

**Totalsynthese von 2-Deshexyl-Thuggacin C
und Oxazol-Thuggacin B Derivaten
&
Studien zur Totalsynthese von aza-Thuggacin**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Gottfried Wilhelm
Leibniz Universität Hannover

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

von

Dipl. Chem. Jana Franke
geboren am 16.10.1984 in Wolmirstedt

2014

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2010 bis April 2014 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

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

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

Hannover, den 13.06.2014

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. M. Kalesse

Tag der Promotion: 13.06.2014

*„Jedes Denken wird dadurch gefördert,
daß es in einem bestimmten Augenblick sich nicht mehr mit Erdachtem abgeben darf,
sondern durch die Wirklichkeit hindurch muß.“*

Albert Einstein
(*14.03. 1879; † 18.04.1955)

Zusammenfassung

Jana Franke

Totalsynthese von 2-Deshexyl-Thuggacin C und Oxazol-Thuggacin B Derivaten & Studien zur Totalsynthese von aza-Thuggacin

Schlagwörter: Thuggacin, Derivat, Totalsynthese, Makrolactam, LEY-Aldol Reaktion

Ein Extrakt von *Sorangium cellulosum*, Stamm So ce895, zeigte eine stark antibiotische Aktivität gegenüber einer Reihe von Organismen, darunter *Mycobacterium tuberculosis*. Als biologisch aktive Verbindung konnte im Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig der Sekundärmetabolit Thuggacin A (**1**) isoliert werden. Studien zum Wirkmechanismus zeigten, dass dessen Aktivität auf einer Inhibierung der bakteriellen Zellatmung basiert.¹ Anhand von NMR-Experimenten konnte beobachtet werden, dass sich Thuggacin A (**1**) in methanolischer Lösung in seine beiden Konstitutionsisomere Thuggacin B (**2**) und C (**3**) umlagert.

Basierend auf der von Bock² entwickelten konvergenten Syntheseroute sollten, aufgrund der außergewöhnlichen biologischen Aktivität der Thuggacine, weitere Naturstoffderivate für weiterführende SAR-Studien dargestellt werden. In der vorliegenden Dissertation konnte die Totalsynthese von neuen Thuggacin-Derivaten, welche sich in ihren strukturellen Merkmalen des Westfragments unterscheiden, erfolgreich beendet werden. Zum einen wurde das 2-Deshexyl-Thuggacin C Derivat dargestellt, welches anstelle der Hexylseitenkette an C2 ein Wasserstoffatom aufweist. Des Weiteren wurde der Heterozyklus des Westfragments durch ein Oxazol ersetzt, wodurch drei weitere Oxazol-Thuggacin B Derivate verfügbar waren. In beiden Derivat-Synthesen wurde eine neu entwickelte Kupplungsstrategie angewandt, welche das Ost- und Westfragment über eine HECK-Kupplung miteinander verknüpft.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Studien zur Totalsynthese eines konstitutionsstabilen aza-Thuggacin A Derivats vorgenommen, dessen Makrozyklus ein Lactam beinhaltet. Es konnte eine neue Syntheseroute für das Ostfragment entwickelt werden, welche zugleich Zugang zu weiteren Derivaten ermöglicht. Die Einführung des Stickstoffs erfolgte über eine substratkontrollierte MICHAEL-Addition.

¹ H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 733-738.

² a) M. Bock, R. Dehn, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9274-9277; b) M. Bock, R. Dehn, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9134-9137.

Abstract

Jana Franke

Total Synthesis of 2-Deshexyl-thuggacin C and Oxazol-thuggacin B derivatives & Studies towards the Total Synthesis of aza-Thuggacin

Keywords: thuggacins, derivative, total synthesis, macrolactame, LEY aldol reaction

An extract of *Sorangium cellulosum* So ce895 showed strong antibiotic activity against various organisms, including *Mycobacterium tuberculosis*, where it targets the bacterial respiratory chain. The biologically active secondary metabolite thuggacin A (**1**) was isolated by the Helmholtz Centre for Infection Research (HZI) in Braunschweig. In methanol, thuggacin A (**1**) slowly equilibrates to its constitutional isomers thuggacin B (**2**) and C (**3**) by transacylation. Due to the extraordinary biological activity of the thuggacins, new natural product derivatives should be synthesized for SAR-studies.

The synthetic approach is based on the first total synthesis of thuggacin B (**2**) that has been published by Bock. In this thesis, the total synthesis of new thuggacin derivatives that differ in the structural motifs of the western fragment, will be discussed. In one case, the 2-deshexyl-thuggacin C derivative was synthesized by an exchange of the hexyl side chain with a hydrogen atom. Also, an oxazol has been incorporated instead of a thiazol, furnishing three new oxazol-thuggacin B derivatives. During the synthesis a different cross-coupling strategy was developed and successfully implemented to connect both the western and eastern fragment *via* HECK-coupling.

In the second part of this thesis, a total synthesis towards a conformationally stabilized aza-thuggacin derivative containing a lactam macrocycle was investigated. A new synthetic route to the eastern fragment has been established providing access to new natural product derivatives. After extensive investigation, the nitrogen could be installed by a substrate controlled MICHAEL-Addition.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen und Vorbemerkungen	1
1.1	Abkürzungen	1
1.2	Vorbemerkungen	4
2	Einleitung	5
2.1	Naturstoffe und ihre Bedeutung in der Entwicklung neuer Antibiotika	5
2.1.1	Totalsynthese und Derivatisierung von Wirkstoffen	5
2.2	Tuberkulose	6
2.3	Thuggacine	8
2.3.1	Isolierung und Strukturaufklärung	8
2.3.2	Biosynthese	10
2.3.3	Biologische Aktivität	13
2.3.4	Das Thuggacin-Gleichgewicht	15
3	Aufgabenstellung und Zielsetzung	17
4	Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse	18
4.1	Vorarbeiten und Retrosynthese	18
4.1.1	Vorarbeiten	18
4.1.1.1	Totalsynthese von Thuggacin B	18
4.1.1.2	SAR-Studien der Thuggacine	21
4.1.2	Syntheseplanung: Konvergente Retrosynthese zur Darstellung von Thuggacin Derivaten ²¹	
4.1.2.1	Retrosynthese des derivatisierten Ostfragments	23
4.2	Totalsynthese von 2-Deshexyl-Thuggacin C und Oxazol-Thuggacin B	24
4.2.1	Totalsynthese von 2-Deshexyl-Thuggacin C	24
4.2.1.1	Derivatisierung des Westfragments	24
4.2.1.2	Fragmentkupplung und Makrolactonisierung	25
4.2.2	Oxazol-Thuggacin B	28
4.2.2.1	Derivatisierung des Westfragments	28
4.2.2.2	Fragmentkupplung und Makrolactonisierung	29
4.3	Studien zur Totalsynthese von aza-Thuggacin	33
4.3.1	Derivatisierung des Ostfragments	33
4.3.1.1	Ansatz 1: Intramolekulare Aminohydroxylierung	33

4.3.1.2	Ansatz 2: SHARPLESS Asymmetrische Aminohydroxylierung und substratkontrollierte Aldolreaktion	38
4.3.1.3	Ansatz 3: LEY-Aldolreaktion	50
4.3.2	Fragmentkupplung und Makrolactonisierung.....	69
5	Zusammenfassung und Ausblick	71
5.1	Zusammenfassung.....	71
5.1.1	Totalsynthese von 2-Deshexyl-Thuggacin C und neuer Oxazol-Derivate.....	71
5.1.2	Studien zur Totalsynthese von aza-Thuggacin A.....	72
5.2	Ausblick.....	74
5	Experimenteller Teil	76
5.1	Allgemeine Hinweise	76
5.2	Molekularberechnungen.....	79
5.2.1	Modeling.....	79
5.3	Massenspektren (LC-MS): 2-Deshexyl-Thuggacin C.....	80
5.4	Darstellung der Verbindungen	83
5.4.1	Verbindungen von 2-Deshexyl-Thuggacin B.....	83
5.4.1.1	Verbindungen des Ostfragments	83
5.4.1.2	Verbindungen des Westfragments.....	87
5.4.1.3	Fragmentkupplung und Darstellung von 2-Deshexyl Thuggacin C.....	99
5.4.2	Verbindungen von Oxazol-Thuggacin B.....	104
5.4.2.1	Verbindungen des Westfragments.....	104
5.4.2.2	Fragmentkupplung und Darstellung von Oxazol-Thuggacin B	107
5.4.3	Verbindungen von aza-Thuggacin A.....	114
5.4.3.1	Verbindungen des Westfragments.....	114
5.4.3.2	Verbindungen des Ostfragments – Intramolekulare Aminohydroxylierung.....	118
5.4.3.3	Verbindungen des Ostfragments – Asymmetrische Aminohydroxylierung.....	127
5.4.3.4	Verbindungen des Ostfragments – Modulare Syntheseroute	140
6	Anhang	181
6.1	NMR-Spektren	181

1 Abkürzungen und Vorbemerkungen

1.1 Abkürzungen

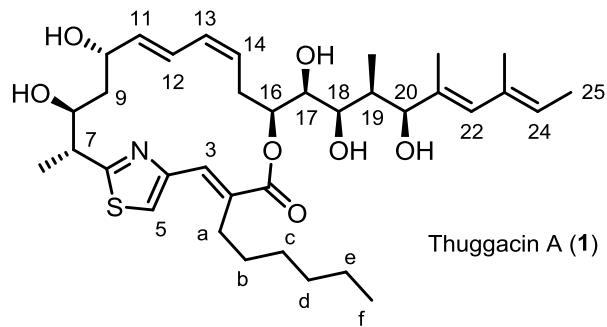
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
Å	Ångström (0.1 nm)
AA	Asymmetrische Aminohydroxylierung
Ac	Acetyl
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
CDI	<i>N-N'</i> -Carbonyldiimidazol
CoA	Coenzym A
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
CSA	Camphersulfonsäure
d	Tag
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid

<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
EtOAc	Essigsäureethylester
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et. al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
<i>fpt</i>	<i>freeze-pump-thaw</i> (Entgasungstechnik)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i> (Humanes Immundefizienz-Virus)
HMBC	<i>hetero nuclear multiple bond correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HZI	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
TA	<i>tethered aminohydroxylation</i> (Intramolekulare Aminohydroxylierung)
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
kat.	Katalytisch
LDA	Lithiumdiisopropylamin
Lit.	Literatur (Literaturvergleichsdaten)
LM	Lösungsmittel
M	molar (mol/L)
Me	Methyl
MHK	Minimale Hemm-Konzentration
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
Ms	Methansulfonyl
MSA	Methansulfonsäure
MTPA	α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NBS-H	<i>p</i> -Nitrobenzolsulfonylhydrazin
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i>
NRPS	nichtribosomale Polypeptidsynthase
PE	Petrolether

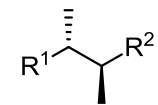
PFB	Pentafluorobenzoyl
PG	<i>protecting group</i> (Schutzgruppe)
PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonsäure
Protonenschwamm	1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin
quant.	quantitativ
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
<i>rac</i>	racemisch
RT	Raumtemperatur
SAR	<i>structure-activity relationship</i> (Struktur-Aktivitätsbeziehung)
Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
<i>t</i> -Bu	<i>tertiär</i> -Butyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluorborat
TEA	Triethylamin
TES	Triethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl, Tosyl
UPLC	<i>ultra high performance liquid chromatography</i>
vs	<i>versus</i>
z. B.	zum Beispiel

1.2 Vorbemerkungen

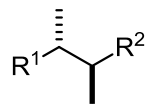
Die Nummerierung der Moleküle in der nachfolgenden Synthese folgt nicht den IUPAC-Regeln, sondern orientiert sich an der Nummerierung von Thuggacin A (**1**) bzw. dessen Fragmenten. Die Kennzeichnung der Hexylseitenkette erfolgt durch Buchstaben. Die verwendete Nummerierung der Protonen (bzw. Kohlenstoffatome) im Experimentellen Teil ist durch tiefgestellte Zahlen ausgewiesen.



In Abbildungen und Schemata werden zur Darstellung der absoluten Stereochemie Keile verwendet. Die relative Stereochemie wird durch Balken beschrieben.



absolute
Stereochemie



relative
Stereochemie

2 Einleitung

2.1 Naturstoffe und ihre Bedeutung in der Entwicklung neuer Antibiotika

Die Entwicklung neuer Antibiotika zum Schutz vor mikrobiellen Krankheitserregern stellt auch heute, lange nach dem goldenen Zeitalter der Entdeckung von Antibiotika, ein anzustrebendes Ziel dar.³ Der Fokus richtet sich jedoch nicht mehr allein auf die Bekämpfung bestimmter Mikroorganismen, sondern auch deren immer häufiger auftretenden Resistenzen.⁴ Das Feld der Wirkstoffentwicklung erweitert sich somit auf die Derivatisierung bekannter Wirkstoffe und die Entdeckung neuer Wirkmechanismen. In Übereinstimmung mit historischen Daten beruht der Großteil neuer Antibiotika in der klinischen Entwicklung auf Naturstoffen oder deren Derivaten.⁵ Meist handelt es sich bei den Naturstoffen um Wirkstoffe, die aus Tieren, Pflanzen oder Mikroorganismen isoliert werden. Einige, der von den Organismen gebildeten Sekundärmetabolite, werden zur Abwehr von Konkurrenten produziert und hemmen das Wachstum von Bakterien oder wirken antimykotisch. Das Spektrum der pharmazeutisch nutzbaren biologischen Aktivitäten ist vielfältig und könnte zur Entdeckung und Entwicklung von neuen Antiinfektiva hilfreich sein. Zu den Mikroorganismen gehören unter anderem die Myxobakterien, die Produzenten pharmakologisch wichtiger Sekundärmetabolite sind. Diese stellen eine wichtige Quelle für die Entdeckung und Entwicklung neuer Wirkstoffe dar. Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig (ehemals Gesellschaft für Biotechnologische Forschung) wurden in den letzten 25 Jahren über 6000 Stämme von Myxobakterien untersucht und dabei rund 100 bis dahin unbekannte Strukturen isoliert und charakterisiert.^{6,7}

2.1.1 Totalsynthese und Derivatisierung von Wirkstoffen

Neben der Fermentation bieten die Semisynthese und Totalsynthese ebenfalls einen Zugang zu neuen Wirkstoffen und deren Derivaten. Auch bei höhermolekularen Wirkstoffen hat sich die Synthese als nützlich erwiesen, um neue Leitstrukturen zu finden und zu optimieren.⁵ Die Naturstoffsynthese im Allgemeinen befasst sich mit der Synthese komplexer organischer Verbindungen, welche ihren Ursprung in der Natur finden. Sie wird oft als „die Königsdisziplin der Organiker“⁸ verstanden und ist eine Kombination verschiedener synthetischer Methoden zum

³ J. Davies, *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* **2006**, *17*, 287-290.

⁴ U. Theuretzbacher, *International Journal of Antimicrobial Agents* **2009**, *34*, 15-20

⁵ S. Donadio, S. Maffioli, P. Monciardini, M. Sosio, D. Jabes, *Journal of Antibiotics* **2010**, *63*, 423-430.

⁶ H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149-156

⁷ H.B. Bode, R. Müller, *Secondary metabolism in Myxobacteria, in Myxobacteria. Multicellularity and Differentiation* (Whitworth, D. E. Ed) **2007**, 259-282, ASM Press, Washington D.C.

⁸ J. Mulzer, *Nachrichten aus der Chemie* **2007**, *55*, 731-738.

Aufbau von Chiralitätszentren und anspruchsvoller Gerüststrukturen (heterozyklische Substituenten, polyzyklische Strukturen). Weiterhin kann die Naturstoffsynthese Derivate von Naturstoffen liefern, welche durch Untersuchung der Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR) wichtige Erkenntnisse über den Wirkmechanismus eines Naturstoffs liefern können. Synthetisch hergestellte Naturstoffanaloga können sogar bessere Eigenschaften besitzen als der Naturstoff selbst. Im Falle des Epothilon B (**4**) konnte durch eine chemische Transformation das Makrolacton in ein Lactam überführt werden, um eine erhöhte metabolische Stabilität zu erreichen (Abbildung 1).⁹ Dieses semisynthetische Epothilonanalogon Ixabepilon (**5**) wird seit 2007 unter dem Handelsnamen Ixempra® von BMS als Mikrotubuli-stabilisierendes Antikrebsmittel vermarktet. Annähernd die Hälfte der heute verwendeten Wirkstoffe sind Naturstoffe oder an deren Leitstruktur angelehnte Derivate.¹⁰

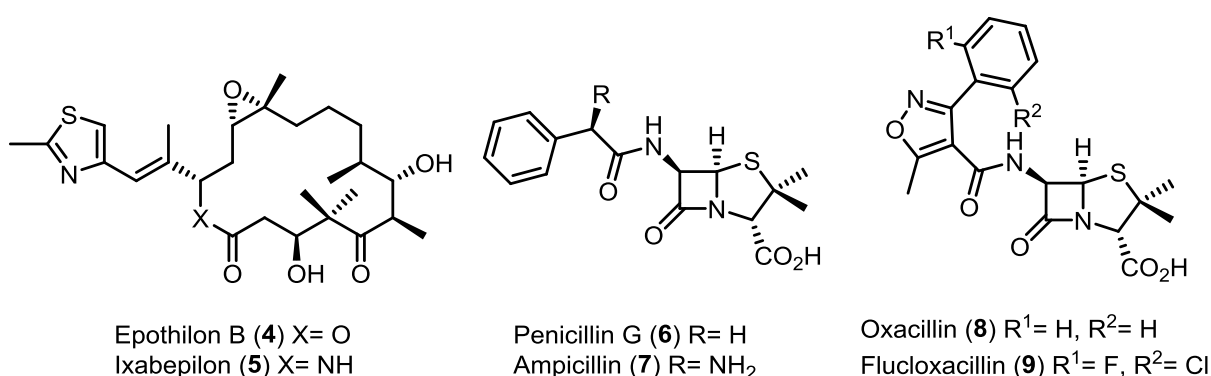


Abbildung 1: Naturstoffe und Daturstoff-Derivate.

Ein weiterer Vertreter der Antiinfektiva ist das Penicillin, welches zu den β -Lactam-Antibiotika zählt. Es wurde 1928 von A. Fleming¹¹ aus dem Schimmelpilz *Penicillium* isoliert und weist eine antibakterielle Wirkung gegen grampositive Bakterien auf. Mittlerweile existiert eine große Anzahl an Penicillin-Derivaten, die semisynthetisch hergestellt werden und ein weitaus größeres Wirkungsspektrum besitzen. Die Entwicklung von Ampicillin (**7**) erweiterte das Anwendungsgebiet, indem es zusätzlich eine gute Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger aufweist. Zur Behandlung von Staphylokokken-Infektionen werden in erster Linie das β -Lactamase-resistente Oxacillin (**8**) oder Flucloxacillin (**9**) verwendet, die zur Gruppe der Isoxazolylantibiotika zählen. Zur Darstellung der Derivate wird die Amid-Seitenkette durch das Enzym *Penicillinacylase* abgespalten und anschließend mit dem gewünschten Rest acyliert.

2.2 Tuberkulose

Einen der bedeutendsten Krankheitserreger der heutigen Zeit stellt *Mycobacterium tuberculosis* dar, welcher meist über Auswurf oder Tröpfcheninfektion übertragen wird und sich vorwiegend in den

⁹ Borzilleri *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8890-8897.

¹⁰ D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.

¹¹ R. Hare, *The Birth of Penicillin and the Disarming of Microbes*, Allen & Unwin, London, **1970**.

Lungen ansiedelt.^{12,13} Tuberkulose (TB) bleibt trotz effektiver Behandlung durch Antibiotika eine der am weitesten verbreiteten und lebensbedrohlichen Infektionskrankheiten, vor allem in Entwicklungsländern.¹⁴ Obwohl nur bei einem kleinen Teil der Bevölkerung klinisch aktive Tuberkulose festzustellen ist, schätzen Experten, dass ungefähr ein Drittel der Weltbevölkerung mit der inaktiven oder latenten Form infiziert ist.¹⁵ 2012 haben sich ca 8.6 Mio Menschen mit TB infiziert und 1.3 Mio starben an den Folgen.¹² Aktive Tuberkulose zeigt eine schlechte Prognose im klinischen Verlauf und die Todesrate bei unbehandelten Patienten übersteigt 50 %. Die Behandlung ist mit der Einnahme von Antibiotika und Vaccinen verbunden und erstreckt sich oft über einen langen Zeitraum.^{16,17} Die meisten zur Bekämpfung von Tuberkulose konventionell verwendeten Antibiotika (Abbildung 2) wurden vor über 40 Jahren etabliert und beruhen dabei auf der Inhibierung verschiedener zellulärer Prozesse während des Zellwachstums und der Zellteilung (Zellwand-Biogenese, DNA Replikation).¹

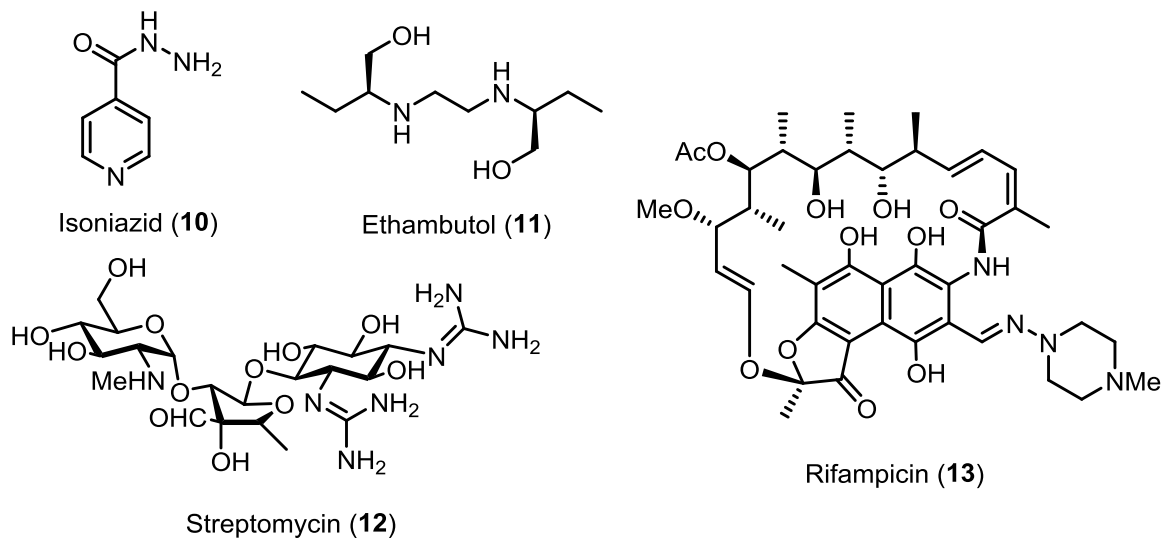


Abbildung 2: Zur Therapie eingesetzte Antibiotika gegen Tuberkulose.

Bei der Mehrheit der TB-infizierten Patienten treten keine Symptome auf, jedoch kann die Krankheit aufgrund der persistenten Eigenschaft von Tuberkulose nach Jahren noch zum Ausbruch kommen.¹³ In Kombination mit dem HIV-Virus und multiresistenten oder hypervirulenten *Mycobacterium*

¹² Global tuberculosis control: WHO report 2013, World Health Organisation, http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html (Stand November 2013).

¹³ D. Geerdink, B. ter Horst, M. Lepore, L. Mori, G. Puzo, A.K.H. Hirsch, M. Gilleron, G. de Libero, A.J. Minnaard, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 709-716.

¹⁴ A. Thayer, *Chem. & Engin. News* **2007**, *85*, 39, 21-32

¹⁵ A. Koul, E. Arnoult, N. Lounis, J. Guillemont, K. Andries, *Nature* **2011**, *469*, 483-490.

¹⁶ D.A. Mitchison, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2005**, *171*, 699-706

¹⁷ L.E. Connolly, P.H. Edelstein, L. Ramakrishnan, *PLoS Med.* **2007**, *4*, e120.

tuberculosis-Stämmen stellt TB auch heute noch eine allgegenwärtige Bedrohung dar und gilt als häufigste Todesursache bei HIV-infizierten Personen.^{18,19}

Seit dem Auftreten multiresistenter (MDR) und extensiv resistenter (XDR) TB Stämme gibt es eine intensive Nachfrage nach neuen Wirkstoffen.²⁰ Derzeitige *First-* und *Second-Line*-Antibiotika wirken gegen spezifische Komponenten in der Protein-, RNA-, DNA- und Zellwandsynthese, sind aber meist nicht aktiv gegenüber latenten Bakterien.²¹ Deshalb herrscht ein großes Interesse an Medikamenten mit einem alternativen oder synergistischen Wirkmechanismus.

Auf der Suche nach alternativen Wirkstoffen mit neuartigen Wirkmechanismen richtete sich der Fokus auf die kürzlich entdeckten Thuggacine, die zur Familie der Polyketide gehören. Sie zeigten eine biologische Aktivität gegenüber einer Vielzahl an Mikroorganismen, darunter auch *Mycobacterium tuberculosis*.²²

2.3 Thuggacine

Bei biologischen Tests zeigte ein Extrakt von *Sorangium cellulosum*, Stamm So ce895, eine biologische Aktivität gegenüber *Mycobacterium phlei* und *Mycobacterium chitae* sowie gegenüber den Corynebakterien, *Nocardia corallina* und *Micrococcus luteus*. Es konnte als aktive Verbindung der Sekundärmetabolit Thuggacin A (**1**) isoliert werden (Abbildung 3, Werte: siehe Tabelle 1).

2.3.1 Isolierung und Strukturaufklärung

Die Isolierung und Strukturaufklärung der Thuggacine A (**1**), B (**2**) und C (**3**) erfolgte durch JANSEN *et al.*²² Die Thuggacine konnten aus zwei verschiedenen Spezies, *Sorangium cellulosum* So ce895 und *Chondromyces crocatus* Cm c5, isoliert werden.²³ Das Grundgerüst der Thuggacine unterscheidet sich je nach Stamm nur in wenigen Merkmalen, wobei der deutlichste Unterschied in der Länge der Seitenkette an C2 liegt (Abbildung 3). Während im Falle der von *C. crocatus* Cm c5 hervorgehenden Verbindungen (**15**) und (**16**) eine Methylgruppe vorzufinden ist, besitzen die von *S. cellulosum* So ce895 produzierten Thuggacine eine Hexylseitenkette. Ein weiterer Unterschied besteht in der Funktionalisierung an C20 und C7-Me. JANSEN *et al.*²² beschrieben die Isolierung eines weiteren Thuggacin A Derivates, 13Me-Thuggacin A (**14**), das eine zusätzliche Methylgruppe an C13 aufweist.

¹⁸ H.D. Donoghue, M. Spigelman, C.L. Greenblatt, G. Lev-Maor, G. Kahila Bar-Gal, C. Matheson, K. Vernon, A.G. Nerlich, A.R. Zink, *Lancet Infect. Dis.* **2004**, *4*, 584-592.

¹⁹ D.B. Young, M.D. Perkins, K. Duncan, C.E. Barry, *J. Clin. Invest.* **2008**, *118*, 1255-1265.

²⁰ J. McKinney, *Nature Medicine* **2000**, *6*, 1330-1333

²¹ Y. Zhang, K. Post-Martens, S. Denkin, *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 21-27.

²² H. Steinmetz, H. Irschik, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5822-5832.

²³ K. Buntin, H. Irschik, K.J. Weissman, E. Luxenburger, H. Blöcker, R. Müller, *Chemistry & Biology* **2010**, *17*, 342-356.

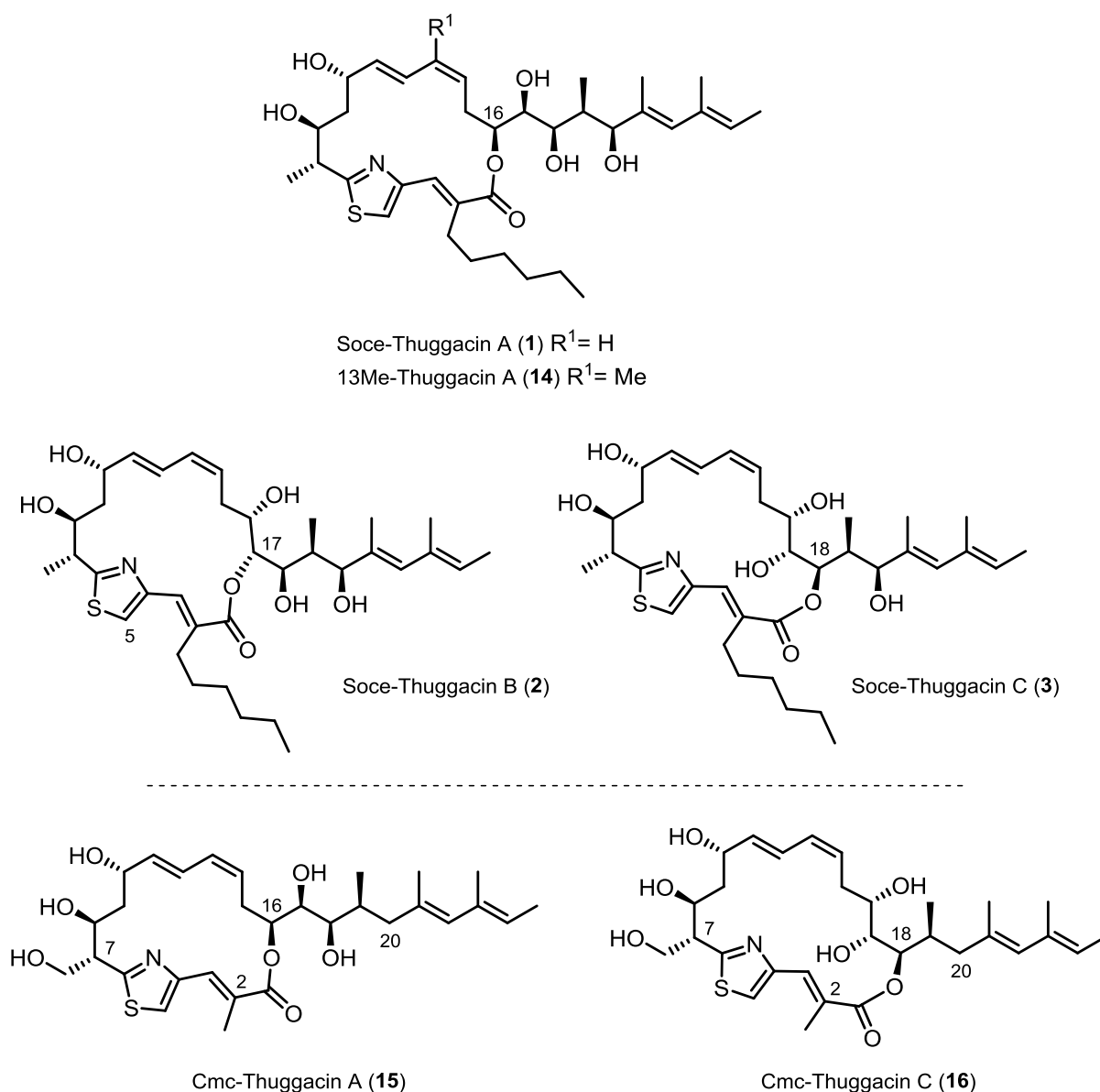


Abbildung 3: Strukturen der von *S. cellulosum* So ce895 und *C. crocatus* Cm c5 produzierten Thuggacine.

Die absolute Stereokonfiguration von Thuggacin A (1) konnte 2008 durch Bock aufgeklärt werden.² Thuggacin A (1) ist ein Polyketid, das ein Thiazol enthält und einen 17-gliedrigen Makrozyklus bildet (Abbildung 3). Das Makrolacton weist weiterhin eine Dien-Einheit (11*E*, 13*Z*) und drei Stereozentren an C7, C8 und C10 auf. Als strukturelle Besonderheit ist hier die *n*-Hexylseitenkette zu nennen, welche sich an C2 befindet.²² Die komplexe Seitenkette an C16 enthält fünf aufeinander folgende Stereozentren, vier Hydroxylgruppen und eine Methylgruppe, die an eine weitere hochsubstituierte Dien-Einheit grenzen.

2.3.2 Biosynthese

Der Startbaustein in der Biosynthese ist Acetat, welches mittels drei Propionateinheiten, fünf weiterer Ketideinheiten und einer zusätzlichen Propionateinheit verlängert wird (Abbildung 4). Anhand von Supplementierungsexperimenten²² konnte gezeigt werden, dass der Thiazolring aus der Aminosäure Cystein aufgebaut wird. Eine abschließende selten vorzufindende Kondensation mit einer zweiten Oligoketid-Kette, die aus vier Malonateinheiten aufgebaut ist, vollendet das Kohlenstoffgerüst der Soce-Thuggacine. Es wird angenommen, dass Thuggacin A (**1**) als einziges Produkt aus der Biosynthese hervorgeht, sich allerdings in Folge der Reinigungsprozesse bei der Isolierung zu den Thuggacinen B (**2**) und C (**3**) umlagert. MÜLLER *et al.*²³ gehen aufgrund von retrobiosynthetischen Untersuchungen davon aus, dass die Thuggacine mittels eines PKS-NRPS-Hybridsystems gebildet werden.

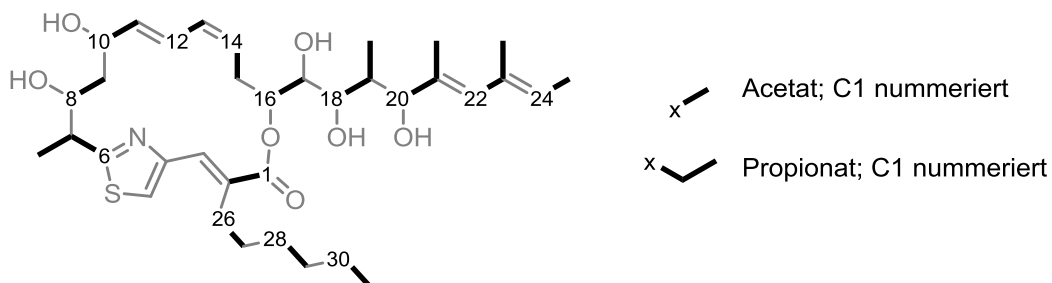


Abbildung 4: Einbau von Acetat und Propionat in der Biosynthese von Thuggacin A (**1**).²²

Der Großteil der von Myxobakterien produzierten Sekundärmetabolite sind Polyketide, nichtribosomal gebildete Peptide oder Hybridstrukturen aus beiden Typen.²⁴ Polyketidsynthasen und nichtribosomale Polypeptidsynthasen sind große multifunktionalisierte Enzymkomplexe oder -cluster,^{25,26} welche aus einfachen Bausteinen wie kurzen Acyl-CoA Thioestern und Aminosäuren komplexe Moleküle aufbauen. Diese Multienzymkomplexe weisen eine modulare Architektur auf, in der spezialisierte Module für die Kettenverlängerung- oder modifizierung zuständig sind und die wachsende Ketidkette an das folgende Modul weiterreichen. In vielen Fällen ist die genetische Organisation der Module kolinear mit der Sequenz der biosynthetischen Transformation.^{27,28} Ein klassisches PKS-Modul enthält eine Acyltransferase (AT) Domäne, die für die Auswahl des Verlängerungs- und Starterbausteins verantwortlich ist und eine Ketosynthase (KS) Domäne, die Bausteine in die wachsende Kette durch eine decarboxylierende Thio-Claisenkondensation einfügt.²⁵ Abhängig von den optional im Modul gegenwärtigen reduktiven Domänen, wie z.B. Ketoreduktasen (KR), Dehydratasen (DR) und Enoylreduktasen (ER), kann das β -Keto-Intermediat in

²⁴ S.C. Wenzel, R. Müller, *Mol. Biosyst.* **2009**, *5*, 567-574.

²⁵ J. Staunton, K.J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380-416.

²⁶ R. Finking, M.A. Marahiel, *Annu. Rev. Microbiol.* **2004**, *58*, 453-488.

²⁷ K.J. Weissman, P.F. Leadly, *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 925-936.

²⁸ C.T. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *41*, 4-10.

unterschiedlichem Umfang reduziert werden. Jedes Modul enthält zusätzlich eine Acyl-Carrier-Protein (ACP) Domäne, an welche die Acyl-Zwischenprodukte über eine Thioester-Verknüpfung gebunden werden und eine Art Transportsystem zwischen den einzelnen aktiven Seiten der katalytischen Domänen darstellen.²⁹ Die analogen Schlüsselfunktionen der NRPS sind die Adenylierung (A), Kondensation (C) (oder Zyklisierung [HC]) und die Peptidyl-Carrier-Protein (PCP) Domänen. Weitere modifizierende Module können in Form einer Oxidase (Ox), Epimerase (E) oder Methyltransferase Domäne im NRPS oder PKS-Modul anwesend sein.³⁰ Die Freisetzung des Sekundärmetabolits vom Enzymkomplex erfolgt in beiden Systemen durch Hydrolyse oder Lactonisierung über eine Thioesterase (TE) Domäne.^{31,32} Weitere Funktionalisierungen können nachträglich durch Tailoring-Enzyme installiert werden, wie z.B. Oxidation, Methylierung oder Glykosylierung.³³

²⁹ K.J. Weissman, R. Müller, *ChemBioChem*. **2008**, *9*, 826-848.

³⁰ C.T. Walsh, H.W. Chen, T.A. Keating, B.K. Hubbard, H.C. Losey, L.S. Luo, C.G. Marshall, D.A. Miller, H.M. Patel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 525-534.

³¹ R.M. Kohli, C.T. Walsh, *Chem. Commun. (Camb.)* **2003**, 297-307.

³² F. Kopp, M.A. Marahiel, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 735-749.

³³ U. Rix, C. Fischer, L.L. Remsing, J. Rohr, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 542-580.

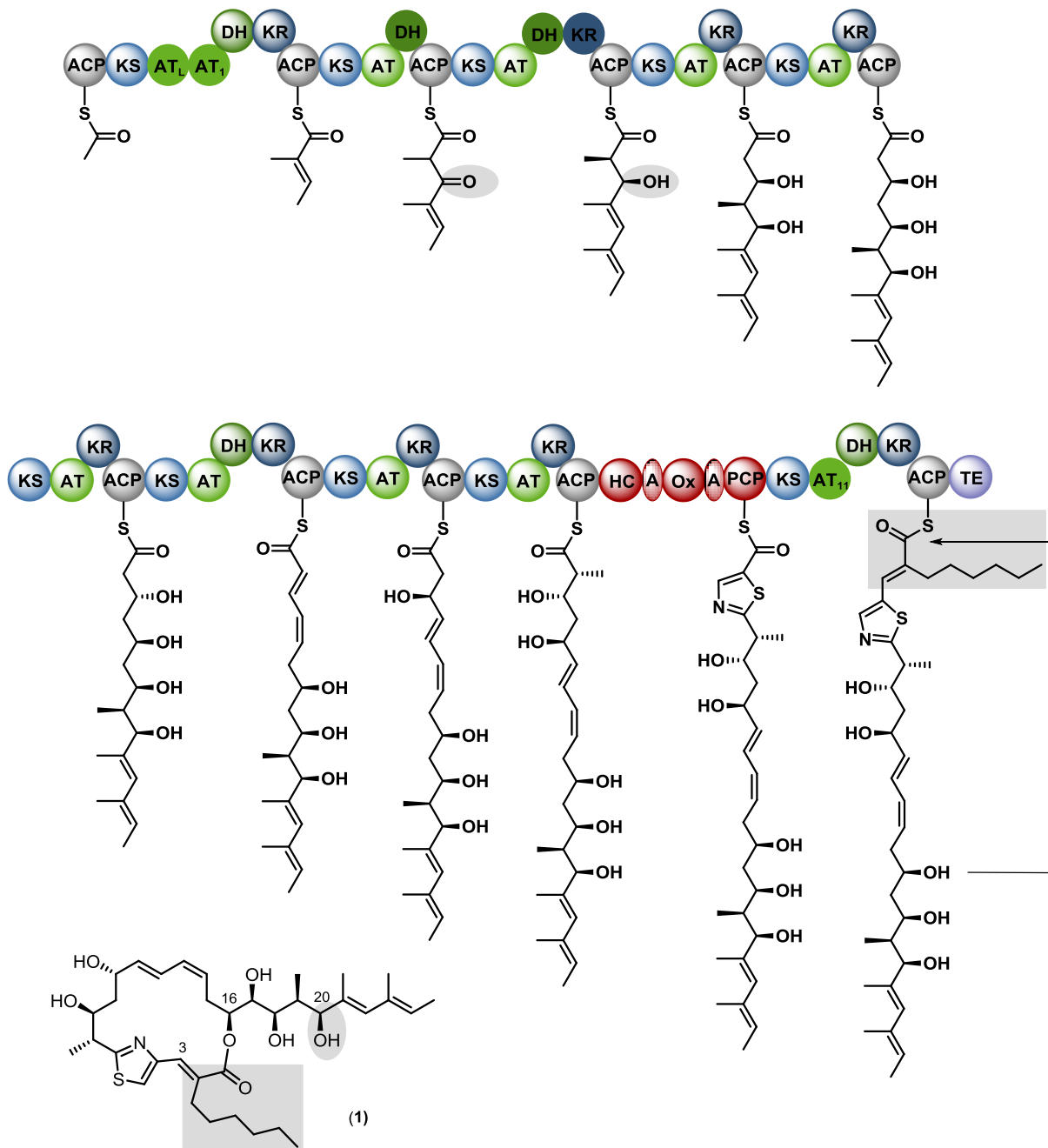
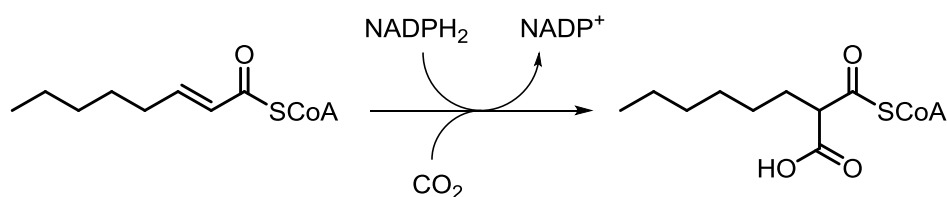


Abbildung 5: Biosynthese von Soce-Thuggacin A (1).²²

Die Thuggacine enthalten einen Thiazolinring, der aus Cystein durch eine oxidative Zyklisierung hervorgeht.³⁰ Die Makrozyklisierung der Thuggacine erfolgt in Soce und Cmc durch den intramolekularen Angriff der C16-Hydroxygruppe an den Thioester, der an die TE Domäne gebunden ist (Abbildung 5).

Das letzte PKS Modul ist für den auffälligsten Unterschied zwischen den Soce- und Cmc-Thuggacinen verantwortlich, die Alkylverzweigung an C2. Die Hexylseitenkette ist ein sehr ungewöhnliches

Strukturmotiv und nur in wenigen Sekundärmetaboliten wie Cinnabaramide A,³⁴ Filipin³⁵ oder Stambomycin D³⁶ vorzufinden. MÜLLER *et al.*²³ postulierten 2010 aufgrund von Gencluster-Analysen, dass der Einbau der Hexylseitenkette aufgrund einer modifizierten Acyltransferase (AT₁₁) in *S. cellulosum* So ce895 möglich ist, die spezifisch das längere Hexylmalonat akzeptiert. Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass keine natürlichen C2-Varianten der Soce-Thuggacine existieren. Der aus *S. cellulosum* hervorgehende biosynthetische Gencluster enthält ein einzigartiges Crotonyl-CoA Reduktase/Carboxylase (CCR)-homologes Gen *tgaD*, das vermutlich an der Bildung von 2-Carboxy-octanoyl-CoA über eine reduktive Carboxylierung von 2-Octenoyl-CoA beteiligt sein könnte (Schema 1).^{23,37}



Schema 1: *tgaD*-katalysierte reduktive Carboxylierung von 2-Octenoyl-CoA zu 2-Carboxy-octanoyl-CoA.

2.3.3 Biologische Aktivität

Thuggacin A (**1**) weist eine biologische Aktivität gegen gram-positive Bakterien, insbesondere von *Micrococcus luteus* und der Gattung *Corynebacterium* sowie *Mycobacterium*, auf.²² Während die Thuggacine A (**1**) und B (**2**) eine ähnlich inhibierende Wirkung auf das Zellwachstum besitzen, zeigt Thuggacin C (**3**) eine geringere Aktivität. Die Thuggacine zeigen keine Aktivität gegenüber Hefen und Pilzen. Weiterhin wurde eine moderate Cytotoxizität gegenüber der Maus-Fibroblasten-Zelllinie L929 festgestellt. Bei der Untersuchung des Krankheitserregers *Mycobacterium tuberculosis* H37RV wurde das Zellwachstum schon bei einer Konzentration von 8 µg mL⁻¹ durch Thuggacin A (**1**) gehemmt und liegt damit bereits im Bereich der klinisch genutzten Wirkstoffe gegen Tuberkulose (MHK: Isoniazid = 0.2 µg mL⁻¹, Pyrazinamide = 16 µg mL⁻¹ bei pH = 5.5, Rifampicin = 0.5 µg mL⁻¹).³⁸ Erste Studien zum Wirkmechanismus deuten auf eine Inhibierung der bakteriellen Zellatmung durch eine Störung der zellulären Elektronentransportkette hin.¹ Die Zellatmung von Bakterien stellt ein

³⁴ M. Stadler, J. Bitzer, A. Bartschmid, H. Müller, J. Benet-Buchholz, F. Gantner, H.V. Tichy, P. Reinemer, K.B. Bacon, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *70*, 246-252.

³⁵ H.-G. Yoo, S.-Y. Kwon, S. Kim, S. Karki, Z.-Y. Park, H.-J. Kwon, *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2011**, *75*, 1191-1193.

³⁶ L. Laureti, L. Song, S. Huang, C. Corre, P. Leblond, G. L. Challis, B. Aigle, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 6258-6263.

³⁷ M.C. Wilson, B.S. Moore, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 72-86.

³⁸ L.B. Heifets, *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, CRC Press Inc., **1991**.

sehr vielversprechendes Angriffsziel für neue Chemotherapeutika dar, da sie sowohl für die replizierenden, als auch nichtreplizierenden Mycobakterien essentiell ist.³⁹

Tabelle 1: MHK-Werte^a von Thuggacin A (**1**).

Testorganismus	MHK ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
<i>Staphylococcus aureus</i> GBF	>20
<i>Bacillus subtilis</i> GBF	5
<i>Corynebacterium mediolanum</i> GBF	5
<i>Corynebacterium glutamicum</i> DSM20300	0.006
<i>Nocardia corallina</i> GBF	0.006
<i>Mycobacterium luteus</i> GBF	0.003
<i>Mycobacterium phlei</i> GBF	0.03
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37RV	8
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 8564/00	50
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 8738/00	13
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 8865/00	>50
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 8939/00	>50
<i>Mycobacterium chitae</i> DSM43238	0.6
<i>Mycobacterium smegmatis</i> DSM43856	40
<i>Mycobacterium diernhoferii</i> DSM43218	20
<i>Escherichia coli</i> DSM5698	>20
	IC ₅₀ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
Mouse fibroblast cells L929	4

^a MHK (minimale Hemmkonzentration): engl. MIC (Minimal Inhibitory Concentration); Die minimale Hemmkonzentration, ist die kleinste Wirkstoffkonzentration einer antimikrobiellen Substanz (z.B. eines Antibiotikums), welche die Erregervermehrung in der Kultur noch verhindert.

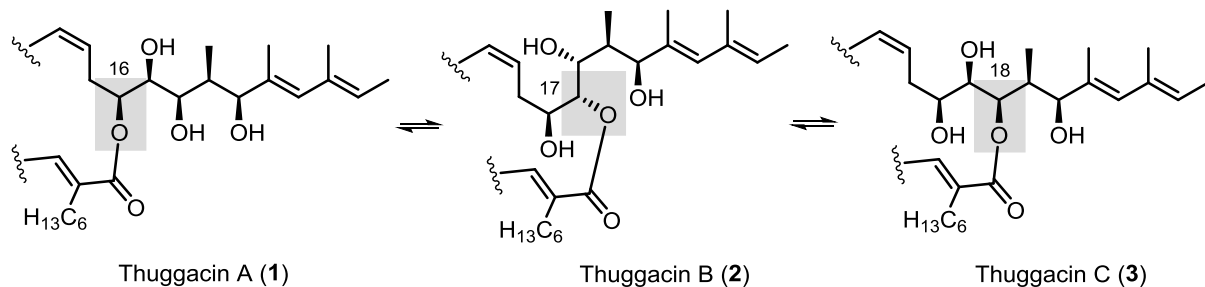
Thuggacin hat sich als biologisch aktiv gegenüber einigen gram-positiven Stämmen erwiesen, die alle zu den Aktinomyzeten zählen. Bei *Mycobacterium luteus* konnte die Inhibierung der DNA-, RNA- und Protein-Synthese nachweislich direkt nach der Zugabe des Antibiotikums detektiert werden.¹ Es zeigte sich, dass Thuggacin A (**1**) in die Reaktionsabläufe der NADH-Oxidation von zytoplasmatischen Membranen eingreift und die Energiezufuhr der Zellen durch eine Inhibierung des Sauerstoffverbrauchs unterbricht. Die NADH Oxidation wurde bei *Mycobacterium luteus* ab einer Thuggacin-Konzentration von $0.003 \mu\text{g mL}^{-1}$ vollständig inhibiert. *M. phlei* (NADH Oxidase;

³⁹ Z. Xie, N. Siddiqi, E.J. Rubin, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4778-4780.

IC_{50} : $0.005 \mu\text{g mL}^{-1}$) und *C. glutamicum* (NADH Oxidase; IC_{50} : $0.015 \mu\text{g mL}^{-1}$) reagierten gleichfalls empfindlich, während *S. aureus*, *B. subtilis* und *E. coli* eine gewisse Toleranz gegenüber Thuggacin aufwiesen. Die letzte Beobachtung hängt mit einer Unempfindlichkeit der NADH Oxidase in den zytoplasmatischen Membranen dieser Organismen zusammen.

2.3.4 Das Thuggacin-Gleichgewicht

MÜLLER *et al.*²³ postulierten, dass *S. cellulosum* und *C. crocatus* die Thuggacine entweder in unterschiedlichen Ringgrößen produzieren oder die verschiedenen Makrolactone durch eine spontane Umlagerung während der Isolierung entstehen würden. Bei NMR-Experimenten konnte gezeigt werden, dass eine Umlagerung des isolierten Thuggacin A (**1**) in d_4 -Methanol stattfindet (Schema 2).²



Schema 2: Umlagerung von Thuggacin A (**1**) in Methanol.

Der Umsatz wurde mit einer Anfangskonzentration von $8 \mu\text{g mL}^{-1}$ an Thuggacin A (**1**) über einen Zeitraum von fünf Tagen mittels NMR-Analyse untersucht (Abbildung 6). Es ist zu erkennen, dass sich im Verlauf der Zeit Thuggacin A (**1**) in Lösung in seine Konstitutionsisomere Thuggacin B (**2**) und C (**3**) umlagert. Nach ungefähr 120 h stellte sich ein Gleichgewicht zwischen den drei Thuggacinen ein (A (**1**): 17 %; B (**2**): 35 %; C (**3**): 45 %). In Anwesenheit von Säure kann die Umlagerung von Thuggacin A (**1**) unterdrückt werden.²²

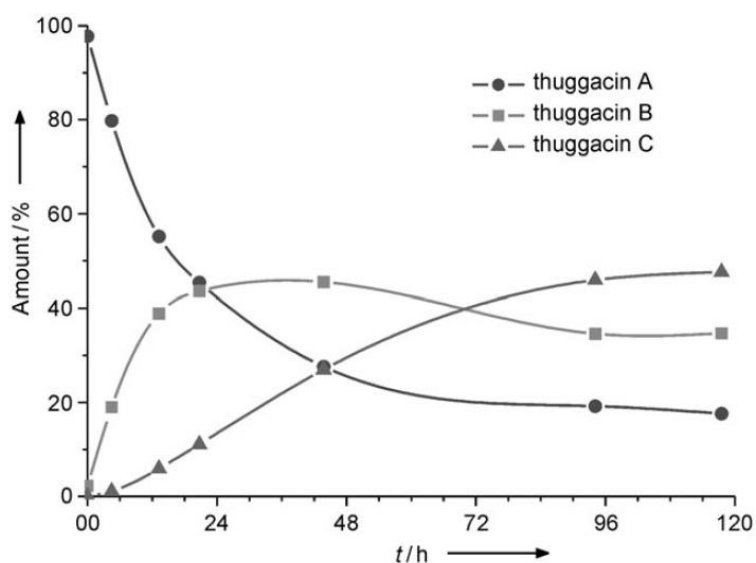


Abbildung 6: Umlagerung von Thuggacin A (**1**) in Methanol ($8 \mu\text{g mL}^{-1}$).²²

Die Umlagerung findet wahrscheinlich über eine Orthoesterbildung^{40,41} unter Retention des Stereozentrums statt.

Die spontane Transacylierung der Thuggacine kann einen Nachteil bei der Wirkstoffentwicklung darstellen, da die pharmazeutische Industrie eine strukturelle Stabilität bevorzugt. In der vorliegenden Arbeit wird unter Verwendung moderner Synthesemethoden die Totalsynthese neuer biologisch aktiver Thuggacin-Derivate beschrieben, die zu einem besseren Verständnis des Wirkmechanismus beitragen und weiterführende SAR-Studien ermöglichen soll. Weiterhin soll die Darstellung eines stabilisierten aza-Thuggacin Derivats erfolgen, bei dem die beobachtete Umlagerung aufgrund struktureller Modifizierung unterdrückt werden soll.

⁴⁰ M. A. Rangelov, G.N. Vayssilov, D.D. Petkov, *Int. J. Quantum Chem.* **2006**, *106*, 1346-1356.

⁴¹ M.A. Rashid, C.L. Cantrell, K.R. Gustafson, M.R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1341-1344.

3 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Basierend auf der von Bock^{42,2} entwickelten Totalsynthese von Thuggacin B (**2**), sollen in dieser Arbeit die Thuggacin-Derivate **19**, **20** und **21** synthetisiert werden (Abbildung 7).

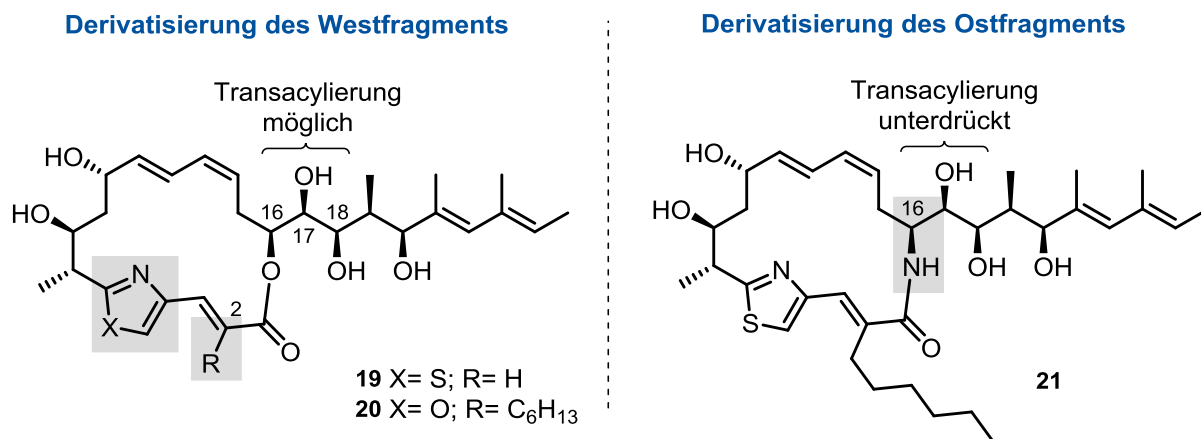


Abbildung 7: Darstellung von 2-Deshexyl-Thuggacin A **19**, Oxazol-Thuggacin A **20** und aza-Thuggacin **21**.

Durch die Synthese der genannten Thuggacin-Derivate sollen weitere Erkenntnisse über Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR) erhalten werden. Dabei soll die Auswirkung der aliphatischen Hexylseitenkette an C2, sowie des Heteroaromaten innerhalb des Makrolactons in Hinblick auf die biologische Aktivität der Thuggacine untersucht werden. Zur Darstellung eines konstitutionsstabileren Derivats soll das Lacton durch ein Lactam ersetzt werden und eine Optimierung der Synthese des Ostfragments erfolgen.

Um eine Aussage über die biologische Aktivität der totalsynthetisch hergestellten Derivate hinsichtlich gramnegativer und -positiver Bakterien, insbesondere *Mycobacterium tuberculosis*, zu treffen, ist geplant diese anschließend in Kooperation mit dem Helmholtzzentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) zu untersuchen.

4 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

4.1 Vorarbeiten und Retrosynthese

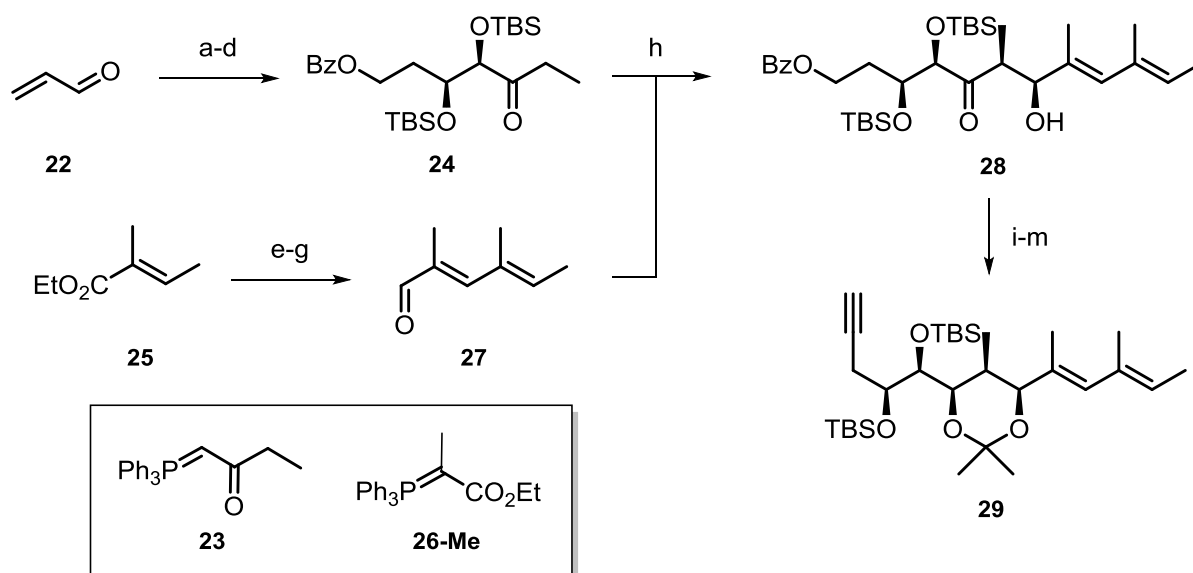
Die Totalsynthese von Thuggacin B (**2**) hat wichtige Voraussetzungen zur Syntheseplanung geeigneter Naturstoff-Derivate geschaffen. Im Folgenden sollen die Vorarbeiten, welche auf der von BOCK^{42,2} und DEHN⁴³ entwickelten konvergenten Synthese basieren, sowie die retrosynthetischen Überlegungen zur Totalsynthese der Thuggacin-Derivate vorgestellt werden.

4.1.1 Vorarbeiten

4.1.1.1 Totalsynthese von Thuggacin B

Da die Syntheseplanung auf einem Teil der Vorarbeiten von BOCK und DEHN beruht, wird die publizierte Totalsynthese von Thuggacin B (**2**) im Folgenden beschrieben. Thuggacin B (**2**) wurde für eine konvergente Syntheseplanung in zwei ähnlich komplexe Fragmente **29** und **38** unterteilt.

Das Ostfragment **29** wurde ausgehend von Acrolein (**22**) in 13 Stufen synthetisiert. Die Schlüsselschritte umfassen eine asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach SHARPLESS,⁴⁴ gefolgt von einer substratkontrollierten Aldolreaktion (Schema 3). Das Alkin, welches für die anschließende SONOGASHIRA-Kupplung benötigt wird, konnte mit Hilfe des BESTMANN-OHIRA-Reagenz eingeführt werden.



Schema 3: Synthese des Ostfragments **29** nach Bock²; Bedingungen: a) BzOH, 120 °C, 36 %; b) **23**, CHCl₃, 40 °C, 68 %; c) AD-mix- α , H₂O/*t*BuOH, 0 °C, 78 %, *ee* > 96 %; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 79 %; e) *i.* DIBAL-H, CH₂Cl₂, -40 °C, *ii*) MnO₂, CH₂Cl₂, *iii*) **26-Me**, CH₂Cl₂, 50 % über 3 Stufen; f) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, quant.; g) MnO₂, CH₂Cl₂, quant.; h) TiCl₄, DIPEA,

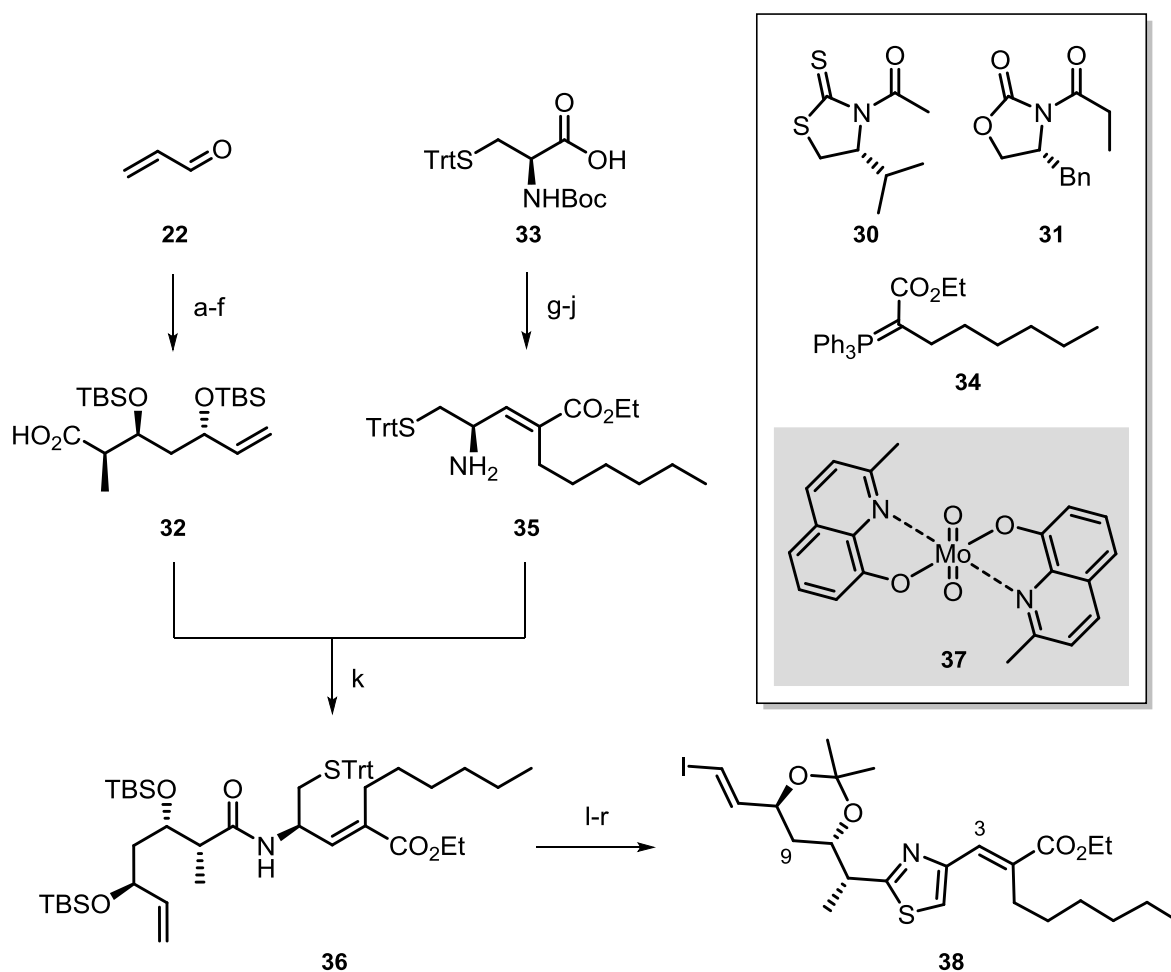
⁴² M. Bock, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2008**.

⁴³ R. Dehn, *Diplomarbeit*, Leibniz Universität Hannover, **2006**.

⁴⁴ P.J. Walsh, K.B. Sharpless, *Synlett*. **1993**, *8*, 605-607.

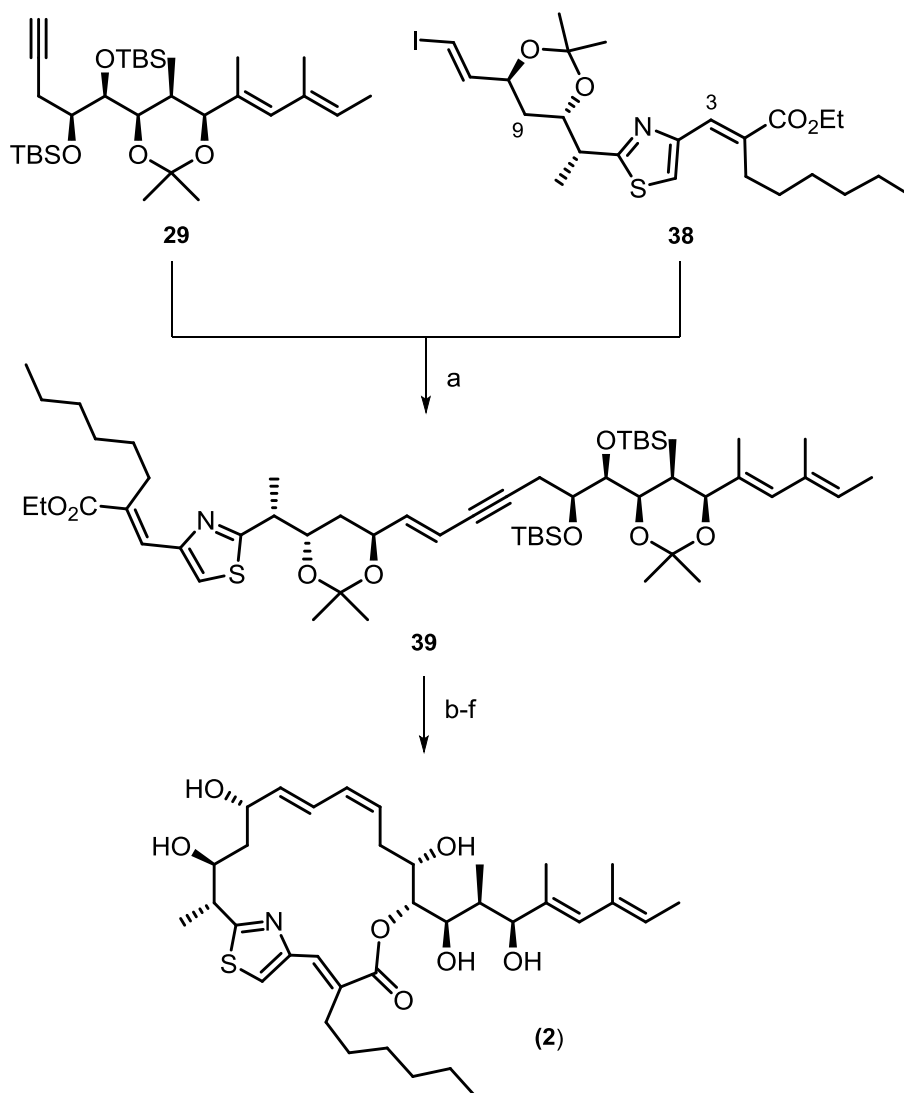
CH₂Cl₂, -78 °C auf -40 °C, 88 %, *d.r.* > 20:1; i) Et₂BOMe, NaBH₄, THF/MeOH, 89 %, *syn/anti*: 8:1; j) 2,2-DMP, CSA, DMF, 92 %; k) K₂CO₃, MeOH, 95 %; l) TPAP, NMO, MS 3 Å, CH₂Cl₂, 90 %; m) BESTMANN-OHIRA-Reagenz, K₂CO₃, MeOH, 0 °C, 89 %.

Für die Darstellung des Westfragments **38** wurde die komplexe Carbonsäure **32** ausgehend von Acrolein (**22**) über eine NAGAO- und eine EVANS-Aldolreaktion aufgebaut (Schema 4). Das Amin **35** ist durch eine WITTIG-Olefinierung aus dem geschützten L-Cystein-Derivat **33** verfügbar. Das geschützte Diol **32** und Cystein-Derivat **35** wurden in einer Peptidkupplungsreaktion zum Amid **36** verknüpft und anschließend mit Hilfe des Molybdän-Katalysators **37** zunächst zum Thiazolin kondensiert und mittels NiO₂ zum Thiazol oxidiert. Das Vinylidiod **38** wurde schließlich durch eine Kreuzmetathese mit einem Vinylsilan und nachfolgender Iodierung erhalten.



Schema 4: Westfragment nach DEHN⁴³; Reaktionsbedingungen: a) **30**, TiCl₄, DIPEA, CH₂Cl₂, -78 °C, quant., *d.r.* > 5:1; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C, 93 %; c) DIBAL-H, Toluol, -78 °C, 94 %; d) **31**, Bu₂BOTf, DIPEA, CH₂Cl₂, -78 °C, quant., *d.r.* > 20:1; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C, 96 %; f) LiOH, H₂O₂, THF/H₂O, 0 °C, 74 %; g) NH(OMe)Me·HCl, EDCI·HCl, DMAP, DIPEA, 76 %; h) DIBAL-H, Toluol, -78 °C, 99 %; i) **34**, CHCl₃, Rückfluss, 94 %; j) TMSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 79 %; k) TBTU, HOBT, DIPEA, CH₂Cl₂, quant.; l) Hg(OAc)₂, EtOH/EtOAc, NaBH₄, 82 %; m) **37**, Benzol, DEAN-STARK-Apparatur, 95 %; n) NiO₂, CH₂Cl₂, 74 %; o) TBAF, THF, 74 %; p) (EtO)₃Si=CH₂, Grubbs II Katalysator, CH₂Cl₂, Rückfluss, 61 %; q) 2,2-DMP, PPTS, 72 %; r) MeOH, KHF₂; dann I₂, 94 %.

Ost- und Westfragment wurden durch eine SONOGASHIRA-Kupplung miteinander zum Alkin **39** verknüpft (Schema 5). Die Silylschutzgruppen wurden mit Hilfe von TBAF entfernt und das Alkin mittels LINDLAR-Katalysator reduktiv in das (Z)-Alken überführt. Verseifung, Zyklisierung der erhaltenen *seco*-Säure zum Makrolacton und Entschützung der beiden Acetale lieferte als Hauptprodukt Thuggacin B (**2**), sowie das durch Transacylierung entstandene Thuggacin A (**1**).



Schema 5: SONOGASHIRA-Kupplung und Makrozyklisierung; Reaktionsbedingungen: a) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, CuI, Et_3N , MeCN, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ auf RT, 74 %; b) TBAF, THF, 99 %; c) KOH (3 M), EtOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 90 %; d) LINDLAR-Katalysator, Pyridin, 56 %; e) MNBA, DMAP, MS 4 Å, Toluol, $70\text{ }^\circ\text{C}$, 54 %; f) CSA, MeOH, 38 %.

Thuggacin B (**2**) konnte in einer Gesamtausbeute von 0.06 % über 23 lineare Stufen (36 Stufen insgesamt) dargestellt werden. Weiterhin wurde in einer sehr geringen Ausbeute Thuggacin A (**1**) isoliert.

4.1.1.2 SAR-Studien der Thuggacine

Für eine systematische Untersuchung der Struktur-Aktivitätsbeziehung wurde das 17-Methoxy-Thuggacin A Derivat **40** über Semisynthese durch Methylierung der freien Hydroxylgruppe an C17 aus dem Naturstoff (**1**) dargestellt (Abbildung 8).⁴⁵ Die Methoxygruppe an C17 scheint keinen entscheidenden Einfluss auf die biologische Aktivität zu haben, da das konstitutionsstabile Derivat **40** eine ähnlich antibakterielle Wirkung wie Thuggacin A (**1**) aufweist. Die Beobachtung von MIGLIONI ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von JANSEN,⁴⁶ welcher eine ähnliche biologische Aktivität der beiden Konstitutionsisomere Thuggacin A (**1**) und B (**2**) nachwies. Weiterhin wurde im Rahmen der Strukturaufklärung eine Glykospaltung an Thuggacin A (**1**) durchgeführt, die das Abbauprodukt **41** lieferte, welches keine antibiotische Aktivität zeigte.⁴⁷ Die Natur der Seitenkette ist essentiell für die biologische Aktivität von Thuggacin A (**1**) und stellt somit ein Pharmakophor innerhalb des Moleküls dar.

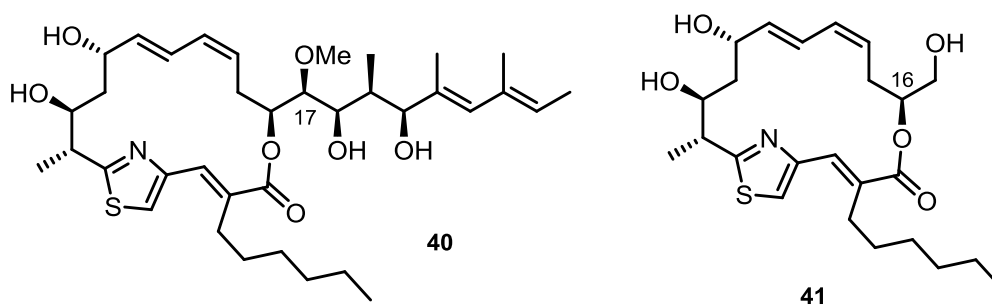


Abbildung 8: 17-Methoxy-Thuggacin A Derivat **40** und Abbauprodukt **41**.

4.1.2 Syntheseplanung: Konvergente Retrosynthese zur Darstellung von Thuggacin Derivaten

Die retrosynthetischen Schnitte für die Syntheseplanung dieser Arbeit sind angelehnt an die modulare Totalsynthese von Bock und ermöglichen durch Derivatisierung der einzelnen Fragmente einen schnellen Zugang zu neuen Naturstoffderivaten.

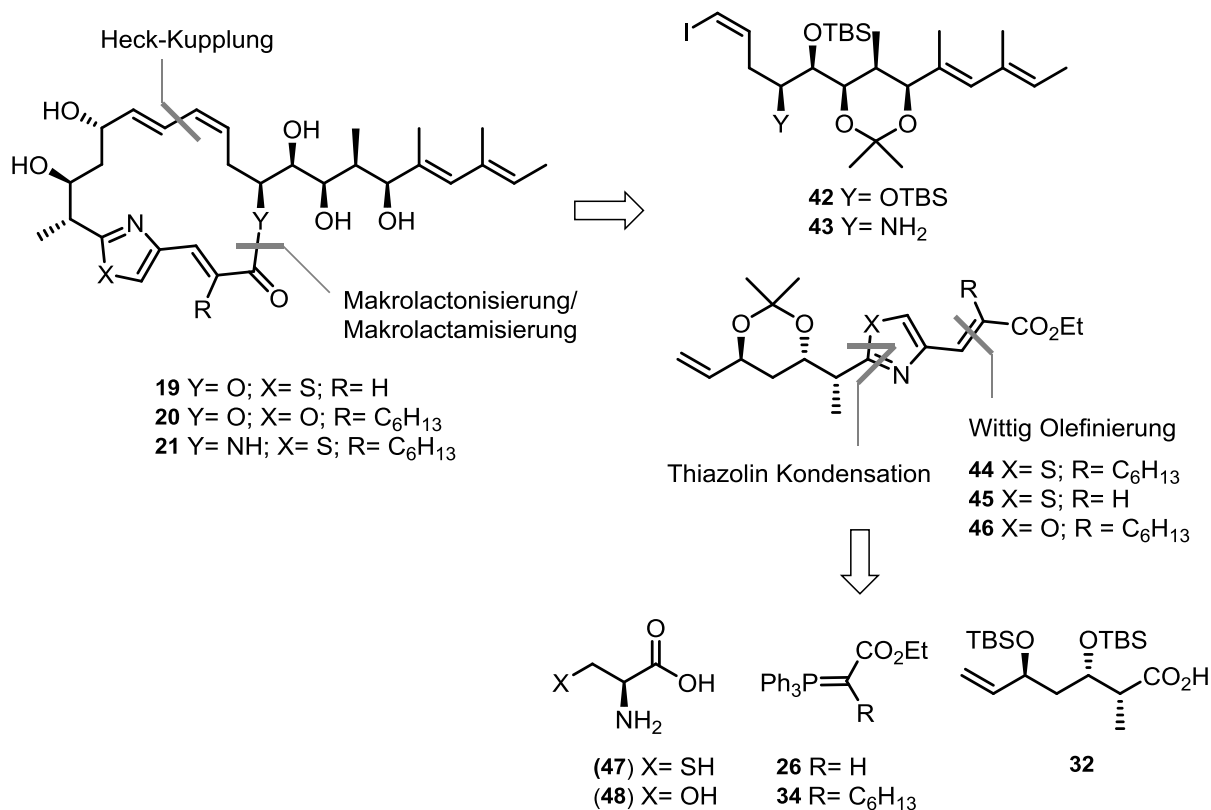
Thuggacin A (**1**) wird dabei retrosynthetisch in zwei Hauptfragmente ähnlich komplexer Struktur zerlegt, welche einzeln synthetisiert und anschließend durch eine Kreuzkupplung, sowie eine Makrolactonisierung oder -lactamisierung verknüpft werden sollen (Schema 6). Die Reduktion des Alkins **39** nach dem Protokoll von Bock² hatte sich als schwierig herausgestellt, da es leicht zu einer Überreduktion kommen kann. Die Verknüpfung des Ost- und Westfragments soll zukünftig auf einer

⁴⁵ A. Miglionini, *Studies Towards Total Synthesis Of Thuggacin A and its Derivatives*, nicht veröffentlichte Ergebnisse, Leibniz Universität Hannover, **2011**.

⁴⁶ H. Steinmetz, H. Irschik, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5822-5832.

⁴⁷ R. Jansen, G. Höfle, B. Kunze, H. Reichenbach, H. Irschik, nicht veröffentlichte Ergebnisse, GBF Braunschweig, **2006**.

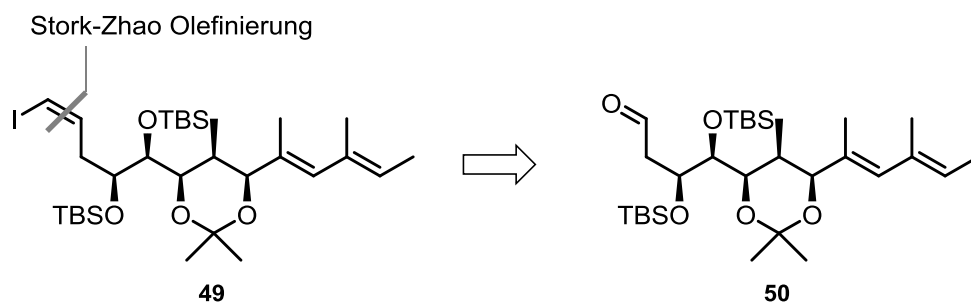
Pd-katalysierten HECK-Kupplung basieren, bei der direkt das (11E/13Z)-konfigurierte Dien gebildet wird.



Schema 6: Retrosynthese der Thugagcin-Derivate **19**, **20** und **21**.

Für die Darstellung der Derivate **19** und **20** soll das Westfragment ausgehend von den natürlichen Aminosäuren Cystein (**47**) und Serin (**48**) aufgebaut werden. Für die WITTIG-Olefinierung sollen die Ylide **26** und **34** verwendet werden, welche im Substituenten R variieren. Die Darstellung des Oxazols soll analog der Thiazolsynthese unter Verwendung des Molybdän-Katalysators **37** erfolgen.

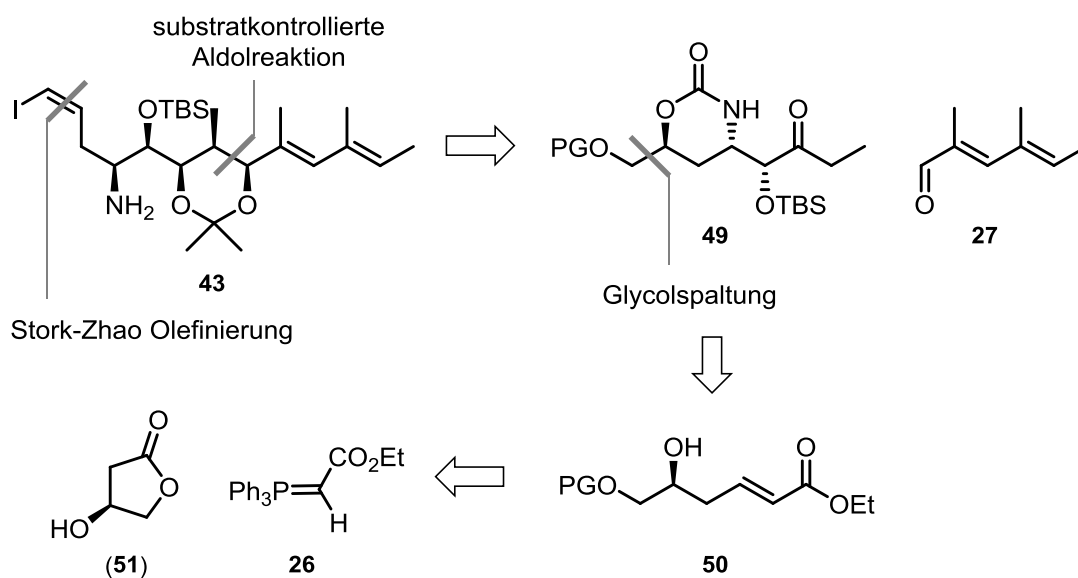
Das Vinyljodid **49** soll über eine STORK-ZHAO Olefinierung ausgehend vom Aldehydvorläufer **50** synthetisiert werden (Schema 7).



Schema 7: Retrosynthese des Vinyljodids **49**.

4.1.2.1 Retrosynthese des derivatisierten Ostfragments

Für die Totalsynthese von aza-Thuggacin A **21** soll das Kohlenstoffgerüst des Ostfragments **43** über eine substratkontrollierte Aldolreaktion nach PATERSON aufgebaut werden (Schema 8). Keton **49** soll ausgehend von β -Hydroxy- γ -butyrolacton (**51**) über eine intramolekulare Aminohydroxylierung nach DONOHUE dargestellt werden.



Schema 8: Retrosynthese des Ostfragments **43** von aza-Thuggacin A **21**.

4.2 Totalsynthese von 2-Deshexyl-Thuggacin C und Oxazol-Thuggacin B

Im Folgenden werden die Totalsynthesen der beiden Thuggacin-Derivate **19** und **20** beschrieben, welche sich in zwei Strukturmerkmalen, der Hexylseitenkette und dem Heterozyklus, vom Naturstoff unterscheiden.

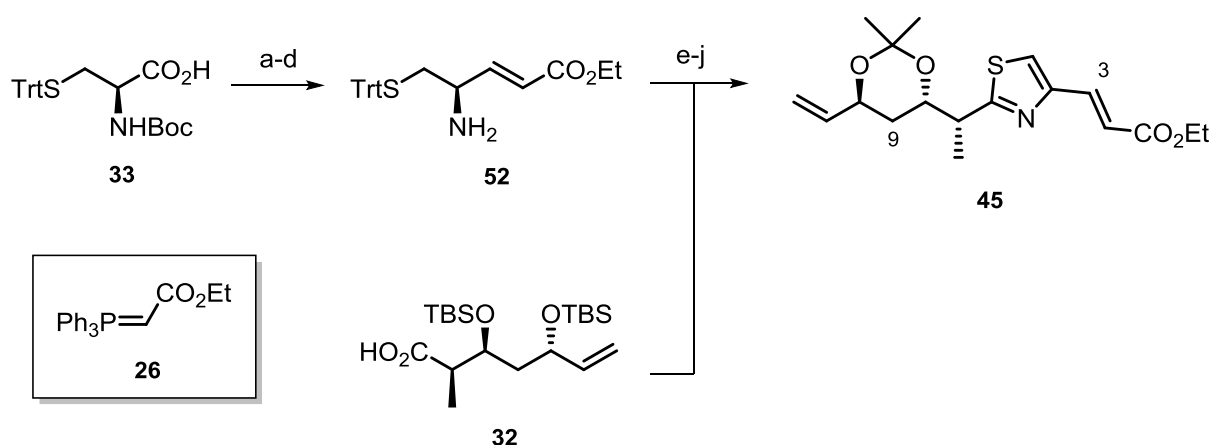
Die Hexylseitenkette stellt ein ungewöhnliches Strukturmotiv für Naturstoffe dar. Daher soll anhand der Totalsynthese des 2-Deshexyl-Derivats **19** untersucht werden, ob der hydrophobe Charakter der Alkyl-Seitenkette einen Einfluss auf die biologische Aktivität der Thuggacine hat.

In Studien zu Noricumazol A⁴⁸ zeigte die Beschaffenheit des Heteroaromaten einen erheblichen Einfluss auf dessen pharmakologische Eigenschaften. Aus diesem Grund soll durch den Austausch des Thiazols mit einem Oxazol die Auswirkung des Heteroaromaten geklärt werden.

4.2.1 Totalsynthese von 2-Deshexyl-Thuggacin C

4.2.1.1 Derivatisierung des Westfragments

Die Synthese des Westfragments **45** erfolgte ausgehend vom kommerziell erhältlichen L-Cystein-Derivat **33**. Die Aminosäure **33** wurde zunächst in das Weinrebamid überführt und durch DIBAL-H zum Aldehyd reduziert. Der Aldehyd wurde mit dem WITTIG-Ylen **26** umgesetzt und das Amin anschließend entschützt. Amin **52** und Säure **32** wurden in einer Peptidkupplung unter Verwendung von HOBT und TBTU zum Amid verknüpft. In einer Zyklisierungsreaktion mit dem Molybdän-Katalysator **37** konnte das Thiazolin erhalten werden, welches anschließend mit MnO₂ zum Thiazol oxidiert wurde. Umschützung des Diols zum Acetonid lieferte Westfragment **45** in sehr guter Ausbeute von 87 % über die letzten beiden Stufen (Schema 9).



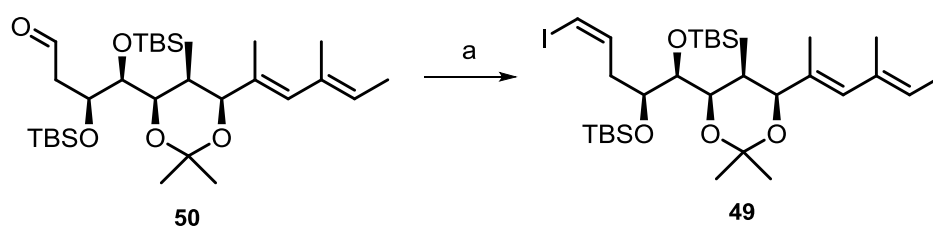
Schema 9: Reaktionsbedingungen: a) NH(OMe)Me·HCl, EDCI·HCl, DMAP, DIPEA, 87 %; b) DIBAL-H, Toluol, -78 °C, 98 %; c) **26**, CHCl₃, Rückfluss, 85 %; d) TMSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 97 %; e) TBTU, HOBT, DIPEA, CH₂Cl₂, 85 %; f) Hg(OAc)₂,

⁴⁸ J. Barbier, J. Wegner, S. Benson, T. Pietschmann, J. Gentsch, C. Zeilinger, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9083-9090.

EtOH/EtOAc, NaBH₄, g) **37**, Benzol, DEAN-STARK-Apparatur, h) MnO₂, CH₂Cl₂, 82 % über 3 Stufen; i) TBAF, THF, j) 2,2-DMP, CSA, 87 % über 2 Stufen.

4.2.1.2 Fragmentkupplung und Makrolactonisierung

Der Aldehyd **50** wurde nach dem Protokoll von BOCK⁴² dargestellt und durch eine STORK-ZHAO-Olefinierung in das Vinyljodid **49** überführt (Schema 10). Bei der STORK-ZHAO-Reaktion handelt es sich um eine WITTIG-Olefinierung mit einem instabilen Ylid. Das Ylid wird dabei *in situ* aus dem Phosphoniumsalz Ph₃PCH₂I₂ und einer Base (NaHMDS) generiert. Vorherige Studien⁴⁹ zeigten, dass die beste *E/Z*-Selektivität (3:1) in Anwesenheit von NaHMDS als Base erreicht werden kann.



Schema 10: Darstellung des Vinyljodids **49**: Reaktionsbedingungen: a) NaHMDS, Ph₃PCH₂I₂, THF, -85 °C, 53 %.

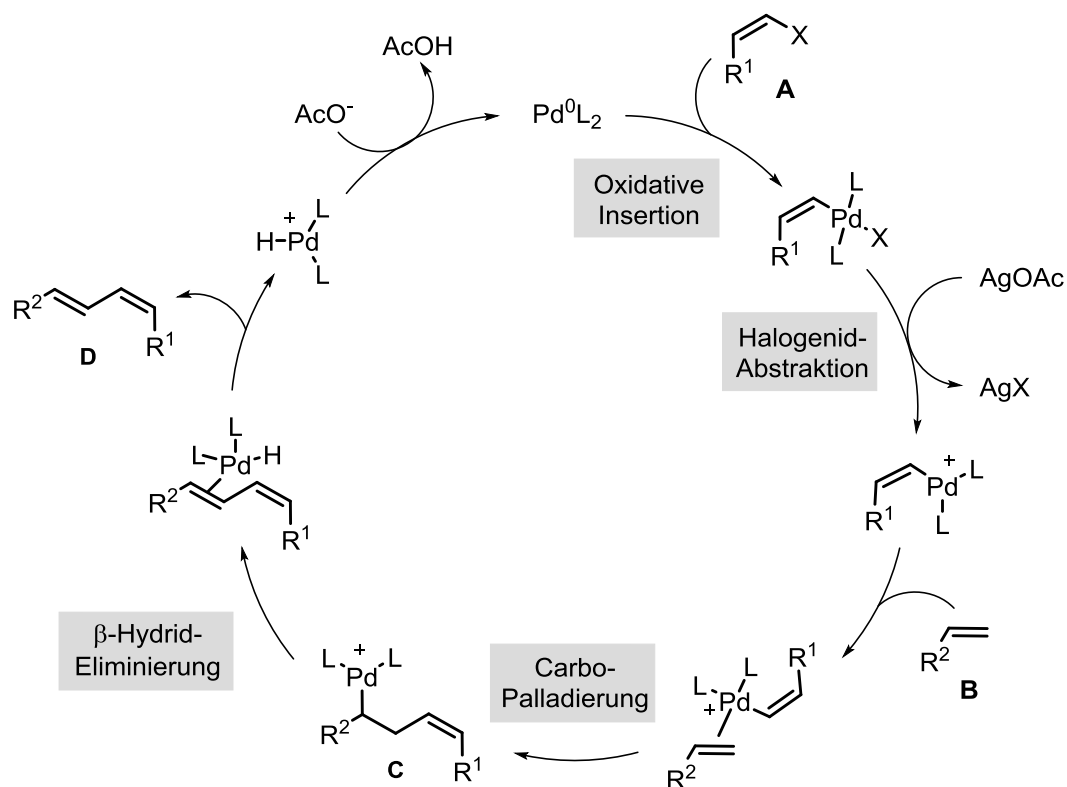
Das hergestellte Vinyljodid **49** sollte im nächsten Schritt mit dem Westfragment **45** in einer oxidativen MIZOROKI-HECK-Kupplung verknüpft werden. SHANG *et al.*⁵⁰ konnten in ihren Untersuchungen zur Kreuzkupplung von allylischen Ethern bzw. Estern zeigen, dass die Kombination von Pd(OAc)₂ und AgOAc ein geeignetes System darstellt, welches die gewünschte Regioselektivität aufweist. Bei der oxidativen HECK-Kupplung wird die Palladium(II)-Spezies in Gegenwart von Alkenen oder Aminen zuerst zu Pd(0) reduziert.⁵¹ Der erste Schritt des Katalysemechanismus beschreibt die oxidative Addition von Pd(0) ans Vinylhalogenid **A**. Durch das verwendete Silber-(I)-Salz, welches gleichzeitig als Base fungiert,⁵² wird ein Halogenid-Ion vom Palladium(II)-Komplex abstrahiert und der entstehende positive Pd-Komplex besitzt nun eine freie Koordinationssphäre, an welche das Alken **B** koordinieren kann. Nach Insertion und Bildung des Palladium- σ -Intermediats **C** kommt es zur β -Hydrid-Eliminierung und Freisetzung des Produkts **D**. Die Base entfernt das Proton vom kationischen Komplex und regeneriert somit die Pd(0)-Spezies für den nächsten Katalysezyklus (Schema 11).

⁴⁹ S. Mhaske, *Studies Towards Total Synthesis Of Thuggacin A and its Derivatives*, nicht veröffentlichte Ergebnisse, Leibniz Universität Hannover, **2011**.

⁵⁰ X. Shang, Y. Xiong, Y. Zhang, L. Zhang, Z. Liu, *Synlett* **2012**, 23, 259-262.

⁵¹ The Mizoroki-Heck Reaction, M. Oestreich, Wiley, Chichester, **2009**,

⁵² T. Satoh, T. Itaya, K. Okuro, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7267-7271.

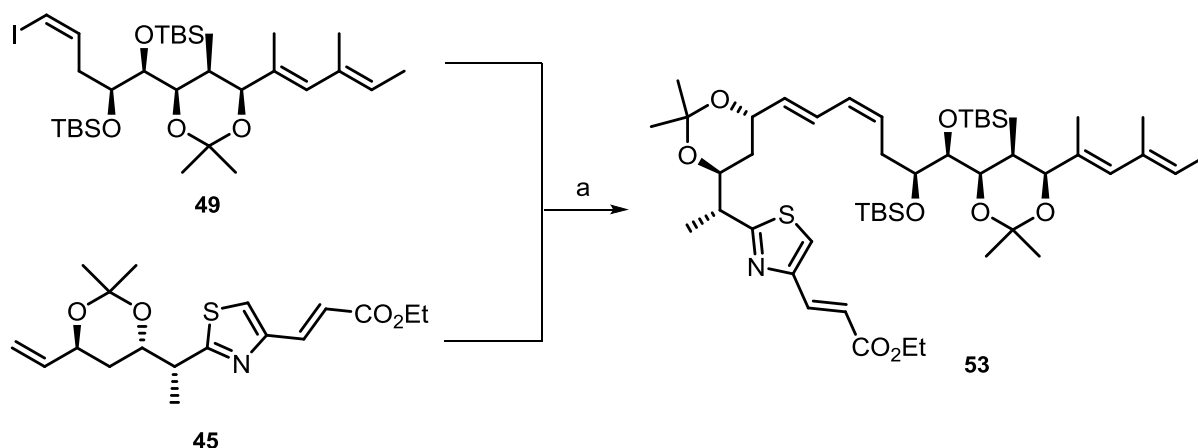


Schema 11: Kationischer Mechanismus der MIZOROKI-HECK-Reaktion unter Verwendung von Ag(I)-Salzen.⁵¹

Bei dieser ligandenfreien, oxidativen Variante der MIZOROKI-HECK-Kupplung wird ein Ag(I)-Salz verwendet, welches die Reversibilität der β -Hydrid-Eliminierung unterdrückt und eine unerwünschte Isomerisierung an der Doppelbindung vermeidet.⁵³ MHASKE⁴⁹ beobachtete bei seinen Studien zur HECK-Kupplung, dass sich ein in allylischer Position befindliches Acetonid vorteilhaft gegenüber einem TBS-Silylether auf die Ausbeute der Reaktion auswirkt, was wahrscheinlich auf eine sterische Hinderung durch die große TBS-Gruppe zurückgeführt werden kann.

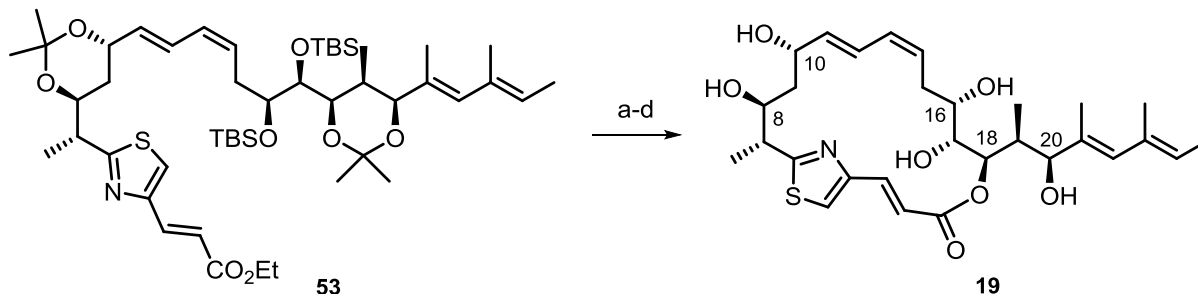
Die Verknüpfung des Ostfragments **49** und Westfragments **45** erfolgte unter optimierten Reaktionsbedingungen⁴⁹ in einer guten Ausbeute von 53 % (Schema 12).

⁵³ M. M. Abelman, T. Oh, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4133–4135.



Schema 12: MIZOROKI-HECK-Kupplung; Reaktionsbedingungen: a) Pd(OAc)₂, AgOAc, NMP, 55 °C, 53 %.

Die Silyl-Schutzgruppen des Kupplungsprodukts **53** wurden mit TBAF entfernt und der Ester anschließend verseift. Die so erhaltene *seco*-Säure wurde nach dem SHIINA-Protokoll⁵⁴ zyklisiert, wobei sich ein Gleichgewicht zwischen den beiden an C16- und C17-verknüpften Thuggacin Derivaten einstellte. Zum Schluss wurden die Acetale unter Verwendung von PPTS in Methanol entfernt und das 2-Deshexyl-Thuggacin C Derivat **19** konnte in einer Ausbeute von 55 % erhalten werden (Schema 13). Die Ausbeute der Entschützung konnte durch den Einsatz von PPTS als sehr milde BRØNSTED-Säure, gegenüber der vorherigen globalen Entschützungstrategie mit CSA (38 %) gesteigert werden.



Schema 13: Makrozyklisierung und Entschützung; Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, 92 %; b) KOH (3 M), EtOH, c) MNBA, DMAP, MS 4 Å, Toluol, 70 °C, 56 % über 2 Stufen; d) PPTS, MeOH, 66 %.

Bei Verwendung stärkerer BRØNSTED-Säuren wie z.B. CSA oder Dowex50 kann die Eliminierung von Wasser durch Protonierung und Abspaltung der Alkohole an C8, sowie an den allylischen Positionen C10 und C20, auftreten. Eine Dehydratisierung wurde mit PPTS nicht beobachtet. Als Produkt konnte einzig das Thuggacin C Derivat **19** isoliert werden. Da der Reaktionsverlauf massenspektrometrisch (LC-MS) überwacht wurde, ist jedoch eine intermediäre Umlagerung zwischen den einzelnen Thuggacinen nicht auszuschließen. Es konnte anschließend keine fortschreitende Gleichgewichtseinstellung zwischen dem isolierten Thuggacin C Derivat **19** und den beiden Isomeren Thuggacinen A oder B beobachtet werden. Dieses könnte ein Hinweis darauf sein, dass

⁵⁴ I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822 – 1830.

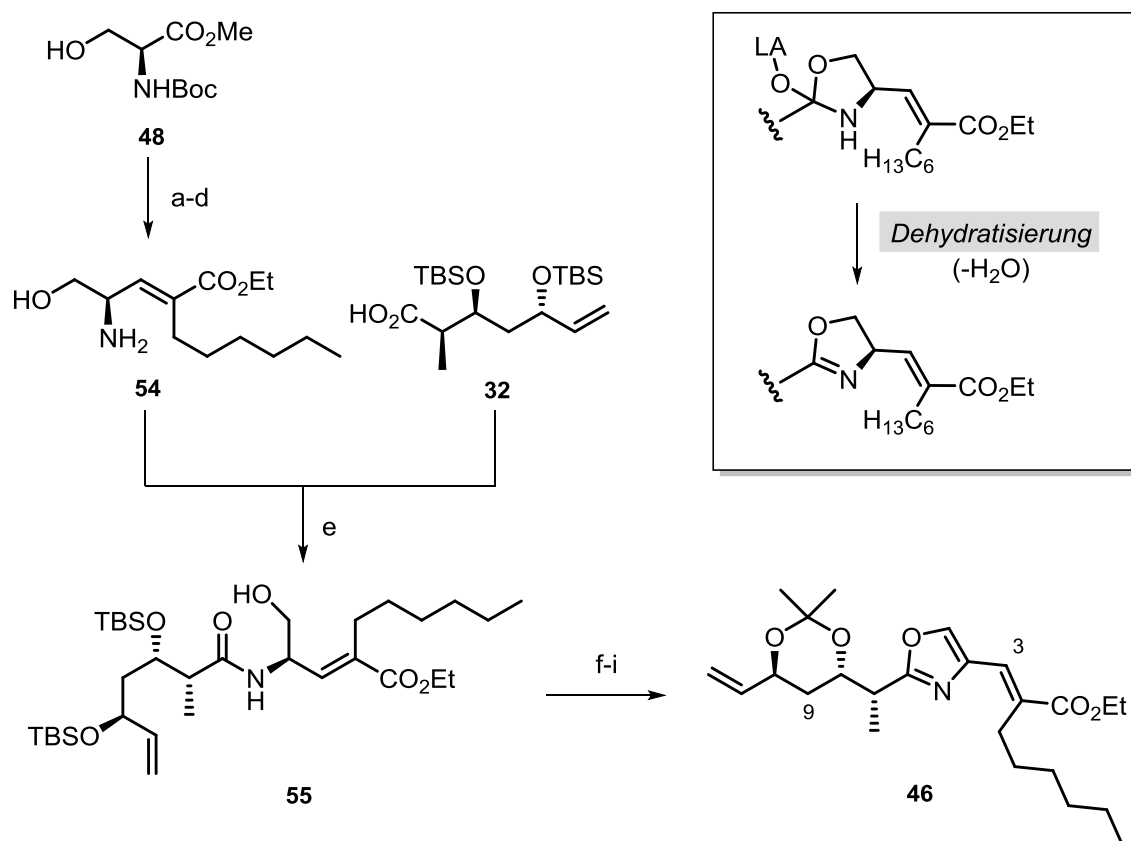
Thuggacin C (**3**) die thermodynamisch stabilste Form darstellt und sich das Gleichgewicht in Methanol (lange Reaktionszeit: 14 Tage) zum Derivat mit dem energetisch günstigsten Ringsystem verlagert. Es ist ebenfalls möglich, dass der fehlende Substituent an C2 eine Transacylierung erleichtern könnte. Die Anwesenheit der Hexylkette könnte eine *ortho*-Esterbildung unterdrücken und somit einer Gleichgewichtseinstellung der Thuggacine A (**1**), B (**2**) und C (**3**) entgegenwirken.

Die massenspektrometrische Analyse (HRMS) des isolierten 2-Deshexyl-Thuggacin C Derivats **19** (m/z ber. 548.2682) war nicht erfolgreich. Die Signale für das zweifach dehydratisierte Fragment (m/z 512.2469), sowie das einfach dehydratisierte Fragment (m/z 530.2579) waren unter Verwendung einer niedrigeren Ionisierungsenergie, sowie durch Abwesenheit des Standardadditivs Ameisensäure, jedoch klar erkennbar (Spektren und massenspektrometrische Analyse: siehe Experimenteller Teil). In vorherigen Studien von BOCK und DEHN konnte gezeigt werden, dass der Alkohol an C8 in Gegenwart von Säure zur Eliminierung neigt. Weiterhin liegen bei dem 2-Deshexyl-Thuggacin C Derivat **19** zwei aktivierte allylische Alkohole vor, weshalb es leicht zur Abspaltung von Wasser kommen kann und daher nur die beiden dehydratisierten Fragmente nachgewiesen werden konnten. Wurde die Spannung von 2700 V auf 1500 V erniedrigt, so ist klar erkennbar, dass die Intensität des zweifach dehydratisierten Fragments (m/z 512.2469) abnimmt, während sich die des einfach dehydratisierten Fragments (m/z 530.2579) erhöht. Unter Berücksichtigung der vorliegenden 1-D und 2-D NMR-Untersuchungen kann davon ausgegangen werden, dass das entsprechende Derivat **19** vorliegt. Das 2-Deshexyl-Thuggacin C Derivat **19** konnte somit in 4 % Ausbeute, bezogen auf die längste lineare Synthesesequenz (16 Stufen) ausgehend von Acrolein dargestellt werden. (Gesamtausbeute: 0.23 % über 30 Stufen)

4.2.2 Oxazol-Thuggacin B

4.2.2.1 Derivatisierung des Westfragments

Die Synthese des Westfragments **46** wurde mit L-Serin-Derivat Boc-Ser-OMe (**48**) begonnen. Der primäre Alkohol wurde mit der PMB-Gruppe geschützt und der Ester zum Aldehyd reduziert. Der erhaltene Aldehyd wurde mit Ylen **34** in einer WITTIG-Reaktion zum trisubstituierten Olefin umgesetzt. Durch anschließende Entschützung des Carbamats konnte Amin **54** über drei Stufen in einer moderaten Ausbeute von 33 % erhalten werden. Carbonsäure **32** wurde erst *in situ* in das Säurechlorid überführt und nachfolgend mit Amin **54** in einer Peptidkupplung zum Amid **55** verknüpft (Schema 14).



Schema 14: Reaktionsbedingungen: a) PMB-Trichloracetimidat, CSA, CH₂Cl₂, 39 %; b) DIBAL-H, Toluol, -78 °C, c) **34**, CHCl₃, 65 °C, 33 % über 2 Stufen; d) TFA, CH₂Cl₂, quant.; e) *i.* **32**, (COCl)₂, CH₂Cl₂, *ii.* **54**, DMAP, 51 %; f) *i.* DAST, CH₂Cl₂, -78 °C, *ii.* **37**, Benzol, DEAN-STARK-Apparatur, 79 %; g) MnO₂, CH₂Cl₂, 87 %; h) TBAF, THF, 75 %; i) 2,2-DMP, CSA, 95 %.

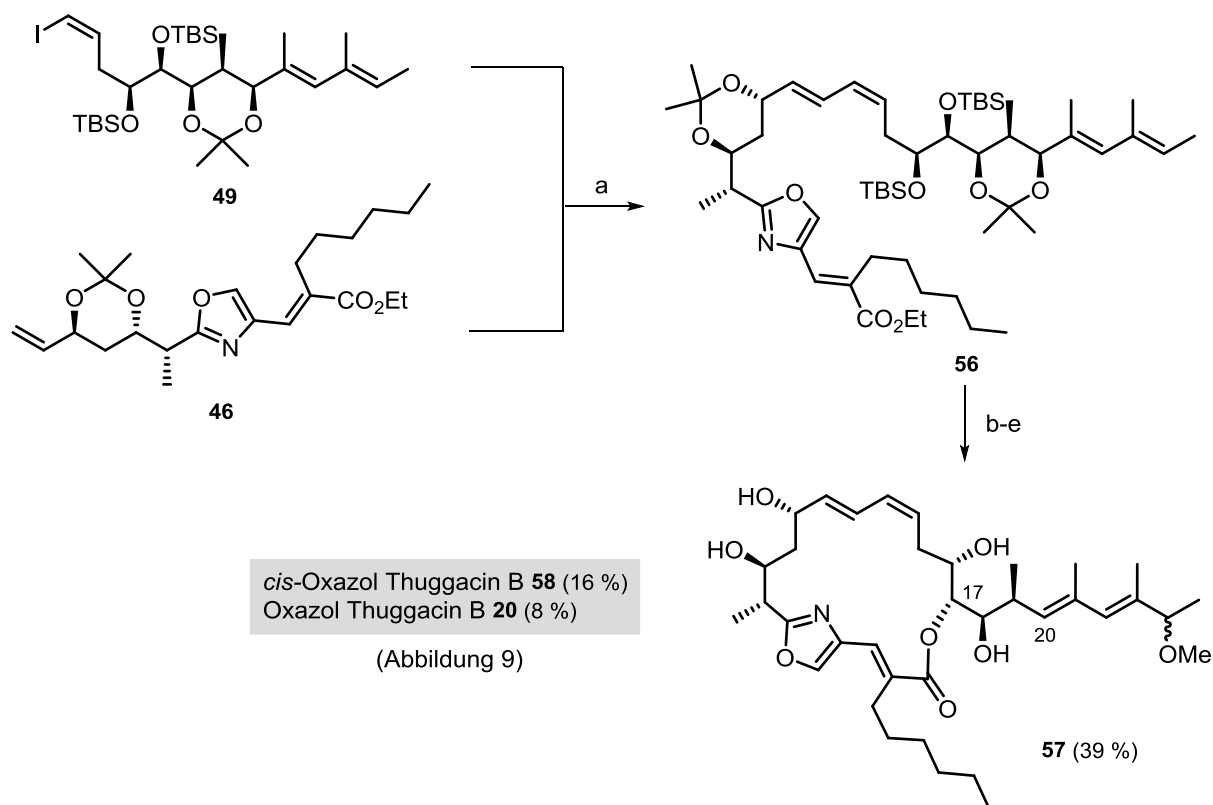
Die Oxazolin-Bildung wurde analog zur Thiazolin-Synthese durchgeführt. Die Synthese der beiden Heteroaromaten erfolgte nach einem abgewandelten Protokoll von SAKAKURA⁵⁵ mit dem Molybdän-Katalysator **37** und ist eng mit der biomimetischen Darstellung von Heterozyklen in der Natur verbunden (Schema 14). Zuerst wird die Carbonylfunktion durch den Molybdän-Komplex **37** aktiviert, welcher gleichzeitig als LEWIS-Säure und BRØNSTED-Base fungiert. Das freie Nucleophil - hier der primäre Alkohol oder das Thiol - greift das Carbonyl-Kohlenstoffatom an und erzeugt unter Wasserabspaltung den Heterozyklus. Durch Oxidation des Oxazolins zum Oxazol und Umschützung des Diols zum Acetal konnte die Synthese des Westfragments **46** abgeschlossen werden.

4.2.2.2 Fragmentkupplung und Makrolactonisierung

Vinyljodid **49** und Oxazol **46** wurden in einer MIZOROKI-HECK-Reaktion miteinander zum Kupplungsprodukt **56** verknüpft und vervollständigen somit das Kohlenstoffgerüst des neuen Thuggacin Derivates (Schema 15). Die Silylether des HECK-Kupplungsproduktes **56** wurden mit Hilfe von TBAF entschützt und der Ester wurde mit 3 M KOH zur Carbonsäure verseift. Die resultierende *seco*-Säure wurde anschließend nach dem SHIINA-Protokoll⁵⁴ zum Makrolacton zyklisiert. Es konnte

⁵⁵ A. Sakakura, R. Kondo, S. Umemura, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1641-1646.

auch hier eine Gleichgewichtseinstellung in d_6 -Methanol zwischen dem Thuggacin A und B Derivat beobachtet werden (vergleiche Kapitel 4.1.1.1 und 4.2.1.2). Zur Freisetzung der Hydroxylfunktionen sollten die neu etablierten, milderen Reaktionsbedingungen mit PPTS eingesetzt werden. Überraschenderweise konnte als Hauptprodukt das 24-Methoxy-20-desoxy-oxazol-Thuggacin B Derivat **57** in einer Ausbeute von 39 % isoliert werden, welches im Gegensatz zum erwarteten Produkt eine modifizierte Dien-Einheit aufweist.



Schema 15: MIZOROKI-HECK-Kupplung und Makrozyklisierung; Reaktionsbedingungen: a) Pd(OAc)₂, AgOAc, NMP, 55 °C, 50 %; b) TBAF, THF, quant.; c) KOH (3 M), EtOH, d) MNBA, DMAP, MS 4 Å, Toluol, 70 °C, 55 % über 2 Stufen; e) PPTS, MeOH, 8 % **20**, 16 % **58**, 39 % **57**.

Es konnten weiterhin die beiden Produkte Oxazol-Thuggacin B **20** und *cis*-Oxazol-Thuggacin B **58** in einer geringen Ausbeute von 8 % und 16 % isoliert werden (Abbildung 9).

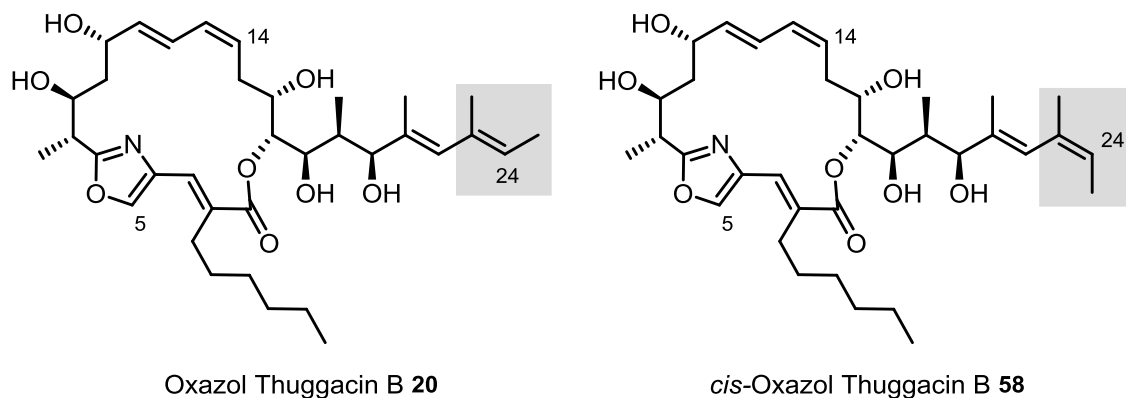
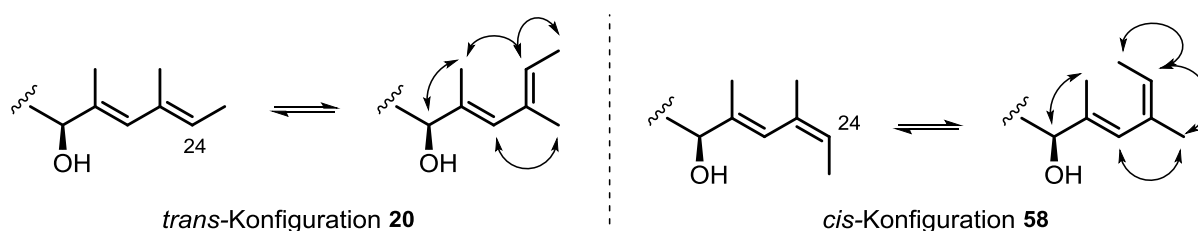


Abbildung 9: Oxazol-Thuggacin B **20** und *cis*-Oxazol-Thuggacin B **58**.

Das Hauptprodukt 24-Methoxy-20-desoxy-oxazol-Thuggacin B Derivat **57** besitzt an C24 eine Methoxygruppe, welche aus einer Eliminierungs-Additionsreaktion resultiert. Der allylische Alkohol (C20) der Seitenkette scheint leicht durch BRØNSTED-Säuren protoniert zu werden, sodass sich ein intermediär stabilisiertes Carbokation ausbilden kann. Die Annahme, dass das Molekül zur Ausbildung eines Carbokations mit nachfolgender Wasserabspaltung tendiert, ist in Übereinstimmung mit dem vorher beobachteten Verhalten der Zwischenstufen (vergleiche Kapitel 4.2.1.2) bei der Synthese des 2-Deshexyl-Thuggacin C Derivats **19**. Aufgrund der sterischen Hinderung greift das anwesende Nukleophil, in diesem Fall das Lösungsmittel Methanol, am endständigen Kohlenstoffatom C24 an, wodurch es zur Bildung des 24-Methoxy-20-desoxy-oxazol-Thuggacin B Derivats **57** kommen kann (Schema 15). Da selbst unter den verwendeten, sehr milden Reaktionsbedingungen (PPTS: $pK_a = 5.21$ [H₂O]) eine Protonierung des allylischen Alkohols möglich zu sein scheint, könnte das Dien-System eine sehr reaktive Einheit innerhalb des Pharmakophors beschreiben.

Es konnten zwei weitere Oxazol-Thuggacin B Derivate **20** und **58** isoliert werden, wobei sich die chemischen Verschiebungen im ¹H-NMR Spektrum lediglich in den für das Dien-System betreffenden Signalen unterscheiden. Es konnte anhand von NMR-analytischen Experimenten (NOESY-Kontakte) die unterschiedliche Konfiguration des Dien-Systems bestätigt werden (Schema 16). In Molecular Modeling Experimenten konnte gezeigt werden, dass die berechnete *cis*-Konfiguration thermodynamisch (ca. 0.7 kJ/mol) günstiger ist. Die beobachtete Isomerisierung wäre somit durch eine energetisch günstigere Konfiguration zu erklären.



Schema 16: NOESY-Kontakte von Oxazol-Thuggacin B **20** und *cis*-Oxazol-Thuggacin B **58**.

Einige der auftretenden NOESY-Kontakte dürften bei einem planar vorliegenden, konjugierten π -System nicht beobachtet werden. Es besteht daher die Annahme, dass das Dien-System aufgrund der beiden Methylgruppen an C21 und C23 eine stabilere, aus der Ebene verdrehte Konformation einnimmt. INOUE *et al.*⁵⁶ beschreiben in der Totalsynthese des Naturstoffs Antillatoxin eine ähnliche Beobachtung. Sie begründen ihre Hypothese auf Molecular Modeling Studien, in welcher eine ähnliche Dien-Einheit zwei stabile Konformere aufweist, die sich in ihrem Torsionswinkel unterscheiden.

⁵⁶ K. Okura, S. Matsuoka, R. Goto, M. Inoue, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 329-332.

Als Syntheseprodukte konnten ausschließlich Thuggacin B Derivate isoliert werden, in welcher der Makrozyklus über C17 verknüpft ist. Da Bock in seiner Totalsynthese ebenfalls nur die Bildung von Thuggacin B (**2**) und zu einem kleinen Teil Thuggacin A (**1**) beobachten konnte, kann davon ausgegangen werden, dass der an C2 befindliche Substituent eine Stabilisierung der Struktur des Konstitutionsisomers bewirkt. Durch die Hexylgruppe befindet sich ein sterisch anspruchsvoller Substituent in unmittelbarer Nähe zur Lactonfunktion, welcher eine *ortho*-Esterbildung erschweren und so eine Umlagerung zu größeren Ringgrößen (Thuggacin C Derivate) unterdrücken könnte. Die Synthese zusätzlicher Thuggacin-Derivate, welche sich in ihren C2-Substituenten durch räumliche Größe unterscheiden (*t*Bu, cyclohexyl, allyl), könnte weitere Erkenntnisse über den Einfluss der Hexylseitenkette des Naturstoffs und die konstitutionelle Stabilität des Makrolactons geben.

4.3 Studien zur Totalsynthese von aza-Thuggacin

Die folgenden Studien dienen der Totalsynthese eines konstitutionsstabilen Analogons von Thuggacin A (**1**), um die Gleichgewichtseinstellung zu unterdrücken und weiterführende SAR-Untersuchungen zu ermöglichen.

Zur Darstellung eines konstitutionsstabileren Derivats soll anstelle des Makrolactons das korrespondierende Lactam dargestellt werden. Die Einführung des Stickstoffs soll durch eine regioselektive Aminohydroxylierung erfolgen und es soll eine substratkontrollierte Aldolreaktion zum Aufbau des Ostfragments entwickelt werden.

4.3.1 Derivatisierung des Ostfragments

Ein Schlüsselschritt in der Synthese des Ostfragments soll die Aminohydroxylierung darstellen. Der Vorläufer der asymmetrischen Aminohydroxylierung (AA) ist auf eine im Jahr 1976 von SHARPLESS entwickelte Methode zur Herstellung von 1,2-Aminoalkoholen zurückzuführen.⁵⁷ Dabei kann eine Vielzahl an Olefinen mit einer katalytischen Menge an Osmium in Gegenwart eines chiralen Liganden und eines halogenierten Amins direkt zum *syn*-konfigurierten 1,2-Aminoalkohol umgesetzt werden.^{58,59}

Die Kontrolle über Regio- und Enantioselektivität stellt die größte Herausforderung dieser komplexen Reaktion dar, da neben Katalysatoreffekten auch Substrateigenschaften berücksichtigt werden müssen. Es gibt nur eine limitierte Anzahl an Literaturbeispielen in der Naturstoffsynthese, welche sich dieser Reaktion als Schlüsselschritt bedienen.^{60,61} Aufgrund ihrer hervorragenden Regioselektivität wurde die von DONOHOE^{62,63} entwickelte intramolekulare Variante der AA für die Synthese des Ostfragments **43** in Betracht gezogen.

4.3.1.1 Ansatz 1: Intramolekulare Aminohydroxylierung

Bei der intramolekularen Aminohydroxylierung sind das Substrat (Olefin) und Reagenz (Amid) über einen Linker (Carbamat) miteinander verbunden, um die gewünschte Regioselektivität zu erreichen. Zur Reoxidation des Osmium-Katalysators werden meist *N*-Mesitylensulfon-Derivate eingesetzt.⁶⁴ Die funktionelle Gruppe (N-OSO₂Mes) muss vor der eigentlichen Aminohydroxylierung eingeführt

⁵⁷ A. O. Chong, K. Oshima, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 177-179.

⁵⁸ G. Li, H.-T. Chang, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451-454.

⁵⁹ H.C. Kolb, K.B. Sharpless, *Transition Metals for Organic Synthesis*, ed. M. Beller, und C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim, 2. Auflage, **2004**.

⁶⁰ G. Li, K.B. Sharpless, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 649-651.

⁶¹ C.E. Masse, A.J. Morgan, J.S. Panek, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2571-2573.

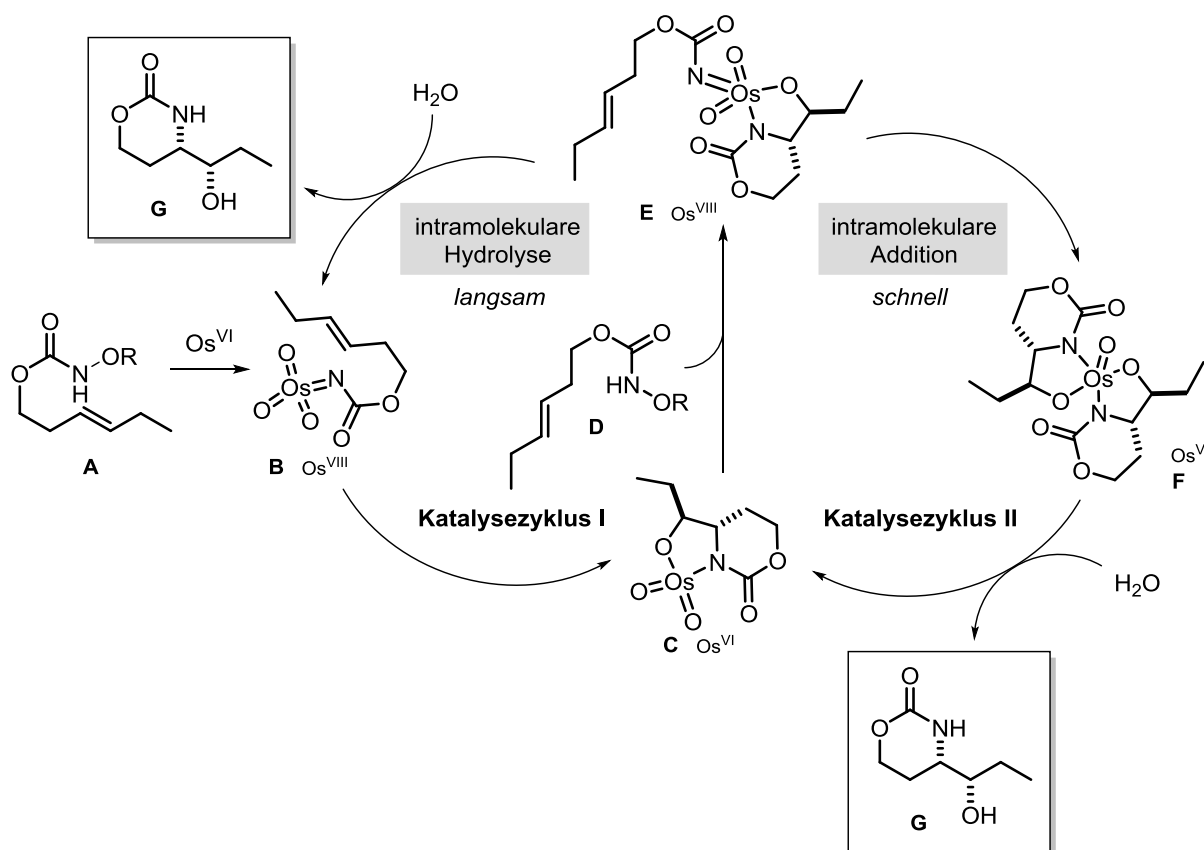
⁶² T.J. Donohoe, P.D. Johnson, A. Cowley, M. Keenan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12934-12935.

⁶³ T.J. Donohoe, C.K.A. Callens, A.R. Lacy, C. Winter, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *4*, 655-663.

⁶⁴ T.J. Donohoe, M.J. Chughthai, D.J. Klauber, D. Griffin, A.D. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2514-2515.

werden und kann nicht *in situ* erzeugt werden. Der postulierte Mechanismus⁶³ für die mit einem Linker versehene Aminohydroxylierung (TA) ist in Schema 17 dargestellt und ist an den für die SHARPLESS asymmetrische Dihydroxylierung (AD) verwendeten Katalysezyklus angelehnt.

Zuerst wird das Osmium(VI) unter Ausbildung des Trioxoimidoosmium(VIII)-Komplexes **B** oxidiert. Die Osmium-Spezies addiert mittels intramolekularer [3+2]-Zykloaddition an das Alken **A** und generiert das Osmium(VI)-azaglykolat **C**. Die Addition eines zweiten Substratmoleküls **D** führt zur Reoxidation der Osmium(VI)- zur Osmium(VIII)-Spezies. Wenn die hydrolytische Spaltung des Intermediats **E** schneller erfolgt als die Zykloaddition (Schema 17, *Katalysezyklus I*), wird das Produkt **G** erhalten. Da in Gegenwart von chiralen Liganden keine Steigerung der Enantioselektivität der Reaktion beobachtet werden konnte, sollte der Katalysezyklus (Schema 17, *Katalysezyklus II*) wahrscheinlicher sein, in dem die intramolekulare Zykloaddition schneller verläuft als die Hydrolyse des Osmium(VIII)-Intermediats **E**.^{65,66}



Schema 17: Vorgeschlagener Mechanismus für die TA Reaktion.⁶⁸

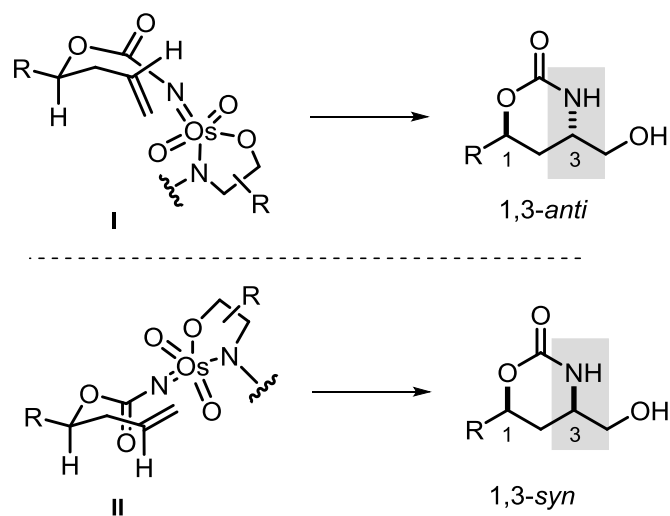
Weiterführende Studien von DONOHOE^{67,68} zeigten, dass durch Implementierung eines Stereozentrums durch Substratkontrolle Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion genommen

⁶⁵ J.S.M. Wai, I. Marko, J.S. Svendsen, M.G. Finn, E.N. Jacobsen, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123-1125.

⁶⁶ K. Muniz, I. Almodovar, J. Streuff, M. Nieger, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1831-1835.

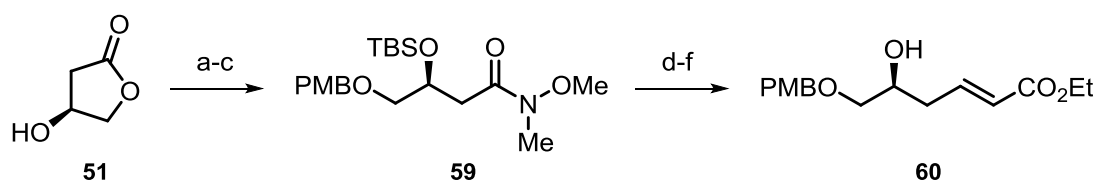
⁶⁷ T.J. Donohoe, A.R. Lacy, A.H. Rathi, D.S. Walter, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 3214- 3222.

werden kann. Wird in allylischer oder homoallylischer Position ein Chiralitätszentrum eingeführt, erfolgt die *syn*-Addition der Aminofunktion stereoselektiv.⁶⁸ Die Diastereoselektivität kann durch die beiden Intermediate **I** und **II** (Schema 18) erklärt werden. Bei einem bootförmigen Übergangszustand **I**, bei dem der Rest R äquatorial in der Ebene angeordnet ist, kommt es zur bestmöglichen Überlappung zwischen Oxidans und π -Bindung des Alkens. Dies führt zu einer bevorzugten 1,3-*anti*-Diastereoselektivität, welche DONOHOE auch in seinen experimentellen Beobachtungen feststellen konnte. Der sesselförmige Übergangszustand **II**, welcher das *syn*-Isomer ergeben würde, ist hingegen energetisch weniger begünstigt, da hier ein größerer Abstand zwischen den Orbitalen des Alkens und des Imido-Osmium-Komplexes anzunehmen ist.



Schema 18: Übergangszustand der intramolekularen Aminohydroxylierung nach DONOHOE⁶⁸

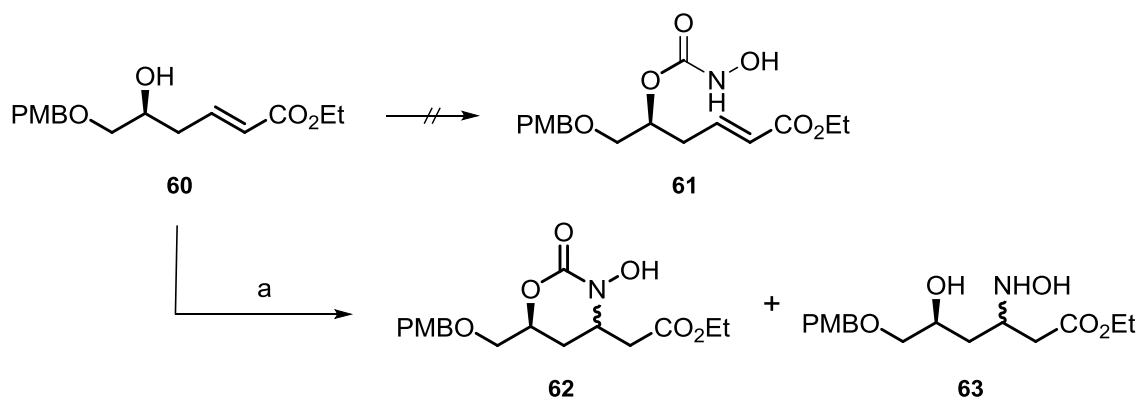
Die Synthese des Fragments **60** beginnt mit der Schützung des sekundären Alkohols von β -Hydroxy- γ -butyrolacton (**51**). Öffnung des Butyrolactons mit HN(OMe)Me-HCl und AlMe₃ zum Weinrebamid, sowie Überführung des primären Alkohols in PMB-Ether **59** durch PMB-Trichloracetimidat erfolgte in sehr guter Ausbeute von 94 % über zwei Stufen. Reduktion mit DIBAL-H und die darauf folgende WITTIG-Reaktion mit Ylen **26**, sowie Entschützung des sekundären Alkohols lieferten den α,β -ungesättigten Ester **60** (Schema 19).



Schema 19: Reaktionsbedingungen: a) TBSCl, Imidazol, DMF, quant.; b) HN(OMe)Me-HCl, AlMe₃, CH₂Cl₂, 0 °C, c) PMB-Trichloracetimidat, CSA, CH₂Cl₂, 94 % über 2 Stufen; d) DIBAL-H, Toluol, -78 °C, e) **26**, CHCl₃, 60 °C, 42 % über 2 Stufen; f) TBAF, THF, 63 %.

⁶⁸ T.J. Donohoe, C.J.R. Bataille, W. Gattrell, J. Kloesges, E. Rossignol, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1725-1728.

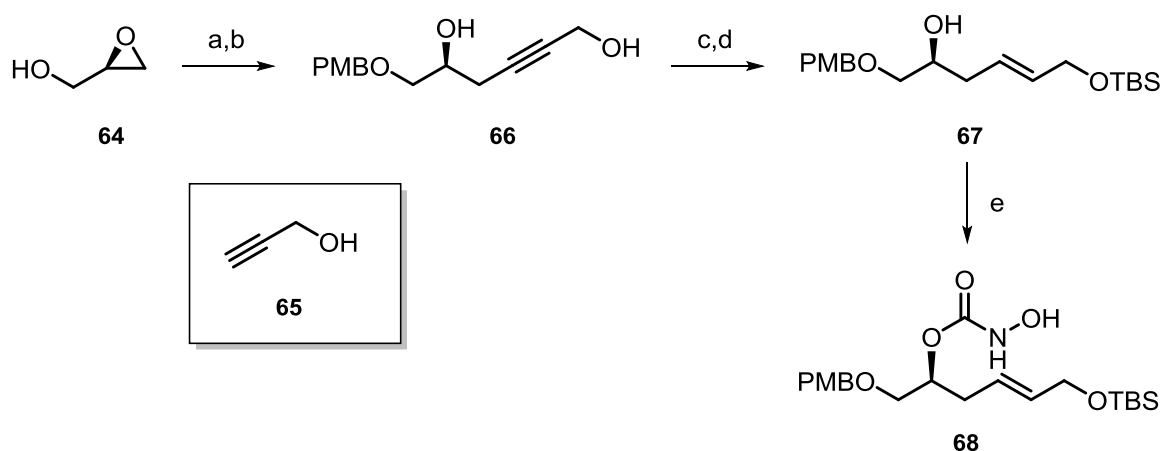
Die Synthese des Carbamats **61** sollte über die Bildung eines Harnstoffderivats erfolgen, an das unter Abspaltung von Imidazol Hydroxylamin addiert. Bei der Transformation des sekundären Alkohols **60** in das Carbamat **61** kam es zu einer unerwünschten Nebenreaktion, bei der das Hydroxylamin bzw. gebildete *N*-Hydroxyl-Carbamat **61** in einer 1,4-Addition mit dem vorliegenden α,β -ungesättigten Ester reagierte (Schema 20).



Schema 20: Reaktionsbedingungen: a) *i.* *N,N*-Carbonyldiimidazol, Pyridin, 40 °C, *ii.* $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 40 °C.

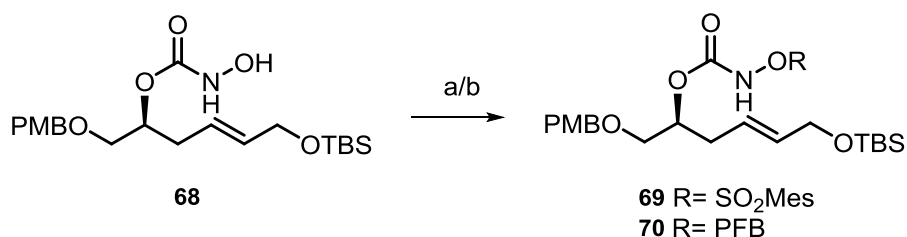
Die Carbonylfunktion sollte daraufhin als Alkohol maskiert werden, um die Doppelbindung zu deaktivieren und eine MICHAEL-Addition zu unterdrücken. Ein schneller Zugang zum modifizierten Carbamat-Vorläufer sollte ausgehend von (*R*)-Glycidol (**64**) erfolgen.

Zuerst wurde die freie Hydroxylgruppe von (*R*)-Glycidol (**64**) als PMB-Ether geschützt. Das Epoxid wurde durch die Addition von Propargylalkohol (**65**) am weniger substituierten Kohlenstoffatom geöffnet und lieferte das Diol **66** in einer Ausbeute von 78 %. Die Reduktion des Alkins **66** mit LiAlH_4 zum Alken und anschließende selektive TBS-Schätzung des primären Alkohols ergab den Alkohol **67**. Die Einführung des Carbamats war mit dem reduzierten System nun möglich und es konnte das Produkt **68** in moderater Ausbeute von 50 % erhalten werden (Schema 21).



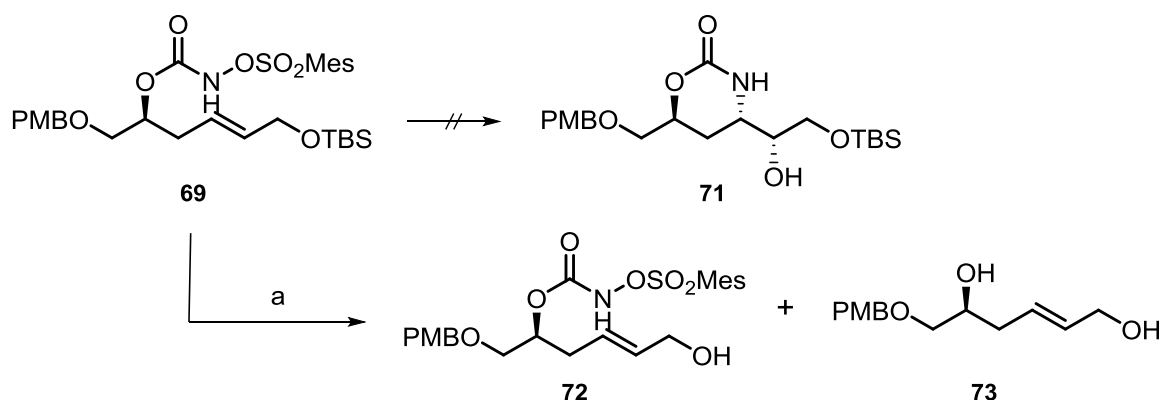
Schema 21: Reaktionsbedingungen: a) NaH , PMBCl , TBAI , THF , 64 %; b) **65**, $n\text{-BuLi}$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, THF , -78 °C, 78 %; c) LiAlH_4 , Et_2O , Rückfluss, 80 %; d) TBSCl , DIPEA , DMAP , CH_2Cl_2 , 81 %; e) *i.* *N,N*-Carbonyldiimidazol, Pyridin, 40 °C, *ii.* $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 40 °C, 50 % (77 % brsm).

Zur Untersuchung der intramolekularen Aminohydroxylierung an komplexeren Substraten sollte die Hydroxylfunktion zum *N*-Sulfonylcarbamat bzw. in das Pentafluorobenzoyl-Derivat überführt werden. Die Veresterung der Hydroxylfunktion mit Mesitylensäurechlorid erfolgte in sehr guter Ausbeute von 85 % (Schema 22). Da *N*-Sulfonylcarbamate oft instabil sind und nicht dauerhaft gelagert werden können, wurde das Carbamat **68** außerdem mit Pentafluorobenzoylsäurechlorid verestert. Die *O*-Pentafluorobenzoylgruppe (*O*-PFB) stellte sich in Studien von DONOHOE⁶⁸ als ausgezeichnete Abgangsgruppe für die TA Reaktion heraus und lieferte oft höhere Ausbeuten in der AA als dessen Sulfonyl-Analogon. Die Veresterung zum PFB-Vorläufer verlief jedoch in einer unbefriedigend niedrigen Ausbeute von 21 %.



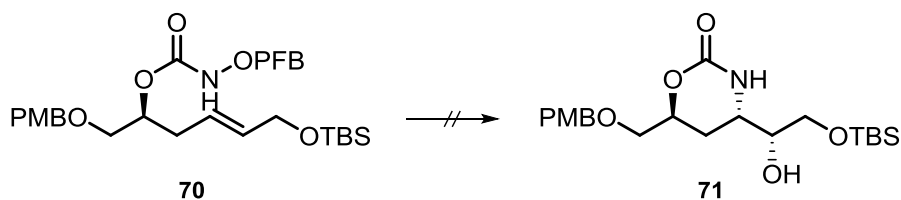
Schema 22: Reaktionsbedingungen: a) Et₃N, Mesitylsulfonylchlorid, THF/DMF (4:1), 0 °C, 85 %; b) Et₃N, Pentafluorobenzoylchlorid, Et₂O, 0 °C, 21 %.

Für die intramolekulare Aminohydroxylierung wurde *N*-Sulfonylcarbamat **69** mit Kaliumosmat-Dihydrat versetzt (Schema 23). Das gewünschte Produkt wurde nicht erhalten, jedoch konnte die Bildung der beiden Nebenprodukte **72** und **73** beobachtet werden, denen jeweils die TBS-Schutzgruppe fehlte. Die Entschützung des Silyl ethers ist wahrscheinlich auf die Bildung von Sulfonsäure zurückzuführen, welche durch Kaliumosmat abgespalten wurde und daraufhin den primären Alkohol freisetzte.



Schema 23: Reaktionsbedingungen: a) K₂OsO₂(OH)₄, MeCN/*t*-BuOH/H₂O (2:2:1).

Im Falle des *O*-Pentafluorobenzoyl-Derivats **70** kam es unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nach DONOHOE ebenfalls zu keiner Produktbildung (Schema 24).



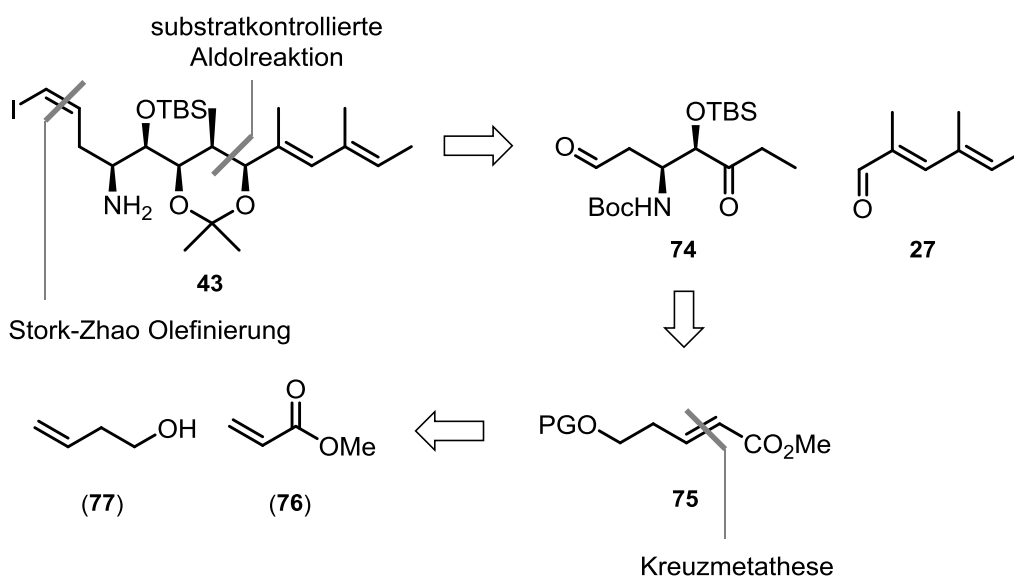
Schema 24: Reaktionsbedingungen: a) $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1).

Weitere Versuche zur intramolekularen Aminohydroxylierung wurden an dieser Stelle in der Synthese eingestellt, da parallel dazu durchgeführte Experimente zur Aminohydroxylierung nach SHARPLESS erfolgreicher verliefen (Absatz 4.3.1.2). Für weitere Studien zur TA wäre es jedoch sinnvoll, den primären Alkohol mit einer weniger säureempfindlichen Schutzgruppe zu versehen (z.B. Acetat oder Alloc).

4.3.1.2 Ansatz 2: SHARPLESS Asymmetrische Aminohydroxylierung und substratkontrollierte Aldolreaktion

Da die Studien zur TA Reaktion nicht zum gewünschten Produkt führten, sollte im Folgenden auch die klassische Variante nach SHARPLESS zur Einführung der Stickstofffunktion untersucht werden.

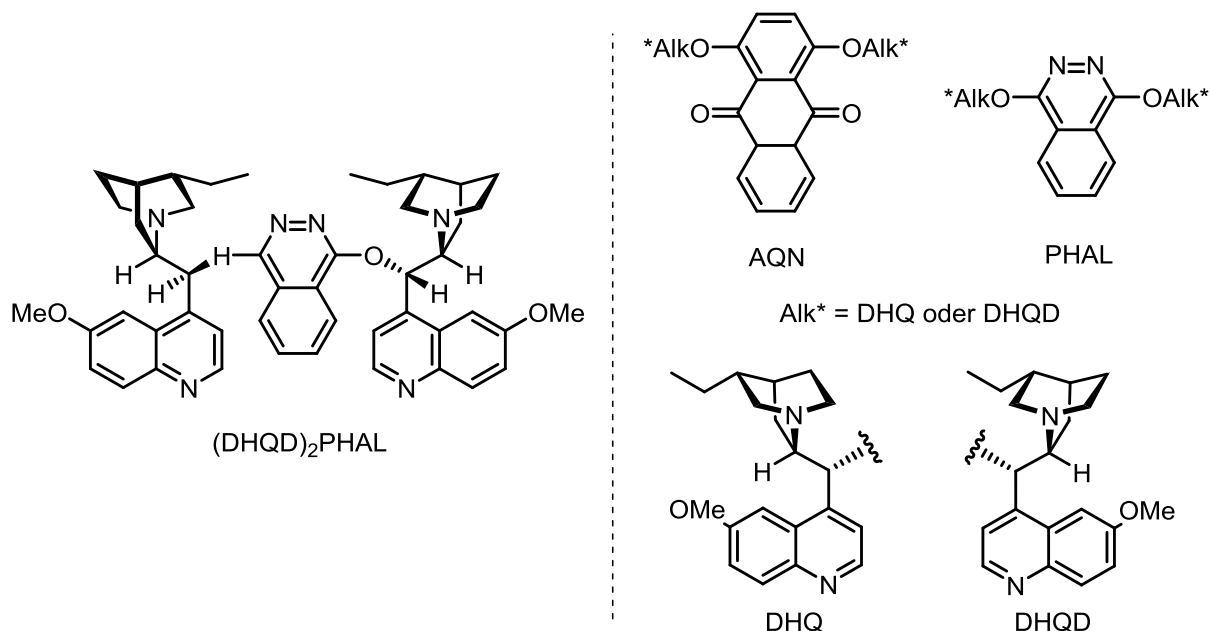
Die Retrosynthese (Schema 8) wurde aufgrund der neuen Synthesestrategie leicht verändert, sollte jedoch weiterhin die substratkontrollierte Aldolreaktion beinhalten. Das Keton **74** sollte direkt durch eine asymmetrische Aminohydroxylierung nach SHARPLESS an Substrat **75** eingeführt werden (Schema 25). Der AA-Vorläufer **75** kann aus den kommerziell erhältlichen Substraten Methylacrylat (**76**) und 3-Butenol (**77**) dargestellt werden.



Schema 25: Retrosynthese des Ostfragments **43**.

Die Regio- und Enantioselektivität der Aminohydroxylierung werden durch Ligand-Substrat-Wechselwirkungen bestimmt. Der dabei verwendete chirale Ligand besteht aus zwei Dihydrochinon

(DHQ) oder Dihydrochinidin (DHQD) Alkaloideinheiten, welche über einen aromatischen Linker wie Phthalazin (PHAL) oder Antrachinon (AQN) verbunden sind (Schema 26). Die faciale Selektivität ist durch die pseudoenantiomeren Alkaloideinheiten gegeben, welche den Zugang zu beiden Enantiomeren ermöglichen.

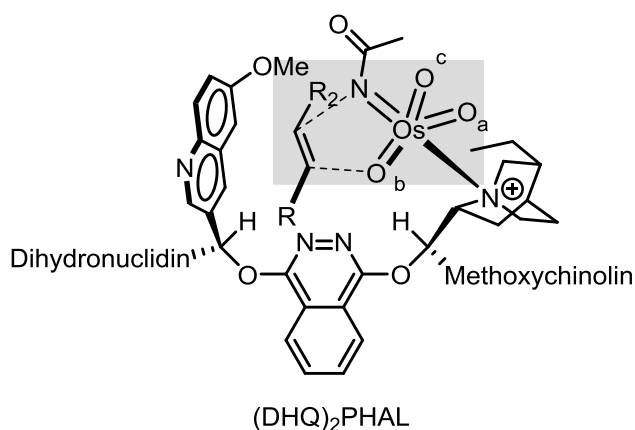


Schema 26: Chirale Liganden.

Bei der Aminohydroxylierung kommt es zu elektronischen und sterischen Interaktionen zwischen Olefin und Ligand, welche auch als Ligand-Substrat-Wechselwirkungen bezeichnet werden. Nach dem Model von JANDA⁶⁹ bindet die Imidotrioxosmium(VIII)-Spezies an das Dihydrochinuclidin-Stickstoffatom und bildet eine verzerrt trigonale Bipyramide aus, bei der zwei Stickstoff-Liganden die axialen Positionen besetzen (Schema 27). Aufgrund der vorgeschlagenen Geometrie des resultierenden Trioxoimidoosmium(VIII)-Komplexes wird die Regioselektivität durch die Bindung des Alkens an den Katalysator bestimmt. Die Orientierung des Alkens erfolgt aufgrund einer minimalisierten sterischen Abstoßung zwischen Substrat und Ligand und steuert so die Enantioselektivität der AA.⁷⁰

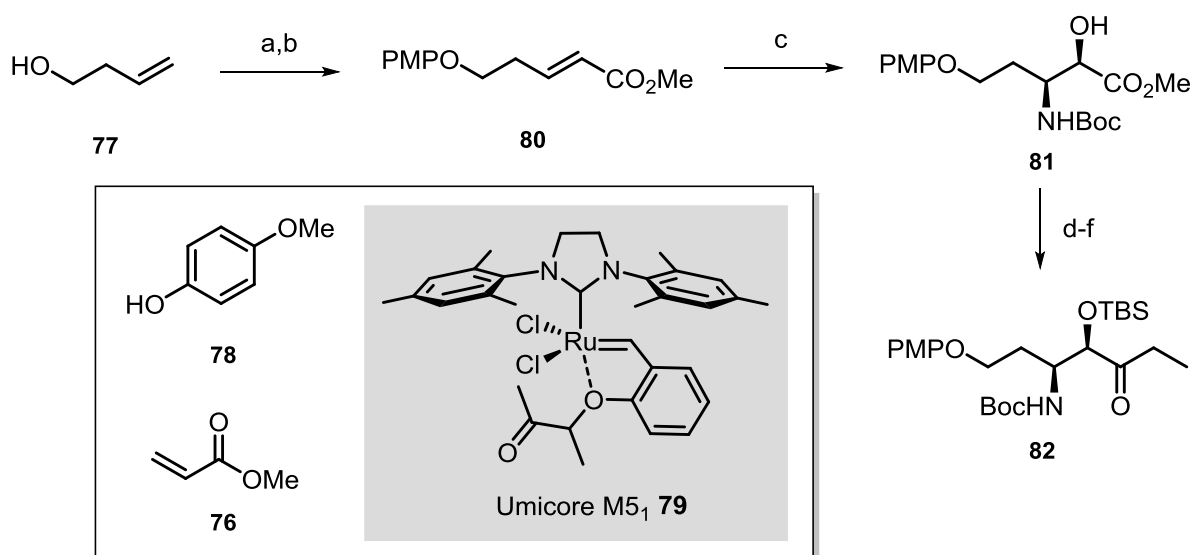
⁶⁹ H. Han, C.-W. Cho, K.D. Janda, *Eur. Chem. J.* **1999**, *5*, 1565-1569.

⁷⁰ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, **2004**, Spektrum Akademischer Verlag.



Schema 27: Übergangszustand der asymmetrischen Aminohydroxylierung nach JANDA⁶⁹

Zur Darstellung des AA-Vorläufers **80** wurde 3-Butenol (**77**) zuerst in einer MITSUNOBU-Reaktion mit 4-Methoxyphenol (**78**) verethert. In einer Olefinmetathese mit dem Metathese-Katalysator Umicore M5₁ **79** wurde der Ether mit Methylacrylat (**76**) zum Olefin **80** umgesetzt. Die AA wurde mit den Reaktionsbedingungen von McLEOD⁷¹ durchgeführt und lieferte den Aminoalkohol **81** in einer sehr guten Ausbeute von 94 % mit einer Regioselektivität >20:1. Die Enantioselektivität von **81** wurde mittels analytischer HPLC überprüft und betrug 98 % *ee*. Als Stickstoffquelle wurde *tert*-Butylcarbammat verwendet, da die Entschützung von Carbamaten unter milden Reaktionsbedingungen möglich ist.⁷² Andere potentielle elektrophile Stickstoffquellen wie Sulfonamide oder Alkyl-Amine sind aufgrund des später vorliegenden aziden Dien-Systems eher ungeeignet. Anschließend folgte die TBS-Schützung des sekundären Alkohols und Überführung des Esters in das Keton **82** in guter Ausbeute von 57 % über drei Stufen.



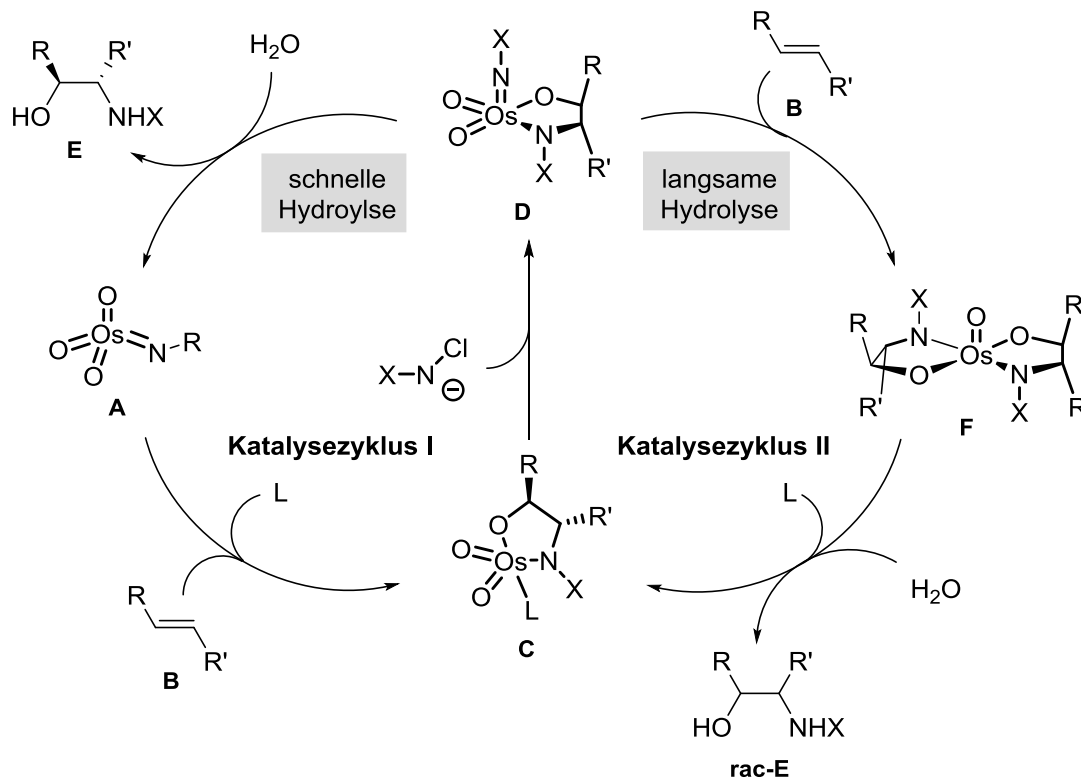
Schema 28: Reaktionsbedingungen: a) PPh₃, 4-Methoxyphenol, DIAD, THF, 79 %; b) **79** (5 mol%), Methylacrylat, CH₂Cl₂, 87 %; a) NH₂Boc, 1,3-Dichloro-5,5-dimethylhydantoin, (DHQ)₂PHAL (5 mol%), K₂O₂(OH)₄ (5 mol%), *n*PrOH/H₂O,

⁷¹ J.A. Bodkin, M.D. McLeod, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2733-2746.

⁷² T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, New York, 2. Auflage, **1991**.

NaOH-Lösung ($c = 0.425 \text{ mol/l}$), 92 %, *ee* 95 %, Regioisomeren-Verhältnis > 20:1; c) TBSCl, DMAP, Imidazol, DMF, 74 %; d) *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid, *i*-PrMgCl, THF, 81 %; e) EtMgBr, THF, -20 °C auf 0 °C, 92 %.

Der postulierte Mechanismus⁷³ der *cis-vic*-Aminohydroxylierung ist in Schema 29 gezeigt. Dabei geht man von einer vorher *in situ* aus Katalysator und *N*-Chloramin erzeugten Imidotrioxoosmium(VIII)-Spezies **A** aus. Dieses Intermediat addiert *syn*-spezifisch an das Alken **B**. Diese Addition könnte durch eine [2+2]-Zykloaddition mit anschließender Ringerweiterung oder eine [3+2]-Zykloaddition erfolgen. Aufgrund der Analogie zur asymmetrischen Dihydroxylierung (AD), welche nach dem Criegee Mechanismus verläuft und theoretischer Berechnungen wird eine [3+2]-Zykloaddition als wahrscheinlicher angesehen.⁷¹ Der gebildete Osmium(VI)-azaglykolat-Komplex **C** wird unter Abspaltung des chiralen Liganden mit der Stickstoffquelle zu einem Dioxoimido-osmium(VIII)-azaglykolat-Komplex **D** umgesetzt (Redoxreaktion) und eine anschließende Hydrolyse setzt den gewünschten *cis-vic*-Aminoalkohol **E** frei (Schema 29, *Katalysezyklus I*). Anstelle der Hydrolyse kann jedoch auch ein weiteres Substratmolekül **B** addiert werden, sowie es in Analogie zur TA erfolgt (Schema 29, *Katalysezyklus II*). In diesem konkurrierenden Katalysezyklus II fehlt jedoch die chirale Information durch den Liganden und es können nur niedrige Regio- und Enantioselektivitäten erreicht werden. Mittels optimierten Reaktionsbedingungen kann die Hydrolyse von **D** begünstigt werden, sodass bevorzugt *Katalysezyklus I* stattfindet.



Schema 29: Postulierter Reaktionsmechanismus für die asymmetrische Aminohydroxylierung⁷³

⁷³ J. Rudolph, P.C. Sennhenn, C.P. Vlaar, K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2991–2995.

Meist werden Lösungsmittelgemische aus Wasser und Alkoholen oder Acetonitril verwendet. Das Arbeiten mit zu gering konzentrierten Lösungen oder einem erhöhten Wasseranteil sollte vermieden werden, da dann häufig die Bildung des Diols (asymmetrische Dihydroxylierung) als Nebenprodukt beobachtet wird.

Die *para*-Methoxyphenyl-Schutzgruppe ist für die weitere Syntheseroute ungeeignet, da sie sich nur unter stark oxidativen Reaktionsbedingungen entfernen lässt. Um eine Umschätzung zu vermeiden, wurden weitere Schutzgruppen für den primären Alkohol in der asymmetrischen Aminohydroxylierung untersucht. Als Ausgangspunkt dienten die Reaktionsbedingungen nach McLEOD^{71,74} (Tabelle 2, Eintrag 1).

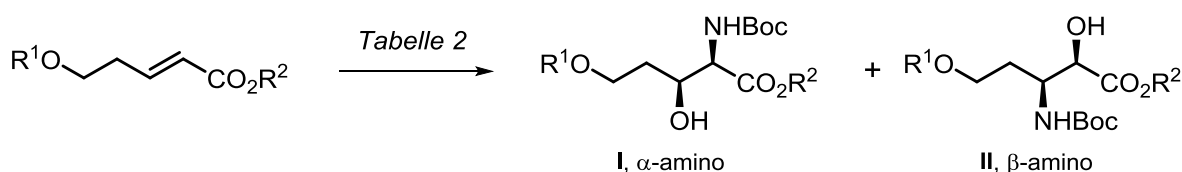


Tabelle 2: Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Aminohydroxylierung^a

Eintrag	R	R'	Temp.	mol% Kat.	Zeit	$\alpha : \beta$ (I:II)	Ausbeute
1	Me	PMP	RT	5	18 h	20:1	94 %
2	Et	PMB	RT	10	12 h	3:1	90 %
3	Et	PMB	0 °C	10	12 h	3:1	45 %
4	Et	PMB	-10 °C	10	21 h	4:1 ^b	quant.
5	Et	4-MeO-Bz	0 °C	10	21 h	2.5:1	60 %

^a Reaktionsbedingungen: 5 mol% (DHQ)₂PHAL, 5 mol% K₂OsO₂(OH)₄, *t*-BuOCONH₂, 1,3-Dichloro-5,5-dimethylhydantoin, NaOH, *n*-PrOH/H₂O; ^b I >95 % *ee*.

Studien von McLEOD⁷⁴ und OJIMA⁷⁵ zeigten, dass die Anwesenheit eines Aromaten im Substrat die Regioselektivität beeinflussen kann. Dabei erfährt der Aryl-Rest am Olefin eine stabilisierende Wechselwirkung durch den Methoxychinolin-Rest des Liganden, welche möglicherweise durch π -stacking oder Dipol-Wechselwirkungen hervorgerufen werden können. Es wurden *para*-Methoxybenzyl (PMB) und 4-Methoxybenzoyl (4-MeO-Bz) als Schutzgruppen für den primären Alkohol untersucht, da sie dem ursprünglichen Aromaten (PMP) in der Struktur ähnlich sind, jedoch später leichter abzuspalten wären. Wurde die Schutzgruppe PMB verwendet, konnte eine ähnliche Ausbeute wie mit der PMP-Gruppe erzielt werden, jedoch wurde das gewünschte Regioisomer I lediglich in einem Verhältnis von 3:1 erhalten (Tabelle 2, Eintrag 2). Eine Absenkung der Temperatur auf 0 °C zeigte keinen Einfluss auf die Regioselektivität, verringerte die Ausbeute jedoch auf 45 % bei

⁷⁴ J.A. Bodkin, G.B. Bacskay, M.D. McLeod, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2544-2553.

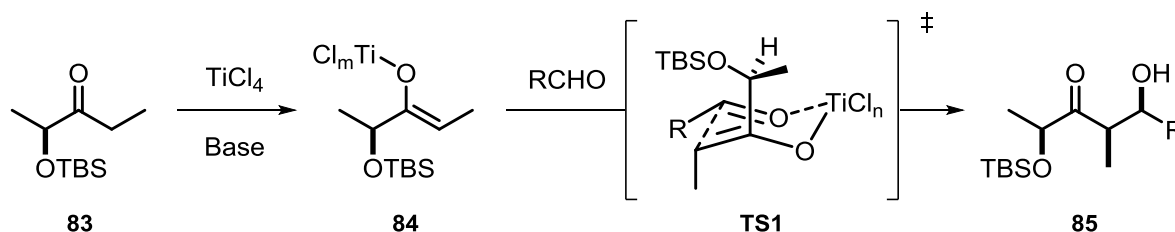
⁷⁵ C.-Y. Chuang, V.C. Vassar, Z. Ma, R. Geney, I. Ojima, *Chirality* **2002**, *14*, 151-162.

gleicher Reaktionszeit (Tabelle 2, Eintrag 3). Wurde die Temperatur auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ verringert und die Reaktionszeit verlängert, so zeigte sich eine geringfügige Erhöhung der Regioselektivität von 3:1 auf 4:1 bei quantitativer Ausbeute (Tabelle 2, Eintrag 4). Die 4-Methoxybenzoyl-Gruppe zeigte bei gleichen Reaktionsbedingungen sogar eine geringere Regioselektivität als die PMB-Gruppe (Tabelle 2, Eintrag 5).

Die sehr gute Regioselektivität der PMP-Gruppe konnte nicht erreicht werden. Daher wurde eine Umschätzung in der Syntheseroute zu einem fortgeschritteneren Zeitpunkt in Betracht gezogen.

Ein weiterer Schlüsselschritt zum Aufbau des Ostfragments **43** stellt die substratkontrollierte Aldolreaktion dar. Die traditionelle substratkontrollierte Aldolreaktion, deren Stereoselektivität durch ein chirales Keton und/oder einen chiralen Aldehyd beeinflusst werden kann, erfährt auch in heutiger Zeit noch eine bedeutende Rolle in der Naturstoffsynthese und wird als eine der leistungsfähigsten Strategien zum Aufbau neuer Stereozentren angesehen.^{76,77}

Da in der Literatur keine Beispiele für Aldolreaktionen mit *syn*- α -Alkoxy- β -aminoaldehyden zu finden sind, wurde der Effekt eines chiralen α -Hydroxysubstituenten am Keton gesondert betrachtet. URPI^{78,79} untersuchte Ti-vermittelte Aldolreaktionen von α -Hydroxyethylketonen und berichtete bei zyklischer Stereokontrolle eine all-*syn*-Konfiguration des Aldolproduktes (Schema 30). Dabei wird ein ähnlicher Übergangszustand **TS1** angenommen wie bei der Bor-vermittelten Aldolreaktion.^{80,81}



Schema 30: Übergangszustand der Aldolreaktion nach URPI⁷⁸

Das Boc-geschützte Amin erfährt aufgrund des sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylrestes einen abschirmenden Effekt. Dennoch könnte unter Berücksichtigung des freien Elektronenpaares am Stickstoff eine Koordination des Titans mit dem Carbamat erfolgen. Bisher ist noch kein Literaturbeispiel mit einem einfach geschützten Amin bekannt, daher werden im Folgenden die koordinativen Effekte von chelatisierenden Gruppen (z.B. Benzylalkohol, MOM-Gruppe) erklärt.

⁷⁶ K.C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P.S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.

⁷⁷ I. Paterson, C.J. Cowden, *Organic Reactions* **1997**, *51*, 1-200.

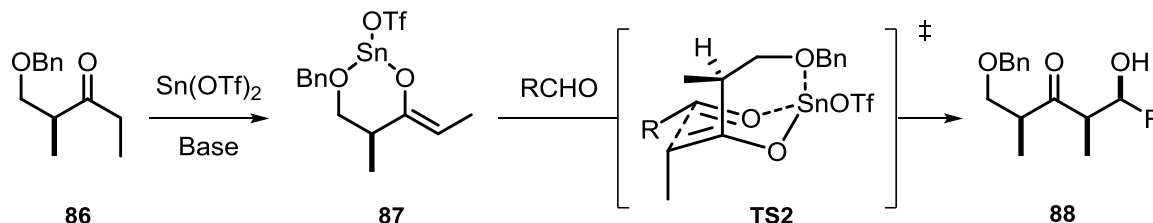
⁷⁸ J. Nebot, S. Figueras, P. Romea, F. Urpí, Y. Ji, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11090-11099.

⁷⁹ J. Esteve, C. Jiménez, J. Nebot, J. Velasco, P. Romea, F. Urpí, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6045-6056.

⁸⁰ N.A. Van Draanen, S. Arseniyadis, M.T. Crimmins, C.H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2499-2505.

⁸¹ S. Masamune, W. Choy, F.A.J. Kerdesky, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566-1568.

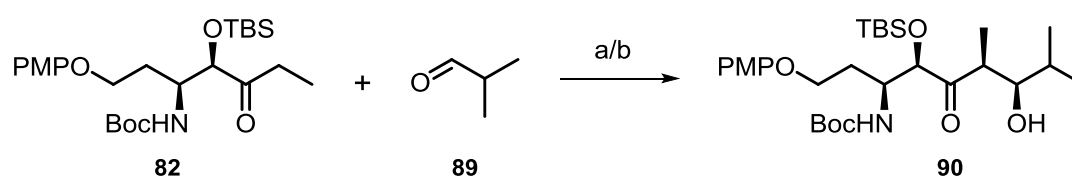
PATERSON⁸² postulierte für die Aldolreaktion des β -Hydroxybenzylketons **86** unter Verwendung von $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ als LEWIS-Säure den Übergangszustand **TS2** (Schema 31). Dabei kommt es zu einer Chelatisierung von Benzylether und Enol durch das anwesende Zinn-Ion. URPI^{83,84} zeigte in weiterführenden Studien, dass Titan die gleiche Stereoinduktion ausübt.



Schema 31: Chelat-Übergangszustand der Aldolreaktion nach PATERSON⁸²

Im Falle des Übergangszustands **TS1**, sowie bei Koordination der LEWIS-Säure an das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms (**TS2**), sollte das all-*syn*-Produkt begünstigt sein. In Anlehnung an die Arbeiten von URPI und PATERSON sollte die Möglichkeit einer stereoselektiven Verknüpfung zwischen Keton **82** und Aldehyd **27** untersucht werden.

Der stereochemische Einfluss der Substituenten des chiralen Ketons **82** auf die Diastereoselektivität der Aldolreaktion wurde anhand einer Testreaktion mit Isobutyraldehyd (**89**) nach einem Protokoll von BOCK⁴² untersucht (Schema 32). Es wurde ein Überschuss an Base hinzugefügt, da die Deprotonierung des aziden N-H-Protons sehr wahrscheinlich vor der Enolatbildung erfolgt. Das Aldoladdukt **90** wurde in einer Ausbeute von 52 % in Form eines Diastereomergemischs im Verhältnis von 4:1 erhalten. Als Nebenprodukt konnte das Boc-entschützte Keton isoliert werden, welches auf die starke LEWIS-Azidität von TiCl_4 zurückzuführen ist.



Schema 32: Reaktionsbedingungen: a) TiCl_4 , DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C auf -35°C , 52 %, *d.r.* 4:1; b) $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C auf -35°C , 55 %.

Parallel zur oben angeführten Titan-Aldolreaktion, wurde $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ^{85,86} als LEWIS-Säure in einer Testreaktion untersucht (Schema 32). Aldoladdukt **90** wurde als einziges Diastereomer in einer

⁸² I. Paterson, R.D. Tillyer, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4233-4236.

⁸³ J.G. Solsona, J. Nebot, P. Romea, F. Urpí, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6533-6536.

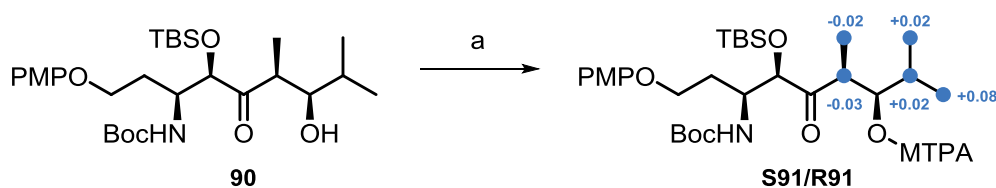
⁸⁴ J. Zambrana, P. Romea, F. Urpí, C. Luján, *J. Eur. Chem.* **2011**, *76*, 8575-8587.

⁸⁵ T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R.W. Stevens, T. Haga, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1381-1390

⁸⁶ a) R.J. Batchelor, J.N.R. Ruddick, J.R. Sams, F. Aubcke, *Inorganic Chemistry* **1977**, *16*, 1414-1417. Das $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ wurde frisch aus SnCl_2 und Trifluormethansulfonsäure hergestellt. Bei der Herstellung ist zu beachten, dass eventuelle Säurereste vollständig entfernt werden. Dazu wurde das hergestellte $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ für 12 h bei $60-70^\circ\text{C}$ im Hochvakuum erwärmt.

Ausbeute von 55 % erhalten. Die NMR-Daten der Ti- und Sn-vermittelten Aldolprodukte waren identisch, sodass davon ausgegangen werden kann, dass $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ und TiCl_4 den gleichen Übergangszustand bevorzugen (Schema 34). Die Sn-vermittelte Aldolreaktion nach dem Protokoll von PATERSON lieferte kein weiteres Diastereomer und war somit selektiver als die Variante von URPI.

Durch die Darstellung der jeweiligen MOSHER-Ester⁸⁷ konnte die absolute Konfiguration des Hauptdiastereomers an C7 bestimmt werden (Schema 33). Unter Anwendung des MOSHER-Modells ist durch die $\Delta\delta$ -Werte ersichtlich, dass das richtige Stereoisomer gebildet wurde.



Schema 33: Reaktionsbedingungen: a) (*R*)- oder (*S*)-MOSHER-Chlorid, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 .

Tabelle 3: MOSHER-Ester-Bildung: Ausgewählte ^1H -NMR-Daten

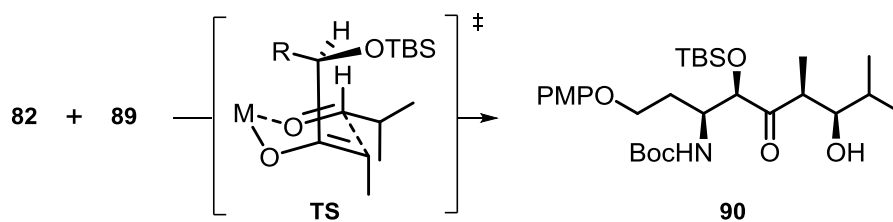
#	<i>(R)</i> -Ester R91		<i>(S)</i> -Ester S91		$\Delta\delta^{\text{SR}} = \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}}$
	^1H -Verschiebung (δ)	Multiplizität	^1H -Verschiebung (δ)	Multiplizität	
H ₆	3.33	dq	3.30	dq	- 0.03
H _{6-Me}	1.04	d	1.02	d	- 0.02
H ₈	1.85	m	1.87	m	+ 0.02
H _{8-Me}	0.90 und 0.79	d	0.92 und 0.87	d	+ 0.02 und + 0.08

Um die absolute Stereochemie der Methylgruppe an C6 zu bestimmen, wurden Kristallisationsversuche durchgeführt. Leider konnten keine für eine Röntgenstruktur-Analyse verwendbaren Kristalle erhalten werden, sodass die absolute Konfiguration nicht aufgeklärt werden konnte. Basierend auf vorherigen Studien von URPI^{78,83} und PATERSON⁸² wurde eine *syn*-Konfiguration des Aldoladdukts angenommen, da Ketone in Anwesenheit von $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ oder TiCl_4 vorzugsweise ein (*Z*)-Enolat ausbilden.

Studien von MASAMUNE⁸⁸ und HEATHCOCK⁸⁰ zeigten, dass bei einem nicht koordinierenden Übergangszustand der Silylether in α -Position die gewünschte Stereoinduktion zum Produkt **90** ausübt. Der kleinste Substituent richtet sich aufgrund sterischer Abstoßung über dem Ring aus und die C-O-Bindung des α -Hydroxy-Substituenten, sowie des Enolats ordnen sich in einer antiperiplanaren Orientierung an, welche auf Dipol-Dipol-Abstoßung zurückzuführen ist.

⁸⁷ J.A. Dale, Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.

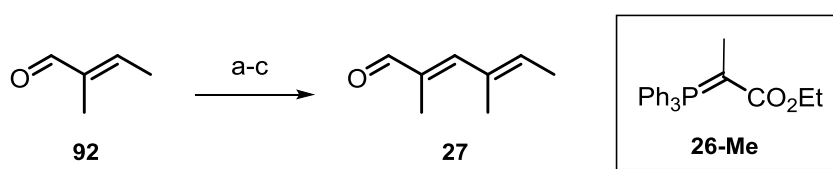
⁸⁸ S. Masamune, W. Choy, F.A.J. Kerdesky, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566-1568.



Schema 34: Postulierter Übergangszustand **TS** zur substratkontrollierten Aldolreaktion von Keton **82** und Isobutyraldehyd (**89**).

Die Koordination des Stickstoffatoms an die LEWIS-Säure kann nicht ausgeschlossen werden, würde jedoch in diesem Fall die gleiche Stereoinduktion bewirken.

Aufgrund der erfolgreichen Testreaktion (Schema 32), sollten die Reaktionsbedingungen auf das für die Synthese benötigte Substrat **27** angewandt werden. Die Darstellung des Aldehyds **27** erfolgte über drei Stufen aus dem kommerziell erhältlichen *trans*-2-Methyl-2-butenal (**92**) mit einer Ausbeute von 61 % (Schema 35).



Schema 35: Reaktionsbedingungen: a) **26-Me**, CH_2Cl_2 ; b) LiAlH_4 , Et_2O , 35°C ; c) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 50 % über 3 Stufen.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse zur substratkontrollierten Aldolreaktion von Keton **82** und Aldehyd **27** zusammengefasst.

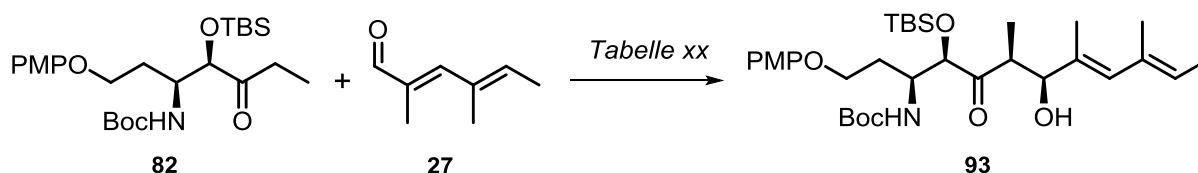


Tabelle 4: Reaktionsbedingungen für die substratkontrollierte Aldolreaktion von Keton **82** und Dien **27**

Eintrag	LEWIS-Säure/Base ^a	Äq LA	Äq Base ^a	Temperatur	Zeit	Ergebnis
1	$\text{Sn}(\text{OTf})_2$	1.2	2.5	$-78^\circ\text{C} \rightarrow -30^\circ\text{C}$	24 h	sm
2	TiCl_4	2	5	$-78^\circ\text{C} \rightarrow -35^\circ\text{C}$	20 h	-
3	TiCl_4	2.1	1.1	$-78^\circ\text{C} \rightarrow -35^\circ\text{C}$	24 h	Zersetzung
4	$\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1:3)	1.1	1.2	$-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$	16 h	sm
5	$\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1:1)	1.1	1.2	$-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$	16 h	sm
6	$\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (3:1)	1.2	1.4	$-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$	24 h	sm
7	Bu_2BOTf	1.2	1.4	$-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$	16 h	-

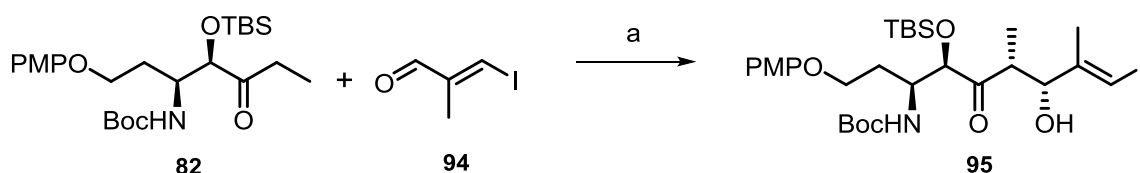
8	LDA	-	1	-78 °C → 0 °C	3 h	-
9	LDA	-	2	-78 °C → 0 °C	3 h	Zersetzung

sm = Startmaterial reisoliert; ^a Eintrag 1-7: als Base wurde DIPEA verwendet.

Als Ausgangspunkt für die Aldolreaktion von Keton **82** und Dien **27** wurden die modifizierten Reaktionsbedingungen nach den Protokollen von PATERSON und URPI verwendet. Bei Verwendung von Zinn(II)-triflat konnte lediglich das Substrat **82** reisoliert werden (Tabelle 4, Eintrag 1). Die Titan-vermittelte Aldolreaktion lieferte ebenfalls kein Aldoladdukt und führte überwiegend zur Zersetzung der Startmaterialien (Tabelle 4, Eintrag 2). Eine Verringerung der Äquivalente an Base führte vorwiegend zur Boc-Entschützung des Amins **82** (Tabelle 4, Eintrag 3). Da sich das Substrat **82** empfindlich gegenüber Titan(IV)-chlorid erwies, sollte die LEWIS-Azidität mittels $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ abgeschwächt werden (Tabelle 4, Eintrag 4-6). Bei Verwendung von $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ in einem Verhältnis von 3:1 konnte keine Aldolreaktion beobachtet werden (Tabelle 4, Eintrag 4). Auch die Erhöhung des TiCl_4 -Anteils führte nicht zur Produktbildung (Tabelle 4, Eintrag 5 und 6). Weiterhin wurden auch andere LEWIS-Säuren wie z.B. Bu_2BOTf oder anionische Aldolreaktionen mit LDA in Betracht gezogen (Tabelle 4, Eintrag 7-9), jedoch führten auch diese Reaktionsbedingungen nicht zur Produktbildung.

Da die Testreaktion mit Isobutyraldehyd (**89**) positiv verlief, könnte das Problem im mesomeriestabilisierten Dien **27** liegen, das im Vergleich zum Isobutyraldehyd (**89**) eine niedrigere Reaktivität aufweist. Um eine reaktivere Aldehydkomponente zu verwenden, wurde das nicht-konjugierte Vinylidiod **94** in der Aldolreaktion eingesetzt. Das Diensystem könnte durch eine spätere Kreuzkupplung in der Synthese eingeführt werden. Vinylidiod **94** kann in vier Stufen ausgehend von Methylmalonsäurediethylester dargestellt werden.⁸⁹

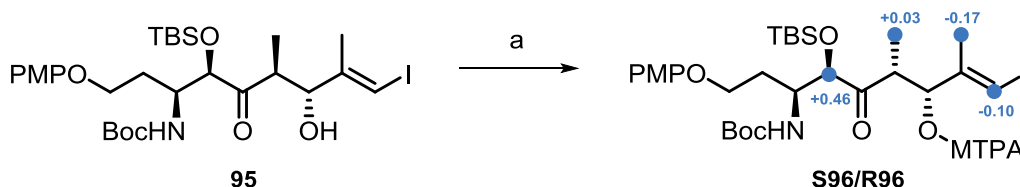
Die Aldolreaktion nach dem Protokoll von PATERSON lieferte das diastereomerenreine Aldolprodukt **95** in einer moderaten Ausbeute von 47 % (Schema 36).



Schema 36: Reaktionsbedingungen: c) $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, DIPEA, CH_2Cl_2 , -78 °C auf -35 °C, 47 %.

Durch die Darstellung der jeweiligen MOSHER-Ester⁸⁷ konnte die absolute Konfiguration von C7 bestimmt werden (Schema 37). Eine Auswertung der $\Delta\delta$ -Werte zeigte, dass das falsche Aldoladdukt gebildet wurde und somit nicht die erwartete Stereoinduktion erfolgte.

⁸⁹ D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220–7229.



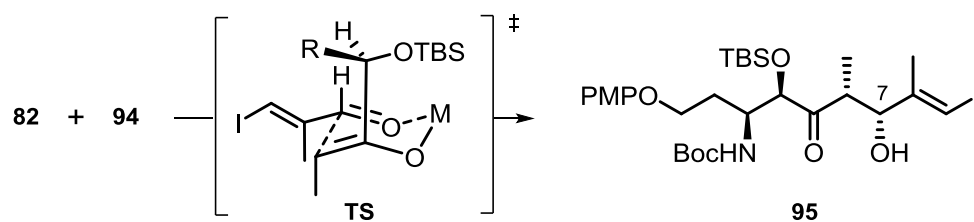
Schema 37: Reaktionsbedingungen: a) (*R*)- oder (*S*)-MOSHER-Chlorid, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂.

Tabelle 5: MOSHER-Ester-Bildung: Ausgewählte ¹H-NMR-Daten

#	<i>(R)</i> -Ester R96		<i>(S)</i> -Ester S96		$\Delta\delta^{SR} = \delta_S - \delta_R$
	¹ H-Verschiebung (δ)	Multiplizität	¹ H-Verschiebung (δ)	Multiplizität	
H ₄	3.5886	d	4.0509	m	+ 0.462
H _{6-Me}	0.8732	d	0.9029	d	+ 0.030
H _{8-Me}	1.7744	s	1.6029	s	- 0.172
H ₉	6.7302	s	6.6347	s	- 0.096

Die Bildung des Aldoladdukts **95** zeigt, dass eine Zinn(II)-vermittelte Aldolreaktion mit einem α,β -ungesättigten System grundsätzlich möglich ist. Im Gegensatz zur Testreaktion erfolgte die Stereoinduktion mit dem Vinyljodid **94** jedoch nicht zum erwarteten *all-syn* Produkt, sondern lieferte das 4,7-*anti*-Diastereomer.

Um die Stereochemie des unerwarteten Aldolproduktes **95** zu erklären, wird angenommen, dass auch hier ein (*Z*)-Enolat ausgebildet wird und die Reaktion über einen sechsgliedrigen ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustand verläuft. Betrachtet man die Stereochemie an C7 des Aldoladdukts **95**, so erfolgte der Angriff des Enolats von der *Re*-Seite des Aldehyds (**TS**). Der α -Hydroxy-Substituent des Ketons würde sich dabei am weitesten entfernt vom Vinyljodid anordnen. Dieser Übergangszustand **TS** könnte sowohl auf sterische Repulsion zwischen dem Silylether und dem relativ großen Iodsubstituenten, als auch auf Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen dem Vinyljodid und der α -Hydroxygruppe zurückzuführen sein.



Schema 38: Postulierter Übergangszustand **TS** zur substratkontrollierten Aldolreaktion von Keton **82** und Vinyljodid **94**.

Da die substratkontrollierte Aldolreaktion mit $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ als LEWIS-Säure nicht das gewünschte Stereoisomer lieferte, wurden alternative Reaktionsbedingungen in Betracht gezogen (Tabelle 6).

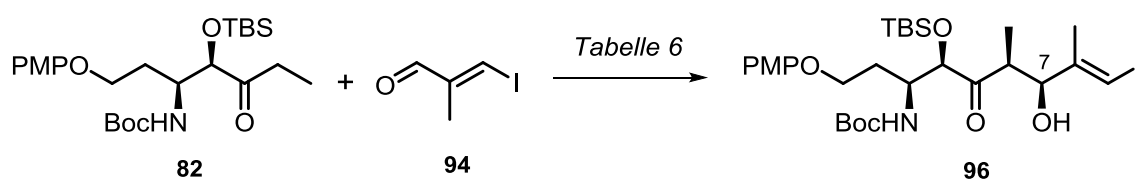


Tabelle 6: Reaktionsbedingungen für die substratkontrollierte Aldolreaktion von Keton **82** und Vinyljodid **94**.

Eintrag	LEWIS-Säure/Base ^a	Äq LA	Äq Base ^a	Temperatur	Zeit	Ergebnis
1	$\text{Sn}(\text{OTf})_2$	1.2	2.5	$-78\text{ °C} \rightarrow -35\text{ °C}$	20 h	47 % ^b
2	TiCl_4	2.0	5.0	$-78\text{ °C} \rightarrow -35\text{ °C}$	48 h	sm
3	TiCl_4	1.2	1.4	$-78\text{ °C} \rightarrow -35\text{ °C}$	24 h	Zersetzung
4	LDA	-	1.1	$-78\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	20 h	Zersetzung

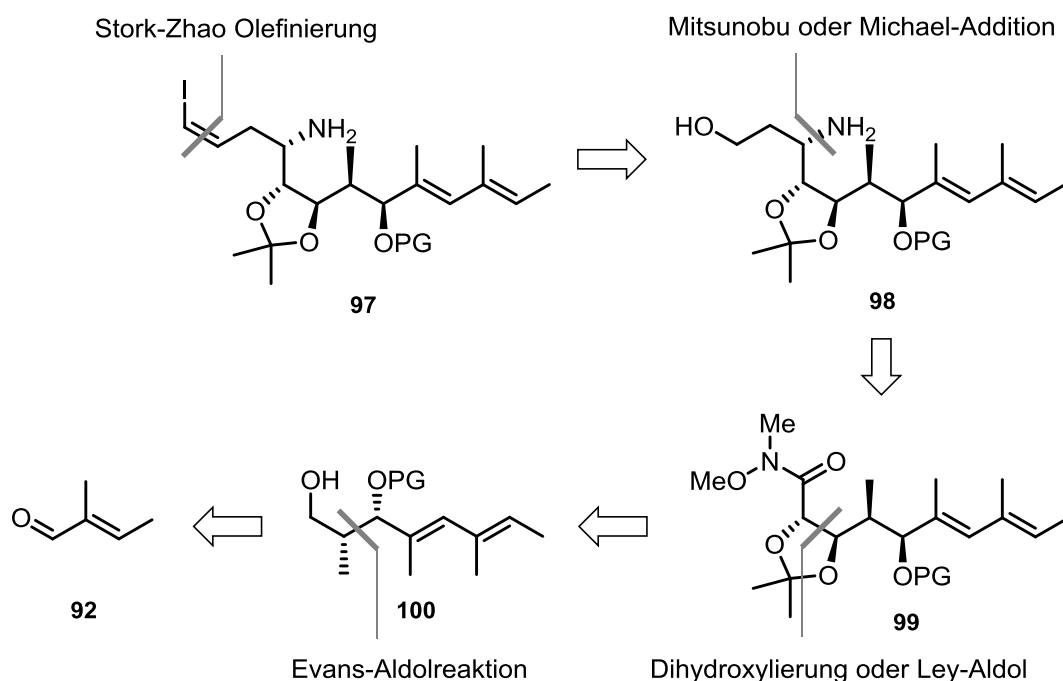
sm = Startmaterial reisoliert; ^a Eintrag 1,2 und 3: als Base wurde DIPEA verwendet; ^b falsche Stereochemie an C7

Zuerst sollten die Reaktionsbedingungen von URPÍ bzw. BOCK untersucht werden, da TiCl_4 in vorherigen Studien (Schema 34) ebenfalls eine Stereoinduktion zur *all-syn*-Konfiguration bewirkte. Es konnte jedoch weder unter chelatisierenden (Tabelle 6, Eintrag 2), noch unter nicht-koordinierenden Reaktionsbedingungen (Tabelle 6, Eintrag 3) eine Aldolreaktion zwischen Keton **82** und Vinyljodid **94** beobachtet werden. Wurde LDA zur Durchführung einer anionischen Aldolreaktion eingesetzt, so trat größtenteils Zersetzung auf (Tabelle 6, Eintrag 4).

Weitere Untersuchungen zur substratkontrollierten Aldolreaktion wurden an dieser Stelle eingestellt.

4.3.1.3 Ansatz 3: LEY-Aldolreaktion

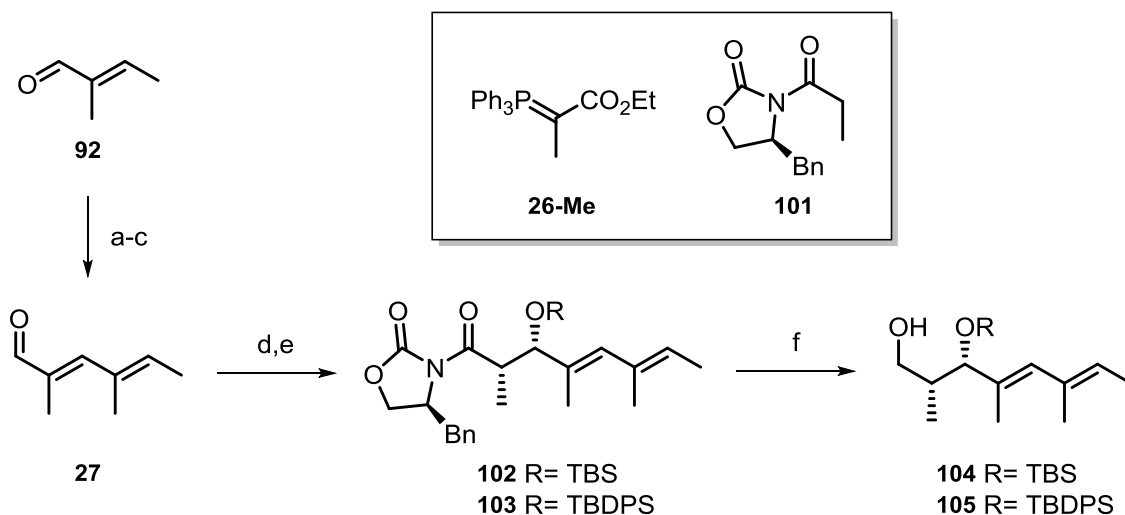
Da die Syntheseroute über eine substratkontrollierte Aldolreaktion nicht erfolgreich abgeschlossen werden konnte, wurde ein alternativer Zugang zum Ostfragment **97** ausgearbeitet (Schema 39). Das Ostfragment **97** soll durch eine STORK-ZHAO-Olefinierung aus dem um ein Kohlenstoffatom verkürzten Aldehyd dargestellt werden. Die neue Strategie beinhaltet, im Gegensatz zum vorherigen Ansatz, einen linearen Aufbau des Kohlenstoffgerüsts und die relativ späte Einführung der Stickstoff-Funktion. Der Stickstoff soll in dieser Syntheseroute durch eine S_N2 -Reaktion oder MICHAEL-Addition in das Molekül eingeführt werden. Zur Darstellung des *syn*-konfigurierten Diols von Weinrebamid **99** soll eine SHARPLESS Dihydroxylierung oder LEY-Aldolreaktion mit anschließender Acetonid-Schützung erfolgen. Alkohol **100** soll ausgehend von *trans*-2-Methyl-2-butenal (**92**) über eine WITTIG-Olefinierung und EVANS-Aldol-Reaktion dargestellt werden.



Schema 39: Retrosynthese von Ostfragment **97**.

Zuerst wurde das Dien **27** aus *trans*-2-Methyl-2-butenal (**92**) nach dem oben erwähnten Protokoll (Schema 35) dargestellt. Dien **27** reagierte in einer EVANS-Aldolreaktion zum Aldoladdukt,⁹⁰ welches anschließend geschützt wurde und den TBS-Silylether **102** in einer Ausbeute von 91 % lieferte. Die Reduktion von Amid **102** zum Alkohol **104** mit LiBH_4 erfolgte in einer Ausbeute von 82 % (Schema 40).

⁹⁰ H. Asao, Y. Nakamura, Y. Furuya, S. Kuwahara, B.J. Baker, H. Kiyota, *Helvetica Chimica Acta* **2010**, *93*, 1933-1944.



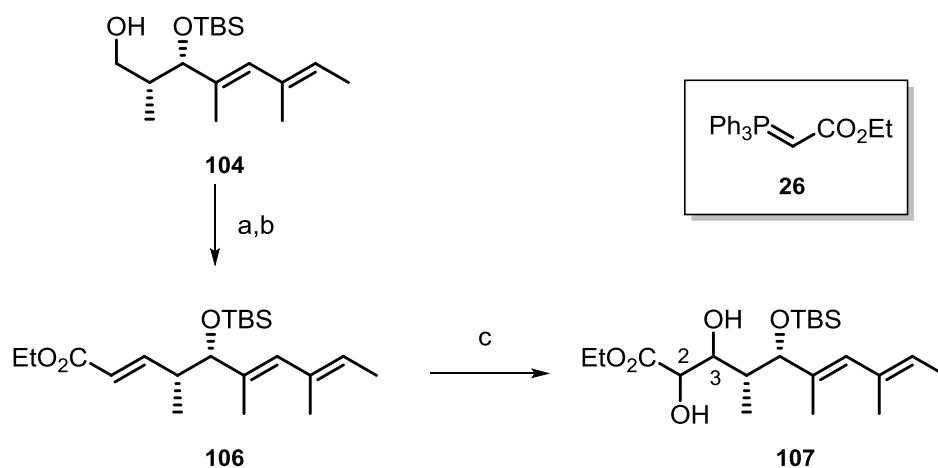
Schema 40: Reaktionsbedingungen: a) **26-Me**, CH_2Cl_2 ; b) LiAlH_4 , Et_2O , 35°C ; c) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 50 % über 3 Stufen; d) **101**, Bu_2BOTf , DIPEA, -78°C auf 0°C , e) TBSCl , DMAP, Imidazol, DMF, 91 % für **102** und 62 % für **103** über 2 Stufen (*d.r.* 20:1); f) LiBH_4 , MeOH , Et_2O , -20°C auf 0°C , 82 % für **104** und 74 % für **105**.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob eine chemisch stabilere Schutzgruppe als die TBS-Gruppe für die Synthese des Ostfragments **97** besser geeignet wäre. Hierfür bietet sich die sterisch anspruchsvollere TBDS-Schutzgruppe an, welche ca. 250 x stabiler gegenüber sauren Medien ist als TBS-Silylether.⁹¹ Alkohol **105** wurde analog zur oben beschriebenen Synthesesequenz aus Aldehyd **27** dargestellt (Schema 40).

Ein schneller Zugang zum Ostfragment **97** wäre durch eine asymmetrische Dihydroxylierung nach SHARPLESS möglich. Dazu wurde der frisch aus Alkohol **102** hergestellte Aldehyd in einer WITTIG-Reaktion umgesetzt und das Olefin **106** erhalten (Schema 41). Der α,β -ungesättigte Ester **106** wurde mit AD-mix β ⁹² versetzt und lieferte in einer niedrigen Ausbeute von 11 % das Diol **107**. Die geringe Ausbeute der Dihydroxylierung resultiert mitunter aus einer Nebenreaktion, in der das vorliegende Dien-System ebenfalls mit dem AD-mix β reagiert.

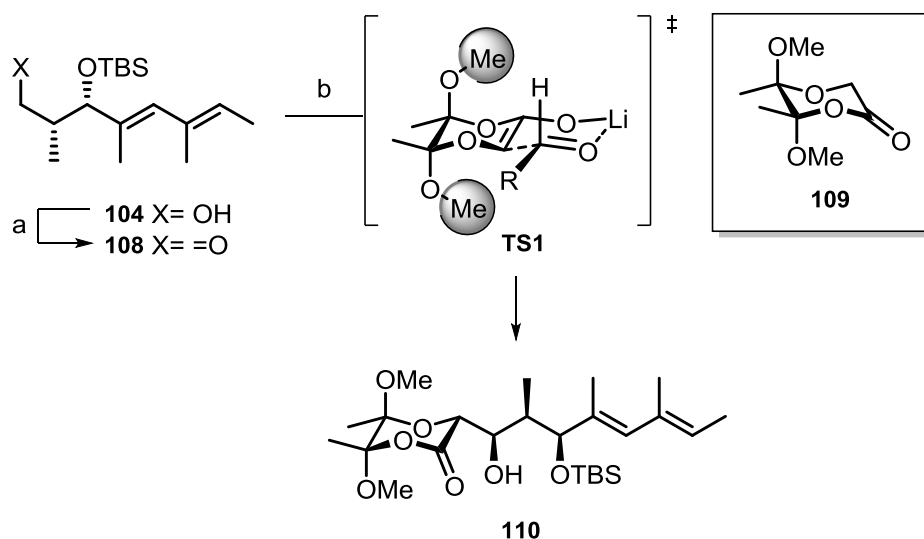
⁹¹ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, 3. Auflage; John Wiley & Sons: New York, **1991**.

⁹² K.B. Sharpless, W. Amberg, Y.L. Bennani, G.A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771.



Schema 41: Reaktionsbedingungen: a) DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C auf -40°C ; b) **26**, CH_2Cl_2 , 40°C , 77 % über 2 Stufen; c) AD-Mix β , $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), MSA, 11 %, *d.r.* wurde nicht bestimmt.

Eine weitere Möglichkeit, die geminalen Hydroxylfunktionen an C2 und C3 einzuführen, stellt die diastereoselektive Aldolreaktion nach LEY dar.⁹³ Die Stereozentren werden dabei durch ein chirales Reagenz, Butan-2,3-diacetal (BDA), eingeführt, welches gleichzeitig als (C2)-Verlängerungseinheit dient. Für eine Testreaktion wurde das (*S,S*)-Auxiliar⁹⁴ **109** verwendet (Schema 42). Zunächst wurde der Alkohol **104** in einer SWERN-Reaktion zum Aldehyd **108** oxidiert. Unter den von LEY publizierten Reaktionsbedingungen wurde der frisch hergestellte Aldehyd **108** mit dem (*S,S*)-Auxiliar **109** umgesetzt und es konnte der Alkohol **110** in einer Ausbeute von 87 % über zwei Stufen als einziges Diastereomer isoliert werden.



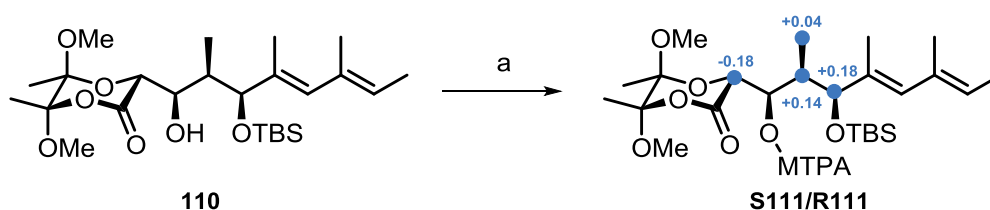
Schema 42: Reaktionsbedingungen: a) DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C auf -40°C ; b) **109**, LiHMDS, THF, -78°C , 10 min., 87 % über 2 Stufen.

⁹³ a) D.J. Dixon, S.V. Ley, A. Polara, T.D. Sheppard, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3749-3752; b) E. Diez, D. J. Dixon, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2990-2993; E. Diez, D. J. Dixon, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2906-2909; c) P. Michel, S. V. Ley, *Synthesis* **2003**, 1598-1602.

⁹⁴ Das Diacetal **109** wurde von Dr. Thomas Schmidt bereitgestellt.

LEY postuliert einen sechsgliedrigen Chelat-Übergangszustand **TS1** für die reagenzgesteuerte Aldolreaktion mit BDA (Schema 42). Hierbei addiert die *Si*-Seite des Lithium-Enolats an den Aldehyd, sodass die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen den Methoxygruppen und dem Aldehyd minimiert wird. Das Sauerstoffatom des Aldehyds wird von dem Lithium-Ion des Enolats chelatisiert, wobei ein sesselförmiger Übergangszustand ausgebildet wird, bei dem der größte Substituent R des Aldehyds die äquatoriale Position einnimmt.

Zur Bestimmung der absoluten Stereochemie an C3 wurde die MOSHER-Ester-Methode⁸⁷ angewandt (Schema 43). Aus den $\Delta\delta$ -Werten ist ersichtlich, dass es sich um das 2,3-*anti*-Diastereomer **110** handelt und die erwartete, gewünschte Stereinduktion erfolgte.



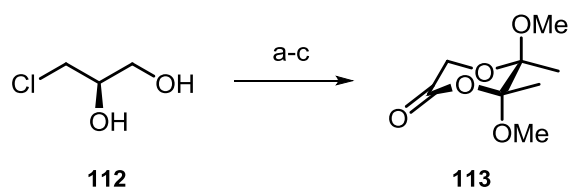
Schema 43: Reaktionsbedingungen: a) (*R*)-oder (*S*)-MOSHER-Chlorid, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂.

Tabelle 7: MOSHER-Ester-Bildung: Ausgewählte ¹H-NMR-Daten

	<i>(R)</i> -Ester R111		<i>(S)</i> -Ester S111		
#	¹ H-Verschiebung (δ)	Multiplizität	¹ H- Verschiebung (δ)	Multiplizität	$\Delta\delta^{\text{SR}} = \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}}$
H ₂	4.4515	d	4.2682	d	- 0.1833
H ₄	2.1633	dq	2.3026	ddq	+ 0.1393
H _{4-Me}	1.0958	d	1.1322	d	+ 0.0364
H ₅	3.4500	d	3.6318	d	+ 0.1818

Die Testreaktion mit dem Diacetal **109** erfolgte in sehr guter Ausbeute sowie Diastereoselektivität und stellt das Potential zum Aufbau von 1,2-Diolen an synthetisch anspruchsvolleren Bausteinen unter Beweis. Das Stereozentrum an C2 geht aus dem LEY-Auxiliar hervor und soll später eine (*R*)-Konfiguration besitzen. Das dafür benötigte enantiomere (*R,R*)-Auxiliar **113** wurde daraufhin über drei Stufen aus (*R*)-3-Chlorpropan-1,2-diol (**112**) hergestellt (Schema 44).⁹⁵

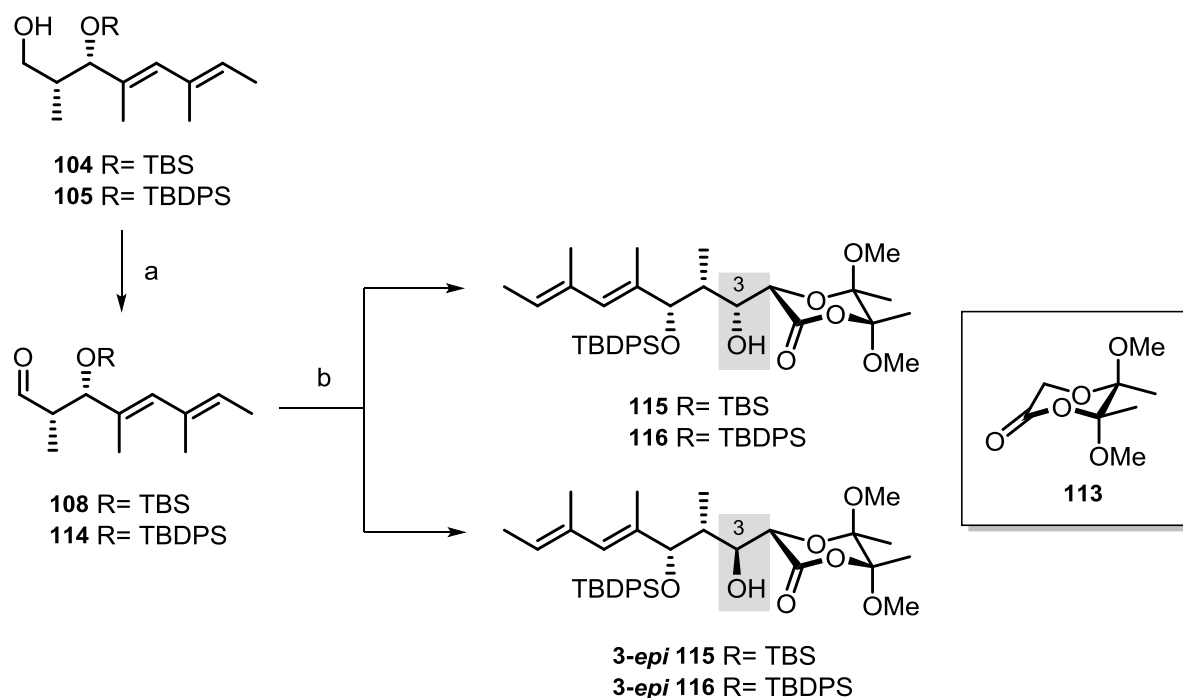
⁹⁵ S. V. Ley, E. Diez, D. J. Dixon, R. T. Guy, P. Michel, G. L. Natrass, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3608-3617.



Schema 44: Darstellung des (*R,R*)-Auxiliars **113** nach LEY⁹³; Reaktionsbedingungen: a) 2,3-Butandion, Trimethylorthoformiat, CSA, MeOH, Rückfluss; b) KOtBu, THF, Rückfluss; c) Ozonolyse, CH₂Cl₂/Aceton (4:1), 37 % über 3 Stufen.

Die Konfiguration des Diacetals **113** resultiert aus dem thermodynamischen anomeren Effekt, bei dem die beiden Methoxygruppen jeweils die axialen Positionen einnehmen.

Das (*R,R*)-Auxiliar **113** wurde analog zur oben beschriebenen Aldolreaktion mit dem Aldehyd **108** umgesetzt und es konnten die Aldoladdukte **115** und **3-*epi*-115** in einer sehr guten Gesamtausbeute von 82 % und einer Diastereoselektivität von 1:1.6 über zwei Stufen isoliert werden (Schema 45).

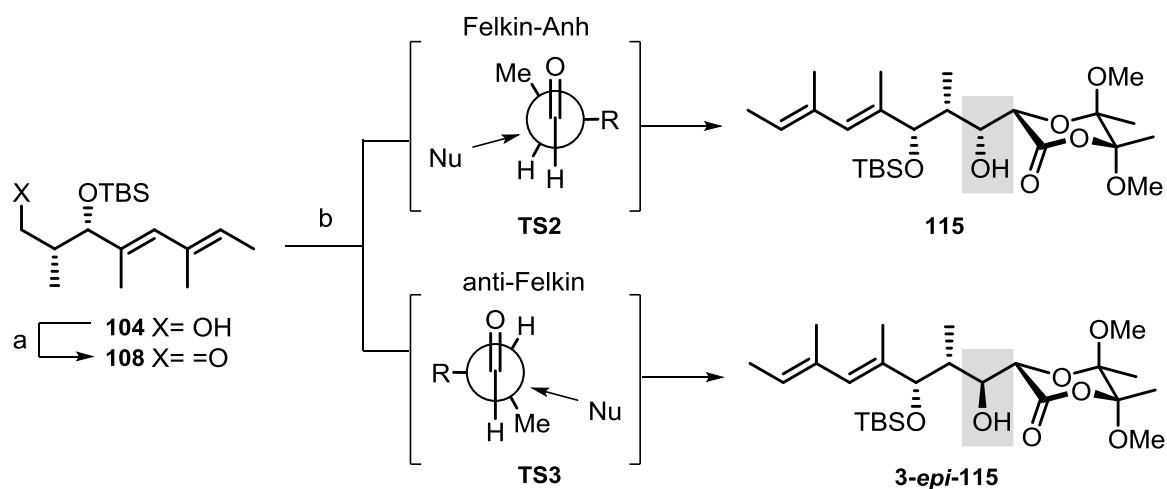


Schema 45: Reaktionsbedingungen: a) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C auf -40 °C; b) **113**, LiHMDS, THF, -78 °C, 10 min., 94 % über 2 Stufen für **115** und **3-*epi*-115** (*d.r.* 1:1.6); 81 % über 2 Stufen für **116** und **3-*epi*-116** (*d.r.* 1:1).

In Studien von LEY konnte gezeigt werden, dass die absolute Konfiguration des eingesetzten Aldehyds ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Aldolreaktion spielen kann.⁹³ Wird ein Aldehyd eingesetzt, der in α -Position ein Chiralitätszentrum aufweist, kann neben der erwarteten 2,3-*anti*-Diastereoselektivität auch die Bildung des 2,3-*syn*-Diastereomers beobachtet werden.

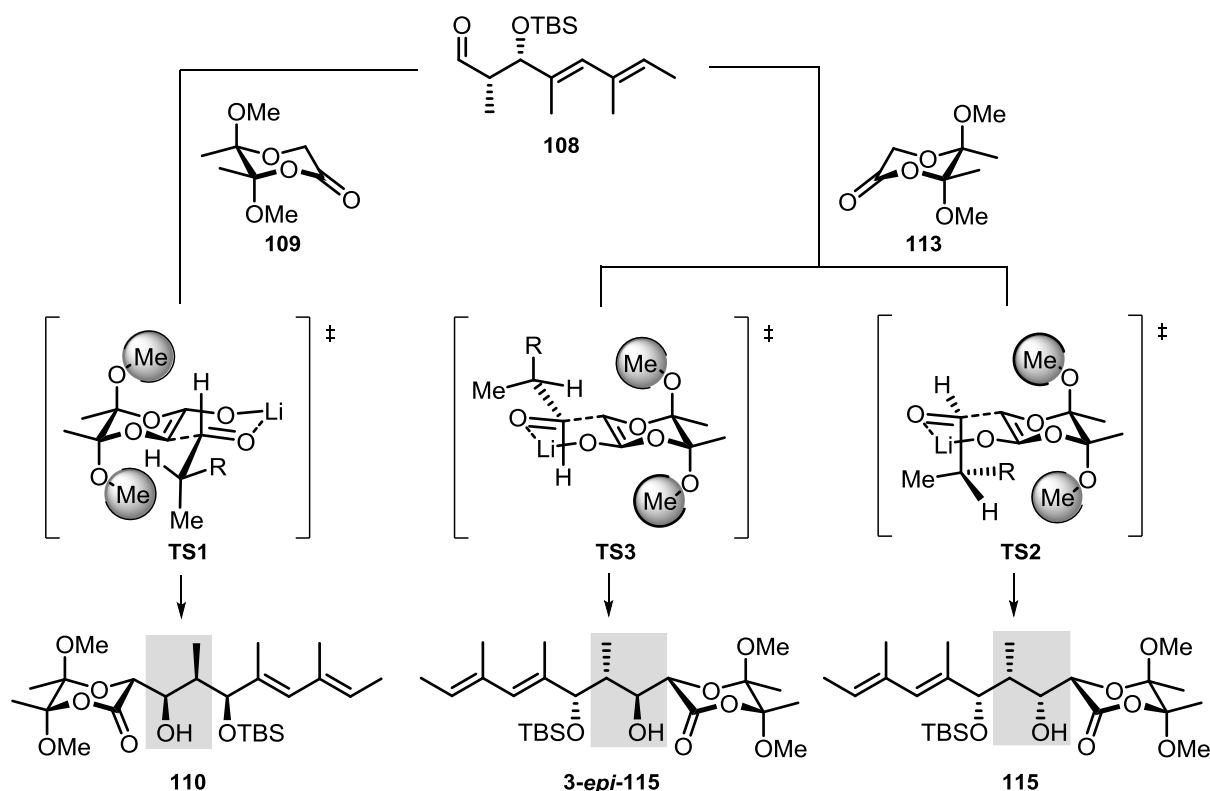
In diesem Fall wirkt gemäß des FELKIN-ANH-Modells die Substratkontrolle des Aldehyds der Stereinduktion des Diacetals entgegen und der Angriff des Enolats erfolgt von der sterisch weniger gehinderten Seite des Aldehyds (Schema 46, Schema 47). Diese konkurrierende Stereokontrolle

bezeichnet den beobachteten „mismatched“-Fall und führt hier zu einem Diastereomerenmisch mit einem Verhältnis von 1:1.5.



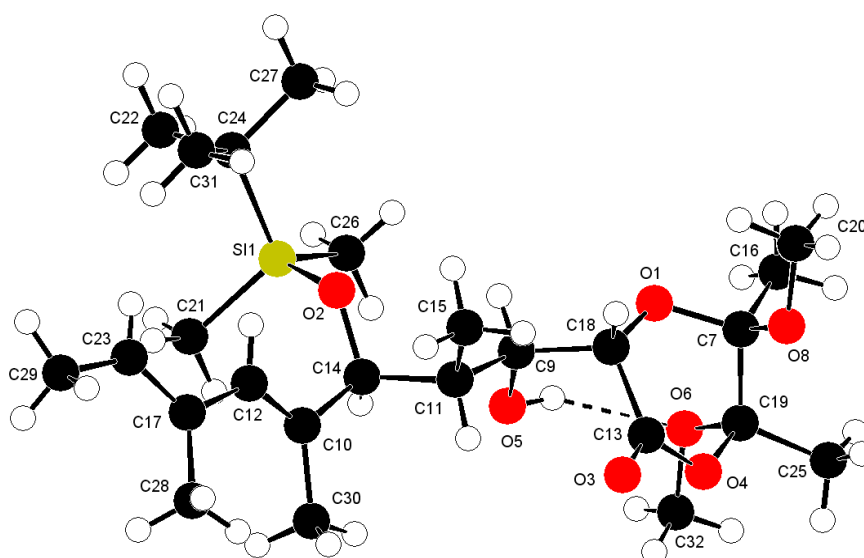
Schema 46: Postulierte Übergangszustände **TS2** und **TS3** für die LEY-Aldolreaktion.

Bei Verwendung des (*S,S*)-Auxiliars **109** und Aldehyd **108** wird in Übereinstimmung mit dem postulierten Übergangszustand **TS1** und dem FELKIN-ANH-Modell ausschließlich die Bildung des Produktes **110** beobachtet (Schema 47). Im „mismatched“-Fall wird der Aldehyd **108** ebenfalls durch das Lithiumion des Enolats chelatisiert und eine Sesselkonformation wird eingenommen. Hier richtet sich jedoch der sperrige Substituent des Aldehyds **108** nicht nur bevorzugt in äquatorialer Position aus (**TS3**) sondern kann ebenfalls in axialer Position stehen (**TS2**). Dies ermöglicht dem Enolat einen günstigeren nukleophilen Angriff auf die Carbonylgruppe mit einer geringeren sterischen Abstoßung zwischen den Methoxysubstituenten am Lithium-Enolat und dem sterisch anspruchsvollen Substituenten R des Aldehyds.



Schema 47: Postulierte Übergangszustände der LEY-Aldolreaktion für α -chirale Aldehyde.

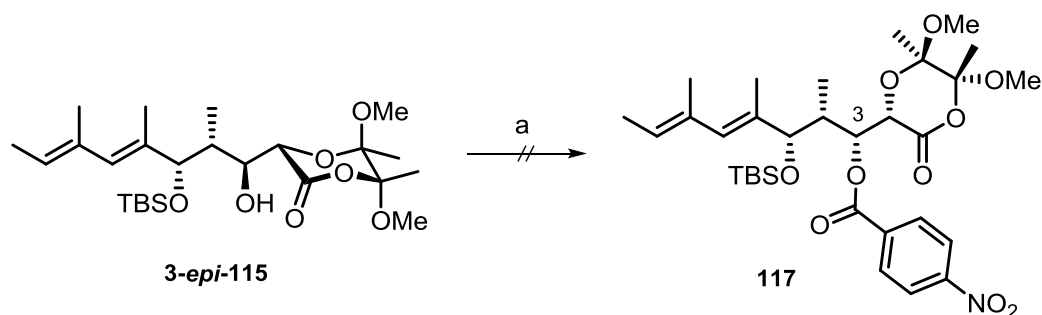
Durch eine Kristallstrukturanalyse konnte die absolute Konfiguration von Verbindung **3-*epi*-115** eindeutig bestimmt werden (Schema 48). Die gestrichelte Linie kennzeichnet eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem freien Alkohol und einer Methoxygruppe des LEY-Auxiliars.



Schema 48: Kristallstruktur von Diastereomer **3-*epi*-115**.

Die freie Hydroxygruppe des erhaltenen Diastereomers **3-*epi*-115** sollte durch eine MITSUNOBU-Reaktion an C3 in das benötigte Produkt **115** überführt werden. Leider konnte unter den

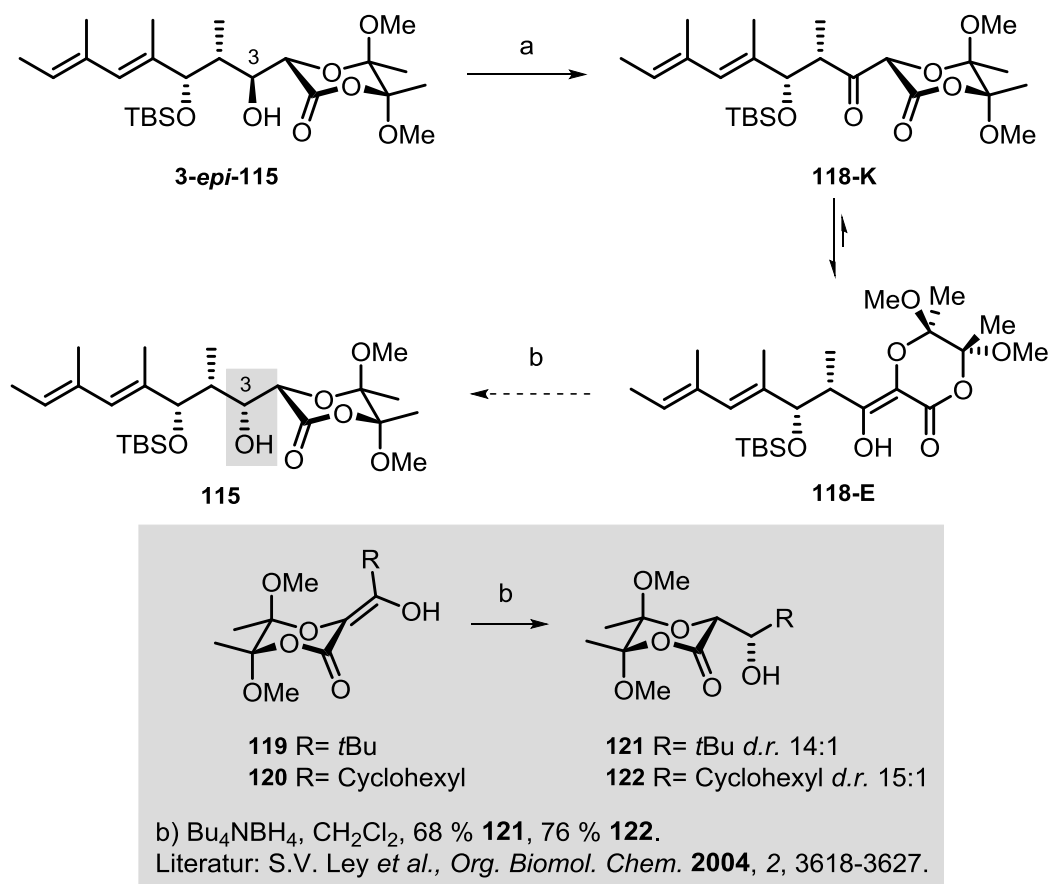
literaturbekannten Reaktionsbedingungen keine Produktbildung beobachtet werden. Eine Ursache für die fehlende Reaktivität liegt vermutlich in der sterischen Abschirmung der Hydroxylfunktion.



Schema 49: Reaktionsbedingungen: a) PPh_3 , DEAD, 4-Nitrobenzoesäure, THF, 0 °C auf RT bzw. 60 °C.

Das Diastereomer **3-epi-115** sollte daraufhin durch eine Oxidations-Reduktions-Sequenz in das gewünschte *all-syn*-konfigurierte Produkt **115** überführt werden. Dazu wurde der freie Alkohol an C3 zum Keton oxidiert (Schema 50). Keton **118-K** liegt aufgrund von Keto-Enol-Tautomerisierung bevorzugt in der Enolform **118-E** vor. LEY untersuchte während seiner Studien ebenfalls die Reduktion⁹⁶ ähnlicher β -Keto-Systeme und konnte die Verbindungen **121** und **122** mit Bu_4NBH_4 erfolgreich in die korrespondierenden 2,3-*syn*-konfigurierten Alkohole überführen. Die substratkontrollierte Reduktion erfolgte in sehr guten Diastereoselektivitäten, sodass die gewünschte Stereochemie an C3 bevorzugt erhalten werden sollte. Die Reaktionsbedingungen wurden auf das Substrat **118-E** angewandt, jedoch konnte keine Produktbildung beobachtet werden (Schema 50).

⁹⁶ S.V. Ley, D.J. Dixon, R.T. Guy, M.A. Palomero, A. Polara, F. Rodríguez, T.D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3618-3627;



Schema 50: Reaktionsbedingungen: a) Dess Martin Reagenz, CH₂Cl₂, 77 %; b) Bu₄NBH₄, CH₂Cl₂.

Daraufhin wurden weitere Reduktionsmethoden zur Darstellung des *syn*-konfigurierten Diastereomers **115** untersucht (Tabelle 8).

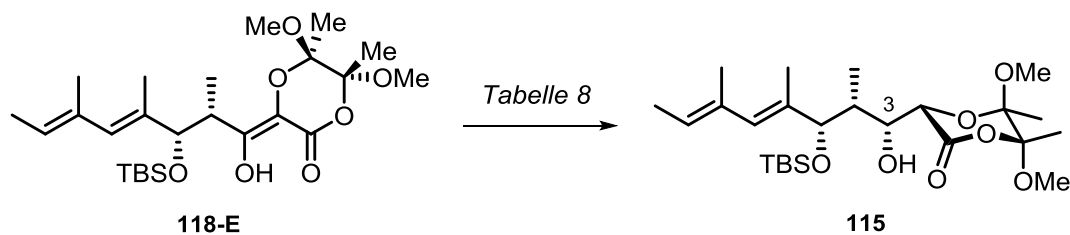
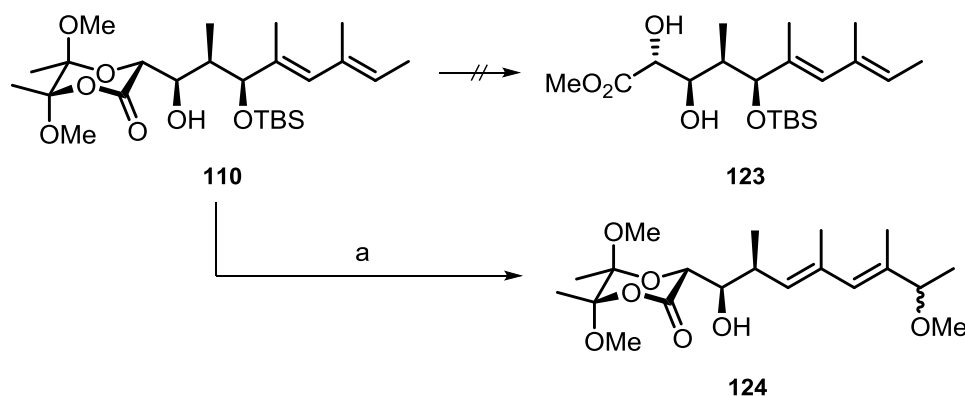


Tabelle 8: Studien zur substratkontrollierten Reduktion von Enol **118-E**.

Eintrag	Reduktionsmittel	LM	Temperatur	Ergebnis
1	Bu ₄ NBH ₄	CH ₂ Cl ₂	0 °C auf RT	sm
2	NaBH ₄	THF/MeOH (1:1)	RT	Zersetzung
3	NaBH ₄ , CeCl ₃ ·7H ₂ O	MeOH	-78 °C auf RT	keine Reaktion bei -78 °C, Zersetzung bei RT
4	LiEt ₃ BH	THF	-78 °C	sm
5	LiEt ₃ BH, CeCl ₃	THF	-78 °C	sm
6	LiEt ₃ BH	THF	-78 °C auf -40 °C	sm + Zersetzung

Es wurde NaBH_4 als Reduktionsmittel untersucht, welches jedoch zu einer langsamen Zersetzung des Substrats führte (Tabelle 8, Eintrag 2). Zur Aktivierung der Keto-Funktion sollte CeCl_3 als Additiv verwendet werden. Bei niedriger Temperatur fand unter LUCHE-Bedingungen keine Reaktion statt; wurde das Reaktionsgemisch erwärmt, konnte Zersetzung beobachtet werden (Tabelle 8, Eintrag 3). Da es sich bei Verbindung **118** um einen β -Keto-Ester handelt, könnte die Elektrophilie des Ketons durch Keto-Enol-Tautomerie herabgesetzt sein. KRISHNA^{97,98} beschrieb in seinen Arbeiten die Reduktion von konjugierten Ketonen und β -Keto-Estern mit Hilfe von LiEt_3BH . Studien von MARCANTONI⁹⁹ zufolge, kann die Reaktivität von LiEt_3BH durch Zusatz von wasserfreiem CeCl_3 erhöht werden. Unter den entsprechenden Reaktionsbedingungen konnte jedoch lediglich das Startmaterial reisoliert werden (Tabelle 8, Eintrag 4 und 5). Die Erhöhung der Temperatur führte ebenfalls nicht zum Erfolg (Tabelle 8, Eintrag 6). An dieser Stelle wurden weitere Untersuchungen eingestellt und parallel mit dem entstandenen Diastereomer **3-epi-115** weitergearbeitet.

Die Abspaltung des LEY-Acetals sollte durch protische Methanolyse erfolgen, um den Methylester **123** freizusetzen. Unter BRØNSTED-sauren Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt **123** nicht isoliert werden, jedoch wurde die Bildung eines Nebenprodukts **124** beobachtet. Dabei addiert Methanol (Lösungsmittel) unter Abspaltung des Silylethers an das Dien-System und bildet das Diastereomergemisch **124**. Als Intermediat wird die Ausbildung eines Carbokation angenommen (siehe Kapitel 4.2.1.2 und 4.2.2.2). In sauren Reaktionsmedien wurde schon in vorherigen Experimenten eine Aktivierung der Dien-Einheit beobachtet.



Schema 51: Reaktionsbedingungen: a) CSA, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), 0 °C auf RT, 71 %.

Eine weitere Möglichkeit, das Glykolat zu öffnen, wurde im Jahr 2004 von LEY⁹³ publiziert. Dabei wird die Esterfunktion unter basischen Reaktionsbedingungen in ein Amid überführt und das Auxiliar geöffnet. Die Amidierung verlief zwar erfolgreich, jedoch war es nicht möglich das Acetal anschließend vollständig abzuspalten.

⁹⁷ P.R. Krishna, N. Narsingam, P.V. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4627-4630.

⁹⁸ P.R. Krishna, N. Narsingam, V. Kannan, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4773-4775.

⁹⁹ E. Marcantoni, S.Alessandrini, M. Malavolta, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1986-1992.

Daraufhin wurde untersucht, ob eine Amidierung an C1 und anschließende vollständige Abspaltung des Diacetals unter LEWIS-sauren Bedingungen möglich ist.

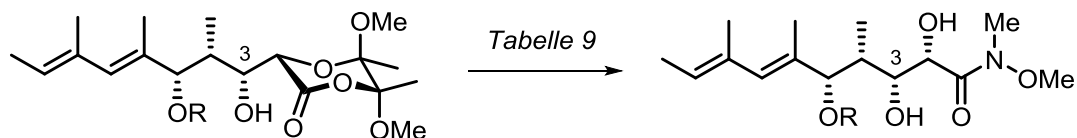


Tabelle 9: Studien zur Amidierung des LEY-Diacetals

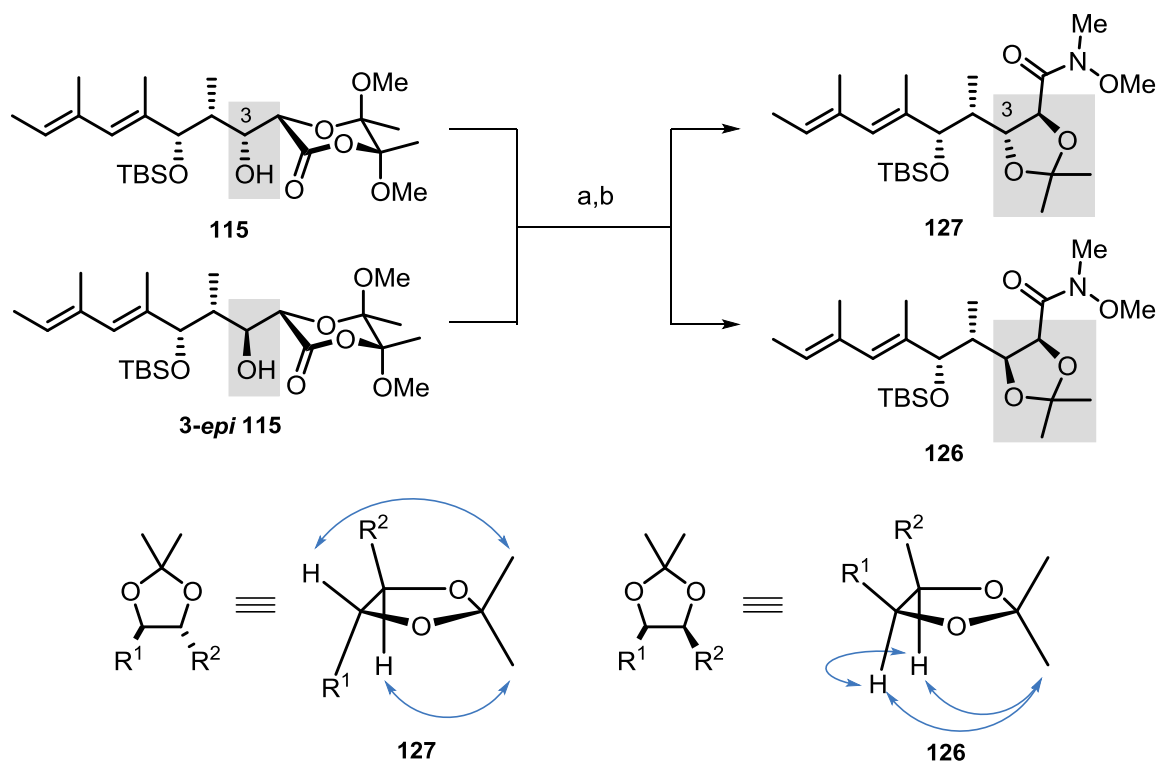
Eintrag	3,4-Konfiguration	R	LA in LM ^a	Aufarbeitung	Ausbeute
1	<i>syn</i>	TBDPS	AlMe ₃ in Heptan	0.5 M HCl bei 0 °C	55 %
2	<i>anti</i>	TBDPS	AlMe ₃ in Heptan	0.5 M HCl bei 0 °C	32 %
3	<i>anti</i>	TBS	AlMe ₃ in Toluol	0.5 M HCl bei 0 °C	38 %
4	<i>syn</i>	TBS	AlMe ₃ in Heptan	<i>K,Na</i> -Tartrat bei 0 °C	59 %
5	<i>anti</i>	TBS	AlMe ₃ in Heptan	<i>K,Na</i> -Tartrat bei 0 °C	50 %
6	<i>syn</i>	TBDPS	AlMe ₃ in Toluol	<i>K,Na</i> -Tartrat bei -78 °C	26 % (39 % brsm)
7	<i>syn</i>	TBDPS	AlMe ₃ in Toluol	pH 7 Puffer bei 0 °C	24 %

^a Die Reaktion wurde in CH₂Cl₂ durchgeführt; das in der Tabelle angeführte Lösungsmittel bezieht sich auf das vom Hersteller verwendete Lösungsmittel zur Aufbewahrung von AlMe₃.

Unter Standardbedingungen konnte das korrespondierende Weinrebamid von **116** in einer Ausbeute von 55 % erhalten werden (Tabelle 9, Eintrag 1). Da die Amidierung erfolgreich war und das Acetal vollständig abgespalten werden konnte, wurden die Reaktionsbedingungen auf das Diastereomer **3-epi-116**, sowie den TBS-Silylether **3-epi-115** angewandt (Tabelle 9, Eintrag 2 und 3). In beiden Fällen konnte das Weinrebamid in einer etwas geringeren Ausbeute erhalten werden. Die Überführung des Glykolats in das korrespondierende Amid zeigte, dass der Einsatz der labileren TBS-Schutzgruppe ebenfalls möglich war und den Vorteil einer leichteren Abspaltung des Silylethers in der späteren Syntheseroute mit sich bringen würde. Die Aufarbeitung verlief unter leicht sauren Bedingungen stark exotherm. Weiterhin wurde *K,Na*-Tartrat als Chelatbildner zur Entfernung des Aluminiumalkyls in Betracht gezogen, um eine Säure-Base-Reaktion bei der Aufarbeitung zu vermeiden. Die Ausbeute konnte aufgrund der milderen Aufarbeitung auf 50-60 % gesteigert werden (Tabelle 9, Eintrag 4 und 5). Das Lösungsmittelsystem scheint ebenfalls einen Einfluss auf die Reaktion zu haben. Unter Verwendung von AlMe₃ in Toluol erniedrigte sich die Ausbeute um jeweils 20-30 % (Tabelle 9, Eintrag 3, 6 und 7).

Da die Spaltung des Auxiliars ebenfalls mit der TBS-Schutzgruppe möglich war, wurde die Synthese mit dem labileren Silylether weitergeführt.

Das Diacetal **115** wurde in einer Ausbeute von 59 % in das *trans*-Acetonid **127** überführt (Schema 52). Die absolute Konfiguration der Hydroxylgruppe an C3 von **115** und **3-*epi*-115** konnte an dieser Stelle der Synthese über NOESY-Spektren bestätigt werden. Acetonid **127** entspricht dem in der Retrosynthese dargestellten Fragment **99** (Schema 39).

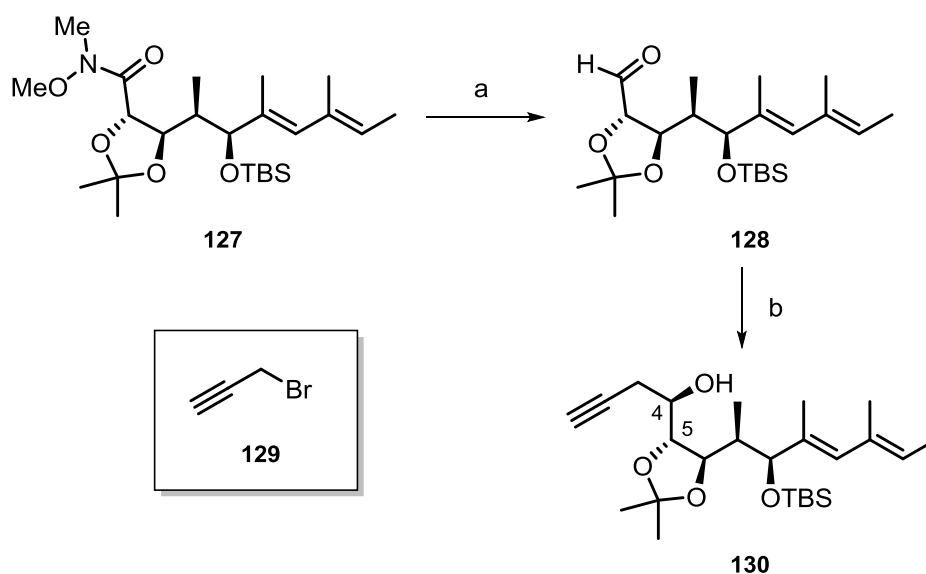


Schema 52: Reaktionsbedingungen: a) $\text{NH}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$, AlMe_3 , CH_2Cl_2 ; b) 2,2-Dimethoxypropan, CSA, 59 % für **127** und 50 % für **126** über 2 Stufen.

Zur Vervollständigung des Kohlenstoffgerüsts des Ostfragments **97** wurde das Weinrebamid **127** erst mit DIBAL-H zum Aldehyd **128** reduziert und anschließend in einer BARBIER-Reaktion mit Propargylbromid (**129**) in den Alkohol **130** überführt. Basierend auf den Studien von LIU¹⁰⁰ und WU¹⁰¹ wurde eine bevorzugte 4,5-*anti*-Konfiguration des Alkins angenommen.

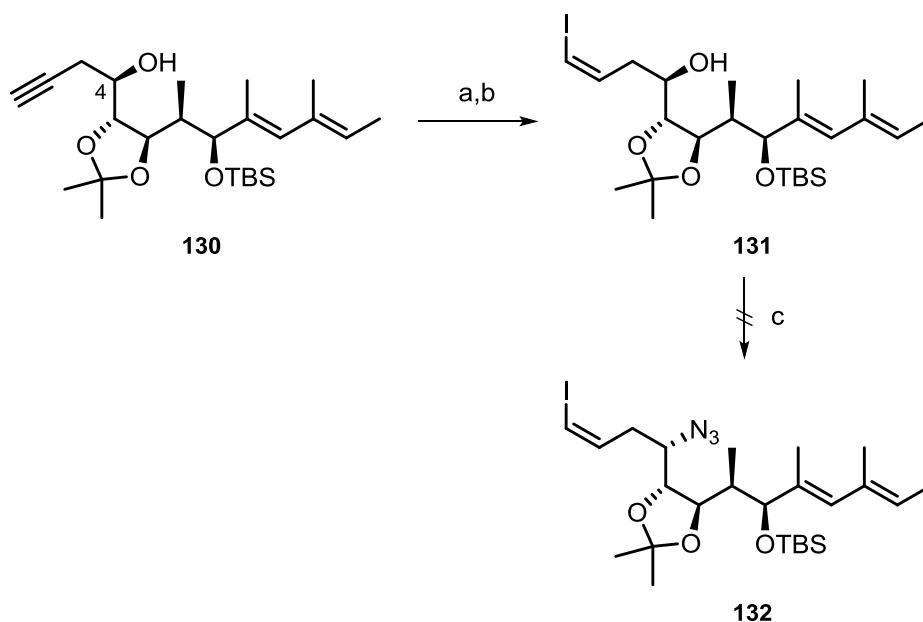
¹⁰⁰ H.-L. Huang, H. Huang, R.-S. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7983-7985.

¹⁰¹ W.-L. Wu, Z.-J. Yao, Y.-L. Li, J.-C. Li, Y. Xia, Y.-L. Wu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3257-3259.



Schema 25: Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H, THF, -78 °C; b) **129**, Zn, DMF/Et₂O (1:1), 58 % über 2 Stufen, *d.r.* 2:1.

DANISHEFSKY¹⁰² verwendete in der Totalsynthese von 15(*R*)- und 15(*S*)-Aza-dEpoB eine MITSUNOBU-Reaktion, um in homoallylischer Position zu einem Vinylidiod ein Azid zu implementieren. Zur Darstellung des (*Z*)-Vinylidiods **131** wurde das Alkin mit NIS und AgNO₃ zum entsprechenden Iodid umgesetzt und mit Hilfe von NBS-H reduziert. Anschließend sollte das Vinylidiod **131** nach dem Protokoll von DANISHEFSKY mit DPPA und DBU ins Azid überführt werden. Unter den literaturbekannten Reaktionsbedingungen konnte jedoch keine Produktbildung beobachtet werden.

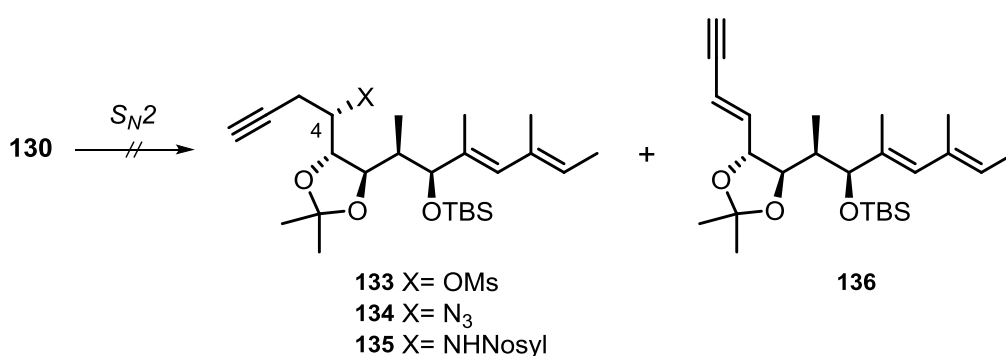


Schema 53: Reaktionsbedingungen: a) AgNO₃, NIS, Aceton; b) NBS-H, Et₃N, THF/*i*PrOH (1:1), 44 % über 2 Stufen; c) DBU, DPPA, Toluol.

¹⁰² S.J. Stachel, M.D. Chappell, C.B. Lee, S.J. Danishefsky, T.-C. Chou, L. He, S.B. Horwitz, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1637-1639.

Da sich das Vinylidiodid als empfindliche funktionelle Gruppe innerhalb des Moleküls herausgestellt hat, sollte für weitere Untersuchungen zur Installation der Stickstoff-Funktion das Alkin **130** verwendet werden. Die Darstellung des Vinylidiodids sollte kurz vor der Kreuzkupplung erfolgen.

Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen zur Einführung des Stickstoffs untersucht. Zunächst wurde eine S_N2 -Reaktion in Betracht gezogen, bei der die Hydroxylfunktion an C4 erst in eine bessere Abgangsgruppe überführt werden sollte, um anschließend mit einem *N*-Nukleophil unter Inversion des Stereozentrums zum Azid **134** zu reagieren. Das Mesylat **133** konnte zwar erhalten werden, jedoch erfolgte in der folgenden Reaktion mit NaN_3 keine Produktbildung. Wurde TBAI als Additiv hinzugefügt, so konnte eine Eliminierungsreaktion beobachtet werden, welche zur Bildung des konjugierten Produkts **136** führte (Schema 54).



Schema 54: Studien zur S_N2 -Reaktion/MITSUNOBU-Reaktion an Alkin **130**.

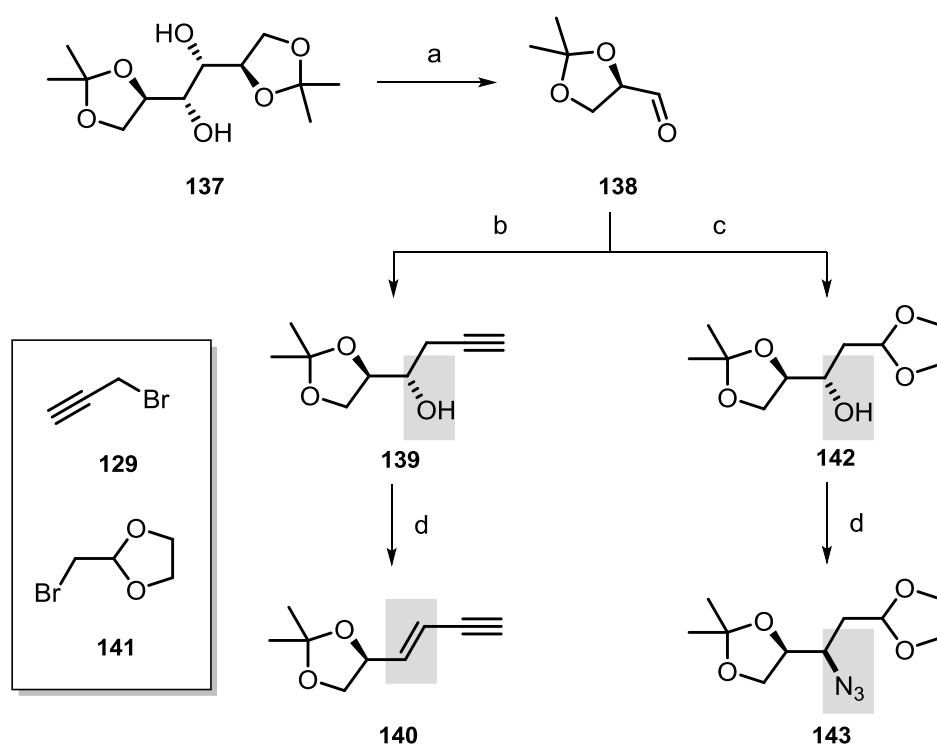
Die Überführung des Alkohols **130** in das Triflat und anschließende Umsetzung mit NaN_3 führten ebenfalls nur zur vorher beobachteten E_2 -Eliminierung. Da eine teilweise Zersetzung des Triflats schon bei dessen Aufarbeitung beobachtet werden konnte, wurde Bu_4NN_3 als Stickstoffquelle eingesetzt, welches aufgrund seiner besseren Löslichkeit direkt zum *in situ* erzeugten Triflat gegeben wurde. Es konnte zwar eine geringe Menge des Azids **134** (< 5 %) isoliert werden, jedoch wurde das Enin **136** als Hauptprodukt mit einer Ausbeute von 65 % erhalten. Das Tosylat konnte nicht aus Verbindung **130** dargestellt werden, was auf eine zu geringe Reaktivität des Tosylchlorids zurückgeführt werden kann. Des Weiteren wurde untersucht, ob eine MITSUNOBU-Reaktion an Alkohol **130** möglich war. Unter Standardbedingungen mit DPPA (BOSE-MITSUNOBU-Reaktion)^{103,104} trat eine Eliminierung des sekundären Alkohols auf, bei der das Eliminierungsprodukt **136** gebildet wurde. Da die Reaktion unter leicht basischen Reaktionsbedingungen verläuft, könnte eine E_2 -Eliminierung begünstigt sein. Zur Unterdrückung der Nebenreaktion wurde DEAD durch DIAD ausgetauscht und PMe_3 als schlankeres Phosphan verwendet. Die Eliminierung konnte zwar weitestgehend unterbunden werden, dennoch kam es zu keiner erfolgreichen Substitution des Alkohols.

¹⁰³ B. Lal, B. Pramanik, M.S. Manhas, A.K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1977-1980.

¹⁰⁴ S.Bräse, K. Banert, *Organic Azides: Syntheses and Applications*, Wiley, Weinheim, **2011**.

FUKUYAMA^{105,106} berichtete in seinen Studien zur MITSUNOBU-Reaktion von einer reaktiveren Variante, welche sich für sterisch anspruchsvollere Substrate eignet. Es konnte jedoch unter den modifizierten Reaktionsbedingungen und dem Einsatz des reaktiveren 4-Nitrobenzolsulfonamids als Stickstoff-Nukleophil keine Reaktion beobachtet werden.

Da in einigen Fällen eine Eliminierung des Alkohols beobachtet wurde, sollte in einer Modellreaktion untersucht werden, ob das vorliegende Alkin Einfluss auf die Reaktion ausübt. Testsubstrat **139** konnte über eine Glykospaltung mit anschließender BARBIER-Reaktion aus 1,2:5,6-Di-*l*-isopropyliden-D-mannitol (**137**) dargestellt werden. Eine GRIGNARD-Reaktion an Aldehyd **138** lieferte das Dioxalan **142** in guter Ausbeute von 79 % über zwei Stufen. Anschließend erfolgte die MITSUNOBU-Reaktion unter Standard-Bedingungen.



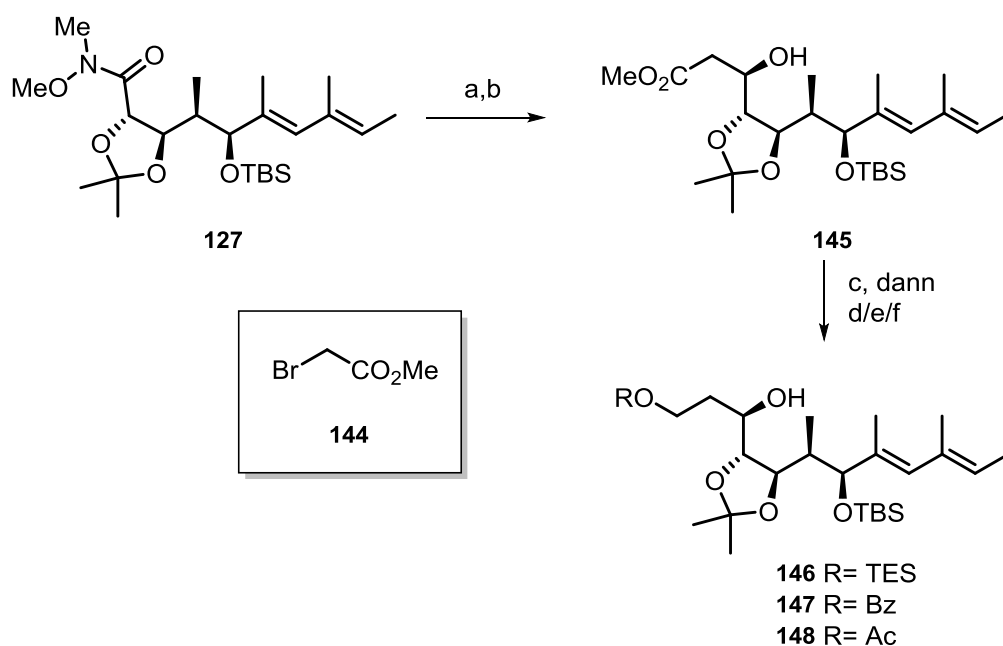
Schema 55: Reaktionsbedingungen: a) NaIO₄, CH₂Cl₂, wässrige NaHCO₃-Lösung, 75 %; b) **129**, Zn, THF, wässrige NH₄Cl-Lösung, 46 %; c) **141**, Mg, THF, 79 %, *d.r.* 4:1; d) PPh₃, DEAD, DPPA, THF, 0 °C auf RT, 53 % für **140** und 99 % für **143**.

Während beim Alkin **139** nur das Eliminierungsprodukt **140** isoliert wurde, konnte das Azid **143** erfolgreich in einer Ausbeute von 99 % synthetisiert werden. Durch die Anwesenheit des Alkins wird scheinbar die Eliminierung des Alkohols begünstigt und die Ausbildung eines konjugierten π -Systems resultiert. Auf Grundlage dieser Ergebnisse sollte das terminale Alkin erst nach der Einführung des Stickstoffs implementiert werden.

¹⁰⁵ C.A. Olsen, M.R. Jørgensen, M. Witt, I.R. Mellor, P.N.R. Usherwood, J.W. Jaroszewski, H. Franzyk, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3288-3299.

¹⁰⁶ T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373-6374.

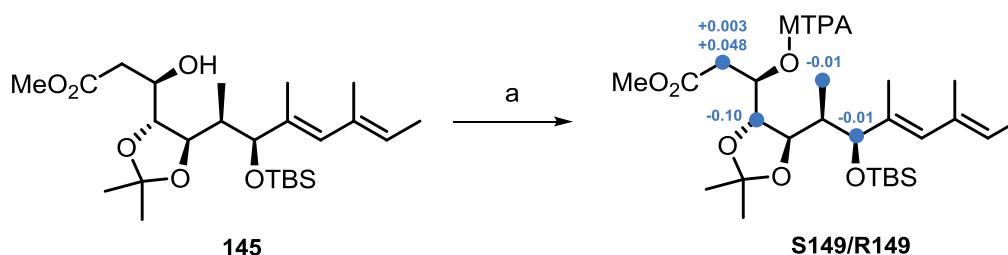
Um die Probleme mit dem konjugierten System zu umgehen, sollte nachfolgend ein geeignetes gesättigtes System synthetisiert werden, um die Stickstoff-Funktion einzuführen und anschließend das Vinylidiod darzustellen. Dazu wurde das Weinrebamid **127** zunächst mit DIBAL-H reduziert und eine REFORMATZKY-Reaktion durchgeführt (Schema 56). Dabei reagiert das vorher aus einem α -Bromo-Ester gebildete Zink-Enolat in einer Aldolreaktion mit dem Aldehyd. Der β -Hydroxy-Ester **145** konnte in einer Ausbeute von 53 % und einer moderaten Stereoselektivität von *d.r.* 3:1 über zwei Stufen erhalten werden. Der Ester **145** wurde zum Alkohol reduziert und es folgte die selektive Schützung der primären in Gegenwart der sekundären Hydroxylgruppe.



Schema 56: Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H, THF, -78 °C, b) **144**, Zn, THF, 65 °C, 53 % über 2 Stufen (*d.r.* 3:1); c) LiAlH₄, THF -78 °C, 67 %; d) TESCl, Imidazol, CH₂Cl₂, 89 %; e) BzCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 47 %; f) Ac₂O, Pyridin, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C, 50 %.

Während die Mono-TES-Schützung in sehr guter Ausbeute verlief, konnten beim Benzoat bzw. Acetat auch die Schützung des sekundären Alkohols beobachtet werden.

Zur Bestimmung der absoluten Stereochemie an C3 wurde die MOSHER-Ester-Methode⁸⁷ angewandt (Schema 57). Aus den $\Delta\delta$ -Werten ist ersichtlich, dass es sich bei dem Hauptprodukt um das *anti*-konfigurierte Diastereomer **145** handelt und die erwartete Stereoinduktion erfolgte.

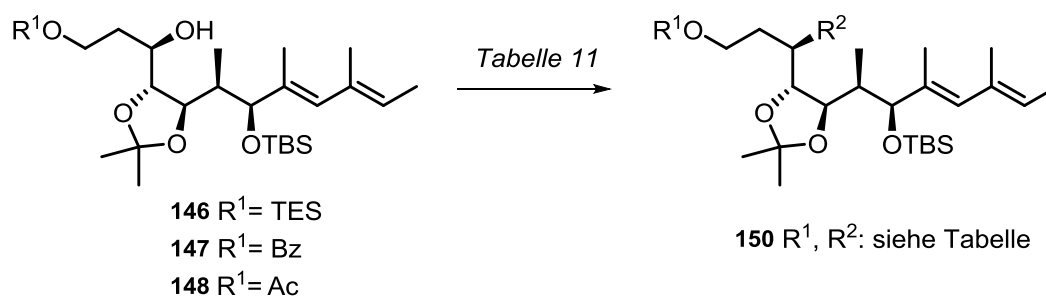


Schema 57: Reaktionsbedingungen: a) (*R*)- oder (*S*)-MOSHER-Chlorid, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂.

Tabelle 10: MOSHER-Ester-Bildung: Ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -Daten.

<i>(R)</i> -Ester R149			<i>(S)</i> -Ester S149		
#	^1H -Verschiebung (δ)	Multiplizität	^1H -Verschiebung (δ)	Multiplizität	$\Delta\delta^{\text{SR}} = \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}}$
H _{2a}	2.7961	dd	2.7992	dd	+ 0.0031
H _{2b}	2.5760	dd	2.6241	dd	+ 0.0481
H ₄	4.0059	dd	3.9019	dd	- 0.1040
H _{6-Me}	0.9874	d	0.9786	d	- 0.0088
H ₇	3.8326	d	3.8191	d	- 0.0135

Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen zur Einführung des Stickstoffs an den Substraten **146**, **147** und **148** untersucht (Tabelle 11).

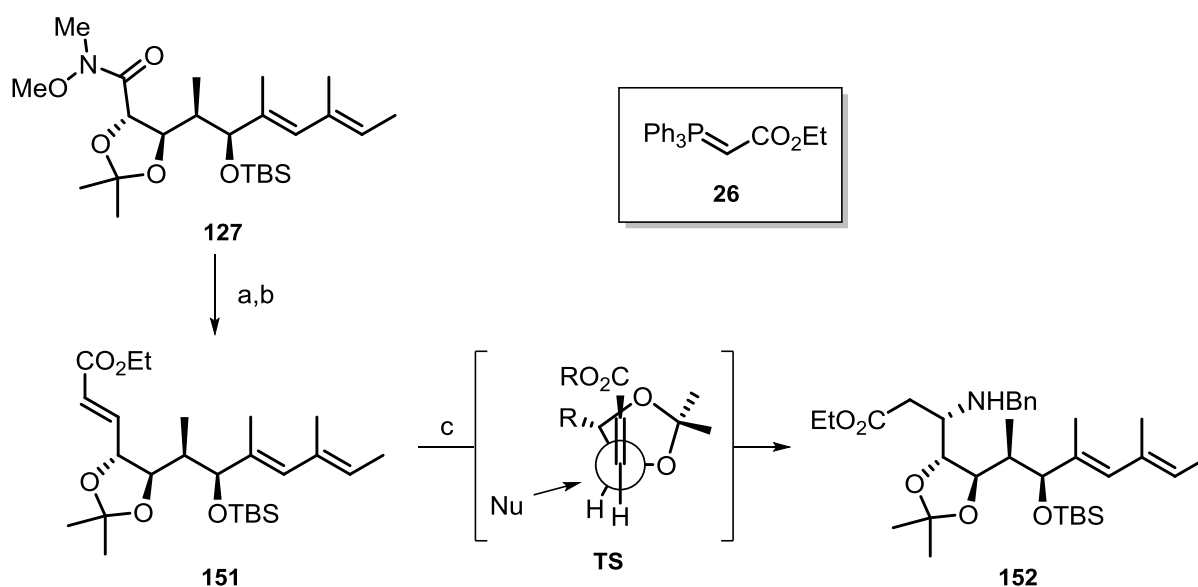
**Tabelle 11:** Studien zur S_N2-Reaktion/MITSUNOBU-Reaktion.

Eintrag	R	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	TES	PPh ₃ , DPPA, DEAD, THF, 0 °C auf RT	146 + 150 (R ¹ = H, R ² = OH)
2	TES	PPh ₃ , DPPA, DIAD, THF, 0 °C auf RT	146 + 150 (R ¹ = H, R ² = OH)
3	TES	PPh ₃ , DEAD, 4-Nitrobenzolsulfonamid, THF, 0 °C auf RT	146 (50 %)
4	TES	1. MsCl, DIPEA, 0 °C 2. NaN ₃ , DMF, 65 °C	150a (R ¹ = H, R ² = OH) + 150b (R ¹ = H, R ² = OMs)
5	TES	1. MsCl, DIPEA, 0 °C 2. NaN ₃ , 18-Krone-6, 65 °C auf 110 °C	150a (R ¹ = H, R ² = OH) + 150b (R ¹ = H, R ² = OMs)
6	TES	1. Tf ₂ O, Pyridin, 0 °C 2. NaN ₃ , DMF, 0 °C auf RT	Eliminierungsprodukt + 150 (R ¹ = H, R ² = OH)
7	TES	1. Tf ₂ O, CH ₂ Cl ₂ /Pyridin (3:1), -40 °C auf 0 °C 2. Bu ₄ NN ₃ , Benzol, RT	150 (R ¹ = H, R ² = OH)
8	Bz	PPh ₃ , DPPA, DEAD, THF, 0 °C auf RT	sm
9	Bz	PPh ₃ , DEAD, 4-Nitrobenzolsulfonamid, THF, 0 °C auf RT	sm
10	Bz	1. Tf ₂ O, CH ₂ Cl ₂ /pyridine (3:1), 0 °C 2. NaN ₃ , 18-Krone-6, DMF, RT	150 (R ¹ = H, R ² = OBz)
11	Ac	PPh ₃ , DEAD, DPPA THF, 0 °C auf RT	148 + 150 (R ¹ = H, R ² = OAc)
12	Ac	PPh ₃ , DEAD, 4-Nitrobenzolsulfonamid, Toluol/THF (2:1), 0 °C auf RT	148 + 150 (R ¹ = H, R ² = OAc)

Die TES-Schutzgruppe hat sich als sehr labil herausgestellt und in den meisten Fällen konnte eine Entschützung des primären Alkohols beobachtet werden (Tabelle 11, Eintrag 1-7). Das Benzoat **147** reagierte nicht unter den vorher erfolgreich angewandten MITSUNOBU-Bedingungen (Schema 55) und es konnte nur das Startmaterial reisoliert werden (Tabelle 11, Eintrag 8). Auch die für sterisch gehinderte Alkohole geeignetere Variante nach FUKUYAMA¹⁰⁶ führte nicht zur gewünschten Reaktion (Tabelle 11, Eintrag 9). Wurde der sekundäre Alkohol in ein Triflat überführt, fand eine Umlagerung des Benzoats auf den sekundären Alkohol statt (Tabelle 11, Eintrag 10). Diese Acylwanderung konnte ebenfalls beim Acetat **148** beobachtet werden (Tabelle 11, Eintrag 11 und 12).

Da die Inversion des sekundären Alkohols nicht erfolgreich war, wurde der Zugang zum Ostfragment **97** über eine S_N2 -Reaktion nicht weiter verfolgt.

YAMADA¹⁰⁷ beschrieb erstmals 1983 eine hoch *syn*-selektiv erfolgende 1,4-Addition von Benzylamin an α,β -ungesättigte Ester, die sich aus dem Acetonid des D-Glyceraldehyds ableitet. Das Potential dieser Reaktion zur Einführung einer Stickstoff-Funktion in 1,3-Position zu einer Carbonylgruppe konnten COSTA¹⁰⁸ und AKITA¹⁰⁹ in weiterführenden Studien zeigen. Zur Darstellung des α,β -ungesättigten Esters **151** wurde das Weinrebamid **127** erst zum Aldehyd reduziert und anschließend mit dem Ylen **26** in einer WITTIG-Olefinierung zum Ester **151** umgesetzt (Schema 58). Die MICHAEL-Addition von Benzylamin an **151** erfolgte in einer sehr guten Ausbeute von 94 % und mit moderater Diastereoselektivität *d.r.* 2:1 zugunsten des gewünschten Diastereomers **152**.



Schema 58: Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H, THF, -78 °C, b) **26**, CHCl₃, 40 °C, 91 % über 2 Stufen; c) Benzylamin, 48 h, 94 %, *d.r.* 2:1.

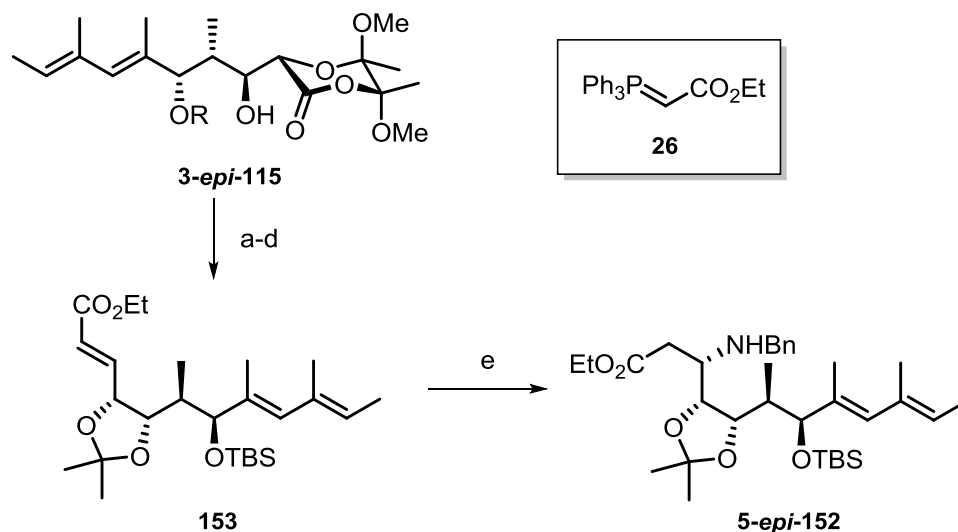
¹⁰⁷ H. Matsunaga, T. Sakamaki, H. Nagaoka, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3009-3012.

¹⁰⁸ P. G. Lima, L.C. Sequeira, P.R.R. Costa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3525-3527.

¹⁰⁹ C. Saotome, M. Ono, H. Akita, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4137-4151.

Die bei dieser Addition bevorzugte *syn*-Diastereoselektivität resultiert aus dem FELKIN-ANH-Übergangszustand **TS** und könnte durch eine niedrigere Reaktionstemperatur bei längerer Reaktionszeit verbessert werden.^{107,109}

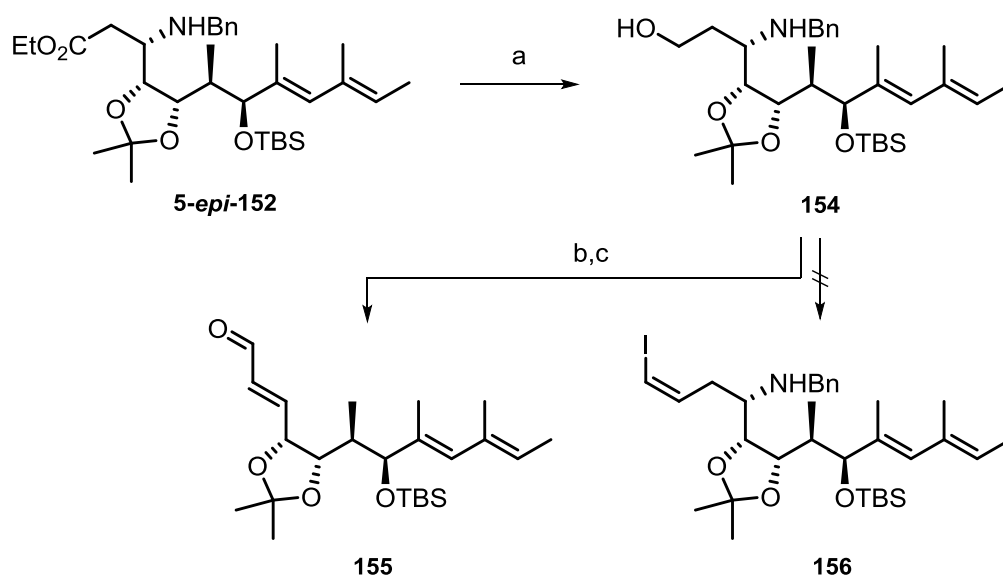
Analog zur beschriebenen Syntheseroute wurde das Diastereomer **3-*epi*-115** in den Ester **5-*epi*-152** überführt.



Schema 59: Reaktionsbedingungen: a) $\text{NH}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$, AlMe_3 , CH_2Cl_2 , 50 %; b) 2,2-DMP, CSA, CH_2Cl_2 , quant.; c) DIBAL-H, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; d) **26**, CHCl_3 , $40\text{ }^\circ\text{C}$, 87 % über 2 Stufen; e) Benzylamin, $30\text{ }^\circ\text{C}$, 72 h, 71 %, *d.r.* 1.5:1.

Zur Verknüpfung des Ost- und Westfragments sollte aus Ester **152** das korrespondierende Vinylidiod über eine STORK-ZHAO-Olefinierung dargestellt werden. In der Literatur sind derzeit keine Beispiele für STORK-ZHAO-Olefinierungen in Anwesenheit von sekundären Aminen beschrieben, weshalb als Testsubstrat zunächst das Diastereomer **5-*epi*-152** verwendet wurde.

Ester **5-*epi*-152** wurde mit LiAlH_4 zum Alkohol **154** reduziert und anschließend durch eine SWERN-Reaktion zum Aldehyd oxidiert (Schema 60). Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nach einem Protokoll von MHASKE⁴⁹ konnte jedoch lediglich das Eliminierungsprodukt **155** erhalten werden.



Schema 60: Reaktionsbedingungen: a) LiAlH₄, THF -78 °C, quant.; b) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C auf -40 °C; b) Ph₃PCH₂I₂, NaHMDS, HMPA, THF, -78 °C.

Es ist anzunehmen, dass die Nucleophilie des sekundärenamins mit dem Ylid interferiert und durch die Basizität des labilen Ylids eine Eliminierung begünstigt ist.

Studien von WHITING¹¹⁰ und TOKUYAMA¹¹¹ zeigten, dass Amide und Carbamate bei der STORK-ZHAO-Olefinierung mitunter toleriert werden, woraufhin die Reihenfolge der Synthesesequenz geändert wurde und die Amidierung vor der HECK-Kupplung erfolgen sollte.

4.3.2 Fragmentkupplung und Makrolactonisierung

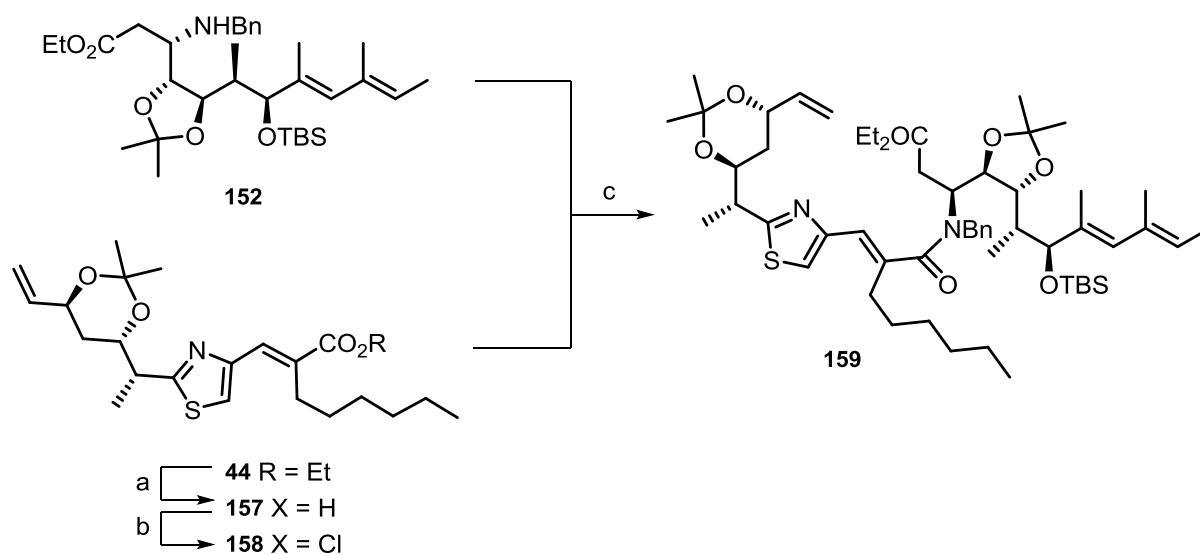
Die Fragmentkupplung von **152** und **44** soll aufgrund der Probleme bei der Vinyliodid-Bildung über eine Peptidkupplung erfolgen. Im Anschluss soll die Makrozyklisierung über eine intramolekulare HECK-Reaktion verlaufen und den 16-gliedrigen Makrolactamring bilden. Weisenfeld *et al.*¹¹² konnten in ihren Studien zur Makrozyklisierung von Carbomycinen zeigen, dass eine intramolekulare HECK-Kupplung auch bei komplexen Molekülen möglich ist.

Das Westfragment **44** wurde nach dem Protokoll von Bock² dargestellt und mit 3 M wässriger KOH-Lösung verseift. Für die Peptidkupplung wurde die Säure **157** zuerst mit dem GHOSEZ-Reagenz (1-Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin) in das korrespondierende Säurechlorid **158** überführt und anschließend mit dem sekundären Amin **152** zum Carbonsäureamid **159** umgesetzt.

¹¹⁰ G.N. Maw, C. Thirsk, J.-L. Toujas, M. Vaultier, A. Whiting, *Synlett* **2004**, 7, 1183-1186

¹¹¹ H.i Toya, K. Okano, K. Takasu, M. Ihara, A. Takahashi, H. Tanaka, H. Tokuyama, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5196-5199.

¹¹² F.E. Ziegler, U.R. Chakraborty, R.B. Weisenfeld, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4035-4040.



Schema 61: Fragmentkupplung; Reaktionsbedingungen: a) 3 M KOH, EtOH, quant.; b-c) *i.* GHOSEZ-Reagenz, CH₂Cl₂, *ii.* **152**, 24 h, 36%.

Die Basis für die Darstellung des Makrolactams wurde mit der Kupplung der beiden Fragmente geschaffen.

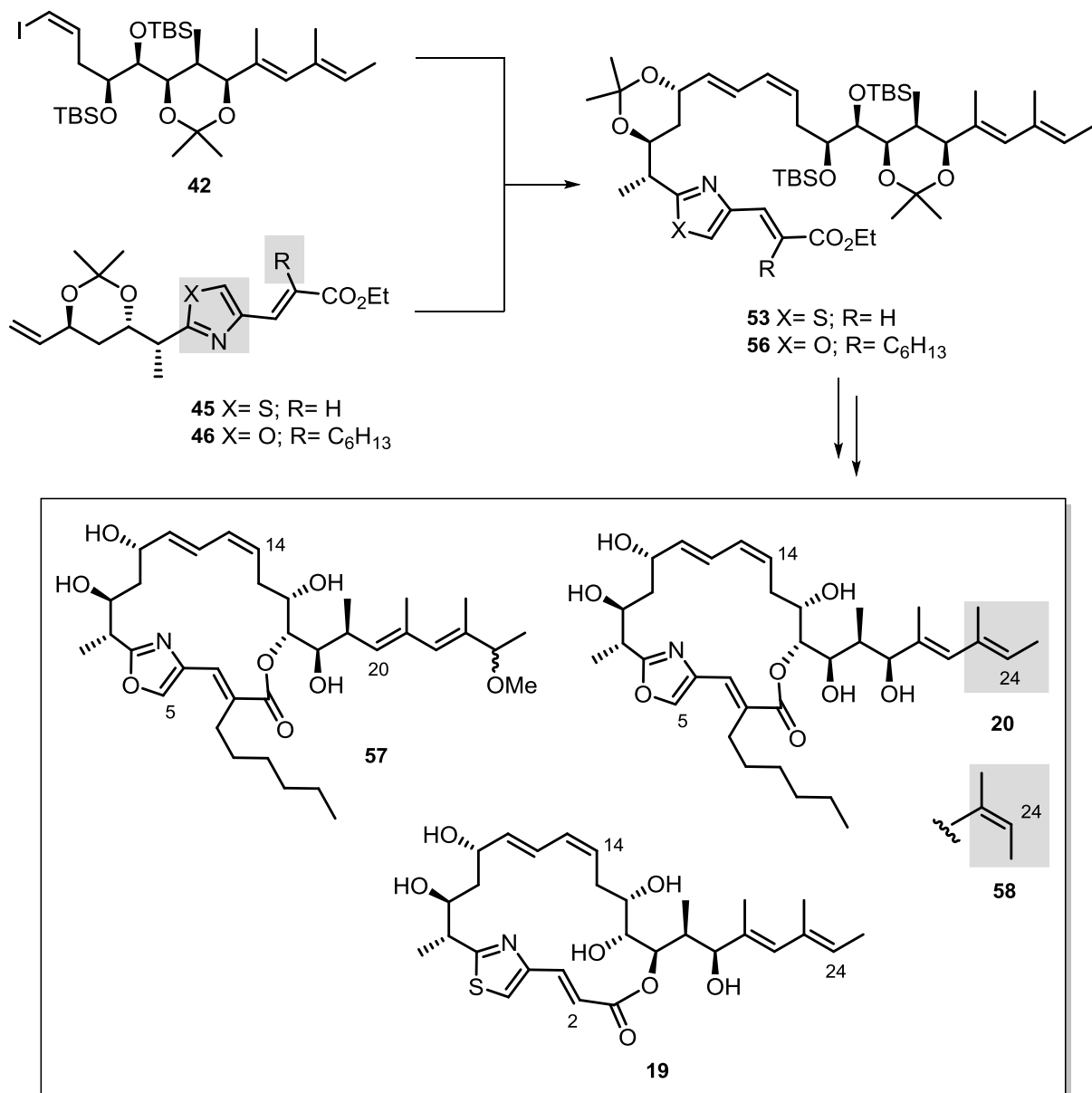
5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollten neue Thuggacin-Derivate totalsynthetisch dargestellt werden, um weiterführende Erkenntnisse über Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR) zu erhalten.

5.1.1 Totalsynthese von 2-Deshexyl-Thuggacin C und neuer Oxazol-Derivate

Es sollten der Einfluss der aliphatischen Hexylseitenkette an C2, sowie des Heteroaromaten innerhalb des Makrolactons in Hinblick auf die biologische Aktivität der Thuggacine untersucht werden.



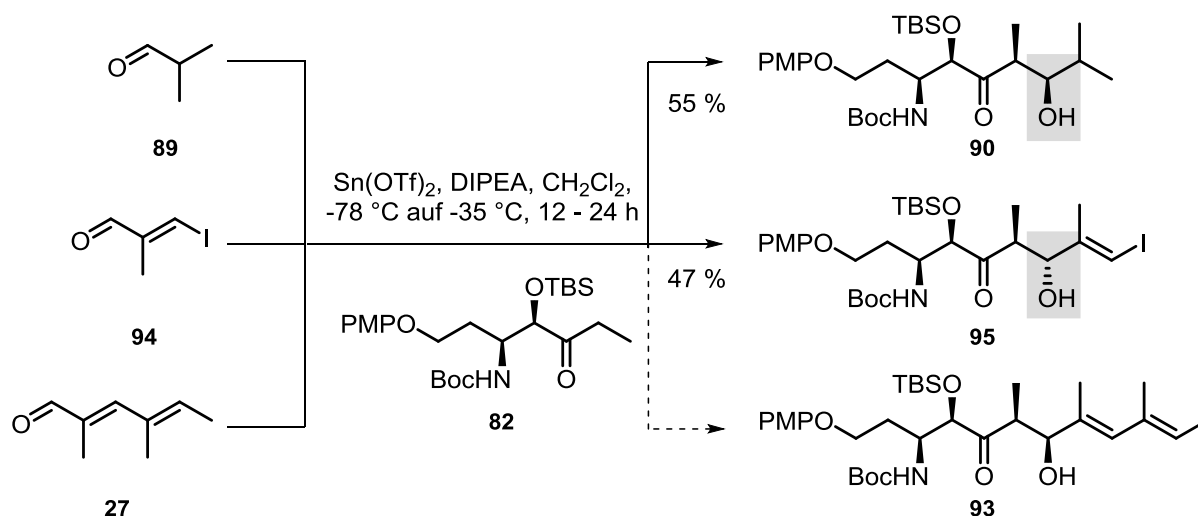
Schema 61: Darstellung von 2-Deshexyl-Thuggacin C **19** und Oxazol-Thuggacin B Derivaten **20**, **57** und **58**.

Die Derivatisierung des Westfragments und Totalsynthese von 2-Deshexyl-Thuggacin C **19** konnten erfolgreich abgeschlossen werden (Schema 61). Weiterhin wurden drei Oxazol-Thuggacin B Derivate **20**, **57** und **58** synthetisiert, die neue Erkenntnisse über die Struktur-Aktivitätsbeziehung der Thuggacine liefern werden. Die trisubstituierte Dien-Einheit der Seitenkette erwies sich am Ende der Synthese als Herausforderung und neigt zur Isomerisierung, bzw. agiert als Elektrophil.

5.1.2 Studien zur Totalsynthese von aza-Thuggacin A

Zur Darstellung eines konstitutionsstabileren Thuggacin A-Derivats sollte anstelle des Makrolactons das korrespondierende Lactam dargestellt werden.

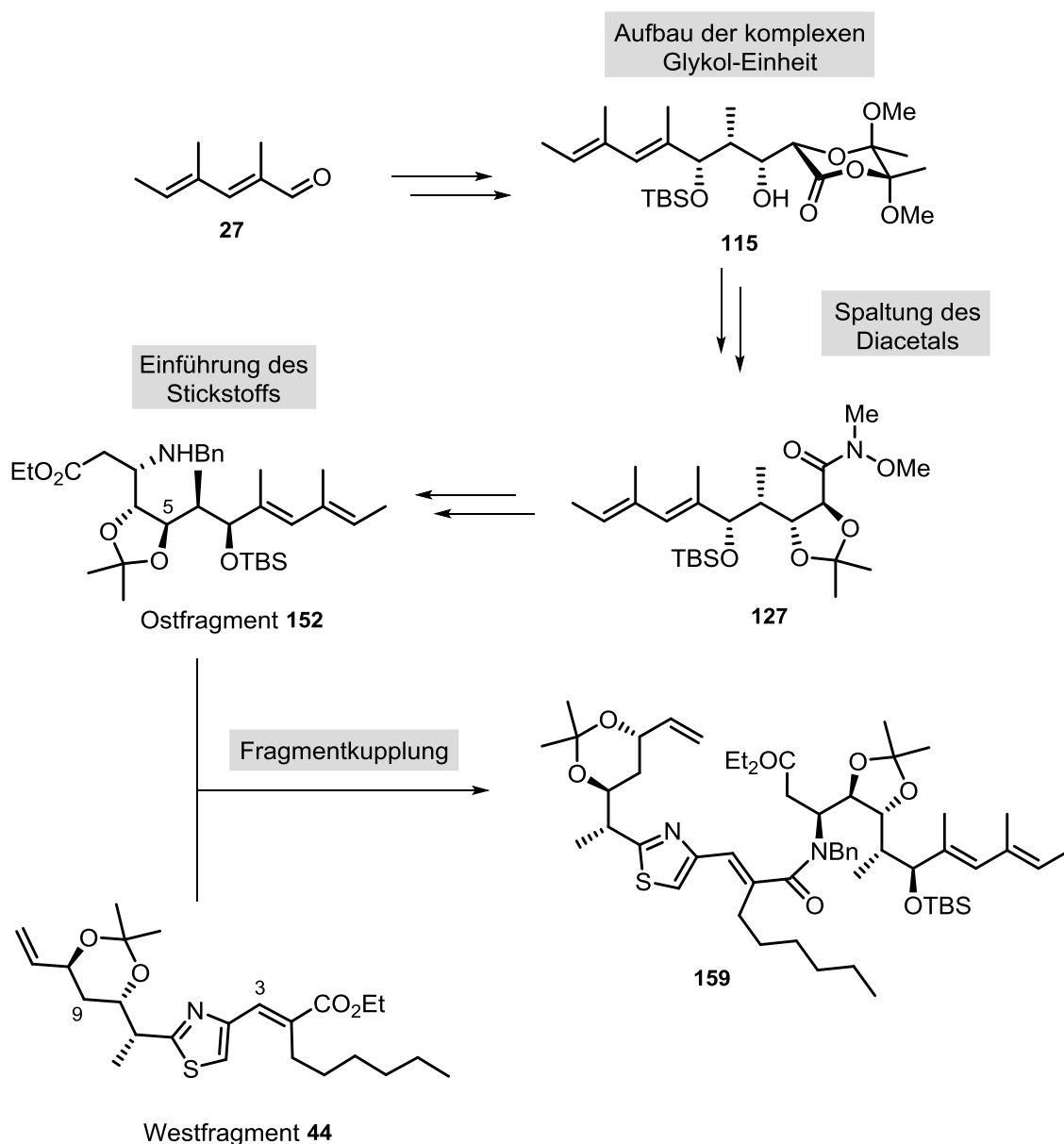
Die Totalsynthese von aza-Thuggacin A **21** sollte ursprünglich über eine Derivatisierung des Ostfragments nach der von BOCK entwickelten Sytheseroute erfolgen. Die Verknüpfung der Fragmente über eine substratkontrollierte Aldolreaktion war nicht erfolgreich, jedoch konnten neue Einsichten über die PATERSON-Aldolreaktion von α -Hydroxy- β -amino-ketonen gewonnen werden (Vergleiche Kapitel 4.3.1.2; Schema 62). Die Darstellung des Aldoladdukts **90** bzw. **95** aus Keton **82** repräsentiert das erste Beispiel einer Aldolreaktion, in der ein einfach geschütztes Amin als Substrat eingesetzt wurde.



Schema 62: Studien zur PATERSON-Aldolreaktion von α -Hydroxy- β -amino-Keton **82**.

Eine alternative Syntheseroute des Ostfragments **152** wurde entwickelt und die Totalsynthese konnte auf Basis der in Kapitel 4.3.1.3 vorgenommenen retrosynthetischen Schnitte erfolgreich durchgeführt werden (Schema 63). Die 1,2-Dioleinheit an C4-C5 des Ostfragments **152** wurde in einer Aldolreaktion nach LEY unter Verwendung eines chiralen Butandiacetals erhalten und ermöglichte den Aufbau der *all-syn*-konfigurierten Chiralitätszentren der komplexen Seitenkette. Zur Spaltung des LEY-Diacetals von Verbindung **115** wurde erstmals eine Methode angewandt, welche die Darstellung des Weinrebamids unter Abspaltung des Acetals ermöglicht. Die Vervollständigung des

Kohlenstoffgerüsts und Einführung des Stickstoffs erfolgte über eine WITTIG-Olefinierung mit anschließender MICHAEL-Addition.

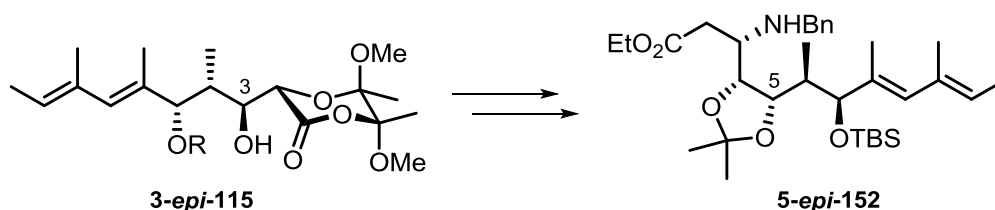


Schema 63: Synthese des Ostfragments und Fragmentkupplung.

Diese Syntheseroute verläuft über einen linearen, modularen Aufbau der Dien-Einheit, sowie der fünf aufeinander folgenden Chiralitätszentren und ist so gestaltet, dass eine Modifizierung der Struktur leicht möglich ist und einen Zugang zu einer Vielzahl an Derivaten bietet.

Der Vorläufer **159** für die Makrozyklisierung wurde durch eine Peptidkupplung des Ostfragments **152** mit dem Westfragment **44** erhalten. Die Totalsynthese des Naturstoff-Derivats aza-Thuggacin A **21** konnte innerhalb dieser Arbeit nicht beendet werden, jedoch wurde die Basis für die Darstellung des Lactam-Analogons geschaffen.

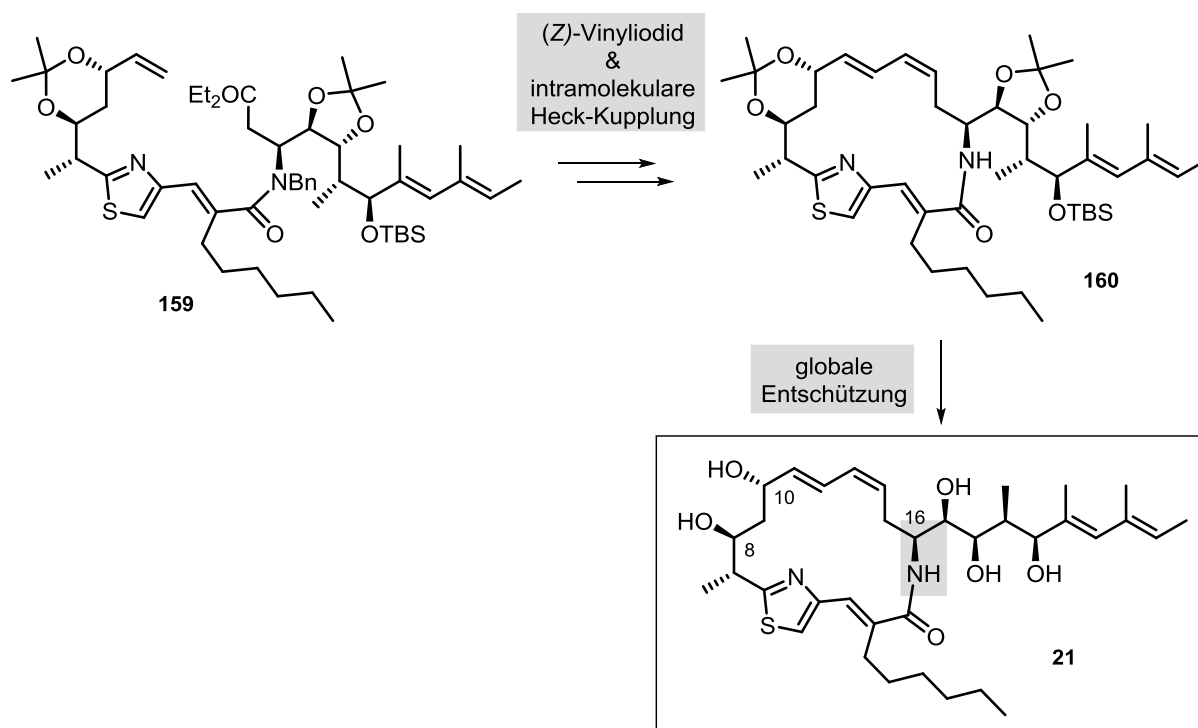
Analog zur beschriebenen Synthese wurde Verbindung **5-*epi*-152** aus dem Diastereomer **3-*epi*-115** dargestellt. Durch den Abschluss der Totalsynthese des 18-*epi*-aza-Thuggacin A, ausgehend von Diastereomer **5-*epi*-152**, wäre ein weiteres Derivat für SAR-Studien zugänglich.



Schema 64: Darstellung des Diastereomers **5-*epi*-152**.

5.2 Ausblick

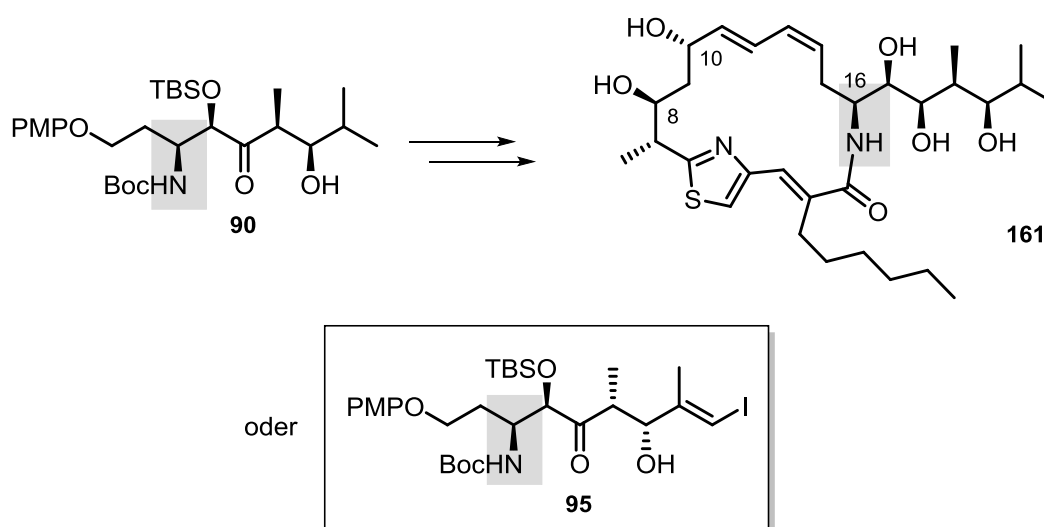
Die Grundlage zur Darstellung von aza-Thuggacin A **21** ist durch die Entwicklung der neuen Syntheseroute des Ostfragments **152** geschaffen. Zum Abschluss der Totalsynthese müsste der Ester in das (*Z*)-Vinyljodid überführt werden und die Makrozyklisierung *via* intramolekularer HECK-Kupplung erfolgen. Eine globale Entschützung sollte anhand der in Kapitel 4.2.1 und 4.2.2 aufgeführten Reaktionsbedingungen möglich sein. Um die Addition von Methanol an das Dien-System bei der Acetonidenschützung zu unterdrücken, könnte anstelle von Methanol ein Lösungsmittel-Gemisch aus dem sterisch anspruchsvolleren Alkohol Isopropanol und Wasser verwendet werden.



Schema 65: Abschluss der Totalsynthese von aza-Thuggacin A **21**.

In der derzeitigen Syntheseroute wird Benzylamin zur Einführung des Stickstoffatoms an C16 verwendet. Weitere mögliche Nucleophile für eine aza-MICHAEL-Reaktion wären Phthalimid oder Methylamin.

Da es sich bei der Seitenkette von Thuggacin A (**1**) wahrscheinlich um das eigentliche Pharmakophor handelt, wäre eine Derivatisierung des Ostfragments sinnvoll, um Erkenntnisse über die Struktur-Aktivitätsbeziehung zu erhalten. Ein synthetischer Zugang zu den Verbindungen **90** und **95** (siehe Kapitel 4.3.1.2) wurde geschaffen, welcher die Darstellung weiterer Thuggacin-Derivate ermöglichen und Einblick in die Bedeutung der Dien-Einheit, sowie des Chiralitätszentrums an C20, geben könnte.



Schema 66: Derivatisierung des Ostfragments.

Weiterhin könnte die Synthese von Konjugaten, z.B. die Anbindung eines Fluoreszenzlabels, aufschlussreiche Informationen über den biologischen Wirkort und -mechanismus geben. Für eine Anbindung des Konjugats wären die Alkohole an C8 und C10 geeignet, sofern sie nicht einen Teil des Pharmakophors darstellen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Hinweise

Die von den Lieferfirmen ACROS, SIGMA ALDRICH, ALFA AESAR, FLUKA und ABCR Feinchemikalien erworbenen Reagenzien und Lösungsmittel wurden direkt, ohne weitere Reinigung, für die entsprechenden Reaktionen verwendet.

Lösungsmittel für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden nach Standardverfahren¹¹³ getrocknet und unter Schutzgasatmosphäre aufbewahrt bzw. frisch destilliert eingesetzt. Die Lösungsmittel Petroleumether, Methanol und Essigsäureethylester wurden vor Benutzung destilliert. THF wurde über Natriumdraht getrocknet (mit Benzophenon als Indikator) und frisch destilliert verwendet. Dichlormethan und Diethylether wurden aus einer mit einer Trocknungskartusche versehenen MB SPS-Apparatur der Firma M. BRAUN (Garching) entnommen. Alle weiteren Lösungsmittel wurden wie geliefert (analytischer oder HPLC grad) ohne weitere Reinigung verwendet. Der Siedepunkt des verwendeten Petroleumethers beträgt ca. 40-60 °C.

Reaktionen, die luft- oder feuchtigkeitsempfindlich sind, wurden in ausgeheizten Glasgeräten und mit trockenen Lösungsmitteln unter Inertgasatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Spritzen und Kanülen wurden bei 80 °C getrocknet und mit Inertgas gespült. Beim Aufarbeitungsschritt wurden wasserfreies Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat zum Trocknen verwendet. Bei wässrigen Lösungen handelt es sich um gesättigte Lösungen, sofern nicht anders angegeben.

Kernresonanzspektroskopie:

¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200 (200 MHz), DPX-400 (400 MHz), AVS-400 (400 MHz) sowie DRX-500 (500 MHz) der Firma BRUKER DALTONIK GmbH (Bremen) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in parts per million (ppm) im Vergleich zum Lösungsmittelsignal angegeben.¹¹⁴ Zur Kalibrierung wurde der Restprotonengehalt von Deuteriochloroform ($\delta = 7.26$ ppm) bzw. d₆-Methanol ($\delta = 3.31$ ppm) als interner Standard benutzt. Die jeweiligen Lösungsmittel sind bei den analytischen Daten angegeben. Die Kopplungen (J) sind in Hertz (Hz) angegeben. In den ¹H-NMR-Spektren ist die Multiplizität der Signale in Klammern mit angegeben und wurde wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br s = breites Singulett. Sofern nötig wurden für eine vollständige Interpretation zusätzliche NMR Experimente wie ¹H-¹H-Korrelationsspektren (COSY) oder ¹H-¹³C-Experimente (HMBC, HSQC) durchgeführt.

¹¹³ W.L.F. Armarego, D.D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed., Butterworth and Heinemann, Oxford 1996.

¹¹⁴ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

Gaschromatographische Massenanalyse (GC-MS):

GC-MS-Spektren wurden auf den Geräten GC-17 und QP-500 mit einer Optima-5-MS-Kapillarsäule (0.25 mm, 30 m 0.32 mm, Firma MACHEREY-NAGEL, Düren) der Firma SHIMADZU EUROPA GmbH (Duisburg) gemessen.

Schmelzpunkte:

Die gemessenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Messung erfolgte mit einem IA 9200 Heiztischmikroskop der Firma ELECTROTHERMAL bzw. mit dem Gerät Optimelt der Firma SRS (STANFORD RESEARCH SYSTEMS, Sunnyvale, USA).

Säulenchromatographie: Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firmen FLUKA (Korngröße 40-63 μm) und MACHEREY-NAGEL (Korngröße 40-63 μm , Düren) nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden einfach destilliert; das Eluentenverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

HPLC: Für *reversed phase*-HPLC Anwendungen wurde membranfiltriertes und danach bidestilliertes Wasser verwendet, sowie kommerziell erhältliche HPLC-Qualität-Lösungsmittel der Firma ACROS oder HONEYWELL. Diese wurden vor der Anwendung im Ultraschallbad für 15-30 min entgast.

Analytische LC-MS wurde an einer HEWLETT PACKARD Series 1050 HPLC-Anlage mit UV-Detektion ($\lambda = 305 \text{ nm}$) durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine LiChrospher™ 100 RP-18 (5 μm , 125 mm, \varnothing 4 mm, mit Vorfilter) Säule der Firma MERCK benutzt. Zur Massendetektion wurde ein LCT Massenspektrometer der Firma MICROMASS eingesetzt.

Semi-präparative HPLC wurde an einer MERCK HITACHI LaChrome HPLC-Anlage (Pumpe L-7100, Interface L-7000, Diode Array Detector L-7455 [$\lambda = 220\text{-}400 \text{ nm}$]) durchgeführt. Hierfür kam folgende stationäre Phase zum Einsatz: C-18 (TRENTEC Reprosil-Pur 120 C18 AQ 5 μm , 250 mm, \varnothing 8 mm, mit entsprechender Vorsäulenkartusche, 40 mm, \varnothing 8 mm).

Dünnschichtchromatographie (DC):

Analytische Chromatographie wurde auf mit Kieselgelbeschichteten Aluminium-Folien 60F254 (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma MERCK KGAA (Darmstadt) durchgeführt. Die Analyse erfolgte mit UV-Licht (254 nm) sowie mit unterschiedlichen Färbereagenzien (Anisaldehyd-, Kaliumpermanganat- oder Ninhydrinreagenz) und anschließender Wärmebehandlung.

Drehwerte:

Spezifische optische Rotationen $[\alpha]$ wurden bei der angegebenen Temperatur mit einem Polarimeter Typ 341 der Firma PERKIN-ELMER (Waltham, USA) in einer 10 cm Quarzglaszelle bei $\lambda = 589.3$ nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $10^{-1} \cdot \text{cm}^2 \text{g}^{-1}$, wobei die Konzentration c definitionsgemäß in 10 mg mL^{-1} angegeben ist.

Massenspektrometrie:

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit einem MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695, Milford, USA). Alternativ wurden die Messungen an einer Acquity-UPLC Anlage (WATERS) gekoppelt mit einem Q-ToF Premier Massenspektrometer (WATERS) im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI) oder durch chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI). Angegeben sind die berechnete und die gefundene Masse. Des Weiteren wurden Massenspektren von solchen Verbindungen, die nicht über eine ESI-Analytik vermessen werden konnten, mit einem Gerät des Typs FINNIGAN MAT 312 (EI) bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen.

pH 7-Phosphatpufferlösung:

KH_2PO_4 (17.7 g, 0.13 mol) und Na_2HPO_4 (28.9 g, 0.24 mol) wurden in Wasser (1000 mL) gelöst. Vor Gebrauch wurde dieses Konzentrat 10:1 mit Wasser verdünnt.

freeze-pump-thaw-Technik (fpt): Zur Entgasung von Lösungsmitteln wurde die *fpt*-Methode angewandt. Dazu wurde das entsprechende Lösungsmittel in einen SCHLENK-Kolben gefüllt. Der SCHLENK-Kolben wurde mit einem gefetteten Glasstopfen verschlossen und der seitliche Hahn mit der Vakuumlinie verbunden. Das Lösungsmittel wurde dann in einem Kältebad mit flüssigem Stickstoff eingefroren. Nachdem das Lösungsmittel vollständig gefroren ist, wurde der SCHLENK-Kolben durch das Öffnen des Hahns evakuiert. Nach ca. 5 min wurde der Hahn wieder geschlossen und das Kältebad entfernt. Es wurde gewartet bis das Lösungsmittel vollständig aufgetaut ist. Beim Tauvorgang sollte das Entweichen von Gas aus dem Lösungsmittel zu beobachten sein. Ist das Lösungsmittel vollständig aufgetaut, wurde der Prozess beginnend mit dem Einfrieren so oft wiederholt, bis keine Gasentweichung mehr beim Tauvorgang beobachtet werden kann. Der SCHLENK-Kolben wurde anschließend mit Schutzgas (Argon oder Stickstoff) geflutet und das entgaste Lösungsmittel kann verwendet werden.

5.2 Molekularberechnungen

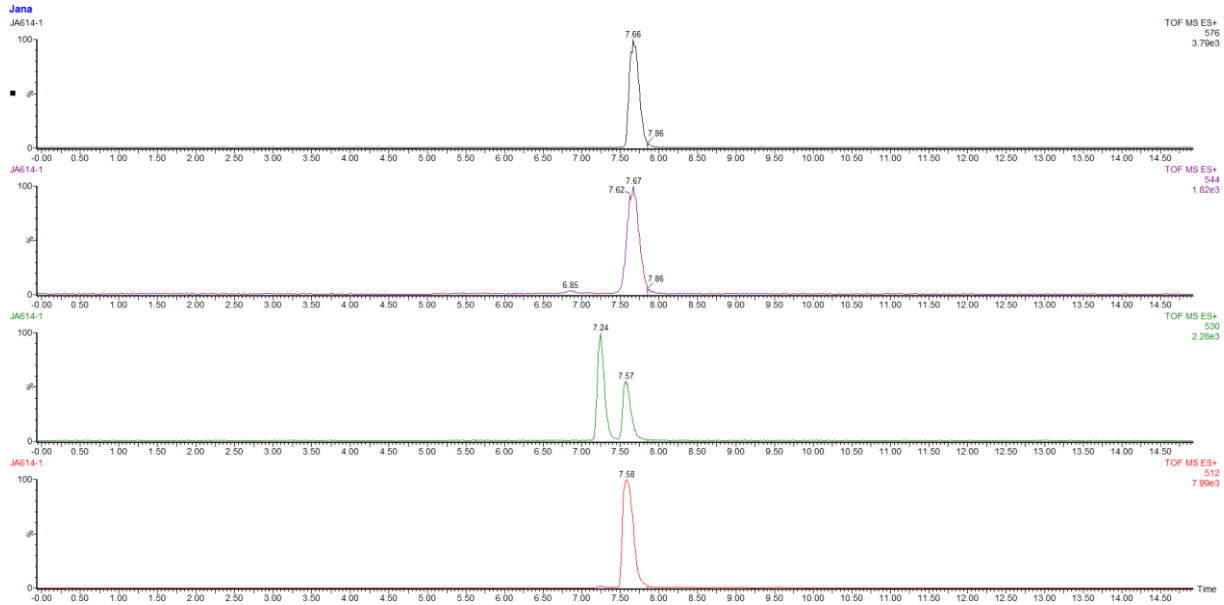
5.2.1 Modeling

Die Moleküle für das Modeling wurden zunächst mit ChemBioDraw Ultra 13.0 gezeichnet, mit Chem3D Pro 13.0 von PerkinElmer Informatics vorminimiert und als mol2 Datei gespeichert. Das eigentliche Modeling von Konformationen wurde mit Maestro Macromodel von Schrödinger durchgeführt.

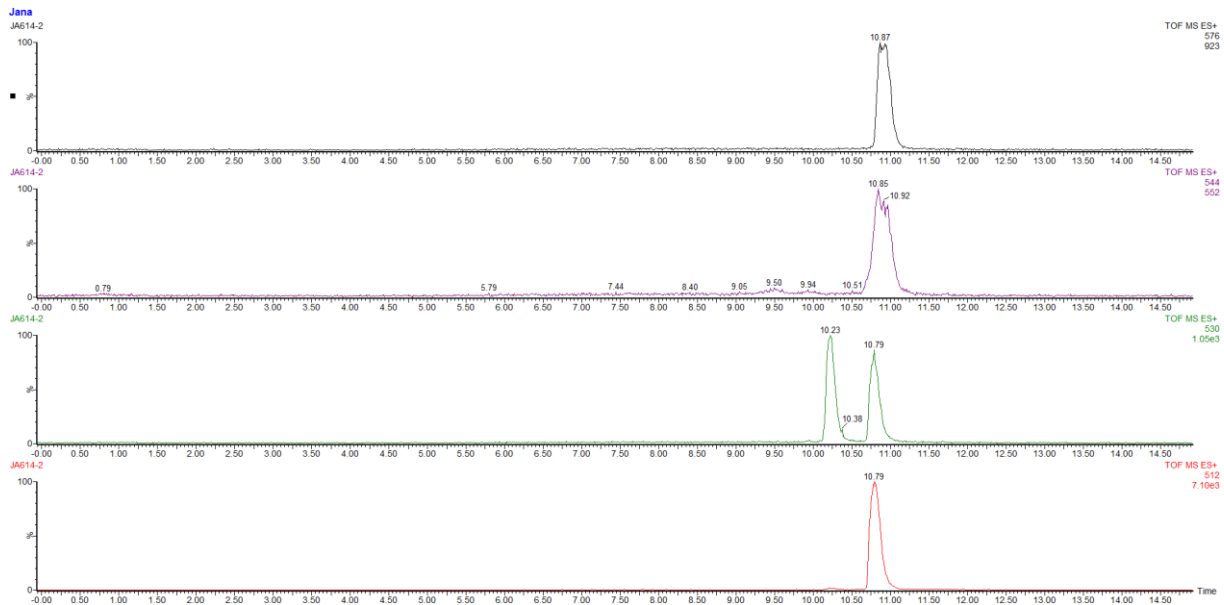
Für die Konformationssuche wurde *mixed low-frequency-mode conformational search* (LMCS) mit einem OPLS2005 Kraftfeld verwendet. Als Lösungsmittelhintergrund wurde Benzol verwendet. Die Limitierung der Stufen betrug 5000 mit 10 gespeicherten Konformeren.

5.3 Massenspektren (LC-MS): 2-Deshexyl-Thuggacin C

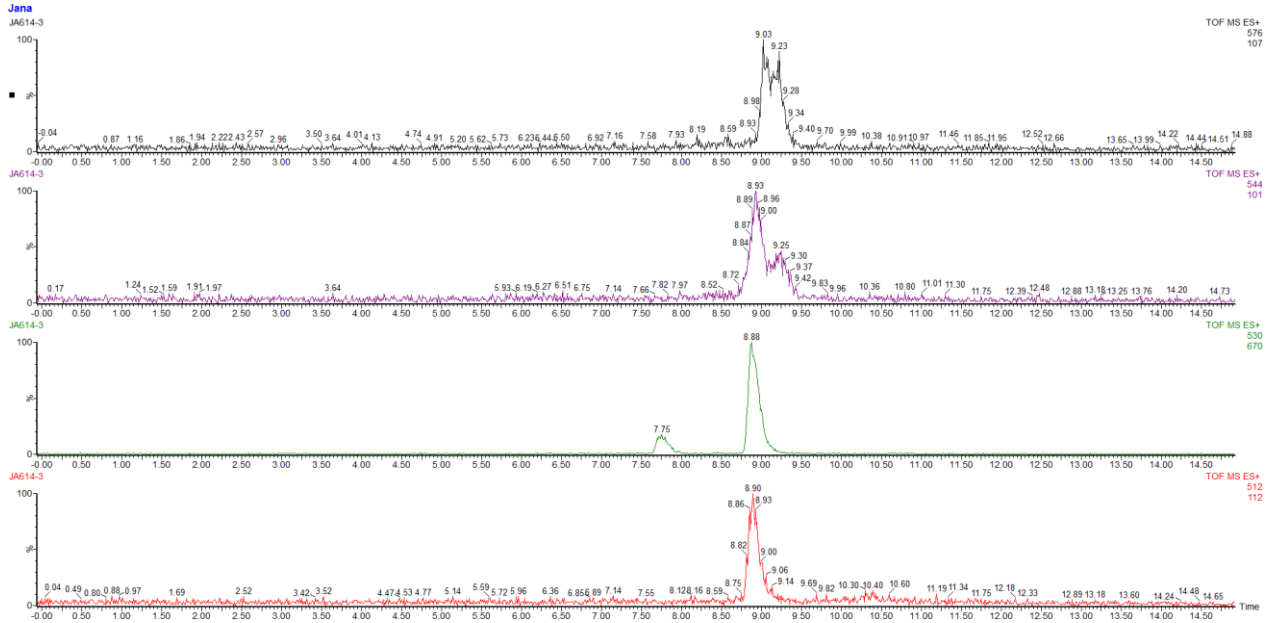
1: 2700 V, 30 V; 5 % B auf 100 % B (MeOH) in 4 min



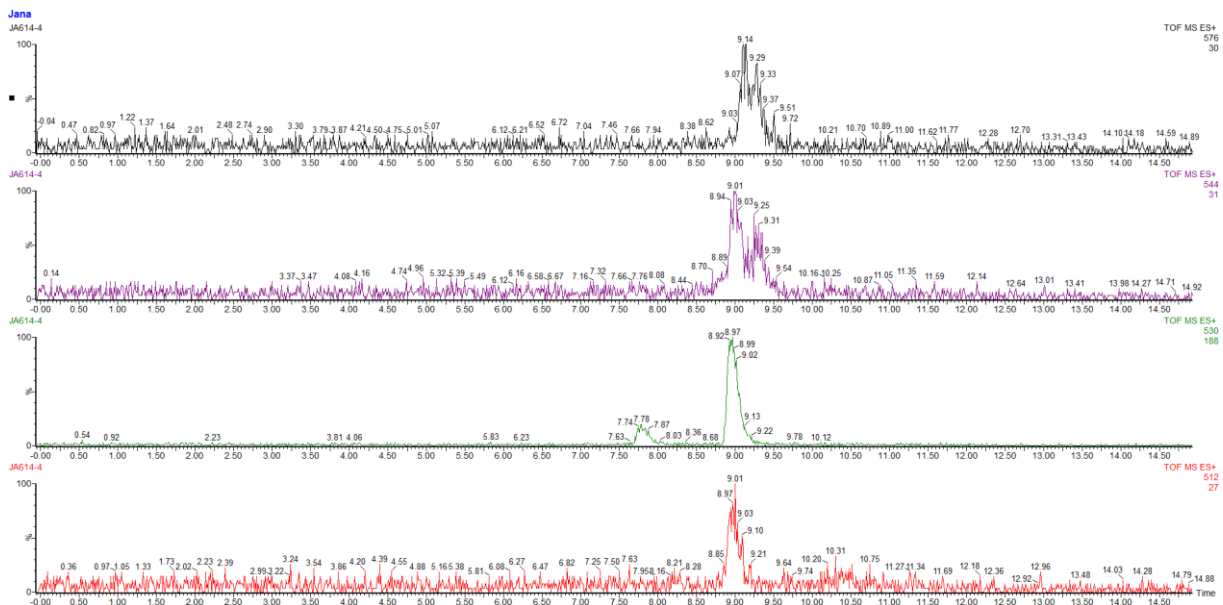
2: 2000 V, 30 V; 30 % B auf 100 % B (MeOH) in 8 min



3: 1500 V, 5 V; 60 % B auf 100 % B (MeOH) in 8 min



4: 1200 V, 2 V; 60 % B auf 100 % B (MeOH) in 8 min



60% B auf 100% B (MeOH) in 8 min:

HP1100 LC Pump Initial Conditions

Solvents

A%	40.0
B%	60.0
C%	0.0
D%	0.0
Flow (ml/min)	0.400
Stop Time (mins)	15.0
Min Pressure (bar)	0
Max Pressure (bar)	400
Oven Temperature Left(°C)	35.0
Oven Temperature Right(°C)	30.0

HP1100 LC Pump Gradient Timetable

The gradient Timetable contains 4 entries which are :

Time	A%	B%	C%	D%	Flow (ml/min)	Pressure
0.00	40.0	60.0	0.0	0.0	0.400	400
8.00	0.0	100.0	0.0	0.0	0.400	400
12.00	0.0	100.0	0.0	0.0	0.400	400
12.50	40.0	60.0	0.0	0.0	0.400	400

HP1100 LC Pump External Event Timetable

The Timetable contains 1 entries which are :

Time	Column Switch	Contact 1	Contact 2	Contact 3	Contact 4
Initial	Off	Off	Off	Off	Off

Column Name

HP1100 UV Detector

Zero Percent	1
Attenuation (AUV ¹)	1000
WaveLength (nm)	254
Response (ms)	120

HP1100 Autosampler Initial Conditions

Draw Speed	200.0
Eject Speed (µl/min)	200
Draw Position (mm)	0.00
Stop Time (mins)	15.00
Vial Number	
Thermostat	On
Thermostat Temperature(°C)	10.0

Sample Run Injection Parameter

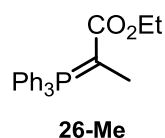
Injection Volume (ul) - 1.00

5.4 Darstellung der Verbindungen

5.4.1 Verbindungen von 2-Deshexyl-Thuggacin B

5.4.1.1 Verbindungen des Ostfragments

2-(Triphenylphosphanyliden)-propionsäure-ethylester (**26-Me**)



Ylen **26-Me** wurde aus 2-Brompropionsäureethylester und PPh_3 hergestellt. Benzol wurde durch Toluol ersetzt.¹¹⁵

(*2E,4E*)-Ethyl-2,4-dimethylhexa-2,4-dienoat (**162**)

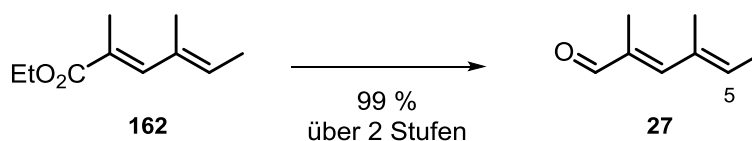


Ethyltiglat (**25**) (3.5 mL, 25 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (120 mL) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde DIBAL-H (1 M in Hexan, 50 mmol, 50 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung über einen Zeitraum von 3 h auf -40°C erwärmt. Es wurde wiederholt DIBAL-H (1 M in Hexan, 10 mmol, 10 mL) zugegeben und die Lösung über 1 h auf RT erwärmt. Es wurden nacheinander H_2O (6 mL), wässrige NaOH-Lösung (2 N, 12 mL), H_2O (6 mL), sowie MgSO_4 hinzugefügt und die Mischung wurde für weitere 30 min gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat mit CH_2Cl_2 (300 mL) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und über einen Zeitraum von 30 min wurde portionsweise MnO_2 (65 g, 0.75 mol) zugegeben. Die Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt. Das MnO_2 wurde über Kieselgur filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck auf 50 mL eingengt. 2-(Triphenylphosphanyliden)-propionsäure-ethylester (**26-Me**) (15.4 g, 42.5 mmol) wurde zur Lösung gegeben und diese über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 50:1 \rightarrow 20:1) wurde der Ester **162** (3.77 g, 22.5 mmol, 90 %, *E/Z* 10:1) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.12$ (1H, s, H_3), 5.72 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H_5), 4.20 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, Et), 1.84, 2.00 (2x 3H, s, $\text{H}_2\text{-Me}$, $\text{H}_4\text{-Me}$), 1.75 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H_6), 1.30 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, Et) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹¹⁶

¹¹⁵ H.J. Bestmann, H. Hartung, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1198-1207.

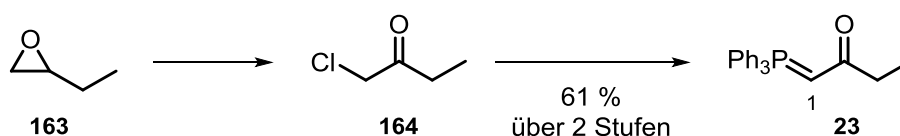
(2E,4E)-2,4-Dimethylhexa-2,4-dienal (27)

Der Ester **162** (200 mg, 1.2 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (7 mL) gel\u00f6st und auf -78 °C abgek\u00fchlt. DIBAL-H (1 M in Hexan, 3.0 mL, 3.0 mmol) wurde langsam zugetropft und die L\u00f6sung f\u00fcr 1 h ger\u00fchrt. Durch Zugabe von K,Na-Tartrat-L\u00f6sung (10 %, 5 mL) wurde die Reaktion beendet und die w\u00e4ssrige Phase mit CH₂Cl₂ (5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden \u00fcber MgSO₄ getrocknet und das L\u00f6sungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Alkohol (150 mg, 1.19 mmol) wurde ohne weitere Reinigungsschritte in der n\u00e4chsten Reaktion eingesetzt.

Der Rohalkohol (150 mg, 1.19 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (8 mL) gel\u00f6st und mit MnO₂ (2.1 g, 24 mmol) versetzt. Die Suspension wurde f\u00fcr 2 h bei RT ger\u00fchrt und das MnO₂ anschlie\u00dfend \u00fcber Kieselgur filtriert. Das L\u00f6sungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und es wurde der Aldehyd **27** (148 mg, 1.19 mmol, 99 % \u00fcber 2 Stufen) als farbloses \u00d6l erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_{H} = 9.38 (1H, s, H₁), 6.73 (1H, s, H₃), 5.99 (1H, q, J = 7.2 Hz, H₅), 1.97 (3H, s, H_{2-Me}), 1.95 (3H, s, H_{4-Me}), 1.82 (3H, d, J = 7.2 Hz, H₆) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen \u00fcberein.⁴²

1-(Triphenylphosphoranyliden)-butan-2-on (23)

DMSO (25 mL, 0.35 mol) wurde in CH₂Cl₂ (600 mL) gel\u00f6st und auf -78 °C abgek\u00fchlt. Oxalylchlorid (32 mL, 0.35 mol) wurde langsam zugegeben und die Reaktionsmischung f\u00fcr 15 min ger\u00fchrt. Eine L\u00f6sung aus 1,2-Butenoxid (**163**) (8.7 mL, 0.1 mol) und MeOH (0.4 mL) in CH₂Cl₂ (10 mL) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung f\u00fcr weitere 90 min ger\u00fchrt. Triethylamin (100 mL, 0.72 mol) wurde langsam zugegeben und die L\u00f6sung wurde anschlie\u00dfend auf RT erw\u00e4rmt. Es wurde Wasser (ca. 75-100 mL) hinzugef\u00fcgt, bis sich alle Salze l\u00f6sten. Die w\u00e4ssrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit HCl (1 M), NaHCO₃-L\u00f6sung und NaCl-L\u00f6sung gewaschen und \u00fcber MgSO₄ getrocknet. Das L\u00f6sungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch anschlie\u00dfende Kugelrohrdestillation (80 °C, 30 mbar) wurde 1-Chlor-butan-2-on (**164**) (9.6 g, 0.09 mol) als gelbes \u00d6l erhalten.

¹¹⁶ J.E. Moses, S. Br\u00fcckner, S.J. Eade, R.M. Adlington, J.E. Baldwin, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3670-3684.

1-Chlor-butan-2-on (**164**) (9.6 g, 0.09 mol) wurde in Toluol (80 mL) gelöst und mit Triphenylphosphan (23.82 g, 0.09 mol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 15 h bei 80 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert und mit PE mehrfach gewaschen. Nach Trocknung des Phosphoniumsalzes im Hochvakuum wurde dieses in H₂O gelöst und die Lösung mit wässriger NaOH-Lösung (2 M) auf pH 10 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und es wurde das Ylen **23** (20.24 g, 0.061 mol, 61 %) als beige-farbiger Feststoff erhalten.

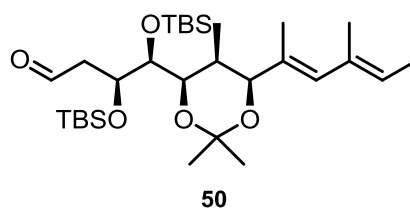
Smp. 193 °C;

Smp. [Lit.]¹¹⁷ 225-226 °C;

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.39-7.71 (15H, m, -Ph), 3.69 (1H, d, ²J_{PH} = 26.7 Hz, H₁), 2.33 (2H, dq, J = 7.6, 1.3 Hz, H₃), 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz, H₄) ppm.

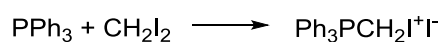
Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹¹⁷

(3S,4S)-3,4-bis-[[tert-butyldimethylsilyl]-oxy]-4-[[4R,5S,6S]-2,2,5-trimethyl-6-[(2E,4E)-4-methylhexa-2,4-dien-2-yl]-1,3-dioxan-4-yl]-butanal (50**)**



Verbindung **50** wurde nach einer Vorschrift von Bock *et al.* synthetisiert. Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴²

STORK-ZHAO-Reagenz



Das STORK-ZHAO-Reagenz wurde nach einer Vorschrift von MENCHE *et al.* synthetisiert.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆; DMSO = 2.50 ppm) δ_H = 7.77-7.93 (15H, m, -Ph), 5.05 (1H, d, ²J_{PH} = 8.5 Hz, H₁) ppm;

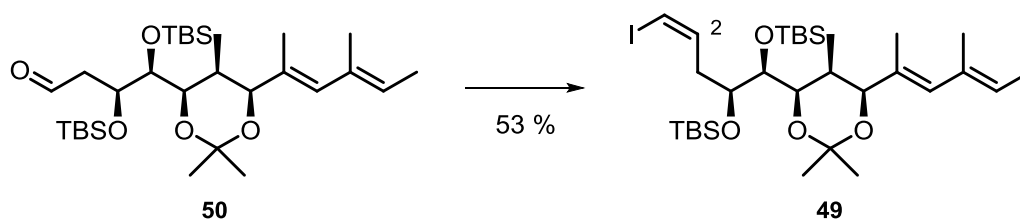
¹³C-NMR (101 MHz; DMSO-d₆; DMSO = 39.52 ppm) δ_C = 135.2 (q, Ph), 133.9 (t, Ph), 133.8 (t, Ph), 130.3 (t, Ph), 130.1 (t, Ph), 118.4 (s, ²J_{PC} = 88.8 Hz, C₁) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹¹⁸

¹¹⁷ P.F. Schuda, C.B. Ebner, S.J. Potlock, *Synthesis* **1987**, 1055-1057.

¹¹⁸ P. Li, J. Li, F. Arian, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429-2444.

(5S,6S)-5-[(Z)-3-Iodoallyl]-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-6-[[4R,5S,6S]-2,2,5-trimethyl-6-[(2E,4E)-4-methylhexa-2,4-dien-2-yl]-1,3-dioxan-4-yl]-4,7-dioxa-3,8-disiladecan (49**)**



NaHMDS (2 M in THF, 34 μ L, 0.068 mmol) wurde langsam zu einer Suspension aus dem STORK-ZHAO-Reagenz (29 mg, 0.054 mmol) in THF (0.5 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 1 min gerührt und anschließend auf -85 °C abgekühlt. Nach 5 min wurde langsam eine Lösung aus Aldehyd **50** (15 mg, 0.027 mmol) in THF (0.5 mL) zugetropft und die Lösung wurde für weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung/ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1:1, 2 mL) wurde die Reaktion beendet und das Gemisch auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 100:1) wurde Vinyliodid **49** (9.7 mg, 0.014 mmol, 53 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.3^\circ$ (c 1.5, EtOAc);

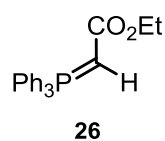
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; C_6D_6 ; $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 6.45$ (1H, s, H_{10}), 6.09 (1H, dt, $J = 7.3, 6.9$ Hz, H_2), 5.99 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H_1), 5.49 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H_{12}), 4.41 (1H, s, H_8), 4.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H_6), 3.99 (1H, dt, $J = 6.9, 1.5$ Hz, H_4), 3.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H_5), 2.54-2.65 (2H, m, H_3), 2.00-2.07 (1H, m, H_7), 1.78 (3H, s, $\text{H}_{11-\text{Me}}$), 1.73 (3H, s, $\text{H}_{9-\text{Me}}$), 1.61 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H_{13}), 1.59 (3H, s, Acetonid), 1.46 (3H, s, Acetonid), 1.07 (9H, s, TBS), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $\text{H}_{7-\text{Me}}$), 0.98 (9H, s, TBS), 0.23 (3H, s, TBS), 0.19 (3H, s, TBS), 0.15 (6H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; C_6D_6 ; $\text{C}_6\text{H}_6 = 128.06$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 138.2$ (t, C_2), 133.7 (q, C_{11}), 131.8 (q, C_9), 128.9 (t, C_{10}), 123.6 (t, C_{12}), 99.6 (q, Acetonid), 85.0 (t, C_1), 76.2 (t, C_8), 75.1 (t, C_6), 74.7 (t, C_5), 72.8 (t, C_4), 39.0 (s, C_3), 31.9 (t, C_7), 30.2 (p, Acetonid), 26.4 (p, TBS), 26.2 (p, TBS), 19.7 (p, Acetonid), 18.8 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 17.1 (p, $\text{C}_{11-\text{Me}}$), 15.4 (p, $\text{C}_{9-\text{Me}}$), 13.8 (p, C_{13}), 6.6 (p, $\text{C}_{7-\text{Me}}$), -3.3 (p, TBS), -3.6 (p, TBS), -3.8 (p, TBS), -4.4 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{59}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 701.2894, gef. 701.2893.

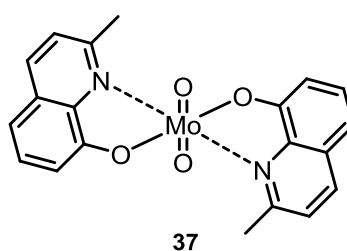
5.4.1.2 Verbindungen des Westfragments

Witty Ylen 26



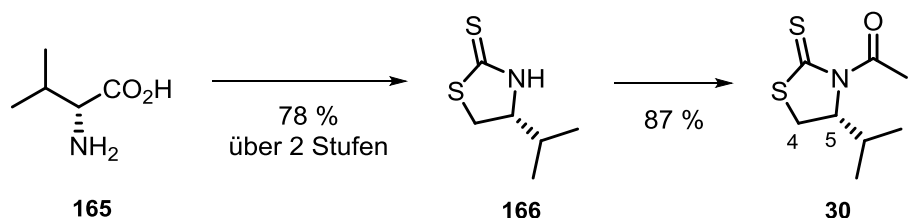
Ylen **26** wurde aus Bromessigsäureethylester und PPh₃ hergestellt. Benzol wurde durch Toluol ersetzt.¹¹⁵

Molybdän-Katalysator 37



Katalysator **37** wurde durch Ligandenaustausch aus MoO₂acac₂ hergestellt.¹¹⁹

(R)-1-(4-Isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)-ethan-1-on (**30**)



D-Valin (**165**) (11.9 g, 101 mmol) wurde in THF (200 mL) gelöst und mit NaBH₄ (9.22 g, 244 mmol) versetzt. Die Suspension wurde auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus Iod (25 g, 101 mmol) in THF (60 mL) wurde über 30 min zugetropft und die Lösung für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und mit MeOH (100 mL) versetzt. Wenn keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der eingedampfte Rückstand wurde mit wässriger NaOH-Lösung (20 wt%, 200 mL) versetzt und die Lösung für 4 h bei RT gerührt. Es wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

¹¹⁹ A. Sakakura, R. Kondo, S. Umemura, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1641-1646.

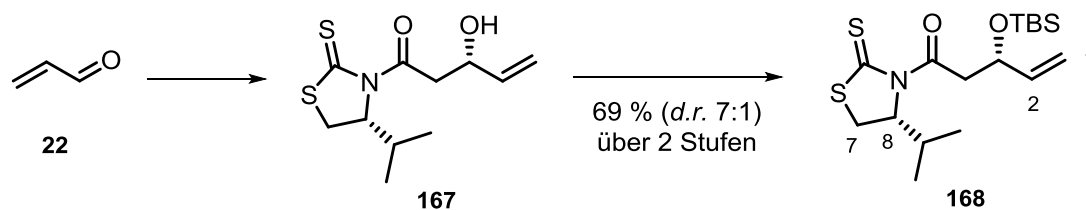
Das Rohprodukt wurde in einer wässrigen KOH-Lösung (5 M, 400 mL) gelöst, mit CS₂ (40 mL) versetzt und für 2.5 d bei 125 °C unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wurde das (*R*)-NAGAO-Auxiliar **166** (11.16 g, 79 mmol, 78 % über 2 Stufen) erhalten.

(*R*)-NAGAO-Auxiliar **166** (11.16 g, 79 mmol) wurde in THF (200 mL) gelöst und die Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt. *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 34.8 mL, 87 mmol) wurde langsam zugegeben und die Lösung für weitere 30 min gerührt. Acetylchlorid (6.78 mL, 95 mmol) wurde langsam zugetropft und die Reaktionslösung für 30 min gerührt. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde (*R*)-1-(4-Isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)-ethan-1-on (**30**) (14.04 g, 69 mmol, 87 %) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 5.04 (1H, ddd, *J* = 7.9, 6.6, 1.2 Hz, H₅), 3.44 (1H, dd, *J* = 11.5, 7.9 Hz, H_{4a}), 2.95 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.2 Hz, H_{4b}), 2.64 (3H, s, H₁), 2.22-2.28 (1H, m, H₆), 0.95 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H_{7a}), 0.87 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H_{7b}) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹²⁰

(*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-[(*R*)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl]-pent-4-en-1-on (**168**)



1-[(*R*)-4-Isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl]-ethanon (**30**) (6.09 g, 30.0 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (100 mL) gelöst und bei -40 °C mit TiCl₄ (3.6 mL, 44.9 mmol) versetzt. Die orange-gelbe Suspension wurde für 20 min bei -40 °C gerührt und anschließend langsam DIPEA (5.7 mL, 32.9 mmol) zugetropft. Die schwarze Lösung wurde für weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt und dann auf -78 °C abgekühlt. Frisch destilliertes Acrolein (**22**) (3.0 mL, 44.9 mmol) wurde über einen Zeitraum von 25 min zugetropft. Nach 3.5 h bei -78 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 125 mL) beendet und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂

¹²⁰ D. Delauney, L. Toupet, M. Le Corre, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604-6607.

extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das NAGAO -Addukt **167** wurde als klares, gelbes Öl erhalten und direkt weiter umgesetzt.

Das Rohprodukt **167** wurde in CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst und bei -78°C mit 2,6-Lutidin (6.1 mL, 52.4 mmol) und TBSOTf (8.7 mL, 37.7 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Die noch nicht vollständig umgesetzte Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und weiteres TBSOTf (1.5 mL, 6.5 mmol) hinzugefügt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 75 mL) beendet und die wässrige Phase anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 30:1) wurde der Silylether **168** (6.67 g, 17.9 mmol, 60 %) und das Diastereomer (1.05 g, 2.8 mmol, 9 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -233^\circ$ ($c = 15.0$, CH_2Cl_2);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ [Lit.]⁴³ = -297.5° ($c = 25.0$, CHCl_3);

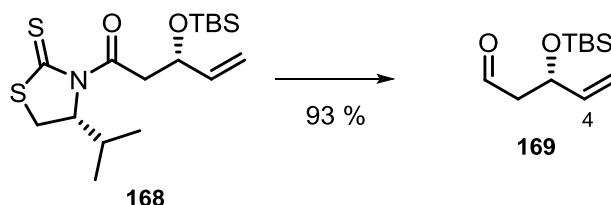
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 5.88$ (1H, ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.3$ Hz, H_2), 5.24 (1H, dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, H_{1a}), 5.08 (1H, dd, $J = 10.4, 1.3$ Hz, H_{1b}), 5.03 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, H_8), 4.71-4.76 (1H, m, H_3), 3.68 (1H, dd, $J = 16.5, 8.2$ Hz, H_{4a}), 3.47 (1H, dd, $J = 11.3, 7.9$ Hz, H_{7a}), 3.15 (1H, dd, $J = 16.5, 4.3$ Hz, H_{4b}), 3.03 (1H, dd, $J = 11.3, 1.0$ Hz, H_{7b}), 2.39 (1H, dq, $J = 13.6, 6.7$ Hz, H_9), 1.06 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{10a}), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{10b}), 0.86 (9H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 203.0$ (q, C_5), 171.4 (q, C_6), 140.6 (t, C_2), 114.9 (s, C_1), 71.9 (t, C_3), 70.9 (t, C_8), 46.3 (s, C_4), 30.9 (s, C_7), 26.0 (p, TBS), 19.3 (p, C_{10}), 18.2 (q, TBS), 18.0 (t, C_9), -4.2 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NNaO}_2\text{SiS}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 396.1458, gef. 396.1463.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

(S)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-pent-4-enal (**169**)



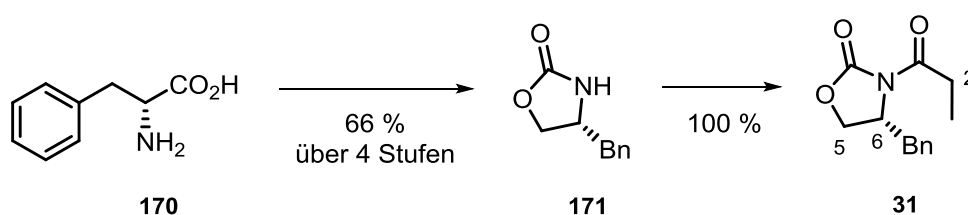
Silylether **168** (2.0 g, 5.35 mmol) wurde in Toluol (15 mL) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wurde über einen Zeitraum von 30 min DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 11.15 mL, 13.37 mmol) zugetropft. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe von EtOAc (10 mL) und 10 %-iger K,Na-Tartratlösung (35 mL) beendet. Die Suspension wurde bei RT gerührt bis die Trübung verschwunden ist. Die wässrige Phase

wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wurde der Aldehyd **169** (1.07 g, 5.0 mmol, 93 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 9.77$ (1H, t, $J = 2.5$ Hz, H_5), 5.88 (1H, ddd, $J = 17.0$, 10.3, 6.0 Hz, H_2), 5.26 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H_{1a}), 5.12 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H_{1b}), 4.65 (1H, dt, $J = 6.8$, 6.0, 5.1 Hz, H_3), 2.61 (1H, ddd, $J = 15.7$, 6.8, 2.5 Hz, H_{4a}), 2.52 (1H, ddd, $J = 15.7$, 5.1, 2.5 Hz, H_{4b}), 0.88 (9H, s, TBS), 0.07 (6H, s, TBS), 0.06 (6H, s, TBS) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

(R)-4-Benzyl-3-propanoyloxazolidin-2-on (**31**)



D-Phenylalanin (**170**) (40 g, 242 mmol) wurde in Methanol (350 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Acetylchlorid (55 mL, 770 mmol) wurde über 30 min langsam zugetropft. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und für 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und D-Phenylalaninmethylester Hydrochlorid als farbloser Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Das Rohprodukt wurde in H_2O (1.2 L) gelöst und portionsweise mit NaHCO_3 (100 g, 1.19 mol) versetzt. Chlorameisensäureethylester (27.5 mL, 287 mmol) wurde zugetropft und die Lösung für 4 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion verwendet.

Das Rohprodukt wurde in THF/EtOH (2:1, 600 mL) gelöst und mit Calciumchlorid (46 g) versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und NaBH_4 (33.2 g, 878 mmol) vorsichtig zugegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und für 12 h gerührt. Durch Zugabe von Citronensäure-Lösung (1 M, 1.2 L) wurde die Reaktion beendet und das Gemisch für 1 h gerührt. Die Lösung wurde mittels NaHCO_3 neutralisiert (pH 7). Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rohalkohol als farbloser Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Der Rohalkohol wurde mit festem Kaliumcarbonat (48 g, 174 mmol) versetzt und am Rotationsverdampfer bei 90 °C (50 mbar) für 5 h rotiert. Der Feststoff wurde in EtOAc und H_2O

gelöst und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde aus PE/EtOAc (1:1) umkristallisiert und das (*R*)-EVANS Auxiliar **171** (28 g, 160 mmol, 66 % über 4 Stufen) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

(*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**171**) (2.22 g, 12.5 mmol) wurde in THF (90 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Es wurde langsam *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 6.0 mL, 15.0 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 30 min gerührt. Propionylchlorid (1.63 mL, 18.8 mmol) wurde zugetropft und die Lösung für weitere 60 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Mischung wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet. Es wurde H_2O zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde das Auxiliar **31** (2.92 g, 12.5 mmol, quant.) als farbloser Feststoff erhalten.

Die Darstellung des (*S*)-Enantiomers **101** erfolgte analog zu dieser Vorschrift ausgehend von L-Phenylalanin.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58.2^\circ$ (c 1.0; CH_2Cl_2);

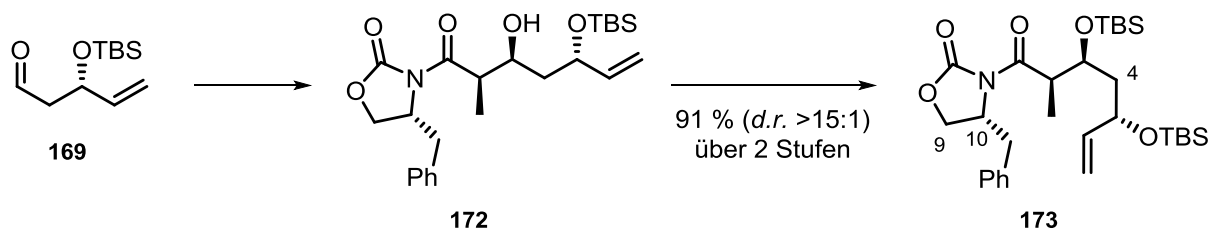
Smp. $87\text{ }^\circ\text{C}$;

Smp. [Lit.]¹²¹ $86\text{-}87.5\text{ }^\circ\text{C}$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.19\text{-}7.39$ (5H, m, -Ph), 4.62-4.74 (1H, m, H_6), 4.17-4.21 (2H, m, H_5), 3.31 (1H, dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, H_{7a}), 2.96 (2H, dq, $J = 7.3, 3.0$ Hz, H_2), 2.77 (1H, dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, H_{7b}), 1.21 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, H_1) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹²¹

¹²¹ N. Lewis, A. McKillkop, R.J.K. Taylor, R.J. Watson, *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 561-568.

(R)-4-Benzyl-3-[[2R,3S,5S]-3,5-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-2-methylhept-6-enoyl]-oxazolidin-2-on (173)

Das Auxiliar **31** (120 mg, 0.5 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (1.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Über einen Zeitraum von 20 min wurde Bu_2BOTf (1 M in CH_2Cl_2 , 0.6 mL, 0.56 mmol) zugetropft. DIPEA (0.15 mL, 0.7 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und eine Lösung aus Aldehyd **169** (130 mg, 0.6 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) über 20 min langsam zugetropft. Die Mischung wurde für 2 h bei -78 °C gerührt und anschließend auf 0 °C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt und durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 2 mL) wurde die Reaktion beendet. Es wurden innerhalb von 30 min nacheinander MeOH (1 mL), sowie eine Lösung aus MeOH und 30 %-iger H_2O_2 -Lösung (3 mL, 2:1) zugegeben. Die Lösung wurde für 60 min gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das EVANS-Addukt **172** erhalten.

Das EVANS-Addukt **172** wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und bei -20 °C mit 2,6-Lutidin (0.3 mL, 2.5 mmol) und TBSOTf (0.2 mL, 0.75 mmol) versetzt. Die hellgelbe Lösung wurde für 2 h bei -20 °C gerührt und anschließend langsam auf 0 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 10 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde der Silylether **173** (260 mg, 0.46 mmol, 91 % *d.r.* > 15:1) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70.7^\circ$ (c 15.0, CH_2Cl_2);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ [Lit.]⁴³ = -31.6° (c 25.0, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.21\text{-}7.35$ (5H, m, -Ph), 5.86 (1H, ddd, $J = 17.1, 10.2, 7.0$ Hz, H_2), 5.20 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H_{1a}), 5.04 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H_{1b}), 4.59 (1H, dddd, $J = 9.6, 7.0, 2.7, 2.7$ Hz, H_{10}), 4.06-4.24 (4H, m, $\text{H}_3, \text{H}_5, \text{H}_9$), 3.95 (1H, dq, $J = 6.8, 4.4$ Hz, H_6), 3.29 (1H, dd, $J = 13.3, 2.7$ Hz, H_{11a}), 2.77 (1H, dd, $J = 14.7, 9.6$ Hz, H_{11b}), 1.93 (1H, ddd, $J = 14.0, 6.8, 6.8$ Hz, H_{4a}), 1.69 (1H, ddd, $J = J = 14.0, 5.8, 5.8$ Hz, H_{4b}), 1.23 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_6\text{-Me}$), 0.89 (9H, s, TBS), 0.87 (9H, s, TBS),

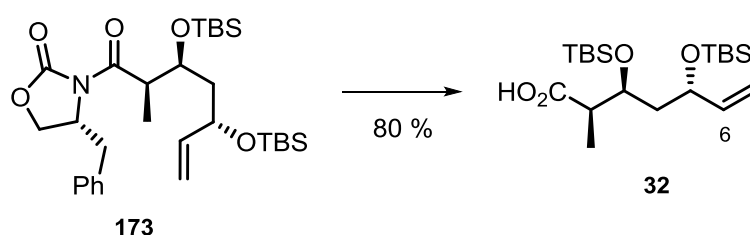
0.07 (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), 0.01 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 175.0$ (q, C_7), 153.2 (q, C_8), 142.0 (t, C_2), 135.6 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 114.7 (s, H_1), 71.4 (t, C_3), 70.6 (t, C_5), 66.1 (s, C_9), 56.0 (s, C_{10}), 44.6 (s, C_4), 43.3 (t, C_6), 37.7 (s, C_{11}), 26.1 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 11.7 (p, $\text{C}_{6\text{-Me}}$), -3.5 (p, TBS), -3.9 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{NO}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 584.3211, gef. 584.3204.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

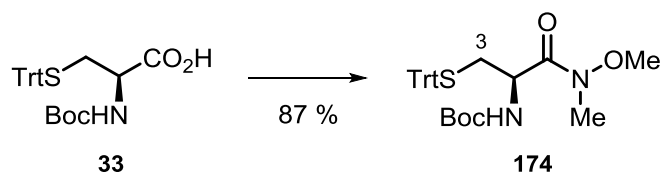
(2R,3S,5S)-3,5-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-2-methyl-6-heptensäure (32**)**



Der Bis-Silylether **173** (208 mg, 0.37 mmol) wurde in THF/ H_2O (4:1, 6.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wurden nacheinander eine 30%-ige wässrige H_2O_2 -Lösung (0.13 mL, 1.3 mmol) und eine wässrige LiOH-Lösung (1 M, 0.57 mL, 0.57 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 0 °C und anschließend weitere 12 h bei 5 °C gerührt. Durch Zugabe von wässriger Na_2SO_3 -Lösung wurde die Reaktion beendet und das THF unter vermindertem Druck entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 15:1 \rightarrow 10:1) wurde die Carbonsäure **32** (119 mg, 0.30 mmol, 80 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 5.78$ (1H, ddd, $J = 17.1, 10.0, 6.7$ Hz, H_6), 5.14 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H_{7a}), 5.07 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H_{7b}), 4.15 (1H, dt, $J = 6.7, 4.1$ Hz, H_3), 4.15 (1H, ddt, $J = 7.0, 3.5$ Hz, H_5), 3.66 (1H, dq, $J = 7.1, 3.5$ Hz, H_2), 1.77 (1H, ddd, $J = 14.2, 8.7, 4.6$ Hz, H_{4a}), 1.57 (1H, ddd, $J = 14.2, 7.0, 4.1$ Hz, H_{4b}), 1.13 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{2\text{-Me}}$), 0.90 (9H, s, TBS), 0.88 (9H, s, TBS), 0.14 (3H, s, TBS), 0.11 (3H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS) ppm.

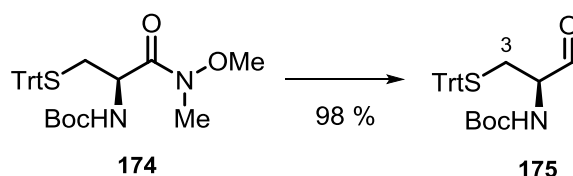
Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

(R)-tert-Butyl-1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxo-3-(tritylthio)-propan-2-ylcarbammat (174)

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*S*-trityl-L-cystein (**33**) (300 mg, 0.65 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (3.5 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Es wurden nacheinander *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (80 mg, 0.82 mmol), HOBT (112 mg, 0.85 mmol), EDCl·HCl (161 mg, 0.84 mmol) und DIPEA (0.27 mL, 1.6 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und die Reaktion nach 7 h durch Zugabe von HCl (1 M) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wurde das Weinrebamid **174** (286 mg, 0.56 mmol, 87 %) als farbloser Schaum erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.18-7.41 (15H, m, Trt), 5.11 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, -NH), 4.70-4.77 (1H, m, H₂), 3.64 (3H, s, -NOMe), 3.14 (3H, s, -NMe), 2.54 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.6 Hz, H_{3a}), 2.37 (1H, dd, *J* = 11.9, 7.9 Hz, H_{3b}), 1.43 (9H, s, Boc) ppm.

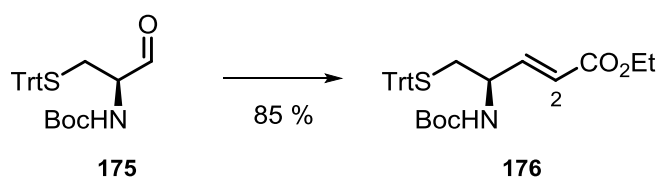
Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

(R)-tert-Butyl-1-oxo-3-(tritylthio)-propan-2-ylcarbammat (175)

Das Weinrebamid **174** (289 mg, 0.57 mmol) wurde in Toluol (6 mL) gelöst und bei -78 °C langsam DIBAL-H (1 M in Hexan, 1.3 mL, 1.3 mmol) zugetropft. Nach 20 min wurde die Reaktion durch Zugabe von K,Na-Tartrat-Lösung (10 %, 15 mL) beendet und die Suspension für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und es wurde der Aldehyd **175** (250 mg, 0.56 mmol, 98 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 9.16 (1H, s, H₁), 7.40-7.18 (15H, m, -Ph), 5.10 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, -NH), 3.99-3.85 (1H, m, H₂), 2.81 (1H, dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, H_{3a}), 2.55 (1H, dd, *J* = 12.6, 5.9 Hz, H_{3b}), 1.44 (9H, s, Boc) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

(*R,E*)-Ethyl-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-5-(tritylthio)-pent-2-enoat (176**)**

Aldehyd **175** wurde in CHCl_3 (14 mL) gelöst und mit einer Lösung aus Ylen **26** (3.96 g, 11.4 mmol) in CHCl_3 (36 mL) versetzt. Die Lösung wurde 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 30:1 \rightarrow 20:1) wurde der Ester **176** (631 mg, 0.97 mmol, 85 %) erhalten.

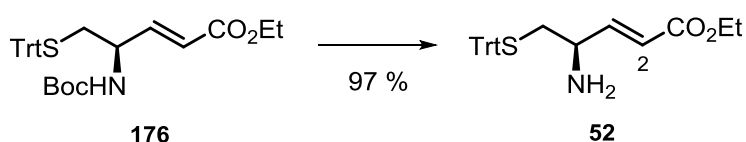
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.1^\circ$ (c 0.8, CHCl_3);

Smp. 53 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.22\text{-}7.43$ (15H, m, -Trt), 6.68 (1H, dd, $J = 15.6$, 5.1 Hz, H_3), 5.80 (1H, d, $JJ = 15.6$ Hz, H_2), 4.54-4.64 (1H, m, H_4), 4.24 (1H, br s, -NH), 4.18 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, H_{Et}), 2.39-2.48 (2H, m, H_5), 1.43 (9H, s, Boc), 1.27 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, H_{Et}) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 166.0$ (q, C_1), 154.7 (q, Boc), 146.6 (t, C_3), 144.3 (q, Trt), 129.5 (t, Trt), 128.0 (t, Trt), 126.9 (t, Trt), 121.6 (t, C_2), 79.9 (q, Boc), 67.1 (q, Trt), 60.5 (s, C_{Et}), 50.5 (t, C_4), 36.3 (s, C_5), 28.3 (p, Boc), 14.2 (p, C_{Et}) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 540.2185, gef. 540.2184.

(*R,E*)-Ethyl-4-amino-5-(tritylthio)-pent-2-enoat (52**)**

Ester **176** (590 mg, 1.14 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 2,6-Lutidin (0.5 mL, 4.56 mmol) und TMSOTf (0.4 mL, 2.28 mmol) wurden anschließend zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von MeOH und H_2O wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1 \rightarrow 1:1) wurde das Amin **52** (463 mg, 1.11 mmol, 97 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.0^\circ$ (c 1.9, CH_2Cl_2);

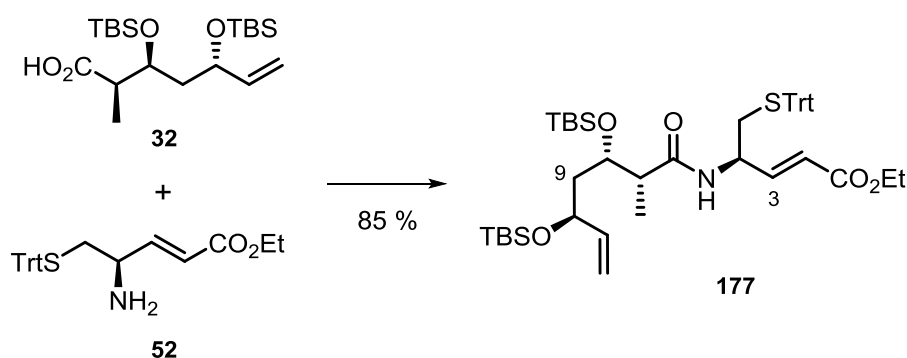
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.41\text{-}7.44$ (5H, m, -Trt), 7.21-7.32 (10H, m, -Trt), 6.61 (1H, dd, $J = 15.7$, 6.5 Hz, H_3), 5.75 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H_2), 4.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H_{Et}),

2.77-2.85 (1H, m, H₄), 2.65 (2H, br s, -NH₂), 2.52 (1H, dd, *J* = 13.4, 8.0 Hz, H_{5a}), 2.46 (1H, dd, *J* = 13.4, 5.5 Hz, H_{5b}), 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H_{Et}) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CDCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 166.2 (q, C₁), 148.0 (t, C₃), 144.5 (q, Trt), 129.6 (t, Trt), 128.0 (t, Trt), 126.9 (t, Trt), 121.8 (t, C₂), 67.1 (q, Trt), 60.5 (s, C_{Et}), 51.8 (t, C₄), 38.3 (s, C₅), 14.2 (p, C_{Et}) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₆H₂₇NO₂SNa [M+Na]⁺: 440.1660, gef. 440.1678.

(*R,E*)-Ethyl-4-{[2*R*,3*S*,5*S*]-3,5-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-2-methylhept-6-enamido}-5-(tritylthio)-pent-2-enoat (177**)**



Carbonsäure **32** (372 mg, 0.92 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (40 mL) gelöst und es wurden nacheinander HOBT (150 mg, 0.92 mmol), TBTU (297 mg, 0.92 mmol) und DIPEA (0.5 mL, 2.77 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 1 h gerührt und anschließend mit einer Lösung des Amins **52** (463 mg, 1.11 mmol) in CH₂Cl₂ (6.5 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für weitere 12 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 50:1) wurde das Amid **177** (619 mg, 0.78 mmol, 85 %) als farbloses Öl erhalten.

[α]_D²⁰ = -12.3° (c 1.0, CHCl₃);

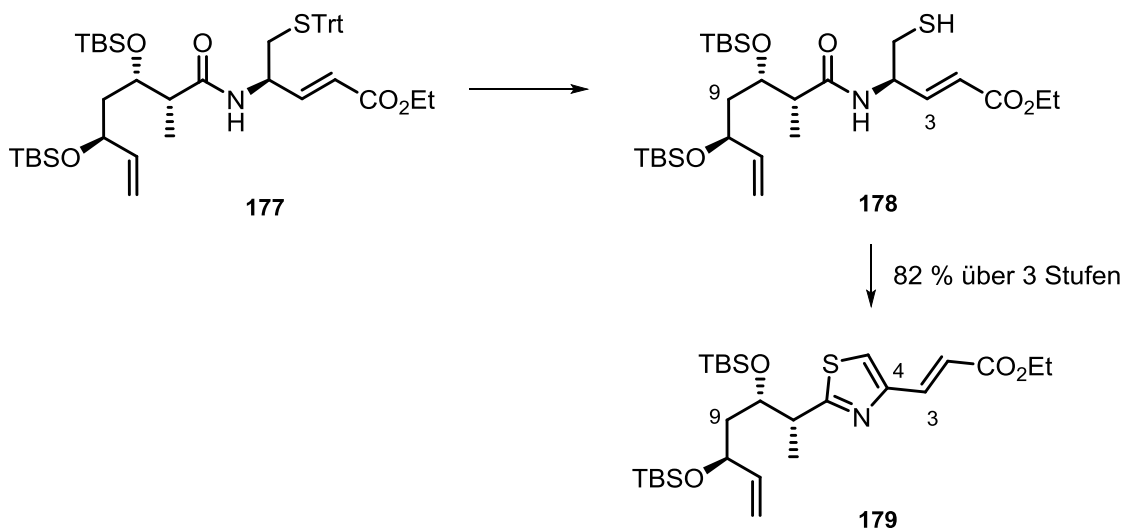
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.19-7.43 (15H, m, -Trt), 6.67 (1H, dd, *J* = 15.7, 5.1 Hz, H₃), 6.59 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, -NH), 5.88 (1H, d, *J* = 15.7 Hz, H₂), 5.75 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.1, 7.6 Hz, H₁₁), 5.09 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, H_{12a}), 4.98 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H_{12b}), 4.64-4.71 (1H, m, H₄), 4.08-4.20 (3H, m, H_{Et}, H₁₀), 3.96 (1H, ddd, *J* = 8.2, 3.0, 2.0 Hz, H₈), 2.52 (1H, dq, *J* = 7.1, 3.0 Hz, H₇), 2.44 (1H, dd, *J* = 12.2, 6.2 Hz, H_{5a}), 2.37 (1H, dd, *J* = 12.2, 5.6 Hz, H_{5b}), 1.68 (1H, ddd, *J* = 14.4, 9.5, 2.0 Hz, H_{9a}), 1.41 (1H, ddd, *J* = 14.4, 8.2, 2.9 Hz, H_{9b}), 1.25 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, H_{Et}), 1.06 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, H_{7-Me}), 0.89 (9H, s, TBS), 0.87 (9H, s, TBS), 0.15 (3H, m, TBS), 0.12 (3H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), 0.02 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CDCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 172.7 (q, C₆), 166.1 (q, C₁), 146.4 (t, C₃), 144.6 (q, Trt), 129.7 (t, Trt), 128.1 (t, Trt), 127.0 (t, Trt), 122.1 (t, C₂), 114.9 (s, C₁₂), 72.5 (t, C₈), 72.2 (t, C₁₀),

67.0 (q, Trt), 60.5 (s, C_{Et}), 49.1 (t, C₄), 46.1 (t, C₇), 42.2 (s, C₉), 36.5 (s, C₅), 26.1 (p, 2x TBS), 18.3 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 14.3 (p, C_{Et}), 12.7 (p, C_{7-Me}), -2.9 (p, TBS), -3.9 (p, TBS), -4.2 (p, TBS), -4.4 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₄₆H₆₇NO₅Si₂SNa [M+Na]⁺: 824.4176, gef. 824.4206.

Ethyl-(*E*)-3-(2-{{[2*R*,3*S*,5*S*]-3,5-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-hept-6-en-2-yl}-thiazol-4-yl)-acrylat (179**)**



Ester **177** (366 mg, 0.46 mmol) wurde in entgastem EtOAc/EtOH (1.5:1, 10 mL) gelöst und Hg(OAc)₂ (180 mg, 0.57 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 14 h bei RT gerührt und anschließend mit NaBH₄ (35 mg, 0.91 mmol) versetzt. Die Suspension wurde für weitere 45 min gerührt und über Kieselgur filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und es wurde das Thiol **178** als viskoses farbloses Öl erhalten.

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₇H₅₃NO₅Si₂SNa [M+Na]⁺: 582.3081, gef. 582.3079.

Das Thiol **178** wurde in entgastem Benzol (1 mL) gelöst und Molybdän-Katalysator **37** (20 mg, 0.045 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt (DEAN-STARK-Bedingungen). Die Suspension wurde auf RT abgekühlt und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde das Thiazolin als gelbes Öl erhalten.

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₇H₅₂NO₄Si₂S [M+Na]⁺: 542.3156, gef. 542.3139.

Das Thiazolin wurde in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und mit aktiviertem MnO₂ (397 mg, 4.56 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei RT gerührt und anschließend über Kieselgur filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wurde das Thiazol **179** (202 mg, 0.37 mmol, 82 % über 3 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

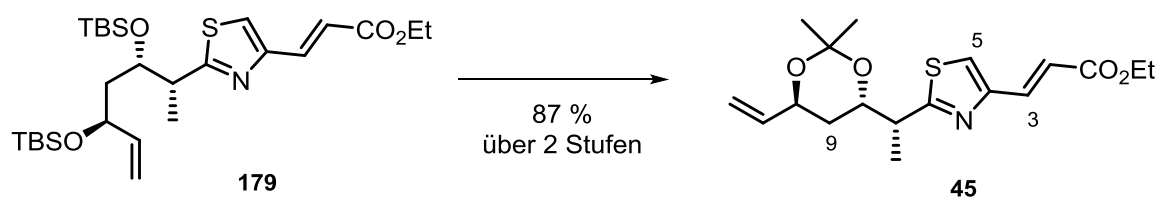
$[\alpha]_D^{20} = +7.0^\circ$ (c 0.6, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.57$ (1H, d, $J = 15.4$ Hz, H₃), 7.28 (1H, s, H₅), 6.74 (1H, d, $J = 15.4$ Hz, H₂), 5.81 (1H, ddd, $J = 17.1, 10.2, 7.1$ Hz, H₁₁), 5.16 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H_{12a}), 5.06 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H_{12b}), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, H_{Et}), 4.23-4.29 (1H, m, H₈), 4.13-4.21 (1H, m, H₁₀), 3.27-3.36 (1H, m, H₇), 1.83 (1H, ddd, $J = 14.0, 7.0, 7.0$ Hz, H_{9a}), 1.50 (1H, ddd, $J = 14.0, 5.5, 5.5$ Hz, H_{9b}), 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{7-Me}), 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H_{Et}), 0.91 (9H, s, TBS), 0.83 (9H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), 0.01 (3H, s, TBS), -0.25 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CDCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 174.9$ (q, C₆), 167.5 (q, C₁), 150.9 (q, C₄), 141.6 (t, C₁₁), 136.7 (t, C₃), 120.9 (t, C₂), 120.2 (t, C₅), 114.6 (s, C₁₂), 72.9 (t, C₈), 72.0 (t, C₁₀), 60.4 (s, C_{Et}), 43.8 (s, C₉), 43.5 (t, C₇), 25.9 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 18.0 (q, TBS), 14.3 (p, C_{Et}), 13.3 (p, C_{7-Me}), -3.7 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₇H₄₉NO₄Si₂SNa [M+Na]⁺: 562.2819, gef. 562.2839.

Ethyl-(*E*)-3-(2-([*R*]-1-[(4*S*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl]-ethyl)-thiazol-4-yl)-acrylat (**45**)



Ester **179** (65 mg, 0.12 mmol) wurde in THF (1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus TBAF (95 mg, 0.30 mmol) in THF (1 mL) wurde langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Diol wurde ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion eingesetzt.

HRMS (ESI): m/z ber. für C₁₅H₂₁NO₄SNa [M+Na]⁺: 334.1089, gef. 334.1091.

Das Diol wurde in CH₂Cl₂ (2 mL) gelöst und mit 2,2-Dimethoxypropan (0.5 mL) und CSA (1 mg, kat.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 min bei RT gerührt. Durch Zugabe von Et₂O und NaHCO₃-Lösung wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 9:1) wurde das Acetonid **45** (37 mg, 0.11 mmol, 87 % über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +56.3^\circ$ (c 0.6, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.58$ (1H, d, $J = 15.5$ Hz, H₃), 7.32 (1H, s, H₅), 6.73 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, H₂), 5.83 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.5, 6.0$ Hz, H₁₁), 5.18 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H_{12a}),

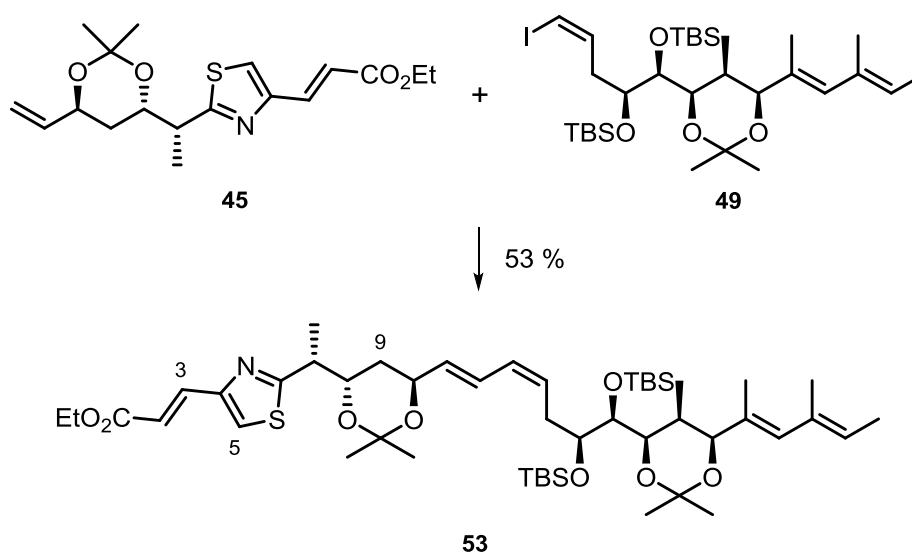
5.10 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H_{12b}), 4.26 (1H, dt, $J = 6.0, 5.7$ Hz, H_{10}), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 4.10 (1H, dt, $J = 9.3, 6.5$ Hz, H_8), 3.28 (1H, dq, $J = 6.9, 6.5$ Hz, H_7), 1.80 (1H, ddd, $J = 13.1, 9.3, 5.7$ Hz, H_{9a}), 1.64 (1H, ddd, $J = 13.1, 9.3, 6.0$ Hz, H_{9b}), 1.43 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H_{7-Me}), 1.41 (3H, s, Acetonid), 1.40 (3H, s, Acetonid), 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 173.3$ (q, C_6), 167.3 (q, C_1), 150.8 (q, C_4), 138.3 (t, C_{11}), 136.4 (t, C_3), 121.2 (t, C_2), 120.4 (t, C_5), 115.3 (s, C_{12}), 100.8 (q, Acetonid), 69.1 (t, C_8), 68.1 (t, C_{10}), 60.4 (s, C_{Et}), 43.5 (t, C_7), 34.7 (s, C_9), 25.3 (p, Acetonid), 24.6 (p, Acetonid), 16.5 (p, C_{7-Me}), 14.3 (p, C_{Et}) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 374.1402, gef. 374.1409.

5.4.1.3 Fragmentkupplung und Darstellung von 2-Deshexyl Thuggacin C

Ethyl-(*E*)-3-(2- $\{[R]$ -1- $\{[4S,6S]$ -6- $\{1E,3Z,6S,7S\}$ -6,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-7- $\{[4R,5S,6S]$ -2,2,5-trimethyl-6- $\{[2E,4E]$ -4-methylhexa-2,4-dien-2-yl}-1,3-dioxan-4-yl}-hepta-1,3-dien-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-ethyl)-thiazol-4-yl)-acrylat (**53**)



Zu einer Suspension aus AgOAc (4.1 mg, 0.035 mmol) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.8 mg, 0.0035 mmol) in entgastem NMP (0.5 mL) wurde eine Lösung aus Vinyliodid **49** (24 mg, 0.035 mmol) und Westfragment **45** (19 mg, 0.053 mmol) in entgastem NMP (0.5 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 10 min bei RT gerührt und anschließend langsam auf 55 °C erwärmt. Das Gemisch wurde 14 h bei 55 °C gerührt und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 9:1) wurde der Ester **53** (17 mg, 0.019 mmol, 53 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.4^\circ$ (c 0.8, EtOAc);

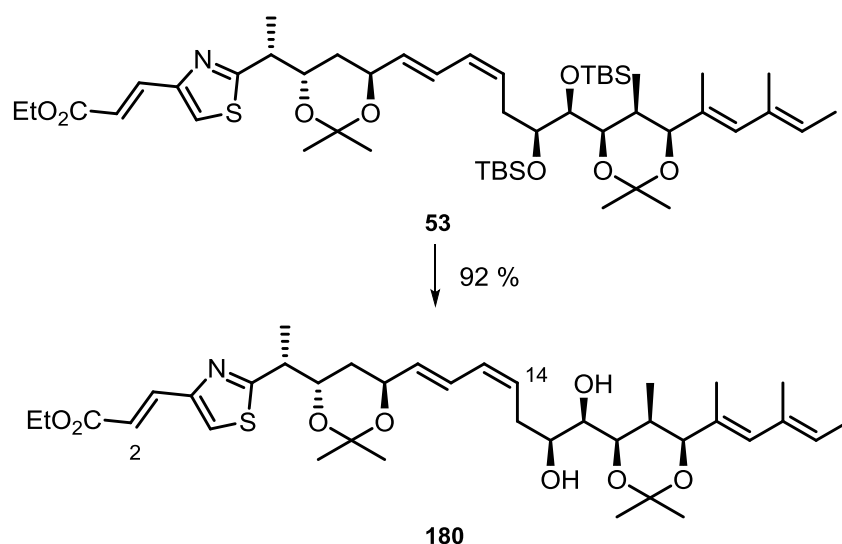
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.87$ (1H, d, $J = 15.3$ Hz, H_3), 7.33 (1H, d, $J = 15.4$ Hz, H_2), 6.86 (1H, dd, $J = 15.5, 11.5$ Hz, H_{12}), 6.62 (1H, s, H_5), 6.54 (1H, s, H_{22}), 6.19 (1H, dd, $J = 11.5,$

11.0 Hz, H₁₃), 5.64-5.73 (1H, m, H₁₄), 5.68 (1H, dd, *J* = 15.5, 5.3 Hz, H₁₁), 5.59 (1H, q, *J* = 6.9 Hz, H₂₄), 4.48 (1H, s, H₂₀), 4.41 (1H, ddd, *J* = 9.5, 5.3, 5.0 Hz, H₁₀), 4.29 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, H₁₈), 4.19 (1H, ddd, *J* = 9.1, 6.5, 6.2 Hz, H₈), 4.18 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H_{Et}), 4.04 (1H, dt, *J* = 6.5, 6.5, 2.0 Hz, H₁₆), 3.95 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, H₁₇), 3.23 (1H, dq, *J* = 7.0, 6.5 Hz, H₇), 2.83 (1H, ddd, *J* = 14.0, 7.0, 6.5 Hz, H_{15a}), 2.75 (1H, ddd, *J* = 14.0, 7.5, 6.5 Hz, H_{15b}), 2.09-2.17 (1H, m, H₁₉), 1.89 (3H, s, H_{21-Me}), 1.83 (3H, s, H_{23-Me}), 1.77 (1H, ddd, *J* = 13.0, 9.5, 6.2 Hz, H_{9a}), 1.71 (3H, s, Acetonid), 1.69 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H₂₅), 1.56-1.67 (1H, m, H_{9b}), 1.55 (3H, s, Acetonid), 1.50 (6H, s, 2x Acetonid), 1.44 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H_{7-Me}), 1.19 (9H, s, TBS), 1.14 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H_{19-Me}), 1.10 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H_{Et}), 1.09 (9H, s, TBS), 0.35 (3H, s, TBS), 0.31 (3H, s, TBS), 0.24 (6H, s, 2x TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CDCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 173.0 (q, C₆), 167.0 (q, C₁), 151.5 (q, C₄), 136.8 (t, C₃), 134.8 (t, C₁₁), 133.8 (q, C₂₃), 131.8 (q, C₂₁), 130.4 (t, C₁₃), 128.9 (t, C₂₂), 128.4 (t, C₁₄), 124.9 (t, C₁₂), 123.6 (t, C₂₄), 121.4 (t, C₅), 121.3 (t, C₂), 101.0 (q, Acetonid), 99.6 (q, Acetonid), 76.3 (t, C₂₀), 75.0 (t, C₁₈), 74.5 (t, C₁₇), 74.5 (t, C₁₆), 69.5 (t, C₈), 67.3 (t, C₁₀), 60.4 (s, C_{Et}), 43.8 (t, C₇), 35.8 (s, C₉), 32.1 (s, C₁₅), 32.1 (t, C₁₉), 30.3 (p, Acetonid), 26.5 (p, TBS), 26.2 (p, TBS), 25.3 (p, Acetonid), 24.8 (p, Acetonid), 19.8 (p, Acetonid), 18.9 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 17.1 (p, C_{23-Me}), 16.5 (p, C_{7-Me}), 15.4 (p, C_{21-Me}), 14.3 (p, C_{Et}), 13.8 (p, C₂₅), 6.6 (p, C_{19-Me}) -3.8 (p, TBS), -4.5 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₄₉H₈₃NO₈Si₂SNa [M+Na]⁺: 924.5276, gef. 924.5261.

(E)-Ethyl-3-(2-([R]-1-[(4S,6S)-6-({1E,3Z,6S,7R}-6,7-dihydroxy-7-[[4R,5S,6S]-2,2,5-trimethyl-6-[(2E,4E)-4-methylhexa-2,4-dien-2-yl]-1,3-dioxan-4-yl]-hepta-1,3-dien-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-ethyl)-thiazol-4-yl)-acrylat (180)



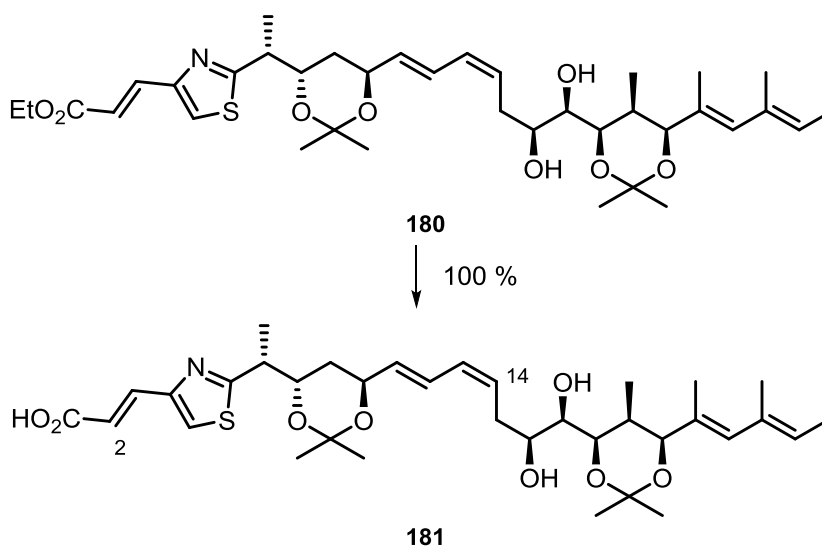
Ester **53** (5 mg, 5.5 μmol) wurde in THF (1 mL) gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus TBAF (5.8 mg, 0.022 mmol) in THF (1 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf RT erwärmt und für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 4:1 → 2:1) wurde das Diol **180** (3.4 mg, 5.1 μ mol, 92 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.71$ (1H, s, H_5), 7.61 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H_3), 6.67 (1H, d, $J = 15.4$ Hz, H_2), 6.54 (1H, dd, $J = 15.2, 11.1$ Hz, H_{12}), 6.08 (1H, dd, $J = 10.8, 10.8$ Hz, H_{13}), 5.89 (1H, s, H_{22}), 5.66 (1H, dd, $J = 15.2, 6.0$ Hz, H_{11}), 5.47-5.54 (1H, m, H_{14}), 5.32 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H_{24}), 4.36-4.41 (1H, m, H_{10}), 4.30 (1H, s, H_{20}), 4.24 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H_{Et}), 4.09-4.17 (2H, m, $\text{H}_8, \text{H}_{18}$), 3.59-3.65 (1H, m, H_{16}), 3.43 (1H, ddd, $J = 7.7, 4.3, 3.6$ Hz, H_{17}), 2.55 (1H, ddd, $J = 14.0, 7.2, 7.0$ Hz, $\text{H}_{15\text{a}}$), 2.45 (1H, ddd, $J = 14.3, 7.2, 7.2$ Hz, $\text{H}_{15\text{b}}$), 1.79-1.90 (2H, m, $\text{H}_{9\text{a}}, \text{H}_{19}$), 1.61-1.70 (4H, m, $\text{H}_{9\text{b}}, \text{H}_{25}$), 1.29-1.49 (24H, m, 2x Acetonid, $\text{H}_{\text{Et}}, \text{H}_{7\text{-Me}}, \text{H}_{21\text{-Me}}, \text{H}_{23\text{-Me}}$), 0.72 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{19\text{-Me}}$) ppm;

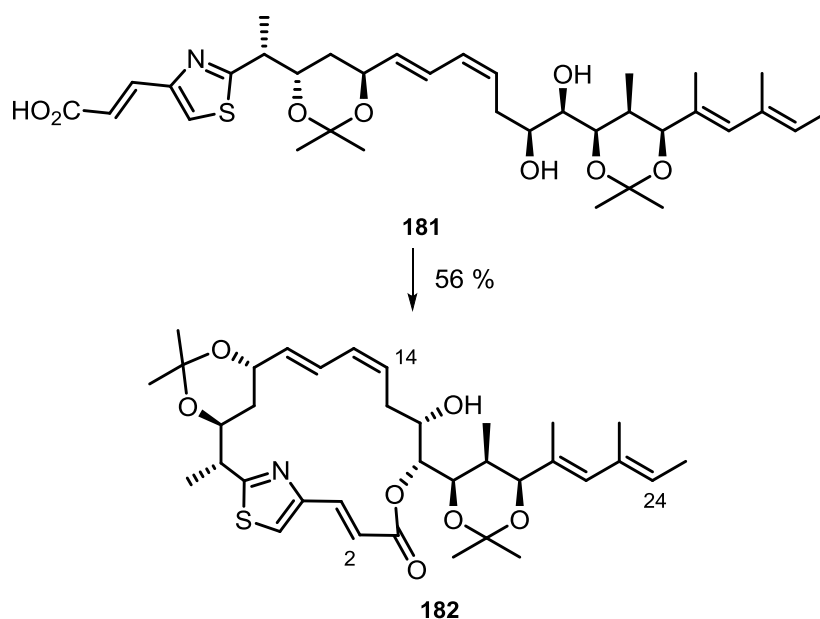
HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{NO}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 674.3727, gef. 674.3719.

(E)-3-(2-([R]-1-[(4S,6S)-6-({1E,3Z,6S,7R}-6,7-Dihydroxy-7-[[4R,5S,6S]-2,2,5-trimethyl-6-[(2E,4E)-4-methylhexa-2,4-dien-2-yl]-1,3-dioxan-4-yl]-hepta-1,3-dien-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-ethyl)-thiazol-4-yl)-acrylsäure (181)



Das Diol **180** (5 mg, 7.4 μ mol) wurde in EtOH (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit einer KOH-Lösung (3 M, 1 mL) versetzt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und für 26 h gerührt. Die Reaktion wurde dabei massenspektrometrisch überwacht. Mit HCl (1 M) wurde die Reaktionslösung auf pH 3 eingestellt und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die *seco*-Säure **181** (4.8 mg, 7.4 μ mol, quant.) wurde als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{NO}_8\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 644.3263, gef. 644.3257.

Macrolacton **182**

Die *seco*-Säure **181** (5.0 mg, 7.7 μmol) wurde in Toluol (1 mL) gelöst und über 2 h langsam zu einer Lösung aus MNBA (8.0 mg, 0.023 mmol), DMAP (6.0 mg, 0.046 mmol) und Molsieb 4 Å (60 mg) in Toluol (60 mL) bei 70 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei 70 °C gerührt. Die Suspension wurde abgekühlt und über Kieselgur filtriert. Es wurde NaHCO_3 -Lösung hinzugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und mittels RP-HPLC (ISIS; Laufzeit 80 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} = 70 : 30 \rightarrow 0 : 100$ in 80 min; 0.01 % AcOH; $t_r(\mathbf{182}) = 27$ min) gereinigt. Es wurde das Makrolacton **182** (2.7 mg, 4.3 μmol , 56 %) als farbloses Öl erhalten. Es konnte nach mehreren Tagen per NMR-Analyse eine fortschreitende Gleichgewichtseinstellung der Thuggacin Derivate A und B in MeOD beobachtet werden.

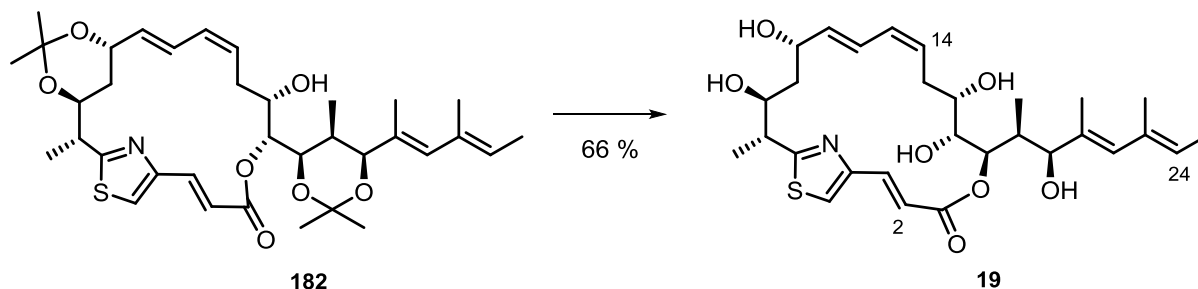
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; MeOD; MeOD = 3.31 ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.84$ (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H_3), 7.79 (1H, s, H_5), 7.02 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H_2), 6.18 (1H, dd, $J = 15.3, 10.5$ Hz, H_{12}), 6.06 (1H, dd, $J = 10.9, 10.5$ Hz, H_{13}), 5.93 (1H, s, H_{22}), 5.52 (1H, dd, $J = 15.3, 7.1$ Hz, H_{11}), 5.45 (1H, dt, $J = 11.0, 3.5$ Hz, H_{14}), 5.34 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H_{24}), 4.97 (1H, dd, $J = 8.7, 1.3$ Hz, H_{17}), 4.42 (1H, dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, H_{18}), 4.36 (1H, s, H_{20}), 4.22 (1H, ddd, $J = 8.6, 4.2, 4.0$ Hz, H_8), 3.94-3.98 (1H, m, H_{16}), 3.43-3.48 (1H, m, $\text{H}_{10}, \text{H}_7$), 2.60 (1H, ddd, $J = 13.9, 11.3, 11.0$ Hz, H_{15a}), 2.35 (1H, ddd, $J = 13.5, 4.2, 4.0$ Hz, H_{9a}), 1.91-1.96 (2H, m, $\text{H}_{19}, \text{H}_{15b}$), 1.81-1.89 (1H, m, H_{9b}), 1.68-1.72 (9H, m, $\text{H}_{21-\text{Me}}, \text{H}_{23-\text{Me}}, \text{H}_{25}$), 1.40-1.53 (12H, m, 3x Acetonid, $\text{H}_{7-\text{Me}}$), 1.17 (3H, s, 1x Acetonid), 0.85 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $\text{H}_{19-\text{Me}}$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; MeOD; MeOD = 49.00 ppm) $\delta_{\text{C}} = 172.9$ (q, C_6), 169.2 (q, C_1), 152.5 (q, C_4), 139.5 (t, C_3), 135.2 (t, C_{11}), 134.4 (q, C_{23}), 132.8 (q, C_{21}), 131.4 (t, C_{13}), 129.4 (t, C_{22}), 128.9 (t, C_{14}), 126.7 (t, C_{12}), 125.0 (t, C_{24}), 122.6 (t, C_5), 121.7 (t, C_2), 101.0 (q, Acetonid), 100.5 (q, Acetonid), 78.8 (t,

C₁₇), 76.8 (t, C₂₀), 74.0 (t, C₁₈), 71.1 (t, C₈), 70.5 (t, C₁₀), 69.2 (t, C₁₆), 43.0 (t, C₇), 32.8 (t, C₁₉), 32.5 (s, C₁₅), 32.4 (s, C₉), 30.3 (p, Acetonid), 28.0 (p, Acetonid), 26.5 (p, Acetonid), 19.7 (p, Acetonid), 17.0 (p, C_{23-Me}), 16.1 (p, C_{21-Me}), 15.3 (p, C_{7-Me}), 13.7 (p, C₂₅), 6.2 (p, C_{19-Me}) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₅H₄₉NO₇S [M+Na]⁺: 650.3122, gef. 650.3127.

2-Deshexyl-Thuggacin C (19)



Makrolacton **182** (0.7 mg, 1.11 μmol) wurde in MeOH (1 mL) gelöst und über 2 h mit PPTS (17 mg, 0.0676 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 14 d bei RT gerührt. Die eingeeengte Lösung wurde direkt mittels HPLC gereinigt (ISIS; Laufzeit 80 min; H₂O/MeOH = 60 : 40 → 0 : 100 in 80 min; *t_r*(**19**) = 31 min) und 2-Deshexyl-Thuggacin C (**19**) (0.4 mg, 0.73 μmol, 66 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

[α]_D²⁰ = +15° (c 0.2, MeOH);

¹H-NMR (500 MHz; MeOD; MeOD = 3.31 ppm) δ_H = 7.72 (1H, s, H₅), 7.64 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, H₃), 6.96 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, H₂), 6.42 (1H, dd, *J* = 15.2, 11.5 Hz, H₁₂), 6.03 (1H, dd, *J* = 11.5, 11.0 Hz, H₁₃), 5.96 (1H, s, H₂₂), 5.61 (1H, dd, *J* = 15.2, 8.3 Hz, H₁₁), 5.45-5.51 (1H, m, H₁₄), 5.44 (1H, q, *J* = 6.9 Hz, H₂₄), 5.14 (1H, ddd, *J* = 11.0, 8.3, 2.6 Hz, H₁₀), 5.08 (1H, dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, H₁₈), 4.05 (1H, ddd, *J* = 9.1, 6.7, 5.1 Hz, H₁₆), 3.89 (1H, dd, *J* = 6.7, 5.0 Hz, H₁₇), 3.80 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, H₂₀), 3.62-3.65 (2H, m, H₇, H₈), 2.47-2.50 (1H, m, H₁₅), 2.10 (1H, ddq, *J* = 7.4, 7.1, 3.5 Hz, H₁₉), 1.79-1.88 (2H, m, H₉), 1.81 (3H, s, H_{21-Me}), 1.76 (3H, s, H_{23-Me}), 1.69 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H₂₅), 1.53-1.57 (3H, m, H_{7-Me}), 1.17 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, H_{19-Me}) ppm;

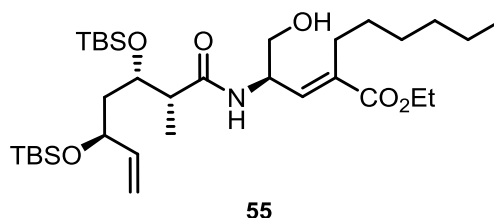
¹³C-NMR (101 MHz; MeOD; MeOD = 49.00 ppm) δ_C = 176.3 (q, C₆), 168.1 (q, C₁), 151.9 (q, C₄), 138.3 (t, C₁₁), 138.3 (t, C₃), 134.1 (q, C₂₃), 133.5 (q, C₂₁), 133.3 (t, C₂₂), 131.4 (t, C₁₃), 130.7 (t, C₁₄), 126.4 (t, C₁₂), 126.0 (t, C₂₄), 123.6 (t, C₅), 121.3 (t, C₂), 92.9 (t, C₂₀), 83.3 (t, C₁₇), 82.1 (t, C₁₈), 77.2 (t, C₈), 72.5 (t, C₁₆), 71.5 (t, C₁₀), 46.9 (t, C₁₉), 44.9 (t, C₇), 39.6 (s, C₉), 31.1 (s, C₁₅), 16.7 (p, C_{23-Me}), 16.0 (p, C_{21-Me}), 18.6 (p, C_{7-Me}), 13.0 (p, C₂₅), 11.8 (p, C_{19-Me}) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₉H₄₂NO₇S [M+H]⁺: 648.2682, nicht gefunden; Fragment (1x Wasser abgespalten): *m/z* ber. für C₂₉H₄₀NO₆S [M+H]⁺: 630.2576, gef. 630.2579; Fragment (2x Wasser abgespalten): *m/z* ber. für C₂₉H₃₈NO₅S [M+H]⁺: 612.2471, gef. 612.2469.

5.4.2 Verbindungen von Oxazol-Thuggacin B

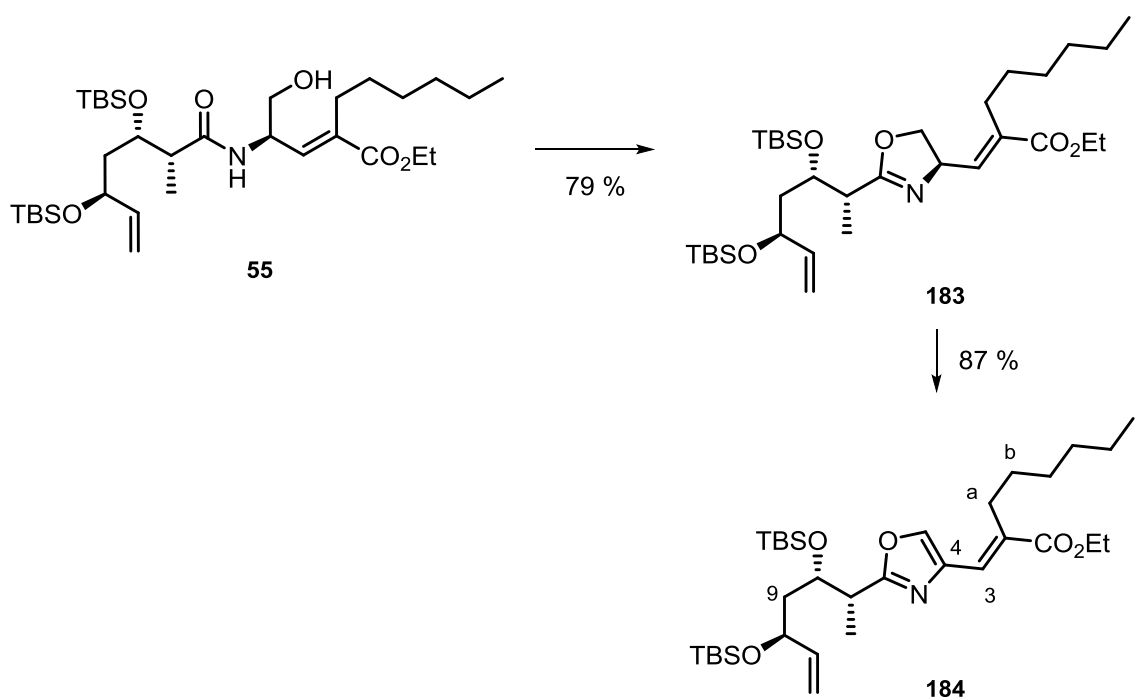
5.4.2.1 Verbindungen des Westfragments

Ethyl-(*E*)-2-({*R*}-2-{{[2*R*,3*S*,5*S*]-3,5-bis-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-2-methylhept-6-enamido}-3-hydroxypropyliden)-octanoat (**55**)



Verbindung **55** wurde nach einer Vorschrift von Bock *et al.* synthetisiert. Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴²

Ethyl-(*E*)-2-[(2-{{[2*R*,3*S*,5*S*]-3,5-bis-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-hept-6-en-2-yl]-oxazol-4-yl)-methylen]-octanoat (**184**)



Alkohol **55** (413 mg, 0.66 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (8 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. DAST (120 μL , 0.99 mmol) wurde zugetropft und die Reaktionslösung für 1 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt (DEAN-STARK-Bedingungen). K_2CO_3 (145 mg, 1.05 mmol) und Na_2CO_3 -Lösung wurden nacheinander zugegeben und das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch

säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde das Oxazolin **183** (315 mg, 0.52 mmol, 79 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +27.6^\circ$ (c 0.5, CH₂Cl₂);

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₃H₆₄NO₅Si₂ [M+H]⁺: 610.4323, gef. 610.4334.

Das Oxazolin **183** (220 mg, 0.36 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (6 mL) gelöst und mit aktiviertem MnO₂ (314 mg, 3.61 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei RT gerührt und anschließend über Kieselgur filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 40:1) wurde das Oxazol **184** (191 mg, 0.31 mmol, 87 %) als farbloses Öl erhalten.

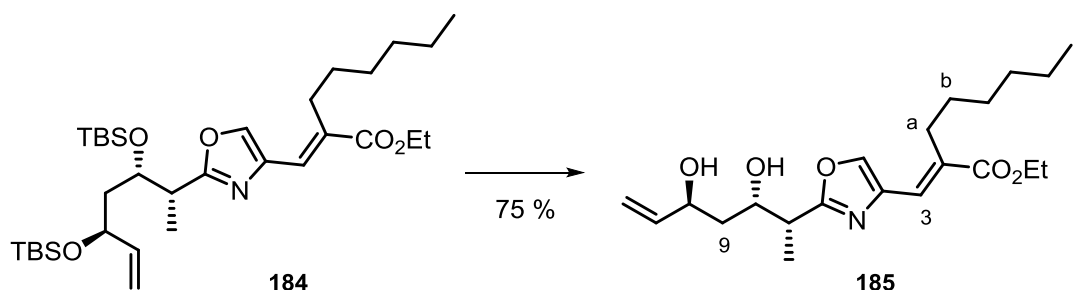
$[\alpha]_D^{20} = -21.6^\circ$ (c 0.5, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.67$ (1H, s, H₅), 7.37 (1H, s, H₃), 5.81 (1H, ddd, $J = 17.5, 10.5, 7.1$ Hz, H₁₁), 5.14 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H_{12a}), 5.07 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H_{12b}), 4.23 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H_{Et}), 4.00-4.30 (2H, m, H₈, H₁₀), 3.12 (1H, dq, $J = 7.1, 3.2$ Hz, H₇), 2.75 (2H, t, $J = 8.2$ Hz, H_a), 1.87 (1H, ddd, $J = 14.1, 14.0, 7.0$ Hz, H_{9a}), 1.20-1.60 (9H, m, H_{9b}, H_{b-e}), 1.35 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H_{7-Me}), 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H_{Et}), 0.83-1.00 (12H, m, TBS, H_f), 0.8 (9H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS), -0.01 (3H, s, TBS), -0.21 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CDCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 168.3$ (q, C₁), 166.7 (q, C₆), 141.6 (t, C₁₁), 138.5 (t, C₃), 137.2 (q, C₄), 133.9 (q, C₂), 126.7 (t, C₅), 114.6 (s, C₁₂), 72.0 (t, C₁₀), 71.4 (t, C₈), 60.6 (s, C_{Et}), 43.6 (s, C₉), 39.3 (t, C₇), 31.7 (s, C_{a-e}), 29.5 (s, C_{a-e}), 28.8 (s, C_{a-e}), 28.0 (s, C_{a-e}), 25.9 (p, TBS), 25.7 (p, TBS), 22.7 (s, C_{a-e}), 18.1 (q, TBS), 17.9 (q, TBS), 14.3 (p, C_{Et}), 14.1 (p, C_f), 11.0 (p, C_{7-Me}), -3.8 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₃H₆₂NO₅Si₂ [M+H]⁺: 608.4167, gef. 608.4164.

Ethyl-(*E*)-2-({2-[(*2R,3S,5S*)-3,5-dihydroxyhept-6-en-2-yl]-oxazol-4-yl}-methylene)-octanoat (**185**)



Ester **184** (200 mg, 0.33 mmol) wurde in THF (4.5 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus TBAF (260 mg, 0.82 mmol) in THF (1.5 mL) wurde langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 18 h gerührt. Durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten

organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wurde das Diol **185** (94 mg, 0.25 mmol, 75 %) als farbloses Öl erhalten.

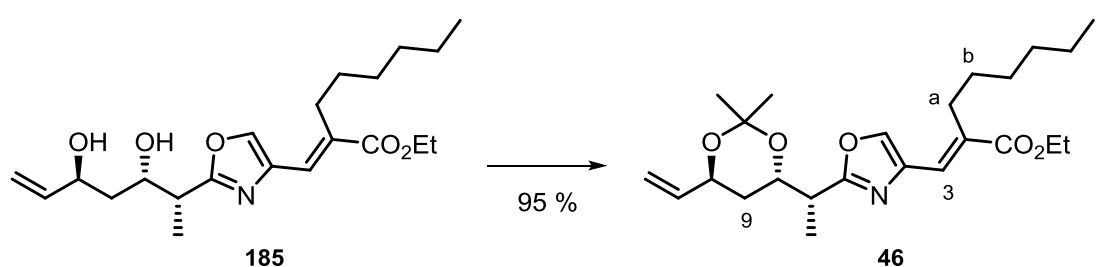
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.8^\circ$ (c 2.1, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.70$ (1H, s, H_5), 7.35 (1H, s, H_3), 5.92 (1H, ddd, $J = 17.1, 10.50, 5.2$ Hz, H_{11}), 5.32 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H_{12a}), 5.14 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H_{12b}), 4.45-4.53 (1H, m, H_{10}), 4.32-4.44 (1H, m, H_8), 4.24 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H_{Et}), 3.35 (2H, bs, 2x -OH), 3.08 (1H, dq, $J = 7.2, 3.6$ Hz, H_7), 2.63-2.76 (2H, m, H_a), 1.84 (1H, ddd, $J = 14.2, 10.4, 3.6$ Hz, H_{9a}), 1.55 (1H, ddd, $J = 14.2, 7.3, 2.3$ Hz, H_{9b}), 1.24-1.47 (8H, m, H_{b-e}), 1.36 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}_{7-\text{Me}}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H_{Et}), 0.89 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, H_f) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 168.0$ (q, C_1), 167.0 (q, C_6), 140.5 (t, C_{11}), 138.6 (t, C_3), 136.6 (q, C_4), 134.7 (q, C_2), 125.7 (t, C_5), 114.5 (s, C_{12}), 70.2 (t, C_{10}), 69.4 (t, C_8), 60.8 (s, C_{Et}), 39.0 (t, C_7), 39.0 (s, C_9), 31.7 (s, C_{a-e}), 29.5 (s, C_{a-e}), 28.7 (s, C_{a-e}), 28.2 (s, C_{a-e}), 22.6 (s, C_{a-e}), 14.3 (p, C_{Et}), 14.1 (p, C_f), 12.4 (p, $\text{C}_{7-\text{Me}}$) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 380.2437, gef. 380.2432.

Ethyl-(E)-2-[(2-{[R]-1-[(4S,6S)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl]-ethyl}-oxazol-4-yl)-methylene]-octanoat (46**)**



Das Diol **185** (86 mg, 0.23 mmol) wurde in DMF (2.5 mL) gelöst und mit 2,2-Dimethoxypropan (0.5 mL) und CSA (1 mg, kat.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von Et_2O und NaHCO_3 -Lösung wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wurde das Acetonid **46** (90 mg, 0.22 mmol, 95 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.4^\circ$ (c 1.2, EtOAc);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; C_6D_6 ; $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.62$ (1H, s, H_5), 7.02 (1H, s, H_3), 5.80 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.7, 5.6$ Hz, H_{11}), 5.17 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H_{12a}), 4.95 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H_{12b}), 4.20-4.30 (1H, m, H_{10}), 4.06-4.17 (1H, m, H_8), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H_{Et}), 3.19 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H_a), 2.95 (1H, dq, $J = 7.2, 7.0$ Hz, H_7), 1.70-1.81 (3H, m, $\text{H}_{9a}, \text{H}_{b-e}$), 1.61 (1H, ddd, $J = 13.0, 9.2, 6.2$ Hz, H_{9b}), 1.25-1.56 (6H,

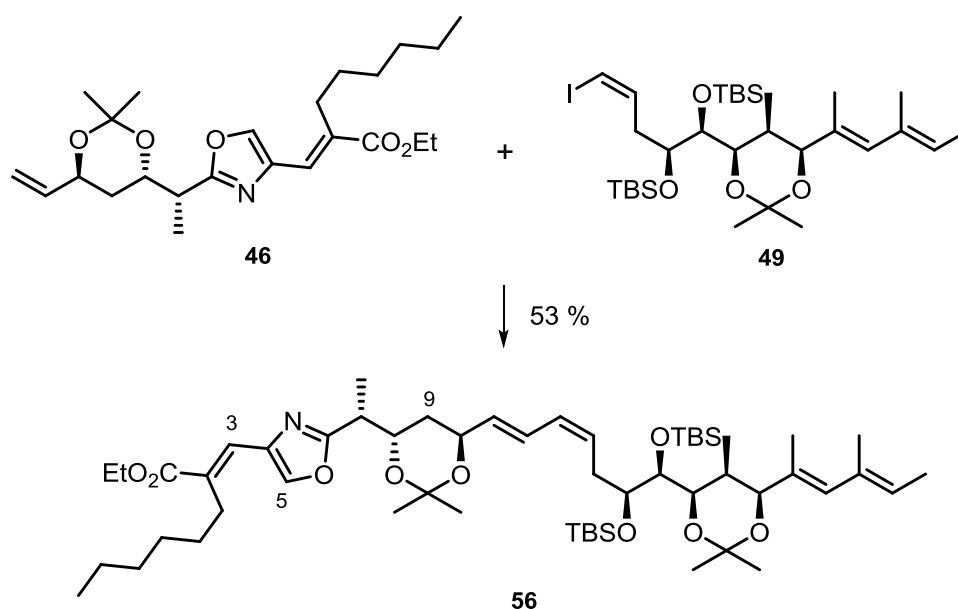
m, H_{b-e}), 1.34 (3H, s, Acetonid), 1.33 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H_{7-Me}) 1.31 (3H, s, Acetonid), 1.02 (3H, t, $J = 7.1$ Hz Hz, H_{Et}), 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H_f) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆, C₆H₆ = 128.06 ppm) $\delta_c = 168.6$ (q, C₁), 166.4 (q, C₆), 140.0 (t, C₁₁), 139.7 (t, C₃), 138.8 (q, C₄), 135.3 (q, C₂), 126.8 (t, C₅), 114.7 (s, C₁₂), 101.4 (q, Acetonid), 69.4 (t, C₈), 68.5 (t, C₁₀), 61.2 (s, C_{Et}), 40.2 (t, C₇), 36.6 (s, C₉), 32.8 (s, C_{a-e}), 30.6 (s, C_{a-e}), 30.3 (s, C_{a-e}), 28.9 (s, C_{a-e}), 25.9 (p, Acetonid), 25.2 (p, Acetonid), 23.7 (s, C_{a-e}), 15.4 (p, C_{Et}), 14.9 (p, C_f) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₄H₃₇NO₅Na [M+Na]⁺: 442.2569, gef. 442.2570.

5.4.2.2 Fragmentkupplung und Darstellung von Oxazol-Thuggacin B

Ethyl-(*E*)-2-[(2-{{[R]-1-[(4*S*,6*S*)-6-{{1*E*,3*Z*,6*S*,7*S*}-6,7-bis-{{*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy}-7-{{[4*R*,5*S*,6*S*]-2,2,5-trimethyl-6-[(2*E*,4*E*)-4-methylhexa-2,4-dien-2-yl]-1,3-dioxan-4-yl]-hepta-1,3-dien-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-ethyl)-oxazol-4-yl]-methylene]-octanoat (**56**)



Zu einer Suspension aus AgOAc (5.7 mg, 0.049 mmol) und Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.0049 mmol) in entgastem NMP (0.5 mL) wurde eine Lösung aus Vinyljodid **49** (33 mg, 0.049 mmol) und Westfragment **46** (25 mg, 0.058 mmol) in entgastem NMP (0.5 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 10 min bei RT gerührt und anschließend langsam auf 55 °C erwärmt. Das Gemisch wurde 16 h bei 55 °C gerührt und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wurde der Ester **56** (23 mg, 0.024 mmol, 50 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -31.8^\circ$ (c 1.0, EtOAc);

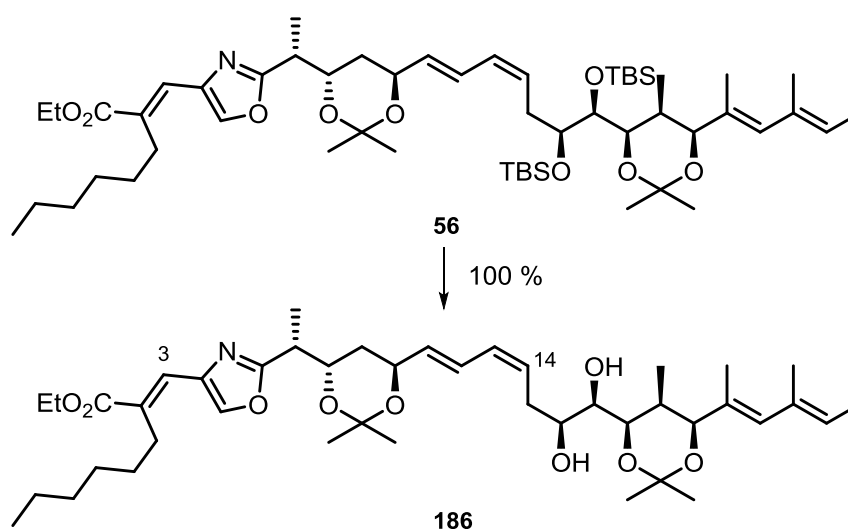
¹H-NMR (400 MHz; C₆D₆; C₆H₆ = 7.16 ppm) $\delta_H = 7.66$ (1H, s, H₅), 7.07 (1H, s, H₃), 6.79 (1H, dd, $J = 15.3, 11.2$ Hz, H₁₂), 6.44 (1H, s, H₂₂), 6.11 (1H, dd, $J = 11.2, 10.5$ Hz, H₁₃), 5.64 (1H, dd, $J = 15.3, 5.5$ Hz, H₁₁), 5.57-5.63 (1H, m, H₁₄), 5.48 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H₂₄), 4.39 (1H, s, H₂₀), 4.34-4.43 (1H, m, H₁₀), 4.20 (1H,

dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, H_{18}), 4.17 (1H, ddd, $J = 8.9, 7.5, 6.4$ Hz, H_8), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 3.96 (1H, dt, $J = 6.9, 1.8$ Hz, H_{16}), 3.85 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, H_{17}), 3.20 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H_a), 2.98 (1H, dq, $J = 7.5, 7.2$ Hz, H_7), 2.75 (1H, ddd, $J = 14.0, 6.9, 6.9$ Hz, H_{15a}), 2.66 (1H, ddd, $J = 14.0, 7.3, 6.9$ Hz, H_{15b}), 2.01-2.07 (1H, m, H_{19}), 1.79 (3H, s, H_{21-Me}), 1.75 (3H, s, H_{23-Me}), 1.72-1.83 (1H, m, H_{9a}), 1.65 (1H, ddd, $J = 9.6, 6.4, 6.4$ Hz, H_{9b}), 1.61 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H_{25}), 1.59 (3H, s, Acetonid), 1.37-1.59 (8H, m, H_{b-e}), 1.46 (3H, s, Acetonid), 1.41 (3H, s, Acetonid), 1.37 (3H, s, Acetonid), 1.36 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H_{7-Me}), 1.09 (9H, s, TBS), 1.04 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H_{19-Me}), 1.03 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 1.00 (9H, s, TBS), 0.25 (3H, s, TBS), 0.21 (3H, s, TBS), 0.16 (3H, s, TBS), 0.15 (3H, s, TBS) ppm;

^{13}C -NMR (101 MHz, C_6D_6 , $C_6H_6 = 128.06$ ppm) $\delta_c = 168.0$ (q, C_1), 165.8 (q, C_6), 139.4 (q, C_4), 138.3 (q, C_2), 134.8 (t, C_3), 134.8 (t, C_{11}), 133.8 (q, C_{21}), 131.8 (q, C_{23}), 130.4 (t, C_{13}), 128.9 (t, C_{22}), 127.9 (t, C_{14}), 126.3 (t, C_5), 124.9 (t, C_{12}), 123.6 (t, C_{24}), 100.9 (q, Acetonid), 99.6 (q, Acetonid), 76.3 (t, C_{20}), 75.0 (t, C_{18}), 74.5 (t, C_{17}), 74.5 (t, C_{16}), 69.0 (t, C_8), 67.2 (t, C_{10}), 60.7 (s, C_{Et}), 39.7 (t, C_7), 36.8 (s, C_9), 32.2 (s, C_{15}), 32.1 (t, C_{19}), 30.3 (s, C_{b-e}), 30.0 (p, Acetonid), 29.7 (s, C_{b-e}), 28.4 (s, C_a), 26.5 (p, TBS), 26.2 (p, TBS), 25.2 (p, Acetonid), 24.7 (p, Acetonid), 23.1 (s, C_{b-e}), 19.8 (p, Acetonid), 18.9 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 17.1 (p, C_{23-Me}), 15.4 (s, C_{b-e}), 14.9 (p, C_{21-Me}), 14.4 (p, C_{7-Me}), 14.4 (p, C_{Et}), 14.4 (p, C_f), 13.8 (p, C_{25}), 6.6 (p, C_{19-Me}), -3.2 (p, TBS), -3.8 (p, TBS), -4.4 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{55}H_{95}NO_9Si_2Na$ $[M+Na]^+$: 992.6443, gef. 992.6436.

Ethyl-(*E*)-2-((2-((*R*)-1-((4*S*,6*S*)-6-((1*E*,3*Z*,6*S*,7*R*)-6,7-dihydroxy-7-((4*R*,5*S*,6*S*)-2,2,5-trimethyl-6-((2*E*,4*E*)-4-methylhexa-2,4-dien-2-yl)-1,3-dioxan-4-yl)-hepta-1,3-dien-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-ethyl)-oxazol-4-yl)-methylen)-octanoat (186)

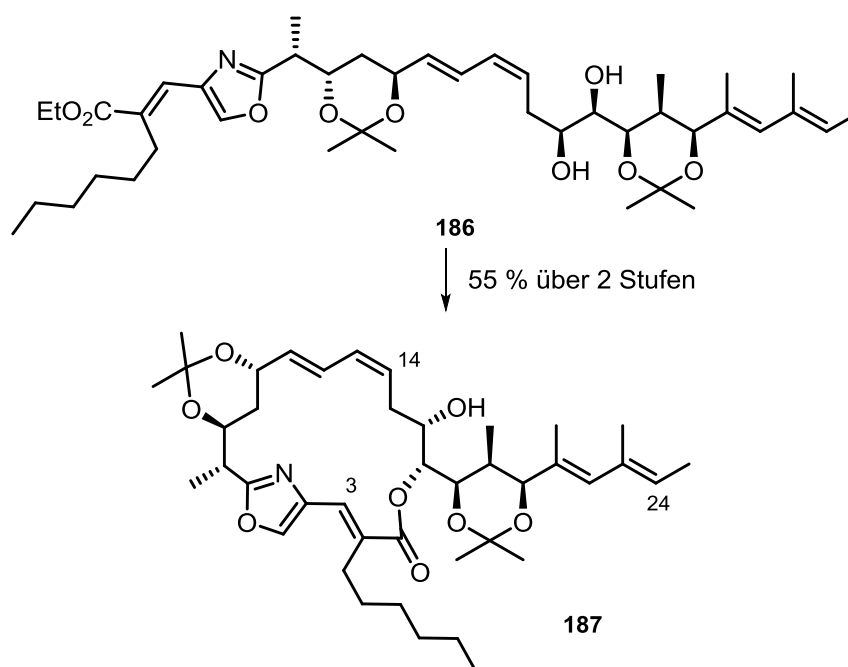


Ester **56** (1 mg, 1.1 μ mol) wurde in THF (1 mL) gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus TBAF (1.5 mg, 4.5 μ mol) in THF (1 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf RT erwärmt und für 20 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wurde das Diol **186** (0.8 mg, 1.1 μmol , quant.) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 8.03$ (1H, s, H_3), 7.37 (1H, s, H_5), 6.55 (1H, dd, $J = 15.1, 11.0$ Hz, H_{12}), 6.07 (1H, dd, $J = 11.0, 11.0$ Hz, H_{13}), 5.90 (1H, s, H_{22}), 5.66 (1H, dd, $J = 15.2, 6.0$ Hz, H_{11}), 5.52 (1H, dt, $J = 10.3, 7.8$ Hz, H_{14}), 5.28-5.36 (1H, m, H_{24}), 4.38-4.44 (1H, m, H_{10}), 4.31 (1H, s, H_{20}), 4.23 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H_{Et}), 4.09-4.19 (2H, m, $\text{H}_8, \text{H}_{17}$), 3.63-3.66 (1H, m, H_{16}), 3.42-3.46 (1H, m, H_{18}), 2.79-2.83 (2H, m, Hexyl), 2.42-2.62 (2H, m, H_{15}), 1.79-1.90 (2H, m, $\text{H}_{9a}, \text{H}_{19}$), 1.66-1.71 (9H, m, $\text{H}_{9-\text{Me}}, \text{H}_{11-\text{Me}}, \text{H}_{25}$), 1.30-1.50 (33H, m, 2x Acetonid, $\text{H}_{9b}, \text{H}_{\text{Et}}, \text{H}_{7-\text{Me}}, \text{H}_{21-\text{Me}}, \text{H}_{23-\text{Me}}$, Hexyl), 0.89-0.92 (3H, m, Hexyl), 0.68 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{19-\text{Me}}$) ppm.

Oxazol-Makrolacton **187**



Das Diol **186** (5.6 mg, 7.5 μmol) wurde in EtOH (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit einer KOH-Lösung (3 M, 1 mL) versetzt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde dabei massenspektrometrisch überwacht. Mit HCl (1 M) wurde die Reaktionslösung auf pH 4 eingestellt und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die *seco*-Säure wurde als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{NO}_9$ [M-H] $^-$: 712.4425, gef. 712.4432.

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{63}\text{NO}_9\text{Na}$ [M+Na] $^+$: 736.4401, gef. 736.4392.

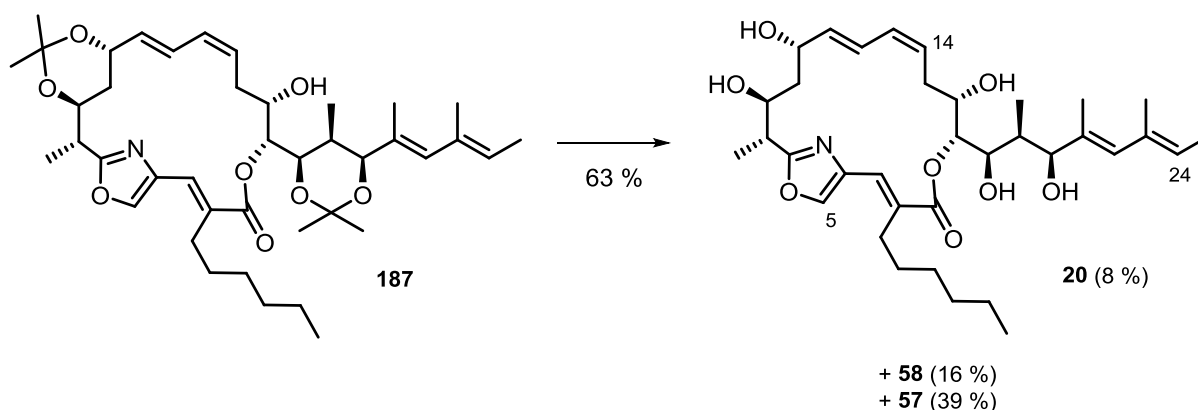
Die *seco*-Säure wurde in Toluol (1 mL) gelöst und über 2 h langsam zu einer Lösung aus MNBA (8.0 mg, 0.023 mmol), DMAP (5.5 mg, 0.045 mmol) und Molsieb 4 Å (80 mg) in Toluol (40 mL) bei 70 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei 70 °C gerührt. Die Suspension wurde

abgekühlt und über Kieselgur filtriert. Es wurde NaHCO_3 -Lösung hinzugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und mittels RP-HPLC (ISIS; Laufzeit 80 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} = 70 : 30 \rightarrow 0 : 100$ in 80 min; 0.01 % AcOH; $t_r(\mathbf{187}) = 41$ min) gereinigt. Es wurde das Makrolacton **187** (2.9 mg, 4.2 μmol , 55 %) als farbloses Öl erhalten. Es konnte nach mehreren Tagen per NMR-Analyse eine fortschreitende Gleichgewichtseinstellung der Thuggacin Derivate A und B in MeOD beobachtet werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; MeOD; MeOD = 3.31 ppm) $\delta_{\text{H}} = 8.24$ (1H, s, H_5), 7.88 (1H, s, H_3), 6.25 (1H, dd, $J = 14.8, 11.3$ Hz, H_{12}), 6.11 (1H, dd, $J = 11.3, 10.8$ Hz, H_{13}), 5.93 (1H, s, H_{22}), 5.49 (1H, dd, $J = 14.8, 8.3$ Hz, H_{11}), 5.47-5.52 (1H, m, H_{14}), 5.33 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H_{24}), 5.03 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, H_{17}), 4.43 (1H, dd, $J = J = J = 8.8, 2.0$ Hz, H_{18}), 4.36 (1H, s, H_{20}), 4.22 (1H, ddd, $J = 8.7, 4.0, 3.0$ Hz, H_8), 3.93-3.97 (1H, m, H_{16}), 3.43-3.47 (1H, m, H_{10}), 3.37 (1H, dq, $J = 7.2, 4.0$ Hz, H_7), 2.73 (1H, ddd, $J = 13.8, 6.9, 6.0$ Hz, H_a), 2.65-2.73 (1H, m, H_{15a}), 2.51 (1H, ddd, $J = 13.8, 7.5, 6.4$ Hz, H_a'), 2.28 (1H, ddd, $J = 13.5, 3.0, 2.5$ Hz, H_{9a}), 1.95 (1H, dq, $J = 7.0, 2.0$ Hz, H_{19}), 1.91-1.98 (1H, m, H_{15b}), 1.95 (1H, ddd, $J = 13.5, 11.0, 8.7$ Hz, H_{9b}), 1.72 (3H, s, $\text{H}_{21-\text{Me}}$), 1.70 (3H, s, $\text{H}_{23-\text{Me}}$), 1.69 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{25}), 1.30-1.58 (8H, m, H_{b-e}), 1.44 (3H, s, Acetonid), 1.40 (3H, s, Acetonid), 1.39 (3H, s, Acetonid), 1.32 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}_{7-\text{Me}}$), 1.16 (3H, s, Acetonid), 0.85-0.92 (3H, m, H_f), 0.86 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{H}_{19-\text{Me}}$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; MeOD; MeOD = 49.00 ppm) $\delta_{\text{C}} = 169.0$ (q, C_1), 167.2 (q, C_6), 139.2 (t, C_3), 137.4 (q, C_4), 135.3 (q, C_2), 134.5 (q, C_{21}), 133.9 (t, C_{14}), 132.8 (q, C_{23}), 131.4 (t, C_{13}), 131.2 (t, C_5), 129.7 (t, C_{11}), 129.4 (t, C_{22}), 127.8 (t, C_{12}), 124.1 (t, C_{24}), 101.1 (q, Acetonid), 100.4 (q, Acetonid), 78.4 (t, C_{17}), 76.9 (t, C_{20}), 74.1 (t, C_{18}), 71.9 (t, C_{10}), 71.6 (t, C_8), 69.7 (t, C_{16}), 38.6 (t, C_7), 33.0 (s, C_{15}), 32.9 (s, C_{b-e}), 32.5 (t, C_{19}), 31.9 (s, C_9), 30.4 (p, Acetonid), 30.2 (s, C_{b-e}), 29.5 (s, C_a), 29.2 (p, Acetonid), 28.5 (s, C_{b-e}), 25.9 (p, Acetonid), 23.7 (s, C_{b-e}), 19.8 (p, Acetonid), 17.0 (p, $\text{C}_{23-\text{Me}}$), 15.3 (p, $\text{C}_{21-\text{Me}}$), 14.6 (p, C_f), 14.4 (p, $\text{C}_{7-\text{Me}}$), 13.7 (p, C_{25}), 6.2 (p, $\text{C}_{19-\text{Me}}$) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{NO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 718.4295, gef. 718.4286.

Oxazol-Thuggacin B (**20**)

Makrolacton **187** (2.8 mg, 4.0 μmol) wurde in MeOH (1 mL) gelöst und mit PPTS (61 mg, 0.24 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei RT gerührt. Die eingeeengte Lösung wurde direkt mittels HPLC gereinigt (ISIS; Laufzeit 80 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} = 60 : 40 \rightarrow 0 : 100$ in 80 min; $t_r(\mathbf{20}) = 29$ min; $t_r(\mathbf{58}) = 30$ min; $t_r(\mathbf{57}) = 31$ min) und Oxazol-Thuggacin B (**20**) (0.2 mg, 0.3 μmol , 8%), *cis*-Oxazol-Thuggacin B (**58**) (0.4 mg, 0.6 μmol , 16%) und 24-Methoxy-20-Deshydroxy-Oxazol-Thuggacin B (**57**) (1.0 mg, 1.6 μmol , 39%) wurden als farblose Öle erhalten.

Die Zuordnung der Kohlenstoffatome erfolgte über eine Auswertung der 2D-Spektren (HMBC, HSQC), da das ^{13}C -NMR-Spektrum keine eindeutigen Signale aufwies. Die Signale des quartären Kohlenstoffatoms C5, sowie der primären Kohlenstoffatome C23-Me bzw. C25 waren nicht aus den 2D-Spektren ersichtlich und sind daher nicht mit aufgeführt.

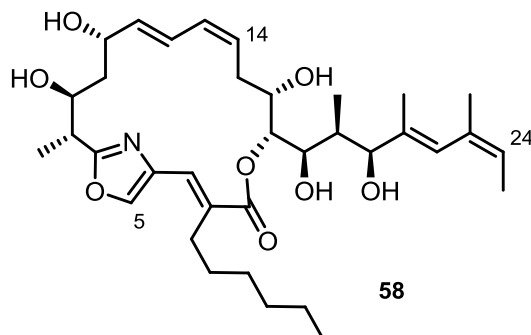
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; C_6D_6 ; $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.15$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 8.03$ (1H, s, H_3), 7.28 (1H, s, H_5), 6.45 (1H, dd, $J = 14.9$, 11.1 Hz, H_{12}), 6.24 (1H, s, H_{22}), 6.05 (1H, dd, $J = 11.1$, 11.0 Hz, H_{13}), 5.52 (1H, dd, $J = 14.9$, 7.7 Hz, H_{11}), 5.49 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H_{24}), 5.10 (1H, ddd, $J = 11.5$, 11.0, 4.1 Hz, H_{14}), 5.03 (1H, dd, $J = 5.2$, 1.0 Hz, H_{17}), 4.37 (1H, s, H_{20}), 4.26 (1H, ddd, $J = 5.2$, 3.6, 3.5 Hz, H_{18}), 4.10-4.15 (1H, m, H_{10}), 3.80-3.84 (1H, m, H_8), 3.58-3.62 (1H, m, H_{16}), 3.26 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, -OH), 3.22 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, -OH), 3.07 (1H, dq, $J = 7.1$, 6.8 Hz, H_7), 2.84 (1H, ddd, $J = 13.0$, 9.4, 6.2 Hz, H_a), 2.78 (1H, ddd, $J = 13.9$, 11.6, 11.5 Hz, H_{15a}), 2.51 (1H, ddd, $J = 13.0$, 9.3, 6.2 Hz, H_a), 2.11 (1H, ddq, $J = 7.0$, 6.8, 3.5 Hz, H_{19}), 2.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, -OH), 1.94 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, -OH), 1.85 (1H, ddd, $J = 9.8$, 5.7, 5.3 Hz, H_{9a}), 1.83 (3H, s, $\text{H}_{23-\text{Me}}$), 1.80-1.83 (1H, m, H_{9b}), 1.71-1.76 (1H, m, H_{15b}), 1.71 (3H, s, $\text{H}_{21-\text{Me}}$), 1.61 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{25}), 1.55-1.66 (2H, m, H_b), 1.18-1.38 (6H, m, H_{c-e}), 1.23 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{19-\text{Me}}$), 1.22 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{7-\text{Me}}$), 0.86 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H_f) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{H}_6 = 128.06$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 169.2$ (q, C_1), 166.3 (q, C_6), 137.7 (q, C_4), 137.5 (t, C_{11}), 135.3 (q, C_{21}), 134.8 (q, C_2), 133.9 (q, C_{23}), 132.4 (t, C_{13}), 131.1 (t, C_3), 129.9 (t, C_{22}), 126.7 (t, C_{14}), 124.8 (t, C_{12}), 123.7 (t, C_{24}), 79.1 (t, C_{20}), 78.0 (t, C_{17}), 75.4 (t, C_{18}), 73.1 (t, C_8), 71.7 (t, C_{16}), 70.8 (t, C_{10}), 39.5 (t, C_7), 38.0 (s, C_9), 37.7 (t, C_{19}), 32.4 (s, C_{15}), 31.6 (s, C_d), 29.5 (s, C_c), 28.6 (s, C_a), 27.9 (s, C_b),

22.7 (s, C_e), 14.9 (p, C_{7-Me}), 14.4 (p, C_{21-Me}), 13.6 (p, C_f), 7.0 (p, C_{19-Me}) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₅H₅₃NO₈Na [M+Na]⁺: 638.3669, gef. 638.3657.

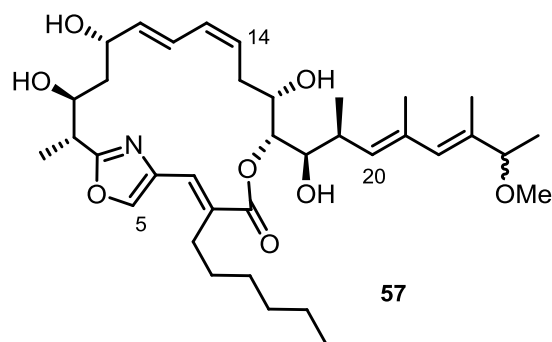
***cis*-Oxazol-Thuggacin B (58)**



¹H-NMR (500 MHz; C₆D₆; C₆H₆ = 7.15 ppm) δ_H = 8.04 (1H, s, H₃), 7.29 (1H, s, H₅), 6.45 (1H, dd, *J* = 15.1, 11.1 Hz, H₁₂), 6.21 (1H, s, H₂₂), 6.05 (1H, dd, *J* = 11.1, 11.0 Hz, H₁₃), 5.52 (1H, dd, *J* = 15.1, 7.7 Hz, H₁₁), 5.35 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H₂₄), 5.11 (1H, ddd, *J* = 11.3, 11.0, 3.9 Hz, H₁₄), 5.01 (1H, dd, *J* = 4.6, 1.0 Hz, H₁₇), 4.43 (1H, s, H₂₀), 4.26 (1H, ddd, *J* = 4.6, 3.5, 3.5 Hz, H₁₈), 4.09-4.14 (1H, m, H₁₀), 3.79-3.84 (1H, m, H₈), 3.57-3.62 (1H, m, H₁₆), 3.34 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, -OH), 3.26 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, -OH), 3.07 (1H, dq, *J* = 7.2, 7.0 Hz, H₇), 2.84 (1H, ddd, *J* = 13.1, 9.2, 6.3 Hz, H_a), 2.78 (1H, ddd, *J* = 14.0, 11.6, 11.3 Hz, H_{15a}), 2.51 (1H, ddd, *J* = 13.1, 9.2, 6.0 Hz, H_a), 2.26 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, -OH), 2.11 (1H, ddq, *J* = 6.7, 3.5, 3.5 Hz, H₁₉), 1.99 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, -OH), 1.84 (1H, ddd, *J* = 15.2, 10.2, 5.0 Hz, H_{9a}), 1.81 (3H, s, H_{23-Me}), 1.71-1.77 (2H, m, H_{9b}, H_{15b}), 1.64 (3H, s, H_{21-Me}), 1.60 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H₂₅), 1.57-1.64 (2H, m, H_b), 1.20-1.37 (6H, m, H_{c-e}), 1.22 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H_{7-Me}), 1.21 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H_{19-Me}), 0.87 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, H_f) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆, C₆H₆ = 128.06 ppm) δ_C = 169.0(q, C₁), 166.0 (q, C₆), 137.8 (t, C₁₁), 137.8 (q, C₄), 137.5 (q, C₂₁), 136.5 (t, C₅), 134.8 (q, C₂), 134.0 (q, C₂₃), 132.2 (t, C₁₃), 131.0 (t, C₃), 127.1 (t, C₁₄), 125.4 (t, C₂₂), 124.9 (t, C₁₂), 121.9 (t, C₂₄), 78.8 (t, C₂₀), 78.2 (t, C₁₇), 76.4 (t, C₁₈), 73.6 (t, C₈), 72.4 (t, C₁₆), 71.3 (t, C₁₀), 40.0 (t, C₇), 38.3 (s, C₉), 38.2 (t, C₁₉), 32.8 (s, C₁₅), 32.0 (s, C_d), 29.8 (s, C_c), 29.2 (s, C_a), 28.3 (s, C_b), 24.3 (p, C_{23-Me}), 23.0 (s, C_e), 15.4 (p, C_{21-Me}), 15.4 (p, C₂₅), 15.2 (p, C_{7-Me}), 14.3 (p, C_f), 7.1 (p, C_{19-Me}) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₅H₅₃NO₈Na [M+Na]⁺: 638.3669, gef. 638.3657.

24-Methoxy-20-Deshydroxy-Oxazol-Thuggacin B (57)

Bei Verbindung **57** handelt es sich um ein nicht trennbares Diastereomeregemisch. Mögliche doppelte Signalsätze, die aufgrund der unterschiedlichen chemischen Verschiebungen im $^1\text{H-NMR}$ auftreten, sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet und unten aufgeführt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; MeOD; MeOD = 3.31 ppm) δ_{H} = 8.18 (1H, s, H₃), 7.91 (1H, s, H₅), 6.16 (1H, dd, J = 15.0, 11.6 Hz, H₁₂), 6.04 (1H, dd, J = 11.6, 10.3 Hz, H₁₃), 5.87 (1H, s, H₂₂), 5.56 (1H, dd, J = 15.0, 7.5 Hz, H₁₁), 5.50 (1H, ddd, J = 10.3, 10.5, 6.2 Hz, H₁₄), 5.30 (1H, d, J = 9.6 Hz, H₂₀), 5.02 (1H, ddd, J = 6.3, 4.1, 2.4 Hz, H₁₇), 3.85-3.92 (3H, m, H₁₈, H₁₆, H₈), 3.70 (1H, q, J = 6.2 Hz, H₂₄), 3.32-3.33 (1H, m, H₁₀), 3.20 (3H, s, -OMe), 3.19 (3H, s, -OMe)*, 3.17 (1H, dd, J = 13.5, 7.1 Hz, H₇), 2.77 (1H, ddq, J = 9.6, 6.8, 6.6 Hz, H₁₉), 2.71 (1H, ddd, J = 13.2, 8.7, 6.4 Hz, H_a), 2.59 (1H, ddd, J = 14.2, 11.0, 10.5 Hz, H_{15a}), 2.47 (1H, ddd, J = 13.2, 8.7, 6.4 Hz, H_a), 2.16 (1H, dd, J = 14.2, 6.2 Hz, H_{15b}), 1.86 (1H, ddd, J = 14.7, 8.3, 6.5 Hz, H_{9a}), 1.76 (3H, s, H_{21-Me}), 1.73 (3H, d, J = 1.2 Hz, H_{23-Me}), 1.73 (3H, d, J = 1.2 Hz, H_{23-Me})*, 1.66 (1H, ddd, J = 14.7, 4.9, 4.8 Hz, H_{9b}), 1.32-1.60 (8H, m, H_{b-e}), 1.41 (3H, d, J = 7.1 Hz, H_{7-Me}), 1.22 (3H, d, J = 6.2 Hz, H₂₅), 1.21 (3H, d, J = 6.2 Hz, H₂₅)*, 1.09-1.11 (3H, m, H_{19-Me}), 0.91 (3H, t, J = 6.9 Hz, H_f) ppm;

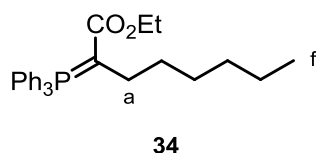
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; MeOD; MeOD = 49.00 ppm) δ_{C} = 169.0 (q, C₁), 167.6 (q, C₆), 139.3 (t, C₄), 137.3 (t, C₁₁), 137.2 (q, C₅), 136.5 (q, C₂₃), 135.6 (q, C₂), 134.1 (t, C₂₀), 133.6 (q, C₂₁), 132.6 (t, C₂₂), 131.6 (t, C₃), 131.2 (t, C₁₃), 129.9 (t, C₁₄), 127.4 (t, C₁₂), 84.8 (t, C₂₄), 78.2 (t, C₁₇), 75.8 (t, C₁₈), 73.4 (t, C₈), 73.4 (t, C₁₆), 70.0 (t, C₁₀), 56.0 (p, -OMe), 41.9 (t, C₇), 41.7 (s, C₉), 36.7 (t, C₁₉), 33.1 (s, C₁₅), 32.9 (s, C_d), 30.5 (s, C_c), 29.7 (s, C_a), 28.9 (s, C_b), 23.7 (s, C_e), 20.4 (p, C₂₅), 17.6 (p, C_{23-Me}), 16.4 (p, C_{19-Me}), 16.3 (p, C_{7-Me}), 14.4 (p, C_f), 12.2 (p, C_{21-Me}) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₆H₅₅NO₈Na [M+Na]⁺: 652.3825, gef. 652.3831.

5.4.3 Verbindungen von aza-Thuggacin A

5.4.3.1 Verbindungen des Westfragments

2-(Triphenylphosphanyliden)-octansäureethylester (**34**)

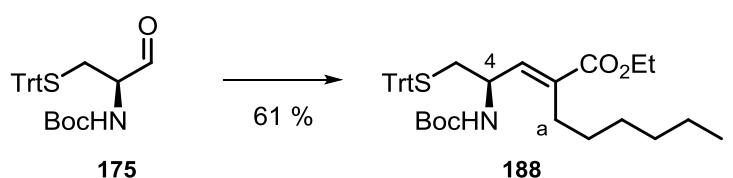


Ethyl-2-bromooctanoat (4.3 mL, 20 mmol) und Triphenylphosphin (5.3 g, 20 mmol) wurden in Toluol (10 mL) gelöst. Die Lösung wurde für 24 h bei 70 °C erhitzt. Das Toluol wurde im Hochvakuum entfernt und der Rückstand in H₂O (60 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde mit wässriger NaOH-Lösung (1 M) auf pH 10-11 eingestellt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Ylen **34** (8.65 g, 20 mmol, quant.) wurde als orange-farbenes viskoses Öl erhalten und ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.27-7.44 (15H, m, Trt), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, H₃), 1.93-2.11 (2H, m, H_a), 1.25-1.37 (11H, m, H₄, H_{b-e}), 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, H_f) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

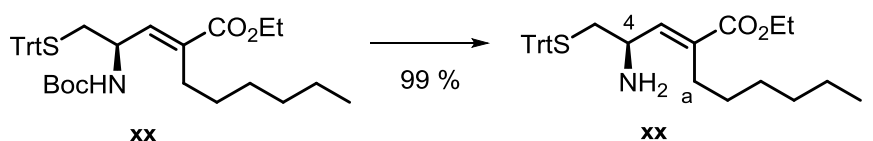
(*R,E*)-Ethyl-2-[2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(tritylthio)-propylidene]-octanoat (**188**)



Aldehyd **175** (70 mg, 0.16 mmol) wurde in CHCl₃ (2.5 mL) gelöst und mit einer Lösung aus Ylen **34** (675 mg, 1.6 mmol) in CHCl₃ (5 mL) versetzt. Die Lösung wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 40:1 → 20:1) wurde der Ester **188** (57 mg, 0.10 mmol, 61 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.21-7.42 (15H, m, Trt), 6.36 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H₃), 4.38-4.56 (1H, m, -NH, H₄), 4.17 (2H, q, *J* = 6.7 Hz, H_{Et}), 2.35-2.38 (2H, m, H₅), 2.17-2.28 (2H, m, H_a), 1.41 (9H, s, Boc), 1.22-1.32 (11H, m, H_{Et}, H_{b-e}), 0.88 (3H, t, *J* = 6.3 Hz, H_f) ppm.

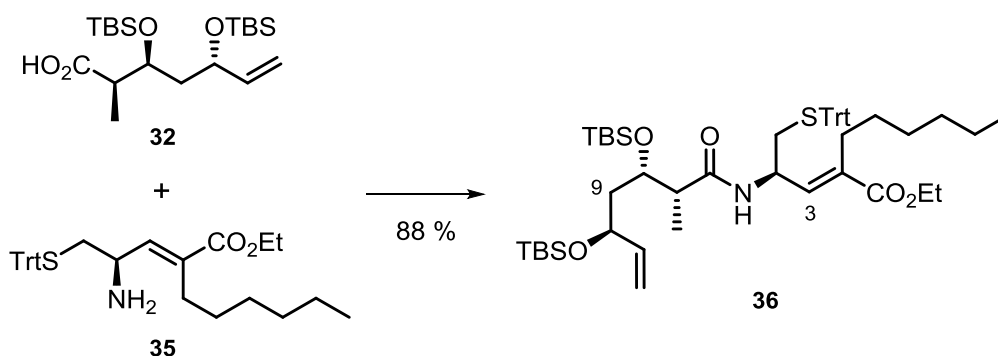
Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

(*R,E*)-Ethyl 2-[2-amino-3-(tritylthio)-propyliden]-octanoat (35)

Ester **188** (192 mg, 0.32 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (2 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 2,6-Lutidin (0.15 mL, 1.28 mmol) und TMSOTf (0.12 mL, 0.64 mmol) wurden anschließend zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) und H₂O wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1 → 1:1) wurde das Amin **35** (159 mg, 0.32 mmol, 99 %) als viskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.38-7.43 (5H, m, Trt), 7.20-7.32 (10H, m, Trt), 6.39 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H₃), 4.13 (2H, dq, *J* = 7.1, 2.0 Hz, H_{Et}), 3.38 (1H, dtt, *J* = 5.0, 4.4, 4.4 Hz, H₄), 2.49 (1H, dd, *J* = 12.7, 8.2 Hz, H_{5a}), 2.37 (1H, dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, H_{5b}), 2.02-2.12 (2H, m, H_a), 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H_{Et}), 1.24-1.30 (8H, m, H_{b-e}), 0.88 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, H_f) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

(*E*)-Ethyl-2-({*R*}-2-[[2*R*,3*S*,5*S*]-3,5-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-2-methylhept-6-enamido]-3-(tritylthio)-propyliden)-octanoat (36)

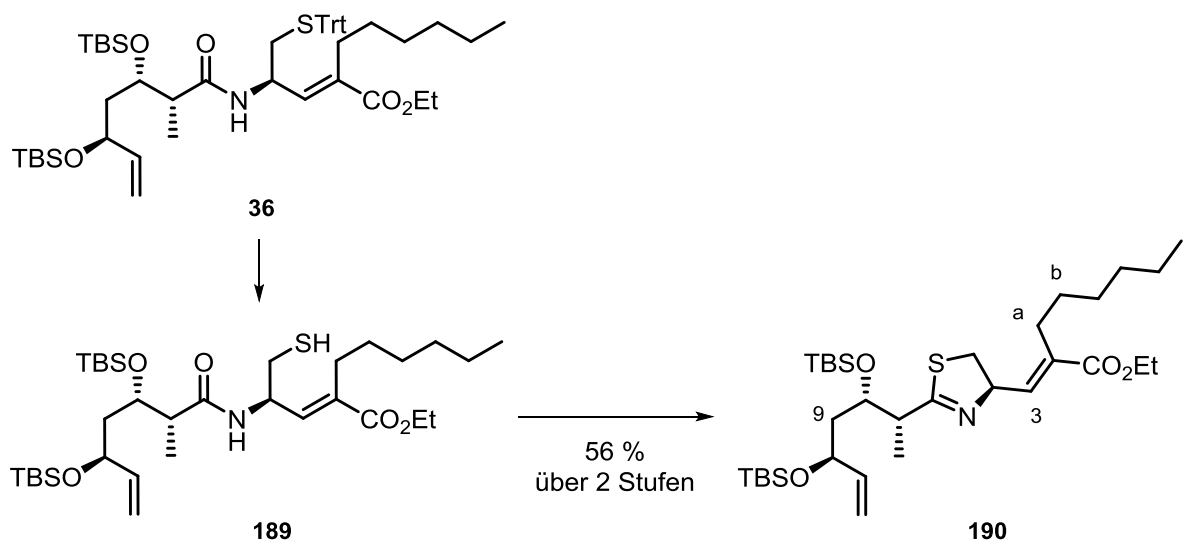
Carbonsäure **32** (1.0 g, 2.48 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (100 mL) gelöst und nacheinander wurden HOBT (0.4 g, 2.48 mmol), TBTU (0.8 g, 2.48 mmol) und DIPEA (1.3 mL, 7.45 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt und anschließend mit einer Lösung aus Amin **35** (1.5 g, 2.98 mmol) in CH₂Cl₂ (17.5 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für weitere 12 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische

Reinigung (PE/EtOAc 50:1 → 30:1) wurde das Amid **36** (1.93 g, 2.18 mmol, 88 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.34-7.39 (5H, m, -Trt), 7.17-7.29 (10H, m, -Trt), 6.87 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, -NH), 6.36 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H₃), 5.73 (1H, ddd, *J* = 17.3, 10.0, 7.6 Hz, H₁₁), 5.02 (1H, d, *J* = 17.3 Hz, H_{12a}), 4.87 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H_{12b}), 4.77-4.84 (1H, m, H₄), 4.11-4.21 (4H, m, H₁₀, H_{Et}), 3.95 (1H, dt, *J* = *J* = *J* = 8.0, 2.6 Hz, H₈), 2.39-2.48 (1H, m, H₇), 2.24-2.33 (3H, m, H_{5a}, H_a), 2.11-2.19 (1H, m, H_{5b}), 1.73 (1H, ddd, *J* = 14.3, 8.0, 2.9 Hz, H_{9a}), 1.63 (1H, ddd, *J* = 14.3, 9.2, 2.6 Hz, H_{9b}), 1.27 (3H, q, *J* = 7.2 Hz, H_{Et}), 1.21-1.30 (8H, m, H_{b-e}), 1.05 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H_{7-Me}), 0.85-0.90 (21H, m, H_f, 2x TBS), 0.13 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), 0.02 (3H, s, TBS) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

(*E*-Ethyl-2-[(*R*)-2-{[2*R*,3*S*,5*S*]-3,5-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-hept-6-en-2-yl]-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-methylen]-octanoat (190**)**



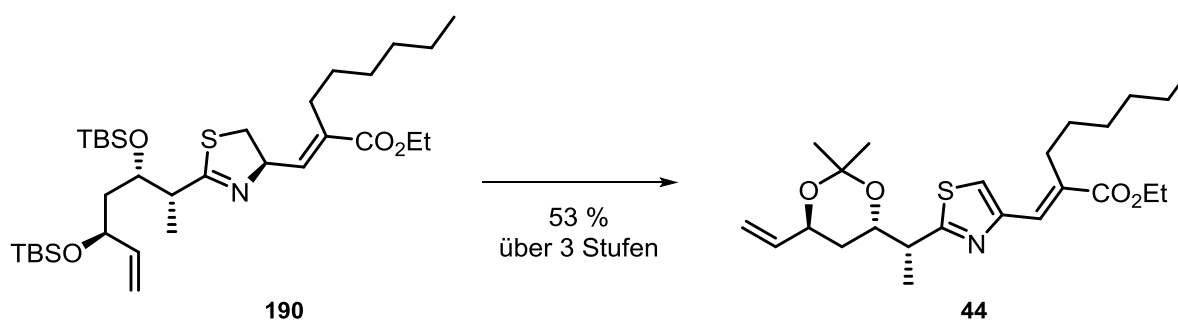
Amid **36** (91.3 mg, 0.1 mmol) wurde in einem EtOAc/EtOH-Gemisch (1.5:1, 10 mL) gelöst und mit Hg(OAc)₂ (41 mg, 0.13 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von NaBH₄ (7.6 mg, 0.2 mmol) wurde die Reaktion beendet. Die Suspension wurde anschließend für 1 h bei RT gerührt und über Kieselgur filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Thiol **189** (57.1 mg, 0.089 mmol) erhalten. Das Thiol wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Das Thiol **189** (57.1 mg, 0.089 mmol) wurde in Benzol (3.5 mL) gelöst und mit Molekularsieb (4 Å, 50 mg), sowie Molybdän-Komplex **37** (6 mg, 0.01 mmol) versetzt. Die Suspension wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 40:1) wurde das Thiazolin **190** (35 mg, 0.056 mmol, 56 % über 2 Stufen) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 6.73 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H₃), 5.80 (1H, ddd, *J* = 17.3, 10.0, 7.3 Hz, H₁₁), 5.15 (1H, d, *J* = 17.3 Hz, H_{12a}), 5.04-5.24 (2H, m, H_{12b}, H₄), 4.20 (3H, dq, *J* = 7.2, 2.7 Hz, H_{Et}), 4.04-4.24 (1H, m, H₁₀), 4.06 (1H, dt, *J* = 6.0, 3.3 Hz, H₈), 3.36 (1H, dd, *J* = 10.8, 8.4 Hz, H_{5a}), 2.97 (1H, dd, *J* = 10.8, 10.2 Hz, H_{5b}), 2.75-2.81 (1H, m, H₇), 2.35-2.39 (2H, m, H_a), 1.80 (1H, ddd, *J* = 13.4, 7.0, 6.6 Hz, H_{9a}), 1.25-1.58 (9H, m, H_{9b}, H_{b-e}), 1.29 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H_{Et}), 1.22 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H_{7-Me}), 0.88-0.90 (21H, m, H_f, 2x TBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.07 (6H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

Ethyl-(E)-3-(2-([R]-1-[(4S,6S)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl]-ethyl)-thiazol-4-yl)-acrylat (**44**)



Thiazolin **190** (35 mg, 0.056 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (1.5 mL) gelöst und mit aktiviertem MnO₂ (50 mg, 0.56 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei RT gerührt und anschließend über Kieselgur filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wurde das Thiazol als farbloses Öl erhalten.

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₃H₆₁NO₄SSi₂ [M+H]⁺: 624.3938, gef. 624.3931.

Ester wurde in THF (1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. TBAF (1 M in THF, 0.14 mL, 0.14 mmol) wurde langsam zutropft. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Diol wurde ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion eingesetzt.

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₁H₃₄NO₄S [M+H]⁺: 396.2209, gef. 396.2202.

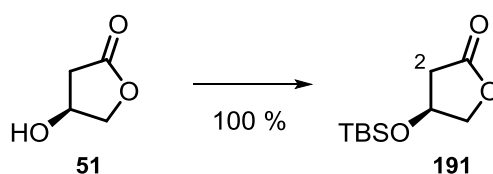
Diol wurde in CH₂Cl₂ (2 mL) gelöst und mit 2,2-Dimethoxypropan (0.5 mL) und CSA (1 mg, kat.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 min bei RT gerührt. Durch Zugabe von Et₃N (1 mL) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde das Acetonid **44** (10.4 mg, 0.03 mmol, 53 % über 3 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.53 (1H, s, H₅), 7.28 (1H, s, H₃), 5.81 (1H, ddd, *J* = 17.4, 10.5, 6.0 Hz, H₁₁), 5.16 (1H, dd, *J* = 17.4, 1.0 Hz, H_{12a}), 5.08 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.0 Hz, H_{12b}), 4.25 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H_{Et}), 4.21-4.29 (1H, m, H₁₀), 4.09 (1H, ddd, *J* = 9.3, 6.6, 6.2 Hz, H₈), 3.29 (1H, dq, *J* = 6.8, 6.6 Hz, H₇), 2.88 (2H, t, *J* = 7.8 Hz, H_a), 1.79 (1H, ddd, *J* = 13.1, 9.2, 6.2 Hz, H_{9a}), 1.62 (1H, ddd, *J* = 13.1, 9.3, 6.1 Hz, H_{9b}), 1.48-1.54 (2H, m, H_{b-e}), 1.44 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H_{7-Me}), 1.22 (6H, s, Acetonid), 1.33 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H_{Et}), 1.23-1.40 (6H, m, H_{b-e}), 0.88 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, H_f) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴³

5.4.3.2 Verbindungen des Ostfragments – Intramolekulare Aminohydroxylierung

(S)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-dihydrofuran-2-(3H)-on (**191**)

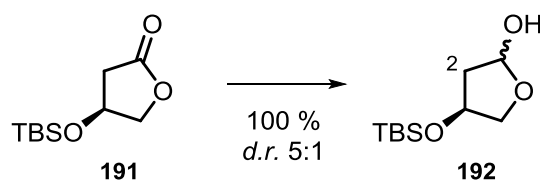


(S)-β-Hydroxy-γ-butyrolacton (**51**) (40 μL, 0.49 mmol), TBSCl (89 mg, 0.59 mmol) und Imidazol (83 mg, 1.22 mmol) wurden bei 0 °C in DMF (1 mL) gelöst und für 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 20 h gerührt. Die Lösung wurde erst mit CH₂Cl₂ verdünnt und anschließend mit H₂O sowie NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 4:1) wurde der Silylether **191** (106 mg, 0.49 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 4.60 (1H, dddd, *J* = 5.9, 4.9, 2.9, 2.6 Hz, H₃), 4.37 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.9 Hz, H_{4a}), 4.17 (1H, dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz, H_{4b}), 2.69 (1H, dd, *J* = 17.3, 5.9 Hz, H_{2a}), 2.44 (1H, dd, *J* = 17.3, 2.9 Hz, H_{2b}) 0.89 (9H, s, TBS), 0.08 (6H, s, TBS) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹²²

¹²² J.U. Rhee, B.I. Bliss, T.V. Rajan Babu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1492-1493.

(4S)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-tetrahydrofuran-2-ol (192**)**

Silylether **191** (106 mg, 0.49 mmol) wurde in Et₂O (3 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 0.7 mL, 0.8 mmol) wurde langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei -78 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von MeOH (2 mL) beendet. Die Lösung wurde mit Et₂O verdünnt und K,Na-Tartrat-Lösung (2 mL) hinzugefügt. Die Mischung wurde für 1 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 6:1) wurde das Halbacetal **192** (107 mg, 0.49 mmol, quant. Anomerenverhältnis: 5:1) erhalten.

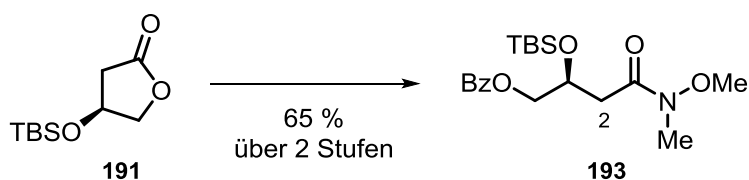
Haupt-Anomer:

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 5.42 (1H, dd, *J* = 11.7, 4.8 Hz, H₁), 4.48 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, H₃), 4.06 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H_{4a}), 3.96 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, -OH), 3.89 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.9 Hz, H_{4b}), 2.05 (1H, d, *J* = 13.3 Hz, H_{2a}), 1.95 (1H, ddd, *J* = 13.3, 4.8, 4.6 Hz, H_{2b}), 0.90 (9H, s, TBS), 0.11 (6H, s, TBS) ppm.

Neben-Anomer:

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 5.66 (1H, dd, *J* = 4.7, 2.9 Hz, H₁), 4.57-4.61 (1H, m, H₃), 4.08-4.12 (1H, m, H_{4a}), 3.71 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, H_{4b}), 2.05 (1H, d, *J* = 13.3 Hz, H_{2a}), 1.95 (1H, t, *J* = 13.3, 4.7, 4.6 Hz, H_{2b}), 0.88 (9H, s, TBS), 0.06 (6H, s, TBS) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹²²

(*R*)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-4-[methoxy(methyl)-amino]-4-oxobutylbenzoat (193**)**

N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (67 mg, 0.69 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. AlMe₃ (2 M in Toluol, 0.35 mL, 0.69 mmol) wurde langsam zugetropft. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und für 20 min gerührt bis die Lösung klar war. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt und eine Lösung aus Silylether **191** (50 mg, 0.23 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei 0 °C gerührt. Durch Zugabe von HCl (1 M, 1 mL) wurde die

Reaktion beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde das Rohprodukt erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

Rohprodukt wurde in Pyridin (1 mL) gelöst und bei 0°C mit Benzoylchlorid (30 μL , 0.23 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung wurde die Reaktion beendet und die erhaltene Mischung für weitere 15 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographischen Reinigung (PE/EtOAc 6:1) wurde das Weinrebamid **193** (58 mg, 0.15 mmol, 65 % über 2 Stufen) als farbloser Schaum erhalten.

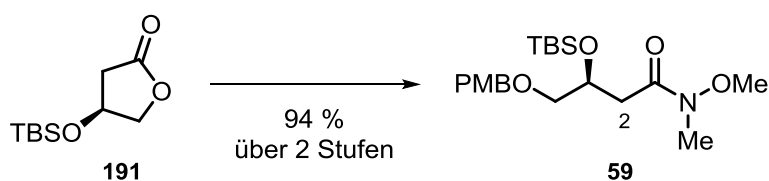
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.3^\circ$ (c 10.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 8.05$ (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Bz), 7.54-7.58 (1H, m, Bz), 7.44 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, Bz), 4.56-4.63 (1H, m, H_3), 4.36 (1H, dd, $J = 11.1, 5.6$ Hz, H_{4a}), 4.27 (1H, dd, $J = 11.1, 5.3$ Hz, H_{4b}), 3.69 (3H, s, -NOMe), 3.18 (3H, s, -NMe), 2.83 (1H, dd, $J = 15.2, 7.7$ Hz, H_{2a}), 2.61 (1H, dd, $J = 15.2, 5.3$ Hz, H_{2b}), 0.86 (9H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 166.5$ (q, C_1), 133.1 (t, *m*-Bz), 130.2 (q, Bz), 129.8 (t, *p*-Bz), 128.5 (t, *o*-Bz), 68.5 (t, C_3), 67.7 (s, C_4), 61.5 (p, -NOMe), 37.3 (s, C_2), 32.1 (p, -NMe), 25.9 (p, TBS), 18.1 (q, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 382.2050, gef. 382.2047.

(R)-3-[(tert-Butyldimethylsilyl)-oxy]-N-methoxy-4-[(4-methoxybenzyl)-oxy]-N-methylbutanamid (59)



N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (67 mg, 0.69 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. AlMe_3 (2 M in Toluol, 0.35 mL, 0.69 mmol) wurde langsam zugetropft. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und für 20 min gerührt bis die Lösung klar war. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C abgekühlt und eine Lösung aus Silylether **191** (50 mg, 0.23 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei 0°C für 2 h gerührt. Durch Zugabe von HCl (1 M, 1 mL) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde das Rohprodukt erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

Eine Lösung aus Rohprodukt, *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (0.1 mL, 0.46 mmol) und CSA (5.3 mg, 0.23 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) wurde für 20 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Et₂O verdünnt und nacheinander mit NaHCO₃-Lösung sowie NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 6:1) wurde das Weinrebamid **59** (86 mg, 21.6 mmol, 94 %) als farbloses Öl erhalten.

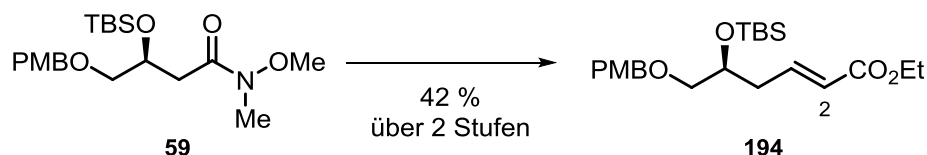
$[\alpha]_D^{20} = -13.7^\circ$ (c 14.0, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.25$ (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 7.44 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, PMB), 4.47 (2H, s, PMB), 4.37-4.43 (1H, m, H₃), 3.80 (3H, s, -NOMe), 3.67 (3H, s, PMB), 3.46 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.1 Hz, H_{4a}), 3.40 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz, H_{4b}), 3.16 (3H, s, -NMe), 2.69-2.75 (1H, m, H_{2a}), 2.58 (1H, dd, *J* = 15.0, 4.8 Hz, H_{2b}), 0.85 (9H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CDCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 159.2$ (q, PMB), 130.6 (q, PMB), 129.3 (t, PMB), 113.8 (t, PMB), 74.3 (s, C₄), 73.0 (p, PMB), 68.8 (t, C₃), 61.5 (p, -NOMe), 55.4 (s, PMB), 32.2 (p, -NMe), 26.1 (s, C₂), 26.0 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₀H₃₅NO₅NaSi [M+Na]⁺: 420.2182, gef. 420.2176.

(*R,E*)-Ethyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-6-[(4-methoxybenzyl)-oxy]-hex-2-enoat (194**)**



Weinrebamid **59** (97 mg, 0.23 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (8 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. DIBAL-H (1 M in Hexan, 2.1 mL, 2.1 mmol) wurde innerhalb von 20 min zugetropft. Die Lösung wurde bei -78 °C gerührt und nach 6 h wurde die Reaktion durch Zugabe von K,Na-Tartrat-Lösung beendet. Die Suspension wurde auf 0 °C gebracht und über einen Zeitraum von 30 min auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Aldehyd direkt weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Aldehyd wurde in CHCl₃ (6 mL) gelöst und mit einer Lösung aus Ylen **26** (0.86 g, 2.5 mmol) in CHCl₃ (25 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 60 °C erwärmt und für 20 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 40:1 → 20:1) wurde der Ester **194** (42 mg, 0.1 mmol, 42 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -27.8^\circ$ (c 18.1, CH₂Cl₂);

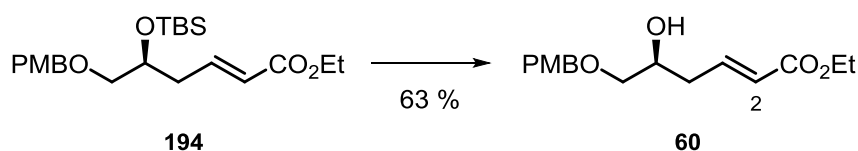
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.24$ (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 6.95 (1H, dt,

$J = J = 15.6, 7.7 \text{ Hz, H}_3$), 6.87 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz, PMB}$), 5.83 (1H, d, $J = 15.6 \text{ Hz, H}_2$), 4.44 (3H, s, PMB), 4.18 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz, H}_{Et}$), 3.89-3.95 (1H, m, H_5), 3.81 (3H, s, PMB), 3.39 (1H, dd, $J = 9.4, 5.3 \text{ Hz, H}_{6a}$), 3.32 (1H, dd, $J = 9.6, 5.3 \text{ Hz, H}_{6b}$), 2.47 (1H, dddd, $J = 14.2, 7.2, 4.9, 1.6 \text{ Hz, H}_{4a}$), 2.34 (1H, ddd, $J = 14.2, 7.3, 7.2 \text{ Hz, H}_{4b}$), 1.28 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz, H}_{Et}$), 0.87 (9H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS), 0.03 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CDCl}_3 = 77.16 \text{ ppm}$) $\delta_C = 166.5$ (q, C_1), 159.3 (PMB), 145.8 (t, C_3), 130.4 (q, PMB), 129.4 (t, PMB), 123.7 (t, C_2), 113.9 (t, PMB), 73.0 (s, C_6), 73.2 (p, PMB), 70.6 (s, C_5), 60.3 (s, C_{Et}), 55.4 (s, PMB), 37.9 (t, C_4), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 14.4 (p, C_{Et}), -4.4 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 431.2230, gef. 431.2224.

(*R,E*)-Ethyl-5-hydroxy-6-[(4-methoxybenzyl)-oxy]-hex-2-enoat (60**)**



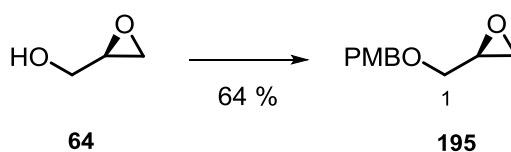
Silylether **194** (41 mg, 0.10 mmol) wurde in THF (3 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Es wurde eine Lösung aus TBAF (124 mg, 0.47 mmol) in THF (1 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde langsam auf RT erwärmt und für 3 h gerührt. Durch die Zugabe von NH_4Cl -Lösung wurde die Reaktion beendet und die erhaltene Mischung für weitere 15 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1 \rightarrow 2:1) wurde der Alkohol **60** (18 mg, 0.06 mmol, 63 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +3.5^\circ$ (c 5.5, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$) $\delta_H = 7.25$ (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz, PMB}$), 6.96 (1H, dt, $J = 15.5, 7.6 \text{ Hz, H}_3$), 6.89 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz, PMB}$), 5.89 (1H, d, $J = J = 15.5 \text{ Hz, H}_2$), 4.48 (3H, s, PMB), 4.18 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz, H}_{Et}$), 3.91-3.96 (1H, m, H_5), 3.81 (3H, s, PMB), 3.48 (1H, dd, $J = 9.4, 3.3 \text{ Hz, H}_{6a}$), 3.34 (1H, dd, $J = 9.4, 7.3 \text{ Hz, H}_{6b}$), 2.36-2.40 (2H, m, H_4), 1.28 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz, H}_{Et}$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CDCl}_3 = 77.16 \text{ ppm}$) $\delta_C = 166.4$ (q, C_1), 159.5 (PMB), 144.6 (t, C_3), 129.9 (q, PMB), 129.6 (t, PMB), 124.0 (t, C_2), 114.0 (t, PMB), 73.5 (s, C_6), 73.3 (p, PMB), 69.3 (s, C_5), 60.4 (s, C_{Et}), 55.4 (s, PMB), 36.3 (t, C_4), 14.4 (p, C_{Et}) ppm;

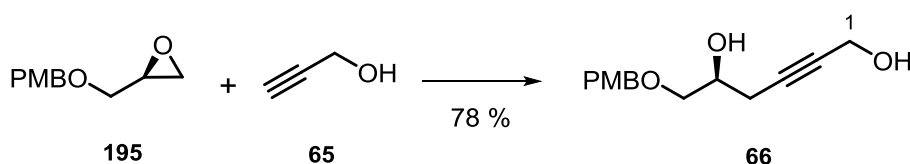
HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 316.1287, gef. 316.1284.

(S)-2-[(4-Methoxybenzyl)-oxy]-methyl-oxiran (195)

(*R*)-Glycidol (**64**) (0.09 mL, 1.34 mmol) wurde in THF (1 mL) gelöst und bei -20 °C langsam zu einer Suspension aus NaH (80 % Dispersion in Mineralöl, 50 mg, 1.62 mmol) und THF (2 mL) zugetropft. Wenn keine weitere Gasentwicklung mehr beobachtet werden konnte, wurden PMBCl (0.26 mL, 1.89 mmol) und TBAI (10 mg, 0.27 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 22 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Et₂O/H₂O (1:1, 2 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 6:1) wurde das PMB geschützte Epoxid **195** (168 mg, 0.86 mmol, 64 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.28 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 6.88 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 4.51-4.53 (2H, m, PMB), 3.81 (3H, s, PMB), 3.73 (1H, dd, *J* = 11.3, 3.0 Hz, H_{1a}), 3.42 (1H, dd, *J* = 11.3, 5.8 Hz, H_{1b}), 3.17 (1H, ddt, *J* = 5.8, 4.1, 3.0 Hz, H₂), 2.80 (1H, dd, *J* = 5.0, 4.1 Hz, H_{3a}), 2.61 (1H, dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, H_{3b}) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹²³

(S)-6-[(4-Methoxybenzyl)-oxy]-hex-2-in-1,5-diol (66)

Propargylalkohol (**65**) (0.25 mL, 4.25 mmol) wurde in THF (12 mL) gelöst und die Lösung auf -78 °C abgekühlt. *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 3.4 mL, 8.49 mmol) wurde langsam zugetropft. Nach 1 h wurde BF₃·OEt₂ (1.08 mL, 8.49 mmol) in THF (2 mL) zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 5 min gerührt. Das Epoxid **195** (250 mg, 1.29 mmol) wurde in THF (2 mL) gelöst und langsam zur Lösung getropft. Die Mischung wurde für 2.5 h bei -78 °C gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung/Et₂O (1:1, 20 mL) beendet. Das Gemisch wurde für 15 min bei RT gerührt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch

¹²³ E.K. Dorling, E. Oehler, J. Mulzer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6323 – 6326.

säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 1:1 → 1:2) wurde das Alkin **66** (250 mg, 1.0 mmol, 78 %) als farbloses Öl erhalten.

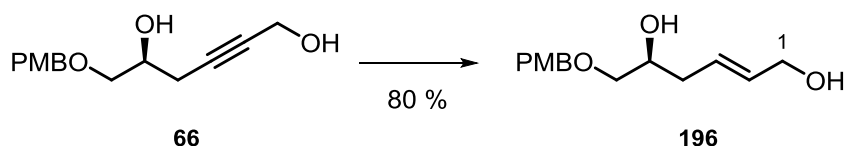
$[\alpha]_D^{20} = +6.7^\circ$ (c 12.0, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.26$ (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 6.89 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 4.50 (2H, s, PMB), 4.24 (2H, d, *J* = 2.0 Hz, H₁), 3.94 (1H, dddd, *J* = 6.5, 6.4, 6.4, 3.8 Hz, H₅), 3.81 (3H, s, PMB), 3.57 (1H, dd, *J* = 9.4, 3.8 Hz, H_{6a}), 3.46 (1H, dd, *J* = 9.4, 6.5 Hz, H_{6b}), 2.46-2.48 (2H, m, H₄) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CDCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 159.5$ (q, PMB), 130.0 (q, PMB), 129.6 (t, PMB), 114.0 (t, PMB), 82.2 (q, C₃), 80.7 (q, C₂), 73.3 (s, PMB), 72.7 (s, C₆), 69.0 (t, C₅), 55.4 (p, PMB), 51.5 (s, C₁), 23.9 (s, C₄) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₄H₁₈O₄Na [M+Na]⁺: 273.1105, gef. 273.1105.

(*S,E*)-6-[(4-Methoxybenzyl)-oxy]-hex-2-en-1,5-diol (**196**)



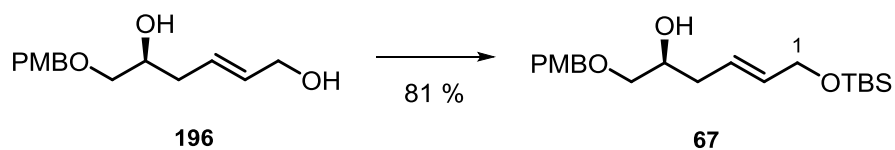
Eine Lösung aus Alkin **66** (242 mg, 0.97 mmol) in Et₂O (2 mL) wurde langsam zu einer Suspension aus LiAlH₄ (150 mg, 3.95 mmol) in Et₂O (10 mL) bei 0 °C zugetropft. Wenn keine weitere Gasentwicklung mehr beobachtet werden konnte, wurde die Reaktionsmischung auf 35 °C erhitzt und für 22 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und es wurden nacheinander H₂O (0.15 mL), wässrige NaOH-Lösung (2 N, 0.3 mL) und H₂O (0.3 mL) zugegeben. Die entstandene Suspension wurde für 30 min bei RT gerührt und anschließend filtriert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 1:1 → 1:2) wurde der Allylalkohol **196** (178 mg, 0.71 mmol, 80 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +2.45^\circ$ (c 11.0, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.26$ (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 6.89 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 5.70-5.73 (2H, m, H₂, H₃), 4.48 (2H, s, PMB), 4.10-4.12 (2H, m, H₁), 3.86 (1H, dddd, *J* = 7.1, 6.9, 6.9, 3.4 Hz, H₅), 3.81 (1H, s, PMB), 3.48 (1H, dd, *J* = 9.4, 3.4 Hz, H_{6a}), 3.33 (1H, dd, *J* = 9.4, 7.1 Hz, H_{6b}), 2.23-2.26 (2H, m, H₄) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CDCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 159.5$ (q, PMB), 132.2 (t, C₃), 130.1 (q, PMB), 129.6 (t, PMB), 128.3 (t, C₂), 114.0 (t, PMB), 73.7 (s, PMB), 73.2 (s, C₆), 70.0 (t, C₅), 63.7 (s, C₁), 55.4 (p, PMB), 36.4 (s, C₄) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₄H₂₀O₄Na [M+Na]⁺: 275.1259, gef. 275.1265.

(S,E)-6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-1-[(4-methoxybenzyl)-oxy]-hex-4-en-2-ol (67)

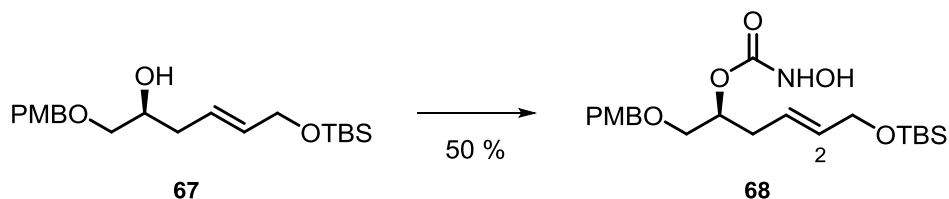
Allylalkohol **196** (175 mg, 0.69 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst. DIPEA (0.15 mL, 0.83 mmol) und DMAP (4 mg, 0.03 mmol) wurden zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt und eine Lösung aus TBSCl (115 mg, 0.76 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 17 h bei RT gerührt und die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 3.5:1 \rightarrow EtOAc) wurde der Silylether **67** (205 mg, 0.56 mmol, 81 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +3.15^\circ$ (c 13.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.26$ (2H, d, $J = 8.5$ Hz, PMB), 6.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, PMB), 5.59-5.69 (2H, m, H_2, H_3), 4.48 (2H, s, PMB), 4.12-4.13 (2H, m, H_1), 3.84 (1H, dddd, $J = 7.4, 6.7, 6.7, 3.5$ Hz, H_5), 3.81 (1H, s, PMB), 3.48 (1H, dd, $J = 9.4, 3.2$ Hz, H_{6a}), 3.33 (1H, dd, $J = 9.4, 7.4$ Hz, H_{6b}), 2.22-2.25 (2H, m, H_4) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 159.5$ (q, PMB), 132.7 (t, C_3), 130.2 (q, PMB), 129.5 (t, PMB), 126.3 (t, C_2), 114.0 (t, PMB), 73.8 (s, C_6), 73.2 (s, PMB), 70.1 (t, C_5), 63.9 (s, C_1), 55.4 (p, PMB), 36.5 (s, C_4), 26.1 (p, TBS), 18.6 (q, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 389.2124, gef. 389.2129.

(S,E)-6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-1-[(4-methoxybenzyl)-oxy]-hex-4-en-2-yl-hydroxycarbat (68)

Silylether **67** (50 mg, 0.14 mmol) wurde in Pyridin (1 mL) gelöst und mit *N,N*-Carbonyldiimidazol (55 mg, 0.34 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 40 °C erwärmt und für 23 h gerührt. Es wurde Hydroxylamin Hydrochlorid (59 mg, 0.84 mmol) zugegeben und für weitere 19 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf RT abgekühlt und mit HCl (1 M, 0.6 mL) versetzt. Die Lösung wurde einmal mit Et_2O und mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O , sowie NaCl -Lösung gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 4.5:1) wurde das Carbamat **68** (30 mg, 0.07 mmol, 50 %) als farbloses Öl erhalten.

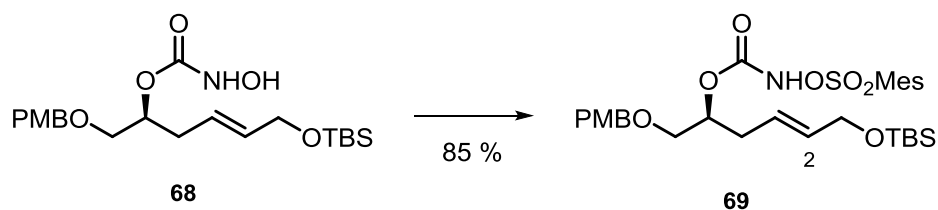
$[\alpha]_D^{20} = +4.25^\circ$ (c 12.0, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.24$ (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 6.87 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 5.63 (1H, dt, *J* = 15.3, 4.4 Hz, H₂), 5.56 (1H, dt, *J* = 15.3, 6.5 Hz, H₃), 4.99-5.03 (1H, m, H₅), 4.41-4.52 (2H, m, PMB), 4.10 (2H, d, *J* = 4.4 Hz, H₁), 3.81 (1H, s, -NH), 3.80 (1H, s, PMB), 3.54 (1H, dd, *J* = 10.6, 4.1 Hz, H_{6a}), 3.51 (1H, dd, *J* = 10.6, 5.3 Hz, H_{6b}), 2.34-2.45 (2H, m, H₄), 0.90 (9H, s, TBS), 0.06 (6H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CDCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 159.4$ (q, PMB), 158.5 (q, C₇), 133.2 (t, C₃), 130.0 (q, PMB), 129.6 (t, PMB), 125.0 (t, C₂), 113.9 (t, PMB), 74.4 (s, C₆), 73.0 (s, PMB), 70.2 (t, C₅), 63.8 (s, C₁), 55.4 (p, PMB), 34.0 (s, C₄), 26.1 (p, TBS), 18.6 (q, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₁H₃₅NO₆NaSi [M+Na]⁺: 448.2131, gef. 448.2116.

(*S,E*)-6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-1-[(4-methoxybenzyl)-oxy]-hex-4-en-2-yl-(mesitylsulfonyl)-oxycarbamat (69**)**



Carbamat **68** (26 mg, 0.06 mmol) wurde in THF/DMF (4:1, 1 mL) gelöst und die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt. Nacheinander wurden Et₃N (25 μ L, 0.18 mmol) und Mesitylsulfonylchlorid (13 mg, 0.06) zugegeben und die Lösung für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch über eine Filtersäule mit CH₂Cl₂ als Eluent gereinigt. Es wurde der Silylether **69** (31 mg, 0.05 mmol, 85 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +2.38^\circ$ (c 12.2, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.83$ (1H, br s, -NH), 7.19 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 6.95 (2H, s, Mes), 6.87 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, PMB), 5.53 (1H, dt, *J* = 15.2, 5.0 Hz, H₂), 5.41 (1H, dt, *J* = 15.2, 6.9 Hz, H₃), 4.85 (1H, ddt, *J* = 6.3, 6.2, 4.0 Hz, H₅), 4.31-4.42 (2H, m, PMB), 4.05 (2H, d, *J* = 5.0 Hz, H₁), 3.81 (3H, s, PMB), 3.39 (1H, dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, H_{6a}), 3.34 (1H, dd, *J* = 10.8, 5.6 Hz, H_{6b}), 2.66 (6H, s, Mes), 2.29 (3H, s, Mes), 2.14-2.29 (2H, m, H₄), 0.89 (9H, s, TBS), 0.04 (6H, s, TBS) ppm;

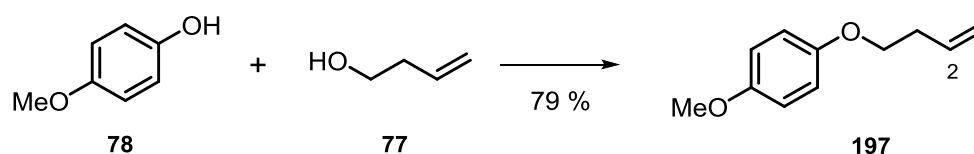
¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CDCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 159.5$ (q, PMB), 155.2 (q, C₇), 144.6 (q, Mes), 142.1 (q, Mes), 133.5 (t, C₃), 131.8 (t, Mes), 129.5 (q, PMB), 129.4 (t, PMB), 124.2 (t, C₂), 113.9 (t,

PMB), 75.7 (s, C₆), 73.0 (s, PMB), 69.9 (t, C₅), 63.6 (s, C₁), 55.4 (p, PMB), 33.6 (s, C₄), 26.1 (p, TBS), 23.1 (p, Mes), 21.3 (p, Mes), -5.1 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₀H₄₆NO₈SSi [M+H]⁺: 608.2713, gef. 608.2719.

5.4.3.3 Verbindungen des Ostfragments – Asymmetrische Aminohydroxylierung

1-(But-3-en-1-yloxy)-4-methoxybenzol (**197**)

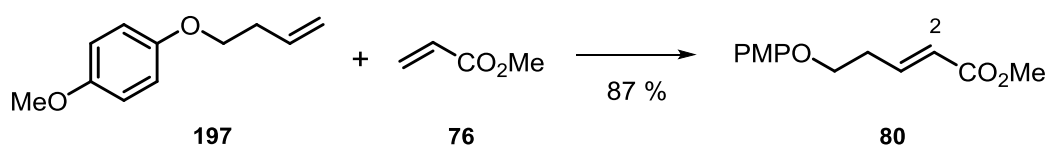


3-Buten-1-ol (**77**) (4.5 mL, 52.4 mmol) wurde in THF (80 mL) gelöst und mit 4-Methoxyphenol (**78**) (5 g, 40.3 mmol) und Triphenylphosphin (13.7 g, 52.4 mmol) versetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt und DIAD (10.4 mL, 52.4 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 14 h gerührt. Durch Zugabe von EtOAc/H₂O (1:1, 80 mL) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wurde der Ether **197** (5.7 g, 32.0 mmol, 79 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 6.81-6.86 (4H, m, PMP), 5.90 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, H₂), 5.16 (1H, dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, H_{1a}), 5.10 (1H, dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, H_{1b}), 3.97 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, H₄), 3.77 (3H, s, PMP), 2.52 (2H, ddt, *J* = 6.8, 6.8, 1.5 Hz, H₃) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁴

(*E*)-Methyl 5-(4-methoxyphenoxy)-pent-2-enoat (**80**)



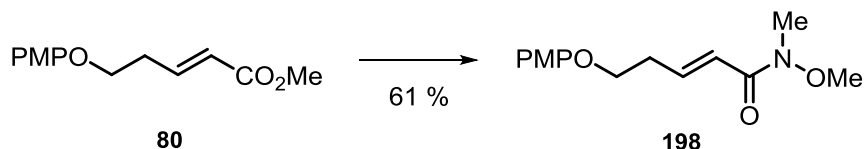
Ether **197** (500 mg, 2.8 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (3 mL) gelöst und Methylacrylat **76** (0.5 mL, 5.3 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde mit Umicore M₅₁ (59 mg, 69.5 mmol) versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc 7:1). Es wurde der Ester **80** (578 mg, 2.4 mmol, 87 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.04 (1H, dt, *J* = 15.8, 6.8 Hz, H₃), 6.83 (4H, s, PMP), 5.96 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, H₂), 4.03 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H₅), 3.77 (3H, s, PMP), 3.74 (3H, s, -OMe), 2.67 (2H,

dt, $J = 6.8, 6.5$ Hz, H_4) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁴

(*E*)-*N*-Methoxy-5-(4-methoxyphenoxy)-*N*-methylpent-2-enamid (198)



Ester **80** (213 mg, 0.90 mmol) wurde in THF (1.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (220 mg, 2.25 mmol) wurde zugegeben und *i*-PrMgCl (1.3 M, 3.5 mL, 4.5 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 4 h gerührt. Durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wurde das Weinrebamid **198** (145 mg, 0.55 mmol, 61 %) als farbloser Feststoff erhalten.

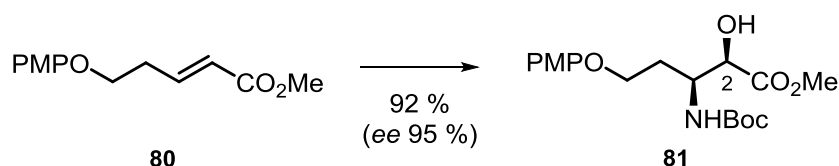
Smp. 81-82 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.03$ (1H, dt, $J = 15.5, 6.8$ Hz, H_3), 6.83 (4H, s, PMP), 6.54 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, H_2), 4.04 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H_5), 3.77 (3H, s, PMP), 3.70 (3H, s, -NOMe), 3.25 (3H, s, -NMe), 2.70 (2H, dt, $J = 6.8, 6.5$ Hz, H_4) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 158.1$ (q, C_1), 154.1 (q, PMP), 143.2 (t, C_3), 121.0 (t, C_2), 115.7 (t, PMP), 114.8 (t, PMP), 67.0 (s, C_5), 61.9 (p, -NOMe), 55.9 (p, PMP), 32.6 (s, C_4), 29.9 (p, -NMe) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 288.1212, gef. 288.1211.

(2*R*,3*S*)-Ethyl 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-2-hydroxy-5-(4-methoxyphenoxy)-pentanoat (81)



tert-Butyl-carbamatsäure (745 mg, 6.4 mmol) wurde in *n*-Propanol (5 mL) gelöst und eine Lösung aus NaOH (254 mg, 6.4 mmol) in H_2O (13.0 mL) zugegeben. Nacheinander wurden 1,3-Dichloro-5,5-dimethylhydantoin (835 mg, 4.2 mmol), eine Lösung aus $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (83 mg, 0.11 mmol) in *n*-Propanol (5 mL), sowie eine Lösung aus Ester **80** (500 mg, 2.1 mmol) in *n*-Propanol (5 mL), hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde mit $\text{K}_2\text{Os}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (39 mg, 0.11 mmol) versetzt und für 18 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von Na_2SO_3 (2.19 g, 17.4 mmol) wurde die Reaktion beendet. Die

Suspension wurde mit Wasser (20 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 4:1) wurde der Aminoalkohol **81** (746 mg, 1.95 mmol, 92 %, *ee* 95 %, Regioisomeren-Verhältnis > 20:1) erhalten.

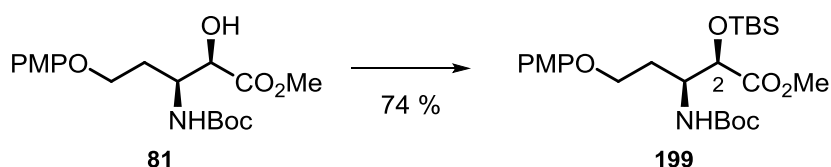
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64^\circ$ (c 10.0, CH_2Cl_2);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ [Lit.]⁷⁴ = -67° (c 1.8, CH_2Cl_2);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 6.80\text{--}6.86$ (4H, m, PMP), 4.81 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, -NH), 4.29-4.33 (1H, m, H_3), 4.25 (1H, s, H_2), 4.01 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H_5), 3.80 (3H, s, -OMe), 3.76 (3H, s, PMP), 2.02-2.14 (2H, m, H_4), 1.39 (9H, s, Boc) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁴

(2R,3S)-Methyl-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-5-(4-methoxyphenoxy)-pentanoat (199**)**



Ester **81** (1.73 g, 4.7 mmol) wurde in DMF (12 mL) gelöst und es wurden nacheinander Imidazol (1.59 g, 23.4 mmol), TBSCl (1.76 g, 11.7 mmol) und DMAP (10 mg, kat.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei RT gerührt und anschließend mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10%-iger Zitronensäure gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 7:1 \rightarrow 2:1) wurde der Silylether **199** (1.67, 3.5 mmol, 74 %) als farbloses Öl erhalten.

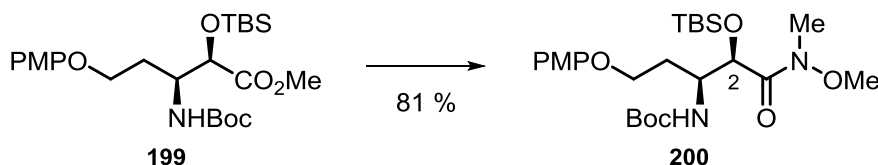
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.3^\circ$ (c 3.5, CH_2Cl_2);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 6.80\text{--}6.85$ (4H, m, PMP), 4.88 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, -NH), 4.33 (1H, s, H_2), 4.21-4.28 (1H, m, H_3), 3.94-4.03 (2H, m, H_5), 3.76 (3H, s, PMP), 3.71 (3H, s, -OMe), 2.00-2.08 (1H, m, H_{4a}), 1.87-1.95 (1H, m, H_{4b}), 1.40 (9H, s, Boc), 0.93 (9H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 172.4$ (q, C_1), 155.5 (q, Boc), 154.0 (q, PMP), 153.2 (q, PMP), 115.9 (t, PMP), 114.7 (t, PMP), 79.6 (q, Boc), 73.9 (t, C_2), 66.2 (s, C_5), 55.9 (p, PMP), 52.2 (p, -OMe), 51.6 (t, C_3), 32.5 (s, C_4), 28.4 (p, Boc), 25.9 (p, TBS), 18.5 (q, TBS), -4.7 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 484.2733, gef. 484.2733.

***tert*-Butyl-{[2*R*,3*S*]-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-1-[methoxy(methyl)-amino]-5-[4-methoxyphenoxy]-1-oxopentan-3-yl}-carbamate (**199**)**



Silylether **199** (283 mg, 0.59 mmol) wurde in THF (1 mL) gelöst und mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (143 mg, 1.46 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf -20 °C abgekühlt und *i*-PrMgCl (2 M in THF, 1.5 mL, 2.92 mmol) langsam zugetropft. Die Lösung wurde für 30 min bei -20 °C und anschließend weitere 12 h bei 0 °C gerührt. Durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wurde das Amid **200** (243 mg, 0.47 mmol, 81 %) als farbloses Öl erhalten.

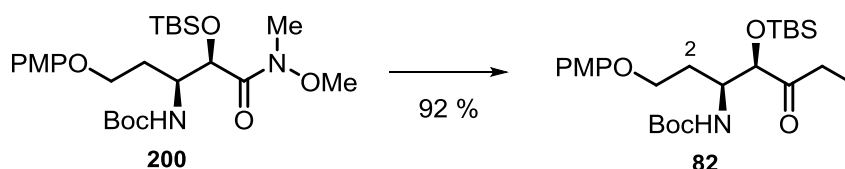
$[\alpha]_D^{20} = -8.3^\circ$ (c 13, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 6.80$ -6.85 (4H, m, PMP), 4.95 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, -NH), 4.70 (1H, s, H₂), 4.24-4.30 (1H, m, H₃), 3.95-4.04 (2H, m, H₅), 3.76 (3H, s, PMP), 3.61 (3H, s, -NOMe), 3.14 (3H, s, -NMe), 1.97-2.07 (2H, m, H₄), 1.40 (9H, s, Boc), 0.94 (9H, s, TBS), 0.13 (3H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 169.9$ (q, C₁), 155.9 (q, Boc), 154.0 (q, PMP), 153.3 (q, PMP), 115.7 (t, PMP), 114.7 (t, PMP), 79.4 (q, Boc), 71.7 (t, C₂), 66.4 (s, C₅), 61.5 (p, -NOMe), 55.9 (p, PMP), 50.6 (t, C₃), 33.1 (p, -NMe), 32.6 (s, C₄), 28.5 (p, Boc), 26.0 (p, TBS), 18.6 (q, TBS), -4.4 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₅H₄₄N₂O₇NaSi [M+Na]⁺: 535.2816, gef. 535.2813.

***tert*-Butyl-{[3*S*,4*R*]-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-1-[4-methoxyphenoxy]-5-oxoheptan-3-yl}-carbamate (**82**)**



Amid **200** (1.95 g, 3.79 mmol) wurde in THF (20 mL) gelöst und die Reaktionslösung wurde auf -20 °C abgekühlt. EtMgBr (1 M in THF, 15.17 mL, 15.17 mmol) wurde zugetropft und die Lösung wurde langsam auf 0 °C erwärmt und für 5 h gerührt. Durch Zugabe von H₂O (1 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen

wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde das Keton **82** (1.67, 3.47 mmol, 92 %) als farbloses Öl erhalten.

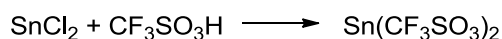
$[\alpha]_D^{20} = -37.3^\circ$ (c = 14, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 6.82-6.85 (4H, m, PMP), 4.92 (1H, d, J = 9.9 Hz, -NH), 4.16-4.23 (2H, m, H₃, H₄), 3.95-4.00 (2H, m, H₁), 3.76 (3H, s, PMP), 2.43-2.65 (2H, m, H₆), 2.01-2.10 (1H, m, H_{2a}), 1.78-1.86 (1H, m, H_{2b}), 1.39 (9H, s, Boc), 1.02 (3H, t, J = 7.2 Hz, H₇), 0.94 (9H, s, TBS), 0.11 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CDCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 212.4 (q, C₅), 155.5 (q, Boc), 154.0 (q, PMP), 153.1 (q, PMP), 115.8 (t, PMP), 114.7 (t, PMP), 79.6 (q, Boc), 79.4 (t, C₄), 66.0 (s, C₁), 55.9 (p, PMP), 51.0 (t, C₃), 33.1 (p, C₇), 32.1 (s, C₂), 28.4 (p, Boc), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₅H₄₄NO₆Si [M+H]⁺: 482.2938, gef. 482.2932.

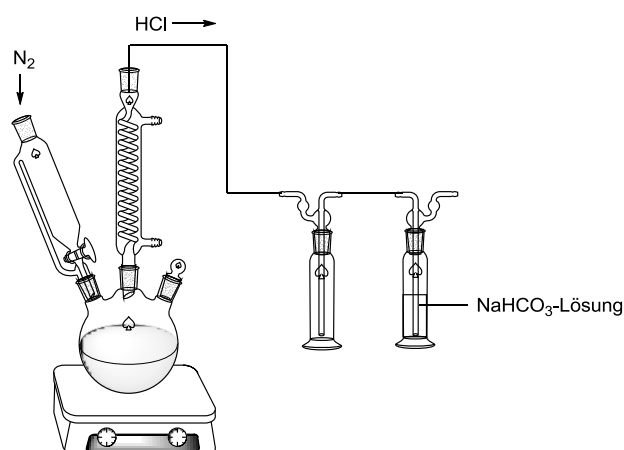
Zinn(II)-trifluormethansulfonat



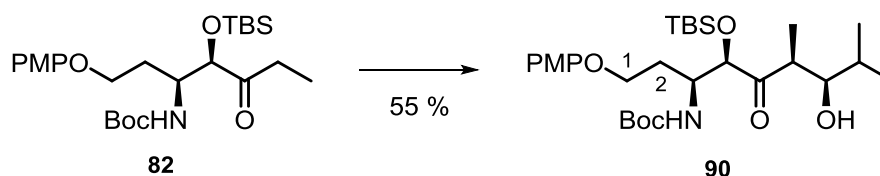
In einem Dreihalskolben, welcher mit Rückflusskühler und Tropftrichter bestückt war, wurde unter Argonatmosphäre wasserfreies Zinn(II)-chlorid (1.0 g, 5.3 mmol) vorgelegt. Unter starkem Rühren wurde Trifluormethansulfonsäure (5.9 mL, 66.6 mmol) zugetropft, wobei eine Nebelbildung und Gasentwicklung zu beobachten war. Die Reaktionslösung wurde auf 80 °C erwärmt und für 48 h gerührt. Es fiel ein weißer Niederschlag aus, woraufhin die Suspension stark viskos wurde. Mit Fortschritt der Reaktion verflüssigte sich die Reaktionsmischung wieder. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend in eine Schlenkfritte überführt und der Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wurde 3 h in der Schlenkfritte am Hochvakuum getrocknet und anschließend mehrfach mit wenig Et₂O gewaschen (ca. 15-20 x mit je 5 mL). Der farblose Feststoff wurde für 12 h im Hochvakuum auf 60-70 °C erwärmt, um eventuelle Säurereste vollständig zu entfernen.¹²⁴ Das erhaltene Zinn(II)-trifluormethansulfonat (1.9 g, 4.6 mmol, 86 %) wurde in einem Schlenkkolben überführt und unter Argonatmosphäre aufbewahrt.

¹²⁴ M.A. Brimble, M.R. Nairn, J.S.O. Park, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 697-709.

Aufbau:



***tert*-Butyl-{[3*S*,4*R*,7*R*]-4-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-1-[4-methoxyphenoxy]-6,8-dimethyl-5-oxononan-3-yl]-carbamate (**90**)**



Zu einer Suspension aus frisch hergestelltem Zinn(II)-trifluormethansulfonat (35 mg, 0.08 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) wurde Et_3N (30 μL , 0.17 mmol) gegeben und die Reaktionslösung sofort auf $-25\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Das Keton **82** (34 mg, 0.07 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und langsam zur Lösung zugetropft. Die klare, farblose Lösung wurde für eine Stunde bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und Isobutyraldehyd **89** (20 μL , 0.21 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde für 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend weitere 24 h bei $-35\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Durch Zugabe von MeOH und Phosphatpuffer (pH 7) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit KHSO_4 -Lösung (1 M) und gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1 \rightarrow 7:1) wurde das Aldoladdukt **90** (21 mg, 0.038 mmol, 55 %) als farbloses Öl erhalten.

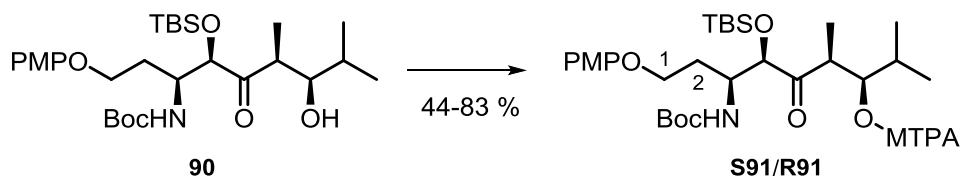
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26\text{ ppm}$) $\delta_{\text{H}} = 6.82$ (4H, s, PMP), 4.90 (1H, d, $J = 9.9\text{ Hz}$, -NH), 4.44 (1H, s, H_4), 4.26-4.33 (1H, m, H_3), 3.94-4.03 (2H, m, H_5), 3.76 (3H, s, PMP), 3.47 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0\text{ Hz}$, H_7), 3.18 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$, -OH), 3.06 (1H, dq, $J = 7.2, 2.0\text{ Hz}$, H_6), 2.06 (1H, ddt, $J = 14.0, 6.5, 6.3\text{ Hz}$, H_{2a}), 1.93 (1H, ddt, $J = 14.0, 8.8, 5.7\text{ Hz}$, H_{2b}), 1.60-1.69 (1H, m, H_8), 1.39 (9H, s, Boc), 1.09 (3H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$, $\text{H}_{6-\text{Me}}$), 1.01 (3H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$, $\text{H}_{8-\text{Me}}$), 0.94 (9H, s, TBS), 0.88 (3H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$, $\text{H}_{8-\text{Me}}$), 0.12 (3H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CDCl}_3 = 77.16\text{ ppm}$) $\delta_{\text{C}} = 216.2$ (q, C_5), 155.4 (q, Boc), 154.1 (q, PMP),

153.1 (q, PMP), 115.8 (t, PMP), 114.8 (t, PMP), 79.8 (q, Boc), 78.2 (t, C₄), 75.8 (t, C₇), 66.1 (s, C₁), 55.9 (p, PMP), 50.5 (t, C₃), 42.7 (t, C₆), 32.6 (s, C₂), 30.5 (t, C₈), 28.4 (p, Boc), 26.0 (p, TBS), 19.7 (p, C₉), 18.9 (p, C₉), 18.5 (q, TBS), -4.4 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₉H₅₁NO₇NaSi [M+Na]⁺: 576.3333, gef. 576.3347.

MOSHER-Ester-Bildung an Aldoladdukt **90** (**S91/R91**)



Der Alkohol **90** (8.0 mg, 0.014 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst und nacheinander mit Et₃N (15 µL, 0.143 mmol), einer katalytischen Menge an DMAP und dem (*R*)- bzw. (*S*)-MOSHER-Chlorid (15 mg, 0.057 mmol) versetzt. Die Lösung wurde für 16 h bei RT gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 3 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 12:1) wurde der (*S*)-MOSHER-Ester **S91** (8.9 mg, 0.012 mmol, 83 %) bzw. (*R*)-MOSHER-Ester **R91** (4.7 mg, 0.006 mmol, 44 %) erhalten.

Ausgewählte ¹H-NMR-Daten (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm)

CDCl ₃	(R)-MOSHER-Ester R91		(S)-MOSHER-Ester S91		
#	¹ H-Verschiebung (δ)	Multiplizität	¹ H-Verschiebung (δ)	Multiplizität	Δδ ^{SR} = δ _S - δ _R
H ₆	3.33	dq	3.30	dq	- 0.03
H _{6-Me}	1.04	d	1.02	d	- 0.02
H ₈	1.85	m	1.87	m	+ 0.02
H _{8-Me}	0.90 und 0.79	d	0.92 und 0.87	d	+ 0.02 und + 0.08

(*S*)-MOSHER-Ester **S91**:

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.51-7.60 (2H, m, -Ph), 7.37-7.42 (3H, m, -Ph), 6.81 (4H, s, PMP), 5.36 (1H, dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, H₇), 5.04 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, -NH), 4.44 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H₄), 4.11-4.18 (1H, m, H₃), 3.92-4.01 (2H, m, H₁), 3.76 (3H, s, PMP), 3.54 (3H, s, -OMe), 3.30 (1H, dq, *J* = 7.0, 5.6 Hz, H₆), 2.03-2.12 (1H, m, H_{2a}), 1.82-1.91 (1H, m, H₈), 1.74-1.82 (1H, m, H_{2b}), 1.39 (9H, s, Boc), 1.02 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H_{6-Me}), 0.94 (9H, s, TBS), 0.92 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H_{8-Me}), 0.87 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H_{8-Me}), 0.16 (3H, s, TBS), 0.12 (3H, s, TBS) ppm;

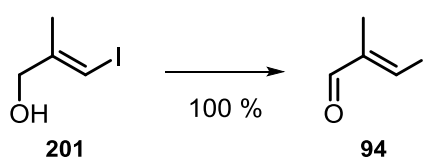
HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₉H₅₉NO₉F₃Si [M+H]⁺: 770.3911, gef. 770.3911.

(*R*)-MOSHER-Ester **R91**:

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.51-7.60 (2H, m, -Ph), 7.39-7.40 (3H, m, -Ph), 6.80 (4H, s, PMP), 5.32 (1H, d, *J* = 5.4, 5.4 Hz, H₇), 5.05 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, -NH), 4.45 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H₄), 4.11-4.19 (1H, m, H₃), 3.92-4.02 (2H, m, H₁), 3.76 (3H, s, PMP), 3.51 (3H, s, -OMe), 3.33 (1H, dq, *J* = 7.0, 5.4 Hz, H₆), 2.04-2.13 (1H, m, H_{2a}), 1.81-1.89 (1H, m, H₈), 1.73-1.81 (1H, m, H_{2b}), 1.40 (9H, s, Boc), 1.04 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H_{6-Me}), 0.95 (9H, s, TBS), 0.90 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H_{8-Me}), 0.79 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H_{8-Me}), 0.18 (3H, s, TBS), 0.15 (3H, s, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₉H₅₉NO₉F₃NaSi [M+Na]⁺: 792.3731, gef. 792.3730.

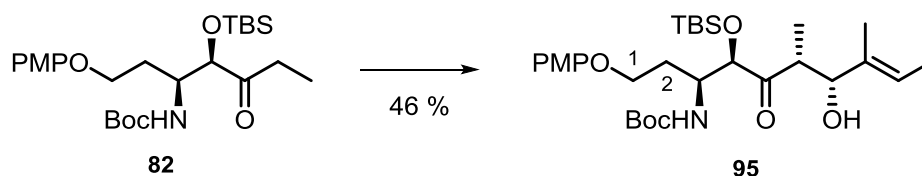
(*E*)-3-Iodo-2-methylacrylaldehyd (**94**)



Die Darstellung des Alkohols **201** erfolgte wie bei MENCHE beschrieben in 3 Stufen aus Methylmalonsäurediethylester.¹²⁵

Alkohol **201** (100 mg, 0.51 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (3 mL) gelöst und mit MnO₂ (440 mg, 5.1 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Aldehyd **94** (100 mg, 0.51 mmol, quant.) wurde ohne weitere Reinigungsschritte direkt in der Aldolreaktion eingesetzt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (PE/EtOAc 5:1, R_f = 0.6) verfolgt und zur Anfärbung des Aldehyds **94** wurde DNPH-Reagenz verwendet.

tert-Butyl-[[[3*S*,4*R*,7*R*,*E*]-4-[[*tert*-butyldimethylsilyl]-oxy]-7-hydroxy-9-iodo-1-[4-methoxyphenoxy]-6,8-dimethyl-5-oxanon-8-en-3-yl]-carbammat (**95**)



Zu einer Suspension aus frisch hergestelltem Zinn(II)-trifluormethansulfonat (52 mg, 0.13 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) wurde DIPEA (45 µL, 0.26 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung sofort auf -20 °C abgekühlt. Die Lösung wurde für 10 min bei -20 °C gerührt. Das Keton **82** (50 mg, 0.10 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (0.5 mL) gelöst und zur Reaktionslösung zugetropft. Die klare, hellgelbe Lösung

¹²⁵ D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220–7229.

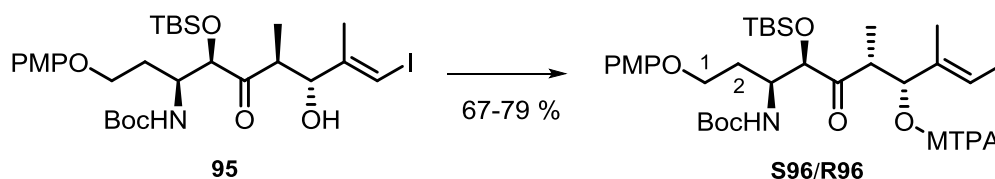
wurde für 2.5 h bei -20 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf -78 °C abgekühlt und eine Lösung aus Vinyljodid **94** (101 mg, 0.31 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) wurde zugegeben. Die Mischung wurde langsam auf -35 °C erwärmt und für weitere 18 h bei gerührt. Durch Zugabe von MeOH und Phosphatpuffer (pH 7) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit KHSO₄-Lösung (1 M) und NaHCO₃-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde das Aldoladdukt **95** (33 mg, 0.05 mmol, 46 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 6.83 (4H, s, PMP), 6.30 (1H, s, H₉), 5.05 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, -NH), 4.46 (1H, dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, H₇), 4.41 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, H₄), 4.25-4.32 (1H, m, H₃), 3.95-4.04 (1H, m, H₁), 3.77 (3H, s, PMP), 3.27 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, -OH), 3.09 (1H, dq, *J* = 9.3, 7.2 Hz, H₆), 2.09 (1H, ddt, *J* = 14.0, 6.9, 5.3 Hz, H_{2a}), 1.88 (1H, ddt, *J* = 14.0, 9.9, 5.5 Hz, H_{2b}), 1.83 (3H, s, H_{8-Me}), 1.40 (9H, s, Boc), 0.95 (9H, s, TBS), 0.86 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H_{6-Me}), 0.14 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 212.5 (q, C₅), 156.2 (q, Boc), 154.1 (q, PMP), 153.1 (q, PMP), 147.5 (q, C₈), 115.8 (t, PMP), 114.8 (t, PMP), 81.1 (q, Boc), 80.2 (t, C₉), 78.4 (t, C₄), 78.0 (t, C₇), 66.0 (s, C₁), 55.9 (p, PMP), 49.9 (t, C₃), 46.4 (t, C₆), 31.9 (s, C₂), 28.4 (p, Boc), 25.9 (p, TBS), 18.7 (q, TBS), 18.4 (p, C_{8-Me}), 15.0 (p, C_{6-Me}), -4.5 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₉H₄₉INO₇Si [M+H]⁺: 678.2323, gef. 678.2325.

MOSHER-Ester-Bildung an Aldoladdukt **95** (**S96/R96**)



Alkohol **95** (8.0 mg, 0.01 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst und nacheinander mit Et₃N (15 µL, 0.14 mmol), einer katalytischen Menge an DMAP und dem (*R*)- bzw. (*S*)-MOSHER-Chlorid (10 µL, 0.04 mmol) versetzt. Die Lösung wurde für 16 h bei RT gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 3 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde der (*S*)-MOSHER-Ester **S96** (6 mg, 0.007 mmol, 67 %) bzw. (*R*)-MOSHER-Ester **R96** (7 mg, 0.008 mmol, 79 %) erhalten.

Ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -Daten (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm)

CDCl_3	<i>(R)</i> -MOSHER-Ester R96		<i>(S)</i> -MOSHER-Ester S96		$\Delta\delta^{\text{SR}} = \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}}$
#	^1H -Verschiebung (δ)	Multiplizität	^1H -Verschiebung (δ)	Multiplizität	
H_4	3.5886	d	4.0509	m	+ 0.462
$\text{H}_{6\text{-Me}}$	0.8732	d	0.9029	d	+ 0.030
$\text{H}_{8\text{-Me}}$	1.7744	s	1.6029	s	- 0.172
H_9	6.7302	s	6.6347	s	- 0.096

(S)-MOSHER-Ester **S96**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.34\text{--}7.42$ (5H, m, -Ph), 6.80 (4H, s, PMP), 6.64 (1H, s, H_9), 5.65 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H_7), 5.22 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, -NH), 4.02-4.09 (2H, m, H_3 , H_4), 3.94 (2H, ddd, $J = 7.2, 6.3, 4.9$ Hz, H_1), 3.76 (3H, s, PMP), 3.49 (2H, dq, $J = 10.9, 7.2$ Hz, H_6), 3.40 (3H, s, -OMe), 1.97-2.10 (1H, m, $\text{H}_{2\text{a}}$), 1.60 (3H, s, $\text{H}_{8\text{-Me}}$), 1.54-1.66 (1H, m, $\text{H}_{2\text{b}}$), 1.39 (9H, s, Boc), 0.91 (9H, s, TBS), 0.88-0.93 (3H, m, $\text{H}_{6\text{-Me}}$), 0.17 (3H, s, TBS), 0.02 (3H, s, TBS) ppm;

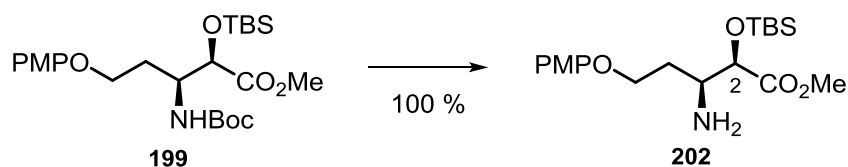
HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{F}_3\text{INO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 894.2721, gef. 894.2720.

(R)-MOSHER-Ester **R96**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.35\text{--}7.40$ (5H, m, -Ph), 6.80 (4H, s, PMP), 6.73 (1H, s, H_9), 5.77 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H_7), 5.24 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, -NH), 4.00-3.87 (3H, m, H_1 , H_3), 3.75 (3H, s, PMP), 3.59 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H_4), 3.49 (1H, dq, $J = 10.9, 7.1$ Hz, H_6), 3.47 (3H, s, -OMe), 1.77 (3H, s, $\text{H}_{8\text{-Me}}$), 1.48-1.60 (1H, m, $\text{H}_{2\text{b}}$), 1.43 (9H, s, Boc), 0.91 (9H, s, TBS), 0.87 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{6\text{-Me}}$), 0.13 (3H, s, TBS), 0.00 (3H, s, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{F}_3\text{INaO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 916.2541, gef. 916.2542.

(2*R*,3*S*)-Methyl 3-amino-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-5-(4-methoxyphenoxy)-pentanoat (202**)**



Ester **199** (1.58 g, 3.30 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (35 mL) gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 2,6-Lutidin (1.5 mL, 13.1 mmol) und TMSOTf (1.2 mL, 6.50 mmol) wurden zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Durch Zugabe von MeOH (15 mL) und H_2O wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) wurde das Amin **202** (1.32 g, 3.30 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

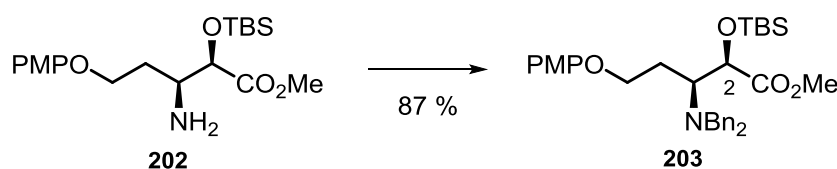
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.3^\circ$ ($c = 29$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 6.81\text{-}6.86$ (4H, m, PMP), 4.18 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H_2), 4.09 (1H, ddd, $J = 9.2, 8.2, 5.0$ Hz, H_{5a}), 4.04 (1H, ddd, $J = 9.2, 5.5, 5.2$ Hz, H_{5b}), 3.76 (3H, s, PMP), 3.75 (3H, s, -OMe), 3.30 (1H, ddd, $J = 9.4, 4.0, 3.0$ Hz, H_3), 1.93 (1H, dddd, $J = 14.0, 8.2, 5.5, 4.0$ Hz, H_{4a}), 1.76 (1H, ddt, $J = 14.0, 9.4, 5.2, 5.0$ Hz, H_{4b}), 0.93 (9H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 173.3$ (q, C_1), 153.9 (q, PMP), 153.2 (q, PMP), 115.6 (t, PMP), 114.8 (t, PMP), 76.2 (t, C_2), 66.1 (s, C_5), 55.9 (p, PMP), 52.3 (p, -OMe), 52.0 (t, C_3), 34.5 (s, C_4), 25.9 (p, TBS), 18.5 (q, TBS), -4.7 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.2206, gef. 384.2205.

(2R,3S)-Methyl-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-3-(dibenzylamino)-5-(4-methoxyphenoxy)-pentanoat (203)



Amin **202** (100 mg, 0.26 mmol) wurde in DMF (1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wurde DIPEA (0.23 mL, 1.30 mmol) zugegeben und für 1 h bei 0 °C gerührt. Benzylbromid (0.09 mL, 0.78 mmol) wurde langsam zugetropft und die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt. Nach 16 h wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O beendet und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 50:1 \rightarrow 20:1) wurde das geschützte Amin **203** (128 mg, 0.23 mmol, 87 %) erhalten.

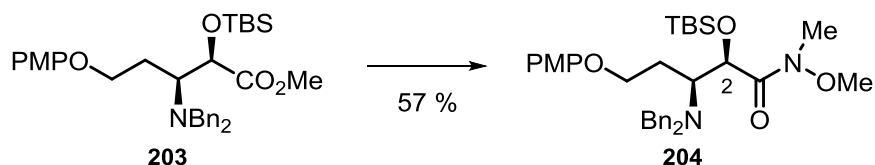
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +39.3^\circ$ ($c = 22.8$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.16\text{-}7.28$ (10H, m, Bn), 6.80-6.87 (4H, s, PMP), 4.36 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H_2), 4.03 (2H, d, $J = 13.3$ Hz, Bn), 3.96-4.03 (1H, m, H_{5a}), 3.91 (1H, ddd, $J = J = 8.8, 7.4, 5.7$ Hz, H_{5b}), 3.79 (3H, s, PMP), 3.44 (3H, s, -OMe), 3.39 (2H, d, $J = 13.3$ Hz, Bn), 3.33 (1H, dt, $J = 8.6, 5.0, 3.9$ Hz, H_3), 2.26 (1H, ddt, $J = 14.0, 7.4, 5.0$ Hz, H_{4a}), 2.15 (1H, ddt, $J = 14.0, 8.6, 5.7$ Hz, H_{4b}), 0.90 (9H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS), 0.01 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 173.1$ (q, C_1), 154.0 (q, PMP), 153.1 (q, PMP), 140.4 (q, Bn), 129.7 (t, Bn), 128.1 (t, Bn), 126.8 (t, Bn), 115.5 (t, PMP), 114.8 (t, PMP), 75.5 (t, C_2), 66.3 (s, C_5), 56.9 (t, C_3), 55.9 (p, PMP), 55.4 (s, Bn), 51.6 (p, -OMe), 25.9 (p, TBS), 24.2 (s, C_4), 18.4 (q, TBS), -4.8 (p, TBS), -5.4 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564.3145, gef. 564.3156.

(2*R*,3*S*)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-3-(dibenzylamino)-*N*-methoxy-5-(4-methoxyphenoxy)-*N*-methylpentanamid (204)



Ester **203** (1.4 g, 2.48 mmol) wurde in THF (12 mL) gelöst und auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es wurde *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (970 mg, 9.94 mmol) zugegeben und *i*-PrMgCl (1.3 M in THF, 15.28 mL, 19.86 mmol) über 20 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde langsam auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf RT erwärmt und für weitere 12 h gerührt. Durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1 \rightarrow 10:1) wurde das Weinrebamid **204** (840 mg, 1.42 mmol, 57 %) als farbloser Schaum erhalten.

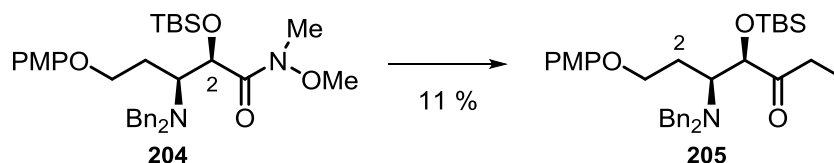
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48.5^{\circ}$ ($c = 19.9$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.35\text{-}7.37$ (4H, m, Bn), $7.22\text{-}7.26$ (4H, m, Bn), $7.13\text{-}7.17$ (2H, m, Bn), $6.75\text{-}6.85$ (4H, s, PMP), 4.77 (1H, br s, H_2), $4.06\text{-}4.11$ (2H, m, Bn), 4.01 (1H, ddd, $J = 9.4, 5.7, 5.3$ Hz, H_{5a}), 3.92 (1H, ddd, $J = 9.4, 8.4, 4.9$ Hz, H_{5b}), 3.78 (3H, s, PMP), 3.45 (2H, d, $J = 13.0$ Hz, Bn), 3.29 (1H, ddd, $J = 8.4, 4.6, 3.9$ Hz, H_3), 3.03 (3H, s, -NOMe), 2.94 (3H, s, -NMe), $2.22\text{-}2.31$ (1H, m, H_{4a}), $2.06\text{-}2.14$ (1H, m, H_{4b}), 0.91 (9H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.03 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 179.8$ (q, C_1), 153.9 (q, PMP), 141.0 (q, Bn), 129.7 (t, Bn), 128.0 (t, Bn), 126.7 (t, Bn), 115.3 (t, PMP), 114.8 (t, PMP), 77.4 (t, C_2), 66.2 (s, C_5), 60.4 (p, -NOMe), 60.3 (t, C_3), 55.9 (p, PMP), 55.5 (s, Bn), 31.5 (p, -NMe), 26.0 (p, TBS), 25.2 (s, C_4), 18.5 (q, TBS), -4.5 (p, TBS), -5.3 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 593.3411, gef. 593.3409.

**(4*R*,5*S*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-5-(dibenzylamino)-7-(4-methoxyphenoxy)-heptan-3-on
(205)**



Weinrebamid **204** (50 mg, 0.084 mmol) wurde in THF (1.0 mL) gelöst und auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es wurde Ethylmagnesiumbromid (0.34 mL, 0.34 mmol) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Lösung wurde für 6 h gerührt und weiteres Ethylmagnesiumbromid (0.68 mL, 0.67 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 24 h gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von H_2O (0.5 mL) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wurde das Keton **205** (5 mg, 0.009 mmol, 11 %) erhalten.

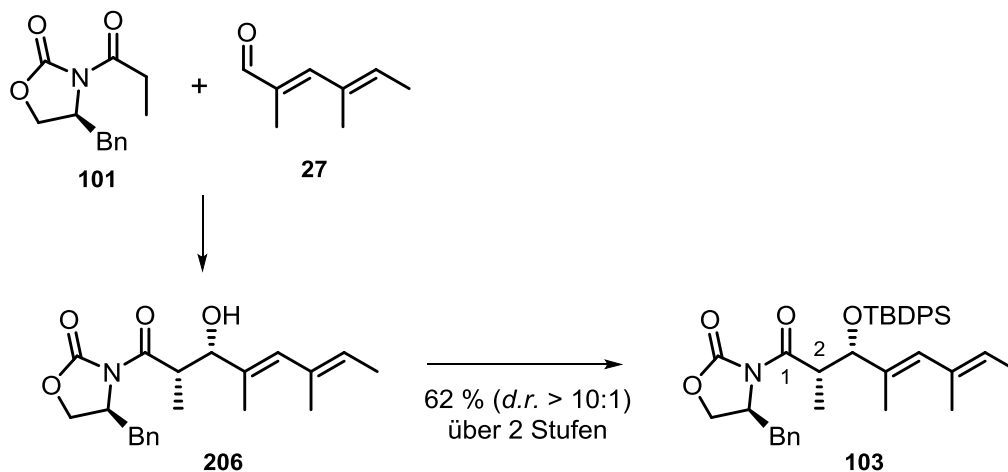
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26\text{ ppm}$) $\delta_{\text{H}} = 7.17\text{-}7.29$ (10H, m, Bn), 6.80-6.88 (4H, s, PMP), 4.33 (1H, d, $J = 4.9\text{ Hz}$, H_4), 4.07 (1H, dt, $J = 9.6, 5.0\text{ Hz}$, H_{1a}), 4.02 (2H, d, $J = 13.3\text{ Hz}$, Bn), 3.91 (1H, dt, $J = 9.0, 4.8\text{ Hz}$, H_{1b}), 3.79 (3H, s, PMP), 3.41 (1H, ddd, $J = 13.8, 9.0, 4.9\text{ Hz}$, H_3), 3.35 (2H, d, $J = 13.0\text{ Hz}$, Bn), 2.29 (1H, ddt, $J = 13.8, 9.6, 4.8\text{ Hz}$, H_{2a}), 2.15 (1H, ddt, $J = 13.8, 9.0, 5.0\text{ Hz}$, H_{2b}), 1.94 (1H, dq, $J = 18.1, 7.3\text{ Hz}$, H_{6a}), 1.74 (1H, dq, $J = 18.1, 7.3\text{ Hz}$, H_{6b}), 0.91 (9H, s, TBS), 0.88 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$, H_7), 0.04 (3H, s, TBS), -0.03 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16\text{ ppm}$) $\delta_{\text{C}} = 210.69$ (q, C_5), 154.1 (q, PMP), 153.2 (q, PMP), 140.1 (q, Bn), 129.8 (t, Bn), 128.2 (t, Bn), 127.0 (t, Bn), 115.4 (t, PMP), 114.9 (t, PMP), 80.9 (t, C_4), 65.9 (s, C_1), 55.9 (p, PMP), 55.8 (t, C_3), 55.1 (s, Bn), 31.2 (s, C_6), 26.0 (p, TBS), 23.6 (s, C_2), 18.5 (q, TBS), 7.7 (p, C_7), -4.3 (p, TBS), -5.3 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 562.3353, gef. 562.3353.

5.4.3.4 Verbindungen des Ostfragments – Modulare Syntheseroute

(S)-4-Benzyl-3-[[2S,3S,4E,6E]-3-[[*tert*-butyldiphenylsilyl]-oxy]-2,4,6-trimethylocta-4,6-dienoyl]-oxazolidin-2-on (**103**)



(S)-4-Benzyl-3-propanoyloxazolidin-2-on (**101**) (2.0 g, 8.57 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bu₂BOTf (1 M in CH₂Cl₂, 9.4 mL, 9.43 mmol) wurde über einen Zeitraum von 20 min zugetropft. DIPEA (2.1 mL, 12.0 mmol) wurde zugegeben und die hellgelbe Reaktionsmischung für 40 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und eine Lösung aus Aldehyd **27** (1.15 g, 9.22 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) zugetropft. Die Mischung wurde für 2 h gerührt und anschließend auf 0 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 30 mL) beendet. Es wurden nacheinander MeOH (15 mL), sowie eine Lösung aus MeOH und 30 %-iger H₂O₂-Lösung (45 mL, 2:1) über 30 min mittels Spritzenpumpe zugegeben. Die Lösung wurde für weitere 60 min bei 0 °C gerührt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **206** wurde ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.20-7.36 (5H, m, Ph), 6.01 (1H, s, H₅), 5.39 (1H, q, J = 6.8 Hz, H₇), 4.69 (1H, dddd, J = 9.6, 6.4, 3.5, 3.5 Hz, H_{Aux}), 4.36-4.39 (1H, m, H₃), 4.18-4.22 (2H, m, H_{Aux}), 4.02 (1H, dq, J = 7.0, 3.5 Hz, H₂), 3.27 (1H, dd, J = 13.5, 3.5 Hz, H_{Aux}), 2.79 (1H, dd, J = 13.5, 9.6 Hz, H_{Aux}), 4.79-4.80 (1H, m, -OH), 1.75 (3H, s, H_{4-Me}), 1.74 (3H, s, H_{6-Me}), 1.68 (3H, d, J = 6.8 Hz, H₈), 1.21 (3H, d, J = 7.0 Hz, H_{2-Me}) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹²⁶

Aldoladdukt **206** (3 g, 8.57 mmol) wurde in DMF (35 mL) gelöst. Es wurden nacheinander Imidazol (1.75 g, 25.7 mmol), *tert*-Butyldimethylchlorosilan (3.23 g, 21.4 mmol) und DMAP (105 mg,

¹²⁶ H. Asao, Y. Nakamura, Y. Furuya, S. Kuwahara, B.J. Baker, H. Kiyota, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1933-1944.

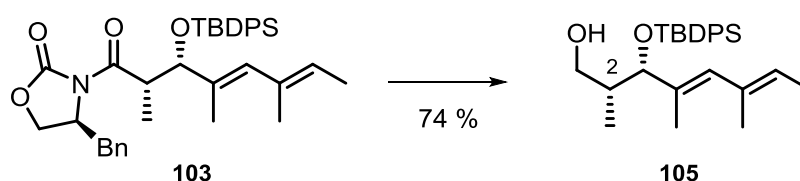
0.86 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei RT für 36 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung bei 0 °C beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1 → 10:1 → 1:1) wurde der Silylether **103** (3.68 g, 7.80 mmol, 62 % über 2 Stufen) ausgehend von (S)-4-Benzyl-3-propanoyloxazolidin-2-on (**101**) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.70-7.73 (4H, m, TBDPS), 7.29-7.42 (6H, m, TBDPS), 5.65 (1H, s, H₅), 5.14 (1H, q, J = 6.8 Hz, H₇), 4.42 (1H, d, J = J = 7.6 Hz, H₃), 4.24 (1H, dddd, J = 9.7, 7.6, 3.0, 2.0 Hz, H_{Aux}), 4.13 (1H, dq, J = 7.6, 6.8 Hz Hz, H₂), 4.02 (1H, dd, J = 8.9, 2.0 Hz, H_{Aux}), 3.88 (1H, dd, J = 8.9, 7.6 Hz, H_{Aux}), 3.17 (1H, dd, J = 13.3, 3.0 Hz, H_{Aux}), 2.66 (1H, dd, J = 13.3, 9.7 Hz, H_{Aux}), 1.64 (3H, s, H_{4-Me}), 1.60 (3H, d, J = 6.8 Hz, H₈), 1.53 (3H, s, H_{6-Me}), 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz, H_{2-Me}), 1.07 (9H, s, TBDPS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 175.4 (q, C₁), 155.8 (q, Aux), 136.4 (t, TBDPS), 136.3 (t, TBDPS), 135.3 (q, C₄), 134.9 (q, TBDPS), 131.8 (t, C₅), 129.8 (t, TBDPS), 134.3 (q, C₆), 133.0 (q, Aux), 131.8 (t, Aux), 129.6 (t, Aux), 129.0 (t, Aux), 127.9 (t, TBDPS), 127.5 (t, TBDPS), 127.4 (t, TBDPS), 124.3 (t, C₇), 80.4 (t, C₃), 66.0 (s, Aux), 55.6 (t, Aux), 43.0 (t, C₂), 37.8 (s, Aux), 26.7 (p, TBDPS), 19.2 (q, TBDPS), 16.5 (p, C_{6-Me}), 14.3 (p, C₈), 14.0 (p, C_{4-Me}), 13.7 (p, C_{2-Me}) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₇H₄₅NO₄SiNa [M+Na]⁺: 618.3016, gef. 618.3020.

(2R,3S,4E,6E)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-oxy]-2,4,6-trimethylocta-4,6-dien-1-ol (105**)**



Silylether **103** (1.0 g, 1.68 mmol) wurde in Et₂O (15 mL) gelöst und auf -20 °C abgekühlt. Es wurden nacheinander MeOH (0.16 mL, 4.99 mmol) und LiBH₄-Lösung (4 M in THF, 1.0 mL, 4.05 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über 2.5 h auf RT erwärmt und für 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (1 M, 9.5 mL) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 50:1 → 20:1 → 10:1) wurde der Alkohol **105** (522 mg, 1.24 mmol, 74 %) als farbloses Öl erhalten.

[α]_D²⁰ = -16.1° (c = 17.0, CH₂Cl₂);

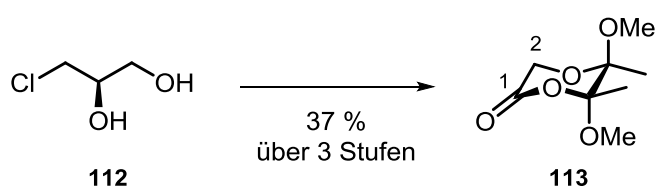
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.63-7.73 (4H, m, TBDPS), 7.31-7.43 (6H, m, TBDPS), 5.70 (1H, s, H₅), 5.23 (1H, q, J = 6.8 Hz, H₇), 4.06 (1H, d, J = 5.2 Hz, H₃), 3.39 (1H, ddd, J = 11.1,

7.3, 4.5 Hz, H_{1a}), 3.28 (1H, ddd, $J = 11.1, 7.3, 5.5$ Hz, H_{1b}), 1.92 (1H, dtq, $J = 5.5, 4.5$ Hz, H₂), 1.66 (3H, s, H_{4-Me}), 1.64 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₈), 1.61 (3H, s, H_{6-Me}), 1.08 (9H, s, TBDPS), 0.80 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{2-Me}) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_c = 136.3 (t, TBDPS), 136.2 (t, TBDPS), 134.9 (q, TBDPS), 134.8 (q, C₄), 133.0 (q, C₆), 131.3 (t, C₅), 129.8 (t, TBDPS), 127.9 (t, TBDPS), 127.7 (t, TBDPS), 127.5 (t, TBDPS), 124.3 (t, C₇), 81.0 (t, C₃), 65.8 (s, C₁), 40.5 (t, C₂), 27.3 (p, TBDPS), 19.7 (q, TBDPS), 16.6 (p, C_{6-Me}), 15.2 (p, C_{4-Me}), 13.8 (p, C₈), 12.9 (p, C_{2-Me}) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₇H₃₈O₂SiNa [M+Na]⁺: 445.2539, gef. 445.2533.

(5*R*,6*R*)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (**113**)



(*R*)-3-Chloropropan-1,2-diol (**112**) (9.5 g, 0.09 mol) wurde in MeOH (45 mL) gelöst und nacheinander wurden 2,3-Butandion (8.32 mL, 0.10 mol), Trimethylorthoformiat (19.8 mL, 0.18 mol) und CSA (1.99 g, 0.01 mol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 12 h unter Rückfluss (85 °C) erhitzt und anschließend auf RT abgekühlt. Durch Zugabe von Et₃N (1.31 mL, 0.10 mol) wurde die Reaktion beendet und das Gemisch in eine Lösung aus NaHCO₃-Lösung/H₂O (1:1, 120 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Chlorid als hellgelbes Öl erhalten. Das Zwischenprodukt wurde ohne weitere Reinigungsschritte in der folgenden Reaktion eingesetzt.

Chlorid wurde in THF (175 mL) gelöst und mit KOtBu (18.8 g, 0.17 mol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 5 h unter Rückfluss (85 °C) erhitzt und anschließend auf RT abgekühlt. Die orange, trübe Lösung wurde für weitere 12 h bei RT gerührt. Durch langsame Zugabe von H₂O (100 mL) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Zwischenprodukt wurde ohne weitere Reinigungsschritte in der folgenden Reaktion eingesetzt.

Zwischenprodukt wurde in einem Aceton/CH₂Cl₂-Gemisch (1:4, 92 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Es wurde für 5 min Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Daraufhin wurde die Ozonolyse durchgeführt, bis sich eine gesättigte Lösung einstellte (permanente Blaufärbung, 2 h). Es wurde erneut Sauerstoff durch die Reaktionslösung geleitet bis die Blaufärbung verschwunden war und Dimethylsulfid (7.54 mL, 0.10 mol), sowie Pyridin (3.12 mL, 0.04 mol) wurden zugegeben. Die Lösung

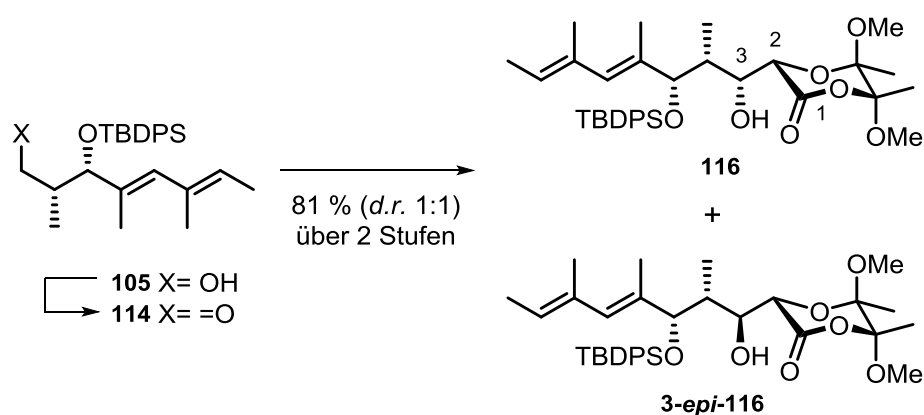
wurde langsam auf RT erwärmt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/Et₂O/Et₃N 4:1:0.05) wurde das LEY-Auxiliar **113** (6.0 g, 0.032 mol, 37 % über 3 Stufen) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 4.33 (1H, d, *J* = 17.7 Hz, H_{2a}), 4.16 (1H, d, *J* = 17.7 Hz, H_{2b}), 3.46 (3H, s, -OMe), 3.33 (3H, s, -OMe), 1.52 (3H, s, -Me), 1.41 (3H, s, -Me) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 167.7 (q, C₁), 105.2 (q, Acetal), 98.0 (q, Acetal), 60.6 (s, C₂), 50.5 (p, -OMe), 49.3 (p, -OMe), 18.0 (p, -Me), 17.1 (p, -Me) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁹⁵

(3*S*,5*R*,6*R*)-3-[[1*R*,2*R*,3*S*,4*E*,6*E*]-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-oxy]-1-hydroxy-2,4,6-trimethylocta-4,6-dien-1-yl]-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (116**)**



Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (0.17 mL, 2.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) wurde bei -78 °C langsam DMSO (0.28 mL, 4.0 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde für 30 min bei dieser Temperatur gerührt und eine Lösung aus Alkohol **105** (420 mg, 1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 30 min gerührt und anschließend auf -40 °C erwärmt. Nach 1 h wurde langsam Et₃N (0.97 mL, 7.0 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Aldehyd **114** wurde als farbloses Öl erhalten und direkt ohne weitere Reinigungsschritte in der anschließenden Aldolreaktion eingesetzt.

LEY Acetal **113** (200 mg, 1.05 mmol) wurde in THF (15 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und mit LiHMDS (1 M in THF, 1.05 mL, 1.05 mmol) versetzt. Nach 10 min wurde eine Lösung aus Aldehyd **114** in THF (3 mL) langsam zugetropft und die Reaktionslösung für weitere 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (3 mL) wurde die Reaktion beendet und das Gemisch auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 50:1 →

30:1 → 10:1) wurden das (*S*)-Diastereomer **116** (249 mg, 0.41 mmol, 41 %) und das (*R*)-Diastereomer **3-*epi*-116** (244 mg, 0.40 mmol, 40 %) erhalten.

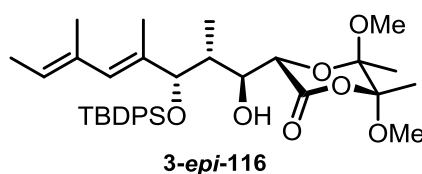
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.8^\circ$ ($c = 15.5$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.61\text{--}7.73$ (4H, m, TBDPS), 7.28–7.42 (6H, m, TBDPS), 5.66 (1H, s, H_7), 5.16 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H_9), 4.07 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H_2), 4.00 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H_5), 3.97 (1H, ddd, $J = 10.0, 5.6, 2.8$ Hz, H_3), 3.35 (3H, s, -OMe), 3.12 (3H, s, -OMe), 2.69 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, -OH), 2.03 (1H, ddq, $J = 6.7, 6.5, 5.6$ Hz, H_4), 1.61 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{10}), 1.60 (3H, s, $\text{H}_{6\text{-Me}}$), 1.53 (3H, s, $\text{H}_{8\text{-Me}}$), 1.44 (3H, s, -Me), 1.31 (3H, s, -Me), 1.07 (9H, s, TBDPS), 1.01 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $\text{H}_{4\text{-Me}}$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 168.5$ (q, C_1), 136.4 (t, TBDPS), 136.3 (t, TBDPS), 134.9 (q, TBDPS), 132.1 (t, C_7), 129.8 (q, C_6), 129.5 (q, C_8), 127.9 (t, TBDPS), 127.5 (t, TBDPS), 127.3 (t, TBDPS), 124.1 (t, C_9), 104.5 (q, Acetal), 98.0 (q, Acetal), 81.2 (t, C_5), 73.3 (t, C_3), 73.2 (t, C_2), 50.2 (p, -OMe), 49.3 (p, -OMe), 40.8 (t, C_4), 27.4 (p, TBDPS), 19.8 (q, TBDPS), 17.9 (p, -Me), 17.0 (p, -Me), 16.5 (p, $\text{C}_{8\text{-Me}}$), 14.3 (p, $\text{C}_{6\text{-Me}}$), 13.7 (p, C_{10}), 11.2 (p, $\text{C}_{4\text{-Me}}$) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 633.3224, gef. 633.3223.

(3*S*,5*R*,6*R*)-3-[[1*S*,2*R*,3*S*,4*E*,6*E*]-3-[[*tert*-Butyldiphenylsilyl]-oxy]-1-hydroxy-2,4,6-trimethylocta-4,6-dien-1-yl]-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (3-*epi*-116)



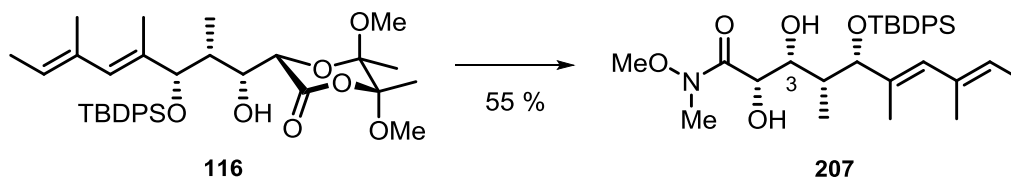
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -97^\circ$ ($c = 13$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.67\text{--}7.74$ (4H, m, TBDPS), 7.29–7.41 (6H, m, TBDPS), 5.98 (1H, s, H_7), 5.24 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H_9), 4.53 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H_5), 4.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H_2), 3.49 (1H, ddd, $J = 9.6, 2.4, 2.0$ Hz, H_3), 3.31 (3H, s, -OMe), 3.26 (3H, s, -OMe), 2.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, -OH), 1.94–2.02 (1H, m, H_4), 1.64 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H_{10}), 1.64 (3H, s, $\text{H}_{6\text{-Me}}$), 1.61 (3H, s, $\text{H}_{8\text{-Me}}$), 1.43 (3H, s, -Me), 1.33 (3H, s, -Me), 1.09 (9H, s, TBDPS), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{4\text{-Me}}$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 167.6$ (q, C_1), 136.4 (t, TBDPS), 136.3 (t, TBDPS), 134.9 (q, TBDPS), 133.4 (t, C_6), 130.4 (t, C_7), 129.8 (t, C_8), 127.9 (t, TBDPS), 127.4 (t, TBDPS), 127.3 (t, TBDPS), 123.5 (t, C_9), 104.8 (q, Acetal), 98.1 (q, Acetal), 74.0 (t, C_5), 73.4 (t, C_2), 60.6 (t, C_3), 50.3 (p, -OMe), 49.5 (p, -OMe), 38.7 (t, C_4), 27.6 (p, TBDPS), 19.9 (q, TBDPS), 18.1 (p, -Me), 17.0 (p, -Me), 16.9 (p, $\text{C}_{8\text{-Me}}$), 16.2 (p, $\text{C}_{6\text{-Me}}$), 13.9 (p, C_{10}), 9.8 (p, $\text{C}_{4\text{-Me}}$) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 633.3224, gef. 633.3224.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*E*,8*E*)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-oxy]-2,3-dihydroxy-*N*-methoxy-*N*,4,6,8-tetramethyldeca-6,8-dienamid (207**)**



N,O-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (62 mg, 0.64 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und langsam AlMe₃ (2 M in Hexan, 0.32 mL, 0.64 mmol) zugetropft. Die trübe Suspension wurde auf RT erwärmt und solange bei dieser Temperatur weiter gerührt, bis eine klare Lösung vorlag. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt und mit einer Lösung aus Alkohol **116** (39 mg, 0.06 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) versetzt. Die hellgelbe Lösung wurde auf RT erwärmt und für weitere 48 h gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von wässriger HCl (0.5 M, 1 mL) wurde die Reaktion bei 0 °C beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 1:1 → EtOAc) wurde das Weinrebamid **207** (19 mg, 0.04 mmol, 55 %) als farbloses Öl erhalten.

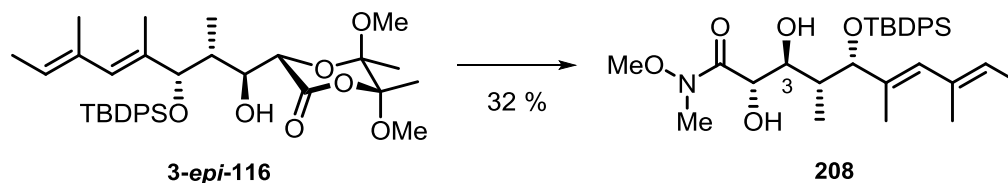
$[\alpha]_D^{20} = -16.8^\circ$ ($c = 21.7$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.61$ -7.67 (4H, m, TBDPS), 7.28-7.42 (6H, m, TBDPS), 5.55 (1H, s, H₇), 5.14 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H₉), 4.21-4.30 (1H, m, H₂), 4.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H₅), 3.73-3.76 (1H, m, H₃), 3.65 (3H, s, -NOMe), 3.42 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, -OH), 3.22 (3H, s, -NMe), 2.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, -OH), 1.85-1.93 (1H, m, H₄), 1.60 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H₁₀), 1.60 (3H, s, H_{6-Me}), 1.51 (3H, s, H_{8-Me}), 1.06 (9H, s, TBDPS), 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{4-Me}) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 173.2$ (q, C₁), 136.4 (t, TBDPS), 136.3 (t, TBDPS), 134.5 (q, TBDPS), 134.4 (q, C₆), 134.2 (q, TBDPS), 132.9 (q, C₈), 132.8 (t, C₇), 129.5 (t, TBDPS), 129.4 (t, TBDPS), 127.4 (t, TBDPS), 127.3 (t, TBDPS), 124.4 (t, C₉), 82.6 (t, C₅), 71.1 (t, C₂), 71.1 (t, C₃), 61.3 (p, -NOMe), 42.3 (t, C₄), 32.6 (p, -NMe), 27.3 (p, TBDPS), 19.7 (q, TBDPS), 16.4 (p, C_{8-Me}), 13.7 (p, C_{6-Me}), 13.4 (p, C₁₀), 10.6 (p, C_{4-Me}) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₁H₄₅NO₅SiNa [M+Na]⁺: 562.2965, gef. 562.2964.

(2S,3S,4R,5S,6E,8E)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-oxy]-2,3-dihydroxy-*N*-methoxy-*N*,4,6,8-tetramethyldeca-6,8-dienamid (208**)**



N,O-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (127 mg, 1.31 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und langsam AlMe₃ (2 M in Toluol, 0.66 mL, 1.31 mmol) zugetropft. Die trübe Suspension wurde auf RT erwärmt und solange bei dieser Temperatur weiter gerührt, bis eine klare Lösung vorlag. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt und mit einer Lösung aus Alkohol **3-epi-116** (80 mg, 0.131 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) versetzt. Die hellgelbe Lösung wurde auf RT erwärmt und für weitere 17 h gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von wässriger HCl (0.5 M, 2 mL) wurde die Reaktion bei 0 °C beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wurde das Weinrebamid **208** (23 mg, 0.042 mmol, 32 %) erhalten.

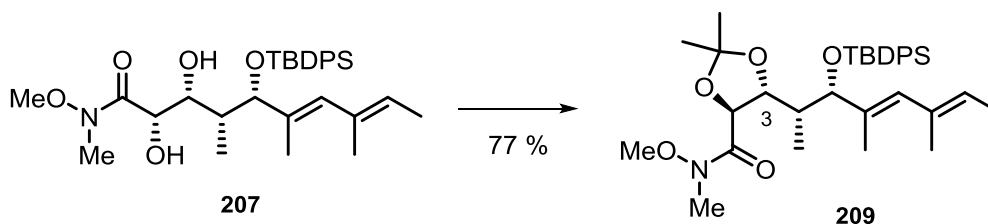
$[\alpha]_D^{20} = -19.2^\circ$ ($c = 14.8$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.64$ -7.70 (4H, m, TBDPS), 7.31-7.42 (6H, m, TBDPS), 5.79 (1H, s, H₇), 5.18 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H₉), 4.43-4.50 (1H, m, H₂), 4.43 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H₅), 3.56-3.62 (1H, m, H₃), 3.71 (3H, s, -NOMe), 3.22-3.27 (2H, m, 2x -OH), 3.20 (3H, s, -NMe), 1.81-1.88 (1H, m, H₄), 1.62 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₁₀), 1.57 (3H, s, H_{6-Me}), 1.56 (3H, s, H_{8-Me}), 1.08 (9H, s, TBDPS), 0.82 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H_{4-Me}) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 173.3$ (q, C₁), 136.3 (t, TBDPS), 136.2 (t, TBDPS), 134.3 (q, TBDPS), 134.2 (q, C₆), 134.1 (q, TBDPS), 133.1 (q, C₈), 131.3 (t, C₇), 129.8 (t, TBDPS), 129.6 (t, TBDPS), 127.6 (t, TBDPS), 127.5 (t, TBDPS), 124.0 (t, C₉), 79.5 (t, C₅), 76.1 (t, C₃), 69.6 (t, C₂), 61.7 (p, -NOMe), 41.0 (t, C₄), 32.3 (p, -NMe), 27.4 (p, TBDPS), 19.8 (q, TBDPS), 16.6 (p, C_{8-Me}), 15.9 (p, C_{6-Me}), 13.8 (p, C₁₀), 10.8 (p, C_{4-Me}) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₁H₄₅NO₅SiNa [M+Na]⁺: 562.2965, gef. 562.2961.

(4*S*,5*R*)-5-{{[2*R*,3*S*,4*E*,6*E*]-3-[[*tert*-Butyldiphenylsilyl]-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}}-*N*-methoxy-*N*,2,2-trimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxamid (209**)**



Weinrebamid **207** (131 mg, 0.243 mmol) wurde in 2,2-Dimethoxypropan (3 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde mit CSA (5.6 mg, 0.024 mmol) versetzt und die Lösung für 24 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von Et₃N (2 mL) wurde die Reaktion beendet und wässrige NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wurde das Acetonid **209** (109 mg, 0.188 mmol, 77 %) als farbloses Öl erhalten.

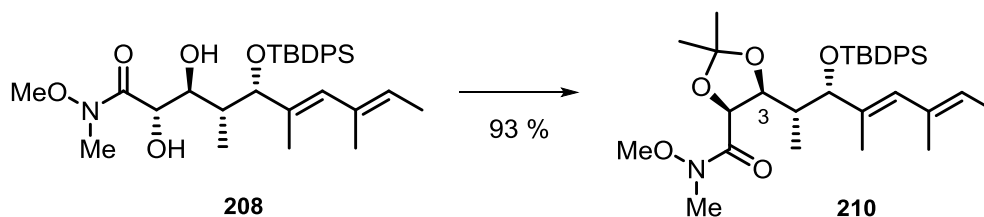
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.4^{\circ}$ ($c = 10.2$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.61\text{--}7.67$ (4H, m, TBDPS), 7.28-7.41 (6H, m, TBDPS), 5.50 (1H, s, H₇), 5.11 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H₉), 4.47-4.53 (1H, m, H₂), 4.20-4.24 (1H, m, H₃), 4.04 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H₅), 3.71 (3H, s, -NOMe), 3.19 (3H, s, -NMe), 1.98 (1H, ddq, $J = 8.7, 6.8, 2.0$ Hz, H₄), 1.59 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H₁₀), 1.58 (3H, s, H_{8-Me}), 1.50 (3H, s, H_{6-Me}), 1.36 (3H, s, Acetonid), 1.30 (3H, s, Acetonid), 1.06 (9H, s, TBDPS), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{4-Me}) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_{\text{C}} = 168.8$ (q, C₁), 136.5 (t, TBDPS), 136.3 (t, TBDPS), 134.7 (q, C₆), 132.9 (q, C₈), 129.4 (t, C₇), 129.4 (t, TBDPS), 127.4 (t, TBDPS), 127.3 (t, TBDPS), 124.0 (t, C₉), 110.6 (q, Acetonid), 83.9 (t, C₅), 78.2 (t, C₃), 74.5 (t, C₂), 61.7 (p, -NOMe), 38.3 (t, C₄), 32.2 (p, -NMe), 27.4 (p, TBDPS), 27.0 (p, Acetonid), 25.9 (p, Acetonid), 19.8 (q, TBDPS), 16.5 (p, C_{8-Me}), 13.7 (p, C₁₀), 13.0 (p, C_{6-Me}), 10.3 (p, C_{4-Me}) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₄H₄₉NO₅SiNa [M+Na]⁺: 602.3278, gef. 602.3279.

(4*S*,5*S*)-5-{[2*R*,3*S*,4*E*,6*E*]-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-*N*-methoxy-*N*,2,2-trimethyl-1,3-dioxolane-4-carboxamid (210**)**



Weinrebamid **208** (22 mg, 0.041 mmol) wurde in 2,2-Dimethoxypropan (3 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde mit CSA (1.0 mg, 0.004 mmol) versetzt und die Lösung für 16 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von Et₃N (1 mL) wurde die Reaktion beendet und wässrige NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1 → 1:1) wurde das Acetonid **210** (22 mg, 0.038 mmol, 93 %) als farbloses Öl erhalten.

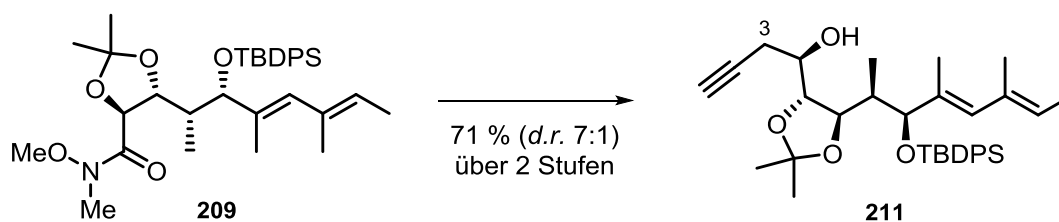
$[\alpha]_D^{20} = -17.1^\circ$ ($c = 17.7$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.66$ -7.70 (4H, m, TBDPS), 7.29-7.40 (6H, m, TBDPS), 5.78 (1H, s, H₇), 5.04 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H₉), 4.91 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H₂), 4.54 (1H, br s, H₅), 4.22 (1H, dd, $J = 6.1, 5.8$ Hz, H₃), 3.72 (3H, s, -NOMe), 3.15 (3H, s, -NMe), 1.93-2.02 (1H, m, H₄), 1.57 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₁₀), 1.48 (3H, s, Acetonid), 1.46 (3H, s, H_{6-Me}), 1.44 (3H, s, H_{8-Me}), 1.17 (3H, s, Acetonid), 1.07 (9H, s, TBDPS), 0.79 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{4-Me}) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 167.9$ (q, C₁), 136.3 (t, TBDPS), 136.2 (t, TBDPS), 134.8 (q, TBDPS), 134.7 (q, TBDPS), 133.3 (q, C₆), 131.0 (q, C₈), 129.4 (t, TBDPS), 129.3 (t, TBDPS), 129.0 (t, C₇), 127.3 (t, TBDPS), 123.4 (t, C₉), 110.2 (q, Acetonid), 79.9 (t, C₃), 77.9 (t, C₅), 73.0 (t, C₂), 61.8 (p, -NOMe), 37.7 (t, C₄), 32.3 (p, -NMe), 27.4 (p, TBDPS), 27.3 (p, Acetonid), 26.1 (p, Acetonid), 20.0 (q, TBDPS), 16.2 (p, C_{8-Me}), 14.2 (p, C_{6-Me}), 13.7 (p, C₁₀), 9.0 (p, C_{4-Me}) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₄H₄₉NO₅SiNa [M+Na]⁺: 602.3278, gef. 602.3279.

(R)-1-({4R,5R}-5-{{2R,3S,4E,6E}-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-but-3-in-1-ol (211**)**



Weinrebamid **209** (23 mg, 0.04 mmol) wurde in Toluol (1 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 0.1 mL) wurde langsam zugetropft und die Reaktionslösung für 2 h gerührt. Durch Zugabe von K,Na-Tartrat-Lösung (1 mL) wurde die Reaktion beendet. Das Gemisch wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Aldehyd direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Zu einer Suspension aus Zink-Pulver (8 mg, 0.12 mmol) in DMF/ Et_2O (2 mL, 1:1) wurde Propargylbromid (80 wt% in Toluol, 0.01 mL, 0.08 mmol) zugetropft. Die Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt. Der Aldehyd wurde in DMF/ Et_2O (1:1, 1 mL) gelöst und zur Zinkspezies zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei RT gerührt und mit Et_2O verdünnt. Durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (1 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/ EtOAc 20:1) wurde das Alkin **211** (16 mg, 0.028 mmol, 71 %, *d.r.* *anti:syn* 7:1) als farbloses Öl erhalten.

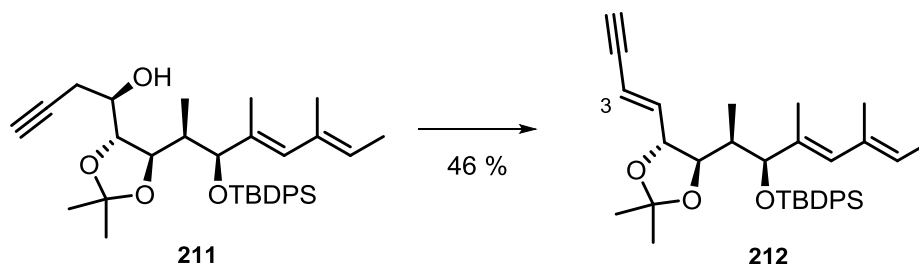
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.7^{\circ}$ ($c = 15.9$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.63\text{--}7.69$ (4H, m, TBDPS), $7.28\text{--}7.40$ (6H, m, TBDPS), 5.56 (1H, s, H_{10}), 5.10 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, H_{12}), 4.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H_8), 3.89 (1H, dd, $J = 7.5$, 4.1 Hz, H_5), $3.64\text{--}3.68$ (2H, m, H_4 , H_6), 2.54 (1H, ddd, $J = 17.0$, 4.1 , 2.7 Hz, H_{3a}), 2.44 (1H, ddd, $J = 17.0$, 6.8 , 2.7 Hz, H_{3b}), $1.98\text{--}2.08$ (3H, m, H_1 , H_7 , -OH), $1.60\text{--}1.61$ (6H, m, $\text{H}_{9\text{-Me}}$, H_{13}), 1.52 (3H, s, $\text{H}_{8\text{-Me}}$), 1.30 (3H, s, Acetonid), 1.20 (3H, s, Acetonid), 1.07 (9H, s, TBDPS), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{7\text{-Me}}$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 136.5$ (t, TBDPS), 136.3 (t, TBDPS), 134.8 (q, TBDPS), 134.5 (q, TBDPS), 134.3 (q, C_9), 133.2 (q, C_{11}), 132.5 (t, C_{10}), 129.4 (t, TBDPS), 127.4 (t, TBDPS), 127.3 (t, TBDPS), 123.8 (t, C_{12}), 108.7 (q, Acetonid), 83.3 (t, C_8), 80.2 (q, C_2), 79.0 (t, C_5), 78.6 (t, C_6), 71.6 (t, C_4), 71.5 (t, C_1), 39.1 (t, C_7), 27.4 (p, TBDPS), 27.2 (p, Acetonid), 26.9 (p, Acetonid), 24.5 (s, C_3), 19.7 (q, TBDPS), 16.5 (p, $\text{C}_{11\text{-Me}}$), 13.7 (p, C_{13}), 13.3 (p, $\text{C}_{9\text{-Me}}$), 10.2 (p, $\text{C}_{7\text{-Me}}$) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 583.3220, gef. 583.3221.

[[{2*R*,3*S*,4*E*,6*E*}-2-{{4*R*,5*R*}-5-[(*E*)-But-1-en-3-in-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}-4,6-dimethylocta-4,6-dien-3-yl)-oxy]-(*tert*-butyl)-diphenylsilan (212**)**



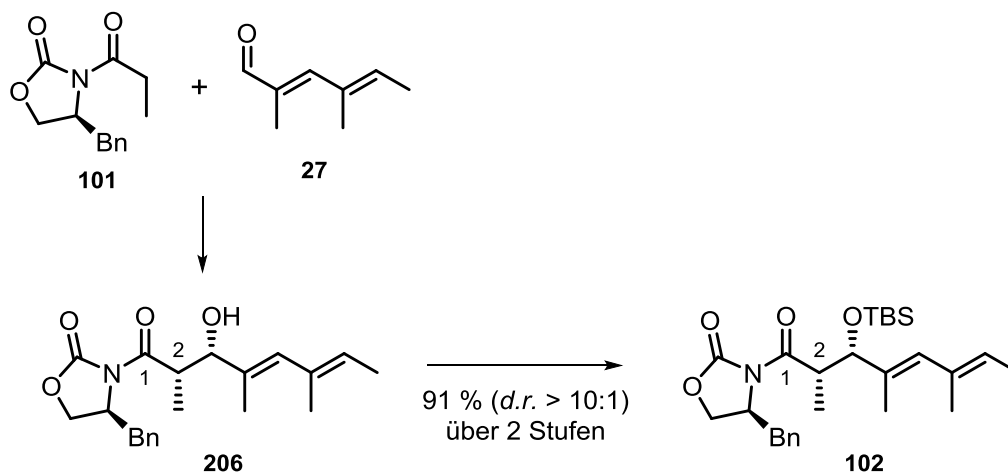
Alkin **211** (33 mg, 0.059 mmol) wurde in CH₂Cl₂/Pyridin (3:1, 2.4 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und Tf₂O (0.02 mL, 0.118 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 2 h gerührt. Durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 30:1 → 20:1) wurde das Enin **212** (16 mg, 0.027 mmol, 46 %) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.62-7.67 (4H, m, TBDPS), 7.29-7.41 (6H, m, TBDPS), 6.04 (1H, dd, *J* = 15.9, 7.0 Hz, H₄), 5.71 (1H, dd, *J* = 15.9, 2.3 Hz, H₃), 5.54 (1H, s, H₁₀), 5.12 (1H, q, *J* = 7.0 Hz, H₁₂), 4.03-4.09 (1H, m, H₅), 4.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H₈), 3.65 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, H₆), 2.91 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H₁), 1.74 (1H, ddq, *J* = 8.4, 6.6, 1.8 Hz, H₇), 1.62 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H₁₃), 1.59 (3H, s, H_{9-Me}), 1.57 (3H, s, H_{11-Me}), 1.32 (3H, s, Acetonid), 1.26 (3H, s, Acetonid), 1.07 (9H, s, TBDPS), 0.95 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H_{7-Me}) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 142.1 (t, C₄), 136.4 (t, TBDPS), 136.3 (t, TBDPS), 134.6 (q, TBDPS), 134.3 (q, TBDPS), 133.9 (q, C₉), 132.9 (q, C₁₁), 132.7 (t, C₁₀), 129.5 (t, TBDPS), 127.5 (t, TBDPS), 127.4 (t, TBDPS), 124.1 (t, C₁₂), 112.1 (t, C₃), 109.1 (q, Acetonid), 82.8 (t, C₈), 81.4 (q, C₂), 79.7 (t, C₆), 78.8 (t, C₅), 78.6 (t, C₁), 37.7 (t, C₇), 27.4 (p, TBDPS), 27.1 (p, Acetonid), 26.7 (p, Acetonid), 19.7 (q, TBDPS), 16.5 (p, C_{11-Me}), 13.7 (p, C₁₃), 13.4 (p, C_{9-Me}), 10.4 (p, C_{7-Me}) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₅H₄₆O₃SiNa [M+Na]⁺: 565.3114, gef. 565.3116.

(S)-4-Benzyl-3-[[2S,3S,4E,6E]-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-2,4,6-trimethylocta-4,6-dienoyl]-oxazolidin-2-on (102**)**



(S)-4-Benzyl-3-propanoyloxazolidin-2-on (**101**) (2.0 g, 8.57 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bu₂BOTf (1 M in CH₂Cl₂, 9.4 mL, 9.43 mmol) wurde über einen Zeitraum von 20 min zugetropft. DIPEA (2.1 mL, 12.0 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und eine Lösung aus Aldehyd **27** (1.38 g, 11.1 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) hinzugefügt. Die Mischung wurde für 2.5 h gerührt und anschließend auf 0 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 30 mL) beendet. Es wurden nacheinander MeOH (15 mL), sowie eine Lösung aus MeOH und 30 %-iger H₂O₂-Lösung (45 mL, 2:1) über 30 min mittels Spritzenpumpe zugegeben. Die Lösung wurde für weitere 60 min bei 0 °C gerührt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **206** wurde ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Aldoladdukt **206** (3 g, 8.57 mmol) wurde in DMF (35 mL) gelöst. Es wurden nacheinander Imidazol (1.75 g, 25.7 mmol), TBSCl (3.23 g, 21.4 mmol) und DMAP (105 mg, 0.86 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 36 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung bei 0 °C wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1 → 10:1 → 1:1) wurde der Silylether **102** (3.68 g, 7.80 mmol, 91 % über 2 Stufen) ausgehend von (S)-4-Benzyl-3-propanoyloxazolidin-2-on (**101**) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +63.3^\circ$ ($c = 37$, CH₂Cl₂);

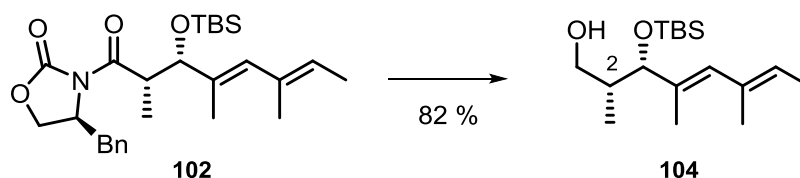
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.20\text{-}7.35$ (5H, m, Ph), 5.79 (1H, s, H₅), 5.31 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H₇), 4.51 (1H, dddd, $J = 9.8, 7.5, 3.2, 2.1$ Hz, H_{Aux}), 4.22 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H₃), 4.14 (1H, dd,

$J = 8.8, 2.1$ Hz, H_{Aux}), 4.10 (1H, dq, $J = 6.9, 7.3$ Hz, H_2), 4.06 (1H, dd, $J = 8.8, 7.5$ Hz, H_{Aux}), 3.27 (1H, dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, H_{Aux}), 2.76 (1H, dd, $J = 13.3, 9.8$ Hz, H_{Aux}), 1.73 (3H, s, $H_{4\text{-Me}}$), 1.69 (3H, s, $H_{6\text{-Me}}$), 1.64 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_8), 1.22 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $H_{2\text{-Me}}$), 0.90 (9H, s, TBS), 0.03 (3H, s, TBS), 0.02 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 175.3$ (q, C_1), 153.2 (q, Aux), 135.6 (q, C_4), 134.9 (q, C_6), 133.2 (q, Aux), 130.9 (t, C_5), 129.6 (t, Aux), 129.1 (t, Aux), 127.5 (t, Aux), 124.4 (t, C_7), 79.9 (t, C_3), 66.2 (s, Aux), 56.0 (t, Aux), 42.8 (t, C_2), 38.0 (s, Aux), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.7 (p, $\text{C}_{6\text{-Me}}$), 13.8 (p, C_8), 13.6 (p, $\text{C}_{4\text{-Me}}$), 13.3 (p, $\text{C}_{2\text{-Me}}$), -4.5 (p, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 494.2703, gef. 494.2706.

(2R,3S,4E,6E)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-2,4,6-trimethylocta-4,6-dien-1-ol (104**)**



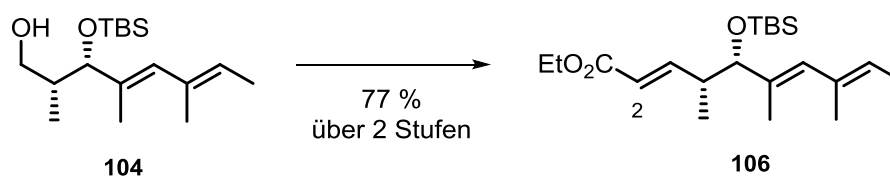
Silylether **102** (1.0 g, 2.12 mmol) wurde in Et_2O (15 mL) gelöst und auf -20 °C abgekühlt. Es wurden nacheinander MeOH (0.2 mL, 5.09 mmol) und LiBH_4 -Lösung (2 M in THF, 2.5 mL, 5.09 mmol) zutropft. Die Reaktionslösung wurde langsam auf 0 °C erwärmt und für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (1 M, 6 mL) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 15:1) wurde der Alkohol **104** (518 mg, 1.74 mmol, 82 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.8^\circ$ ($c = 16.9$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 5.82$ (1H, s, H_5), 5.36 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H_7), 3.91 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H_3), 3.55 (1H, ddd, $J = 11.1, 6.0, 5.0$ Hz, H_{1a}), 3.45 (1H, ddd, $J = 11.1, 6.0, 5.0$ Hz, H_{1b}), 1.88 (1H, dtq, $J = 10.8, 6.4, 5.0$ Hz, H_2), 1.84 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, -OH), 1.73 (6H, s, $H_{4\text{-Me}}, H_{6\text{-Me}}$), 1.67 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_8), 0.90 (9H, s, TBS), 0.88-0.90 (3H, m, $H_{2\text{-Me}}$), 0.05 (3H, s, TBS), -0.01 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 135.9$ (q, C_4), 133.2 (q, C_6), 130.6 (t, C_5), 124.5 (t, C_7), 81.2 (t, C_3), 66.4 (s, C_1), 40.2 (t, C_2), 26.1 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, $\text{C}_{6\text{-Me}}$), 14.6 (p, C_8), 13.8 (p, $\text{C}_{4\text{-Me}}$), 12.9 (p, $\text{C}_{2\text{-Me}}$), -4.3 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 321.2226, gef. 321.2232.

(2E,4R,5S,6E,8E)-Ethyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6,8-trimethyldeca-2,6,8-trienoat (106)

Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (46 μL , 0.54 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam DMSO (76 μL , 1.07 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde für 30 min bei dieser Temperatur gerührt und eine Lösung aus Alkohol **104** (80 mg, 0.27 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 30 min gerührt und anschließend auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach 1 h wurde langsam Et_3N (0.26 mL, 1.88 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Aldehyd wurde als farbloses Öl erhalten und direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Aldehyd wurde in CHCl_3 (2.5 mL) gelöst und mit Ylen **26** (233 mg, 0.67 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf $40\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und für 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 40:1 \rightarrow 20:1) wurde das Olefin **106** (73 mg, 0.21 mmol, 77 %) als farbloses Öl erhalten.

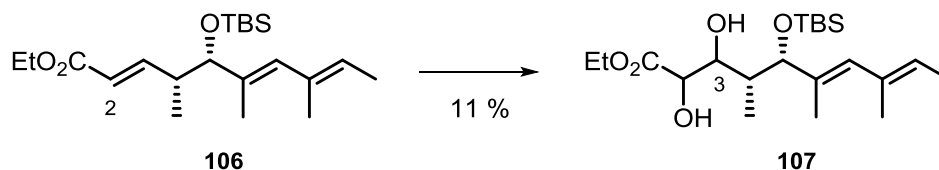
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.8^\circ$ ($c = 16.9$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 6.84$ (1H, dd, $J = 15.7, 8.2$ Hz, H_3), 5.73-5.77 (2H, m, H_2, H_7), 5.31 (1H, q, $J = 6.6$ Hz, H_9), 4.17 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 3.78 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H_5), 2.49 (1H, m, H_4), 1.65-1.68 (9H, m, $\text{H}_{6\text{-Me}}, \text{H}_{8\text{-Me}}, \text{H}_{10}$), 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 1.05 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{H}_{4\text{-Me}}$), 0.89 (9H, s, TBS), 0.03 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 166.9$ (q, C_1), 151.9 (q, C_3), 135.1 (q, C_6), 133.0 (q, C_8), 131.2 (t, C_7), 124.0 (t, C_9), 120.4 (t, C_2), 82.1 (t, C_5), 60.2 (s, C_{Et}), 41.6 (t, C_4), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.6 (p, $\text{C}_{8\text{-Me}}$), 15.3 (p, $\text{C}_{6\text{-Me}}$), 14.4 (p, C_{Et}), 13.7 (p, C_{10}), 13.6 (p, $\text{C}_{4\text{-Me}}$), -4.4 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 389.2488, gef. 389.2493.

(4*R*,5*S*,6*E*,8*E*)-Ethyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-2,3-dihydroxy-4,6,8-trimethyldeca-6,8-dienoat (107)



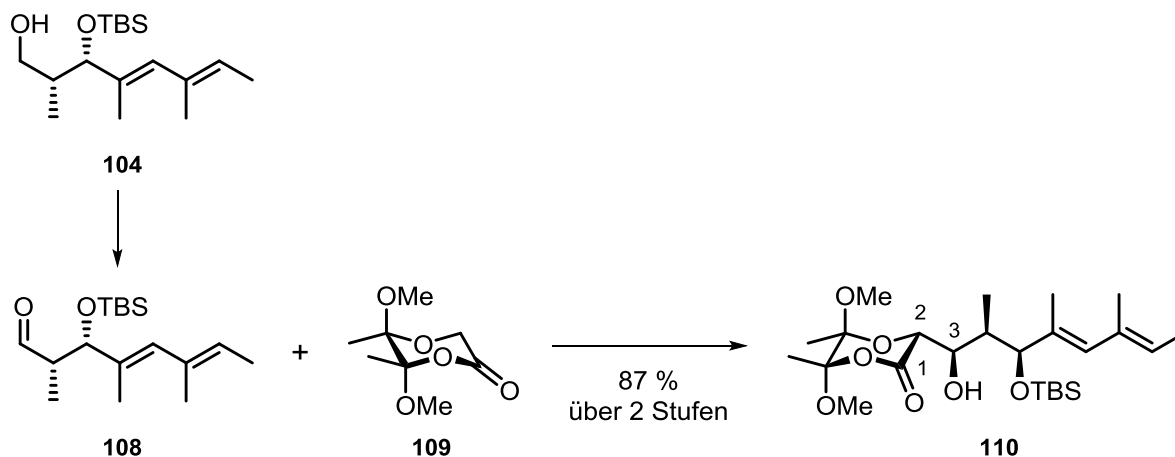
Ethylester **106** (70 mg, 0.199 mmol) wurde in einem *t*-BuOH/H₂O-Gemisch (1:1, 2.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit AD-Mix β (370 mg), sowie MSA (19 mg, 0.199 mmol) versetzt und für 7 d bei 0 °C gerührt. Durch Zugabe von Na₂S₂O₃ (205 mg, 1.29 mmol) wurde die Reaktion beendet und die Lösung mit H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1 → 5:1) wurde das Diol **107** (8.5 mg, 0.021 mmol, 11 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_{H} = 5.86 (1H, s, H₇), 5.35 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H₉), 4.27 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H_{Et}), 4.22 (1H, dd, *J* = 5.5, 3.5 Hz, H₂), 4.02 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, H₅), 3.83 (1H, ddd, *J* = 7.5, 4.3, 3.5 Hz, H₃), 3.00 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, -OH), 2.23 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, -OH), 1.86-1.93 (1H, m, H₄), 1.72 (3H, s, H_{6-Me}), 1.68 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H₁₀), 1.67 (3H, s, H_{8-Me}), 1.30 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H_{Et}), 1.00 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H_{4-Me}), 0.91 (9H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), -0.01 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_{C} = 173.8 (q, C₁), 134.7 (q, C₆), 133.2 (q, C₈), 131.2 (q, C₇), 124.2 (t, C₉), 80.1 (t, C₅), 73.6 (t, C₃), 72.7 (t, C₂), 62.2 (s, C_{Et}), 40.1 (t, C₄), 26.1 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.7 (p, C_{8-Me}), 14.4 (p, C_{Et}), 14.3 (p, C_{6-Me}), 13.8 (p, C₁₀), 9.4 (p, C_{4-Me}), -4.1 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₁H₄₀O₅SiNa [M+Na]⁺: 423.2543, gef. 423.2542.

(3*R*,5*S*,6*S*)-3-[[1*R*,2*R*,3*S*,4*E*,6*E*]-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-1-hydroxy-2,4,6-trimethylocta-4,6-dien-1-yl]-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (110)



Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (46 μL , 0.54 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) wurde bei -78°C langsam DMSO (76 μL , 1.07 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde für 30 min bei dieser Temperatur gerührt und eine Lösung aus Alkohol **104** (80 mg, 0.27 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 30 min gerührt und anschließend auf -40°C erwärmt. Nach 1 h wurde langsam Et_3N (0.26 mL, 1.88 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Aldehyd **108** wurde als farbloses Öl erhalten und direkt in der Aldolreaktion eingesetzt.

LEV Acetal **109** (56 mg, 0.30 mmol) wurde in THF (4.5 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -78°C abgekühlt und mit LiHMDS (1 M in THF, 0.295 mL, 0.30 mmol) versetzt. Nach 10 min wurde eine Lösung aus Aldehyd **108** in THF (1 mL) langsam zugetropft und die Reaktionslösung für weitere 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (1 mL) wurde die Reaktion beendet und das Gemisch auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde das Aldoladdukt **110** (114 mg, 0.23 mmol, 87 %) als farbloses Öl erhalten.

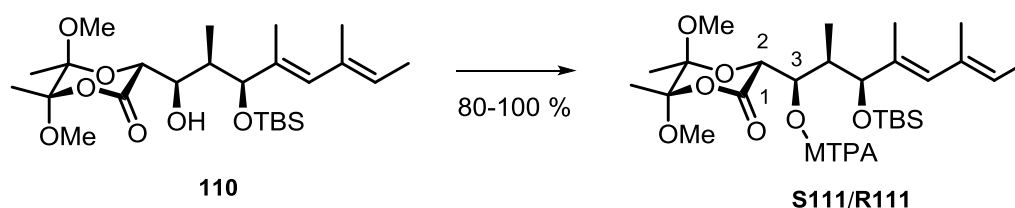
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +80.7^\circ$ ($c = 22.5$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 5.84$ (1H, s, H_7), 5.35 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H_9), 4.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H_2), 4.03 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H_5), 3.80 (1H, dd, $J = 7.2, 3.7$ Hz, H_3), 3.38 (3H, s, -OMe), 3.32 (3H, s, -OMe), 2.09-2.17 (1H, m, H_4), 1.72 (3H, s, $\text{H}_{6-\text{Me}}$), 1.69 (3H, s, $\text{H}_{8-\text{Me}}$), 1.67 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{10}), 1.49 (3H, s, -Me), 1.38 (3H, s, -Me), 0.98 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $\text{H}_{4-\text{Me}}$), 0.90 (9H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), 0.00 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 170.3$ (q, C_1), 135.2 (q, C_6), 133.4 (q, C_8), 131.4 (t, C_7), 124.0 (t, C_9), 106.4 (q, Acetal), 105.2 (q, Acetal), 80.7 (t, C_5), 72.0 (t, C_2), 71.4 (t, C_3), 50.3 (p, -OMe), 49.4 (p, -OMe), 37.4 (t, C_4), 26.2 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 18.0 (p, $\text{C}_{8-\text{Me}}$), 17.1 (p, -Me), 16.8 (p, -Me), 13.8 (p, $\text{C}_{6-\text{Me}}$), 13.3 (p, C_{10}), 9.1 (p, $\text{C}_{4-\text{Me}}$), -4.1 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 509.2911, gef. 509.2914.

MOSHER-Ester-Bildung von Aldoladdukt **110** (**S111/R111**)



Alkohol **110** (10 mg, 0.02 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und nacheinander mit Et_3N (28 μL , 0.21 mmol), einer katalytischen Menge an DMAP und dem (*R*)- bzw. (*S*)-MOSHER-Chlorid (3.0 μL , 0.04 mmol) versetzt. Die Lösung wurde für 48 h bei RT gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 3 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wurde der (*S*)-MOSHER-Ester **S111** (15 mg, 0.02 mmol, quant.) bzw. (*R*)-MOSHER-Ester **R111** (12 mg, 0.017 mmol, 80 %) erhalten.

Ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -Daten (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm)

CDCl_3	(<i>R</i>)-MOSHER-Ester R111		(<i>S</i>)-MOSHER-Ester S111		
#	^1H -Verschiebung (δ)	Multiplizität	^1H -Verschiebung (δ)	Multiplizität	$\Delta\delta^{\text{SR}} = \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}}$
H_4	2.1633	dq	2.3026	ddq	+ 0.1393
$\text{H}_{4-\text{Me}}$	1.0958	d	1.1322	d	+ 0.0364
H_5	3.4500	d	3.6318	d	+ 0.1818
H_2	4.4515	d	4.2682	d	- 0.1833

(*S*)-MOSHER-Ester **S111**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.63$ -7.66 (2H, m, -Ph), 7.40-7.43 (3H, m, -Ph), 5.47 (1H, s, H_7), 5.37 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H_3), 5.37 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H_9), 4.27 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H_2), 3.63 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H_5), 3.50 (3H, s, -OMe), 3.42 (3H, s, -OMe), 3.25 (3H, s, -OMe), 2.30 (1H, dq, $J = 10.1, 6.8$ Hz, H_4), 1.67 (3H, s, $\text{H}_{6-\text{Me}}$), 1.64-1.67 (3H, m, H_{10}), 1.57 (3H, s, $\text{H}_{8-\text{Me}}$), 1.48 (3H, s, -Me), 1.36 (3H, s, -Me), 1.13 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{4-\text{Me}}$), 0.88 (9H, s, TBS), 0.02 (3H, s, TBS), -0.04 (3H, s, TBS) ppm;

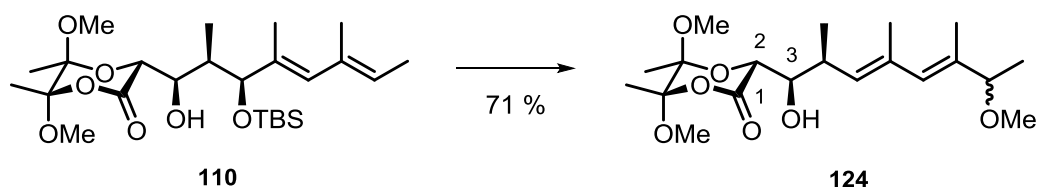
HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{35}H_{53}F_3O_9SiNa$ $[M+Na]^+$: 725.3309, gef. 725.3307.

(*R*)-MOSHER-Ester **R111**:

1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$; $CHCl_3 = 7.26$ ppm) $\delta_H = 7.71$ -7.74 (2H, m, -Ph), 7.39-7.41 (3H, m, -Ph), 5.48 (1H, s, H_7), 5.40 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H_9), 5.28 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H_3), 4.45 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H_2), 3.63 (3H, s, -OMe), 3.45 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H_5), 3.44 (3H, s, -OMe), 3.21 (3H, s, -OMe), 2.16 (1H, dq, $J = 10.5, 6.8$ Hz, H_4), 1.71 (3H, s, H_{6-Me}), 1.67 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{10}), 1.64 (3H, s, H_{8-Me}), 1.48 (3H, s, -Me), 1.39 (3H, s, -Me), 1.10 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{4-Me}), 0.83 (9H, s, TBS), -0.09 (3H, s, TBS), -0.11 (3H, s, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{35}H_{53}F_3O_9SiNa$ $[M+Na]^+$: 725.3309, gef. 725.3311.

(3*R*,5*S*,6*S*)-3-[(1*R*,2*S*,3*E*,5*E*)-1-Hydroxy-7-methoxy-2,4,6-trimethylocta-3,5-dien-1-yl]-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (124**)**



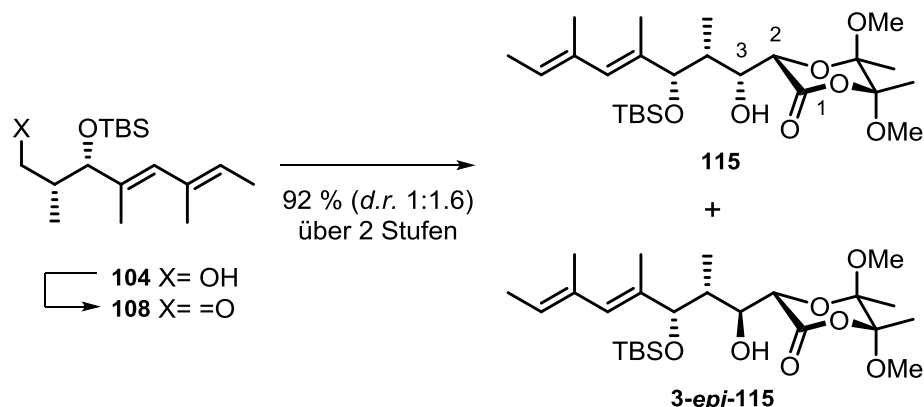
Alkohol **110** (20 mg, 0.03 mmol) wurde in MeOH (1 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde mit CSA (1.5 mg, 0.01 mmol) versetzt und die Lösung für 24 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von $NaHCO_3$ -Lösung wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wurde das Dien **124** (9.0 mg, 0.02 mmol, 71 %) als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$; $CHCl_3 = 7.26$ ppm) $\delta_H = 5.82$ (1H, s, H_7), 5.12 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H_5), 4.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H_2), 3.68-3.72 (1H, m, H_3), 3.64 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, H_9), 3.45 (3H, s, -OMe), 3.41 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, -OH), 3.30 (3H, s, -OMe), 3.19 (3H, s, -OMe), 3.02 (1H, dq, $J = 9.7, 6.7$ Hz, H_4), 1.85 (3H, s, H_{6-Me}), 1.69 (3H, s, H_{8-Me}), 1.49 (3H, s, -Me), 1.41 (3H, s, -Me), 1.23 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_{10}), 1.08 (3H, dd, $J = 6.7$ Hz, H_{4-Me}) ppm;

^{13}C -NMR (101 MHz; $CDCl_3$; $CHCl_3 = 77.16$ ppm) $\delta_C = 167.5$ (q, C_1), 135.7 (q, C_8), 133.7 (q, C_6), 131.6 (t, C_5), 131.2 (t, C_7), 104.7 (q, Acetal), 98.2 (q, Acetal), 83.3 (t, C_9), 77.6 (t, C_3), 73.8 (t, C_2), 55.9 (p, -OMe), 50.4 (p, -OMe), 49.4 (p, -OMe), 34.2 (t, C_4), 20.1 (p, C_{10}), 18.0 (p, -Me), 17.5 (p, C_{6-Me}), 17.2 (p, C_{4-Me}), 17.0 (p, -Me), 12.1 (p, C_{8-Me}) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{22}H_{34}O_7Na$ $[M+Na]^+$: 409.2202, gef. 409.2206.

(3*S*,5*R*,6*R*)-3-[[1*R*,2*R*,3*S*,4*E*,6*E*]-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-1-hydroxy-2,4,6-trimethylocta-4,6-dien-1-yl]-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (115)



Zu einer L\u00f6sung aus Oxalylchlorid (0.14 mL, 1.58 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde bei -78 °C langsam DMSO (0.23 mL, 3.17 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde f\u00fcr 30 min bei dieser Temperatur ger\u00fchrt und eine L\u00f6sung aus Alkohol **104** (230 mg, 0.79 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) zugetropft. Die Reaktionsl\u00f6sung wurde f\u00fcr 30 min ger\u00fchrt und anschlie\u00dfend auf -40 °C erw\u00e4rmt. Nach 1 h wurde langsam Et₃N (0.77 mL, 5.53 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf RT erw\u00e4rmt. Durch Zugabe von NH₄Cl-L\u00f6sung wurde die Reaktion beendet und die w\u00e4ssrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden \u00fcber Na₂SO₄ getrocknet und das L\u00f6sungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Aldehyd **108** wurde als farbloses \u00d6l erhalten und direkt in der anschlie\u00dfenden Aldolreaktion eingesetzt.

LEV Acetal **113** (158 mg, 0.83 mmol) wurde in THF (12 mL) gel\u00f6st. Die L\u00f6sung wurde auf -78 °C abgek\u00fchlt und mit LiHMDS (1 M in THF, 0.83 mL, 0.83 mmol) versetzt. Nach 10 min wurde eine L\u00f6sung aus Aldehyd **108** in THF (2.5 mL) langsam zugetropft und die Reaktionsl\u00f6sung f\u00fcr weitere 15 min bei dieser Temperatur ger\u00fchrt. Durch Zugabe von NH₄Cl-L\u00f6sung (2 mL) wurde die Reaktion beendet und das Gemisch auf RT erw\u00e4rmt. Die w\u00e4ssrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden \u00fcber Na₂SO₄ getrocknet. Das L\u00f6sungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch s\u00e4ulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 30:1 \u2192 10:1) wurden das Produkt **115** (139 mg, 0.29 mmol, 36 %) und das Diastereomer **3-epi-115** (221 mg, 0.45 mmol, 58 %) erhalten.

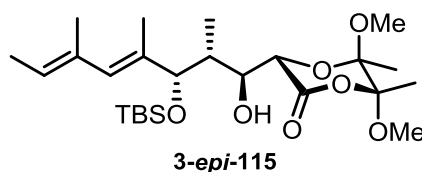
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -69.9^\circ$ (c = 19.3, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_{H} = 5.86 (1H, s, H₇), 5.36 (1H, q, J = 6.9 Hz, H₉), 4.29 (1H, d, J = 3.0 Hz, H₂), 3.94 (1H, ddd, J = 9.6, 5.8, 3.0 Hz, H₃), 3.93 (1H, d, J = 7.0 Hz, H₅), 3.41 (3H, s, -OMe), 3.33 (3H, s, -OMe), 2.79 (1H, d, J = 9.6 Hz, -OH), 1.93-2.02 (1H, m, H₄), 1.72 (3H, s, H_{6-Me}), 1.68 (3H, s, H_{8-Me}), 1.67 (3H, d, J = 6.9 Hz, H₁₀), 1.49 (3H, s, -Me), 1.42 (3H, s, -Me), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz, H_{4-Me}), 0.90 (9H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 205.8 (q, C₁), 135.1 (q, C₆), 133.2 (q, C₈), 131.2 (t, C₇), 124.1 (t, C₉), 104.6 (q, Acetal), 98.2 (q, Acetal), 79.9 (t, C₅), 73.4 (t, C₂), 73.3 (t, C₃), 50.3 (p, -OMe), 49.4 (p, -OMe), 40.2 (t, C₄), 26.1 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 18.0 (p, -Me), 17.1 (p, -Me), 16.7 (p, C_{8-Me}), 14.1 (p, C_{6-Me}), 13.8 (p, C₁₀), 10.2 (p, C_{4-Me}), -4.0 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₅H₄₆O₇SiNa [M+Na]⁺: 509.2911, gef. 509.2917.

(3S,5R,6R)-3-[[1S,2R,3S,4E,6E]-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-1-hydroxy-2,4,6-trimethylocta-4,6-dien-1-yl]-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (3-*epi*-115)



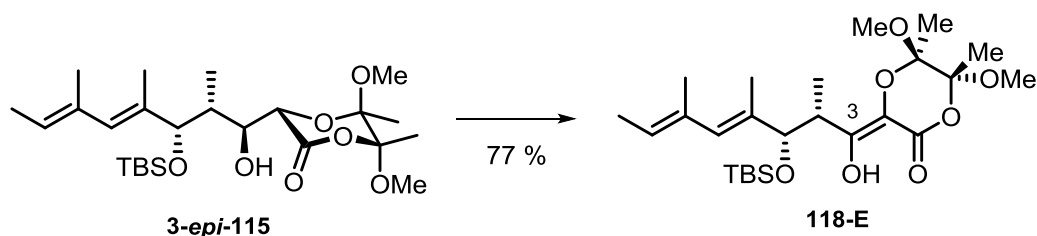
$[\alpha]_D^{20} = -109.0^\circ$ (c = 21.0, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 5.93 (1H, s, H₇), 5.34 (1H, q, J = 6.8 Hz, H₉), 4.41 (1H, br s, H₅), 4.26 (1H, d, J = 2.4 Hz, H₂), 3.82 (1H, dd, J = 9.5, 0.5 Hz, H₃), 3.44 (3H, s, -OMe), 3.43 (1H, d, J = 0.5 Hz, -OH), 3.35 (3H, s, -OMe), 2.00 (1H, ddq, J = 9.5, 6.8, 2.4 Hz, H₄), 1.73 (3H, s, H_{8-Me}), 1.68 (3H, s, H_{6-Me}), 1.67 (3H, d, J = 6.8 Hz, H₁₀), 1.50 (3H, s, -Me), 1.44 (3H, s, -Me), 0.84 (3H, d, J = 6.8 Hz, H_{4-Me}), 0.93 (9H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), -0.01 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 207.5 (q, C₁), 134.8 (q, C₆), 132.3 (q, C₈), 129.3 (t, C₇), 123.3 (t, C₉), 104.8 (q, Acetal), 100.1 (q, Acetal), 75.0 (t, C₅), 74.3 (t, C₃), 73.8 (t, C₂), 50.4 (p, -OMe), 49.6 (p, -OMe), 38.2 (t, C₄), 26.2 (p, TBS), 18.1 (p, -Me), 18.0 (q, TBS), 17.1 (p, C_{8-Me}), 16.9 (p, -Me), 16.1 (p, C_{6-Me}), 13.8 (p, C₁₀), 9.1 (p, C_{4-Me}), -4.4 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₅H₄₆O₇SiNa [M+Na]⁺: 509.2911, gef. 509.2917.

(5R,6R,*E*)-3-[[2S,3S,4E,6E]-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-1-hydroxy-2,4,6-trimethylocta-4,6-dien-1-yliden]-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (118-*E*)



Alkohol **3-*epi*-115** (21.5 mg, 0.044 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (1.5 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dess Martin Reagenz (33.5 mg, 0.079 mmol) versetzt und die Lösung für 19 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung und Na₂SO₃ (42 mg, 0.329 mmol) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und

durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1; 3% Et₃N) wurde das Enol **118-E** (16.5 mg, 0.034 mmol, 77 %) als farbloses Öl erhalten.

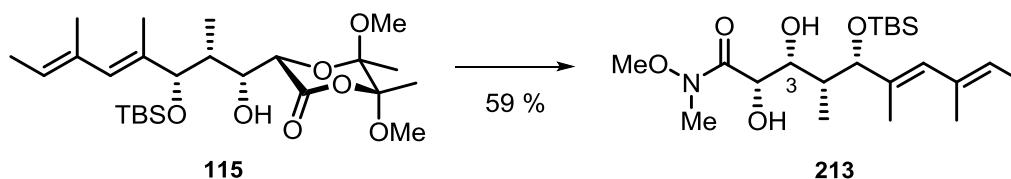
$[\alpha]_D^{20} = -68.7^\circ$ ($c = 21.0$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 11.46$ (1H, d, $J = 1.0$ Hz, -OH), 5.85 (1H, s, H₇), 5.25-5.30 (1H, m, H₉), 4.25 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H₅), 3.40 (3H, s, -OMe), 3.22 (3H, s, -OMe), 3.08 (1H, ddq, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, H₄), 1.70 (3H, s, H_{6-Me}), 1.65 (3H, s, H_{8-Me}), 1.64 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₁₀), 1.52 (3H, s, Acetonid), 1.45 (3H, s, Acetonid), 1.21 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H_{4-Me}), 0.91 (9H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.00 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 167.6$ (q, C₁), 167.6 (q, C₃), 134.8 (q, C₆), 133.2 (q, C₈), 130.9 (t, C₇), 124.0 (t, C₉), 117.8 (t, C₂), 104.1 (q, Acetal), 98.2 (q, Acetal), 79.3 (t, C₅), 50.3 (p, -OMe), 49.3 (p, -OMe), 39.1 (t, C₄), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 17.7 (p, -Me), 17.0 (p, -Me), 16.7 (p, C_{8-Me}), 14.2 (p, C_{4-Me}), 13.7 (p, C_{6-Me}), 13.7 (p, C₁₀) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₅H₄₄O₇SiNa [M+Na]⁺: 507.2754, gef. 507.2756.

(2S,3R,4R,5S,6E,8E)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-2,3-dihydroxy-*N*-methoxy-*N*,4,6,8-tetramethyldeca-6,8-dienamid (213**)**



N,O-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (17.6 mg, 0.181 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und langsam AlMe₃ (2 M in Heptan, 0.09 mL, 0.181 mmol) zugetropft. Die trübe Suspension wurde auf RT erwärmt und solange bei dieser Temperatur weiter gerührt, bis eine klare Lösung vorlag. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und mit einer Lösung aus Alkohol **115** (17.6 mg, 0.036 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) versetzt. Die hellgelbe Lösung wurde auf RT erwärmt und für weitere 19 h gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von K₂Na-Tartrat-Lösung (1 mL) wurde die Reaktion bei 0 °C beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1 → 1:1) wurde das Weinrebamid **2113** (8.8 mg, 0.021 mmol, 59 %) als gelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -8.6^\circ$ ($c = 12.7$, CH₂Cl₂);

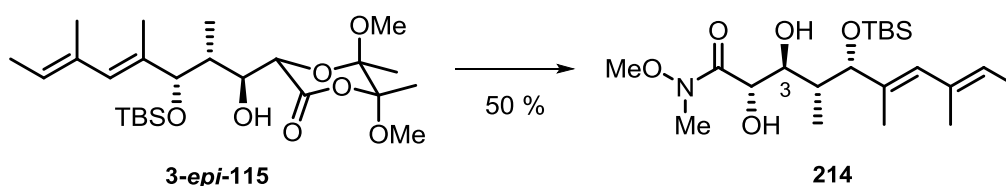
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 5.83$ (1H, s, H₇), 5.35 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H₉), 4.35 (1H, dd, $J = 7.0, 3.1$ Hz, H₂), 3.94 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H₅), 3.77 (3H, ddd, $J = 7.5, 3.1, 3.0$ Hz, H₃), 3.71 (1H, s, -NOMe), 3.46 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, -OH), 3.25 (3H, s, -NMe), 2.40 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, -OH),

1.79 (1H, ddq, $J = 8.7, 6.7, 3.0$ Hz, H_4), 1.70 (3H, s, H_{8-Me}), 1.67 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H_{10}), 1.66 (3H, s, H_{6-Me}), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H_{4-Me}), 0.88 (9H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 179.1$ (q, C_1), 135.3 (q, C_6), 133.2 (q, C_8), 132.1 (t, C_7), 124.3 (t, C_9), 81.7 (t, C_5), 71.7 (t, C_3), 71.0 (t, C_2), 61.3 (p, -NOMe), 41.6 (t, C_4), 32.7 (p, -NMe), 26.0 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 16.6 (p, C_{8-Me}), 13.8 (p, C_{10}), 13.0 (p, C_{6-Me}), 10.0 (p, C_{4-Me}), -4.3 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 438.2652, gef. 438.2653.

(2S,3S,4R,5S,6E,8E)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-2,3-dihydroxy-*N*-methoxy-*N*,4,6,8-tetramethyldeca-6,8-dienamid (214**)**



N,O-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (64 mg, 0.65 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und langsam AlMe_3 (2 M in Heptan, 0.33 mL, 0.65 mmol) zugegeben. Die trübe Suspension wurde auf RT erwärmt und solange bei dieser Temperatur weiter gerührt, bis eine klare Lösung vorlag. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und mit einer Lösung aus Alkohol **3-epi-115** (63.5 mg, 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) versetzt. Die hellgelbe Lösung wurde auf RT erwärmt und für weitere 22 h gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von K,Na-Tartrat-Lösung (2 mL) wurde die Reaktion bei 0 °C beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1 \rightarrow 2:1) wurde das Weinrebamid **214** (27 mg, 0.065 mmol, 50 %) als farbloses Öl erhalten.

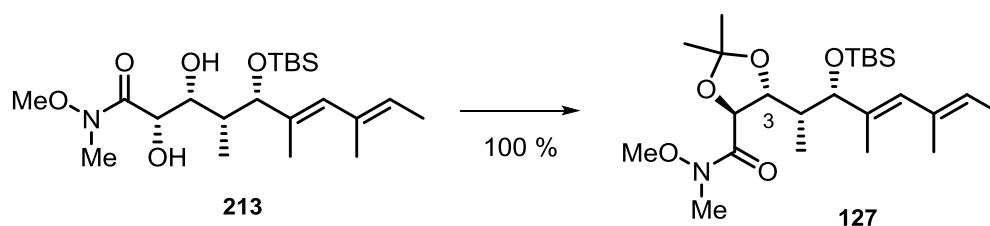
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.3^\circ$ ($c = 13.7$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 5.90$ (1H, s, H_7), 5.34 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H_9), 4.57-4.62 (1H, m, H_2), 4.42 (1H, s, H_5), 3.77 (1H, s, -NOMe), 3.72 (3H, ddd, $J = 9.0, 8.8, 4.1$ Hz, H_3), 3.45 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, -OH), 3.41 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, -OH), 3.24 (3H, s, -NMe), 1.73-1.81 (1H, m, H_4), 1.73 (3H, s, H_{8-Me}), 1.69 (3H, s, H_{6-Me}), 1.67 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H_{10}), 0.92 (9H, s, TBS), 0.78 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{4-Me}), 0.08 (3H, s, TBS), 0.00 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 172.5$ (q, C_1), 134.8 (q, C_6), 133.5 (q, C_8), 128.0 (t, C_7), 123.7 (t, C_9), 76.5 (t, C_5), 76.0 (t, C_3), 68.6 (t, C_2), 61.9 (p, -NOMe), 40.2 (t, C_4), 32.2 (p, -NMe), 26.1 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, C_{8-Me}), 15.9 (p, C_{6-Me}), 13.8 (p, C_{10}), 9.7 (p, C_{4-Me}), -4.2 (p, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 438.2652, gef. 438.2653.

(4*S*,5*R*)-5-{{[2*R*,3*S*,4*E*,6*E*]-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-*N*-methoxy-*N*,2,2-trimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxamid (127**)**



Weinrebamid **213** (8.5 mg, 0.019 mmol) wurde in 2,2-Dimethoxypropan (2 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde mit CSA (0.1 mg, kat.) versetzt und die Lösung für 18 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von Et₃N (1 mL) und H₂O wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wurde das Acetonid **127** (8.5 mg, 0.019 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

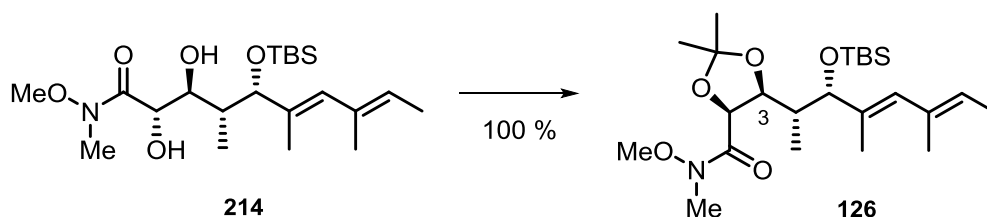
$[\alpha]_D^{20} = +28.0^\circ$ ($c = 25$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 5.80$ (1H, s, H₇), 5.34 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H₉), 4.50-5.58 (1H, m, H₂), 4.20-4.25 (1H, m, H₃), 3.85 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H₅), 3.72 (3H, s, -NOMe), 3.20 (3H, s, -NMe), 1.88 (1H, ddq, $J = 9.0, 6.8, 1.8$ Hz, H₄), 1.69 (3H, s, H_{8-Me}), 1.65 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H₁₀), 1.64 (3H, s, H_{6-Me}), 1.44 (3H, s, Acetonid), 1.36 (3H, s, Acetonid), 1.03 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{4-Me}), 0.88 (9H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 171.1$ (q, C₁), 135.0 (q, C₆), 133.1 (q, C₈), 132.2 (t, C₇), 123.9 (t, C₉), 110.3 (q, Acetonid), 82.5 (t, C₅), 78.5 (t, C₃), 74.4 (t, C₂), 61.7 (p, -NOMe), 37.6 (t, C₄), 32.5 (p, -NMe), 27.1 (p, Acetonid), 26.0 (p, TBS), 26.0 (p, Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.6 (p, C_{8-Me}), 13.8 (p, C₁₀), 12.5 (p, C_{6-Me}), 9.9 (p, C_{4-Me}), -4.2 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₄H₄₅NO₅SiNa [M+Na]⁺: 478.2965, gef. 478.2961.

(4*S*,5*S*)-5-{{[2*R*,3*S*,4*E*,6*E*]-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-*N*-methoxy-*N*,2,2-trimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxamid (126**)**



Weinrebamid **214** (21 mg, 0.051 mmol) wurde in 2,2-Dimethoxypropan (3 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde mit CSA (0.1 mg, kat.) versetzt und die Lösung für 18 h bei RT gerührt.

Durch Zugabe von Et₃N (1 mL) und H₂O wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wurde das Acetonid **126** (23 mg, 0.051 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

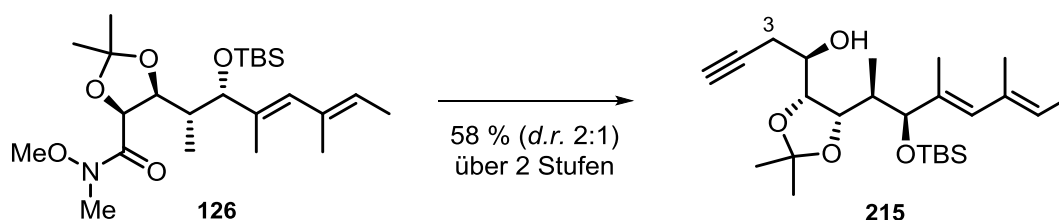
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.6^{\circ}$ ($c = 17.1$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_{\text{H}} = 5.89$ (1H, s, H₇), 5.31 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H₉), 4.98 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H₂), 4.36 (1H, s, H₅), 4.21 (1H, dd, $J = 10.1, 6.0$ Hz, H₃), 3.73 (3H, s, -NOMe), 3.18 (3H, s, -NMe), 1.96-2.05 (1H, m, H₄), 1.71 (3H, s, H_{8-Me}), 1.67 (3H, s, H_{6-Me}), 1.66 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H₁₀), 1.58 (3H, s, Acetonid), 1.38 (3H, s, Acetonid), 0.93 (9H, s, TBS), 0.64 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{4-Me}), 0.05 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_{\text{C}} = 170.5$ (q, C₁), 135.0 (q, C₆), 133.6 (q, C₈), 129.0 (t, C₇), 123.2 (t, C₉), 110.3 (q, Acetonid), 80.0 (t, C₃), 75.2 (t, C₅), 72.8 (t, C₂), 61.9 (p, -NOMe), 36.9 (t, C₄), 32.2 (p, -NMe), 27.3 (p, Acetonid), 26.4 (p, TBS), 26.2 (p, Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, C_{8-Me}), 16.4 (p, C_{6-Me}), 13.8 (p, C₁₀), 8.1 (p, C_{4-Me}), -4.0 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₄H₄₅NO₅SiNa [M+Na]⁺: 478.2965, gef. 478.2969.

(R)-1-({4R,5S}-5-{{2R,3S,4E,6E}-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-but-3-in-1-ol (215)



Weinrebamid **126** (144 mg, 0.316 mmol) wurde in Toluol (6 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und mit DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 0.79 mL, 0.947 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei -78 °C gerührt. Durch Zugabe von K,Na-Tartrat-Lösung (4 mL) wurde die Reaktion beendet und das Gemisch 3 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rohaldehyd erhalten.

Zu einer Suspension aus Zink-Pulver (62 mg, 0.947 mmol) in DMF/Et₂O (2 mL, 1:1) wurde Propargylbromid (80 wt% in Toluol, 0.07 mL, 0.632 mmol) zugetropft. Die Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt. Der Rohaldehyd wurde in DMF/Et₂O (4 mL, 1:1) gelöst und langsam zum Zinkorganyl zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 14 h bei RT gerührt und mit Et₂O verdünnt. Durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (3 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und

die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 30:1) wurde das Alkin **215** (100.4 mg, 0.230 mmol, 58 %, *d.r.* 4,5-*anti:syn* 2:1) als farbloses Öl erhalten.

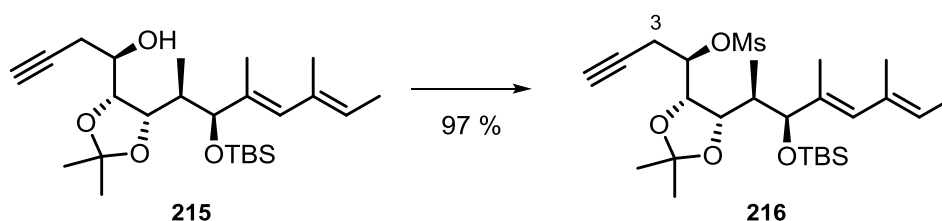
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.3^\circ$ ($c = 13.9$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 5.90$ (1H, s, H_{10}), 5.34 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H_{12}), 4.38 (1H, s, H_8), 4.04 (1H, dd, $J = 10.7$, 4.8 Hz, H_6), 3.94 (1H, dd, $J = 7.7$, 4.8 Hz, H_5), 3.83 (1H, ddt, $J = 7.7$, 5.8, 3.2 Hz, H_4), 2.64 (1H, ddd, $J = 16.9$, 3.2, 2.5 Hz, H_{3a}), 2.49 (1H, ddd, $J = 16.9$, 7.7, 2.7 Hz, H_{3b}), 2.08 (1H, dd, $J = 2.7$, 2.5 Hz, H_1), 2.05 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, -OH), 1.94 (1H, ddq, $J = 10.7$, 6.5, 1.9 Hz, H_7), 1.74 (3H, s, $\text{H}_{11-\text{Me}}$), 1.71 (3H, s, $\text{H}_{9-\text{Me}}$), 1.68 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H_{13}), 1.39 (3H, s, Acetonid), 1.34 (3H, s, Acetonid), 0.93 (9H, s, TBS), 0.89 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{7-\text{Me}}$), 0.04 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 135.0$ (q, C_9), 133.6 (q, C_{11}), 129.3 (t, C_{10}), 123.4 (t, C_{12}), 107.7 (q, Acetonid), 81.0 (q, C_2), 79.6 (t, C_6), 79.3 (t, C_5), 75.4 (t, C_8), 71.6 (t, C_1), 68.3 (t, C_4), 36.1 (t, C_7), 28.4 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 26.1 (p, Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, $\text{C}_{11-\text{Me}}$), 16.4 (p, $\text{C}_{9-\text{Me}}$), 13.8 (p, C_{13}), 9.6 (p, $\text{C}_{7-\text{Me}}$), -3.8 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 459.2907, gef. 459.2908.

(R)-1-((4S,5S)-5-[[2R,3S,4E,6E]-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-but-3-in-1-yl-methansulfonat (216**)**



Alkin **215** (21 mg, 0.048 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und mit DIPEA (21 μL , 0.119 mmol) und Mesylchlorid (8 μL , 0.095 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und für 24 h gerührt. Durch Zugabe von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 3 mL) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde das Mesylat **216** (24 mg, 0.0464 mmol, 97 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.1^\circ$ ($c = 8.0$, CH_2Cl_2);

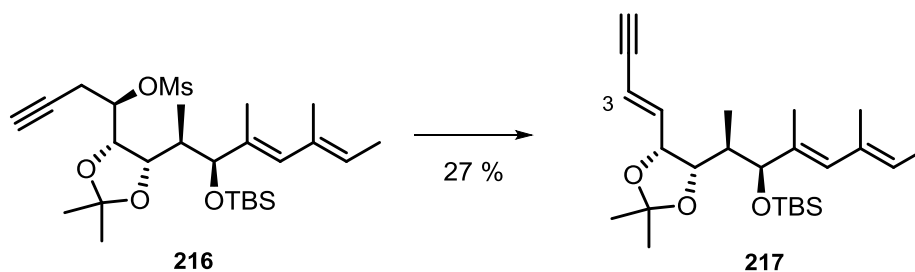
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 5.91$ (1H, s, H_{10}), 5.34 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H_{12}), 4.82 (1H, ddd, $J = 6.7$, 4.6, 3.0 Hz, H_4), 4.41 (1H, dd, $J = 5.7$, 4.6 Hz, H_5), 4.34 (1H, s, H_8), 4.12 (1H, dd, $J = 11.0$, 5.7 Hz, H_6), 3.10 (3H, s, -Ms), 2.82 (1H, ddd, $J = 17.8$, 6.7, 2.7 Hz, H_{3a}), 2.69 (1H, ddd, $J = 17.8$,

3.0, 2.7 Hz, H_{3b}), 2.08 (1H, t, $J = 2.7$ Hz, H₁), 1.77 (1H, ddq, $J = 11.0, 6.8, 1.8$ Hz, H₇), 1.74 (3H, s, H_{11-Me}), 1.70 (3H, s, H_{9-Me}), 1.68 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, H₁₃), 1.45 (3H, s, Acetonid), 1.37 (3H, s, Acetonid), 0.93 (9H, s, TBS), 0.88 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{4-Me}), 0.03 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_c = 134.3$ (q, C₉), 133.5 (q, C₁₁), 129.5 (t, C₁₀), 123.6 (t, C₁₂), 108.8 (q, Acetonid), 79.6 (q, C₂), 78.7 (t, C₅), 78.7 (t, C₈), 77.3 (t, C₆), 74.8 (t, C₁), 71.4 (t, C₄), 39.3 (p, -Ms), 35.8 (t, C₇), 27.3 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 25.6 (p, Acetonid), 21.8 (s, C₃), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, C_{11-Me}), 16.3 (p, C_{9-Me}), 13.8 (p, C₁₃), 9.3 (p, C_{7-Me}), -3.8 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₆H₄₆O₆SiNa [M+Na]⁺: 537.2682, gef. 537.2684.

[{(2R,3S,4E,6E)-2-[(4S,5R)-5-[(E)-But-1-en-3-in-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-3-yl)-oxy]-(tert-butyl)-dimethylsilan (217)



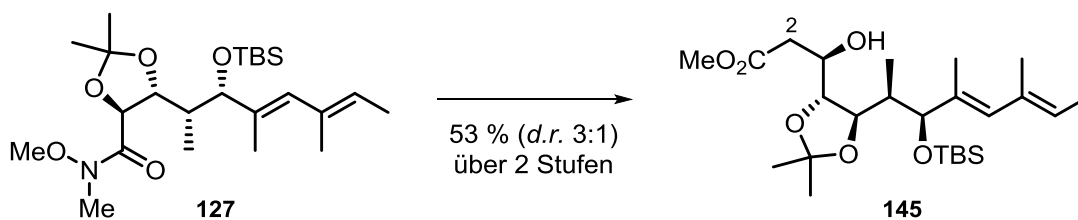
Mesylat **216** (24 mg, 0.046 mmol) wurde in DMF (1.5 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit NaN₃ (22 mg, 0.333 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 60 °C erhitzt und für 20 h gerührt. Die Lösung wurde mit Et₂O verdünnt und die organische Phase mit H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 30:1 → 10:1) wurde das Enin **217** (6 mg, 0.013 mmol, 27 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 6.23$ (1H, dd, $J = 15.8, 8.0$ Hz, H₄), 5.90 (1H, s, H₁₀), 5.69 (1H, dd, $J = 15.8, 2.3$ Hz, H₃), 5.34 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H₁₂), 4.43 (1H, dd, $J = 8.0, 5.7$ Hz, H₅), 4.31 (1H, s, H₈), 4.05 (1H, dd, $J = 10.4, 5.7$ Hz, H₆), 2.91 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H₁), 1.73 (3H, s, H_{11-Me}), 1.69 (3H, s, H_{9-Me}), 1.68 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H₁₃), 1.63 (1H, ddq, $J = 10.4, 6.8, 1.9$ Hz, H₇), 1.48 (3H, s, Acetonid), 1.35 (3H, s, Acetonid), 0.93 (9H, s, TBS), 0.69 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{7-Me}), 0.04 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_c = 141.5$ (t, C₄), 134.7 (q, C₉), 133.5 (q, C₁₁), 129.3 (t, C₁₀), 123.5 (t, C₁₂), 112.1 (t, C₃), 108.8 (q, Acetonid), 81.7 (t, C₈), 79.5 (q, C₂), 78.8 (t, C₆), 78.4 (t, C₁), 75.3 (t, C₅), 36.8 (t, C₇), 28.8 (p, Acetonid), 26.2 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, C_{11-Me}), 16.3 (p, C_{9-Me}), 13.8 (p, C₁₃), 8.3 (p, C_{7-Me}), -4.0 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₅H₄₂O₃SiNa [M+Na]⁺: 441.2801, gef. 441.2809.

Methyl-(*R*)-3-({4*R*,5*R*}-5-[[2*R*,3*S*,4*E*,6*E*]-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-hydroxypropanoat (145**)**



Weinrebamid **127** (50 mg, 0.110 mmol) wurde in THF (1.5 mL) gel\u00f6st und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgek\u00fchlt. DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 0.46 mL) wurde langsam zugetropft und die Reaktionsl\u00f6sung f\u00fcr 3 h ger\u00fchrt. Durch Zugabe von EtOAc (1 mL) und K,Na-Tartrat-L\u00f6sung/Et₂O (1:1, 2 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktion beendet. Das Gemisch wurde auf RT erw\u00e4rmt und f\u00fcr 30 min ger\u00fchrt. Die w\u00e4ssrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden \u00fcber Na₂SO₄ getrocknet. Das L\u00f6sungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rohaldehyd direkt in der n\u00e4chsten Reaktion eingesetzt.

Zu einer Suspension aus aktiviertem Zink-Pulver (15 mg, 0.220 mmol) in THF (1 mL) wurde etwas Iod zugegeben. Das Gemisch wurde solange bei RT ger\u00fchrt bis sich die L\u00f6sung komplett entf\u00e4rbt hatte. Bromessigs\u00e4uremethylester (0.016 mL, 0.165 mmol) wurde zugegeben und die L\u00f6sung f\u00fcr 10 min ger\u00fchrt. Die gr\u00fcne Zink-Enolat-L\u00f6sung wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgek\u00fchlt und langsam mit einer L\u00f6sung aus Aldehyd in THF (1 mL) versetzt. Die gelbe Reaktionsl\u00f6sung wurde auf $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ erw\u00e4rmt und f\u00fcr 24 h ger\u00fchrt. Durch Zugabe von Et₂O (1 mL) und NH₄Cl-L\u00f6sung (2 mL) wurde die Reaktion beendet. Die w\u00e4ssrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden \u00fcber Na₂SO₄ getrocknet. Das L\u00f6sungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch s\u00e4ulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 30:1 \rightarrow 20:1) wurde der Ester **145** (27.6 mg, 0.059 mmol, 53 %, *d.r. anti:syn* 3:1) als farbloses \u00d6l erhalten.

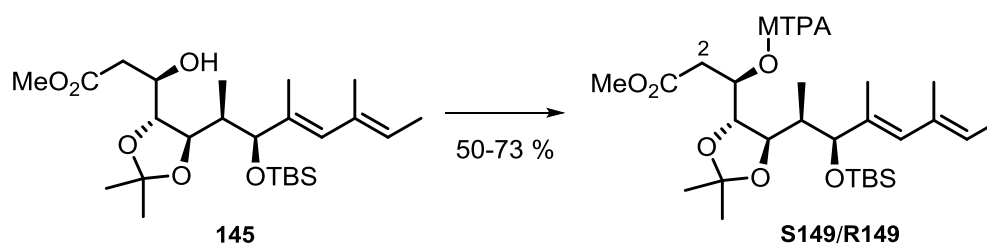
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.1^{\circ}$ ($c = 7.2$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_{H} = 5.81 (1H, s, H₉), 5.34 (1H, q, $J = J = J = 6.7$ Hz, H₁₁), 3.92 (1H, dddd, $J = 9.2, 7.4, 4.5, 2.8$ Hz, H₃), 3.87 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H₅), 3.85 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H₇), 3.72 (3H, s, -OMe), 3.62 (1H, dd, $J = 8.0, 7.4$ Hz, H₄), 3.02 (1H, d, $J = J = 4.4$ Hz, -OH), 2.73 (1H, dd, $J = 16.9, 2.8$ Hz, H_{2a}), 2.49 (1H, dd, $J = 16.9, 9.2$ Hz, H_{2b}), 1.95 (1H, ddq, $J = 9.5, 6.8, 1.5$ Hz, H₆), 1.71 (3H, s, H_{10-Me}), 1.68 (3H, s, H_{8-Me}), 1.68 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H₁₂), 1.37 (3H, s, Acetonid), 1.25 (3H, s, Acetonid), 1.00 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{6-Me}), 0.88 (9H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_{C} = 173.6 (q, C₁), 134.5 (q, C₈), 133.3 (q, C₁₀), 132.0 (t, C₉), 123.8 (t, C₁₁), 108.8 (q, Acetonid), 82.6 (t, C₇), 79.5 (t, C₅), 79.2 (t, C₄), 70.4 (t, C₃), 52.0 (p, -OMe), 38.3 (t, C₆), 38.2 (s, C₂), 27.2 (p, Acetonid), 26.9 (p, Acetonid), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.7 (p, C_{10-Me}), 13.8 (p, C₁₂), 12.7 (p, C_{8-Me}), 9.9 (p, C_{6-Me}), -4.2 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für. $C_{25}H_{46}O_6SiNa$ $[M+Na]^+$: 493.2961, gef. 493.2960.

MOSHER-Ester-Bildung von REFORMATZKY-Produkt 145 (S149/R149)



Alkohol **145** (5 mg, 0.01 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und nacheinander mit Et_3N (15 μL , 0.11 mmol), einer katalytischen Menge an DMAP und dem (*R*)- bzw. (*S*)-MOSHER-Chlorid (8 μL , 0.04 mmol) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 2 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde der (*S*)-MOSHER-Ester **S149** (7.3 mg, 0.01 mmol, quant.) bzw. (*R*)-MOSHER-Ester **R149** (5.3 mg, 0.008 mmol, 73 %) erhalten.

Ausgewählte 1H -NMR-Daten (400 MHz; $CDCl_3$; $CHCl_3 = 7.26$ ppm)

$CDCl_3$	<i>(R)</i> -MOSHER-Ester R149		<i>(S)</i> -MOSHER-Ester S149		$\Delta\delta^{SR} = \delta_S - \delta_R$
#	1H -Verschiebung (δ)	Multiplizität	1H -Verschiebung (δ)	Multiplizität	
H _{2a}	2.7961	dd	2.7992	dd	+ 0.0031
H _{2b}	2.5760	dd	2.6241	dd	+ 0.0481
H ₄	4.0059	dd	3.9019	dd	- 0.1040
H _{6-Me}	0.9874	d	0.9786	d	- 0.0088
H ₇	3.8326	d	3.8191	d	- 0.0135

(S)-MOSHER-Ester **S149**:

1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$; $CHCl_3 = 7.26$ ppm) $\delta_H = 7.50-7.53$ (2H, m, -Ph), 7.37-7.40 (3H, m, -Ph), 5.79 (1H, s, H₉), 5.45-5.53 (1H, m, H₃), 5.33 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H₁₁), 3.90 (1H, dd, $J = 8.9, 3.4$ Hz, H₄), 3.82 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H₇), 3.68 (1H, dd, $J = 8.9, 6.0$ Hz, H₅), 3.66 (3H, s, -OMe), 3.52 (3H, s, -OMe), 2.80 (1H, dd, $J = 16.5, 8.9$ Hz, H_{2a}), 2.62 (1H, dd, $J = 16.5, 3.9$ Hz, H_{2a}), 1.79 (3H, ddq, $J = 9.0, 7.0, 6.0$ Hz, H₆), 1.69 (3H, s, H_{10-Me}), 1.67 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H₁₂), 1.51 (3H, s, H_{8-Me}), 1.26 (3H, s, Acetonid), 1.15 (3H, s, Acetonid), 0.98 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H_{6-Me}), 0.89 (9H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

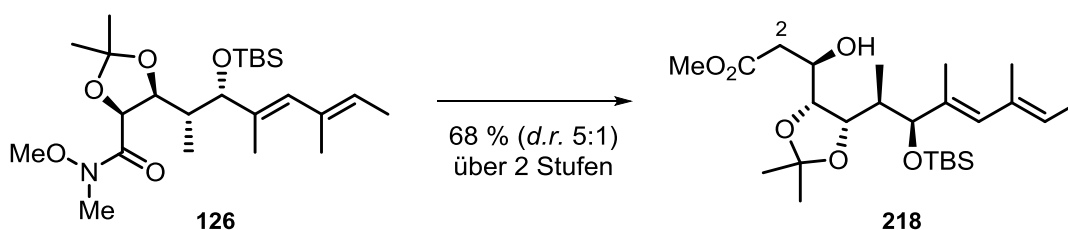
HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{35}H_{53}F_3O_8SiNa$ $[M+Na]^+$: 709.3359, gef. 709.3362.

(*R*)-MOSHER-Ester **R149**:

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 7.53-7.56 (2H, m, -Ph), 7.37-7.40 (3H, m, -Ph), 5.79 (1H, s, H₉), 5.45-5.53 (1H, m, H₃), 5.29-5.35 (1H, m, H₁₁), 4.01 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.1 Hz, H₄), 3.83 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H₇), 3.67 (1H, dd, *J* = 9.5, 8.7 Hz, H₅), 3.59 (3H, s, -OMe), 3.54 (3H, s, -OMe), 2.80 (1H, dd, *J* = 16.4, 9.2 Hz, H_{2a}), 2.58 (1H, dd, *J* = 16.4, 3.8 Hz, H_{2a}), 1.78 (3H, ddq, *J* = 8.7, 6.7, 1.8 Hz, H₆), 1.69 (3H, s, H_{10-Me}), 1.66 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H₁₂), 1.48 (3H, s, H_{8-Me}), 1.36 (3H, s, Acetonid), 1.27 (3H, s, Acetonid), 0.99 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H_{6-Me}), 0.88 (9H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₅H₅₃F₃O₈SiNa [M+Na]⁺: 709.3359, gef. 709.3360.

Methyl-(*R*)-3-({4*R*,5*S*}-5-{{2*R*,3*S*,4*E*,6*E*}-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-hydroxypropanoat (**218**)



Weinrebamid **126** (335 mg, 0.75 mmol) wurde in THF (2 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 1.57 mL, 1.88 mmol) wurde langsam zugetropft und die Reaktionslösung für 2 h gerührt. Durch Zugabe von EtOAc (1 mL) und K₂Na-Tartrat-Lösung/Et₂O (1:1, 2 mL) bei -78 °C wurde die Reaktion beendet. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und für 1 h gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rohaldehyd direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Zu einer Suspension aus aktiviertem Zink-Pulver (147 mg, 2.26 mmol) in THF (3 mL) wurde etwas Iod zugegeben. Das Gemisch wurde solange bei RT gerührt bis sich die Lösung komplett entfärbt hatte. Bromessigsäuremethylester (0.21 mL, 2.26 mmol) wurde zugegeben, woraufhin sich die Lösung gelbgrün färbte. Die Lösung wurde auf 65 °C erhitzt und für 10 min gerührt. Anschließend wurde die Zink-Enolat-Lösung wieder auf RT abgekühlt und langsam mit einer Lösung aus Aldehyd in THF (1.5 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei RT gerührt und mit Et₂O verdünnt. Durch Zugabe einer NH₄Cl-Lösung (2 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 30:1 → 20:1, Et₃N: 1 %) wurde der Ester **218** (200 mg, 0.43 mmol, 68 %, *d.r.* 5:1) als farbloses Öl erhalten.

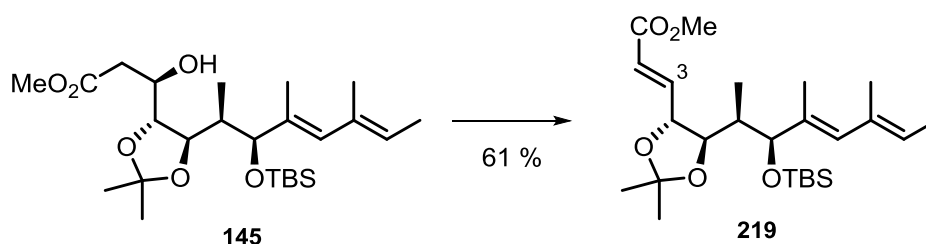
[α]_D²⁰ = -1° (c = 11.6, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_{H} = 5.90 (1H, s, H₉), 5.34 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H₁₁), 4.37 (1H, s, H₇), 4.07-4.12 (1H, m, H₃), 4.05 (1H, dd, $J = 10.7, 5.0$ Hz, H₅), 3.96 (1H, dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz, H₄), 3.72 (3H, s, -OMe), 3.02 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, -OH), 2.78 (1H, dd, $J = 17.0, 2.4$ Hz, H_{2a}), 2.54 (1H, dd, $J = 17.0, 9.0$ Hz, H_{2b}), 1.92 (1H, ddq, $J = 10.7, 6.5, 1.8$ Hz, H₆), 1.73 (3H, s, H_{10-Me}), 1.69 (3H, s, H_{8-Me}), 1.68 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₁₂), 1.39 (3H, s, Acetonid), 1.33 (3H, s, Acetonid), 0.92 (9H, s, TBS), 0.88 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_{6-Me}), 0.03 (3H, s, TBS), -0.03 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_{C} = 174.2 (q, C₁), 134.9 (q, C₈), 133.6 (q, C₁₀), 129.3 (t, C₉), 123.4 (t, C₁₁), 107.8 (q, Acetonid), 79.5 (t, C₃), 79.3 (t, C₄), 75.3 (t, C₇), 67.1 (t, C₅), 52.0 (p, -OMe), 38.2 (s, C₂), 35.9 (t, C₆), 28.2 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 26.1 (p, Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, C_{10-Me}), 16.4 (p, C_{8-Me}), 13.8 (p, C₁₂), 9.6 (p, C_{6-Me}), -3.8 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₅H₄₆O₆SiNa [M+Na]⁺: 493.2961, gef. 493.2965.

Methyl-(*E*)-3-({4*R*,5*R*}-5-{{2*R*,3*S*,4*E*,6*E*}-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acrylat (219**)**



Ester **145** (8.4 mg, 0.018 mmol) wurde in THF (1 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und mit PPh₃ (9.4 mg, 0.036 mmol) und DEAD (5 μ L, 0.036 mmol) versetzt. Es wurde langsam DPPA (8 μ L, 0.036 mmol) zugetropft und die Lösung für 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und für 24 h gerührt. Durch Zugabe von Et₂O/H₂O (1:1, 1 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde der α,β -ungesättigte Ester **219** (5.0 mg, 0.011 mmol, 61 %) als farbloses Öl erhalten.

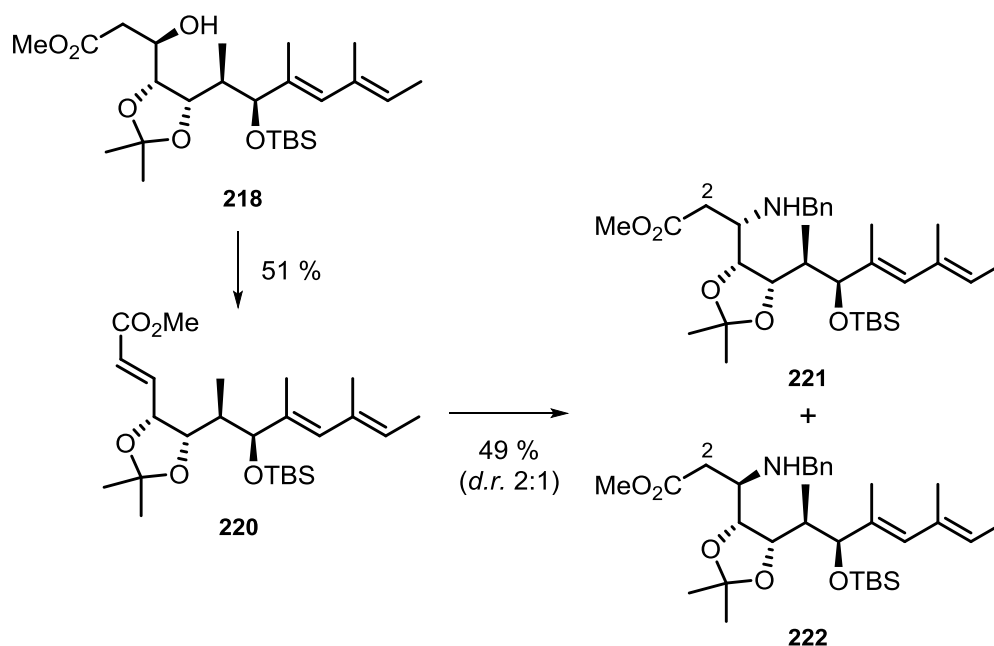
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12^\circ$ ($c = 5.0$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_{H} = 6.82 (1H, dd, $J = 15.7, 5.8$ Hz, H₃), 6.08 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H₂), 5.80 (1H, s, H₉), 5.32 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H₁₁), 4.29 (1H, ddd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, H₄), 3.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H₇), 3.75 (3H, s, -OMe), 3.63 (1H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, H₅), 1.75 (1H, ddq, $J = 8.6, 6.8, 1.6$ Hz, H₆), 1.70 (3H, s, H_{8-Me}), 1.67 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H₁₂), 1.61 (3H, s, H_{10-Me}), 1.42 (3H, s, Acetonid), 1.32 (3H, s, Acetonid), 1.03 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{6-Me}), 0.88 (9H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 166.5 (q, C₁), 145.0 (t, C₃), 134.7 (q, C₈), 133.0 (q, C₁₀), 132.3 (t, C₉), 124.1 (t, C₁₁), 122.4 (t, C₂), 109.5 (q, Acetonid), 82.2 (t, C₇), 80.2 (t, C₅), 65.7 (t, C₄), 51.9 (p, -OMe), 36.9 (t, C₆), 27.1 (p, Acetonid), 26.7 (p, Acetonid), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.7 (p, C_{8-Me}), 13.8 (p, C₁₂), 12.8 (p, C_{10-Me}), 10.0 (p, C_{6-Me}), -4.2 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₅H₄₄O₅SiNa [M+Na]⁺: 475.2856, gef. 475.2853.

Methyl-(R)-3-(benzylamino)-3-({4R,5S}-5-{{2R,3S,4E,6E}-3-[(tert-butyl dimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propanoat (221**)**



Ester **218** (81.6 mg, 0.17 mmol) wurde in THF (2 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit PPh₃ (136.5 mg, 0.52 mmol) und DEAD (81 μ L, 0.52 mmol) versetzt. Es wurde langsam DPPA (112 μ L, 0.52 mmol) zugegeben und die Lösung für 4 h gerührt. Durch Zugabe von Et₂O und H₂O wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wurde der α,β -ungesättigte Ester **220** (40.3 mg, 0.089 mmol, 51 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 6.90 (1H, dd, J = 15.5, 7.6 Hz, H₃), 6.04 (1H, d, J = 15.5 Hz, H₂), 5.89 (1H, s, H₉), 5.34 (1H, q, J = 6.8 Hz, H₁₁), 4.55 (1H, dd, J = 7.6, 5.8 Hz, H₄), 4.30 (1H, s, H₇), 4.11 (1H, dd, J = 10.4, 5.8 Hz, H₅), 1.73 (3H, s, H_{10-Me}), 1.67 (3H, d, J = 6.8 Hz, H₁₂), 1.67 (3H, s, H_{8-Me}), 1.59-1.64 (1H, m, H₆), 1.51 (3H, s, Acetonid), 1.37 (3H, s, Acetonid), 0.93 (9H, s, TBS), 0.70 (3H, d, J = 6.7 Hz, H_{6-Me}), 0.04 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm.

Ester **220** (20 mg, 0.044 mmol) wurde mit Benzylamin (1 mL) versetzt. Die Lösung wurde auf 30 °C erwärmt und für 48 h gerührt. H₂O wurde zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 30:1) wurde das Produkt **221** (8.1 mg, 0.014 mmol, 33 %) und das Diastereomer **222** (4 mg, 0.007 mmol, 16 %) erhalten.

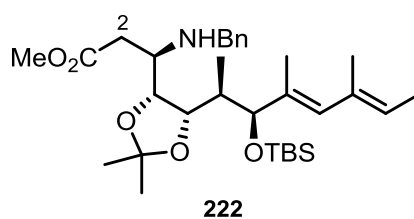
$[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ (c = 8.1, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.22$ -7.35 (5H, m, Bn), 5.90 (1H, s, H₉), 5.32 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H₁₁), 4.37 (1H, s, H₇), 4.07-4.14 (2H, m, H₄, H₅), 3.85 (1H, d, $J = 12.9$ Hz, Bn), 3.69 (1H, d, $J = 12.9$ Hz, Bn), 3.68 (3H, s, -OMe), 3.18 (1H, ddd, $J = 8.5, 4.5, 1.0$ Hz, H₃), 2.68 (1H, dd, $J = 15.9, 4.5$ Hz, H_{2a}), 2.62 (1H, dd, $J = 15.9, 8.5$ Hz, H_{2b}), 2.07 (1H, ddq, $J = 10.0, 6.7, 1.5$ Hz, H₆), 1.73 (3H, s, H_{10-Me}), 1.68 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H₁₂), 1.64 (3H, s, H_{8-Me}), 1.46 (3H, s, Acetonid), 1.35 (3H, s, Acetonid), 0.93 (9H, s, TBS), 0.81 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H_{6-Me}), 0.03 (3H, s, TBS), -0.03 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 173.2$ (q, C₁), 140.7 (q, Bn), 134.8 (q, C₈), 133.6 (q, C₁₀), 129.1 (t, C₉), 128.4 (t, Bn), 128.0 (t, Bn), 127.0 (t, Bn), 123.3 (t, C₁₁), 108.1 (q, Acetonid), 78.8 (t, C₅), 78.8 (t, C₄), 75.0 (t, C₇), 54.7 (t, C₃), 51.7 (p, -OMe), 51.7 (s, Bn), 36.7 (s, C₂), 36.0 (t, C₆), 26.8 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 25.5 (p, Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, C_{10-Me}), 16.5 (p, C_{8-Me}), 13.8 (p, C₁₂), 9.5 (p, C_{6-Me}), -3.9 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₂H₅₄NO₅Si [M+H]⁺: 560.3771, gef. 560.3772.

Methyl-(S)-3-(benzylamino)-3-({4R,5S}-5-{{[2R,3S,4E,6E]-3-[(tert-butylidimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propanoat (222)



$[\alpha]_D^{20} = -7.5^\circ$ (c = 4.0, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 7.20$ -7.29 (5H, m, Bn), 5.89 (1H, s, H₉), 5.33 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H₁₁), 4.33 (1H, s, H₇), 4.31 (1H, dd, $J = 6.4, 2.7$ Hz, H₄), 4.09 (1H, dd, $J = 10.7, 6.4$ Hz, H₅), 3.85 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, Bn), 3.75 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, Bn), 3.64 (3H, s, -OMe), 3.08 (1H, ddd, $J = 9.2, 2.7, 2.0$ Hz, H₃), 2.63 (1H, dd, $J = 15.8, 2.0$ Hz, H_{2a}), 2.42 (1H, dd, $J = 15.8, 9.2$ Hz, H_{2b}), 1.80 (1H, ddq, $J = 10.7, 6.6, 1.4$ Hz, H₆), 1.73 (3H, s, H_{10-Me}), 1.67 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₁₂), 1.63 (3H, s, H_{8-Me}), 1.45 (3H, s, Acetonid), 1.35 (3H, s, Acetonid), 0.92 (9H, s, TBS), 0.71 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H_{6-Me}), 0.02 (3H, s, TBS), -0.03 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 173.6$ (q, C₁), 140.3 (q, Bn), 134.5 (q, C₈), 133.6 (q, C₁₀), 129.1 (t, C₉), 128.4 (t, Bn), 127.1 (t, Bn), 123.4 (t, C₁₁), 107.9 (q, Acetonid), 78.6 (t, C₅), 76.9 (t, C₄),

74.9 (t, C₇), 54.1 (t, C₃), 51.7 (p, -OMe), 51.1 (s, Bn), 37.7 (s, C₂), 35.3 (t, C₆), 26.8 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 25.5 (p, Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, C_{10-Me}), 16.3 (p, C_{8-Me}), 13.8 (p, C₁₂), 9.4 (p, C_{6-Me}), -3.8 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₂H₅₄NO₅Si [M+H]⁺: 560.3771, gef. 560.3774.

Ethyl-(*E*)-3-({*4R,5R*}-5-{{*2R,3S,4E,6E*}-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acrylat (151**)**



Weinrebamid **127** (245 mg, 0.54 mmol) wurde in THF (2 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und mit DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 1.12 mL, 1.34 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3.5 h bei -78 °C gerührt. Durch Zugabe von EtOAc und einer Lösung aus K,Na-Tartrat-Lösung/Et₂O (1:1, 2 mL) wurde die Reaktion beendet und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rohaldehyd erhalten.

Der Rohaldehyd wurde in CHCl₃ (5 mL) gelöst und das Ylen **26** (562 mg, 1.61 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 40 °C erwärmt und für 22 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wurde der Ester **151** (228 mg, 0.49 mmol, 91 %, *E/Z*-Verhältnis 3:1) als farbloses Öl erhalten.

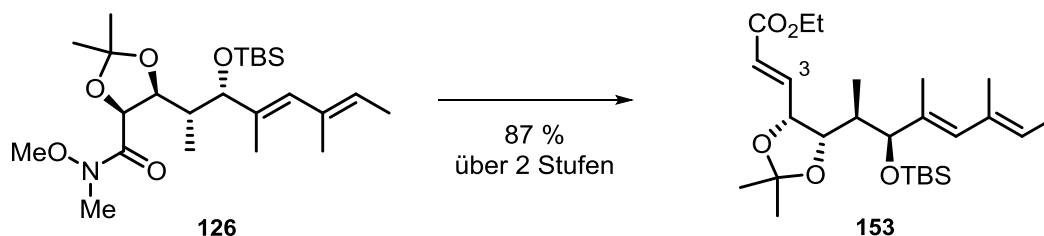
$[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ (*c* = 3.5, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_H = 6.80 (1H, dd, *J* = 15.6, 6.0 Hz, H₃), 6.07 (1H, dd, *J* = 15.6, 1.3 Hz, H₂), 5.80 (1H, s, H₉), 5.33 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H₁₁), 4.28 (1H, ddd, *J* = 8.9, 6.0, 1.3 Hz, H₄), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, H_{Et}), 3.86 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H₇), 3.63 (1H, dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, H₅), 1.75 (1H, ddq, *J* = 8.8, 6.8, 1.8 Hz, H₆), 1.70 (3H, s, H_{10-Me}), 1.67 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H₁₂), 1.61 (3H, s, H_{8-Me}), 1.42 (3H, s, Acetonid), 1.33 (3H, s, Acetonid), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, H_{Et}), 1.03 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H_{6-Me}), 0.88 (9H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), -0.01 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_C = 166.1 (q, C₁), 144.6 (t, C₃), 134.7 (q, C₈), 133.1 (q, C₁₀), 132.3 (t, C₉), 124.1 (t, C₁₁), 123.0 (t, C₂), 109.4 (q, Acetonid), 82.2 (t, C₇), 80.1 (t, C₅), 77.5 (t, C₄), 60.7 (s, C_{Et}), 36.9 (t, C₆), 27.2 (p, Acetonid), 26.7 (p, Acetonid), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.7 (p, C_{10-Me}), 14.4 (p, C₁₂), 13.8 (p, C_{Et}), 12.8 (p, C_{8-Me}), 10.0 (p, C_{6-Me}), -4.1 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{26}H_{46}O_5SiNa$ $[M+Na]^+$: 489.3012, gef. 489.3010.

Ethyl-(*E*)-3-({4*R*,5*S*}-5-[[2*R*,3*S*,4*E*,6*E*]-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-acrylat (153**)**



Weinrebamid **126** (391 mg, 0.86 mmol) wurde in THF (2 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und mit DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 1.79 mL, 2.14 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Durch Zugabe von EtOAc und einer Lösung aus K,Na-Tartrat-Lösung/Et₂O (1:1, 2 mL) wurde die Reaktion beendet und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rohaldehyd erhalten.

Der Rohaldehyd wurde in CHCl₃ (5 mL) gelöst und das Ylen **26** (897 mg, 2.57 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 2 d gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wurde der Ester **153** (349 mg, 0.75 mmol, 87 %) als farbloses Öl erhalten.

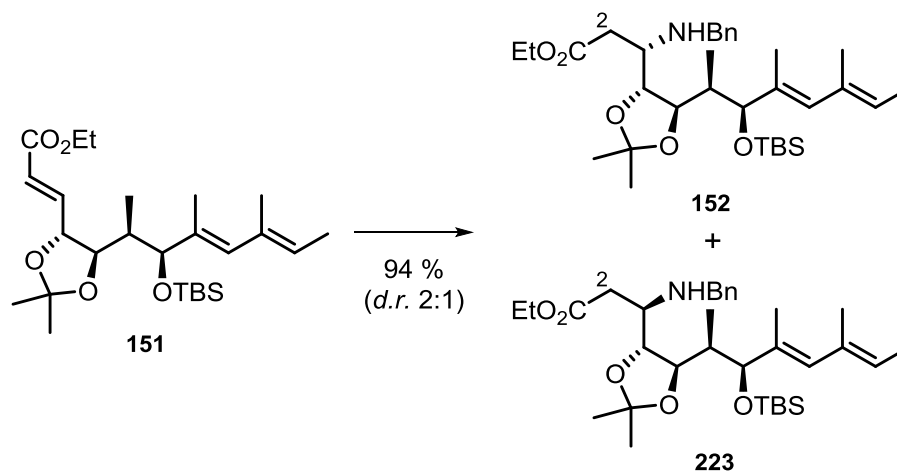
$[\alpha]_D^{20} = +6^{\circ}$ ($c = 16$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 6.89$ (1H, dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz, H₃), 6.03 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, H₂), 5.89 (1H, s, H₉), 5.34 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H₁₁), 4.55 (1H, dd, $J = 7.5, 5.7$ Hz, H₄), 4.30 (1H, s, H₇), 4.20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 4.11 (1H, dd, $J = 10.4, 5.7$ Hz, H₅), 1.73 (3H, s, H_{8-Me}), 1.67 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₁₂), 1.67 (3H, s, H_{10-Me}), 1.60-1.65 (1H, m, H₆), 1.51 (3H, s, Acetonid), 1.37 (3H, s, Acetonid), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 0.93 (9H, s, TBS), 0.70 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{6-Me}), 0.04 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 166.3$ (q, C₁), 143.9 (t, C₃), 134.6 (q, C₈), 133.5 (q, C₁₀), 129.3 (t, C₉), 124.1 (t, C₂), 123.5 (t, C₁₁), 109.2 (q, Acetonid), 79.7 (t, C₅), 77.7 (t, C₄), 75.3 (t, C₇), 60.7 (s, C_{Et}), 36.8 (t, C₆), 28.7 (p, Acetonid), 26.2 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, C_{10-Me}), 16.3 (p, C_{8-Me}), 14.4 (p, C_{Et}), 13.8 (p, C₁₂), 8.5 (p, C_{6-Me}), -4.0 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{26}H_{46}O_5SiNa$ $[M+Na]^+$: 489.3012, gef. 489.3010.

Ethyl-(S)-3-(benzylamino)-3-({4*R*,5*R*}-5-[[2*R*,3*S*,4*E*,6*E*]-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propanoat (152**)**



Ester **151** (225 mg, 0.482 mmol) wurde mit Benzylamin (1 mL) versetzt. Die Lösung wurde auf 30 °C erwärmt und für 48 h gerührt. H₂O wurde zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 40:1) wurden das Amin **152** (176.4 mg, 0.307 mmol, 64 %) und das Diastereomer **223** (84.3 mg, 0.147 mmol, 30 %) erhalten.

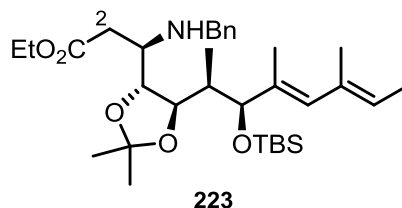
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.4^\circ$ ($c = 7.0$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.22\text{--}7.31$ (5H, m, Bn), 5.84 (1H, s, H₉), 5.35 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H₁₁), 4.14 (1H, q, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 4.08 (1H, dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz, H₅), 3.89 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, Bn), 3.87 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H₇), 3.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, H₄), 3.71 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, Bn), 3.05 (1H, dt, $J = 6.2, 2.0$ Hz, H₃), 2.61 (1H, dd, $J = 15.2, 6.2$ Hz, H_{2a}), 2.53 (1H, dd, $J = 15.2, 6.6$ Hz, H_{2b}), 1.79 (1H, ddq, $J = 9.2, 6.6, 1.4$ Hz, H₆), 1.70 (3H, s, H_{10-Me}), 1.67 (3H, s, H_{8-Me}), 1.66 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₁₂), 1.36 (3H, s, Acetonid), 1.27 (3H, s, Acetonid), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 1.01 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H_{6-Me}), 0.89 (9H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), -0.01 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_{\text{C}} = 172.4$ (q, C₁), 140.7 (q, Bn), 135.1 (q, C₈), 133.2 (q, C₁₀), 132.2 (t, C₉), 128.4 (t, Bn), 128.1 (t, Bn), 127.0 (t, Bn), 123.9 (t, C₁₁), 108.2 (q, Acetonid), 82.8 (t, C₇), 79.8 (t, C₄), 76.4 (t, C₅), 60.7 (s, C_{Et}), 54.2 (t, C₃), 52.0 (s, Bn), 37.4 (t, C₆), 37.4 (s, C₂), 27.4 (p, Acetonid), 27.1 (p, Acetonid), 26.1 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.7 (p, C_{10-Me}), 14.4 (p, C_{Et}), 13.9 (p, C_{8-Me}), 12.8 (p, C₁₂), 9.9 (p, C_{6-Me}), -4.2 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₃H₅₆NO₅Si [M+H]⁺: 574.3928, gef. 574.3927.

Ethyl-(*R*)-3-(benzylamino)-3-({4*R*,5*R*}-5-{{2*R*,3*S*,4*E*,6*E*}-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propanoat (223**)**



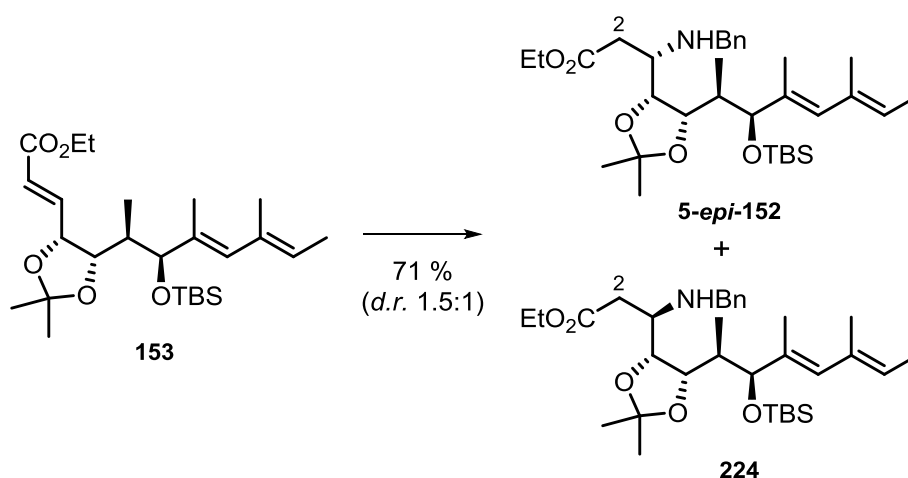
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.5^\circ$ ($c = 21.7$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.24\text{--}7.30$ (5H, m, Bn), 5.81 (1H, s, H_9), 5.32 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H_{11}), 4.12 (1H, q, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 3.79–3.84 (4H, m, Bn, H_4 , H_7), 3.74 (1H, dd, $J = 8.5$, 1.4 Hz, H_5), 3.06 (1H, dt, $J = 5.8$, 5.7 Hz, H_3), 5.52–5.56 (2H, m, H_2), 1.87 (1H, ddq, $J = 9.2$, 6.8, 1.4 Hz, H_6), 1.69 (3H, s, $\text{H}_{10\text{-Me}}$), 1.67 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H_{12}), 1.64 (3H, s, $\text{H}_{8\text{-Me}}$), 1.35 (3H, s, Acetonid), 1.25 (3H, s, Acetonid), 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{6\text{-Me}}$), 0.89 (9H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 172.6$ (q, C_1), 138.2 (q, Bn), 135.4 (q, C_8), 133.3 (q, C_{10}), 132.0 (t, C_9), 128.5 (t, Bn), 128.3 (t, Bn), 127.1 (t, Bn), 123.8 (t, C_{11}), 108.3 (q, Acetonid), 82.6 (t, C_7), 78.9 (t, C_4), 78.7 (t, C_5), 60.6 (s, C_{Et}), 56.5 (t, C_3), 51.3 (s, Bn), 38.3 (t, C_6), 35.6 (s, C_2), 27.3 (p, Acetonid), 27.0 (p, Acetonid), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.7 (p, $\text{C}_{10\text{-Me}}$), 14.4 (p, C_{Et}), 13.8 (p, $\text{C}_{8\text{-Me}}$), 12.8 (p, C_{12}), 10.0 (p, $\text{C}_{6\text{-Me}}$), -4.2 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 574.3928, gef. 574.3922.

Ethyl-(*S*)-3-(benzylamino)-3-({4*R*,5*S*}-5-{{2*R*,3*S*,4*E*,6*E*}-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propanoat (5-*epi*-152**)**



Ester **153** (16 mg, 0.034 mmol) wurde mit Benzylamin (1 mL) versetzt. Die Lösung wurde auf 30 °C erwärmt und für 72 h gerührt. H_2O wurde zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde

unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 30:1) wurden das Amin **5-*epi*-152** (8.2 mg, 0.014 mmol, 42 %) und das Diastereomer **224** (5.7 mg, 0.010 mmol, 29 %) erhalten.

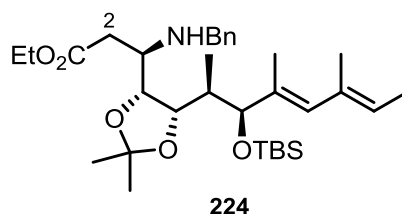
$[\alpha]_D^{20} = +13.5^\circ$ ($c = 8.2$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.20\text{-}7.35$ (5H, m, Bn), 5.90 (1H, s, H_9), 5.32 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H_{11}), 4.38 (1H, s, H_7), 4.06-4.18 (4H, m, H_4 , H_5 , H_{Et}), 3.86 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, Bn), 3.69 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, Bn), 3.17 (1H, ddd, $J = 8.8$, 4.3, 0.8 Hz, H_3), 2.67 (1H, dd, $J = 15.8$, 4.3 Hz, H_{2a}), 2.60 (1H, dd, $J = 15.8$, 8.8 Hz, H_{2b}), 2.07 (1H, ddq, $J = 10.3$, 6.7, 1.6 Hz, H_6), 1.73 (3H, s, $\text{H}_{10\text{-Me}}$), 1.67 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{12}), 1.63 (3H, s, $\text{H}_{8\text{-Me}}$), 1.46 (3H, s, Acetonid), 1.34 (3H, s, Acetonid), 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H_{Et}), 0.92 (9H, s, TBS), 0.81 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $\text{H}_{6\text{-Me}}$), 0.03 (3H, s, TBS), -0.03 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 172.8$ (q, C_1), 140.7 (q, Bn), 134.8 (q, C_8), 133.6 (q, C_{10}), 129.1 (t, C_9), 128.4 (t, Bn), 128.0 (t, Bn), 127.0 (t, Bn), 123.3 (t, C_{11}), 108.1 (q, Acetonid), 78.8 (t, C_5), 78.8 (t, C_4), 75.0 (t, C_7), 60.5 (s, C_{Et}), 54.6 (t, C_3), 51.6 (s, Bn), 36.9 (s, C_2), 36.0 (t, C_6), 26.8 (p, Acetonid), 26.1 (p, TBS), 25.5 (p, Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, $\text{C}_{10\text{-Me}}$), 16.5 (p, $\text{C}_{8\text{-Me}}$), 14.4 (p, C_{Et}), 13.8 (p, C_{12}), 9.5 (p, $\text{C}_{6\text{-Me}}$), -3.8 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 574.3928, gef. 574.3928.

Ethyl-(*R*)-3-(benzylamino)-3-({4*R*,5*S*}-5-{{2*R*,3*S*,4*E*,6*E*}-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propanoat (224**)**



$[\alpha]_D^{20} = -3.3^\circ$ ($c = 5.7$, CH_2Cl_2);

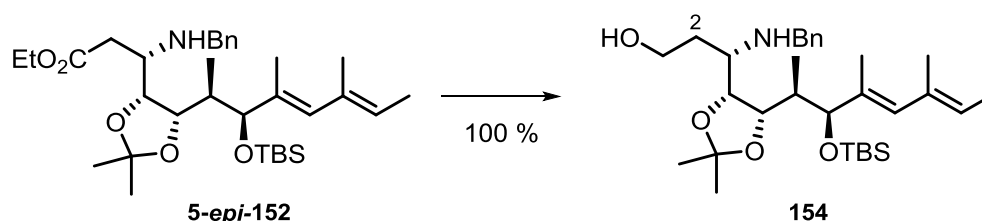
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.21\text{-}7.33$ (5H, m, Bn), 5.88 (1H, s, H_9), 5.32 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H_{11}), 4.33 (1H, s, H_7), 4.32 (1H, dd, $J = 6.7$, 2.0 Hz, H_4), 4.04-4.16 (3H, m, H_5 , H_{Et}), 3.86 (1H, d, $J = J = 13.3$ Hz, Bn), 3.76 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, Bn), 3.09 (1H, dt, $J = J = 9.2$, 2.0 Hz, H_3), 2.63 (1H, dd, $J = 15.6$, 2.0 Hz, H_{2a}), 2.38 (1H, dd, $J = 15.6$, 9.2 Hz, H_{2b}), 1.81 (1H, ddq, $J = 11.1$, 6.5, 0.5 Hz, H_6), 1.72 (3H, s, $\text{H}_{10\text{-Me}}$), 1.67 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H_{12}), 1.63 (3H, s, $\text{H}_{8\text{-Me}}$), 1.45 (3H, s, Acetonid), 1.35 (3H, s, Acetonid), 1.19 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H_{Et}), 0.93 (9H, s, TBS), 0.70 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{6\text{-Me}}$), 0.03 (3H, s, TBS), -0.03 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 173.1$ (q, C_1), 134.5 (q, C_8), 133.6 (q, C_{10}), 129.1 (t, C_9), 128.4 (t, Bn), 127.1 (t, Bn), 123.4 (t, C_{11}), 107.9 (q, Acetonid), 78.5 (t, C_5), 76.9 (t, C_4), 74.8 (t, C_7), 60.5 (s, C_{Et}), 54.1 (t, C_3), 51.1 (s, Bn), 38.1 (s, C_2), 35.2 (t, C_6), 26.8 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 25.5 (p,

Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, C_{10-Me}), 16.4 (p, C_{8-Me}), 14.3 (p, C_{Et}), 13.8 (p, C₁₂), 9.3 (p, C_{6-Me}), -3.8 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₃H₅₆NO₅Si [M+H]⁺: 574.3928, gef. 574.3926.

(S)-3-(Benzylamino)-3-({4R,5S}-5-{{2R,3S,4E,6E}-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propan-1-ol (154**)**



LiAlH₄ (2.0 mg, 0.05 mmol) wurde in THF (1 mL) suspendiert und auf -78 °C abgekühlt. Eine Lösung aus Ethylester **5-epi-152** (11.5 mg, 0.02 mmol) in THF (1 mL) wurde langsam zugetropft und die Reaktionslösung für 2.5 h bei -78 °C gerührt. Die Suspension wurde auf RT erwärmt und für weitere 4 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (0.01 mL), wässriger NaOH-Lösung (2 N, 0.02 mL) und nochmals H₂O (0.02 mL) beendet. Die Suspension wurde über Kieselgur filtriert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und es wurde der Alkohol **154** (10.6 mg, 0.02 mmol, quant.) erhalten.

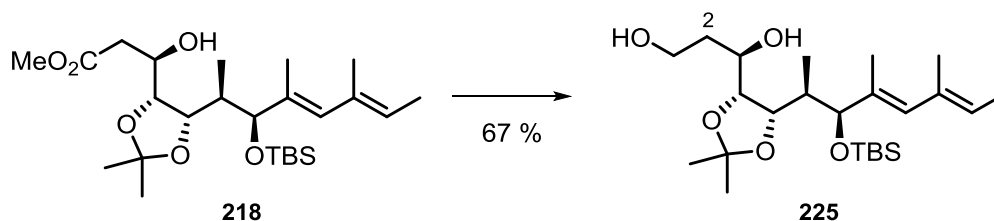
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.7^\circ$ (c = 10.6, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) δ_{H} = 7.22-7.33 (5H, m, Bn), 5.91 (1H, s, H₉), 5.35 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H₁₁), 4.38 (1H, s, H₇), 4.16 (1H, dd, $J = 5.8, 2.5$ Hz, H₄), 4.08 (1H, dd, $J = 10.6, 5.8$ Hz, H₅), 3.99 (1H, ddd, $J = 10.8, 7.8, 3.1$ Hz, H_{1a}), 3.91 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, Bn), 3.83 (1H, ddd, $J = 10.8, 7.3, 3.5$ Hz, H_{1b}), 3.69 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, Bn), 2.97 (1H, dt, $J = 4.7, 2.5$ Hz, H₃), 1.99-2.06 (1H, m, H_{2a}), 1.82 (1H, ddq, $J = 10.6, 6.7, 1.5$ Hz, H₆), 1.74 (3H, s, H_{10-Me}), 1.69 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H₁₂), 1.66 (3H, s, H_{8-Me}), 1.60-1.66 (1H, m, H_{2b}), 1.47 (3H, s, Acetonid), 1.36 (3H, s, Acetonid), 0.93 (9H, s, TBS), 0.78 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H_{6-Me}), 0.03 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) δ_{C} = 140.0 (q, Bn), 134.5 (q, C₈), 133.5 (q, C₁₀), 129.4 (t, C₉), 128.6 (t, Bn), 128.2 (t, Bn), 127.2 (t, Bn), 123.6 (t, C₁₁), 108.2 (q, Acetonid), 79.8 (t, C₅), 79.2 (t, C₄), 75.0 (t, C₇), 61.0 (s, C₁), 56.4 (t, C₃), 51.9 (s, Bn), 36.5 (t, C₆), 33.5 (s, C₂), 27.0 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 25.7 (p, Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, C_{10-Me}), 16.5 (p, C_{8-Me}), 13.8 (p, C₁₂), 9.8 (p, C_{6-Me}), -3.8 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₁H₅₄NO₄Si [M+H]⁺: 532.3822, gef. 532.3818.

(R)-1-({4R,5S}-5-{{2R,3S,4E,6E}-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propan-1,3-diol (225)



LiAlH₄ (18 mg, 0.481 mmol) wurde in THF (3 mL) suspendiert und auf -78 °C abgekühlt. Eine Lösung aus Methyl ester **145** (90.5 mg, 0.192 mmol) in THF (1 mL) wurde langsam zugetropft und die Reaktionslösung für 1 h bei -78 °C gerührt. Die Suspension wurde auf RT erwärmt und für weitere 5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (0.02 mL), wässriger NaOH-Lösung (2 N, 0.04 mL) und nochmals H₂O (0.04 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 4:1) wurde das Diol **225** (56.7 mg, 0.128 mmol, 67 %) als farbloses Öl erhalten.

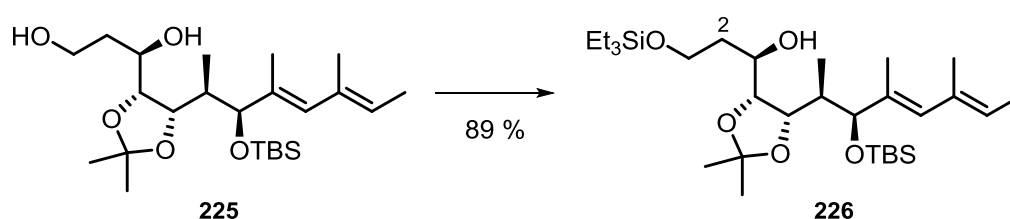
$[\alpha]_D^{20} = -11.3^\circ$ ($c = 13.8$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 7.26 ppm) $\delta_H = 5.90$ (1H, s, H₉), 5.33 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H₁₁), 4.37 (1H, s, H₇), 4.05 (1H, dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, H₅), 4.00 (1H, dd, $J = 6.4, 5.3$ Hz, H₄), 3.84-4.01 (3H, m, H₁, H₃), 2.78 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, -OH), 2.14 (1H, br s, -OH), 1.96 (1H, dddd, $J = 15.1, 6.4, 3.9, 2.5$ Hz, H_{2a}), 1.91 (1H, ddq, $J = 10.6, 6.5, 2.0$ Hz, H₆), 1.79 (1H, dddd, $J = 15.1, 8.4, 4.2, 4.2$ Hz, H_{2b}), 1.73 (3H, s, H_{10-Me}), 1.69 (3H, s, H_{8-Me}), 1.67 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H₁₂), 1.41 (3H, s, Acetonid), 1.34 (3H, s, Acetonid), 0.92 (9H, s, TBS), 0.87 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H_{6-Me}), 0.04 (3H, s, TBS), -0.03 (3H, s, TBS) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz; CDCl₃; CHCl₃ = 77.16 ppm) $\delta_C = 134.9$ (q, C₈), 133.6 (q, C₁₀), 129.2 (t, C₉), 123.3 (t, C₁₁), 107.7 (q, Acetonid), 80.2 (t, C₃), 79.3 (t, C₄), 75.2 (t, C₇), 71.0 (t, C₅), 61.9 (s, C₁), 35.9 (t, C₆), 35.4 (s, C₂), 27.9 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 26.1 (p, Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, C_{10-Me}), 16.4 (p, C_{8-Me}), 13.8 (p, C₁₂), 9.6 (p, C_{6-Me}), -3.8 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₄H₄₆O₅SiNa [M+Na]⁺: 465.3012, gef. 465.3013.

(R)-1-({4R,5S}-5-{{2R,3S,4E,6E}-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-[(triethylsilyl)-oxy]-propan-1-ol (226)



Diol **225** (56.7 mg, 0.128 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Imidazol (13 mg, 0.191 mmol) und TESCO (25 μL , 0.153 mmol) wurden langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf RT erwärmt und für 2.5 h gerührt. Durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (1 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 30:1) wurde der Silylether **226** (63.1 mg, 0.113 mmol, 89 %) als farbloses Öl erhalten.

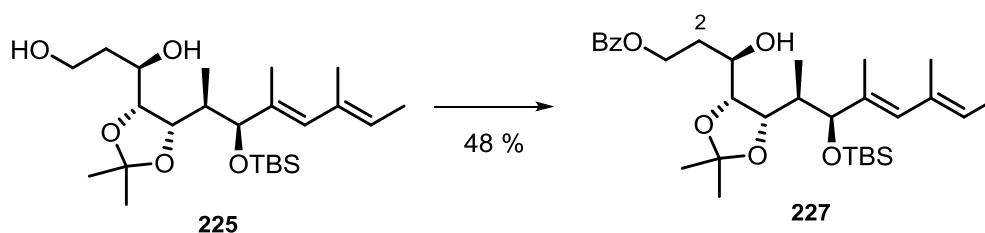
$[\alpha]_D^{20} = -11.1^\circ$ ($c = 10.0$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 5.90$ (1H, s, H_9), 5.33 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H_{11}), 4.38 (1H, s, H_7), 4.04 (1H, dd, $J = 10.2, 5.1$ Hz, H_5), 3.99 (1H, ddd, $J = 10.3, 6.2, 3.5$ Hz, H_{1a}), 3.98 (1H, dd, $J = 6.6, 5.1$ Hz, H_4), 3.92 (1H, dddd, $J = 8.5, 6.6, 4.4, 2.0$ Hz, H_3), 3.83 (1H, ddd, $J = 10.3, 7.7, 3.5$ Hz, H_{1b}), 3.51 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, -OH), 1.96 (1H, ddq, $J = 10.2, 6.5, 1.8$ Hz, H_6), 1.91-2.00 (1H, m, H_{2a}), 1.71-1.78 (1H, m, H_{2b}), 1.73 (3H, s, $\text{H}_{10-\text{Me}}$), 1.69 (3H, s, $\text{H}_{8-\text{Me}}$), 1.67 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{12}), 1.39 (3H, s, Acetonid), 1.33 (3H, s, Acetonid), 0.95 (3H, t, $J = 7.9$ Hz, TES), 0.93 (9H, s, TBS), 0.87 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{6-\text{Me}}$), 0.61 (3H, q, $J = 7.9$ Hz, TES), 0.04 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 135.1$ (q, C_8), 133.7 (q, C_{10}), 129.1 (t, C_9), 123.2 (t, C_{11}), 107.4 (q, Acetonid), 80.0 (t, C_4), 79.5 (t, C_5), 75.3 (t, C_7), 70.8 (t, C_3), 62.4 (s, C_1), 35.8 (t, C_6), 34.9 (s, C_2), 28.1 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 26.2 (p, Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, $\text{C}_{10-\text{Me}}$), 16.4 (p, $\text{C}_{8-\text{Me}}$), 13.8 (p, C_{12}), 9.6 (p, $\text{C}_{6-\text{Me}}$), 6.9 (p, TES), 4.4 (p, TES), -3.8 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm;

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 579.3877, gef. 579.3878.

(R)-3-({4R,5S}-5-{{2R,3S,4E,6E}-3-[(tert-Butyldimethylsilyl)-oxy]-4,6-dimethylocta-4,6-dien-2-yl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-hydroxypropylbenzoat (227)



Diol **225** (20 mg, 0.045 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (0.5 mL) gelöst und mit Et_3N (6 μL , 0.045 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und Benzoylchlorid (6 μL , 0.048 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C für 12 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung beendet und die Lösung auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch säulenchromatographische

Reinigung (PE/EtOAc 20:1 → 10:1 → 2:1) wurde das Benzoat **227** (11.7 mg, 0.021 mmol, 48 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +5.2^\circ$ ($c = 11.7$, CH_2Cl_2);

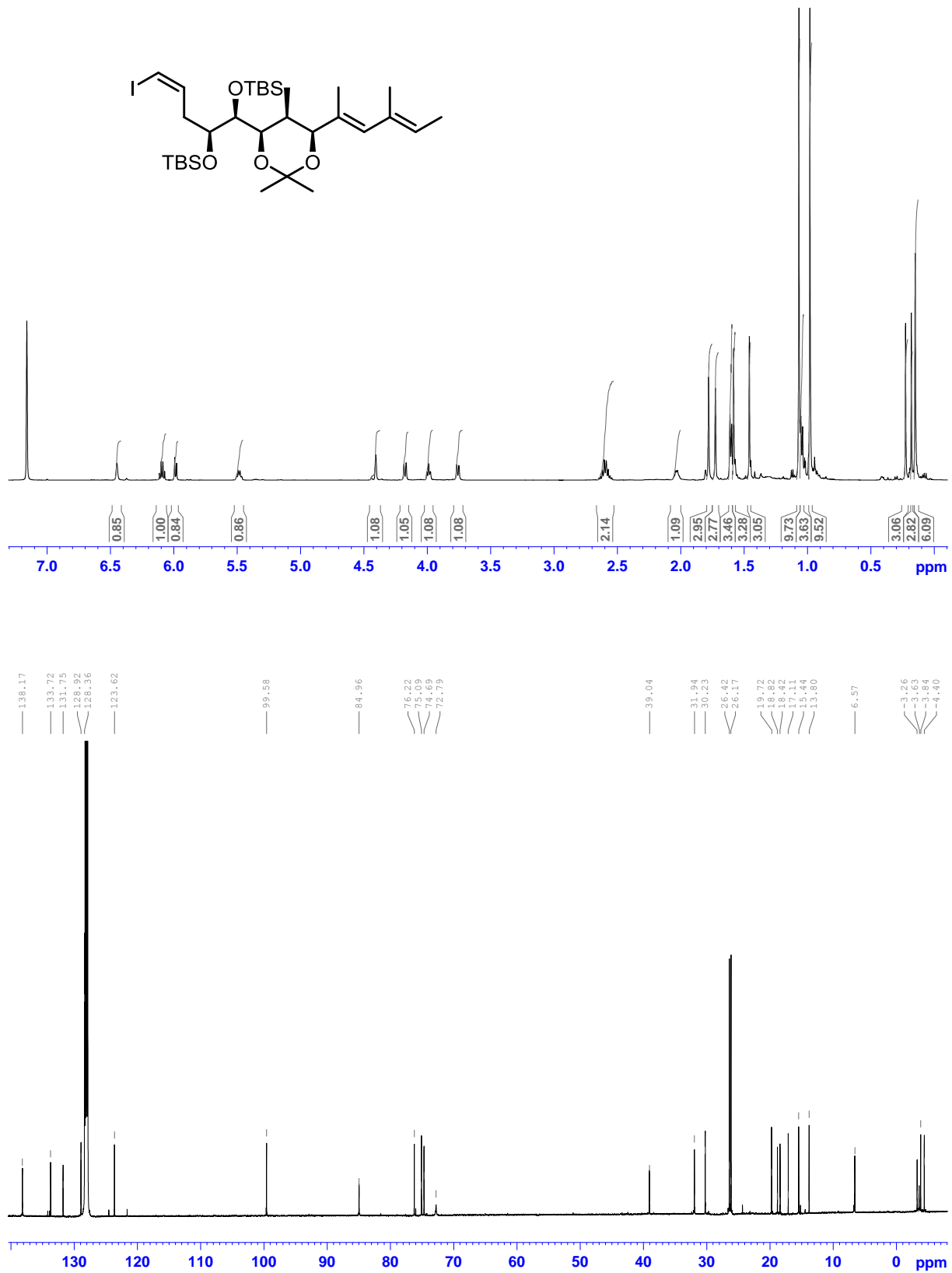
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) $\delta_{\text{H}} = 7.97\text{-}8.00$ (2H, m, Bz), 7.53-7.57 (1H, m, Bz), 7.40-7.43 (2H, m, Bz), 5.88 (1H, s, H_9), 5.24 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H_{11}), 4.61 (1H, ddd, $J = 10.8, 10.5, 4.1$ Hz, H_{1a}), 4.49 (1H, ddd, $J = 10.8, 5.0, 4.5$ Hz, H_{1b}), 4.34 (1H, s, H_7), 4.11 (1H, dd, $J = 5.5, 3.9$ Hz, H_4), 4.09 (1H, dd, $J = 13.0, 5.5$ Hz, H_5), 3.84-3.90 (1H, m, H_3), 2.08 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, -OH), 1.84-1.91 (1H, m, H_6), 2.22 (1H, dddd, $J = 15.0, 10.5, 5.0, 1.4$ Hz Hz Hz, H_{2a}), 1.82 (1H, dddd, $J = 15.0, 10.3, 4.5, 4.1$ Hz, H_{2b}), 1.68 (3H, s, $\text{H}_{10\text{-Me}}$), 1.65 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H_{12}), 1.60 (3H, s, $\text{H}_{8\text{-Me}}$), 1.43 (3H, s, Acetonid), 1.35 (3H, s, Acetonid), 0.92 (9H, s, TBS), 0.85 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{6\text{-Me}}$), 0.03 (3H, s, TBS), -0.04 (3H, s, TBS) ppm ppm;

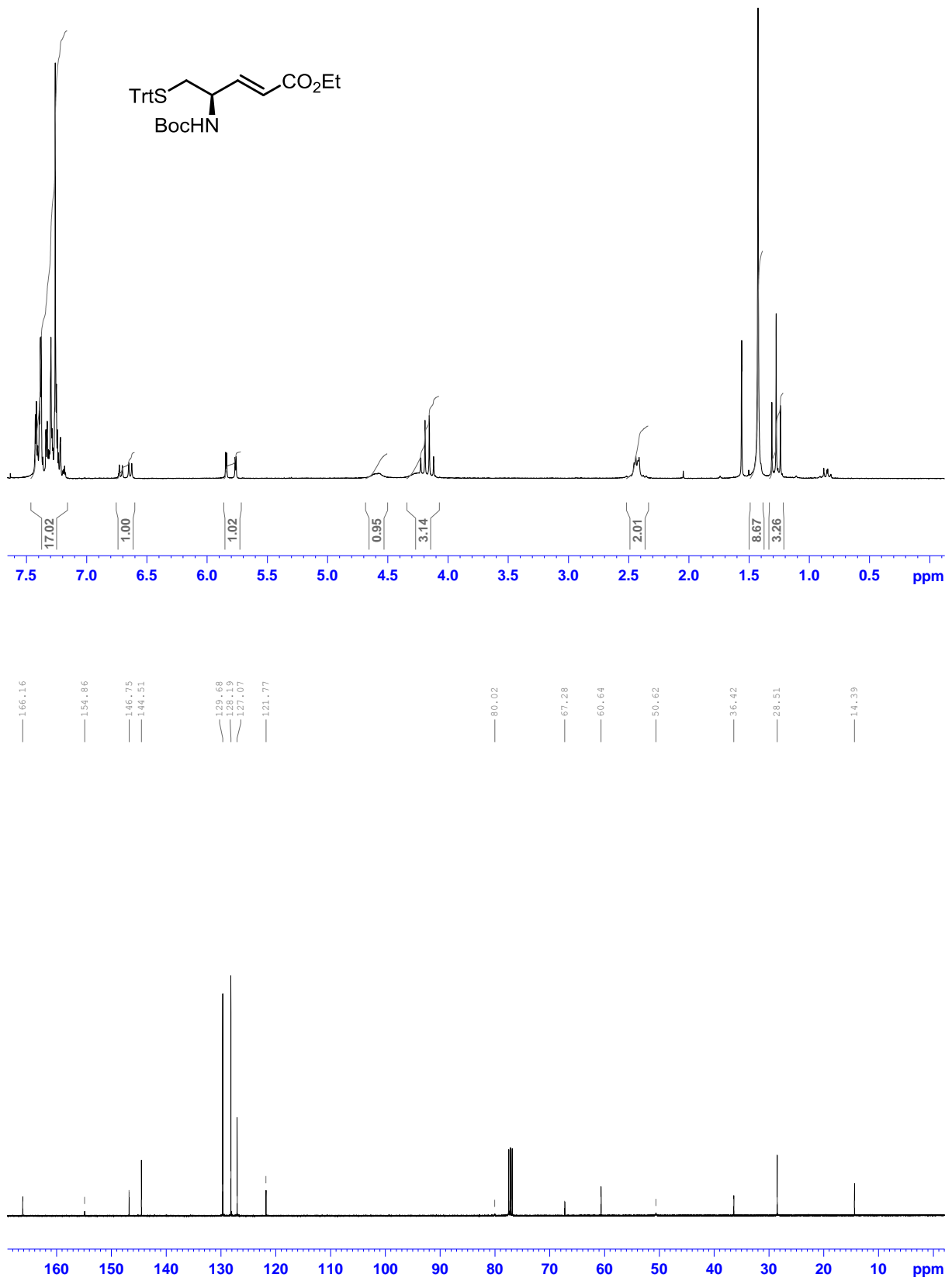
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) $\delta_{\text{C}} = 167.0$ (q, Bz), 134.6 (q, C_8), 133.5 (q, C_{10}), 133.1 (q, Bz), 129.7 (t, Bz), 129.2 (t, C_9), 128.5 (t, Bz), 123.4 (t, C_{11}), 107.9 (q, Acetonid), 80.4 (t, C_4), 79.9 (t, C_5), 75.0 (t, C_7), 67.8 (t, C_3), 62.2 (s, C_1), 35.7 (t, C_6), 33.7 (s, C_2), 27.5 (p, Acetonid), 26.2 (p, TBS), 25.9 (p, Acetonid), 18.4 (q, TBS), 16.9 (p, $\text{C}_{10\text{-Me}}$), 16.4 (p, $\text{C}_{8\text{-Me}}$), 13.7 (p, C_{12}), 9.4 (p, $\text{C}_{6\text{-Me}}$), -3.8 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm;

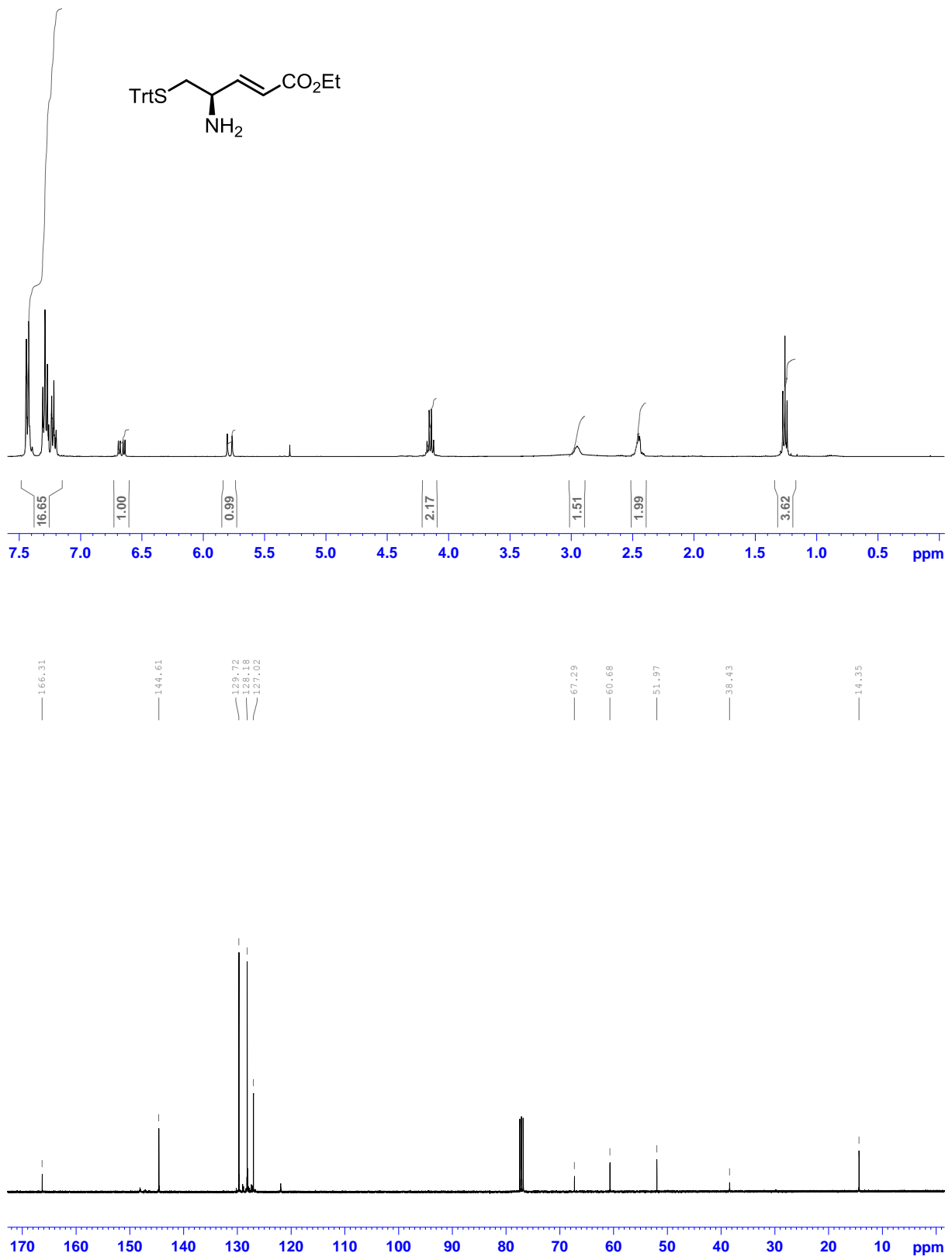
HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 568.3196, gef. 568.3190.

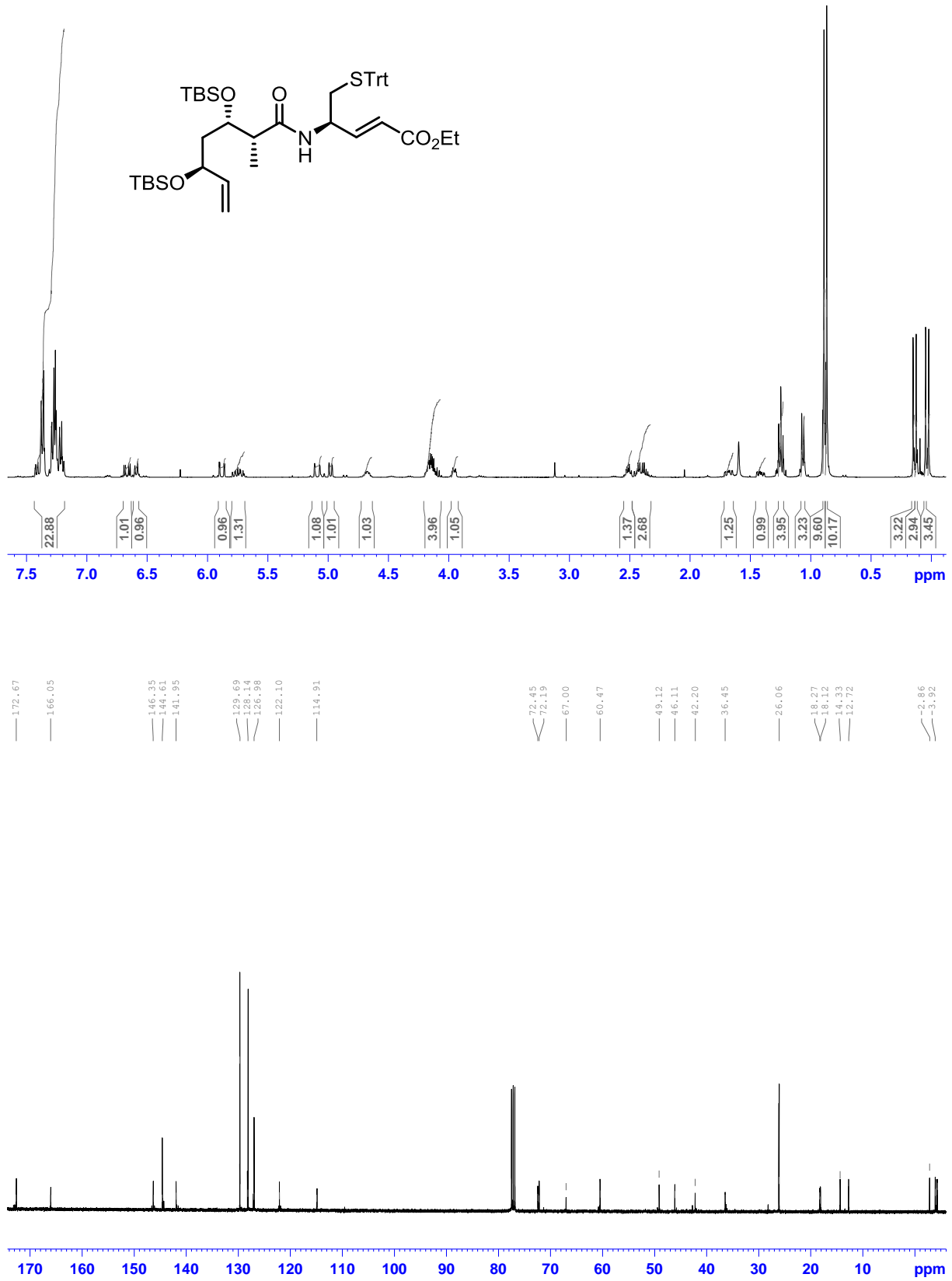
6 Anhang

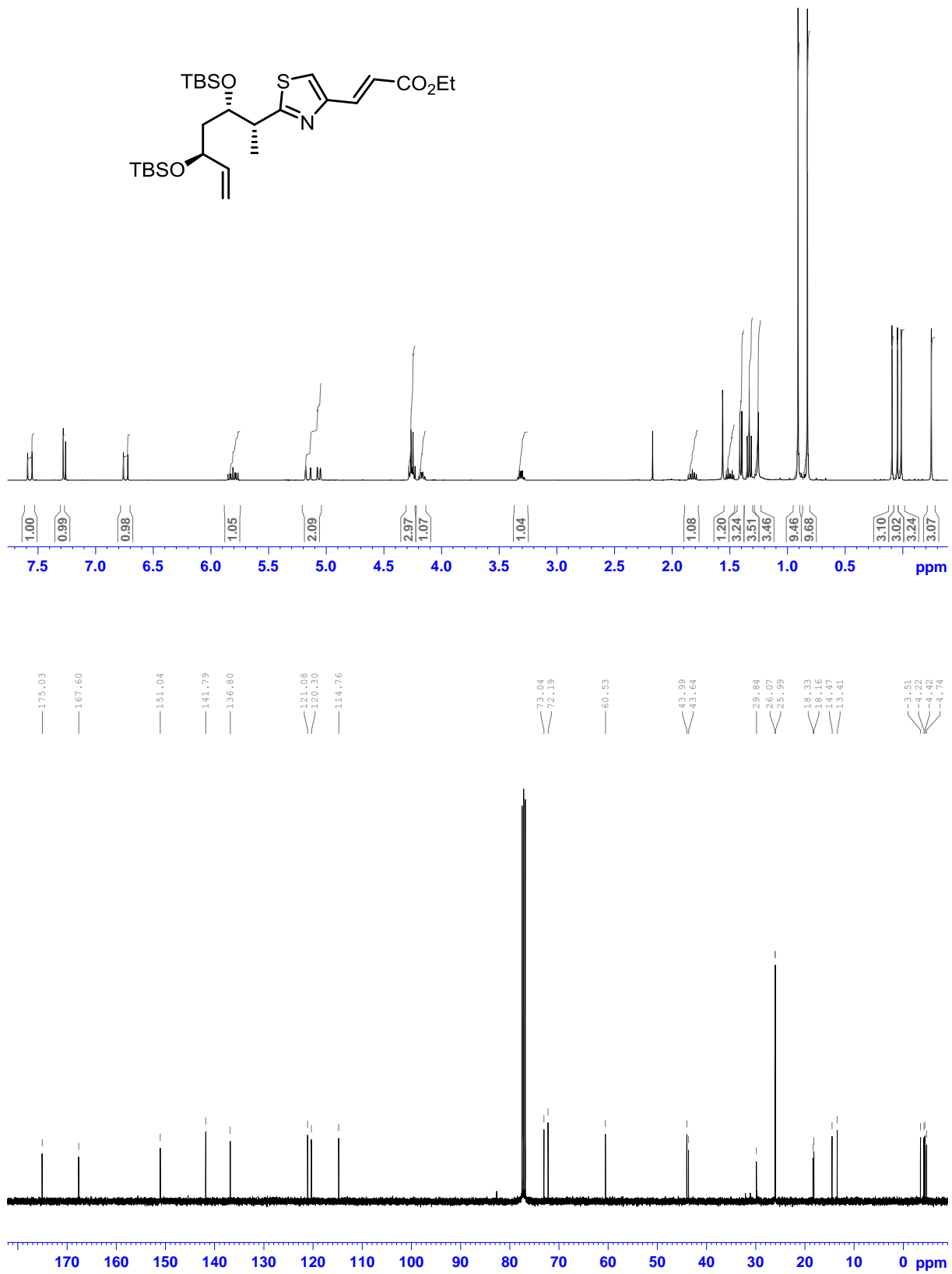
6.1 NMR-Spektren

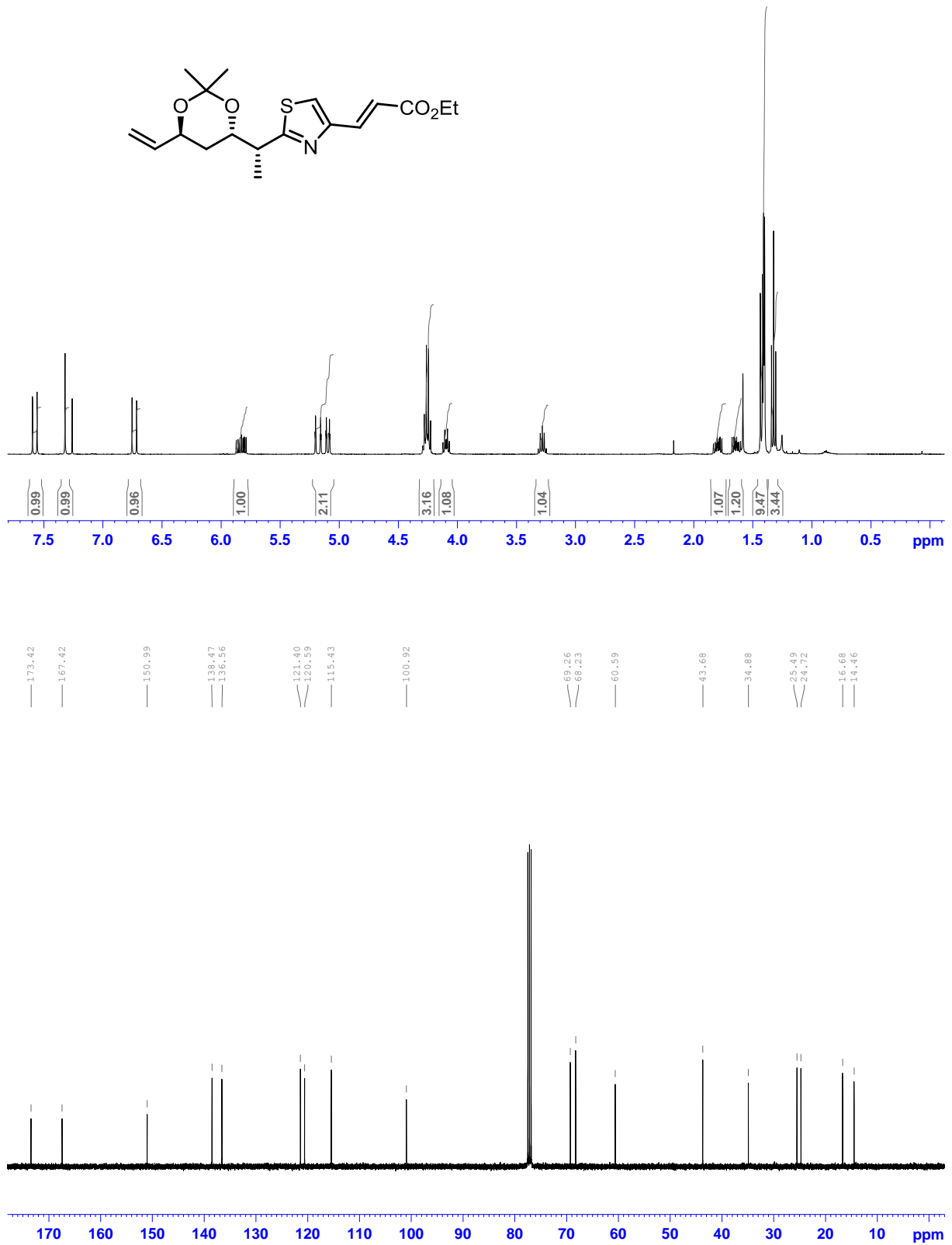


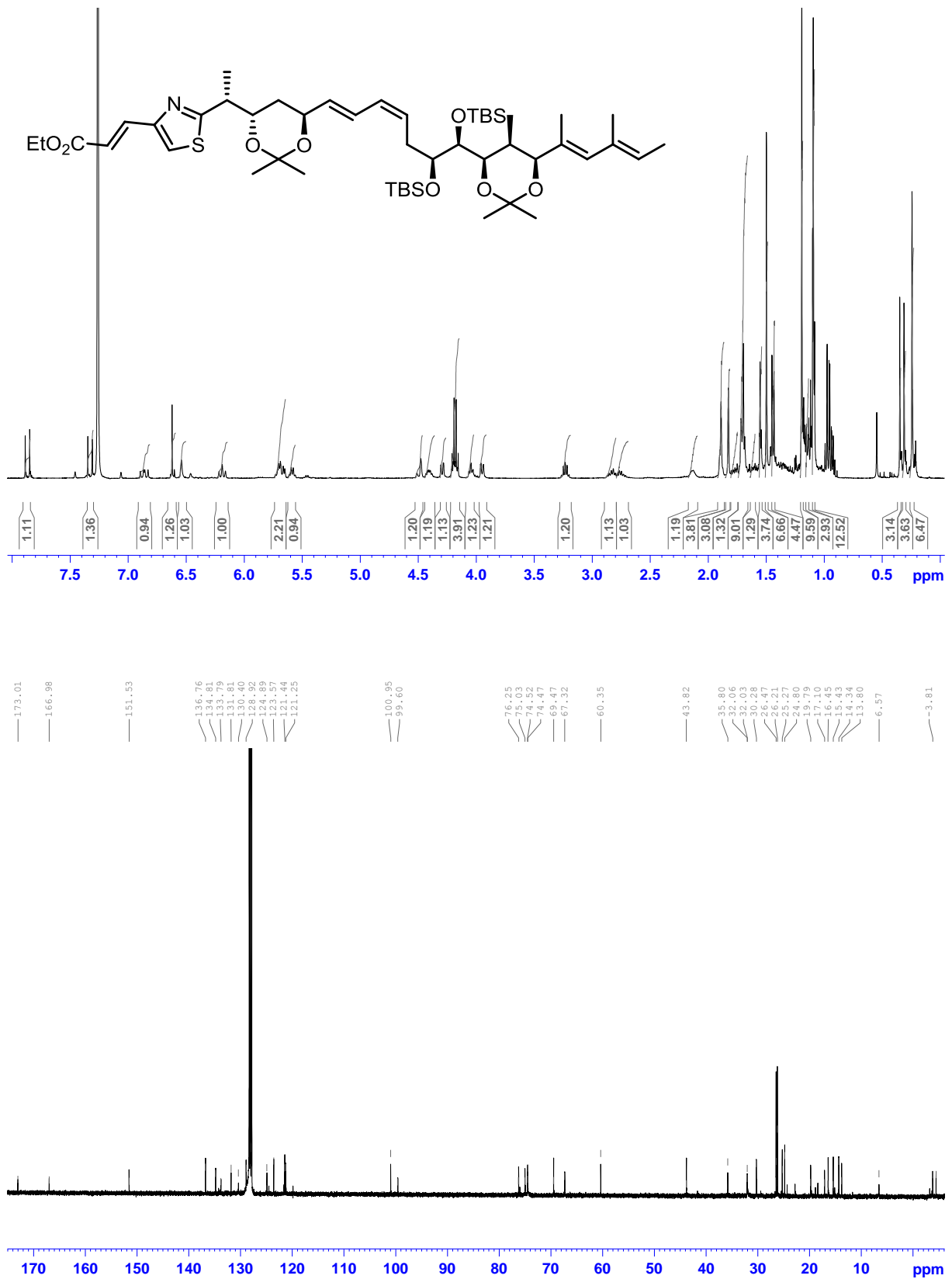


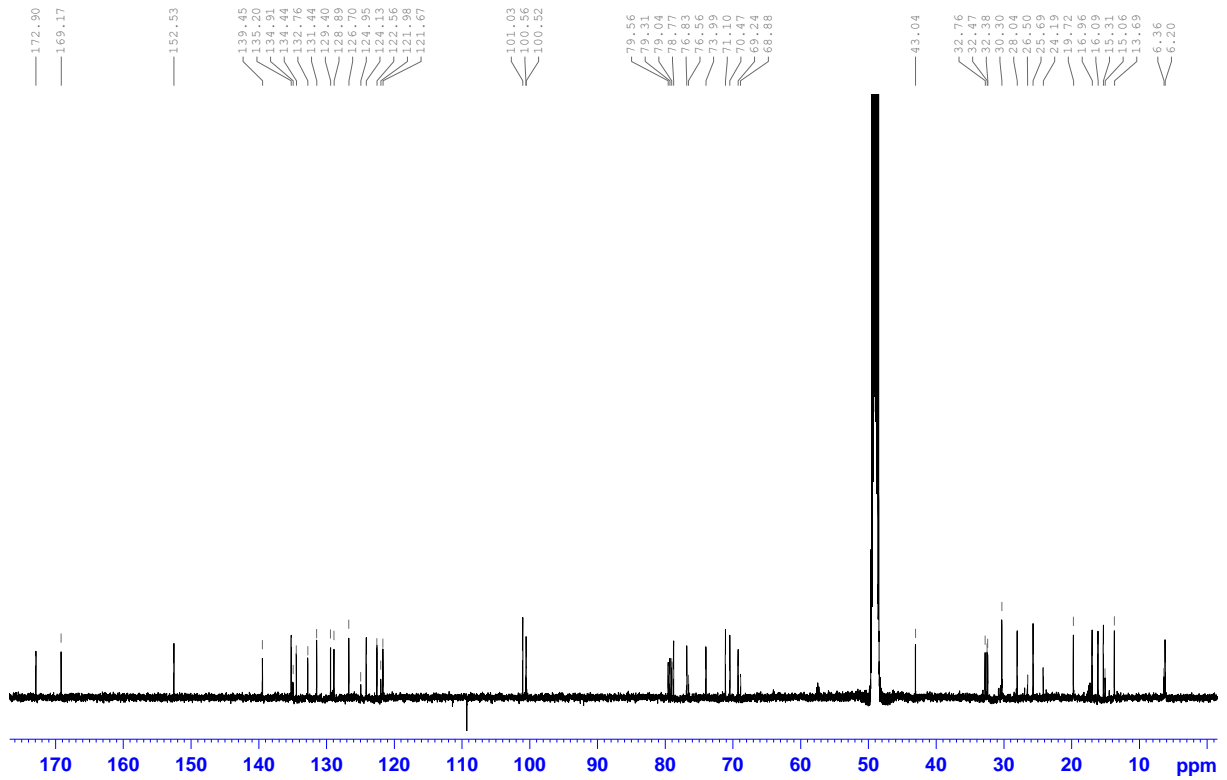
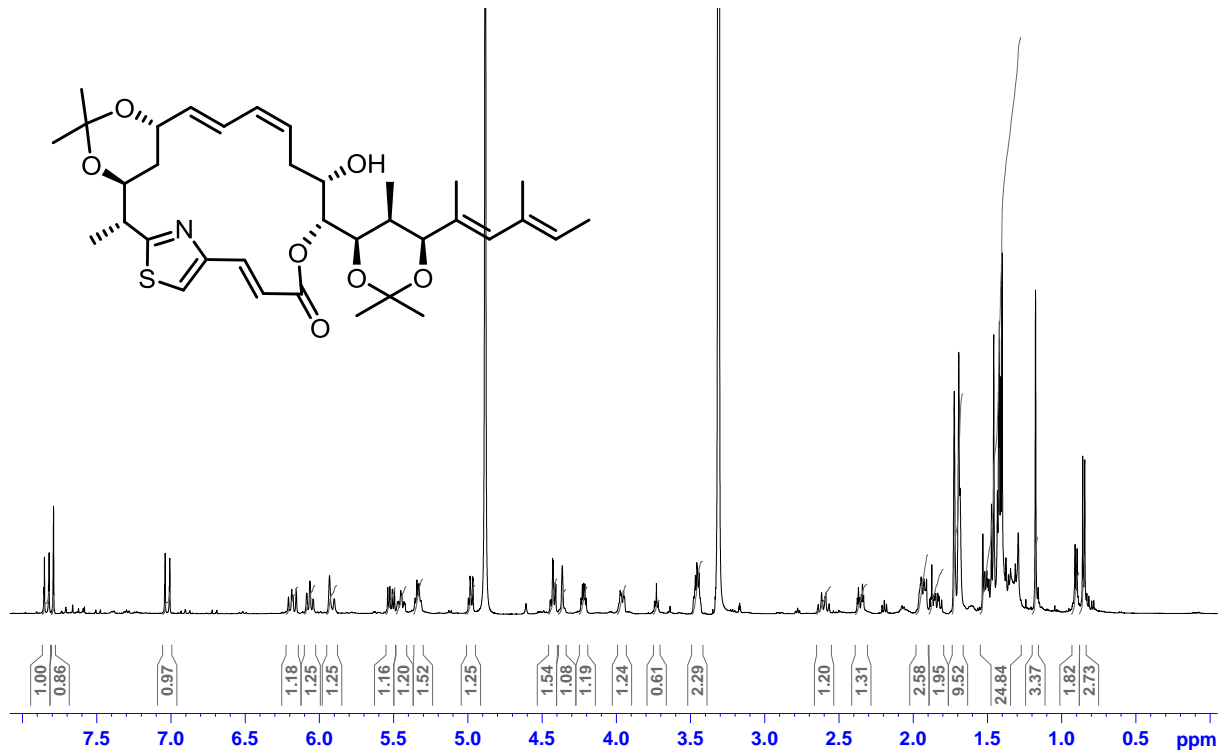


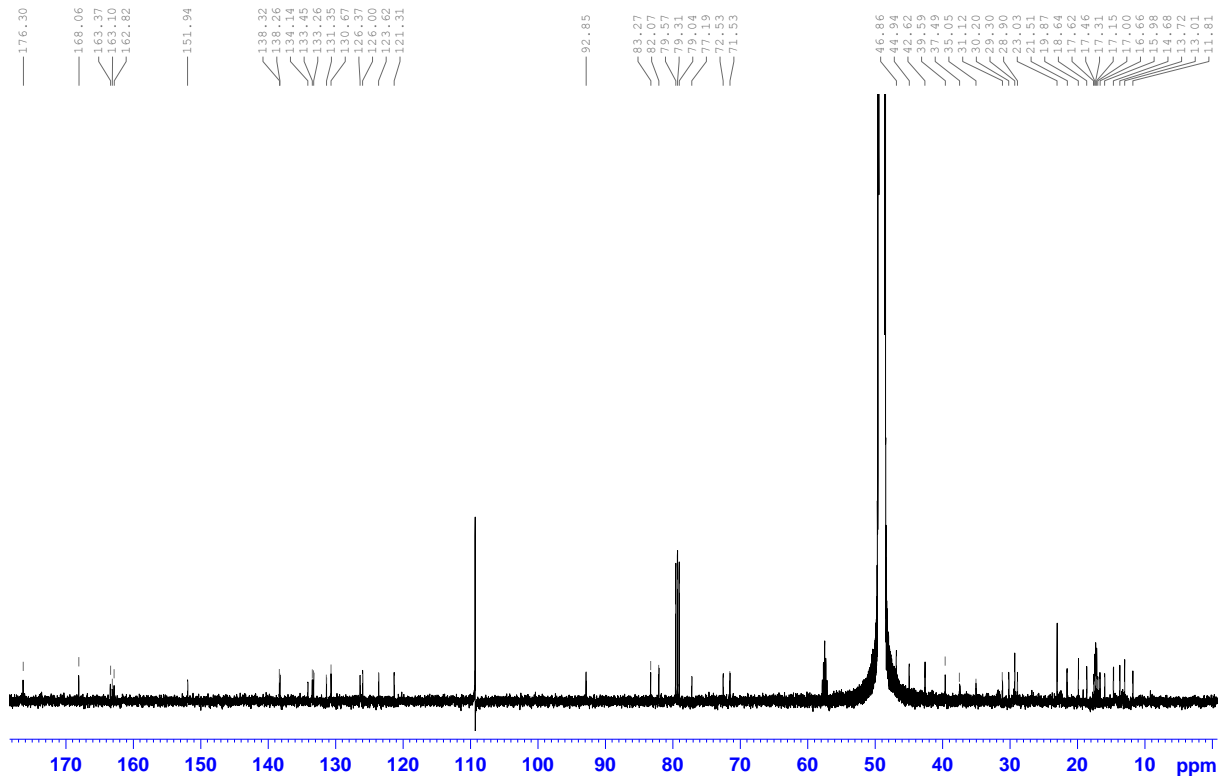
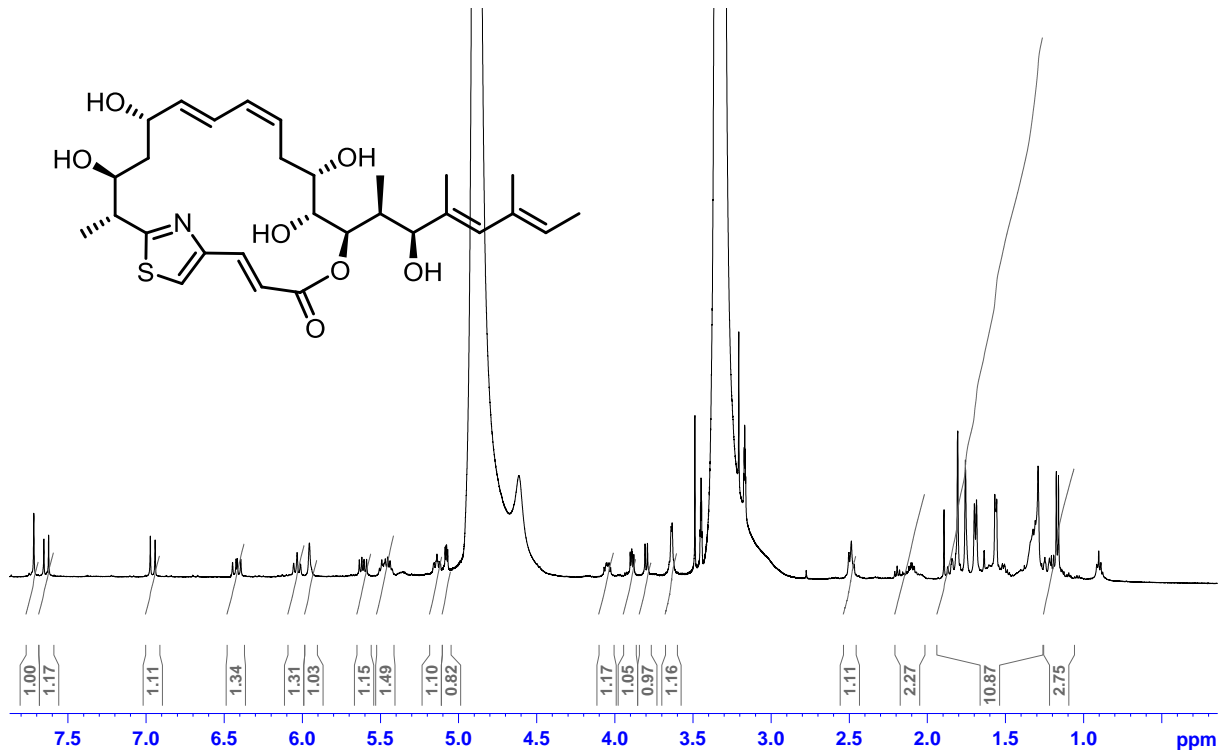


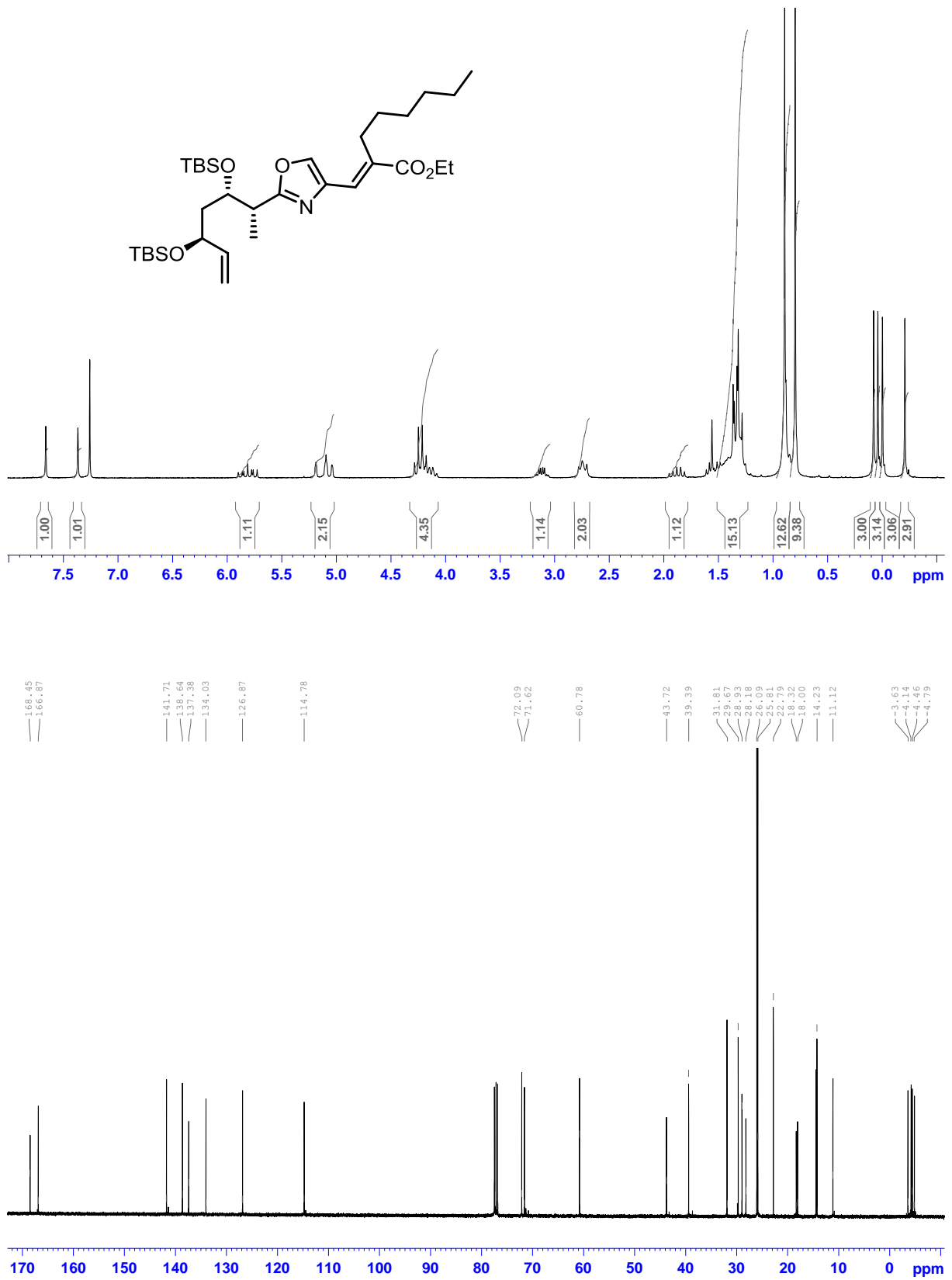


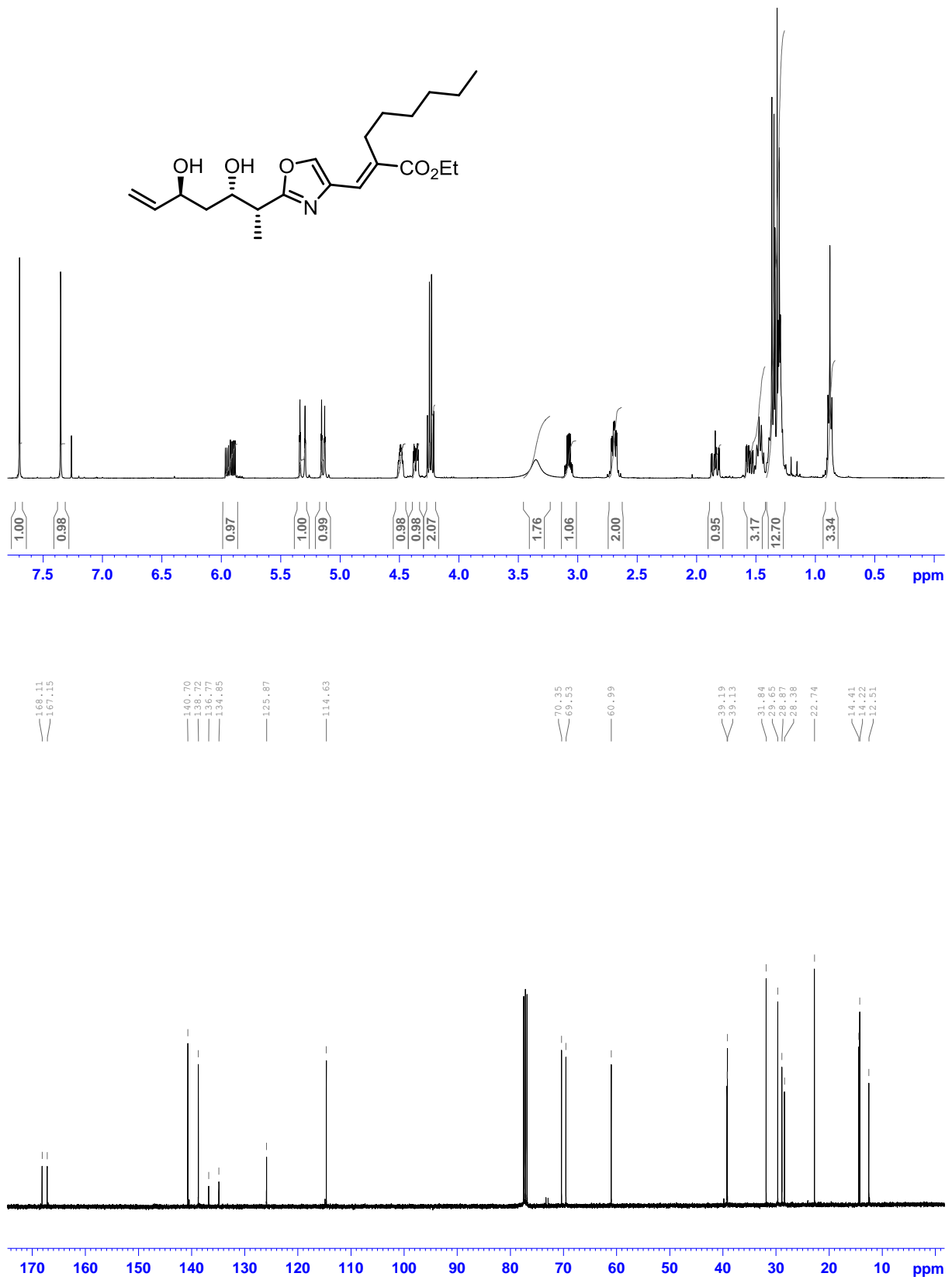


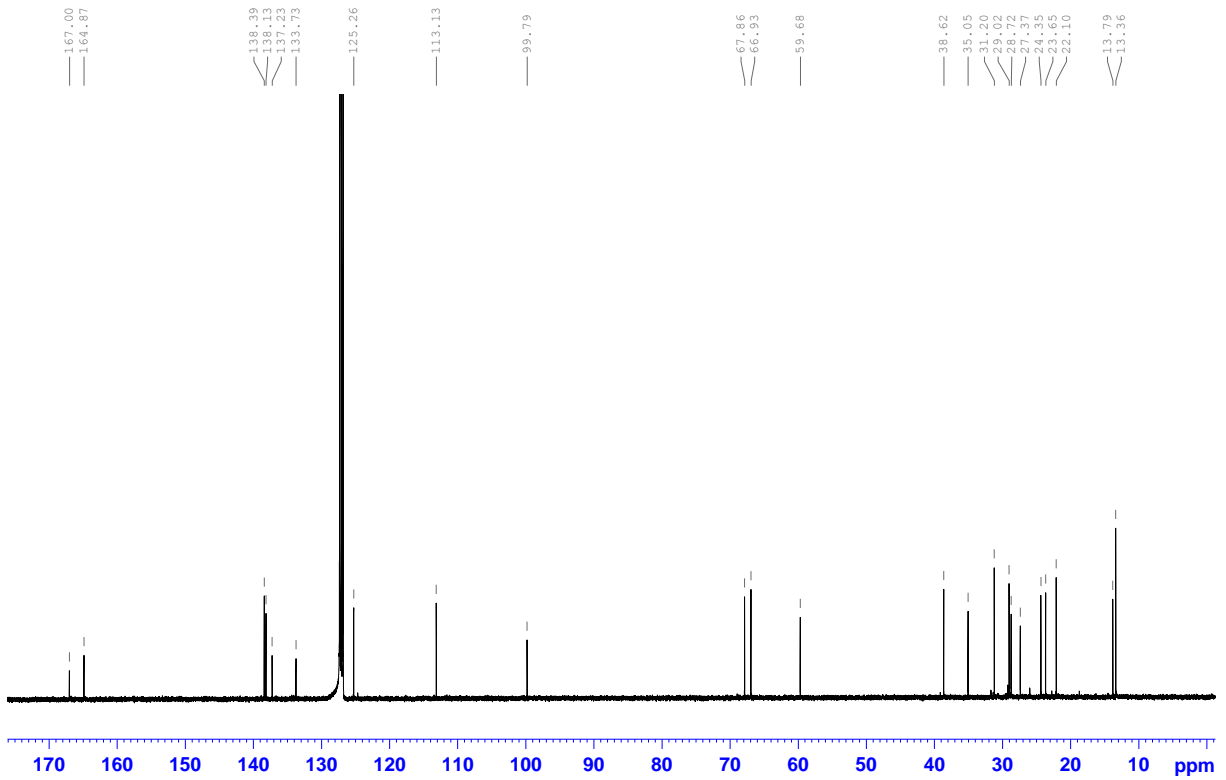
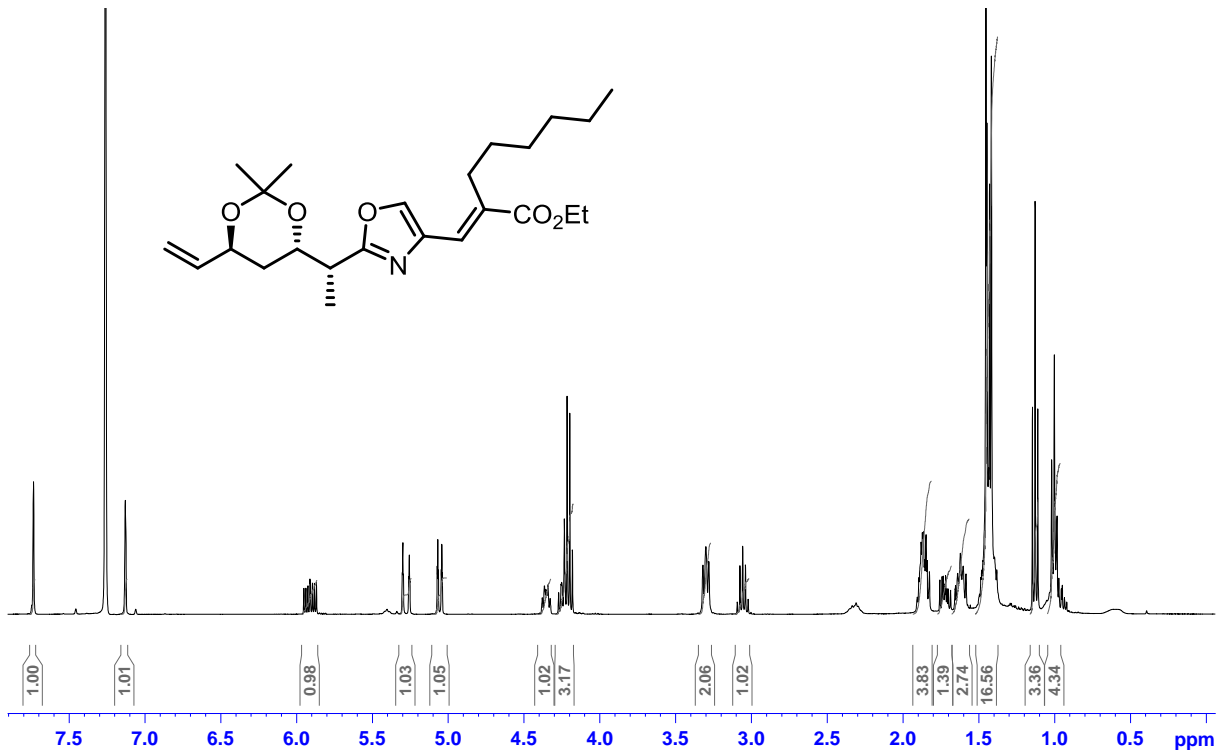


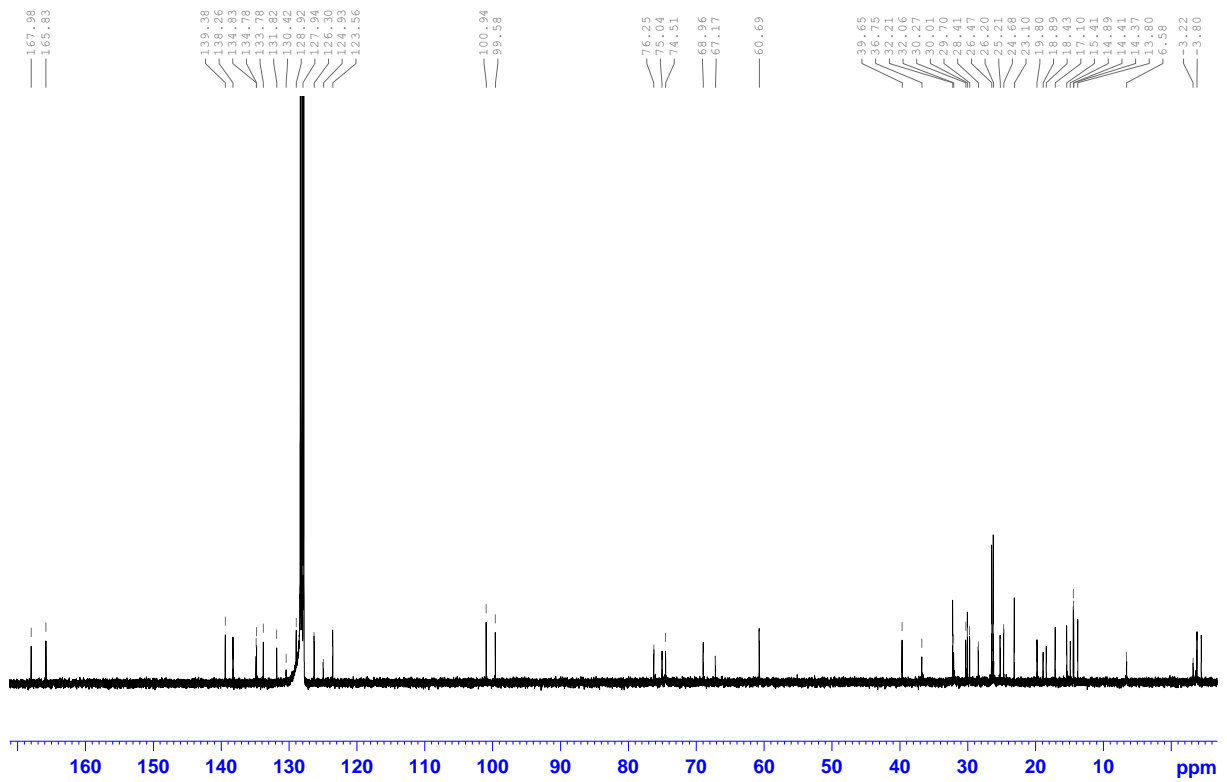
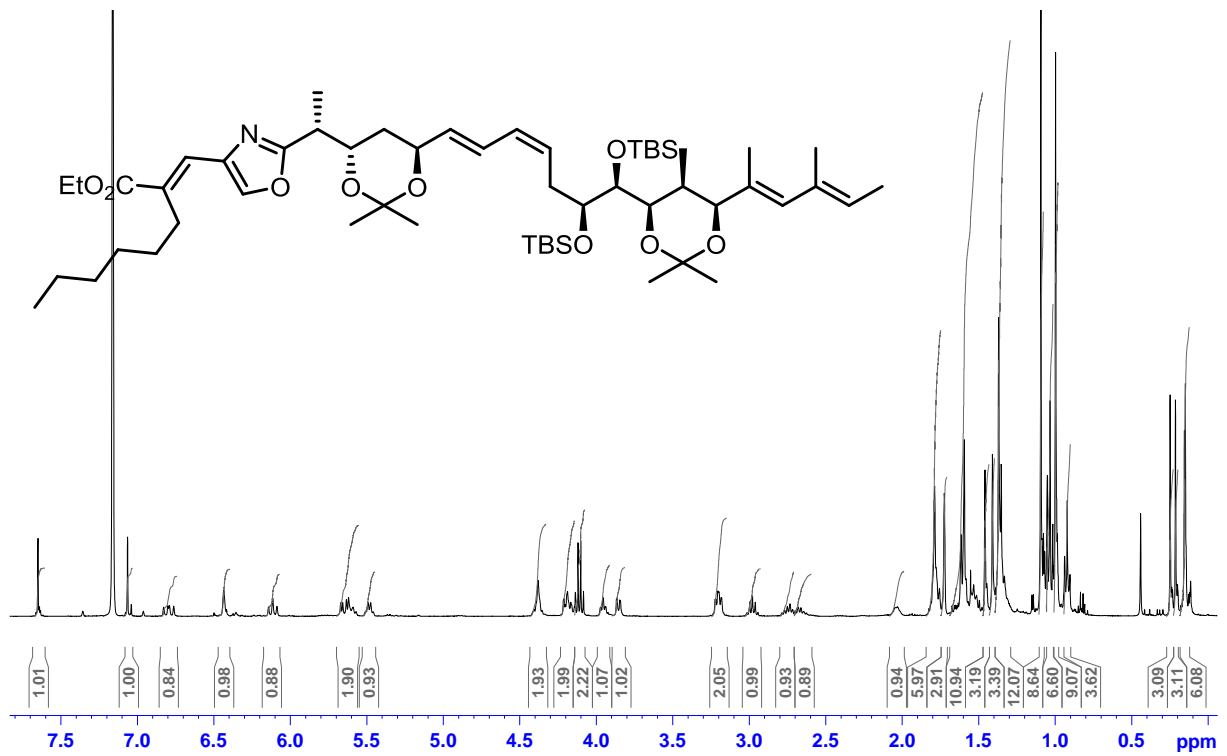


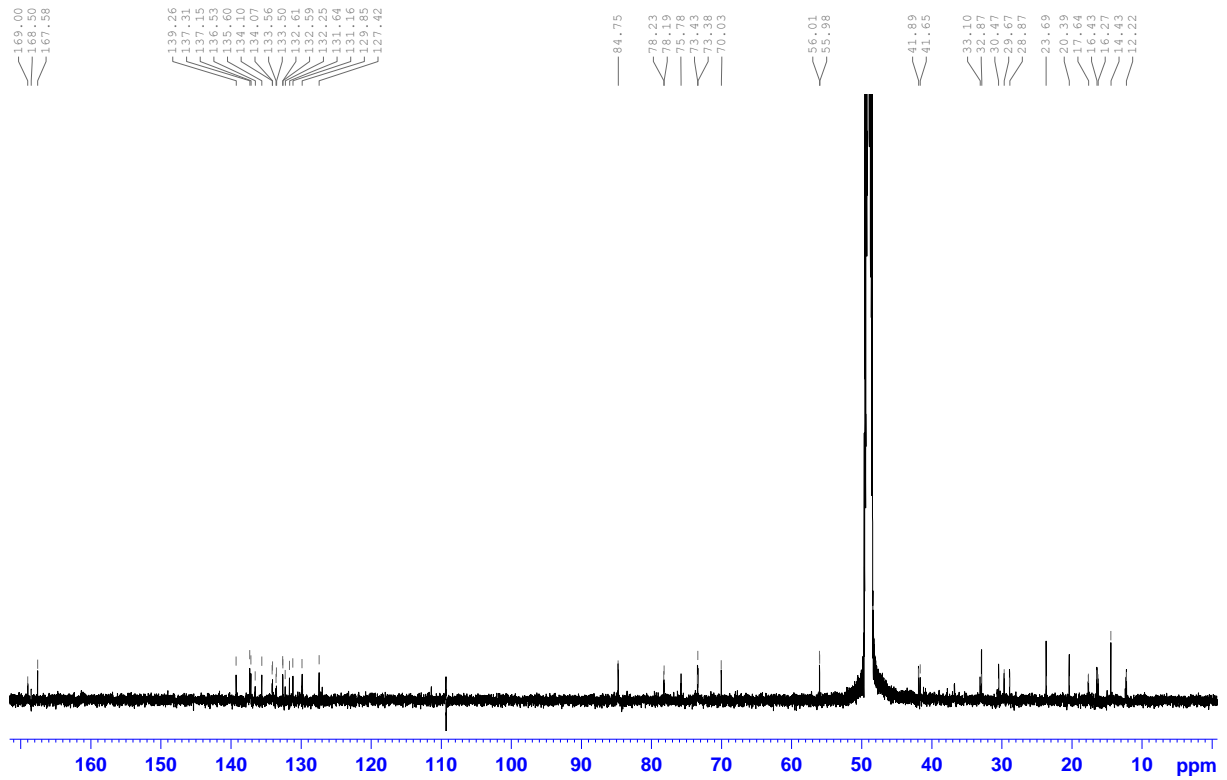
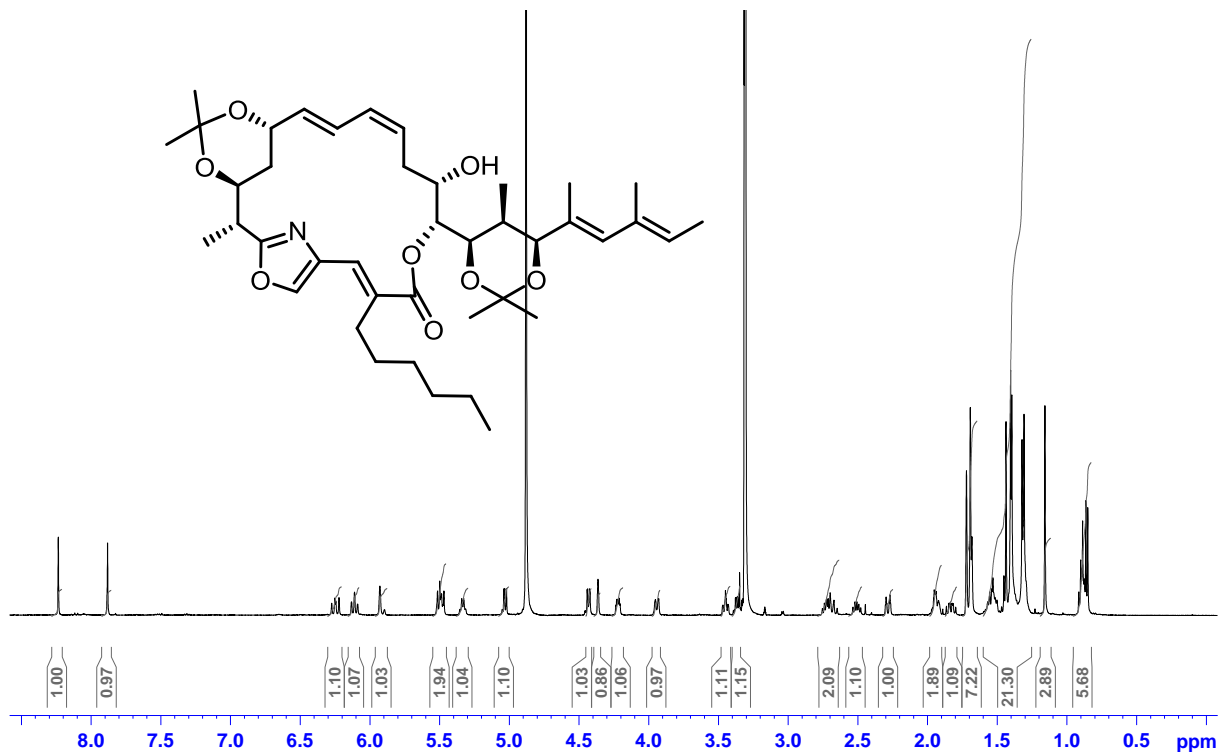


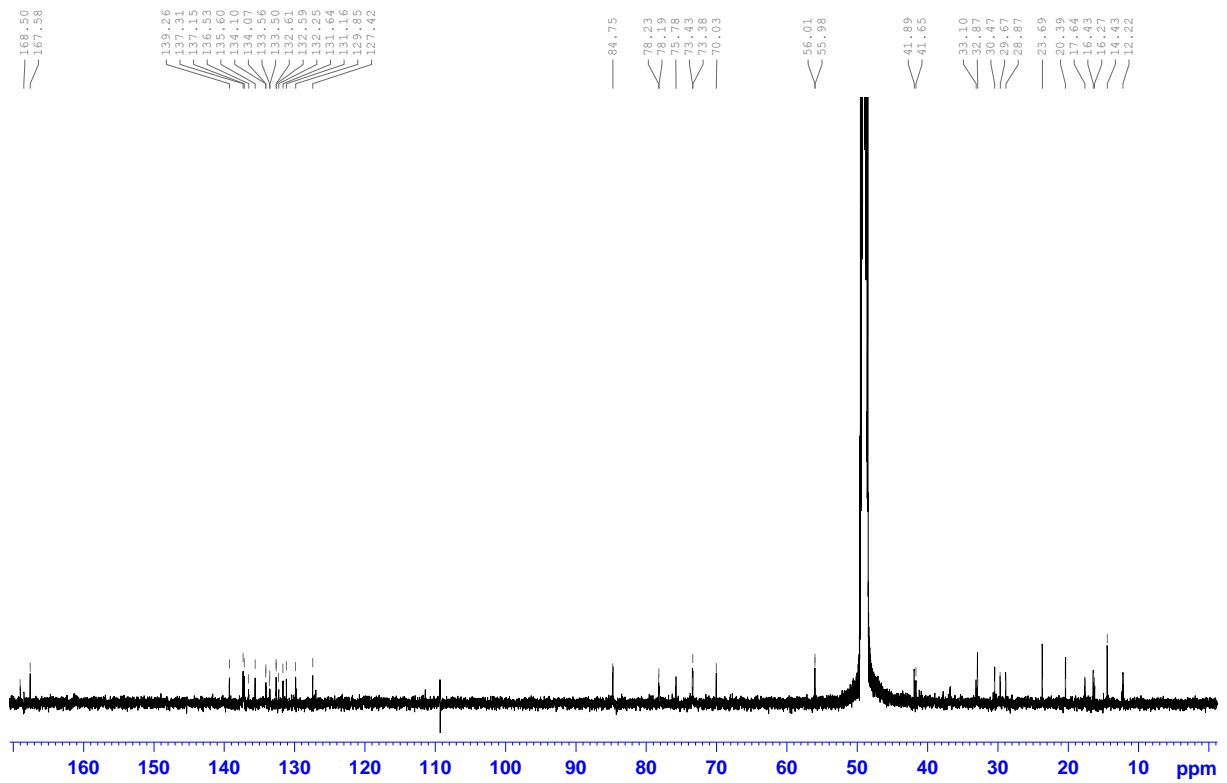
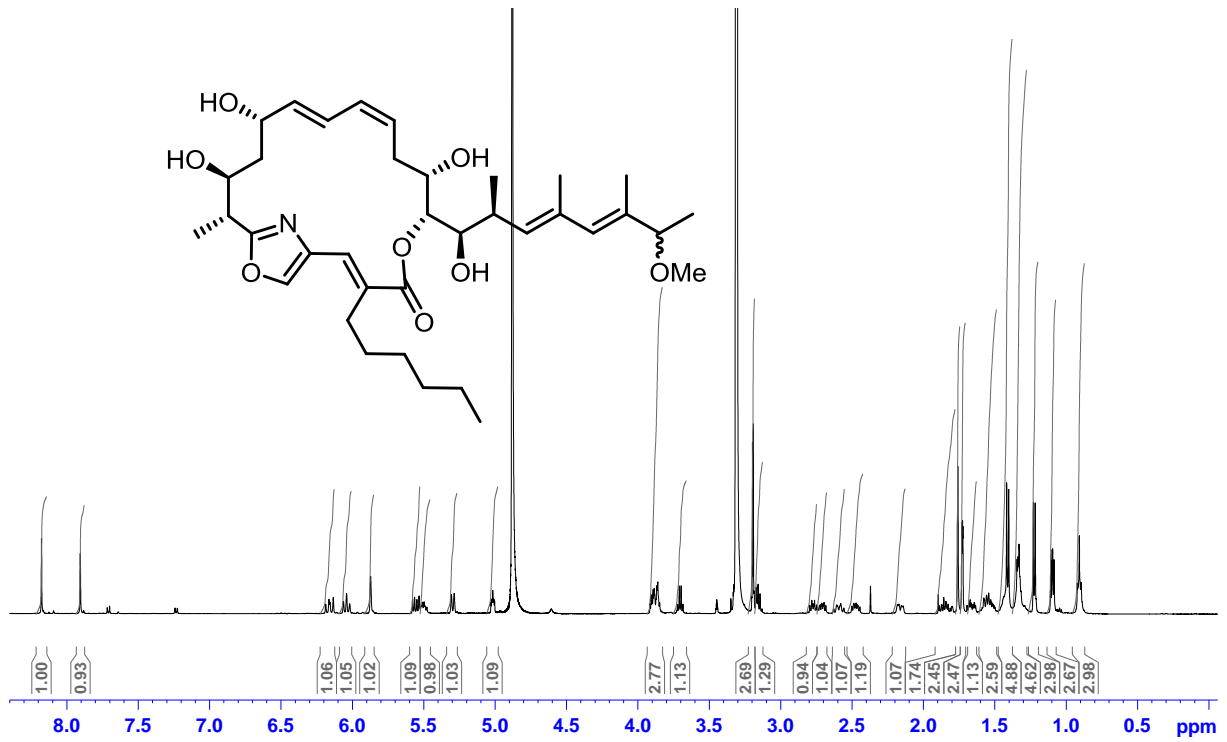


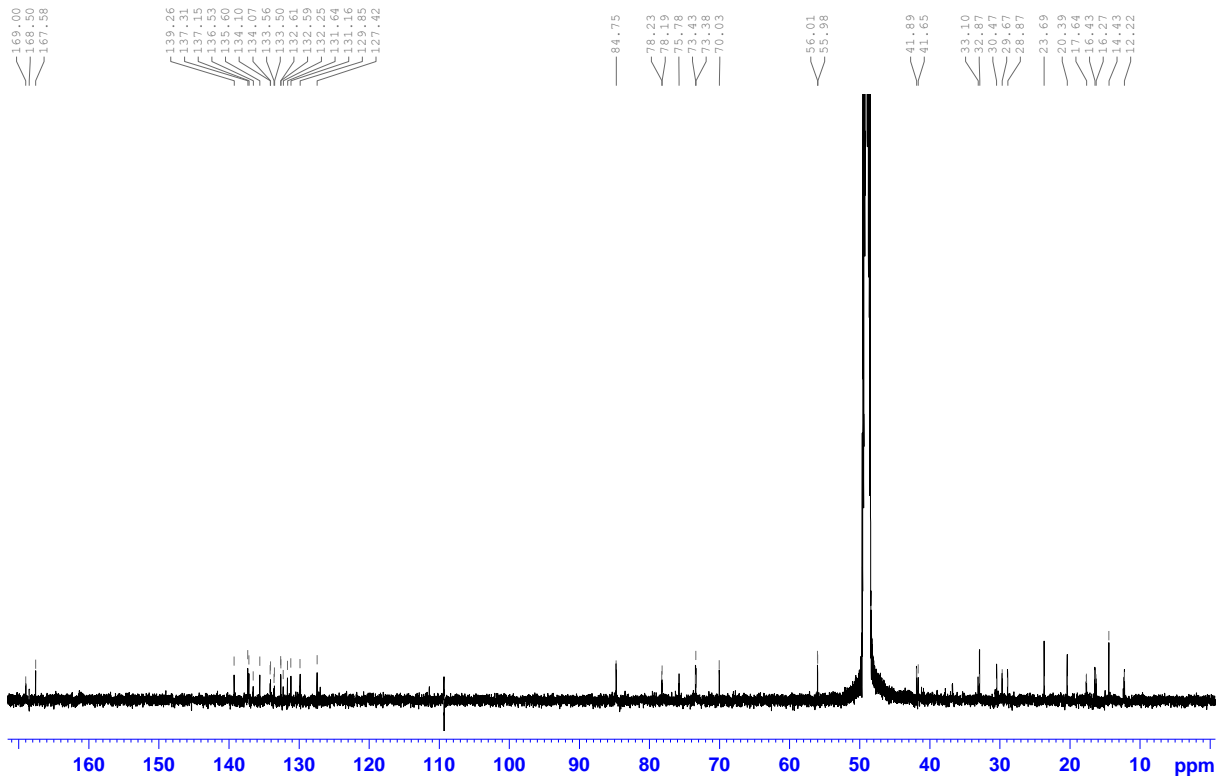
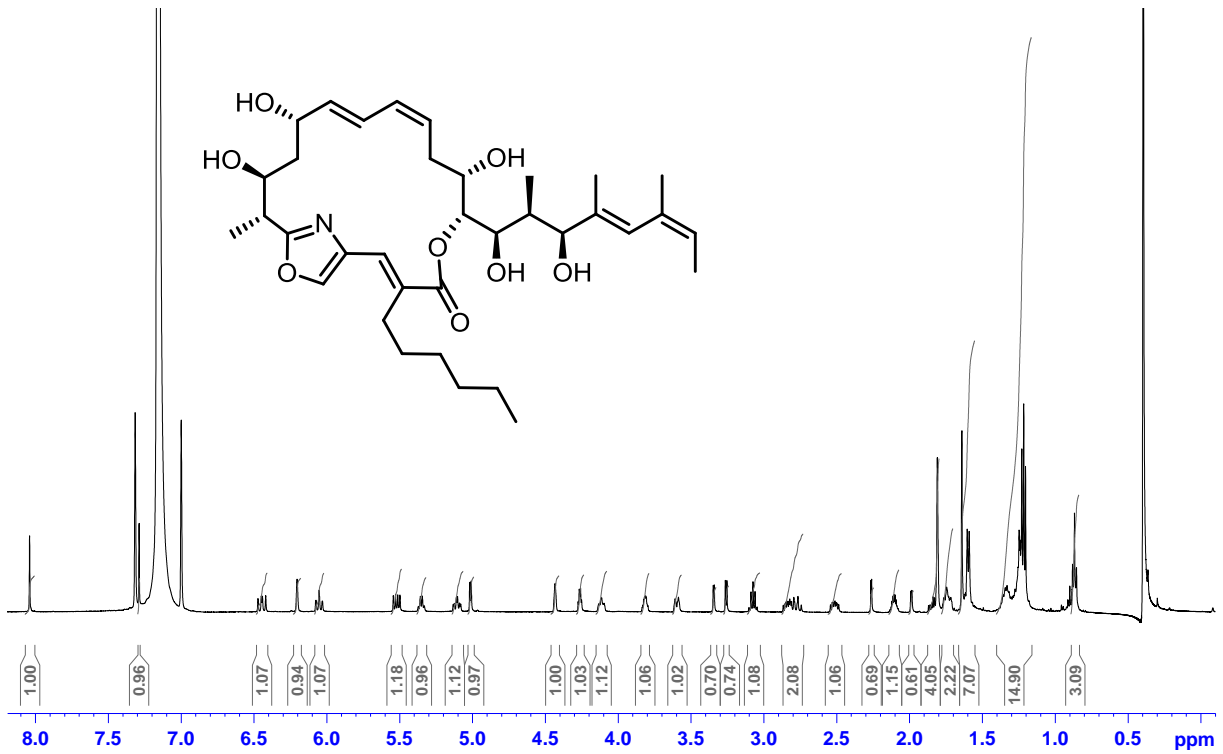


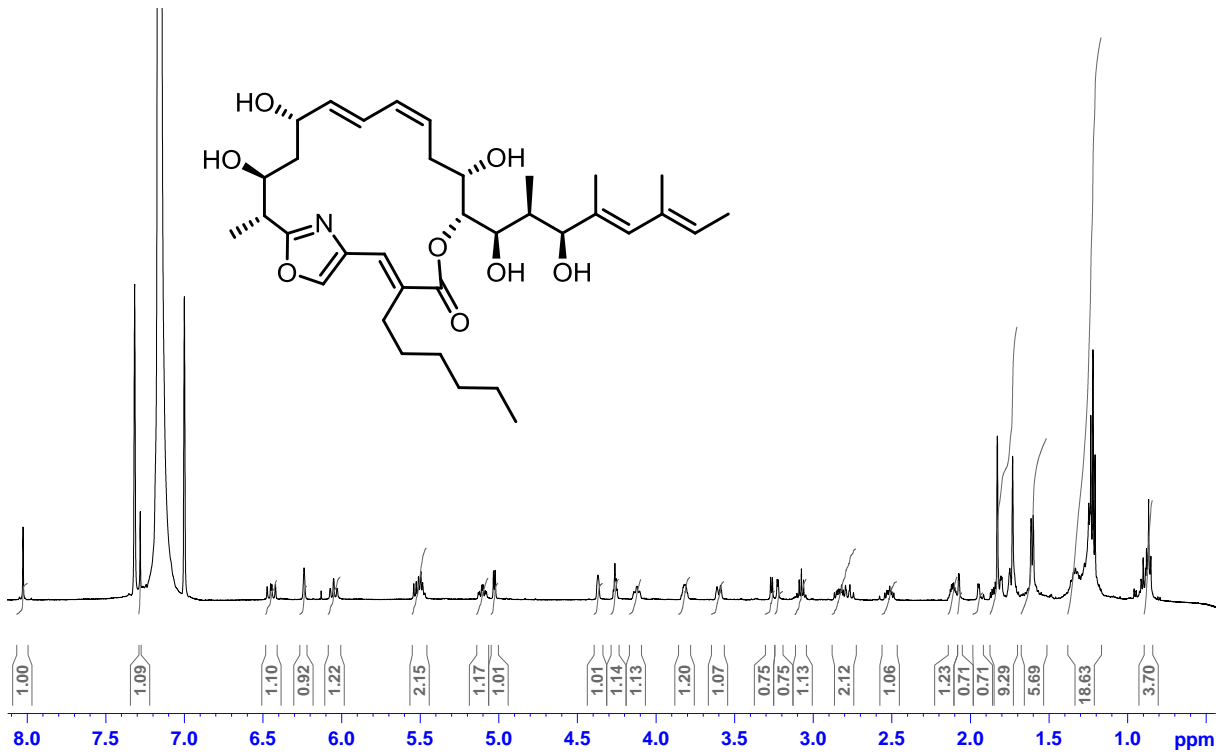


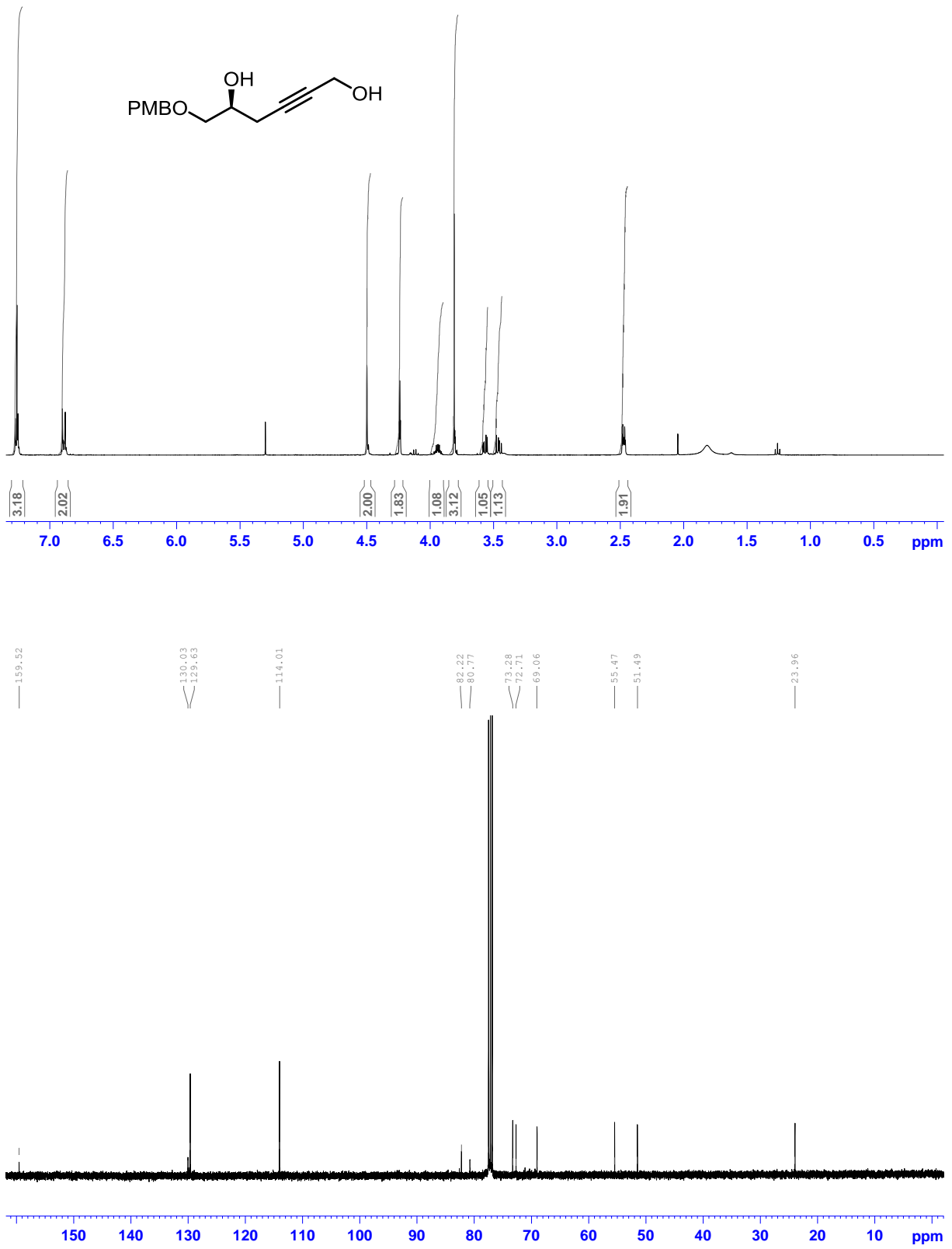


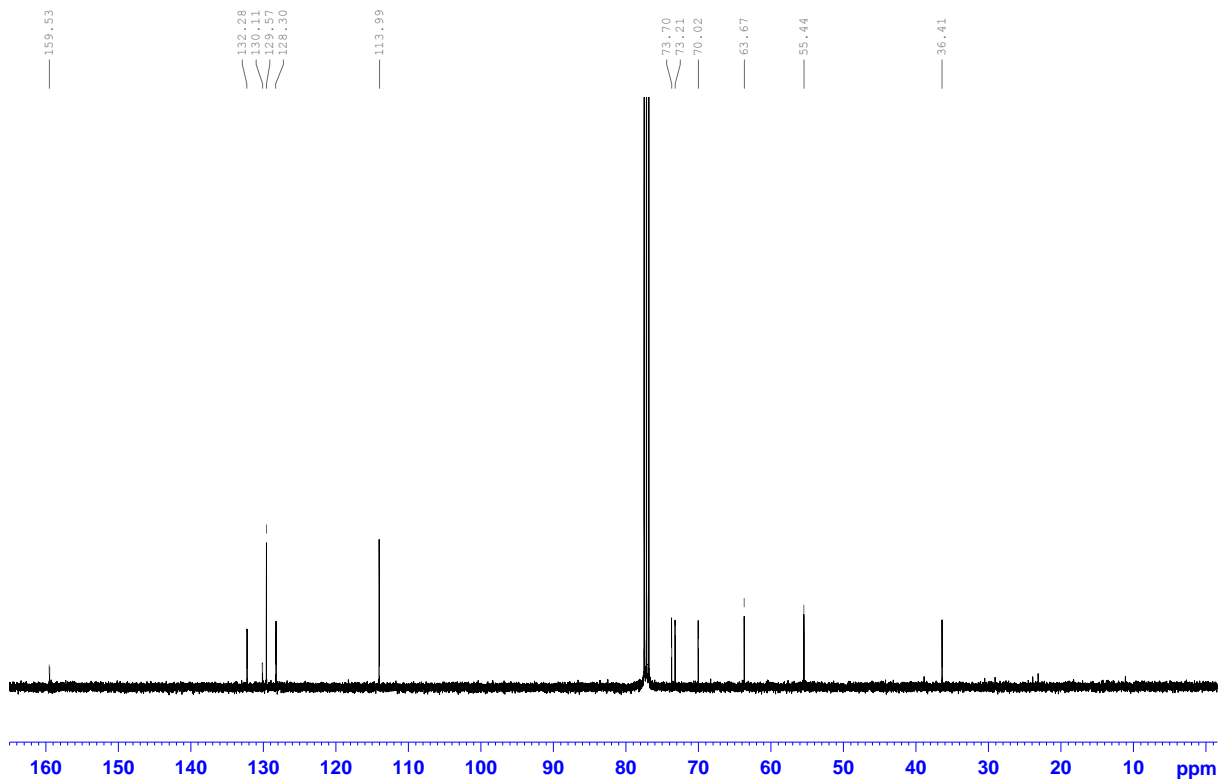
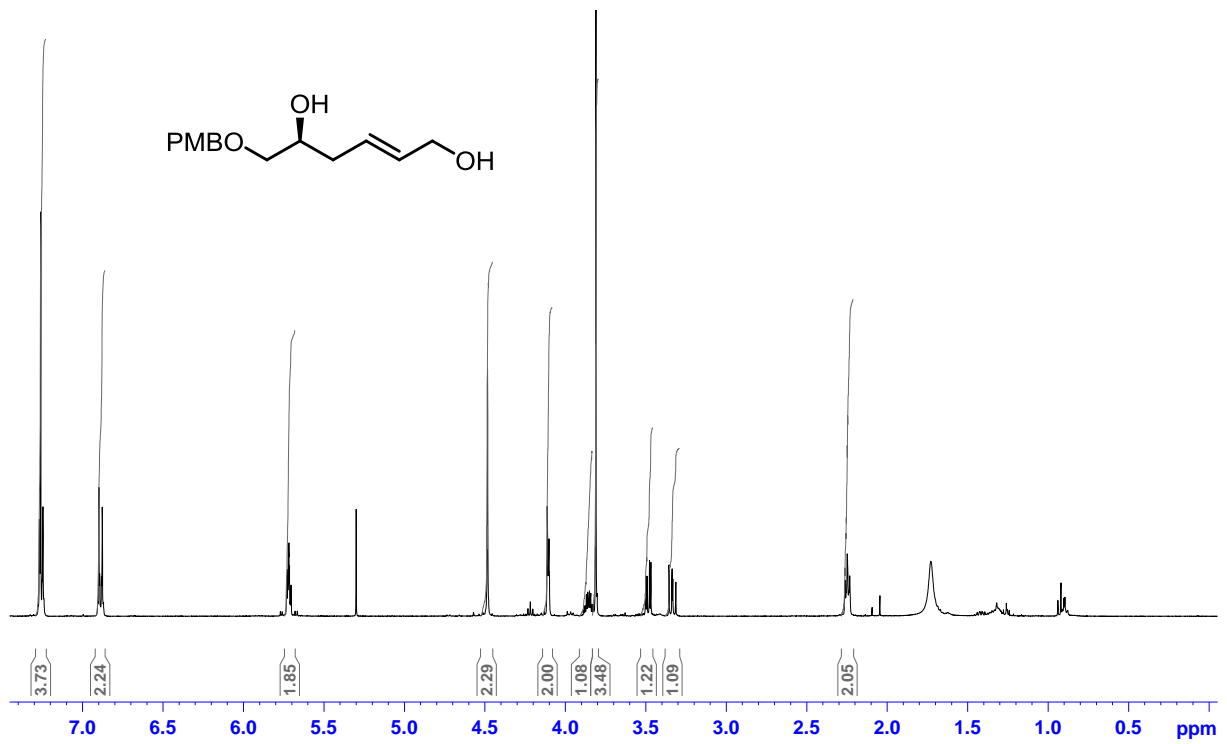


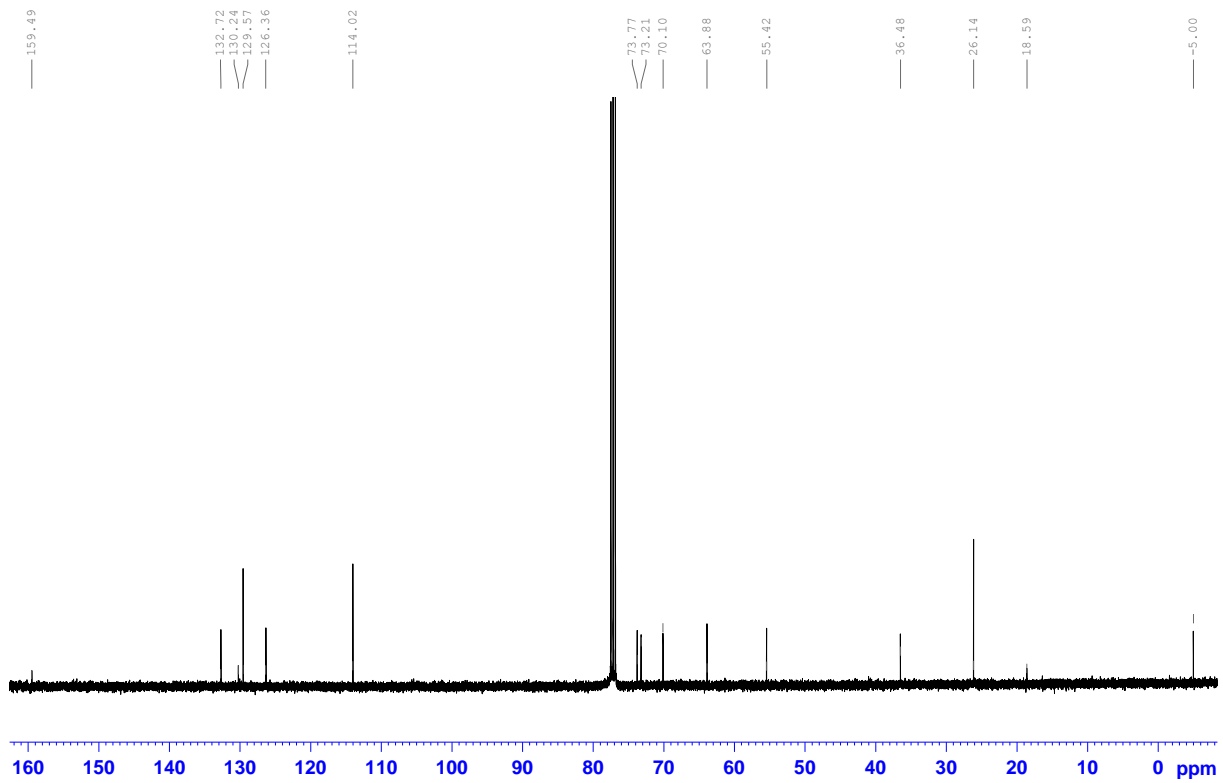
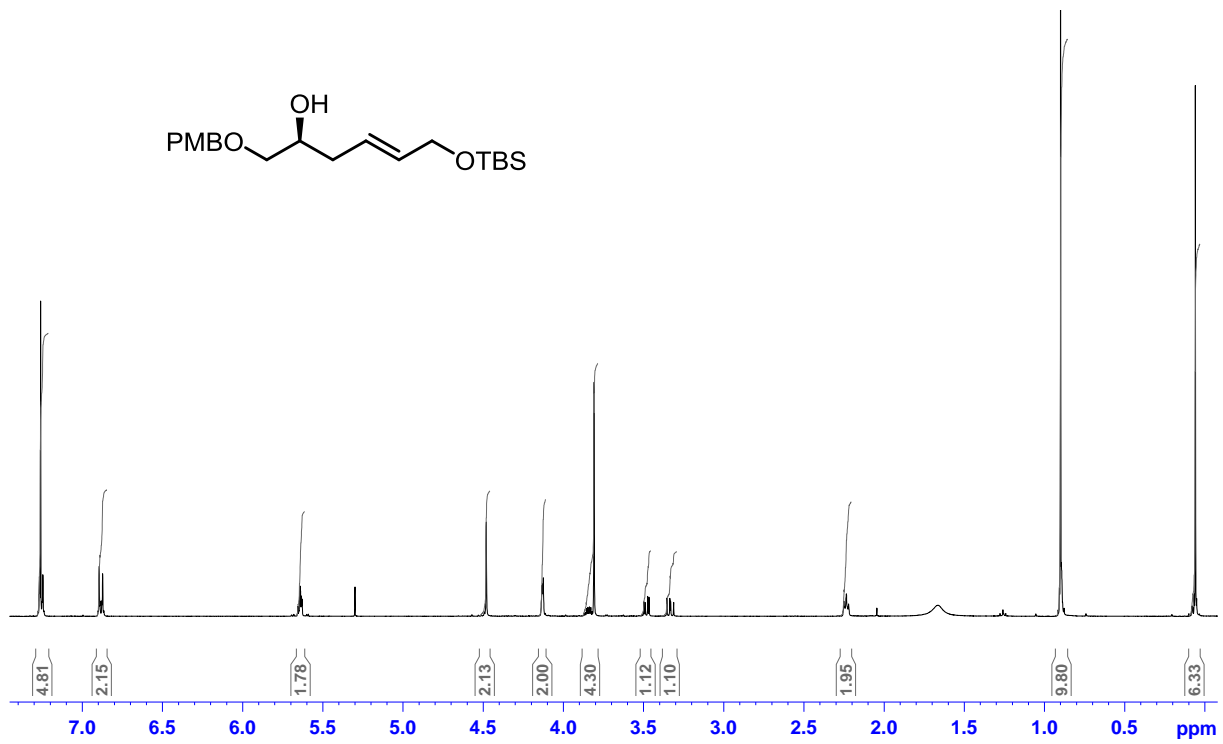


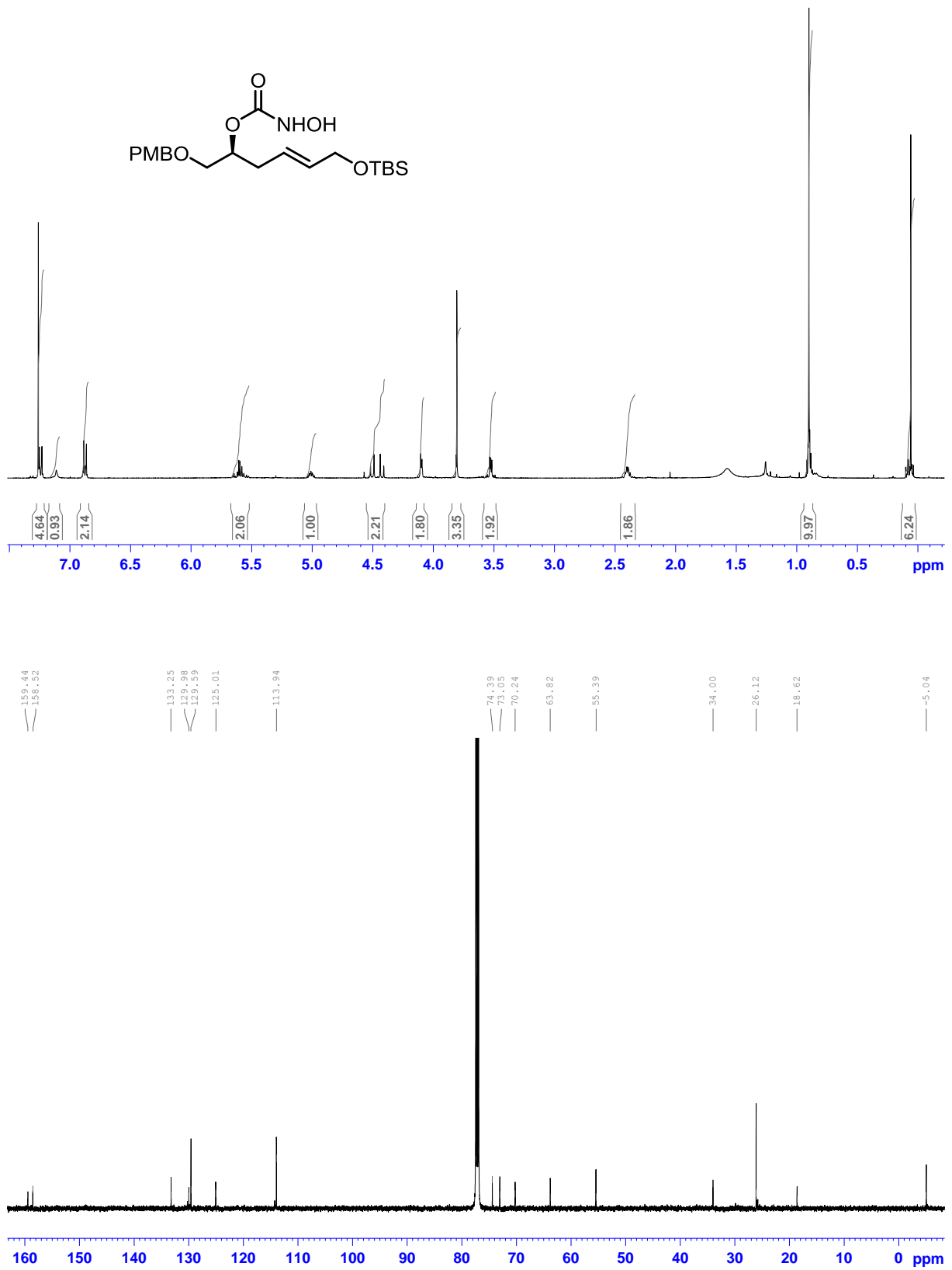


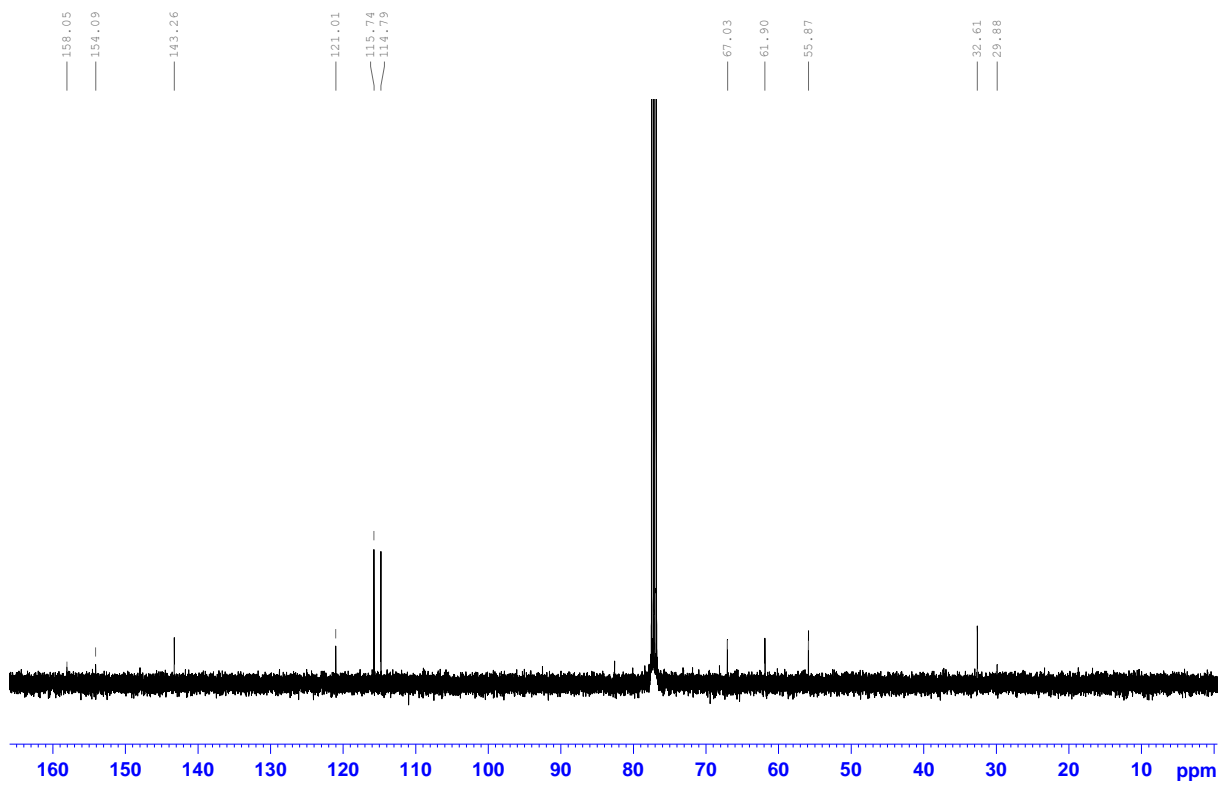
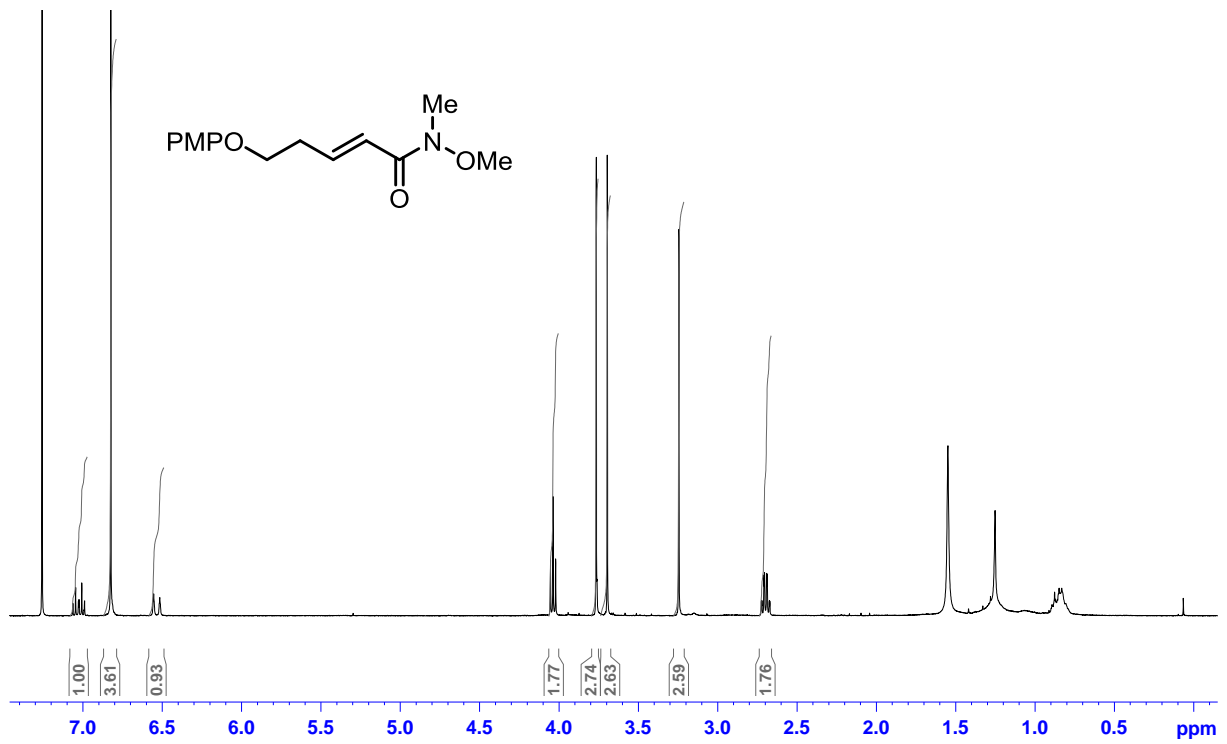


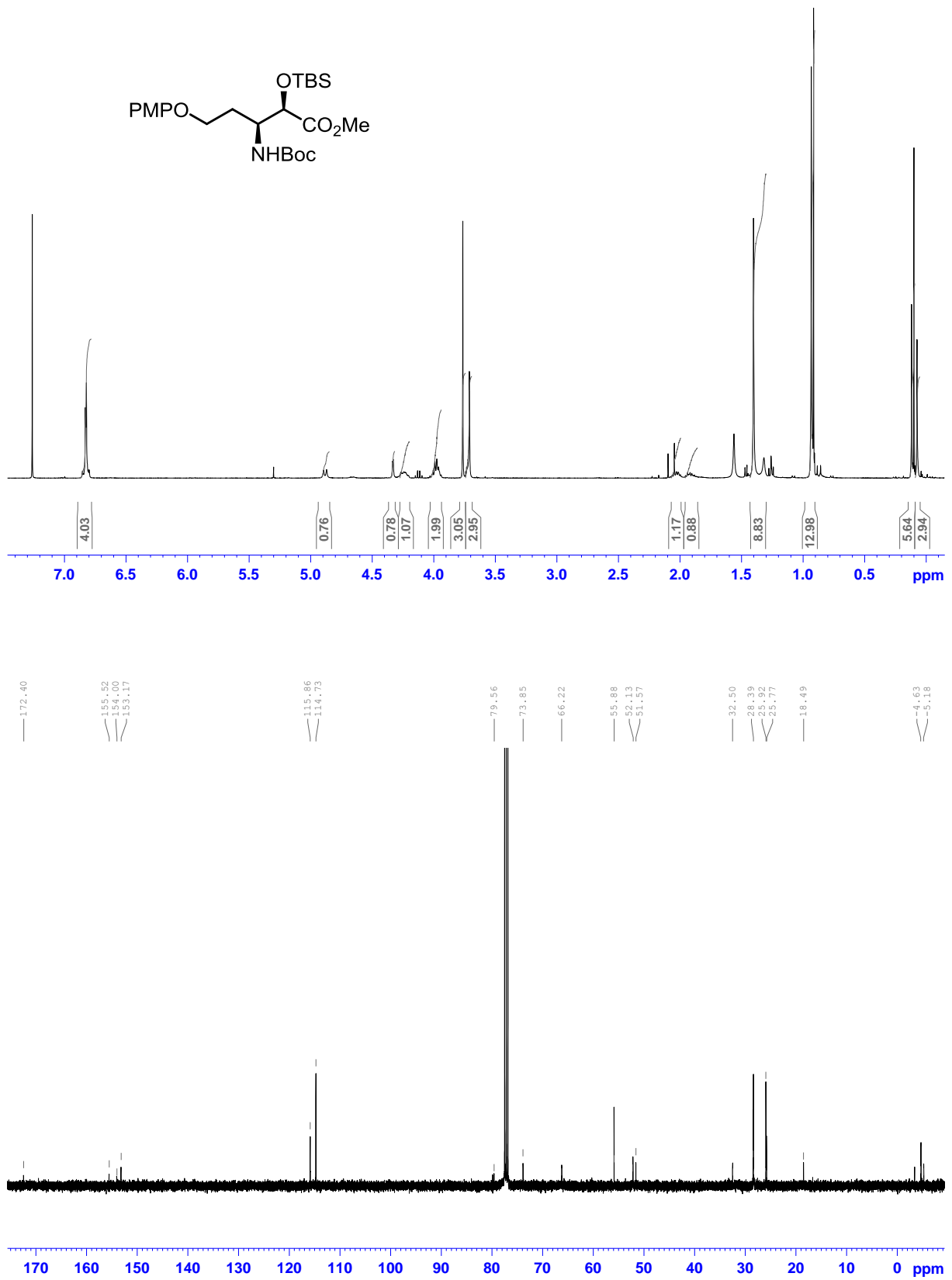


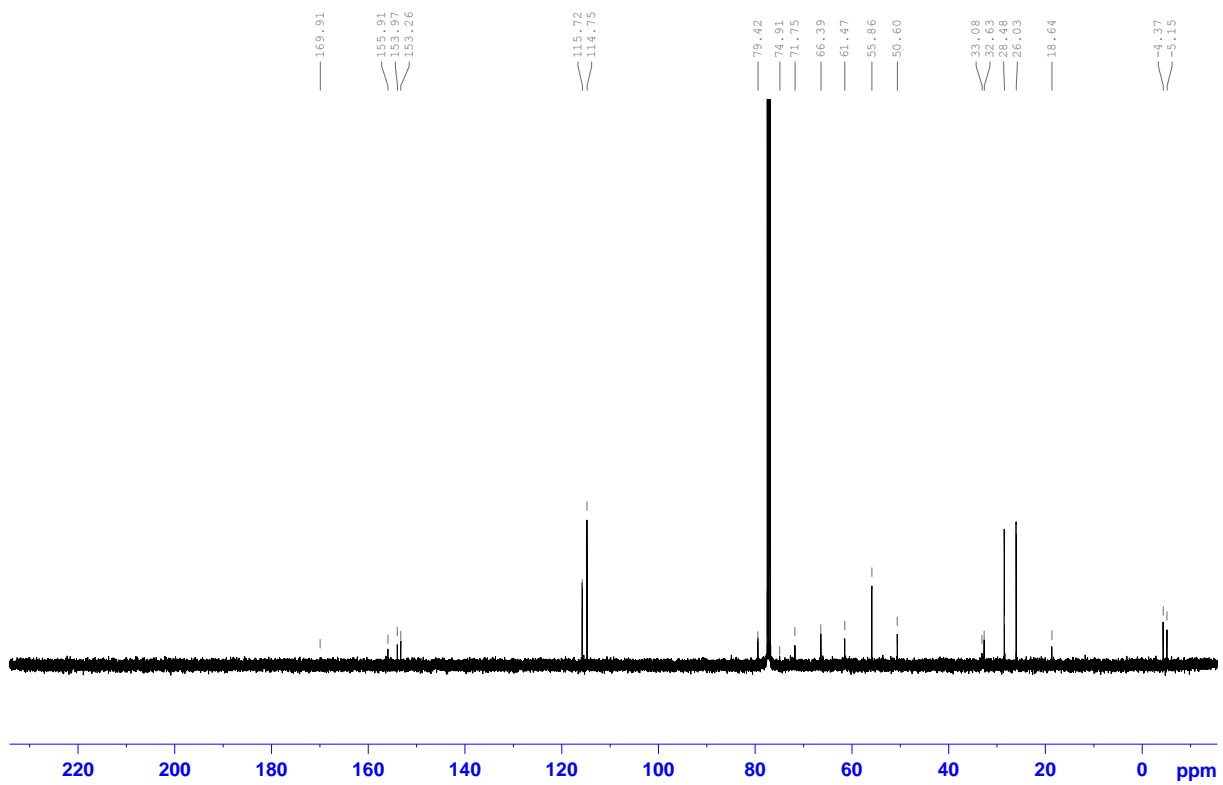
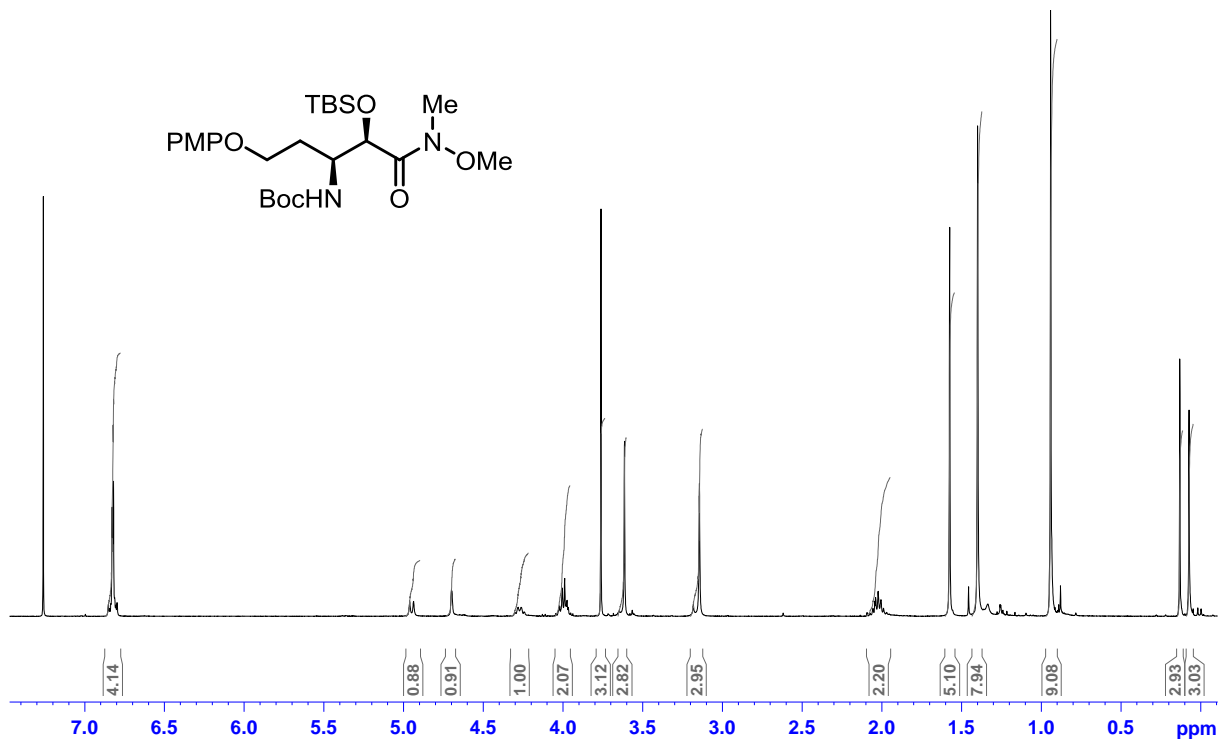


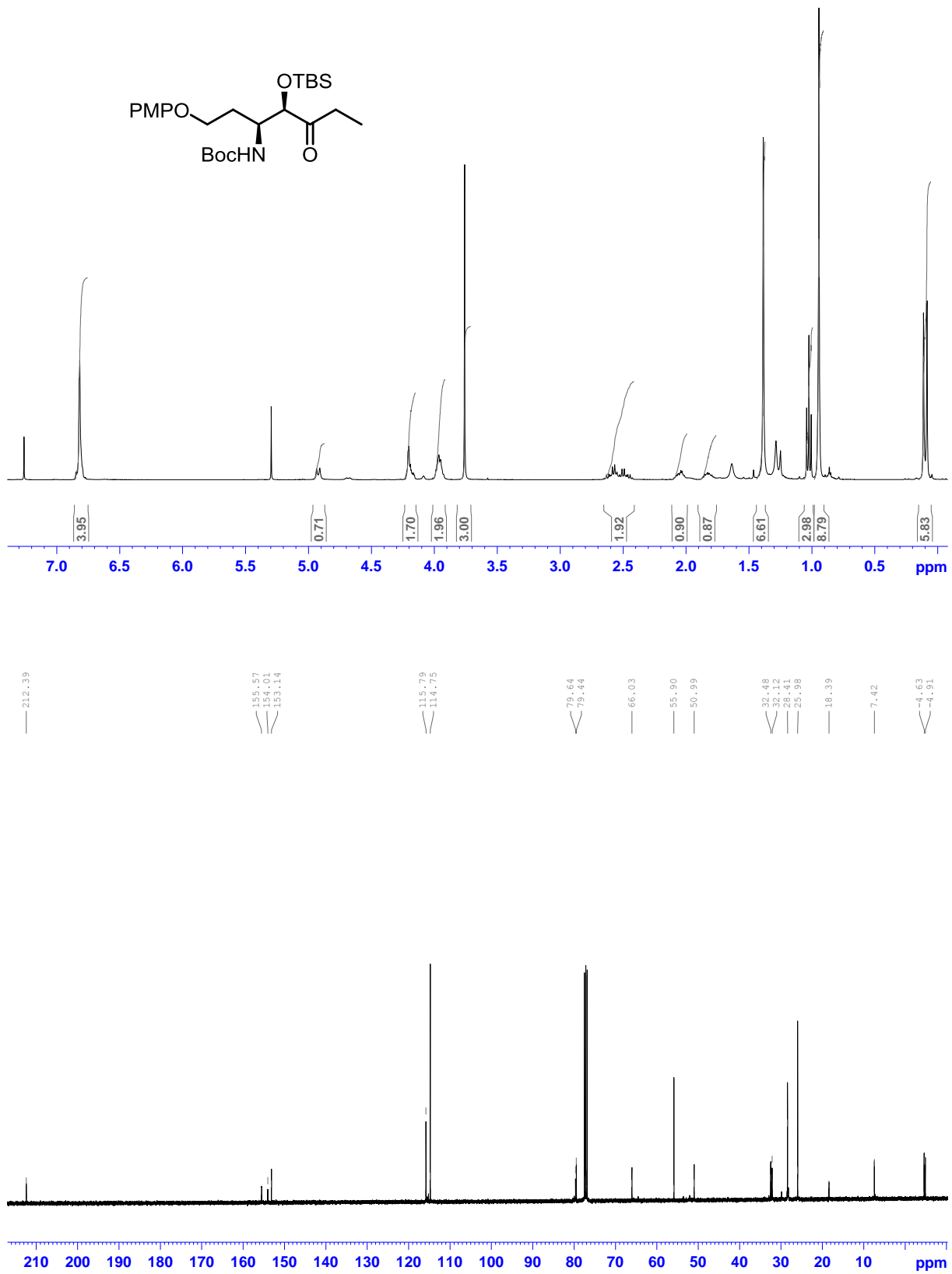


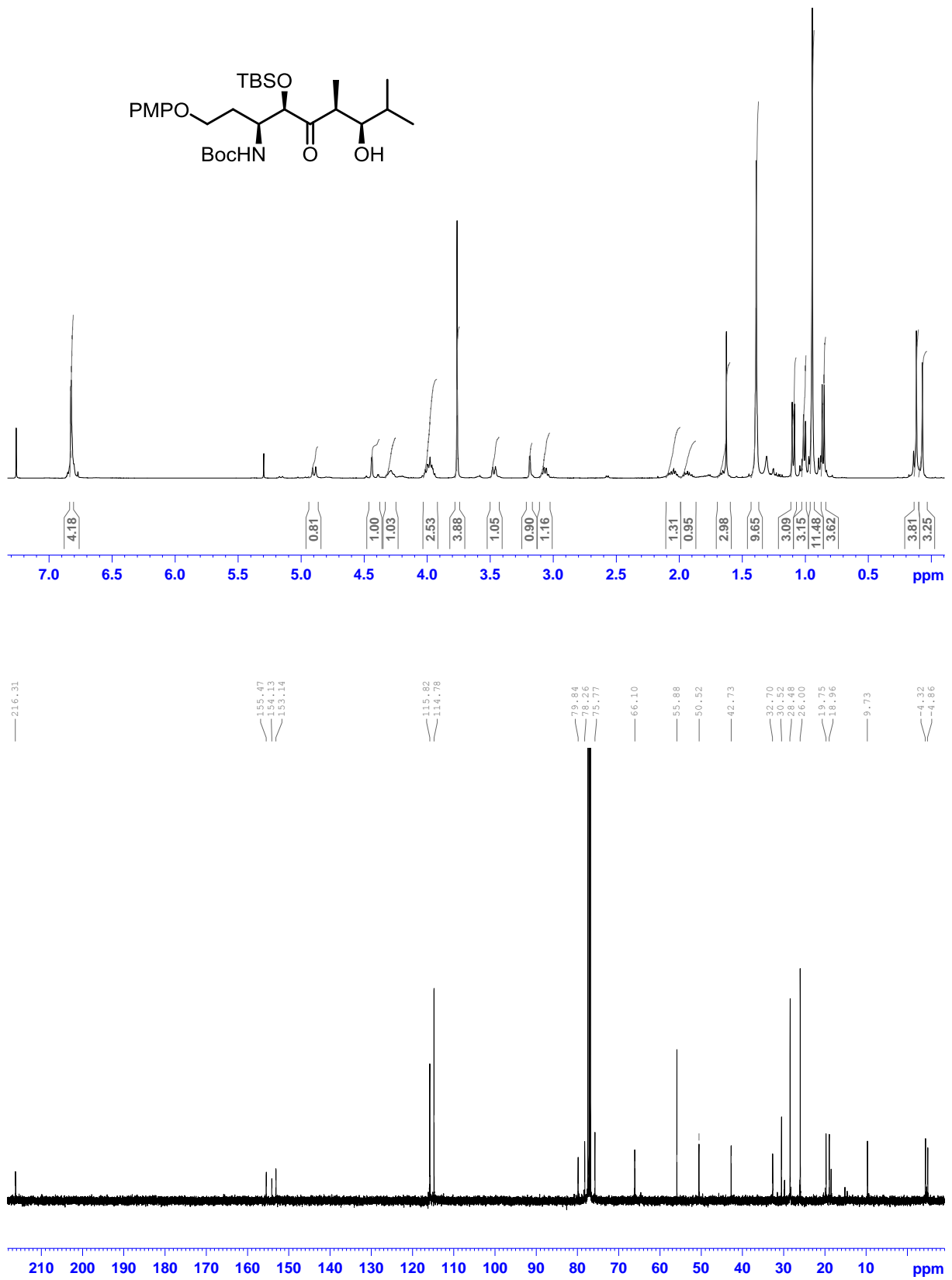


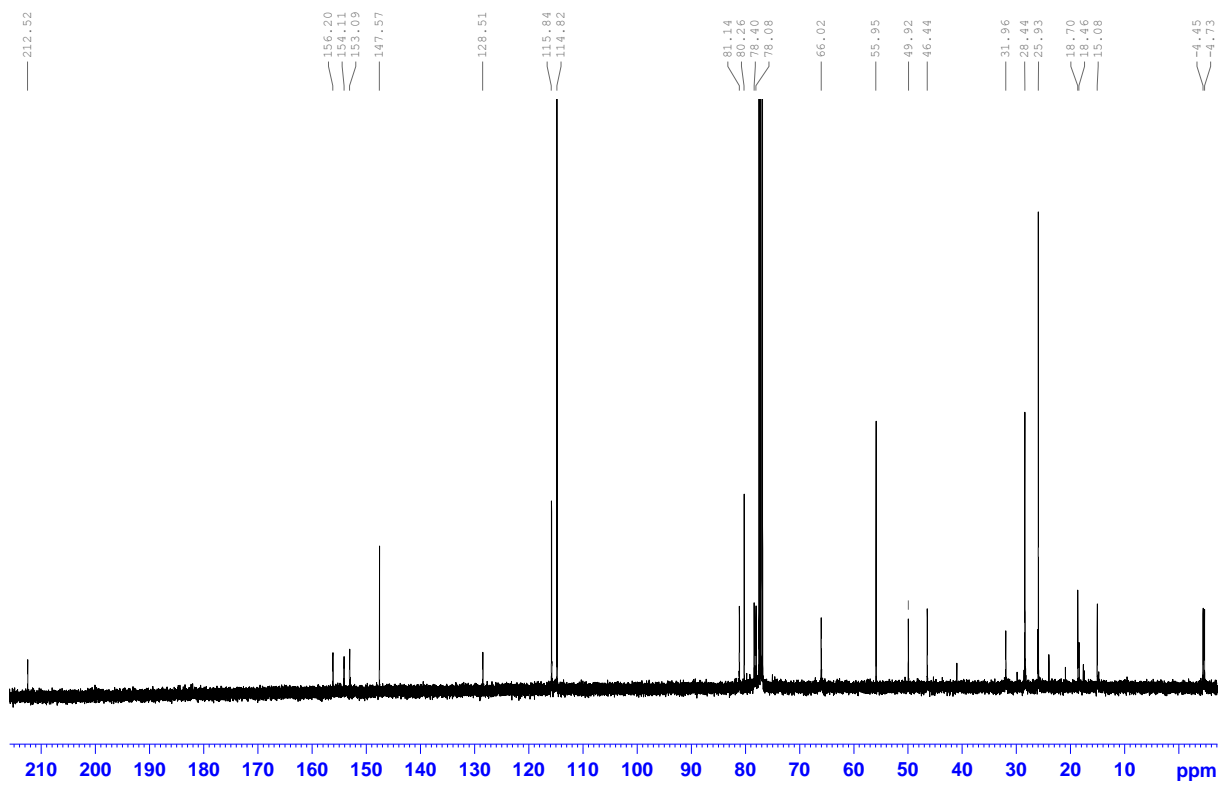
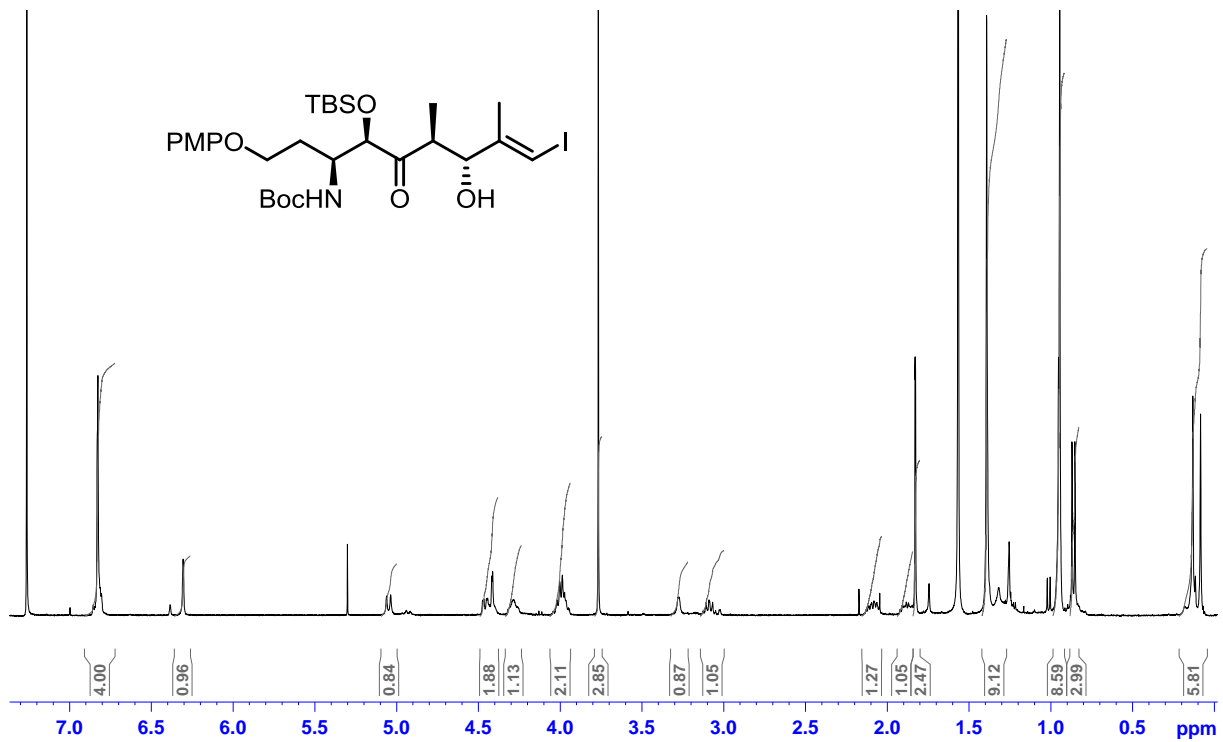


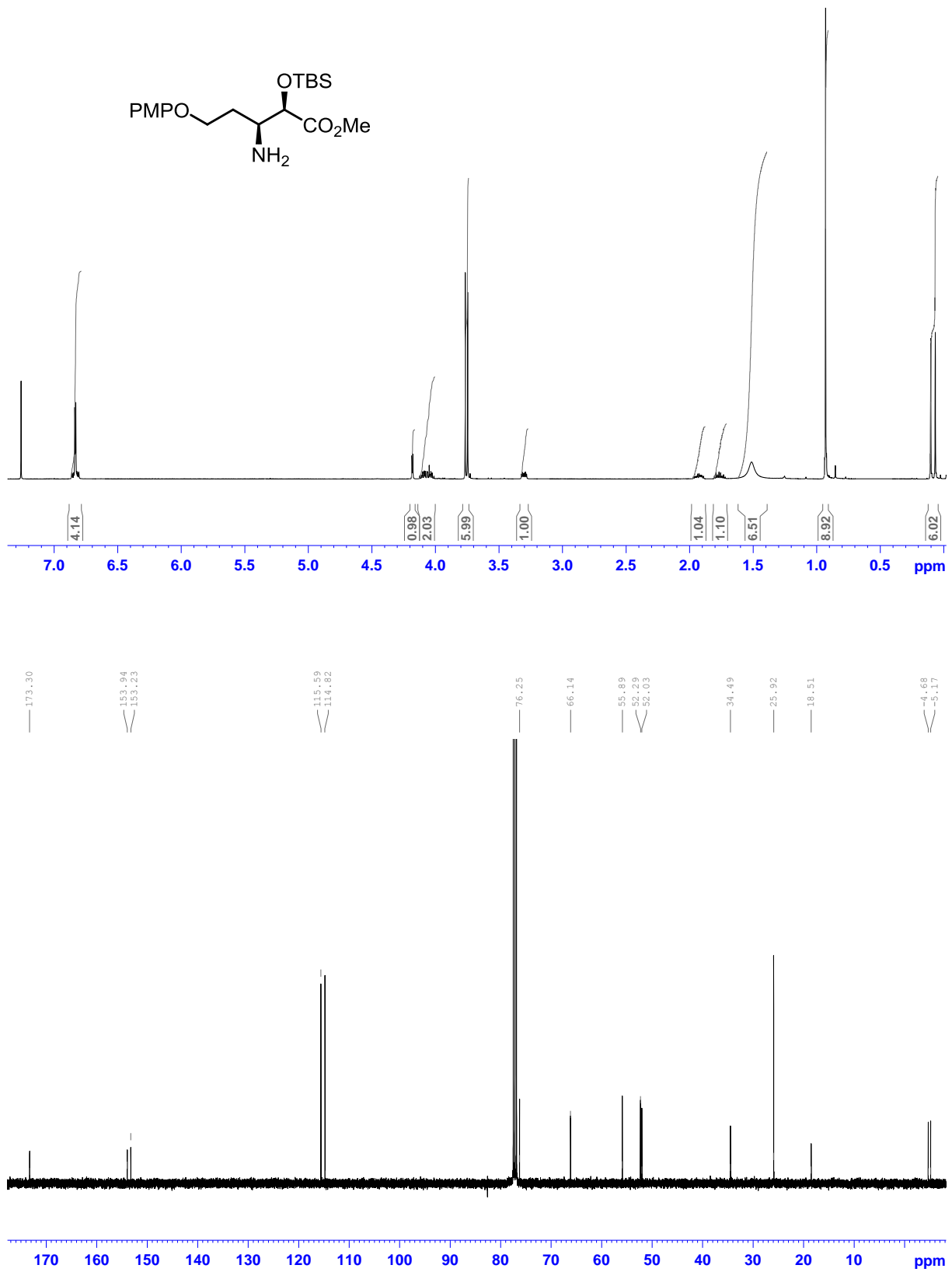


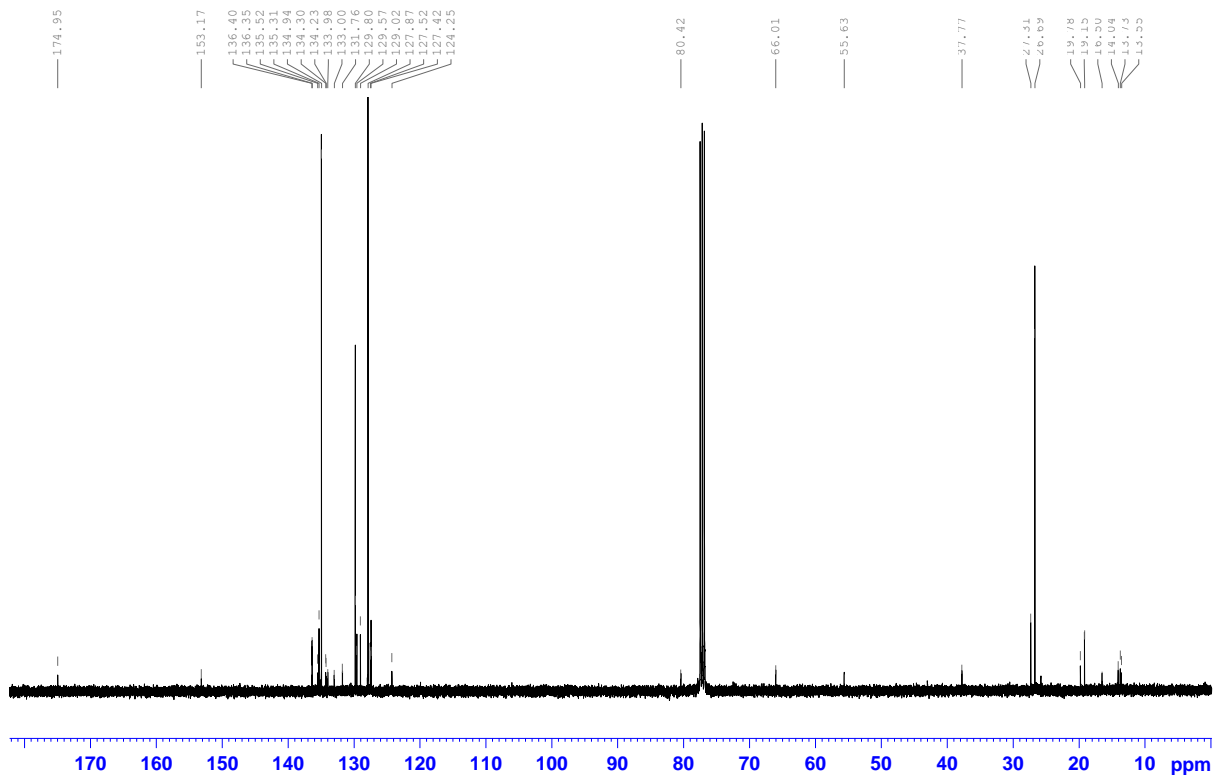
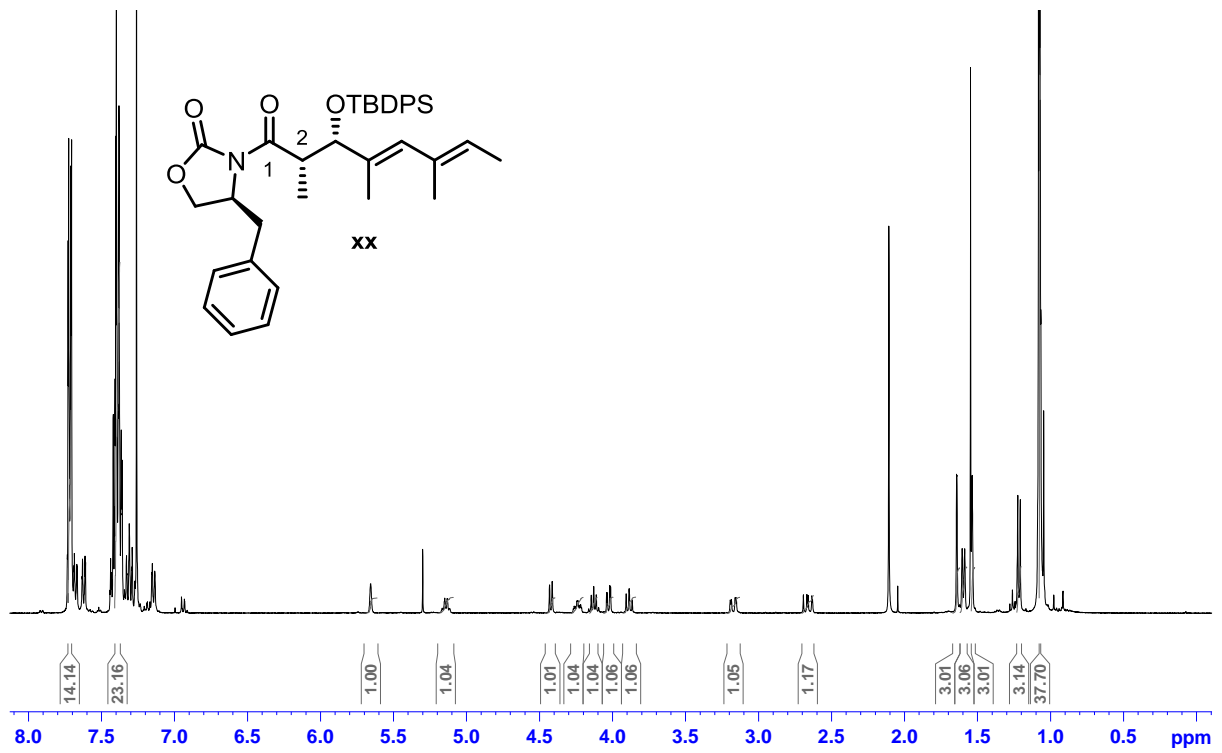


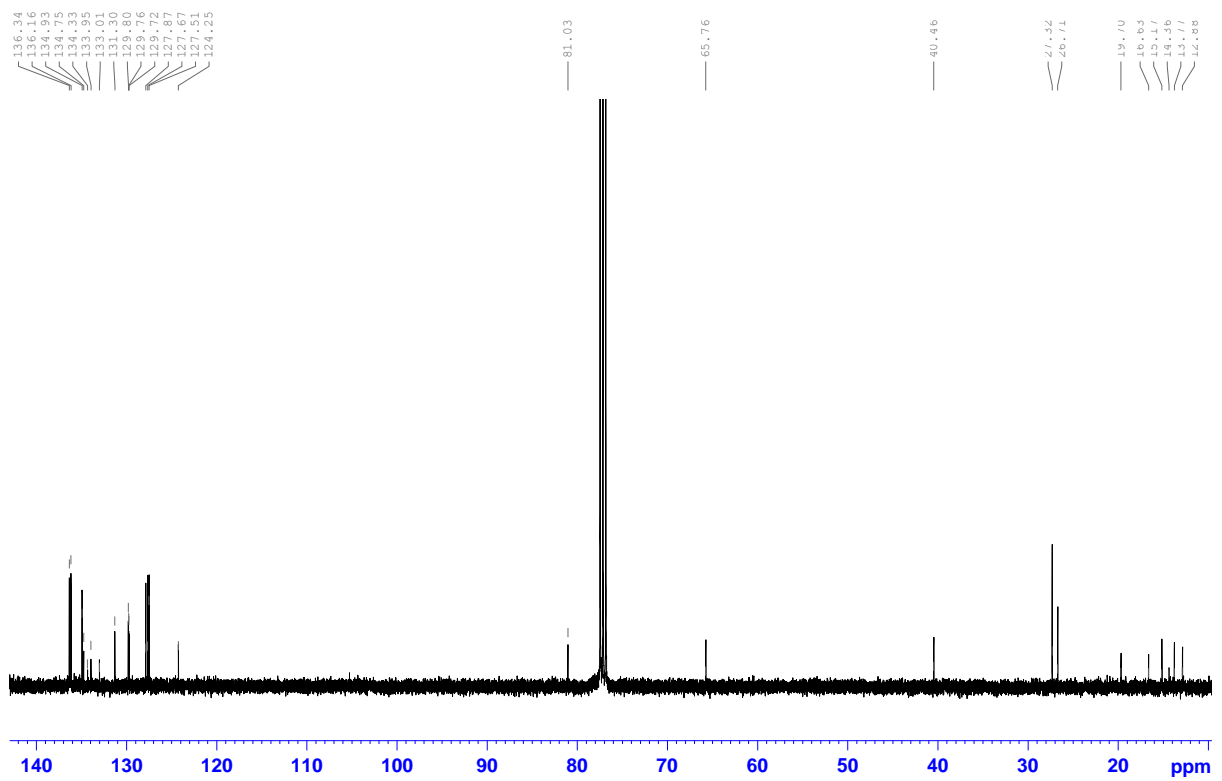
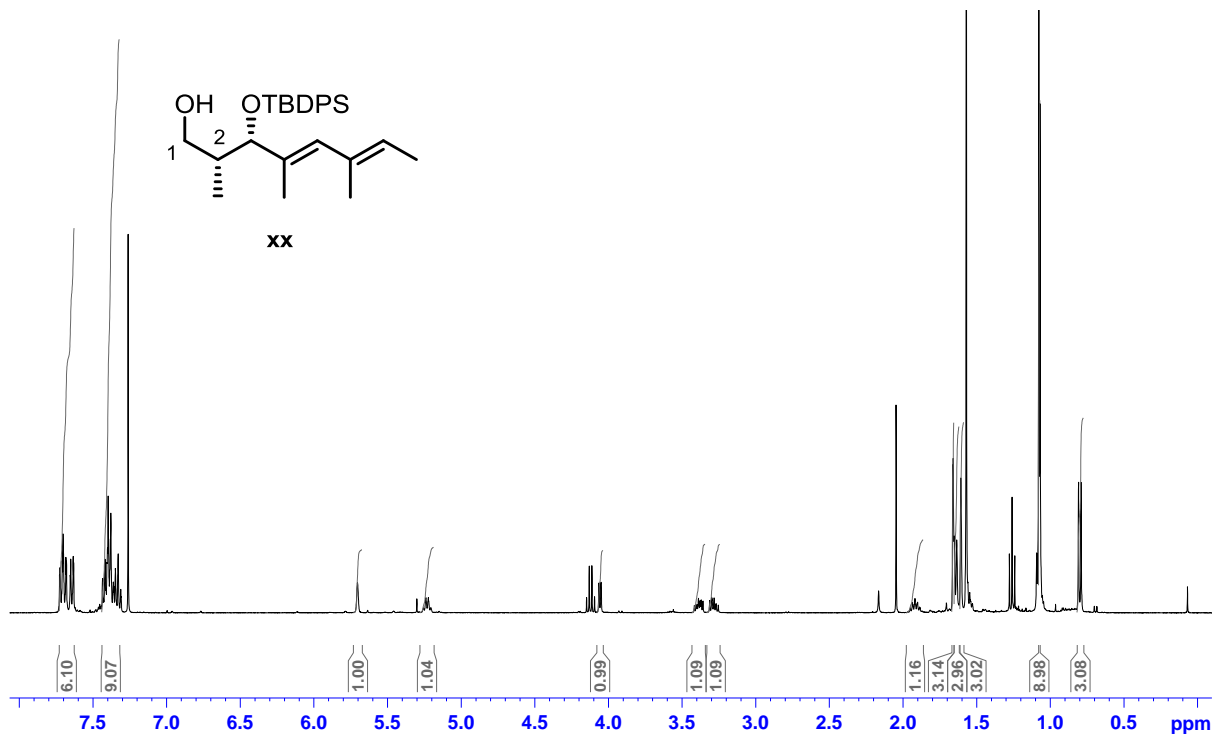


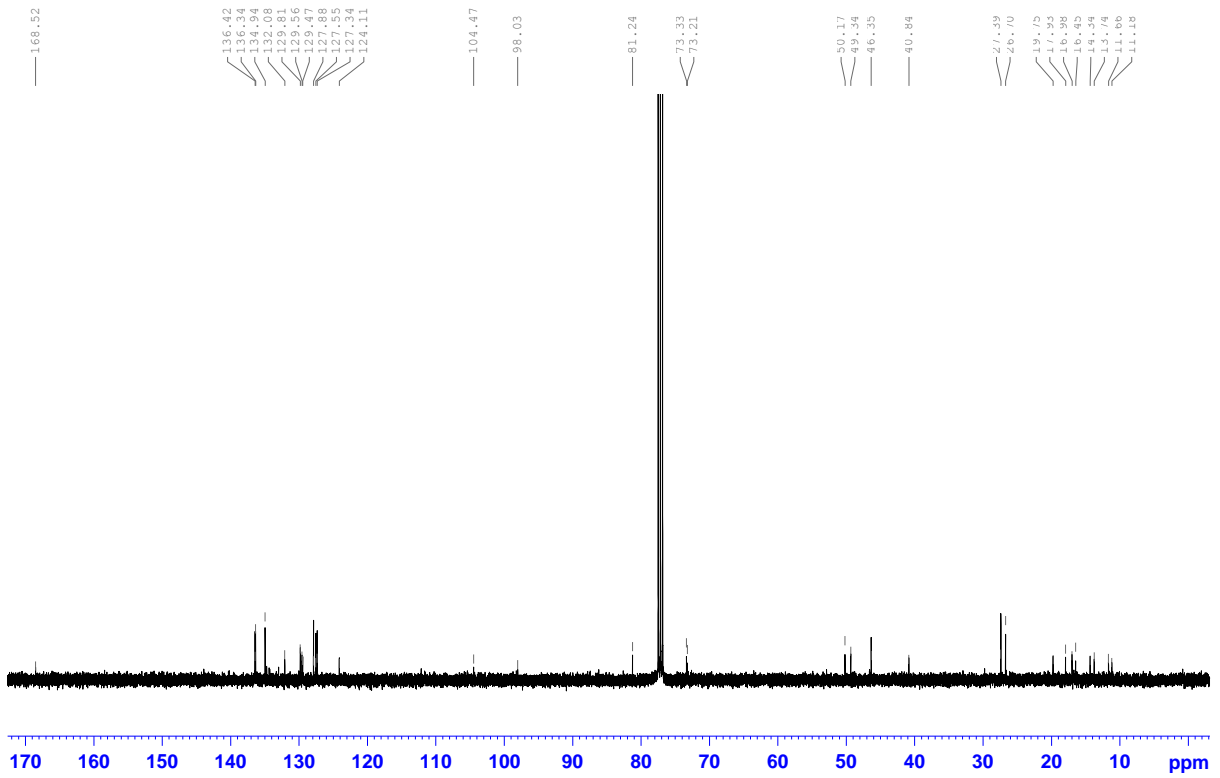
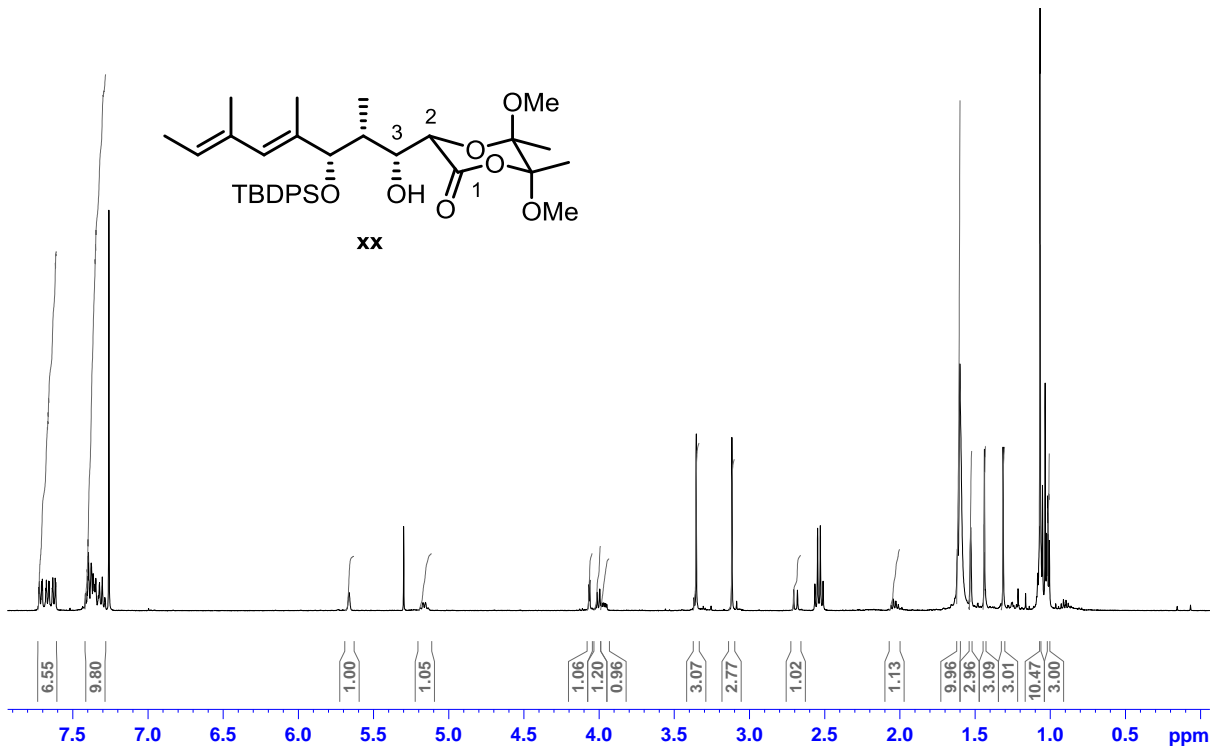


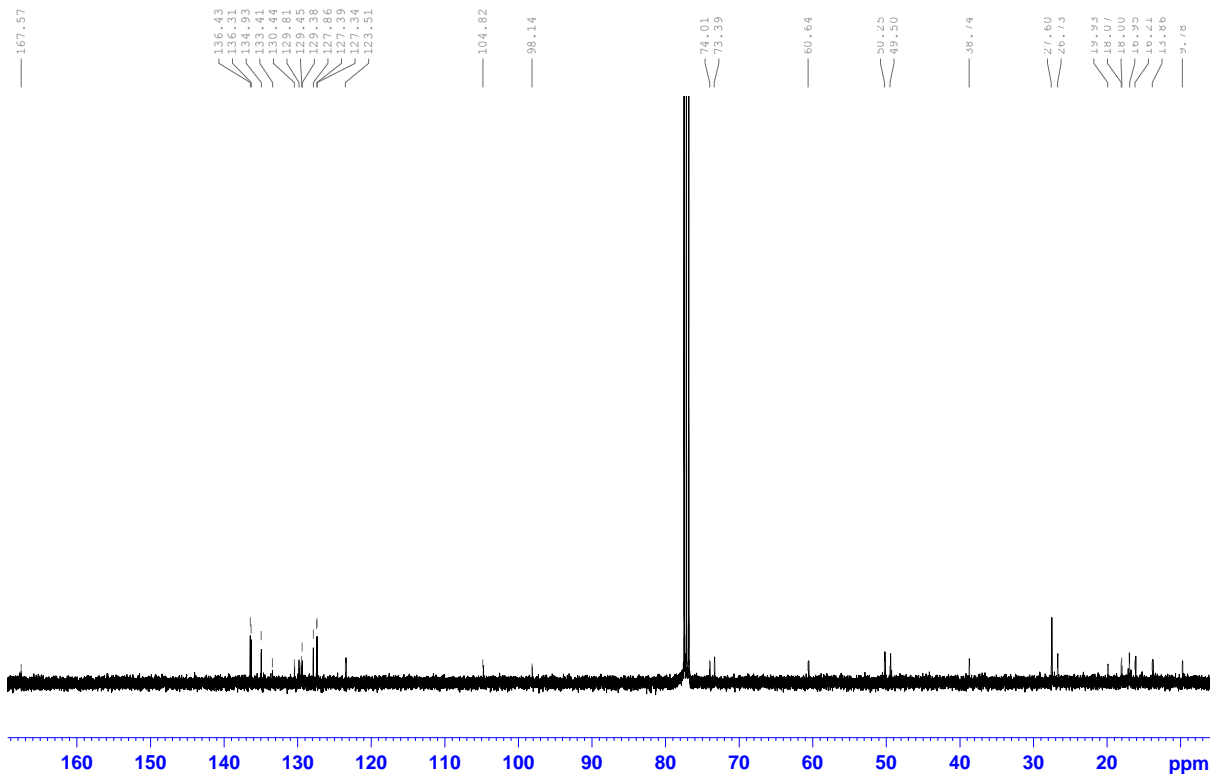
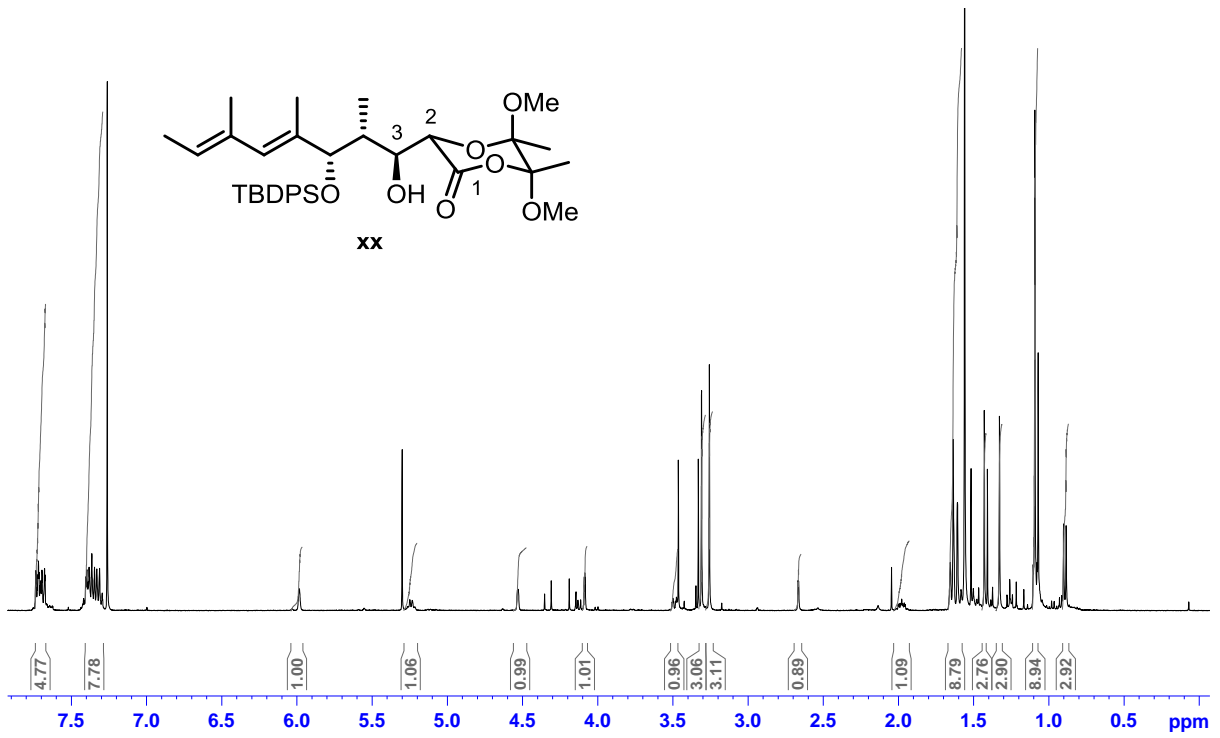


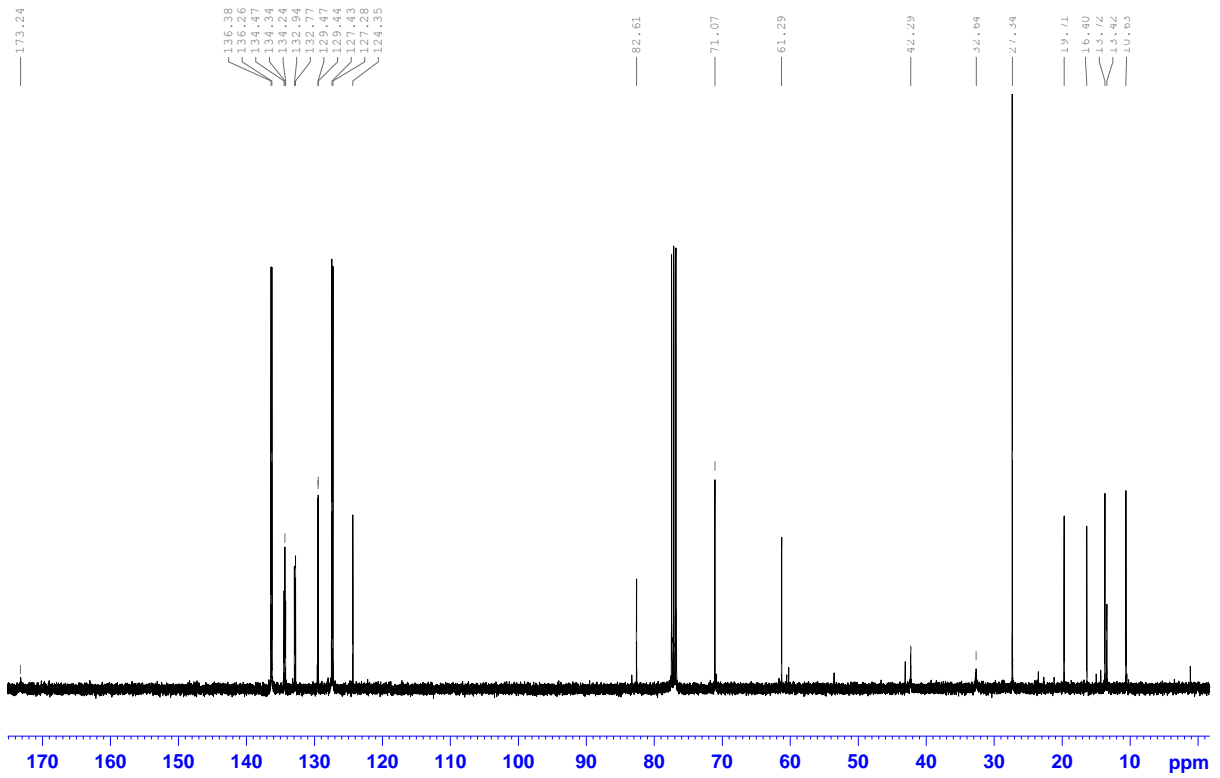
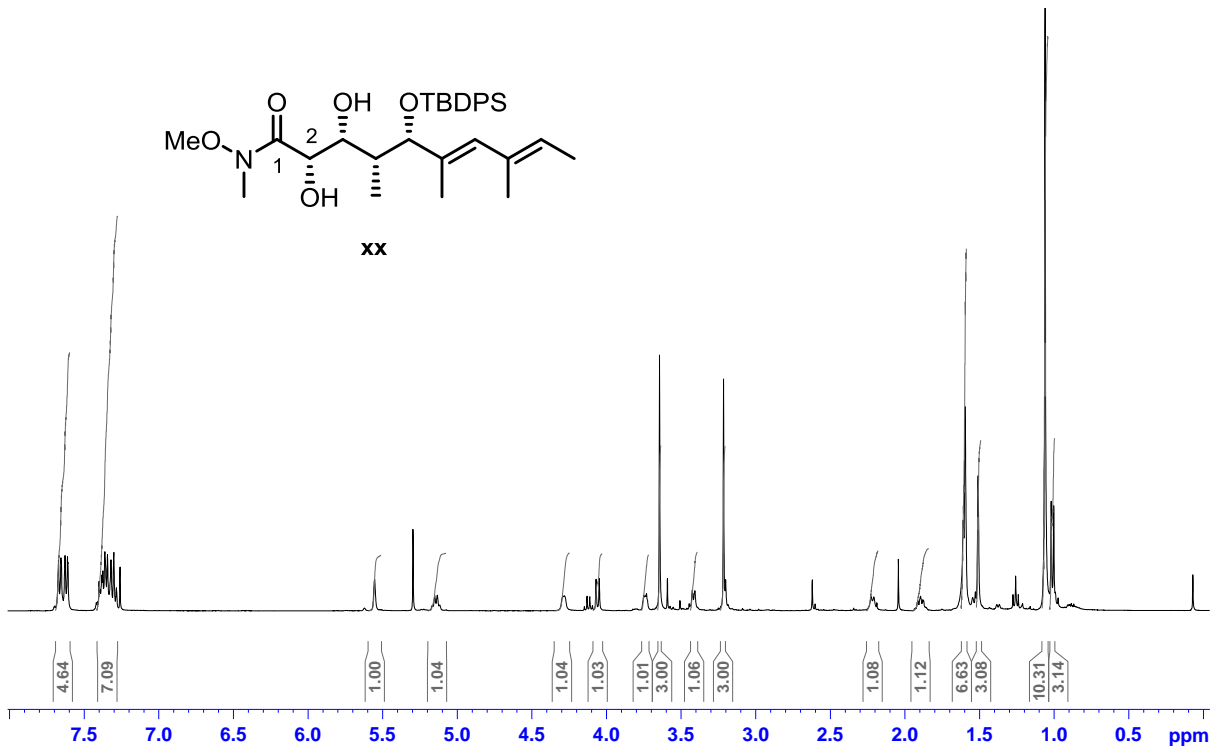


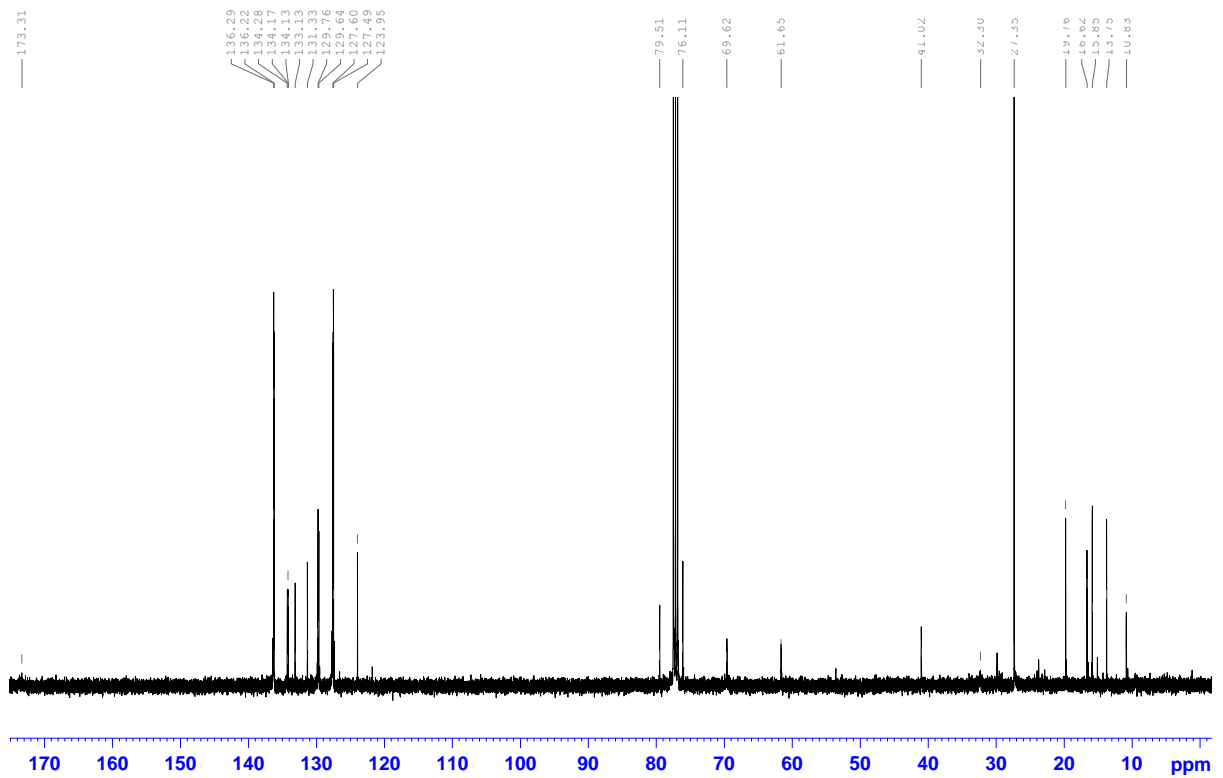
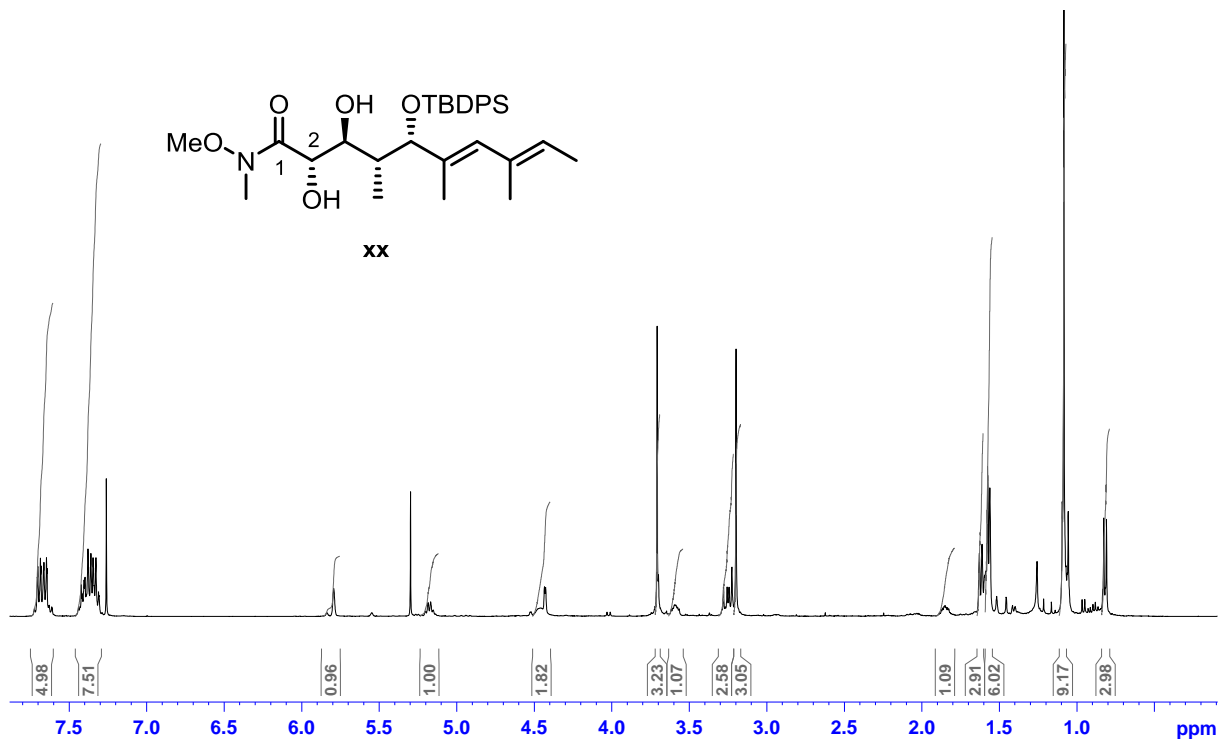


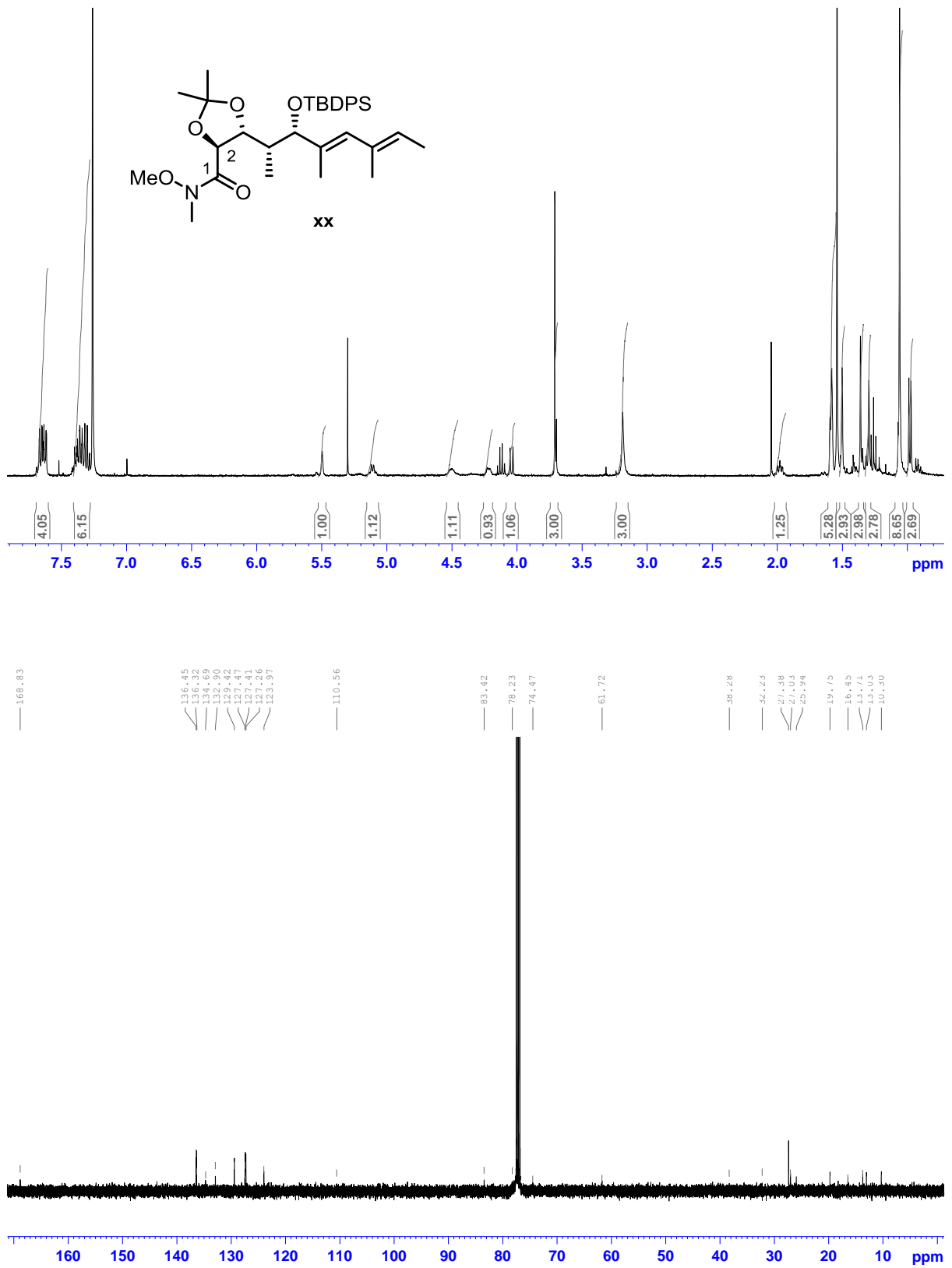


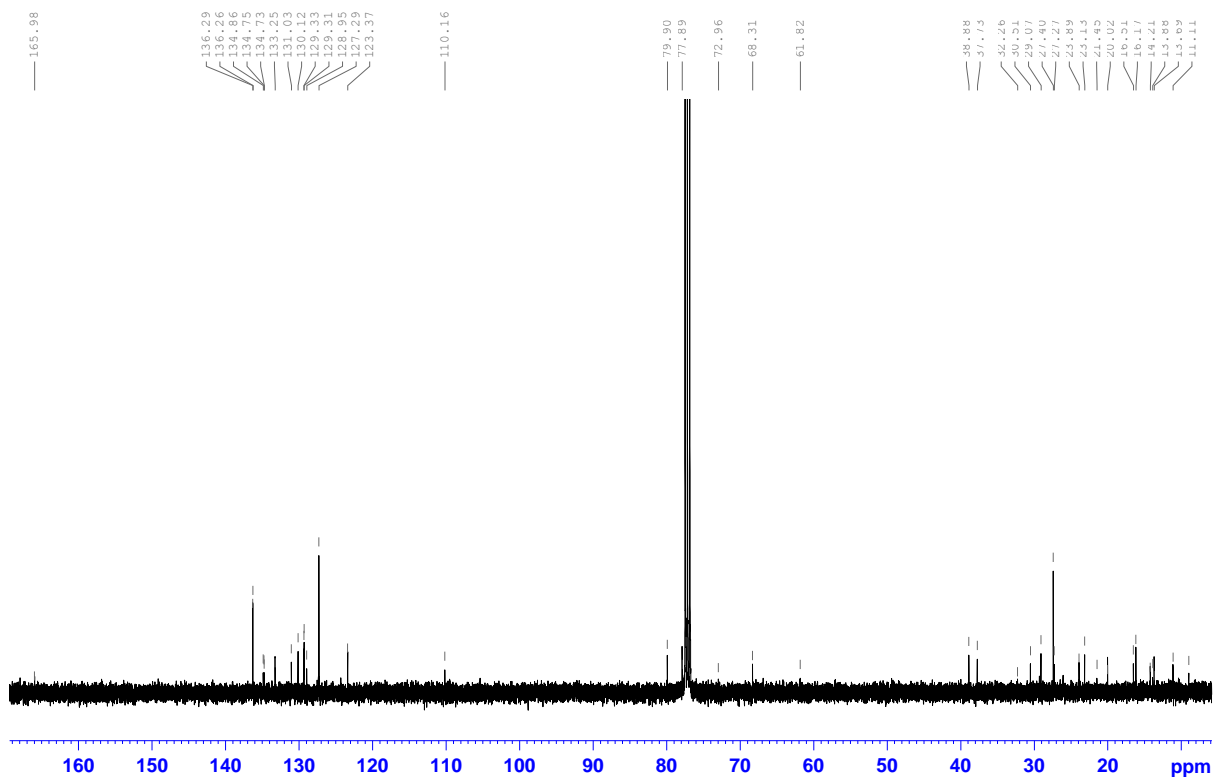
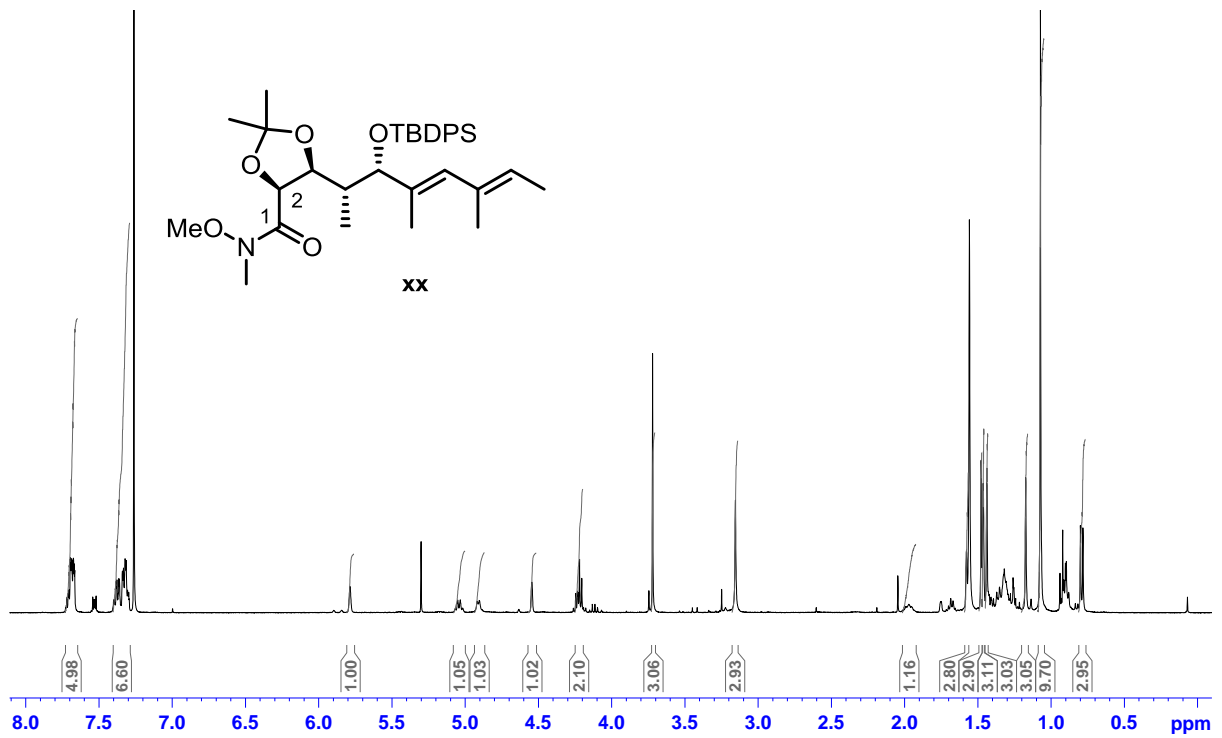


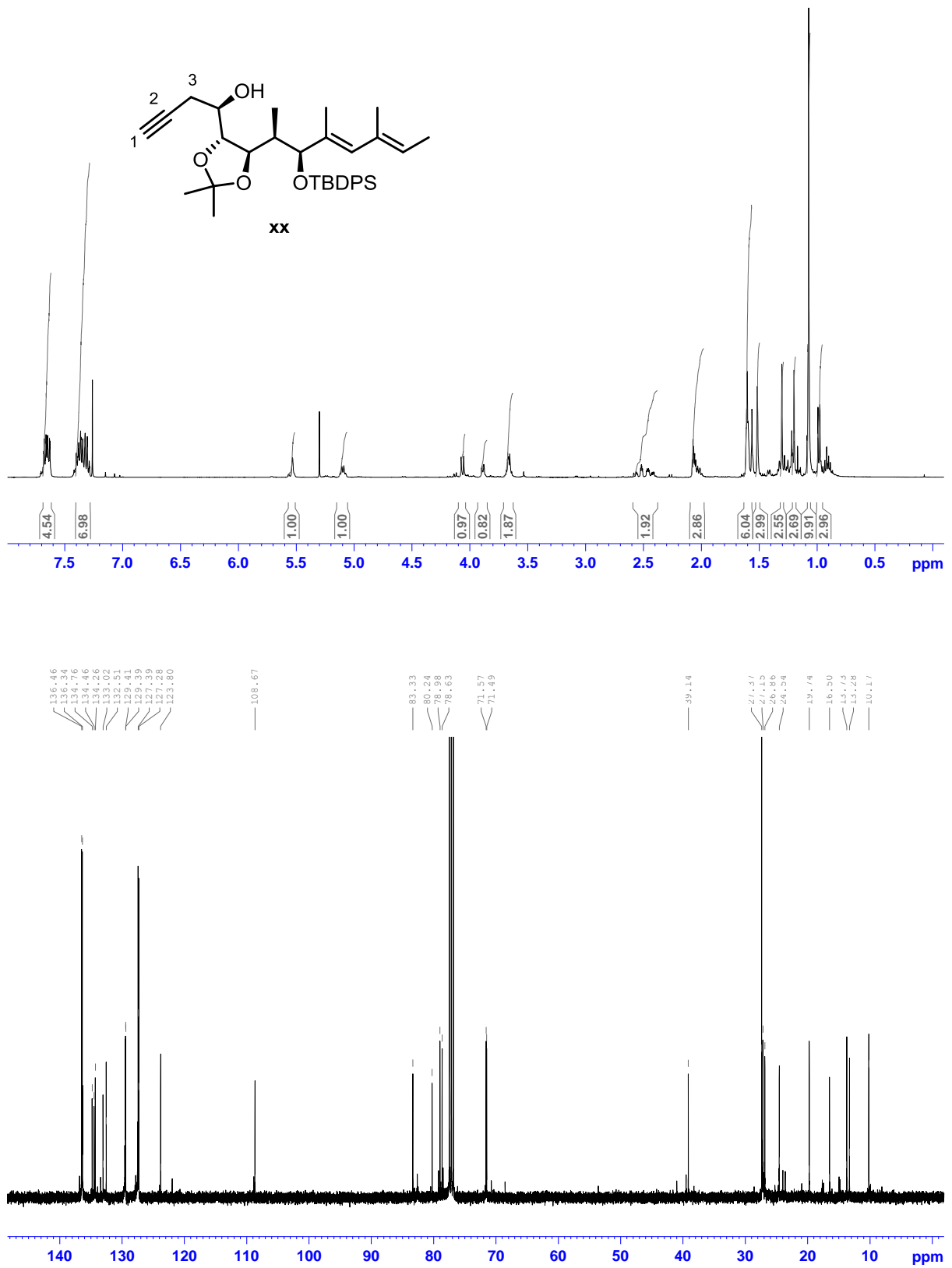


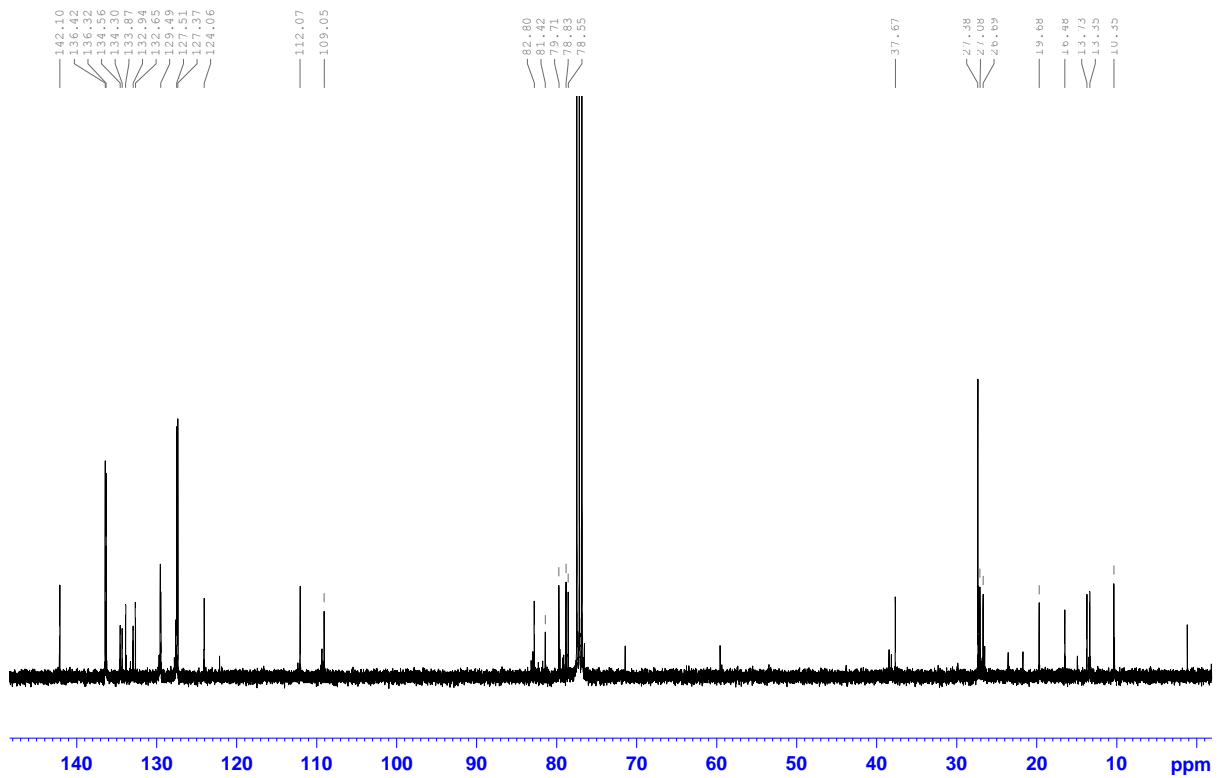
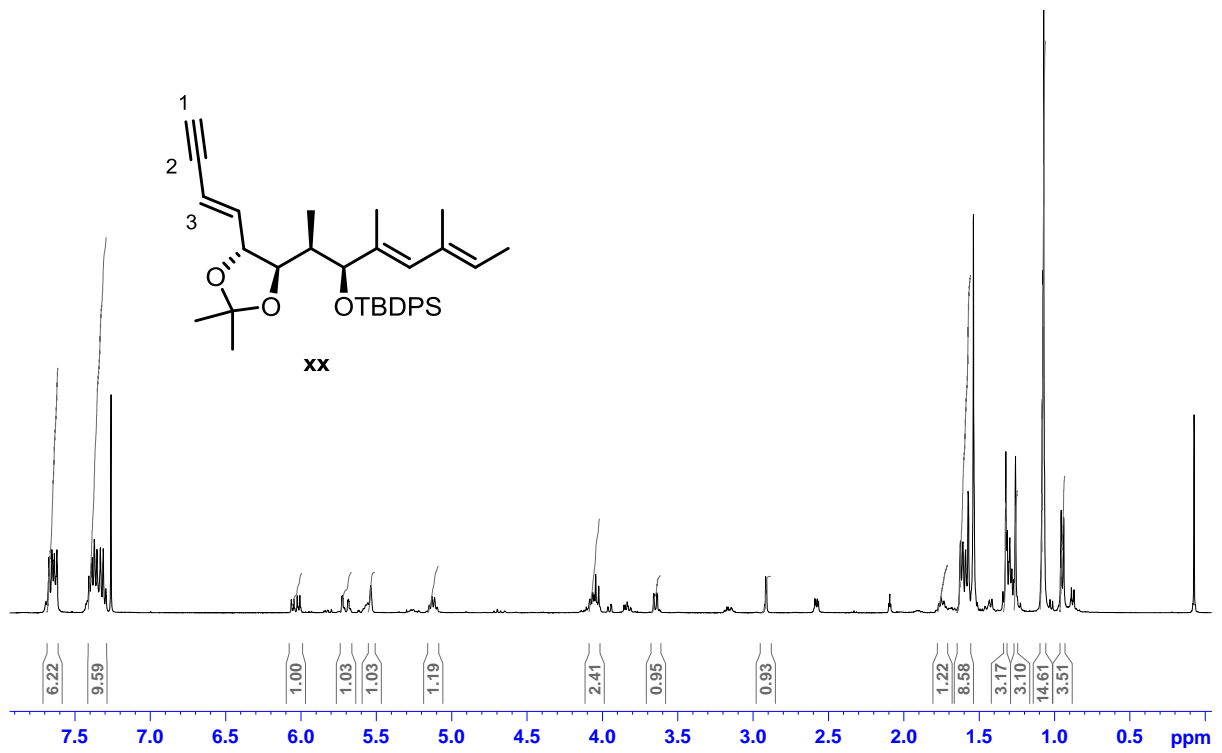


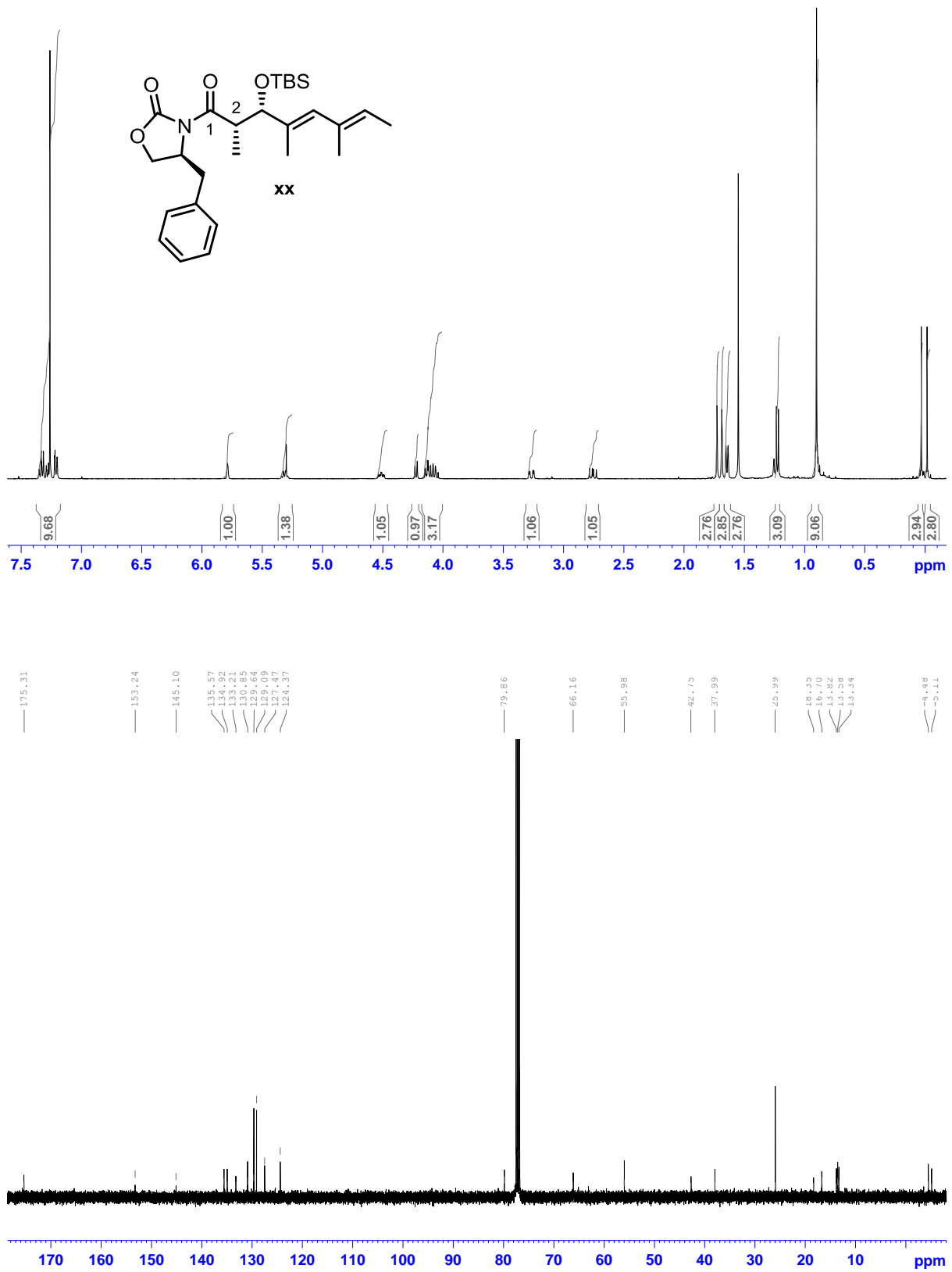


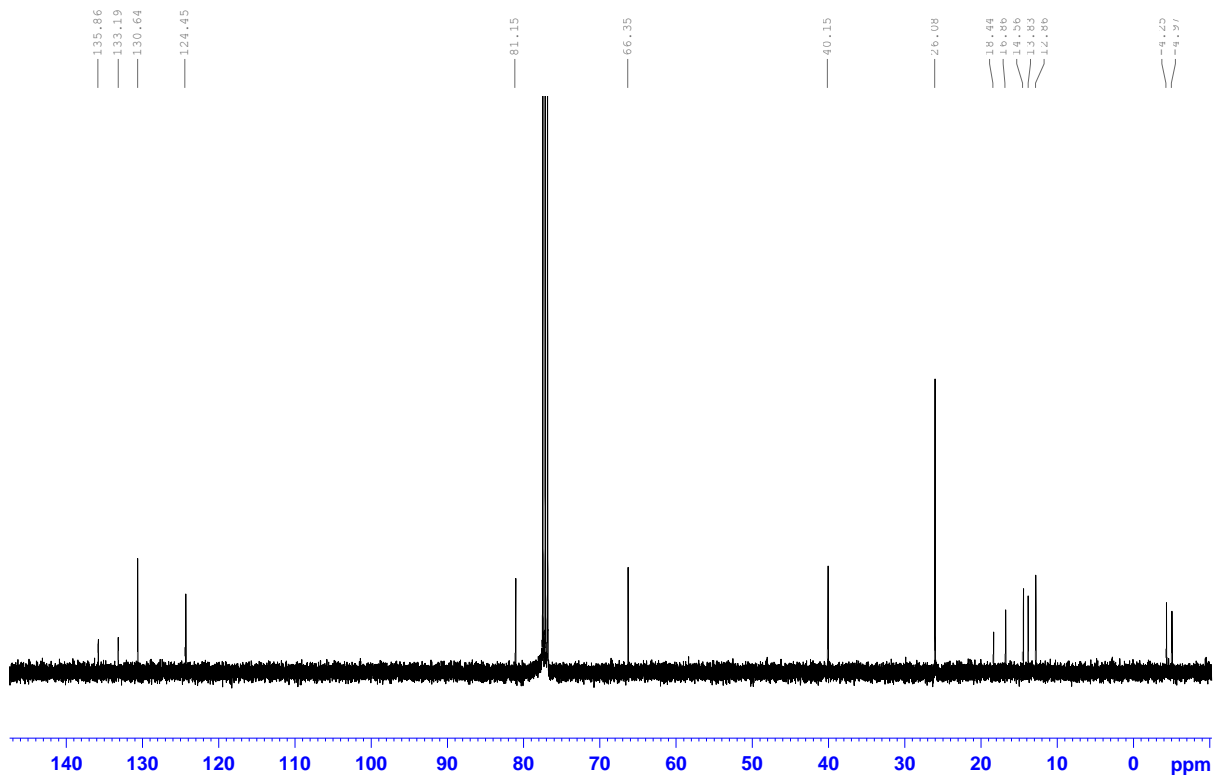
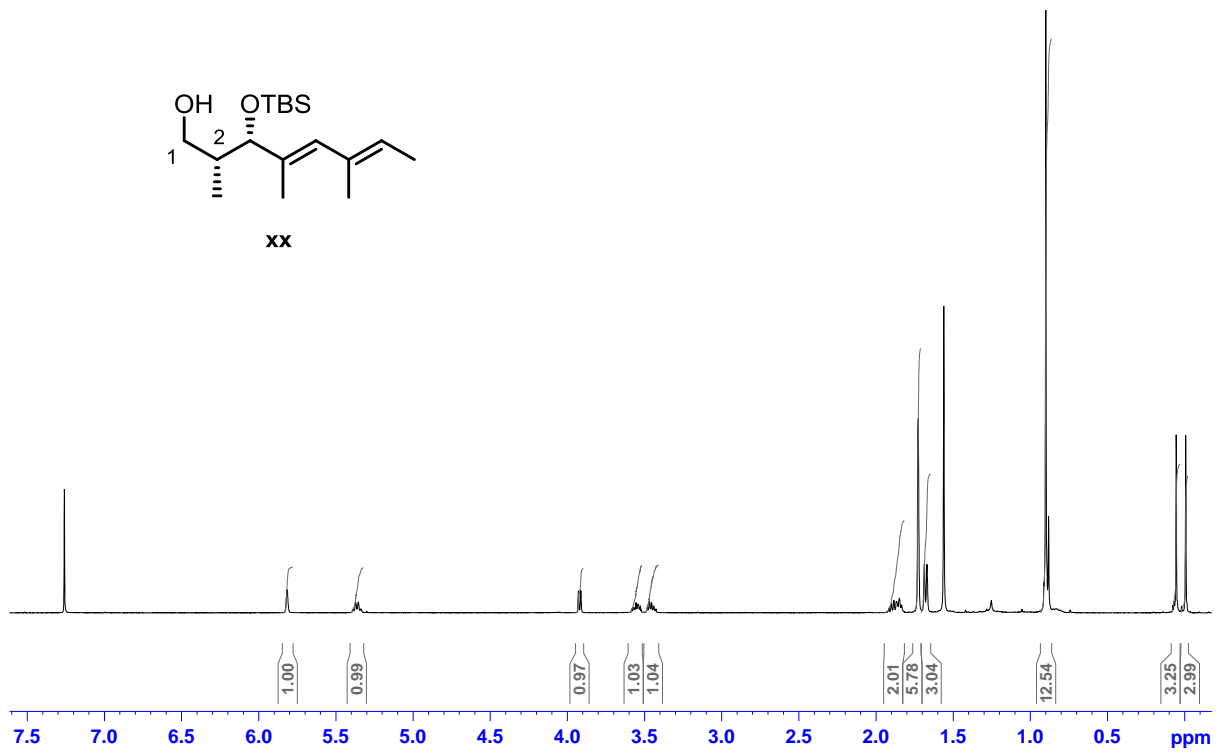


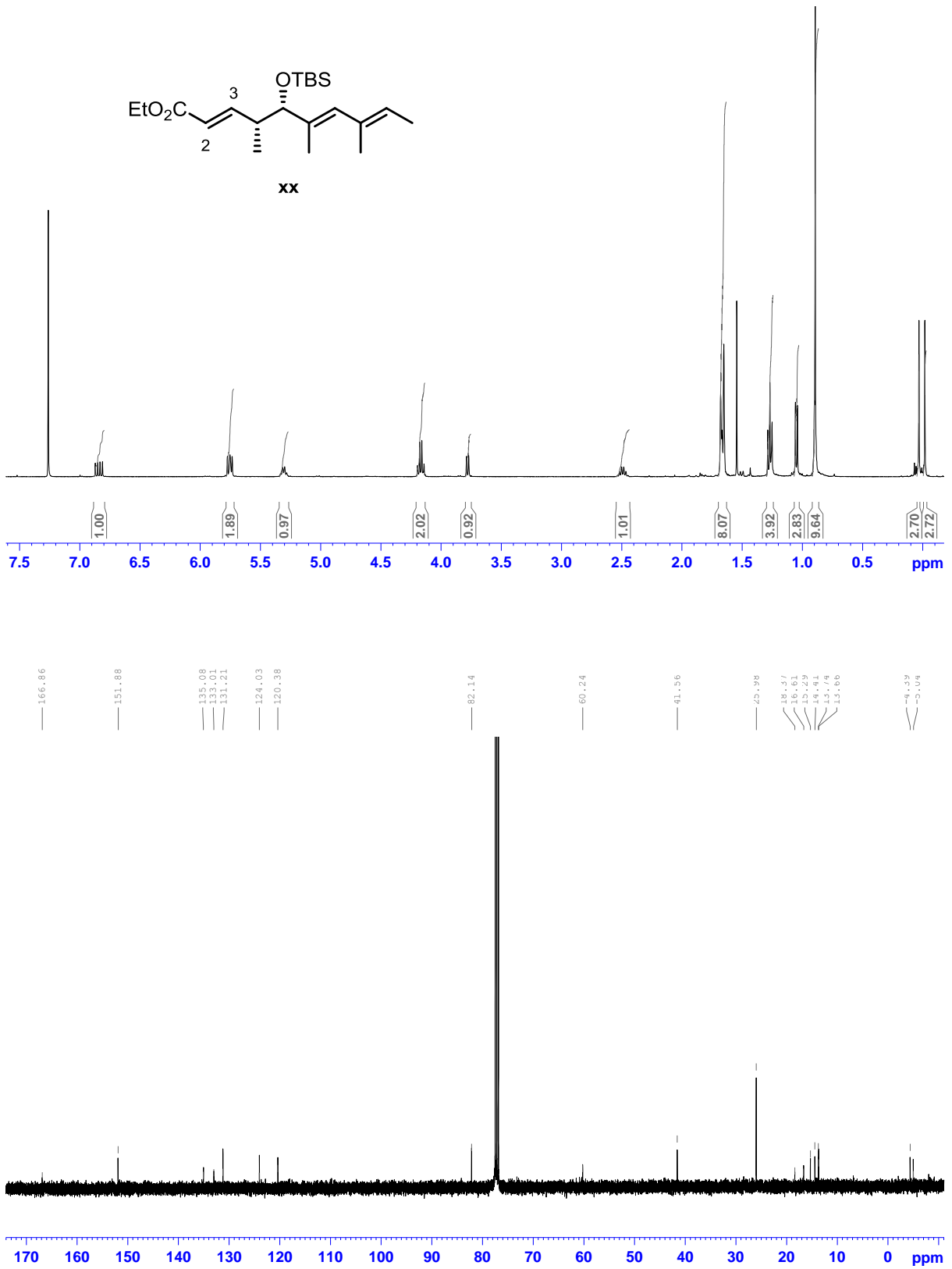


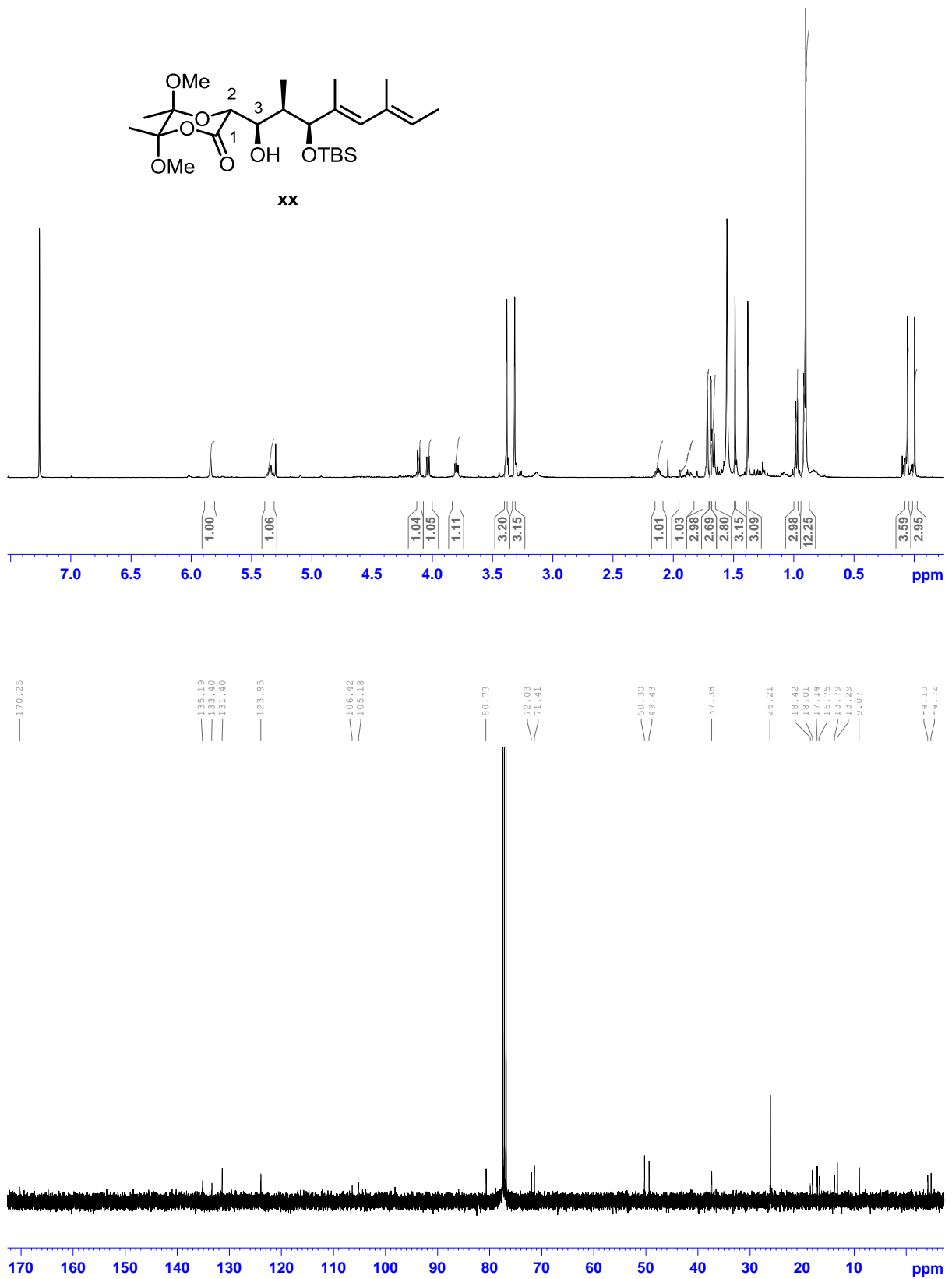


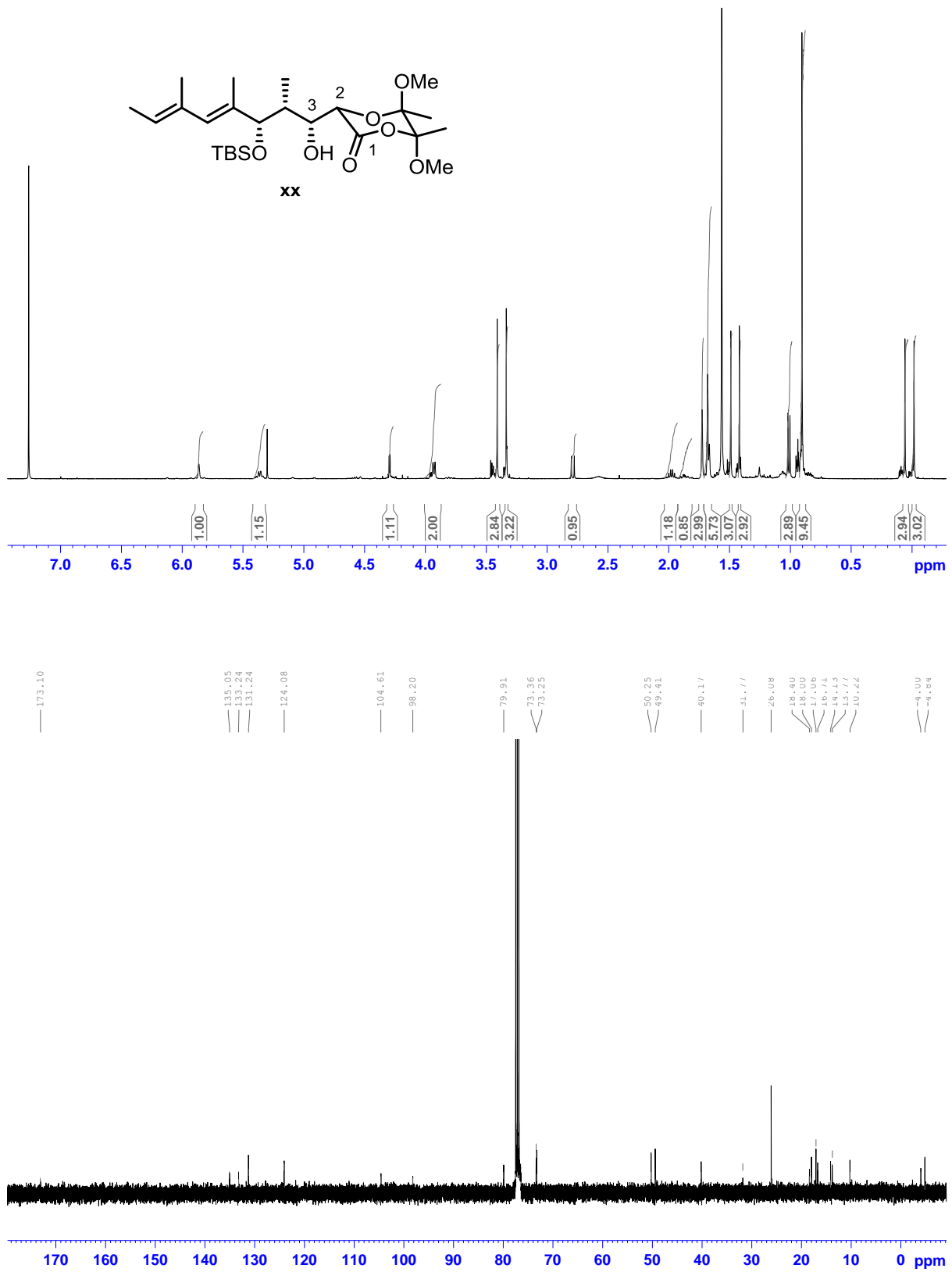


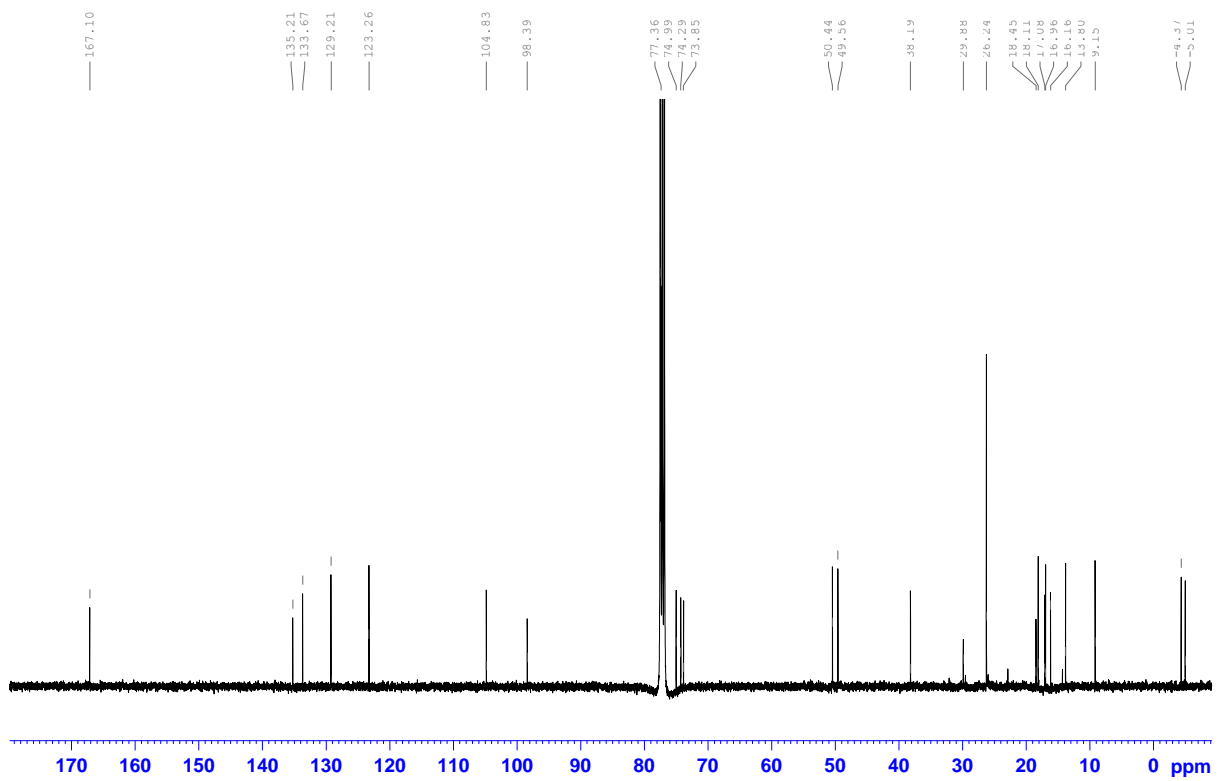
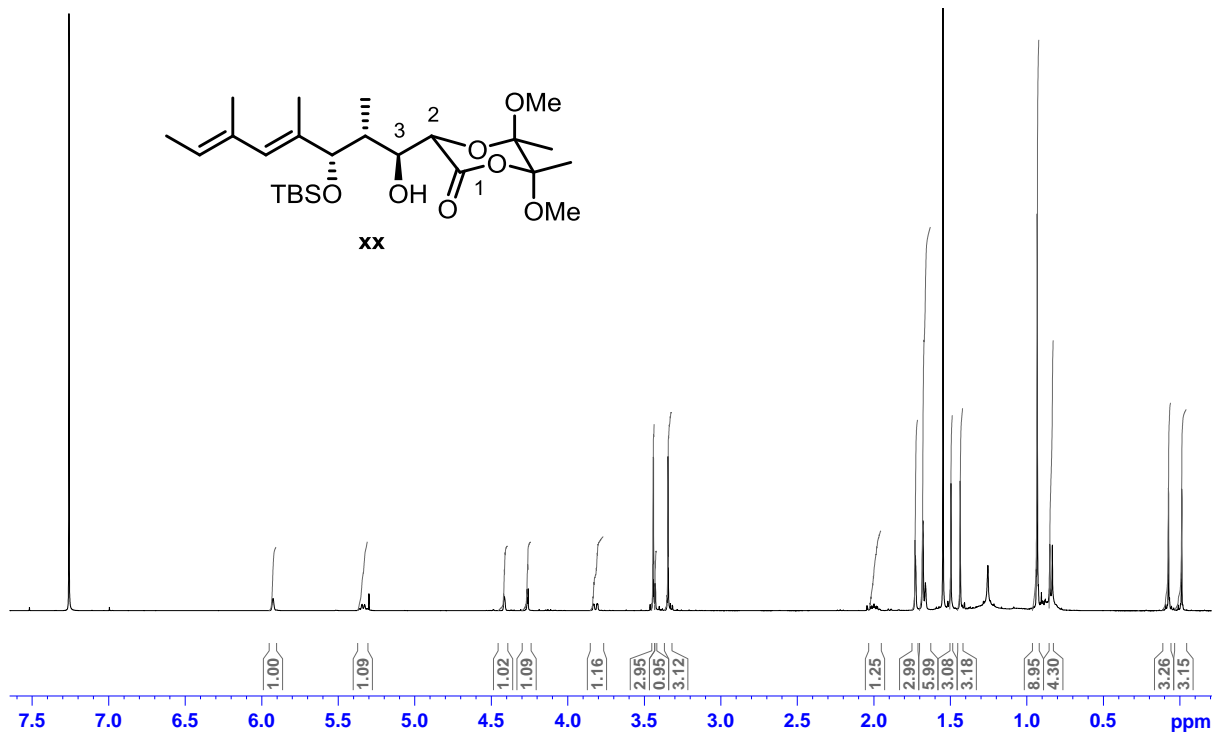


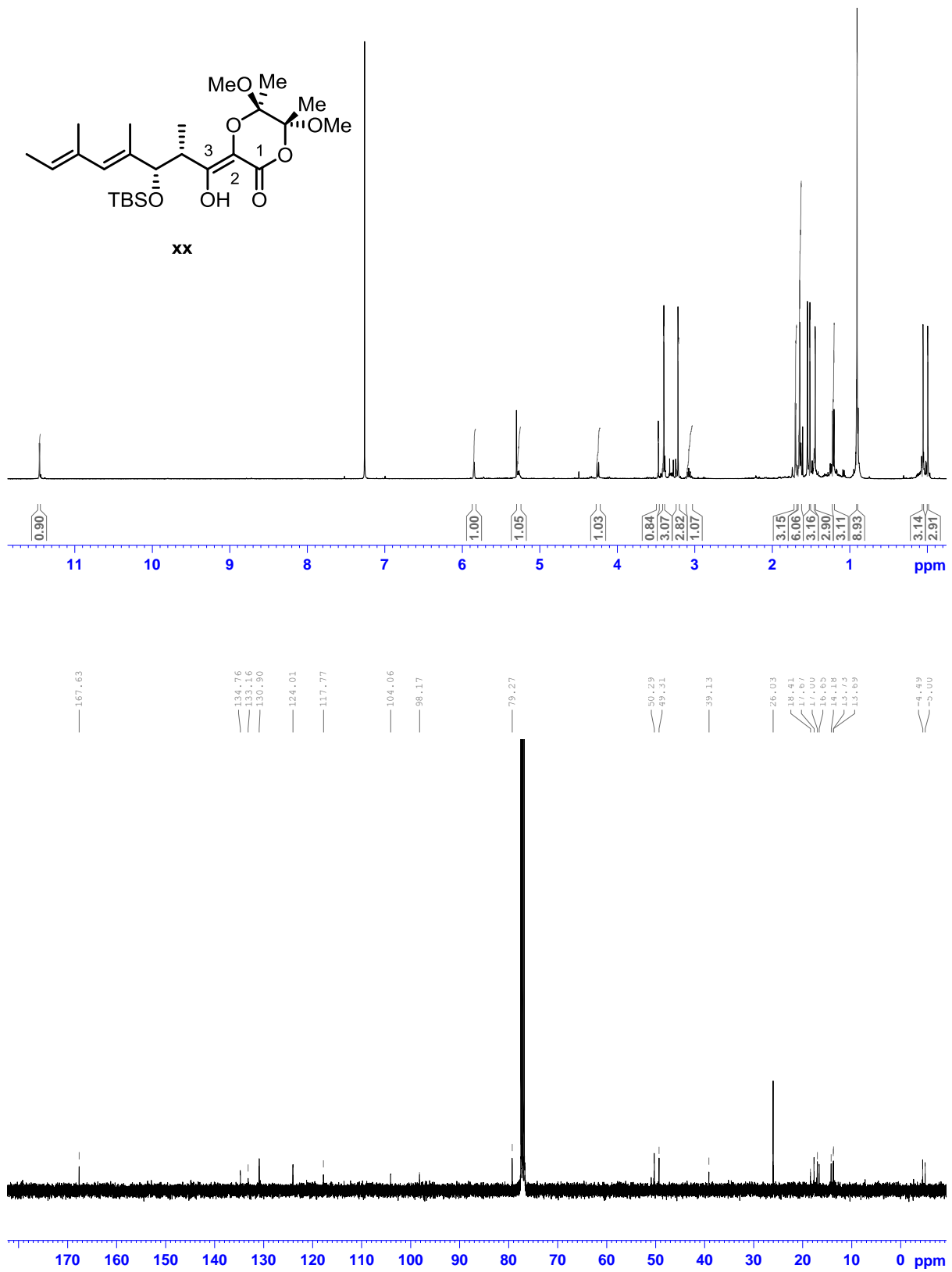


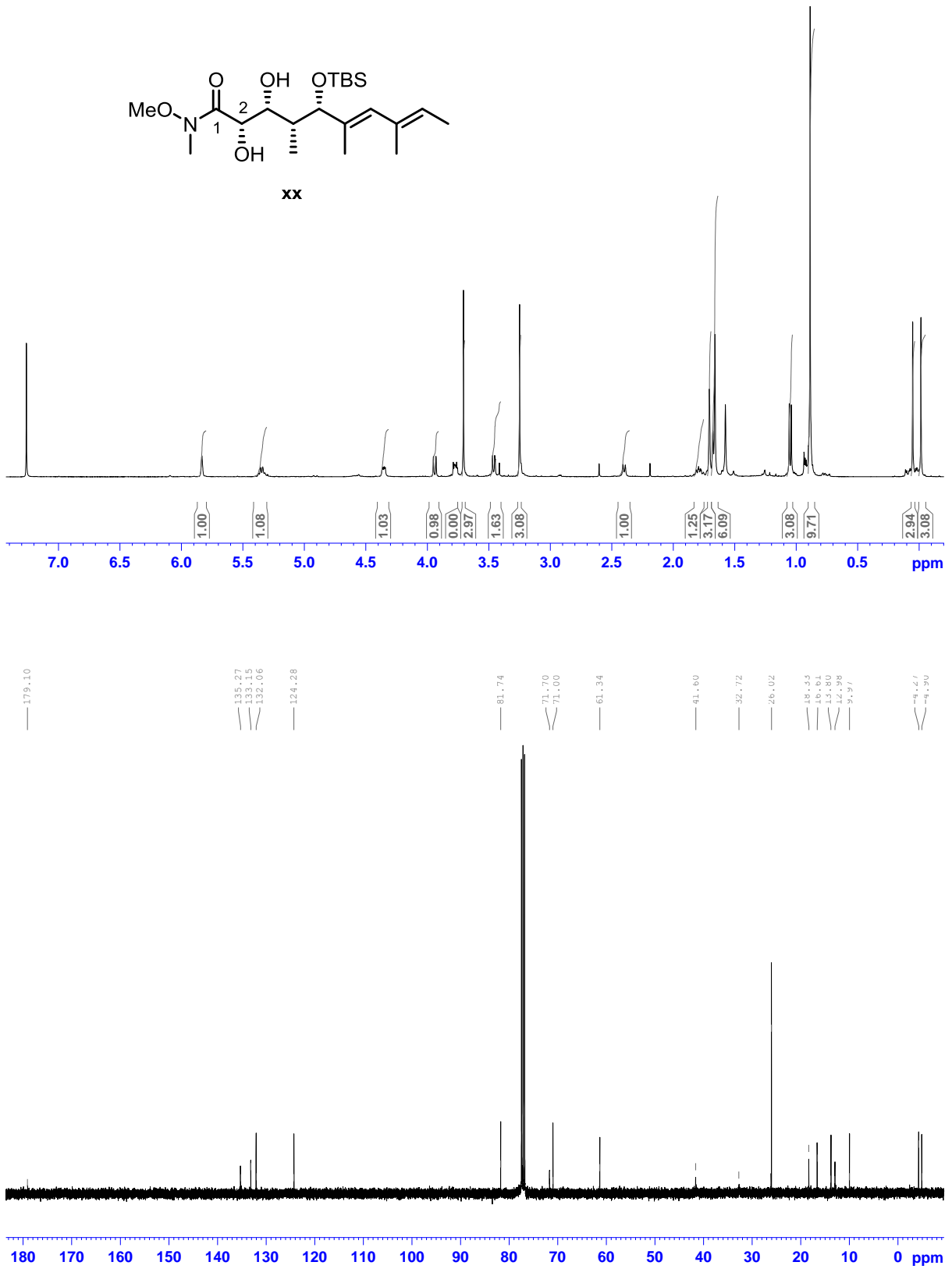


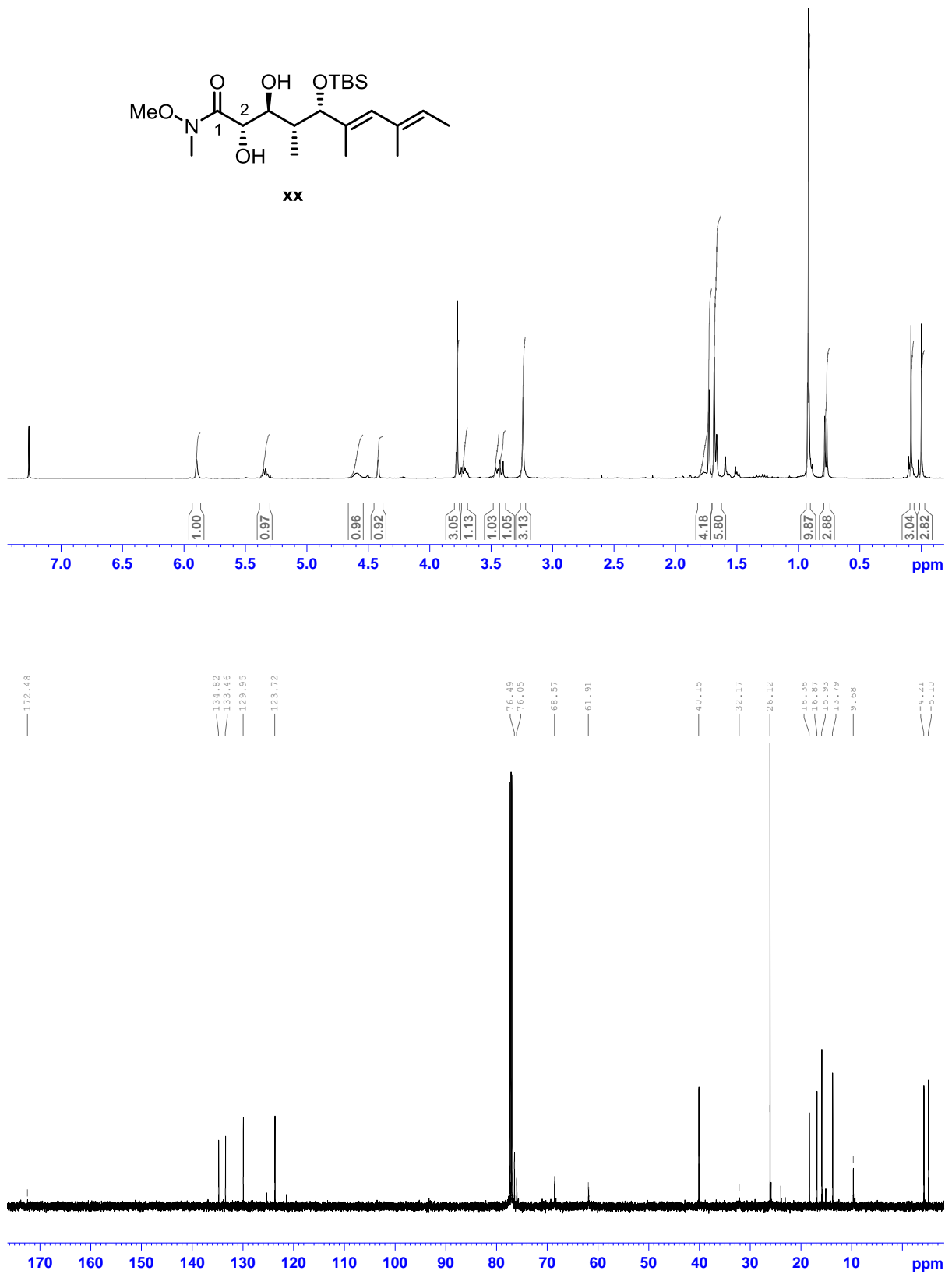


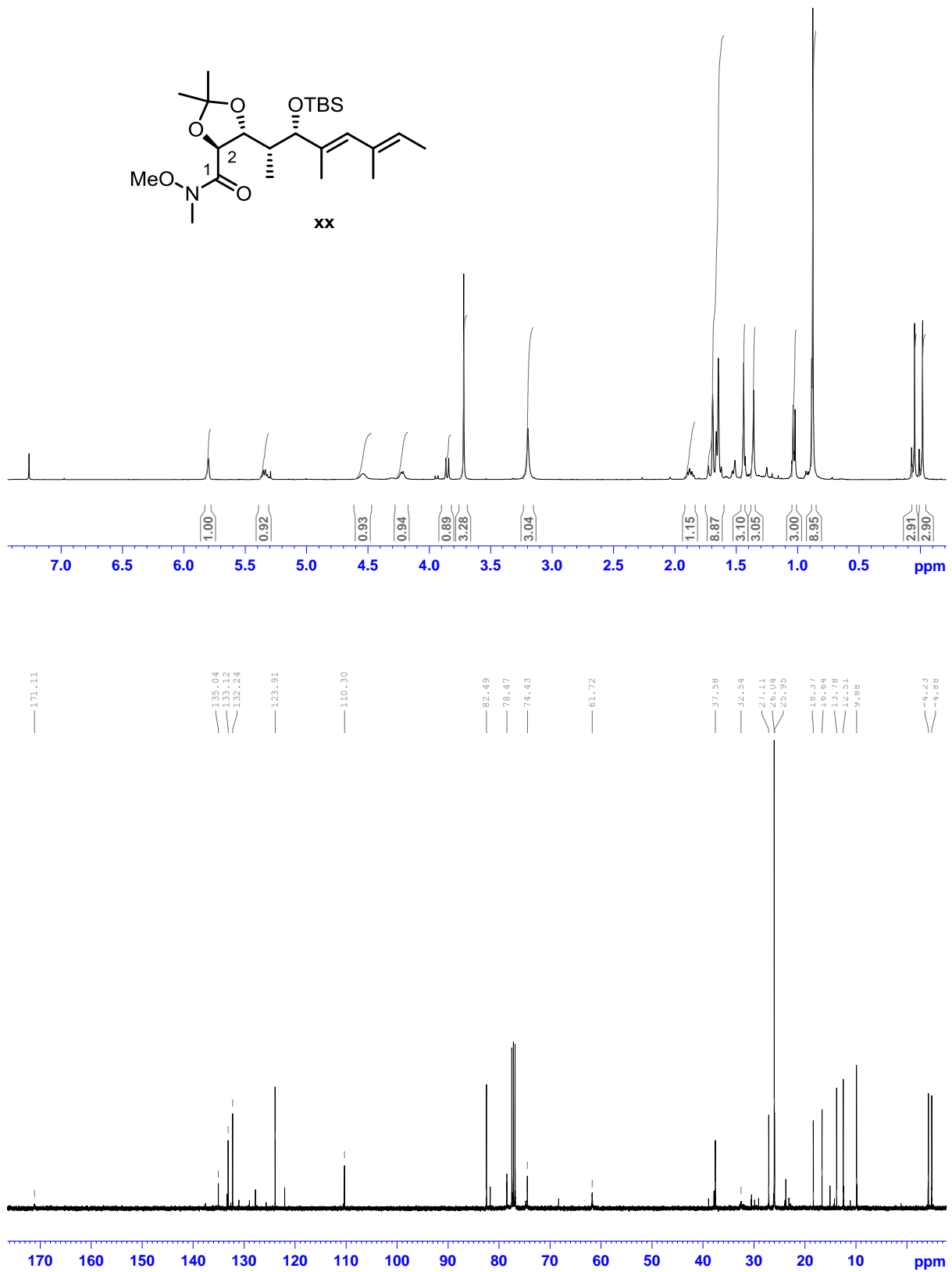


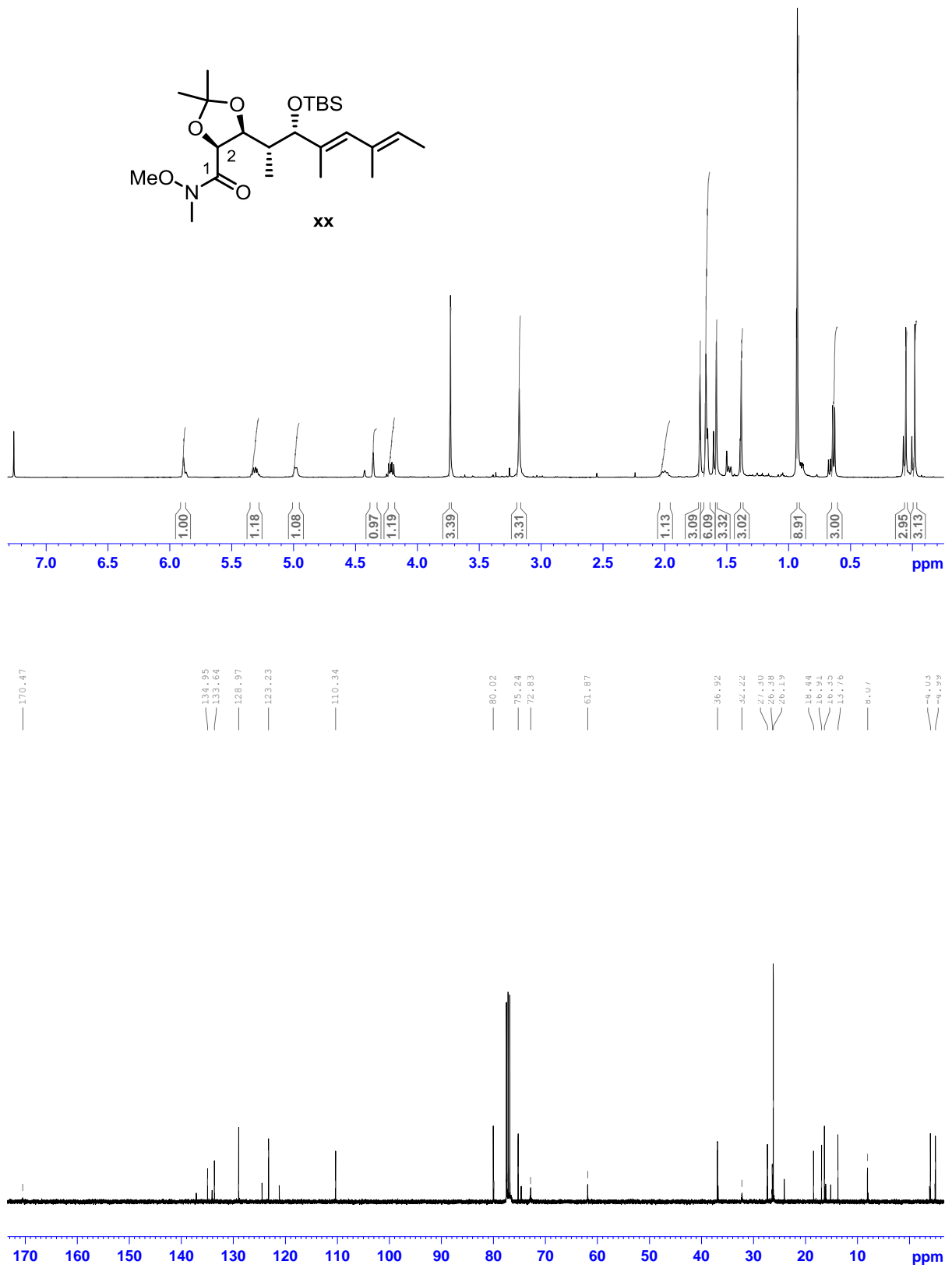


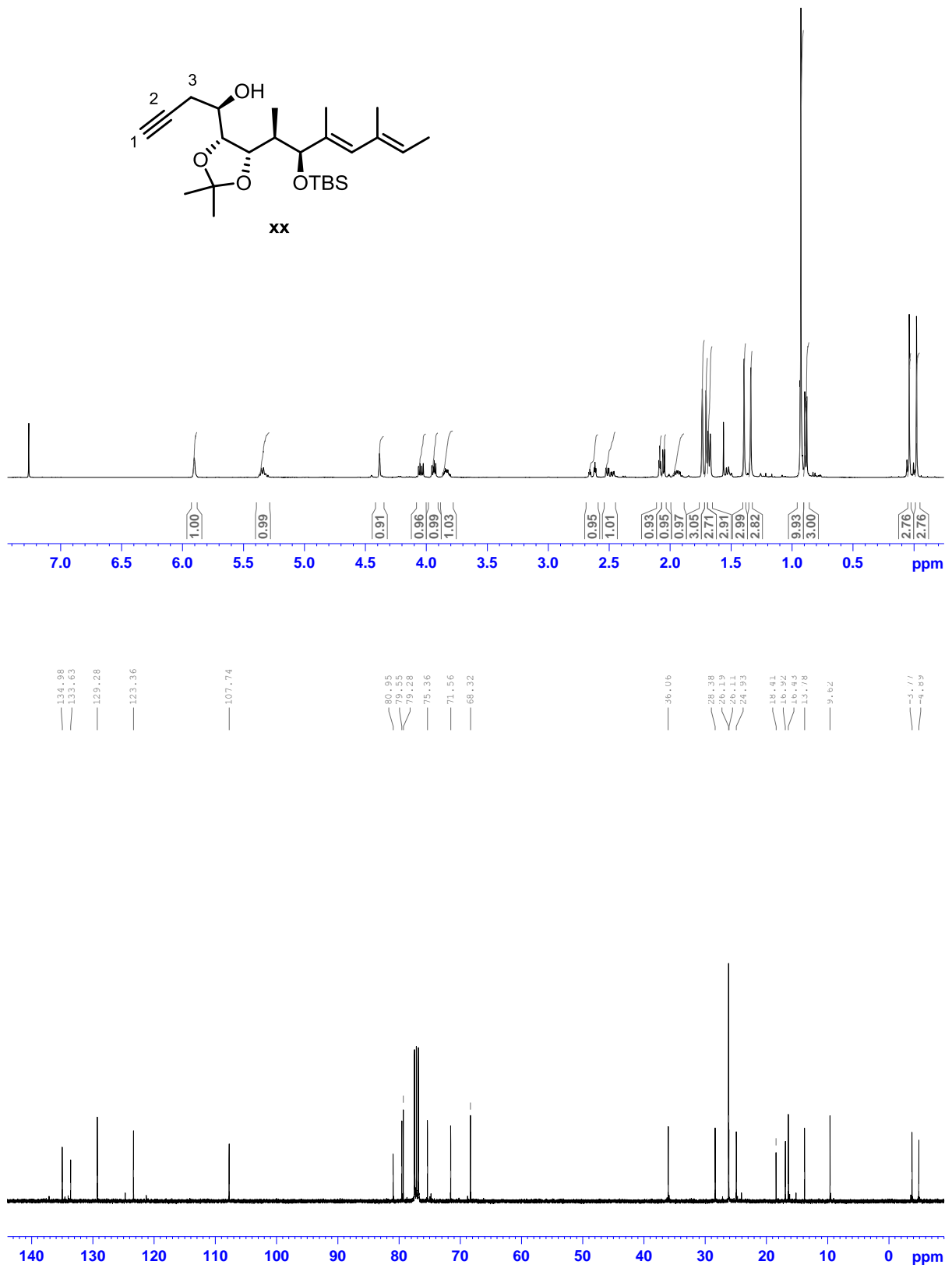


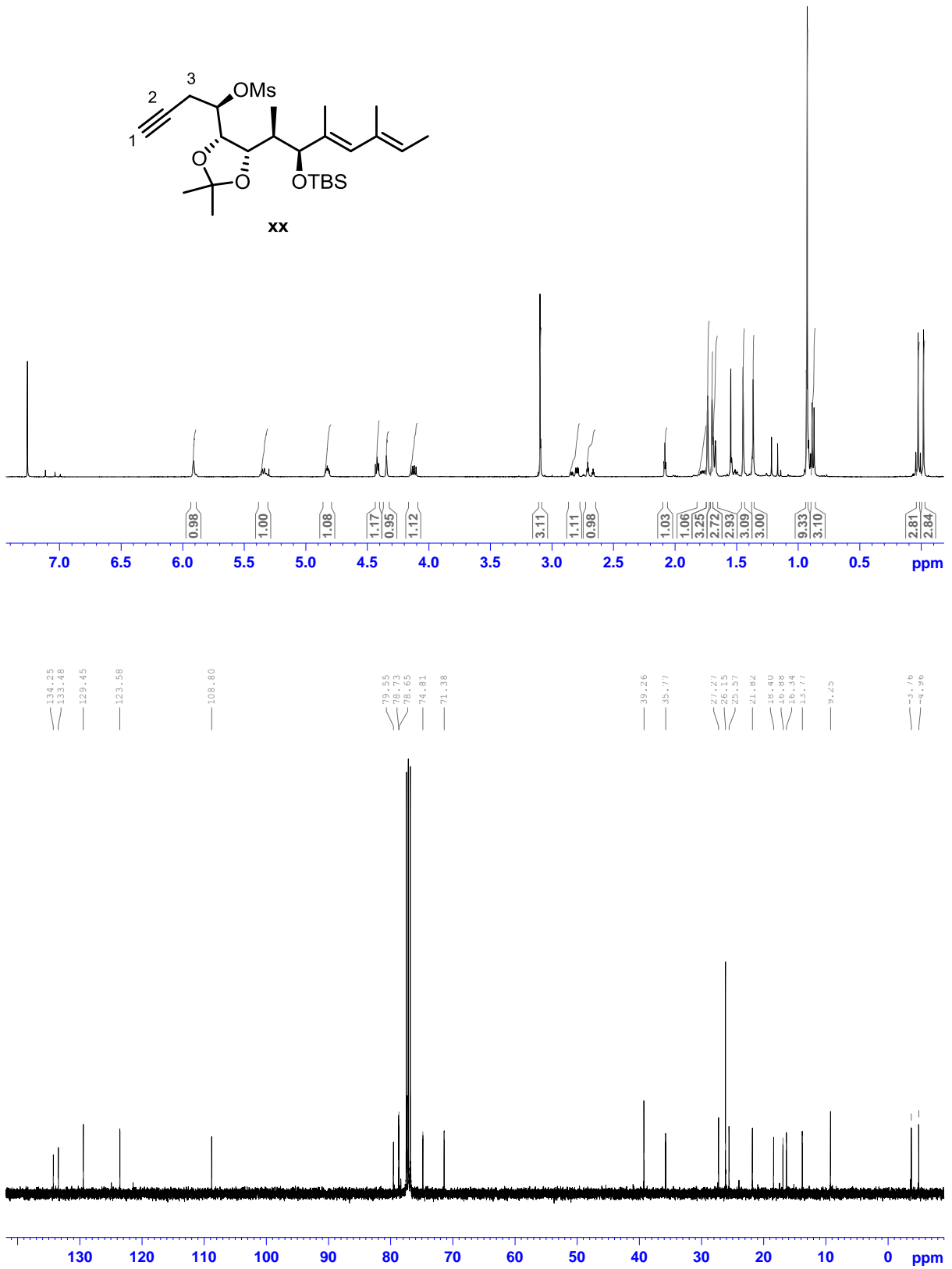


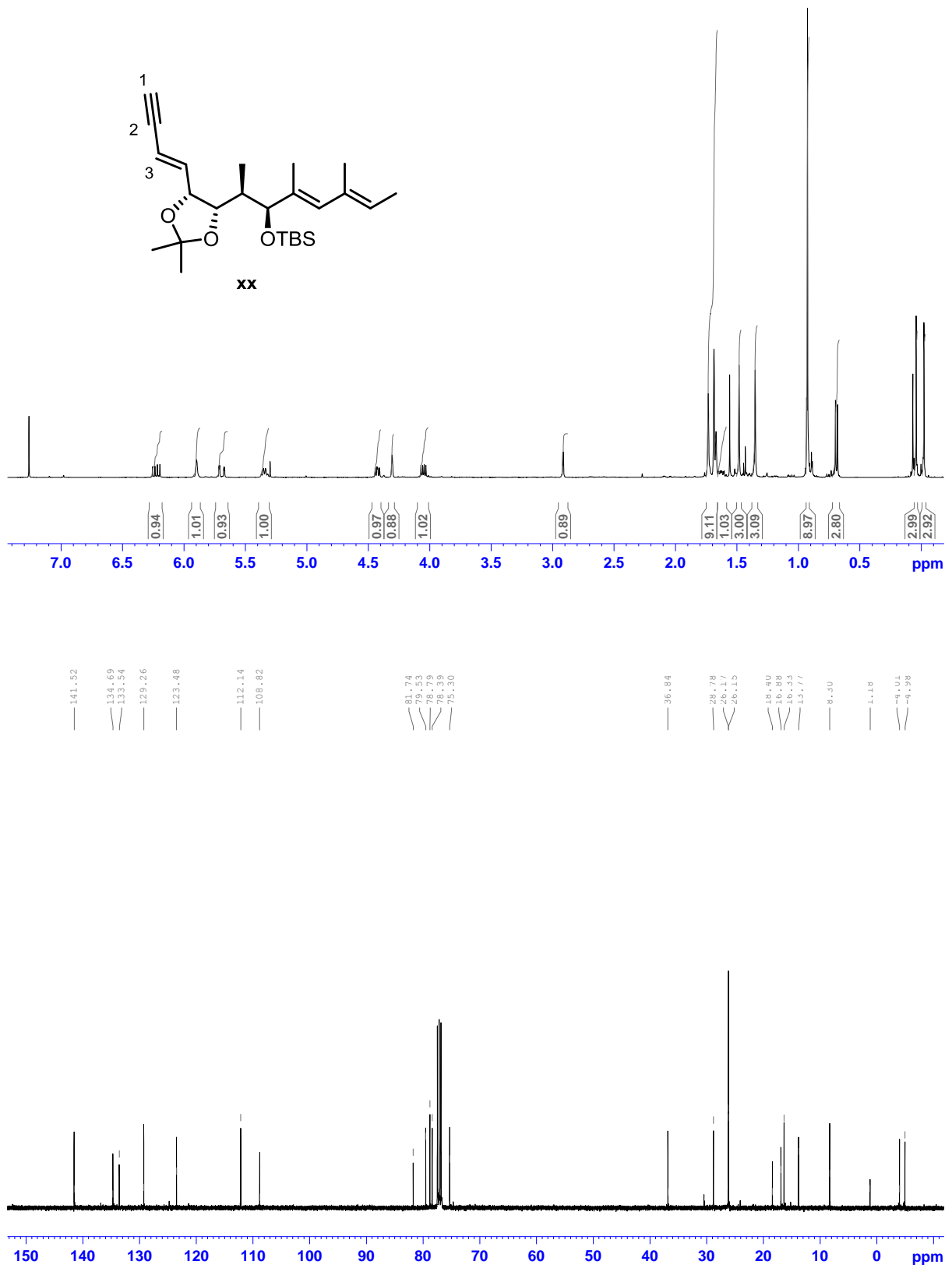


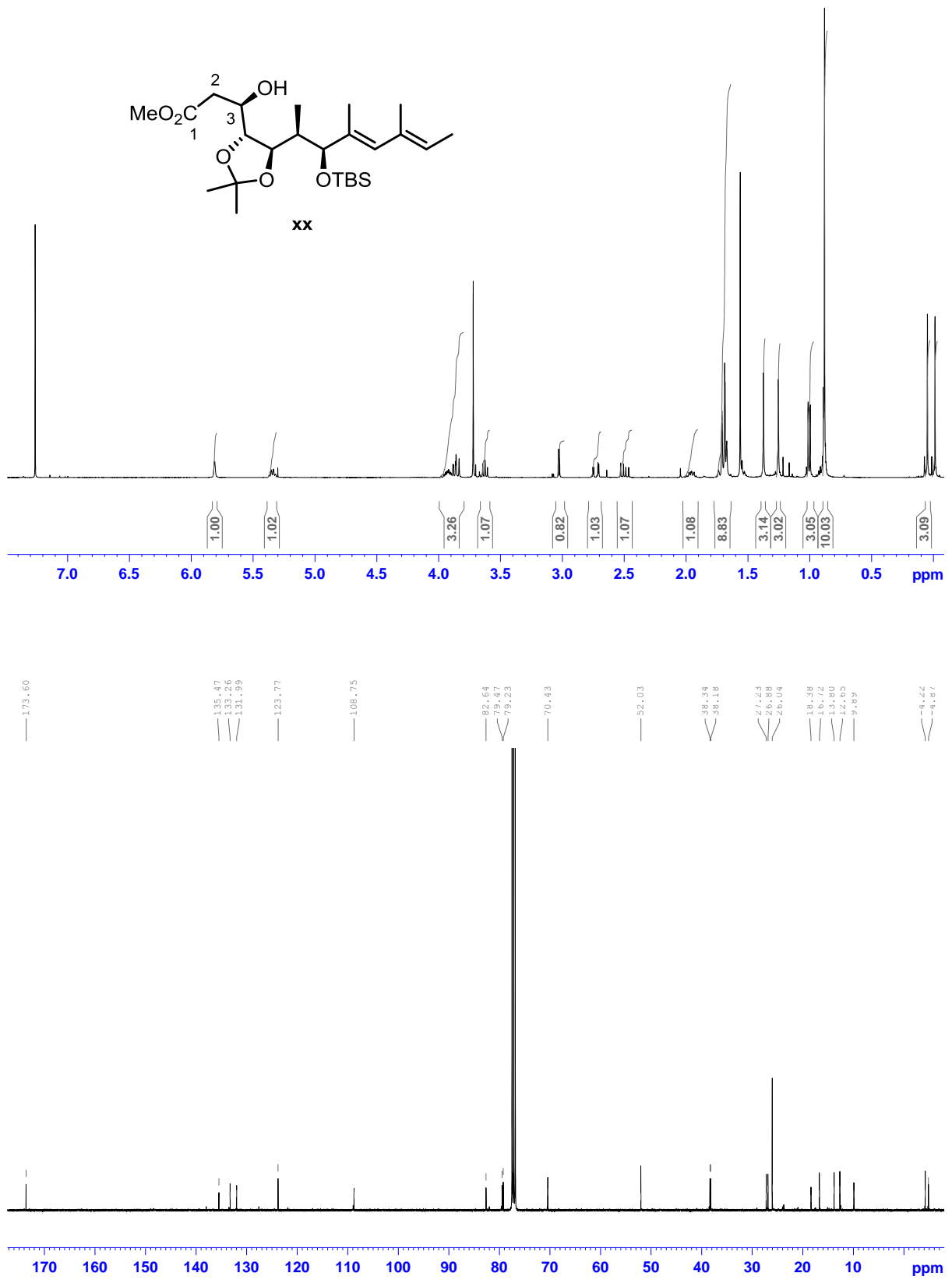


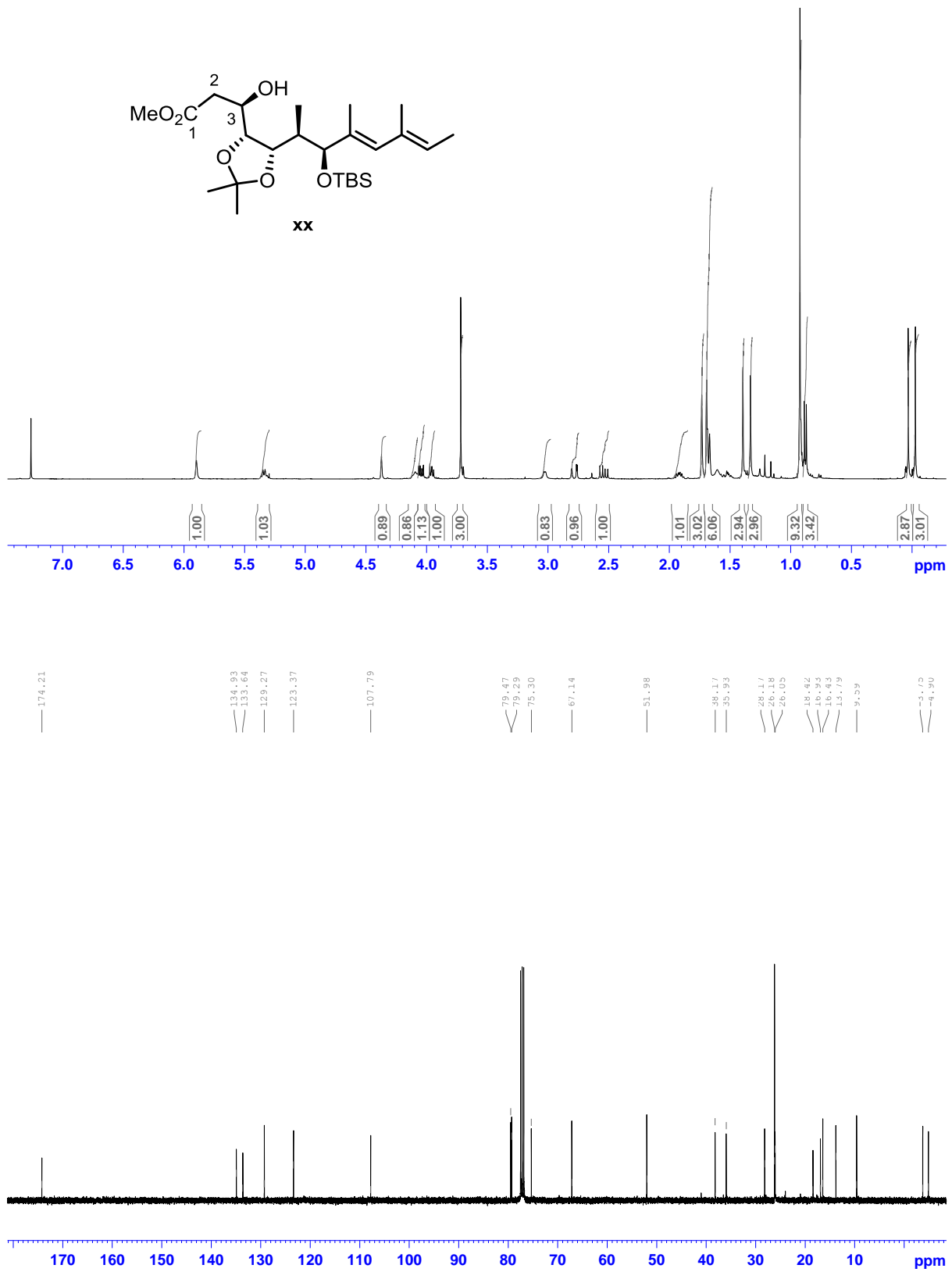


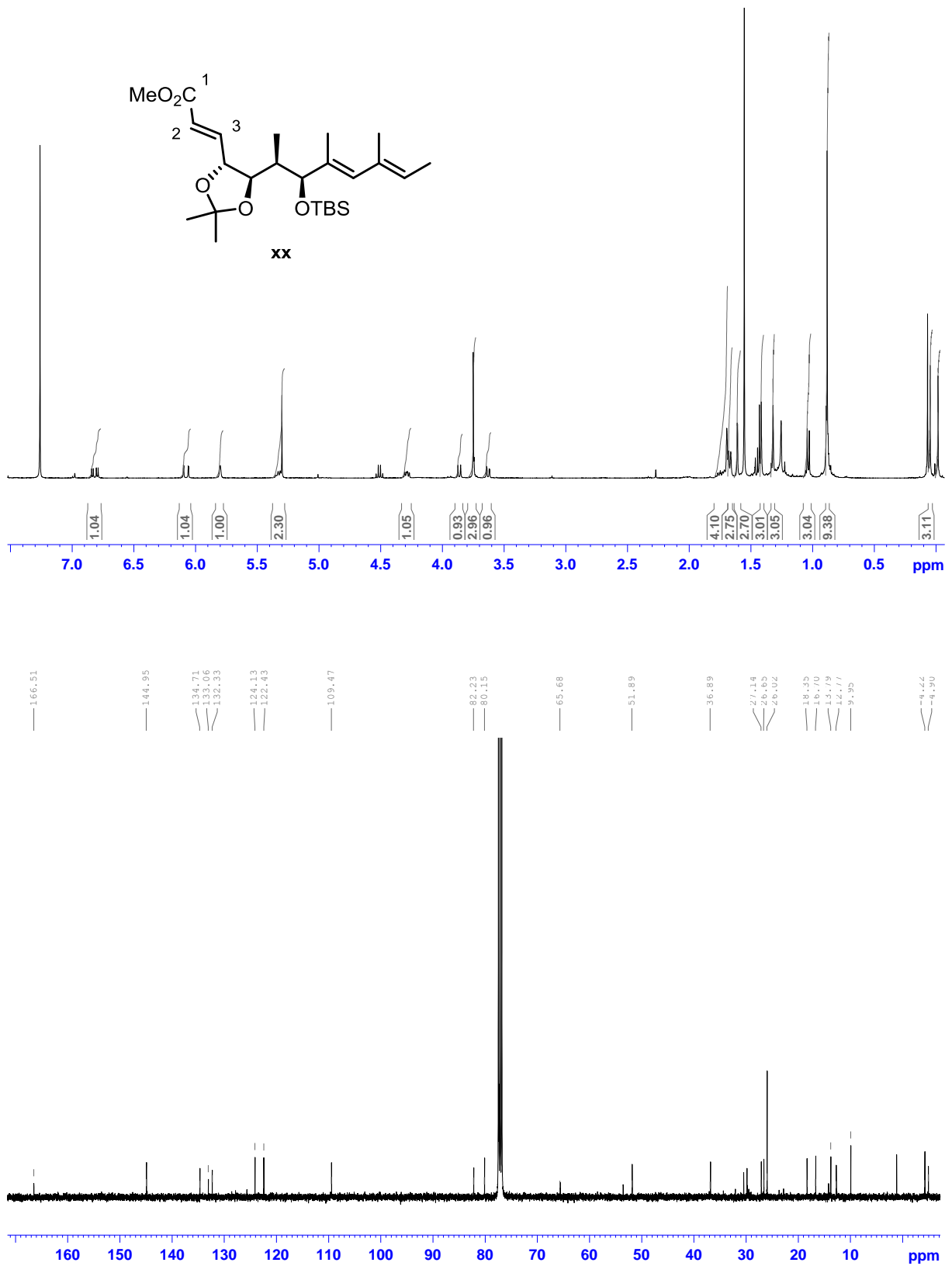


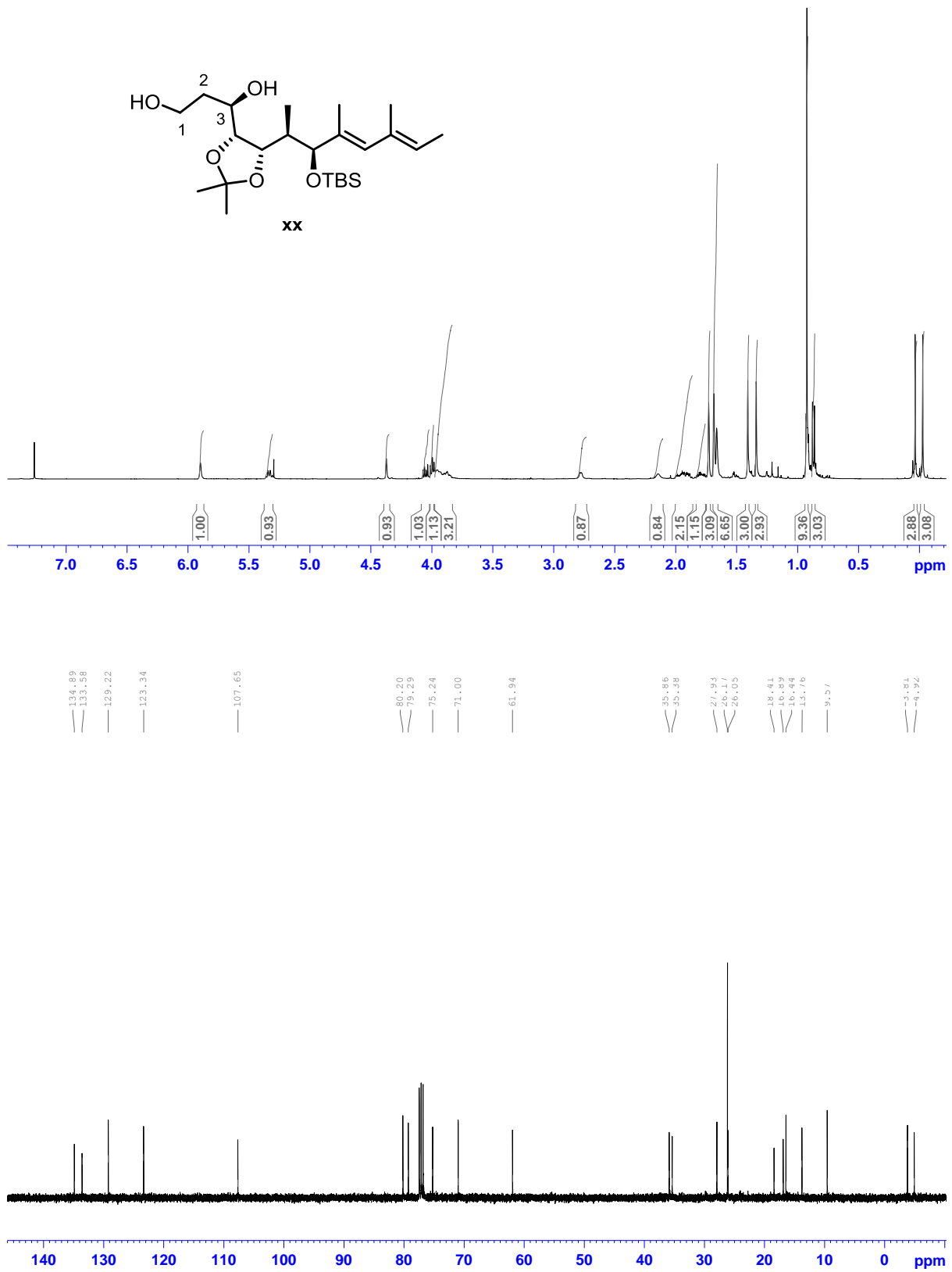


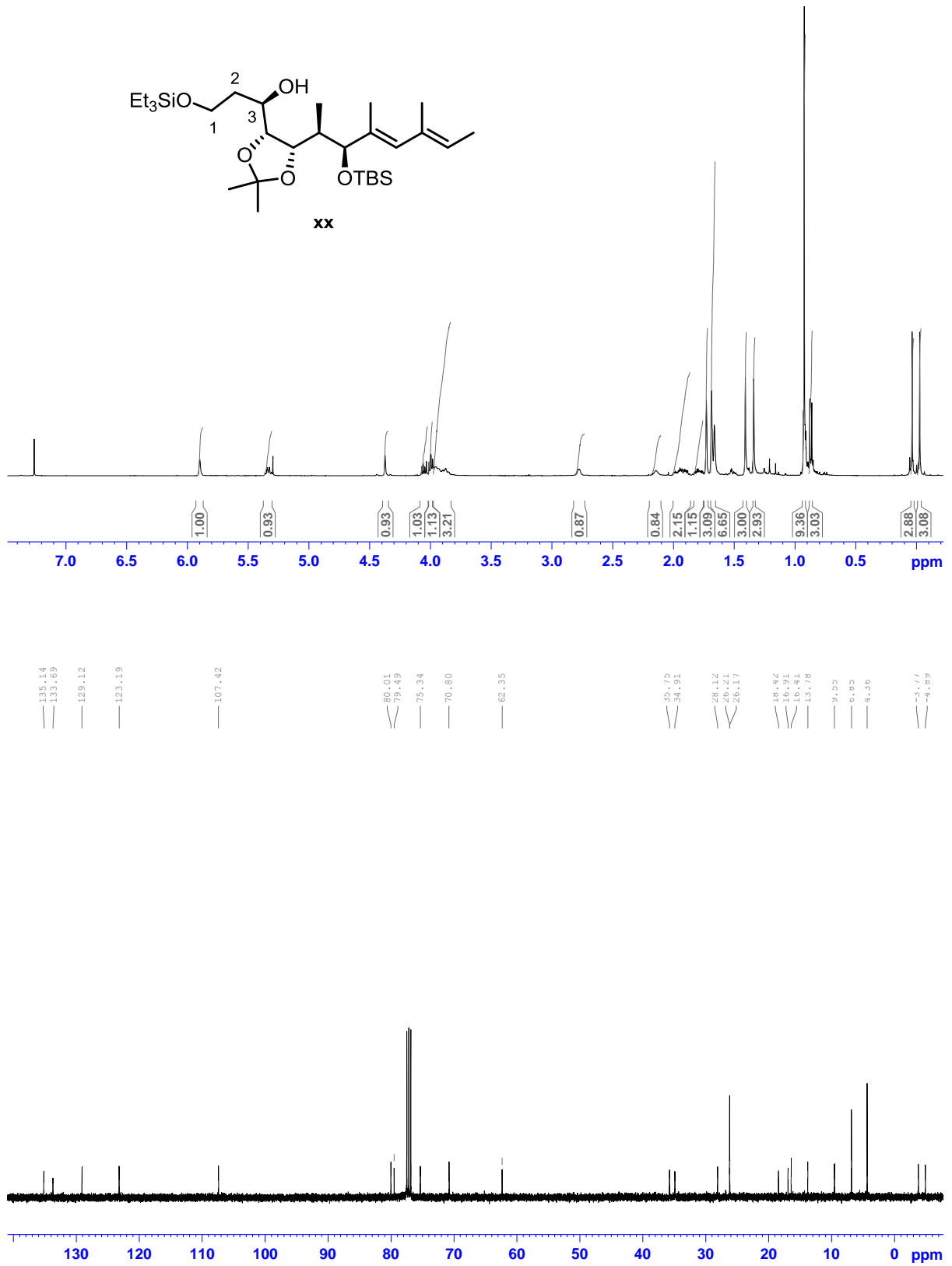


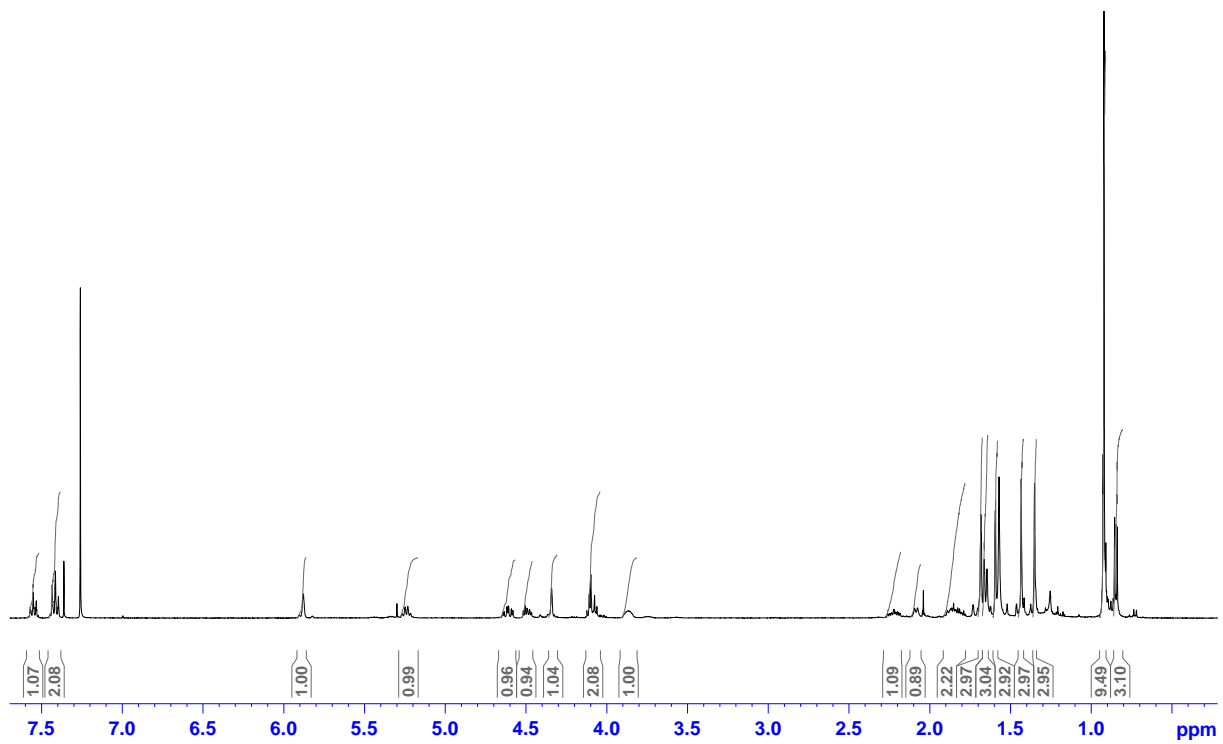
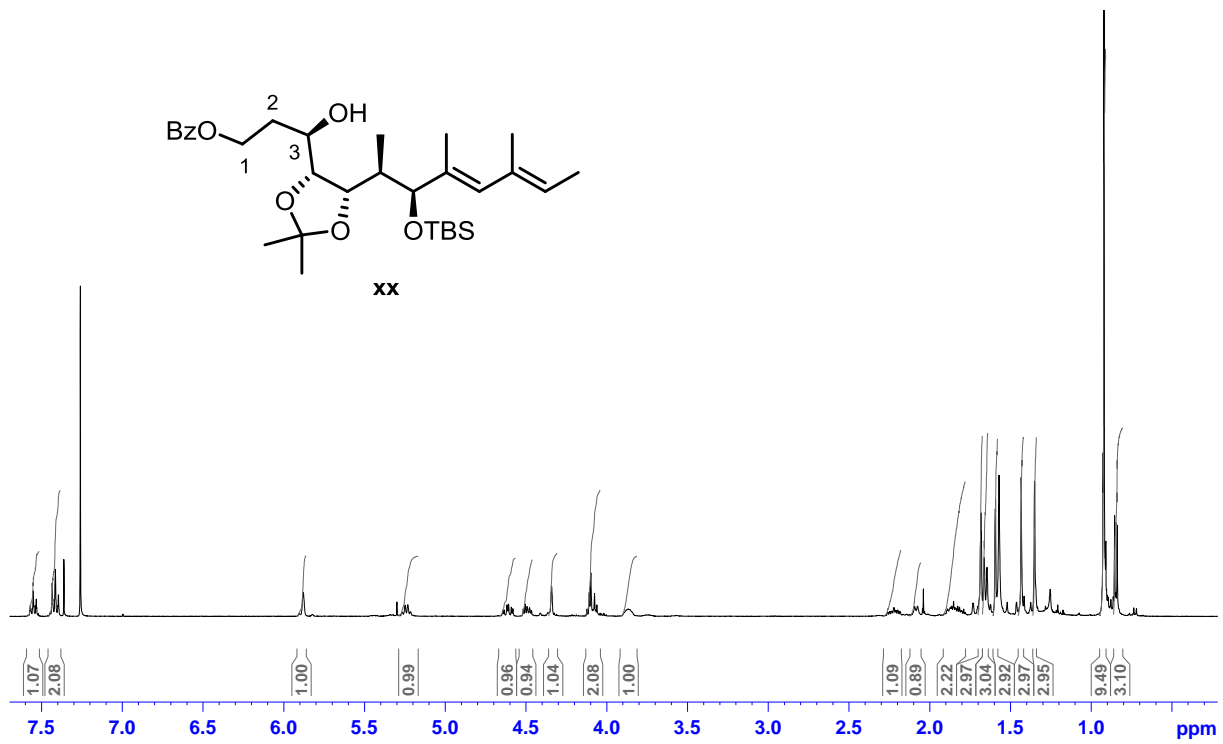


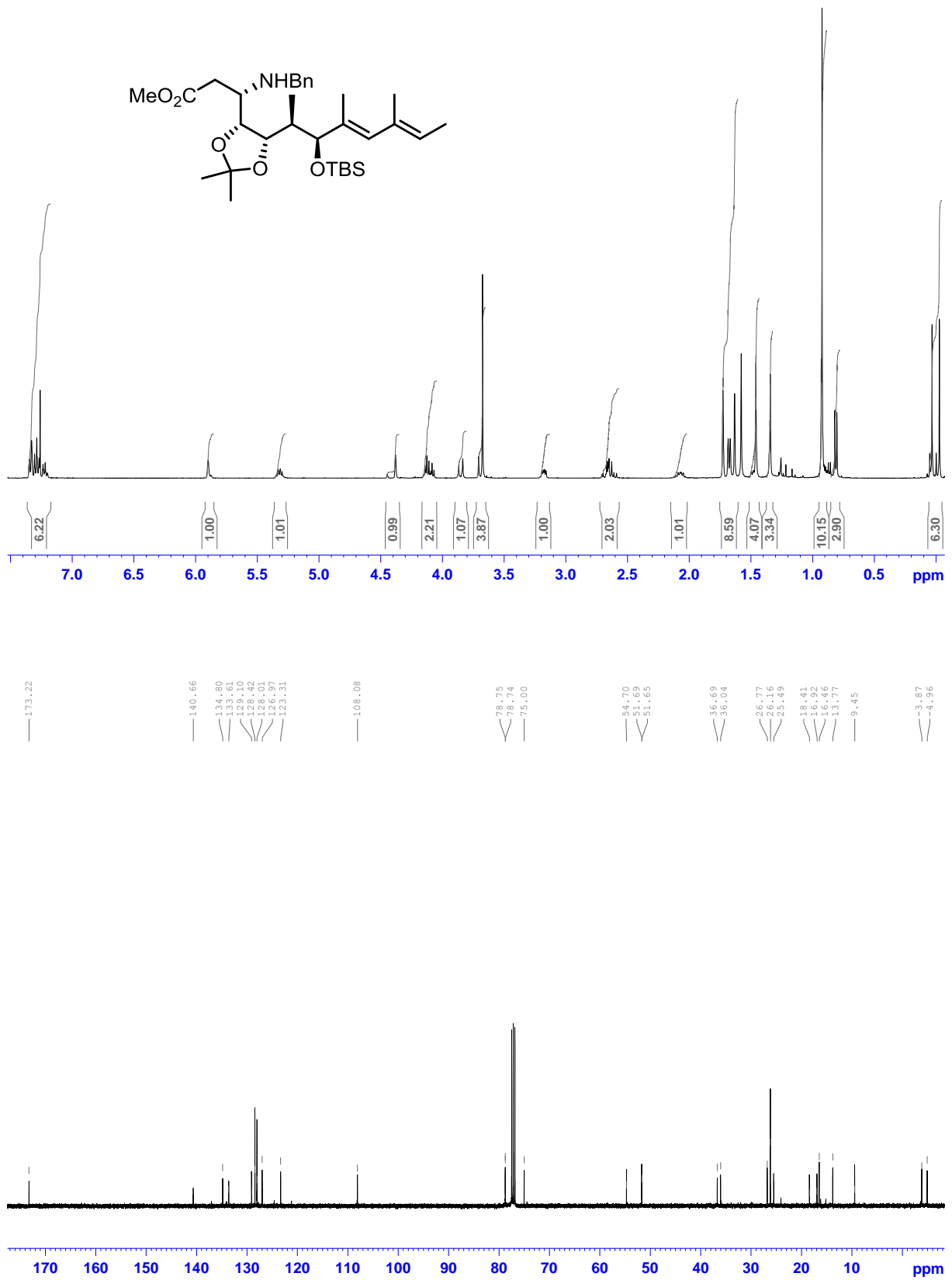


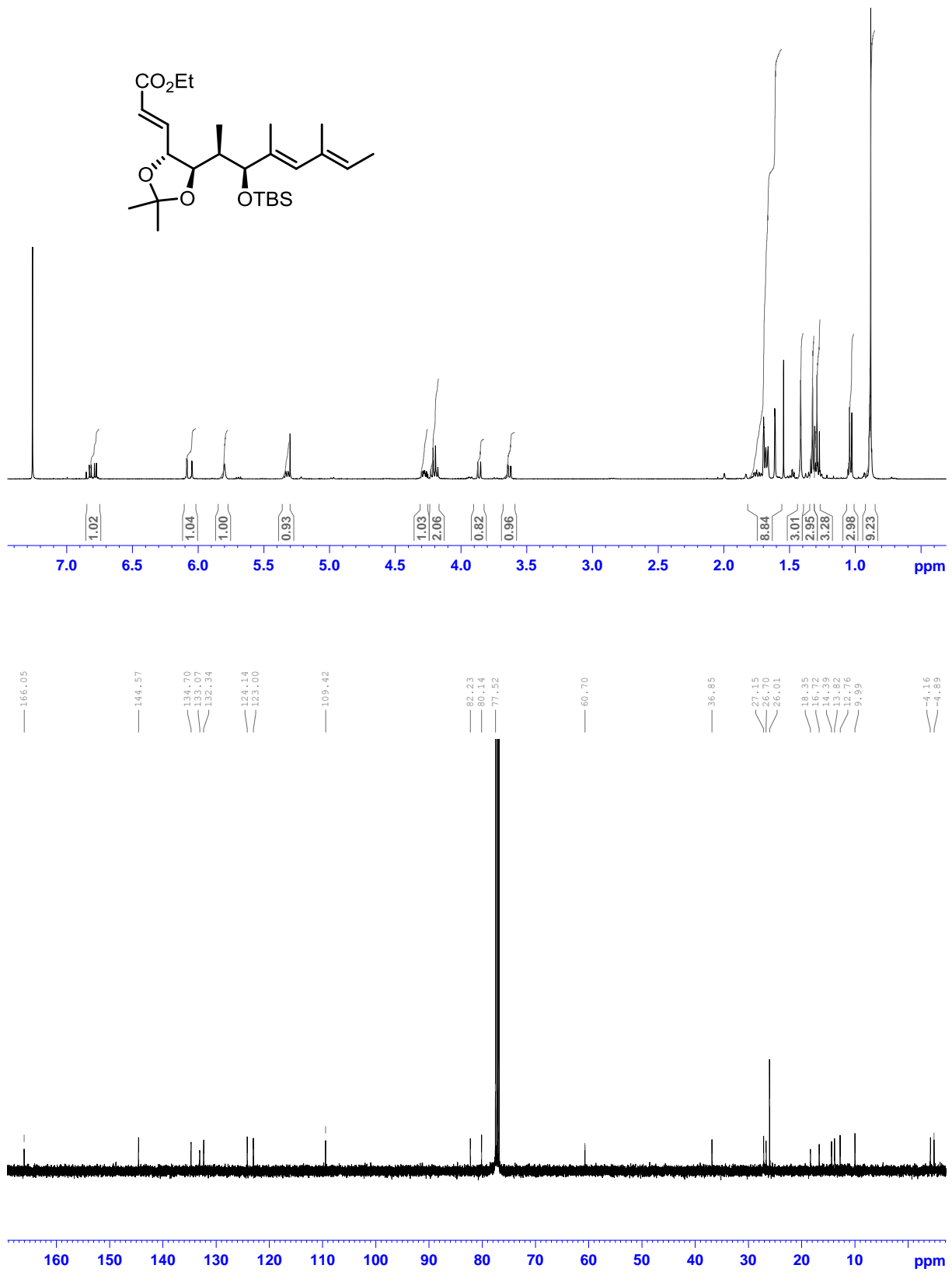


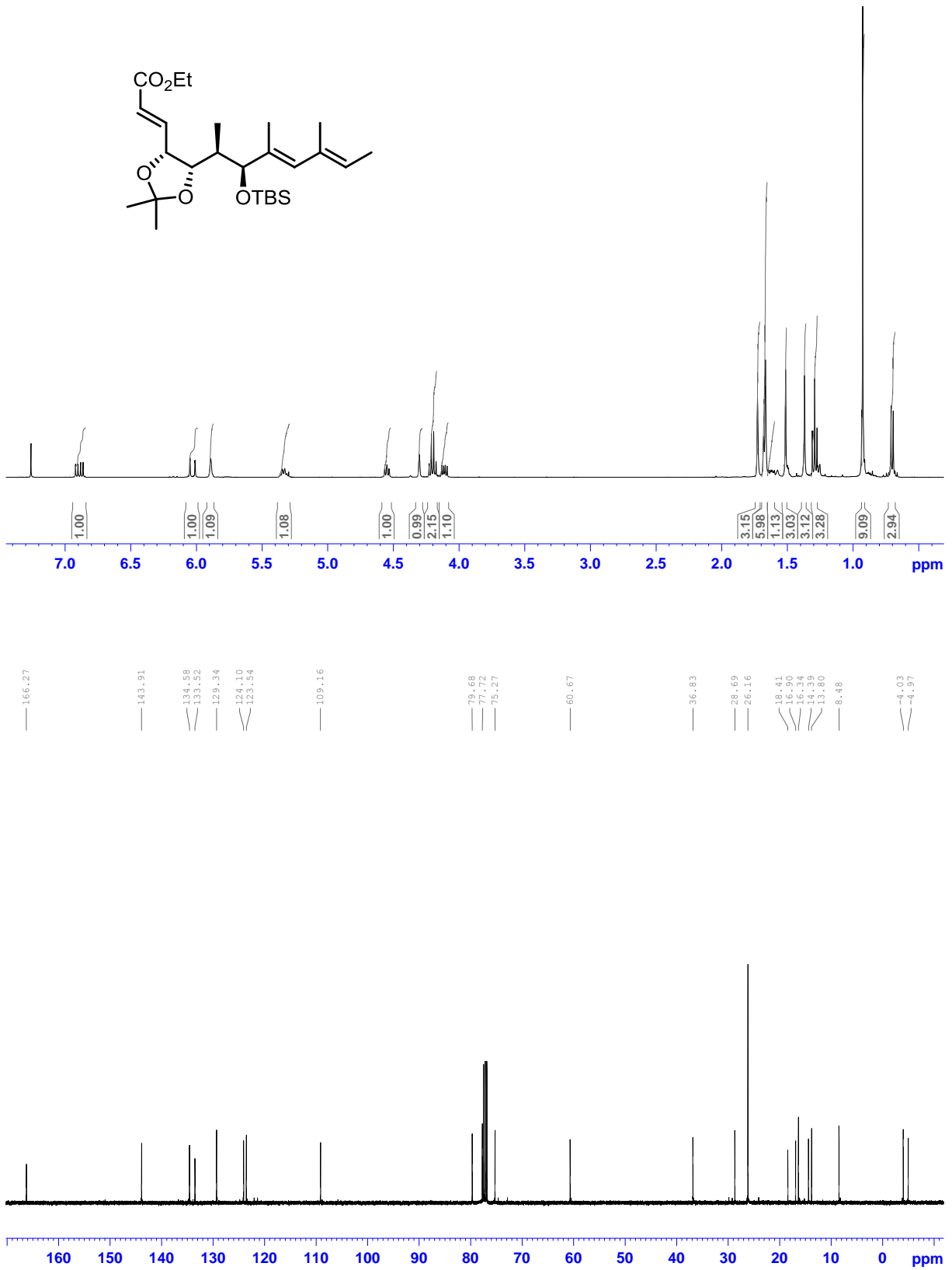


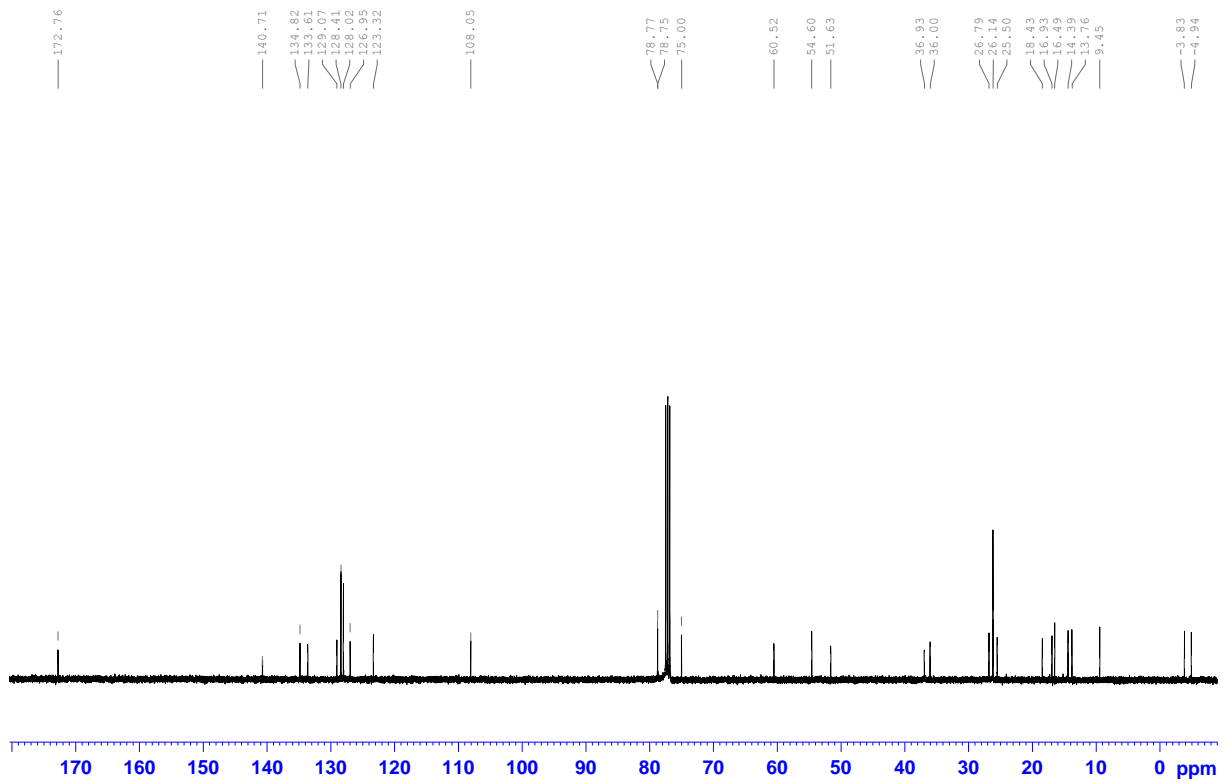
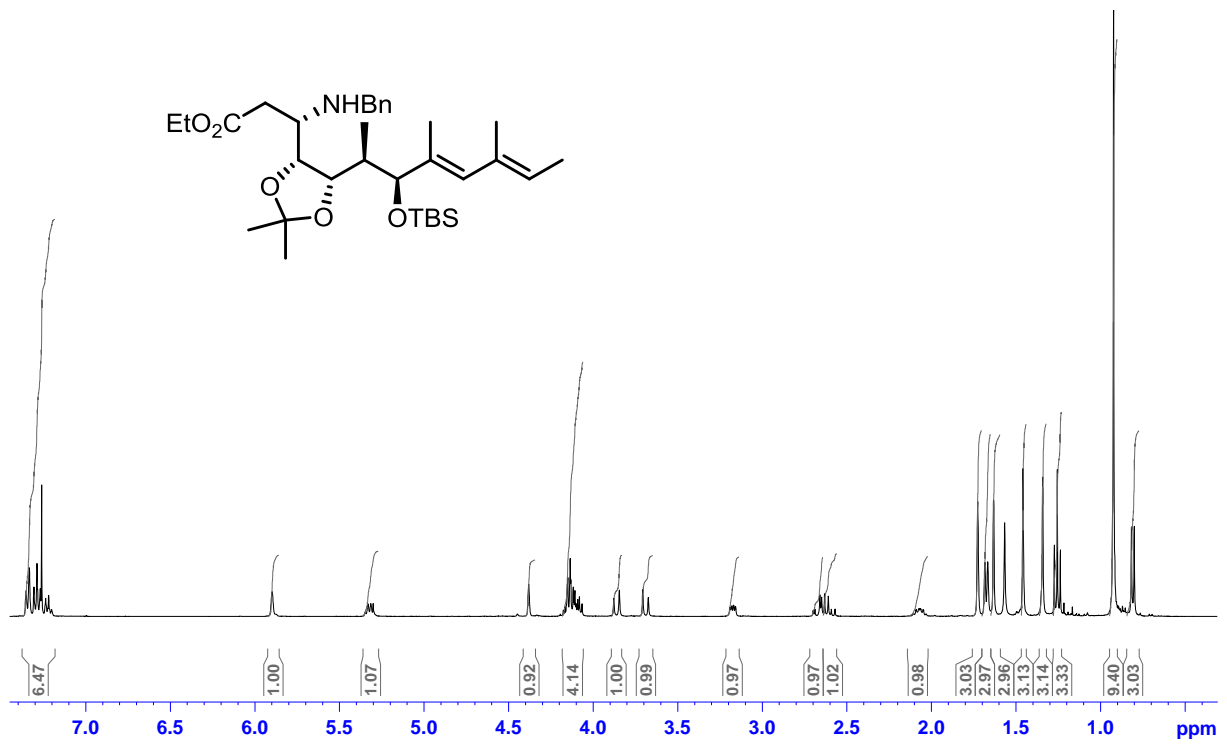


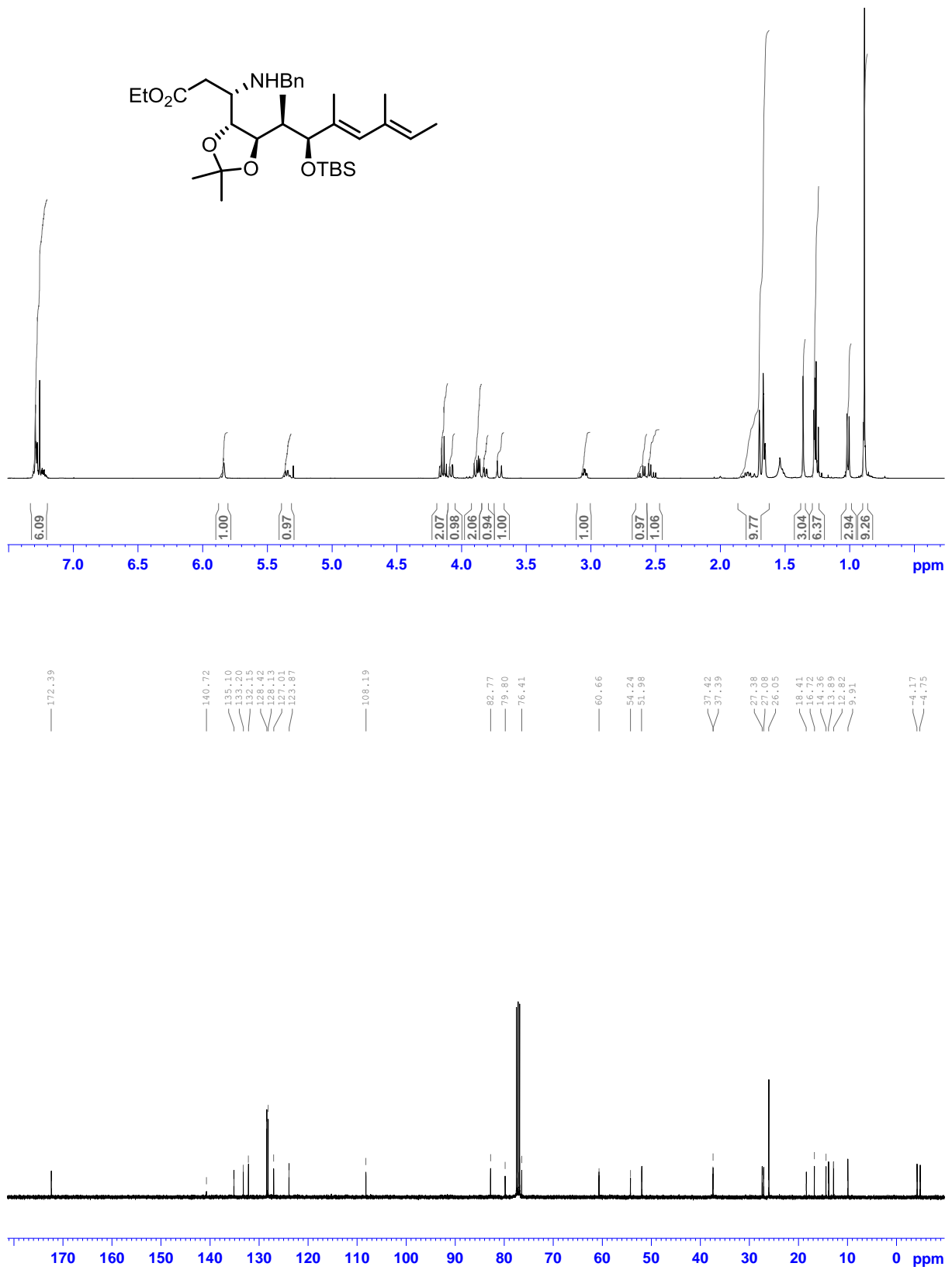


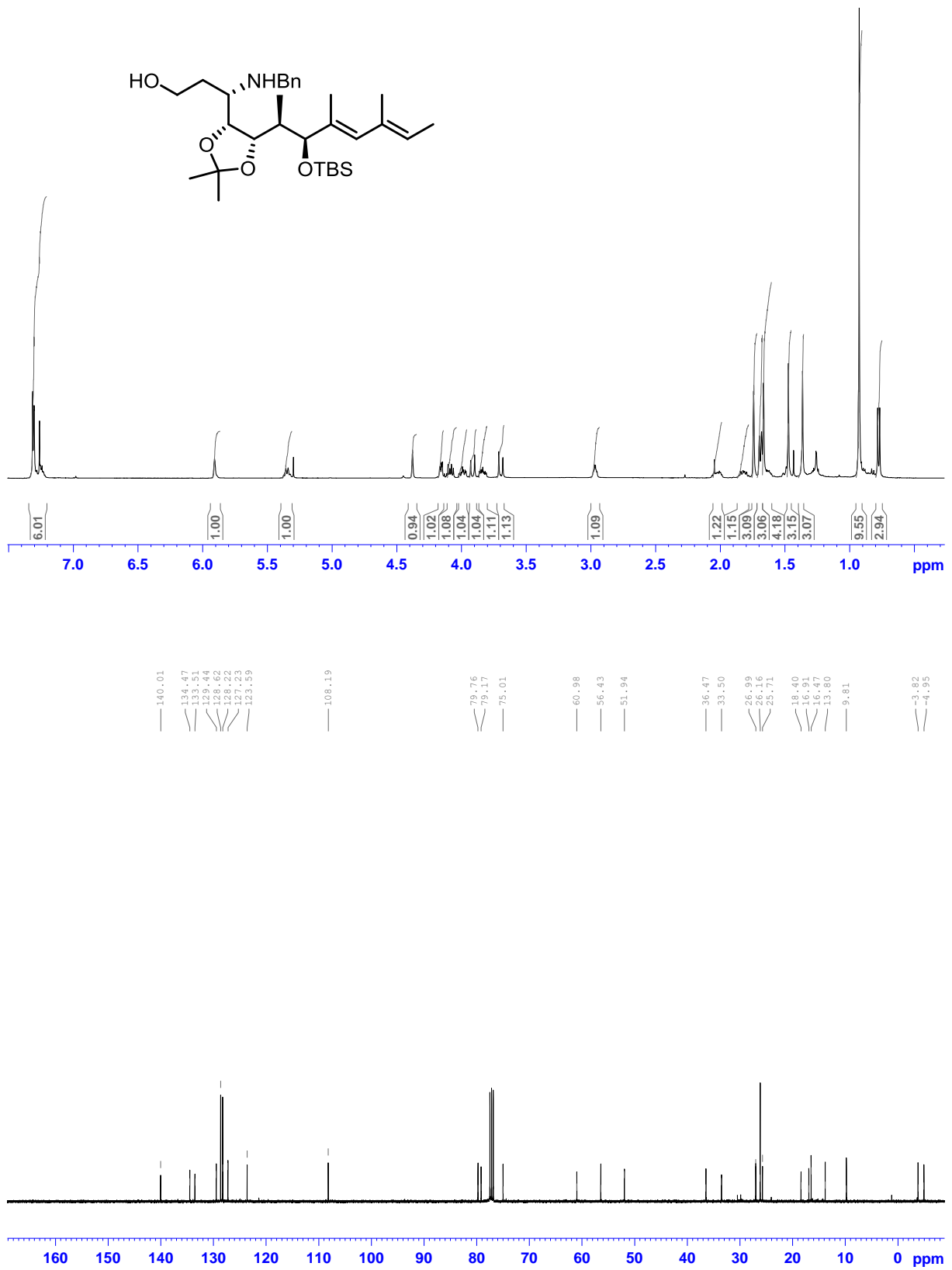












Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning, nicht nur für das interessante Promotionsthema und die herzliche Betreuung, sondern auch für die Freiheit eigene Ideen und Vorschläge bei der Bearbeitung des Projekts zu verwirklichen.

Herrn Prof. Dr. Kalesse danke ich für die Übernahme des Korreferats, sowie für die aufschlussreichen Gespräche und fachlichen Diskussionen.

Bei Dr. Gerald Dräger möchte ich mich für die stete Hilfsbereitschaft, die wertvollen Unterhaltungen, sowie den kostenlosen Kaffee bedanken.

Monika Griese, Kristina Struckmeier und Kristine Bartetzko möchte ich für die immer freundliche und geduldige Hilfe in bürokratischen, als auch gesellschaftlichen Problemfällen danken.

Thomas Schmidt, Gerrit Jürjens, Sascha Ceylan, Stephan Cludius-Brandt, Franziska Hemmerling, Thomas Tautz, Philipp Gritsch, Lisa Gerstmann, Jonas Ammermann, Egor Geist, Nick Dibbert, Steffen Friedrich, Gesche Berkhan, Benjamin Schröder, Marius Schröder, Dobromira Lekova und Anja Heutling danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ein herzlicher Dank gilt Martin Bock, Santosh Mhaske und Richard Dehn für die Einführung in das Thema, sowie Hilfestellung bei der Bearbeitung.

Meinen ehemaligen Laborkollegen Arne Weber, Thomas Schmidt, Gerrit Jürjens, Santosh Mhaske, Monika Vogt, Jens Wegner, Franziska Gille und Tomass Baikstis danke ich für die stets gute Laboratmosphäre.

Ich danke allen ehemaligen und jetzigen Mitgliedern des Arbeitskreises, die mir durch die Zeit im Institut, oder auch aufgrund des Feierabendbiers mit ihrer einzigartigen und liebenswerten Art immer in guter Erinnerung bleiben werden. Besonders bedanken möchte ich mich dafür bei Jens Wegner, Sascha Ceylan, Andreas Krause, Richard Dehn, Ludovic Coutable, Silke Oelze, Martin Bock, Andreas Kipke, Arne Weber, Egor Geist, Jonas Ammermann, María Moreno, David Candito, Dobromira Lekova, Gerrit Jürjens, Benjamin Schröder, Franziska Hemmerling, Steffen Friedrich, Nick Dibbert, Bastian Dieter, Jan Hartwig und Anja Heutling. Außerdem möchte ich mich bei Tobias Brodmann, Thomas Tautz, Lisa Gerstmann und Prof. Mike Boysen für die tolle Zeit auch außerhalb des Instituts bedanken.

Bei den Mitgliedern der Analytikabteilung Dagmar Körtje, Monika Rettstadt, Dr. Edgar Hofer, Dr. Jörg Fohrer und Dr. Gerald Dräger bedanke ich mich für die zügige und kompetente Bearbeitung von NMR- und Massenproben. Mihail Astratov danke ich für die zuverlässige Bestellung von Chemikalien.

Weiterhin danke ich den Arbeitsgruppen Hahn, Kalesse, Gaich, Boysen und Butenschön für die schöne gemeinsame Zeit.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und im Besonderen meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung während meines Studiums den Weg gewiesen haben und mir immer neue Kraft gaben. Ich möchte zudem meinem Partner Thomas Schmidt danken, der immer für mich da war und mir stets Halt gab.

Curriculum Vitae

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Jana Franke
Geburtsdatum/-ort	16.10.1984 in Wolmirstedt
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

AKADEMISCHER WERDEGANG

05/2010 – 04/2014	Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Kirschning (Evonik Stipendium) , Thema: „ <i>Totalsynthese von 2-Deshexyl-Thuggacin C und Oxazol Thuggacin Derivaten & Studien zur Totalsynthese von aza-Thuggacin A</i> “
10/2009 – 04/2010	Diplomarbeit an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Kirschning, Thema: „ <i>Studien zur Totalsynthese von aza-Thuggacin A</i> “
09/2009	Diplomprüfung
11/2008 – 04/2009	Auslandsstudium an der Oxford University in Oxford (UK) im Arbeitskreis von Dr. M. D. Smith (ERASMUS Stipendium), Thema: „ <i>Studies towards the development of a photoswitchable hydrogen-bonding catalyst</i> “
10/2004 – 04/2010	Diplomstudium im Diplomstudiengang Chemie an der Leibniz Universität Hannover

SCHULE

06/2004	Abitur (Allgemeine Hochschulreife) am Altmärkisches Gymnasium Tangerhütte
10/1991 – 06/2004	Schul Ausbildung

AUSZEICHNUNGEN UND STIPENDIEN

09/2012	Reisestipendium von der Gesellschaft Deutscher Chemiker E.V. (GDCh)
01/2011 – 06/2013	Forschungstipendium für Doktoranden von Evonik Industries
11/2008 – 04/2009	Forschungstipendium (ERASMUS-Austauschprogramm)

KONFERENZEN/POSTER PRÄSENTATIONEN

- [1] Poster Präsentation, "17th Lecture Conference of the Liebig-Vereinigung für Organische Chemie", ORCHEM 2010, Weimar, Deutschland, September **2010**.
- [2] Poster Präsentation, "22nd International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry", Cambridge, England, Juli **2011**.
- [3] Poster Präsentation, "1st Warberg Symposium on Natural Product Chemistry", NTH Bottom, Warberg, Deutschland, Oktober **2011**.
- [4] Poster Präsentation, "13th Belgian Organic Synthesis Symposium", BOSS XIII, Leuven, Belgien, Juli **2012**.
- [5] Poster Präsentation, "18th Lecture Conference of the Liebig-Vereinigung für Organische Chemie", ORCHEM 2012, Weimar, Deutschland, September **2012**.
- [6] Poster Präsentation, "14th tetrahedron Symposium: Challenges in Organic and Bioorganic Chemistry", Wien, Österreich, Juni **2013**.

PUBLIKATIONEN

- [1] J. Franke, S. Eichner, C. Zeilinger, A. Kirschning
„Targeting heat-shock-protein 90 (Hsp90) by natural products: geldanamycin, a show case in cancer therapy“
Nat. Prod. Rep. **2013**, *30*, 1299-1323;
- [2] J. Franke
„Phenofluor“
Synlett **2013**, *24*, 1455-1456.