

# Totalsynthese der Aetheramide A und B

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

genehmigte Dissertation

von

**M.Sc. Lisa Gerstmann**  
geboren am 07.07.1988 in Leipzig

2016

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Juni 2012 bis Oktober 2015 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 von mir 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: 05. Februar 2016

Zusammenfassung

Lisa Gerstmann

## **Totalsynthese der Aetheramide A und B**

**Schlagworte:** Naturstoffe, Aetheramide, Totalsynthese, vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion, Strukturaufklärung

Die Aetheramide A und B wurden 2011 von den Gruppen von Müller und Stadler aus dem bis dahin unbekanntem Myxobakterienstamm *Aethrobacter rufus* isoliert. In biologischen Studien zeigten beide Verbindungen cytotoxische Aktivität gegenüber den Darmkrebs-Zelllinien HCT-116 und inhibierten ebenfalls HIV-1 Infektionen. In methanolischer Lösung können die Aetheramide durch Umesterung ineinander übergehen. Die beiden Verbindungen enthalten insgesamt sechs Chiralitätszentren, eine polyketidische Substruktur und ein Dipeptid. Durch eingehende NMR-spektroskopische Studien, chemische Derivatisierung und quantenmechanische Berechnungen wurden die Strukturen aufgeklärt, allerdings konnte nur die absolute Konfiguration von vier der sechs Chiralitätszentren eindeutig bestimmt werden.

In der vorliegenden Dissertation wird die erste erfolgreiche Totalsynthese der Aetheramide A und B vorgestellt, basierend auf einer intramolekularen Macrolactamisierung, die durch das Abfangen eines thermisch generierten Acylketens realisiert wurde. Der offenkettige Vorläufer wurde durch die Verknüpfung der Polyketidstruktur mit dem Dipeptid (Nord- und Südfragment) erhalten. Den Schlüsselschritt in der Synthese des Nordfragments stellt eine enantioselektive vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion dar, durch die das Chiralitätszentrum aufgebaut wurde, dessen Konfiguration mit Hilfe der Totalsynthese aufgeklärt werden sollte.

Durch den Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten der vorliegenden synthetischen Proben mit dem authentischen Naturstoff konnte die Konfiguration eines der unbekanntem Chiralitätszentren erfolgreich bestimmt werden.

Abstract

Lisa Gerstmann

## Total Synthesis of Aetheramides A and B

**Keywords:** natural products, aetheramides, total synthesis, vinylogous Mukaiyama aldol reaction, structure elucidation

Aetheramides A and B were isolated by the groups of Müller and Stadler in 2011 from the recently discovered myxobacterial genus *Aetherobacter* (strain SBSr003). In biological studies they showed cytostatic activity against human colon carcinoma (HCT-116) cells and potently inhibited HIV 1 infection. In methanolic solution aetheramides A and B interconvert to each other. Both compounds contain a total of six chirality centres, a unique polyketide moiety and a dipeptide fragment. The structures were elucidated by NMR analysis, chemical derivatisations and quantum mechanical calculations. The configuration of four chirality centres has already been determined but the configuration at the other two carbons was unknown until this work.

In this dissertation the first total synthesis of the aetheramides A and B is described, utilising an intramolecular macrolactamisation by trapping a thermally formed acylketene, derived from the corresponding 1,3-dioxinone. The open-chain precursor was obtained by the linkage of the polyketide structure and the dipeptide (northern and southern fragment). The key step in the synthesis of the northern fragment is an enantioselective vinylogous Mukaiyama aldol reaction in order to introduce the chirality centre with the configuration to be confirmed by total synthesis.

By comparison of the NMR data of the synthetic samples with the authentic natural product the configuration of one of the unknown chirality centers was confirmed.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	9
1.1	Die Natur als Quelle neuer Wirkstoffkandidaten .....	9
1.2	Myxobakterien als Produzenten einzigartiger bioaktiver Substanzen.....	11
1.3	Die Aetheramide A und B .....	13
1.4	Stand der Forschung .....	15
2	Aufgabenstellung und Zielsetzung .....	18
3	Totalsynthese der Aetheramide A und B.....	19
3.1	Retrosynthetische Analyse der Aetheramide A und B .....	19
3.2	Synthese des Nordfragments der Aetheramide .....	22
3.2.1	Retrosynthetische Analyse .....	22
3.2.2	Synthese des Nordfragments .....	22
3.3	Synthese des Südfragments der Aetheramide.....	28
3.3.1	Retrosynthetische Analyse .....	28
3.3.2	Synthese des Südfragments .....	28
3.4	Verknüpfung der Fragmente und Studien zur Macrolactonisierung.....	30
3.5	Modifizierte Retrosynthese der Aetheramide A und B .....	33
3.6	Synthese des modifizierten Nordfragments .....	34
3.6.1	Retrosynthese des Nordfragments.....	34
3.6.2	Synthese des Dioxinon-Nordfragments.....	34
3.7	Synthese des modifizierten Südfragments.....	35
3.8	Verknüpfung der Fragmente, Macrolactamisierung und Studien zur Methylierung .....	37
3.9	Synthese des Methyl-Dioxinon-Nordfragments.....	40
3.10	Verknüpfung der Fragmente und Abschluss der Totalsynthese .....	42
3.11	HPLC Trennung der Aetheramide und NMR Analyse.....	44
4	Zusammenfassung .....	46
5	Experimenteller Teil.....	49
5.1	Allgemeine Arbeitsbedingungen.....	49
5.2	Versuchsvorschriften .....	51
5.2.1	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.2.2 .....	51
5.2.2	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.9 .....	77
5.2.3	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.3.2 .....	83
5.2.4	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4 .....	95
5.2.5	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.10 .....	99
6	Spektrenanhang .....	109
7	Literaturverzeichnis .....	192

## Abkürzungsverzeichnis

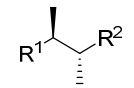
Å	Ångström	HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
abs.	absolut	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
Ac	Acetyl	HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Bn	Benzyl	HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie ( <i>high-performance liquid chromatography</i> )
BOPCl	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphonsäurechlorid	HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
brsm	basierend auf reisolierstem Edukt ( <i>based on recovered starting material</i> )	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
c	Konzentration	Hz	Hertz
d	Tag(e)	HZI	Helmholtzzentrum für Infektionsforschung
DCC	1,3-Dicyclohexyl-carbodiimid	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
D <i>i</i> BAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid	Jh.	Jahrhundert
D <i>i</i> PEA	Ethyl-diisopropylamin	<i>J</i>	Kopplungskonstante
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin	kg	Kilogramm
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	L	Liter
DMP	Dess-Martin-Periodinan	Lsg.	Lösung
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetra-hydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinon	M	molar
DMSO	Dimethylsulfoxid	Me	Methyl
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis ( <i>diastereomeric ratio</i> )	MEM	(2-Methoxyethoxy)methyl
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid	MeOH	Methanol
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss ( <i>enantiomeric excess</i> )	mg	Milligramm
EI	Elektronenstoß-Ionisation	min	Minute(n)
ESI	Elektrospray-Ionisation	mL	Milliliter
Et	Ethyl	µL	Mikroliter
<i>et al.</i>	und andere	µm	Mikrometer
EtOH	Ethanol	mmol	Millimol
EtOAc	Essigsäureethylester	µmol	Mikromol
EtCN	Propionitril	MHz	Megahertz
FDA	Food and Drug Administration	MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl	MS	Massenspektrometrie
g	Gramm	MS	Molsieb
GBF	Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH	Ms	Mesyl (Methansulfonyl)
h	Stunde(n)	m/z	Verhältnis Masse zu Ladung
		NMR	Kernresonanzspektroskopie ( <i>nuclear magnetic resonance</i> )
		nOe	Kern-Overhauser-Effekt ( <i>nuclear Overhauser effect</i> )

PE	Petrolether
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
Ph	Phenyl
ppm	<i>parts per million</i>
Py	Pyridin
PyBroP <sup>®</sup>	Bromtripyrrolidinphosphonium- hexafluorphosphat
quant.	quantitativ
R	Rest
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RP	Umkehrphase ( <i>reversed phase</i> )
RT	Raumtemperatur
SG	Schutzgruppe
T3P	Propanphosphonsäureanhydrid
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCBC	2, 4, 6-Trichlorbenzoesäure
<i>tert</i>	tertiär
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
Triflat	Trifluormethansulfonat
UV	Ultraviolett
Val	Valin
v. Chr.	vor Christus
VMAR	vinylloge Mukaiyama-Aldolreaktion

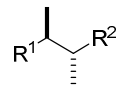
## Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierungen der Molekülatome orientieren sich an der Nummerierung der Position des Zentrums im Naturstoff und folgen nicht den IUPAC-Regeln.

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



absolute  
Konfiguration



relative  
Konfiguration

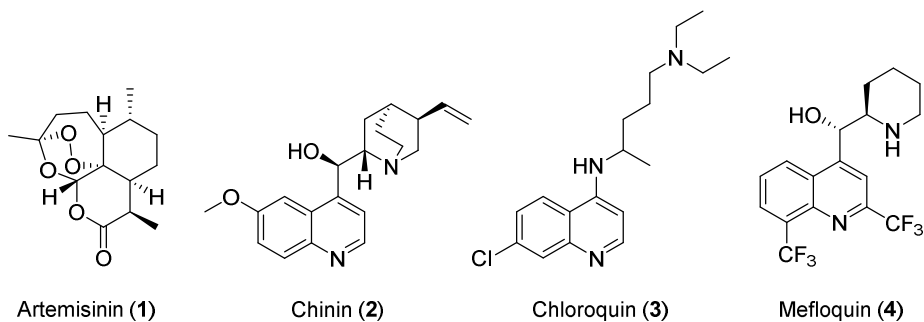


# 1 Einleitung

## 1.1 Die Natur als Quelle neuer Wirkstoffkandidaten

Seit jeher profitiert der Mensch von der Natur und ihren einzigartigen Möglichkeiten, um seine Grundbedürfnisse zu stillen. Die Verwendung natürlich vorkommender Substanzen als Medizin zur Behandlung verschiedenster Krankheiten ist dabei von großer Bedeutung. Vor allem Pflanzen bildeten den Grundstein der traditionellen Medizin, deren erste Erwähnung bis 2600 v. Chr. zurückgeht. In Mesopotamien wurden tausende aus Pflanzen erhaltene Substanzen, wie zum Beispiel Öle aus Zedern-, Zypressen- und Süßholzgewächsen, zur Heilung verschiedenster Leiden verwendet, die von Erkältungen bis zu Entzündungen reichten.<sup>[1]</sup>

Welche entscheidende Rolle traditionelle Medizin auch in der Gegenwart spielt, wird am Beispiel des anti-Malaria-Wirkstoffs Artemisinin (1) deutlich (Abbildung 1). Malaria stellt eine der größten gesundheitlichen Herausforderungen der Menschheit dar und die Suche nach besseren Medikamenten in Bezug auf Wirksamkeit und Kosten ist von globaler Notwendigkeit.<sup>[2]</sup>



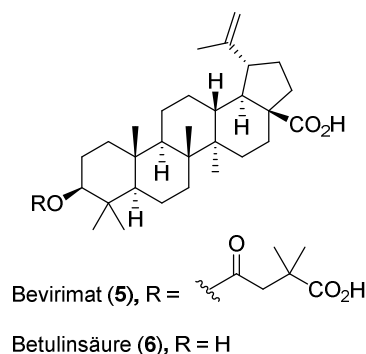
**Abbildung 1:** Strukturen der anti-Malaria-Wirkstoffe Artemisinin (1), Chinin (2), Chloroquin (3) und Mefloquin (4).

Im Jahr 1820 wurde von den französischen Pharmazeuten Caventou und Pelletier die Verbindung Chinin (2) aus der Chinarinde isoliert, die bereits von einheimischen Stämmen am Amazonas zur Behandlung von Fieber verwendet wurde.<sup>[3]</sup> Im frühen 17. Jh. fand sie erstmals in Europa zur Therapie von Malaria Anwendung und bildete die Grundlage für die Synthese der gängigen anti-Malaria-Wirkstoffe Chloroquin (3) und Mefloquin (4), die das Chinin seit Mitte des 20. Jh. ersetzen.<sup>[4], [5]</sup> Allerdings entwickelten sich in vielen tropischen Regionen sehr schnell Resistenzen gegen diese beiden Medikamente, sodass nach einem effizienten Ersatzpräparat gesucht wurde.<sup>[6]</sup> Der Durchbruch gelang nach vier Jahrzehnten einer chinesischen Forschergruppe, die an einem geheimen anti-Malaria Projekt während

des zweiten Weltkriegs arbeitete. 1971 entdeckte Dr. Y. Tu die Wirksamkeit von Artemisinin gegen den Malaria-Erreger der Gattung *Plasmodium*, inspiriert durch eine 1700 Jahre alte Verschreibung aus der traditionellen chinesischen Medizin, in der es für die Behandlung von Fieber Anwendung fand.<sup>[7]</sup> Heute werden Artemisinin-Analoga als anti-Malaria-Medikamente in vielen Ländern der Welt verwendet.<sup>[8]</sup>

Auch im Bereich der Krebstherapie spielen von Pflanzen abgeleitete Pharmazeutika eine entscheidende Rolle.<sup>[9]</sup> Das wohl bekannteste Beispiel der letzten Jahre ist Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>), das zusammen mit einigen Vorläufern, den Baccatinen, aus den Nadeln der europäischen Eibe isoliert wird.<sup>[10]</sup> Die Aufklärung des Wirkmechanismus durch Schiff und Horwitz brachte die medizinische Entwicklung von Paclitaxel entscheidend voran, sodass es 1992 schließlich als Medikament gegen Eierstockkrebs und 1994 gegen Brustkrebs zugelassen wurde.<sup>[11]</sup>

Neben Tumorerkrankungen stellen virale Infektionen, wie HIV, Hepatitis B und C oder Ebola, eine große Gefahr für die menschliche Gesundheit dar.<sup>[12]</sup> Deshalb wurde in den letzten 25 Jahren intensive Forschung auf dem Gebiet antiviraler Wirkstoffe betrieben und auch dabei ist die Natur bei der Leitstrukturfindung bedeutsam. Lee *et al.* identifizierten 1994 die aus einem chinesischen Kraut, *Syzygium claviflorum*, isolierte Betulinsäure (**6**) als schwachen Inhibitor der HIV-Replikation.<sup>[13]</sup> Das daraus abgeleitete semi-synthetische Derivat Bevirimat (PA-457, **5**) ist derzeit noch nicht von der FDA zugelassen, zeigte in klinischen Studien aber sehr gute Ergebnisse in HIV-infizierten Patienten. Die Verbindung ist ein sogenannter Maturations-Inhibitor, der in einer späten Phase des Vermehrungszyklus wirkt und die Entstehung des Kapsid-Proteins verhindert (Abbildung 2).<sup>[14]</sup>



**Abbildung 2:** Strukturen von Betulinsäure (**5**) und Bevirimat (**6**).

Nicht nur Pflanzen, auch Mikroorganismen kommt eine bedeutende Rolle bei der Wirkstofffindung zu. Die zufällige Entdeckung des Penicillins aus dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* durch Fleming im Jahr 1928 und das bekannt werden des breiten therapeutischen Nutzens der Verbindung in den 1940er Jahren ermöglichten den Beginn einer neuen Ära der Medizin, das so genannte „goldene Zeitalter der Antibiotika“. <sup>[15]</sup> In dieser

Zeit wurde die Natur als Quelle neuartiger bioaktiver Substanzen wieder intensiv untersucht und Mikroorganismen wurden als reichhaltige Lieferanten strukturell diverser Metabolite entdeckt, die heute einige der wichtigsten Produkte der pharmazeutischen Industrie hervorbringen. Dazu gehören antibakterielle Substanzen, wie Penicilline oder Cephalosporine, immunsuppressive Agenzien, wie Cyclosporine oder Rapamycin, aber auch Cholesterolsenkende und antiparasitische Medikamente.

Die Bedeutung der Natur wird ebenfalls deutlich an der Zahl neu zugelassener Arzneistoffe, die im Zeitraum von Januar 1981 bis Dezember 2010 1073 niedermolekulare Verbindungen umfasste. So waren, bei Betrachtung einzelner Krankheitsklassen, 69% der Antiinfektiva von der Natur abgeleitete oder inspirierte Moleküle, im Bereich der Tumorthherapie erfüllten dieses Kriterium sogar 75% der Verbindungen. Leider wurden in der pharmazeutischen Industrie viele Naturstoff-Programme zugunsten neuer chemischer Techniken, wie bspw. der kombinatorischen Chemie zur Generierung molekularer Bibliotheken, eingestellt. Wurden 1980 noch 60 niedermolekulare Verbindungen neu zugelassen, so waren es im Zeitraum von 2001 bis 2010 noch durchschnittlich 23 Moleküle pro Jahr. Dieser Rückgang wurde bereits wahrgenommen und führt momentan zum Wiederaufleben der Naturstoffe, bspw. in Modellen zur Effektivitätssteigerung mit Hilfe der Diversitäts-orientierten Synthese. Der dringende Bedarf an Pharmazeutika für die Behandlung von Krebs, HIV und anderen Infektionskrankheiten erfordert eine intensive Forschung, die sich aller zur Verfügung stehender Möglichkeiten bedienen muss. Es ist offensichtlich, dass die Natur in diesem Prozess bereits eine wichtige Rolle gespielt hat und auch weiterhin spielen wird.<sup>[16]</sup>

## 1.2 Myxobakterien als Produzenten einzigartiger bioaktiver Substanzen

Sekundärmetabolite werden durch Tiere, Pflanzen oder Mikroorganismen produziert, wobei ihre Notwendigkeit für den entsprechenden Organismus nicht immer offensichtlich ist. Meist handelt es sich um Substanzen, die zur Verteidigung oder als Signalstoffe dienen. Sie sind bereits kurz nach ihrer Entdeckung in großen Mengen leicht zugänglich, sodass ausreichend Material für biologische Tests zur Verfügung steht und auch die direkte Produktion für bestimmte Anwendungen möglich ist. Mikroorganismen sind wertvolle Produzenten von Sekundärmetaboliten, da sie in Bioreaktoren, das heißt in hoher Quantität, kultiviert werden können. Durch Biotransformationen wird außerdem der Zugang zu Derivaten ermöglicht, die auf chemischem Weg nur schwierig und kostenintensiv zu erhalten sind.<sup>[17]</sup>

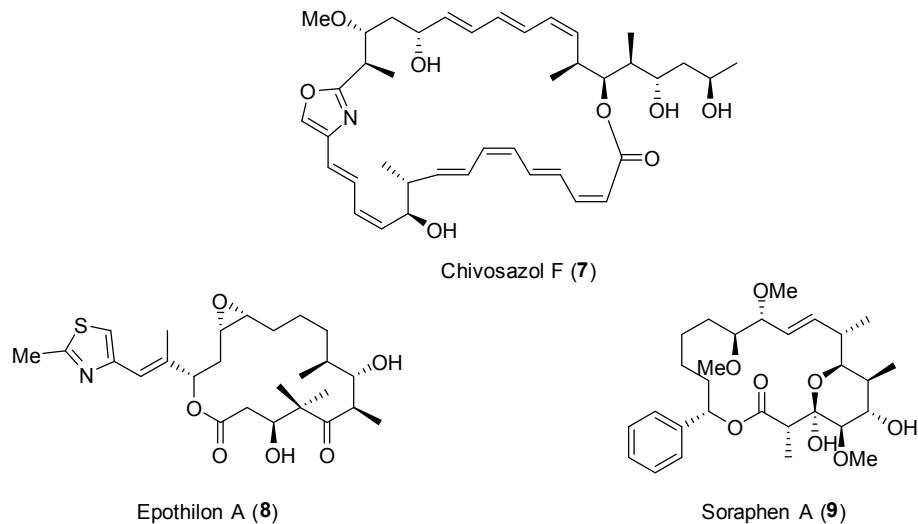
Bakterienstämme wie die *Actinomycetales* gehören mit zurzeit 8000 charakterisierten Verbindungen zu den Hauptproduzenten von Sekundärmetaboliten, dicht gefolgt von den Stämmen *Bacillus* (1400 Verbindungen) und *Pseudomonas* (400 Verbindungen). In den

letzten Jahrzehnten haben sich aber vor allem die Myxobakterien als vielversprechende alternative Quelle etabliert.<sup>[18]</sup> Diese Gram-negativen Bakterien, die in Erde, Baumrinde und auf Tierdung vorkommen, produzieren Naturstoffe mit vielen einzigartigen strukturellen Eigenschaften und seltenen Wirkmechanismen, die dadurch interessante Leitstrukturen für die Medikamentenentwicklung darstellen. Im Jahr 1892 wurden die Myxobakterien von Ronald Thaxter als individuelle Gruppe von Organismen eingestuft und sind durch ihr besonderes Verhalten und ihre Morphologie aufgefallen,<sup>[19]</sup> aber erst in den letzten Jahrzehnten wurden grundlegende Kenntnisse über ihre Physiologie, Biochemie und Genetik erlangt. Grund für diese späte Entwicklung ist wohl vor allem die sehr langsame Teilung der Bakterien unter Laborbedingungen, aber auch Probleme bei der genetischen Veränderung der produzierenden Stämme und dass die für einen Stamm etablierten Techniken nicht direkt auf andere Stämme angewendet werden können.<sup>[17]</sup>

Myxobakterien besitzen zwei entscheidende Charakteristika, durch die sie leicht von anderen Bakterien abgegrenzt werden können. Auf Oberflächen oder auch innerhalb eines Substrates bewegen sich die Zellen durch Gleiten vorwärts, wobei Schwärme mit typischer Struktur entstehen. Eine zweite Eigenschaft ist einzigartig für Bakterien, es handelt sich um die Ausbildung von Fruchtkörpern. Diese wird durch Nahrungsknappheit initiiert und führt zur Aggregation der Zellen innerhalb des Schwarms, wobei die ausgebildeten Formen von einfachen bis hin zu hoch komplexen Strukturen reichen. Diese Eigenschaft ermöglicht das Überleben der Myxobakterien und sorgt dafür, dass ein neuer Zellzyklus beginnen kann.<sup>[20]</sup>

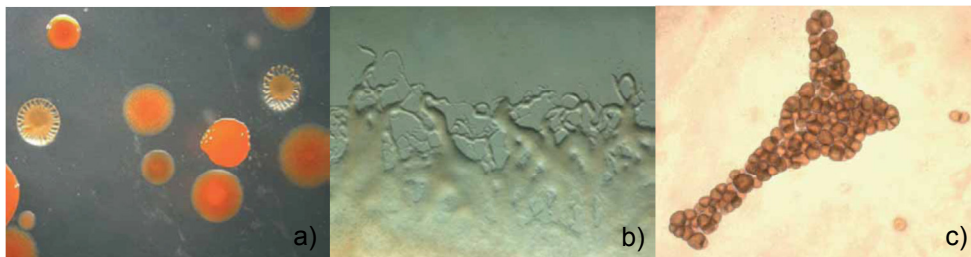
Durch die Arbeiten von Höfle und Reichenbach am Helmholtzzentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig (ehemals Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, GBF) konnten bis heute mehr als 7500 verschiedene Myxobakterienstämme isoliert werden, aus denen 100 Naturstoff-Grundstrukturen und ca. 500 Derivate hervor gegangen sind. Die isolierten Verbindungen aus den Stämmen *Sorangium cellulosum*, *Myxococcus xanthus* und *Chondromyces* waren zum Zeitpunkt ihrer Entdeckung einzigartig und wurden vorher noch nie aus anderen Bakterien isoliert. Es handelt sich um leicht lipophile, lineare oder zyklische Polyketide und Peptide, viele von ihnen kombinieren auch die beiden letztgenannten Strukturmerkmale. Zu den wohl bekanntesten aus Myxobakterien isolierten Verbindungsklassen gehören die Chivosazole, Soraphene und Epothilone, wobei letzteres in den USA sogar als Medikament gegen Brustkrebs zugelassen ist (Abbildung 3).<sup>[21]</sup>

## Einleitung



**Abbildung 3:** Strukturen der von Myxobakterien synthetisierten Naturstoffe Chivosazol F (7), Epothilon A (8) und Soraphen A (9).

Die gezeigten Verbindungen wurden alle aus dem Myxobakterium *Sorangium* isoliert, das etwa die Hälfte aller bekannten Sekundärmetabolite myxobakteriellen Ursprungs hervorbringt. Im Jahr 2007 konnte das komplette Genom des Modellstranges *Sorangium cellulosum* So ce56 sequenziert werden, das mit mehr als 13 Millionen Basenpaaren das bis dahin größte sequenzierte Genom ist (Abbildung 4).<sup>[22]</sup>

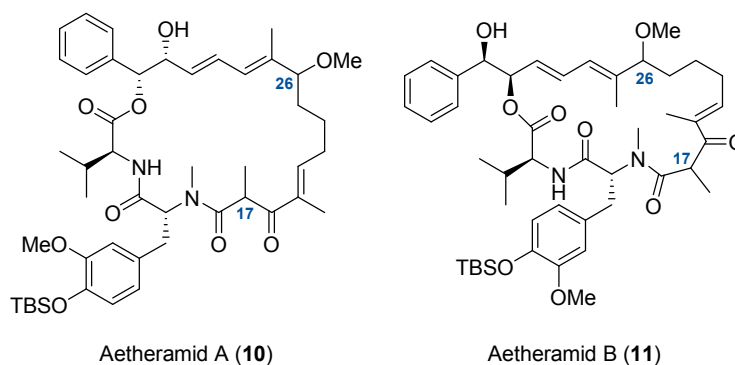


**Abbildung 4:** *Sorangium cellulosum* a) Kolonie, b) Schwarmbildung, c) Fruchtkörper.

### 1.3 Die Aetheramide A und B

Im Jahr 2011 wurden von R. Müller und M. Stadler *et al.* am Helmholtz Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland zwei neue Verbindungen aus dem bisher unbekanntem Myxobakterienstamm *Aetherobacter rufus* isoliert. Erste chemische Untersuchungen des Strangs SBSr003 deuteten auf das Vorhandensein zweier Sekundärmetabolite mit peptidischen Fragmenten und gleicher Molekülformel hin. Durch eingehende NMR-spektroskopische Studien und ESI-MS-Analysen, sowie chemische

Derivatisierung und quantenmechanische Berechnungen wurde die Struktur der Depsipeptide Aetheramid A (**10**) und B (**11**) aufgeklärt (Abbildung 5). Die Verbindungen, bestehend aus einem polyketidischen Teil und einem Dipeptid, enthalten insgesamt sechs Chiralitätszentren. Von vier dieser Zentren konnte die absolute Konfiguration bereits aufgeklärt werden, die korrekte Konfiguration der Methylmalonyl-Einheit (C-17) stellt sich bei Bildung des Macrocyclus selbstständig ein. Unbekannt bleibt somit lediglich die räumliche Anordnung der Methoxygruppe am Kohlenstoffatom C-26. Des Weiteren wurde beobachtet, dass die Aetheramide A und B in methanolischer Lösung durch Umesterung in einander übergehen, so dass sich nach 24 Stunden ein äquimolares Gleichgewicht einstellt.<sup>[23]</sup>



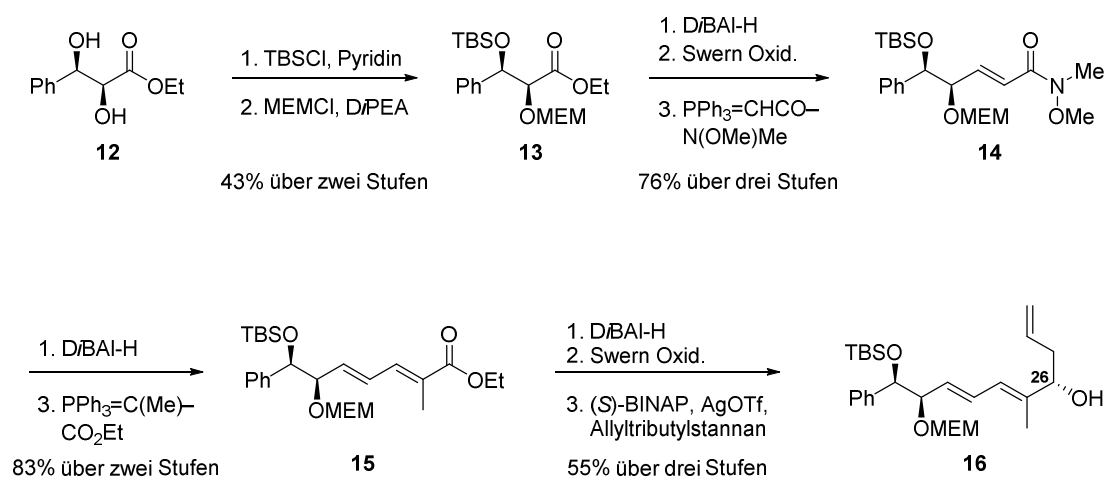
**Abbildung 5:** Von Müller und Stadler *et al.* vorgeschlagene Strukturen der Aetheramide A (**10**) und B (**11**) (mit unbekannter Konfiguration der Chiralitätszentren an C-17 und C-26).

Die Aktivität der Aetheramide wurde in verschiedenen biologischen Assays untersucht, wobei interessante Ergebnisse verzeichnet wurden. Beide Verbindungen sind potente Inhibitoren von HIV-1 mit  $IC_{50}$  Werten von 15 und 18 nM. Moderate Aktivitäten zeigten sich gegenüber einigen Pilzen und starke cytotoxische Aktivität gegenüber den Darmkrebs-Zelllinien HCT-116 mit einem  $IC_{50}$  Wert von 110 nM für Aetheramid B und einem ähnlichen für Aetheramid A.

Um die unbekannte Konfiguration des Chiralitätszentrums an C-26 aufzuklären, sowie die bereits bestimmte räumliche Anordnung der Moleküle zu bestätigen, soll eine konvergente und stereoselektive Synthesestrategie für den Aufbau der Aetheramide A und B entwickelt werden.

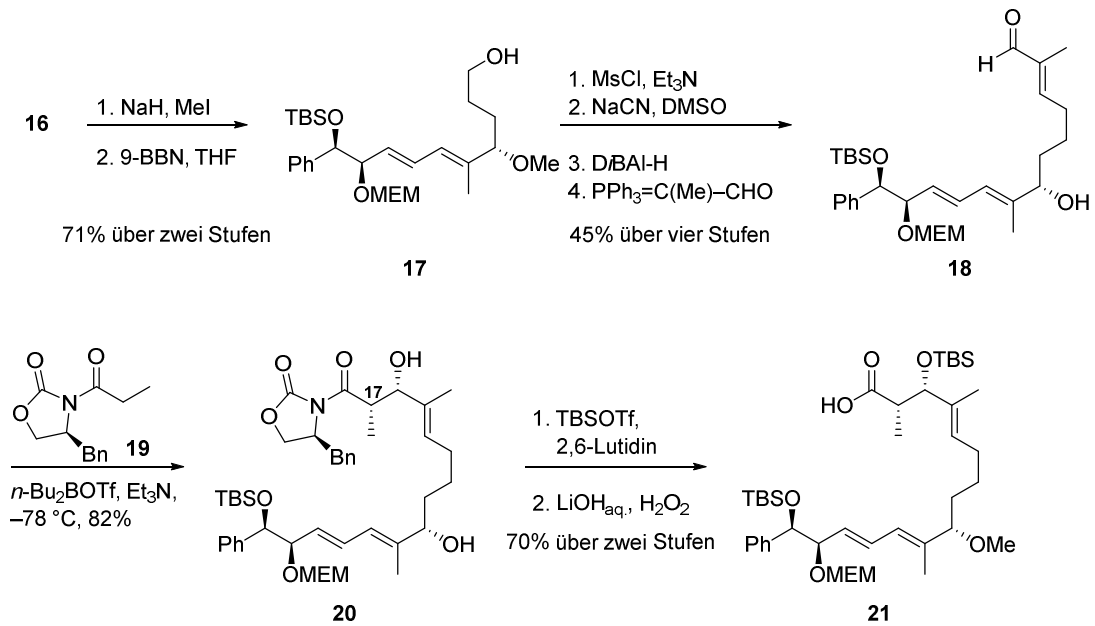
## 1.4 Stand der Forschung

Vorarbeiten anderer Arbeitsgruppen zur Totalsynthese der Aetheramide waren zum Beginn der Dissertation nicht bekannt, bis im Jahr 2014 von Ghosh *et al.* die Synthese eines MEM-geschützten Derivats des Aetheramids A publiziert wurde.<sup>[24]</sup> Das polyketidische Fragment wurde in einer 18 Stufen umfassenden Sequenz ausgehend von dihydroxyliertem Zimtsäureethylester (**12**) aufgebaut. Durch die orthogonale Schützung der Hydroxygruppen sollte selektiv eines der Regioisomere, das Aetheramid A, synthetisiert werden. Das unbekannte Chiralitätszentrum an C-26 konnte (S)-konfiguriert durch eine asymmetrische Allylierung etabliert werden (Schema 1).



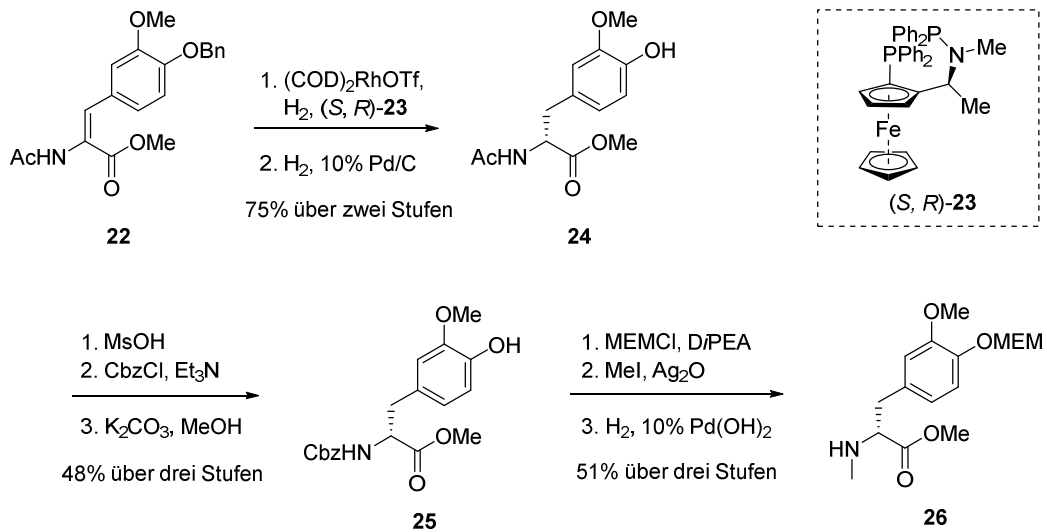
**Schema 1:** Synthese des Homoallylalkohols **16** nach Ghosh *et al.*

Der Homoallylalkohol **16** wurde hydroboriert und die entstandene Hydroxygruppe nach Mesylierung in das Nitril überführt. Reduktion und anschließende Olefinierung lieferten Aldehyd **18** als Edukt für eine asymmetrische *syn*-Aldolreaktion, mit der die Methylgruppe am Kohlenstoffatom C-17 eingeführt wurde. Der entsprechende Alkohol wurde im späteren Verlauf der Synthese oxidiert (Schema 2).



**Schema 2:** Synthese des polyketidischen Fragments **21** nach Ghosh *et al.*

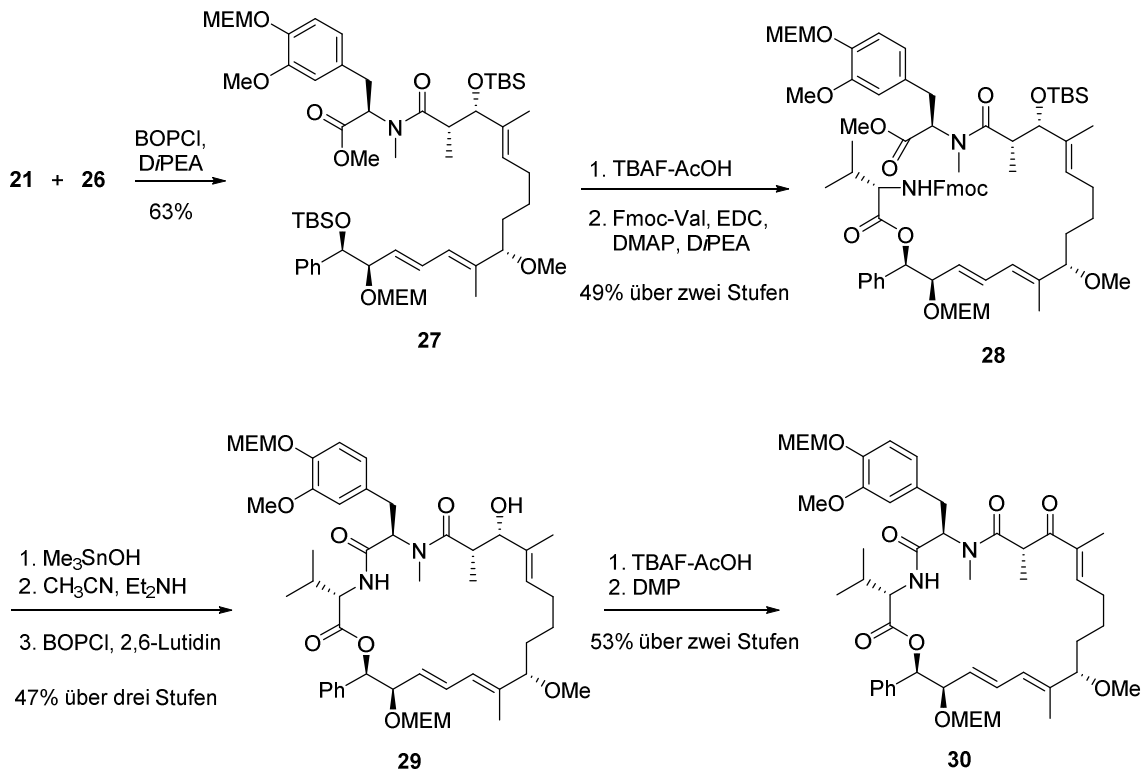
Die Synthese des D-Tyrosin-Derivats erfolgte über acht Stufen ausgehend von der literaturbekannten Verbindung **22**, wobei der Schlüsselschritt eine Rhodium-katalysierte asymmetrische Hydrierung ist (Schema 3).



**Schema 3:** Synthese des D-Tyrosin-Derivats **26** nach Ghosh *et al.*



Die Fragmente **21** und **26** konnten in einer Peptidkupplung miteinander verknüpft werden. Die anschließende Veresterung mit L-Valin ergab den linearen Vorläufer **28**, der durch die Amidierung der Aminosäuren cyclisiert wurde. Die Totalsynthese des Aetheramids A konnte nicht erfolgreich abgeschlossen werden, da eine Freisetzung der MEM-geschützten Hydroxygruppen ausschließlich unter Eliminierung des Methylethers an C-26 verlief (Schema 4).



**Schema 4:** Synthese eines MEM-geschützten Derivats des Aetheramids A (**30**) nach Ghosh *et al.*

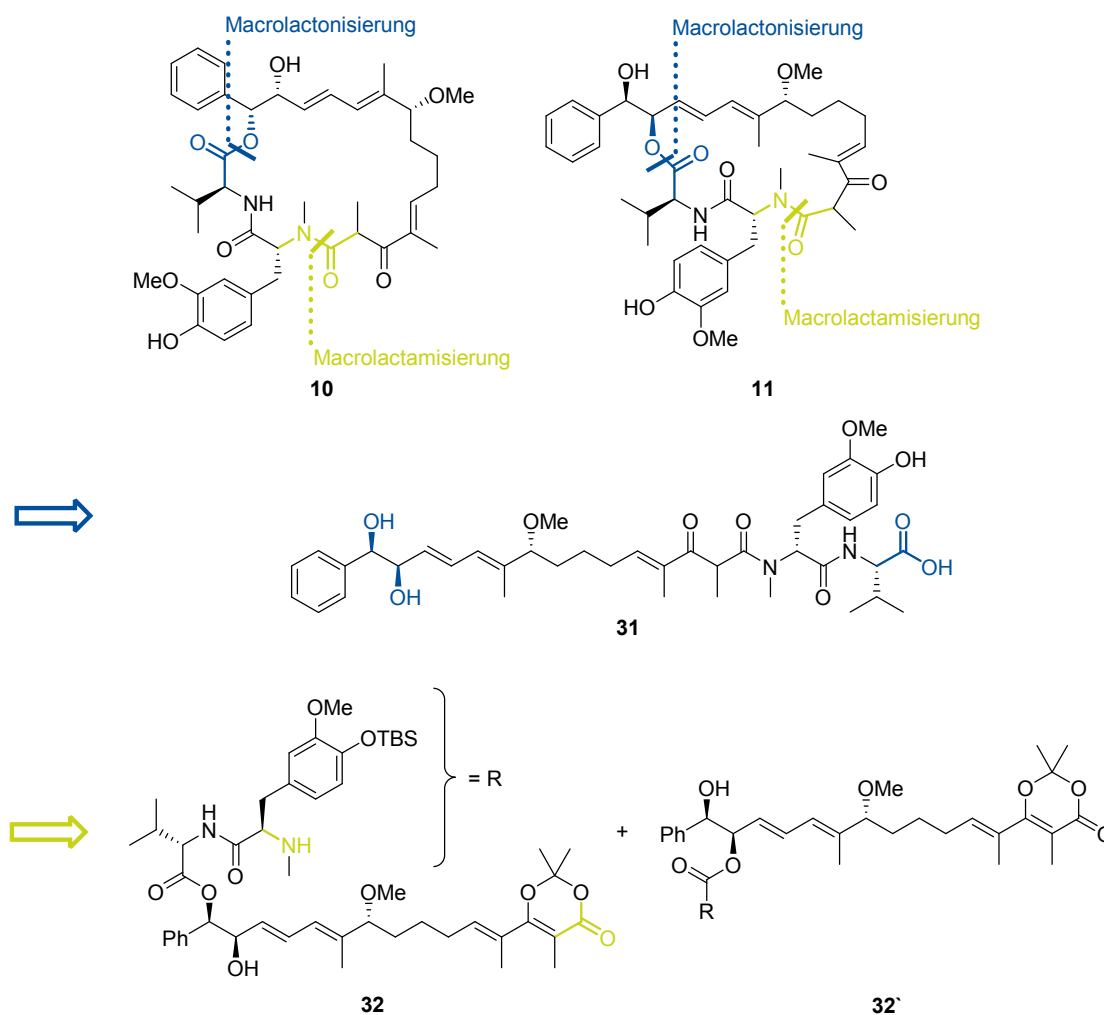
## 2 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Im Rahmen dieser Dissertation soll die erste Totalsynthese der Naturstoffe Aetheramid A und B etabliert werden, die 2011 von R. Müller und M. Stadler *et al.* aus dem Myxobakterienstamm *Aetherobacter rufus* isoliert wurden. Das Ziel der Arbeit ist es, die absolute Konfiguration aller Chiralitätszentren aufzuklären und die bereits bestimmte räumliche Anordnung der Moleküle zu bestätigen, indem die NMR-spektroskopischen Daten der authentischen und synthetischen Proben verglichen werden.

### 3 Totalsynthese der Aetheramide A und B

#### 3.1 Retrosynthetische Analyse der Aetheramide A und B

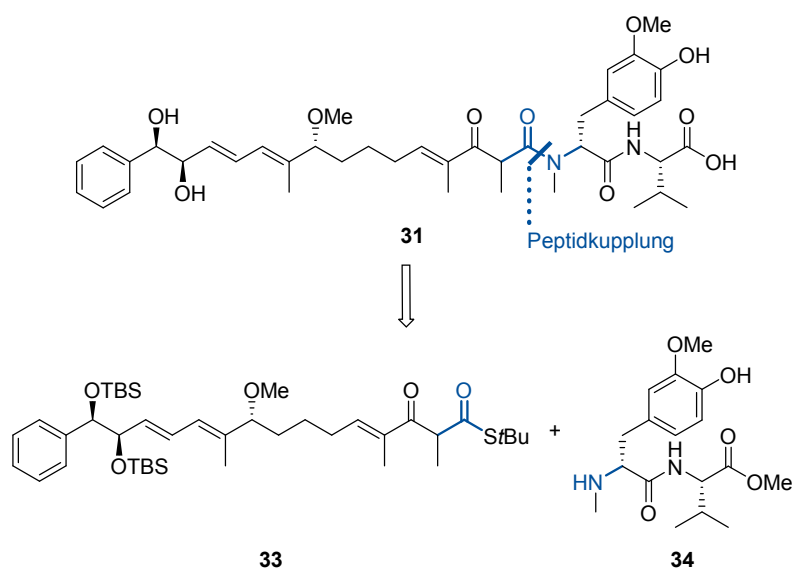
Aus der retrosynthetischen Analyse der Aetheramide A (**10**) und B (**11**) ergeben sich prinzipiell zwei verschiedene Ansätze, um den Macrocyclus zu erhalten. Einerseits eine Macrolactonisierung, die in Schema 5 blau gekennzeichnet ist, andererseits die grün hervorgehobene Schnittstelle, die eine Macrolactamisierung darstellt. Beide Zugänge führen auf einen linearen Vorläufer zurück, der sich in zwei ähnlich komplexe Moleküle zerlegen lässt, sodass ein für beide Routen gemeinsamer konvergenter Syntheszugang gewährleistet werden kann. Da bekannt ist, dass die Aetheramide durch Umesterung in einander übergehen können, sollen sie simultan synthetisiert und am Ende per HPLC getrennt werden.



**Schema 5:** Retrosynthetische Analyse der Aetheramide A (**10**) und B (**11**).

Erfolgt der Ringschluss über die Esterbindung, so werden erst im letzten Schritt der Synthesesequenz beide Regioisomere erhalten. Wird diese Bindung auf einer früheren Stufe etabliert, muss die weitere Sequenz mit dem Gemisch der jeweiligen Vorläufer (**32** und **32'**) der Aetheramide fortgeführt werden.

Für Macrolactonisierungen sind in der Literatur eine Reihe verschiedener Protokolle zu finden, bspw. nach Mukaiyama,<sup>[25]</sup> Yamaguchi<sup>[26]</sup> oder Shiina<sup>[27]</sup> *et al.* Außerdem würde diese Art des Ringschlusses auch die hypothetische Biosynthese nachahmen, weshalb dieser Ansatz für die Totalsynthese als erster verfolgt wurde.

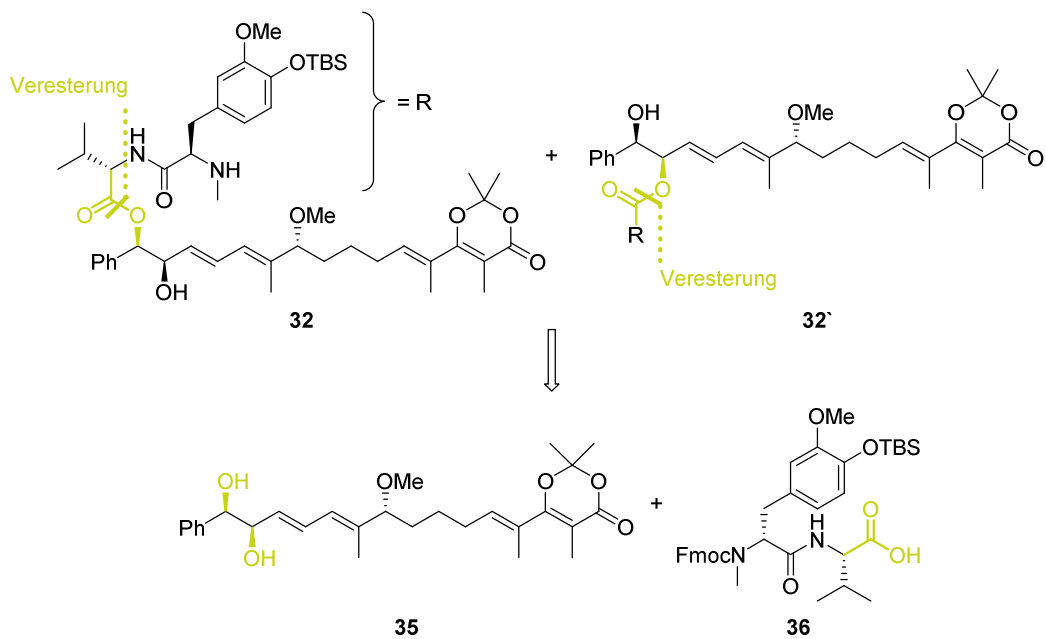


**Schema 6:** Retrosynthetische Analyse des linearen Vorläufers **31** der Macrolactonisierung.

Der lineare Vorläufer **31** setzt sich aus dem Nordfragment **33**, welches den polyketidischen Teil des Moleküls enthält, und dem peptidischen Südfragment **34** zusammen, die in einer Silber-vermittelten Peptidkupplung miteinander verknüpft werden sollen (Schema 6).

Da die Retrosynthese sehr flexibel ausgelegt ist, kann durch geringfügige Änderungen an Nord- und Südfragment problemlos die Synthesestrategie mit abschließender Macrolactamisierung verfolgt werden. Letztere soll ausgehend von einem Dioxinon über ein thermisch generiertes Acylketen verlaufen, das von einem intramolekularen Nucleophil abgefangen wird.<sup>[28], [29]</sup> Somit würden sich die in Schema 7 dargestellten modifizierten Fragmente **35** und **36** ergeben.

## Totalsynthese der Aetheramide A und B

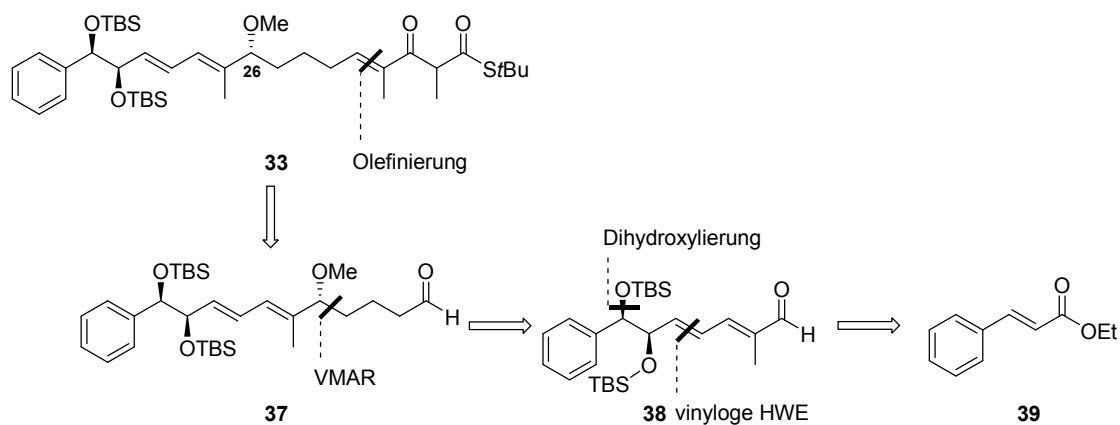


**Schema 7:** Retrosynthetische Analyse der linearen Vorläufer **32** und **32'** der Macrolactamisierung.

## 3.2 Synthese des Nordfragments der Aetheramide

### 3.2.1 Retrosynthetische Analyse

Das Nordfragment **33** setzt sich aus Aldehyd **37** und einem Thioester-Phosphonat, welches in drei Stufen ausgehend von Meldrumsäure zugänglich ist, zusammen. Eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion (VMAR) soll den hoch selektiven Aufbau des Chiralitätszentrums an C-26, für das zunächst die (*R*)-Konfiguration gewählt wurde, ermöglichen. Der dafür nötige Aldehyd **38** lässt sich auf kommerziell erhältlichen Zimtsäureethylester (**39**) zurückführen.

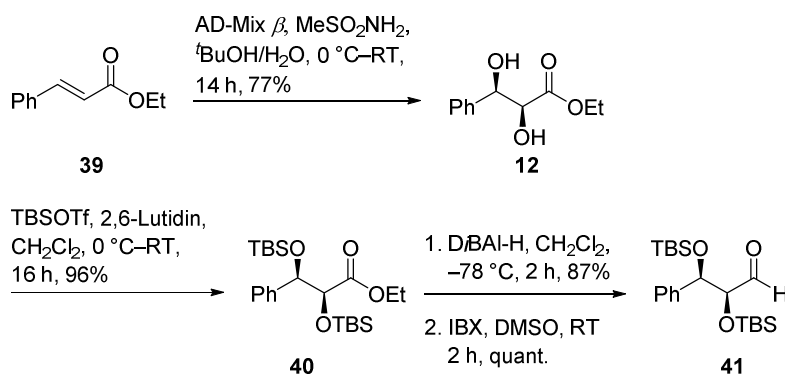


Schema 8: Retrosynthese des Nordfragments **33**.

### 3.2.2 Synthese des Nordfragments

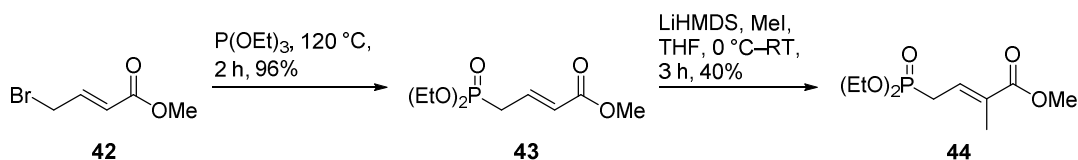
Wie in der retrosynthetischen Analyse beschrieben, beginnt die Synthese des Nordfragments mit kommerziell erhältlichem Zimtsäureethylester (**39**), der in einer Dihydroxylierung nach Sharpless umgesetzt wurde.<sup>[30]</sup> Das (*R,R*)-konfigurierte Diol **12** wurde als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt, anschließend der Ester mit DIBAL-H zum Alkohol reduziert und mit IBX zum  $\alpha$ -chiralen Aldehyd **41** oxidiert (Schema 9).

Totalsynthese der Aetheramide A und B



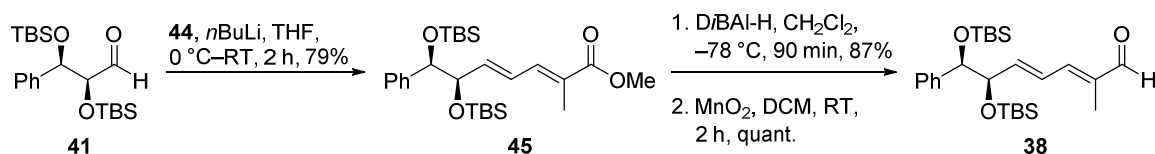
**Schema 9:** Synthese des  $\alpha$ -chiralen Aldehyds **41**.

Für die folgende vinyloge HWE-Reaktion wurde Phosphonat **44** ausgehend von *trans*-Methyl-4-bromcrotonat (**42**) in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion mit anschließender Methylierung hergestellt (Schema 10).<sup>[31]</sup>



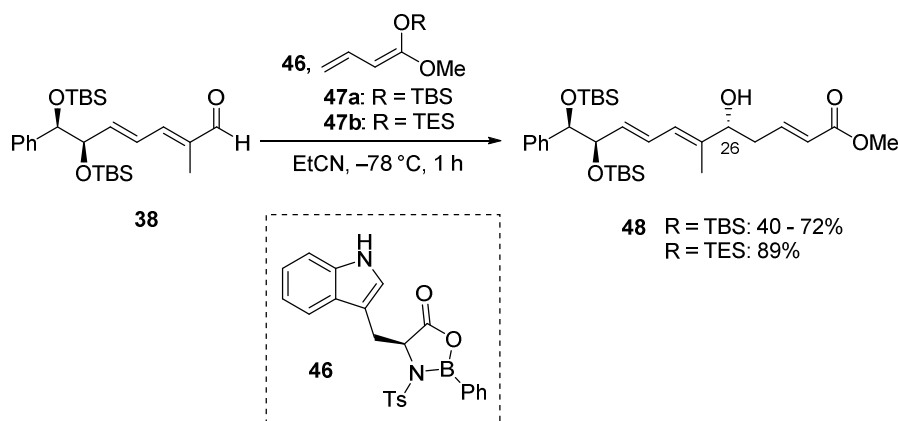
**Schema 10:** Synthese des Phosphonats **44**.

Die Olefinierung erfolgte mit einer Ausbeute von 79% und einem *E/Z*-Verhältnis von 6:1. Der entstandene Ester **45** wurde wiederum mit DIBAL-H zum Alkohol reduziert und dann quantitativ mit Braunstein zu Aldehyd **38** oxidiert (Schema 11).



**Schema 11:** Synthese des Aldehyds **38**.

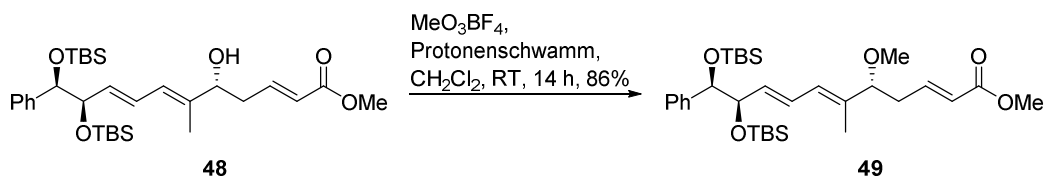
Die anschließende vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion (VMAR) erfolgte nach einem im Arbeitskreis entwickelten Protokoll und soll das im Naturstoff unbekannte Stereozentrum hoch enantioselektiv aufbauen.<sup>[32]</sup> Unter Verwendung einer Oxazaborolidinon-Lewisäure (**46**), zugänglich durch den Umsatz von *N*-Ts-L-Tryptophan und Dichlorphenylboran, wurde Aldehyd **38** mit Ketenacetal **47a** zur Reaktion gebracht (Schema 12).



**Schema 12:** Enantioselektive vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion.

Das entsprechende (*R*)-konfigurierte Aldolprodukt **48** wurde mit ausgezeichneter Selektivität ( $dr > 20:1$ ), aber in moderater Ausbeute erhalten. Diese lässt sich auf die Entstehung eines TBS-geschützten Alkohols als Nebenprodukt zurückführen, der für den weiteren Syntheseverlauf nicht genutzt werden konnte. Deshalb wurde die VMAR mit dem entsprechenden TES-Ketenacetal (**47b**) durchgeführt, wobei ebenfalls der Silylether als Nebenprodukt gebildet wurde. Durch saure Aufarbeitung konnte jedoch der gewünschte Alkohol freigesetzt werden, so dass die Ausbeute auf 89% gesteigert wurde. Durch die Verwendung des von *N*-Ts-D-Tryptophan abgeleiteten Oxazaborolidinon konnte auf dieser Stufe ebenfalls der (*S*)-konfigurierte Alkohol hergestellt werden, wobei beide Konfigurationen durch die Mosher-Analyse bestätigt wurden. Dies ist für die Strukturaufklärung der authentischen Aetheramide von Bedeutung, da es sich hierbei um das im Naturstoff unbekanntes Stereozentrum an C-26 handelt.

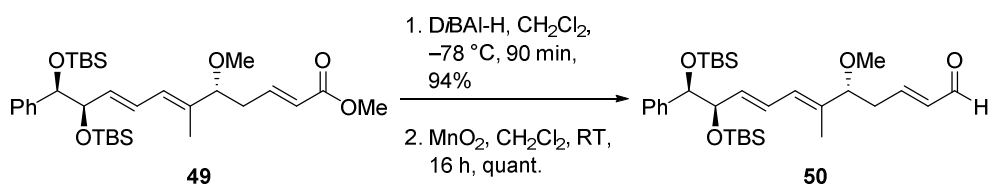
Die über die VMAR eingeführte Hydroxygruppe wurde anschließend mit Meerweinsalz und Potonenschwamm in 86% Ausbeute methyliert (Schema 13).



**Schema 13:** Methylierung des VMAR-Produktes **48**.

Für die Reduktion der konjugierten Doppelbindung wurden verschiedene literaturbekannte Protokolle angewendet, wobei entweder der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **49** oder der entsprechende Aldehyd **50** als Edukt verwendet wurden. Letzterer konnte ausgehend von Verbindung **49** durch Reduktion mit *D*IBAL-H und anschließender Braunstein-Oxidation erhalten werden (Schema 14).

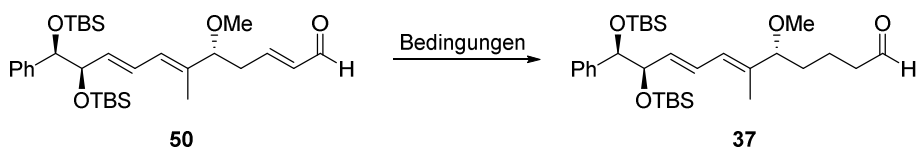




**Schema 14:** Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds **50**.

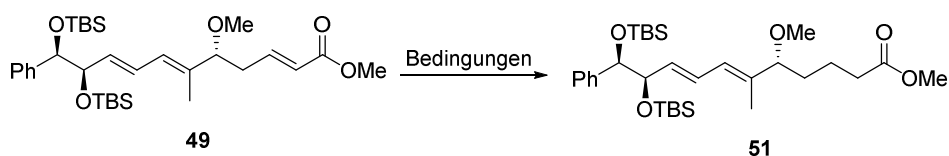
In Tabelle 1 sind die verschiedenen Reaktionsbedingungen unter Verwendung des Stryker-Reagenz dargestellt, wobei eine maximale Ausbeute von 48% erzielt wurde, die bei größeren Ansätzen nur schlecht reproduziert werden konnte.<sup>[33]</sup>

**Tabelle 1:** Studien zur konjugierten Reduktion mittels Stryker-Reagenz.



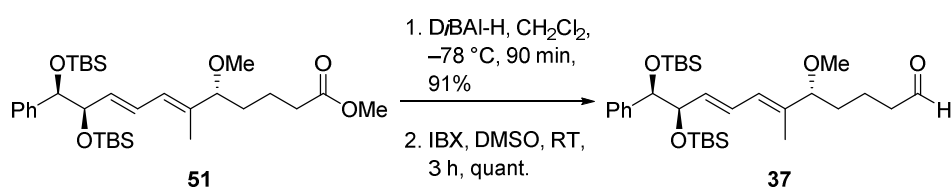
Eintrag	[(PPh <sub>3</sub> )CuH] <sub>6</sub>	PhSiH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	Temp.	Zeit [min]	Ausbeute
1	0.17 eq.	2.6 eq.	-	RT	60	42%
2	0.17 eq.	2.6 eq.	5.0 eq.	RT	60	46%
3	1.0 eq.	-	30 eq.	RT	60	23%
4	0.17 eq.	2.6 eq.	-	0 °C	60	48%
5	0.17 eq.	2.6 eq.	-	0 °C	20	39%

Daraufhin wurden verschiedene Reduktionen ausgehend vom  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **49** untersucht, die in Tabelle 2 dargestellt sind. Problematisch bei dieser Umsetzung ist, dass sich Edukt und Produkt nicht säulenchromatographisch voneinander trennen lassen. Somit ist eine Ausbeute von 62% bei Verwendung von Natriumborhydrid und Nickelchlorid (Eintrag 2) normalerweise annehmbar, erfordert allerdings einen zusätzlichen Reaktionsschritt in der späteren Synthese um das nicht umgesetzte Startmaterial abzutrennen.

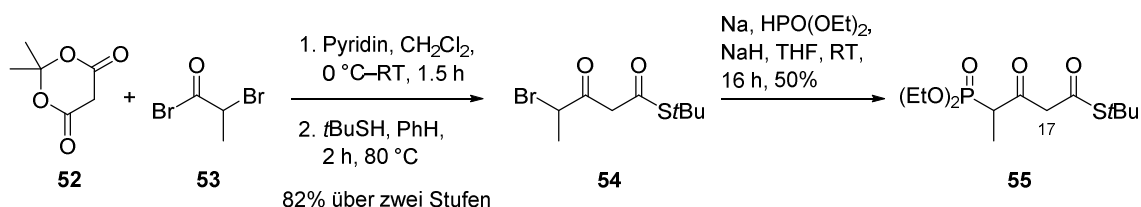
**Tabelle 2:** Studien zur konjugierten Reduktion des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters **49**.

Eintrag	Reagenzien (eq.)	LM	Zeit [min]	Temp.	Umsatz
1 <sup>[34]</sup>	NaBH <sub>4</sub> (2.0) NiCl <sub>2</sub> (0.2)	MeOH	10	0 °C	Zersetzung
2	NaBH <sub>4</sub> (2.0) NiCl <sub>2</sub> (0.2)	MeOH	10	-30 °C	62%
3 <sup>[35]</sup>	Mg (2.0)	MeOH	120	RT	31%
4 <sup>[36]</sup>	NaBH <sub>4</sub> (4.0) CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (2.0) Pd/C (2.5 mol%)	Toluol	60	RT	5%
5 <sup>[37]</sup>	PMHS (2.0) TPPB (5 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30	RT	Zersetzung
6 <sup>[38]</sup>	NaBH <sub>4</sub> (15) CuCl <sub>2</sub> (5.0)	EtOH	60	0 °C	quantitativ (75% Ausbeute)

Erfolgreich war letztendlich die Kombination von Natriumborhydrid und Kupfer(II)-chlorid im Überschuss, mit der ein vollständiger Umsatz und eine Ausbeute von 75% erzielt werden konnten.<sup>[38]</sup> Die anschließende Reduktions-Oxidations-Sequenz lieferte den gewünschten Aldehyd **37** mit sehr guter Ausbeute (Schema 15).

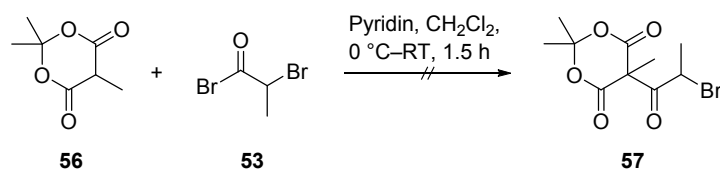
**Schema 15:** Synthese des Aldehyds **37**.

Mit einer HWE-Reaktion wurde die Synthese des Nordfragments schließlich vervollständigt. Das dafür benötigte Phosphonat **55** ist in zwei Stufen aus Meldrumsäure (**52**) zugänglich. Zunächst wurde diese in Anwesenheit von Pyridin mit Bromid **53** umgesetzt und anschließend mit *tert*-Butylthiol in  $\beta$ -Ketothioester **54** überführt. Dieser wurde mit Natriumhydrid in THF zur Reaktion gebracht, dann mit Natriumdiethylphosphit umgesetzt und das gewünschte Phosphonat **55** quantitativ erhalten (Schema 16).<sup>[39]</sup>



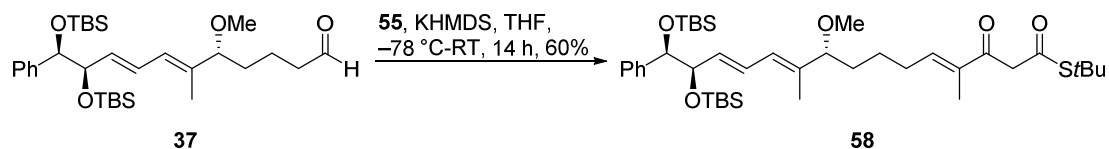
**Schema 16:** Synthese des Phosphonats **55**.

Versuche das Phosphonat mit der für den Naturstoff notwendigen Methylgruppe an C-17 aus Methylmeldrumsäure (**56**) herzustellen, waren nicht erfolgreich, da lediglich Zersetzungsprodukte isoliert wurden (Schema 17). Deshalb sollte die Methylgruppe auf einer späteren Stufe im vollständigen linearen Vorläufer eingeführt werden.



**Schema 17:** Versuchte Umsetzung von Bromid **53** mit Methylmeldrumsäure (**56**).

Für die HWE-Reaktion wurde das Phosphonat **55** mit Kaliumhexamethyldisilazid deprotoniert und mit Aldehyd **37** bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht, wobei das Olefinierungsprodukt **58** *E*-selektiv in guter Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 18).

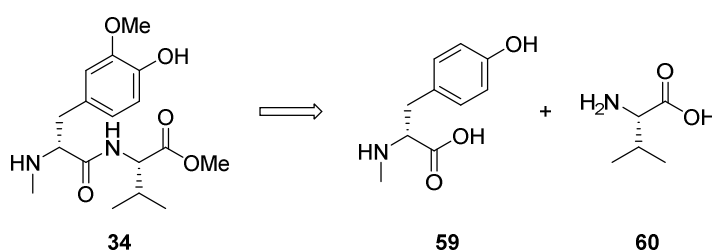


**Schema 18:** Synthese des  $\beta$ -Ketothioesters **58**.

### 3.3 Synthese des Südfragments der Aetheramide

#### 3.3.1 Retrosynthetische Analyse

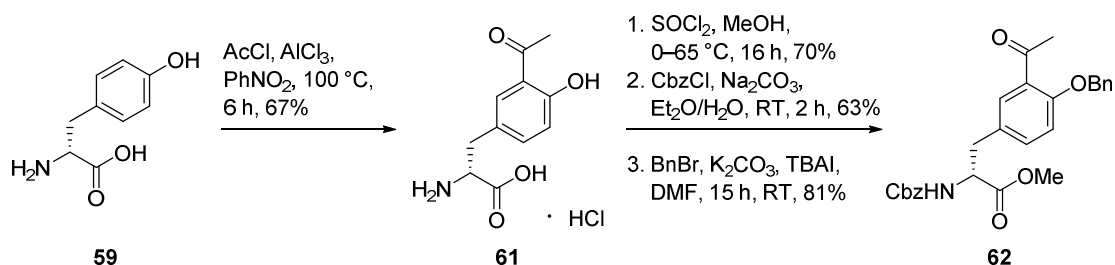
Die retrosynthetische Analyse zeigt, dass die südliche Hemisphäre der Aetheramide durch die Verknüpfung zweier Aminosäuren, dem kommerziell erhältlichen L-Valin (**60**) und 3-OMe-DOPA, zugänglich ist. Letzteres kann in einer sieben Stufen umfassenden Synthesesequenz, ausgehend von D-Tyrosin (**59**), erhalten werden, die weitestgehend nach den Arbeiten von Long *et al.* erfolgen soll (Schema 19).<sup>[40]</sup>



Schema 19: Retrosynthese des Südfragments **34**.

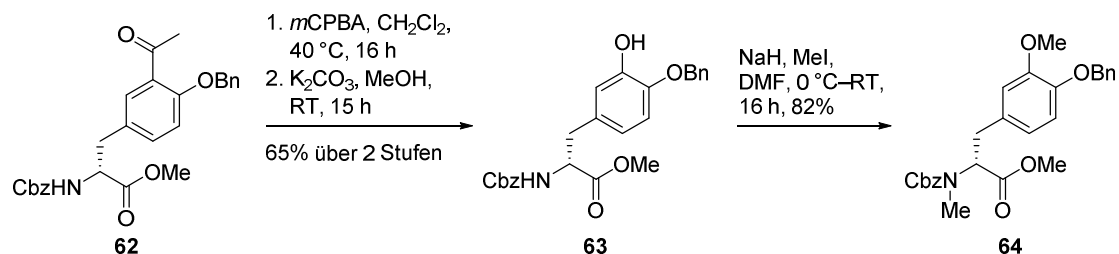
#### 3.3.2 Synthese des Südfragments

Für die Synthese des Südfragments wurde im ersten Schritt kommerziell erhältliches D-Tyrosin (**59**) in einer Friedel-Crafts-Reaktion acyliert und das entsprechende Hydrochloridsalz **61** mit einer Ausbeute von 67% erhalten. Anschließend wurde die Carbonsäure in den Methylester überführt, die phenolische Hydroxygruppe mit einer Benzyl- und das freie Amin mit einer Benzyloxycarbonylgruppe geschützt (Schema 20).



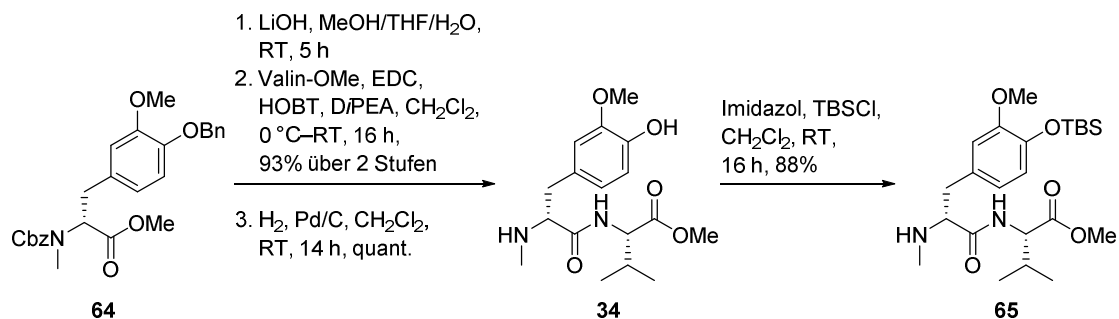
Schema 20: Synthese des geschützten Tyrosin-Derivates **62**.

Methylketon **62** wurde in einer Baeyer-Villiger-Reaktion mit *meta*-Chlorperbenzoesäure oxidiert und der entstandene Ester mit Kaliumcarbonat zur Hydroxygruppe verseift. Diese konnte durch Deprotonierung mit Natriumhydrid und Umsatz mit Methyljodid als Methylether geschützt werden, wobei gleichzeitig das sekundäre Amin methyliert wurde (Schema 21).



**Schema 21:** Synthese der methylierten Verbindung **64**.

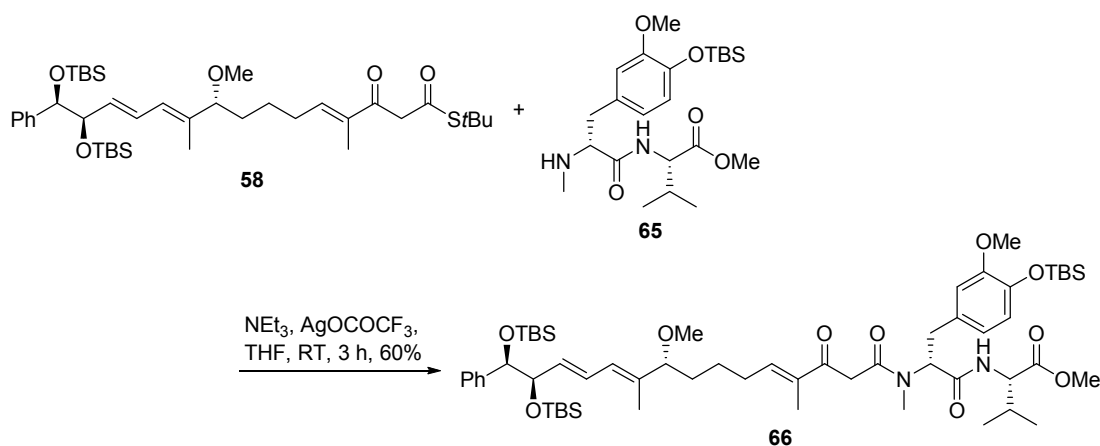
Ester **64** wurde verseift, in einer EDC/HOBT vermittelten Peptidkupplung mit L-Valinmethylester umgesetzt und das Dipeptid mit einer Ausbeute von 93% erhalten. Mittels Hydrogenolyse wurden die Benzyl- und Benzyloxycarbonylgruppe simultan entfernt. Die Synthese des Südfragments konnte durch Schützung der phenolischen Hydroxygruppe als TBS-Ether vervollständigt werden (Schema 22).



**Schema 22:** Synthese des Dipeptids **65**.

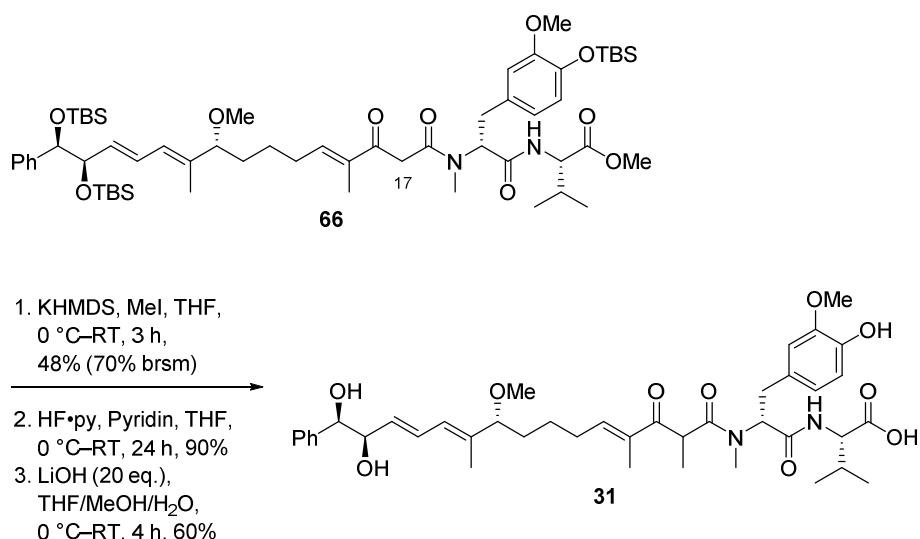
### 3.4 Verknüpfung der Fragmente und Studien zur Macrolactonisierung

Die Synthese des linearen Vorläufers der Aetheramide erfolgte durch eine Silber-vermittelte Peptidkupplung, die innerhalb von drei Stunden mit einer Ausbeute von 60% verlief, wobei das Südfragment **65** im Überschuss eingesetzt wurde (Schema 23). In früheren Arbeiten von Frau Dr. Christine Jahns wurde außerdem der  $\alpha$ -Methylthioester synthetisiert und unter den gleichen Reaktionsbedingungen mit dem sekundären Amin umgesetzt. Dabei konnte jedoch keine Fragmentkupplung beobachtet werden.<sup>[41]</sup>



**Schema 23:** Verknüpfung von Nord- und Südfragment über eine Peptidkupplung.

Deshalb wurde anschließend die Malonyl-Einheit am Kohlenstoff C-17 durch Deprotonierung mit KHMDS und Umsatz mit Methyljodid methyliert. Mit dieser Methode konnte eine Ausbeute von 48% (70% brsm) nicht überschritten werden. Andere literaturbekannte Protokolle verwenden Kaliumcarbonat als Base bei der Methylierung solcher  $\beta$ -Ketocarbonylmotive, allerdings konnte unter diesen Bedingungen für das Substrat **66** kein Umsatz beobachtet werden.<sup>[42]</sup> Zum Abschluss der Synthese des linearen Vorläufers wurden alle drei Hydroxygruppen simultan mit HF-Pyridin-Komplex entschützt und der Methyl ester unter basischen Bedingungen verseift (Schema 24).



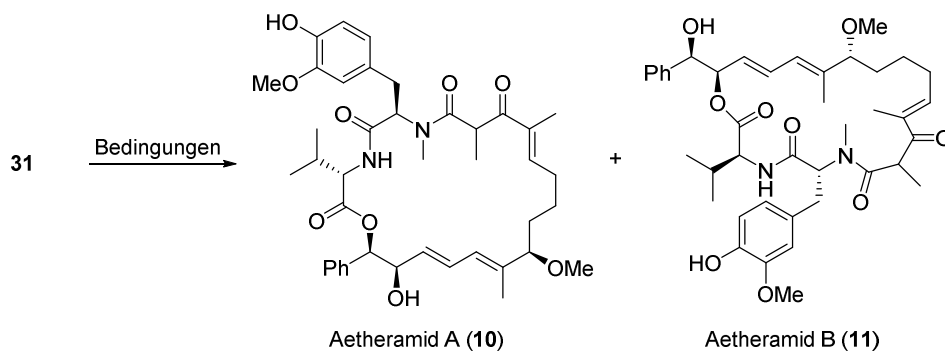
**Schema 24:** Synthese der Säure **31**.

Für die Spaltung des Methylesters **66** zur Säure wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht (Tabelle 3). Es wurde beobachtet, dass ein großer Überschuss an Lithiumhydroxid für die erfolgreiche Verseifung notwendig ist, geringere Mengen oder andere Reagenzien brachten entweder keinen Umsatz oder es wurden Zersetzungsprodukte isoliert.

**Tabelle 3:** Studien zur Verseifung von Methyl ester **66** zu Säure **31**.

Eintrag	LiOH [eq.]	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [eq.]	Zeit [h]	Temp.	Beobachtung
1	2.0	-	48	0–35 °C	kein Umsatz
2	5.0	-	48	0 °C–RT	nicht vollst.
3	4.0	8.0	24	0 °C–RT	kein Umsatz
4	10	-	16	0 °C–RT	Umsatz vollst.

Der erhaltene lineare Vorläufer **31** wurde unter verschiedenen Standardbedingungen in die Macrolactonisierung eingesetzt, allerdings führte keines der verwendeten Protokolle zur intramolekularen Cyclisierung (Tabelle 4).<sup>[43]</sup> Da keine Zersetzungsprodukte isoliert werden konnten, wird davon ausgegangen, dass die gebildeten Aktivester nicht reaktiv genug sind oder die gewünschte Esterbindung aus sterischen Gründen nicht ausgebildet werden kann.

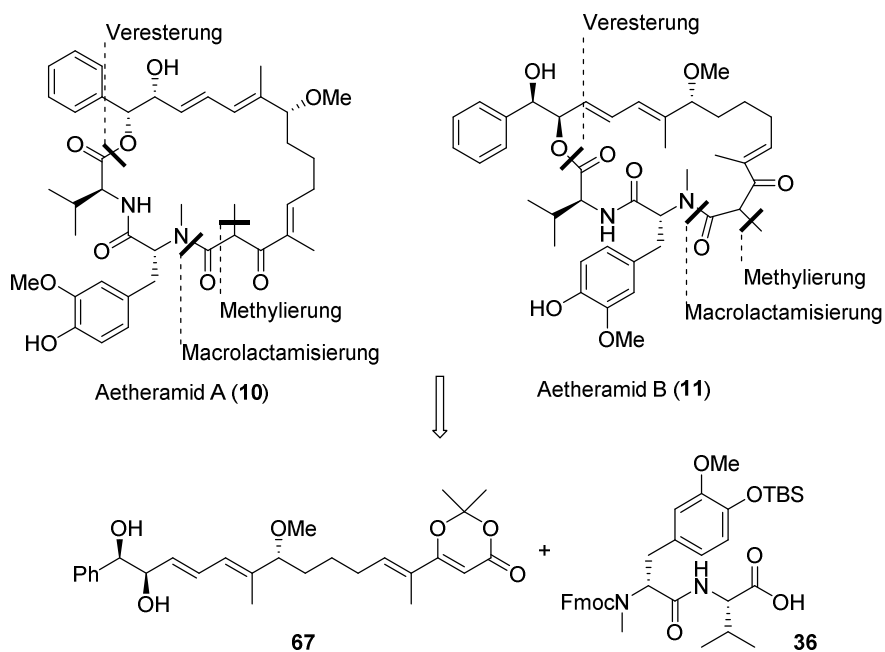
**Tabelle 4:** Studien zur Macrolactonisierung.

Eintrag	Reagenzien	LM (Konz.)	Zeit [h]	Temp.	Beobachtung
1	Yamaguchi Reagenz, NEt <sub>3</sub> , DMAP	Toluol (0.001 M)	24	90 °C	nur Anhydrid
2	MNBA, DMAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.002 M)	16	RT	keine Produktbildung
3	Mukaiyama Reagenz, NEt <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN (0.005 M)	5	RT	Zersetzung
4	DCC, DMAP, DMAP•HCl	CHCl <sub>3</sub> (0.005 M)	16	50 °C	Masse gefunden
5	T3P, DBU	CH <sub>3</sub> CN (0.003 M)	48	RT – 50 °C	keine Produktbildung
6	(Bu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Sn) <sub>2</sub> O	Toluol (0.002 M)	120	85 °C	keine Produktbildung
7	EDC•HCl	CHCl <sub>3</sub> (0.005 M)	16	50 °C	keine Produktbildung



### 3.5 Modifizierte Retrosynthese der Aetheramide A und B

Da der Ringschluss über den Ester mit keinem der verwendeten Protokolle möglich war, wurde als nächstes der retrosynthetische Ansatz über die Macrolactamisierung verfolgt. Die durch die Macrolactonisierung nicht zugängliche Bindungsknüpfung soll in diesem Fall bei der Fragmentkupplung erhalten werden. Die Cyclisierung soll ausgehend von einem Dioxinon über ein thermisch generiertes Acylketen verlaufen, das von einem intramolekularen Nucleophil abgefangen wird. Da die Methylgruppe in früheren Untersuchungen eine Ausbildung der Amidbindung verhindert hat, soll diese erst auf einer späteren Stufe eingeführt werden. Aus der gezeigten Retrosynthese ergeben sich die beiden modifizierten Fragmente **67** und **36**, wobei sich das neue Südfragment nur durch eine geschützte Aminfunktion vom vorherigen Molekül unterscheidet. Abhängig davon mit welcher Hydroxygruppe des Nordfragments es schließlich in der Veresterung reagiert, wird entweder der Vorläufer von Aetheramid A (**10**) oder B (**11**) erhalten (Schema 25).

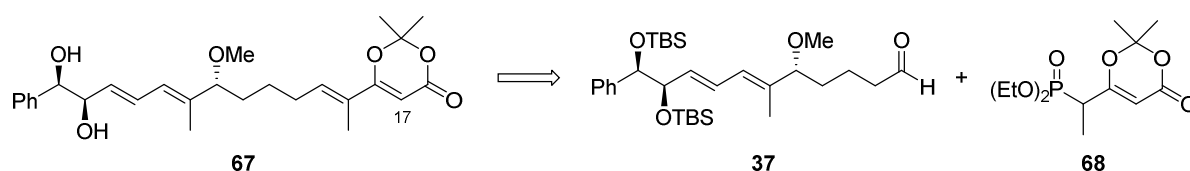


**Schema 25:** Modifizierte retrosynthetische Analyse der Aetheramide A (**10**) und B (**11**).

### 3.6 Synthese des modifizierten Nordfragments

#### 3.6.1 Retrosynthese des Nordfragments

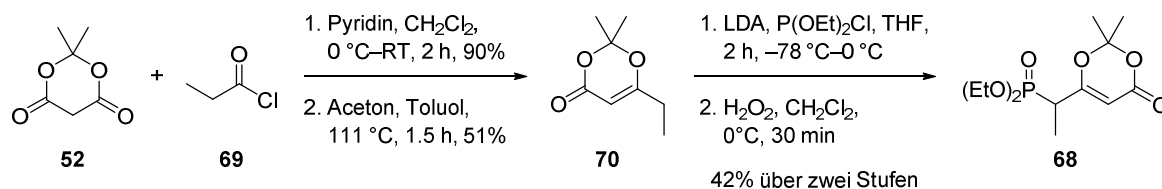
Das für die thermische Generierung des Acylketens notwendige Dioxinon sollte über eine HWE-Reaktion mit dem bereits bekannten Aldehyd **37** eingeführt werden. Da es kaum Literaturbeispiele für Macrolactamierungen mit methylierten Dioxinonen gibt und bereits in früheren Untersuchungen gezeigt wurde, dass die Amidbindung in Anwesenheit der Methylgruppe an C-17 nicht etabliert werden konnte, sollte das literaturbekannte Phosphonat **68** verwendet werden und die Methylierung auf späterer Stufe erfolgen (Schema 26).



Schema 26: Retrosynthetische Analyse des modifizierten Nordfragments **67**.

#### 3.6.2 Synthese des Dioxinon-Nordfragments

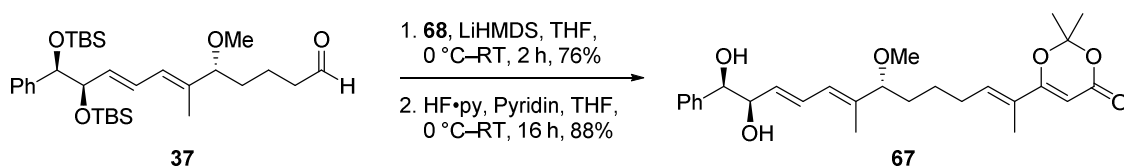
Die HWE-Reaktion für die Synthese des modifizierten Nordfragments sollte zwischen Aldehyd **37**, dessen Herstellung bereits in Kapitel 3.2.2 beschrieben wurde, und Phosphonat **68** erfolgen. Letzteres konnte in einer vier Stufen umfassenden Synthese ausgehend von Meldrumsäure (**52**) erhalten werden.<sup>[44]</sup>



Schema 27: Synthese des Phosphonats **68**.

Die Olefinierung wurde zunächst, wie von Pfaltz *et al.* beschrieben, mit LDA in Gegenwart von HMPA durchgeführt, wobei eine Ausbeute von 56% nicht überschritten werden konnte.<sup>[29]</sup> Unter Verwendung von LiHMDS als Base wurde die Ausbeute auf 76%

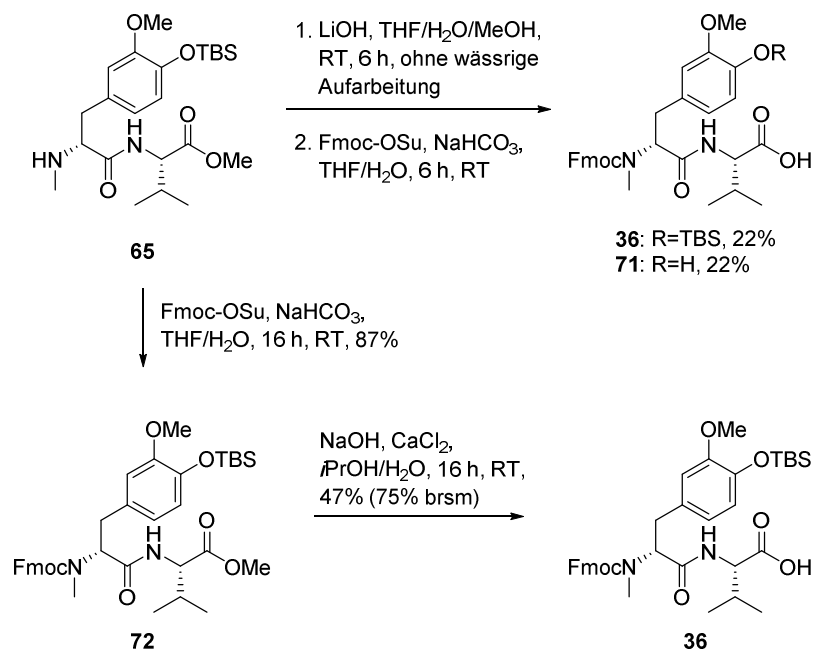
gesteigert.<sup>[45]</sup> Die Entschützung der TBS-Ether lieferte schließlich den Alkohol für die Veresterung der Fragmente in 88% Ausbeute (Schema 28).



**Schema 28:** Synthese des Dioxinon-Nordfragments **67**.

### 3.7 Synthese des modifizierten Südfragments

Die Säure für die geplante Veresterung der beiden Fragmente wurde ausgehend von der in Kapitel 3.3.2 beschriebenen Verbindung **65** synthetisiert. Um eine intramolekulare Cyclisierung dieses Reaktionspartners zu vermeiden, sollte die Aminfunktion geschützt werden. Da das Dioxinon Säure-labil ist und außerdem Doppelbindungen im Molekül enthalten sind, fiel die Wahl auf die Fmoc-Schutzgruppe. Diese wird unter basischen Bedingungen gespalten, sodass vor der Schützung zunächst der Methyl ester verseift werden sollte. Das dabei gebildete Dipeptid war zu polar und konnte nach der Aufarbeitung nicht aus der wässrigen Phase zurückgewonnen werden. Deshalb wurde das entsprechende Dipeptid direkt mit Fmoc-OSu und NaHCO<sub>3</sub> umgesetzt, das gewünschte Produkt **36** jedoch nur in 22% Ausbeute isoliert. Als Nebenreaktion trat zudem die Spaltung des Silyl ethers an der phenolischen Hydroxygruppe auf (Schema 29).



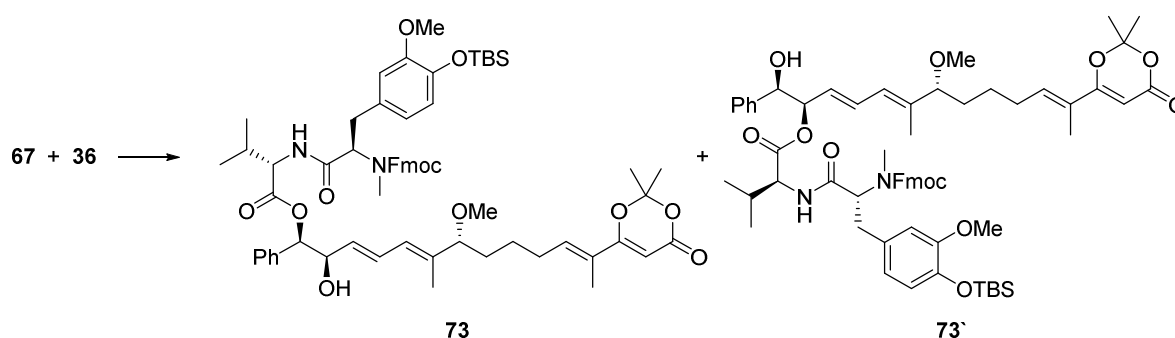
**Schema 29:** Synthese des modifizierten Südfragments **36**.

Die Gruppe von Pascal *et al.* beschrieb 1998 die Verseifung von Methylestern in Gegenwart einer Fmoc-Schutzgruppe in der Festphasensynthese.<sup>[46]</sup> Um die oben beschriebenen Probleme zu umgehen, wurden diese Bedingungen auf das Substrat **72** angewendet, welches durch Fmoc-Schützung von Verbindung **65** in sehr guter Ausbeute von 87% erhalten wurde. Mit Natriumhydroxid in Gegenwart von Calciumchlorid konnte die gewünschte Säure **36** nach 16 h mit einer Ausbeute von 47% erhalten werden. Bei längeren Reaktionszeiten wurde die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe beobachtet, sodass die Reaktion früher abgebrochen und das Startmaterial reisoliert wurde. Es wird angenommen, dass die Hydroxid-Ionen-Konzentration durch die Bildung von Calciumhydroxid stark herabgesetzt und deshalb die Reaktionsgeschwindigkeit der Fmoc-Spaltung, die eine  $\beta$ -Eliminierung beinhaltet, signifikant verringert wird.

### 3.8 Verknüpfung der Fragmente, Macrolactamisierung und Studien zur Methylierung

Für die Verknüpfung von nördlicher und südlicher Hemisphäre wurden verschiedene Reagenzien und Reaktionsbedingungen untersucht. Die Steglich-Veresterung unter Verwendung von DCC und 4-DMAP ergab die gewünschten Produkte **73** und **73'** in 36% Ausbeute.<sup>[47]</sup> Andere Protokolle (Tabelle 5) beispielsweise nach Yamaguchi,<sup>[26]</sup> Mukaiyama<sup>[25]</sup> oder Shiina,<sup>[27]</sup> lieferten entweder keinen Umsatz oder nur geringere Ausbeuten.

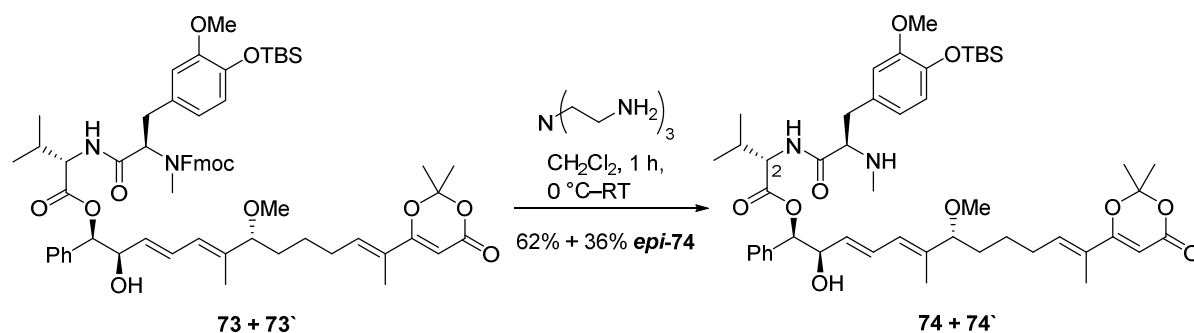
**Tabelle 5:** Studien zur Verknüpfung von Nordfragment **67** und Südfragment **36**.



Eintrag	Reagenzien [eq.]	LM	Zeit [h]	Temp	Ausbeute
1	DCC (1.5), DMAP (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	RT	36%
2	DCC (1.2), DMAP (0.2), DMAP•HCl (0.2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	0 °C – RT	25%
3	EDC (1.2), DMAP (0.2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	0 °C - RT	keine Produktbildung
4	EDC (1.25), HOBT (1.5), DiPEA (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	RT - 60 °C	keine Produktbildung
5	TCBC (1.1), NEt <sub>3</sub> (1.1), DMAP (0.3)	THF/Toluol	24	-78 °C - RT	keine Produktbildung
6	TCBC (1.1), NEt <sub>3</sub> (5.0), DMAP (2.5)	Toluol	24	0 °C - RT	Spuren (DC)
7	T3P (3.2), DiPEA (1.1)	CH <sub>3</sub> CN	24	0 °C - RT	keine Produktbildung
8	T3P (3.2), DBU (1.1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	0 °C – RT	6%
9	PyBroP <sup>®</sup> (1.5), DiPEA (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	RT	Spuren (DC)
10	Mukaiyama Reagenz (1.5), NEt <sub>3</sub> (2.0)	CH <sub>3</sub> CN	24	RT	keine Produktbildung

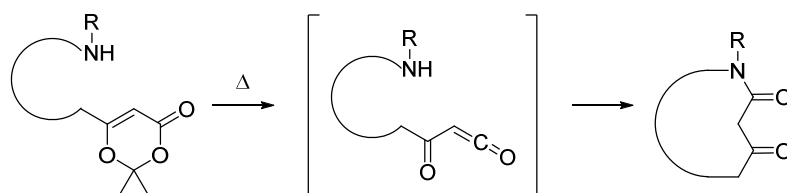
Zur Freisetzung des Nucleophils für die Cyclisierung wurde das sekundäre Amin entschützt, wobei mit der Mischung beider Aetheramid-Vorläufer aus der Veresterung weiter gearbeitet

wurde. Bei der Verwendung einer 5%igen Lösung von Piperidin in DMF konnten nach 30 min Reaktionszeit lediglich Zersetzungsprodukte isoliert werden. Erfolgreich war schließlich die Verwendung von Tris-(2-aminoethyl)amin in Dichlormethan, die das gewünschte Produkt **74** in 62% Ausbeute lieferte.<sup>[48]</sup> Allerdings wurden ebenfalls 36% eines Nebenproduktes isoliert, wobei die NMR-Analyse darauf hindeutet, dass es sich um die gleiche Verbindung handelt, die jedoch an der *iso*-Propylgruppe an C-2 epimerisiert ist (Schema 30).



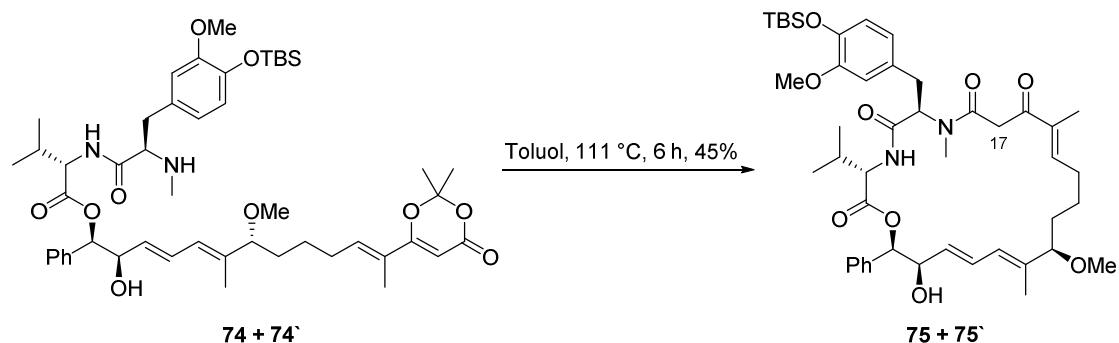
**Schema 30:** Fmoc-Entschützung von Verbindung **73** und **73'**.

Macrolactamierungen, wie in Schema 31 dargestellt, sind literaturbekannt und fanden bereits in verschiedenen Naturstoffsynthesen Anwendung. Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden meist in Toluol unter Rückfluss erhitzt, wodurch sich das Dioxinon unter Abspaltung von Aceton öffnet. Das entstehende Acylketen kann dann intramolekular von einem Amin nucleophil angegriffen werden. Wie bei Macrocyklisierungen üblich, wird auch bei diesen Reaktionen unter Hochverdünnung ( $c = 10^{-3}$  M) gearbeitet, um intermolekulare Nebenreaktionen zu vermeiden.<sup>[29], [49], [50]</sup>



**Schema 31:** Mechanismus der intramolekularen Macrolactamisierung.

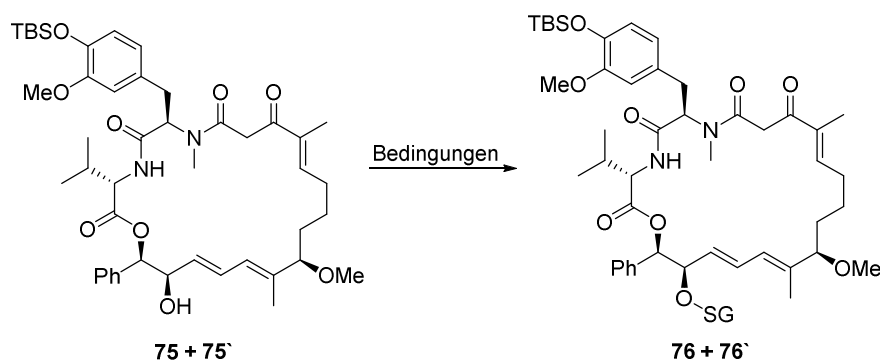
Auch der offenkettige Vorläufer **74** der Aetheramide wurde für 6 h in Toluol unter Rückfluss erhitzt und das cyclisierte Produkt konnte mit einer Ausbeute von 45% isoliert werden (Schema 32).



**Schema 32:** Intramolekulare Macrolactamisierung von Verbindung **74** und **74'**.

Um die Methylgruppe am Kohlenstoff C-17 einführen zu können, musste zunächst die jeweils freie Hydroxygruppe der Macrocyclen **75** und **75'** geschützt werden. Dazu wurden die in Tabelle 6 gezeigten Schutzgruppen (SG) und Reaktionsbedingungen getestet, allerdings konnte in keinem Fall das gewünschte Produkt isoliert werden.

**Tabelle 6:** Studien zur Schützung der Hydroxygruppe in Verbindung **75** und **75'**.

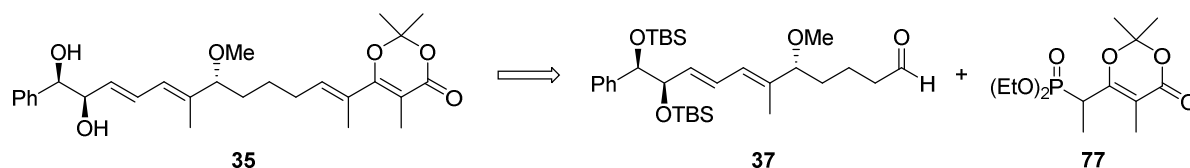


Eintrag	SG-X [eq.]	Base [eq.]	LM	Zeit [h]	Temp	Beobachtung
1	TESOTf (1.5)	2,6-Lutidin (3.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	0 °C – RT	kein Umsatz
2	TMSOTf (2.0)	2,6-Lutidin (4.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	72	0 °C – RT	kein Umsatz
3	SEMCl (20), TBAI (1.0)	D/PEA (40)	THF	19	0 – 50 °C	keine Produktbildung
4	SEMCl (1.1), TBAI (0.5)	D/PEA (1.5)	THF	16	0 – 50 °C	keine Produktbildung
5	Levulinsäure (2.0)	DCC (1.8) DMAP (0.12)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	RT	kein Umsatz

Es wurde ebenfalls getestet die Methylierung in Gegenwart der freien Hydroxygruppe durchzuführen. Bei Verwendung von Kaliumcarbonat als Base wurde dabei kein Umsatz beobachtet und mit LiHMDS fand ausschließlich die unerwünschte O-Methylierung statt.

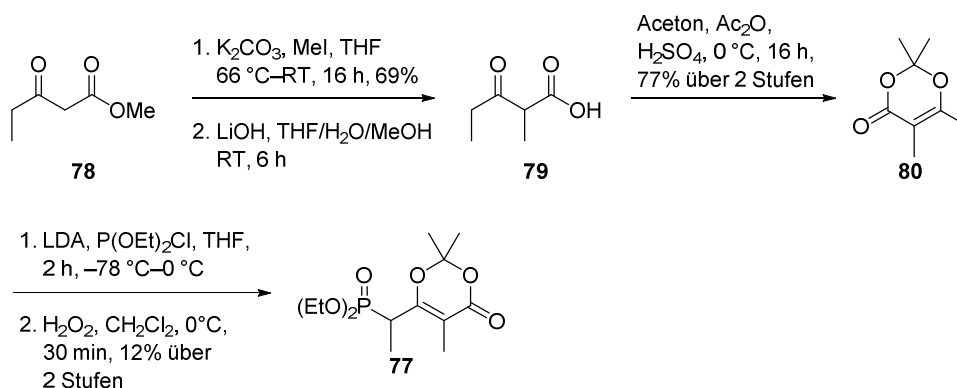
### 3.9 Synthese des Methyl-Dioxinon-Nordfragments

Da die  $\alpha$ -Methylierung des  $\beta$ -Ketoamids nach der Cyclisierung nicht möglich war, sollte die Methylgruppe bereits auf einer früheren Stufe im Nordfragment eingeführt werden. Für Macrolactamierungen mit Methyl-Dioxinonen gibt es kaum Literaturbeispiele, allerdings ist das Phosphonat **77**, um den entsprechenden Rest in die nördliche Hemisphäre einzubringen, bekannt (Schema 33).<sup>[45]</sup>



**Schema 33:** Retrosynthetische Analyse des Methyl-Dioxinon-Nordfragments **35**.

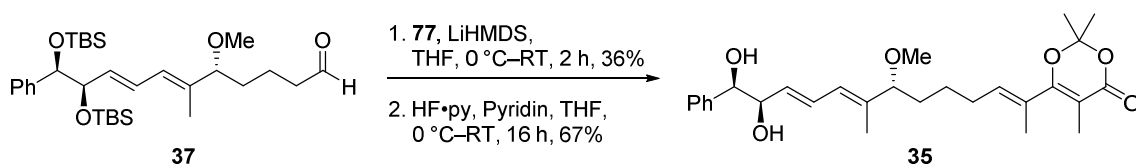
Die Synthese begann ausgehend von 3-Oxovaleriansäuremethylester (**78**), der in  $\alpha$ -Position methyliert und anschließend unter basischen Bedingungen verseift wurde. Unter Verwendung von Aceton und Schwefelsäure erfolgte die Acetalbildung und in zwei weiteren Schritten wurde das Phosphonat erhalten.<sup>[51], [45]</sup> Bereits die Synthese des Methyl-Dioxinons **77** erfolgte mit niedrigeren Ausbeuten und auch in den nachfolgenden Reaktionsschritten wurden drastische Reaktionsunterschiede im Vergleich zum nicht methylierten Dioxinon **68** beobachtet (Schema 34).



**Schema 34:** Synthese des Phosphonats **77**.



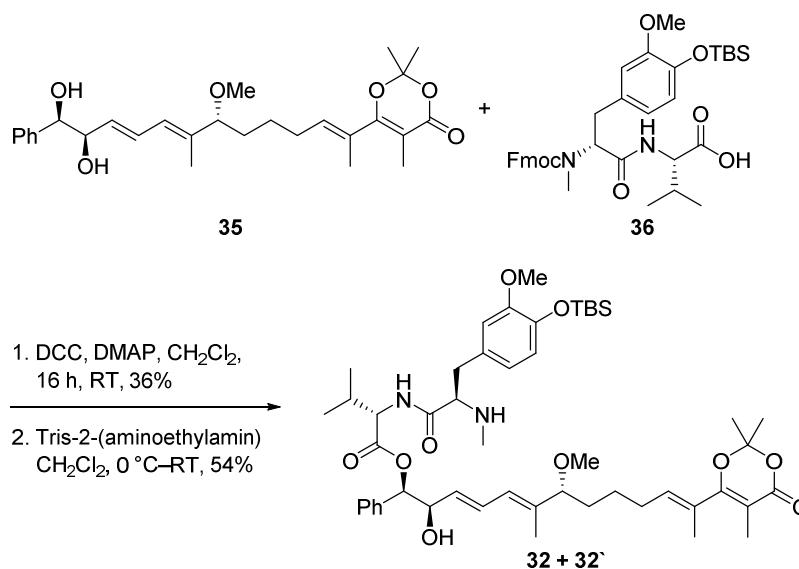
Mit Phosphonat **77** wurde über eine HWE Reaktion und anschließende Entschützung der Silylether mit HF-Pyridin-Komplex das Methyl-Nordfragment **35** erhalten (Schema 35).



**Schema 35:** Synthese des Methyl-Dioxinon-Nordfragments **35**.

### 3.10 Verknüpfung der Fragmente und Abschluss der Totalsynthese

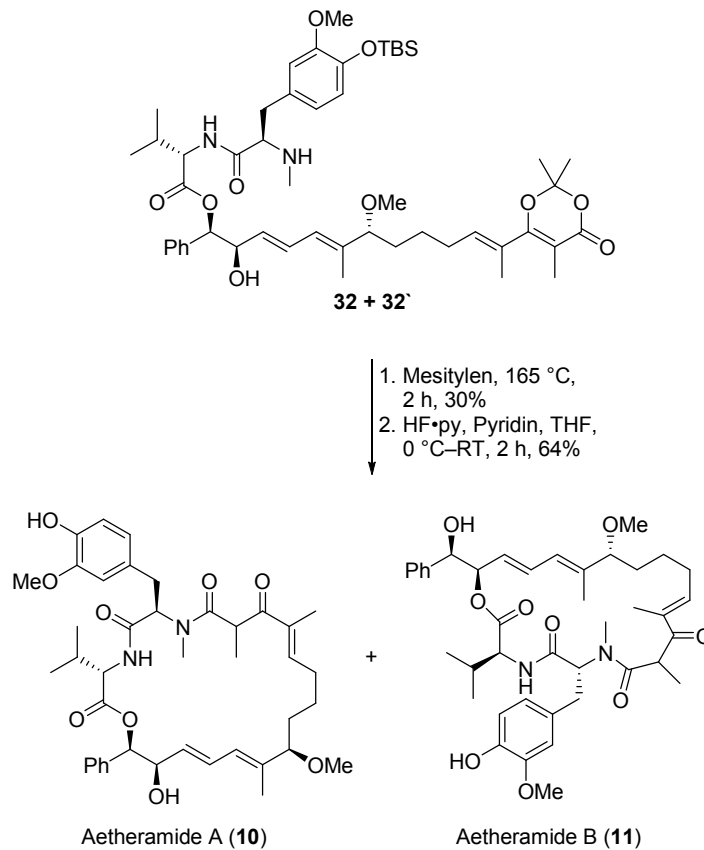
Das Methyl-Dioxinon enthaltende Nordfragment **35** wurde mit der Säure des Südfragments **36** verestert. Nach Spaltung der Fmoc-Schutzgruppe des Amins wurden beide Cyclisierungsvorläufer **32** und **32'** in 19% Ausbeute über zwei Stufen erhalten (Schema 36).



**Schema 36:** Verknüpfung der modifizierten Fragmente und Fmoc-Entschützung.

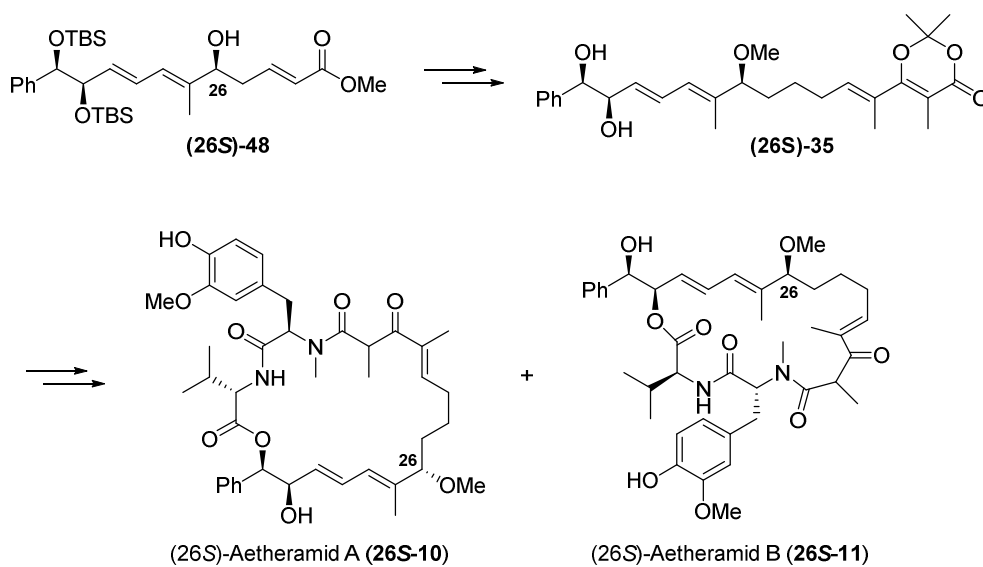
Für die Macrolactamisierung wurden zunächst, die an Verbindung **74** erfolgreich getesteten Reaktionsbedingungen, angewendet. Im Fall des Methyl-Dioxinons war es jedoch nicht ausreichend, die Verbindung **32** in Toluol unter Rückfluss zu erhitzen, um die Bildung des Acylketens zu bewirken, und das Startmaterial wurde reisoliert. Es zeigte sich, dass dafür wesentlich höhere Temperaturen notwendig sind. Der lineare Vorläufer wurde schließlich unter Hochverdünnung für 2 h in Mesitylen auf 165 °C erhitzt und das Cyclisierungsprodukt mit 30% Ausbeute erhalten. Diese konnte weder durch Variation der Temperatur oder Reaktionszeit verbessert werden. Die abschließende Spaltung des Silylethers der phenolischen Hydroxygruppe lieferte die Aetheramide A (**10**) und B (**11**), die mittels HPLC getrennt werden sollten (Schema 37).

Totalsynthese der Aetheramide A und B



**Schema 37:** Abschluss der Totalsynthese der Aetheramide A (**1**) und B (**2**).

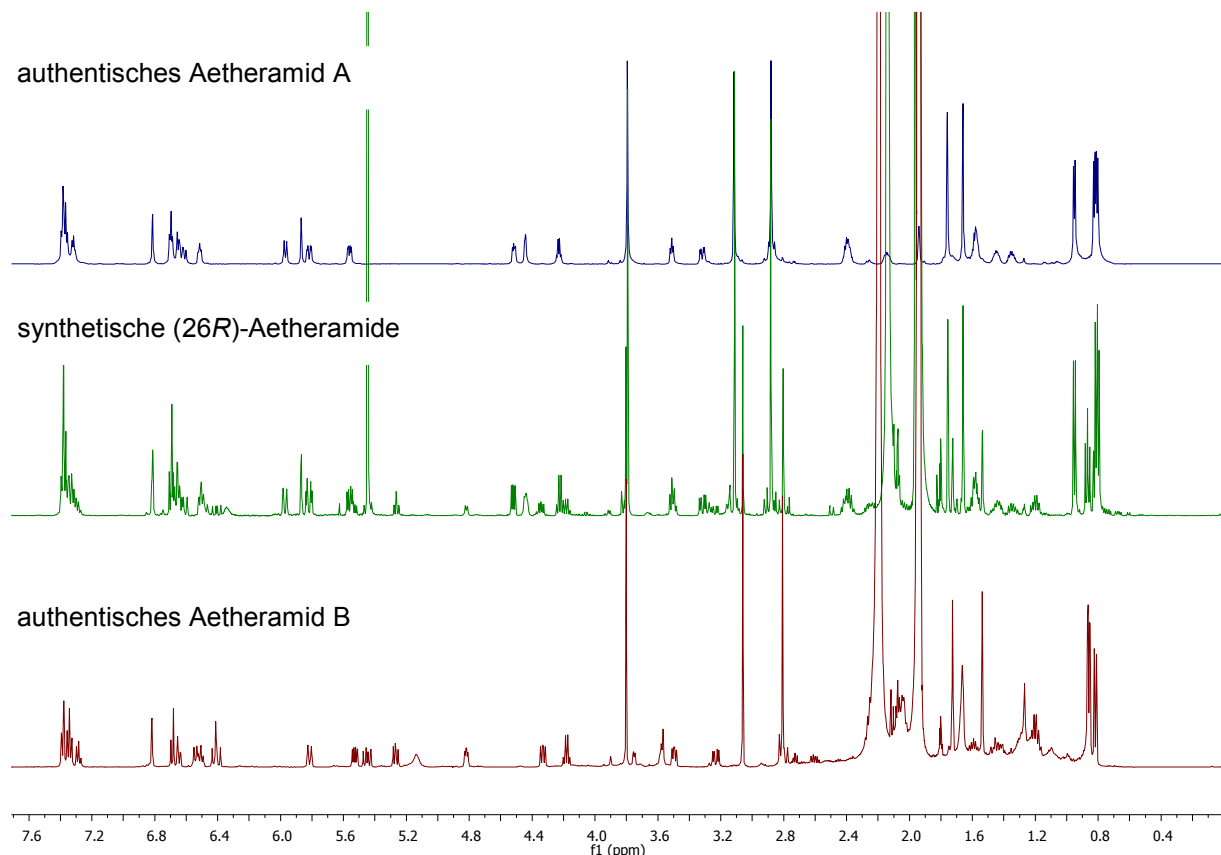
Über die in diesem Kapitel beschriebene Sequenz wurden ebenfalls die Aetheramide A und B mit der (*S*)-Konfiguration am Kohlenstoff C-26 hergestellt, um das Stereozentrum im authentischen Naturstoff eindeutig bestimmen zu können (Schema 38).



**Schema 38:** Totalsynthese der (*26S*)-Aetheramide.

### 3.11 HPLC Trennung der Aetheramide und NMR Analyse

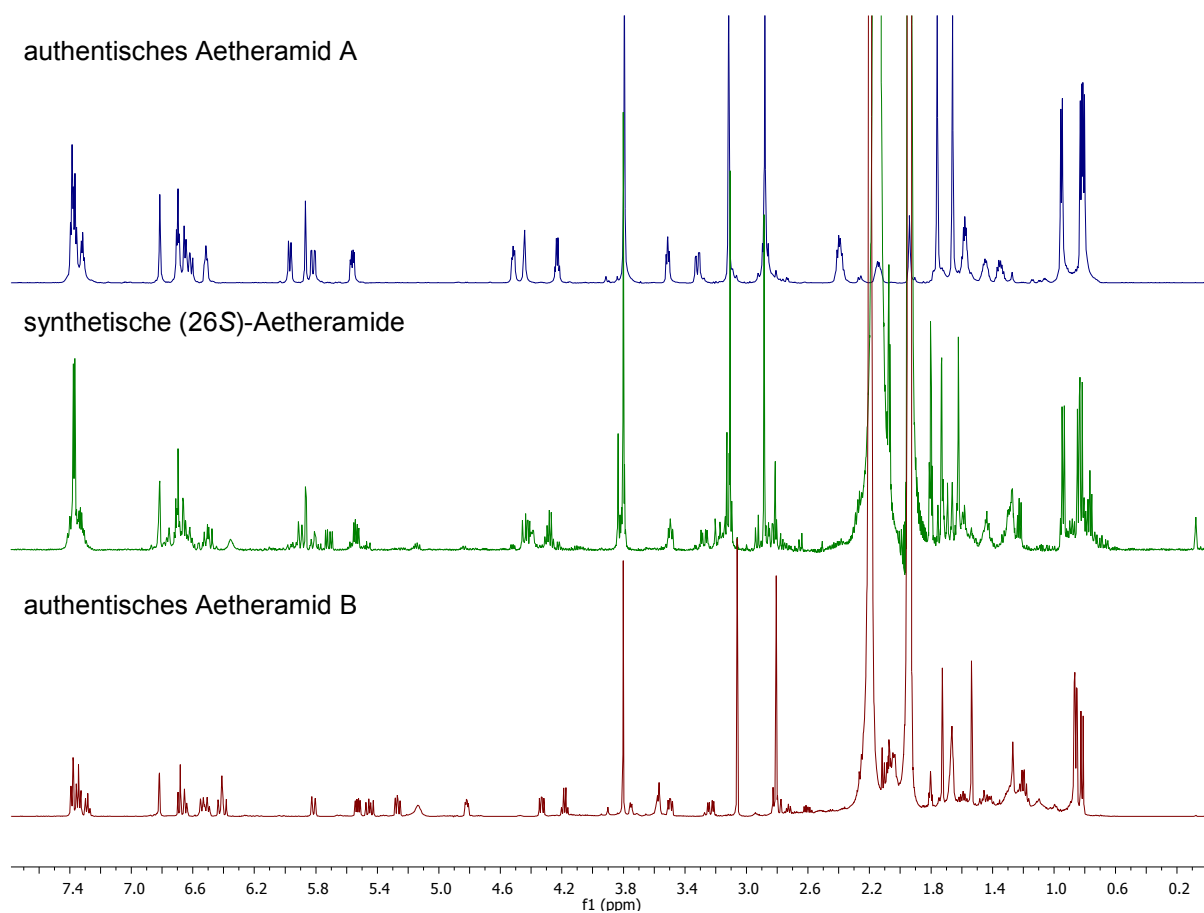
Nach säulenchromatographischer Reinigung sollten beide Aetheramide mittels HPLC getrennt werden. Die Verwendung einer C18-Umkehrphasensäule konnte die gewünschte Trennung nicht erzielen, es wurden jedoch andere Verunreinigungen entfernt, sodass ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Mischung beider Aetheramide aufgenommen werden konnte (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Vergleich der NMR-Spektren von authentischem Aetheramid A, den synthetischen (26R)-Aetheramiden und authentischem Aetheramid B.

Es ist bereits in diesen Spektren eindeutig zu erkennen, dass die chemischen Verschiebungen der synthetischen und der authentischen Proben identisch sind, was belegt, dass die Methoxygruppe an C-26 im Naturstoff (*R*)-konfiguriert vorliegt. Gestützt wird diese Aussage zusätzlich durch den Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der (26S)-Aetheramide mit dem authentischen Naturstoff, da sich die chemischen Verschiebungen der Signale hier eindeutig unterscheiden, vor allem in den Bereichen von  $\delta = 6.00\text{--}5.50$  ppm und  $\delta = 4.55\text{--}4.20$  ppm (Abbildung 7).

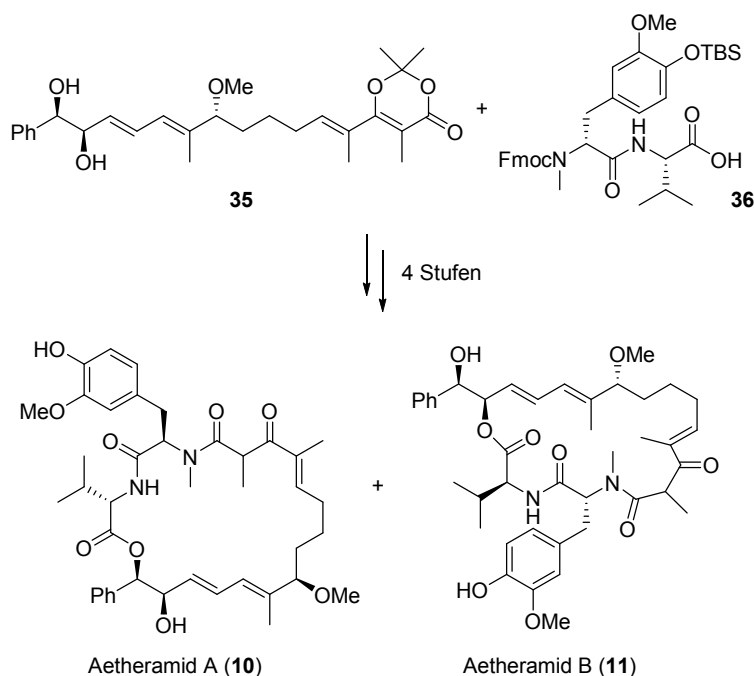
Totalsynthese der Aetheramide A und B



**Abbildung 7:** Vergleich der NMR-Spektren von authentischem Aetheramid A, den synthetischen (26S)-Aetheramiden und authentischem Aetheramid B.

## 4 Zusammenfassung

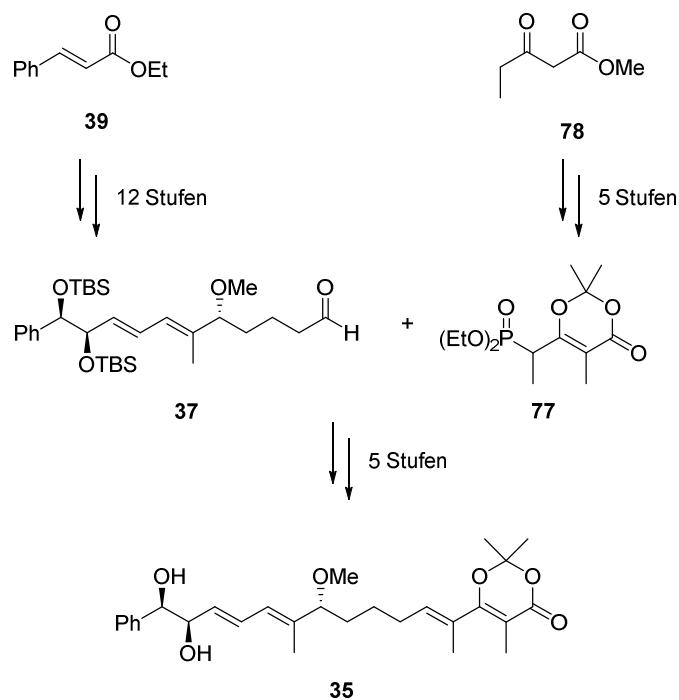
In dieser Dissertation wurde die erste erfolgreiche Totalsynthese der Aetheramide A und B erarbeitet. Nachdem der Zugang zu beiden Naturstoffen über eine Macrolactonisierung nicht möglich war, wurde der in Kapitel 3.5 beschriebene retrosynthetische Ansatz verfolgt. Das polyketidische Nordfragment wurde mit dem Südfragment, einem Dipeptid, in einer Steglich-Veresterung verknüpft, wodurch sowohl der Vorläufer für Aetheramid A (**10**) als auch für Aetheramid B (**11**) erhalten wurde. Die Macrolactamisierung gelang durch die intramolekulare Reaktion des sekundären Amins mit dem, aus einem Dioxinon, thermisch generierten Acylketen (Schema 39).



**Schema 39:** Synthese der Aetheramide A und B ausgehend von Nord- und Südfragment.

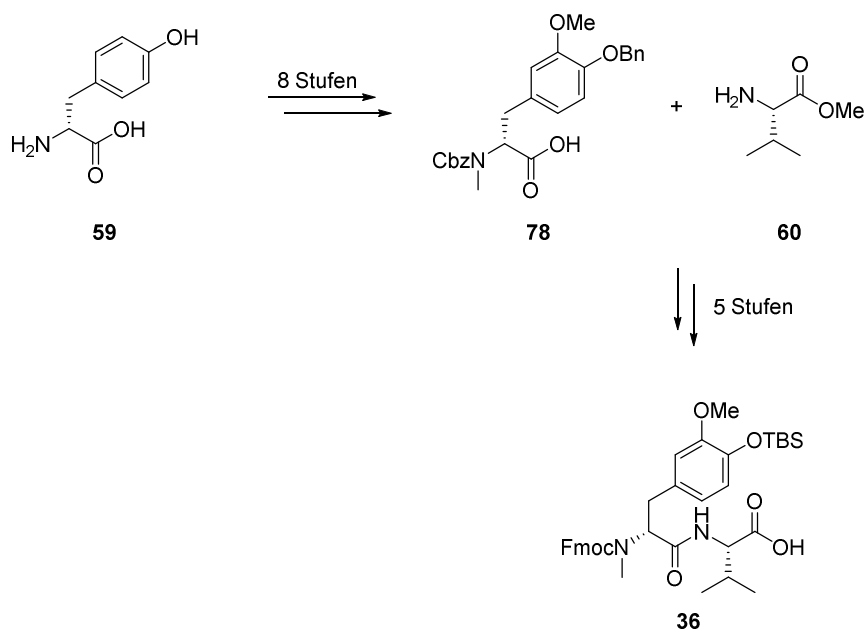
Die Synthese des Nordfragments **35** gelang mit einer längsten linearen Sequenz von 14 Stufen, wobei das für die Macrolactamisierung notwendige Dioxinon in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung eingeführt wurde. Die Synthese des entsprechenden Phosphonats erfolgte über fünf Stufen, ausgehend von kommerziell erhältlichem 3-Oxovaleriansäure-methylester (**78**). Den Schlüsselschritt in der Synthese des polyketidischen Fragments stellte die vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion dar, die den Aufbau des im Naturstoff unbekanntes Chiralitätszentrum an C-26 und damit die Synthese beider Diastereomere ermöglichte (Schema 40).

## Zusammenfassung



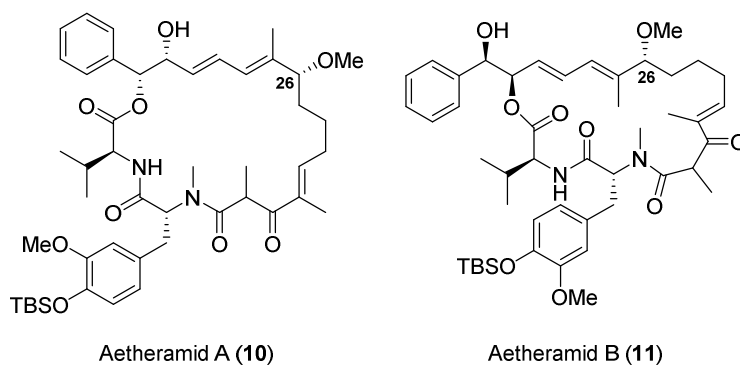
**Schema 40:** Synthese des Nordfragments **35**.

Das Südfragment wurde in einer längsten linearen Sequenz von 13 Stufen erhalten, wobei D-Tyrosin und L-Valin als Grundbausteine fungierten. Schlüsselschritte der Synthese waren eine Friedel-Crafts-Acylierung, eine Peptidkupplung, sowie die Verseifung eines Methylesters in Anwesenheit einer Fmoc-Schutzgruppe (Schema 41).



**Schema 41:** Synthese des Südfragments **36**.

Die Aetheramide A und B wurden, mit beiden möglichen Konfigurationen am Chiralitätszentrum C-26, in insgesamt 36 Syntheseschritten mit einer längsten linearen Sequenz von 18 Stufen erhalten. Durch den Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten der vorliegenden synthetischen Proben mit dem authentischen Naturstoff konnte bestimmt werden, dass die Methoxy-Gruppe (C-26) in den Aetheramiden (*R*)-konfiguriert vorliegt (Schema 42).



**Schema 42:** Aetheramid A (10) und B (11) mit totalsynthetisch bestimmter Konfiguration an C-26.



## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Alle sauerstoffempfindlichen Reaktionen wurden unter Schutzgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) durchgeführt. Sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden außerdem in evakuierten und ausgeheizten Glasgefäßen mit trockenen Lösungsmitteln durchgeführt. Die verwendeten Spritzen wurden vor Gebrauch mit Stickstoff gespült. Bei allen Reaktionen wurden Magnetrührer verwendet. Alle Reaktionstemperaturen, Raumtemperatur ausgenommen, wurden durch Badtemperaturen eingestellt.

**Lösungsmittel** wurden wie folgt verwendet:

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und destilliert. Tetrahydrofuran wurde über Natrium mit Benzophenon als Indikator unter Rückfluss erhitzt und destilliert. Große Mengen Dichlormethan und Tetrahydrofuran wurden dem Solvent Purification System MB SPS der Firma *Braun* entnommen, wobei Filter- und Trocknungsmaterialien den von *Braun* angegebenen Spezifikationen entsprechen. *N,N*-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Toluol, Methanol, Ethanol, Mesitylen, Nitrobenzol, Propionitril und Acetonitril wurden von *Acros Organics*<sup>®</sup> oder *Sigma Aldrich*<sup>®</sup> kommerziell erworben und wie erhalten eingesetzt.

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

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

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

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

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

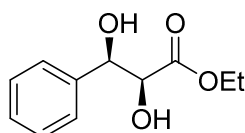
Die **hochaufgelösten Massenspektren (HRMS)** wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312, MAT 711 oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die **Elektronenspray-Massenspektren (ESI)** wurden mit dem Micromass LCT-Gerät der Firma *Waters* mit Lock-Spray-Einheit aufgenommen.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

Die **Drehwerte  $[\alpha]$**  wurden mit dem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Die Bestimmung erfolgte bei einer Temperatur von 20 °C und einer Wellenlänge  $\lambda = 589 \text{ nm}$ . Für die Messungen diente absolutes Chloroform oder Methanol der Firma *Acros Organics*<sup>®</sup> und eine 1 mL Quarzglaszelle. Die Drehwerte  $[\alpha]$  sind in Grad  $[\text{mL}/(\text{g}\cdot\text{dm})]$  und die Konzentrationen  $c$  in  $[\text{g}/100 \text{ mL}]$  angegeben.

## 5.2 Versuchsvorschriften

### 5.2.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.2.2

#### Diol **12**



**12**

$C_{11}H_{14}O_4$   
210.23 g/mol

Eine Lösung von AD-Mix- $\beta$  (21.0 g, 1.5 g/mmol) in *tert*-Butanol (70 mL) und Wasser (70 mL) wird 20 min bei RT gerührt und anschließend wird Methansulfonamid (2.66 g, 28.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Bei 0 °C wird Zimtsäureethylester (2.38 mL, 2.27 g, 14.0 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft, die Reaktionslösung anschließend auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Es wird Natriumthiosulfat (28.4 g) zugegeben und eine Stunde bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit KOH (2 M, 150 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (150 mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3/2) wird Diol **12** (1.66 g, 7.92 mmol, 57%) als farbloser Feststoff erhalten.

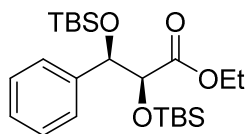
$R_f$  (PE/EtOAc 1/1) = 0.50;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.43 – 7.28 (m, 5 H), 4.99 (br. s, 1H), 4.34 (br. s, 1H), 4.25 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 172.7, 140.0, 128.4, 128.0, 126.3, 74.73, 74.58, 62.18, 14.07 ppm;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –23.5 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[30]</sup>

**TBS-Diol 40****40**

$C_{23}H_{42}O_4Si_2$   
438.75 g/mol

Zu einer Lösung des Diols **12** (1.05 g, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (100 mL) werden bei 0 °C nacheinander 2,6-Lutidin (3.48 mL, 3.21 g, 30.0 mmol, 6.0 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (3.44 mL, 3.96 g, 15.0 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Es wird gesättigte NaCl-Lsg. (80 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. TBS-Diol **40** (2.11 g, 4.80 mmol, 96%) wird nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10/1) als farbloses Öl erhalten.

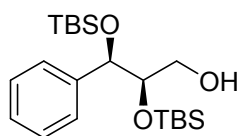
$R_f$  (PE/EtOAc 10/1) = 0.45;

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.47 – 7.11 (m, 5H), 4.94 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 4.17 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 4.12 – 3.85 (m, 2H), 1.11 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), –0.08 (s, 3H), –0.19 (s, 3H), –0.22 (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 171.8, 140.9, 127.7, 127.6, 127.3, 78.34, 77.14, 60.55, 25.75, 25.71, 18.25, 18.11, 13.92, –4.6, –5.02, –5.45, –5.50 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{23}H_{42}O_4Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 461.2519, gefunden: 461.2518;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –45.2 (c 0.75,  $CHCl_3$ ).

**Alkohol 82****82**

$C_{21}H_{40}O_3Si_2$   
396.71 g/mol

Zu einer Lösung des TBS-Diols **40** (1.32 g, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (30 mL) wird bei  $-78\text{ }^\circ C$  D/BAI-H (1 M in  $CH_2Cl_2$ , 7.50 mL, 7.50 mmol, 2.5 Äq.) über 5 min zugegeben und 2 h gerührt. Es wird Methanol (1.0 mL) und gesättigte Rochelle-Salz-Lsg. (40 mL) zugegeben und für 3 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 20/1) wird Alkohol **82** (729 mg, 1.84 mmol, 61%) als farbloser Feststoff erhalten.

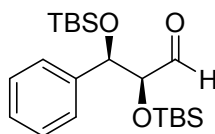
$R_f$  (PE/EtOAc 20/1) = 0.29;

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.43 – 7.20 (m, 5H), 4.80 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.89 (dt,  $J$  = 5.8, 4.9 Hz, 1H), 3.54 (ddd,  $J$  = 11.1, 5.8, 4.5 Hz, 1H), 3.26 (ddd,  $J$  = 11.1, 7.5, 4.8 Hz, 1H), 2.20 (dd,  $J$  = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.10 (s, 3H) ppm;

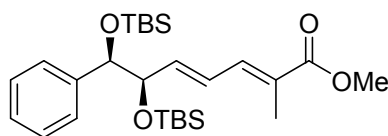
$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 140.4, 127.6, 127.3, 127.2, 76.81, 75.32, 63.55, 25.90, 25.87, 18.17, 18.13, -4.48, -4.76, -4.80, -4.98 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{21}H_{40}O_3Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 419.2414, gefunden: 419.2412;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -4.1 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

**Aldehyd 41****41** $C_{21}H_{38}O_3Si_2$   
394.70 g/mol

Zu einer Lösung des Alkohols **82** (248 mg, 624  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in DMSO (5 mL) wird bei RT IBX (350 mg, 1.25 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Die farblose Suspension wird 2 h gerührt, anschließend mit MTBE (20 mL) verdünnt und gesättigte wässrige  $NaHCO_3$ -Lsg. (20 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lsg. (20 mL), Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lsg. (20 mL) gewaschen. Es wird über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Aldehyd **41** wird als farbloser Feststoff erhalten und direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

**Ester 45****45**C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>

490.82

Zu einer Lösung des Phosphonats **44** (219 mg, 873  $\mu$ mol, 1.4 Äq.) in THF (2.5 mL) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 350  $\mu$ L, 873  $\mu$ mol, 1.4 eq) getropft und anschließend für 20 min bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und Aldehyd **41** in THF (5.0 mL) zugetropft. Nach 2 h wird gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 40/1) wird Ester **45** (185 mg, 378  $\mu$ mol, 87%, *E/Z* 4/1) als farbloses Öl erhalten.

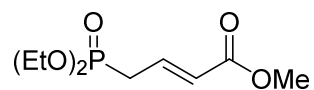
**R<sub>f</sub>** (PE/EtOAc 20/1) = 0.12;

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.29 – 7.21 (m, 5H), 7.10 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.36 (ddd, *J* = 15.2, 11.5, 1.4 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 15.2, 5.2 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H),  $-0.10$  (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 169.2, 141.1, 141.0, 138.1, 127.6, 127.4, 127.3, 126.3, 126.3, 78.09, 77.03, 51.91, 26.03, 25.99, 18.37, 18.32, 12.62,  $-4.53$ ,  $-4.61$ ,  $-4.64$ ,  $-4.70$  ppm;

**HRMS (ESI):** C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 513.2832, gefunden: 513.2835;

**[ $\alpha$ ]<sub>D<sup>20</sup></sub>**:  $-20.4$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**Phosphonat 43****43**C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>P  
236.20 g/mol

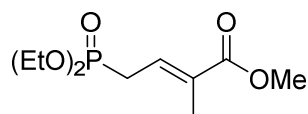
Methyl-*trans*-bromo-2-butenolat (5.00 mL, 7.49 g, 41.8 mmol, 1.0 Äq.) wird bei 120 °C zu Triethylphosphit (8.10 mL, 7.86 g, 47.3 mmol, 1.13 eq) gegeben und die Reaktionslösung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird auf RT abgekühlt und überschüssiges Triethylphosphit im Hochvakuum entfernt. Phosphonat **43** wird als gelbe Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 1/4) = 0.32;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.86 (td, *J* = 15.3, 7.9 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 15.6, 5.0 Hz, 1H), 4.18 – 3.99 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.73 (ddd, *J* = 23.0, 7.9, 1.4 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[31]</sup>



**Methyl-Phosphonat 44****44**

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>P  
250.23 g/mol

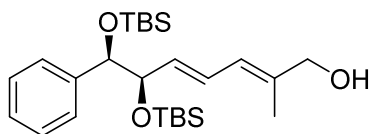
Zu einer Lösung von Phosphonat **43** (10.5 g, 41.8 mmol, 1.0 Äq.) in THF (200 mL) wird bei 0 °C LiHMDS (1 M in THF, 42.0 mL, 41.8 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 20 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Es wird Methyljodid (3.90 mL, 8.85 g, 62.7 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Lösung für weitere 2.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (80 mL), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 1/1 → 1/3) wird Methyl-Phosphonat **44** (4.29 g, 17.1 mmol, 41% über zwei Stufen) als gelbe Flüssigkeit erhalten. Eine zweite Fraktion wird als Mischung von Methyl-phosphonat **44** mit Phosphonat **43** (2.53 g, **44/43** 6/1) erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 1/4) = 0.26;

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

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[31]</sup>

## Alkohol 83

**83**

C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>  
462.81 g/mol

Zu einer Lösung des Esters **45** (969 mg, 1.97 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) wird bei -78 °C DiBAL-H (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5.30 mL, 5.30 mmol, 2.7 Äq.) getropft und für 2 h gerührt. Anschließend werden Methanol (1 mL) und gesättigte Rochelle-Salz-Lsg. (30 mL) zugegeben und die Lösung weitere 3 h gerührt bis zwei klare Phasen vorliegen. Diese werden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (25 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 15/1) wird Alkohol **83** (812 mg, 1.75 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

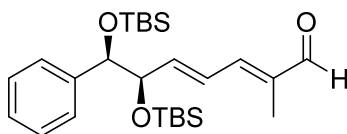
R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 5/1) = 0.14;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.31 – 7.16 (m, 5H), 6.26 (ddd, *J* = 15.2, 11.0, 1.3 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 15.2, 5.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.70 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.13 (s, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 141.5, 136.3, 133.2, 127.7, 127.3, 127.1, 126.7, 124.8, 78.32, 77.45, 68.69, 26.08, 26.02, 18.38, 18.34, 14.11, -4.39, -4.60, -4.64 ppm;

HRMS (ESI): C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 485.2883, gefunden: 485.2883;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -37.3 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**Aldehyd 38****38**

$C_{26}H_{44}O_4Si_2$   
460.81 g/mol

Zu einer Lösung des Alkohols **83** (292 mg, 632  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (25 mL) wird bei RT  $MnO_2$  (1.04 g, 12.0 mmol, 20 Äq.) gegeben und für 16 h gerührt. Es wird über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **38** (285 mg, 618  $\mu$ mol, 98%) wird als farbloser Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

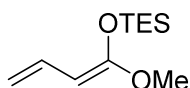
$R_f$  (PE/EtOAc 10/1) = 0.38;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 9.41 (s, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 5H), 6.77 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 6.53 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.4, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (dd,  $J$  = 15.2, 5.0 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 1.75 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), –0.10 (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 195.2, 148.1, 143.4, 140.6, 137.1, 127.4, 127.3, 127.3, 125.8, 77.84, 76.75, 25.87, 25.84, 18.23, 18.18, 9.28, –4.73, –4.75, –4.79, –4.88 ppm.

**HRMS (ESI):**  $C_{26}H_{44}O_3Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 483.2727, gefunden: 483.2727;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –41.7 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

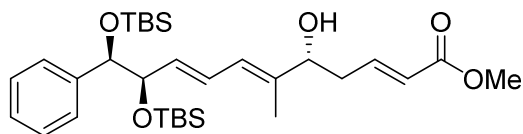
**TES-Ketenacetal 47b****47b**

$C_{11}H_{22}O_2Si$   
214.38 g/mol

Zu einer Lösung von Di-*iso*-propylamin (4.40 mL, 32.2 mmol, 1.3 Äq.) in THF (50 mL) wird bei 0 °C *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 11.9 mL, 29.8 mmol, 1.2 Äq.) getropft. Nach 15 min wird auf –78 °C gekühlt und DMPU (4.70 mL, 37.2 mmol, 1.5 Äq.) zugetroffen. Die Reaktionslösung wird 15 min gerührt, es wird Methylcrotonat (2.50 mL, 24.8 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und nach weiteren 15 min Triethylsilylchlorid (5.40 mL, 32.2 mmol, 1.3 Äq.) in THF (5.0 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 20 min bei –78 °C und weitere 1.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wird in PE aufgenommen und abdekantiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Ketenacetal **47b** (4.24 g, 21.4 mmol, 86%) nach Destillation (10 mbar, 63 °C) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 6.54 (dt,  $J$  = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J$  = 17.2, 2.1 Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J$  = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 0.98 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H), 0.70 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6H) ppm;

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 158.9, 132.6, 106.7, 79.95, 54.93, 6.69, 5.39 ppm.

**Alkohol (R)-48****(R)-48**

$C_{31}H_{52}O_5Si_2$   
560.91 g/mol

Zu einer Suspension von *N*-Ts-L-Tryptophan (71.7 mg, 200  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (1 mL) wird bei RT Dichlorphenylboran (26.0  $\mu$ L, 200  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) getropft und die orange Lösung 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt und der braune Rückstand in Propionitril (1 mL) aufgenommen. Bei  $-78$  °C werden anschließend Aldehyd **38** (92.2 mg, 200  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) und nach 5 min Ketenacetal **47b** (119 mg, 600  $\mu$ mol, 3.0 Äq.) zugegeben. Nach 1 h wird ein Gemisch von THF/ $H_2O$ /2N HCl (5.0 mL/1.0 mL/0.2 mL) zugegeben und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Es wird gesättigte wässrige  $NaHCO_3$ -Lsg. (10 mL) zugegeben, mit EtOAc (10 mL) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10/1) wird Alkohol (**R**)-**48** (88.8 mg, 158  $\mu$ mol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

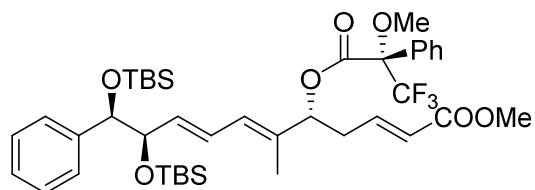
$R_f$  (PE/EtOAc 5/1) = 0.41;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.26 – 7.17 (m, 5H), 6.91 (dt,  $J$  = 15.6, 7.3 Hz, 1H), 6.22 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.0, 1.4 Hz, 1H), 5.95 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 5.89 (dt,  $J$  = 15.6, 1.4 Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J$  = 15.2, 5.7 Hz, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.51 – 2.37 (m, 2H), 1.66 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H),  $-0.03$  (s, 3H),  $-0.13$  (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 166.7, 145.2, 141.3, 137.3, 133.9, 127.6, 127.2, 127.0, 126.3, 125.6, 123.2, 78.12, 77.14, 75.95, 51.46, 38.04, 25.93, 25.87, 18.23, 18.20, 12.04,  $-4.58$ ,  $-4.75$ ,  $-4.77$ ,  $-4.81$  ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{31}H_{52}O_5Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 583.3251, gefunden: 583.3253;

$[\alpha]_{589}^{20}$ :  $-31.4$  (c 0.6,  $CHCl_3$ ).

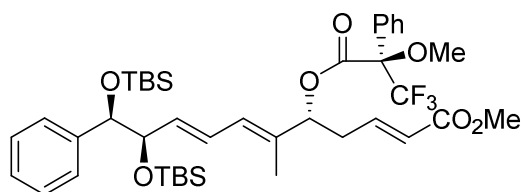
**(S)-Mosher Ester 84****84**

C<sub>41</sub>H<sub>59</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>  
777.08 g/mol

Zu einer Lösung von Alkohol **(R)-48** (21.9 mg, 39.0  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) werden bei RT nacheinander NEt<sub>3</sub> (43.3  $\mu$ L, 31.6 mg, 312  $\mu$ mol, 8.0 Äq.), 4-DMAP (6.67 mg, 54.6  $\mu$ mol, 1.4 Äq.) und (*R*)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluormethylphenylelessigsäurechlorid (29.2  $\mu$ L, 39.4 mg, 0.156 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 h bei RT gerührt und dann mit EtOAc (5 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit wässriger gesättigter NaHSO<sub>4</sub>-Lsg (5 mL), wässriger 2 M NaOH (5 mL), gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (5 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10/1) wird (*S*)-Mosher Ester **84** (24.7 mg, 31.8  $\mu$ mol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 8/1) = 0.31;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.26 – 7.17 (m, 5H), 6.81 (dt,  $J$  = 15.5, 7.2 Hz, 1H), 6.15 (ddd,  $J$  = 15.1, 11.0, 1.4 Hz, 1H), 5.99 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 5.88 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 5.56 (dd,  $J$  = 15.1, 5.4 Hz, 1H), 5.44 (dd,  $J$  = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J$  = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H), 2.71 – 2.47 (m, 2H), 1.49 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), –0.02 (s, 3H), –0.12 (s, 3H) ppm.

**(R)-Mosher Ester 85****85**

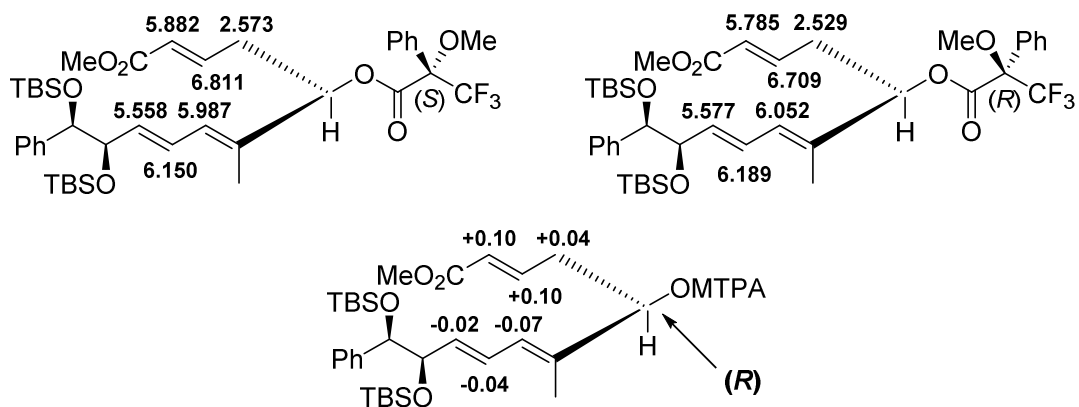
C<sub>41</sub>H<sub>59</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>  
777.08 g/mol

Zu einer Lösung von Alkohol **(R)-48** (21.9 mg, 39.0  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) werden bei RT nacheinander NEt<sub>3</sub> (43.3  $\mu$ L, 31.6 mg, 312  $\mu$ mol, 8.0 Äq.), 4-DMAP (6.67 mg, 54.6  $\mu$ mol, 1.4 Äq.) und (S)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluormethylphenylelessigsäurechlorid (29.2  $\mu$ L, 39.4 mg, 0.156 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 h bei RT gerührt und dann mit EtOAc (5 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit wässriger gesättigter NaHSO<sub>4</sub>-Lsg (5 mL), wässriger 2 M NaOH (5 mL), gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (5 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10/1) wird (R)-Mosher Ester **85** (25.8 mg, 33.2  $\mu$ mol, 85%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 8/1) = 0.31;

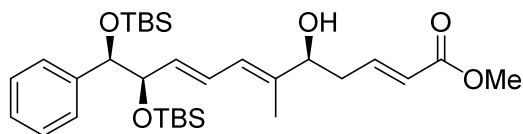
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 5H), 6.71 (dt, J = 15.5, 7.3 Hz, 1H), 6.19 (ddd, J = 15.1, 11.0, 1.4 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 15.1, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.33 – 4.27 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.65 – 2.44 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), –0.02 (s, 3H), –0.13 (s, 3H) ppm.

Bestimmung der absoluten Stereochemie von Alkohol (**R**)-**48**



Zur Bestimmung der absoluten Stereochemie von Alkohol **48** wurden die (*S*)- und (*R*)-Mosher Ester **84** und **85** hergestellt. Der Unterschied der chemischen Verschiebungen im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum stimmt mit der (*R*)-Konfiguration des Stereozentrums überein.



**Alkohol (S)-48****(S)-48**

$C_{31}H_{52}O_5Si_2$   
560.91 g/mol

Zu einer Suspension von *N*-Ts-D-Tryptophan (91.4 mg, 255  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) wird bei RT Dichlorphenylboran (33.0  $\mu$ L, 255  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) getropft und die orange Lösung 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt und der braune Rückstand in Propionitril (2 mL) aufgenommen. Bei  $-78$  °C werden anschließend Aldehyd **38** (118 mg, 255  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) und nach 5 min Ketenacetal **47b** (109 mg, 510  $\mu$ mol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach 3 h wird ein Gemisch von THF/ $H_2O$ /2N HCl (5.0 mL/1.0 mL/0.2 mL) zugegeben und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Es wird gesättigte wässrige  $NaHCO_3$ -Lsg. (10 mL) zugegeben, mit EtOAc (10 mL) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10/1) wird Alkohol **(S)-48** (49.7 mg, 88.6  $\mu$ mol, 35%) als farbloses Öl erhalten.

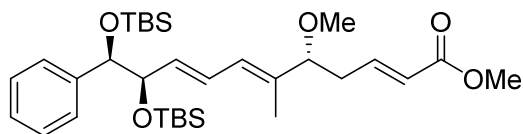
$R_f$  (PE/EtOAc 5/1) = 0.41;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.26 – 7.17 (m, 5H), 6.97 – 6.87 (m, 1H), 6.21 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.0, 1.4 Hz, 1H), 5.95 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 5.89 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J$  = 15.2, 5.7 Hz, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 1H), 4.15 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H),  $-0.03$  (s, 3H),  $-0.13$  (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 166.8, 145.4, 141.4, 137.5, 134.1, 127.7, 127.3, 127.1, 126.4, 125.7, 123.3, 78.27, 77.34, 76.00, 51.61, 38.19, 26.08, 26.02, 18.39, 18.35, 12.32,  $-4.43$ ,  $-4.60$ ,  $-4.65$  ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{31}H_{52}O_5Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 583.3251, gefunden: 583.3246;

$[\alpha]_{589}^{20}$ :  $-16.1$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

**Ester (R)-49****(R)-49**C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>

574.94 g/mol

Meerweinsalz (1.34 g, 9.30 mmol, 6.2 Äq.) und Protonenschwamm (2.49 g, 11.6 mmol, 7.7 Äq.) werden in der Glovebox abgewogen, anschließend in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) gelöst und es wird Alkohol **(R)-48** (840 mg, 1.50 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bei RT zugetropft. Die Reaktionslösung wird 16 h gerührt und schließlich gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) zugegeben. Die organische Phase wird mit 1 M NaHSO<sub>4</sub>-Lsg (3 x 30 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10/1) wird Ester **(R)-49** (748 mg, 1.30 mmol, 87%) als gelbes Öl erhalten.

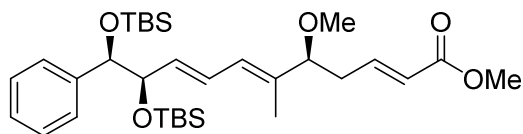
**R<sub>f</sub>** (PE/EtOAc 8/1) = 0.66;

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.33 – 7.17 (m, 5H), 6.90 (dt, *J* = 15.5, 7.2 Hz, 1H), 6.24 (ddd, *J* = 15.2, 11.0, 1.3 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 18.3, 13.5 Hz, 2H), 5.50 (dd, *J* = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 7.7, 5.6 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.57 – 2.28 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), –0.01 (s, 3H), –0.03 (s, 3H), –0.12 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 167.0, 145.8, 141.5, 135.0, 133.9, 128.1, 127.7, 127.3, 127.1, 126.4, 122.7, 85.69, 78.32, 77.31, 56.14, 51.55, 37.09, 26.08, 26.01, 18.38, 18.35, 11.17, –4.44, –4.59, –4.64, –4.67 ppm;

**HRMS (ESI):** C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 597.3408, gefunden: 597.3408;

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** –35.0 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

**Ester (S)-49****(S)-49**

$C_{32}H_{54}O_5Si_2$   
574.94 g/mol

Meerweinsalz (1.31 g, 8.88 mmol, 6.2 Äq.) und Protonenschwamm (2.36 g, 11.0 mmol, 7.7 Äq.) werden in der Glovebox abgewogen, anschließend in  $CH_2Cl_2$  (60 mL) gelöst und es wird Alkohol **(S)-48** (804 mg, 1.43 mmol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (20 mL) bei RT zugetropft. Die Reaktionslösung wird 16 h gerührt und schließlich gesättigte wässrige  $NaHCO_3$ -Lsg. (10 mL) zugegeben. Die organische Phase wird mit 1 M  $NaHSO_4$ -Lsg (3 x 30 mL) und gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lsg. (30 mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10/1) wird Ester **(S)-49** (453 mg, 788  $\mu$ mol, 55%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 8/1) = 0.66;

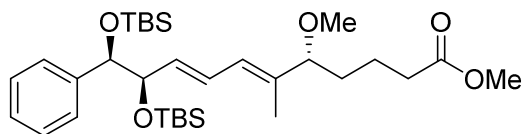
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.29 – 7.17 (m, 5H), 6.95 – 6.84 (m, 1H), 6.24 (dd,  $J$  = 14.7, 11.4 Hz, 1H), 5.89 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 5.85 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 5.49 (dd,  $J$  = 15.2, 5.5 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.56 – 2.29 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), –0.02 (s, 3H), –0.03 (s, 3H), –0.13 (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 167.0, 145.9, 141.5, 134.9, 133.9, 128.0, 127.7, 127.3, 127.1, 126.3, 122.7, 85.64, 78.25, 77.26, 56.14, 51.54, 37.08, 26.07, 26.00, 18.37, 18.34, 11.18, –4.48, –4.61, –4.67, –4.68.

ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{32}H_{54}O_5Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 597.3408, gefunden: 597.3408;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –21.4 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

**Ester (R)-51****(R)-51**

$C_{32}H_{56}O_5Si_2$   
576.96 g/mol

Zu einer Lösung des konjugierten Esters **(R)-49** (456 mg, 794  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in Ethanol (20 mL) wird bei 0 °C  $CuCl_2$  (534 mg, 3.97 mmol, 5.0 Äq.) gegeben, die Reaktionslösung wird 5 min gerührt und anschließend wird Natriumborhydrid (300 mg, 7.94 mmol, 10 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Suspension wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt, es wird eine zweite Portion Natriumborhydrid (150 mg, 3.97 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von pH7-Pufferlösung (15 mL) und  $CH_2Cl_2$  (15 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 12/1) wird Ester **(R)-51** (342 mg, 593  $\mu$ mol, 75%) als gelbes Öl erhalten.

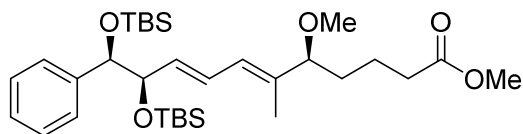
$R_f$  (PE/EtOAc 8/1) = 0.66;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.31 – 7.16 (m, 5H), 6.25 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.0, 1.3 Hz, 1H), 5.86 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 5.47 (dd,  $J$  = 15.3, 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.42 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 1.70 – 1.43 (m, 4H), 1.55 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), –0.01 (s, 3H), –0.03 (s, 3H), –0.13 (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 174.1, 141.6, 135.9, 133.3, 127.7, 127.3, 127.1, 126.6, 86.93, 78.35, 77.36, 56.01, 51.60, 34.06, 33.18, 26.08, 26.01, 21.54, 18.38, 18.35, 10.99, –4.44, –4.59, –4.65, –4.67 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{32}H_{56}O_5Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 599.3564, gefunden: 599.3551;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –19.8 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

**Ester (S)-51****(S)-51**

$C_{32}H_{56}O_5Si_2$   
576.96 g/mol

Zu einer Lösung des konjugierten Esters **(S)-49** (545 mg, 948  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in Ethanol (24 mL) wird bei 0 °C  $CuCl_2$  (637 mg, 4.74 mmol, 5.0 Äq.) gegeben, die Reaktionslösung wird 5 min gerührt und anschließend wird Natriumborhydrid (359 mg, 9.48 mmol, 10 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Suspension wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt, es wird eine zweite Portion Natriumborhydrid (179 mg, 4.74 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von pH7-Pufferlösung (20 mL) und  $CH_2Cl_2$  (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 12/1) wird Ester **(S)-51** (398 mg, 690  $\mu$ mol, 73%) als gelbes Öl erhalten.

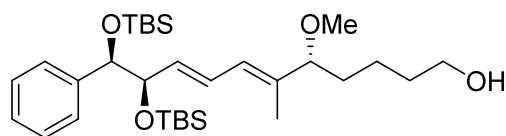
$R_f$  (PE/EtOAc 8/1) = 0.66;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.26 – 7.17 (m, 5H), 6.25 (ddd,  $J$  = 15.3, 11.0, 1.3 Hz, 1H), 5.86 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J$  = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 1.72 – 1.43 (m, 4H), 1.55 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), –0.02 (s, 3H), –0.03 (s, 3H), –0.13 (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 174.1, 141.6, 135.9, 133.3, 127.7, 127.7, 127.3, 127.1, 126.6, 86.91, 78.31, 77.34, 56.03, 51.62, 34.07, 33.20, 26.08, 26.01, 21.55, 18.38, 18.36, 10.99, –4.44, –4.59, –4.67 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{32}H_{56}O_5Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 599.3564, gefunden: 599.3556;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –33.7 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

**Alkohol (R)-86****(R)-86**

$C_{31}H_{56}O_4Si_2$   
548.94 g/mol

Zu einer Lösung des Esters **(R)-51** (684 mg, 1.19 mmol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (20 mL) wird bei  $-78\text{ }^\circ C$  D/BAI-H (1 M in  $CH_2Cl_2$ , 3.0 mL, 2.96 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach weiteren 20 min bei  $0\text{ }^\circ C$  wird Methanol (3 mL) zugegeben, die Lösung wird auf RT erwärmt und auf gesättigte wässrige Rochelle-Salz-Lsg. gegeben (50 mL) und für 16 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (30 mL), über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5/1) wird Alkohol **(R)-86** (455 mg, 829  $\mu mol$ , 70%) als farbloses Öl erhalten.

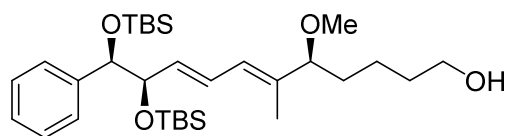
$R_f$  (PE/EtOAc 5/1) = 0.23;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.30 – 7.16 (m, 5H), 6.25 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.0, 1.4 Hz, 1H), 5.86 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 5.47 (dd,  $J$  = 15.3, 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.63 (td,  $J$  = 6.6, 2.3 Hz, 2H), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.66 – 1.23 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H),  $-0.02$  (s, 3H),  $-0.03$  (s, 3H),  $-0.13$  (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  141.6, 136.2, 133.2, 127.7, 127.6, 127.3, 127.1, 126.6, 87.33, 78.32, 77.37, 63.03, 56.03, 33.45, 32.78, 26.09, 26.01, 22.22, 18.38, 18.36, 11.00,  $-4.43$ ,  $-4.59$ ,  $-4.65$ ,  $-4.66$  ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{31}H_{56}O_4Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 571.3615, gefunden: 571.3615;

$[\alpha]_{589}^{20}$ :  $-17.9$  (c 2.0,  $CHCl_3$ ).

Alkohol (**S**)-86**(S)-86**

$C_{31}H_{56}O_4Si_2$   
548.94 g/mol

Zu einer Lösung des Esters (**S**)-51 (398 mg, 689  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (10 mL) wird bei  $-78\text{ }^\circ C$  DIBAL-H (1 M in  $CH_2Cl_2$ , 690  $\mu$ L, 2.96 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach weiteren 20 min bei  $0\text{ }^\circ C$  wird Methanol (3 mL) zugegeben, die Lösung wird auf RT erwärmt und auf gesättigte wässrige Rochelle-Salz-Lsg. gegeben (50 mL) und für 16 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (30 mL), über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5/1) wird Alkohol (**S**)-86 (206 mg, 375  $\mu$ mol, 54%) als farbloses Öl erhalten.

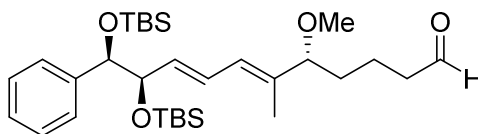
$R_f$  (PE/EtOAc 5/1) = 0.23;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.26 – 7.18 (m, 5H), 6.30 – 6.20 (m, 1H), 5.87 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J$  = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 1.72 – 1.44 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.13 (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 202.6, 141.6, 135.8, 133.4, 127.7, 127.3, 127.1, 126.5, 86.89, 78.29, 77.32, 56.04, 43.86, 33.22, 26.09, 26.02, 18.76, 18.38, 18.36, -4.44, -4.58, -4.66, -4.67 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{31}H_{56}O_4Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 571.3615, gefunden: 571.3615;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : -34.2 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

**Aldehyd (R)-37****(R)-37**

$C_{31}H_{54}O_4Si_2$   
546.93 g/mol

Zu Alkohol **(R)-86** (200 mg, 364  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in DMSO (4.7 mL) wird bei RT IBX (255 mg, 910  $\mu$ mol, 2.5 Äq.) gegeben und die Lösung 2 h gerührt. Anschließend wird mit MTBE (10 mL) verdünnt und gesättigte wässrige  $NaHCO_3$ -Lsg. (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase nacheinander mit gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lsg., Wasser und gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lsg. (je 5 mL) gewaschen, anschließend über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 8/1) wird Aldehyd **(R)-37** (181 mg, 331  $\mu$ mol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 8/1) = 0.43;

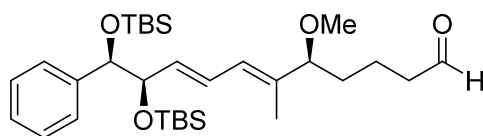
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 9.74 (s, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 5H), 6.25 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.0, 1.5 Hz, 1H), 5.87 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J$  = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 3.45 – 3.38 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 1.72 – 1.43 (m, 4H), 1.55 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), –0.01 (s, 3H), –0.03 (s, 3H), –0.13 (s, 3H) ppm.

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 202.6, 141.6, 135.8, 133.4, 127.7, 127.7, 127.3, 127.1, 126.5, 86.91, 78.32, 77.34, 56.03, 43.84, 33.19, 26.09, 26.01, 18.77, 18.38, 18.36, 11.04, –4.43, –4.59, –4.64, –4.66 ppm.

**HRMS (ESI):**  $C_{31}H_{54}O_4Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 569.3458, gefunden: 569.3456;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –20.6 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).



Aldehyd (**S**)-37**(S)**-37

$C_{31}H_{54}O_4Si_2$   
546.93 g/mol

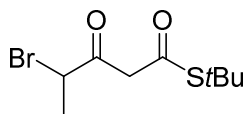
Zu Alkohol (**S**)-86 (206 mg, 375  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in DMSO (4.0 mL) wird bei RT IBX (262 mg, 937  $\mu$ mol, 2.5 Äq.) gegeben und die Lösung 2 h gerührt. Anschließend wird mit MTBE (10 mL) verdünnt und gesättigte wässrige  $NaHCO_3$ -Lsg. (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase nacheinander mit gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lsg., Wasser und gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lsg. (je 5 mL) gewaschen, anschließend über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd (**S**)-37 (188 mg, 344  $\mu$ mol, 92%) wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

$R_f$  (PE/EtOAc 8/1) = 0.43;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 9.75 (s, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 5H), 6.25 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.0, 1.4 Hz, 1H), 5.87 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J$  = 15.3, 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 1.72 – 1.44 (m, 4H), 1.55 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), –0.02 (s, 3H), –0.03 (s, 3H), –0.13 (s, 3H) ppm.

**HRMS (ESI):**  $C_{31}H_{54}O_4Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 569.3458, gefunden: 569.3456.

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –31.5 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

**Bromid 54****54**C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub>S

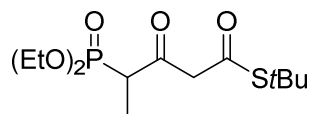
267.18 g/mol

Zu einer Lösung von Meldrumsäure (1.98 g, 13.7 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) wird bei 0 °C Pyridin (2.04 mL, 2.00 g, 24.7 mmol, 1.8 Äq.) getropft und die Reaktionslösung für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird vorsichtig 2-Brompropionsäurebromid (1.50 mL, 3.09 g, 13.8 mmol, 1.01 Äq.) zugetropft. Die Lösung wird für eine weitere Stunde gerührt und dann auf wässrige HBr-Lösung (2 M, 100 mL) gegossen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Benzol (100 mL) aufgenommen und die Reaktionslösung für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O 20/1) wird Bromid **54** (2.69 g, 10.1 mmol, 74%) als rosa Öl erhalten, dass in einem 1:1-Verhältnis von Keto- zu Enolform vorliegt, wobei die spektroskopischen Daten für die Ketoform angegeben sind.

R<sub>f</sub> (PE/Et<sub>2</sub>O 10/1) = 0.62;

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.60 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[39]</sup>

**Phosphonat 55****55**

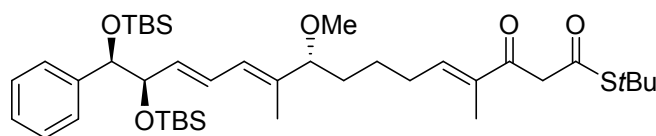
$C_{13}H_{25}O_5PS$   
324.37 g/mol

Zu einer Suspension von Natrium (65.8 mg, 2.9 mmol, 1.3 Äq.) in THF (4.5 mL) wird vorsichtig Diethylphosphit (340  $\mu$ L, 364 mg, 2.6 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 4 h bei RT gerührt bis das Natrium vollständig gelöst ist. Parallel wird bei  $-30$  C zu einer Suspension von NaH (96.8 mg, 2.4 mmol, 1.1 Äq.) in THF (1.5 mL) eine Lösung von Bromid **54** (600 mg, 2.2 mmol, 1.0 Äq.) in THF (3.0 mL) getropft. Anschließend wird die Natriumdiethylphosphit-Lösung zugetropft, die Reaktionslösung auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird gesättigte wässrige  $NH_4Cl$ -Lsg. zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $Et_2O$  (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (10 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lsg (10 mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 1/1) wird Phosphonat **55** (352 mg, 1.1 mmol, 50%) als rosa Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 1/1) = 0.38;

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 4.25 – 3.98 (m, 5H), 3.74 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 3.64 – 3.34 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.40 – 1.21 (m, 9H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[39]</sup>

Thioester **58****58**C<sub>40</sub>H<sub>68</sub>O<sub>5</sub>SSi<sub>2</sub>

717.21 g/mol

Zu einer Lösung des Phosphonats **55** (260 mg, 801  $\mu$ mol, 2.2 Äq.) in THF (3.5 mL) wird bei -78 °C KHMDS (2.39 mL, 0.7 M in THF, 1.67 mmol, 4.6 Äq.) zugegeben und 20 min gerührt. Dann wird eine Lösung des Aldehyds (199 mg, 364  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in THF (3.5 mL) zugegeben, nach weiteren 20 min auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg (10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10/1) wird Thioester **58** (149 mg, 208  $\mu$ mol, 57%) als rosa Öl, das in der Keto- und Enolform mit einem Verhältnis von 1/1.4 vorliegt, wobei die spektroskopischen Daten für die Mischung beider Formen angegeben sind.

**R<sub>f</sub>** (PE/EtOAc 10/1) = 0.43;

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.98 (s, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 10H), 6.68 – 6.54 (m, 2H), 6.33 – 6.23 (m, 2H), 5.91 – 5.85 (m, 2H), 5.54 – 5.50 (m, 2H), 5.48 (dd, *J* = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 2.24 – 2.15 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.68 – 1.25 (m, 12H), 1.48 (s, 9H), 0.92 (s, 18H), 0.90 (s, 18H), 0.06 (s, 6H), 0.03 – -0.01 (m, 12H), -0.11 (s, 6H) ppm;

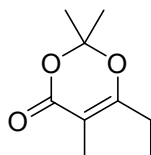
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 145.7, 141.6, 137.5, 136.0, 135.9, 133.3, 133.2, 127.7, 127.3, 127.1, 126.6, 126.5, 97.50, 87.15, 87.04, 78.30, 77.35, 56.05, 53.89, 33.49, 33.42, 30.34, 29.86, 29.80, 29.36, 28.76, 26.09, 26.02, 25.36, 25.04, 18.39, 18.36, 12.26, 11.51, 11.05, 10.97, -4.42, -4.58, -4.66 ppm;

**HRMS (ESI)**: C<sub>40</sub>H<sub>68</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 739.4224, gefunden: 739.4225;

**[ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>20</sup>**: -22.3 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

## 5.2.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.9

### Methyl-Dioxinon **80**



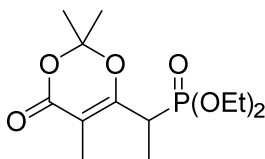
**80**  
 $C_9H_{14}O_3$   
170.21 g/mol

Zu einer Lösung von 2-Methyl-3-oxopentansäure (903 mg, 6.94 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (2 mL) wird bei 0 °C  $Ac_2O$  (1.3 mL, 1.40 g, 13.8 mmol, 2.0 Äq.) und  $H_2SO_4$  (73  $\mu$ L, 134 mg, 1.37 mmol, 0.2 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung wird für 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lsg. beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lsg. gewaschen (30 mL), über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 7/1) wird Methyl-Dioxinon **80** (911 mg, 5.36 mmol, 77%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 2/1) = 0.60;

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 2.29 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.11 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[51]</sup>

**Methyl-Phosphonat 77****77**

$C_{13}H_{23}O_6P$   
306.29 g/mol

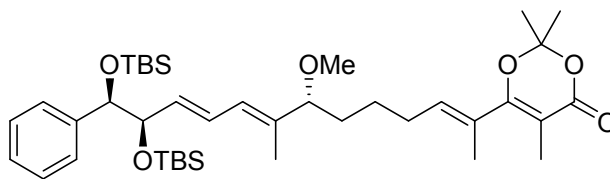
Zu einer Lösung von Methyl-Dioxinon **80** (997 mg, 5.86 mmol, 1.0 Äq.) in THF (47 mL) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  LiHMDS (1 M Lsg. in THF, 12.3 mL, 12.3 mmol, 2.1 Äq.) gegeben und 40 min gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und via Transferkanüle zu einer Lösung von Diethylchlorophosphit (1.68 mL, 1.83 g, 11.7 mmol, 2.0 eq) in THF (55 mL) bei  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gegeben. Die Reaktion wird 4 h bei dieser Temperatur gerührt und schließlich durch Zugabe gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (20 mL), über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (55 mL) gelöst und bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird vorsichtig  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%ige wässrige Lsg., 2.8 mL) zugetropft. Die Reaktion wird 30 min gerührt und schließlich durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (50 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (20 mL), über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 1/1  $\rightarrow$  1/3) wird Methyl-Phosphonat **77** (278 mg, 0.913 mmol, 16%) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 1/3) = 0.20;

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.18 (dq,  $J$  = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 3.24 (dq,  $J$  = 23.0, 7.2 Hz, 1H), 1.91 (d,  $J$  = 3.4 Hz, H), 1.72 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.37 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[45]</sup>

**Methyl-Dioxinon (*R*)-87****(*R*)-87**

$C_{40}H_{66}O_6Si_2$   
699.13 g/mol

Zu einer Lösung von Phosphonat **77** (186 mg, 607  $\mu$ mol, 1.4 Äq.) in THF (6 mL) wird bei 0 °C LiHMDS (1 M Lsg. in THF, 610  $\mu$ L, 607  $\mu$ mol, 1.4 Äq.) gegeben und für 20 min gerührt. Dann wird eine Lösung von Aldehyd (**R**)-**37** (237 mg, 434  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in THF (6 mL) zugegeben und für 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe gesättigter wässriger  $NH_4Cl$ -Lsg. (20 mL) beendet, die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (20 mL), über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10/1) wird Methyl-Dioxinon (**R**)-**87** (111 mg, 0.158 mmol, 36%) als farbloses Öl erhalten.

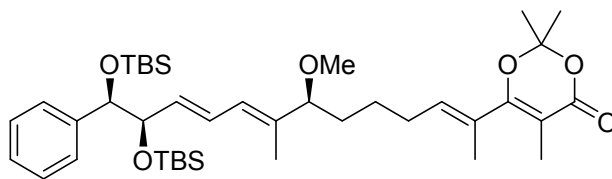
$R_f$  (PE/EtOAc 8/1) = 0.34;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.28 – 7.16 (m, 5H), 6.25 (ddd,  $J$  = 15.3, 11.0, 1.4 Hz, 1H), 5.86 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 5.75 (td,  $J$  = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J$  = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.30 – 4.26 (m, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.37 – 1.23 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), –0.02 (s, 3H), –0.03 (s, 3H), –0.13 (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 164.37, 164.01, 141.58, 137.88, 135.94, 133.29, 128.22, 127.76, 127.69, 127.28, 127.06, 126.55, 104.77, 99.96, 87.12, 78.27, 77.32, 56.04, 33.44, 28.30, 26.08, 26.01, 25.15, 25.11, 18.38, 18.35, 14.08, 12.02, 10.94, –4.45, –4.59, –4.65, –4.67 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{40}H_{66}O_6Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 721.4296, gefunden: 721.4296;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –21.4 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

**Methyl-Dioxinon (S)-87****(S)-87**

$C_{40}H_{66}O_6Si_2$   
699.13 g/mol

Zu einer Lösung von Phosphonat **77** (147 mg, 481  $\mu$ mol, 1.4 Äq.) in THF (6 mL) wird bei 0 °C LiHMDS (1 M Lsg. in THF, 481  $\mu$ L, 481  $\mu$ mol, 1.4 Äq.) gegeben und für 20 min gerührt. Dann wird eine Lösung von Aldehyd **(S)-37** (188 mg, 344  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in THF (6 mL) zugegeben und für 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe gesättigter wässriger  $NH_4Cl$ -Lsg. (20 mL) beendet, die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (20 mL), über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10/1) wird Methyl-Dioxinon **(S)-87** (86.0 mg, 123  $\mu$ mol, 36%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 8/1) = 0.34;

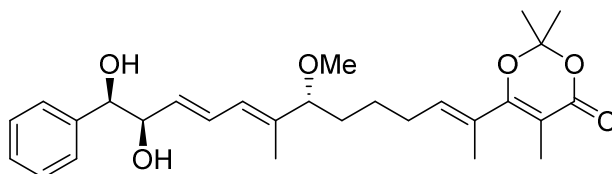
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.28 – 7.17 (m, 5H), 7.28 – 6.22 (m, 1H), 5.86 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 5.75 (td,  $J$  = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 5.47 (dd,  $J$  = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.30 – 4.26 (m, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.53 – 1.39 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), –0.02 (s, 3H), –0.03 (s, 3H), –0.13 (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 164.4, 164.0, 141.6, 137.9, 135.9, 133.3, 128.2, 127.7, 127.3, 127.1, 126.6, 104.8, 99.96, 87.07, 78.27, 77.31, 56.05, 33.45, 28.30, 26.08, 26.01, 25.26, 25.15, 25.12, 18.38, 18.35, 14.08, 12.02, 10.97, –4.46, –4.59, –4.66, –4.68 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{40}H_{66}O_6Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 721.4296, gefunden: 721.4296;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –39.6 (c 0.6,  $CHCl_3$ ).



**Nordfragment (R)-35**

**(R)-35**  
 $C_{28}H_{38}O_6$   
 470.27 g/mol

Zu einer Lösung von Dioxinon **(R)-87** (77.3 mg, 111  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in THF (12 mL) wird bei 0 °C Pyridin (12 mL) gefolgt von HF•py (8.0 mL) gegeben. Nach 20 min wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und 22 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lsg. (40 mL) bei 0 °C beendet, die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit pH7 Puffer (15 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen (20 mL), über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2/1) wird Nordfragment **(R)-35** (38.0 mg, 80.7  $\mu$ mol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

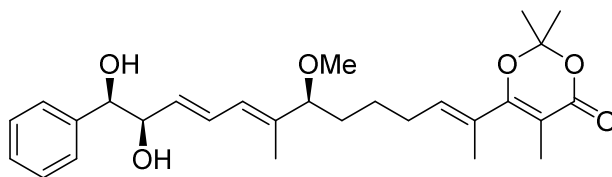
$R_f$  (PE/EtOAc 1/1) = 0.24;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.36 – 7.27 (m, 5H), 6.45 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.0, 1.3 Hz, 1H), 5.89 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 5.77 – 5.70 (m, 1H), 5.55 (dd,  $J$  = 15.3, 5.8 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.53 – 1.28 (m, 4H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 164.4, 164.0, 140.4, 138.3, 137.8, 131.0, 128.6, 128.3, 128.0, 127.1, 126.9, 104.8, 99.96, 86.98, 77.80, 76.66, 56.19, 33.53, 28.29, 25.25, 25.15, 25.11, 14.08, 12.04, 11.32 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{28}H_{38}O_6Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 493.2566, gefunden: 493.2567;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +43.2 (c 0.8,  $CHCl_3$ ).

**Nordfragment (S)-35**

**(S)-35**  
 $C_{28}H_{38}O_6$   
 470.27 g/mol

Zu einer Lösung von Dioxinon **(S)-87** (86.0 mg, 123  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in THF (13 mL) wird bei 0 °C Pyridin (13 mL) gefolgt von HF $\cdot$ py (8.0 mL) gegeben. Nach 20 min wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und 22 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (40 mL) bei 0 °C beendet, die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit pH7 Puffer (15 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen (20 mL), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2/1) wird Nordfragment **(S)-35** (40.0 mg, 85.0  $\mu$ mol, 69%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 1/1) = 0.24;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.35 – 7.26 (m, 5H), 6.46 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.0, 1.4 Hz, 1H), 5.89 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 5.54 (dd,  $J$  = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.31 – 4.27 (m, 1H), 3.42 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.13 (dd,  $J$  = 13.6, 6.5 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.59 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 6H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.39 – 1.23 (m, 2H) ppm;

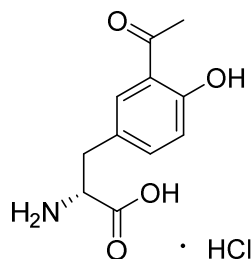
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 164.4, 164.1, 140.5, 138.1, 137.8, 131.0, 128.5, 128.2, 128.2, 127.8, 127.1, 126.9, 104.8, 99.88, 86.94, 77.79, 76.59, 56.18, 33.45, 28.22, 25.19, 25.09, 25.05, 14.03, 11.98, 11.27 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{28}H_{38}O_6Na$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 493.2566, gefunden: 493.2567;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +32.8 (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

### 5.2.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.3.2

#### Acetyl-*D*-Tyrosin Hydrochlorid **61**



**61**

$C_{11}H_{14}ClNO_4$   
259.69 g/mol

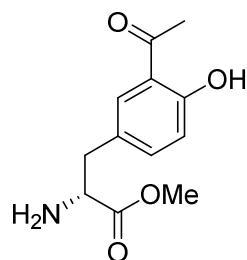
Zu einer Lösung von *D*-Tyrosin (4.00 g, 22.1 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Nitrobenzol (70 mL) wird bei RT Aluminiumtrichlorid (11.8 g, 88.4 mmol, 4.0 Äq.) gegeben und 10 min gerührt, bis alles gelöst ist. Anschließend wird Acetylchlorid (1.88 mL, 26.5 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben, wobei die Farbe der Lösung von orange nach gelb umschlägt. Die Reaktionslösung wird 6 h bei 100 °C gerührt, auf RT abgekühlt und anschließend auf konzentrierte Salzsäure (20 mL) und Eis (120 g) gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 50 mL) gewaschen und schließlich auf die Hälfte des Volumens eingeeengt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Zur vollständigen Kristallisation wird die Suspension 12 h bei 4 °C gelagert. Das Produkt **61** wird abfiltriert, mit Salzsäure (6 M, 100 mL) gewaschen und nach Trocknen im Vakuum als farbloser Feststoff (4.87 g, 18.7 mmol, 85%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.83 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J$  = 7.1, 5.7 Hz, 1H), 3.39 – 3.10 (m, 2H), 2.66 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, MeOD)  $\delta$  = 206.2, 171.1, 162.8, 138.5, 133.4, 126.0, 121.2, 119.7, 55.00, 36.29, 27.08 ppm;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +3.2 (c 1.0, MeOH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[40]</sup>

**Methylester 88****88**

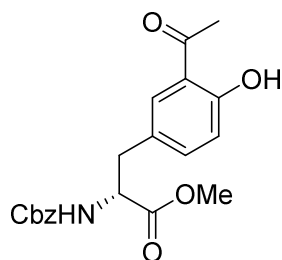
$C_{12}H_{15}NO_4$   
237.25 g/mol

Zu einer Lösung des Acetyl-*D*-Tyrosin Hydrochlorids **61** (4.87 g, 18.7 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (37 mL) wird bei 0 °C Thionylchlorid (5.8 mL, 80.4 mmol, 4.3 Äq.) getropft und 14 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Methylester **88** wird ohne weitere Aufreinigung als orangefarbener Feststoff in die nächste Stufe eingesetzt.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.79 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28 – 3.09 (m, 2H), 2.66 (s, 3H) ppm.

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +3.5 (c 1.0, MeOH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[40]</sup>

**Cbz-Amin 89****89**

$$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6$$

$$371.38 \text{ g/mol}$$

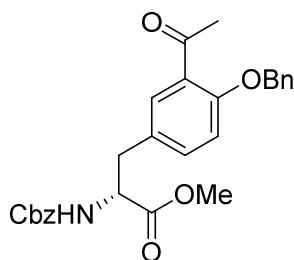
Zu einer Lösung von Methyl ester **88** (100 mg, 365  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in Diethylether (1.5 mL) und Wasser (1.8 mL) wird portionsweise Natriumcarbonat (116 mg, 1.10 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Nach beendeter Gasentwicklung wird Benzylchloroformiat (52.0  $\mu\text{L}$ , 365  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) zu der lila Lösung getropft. Es wird 3 h bei RT gerührt, anschließend werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (2 x 5 mL). Es wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 4/1) wird Cbz-Amin **89** (85.0 mg, 0.229 mmol, 63% über zwei Stufen) als gelbes Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 3/1) = 0.52;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 5H), 7.20 (dd,  $J$  = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 5.28 (dd,  $J$  = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 5.21 – 5.00 (m, 3H), 4.76 – 4.59 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.07 (ddd,  $J$  = 50.0, 14.1, 5.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H) ppm.

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +2.9 (c 0.6, MeOH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[40]</sup>

**Benzylether 62****62**
 $C_{27}H_{27}NO_6$   
 461.51 g/mol

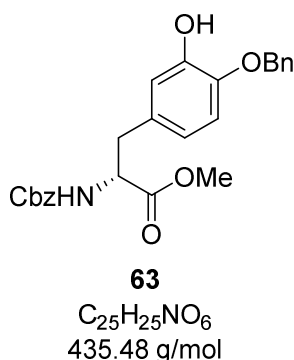
Zu einer Lösung des Cbz-Amins **89** (400 mg, 1.08 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (4.3 mL) werden nacheinander Kaliumcarbonat (297 mg, 2.15 mmol, 2.0 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (39.9 mg, 108  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und Benzylbromid (0.13 mL, 1.08 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Die Lösung wird 16 h bei RT gerührt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat auf Wasser gegeben und die wässrige Phase schließlich mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2/1) wird Benzylether **62** (308 mg, 668  $\mu$ mol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 2/1) = 0.48;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.52 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 10H), 7.19 (dd,  $J$  = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 5.36 – 5.25 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.70 – 4.58 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (ddd,  $J$  = 33.7, 14.0, 5.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H) ppm.

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –32.6 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[40]</sup>

Phenol **63**

Zu einer Lösung des Benzylethers **62** (2.67 g, 5.78 mmol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (80 mL) wird *meta*-Chlorperbenzoesäure (4.28 g, 17.3 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird vorsichtig gesättigte wässrige Natriumthiosulfat-Lsg. (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

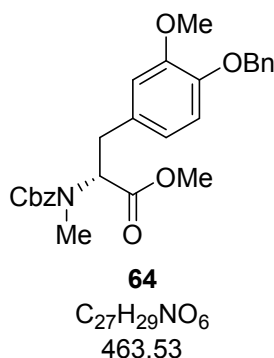
Der Rückstand wird in Methanol (67 mL) aufgenommen und mit Kaliumcarbonat (2.40 g, 17.3 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 16 h bei RT gerührt und anschließend durch Zugabe von Wasser (50 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3/1) wird Phenol **63** (1.34 g, 3.07 mmol, 53%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 2/1) = 0.38;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.43 – 7.29 (m, 10H), 6.81 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J$  = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.62 (br s, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.66 – 4.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.04 – 3.00 (m, 1H) ppm.

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –28.6 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[40]</sup>

**Methylether 64**

Zu einer Lösung des Phenols **63** (1.34 g, 3.07 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (18 mL) wird bei 0 °C Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 368 mg, 9.21 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wird Methyljodid (0.77 mL, 12.3 mmol, 4.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung 16 h bei RT gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktion durch Zugabe gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (25 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2/1) wird Methylether **64** (1.15 g, 2.49 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.

**R<sub>f</sub>** (PE/EtOAc 3/1) = 0.15;

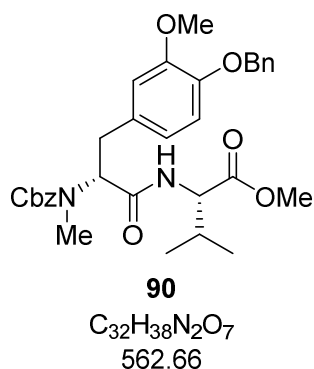
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 330 K) δ = 7.51 – 7.16 (m, 10H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.04 (s, 4H), 4.85 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 3.02 – 2.98 (m, 1H), 2.74 (s, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 330 K) δ = 170.6, 158.8, 149.1, 146.4, 137.1, 130.3, 128.0, 127.4, 127.3, 120.7, 114.1, 113.2, 70.1, 66.1, 60.1, 55.5, 51.7, 33.4, 31.8 ppm;

**HRMS (ESI):** C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 486.1893, gefunden: 486.1897;

**[α]<sub>589</sub><sup>20</sup>:** +9.4 (c 1.0, MeOH).



**Amid 90**

Zu einer Lösung des Methylethers **64** (79.5 mg, 182  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch von THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (6 mL/1.5 mL/3 mL) wird bei 0 °C LiOH (1 M/H<sub>2</sub>O, 230  $\mu$ L, 0.230 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft. Es wird auf RT erwärmt und 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von HCl (2 M, 3 mL) beendet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3 x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) aufgenommen und nacheinander werden L-Valinmethylester Hydrochlorid (33.0 mg, 197  $\mu$ mol, 1.08 Äq.) und HOBt (28.7 mg, 187  $\mu$ mol, 1.03 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und anschließend *i*Pr<sub>2</sub>NEt (33.5  $\mu$ L, 197  $\mu$ mol, 1.08 Äq.) und EDCI (37.8 mg, 197  $\mu$ mol, 1.08 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Anschließend wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 1/1) wird Amid **90** (87.8 mg, 156  $\mu$ mol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

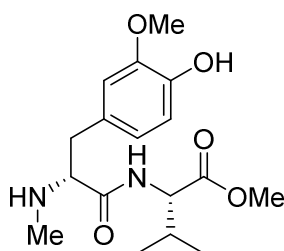
**R<sub>f</sub>** (PE/EtOAc 1/1) = 0.73;

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.46 – 7.17 (m, 10H), 6.80 – 6.72 (m, 1H), 6.71 – 6.64 (m, 1H), 6.62 – 6.51 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.03 – 4.86 (m, 1H), 4.48 (ddd, *J* = 18.7, 8.6, 4.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 2.99 – 2.80 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.82 – 0.77 (m, 3H) ppm;

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.2, 170.5, 157.6, 149.7, 147.0, 137.4, 136.6, 130.4, 128.6, 127.9, 127.8, 127.4, 121.2, 114.2, 112.6, 71.17, 67.68, 60.20, 57.35, 56.03, 52.21, 33.61, 30.86, 30.56, 19.10, 17.74 ppm;

**HRMS (ESI):**  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet: 563.2757, gefunden: 563.2755;

**$[\alpha]_{589}^{20}$ :** +39.2 (c 1.0,  $\text{CDCl}_3$ ).

**Amin 34****34**

$C_{17}H_{26}N_2O_5$   
338.40

Zu einer Lösung des Amids **90** (40.5 mg, 72.0  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) wird Palladium auf Aktivkohle (10%, 8.0 mg, 7.20  $\mu$ mol, 0.14 Äq.) gegeben und für 16 h bei RT unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Die Lösung wird mit  $CH_2Cl_2$  verdünnt und über Celite<sup>®</sup> filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und Amin **34** nach säulenchromatographischer Reinigung (10% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) als farbloses Öl erhalten.

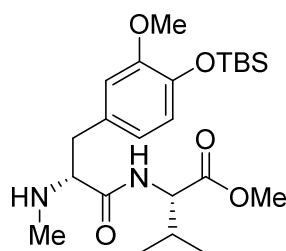
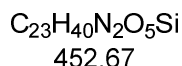
$R_f$  (5% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) = 0.26;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.68 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J$  = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J$  = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.19 (dd,  $J$  = 9.9, 4.0 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J$  = 13.9, 4.0 Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J$  = 13.9, 10.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 0.95 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 173.8, 172.5, 146.9, 144.7, 129.5, 121.9, 114.6, 111.4, 66.64, 56.76, 56.04, 52.22, 39.11, 35.81, 31.23, 19.33, 17.91 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{17}H_{26}O_5N_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 361.1739, gefunden: 361.1740;

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

TBS-Phenol **65****65**

Zu einer Lösung des Amins **34** (149 mg, 458  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) werden nacheinander Imidazol (62.4 mg, 916  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) und TBS-Chlorid (89.7 mg, 595  $\mu\text{mol}$ , 1.3 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h bei RT gerührt und anschließend durch Zugabe gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (15 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) wird TBS-Phenol **65** (180 mg, 398  $\mu\text{mol}$ , 87%) als farbloser Feststoff erhalten.

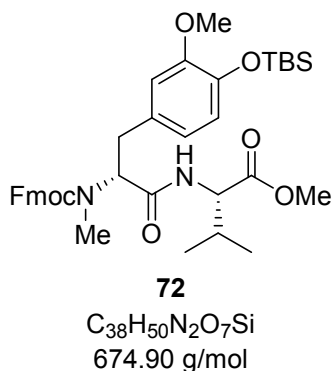
$R_f$  (5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0.37;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.71 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J$  = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.22 – 3.11 (m, 2H), 2.56 (dd,  $J$  = 13.3, 9.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.96 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.14 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 173.9, 172.5, 151.3, 144.0, 131.1, 121.3, 121.0, 112.8, 66.64, 56.73, 55.58, 52.20, 39.14, 35.84, 31.26, 25.84, 19.35, 18.56, 17.92, –4.49 ppm;

**HRMS (ESI):**  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{N}_2\text{SiH}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 453.2785, gefunden: 453.2785;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : –32.9 (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Fmoc-Amin 72**

Zu einer Lösung von TBS-Phenol **65** (150 mg, 331  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in THF (3.9 mL) werden Fmoc-OSu (115 mg, 0.341 mmol, 1.03 Äq.) und  $NaHCO_3$  (97.3 mg, 1.16 mmol, 3.5 Äq.) in Wasser (5.8 mL) gegeben und die Reaktionslösung wird 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in einer wässrigen  $KHSO_4$ -Lösung (1 M, 20 mL) und EtOAc (20 mL) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3/1) wird Fmoc-Amin **72** (216 mg, 318  $\mu$ mol, 96%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 2/1) = 0.69;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.40 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.77 – 6.54 (m, 3H), 4.98 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.35 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.35 – 3.25 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.87 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 172.18, 170.48, 157.46, 150.97, 143.97, 143.82, 141.41, 130.61, 127.87, 127.22, 125.17, 121.41, 120.95, 120.12, 112.94, 68.27, 60.43, 57.35, 55.56, 52.23, 47.21, 33.85, 30.99, 30.66, 25.85, 19.17, 18.56, 17.79, –4.56 ppm;

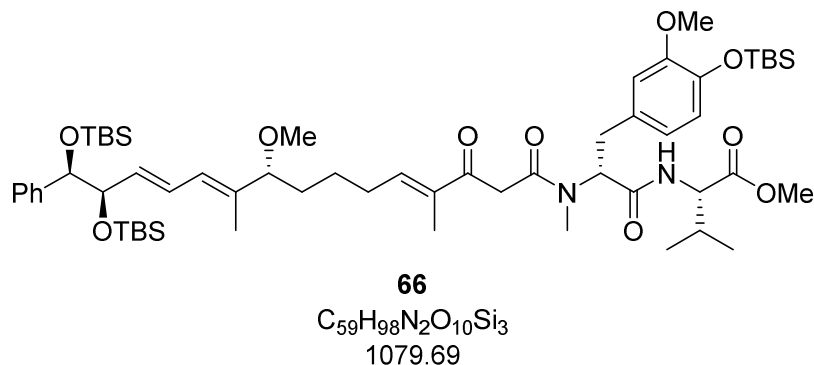
**HRMS (ESI):**  $C_{38}H_{50}N_2O_7SiH$   $[M+H]^+$  berechnet: 675.3466, gefunden: 675.3405;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +50.4 (c 1.0,  $CHCl_3$ ).



## 5.2.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.4

## Kupplungsprodukt 66



Zu einer Lösung von Thioester **58** (62.7 mg, 87.4  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) und TBS-Phenol **65** (79.2 mg, 175  $\mu$ mol, 2.0 Äq.) in THF (3 mL) wird NEt<sub>3</sub> (37.0  $\mu$ L, 262  $\mu$ mol, 3.0 Äq.) getropft. Nach 10 min wird Silbertrifluoroacetat (38.7 mg, 175  $\mu$ mol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der gelbe Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc 3/1). Das Kupplungsprodukt **66** (60.8 mg, 55.5  $\mu$ mol, 64%) wird als farbloses Öl erhalten, dass in einem 2:1-Verhältnis von Keto- zu Enolform vorliegt, wobei die spektroskopischen Daten für die Ketoform angegeben sind.

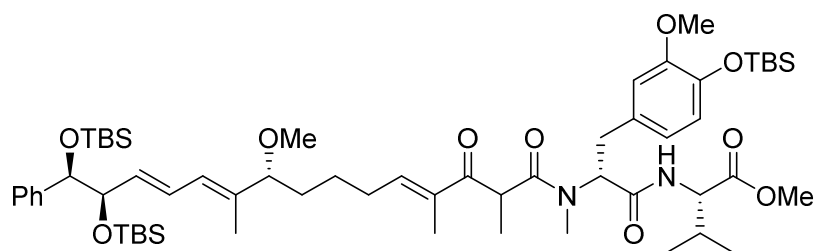
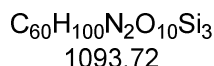
$R_f$  (PE/EtOAc 3/1) = 0.33;

$^1H$  NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.29 – 7.16 (m, 5H), 6.84 – 6.68 (m, 2H), 6.66 – 6.51 (m, 2H), 6.25 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.0, 1.3 Hz, 1H), 5.86 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 5.47 (ddd,  $J$  = 15.3, 5.6, 3.3 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.42 (m, 1H), 4.28 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.63 (m, 8H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.15 – 3.12 (m, 3H), 3.01 – 2.74 (m, 5H), 2.36 – 2.12 (m, 3H), 1.78 – 1.64 (m, 4H), 1.59 – 1.52 (m, 3H), 1.49 – 1.29 (m, 4H), 1.06 – 0.95 (m, 15H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.16 – 0.12 (m, 6H), 0.03 (s, 3H), 0.00 – –0.04 (m, 6H), –0.13 (s, 3H) ppm;

$^{13}C$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 197.1, 195.8, 172.6, 172.0, 170.5, 169.5, 169.2, 168.3, 151.3, 150.9, 146.3, 145.5, 143.5, 141.6, 137.1, 136.8, 135.9, 135.8, 133.4, 131.5, 130.9, 127.7, 127.3, 127.1, 126.5, 121.4, 121.0, 120.7, 113.1, 112.5, 87.01, 78.30, 77.35, 58.27, 58.20, 56.04, 55.69, 55.56, 52.03, 33.60, 33.25, 31.91, 30.45, 29.60, 29.33, 26.08, 26.00, 25.88, 25.03, 19.32, 19.28, 18.36, 18.34, 18.20, 17.54, 11.28, 11.21, 11.07, 11.04, –4.44, –4.48, –4.53, –4.59, –4.64, –4.67;

**HRMS (ESI):** C<sub>59</sub>H<sub>98</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 1101.6427, gefunden: 1101.6432;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +11.8 (c = 1.20, CHCl<sub>3</sub>).

**Methyliertes Kupplungsprodukt 91****91**

Zu einer Lösung des Kupplungsproduktes **66** (45.8 mg, 42.4  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in THF (5 mL) wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  KHMDS (0.7 M Lsg. in THF, 78.8  $\mu\text{L}$ , 55.1  $\mu\text{mol}$ , 1.3 Äq.) getropft. Nach 30 min wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und Methyljodid (0.5 M Lsg. in THF, 170  $\mu\text{L}$ , 84.8  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) zugetropft. Die Reaktion wird nach 3 h durch die Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. beendet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (10 mL), über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3/1) wird das methylierte Kupplungsprodukt **91** (22.3 mg, 20.4  $\mu\text{mol}$ , 48%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 3/1) = 0.56;

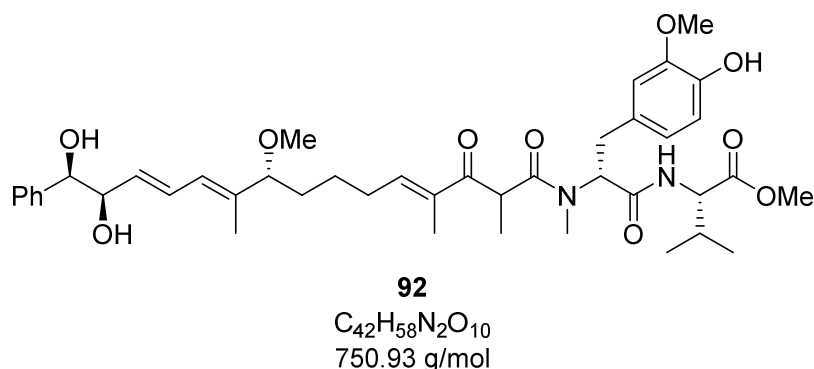
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.29 – 7.17 (m, 5H), 6.74 – 6.70 (m, 1H), 6.64 – 6.58 (m, 2H), 6.25 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.0, 1.3 Hz, 1H), 5.89 – 5.79 (m, 2H), 5.48 (dd,  $J$  = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J$  = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.82 (dd,  $J$  = 15.6, 11.4 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.33 – 2.17 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.55 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H), 1.52 – 1.30 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.13 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 6H), 0.03 (s, 3H),  $-0.01$  (s, 3H),  $-0.03$  (s, 3H),  $-0.13$  (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 200.4, 172.6, 171.9, 170.9, 150.9, 143.5, 135.8, 133.4, 130.9, 127.8, 127.7, 127.3, 127.3, 127.1, 126.5, 121.1, 120.7, 112.4, 87.04, 78.26, 77.48, 77.32, 77.16, 76.84, 58.16, 56.05, 55.54, 51.97, 45.33, 33.65, 30.51, 30.43, 29.85, 29.38, 26.08, 26.01, 25.89, 25.13, 19.32, 18.35, 18.26, 11.62,  $-4.44$ ,  $-4.50$ ,  $-4.53$ ,  $-4.58$ ,  $-4.63$  ppm;

**HRMS (ESI):**  $\text{C}_{60}\text{H}_{100}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Si}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet: 1115.6583, gefunden: 1115.6586;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +20.6 ( $c$  = 0.94,  $\text{CHCl}_3$ ).



Triol **92**

Zu einer Lösung des methylierten Kupplungsproduktes **91** (9.5 mg, 8.69  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in THF (2.9 mL) und Pyridin (2.9 mL) wird bei 0 °C HF•py (1.9 mL) getropft. Die Reaktionslösung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. bei 0 °C beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit pH7-Pufferlösung und gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (10 mL), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wird Triol **92** (4.0 mg, 5.30  $\mu$ mol, 61%) als farbloses Öl erhalten.

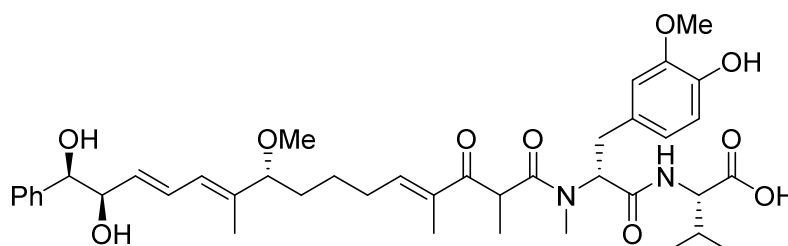
$R_f$  (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.26;

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.41 – 7.28 (m, 5H), 7.00 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.81 – 6.74 (m, 2H), 6.68 – 6.58 (m, 2H), 6.46 (dd,  $J$  = 15.2, 11.0 Hz, 1H), 5.90 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 5.81 (dd,  $J$  = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 5.58 (dd,  $J$  = 15.1, 5.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.56 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J$  = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 4.33 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (dd,  $J$  = 15.4, 5.5 Hz, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.82 (dd,  $J$  = 15.5, 11.3 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.31 – 2.19 (m, 4H), 2.01 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.69 – 1.36 (m, 6H), 1.02 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 200.3, 172.6, 172.0, 170.9, 146.6, 144.5, 144.2, 140.5, 138.1, 135.9, 131.3, 129.3, 128.6, 128.3, 128.0, 127.1, 121.6, 114.2, 111.1, 86.77, 77.74, 76.66, 58.18, 56.21, 56.07, 51.99, 45.43, 33.56, 32.08, 30.60, 30.44, 29.85, 29.23, 25.01, 22.84, 19.29, 18.27, 15.64, 14.27, 11.64, 11.30.

**HRMS (ESI):** C<sub>42</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 773.3989, gefunden: 773.3989;

$[\alpha]_{589}^{20}$ : +39.8 (c = 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

Säure **31****31**

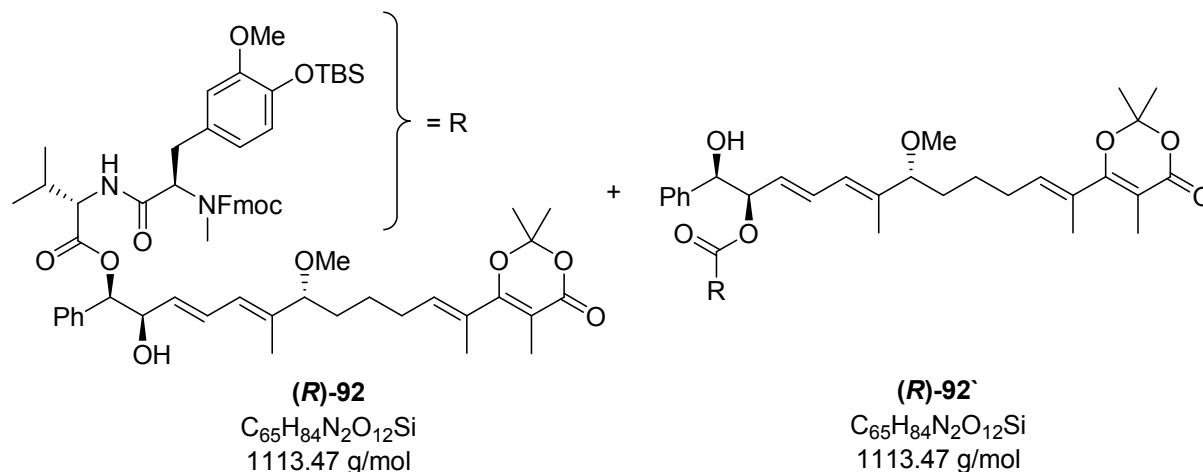
$C_{41}H_{56}N_2O_{10}$   
736.90 g/mol

Zu einer Lösung von Triol **92** (4.5 mg, 5.93  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (0.8/0.2/0.4 mL) wird bei 0 °C eine wässrige Lösung von Lithiumhydroxid (0.5 M, 118  $\mu$ L, 59.3  $\mu$ mol, 10 Äq.) getropft. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und für 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von pH3-Pufferlösung (10 mL) beendet und mit EtOAc (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (10 mL), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (5% MeOH/1% AcOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wird Säure **31** (2.6 mg, 3.53  $\mu$ mol, 60%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (10% MeOH/1% AcOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.52;

**HRMS (ESI):**  $C_{41}H_{56}N_2O_{10}Na$  [M-H]<sup>+</sup> berechnet: 735.3857, gefunden: 735.3856.

## 5.2.5 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.10

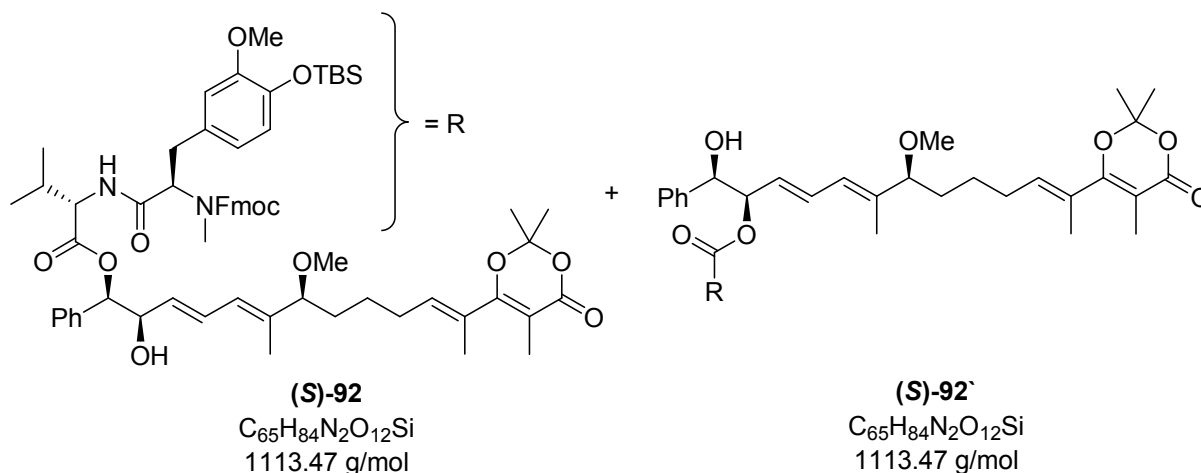
Ester (**R**)-**92** und (**R**)-**92**'

Zu einer Lösung von Nordfragment (**R**)-**35** (38.8 mg, 82.5  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) und Südfragment **36** (54.5 mg, 82.5  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) werden bei 0 °C DCC (25.5 mg, 124  $\mu$ mol, 1.5 Äq.) und 4-DMAP (15.1 mg, 124  $\mu$ mol, 1.5 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Die Lösung wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2/1) wird eine nicht trennbare Mischung der Ester (**R**)-**92** und (**R**)-**92**' (25.0 mg, 22.5  $\mu$ mol, 27%, 67% brsm) erhalten und Nordfragment (**R**)-**35** (15.5 mg, 32.9  $\mu$ mol, 40%) wird reisoliert.

$R_f$  (PE/EtOAc 1/1) = 0.78;

**HRMS (ESI):**  $C_{65}H_{84}N_2O_{12}SiNa$   $[M+Na]^+$  berechnet: 1135.5691, gefunden: 1135.5693.

Die NMR Spektren befinden sich im Anhang.

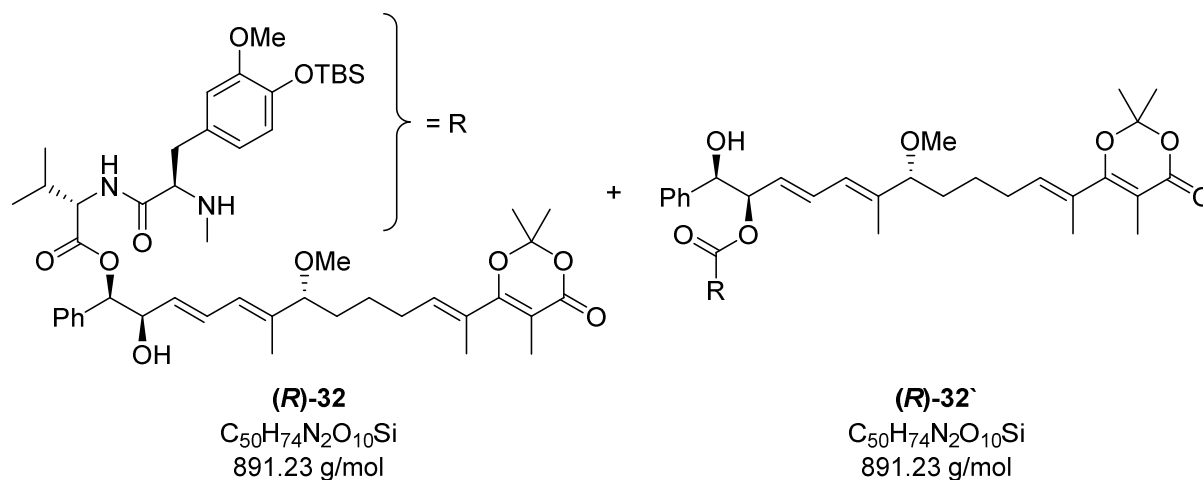
Ester **(S)**-92 und **(S)**-92`

Zu einer Lösung von Nordfragment **(S)**-35 (54.0 mg, 116  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) und Südfragment **36** (83.9 mg, 116  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.0 mL) werden bei 0 °C DCC (35.8 mg, 174  $\mu$ mol, 1.5 Äq.) und 4-DMAP (21.2 mg, 174  $\mu$ mol, 1.5 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Die Lösung wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2/1) wird eine nicht trennbare Mischung der Ester **(S)**-92 und **(S)**-92` (40.0 mg, 35.9  $\mu$ mol, 31%, 57% brsm) erhalten und Nordfragment **(S)**-35 (14.0 mg, 30.6  $\mu$ mol, 36%) wird reisoliert.

$R_f$  (PE/EtOAc 1/1) = 0.78;

**HRMS (ESI):** C<sub>65</sub>H<sub>84</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 1135.5691, gefunden: 1135.5693.

Die NMR Spektren befinden sich im Anhang.

Amine (**R**)-32 und (**R**)-32'

Zu einer Lösung der Ester (**R**)-92 und (**R**)-92' (42.0 mg, 37.7  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (3.0 mL) wird bei 0 °C Tris-(2-aminoethyl)-amin (0.34 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und eine Stunde gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe wässriger gesättigter NaCl-Lsg. (10 mL) beendet und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL) extrahiert, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) wird eine nicht trennbare Mischung der Amine (**R**)-32 und (**R**)-32' (16.0 mg, 18.0  $\mu$ mol, 48%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (5% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) = 0.38;

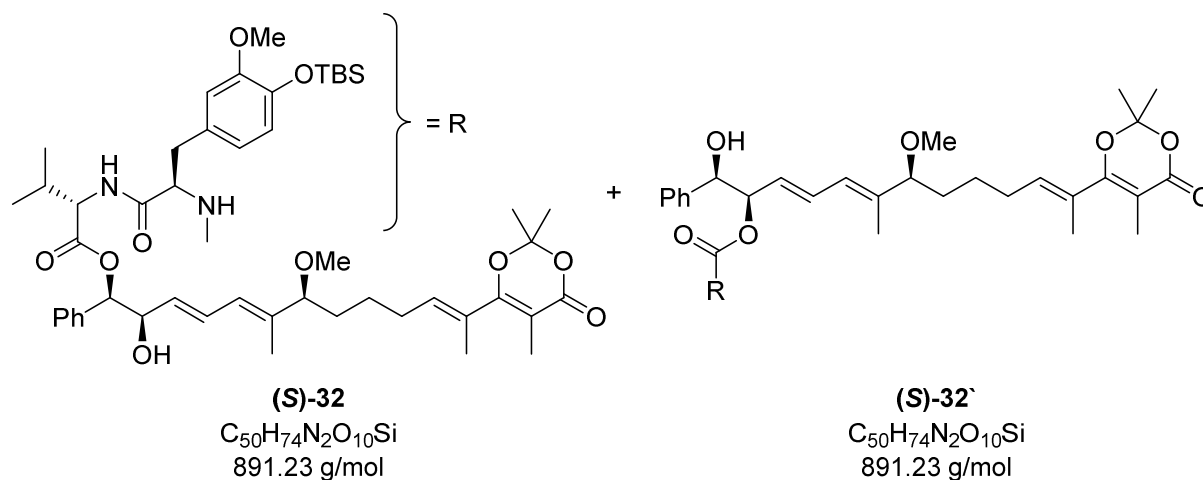
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 10H), 6.80 – 6.76 (m, 2H), 6.75 – 6.71 (m, 2H), 6.67 – 6.62 (m, 2H), 6.54 – 6.34 (m, 2H), 5.88 – 5.82 (m, 2H), 5.77 – 5.71 (m, 2H), 5.68 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.59 – 5.54 (m, 1H), 5.48 – 5.39 (m, 2H), 4.76 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 4.43 – 4.36 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.43 – 3.37 (m, 2H), 3.26 – 3.16 (m, 4H), 3.14 – 3.07 (m, 6H), 2.58 (dd,  $J$  = 24.2, 13.9 Hz, 2H), 2.29 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 6H), 2.23 – 2.08 (m, 6H), 1.85 (s, 6H), 1.75 (s, 6H), 1.66 (s, 12H), 1.62 – 1.55 (m, 8H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 0.99 (s, 18H), 0.99 – 0.96 (m, 2H), 0.93 – 0.80 (m, 12H), 0.15 (s, 12H) ppm;

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 171.5, 164.3, 164.0, 164.0, 151.3, 151.3, 144.1, 139.4, 139.3, 138.2, 137.8, 137.8, 136.7, 130.8, 129.9, 129.5, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.3, 127.8, 127.4, 127.1, 126.7, 126.4, 121.4, 121.3, 121.1, 112.8, 112.7, 104.8, 104.8, 99.96, 99.95, 86.97, 86.84, 80.67, 79.47, 77.36, 76.18, 74.51, 66.35, 58.05, 57.93, 56.26, 56.15, 55.63, 33.53, 33.49, 30.59, 30.53, 28.29, 28.27, 25.85, 25.24, 25.15, 25.14,

Experimenteller Teil

25.12, 25.10, 19.45, 19.40, 18.57, 18.21, 18.05, 14.10, 14.08, 12.05, 11.37, 11.23, -4.47, -4.48 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{50}H_{74}N_2O_{10}SiH$   $[M+H]^+$  berechnet: 891.5191, gefunden: 891.5195.

Amine (**S**)-**32** und (**S**)-**32**'

Zu einer Lösung der Ester (**S**)-**92** und (**S**)-**92**' (40.0 mg, 35.9  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) wird bei 0 °C Tris-(2-aminoethyl)-amin (0.34 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und eine Stunde gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe wässriger gesättigter NaCl-Lsg. (10 mL) beendet und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wird eine nicht trennbare Mischung der Amine (**S**)-**32** und (**S**)-**32**' (6.0 mg, 6.73  $\mu$ mol, 19%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.38;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 10H), 6.81 – 6.75 (m, 2H), 6.74 – 6.69 (m, 2H), 6.67 – 6.61 (m, 2H), 6.56 – 6.46 (m, 2H), 6.44 – 6.33 (m, 2H), 5.90 – 5.82 (m, 2H), 5.78 – 5.71 (m, 2H), 5.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.61 – 5.51 (m, 1H), 5.49 – 5.36 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.62 – 4.53 (m, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 2H), 3.79 (s, *J* = 8.1 Hz, 6H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 3.23 – 3.16 (m, 4H), 3.15 – 3.10 (m, 6H), 2.62 – 2.50 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 – 2.08 (m, 6H), 1.85 (s, 6H), 1.84 (s, 6H), 1.75 – 1.72 (m, 6H), 1.67 – 1.64 (m, *J* = 1.7 Hz, 12H), 1.60 – 1.57 (m, 6H), 1.51 – 1.19 (m, 14H), 0.99 (s, 18H), 0.93 – 0.79 (m, 12H), 0.15 (s, 12H) ppm;

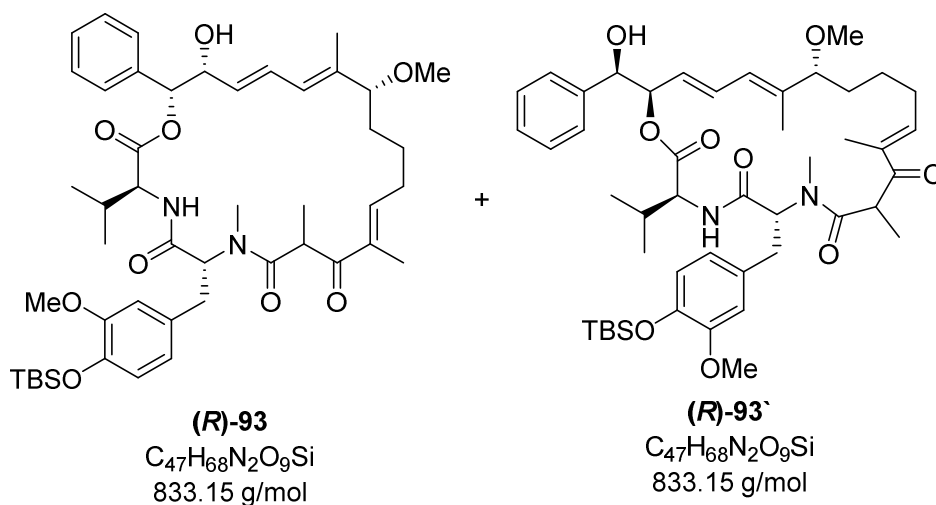
<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 174.6, 171.5, 171.5, 164.3, 164.0, 164.0, 151.3, 144.1, 139.4, 138.3, 137.8, 137.7, 136.7, 130.9, 129.8, 129.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 127.8, 127.4, 127.0, 126.7, 126.4, 121.4, 121.3, 121.1, 112.8, 112.8, 104.8, 104.8, 99.97, 99.95, 86.94, 86.83, 80.67, 79.41, 77.36, 76.19, 74.45, 66.44, 58.04, 57.92, 56.30, 56.21, 55.63, 39.02, 35.75, 33.53, 33.50, 32.07, 30.61, 30.53, 29.84, 29.80, 29.50, 28.26, 25.85,

Experimenteller Teil

25.23, 25.14, 25.10, 22.84, 19.44, 19.40, 18.56, 18.21, 18.05, 14.27, 14.07, 12.03, 11.38, 11.28, -4.48 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{50}H_{74}N_2O_{10}SiH$   $[M+H]^+$  berechnet: 891.5191, gefunden: 891.5192.



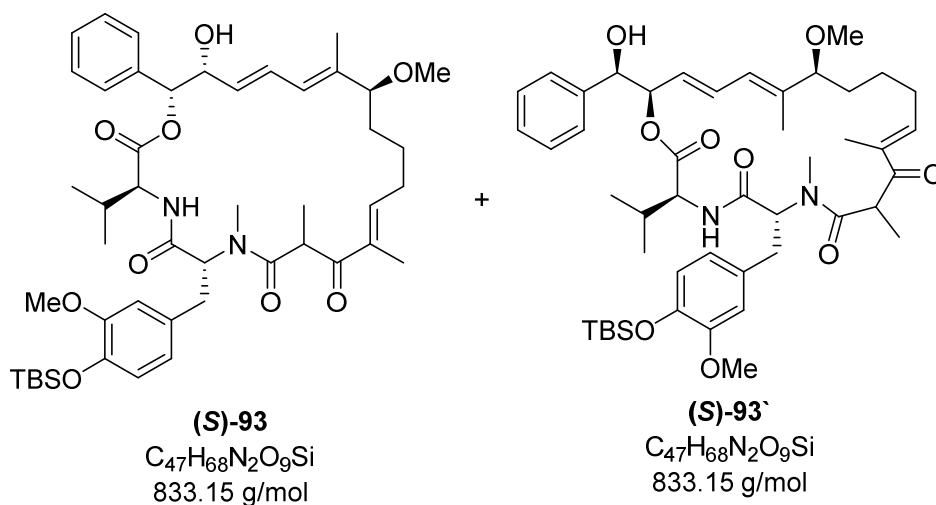
Macrolactame (**R**)-**93** und (**R**)-**93**'

Eine Lösung der Amine (**R**)-**32** und (**R**)-**32**' (9.0 mg, 10.1  $\mu$ mol) in Mesitylen (10 mL,  $10^{-3}$  M) wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird eine nicht trennbare Mischung der Macrolactame (**R**)-**93** und (**R**)-**93**' (2.5 mg, 3.00  $\mu$ mol, 30%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 1/1) = 0.30;

**HRMS (ESI):**  $C_{46}H_{66}N_2O_9SiNa$   $[M+Na]^+$  berechnet: 841.4435, gefunden: 841.4437.

Die NMR Spektren befinden sich im Anhang.

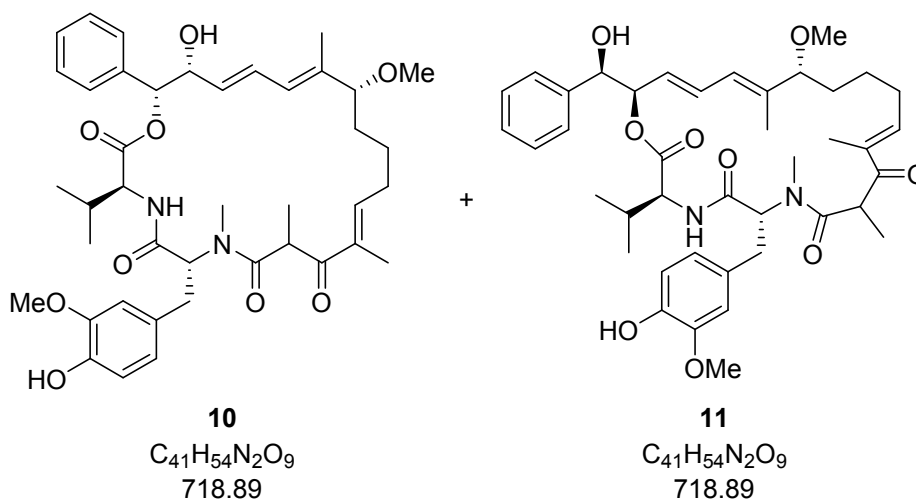
Macrolactame (**S**)-**93** und (**S**)-**93**'

Eine Lösung der Amine (**S**)-**32** und (**S**)-**32**' (6.0 mg, 6.73  $\mu$ mol) in Mesitylen (7 mL,  $10^{-3}$  M) wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird eine nicht trennbare Mischung der Macrolactame (**S**)-**93** und (**S**)-**93**' (2.6 mg, 3.12  $\mu$ mol, 46%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 1/1) = 0.30;

**HRMS (ESI):**  $C_{46}H_{66}N_2O_9SiNa$   $[M+Na]^+$  berechnet: 841.4435, gefunden: 841.4437.

Die NMR Spektren befinden sich im Anhang.

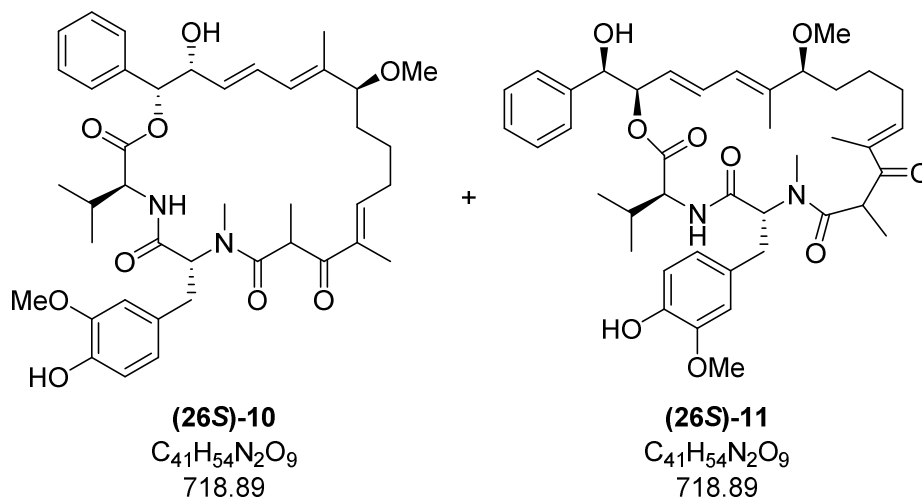
**Aetheramide A (10) und B (11)**

Zu einer Lösung der Macrolactame **93** und **93'** (4.0 mg, 4.80  $\mu$ mol) in THF (0.8 mL) werden bei 0 °C Pyridin (0.8 mL) und HF $\cdot$ py (0.53 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt, 2 h gerührt und schließlich wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (5 mL) beendet und mit EtOAc verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit pH7-Pufferlösung (5 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (5 mL), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) sowie RP-HPLC (Bedingungen: a) Säule Reprospher 100 C18-DE; 10  $\mu$ m Dr. Maisch GmbH b) Laufmittel: Acetonitril/Wasser; Programm 0-10 min 45% Acetonitril, 10-45 min Gradient 45%-100% Acetonitril, Flussrate: 20mL/min; t<sub>R</sub> = 17 min) werden die Aetheramide A (**10**) und B (**11**) (2.0 mg, 2.78  $\mu$ mol, 58%) mit einem Verhältnis von 2.4/1 erhalten. Die spektroskopischen Daten sind für Aetheramid A (**10**) angegeben.

R<sub>f</sub> (5% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.50;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 7.42 – 7.26 (m, 5H), 6.83 – 6.80 (m, 1H), 6.72 – 6.63 (m, 4H), 6.54 – 6.47 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 15.1, 4.2 Hz, 1H), 5.60 – 5.51 (m, 1H), 4.52 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.32 (dd, *J* = 15.0, 5.2 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.61 – 1.55 (m, 2H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 1.39 – 1.31 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.84 – 0.78 (m, 7H) ppm;

**HRMS (ESI):** C<sub>41</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 741.3727, gefunden: 741.3723.

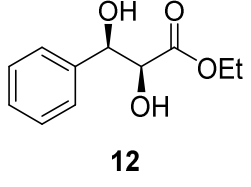
**(26S)-Aetheramide A ((26S)-10) und B ((26S)-11)**

Zu einer Lösung der Macrolactame **(S)-93** und **(S)-93'** (2.6 mg, 3.12  $\mu$ mol) in THF (520  $\mu$ L) werden bei 0 °C Pyridin (520  $\mu$ L) und HF $\cdot$ py (340  $\mu$ L) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt, 2 h gerührt und schließlich wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (5 mL) beendet und mit EtOAc verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit pH7-Pufferlösung (5 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen (5 mL), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) sowie RP-HPLC (Bedingungen: a) Säule Jupiter Proteo C12; 4  $\mu$ m; Phenomenex b) Laufmittel: MeOH (0.05% TFA)/Wasser; Programm 0-5 min 80% MeOH (0.05% TFA), 5-40 min Gradient 80%-100% MeOH (0.05% TFA), Flussrate: 2.5 mL/min; t<sub>R</sub> = 13 min) werden die (26S)-Aetheramide A (**(26S)-10**) und B (**(26S)-11**) (1.0 mg, 1.39  $\mu$ mol, 45%) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (5% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.50;

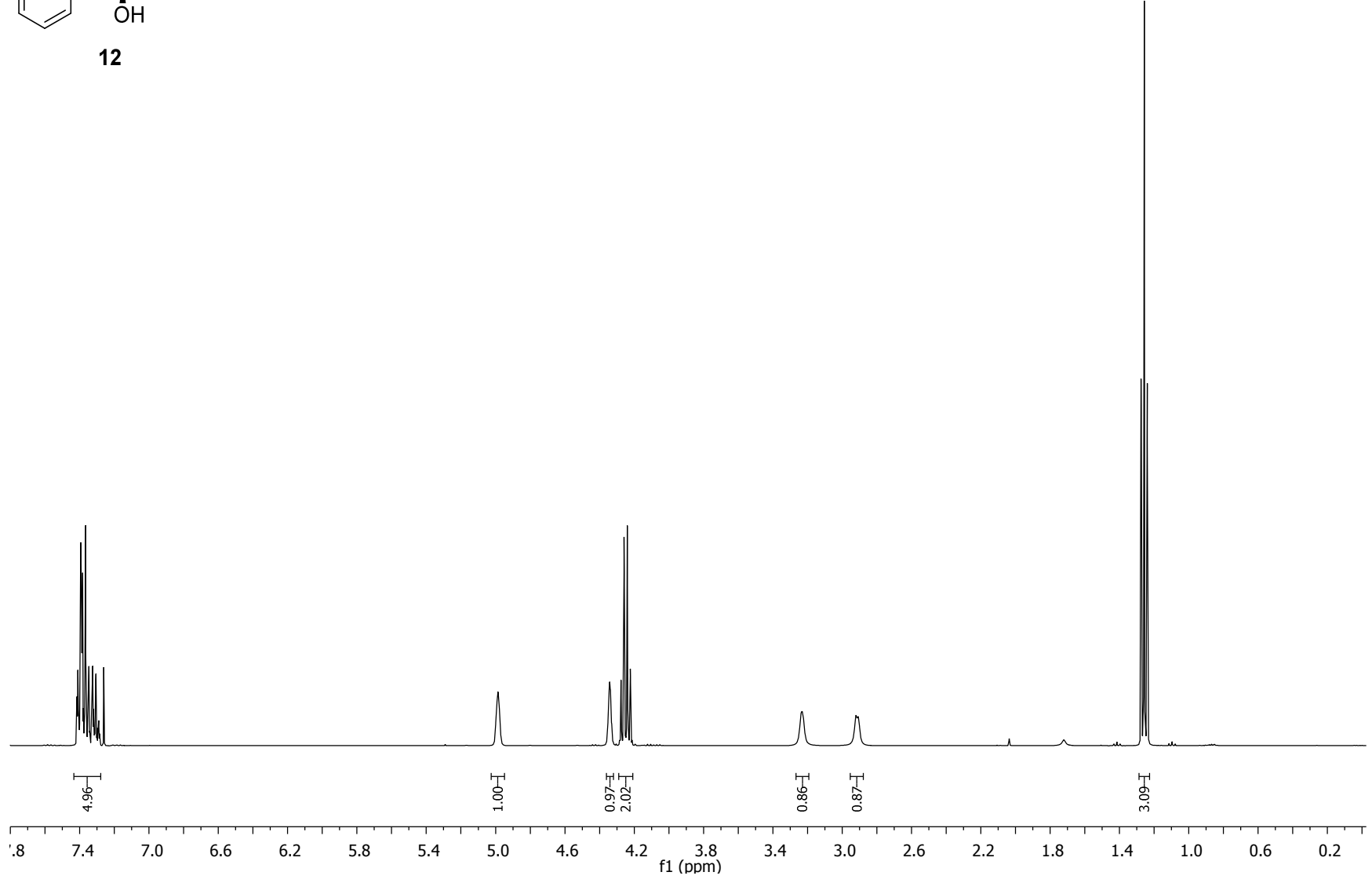
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 7.45 – 7.27 (m, 5H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 6.78 – 6.59 (m, 4H), 6.55 – 6.45 (m, 1H), 5.90 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 15.2, 6.9 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 2H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.28 (dd, *J* = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 – 0.80 (m, 7H) ppm;

**HRMS (ESI):** C<sub>41</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 741.3727, gefunden: 741.3728.

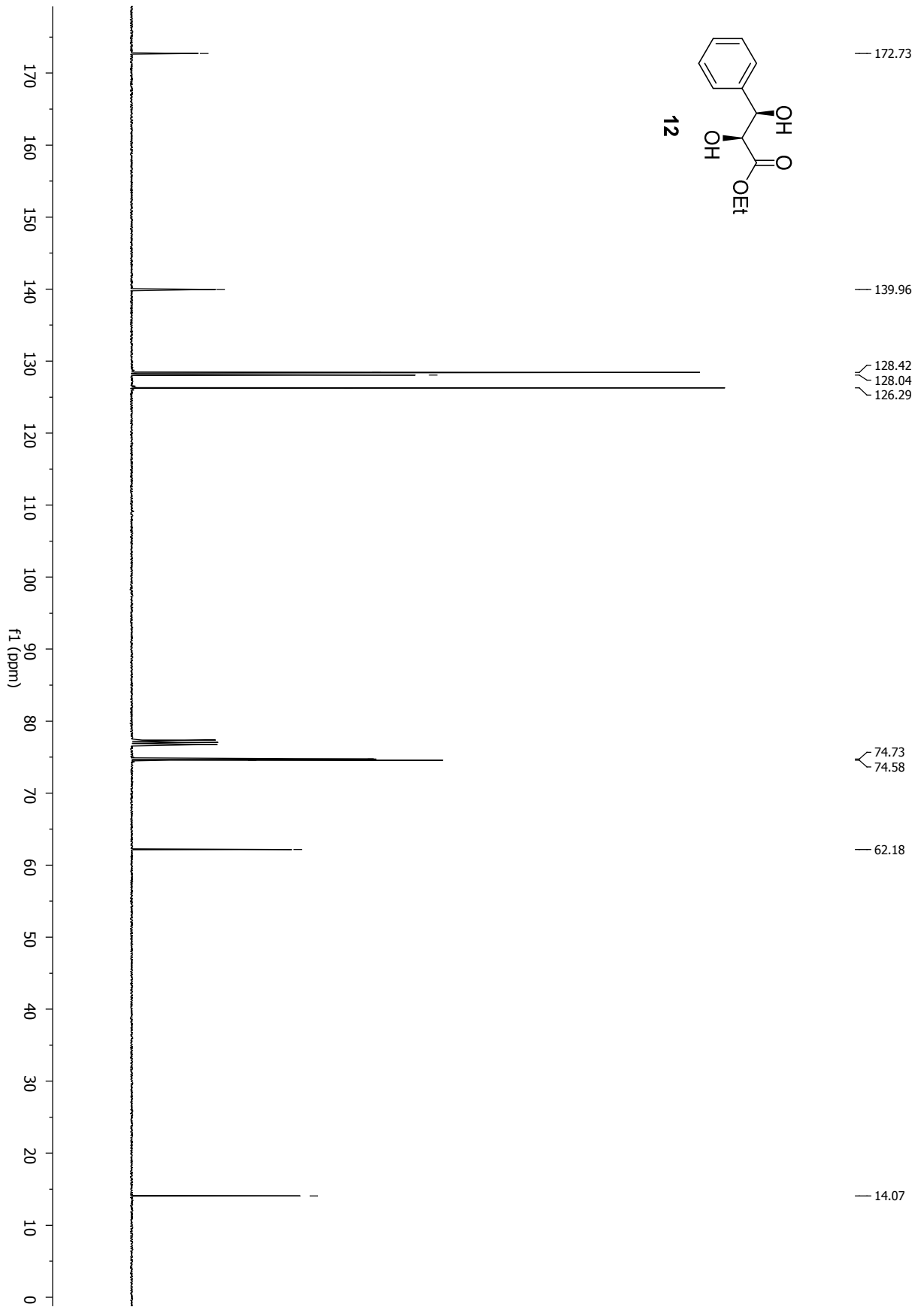


Spektralanhang

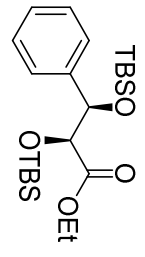
## 6 Spektralanhang



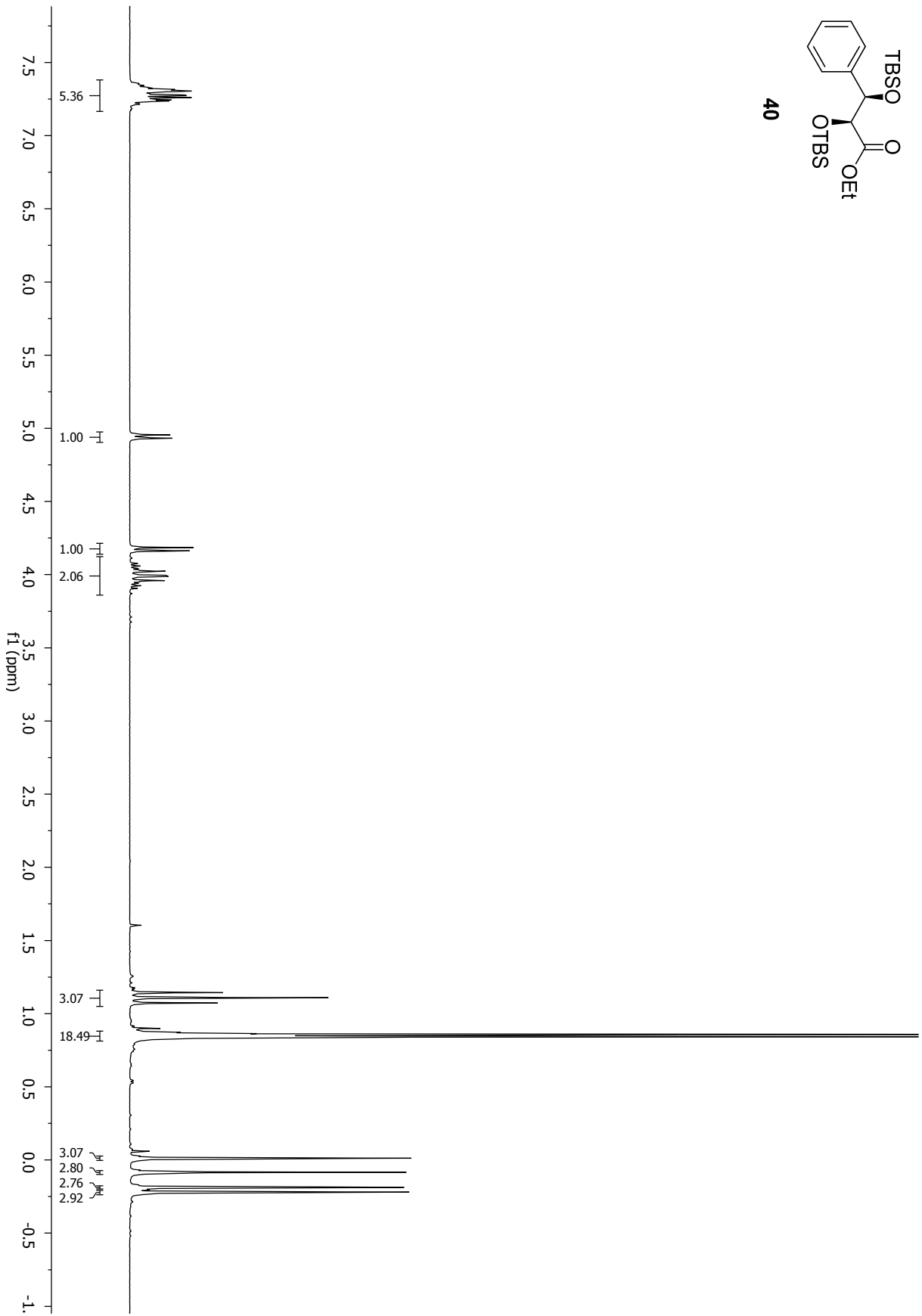
Spektrenanhang



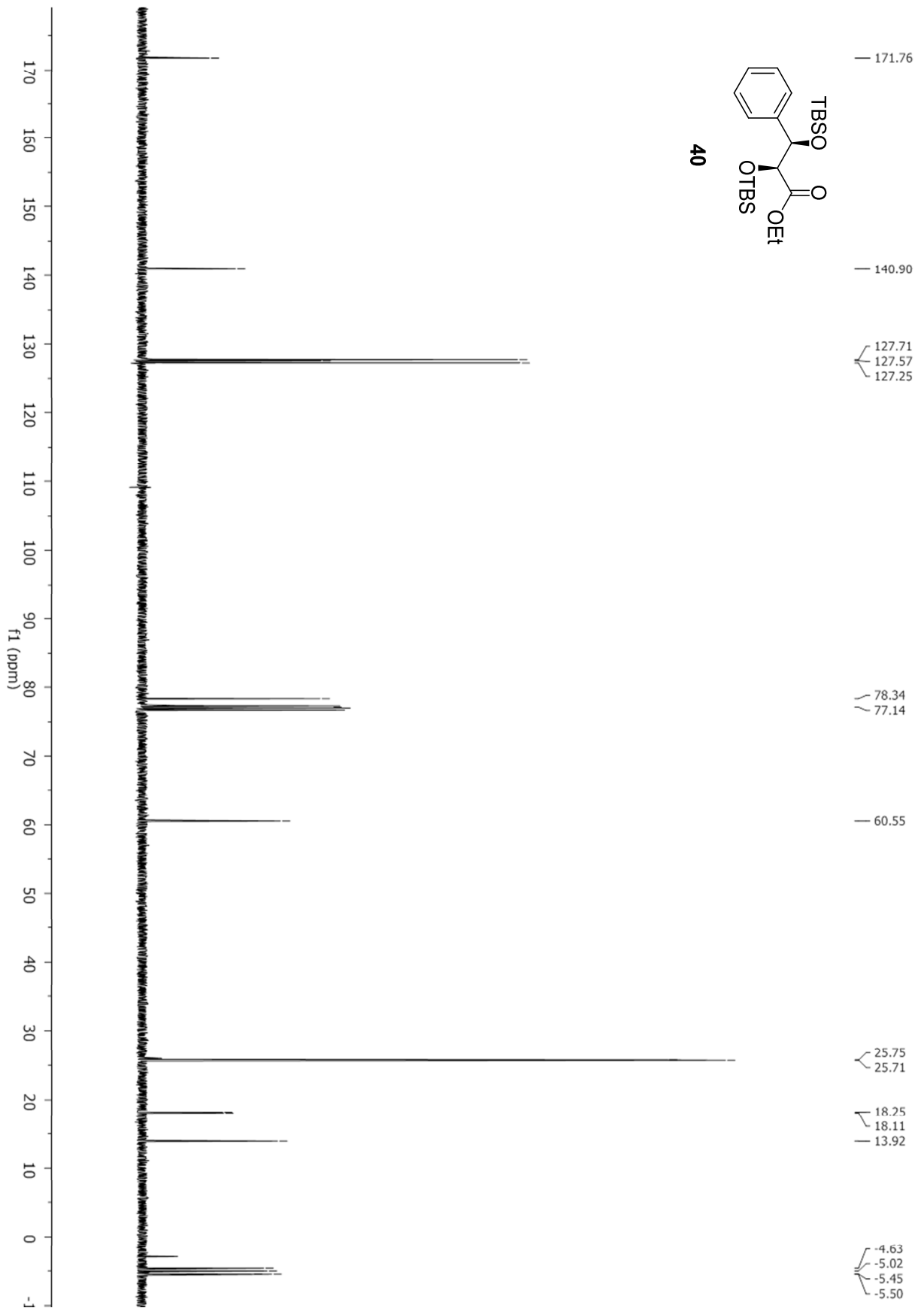
Spektrenanhang



40

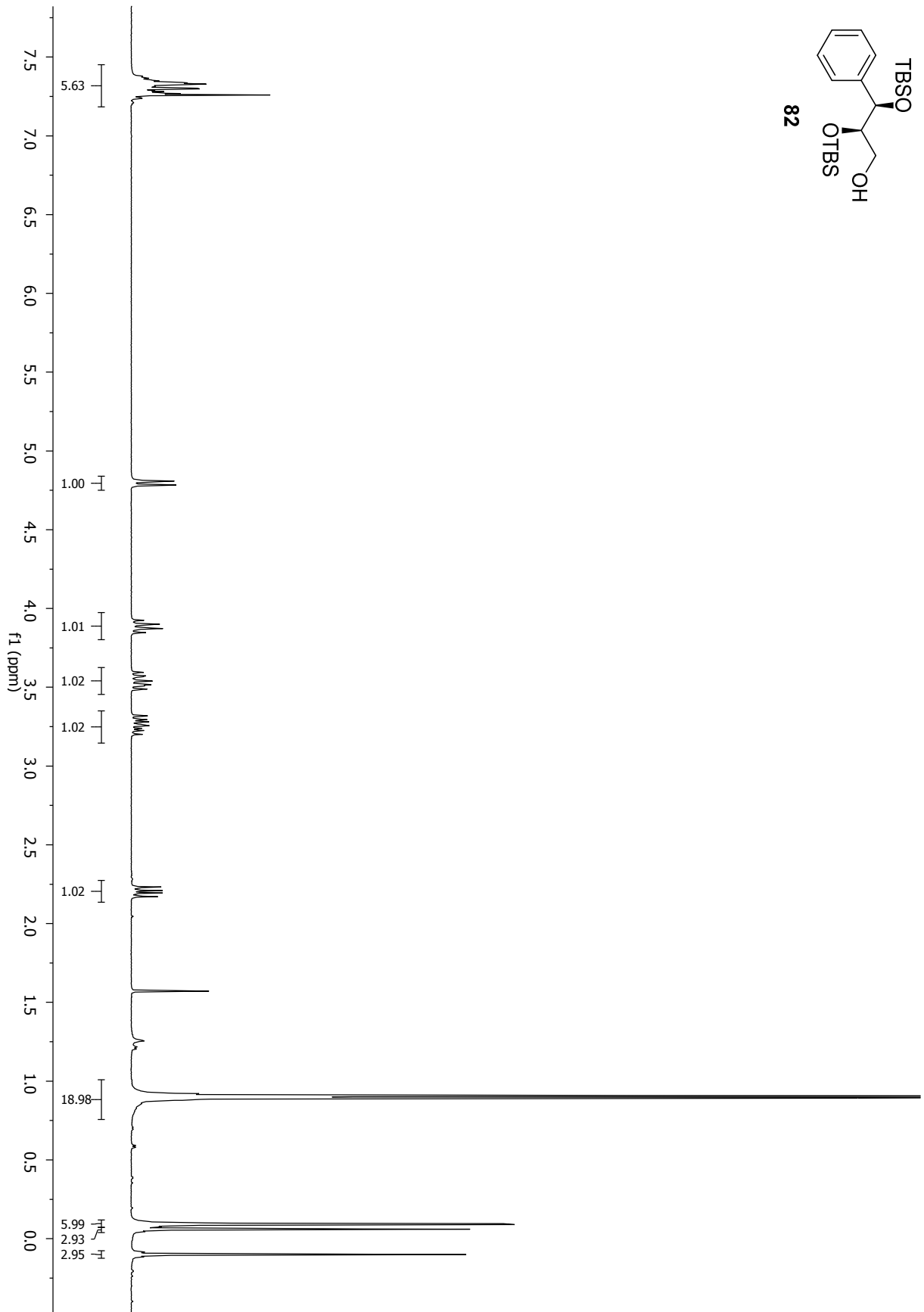


Spektrenanhang

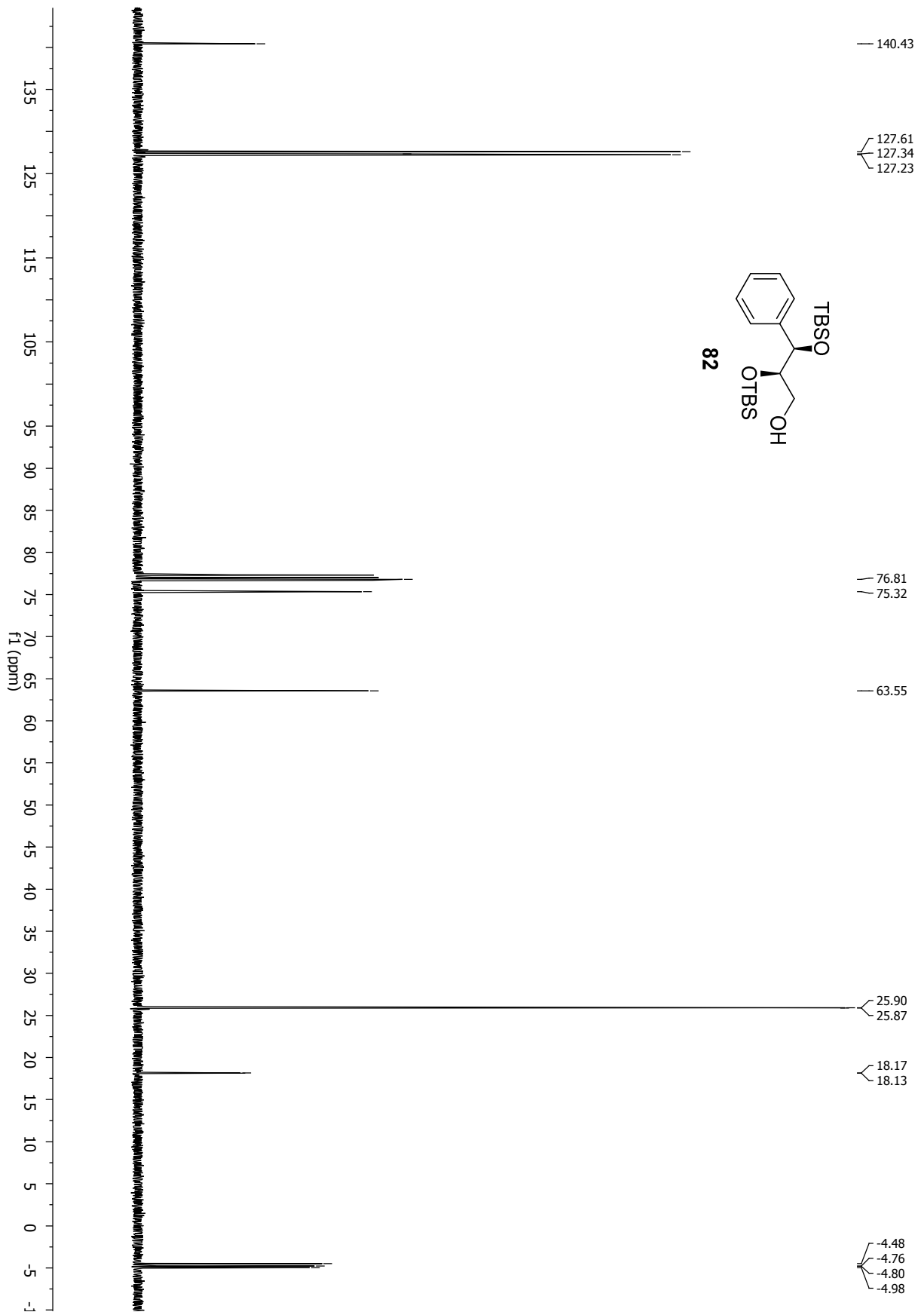




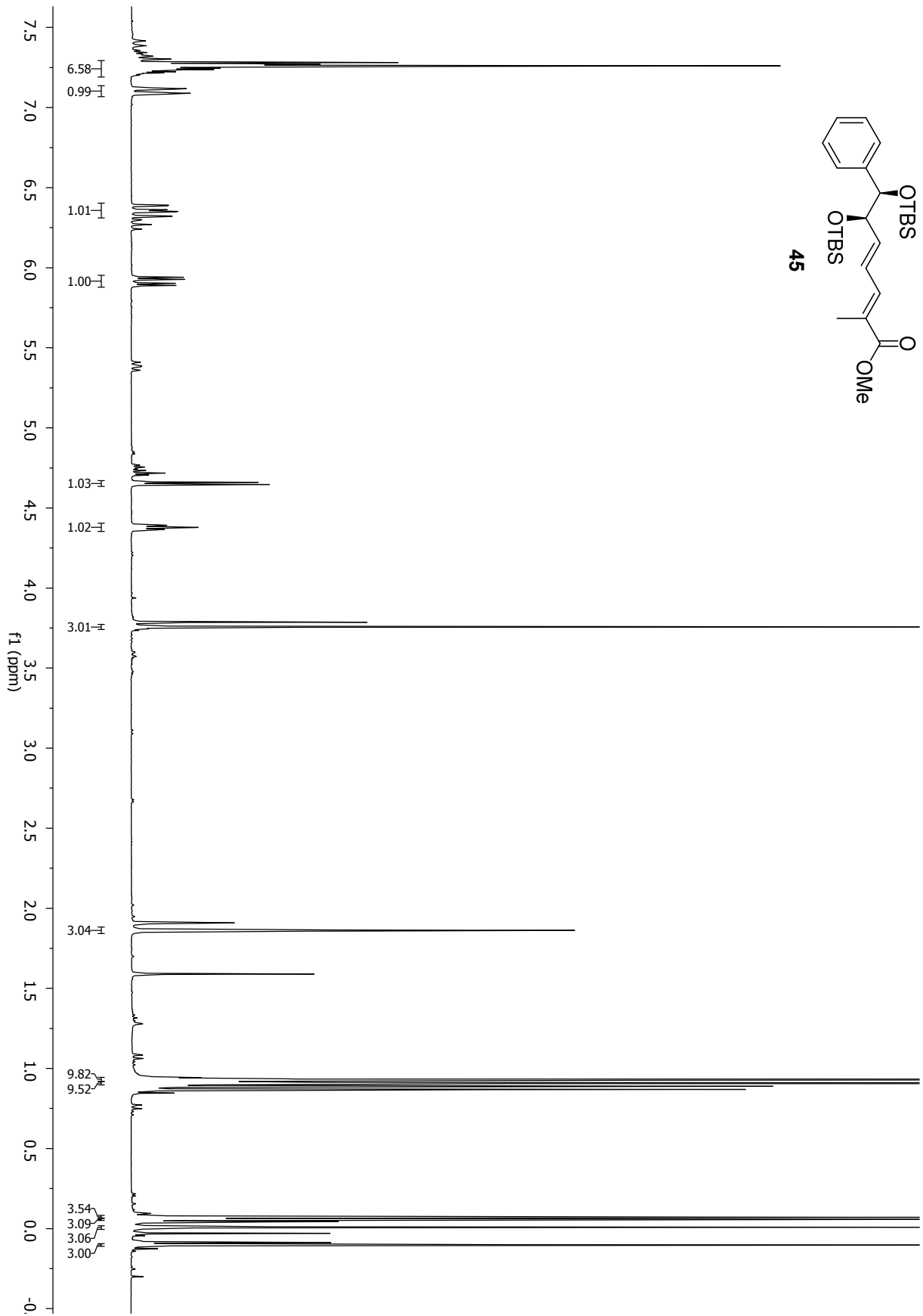
Spektrenanhang



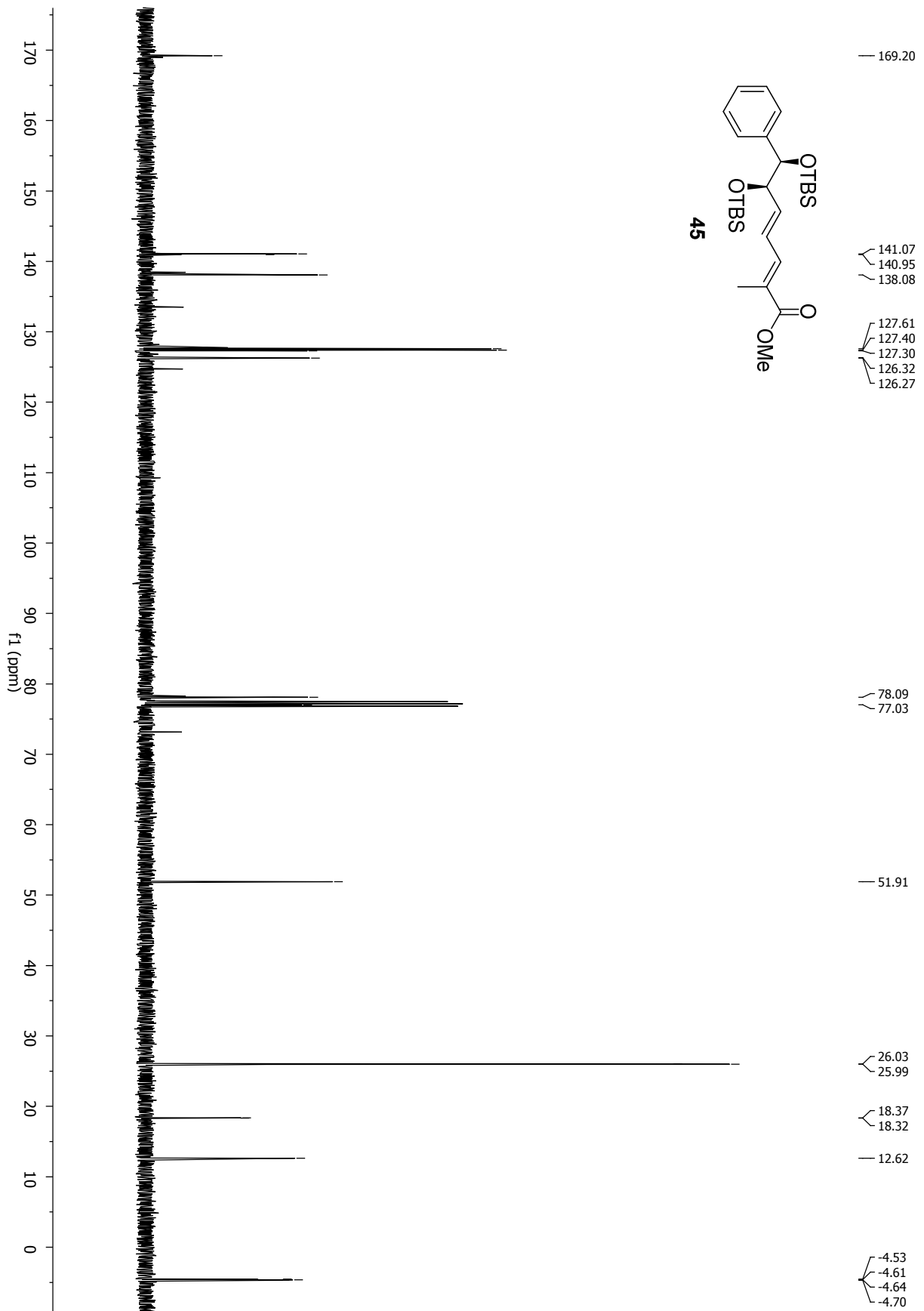
Spektrenanhang



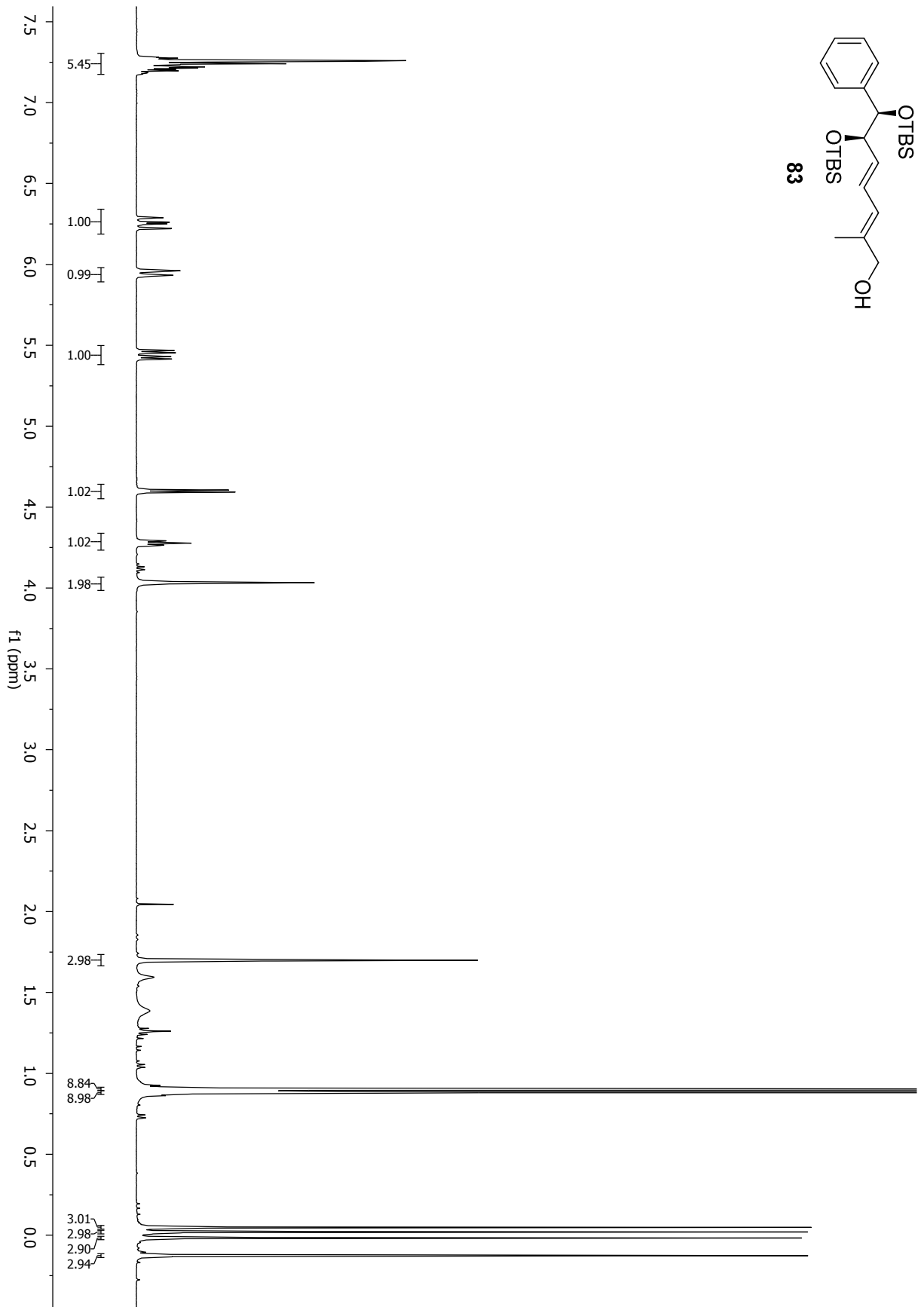
Spektrenanhang



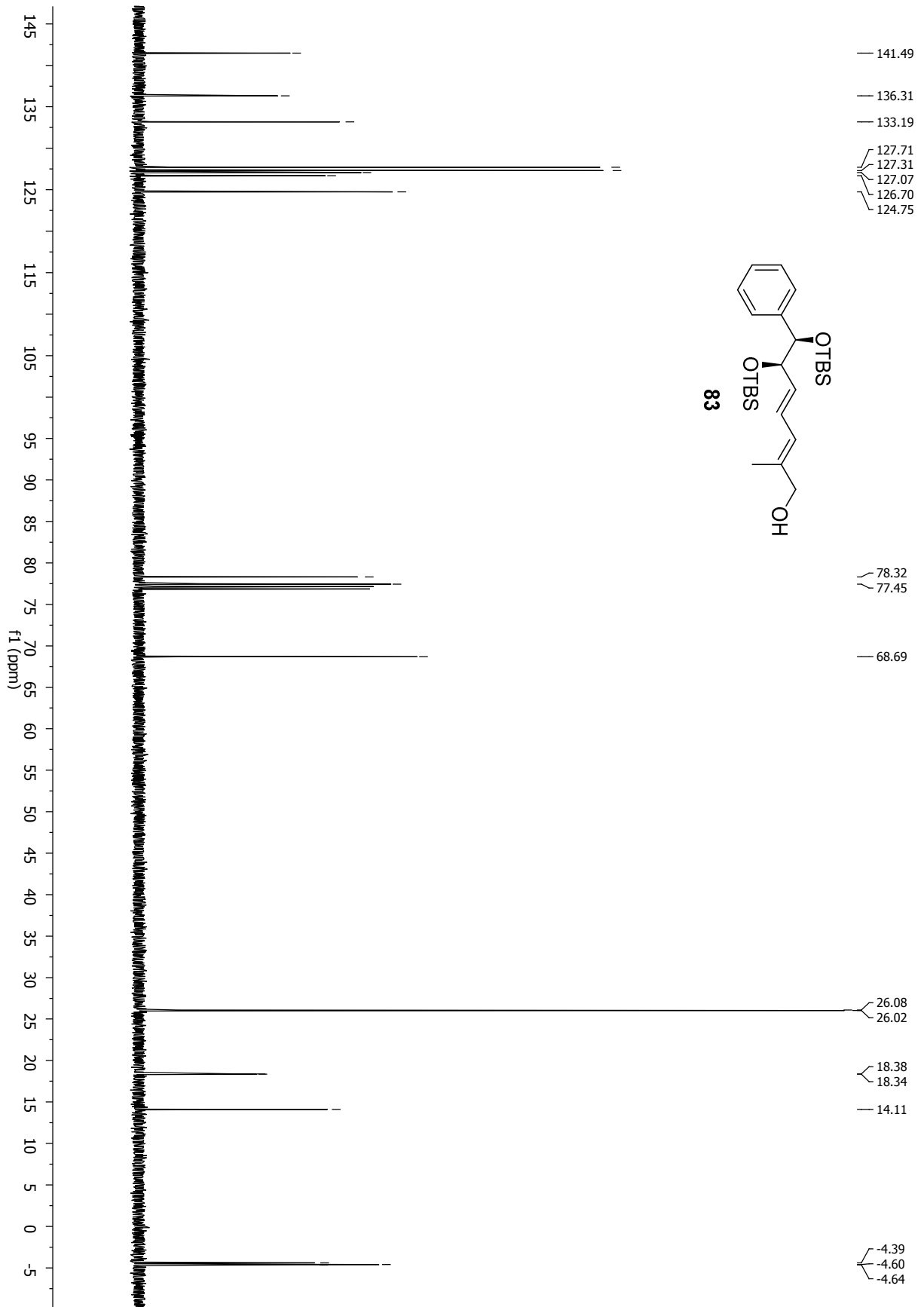
Spektrenanhang



Spektrenanhang



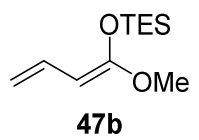
Spektrenanhang



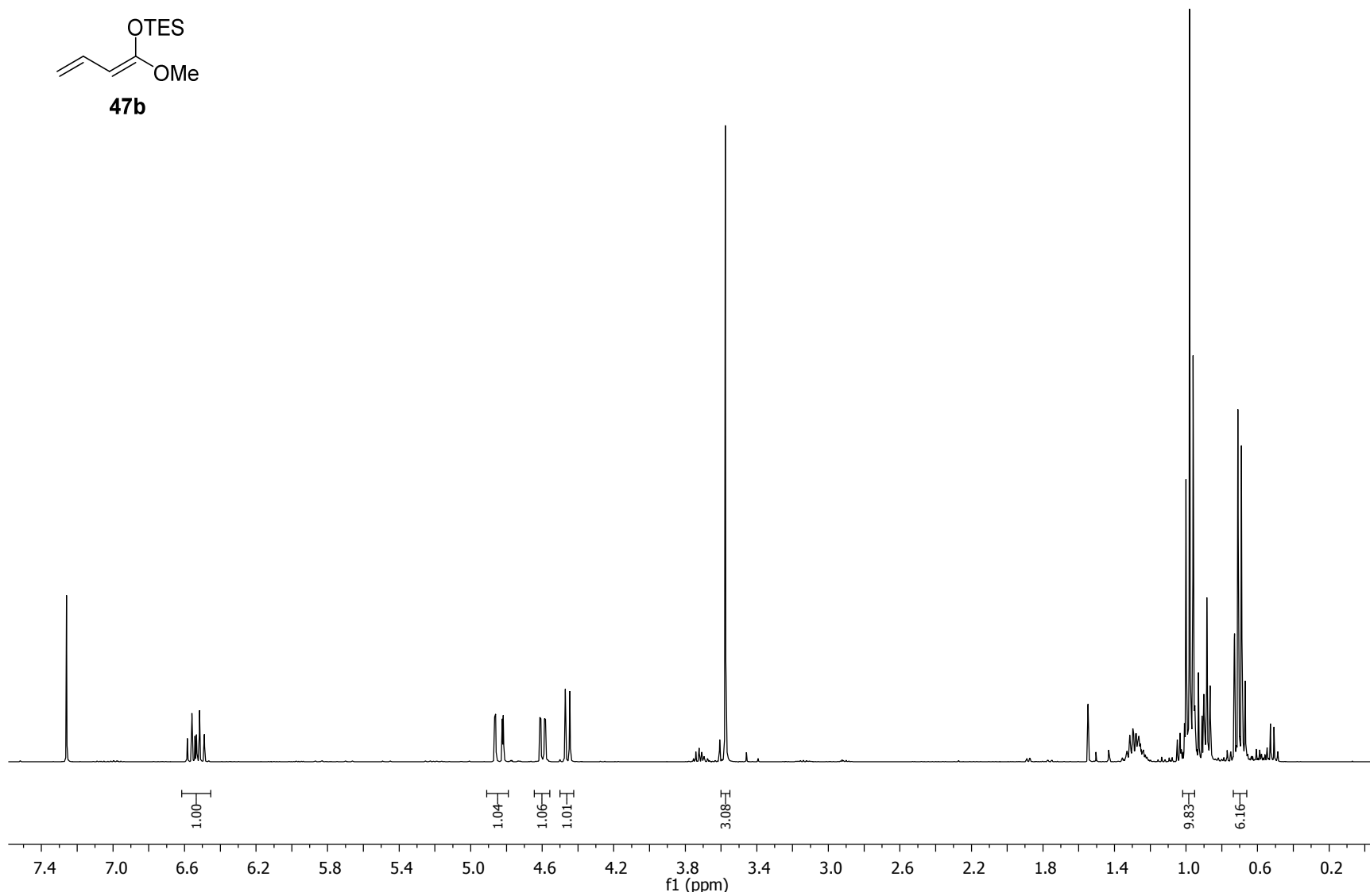


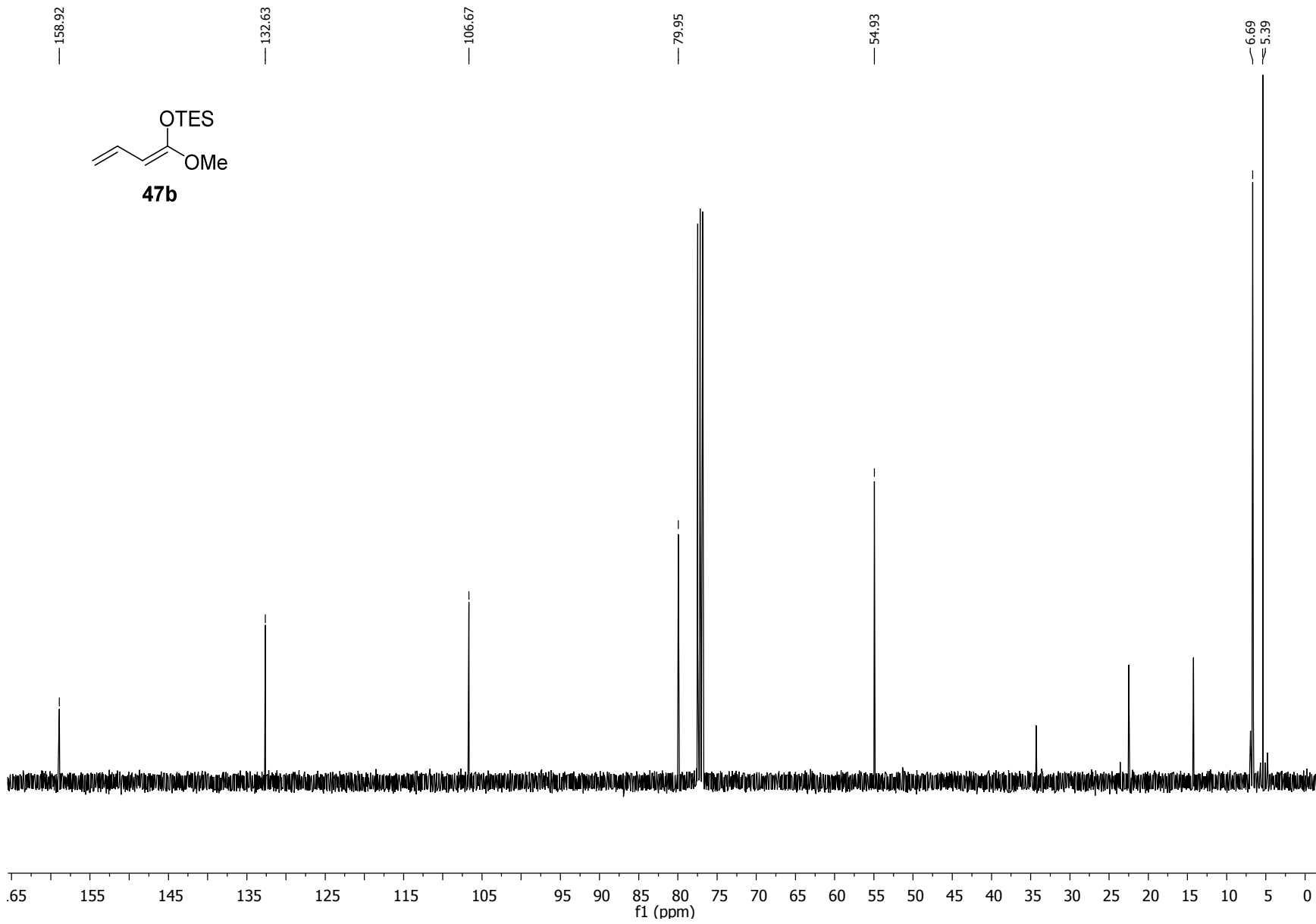




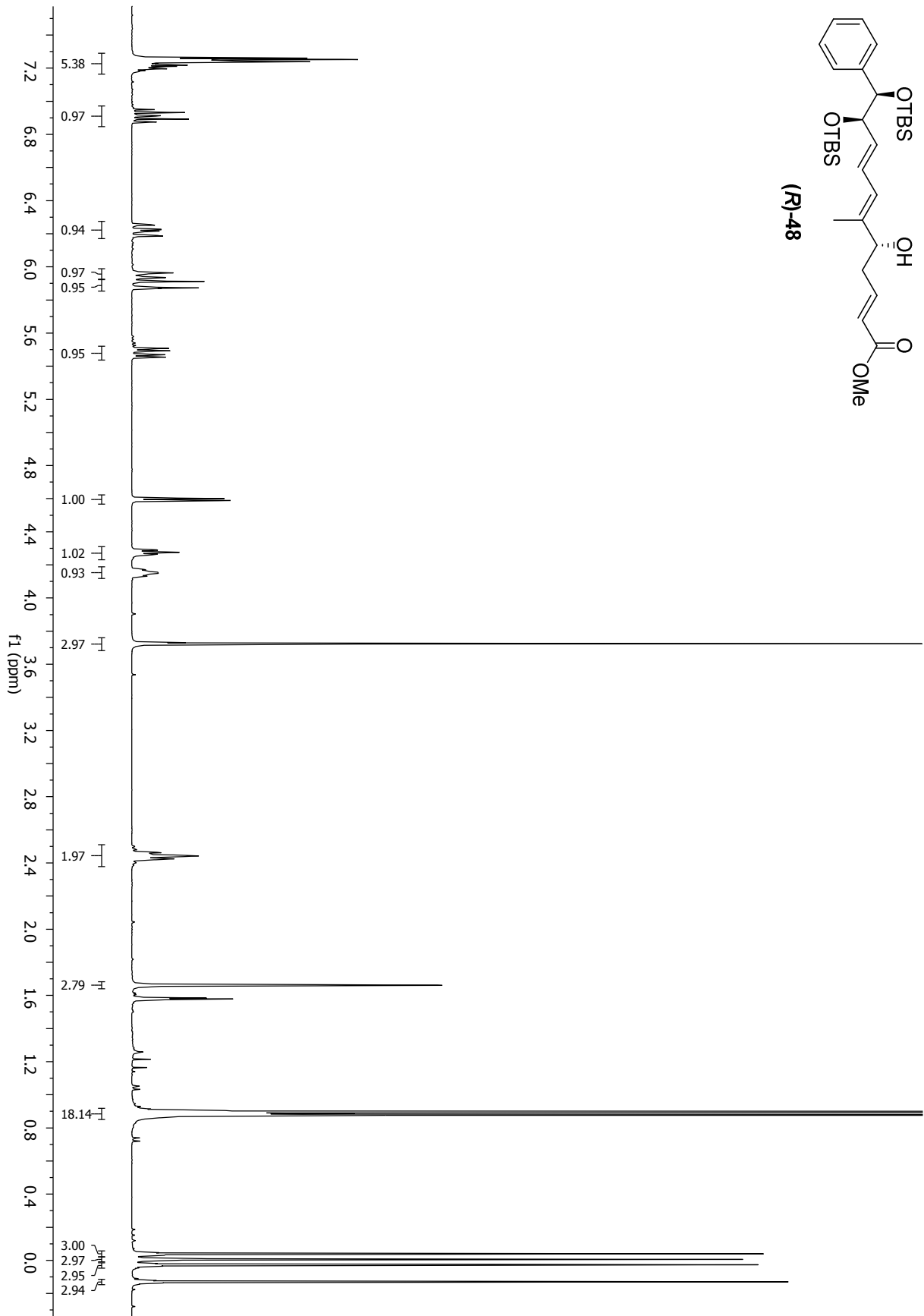


Spektrenanhang

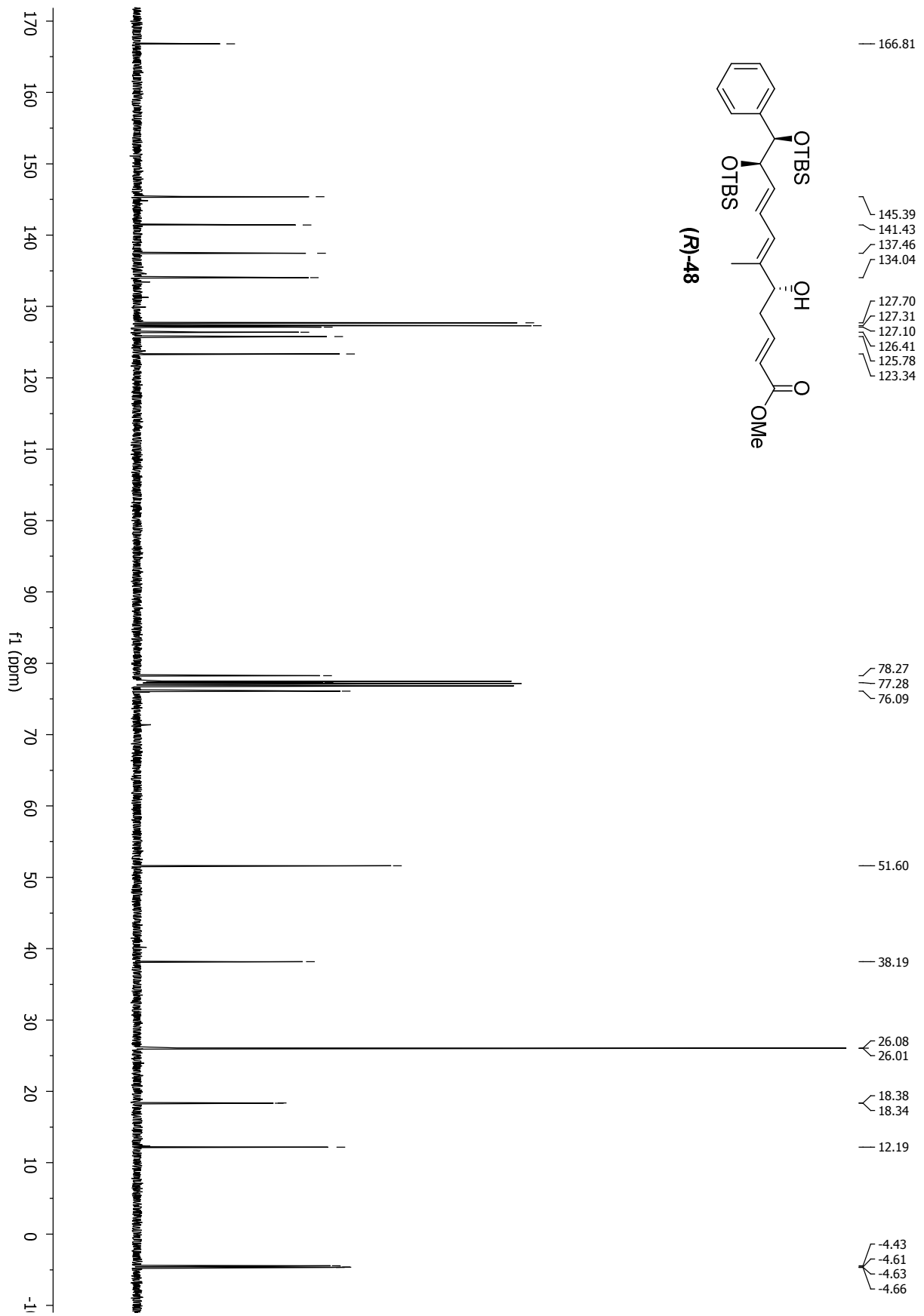




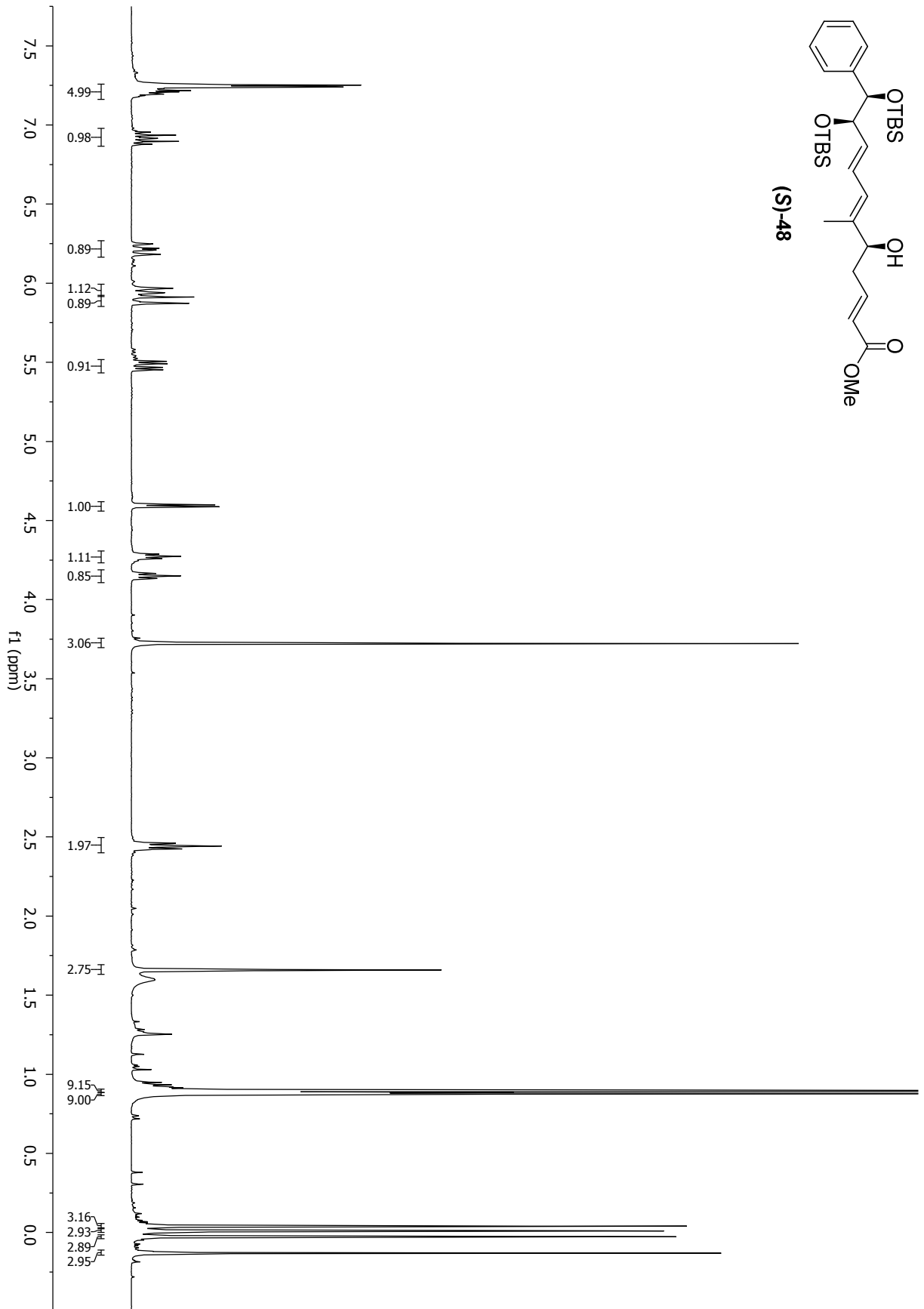
Spektrenanhang



Spektrenanhang

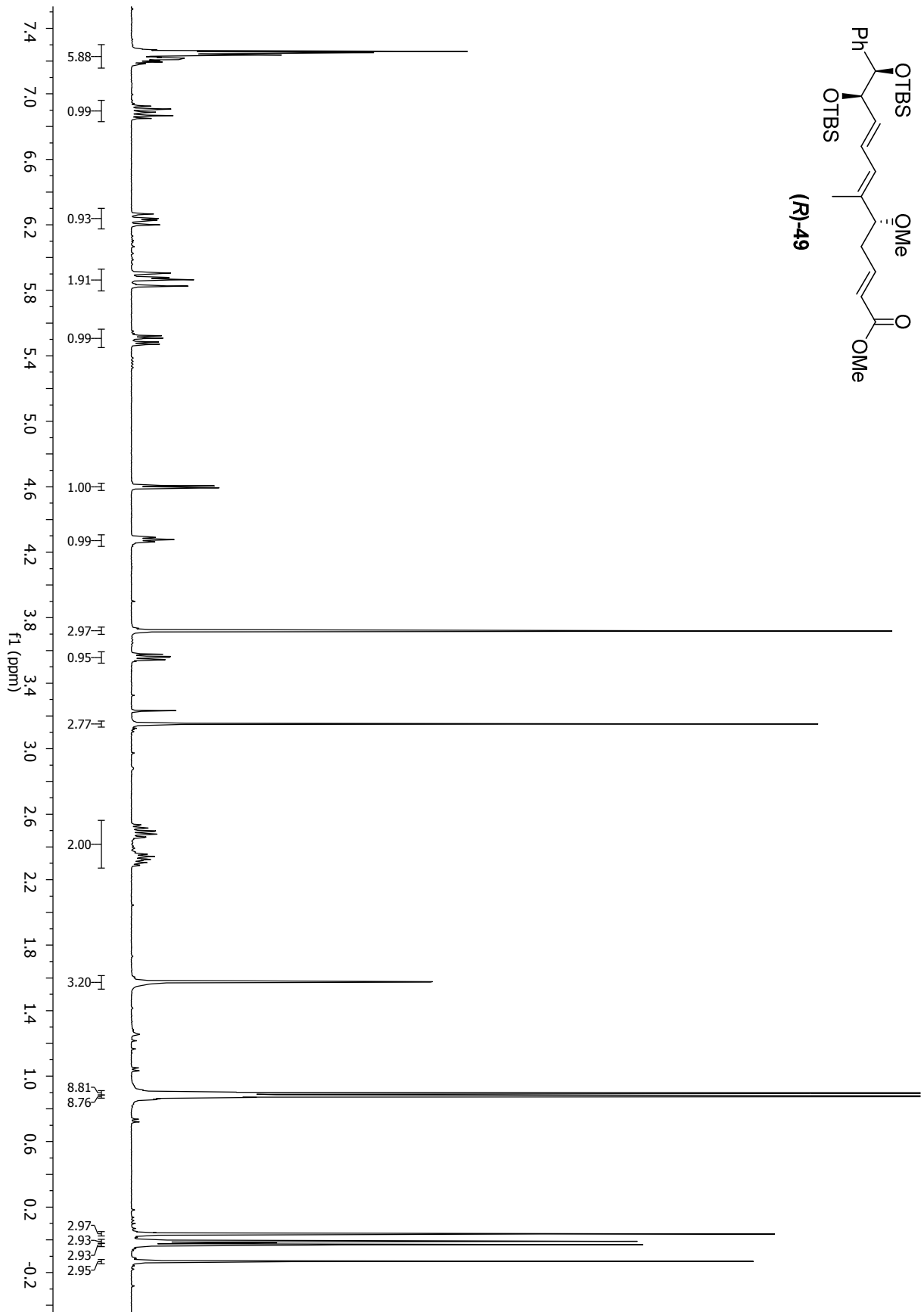


Spektrenanhang

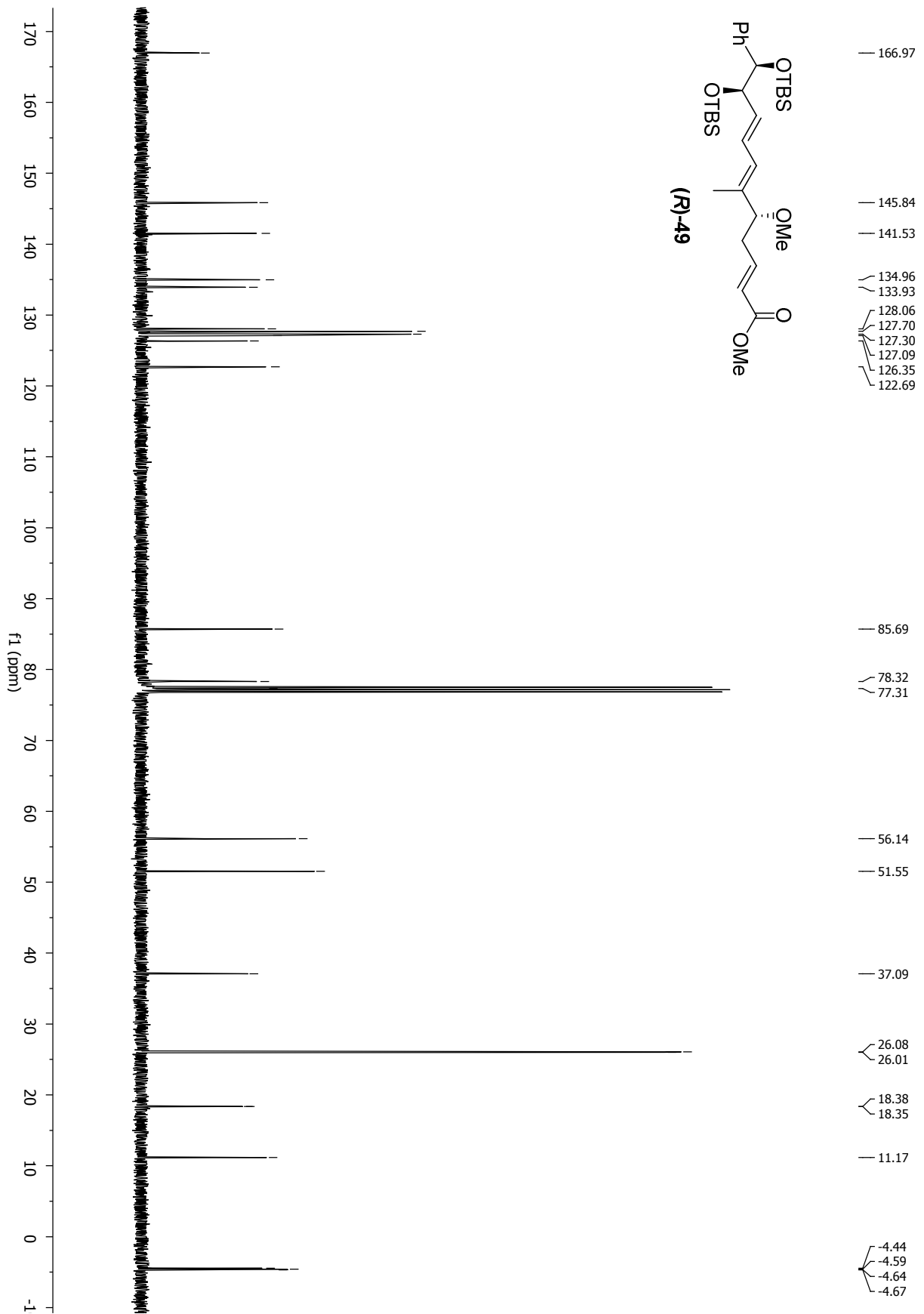




Spektrenanhang

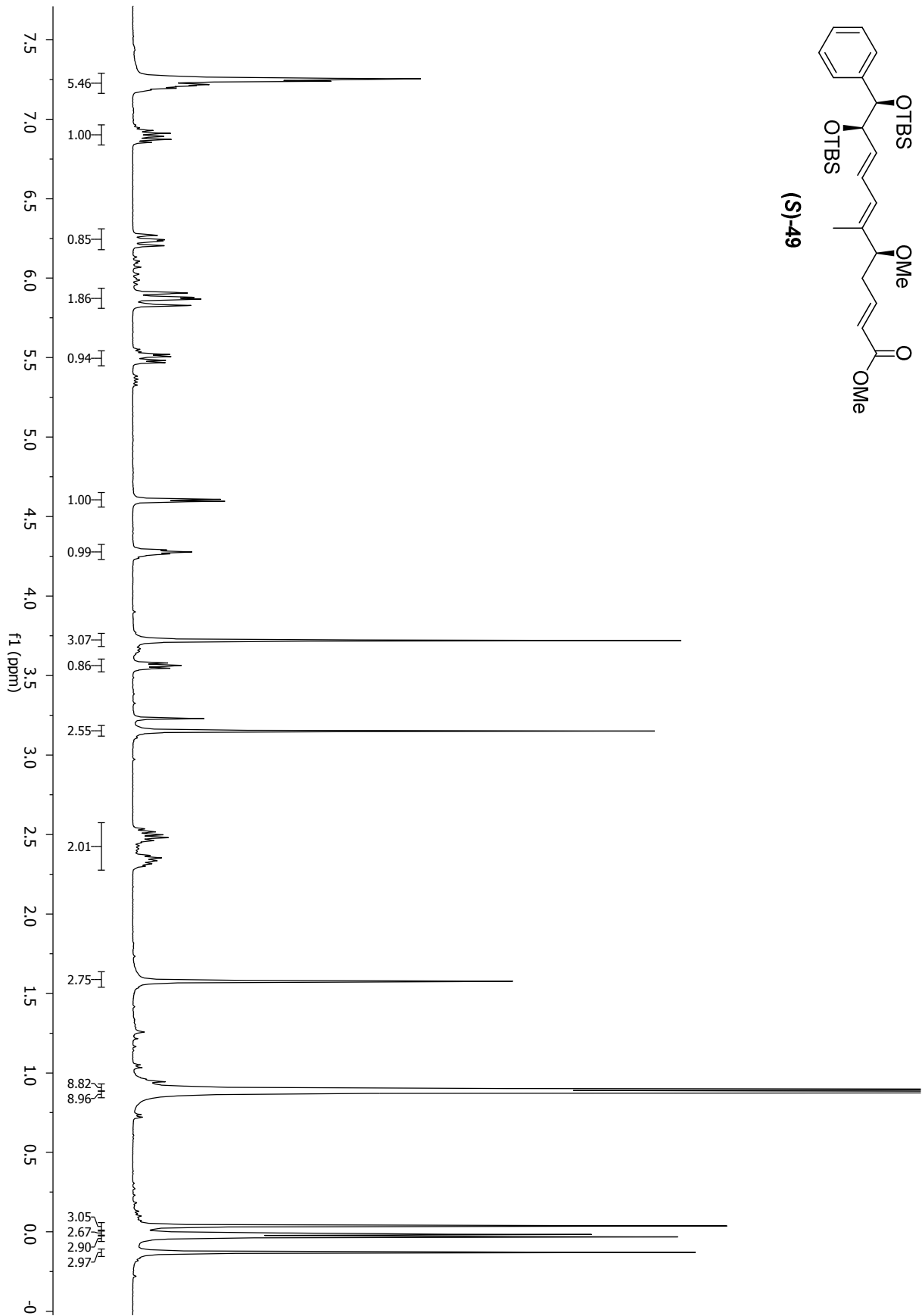


Spektrenanhang

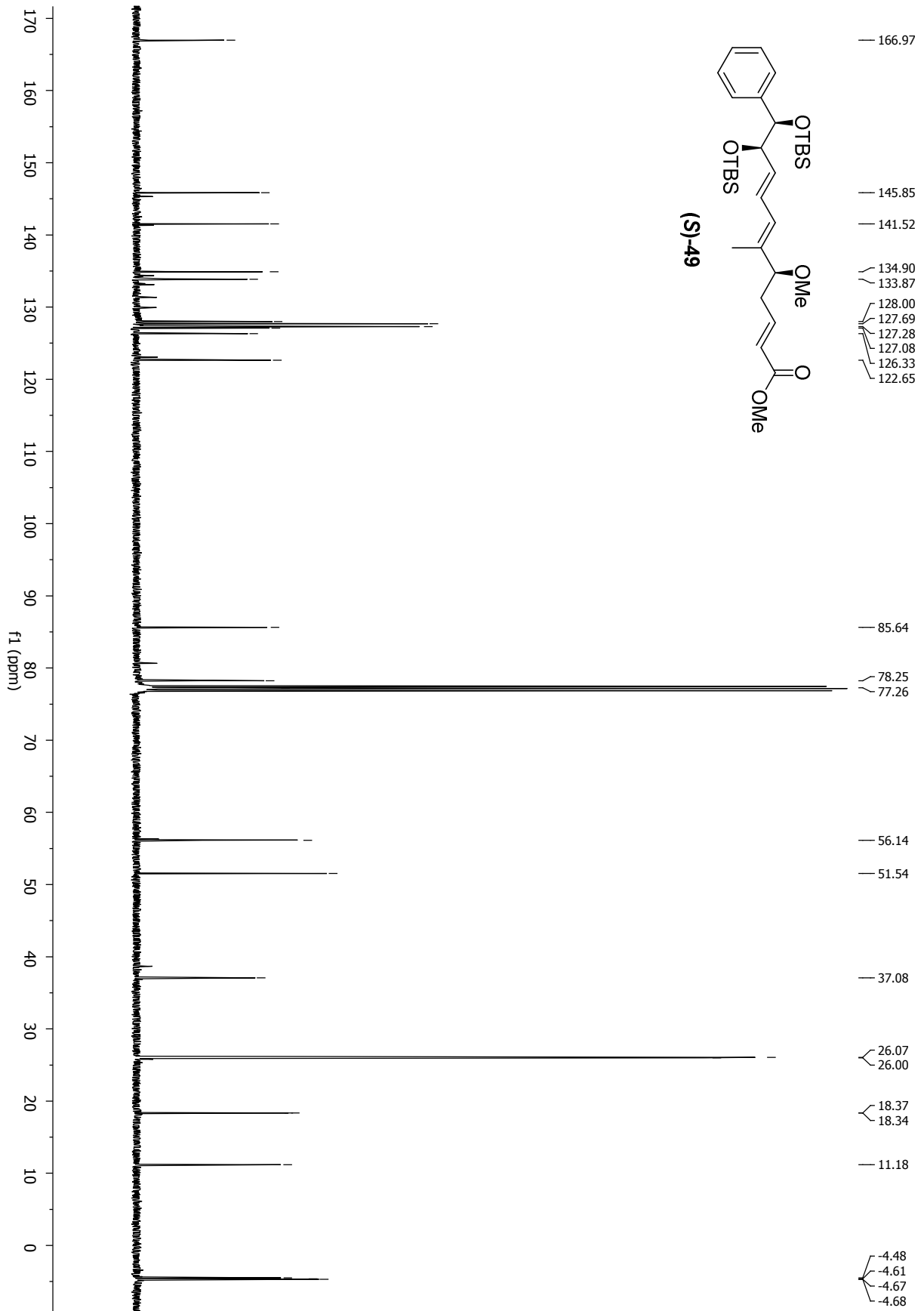




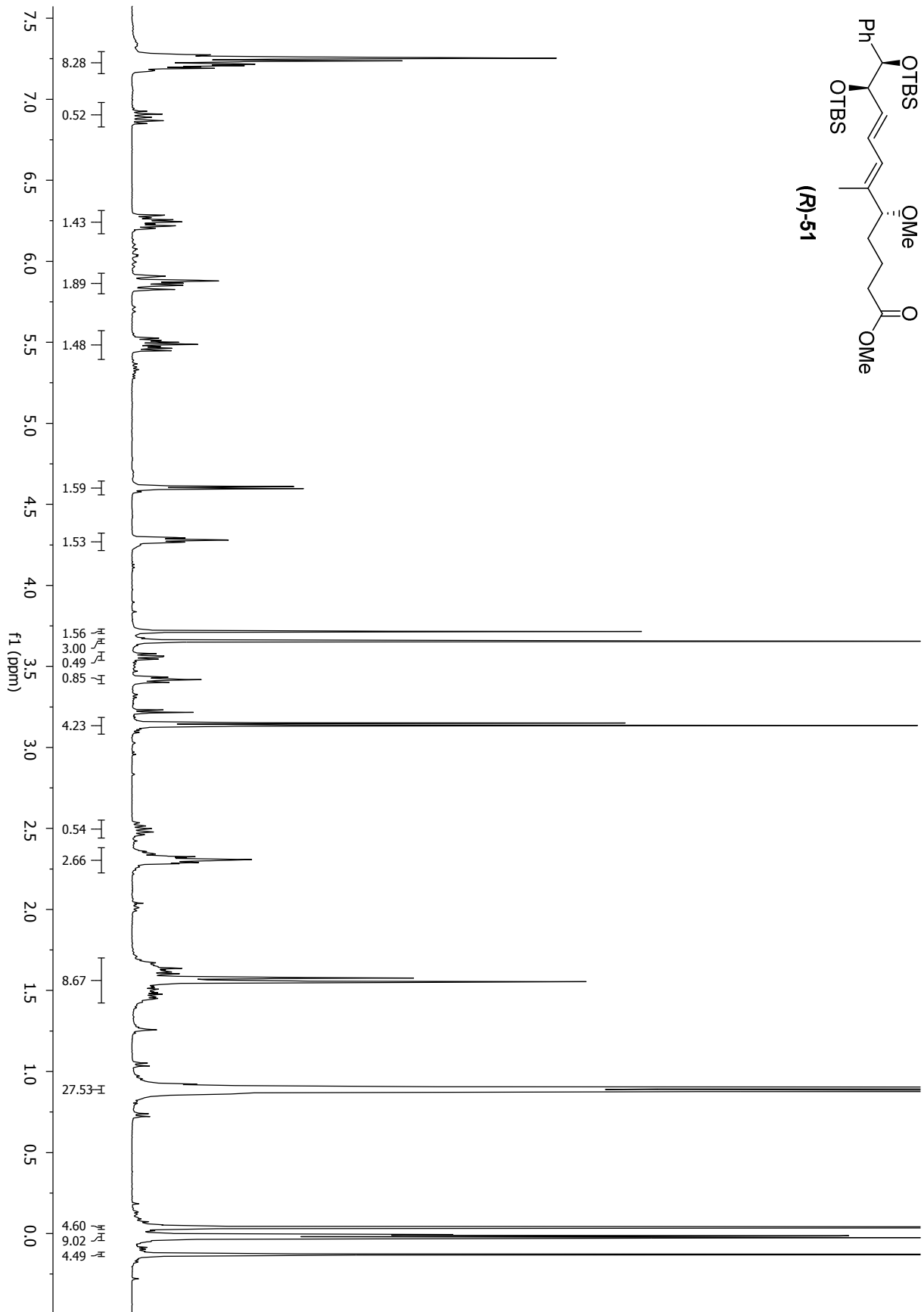
Spektrenanhang



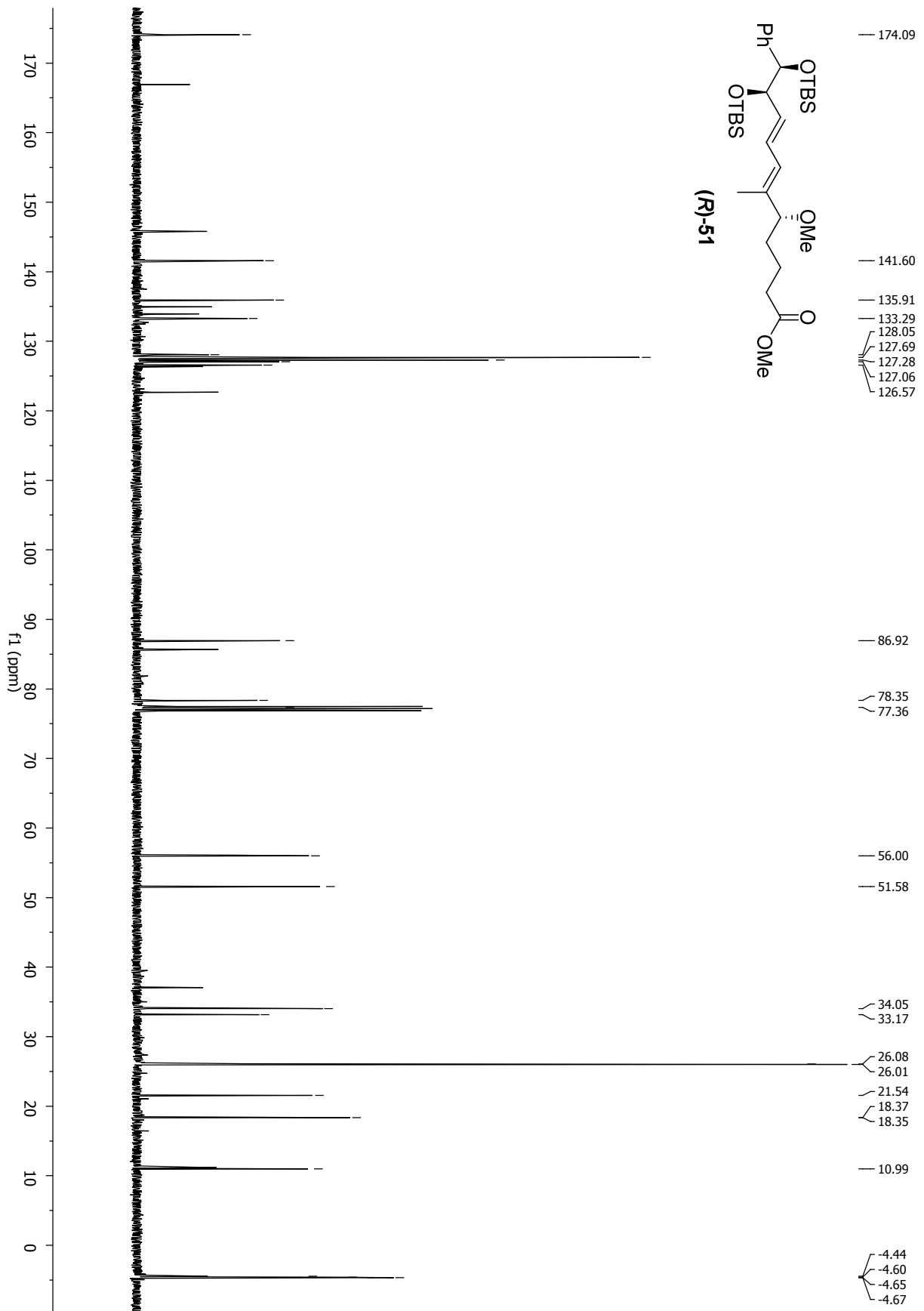
Spektrenanhang



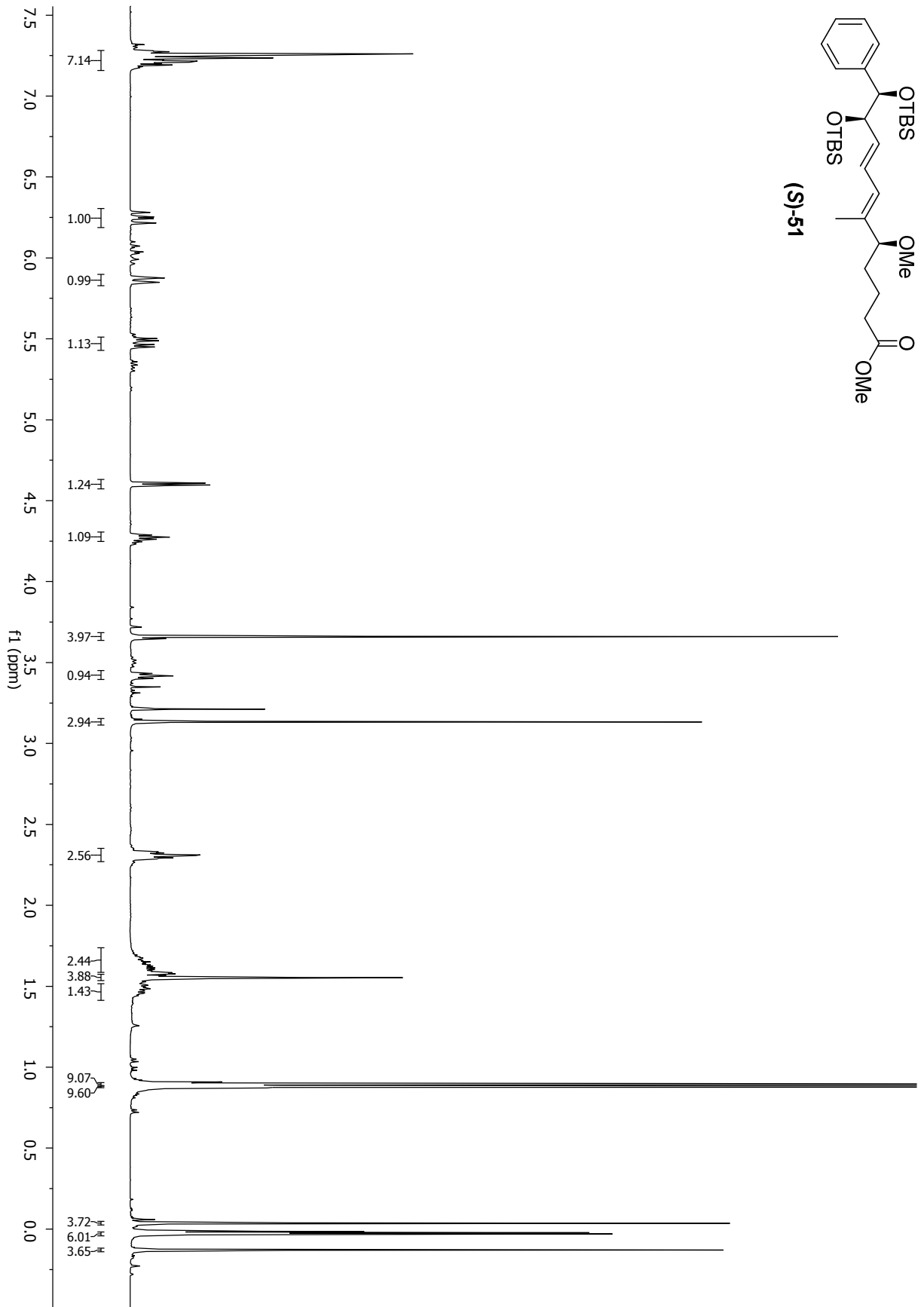
Spektrenanhang



Spektrenanhang

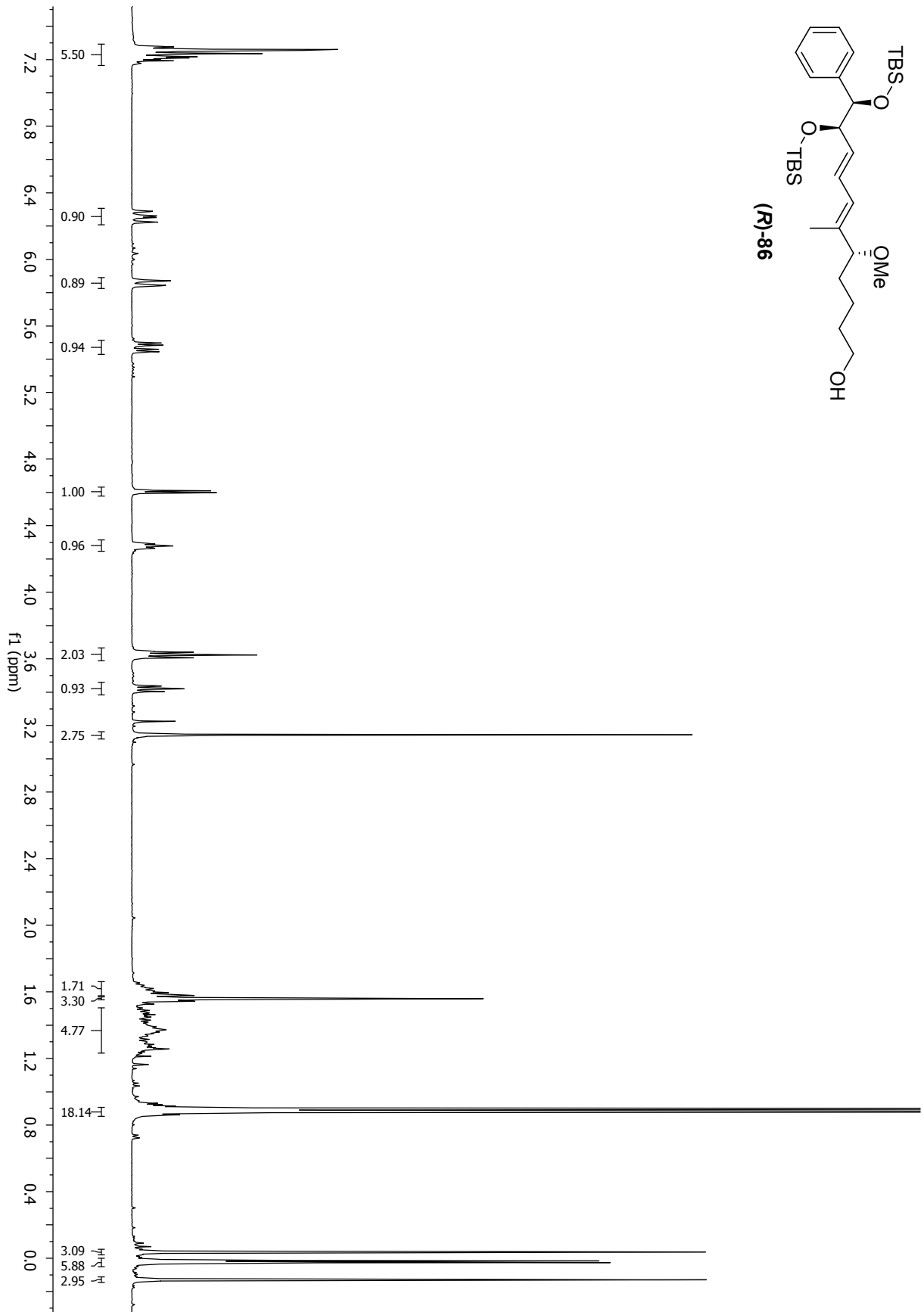


Spektrenanhang

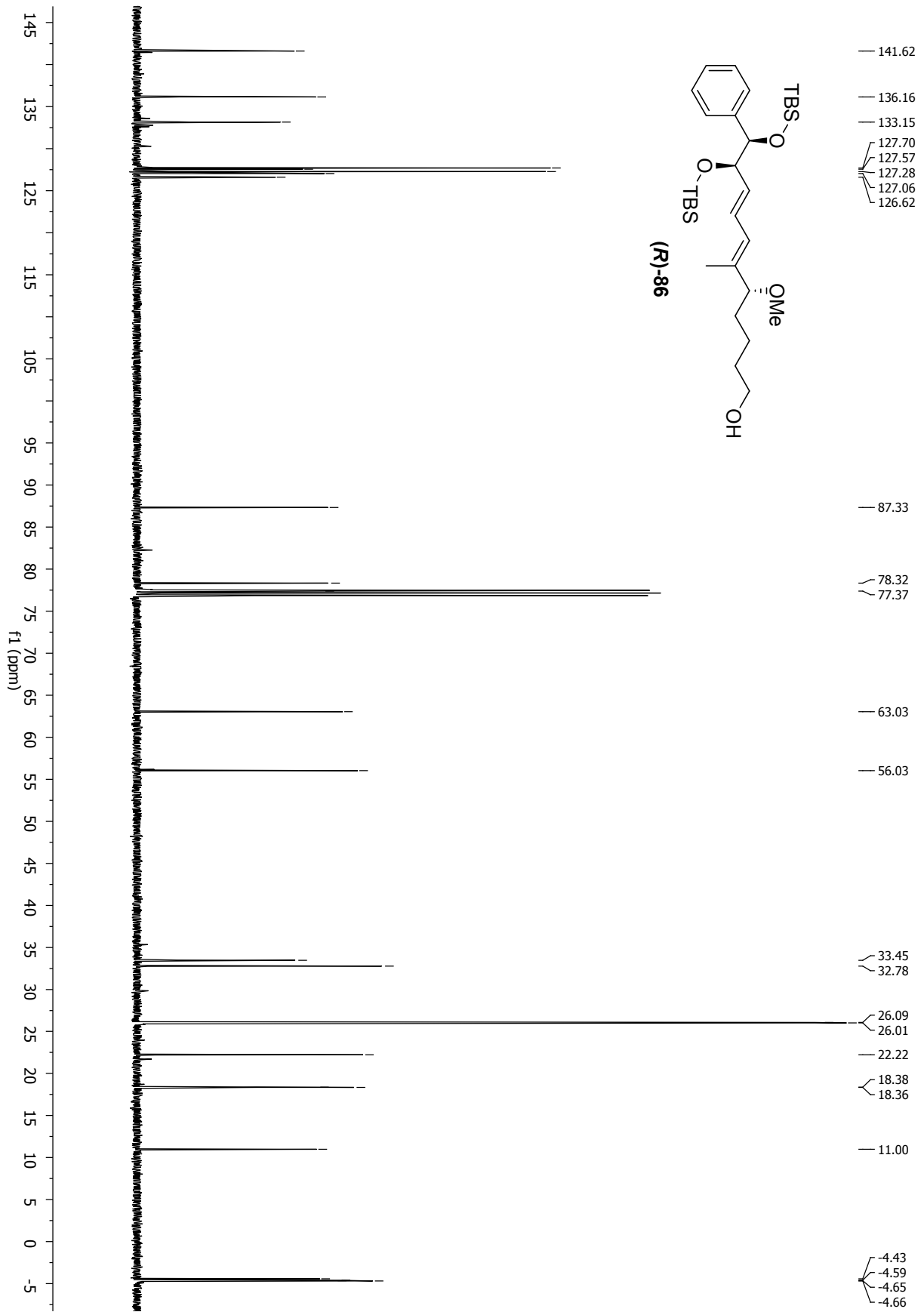




Spektrenanhang

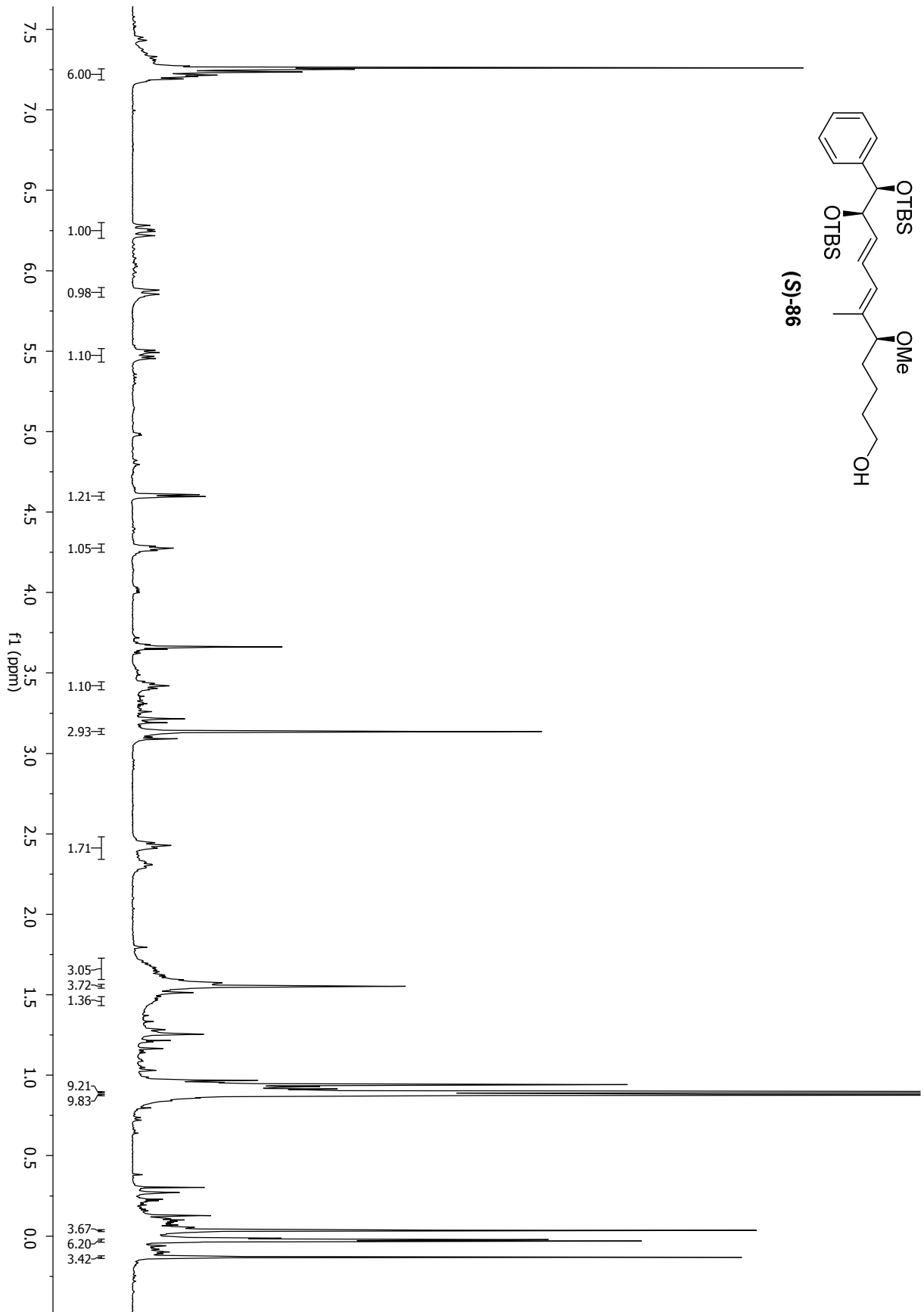


Spektrenanhang

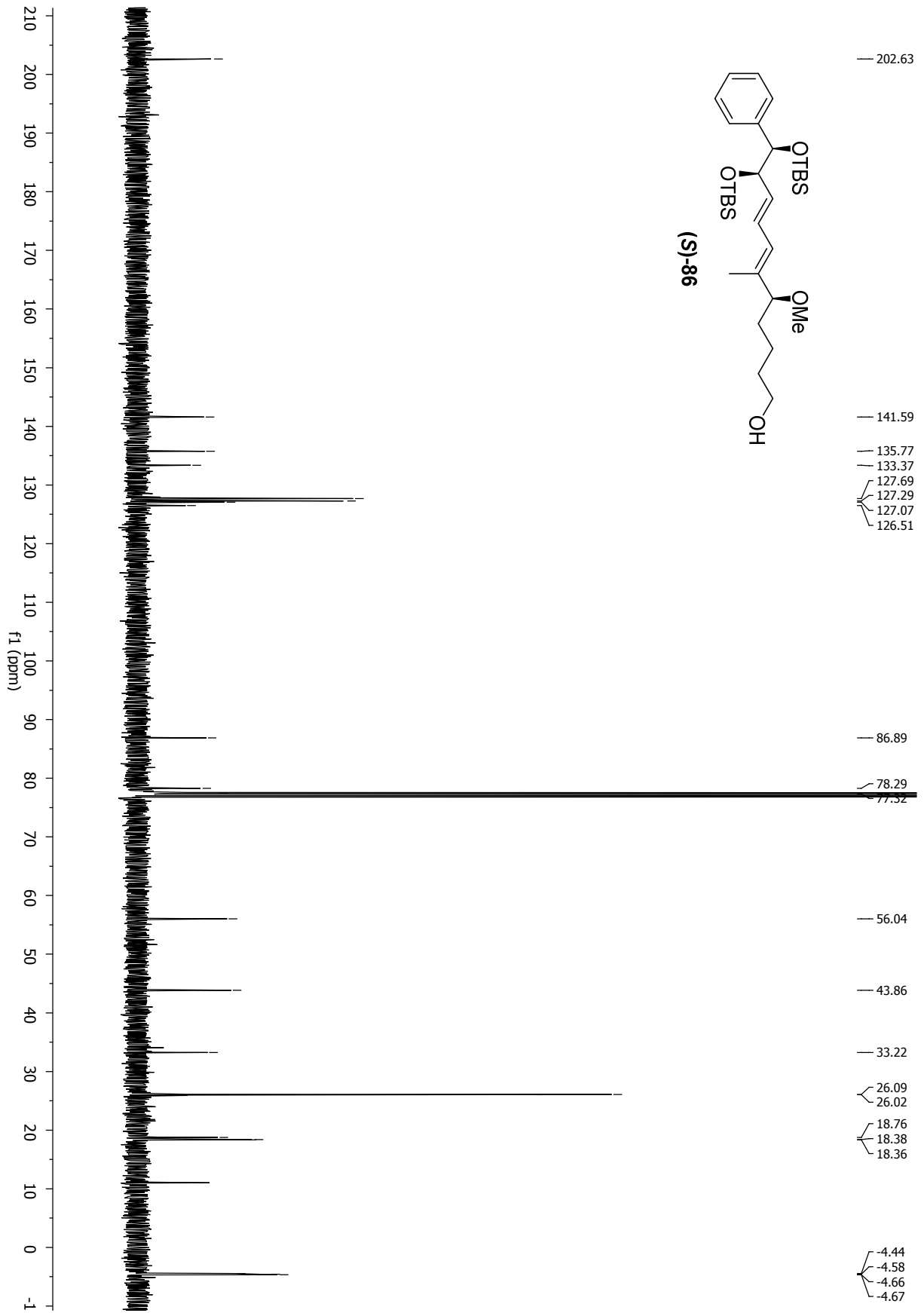




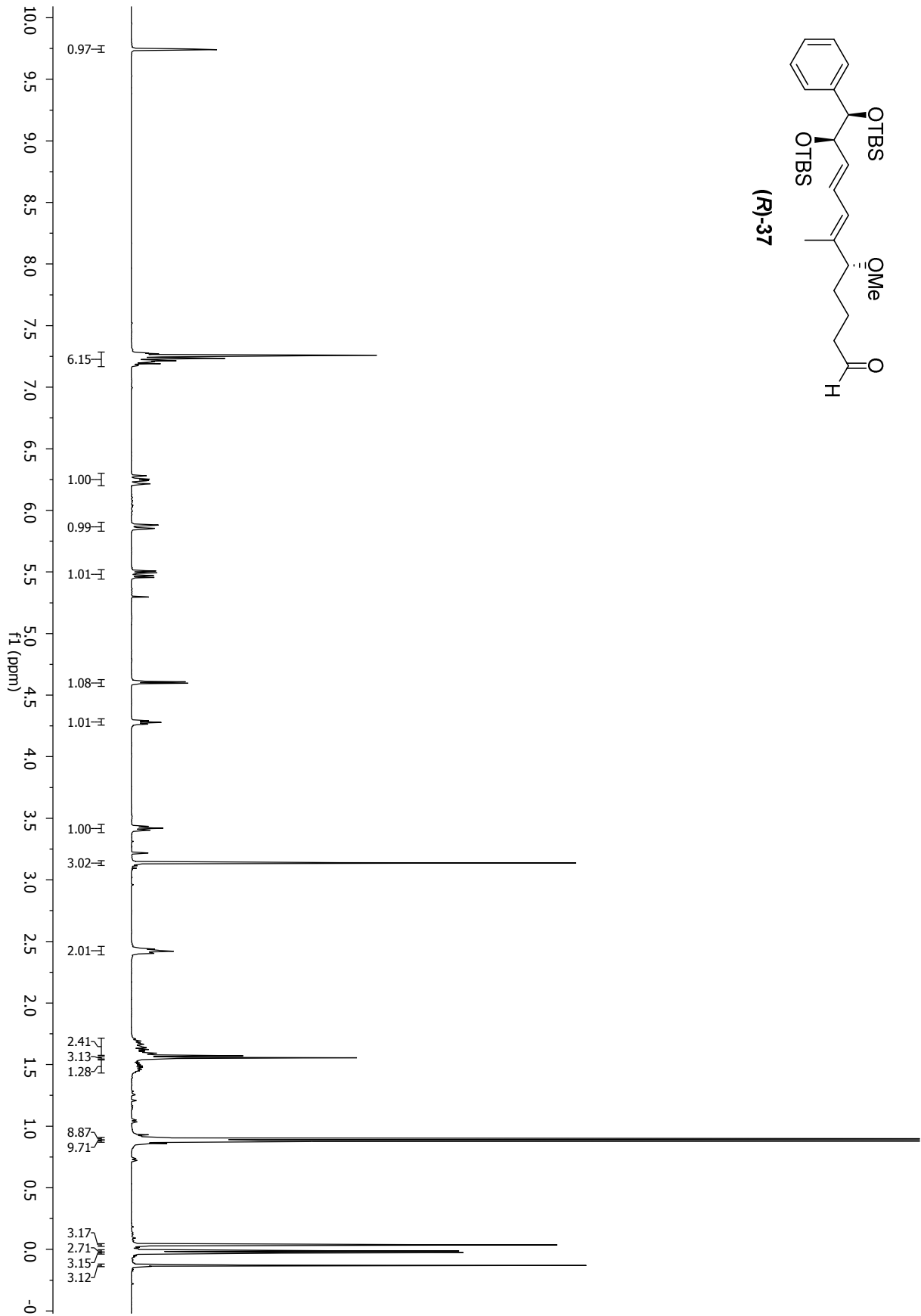
Spektrenanhang



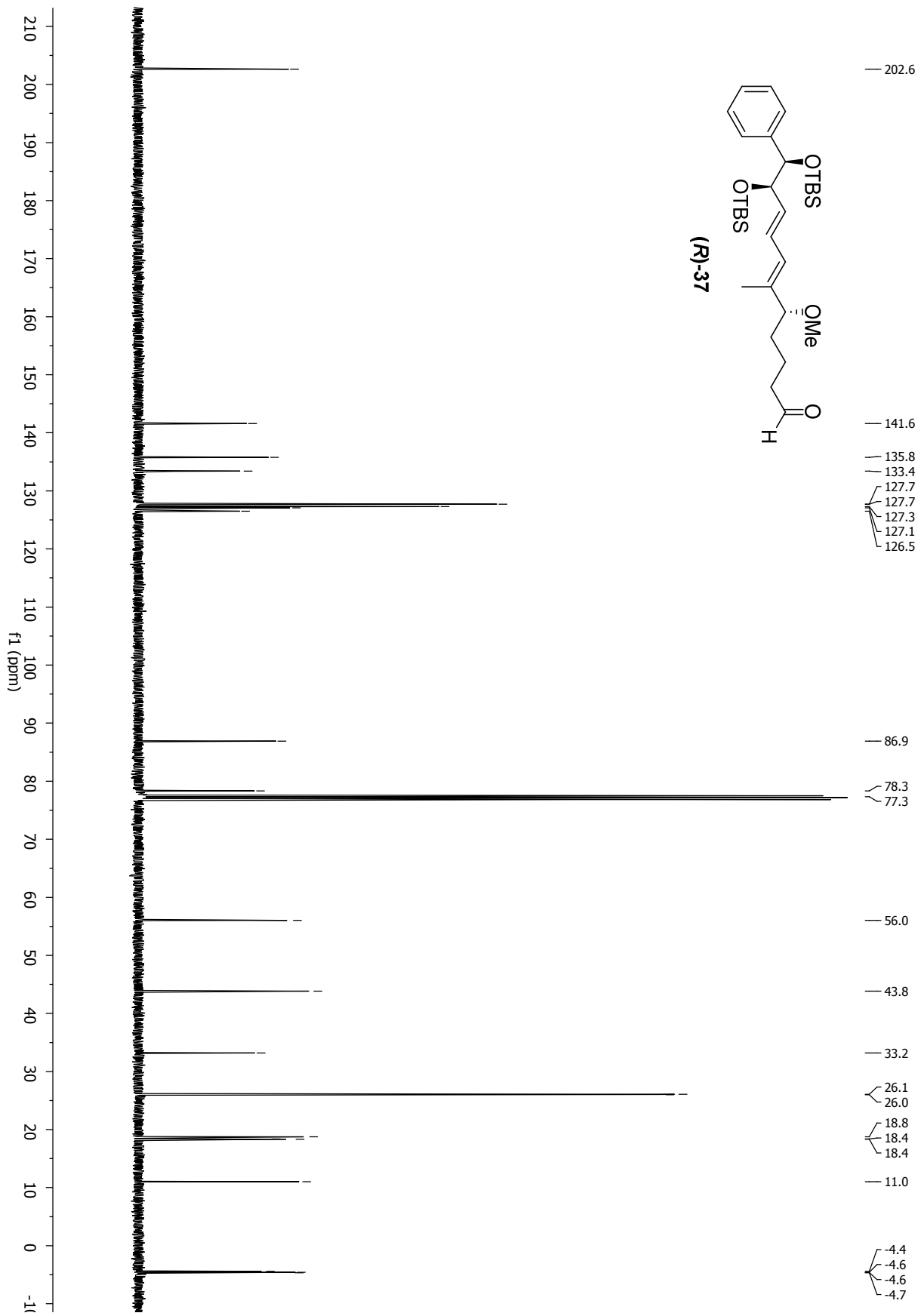
Spektrenanhang



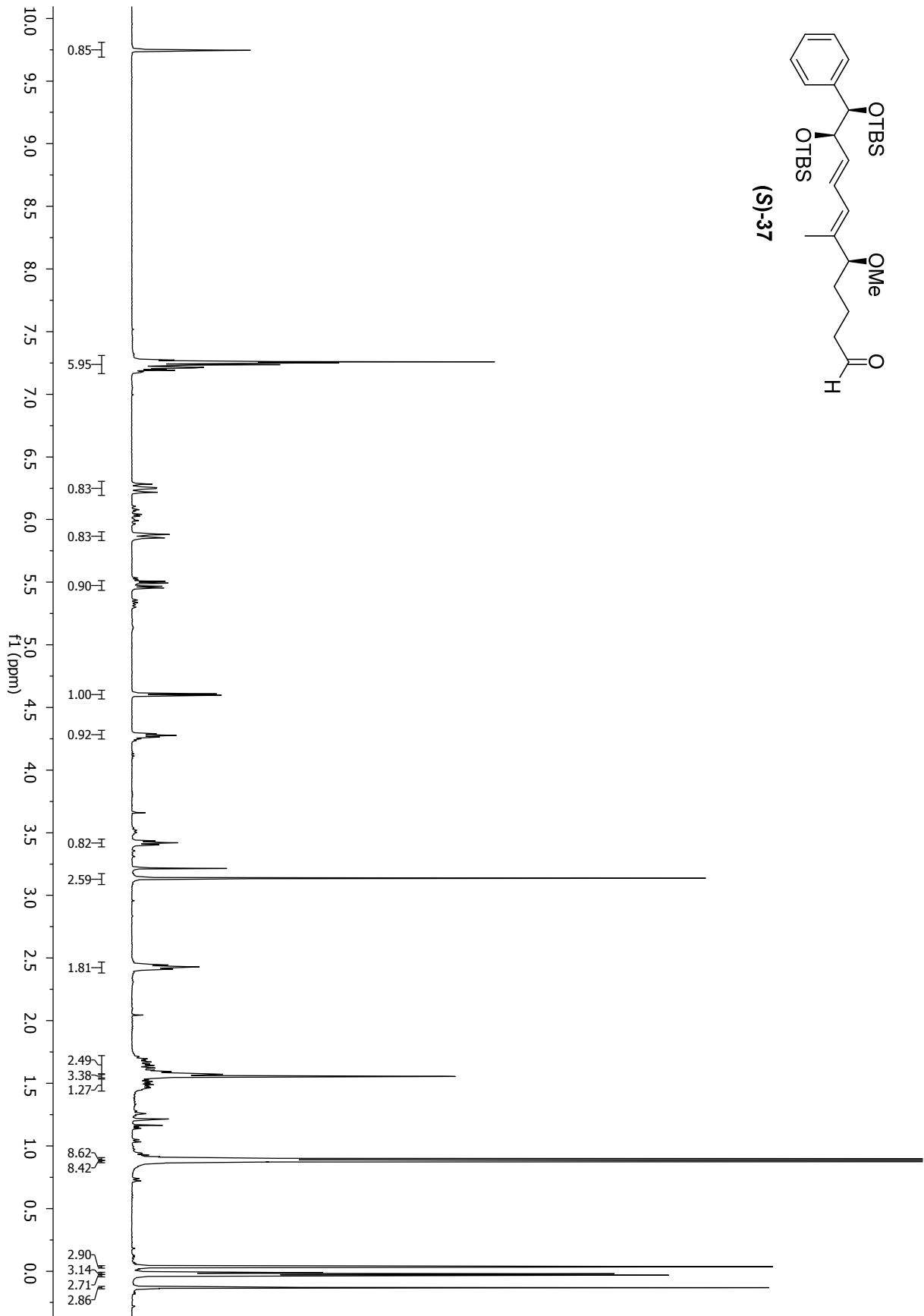
Spektrenanhang

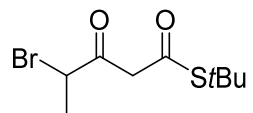


Spektrenanhang



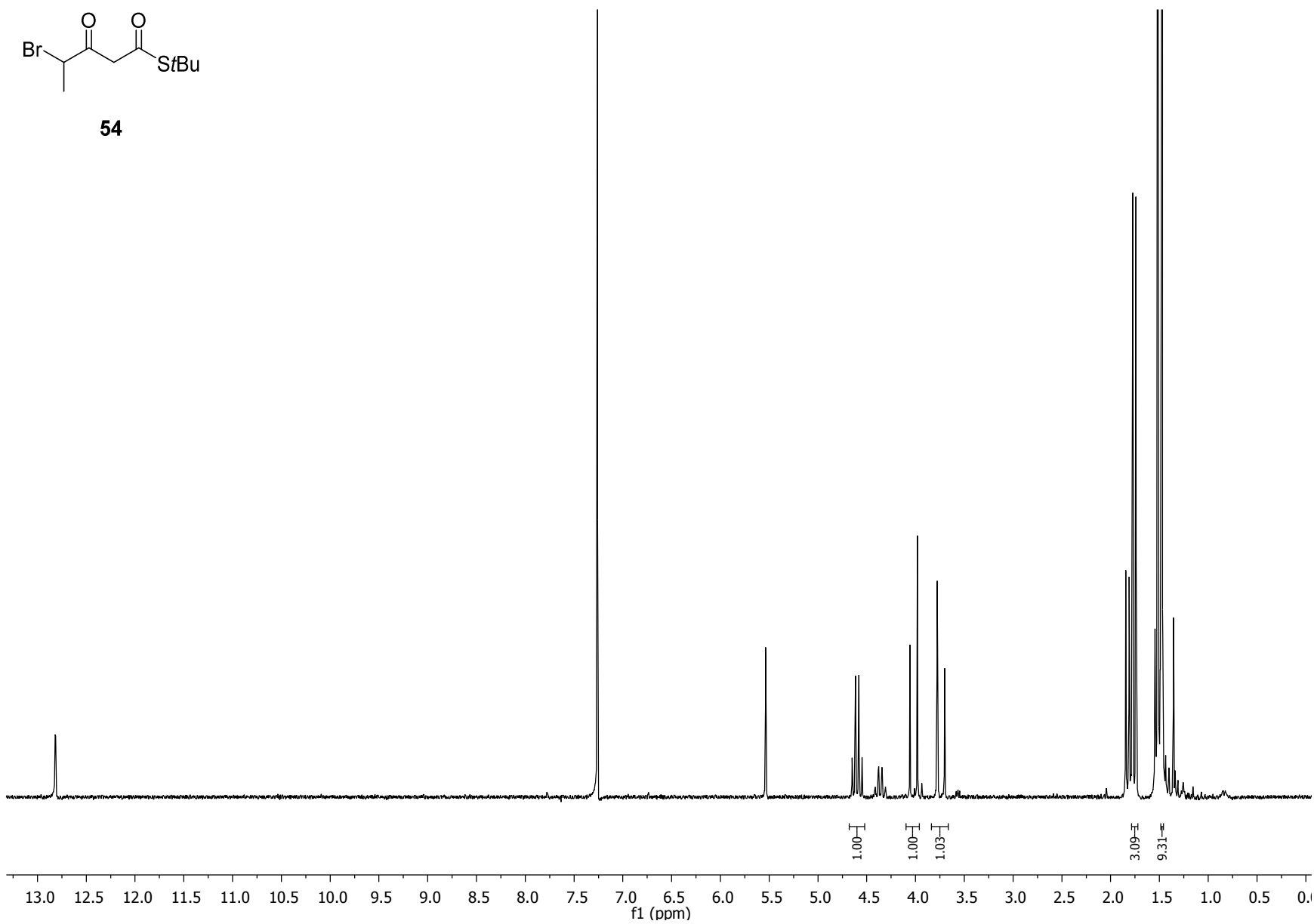
Spektrenanhang

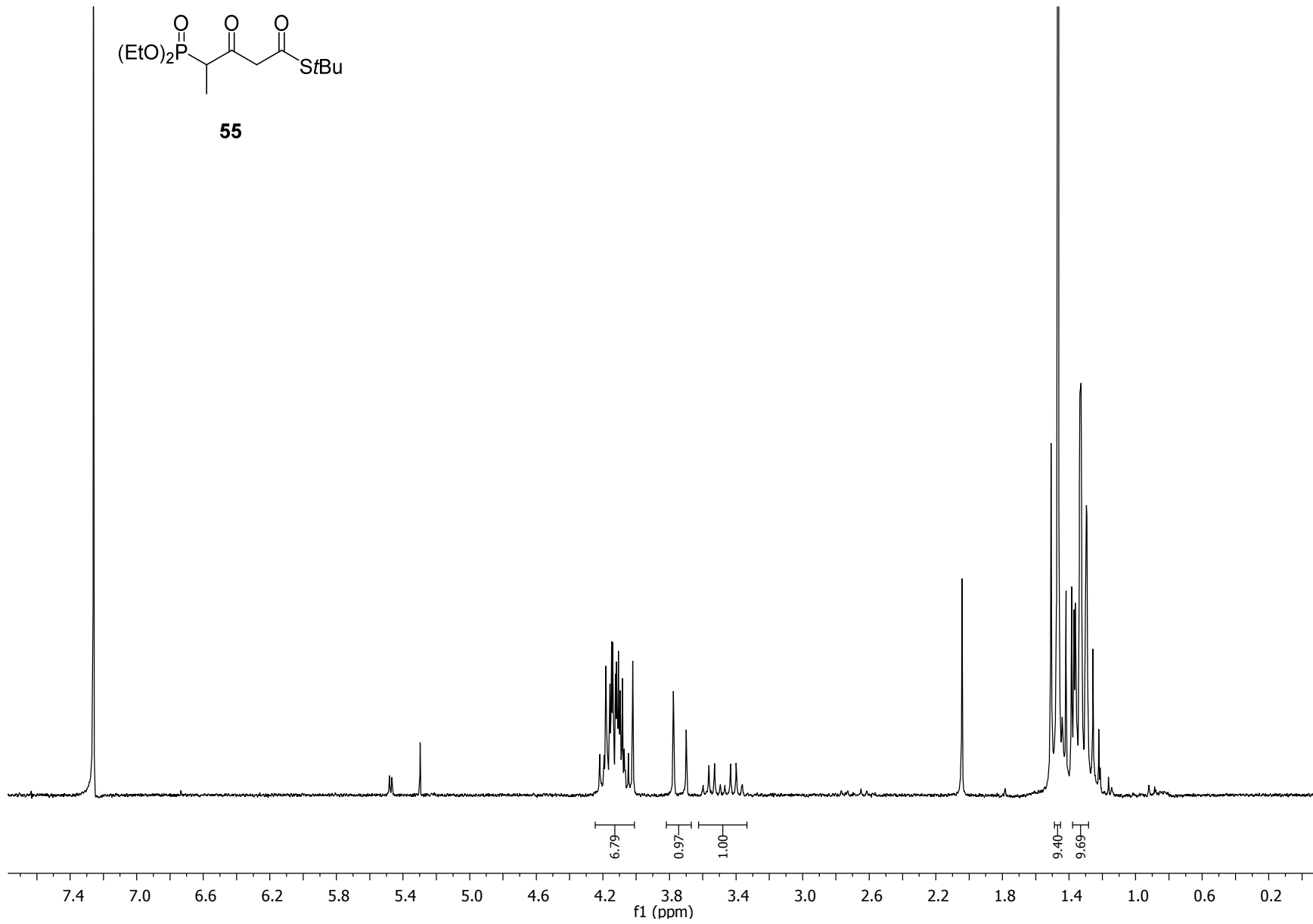




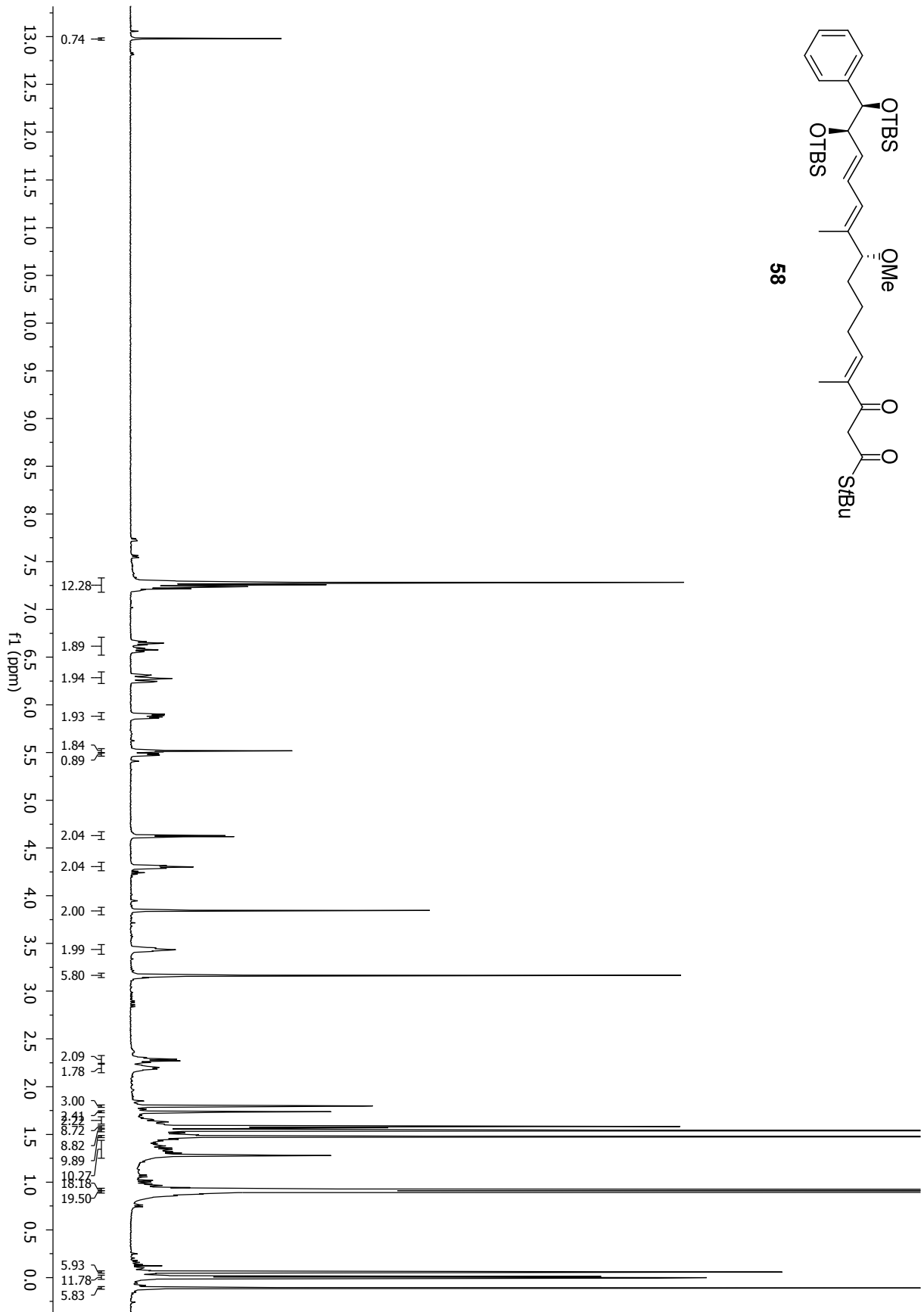
54

Spektrenanhang



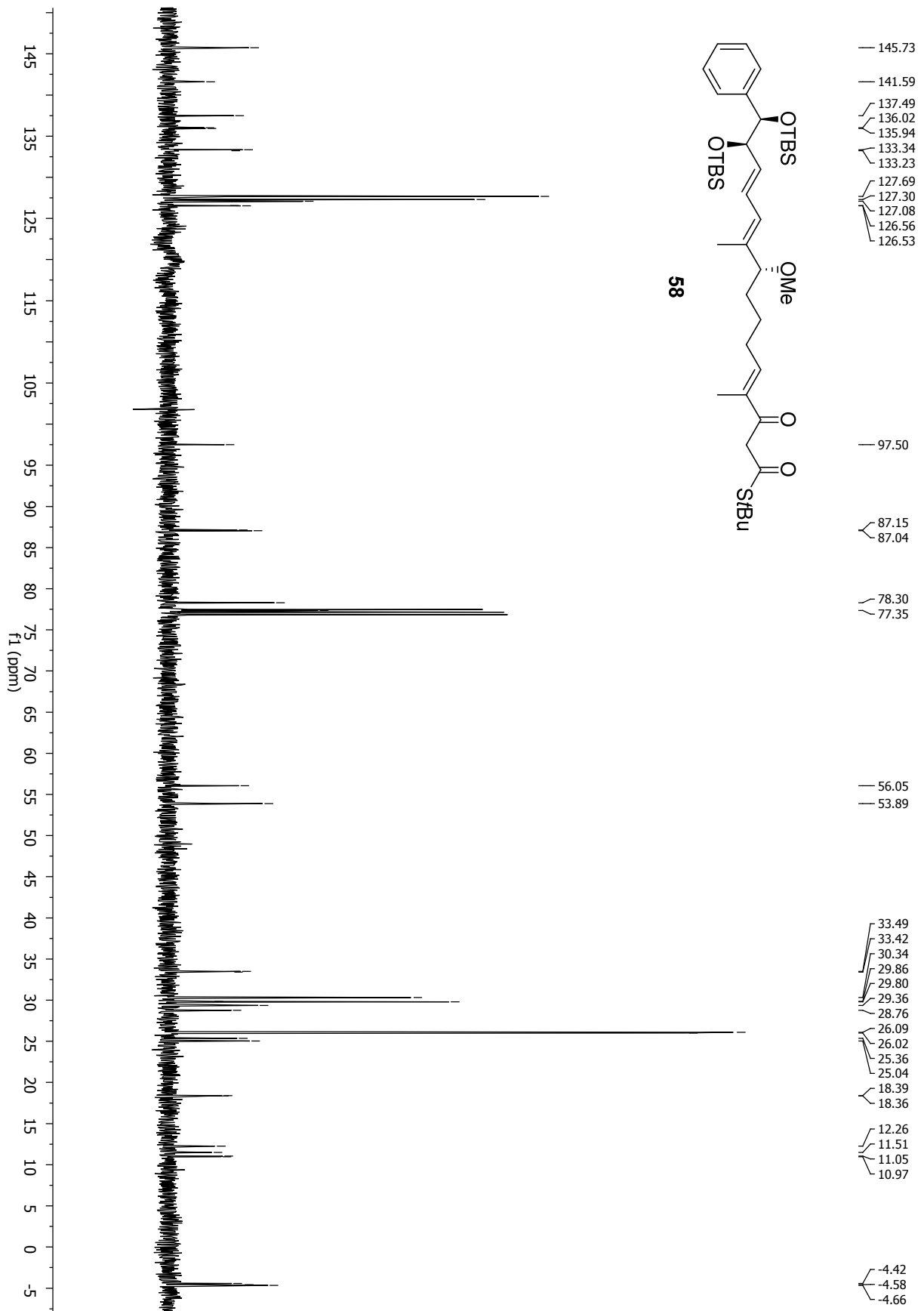


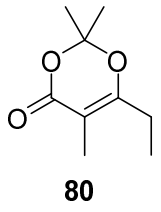
Spektrenanhang



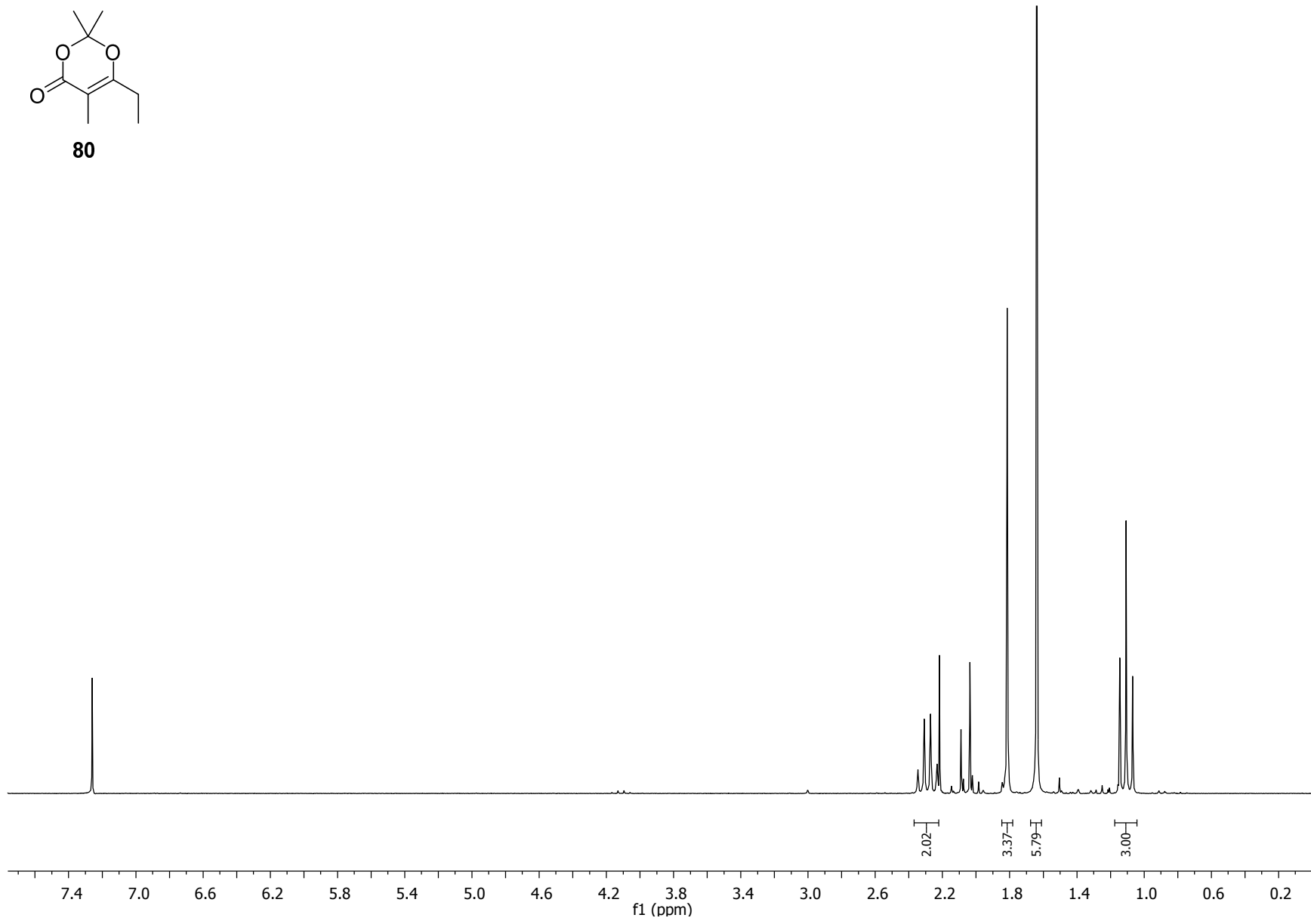


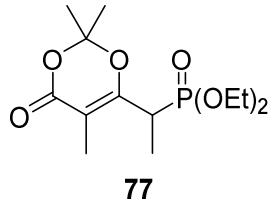
Spektrenanhang



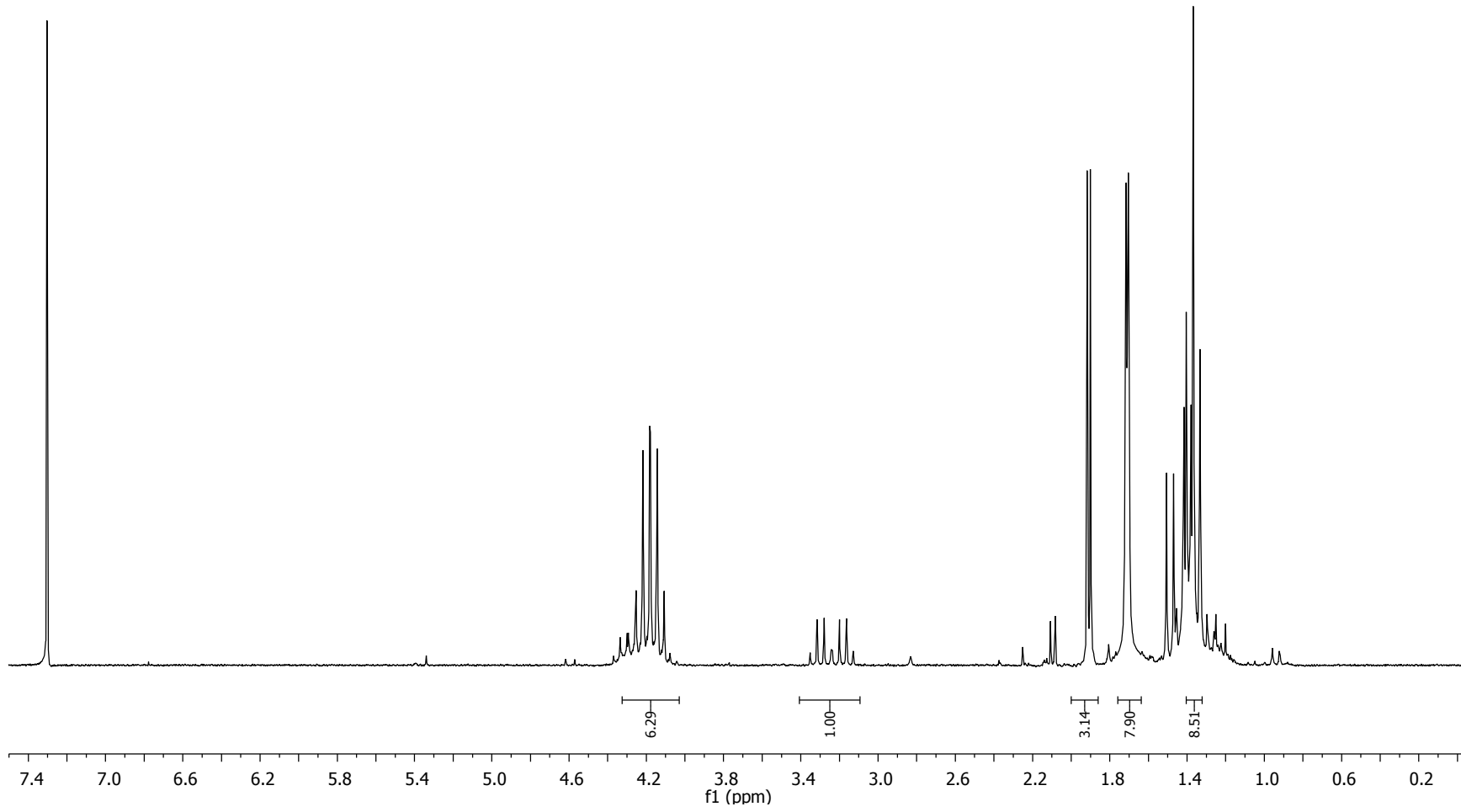


Spektrenanhang

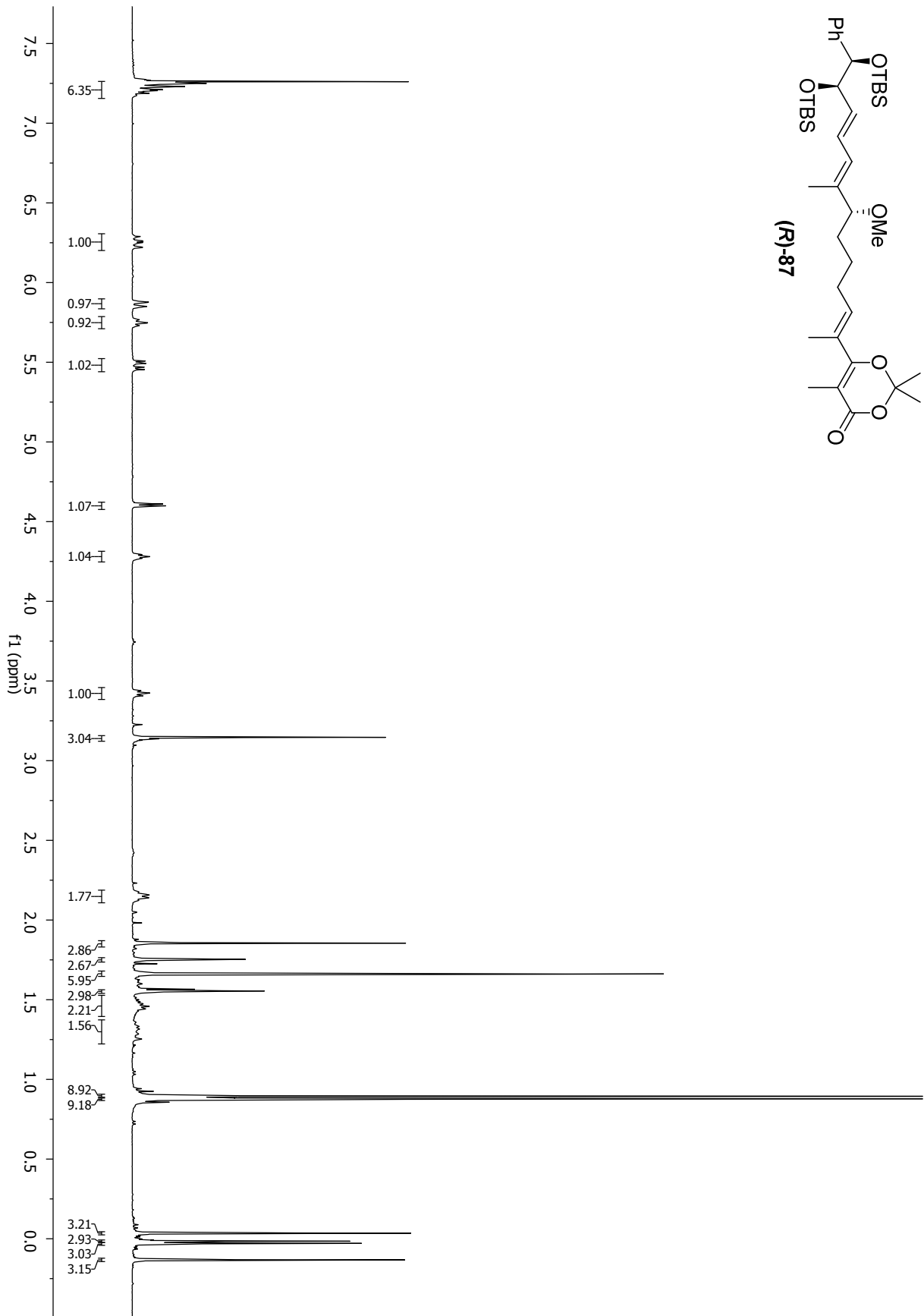




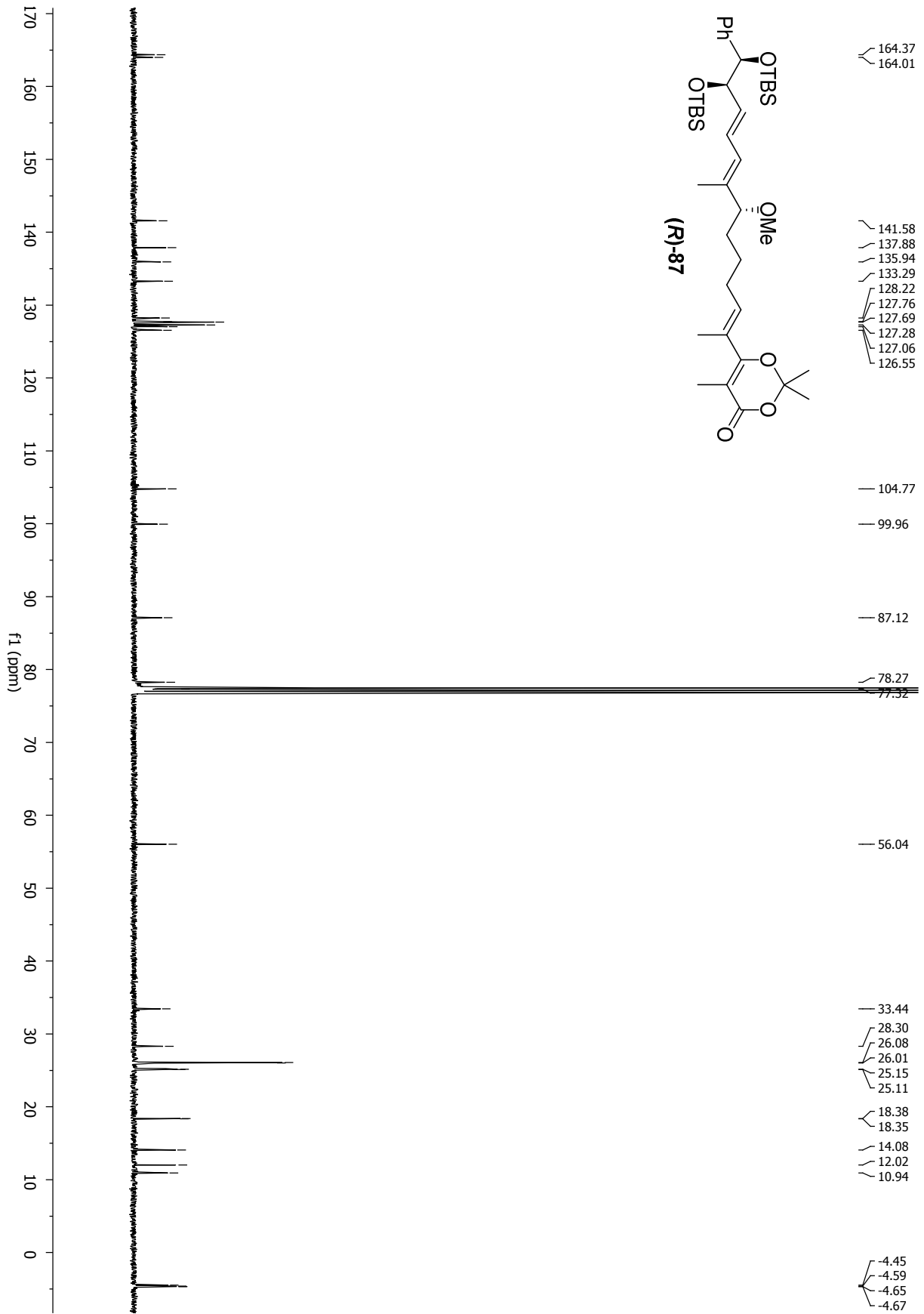
Spektralanhang



Spektrenanhang

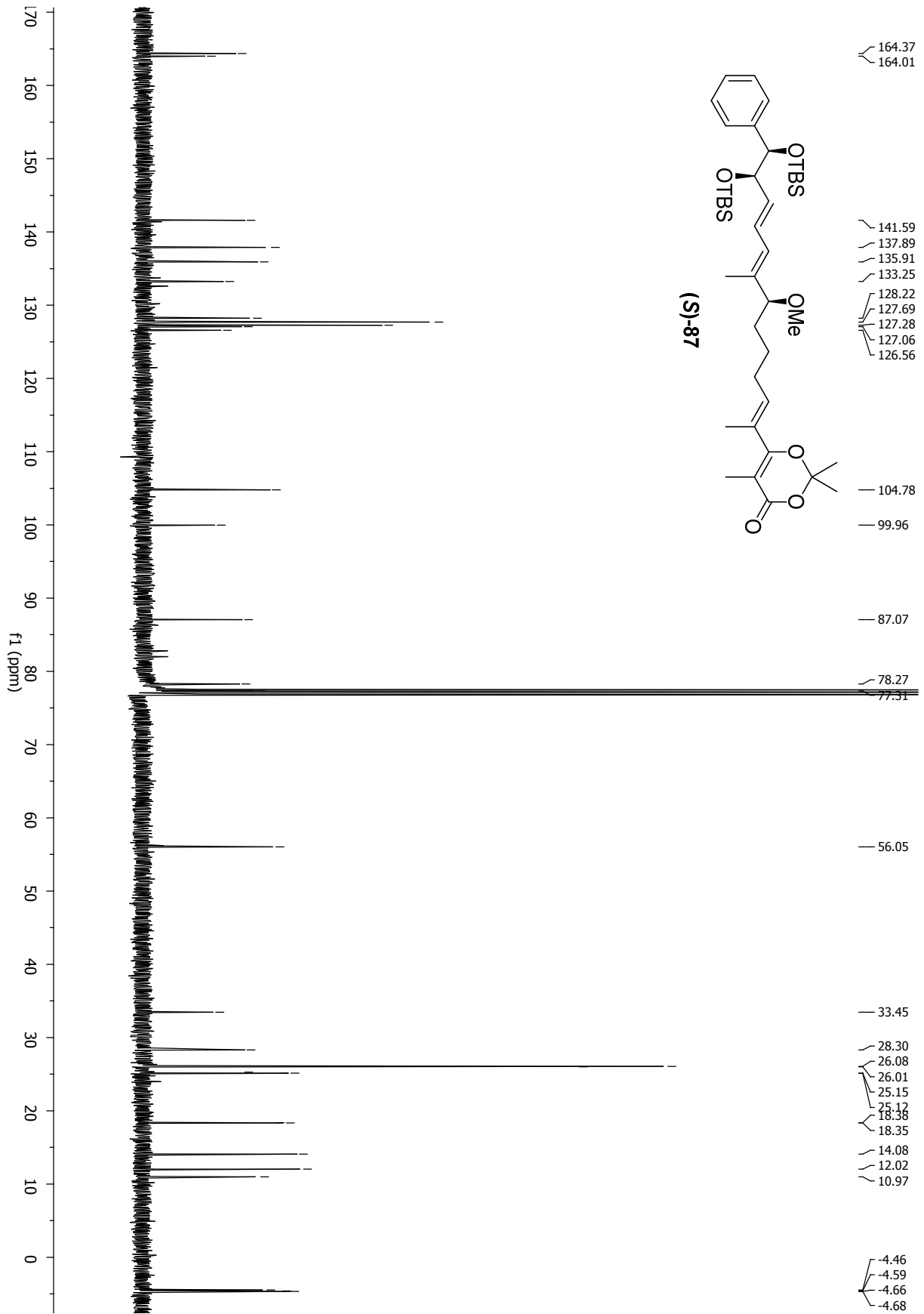


Spektrenanhang

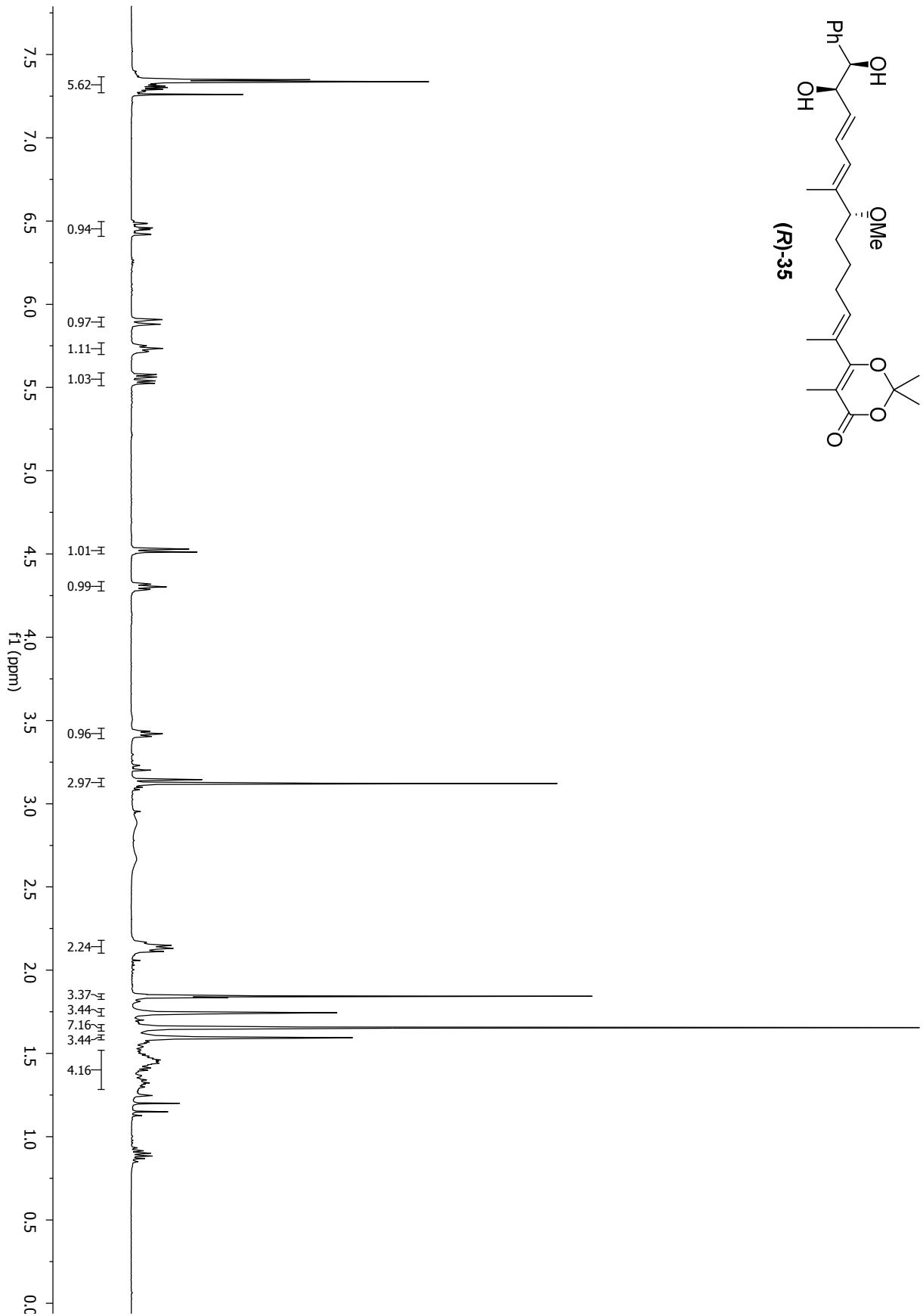




Spektrenanhang

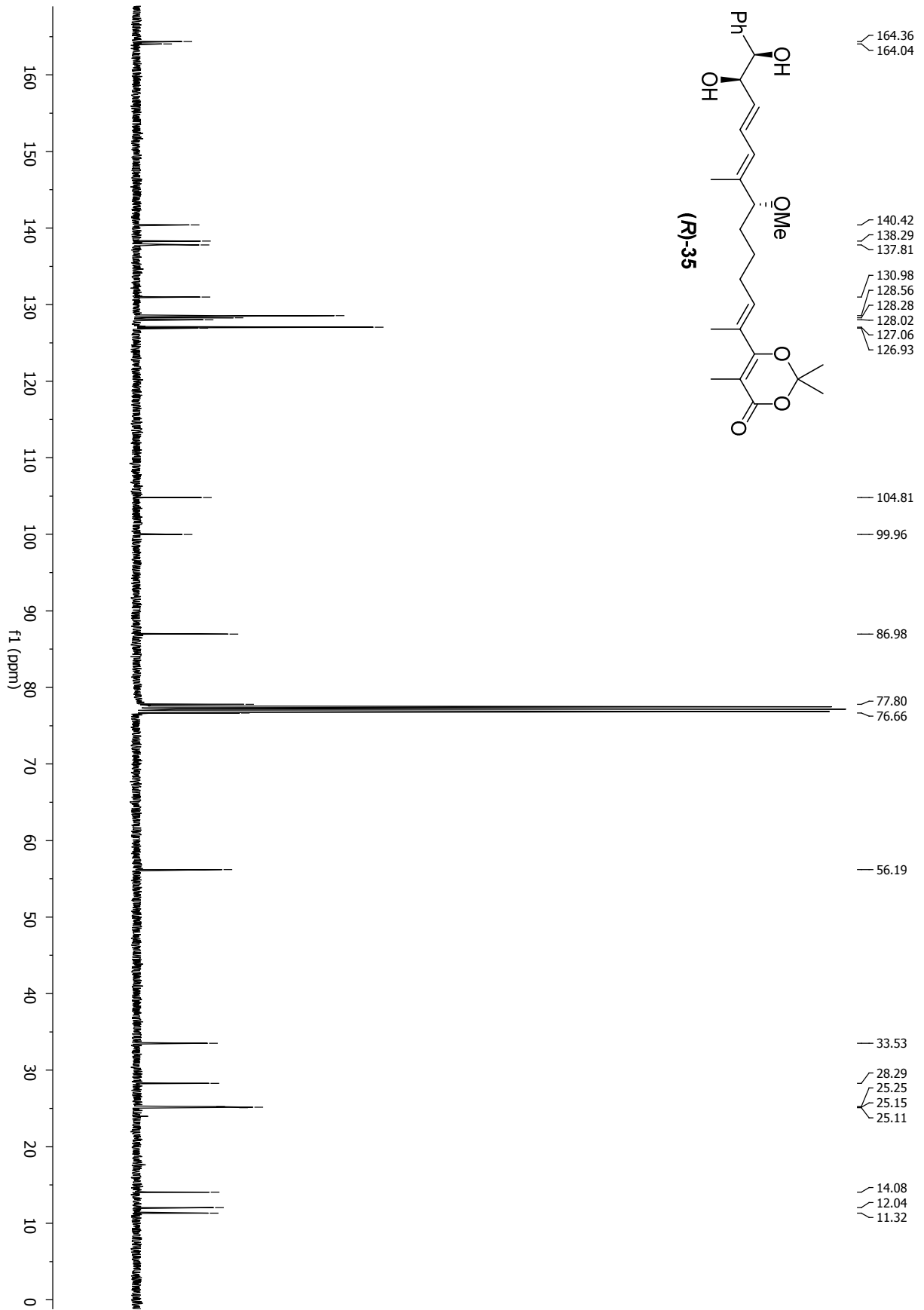


Spektrenanhang

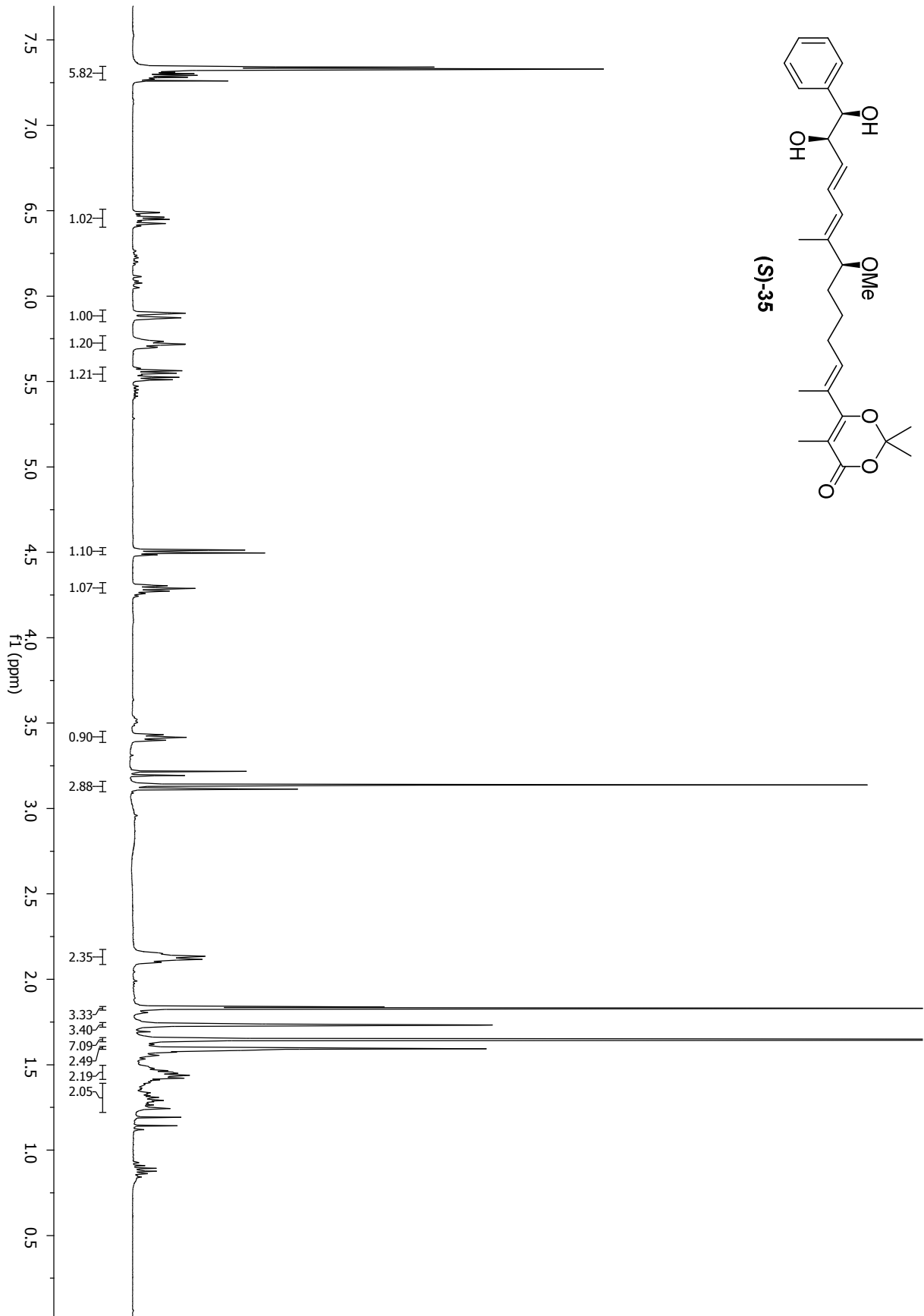




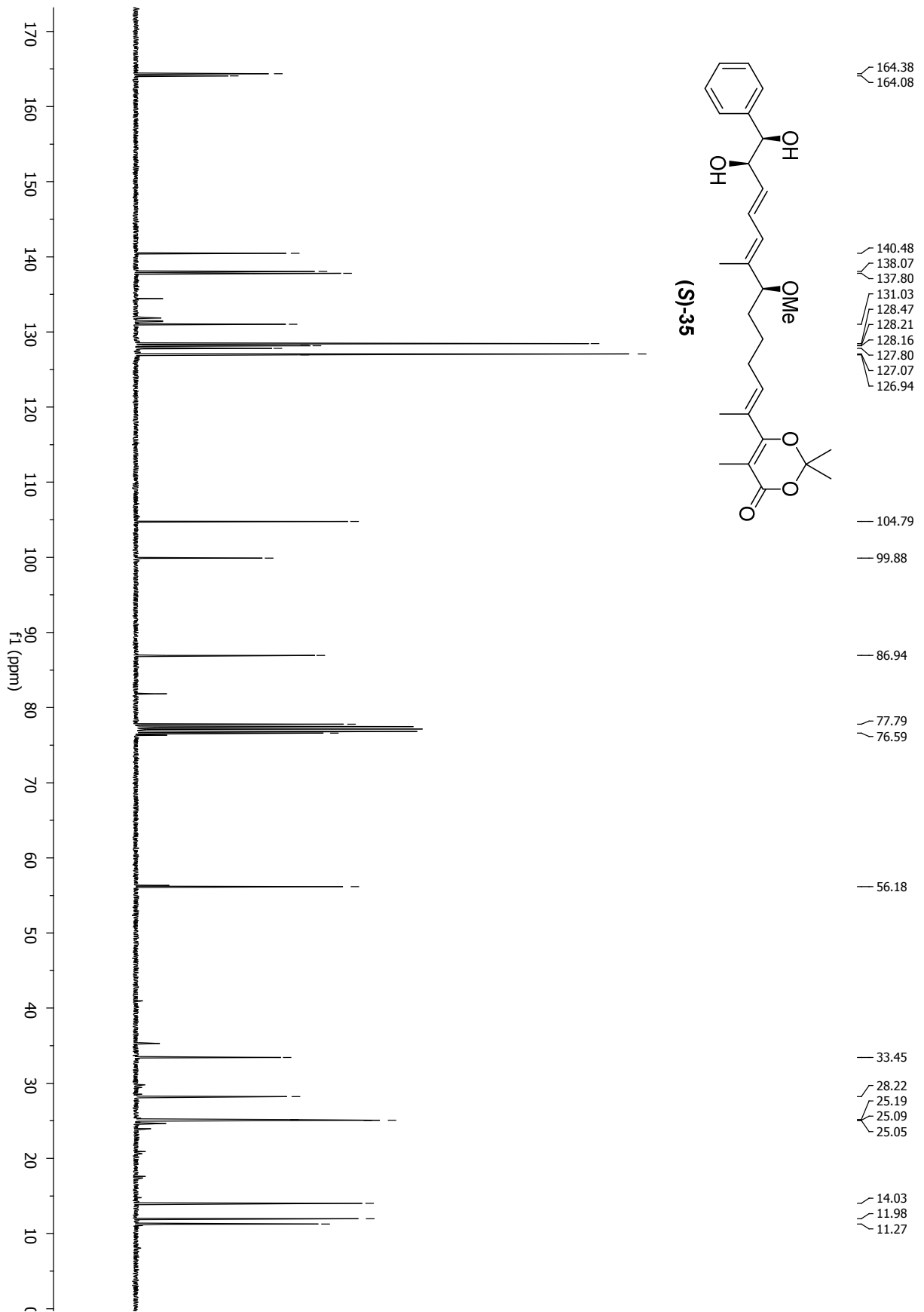
Spektrenanhang

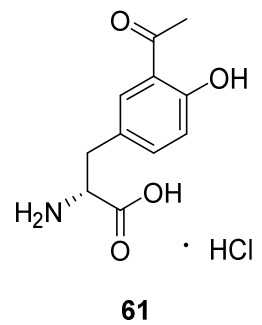


Spektrenanhang

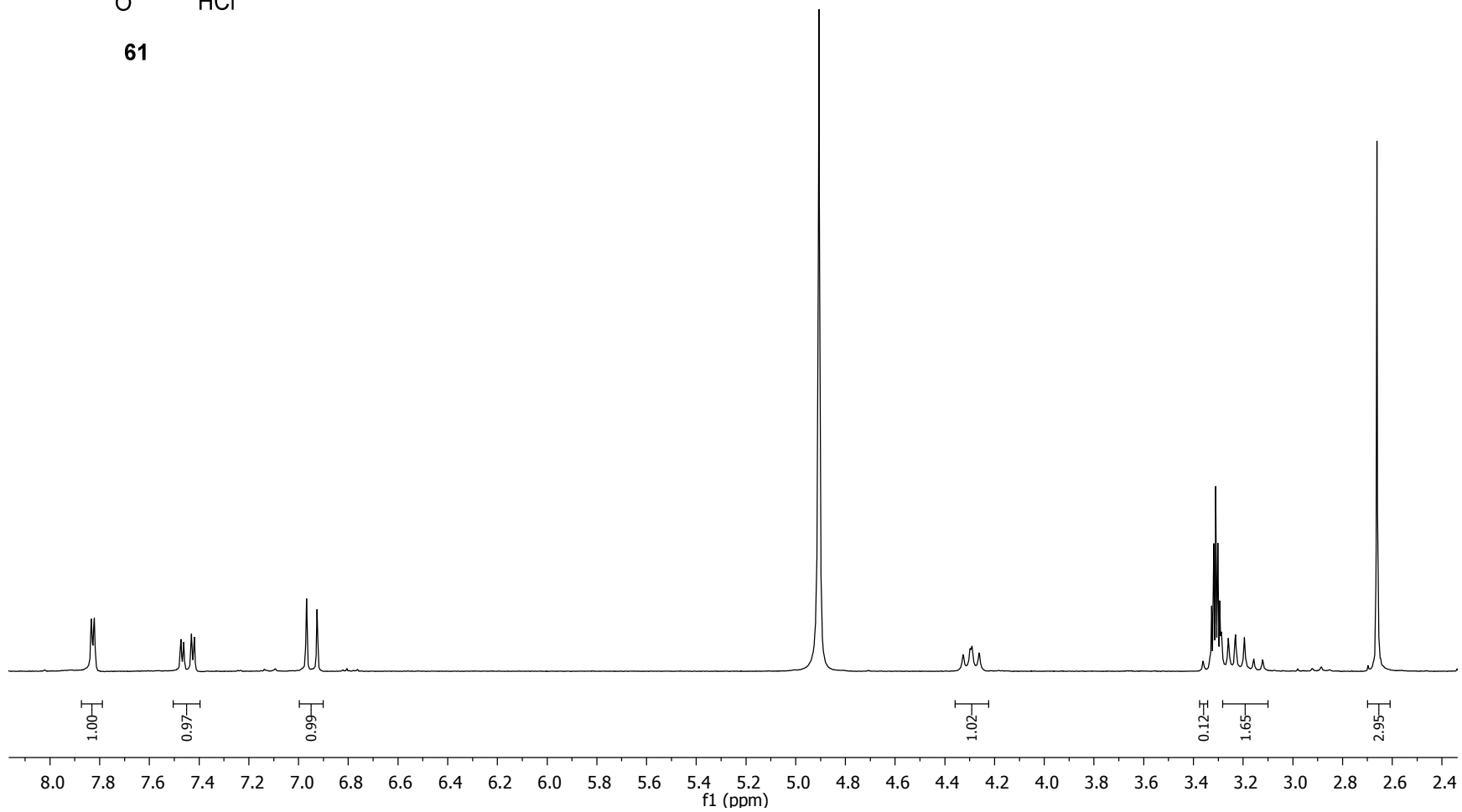


Spektrenanhang

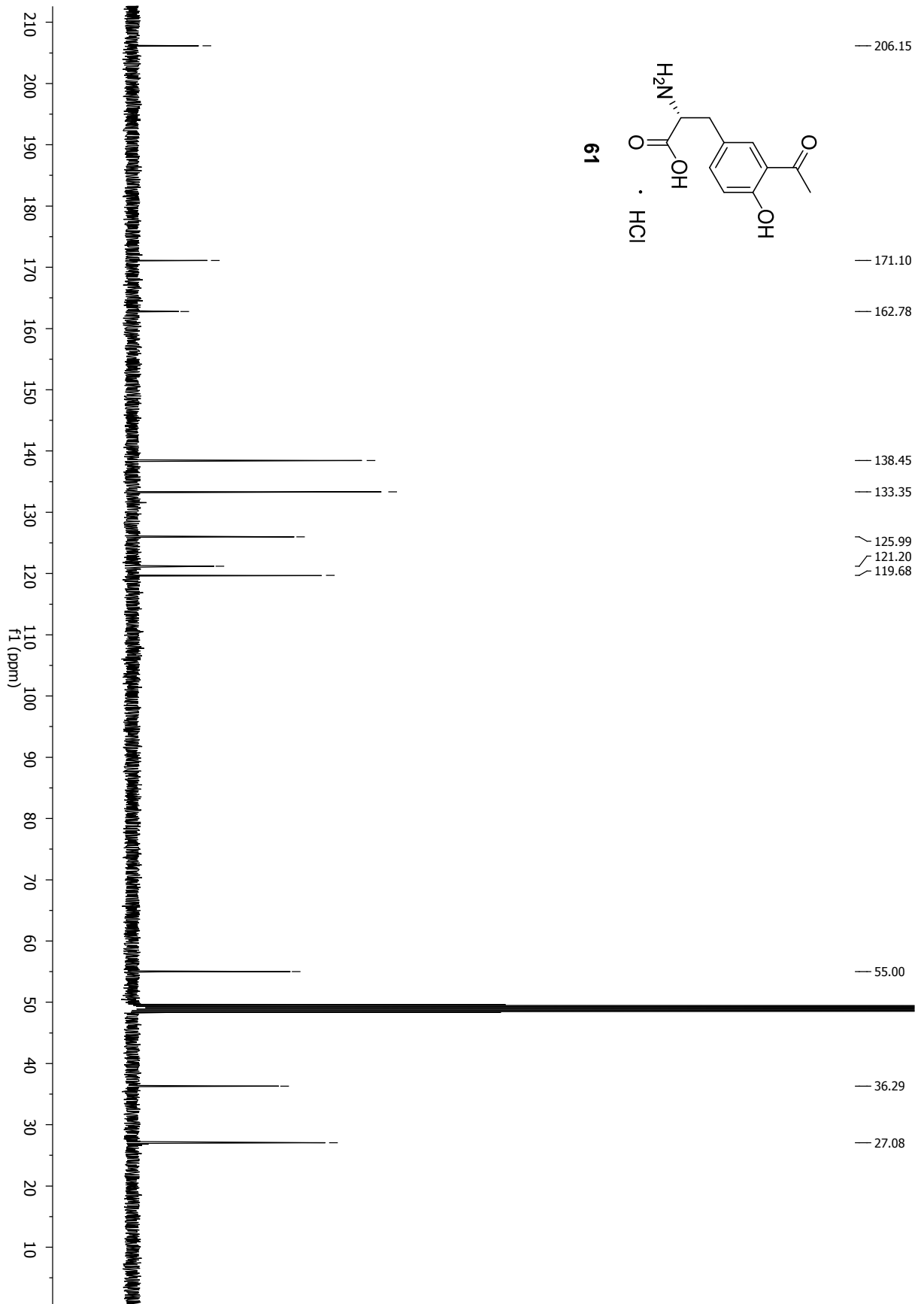


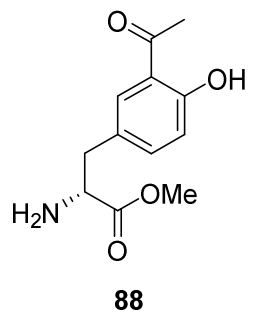


Spektrenanhang

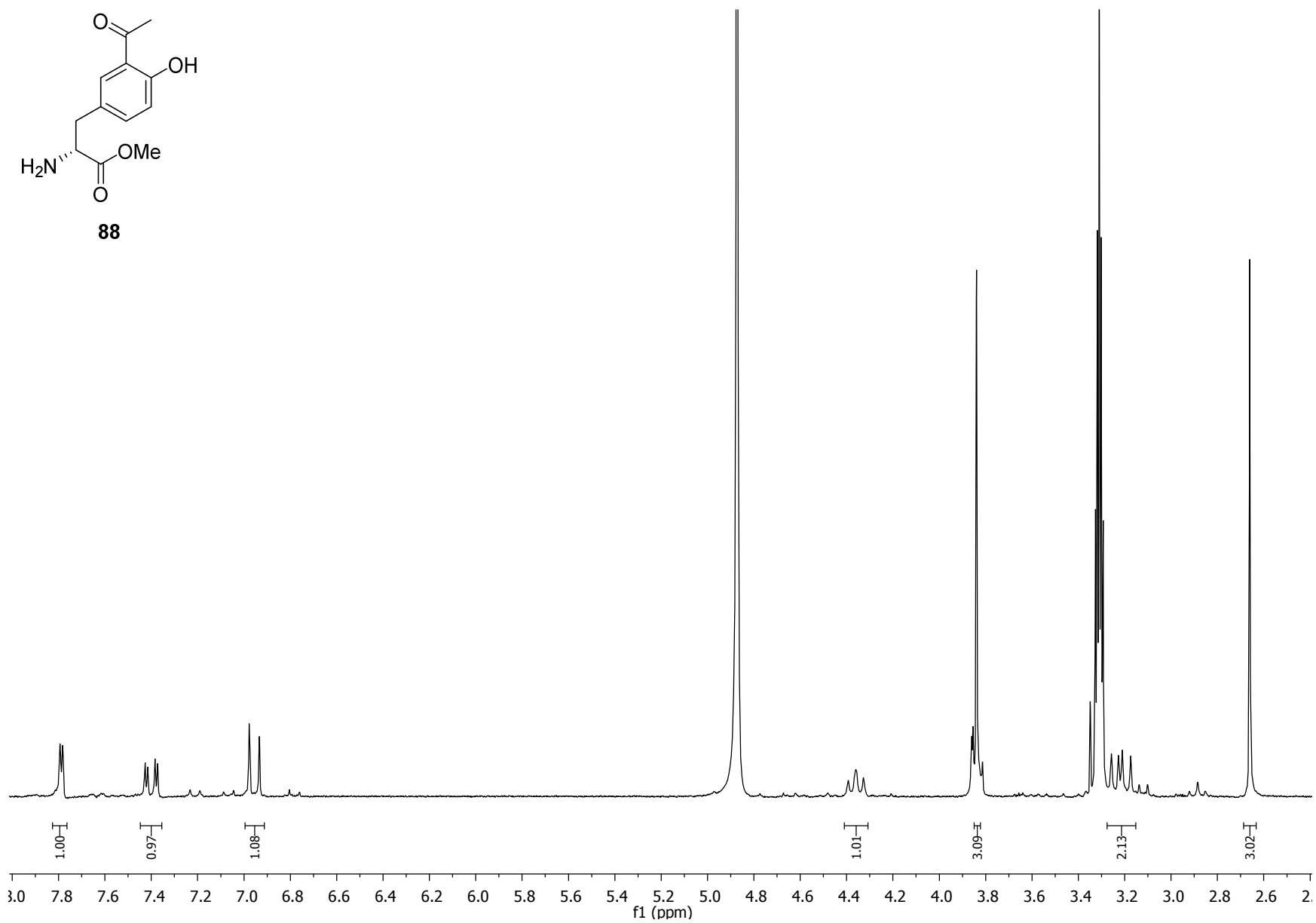


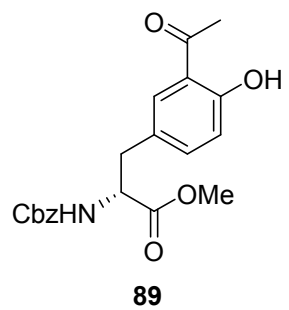
Spektrenanhang



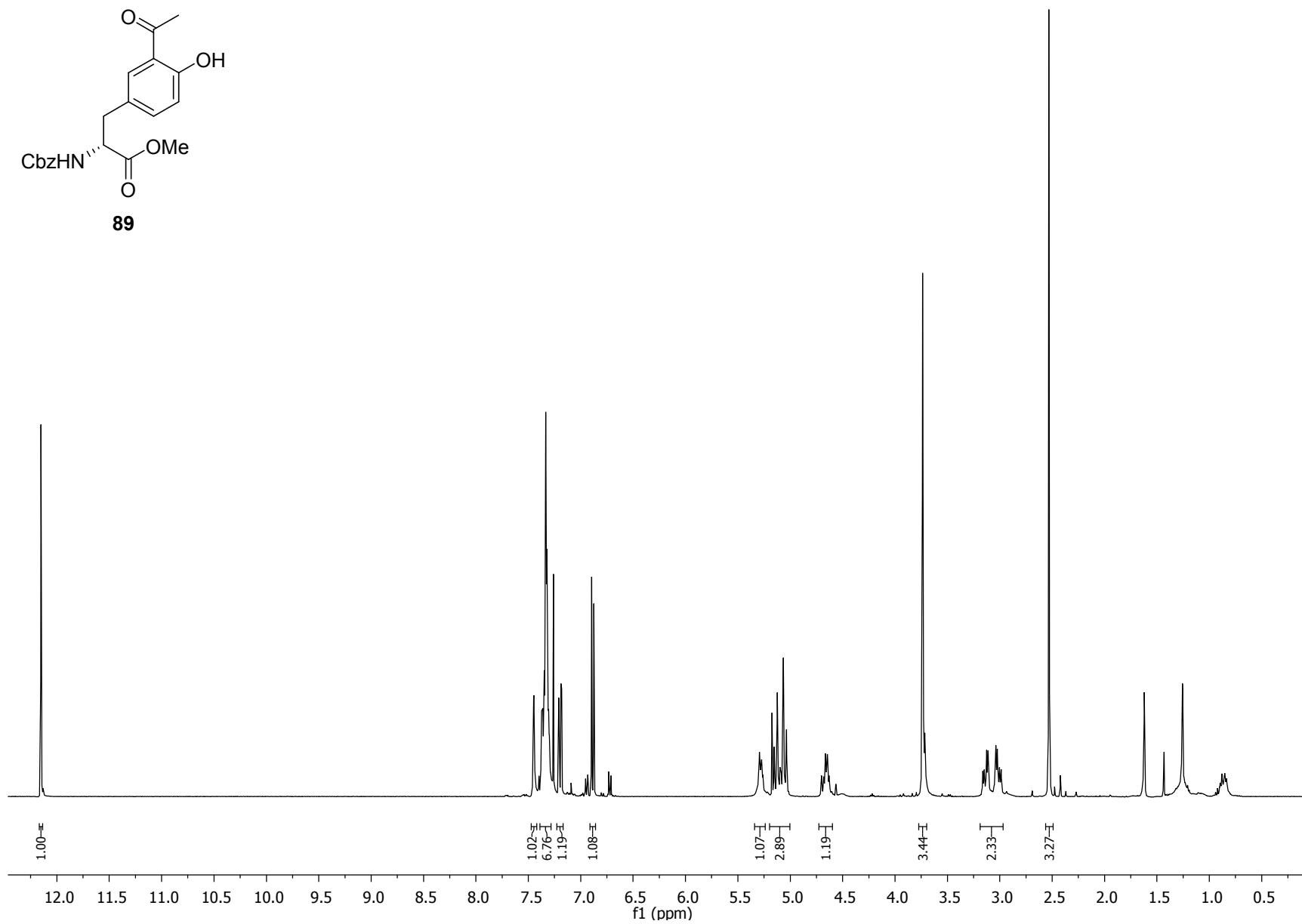


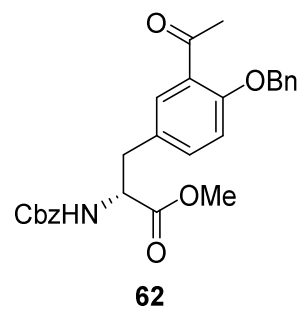
Spektrenanhang



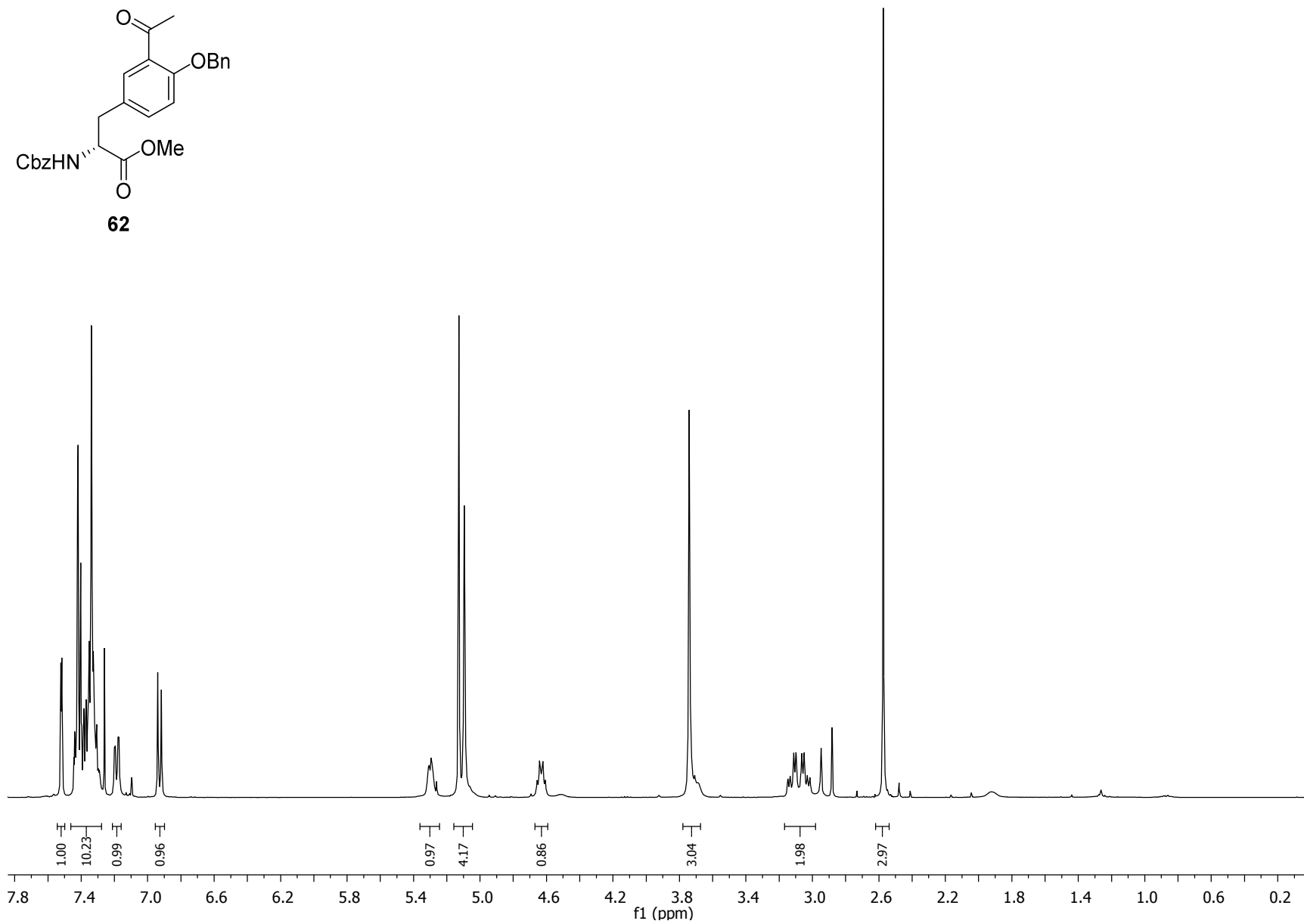


Spektralanhang



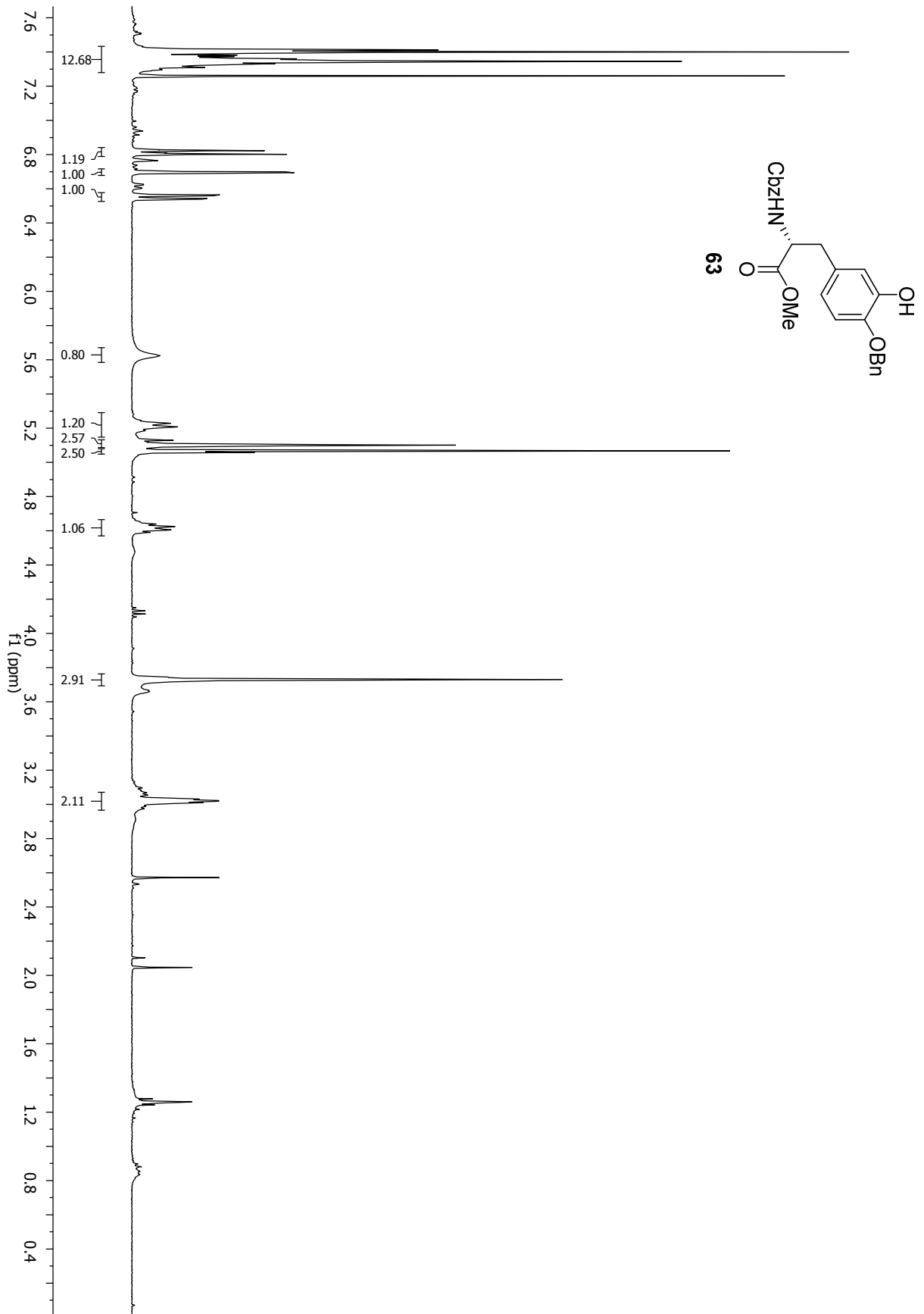


Spektrenanhang

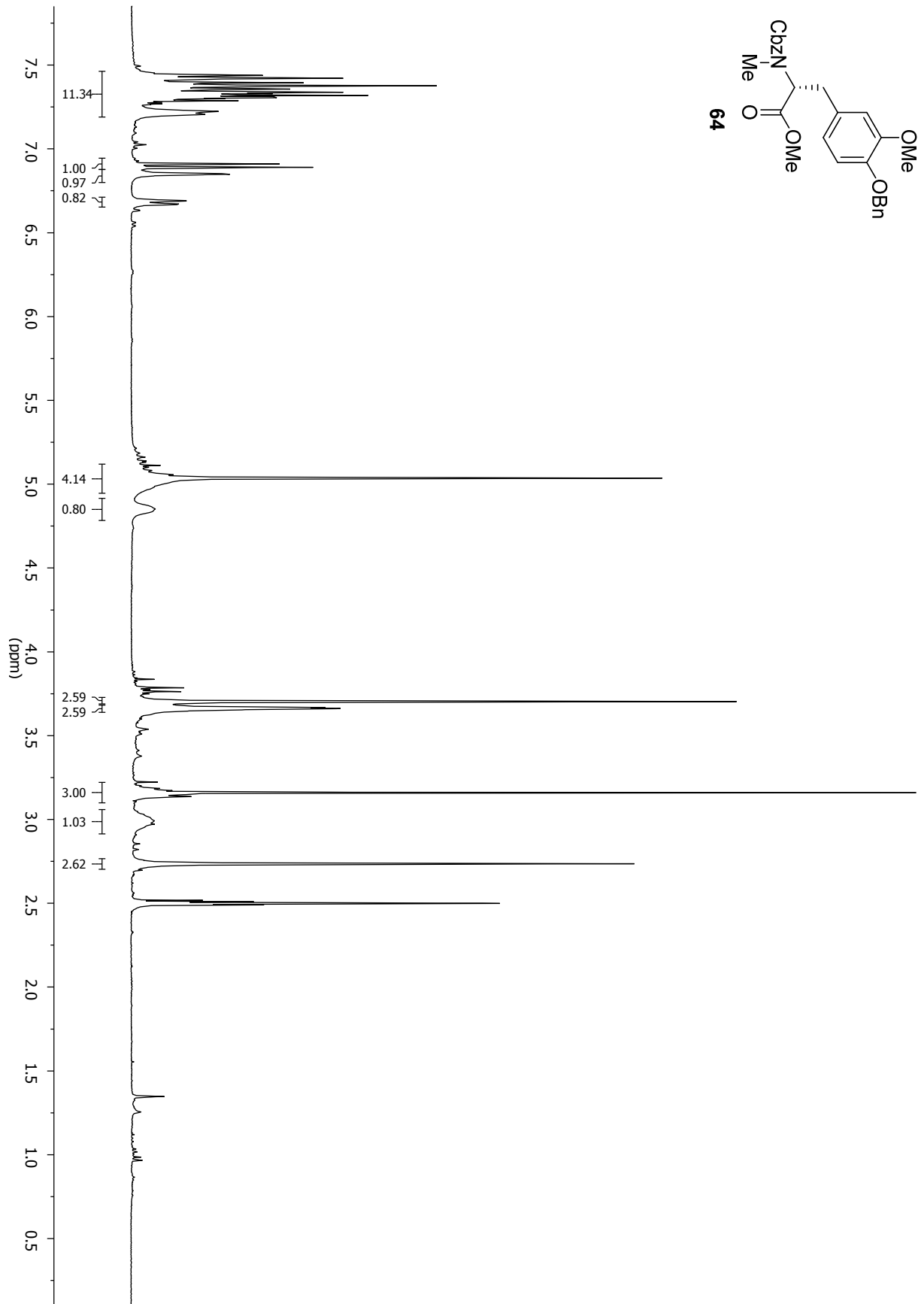




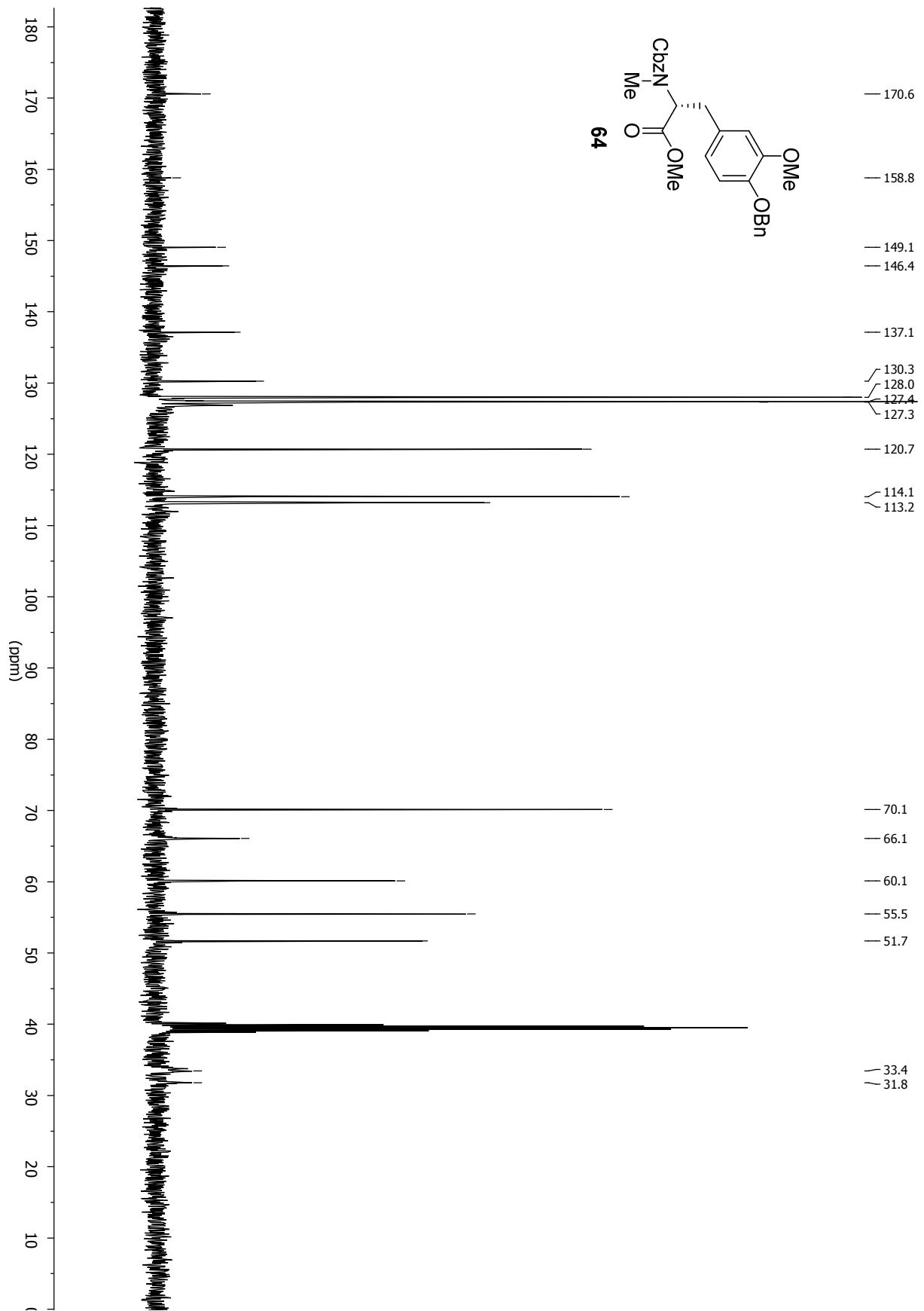
Spektrenanhang



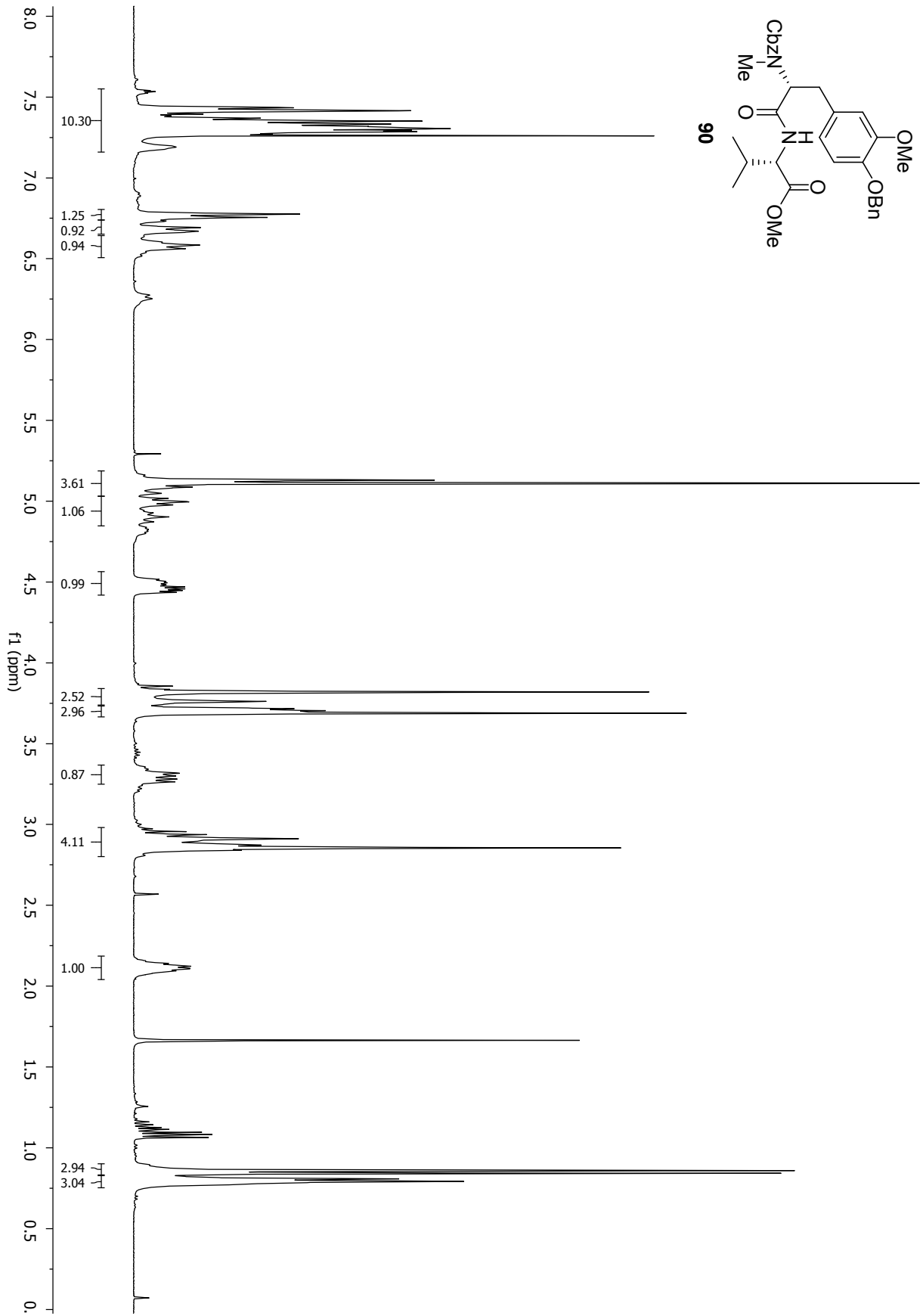
Spektrenanhang



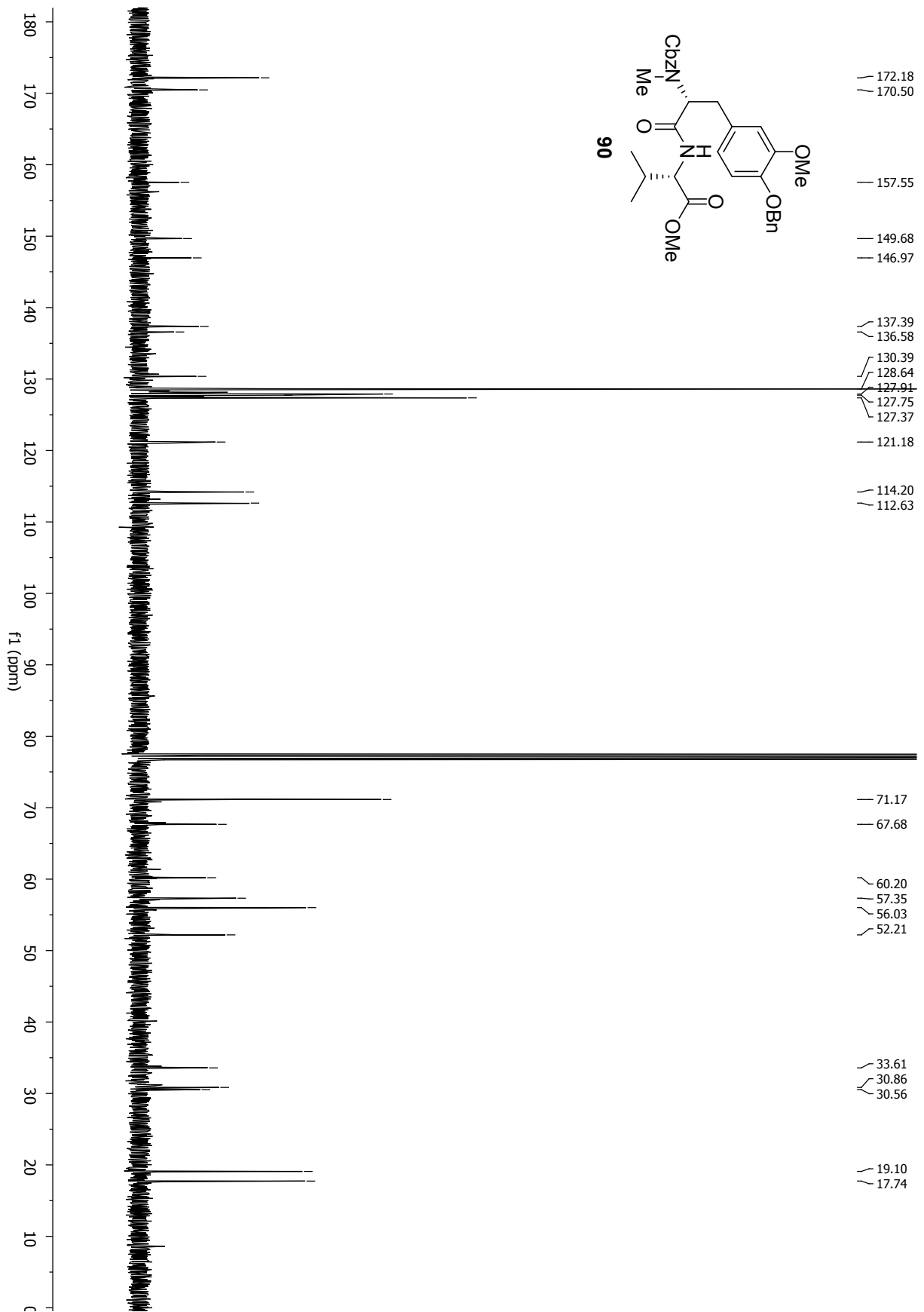
Spektrenanhang



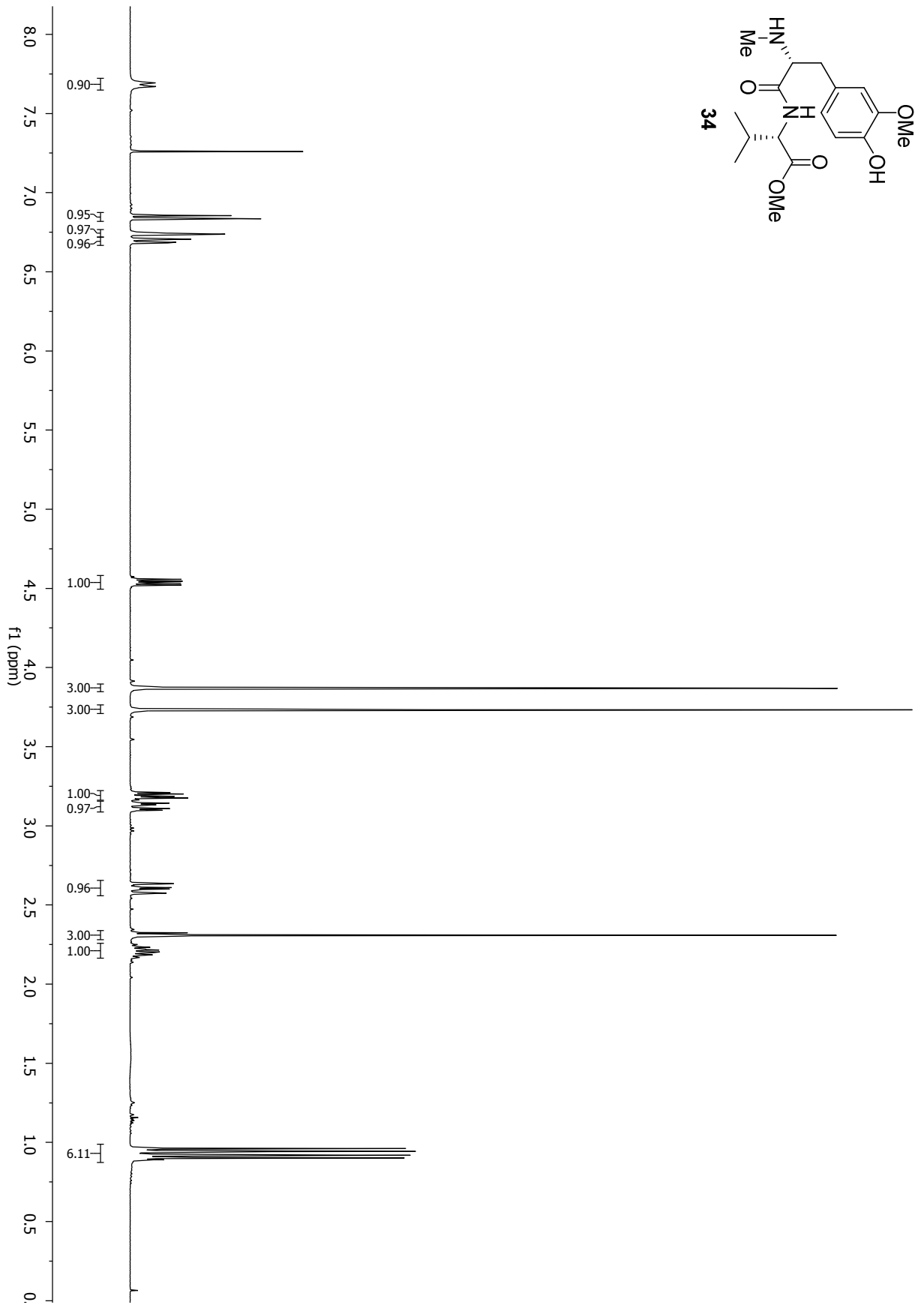
Spektrenanhang



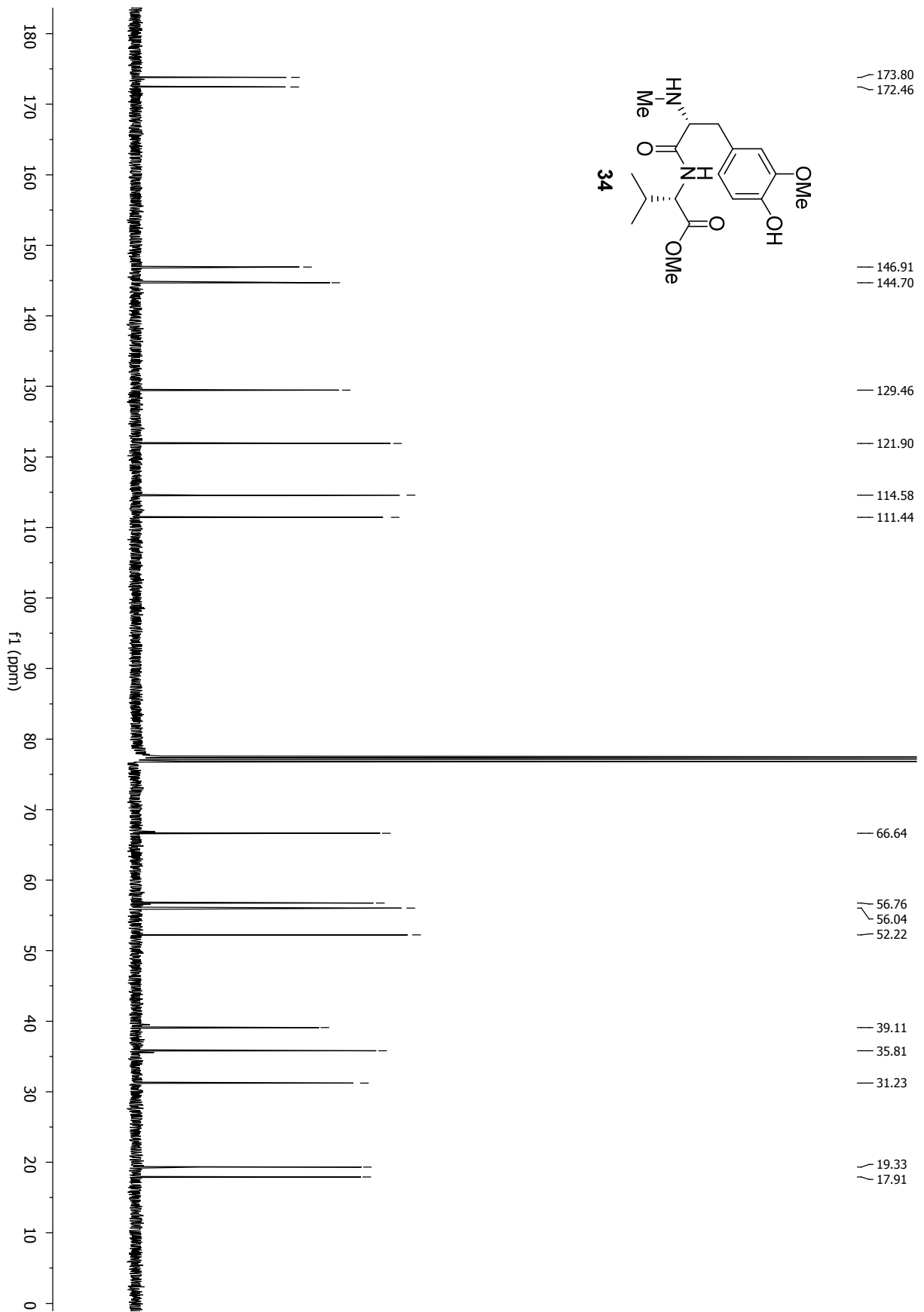
Spektrenanhang



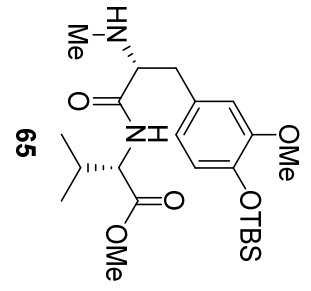
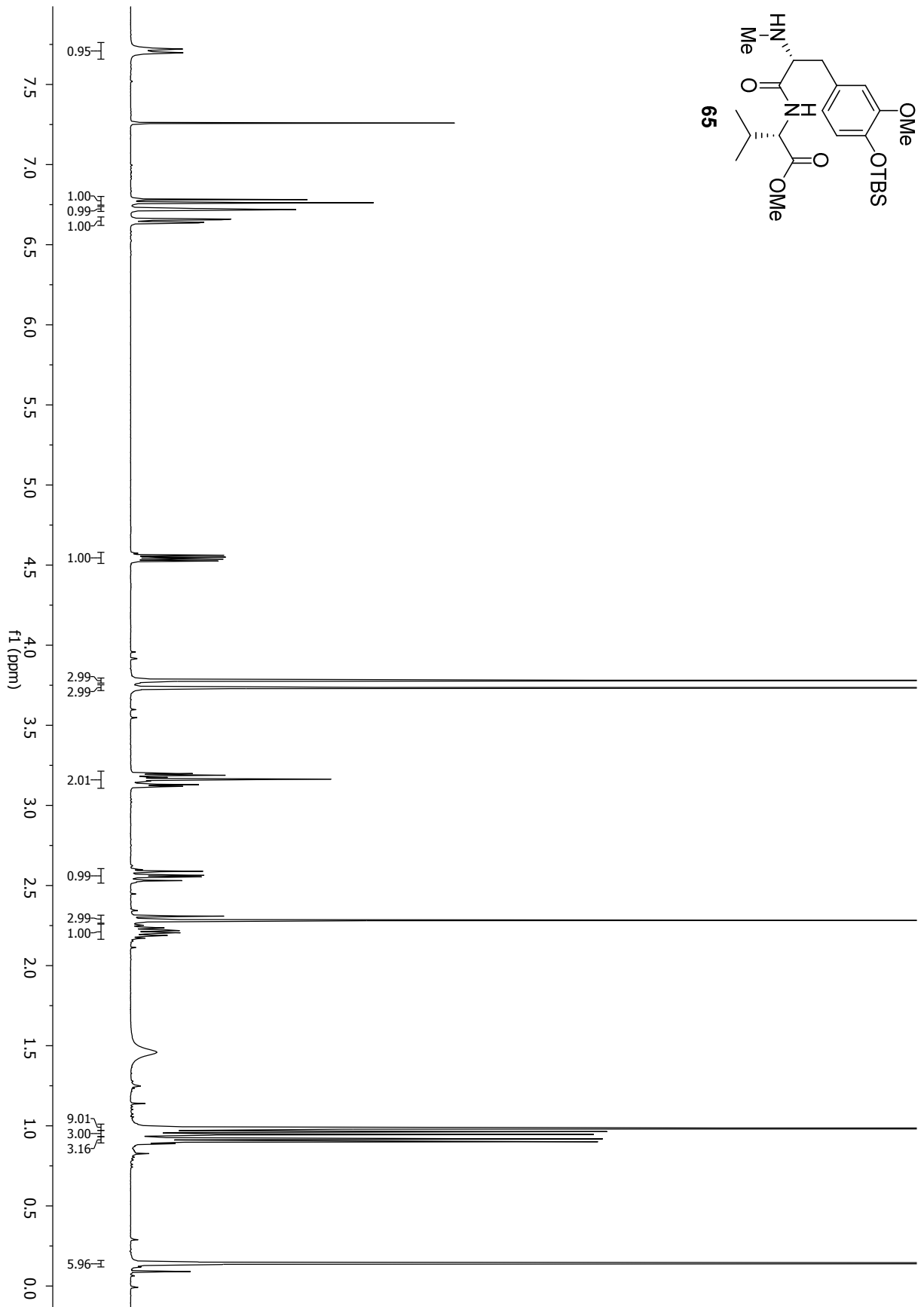
Spektrenanhang



Spektrenanhang

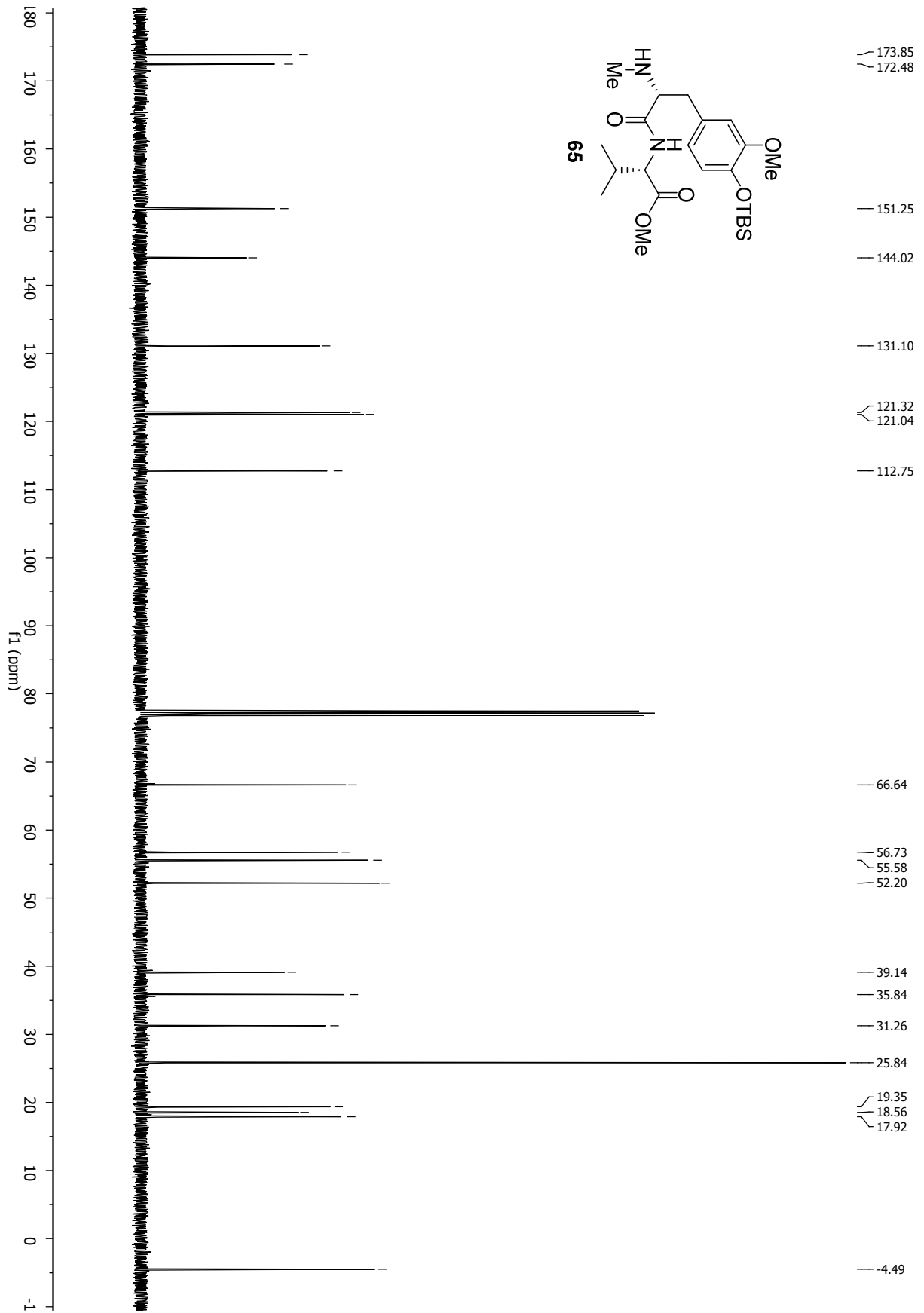


Spektrenanhang

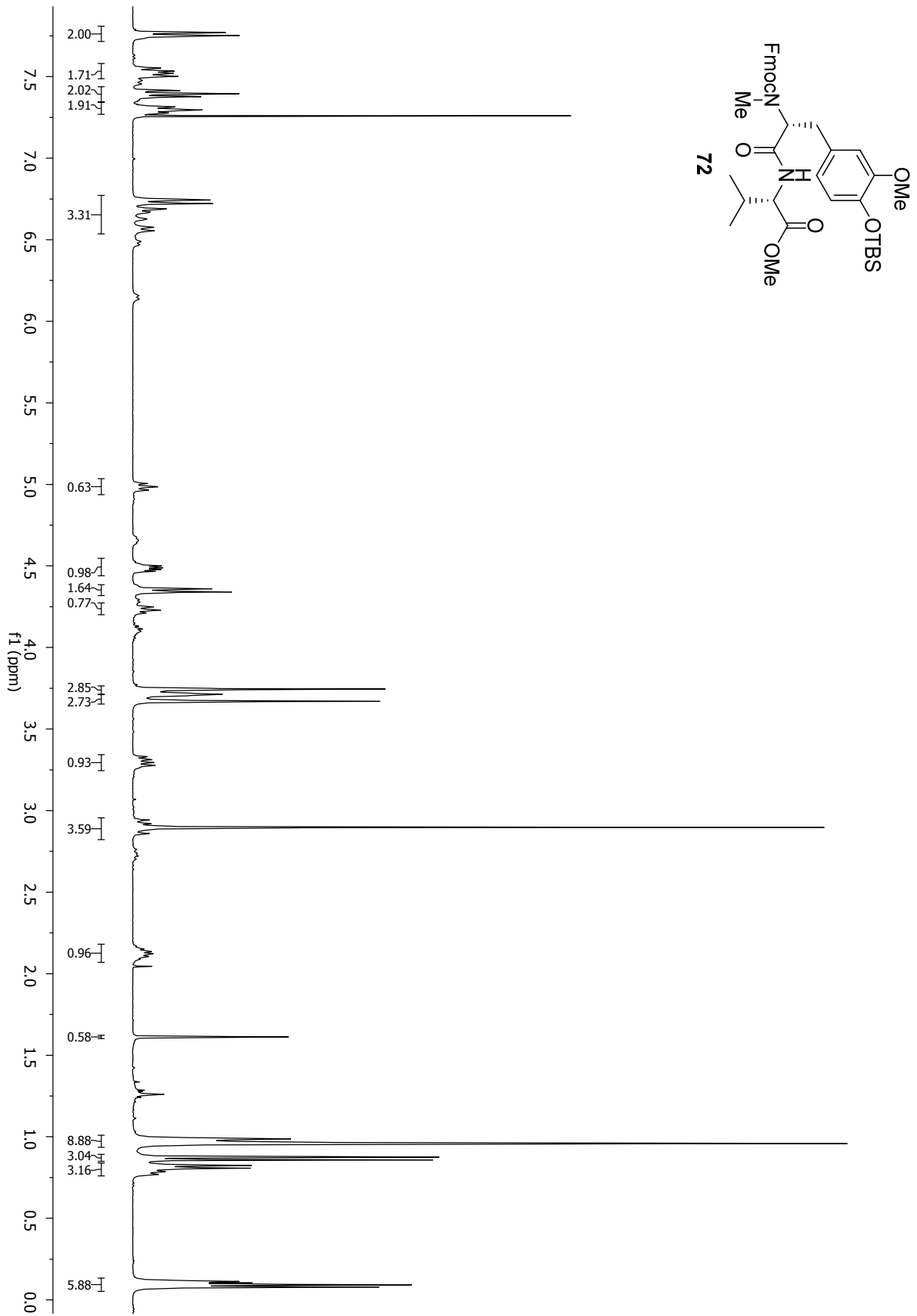




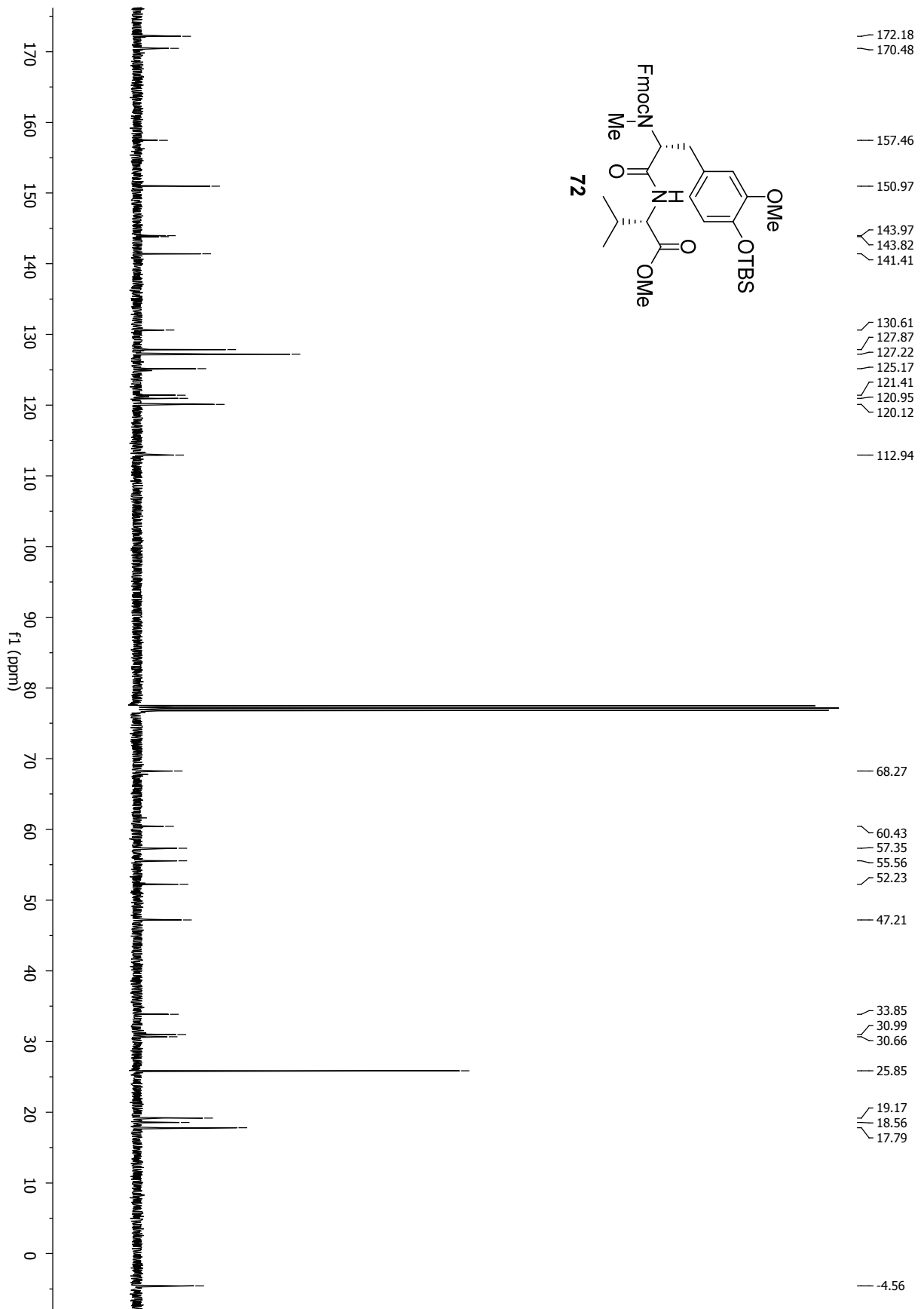
Spektrenanhang



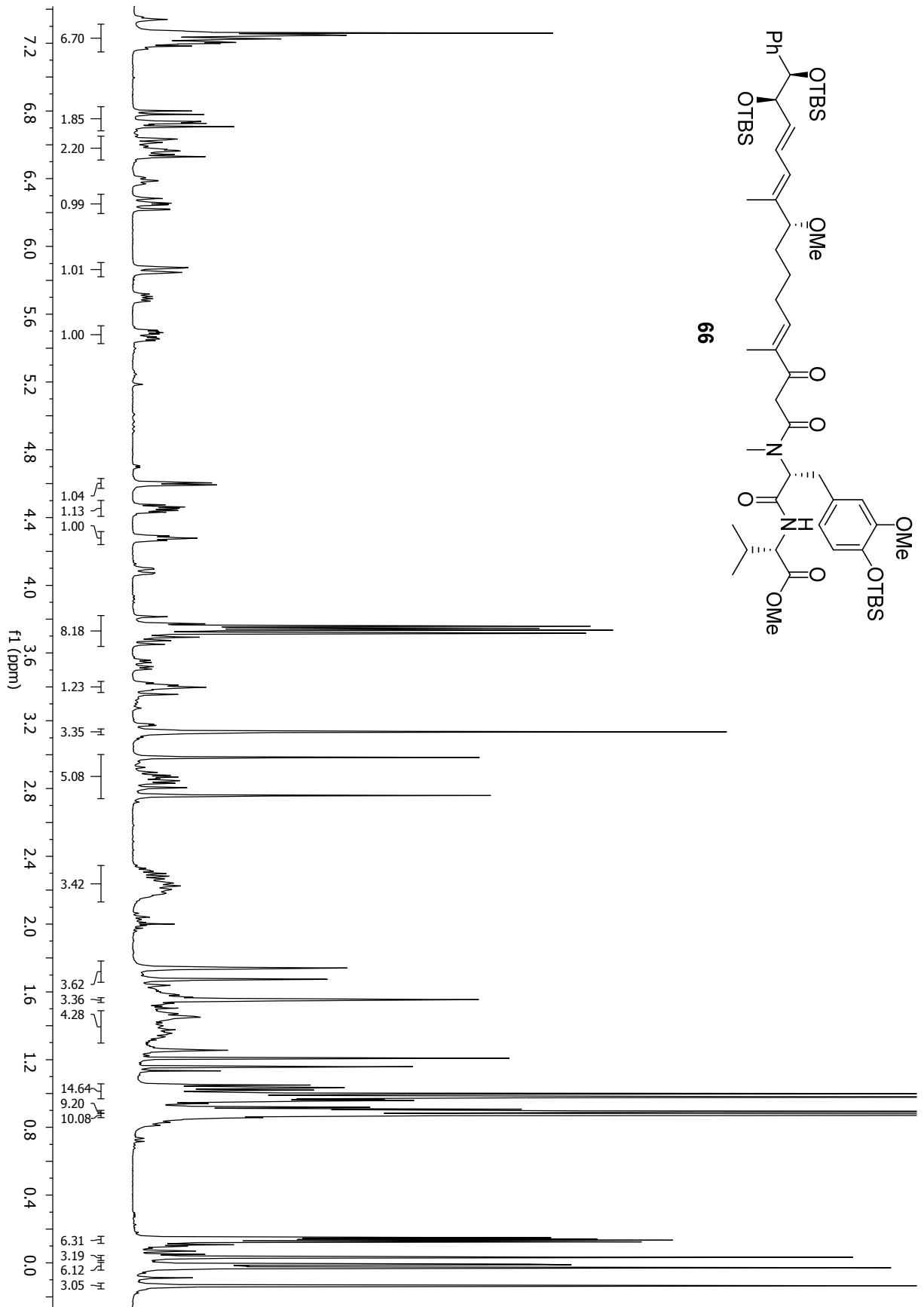
Spektrenanhang



Spektrenanhang

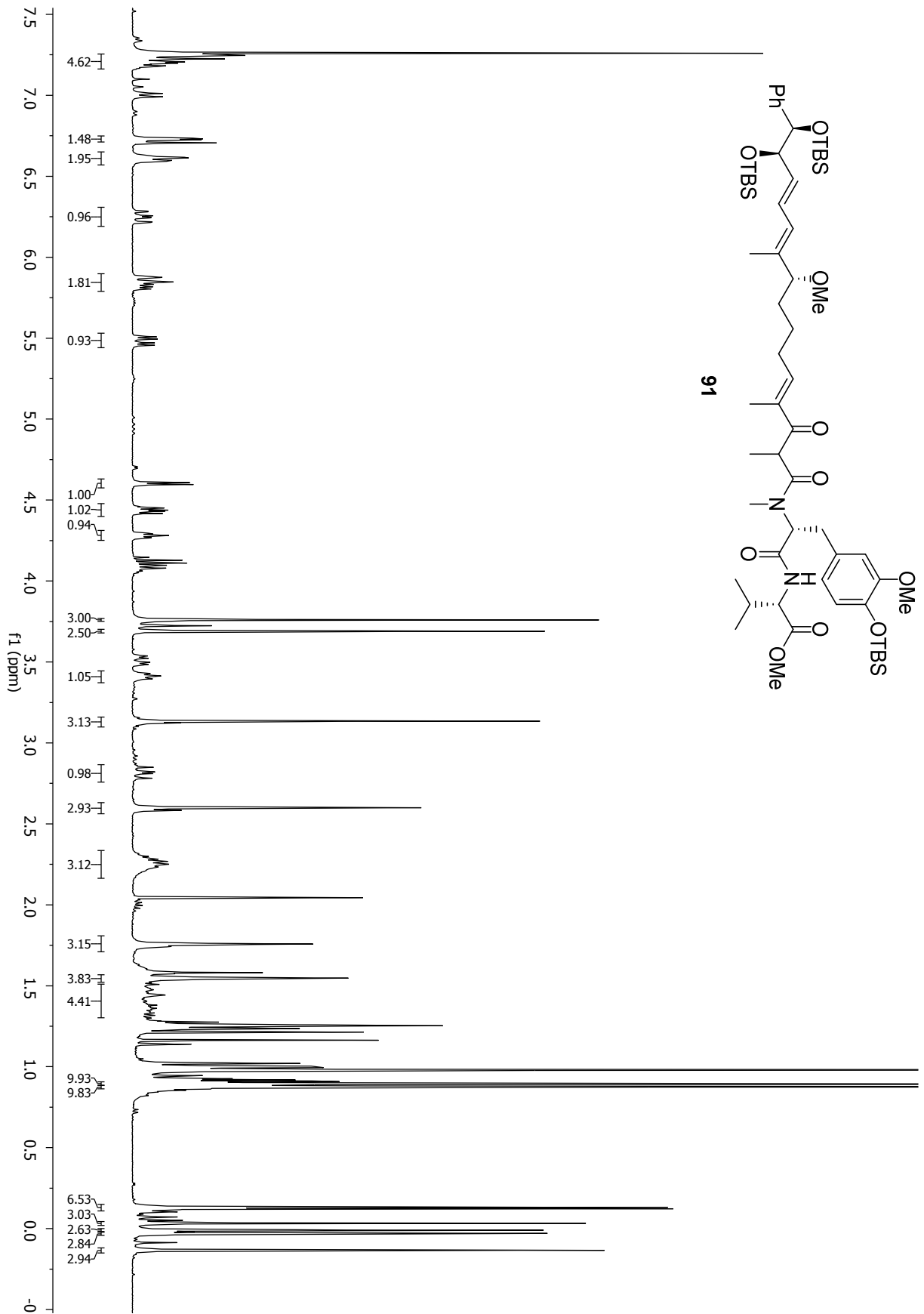


Spektrenanhang

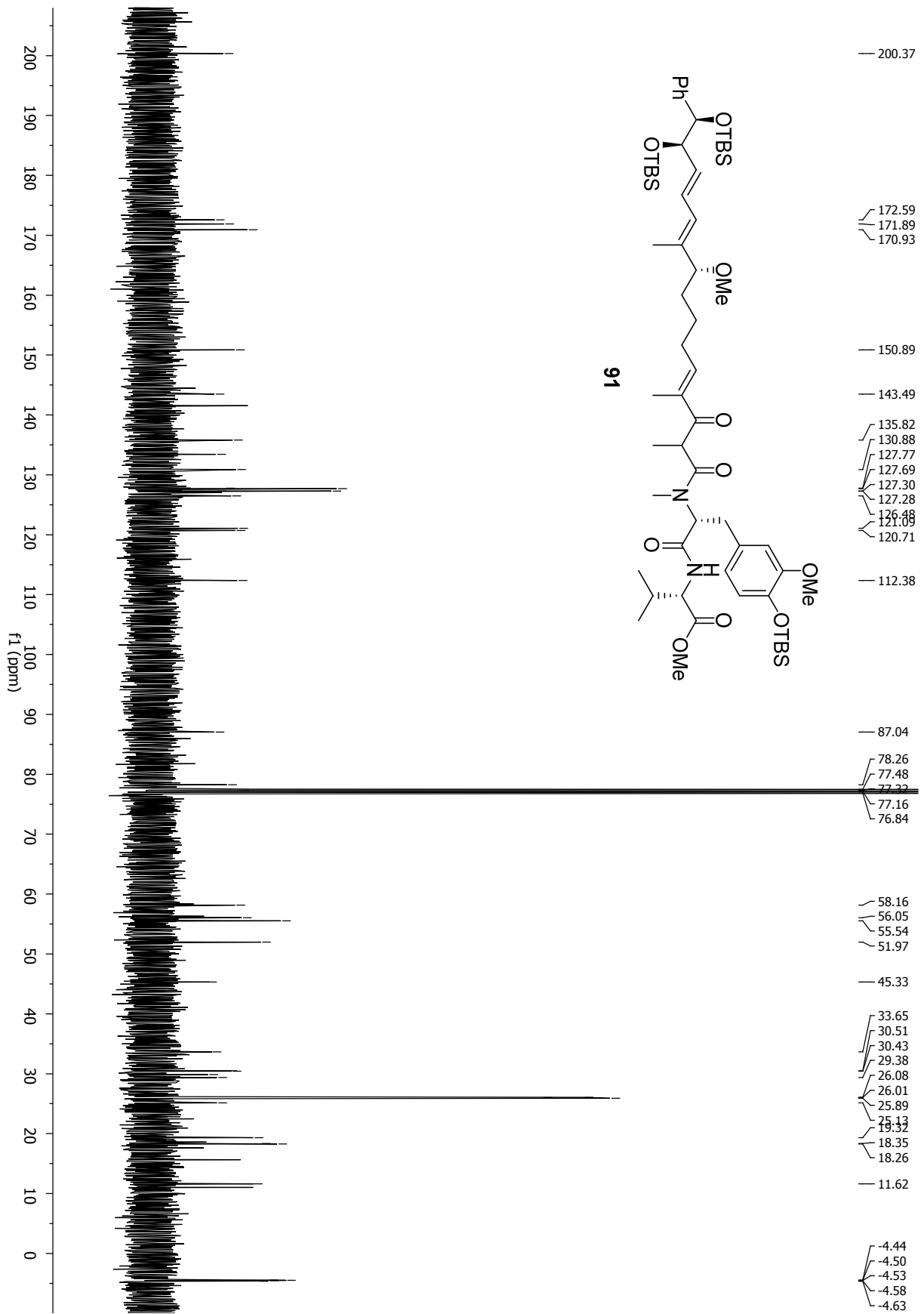




Spektrenanhang



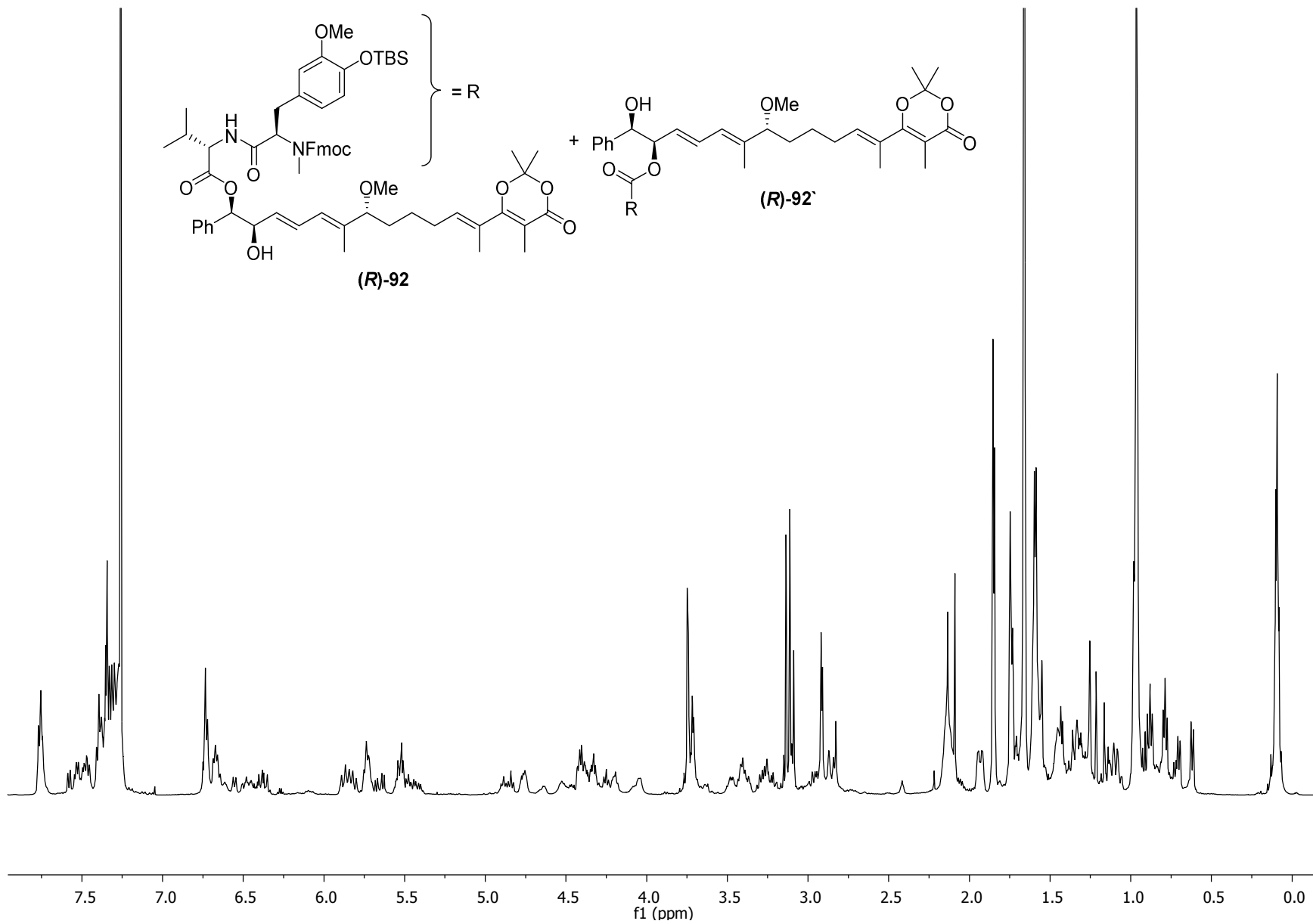
Spektrenanhang

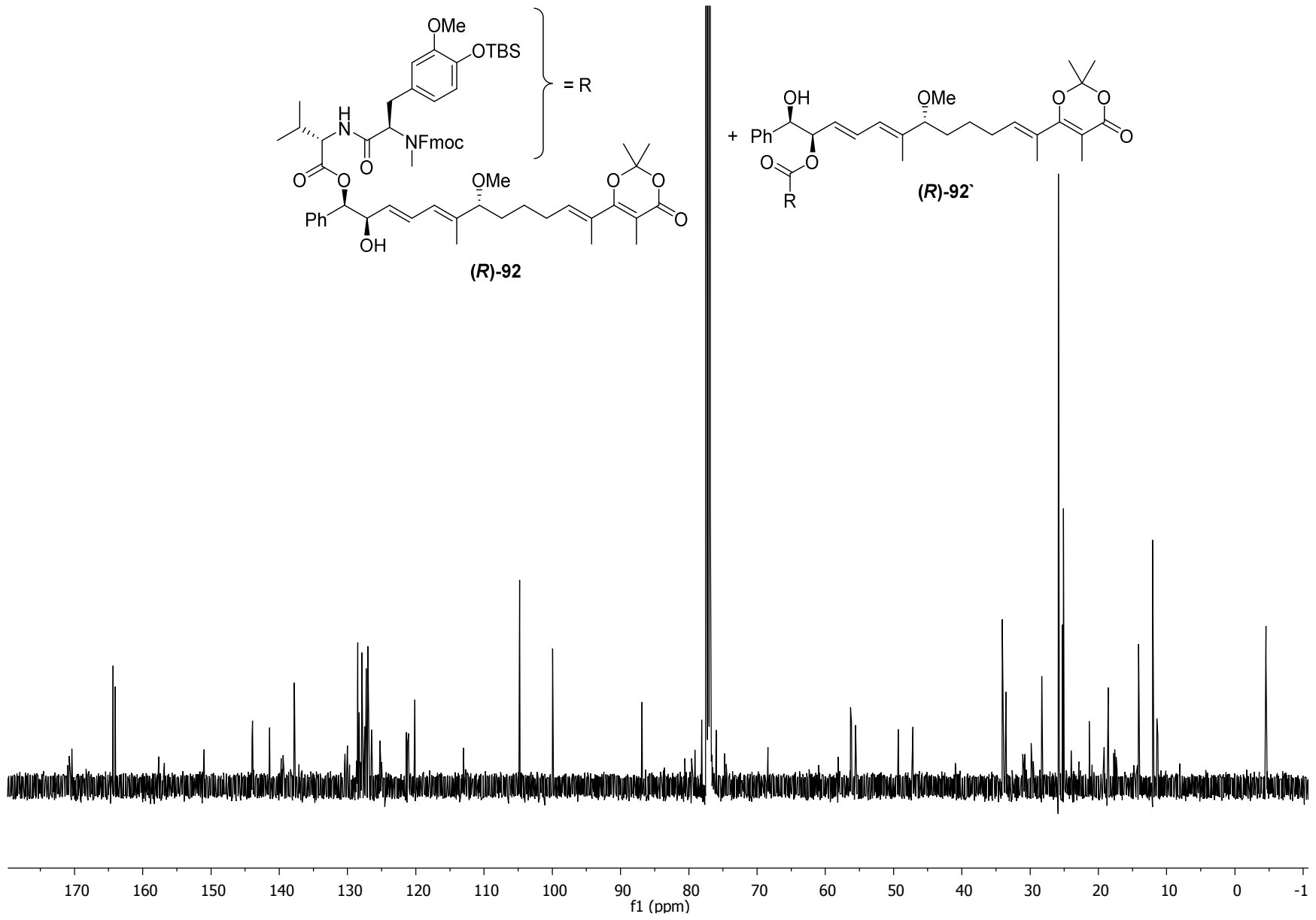


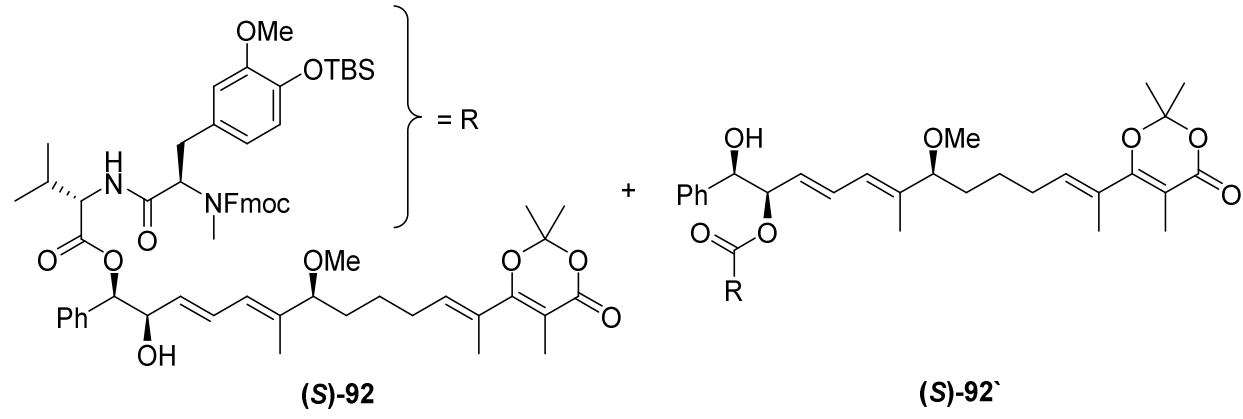




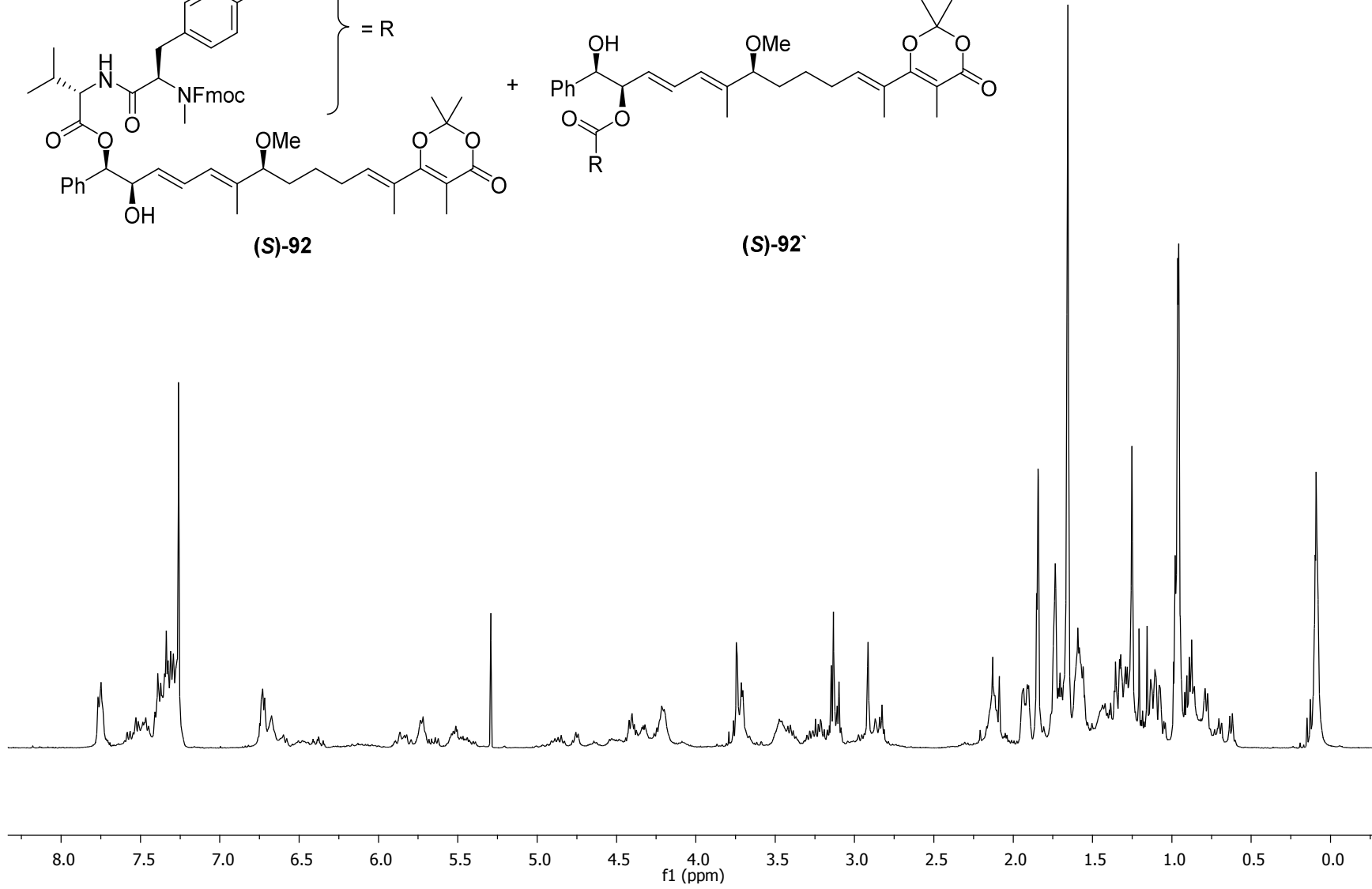


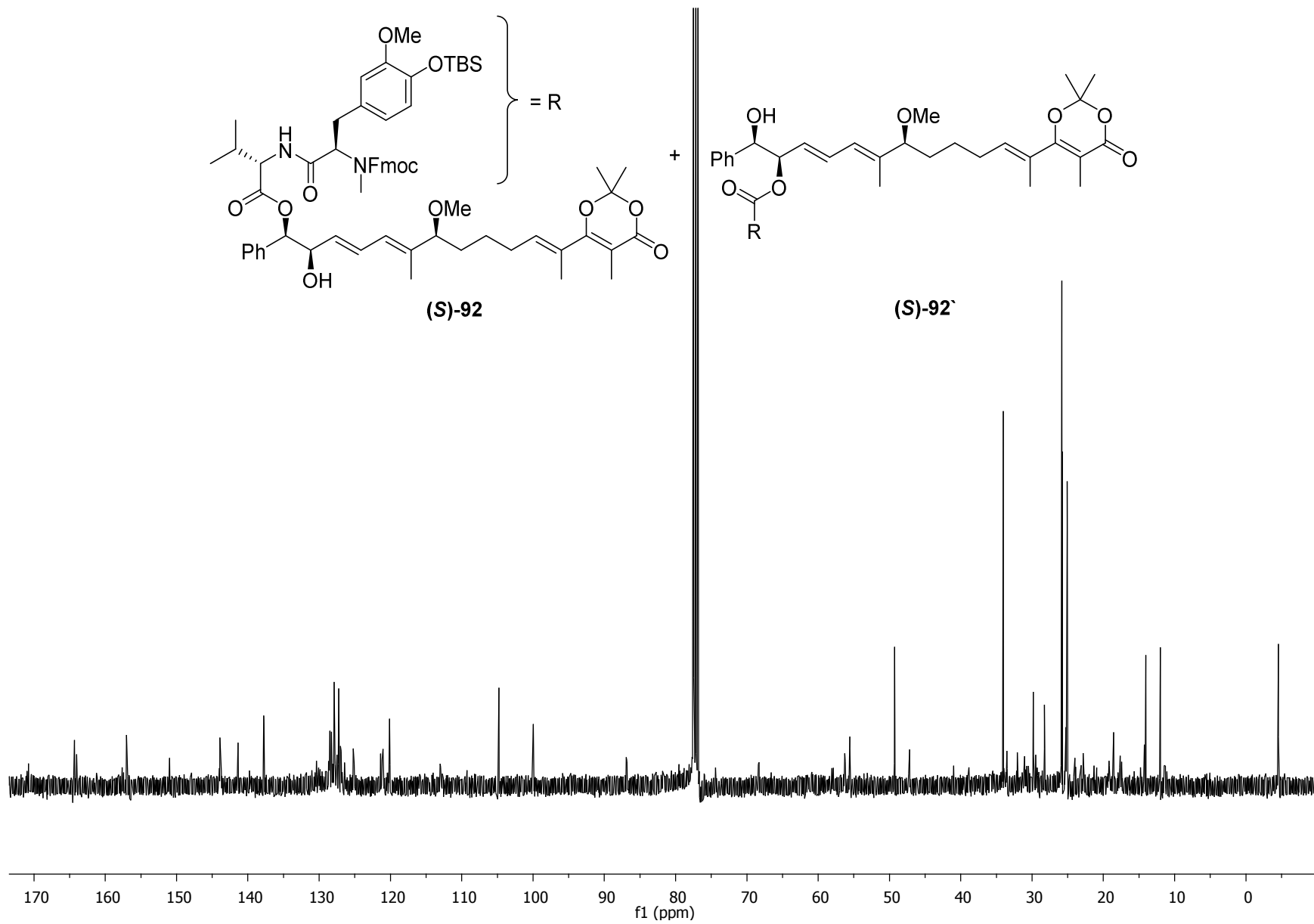




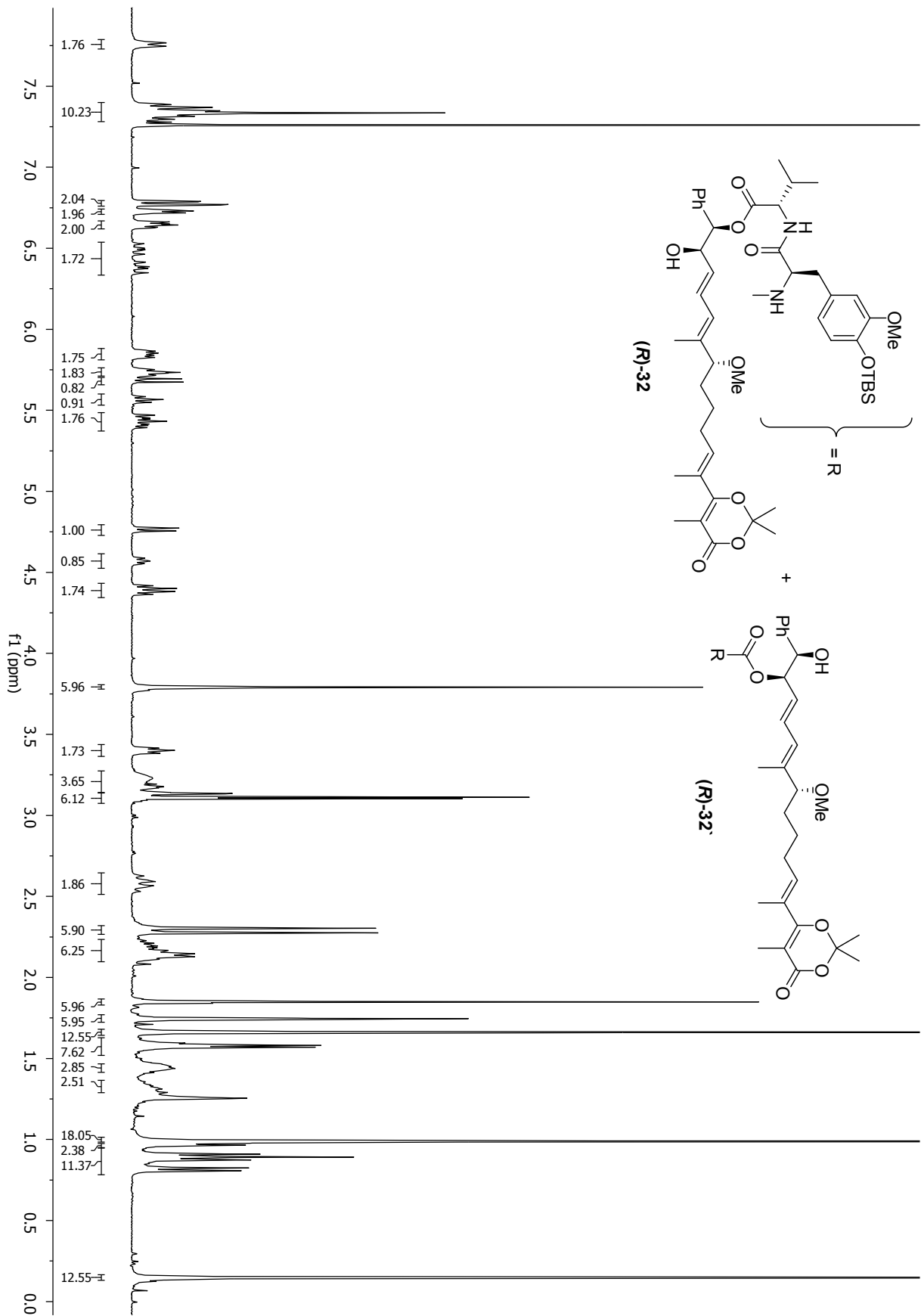


Spektrenanhang

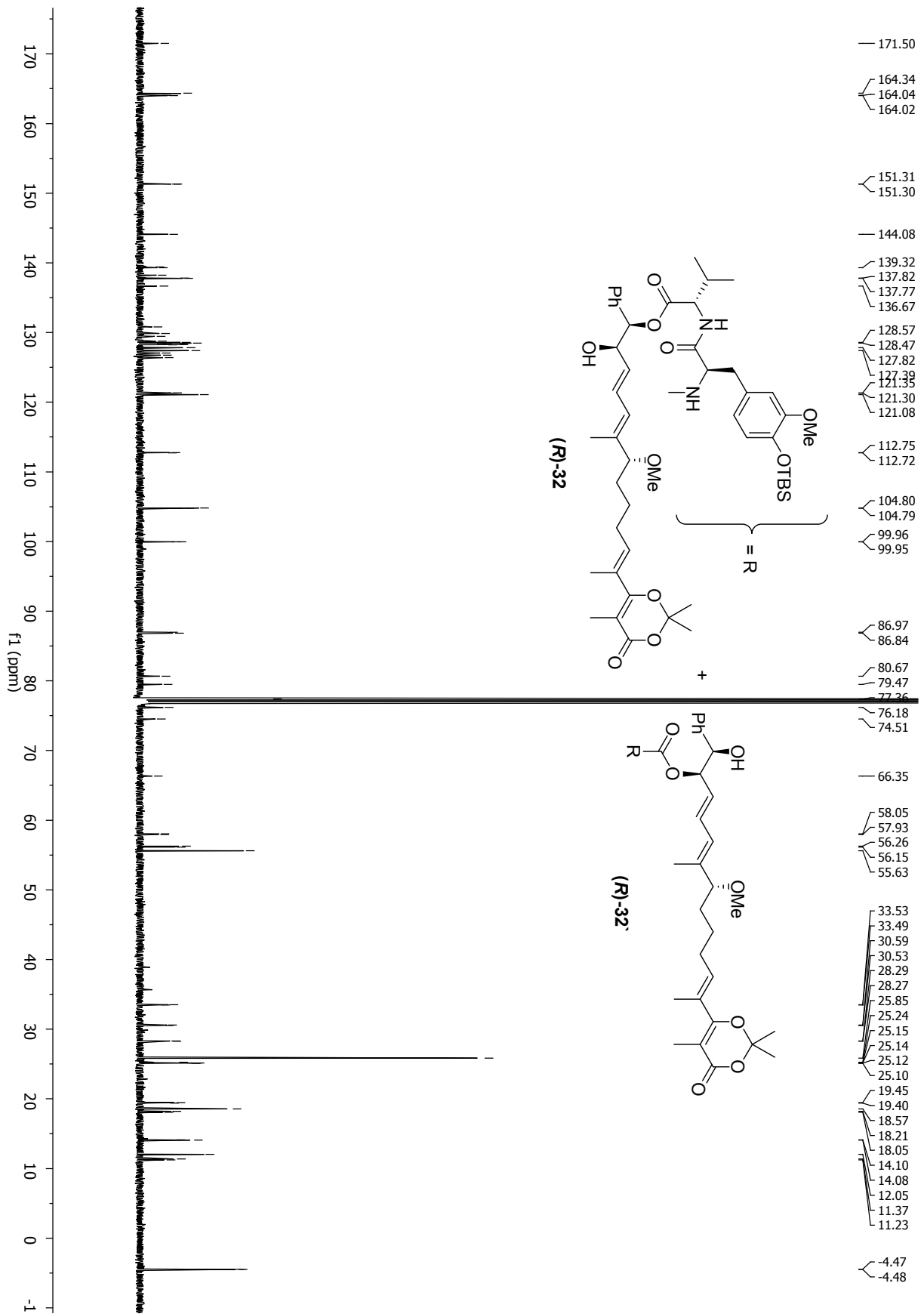




Spektrenanhang



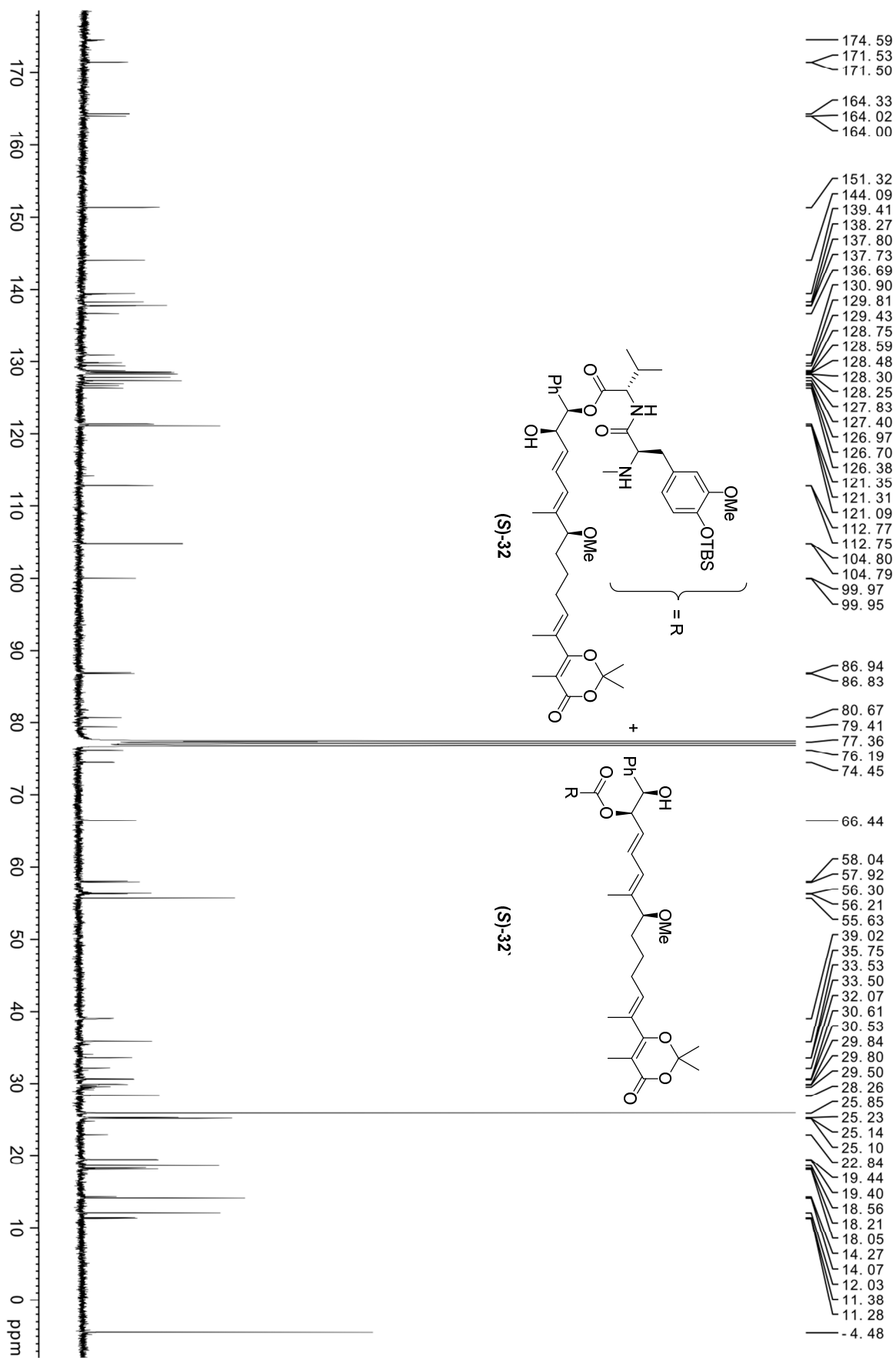
Spektrenanhang

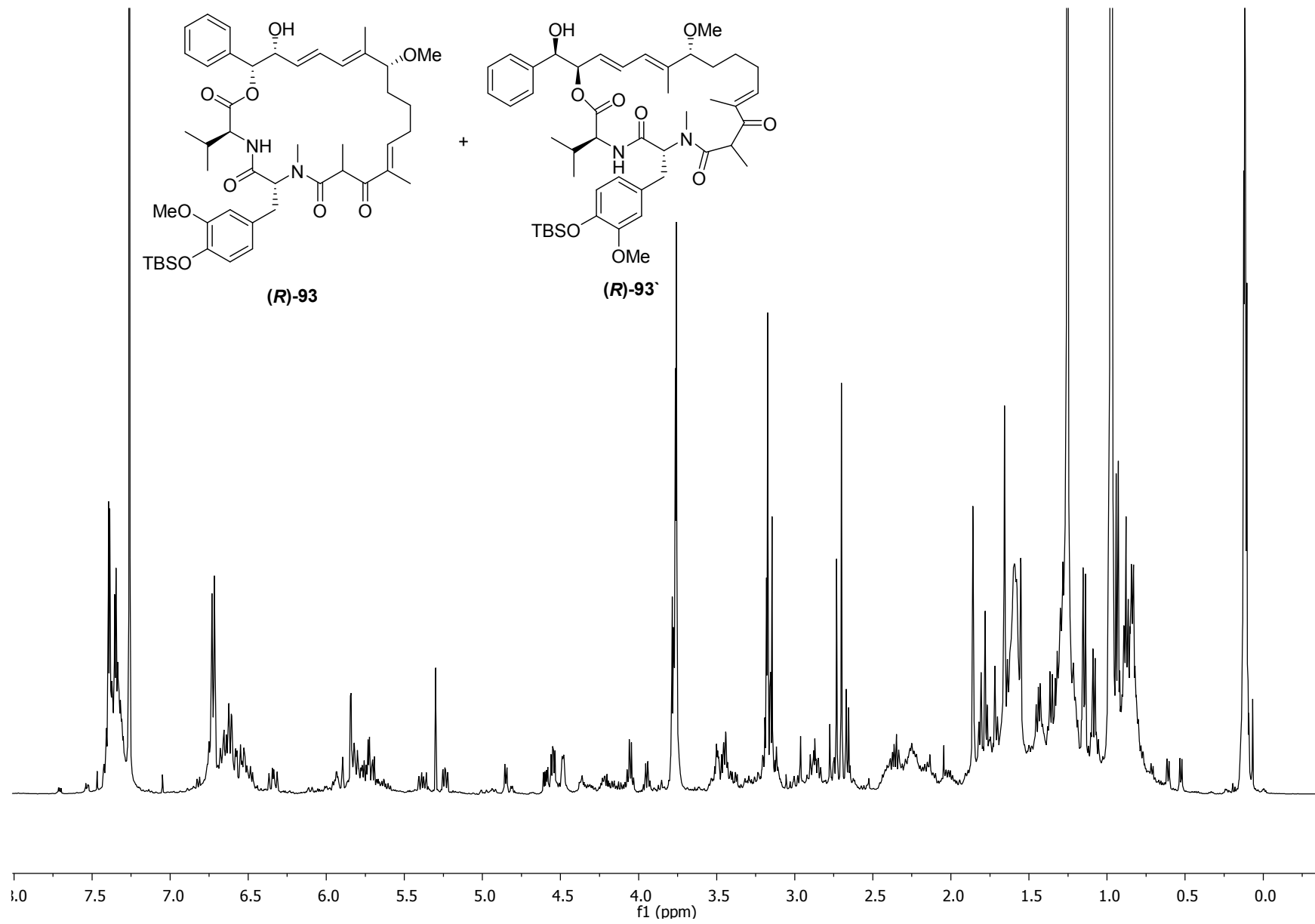


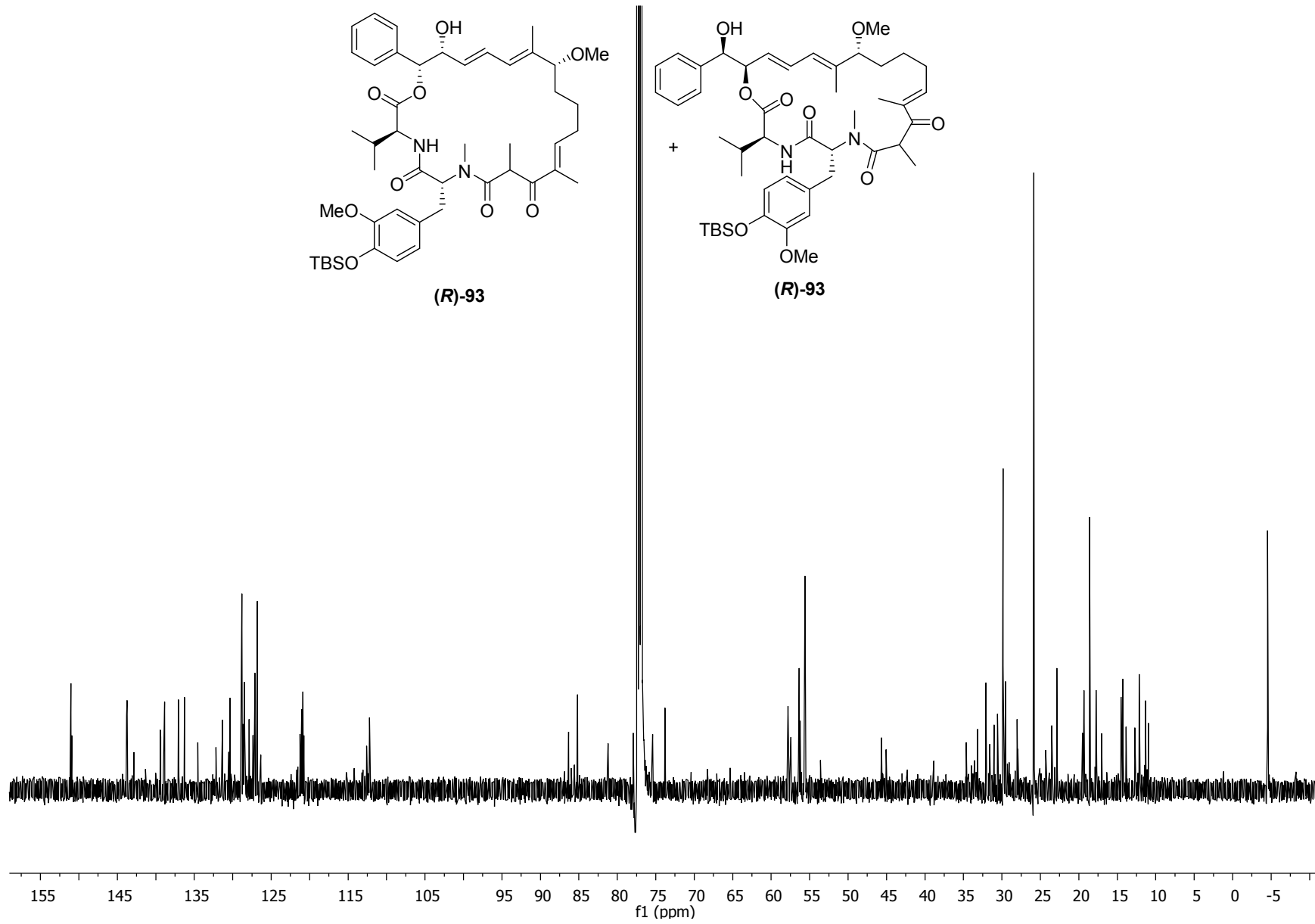
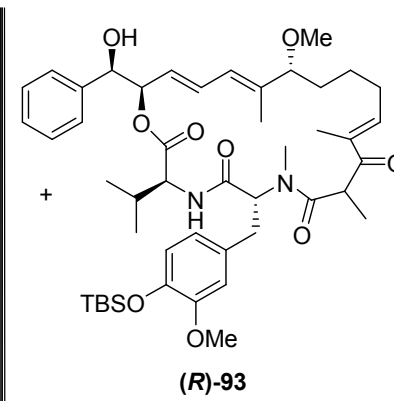
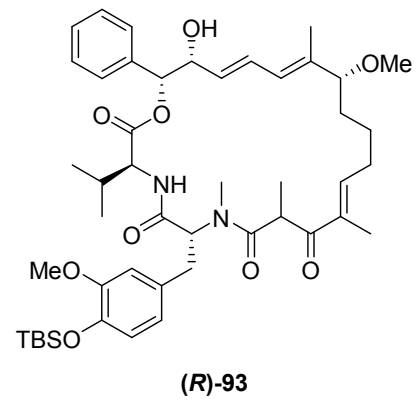


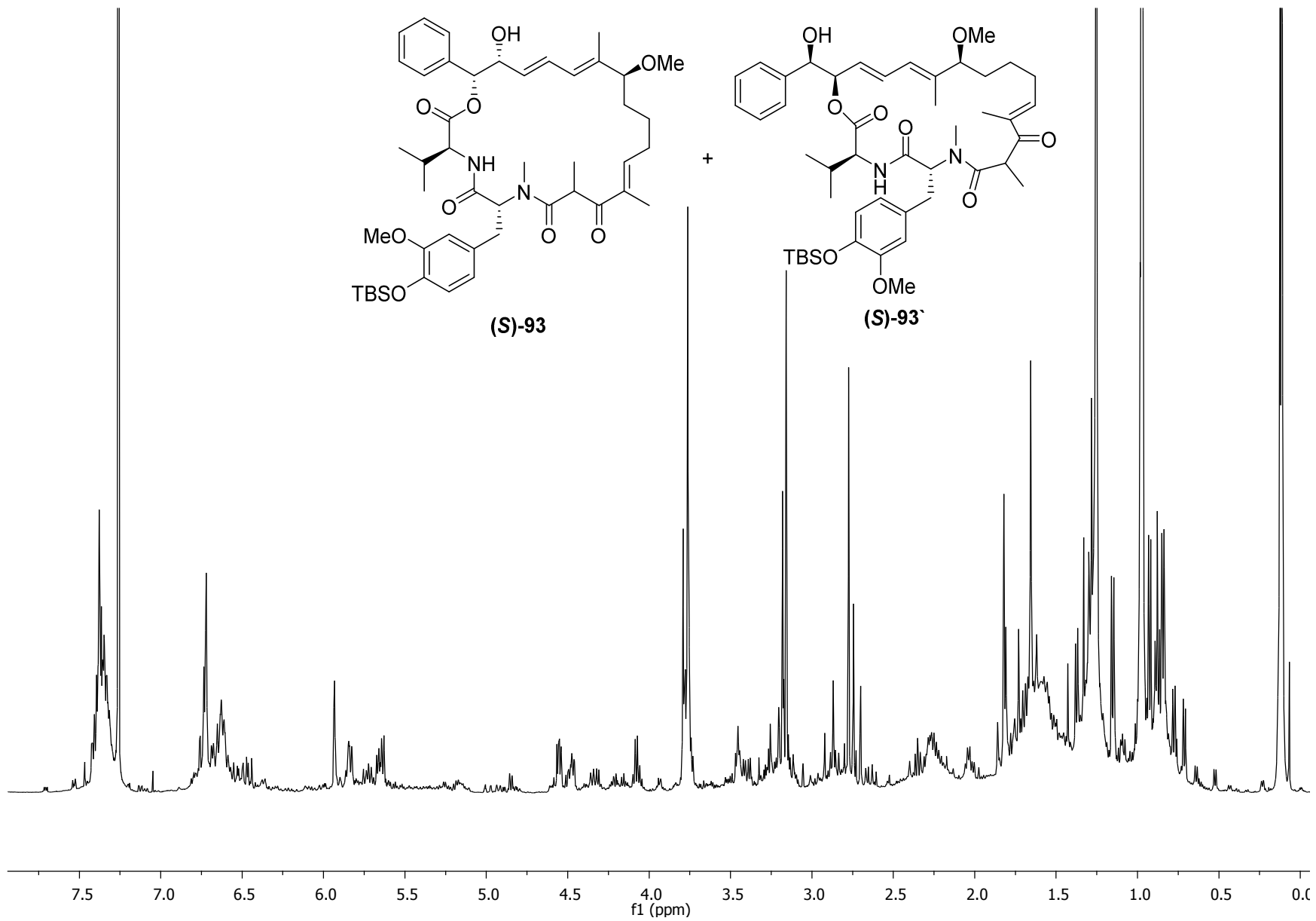


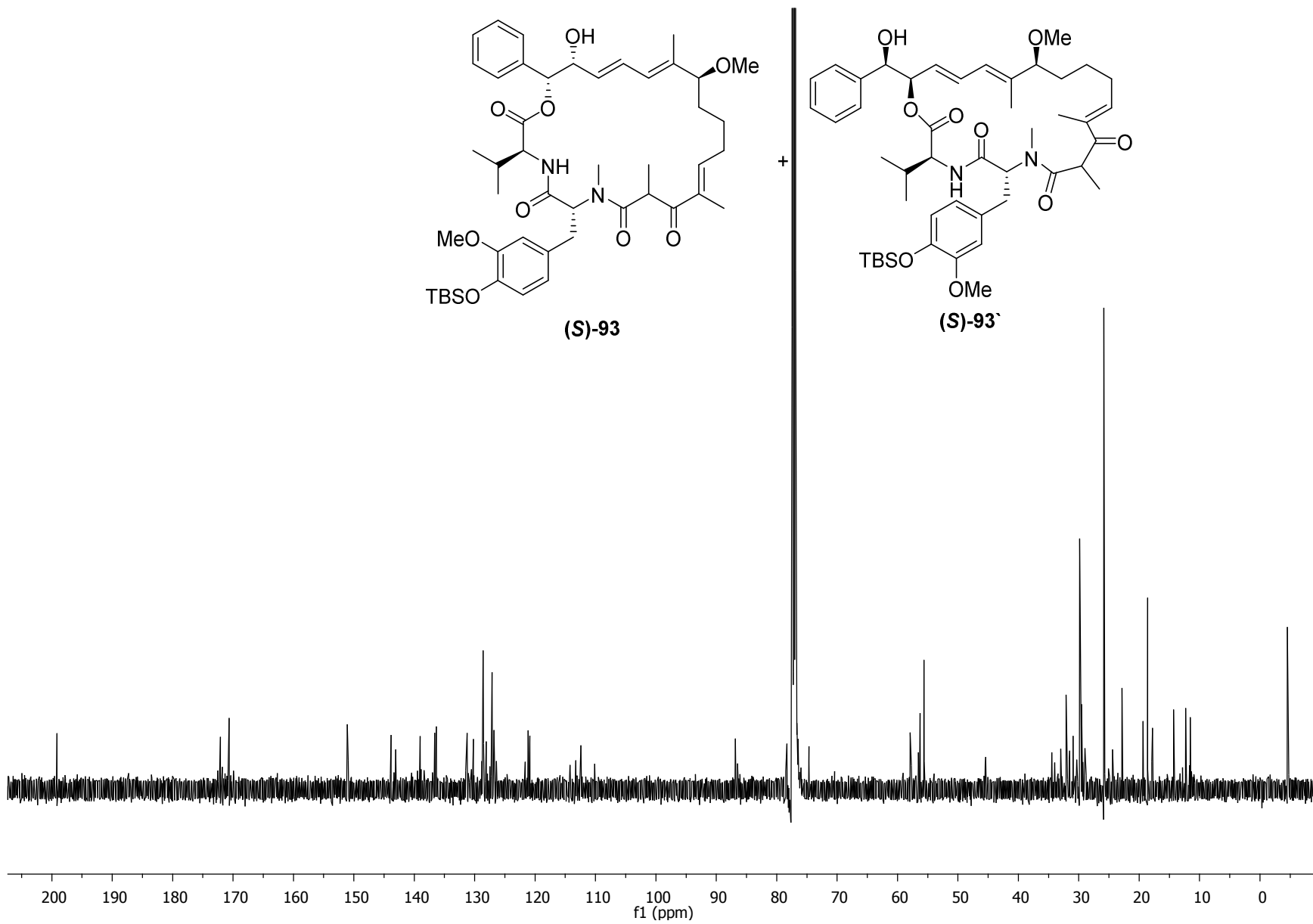
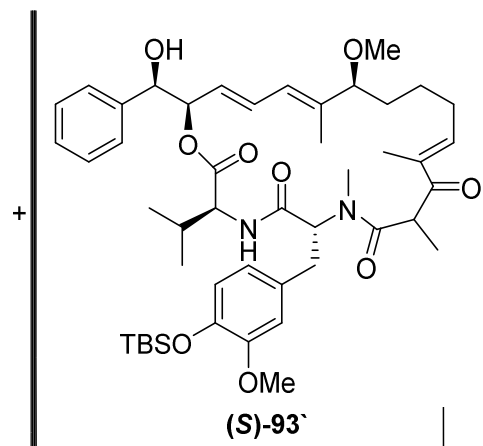
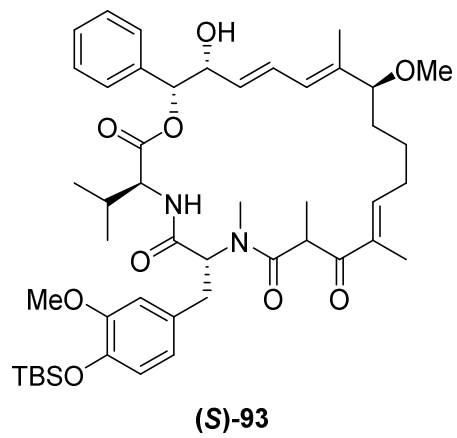
Spektrenanhang



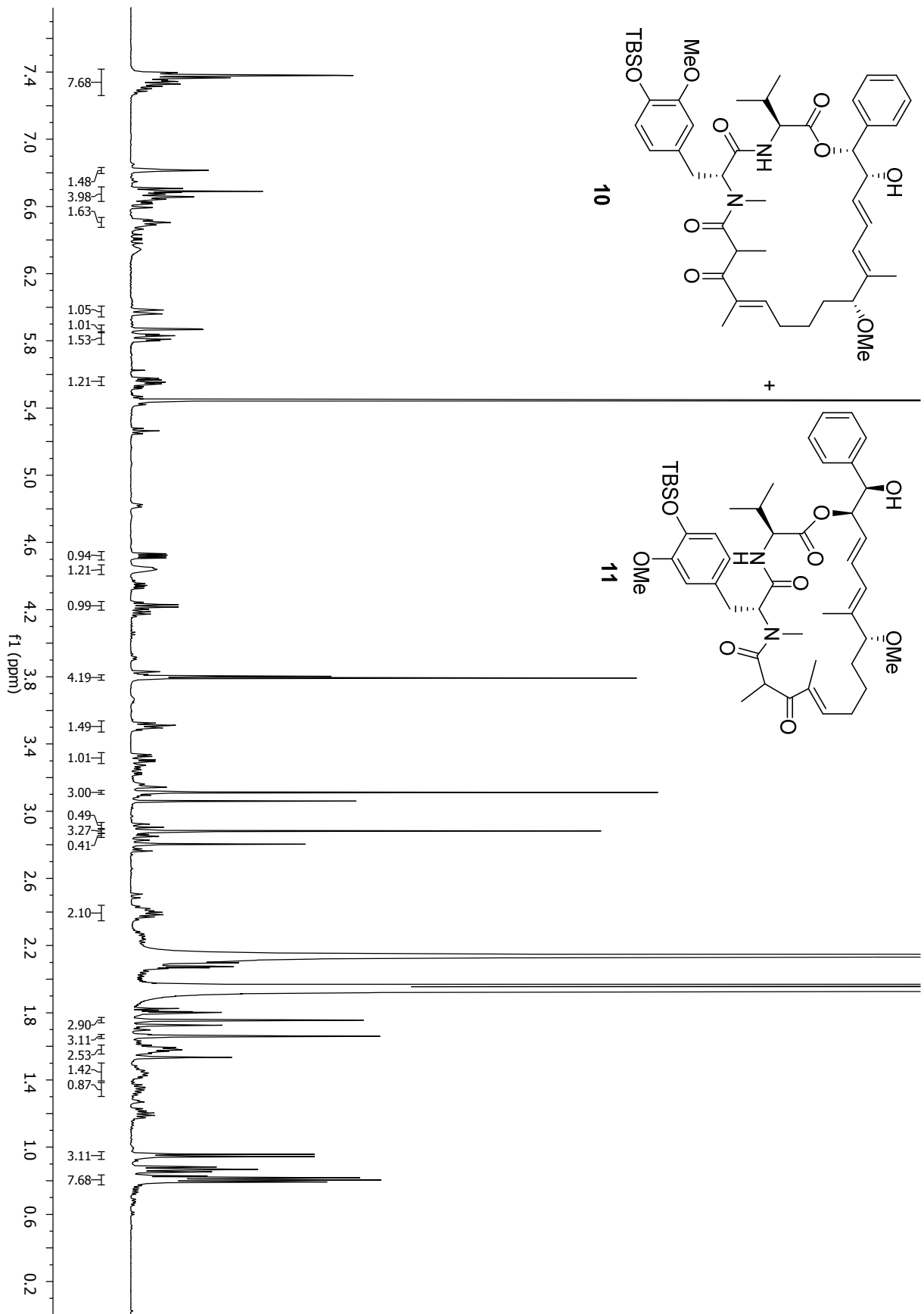


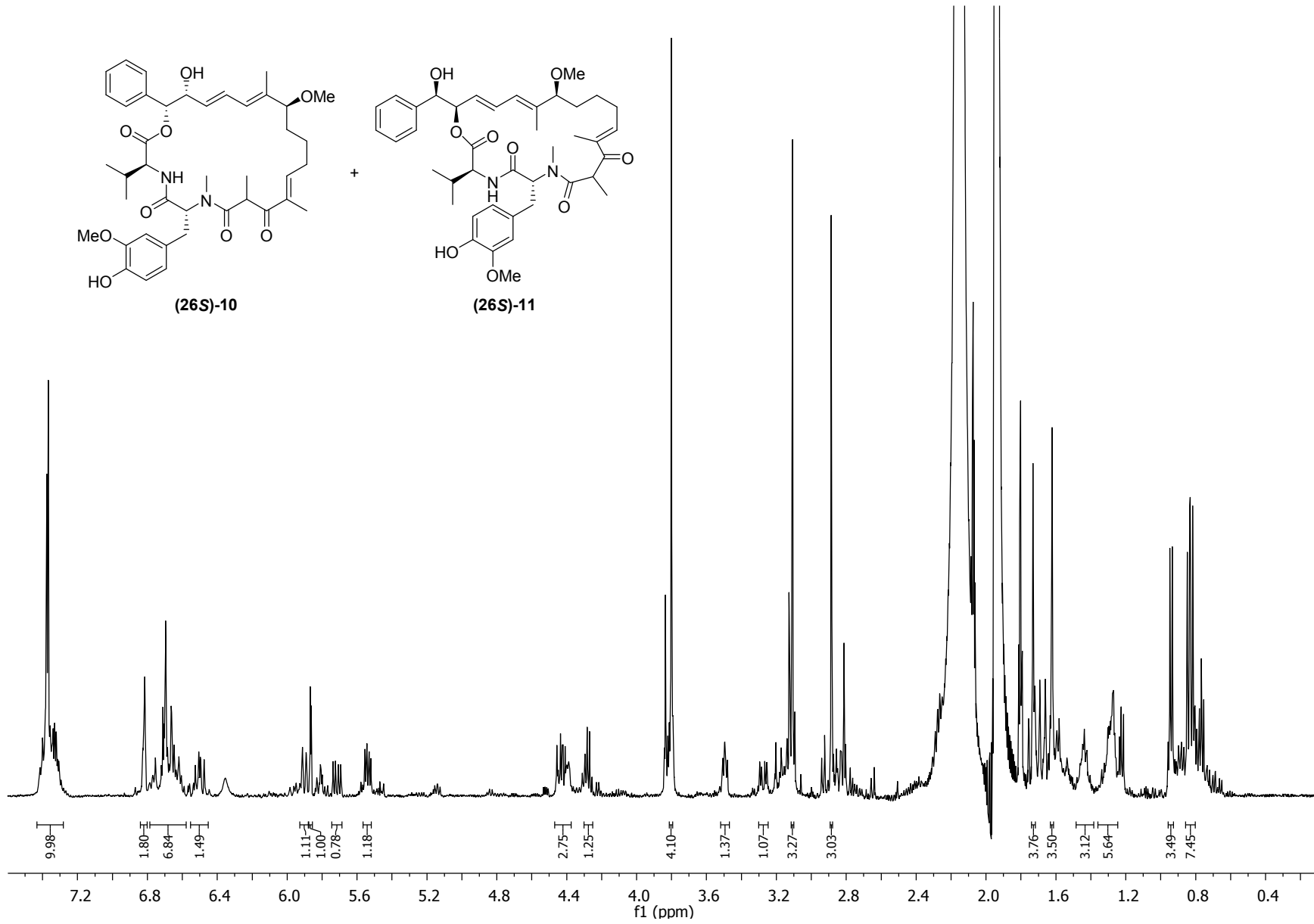
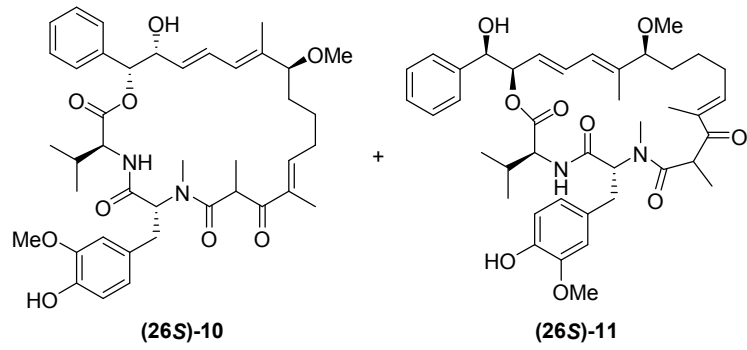






Spektrenanhang





## 7 Literaturverzeichnis

- [1] J. K. Borchart, *Drug News Perspect.* **2002**, *15*, 187–192.
- [2] W. H. Organization, *World Malaria Report 2014*, World Health Organization, Geneva, **2015**.
- [3] L. F. Haas, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1994**, *57*, 1333.
- [4] D. J. Sullivan, I. Y. Gluzman, D. G. Russell, D. E. Goldberg, *PNAS* **1996**, *93*, 11865–11870.
- [5] J. Keiser, T. Manneck, M. Vargas, *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 1791–1797.
- [6] C. Wongsrichanalai, A. L. Pickard, W. H. Wernsdorfer, S. R. Meshnick, *Lancet Infect. Dis.*, *2*, 209–218.
- [7] D. L. Klayman, A. J. Lin, N. Acton, J. P. Scovill, J. M. Hoch, W. K. Milhous, A. D. Theoharides, A. S. Dobek, *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 715–717.
- [8] P. M. O'Neill, G. H. Posner, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2945–2964.
- [9] R. E. Schuttes, *J. Ethnopharmacol.* **1984**, *11*, 243–244.
- [10] G. M. L. Cragg, D. G. I. Kingston, D. J. Newman, *Anticancer agents from natural products*, Taylor & Francis, Boca Raton, Fla, **2005**.
- [11] P. B. Schiff, S. B. Horwitz, *PNAS* **1980**, *77*, 1561–1565.
- [12] M. S. Butler, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475–516.
- [13] T. Fujioka, Y. Kashiwada, R. E. Kilkuskie, L. M. Cosentino, L. M. Ballas, J. B. Jiang, W. P. Janzen, I.-S. Chen, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 243–247.
- [14] D. E. Martin, K. Salzwedel, G. P. Allaway, *Antivir. Chem. Chemother.* **2008**, *19*, 107–113.
- [15] M. Wainwright, *Miracle cure. The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, Blackwell, Oxford, UK, Cambridge, Mass., USA, **1990**.
- [16] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 3670–3695.
- [17] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149–156.
- [18] R. O. Garcia, D. Krug, R. Müller, *Methods Enzymol.* **2009**, *458*, 59–91.
- [19] H. B. Bode, R. Müller in *Myxobacteria: Multicellularity and Differentiation*.
- [20] M. Dworkin, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1996**, *60*, 70–102.
- [21] K. J. Weissman, R. Müller, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2121–2136.
- [22] 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.
- [23] A. Plaza, R. Garcia, G. Bifulco, J. P. Martinez, S. Hüttel, F. Sasse, A. Meyerhans, M. Stadler, R. Müller, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2854–2857.
- [24] A. K. Ghosh, K. V. Rao, S. Akasapu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5191–5194.
- [25] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 49–50.



- [26] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [27] I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535–7539.
- [28] G. Jäger, J. Wenzelburger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, *1976*, 1689–1712.
- [29] T. Yoshinari, K. Ohmori, M. G. Schrems, A. Pfaltz, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 881–885.
- [30] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [31] J. Wang, V. Boyarskikh, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 700–702.
- [32] S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637–5639.
- [33] A. Kena Diba, C. Noll, M. Richter, M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8545–8547.
- [34] S. Hanessian, T. A. Grillo, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1049–1057.
- [35] I. Kwon Youn, G. Hwan Yon, C. Siek Pak, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2409–2410.
- [36] A. T. Russo, K. L. Amezcua, V. A. Huynh, Z. M. Rousslang, D. B. Cordes, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6823–6826.
- [37] B. A. Baker, Ž. V. Bošković, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 289–292.
- [38] C. L. Hugelshofer, T. Magauer, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3807–3810.
- [39] L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodriguez, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 274–280.
- [40] Y.-L. Song, M. L. Peach, P. P. Roller, S. Qiu, S. Wang, Y.-Q. Long, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1585–1596.
- [41] G. Zhou, D. Lim, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3809–3812.
- [42] A. Kamal, A. A. Shaik, S. Azeeza, M. S. Malik, M. Sandbhor, *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 2890–2895.
- [43] Martin Cordes, Markus Kalesse in *Synthesis of Saturated Oxygenated Heterocycles II. 7- to 16-Membered Rings* (Ed.: J. Cossy), Springer, Berlin, Heidelberg, **2014**.
- [44] B. M. Trost, J. P. N. Papillon, T. Nussbaumer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17921–17937.
- [45] R. K. Boeckman, JR., T. M. Kamenecka, S. G. Nelson, J. R. Pruitt, T. E. Barta, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2581–2584.
- [46] R. Pascal, R. Sola, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5031–5034.
- [47] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [48] L. A. Carpino, D. Sadat-Aalae, M. Beyermann, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1673–1675.
- [49] R. K. Boeckman, J. R. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8286–8288.
- [50] J. Gebauer, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2021–2025.
- [51] H. Shimamura, T. Sunazuka, T. Izuhara, T. Hirose, K. Shiomi, S. Ōmura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 65–67.

## **Danksagung**

Bei Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse möchte ich mich für die Betreuung meiner Doktorarbeit bedanken, damit verbunden für das interessante Thema, bei dessen Bearbeitung ich gleichermaßen die nötige Unterstützung und kreative Freiheit erhalten habe. Bei Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning bedanke ich mich für die Übernahme des Korreferats.

Bei den Mitarbeitern der Analytik-Abteilung, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje, Dr. Jörg Fohrer und Roswitha Reichel, sowie bei Mihail Astratov bedanke ich mich für das stetige Engagement und das schnelle Messen von Proben in Notfällen. Bei Frau Monika Griese bedanke ich mich für Ihre Hilfsbereitschaft bei sämtlichen organisatorischen Dingen.

Für die Korrektur dieser Arbeit möchte ich mich bei Dr. Daniel Könning, Dominik Göppert, Andreas Böhm und Bettina Werner bedanken.

Mein großer Dank geht an die ehemaligen Mitarbeiter des Arbeitskreises Kalesse für die herzliche Aufnahme in die Gruppe, die mir den Start in Hannover und in die Dissertation sehr erleichtert hat. Meinen ehemaligen und aktuellen Laborkollegen, Dr. Olaf Hartmann, Dr. Marc Timo Gieseler, Dr. Paloma Engel Garcia und Bettina Werner, sowie allen Kollegen der Nachbarlabore, vor allem Thomas Tautz, Gerrit Symkenberg, Dominik Göppert, Andi Kipper und Andreas Böhm, danke ich für die schöne und lustige Arbeitsatmosphäre, sowie für interessante Gespräche und Diskussionen auch über die Grenzen der Chemie hinaus. Besonders dankbar bin ich dafür, dass aus einigen Kollegen tolle Freunde geworden sind, mit denen ich auch in der Freizeit viel erleben durfte und die meinen weiteren Weg hoffentlich begleiten werden.

Ein riesiger Dank geht an meinen Freund Roman für die vielen schönen Erlebnisse der letzten zehn Jahre, für seine Liebe und seinen Rückhalt egal aus welcher Entfernung.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern, meinem Bruder Max und meinen Großeltern, für ihre Liebe und Unterstützung, derer ich mir immer sicher sein konnte und die mir meinen Weg dadurch wesentlich erleichtert haben.

# M.Sc. Lisa Gerstmann

Laportestr. 2A, 30449 Hannover, Deutschland

## AKADEMISCHE UND BERUFLICHE AUSBILDUNG

seit 06/2012	Promotion Thema der Dissertation: `Totalsynthese der Aetheramide A und B` betreut durch Prof. Markus Kalesse Institut für Organische Chemie, Leibniz Universität Hannover
10/2013 - 06/2014	Teilnahme am Führungskräfteentwicklungsprogramm `Promotion` <i>qualifiziert</i> Leibniz Universität Hannover
11/2011 - 04/2012	Praktikum `Synthese wichtiger Intermediate zur Herstellung von Vitamin E` DSM Nutritional Products AG, Kaiseraugst, Schweiz
10/2009 - 10/2011	Masterstudiengang Chemie Thema der Masterarbeit: `Modifizierung vinyloger Mannich- Produkte durch konjugierte Addition` betreut durch Prof. Christoph Schneider (Note: 1,5) Abschluss: Master of Science (M.Sc.) Note: Gut (1,7) Universität Leipzig
10/2006 – 09/2009	Bachelorstudiengang Chemie Thema der Bachelorarbeit: `Synthese verschiedener Binaphthol- Derivate als Vorläufer eines Phasentransferkatalysators` betreut durch Prof. Christian B. W. Stark (Note: 1,0) Abschluss: Bachelor of Science (B.Sc.) Note: Gut (2,0) Universität Leipzig
08/2004 – 07/2006	Abitur (Gesamtnote: 1,7) Humboldt Gymnasium Leipzig

## PUBLIKATIONEN

*“Total Synthesis of Aetheramides A and B” in Bearbeitung.*

## KONFERENZEN

- *COST-Action Meeting CM0804, Natural Products and the Biological Context*, Izmir (Türkei), Mai 2013; **Posterpräsentation**
- *Irseer-Naturstofftage*, Irsee (Deutschland), Februar 2014
- *ORCHEM*, Weimar (Deutschland), September 2014; **Posterpräsentation**
- *MINAS Symposium*, Warberg (Deutschland), Juni 2015, **Präsentation der Forschungsergebnisse in Form eines Vortrags**
- *Natural Products: From Genome Mining to Chemical Synthesis*, Leiden (Niederlande), September 2015, **Präsentation der Forschungsergebnisse in Form eines Vortrags**

## **FORSCHUNG**

- Methodenentwicklung
- Zielorientierte, mehrstufige Synthesen unter Verwendung anspruchsvoller katalytischer und stereoselektiver Methoden
- Erfahrung mit allen gängigen Labortechniken, Reaktionsoptimierung, sowie Schutzgruppenstrategien
- Konfigurationsvorhersage durch Verwendung von `molecular modeling`
- Erfahrung mit allen gängigen analytischen Methoden wie NMR (auch q-NMR und Mosher Analysen), chirale/nicht chirale und analytische/präparative HPLC, GC-MS, UV-vis, IR, MS

## **LEHRE**

- Betreuung und Ausbildung von Masterstudenten im Bereich der Naturstoffsynthese
- Betreuung von Bachelorstudenten (Chemie und Biochemie) in Grund- und Fortgeschrittenenpraktika organische Synthese
- Seminare und Übungen für Bachelorstudenten in allgemeiner Chemie

## **ZUSÄTZLICHE KENNTNISSE**

- MS-Office, ChemDraw, SciFinder, Reaxys, MestReNova: sehr gute Kenntnisse
- Maestro 9.0 Schrödinger, LaTeX: Grundkenntnisse

## **SPRACHEN**

- Deutsch (Muttersprache)
- Englisch (fließend in Wort und Schrift)
- Spanisch (Grundkenntnisse)