

Totalsynthesen von Angiolam A und Baceridin

und

Studien zur Enantioselektiven Vinylogie

Mukaiyama-Aldolreaktion

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

-Dr. rer. nat.-

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Marc Timo Gieseler
geboren am 24.08.1983 in Hannover

Hannover

2013

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von März 2010 bis Juni 2013 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

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 22.11.2013

Zusammenfassung

Marc Timo Gieseler

Totalsynthesen von Angiolam A und Baceridin und Studien zur Enantioselektiven Vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion

Schlagworte: Naturstoffe, Angiolam A, Baceridin, vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion, Totalsynthese, asymmetrische Protonierung, Stryker-Reagenz

Die vorliegende Dissertation ist in drei Teile gegliedert. Im ersten Teil dieser Arbeit wurde ein Protokoll für eine enantioselektive, vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit einem Aldehyd-abgeleiteten Silyldienolether entwickelt. Ausgehend von Aldehyden ermöglicht diese Reaktion die enantioselektive Synthese von γ -Hydroxy- α,β -ungesättigten Aldehyden in nur einem Schritt. Somit bietet sie einen raschen Zugang zu den α -verzweigten Enalen, welche als Substrate für die in der Arbeitsgruppe KALESSE entwickelte asymmetrische intramolekulare Protonierung von Aldehydenolaten dienen. Die Kombination dieser beiden Reaktionen stellt ein elegantes Werkzeug zum raschen Aufbau von Polyketidfragmenten dar.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die erste Totalsynthese des Naturstoffs Angiolam A bearbeitet. Angiolam A wurde 1985 von HÖFLE *et al.* am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig (früher GBF) aus dem Stamm An d30 des Myxobakteriums *Angiococcus disciformis* isoliert. In ersten biologischen Tests zeigte Angiolam A antibakterielle Eigenschaften gegen einige Gram-positive Bakterien mit einem MIC von bis zu 0.78 $\mu\text{g/mL}$, während keine Hemmwirkung gegen Gram-negative Bakterien beobachtet wurde. In der Totalsynthese von Angiolam A wurde die im ersten Teil entwickelte Methodik angewendet und auf diese Weise der Praktische Nutzen dieser Reaktion in Kombination mit der ebenfalls im Arbeitskreis KALESSE entwickelten asymmetrischen Protonierung verdeutlicht. Durch die Synthese von Angiolam A konnte die in der Literatur vorgeschlagene absolute Stereochemie des Moleküls korrigiert werden.

Im dritten Teil der Arbeit wurde die Totalsynthese des Naturstoffs Baceridin sowie eines Isomers dieser Verbindung durchgeführt. Baceridin, bei dem es sich um ein cyclisches Hexapeptid handelt, wurde im Jahr 2011 am HZI in Braunschweig isoliert. Aufgrund seiner interessanten biologischen Aktivität steht es derzeit im Fokus des Interesses. Eine Aufklärung der Struktur war jedoch nicht zweifelsfrei möglich. Durch die Synthese zweier in Frage kommender Isomere konnte diese schließlich zweifelsfrei aufgeklärt werden.

Abstract

Marc Timo Gieseler

Total Syntheses of Angiolam A and Baceridin and Studies Towards an Enantioselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction

Keywords: Natural products, angiolam A, baceridin, vinylogous Mukaiyama aldol reaction, total synthesis, asymmetric protonation, Stryker reagent

This dissertation is divided into three different parts. In the first part a protocol for an enantioselective vinylogous Mukaiyama Aldol reaction with an aldehyde derived silyl dienolether was developed. Starting from aldehydes this reaction allows the enantioselective synthesis of γ -hydroxy- α,β -unsaturated aldehydes in one step. It therefore offers an efficient access to α -branched enals which serve as substrates in the asymmetric protonation of aldehyde derived Enolates developed in the KALESSE group. The combination of both reaction represents an efficient tool for the rapid enantioselective assembly of polyketide fragments.

In the second part of this dissertation the first total synthesis of the natural product angiolam A is described. Angiolam A was isolated in 1985 by HÖFLE *et al.* at the HZI in Braunschweig (formerly known as GBF) from the myxobacteria *Angiococcus disciformis*. In preliminary biological studies it showed antibacterial activity against some gram-positive bacteria with an MIC of up to 0.78 $\mu\text{g/mL}$ while no activity against gram-negative bacteria was observed. In the course of the total synthesis of angiolam A the methodology presented in the first part of this dissertation was utilized in combination with the asymmetric protonation of aldehyde derived enolates. In this context the potential of these reactions for the rapid assembly of polyketide fragments could be demonstrated. Furthermore, the proposed absolute configuration of angiolam A could be corrected through the total synthesis.

In the third part of this dissertation the total synthesis of the natural product Baceridin and one of its isomers is described. Baceridin is a cyclic hexapeptide which was isolated in 2011 at the HZI in Braunschweig. Because of its interesting biological activity it is currently in the focus of interest. For the structure elucidation the total synthesis two different isomers of baceridin was carried out and the proposed structure could be confirmed.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Naturstoffsynthese	9
1.2	Myxobakterien als Quelle wichtiger Sekundärmetaboliten.....	10
1.3	Asymmetrische Protonierungen von Aldehydenolaten und die vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion.....	12
1.4	Angiolam A	18
2	Aufgabenstellung und Zielsetzung	22
2.1	Entwicklung einer enantioselektiven Mukaiyama-Aldolreaktion mit Silyldienolethern	22
2.2	Totalsynthese von Angiolam A	22
2.3	Totalsynthese von Baceridin	23
3	Studien zur vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion mit Silyldienolethern	24
3.1	Vorarbeiten von Dr. Serkan Simsek	24
3.2	Entwicklung und Optimierung von Reaktionsbedingungen.....	25
3.2.1	Untersuchung des Substratspektrums.....	29
3.2.2	Studien zur Verringerung der Katalysatorbeladung.....	32
4	Totalsynthese von Angiolam A	37
4.1	Retrosynthetische Analyse von Angiolam A.....	37
4.2	Synthese des Nordfragments von Angiolam A	37
4.2.1	Retrosynthetische Analyse	37
4.2.2	Synthese des Nordfragments	38
4.3	Synthese des Südfragments von Angiolam A	41
4.3.1	Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe Kalesse	41
4.3.2	Retrosynthetische Analyse des Südfragments.....	44
4.3.3	Synthese des Südfragments	45
4.4	Kupplung der Fragmente und Studien zur Makrolactonisierung	51
4.5	Retrosynthetische Analyse von Angiolam A – Modifizierte Retrosynthese	54
4.6	Synthese der nördlichen Hemisphäre – Modifizierte Retrosynthese.....	54
4.6.1	Retrosynthetische Analyse	54
4.6.2	Synthese der nördlichen Hemisphäre	55
4.7	Synthese der südlichen Hemisphäre – Modifizierte Retrosynthese	56
4.7.1	Retrosynthetische Analyse	56
4.7.2	Synthese der südlichen Hemisphäre.....	56
4.8	Abschluss der Synthese von Angiolam A	57
5	Totalsynthese von Baceridin	63
5.1	Isolierung und Strukturaufklärung von Baceridin	63

5.2	Biologische Aktivität von Baceridin	64
5.3	Totalsynthese von Baceridin	67
5.3.1	Retrosynthetische Analyse von Baceridin.....	67
5.3.2	Synthese der Peptidbausteine	68
5.3.3	Abschluss der Synthese der cyclischen Hexapeptide Baceridin und Iso-Baceridin	69
6	Zusammenfassung und Ausblick	73
6.1	Studien zur vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion mit Silyldienolethern	73
6.2	Totalsynthese von Angiolam A	74
6.3	Totalsynthese von Baceridin	77
7	Experimenteller Teil	79
7.1	Allgemeines	79
7.2	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.....	81
7.2.1	Reagenzien	81
7.2.2	Darstellung der Substrate für die vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion	84
7.2.3	Durchführung der vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion	91
7.2.4	Produkte der vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion.....	93
7.2.5	Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der VMAR-Produkte	101
7.2.6	Versuchsbeschreibung zur doppelten VMAR Addition.....	108
7.3	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.....	110
7.3.1	Synthese der nördlichen Hemisphäre 137 von Angiolam A	110
7.3.2	Synthese der südlichen Hemisphäre 136 von Angiolam A.....	127
7.3.3	Versuchsbeschreibungen zu Abschnitt 4.8.....	141
7.4	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 5.....	147
7.4.1	Allgemeine Versuchsbeschreibung zur Entfernung von Boc-Schutzgruppen .	147
7.4.2	Allgemeine Versuchsbeschreibung für Peptidkupplungen	147
8	Spektrenanhang.....	160
9	Literaturverzeichnis.....	259

Abkürzungsverzeichnis

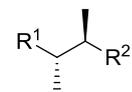
APCI	atmospheric pressure chemical ionization	HPLC	high-performance liquid chromatography (Hochleistungsflüssigchromatographie)
ATP	Adenosintriphosphat	HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
Äq.	Äquivalent(e)	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'- binaphthyl	Hz	Hertz
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol	HZI	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
bzw.	beziehungsweise	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
CoA	Coenzym A	IR	Infrarot
COSY	correlation spectroscopy	<i>J</i>	Kopplungskonstante
CSA	Camphersulfonsäure	kg	Kilogramm
d	Tag(e)	L	Liter
DCM	Dichlormethan	Lsg.	Lösung
<i>de</i>	diastereomeric excess (Diastereomerenüberschuss)	M	molar
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	Me	Methyl
DiBAI-H	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>	MeOH	Methanol
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	mg	Milligramm
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	MIC	minimale Hemmkonzentration
DMSO	Dimethylsulfoxid	min	Minute(n)
<i>dr</i>	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)	mL	Milliliter
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3- ethylcarbodiimid	µL	Mikroliter
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)	µm	Mikrometer
EI	Elektronenstoß-Ionisation	mmol	Millimol
ESI	Elektrospray-Ionisation-	µmol	Mikromol
Et	Ethyl	MHz	Megahertz
<i>et al.</i>	und andere	MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
EtCN	Propionitril	MS	Massenspektrometrie
EtOAc	Essigsäureethylester	MS	Molsieb
g	Gramm	m/z	Masse zu Ladung
h	Stunde(n)	n. chr.	nach Christus
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation	NMR	Kernresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance)
HMDS	Hexamethyldisilazan	nOe	nuclear overhauser effect (Kern- Overhauser-Effekt)
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid	NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthase
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence	PE	Petrolether
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol	pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
		Ph	Phenyl
		PivCl	Pivalinsäurechlorid

PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PrCN	Butyronitril
Py	Pyridin
PyAOP	(7-Azabenzotriazol-1-yloxy)- tripyrrolidinphosphonium
quant.	quantitativ
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
RP	reverse phase (Umkehrphase)
RT	Raumtemperatur
SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tab.	Tabelle
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
Triflat	Trifluomethansulfonat
u. a.	unter anderem
Ub	Ubiquitin
UV	Ultraviolett
v. Chr.	vor Christus
VMAR	vinylloge Mukaiyama-Aldolreaktion
z.B.	zum Beispiel

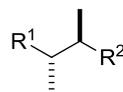
Allgemeine Vorbemerkungen

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

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



absolute
Konfiguration



relative
Konfiguration

1 Einleitung

1.1 Naturstoffsynthese

Naturstoffe sind heutzutage eine der Hauptquellen für neue Antiinfektiva, Anti-Tumor-Mittel und Pestizide.^{[1],[2],[3],[4]} Etwa ein Drittel aller derzeit verfügbaren Medikamente zur Behandlung von Krebs basieren auf Naturstoffen oder davon abgeleiteten Derivaten. Bei diesen biologisch aktiven Verbindungen handelt es sich um sogenannte Sekundärmetaboliten. Diese wurden von der Natur über Jahrtausende höchst selektiv entwickelt und dienen Pflanzen, Pilzen oder Mikroorganismen zum Beispiel als Abwehrstoffe gegen konkurrierende Organismen, Botenstoffe oder zum Anlocken von Bestäubern. Das Bewusstsein der Wirkung dieser Verbindungen auf den menschlichen Organismus, insbesondere die der sekundären Pflanzenstoffe, existiert bereits seit der Antike und manifestiert sich unter anderem in der Beschreibung von über 100 Heilpflanzen in den Schriften des HIPPOCRATES VON KOS (ca. 470 - ca. 360 v. Chr.).^[5]

Die Geburtsstunde der Naturstoffsynthese markiert aus heutiger Sicht die Synthese von Harnstoff aus Ammoniumcyanat durch FRIEDRICH WÖHLER im Jahr 1828. Weitere geschichtliche Meilensteine auf diesem Gebiet sind die Synthesen von Morphin und Penicillin, dessen Entwicklung erstmals eine effektive Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten ermöglichte. Die Geschwindigkeit, mit der die Entwicklung der Naturstoffsynthese seit jeher voranschreitet, wird vermutlich am besten an einem Zitat von ROBERT B. WOODWARD, Nobelpreisträger in Chemie, zu den Syntheseversuchen des Naturstoffs Erythromycin (**1**) aus dem Jahr 1956 deutlich:

„Erythromycin, with all our advantages, looks at present hopelessly complex, particularly in view of its plethora of asymmetric centers.”

Für WOODWARD schien eine Totalsynthese dieses Naturstoffs zu dieser Zeit aufgrund seiner Komplexität mit den zur Verfügung stehenden Mitteln undenkbar. Doch bereits im Jahr 1978, kaum mehr als 20 Jahre später, konnte von E. J. COREY *et al.* die Totalsynthese von Erythronolid B, dem Aglycon von Erythromycin B (**1**), publiziert werden (Abbildung 1).^[6] Diese Tatsache zeigt, wie wichtig die Neuentwicklung und Verbesserung bereits etablierter Reaktionstypen ist. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, Synthesen von Naturstoffen entscheidend zu verkürzen und somit ökonomischer zu gestalten beziehungsweise, wie im Fall von

Erythromycin (**1**), überhaupt erst zu ermöglichen. Oft sind es aber auch erst die Totalsynthesen von Naturstoffen selbst, bei denen Chemiker mit unerwarteten Problemstellungen konfrontiert und daher gezwungen werden, nach innovativen Lösungsansätzen zu suchen und neuartige Chemie entdecken.

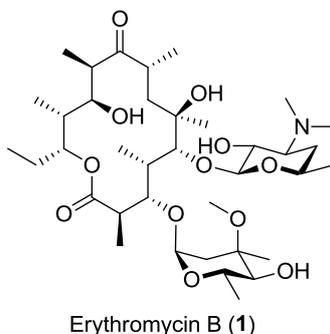


Abbildung 1 Struktur des Naturstoffs Erythromycin B (**1**).

Der Totalsynthese von Naturstoffen kommt auch bei der Entwicklung von neuen Wirkstoffen eine zentrale Bedeutung zu. Häufig besitzen die isolierten Verbindungen unerwünschte Eigenschaften, wie zum Beispiel eine zu schlechte Wasserlöslichkeit, die eine gezielte Derivatisierung nötig machen. Durch die Totalsynthese kann ein schneller Zugriff zu einer großen Bibliothek von Derivaten erhalten und auf diese Weise deren Eigenschaften optimiert werden. Auf dieser Basis ist auch das Anfertigen von SAR-Studien möglich, die es gestatten pharmakophore Gruppen zu identifizieren und die Struktur der Naturstoffe zu vereinfachen.

1.2 Myxobakterien als Quelle wichtiger Sekundärmetaboliten

Myxobakterien sind Gram-negative Bakterien, die ubiquitär in allen Klimazonen vorkommen. Besonders zahlreich ist ihr Auftreten in warmen Gebieten wie zum Beispiel Ägypten, dem nördlichen Indien und dem Südwesten der USA, die reich an mikrobiellem Leben und organischem Material sind. Dort können sie unter anderem im Boden, an verrottenden Pflanzenresten, im Dung von Tieren oder an der Rinde von Bäumen gefunden werden.^[7] Myxobakterien verfügen über keinerlei Geißeln, können sich aber dennoch aktiv durch Gleiten auf Oberflächen fortbewegen. Besonders bemerkenswert ist ihre Fähigkeit zur Ausbildung von Fruchtkörpern. Durch äußere Einflüsse wie Nahrungsknappheit hervorgerufen beginnt die Morphogenese der Bakterien, die sich innerhalb des Schwarms zu sammeln beginnen und Fruchtkörper von zum Teil äußerst komplexer Struktur bilden. Diese

können eine Größe von 20 bis 1000 μm besitzen und aus bis zu 10^6 Bakterien bestehen. Das Ausbilden von Fruchtkörpern, die im ausgereiften Stadium aus sogenannten Myxosporen bestehen, ist dabei Teil der Überlebensstrategie der Myxobakterien (Abbildung 2).



Abbildung 2 Fruchtkörper und Kolonien des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* und *Chondromyces robustus*.^{[8],[9],[7]}

Myxobakterien besitzen für Prokaryonten ausgesprochen große Genome und produzieren eine große Vielzahl von Sekundärmetaboliten. Seit der Entdeckung der Myxobakterien wurden etwa 80 neuartige Strukturklassen mit mehr als 450 davon abgeleiteten Verbindungen isoliert. Darunter befinden sich unter anderem prominente Verbindungsklassen wie die der Chivosazole (2), der Chondramide (3), der Soraphene (4) und der Epothilone (5), von dem ein Derivat seit Oktober 2007 in den USA als Medikament zugelassen ist und zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzt wird (Abbildung 3).

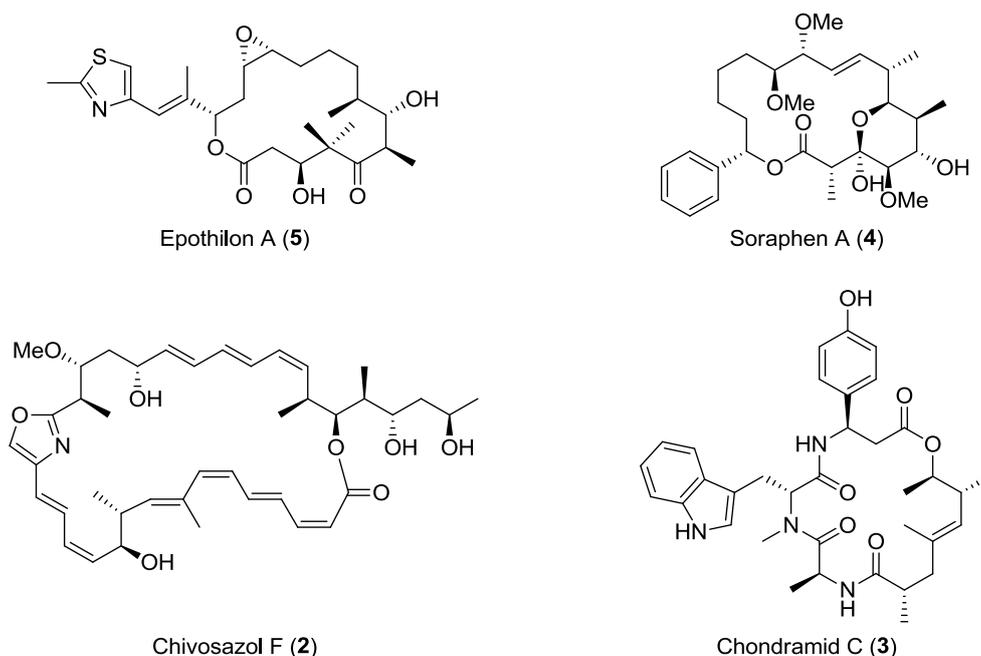
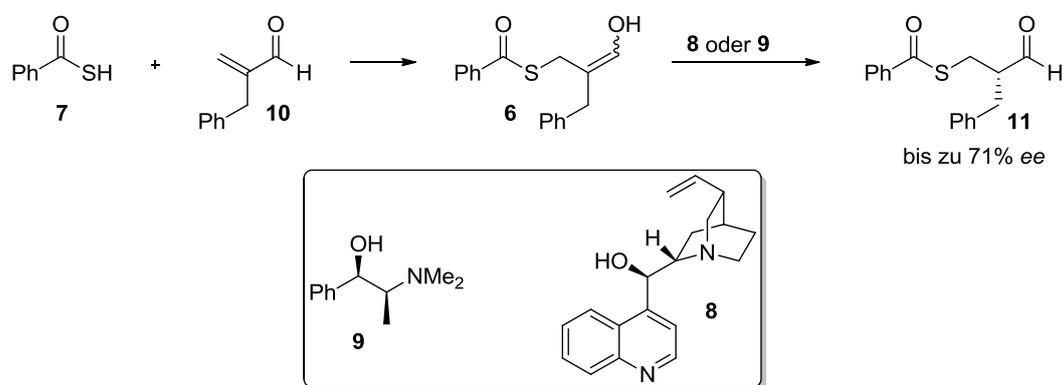


Abbildung 3 Auswahl einiger aus Myxobakterien isolierter Sekundärmetaboliten.

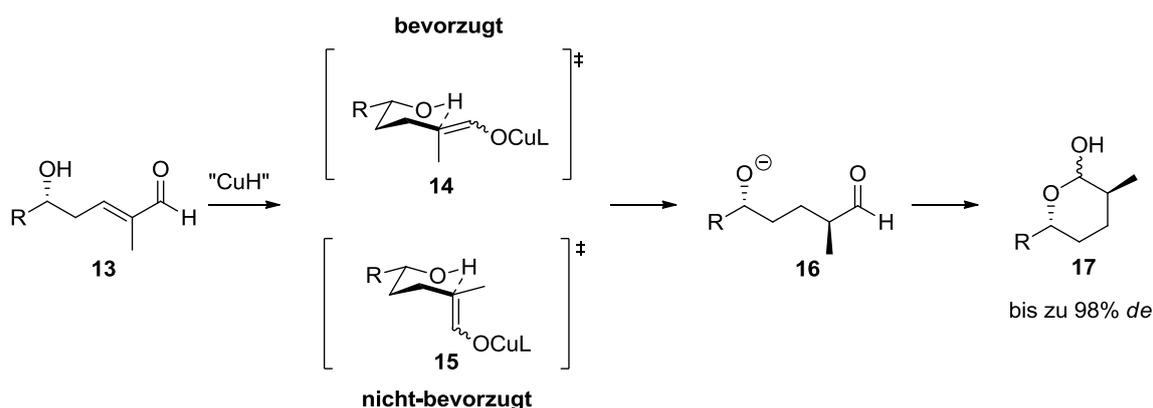
1.3 Asymmetrische Protonierungen von Aldehydenolaten und die vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion

Die asymmetrische Protonierung von Carbanionen ist ein Prozess mit großem synthetischen Nutzwert, da er es ermöglicht tertiäre Kohlenstoffzentren, welche in biologisch aktiven Naturstoffen häufig zu finden sind, enantioselektiv aufzubauen. Konzeptionell gesehen handelt es sich bei der asymmetrischen Protonierung eines Enolates um einen denkbar simplen Prozess. Ein Enolat besitzt zwei enantiotope Seiten und die Protonierung von einer dieser Seiten mit einer chiralen Protonenquelle sollte folglich kinetisch begünstigt sein. In der Realität gestaltet sich dieser Prozess jedoch häufig aus diversen Gründen äußerst schwierig und die Bedingungen, unter denen eine asymmetrische Protonierung gelingt, lassen sich häufig nur für bestimmte Substanzklassen anwenden.^{[10],[11]} In der Literatur finden sich eine Vielzahl von Protokollen für die enantioselektive Enolatprotonierung von Ketonen^{[12],[13],[14]} und Estern^{[15],[16],[17],[18]}. Ganz im Gegensatz dazu gibt es für die asymmetrische Protonierung von Aldehyd-Enolaten zur Erzeugung der α -Stereozentren nur sehr wenige Beispiele. Ein Grund dafür ist unter anderem, dass α -chirale Aldehyde häufig stark zur Racemisierung neigen. Eines der wenigen Beispiele für eine gelungene enantioselektive Protonierung eines Aldehydenolates sind die Arbeiten von DUHAMEL *et al.*^[19] Hier wurde das Aldehydenol **6** durch eine MICHAEL-Addition der Thioisäure **7** erzeugt. Die Protonierung erfolgte anschließend durch die Verwendung der chiralen Aminoalkohole Cinchonidin (**8**) oder *N*-Methylephedrin (**9**), wobei jedoch nur moderate Enantiomerenüberschüsse erzielt werden konnten (Schema 1).



Schema 1 Intermolekulare asymmetrische Protonierung nach DUHAMEL *et al.*

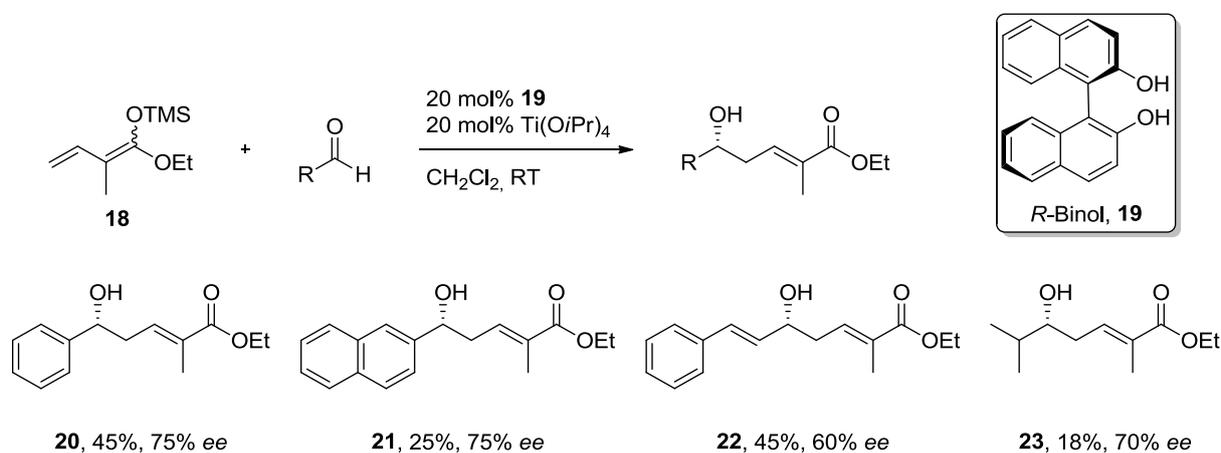
Eine Möglichkeit 1,4-Reduktionen an MICHAEL-Akzeptoren durchzuführen ist die Reaktion mit dem STRYKER-Reagenz (**12**). Hierbei handelt es sich um einen hexameren Triphenylphosphin-Kupfer(I)-hydrid-Komplex, dessen Struktur von OSBORN *et al.* bereits im Jahr 1971 aufgeklärt werden konnte.^[20] Dieser entspricht einem vergleichsweise stabilen Kupfer(I)-hydrid-Äquivalent, mit dessen Hilfe 1,4-Reduktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen durchgeführt werden können.^{[21],[22]} Auch chirale Varianten, bei denen die Triphenylphosphin-Liganden durch chirale Phosphin-Liganden ersetzt werden, wurden entwickelt. Mit diesen ist es möglich Stereozentren in β -Position zum Carbonyl aufzubauen.^[23] Im Arbeitskreis KALESSE konnten bei der 1,4-Reduktion von δ -Hydroxy-Enalen vom Typ **13** mit dem STRYKER-Reagenz (**12**) hohe Diastereoselektivitäten zu Gunsten des 1,4-*anti*-Produktes erzielt werden. Mechanistisch gesehen findet hierbei zunächst eine 1,4-Addition des Kupferhydrids statt. Das auf diese Weise erzeugte Kupferenolat wird anschließend intramolekular durch den freien Alkohol protoniert. Die beobachtete Diastereoselektivität lässt sich durch eine Protonierung über den sesselförmigen Übergangszustand **14** erklären. In diesem nimmt das Kupferenolat eine äquatoriale Position ein. Im anderen möglichen Übergangszustand **15** hingegen nimmt das Enolat die sterisch ungünstigere axiale Position ein und würde daher entsprechend zum 1,4-*syn*-Produkt führen. Die so gebildete α -chirale Aldehyd vom Typ **16** cyclisierten anschließend zu den entsprechenden Lactolen **17**, was sie vor Racemisierung schützt (Schema 2).^[24]



Schema 2 Asymmetrische Protonierung von Aldehyd-Enolaten.

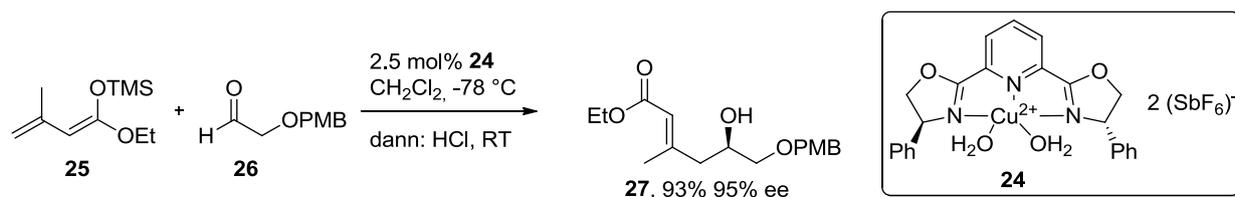
Da es sich bei der intramolekularen Enolat-Protonierung um einen höchst diastereoselektiven Prozess handelt, hängt der Enantiomerenüberschuss des gebildeten Produktes folglich nur von der Enantioselektivität der vorgelagerten Reaktion ab, mit der das Stereozentrum am Alkohol

gebildet wird. Im Allgemeinen stellt die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion (VMAR) ein geeignetes Werkzeug zur Darstellung eines solchen Strukturmotivs dar. Für gewöhnlich werden bei dieser Reaktion von Estern, Amiden oder Ketonen abgeleitete Enoether verwendet. Für diese Substratklassen existieren eine Vielzahl von stereoselektiven Protokollen, mit denen zum Teil hervorragende Enantioselektivitäten erzielt werden können. Bereits im Jahr 1999 setzten BLUET und CAMPAGNE das von Ethyltiglat abgeleitete Ketenacetal **18** erfolgreich in einer enantioselektiven VMAR ein.^[25] Als Katalysator diente hierbei ein chiraler Titan(IV)-BINOL Komplex. Die bei dieser Reaktion beobachteten Enantioselektivitäten lagen für aromatische, ungesättigte und aliphatische Aldehyde jedoch nur im Bereich von 60-75% *ee*. Auch die Ausbeuten lagen nur im Bereich von 45% für aromatische Aldehyde und lediglich 18% für aliphatische Aldehyde (Schema 3).



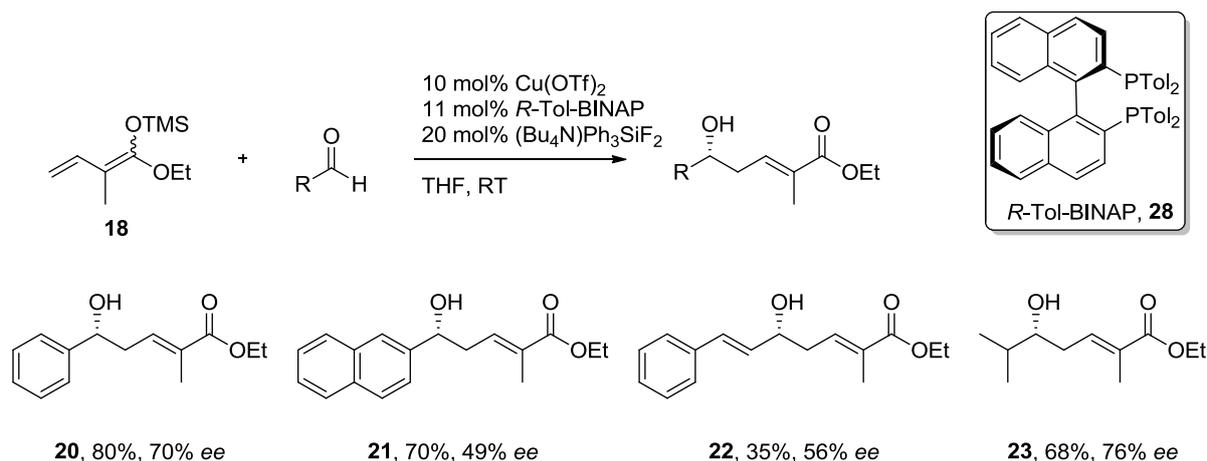
Schema 3 Enantioselective VMAR nach BLUET und CAMPAGNE.

Die VMAR nach BLUET und CAMPAGNE konnte erfolgreich in der Totalsynthese von Callipeltosid A durch PATERSON *et al.* angewendet werden.^[26] Ebenfalls aus einer Totalsynthese von Callipeltosid A stammt die VMAR nach EVANS *et al.*, bei der als Katalysator ein chiraler Kupfer(II)-PyBOX Komplex **24** verwendet wurde.^[27] In diesem Beispiel konnten sowohl eine hervorragende Enantioselektivität als auch Ausbeute erzielt werden (Schema 4).



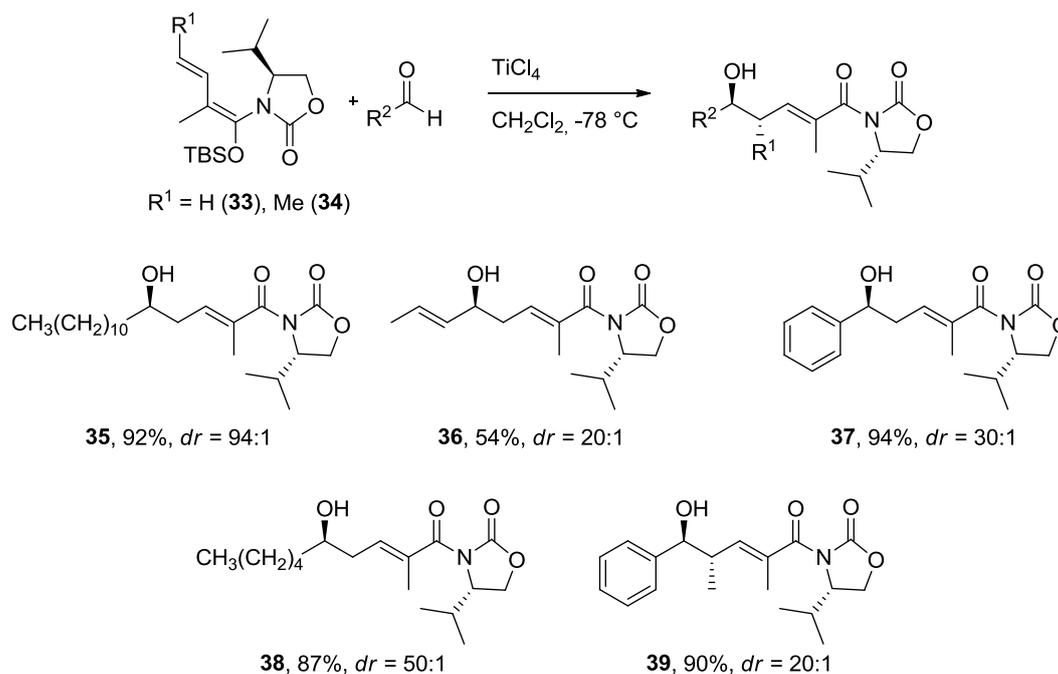
Schema 4 VMAR nach EVANS *et al.* aus einer Synthese von Callipeltosid A.

Durch einen Wechsel des Katalysators konnten BLUET und CAMPAGNE ihre Methode hinsichtlich der Ausbeute verbessern.^[25] Bei der Verwendung des Cu(II)F₂-(*S*)-Tol-BINAP Komplexes, welcher zuvor bereits von CARREIRA *et al.* mit cyclischen Ketenacetalen verwendet wurde^[28], fand nicht wie zuvor die Aktivierung des Aldehyds, sondern die des Ketenacetals **18** statt. Hierdurch konnten die Ausbeuten deutlich verbessert werden, die Enantioselektivitäten hingegen kaum (Schema 5).



Schema 5 VMAR nach BLUET und CAMPAGNE durch Aktivierung des Ketenacetals.

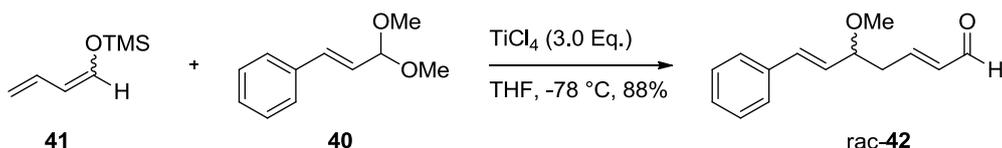
DENMARK *et al.* konnten zeigen, dass die VMAR mit einer Mischung aus Siliciumtetrachlorid und dem chiralen Bisphosphoramid **29** katalysiert werden kann.^[29] Bei dem Konzept der *Lewis base activation of Lewis acid*^[30] bindet die chirale Lewis-Base **29** an die schwache Lewis-Säure Siliciumtetrachlorid und es wird ein chirales Addukt gebildet, welches als starke Lewis-Säure fungiert. Dieses konnte für die VMAR mit unterschiedlich substituierten Ketenacetalen eingesetzt werden und es konnten mit aromatischen, ungesättigten und aliphatischen Aldehyden ausgezeichnete Enantioselektivitäten und Ausbeuten erzielt werden (Schema 6).



Schema 7 Auxiliar-kontrollierte VMAR nach KOBAYASHI *et al.*

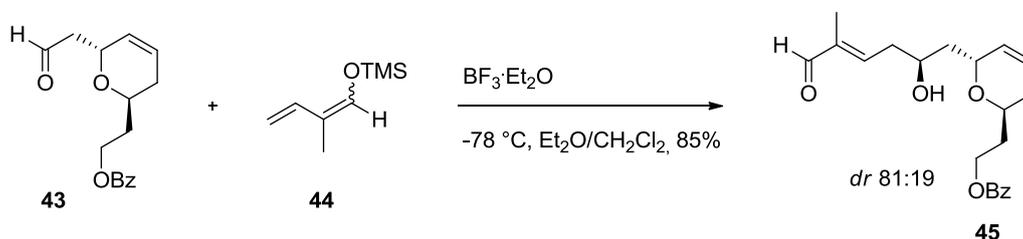
Die meisten in der Literatur beschriebenen Varianten der VMAR nutzen von Estern, Amiden und Ketonen abgeleitete Ketenacetale.^[33] Von Aldehyden abgeleitete Enolether hingegen zeichnen sich als besonders redoxökonomische Reagenzien aus, da sie als Produkt wiederum einen Aldehyd liefern, der ohne zusätzliche Manipulationen der Oxidationsstufe direkt im nächsten gerüstbildenden Schritt verwendet werden kann.^[34] So könnten zum Beispiel die für die asymmetrische Protonierung (s. o.) benötigten δ -Hydroxy-Enale in einem Schritt erzeugt werden. Die Verwendung solcher von Aldehyden abgeleiteter Silyldienolether bringt jedoch gewisse Schwierigkeiten mit sich. Zum einen zeigen sie eine geringere Reaktivität als die entsprechenden *O,O*- oder *N,O*-Ketenacetale, da ihnen das zweite Donoratom fehlt, das die Elektronendichte im π -System erhöht. Zum anderen entstehen bei der Reaktion vergleichsweise reaktive Aldehyde als Produkte, so dass die Gefahr von unerwünschten Folgereaktionen besteht, bei denen es zur mehrfachen Addition eines Silyldienolethers oder sogar zur Polymerisation kommen kann.

Als eine der ersten konnten MUKAIYAMA *et al.* dieses Konzept erfolgreich anhand der Titantetrachlorid-vermittelten Reaktion des Dimethylacetals **40** mit Silyldienolether **41** demonstrieren (Schema 8).^[35]



Schema 8 Erste literaturbekannte VMAR mit Silyldienolethern vom Typ **41** durch MUKAIYAMA *et al.*

Auch in verschiedenen Totalsynthesen konnte diese Version der VMAR seitdem erfolgreich eingesetzt werden. Als erstes gelang dies PATERSON *et al.* in der Totalsynthese von Swinholide A. In dieser substratkontrollierten Reaktion konnte unter Verwendung von Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure neben einer sehr guten Ausbeute auch eine gute Diastereoselektivität erzielt werden (Schema 9).^[36]



Schema 9 VMAR in der Synthese von Swinholide A.

Von besonderem synthetischen Nutzen wäre es, diese Reaktion auch enantioselektiv durchführen zu können. Speziell hinsichtlich der höchst diastereoselektiv verlaufenden asymmetrischen Protonierung von Aldehydenolaten (Schema 2) wäre dies von entscheidendem Vorteil. In der Literatur gibt es jedoch bisher kein Beispiel einer asymmetrischen VMAR unter Verwendung von Aldehyd-abgeleiteten Silyldienolethern.

1.4 Angiolam A

Im Jahre 1985 konnten HÖFLE *et al.* am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig (früher GBF) den Naturstoff Angiolam A (**46**) aus dem Stamm An d30 des Myxobakteriums *Angiococcus disciformis* isolieren.^[37,38] Die Isolation erfolgte im Rahmen der Suche nach antibiotisch wirksamen Verbindungen in gleitenden Bakterien. Die Aufklärung der Struktur sowie der relativen Stereochemie gelang sowohl durch NMR-spektroskopische Methoden als auch durch Röntgenstrukturanalyse. Die aus der Originalliteratur entnommene Abbildung 4 zeigt die von HÖFLE *et al.* vorgeschlagene

Struktur. Diese weist einen 19-gliedrigen Macrocyclus auf, der als Verknüpfungspunkte über einen Ester und ein β -Keto-Amid verfügt. Es handelt sich dabei sowohl um ein Macrolacton als auch Macrolactam. Der Macrocyclus verfügt über eine freie Hydroxygruppe an C15 sowie über eine Z-konfigurierte Doppelbindung, welche in Konjugation zum Ester steht. Angiolam A (**46**) verfügt außerdem über eine funktionalisierte Seitenkette mit einer freien Hydroxyfunktion an C25 und einem terminalen Dien. Insgesamt besitzt der Naturstoff acht Stereozentren (Abbildung 4).

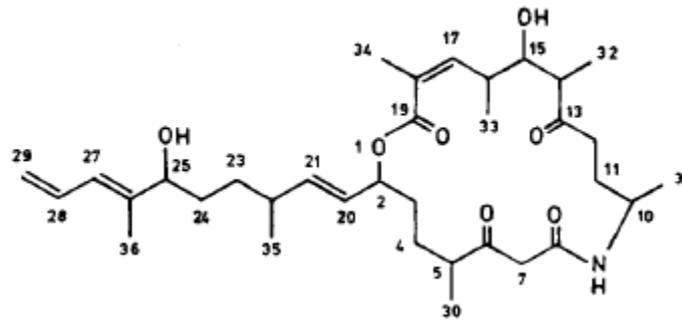


Abbildung 4 Von HÖFLE et al. vorgeschlagene Struktur von Angiolam A (**46**).

In biologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Angiolam A (**46**) antibakterielle Eigenschaften gegen einige Gram-positive Bakterien mit einem MIC von bis zu 0.78 $\mu\text{g/mL}$ aufweist, während keine Hemmwirkung gegen Gram-negative Bakterien beobachtet werden konnte. Die antibiotischen Eigenschaften konnten auf eine Wechselwirkung mit der prokaryotischen Protein-Synthese zurückgeführt werden. In Mäusen zeigte Angiolam A (**46**) bis zu einer verabreichten Dosis von 300 mg/kg keine Toxizität.

Die Biosynthese von Angiolam A (**46**) beginnt ausgehend von Propionyl-CoA (**47**) als Starterbaustein. Als Verlängerungsbausteine dienen sechs Methylmalonyl-CoA-Einheiten (**48**), fünf Malonyl-CoA-Einheiten (**49**) sowie eine Alanin-CoA-Einheit (**50**). Beim Biosynthesecluster handelt es sich daher vermutlich um ein Hybrid aus Polyketidsynthase vom Typ I (PKS) und Nicht-Ribosomalmer-Peptidsynthase (NRPS) das bei Myxobakterien häufig auftritt. Dies bedeutet, dass für den Einbau der Alanin-Einheit Elemente einer Nicht-Ribosomalmer-Peptidsynthase in die Polyketidsynthase eingebettet sind. Die vermutete Biosynthese konnte durch Verfütterungsexperimente mit ^{13}C -markiertem Acetat, Propionat und D,L-Alanin bestätigt werden. Der Einbau von Methylgruppen aus ^{13}C -markiertem Methionin konnte hingegen nicht beobachtet werden, was darauf schließen lässt, dass keine der Methylgruppen aus einer Methyltransferase stammt (Abbildung 5).^[38]

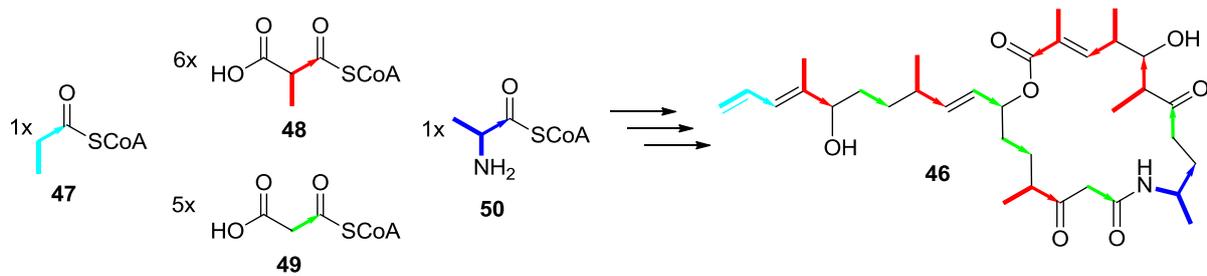


Abbildung 5 Biosynthese von Angiolam A (**46**).

Mit Hilfe der Röntgenkristallstruktur, welche vom Cambridge Crystallographic Data Centre bereitgestellt wurde, sollte die von HÖFLE *et al.* postulierte Struktur verifiziert werden. Während die Konstitution dabei mit der publizierten Struktur übereinstimmte, fiel bei der Analyse auf, dass die C17-C18-Doppelbindung nicht wie behauptet *Z*-, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach *E*-konfiguriert ist (Abbildung 6).

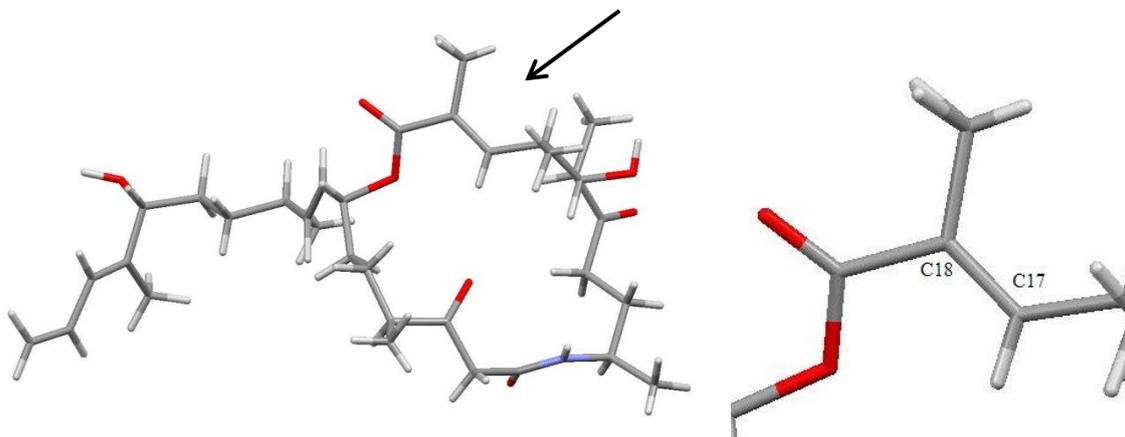


Abbildung 6 links: Röntgenstruktur von Angiolam A (**46**). (Sauerstoff=rot, Stickstoff=blau, Kohlenstoff=dunkelgrau, Wasserstoff=hellgrau); rechts: Vergrößerung der C17-C18 Doppelbindung.

Die relative Konfiguration aller Stereozentren konnte hingegen bestätigt werden und stimmt mit der in der Originalliteratur überein. Die korrigierte Struktur, unter Berücksichtigung der *E*-Konfiguration der C17-C18 Doppelbindung sowie der in der Originalliteratur postulierten absoluten Stereochemie ist in Abbildung 7 zu sehen.

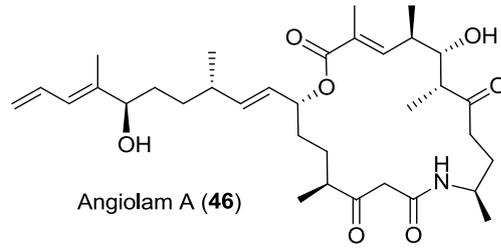


Abbildung 7 Auf Grundlage der Kristallstruktur korrigierte Struktur von Angiolam A (**46**).

2 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die vorliegende Dissertation betrachtet zwei Aspekte der Naturstoffsynthese. Im ersten Teil soll mit der Weiterentwicklung der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion ein Werkzeug für den raschen Aufbau von Polyketiden entwickelt werden.

Im zweiten Teil soll diese Methode in der ersten Totalsynthese von Angiolam A (**46**) eingesetzt werden und das synthetische Potential dieser Reaktion in Kombination mit der im Arbeitskreis KALESSE entwickelten asymmetrischen Protonierung verdeutlicht werden.

Im letzten Teil der Arbeit soll in Kooperation mit Dr. CHRISTINE JAHNS die Synthese von zwei Isomeren des Naturstoffs Baceridin (**51**), eines 2011 am HZI in Braunschweig isolierten cyclischen Hexapeptids, durchgeführt werden.

2.1 Entwicklung einer enantioselektiven Mukaiyama-Aldolreaktion mit Silyldienolethern

Auf Grundlage vorangegangener Arbeiten in der Arbeitsgruppe KALESSE soll ein Protokoll für die enantioselektive MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit von Aldehyden abgeleiteten Silyldienolethern entwickelt werden. Dabei sollen chirale Oxazaborolidinone als Lewis-Säuren verwendet und auf die Weise Zugriff zu chiralen γ -Hydroxy- α,β -ungesättigten Aldehyden mit hohen Enantioselektivitäten erhalten werden. Im weiteren Verlauf der Optimierung soll versucht werden, die Menge der bei diesem Typ von Reaktionen üblicherweise verwendeten Lewis-Säure zu verringern und damit ihren synthetischen Nutzen zu erhöhen.

2.2 Totalsynthese von Angiolam A

Das Hauptziel dieser Arbeit soll die erste Totalsynthese des Naturstoffs Angiolam A (**46**) sein, welcher bereits im Jahr 1985 von HÖFLE *et al.* aus einem Stamm des Myxobakteriums *Angiococcus disciformis* isoliert werden konnte. Hierbei steht insbesondere die Verwendung des zuvor entwickelten Protokolls der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion im Fokus. Diese soll in Kombination mit der von Dr. CLAUDIA NOLL entwickelten asymmetrischen Protonierung eingesetzt und auf diese Weise der hohe synthetische Nutzwert dieser Reaktionsfolge verdeutlicht werden.

2.3 Totalynthese von Baceridin

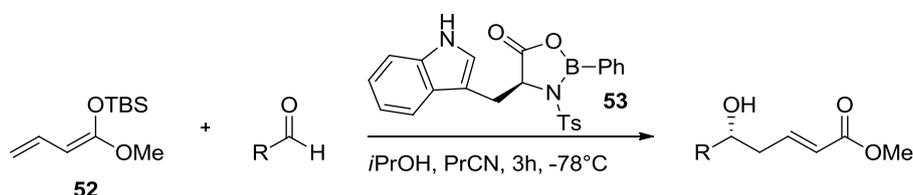
Der Naturstoff Baceridin (**51**), bei dem es sich um ein cyclisches Hexapeptid handelt, wurde im Jahr 2011 am HZI in Braunschweig isoliert. Aufgrund seiner interessanten biologischen Aktivität steht er derzeit im Fokus des Interesses. Da eine Aufklärung der Aminosäure-Sequenz nicht zweifelsfrei möglich war, soll die Struktur durch die Synthese zweier in Frage kommender Isomere aufgeklärt werden. Die Bearbeitung dieses Projekt soll in Zusammenarbeit mit Dr. CHRISTINE JAHNS erfolgen.

3 Studien zur vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion mit Silyldienoolethern

3.1 Vorarbeiten von Dr. Serkan Simsek

Als Ausgangspunkt der Untersuchungen sollten vorherige Studien im Arbeitskreis KALESSE dienen, in denen mit Hilfe von chiralen Oxazaborolidinonen (OXB) erfolgreich vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktionen von Ketenacetalen **52** mit diversen Aldehyden durchgeführt werden konnten.^[39] Als ideale Lewis-Säuren konnten hierbei die von tosylierten Aminosäuren abgeleiteten chiralen Oxazaborolidinone identifiziert werden. Diese lieferten neben einer hervorragenden γ -Selektivität auch die gewünschten Produkte mit hervorragender Enantioselektivität. Die besten Ergebnisse konnten mit der von Tryptophan abgeleiteten Lewis-Säure **53** erzielt werden, aber auch mit dem entsprechenden von Valin abgeleiteten Oxazaborolidinon **54** wurden gute Selektivitäten beobachtet. Speziell im Fall von aliphatischen Aldehyden konnten Enantiomerenüberschüsse bis zu 99% erzielt werden, wobei auch mit aromatischen Aldehyden noch gute Selektivitäten bis zu 83% *ee* beobachtet wurden (Tabelle 1).

Tabelle 1 Studien im Arbeitskreis KALESSE zur enantioselektiven VMAR mit Ketenacetalen.



Eintrag	Aldehyd	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Pivaldehyd (55)	65	99
2	Valeraldehyd (56)	70	94
3	Cyclohexylaldehyd (57)	80	96
4	2-Furylaldehyd (58)	66	83
5	Benzaldehyd (59)	60	80
6	Zimtaldehyd (60)	63	76

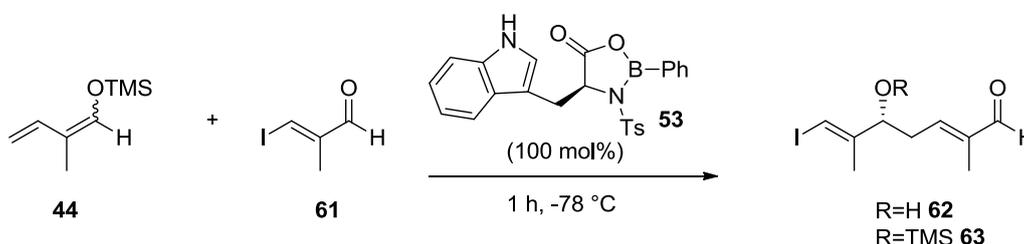
Als ideales Lösungsmittel für diese Reaktion konnte Butyronitril identifiziert werden, wobei ein Zusatz von Isopropanol als TBS-Kationen-Fänger diene und somit die Selektivitäten verbesserte, indem es einen racemischen Reaktionspfad unterdrückt. Ein Nachteil dieses Protokolls besteht darin, dass eine stöchiometrische Menge der chiralen Lewis-Säure verwendet werden muss, um befriedigende Ausbeuten zu erzielen.

3.2 Entwicklung und Optimierung von Reaktionsbedingungen

In den Arbeiten von Dr. SERKAN SIMSEK konnten für die OXB-vermittelte VMAR mit Ketenacetal **52** bereits optimierte Reaktionsparameter ermittelt werden. Diese dienten als Grundlage für die Entwicklung von Reaktionsbedingungen für die VMAR mit Silyldienolether **44** und Aldehyd **61**, der für die Synthese von Angiolam A (**46**) verwendet werden sollte.

In anfänglichen Versuchen konnte zunächst gezeigt werden, dass unter Verwendung der von *N*-Ts-Tryptophan abgeleiteten Lewis-Säure **53** eine Mischung der α,β -ungesättigten Aldehyde **62** und **63** mit einer Gesamtausbeute von bis zu 62% und einem Enantiomerenüberschuss von 74% als Produkt erhalten wird (Tabelle 2, Eintrag 1). Durch eine Veränderung der Reihenfolge der Zugabe (Eintrag 2) konnte keine Verbesserung der Selektivität erreicht werden, jedoch verringerte sich hierdurch die Ausbeute deutlich. Durch eine Verringerung der Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Eintrag 4) konnte die Selektivität zwar verbessert werden, jedoch wurde auch trotz verlängerter Reaktionszeit eine insgesamt geringere Ausbeute beobachtet (Eintrag 3).

Tabelle 2 Anfängliche Studien zur vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion.



Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute 62 [%]	Ausbeute 63 [%]	ee [%] 62	ee [%] 63
1 ^a	EtCN	46	16	74	74
2 ^b	EtCN	24	-	73	-
3 ^{a,c}	EtCN	37	8	78	78

^aLösung des Enolethers **44** (1.4 Äq.) zu Lösung aus Aldehyd **61** (1.0 Äq.) und Lewis-Säure **53** (1.0 Äq.);

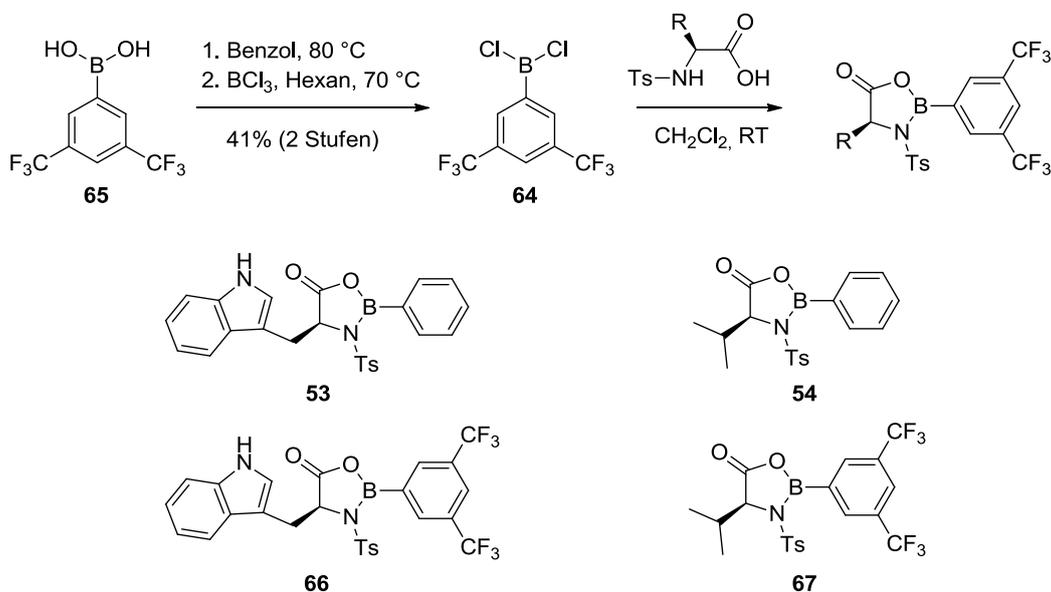
^bLösung des Enolethers **44** (1.4 Äq.) und Aldehyd **61** (1.0 Äq.) zu Lösung der Lewis-Säure **53** (1.0 Äq.);

^cReaktion bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$

Sowohl Aldehyd **62** als auch der durch Silylgruppenwanderung erhaltene Aldehyd **63** wurden dabei mit annähernd identischer Stereoselektivität gebildet. Dies deutet darauf hin, dass eine konkurrierende Carbonylaktivierung durch kationische Silicium-Spezies, wie in vorherigen Studien berichtet, zu vernachlässigen ist, da diese den Enantiomerenüberschuss des silylierten Produktes verringern würde. In den weiteren Versuchen wurde daher darauf verzichtet die

beiden möglichen Produkte getrennt zu analysieren, sondern stattdessen das Produktgemisch einer sauren Aufarbeitung unterzogen, um ausschließlich den freien Alkohol als Produkt zu erhalten.

Um die Reaktion sowohl bezüglich der Ausbeute als auch der Selektivität zu optimieren, wurde der Einfluss unterschiedlicher Substituenten am Oxazaborolidinon untersucht. Zum einen sollte neben der Tryptophan-basierten Lewis Säure **53** auch das Valin-basierte OXB **54** verwendet werden. Da Silyldienolether eine im Vergleich zu den entsprechenden Ketenacetalen geringere Reaktivität zeigen, sollte außerdem durch Einführung von elektronenziehenden Substituenten am Bor die Lewis-Azidität der Oxazaborolidinone weiter gesteigert werden. YAMAMOTO *et al.* konnten bereits in früheren Studien zur nicht-vinylogenen Variante der MUKAIYAMA-Aldolreaktion zeigen, dass durch die Einführung von Trifluormethyl-Substituenten in 3- und 5-Position des Phenylrestes am Bor eine stark aktivierte Lewis-Säure erhalten wird. Diese lieferte in der MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit von Ketonen abgeleiteten Enolethern sowohl bessere Ausbeuten als auch Selektivitäten.^{[40],[41]} Die Synthese dieser modifizierten Oxazaborolidinone erfolgte durch die Reaktion des Bordichlorids **64** mit der entsprechenden *N*-tosylierten Aminosäure. Das Bordichlorid **64** war aus der entsprechenden Borsäure **65** zugänglich. Die auf diese Weise hergestellten Oxazaborolidinone **66** und **67** sind in Schema 10 gezeigt.

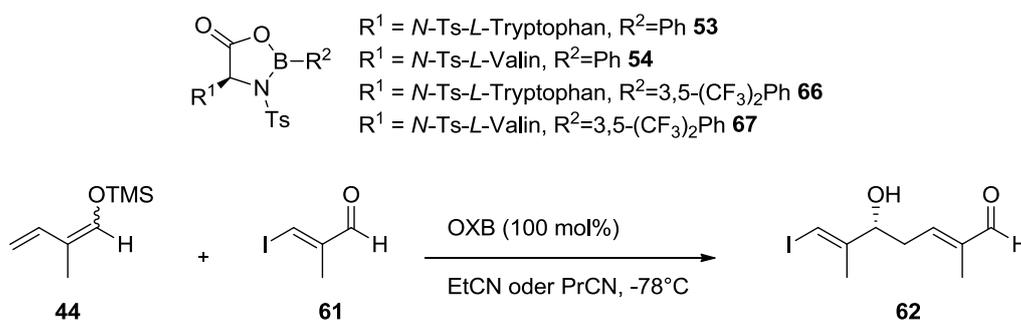


Schema 10 Darstellung der Oxazaborolidinone **66** und **67**.

In den Untersuchungen lieferte die von Valin abgeleitete Lewis-Säure **54** eine ähnliche Ausbeute und Selektivität wie das von Tryptophan abgeleitete OXB **53** (Tabelle 3, Einträge 1

und 2). Durch die Verwendung der reaktiveren Lewis-Säuren **66** und **67** konnte zunächst wie erhofft die Ausbeute gesteigert werden (Einträge 1 bis 5). Außerdem verbesserte ein Wechsel des Lösungsmittels von Propionitril zu Butyronitril die Stereoselektivität der Reaktion auf bis zu 91% *ee*, jedoch bei insgesamt leicht verringerter Ausbeute (Einträge 3 bis 5).

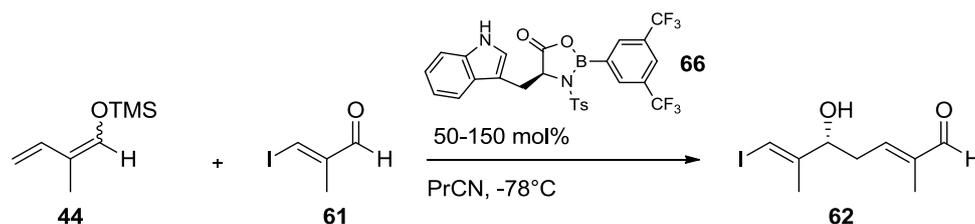
Tabelle 3 Untersuchung der verschiedenen Oxazaborolidinone.



Eintrag	OXB	Ausbeute [%] ^a	<i>ee</i> [%]
1 ^b	53	62	74 ^d
2 ^b	54	67	70 ^d
3 ^b	66	82	74 ^d
4 ^c	66	71	81 ^d
5 ^c	67	67	91 ^{d, e}

^anach Behandlung des Rohprodukts mit HCl (1 M) in THF; ^bReaktion in Propionitril (0.125 M); ^cReaktion in Butyronitril (0.125 M); ^dbestimmt durch chirale GC; ^eBestimmung durch MOSHER-Methode

Für die anfänglichen Studien wurde zunächst eine äquimolare Menge des Oxazaborolidinons zur Reaktion gegeben. Es sollte daher geprüft werden, wie sich geringere Beladungen mit Lewis-Säure auf die Reaktion auswirken und ob es möglich ist die Reaktion katalytisch durchzuführen. Da mit dem OXB **66** in den vorherigen Untersuchungen die besten Ausbeuten erzielt wurden, sollte dieses für die folgenden Optimierungen verwendet werden (Tabelle 4). Durch eine geringere Menge **66** wurde die Ausbeute jedoch deutlich verringert, während der beobachtete Enantiomerenüberschuss konstant blieb. So lieferte eine äquimolare Menge an Lewis-Säure **66** die besten Ergebnisse (Tabelle 4, Eintrag 3), konnte aber auch unter leichten Abstrichen bezüglich der Ausbeute bis auf 80 mol% reduziert werden (Eintrag 2). Wurde die Beladung an Lewis-Säure **66** jedoch noch weiter bis auf 50 mol% verringert, wurde ein deutlicher Rückgang der Ausbeute beobachtet (Eintrag 1). Auf der anderen Seite konnte die Ausbeute auch durch Verwendung von mehr als einem Äquivalent **66** nicht weiter gesteigert werden (Eintrag 4).

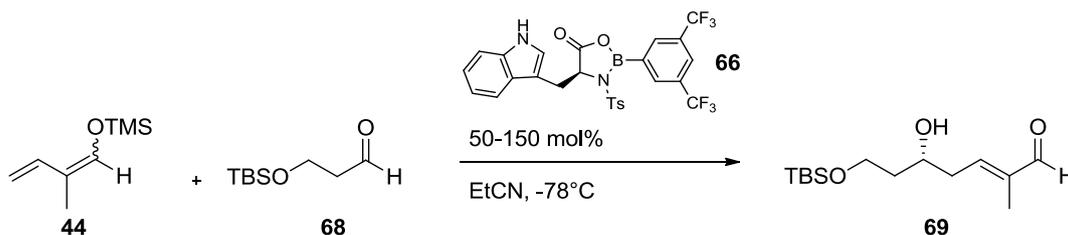
Tabelle 4 Untersuchung des Einflusses der Menge der chiralen Lewis-Säure **66**.


Eintrag	OXB [mol%]	Ausbeute [%] ^a	ee [%] ^b
1	50	18	80
2	80	65	80
3	100	71	81
4	150	68	78

^aIsolierte Ausbeute nach Behandlung des Rohprodukts mit HCl (1 M) in THF; ^bBestimmung mittels chiraler GC

Mit diesen optimierten Bedingungen (Methode I) sollte im Anschluss eine ausführliche Untersuchung des Substratspektrums erfolgen. Speziell im Fall von aliphatischen Aldehyden wurde die gewünschten Produkte jedoch nur mit schlechten Ausbeuten gebildet. Wie bereits von YAMAMOTO *et al.* berichtet wurde, liegt dies vermutlich an der Zersetzung der reaktiven, aliphatischen Aldehyde in Anwesenheit einer starken Lewis-Säure bereits vor der Zugabe des Nucleophils. Um dieses Problem zu umgehen veränderten die Autoren die Reihenfolge der Zugabe von Aldehyd und Enolether und konnten auf diese Weise am Beispiel der nicht-vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion bessere Ausbeuten erzielen (Methode II).^[41]

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgte mit dem aliphatischen Aldehyd **68**. Es konnte gezeigt werden, dass die Ausbeute durch diese Maßnahme erheblich gesteigert wurde (Tabelle 5). Von zunächst 15% (Eintrag 1) konnte die Ausbeute durch Veränderung der Reihenfolge der Zugabe auf 33% erhöht werden (Eintrag 3). Durch weitere Optimierungen konnte die Ausbeute bis auf 68% gesteigert werden (Eintrag 6). Die Verwendung von Butyronitril hatte gegenüber der Verwendung von Propionitril einen weniger stark ausgeprägten Effekt auf die Selektivität, jedoch konnte mit Propionitril eine deutlich bessere Ausbeute erzielt werden (Einträge 5 und 6).

Tabelle 5 Optimierung der Reaktionsbedingungen für aliphatische Aldehyde.


Eintrag	Methode	OXB [Äq.]	Enolether [Äq.]	Ausbeute [%]	ee [%] ^c
1 ^a	I	1.0	1.4	15	n.d.
2 ^a	II	0.5	1.4	26	88
3 ^a	II	1.0	1.4	33	88
4 ^a	II	1.4	1.4	56	86
5 ^a	II	2.0	1.4	60	88
6 ^b	II	1.4	1.4	68	84

Methode I: Lösung des Aldehyds **68** (1.0 Äq.) zu Lösung aus Enolether **44** und Lewis-Säure **66**;

Methode II: Lösung des Enolethers **44** zu Lösung aus Aldehyd **68** (1.0 Äq.) und Lewis-Säure **66**;

^a Reaktion in Butyronitril (0.125 M); ^b Reaktion in Propionitril (0.125 M); ^c Bestimmung mittels chiraler GC

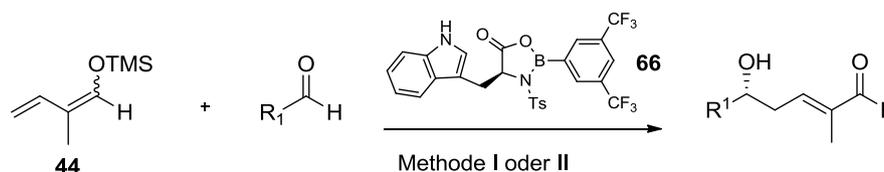
3.2.1 Untersuchung des Substratspektrums

Mit den so entwickelten Methoden I und II wurde anschließend eine ausführliche Untersuchung des Substratspektrums vorgenommen. Dabei wurden die Oxazaborolidinone **66** und **67** verwendet (Tabelle 6 bzw. Tabelle 7).

Bei Verwendung von **66** konnten mit aliphatischen Aldehyden gute Ausbeuten mit bis zu 68% im Fall von Valeraldehyd (**56**) (Tabelle 6, Eintrag 4) und exzellenten Enantiomerenüberschüssen bis zu 94% *ee* im Fall von Cyclohexancarbaldehyd (**57**) (Eintrag 1) beobachtet werden. Durch eine Verzweigung des Aldehyds in α -Position verringerte sich die Ausbeute geringfügig, während die ausgezeichnete Enantioselektivität beibehalten wurde (Eintrag 5). Sperrige Silylether-Schutzgruppen sowohl in α - als auch β -Position wurden toleriert und lieferten ebenfalls gute Ausbeuten und sehr gute Selektivitäten (Einträge 2-3). Für benzyliche und ungesättigte Aldehyde konnten zwar gute bis sehr gute Ausbeuten beobachtet werden, jedoch waren die beobachteten Enantioselektivitäten deutlich geringer als bei aliphatischen Aldehyden (Eintrag 8-9). Bei α,β -ungesättigten-Aldehyden, welche zusätzlich eine α -Methylverzweigung aufwiesen, war fast kein Umsatz zu beobachten (Eintrag 10). Einzige Ausnahme war Aldehyd **61**, welcher durch das Vinylidiodid vermutlich eine zusätzliche Aktivierung erfährt.

Unter Verwendung von Aldehyd **61** wurden Methode I und II direkt miteinander verglichen. Dabei konnten mit Methode I etwas bessere Ergebnisse erzielt werden, weshalb diese die Methode der Wahl sein sollte, falls der Aldehyd unter den Reaktionsbedingungen die notwendige Stabilität aufweist (Eintrag 6-7).

Tabelle 6 Untersuchung des Substratspektrums.



Eintrag	R ¹	Methode	Ausbeute [%] ^a	ee [%]
1		II	67	94 ^c
2		II	61	92 ^b
3		II	68	84 ^b
4		II	68	88 ^b
5		II	52	87 ^b
6		I	71	81 ^b
7		II	66	74 ^b
8		I	89	50 ^b
9		II	54	0 ^b
10		II	6	-

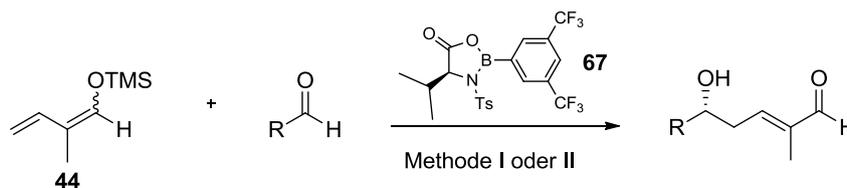
Methode I: Lösung des Aldehyds (1.0 Äq.) zu Lösung aus Enolether **44** und Lewis-Säure **66** in PrCN (0.125 M);
 Methode II: Lösung des Enolethers **44** zu Lösung aus Aldehyd (1.0 Äq.) und Lewis-Säure **66** in EtCN (0.125 M);

^aIsolierte Ausbeute nach Behandlung des Rohprodukts mit HCl (1 M); ^bBestimmung mittels chiraler GC;

^cBestimmung mittels MOSHER-Methode

Das Substratspektrum der von Valin abgeleiteten Lewis Säure **67** wurde ebenfalls untersucht. Während mit dieser in den anfänglichen Untersuchungen mit Aldehyd **61** noch die besten Ergebnisse bezüglich der Enantioselektivität erzielt werden konnten (s.o.), zeigte sich für alle anderen untersuchten Aldehyde eine im Vergleich zu OXB **66** deutlich verringerte Stereoselektivität und Ausbeute. (Tabelle 7).

Tabelle 7 Untersuchung des Substratspektrums.



Eintrag	R	Methode	Ausbeute [%] ^a	ee [%]
1		II	49	0 ^b
2		II	47	13 ^b
3		II	44	21 ^b
4		II	47	20 ^b
5		II	47	20 ^b
6		I	67	91 ^b
7		II	55	89 ^b
8		I	68	45 ^b

Methode I: Lösung des Aldehyds (1.0 Äq.) zu Lösung aus Enolether **44** und Lewis-Säure **67** in PrCN (0.125 M);
 Methode II: Lösung des Enolethers **44** zu Lösung aus Aldehyd (1.0 Äq.) und Lewis-Säure **67** in EtCN (0.125 M);

^aIsolierte Ausbeute nach Behandlung des Rohprodukts mit HCl (1 M); ^bBestimmung mittels chiraler GC

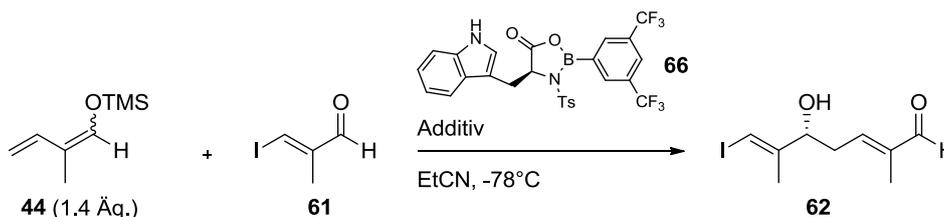
In dieser Optimierungsstudie konnte gezeigt werden, dass die von YAMAMOTO *et al.* erstmals vorgestellten modifizierten Oxazaborolidinone **66** und **67** den entsprechenden nicht-modifizierten Oxazaborolidinonen **53** und **54** überlegen sind. Eine ausführliche Untersuchung

des Substratspektrums zeigte, dass sowohl benzyllische und ungesättigte als auch aliphatische Aldehyde toleriert werden, wobei mit letzteren die höchsten Enantioselektivitäten (bis zu 94% *ee*) erzielt werden konnten.

3.2.2 Studien zur Verringerung der Katalysatorbeladung

Trotz der guten Redox- beziehungsweise Stufen-Ökonomie, die durch die Verwendung von Silyldienolethern erzielt wird, bestand ein klarer Nachteil dieses Protokolls darin, dass die chiralen Oxazaborolidinone in äquimolarer Menge eingesetzt werden musste. So zeigte sich bei der Reduzierung der Katalysatorbeladung auf unter 80 mol% ein erheblicher Rückgang der Ausbeute (Tabelle 4, s.o.). Eine mögliche Erklärung für diese Tatsache könnte sein, dass es bei der Reaktion zu einer Produktinhibierung der Lewis-Säure kommt. Bindet diese zu stark an das Produkt, steht sie für keinen weiteren Katalysezyklus zur Verfügung. Ziel der weiteren Optimierungen war es deshalb, das bestehende Protokoll dahingehend zu modifizieren, dass die chirale Lewis Säure in katalytischer Menge eingesetzt werden kann.

In diesem Zusammenhang konnte zunächst gezeigt werden, dass sich eine Erhöhung der Gesamtkonzentration der Reaktionsmischung positiv auswirkt. Jedoch konnte in allen Fällen große Mengen an Startmaterial reisoliert werden und die Ausbeute lag lediglich bei 25% (Tabelle 8, Eintrag 2-5). Zur weiteren Optimierung wurde deshalb der Einfluss von Additiven untersucht. Ziel war es, durch den Zusatz einer konkurrierenden BRÖNSTEDT- oder Lewis-Säure den an das Produkt gebundenen und somit inhibierten Katalysator zu regenerieren und für einen weiteren Reaktionszyklus bereitzustellen. Die Verwendung von Trimethylsilyltriflat, Trifluormethansulfonsäure beziehungsweise Lithiumchlorid führte jedoch zur Zersetzung der Startmaterialien (Einträge 6, 7 und 8). Beim Zusatz der starken Lewis-Base HMPA konnten die Startmaterialien vollständig reisoliert werden (Eintrag 8). Erst die Verwendung von Trimethylborat brachte schließlich den gewünschten Erfolg. Durch Zusatz dieser schwachen Lewis-Säure konnte ein vollständiger Umsatz der Startmaterialien erreicht und das gewünschte VMAR-Produkt **62** in 53% Ausbeute isoliert werden. Die beobachtete Enantioselektivität des gebildeten Produkts betrug 82% (Eintrag 10).

Tabelle 8 Optimierung bezüglich Konzentration und Additiv.


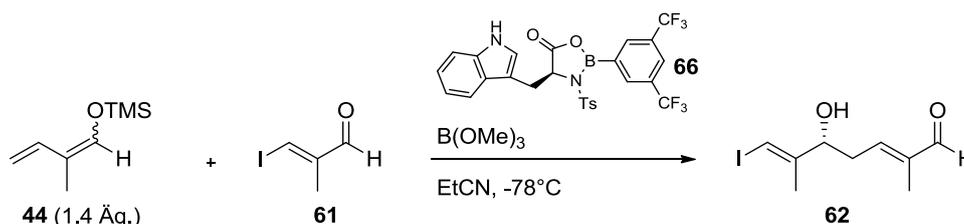
Eintrag	OXB (mol%)	Lösungsmittel	Additiv	Ausbeute (%) ^a	ee (%) ^b
1	66 (100)	EtCN (0.125M)	-	82	74
2	66 (50)	EtCN (0.125M)	-	18	80
3	66 (20)	EtCN (0.125M)	-	- ^a	-
4	66 (20)	EtCN (0.25M)	-	14	78
5	66 (20)	EtCN (0.35M)	-	25	79
6	66 (20)	EtCN (0.35M)	TMS-OTf	- ^c	-
7	66 (20)	EtCN (0.35M)	TfOH	- ^c	-
8	66 (50)	EtCN (0.35M)	HMPA	- ^d	-
9	66 (20)	EtCN (0.35M)	LiCl	- ^d	-
10	66 (20)	EtCN (0.35M)	B(OMe) ₃	53	82

^aIsolierte Ausbeute nach Behandlung des Rohprodukts mit HCl (1 M); ^bBestimmt mittels chiraler GC;

^cZersetzung der Startmaterialien; ^dStartmaterial reisoliert

Die Lewisazidität des Trimethylborats reichte also einerseits aus, um das chirale Oxazaborolidinon **66** von den Bindungsstellen in den Produktmolekülen zu verdrängen und somit für einen weiteren Reaktionszyklus bereitzustellen. Andererseits war sie zu gering, um selbst die VMAR zu induzieren, da es sich hierbei um einen racemischen Reaktionspfad gehandelt und in einer Verringerung der Enantioselektivität bemerkbar gemacht hätte.

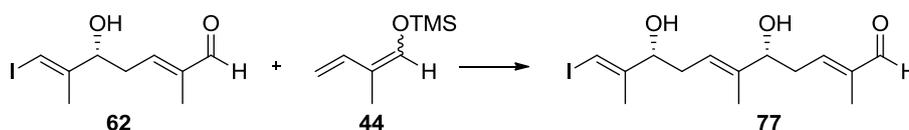
Im Folgenden sollte untersucht werden, inwieweit sich die Katalysatorbeladung unter den zuvor optimierten Bedingungen weiter verringern lässt. Im Fokus der Untersuchungen stand außerdem die Menge an Trimethylborat, die der Reaktion zugesetzt werden musste. Beide Parameter sollten hinsichtlich der Ausbeute optimiert werden. Dabei zeigte sich, dass die Katalysatorbeladung ohne signifikanten Rückgang der Ausbeute auf bis zu 10 mol% reduziert werden konnte (Tabelle 9, Eintrag 3). Erst wenn die Katalysatorbeladung auf 5 mol% verringert wurde, führte dies zu einem erheblichen Rückgang der Ausbeute (Eintrag 4). Das beste Ergebnis hinsichtlich der Ausbeute konnte mit 20 mol% des Oxazaborolidinons **66** erzielt werden (Eintrag 2). Des Weiteren wurde ein Zusatz von 0.5 Äquivalenten Trimethylborat als optimal identifiziert. Wurde mehr oder weniger verwendet, machte sich dies in einem Rückgang der Ausbeute bemerkbar (Einträge 2, 5 und 6).

Tabelle 9 Optimierung der Katalysatorbeladung.


Eintrag	OXB (mol%)	Lösungsmittel	Additiv	Ausbeute (%) ^a	ee (%) ^b
1	66 (50)	EtCN (0.35M)	B(OMe) ₃ (1.0 Äq.)	44	82
2	66 (20)	EtCN (0.35M)	B(OMe) ₃ (1.0 Äq.)	53	82
3	66 (10)	EtCN (0.35M)	B(OMe) ₃ (1.0 Äq.)	46	81
4	66 (5)	EtCN (0.35M)	B(OMe) ₃ (1.0 Äq.)	21	82
5	66 (20)	EtCN (0.35M)	B(OMe) ₃ (0.5 Äq.)	59	82
6	66 (20)	EtCN (0.35M)	B(OMe) ₃ (0.2 Äq.)	46	82

^aIsolierte Ausbeute nach Behandlung des Rohprodukts mit HCl (1 M); ^bBestimmt mittels chiraler GC

Bemerkenswert an dieser Optimierungsstudie war, dass bei Verwendung von Trimethylborat als Additiv die Ausbeute trotz Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 50 mol% nicht weiter gesteigert werden konnte, sondern stattdessen weniger Produkt gebildet wurde (Tabelle 9, Einträge 1 und 2). Als Grund hierfür konnte die Bildung eines im Vergleich zum Produkt der VMAR polareren Nebenproduktes ausgemacht werden. Dieses Nebenprodukt ließ sich mit Hilfe NMR-spektroskopischer Methoden als Diol **77** identifizieren und entsteht vermutlich durch die Addition des Silyldienoethers **44** an das intermediär gebildete VMAR-Produkt **62** (Schema 11).


Schema 11 Bildung des Diols **77**.

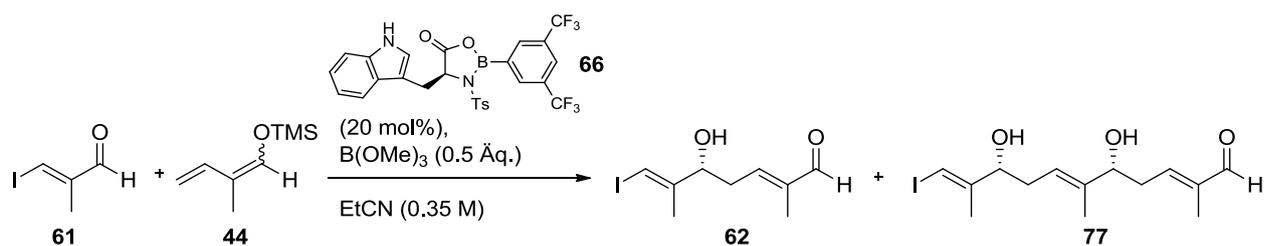
YAMAMOTO *et al.* hatten bereits zuvor ähnliche Beobachtungen bei der nicht-vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion gemacht und diesen Vorgang zur Synthese von großen Polyketidfragmenten genutzt („Super-Silyl“). Hierbei konnten, abhängig von den Reaktionsbedingungen, selektiv sogar bis zu drei aufeinanderfolgende Additionen eines Silylenoethers an einen Aldehyd in einem Topf durchgeführt werden.^[42]

Bei der Bildung des Diols **77** handelt es sich um einen sehr bemerkenswerten Vorgang, da dieses das erste Beispiel zweier nacheinander stattfindender vinylogener MUKAIYAMA-

Aldolreaktion in einem Topf ist, welche durch die Erhöhung der katalytischen Aktivität der chiralen Lewis-Säure durch den Zusatz von Trimethylborat begünstigt wird. Interessant ist diese Reaktion aufgrund des hohen Maßes an Komplexität, das mit ihr eingeführt wird. So wird, ausgehend vom Substrat, das Kohlenstoffgerüst um acht Kohlenstoffatome verlängert. Gleichzeitig werden zwei neue Stereozentren sowie zwei Doppelbindungen gebildet.

Es wurde angenommen, dass das Produktverhältnis stark von der zur Reaktion gegebenen Menge des Enolethers **44** abhängen würde. So wurde einerseits vermutet, dass durch den Einsatz von weniger Äquivalenten des Enolethers **44** relativ zu Aldehyd **61** die Bildung des einfachen Additionsproduktes **62** begünstigt werden könnte. Andererseits sollte es möglich sein, die Bildung des doppelten Additionsproduktes **77** durch den Einsatz von mehr Äquivalenten des Enolethers **44** zu begünstigen.

So wurde bei Zugabe von nur 1.1 Äquivalenten des Enolethers **44** fast ausschließlich das einfache Additionsprodukt **62** mit einer sehr guten Ausbeute von 81% gebildet (Tabelle 10, Eintrag 1). Auf der anderen Seite begünstigte die Zugabe von 3.0 Äquivalenten des Enolethers **44** die Bildung des Diols **77** (Eintrag 4). Jedoch verringerte sich unter den zuletzt genannten Bedingungen die Gesamtausbeute wieder, vermutlich aufgrund von weiteren Folgereaktionen, die das Produkt eingehen kann. (vergleiche Einträge 1-4). Durch eine zusätzliche Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 50 mol% konnte ein Anstieg der Gesamtausbeute auf 81% beobachtet werden, wovon 37% auf das doppelte Additionsprodukt **77** entfielen (Eintrag 5). Dieser Wert entspricht einer Ausbeute von 61% pro erfolgter Addition des Enolethers **44**, ausgehend von Aldehyd **61**. Das Diastereomerenverhältnis, mit dem das doppelte Additionsprodukt **77** gebildet wurde, betrug dabei stets 9:1. Unter der Annahme, dass der Enantiomerenüberschuss der ersten Addition unter diesen Bedingungen 81% betrug (s.o.), bedeutet dies, dass auch die zweite Addition mit der gleichen Selektivität erfolgte.

Tabelle 10 Untersuchungen zur doppelten VMAR.


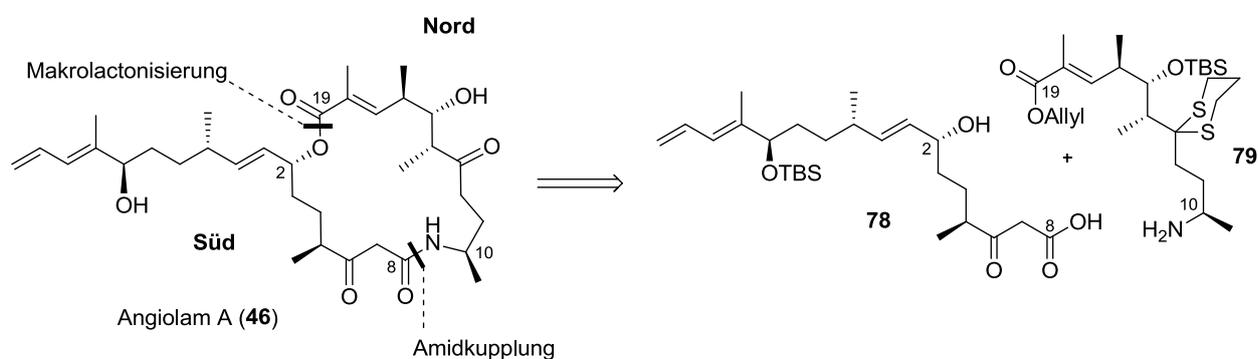
Eintrag	OXB (mol%)	Enolether (Äq.)	Ausbeute 62 [%] ^a	Ausbeute 77 [%] ^a	Ausbeute 62+77 [%]
1	66 (20)	1.1	81 (82% ee)	<5	81
2	66 (20)	1.4	59 (82% ee)	16 (9:1 dr)	75
3	66 (20)	2.0	36 (82% ee)	30 (9:1 dr)	66
4	66 (20)	3.0	20 (82% ee)	27 (9:1 dr)	47
5	66 (50)	2.0	44 (81% ee)	37 (9:1 dr)	81

^aIsolierte Ausbeute nach Behandlung des Rohprodukts mit HCl (1 M)

4 Totalsynthese von Angiolam A

4.1 Retrosynthetische Analyse von Angiolam A

Für die Synthese von Angiolam A (**46**) wurde ein retrosynthetischer Ansatz gewählt, der das Molekül in zwei ähnlich komplexe Fragmente **78** und **79** teilt und somit eine hohe Konvergenz gewährleistet. Da der 19-gliedrige Makrocyclus sowohl eine Ester- als auch Amidfunktion aufweist, sollten diese als Verknüpfungspunkte der Fragmente dienen. Hierzu sollte die Verknüpfung des Nordfragments **79** mit dem Südfragment **78** über eine Peptid-Kupplung zwischen dem freien Amin an C10 sowie der potentiell labilen β -Keto-Säure an C8 erfolgen. Der Makrocyclus sollte dann über eine Makrolactonisierung zwischen der Hydroxyfunktion an C2 und der Carbonsäurefunktion an C19 geschlossen werden und nach dem Entfernen der Schutzgruppen Zugang zu Angiolam A (**46**) gewähren (Schema 12). Die Retrosynthese wurde dabei so flexibel ausgelegt, dass alternativ auch eine Kupplung der Fragmente über eine Veresterung möglich wäre, sodass der Makrocyclus dann über eine Amidkupplung geschlossen werden könnte.



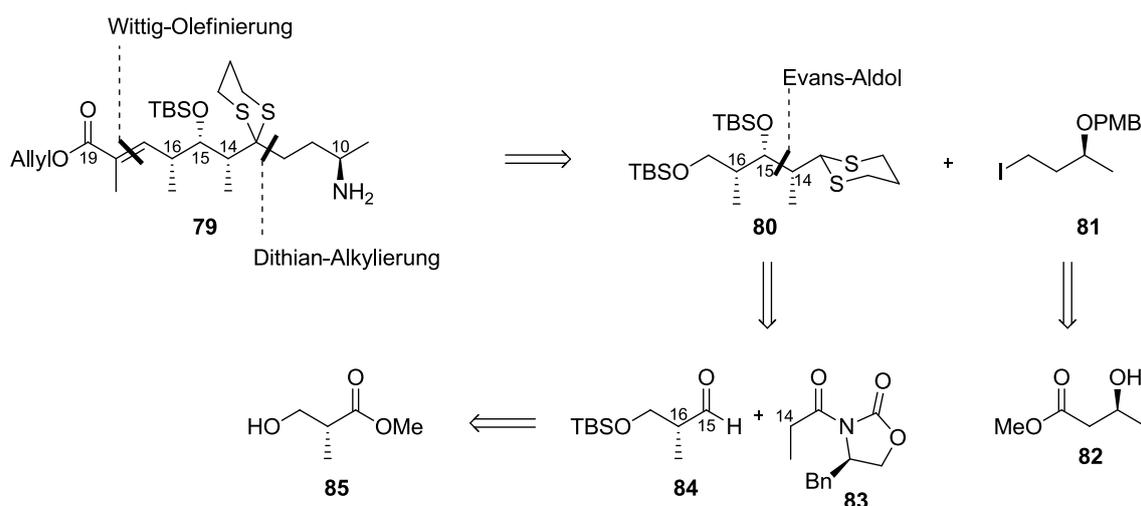
Schema 12 Retrosynthetische Analyse von Angiolam A (**46**).

4.2 Synthese des Nordfragments von Angiolam A

4.2.1 Retrosynthetische Analyse

Das Grundgerüst des Nordfragments **79** sollte über eine Alkylierung von Dithian **80** mit Iodid **81** aufgebaut werden. Diese Strategie gewährleistet einerseits eine hohe Konvergenz, andererseits bietet sie den Vorteil, dass das Dithian neben einer Umpolung der Ketofunktion auch die Aufgabe einer Schutzgruppe übernimmt und somit die Gefahr der Bildung eines

cyclischen Hemiaminals beim Freisetzen des primären Amins vermieden wird. Die Synthese des Iodids **81** kann ausgehend von kommerziell erhältlichem Ethyl-(*S*)-3-hydroxybutyrat (**82**) erfolgen. Für die Synthese des Dithians **80** war eine *syn*-selektive EVANS-Aldolreaktion zwischen dem funktionalisierten EVANS-Auxiliar **83** und Aldehyd **84** vorgesehen, welche die geforderte *all-syn*-Konfiguration der Stereozentren an C14-16 etablieren sollte. Aldehyd **84** kann ausgehend von kommerziell erhältlichem (*R*)-Roche-Ester (**85**) hergestellt werden (Schema 13).

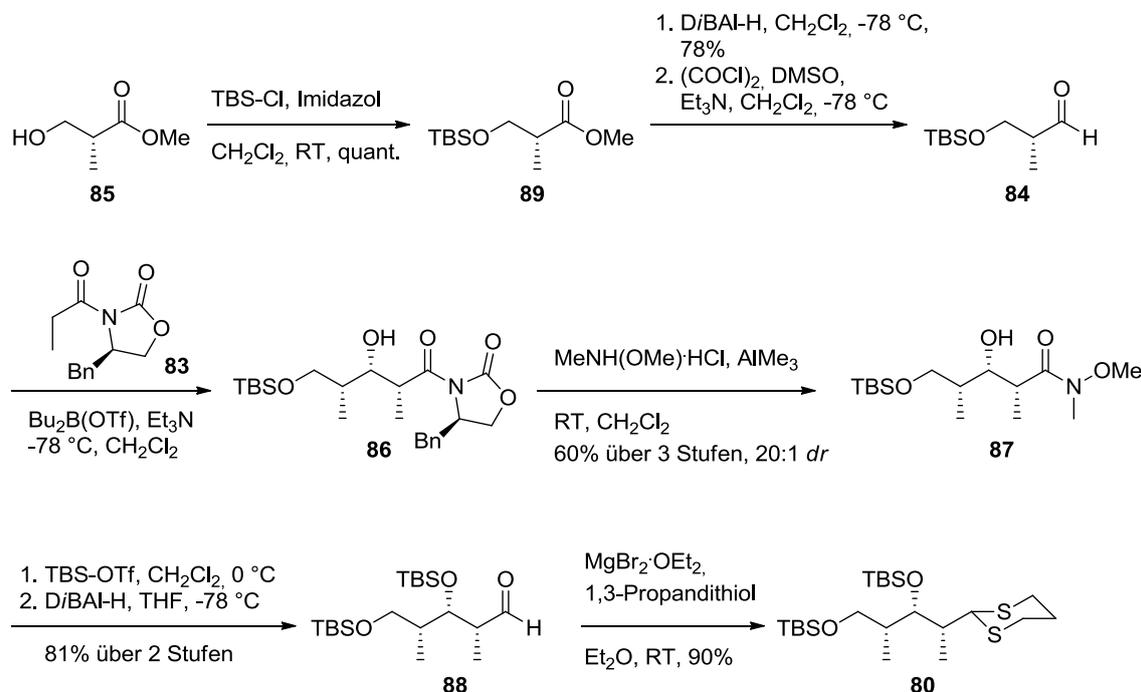


Schema 13 Retrosynthese der Nordfragments **79**.

4.2.2 Synthese des Nordfragments

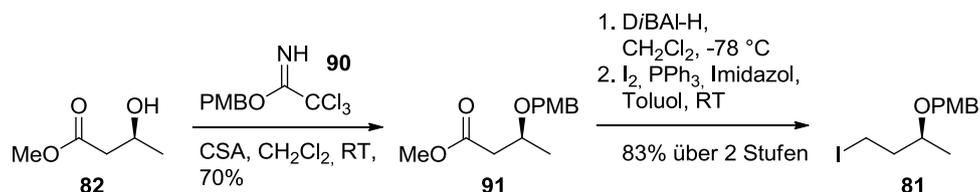
Die Synthese des Nordfragments **79** begann ausgehend vom kommerziell erhältlichen (*R*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester (**85**), auch bekannt als (*R*)-ROCHE-Ester. Die freie Hydroxygruppe wurde zunächst mit TBS-Chlorid als Silylether geschützt und der Methylester in einer nachfolgenden Sequenz aus DiBAL-H Reduktion und SWERN-Oxidation^[43] zum α -chiralen Aldehyd **84** umgesetzt. Mit Hilfe einer Evans *syn*-Aldolreaktion des Aldehyds **84** mit dem EVANS-Reagenz **83** konnten die Stereozentren an C14 und C15 mit der geforderten *all-syn* Konfiguration der Stereozentren von C14 bis C16 installiert werden. Das Aldolprodukt **86** ließ sich auf dieser Stufe chromatographisch nicht vom EVANS-Reagenz **83** trennen. Es war jedoch möglich, das so erhaltene Gemisch in der nächsten Reaktion einzusetzen anschließend zu reinigen. In dieser wurde das Evans-Auxiliar unter Bildung des WEINREB-Amids **87** entfernt und der freie Alkohol anschließend mit TBS-Triflat ebenfalls als Silylether geschützt.^[44] Die Reduktion des WEINREB-Amids mit DiBAL-H lieferte direkt den

α -chiralen Aldehyd **88**, welcher umgehend mit Magnesiumbromid-Diethyletherat als Lewisäure in einer Thioacetalisierung mit 1,3-Propandithiol zum Dithian **80** umgesetzt wurde (Schema 14).



Schema 14 Synthese des Dithians **80**.

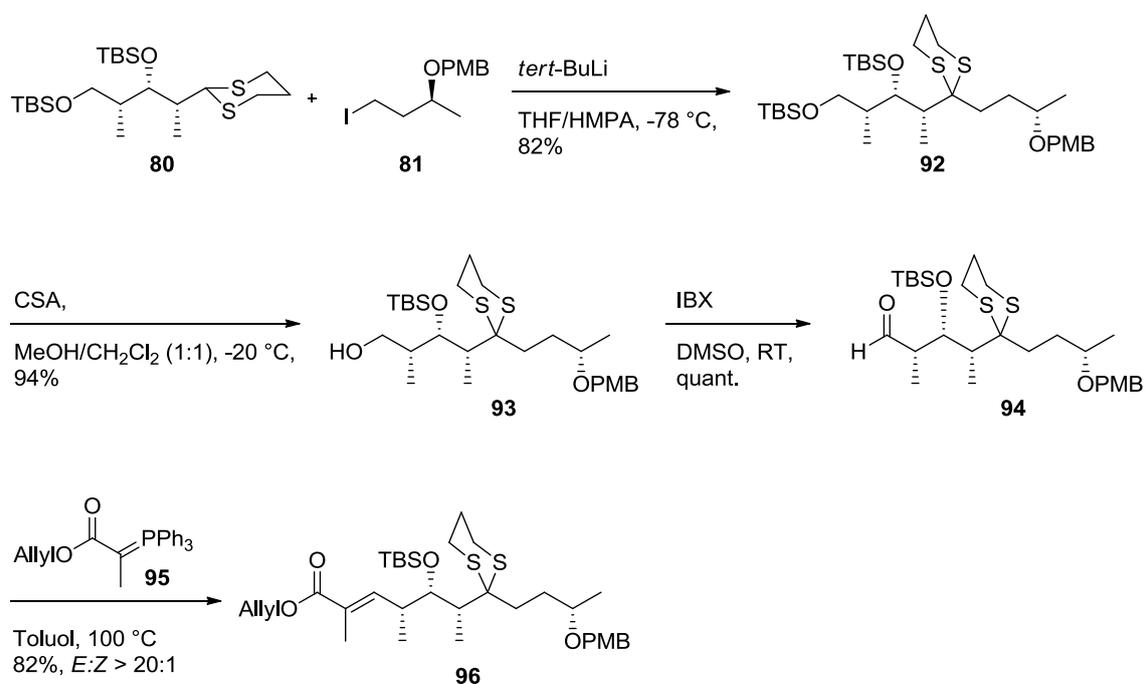
Die Synthese des Iodids **81** erfolgte ausgehend von kommerziell erhältlichem Ethyl-(*S*)-3-hydroxybutyrat (**82**) in einer dreistufigen Sequenz. Dabei wurde die freie Hydroxyfunktion zunächst mit *para*-Methoxybenzyl-trichloracetimidat (**90**) in guter Ausbeute als PMB-Ether **91** geschützt. Der Methylester wurde anschließend mit DiBAL-H zum primären Alkohol reduziert, welcher letztlich in einer APPEL-Reaktion^[45] in sehr guter Ausbeute in das lichtempfindliche Iodid **81** überführt werden konnte (Schema 15).



Schema 15 Synthese des Iodids **81**.

Das Dithian **80** konnte anschließend mit sehr guter Ausbeute mit Iodid **81** gekuppelt werden, wobei *tert*-Butyllithium als Base verwendet wurde. Für gute Ausbeuten war dabei HMPA als

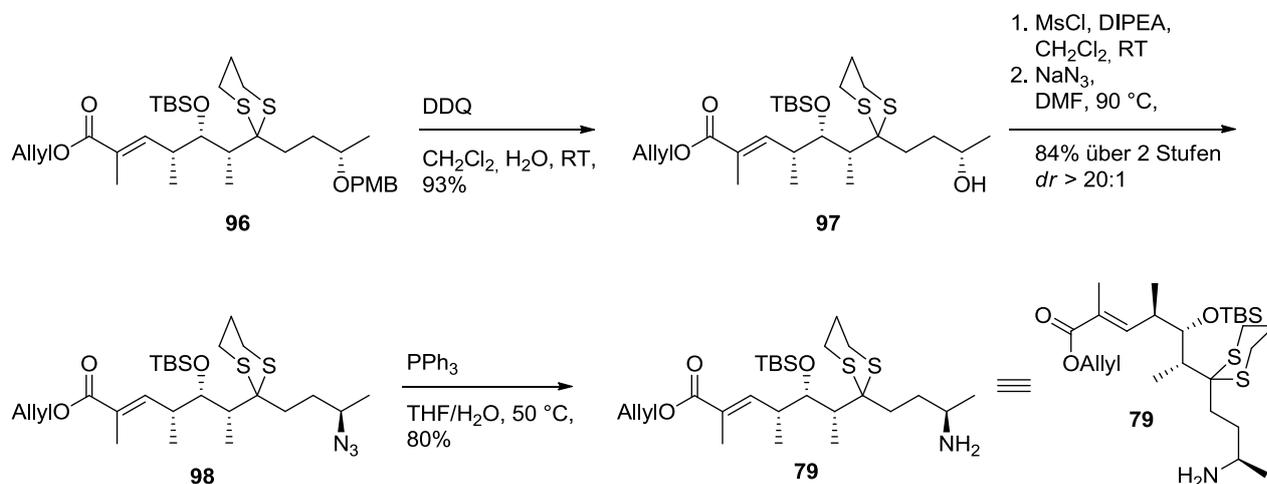
Additiv unbedingt notwendig, das auch nicht gegen das weniger toxische DMPU substituiert werden konnte. HMPA wirkt bei der Reaktion als starke Lewis-Base und ist in der Lage, Lithium-Cluster aufzubrechen und somit die Nucleophilie des lithiierten Dithians zu erhöhen. Das so erhaltene doppelt TBS-geschützte Kupplungsprodukt **92** wurde mit D,L-Camphersulfonsäure umgesetzt und auf diese Weise selektiv die primäre Hydroxyfunktion in hervorragender Ausbeute freigesetzt. Der so erhaltene primäre Alkohol **93** konnte mit IBX in quantitativer Ausbeute zum Aldehyd **94** oxidiert werden. Dieser wurde in einer WITTIG-Olefinierung^[46] mit dem stabilisierten WITTIG-Reagenz **95** umgesetzt und lieferte den α,β -ungesättigten Allylester **96** in guter Ausbeute mit der gewünschten *E*-Konfiguration der Doppelbindung. Trotz hoher Reaktionstemperaturen wurde keinerlei Isomerisierung des α -Stereozyklus beobachtet (Schema 16).



Schema 16 Synthese des Allylesters **96**.

Zur Fertigstellung des Nordfragments **79** sollte schließlich das primäre Amin unter Inversion der Stereochemie eingeführt werden. Hierzu sollte zunächst der Alkohol entschützt und in eine gute Fluchtgruppe überführt werden, um dann in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion den Stickstoff in Form eines Azides einzuführen, welches anschließend in einer STAUDINGER-Reduktion^[47] zum Amin reduziert werden sollte. Hierzu wurde zunächst der PMB-Ether **96** mit DDQ zum Alkohol **97** entschützt. Dieser wurde dann in das entsprechende Mesylat überführt und dieses anschließend mit Natriumazid behandelt, um unter Inversion der Stereochemie das Azid

einzuführen. In einer STAUDINGER-Reduktion wurde schließlich das primäre Amin freigesetzt und somit die Synthese des Nordfragments **79** in 16 Stufen (längste lineare Sequenz) abgeschlossen (Schema 17).

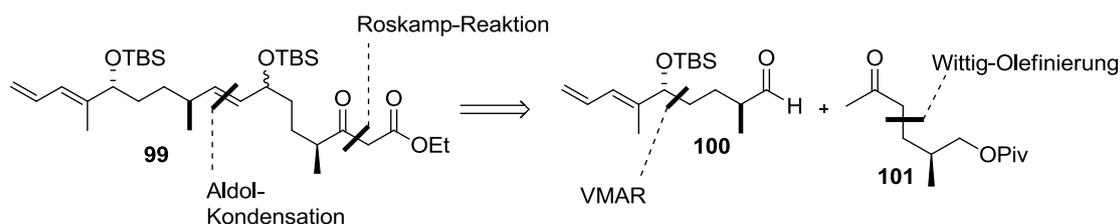


Schema 17 Abschluss der Synthese des Nordfragments **79**.

4.3 Synthese des Südfragments von Angiolam A

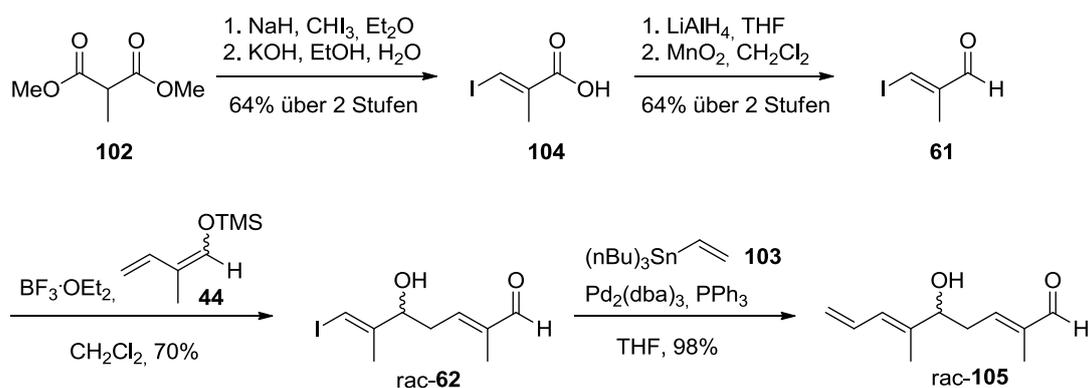
4.3.1 Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe Kalesse

Eine racemische Synthese des geschützten Südfragments **99** wurde bereits von Dr. Claudia Noll erfolgreich ausgearbeitet und soll im Folgenden kurz vorgestellt werden. Der Aufbau des racemischen, doppelt TBS-geschützten Südfragments **99** war über eine Aldolkondensation der Fragmente **100** und **101**, sowie einer anschließenden ROSKAMP-Reaktion möglich. Der Schlüsselschritt in der Synthese von Fragment **100** ist die bereits vorgestellte asymmetrische Protonierung eines Aldehydenolats. Die Darstellung des Fragmentes **101** gelang über eine WITTIG-Olefinierung und anschließende Reduktion der Doppelbindung (Schema 18).



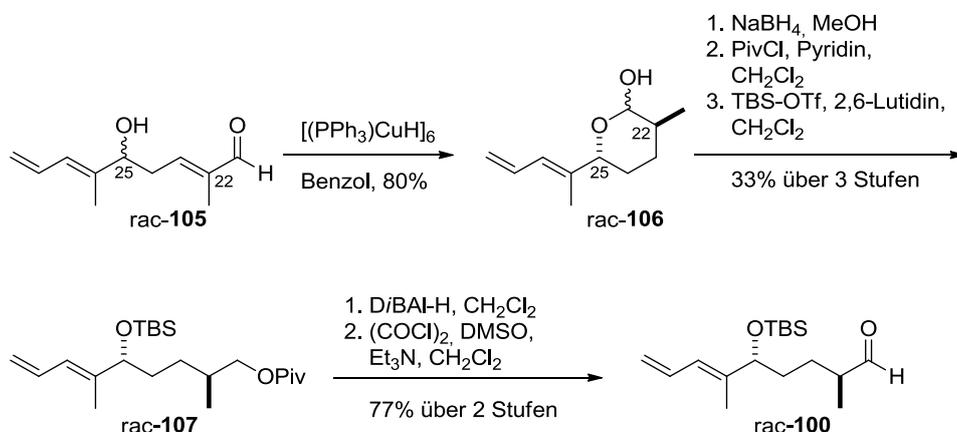
Schema 18 Retrosynthese von Claudia Noll zur Darstellung des geschützten Südfragments **99**.

Die Synthese des geschützten Südfragments **99** erfolgte ausgehend von kommerziell erhältlichem Diethylmethylmalonat (**102**). Dieses wurde in einer vierstufigen literaturbekannten Sequenz in den Aldehyd **61** überführt.^[48] Eine $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ induzierte VMAR mit Silyldienolether **44** lieferte Alkohol **62** als Racemat. Das terminale Dien wurde anschließend über eine STILLE-Kupplung^[49] mit Vinylstannan **103** aufgebaut (Schema 19).



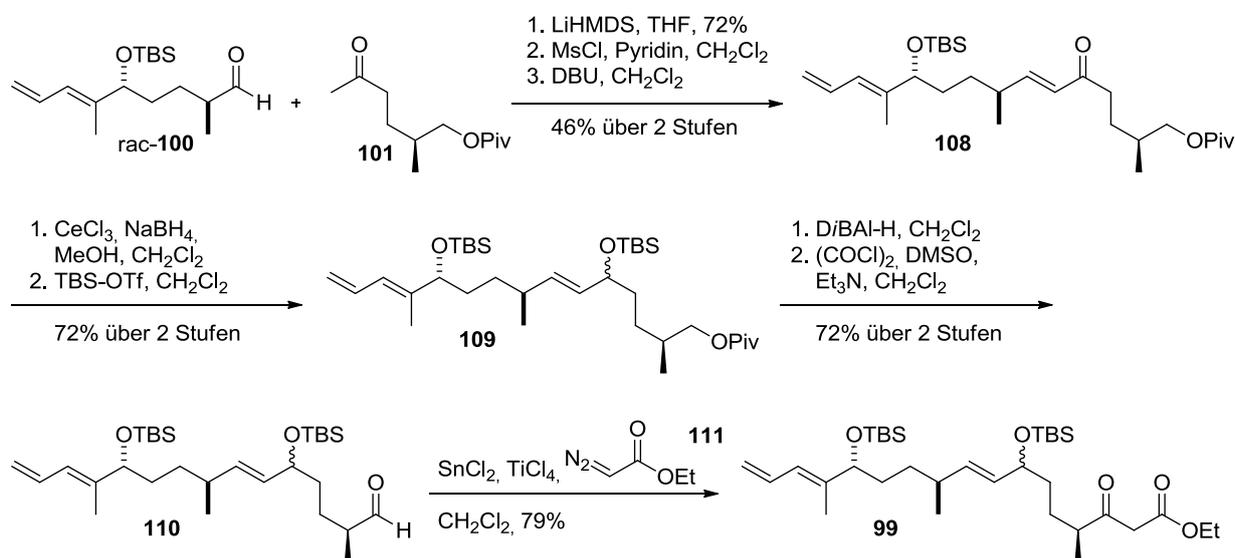
Schema 19 Racemische Synthese des Aldehyds **62**.

Der α,β -ungesättigte Aldehyd **105** wurde anschließend mit Hilfe des STRYKER-Reagenzes reduziert, wobei die bereits beschriebene asymmetrische Protonierung das Lactol **106** in der gewünschten *anti*-Konfiguration zwischen der Hydroxyfunktion an C25 und der Methylgruppe an C22 als Racemat lieferte. Dieses wurde zunächst reaktiv geöffnet und das erhaltene Diol durch Schutzgruppenmanipulationen in den Ester **107** überführt. Reduktives Entfernen der Pivaloyl-Schutzgruppe und anschließende SWERN-Oxidation lieferte den Aldehyd **100** (Schema 20).



Schema 20 Synthese des Aldehyds **100** mit Hilfe der asymmetrischen Protonierung.

Die Synthese des Methylketons **101** erfolgte in sieben Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem (*R*)-Roche-Ester (**85**). Dieses wurde in einer Aldolreaktion mit Aldehyd **100** umgesetzt und der entstandene Alkohol in das Mesylat überführt, welches durch Behandlung mit Base eliminiert werden konnte und das Keton **108** lieferte. Reduktion des Ketons unter LUCHE-Bedingungen lieferte den entsprechenden Alkohol als 1:1 Gemisch der Diastereomere, welcher anschließend mit einer TBS-Gruppe zum Silylether **109** geschützt wurde. Die Pivaloyl-Gruppe wurde schließlich reaktiv entfernt und der primäre Alkohol zum Aldehyd **110** oxidiert. In einer Lewis-Säure vermittelten ROSKAMP-Reaktion des Aldehyds mit Diazoessigsäureethylester (**110**) wurde der β -Keto-Ester aufgebaut und somit das geschützte Südfragment **99** von Angiolam A fertiggestellt (Schema 21).

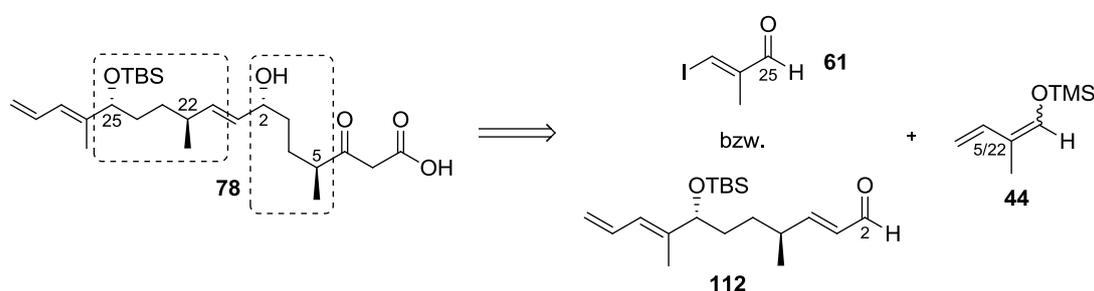


Schema 21 Racemische Synthese des Südfragments **99** von Dr. CLAUDIA NOLL.

Claudia Noll gelang damit die racemische Synthese des doppelt TBS-geschützten Südfragments **99** in 20 Stufen (längste lineare Sequenz). Diese hat allerdings einige Nachteile. Zum einen ist die Sequenz mit 20 linearen Stufen und zusätzliche sieben Stufen für die Synthese des Methylketons **101** vergleichsweise lang. Dazu kommt, dass keine Differenzierung der Schutzgruppen stattgefunden hat und daher ein selektives Freisetzen einer Hydroxyfunktion wahrscheinlich nicht möglich wäre. Darüber hinaus ist die Synthese nicht enantioselektiv durchgeführt worden. Aus diesen Gründen sollte auf der Grundlage der Arbeiten von Claudia Noll eine neue Retrosynthese ausgearbeitet werden, die unter anderem die asymmetrische Enolatprotonierung als Schlüsselschritt enthält.

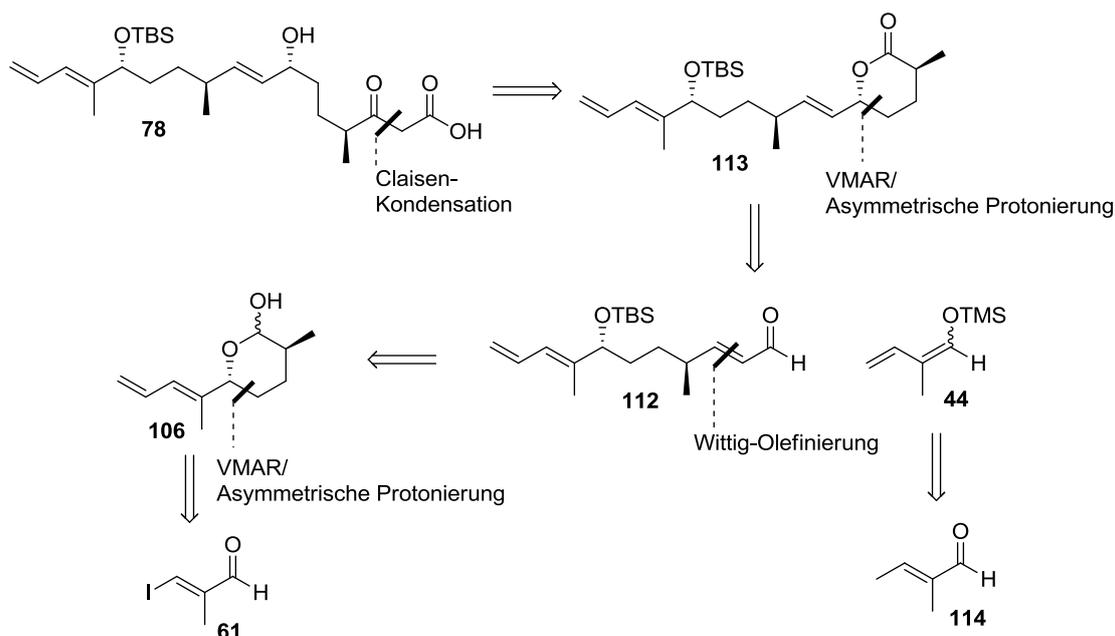
4.3.2 Retrosynthetische Analyse des Südfragments

Das Südfragment **78** weist als wiederkehrendes Strukturmotiv einen 1,4-Abstand zwischen Hydroxy- und Methylgruppe auf, die relativ zueinander *anti*-konfiguriert sind. Zum raschen, stereoselektiven Aufbau sollte daher die bereits vorgestellte Reaktionsfolge aus vinyloger MUKAIYAMA-Aldolreaktion und asymmetrischer Enolatprotonierung zweimal eingesetzt werden. Die Stereozentren an C2 und C25 sollten dabei jeweils durch eine enantioselective VMAR mit Silyldienoether **44** aufgebaut werden. Die asymmetrische Enolatprotonierung sollte die Stereozentren an C5 und C22 etablieren (Schema 22).



Schema 22 Allgemeine retrosynthetische Überlegungen zum Südfragment **78**.

In der retrosynthetischen Analyse geht die β -Keto-Säure **78** aus einer Claisen-Kondensation des Lactons **113** hervor, welches durch Oxidation des in der asymmetrischen Protonierung erhaltenen Lactols gewonnen werden soll. Lacton **113** kann somit auf den Aldehyd **112** zurückgeführt werden. Um aufwendige Schutzgruppenmanipulationen zu vermeiden, sollte dieser durch eine direkte Olefinierung des Lactols **106** dargestellt werden, welches durch die in dieser Arbeit beschriebene enantioselective Variante der VMAR und eine anschließende asymmetrische Protonierung erhalten werden soll. Das Südfragments **78** sollte, wie bereits in der Synthese von Dr. CLAUDIA NOLL, auf den in der Literatur beschriebenen Aldehyd **61** zurückgeführt werden, welcher als Startpunkt für die Synthese dienen sollte (Schema 23).^[48]

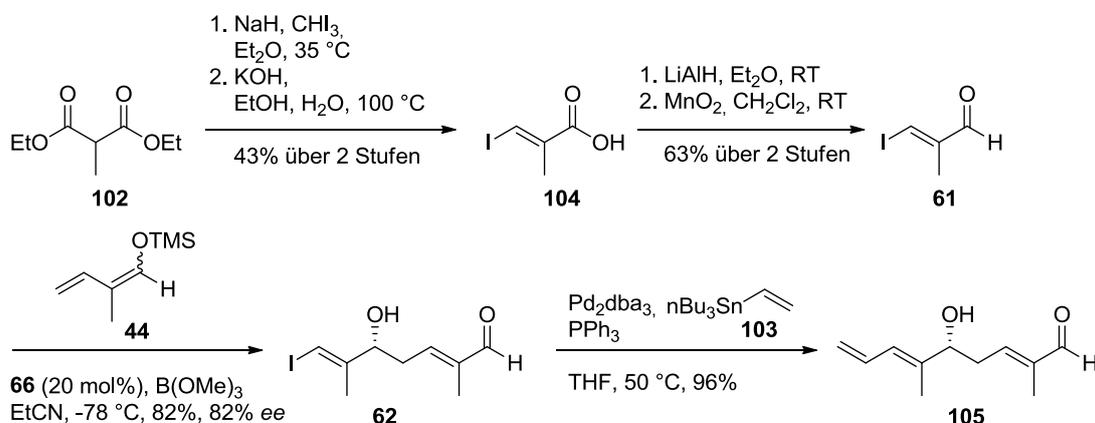


Schema 23 Retrosynthese des Südfragments **78**.

4.3.3 Synthese des Südfragments

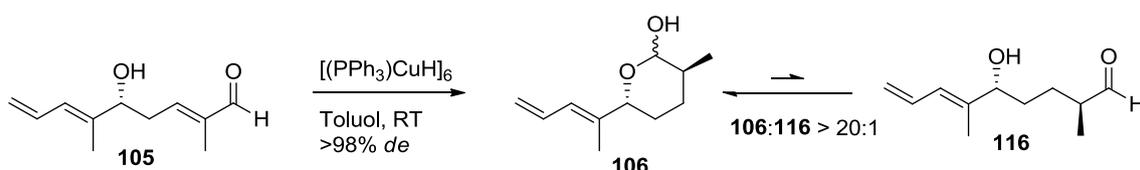
Die Synthese des Südfragments **78** begann mit einer vierstufigen, literaturbekannten Sequenz zur Darstellung des Aldehyds **61**.^[48] Hierzu wurde kommerziell erhältliches Diethylmethylmalonat (**102**) zunächst mit Iodoform (**115**) alkyliert und anschließend beide Ethylester verseift. Unter diesen Bedingungen kommt es zu einer Decarboxylierung, welche mit der Eliminierung eines Iodids einhergeht. Auf diese Weise konnte Säure **104** mit guter Ausbeute erhalten werden. Reduktion der Säure mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließende Oxidation des Alkohols mit Mangandioxid lieferte Aldehyd **61** in guter Ausbeute. Wie bereits in der Optimierungsstudie zur VMAR (s.o.) gezeigt werden konnte, bietet die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion von Aldehyd **61** mit Silyldienolether **44** Zugang zu Aldehyd **62** in sehr guter Ausbeute und installiert das Stereozentrum an C25 mit einem Enantiomenüberschuss von bis zu 91% *ee*. Um größere Mengen von Aldehyd **62** bereitstellen zu können, wurde für die Synthese von Angiolam A (**46**) jedoch auf die in Abschnitt 3.2.2 optimierte Methode zurückgegriffen. Mit dieser konnte zwar ein leicht verringerter Enantiomenüberschuss erzielt werden, dafür war es aber möglich, die Katalysatorbeladung auf 20 mol% zu reduzieren, was speziell für Bereitstellung größerer Mengen von Aldehyd **62** von Bedeutung war. Das terminale Dien konnte anschließend durch eine STILLE-Reaktion mit Tributylvinylstannan (**103**) in exzellenter Ausbeute aufgebaut werden und lieferte Enal **105**, den Vorläufer für die intramolekulare stereoselektive

Enolatprotonierung, welche bereits in Abschnitt 1.3 (s.o.) konzeptionell erläutert wurde. (Schema 24).



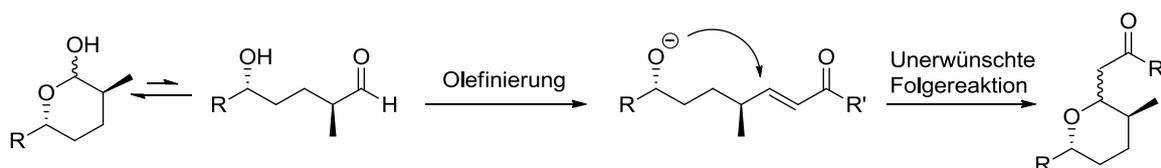
Schema 24 Enantioselektive Synthese von Aldehyd **105**.

Durch die Behandlung von Aldehyd **105** mit STRYKER-Reagenz konnte die asymmetrische Enolatprotonierung induziert werden und somit das Stereozentrum an C22 mit einer exzellenten Stereoselektivität von über 98% *de* aufgebaut werden. Wie NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, liegt hierbei das Gleichgewicht zwischen dem so erhaltenen sechsgliedrigen Lactol **106** und der entsprechenden offenkettigen Form **116** bei Raumtemperatur sehr weit auf der Seite des Lactols **106** (Schema 25).



Schema 25 Synthese des Lactols **106**.

Die Kettenverlängerung des Lactols **106** sollte anschließend durch eine Olefinierungsreaktion erfolgen. Olefinierungen solcher Systeme erweisen sich häufig als schwierig, da zum einen, wie auch in diesem Fall, das Gleichgewicht zwischen dem sechsgliedrigen Lactol und dem offenkettigen Aldehyd bei Raumtemperatur häufig weit auf der Seite der cyclischen Form liegt. Zum anderen neigen die Produkte der Olefinierung dazu, als Folgereaktion in einer Oxa-Michael Reaktion zu cyclisieren (Schema 26).

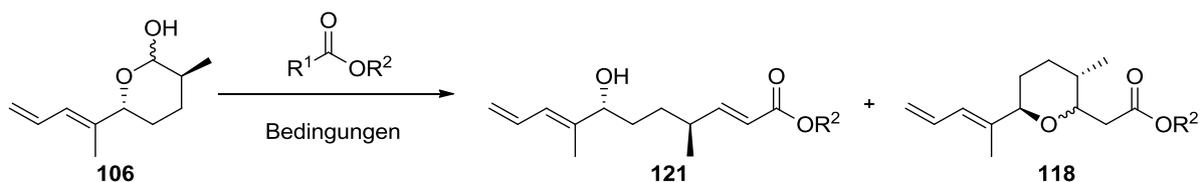


Schema 26 Direkte Olefinierung eines sechsgliedrigen Lactols und mögliche Folgereaktion.

Versuche, die Olefinierung mittels einer HWE-Olefinierung des Lactols **106** mit Phosphonat **117** durchzuführen lieferten das gewünschte Produkt nur in geringen Mengen und es wurde dafür fast ausschließlich die Bildung des Oxa-Michael Nebenprodukts **118** beobachtet (Tabelle 11, Einträge 1-3). Die Olefinierung mit einem herkömmlichen stabilisierten WITTIG-Reagenz **119** war grundsätzlich möglich, verlief allerdings sehr langsam und nur bei hohen Temperaturen (Eintrag 1).

In der Literatur wurde beschrieben, dass ein Zusatz von Benzoesäure die Reaktion von Lactolen in der WITTIG-Reaktion beschleunigen kann. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, modifizierte WITTIG-Reagenzien zu verwenden, bei welchen die Phenyl-Substituenten am Phosphoratom gegen *n*-Butyl Gruppen ersetzt wurden.^[50]

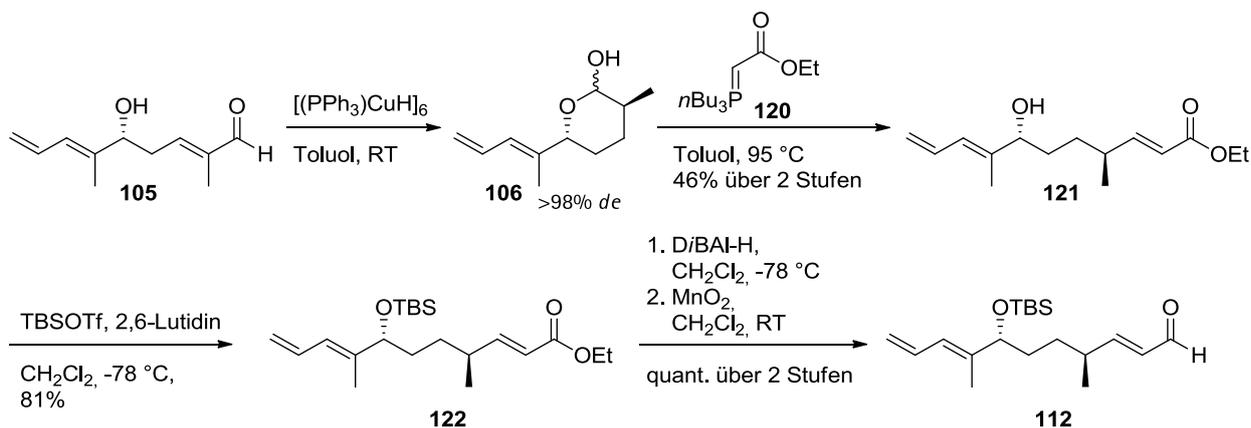
Ein Zusatz von Benzoesäure führte zunächst zu keiner Verbesserung, sondern ausschließlich zur Zersetzung von Lactol **116** (Eintrag 5). Durch die Verwendung des modifizierten WITTIG-Reagenzes **120** konnten jedoch sowohl die Reaktionszeit verkürzt, als auch die Ausbeute verbessert werden (Eintrag 8). Der Grund für die höhere Reaktivität dieser modifizierten WITTIG-Reagenzien ist zum einen die geringere Fähigkeit der Ladungsstabilisierung durch die *n*-Butyl-Gruppen, zum anderen weisen sie einen geringeren sterischen Anspruch auf. Auf diese Weise konnte Ester **121** in einer moderaten Ausbeute von 46% über zwei Stufen erhalten werden (Eintrag 8).

Tabelle 11 Studien zur Olefinierung von Lactol **106**.


Eintrag	R ¹	R ²	Base	t [h]	T [°C]	Ausbeute 121/118 [%] ^a
1		Et	LiCl, DBU	16	0 - 50	- / - ^b
2	$(Et_2O)P(=O)CH_2CO_2Et$	Et	KHMDS	16	0 - 50	<5 / 24
3	117	Et	NaH	5	0 - 45	<5 / 45
4	CHPPh ₃ (119)	Et	-	20	100	38 / 0
5 ^c	CHPPh ₃ (119)	Et	-	16	100	- / - ^d
6	CHPPh ₃ (119)	<i>t</i> Bu	-	20	100	- / - ^b
7	CHPPh ₃ (119)	H	-	20	100	- / - ^b
8	CHP <i>n</i> Bu ₃ (120)	Et	-	3	95	46 / 0

^aAusbeuten über zwei Stufen mit vorheriger asymmetrischer Protonierung; ^bkeine Reaktion; ^cBenzoessäure (0.2 mol%) als Additiv verwendet; ^dZersetzung des Startmaterials

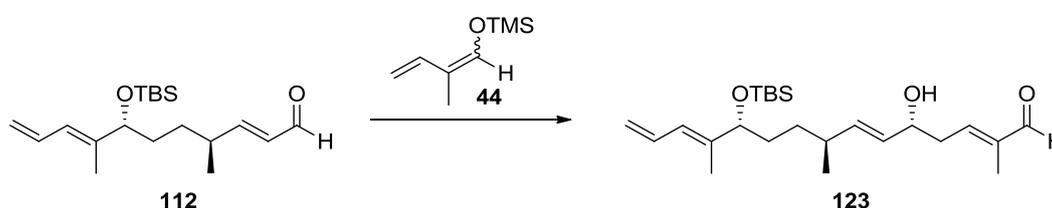
Der freie Alkohol in Ester **121** wurde anschließend mit TBS-Triflat als Silylether geschützt und Verbindung **122** in sehr guter Ausbeute erhalten. Eine zweistufige Sequenz aus DiBAL-H Reduktion und anschließender Oxidation mit aktiviertem Mangandioxid lieferte Zugang zu Aldehyd **112** in annähernd quantitativer Ausbeute (Schema 27).


Schema 27 Synthese des Aldehyds **112**.

Aldehyd **112** sollte dann erneut einer Sequenz aus VMAR und asymmetrischer Enolatprotonierung unterzogen werden. Die VMAR mit Aldehyd **112** erwies sich in diesem Fall jedoch als problematisch. Zwar konnte das gewünschte Produkt mit guter Ausbeute

isoliert werden, das mit der chiralen Lewis-Säure **66** beobachtete Diastereomenverhältnis betrug jedoch lediglich 5:1, was mit Hilfe einer MOSHER-Ester Analyse bestimmt wurde. Trotz eines intensiven Screenings verschiedener anderer Lewis-Säuren, darunter eine Auswahl anderer chiraler Oxazaborolidinone sowie achiraler Lewis-Säuren, um die Reaktion substratkontrolliert durchzuführen, konnte die diastereoselektivität nicht gesteigert werden (Tabelle 12). Es wurde daher in der Synthese mit dem 5:1 Gemisch der Diastereomere weiter fortgefahren. Da eine chromatographische Trennung nicht möglich war, wurde das Diastereomergemisch in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt und es sollte versucht werden, das Minderdiastereomer auf einer späteren Stufe zu abzutrennen.

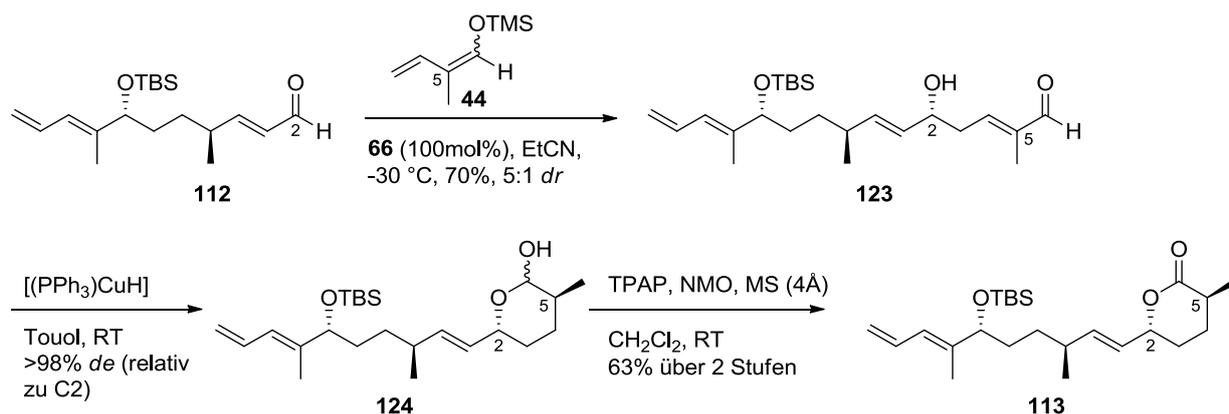
Tabelle 12 Optimierung der VMAR mit Aldehyd **112**.



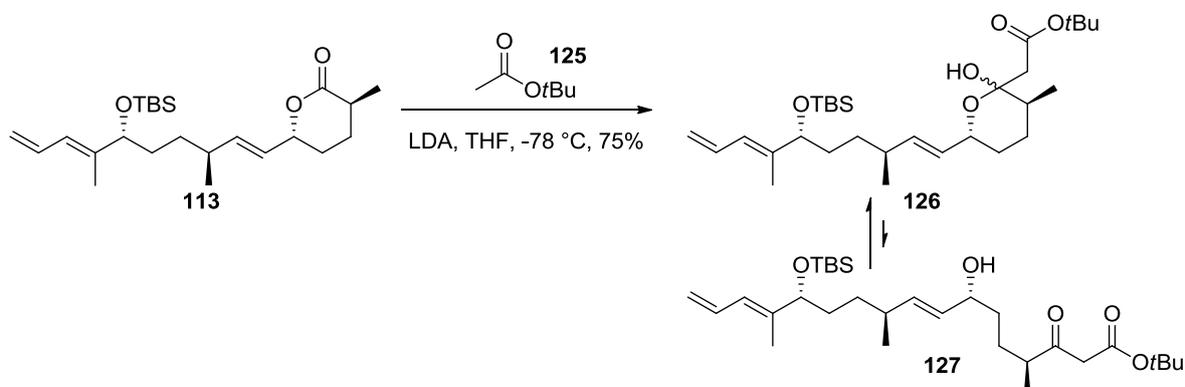
Eintrag	Lewis-Säure (Äq.)	Zeit [h]	T [°C]	dr	Ausbeute [%]
1	66 (1.4) ^a	3	-78	5:1	ca. 40
2	66 (2.0) ^a	3	-78	5:1	45
3	66 (2.0) ^a	3	-78 -> -30	5:1	72
4	67 (2.0) ^a	3	-78	1:2	41
5	53 (2.0) ^a	20	-78 -> -40 °C	1.5:1	71
6	Ph ₃ B ^b	5	-78 -> -20	-	Aldehyd 112 reisoliert
7	TBS-OTf ^b	1	-78	-	Zersetzung von 112
8	BF ₃ ·OEt ₂ ^b	3	-78	1:2	54

^aDurchführung gemäß VMAR Methode I; ^bLösung der Lewis-Säure zu den Substraten gegeben

Die asymmetrische Enolatprotonierung des so erhaltenen Aldehyds **123** lieferte anschließend Lactol **124** und etablierte das Stereozentrum an C5 mit hervorragender Diastereoselektivität relativ zum Stereozentrum an C2. Das Lactol konnte anschließend unter Verwendung des LEY-Protokolls^[51] mit guter Ausbeute zu Lacton **113** oxidiert werden (Schema 28).

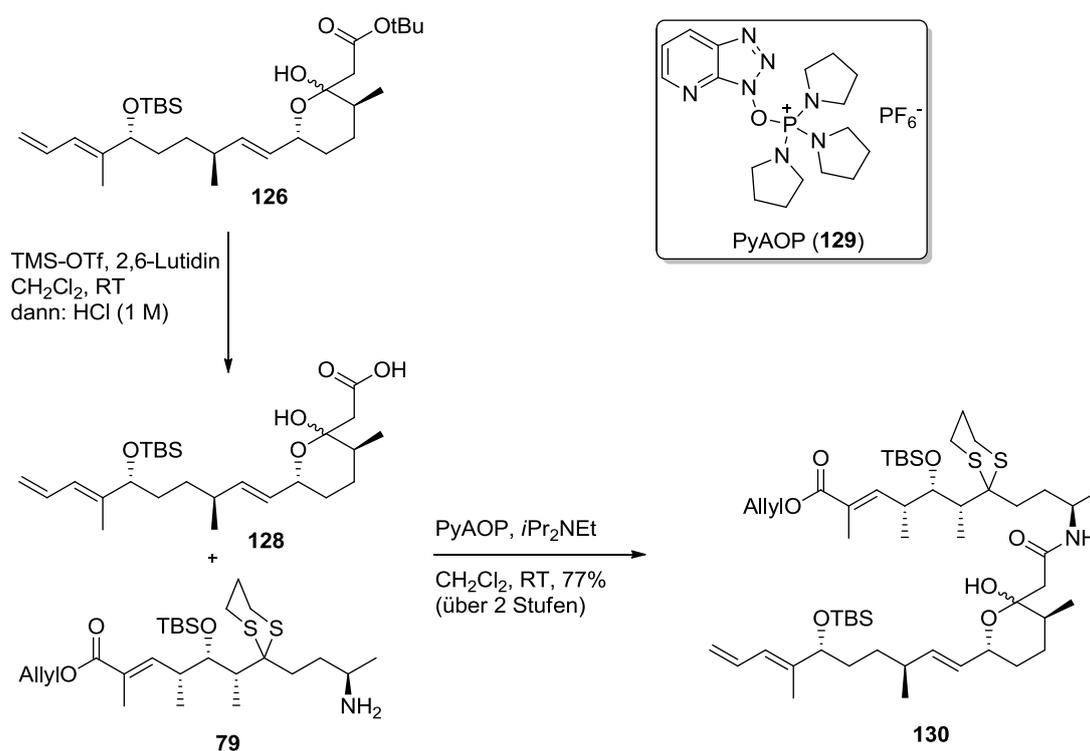

Schema 28 Synthese des Lactons **113**.

Der Aufbau des β -Keto-Esters erfolgte anschließend mit guter Ausbeute durch eine CLAISEN-Kondensation von Lacton **113** mit Essigsäure-*tert*-butylester (**125**). Diese lieferte Zugang zum *tert*-butyl-Ester des Südfragments **126**. Obwohl auch die Synthese anderer Esterderivate möglich wäre, wurde bewusst der *tert*-butyl-Ester gewählt, da zuvor bereits anhand eines Modellsystems gezeigt werden konnte, dass die später notwendige Esterspaltung zum Südfragment **78** unter dem Einfluss von Lewis-Säuren sehr gut gelingt. NMR-spektroskopische Untersuchungen ergaben, dass das Gleichgewicht zwischen der offenkettigen β -Keto-Form **127** und der cyclischen Lactol-Form **126** dabei weit auf der Seite des Lactols liegt. Diese Beobachtung war insofern als Rückschlag zu betrachten, da für eine spätere Makrolactonisierung der Alkohol in der offenkettigen Form benötigt wird. Es sollte jedoch trotzdem in der Synthese weiter fortgefahren werden, um zu prüfen, ob eine spätere Makrolactonisierung aus dem Gleichgewicht zwischen cyclischer und offenkettiger Form heraus möglich ist (Schema 29).


Schema 29 Synthese des Esters **126**.

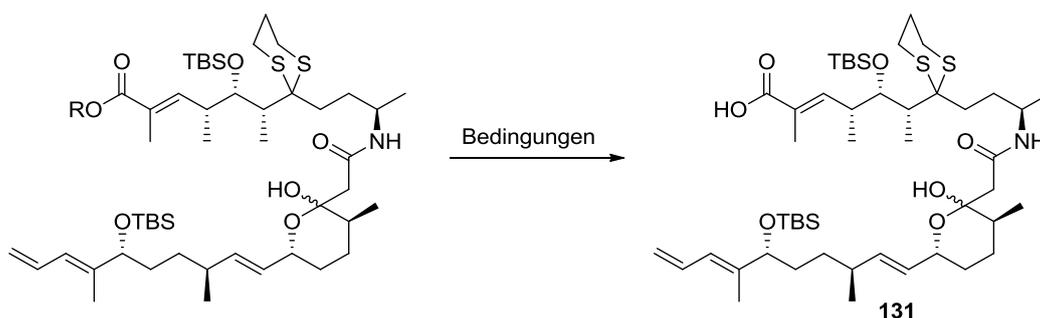
4.4 Kupplung der Fragmente und Studien zur Makrolactonisierung

Die Spaltung des *tert*-butyl-Esters unter Lewis-Säure-Katalyse mit Trimethylsilyltriflat lieferte das Südfragment **78** in seiner Lactolform **128**. Die so erhaltene Säure wurde direkt in der nachfolgenden Amidkupplung mit dem Amin **79** umgesetzt. Hierzu wurde PyAOP (**129**) als Peptidkupplungsreagenz verwendet. Dabei zeigte sich, dass es sich positiv auf die Ausbeute auswirkt, wenn das Amin **79** im leichten Überschuss (1.5 Äq.) eingesetzt wird. Auf diese Weise wurde das Kupplungsprodukt **130** in guter Ausbeute erhalten (Schema 30).



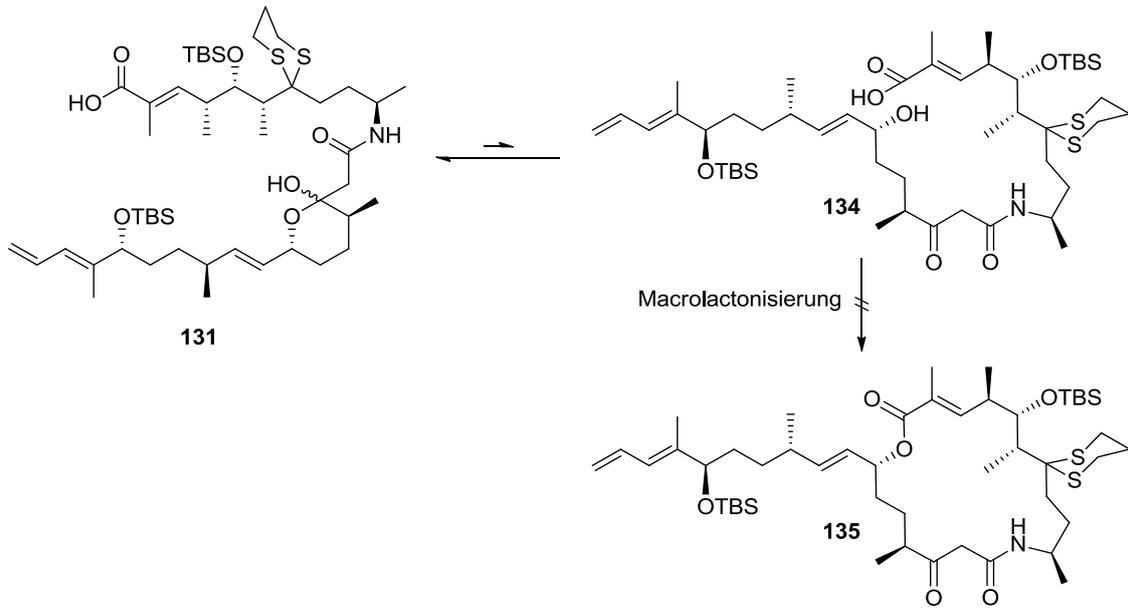
Schema 30 Kupplung von Nord- und Südfragment (**79**+**128**) über eine Amidkupplung.

Zu Darstellung der *seco*-Säure **131** sollte anschließend der Allylester gespalten werden. Nachdem dies zunächst mit den ebenfalls hergestellten Ethyl- und *tert*-Butylester-Derivaten **132** und **133**, deren Darstellung analog zum Allylester **130** erfolgte, nicht oder nur sehr schlecht möglich war, gelang die Freisetzung der Säure **131** aus dem Allylester in guter Ausbeute unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und Morpholin (Tabelle 13).^[52]

Tabelle 13 Versuche zur Verseifung zur Hydroxysäure **131**.


Eintrag	R =	Bedingungen	Ausbeute
1	Et (132)	TMSOK, THF, RT	-
2	Et(132)	LiOH, THF/H ₂ O, RT – 60 °C	-
3	Et(132)	(Cl <i>n</i> Bu ₂ Sn) ₂ O, Toluol, 110 °C	-
4	<i>t</i> Bu (133)	TMS-OTf, 2,6-Lutidin, RT	-
5	<i>t</i> Bu(133)	SiO ₂ , Toluol, 36h, 110 °C ^[53]	28%
6	Allyl(130)	Pd(PPh ₃) ₄ , Morpholin, THF, RT	63%

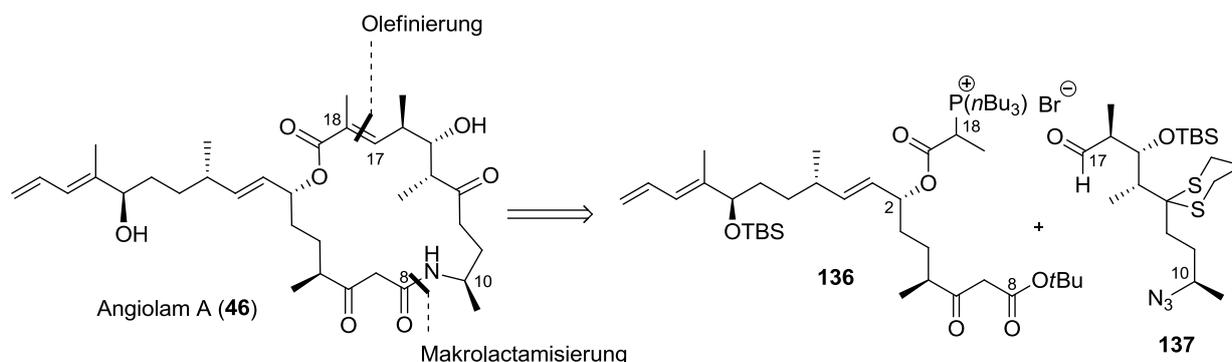
Zum Abschluss der Synthese des Grundgerüsts von Angiolam A (**46**) sollte eine Makrolactonisierung durchgeführt werden. Diese erwies sich jedoch als äußerst problematisch, da die *seco*-Säure **131** in der bereits diskutierten cyclischen Lactolform vorlag und somit die Hydroxgruppe an C2 für eine Lactonisierung nicht zur Verfügung stand (Schema 31). Es wurden diverse für Makrolactonisierungen etablierte Methoden getestet, darunter Bedingungen nach YAMAGUCHI^[54], YAMAGUCHI-YONEMITSU^[55], BODEN-KECK^[56], MUKAIYAMA^[57] und SHIINA^[58], von denen jedoch keine zum Erfolg führte. Da es nicht möglich war, den Makrocyclus über eine Lactonisierung zu schließen, wurde eine neue Retrosynthese ausgearbeitet, in der die retrosynthetischen Schnitte anders gesetzt sind.



Schema 31 Versuchte Makrolactonisierung von *seco*-Säure **131**.

4.5 Retrosynthetische Analyse von Angiolam A – Modifizierte Retrosynthese

Aufgrund der fehlgeschlagenen Versuche den Makrocyclus mit Hilfe einer Macrolactonisierung zu schließen (siehe Abschnitt 4.4), wurde eine neue Retrosynthese ausgearbeitet. Ziel war es dabei, die Fragmente so unverändert wie möglich zu lassen, um auf möglichst große Teile der bereits ausgearbeiteten Synthesen von Nord- und Südfragment **78** und **79** zurückgreifen zu können. In der retrosynthetischen Analyse der zweiten Generation sollte die Kupplung der Fragmente über eine Olefinierungsreaktion zwischen dem WITTIG-Reagenz **136** und Aldehyd **137** durchgeführt werden, welche im Folgenden als nördliche und südliche-Hemisphäre (**136+137**) bezeichnet werden. Dabei sollte die Hydroxygruppe an C2 zu einem früheren Zeitpunkt in der Synthese mit einem relativ simplen Carbonsäurebaustein funktionalisiert werden. Der Makrocyclus sollte dann über eine Makrolactamisierung zwischen dem freien Amid an C10 und dem β -Keto-Ester an C8 durchgeführt werden. Idealerweise sollte dies in einem Schritt durch die Bildung eines reaktiven Acylketens unter thermischen Bedingungen und dem darauffolgenden intramolekularen Angriff des freien Amins erreicht werden. Alternativ könnte auch ein schrittweiser Ansatz gewählt werden, bei dem zunächst der Ester verseift und anschließend die Cyclisierung durch eine Amidkupplung durchgeführt wird (Schema 32).



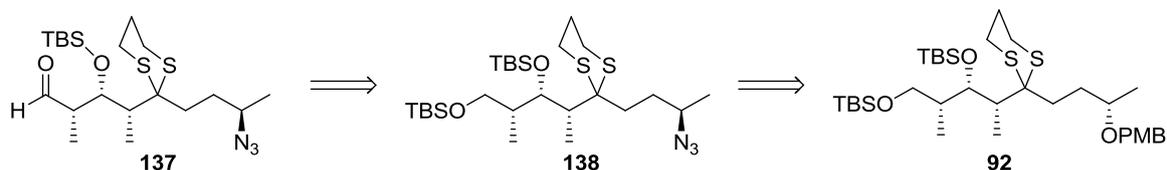
Schema 32 Retrosynthetische Analyse von Angiolam A (**46**) der zweiten Generation.

4.6 Synthese der nördlichen Hemisphäre – Modifizierte Retrosynthese

4.6.1 Retrosynthetische Analyse

Die Darstellung der nördlichen Hemisphäre **137** sollte analog zu der bereits in Abschnitt 4.2.2 ausgearbeiteten Synthese ausgehend vom Produkt **92** der Dithianalkylierung erfolgen. Um die

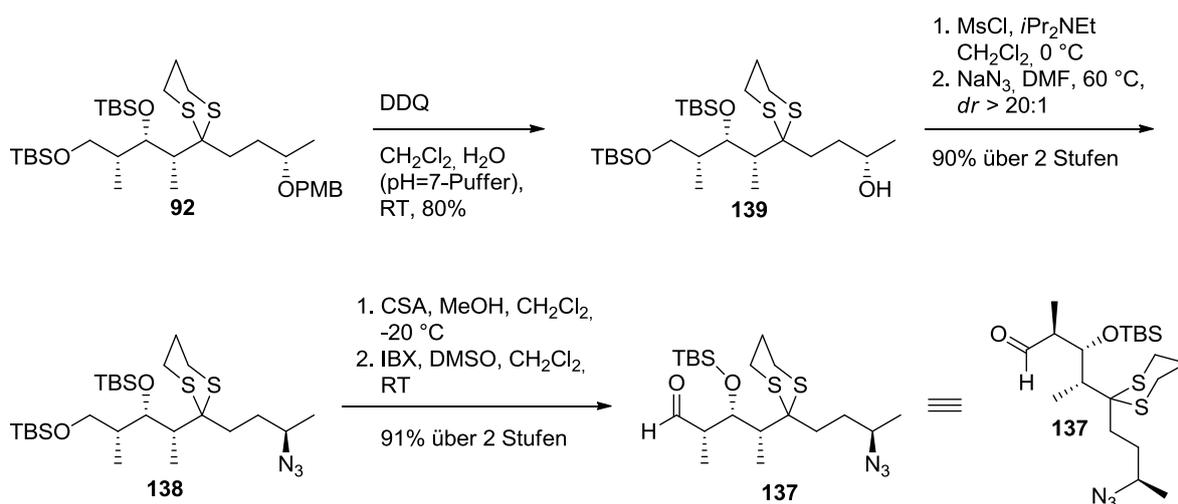
Synthese möglichst konvergent zu gestalten, musste das Azid bereits vor der Olefinierung eingeführt werden. Eine selektive Entschützung der primären TBS-Gruppe und anschließende Oxidation sollte dann Zugang zum Aldehyd **137** gewähren (Schema 33).



Schema 33 Retrosynthese der nördlichen Hemisphäre **137** ausgehend von Dithian **92**.

4.6.2 Synthese der nördlichen Hemisphäre

Die Synthese des Dithians **92** wurde bereits in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Ausgehend von diesem wurde zunächst der PMB-Ether oxidativ gespalten und der sekundäre Alkohol **139** in guter Ausbeute freigesetzt. Dieser wurde dann in das entsprechende Mesylat überführt und anschließend direkt mit Natriumazid behandelt, was in einer S_N2 -Reaktion mit sehr guter Ausbeute zu Azid **138** führte. Die primäre TBS-Gruppe konnte im Anschluss zunächst unter sauren Bedingungen mit CSA selektiv entschützt und der erhaltene Alkohol mit IBX zur nördlichen Hemisphäre **137** oxidiert werden (Schema 34).

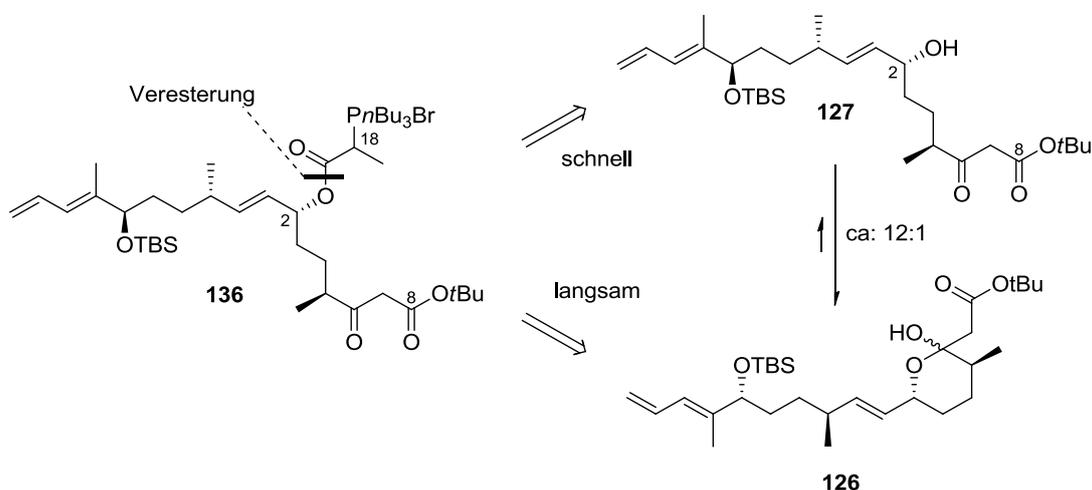


Schema 34 Synthese der nördlichen Hemisphäre **137**.

4.7 Synthese der südlichen Hemisphäre – Modifizierte Retrosynthese

4.7.1 Retrosynthetische Analyse

Wie bereits erläutert, sollte die Kupplung der Fragmente über eine WITTIG-Olefinierung zwischen der nördlichen und südlichen Hemisphäre **136**+**137** erfolgen. Die Darstellung des WITTIG-Reagenzes sollte über eine Veresterung von Alkohol **127** mit 2-Brompropionsäure (**140**) gelingen. Alkohol **127** liegt jedoch hauptsächlich in Form des sechsgliedrigen Lactols **126** vor. Die Veresterung des offenkettigen Alkohols steht folglich in Konkurrenz zu der Veresterung der tertiären Hydroxygruppe des Lactols. Obwohl das Gleichgewicht zwischen **126** und **127** weit auf der Seite der cyclischen Form liegt, wurde vermutet, dass eine selektive Veresterung von **127** dennoch möglich sein könnte, da es sich hierbei um einen sekundären allylischen Alkohol handelt und dieser eine deutlich höhere Reaktivität aufweisen sollte als das Lactol **126**. Die offene Form würde also dem Gleichgewicht mit dem Lactol entzogen und, da es sich um ein dynamisches Gleichgewicht handelt, so lange nachgebildet, bis schließlich das gesamte Startmaterial verbraucht ist. Die Synthese des Lactols wurde bereits in Abschnitt 4.3.3 beschrieben und sollte auf analoge Weise durchgeführt werden (Schema 35).

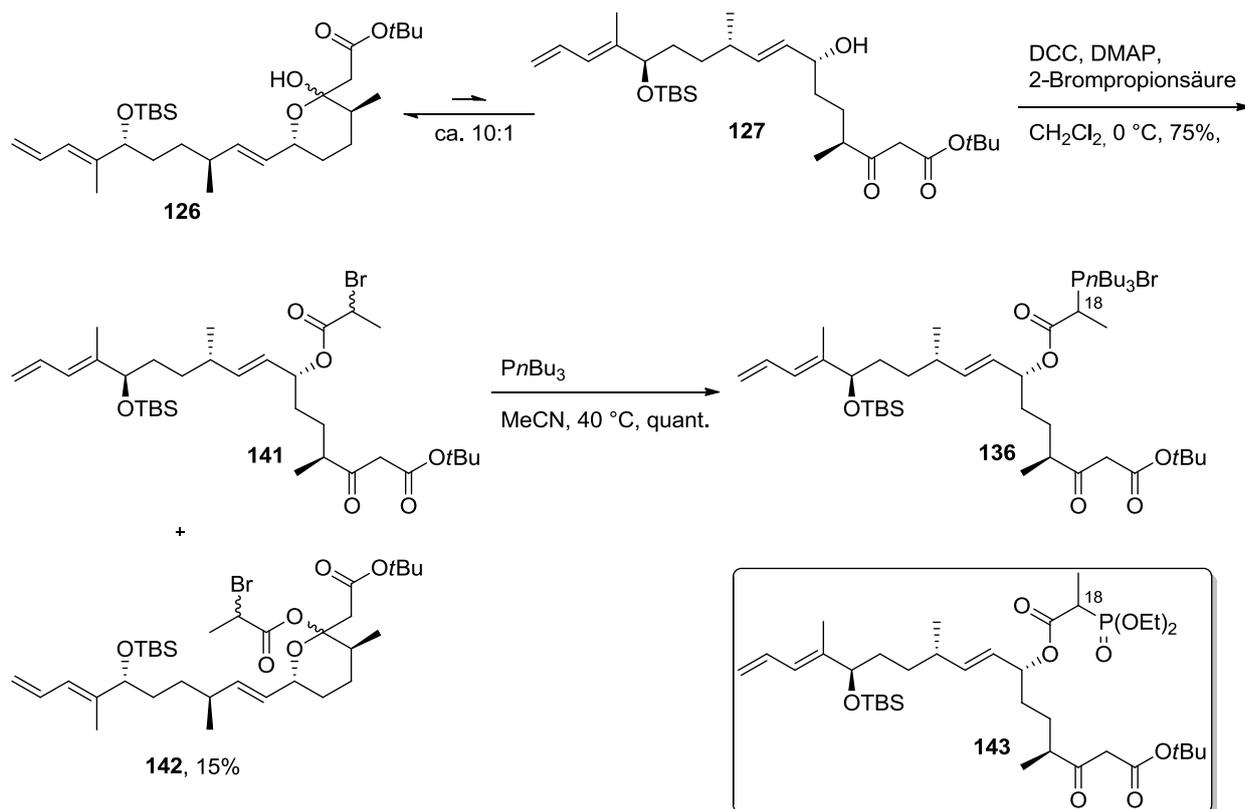


Schema 35 Überlegungen zur Synthese der südlichen Hemisphäre **136**.

4.7.2 Synthese der südlichen Hemisphäre

Die Veresterung von Alkohol **127** wurde unter STEGLICH-Bedingungen^[59] durchgeführt und es konnte wie erhofft der offenkettige Ester **141** in guter Ausbeute erhalten werden. Auch die Veresterung des Lactols **126** wurde beobachtet und lieferte das Nebenprodukt **142**, jedoch nur

in geringen Mengen (15%). Das Bromid **141** sollte anschließend in das entsprechende Phosphonium-Salz überführt werden. Während die Darstellung des Triphenylphosphonium-Salzes scheiterte, war die Reaktion mit dem reaktiveren Tributylphosphin möglich, und es wurde die südliche Hemisphäre **136** in quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 36). Die Synthese des entsprechenden HWE-Reagenzes **143** wurde ebenfalls durchgeführt und erfolgte analog durch die Veresterung mit Säure **127**.

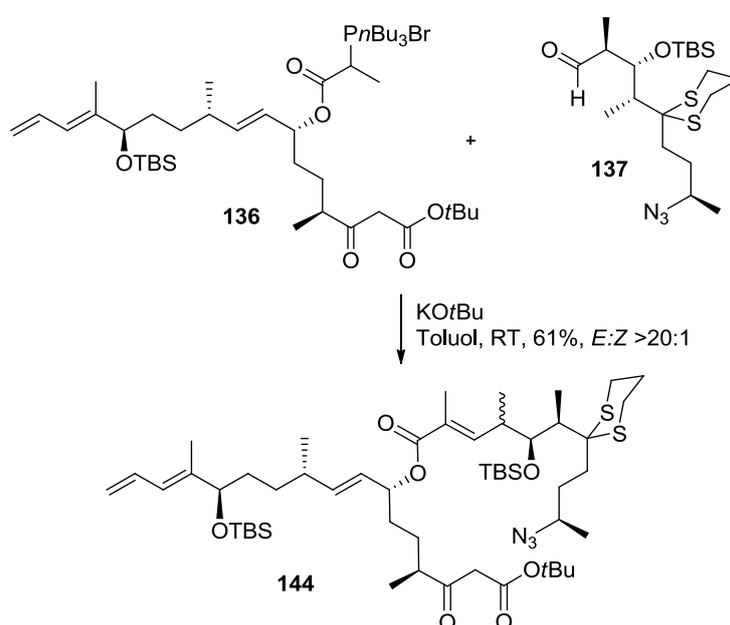


Schema 36 Darstellung der südlichen Hemisphäre **136**.

4.8 Abschluss der Synthese von Angiolam A

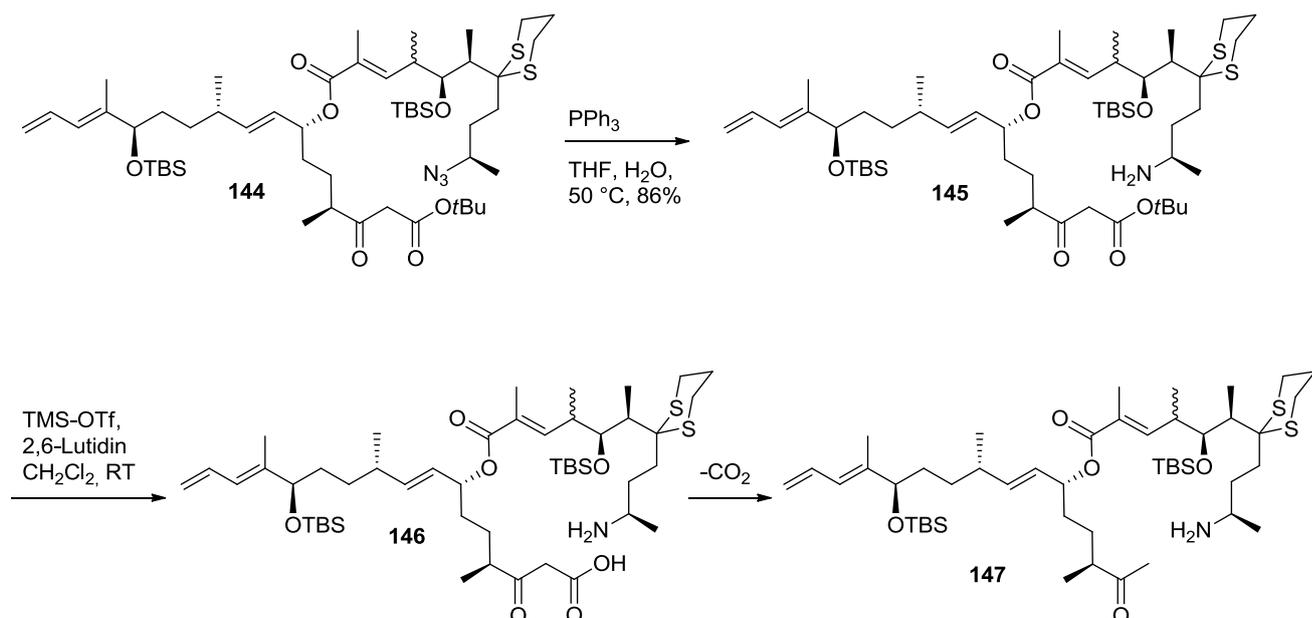
Die Kupplung der Fragmente **136** und **137** über eine Olefinierungsreaktion stellte sich als äußerst schwierig heraus. Eine HWE-Olefinierung scheiterte aufgrund der starken Tendenz des Aldehyds **137** zur β -Eliminierung, die auch durch Anwendung des MASAMUNE-ROUSH-Protokolls^[60] oder durch Verwendung von Bariumhydroxid als Base^[61] nicht verhindert werden konnte. Die Kupplung von nördlicher und südlicher Hemisphäre **136**+**137** konnte schließlich durch eine WITTIG-Olefinierung erreicht werden. Die Bildung der *E*-konfigurierten Doppelbindung zwischen C17 und C18 erfolgte mit guter Ausbeute und

ausgezeichneter *E/Z*-Selektivität. Um die β -Eliminierung des Aldehyds zu unterdrücken, wurde zunächst das WITTIG-Salz **136** vorgelegt und mit der Base versetzt, um eine vollständige Deprotonierung zu gewährleisten. Trotz dieser Vorsichtsmaßnahme wurde bei der Reaktion die Racemisierung eines Stereozentrums beobachtet. Es wurde vermutet, dass es sich hierbei um das potentiell labile α -Stereozentrum des Aldehyds **137** handelt. Auch durch den Einsatz von substöchiometrischen Mengen der Base konnte die Racemisierung nicht verhindert werden. Es wurde daher in der Synthese weiter fortgefahren und es sollte versucht werden, das Diastereomergemisch am Ende der Synthese chromatographisch zu trennen (Schema 37).



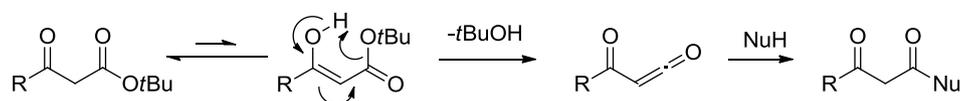
Schema 37 Kupplung von nördlicher und südlicher Hemisphäre **136**+**137** über eine WITTIG-Olefinierung.

Das Azid **144** wurde anschließend unter STAUDINGER-Bedingungen reduziert und so das primäre Amin **145** in sehr guter Ausbeute erhalten. Eine anschließende Spaltung des *tert*-butyl Esters unter LEWIS-aciden Bedingungen scheiterte jedoch an der unerwartet hohen Instabilität der resultierenden β -Keto-Säure **146**. Statt der Säure **146** konnte stets nur das Methylketon **147** isoliert werden, welches aus **146** durch Decarboxylierung gebildet wird (Schema 38).



Schema 38 STAUDINGER-Reduktion des Azids **144** und fehlgeschlagene Freisetzung der β -Keto-Säure **146**.

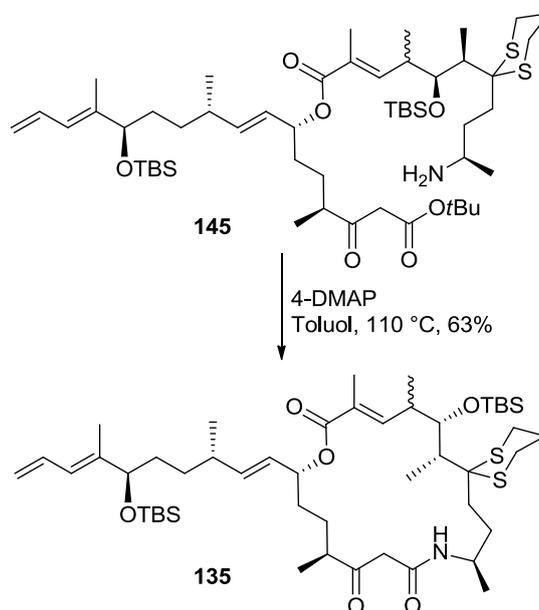
Da die Freisetzung der β -Ketosäure **146** nicht möglich war, sollte die Makrocyclisierung stattdessen durch die Bildung eines reaktiven Acylketens aus dem *tert*-Butyl-Ester **145**, entsprechend dem WITZEMAN-Protokoll, durchgeführt werden. Häufig werden Acylketene als reaktive Intermediate aus funktionalisierten 1,3-Dioxinonen freigesetzt. Es ist jedoch auch möglich, sie aus der Enolform des entsprechenden β -Keto-Esters zu erzeugen (Schema 39).^[62] In Anwesenheit eines Nucleophils werden diese abgefangen und man gelangt zum entsprechenden β -Ketosäure-Derivat. Dabei können Sauerstoff-, Stickstoff- und Kohlenstoff-Nucleophile verwendet werden. Auch intramolekulare Varianten wurden bereits in der Literatur beschrieben und fanden in Naturstoffsynthesen Anwendung.^[63]



Schema 39 Mechanismus der Bildung von Acylketene aus β -Keto-Estern.

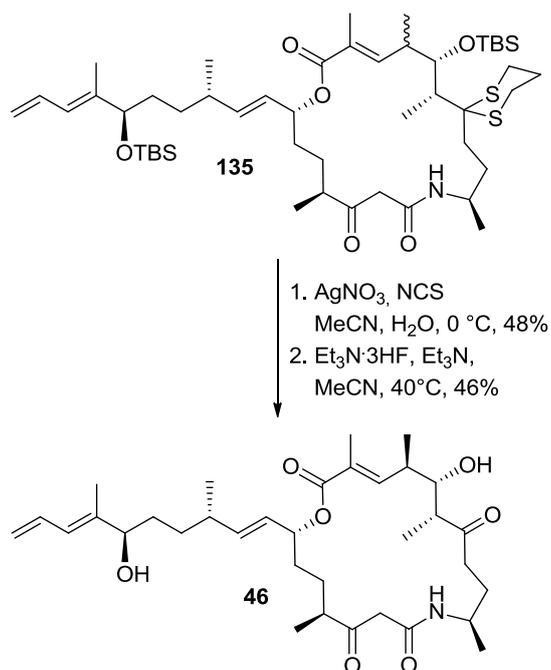
Um das Acylketen zu generieren wurde der β -Keto-Ester **145** zusammen mit DMAP als Katalysator in Toluol unter Rückfluss erhitzt. Um die intramolekulare Reaktion zu bevorzugen, wurde die Reaktion außerdem in großer Verdünnung (0.001 M) durchgeführt. Wie erhofft verlief die Bildung des Makrolactams zum vollständig geschützten Angiolam A **135** in guter Ausbeute (Schema 40). Bei der hier durchgeführten Reaktion handelt es sich um

eines der wenigen Beispiele für eine Macrocyclisierung, bei dem das Acetylen entsprechend dem WITZEMAN-Protokoll aus einem Ester freigesetzt wurde.^[64] In der Literatur sind hingegen eine Vielzahl von Makrocyclisierungen beschrieben worden, bei denen das reaktive Acylketen aus substituierten 1,3-Dioxinonen generiert wurde.^{[65],[66],[67],[68],[69],[70],[71],[72]}



Schema 40 Makrocyclisierung von **145** unter thermischen Bedingungen.

Zum Abschluss der Totalsynthese von Angiolam A (**46**) wurden anschließend die Schutzgruppen entfernt. Da sich das vollständig geschützte Angiolam A **135** als labil erwies, wurde dieses sofort weiter umgesetzt. Die Entschützung des Ketons gelang zunächst durch die Reaktion mit Silbernitrat und NCS. Das Rohprodukt dieser Reaktion wurde direkt mit Triethylamintrihydrofluorid weiter umgesetzt und somit schließlich Angiolam A (**46**) als Gemisch von Diastereomeren (siehe oben) erhalten (Schema 41).



Schema 41 Abschluss der Synthese von Angiolam A (**46**).

Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte Angiolam A (**46**) mittels HPLC weiter gereinigt und vom zweiten Diastereomer getrennt werden. Die NMR Spektren des synthetisch erhaltenen Angiolam A (**46**) und der authentischen Probe wurden anschließend verglichen. Dabei zeigte sich, dass die ¹H- und ¹³C-Spektren beider Proben in jeglicher Hinsicht übereinstimmen (Abbildung 8).

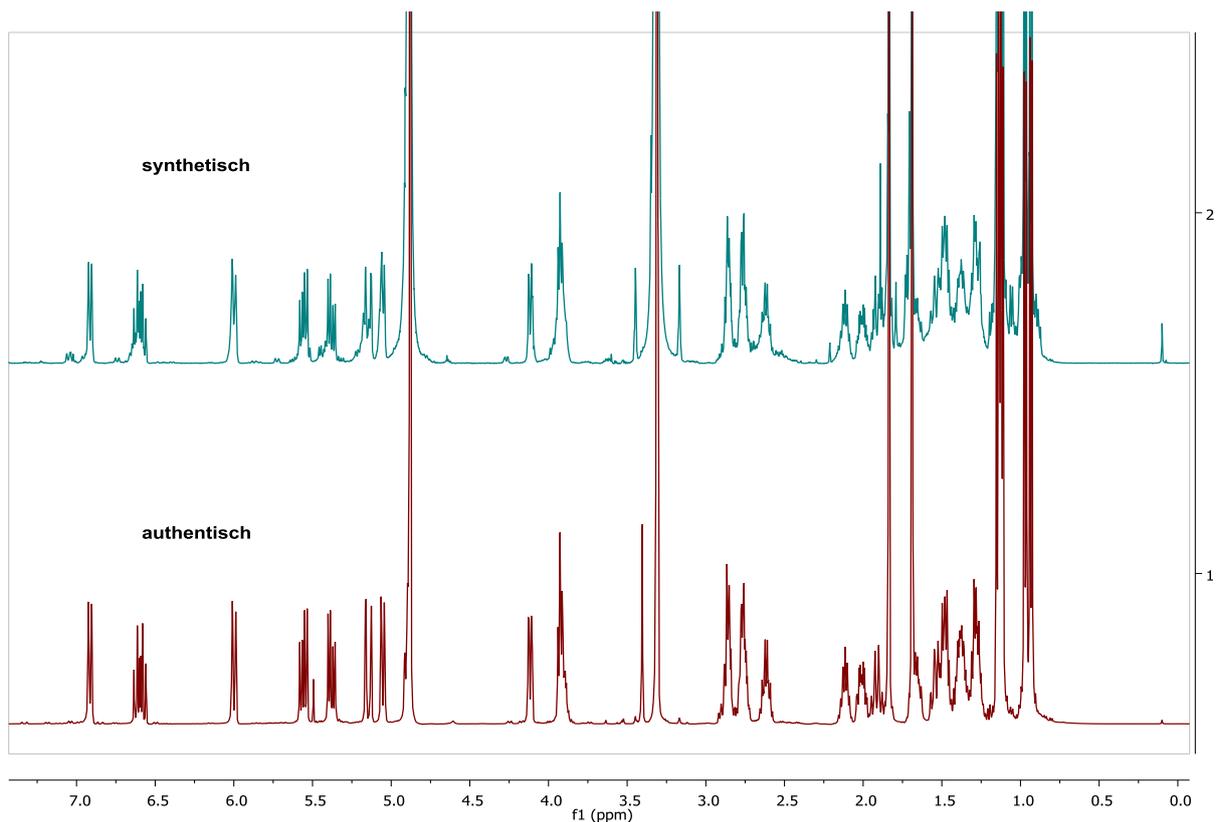


Abbildung 8 Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren von synthetischem (oben) und authentischem (unten) Angiolam A (**46**) in $\text{MeOH } d_4$.

Beim Vergleich des spezifischen Drehwertes der synthetischen Substanz mit dem einer authentischen Probe fiel jedoch auf, dass die $\alpha\text{-D}$ -Werte zwar in etwa den gleichen Betrag, jedoch ein umgekehrtes Vorzeichen aufwiesen (original: $+24.8^\circ$; synthetisch: -25.0°). Es wurde daher geschlussfolgert, dass es sich beim synthetischen Angiolam A (**46**) um das Enantiomer der authentischen Verbindung **148** handelt. Die in der Originalliteratur postulierte absolute Stereochemie ist folglich nicht korrekt. Vielmehr muss aufgrund der gewonnenen Daten angenommen werden, dass es sich beim synthetischen Angiolam A (**46**) in Wahrheit um das Enantiomer der authentischen Verbindung **148** handelt (Abbildung 9).

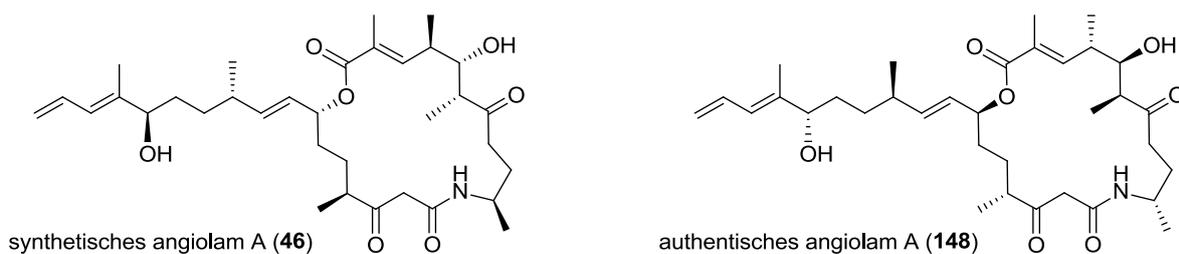


Abbildung 9 Synthetisches Verbindung **46** und korrigierte Struktur des authentischen Angiolam A (**148**).

5 Totalsynthese von Baceridin

5.1 Isolierung und Strukturaufklärung von Baceridin

Im Jahr 2011 wurde am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig aus dem Kulturmedium eines *Bacillus*-Stammes eine zuvor unbekannte, cytotoxische Verbindung isoliert. Durch die Analyse der 16S rDNA-Sequenz konnte der produzierende Mikroorganismus als BL-4 Stamm des *B. thuringiensis*/*B. cereus* identifiziert werden. Dieser wurde zuvor von den Blättern der Acker-Schmalwand *Arabidopsis thaliana*, auch Schotenkresse genannt, isoliert. Die biologisch aktive Verbindung wurde als Baceridin (**149**) identifiziert, bei dem es sich um ein cyclisches, nichtribosomales Hexapeptid handelt (Abbildung 10).

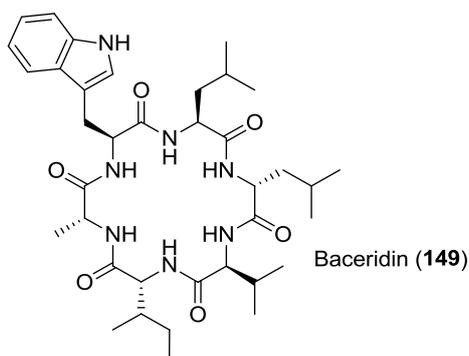


Abbildung 10 Struktur von Baceridin (**149**).

Durch Kultivierung des isolierten *Bacillus*-Stammes konnte eine Menge von 15.9 mg Baceridin (**149**) gewonnen und untersucht werden. Dazu wurde das Adsorberharz XAD-16 von drei Litern Fermentationsbrühe getrennt und mit Methanol eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der erhaltene Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Reinigung mittels Silicagelchromatographie und RP-HPLC wurde Baceridin (**149**) als weißer amorpher Feststoff erhalten.

Die Aufklärung der Struktur, dessen molekulare Masse mittels hochauflösender Massenspektrometrie bestimmt werden konnte, erfolgte anschließend zunächst mittels IR-Spektroskopie sowie ein- und zweidimensionaler NMR-Experimente. Aufgrund der charakteristischen Carbonyl Absorptionsbande im IR-Spektrum bei 1633 cm^{-1} , der Amidproton-Signale (7.25-8.08) im $^1\text{H-NMR}$ sowie der gefundenen sechs Carbonyl- (170.6-172.3) und sechs α -Amidkohlenstoffatome (48.7-59.1) im $^{13}\text{C-NMR}$ konnte die peptidische Struktur nachgewiesen werden. Durch genauere Untersuchung der Spektren wurden

außerdem die Aminosäuren Tryptophan, Leucin, Valin und Isoleucin identifiziert. Auf die cyclische Struktur konnte aufgrund eines weiteren freien Doppelbindungsäquivalentes geschlossen werden, welche auch durch das Ausbleiben einer Reaktion von **149** mit Ninhydrin bestätigt werden konnte. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der in Baceridin enthaltenen Aminosäuren wurde dieses zunächst einer sauren Hydrolyse unterzogen. Ein Vergleich der so erhaltenen Abbauprodukte mit Standard-Aminosäuren mittels chiraler GC-MS erlaubte die Bestimmung der absoluten Konfiguration der enthaltenen Aminosäuren als D-Alanin, L-Valin, D-Leucin, L-Leucin und D-*allo*-Isoleucin. Die L-Konfiguration der enthaltenen Tryptophan-Einheit wurde über Marfey's Methode bestätigt. Darüber hinaus wurde durch zweidimensionale NMR-Methoden die Reihenfolge der Aminosäuren im cyclischen Molekül aufgeklärt. Einzig die Reihenfolge der beiden Leucin-Einheiten blieb unbekannt. Eine zweifelsfreie Klärung der Aminosäuresequenz von Baceridin (**149**) war folglich nur durch die Totalsynthese des Naturstoffes möglich.

5.2 Biologische Aktivität von Baceridin

Das Zellwachstum ist der wichtigste zelluläre Prozess und wird von einer Vielzahl an Proteinen gesteuert. Den bedeutendsten Weg des Proteinabbaus in eukaryotischen Zellen stellt der Proteasom-Ubiquitin-Weg dar, welcher zum Abbau von hunderten, wenn nicht sogar tausenden Proteinen dient. Darunter befinden sich neben defekten Proteinen auch Transkriptionsfaktoren und den Zellzyklus regulierende Proteine.^[73] So wurde die Entdeckung des Ubiquitin-gesteuerten Proteinabbaus im Proteasom 2004 mit dem Nobelpreis für Chemie für A. Ciechanover, A. Hershko und I. Rose ausgezeichnet. Beim Proteasom handelt es sich um einen Proteinkomplex mit der Struktur eines hohlen Zylinders, dessen Kernstruktur die 20S-Einheit bildet. Diese ist wiederum in vier aufeinander gestapelte Ringe, die α - und β -Untereinheiten, unterteilt. (Abbildung 11) Diese ATP-abhängige, multikatalytische Protease macht ca. 1% aller zellulären Proteasen aus und ist somit essentiell für den Abbau von Proteinen im Zellkern, im Zytosol und im Endoplasmatischen Retikulum (ER).^[74]

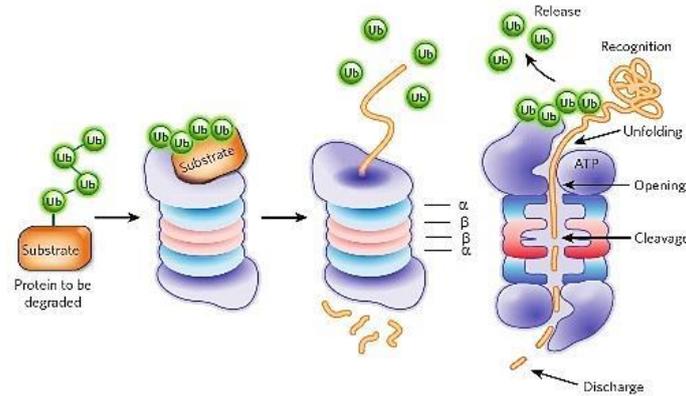


Abbildung 11 Proteasom-Ubiquitin-Weg.^[73]

In bösartigen Tumorzellen ist durch eine erhöhte Proteasomaktivität das Proteasom-Ubiquitin-Wechselspiel gestört, was zum übermäßigen Abbau von Proteinen führt, die wichtige Zellwachstums-regulierende Aufgaben übernehmen. So besitzen Krebszellen zum Beispiel eine weitaus geringere Konzentration des Tumorsuppressor Proteins $p27^{kip1}$. Dieses reguliert den Zellzyklus beziehungsweise verhindert dessen Progression, wenn es vermehrt gebildet wird. Ein erhöhter Abbau von $p27^{kip1}$ durch das Proteasom und der daraus resultierenden verringerten Konzentration führt letztlich zu einer schnelleren Zellproliferation. Ähnliches gilt für das Tumorsuppressorprotein p53, das auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet und in Tumorzellen ebenfalls unterexprimiert wird.^[75]

Wie in von N. MALEK *et al.* durchgeführten biologischen Studien mit dem Naturstoff Argyrin F gezeigt werden konnte, führt eine Inhibierung des Proteasoms zu einer Verlangsamung des $p27^{kip1}$ -Abbaus, was zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums führt.^[76] Zudem wurde in mehreren Studien deutlich, dass eine durch Überexpression oder Proteasominhibierung erhöhte $p27^{kip1}$ -Konzentration in den Zellen zur Apoptose, dem programmierten Zelltod, führt. Die Inhibierung des Proteasoms stellt daher einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von Krebs dar. Derzeit befinden sich einige Substanzen in klinischen oder vorklinischen Tests. Von den bekannten Proteasominhibitoren ist jedoch Bortezomib der einzige Wirkstoff, welcher als Arzneimittel zugelassen ist. Dieser wird als Velcade® im Handel vertrieben und hauptsächlich zur Behandlung des multiplen Myeloms eingesetzt.

Nach der Isolierung von Baceridin (**149**) 2011 wurde in ersten biologischen Assays eine moderate zytotoxische Aktivität der Verbindung gegenüber Mausfibroblasten mit einem IC_{50} -Wert von 2.1 $\mu\text{g/mL}$ gefunden. Darüber hinaus zeigt sich eine schwache antibakterielle Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*. In weiterführenden Studien, welche 2012 von

KALESSE und MALEK durchgeführt wurden, zeigte sich eine bemerkenswerte Aktivität von Baceridin (**149**) gegenüber dem Proteasom. Eine Behandlung von HeLa-Zellen (Cervix-Karzinom) mit synthetischem und authentischem Baceridin (**149**) ergab IC₅₀-Werte von 152 ng/mL (synthetisches Baceridin) und 457 ng/mL (authentische Probe). Darüber hinaus wurde die Proteasomaktivität, und die damit korrelierende Konzentration von p27 und p53, in HeLa-Zellen untersucht, die mit 1 µg/mL Baceridin (**149**) behandelt wurden (Abbildung 12).

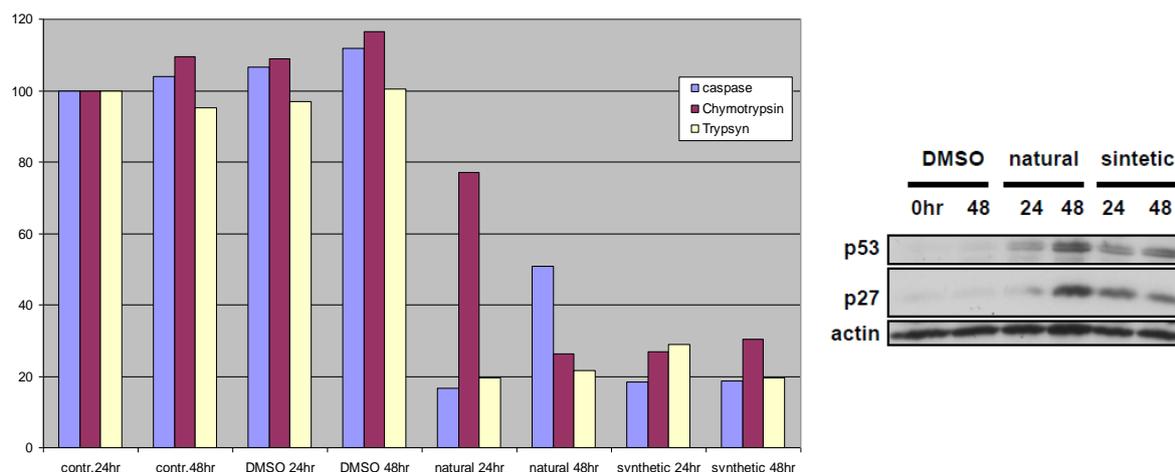


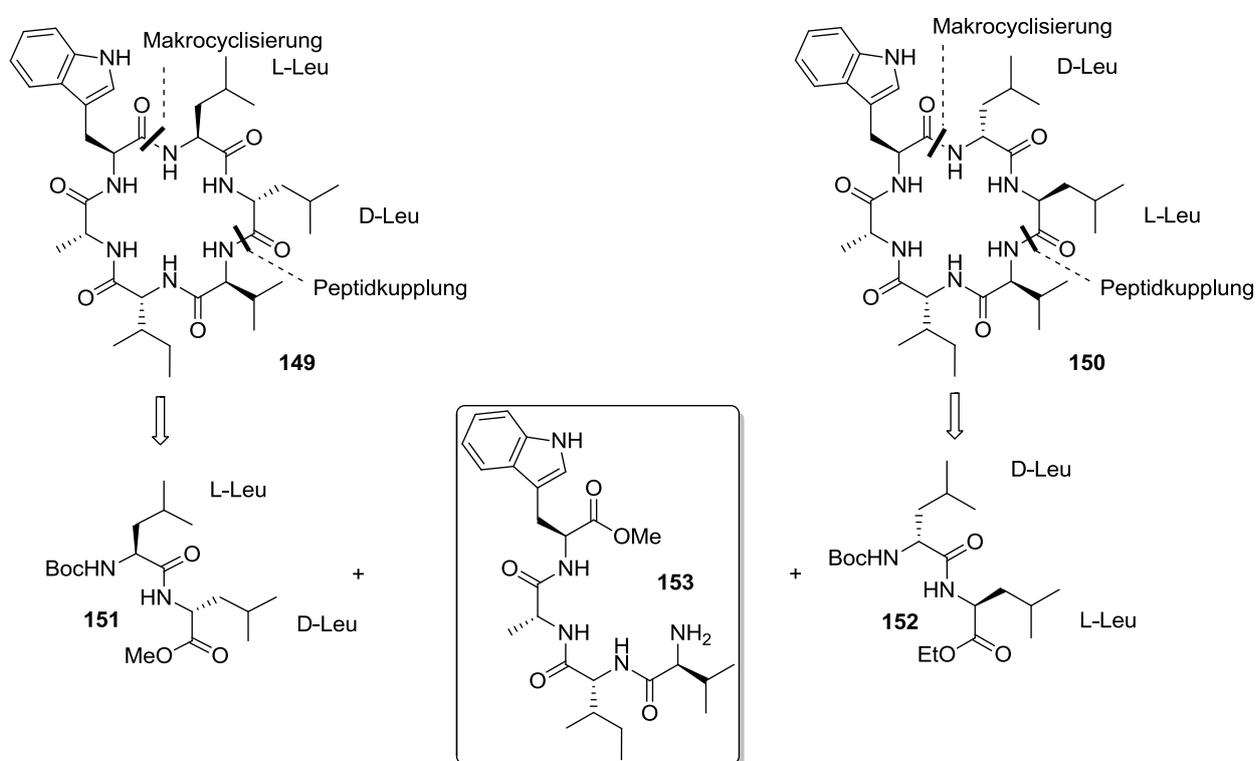
Abbildung 12 Proteasomaktivität in HeLa-Zellen und Anreicherung der Proteine p27^{kip1} und p53.

Die unterschiedlichen Aktivitäten des synthetischen und des authentischen Peptids lassen auf Salzeffekte schließen, da beide Substanzen unterschiedlich gereinigt wurden. In beiden Fällen war ein deutlicher Aktivitätsverlust des Proteasoms zu beobachten. Diese ersten *in vitro* Tests mit isoliertem 20S Proteasom zeigen, dass die Aktivitäten aller drei katalytischer Zentren des eukaryotischen Proteasoms gesenkt werden. Das Potential von Baceridin (**149**) als Proteasominhibitor wird zurzeit von der Arbeitsgruppe MALEK weiter untersucht und soll zusätzlich *in vivo* getestet werden.^[77]

5.3 Totalsynthese von Baceridin

5.3.1 Retrosynthetische Analyse von Baceridin

Im Fokus dieses Projektes steht die Totalsynthese zweier Isomere von Baceridin (**149+150**) zur Aufklärung der Konfiguration der zwei Leucin-Einheiten. Die beiden Isomere enthalten jedoch eine identische Sequenz der restlichen vier Aminosäuren. Zum raschen synthetischen Aufbau des Naturstoffs wird daher der retrosynthetische Schnitt zwischen dem jeweiligen Leucin-Dipeptid **151** bzw. **152** und dem Tetrapeptid **153** als Schlüsselintermediat gesetzt (Schema **42**).

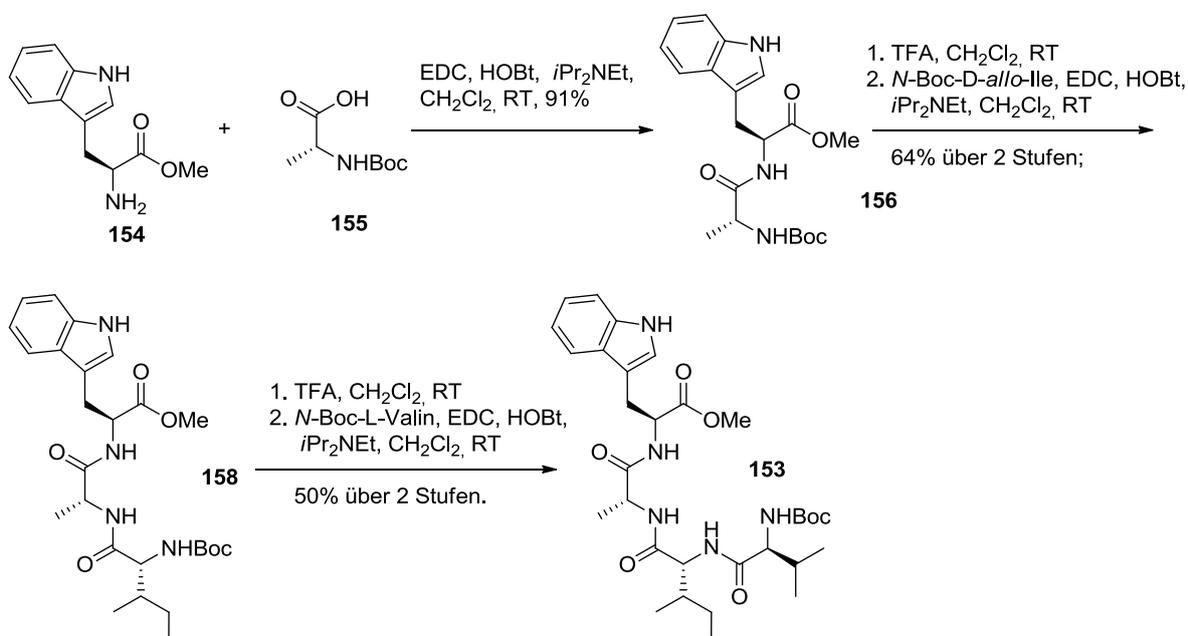


Schema 42 Retrosynthese der Baceridin-Isomere **149** und **150**.

Der Aufbau der drei Fragmente soll über herkömmliche Peptidkupplungen erfolgen, wobei als Schutzgruppe für den jeweiligen *N*-Terminus Boc-Gruppen eingesetzt werden sollen. Nach vollständiger Synthese der linearen Hexapeptide sollen die beiden Baceridin-Isomere durch Makrocyclisierungen zugänglich sein. Alle benötigten Aminosäuren sind in der jeweils benötigten geschützten Form kommerziell erhältlich.

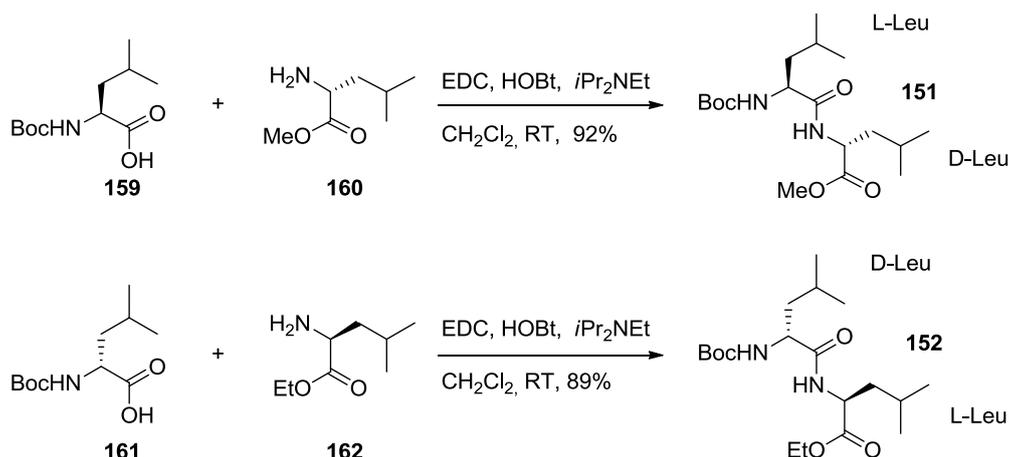
5.3.2 Synthese der Peptidbausteine

Die Synthese des Tetrapeptids **153** begann ausgehend von L-Tryptophan-Methylester (**154**) und *N*-Boc-D-Alanin (**155**), welche in sehr guter Ausbeute von 91% gekuppelt werden konnten. Die Peptidkupplung erfolgte unter Verwendung 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) und Hydroxybenzotriazol (HOBT) und führte zu Dipetid **156**. Anschließend wurde die Boc-Schutzgruppe durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure entfernt und das so erhaltene freie Amin mit *N*-Boc-D-*allo*-Isoleucin (**157**) verknüpft. Tripeptid **158** wurde in guter Ausbeute erhalten, wiederum durch den Einsatz von Trifluoressigsäure entschützt und dann unter den oben genannten Bedingungen mit *N*-Boc-L-Valin (**180**) gekuppelt. Tetrapeptid **153** wurde dabei in guter Ausbeute erhalten.



Schema 43 Synthese des Tetrapeptids **153**.

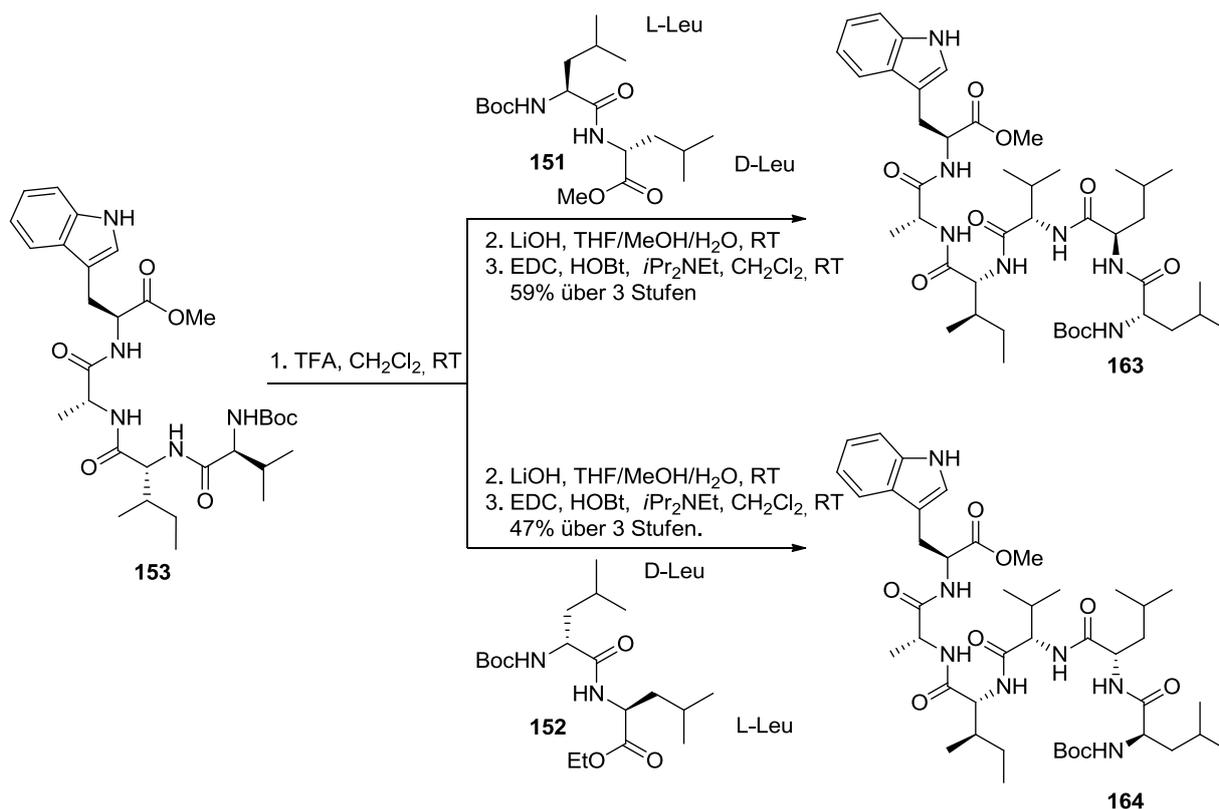
Nach der abgeschlossenen Synthese des Tetrapeptids **153** wurden die Dipeptide **151** und **152** hergestellt. Der Unterschied zwischen beiden liegt hierbei in der Reihenfolge der Aminosäuren D- und L-Leucin. Die Kupplung erfolgte erneut mit EDC und HOBT und die Dipeptide **151** und **152** konnten in sehr guter Ausbeute erhalten werden (Schema 44).



Schema 44 Synthese der Dipeptide **151** und **152**.

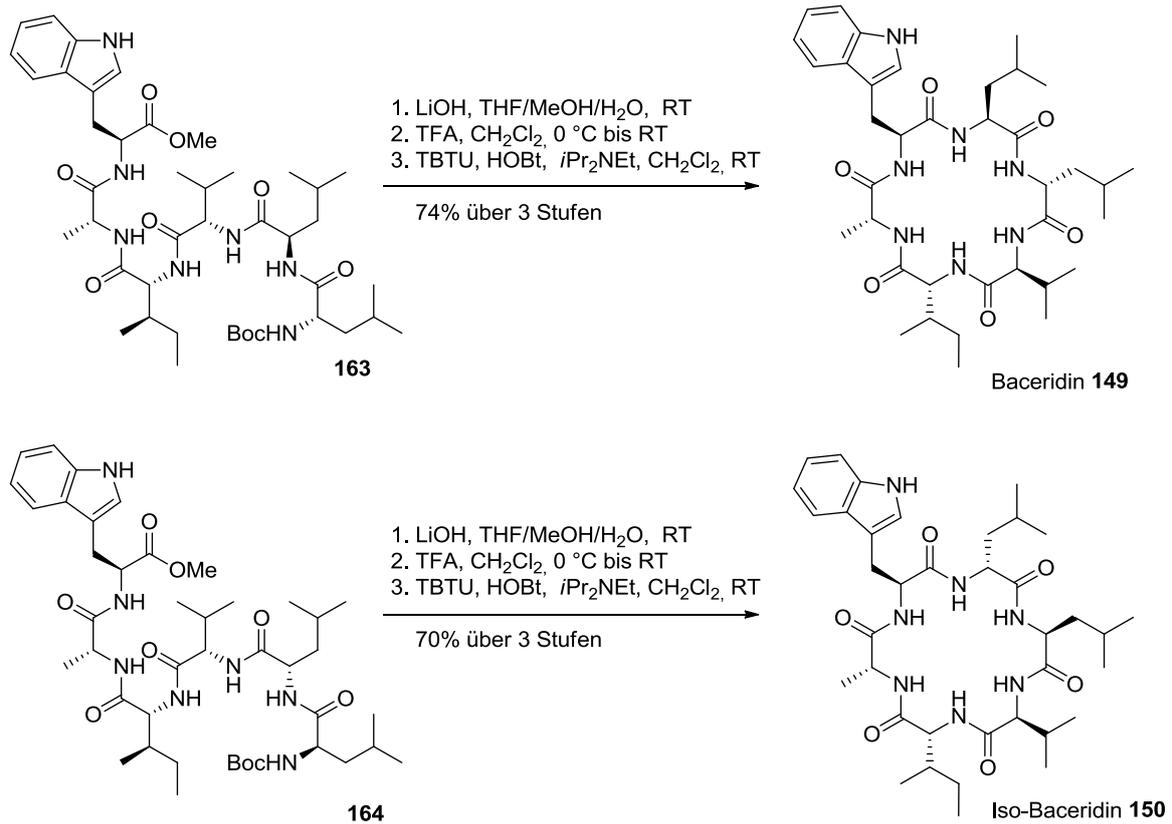
5.3.3 Abschluss der Synthese der cyclischen Hexapeptide Baceridin und Iso-Baceridin

Nach der erfolgreichen Synthese des linearen Tetrapeptids **153** sowie der beiden Dipeptide **151** und **152** sollten diese im darauffolgenden Schritt zu den linearen Hexapeptiden **163** und **164** verknüpft werden. Hierzu wurde zunächst das Boc-geschützte Tetrapeptid **153** mit Trifluoressigsäure entschützt und die Säurefunktionen der beiden Dipeptide **151** und **152** durch Verseifung mit Lithiumhydroxid freigesetzt. Die jeweiligen Peptidkupplungen erfolgten im Anschluss unter Verwendung von EDC und HOBT und ergaben die beiden linearen Hexapeptide **163** und **164** in moderater Ausbeute, wobei **164** als Gemisch zweier Rotamere erhalten wurde.



Schema 45 Synthese der linearen Hexapeptide **163** und **164**.

Bei den beiden so erhaltenen linearen Hexapeptiden **163** und **164** wurden zunächst die Methylester mit Lithiumhydroxid verseift und anschließend die Boc-Schutzgruppen mit Hilfe von Trifluoressigsäure entfernt. Die Macrocyclisierung wurde mit 2-(1*H*-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) und HOBT in großer Verdünnung durchgeführt und auf diese Weise die beiden cyclischen Hexapeptide **149** und **150** in guter Ausbeute erhalten (Schema 46).



Schema 46 Abschluss der Totalsynthese von Baceridin **149** und Iso-Baceridin **150**.

Die so erhaltenen Baceridin-Isomere **149** und **150** wurden zunächst mittels einfacher Säulenchromatographie und anschließend mittels RP-HPLC gereinigt. Beim Vergleich der ¹H-NMR-Spektren sowie der spezifischen Drehwerte der so erhaltenen Verbindungen fiel auf, dass sich diese von denen der authentischen Verbindung unterscheiden. Eine zweifelsfreie Aufklärung der korrekten Aminosäuresequenz war erst nach erneuter Reinigung mittels RP-HPLC am HZI in Braunschweig möglich. Die Unterschiede in der Analytik der Verbindungen sind wahrscheinlich auf Salzeffekte zurückzuführen, da die HPLC-Reinigung in Braunschweig unter Verwendung einer Pufferlösung erfolgte. Letztlich konnte anhand der anschließend erhaltenen NMR-Spektren Verbindung **149** als Baceridin identifiziert werden (Abbildung 13).

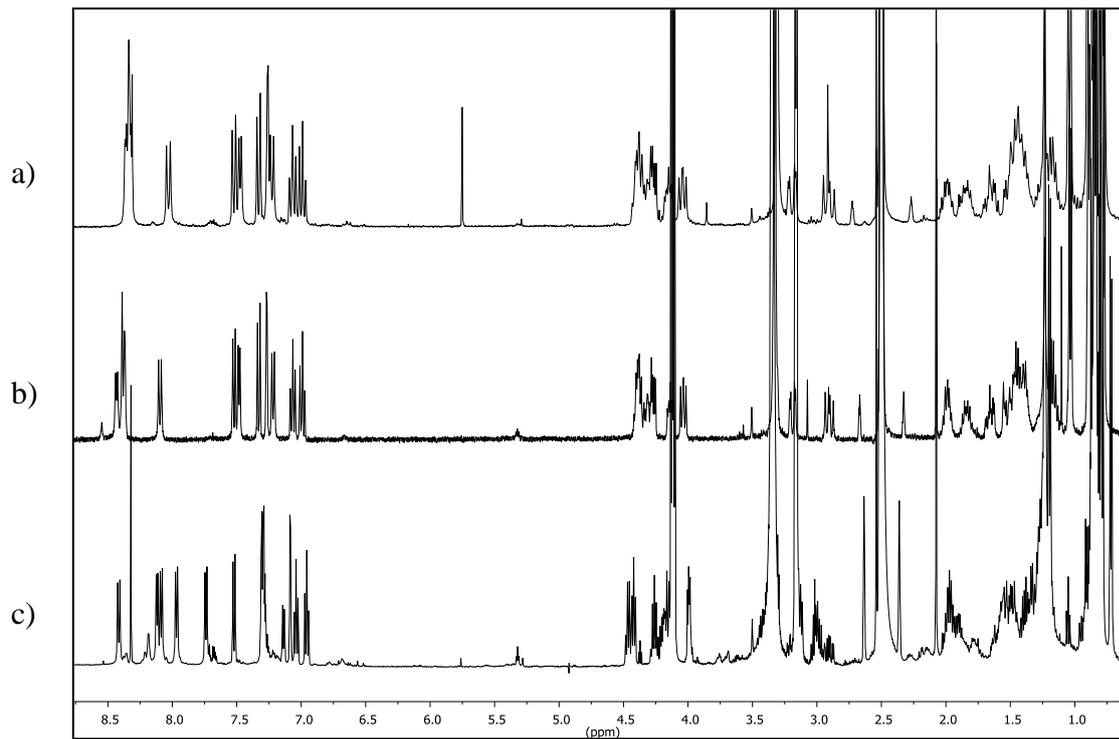


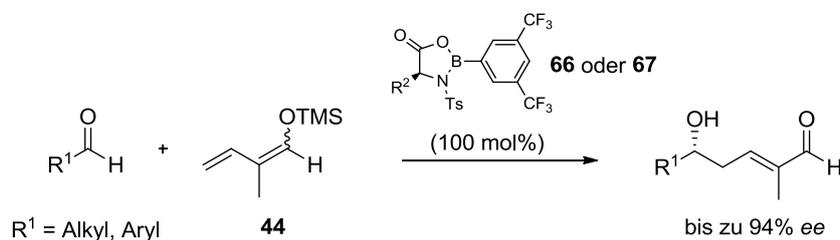
Abbildung 13 Vergleich der NMR-Spektren von a) synthetischem Baceridin **149**, b) authentischem Baceridin und c) Iso-Baceridin **150**.

6 Zusammenfassung und Ausblick

6.1 Studien zur vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion mit Silyldienolethern

Im ersten Teil dieser Arbeit konnte erfolgreich das erste literaturbekannte Protokoll für eine enantioselektive, vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit einem Aldehyd-abgeleiteten Silyldienolether entwickelt werden. Diese Reaktion ermöglicht die enantioselektive Synthese von γ -Hydroxy- α,β -ungesättigten Aldehyden in nur einem Schritt und bietet somit einen raschen Zugang zu den α -verzweigten Aldehyden, welche als Substrate für die ebenfalls in der Arbeitsgruppe KALESSE entwickelte asymmetrische intramolekulare Protonierung von Aldehydenolaten dienen. Die Kombination dieser beiden Reaktionen stellt ein elegantes Werkzeug zum raschen Aufbau von Polyketidfragmenten dar.

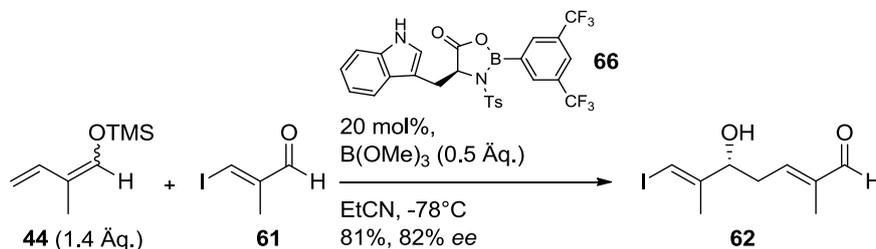
Als Ausgangspunkt der Optimierungsstudien, welche mit dem für die Synthese des Naturstoffs Angiolam A (**46**) benötigten Aldehyd **61** durchgeführt wurden, dienten Vorarbeiten aus der Arbeitsgruppe KALESSE von Dr. SERKAN SIMSEK. Als Lewis-Säuren wurden von *N*-Tosyl-Aminosäuren abgeleitete chirale Oxazaborolidinone verwendet. Es zeigte sich, dass mit den von YAMAMOTO erstmals vorgestellten modifizierten Oxazaborolidinonen die besten Ergebnisse erzielt werden konnten. Beim Screening verschiedener Aldehyde wies die von *N*-Tos-Tryptophan abgeleitete Lewis-Säure **66** das breiteste Substratspektrum auf und es konnten mit aliphatischen Aldehyden Enantioselektivitäten bis zu 94% *ee* erzielt werden. Auch mit ungesättigten und aromatischen Aldehyden wurden moderate bis gute Selektivitäten erzielt. Die von *N*-Tos-Valin abgeleitete Lewis-Säure **67** lieferte hingegen die besten Selektivitäten mit Aldehyd **61** mit bis zu 91% *ee*. Mit allen anderen getesteten Aldehyden lieferte sie jedoch nur unbefriedigende Ergebnisse.



Schema 47 Enantioselektive VMAR mit Silyldienolethern **44**.

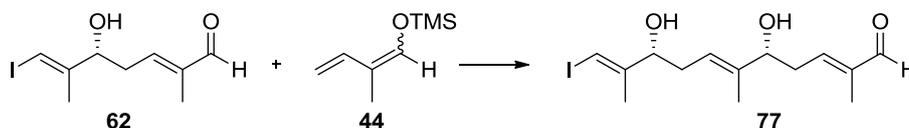
Ein Nachteil des bis hierhin entwickelten Protokolls war es, dass stöchiometrische Mengen der Lewis-Säuren eingesetzt werden mussten. Es wurde vermutet, dass es bei der Reaktion zu einer Art Produktinhibierung kommt. Es wurde daher versucht durch den Einsatz von

Additiven die Lewis-Säure zu regenerieren und auf diese Weise die Katalysatorbeladung zu verringern. Der Einsatz von Trimethylborat als schwache konkurrierende Lewis-Säure brachte den gewünschten Erfolg und ermöglichte eine Reduzierung der Katalysatorbeladung auf bis zu 20 mol%.



Schema 48 Optimierte VMAR mit reduzierter Katalysatorbeladung.

Im Zuge dieser Optimierung wurde auch die Bildung eines Nebenproduktes **77** beobachtet, welches auf eine erneute Addition des Enolethers an das Produktmolekül zurückgeführt werden konnte. In einer kurzen Optimierungsstudie wurde gezeigt, dass durch die Variation der Äquivalente des Silyldienoethers im Verhältnis zum Aldehyd das Produktverhältnis zwischen einfacher- und doppelter Addition beeinflusst werden kann.



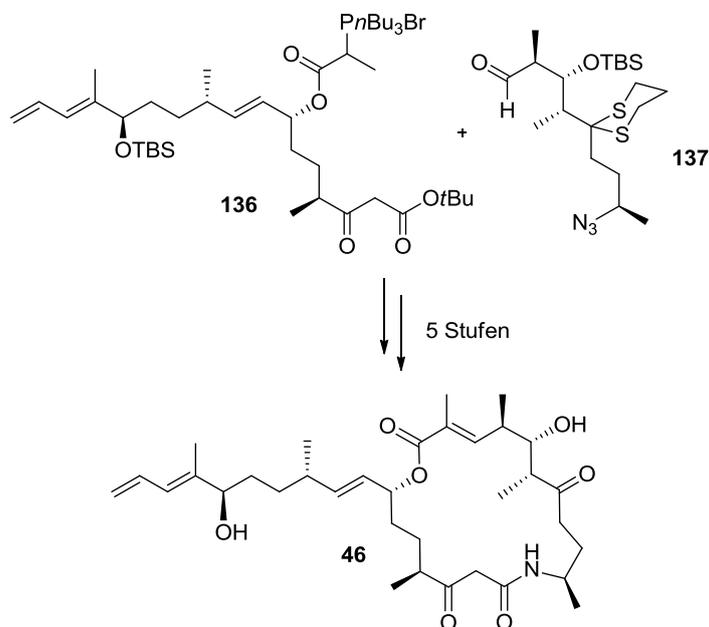
Schema 49 Bildung des Nebenprodukts **77**.

6.2 Totalsynthese von Angiolam A

Im zweiten Teil dieser Arbeit konnte ein totalsynthetischer Zugang zum Naturstoff Angiolam A (**46**) entwickelt werden. Hierbei wurde als Schlüsselschritt die Reaktionsfolge aus der zuvor entwickelten vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion^[78] und asymmetrischer Enolatprotonierung^[24] jeweils zweimal erfolgreich angewendet und somit das große synthetische Potential verdeutlicht.

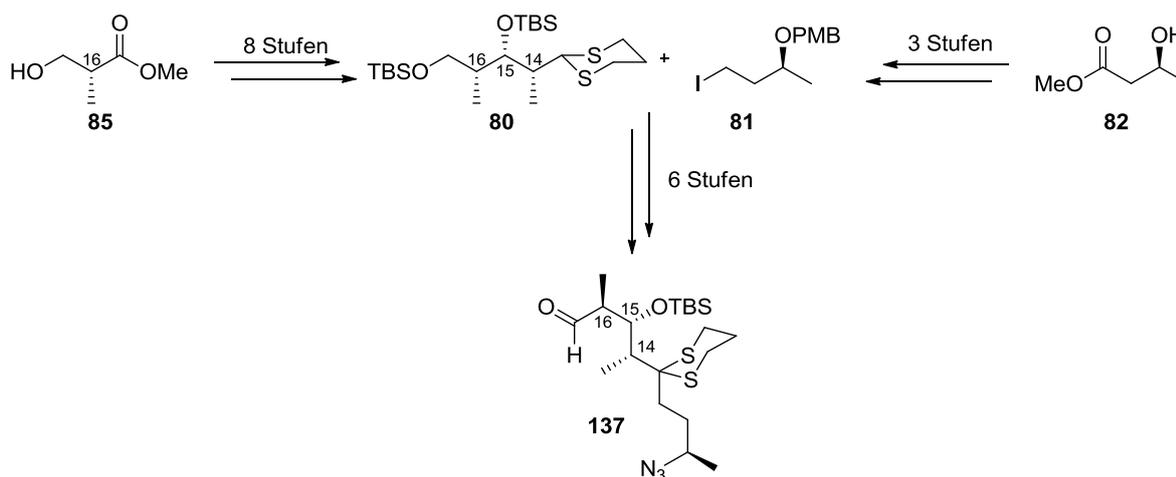
Nachdem ein erster synthetischer Ansatz aufgrund einer Lactolbildung gescheitert war (Abschnitt 4.4), konnte die Synthese auf der in Abschnitt 4.7.1 beschriebenen Retrosynthese basierend in eine nördliche und südliche Hemisphäre **137+136** geteilt werden, welche erfolgreich durch eine WITTIG-Olefinierung verknüpft wurden. Als einer der Schlüsselschritte

gelang die Makrocyclisierung durch das intramolekulare Abfangen eines *in situ* gebildeten Acylketens durch das freie Amin gemäß dem WITZEMAN-Protokoll^[62]. Auf diese Weise war es möglich das β -Keto Amid zu generieren ohne die labile β -Keto Säure freisetzen zu müssen (Schema 50).



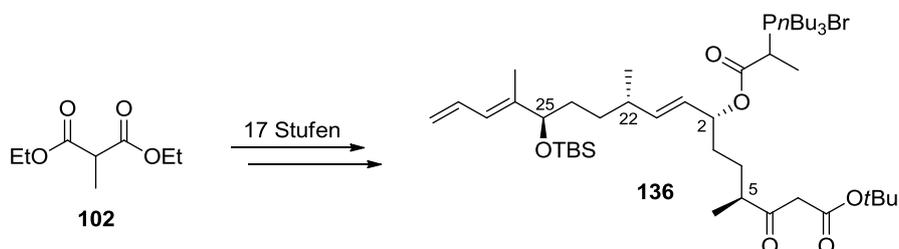
Schema 50 Synthese von Angiolam A (**46**) ausgehend von nördlicher und südlicher Hemisphäre (**137** und **136**).

Der Aufbau der nördlichen Hemisphäre **137** gelang durch die Alkylierung von Dithian **80** mit Iodid **81** in insgesamt 17 Stufen. Die Synthese des Dithians **80** wurde dafür ausgehend von (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester (**85**) in 8 Stufen durchgeführt und umfasste eine EVANS-*syn*-Aldolreaktion zum Aufbau der *all-syn*-Konfiguration der Stereozentren an C14-16. Die Synthese des Iodids **81** war in 3 Stufen ausgehend von (*S*)-3-Hydroxybuttersäuremethylester (**82**) möglich (Schema 51).



Schema 51 Synthese der nördlichen Hemisphäre **137**.

Die Synthese der südlichen Hemisphäre **136** war ausgehend von Diethylmethylmalonat (**102**) in 17 Stufen möglich. Als Schlüsselschritte wurde die Reaktionsfolge aus vinyloger MUKAIYAMA-Aldolreaktion, mit der die Stereozentren an C2 und C25 installiert werden konnten, und asymmetrischer Enolatprotonierung, mit der der Aufbau der Stereozentren an C5 und C22 gelang, jeweils zweimal angewendet. Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Synthese war die selektive Veresterung des sekundären Alkohols an C2 mit 2-Brompropionsäure aus der Lactolform heraus (Schema 52).



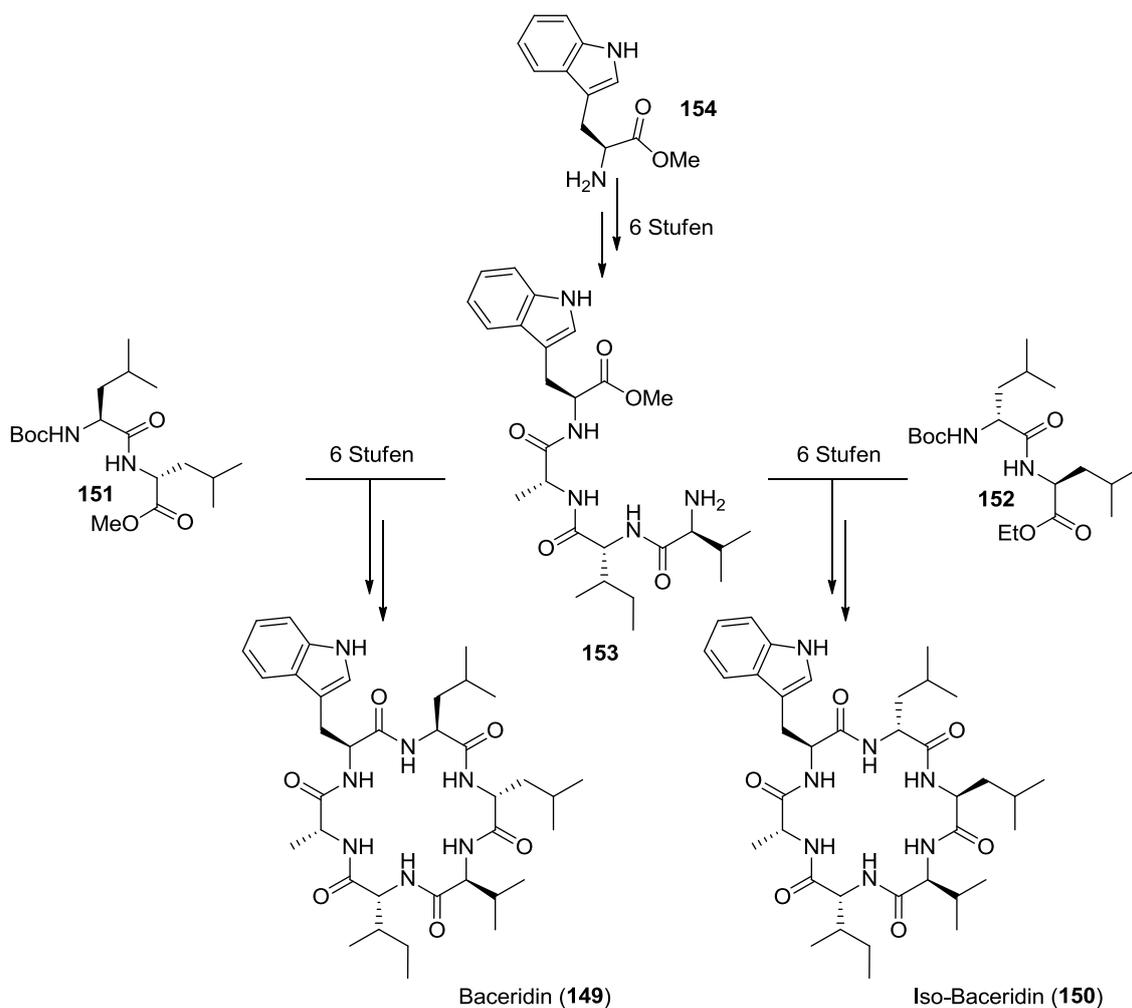
Schema 52 Synthese der südlichen Hemisphäre **136**.

Angiolam A (**46**) konnte somit in insgesamt 39 Syntheseschritten mit einer längsten linearen Sequenz von 23 Stufen dargestellt werden. Nach Abschluss der Synthese wurde durch einen Vergleich der spezifischen Drehwerte der authentischen Probe und des synthetischen Materials gezeigt, dass es sich bei der synthetisierten Verbindung **46** um das Enantiomer vom authentischen Angiolam A (**148**) handelt. Die ursprünglich von HÖFLE *et al.* vorgeschlagene absolute Stereochemie von Angiolam A konnte somit korrigiert werden.

6.3 Totalsynthese von Baceridin

Im Rahmen dieser Arbeit konnte, in Zusammenarbeit mit Dr. CHRISTINE JAHNS, die Totalsynthese zweier Isomere des Naturstoffs Baceridin (**149**) abgeschlossen werden. Durch den Vergleich der so erhaltenen NMR-spektroskopischen Daten mit der authentischen Probe der Verbindung war es möglich, die Struktur zweifelsfrei aufzuklären und als Verbindung **149** zu identifizieren.

Ausgehend von L-Tryptophan-Methylester (**154**) konnte zunächst in sechs Stufen das Tetrapeptid **153** hergestellt werden, welches als Schlüsselbaustein für die Synthesen beider Isomere diente. Dieses konnte mit den Dipeptiden **151** und **152** verknüpft werden, um durch anschließende Makrocyclisierung Zugang zu den beiden gewünschten Isomeren zu erhalten. Die Synthese von Baceridin (**149**) gelang somit in 12 Stufen mit einer längsten linearen Sequenz von 10 Syntheseschritten und einer Gesamtausbeute von 13%. Die Synthese des Baceridin Isomers **150** erfolgte auf analoge Weise mit einer Gesamtausbeute von 10% (Schema 53).



Schema 53 Synthese von Baceridin (**149**) und Iso-Baceridin (**150**).

Im Anschluss an die Synthese wurden biologische Tests durchgeführt, in denen Baceridin (**149**) als potenter Proteasominhibitor identifiziert werden konnte. Derzeit wird in Zusammenarbeit mit dem HZI in Braunschweig an der Herstellung einer Bibliothek von Derivaten des Naturstoffs gearbeitet, um Aktivitätstests durchführen zu können und eventuell pharmakophore Gruppen zu identifizieren.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeines

Bei allen aufgeführten Reaktionen wurde unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet (Stickstoff oder Argon). Bei luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden die Glasgeräte zusätzlich evakuiert und mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. Spritzen wurden vor dem Gebrauch mit Inertgas gespült. Bei allen Reaktionen wurden Magnetrüher verwendet. Alle Reaktionstemperaturen, Raumtemperatur ausgenommen, wurden durch Badtemperaturen eingestellt.

Lösungsmittel wurden wie folgt verwendet:

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

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert.

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

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

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

Propionitril und *Butyronitril* wurden von Aldrich oder Acros kommerziell erworben und über Molsieb (Porengröße 4 Å) getrocknet.

Säulenchromatische Reinigungen wurden mit Kieselgel der Firma Merck (Korngröße: 40-63 µm Durchmesser) unter leichtem Überdruck durchgeführt (Flash-Chromatographie). Säulendurchmesser und Füllhöhe der verwendeten Säulen wurden dem jeweiligen Trennproblem sowie der Menge an Substanz angepasst. Die verwendeten Lösungsmittel sowie deren Mischungsverhältnis sind jeweils angegeben.

Dünnschichtchromatographien wurden mit DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck (Schichtdicke: 0.2 mm) durchgeführt. Die Chromatogramme wurden durch Bestrahlung mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) sichtbar gemacht. Zum Anfärben wurden Anisaldehyd-, Cersulfat- oder Kaliumpermanganat-Tauchreagenzien verwendet und anschließend mit einem Heißluftgebläse entwickelt.

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200, DPX-400, AVANCE-400 sowie DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das jeweils verwendete deuterierte Lösungsmittel ist angegeben. Als interner Standard wurden die durch den Restprotonengehalt des verwendeten Lösungsmittels verursachte Signal verwendet.^[79] Chemische Verschiebungen sind in ppm, die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet:

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

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-400, AVANCE-400 sowie DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das jeweils verwendete deuterierte Lösungsmittel ist angegeben. Als interner Standard wurden die durch den Restprotonengehalt des verwendeten Lösungsmittels verursachte Signal verwendet.^[79] Chemische Verschiebungen sind in ppm angegeben.

Alle Spektren wurden computergestützt mit den Programmen MestReNova der Firma Mestrelab Research S.L. ausgewertet.

Hochaufgelöste **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).

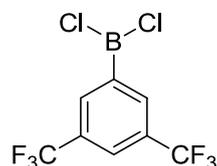
Die **Drehwerte [α]** wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Es wurde bei 23 °C mit absolutem Chloroform oder Methanol der Firma Acros bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm (Natrium D-Linie) in einer 1 mL Quarzglaszelle gemessen. Die Drehwerte [α] sind in Grad [mL / (g·dm)] und die Konzentration *c* in [g / 100 mL] angegeben.

Chirale **GC-Experimente** wurden an einem Gaschromatographen des Typs HP 5890-II (Hewlett-Packard) mit einem Flammenionisationsdetektor (FID) und Wasserstoff als Trägergas im "Constant flow" Modus durchgeführt. Eine Hydrodex-® PM Kapillarsäule (50 m, 0.25 mm, 723370, Macherey-Nagel) wurde zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen verwendet. Die verwendeten Temperaturgradienten und Retentionszeiten sind beim jeweiligen Experiment angegeben.

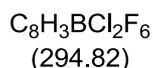
7.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3

7.2.1 Reagenzien

Bordirchlorid **64**

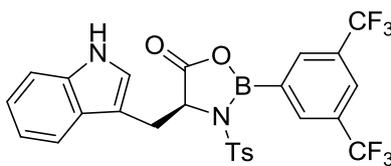


64

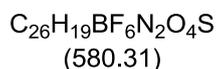


3,5-Bis(trifluormethyl)-phenylboronsäure (**65**) (7.00 g, 23.5 mmol, 1 Äq.) wird in Benzol (40 mL) gelöst und für 20 h bei gleichzeitiger Entfernung des entstehenden Wassers (Calciumhydrid in Soxhlet Extraktionshülse) refluxiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Bortrichlorid (1 M in Hexan, 47 mL, 47.0 mmol, 2 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 12 h refluxiert, wobei sich der Feststoff langsam löst. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und durch Destillation des Rohprodukts (Sdp. 65 °C, 10 mbar) Bordirchlorid **64** (2.86 g, 9.69 mmol, 41%) als farblose Flüssigkeit erhalten. Bordirchlorid **64** ist extrem feuchtigkeitsempfindlich, kann jedoch unter Schutzgas einige Wochen im Kühlschrank aufbewahrt und ohne weitere Charakterisierung für weitere Reaktionen verwendet werden.^[80]

Oxazaborolidinon **66**

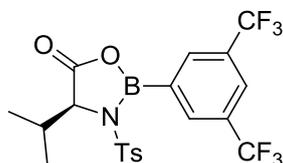


66



Zu einer Suspension von *N*-Ts-*L*-Tryptophan^[39] (1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.1 M) wird bei Raumtemperatur Bordichlorid **64** (1.0 Äq.) gegeben und die entstehende Lösung für 60 min gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene weiße Feststoff 30 min unter vermindertem Druck getrocknet. Oxazaborolidinon **66** wird in Propionitril oder Butyronitril (siehe Methode I oder II, Abschnitt 3.2) gelöst und ohne weitere Aufarbeitung für die VMAR verwendet.

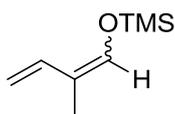
Darstellung von Oxazaborolidinon **67**



67



Zu einer Suspension von *N*-Ts-*L*-Valin^[39] (1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.1 M) wird bei Raumtemperatur Bordichlorid **64** (1.0 Äq.) gegeben und die entstehende Lösung für 60 min gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene weiße Feststoff 30 min unter vermindertem Druck getrocknet. Oxazaborolidinon **67** wird in Propionitril oder Butyronitril (siehe Methode I oder II, Abschnitt 3.2) gelöst und ohne weitere Aufarbeitung für die VMAR verwendet.

Silyldienolether 44**44** $C_8H_{16}OSi$
(156.30)

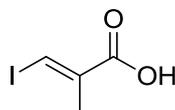
Eine Suspension von Zinkchlorid (1.36 g, 9.99 mmol, 0.1 Äq.) in Triethylamin (18 mL) wird mit einer Lösung von Tiglinaldehyd (**114**) (9.64 mL, 8.40 g, 99.9 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (60 mL) versetzt, wobei das Zinkchlorid in Lösung geht. Frisch destilliertes Trimethylsilylchlorid (15.2 mL, 13.0 g, 119.9 mmol, 1.2 Äq.) wird über 60 min zur Reaktionslösung gegeben und anschließend über Nacht bei 35 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diethylether (100 mL) versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mit Petrolether (100 mL) versetzt und erneut filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und durch Destillation (Sdp. 50 °C / 20 mbar) Enolether **44** (10.8 g, 68.9 mmol, 69%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.40 (dd, $J = 1.2, 0.6$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 17.2, 10.7$ Hz, 1H), 4.99 (ddd, $J = 17.2, 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 10.7, 1.1$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 0.21 (s, 9H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[81]

7.2.2 Darstellung der Substrate für die vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion

Säure **104**

**104**

C₄H₅IO₂
(211.99)

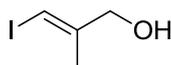
Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 0.552 g, 13.8 mmol, 1.2 Äq.) in Diethylether (20 mL) wird über 60 min Diethylmethylmalonat (**102**) (2.00 g, 11.5 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Die entstehende Suspension wird für 2.5 h refluxiert, anschließend abgekühlt und mit Iodoform (4.52 g, 11.5 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird erneut 15 h refluxiert und dann auf 0 °C abgekühlt, vorsichtig mit Salzsäure (10%, 6 mL) versetzt und für 20 min gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird anschließend in Petrolether (10 mL) aufgenommen und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wird erneut unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in einer Mischung aus Ethanol (15 mL) und Wasser (5 mL) aufgenommen. Zu der Lösung wird Kaliumhydroxid (1.61 g, 28.7 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung anschließend für 16 h refluxiert. Der Großteil des Lösungsmittels wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in gesättigter wässriger K₂CO₃-Lösung (15 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x5 mL) gewaschen und die organischen Phasen verworfen. Die Lösung wird dann vorsichtig mit halbkonzentrierter Salzsäure (8M, 10 mL) angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert (5x15 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (10% EtOAc/PE, 1% AcOH) des Rohprodukts wird Säure **104** (1.06 g, 5.0 mmol, 43% über zwei Stufen) als hellgelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.11 (10% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.58 (s, 1H), 8.03 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.0, 139.1, 102.1, 20.0$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[48]

Alkohol **165****165**C₄H₇IO
(198.00)

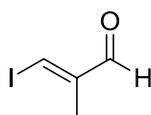
Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (189 mg, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (10 ml) wird bei 0 °C langsam eine Lösung von Carbonsäure **104** (1.06 g, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (5 mL) gegeben. Es wird auf RT erwärmt und weitere 3 h gerührt. Nach vollständigem Verbrauch des Startmaterials wird langsam gesättigte wässrige NaSO₄-Lösung (4.5 mL) zugegeben, um überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zu zerstören. Methyl-*tert*-butylether (4 mL) und Schwefelsäure (2M, 7 mL) werden zur Reaktionslösung gegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) gewaschen und über NaSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und durch anschließende säulenchromatographische Reinigung (20% EtOAc/PE) Alkohol **165** (621 mg, 3.1 mmol, 63%) erhalten.

$R_f = 0.34$ (20% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) $\delta = 5.96$ (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.49 (bs, 2H), 1.55-1.53 (m, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 147.6, 128.1, 77.1, 66.8, 21.2 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[48]

Aldehyd 61**61**C₄H₅IO
(195.99)

Zu einer Lösung von Alkohol **165** (621 mg, 3.14 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (12 mL) wird in einer Portion aktiviertes Mangandioxid (2.73 g, 31.4 mmol, 10 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung über Nacht gerührt. Zum Entfernen der Mangansalze wird die Lösung durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **61** (614 mg, 3.13 mmol, quant.) wird als gelbes Öl erhalten und kann ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Reaktion eingesetzt werden.

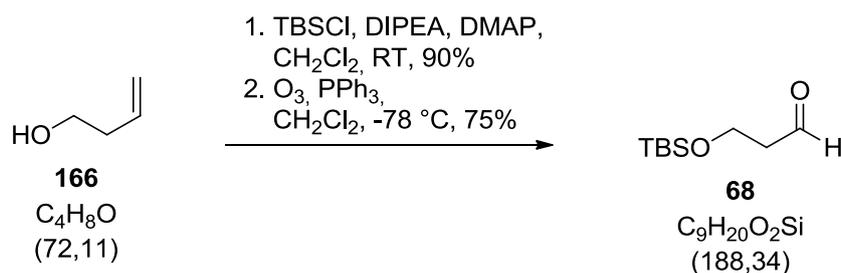
R_f = 0.52 (10% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 8.85 (s, 1H), 6.68 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H) ppm;

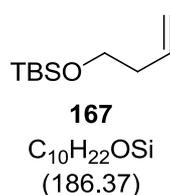
¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 188.2, 150.6, 128.1, 108.5, 16.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[48]

Schema zur Darstellung von Aldehyd 68



Silylether 167



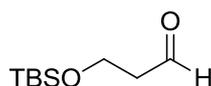
Eine Lösung von Homoallylalkohol (**166**) (750 mg, 10.4 mmol, 1 Äq.) in Dichlormethan (22 mL) wird nacheinander mit Diisopropylamin (2.80 mL, 2.02 g, 15.6 mmol, 1.5 Äq.), DMAP (1.02 g, 8.3 mmol, 0.8 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (2.04 g, 13.5 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Petrolether (60 mL) versetzt und mit pH=7 Phosphatpufferlösung (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Petrolether (3x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (1% Et₂O/PE) der Silylether **167** (1750 mg, 9.40 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.27$ (1% Et₂O/PE)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H), 5.10 – 4.99 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.27 (qt, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 116.4, 63.0, 37.6, 26.1, 18.5, -5.1 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[82]

Aldehyd **68****68**C₉H₂₀O₂Si

(188.34)

Eine Lösung des Silylethers **167** (1.73 g, 9.30 mmol, 1 Äq.) in Dichlormethan (9 mL) und Methanol (9 mL) wird auf -78 °C abgekühlt und Ozon solange durchgeleitet bis eine leichte Blaufärbung zu erkennen ist (ca. 20 min). Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Triphenylphosphin (4.87 g, 18.6 mmol, 2 Äq.) versetzt und solange langsam Dichlormethan zugegeben, bis das gesamt Triphenylphosphin in Lösung gegangen ist. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Anschließend wird wässrige gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (5% Et₂O/PE) wird Aldehyd **68** (1.31 g, 7.00 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten.

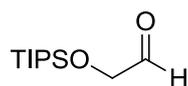
R_f = 0.23 (5% Et₂O/PE);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (td, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202.2, 57.6, 46.7, 26.0, 18.4, -5.3 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[82]

Aldehyd 168



168

$C_{11}H_{24}O_2Si$

(216.39)

Die Darstellung von Aldehyd erfolgte in Analogie zu der von Aldehyd **68**, ausgehend von 2-Buten-1,4-diol. Durch säulenchromatographische Reinigung wird Aldehyd **168** (2.20 g, 10.2 mmol, 93% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.38$ (10% Et_2O/PE);

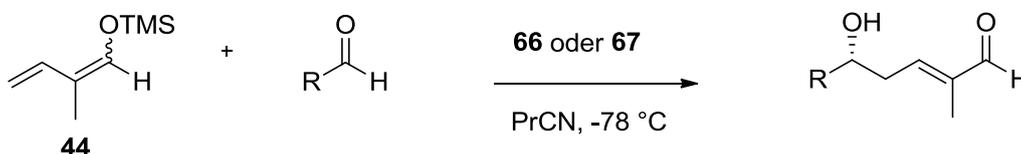
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 1.11 – 1.04 (m, 21H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 203.2, 69.9, 18.0, 12.0 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[83]

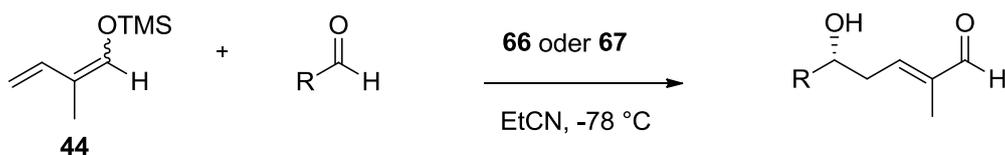
7.2.3 Durchführung der vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion

Methode I



Eine Lösung von **66** oder **67** (0.10 mmol, 1.0 Äq.) in Butyronitril (0.4 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit einer Lösung des Aldehyds (0.10 mmol, 1.0 Äq.) in Butyronitril (0.2 mL) versetzt. Nach vollendeter Zugabe wird sofort eine Lösung von Enolether **44** (26 μL , 22 mg, 0.14 mmol, 1.4 Äq.) in Butyronitril (0.2 mL) über 5 min zur Reaktionslösung gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet. Nach vollständigem Verbrauch des Startmaterials wird die Reaktionslösung mit einer Mischung aus Tetrahydrofuran (2.5 mL), Wasser (0.5 mL) und Salzsäure (2 M, 0.1 mL) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und für 20 min gerührt. Anschließend wird mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) neutralisiert und mit Methyl-*tert*-butylether (3x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (für weitere Details siehe jeweilige Verbindung) wird der entsprechende γ -Hydroxy- α,β -ungesättigte Aldehyd erhalten.

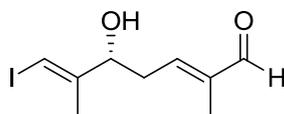
Methode II



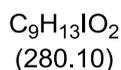
Eine Lösung von **66** oder **67** (0.14 mmol, 1.4 Äq.) in Propionitril (0.4 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit einer Lösung des Enoethers **44** (26 μL , 22 mg, 0.14 mmol, 1.4 Äq.) in Propionitril (0.2 mL) versetzt. Nach vollendeter Zugabe wird sofort eine Lösung des Aldehyds (0.10 mmol, 1.0 Äq.) in Propionitril (0.2 mL) mit einer Spritzenpumpe über 10 min zur Reaktionslösung gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet. Nach vollständigem Verbrauch des Startmaterials wird die Reaktionslösung mit einer Mischung aus Tetrahydrofuran (2.5 mL), Wasser (0.5 mL) und Salzsäure (2 M, 0.1 mL) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und für 20 min gerührt. Anschließend wird mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) neutralisiert und mit Methyl-*tert*-butylether (3x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (für weitere Details siehe jeweilige Verbindung) wird der entsprechende γ -Hydroxy- α,β -ungesättigte Aldehyd erhalten.

7.2.4 Produkte der vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion

Aldehyd **62**



62



Die Darstellung erfolgte mittels Methode I unter Verwendung von Oxazaborolidinon **67**. Durch säulenchromatographische Reinigung (25% EtOAc/PE) wird Aldehyd **62** (19 mg, 0.07 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss beträgt 91% *ee* und wurde durch chirale GC mit einer Hydrodex®-PM Kapillarsäule (100-200 °C, 1 °C/min) durch Vergleich der Signale bei 82.9 min und 83.5 min bestimmt. Die Darstellung einer racemischen Vergleichsprobe erfolgte unter Verwendung von $BF_3 \cdot OEt_2$ als Lewis-Säure.

$[\alpha]_D^{20} = +3.8$ ($c = 0.4$, $CHCl_3$);

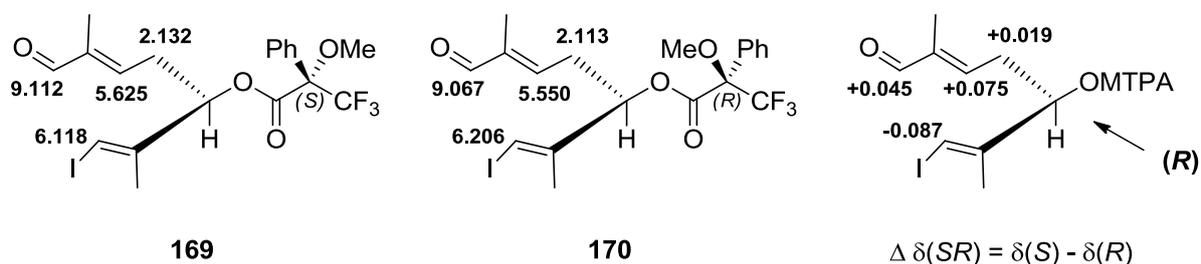
$R_f = 0.27$ (30% EtOAc/PE);

1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 9.21 (s, 1H), 5.97 – 5.95 (m, 1H), 5.95 – 5.89 (m, 1H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 2.06 – 1.86 (m, 2H), 1.60 – 1.51 (m, 6H) ppm;

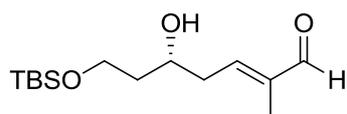
^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 193.8, 149.4, 148.2, 141.1, 78.9, 75.0, 34.4, 19.9, 9.4 ppm;

APCI-HRMS: $C_9H_{13}O_2ICl$ $[M+Cl]^-$ berechnet: 314.9649, gefunden: 314.9655.

Bestimmung der absoluten Stereochemie von Aldehyd **62**



Zur Bestimmung der absoluten Stereochemie von Aldehyd **62**, der durch die Verwendung von *N*-Ts-*L*-Tryptophan erhalten wurde, wurden die (*S*)- und (*R*)-MOSHER-Ester **169+170** hergestellt. Der Unterschied der chemischen Verschiebungen im 1H -NMR Spektrum stimmt mit der (*R*)-Konfiguration des Stereozentrums überein.

Aldehyd **69****69**C₁₄H₂₈O₃Si
(272.46)

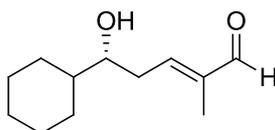
Die Darstellung erfolgte mittels Methode II unter Verwendung von Oxazaborolidinon **66**. Durch säulenchromatographische Reinigung (25% EtOAc/PE) wird Aldehyd **69** (19 mg, 0.068 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss beträgt 84% *ee* und wurde durch chirale GC mit einer Hydrodex®-PM Kapillarsäule (50-200 °C, 2.0 °C/min) durch Vergleich der Signale bei 64.3 min und 64.8 min bestimmt. Die Darstellung einer racemischen Vergleichsprobe erfolgte unter Verwendung von BF₃·OEt₂ als Lewis-Säure.

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.8$ ($c = 0.8$, CHCl₃); $R_f = 0.24$ (30% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 6.65 (tq, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.18 – 3.72 (m, 3H), 2.63 – 2.45 (m, 2H), 1.87 – 1.58 (m, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.4, 150.8, 140.8, 71.6, 63.0, 38.0, 37.1, 26.0, 18.2, 9.6, -5.4, -5.5 ppm;

ESI-HRMS: C₁₄H₂₈O₃SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 295.1705, gefunden: 295.1702.

Aldehyd **70****70**C₁₂H₂₀O₂
(196.29)

Die Darstellung erfolgte mittels Methode II unter Verwendung von Oxazaborolidinon **66**. Durch säulenchromatographische Reinigung (25% EtOAc/PE) wird Aldehyd **70** (13 mg, 0.067 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss beträgt 94% *ee* und wurde bestimmt durch ¹H-NMR Analyse der MOSHER-Ester durch Vergleich der Singulets bei 9.34 ppm (Nebenprodukt) und 9.23 ppm (Hauptprodukt). Die Darstellung einer racemischen Vergleichsprobe erfolgte unter Verwendung von BF₃·OEt₂ als Lewis-Säure.

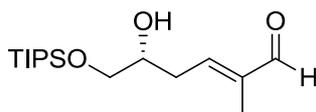
[α]_D²⁰ = +18.7 (c = 1.0, CHCl₃);

R_f = 0.30 (30% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 6.65 (td, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 8.2, 5.8, 4.1 Hz, 1H), 2.63 – 2.38 (m, 2H), 1.95 – 1.62 (m, 7H), 1.47 – 0.94 (m, 7H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 151.5, 140.9, 75.4, 43.8, 34.0, 29.3, 28.1, 26.5, 26.3, 26.1, 9.6 ppm;

ESI-HRMS: C₁₄H₂₈O₃SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 295.1705, gefunden: 295.1702.

Aldehyd **71****71**C₁₆H₃₂O₃Si
(300.51)

Die Darstellung erfolgt mittels Methode II unter Verwendung von Oxazaborolidinon **66**. Durch säulenchromatographische Reinigung (25% EtOAc/PE) wird Aldehyd **71** (18 mg, 0.061 mmol, 61%) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss beträgt 92% *ee* und wurde durch chirale GC mit einer Hydrodex®-PM Kapillarsäule (75-200 °C, 2.0 °C/min) durch Vergleich der Peaks bei 58.6 min und 59.0 min bestimmt. Die Darstellung einer racemischen Vergleichsprobe erfolgte unter Verwendung von BF₃·OEt₂ als Lewis-Säure.

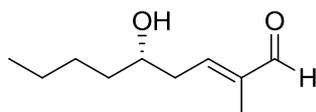
 $[\alpha]_D^{20} = +5.2$ (c = 0.9, CHCl₃); $R_f = 0.29$ (30% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 6.64 (td, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 3.88 (qd, *J* = 6.5, 3.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 9.8, 3.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.8, 6.8 Hz, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.19 – 1.02 (m, 21H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.2, 150.2, 141.0, 71.0, 67.1, 32.8, 18.1, 12.03, 9.6 ppm;

ESI-HRMS: C₁₆H₃₂O₃SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 323.2018, gefunden: 323.2015.

Aldehyd 72



72

$C_{10}H_{18}O_2$
(170.25)

Die Darstellung erfolgt mittels Methode II unter Verwendung von Oxazaborolidinon **66**. Durch säulenchromatographische Reinigung (25% EtOAc/PE) wird Aldehyd **72** (12 mg, 0.068 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss beträgt 88% *ee* und wurde durch chirale GC mit einer Hydrodex®-PM Kapillarsäule (100-125 °C, 0.2 °C/min) durch Vergleich der Peaks bei 100.4 min und 102.3 min bestimmt. Die Darstellung einer racemischen Vergleichsprobe erfolgte unter Verwendung von $BF_3 \cdot OEt_2$ als Lewis-Säure.

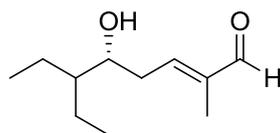
$[\alpha]_D^{20} = -1.4$ ($c = 0.6$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.34$ (30% EtOAc/PE);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (s, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 2.66 – 2.40 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.56 – 1.19 (m, 6H), 0.91 (m, 3H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 195.3, 150.6, 141.1, 71.1, 37.3, 37.0, 27.9, 22.8, 14.2, 9.6 ppm;

ESI-HRMS: $C_{10}H_{18}O_2Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 193.1204, gefunden: 193.1203.

Aldehyd **73****73** $C_{11}H_{20}O_2$
(184.28)

Die Darstellung erfolgt mittels Methode II unter Verwendung von Oxazaborolidinon **66**. Durch säulenchromatographische Reinigung (25% EtOAc/PE) wird Aldehyd **73** (10 mg, 0.052 mmol, 52%) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss beträgt 87% *ee* und wurde durch chirale GC mit einer Hydrodex®-PM Kapillarsäule (100-160 °C, 0.5 °C/min) durch Vergleich der Peaks bei 70.1 min und 71.1 min bestimmt. Die Darstellung einer racemischen Vergleichsprobe erfolgte unter Verwendung von $BF_3 \cdot OEt_2$ als Lewis-Säure.

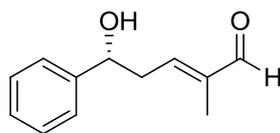
$[\alpha]_D^{20} = +21.3$ ($c = 0.7$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.32$ (30% EtOAc/PE);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (s, 1H), 6.65 (td, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.84 (td, $J = 6.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.55 – 2.48 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.53 – 1.20 (m, 5H), 0.93 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 6H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 195.3, 151.7, 140.9, 77.2, 72.5, 46.9, 33.9, 22.1, 21.3, 11.8, 9.6 ppm;

ESI-HRMS: $C_{11}H_{20}O_2Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 207.1361, gefunden: 207.1361.

Aldehyd **74****74** $C_{12}H_{14}O_2$
(190.24)

Die Darstellung erfolgt mittels Methode I unter Verwendung von Oxazaborolidinon **66**. Durch säulenchromatographische Reinigung (25% EtOAc/PE) wird Aldehyd **74** (17 mg, 0.089 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss beträgt 50% *ee* und wurde durch chirale GC mit einer Hydrodex®-PM Kapillarsäule (75-200 °C, 2.0 °C/min) durch Vergleich der Peaks bei 54.7 min und 55.0 min bestimmt. Die Darstellung einer racemischen Vergleichsprobe erfolgte unter Verwendung von $BF_3 \cdot OEt_2$ als Lewis-Säure.

$[\alpha]_D^{20} = -14.9$ ($c = 1.3$, $CHCl_3$);

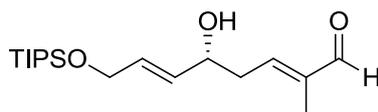
$R_f = 0.28$ (30% EtOAc/PE);

1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 9.25 (s, 1H), 7.27 – 7.09 (m, 5H), 6.12 (tq, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 7.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.52 – 2.19 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.43 (bs, 1H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 195.3, 149.8, 143.5, 141.3, 128.9, 128.3, 125.8, 73.4, 38.6, 9.5 ppm;

ESI-HRMS: $C_{12}H_{14}O_2Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 213.0891, gefunden: 213.0890.

Aldehyd 75



75

$C_{18}H_{34}O_3Si$
(326.55)

Die Darstellung erfolgt mittels Methode II unter Verwendung von Oxazaborolidinon **66**. Durch säulenchromatographische Reinigung (25% EtOAc/PE) wird Aldehyd **75** (18 mg, 0.054 mmol, 54%) als farbloses Öl und als 1:1 Gemisch der Enantiomere erhalten.

$R_f = 0.36$ (30% EtOAc/PE);

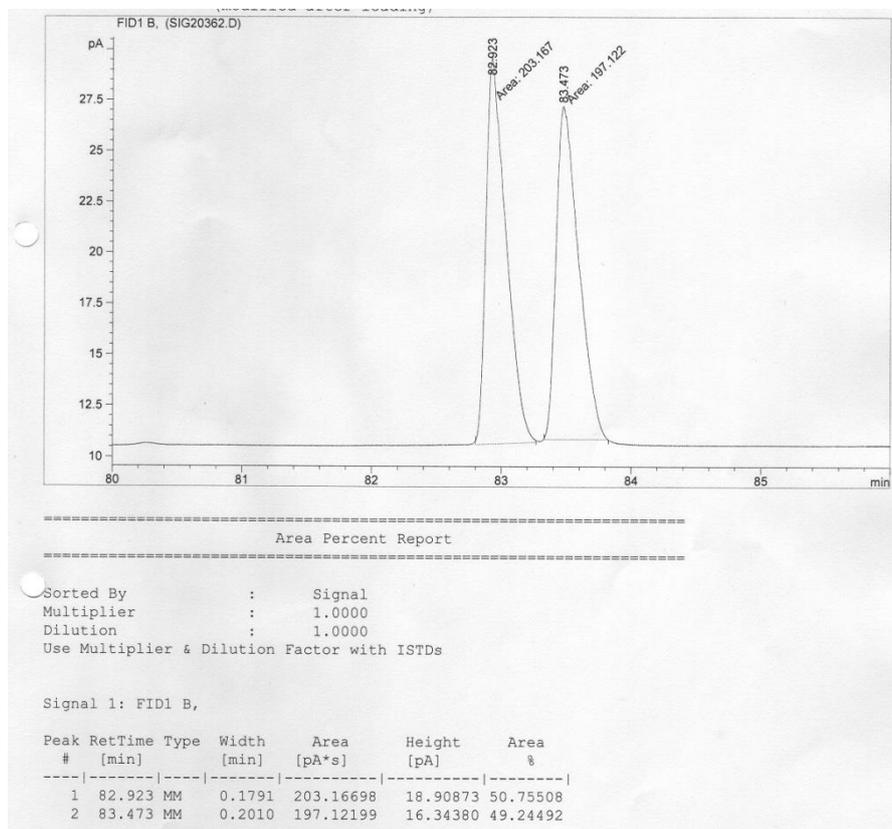
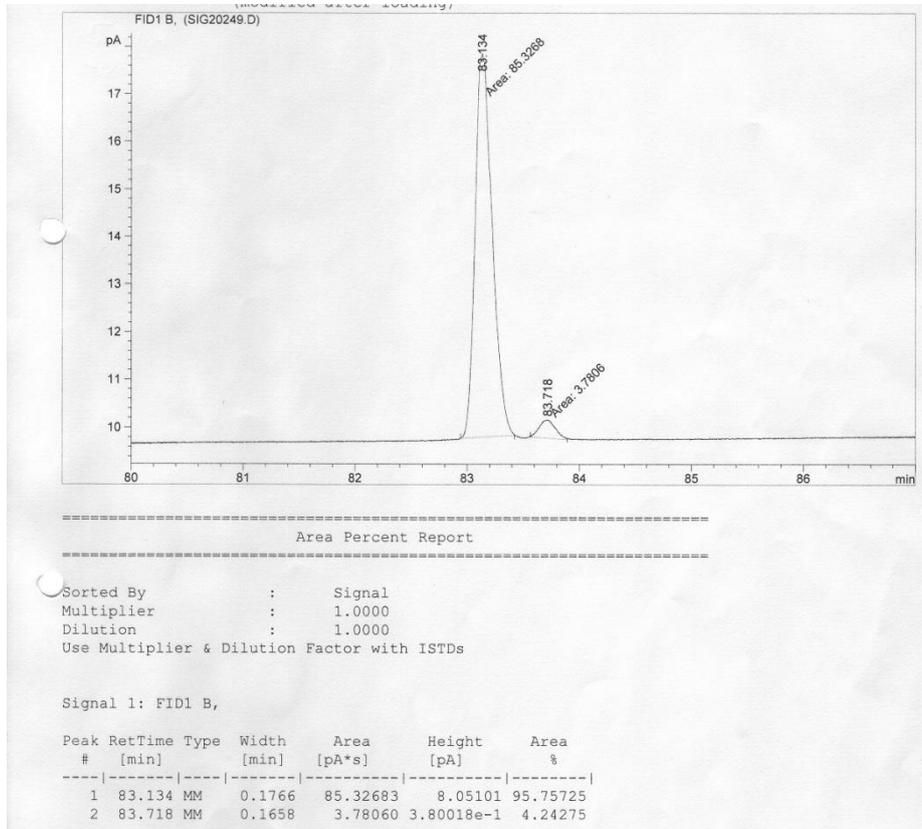
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (s, 1H), 6.58 (td, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.12 – 1.02 (m, 21H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 195.3, 149.8, 141.1, 131.8, 131.0, 77.2, 71.4, 63.0, 36.8, 18.1, 12.1, 9.6 ppm;

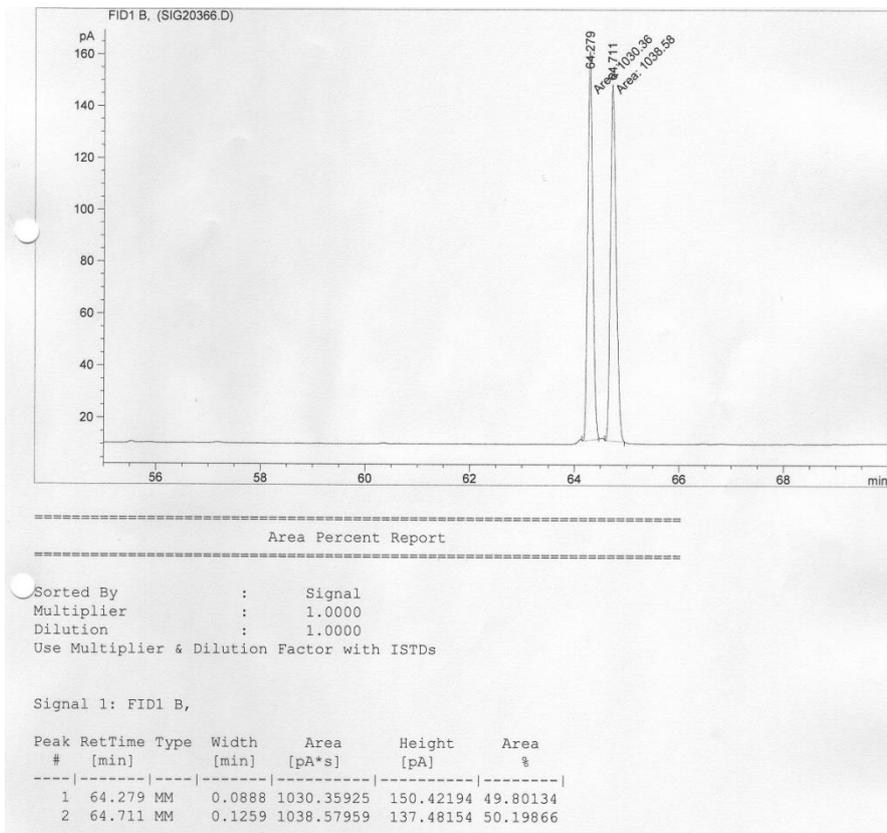
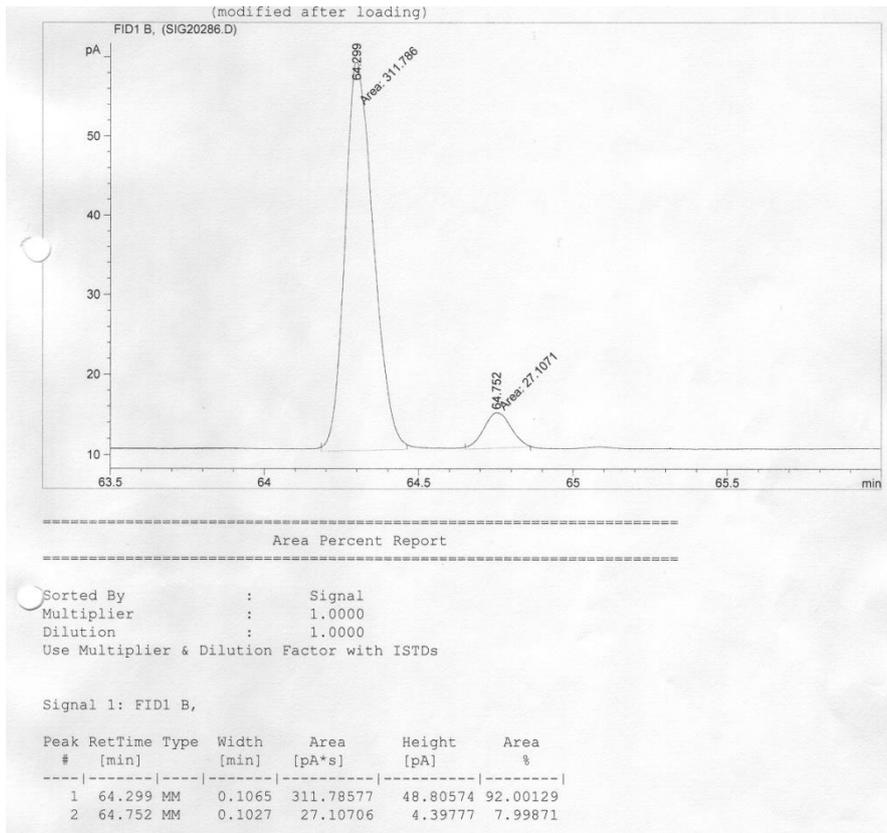
ESI-HRMS: $C_{18}H_{34}O_3SiNa$ $[M+Na]^+$ berechnet: 349.2175, gefunden: 349.2179.

7.2.5 Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der VMAR-Produkte

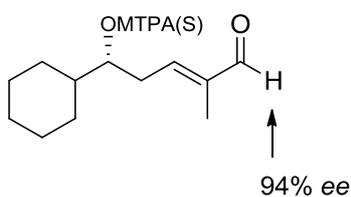
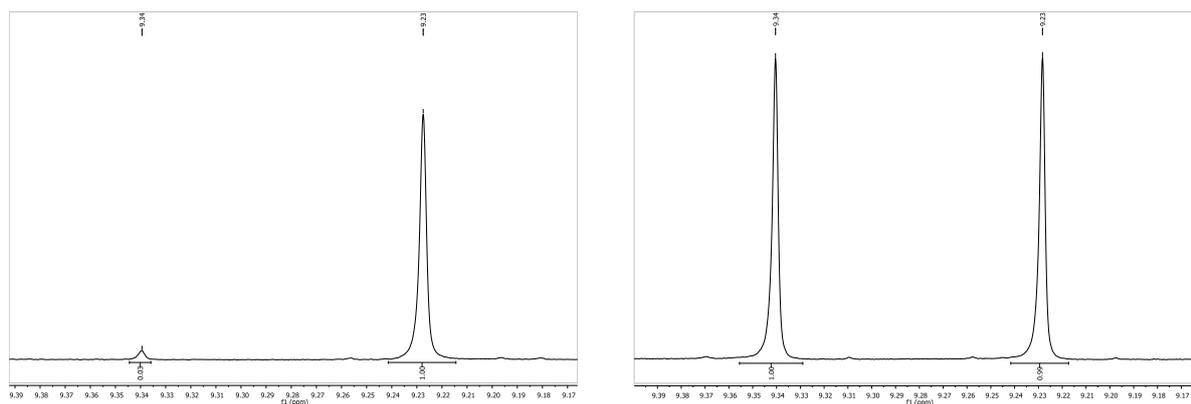
Aldehyd 62



Aldehyd 69

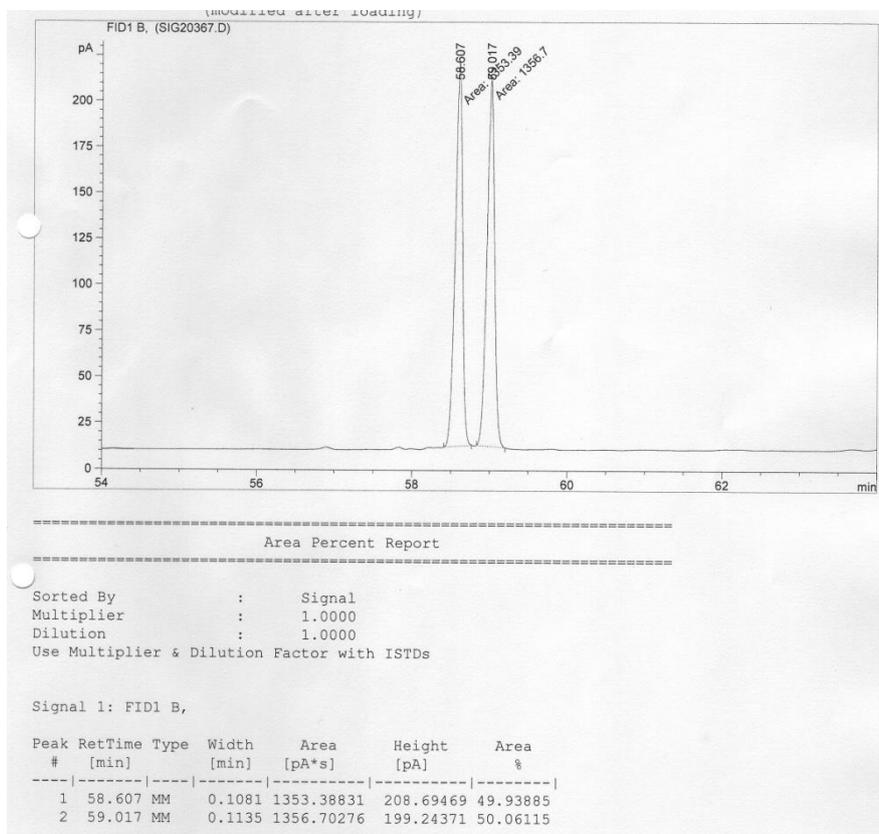
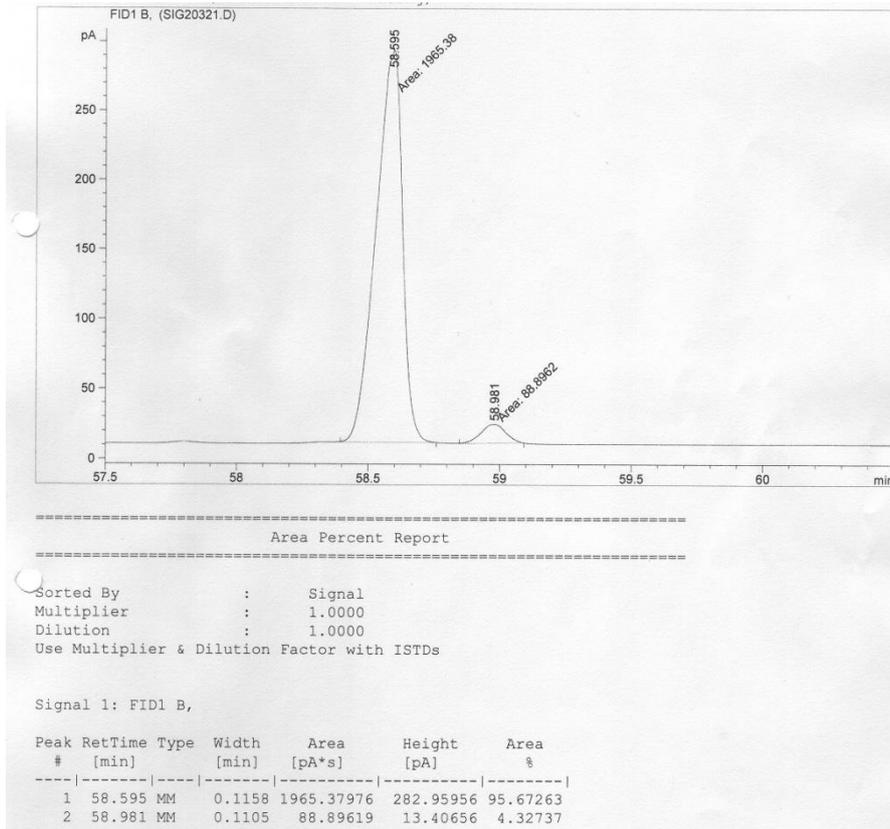


Aldehyde 70

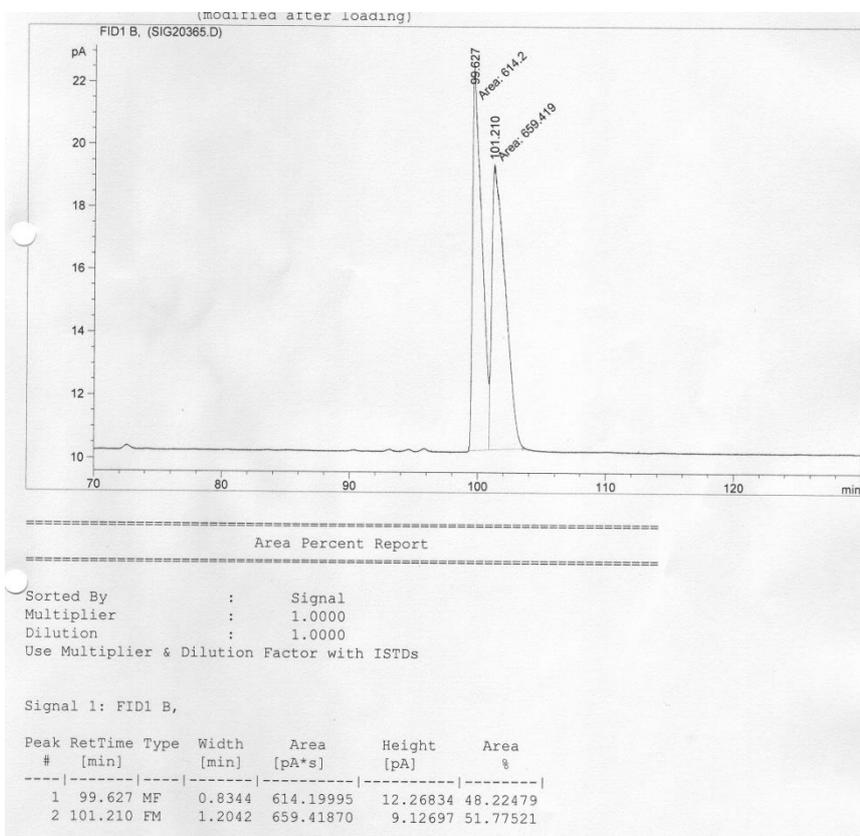
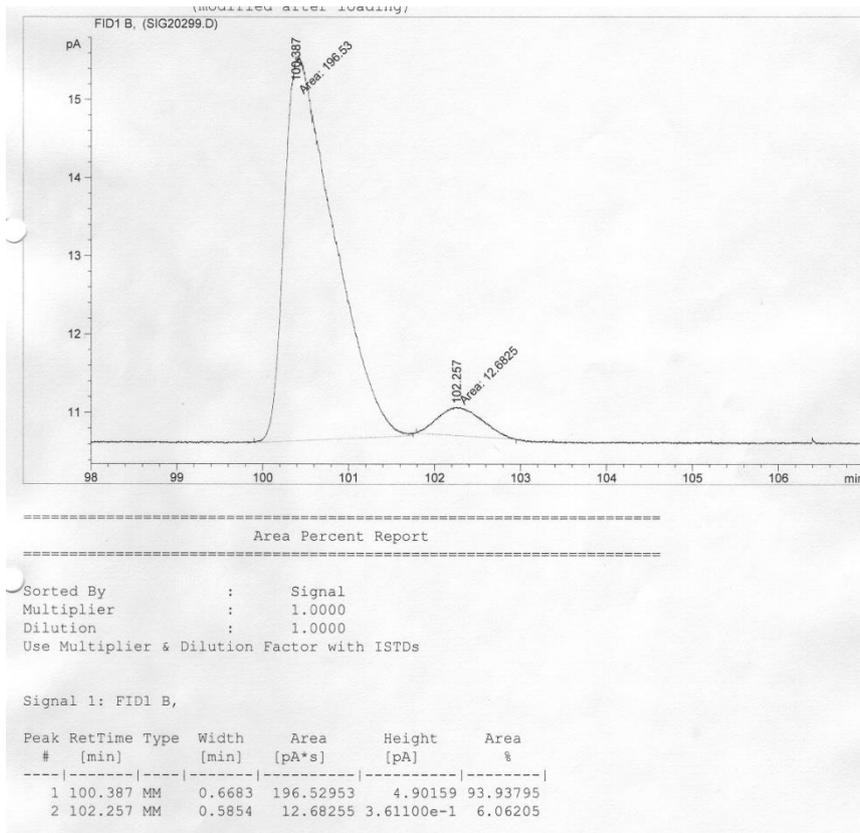


Der Enantiomerenüberschuss von Aldehyd **70** wurde durch die Synthese des (*S*)-MOSHER-Esters und den Vergleich der Singulettts bei 9.34 ppm und 9.23 ppm (Hauptisomer) im ^1H -NMR Spektrum mit einer racemischen Probe bestimmt und beträgt 94% *ee*.

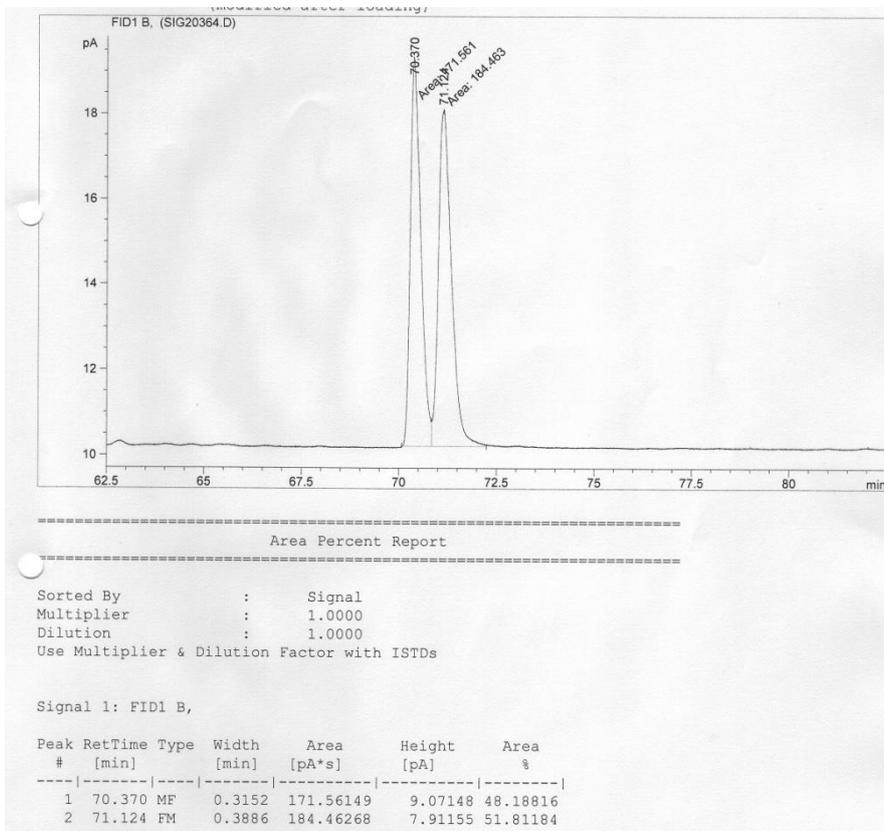
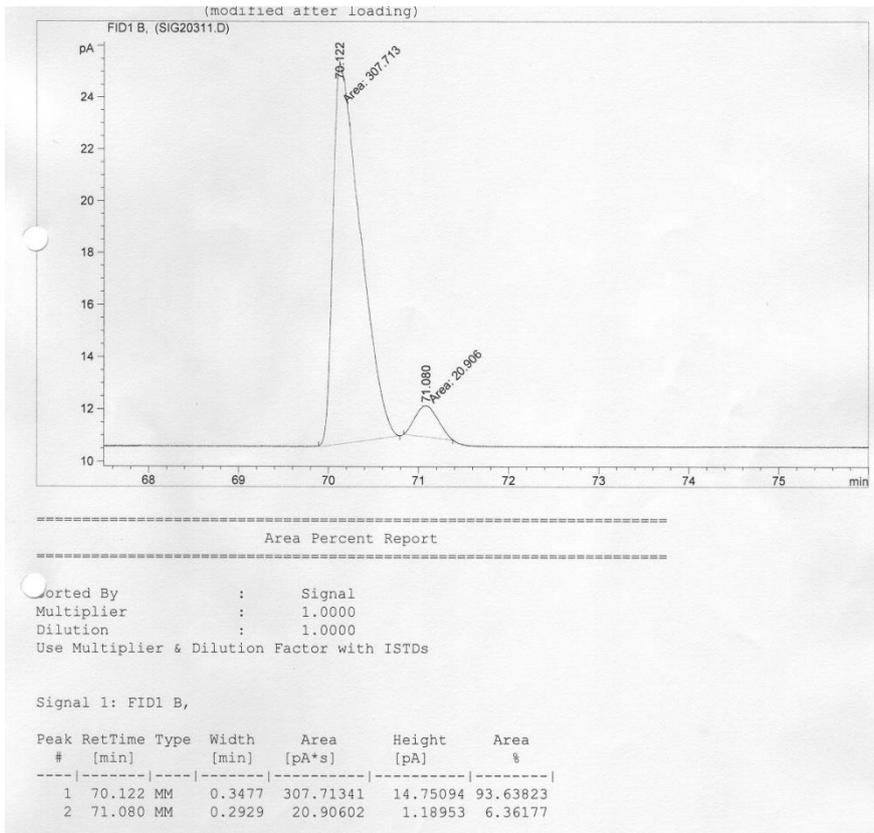
Aldehyde 71



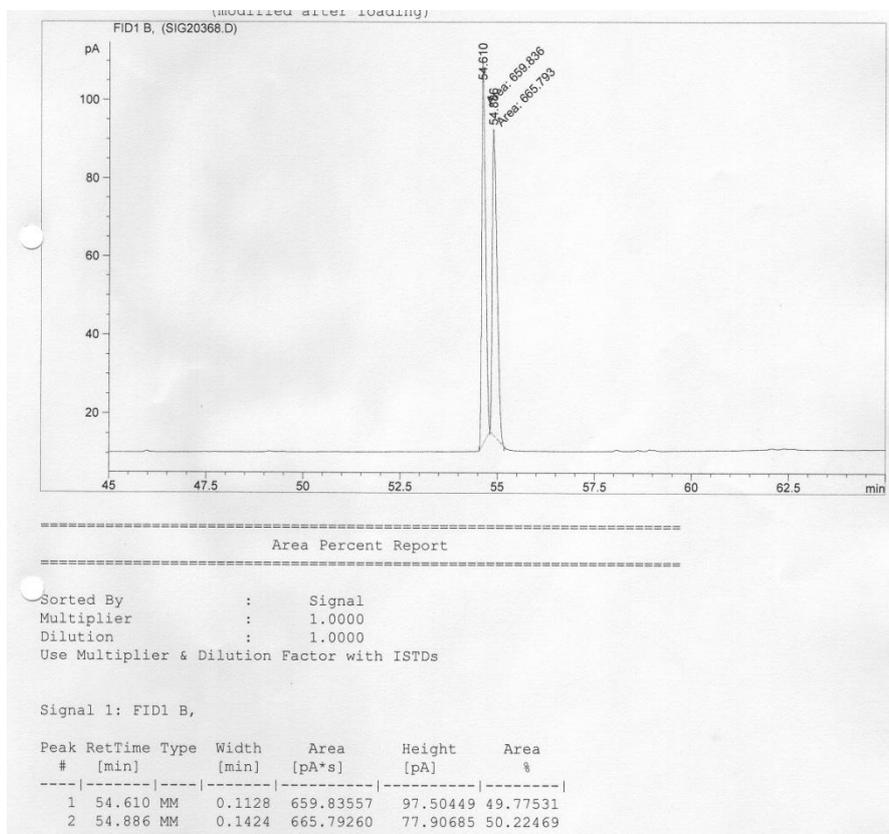
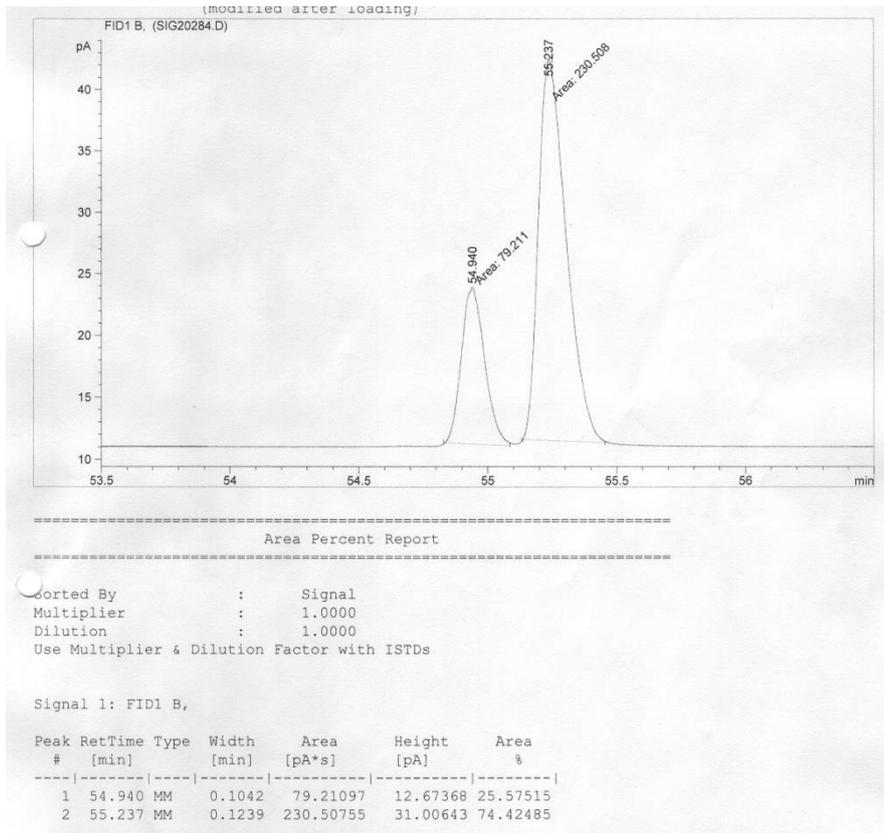
Aldehyde 72



Aldehyde 73

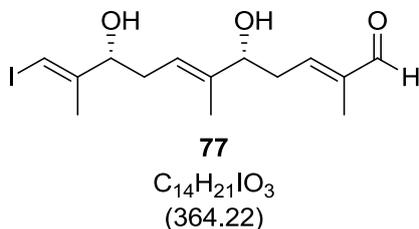


Aldehyd 74



7.2.6 Versuchsbeschreibung zur doppelten VMAR Addition

Diol **77**



Zu einer Lösung von *N*-Ts-*L*-Tryptophan (91 mg, 0.255 mmol, 0.5 Äq.) in Dichlormethan (2.6 ml) wird bei Raumtemperatur Bordichlorid **64** (50 μ L, 75 mg 0.255 mmol, 0.5 Äq.) gegeben und für 60 min gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Feststoff 30 min im unter vermindertem Druck getrocknet. Das so erhaltene OXB **66** wird in Propionitril (2.0 mL) gelöst, bei Raumtemperatur mit Trimethylborat (28 μ L, 26 mg, 0.255 mmol, 0.5 Äq.) versetzt und anschließend auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Es wird tropfenweise eine Lösung von Aldehyd **61** (100 mg, 0.510 mmol, 1.0 Äq.) in Propionitril (0.5 mL) zugegeben und nach vollendeter Zugabe sofort eine Lösung des Enolethers **44** (232 μ L, 188 mg, 1.20 mmol, 2.0 Äq.) in Propionitril (0.5 mL) über 10 min zur Reaktionslösung gegeben. Die Reaktionslösung wird für 20 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend die Reaktion durch die Zugabe eines Gemisches aus Tetrahydrofuran (50 mL), Wasser (10 mL) und Salzsäure (2 M, 2 mL) beendet. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 30 min gerührt. Anschließend wird die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Es wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (60% EtOAc/PE) wird Diol **77** (69 mg, 0.189 mmol, 37%, 81% *ee*, 9:1 *dr*) als hellgelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +16.6$ ($c = 1.15$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.32$ (75% EtOAc/PE);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 9.38$ (s, 1H), 6.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 2.72 – 2.41 (m, 4H), 2.39 – 2.21 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.65 (s, 3H) ppm;

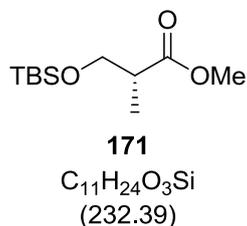
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 195.5, 150.8, 149.6, 140.6, 139.7, 122.4, 78.5, 76.2, 76.1, 34.5, 33.5, 20.2, 11.9, 9.6 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{INa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 387.0433, gefunden: 387.0430.

7.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4

7.3.1 Synthese der nördlichen Hemisphäre 137 von Angiolam A

Ester 171



Zu einer Lösung von Methyl-(*R*)-(-)-3-hydroxy-2-methylpropionat (**85**) (5.63 mL, 6.00 g, 50.8 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (110 mL) werden bei 0 °C nacheinander Imidazol (4.50 g, 66.0 mmol, 1.3 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (8.43 g, 55.9 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Anschließend wird wässrige gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (100 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Es wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (5% EtOAc/PE) wird Ester **171** (11.8 g, 50.8 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -15.9^\circ$ ($c = 0.77$, $CHCl_3$);

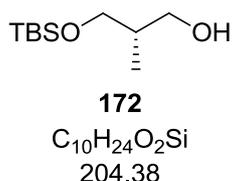
$R_f = 0.60$ (20% EtOAc/PE);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 3.77$ (dd, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 175.6, 65.4, 51.6, 42.7, 25.9, 18.4, 13.6, -5.4$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{11}H_{24}O_3SiNa$ $[M+Na]^+$ berechnet: 255.1392, gefunden: 255.1389.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[84]

Alkohol **172**

Zu einer Lösung von Ester **171** (5.81 g, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (150 mL) wird bei -78 °C langsam DiBAL-H-Lösung (1M in Dichlormethan, 62.5 mL, 62.5 mmol, 2.5 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei gleicher Temperatur gerührt und dann vorsichtig Methanol (20 mL) zugegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird die Reaktionslösung vorsichtig in gesättigte wässrige Rochelle-Salz-Lösung (200 mL) gegeben und für 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Es wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (20% EtOAc/PE) wird Alkohol **172** (3.96 g, 19.5 mmol, 78%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -10.2$ ($c = 1.05$ $CHCl_3$);

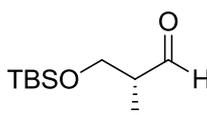
$R_f = 0.38$ (20% EtOAc/PE);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 3.74$ (ddd, $J = 9.9, 4.4, 0.7$ Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.54 (dd, $J = 9.9, 8.0$ Hz, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.07 (s, 6H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 69.0, 68.5, 68.5, 37.2, 26.0, 18.3, 13.2, -5.4, -5.5$ ppm;

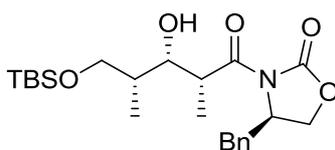
ESI-HRMS: $C_{10}H_{25}O_2Si$ $[M+H]^+$ berechnet: 205.1624, gefunden: 205.1625.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[85]

Aldehyd 84**84**C₁₀H₂₂O₂Si
(202,37)

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (5.00 mL, 7.40 g, 56.9 mmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (200 mL) wird bei -78 °C langsam Dimethylsulfoxid (6.20 mL, 6.82 g, 87.5 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Nach 10 min wird eine Lösung von Alkohol **172** (8.94 g, 43.7 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 30 min gerührt. Die Lösung wird anschließend mit Triethylamin (30.3 mL, 22.1 g, 219 mmol, 5.0 Äq.) versetzt, 10 min gerührt und dann auf 0 °C erwärmt. Nach 30 min bei gleicher Temperatur wird die Reaktion durch die Zugabe von Wasser (200 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit Salzsäure (2 M, 100 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (10% EtOAc/PE) wird Aldehyd **84** als farblose Flüssigkeit erhalten. Da Aldehyd **84** zur Racemisierung neigt, wird er ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

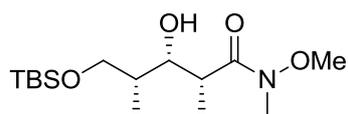
Alkohol 86



86

$C_{23}H_{37}NO_5Si$
(435.63)

Eine Lösung von (*R*)-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (**83**) (11.7 g, 47.2 mmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (125 mL) wird nacheinander bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit Dibutylbortrifluormethansulfonat (1M in Dichlormethan, 51.1 mL, 51.1 mmol, 1.3 Äq.) und Triethylamin (9.30 mL, 6.79 g, 66.9 mmol, 1.7 Äq.) versetzt und für 10 min bei gleicher Temperatur gerührt. Es wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, 45 min gerührt und dann erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Eine Lösung von Aldehyd **84** (7.96 g, 39.3 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) wird anschließend tropfenweise zur Reaktionslösung gegeben, für 20 min gerührt und dann auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 60 min wird die Reaktionslösung nacheinander mit pH=7-Phosphatpuffer (40 mL), Methanol (112 mL) und einer Lösung aus Wasserstoffperoxid (30%, 120 mL) in Methanol (240 mL) versetzt. Es wird 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und die wässrige Phase anschließend mit Dichlormethan (3x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (20% EtOAc/PE) wird eine nicht trennbare Mischung (15.6 g) aus Alkohol **86** und (*R*)-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (**83**) erhalten, die deshalb ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt wird.

WEINREB-Amid **87****87**

$$\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$$

$$(319.51)$$

Eine Suspension von *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (8.76 g, 89.8 mmol, 2.5 Äq.) in Dichlormethan (280 mL) wird bei 0 °C über 30 min mit Trimethylaluminium (2M in Toluol, 44.9 mL, 89.8 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Es wird für weitere 15 min bei gleicher Temperatur gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 45 min wird die Reaktionslösung auf -20 °C abgekühlt und langsam eine Lösung aus der Mischung aus Alkohol **86** und (*R*)-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (**83**) (15.6 g) in Dichlormethan (70 mL) zugetropft. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Verbrauch des Startmaterials (ca. 2 h) die Reaktionslösung langsam zu einer auf 0 °C gekühlten Weinsäure-Lösung (1M, 300 mL) gegeben (Achtung: heftige Gasentwicklung!). Das zweiphasige Gemisch wird für 60 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (33% EtOAc/PE) wird WEINREB-Amid **87** (7.50 mg, 23.5 mmol, 60% über 3 Stufen, 20:1 *dr*) als farbloses Öl erhalten.

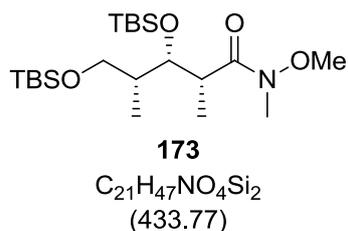
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.1^{\circ} \text{ (c = 1.05, CHCl}_3\text{)};$$

$$R_f = 0.32 \text{ (33\% EtOAc/PE)};$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.92 (dd, *J* = 6.7, 4.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 10.0, 4.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.78 – 1.64 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 75.9, 68.4, 61.7, 38.1, 37.0, 26.0, 18.3, 13.4, 11.6, -5.4, -5.5 ppm;

ESI-HRMS: C₁₅H₃₄NO₄Si [M+H]⁺ berechnet: 320.2257 gefunden: 320.2257.

Silylether 173


Eine Lösung von WEINREB-Amid **87** (7.50 g, 23.47 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Lutidin (7.10 mL, 6.53 g, 60.87 mmol, 2.6 Äq.) in Dichlormethan (200 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (7.00 mL, 8.06 g, 30.52 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Die Lösung wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 30 min bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (100 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 70 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit wässriger NaHSO_4 -Lösung (2M, 50 mL), gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (10% EtOAc/PE) wird Silylether **173** (9.47 g, 21.83 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

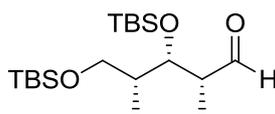
$[\alpha]_D^{20} = -5.0^{\circ}$ ($c = 1.15$, CHCl_3);

$R_f = 0.49$ (20% EtOAc/PE);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.99$ (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (dd, $J = 9.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 9.7, 8.2$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 8H), 0.89 (s, 8H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.07 (d, $J = 4.1$ Hz, 6H), 0.02 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 73.8, 66.4, 61.6, 40.8, 26.4, 26.1, 25.8, 18.6, 18.5, 15.7, 10.7, -3.4, -3.5, -3.9, -5.1, -5.2$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{21}H_{48}NO_4Si_2$ $[M+H]^+$ berechnet: 434.3122 gefunden: 434.3142.

Aldehyd **88****XX**

$$\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$$

$$(374,71)$$

Eine Lösung von WEINREB-Amid **173** (5.00 g, 11.53 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (170 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit DiBAL-H-Lösung (1M in Dichlormethan, 23.1 mL, 23.1 mmol, 2 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei gleicher Temperatur gerührt und dann vorsichtig Methanol (20 mL) zugegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird die Reaktionslösung vorsichtig in gesättigte wässrige Rochelle-Salzlösung (200 mL) gegossen. Die Lösung wird 60 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Dichlormethan (3x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (2% EtOAc/PE) wird Aldehyd **88** (3.77 g, 10.1 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten. Da dieser zur Racemisierung neigt, wird er unmittelbar in der nächsten Reaktion eingesetzt.

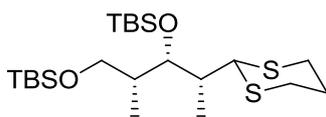
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.1^\circ \text{ (c = 0.93, CHCl}_3\text{)};$$

$$R_f = 0.42 \text{ (10\% EtOAc/PE)};$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 3.51 – 3.38 (m, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 1H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (d, J = 1.4 Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 205.6, 72.2, 65.4, 51.8, 39.3, 26.1, 26.0, 18.4, 18.4, 11.7, 9.6, -3.9, -4.4, -5.2, -5.2 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 397.2570 gefunden: 397.2576.

Dithian 80**80**

$$\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{S}_2\text{Si}_2$$

$$(464.92)$$

Zu einer Suspension von Magnesiumbromid-diethyletherat (6.24 g, 57.65 mmol, 5 Äq.) in Diethylether (500 mL) wird bei 0 °C nacheinander 1,3-Propandithiol (13.8 mL, 14.9 g, 8.87 mmol, 5 Äq.) und eine Lösung von Aldehyd **88** (4.32 g, 11.53 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (100 mL) gegeben. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Anschließend werden pH=7-Pufferlösung (300 mL) und Methyl-*tert*-butylether (250 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3x 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch wiederholte säulenchromatographische Reinigung (2% EtOAc/PE) wird Dithian **80** (4.82 g, 10.38 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

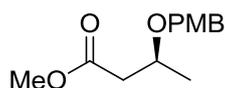
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.8^\circ$ ($c = 1.18$, CHCl₃);

$R_f = 0.44$ (10% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 4.04$ (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 5.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 9.9, 6.6$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.94 – 2.79 (m, 4H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 – 0.85 (m, 21H), 0.08 (d, $J = 10.2$ Hz, 6H), 0.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 72.6, 65.8, 52.8, 42.0, 40.5, 31.3, 30.6, 26.4, 26.1, 18.7, 18.4, 13.3, 11.8, -3.5, -3.7, -5.1, -5.2$ ppm;

ESI-HRMS: C₂₂H₄₈O₂ S₂Si₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 487.2532 gefunden: 487.2529.

Ester 91**91**C₁₃H₁₈O₄
(238.28)

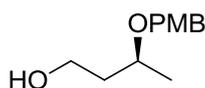
Zu einer Lösung von (+)-Methyl-(*S*)-3-hydroxybutyrat (**82**) (947 μ L, 1.00 g, 8.47 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (25 mL) wird bei Raumtemperatur nacheinander PMB-Trichloracetimidat (**90**) (1.76 mL, 2.39 g, 8.47 mmol, 1.0 Äq.) und D,L-Camphersulfonsäure (197 mg, 0.847 mmol, 0.1 Äq.) gegeben. Es wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung anschließend filtriert. Das Filtrat wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (20 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird anschließend mit Petrolether (30 mL) aufgenommen und erneut filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (10% EtOAc/PE) Ester **91** (1.40 g, 5.88 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.0^\circ$ ($c = 0.99$, CHCl₃); $R_f = 0.65$ (30% EtOAc/PE)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.26 - 7.22$ (m, 2H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 4.50 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.64 (dd, $J = 15.1, 7.3$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 15.1, 5.8$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 172.1, 159.3, 130.7, 129.4, 113.9, 71.7, 70.7, 55.4, 51.7, 42.0, 20.0$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₃H₁₈O₄Na [M+Na]⁺ berechnet: 261.1103, gefunden: 261.1105.

Alkohol **174****174**C₁₂H₁₈O₃
(210.27)

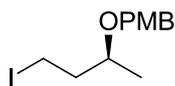
Eine Lösung von Ester **91** (1.34 g, 5.61 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (60 mL) wird bei -78 °C über 15 min mit DiBAL-H-Lösung (1M in Dichlormethan, 14.0 mL, 14.0 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei gleicher Temperatur gerührt und dann vorsichtig Methanol (5 mL) zugegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird die Reaktionslösung vorsichtig in gesättigte wässrige Rochelle-Salz-Lösung (100 mL) gegossen. Die Lösung wird 60 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Dichlormethan (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (30% EtOAc/PE) wird Alkohol **174** (1.07 g, 5.07 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +62.2^{\circ}$ (c = 1.15, CHCl₃); $R_f = 0.07$ (20% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 159.4, 130.6, 129.5, 114.0, 74.6, 70.2, 61.2, 55.4, 38.9, 19.5 ppm;

ESI-HRMS: C₁₂H₁₈O₃Na [M+Na]⁺ berechnet: 233.1154, gefunden: 233.1153.

Iodid 81**81**C₁₂H₁₇IO₂
(320.17)

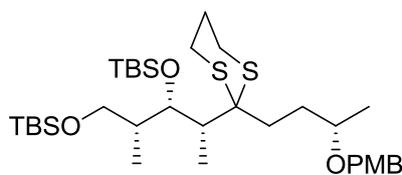
Zu einer Lösung von Alkohol **174** (960 mg, 4.57 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (90 mL) wird nacheinander Triphenylphosphin (4.43 g, 16.9 mmol, 4.0 Äq.), Imidazol (1.12 g, 16.44 mmol, 3.6 Äq.) und Iod (4.64 g, 18.3 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Nach 45 min wird die braune Suspension mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (30 mL) versetzt und die anschließend die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (20 mL), Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (5% EtOAc/PE, 0.1% Et₃N) Iodid **81** (1.08 g, 3.37 mmol, 74%) als lichtempfindliches gelbes Öl erhalten.

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +73.1^{\circ}$ (c = 0.88, CHCl₃); $R_f = 0.55$ (20% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.21 – 7.17 (m, 2H), 6.83 – 6.78 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.39 – 3.31 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.03 (ddd, *J* = 9.5, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 9.5, 7.5, 5.1 Hz, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 1H), 1.67 – 1.53 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 159.7, 131.5, 129.5, 114.1, 74.3, 70.5, 54.8, 41.2, 19.1, 3.1 ppm;

ESI-HRMS: C₁₂H₁₇O₂I₁Na [M+Na]⁺ berechnet: 343.0171, gefunden: 343.0173.

Dithian 92**92**

$$\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_2$$

(657.17)

Dithian **80** (2.27 g, 4.88 mmol, 2.0 Äq.) wird in Tetrahydrofuran (28 mL) gelöst, mit Hexamethylphosphorsäuretriimid (2.8 mL) versetzt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Die Reaktionslösung wird anschließend tropfenweise mit *tert*-Butyllithium (1.6M in Pentan, 3.05 mL, 4.88 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die hellgelbe Lösung wird 15 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann eine Lösung von Iodid **81** (0.781 g, 2.44 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (5 mL) langsam zugegeben. Nach 45 min wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (25 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (15 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (2 - 5% EtOAc/PE) wird Dithian **92** (1.31 g, 2.00 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

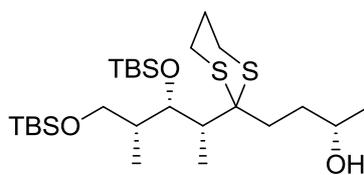
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.2^\circ \text{ (c = 1.32, CHCl}_3\text{)};$$

$$R_f = 0.31 \text{ (5\% EtOAc/PE)};$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 – 7.25 (m, 2H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 4.51 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 9.6, 7.4 Hz, 1H), 2.91 – 2.77 (m, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 2.29 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 4H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (m, 21H), 0.15 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 159.1, 131.3, 129.3, 113.8, 74.7, 71.5, 70.0, 64.6, 59.8, 55.4, 45.1, 41.7, 31.7, 31.4, 31.2, 27.5, 26.5, 26.1, 26.0, 25.5, 25.5, 20.0, 18.9, 18.5, 11.7, 10.3, -3.3, -3.7, -5.2, -5.2 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 679.3682, gefunden: 679.3682.

Alkohol **139****139**

$C_{26}H_{56}O_3S_2Si_2$
(537.02)

Eine Lösung von Benzylether **92** (1.15 g, 1.74 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (115 mL) und pH=7-Phosphatpuffer (11.5 mL) wird mit 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzochinon (0.791 g, 3.49 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und die Reaktionslösung für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (50 mL) beendet und anschließend die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger $NaCl$ -Lösung (100 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (10 - 20% EtOAc/PE) wird Alkohol **139** (0.728 g, 1.36 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +9.3^\circ$ ($c = 0.50$, $CHCl_3$);

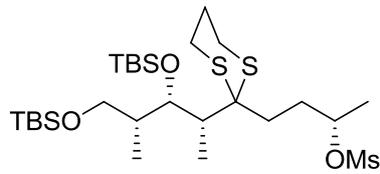
$R_f = 0.30$ (30% EtOAc/PE);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.45$ (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.5, 7.3$ Hz, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 2H), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.10 (qd, $J = 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.52 (m, 6H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (m, 21H), 0.16 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm;

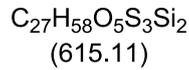
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 71.6, 68.4, 64.5, 59.6, 45.0, 41.4, 34.7, 31.9, 26.5, 26.1, 26.0, 25.6, 25.4, 24.2, 18.9, 18.4, 11.9, 10.5, -3.5, -3.6, -5.2, -5.2$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{26}H_{56}O_3S_2Si_2Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 559.23107, gefunden: 559.3102.

Mesylat 175



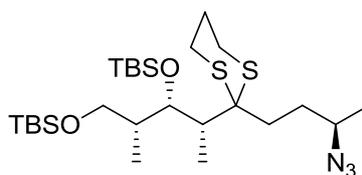
175



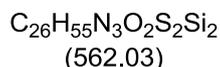
Eine Lösung von Alkohol **139** (728 mg, 1.36 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) wird nacheinander bei 0 °C mit Diisopropylethylamin (578 µL, 439 mg, 3.40 mmol, 2.5 Äq.) und Mesylchlorid (210 µL, 310 mg, 2.72 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird Wasser (15 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Charakterisierung direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.35$ (30% EtOAc/PE).

Azid 138



138



Zu einer Lösung von Mesylat **175** (837 mg, 1.36 mmol, 1.0 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (19 mL) wird Natriumazid (619 mg, 9.52 mmol, 7.0 Äq.) gegeben und für 1 h bei 60 °C gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird Wasser (15 mL) zugegeben und anschließend die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (5% EtOAc/PE) wird Azid **138** (763 mg, 1.22 mmol, 90% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -15.3^\circ$ ($c = 0.70$, $CHCl_3$);

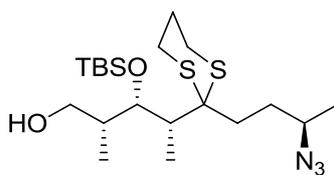
$R_f = 0.49$ (20% EtOAc/PE);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 2.88 – 2.60 (m, 4H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 6H), 1.89 – 1.70 (m, 3H), 1.68 – 1.53 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 – 0.86 (m, 21H), 0.16 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.04 (s, 6H) ppm;

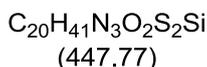
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 71.6, 64.5, 59.4, 58.5, 45.0, 41.3, 31.9, 31.6, 26.5, 26.1, 26.1, 25.6, 25.3, 19.8, 18.9, 18.4, 11.9, 10.5, -3.5, -3.6, -5.2, -5.2$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{26}H_{55}N_3O_2S_2Si_2Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 584.3172, gefunden: 584.3174.

Alkohol 176



176



Zu einer Lösung von Silylether **138** (285 mg, 0.507 mmol, 1.0 Äq.) in einer Mischung aus Methanol (6 mL) und Dichlormethan (6 mL) wird bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ Camphersulfonsäure (118 mg, 0.507 mmol, 1.0 Äq.) in einer Portion gegeben. Nach 2 h wird die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) beendet und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (20% EtOAc/PE) wird Alkohol **176** (203 mg, 0.45 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

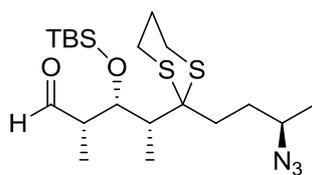
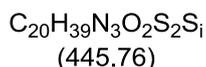
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.1^\circ$ ($c = 0.75$, CHCl_3);

$R_f = 0.26$ (20% EtOAc/PE);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.53$ (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.58 – 3.38 (m, 2H), 2.98 – 2.55 (m, 4H), 2.17 – 1.47 (m, 8H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 12H), 0.20 (s, 3H), 0.18 (s, 3H) ppm;

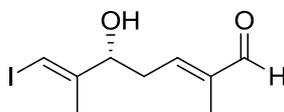
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 72.73$, 65.58, 59.31, 58.40, 43.94, 40.81, 32.04, 31.51, 26.38, 26.16, 25.60, 25.28, 19.75, 18.72, 14.35, 12.41, 10.39, -3.21, -3.66 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 470.2307, gefunden: 470.2313.

Nördliche Hemisphäre **137****137**

Zu einer Lösung von Alkohol **176** (92 mg, 0.206 mmol, 1.0 Äq.) in einer Mischung aus Dimethylsulfoxid (9 mL) und Dichlormethan (4.5 mL) wird bei Raumtemperatur IBX (173 mg, 0.618 mmol, 3 Äq.) in einer Portion gegeben. Nach 60 min wird die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (20 mL) und wässriger gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung (5 mL) beendet. Nach ca. 10 min wird Diethylether (50 mL) zugegeben und die organische Phase nacheinander mit wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL), Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (Badtemperatur nicht über 25 °C) entfernt. Da der so erhaltene α -chirale Aldehyd **137** zur Racemisierung neigt, wird das Rohprodukt unverzüglich ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

7.3.2 Synthese der südlichen Hemisphäre 136 von Angiolam A

Aldehyd **62****62**

$C_9H_{13}IO_2$
(280.10)

Zu einer Lösung von *N*-Ts-*L*-Tryptophan (0.892 g, 2.5 mmol, 0.2 Äq.) in Dichlormethan (25 ml) wird bei Raumtemperatur Bordichlorid **64** (0.490 mL, 0.735 g 2.5 mmol, 0.2 Äq.) gegeben und für 60 min gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Feststoff 30 min unter vermindertem Druck getrocknet. Anschließend wird das so erhaltene OXB **66** in Propionitril (20 mL) gelöst, bei Raumtemperatur mit Trimethylborat (0.696 mL, 0.457 g, 6.3 mmol, 0.5 Äq.) versetzt und anschließend auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Es wird tropfenweise eine Lösung des Aldehyds (3.50 g, 12.5 mmol, 1.0 Äq.) in Propionitril (10 mL) zugegeben und nach vollendeter Zugabe sofort eine Lösung des Enolethers **44** (2.56 mL, 2.15 g, 13.8 mmol, 1.1 Äq.) in Propionitril (10 mL) über 10 min zur Reaktionslösung gegeben. Nach 12 h wird die Reaktion durch die Zugabe eines Gemisches aus Tetrahydrofuran (50 mL), Wasser (10 mL) und Salzsäure (2 M, 2 mL) beendet. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 30 min gerührt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert (3x 50 mL) und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Es wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (25% EtOAc/PE) wird Aldehyd **62** (2.85 g, 10.2 mmol, 81%, 82% *ee*) als gelbes Öl erhalten.

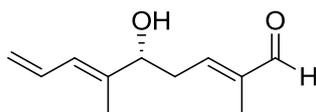
$[\alpha]_D^{20} = +3.8$ ($c = 0.4$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.35$ (30% EtOAc/PE);

1H NMR (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 9.21$ (s, 1H), 5.97 – 5.95 (m, 1H), 5.95 – 5.89 (m, 1H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 2.06 – 1.86 (m, 2H), 1.60 – 1.51 (m, 6H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) $\delta = 193.8, 149.4, 148.2, 141.1, 78.9, 75.0, 34.4, 19.9, 9.4$ ppm;

APCI-HRMS: $C_9H_{13}O_2ICl$ $[M+Cl]^-$ berechnet: 314.9649, gefunden: 314.9655.

Aldehyd **105****105**C₁₁H₁₆O₂
(180.24)

Zu einer Lösung von Aldehyd **62** (5.69 g, 20.3 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (200 mL, entgast mittels Freeze-Pump-Thaw Methode) werden bei Raumtemperatur nacheinander Tributylvinylstanan (**103**) (6.50 mL, 7.05 g, 22.3 mmol, 1.1 Äq.), Triphenylphosphin (1.07 g, 4.06 mmol, 0.2 Äq.) und Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (1.86 g, 2.03 mmol, 0.1 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf 50 °C erwärmt und für 16 h gerührt. Zum Beenden wird die Reaktion mit Wasser (200 mL) und Diethylether (200 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt (Produkt leicht flüchtig! 30 °C, 300 mbar). Durch wiederholte säulenchromatographische Reinigung (20 - 40% Et₂O/PE) wird Aldehyd **105** (3.51 g, 19.5 mmol, 96%) als gelbes Öl erhalten.

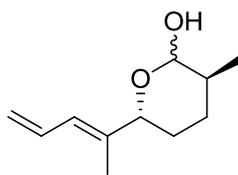
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.5$ (c = 1.0, CHCl₃);

$R_f = 0.38$ (30% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.41 (s, 1H), 6.63 – 6.50 (m, 2H), 6.11 (ddd, J = 10.9, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.71 – 2.56 (m, 2H), 1.80 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 1.2 Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 195.2, 150.1, 141.0, 139.2, 132.3, 126.7, 118.4, 76.0, 34.7, 12.5, 9.6 ppm;

ESI-HRMS: C₁₁H₁₆O₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 203.1048, gefunden: 203.1014.

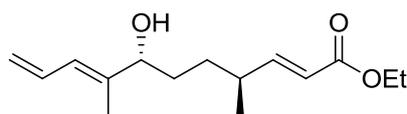
Lactol 106**106** $C_{11}H_{18}O_2$
(182.26)

Zu einer Lösung von STRYKERS-Reagenz (1.57 g, 0.799 mmol, 0.36 Äq.) in Toluol (70 mL, entgast mittels Freeze-Pump-Thaw Methode) wird bei Raumtemperatur Aldehyd **105** (0.400 g, 2.22 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (10 mL) gegeben und für 16 h gerührt. Zum Beenden wird die Reaktion mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (100 mL) versetzt so lange an der Luft gerührt, bis die organische Phase farblos ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit wenig Toluol (2x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger $NaCl$ -Lösung (30 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Lösung des Lactols **106** in Toluol wird filtriert und aufgrund der Flüchtigkeit des Produktes ohne vorheriges Entfernen des Lösungsmittels direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.68$ (30% EtOAc/PE);

ESI-HRMS: $C_{11}H_{18}O_2Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 205.1204, gefunden: 205.1201.

Ethylester **121**



121

C₁₅H₂₄O₃
(252.35)

Die aus der vorherigen Reaktion erhaltene Lösung des Lactols **106** in Toluol (ca. 100 mL) wird mit einer Lösung des WITTIG-Reagenzes **120**^[86] (1.28 g, 4.44 mmol, 2 Äq., frisch hergestellt aus Tributyl(2-ethoxy-2-oxoethyl)phosphoniumbromid) in Toluol (10 mL) versetzt. Es wird auf 95 °C erwärmt und für 3 h gerührt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wird die Reaktionslösung zur säulenchromatographischen Reinigung (40% Et₂O/PE) direkt auf die Kieselgelsäule aufgetragen. Ethylester **121** (0.250 g, 0.99 mmol, 46% über zwei Stufen, 20:1 *dr*) wird als hellgelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +10.5$ ($c = 0.98$, CHCl₃);

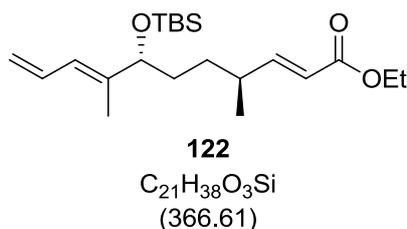
$R_f = 0.49$ (30% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.84$ (dd, $J = 15.7, 8.0$ Hz, 1H), 6.64 – 6.51 (ddd, $J = 17.0, 10.7, 10.4$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 15.7, 1.1$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 1.55 – 1.41 (m, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 167.0, 154.2, 140.3, 132.7, 126.4, 120.1, 117.6, 77.5, 60.4, 36.6, 32.5, 32.1, 19.6, 14.4, 12.2$ ppm;

ESI-HRMS: Molekülmasse nicht gefunden.

Silylether 122



Eine Lösung von Alkohol **121** (500 mg, 1.98 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Lutidin (600 μ L, 552 mg, 5.15 mmol, 2.6 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (592 μ L, 681 mg, 2.58 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Die Lösung wird auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (20 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (15 mL) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (5% EtOAc/PE) wird Silylether **122** (586 mg, 1.60 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +7,0$ ($c = 0.63$, CHCl_3);

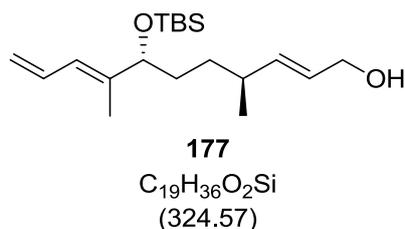
$R_f = 0.74$ (20% EtOAc/PE);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (dd, $J = 15.7, 7.8$ Hz, 1H), 6.56 (dt, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 15.7, 1.1$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 2.33 – 2.17 (m, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.53 – 1.35 (m, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 – 0.90 (m, 1H), 0.88 (s, 10H), 0.02 (s, 4H), -0.03 (s, 2H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.1, 154.5, 141.0, 133.0, 125.7, 119.9, 116.5, 78.0, 60.3, 36.6, 33.9, 31.9, 26.0, 19.5, 18.4, 14.4, 12.2, -4.5, -4.9$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{21}H_{39}O_3Si$ $[M+H]^+$ berechnet: 367.2668, gefunden: 367.2668.

Alkohol 177



Zu einer Lösung von Ethylester **122** (586 mg, 1.60 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (16 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam DiBAL-H (1M in Dichlormethan, 4.0 mL, 4.00 mmol, 2.5 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei gleicher Temperatur gerührt dann überschüssiges DiBAL-H durch die vorsichtige Zugabe von Methanol (3 mL) zerstört. Die Reaktionslösung wird in gesättigte wässrige Rochelle-Salz-Lösung (100 mL) gegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Es wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (20% EtOAc/PE) wird Alkohol **177** (529 mg, 1.60 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

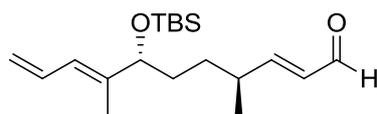
$[\alpha]_D^{20} = +1.9$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.32$ (20% EtOAc/PE);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 6.66 - 6.49$ (dt, $J = 17.3, 10.5$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.66 – 5.48 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.68 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.59 – 1.12 (m, 4H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 141.3, 139.1, 133.1, 127.4, 125.5, 116.3, 78.1, 64.0, 36.4, 34.0, 32.7, 26.0, 20.5, 18.4, 12.1, -4.5, -4.9$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{19}H_{36}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$ berechnet: 347.2382, gefunden: 347.2382.

Aldehyd **112****112**

C₁₉H₃₄O₂Si
(322.56)

Zu einer Lösung von Allylalkohol **177** (0.529 g, 1.63 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (40 mL) wird aktiviertes Mangandioxid (2.13 g, 24.4 mmol, 15 Äq.) gegeben und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend durch Celite® filtriert und Aldehyd **112** (525 mg, 1.63 mmol, quant.) ohne weitere Reinigung als hellgelbes Öl erhalten.

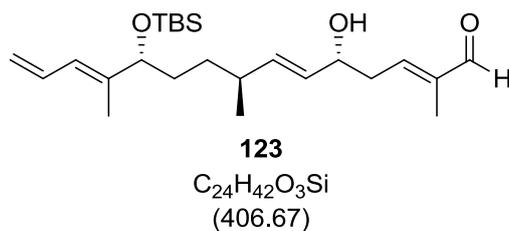
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.1$ ($c = 1.05$, CHCl₃);

$R_f = 0.69$ (20% EtOAc/PE);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.51$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 15.7, 7.6$ Hz, 1H), 6.56 (ddd, $J = 16.8, 10.8, 10.2$ Hz, 1H), 6.07 (ddd, $J = 15.7, 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 1.68 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.55 – 1.23 (m, 4H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 194.4, 164.0, 140.7, 132.9, 131.5, 125.8, 116.7, 77.8, 37.0, 33.9, 31.8, 26.0, 19.3, 18.4, 12.2, -4.5, -4.9$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₉H₃₄O₂SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 345.2226, gefunden: 345.2230.

Aldehyd 123


Zu einer Lösung von *N*-Ts-*L*-Tryptophan (370 mg, 1.04 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10.4 ml) wird bei Raumtemperatur Bordichlorid **64** (204 μ L, 306 mg 1.04 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und für 60 min gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Feststoff 30 min unter vermindertem Druck getrocknet. Das frisch hergestellte Oxazaborolidinon **66** wird in Propionitril (3.5 mL) gelöst, mit Trimethylborat (58 μ L, 54 mg, 0.52 mmol, 0.5 Äq.) versetzt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird die Reaktionslösung nacheinander langsam mit Lösungen von Aldehyd **112** (337 mg, 1.04 mmol, 1.0 Äq.) in Propionitril (2.0 mL) und Enolether **44** (314 μ L, 260 mg, 1.67 mmol, 1.6 Äq.) in Propionitril (1.0 mL) versetzt. Nach vollständigem Verbrauch des Startmaterials (ca. 3 h) wird zum Beenden der Reaktion eine Mischung aus THF (5 mL), Wasser (1 mL) und Salzsäure (2 M, 0.2 mL) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und für ca. 30 min gerührt. Anschließend wird gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und Methyl-*tert*-butylether (10 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (20% EtOAc/PE) wird Aldehyd **123** (296 mg, 0.728 mmol, 70%, 5:1 *dr*) als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten sind für das Hauptisomer angegeben.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.5$ ($c = 0.61$, CHCl_3);

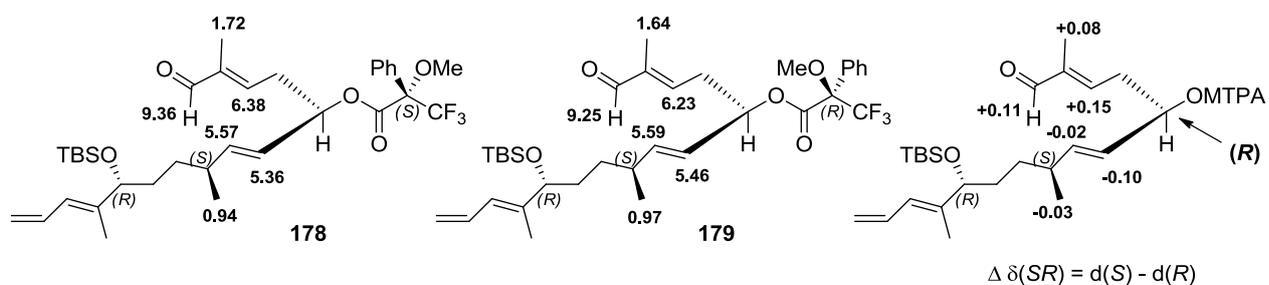
$R_f = 0.18$ (20% EtOAc/PE);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.41$ (s, 1H), 6.61 – 6.50 (m, 2H), 5.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.63 – 5.53 (m, 1H), 5.46 (dd, $J = 15.5, 6.8$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.54 -1.13 (m, 5H), 1.00 – 0.94 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H) ppm;

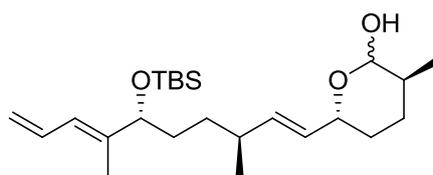
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 195.3, 150.0, 141.1, 141.0, 139.0, 133.0, 130.2, 125.6, 116.4, 78.1, 71.9, 36.9, 36.3, 34.1, 32.6, 26.0, 20.5, 18.4, 12.1, 9.7, -4.5, -4.9 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 429.2801, gefunden: 429.2803.

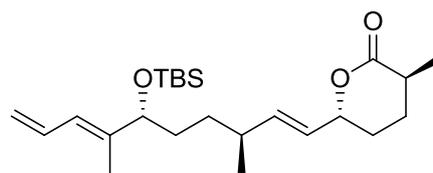
Bestimmung der absoluten Stereochemie von Aldehyd **123**



Zur Bestimmung der absoluten Stereochemie von Aldehyd **123**, der durch die Verwendung von *N*-Ts-*L*-Tryptophan erhalten wurde, wurden die (*S*)- und (*R*)-MOSHER Ester **178+179** hergestellt. Der Unterschied der chemischen Verschiebungen im ^1H -NMR Spektrum stimmt mit der (*R*)-Konfiguration des Stereozentrums überein.

Lactol 124**124** $C_{24}H_{44}O_3Si$
(408.69)

Zu einer Lösung von STRYKER-Reagenz (422 mg, 0.215 mmol, 0.36 Äq.) in Toluol (22 mL, entgast mittels Freeze-Pump-Thaw Methode) wird bei Raumtemperatur Aldehyd **123** (243 mg, 0.598 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (3 mL) gegeben und für 16 h gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (30 mL) zugegeben und so lange an Luft gerührt, bis die organische Phase farblos ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger $NaCl$ -Lösung (30 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Lösung wird filtriert und das Rohprodukt anschließend durch eine kurze Kieselgelsäule (30% EtOAc/PE) filtriert. Das Lactol **124** wird ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Lacton 113**113**

$C_{24}H_{42}O_3Si$
(406.67)

Zu einer Lösung von Lactol **124** (244 mg, 0.598 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (12 mL) wird *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (210 mg, 1.79 mmol, 3.0 Äq.) und Molsieb (4Å, Pulver, 290 mg) gegeben und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Tetrapropylammoniumperruthenat (11 mg, 29.9 μ mol, 0.05 Äq.) versetzt und für 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wird durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (20% EtOAc/PE) wird Lacton **113** (153 mg, 0.377 mmol, 63% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten sind für das Hauptisomer angegeben.

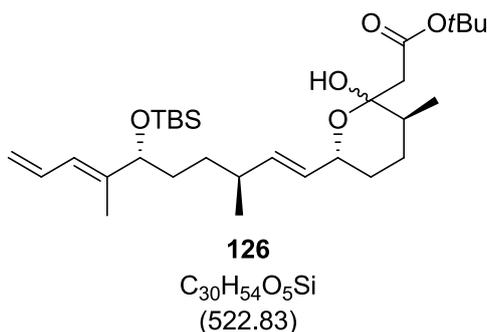
$[\alpha]_D^{20} = -6.1$ ($c = 0.50$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.54$ (20% EtOAc/PE);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 6.56$ (dt, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.62 (ddd, $J = 15.5, 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.44 (ddd, $J = 15.5, 6.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 16.8, 1.5$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 10.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 2.53 – 2.40 (m, 1H), 2.17 – 1.91 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.54 – 1.34 (m, 3H), 1.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 – 1.09 (m, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 174.4, 141.1, 139.7, 133.0, 126.9, 125.6, 116.3, 82.0, 78.1, 36.3, 36.0, 34.0, 32.5, 29.7, 28.3, 26.0, 20.3, 18.4, 17.6, 12.2, -4.5, -4.9$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{24}H_{42}O_3SiNa$ $[M+Na]^+$ berechnet: 429.2801, gefunden: 429.2800.

Ester **126**

Eine Lösung von Diisopropylamin (156 μ L, 112 mg, 1.11 mmol, 4.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (7.4 mL) wird bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 444 μ L, 1.11 mmol, 4.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wird für 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und dann tropfenweise mit Essigsäure-*tert*-butylester (**125**) (157 μ L, 136 mg, 1.17 mmol, 4.2 Äq.) versetzt. Nach 60 min wird eine Lösung von Lacton **113** (113 mg, 0.278 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (5.0 mL) tropfenweise über 10 min zugegeben. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (15 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (10% EtOAc/PE) wird Ester **126** (109 mg, 0.209 mmol, 75%, 14:1 Mischung von Lactol-Form und offenkettiger Form) als farbloses Öl erhalten. Die Spektroskopischen Daten sind für die Mischung der Diastereomere angegeben.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.0$ ($c = 0.67$, CHCl_3);

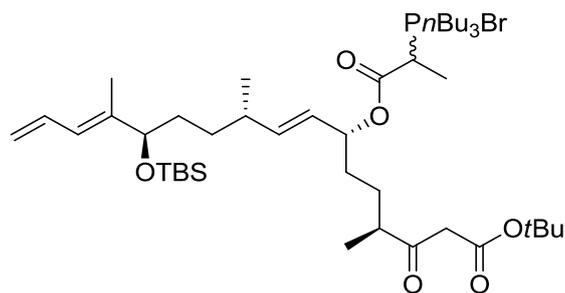
$R_f = 0.62$ (20% EtOAc/PE);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.56$ (dt, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.50 – 5.25 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 2.67 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.43 – 1.27 (m, 4H), 1.20 – 1.08 (m, 3H), 0.96 – 0.89 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.4, 141.3, 136.1, 133.1, 129.6, 125.5, 116.2, 98.1, 81.9, 78.1, 69.8, 44.3, 38.7, 36.4, 34.0, 32.7, 32.3, 29.9, 28.3, 27.6, 26.0, 20.6, 18.4, 16.9, -4.5, -4.8$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{30}H_{54}O_5SiNa$ $[M+Na]^+$ berechnet: 545.3638, gefunden: 545.3635.

Südliche Hemisphäre 136

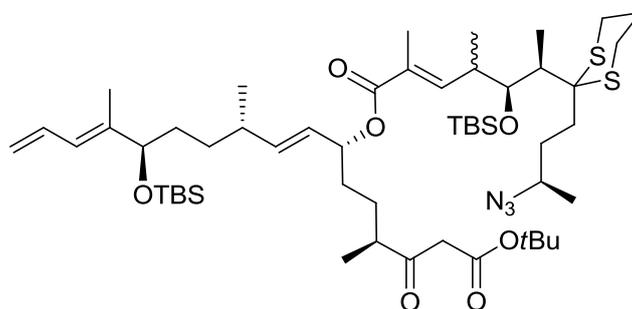
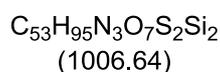


136
 $C_{45}H_{84}BrO_6PSi$
 (860.11)

Zu einer Lösung von Bromid **141** (82 mg, 0.125 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (6 mL) wird bei Raumtemperatur Tri-*n*-butylphosphin (78 μ L, 63 mg, 0.312 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung für 16 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (1 - 7% MeOH/CH₂Cl₂) das Phosphoniumbromid **136** (106 mg, 0.123 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten, welches ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt wird.

$R_f = 0.55$ (10% MeOH/CH₂Cl₂)

7.3.3 Versuchsbeschreibungen zu Abschnitt 4.8

 Azid **144**

144


Eine Lösung von Phosphoniumbromid **136** (106 mg, 0.123 mmol, 1.0 Äq.) Toluol (6.3 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer frisch hergestellten Lösung von Kalium-*tert*-butanolat (0.2 M in Tetrahydrofuran, 0.585 mL, 0.117 mmol, 0.95 Äq.) versetzt. Nach 10 min wird die Reaktionslösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 20 min bei der gleichen Temperatur gerührt. Aldehyd **137** (frisch hergestellt, 82 mg, 0.185 mmol, 1.5 Äq.) in Toluol (5.0 mL) wird langsam zur Reaktionslösung gegeben und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (10 mL) zur Reaktionslösung gegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (0.5 - 2% EtOAc/Toluol) wird Azid **144** (76 mg, 0.0755 mmol, 61%, 1:1 Mischung der C16 Epimere, 3:1 Mischung von Keto- und Enol-Form) als farbloses Öl erhalten. Die Spektroskopischen Daten sind für die Mischung der Diastereomere von Keto- und Enol-Form angegeben.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.5^{\circ}$ ($c = 0.90$, CHCl_3);

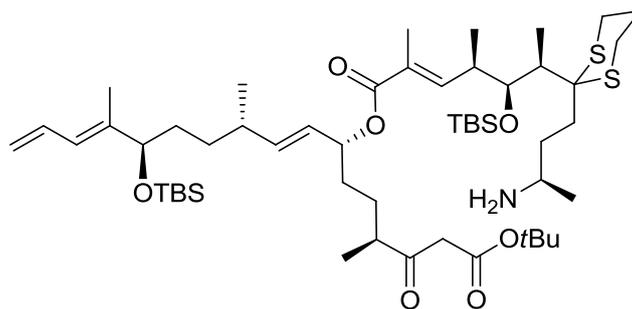
$R_f = 0.18$ (2% EtOAc/Toluol);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 12.23$ (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.61 – 6.48 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.65 – 5.50 (m, 1H), 5.40 – 5.27 (m, 1H), 5.28 – 5.19 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 3.94 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.99 – 2.59 (m, 6H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 2.13 – 1.91 (m, 6H), 1.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.63 – 1.52 (m, 3H), 1.49 (s, 3H),

1.45 (s, 9H), 1.36 – 1.24 (m, 8H), 1.13 – 1.06 (m, 6H), 1.01 (m, 6H), 0.96 – 0.91 (m, 12H), 0.87 (s, 9H), 0.19 – 0.10 (m, 6H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 206.5, 167.6, 167.3, 166.5, 154.3, 145.7, 143.5, 141.2, 140.4, 140.1, 133.0, 128.6, 127.0, 126.6, 125.5, 116.3, 116.3, 89.6, 82.0, 78.0, 74.7, 74.6, 73.4, 72.9, 59.2, 59.2, 58.4, 58.2, 49.0, 46.2, 46.1, 43.2, 42.5, 42.2, 40.0, 39.4, 36.3, 33.9, 32.8, 32.5, 32.1, 31.7, 31.5, 31.4, 28.5, 28.1, 26.5, 26.4, 26.1, 26.1, 26.0, 25.9, 25.6, 25.2, 25.1, 20.4, 20.3, 19.8, 19.7, 19.0, 18.8, 18.4, 18.3, 16.1, 16.1, 15.8, 14.8, 13.2, 13.1, 12.2, 12.1, 10.6, 10.6, 9.6, -3.0, -3.4, -3.6, -3.9, -4.6, -4.9 ppm;

ESI-HRMS: C₅₃H₉₅N₃O₇S₂Si₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 1028.6048, gefunden: 1028.6046.

Amin 145

145
 $C_{53}H_{97}NO_7S_2Si_2$
(980.64)

Zu einer Lösung von Azid **144** (76 mg, 75.5 μmol , 1.0 Äq.) in einer Mischung aus Acetonitril (7.0 mL) und Wasser (1.4 mL) wird Triphenylphosphin (59 mg, 226 μmol , 3.0 Äq.) gegeben und für 16 h bei 50 °C gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (4 mL) zugegeben und anschließend die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (3 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (3 - 7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0.5% Et_3N) wird Amin **145** (64 mg, 65.3 μmol , 86%) als farbloses Öl erhalten. Die Spektroskopischen Daten sind für die Mischung der C16 Epimere angegeben.

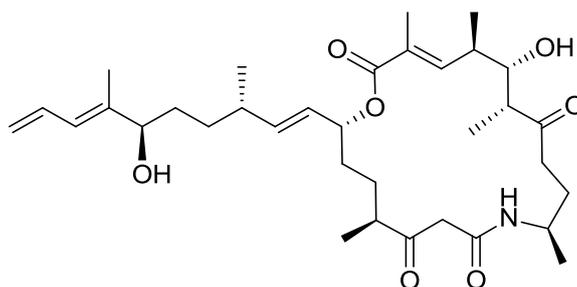
 $[\alpha]_D^{20} = -3.0^\circ$ ($c = 0.40$, CHCl_3);

 $R_f = 0.38$ (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.84 - 6.71$ (m, 1H), 6.61 - 6.49 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 3.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.16 - 2.80 (m, 3H), 2.74 - 2.44 (m, 5H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 5H), 1.91 - 1.84 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.44 - 1.35 (m, 6H), 1.12 - 1.04 (m, 6H), 1.03 - 0.93 (m, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.19 - 0.09 (m, 6H), 0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 206.4, 167.5, 167.2, 166.4, 145.7, 141.0, 140.2, 132.9, 126.8, 126.4, 125.4, 116.1, 81.8, 77.8, 74.5, 73.2, 59.3, 48.9, 47.7, 46.1, 46.0, 43.2, 42.5, 36.1, 33.8, 32.6, 32.3, 32.3, 32.2, 32.0, 28.4, 28.0, 27.4, 26.4, 26.3, 26.0, 25.9, 25.3, 23.3, 20.1, 18.9, 18.7, 18.2, 18.1, 15.9, 13.0, 12.7, 12.0, 10.4, 9.4, -3.0, -4.2, -4.7, -5.0$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{53}H_{98}NO_7S_2Si_2$ $[M+H]^+$ berechnet: 980.6323, gefunden: 980.6320.

Angiolam A (46)**46** $C_{34}H_{53}NO_7$
(587.79)

Zu einer Lösung von Amin **145** (63 mg, 64.8 μmol , 1.0 Äq.) in Toluol (65 mL) wird DMAP (4.0 mg, 32.4 μmol , 0.5 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung auf 110 °C erhitzt. Nach vollständigem Verbrauch des Startmaterials (ca. 60 min) wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch eine kurze Kieselgelsäure (40% EtOAc/PE) filtriert. Das vollständig geschützte Angiolam **135** (37 mg, 40.8 μmol , 63%) wird ohne weitere Charakterisierung direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung von Silbernitrat (31 mg, 184 μmol , 4.5 Äq.) und *N*-Chlorsuccinimid (22 mg, 163 μmol , 4.0 Äq.) in Acetonitril (5.0 mL) und Wasser (1.3 mL) wird bei 0 °C eine Lösung des vollständig geschützten Angiolam **135** (37 mg, 40.8 μmol , 1.0 Äq.) gegeben. Nach 15 min wird die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (4 mL) und gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (4 mL) beendet und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch eine kurze Kieselgelsäure (30% EtOAc/PE) filtriert und das so erhaltene Produkt (16 mg, 19.6 μmol , 48%) ohne weitere Charakterisierung direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung Produkts der vorangegangenen Reaktion (16 mg, 19.6 μmol , 1.0 Äq.) in Acetonitril (3.1 mL) und Triethylamin (2.1 mL) wird Triethylamin-Trihydrofluorid (2.3 mL) gegeben und die Reaktion bei 40 °C für 16 h gerührt. Zum Beenden wird die Reaktionslösung in gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (10 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (5x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Es wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch

säulenchromatographische Reinigung (5% MeOH/CH₂Cl₂) sowie RP-HPLC (Bedingungen: a) Säule: Reprospher 100 C18-DE; 10 µm Dr. Maisch GmbH b) Laufmittel: Methanol / Wasser; Programm: 0 – 5 min 70% Methanol, 5 – 26 min Gradient 70%-100% Methanol, Flussrate: 20 mL/min. t_R: 15 min) wird Angiolam A (**46**) (5.3 mg, 9.01 mmol, 46% nach der Säulenchromatographie) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.3^{\circ}$ (c = 0.05, CHCl₃);

R_f = 0.19 (10% MeOH/CH₂Cl₂);

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 6.91 (dq, *J* = 9.8, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (ddd, *J* = 16.8, 10.5, 10.5 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 15.5, 8.1 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.80 – 2.73 (m, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.11 (dq, *J* = 8.0, 7.1, 7.0, 6.4 Hz, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.68 -1.62 (m, 1H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.43 – 1.34 (m, 2H), 1.32 – 1.24 (m, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (125 MHz, MeOD) δ 214.32, 211.14, 169.79, 168.82, 144.33, 141.73, 140.77, 134.08, 129.51, 128.70, 126.90, 116.90, 111.41, 77.79, 76.88, 75.80, 51.73, 47.83, 45.43, 39.06, 37.61, 34.65, 33.75, 33.56, 31.82, 30.14, 21.50, 20.95, 18.03, 17.62, 12.60, 12.23, 7.79 ppm;

ESI-HRMS: C₃₄H₅₃NO₇Na [M+Na]⁺ berechnet: 610.3720, gefunden: 610.3726.

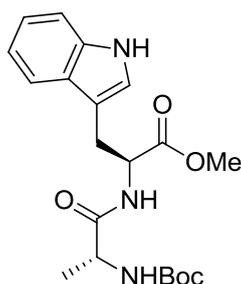
7.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 5

7.4.1 Allgemeine Versuchsbeschreibung zur Entfernung von Boc-Schutzgruppen

Das Boc-geschützte Amin (1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (0.11 M) gelöst und bei 0 °C mit Trifluoressigsäure (37 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird anschließend unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand dreimal mit Toluol zum Entfernen der überschüssigen Trifluoressigsäure codestilliert. Das erhaltene Ammoniumsalz wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

7.4.2 Allgemeine Versuchsbeschreibung für Peptidkupplungen

1-Hydroxybenzotriazol (1.05 Äq.), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (1.10 Äq.) und Diisopropylethylamin (1.05 Äq.) werden nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung des Carbonsäure (1.00 Äq.) und des zu kuppelnden Amins (1.00 Äq.) in Dichlormethan (0.15 M) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird mit Dichlormethan verdünnt, die Phasen getrennt und die organische Phase nacheinander mit wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung, verdünnter wässriger Zitronensäure-Lösung (10%) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt.

Dipeptid **156****151**C₂₀H₂₇N₃O₅
(389.45)

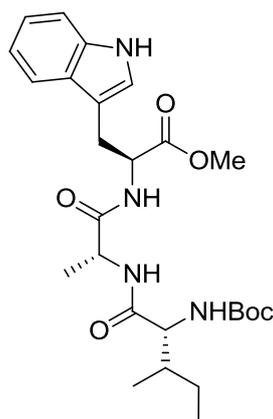
Dipeptid **151** wird über eine Peptidkupplung nach der allgemeinen Versuchsbeschreibung 7.4.2 aus L-Tryptophan-Methylester (**154**) und Boc-D-Alanin (**155**) als weißer Feststoff (1.20 g, 30.8 mmol, 91%) erhalten.

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42.4$ (c = 1.00, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (br s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.67 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.87 (dt, *J* = 7.7, 5.7 Hz, 1H), 4.19 -4.02 (m, 3H), 3.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 171.9, 136.2, 127.7, 123.0, 122.3, 119.7, 118.7, 111.3, 110.1, 80.3, 61.7, 53.0, 50.2, 28.4, 27.8, 18.5, 14.2 ppm;

ESI-HRMS: C₂₀H₂₇N₃O₅Na [M+Na]⁺ berechnet: 412.1848, gefunden: 412.1849.

Tripeptid **158****158**

$C_{26}H_{38}N_4O_6$
(502.60)

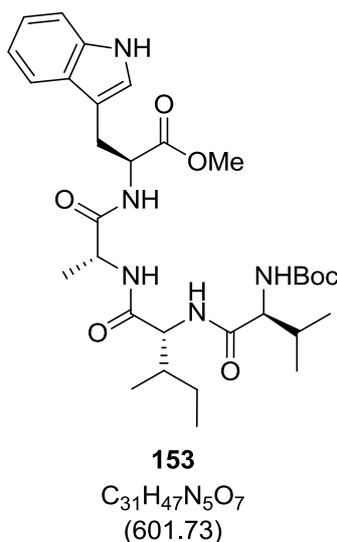
Tripeptid **158** wird durch eine Boc-Entschützung des Dipeptids **156** (1.20 g, 3.08 mmol) nach der allgemeinen Versuchsbeschreibung 7.4.1 und einer anschließenden Peptidkupplung nach der allgemeinen Versuchsbeschreibung 7.4.2 mit Boc-D-*allo*-Isoleucin (**157**) (0.712 g, 3.08 mmol) als weißer Feststoff (0.990 g, 1.97 mmol, 64%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +20.8$ (c = 1.00, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.09 – 4.94 (m, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.52-4.32 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.30 (dq, $J = 14.8, 6.0$ Hz, 2H), 2.34-2.14 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.9, 171.8, 171.8, 156.2, 136.2, 127.6, 123.2, 122.2, 119.6, 118.6, 111.4, 110.0, 80.4, 61.7, 58.3, 53.2, 49.0, 37.3, 28.4, 27.5, 26.5, 18.4, 14.2, 11.8 ppm;

ESI-HRMS: $C_{26}H_{38}N_4O_6Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 525.2689, gefunden: 525.2691.

Tetrapeptid **153**

Tetrapeptid **153** wird durch eine Boc-Entschützung von Tripeptid **158** (990 mg, 1.97 mmol) nach der allgemeinen Versuchsbeschreibung 7.4.1 und eine anschließende Peptidkuppplung mit Boc-L-Valin (**180**) (428 mg, 1.97 mmol) nach der allgemeinen Versuchsbeschreibung 7.4.2 als weißer Feststoff (606 mg, 0.985 mmol, 50%) erhalten.

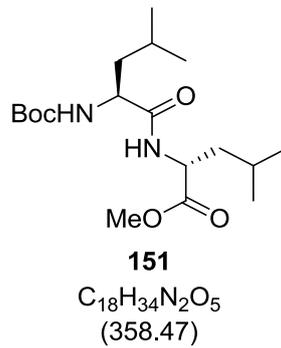
$[\alpha]_D^{20} = +15.7$ ($c = 0.52$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.39-3.21 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (dt, $J = 18.7, 7.2$ Hz, 4H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98-0.85 (m, 9H), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3, 171.9, 171.7, 171.1, 171.0, 136.2, 136.0, 127.7, 123.3, 122.1, 119.5, 118.7, 111.4, 61.6, 60.8, 56.7, 56.6, 53.1, 53.0, 49.1, 37.0, 32.1, 30.4, 29.6, 28.4, 27.4, 26.6, 19.6, 18.1, 14.5, 14.2, 11.8 ppm;

ESI-HRMS: $C_{32}H_{49}N_5O_7Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 638.3530, gefunden: 638.3529.

Dipeptid 151



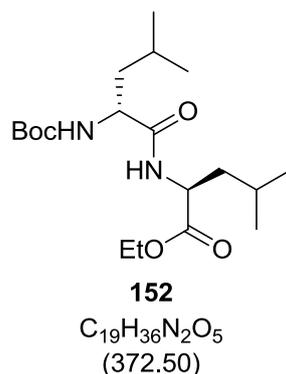
Dipeptid **151** wird durch Peptidkupplung nach der allgemeinen Versuchsbeschreibung 7.4.2 von Boc-L-Leucin (**159**) (1.00 g, 4.32 mmol) und D-Leucinmethylester (**160**) (0.627 g, 4.32 mmol) als weißer Feststoff (1.88 g, 3.97 mmol, 92%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ = -31.9 (c = 1.00, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.71 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.63-4.42 (m, 1H), 4.14 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.90 (d, J = 5.5 Hz, 12H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4, 172.5, 155.8, 80.2, 53.1, 52.3, 50.7, 41.5, 41.1, 28.4, 24.9, 24.9, 23.1, 23.0, 21.9 ppm;

ESI-HRMS: $C_{19}H_{46}N_2O_5Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 395.2522, gefunden: 395.2522.

Dipeptid **152**

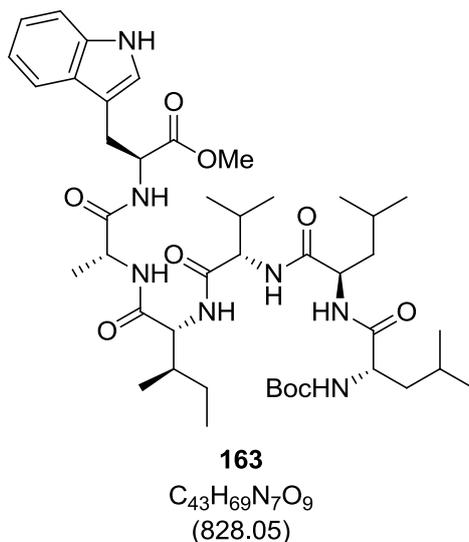
Dipeptid **152** wird durch Peptidkupplung nach der allgemeinen Versuchsbeschreibung 7.4.2 von Boc-D-Leucin (**161**) (1.00 g, 4.32 mmol) und D-Leucinethylester (**162**) (637 mg, 4.32 mmol) als weißer Feststoff (1.87 g, 3.84 mmol, 89%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.0$ (c = 1.00, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.57-1.45 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.1 Hz, 12H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 172.5, 155.7, 80.2, 61.3, 53.2, 50.8, 41.6, 41.2, 28.4, 24.9, 24.9, 23.1, 23.0, 22.0, 14.2 ppm;

ESI-HRMS: C₁₉H₄₆N₂O₅Na [M+Na]⁺: berechnet 395.2522, gefunden: 395.2522.

Lineares Hexapeptid **163**

Zu einer Lösung des Dipeptids **151** (52 mg, 140 μ mol, 1.00 Äq.) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (4:1:2, 8.0 mL) wird bei 0 °C wässrige Lithiumhydroxidlösung (0.5 M, 0.31 mL, 150 μ mol, 1.1 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständigem Verbrauch des Startmaterials (ca. 2 h) werden Salzsäure (0.01 mol/L, 3.4 mL) und Dichlormethan (4.0 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die so erhaltene freie Säure wird als weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung von Tetrapeptid **153** (90.0 mg, 140 μ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (1.4 mL) wird bei 0 °C langsam Trifluoressigsäure (0.93 mL) zugetropft und die Reaktion 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Toluol (3x 2.0 mL) zum Entfernen der überschüssigen Trifluoressigsäure codestilliert. Das erhaltene Ammoniumsalz wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

1-Hydroxybenzotriazol (20.0 mg, 147 μ mol, 1.05 Äq.), EDC (30.0 mg, 0.154 mmol, 1.10 Äq.) und Diisopropylethylamin (25 μ L, 19 mg, 147 μ mol, 1.05 Äq.) werden nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung der Säure (50.0 mg, 140 μ mol, 1.00 Äq.) und des Ammoniumsalzes (75.0 mg, 140 μ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (2.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 14 Stunden bei dieser Temperatur

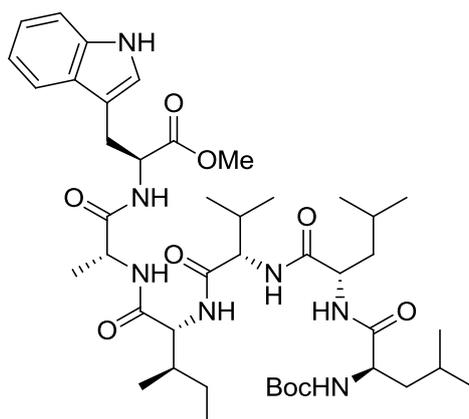
gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird Dichlormethan (5.0 mL) zugegeben und die organische Phase nacheinander mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5.0 mL), wässriger Zitronensäure (10%, 5.0 mL) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5.0 mL) gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (3% MeOH/CH₂Cl₂) wird das lineare Hexapeptid **163** (43.6 mg, 82.0 μmol, 59%) als weißer Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.2$ (c = 0.53, CHCl₃);

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

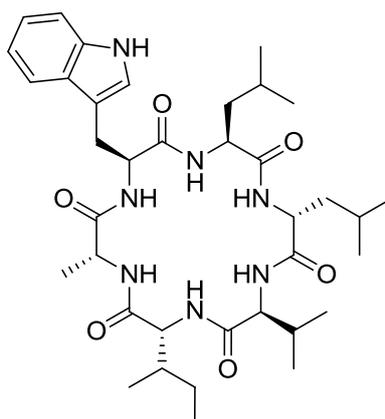
¹³C-NMR (100 MHz, MeOD) δ 175.9, 138.0, 128.7, 124.7, 122.4, 121.0, 121.0, 119.7, 119.2, 112.3, 110.5, 80.7, 62.4, 61.2, 58.3, 55.0, 53.0, 50.1, 42.0, 41.9, 37.4, 30.8, 28.7, 28.66, 27.4, 26.0, 25.9, 23.5, 23.4, 22.1, 22.0, 19.7, 19.3, 17.7, 15.0, 14.3, 12.1 ppm;

ESI-HRMS: C₄₄H₇₁N₇O₉Na [M+Na]⁺ berechnet: 564.5211, gefunden: 564.5212.

Linears Hexapeptid 164**164** $C_{43}H_{69}N_7O_9$
(828.05)

Das lineare Hexapeptid **164** wird entsprechend Verbindung **163** aus Tetrapeptid **153** (90 mg, 140 μ mol) und Dipeptid **152** (56.3 mg, 140 μ mol) hergestellt. Das lineare Hexapeptid **164** (35 mg, 65.8 μ mol, 47%) wird als weißer Feststoff erhalten. Die Verbindung liegt als Gemisch zweier Rotamere vor und wird ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

ESI-HRMS: $C_{44}H_{71}N_7O_9Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 564.5211 gefunden: 564.5211.

Baceridin 149**149** $C_{37}H_{57}N_7O_6$
(695.89)

Zu einer Lösung des linearen Hexapeptids **163** (64 mg, 76 μ mol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (4:1:2, 5.5 mL) wird bei 0 °C wässrige verdünnte Lithiumhydroxidlösung (0.5 mol/L, 167 μ L, 84 μ mol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 6 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials werden Salzsäure (0.01 M, 1.6 mL) und Dichlormethan (1.0 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 2.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die freie Säure wird als weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Eine Lösung der so erhaltenen Säure in Dichlormethan (1.0 mL) wird bei 0 °C langsam mit Trifluoressigsäure (0.45 mL) versetzt und die Reaktion 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingengt und mit Toluol (3x 2.0 mL) zum Entfernen der überschüssigen Trifluoressigsäure codestilliert. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Zu einer Lösung des Ammoniumsalzes in Dichlormethan (130 mL) werden nacheinander 1-Hydroxybenzotriazol (21 mg, 152 μ mol, 2.0 Äq.), TBTU (49 mg, 152 μ mol, 2.0 Äq.) und Diisopropylethylamin (52 μ L, 40 mg, 304 μ mol, 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktion wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird zunächst säulenchromatographisch (3% MeOH/ CH_2Cl_2) gereinigt. Zusätzliche Reinigung des Produkts mittels RP-HPLC (Bedingungen: a) Säule: Macherey-Nagel, RP18, 250/10 mm, 5 μ m b) Laufmittel: Acetonitril / Wasser; Programm: 0 – 25 min Gradient 20%-65% Acetonitril, Flussrate:

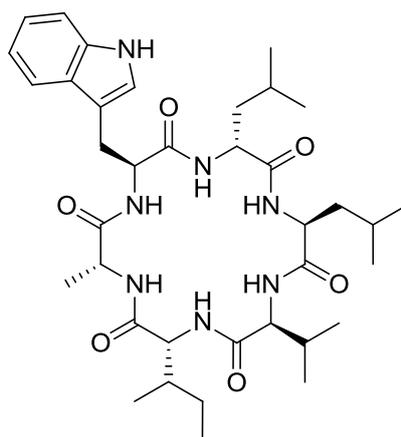
8 mL/min) ergibt Baceridin (**149**) (35 mg, 53.0 μ mol, 74% nach der Kieselgelchromatographie) als weißen Feststoff.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.0$ (c = 0.62, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 8.41-8.35 (m, 3H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.50-4.21 (m, 4H), 4.21-4.08 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 9.6, 7.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 14.6, 10.4 Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.58-1.31 (m, 5H), 1.29-1.09 (m, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.95-0.73 (m, 23H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ 172.5, 172.2, 171.5, 171.1, 170.9, 170.7, 136.1, 126.9, 123.8, 121.0, 118.4, 117.9, 111.1, 110.1, 59.6, 56.0, 55.5, 50.9, 50.4, 49.2, 42.2, 36.0, 28.5, 27.0, 25.9, 24.4, 24.3, 23.2, 22.9, 22.5, 21.1, 19.4, 19.0, 18.8, 14.4, 11.6 ppm;

ESI-HRMS: C₃₇H₅₇N₇O₆Na [M+Na]⁺ berechnet: 718.4272, gefunden: 718.4268.

Iso-Baceridin 150**150** $C_{37}H_{57}N_7O_6$
(695.89)

Zu einer Lösung des Hexapeptids **164** (22 mg, 26 μ mol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (4:1:2, 1.7 mL) wird bei 0 °C wässrige verdünnte Lithiumhydroxidlösung (0.5 mol/L, 68 μ L, 29 μ mol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 6 h gerührt. Nach vollständigem Verbrauch des Startmaterials wird Salzsäure (0.01 M, 1.0 mL) und Dichlormethan (0.7 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 2.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die freie Säure wird als weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Eine Lösung der so erhaltenen freien Säure in Dichlormethan (1.2 mL) wird bei 0 °C langsam mit Trifluoressigsäure (1.9 mL) versetzt und die Reaktion 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingengt und mit Toluol (3x 2.0 mL) zum Entfernen der überschüssigen Trifluoressigsäure codestilliert. Das erhaltene Ammoniumsalz wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

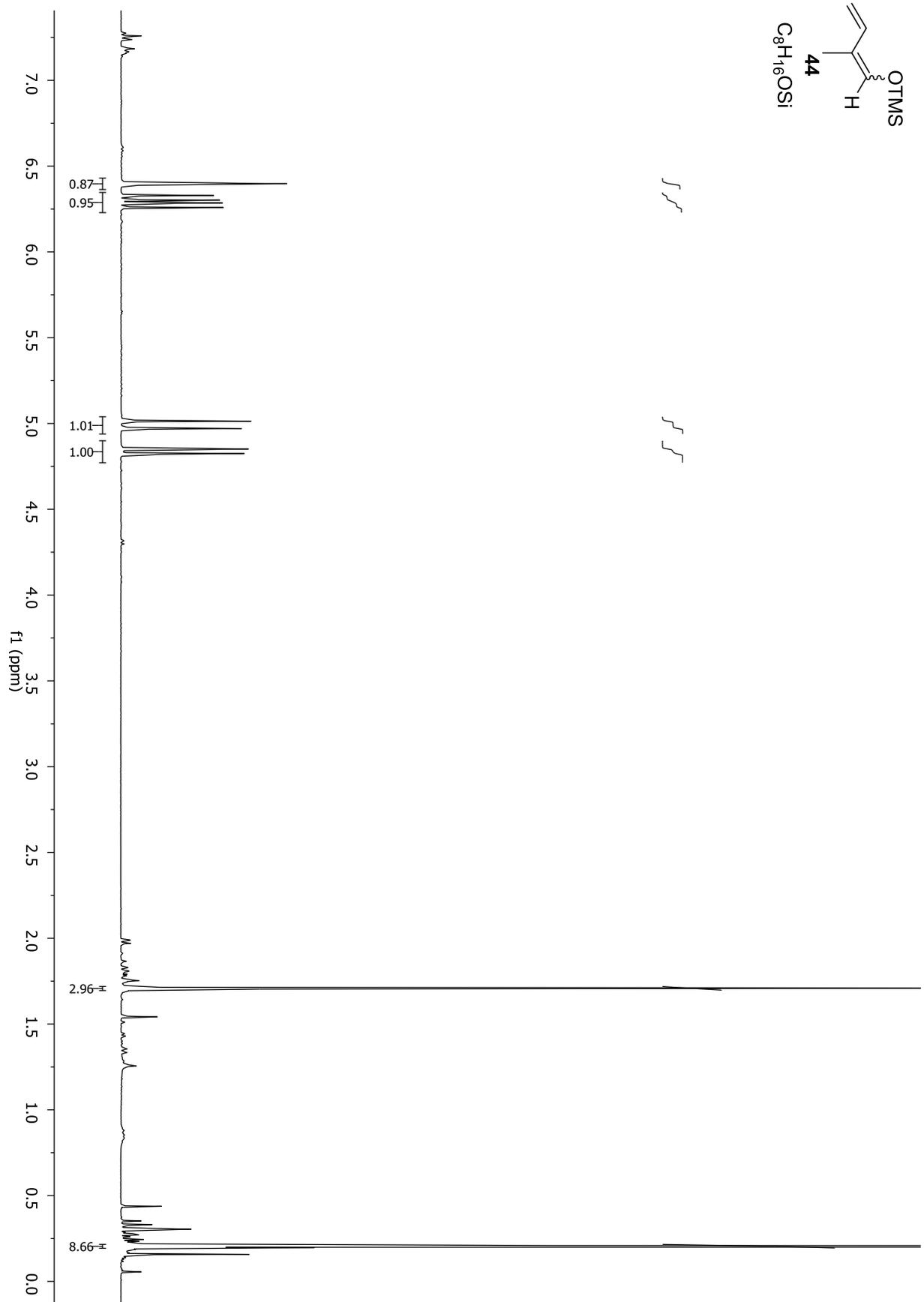
Zu einer Lösung des so erhaltenen Ammoniumsalzes in Dichlormethan (40 mL) werden nacheinander 1-Hydroxybenzotriazol (7 mg, 52 μ mol, 2.0 Äq.), TBTU (16 mg, 52 μ mol, 2.0 Äq.) und Diisopropylethylamin (14 μ L, 11 mg, 105 μ mol, 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktion wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird zunächst säulenchromatographisch (3% MeOH/ CH_2Cl_2) gereinigt. Zusätzliche Reinigung des Produkts mittels RP-HPLC (Bedingungen: a) Säule: Macherey-Nagel, RP18, 250/10 mm, 5 μ m b) Laufmittel: Acetonitril / Wasser; Programm: 0 – 25 min Gradient 20%-65% Acetonitril, Flussrate:

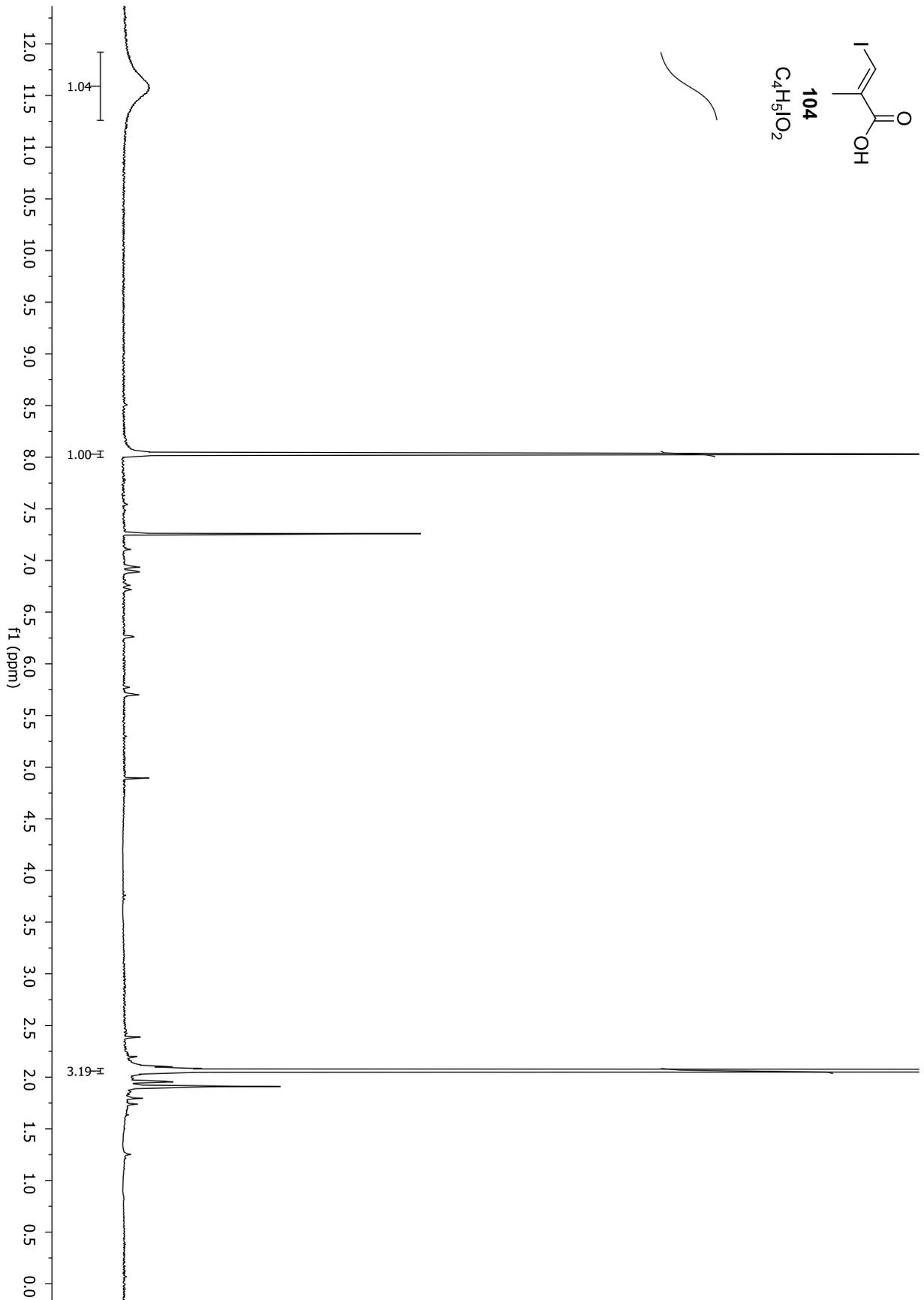
8 mL/min) ergibt Iso-Bacerein (**150**) (13 mg, 180 μ mol, 70% nach der Kieselgelchromatographie) als weißen Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 14.3, 6.6$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 14.3, 7.4$ Hz, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 3H), 1.41-1.30 (m, 4H), 0.88-0.79 (m, 24H), 0.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm;

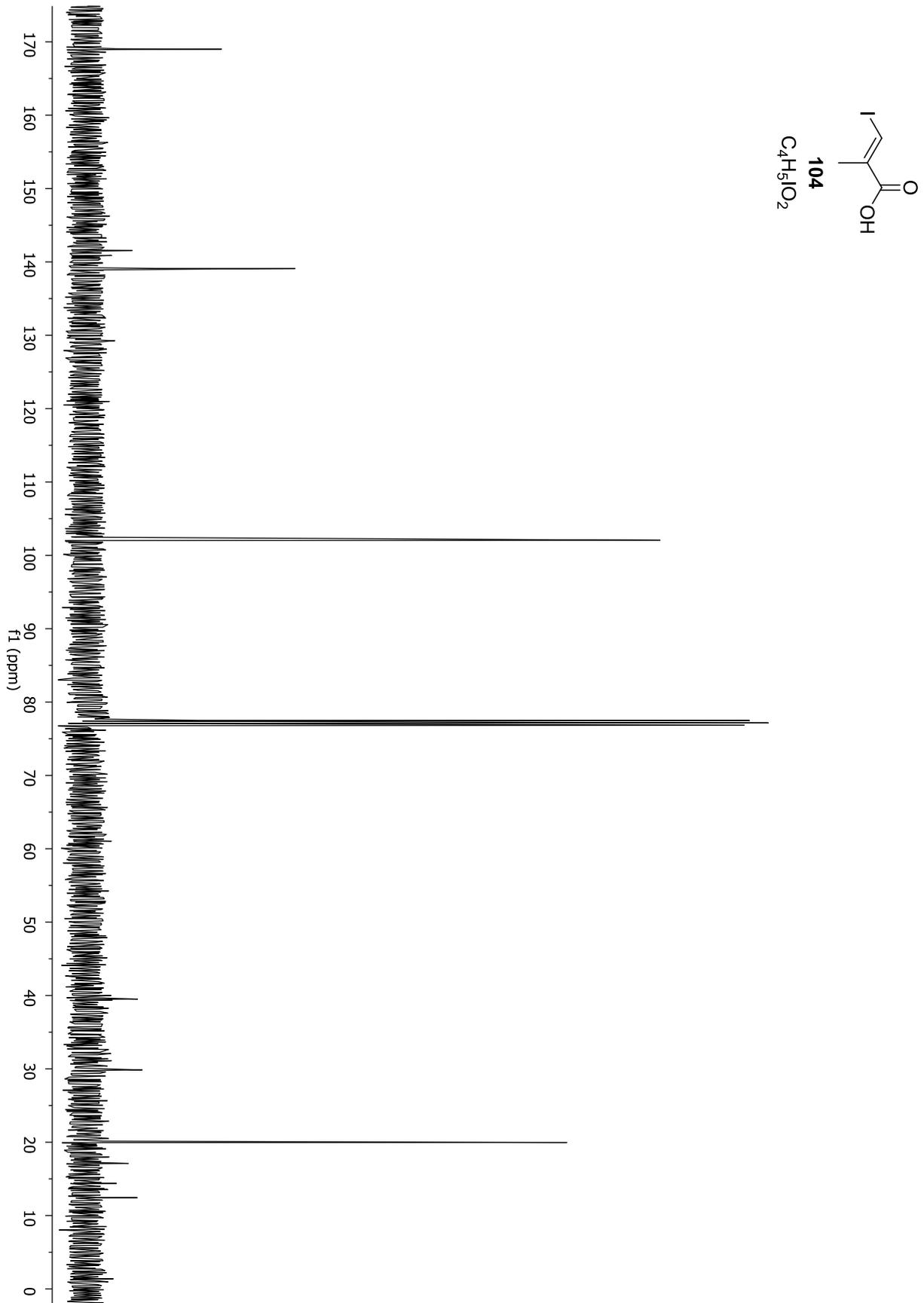
¹³C-NMR (125 MHz, d₆-DMSO) δ 172.0, 171.8, 171.1, 171.1, 170.8, 170.7, 135.9, 129.7, 127.3, 123.5, 120.7, 118.2, 118.1, 111.1, 109.7, 57.7, 57.3, 53.6, 51.9, 51.1, 48.1, 40.9, 35.7, 31.1, 29.1, 28.7, 28.5, 27.4, 26.5, 25.6, 24.2, 23.9, 23.0, 22.4, 22.1, 21.1, 18.6, 18.5, 17.3, 14.4, 13.9, 11.6 ppm.

8 Spektrenanhang

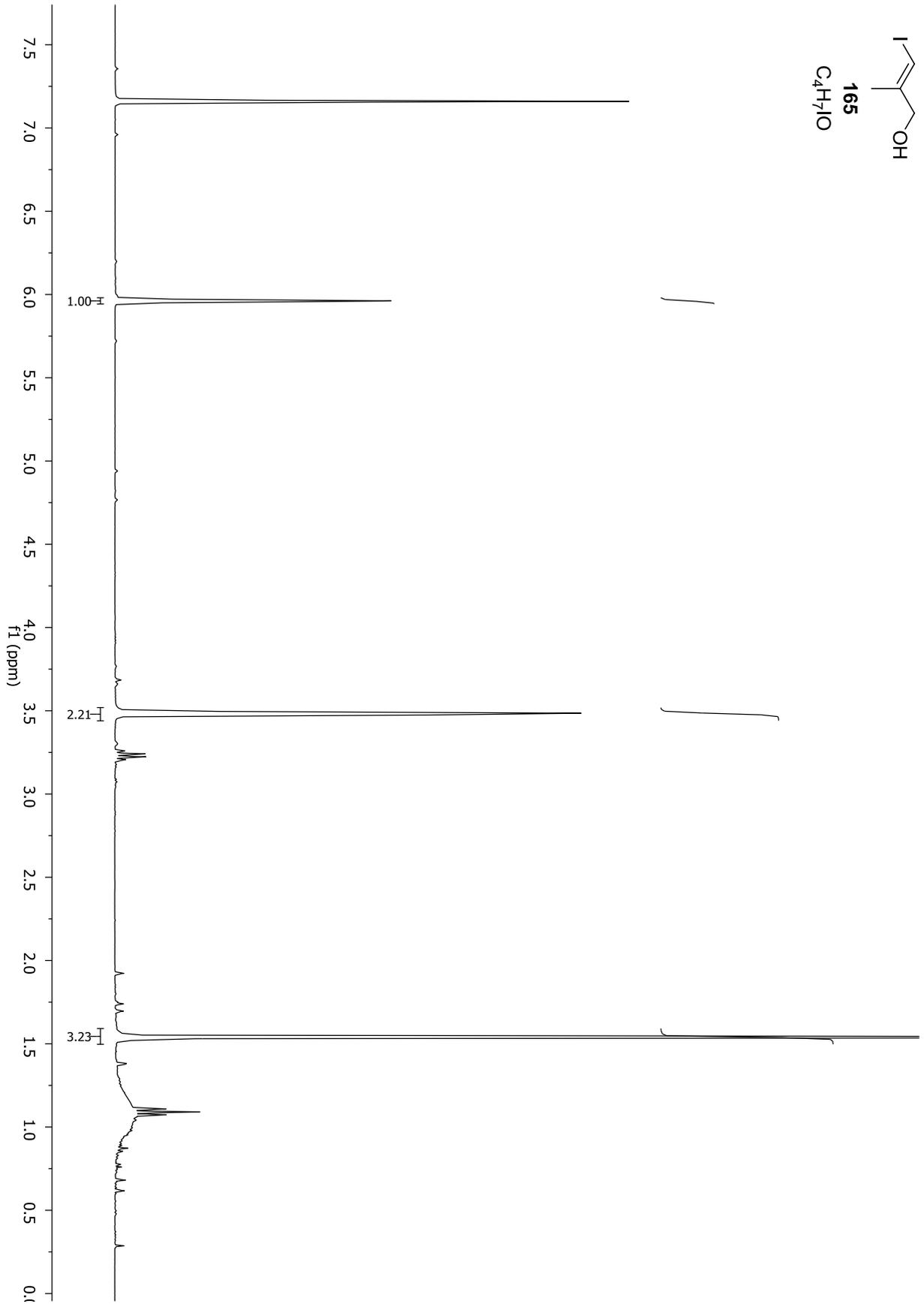




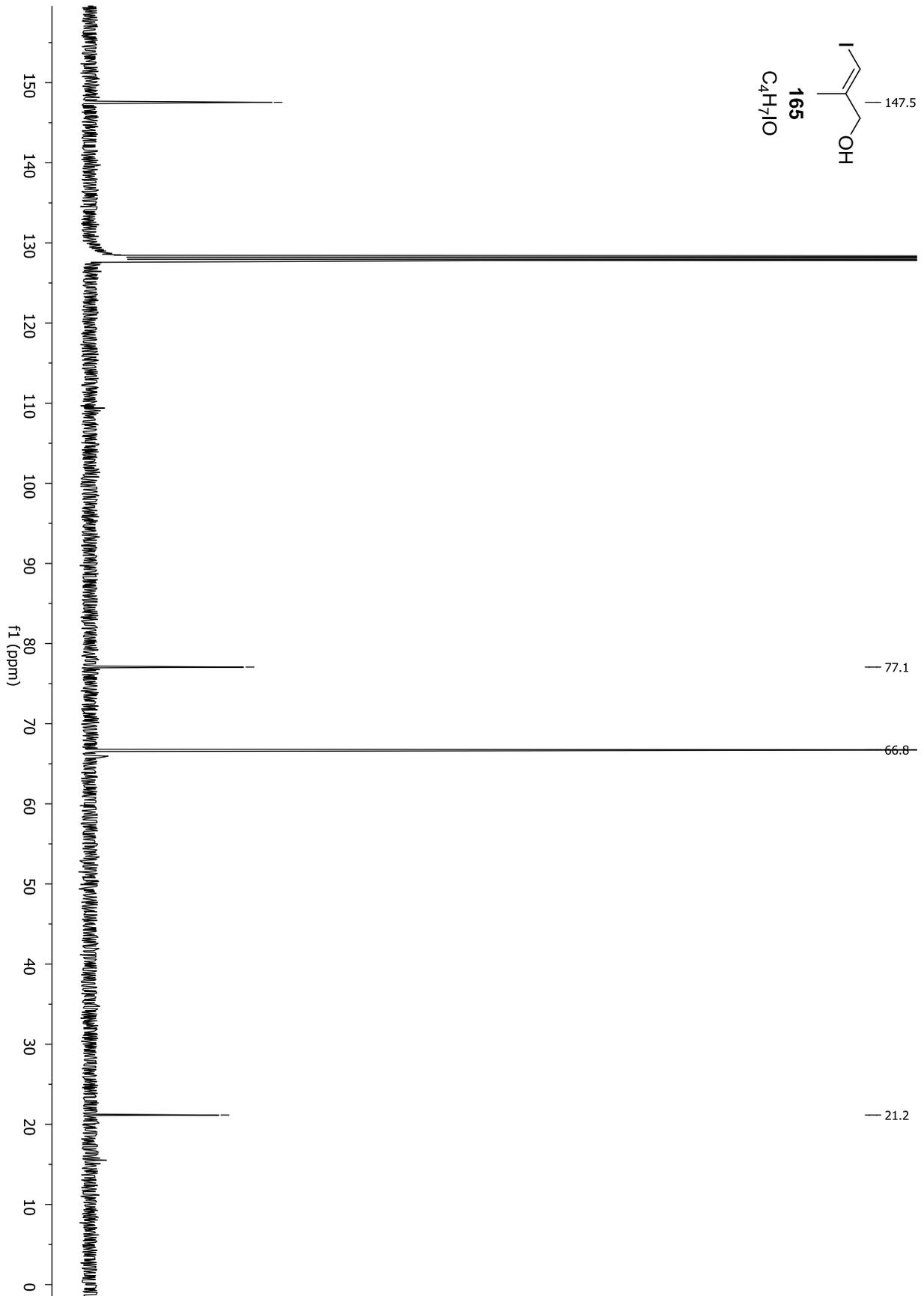
Spektrenanhang



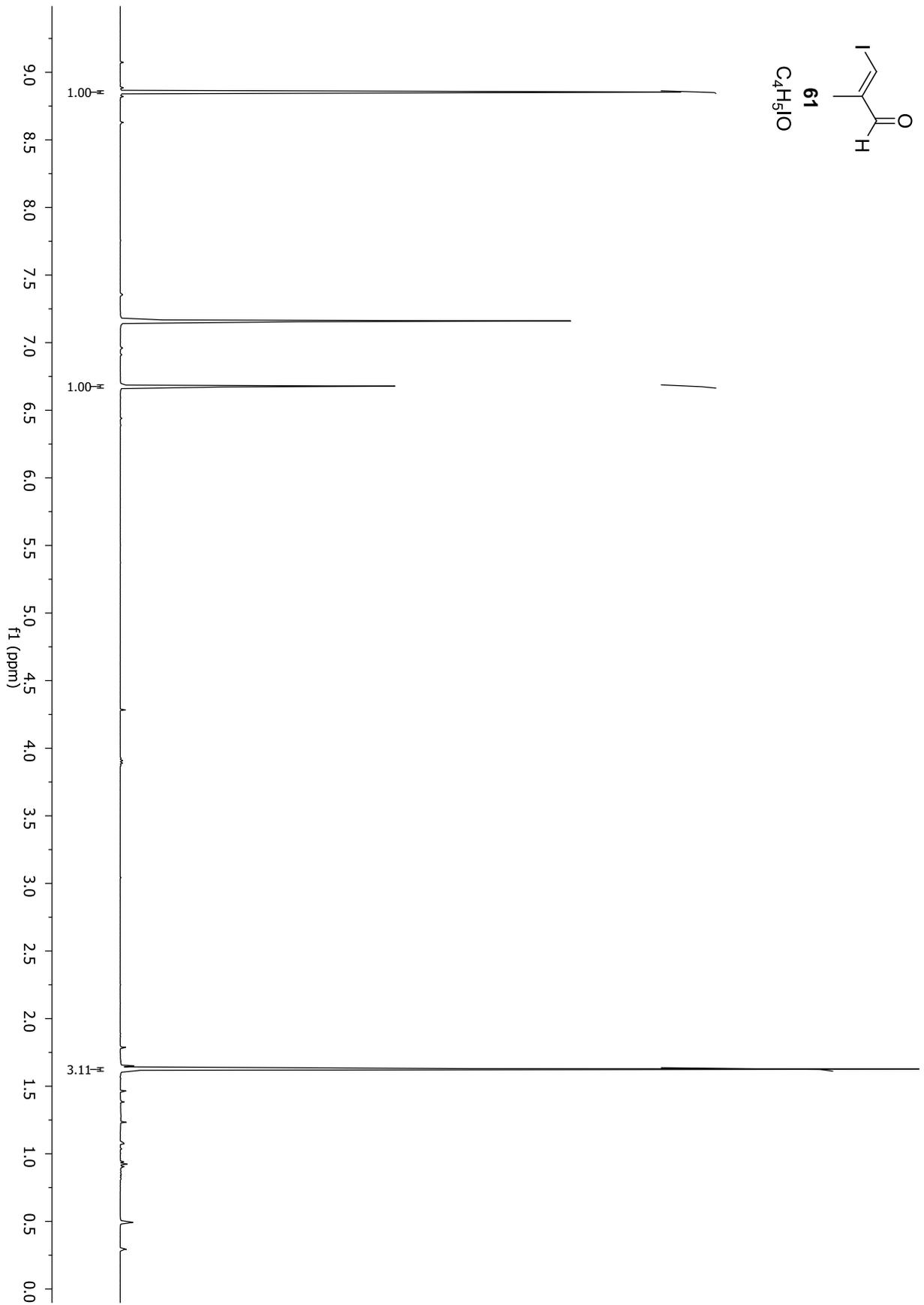
Spektrenanhang



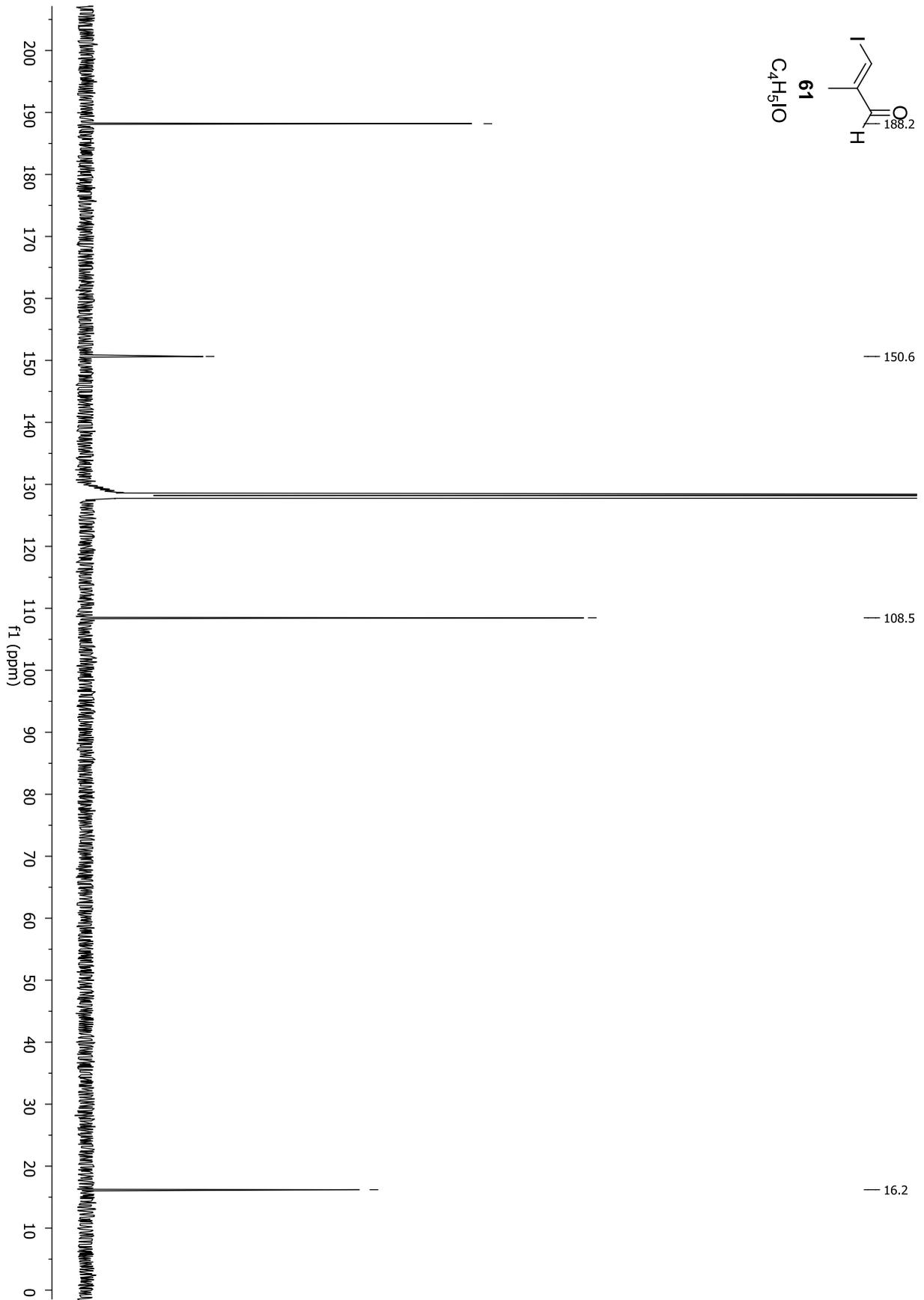
Spektrenanhang



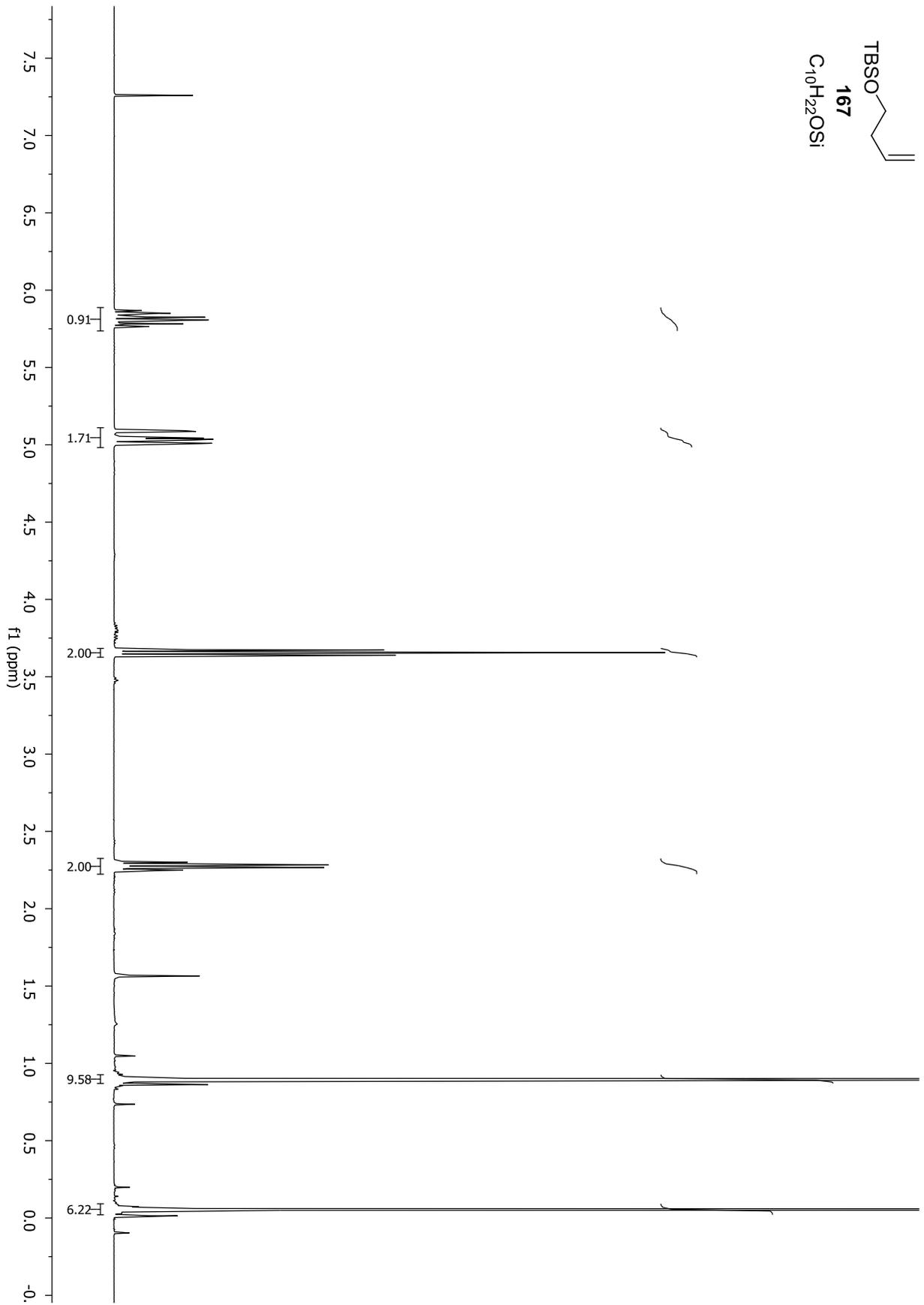
Spektrenanhang



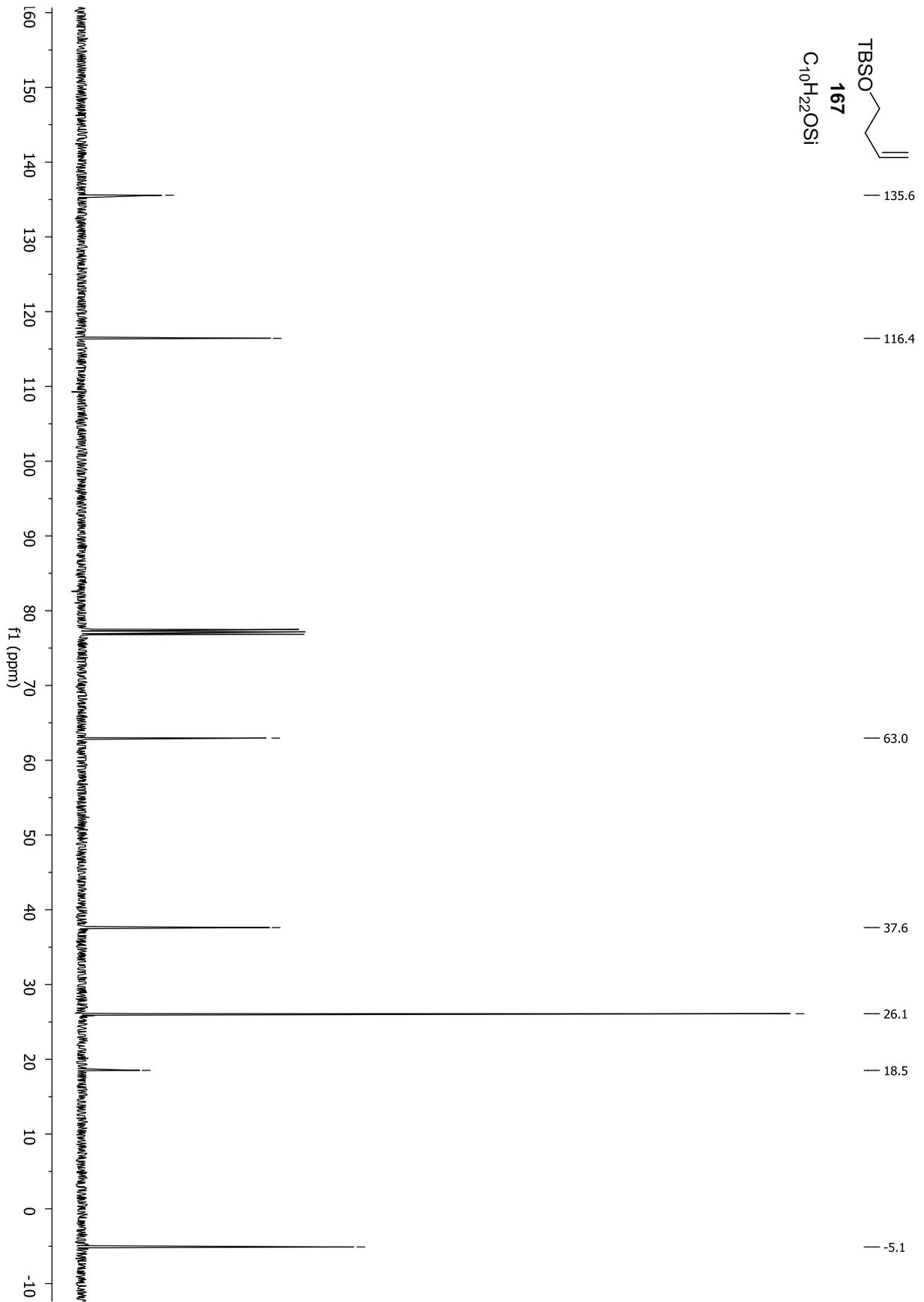
Spektrenanhang



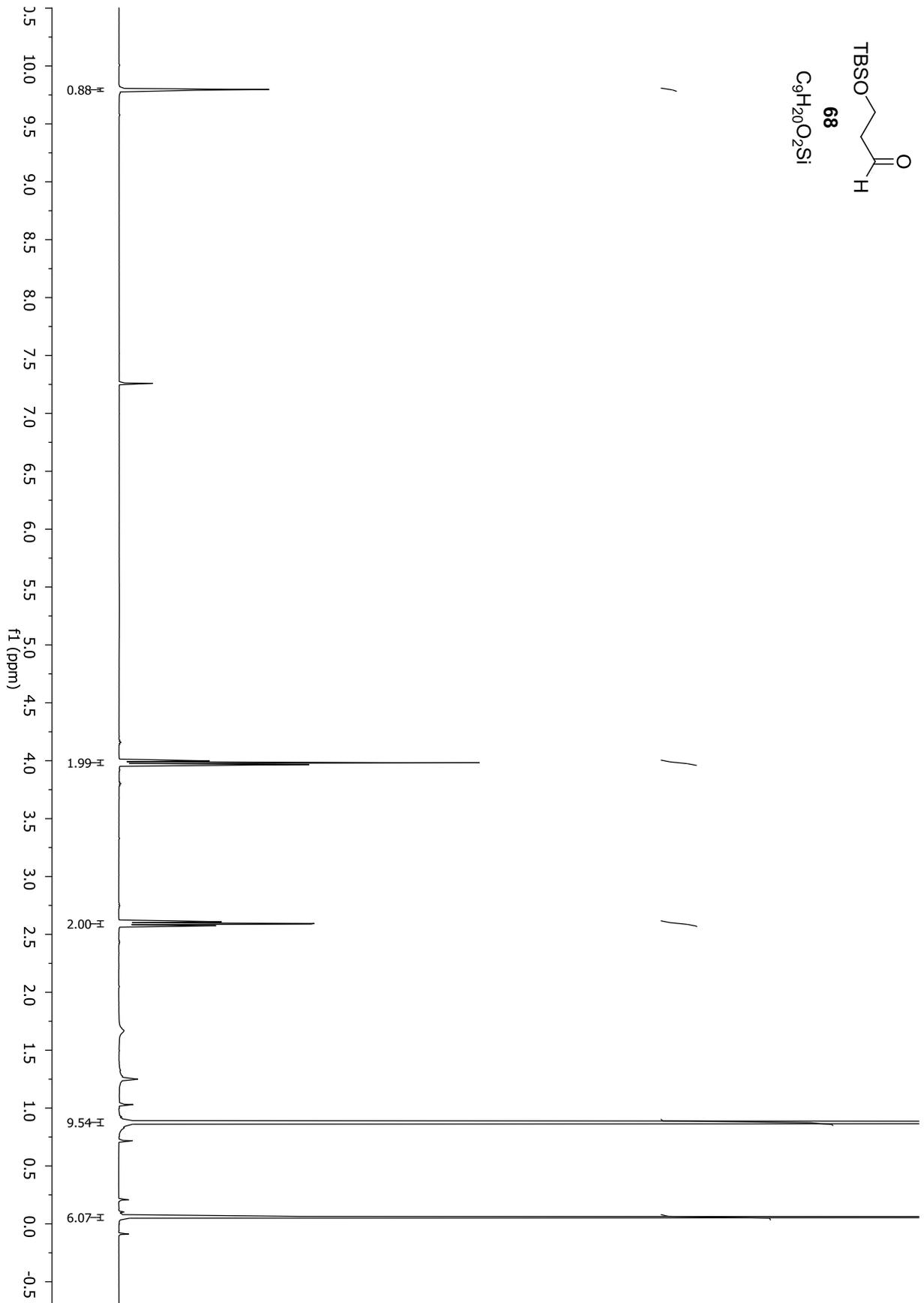
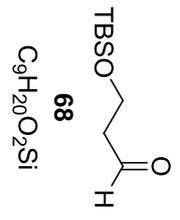
Spektrenanhang



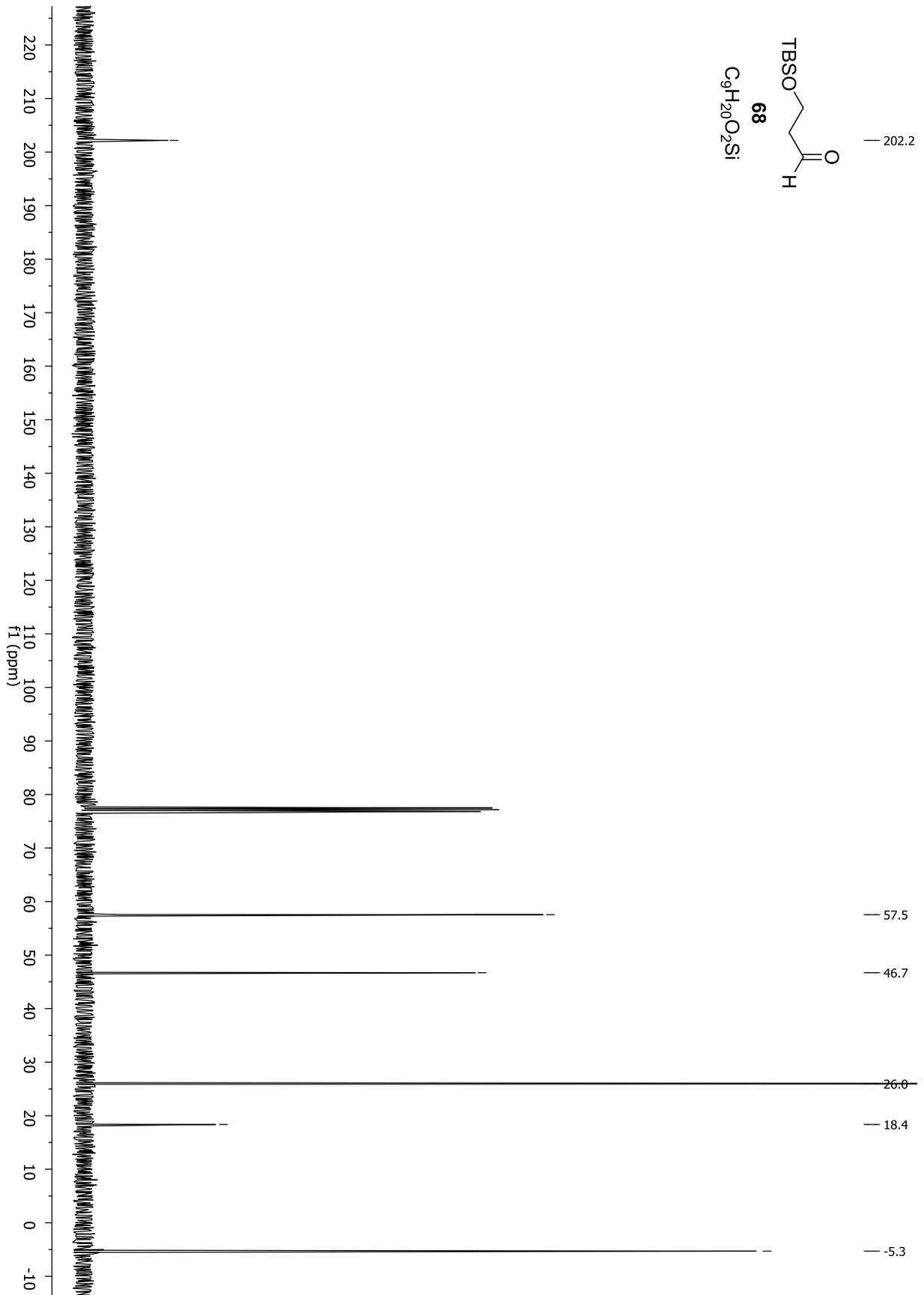
Spektrenanhang



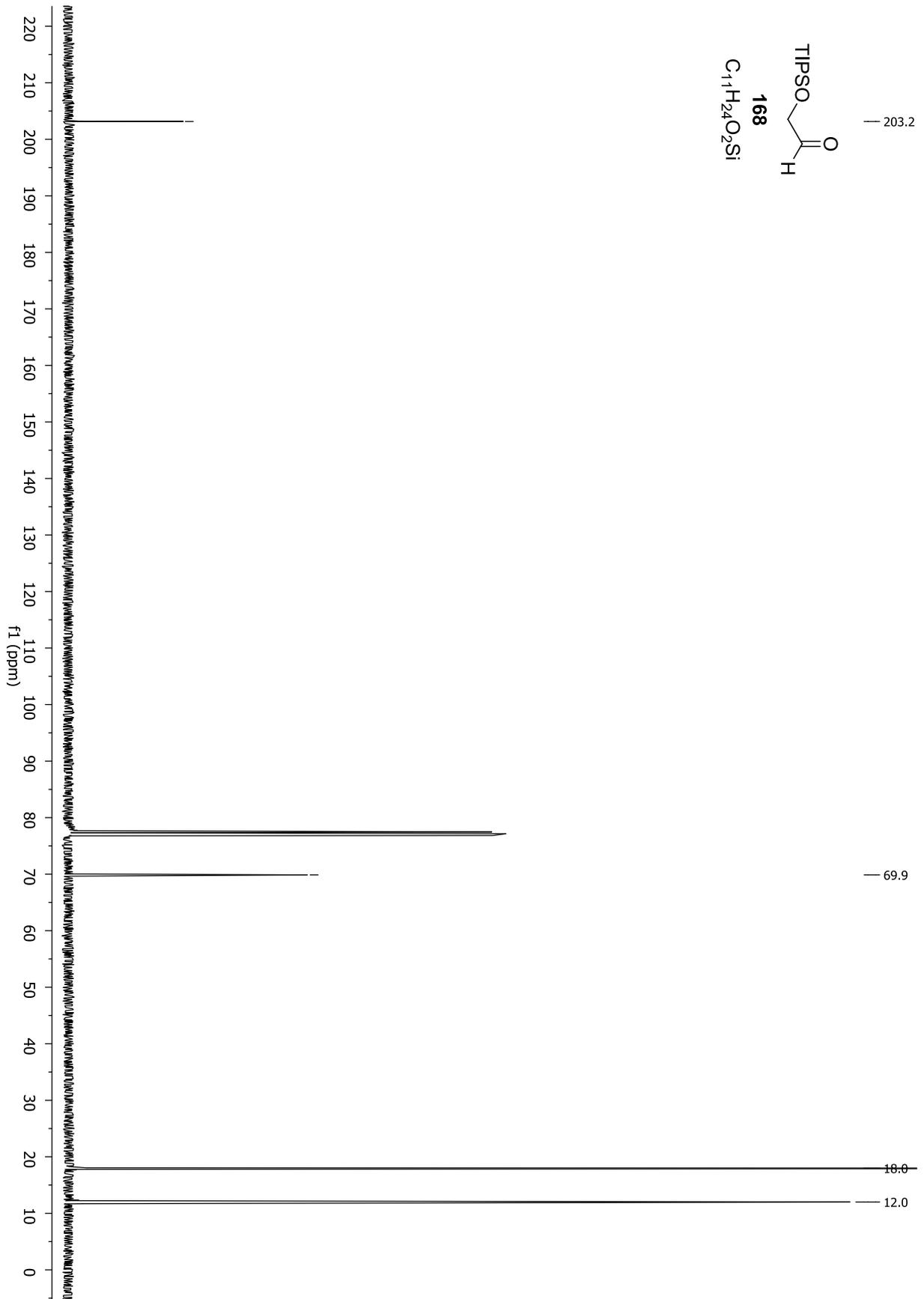
Spektrenanhang



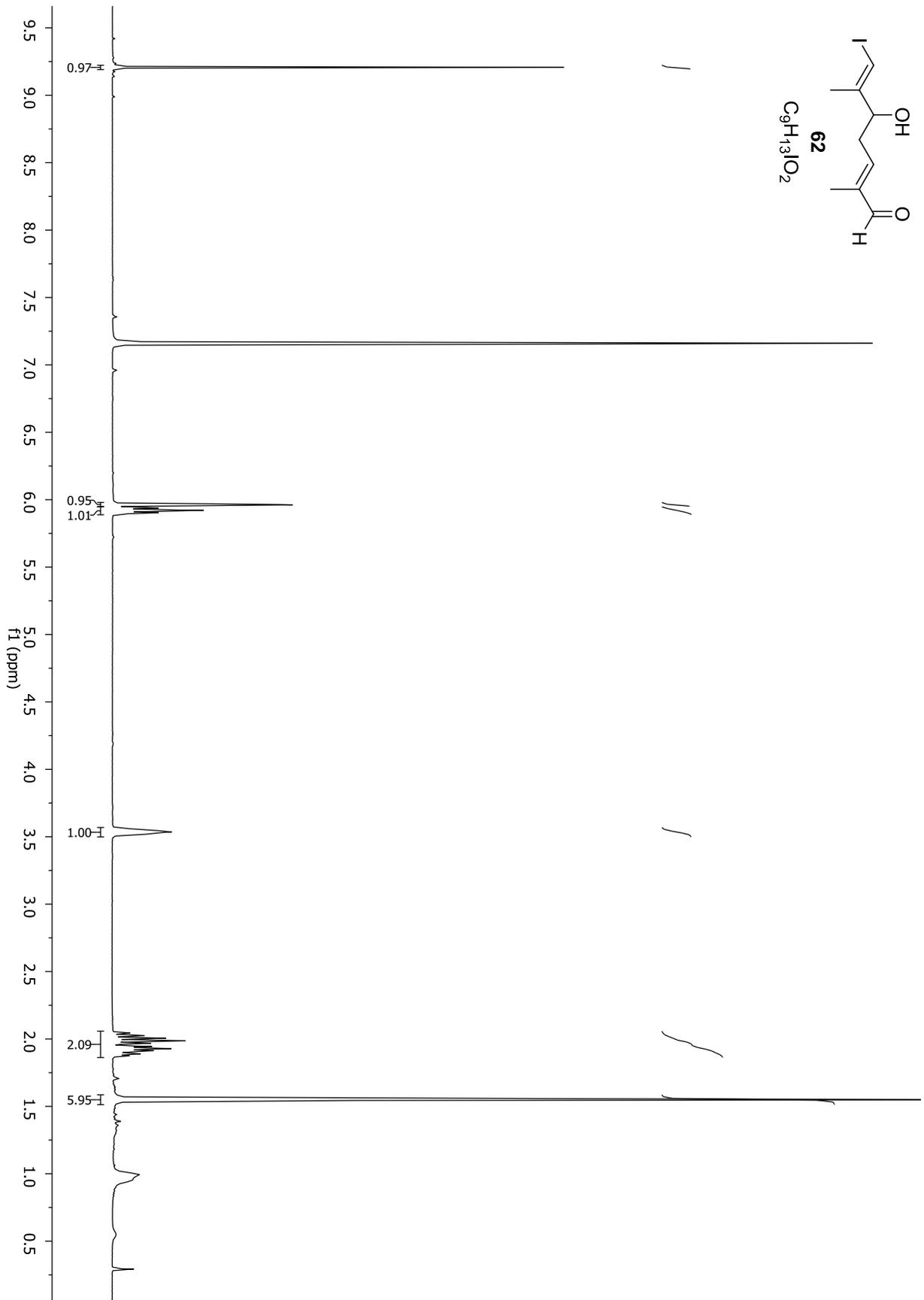
Spektrenanhang



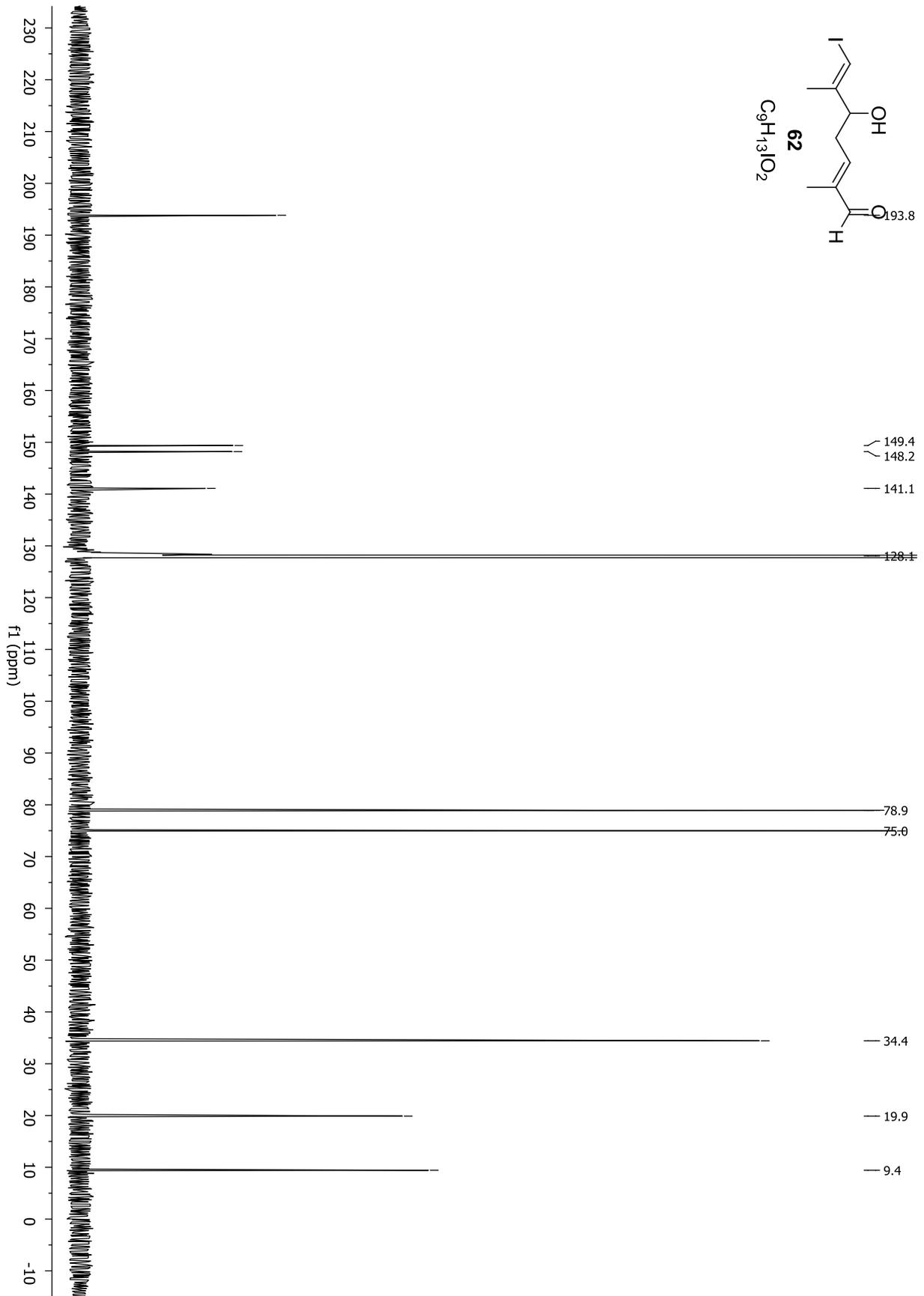
Spektrenanhang



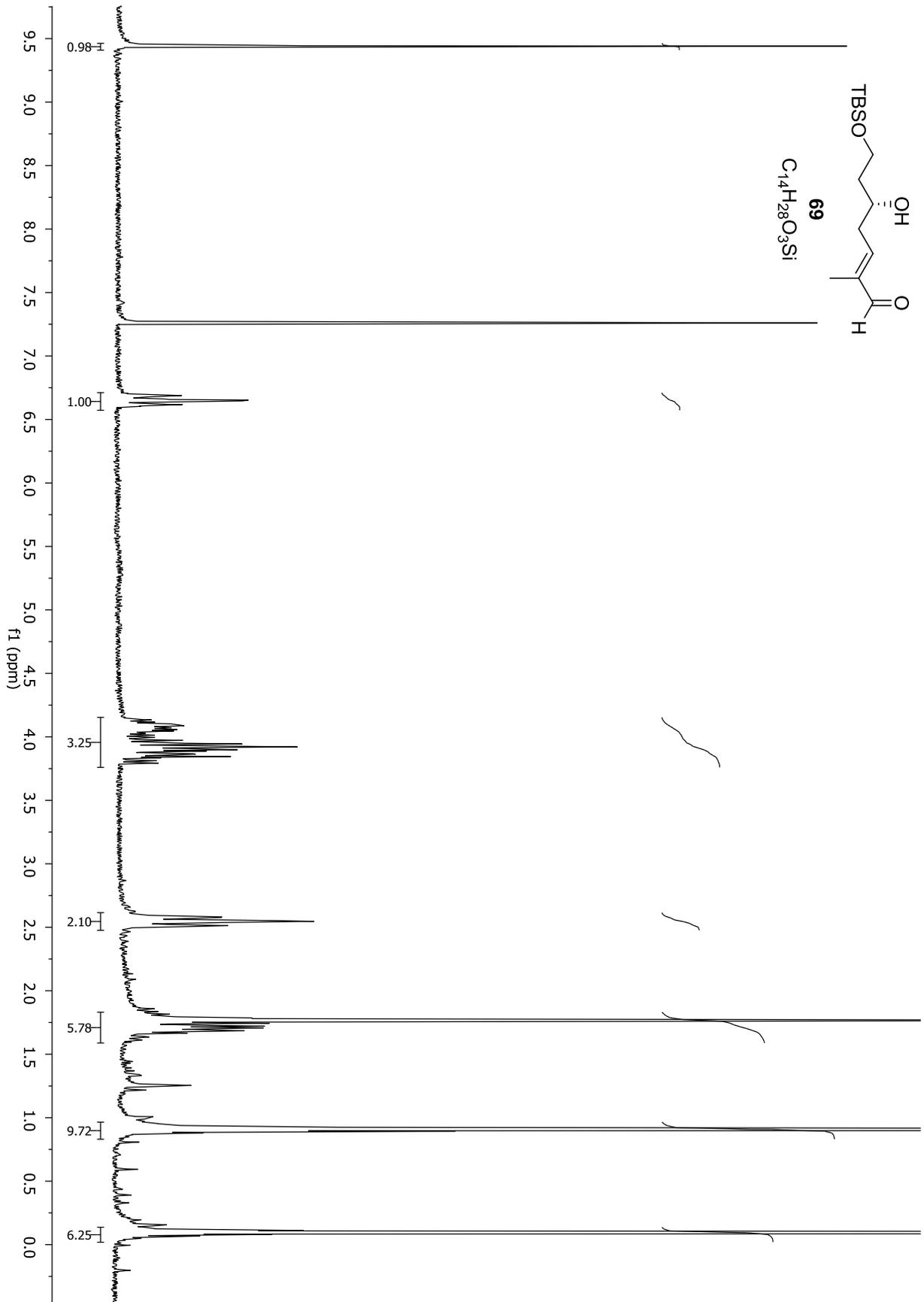
Spektrenanhang

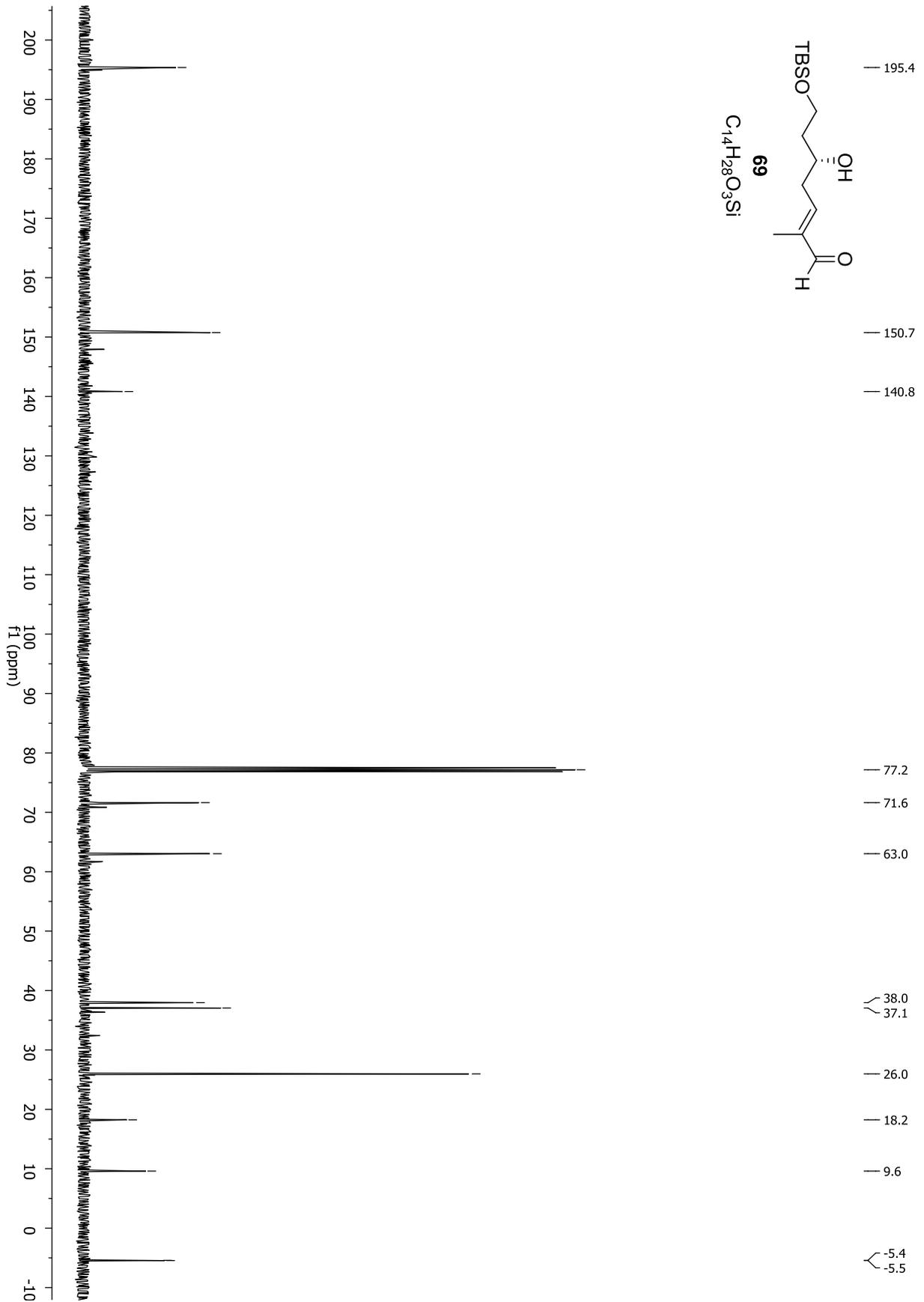


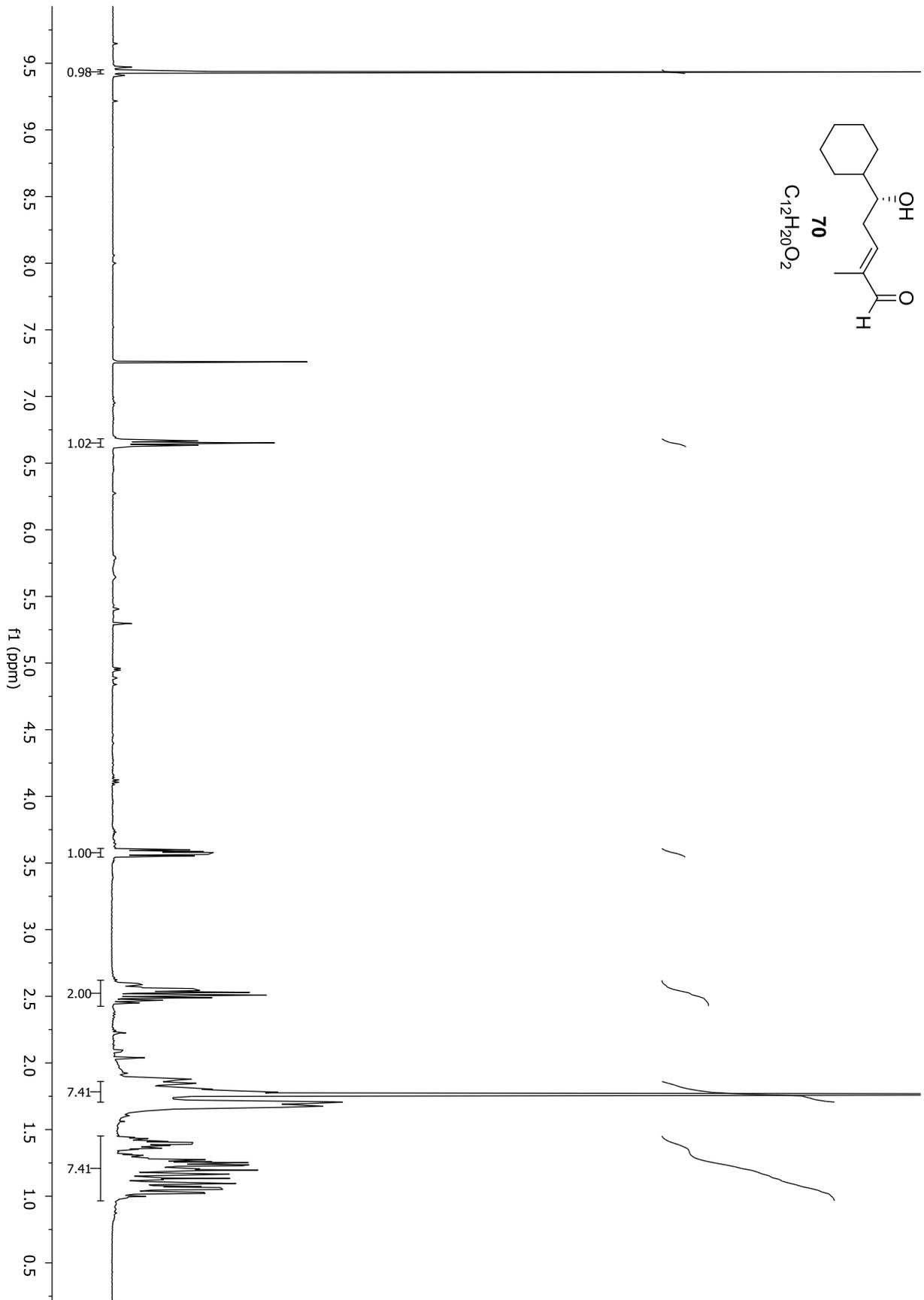
Spektrenanhang



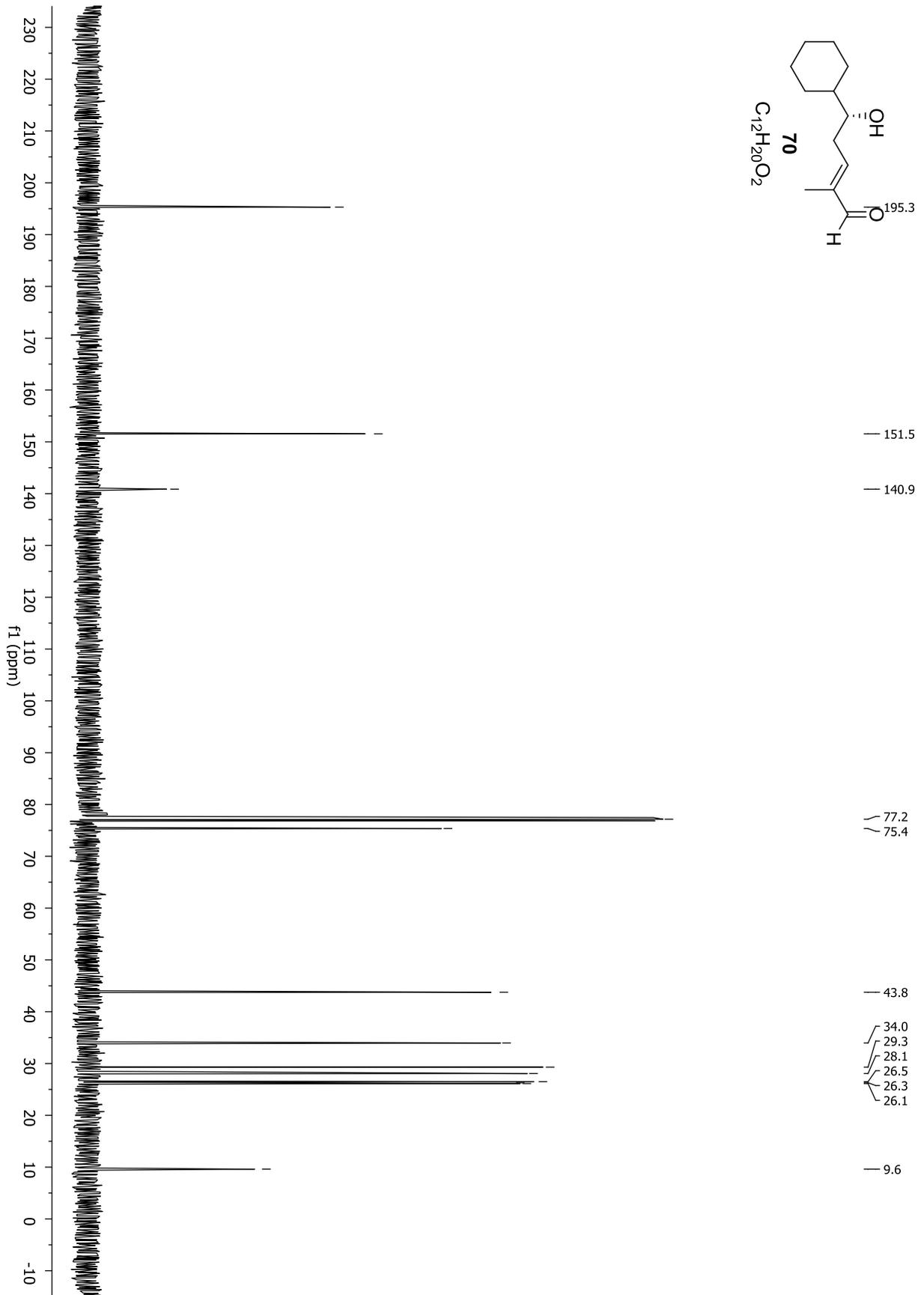
Spektrenanhang



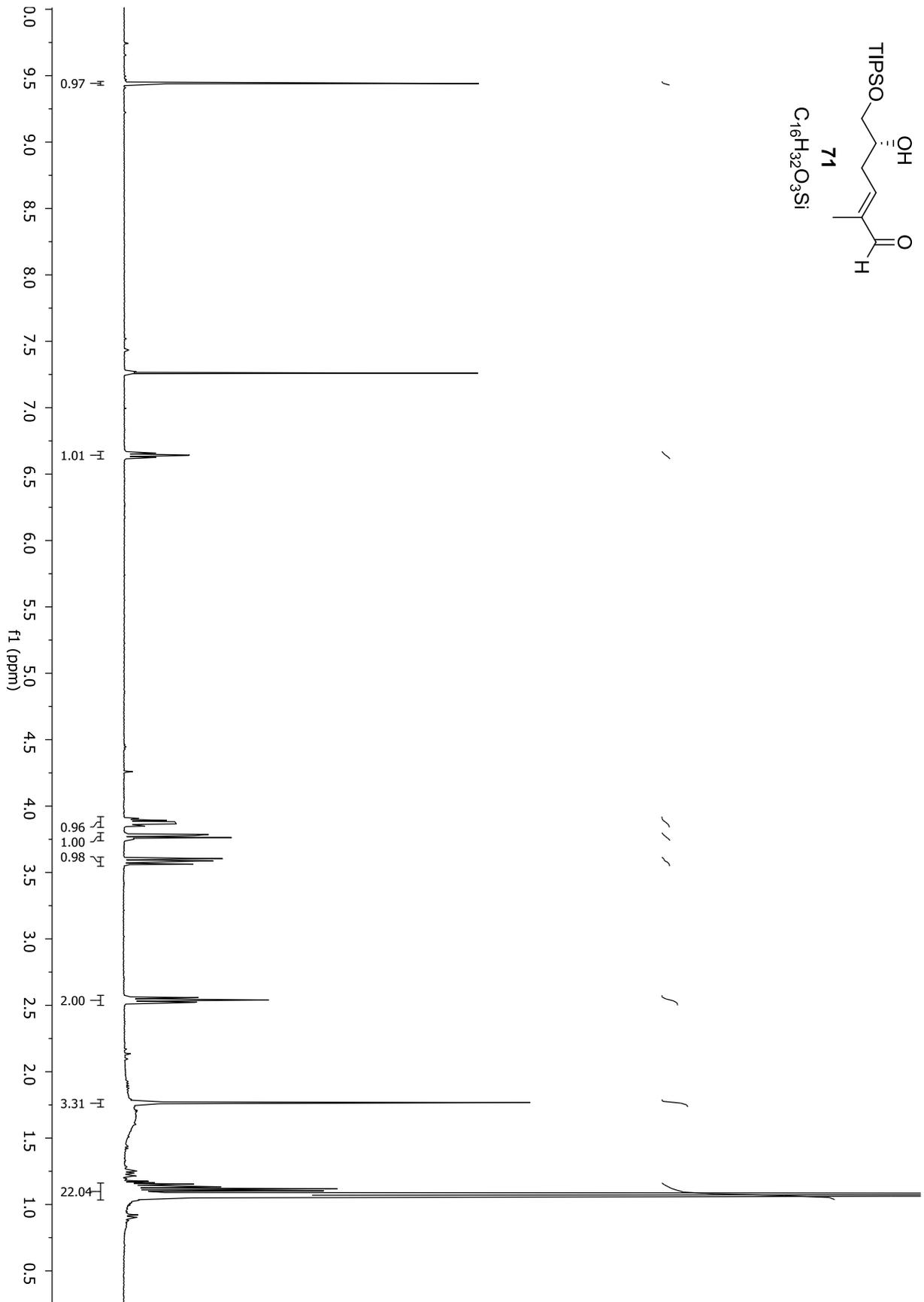




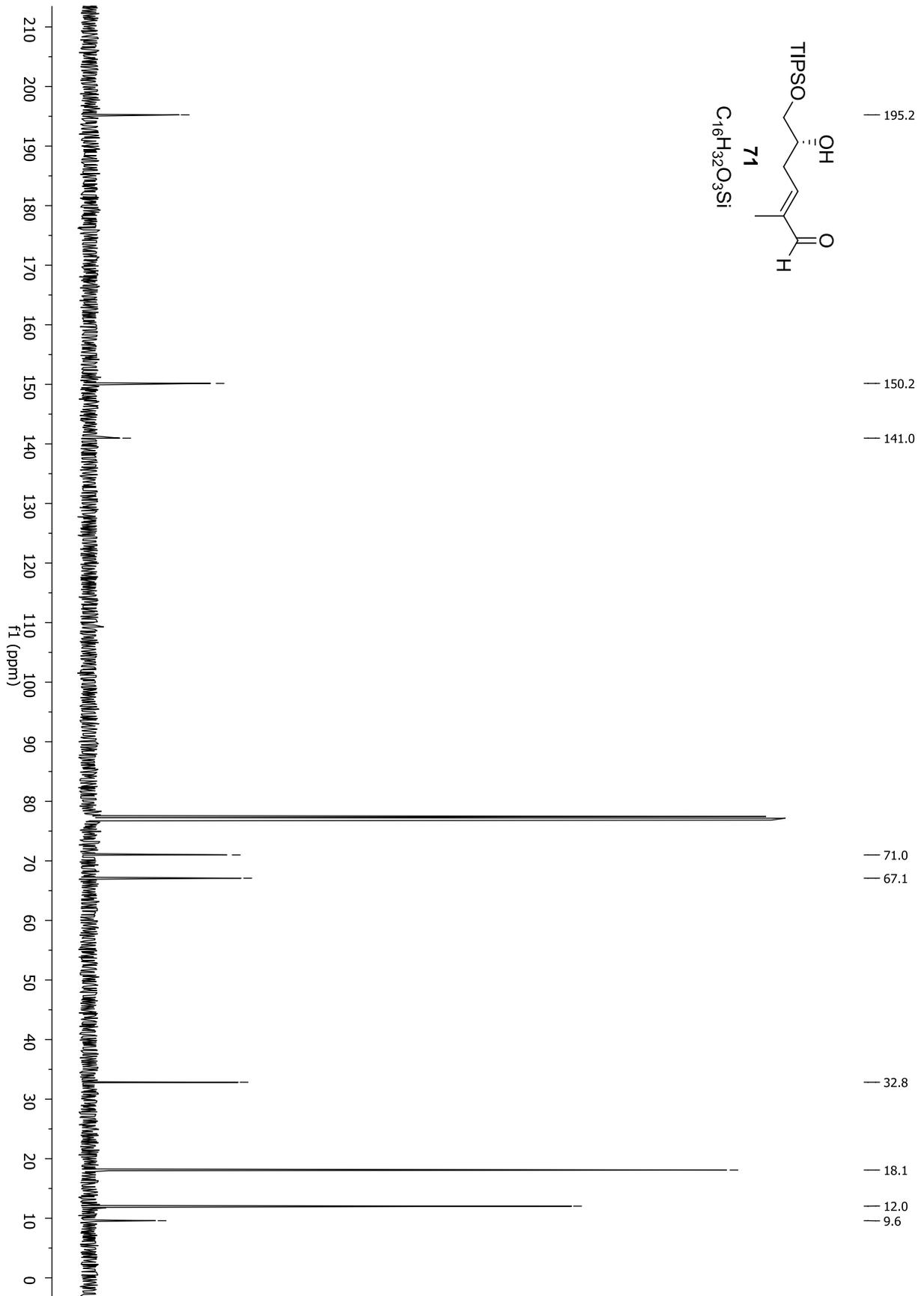
Spektrenanhang

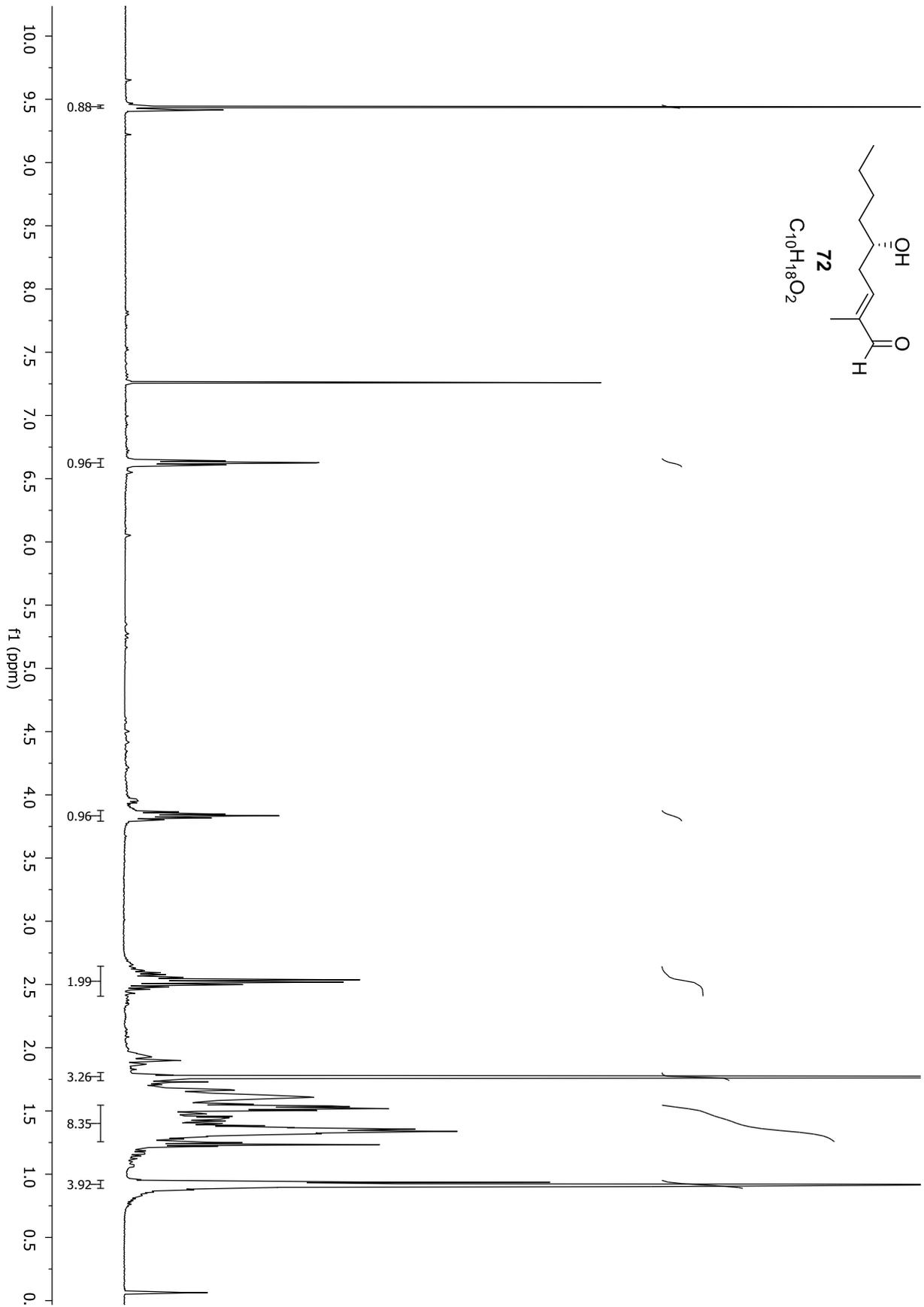


Spektrenanhang

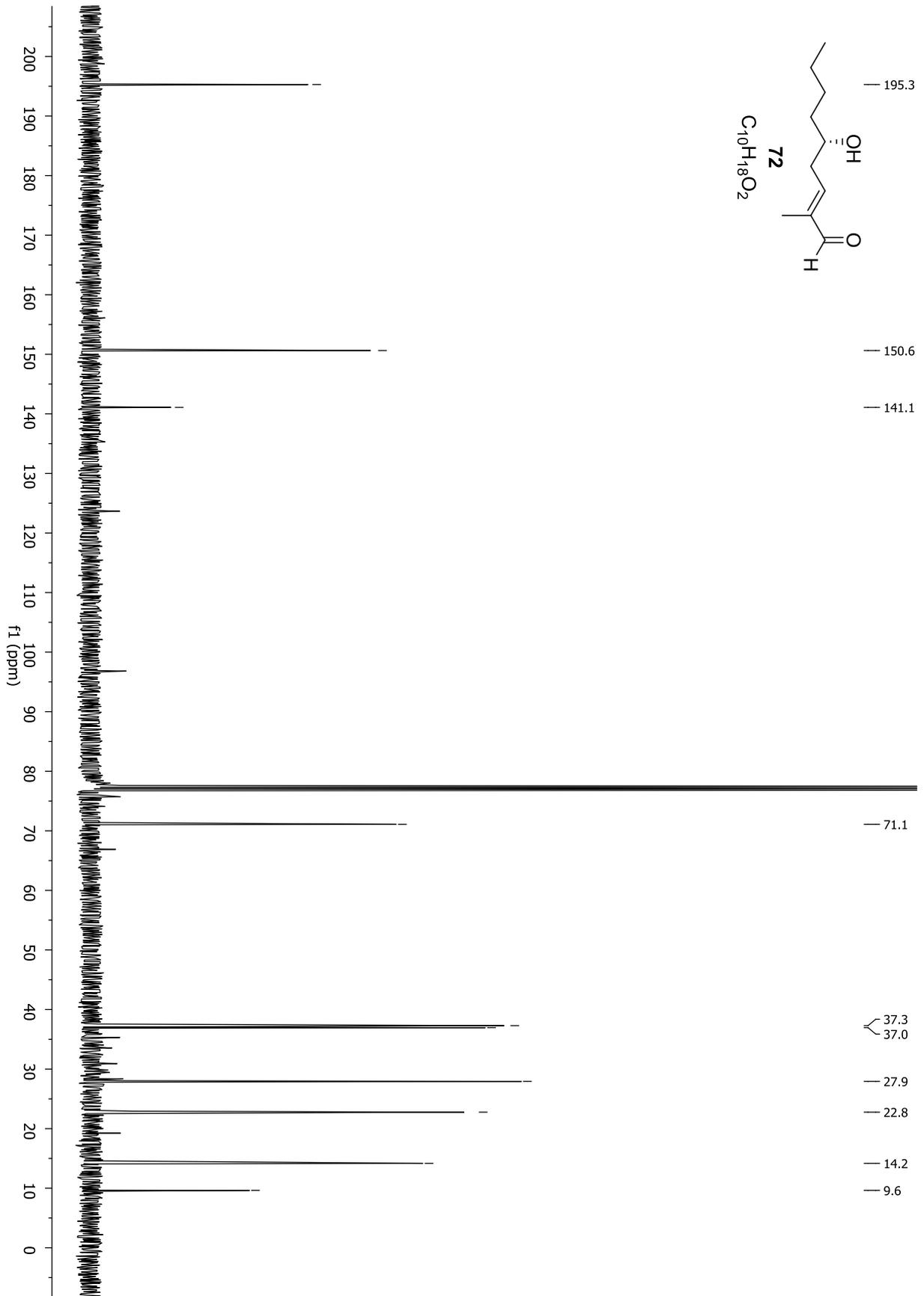


Spektrenanhang

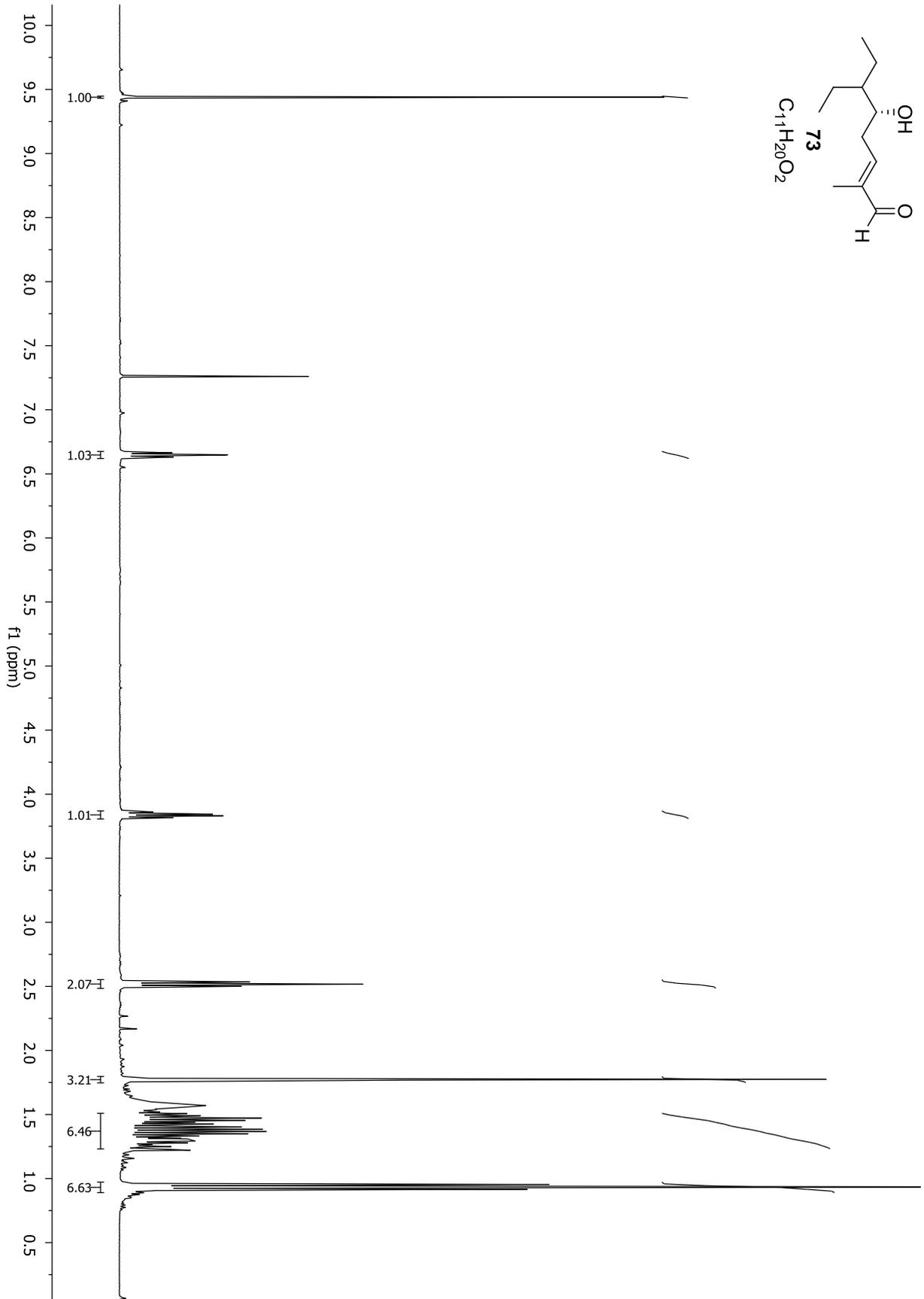




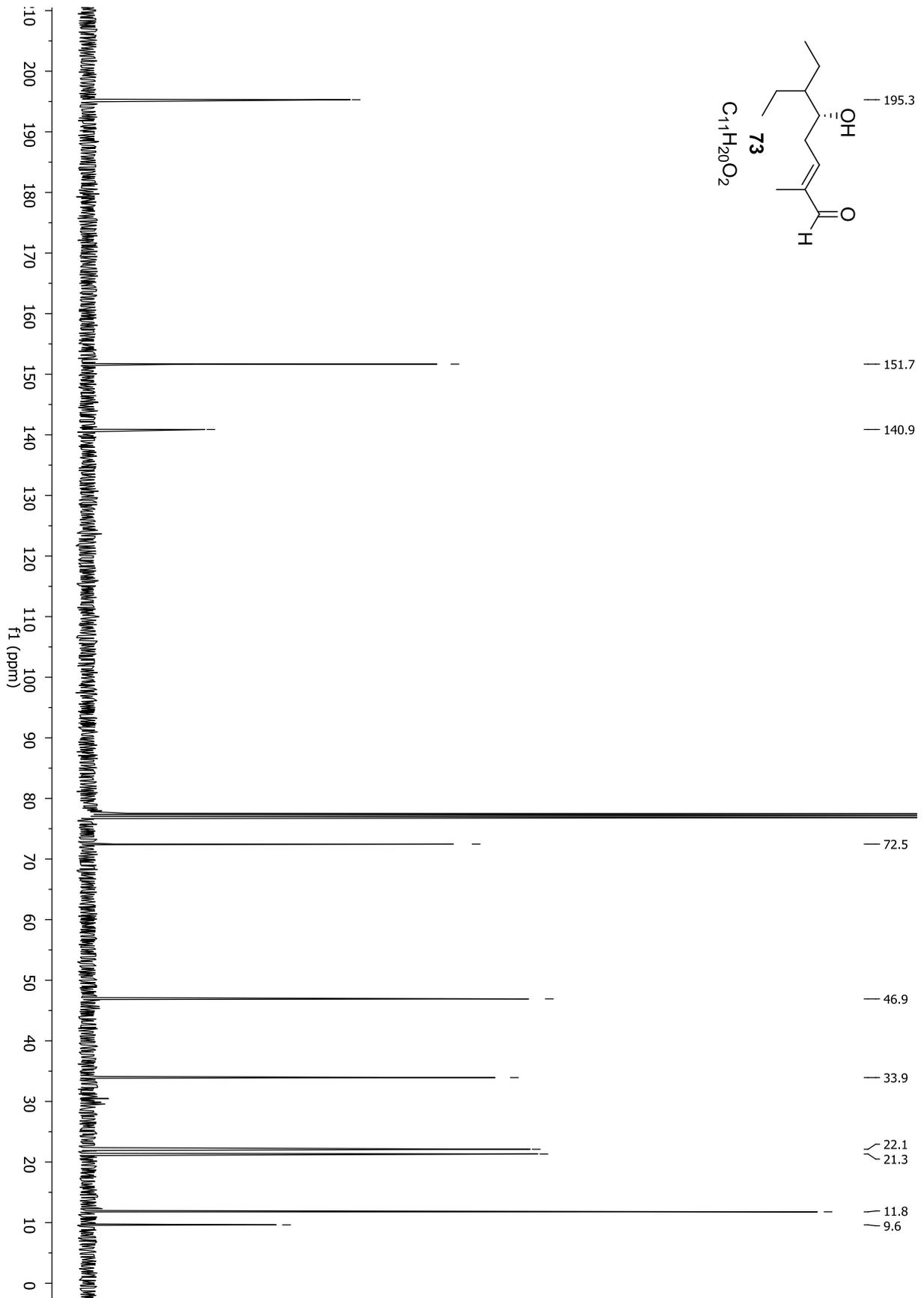
Spektrenanhang



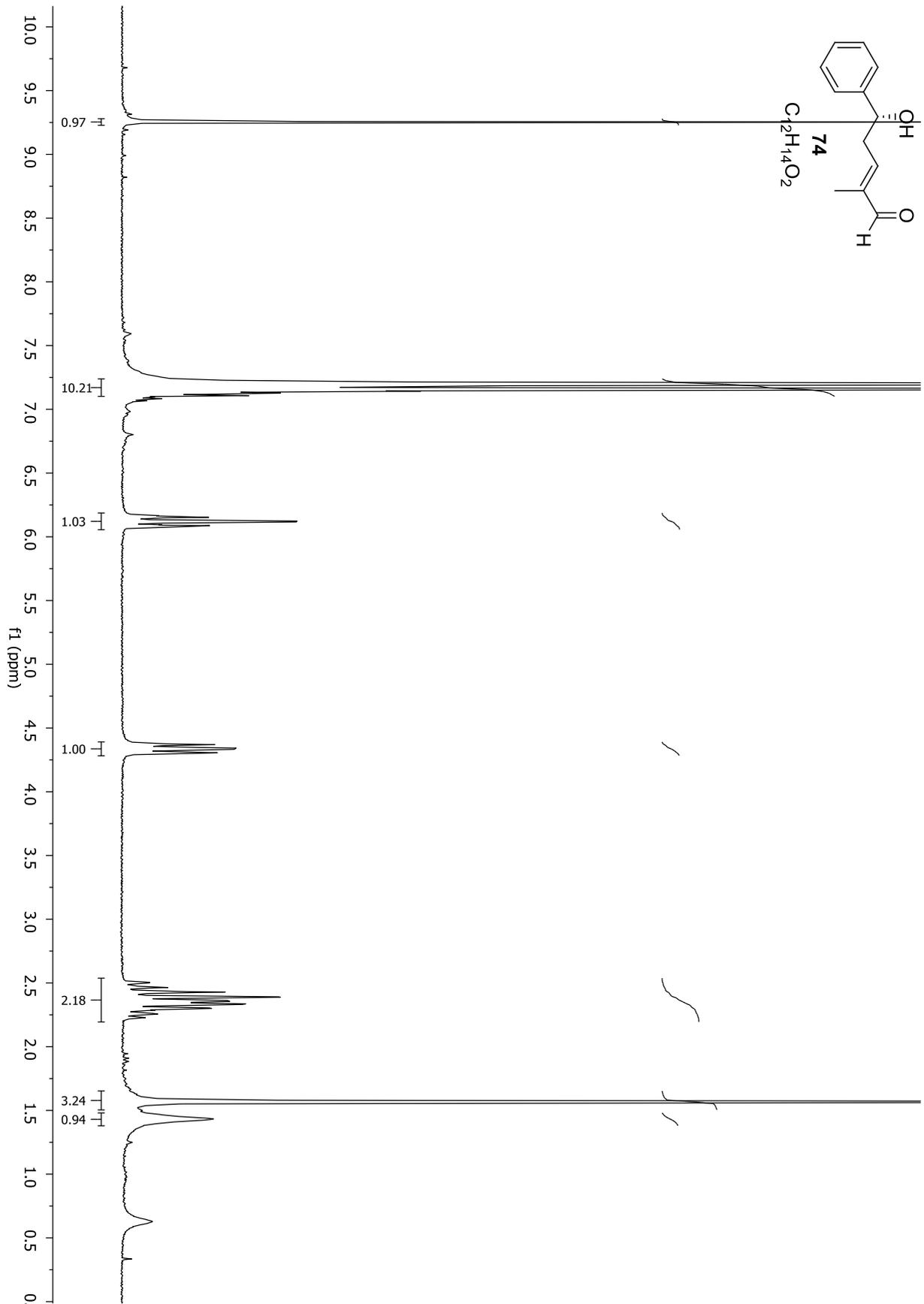
Spektrenanhang



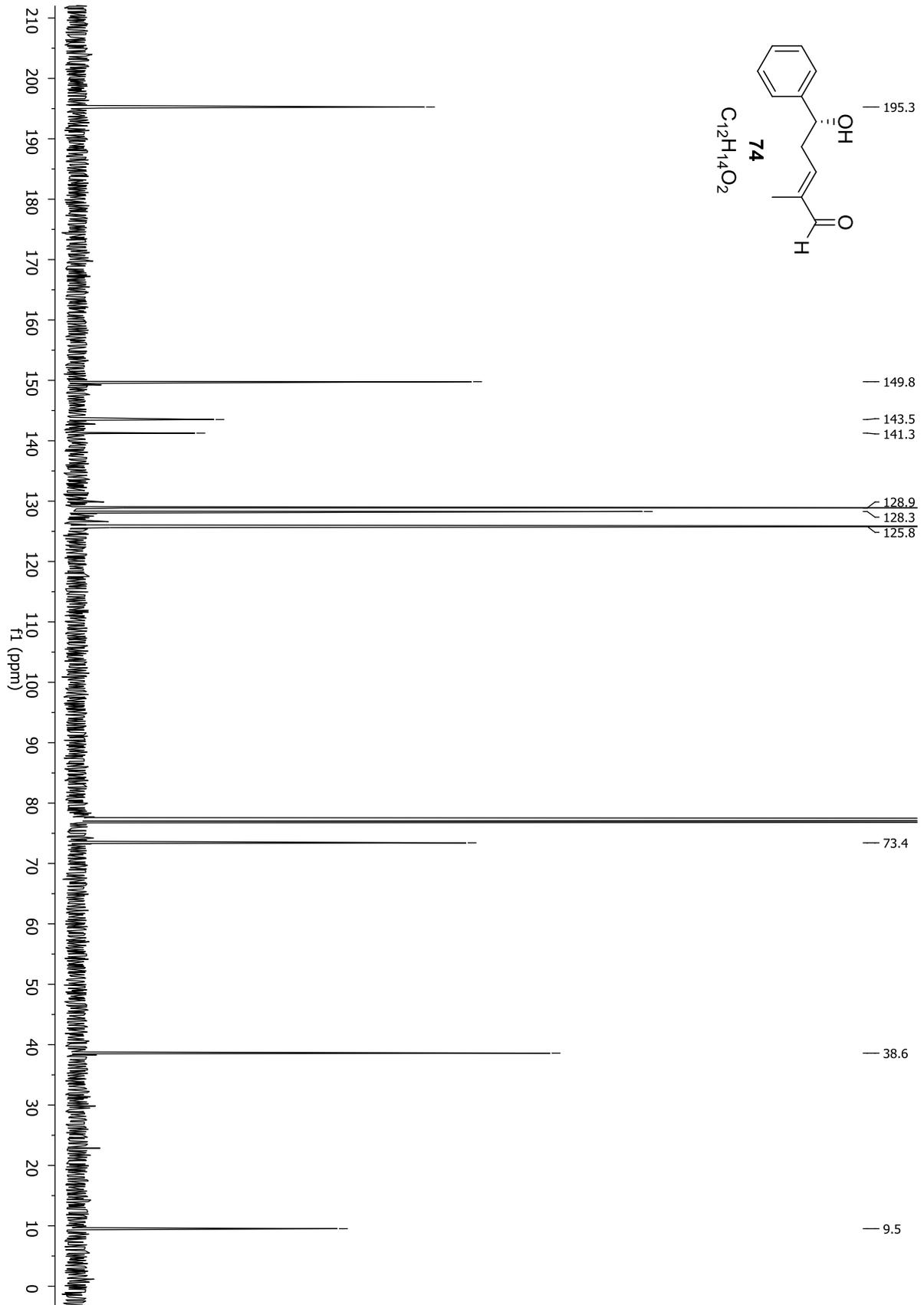
Spektrenanhang

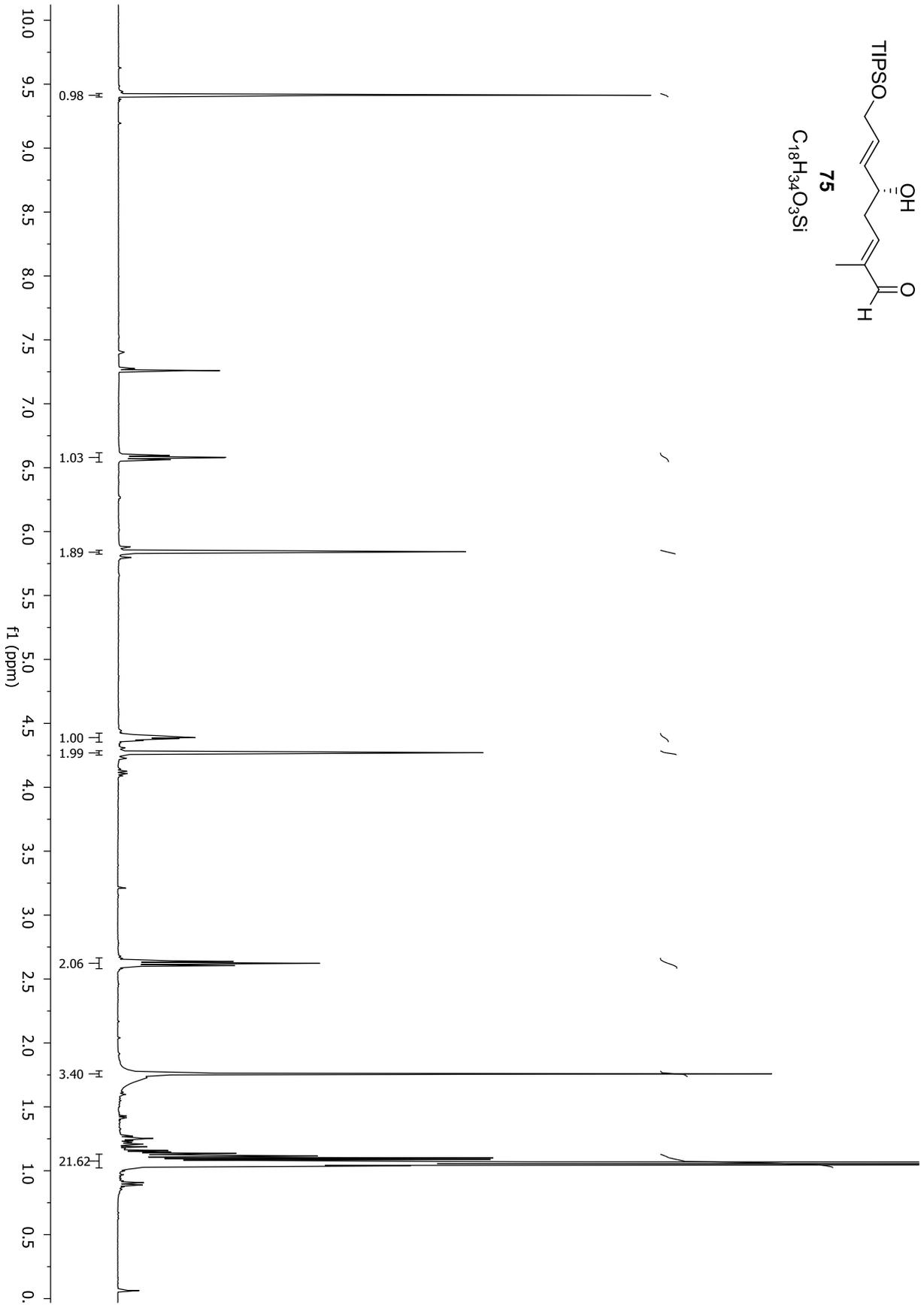
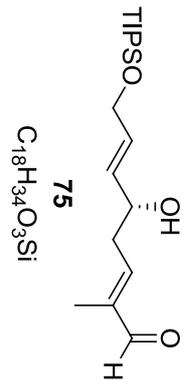


Spektrenanhang

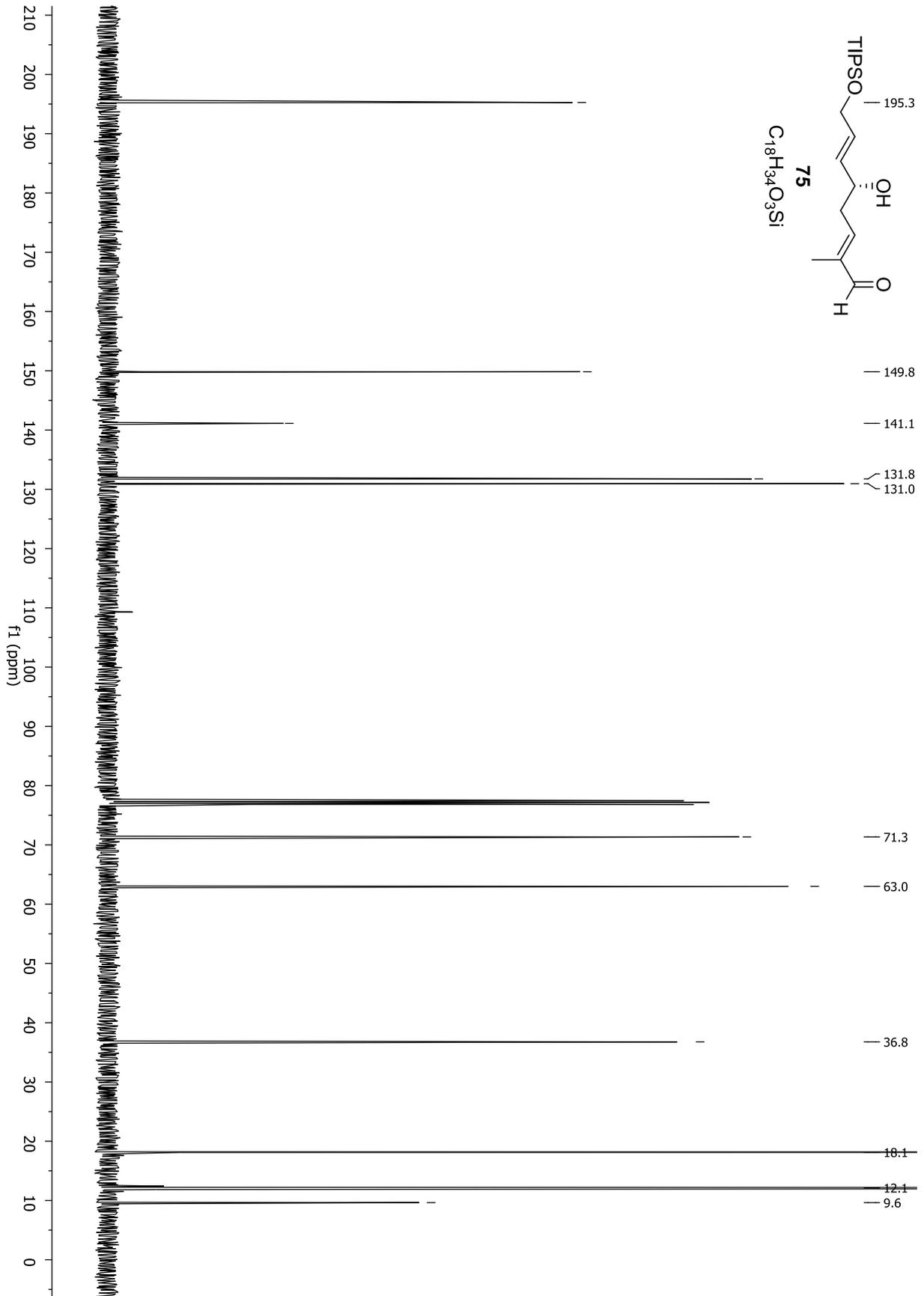


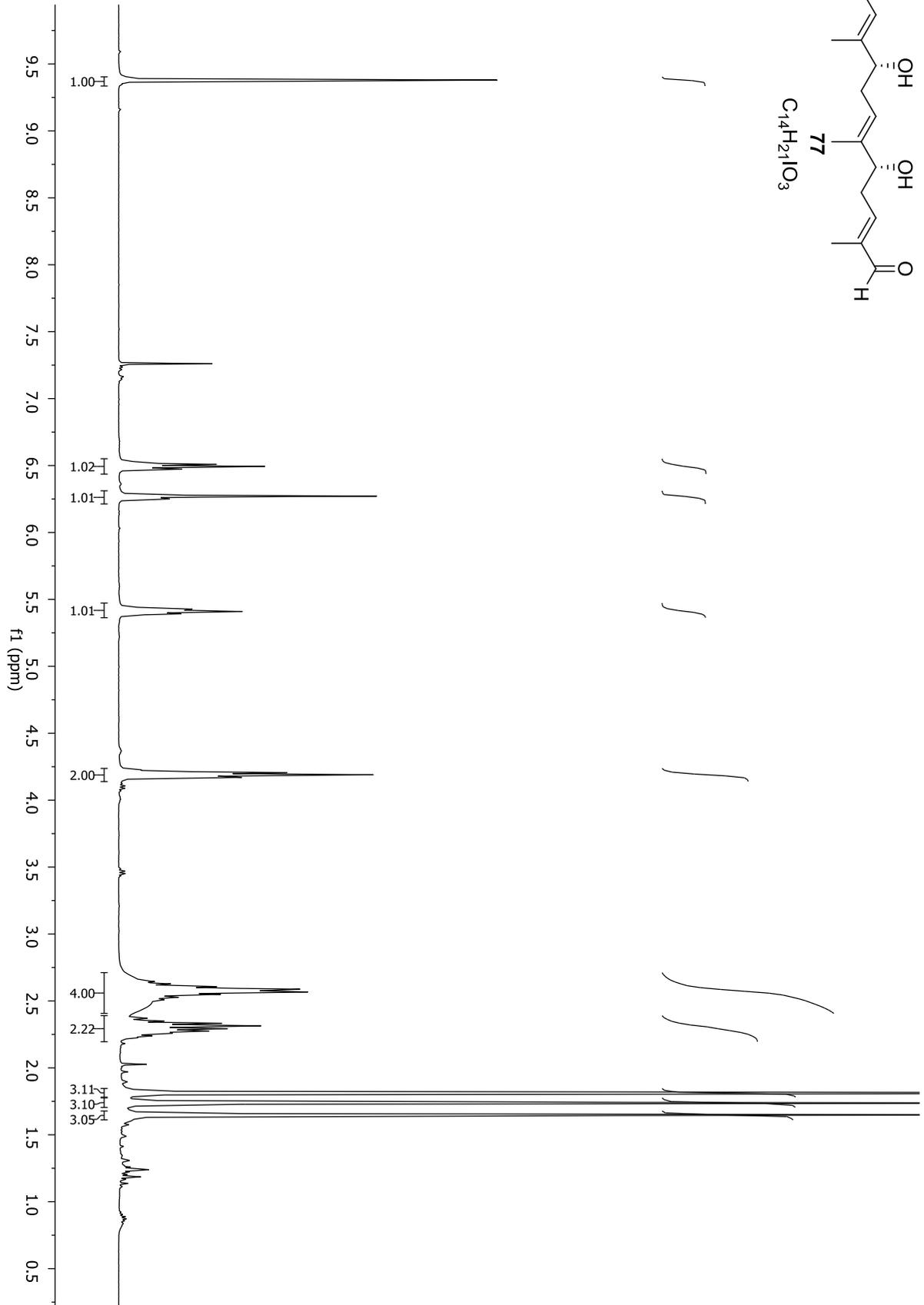
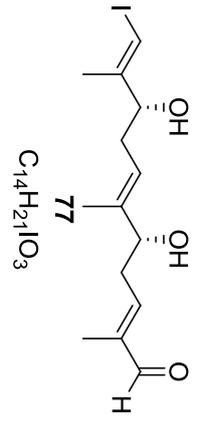
Spektrenanhang



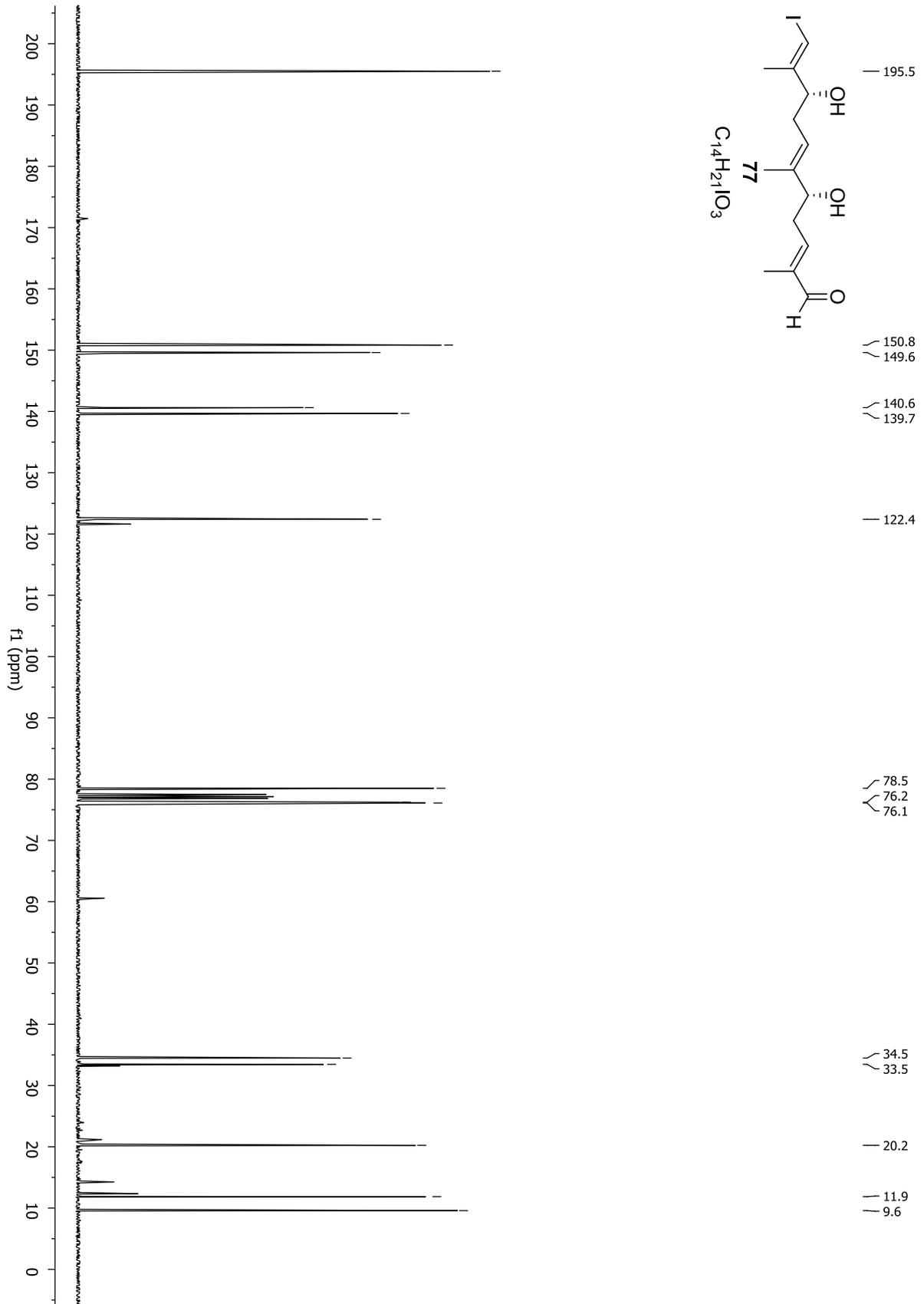


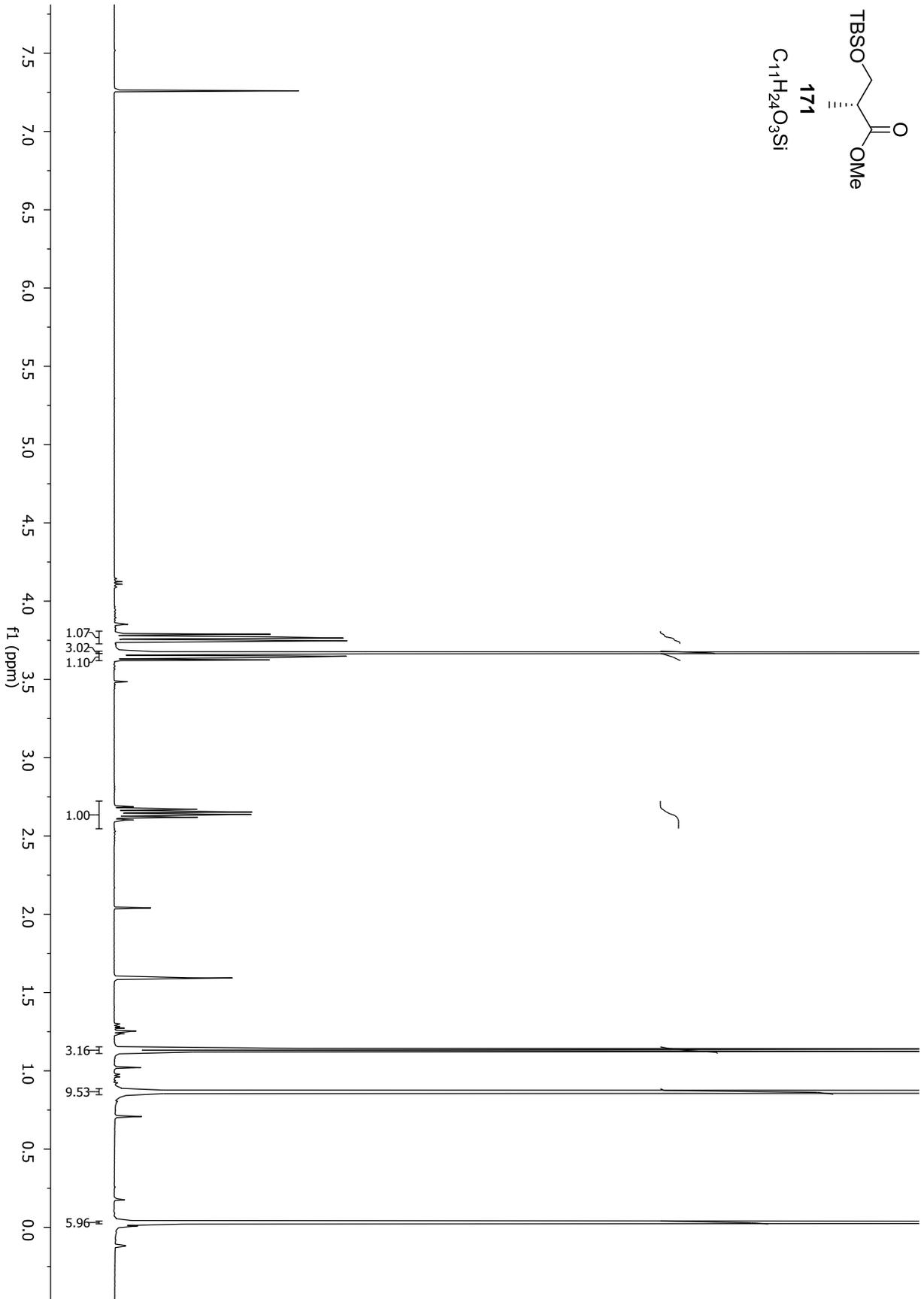
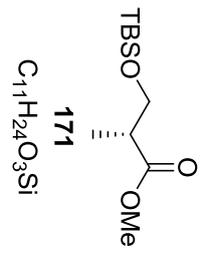
Spektrenanhang



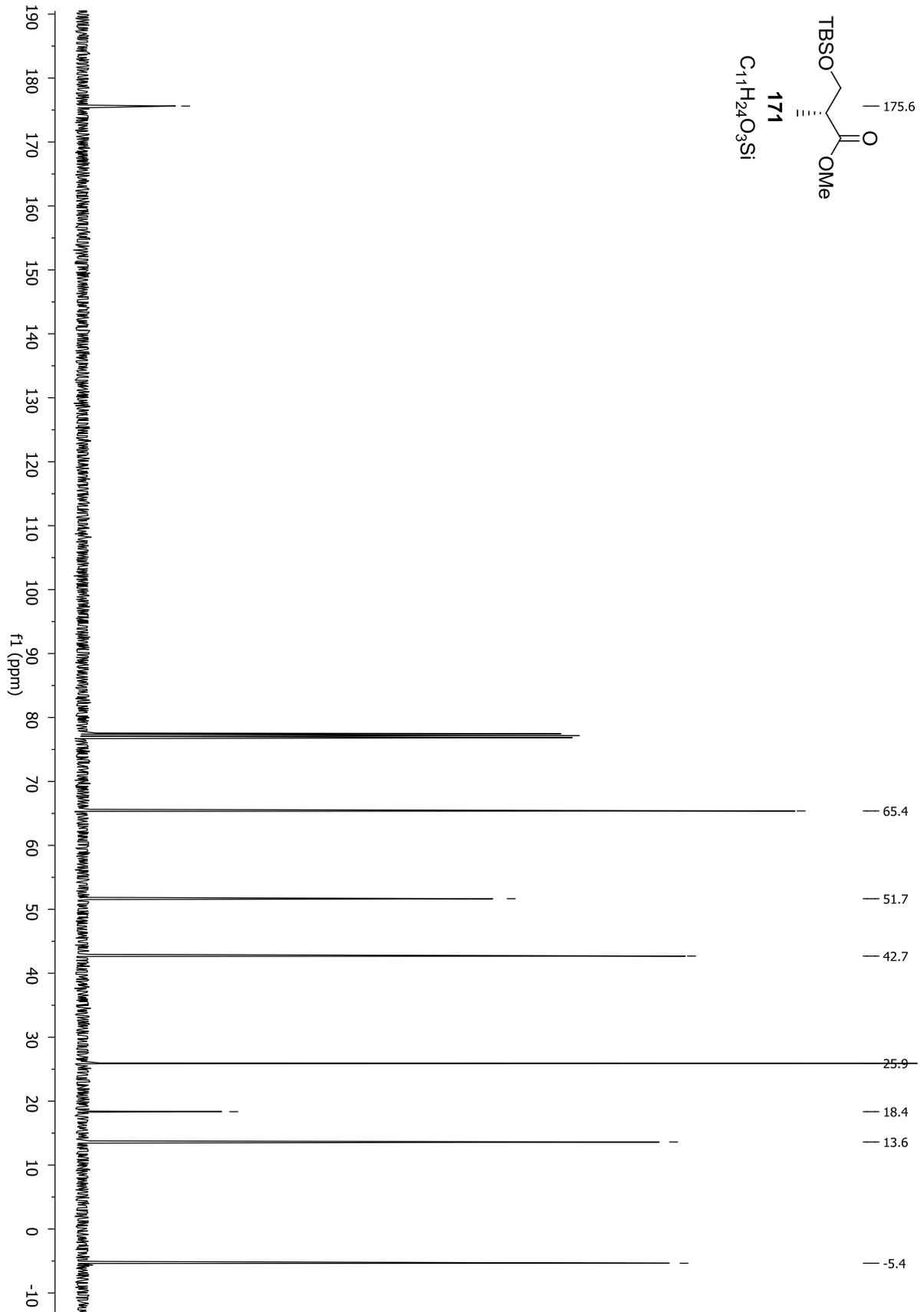


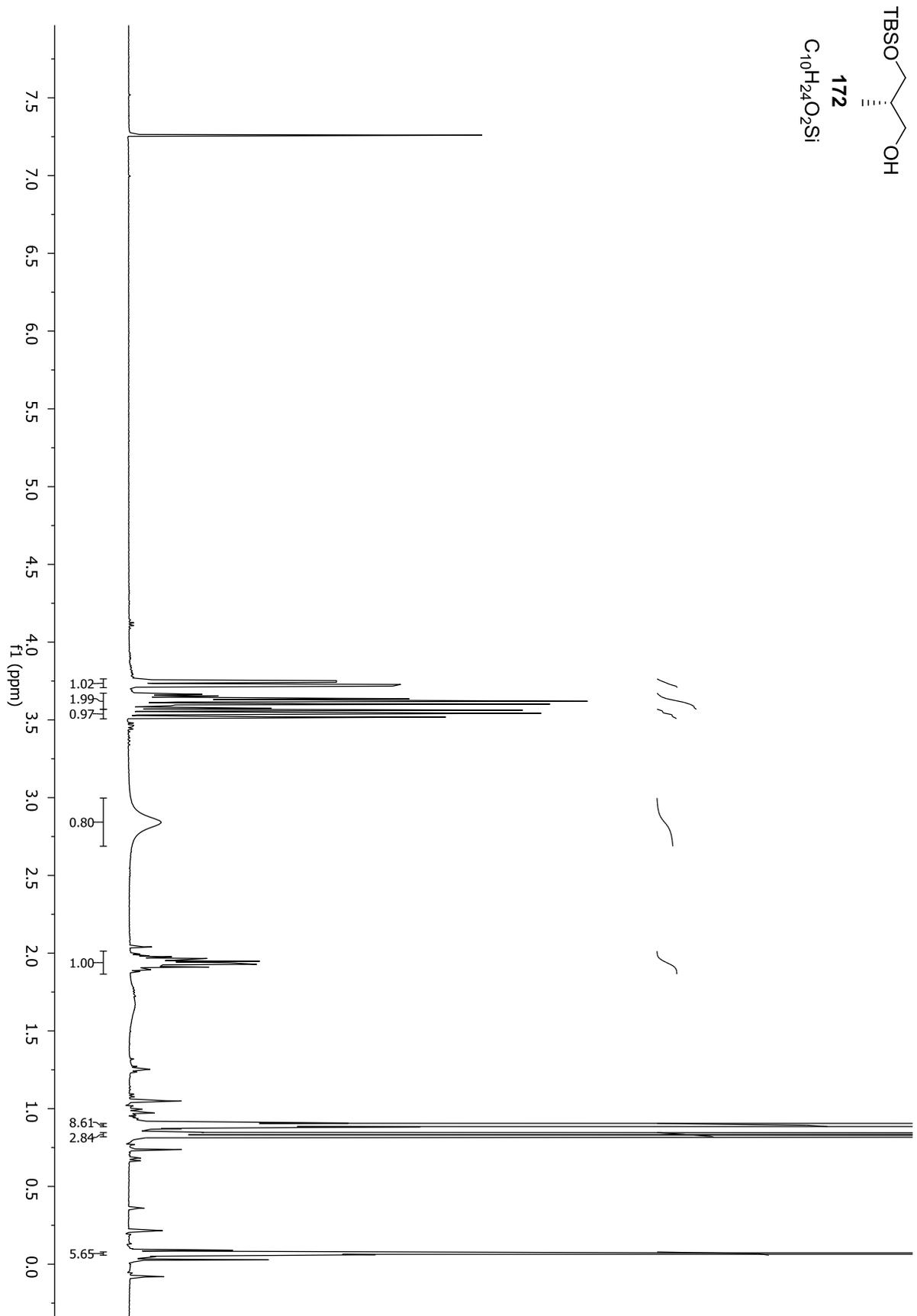
Spektrenanhang

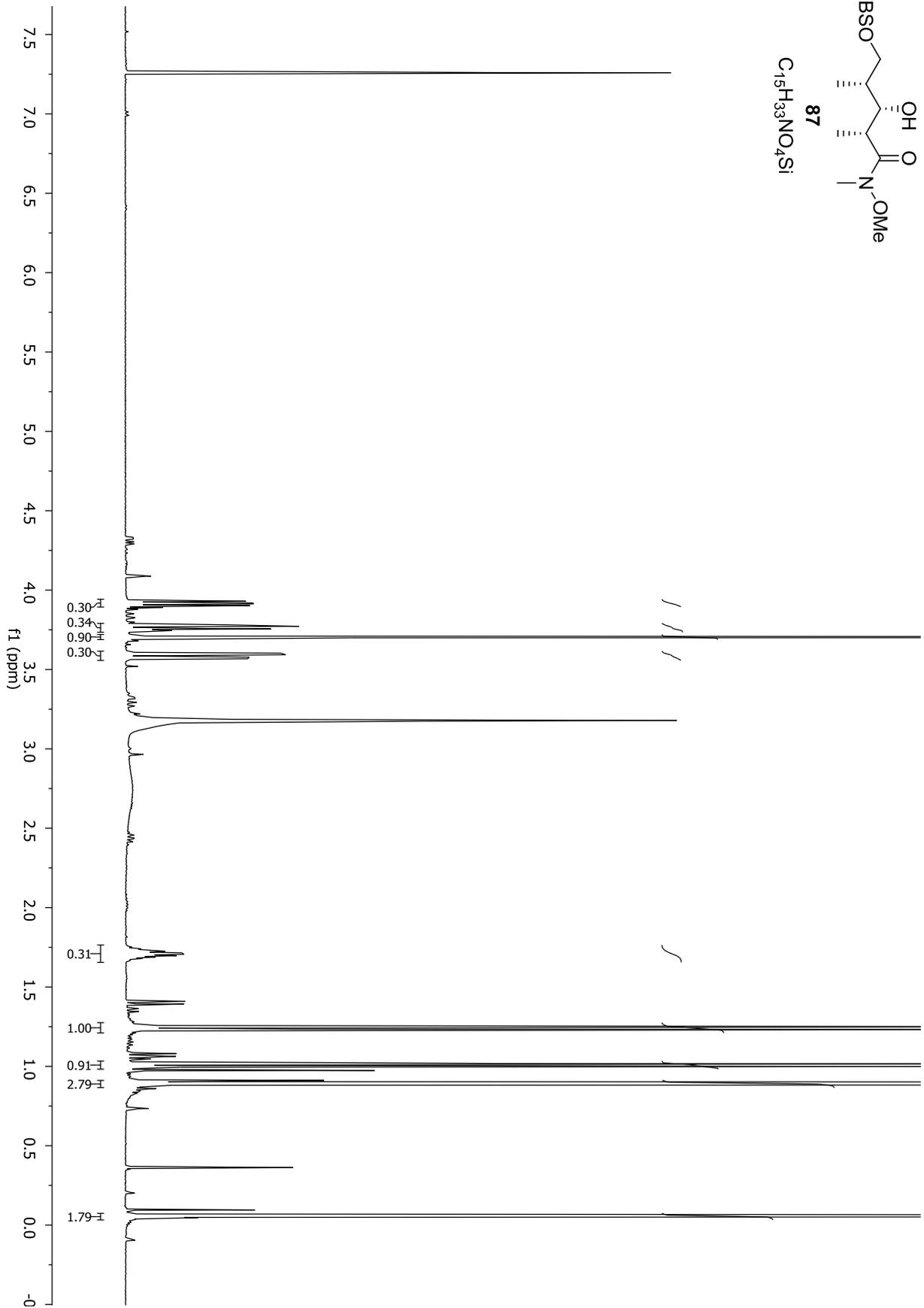
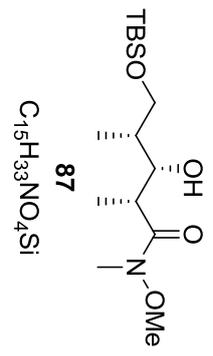


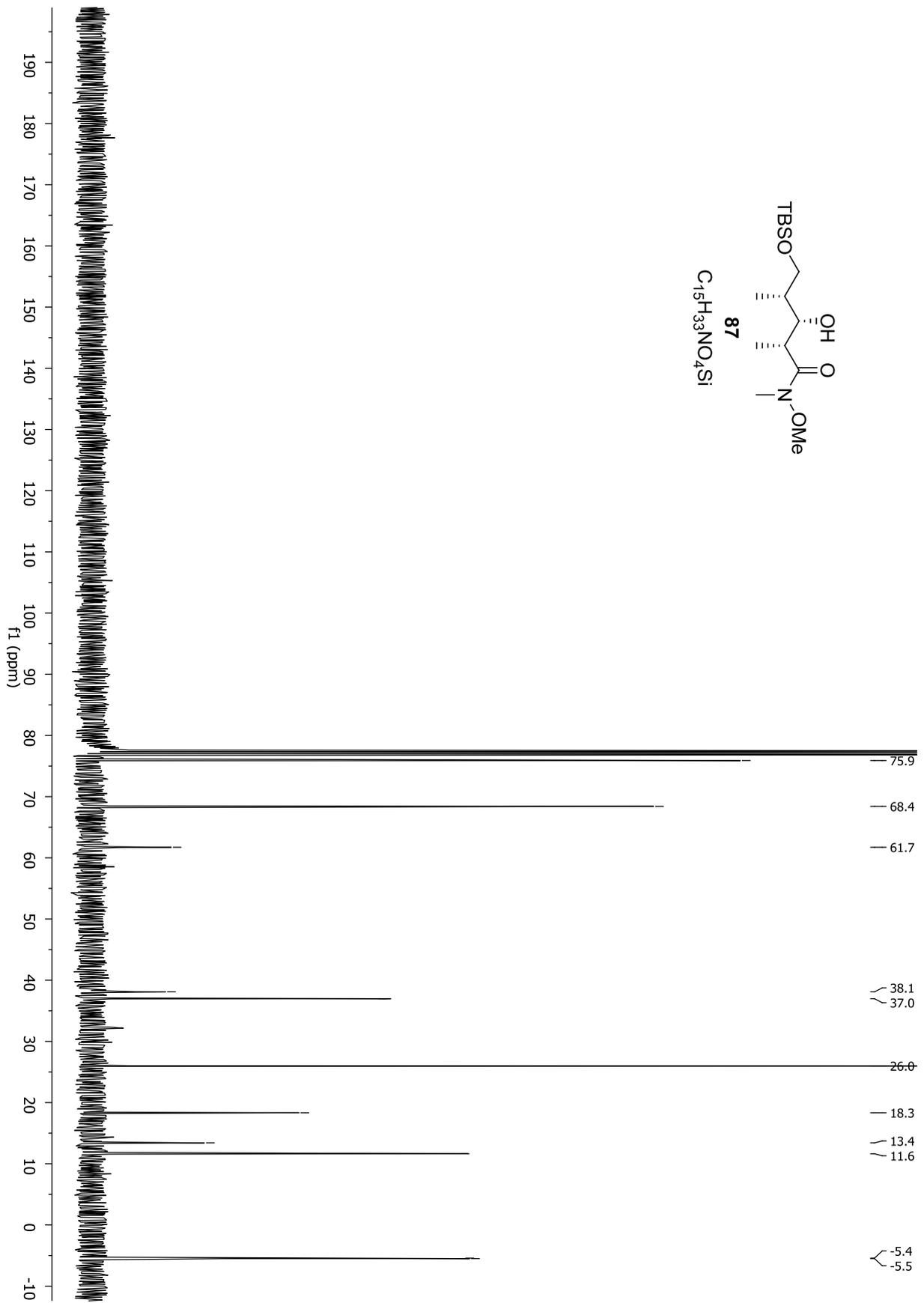


Spektrenanhang

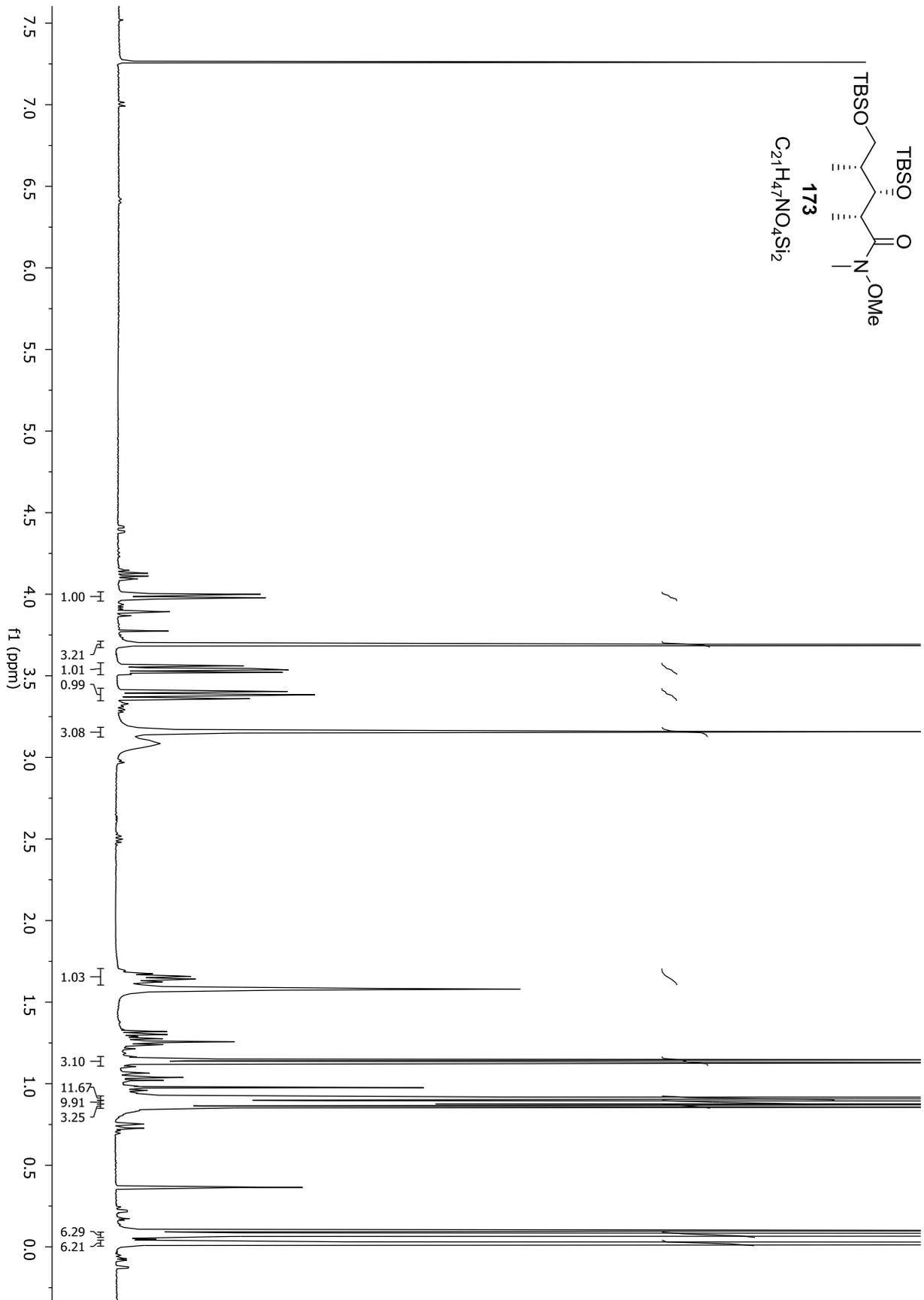


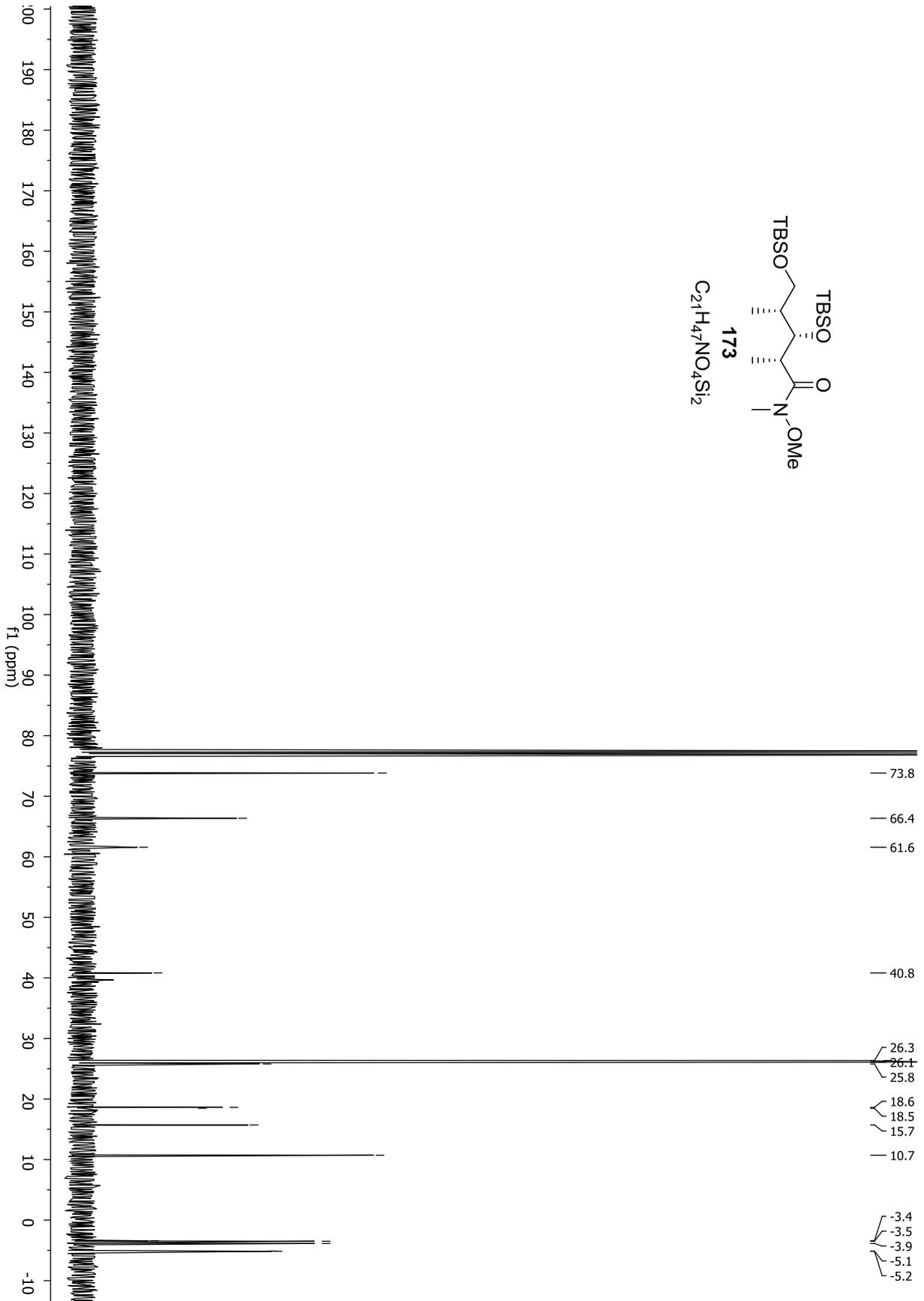




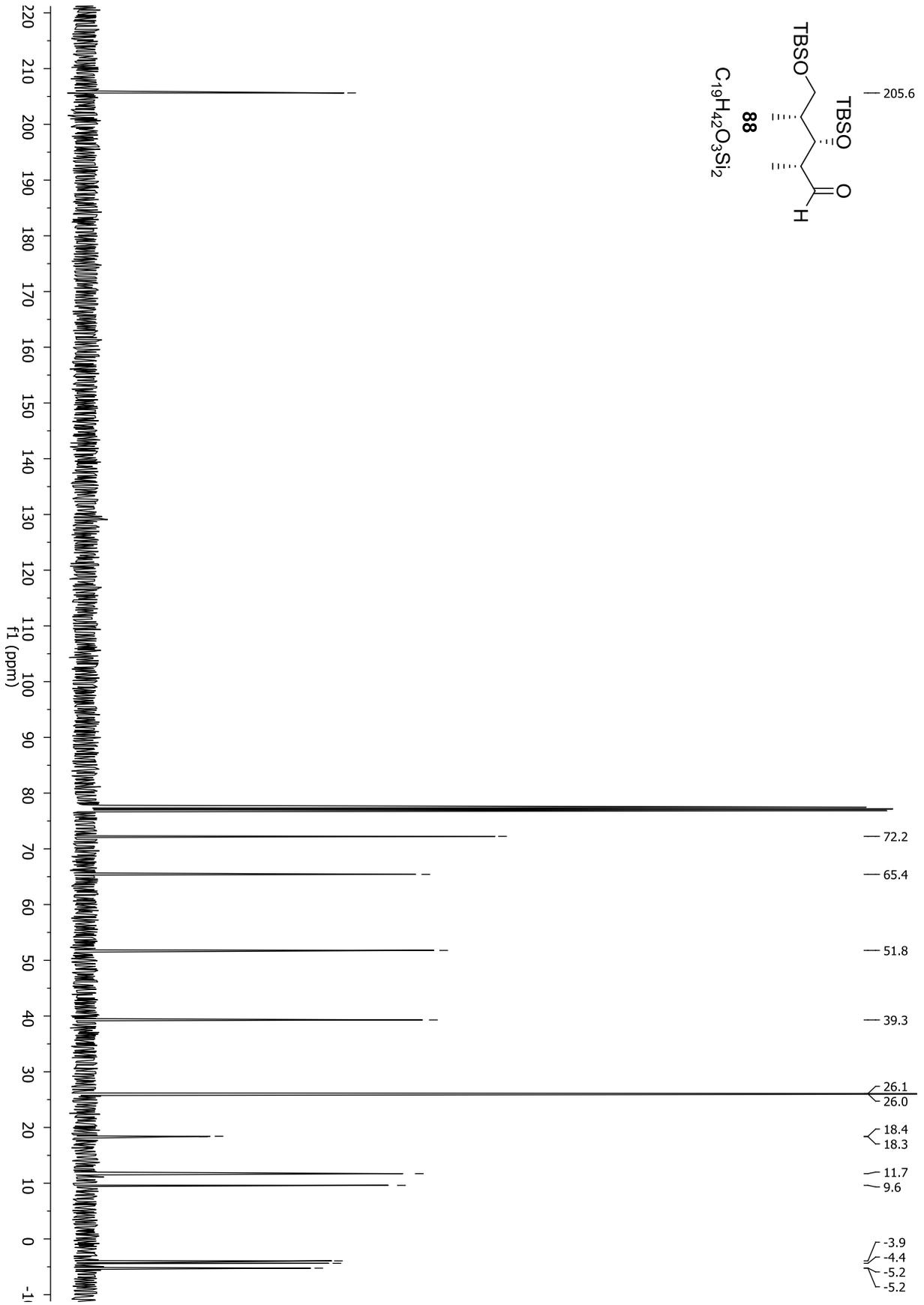


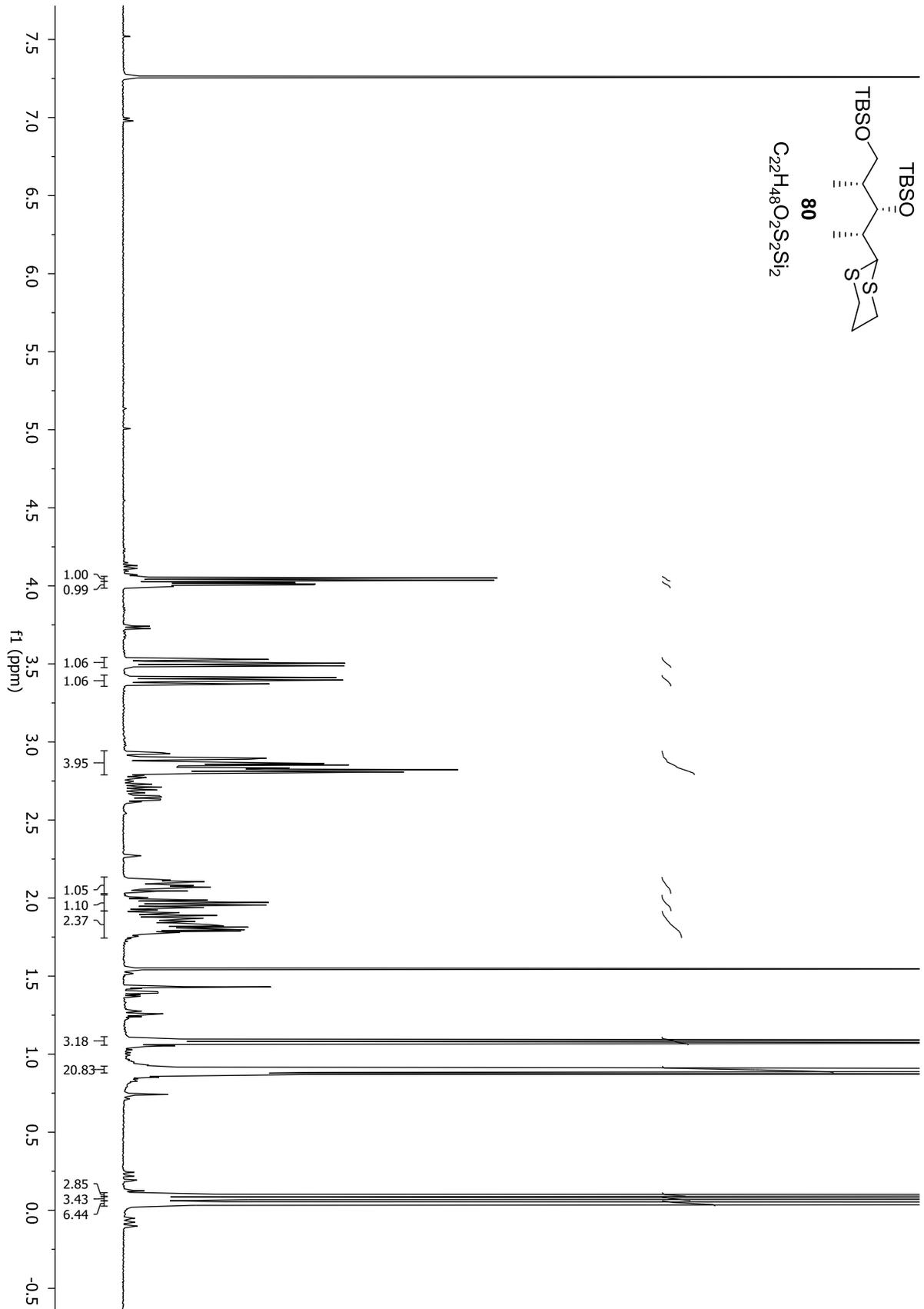
Spektrenanhang



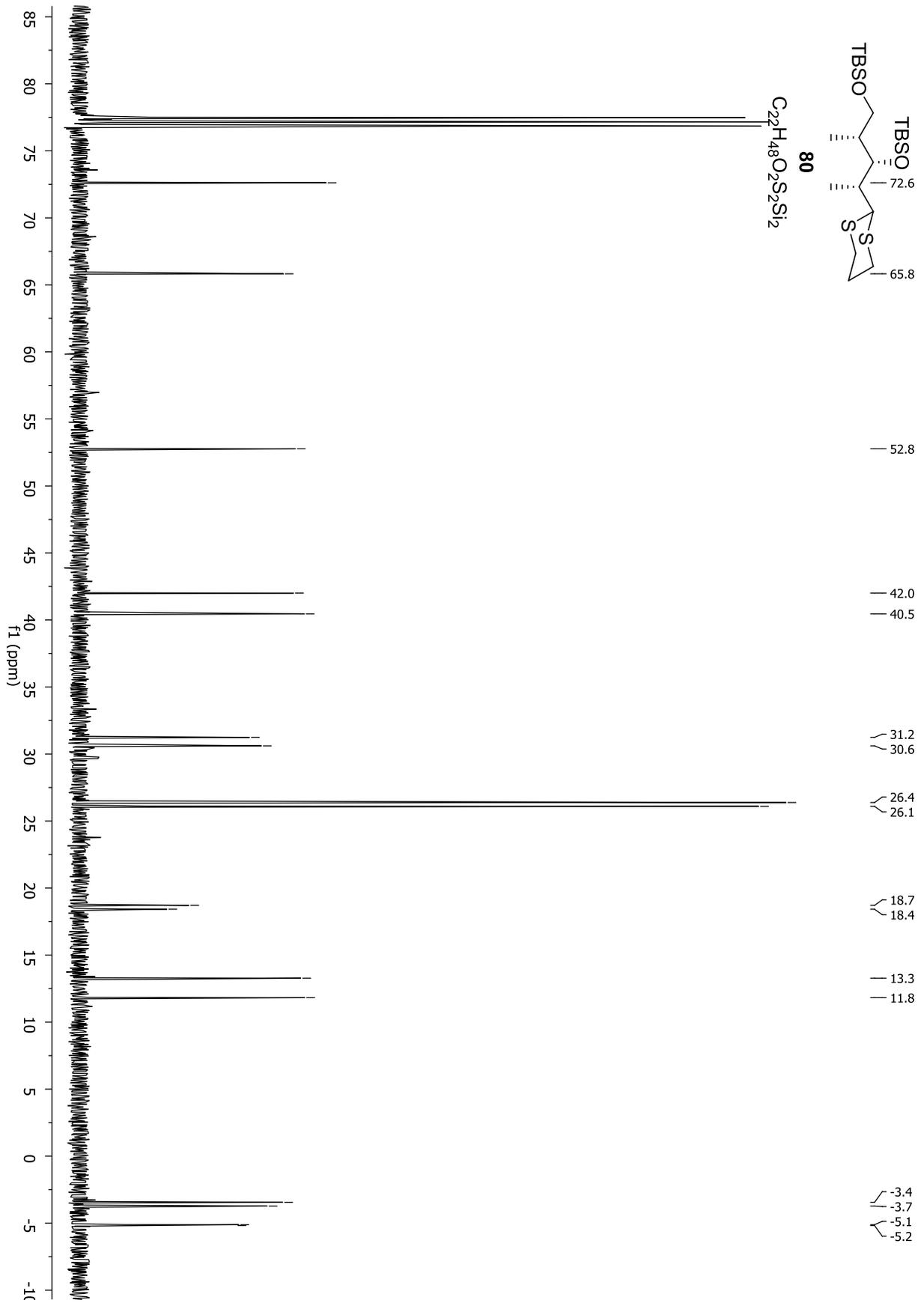


Spektrenanhang

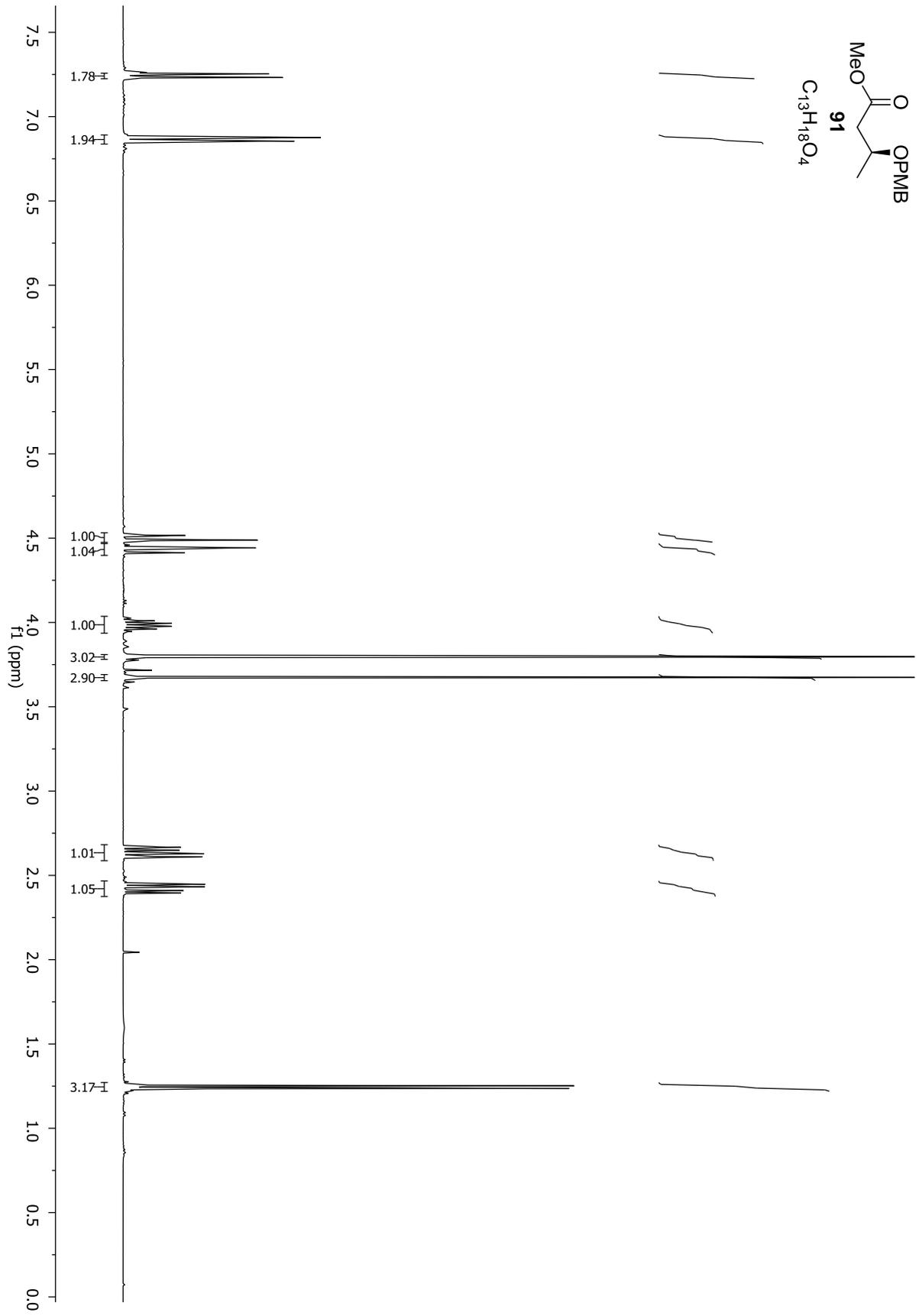




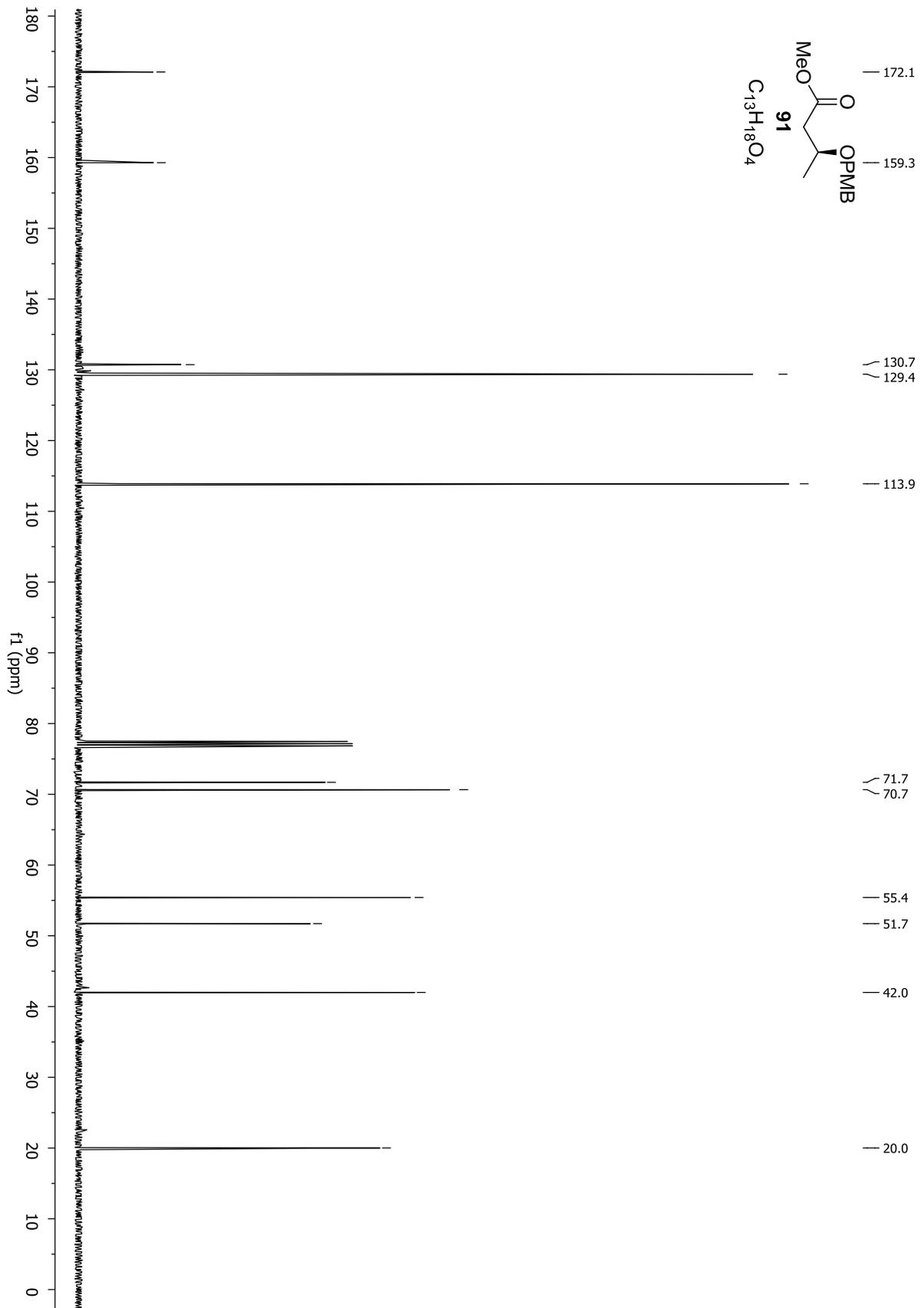
Spektrenanhang



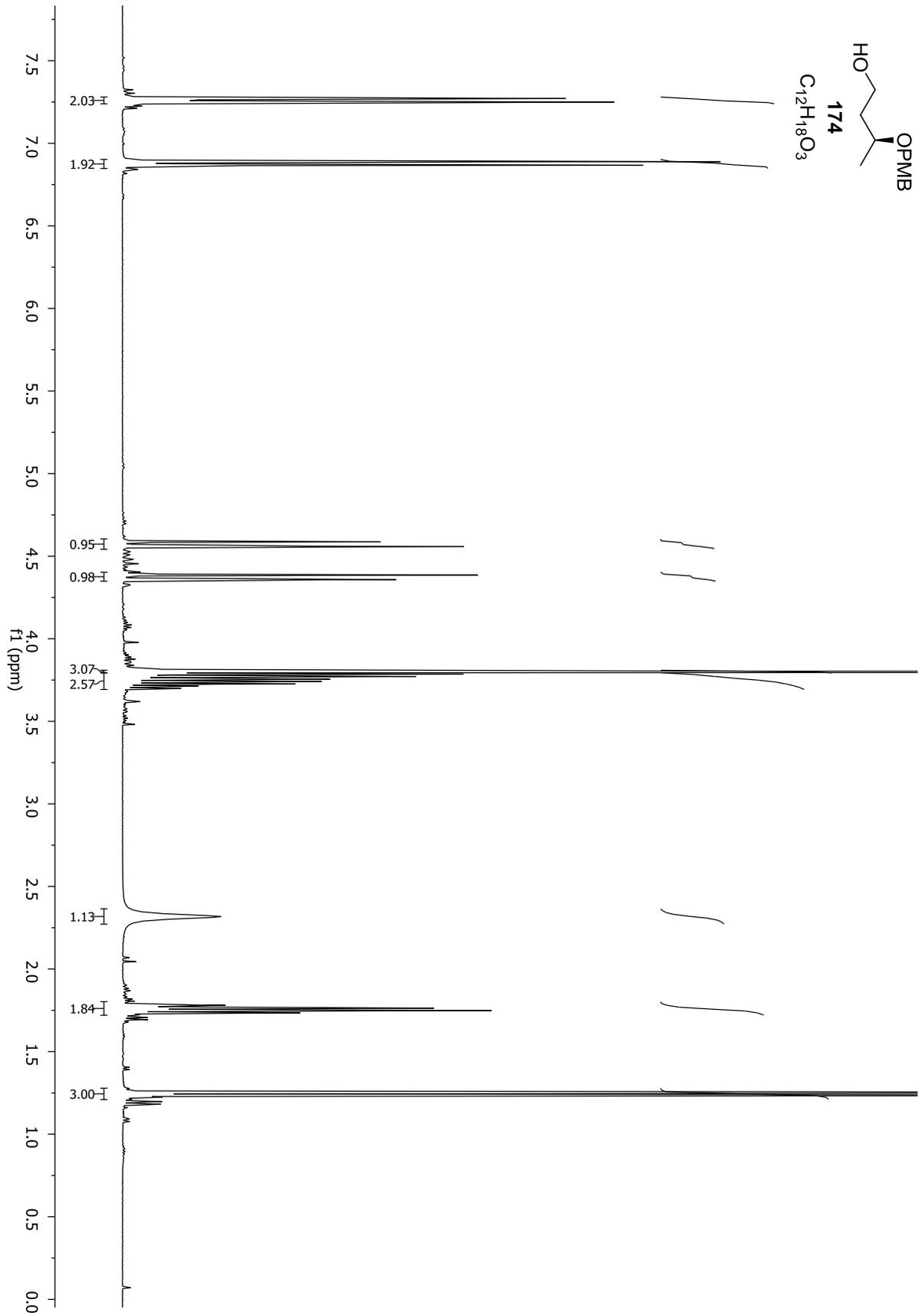
Spektrenanhang



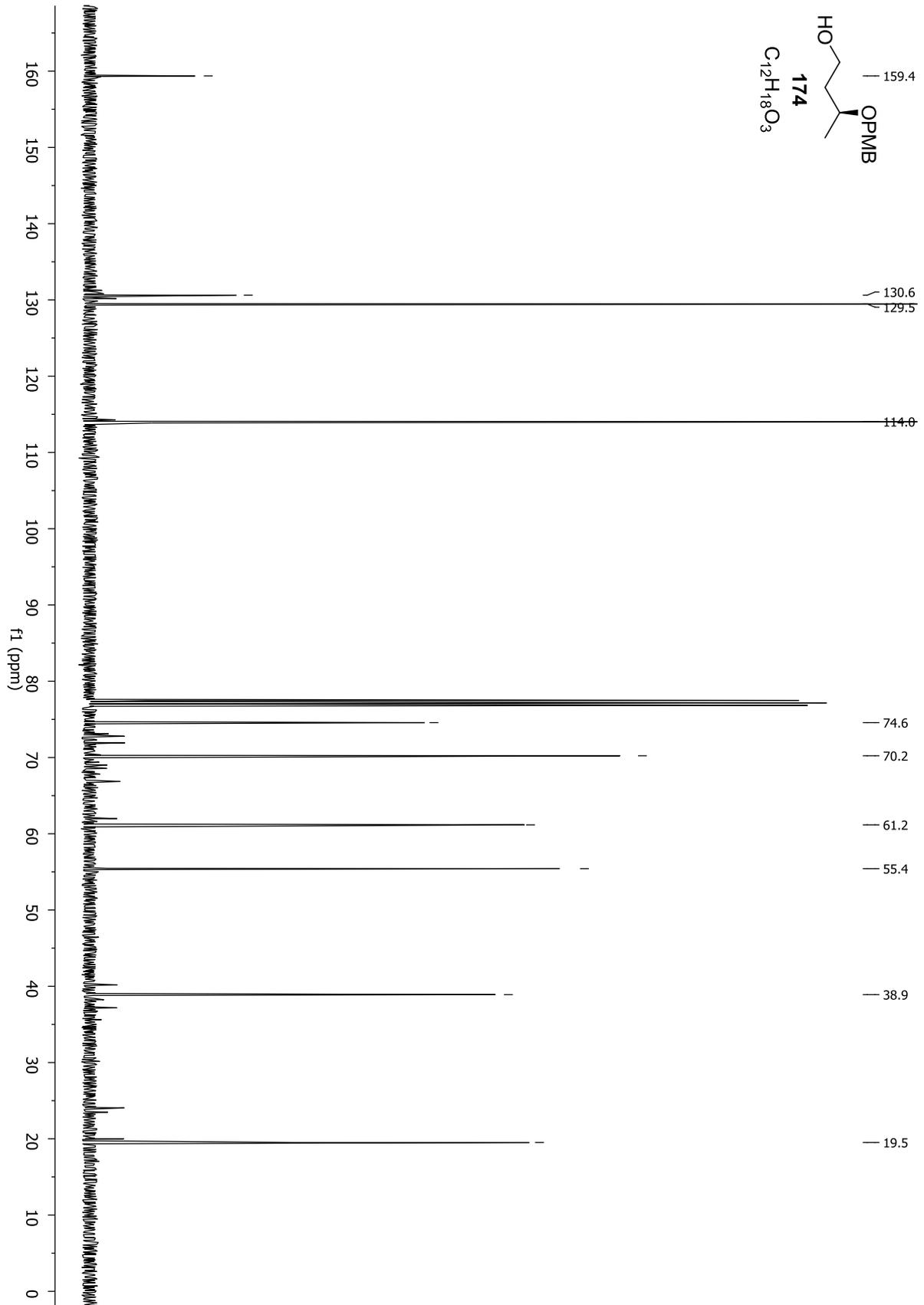
Spektrenanhang

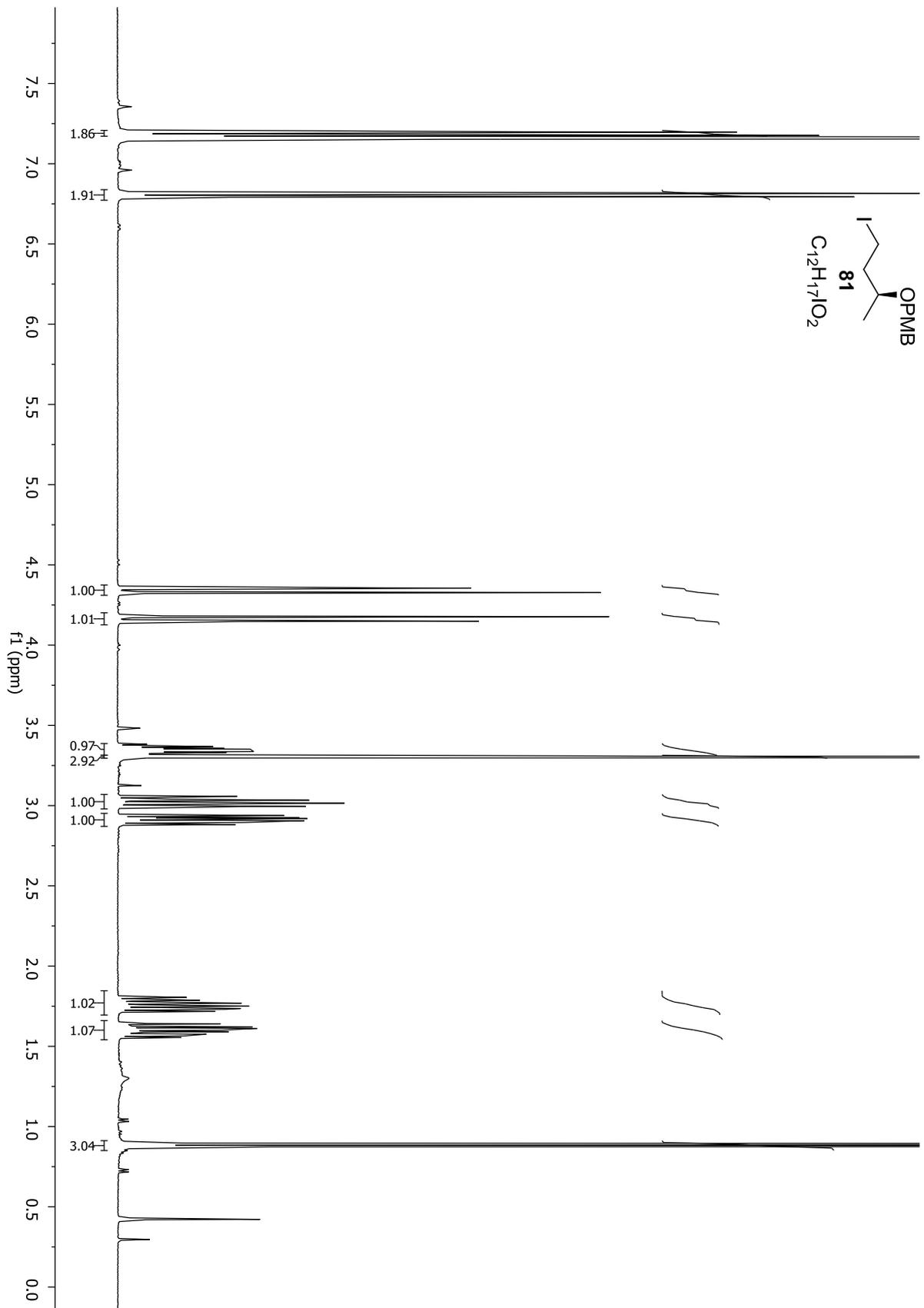


Spektrenanhang

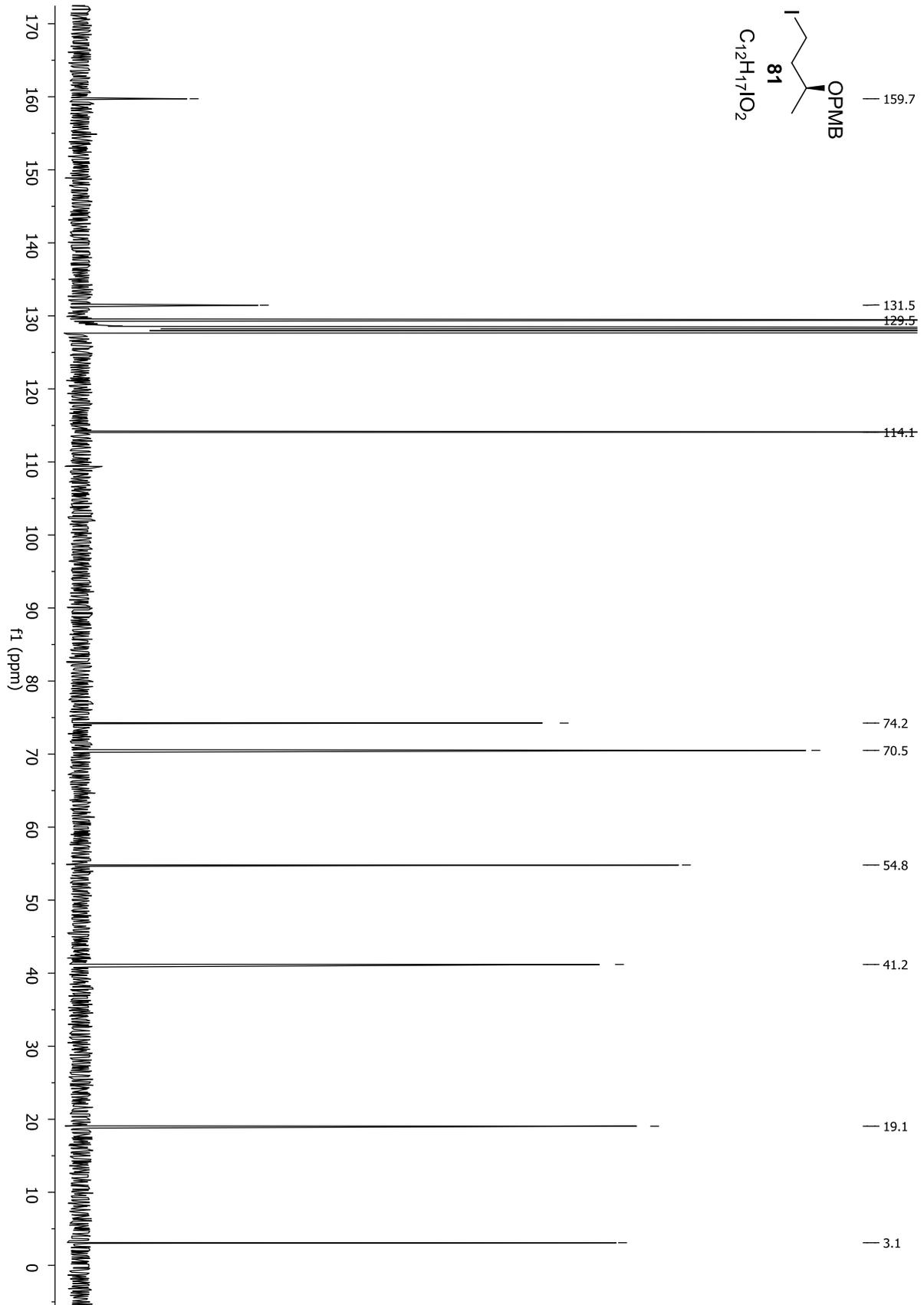


Spektrenanhang

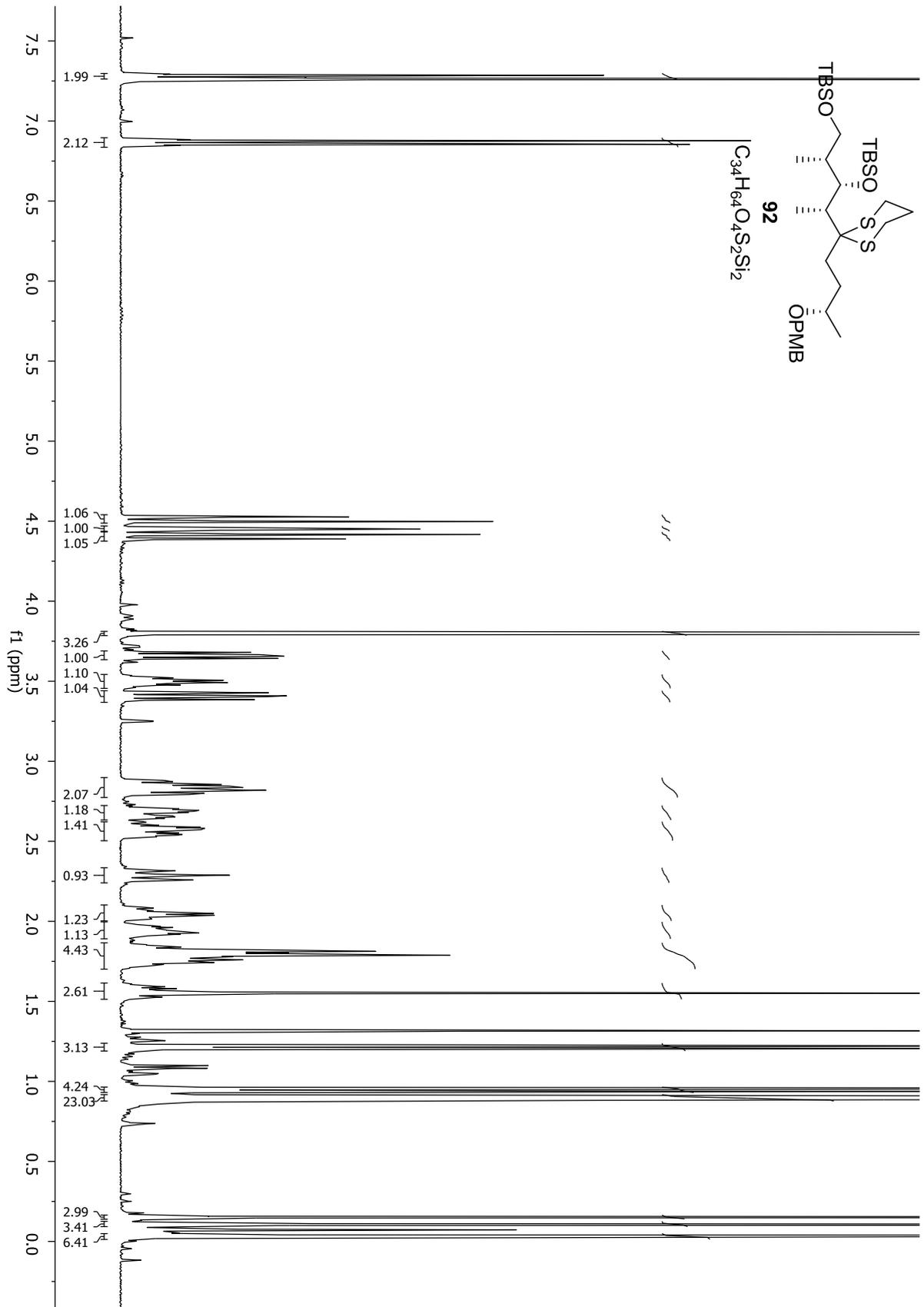




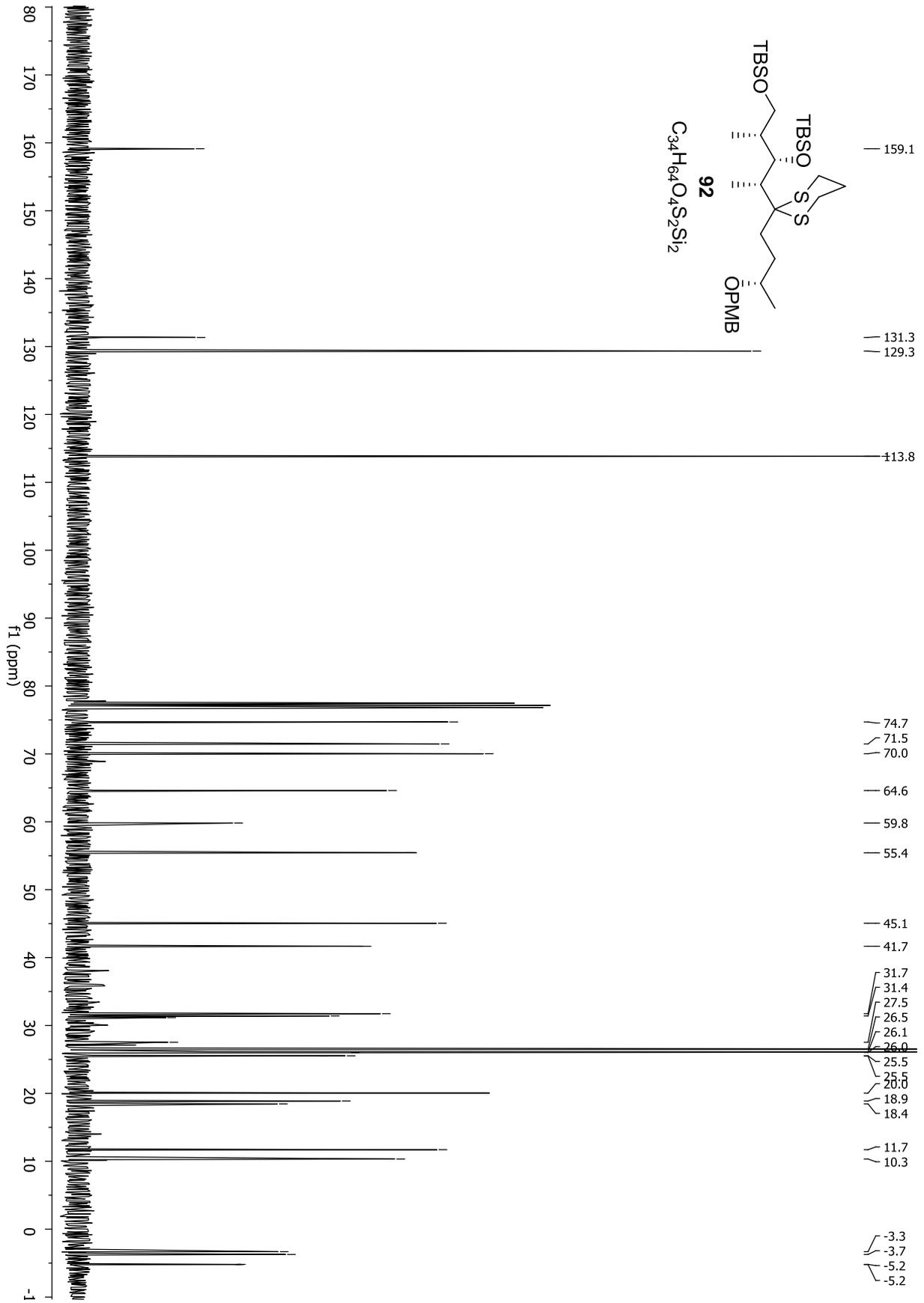
Spektrenanhang

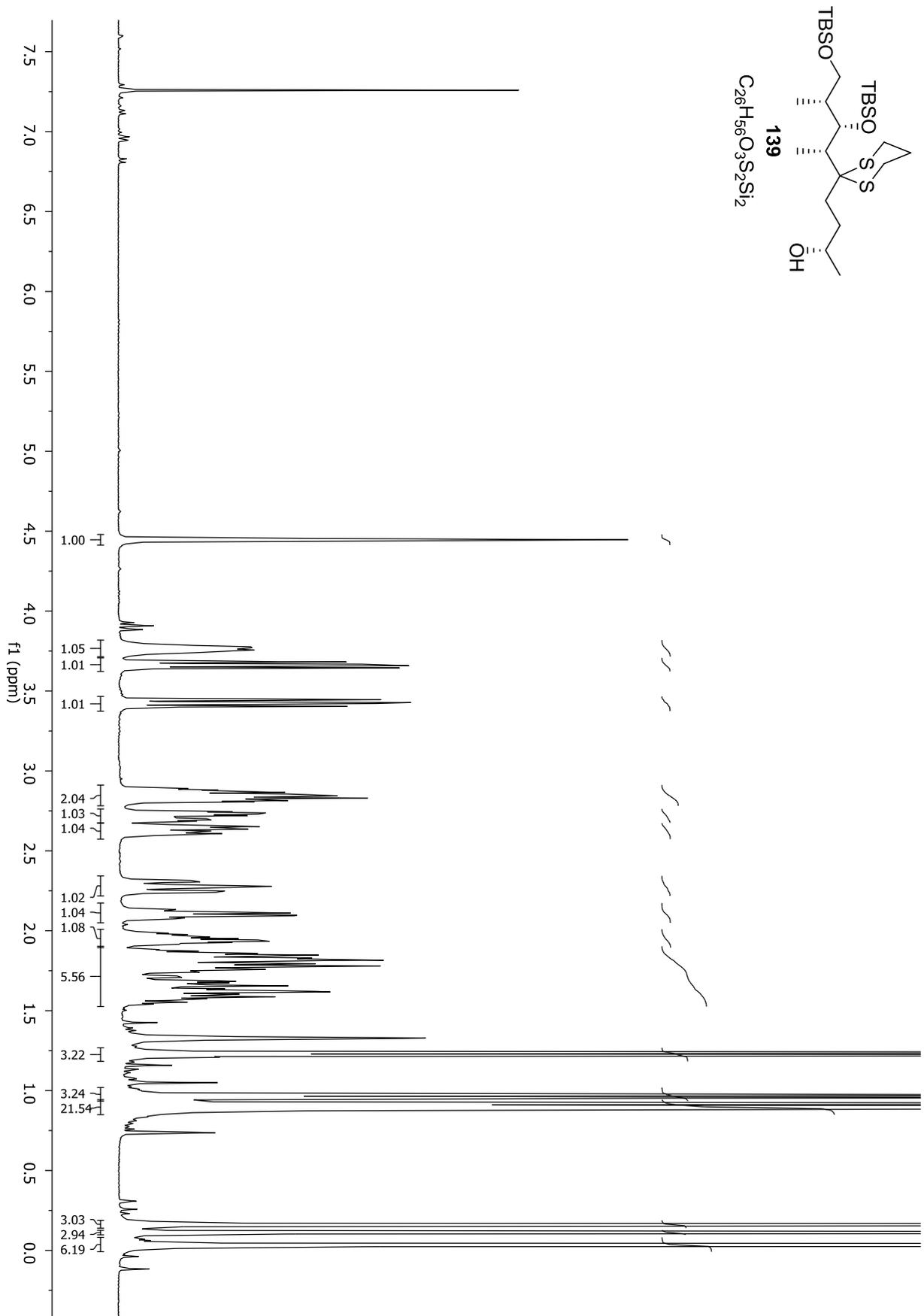


Spektrenanhang

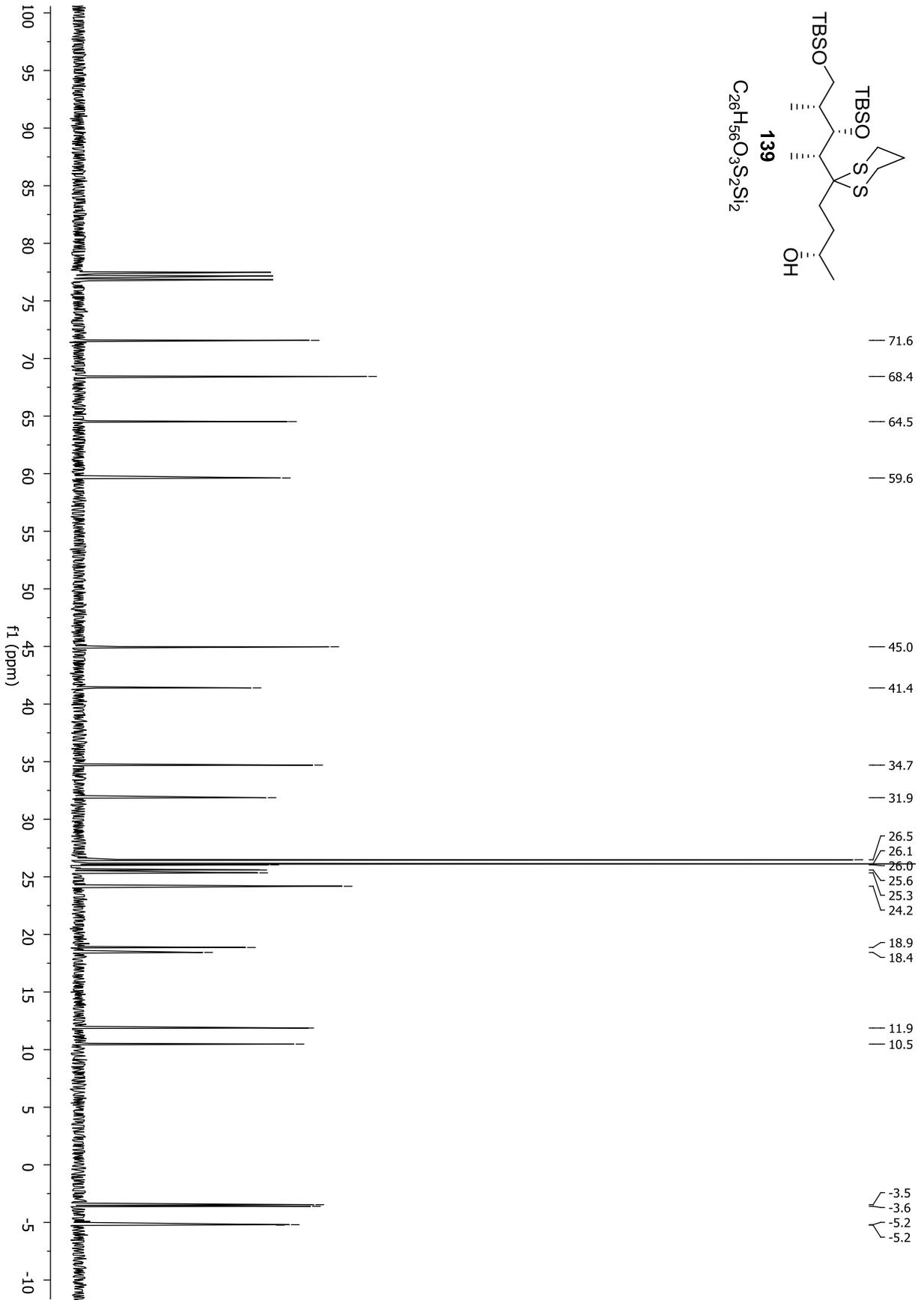


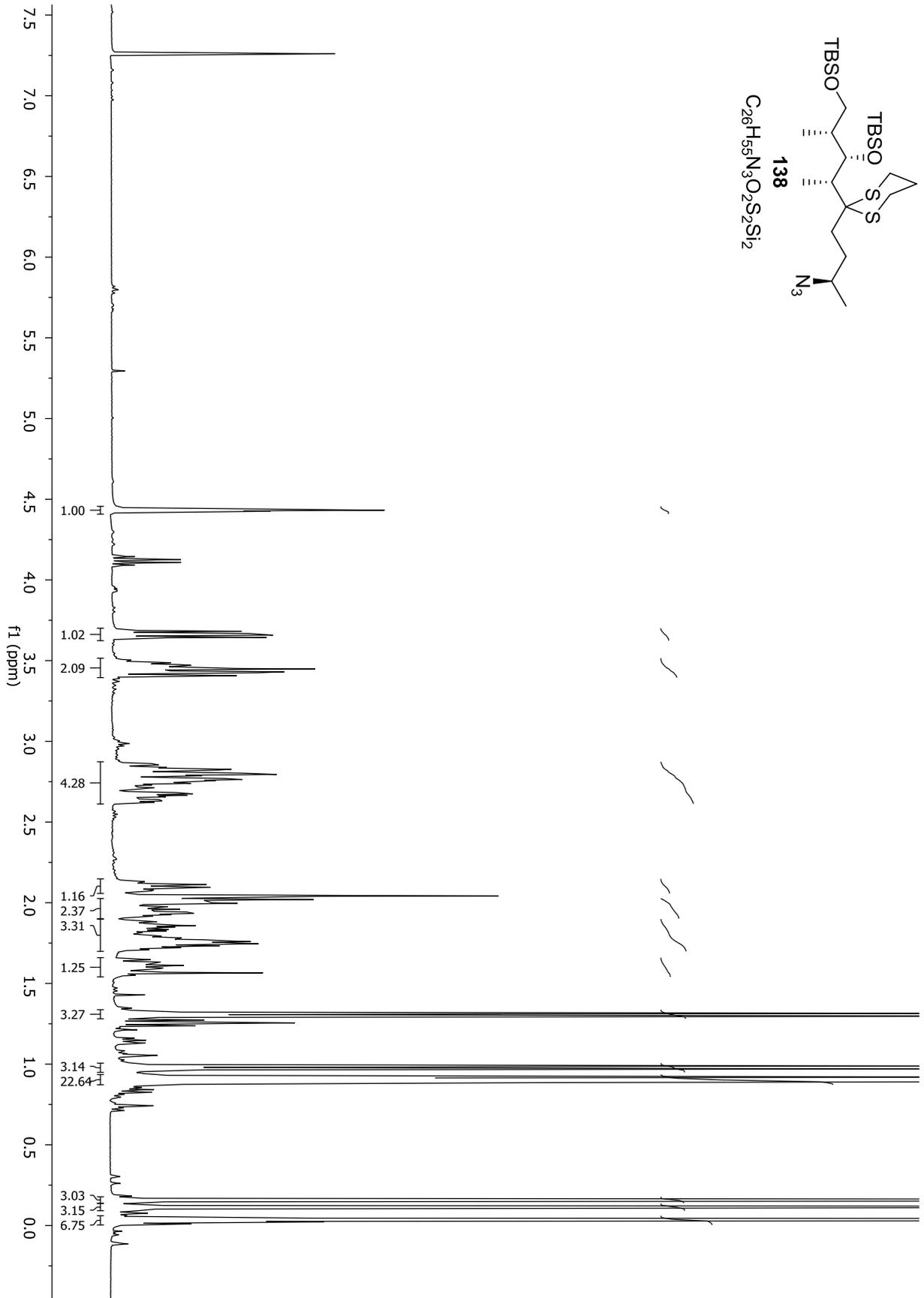
Spektrenanhang



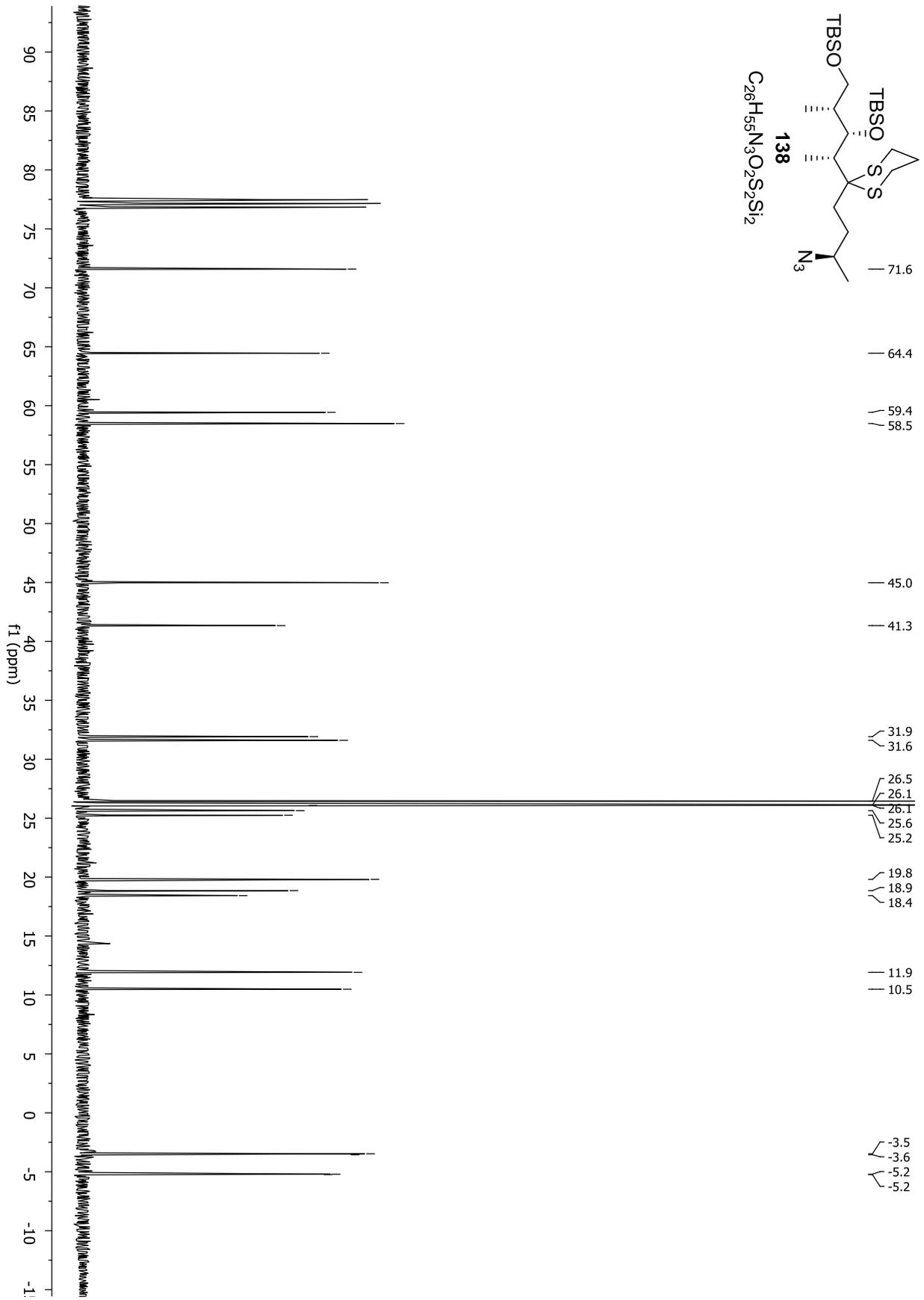


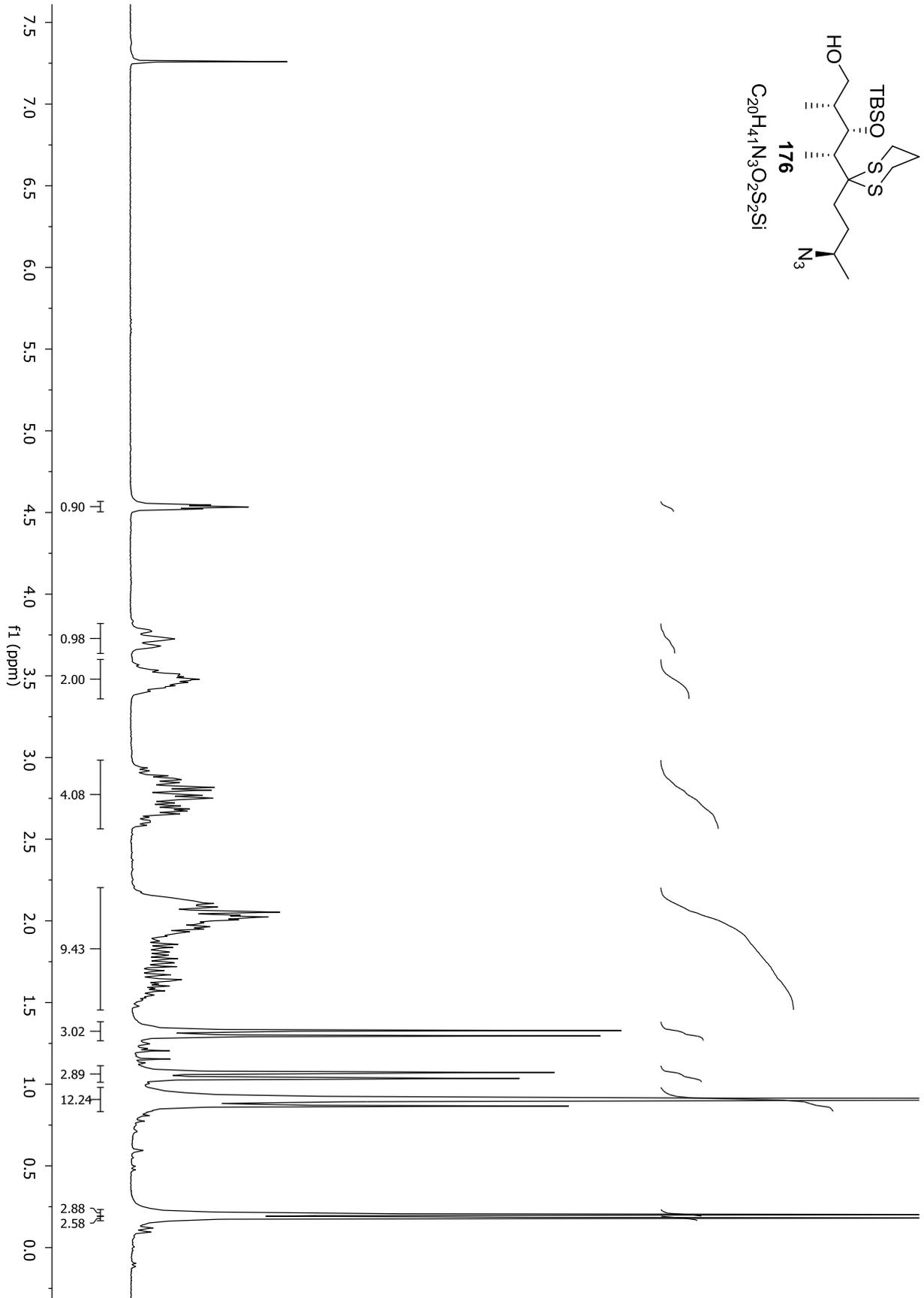
Spektrenanhang



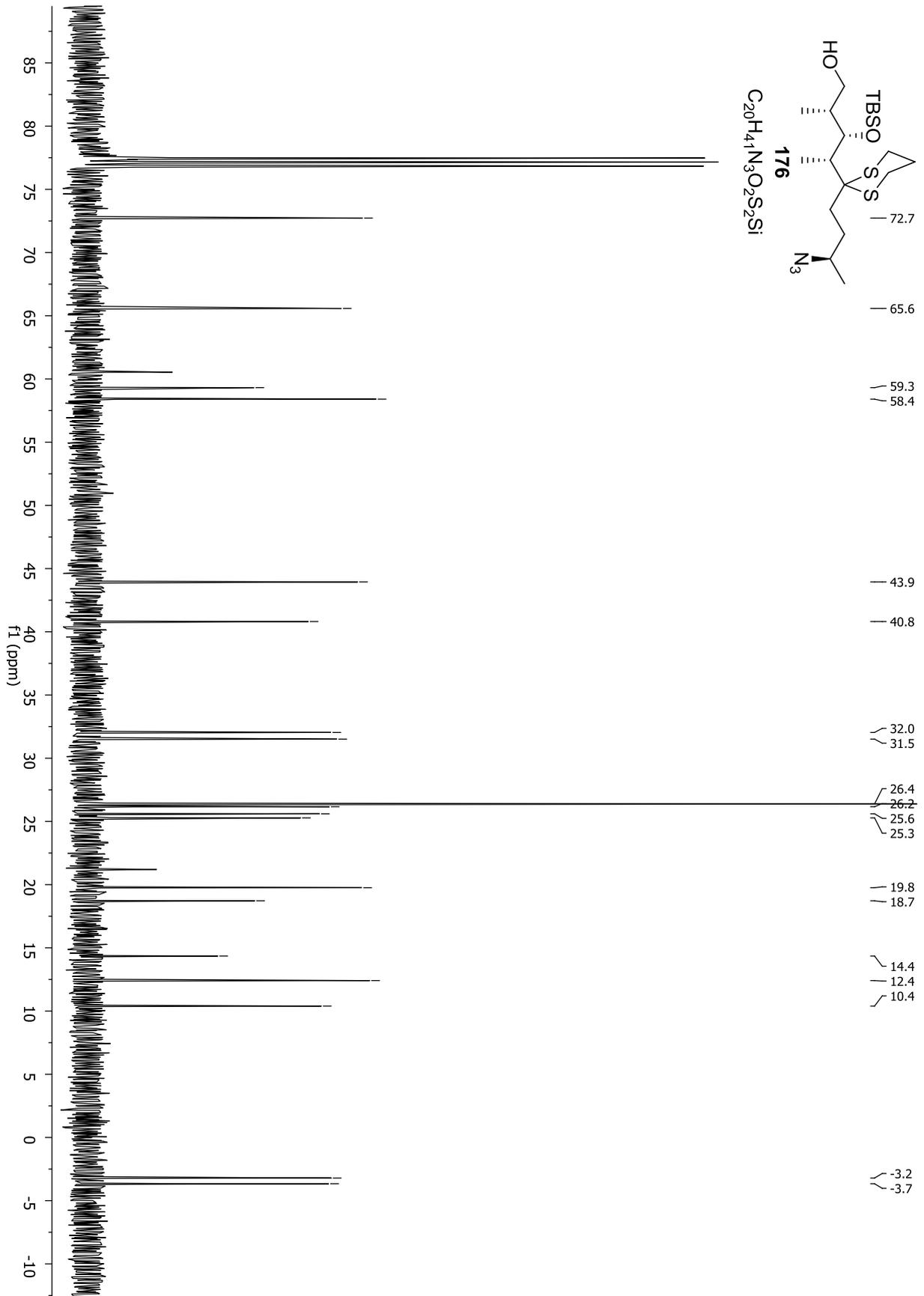


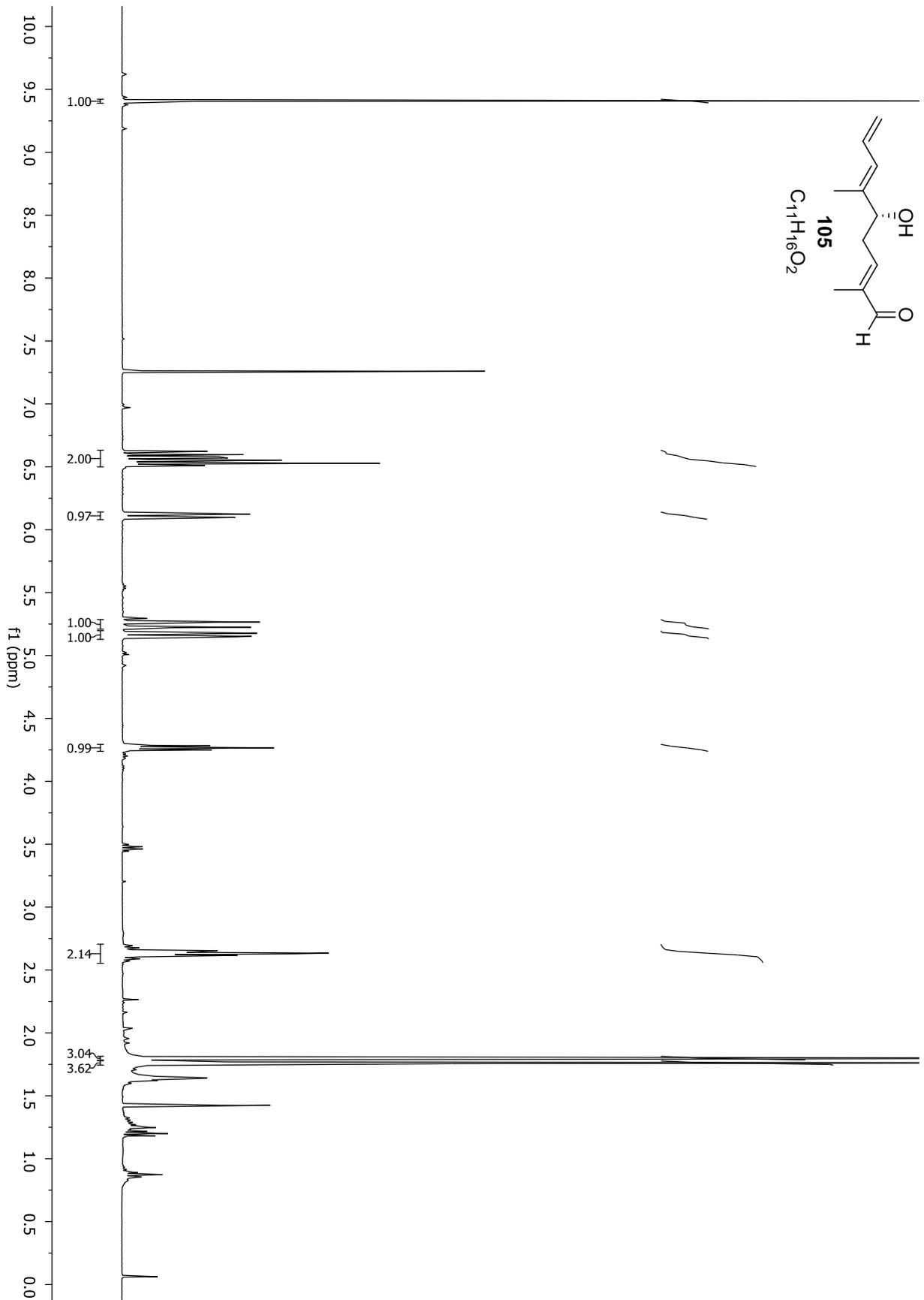
Spektrenanhang



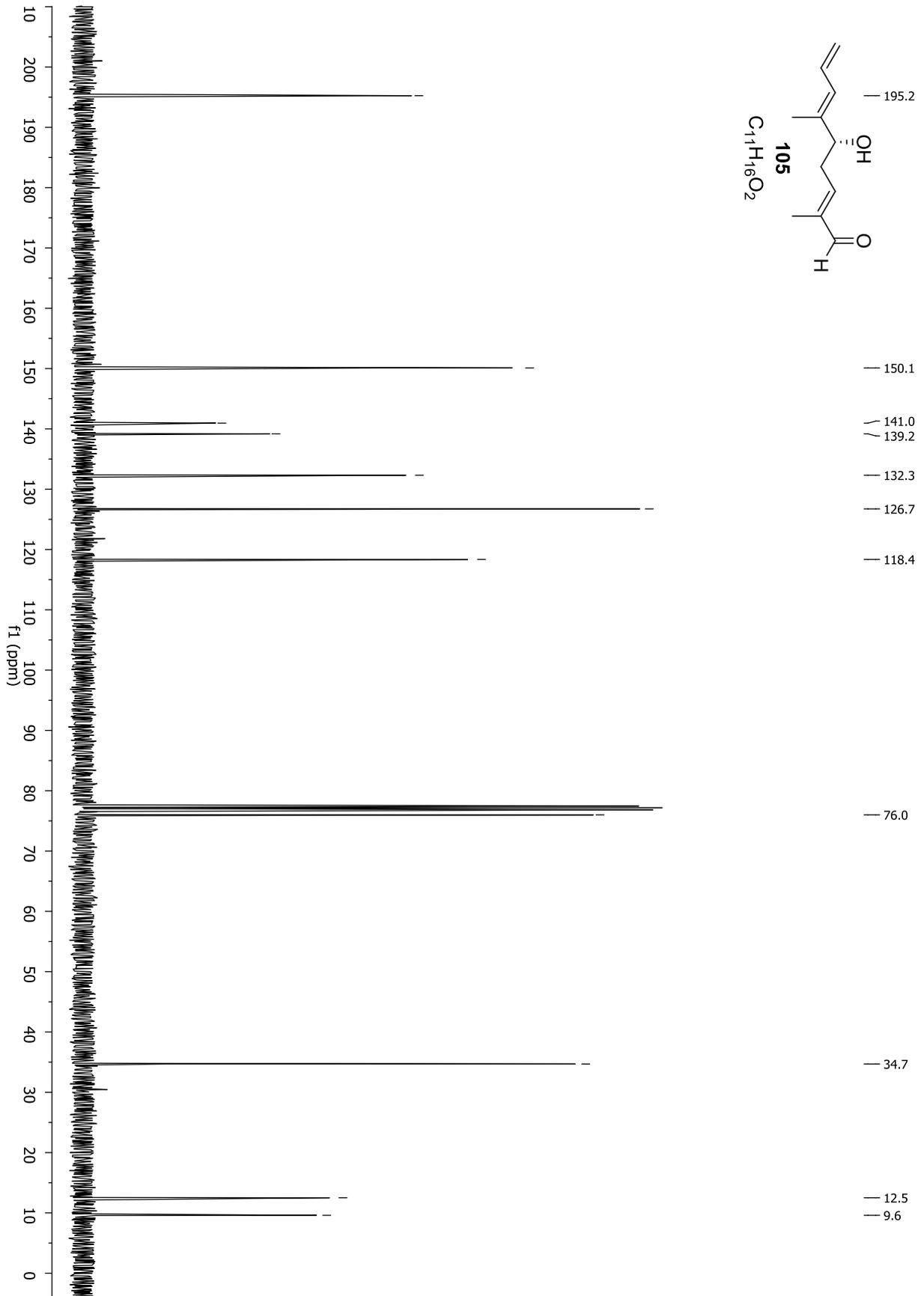


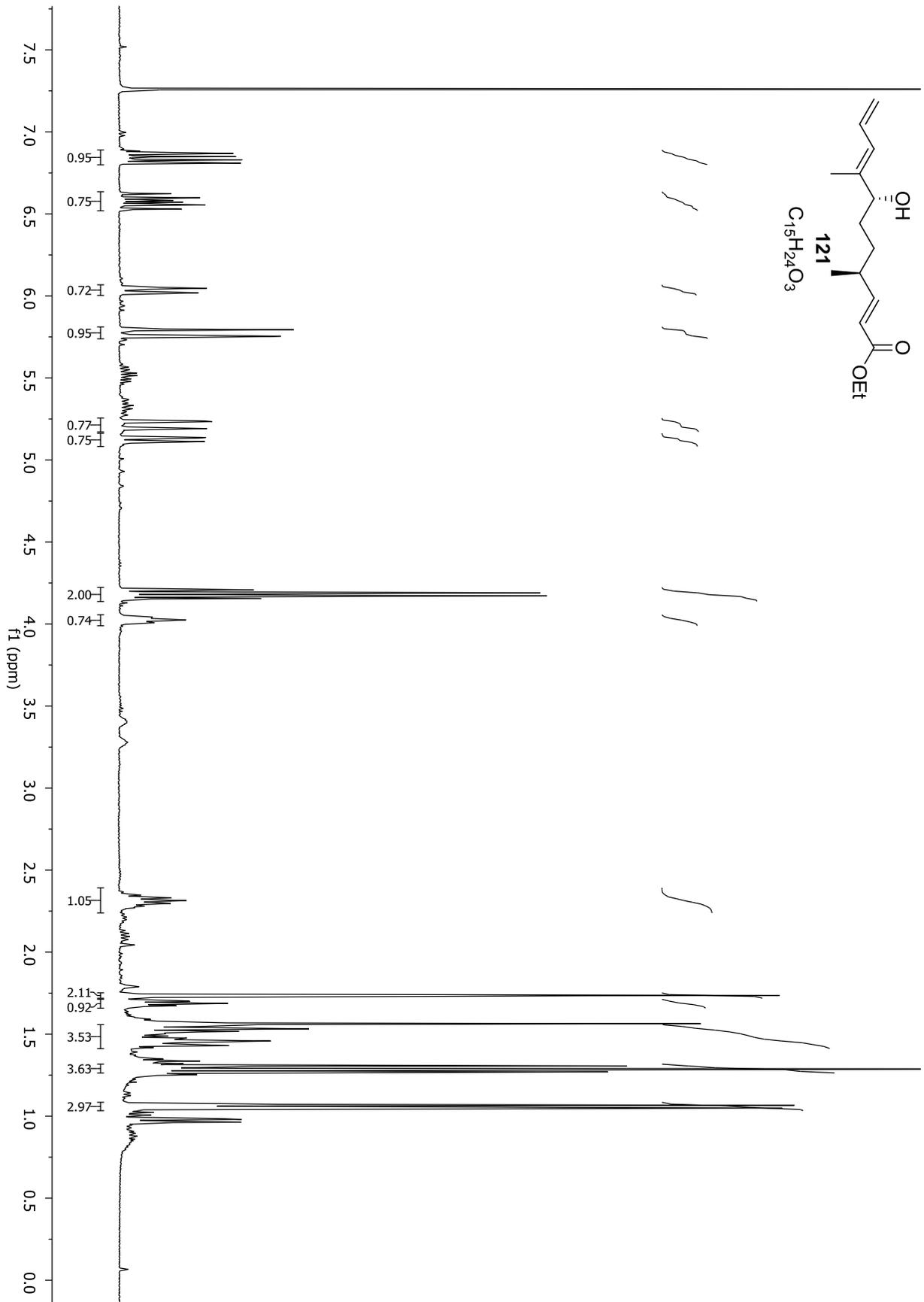
Spektrenanhang



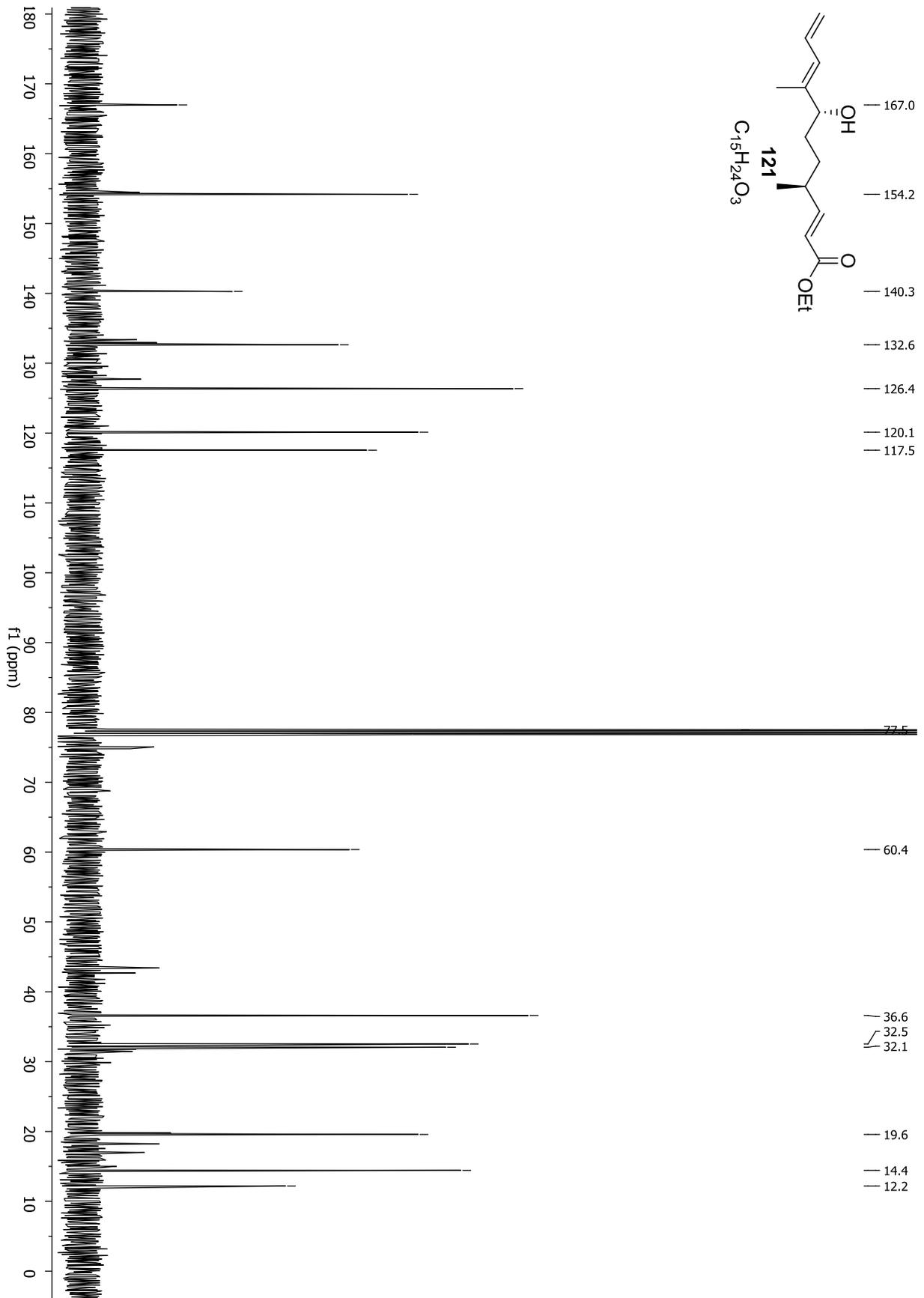


Spektrenanhang

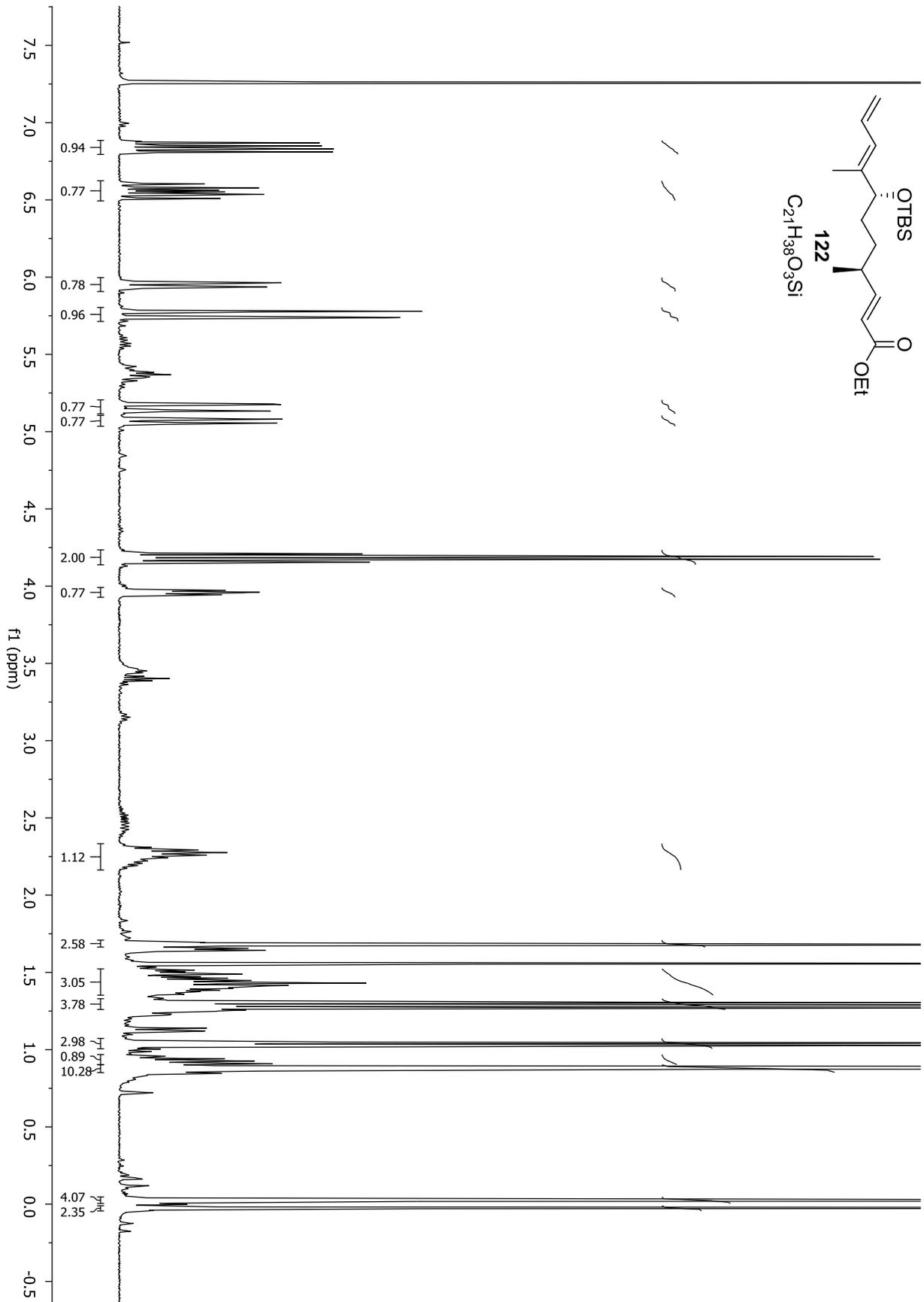




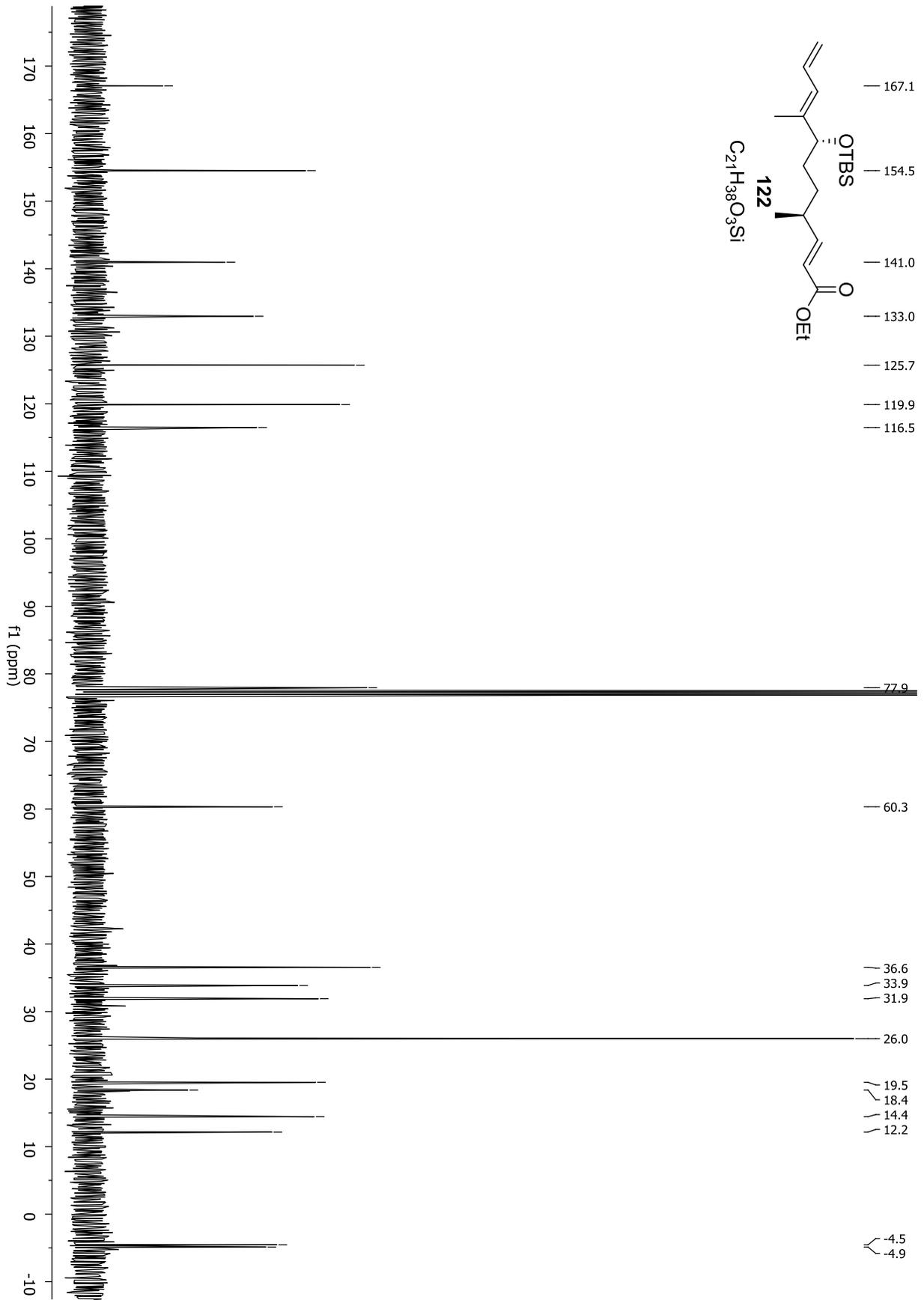
Spektrenanhang

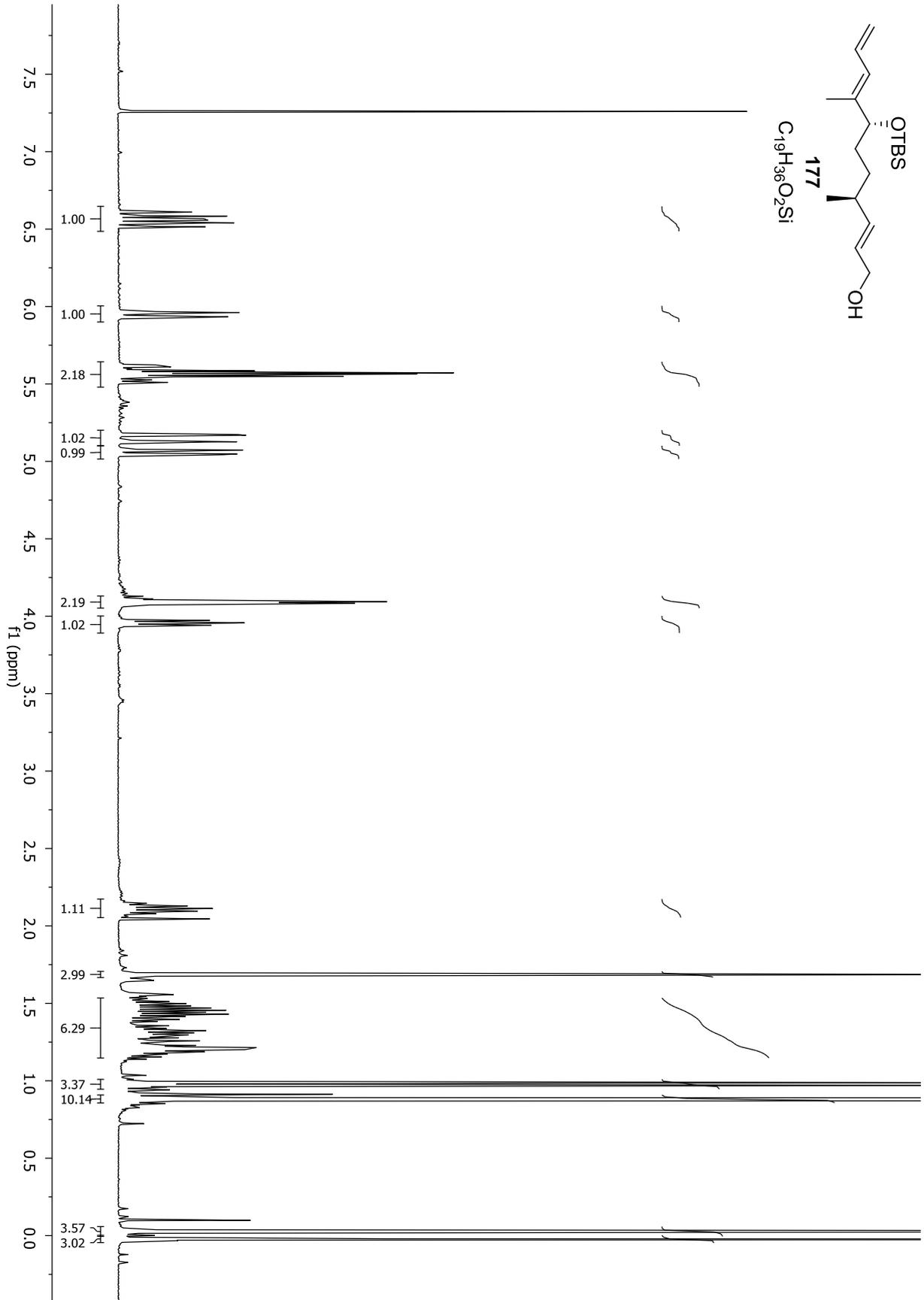


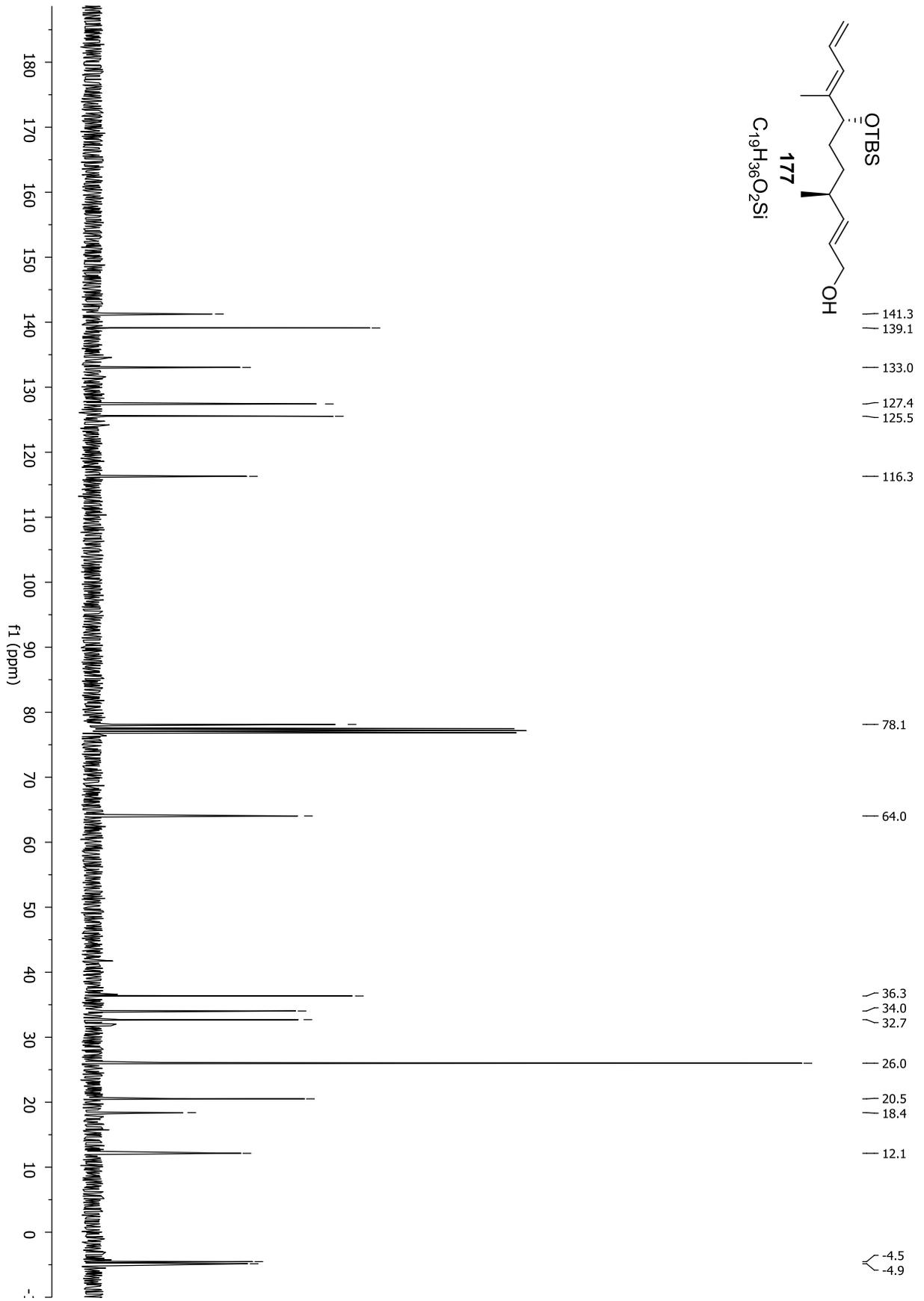
Spektrenanhang



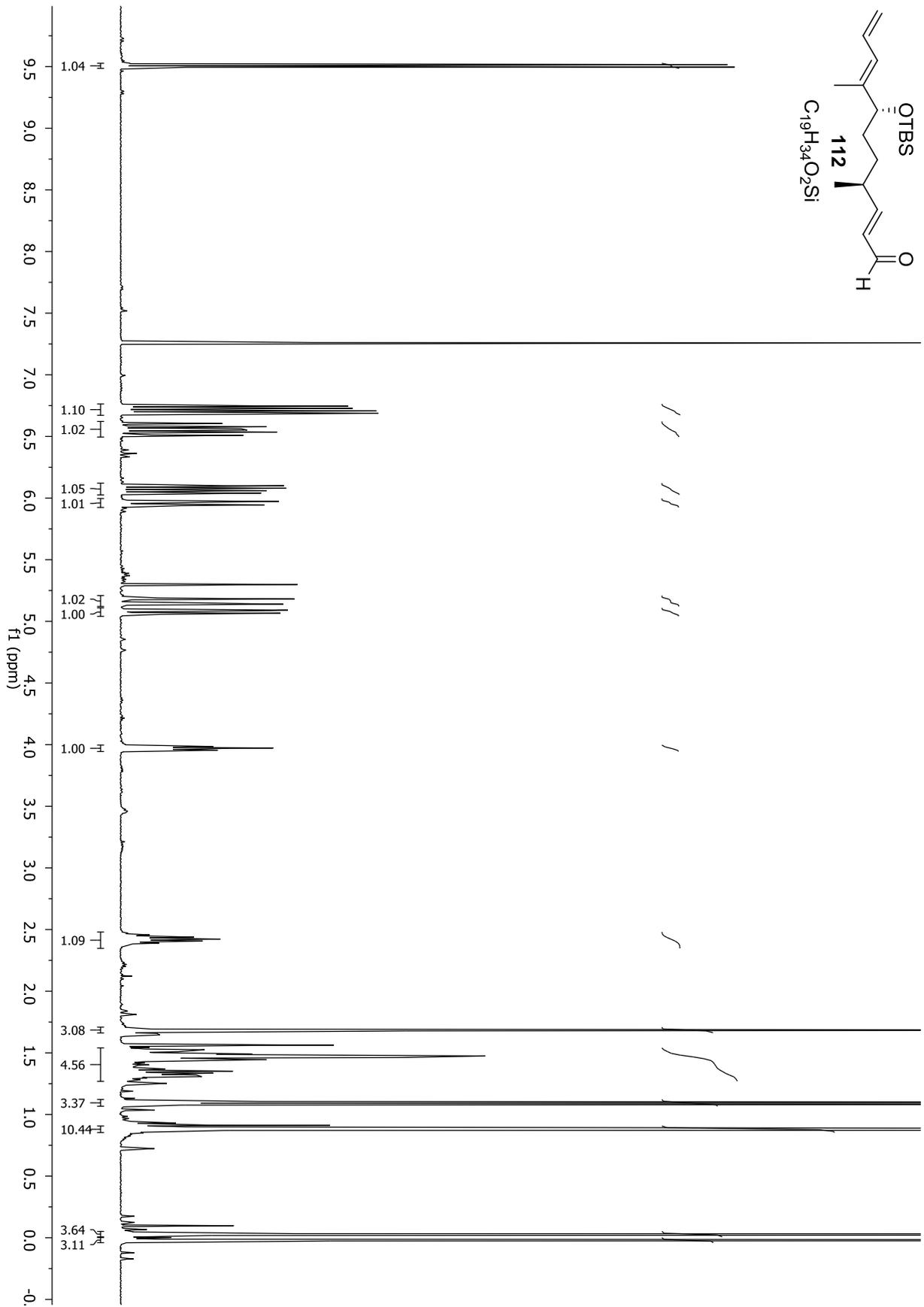
Spektrenanhang



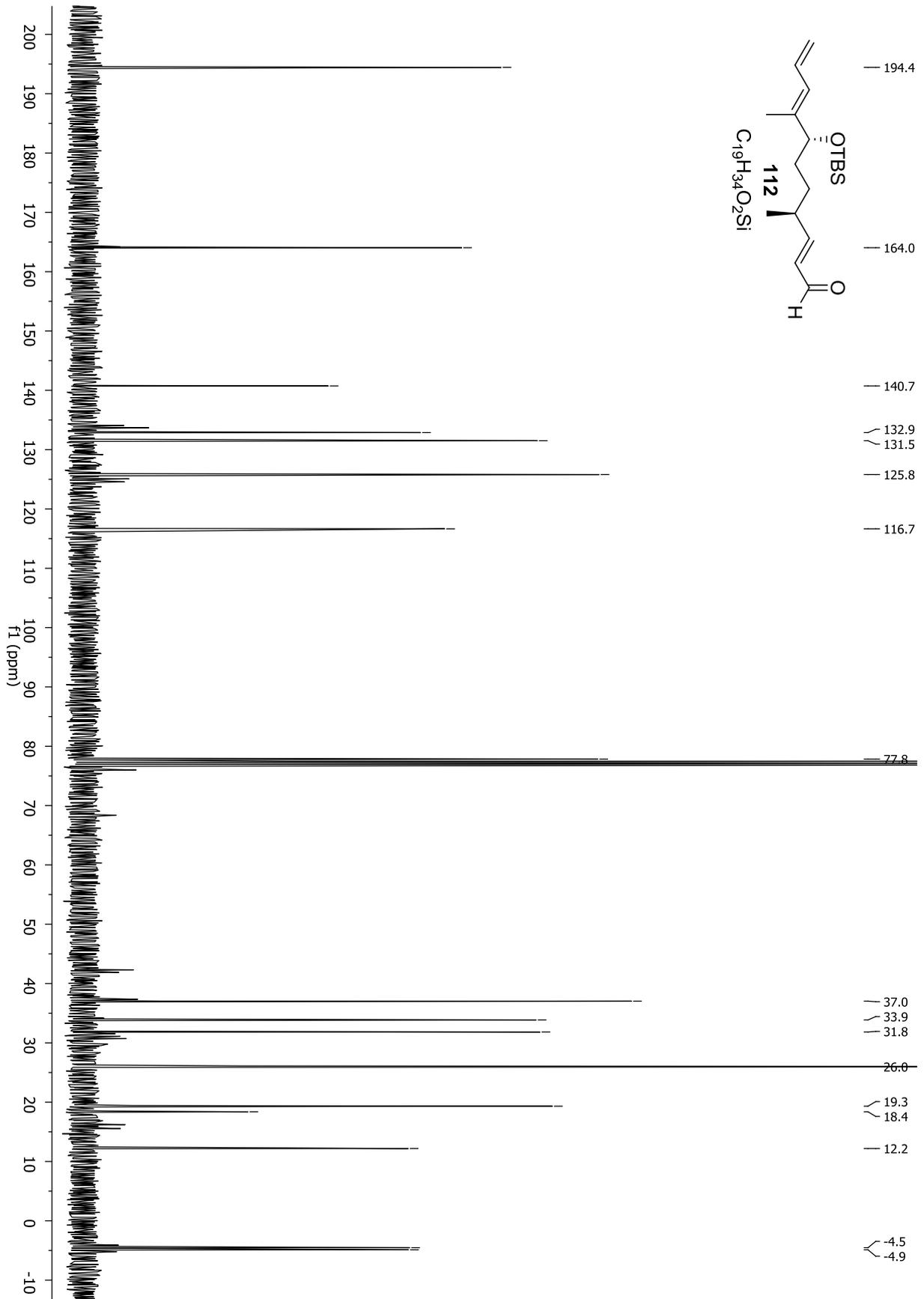




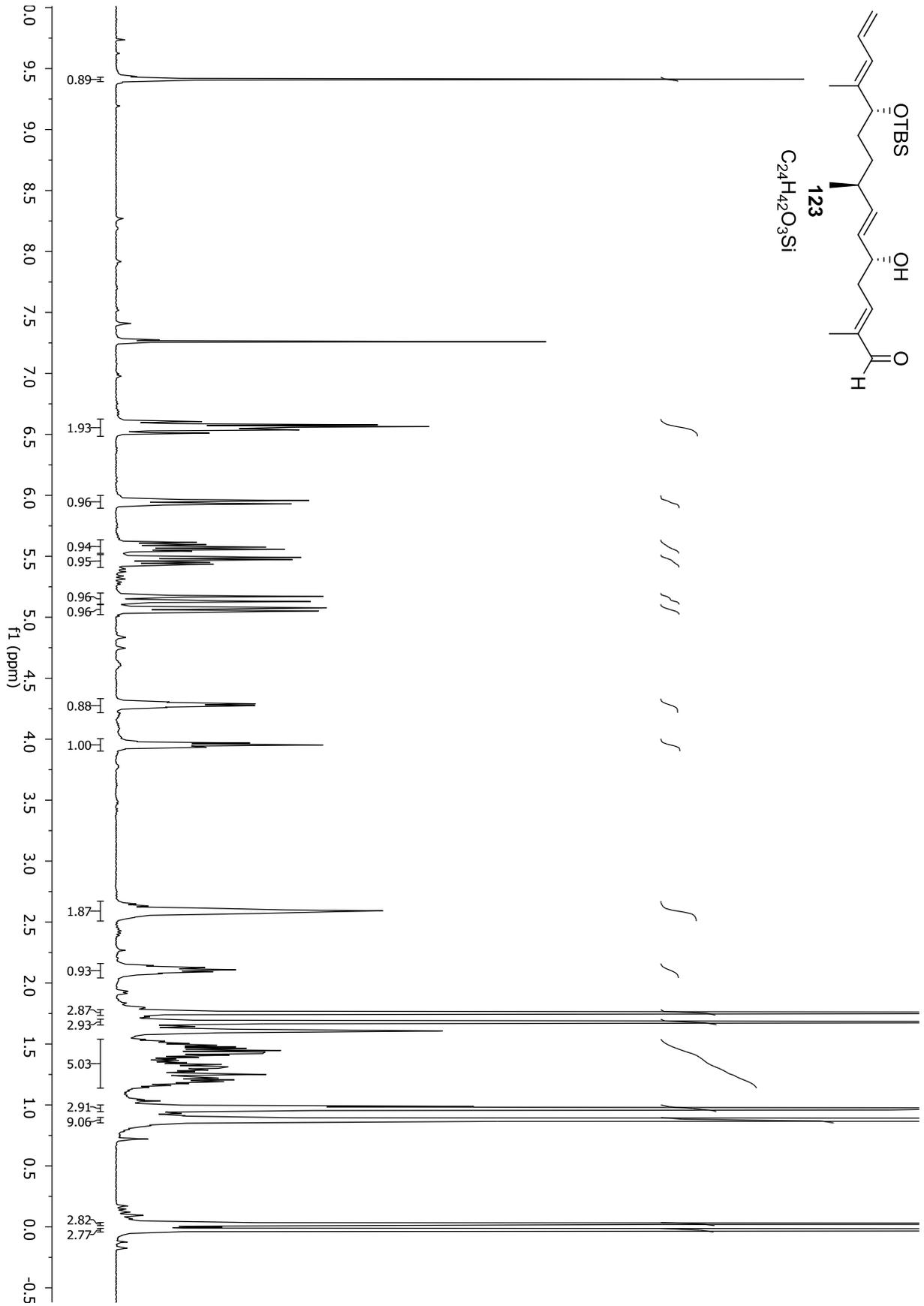
Spektrenanhang



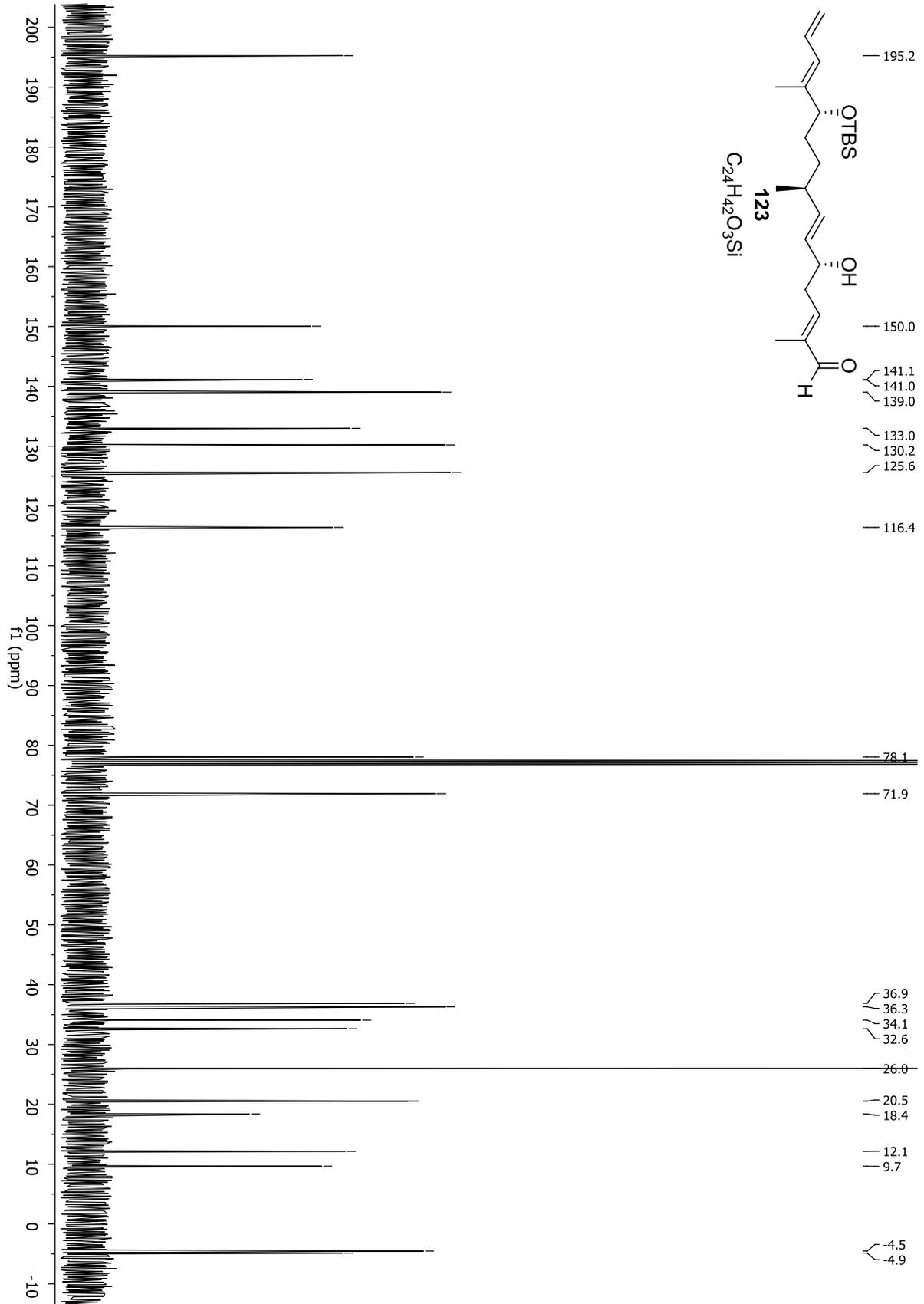
Spektrenanhang

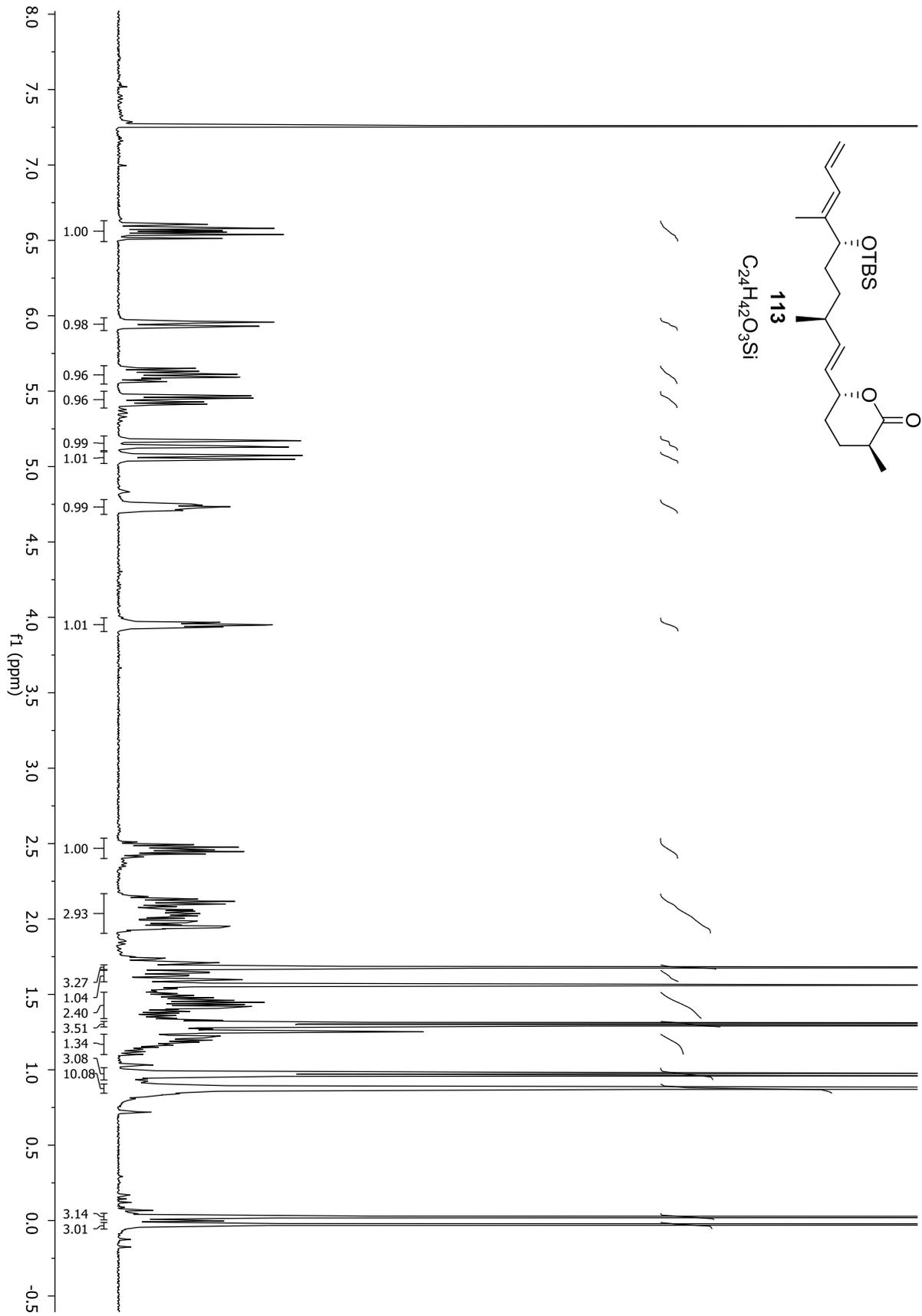


Spektrenanhang

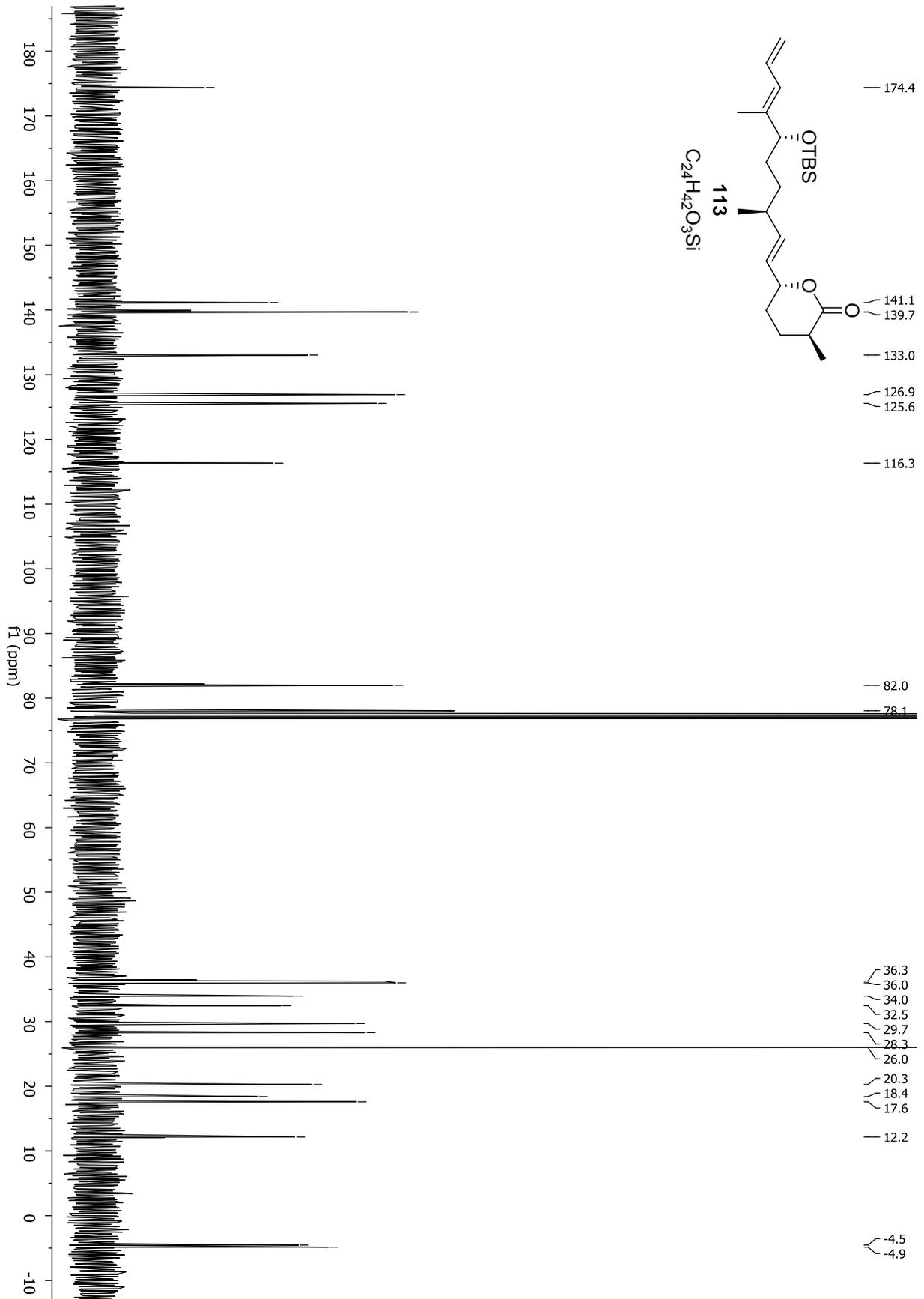


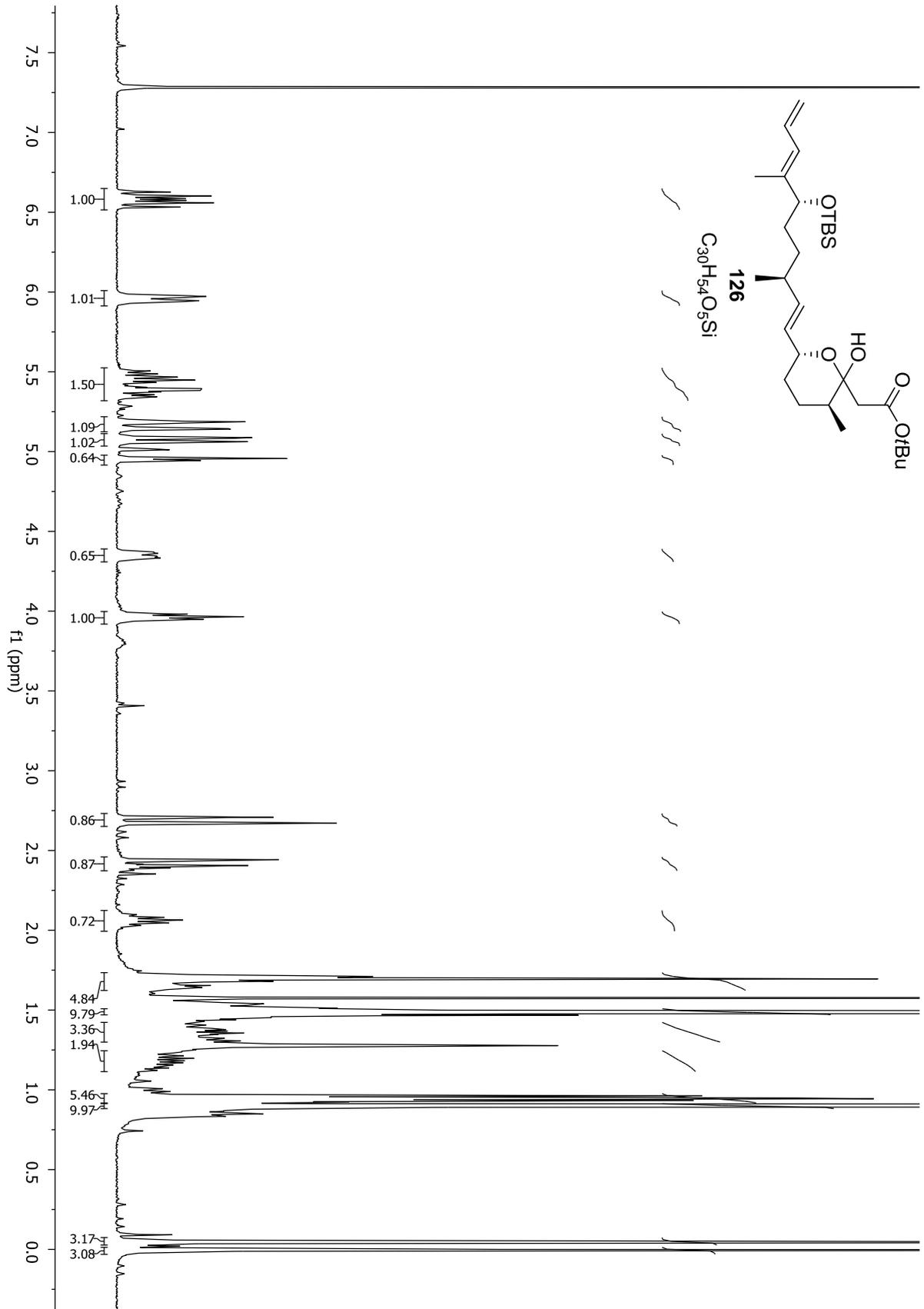
Spektrenanhang



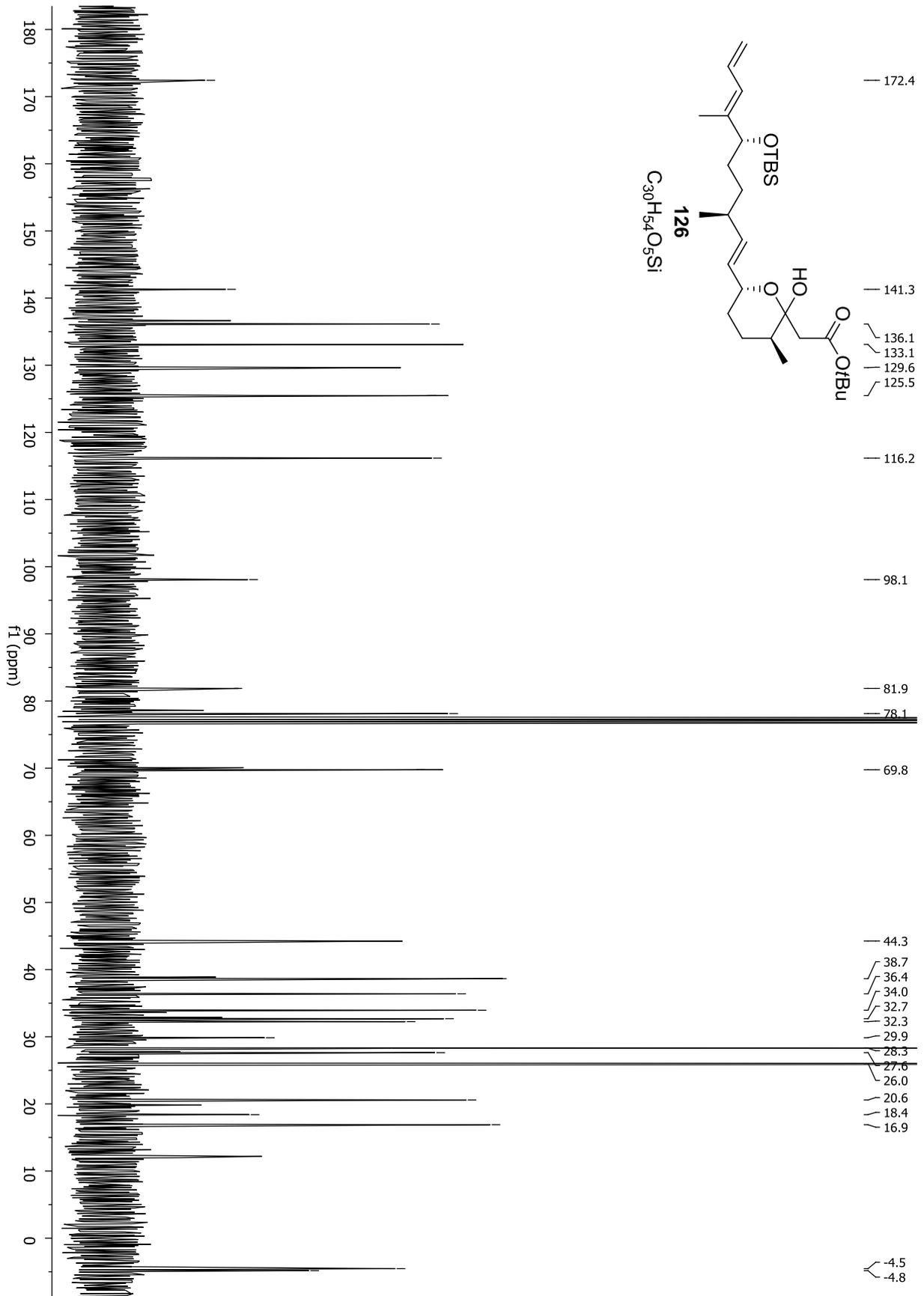


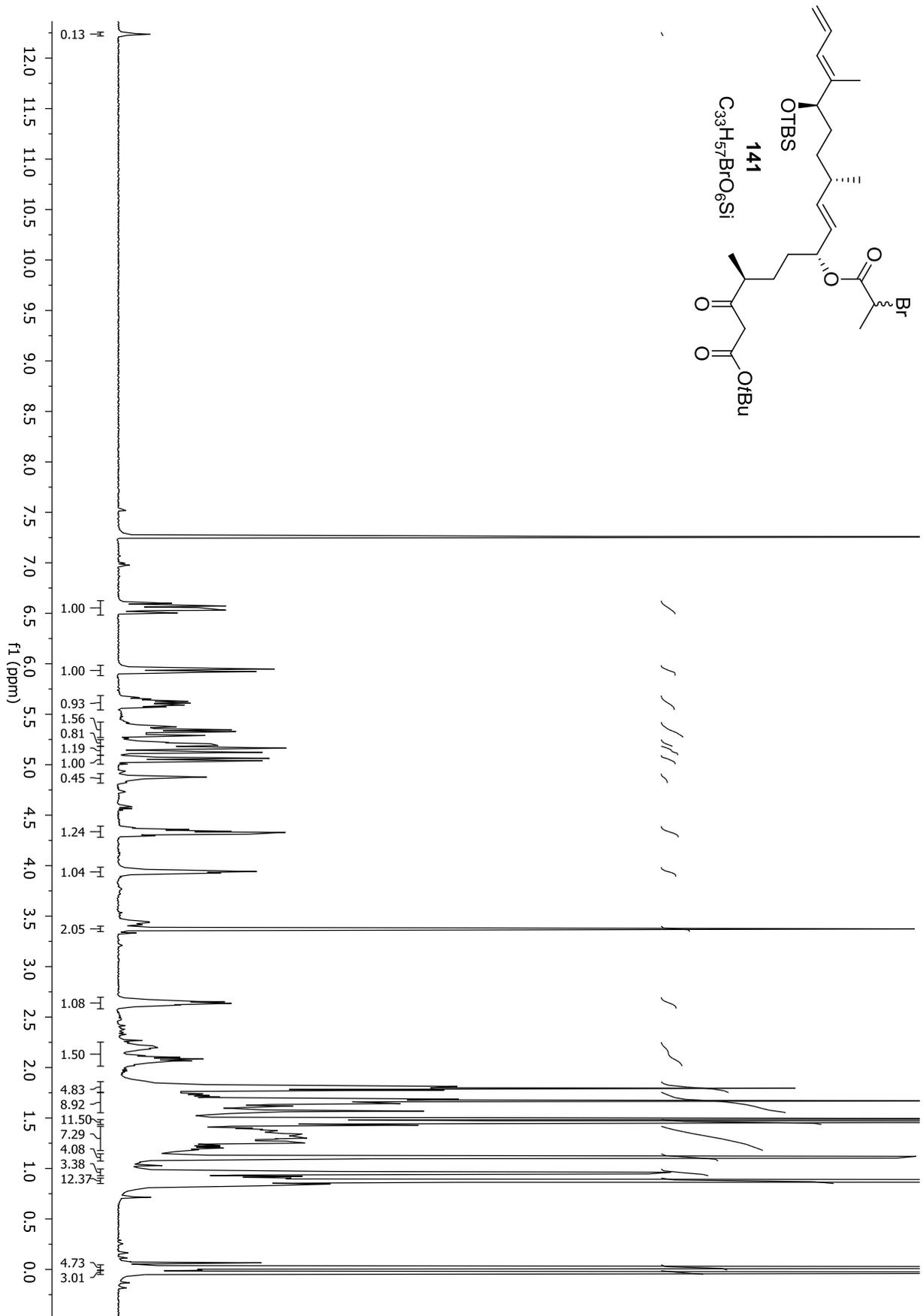
Spektrenanhang



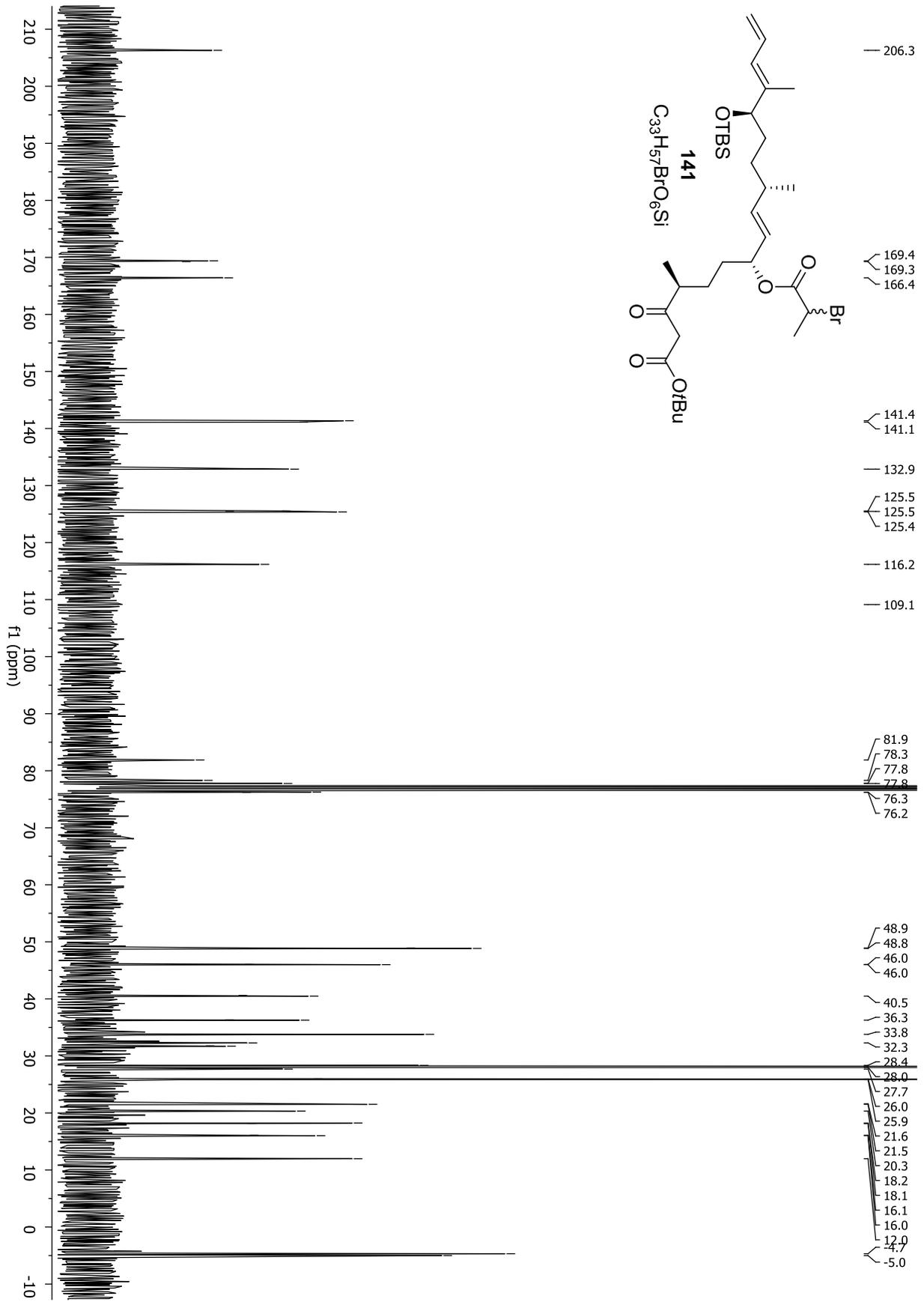


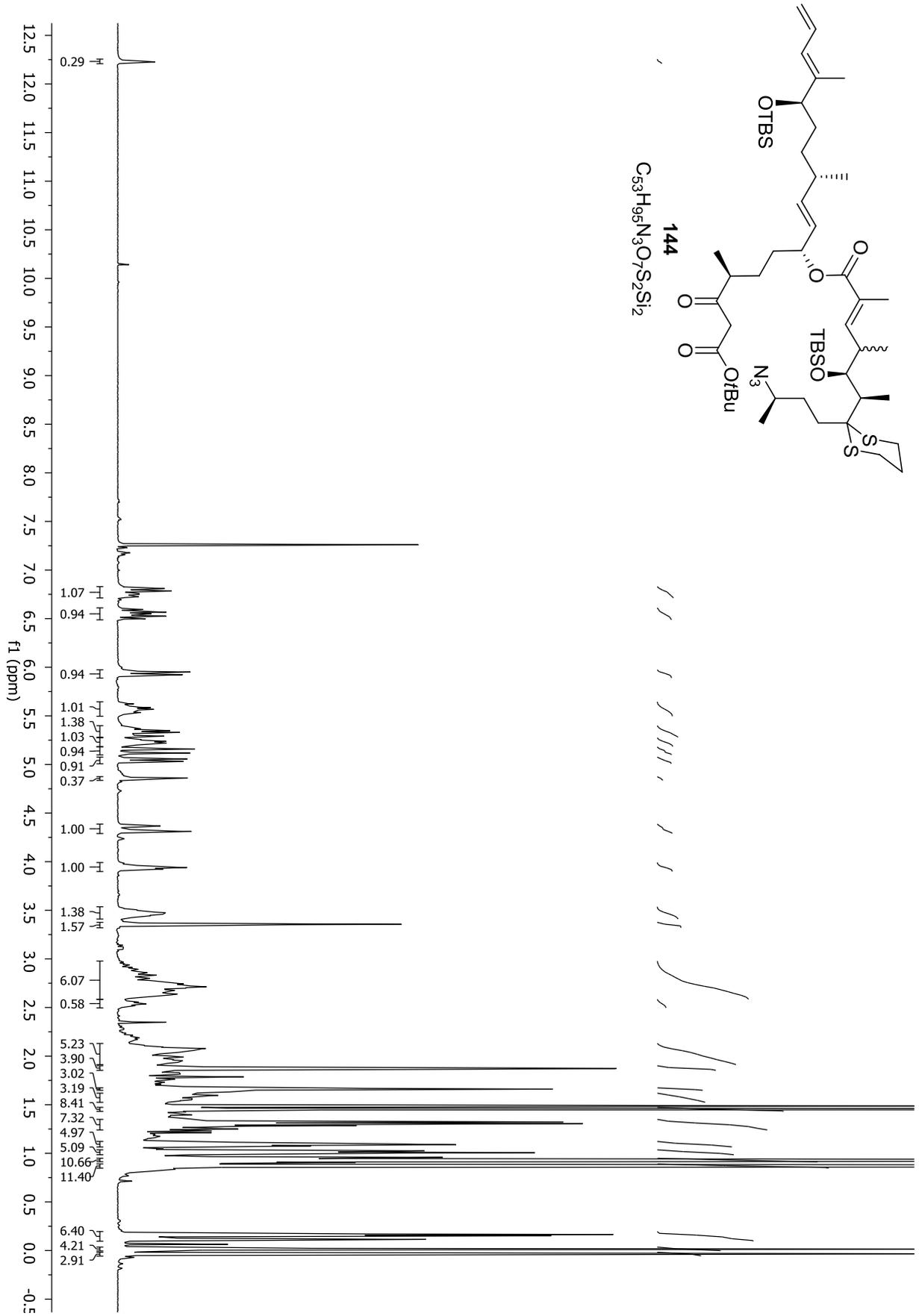
Spektrenanhang

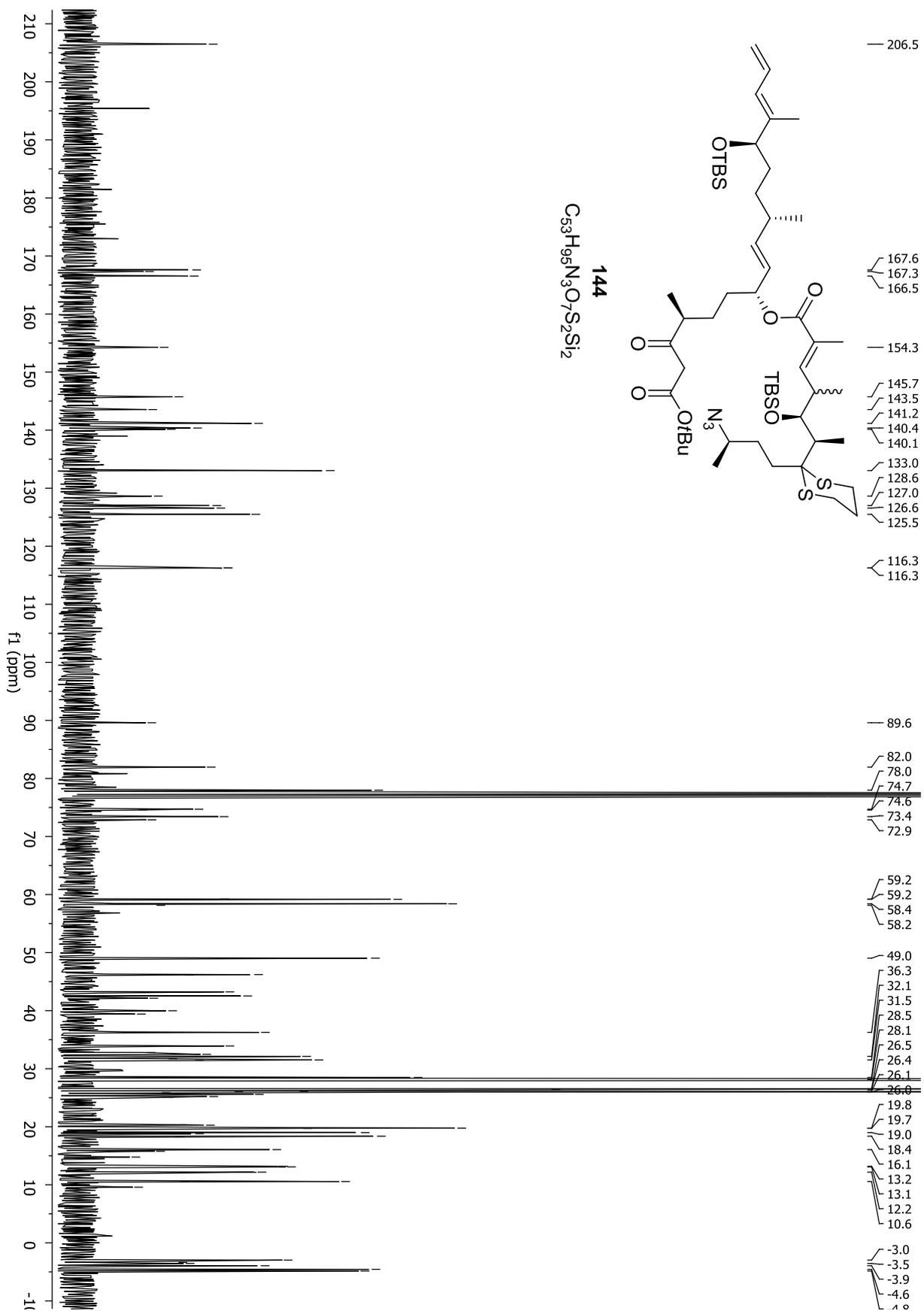




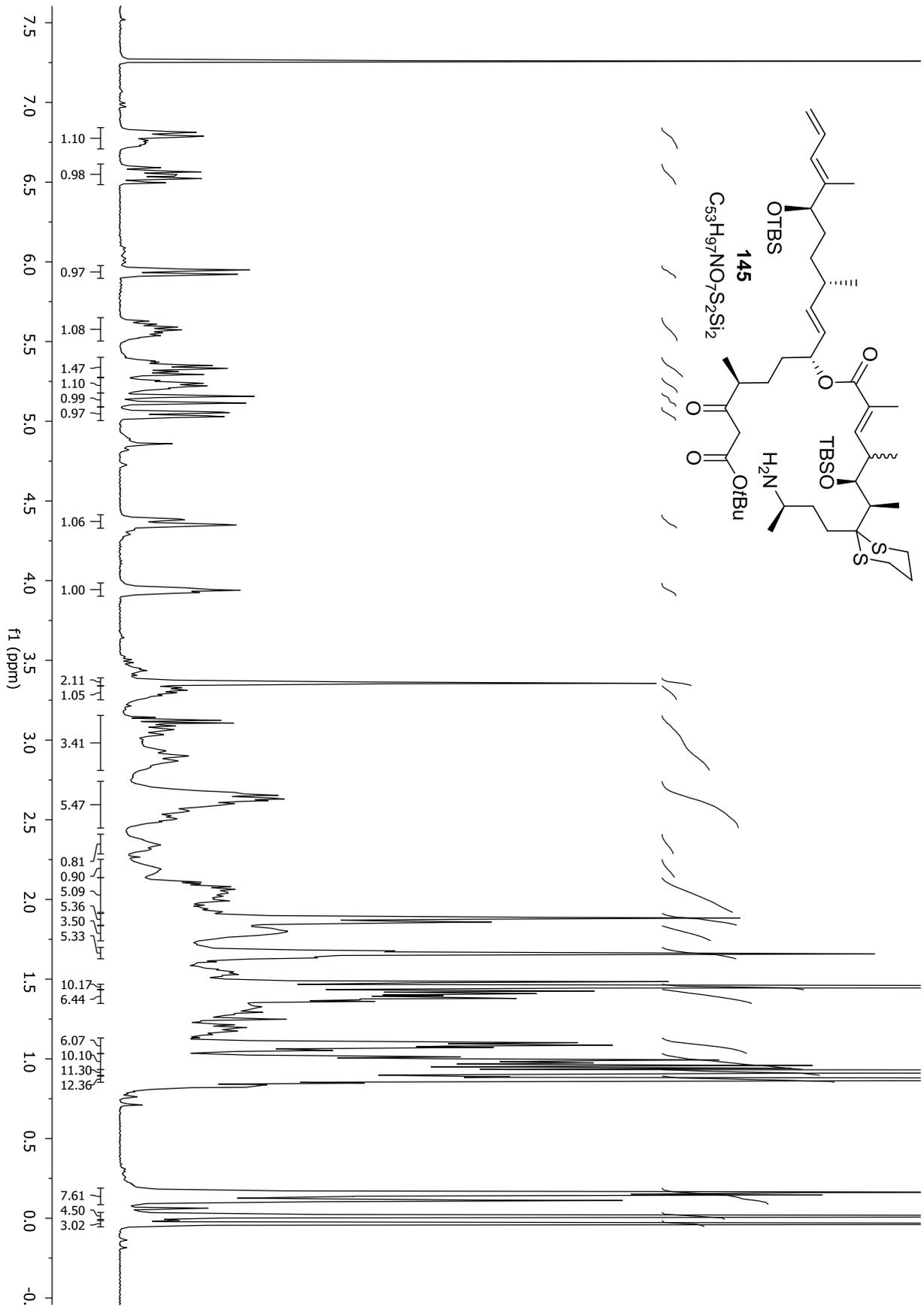
Spektrenanhang



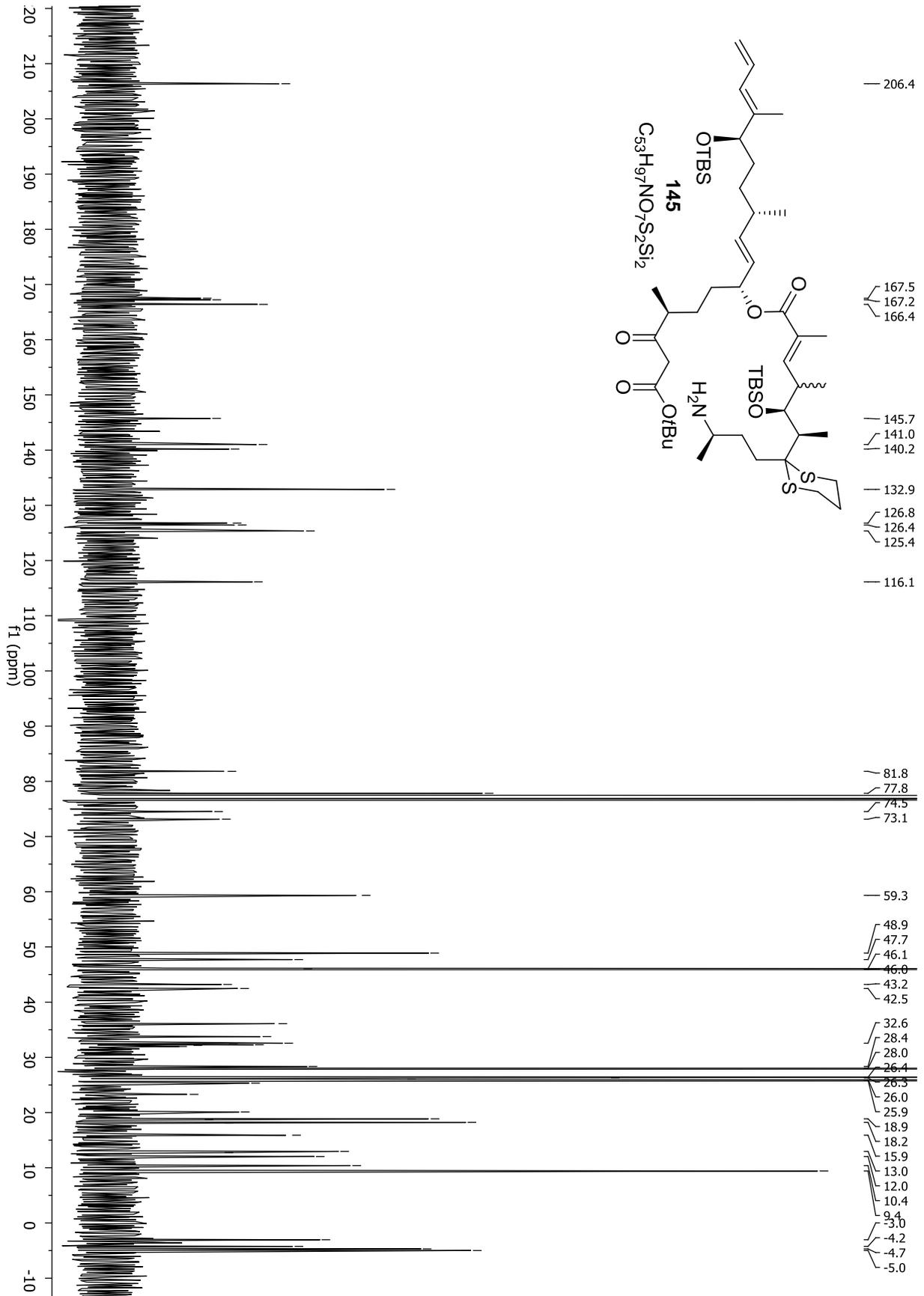


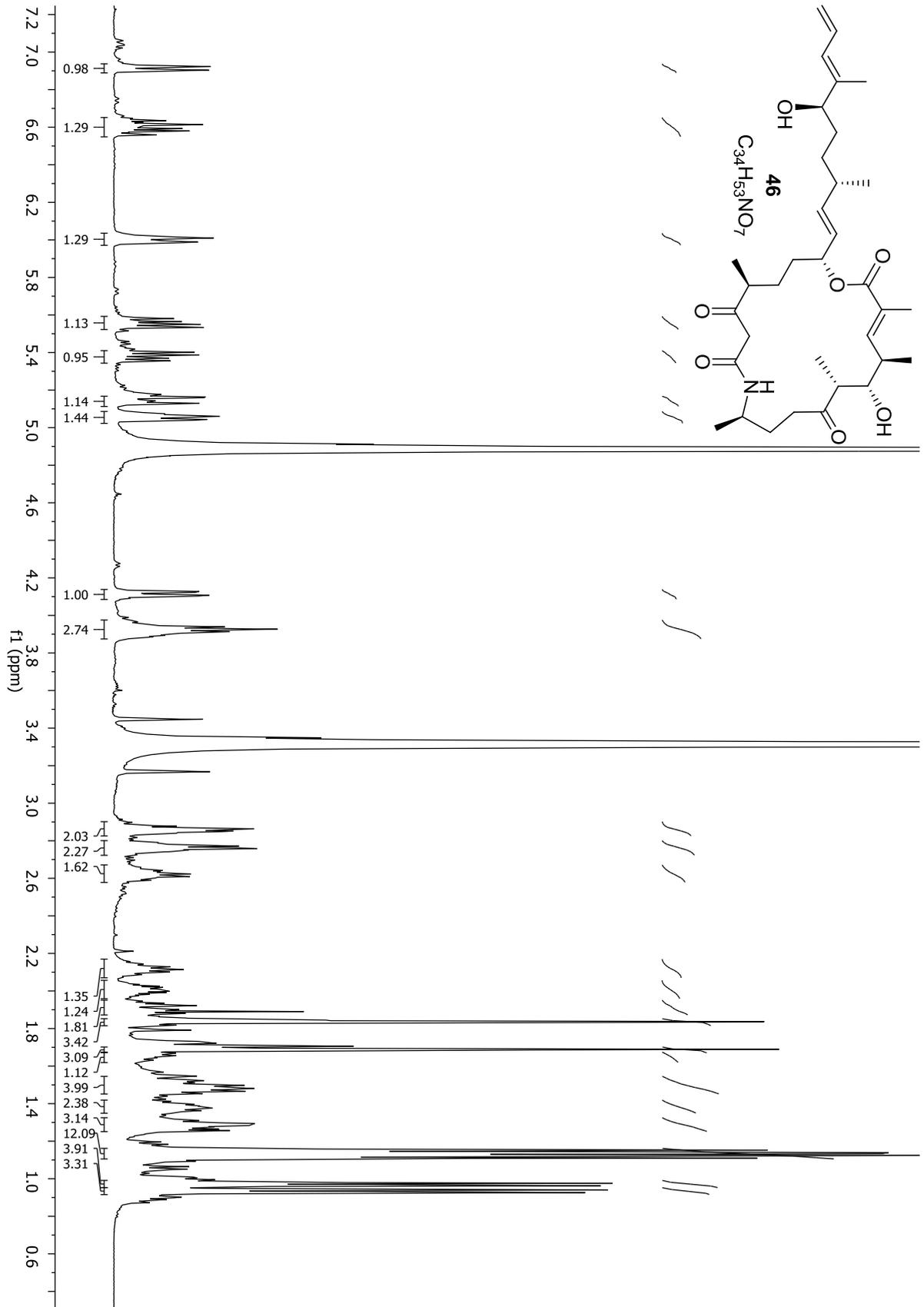


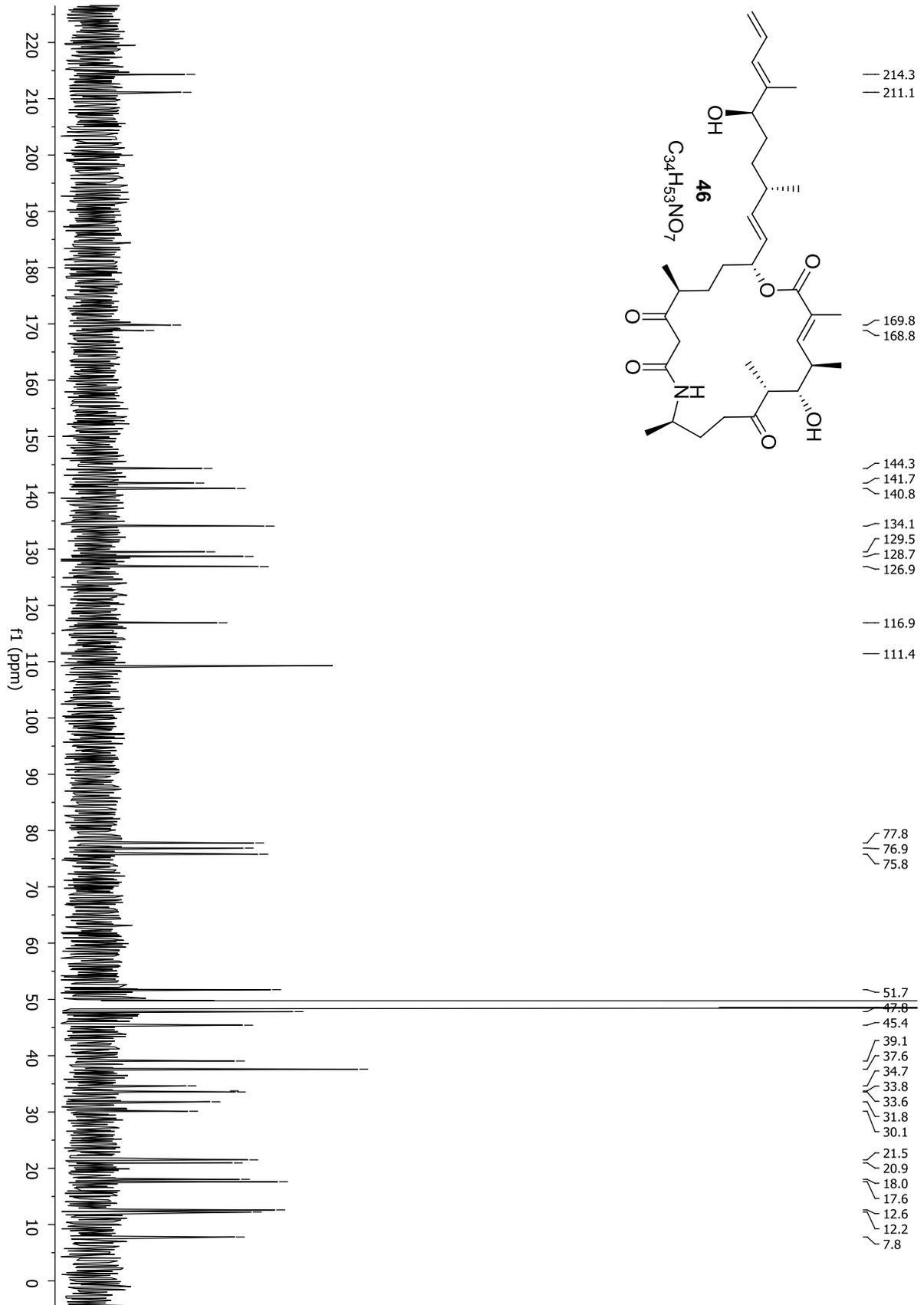
Spektrenanhang

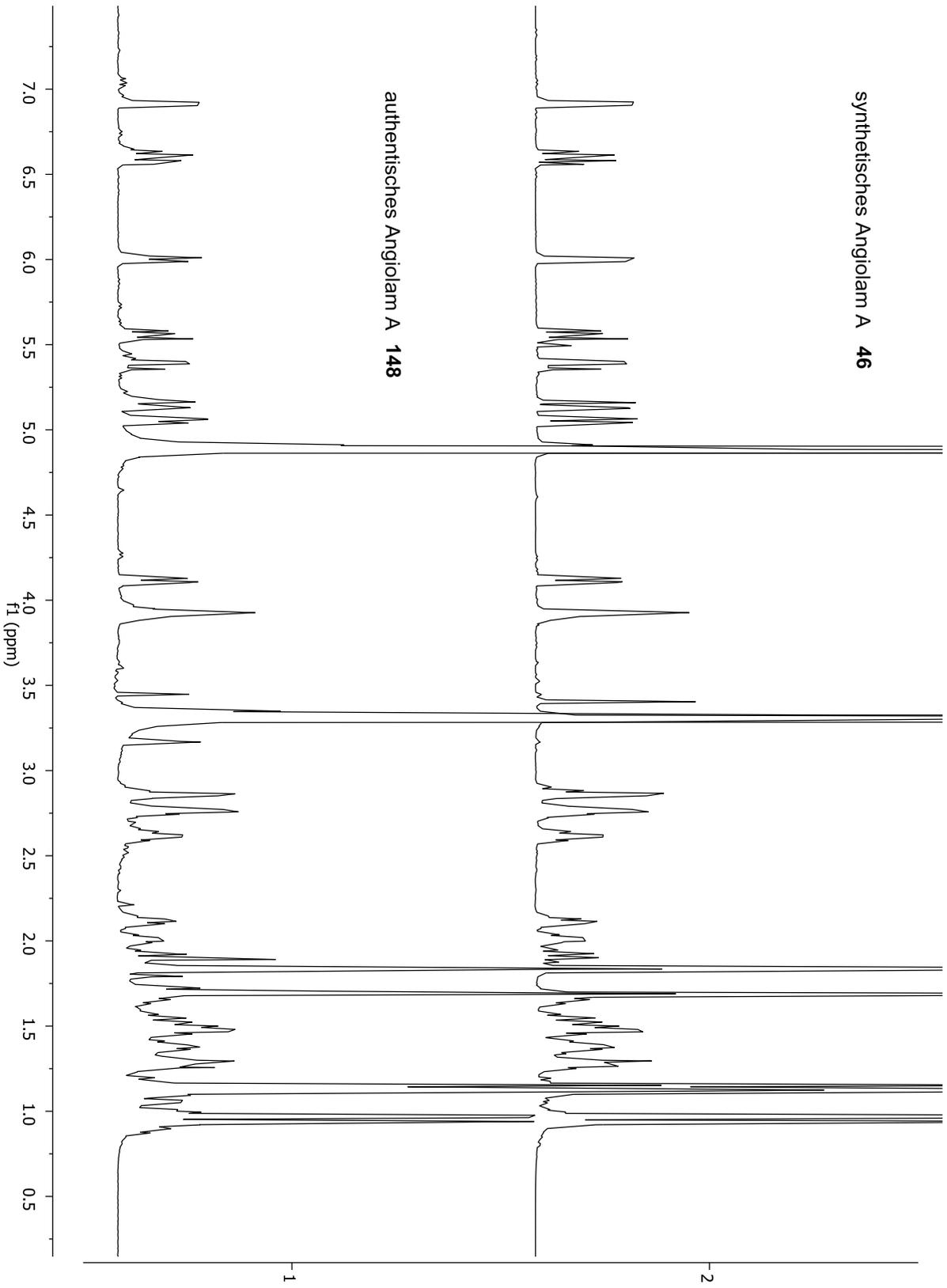


Spektrenanhang



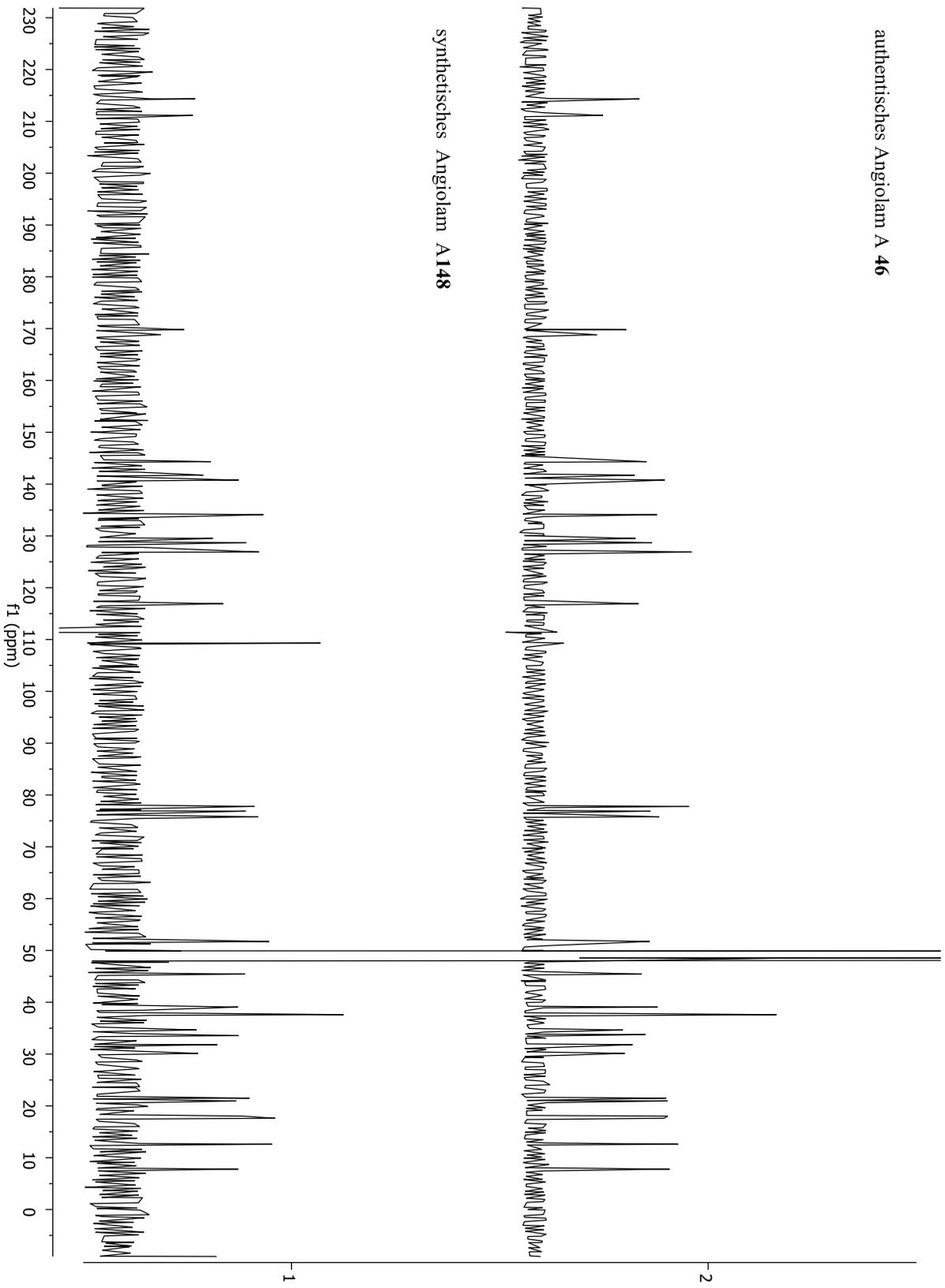


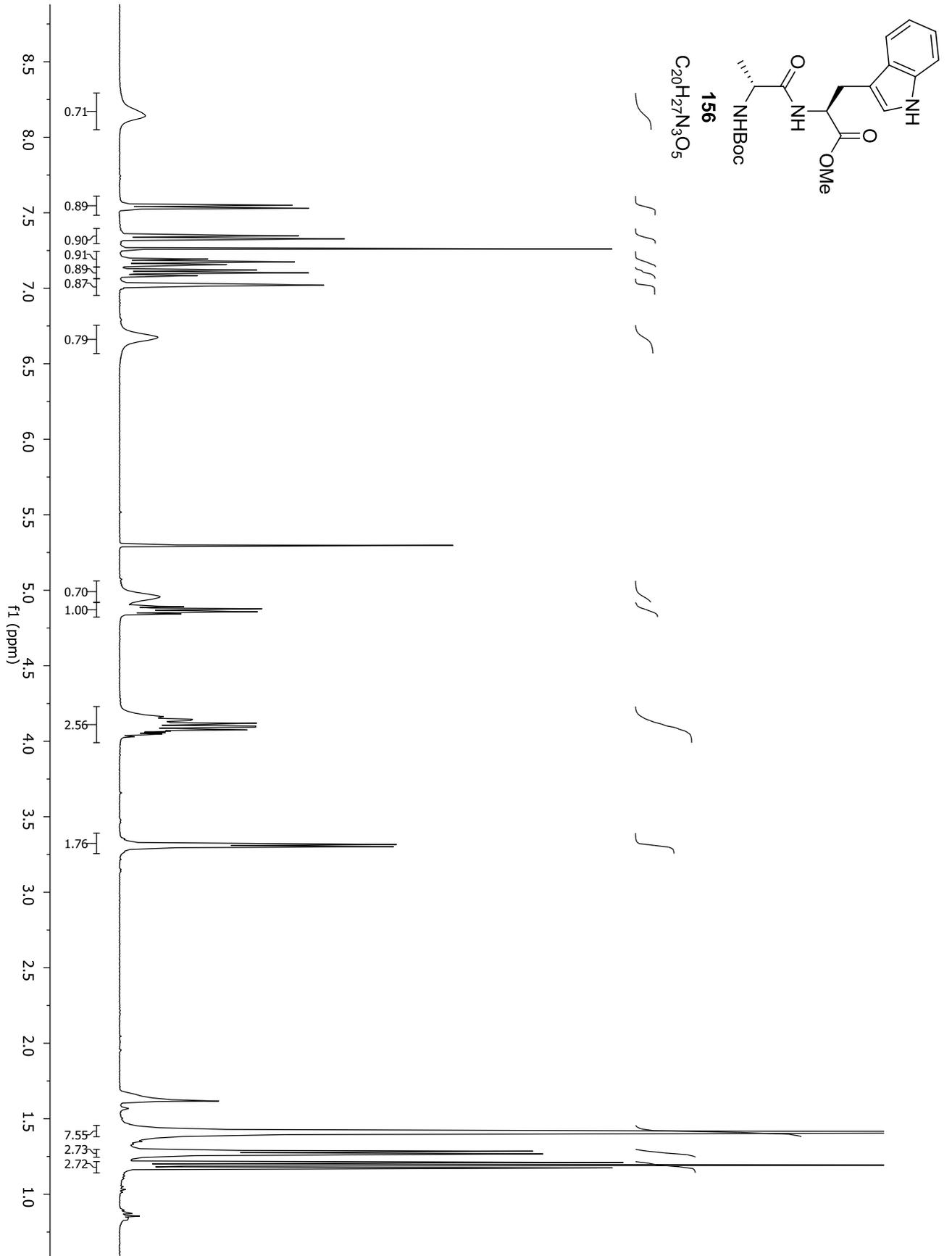




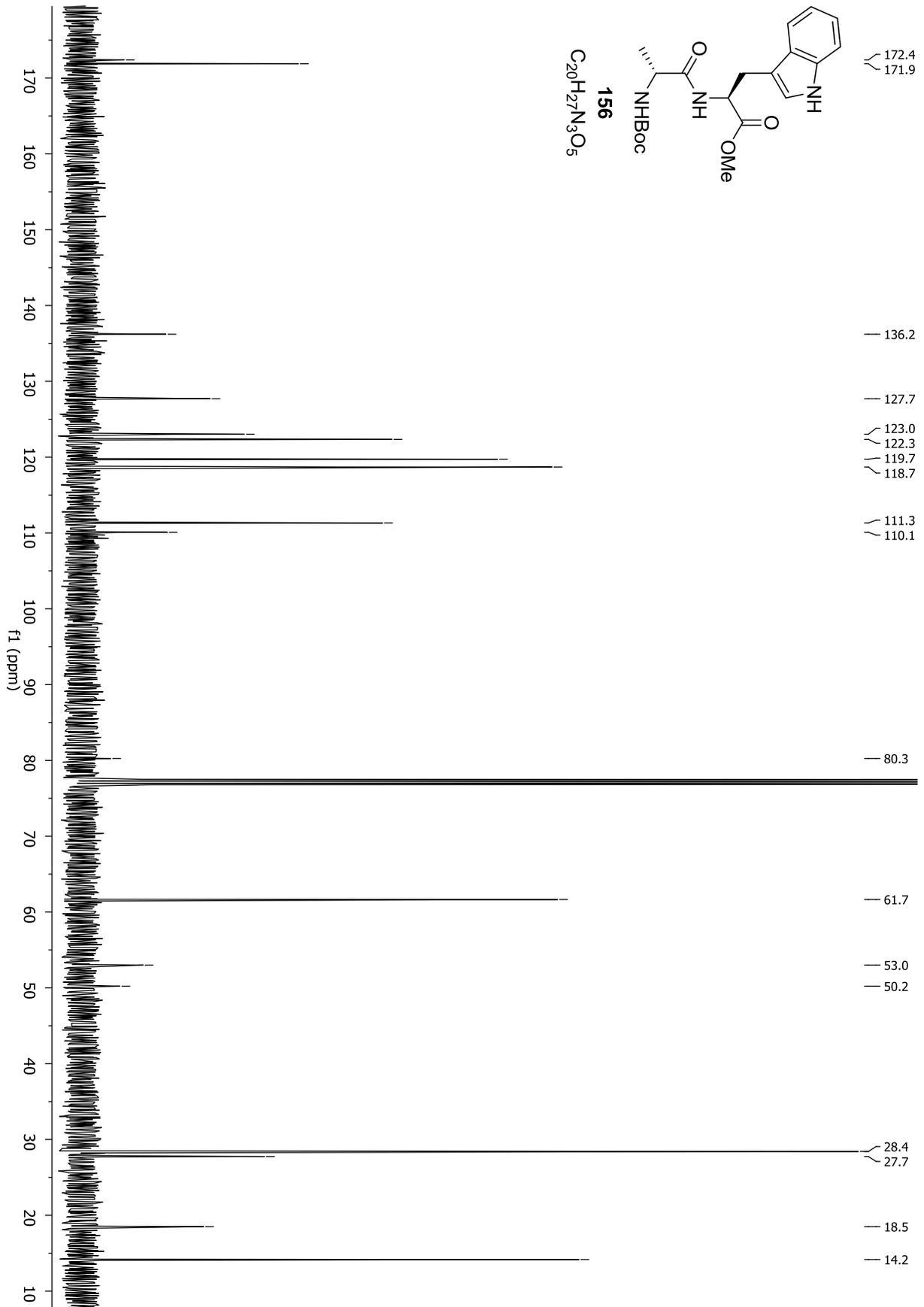
authentisches Angiolam A 46

synthetisches Angiolam A148

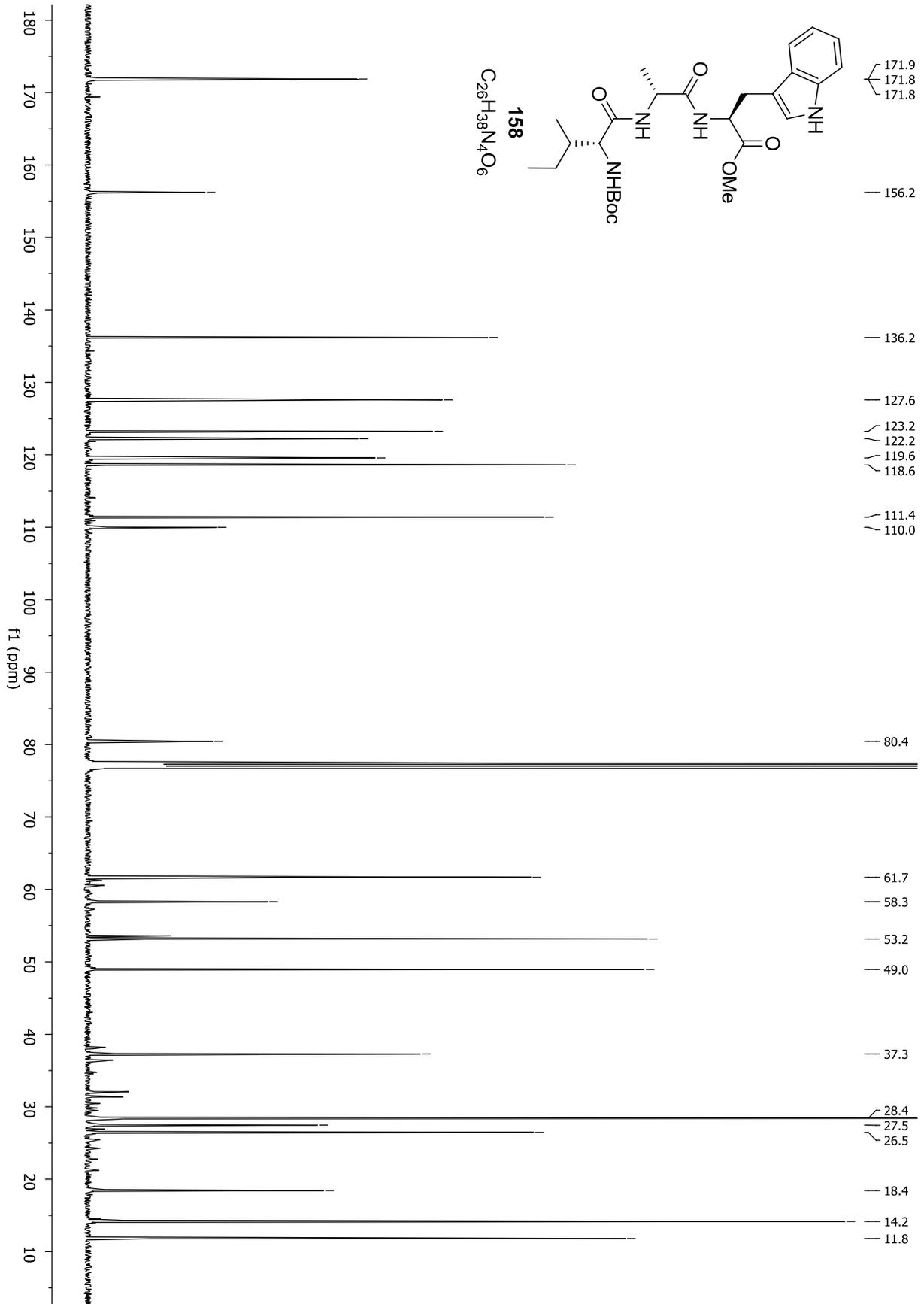




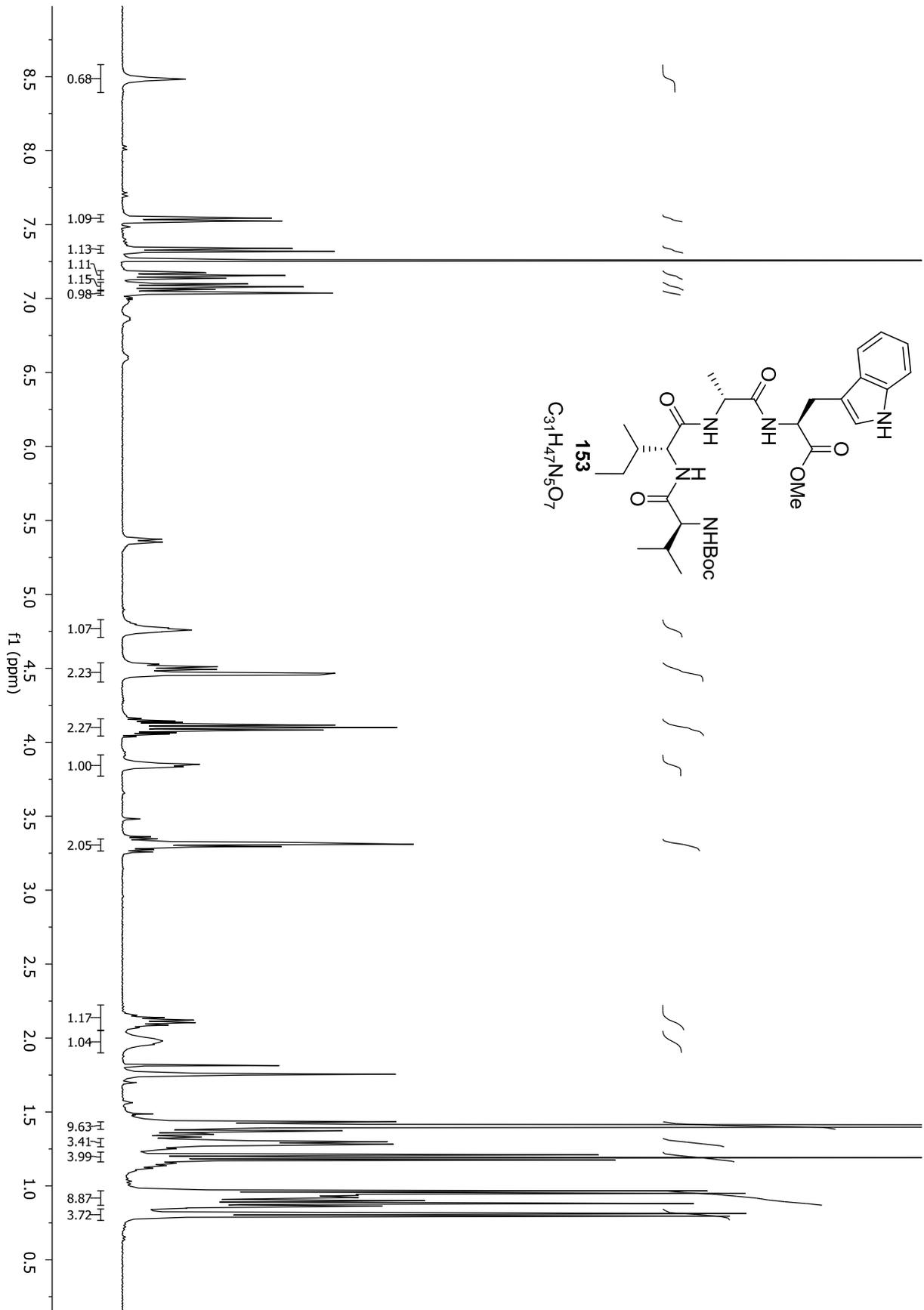
Spektrenanhang



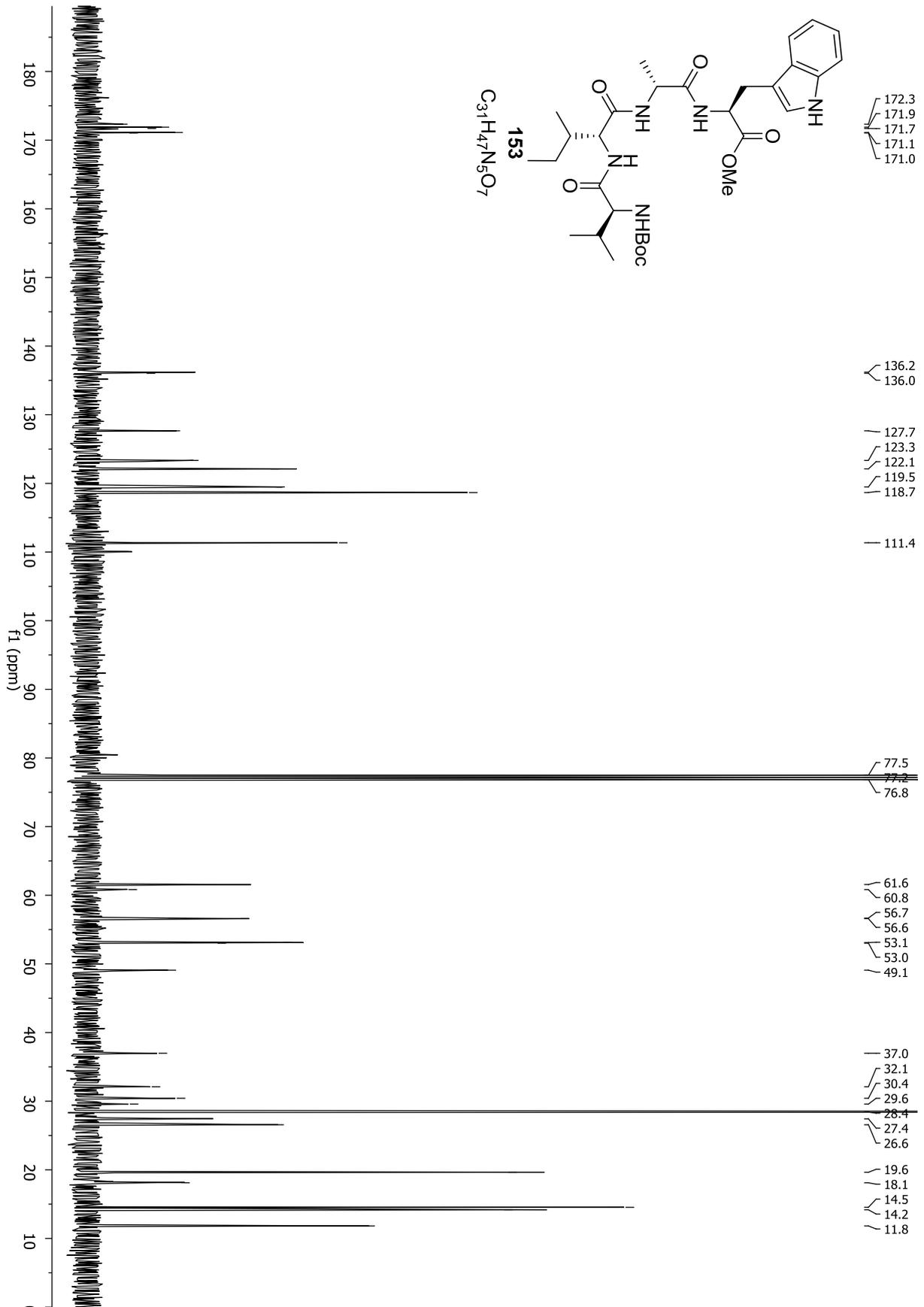
Spektrenanhang

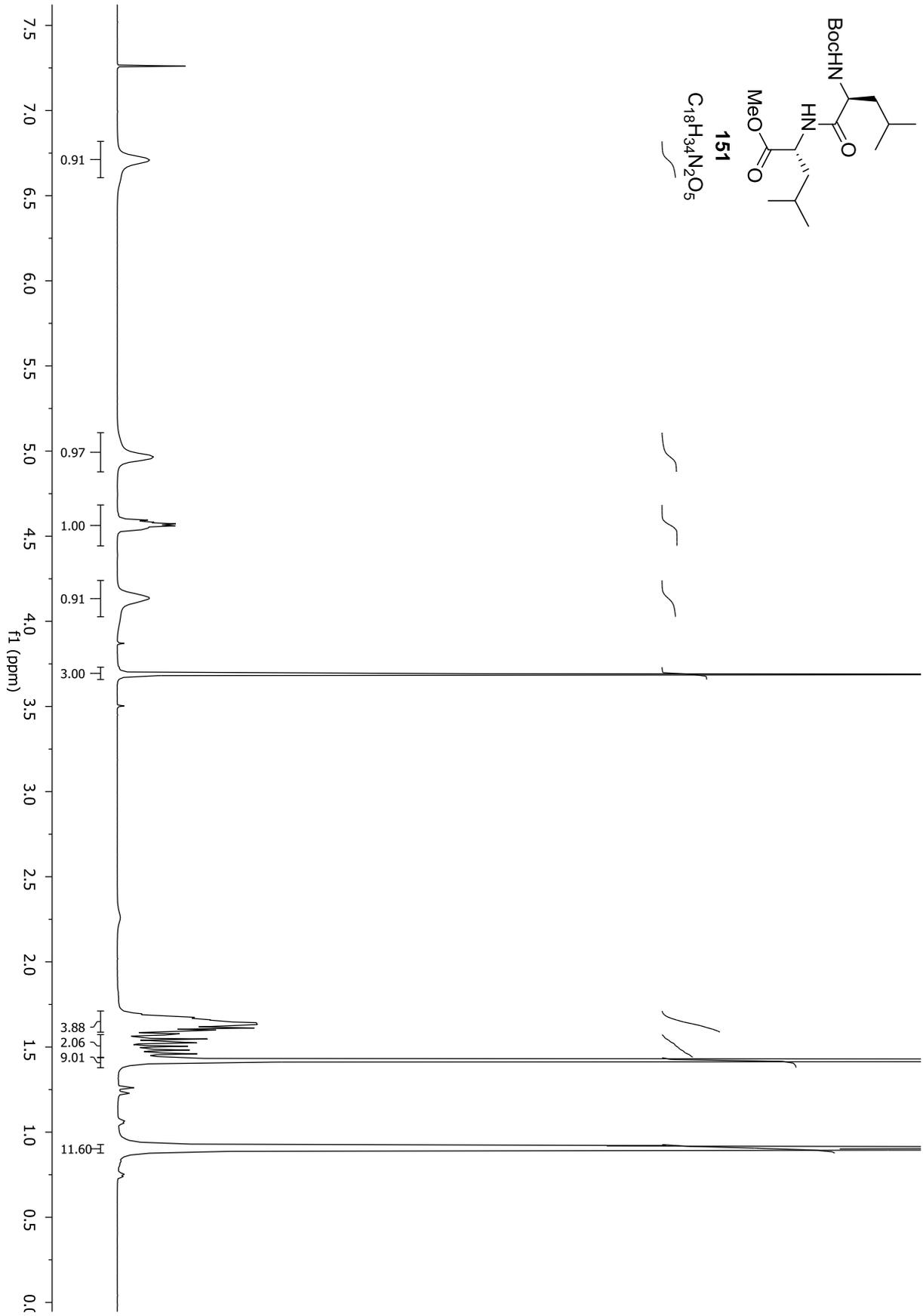


Spektrenanhang

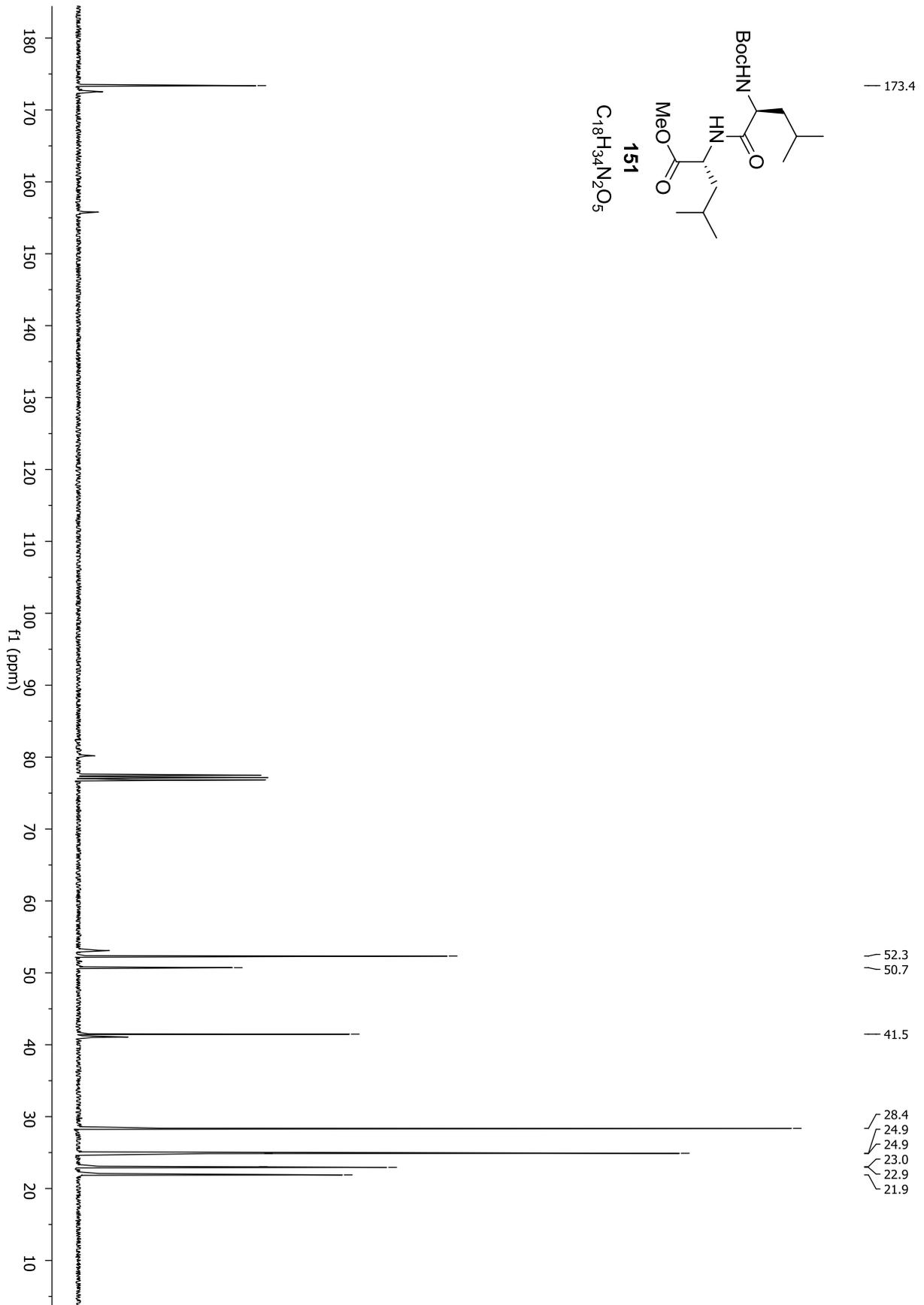


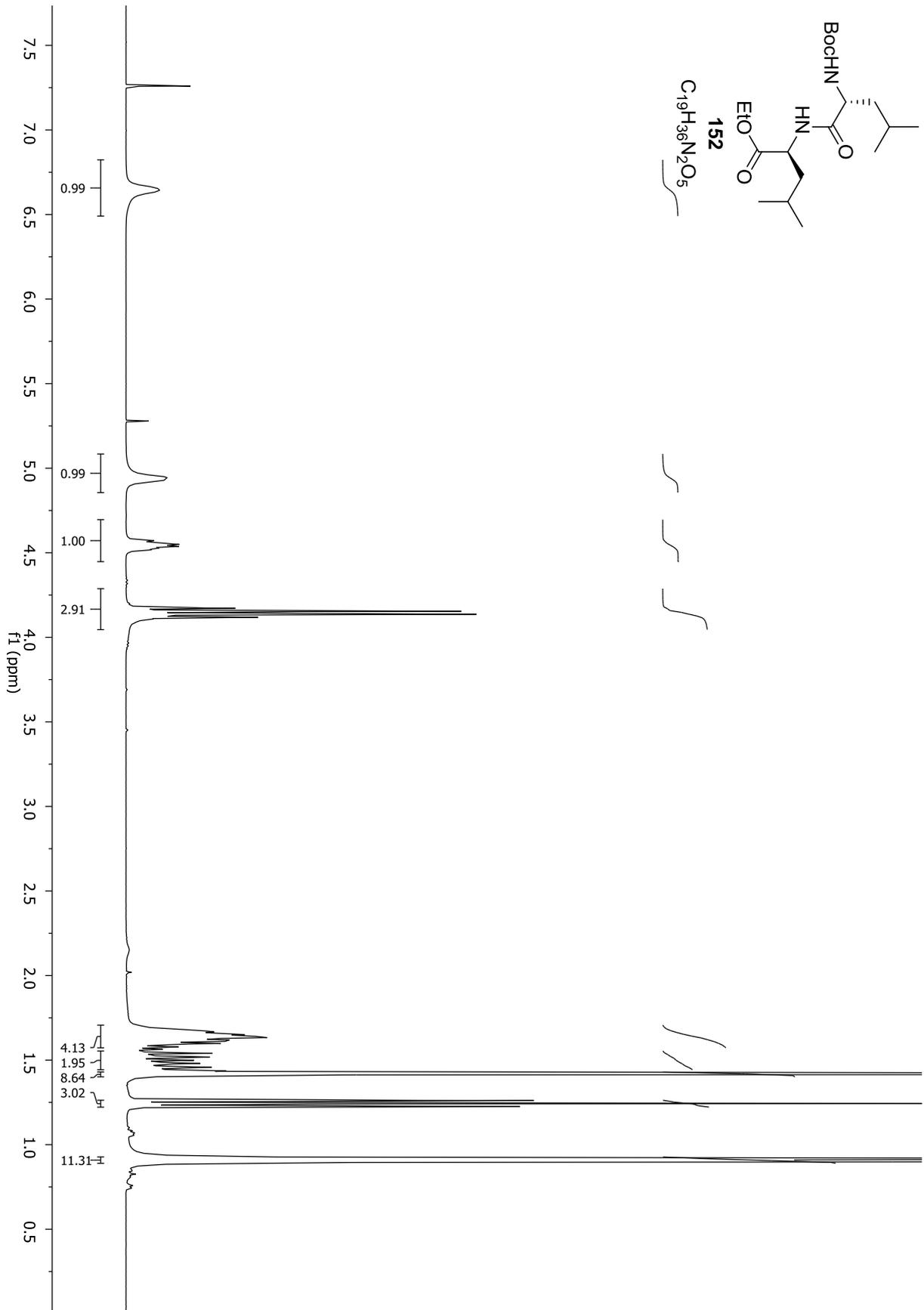
Spektrenanhang



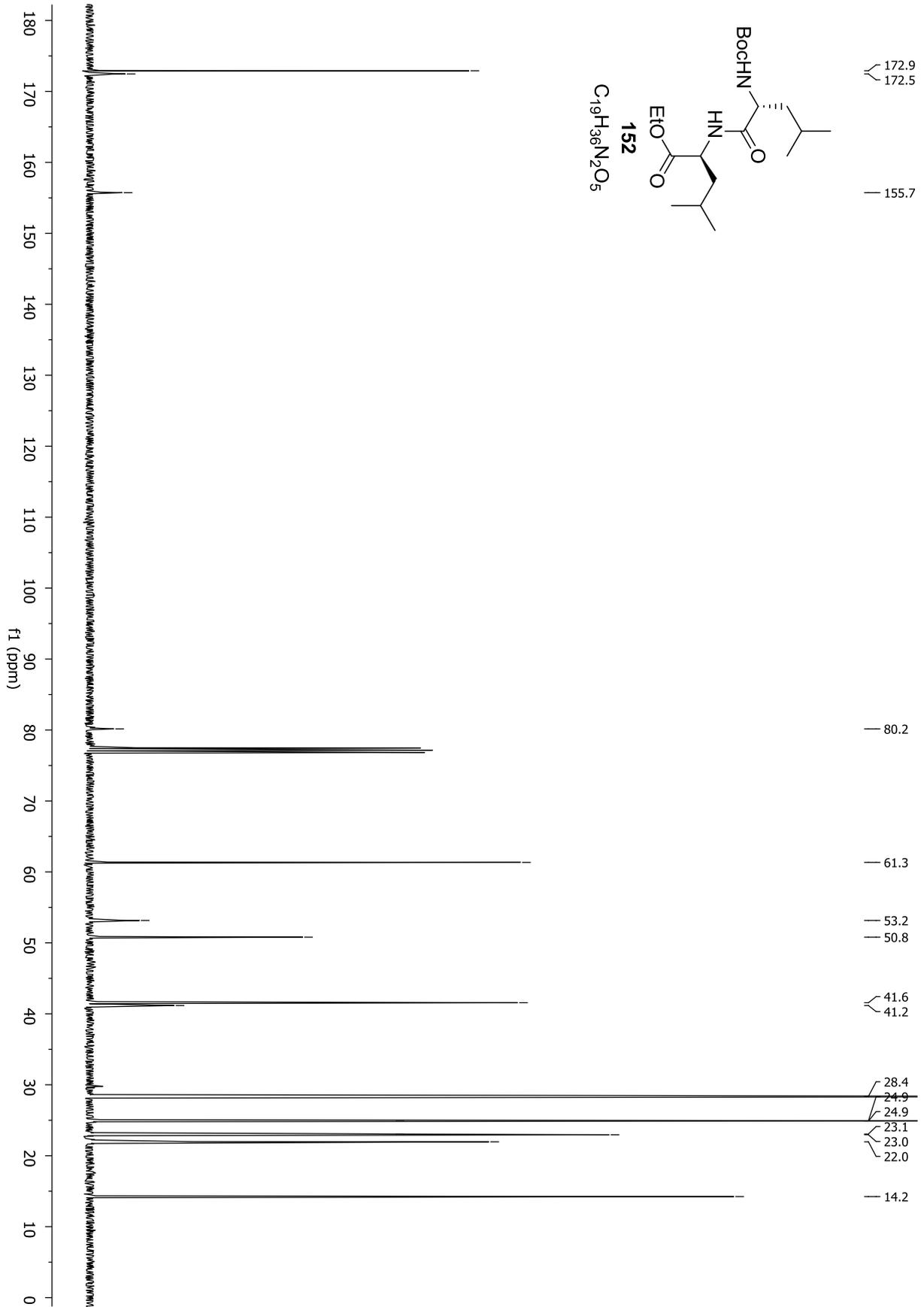


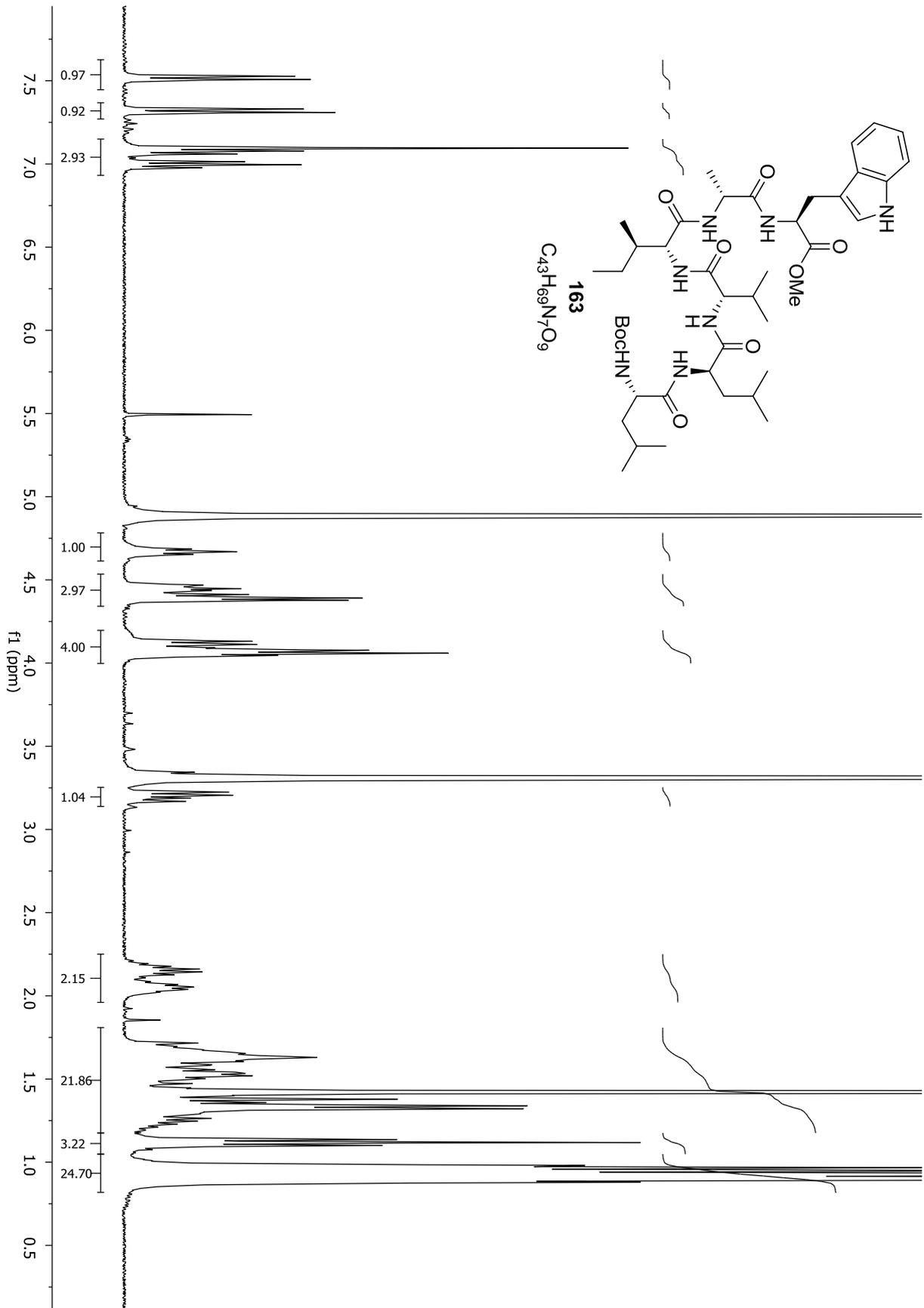
Spektrenanhang



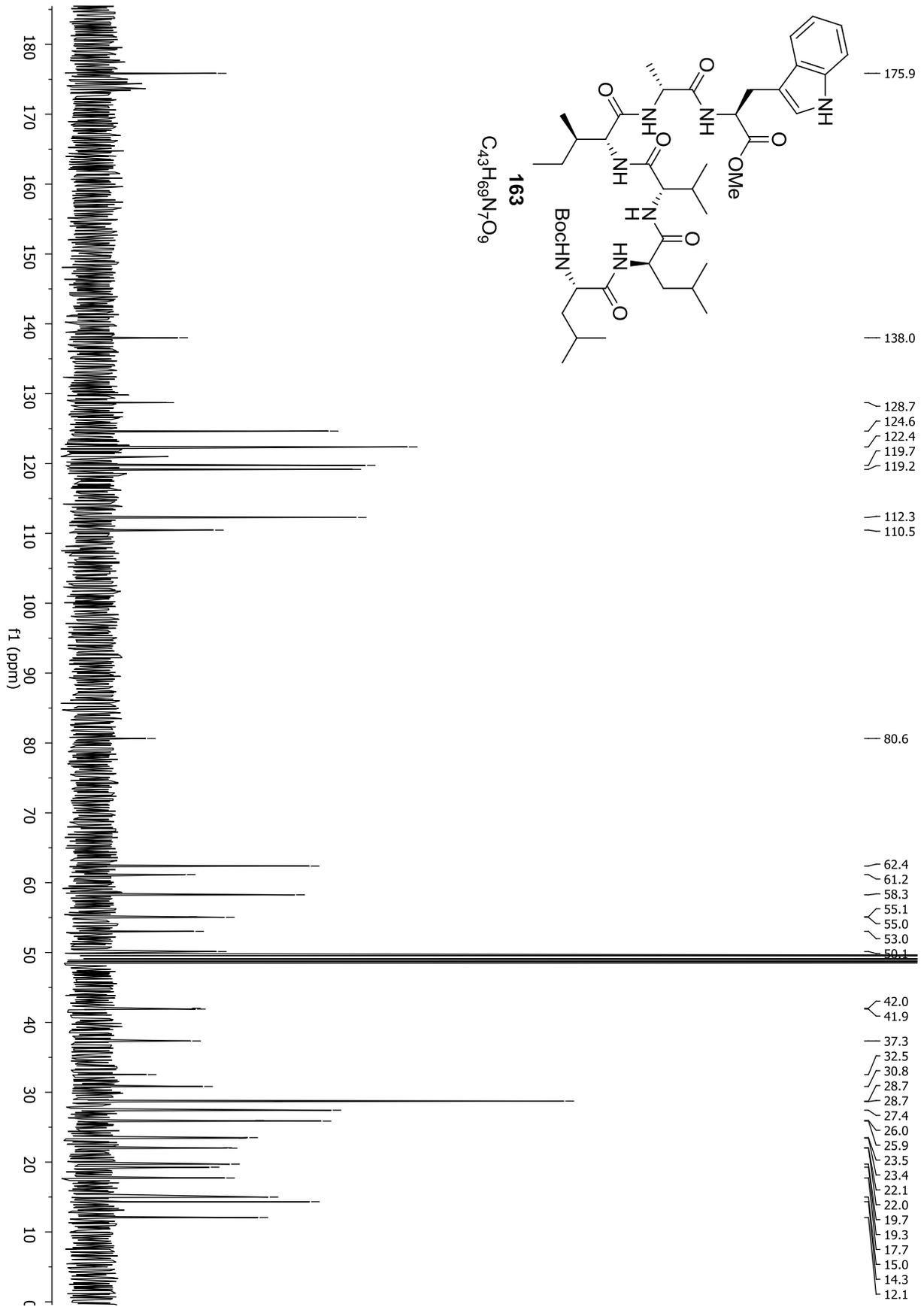


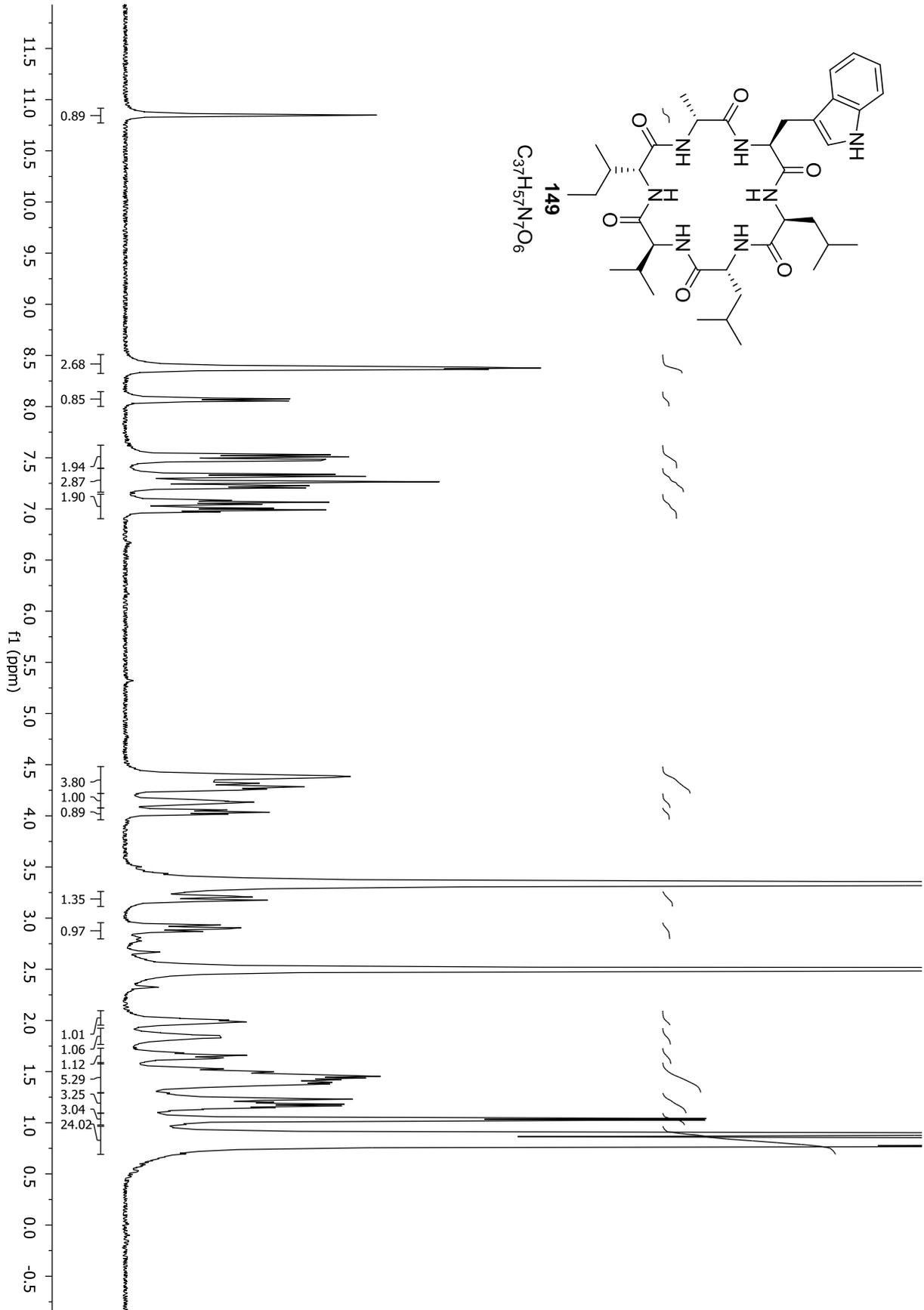
Spektrenanhang



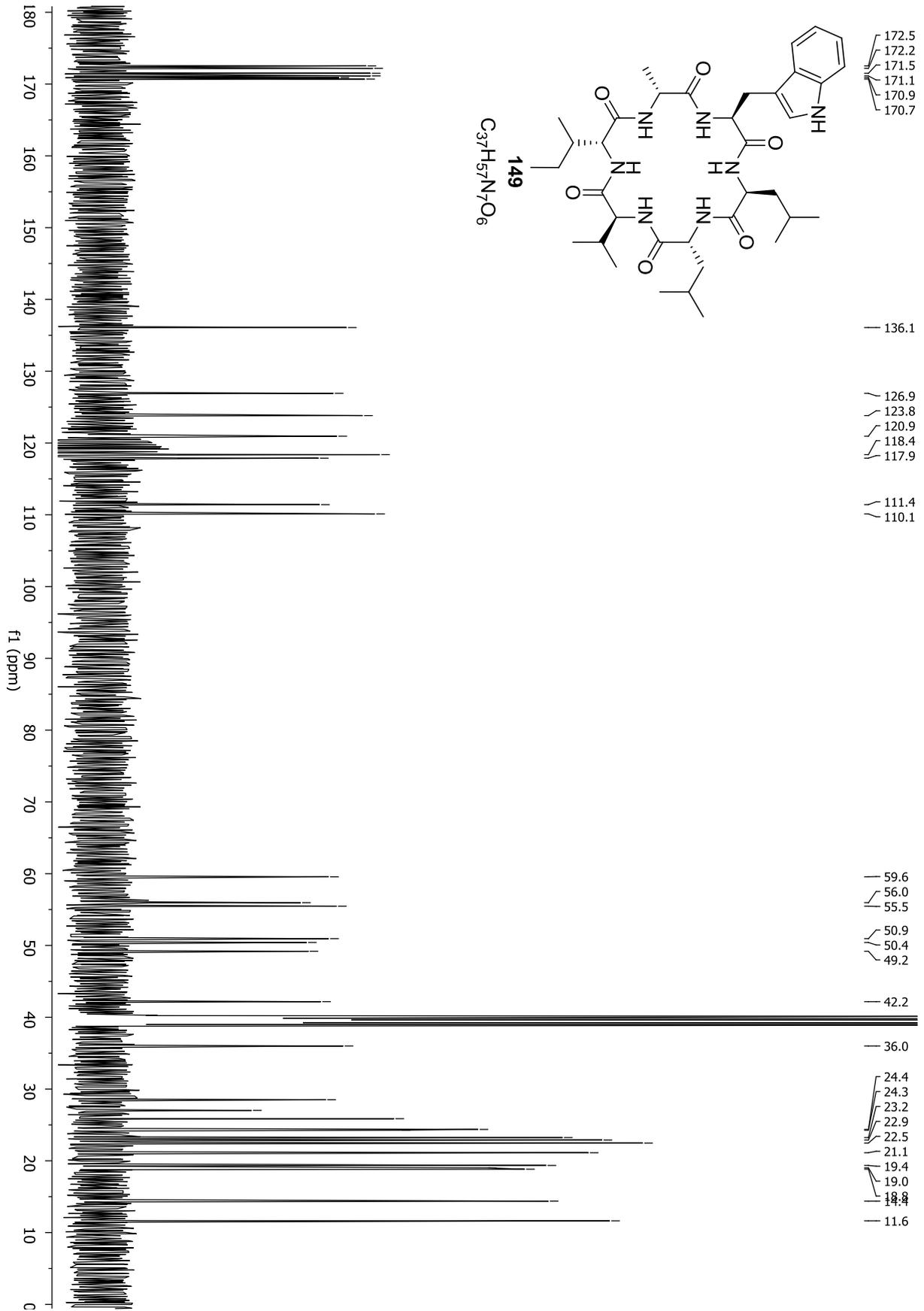


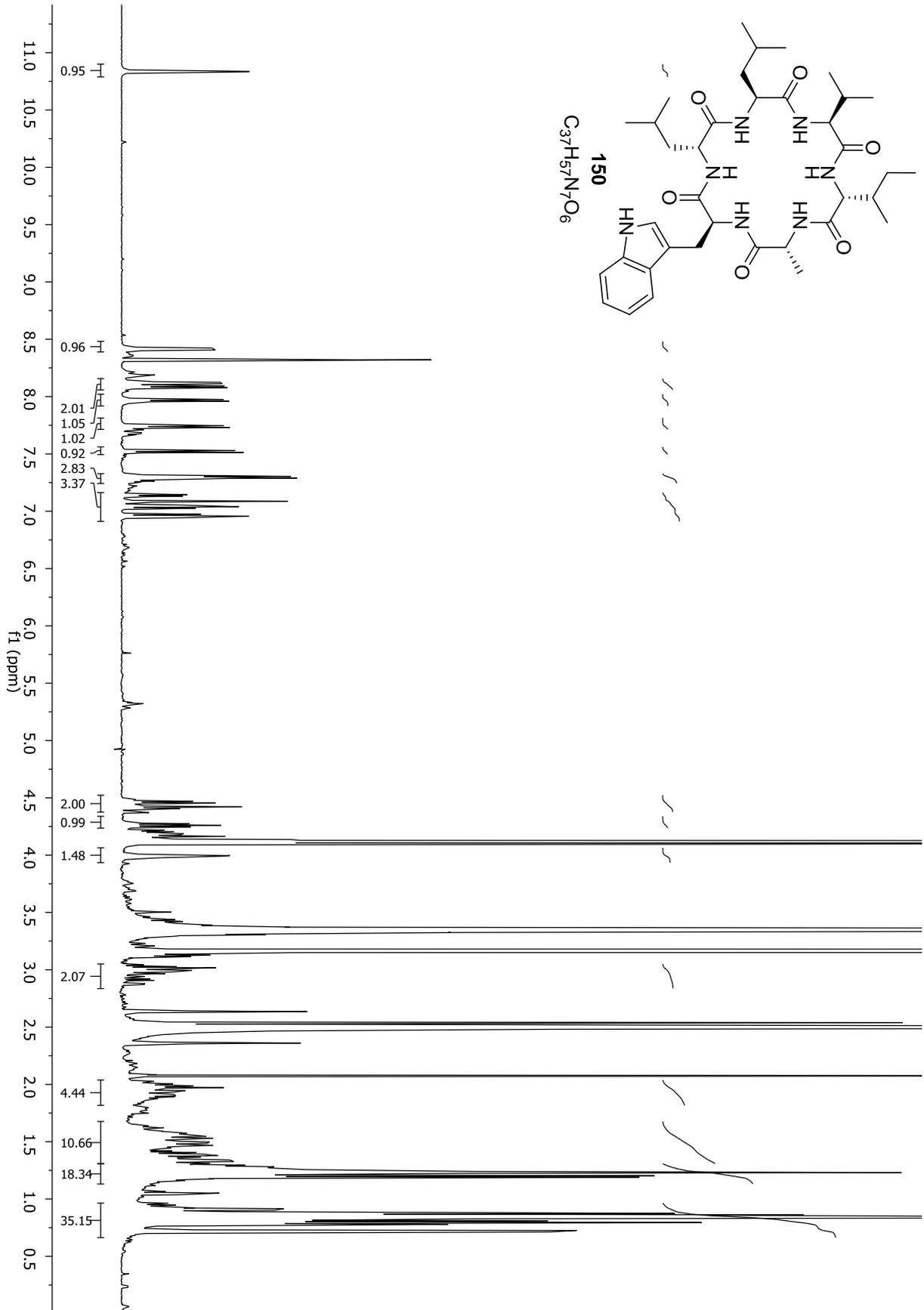
Spektrenanhang

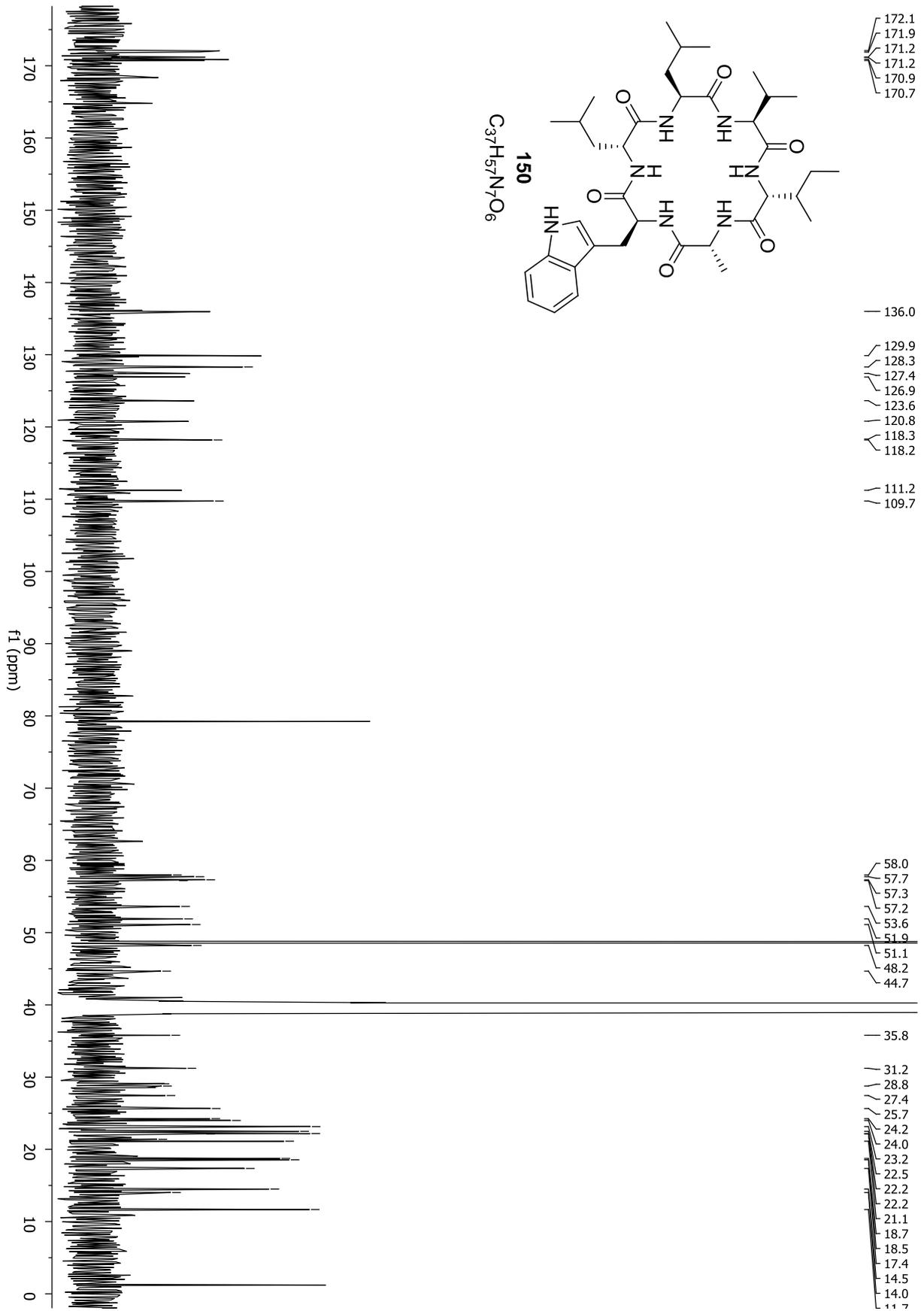




Spektrenanhang







9 Literaturverzeichnis

- [1] A. Ganesan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 306–317.
- [2] A. Harvey, *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 894–901.
- [3] D. D. Baker, M. Chu, U. Oza, V. Rajgarhia, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1225.
- [4] M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141–2153.
- [5] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- [6] a) E. J. Corey, E. J. Trybulski, L. S. Melvin, K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Falck, D. J. Brunelle, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4618–4620. b) E. J. Corey, S. Kim, S.-E. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620–4622.
- [7] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149–156.
- [8] K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233–253.
- [9] S. Schneiker, O. Perlova, O. Kaiser, K. Gerth, A. Alici, M. O. Altmeyer, D. Bartels, T. Bekel, S. Beyer, E. Bode et al., *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 1281–1289.
- [10] C. Fehr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2566–2587.
- [11] J. T. Mohr, A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 359–369.
- [12] A. Yanagisawa, T. Kuribayashi, T. Kikuchi, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 107–109.
- [13] B. M. Kim, H. Kim, W. Kim, K. Y. Im, J. K. Park, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5104–5107.
- [14] C. Fehr, J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6909–6911.
- [15] Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928–3930.
- [16] N. T. Reynolds, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16406–16407.
- [17] L. Navarre, S. Darses, J.-P. Genet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 737–741.
- [18] T. Jousseume, N. E. Wurz, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1410–1414.
- [19] R. Henze, L. Duhamel, M.-C. Lasne, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3363–3365.
- [20] M. R. Churchill, S. A. Bezman, J. A. Osborn, J. Wormald, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2063–2065.
- [21] W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291–293.
- [22] C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916–2927.
- [23] D. H. Appella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473–9474.
- [24] A. Kena-Diba, C. Noll, M. Richter, M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8367–8369.
- [25] G. Bluet, J.-M. Campagne, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5507–5509.
- [26] I. Paterson, R. D. M. Davies, A. C. Heimann, R. Marquez, A. Meyer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4477–4480.
- [27] D. A. Evans, E. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654–5655.

- [28] B. L. Pagenkopf, J. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124–3126.
- [29] S. E. Denmark, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800–7801.
- [30] S. E. Denmark, T. Wynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6199–6200.
- [31] S.-i. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604–13605.
- [32] G. Symkenberg, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1608–1611.
- [33] S. E. Denmark, J. R. Heemstra, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682–4698.
- [34] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854–2867.
- [35] T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* **1975**, 319–322.
- [36] I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9413–9436.
- [37] B. Kunze, W. Kohl, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1649–1654.
- [38] W. Kohl, B. Witte, G. Höfle, B. Kunze, H. Reichenbach, V. Wray, D. Schomburg, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *1985*, 2088–2097.
- [39] S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637–5639.
- [40] K. Ishihara, S. Kondo, H. Yamamoto, *Synlett* **1999**, *1999*, 1283–1285.
- [41] K. Ishihara, S. Kondo, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9125–9128.
- [42] P. B. Brady, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1942–1946.
- [43] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [44] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [45] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- [46] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [47] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646.
- [48] R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 47.
- [49] J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508–524.
- [50] C. Harcken, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3591–3593.
- [51] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, *1994*, 639–666.
- [52] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 71–72.
- [53] R. W. Jackson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5163–5165.
- [54] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [55] M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7–9.
- [56] E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395.
- [57] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49–50.
- [58] I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535–7539.
- [59] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [60] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essenfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [61] I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smiell, *Synlett* **1993**, *1993*, 774–776.
- [62] J. S. Witzeman, W. D. Nottingham, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1713–1718.
- [63] K. P. Reber, S. D. Tilley, E. J. Sorensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3022.
- [64] J. A. Marshall, P. M. Eidam, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 93–96.
- [65] R. K. Boeckman, J. R. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8286–8288.

- [66] J. Gebauer, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2021–2025.
- [67] R. K. Boeckman, C. H. Weidner, R. B. Perni, J. J. Napier, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8036–8037.
- [68] L. A. Paquette, D. Macdonald, L. G. Anderson, J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8037–8039.
- [69] N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, H. Schwalbe, C. Richter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 820–822.
- [70] A. C. Hart, A. J. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1094–1095.
- [71] B. M. Trost, J. L. Gunzner, O. Dirat, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396–10415.
- [72] T. R. Hoye, M. E. Danielson, A. E. May, H. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9743–9746.
- [73] M. Hochstrasser, *Nature* **2009**, *458*, 422–429.
- [74] *Methods in Enzymology*, Elsevier, **1994**.
- [75] D. P. Lane, *Nature* **1992**, *358*, 15–16.
- [76] I. Nিকেleit, S. Zender, F. Sasse, R. Geffers, G. Brandes, I. Sørensen, H. Steinmetz, S. Kubicka, T. Carlomagno, D. Menche et al., *Cancer Cell* **2008**, *14*, 23–35.
- [77] Christine Jahns, *Genehmigte Dissertation* **2012**.
- [78] M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2430–2432.
- [79] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [80] K. Ishihara, S. Kondo, H. Yamamoto, *Synlett* **1999**, *1999*, 1283–1285.
- [81] K. Krohn, K. Tolkiehn, V. Lehne, H. W. Schmalle, H.-F. Grützmacher, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *1985*, 1311–1328.
- [82] R. I. Storer, T. Takemoto, P. S. Jackson, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2521–2525.
- [83] A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152–2154.
- [84] R. Bajpai, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20435–20443.
- [85] K. Kong, Z. Moussa, C. Lee, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19844–19856.
- [86] I. H. Aspinall, P. M. Cowley, G. Mitchell, C. M. Raynor, R. J. Stoodley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2591–2600.

Danksagung

Bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse, möchte ich mich für die interessante Aufgabenstellung und sehr gute Betreuung bedanken. Vor allem aber auch für die Geduld und die vielen Freiheiten bei der Bearbeitung des Projekts.

Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Der Dr. Heinz Lindemann und der Graduiertenakademie der Leibniz Universität Hannover danke ich für die finanzielle Unterstützung während der Promotion.

Für die ständige Diskussionsbereitschaft und Unterstützung beim Angiolam-Projekt bedanke ich mich bei PD Dr. Martin Cordes.

Mein Dank gebührt den jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises Kalesse für das großartige Arbeitsklima und die vielen Dinge, die wir auch außerhalb der Universität zusammen erlebt haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen ehemaligen Laborkollegen Dirk, Leila, Christine, Gerrit, Andi, Thomas, Nadine, Olaf, Lisa und Bettina.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Mike, Olaf, Thomas, Lisa, Bukurije und Gesa. Weiterhin darf ich mich bei allen Mitgliedern der spektroskopischen Abteilung danken, insbesondere aber bei Dagmar Körtje und Monika Rettstadt, die mich besonders am Ende meiner Doktorarbeit mit hervorragender Arbeit unterstützt haben.

Für die organisatorische Unterstützung gilt mein Dank Monika Griese, Kristina Struckmeyer und Christine Bartetzko.

Dr. Gerald Dräger und Roswitha Reichel danke ich für die Hilfe im Zusammenhang mit der Massenspektroskopie.

Mein größter Dank gebührt meinen Eltern Thomas und Jutta Gieseler sowie meiner Freundin Gesa, die viel Verständnis für die zeitaufwendige Arbeit aufgebracht haben.



Marc Timo
Gieseler

Lister Kirchweg 6
30163 Hannover

Telefon
0178 8065290

eMail
marc.gieseler@oci.uni-hannover.de

Lebenslauf

Diplom Chemiker (Dipl. Chem.)

Geboren am 24. August 1983 in Hannover

Ausbildung

- | | |
|-------------------|--|
| seit 03/2010 | Leibniz Universität Hannover <ul style="list-style-type: none">• Promotionsstudium am Institut für Organische Chemie in der Gruppe von Prof. Dr. Markus Kalesse• Teilnahme am Programm "Promotion plus+ qualifiziert" |
| 10/2004 - 01/2010 | Leibniz Universität Hannover <ul style="list-style-type: none">• Chemiestudium zum Diplomchemiker• Diplomarbeit: „Studien zur Totalsynthese der Naturstoffe Epoxyphomalin A und B“ (Prof. Dr. Markus Kalesse)• Gesamtnote: 1,0 (mit Auszeichnung)• Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Anorganische Chemie (Studentenbetreuung und Wartung der Internetpräsenz) |
| 09/2007 - 07/2008 | Stanford University <ul style="list-style-type: none">• Forschungsaufenthalt in der Gruppe von Prof. Paul A. Wender |
| 08/2006 | Leibniz Universität Hannover |

Lebenlauf

- Vordiplom in Chemie
- Gesamtnote: 1,1 (sehr gut)

07/2003 - 05/2004 **Paritätischer Wohlfahrtsverband**

- Zivildienst als Fahrer bei „Essen auf Rädern“

1996-2003 **Humboldtschule Hannover**

- Abitur
- Gesamtnote: 2,2

Auszeichnungen und Stipendien

09/2011 - 08/2013 Inhaber des Lindemann-Stipendiums der Dr. Heinz Lindemann Stiftung

10/2008 - 09/2009 Stipendium der Leibniz Universität Hannover

09/2007 - 07/2008 ISAP-Stipendium des DAAD

12/2007 Auszeichnung der GDCh für besondere Leistungen im Vordiplom

02/2007 Auszeichnung der Richard Kuhleemann Stiftung für hervorragende Leistungen im Vordiplom

Ausgewählte wissenschaftliche Präsentationen

10/2011 Vortrag im Rahmen der NTH Konferenz; Warberg, Deutschland

09/2011 Poster Präsentation im Rahmen der ESF-COST Konferenz “Natural Products, Biology and Medicine”; Maratea, Italien

03/2011 Vortrag im Rahmen der VISOC 2011; Wien, Österreich

Publikationsliste

- 2009 Paul A. Wender, Justin P. Christy, Adam B. Lesser, Marc T. Gieseler „The Synthesis of Highly Substituted Cyclooctatetraene Scaffolds by Metal-Catalyzed [2+2+2+2] Cycloadditions: Studies on Regioselectivity, Dynamic Properties, and Metal Chelation”, *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 7823-7826.
- 2010 Anastasie Kena Diba, Claudia Noll, Michael Richter, Marc T. Gieseler, Markus Kalesse “Stereoselective Protonation of Aldehyde-Derived Enolates”, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8545-8547.
- 2011 Marc T. Gieseler, Markus Kalesse „Asymmetric Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction of Aldehyde-Derived Dienolates“, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2430-2432.
-

Sonstiges

- Sprachen: Englisch (sehr gut)
 - Führerschein: Klassen A und B
 - C-Trainer Lizenz als Tennistrainer
-

Marc T. Gieseler

Hannover, 23. Juli 2013