr gute Ausbeuten und ausschließlich, neben den VMAR-Diastereomeren, das *syn*-Diol **254** (Schema 67).

⁸⁸ D. Landsberg, U. Eggert, M. Kalesse, **2012**, unveröffentlichte Ergebnisse.

⁸⁹ Z.-M. Wang, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8225-8228.



Schema 67: Dihydroxylierung von Ester **253** mit „enriched“ AD-mix α .

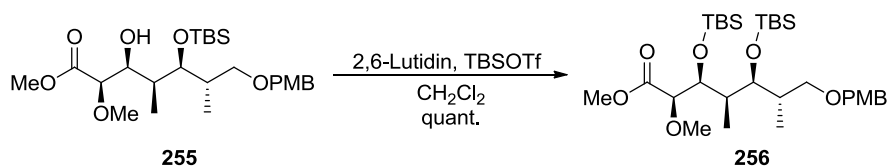
Diol **254** wurde anschließend einer selektiven α -Methylierung unterzogen.⁹⁰ Mit Ag_2O und MeI in CH_2Cl_2 konnten gute Ausbeuten und Selektivitäten erzielt werden (Schema **68**).



Schema 68: Selektive α -Methylierung von Diol **254**.

Die β -Hydroxygruppe wird von der benachbarten TBS-Gruppe stärker abgeschirmt als die in α -Position. Die β - und bismethylierten Spezies konnten in sehr geringem Anteil beobachtet werden, ließen sich jedoch chromatographisch abtrennen.

Die anschließende TBS-Schützung mit TBS-Triflat und 2,6-Lutidin verdeutlichte nochmals die Abschirmung der β -Hydroxygruppe, sie konnte nicht bei tiefen Temperaturen, sondern nur bei Raumtemperatur erreicht werden (Schema **69**).

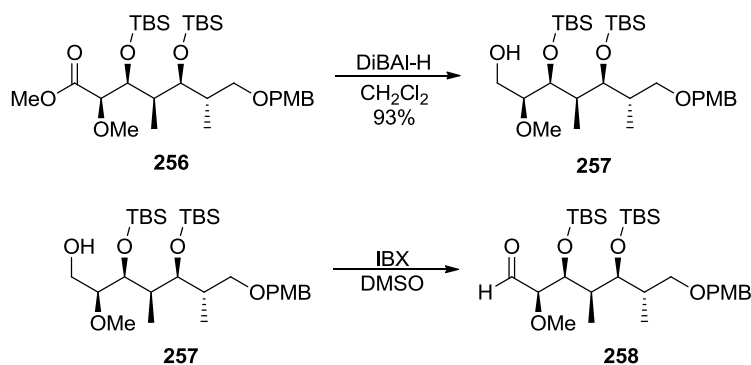


Schema 69: β -Hydroxyschützung von Alkohol **255**.

5.3.3 Olefinierung

Mit DiBAL-H konnte der Methylester **256** zum Alkohol **257** umgesetzt werden, welcher anschließend in einer IBX-Oxidation Aldehyd **258** ergab (Schema **70**).

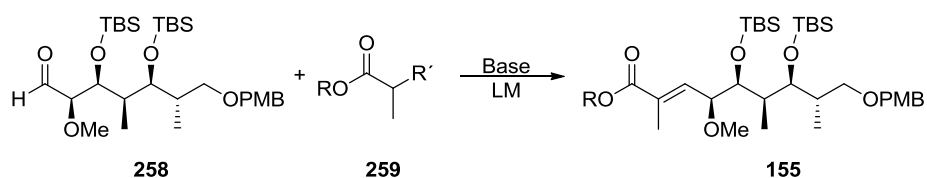
⁹⁰ a) M. Nagano, M. Tanaka, M. Doi, Y. Demizu, M. Kurihara, H. Suemune, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1135-1137; b) S. V. Ley, M. N. Tackett, M. L. Maddess, J. C. Anderson, P. E. Brennan, M. W. Cappi, J. P. Heer, C. Helgen, M. Kori, C. Kouklovsky, S. P. Marsden, J. Norman, D. P. Osborn, M. Á. Palomero, J. B. J. Pavey, C. Pinel, L. A. Robinson, J. Schnaubelt, J. S. Scott, C. D. Spilling, H. Watanabe, K. E. Wesson, M. C. Willis, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2874-2914.



Schema 70: Reduktion von Ester **256** und IBX-Oxidation zum Aldehyd **258**.

Der erhaltene Aldehyd **258** wurde verschiedenen Olefinierungsbedingungen unterzogen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Untersuchungen zur Olefinierung von Aldehyd **258**.



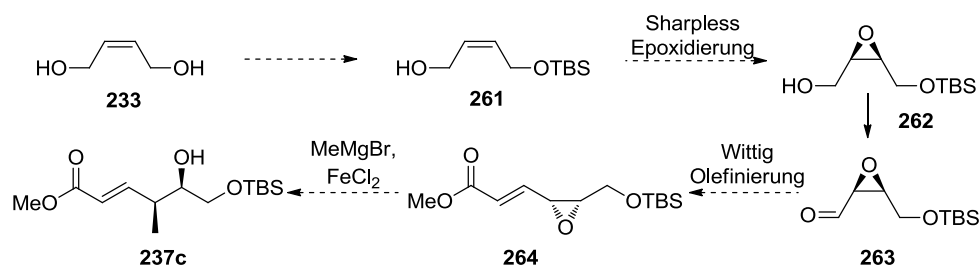
Eintrag	R'	R	Base	LM	Ausbeute über zwei Stufen [%]
1		allyl (259a)	LiCl, DBU	THF	20
2		allyl (259a)	NaH	THF	34
3		H (259b)	<i>n</i> -BuLi	THF	-
4		allyl (259c)	-	CH ₂ Cl ₂	40
5		Me (259d)	-	CH ₂ Cl ₂	65
6		Et (259e)	-	CH ₂ Cl ₂	97

HWE-Olefinierungen unter milden Masamune–Roush-Bedingungen⁹¹ sowie unter Einsatz stärkerer Basen ergaben keine oder nur schlechte Ausbeuten (Einträge 1-3). Eine *E*-selektive Wittig-Olefinierung mit dem stabilisierten Ylid **259e** gelang jedoch in exzellenter Ausbeute von 97% über zwei Stufen und ergab somit Ostfragment **155** (Eintrag 6).

⁹¹ M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essendorf, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183-2186.

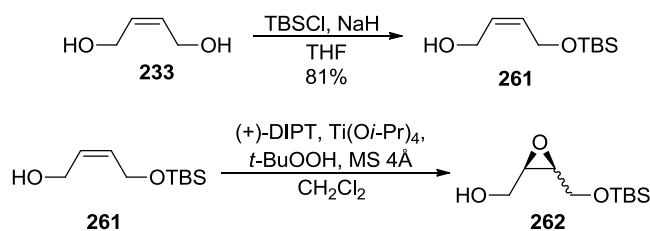
5.3.4 Alternative Ansätze zur Synthese des Ostfragments

Parallel zu den ersten VMAR-Experimenten wurden zwei weitere Alternativansätze zur Synthese des Alkohols **237c** durchgeführt. Im ersten Ansatz sollte die chirale Information über eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung eingeführt werden. Eine Eisen(II)-dirigierte Öffnung des Epoxids sollte zu Verbindung **237c** führen (Schema 71).



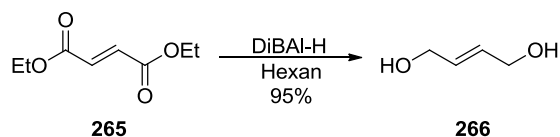
Schema 71: Epoxidierung und selektive Epoxidöffnung von Diol **233**.

Die Epoxidierung des einfach TBS-geschützten *syn*-Diols **261** ergab jedoch ein Diastereomerenmischung (Schema 72).



Schema 72: Sharpless Epoxidierung von Alkohol **261**.

Da Selektivitätsprobleme bei der Epoxidierung von *syn*-Allylalkoholen bereits von Sharpless berichtet wurden,⁹² sollte im Folgenden das nicht kommerziell erhältliche *trans*-Diol **266** aus Fumarsäurediethylester (**265**) mit DiBAL-H hergestellt werden (Schema 73).

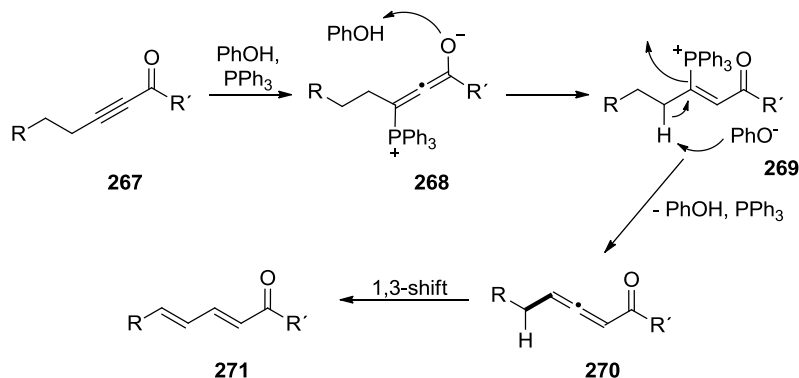


Schema 73: Synthese von Diol **266**.

Die Epoxidierung gelang jedoch auch im Fall des *trans*-Diols **266** nach der einfachen Schützung nur in ungenügenden Selektivitäten, weswegen ein weiterer Alternativansatz verfolgt wurde.

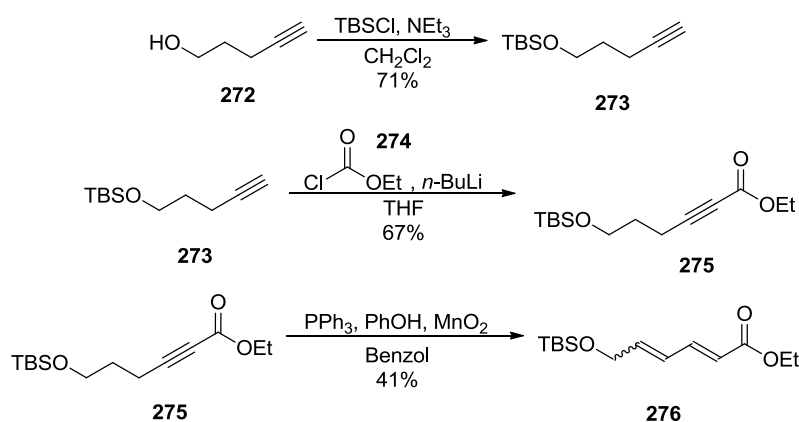
⁹² K. B. Sharpless, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

Zur Erlangung des Epoxidesters **264** lag in der Trost–Lu-Isomerisierung.⁹³ Über die Umsetzung des Propargylesters **267** mit Triphenylphosphin kann der zweifach ungesättigte Ester **271** erhalten werden (Schema **74**).



Schema 74: Mechanismus der Trost-Lu-Isomerisierung.⁹³

Der Propargylester **275** wurde aus Alkohol **272** über TBS-Schätzung und Umsetzung mit Ethylchlorformiat (**274**) in guter Ausbeute synthetisiert. Die anschließende Trost–Lu-Isomerisierung konnte jedoch keine zufriedenstellenden Ausbeuten und Selektivitäten erzielen. (Schema **75**).



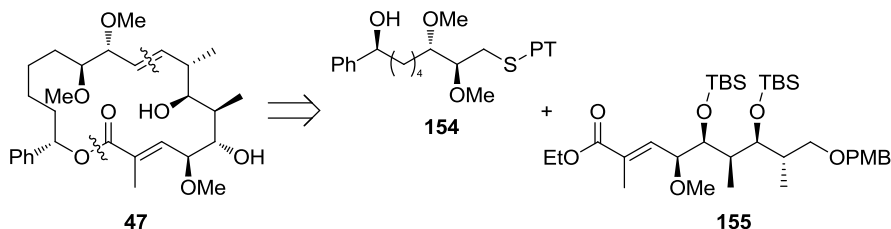
Schema 75: Herstellung des Propargylesters **275** und Umsetzung unter Trost–Lu-Bedingungen.

Es konnten keine Referenzen für die Isomerisierung von Systemen mit sterisch anspruchsvollen Substituenten in ε -Position gefunden werden, was den Schluss nahe legt, dass der Einfluss von in dieser Position befindlichen Verzweigungen sich negativ auf die Umsetzung auswirkt.

⁹³ a) B. M. Trost, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2301-2303; b) X. Lu, D. Ma, *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 723-730; c) S. D. Rychnovsky, J. Kim, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2659-2660; d) B. M. Trost, U. Kazmaier, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7933-7935; e) H. Guo, M. S. Mortensen, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3149-3152.

5.4 Fragmentkupplung und Makrozyklisierung

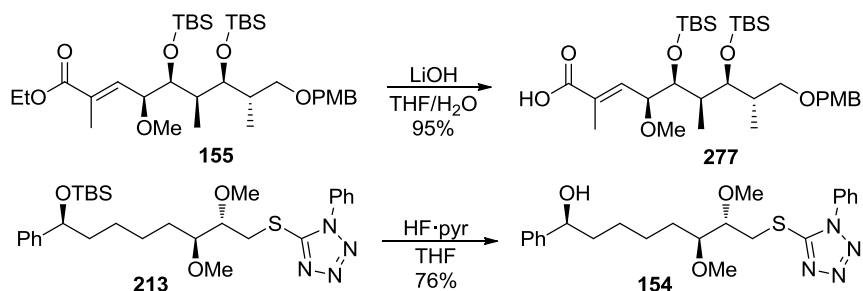
Nach der Fertigstellung von West- und Ostfragment **154** und **155** sollte der Makrozyklus durch Veresterung und Olefinierung geschlossen werden (Schema **76**).



Schema 76: Fragmentunterteilung von Prä-Soraphen (**47**).

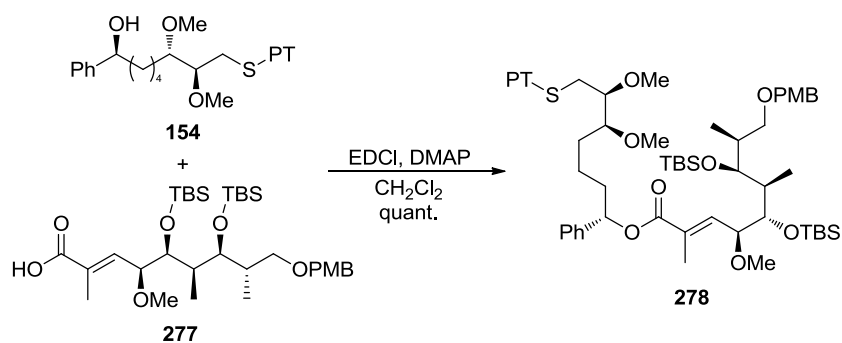
5.4.1 Intramolekulare Julia–Kocienski-Olefinierung

Der erste Ansatz für die Makrozyklisierung bestand in einer Veresterung und anschließender intramolekularer Julia–Kocienski-Olefinierung. Dazu wurde Ester **155** mit LiOH verseift und Sulfid **277** mit HF in Pyridin entschützt (Schema **77**).



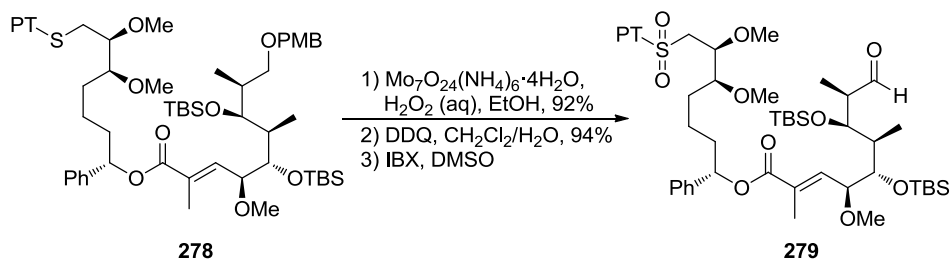
Schema 77: Verseifung von Ester **155** zur Säure **277** und Entschützung von **213** zum Westfragment **154**.

Die anschließende Kupplung der Fragmente **154** und **277** zum Makromolekül **278** gelang in quantitativer Ausbeute mit EDCI und DMAP (Schema **78**).



Schema 78: Fragmentkupplung zu Verbindung **278**.

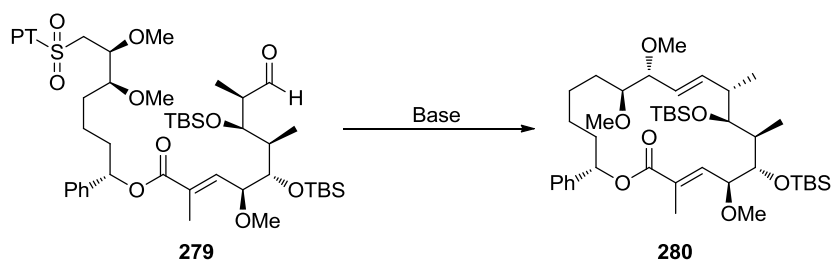
Anschließend wurde das Phenyltetrazol-Sulfid zum Sulfon oxidiert, der PMB-Ether mit DDQ entschützt und mit IBX zum Aldehyd **279** umgesetzt (Schema 79).



Schema 79: Synthese von Julia–Kocienski-Vorgänger **279**.

Die intramolekulare Olefinierung wurde unter verschiedensten Bedingungen getestet. Variation der Basen, Lösungsmittel, Temperaturen und Reaktionszeiten führten jedoch nicht zur Bildung von Makrozyklus **280** (Tabelle 17).

Tabelle 17: Intramolekulare Julia–Kocienski-Olefinierung.

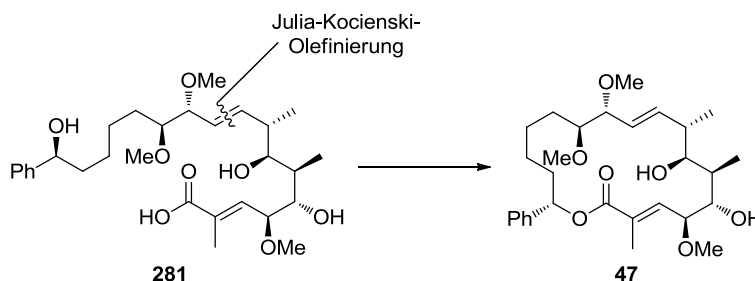


Eintrag	Base	Lösungsmittel	T	t [h]	Ausbeute
1	LiHMDS	THF	-78 °C/RT	1/2	Zersetzung
2	NaHMDS	THF	-78 °C/RT	1/2	Edukt + Zersetzung
3	KHMDS	THF	-78 °C/RT	1/6	Edukt + Zersetzung
4	Cs ₂ CO ₃	THF/DMF (3 : 1)	RT	18	Edukt + Zersetzung
5	Cs ₂ CO ₃	THF/DMF (3 : 1)	Rückfluss	18	Zersetzung

Es zeigte sich entweder kein Umsatz oder Zersetzung, was einerseits darauf deutet, dass der sterische Anspruch des Makromoleküls **279** zu groß und andererseits die Stabilität unter Baseneinsatz zu gering für die intramolekulare Olefinierung sind.

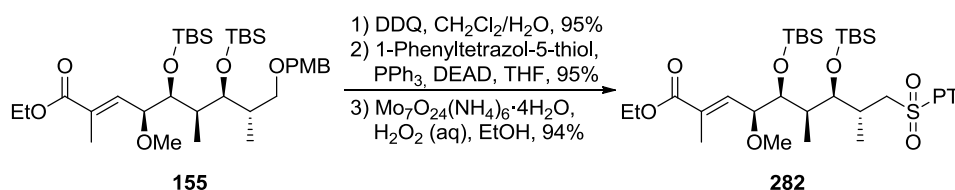
5.4.2 Konkurrenzlactonisierung

Ein alternativer Ansatz bestand in der Vorwegnahme der Olefinierung. Die Zyklisierung sollte durch eine abschließende Konkurrenzlactonisierung entsprechend der Biosynthese geschehen (Schema 80).



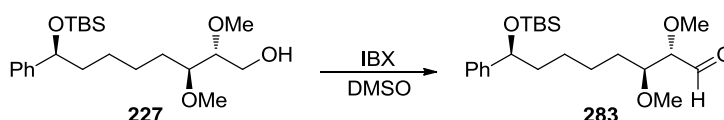
Schema 80: Konkurrenzlactonisierung von Triol **281**.

Dazu wurde Ester **155** PMB-entschützt und unter Mitsunobu-Bedingungen zum Julia-Kocienski-Sulfon **282** umgesetzt (Schema 81).



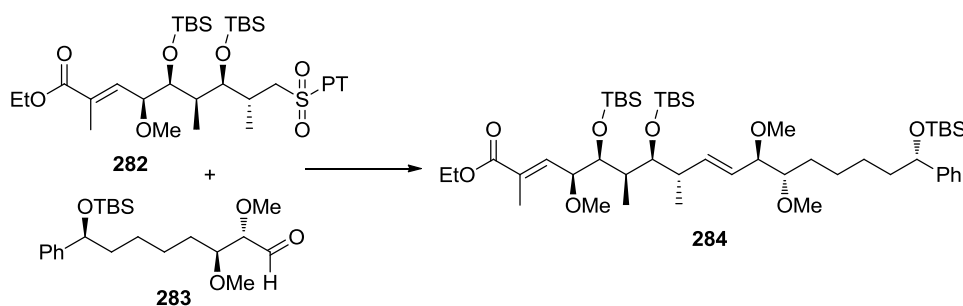
Schema 81: Umsetzung von Ester **155** zu Sulfon **282**.

Alkohol **227** wurde mit IBX zum alternativen Westfragment **283** oxidiert (Schema 82).



Schema 82: Oxidation von Alkohol **227** zu Aldehyd **283**.

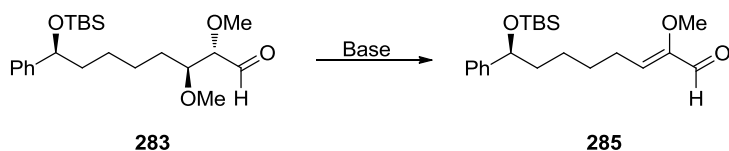
Die anschließende Julia-Kocienski-Olefinierung wurde unter Variation der Basen und Lösungsmittel durchgeführt, eine Bildung des gewünschten Produkts **284** konnte jedoch nicht beobachtet werden (Tabelle 18).

Tabelle 18: Versuche zur Julia–Kocienski-Olefinierung.

Eintrag	eq. 283	Base	LM	T [°C]	t [h]	Ausbeute
1	1.0	LiHMDS	THF	-78/RT	10 min/18	kein Umsatz
2	1.0	KHMDS	THF	-78/RT	10 min/18	kein Umsatz
3	1.0	NaHMDS	THF	-78/RT	10 min/18	kein Umsatz
4	1.1	KHMDS	DME	-78/RT	2/6	kein Umsatz
5	1.1	KHMDS, 18-Krone-6	THF	-78	0.5	Edukte + Zersetzung
6	1.0	KHMDS	DME/THF (1:1)	-78/RT	3/14	Spuren ^a + Edukte
7	1.1	KHMDS + NaHMDS	DME	-78/RT/ -60/RT	1/18/0.5/1	Sulfon + Aldol
8	1.2	NaHMDS	DME	-50/RT	1/20	Aldehyd eliminiert
9	1.2	KHMDS (selbst hergestellt)	DME	-60/ -30/RT	2/17/6	kein Umsatz
10	1.2	KHMDS (selbst hergestellt)	DME	-30/RT	1/20	kein Umsatz
11	1.1	<i>t</i> -BuLi	DMF/HMPA (3:1)	-60/RT	1/24	Aldehyd eliminiert

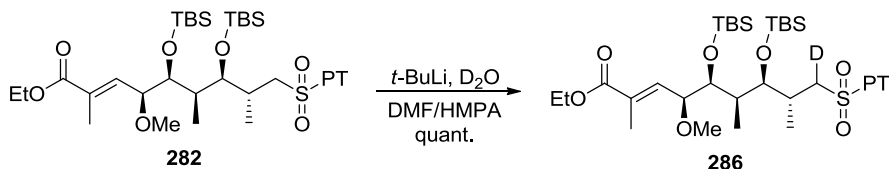
^a Detektiert mittels ESI.

Neben nicht erfolgreichem Umsatz konnten Aldolreaktionen des Aldehyds **283** und Zersetzung beobachtet werden. Die beste Kombination bestand in der Verwendung von *t*-BuLi in DMF/HMPA, jedoch wurde auch unter Vorlage des Sulfons mit der Base hier die Deprotonierung und Eliminierung des Aldehyds beobachtet (Schema **83**).



Schema 83: Eliminierung von Aldehyd **283**.

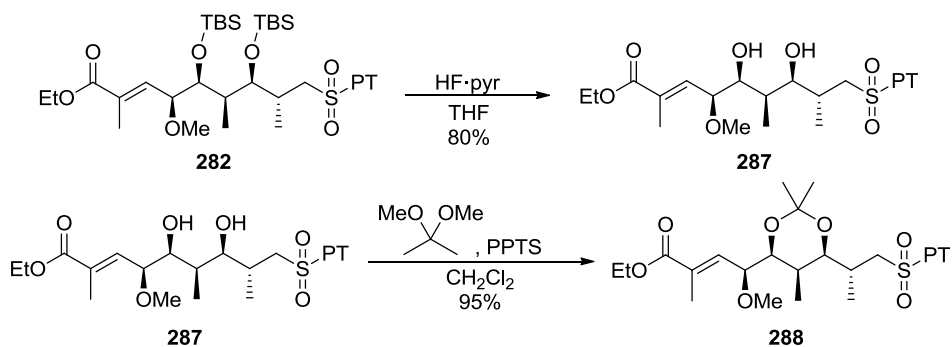
Deprotonierungsexperimente mit *t*-BuLi und D₂O zeigten im ¹H-NMR eine vollständige Überführung in die deuterierte Spezies **286** (Schema **84**).



Schema 84: Deuterierung von Sulfon **282**.

Ein Grund dafür, dass trotz Deprotonierung von **282** kein Umsatz beobachtet werden konnte, könnte darin liegen, dass durch die γ -ständige TBS-geschützte Hydroxygruppe eine zu starke sterische Abschirmung der α -Position des Sulfons existiert, welche die deprotonierte Spezies ausschließlich als nicht-nukleophile Base und nicht als Nucleophil agieren lässt.

Um eine geringere Abschirmung der α -Position zu erreichen, wurde das alternative Ostfragment **282** mit HF-Pyridin-Komplex in den Diol **287** überführt und als Acetonid **288** geschützt (Schema **85**).



Schema 85: Überführung von Sulfon **282** in das Acetonid **288**.

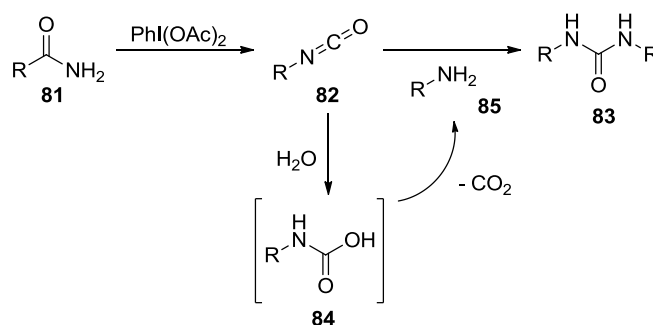
Auch hier wurden nur Deprotonierung und Eliminierung des Aldehyds **283**, jedoch keine Olefinierung beobachtet. Unter der Berücksichtigung, dass Giese mit ähnlichen Fragmenten unter klassischen Julia-Bedingungen nur schlechte Ausbeuten erzielen konnte,⁴⁸ liegt der Schluss nahe, dass die Olefinierung zur Fragmentkupplung hier nicht geeignet ist. Eine Umstellung der Fragmentsynthesen ist somit nötig.

6. Zusammenfassung und Ausblick

6.1 Zusammenfassung des Salinosporamid A-Projekts

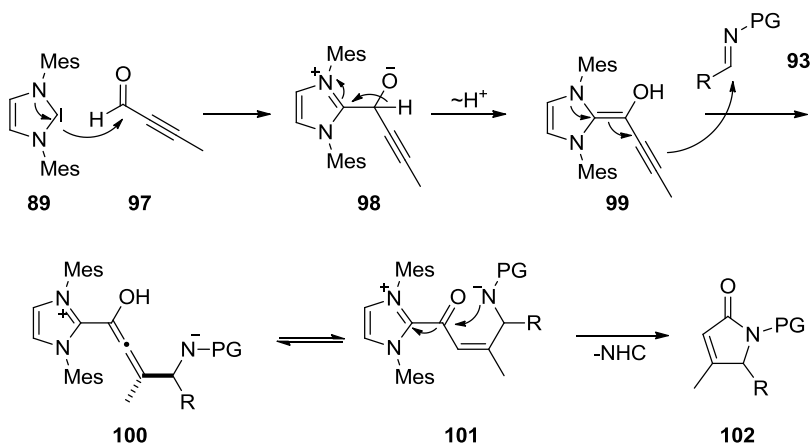
Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedenen Ansätzen zur Synthese von Salinosporamid A (**4**) untersucht. Die Erarbeitung einer einfachen und leicht zu reproduzierenden Totalsynthese von Salinosporamid A (**4**) stand hier im Vordergrund.

Die Übertragung einer C–H-Aktivierungsvariante nach Du Bois zur Bildung des γ -Lactamrings zeigte eine unerwartete Nebenreaktion, die DAIB-induzierte Bildung von Harnstoffen aus Amiden. Der Reaktionsverlauf wurde optimiert und resultierte in der Entwicklung einer Methodik zur einfachen Synthese von verschieden substituierten, symmetrischen Harnstoffen (Schema **86**).



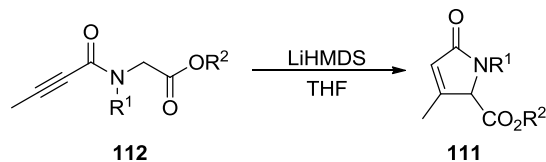
Schema 86: DAIB-induzierte Harnstoffbildung aus Amiden.

Der nächste Zugang zur Totalsynthese von Salinosporamid A (**4**) über NHC-vermittelte Lactamisierung konnte auf Grund einer nicht erfolgenden C–N-Bindungsabwicklung der Ketenspezies **100** im postulierten Mechanismus keinen Zugang zu Lactam **102** erbringen (Schema **87**).



Schema 87: Postulierte NHC-vermittelte Lactambildung.

Im letzten Zugang zur Totalsynthese von Salinosporamid A (**4**) sollte über zweifache intramolekulare Michael-Addition das γ -Lactam- β -Lactongrundgerüst von **4** aufgebaut werden. Die Umsetzung verschiedener Propargylamide zu α,β -ungesättigten Lactamen konnte mit LiHMDS erreicht werden (Schema **88**).

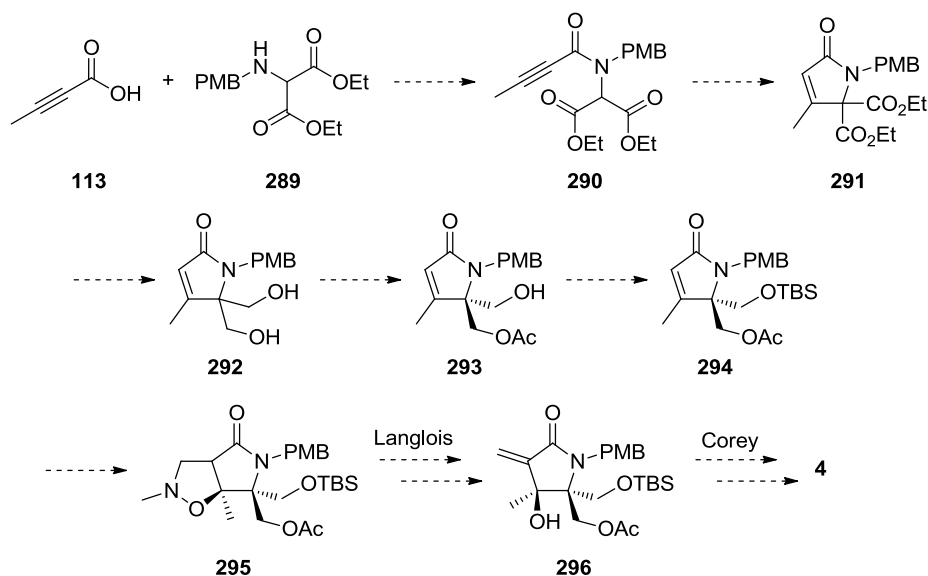


Schema 88: Lactambildung über intramolekulare Michael-Addition.

Die weitere Umsetzung zum β -Lacton wurde unter diversen Bedingungen, wie dem Einsatz von Lewis-Säuren und verschiedenen Überführungen in die freie Säure, untersucht, konnte jedoch nicht erzielt werden.

6.2 Ausblick des Salinosporamid A-Projekts

Die synthetisierten α,β -ungesättigten γ -Lactame bieten die Möglichkeit zum formalen Einsatz in bereits etablierten Syntheserouten anderer Arbeitsgruppen (Schema **89**).



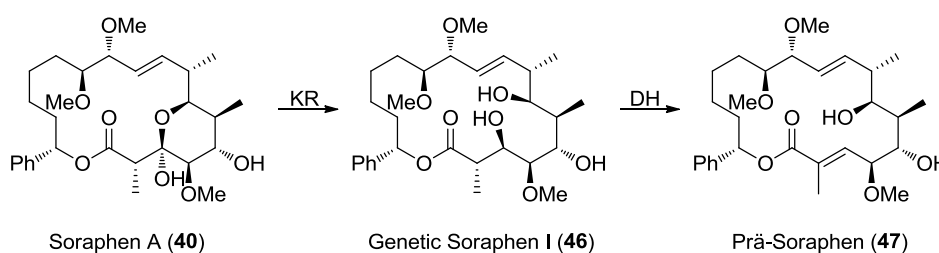
Schema 89: Syntheseroute unter Verwendung des α,β -ungesättigten Lactams **291** zur formalen Synthese von Salinosporamid A (**4**) nach Langlois und Corey.^{32,33}

Der Aminomalonsäureester **289** kann mit Methylpropargylsäure (**113**) zum Propargylamid **290** gekuppelt werden. Die intramolekulare Zyklisierung sollte hier auch bei Verwendung einer *N*-PMB-Schutzgruppe, die im Falle des Glycinamids schlechte Ausbeuten erzielte,

aufgrund der stärkeren Acidität des Biesters gute Umsätze erzielen. Das nach Reduktion erhaltene Diol **292** könnte unter enzymatischen Bedingungen asymmetrisch monoacyliert und die Doppelbindung nach Langlois mit *N*-Methylnitron funktionalisiert werden. Die weitere Umsetzung von **295** kann nach Langlois und Corey erfolgen.^{32,33}

6.3 Zusammenfassung des Prä-Soraphen-Projekts

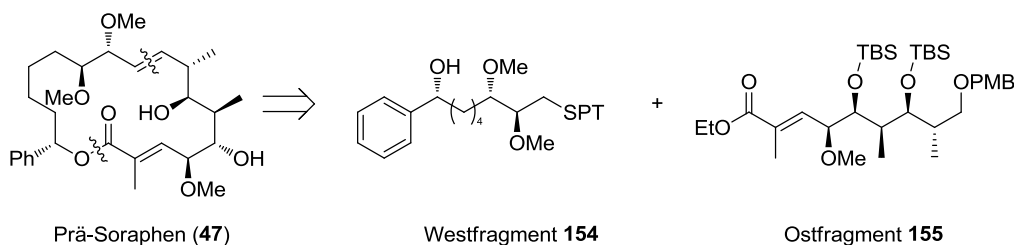
Die genetische Codierung des Biosyntheseclusters von Soraphen A (**40**) besitzt zwei inaktive enzymatische Einheiten, welche durch theoretische Übertragung in die chemische Struktur Prä-Soraphen (**47**) ergeben würde (Schema **90**).



Schema 90: Theoretische Anwendung der inaktiven enzymatischen Einheiten des Biosyntheseclusters von Soraphen A (**40**).

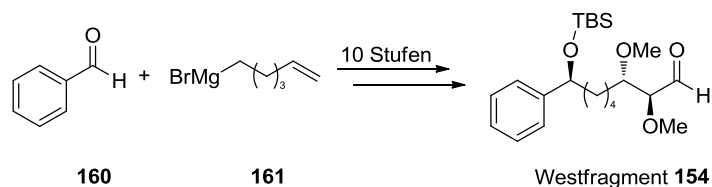
Die Synthese von **47** sollte Aufschluss über die evolutionäre Entwicklung von Biosyntheseclustern geben und bietet den Zugang zu biologisch inspirierten Struktur-Aktivitätsbeziehungen. Desweiteren könnte Prä-Soraphen (**47**) in Hinblick auf das Wirkprofil von Soraphen A (**40**) interessante biologische Aktivitäten besitzen.

Die Retrosynthese von Prä-Soraphen (**47**) teilt das Molekül in das Westfragment **154** und das Ostfragment **155**, wobei abschließende Julia-Kocienski-Olefinierung und Makrolactonisierung den Zyklus aufbauen sollten (Schema **91**).



Schema 91: Fragmentunterteilung von Prä-Soraphen (**47**).

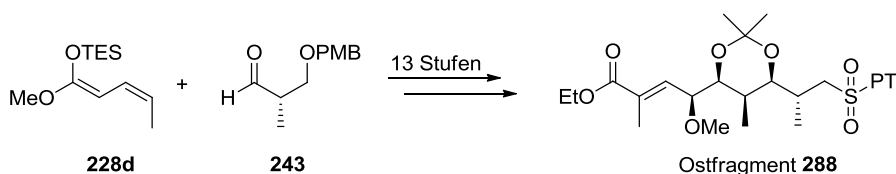
Westfragment **154** konnte in 10 linearen Stufen in einer Gesamtausbeute von 56% hergestellt werden (Schema **92**).



Schema 92: Synthese des Westfragments **154** ausgehend von Benzaldehyd (**160**).

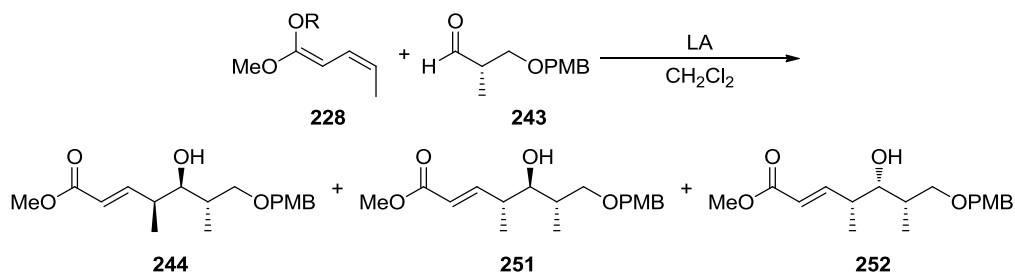
Unter Anderem wurde eine asymmetrische Grignard-Addition nach Da durchgeführt, welche bis jetzt noch keine Anwendung in der Totalsynthese gefunden hat. Auch die wenig beschriebene Dihydroxylierung einer *cis*-Doppelbindung unter Verwendung eines monodentaten Liganden nach Sharpless konnte gute Ergebnisse erzielen.

Zur Synthese des Ostfragments **155** wurde eine neue VMAR unter Chelat-Kontrolle entwickelt, welche einen simultanen Zugang zu drei Stereozentren ergab (Schema **93**).



Schema 93: Synthese des Ostfragments **155** ausgehend von Roche-Aldehyd **243**.

Über 13 lineare Stufen konnte das Ostfragment **288** in 37% Gesamtausbeute, ausgehend von Roche-Aldehyd **243**, synthetisiert werden. Die Entwicklung der Chelat-kontrollierten VMAR ergab unter dessen durch Verwendung unterschiedlicher Lewis-Säuren den einfachen Zugang zu unterschiedlich konfigurierten Produkten (Schema **94**).

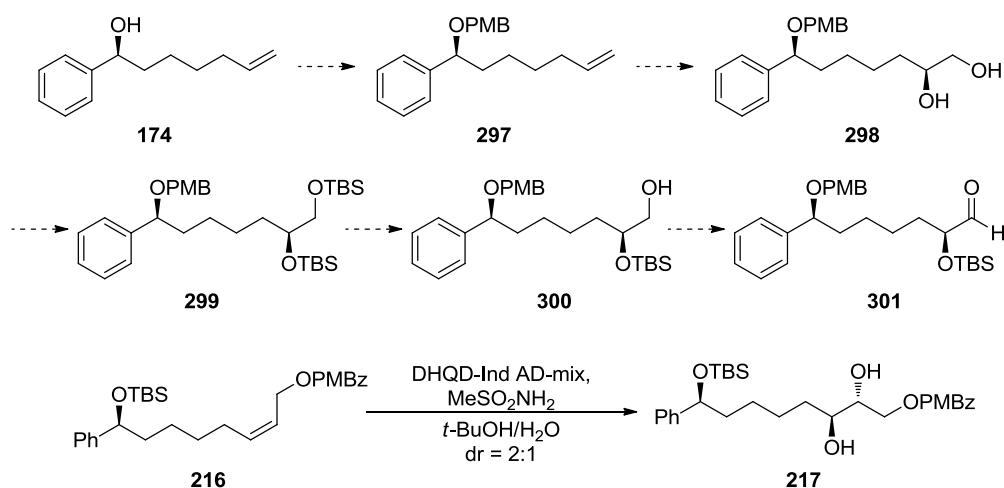


Schema 94: Chelat-kontrollierte VMAR.

Die Kupplung der Fragmente gelang durch Veresterung, der Ringschluss konnte unter Olefinierungsbedingungen jedoch nicht erreicht werden. Bei der vorgezogenen Julia-Kocineski-Olefinierung zeigte sich, dass das Ostfragment **288** für diese Kupplungsvariante sterisch zu anspruchsvoll ist. Eine Umstellung der Fragmentsynthesen ist zur finalen Makrozyklisierung nötig.

6.4 Ausblick des Prä-Soraphen-Projekts

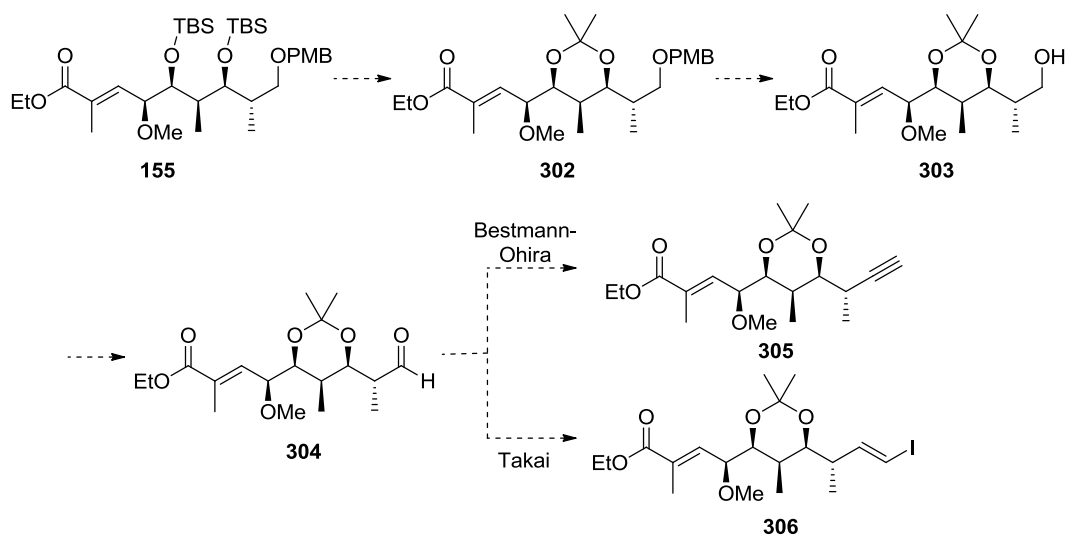
Schon Giese konnte in seiner Totalsynthese von Soraphen A (**40**) mit ähnlich substituierten Fragmenten nur geringe Ausbeuten bei der Kupplung der Fragmente durch Julia-Olefinierung erzielen. Einen anderen Ansatz lieferte Trost in seiner Totalsynthese mit der Felkin-kontrollierten Addition eines Propargylrests.⁴⁹ Diese Methode lässt sich auch auf die leicht modifizierten Fragmente dieser Arbeit anwenden. Die Synthese des alternativen Westfragments kann aus dem bekannten chiralen Alkohol **174** erreicht werden (Schema **95**).



Schema 95: Synthese des alternativen Westfragments **301**.

Eine Dihydroxylierung des endständigen Alkens **297** sollte bessere Selektivitäten erzielen als die Dihydroxylierung der *cis*-Doppelbindung im ursprünglichen Fragment **216**. Zur Unterstützung der Felkin-Kontrolle bei der Fragmentkupplung muss die α -Hydroxygruppe TBS-geschützt werden.

Die alternativen Ostfragmente **305** und **306** werden damit durch einfache Modifikation des bestehenden Ostfragments **155** zugänglich (Schema **96**).



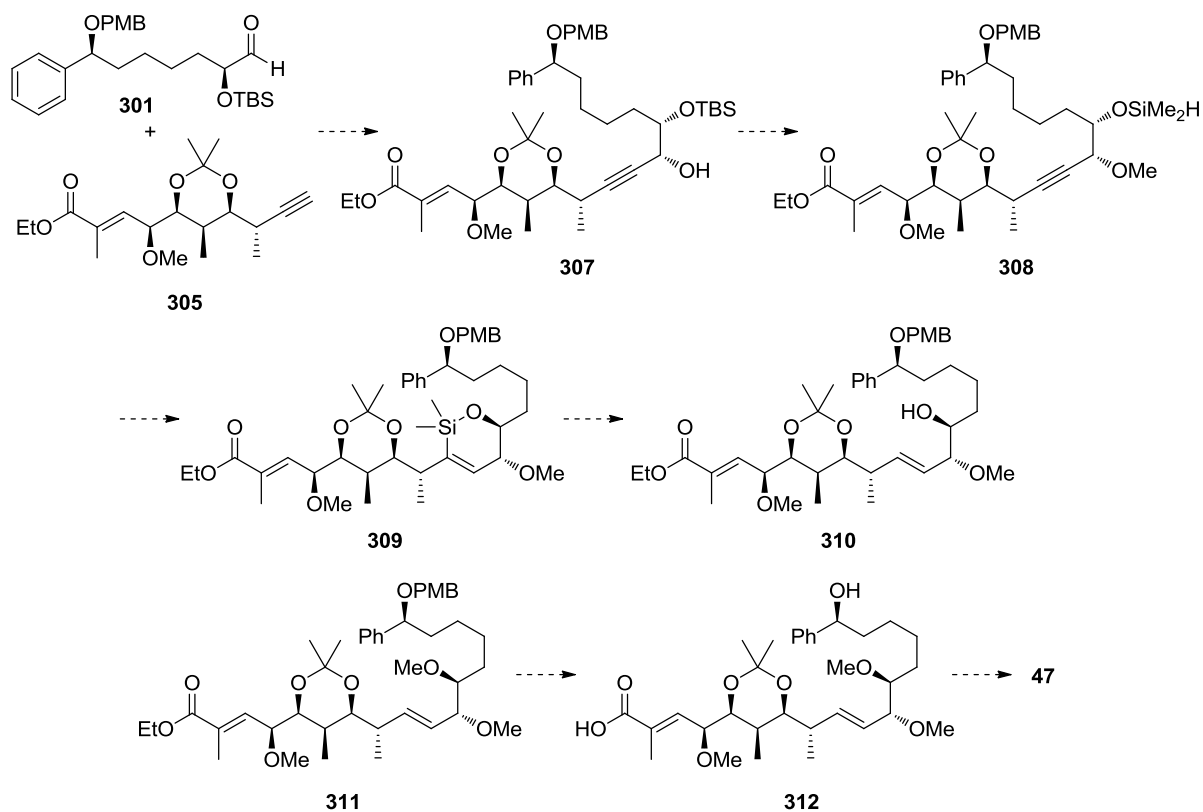
Schema 96: Synthese der alternativen Ostfragmente **305** und **306**.

Durch Überführung des Esters **155** in das Acetonid **302** sowie Entschützung und Oxidation zu Aldehyd **304** könnten entweder nach Bestmann⁹⁴ die Propargylspezies **305** oder nach Takai⁹⁵ das Vinyliodid **306** erhalten werden.

Unter Felkin-Kontrolle könnten anschließend die Propargylverbindung **305** oder die entsprechende Vinyl-Metall-Spezies des Vinyliodids **306** an Aldehyd **301** angreifen. Nach der von Trost veröffentlichten Synthese könnte nun über intramolekulare Hydrosilylierung die gewünschte *E*-konfigurierte Doppelbindung erhalten werden (Schema **97**).⁴⁹

⁹⁴ S. Müller, B. Liepold, G. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521–522.

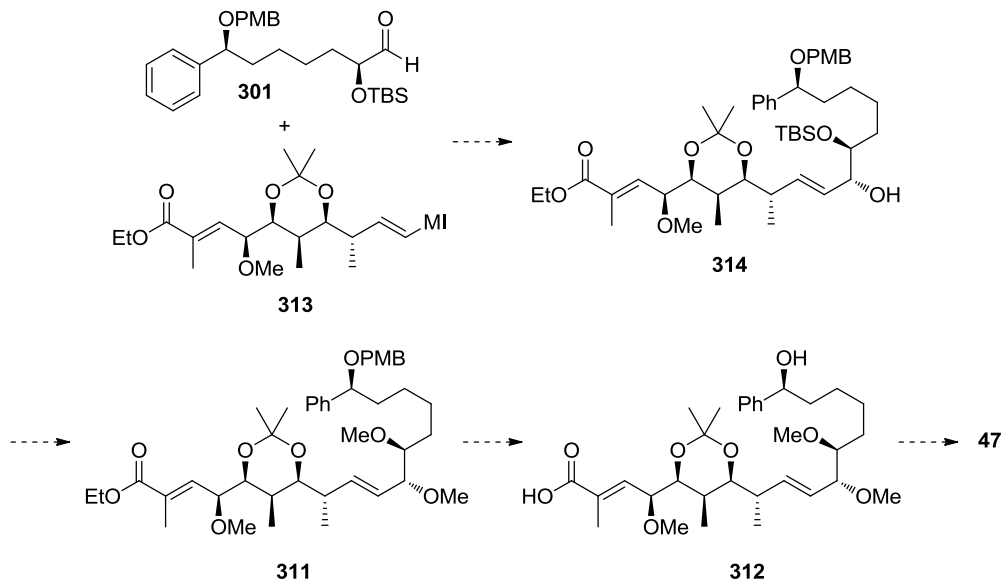
⁹⁵ K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.



Schema 1: *Alternative Synthese von Prä-Soraphen (47) über intramolekulare Hydrosilylierung.*

Abschließende Desilylierung, Methylierung und globale Entschützung würde **47** durch Konkurrenzlactonisierung zugänglich machen.

Ein noch weit kürzerer Ansatz würde in der Addition einer aus dem Vinylidiod **306** resultierenden Vinyl-Metall-Spezies **313** an das alternative Westfragment **301** bestehen, wobei auch hier die Reaktion unter Felkin-Kontrolle geschehen würde (Schema **98**).



Schema 98: *Alternative Synthese von Prä-Soraphen (47) über Addition einer Vinyl-Metall-Spezies 313.*

Die *E*-Konfiguration der Doppelbindung würde aus der vorhergehenden Takai-Olefinierung resultieren, nach der Kupplung wären somit nur noch verschiedene Entschützungen, Bismethylierung und die Makrolactonisierung nötig.

7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Bemerkungen

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

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

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

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

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

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200, DPX-400 und AVANCE-400 der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform (CDCl₃), deuteriertes Benzol (C₆D₆), deuteriertes Methanol (CD₃OD) sowie Dimethylsulfoxid ((CD₃)₂SO) verwendet. Die chemische Verschiebung wird in ppm auf der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diente dabei das vom Restprotonengehalt verursachte Chloroform-Signal bei $\delta = 7.26$ ppm, das Benzol-Signal bei $\delta = 7.16$ ppm, das Dimethylsulfoxid-Signal bei $\delta = 2.50$ ppm sowie das Methanol-Signal bei $\delta = 3.31$ ppm. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) aufgeführt und die Signalmultiplizitäten wie folgt gekennzeichnet:

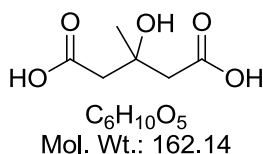
s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, dd = Doppeldublett, br = breit

¹³C-NMR-Spektren wurden bei 100 MHz mit dem Gerät AVS-400 der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel wurden CDCl₃, C₆D₆, CD₃OD und (CD₃)₂SO verwendet. Als interner Standard werden das CDCl₃-Signal bei $\delta = 77.00$ ppm, das C₆D₆-Signal bei $\delta = 128.06$ ppm, das (CD₃)₂SO-Signal bei $\delta = 39.52$ ppm sowie das CD₃OD-Signal bei $\delta = 49.00$ ppm angegeben.

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

7.2 Versuchsbeschreibungen Salinosporamid A

3-Hydroxy-3-methylglutarsäure (**57**)



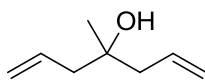
Bishomoallylalkohol **58** (5.93 g, 47.0 mmol) wird in Dichlormethan/Essigsäure (10:1, 120 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Ozon wird durch die Lösung geleitet, bis eine Blaufärbung auftritt. Die Lösung wird auf RT erwärmt und weitere 20 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit konz. Essigsäure (120 mL) und wäss. Wasser₂ (30%, 45 mL) versetzt. Anschließend wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und **57** (7.54 g, 46.5 mmol, 99%) als weißer Feststoff (Schmelzpunkt: $110\text{ }^\circ\text{C}$; Lit.: $110\text{-}111\text{ }^\circ\text{C}$) erhalten. Das Produkt wird ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 2.69 (s, 4H), 1.96 (br s, 1H), 1.38 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 169.3, 62.5, 41.1, 28.7.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$ ($[M]^+$): 163.0562, gefunden: 163.0564.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.⁹⁶

Bishomoallylalkohol **58**

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

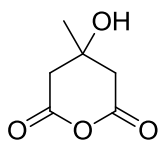
Magnesiumspäne (4.86 g, 200 mmol) wird in Diethylether/Tetrahydrofuran (1:1, 15 mL) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und Ethylacetat (**10**, 4.41 g, 50.0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig mit Allylbromid (**12**, 18.1 g, 150 mmol) in Diethylether/Tetrahydrofuran (1:1, 75 mL) versetzt, wobei die Zugabe so erfolgt, dass das Lösungsmittel leicht siedet. Anschließend wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird die abgekühlte Lösung solange mit Wasser versetzt, bis keine sichtbare Reaktion mehr auftritt. Es wird mit H_2SO_4 (6M) auf pH 2-3 gebracht und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Alkohol **58** (5.93 g, 47.0 mmol, 94%) wird als leicht gelbes Öl erhalten und ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

1H -NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 5.98-5.77 (m, 2H), 5.17-5.06 (m, 4H), 2.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.58 (br s, 1H), 1.18 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 133.1, 116.3, 71.4, 46.0, 26.5.

HRMS (ESI) berechnet für $C_8H_{15}O$ ($[M]^+$): 127.1078, gefunden: 127.1079.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.⁹⁶

Anhydrid **63**

$C_6H_8O_4$
Mol. Wt.: 144.13

3-Hydroxy-3-methylglutarsäure (**57**, 7.54 g, 46.5 mmol) wird in Aceton (60 mL) unter Stickstoff gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (11.1 g, 58.1 mmol) wird zugegeben und die Lösung 40 h bei RT gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird die Lösung mit Wasser und ges. wäss. NaCl-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan umkristallisiert und Anhydrid **63** (5.29 g, 36.7 mmol, 79%) als weißer Feststoff (Schmelzpunkt: 109 °C; Lit.: 108-109 °C) erhalten.

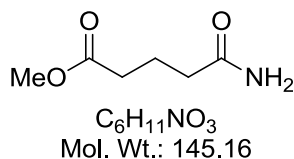
1H -NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 4.66 (br s, 1H), 3.07-2.80 (m, 4H), 1.44 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 167.3, 67.5, 44.1, 27.5.

HRMS (ESI) berechnet für $C_6H_9NO_4$ ($[M]^+$): 145.0456, gefunden: 145.0454.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.⁹⁶

⁹⁶ R. E. K. Winter, Z. Jian, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1992**, *31*, 787-791.

Amidester **66**

Glutaranhydrid (2.85 g, 25.0 mmol) wird bei 0 °C in ammoniakalischer Methanollösung (7 N, 20 mL) gelöst und 2h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Methanol (20 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird bei 0 °C mit Thionylchlorid (3.63 mL, 50.0 mmol) in Dichlormethan (25 mL) tropfenweise versetzt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Aceton versetzt und das ausgefallene NH_4Cl abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt **66** (3.60 g, 24.8 mmol, 99%) als schwach gelbes Öl erhalten.

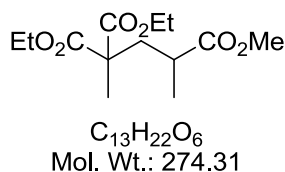
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.61-2.33 (m, 4H), 2.06-1.86 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 173.1, 168.3, 38.0, 37.1, 20.3.

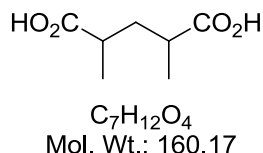
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_3$ ($[M]^+$): 146.0772, gefunden: 146.0771.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.⁹⁷

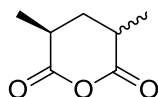
⁹⁷ A. Salaün, A. Favre, B. Le Grel, M. Potel, P. Le Grel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 150-158.

Triester **69**

Natrium (0.115 g, 5.00 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in abs. Methanol (10 mL) bei 0 °C gelöst. Bei dieser Temperatur wird 2-Methylmalonsäurediethylester (3.48 g, 20.0 mmol) tropfenweise zugegeben und 10 min bei RT gerührt. 2-Methylacrylsäuremethylester (2.13 mL, 20 mmol) wird anschließend über zwei Stunden zugegeben und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Es wird mit Essigsäure neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit *tert*-Butylmethylether (20 mL) versetzt, mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **69** (5.49 g) wird ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

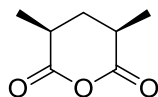
Disäure **70**

Triester **69** (5.49 g, 20.0 mmol) wird mit Essigsäure (17 mL) und konz. Salzsäure (5 mL) versetzt und 25 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt **70** (3.20 g) ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Anhydrid **71a**

$C_7H_{10}O_3$
Mol. Wt.: 142.15

Disäure **70** (3.20 g, 20.0 mmol) wird in Acetanhydrid (**7**, 20 mL) gelöst und unter Rückfluss für 2 h erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt **71a** (2.84 g) ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

meso-Anhydrid **71b**

$C_7H_{10}O_3$
Mol. Wt.: 142.15

Anhydrid **71a** (2.84 g, 20.0 mmol) wird in Ethylacetat (5 mL) gelöst und mit Hünig-Base (0.680 mL, 4.00 mmol) versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **71b** wird ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

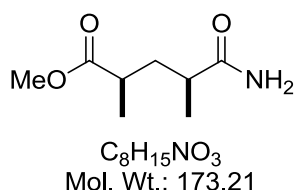
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.67-2.72 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 169.9, 36.8, 33.1, 15.8.

HRMS (ESI) berechnet für $C_7H_{11}O_3$ ($[M]+H^+$): 143.0708, gefunden: 143.0706.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.⁹⁸

⁹⁸ M. Lautens, J. T. Colucci, S. Hiebert, N. D. Smith, G. Bouchain, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879-1882.

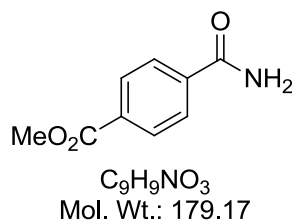
Amidester **72**

Anhydrid **71b** (2.84 g, 20.0 mmol) wird bei 0 °C in ammoniakalischer Methanollösung (7 N, 16 mL) gelöst und 2h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Methanol (16 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird bei -10 °C mit Thionylchlorid (2.90 mL, 40.0 mmol) in Dichlormethan (20 mL) tropfenweise versetzt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan versetzt. Das ausgefallene NH_4Cl wird abfiltriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (50:1) als Laufmittel gereinigt und Amidester **72** (1.66 g, 9.60 mmol, 48% über 5 Stufen) als gelbliches Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.56 (br s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.65-2.47 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.18 (dd, $J = 7.0, 6.8$ Hz, 6H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD , Diastereomere) δ 181.8, 181.7, 178.6, 178.4, 52.2, 52.1, 39.7, 39.3, 39.1, 39.0, 38.8, 38.6, 19.1, 18.6, 18.3, 17.5.

HRMS (ESI) berechnet für $C_8H_{15}NO_3Na$ ($[M]+Na^+$): 196.0950, gefunden: 196.0955.

Amidester **81b**

p-Amidobenzoensäuremethylester (2.84 g, 20.0 mmol) wird in DMSO (6 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Wasser₂ in Wasser (30%, 2.40 mL, 21.0 mmol) und Kaliumcarbonat (415 mg, 3.00 mmol) werden vorsichtig zugegeben und anschließend 5 min bei RT gerührt. Dann wird mit Wasser (100 mL) versetzt, auf 0 °C gekühlt und in der Kälte filtriert. Der Rückstand wird mit kaltem Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und filtriert. Das Produkt **81b** (3.32 g, 18.5 mmol, 93%) wird als weißer Feststoff (Schmelzpunkt: 210 °C; Lit.: 210-212 °C) erhalten.

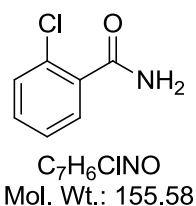
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.07 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.4, 167.0, 139.8, 133.2, 130.3, 128.9, 53.1.

HRMS (ESI) berechnet für C₉H₁₀NO₃ ($[M]^+$): 180.0616, gefunden: 180.0659.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.⁹⁹

⁹⁹ H. Qian, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2005**, 7(13), 2635-2638.

2-Chlorbenzamid (**81c**)

2-Chlorbenzoesäure (783 mg, 5.00 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (676 mg, 1.30 mmol) werden in Dichlormethan (60 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (1.25 g, 6.50 mmol) versetzt. Es wird 1 h bei RT gerührt und anschließend wieder auf 0 °C gekühlt. Wäss. Ammoniaklösung (konz., 1.40 mL) in Dichlormethan (6 mL) wird bei dieser Temperatur langsam zugegeben und dann bei 0 °C für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:2) als Laufmittel gereinigt. 2-Chlorbenzamid (**81c**, 756 mg, 4.86 mmol, 97%) wird als farbloser Feststoff (Schmelzpunkt: 140 °C; Lit.: 140-141 °C) erhalten.

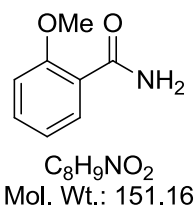
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56-7.36 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 167.4, 137.4, 132.2, 131.8, 131.1, 130.0, 128.1.

HRMS (ESI) berechnet für C₇H₆ClNONa ([M]⁺+Na⁺): 178.0030, gefunden: 178.0039.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰⁰

¹⁰⁰ G. Van Baelen, B. U. W. Maes, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5604-5619.

2-Methoxybenzamid (**81d**)

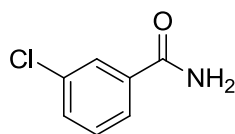
2-Methoxybenzoesäure (761 mg, 5.00 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (676 mg, 1.30 mmol) werden in Dichlormethan (60 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (1.25 g, 6.50 mmol) versetzt. Es wird 1 h bei RT gerührt und anschließend wieder auf 0 °C gekühlt. Wäss. Ammoniaklösung (konz., 1.40 mL) in Dichlormethan (6 mL) wird bei dieser Temperatur langsam zugegeben und dann bei 0 °C für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:3) als Laufmittel gereinigt. 2-Methoxybenzamid (**81d**, 716 mg, 4.74 mmol, 95%) wird als farbloser Feststoff (Schmeltpunkt: 126 °C; Lit.: 127.2-128 °C) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 172.1, 159.5, 134.7, 132.5, 132.5, 121.9, 112.9, 56.5.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2\text{Na}$ ($[M]+\text{Na}^+$): 174.0525, gefunden: 174.0535.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰⁰

3-Chlorbenzamid (**81e**)

C₇H₆ClNO
Mol. Wt.: 155.58

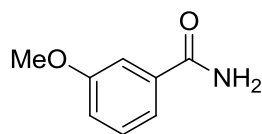
3-Chlorbenzoesäure (783 mg, 5.00 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (676 mg, 1.30 mmol) werden in Dichlormethan (60 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (1.25 g, 6.50 mmol) versetzt. Es wird 1 h bei RT gerührt und anschließend wieder auf 0 °C gekühlt. Wäss. Ammoniaklösung (konz., 1.40 mL) in Dichlormethan (6 mL) wird bei dieser Temperatur langsam zugegeben und dann bei 0 °C für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:2) als Laufmittel gereinigt. 3-Chlorbenzamid (**81e**, 634 mg, 4.07 mmol, 81%) wird als farbloser Feststoff (Schmeltpunkt: 136 °C; Lit.: 135-137 °C) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 170.7, 137.1, 135.6, 132.8, 131.2, 128.8, 127.0.

HRMS (ESI) berechnet für C₇H₇ClNO ([M]⁺): 156.0211, gefunden: 156.0222.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰⁰

3-Methoxybenzamid (**81f**)

$C_8H_9NO_2$
Mol. Wt.: 151.16

3-Methoxybenzoesäure (761 mg, 5.00 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (676 mg, 1.30 mmol) werden in Dichlormethan (60 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (1.25 g, 6.50 mmol) versetzt. Es wird 1 h bei RT gerührt und anschließend wieder auf 0 °C gekühlt. Wäss. Ammoniaklösung (konz., 1.40 mL) in Dichlormethan (6 mL) wird bei dieser Temperatur langsam zugegeben und dann bei 0 °C für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:3) als Laufmittel gereinigt. 3-Methoxybenzamid (**81f**, 608 mg, 4.02 mmol, 80%) wird als farbloser Feststoff (Schmelzpunkt: 130 °C) erhalten.

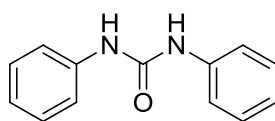
1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.32 (m, 3H), 7.13-7.07 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 172.3, 161.3, 136.4, 130.6, 120.8, 118.9, 113.9, 55.9.

HRMS (ESI) berechnet für $C_8H_9NO_2Na$ ($[M]+Na^+$): 174.0525, gefunden: 174.0530.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰¹

¹⁰¹ K. Yamazaki, Y. Kondo, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 121-125.

Diphenylharnstoff (**83a**)

C₁₃H₁₂N₂O
Mol. Wt.: 212.25

Benzamid (**12b**, 121 mg, 1.00 mmol), Diacetoxyiodbenzol (419 mg, 1.30 mmol) und Wasser (54 μ L, 3.00 mmol) werden in Dichlormethan (10 mL) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung für 1 h auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) als Laufmittel gereinigt. Diphenylharnstoff (**83a**, 52.4 mg, 0.247 mmol, 49%) wird als farbloser Feststoff (Schmeltpunkt: 220 °C; Lit.: 219 °C) erhalten.

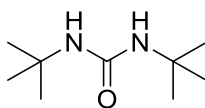
¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8.09 (br s, 2H), 7.56-7.51 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.01-6.94 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO) δ 151.9, 139.0, 128.2, 121.4, 117.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₂N₂ONa ([M]⁺+Na⁺): 235.0842, gefunden: 235.0848.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰²

¹⁰² H. Lebel, O. Leogane, *Org. Lett.* **2006**, 8(25), 5717-5720.

Di-*tert*-Butylharnstoff (**83c**)

C₉H₂₀N₂O
Mol. Wt.: 172.27

Tert-butylamid (101 mg, 1.00 mmol), Diacetoxyiodbenzol (419 mg, 1.30 mmol) und Wasser (54 μ L, 3.00 mmol) werden in Dichlormethan (10 mL) gelöst und 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung für 1 h auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (20:1) als Laufmittel gereinigt. Di-*tert*-Butylharnstoff (**83c**, 10.3 mg, 60.0 μ mol, 12%) wird als schwach gelbes Öl erhalten.

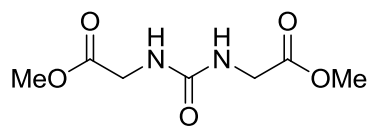
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.27 (s, 18H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 156.0, 50.6, 29.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₉H₂₀N₂ONa ([M]⁺+Na⁺): 195.1468, gefunden: 195.1471.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰³

¹⁰³ B. Gabriele G. Salerno, R. Mancuso, M. Costa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4741-4750.

Diester-Harnstoff **83d**

$C_7H_{12}N_2O_5$
Mol. Wt.: 204.18

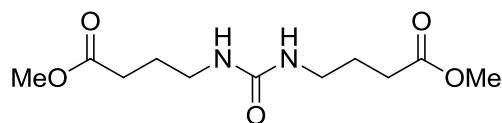
Malonsäuremonomethylestermonoamid (117 mg, 1.00 mmol), Diacetoxyiodbenzol (419 mg, 1.30 mmol) und Wasser (54 μ L, 3.00 mmol) werden in Dichlormethan (10 mL) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung für 1 h auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1) als Laufmittel gereinigt. Diester-Harnstoff **83d** (57.8 mg, 0.283 mmol, 57%) wird als farbloser Feststoff (Schmeltpunkt: 154 °C; Lit.: 154-156 °C) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.45 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 3.91 (dd, $J = 5.9, 2.4$ Hz, 4H), 3.66 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 171.3, 157.6, 51.5, 41.2.

HRMS (ESI) berechnet für $C_7H_{12}N_2O_5Na$ ($[M]+Na^+$): 227.0638, gefunden: 227.0639.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰³

Diester-Harnstoff **83e**

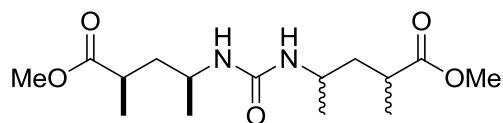
$C_{11}H_{20}N_2O_5$
Mol. Wt.: 260.29

Glutarsäuremonomethylestermonoamid (**66**, 145 mg, 1.00 mmol), Diacetoxyiodbenzol (419 mg, 1.30 mmol) und Wasser (54 μ L, 3.00 mmol) werden in Dichlormethan (10 mL) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung für 1 h auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1) als Laufmittel gereinigt. Diester-Harnstoff **83e** (28.2 mg, 0.108 mmol, 22%) wird als schwach gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.66 (s, 6H), 3.24-3.13 (m, 4H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.85-1.71 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 175.3, 173.4, 52.1, 39.7, 32.1, 25.7.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2\text{Na}$ ($[M] + \text{Na}^+$): 283.1264, gefunden: 283.1268.

Diester-Harnstoff **83f**

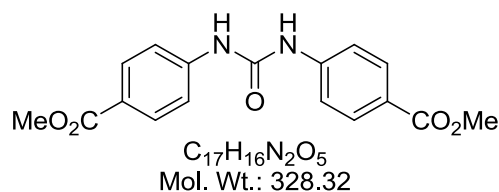
$C_{15}H_{28}N_2O_5$
Mol. Wt.: 316.39

Esteramid **72** (101 mg, 1.00 mmol), Diacetoxyiodbenzol (419 mg, 1.30 mmol) und Wasser (54 μ L, 3.00 mmol) werden in Dichlormethan (10 mL) gelöst und 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung für 1 h auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (20:1) als Laufmittel gereinigt. Der Diester-Harnstoff **83f** (74.8 mg, 0.236 mmol, 47%) wird als schwach gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.83-3.61 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.65-2.39 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.62-1.43 (m, 2H), 1.20-1.07 (m, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , Diastereomeregemisch) δ 177.4 (m), 171.1, 50.9 (d), 43.4 (m), 40.6 (m), 36.6 (m), 20.9 (m), 16.4 (m).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{ONa}$ ($[M]+\text{Na}^+$): 339.1890, gefunden: 339.1894.

Diester-Harnstoff **83g**

Esteramid **81b** (179 mg, 1.00 mmol), Diacetoxyiodbenzol (419 mg, 1.30 mmol) und Wasser (54 μ L, 3.00 mmol) werden in Dichlormethan (10 mL) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung für 1 h auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) als Laufmittel gereinigt. Diester-Harnstoff **83g** (97.8 mg, 0.298 mmol, 60%) wird als farbloser Feststoff (Schmeltpunkt: 253 °C; Lit.: 257-258 °C) erhalten.

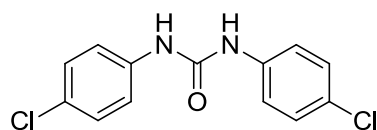
¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8.59 (br s, 2H), 7.97-7.92 (m, 4H), 7.69-7.65 (m, 4H), 3.85 (s, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO) δ 167.8, 145.9, 132.3, 132.2, 125.7, 119.6, 53.0.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₇H₁₆N₂O₅Na ([M]⁺+Na⁺): 351.0957, gefunden: 351.0963.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰⁴

¹⁰⁴ M. J. Fuchter, C. J. Smith, M. W. S. Tsung, A. Boyer, S. Saubern, J. H. Ryan, A. B. Holmes, *Chem. Comm.* **2008**, 2152-2154.

Di-(4-chlorphenyl)-harnstoff (**83h**)

$C_{13}H_{10}Cl_2N_2O$
Mol. Wt.: 281.14

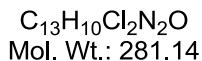
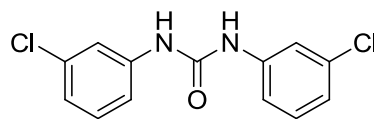
4-Chlorbenzamid (155 mg, 1.00 mmol), Diacetoxyiodbenzol (419 mg, 1.30 mmol) und Wasser (54 μ L, 3.00 mmol) werden in Dichlormethan (10 mL) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung für 1 h auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) als Laufmittel gereinigt. Di-(4-chlorphenyl)-harnstoff (**83h**, 72.2 mg, 0.257 mmol, 51%) wird als farbloser Feststoff (Schmeltpunkt: 315 °C; Lit.: 314-315 °C) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8.27 (br s, 2H), 7.60-7.52 (m, 4H), 7.33-7.26 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 140.6, 130.5, 128.3, 121.9, 121.8.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{13}H_{10}Cl_2N_2ONa$ ($[M]+Na^+$): 303.0062, gefunden: 302.9946.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰³

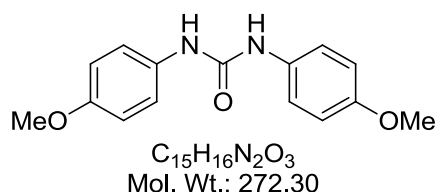
Di-(3-chlorphenyl)-harnstoff (**83i**)

3-Chlorbenzamid **81e** (156 mg, 1.00 mmol), Diacetyoxyiodbenzol (419 mg, 1.30 mmol) und Wasser (54 μL , 3.00 mmol) werden in Dichlormethan (10 mL) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung für 1 h auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt. Di-(3-chlorphenyl)-harnstoff (**83i**, 57.8 mg, 0.206 mmol, 41%) wird als farbloser Feststoff (Schmeltpunkt: 246 °C) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 154.7, 142.0, 135.6, 131.2, 123.7, 120.0, 118.3.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ONa}$ ($[M]+\text{Na}^+$): 303.0062, gefunden: 303.0109.

Di-(4-methoxyphenyl)-harnstoff (**83k**)

4-Methoxybenzamid (151 mg, 1.00 mmol), Diacetoxyiodbenzol (419 mg, 1.30 mmol) und Wasser (54 μ L, 3.00 mmol) werden in Dichlormethan (10 mL) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung für 1 h auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt. Di-(4-methoxyphenyl)-harnstoff (**83k**, 38.0 mg, 0.140 mmol, 28%) wird als farbloser Feststoff (Schmeltpunkt: 231 °C; Lit.: 232.4 °C) erhalten.

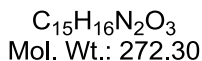
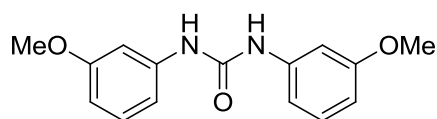
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.86 (br s, 2H), 7.46-7.38 (m, 4H), 6.88-6.80 (m, 4H), 3.75 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 157.0, 135.1, 122.2, 122.1, 115.7, 65.6.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{15}H_{16}N_2O_3Na$ ($[M]+Na^+$): 295.1059, gefunden: 295.1060.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰⁵

¹⁰⁵ T. Mizuno, M. Mihara, T. Nakai, T. Iwai, T. Ito, *Synthesis* **2007**, 20, 3135-3140.

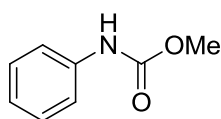
Di-(3-methoxyphenyl)-harnstoff (**83l**)

3-Methoxybenzamid **81f** (151 mg, 1.00 mmol), Diacetoxyiodbenzol (419 mg, 1.30 mmol) und Wasser (54 μL , 3.00 mmol) werden in Dichlormethan (10 mL) gelöst und 17 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung für 1 h auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) als Laufmittel gereinigt. Di-(3-methoxyphenyl)-harnstoff (**83l**, 56.8 mg, 0.209 mmol, 42%) wird als farbloser Feststoff (Schmeltpunkt: 171 °C) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21-7.13 (m, 4H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.62-6.56 (m, 2H), 3.78 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 161.7, 155.3, 141.7, 130.6, 112.5, 109.4, 106.2, 55.7.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($[M]+\text{Na}^+$): 295.1053, gefunden: 295.1065.

Carbamat **88**

$C_8H_9NO_2$
Mol. Wt.: 151.16

Benzamid (**81a**, 121 mg, 1.00 mmol) und Diacetoxyiodbenzol (354 mg, 1.10 mmol) werden in abs. Methanol (5 mL) gelöst und 2 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (5:1) als Laufmittel gereinigt. Carbamat **88** (150 mg, 0.992 mmol, 99%) wird als gelbliches Öl erhalten.

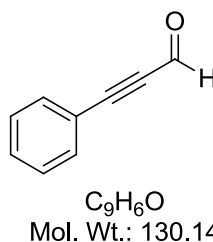
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.26 (m, 4H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.64 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0, 137.8, 129.0, 123.4, 118.7, 52.3.

HRMS (ESI) berechnet für $C_8H_9NO_2Na$ ($[M]+Na^+$): 174.0525, gefunden: 174.0505.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰⁶

¹⁰⁶ D. Hossain, T. Kitamura, *Synthesis* **2006**, 8, 1253-1256.

Phenylpropargylaldehyd (**97**)

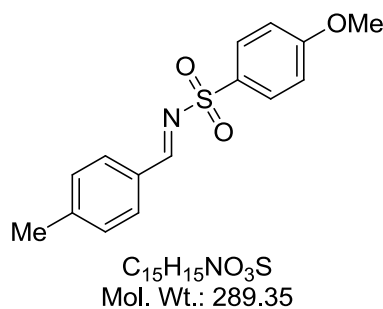
Phenylacetylen (1.94 g, 19.0 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (30 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit *n*-Buthyllithium (2.5 M, 7.60 mL, 19.0 mmol) versetzt. Es wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend DMF (4.39 mL, 57.0 mmol) zugegeben. Es wird 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit wäss. KH_2PO_4 -Lösung (10%)/*tert*-Butylmethylether (1:1) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt. Die wäss. Phase wird mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) als Laufmittel gereinigt. Phenylpropargylaldehyd (**97**, 1.09 g, 8.38 mmol, 44%) wird als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.54-7.33 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.8, 133.3, 131.3, 128.7, 119.4, 95.2, 88.4.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰⁷

¹⁰⁷ W. Zeng, T. E. Ballard, C. Melander *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5923-5926.

Imin **105**

Frisch destillierter 4-Methylbenzaldehyd (0.651 mL, 5.50 mmol), 4-Methoxyphenylsulfonamid (936 mg, 5.00 mmol), aktiviertes Molsieb (4 Å, 5.00 g) und Amberlyst 15 (50.0 mg) werden unter Stickstoffatmosphäre in Toluol (5 mL) vorgelegt und für 15 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird bei 0 °C mit Petrolether/*tert*-Butylmethylether (1:1) verrieben, filtriert, mit Petrolether/*tert*-Butylmethylether (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Imin **105** (1.24 g, 4.29 mmol, 86%) wird als farbloser Feststoff (Schmelzpunkt: 107 °C; Lit.: 106-108 °C) erhalten.

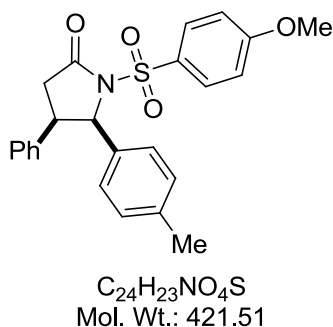
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 163.6, 146.2, 131.4, 130.2, 129.9, 129.8, 128.6, 114.4, 55.7, 22.0.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{15}H_{16}NO_3S$ ($[M]^+$): 290.0851, gefunden: 290.0849.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰⁸

¹⁰⁸ M. He, J. W. Bode *Org. Lett.* **2005**, 7(14), 3131-3134.

Lactam **107**

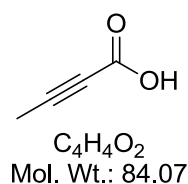
Frisch destillierter Zimtaldehyd (25.2 μ L, 200 μ mol), Imin **22** (57.9 mg, 200 μ mol), IMesCl (10.2 mg, 30.0 μ mol) und DBU (3.00 μ L, 20.0 μ mol) werden unter Stickstoffatmosphäre in *tert*-Butanol (2 mL) gelöst und für 16 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (3:1→2:1) als Laufmittel gereinigt. Lactam **107** (62.2 mg, 148 μ mol, 74%) wird als farbloser Feststoff (Schmelzpunkt: 157 °C; Lit.: 158-161 °C) erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Diastereomerengemisch) δ 7.73-7.69 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 4H), 6.89-6.74 (m, 5H), 6.55-5.51 (m, 2H), 5.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.17-4.00 (m, 1H), 3.87-3.86 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.16-2.96 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, Diastereomerengemisch) δ 172.5, 163.8, 142.3, 138.0, 137.6, 135.3, 132.1, 131.0, 130.8, 129.7, 129.5, 129.1, 128.6, 128.1, 128.0, 127.5, 127.3, 127.0, 126.2, 125.7, 113.6, 113.6, 70.9, 67.3, 60.3, 55.6, 46.8, 44.8, 37.7, 35.1, 21.0, 14.1.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{24}H_{24}NO_4S$ ($[M]^+$): 422.1426, gefunden: 422.1422.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰⁸

Methylpropargylsäure (**113**)

Methylpropargylsäureethylester (2.34 g, 21.0 mmol) und Lithiumhydroxid Monohydrat (4.38 g, 104 mmol) werden in Tetrahydrofuran/Wasser (5:1, 300 mL) gelöst und 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit HCl (2 M) auf pH = 4-5 gebracht, die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (3:1, 0.5% Essigsäure) als Laufmittel gereinigt. Methylpropargylsäure (**113**, 1.58 g, 18.8 mmol, 89%) wird als farbloser Feststoff (Schmeltpunkt: 74 °C; Lit.: 75-76 °C) erhalten.

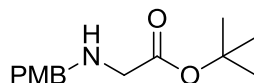
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.13 (br s, 1H), 2.02 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.7, 88.5, 71.9, 3.91.

HRMS (ESI) berechnet für $C_4H_5O_2$ ($[M]^+$): 85.0245, gefunden: 85.0246.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰⁹

¹⁰⁹ I.Fleming, C. Ramarao *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1504-1510.

N-PMB-Glycin-*tert*-butylester (**114a**)

C₁₄H₂₁NO₃
Mol. Wt.: 251.32

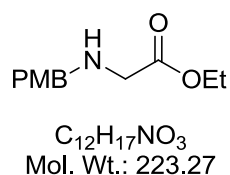
p-Methoxybenzylamin (1.30 mL, 10.0 mmol) und Triethylamin (3.47 mL, 25.0 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (5 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit Bromessigsäure-*tert*-butylester (1.46 mL, 10.0 mmol) versetzt. Es wird für 4.5 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1→2:1) als Laufmittel gereinigt. *N-tert*-Butylglycinmethylester (**114a**, 1.83 g, 7.28 mmol, 73%) wird als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.21 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 158.7, 131.7, 129.5, 113.8, 81.1, 55.3, 52.7, 50.8, 28.1.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₄H₂₂NO₃ ([M]⁺): 252.1600, gefunden: 252.1605

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.⁸

N-PMB-Glycinethylester (**114b**)

p-Methoxybenzylamin (2.61 mL, 20.0 mmol) und Triethylamin (5.54 mL, 40.0 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (10 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit Bromessigsäureethylester (2.22 mL, 20.0 mmol) versetzt. Es wird für 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1→2:1) als Laufmittel gereinigt. *N*-PMB-Glycinethylester (**114b**, 3.13 g, 14.0 mmol, 70%) wird als leicht gelbes Öl erhalten.

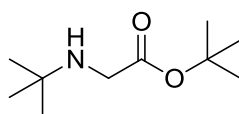
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.24 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 2H), 4.19 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.6, 158.9, 131.8, 129.6, 114.0, 60.9, 55.4, 52.9, 50.2, 14.4.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{12}H_{18}NO_3$ ($[M]^+$): 224.1242, gefunden: 224.1240

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹¹⁰

¹¹⁰ A. López-Cobeñas, P. Cledera, J. D. Sánchez, P. López-Alvarado, M. T. Ramos, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Synthesis* **2005**, 3412–3422.

N-*tert*-Butylglycin-*tert*-butylester (**114c**)

C₁₀H₂₁NO₂
Mol. Wt.: 187.28

Tert-Butylamin (10.6 mL, 100 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (25 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und langsam mit Bromessigsäure-*tert*-butylester (3.64 mL, 25.0 mmol) versetzt. Es wird für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit wäss. NaCl-Lösung versetzt, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird *N*-*tert*-Butylglycin-*tert*-butylester (**114c**, 4.66 g, 24.9 mmol, 99%) als gelbes Öl erhalten.

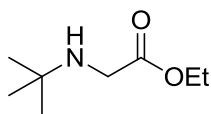
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.29 (s, 2H), 2.17 (br s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.08 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 81.0, 50.2, 45.5, 28.7, 28.1.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₀H₂₂NO₂ ([M]⁺): 188.1651, gefunden: 188.1643

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹¹¹

¹¹¹ G. Arnott, J. Clayden, S. D. Hamilton *Org. Lett.* **2006**, 8(23), 5325-5328.

N-*tert*-Butylglycinethylester (**114d**)

C₈H₁₇NO₂
Mol. Wt.: 159.23

Tert-Butylamin (4.24 mL, 40.0 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und langsam mit Bromessigsäureethylester (1.11 mL, 10.0 mmol) versetzt. Es wird für 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit wäss. NaCl-Lösung versetzt, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird *N*-*tert*-Butylglycinethylester (**114d**, 1.58 g, 9.92 mmol, 99%) als gelbes Öl erhalten.

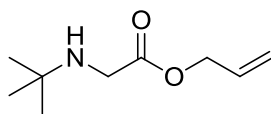
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.63 (br s, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 60.9, 51.4, 48.6, 29.1, 23.0.

HRMS (ESI) berechnet für C₈H₁₈NO₂ ([*M*]⁺): 160.1293, gefunden: 160.1295

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹¹²

¹¹² J. Pospíšil, M. Potáček, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 337–346.

N-tert-Butylglycinallylester (**114e**)

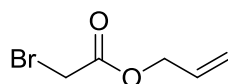
C₉H₁₇NO₂
Mol. Wt.: 171.24

Tert-Butylamin (5.04 mL, 47.5 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (5.0 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und langsam mit Bromessigsäureallylester (1.70 g, 9.50 mmol) in Tetrahydrofuran (5.0 mL) versetzt. Es wird für 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit wäss. NaCl-Lösung versetzt, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) als Laufmittel gereinigt. *N*-tert-Butylglycinallylester (**114e**, 696 mg, 4.06 mmol, 20% über 2 Stufen) wird als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 5.9 Hz, 1H), 5.33 (ddt, *J* = 17.2, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 5.25 (ddt, *J* = 10.4, 1.5, 1.2 Hz, 1H), 4.63 (ddd, *J* = 5.9, 1.3, 1.3 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.77 (br s, 1H), 1.10 (s, 9H).

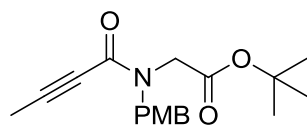
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 132.0, 118.8, 65.7, 50.5, 45.0, 28.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₉H₁₈NO₂ ([*M*]⁺): 172.1293, gefunden: 172.1293.

Bromessigsäureallylester (**117c**)

$C_5H_7BrO_2$
Mol. Wt.: 179.01

Allylalkohol (1.37 mL, 20.0 mL) und DIPEA (3.74 mL, 22.0 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (25 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit Bromessigsäurechlorid (~60% mit Chloressigsäurechlorid, 1.67 mL, ~20.0 mmol) versetzt. Es wird 19 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit HCl (1 M) versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan als Laufmittel gereinigt. Das erhaltene Rohprodukt **117c** (1.79 g) wird ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

N-PMB-Propargylamid **119a**

C₁₈H₂₃NO₄
Mol. Wt.: 317.38

Methode A: Methylpropargylsäure (**113**, 185 mg, 2.20 mmol), *N*-PMB-Glycin-*tert*-butylester (**114a**, 503 mg, 2.00 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (324 mg, 2.40 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (10 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt, mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (1.10 g, 5.75 mmol) versetzt und für 22 h bei RT gerührt. Es wird mit ges. wäss. NH₄Cl-Lösung versetzt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt. *N*-PMB-Propargylamid **119a** (632 mg, 1.99 mmol, 99%) wird als schwach gelbes Öl erhalten.

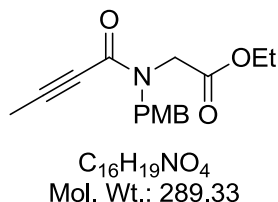
Methode B: Methylpropargylsäure (**113**, 420 mg, 5.00 mmol) und Triethylamin (762 µL, 5.50 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (10 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Pivaloylchlorid (615 µL, 5.00 mmol) in Dichlormethan (10 mL) versetzt. Es wird 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend werden *N*-PMB-Glycin-*tert*-butylester (**114a**, 1.26 g, 5.00 mmol) und Triethylamin (762 µL, 5.50 mmol) in Dichlormethan (10 mL) langsam bei 0 °C in die Reaktionsmischung gegeben. Es wird 24 h bei RT gerührt und anschließend mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird mit wäss. Zitronensäure-Lösung (30%), ges. wäss. NaCl-Lösung und ges. wäss. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt. *N*-PMB-Propargylamid **119a** (1.53 mg, 4.82 mmol, 96%) wird als schwach gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Rotamere) δ 7.21-7.12 (m, 2H), 6.92-6.81 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Rotamere) δ 168.0, 167.6, 159.4, 159.2, 155.3, 155.0, 130.0, 129.2, 128.0, 127.8, 114.2, 114.1, 90.0, 89.5, 82.2, 81.9, 73.1, 55.3, 55.3, 52.6, 50.0, 48.0, 45.5, 28.0, 28.0, 4.1, 4.0.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{18}H_{23}NO_4Na$ ($[M]+Na^+$): 340.1525, gefunden: 340.1514.

N-PMB-Propargylamid **119b**

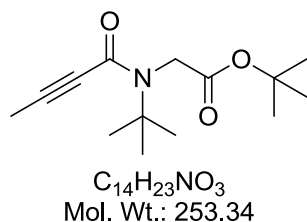


Methylpropargylsäure (**113**, 1.23 g, 14.7 mmol), *N*-PMB-Glycinethylester (**114b**, 2.98 g, 13.3 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (2.16 g, 16.0 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (60 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt, mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (2.80 g, 14.7 mmol) versetzt und für 22 h bei RT gerührt. Es wird mit ges. wäss. NH_4Cl -Lösung versetzt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt. *N*-PMB-Propargylamid **119b** (3.32 g, 11.5 mmol, 86%) wird als schwach gelbes Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Rotamere) δ 7.20-7.11 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, Rotamere) δ 169.0, 168.6, 159.5, 159.3, 155.3, 155.1, 130.1, 129.2, 127.8, 127.6, 114.3, 114.2, 90.3, 90.0, 73.1, 73.0, 61.5, 61.3, 55.4, 55.4, 52.8, 49.2, 47.9, 44.8, 14.2, 14.2, 4.2, 4.1.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{16}H_{20}NO_4$ ($[M]^+$): 290.3248, gefunden: 290.3246.

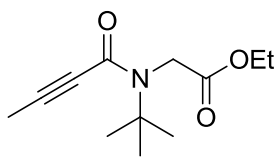
Propargylamid **119c**

Methylpropargylsäure (**113**, 168 mg, 2.00 mmol) und Triethylamin (305 μ L, 2.20 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (5 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Pivaloylchlorid (246 μ L, 2.00 mmol) in Dichlormethan (5 mL) versetzt. Es wird 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend werden *N*-*tert*-Butylglycin-*tert*-butylester (**114c**, 375 mg, 2.00 mmol) und Triethylamin (305 μ L, 2.20 mmol) in Dichlormethan (5 mL) langsam bei 0 °C in die Reaktionsmischung gegeben. Es wird 22 h bei RT gerührt und anschließend mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird mit wäss. Zitronensäure-Lösung (30%), ges. wäss. NaCl-Lösung und ges. wäss. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt. Propargylamid **119c** (356 mg, 1.41 mmol, 70%) wird als schwach gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (br s, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 155.7, 87.0, 78.8, 75.2, 57.6, 50.0, 28.2, 28.0, 3.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₄H₂₃NO₃Na ([M]+Na⁺): 276.1576, gefunden: 276.1576.

Propargylamid **119d**

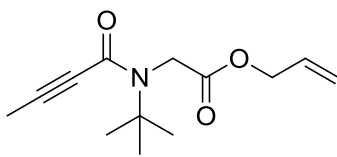
$C_{12}H_{19}NO_3$
Mol. Wt.: 225.28

Methylpropargylsäure (**113**, 634 mg, 7.54 mmol) und Triethylamin (1.15 mL, 8.30 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (15 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Pivaloylchlorid (927 μ L, 7.54 mmol) in Dichlormethan (15 mL) versetzt. Es wird 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend werden *N*-*tert*-Butylglycinethylester (**114d**, 1.20 g, 7.54 mmol) und Triethylamin (1.15 mL, 8.30 mmol) in Dichlormethan (15 mL) langsam bei 0 °C in die Reaktionsmischung gegeben. Es wird 24 h bei RT gerührt und anschließend mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird mit wäss. Zitronensäure-Lösung (30%), ges. wäss. NaCl-Lösung und ges. wäss. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt. Propargylamid **119d** (775 mg, 3.44 mmol, 46%) wird als schwach gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.39 (br s, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 155.8, 87.6, 75.2, 61.5, 57.9, 49.4, 28.3, 14.3, 4.1.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₂₀NO₃ ($[M]^+$): 226.1398, gefunden: 226.1399.

Propargylamid **119e**

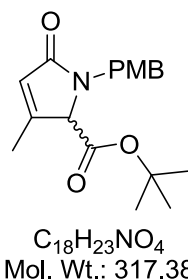
$C_{13}H_{19}NO_3$
Mol. Wt.: 237.29

Methylpropargylsäure (**113**, 331 mg, 3.94 mmol) und Triethylamin (600 μ L, 4.34 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (8.0 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Pivaloylchlorid (485 μ L, 3.94 mmol) in Dichlormethan (8.0 mL) versetzt. Es wird 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend werden *N*-*tert*-Butylglycinalylester (**114e**, 675 μ g, 3.94 mmol) und Triethylamin (600 μ L, 4.34 mmol) in Dichlormethan (8.0 mL) langsam bei 0 °C in die Reaktionsmischung gegeben. Es wird 18 h bei RT gerührt und anschließend mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird mit wäss. Zitronensäure-Lösung (30%), ges. wäss. NaCl-Lösung und ges. wäss. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt. Propargylamid **119e** (449 mg, 1.89 mmol, 48%) wird als schwach gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Rotamere) δ 5.99-5.85 (m, 1H), 5.41-5.31 (m, 1H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.44 (br s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Rotamere) δ 170.5, 170.3, 155.8, 131.7, 131.5, 119.4, 119.1, 90.5, 87.7, 79.0, 75.2, 66.2, 66.0, 57.9, 49.3, 48.2, 30.5, 28.7, 28.3, 27.2, 4.1.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₂₀NO₃ ([M]⁺): 238.1398, gefunden: 226.1399.

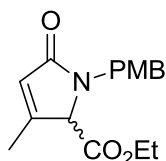
N*-PMB-Lactam **120a*

N-PMB-Propargylamid **119a** (635 mg, 2.00 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit LiHMDS in Tetrahydrofuran (1 M, 2.00 mL, 2.00 mmol) versetzt. Es wird 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit HCl (1 M) und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt. *N*-PMB-Lactam **120a** (143 mg, 451 μmol, 23%) wird als leicht oranges Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.10 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.93-5.90 (m, 1H), 5.12 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.18-3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 166.3, 159.1, 153.1, 129.8, 128.8, 123.8, 114.1, 83.1, 67.7, 55.3, 44.1, 27.9, 14.6.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₂₄NO₄ ([*M*]⁺): 318.1705, gefunden: 318.1696.

***N*-PMB-Lactam 120b**

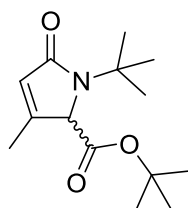
$C_{16}H_{19}NO_4$
Mol. Wt.: 289.33

N-PMB-Propargylamid **119b** (2.89 g, 10.0 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit LiHMDS in Tetrahydrofuran (1 M, 10.0 mL, 10.0 mmol) versetzt. Es wird 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit HCl (1 M) und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt. *N*-PMB-Lactam **120b** (643 mg, 2.22 μ mol, 22%) wird als leicht gelbes Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.08 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 2H), 5.97-5.92 (m, 1H), 5.09 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8, 170.6, 159.1, 156.2, 130.3, 129.0, 124.0, 113.7, 89.4, 63.7, 55.4, 41.6, 13.7, 12.0.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{16}H_{20}NO_4$ ($[M]^+$): 290.3248, gefunden: 290.3249.

Lactam **120c**

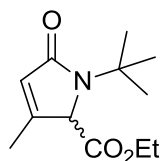
$C_{14}H_{23}NO_2$
Mol. Wt.: 253.34

Propargylamid **119c** (507 mg, 2.00 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (4 mL) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit LiHMDS in Tetrahydrofuran (1 M, 2.00 mL, 2.00 mmol) versetzt. Es wird 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan verdünnt, vorsichtig mit Wasser versetzt, die organische Phase mit HCl (1 M) und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1→2:1) als Laufmittel gereinigt. Lactam **120c** (124 mg, 489 μ mol, 24%) wird als rötliches Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82-5.79 (m, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 1.5$, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4, 168.5, 151.4, 126.0, 82.7, 69.3, 54.7, 27.8, 27.8, 14.0.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{14}H_{24}NO_3$ ($[M]^+$): 254.1756, gefunden: 254.1747.

Lactam **120d**

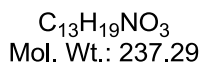
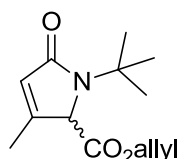
$C_{12}H_{19}NO_3$
Mol. Wt.: 225.28

Propargylamid **119d** (670 mg, 2.97 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (5.0 mL) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit LiHMDS in Tetrahydrofuran (1 M, 2.97 mL, 2.97 mmol) versetzt. Es wird 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan verdünnt, vorsichtig mit Wasser versetzt, die organische Phase mit HCl (1 M) und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt. Lactam **120d** (407 mg, 1.81 mmol, 61%) wird als gelbes Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86-5.81 (m, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.24 (dq, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J = 1.6, 3H$), 1.43 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.5, 169.8, 151.2, 126.3, 68.5, 62.1, 54.9, 27.9, 14.2, 14.2.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{12}H_{20}NO_3$ ($[M]^+$): 226.1398, gefunden: 226.1396.

Lactam **120e**

Propargylamid **119e** (431 mg, 1.82 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (4.0 mL) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit LiHMDS in Tetrahydrofuran (1 M, 1.82 mL, 1.82 mmol) versetzt. Es wird 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan verdünnt, vorsichtig mit Wasser versetzt, die organische Phase mit HCl (1 M) und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt. Lactam **120e** (226 mg, 952 μmol, 52%) wird als oranges Öl erhalten.

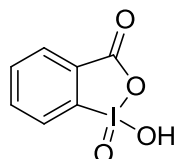
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (ddt, *J* = 16.4, 10.4, 6.1 Hz, 1H), 5.85-5.83 (m, 1H), 5.37 (ddt, *J* = ddt, *J* = 17.2, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (ddd, *J* = 10.4, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 169.5, 151.1, 131.1, 126.4, 120.2, 68.4, 66.6, 55.0, 27.9, 14.2.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₂₀NO₃ ([*M*]⁺): 238.1398, gefunden: 238.1396.

7.3 Versuchsbeschreibungen Prä-Soraphen

2-Iodoxybenzoesäure



C₇H₅IO₄
Mol. Wt.: 280.02

Oxon (36.9 g, 60.0 mmol) wird in Wasser (200 mL) gelöst, mit 2-Iodbenzoesäure (4.96 g, 20.0 mmol) versetzt, für 3 h bei 70 °C und 1 h bei 0 °C gerührt. Die Suspension wird filtriert, der Rückstand mit Wasser und Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. 2-Iodoxybenzoesäure (5.18 g, 18.5 mmol, 92%) wird als weißer Feststoff erhalten.

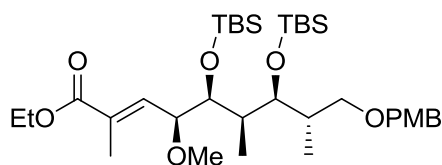
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.7, 134.9, 131.5, 131.1, 130.4, 126.3, 120.4.

HRMS (ESI) berechnet für C₇H₆IO₄ ([M]⁺): 280.9311, gefunden: 280.9314.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹¹³

¹¹³ M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

Ester **155**

$C_{35}H_{64}O_7Si_2$
Mol. Wt.: 653.05

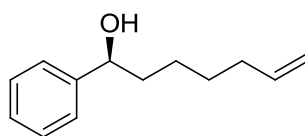
Aldehyd **258** (105 mg, 0.184 mmol) in Dichlormethan (7.4 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C gekühlt, mit Wittig-Ester **259e** (200 mg, 0.552 mmol) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Es wird *tert*-Butylmethylether zugegeben, mit ges. wäss. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (19:1) als Laufmittel gereinigt. Ester **155** (116 mg, 0.178 mmol, 97% über 2 Stufen) wird als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Diastereomergemisch) δ 7.28-7.20 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.44 (qd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.25-4.11 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.4, 5.1$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.95 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.7, 159.1, 137.3, 131.9, 131.1, 129.2, 113.9, 81.2, 76.8, 75.4, 72.7, 71.2, 61.0, 56.2, 55.4, 39.2, 36.4, 26.4, 26.4, 18.8, 18.7, 16.7, 14.4, 13.5, 11.6, -3.0, -3.4, -3.4, -4.6.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{35}H_{64}O_7Si_2Na$ ($[M]^+ Na^+$): 675.4088, gefunden: 675.4090.

$[\alpha]_D^{20} = -20.7$ (c 1.00; $CHCl_3$).

Benzylalkohol **174**

$C_{13}H_{18}O$
Mol. Wt.: 190.28

Magnesium (29.2 mg, 1.20 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (1.0 mL) vorgelegt und langsam mit 1-Brom-5-hexen (134 μ L, 1.00 mmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) versetzt. Die Lösung wird 30 min bei RT gerührt. Die Grignard-Lösung wird langsam zu Bis-[2-(*N,N*-dimethylamino)-ethyl]-ether (190 μ L, 1.00 mmol) in Tetrahydrofuran (2.0 mL) bei 0 °C gegeben, bei dieser Temperatur 30 min gerührt und ergibt Lösung A. (*S*)-BINOL (42.9 mg, 0.150 mmol) wird in Tetrahydrofuran (2.0 mL) gelöst und tropfenweise mit $Ti(O^iPr)_4$ (137 μ L, 0.450 mmol) versetzt. Diese Lösung B wird ebenfalls 30 min gerührt und dann in Lösung A bei 0 °C gegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wird auf -20 °C gekühlt und Benzaldehyd (50.5 μ L, 0.500 mmol) zugetropft. Anschließend wird 2.5 h bei RT gerührt, mit wäss. HCl-Lösung (2M) versetzt und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. wäss. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) als Laufmittel gereinigt. (*S*)-1-Hydroxy-1-phenyl-6-hepten (**174**, 66.6 mg, 0.350 mmol, 70%, ee = 95%) wird als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.33 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 1H), 5.79 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 4.98 (ddd, $J = 17.1, 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.93 (ddt, $J = 10.2, 2.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 7.4, 5.9$ Hz, 1H), 2.04 (td, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 2H), 1.88-1.66 (m, 3H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 1H).

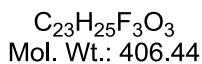
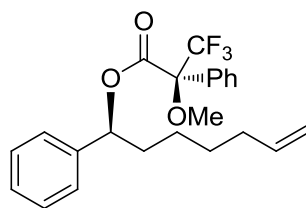
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 145.0, 139.0, 128.6, 127.7, 126.0, 114.5, 74.8, 39.1, 33.8, 28.9, 25.5.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{13}H_{18}ONa$ ($[M]+Na^+$): 213.1255, gefunden: 213.1254.

$[\alpha]_D^{20} = -22.9$ (c 1.01; $CHCl_3$).

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹¹⁴

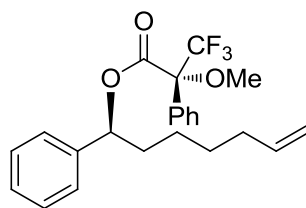
¹¹⁴ G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 872-882.

(S)-Mosher Ester 191

Alkohol **174** (3.50 mg, 18.4 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (0.7 mL) gelöst und nacheinander mit Triethylamin (20.4 μL , 0.147 mmol), 4-(Dimethylamino)-pyridin (3.15 mg, 25.8 μmol) und (*R*)-Mosherchlorid (13.8 μL , 73.6 μmol) versetzt. Die Lösung wird 4 h bei RT gerührt, anschließend mit *tert*-Butylmethylether versetzt, mit wäss. ges. NaHSO_4 -Lösung, wäss. NaOH -Lösung (1 M) und wäss. NaHCO_3 -Lösung (2M) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Es wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (19:1) als Laufmittel gereinigt. (*S*)-Mosher Ester **191** (7.10 mg, 17.5 μmol , 95%) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.29 (m, 10H), 5.95 (dd, $J = 8.2, 5.7$ Hz, 1H), 5.73 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 3H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.42-1.14 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 139.4, 138.6, 132.6, 129.6, 128.7, 128.6, 128.4, 127.5, 127.5, 127.5, 127.1, 114.7, 78.8, 55.6, 35.8, 33.6, 28.5, 24.9.

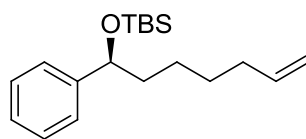
(R)-Mosher Ester 192

C₂₃H₂₅F₃O₃
Mol. Wt.: 406.44

Alkohol **174** (3.50 mg, 18.4 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (0.7 mL) gelöst und nacheinander mit Triethylamin (20.4 μL , 0.147 mmol), 4-(Dimethylamino)-pyridin (3.15 mg, 25.8 μmol) und (*S*)-Mosherchlorid (13.8 μL , 73.6 μmol) versetzt. Die Lösung wird 4 h bei RT gerührt, anschließend mit *tert*-Butylmethylether versetzt, mit wäss. ges. NaHSO₄-Lösung, wäss. NaOH-Lösung (1 M) und wäss. NaHCO₃-Lösung (2M) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (19:1) als Laufmittel gereinigt. (*R*)-Mosher Ester **192** (7.20 mg, 17.7 μmol , 96%) wird als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (m, 8H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.88 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 5.75 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.45-1.21 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 139.4, 138.6, 132.3, 129.6, 128.5, 128.4, 128.4, 127.5, 127.5, 127.5, 126.8, 114.8, 79.1, 55.7, 36.1, 33.6, 28.6, 25.1.

Olefin **194**

C₁₉H₃₂OSi
Mol. Wt.: 304.54

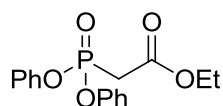
Alkohol **174** (660 mg, 3.47 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (14 mL) gelöst und mit 2,6-Lutidin (1.21 mL, 10.4 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (1.19 mL, 5.20 mmol) langsam zugegeben. Es wird 1 h bei RT gerührt, dann mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (50:1) als Laufmittel gereinigt. Olefin **194** (1.06 g, 3.47 mmol, quant.) wird als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.25 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.78 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 4.97 (ddd, *J* = 17.1, 3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.91 (ddt, *J* = 10.1, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.43-1.22 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.1, 139.2, 128.1, 126.9, 126.0, 114.4, 75.2, 41.0, 33.9, 29.0, 26.0, 25.3, 18.4, -4.5, -4.8.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₃₂OSiNa ([*M*]⁺ Na⁺): 327.2120, gefunden: 327.2123.

[α]_D²⁰ = -43.4 (c 1.00; CHCl₃).

Ando-Phosphonat **197**

C₁₆H₁₇O₅P
Mol. Wt.: 320.28

Diphenylphosphit (90%, 10.6 mL, 50.0 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (50 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Triethylamin (9.70 mL, 70.0 mmol) und Ethylbromacetat (5.54 mL, 50.0 mmol) versetzt. Es wird 15 min bei 0 °C und 1.5 h bei RT gerührt, dann mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt. Phosphonat **197** (5.78 g, 18.0 mmol, 36%) wird als farbloses Öl erhalten.

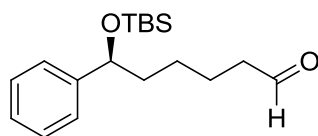
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 4H), 7.25-7.16 (m, 6H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 21.6 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (d, *J* = 6.4 Hz), 150.1 (d, *J* = 8.5 Hz), 130.0 (d, *J* = 1.1 Hz), 125.7 (d, *J* = 1.4 Hz), 120.8 (d, *J* = 4.5 Hz), 62.1, 34.3 (d, *J* = 137.2 Hz), 14.2.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₆H₁₈O₅P ([*M*]⁺): 321.0892, gefunden: 321.0886.

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹¹⁵

¹¹⁵ K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934-1939.

Aldehyd **196**

$C_{18}H_{30}O_2Si$
Mol. Wt.: 306.52

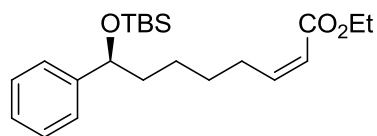
Olefin **194** (460 mg, 1.51 mmol) wird in Dichlormethan/MeOH (9:1, 11 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Ozon wird so lange durchgeleitet, bis eine Blaufärbung zu beobachten ist, dann Sauerstoff, bis Entfärbung eintritt. Triphenylphosphin (436 mg, 1.66 mmol) wird zugegeben und 1 h bei -78 °C und über Nacht bei RT gerührt. Ges. wäss. $NaHCO_3$ -Lösung wird zugegeben, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (50:1) als Laufmittel gereinigt. Aldehyd **196** (420 mg, 1.37 mmol, 91%) wird als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 4.63 (dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.39 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2H), 1.77-1.53 (m, 4H), 1.47-1.22 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.16 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 202.8, 145.7, 128.2, 127.0, 126.0, 74.9, 44.0, 40.8, 26.0, 25.2, 22.2, 18.4, -4.5, -4.8.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{18}H_{30}O_2SiNa$ ($[M]+Na^+$): 329.1913, gefunden: 329.1917.

$[\alpha]_D^{20} = -42.9$ (c 1.00; $CHCl_3$).

Ester **198**

$C_{22}H_{36}O_3Si$
Mol. Wt.: 376.60

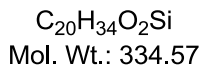
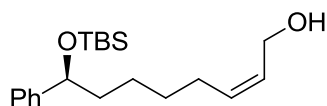
Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 5.20 mg, 0.130 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (1.0 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt, mit Phosphonat **197** (31.5 µL, 0.120 mmol) versetzt und 15 min bei 0 °C gerührt. Dann wird auf -78 °C gekühlt, Aldehyd **196** (30.7 mg, 0.100 mmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) zugegeben und über Nacht bei -78 °C gerührt. Dann wird mit ges. wäss. NH_4Cl -Lösung versetzt, mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, mit ges. wäss. $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (100:1) als Laufmittel gereinigt. Ester **198** (31.8 mg, 84.4 µmol, 92%, *Z*-Isomer) wird als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.20 (dt, $J = 11.5, 7.5$ Hz, 1H), 5.76 (dt, $J = 11.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 7.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 2H), 1.51-1.31 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6, 150.5, 146.0, 128.1, 126.9, 126.0, 119.8, 75.2, 59.9, 40.9, 29.1, 29.1, 26.0, 18.4, 14.4, -4.5, -4.8.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{22}H_{36}O_3SiNa$ ($[M]+Na^+$): 399.2331, gefunden: 399.2332.

$[\alpha]_D^{20} = -36.7$ (c 1.01; $CHCl_3$).

Alkohol **201**

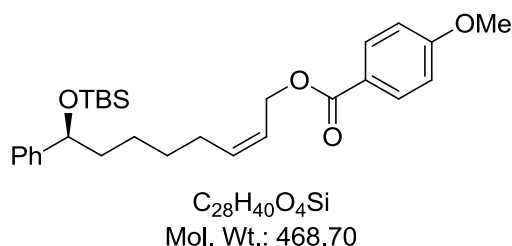
Ester **198** (410 mg, 1.09 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (10 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, tropfenweise mit DiBAL-H (1.0 M in Dichlormethan, 2.72 mL, 2.72 mmol) versetzt und 2.5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Dann wird mit ges. wäss. Dinatriumtartrat-Lösung versetzt und solange gerührt, bis zwei homogene Phasen erkennbar sind. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) als Laufmittel gereinigt. Alkohol **201** (364 mg, 1.09 mmol, quant.) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.25 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.60 (dt, $J = 11.9, 6.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.54-5.46 (m, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.24-4.08 (m, 2H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.46-1.20 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 146.0, 133.1, 128.6, 128.1, 127.0, 126.0, 75.2, 58.7, 40.9, 29.5, 27.4, 26.0, 25.3, 18.4, -4.5, -4.8.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{SiNa}$ ($[M]+\text{Na}^+$): 357.2226, gefunden: 357.2218.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.3$ (c 1.03; CHCl_3).

Z-Olefin **216**

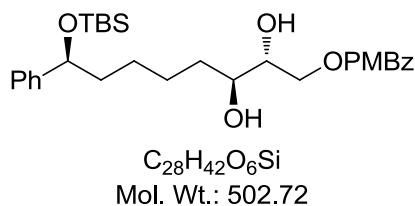
Alkohol **201** (560 mg, 1.67 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (3.2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit Triethylamin (278 μ L, 2.01 mmol), 4-(Dimethylamino)-pyridin (40.9 mg, 0.335 mmol) und *p*-Methoxybenzoylchlorid (343 mg, 2.01 mmol) versetzt. Die Lösung wird 16 h bei RT gerührt, anschließend mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (50:1) als Laufmittel gereinigt. Z-Olefin **216** (782 mg, 1.67 mmol, quant.) wird als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 5.77-5.52 (m, 2H), 4.85-4.77 (m, 2H), 4.62 (dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.46-1.23 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.16 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4, 163.4, 146.0, 135.3, 131.8, 128.1, 126.9, 126.0, 123.8, 122.9, 113.7, 75.2, 60.8, 55.6, 41.0, 29.6, 27.8, 26.0, 25.5, 18.4, -4.5, -4.8.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{28}H_{40}O_4SiNa$ ($[M]+Na^+$): 491.2594, gefunden: 491.2591.

$[\alpha]_D^{20} = -27.5$ (c 1.00; $CHCl_3$).

Diol **217**

Z-Olefin **216** (740 mg, 1.58 mmol) wird in *t*-BuOH/Wasser (1:1, 15 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit DHQD-Ind (**221**) AD-mix (2.37 g) und Methansulfonamid (300 mg, 3.16 mmol) versetzt. Die Lösung wird 22 h bei RT gerührt, anschließend mit $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (3.14 g, 12.6 mmol) versetzt und nochmals für 1 h bei RT gerührt. Es wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wäss. KOH-Lösung (2 M) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) als Laufmittel gereinigt. Diol **217** (771 mg, 1.53 mmol, 97%, dr = 2:1) wird als farbloses Öl erhalten.

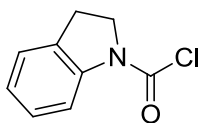
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Diastereomergemisch) δ 8.01-7.97 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 4.63 (dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.52-4.39 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71-3.63 (m, 1H), 2.71 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.78-1.27 (m, 8H), 0.87 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$); Produkt: δ 167.2, 163.8, 145.9, 132.0, 128.1, 126.9, 126.0, 122.1, 113.9, 75.1, 73.4, 72.6, 66.0, 55.6, 41.0, 32.5, 26.0, 25.9, 25.7, 18.4, -4.5, -4.8;

2*S*,3*R*-Diastereomer: δ 167.2, 163.8, 145.9, 132.0, 128.1, 126.9, 126.0, 122.1, 113.9, 75.1, 73.4, 72.6, 66.0, 55.6, 41.0, 32.5, 26.0, 25.9, 25.7, 18.4, -4.5, -4.8.

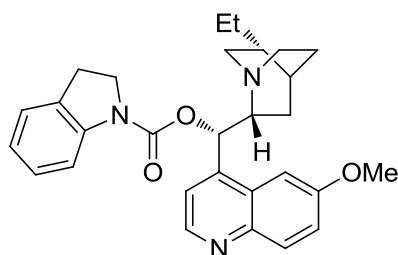
HRMS (ESI) berechnet für $C_{28}H_{42}O_6SiNa$ ($[M]+Na^+$): 525.2648, gefunden: 525.2646.

$[\alpha]_D^{20} = -26.8$ (c 1.03; $CHCl_3$).

Indolin-1-carbamoylchlorid (**220**)

C_9H_8ClNO
Mol. Wt.: 181.62

Indolin (336 μ L, 3.00 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (30 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit Triphosgen (890 mg, 3.00 mmol) versetzt und bei 0 °C gerührt. Nach 10 min wird Triethylamin (832 μ L, 6.00 mmol) langsam hinzugegeben und 2.5 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit *tert*-Butylmethylether versetzt, mit wäss. HCl-Lösung (2 M), Wasser und ges. wäss. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (40:1) als Laufmittel gereinigt. Indolin-1-carbamoylchlorid (**220**, 500 mg, 2.75 mmol, 92%) wird als farbloser Feststoff erhalten. Aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit wird das Produkt ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

DHQD-Ind (**221**)

$C_{29}H_{33}N_3O_3$
Mol. Wt.: 471.59

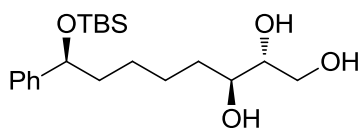
Dihydrochinidin (734 mg, 2.25 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (60 mL) gelöst, nacheinander mit Triethylamin (467 μ L, 3.37 mmol), 4-(Dimethylamino)-pyridin (54.9 mg, 0.450 mmol) und Indolin-1-carboamoylchlorid (**220**, 490 mg, 2.70 mmol) in Dichlormethan (6.0 mL) versetzt und unter Rückfluss für 48 h erhitzt. Die Lösung wird nach Abkühlen mit wäss. HCl-Lösung (2 M) versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/MeOH (19:1) als Laufmittel gereinigt. DHQD-Ind (**221**, 897 mg, 1.90 mmol, 85%) wird als blass roter Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.71-8.68 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.66-3.53 (m, 1H), 3.28-2.87 (m, 6H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.90 (bs, 1H), 1.81-1.43 (m, 6H), 1.05-0.82 (m, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOH- d_4) δ 160.1, 152.8, 148.2, 145.1, 144.9, 132.6, 131.7, 128.4, 128.0, 126.0, 124.5, 123.9, 119.9, 115.8, 110.5, 102.4, 83.8, 74.4, 60.2, 56.6, 51.8, 50.8, 37.6, 28.5, 27.0, 26.3, 26.0, 22.4, 12.0.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{29}H_{34}N_3O_3$ ($[M]^+$): 472.2600, gefunden: 472.2601.

$[\alpha]_D^{20} = -87.7$ (c 1.03; $CHCl_3$).

Triol **223**

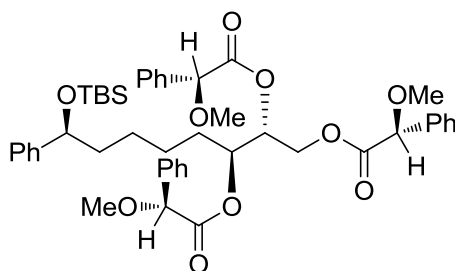
$C_{20}H_{36}O_4Si$
Mol. Wt.: 368.58

Diol **217** (50.3 mg, 0.100 mmol) wird in Dichlormethan/MeOH (1:1, 2.0 mL) gelöst, mit K_2CO_3 (138 mg, 1.00 mmol) versetzt und 72 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit *tert*-Butylmethylether versetzt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:4) als Laufmittel gereinigt. Triol **223** (32.2 mg, 87.2 μ mol, 87%) wird als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Diastereomeregemisch) δ 7.34-7.24 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 4.68-4.57 (m, 1H), 3.76 (dd, $J = 11.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.48 (bs, 1H), 3.06 (bs, 1H), 2.91 (bs, 1H), 1.76-1.56 (m, 2H), 1.53-1.22 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$); Produkt: δ 145.8, 128.1, 126.9, 126.0, 75.5, 74.1, 73.8, 63.2, 41.0, 33.0, 26.1, 26.0, 25.7, 18.4, -4.5, -4.8;

2*S*,3*R*-Diastereomer: δ 145.9, 128.1, 126.9, 126.0, 75.5, 74.1, 73.8, 63.2, 41.0, 33.0, 26.1, 26.0, 25.7, 18.4, -4.5, -4.8.

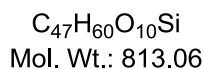
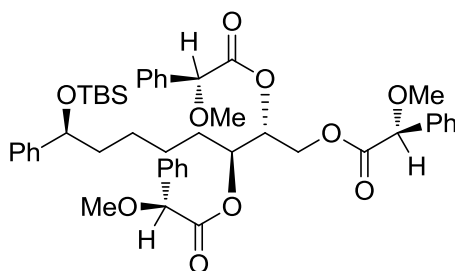
Tris-(*R*)-MPA-Ester **224**

$C_{47}H_{60}O_{10}Si$
Mol. Wt.: 813.06

Triol **223** (18.0 mg, 48.8 μmol) und (*R*)-Methylphenyllessigsäure (36.5 mg, 0.220 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (1.0 mL) gelöst, mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (42.1 mg, 0.220 mmol) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (1.19 mg, 9.77 μmol) versetzt und 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit *tert*-Butylmethylether versetzt und mit wäss. HCl-Lösung (2 M), ges. wäss. NaHCO_3 -Lösung und ges. wäss. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt. Tris-(*R*)-MPA-Ester **224** (23.0 mg, 28.3 μmol , 58%) und das aus der Dihydroxylierung korrespondierende Diastereomer (11.4 mg, 14.0 μmol , 29%) werden als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.19 (m, 20H), 5.13 (dt, $J = 7.9, 5.0$ Hz, 1H), 5.01 (ddd, $J = 7.5, 4.3, 2.9$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.16 (dd, $J = 12.1, 2.9$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (dd, $J = 13.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.67-1.10 (m, 8H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

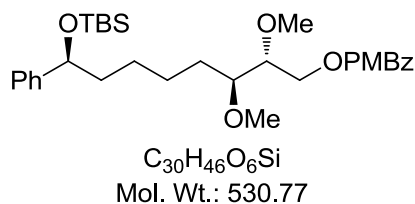
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 170.0, 169.9, 145.7, 136.2, 136.1, 135.9, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 128.1, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.0, 82.5, 82.2, 82.0, 75.0, 72.8, 72.5, 61.9, 57.7, 57.5, 57.4, 40.8, 30.6, 26.0, 25.4, 25.3, 18.4, -4.5, -4.8.

Tris-(*S*)-MPA-Ester **225**

Triol **223** (18.0 mg, 48.8 μmol) und (*S*)-Methylphenylessigsäure (36.5 mg, 0.220 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (1.0 mL) gelöst, mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (42.1 mg, 0.220 mmol) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (1.19 mg, 9.77 μmol) versetzt und 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit *tert*-Butylmethylether versetzt und mit wäss. HCl-Lösung (2 M), ges. wäss. NaHCO_3 -Lösung und ges. wäss. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt. Tris-(*S*)-MPA-Ester **225** (22.0 mg, 27.1 μmol , 55%) und das aus der Dihydroxylierung korrespondierende Diastereomer (11.2 mg, 13.8 μmol , 28%) werden als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.14 (m, 20H), 5.05 (dt, $J = 5.9, 3.2$ Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 12.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.29-1.08 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.86-0.74 (m, 3H), 0.68-0.55 (m, 1H), 0.55-0.31 (m, 2H), -0.03 (s, 3H), -0.17 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.8, 169.7, 145.7, 136.2, 136.1, 136.0, 129.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.7, 128.1, 127.4, 127.3, 127.2, 127.0, 125.9, 82.2, 82.2, 82.1, 75.0, 71.6, 71.5, 62.2, 57.5, 57.5, 40.6, 29.2, 26.0, 25.0, 24.0, 18.4, -4.5, -4.8.

Dimethyldiol **226**

Diol **217** (785 mg, 1.56 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (30 mL) gelöst, mit Protonenschwamm (1.67 g, 7.81 mmol) und Meerweinsalz (924 mg, 6.25 mmol) versetzt und 22 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit wäss. HCl-Lösung (2 M) versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) als Laufmittel gereinigt. Dimethyldiol **226** (714 mg, 1.35 mmol, 86%) wird als farbloses Öl erhalten.

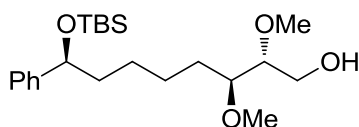
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Diastereomerenmischung) δ 8.04-7.95 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 4.63 (dd, $J = 7.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.9, 3.2$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 11.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.30 (dd, $J = 11.1, 5.5$ Hz, 1H), 1.77-1.24 (m, 7H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$); Produkt: δ 166.4, 163.5, 146.0, 131.8, 128.1, 126.9, 126.0, 122.7, 113.8, 81.2, 81.0, 75.2, 63.9, 58.8, 58.6, 55.6, 41.1, 30.7, 26.0, 25.9, 25.6, 18.4, -4.5, -4.8;

2*S*,3*R*-Diastereomer: δ 166.4, 163.5, 146.0, 131.8, 128.1, 126.9, 126.0, 122.7, 113.8, 81.1, 81.0, 75.1, 63.9, 58.8, 58.6, 55.6, 41.1, 30.7, 26.0, 25.9, 25.6, 18.4, -4.5, -4.8.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{30}H_{46}O_6SiNa$ ($[M]+Na^+$): 553.2961, gefunden: 553.2964.

$[\alpha]_D^{20} = -30.1$ (c 1.00; $CHCl_3$).

Alkohol **227**

$C_{22}H_{40}O_4Si$
Mol. Wt.: 396.64

Dimethyldiol **226** (375 mg, 0.707 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (7.0 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und tropfenweise mit DiBAL-H (1.0 M, 1.77 mL, 1.77 mmol) versetzt. Die Lösung wird 75 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, anschließend mit ges. wäss. Dinatriumtartrat-Lösung versetzt und solange gerührt, bis zwei homogene Phasen erkennbar sind. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt. Alkohol **227** (280 mg, 0.707 mmol, quant.) wird als farbloses Öl erhalten.

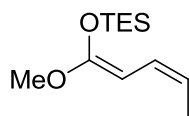
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$, Diastereomerenmischung) δ 7.33-7.25 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.63 (dd, $J = 7.1, 5.2$ Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.30 (dt, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.16 (tt, $J = 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.77-1.23 (m, 8H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$); Produkt: δ 145.9, 128.1, 126.9, 126.0, 82.7, 81.7, 75.1, 61.1, 58.8, 57.9, 41.1, 31.0, 26.0, 25.9, 25.6, 18.4, -4.5, -4.8;

2*S*,3*R*-Diastereomer: δ 145.9, 128.1, 126.9, 126.0, 82.6, 81.7, 75.1, 61.1, 58.8, 57.9, 41.0, 30.9, 26.0, 25.9, 25.6, 18.4, -4.5, -4.8.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{22}H_{40}O_4SiNa$ ($[M]+Na^+$): 419.2594, gefunden: 419.2594.

$[\alpha]_D^{20} = -37.7$ (c 1.00; $CHCl_3$).

Z-Ketenacetal 228b

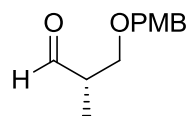
$C_{12}H_{24}O_2Si$
Mol. Wt.: 228.40

Diisopropylamin (3.09 mL, 22.0 mmol) in Tetrahydrofuran (40 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C gekühlt, mit *n*-Buthyllithium in Hexan (2.5 M, 8.80 mL, 22.0 mmol) versetzt und für 30 min bei 0 °C gerührt. Danach wird die Lösung auf -78 °C gekühlt und nacheinander tropfenweise mit Dimethylpropylenharnstoff (3.61 mL, 30.0 mmol), Ethyl-*trans*-2-Pentenoat (2.49 mL, 20.0 mmol) und Triethylsilylchlorid (4.02 mL, 24.0 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) versetzt. Die Lösung wird 1 h bei -78 °C und 1.5 h bei RT gerührt, dann mit ges. wäss. $NaHCO_3$ -Lösung versetzt und mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit ges. wäss. $NaHCO_3$ -Lösung und ges. wäss. $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird fraktioniert destilliert (0.60 mbar, 120 °C) und Z-Ketenacetal **228b** (3.82 g, 16.7 mmol, 84%) als blassgelbes Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (tq, $J = 10.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.34 (ddd, $J = 10.9, 6.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 10.7, 1.0$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.77 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.70 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H).

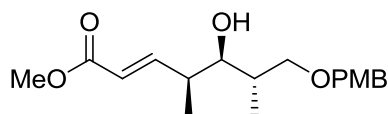
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.7, 125.2, 116.4, 76.1, 54.4, 13.5, 7.2, 6.9, 5.7.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{12}H_{24}O_2SiNa$ ($[M]^+ Na^+$): 251.1443, gefunden: 251.1447.

(S)-Roche-Aldehyd 243

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

Oxalylchlorid (55.7 μ L, 0.650 mmol) in Dichlormethan (2.5 mL) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und tropfenweise mit Dimethylsulfoxid (71.0 μ L, 1.00 mmol) versetzt. Nach 10 min Rühren wird (*R*)-Roche-Alkohol **249** (70.1 μ L, 0.500 mmol) zugegeben und 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wird Triethylamin (347 μ L, 2.50 mmol) zugegeben, 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und weitere 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wird mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit wäss. HCl-Lösung (2.0 M) und ges. wäss. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Aldehyd **243** wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Ester **244**

$C_{18}H_{26}O_5$
Mol. Wt.: 322.40

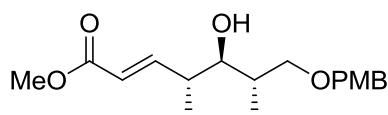
(*S*)-Roche-Aldehyd **243** (90.0 mg, 0.432 mmol) in Dichlormethan (8.0 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, mit $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ (558 mg, 2.16 mmol) versetzt und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird *Z*-Ketenacetal **228b** (95.5 μL , 0.648 mmol) langsam zugegeben und 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wird mit ges. wäss. NaHCO_3 -Lösung versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt. Ester **244** (132 mg, 0.409 mmol, 95% über 2 Stufen, dr = 4:1) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.00 (dd, $J = 15.8, 7.7$ Hz, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.82 (dd, $J = 15.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (dd, $J = 9.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 159.5, 152.8, 129.7, 129.5, 120.5, 114.0, 79.0, 74.7, 73.4, 55.4, 51.6, 40.2, 35.8, 14.5, 13.1.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ ($[M]^+ + \text{Na}^+$): 345.1678, gefunden: 345.1675.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.2$ (c 1.00; CHCl_3).

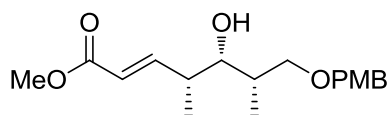
Ester **251**

$C_{18}H_{26}O_5$
Mol. Wt.: 322.40

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.09 (dd, $J = 15.9, 8.7$ Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 5.84 (dd, $J = 15.9, 0.9$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 9.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.1, 159.5, 150.7, 129.6, 129.6, 121.5, 114.0, 80.0, 75.6, 73.4, 55.4, 51.5, 40.1, 36.4, 17.3, 13.8.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{18}H_{26}O_5Na$ ($[M]^+ Na^+$): 345.1678, gefunden: 345.1676.

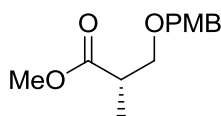
Ester **252**

$C_{18}H_{26}O_5$
Mol. Wt.: 322.40

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.79 (dd, $J = 15.7, 9.3$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 15.7, 0.8$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 9.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.1, 159.4, 151.2, 129.6, 129.4, 121.0, 114.0, 77.1, 75.4, 73.3, 55.4, 51.7, 41.0, 36.0, 16.9, 9.9.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{18}H_{26}O_5Na$ ($[M]^+ Na^+$): 345.1678, gefunden: 345.1675.

(S)-Roche-Ester 248

$C_{13}H_{18}O_4$
Mol. Wt.: 238.28

L-(+)- α -Hydroxyisobuttersäuremethylester (3.00 g, 25.4 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in Dichlormethan (75 mL) gelöst. Nacheinander werden 4-Methoxybenzyltrichloracetimidat (10.8 g, 38.3 mmol) und Camphersulfonsäure (510 mg, 0.260 mmol) zugegeben. Die Lösung wird 14 h bei RT gerührt und anschließend der entstandene Niederschlag abfiltriert. Es wird mit ges. wäss. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) als Laufmittel gereinigt. (S)-Roche-Ester **248** (6.10 g, 23.9 mmol, 94%) wird als gelbliches Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.21 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 9.1, 7.3$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.85-2.68 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

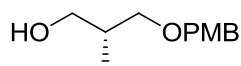
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 159.2, 130.2, 129.4, 113.7, 72.7, 71.7, 55.3, 51.7, 40.2, 14.0.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{13}H_{19}O_4$ ($[M]^+$): 239.1205, gefunden: 239.1205.

$[\alpha]_D^{20} = +7.7$ (c 1.03; $CHCl_3$).

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹¹⁶

¹¹⁶ L. Bülow, A. Naini, J. Fohrer, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6038–6041.

(R)-Roche-Alkohol 249

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

Eine Lösung von (*S*)-Roche-Ester **248** (4.00 g, 16.8 mmol) in Dichlormethan (50 mL) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und DiBAL-H in Dichlormethan (1.0 M, 42 mL, 42.0 mmol) tropfenweise zugegeben. Es wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt, anschließend mit ges. wäss. Dinatriumtartrat-Lösung versetzt und solange gerührt, bis zwei homogene Phasen erkennbar sind. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) als Laufmittel gereinigt. (*R*)-Roche-Alkohol **249** (3.40 g, 16.3 mmol, 97%) wird als farbloses Öl erhalten.

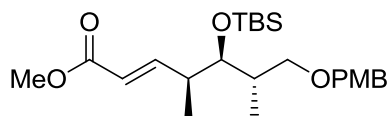
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.33 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 9.1, 8.2$ Hz, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 130.1, 129.2, 113.8, 75.2, 73.0, 68.0, 55.3, 35.5, 13.4.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{12}H_{19}O_3$ ($[M]^+$): 211.1256, gefunden: 211.1256.

$[\alpha]_D^{20} = +9.6$ (c 1.06; CHCl_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹¹⁶

Ester **253**

$C_{24}H_{40}O_5Si$
Mol. Wt.: 436.66

Ester **244** (570 mg, 1.77 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, nacheinander mit 2,6-Lutidin (1.02 mL, 8.84 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (1.22 mL, 5.30 mmol) versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser lässt man die Mischung auf RT erwärmen. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (19:1) als Laufmittel gereinigt. Ester **253** (716 mg, 1.64 mmol, 93%) wird als farbloses Öl erhalten.

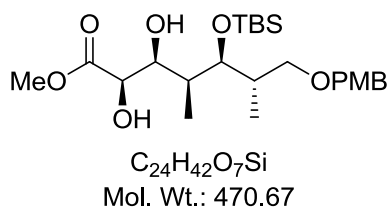
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$, Diastereomerenmischung) δ 7.28-7.21 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.78 (dd, $J = 15.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 9.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$); Produkt: δ 167.3, 159.2, 153.3, 130.9, 129.3, 120.3, 113.9, 72.8, 72.1, 55.4, 51.6, 40.6, 38.3, 26.2, 18.5, 15.1, 14.7, -3.7, -4.0;

4*R*-Diastereomer: δ 167.3, 159.3, 152.5, 130.9, 129.3, 120.3, 113.9, 72.8, 72.1, 55.4, 51.5, 40.6, 38.6, 25.8, 17.7, 15.1, 14.6, -3.9, -3.9.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{24}H_{41}O_5Si$ ($[M]^+$): 437.2723, gefunden: 437.2711.

$[\alpha]_D^{20} = -9.8$ (c 1.00; $CHCl_3$).

Dihydroxyester **254**

Ester **253** (220 mg, 0.504 mmol) wird in *t*-BuOH/Wasser (1:1, 5.0 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit „enriched“ AD-mix α (750 mg) und Methansulfonamid (95.8 mg, 1.01 mmol) versetzt. Die Lösung wird 72 h bei RT gerührt, anschließend mit $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (3.14 g, 12.6 mmol) versetzt und nochmals für 1 h bei RT gerührt. Es wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wäss. KOH-Lösung (2 M) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) als Laufmittel gereinigt. Dihydroxyester **254** (227 mg, 0.482 mmol, 96%) wird als farbloses Öl erhalten.

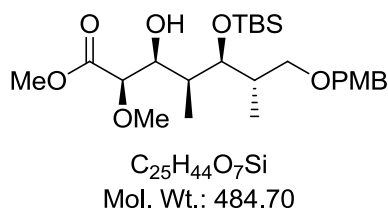
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Diastereomerenmischung) δ 7.27-7.21 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 4.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$); Produkt: δ 174.3, 159.3, 130.5, 129.4, 113.9, 74.5, 73.3, 72.9, 72.6, 72.3, 55.4, 52.8, 39.0, 38.0, 26.2, 18.5, 15.1, 10.9, -4.0, -4.1;

4*R*-Diastereomer: δ 174.3, 159.3, 130.7, 129.3, 113.9, 75.1, 72.9, 72.8, 72.1, 71.8, 55.4, 52.6, 39.8, 36.8, 26.0, 15.9, 14.4, 13.5, -4.3, -4.3.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{24}H_{42}O_7SiNa$ ($[M]^+ Na^+$): 493.2598, gefunden: 493.2594.

$[\alpha]_D^{20} = -8.6$ (c 1.00; $CHCl_3$).

β -Hydroxyester **255**

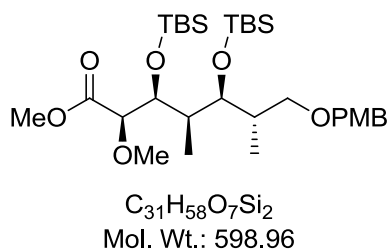
Dihydroxyester **254** (30.0 mg, 63.7 μ mol) und Molsieb (4 Å, 30.0 mg) in Dichlormethan (0.60 mL) werden unter Stickstoffatmosphäre und Lichtausschluss nacheinander mit Silber(I)-Oxid (22.2 mg, 95.6 μ mol) und Methyljodid (12.0 μ L, 0.191 mmol) versetzt und 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (5:1) als Laufmittel gereinigt. β -Hydroxyester **255** (22.9 mg, 47.2 μ mol, 74%, 89% brsm) wird als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Diastereomergemisch) δ 7.27-7.22 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.3, 6.1$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 9.3, 6.6$ Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7, 159.1, 130.8, 129.2, 113.9, 82.2, 75.1, 73.7, 72.8, 72.5, 58.8, 55.4, 52.1, 38.5, 38.3, 26.2, 18.5, 15.1, 10.4, -3.9, -4.0.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{44}O_7SiNa$ ($[M]^+ Na^+$): 507.2754, gefunden: 507.2751.

$[\alpha]_D^{20} = -5.2$ (c 1.02; $CHCl_3$).

Ester **256**

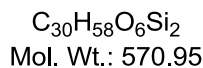
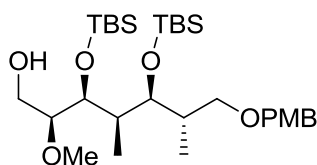
β -Hydroxyester **255** (390 mg, 0.805 mmol) in Dichlormethan (8.0 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C gekühlt, nacheinander mit 2,6-Lutidin (373 μ L, 3.22 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (370 μ L, 1.61 mmol) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Es wird Wasser zugegeben, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (19:1) als Laufmittel gereinigt. Ester **256** (482 mg, 0.805 mmol, quant.) wird als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Diastereomeregemisch) δ 7.27-7.21 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 2H), 4.40 (s, 3H), 3.89 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 12.7, 2.9$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.3, 6.8$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 9.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 12.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.13 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.08 (dt, $J = 7.2, 2.9$ Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6, 159.1, 131.1, 129.2, 113.8, 85.3, 76.1, 74.1, 72.8, 71.6, 58.2, 55.4, 51.9, 39.1, 36.9, 26.4, 26.3, 18.7, 18.7, 16.4, 11.3, -3.2, -3.4, -3.6, -4.5.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{31}H_{58}O_7Si_2Na$ ($[M]^+ Na^+$): 621.3619, gefunden: 621.3607.

$[\alpha]_D^{20} = +9.7$ (c 1.01; $CHCl_3$).

Alkohol **257**

Ester **256** (115 mg, 0.195 mmol) in Dichlormethan (2.0 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, tropfenweise mit DiBAL-H in Dichlormethan (1.0 M, 487 μL , 0.487 mmol) versetzt und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit ges. wäss. Dinatriumtartrat-Lösung versetzt und solange gerührt, bis zwei homogene Phasen erkennbar sind. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) als Laufmittel gereinigt. Alkohol **257** (104 mg, 0.182 mmol, 93%) wird als farbloses Öl erhalten.

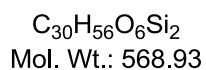
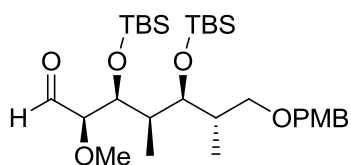
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Diastereomerenmischung) δ 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.89 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 12.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 12.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J = 7.2, 2.9$ Hz, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) Produkt: δ 159.3, 130.4, 129.6, 113.9, 85.1, 76.8, 72.8, 72.7, 72.7, 71.2, 59.4, 57.4, 55.4, 38.8, 35.9, 26.5, 26.4, 18.7, 18.7, 17.3, 11.5, -2.9, -3.3, -3.5, -4.6;

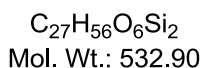
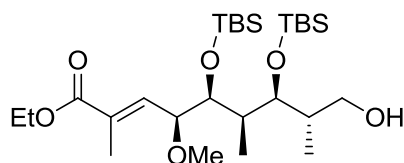
4*R*-Diastereomer: δ 159.2, 131.1, 129.3, 113.8, 84.6, 74.8, 72.9, 72.8, 72.7, 71.2, 61.4, 58.1, 55.4, 38.8, 35.9, 26.2, 26.2, 18.4, 18.4, 15.7, 12.0, -3.6, -3.9, -4.2, -4.3.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ ($[M]^+ \text{Na}^+$): 593.3670, gefunden: 593.3667.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.5$ (c 1.03; CHCl_3).

Aldehyd **258**

Alkohol **257** (105 mg, 0.184 mmol) in DMSO (3.6 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre mit IBX (103 mg, 0.368 mmol) versetzt und 2.5 h bei RT gerührt. Es wird *tert*-Butylmethylether zugegeben, nacheinander mit ges. wäss. NaHCO₃-Lösung, Wasser und ges. wäss. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Aldehyd **258** wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Alkohol **282-I**

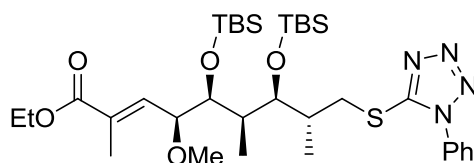
Ester **155** (202 mg, 0.309 mmol) in Dichlormethan/Wasser (9:1, 3.0 mL) wird mit DDQ (140 mg, 0.619 mmol) versetzt und 5 h bei RT gerührt. Es wird ges. wäss. NaHCO_3 -Lösung zugegeben, mit Dichlormethan extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) als Laufmittel gereinigt. Alkohol **282-I** (156 mg, 0.293 mmol, 95%) wird als farbloses Öl erhalten. Auf dieser Stufe können verbleibende Diastereomere aus der VMAR abgetrennt werden. Alkohol **282-I** (125 mg, 0.235 mmol, 76%) wird somit diastereomerenrein erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.40 (dq, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.22 (dq, $J = 7.1, 3.3$ Hz, 2H), 3.88 (dd, $J = 10.2, 7.4$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.10 (s, 3H) 0.08 (s, 3H) 0.08 (s, 3H) 0.06 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 136.7, 132.4, 81.0, 78.9, 75.3, 64.6, 61.1, 56.2, 39.9, 36.3, 26.4, 26.3, 18.8, 18.6, 16.7, 14.3, 13.5, 11.5, -3.1, -3.2, -3.4, -4.7.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ ($[M]^+ \text{Na}^+$): 555.3513, gefunden: 555.3515.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.3$ (c 1.00; CHCl_3).

Julia–Kocienski-Sulfid **282-II**

$C_{34}H_{60}N_4O_5SSi_2$
Mol. Wt.: 693.10

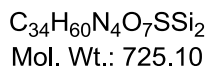
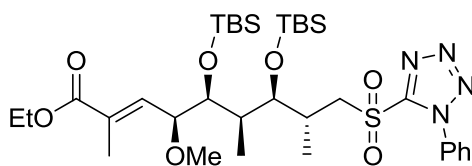
Alkohol **282-I** (104 mg, 0.196 mmol), 1-Phenyltetrazol-5-thiol (52.4 mg, 0.294 mmol) und Triphenylphosphin (77.1 mg, 0.294 mmol) in Tetrahydrofuran (4.0 mL) werden unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C gekühlt, mit Diethylazodicarboxylat (40% in Toluol, 161 μ L, 0.353 mmol) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Es wird ges. wäss. $NaHCO_3$ -Lösung zugegeben, mit Dichlormethan extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (19:1) als Laufmittel gereinigt. Julia–Kocienski-Sulfid **282-II** (129 mg, 0.186 mmol, 95%) wird als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.50 (m, 5H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 13.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.13 (dd, $J = 13.0, 9.1$ Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.95 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.7, 154.9, 137.1, 134.0, 132.3, 130.1, 129.9, 124.0, 81.1, 77.4, 75.1, 60.9, 56.2, 39.4, 35.1, 34.9, 26.5, 26.4, 18.8, 18.8, 18.4, 14.1, 13.5, 11.5, -2.9, -3.1, -3.4, -4.8.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{34}H_{60}N_4O_5SSi_2Na$ ($[M]^+ Na^+$): 715.3721, gefunden: 715.3722.

$[\alpha]_D^{20} = +8.5$ (c 1.03; $CHCl_3$).

Ostfragment **282**

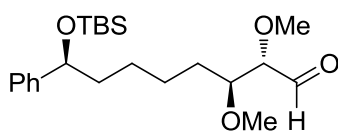
Julia–Kocienski-Sulfid **282-II** (98.0 mg, 0.141 mmol) in Ethanol (5.0 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C gekühlt, mit $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6$ -Wasser (17.5 mg, 14.1 μmol) in wäss. Wasserstoffperoxid (30%, 144 μL , 1.41 mmol) versetzt und 30 min bei 0 °C und 48 h bei RT gerührt. Es wird ges. wäss. NaHCO_3 -Lösung und ges. wäss. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. wäss. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) als Laufmittel gereinigt. Ostfragment **282** (95.9 mg, 0.132 mmol, 94%) wird als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.65 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 3H), 6.44 (dq, $J = 10.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.06 (dq, $J = 10.8, 7.1$ Hz, 2H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.77 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 14.7, 9.9$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.71-2.58 (m, 1H), 1.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 154.4, 136.5, 133.3, 132.6, 131.5, 129.8, 125.4, 80.9, 77.7, 74.9, 60.9, 57.5, 56.2, 39.6, 30.5, 26.5, 26.4, 19.8, 18.8, 18.7, 14.2, 13.5, 11.1, , -2.9, -3.3, -3.3, -4.8.

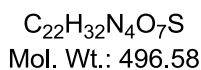
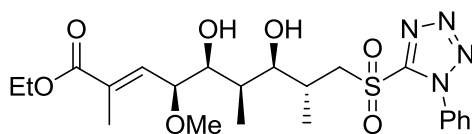
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_7\text{SSi}_2\text{Na}$ ($[M]^+ \text{Na}^+$): 747.3619, gefunden: 747.3621.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.2$ (c 1.04; CHCl_3).

Westfragment **283**

$C_{22}H_{38}O_4Si$
Mol. Wt.: 394.62

Alkohol **227** (20.5 mg, 51.7 μmol) in DMSO (1.0 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre mit IBX (28.9 mg, 103 μmol) versetzt und 2.5 h bei RT gerührt. Es wird *tert*-Butylmethylether zugegeben, nacheinander mit ges. wäss. NaHCO_3 -Lösung, Wasser und ges. wäss. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Aldehyd **283** (20.5 mg) wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Diol **287**

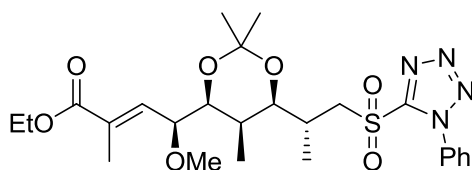
Ostfragment **282** (85.0 mg, 0.117 mmol) in Tetrahydrofuran (1.2 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C gekühlt, mit HF-Pyridinkomplex (70%, 938 µL) vorsichtig versetzt und 30 min bei 0 °C und 22 h bei RT gerührt. Es wird ges. wäss. NaHCO₃-Lösung vorsichtig zugegeben und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) als Laufmittel gereinigt. Diol **287** (46.7 mg, 94.0 µmol, 80%) wird als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.54 (m, 5H), 6.38 (dd, *J* = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 3H), 3.95 (dd, *J* = 9.8, 8.4 Hz, 1H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.50 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H) 3.42 (dd, *J* = 14.7, 8.7 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.41-2.29 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 154.3, 135.6, 134.3, 133.3, 131.5, 129.7, 125.7, 78.8, 78.5, 78.5, 61.3, 59.4, 56.8, 34.4, 32.2, 16.7, 14.3, 13.6, 5.3.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₂H₃₃N₄O₇S ([*M*]⁺): 497.2025, gefunden: 497.2023.

[α]_D²⁰ = -25.6 (c 1.00; CHCl₃).

Acetonid **288**

$C_{25}H_{36}N_4O_7S$
Mol. Wt.: 536.64

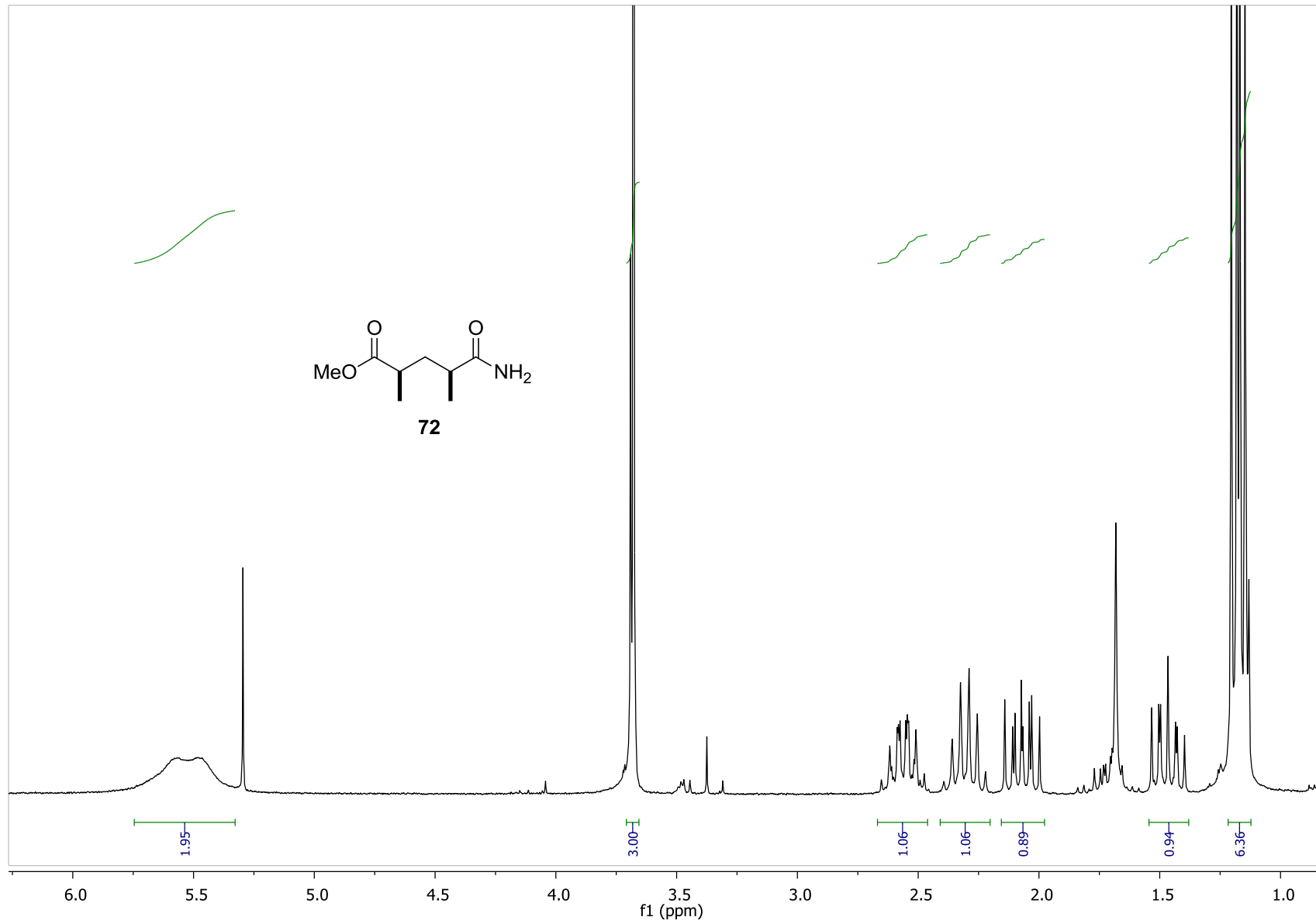
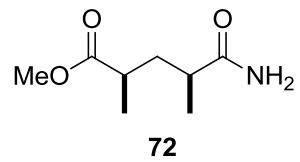
Diol **287** (38.0 mg, 76.5 μ mol) in Dichlormethan (6.0 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre mit 2,2-Dimethoxypropan (0.938 mL, 7.65 mmol) und Pyridinium-*p*-toluensulfonat (1.90 mg, 7.65 μ mol) versetzt und 1.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) als Laufmittel gereinigt. Acetonid **288** (38.9 mg, 72.5 μ mol, 95%) wird als farbloses Öl erhalten.

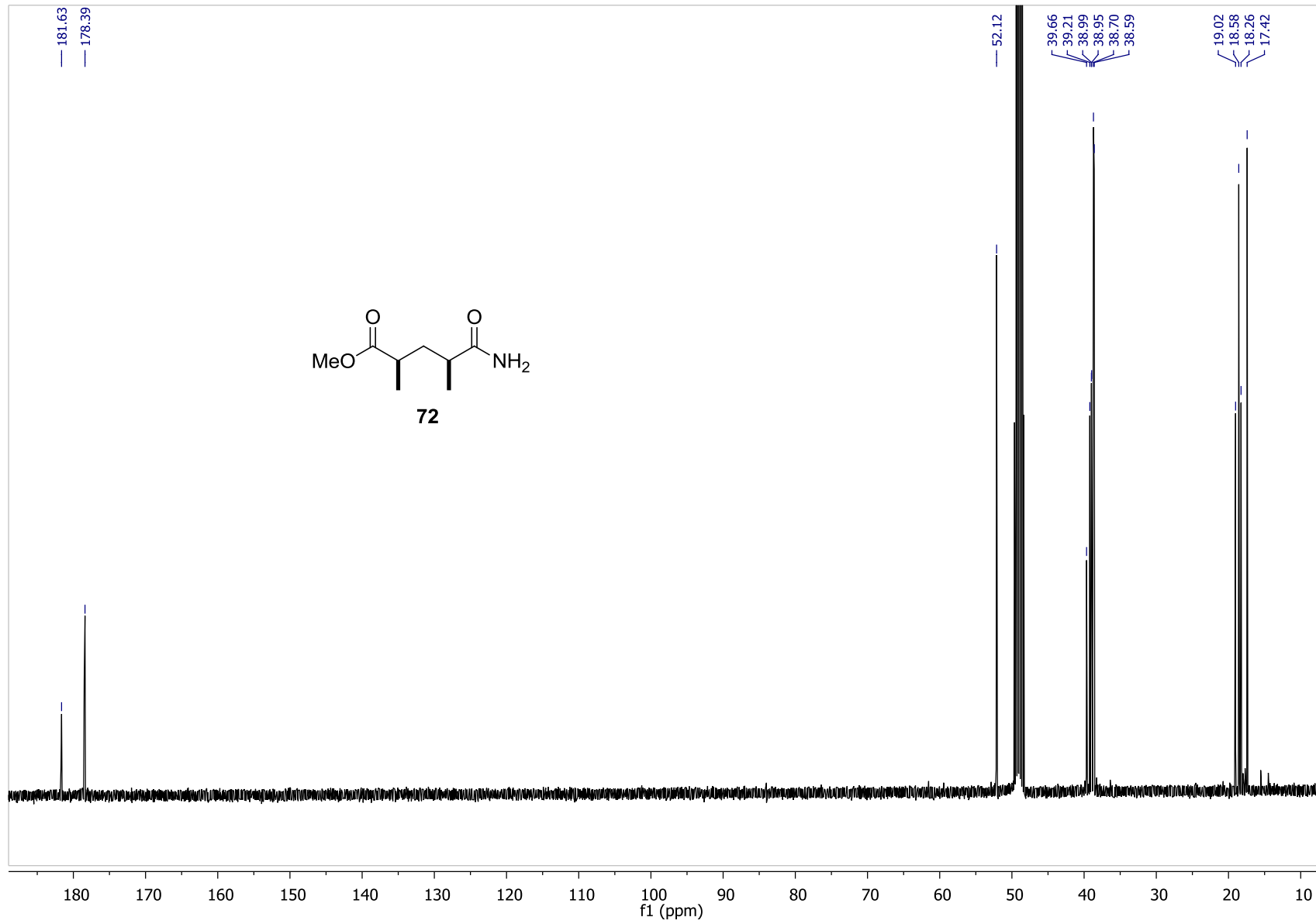
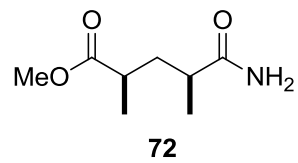
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.56 (m, 5H), 6.39 (dd, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.22 (dt, $J = 10.5, 7.1$, 2H), 4.14 (dd, $J = 14.3, 2.6$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 10.3, 8.2$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 12.2, 9.5$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.41-2.29 (m, 1H), 1.99 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H).

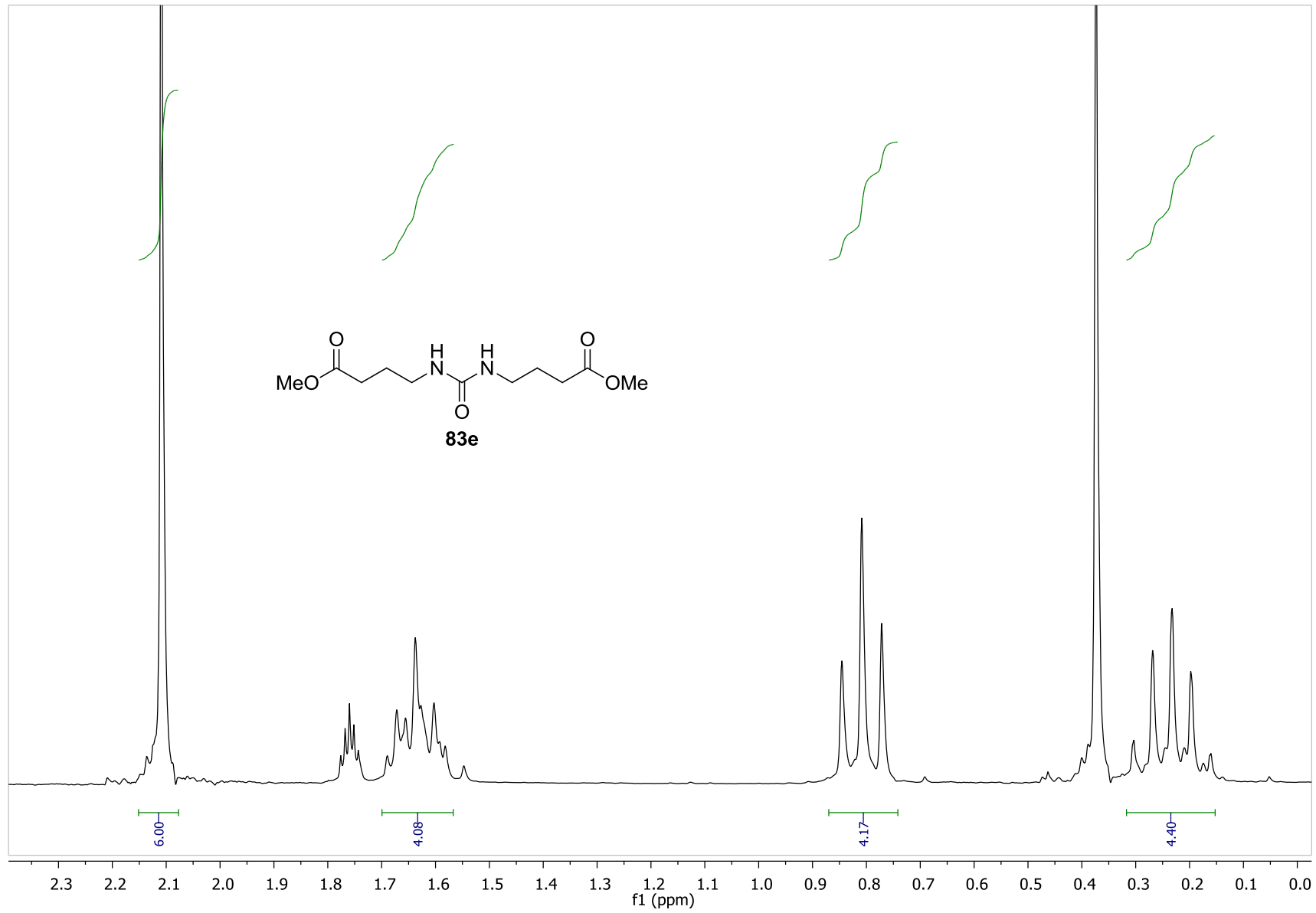
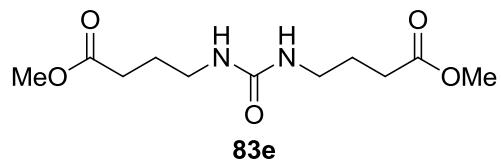
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 154.4, 134.8, 133.6, 133.2, 131.6, 129.8, 125.4, 100.0, 77.9, 76.0, 75.4, 61.3, 58.9, 56.9, 30.6, 30.5, 29.8, 19.6, 14.6, 14.4, 13.7, 5.4.

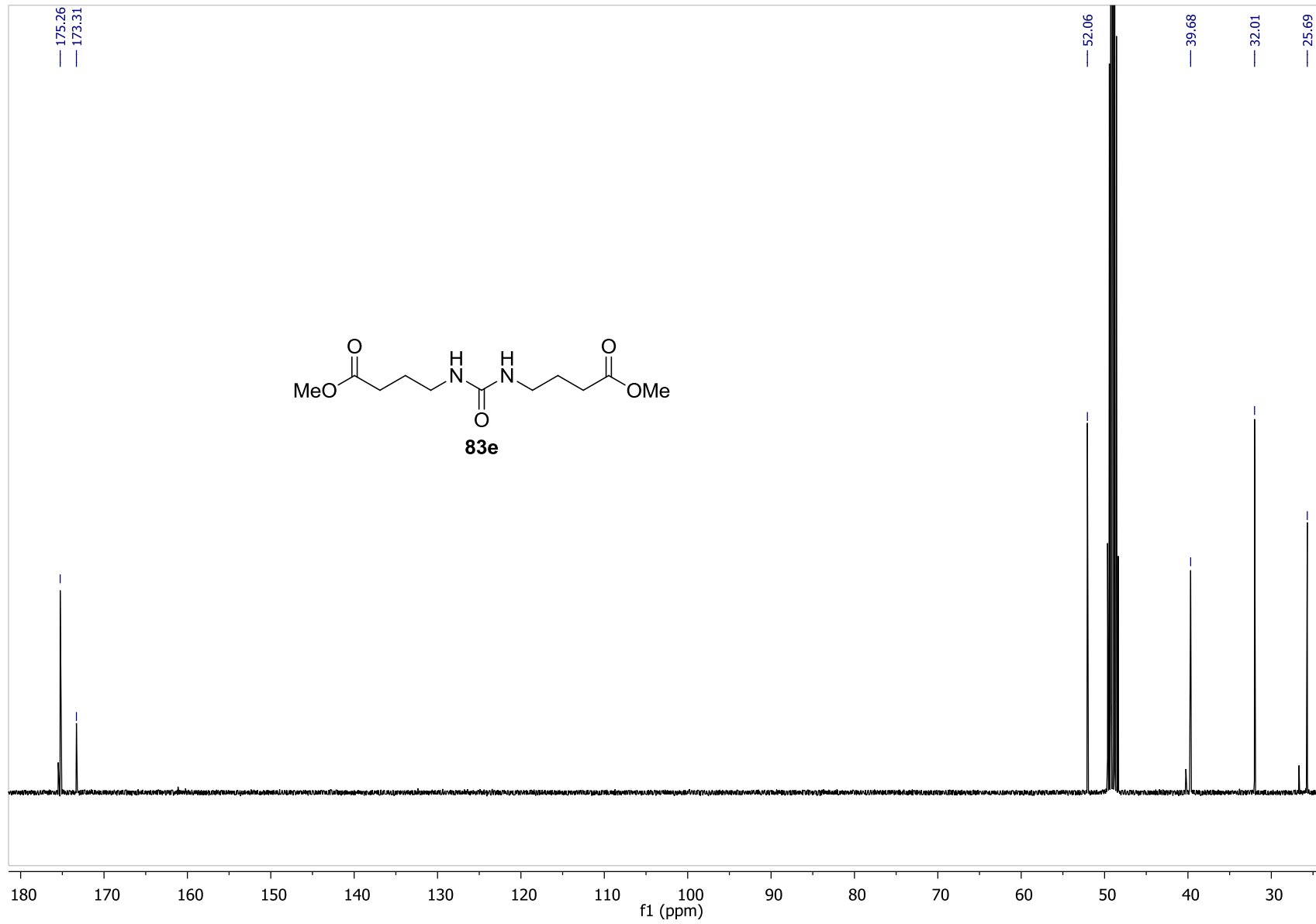
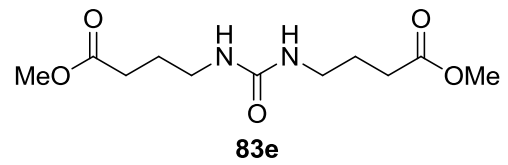
HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{37}N_4O_7S$ ($[M]^+$): 537.2338, gefunden: 537.2337.

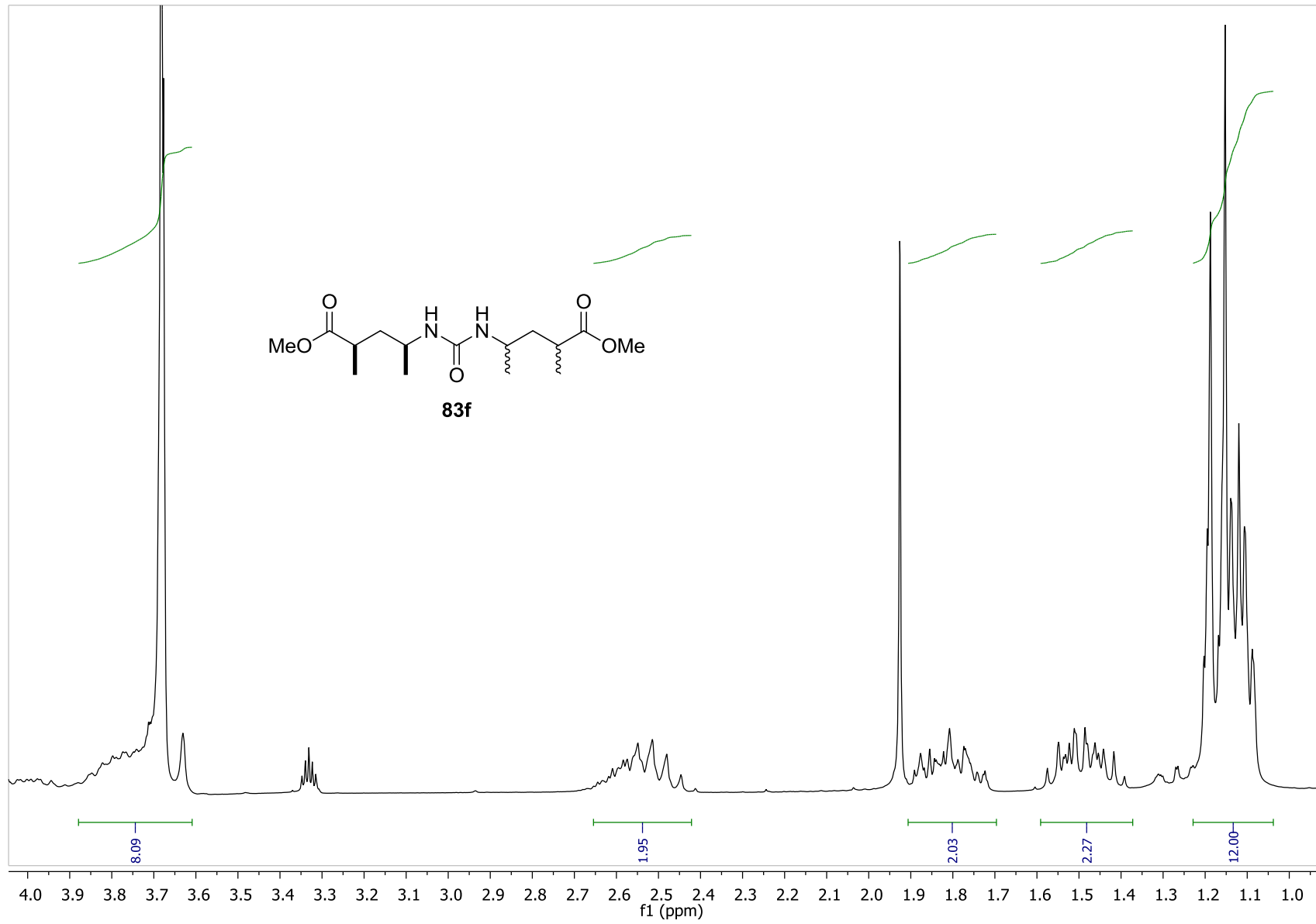
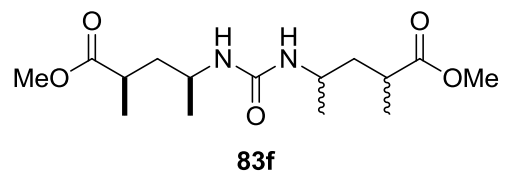
$[\alpha]_D^{20} = -27.6$ (c 1.01; CHCl_3).

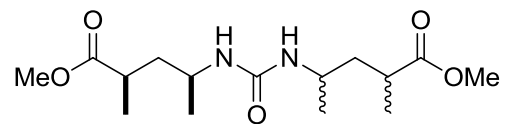




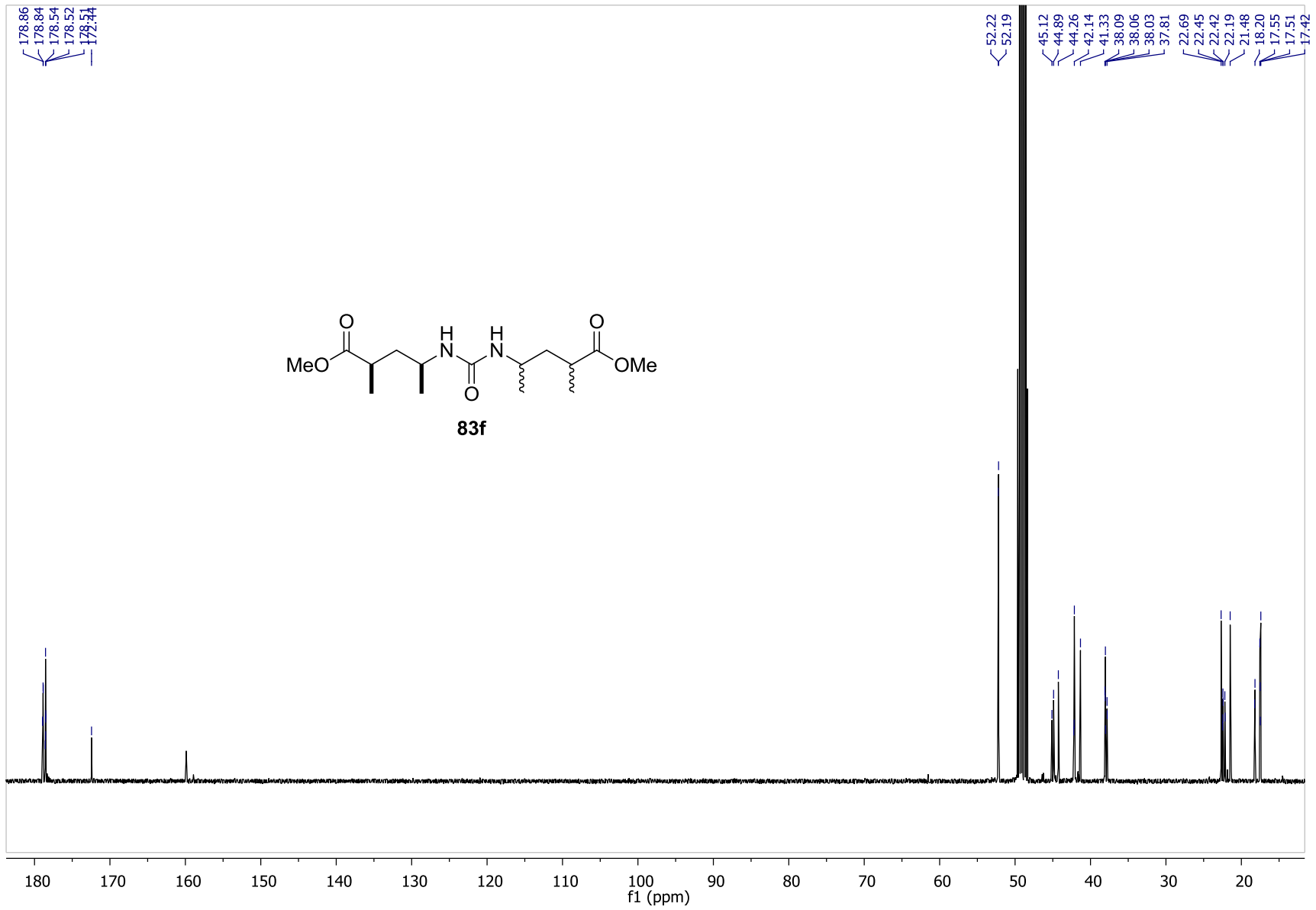


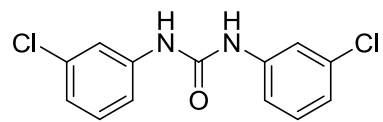




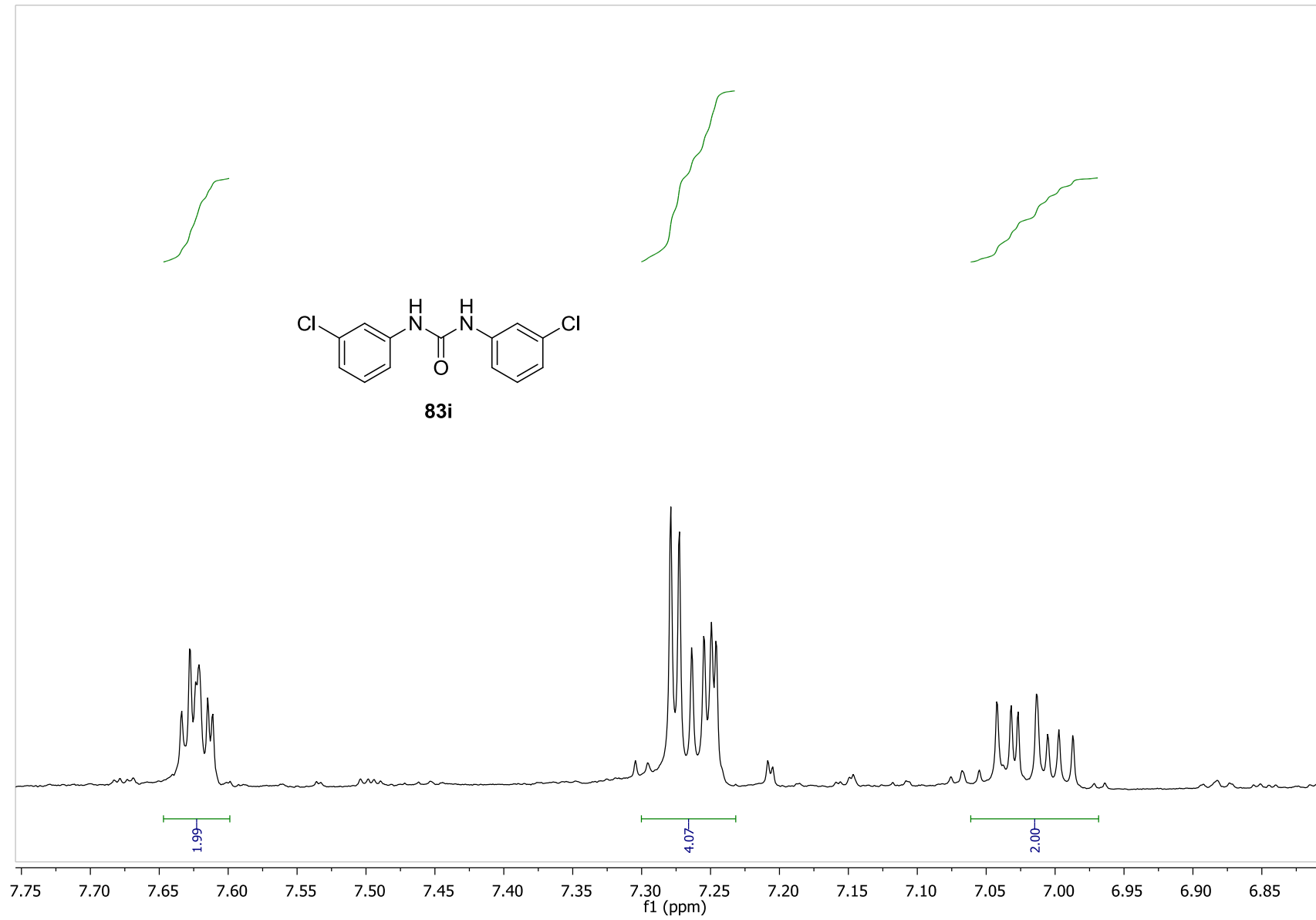


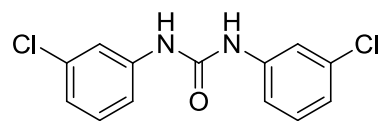
83f



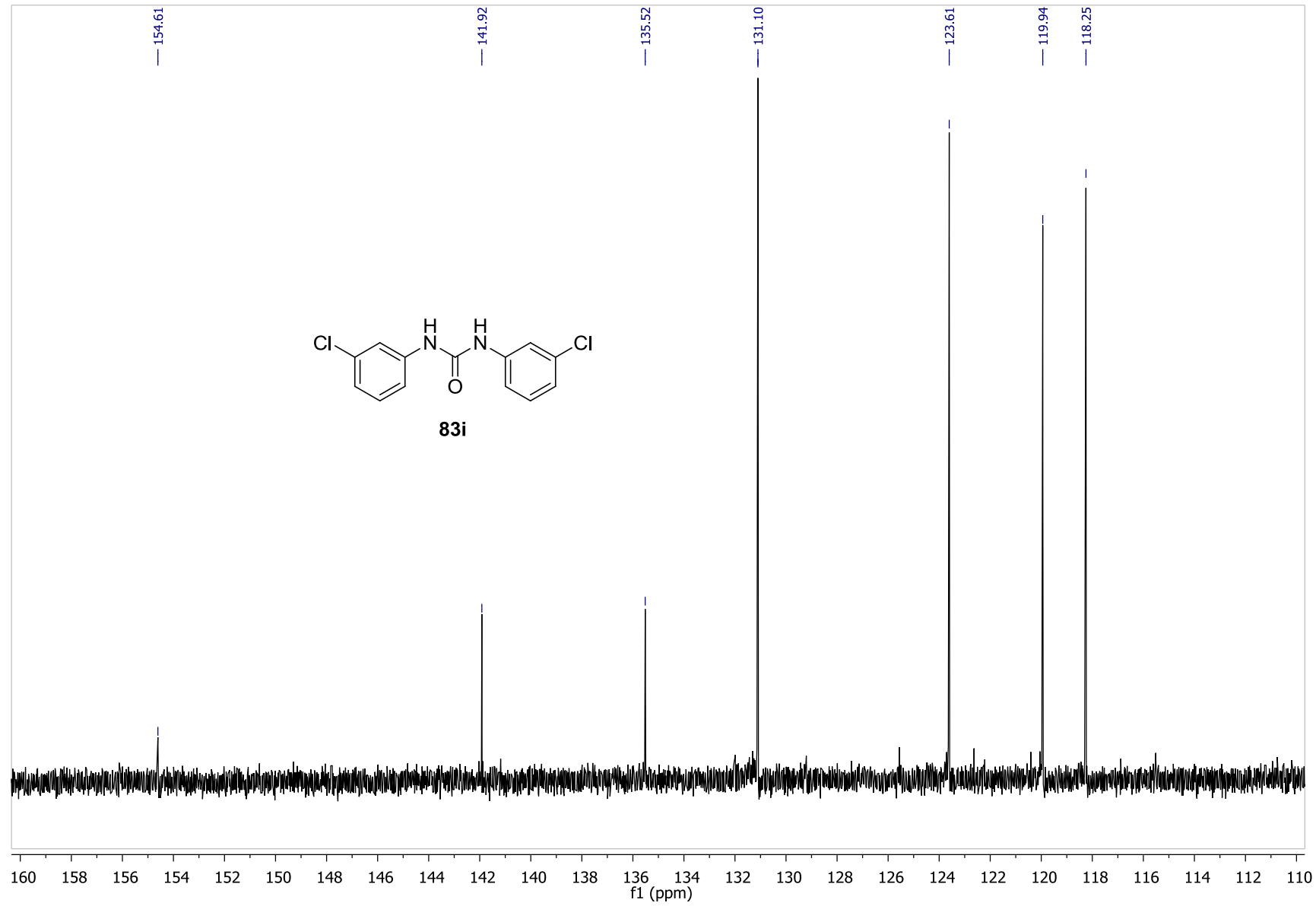


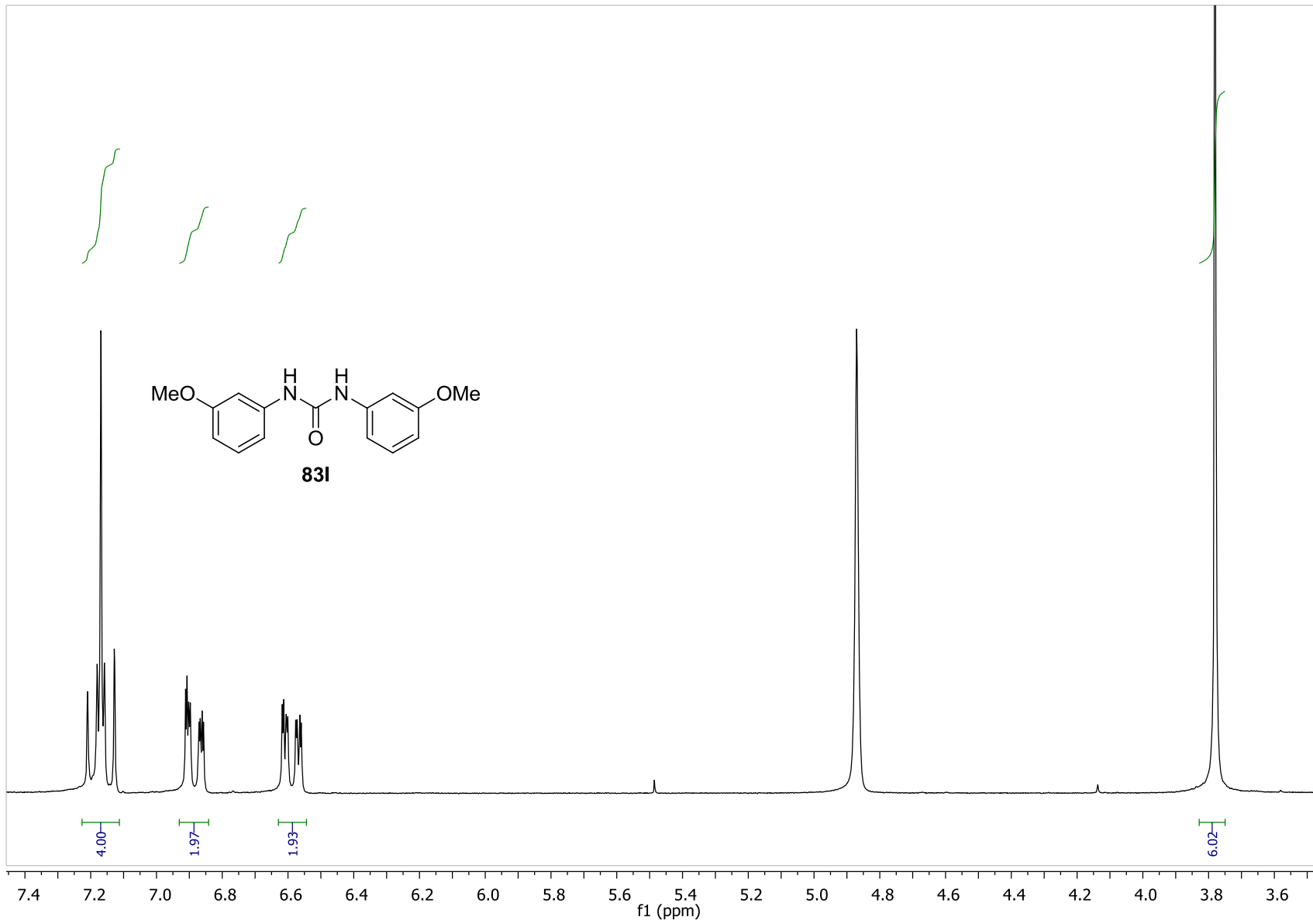
83i

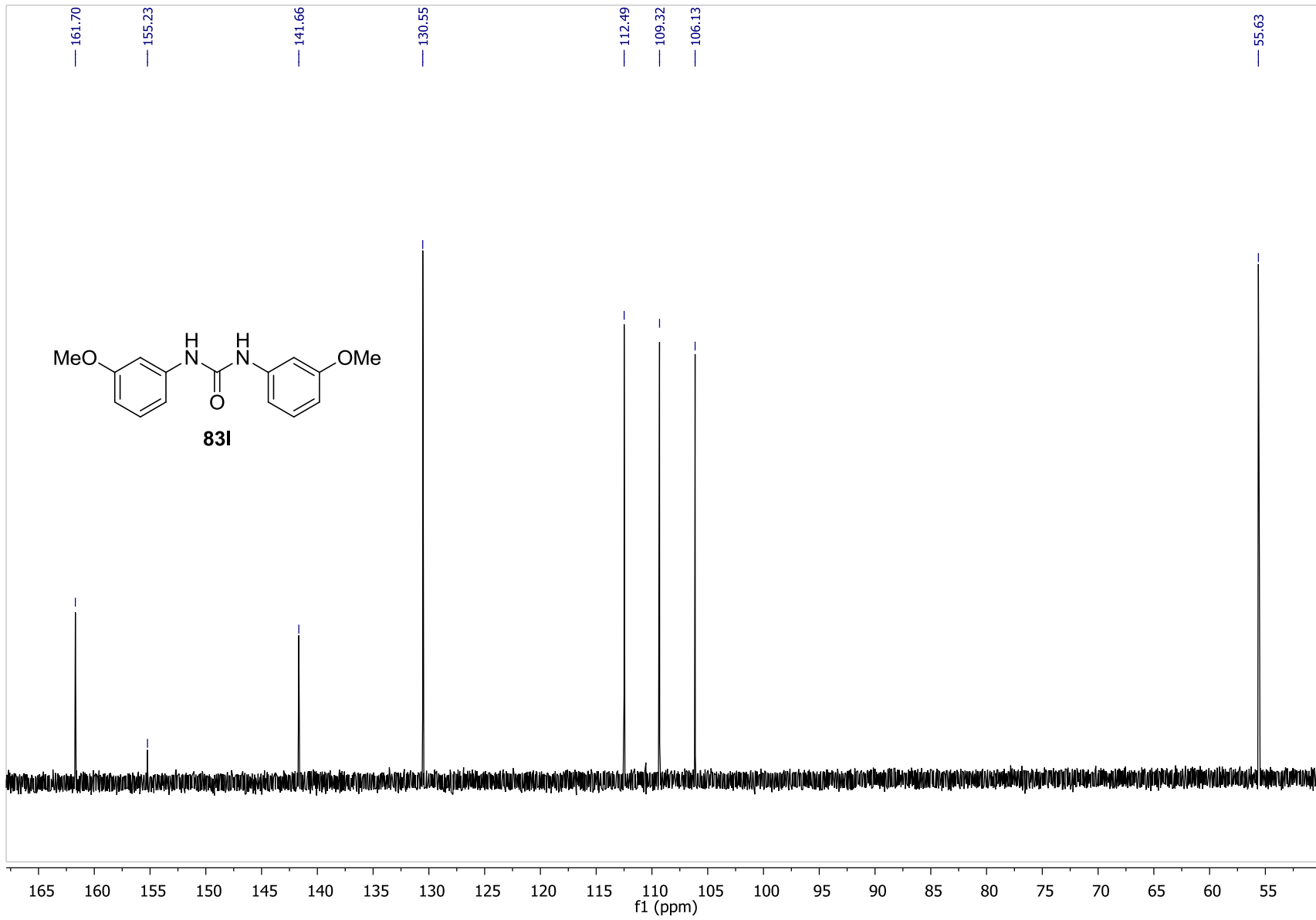


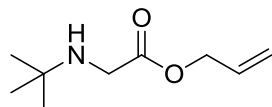


83i

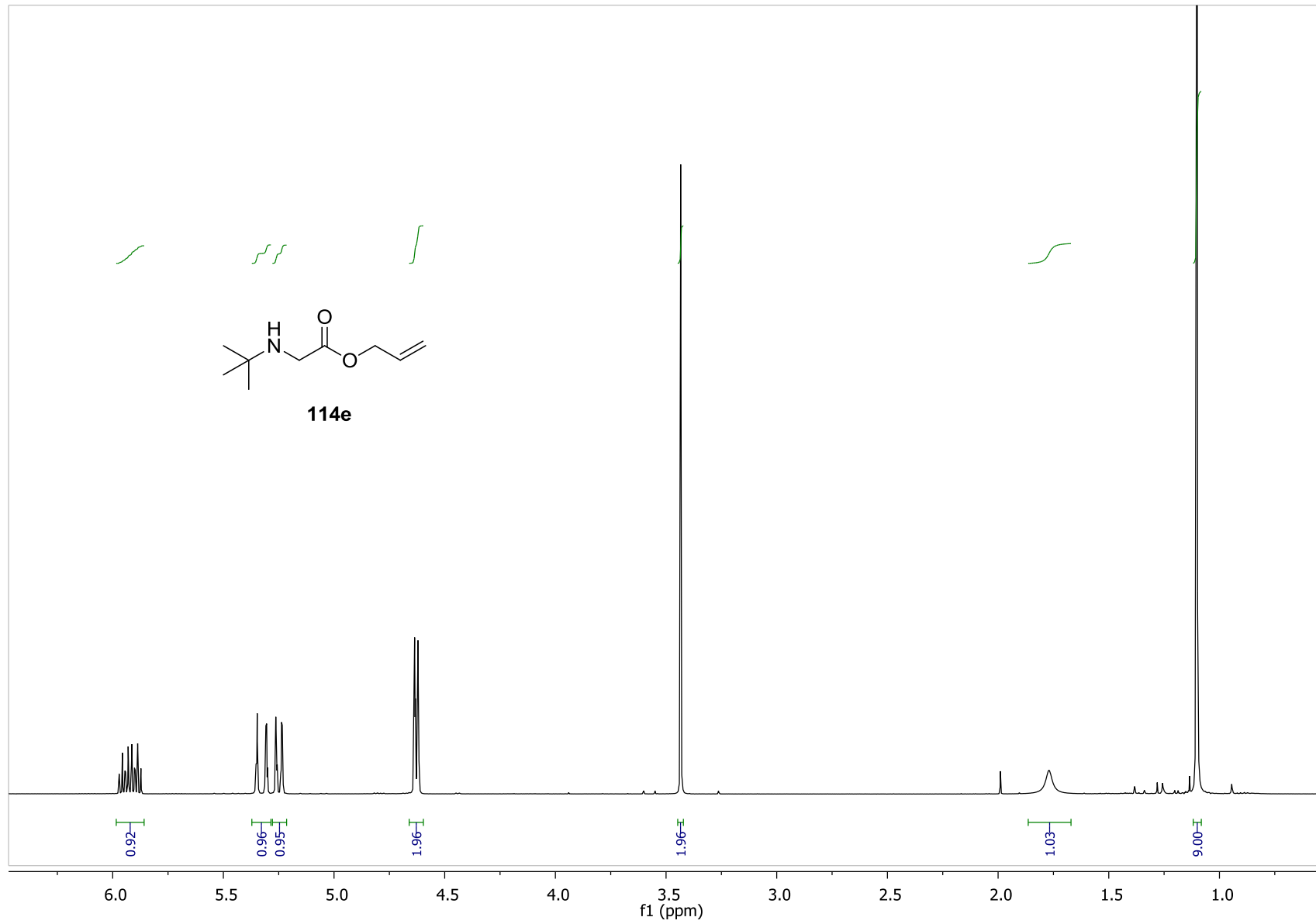


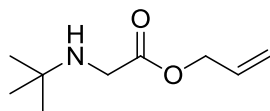




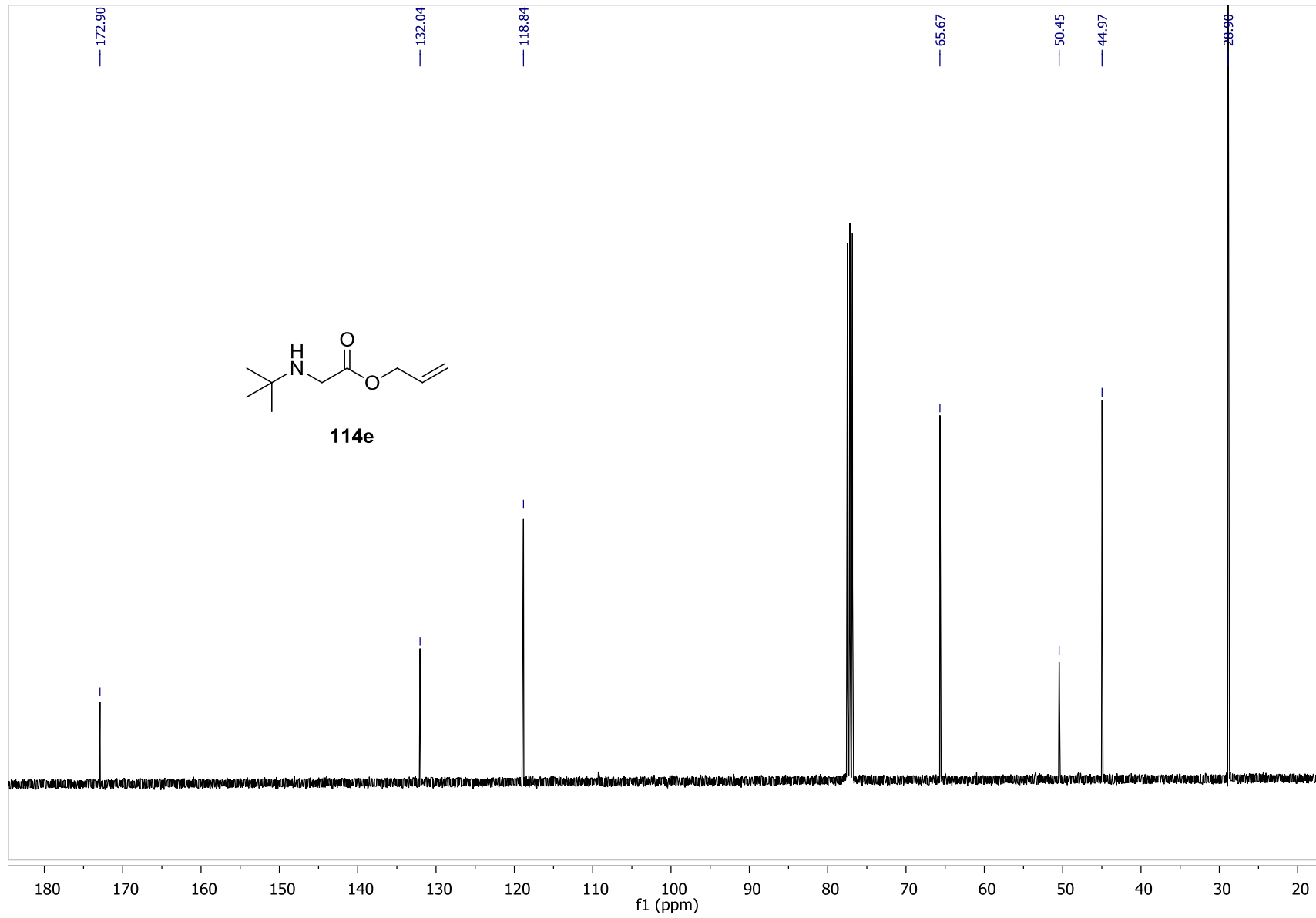


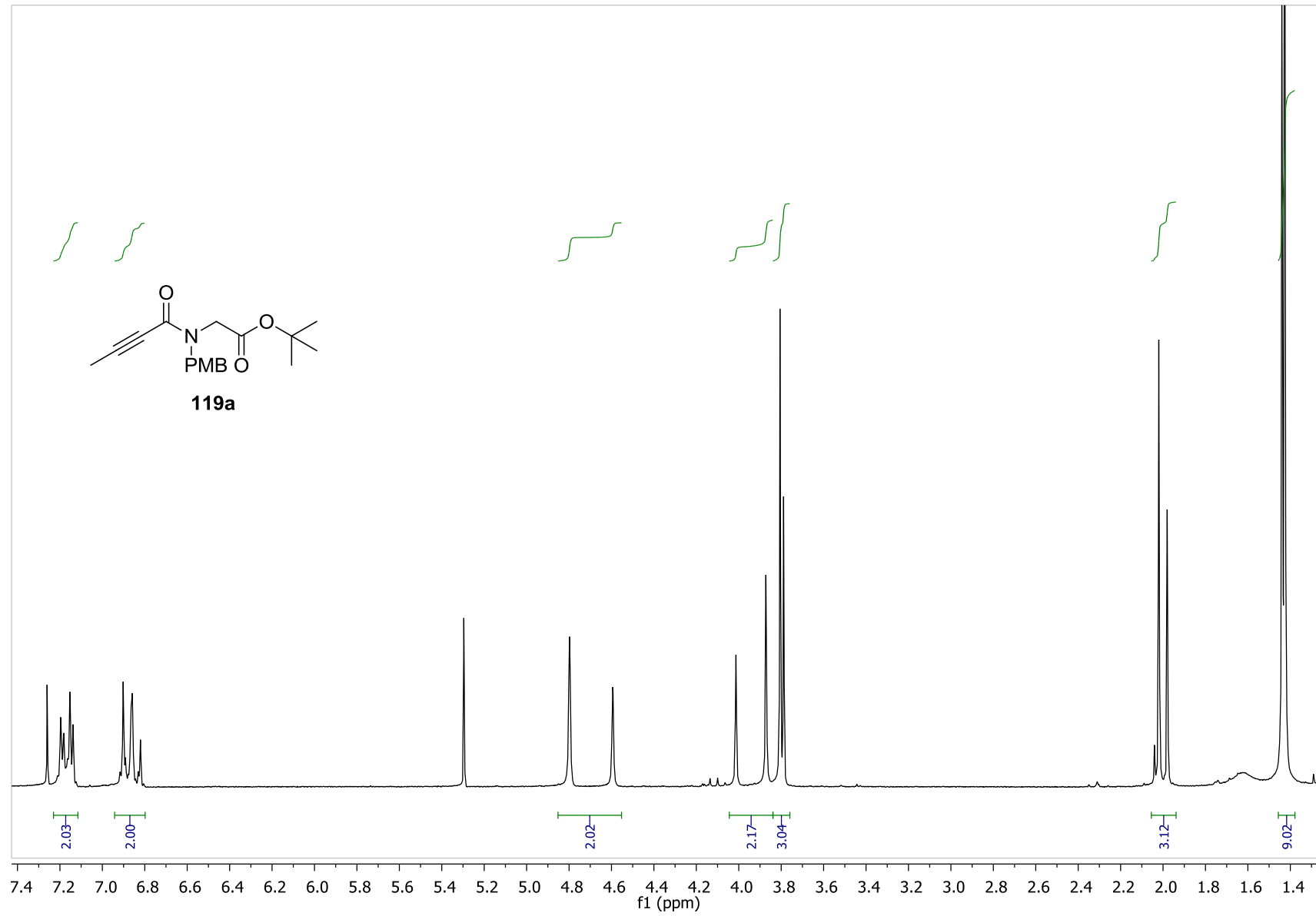
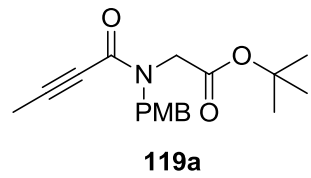
114e

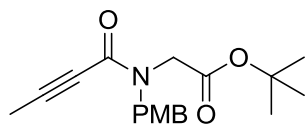




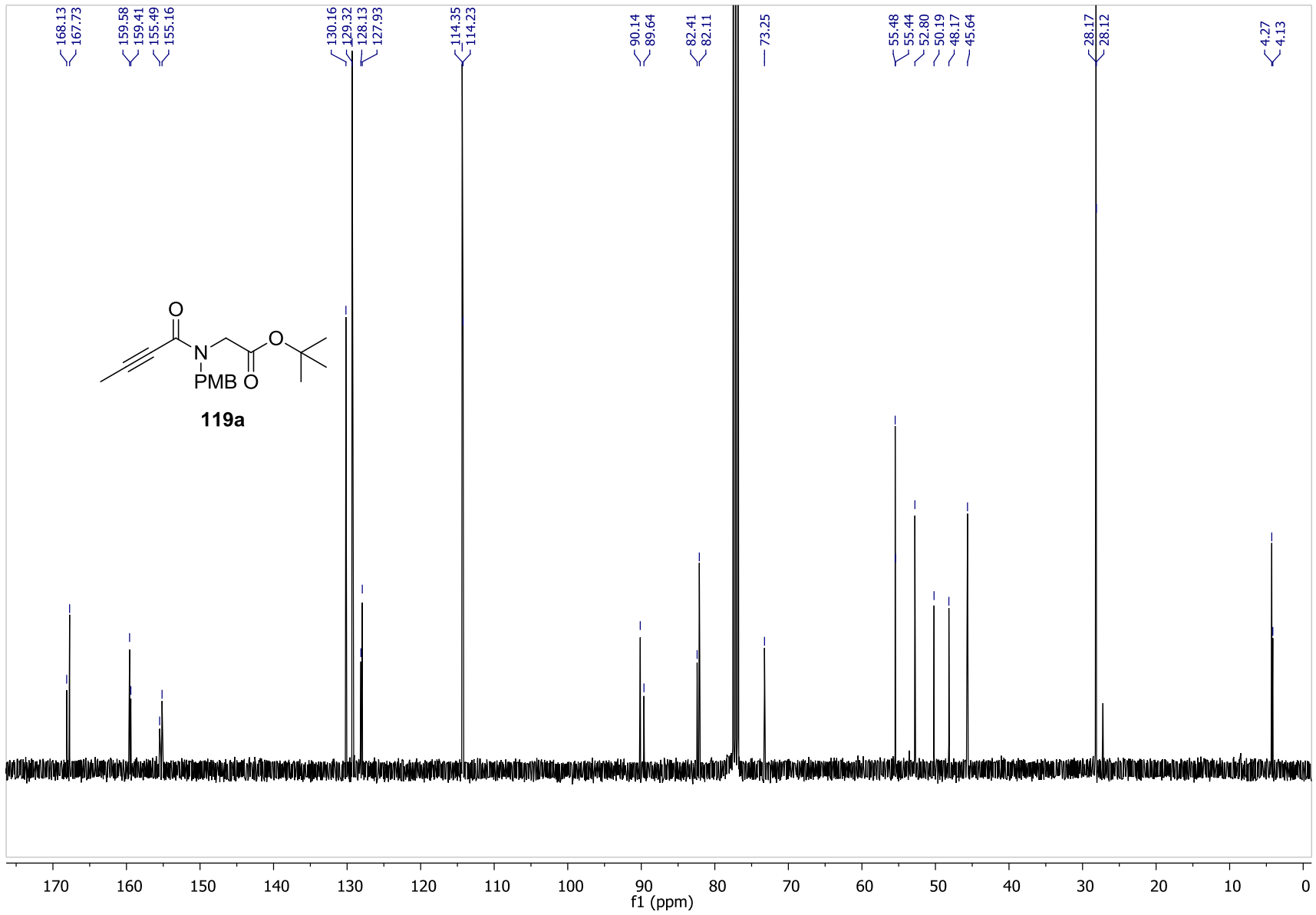
114e

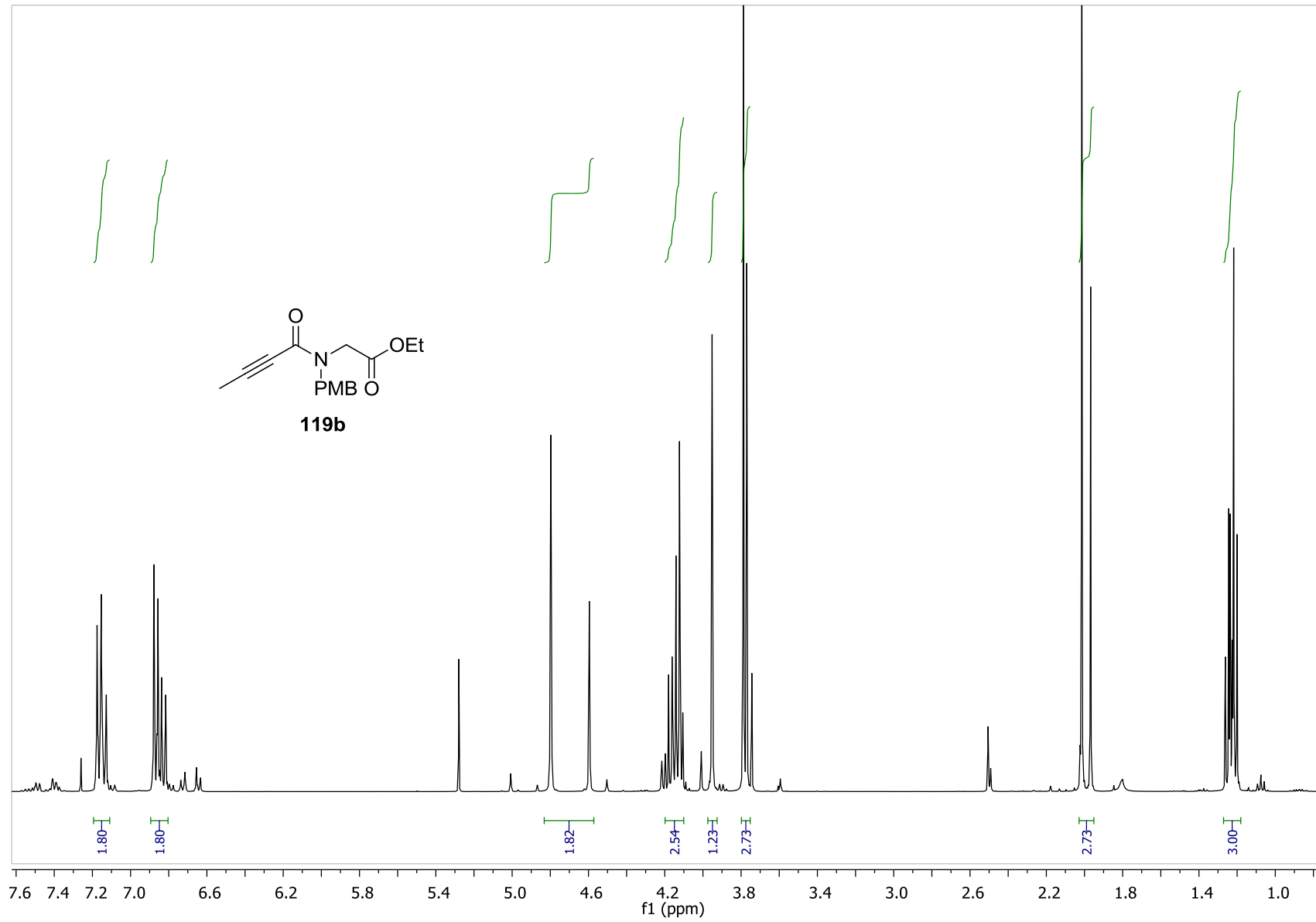
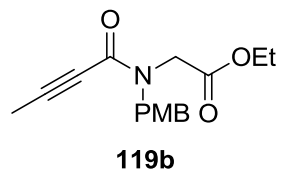


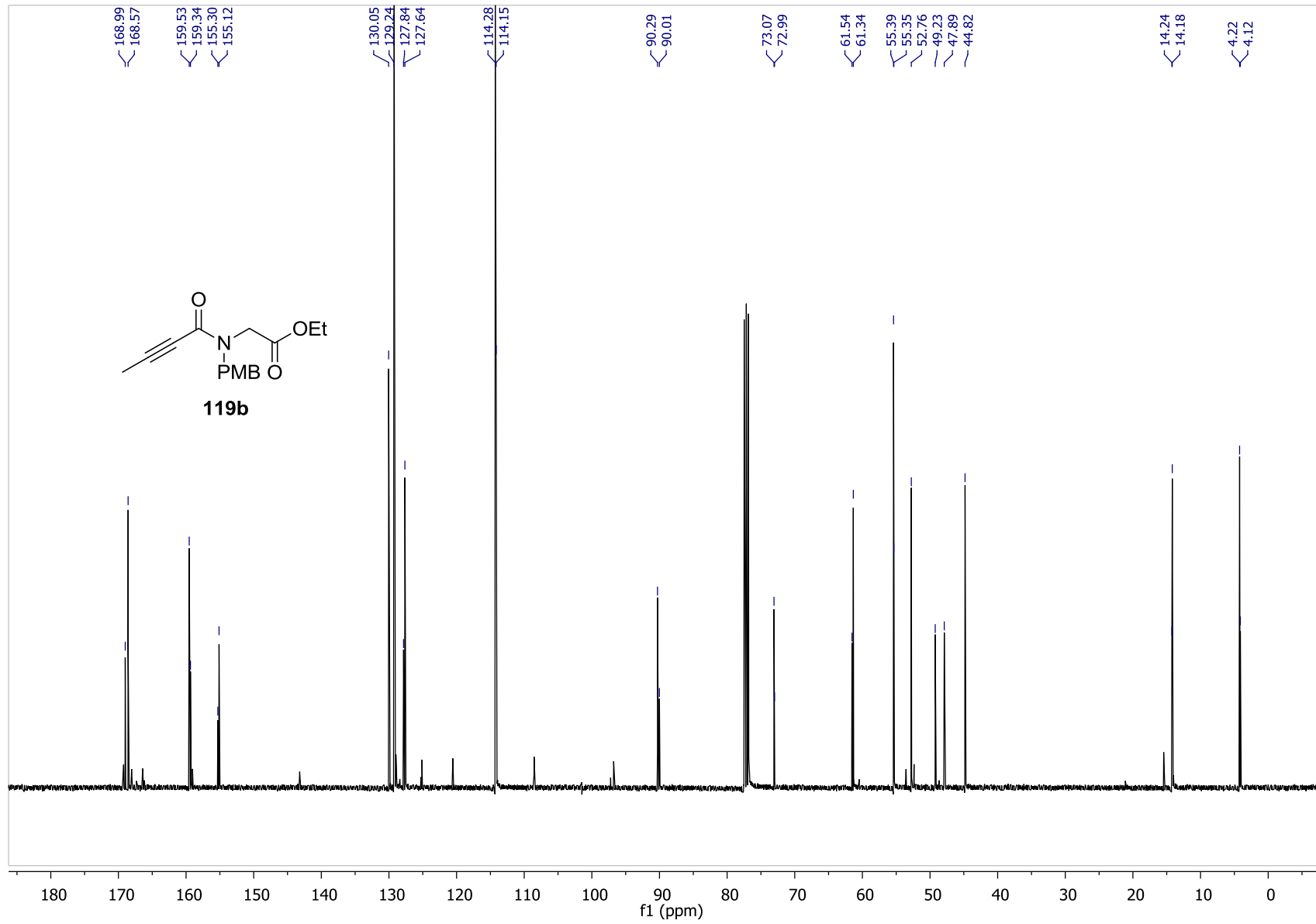
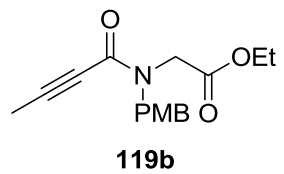


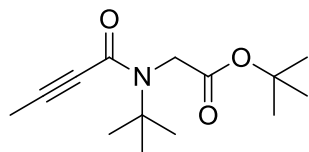


119a

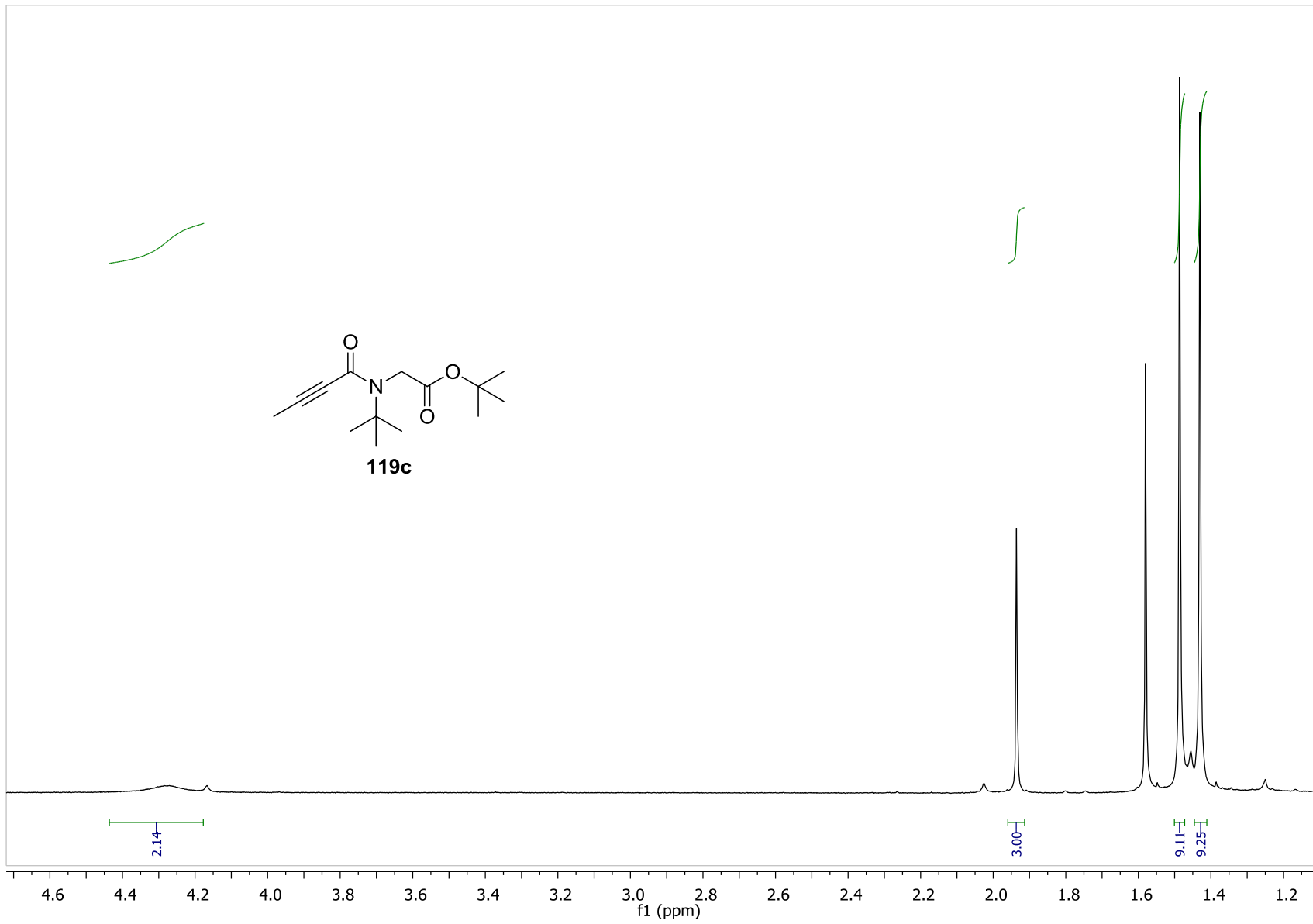


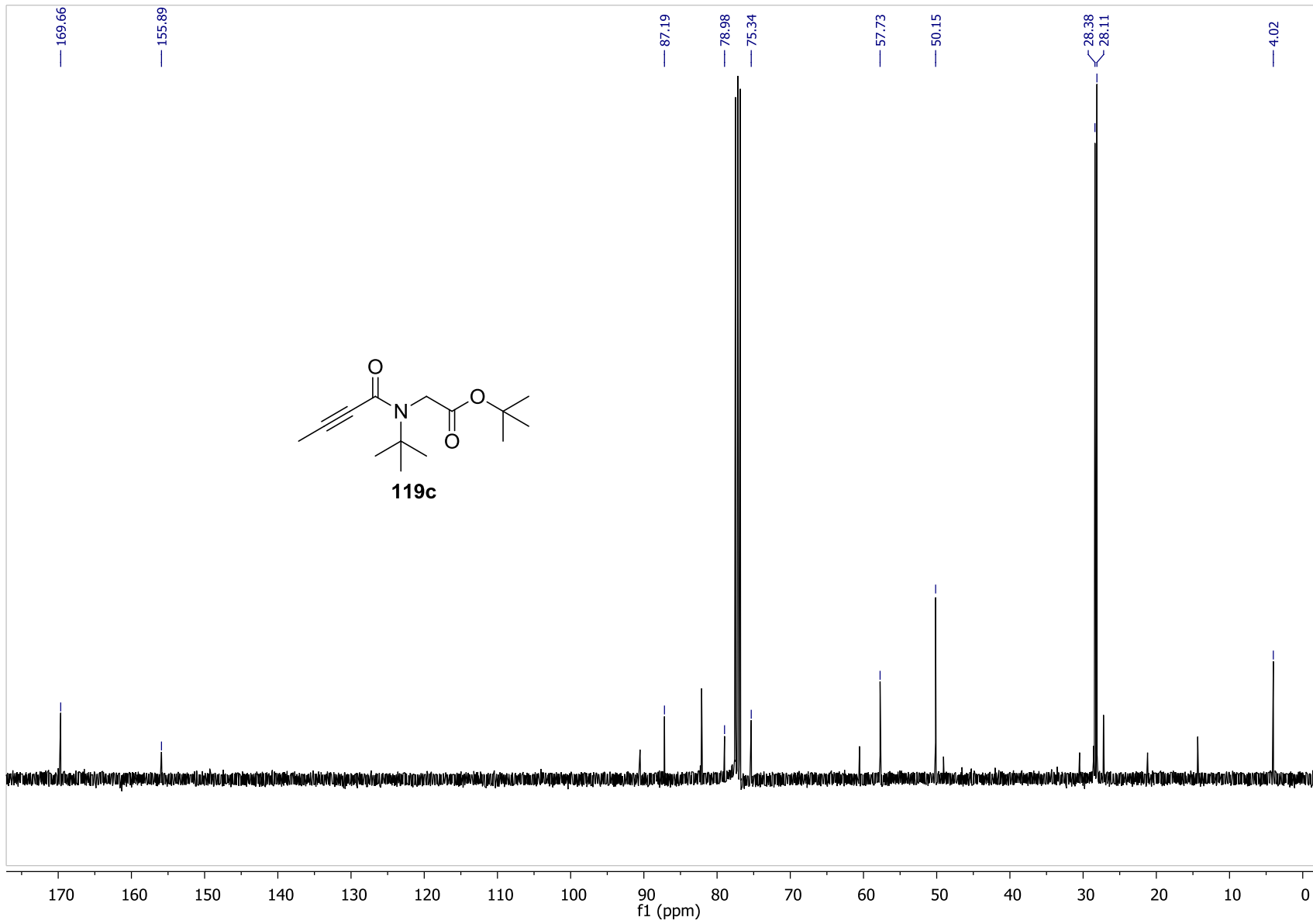
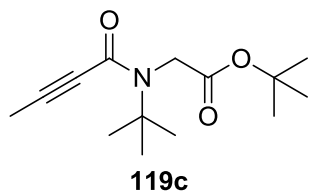


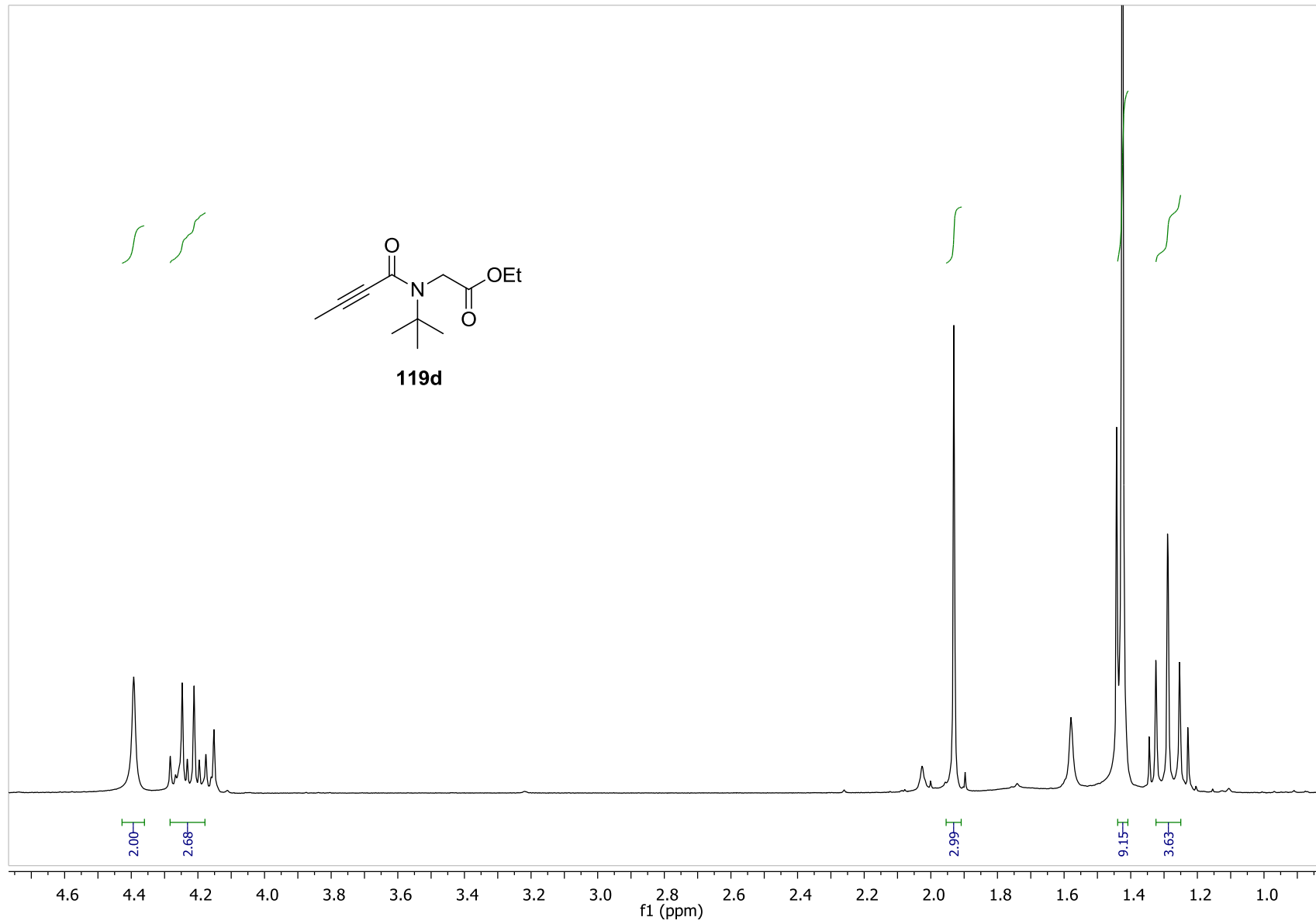
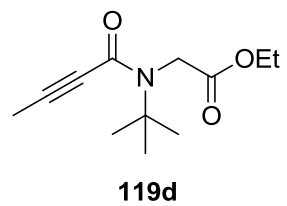


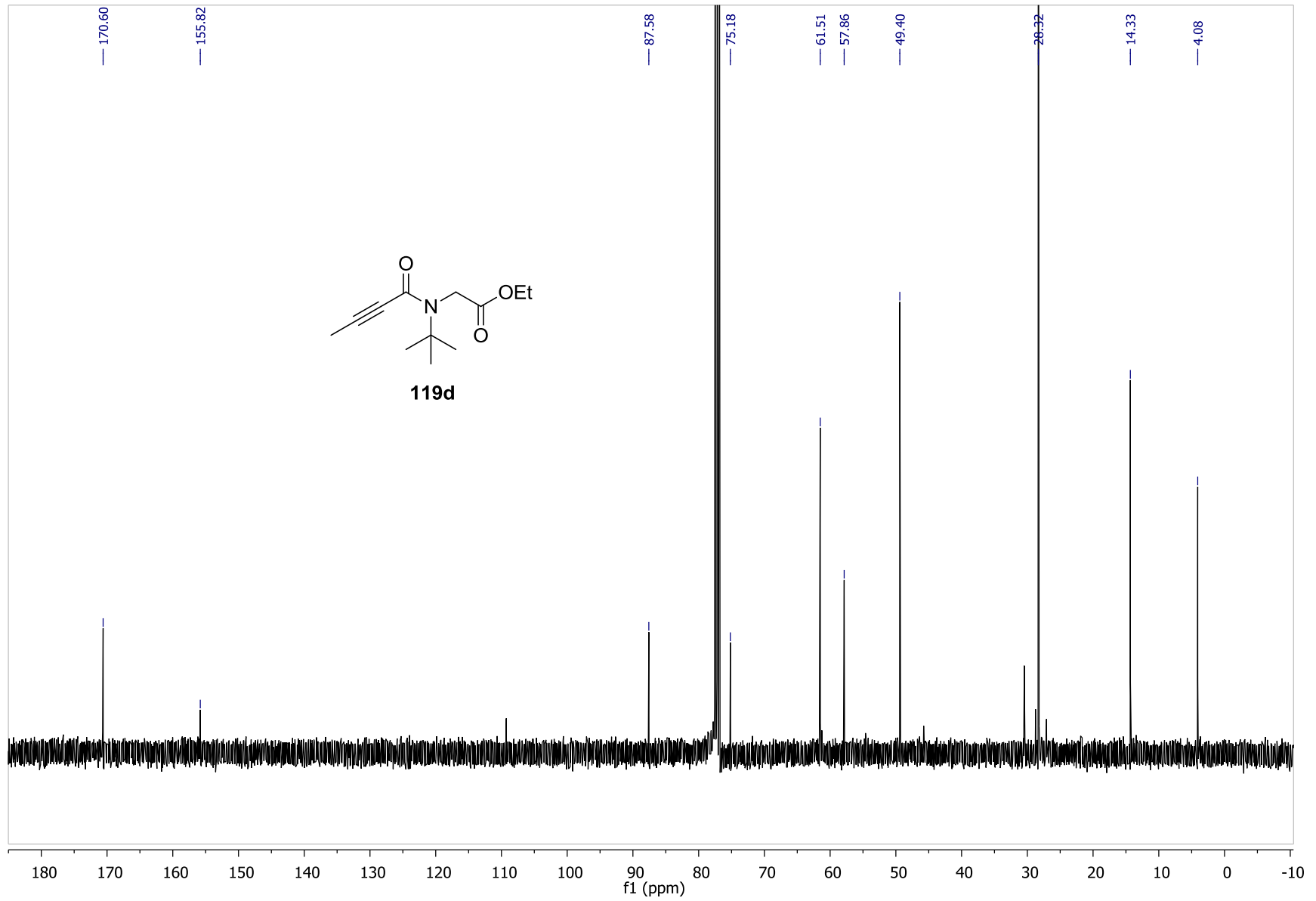
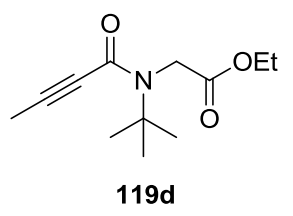


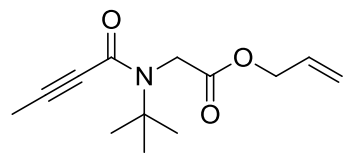
119c



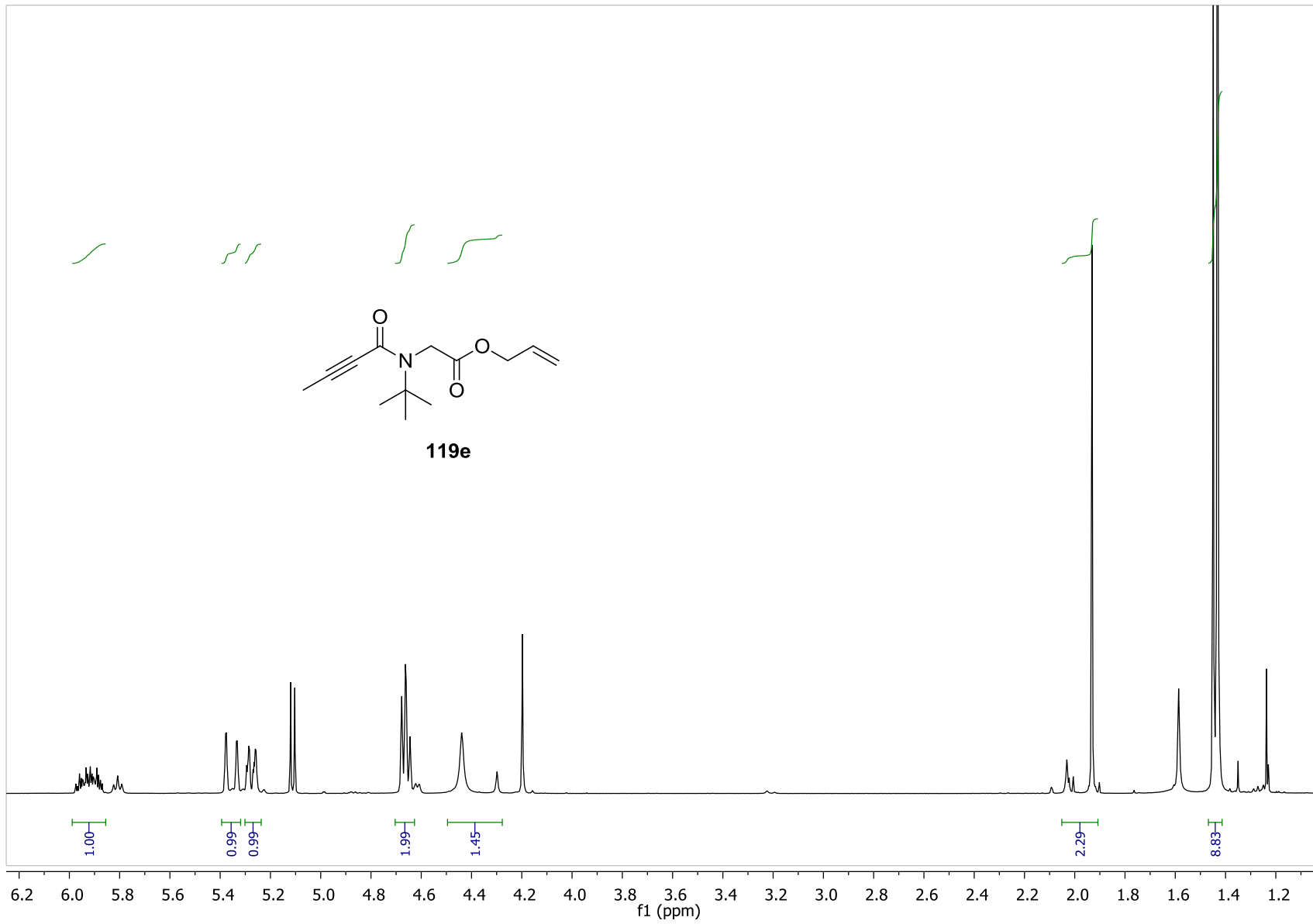


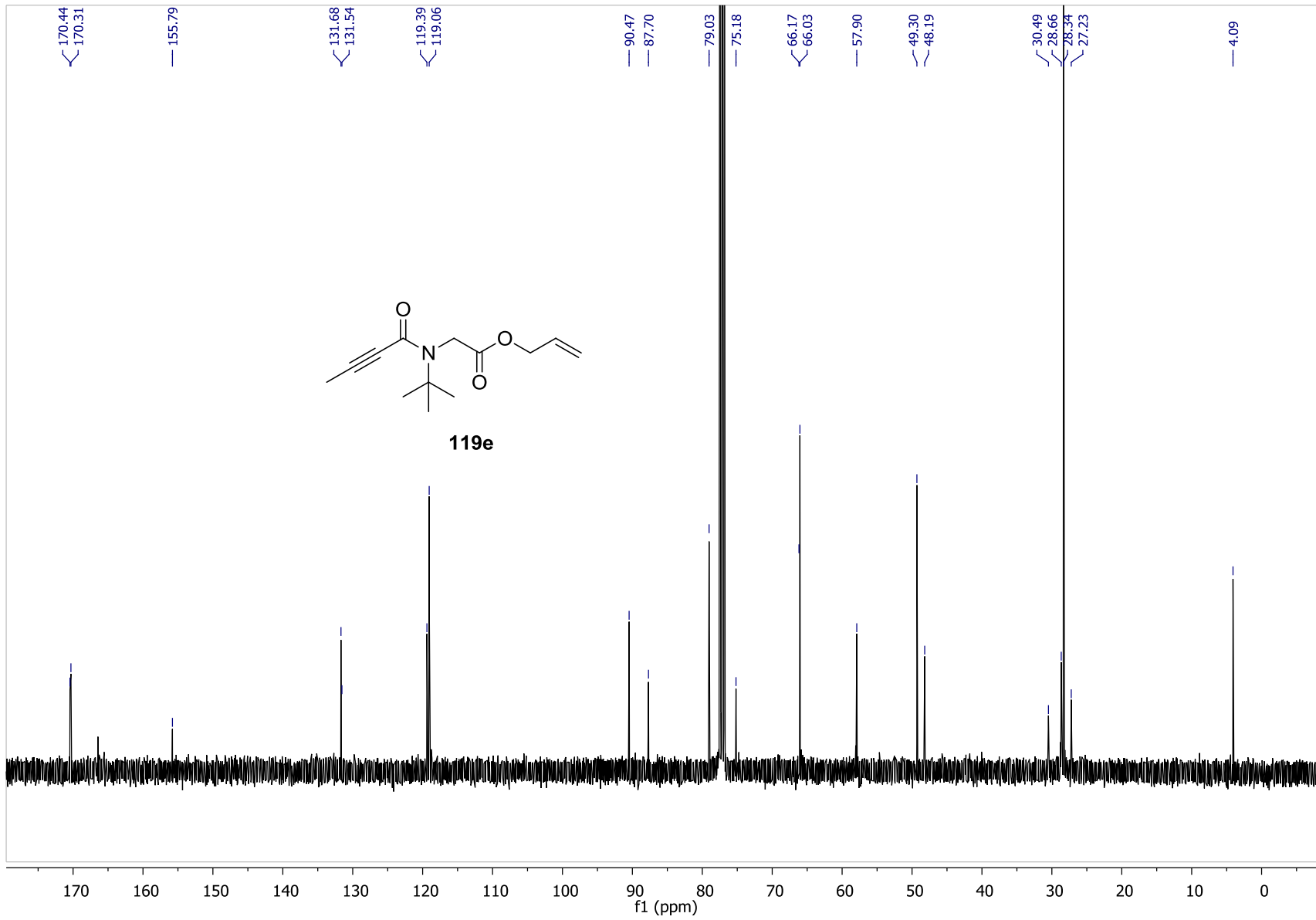


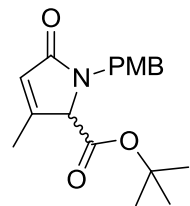




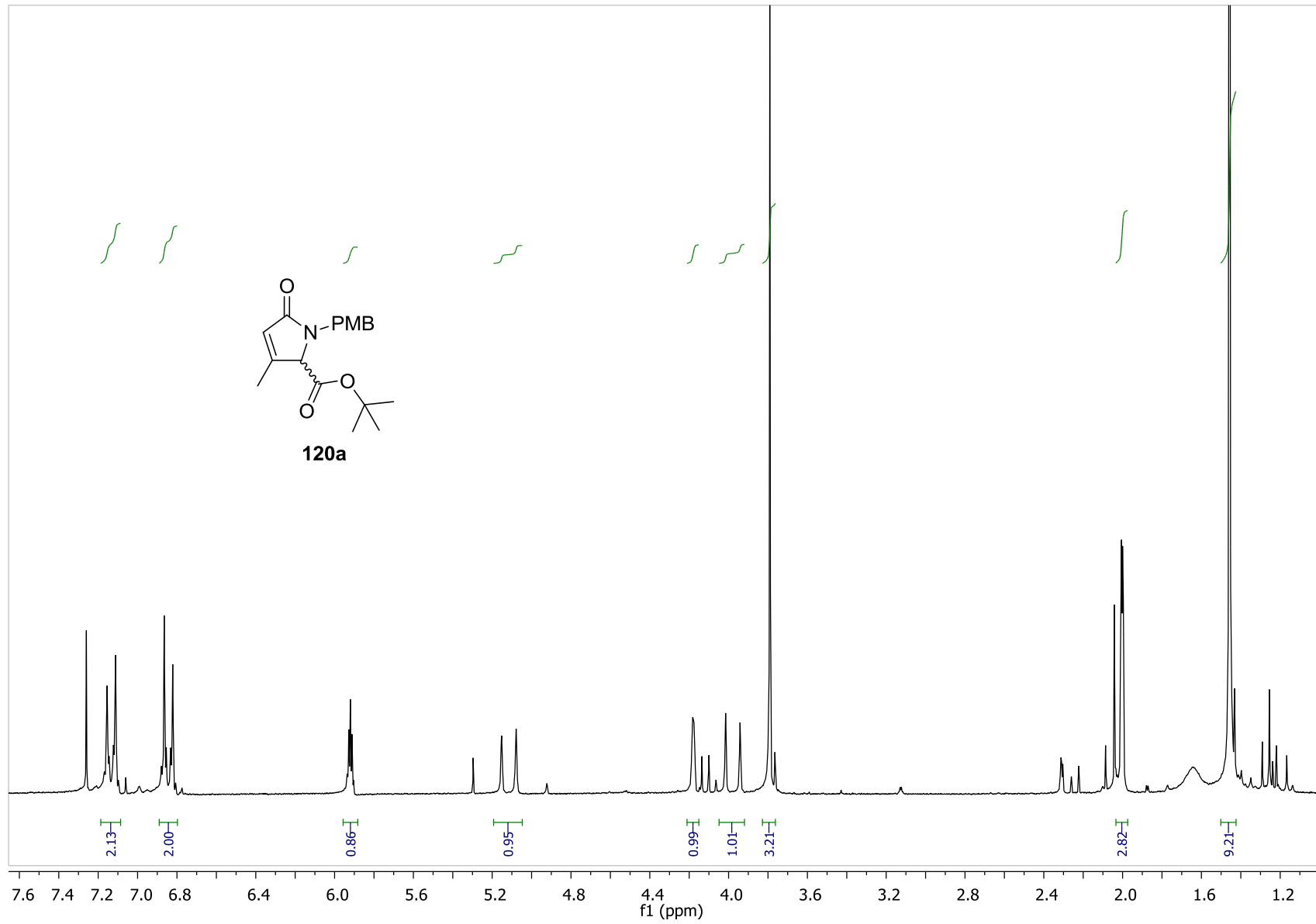
119e

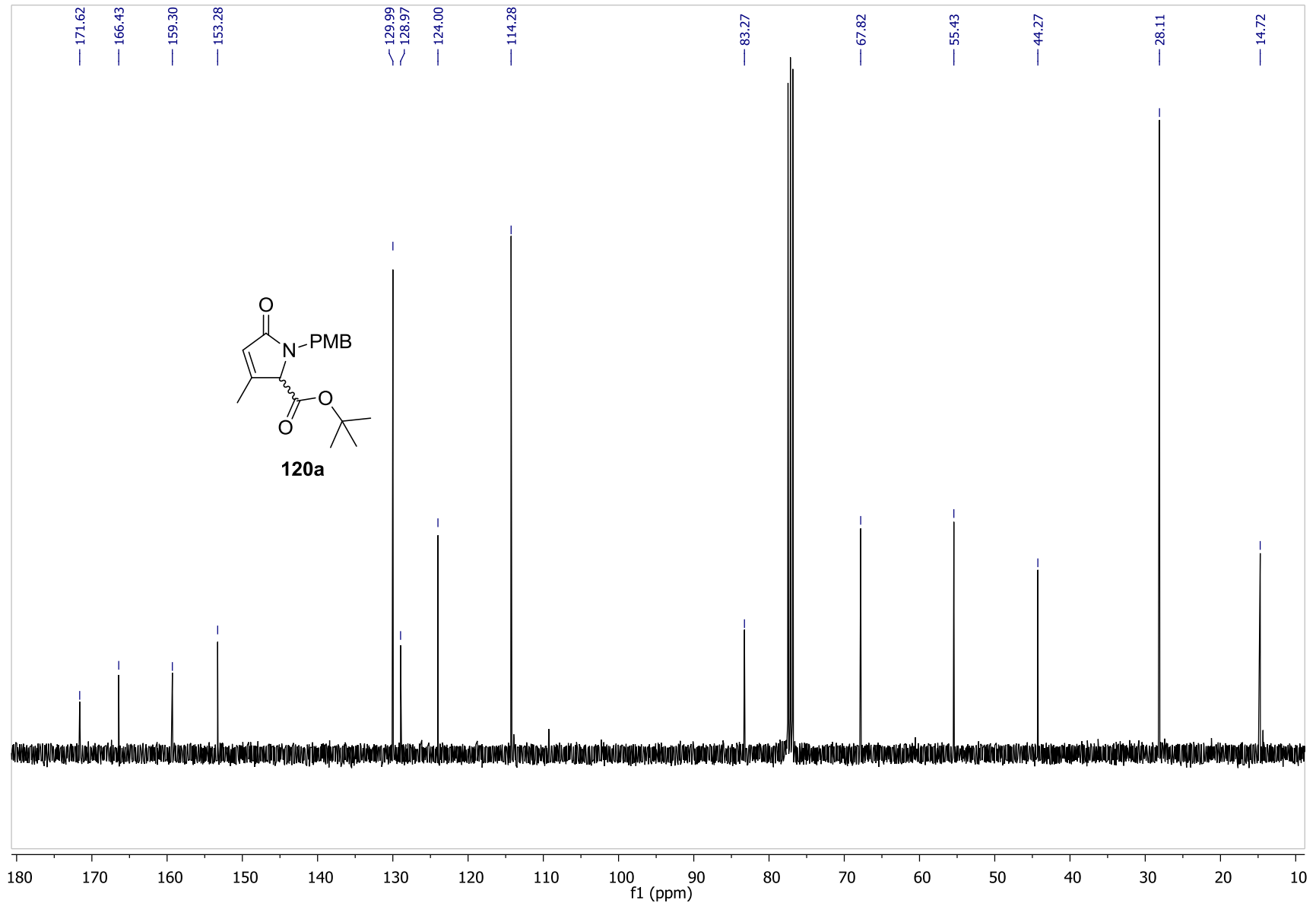


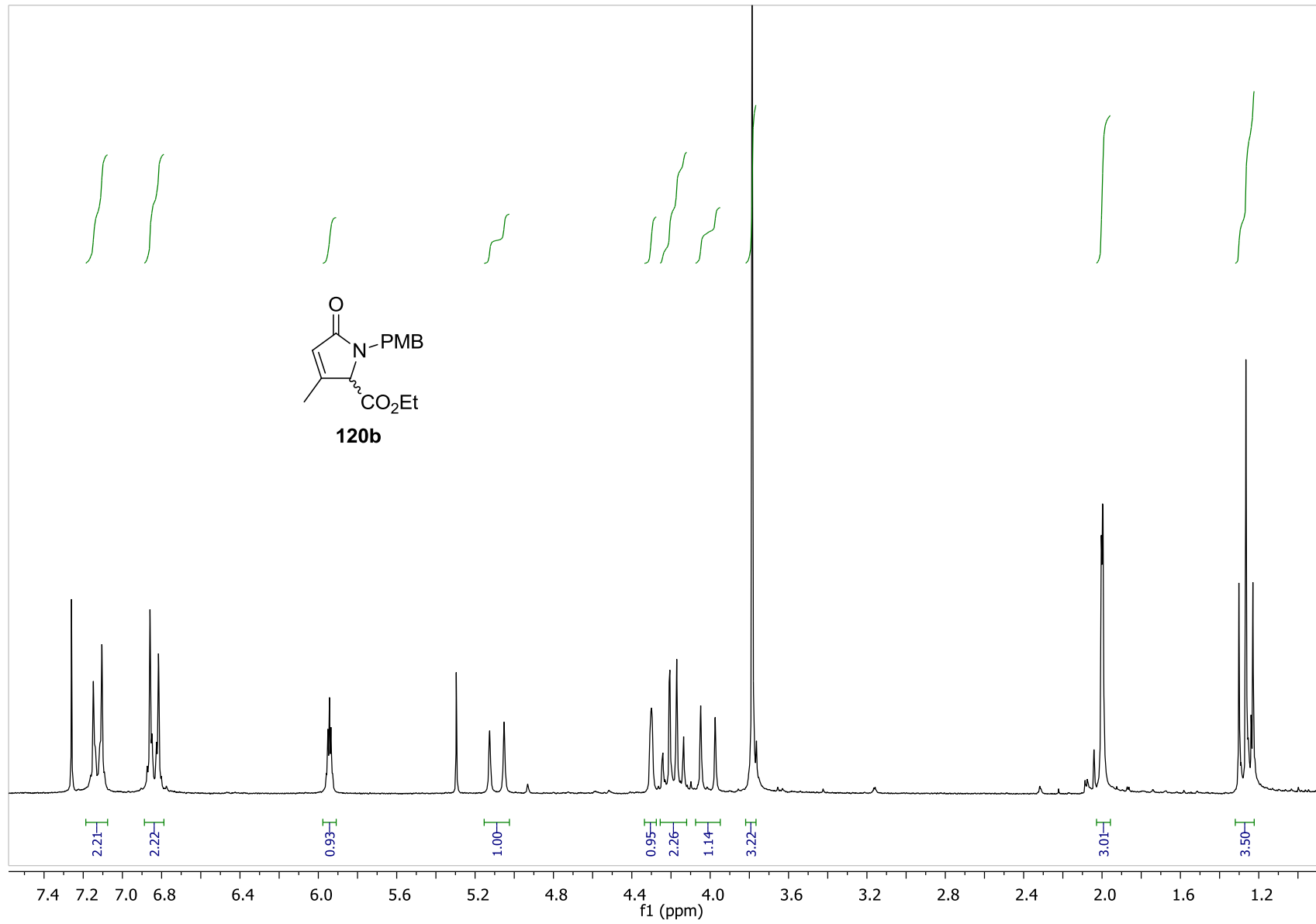
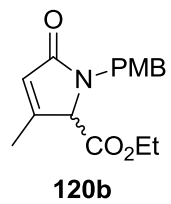


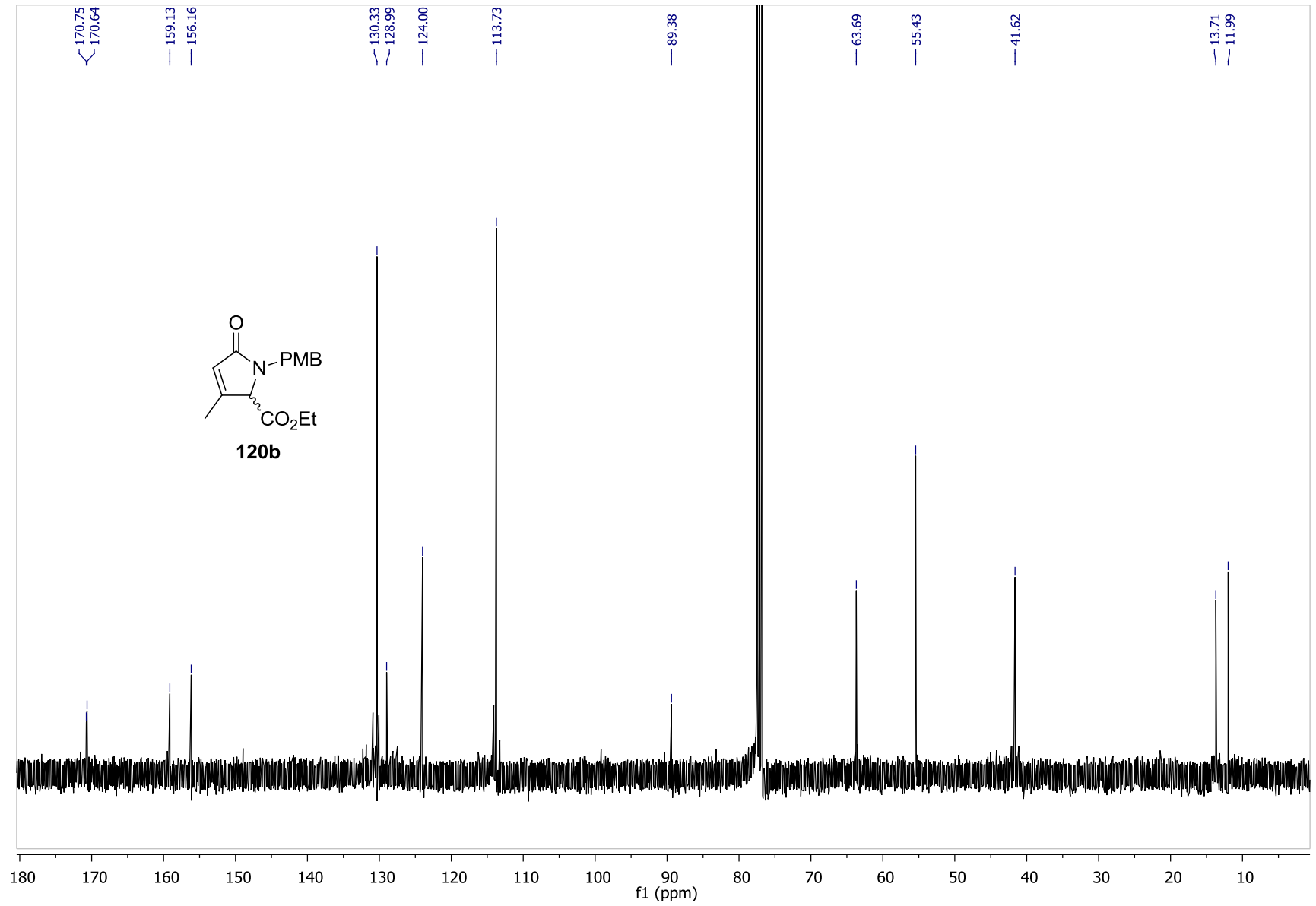


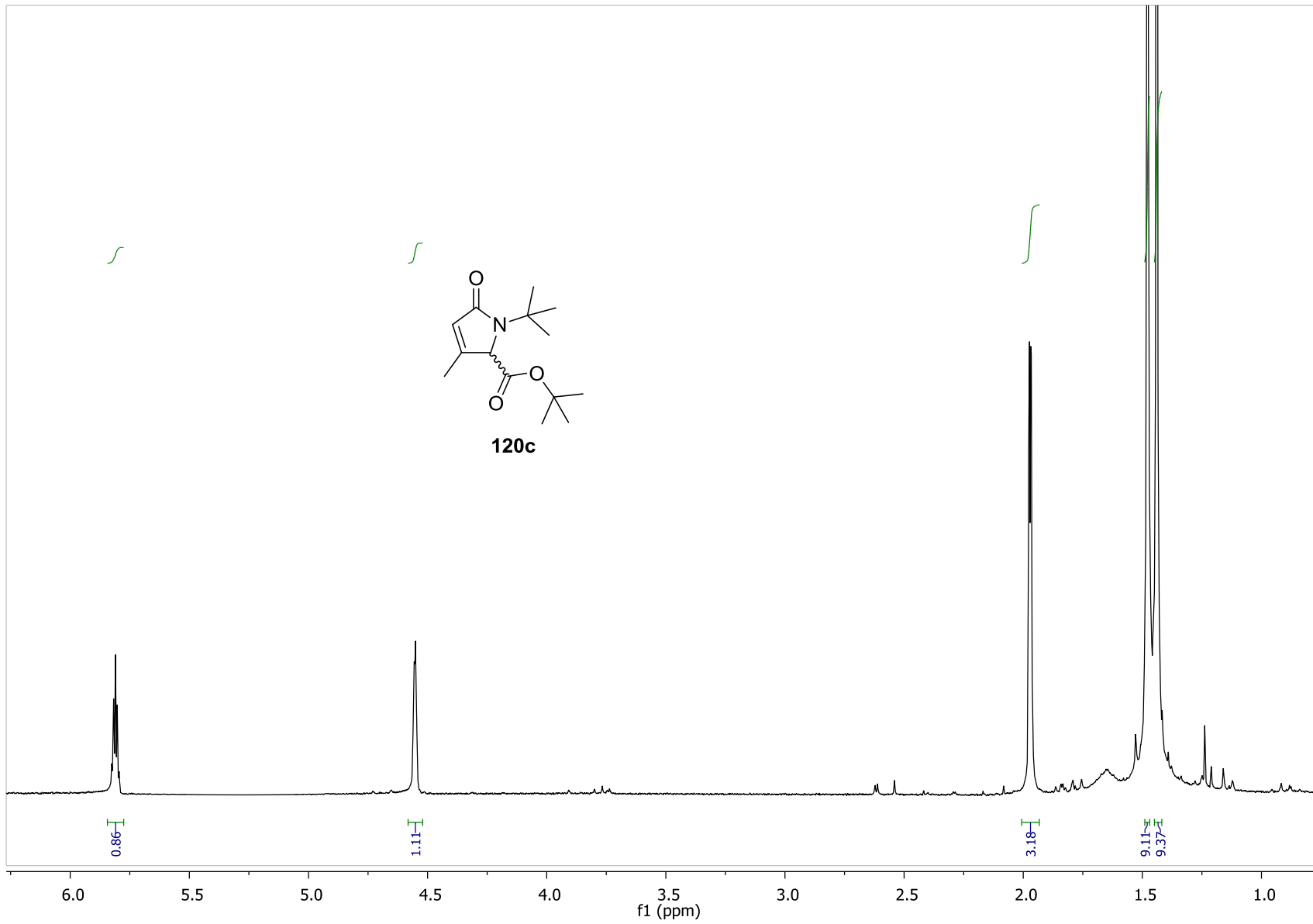
120a

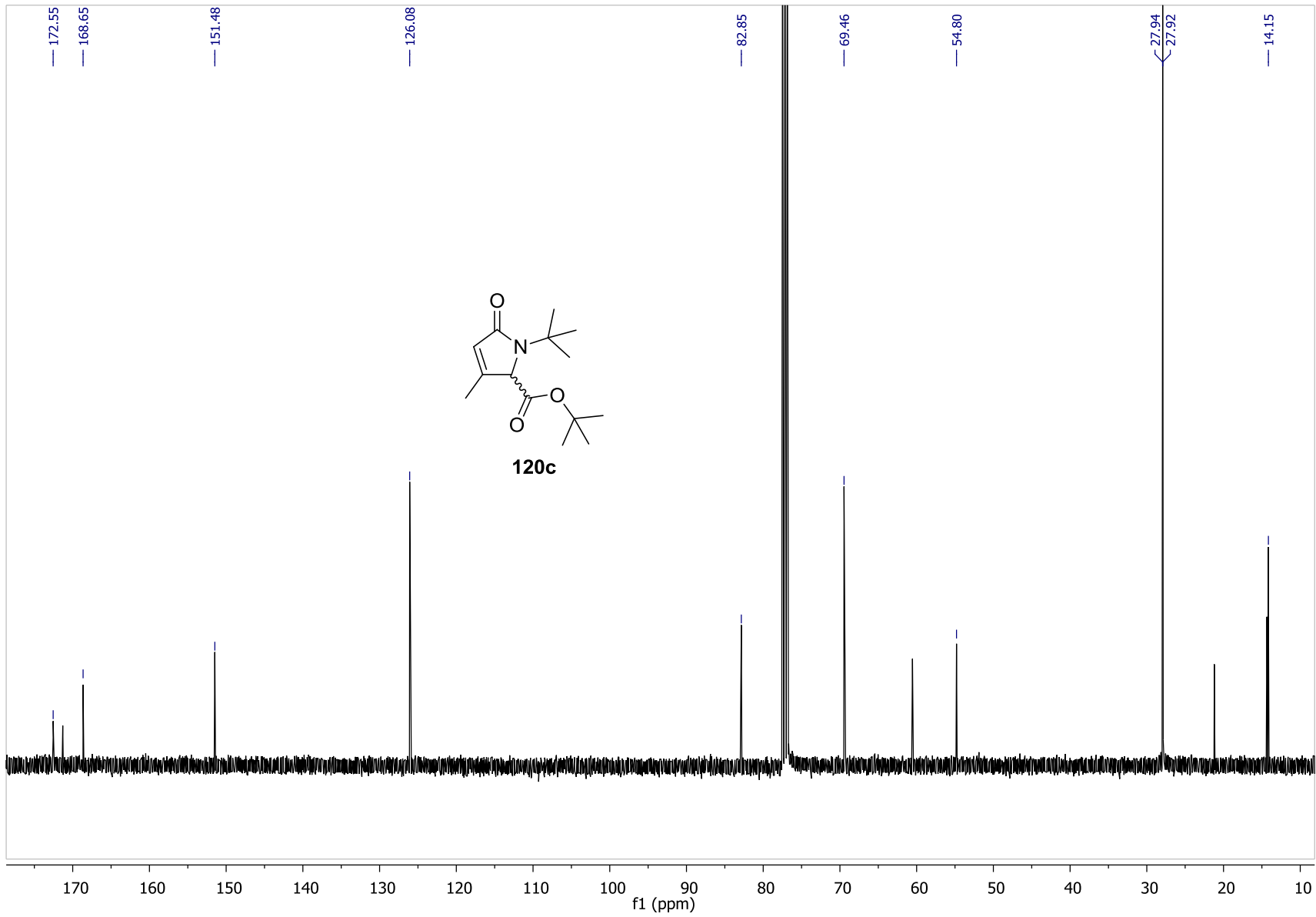


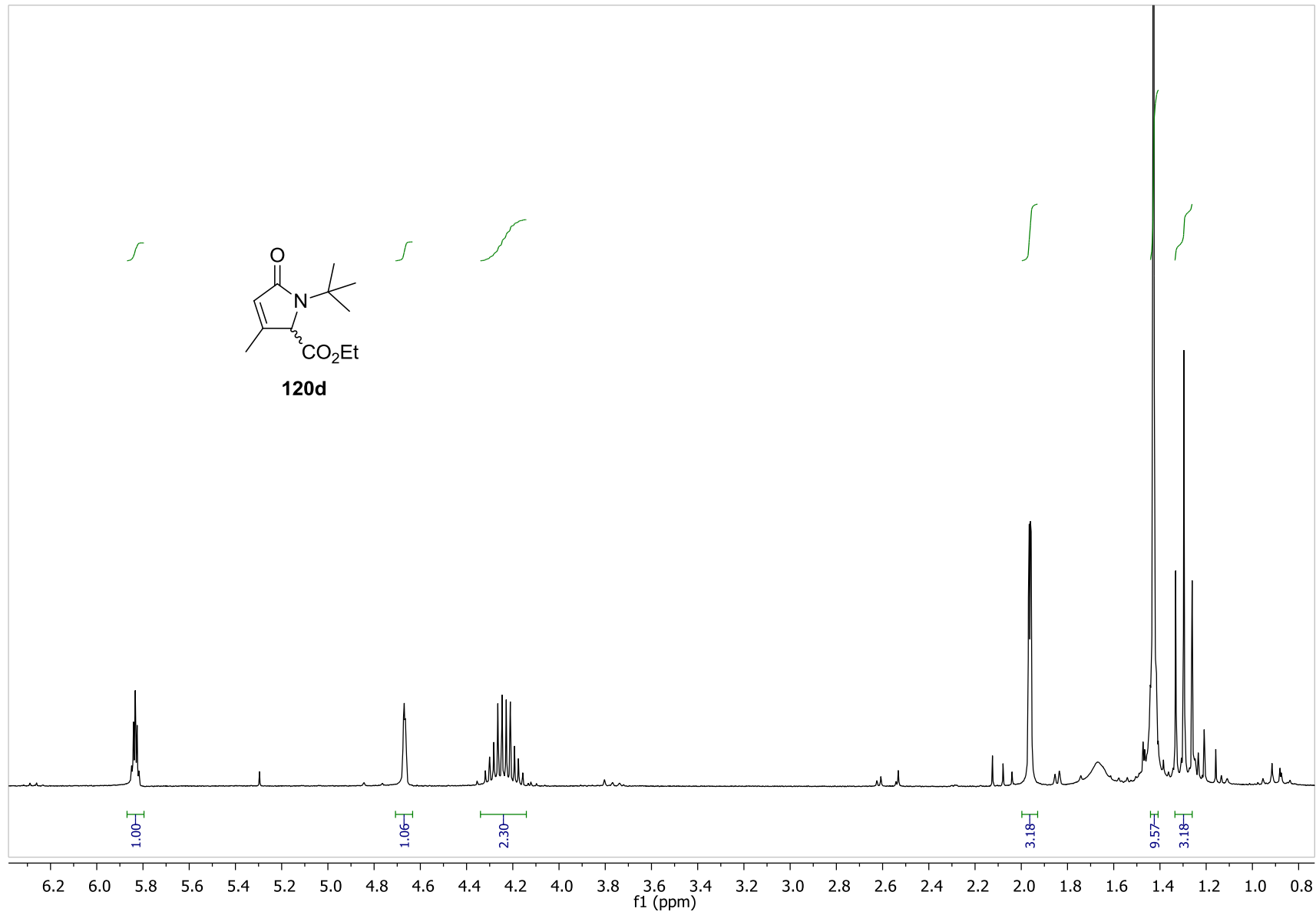
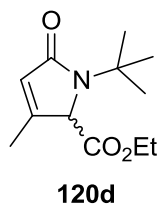


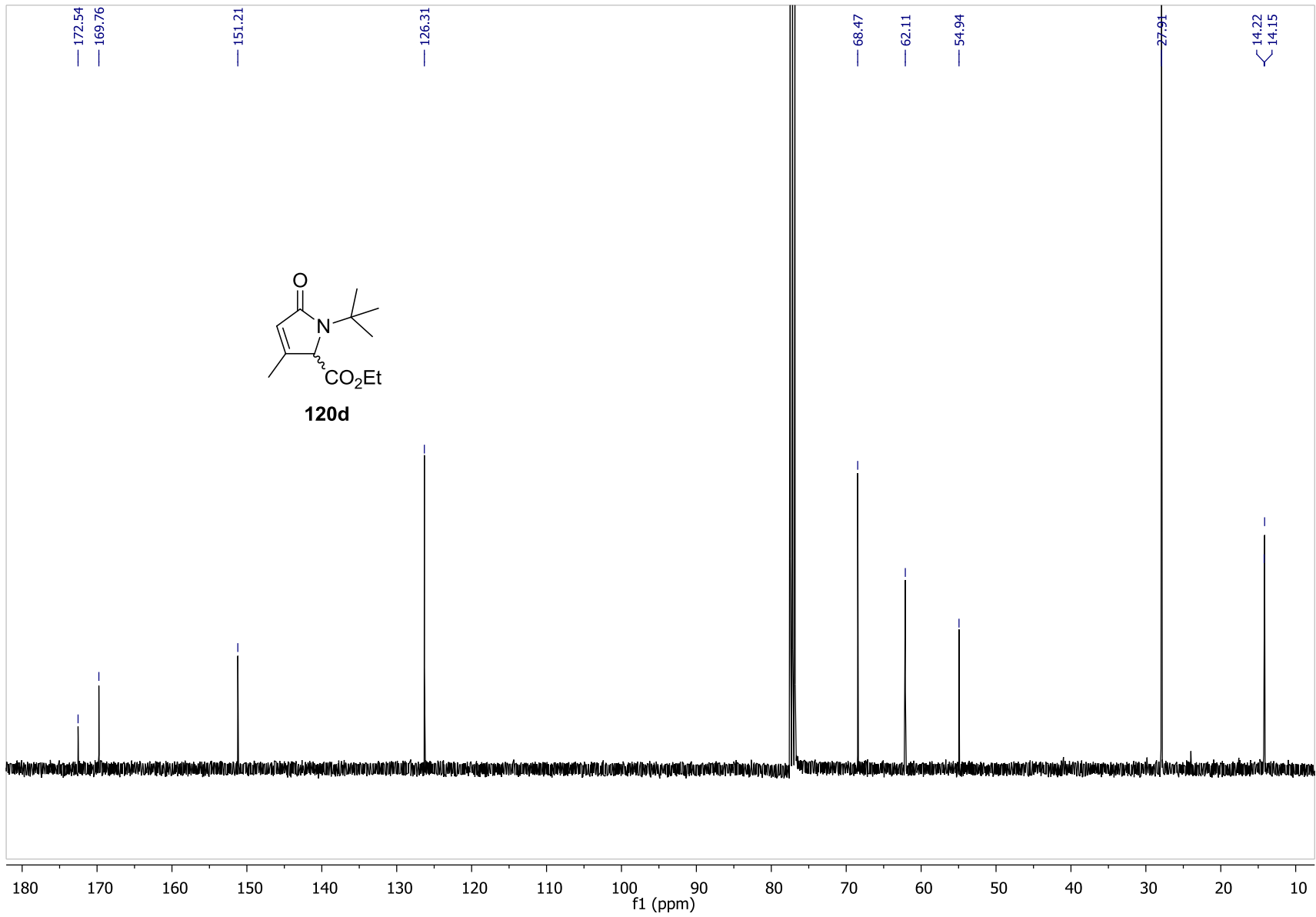


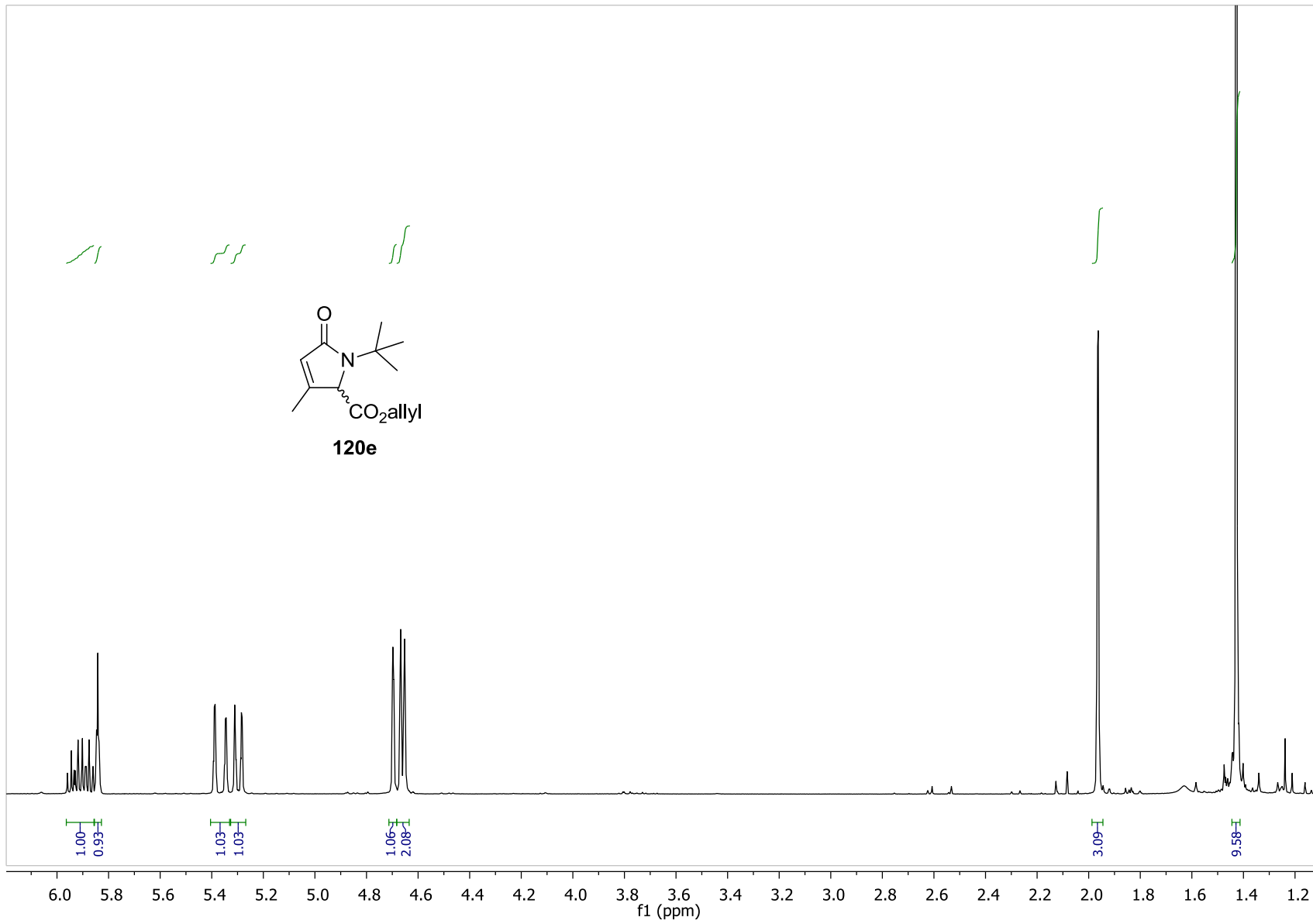
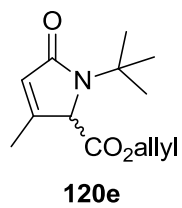


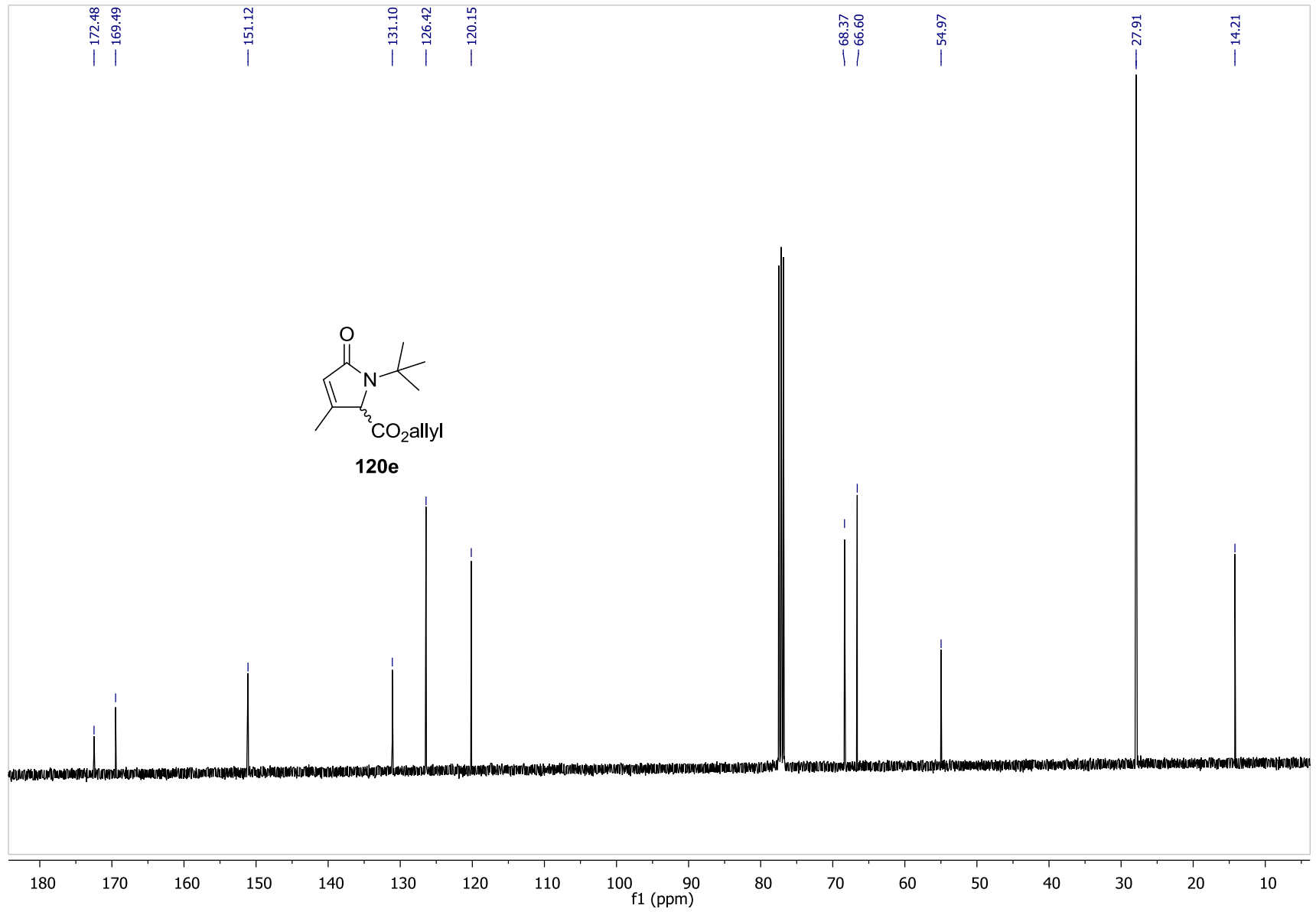
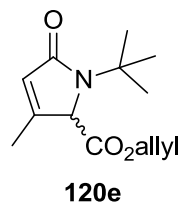


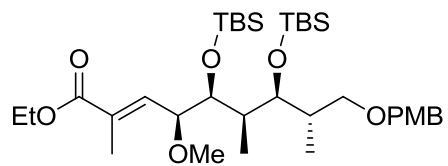




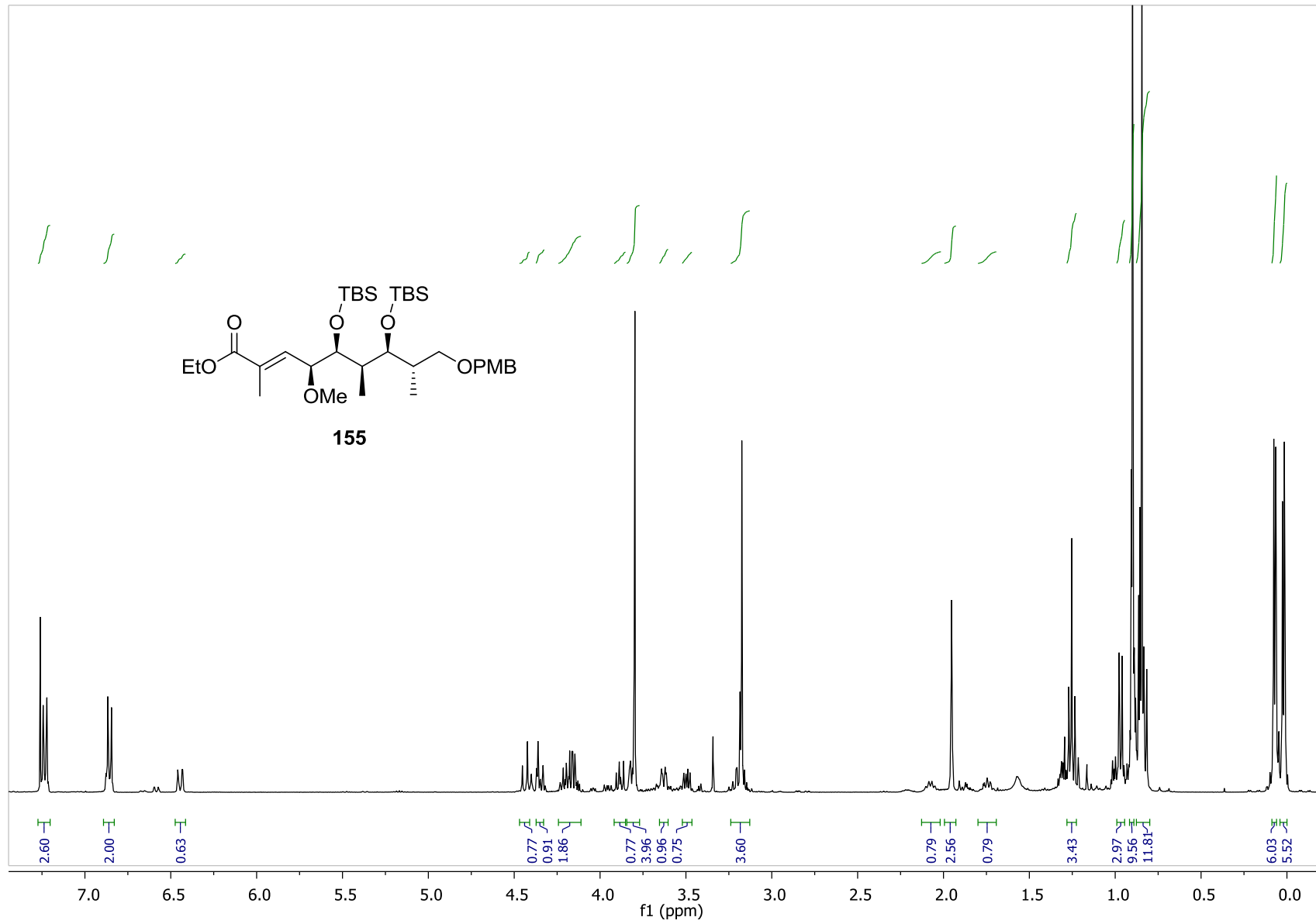


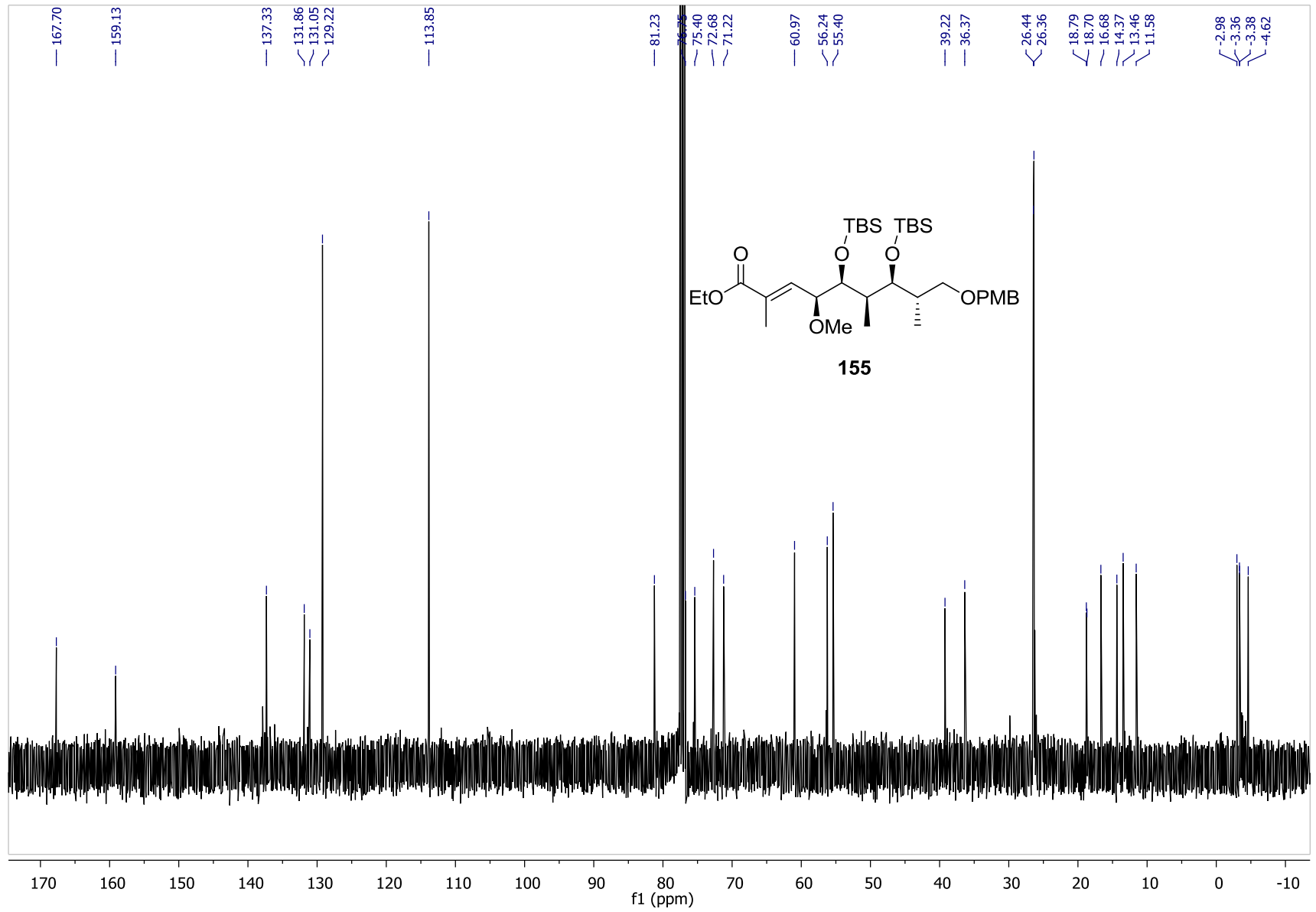


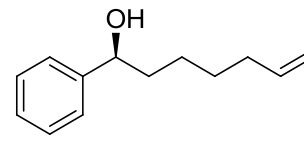




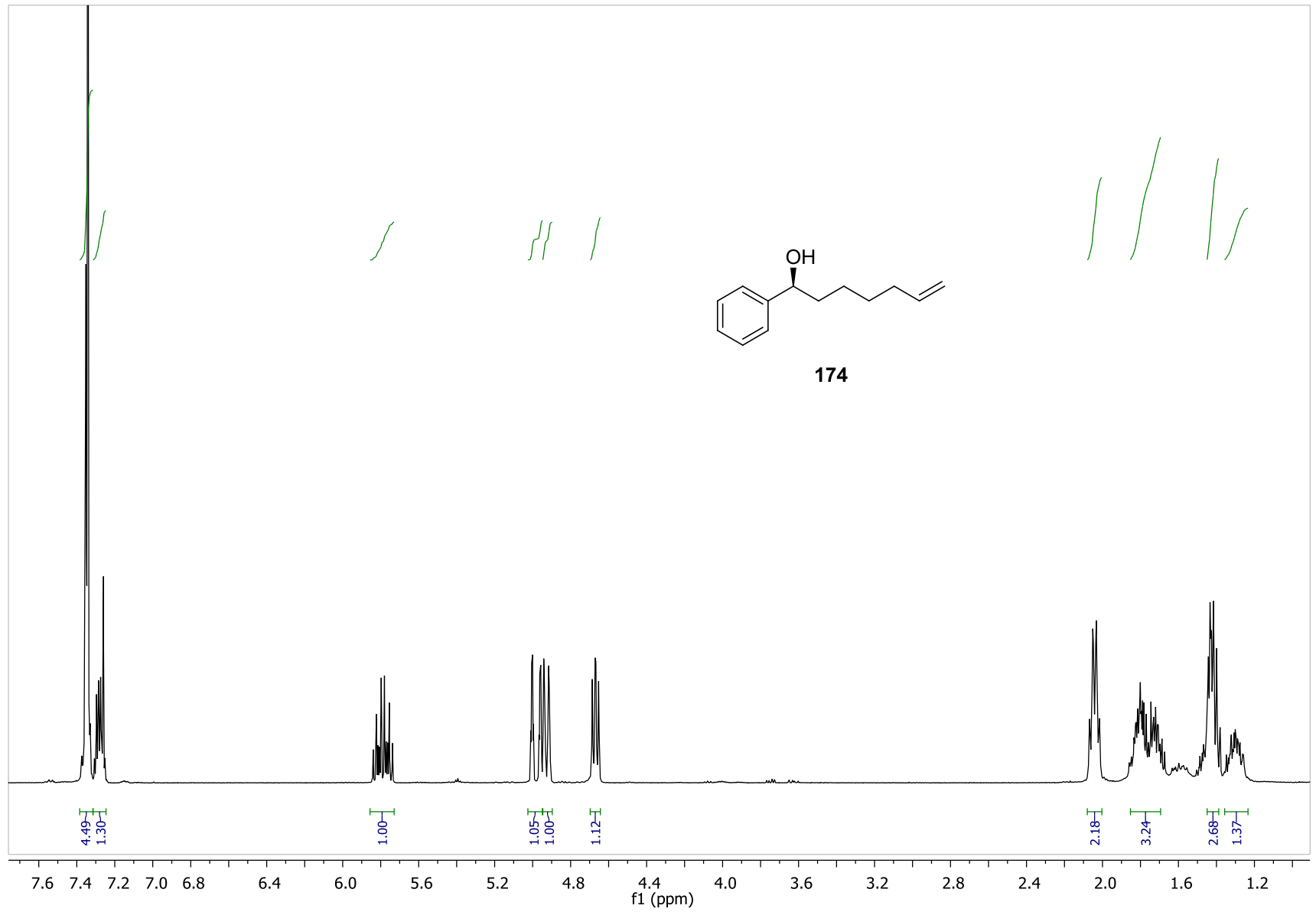
155

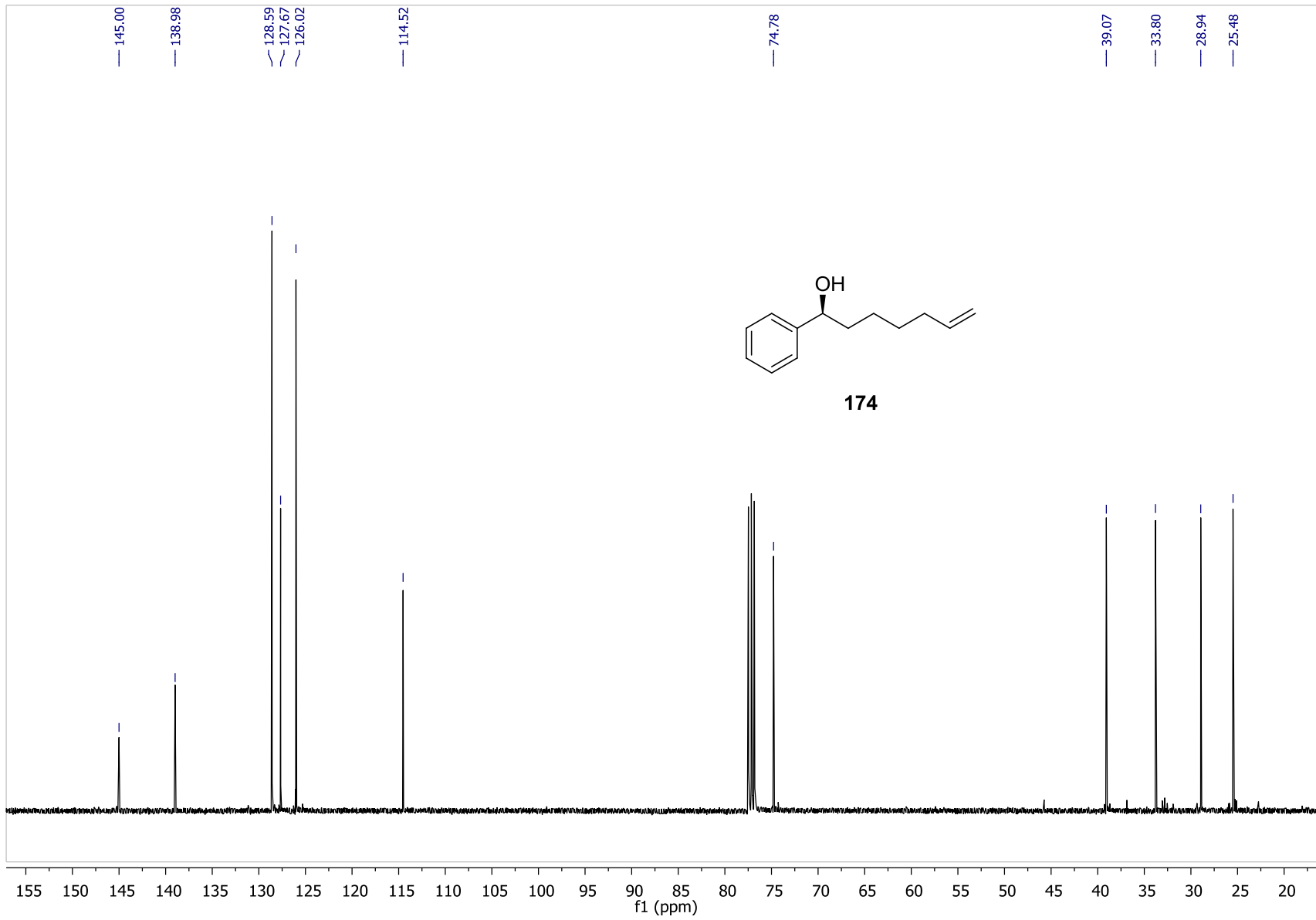


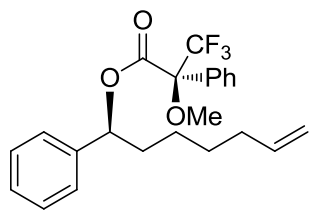




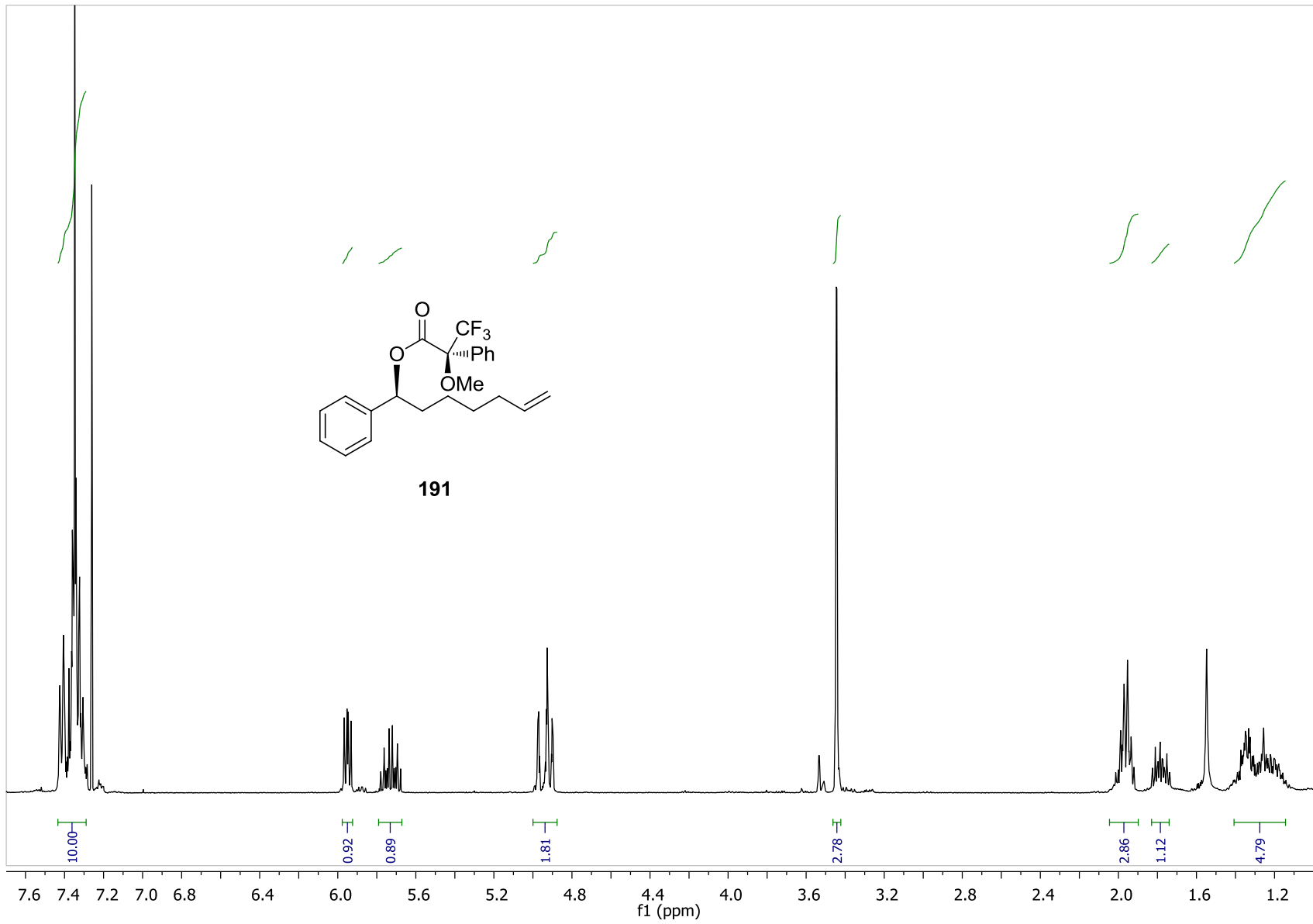
174

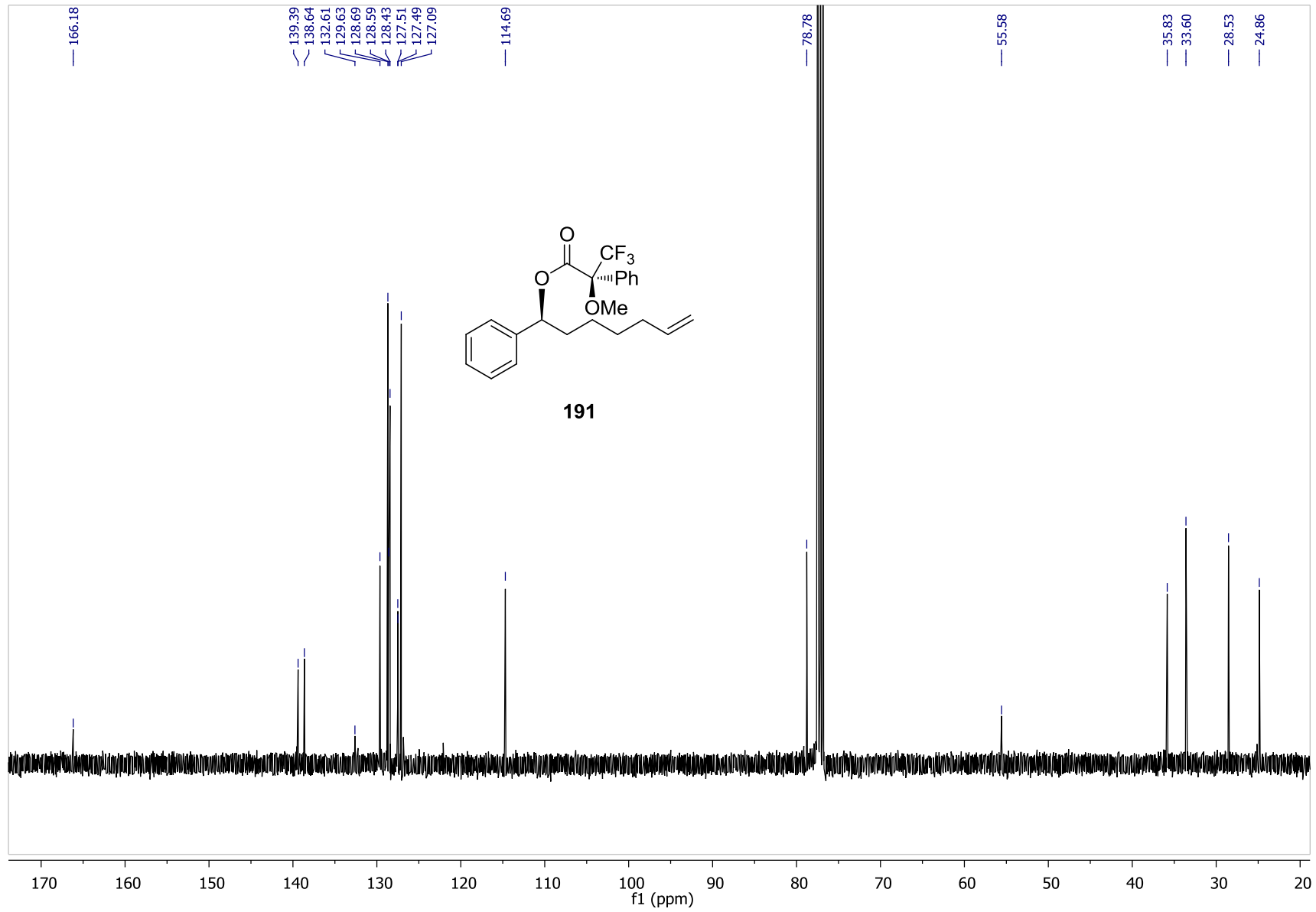


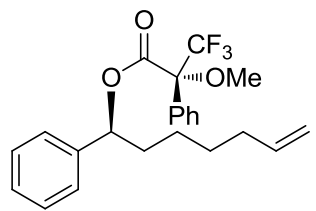




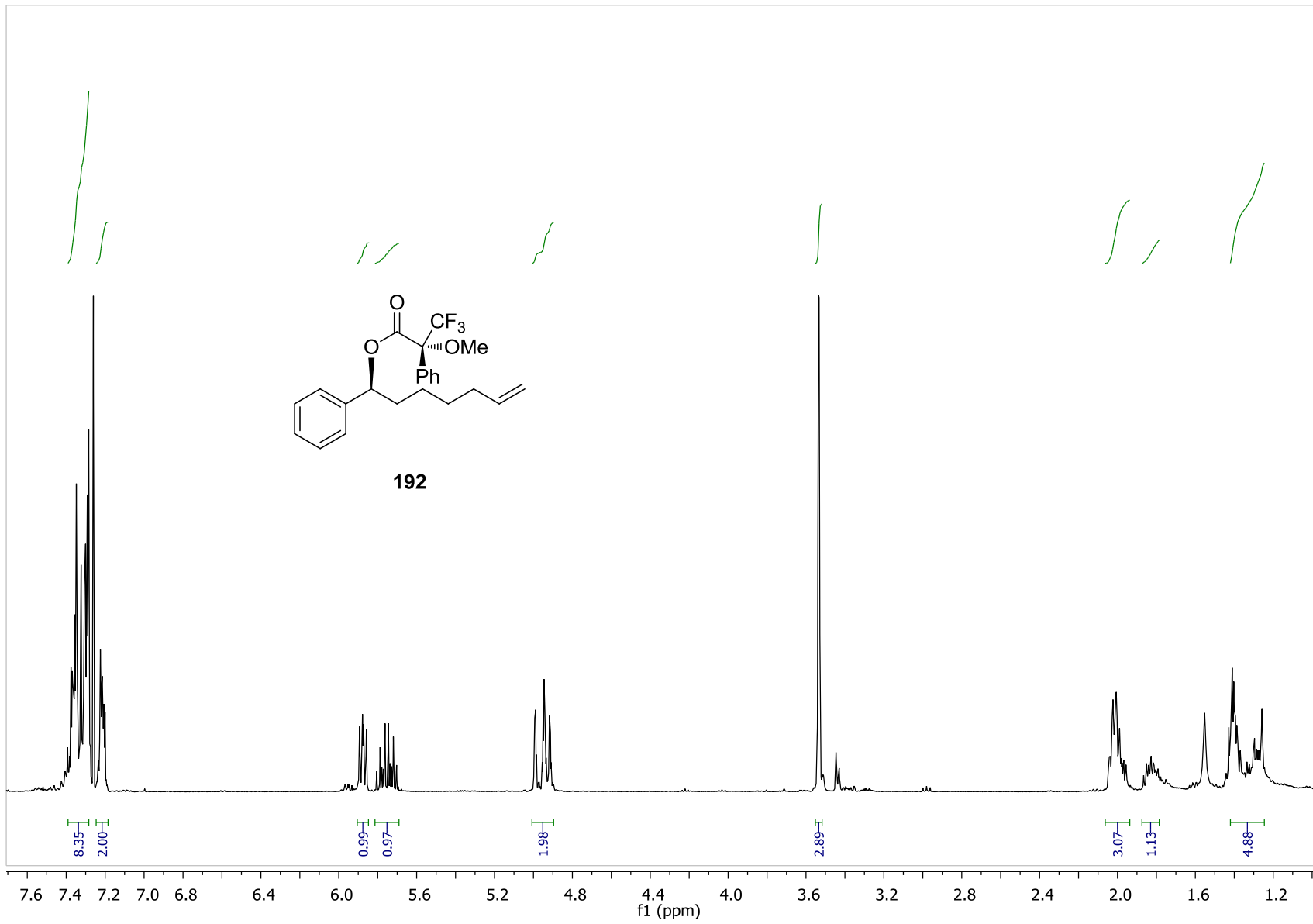
191

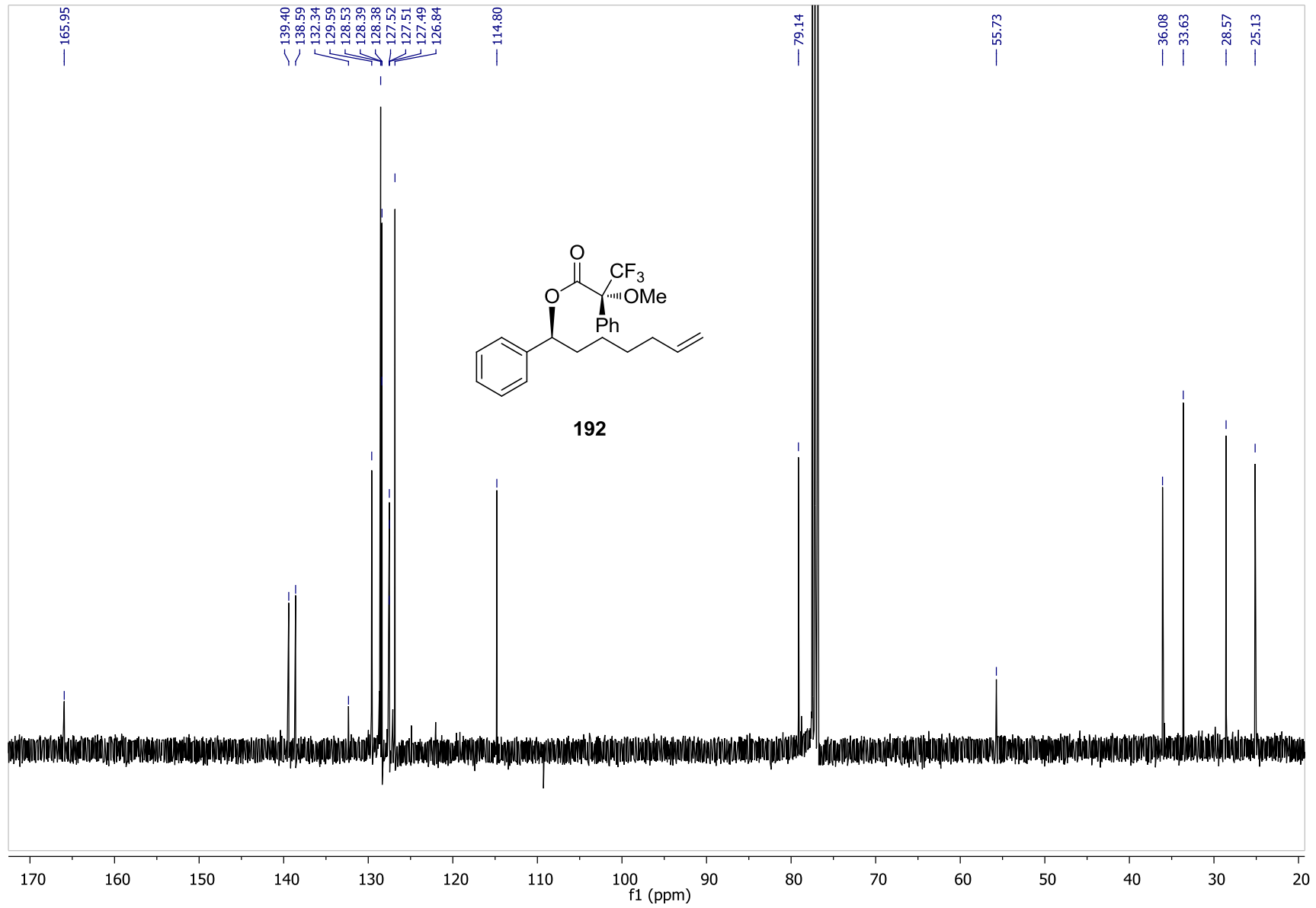


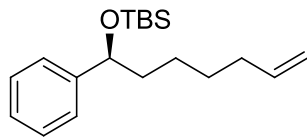




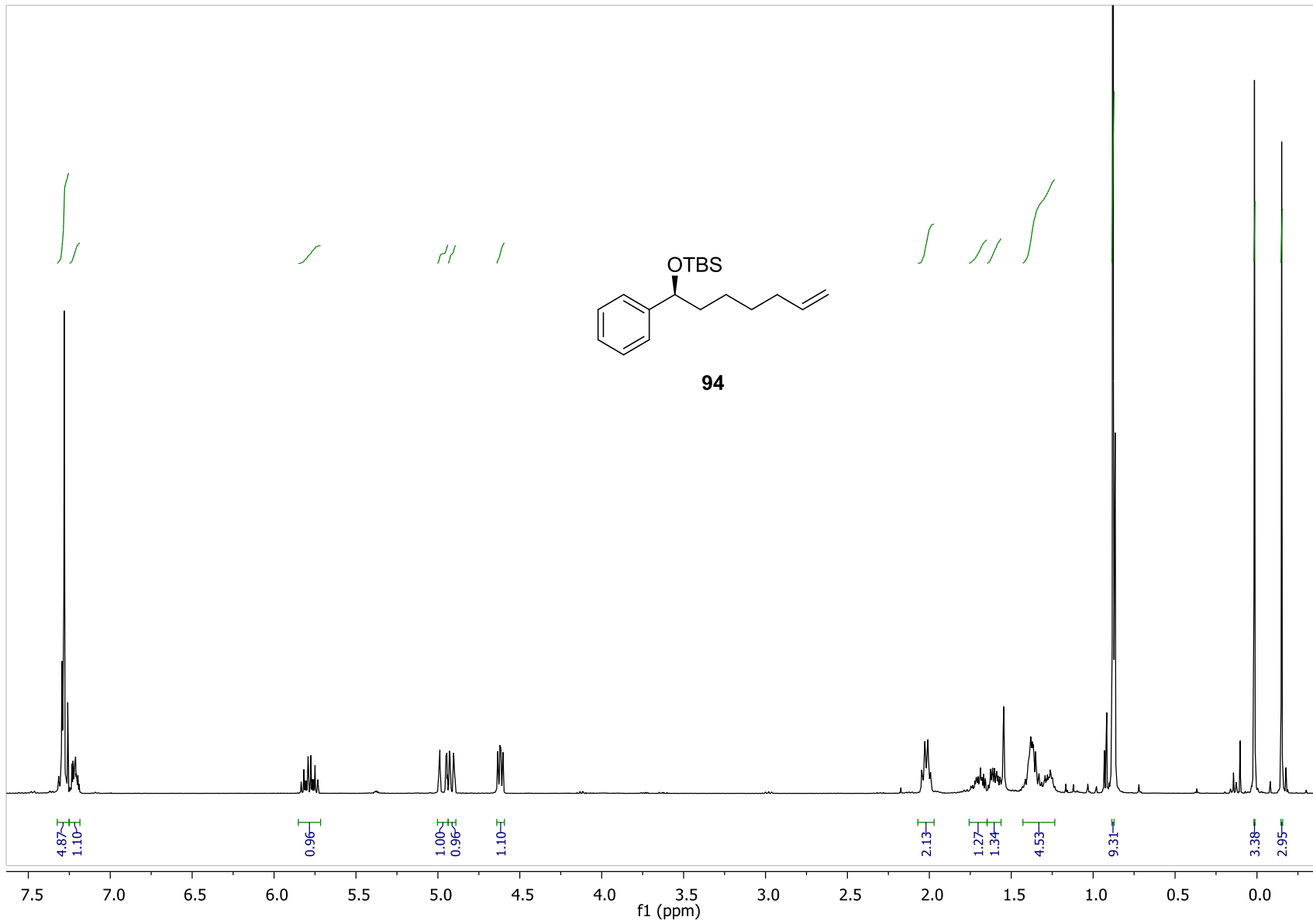
192

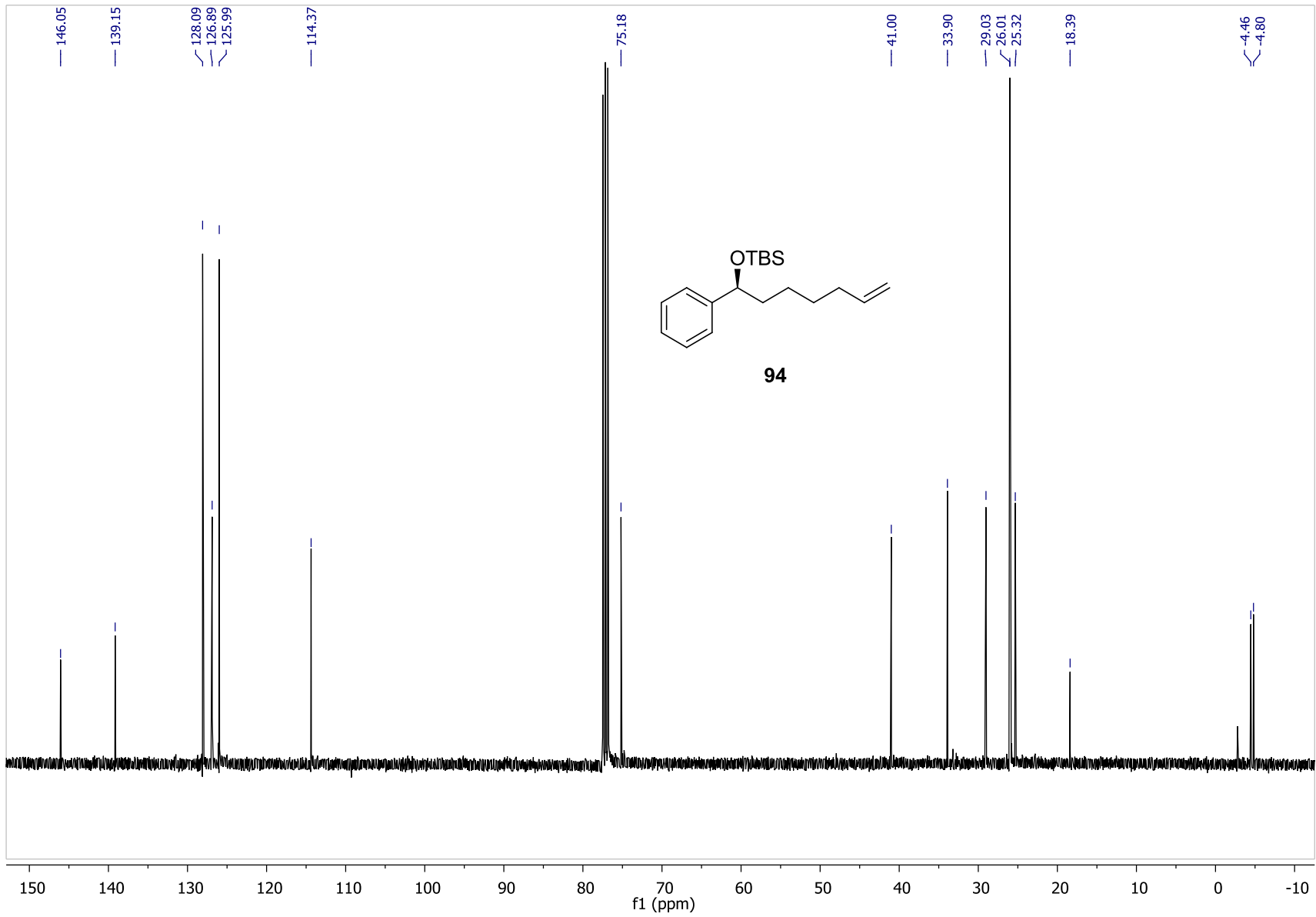


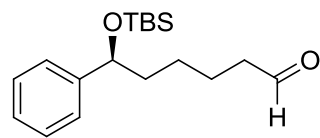




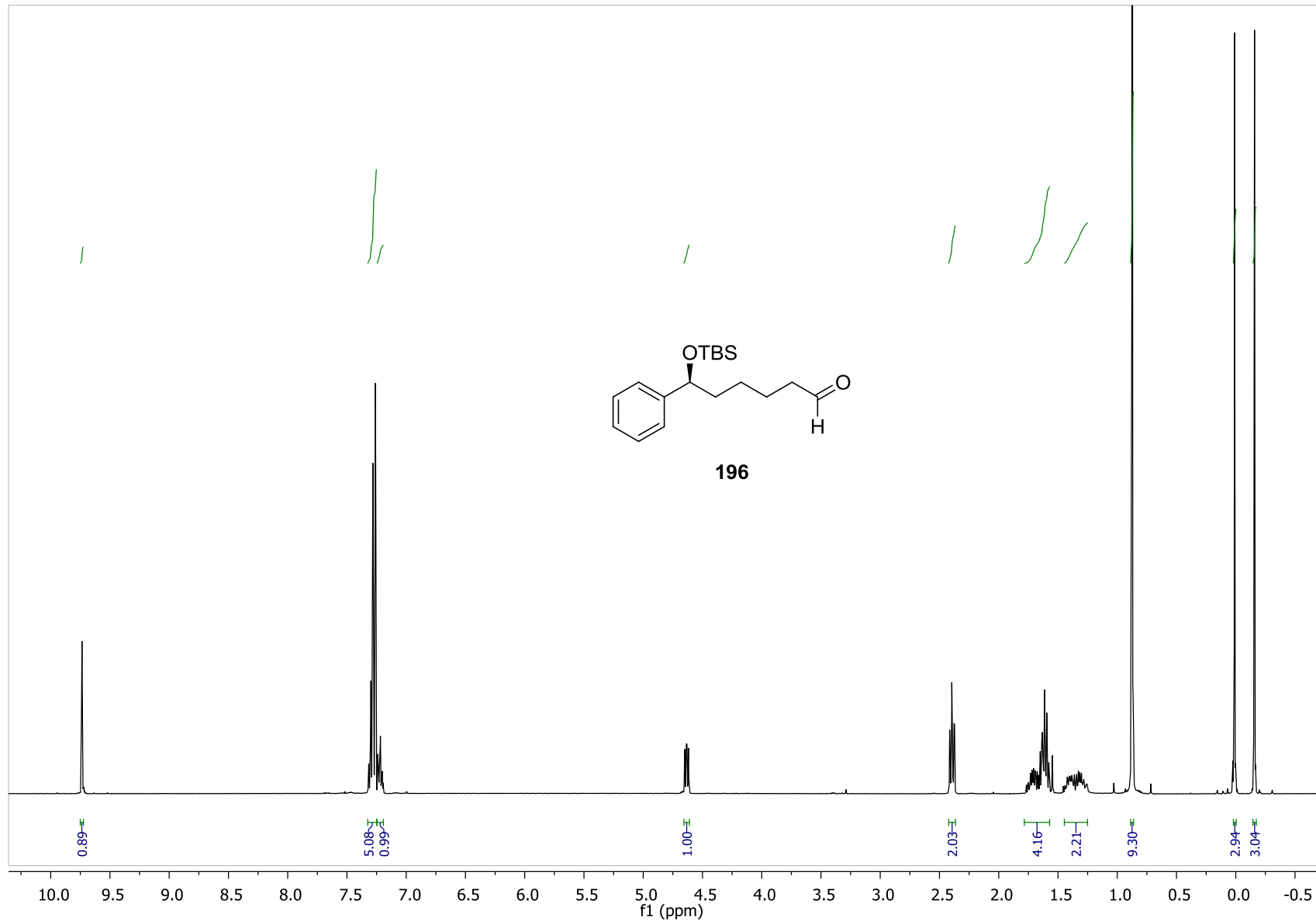
94

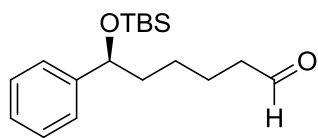




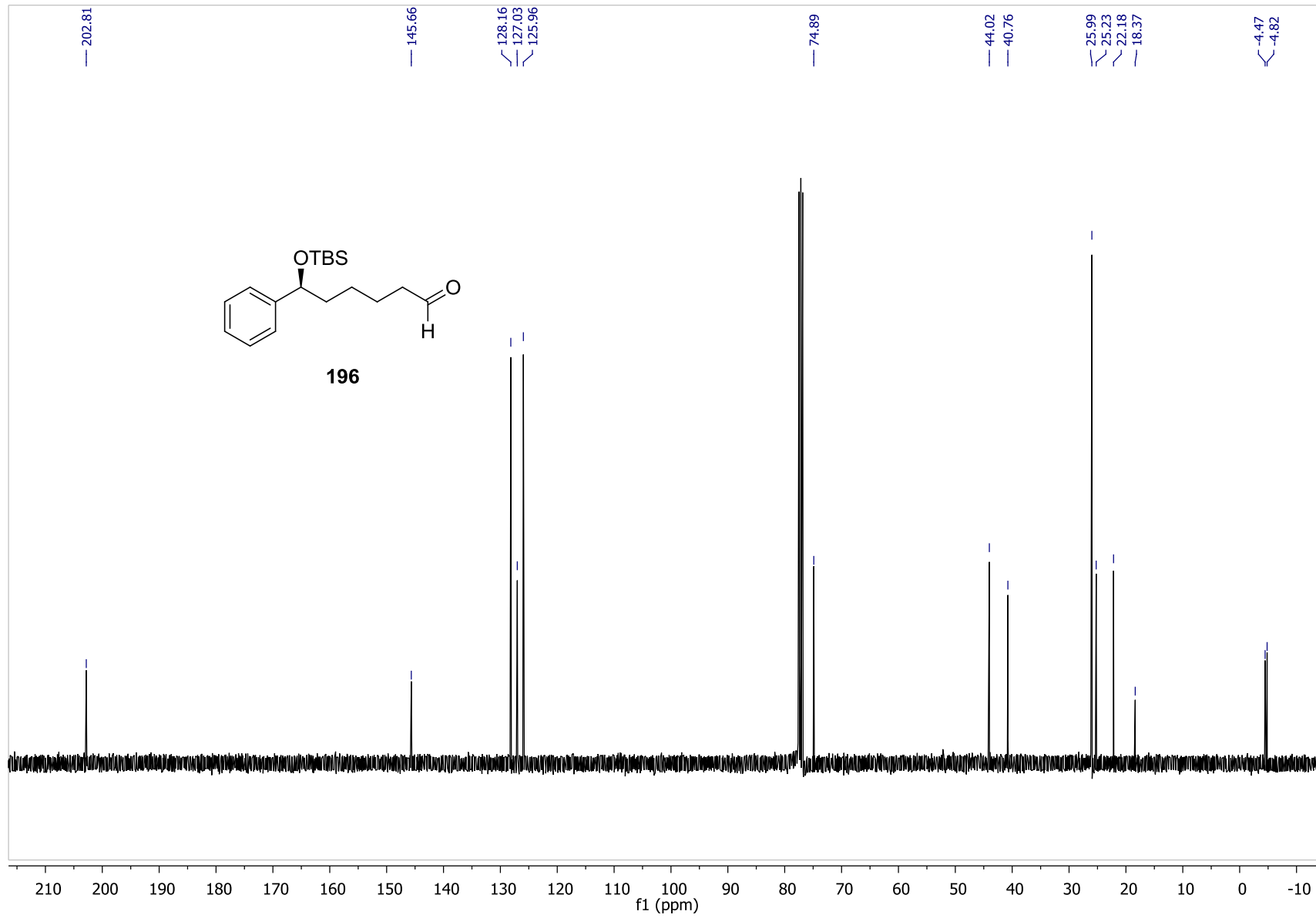


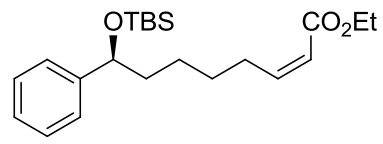
196



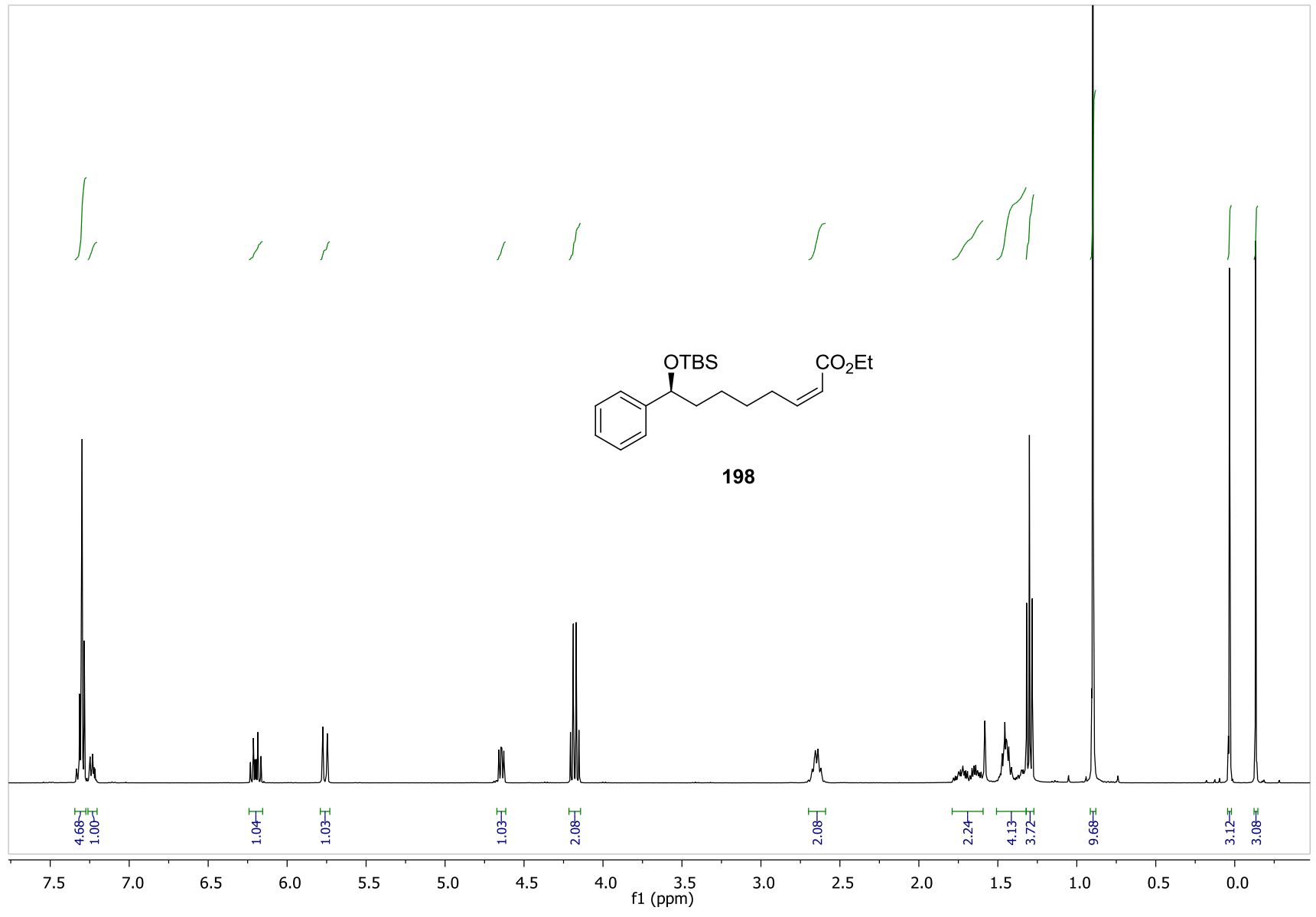


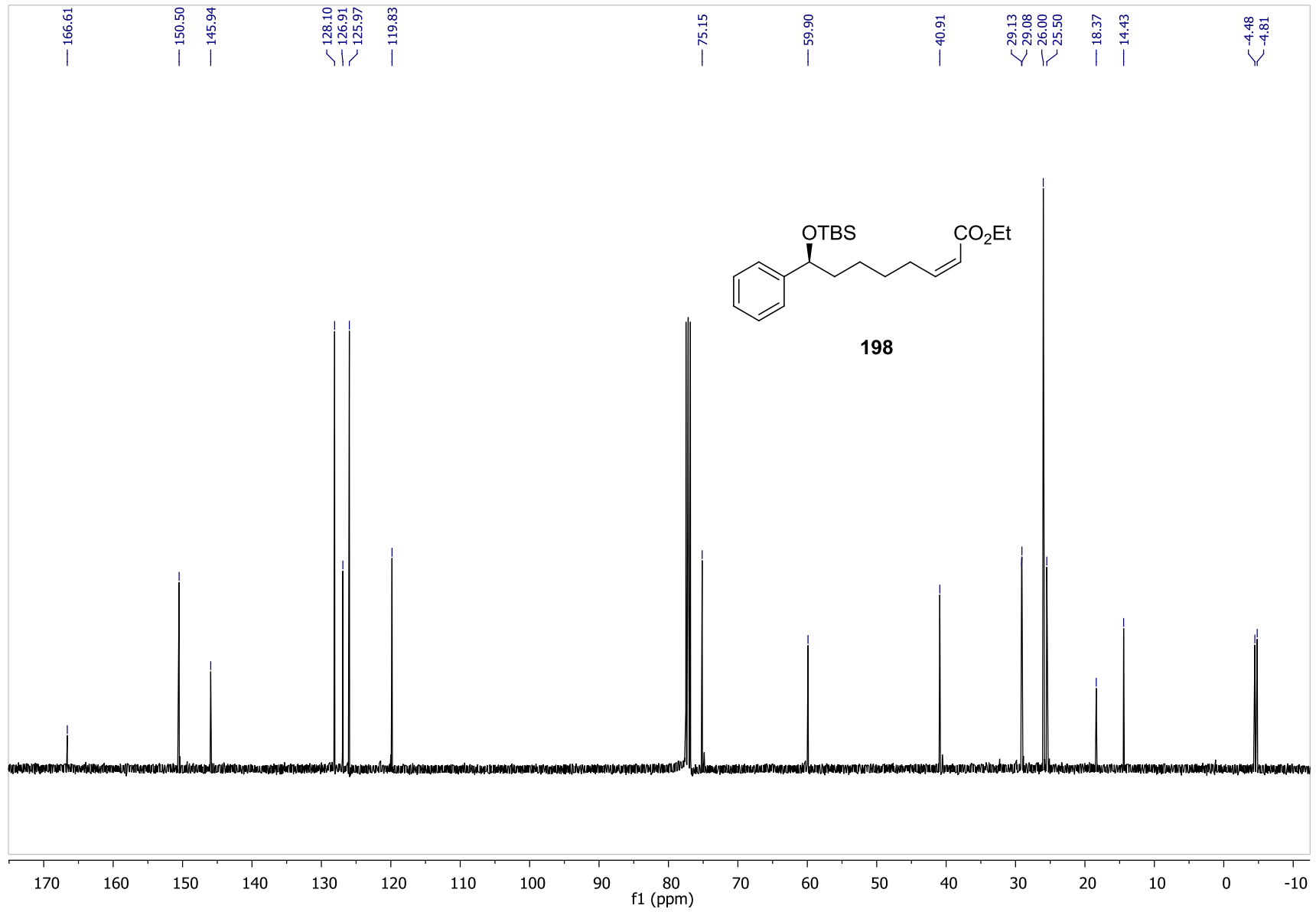
196

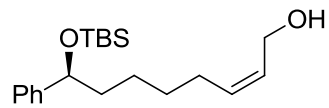




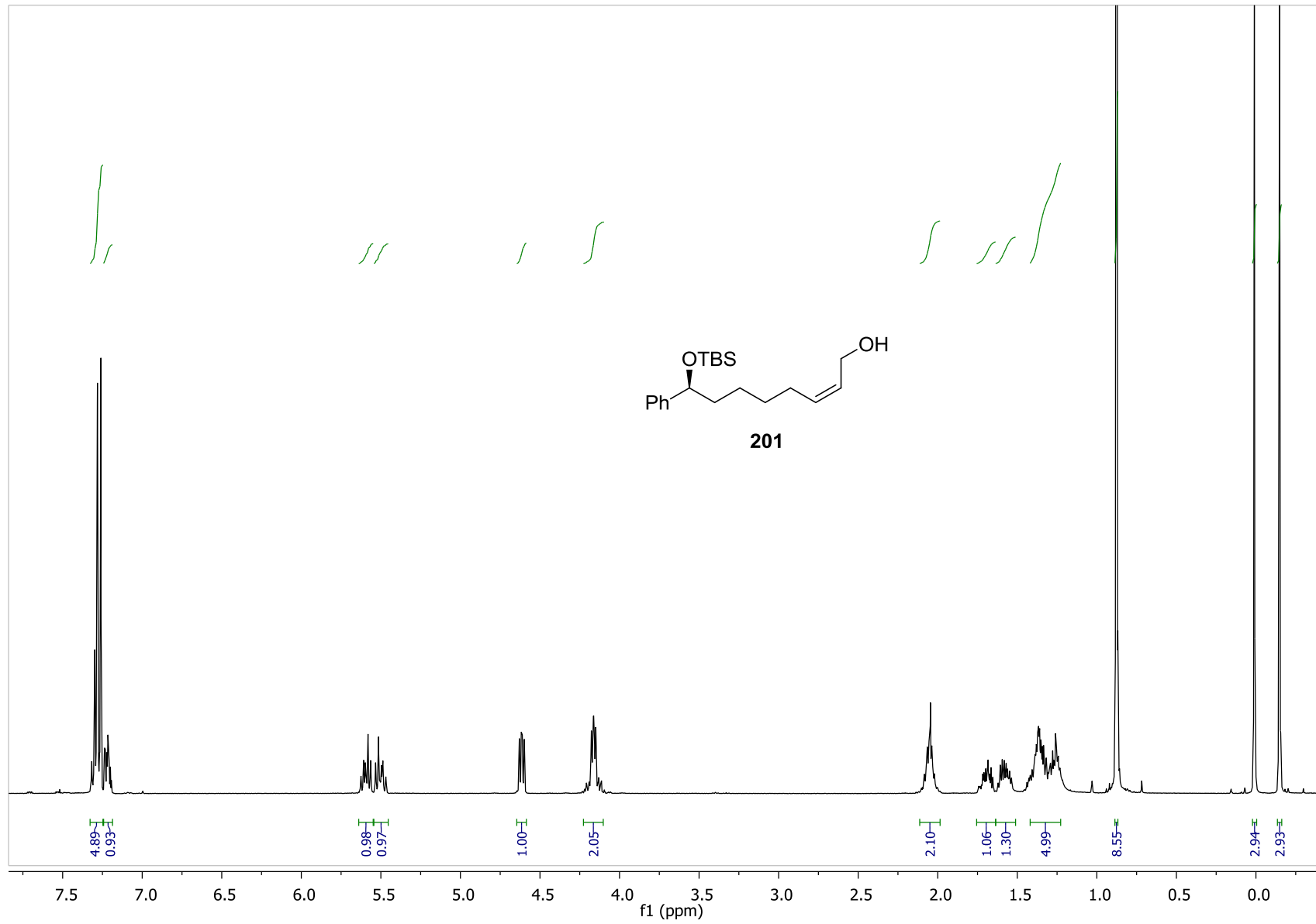
198

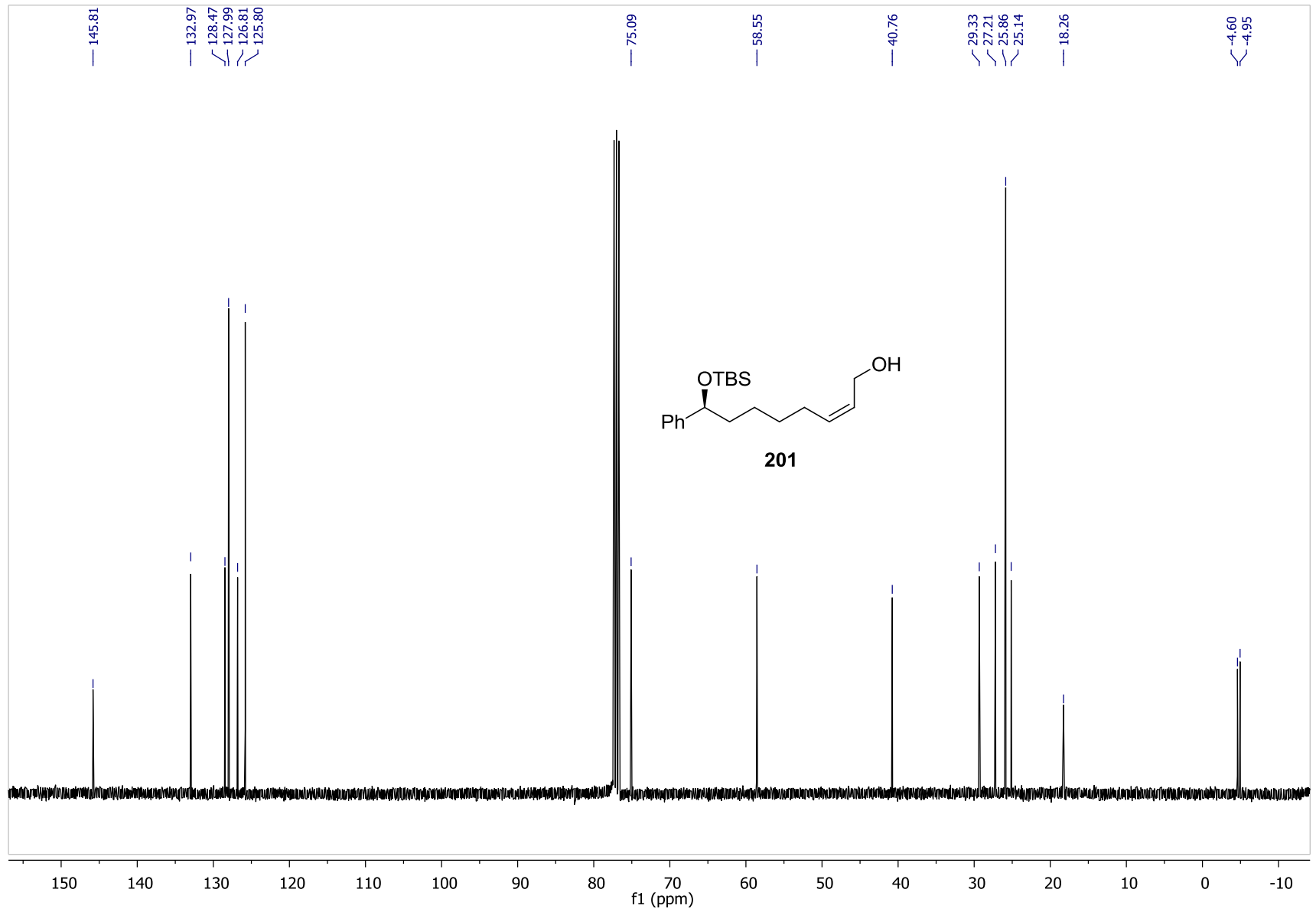


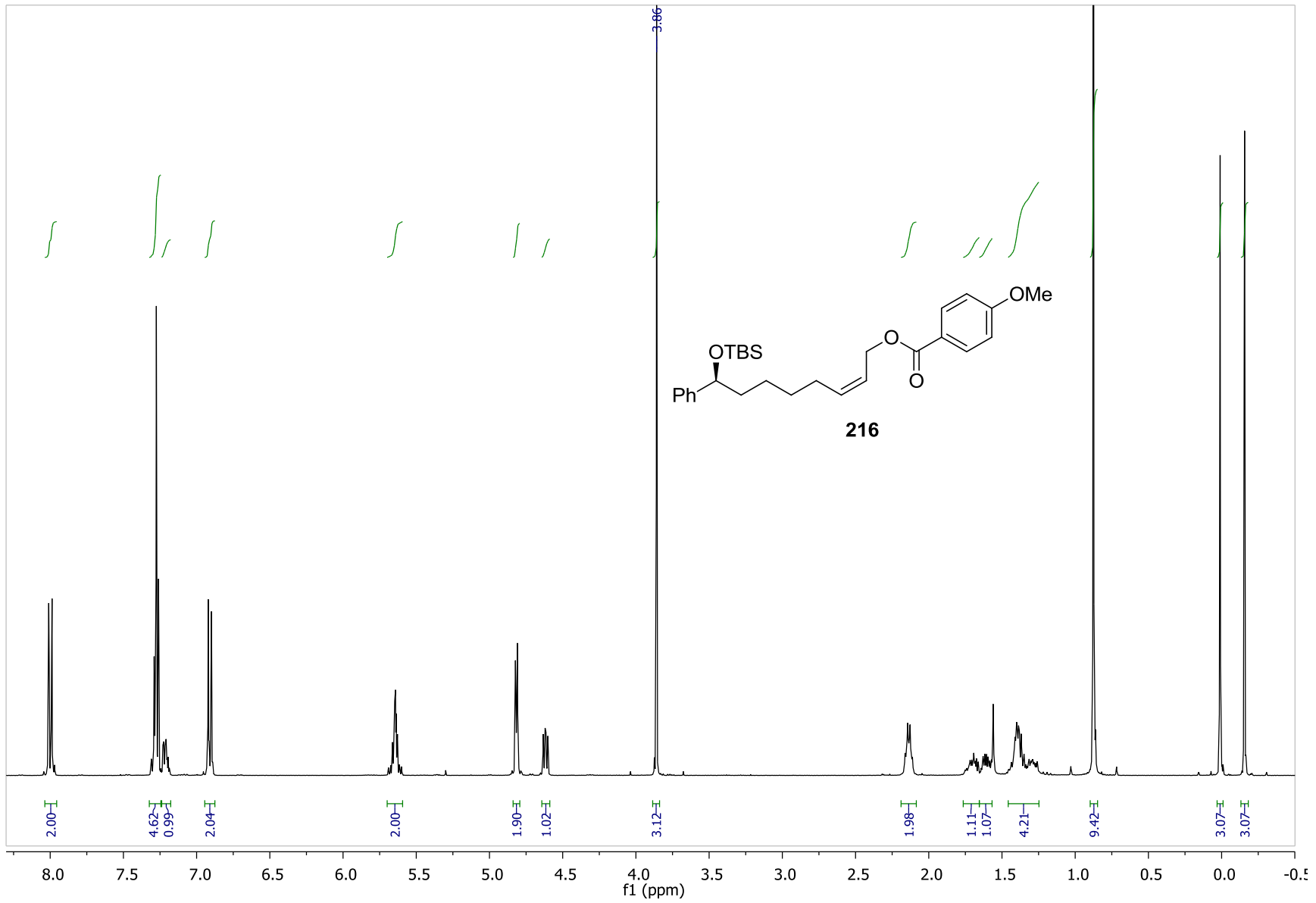


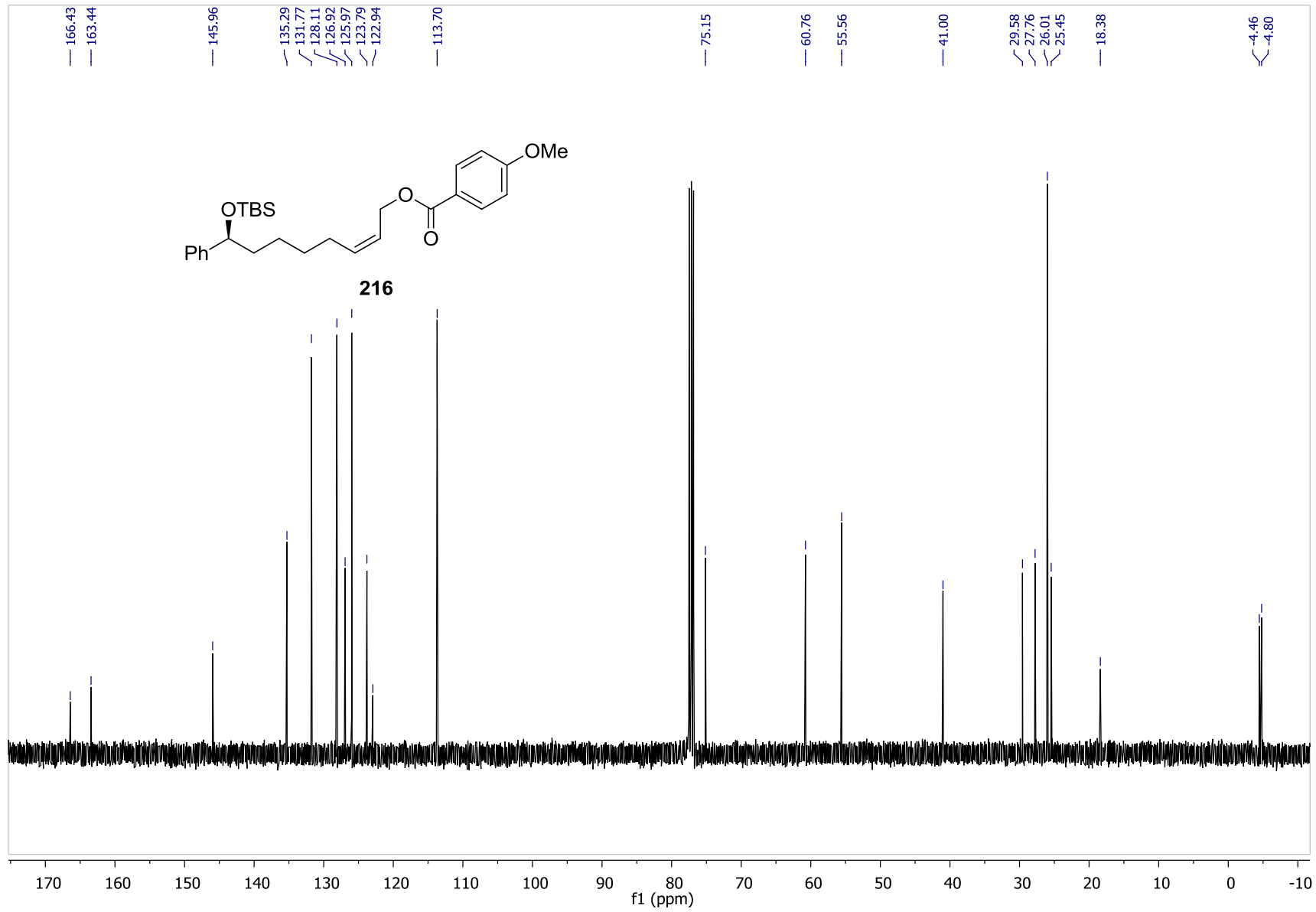


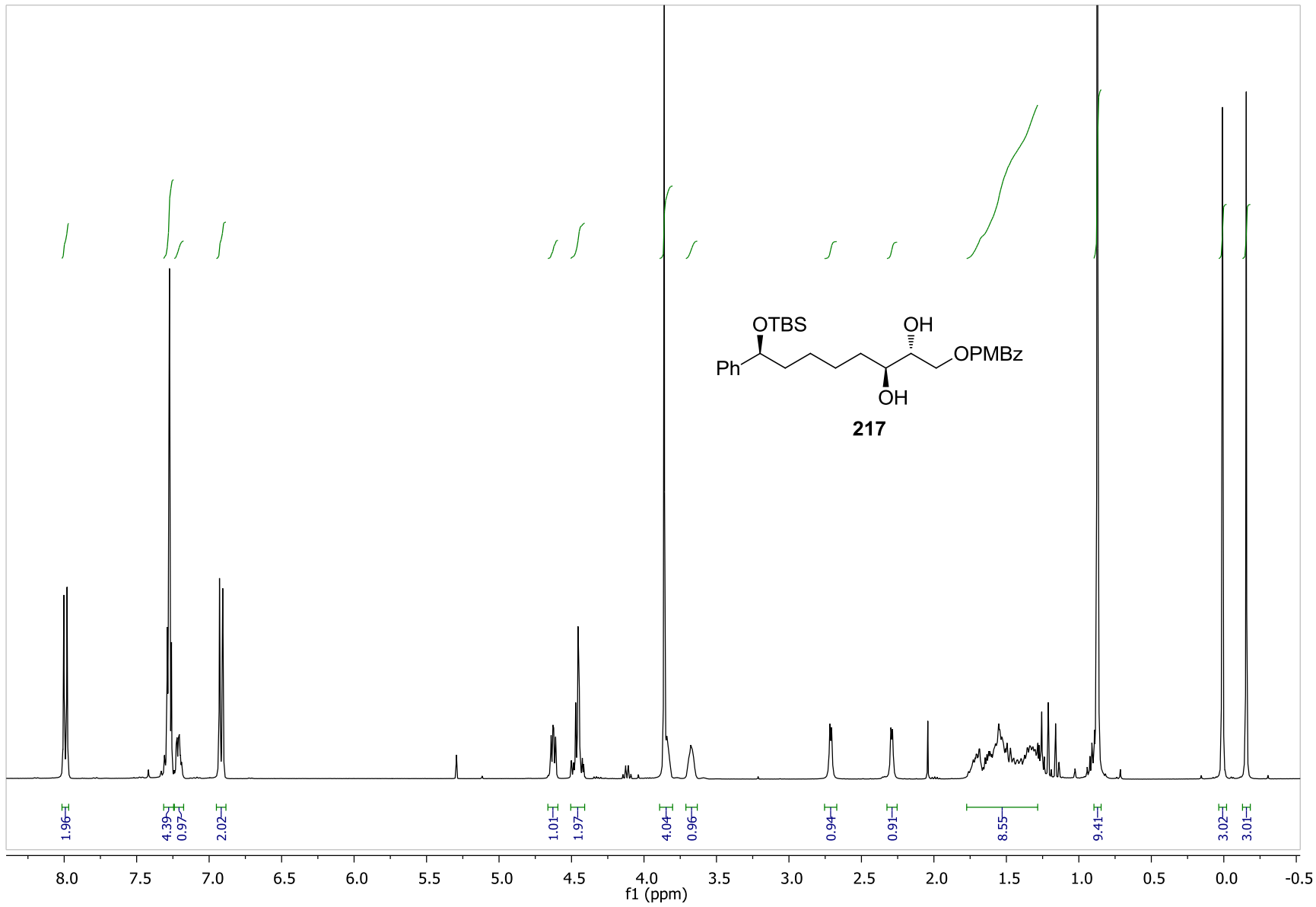
201

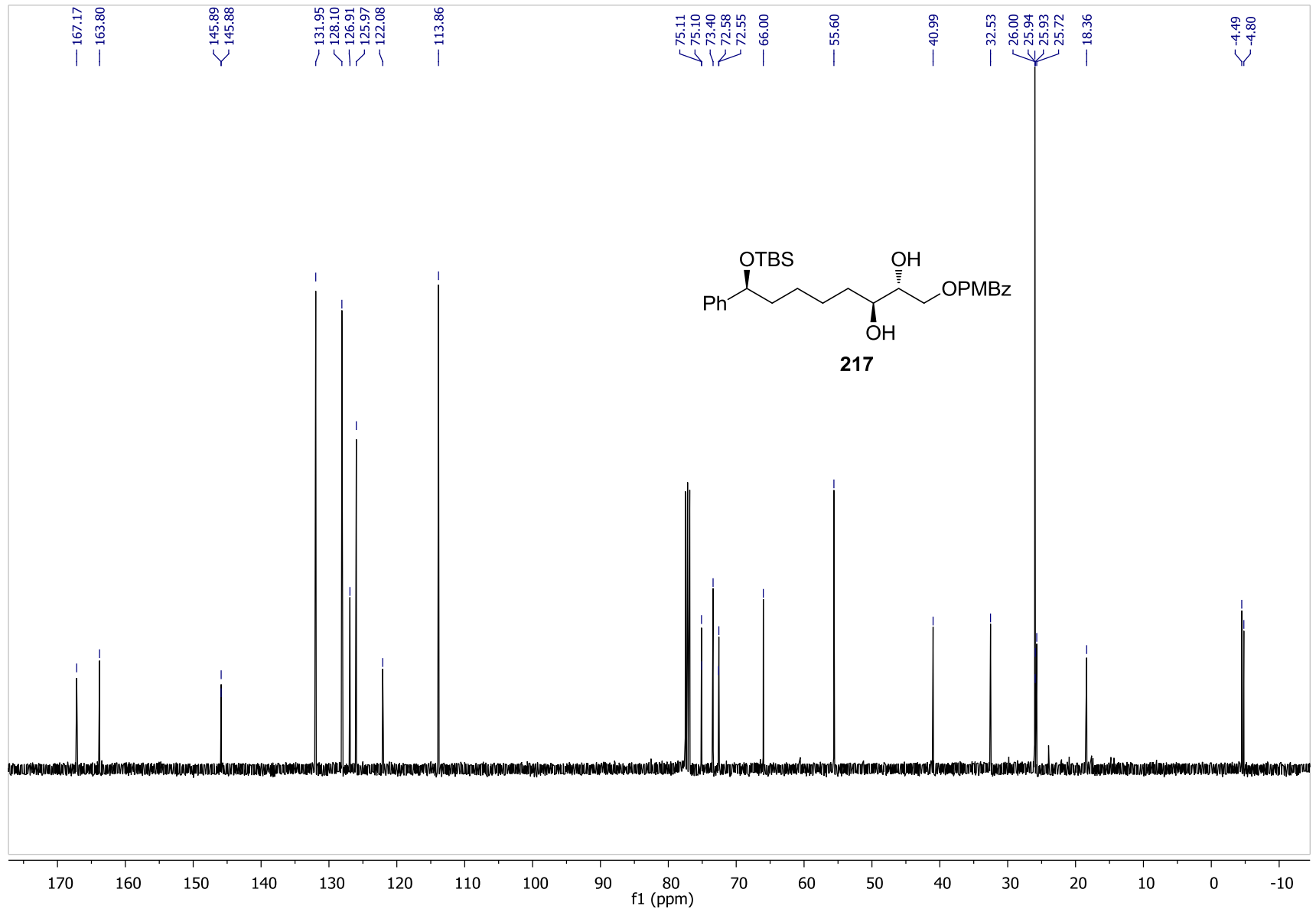


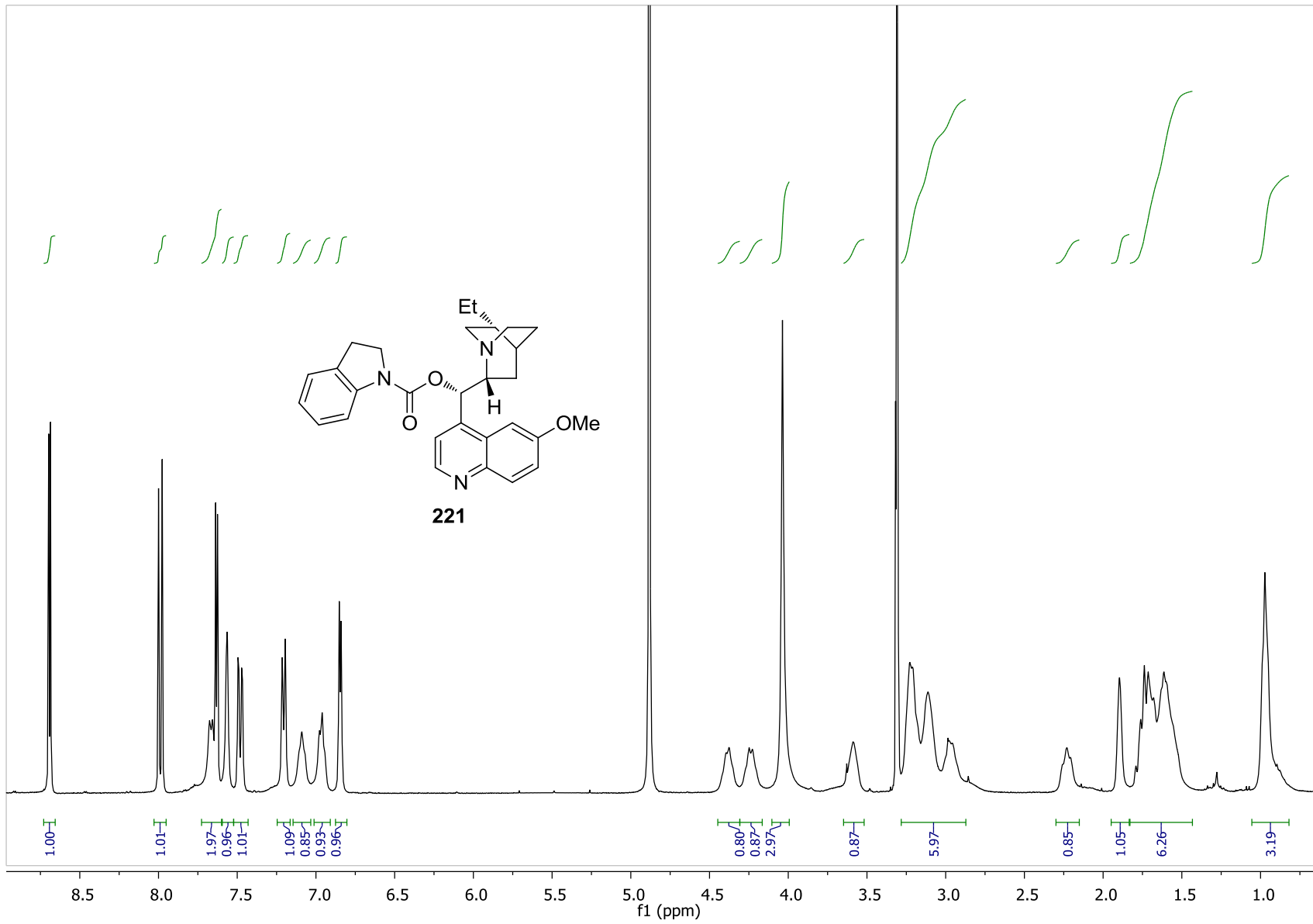


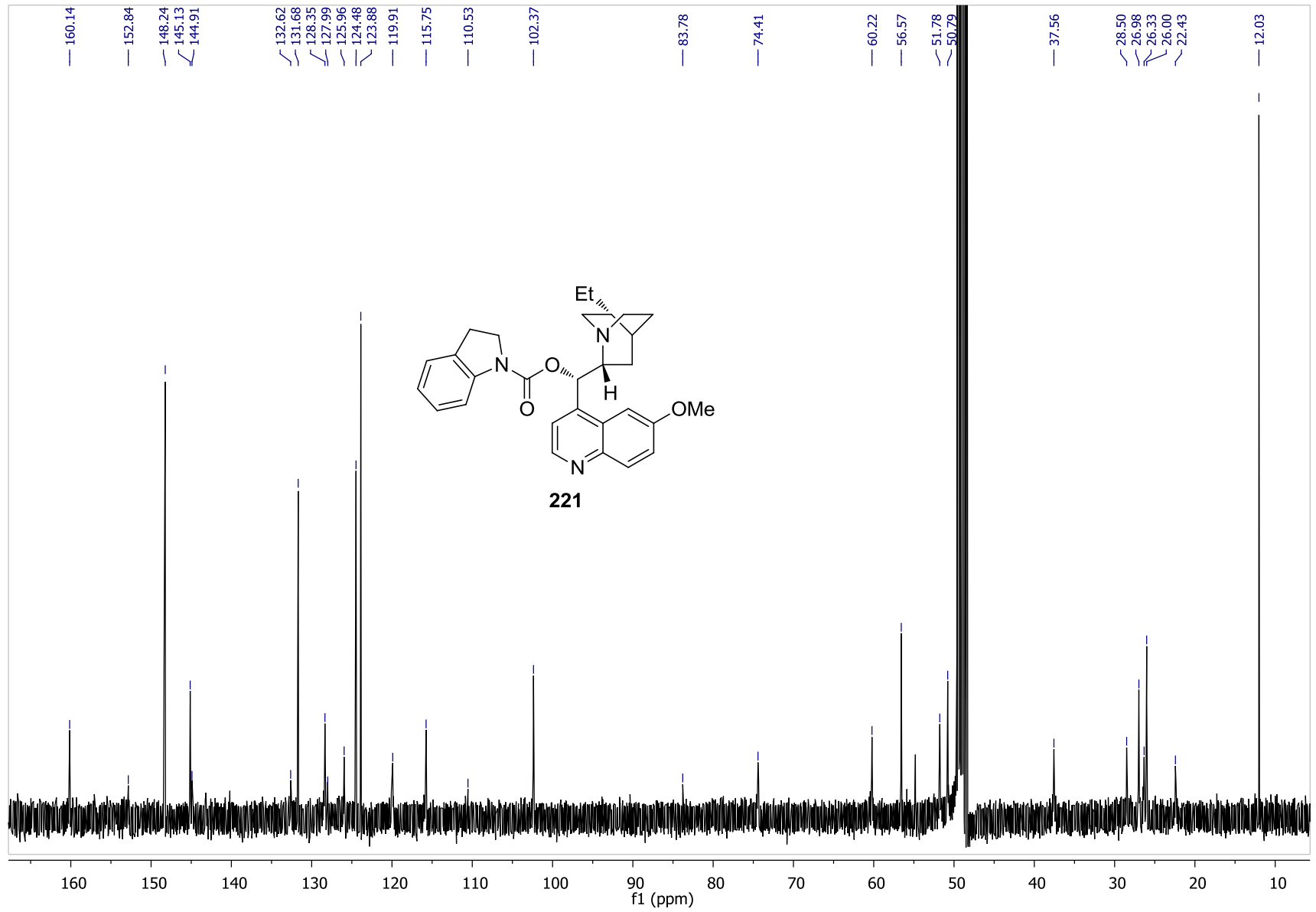


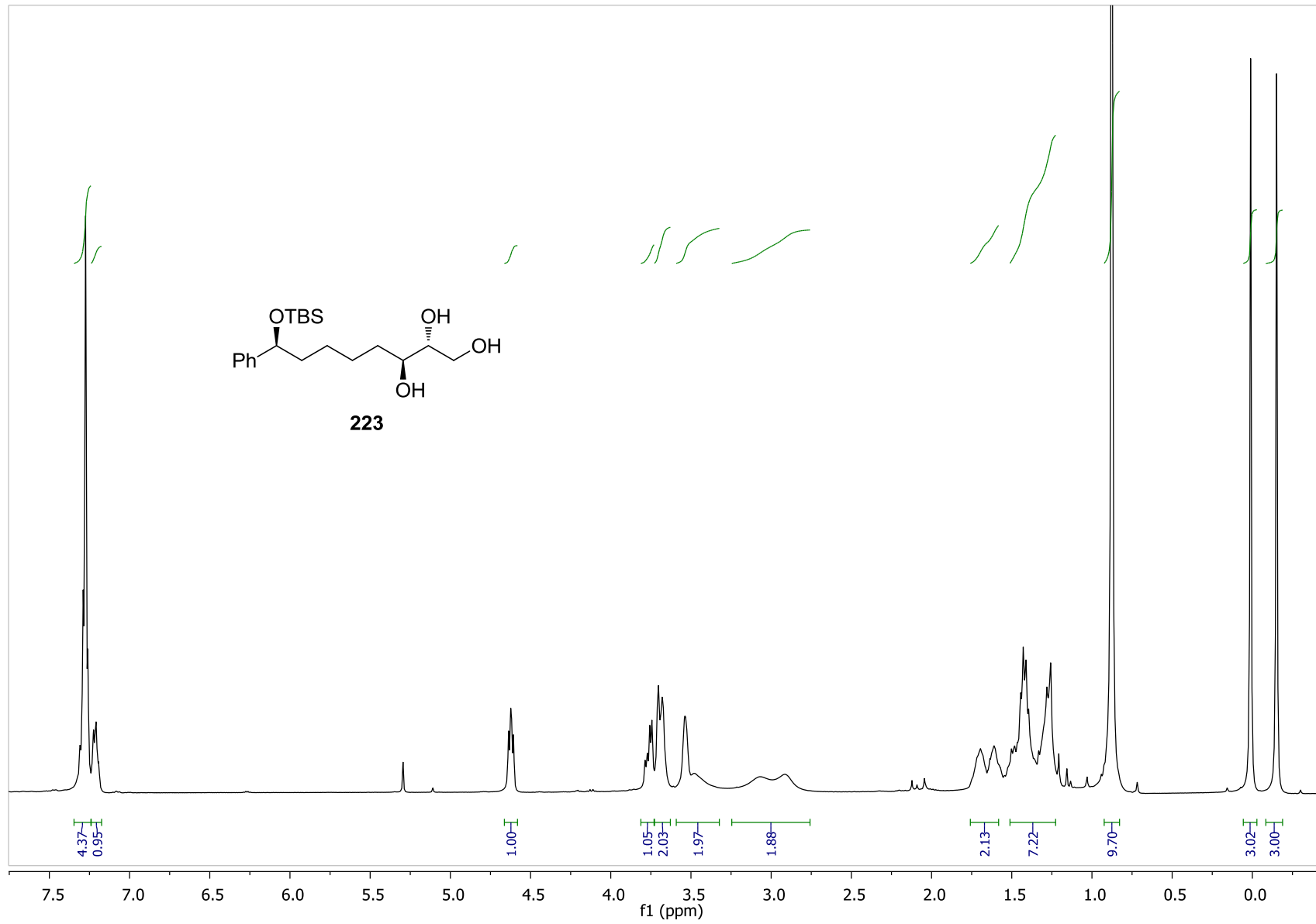


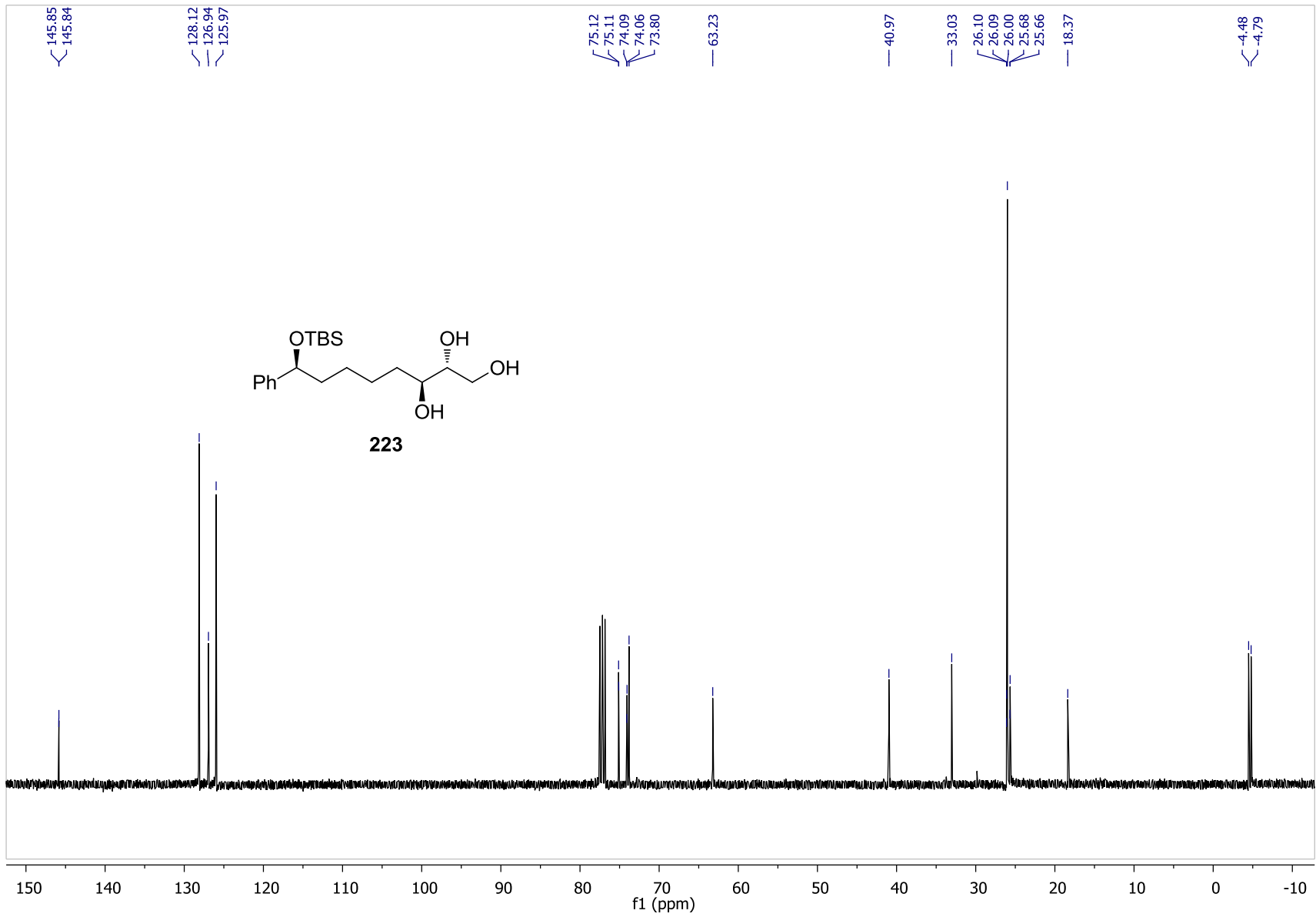


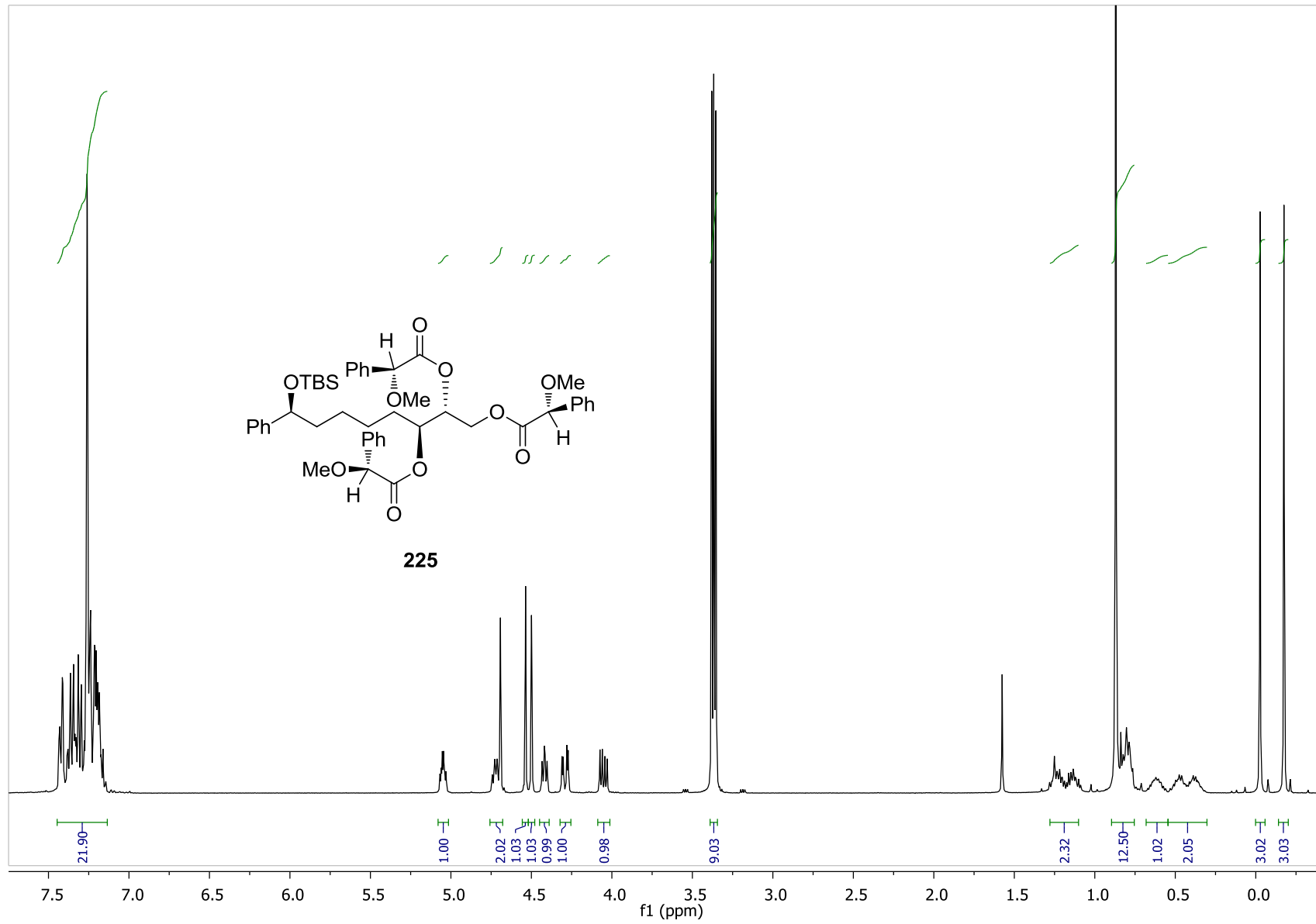


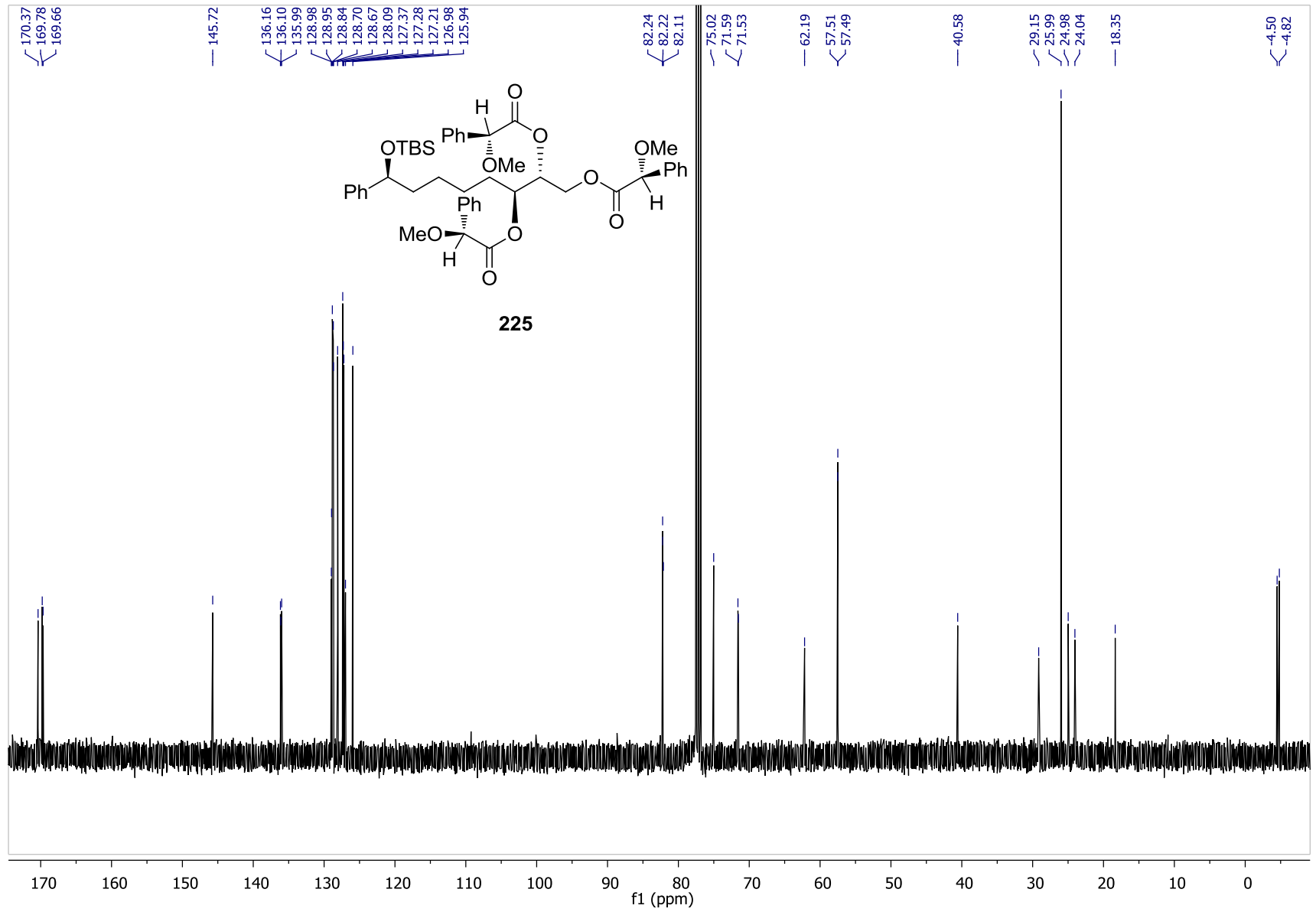


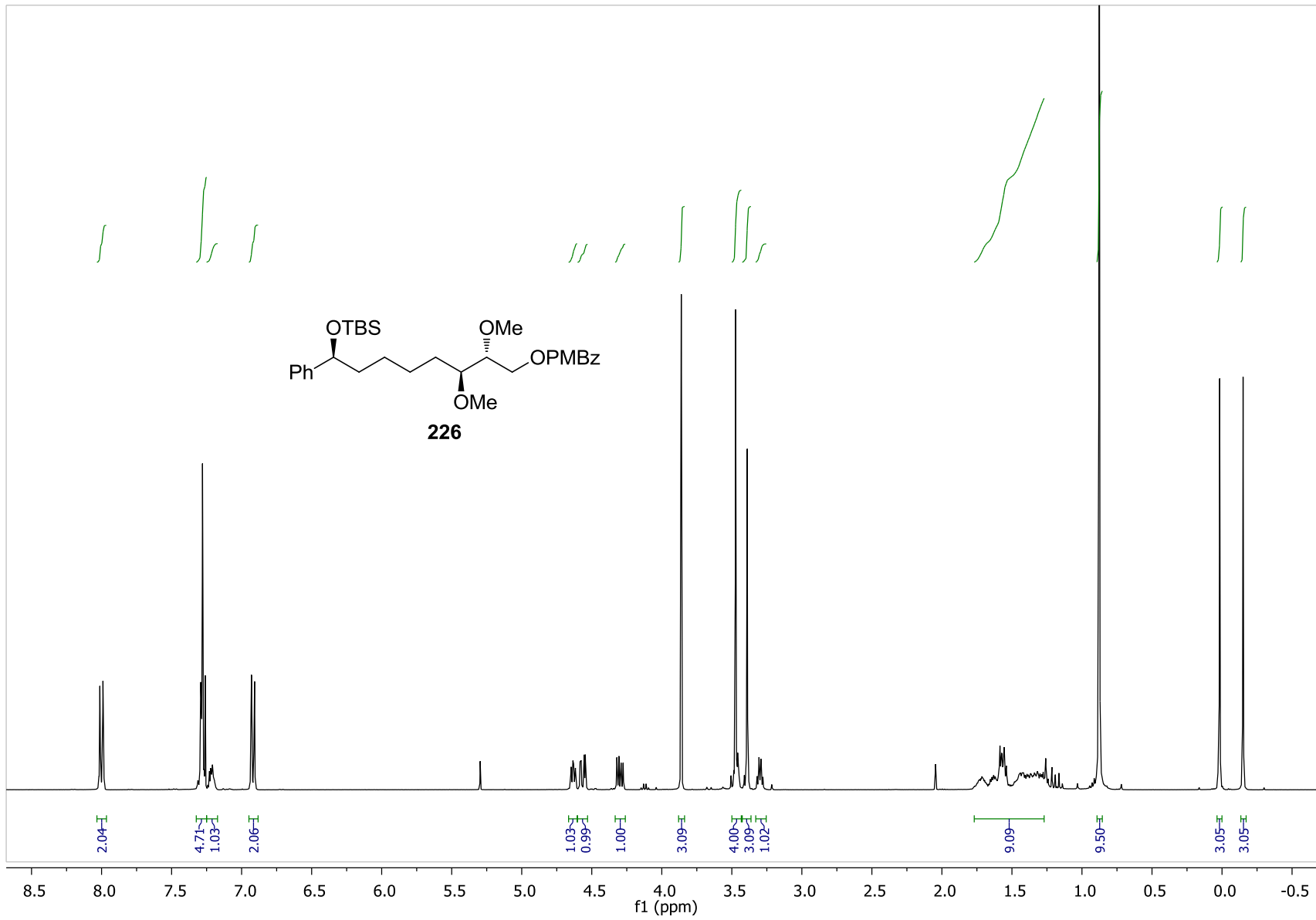
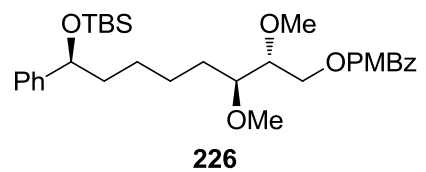


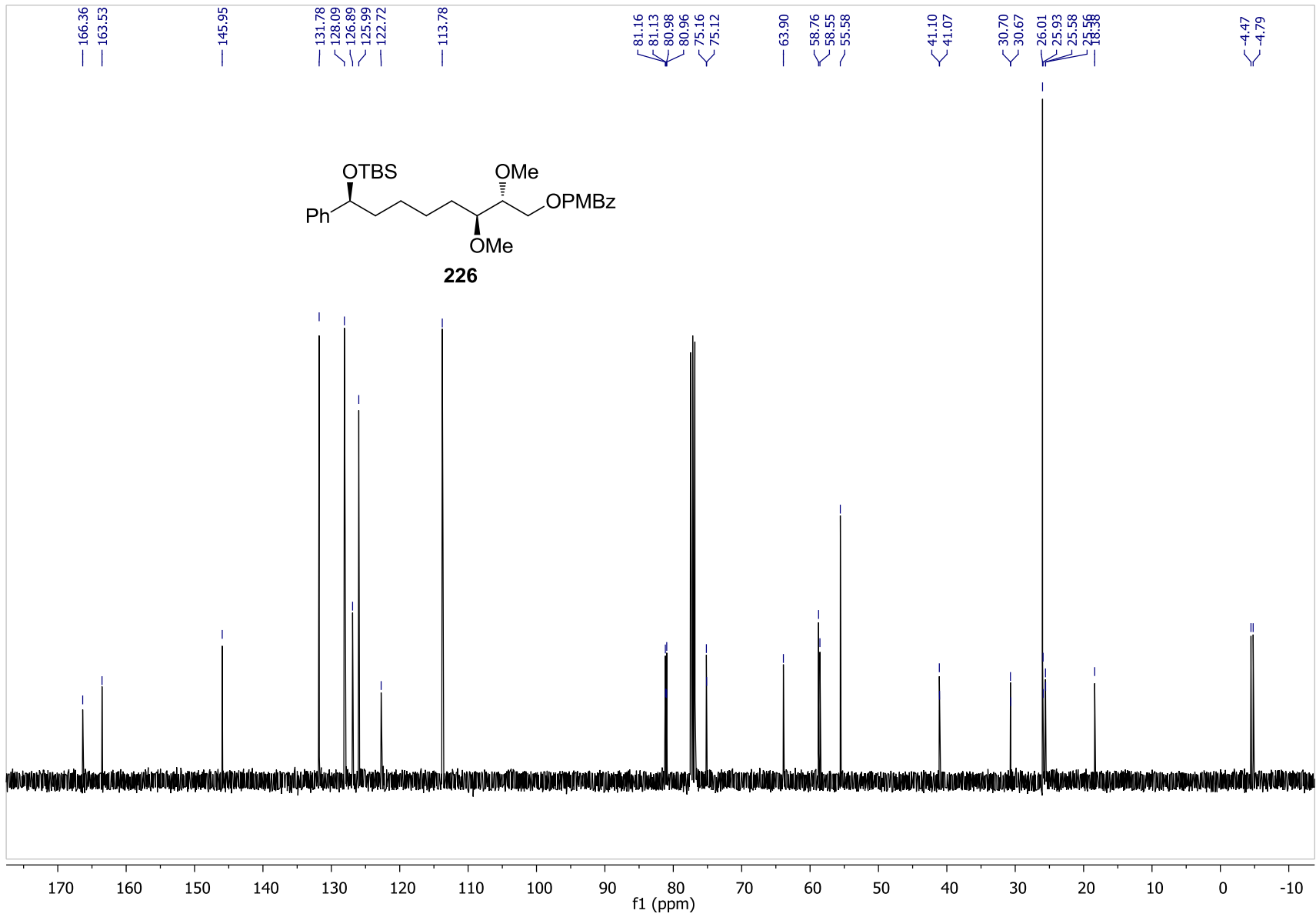


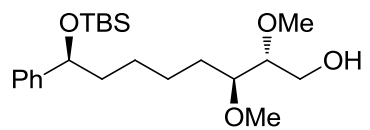




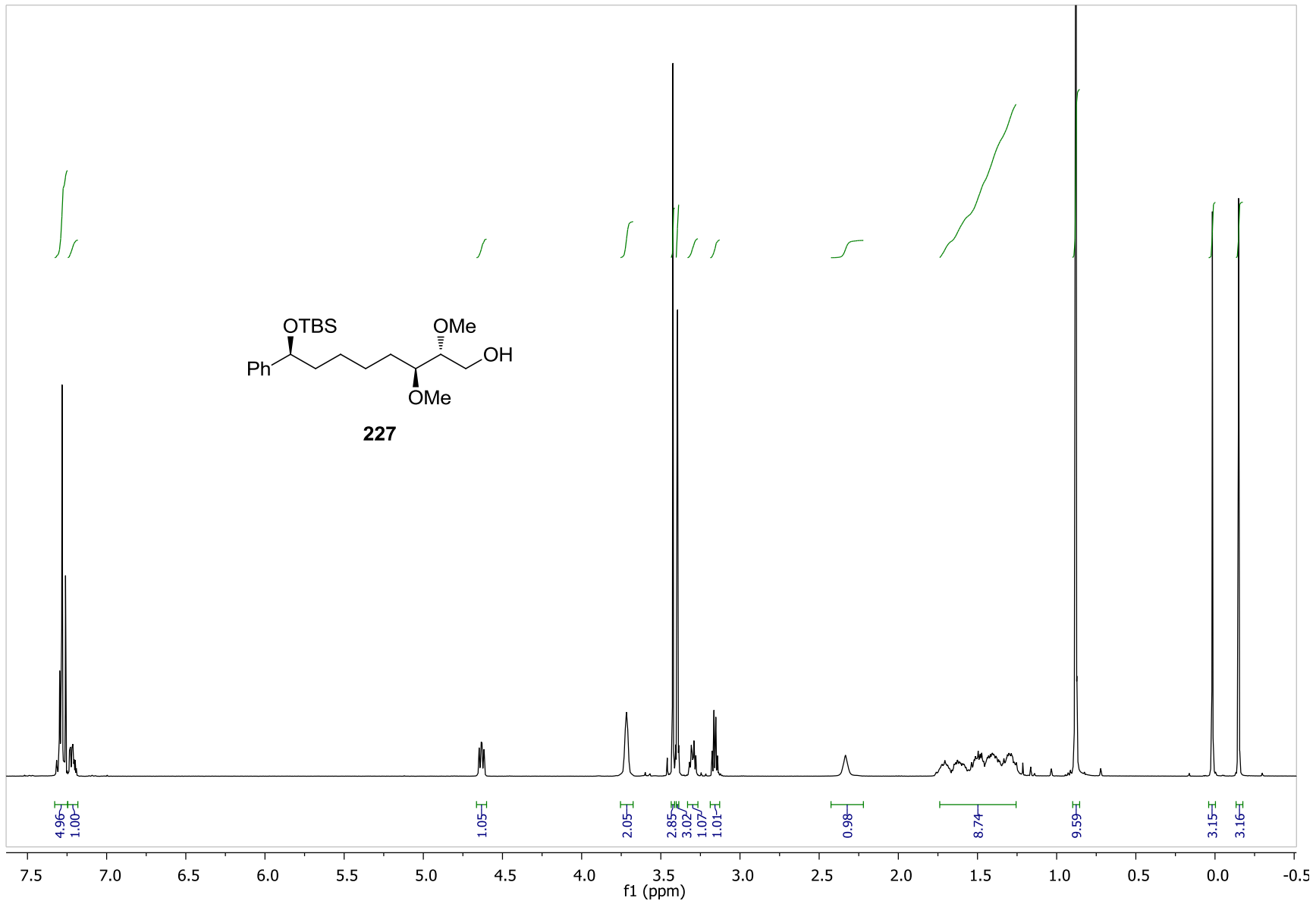


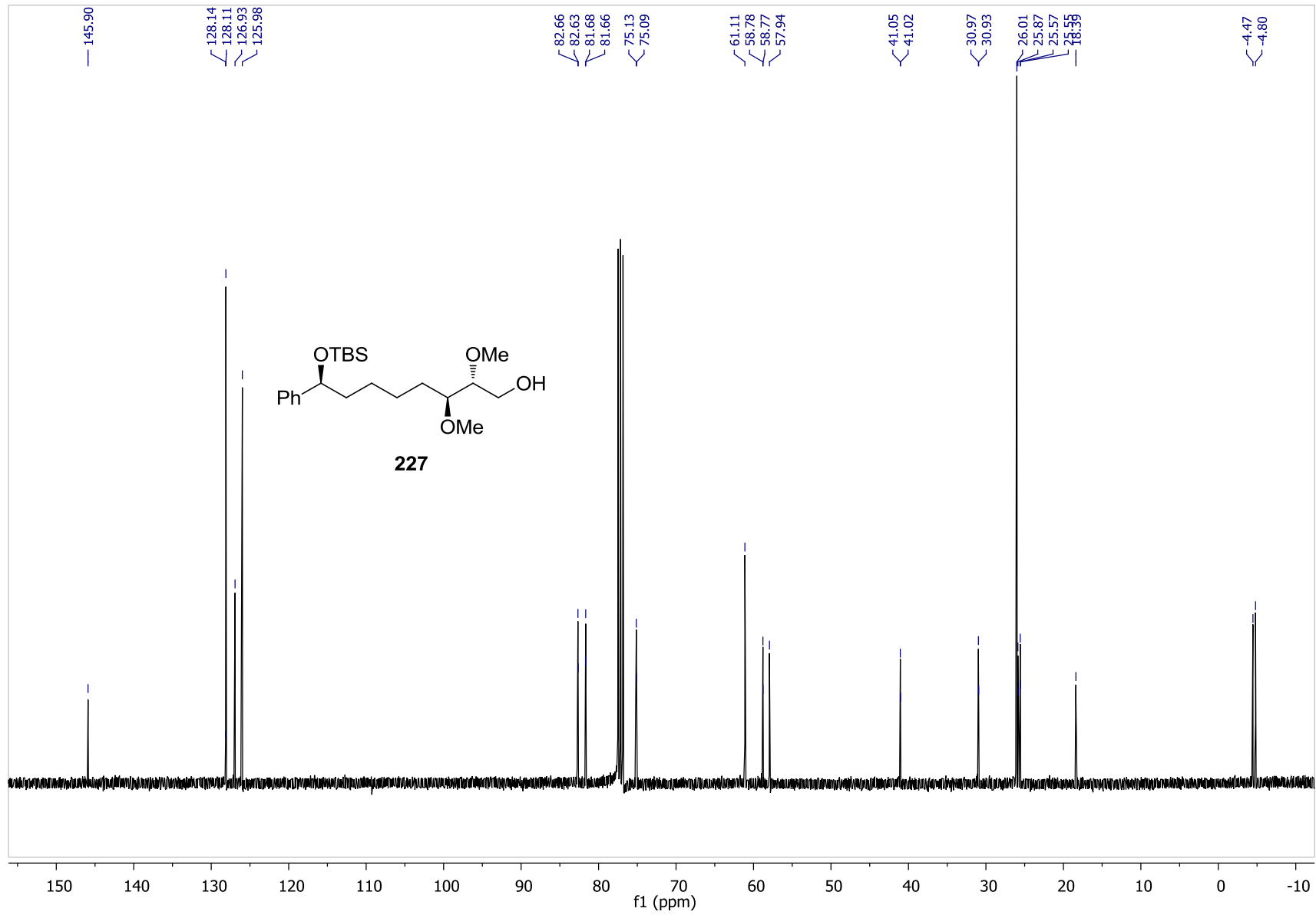


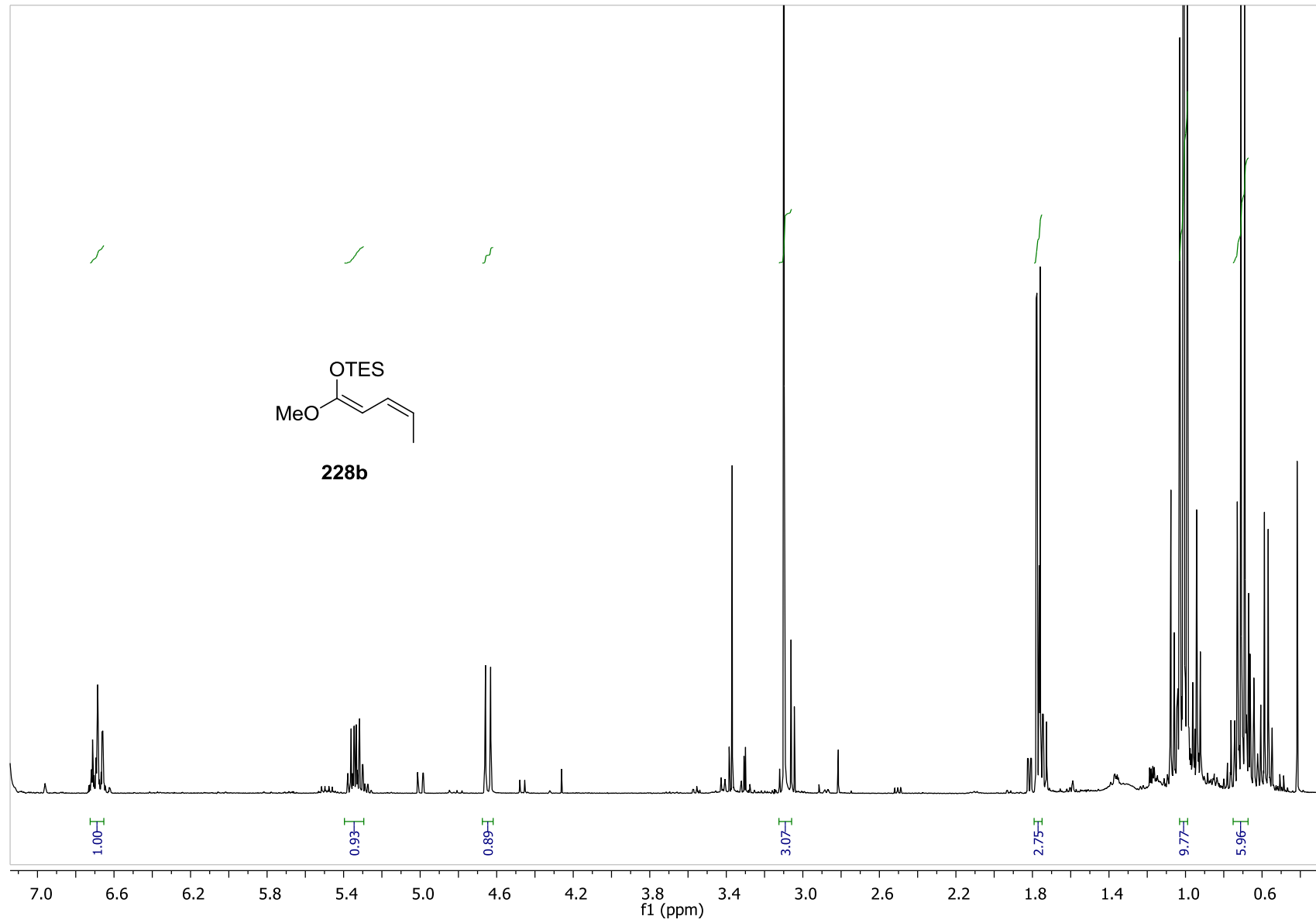
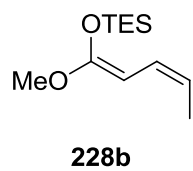


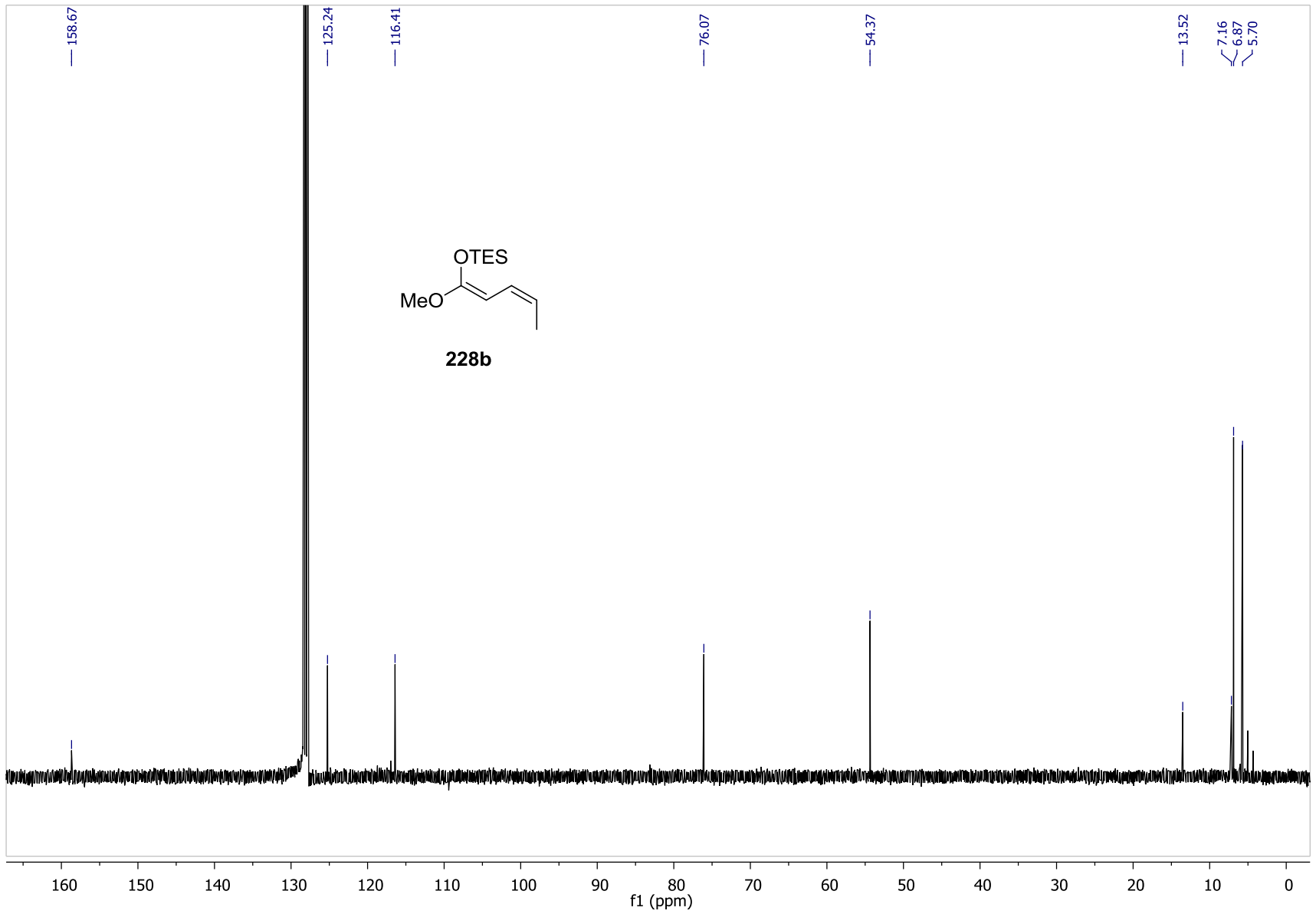


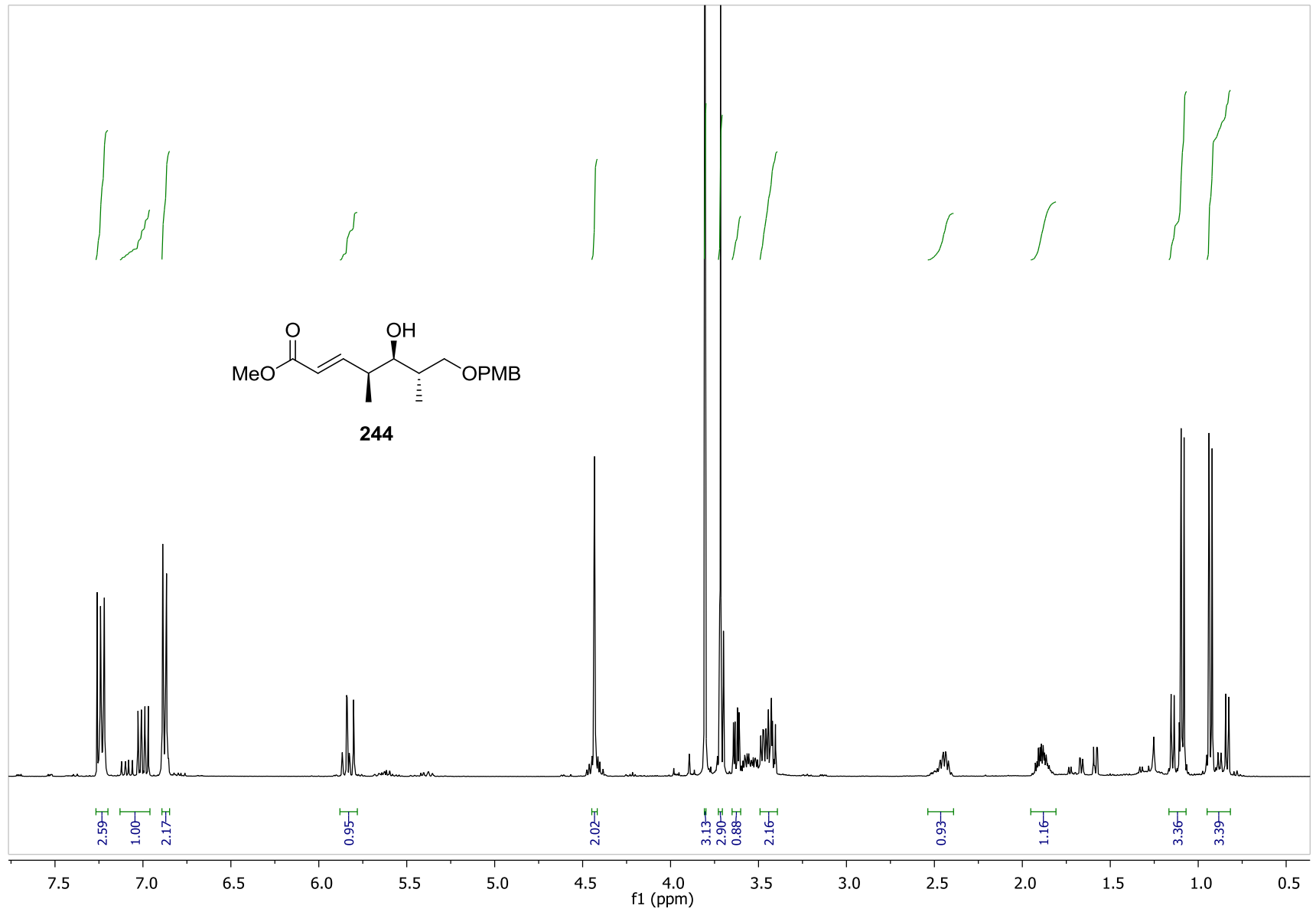
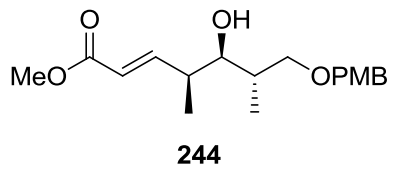
227

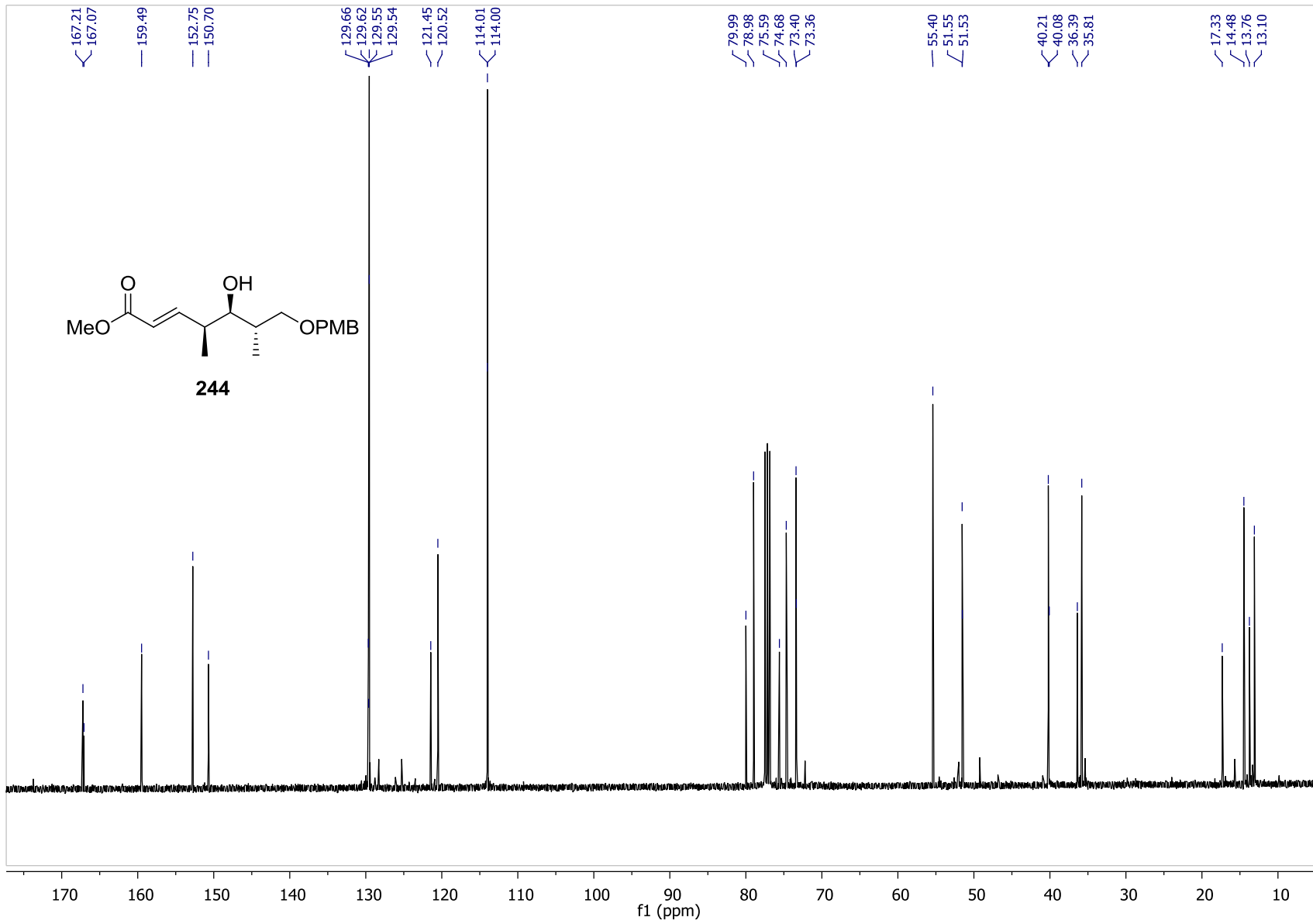
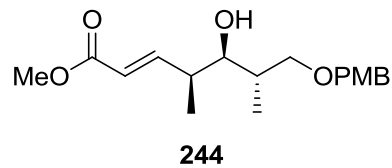


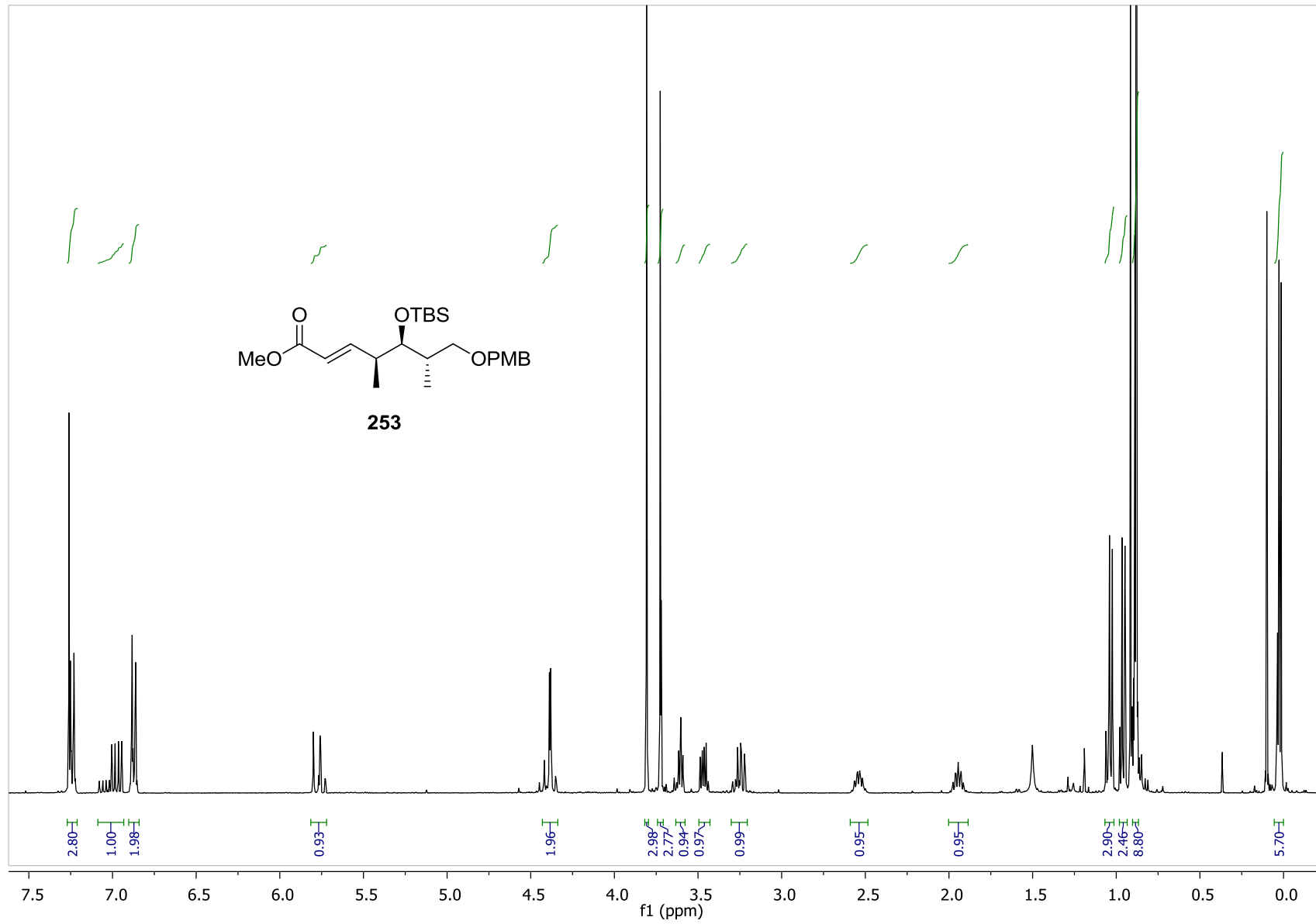
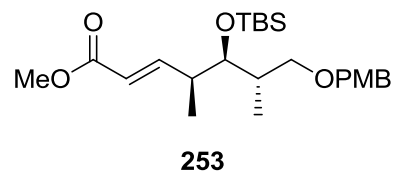


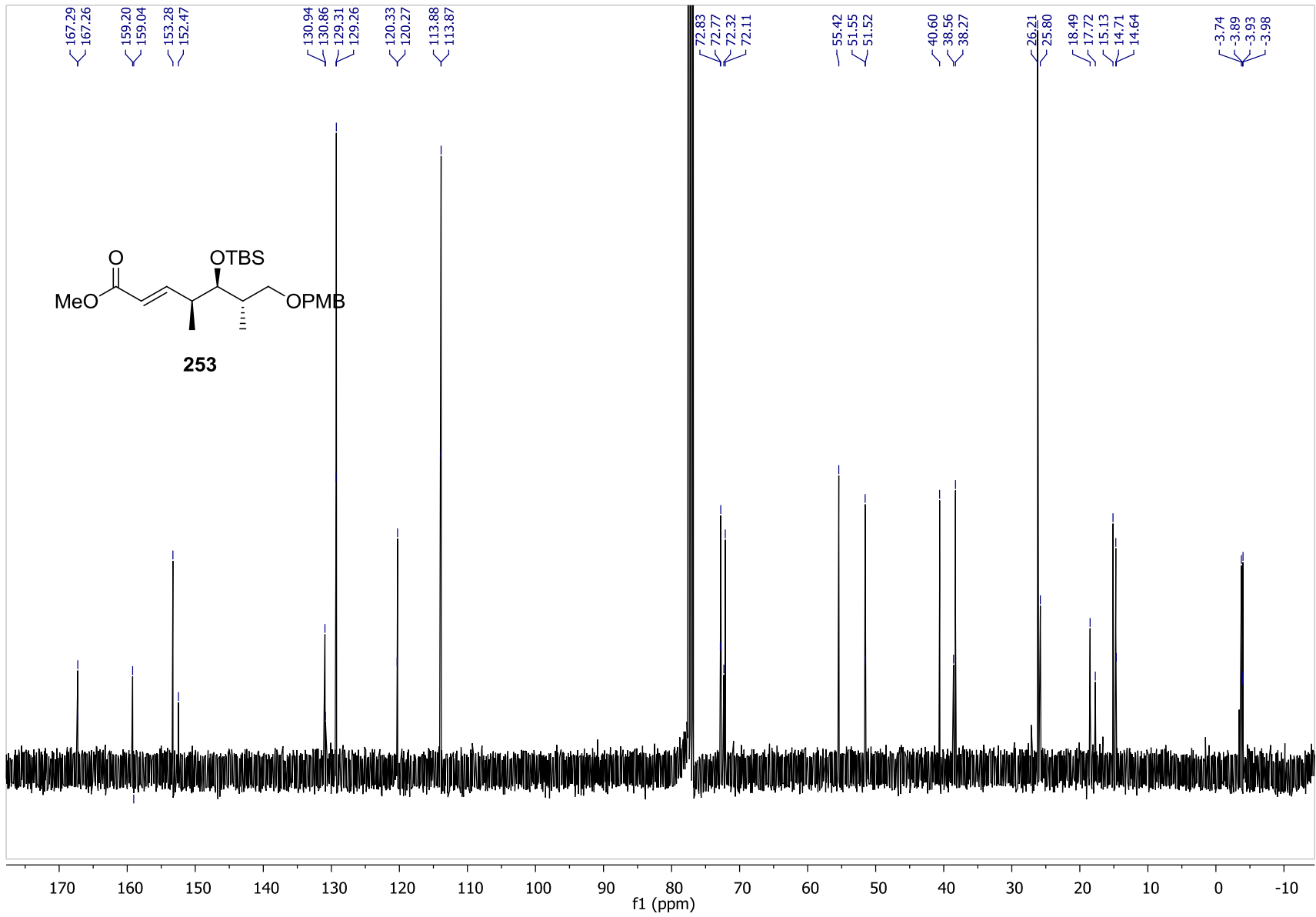


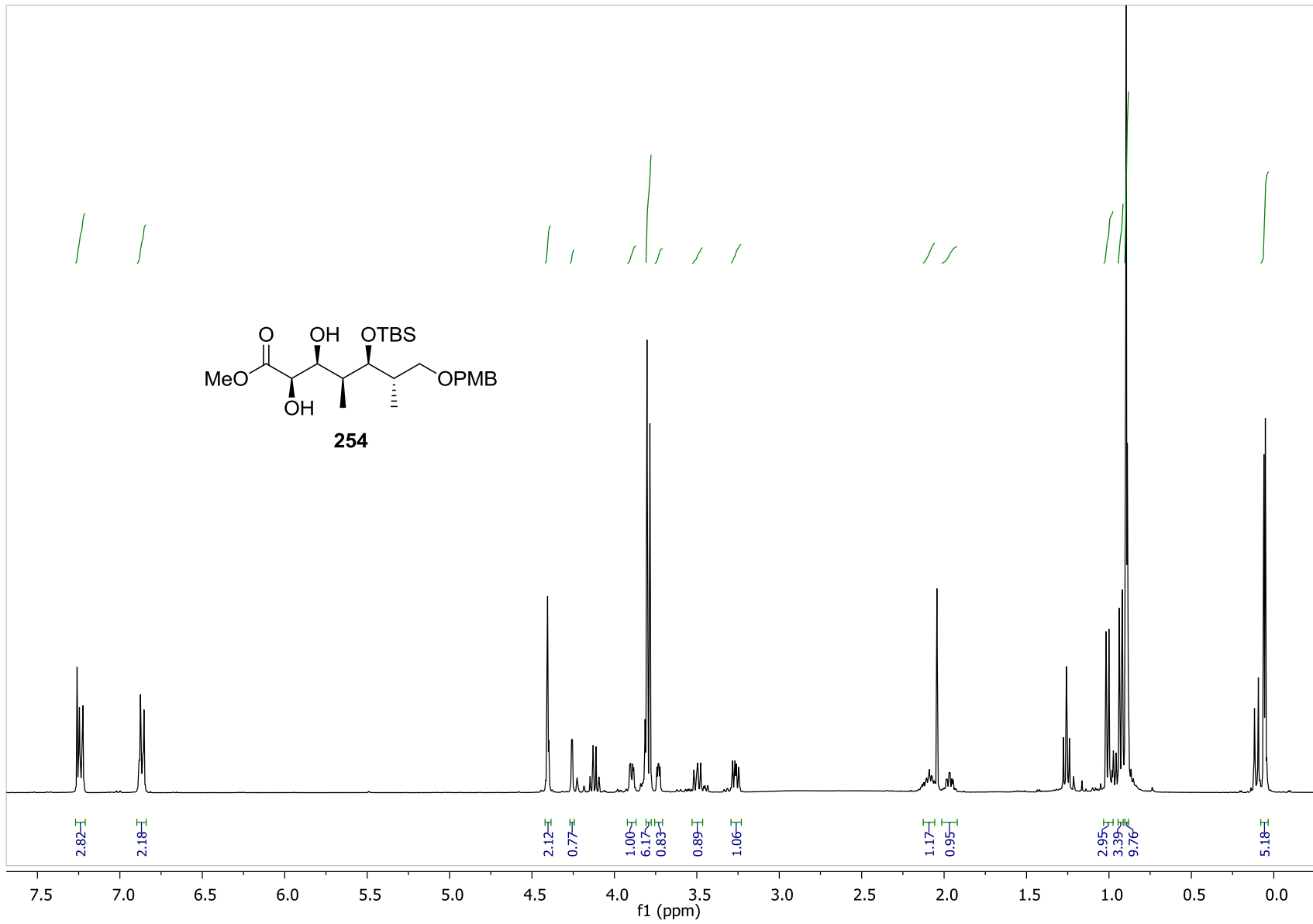
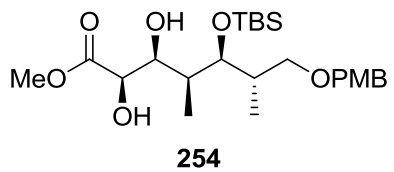


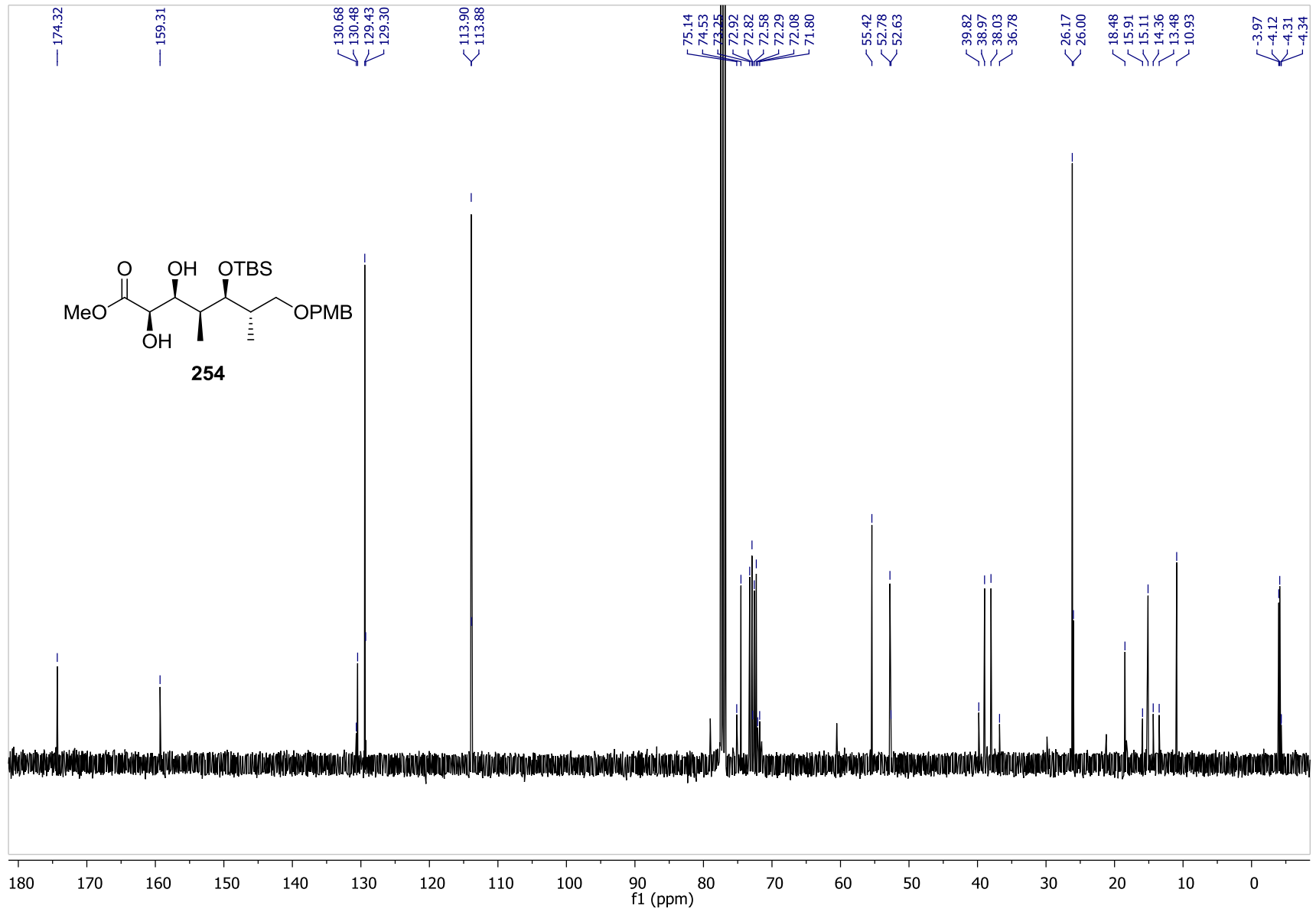


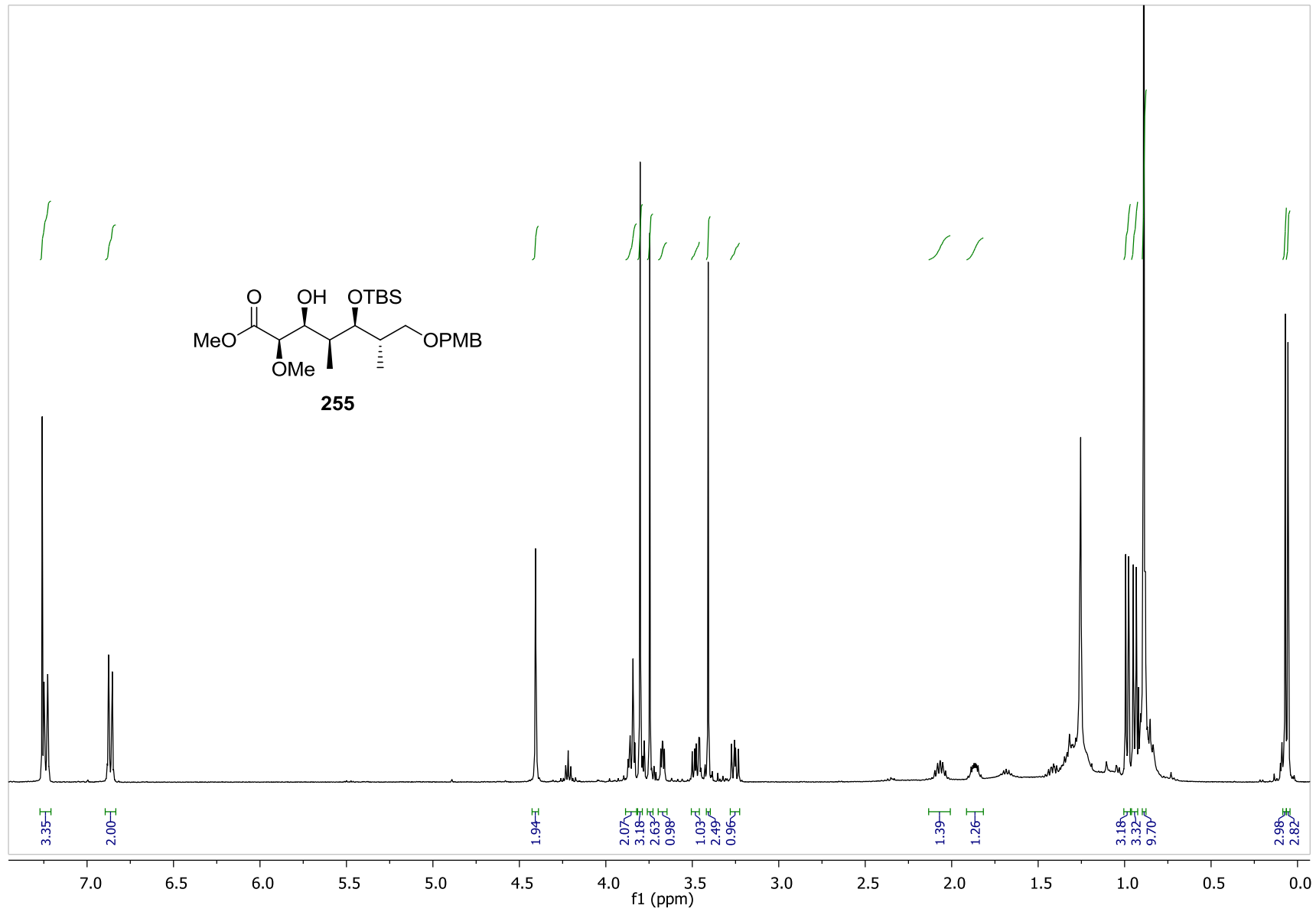
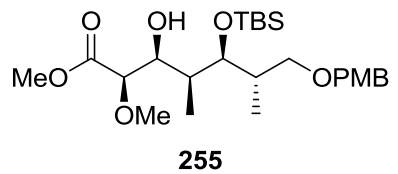


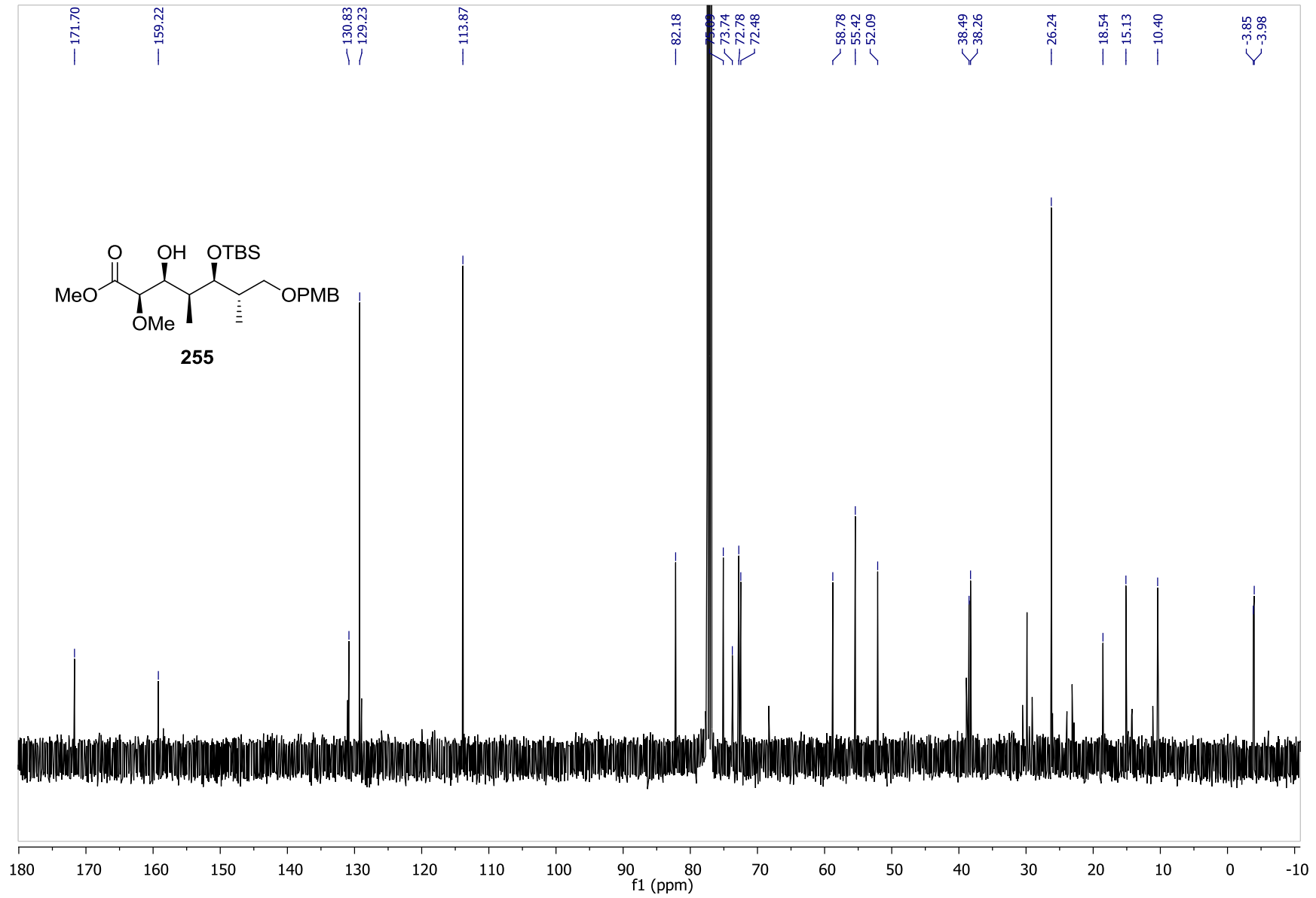


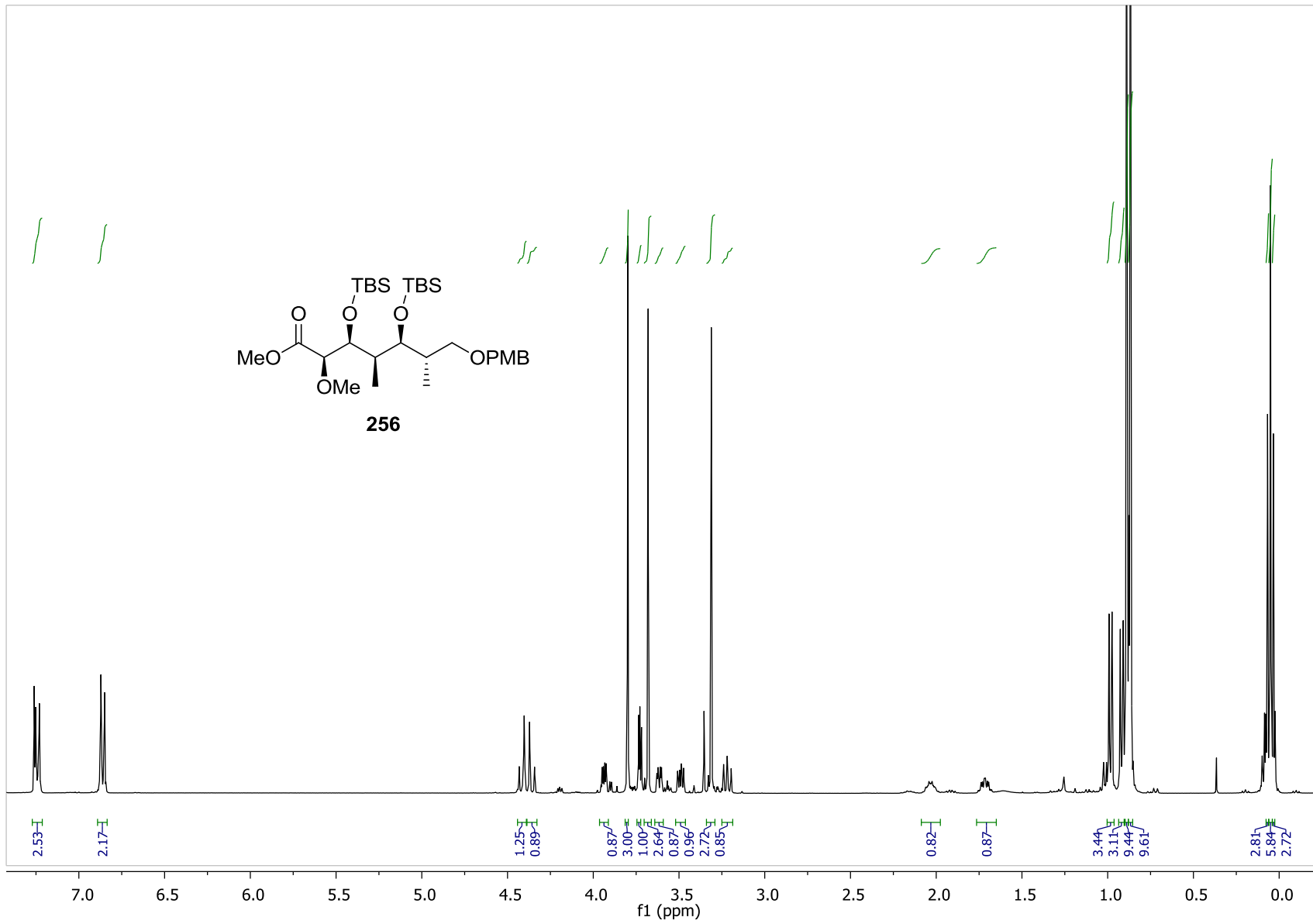
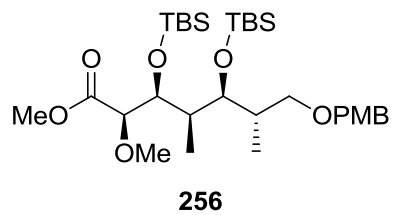


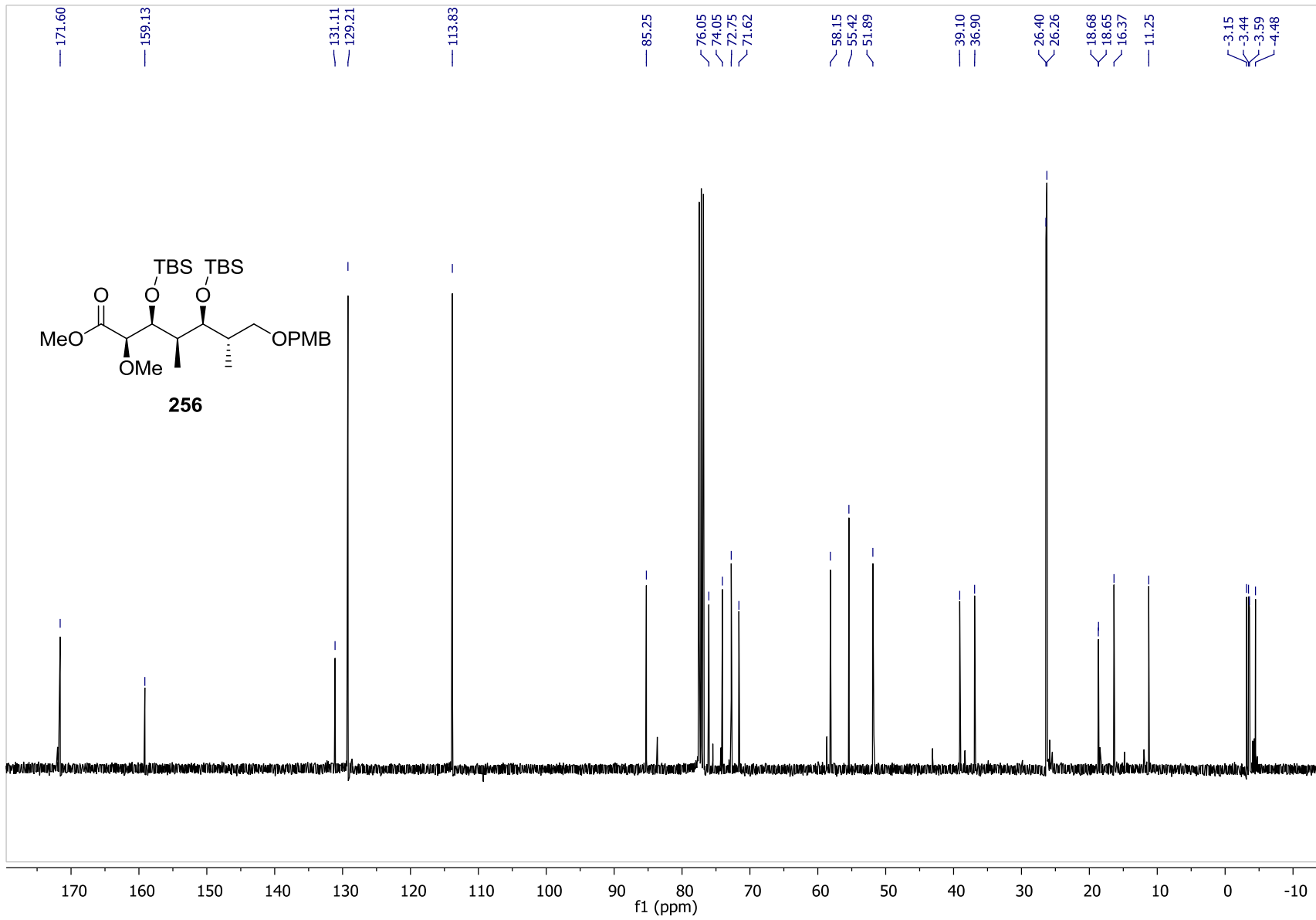


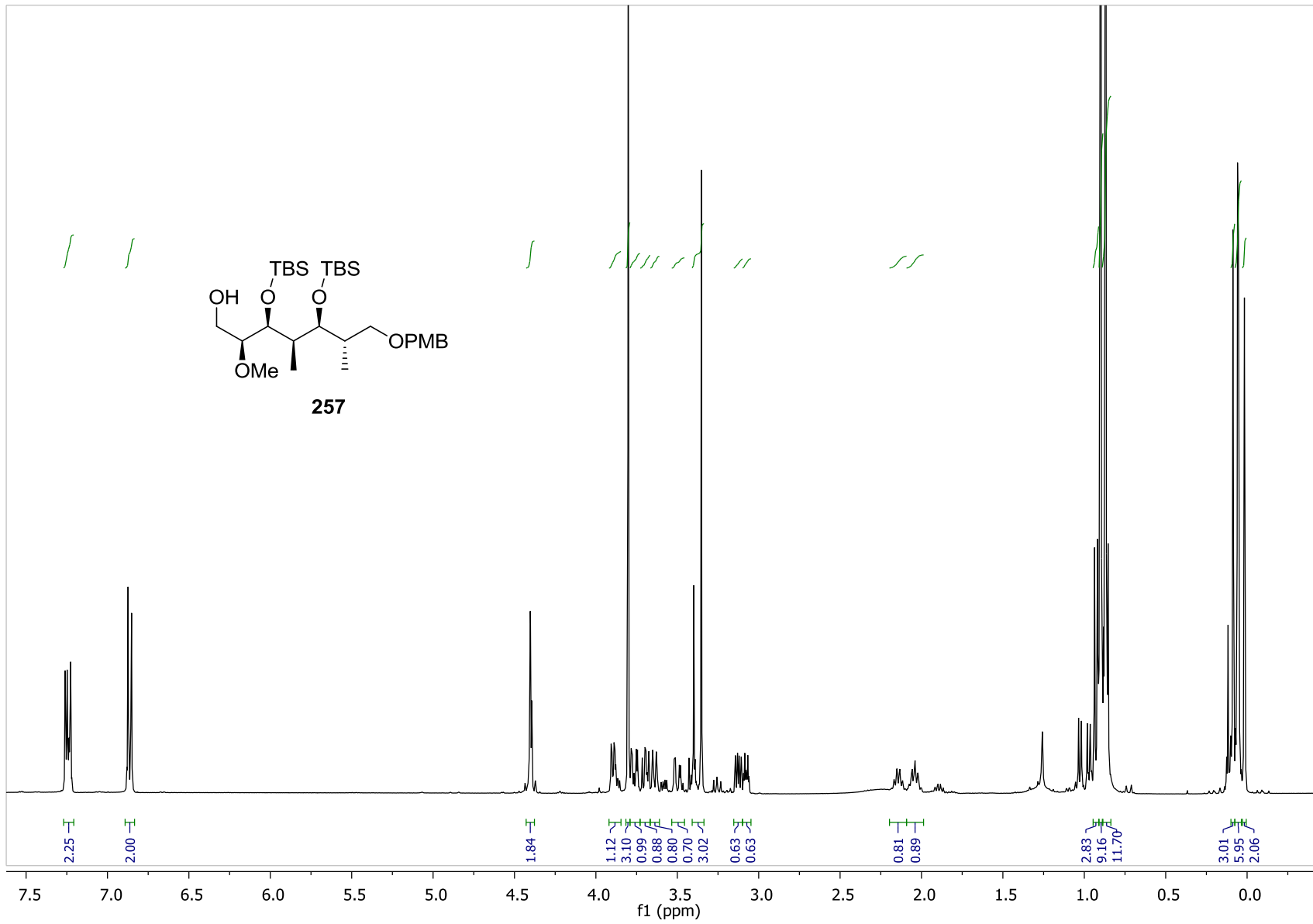
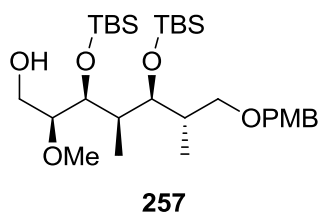


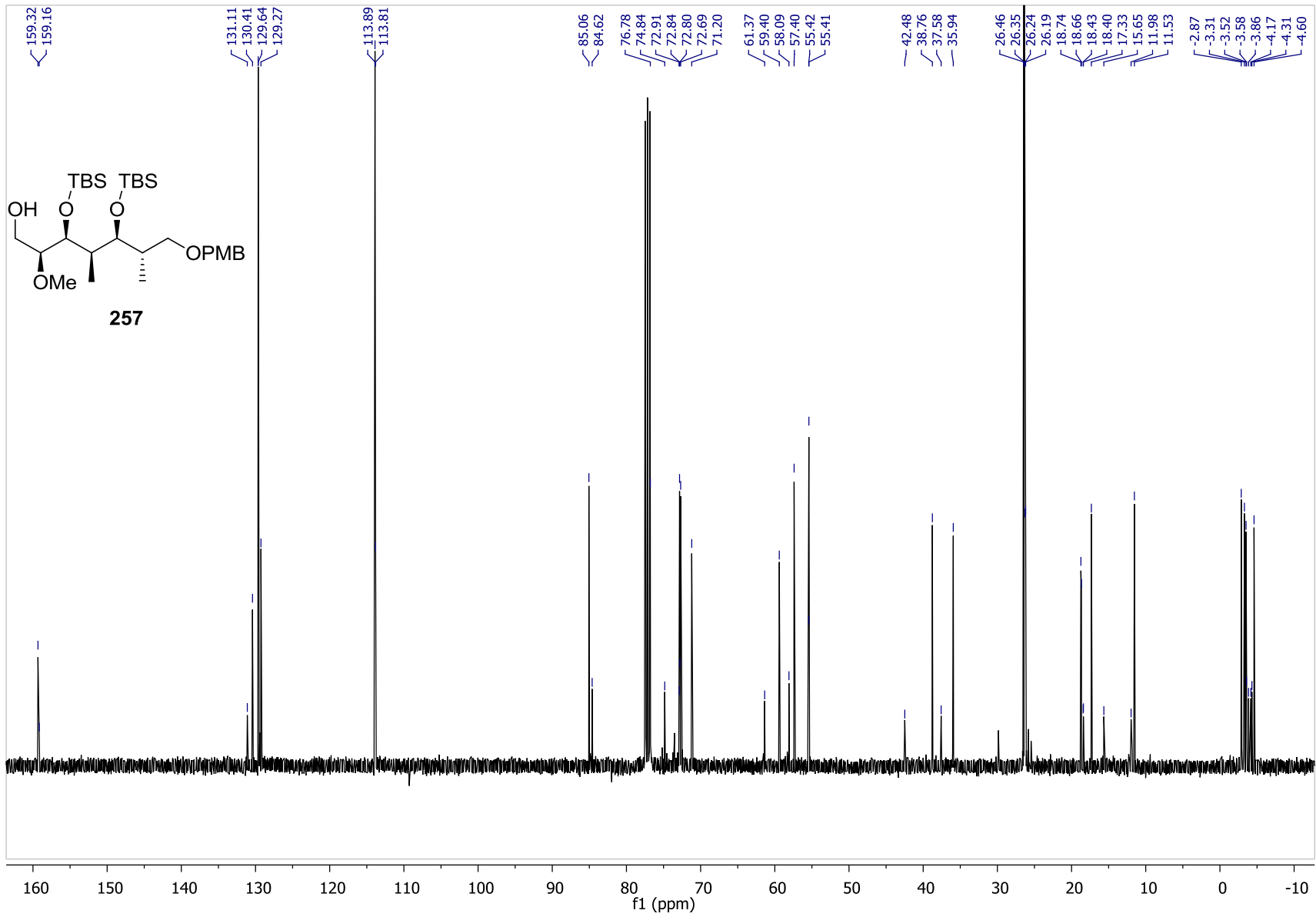


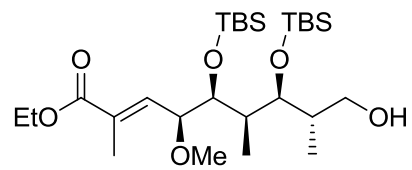




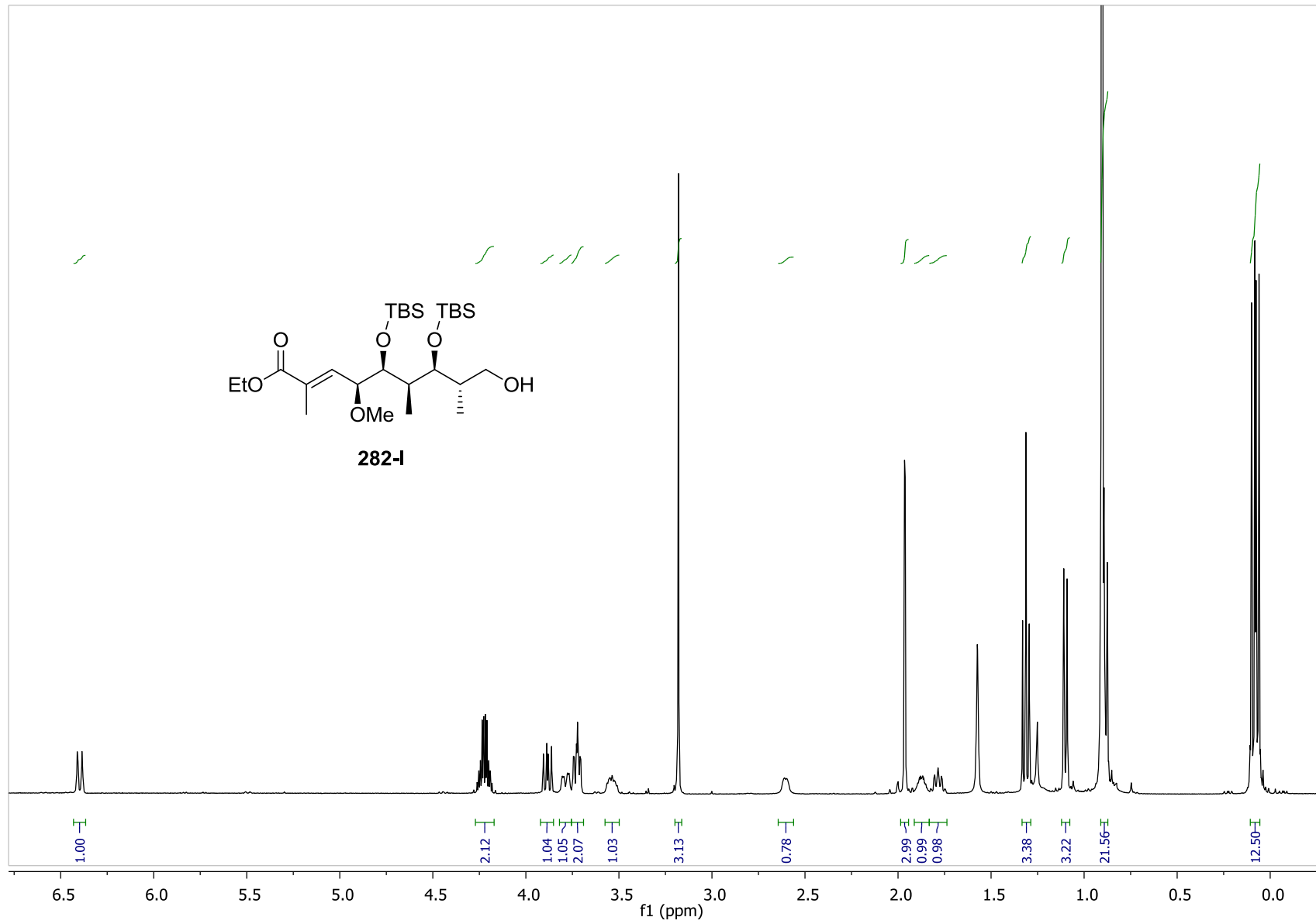


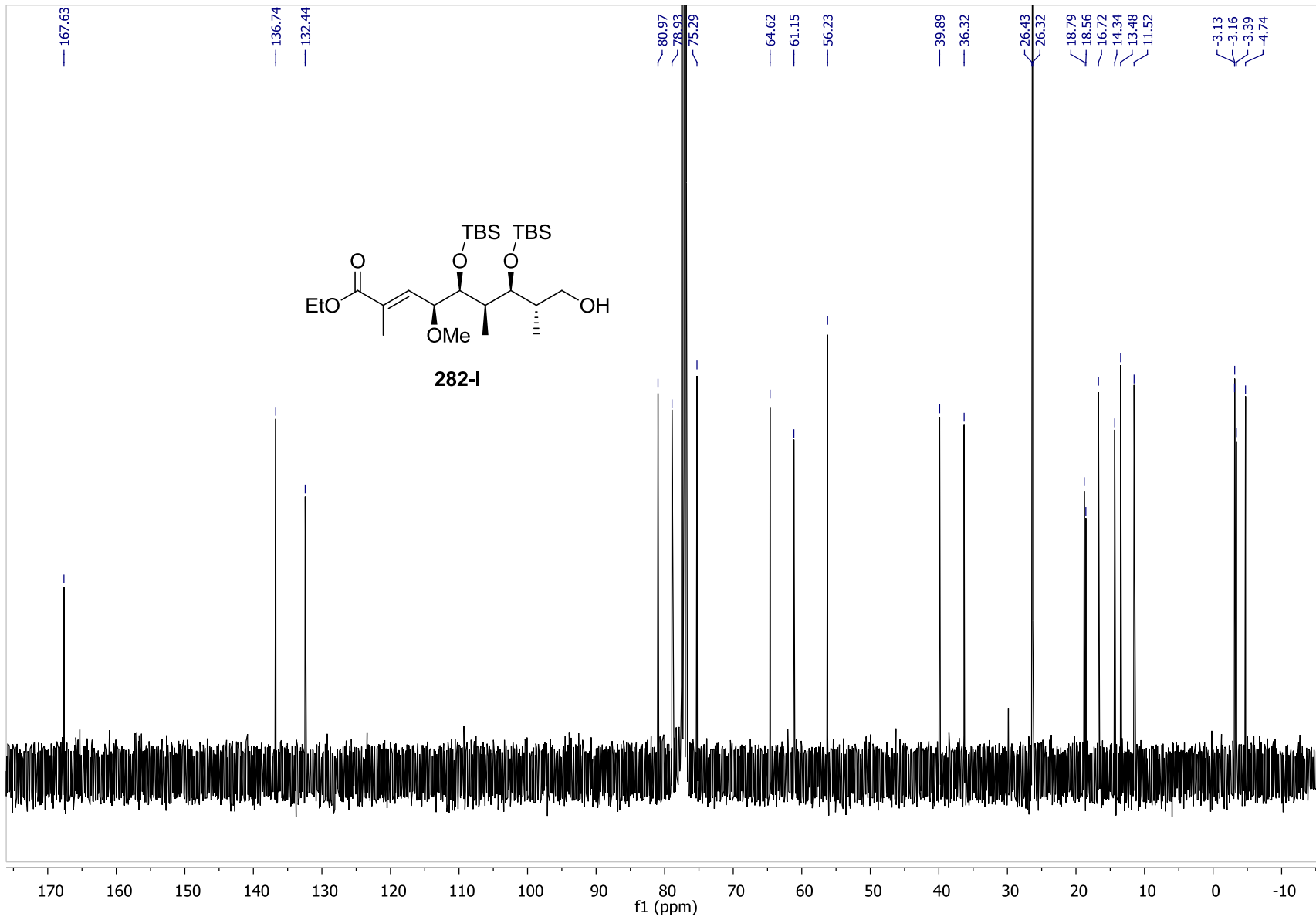


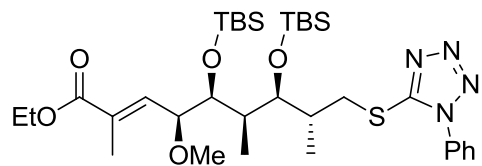




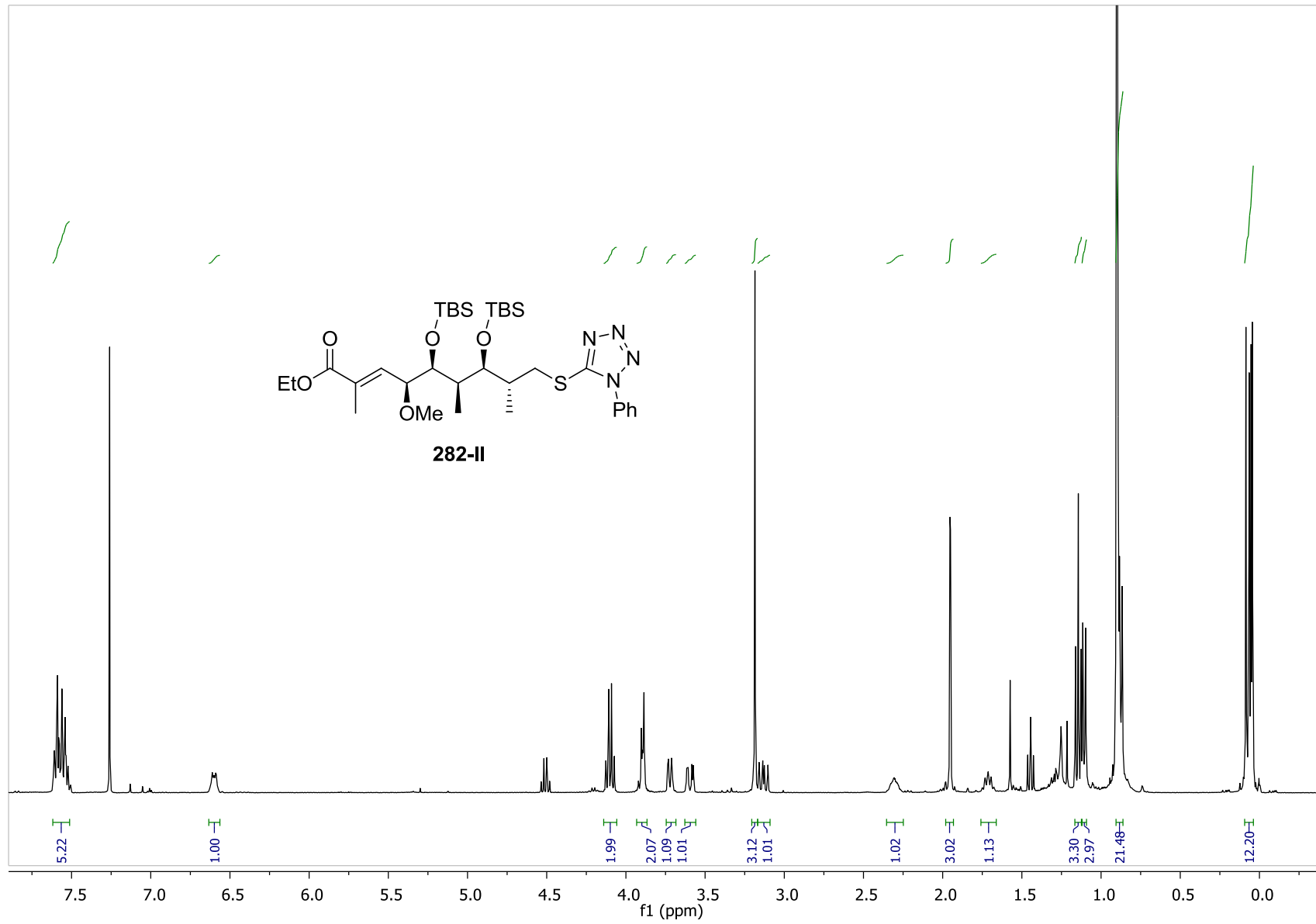
282-I

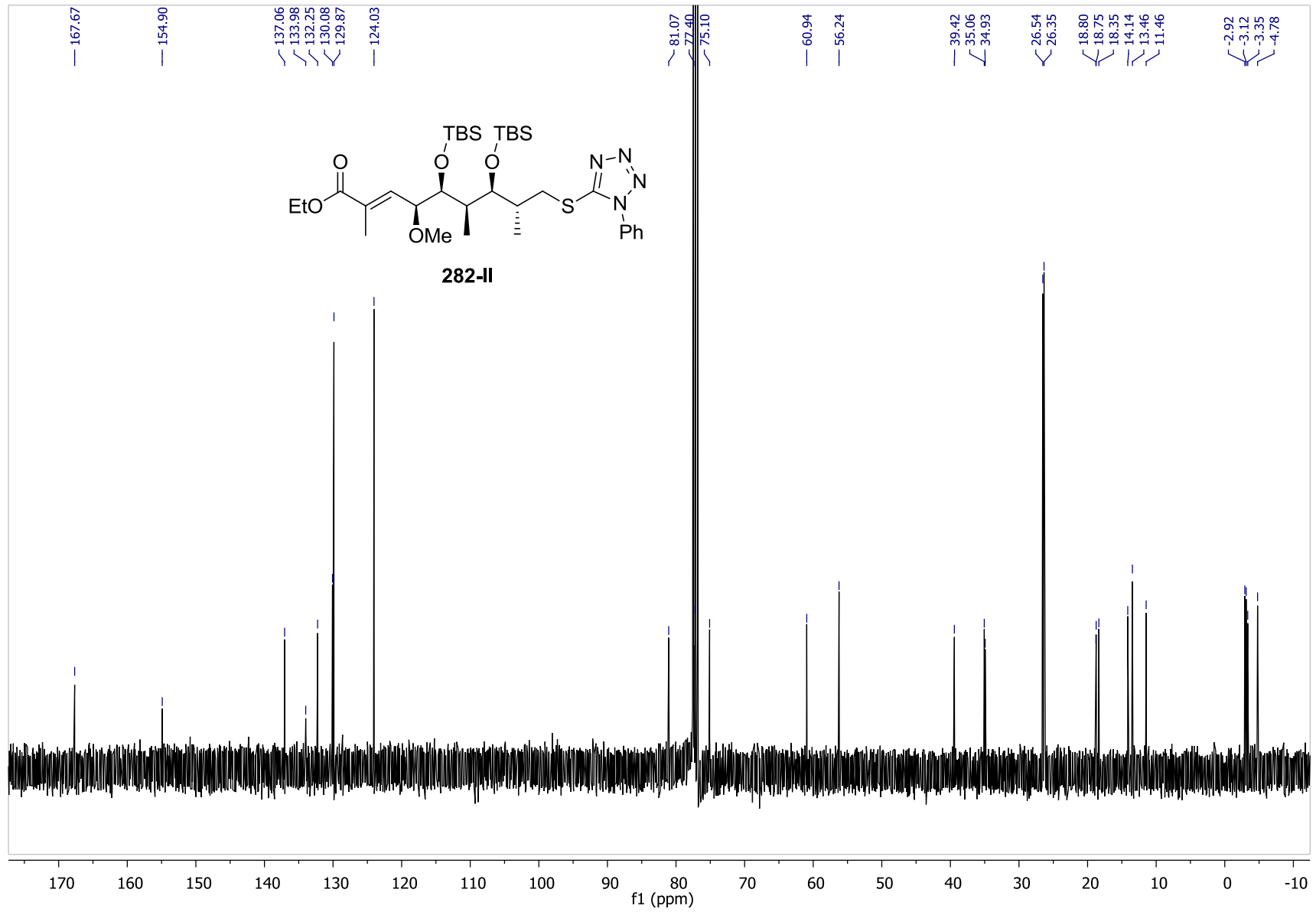


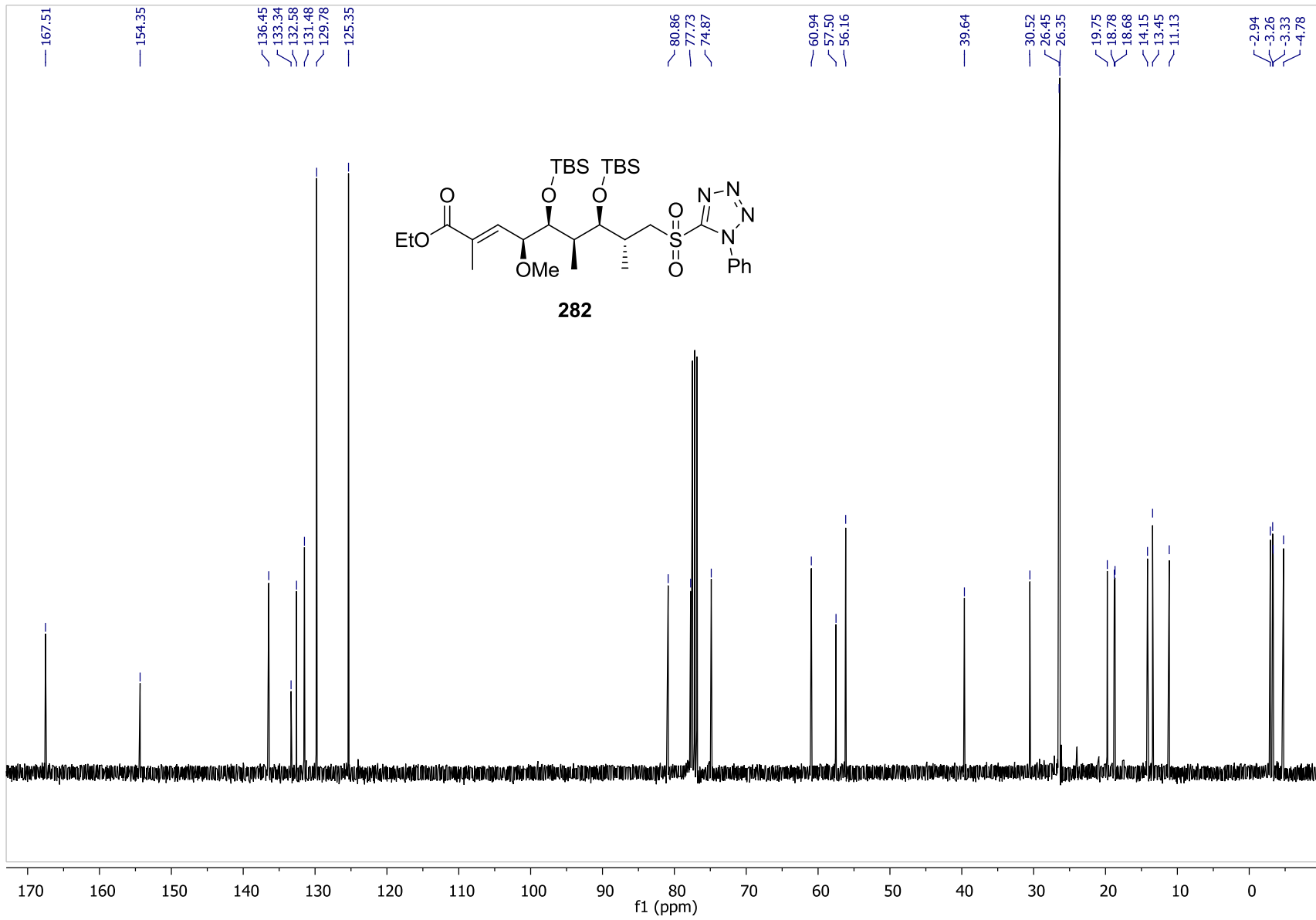


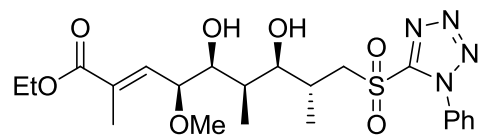


282-II

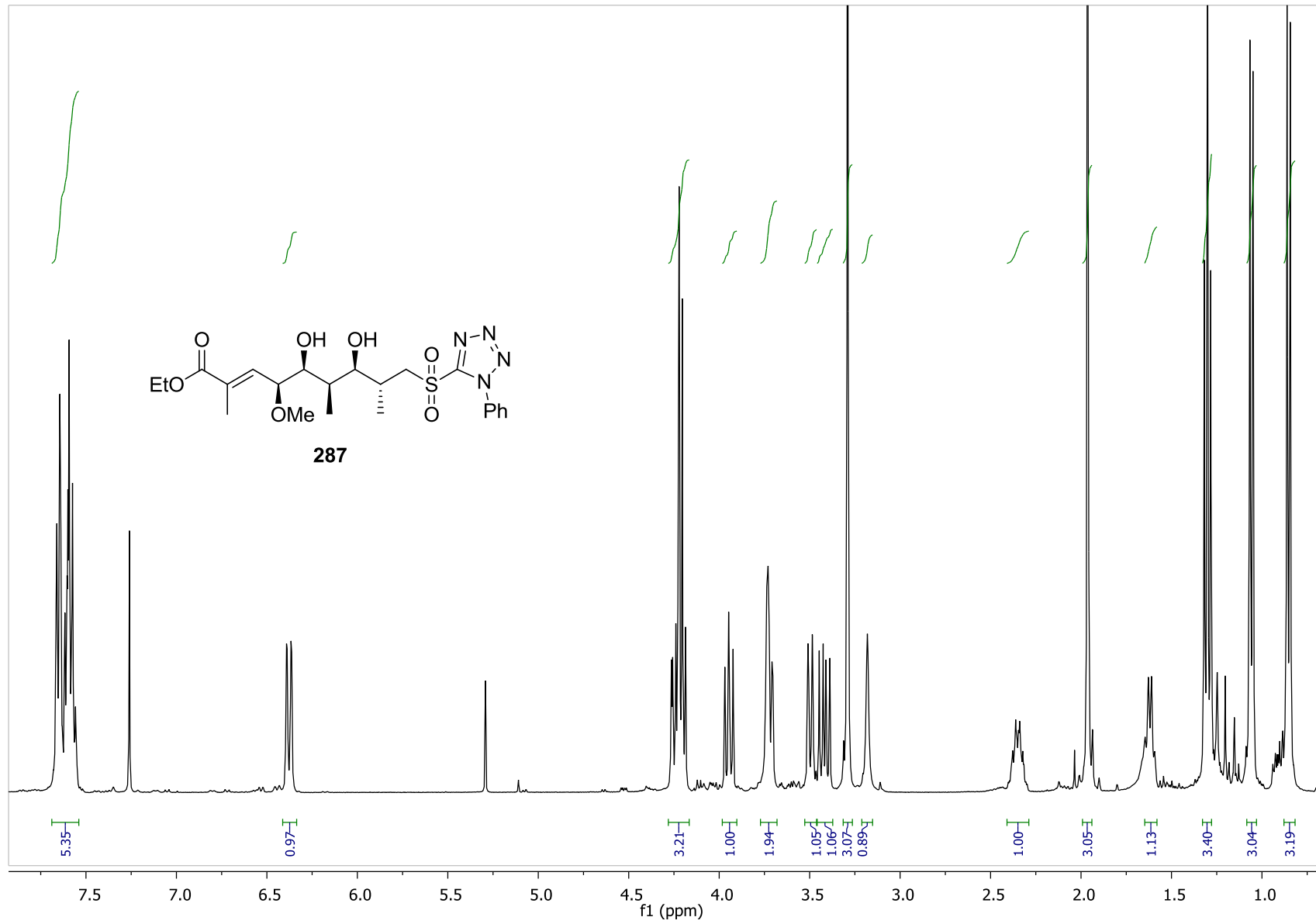


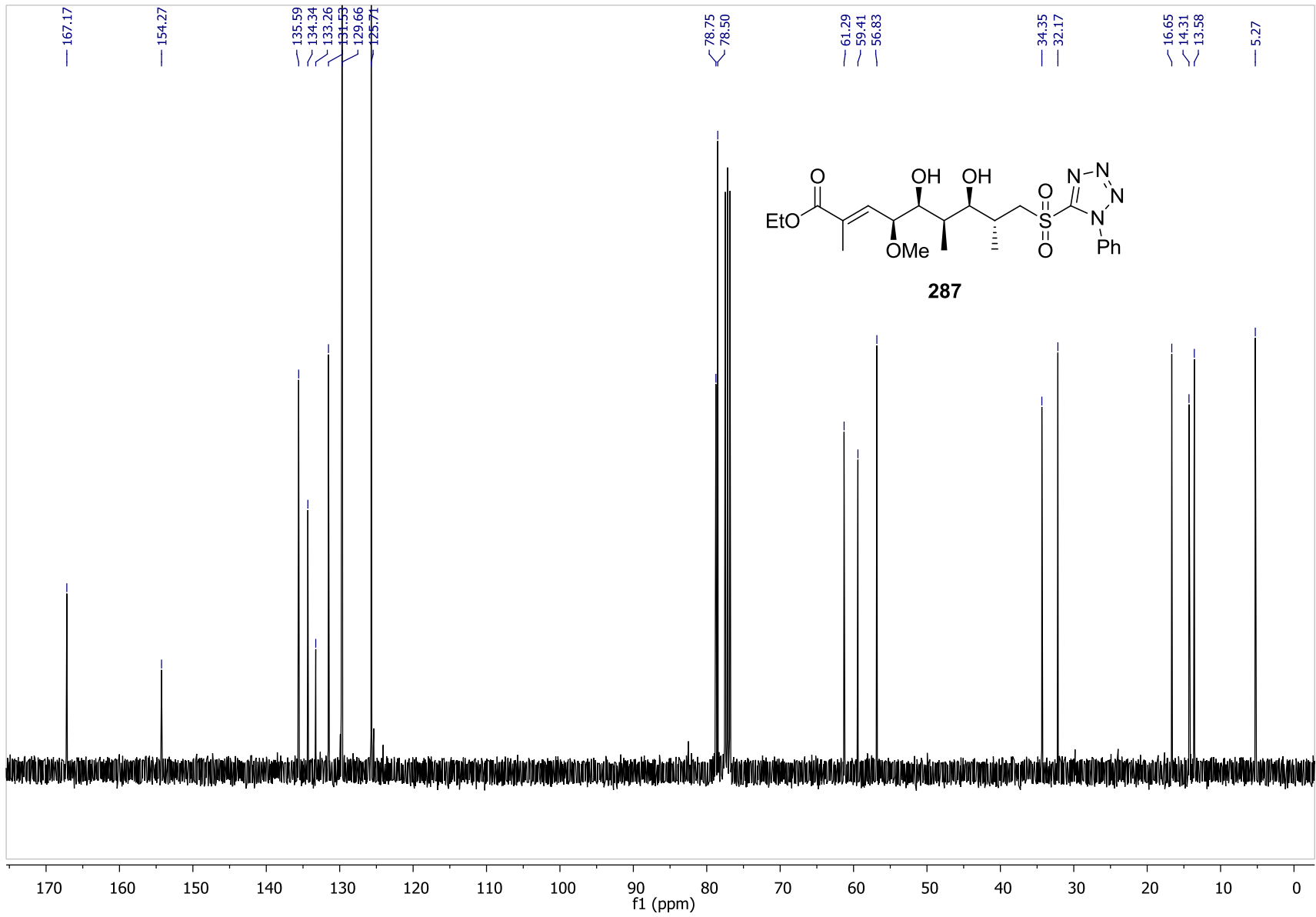


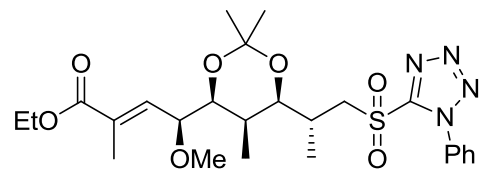




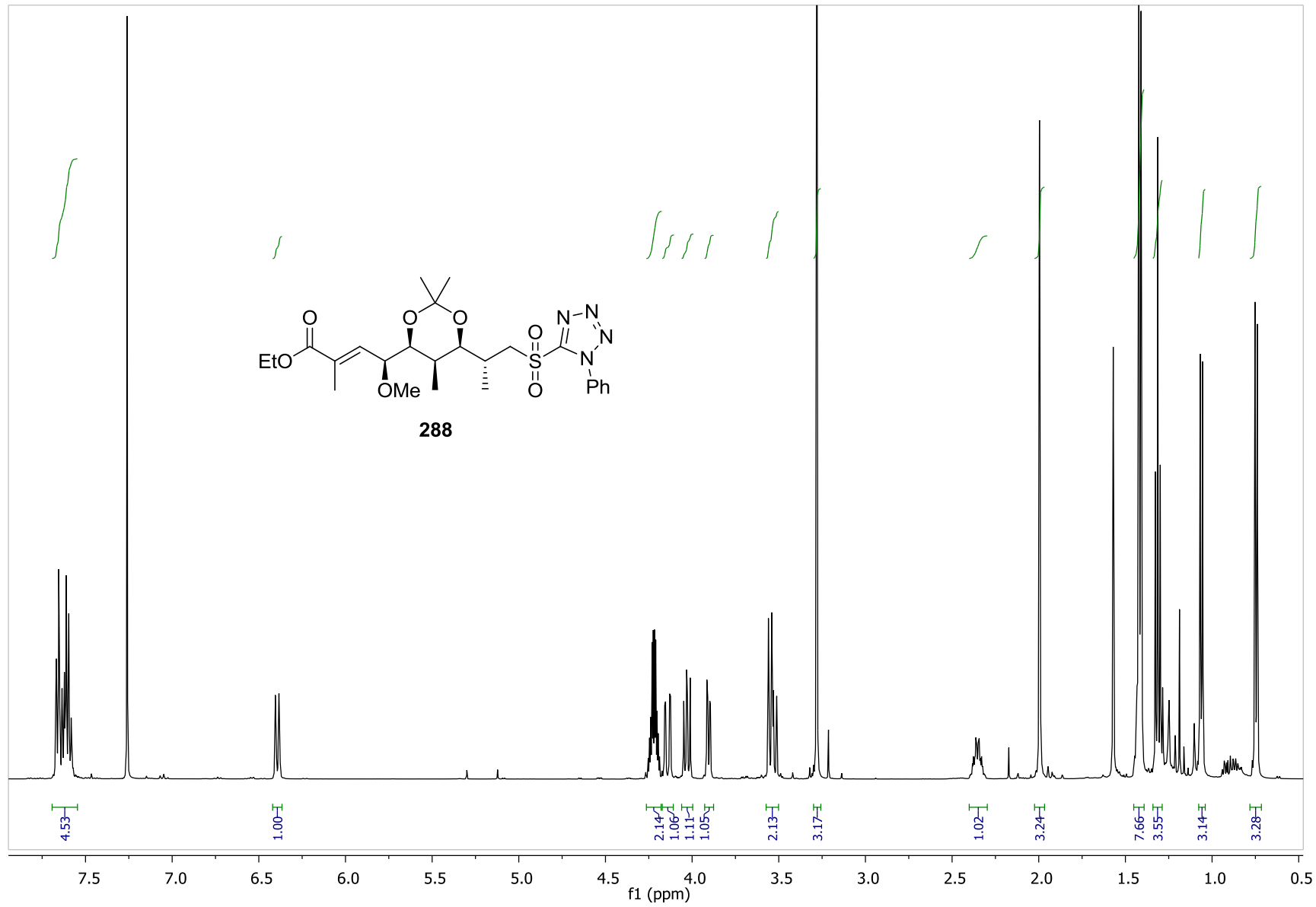
287

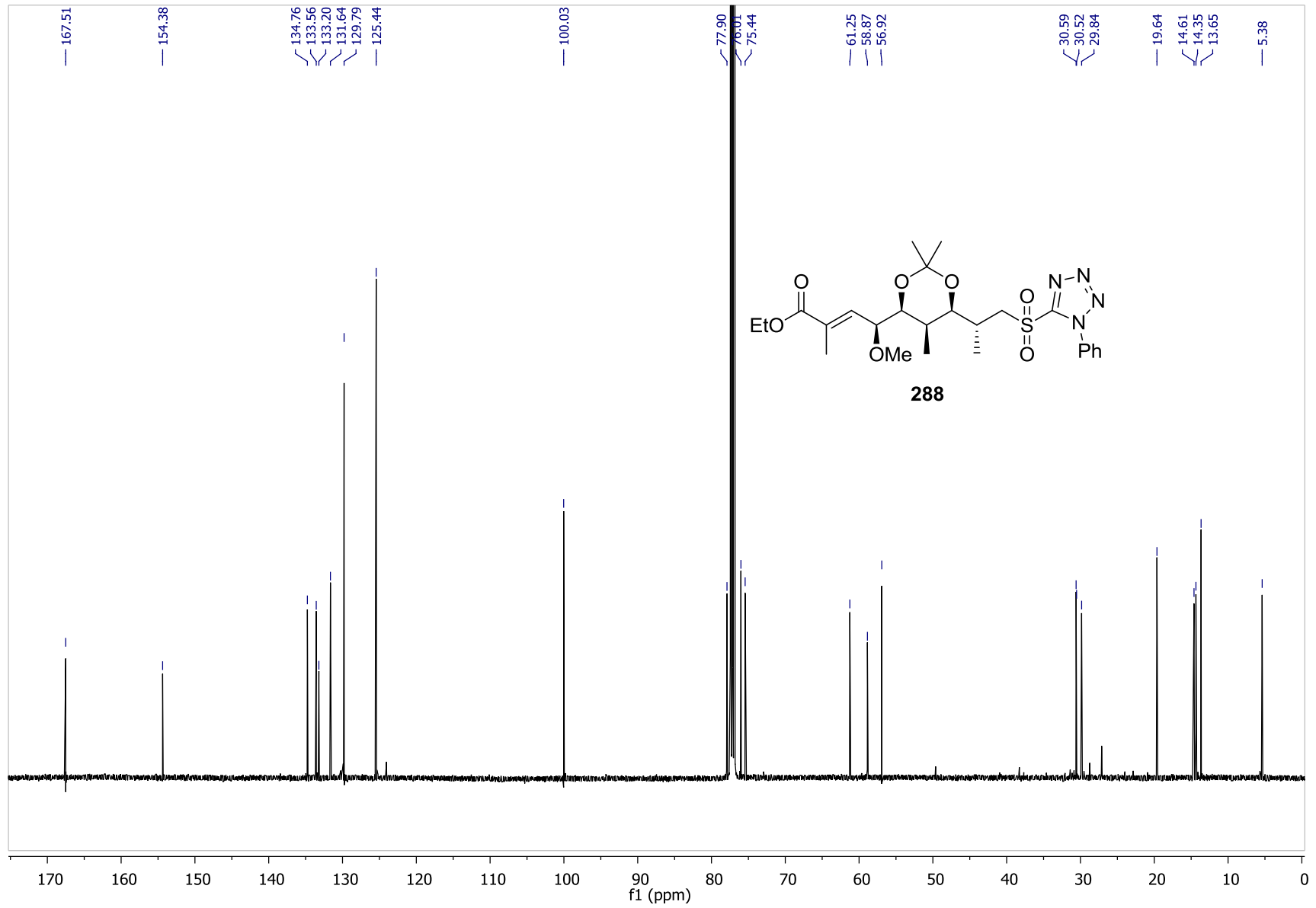






288





Danksagung

Bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. Markus Kalesse, möchte ich mich für die interessanten Aufgabenstellungen, die ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft und dafür bedanken, dass ich in dieser Zeit auch über den Tellerrand der Chemie hinausblicken durfte.

Prof. Dr. Andreas Kirschning möchte ich für die Übernahme des Koreferats und für diverse interessante Diskussionen danken.

Mein besonderer Dank gilt meinen ehemaligen und jetzigen Mitarbeitern und meinen Freunden im Arbeitskreis Kalesse. Ohne euch wäre es nicht die tolle Zeit geworden, die es war! Ihr seid großartig!

Auch den Leuten in den Arbeitskreisen Gaich, Kirschning, Boysen und Butenschön möchte ich für die spannenden Jahre und auch die netten Aktivitäten außerhalb des Instituts danken.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. Mike Boysen, Dr. Tanja Gaich, Dr. Gerald Dräger und Prof. Dr. Hartmut Meyer für viele interessante und witzige Gespräche sowie jede Hilfestellungen bedanken.

Mein Dank geht ebenfalls an die Spektroskopie und die Massenanalytik.

Für die organisatorische Unterstützung möchte ich mich bei Monika Griese, Kristina Struckmeier und Christine Bartetzko bedanken.

Bei Mike, Tanja, Marc und Olaf bedanke ich mich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Natürlich möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mir zu jeder Zeit in jeder Hinsicht zur Seite standen und mich auch außerhalb des Labors immer wieder auf die Sonnenseite des Lebens holen konnten.

Und schließlich möchte ich meiner Freundin Christine danken, die mir so viel geholfen, mich zum Lachen gebracht, mir immer eine unerwartet starke Schulter geboten und mir eine wunderschöne Zeit beschert hat.

Lebenslauf

Persönliches

Name: Dirk Landsberg
Geboren am: 15. Oktober 1982
Geburtsort: Stade
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Studium und Ausbildung

08/2008 – 06/2012

Leibniz Universität, Hannover
Promotionsstudiengang Chemie

- Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Markus Kalesse
- Thema „Studien zur Totalsynthese von Salinosporamid A und Prä-Soraphen“

10/2006 – 03/2007

KTH Stockholm, Schweden

- Forschungsaufenthalt an der KTH Stockholm in der Arbeitsgruppe von Prof. Christina Moberg
- Thema: „Silaboration of Cyclohexadienes“

04/2003 – 05/2008

Georg August Universität, Göttingen
Diplomstudiengang Chemie

- Nebenfach: Biomolekulare Chemie
- Gesamt-Abschlussnote 1,55
- Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Lutz Ackermann
- Thema „Kupferkatalysierte Direkte Arylierung von 1,2,3-Triazolen“ (Note 1,3)

06/2002

Gymnasium Uetze, Uetze

- Erreichen der Allgemeinen Hochschulreife (Note 2,4)

Veröffentlichungen und Präsentationen

L. Ackermann, H. K. Potukuchi, D. Landsberg, R. Vicente, „Copper-Catalyzed “Click” Reaction/Direct Arylation Sequence: Modular Syntheses of 1,2,3-Triazoles“ *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081-3084.

D. Landsberg, M. Kalesse, „Synthesis of Symmetrical Ureas by (Diacetoxyiodo)benzene-Induced Hofmann Rearrangement“ *Synlett* **2010**, *7*, 1104-1106.

Posterpräsentationen

“Studies Towards the Total Synthesis of Salinosporamide A”
6. AIO Herbstkongress, November 2009, Berlin.

“Studies Towards the Total Synthesis of Soraphen Mutants”
7. AIO Herbstkongress, November 2010, Berlin.
ESF-COST Natural Products Conference IV, August 2011, Maratea (Italien).

Vorträge

“Towards a Soraphen Mutant”
NTH Bottom up Symposium, Oktober 2011, Warberg.