

**Synthese des C16-C23-Fragments
von Palmerolid A und
Totalsynthese von Chondramid A**

DISSERTATION

**der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften**

2010

vorgelegt von

Anke Schmauder

Tag der mündlichen Prüfung:

19.07.2010

Dekan:

Prof. Dr. L. Wesemann

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. M. E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. T. Ziegler

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2006 bis Juli 2010 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier für die Bereitstellung der interessanten Themen, die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen und die zahlreichen Ratschläge und Anregungen bedanken.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Graeme Nicholson und Frau Dr. Dorothee Wistuba für die Aufnahme der Massenspektren. Beim Arbeitskreis von Herrn Prof. Klaus Albert bedanke ich mich für die Messung der Enantiomerenüberschüsse. Weiterhin danke ich Prof. David Sibley und Dr. Florenz Sasse für die biologische Testung.

Ebenso gilt mein Dank allen Kollegen des Arbeitskreises von Prof. Maier für die gute Zusammenarbeit sowie die zahlreichen Tipps und Hilfestellungen. Insbesondere bedanke ich mich bei Maria Munari, Dr. Jan Ritschel, Dr. Markus Ugele, Christian Rink, Carolin Schwehm, Julia Jägel und Dr. Gedu Satyanarayana.

Für die Durchsicht des Manuskripts bedanke ich mich bei Prof. Dr. Markus Heinrich und Silke Karl.

Ein großes Dankeschön möchte ich an alle Freunde und Verwandte aussprechen, die mir die letzten Jahre zur Seite standen und mich unterstützt haben.

für Alexander

Publikationen aus dieser Arbeit:

A. Schmauder, L. D. Sibley, M. E. Maier, Total synthesis and configurational assignment of Chondramide A, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4328-4336.

A. Schmauder, S. Müller, M. E. Maier, Concise route to defined stereoisomers of the hydroxy acid of the Chondramides, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6263-6269.

J. Jägel, A. Schmauder, M. Binanzer, M. E. Maier, A concise route to the C3-C23 fragment of the macrolide Palmerolide A, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 13006-13017.

Inhaltsverzeichnis

I. HAUPTTEIL	1
1. Einleitung.....	1
KAPITEL I INTRAMOLEKULARE HECKREAKTION ZUM AUFBAU EINES SCAFFOLDS	3
2. Theoretischer Hintergrund I.....	5
2.1. Die Idee der Silicon-verbrückten Reaktionen	5
2.2. Beispiele für Silicon-tethered-Reaktionen.....	6
2.3. Die Heck-Reaktion	8
3. Aufgabenstellung I	11
4. Ergebnisse und Diskussion I	13
4.1. Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	13
4.2. Synthese des Silylacetals	14
4.3. Cyclisierungsversuche	16
5. Zusammenfassung I	18
KAPITEL II DARSTELLUNG DES C16-C23-FRAGMENTS VON PALMEROLID A.....	19
6. Theoretischer Hintergrund II.....	21
6.1. Palmerolid A.....	21
6.2. Wirkungsweise	22
6.3. Bekannte Synthesen.....	23
7. Aufgabenstellung II.....	28
8. Ergebnisse und Diskussion II.....	29
8.1. Synthese des C16-C23-Fragments von Palmerolid A	29
8.2. Kupplungsversuche	33
9. Zusammenfassung II.....	35
KAPITEL III TOTALSYNTHESE VON CHONDRAMID A UND ANALOGA.....	37
10. Theoretische Hindergrund III	39
10.1. Die Chondramide.....	39
10.2. Myxobakterien.....	40
10.3. Wirkungsweise der Chondramide	42

10.4. β -Aminosäuren.....	44
10.4.1. Biosynthese von β -Tyrosin.....	44
10.4.2. Synthese von β -Aminosäuren.....	46
10.5. Bisherige Totalsynthesen von Chondramid C.....	51
10.5.1. Synthese nach Kalesse et al.	51
10.5.2. Synthese nach Waldmann et al.	54
11. Aufgabenstellung III.....	57
12. Ergebnisse und Diskussion III.....	58
12.1. Synthese des ω -Hydroxyesters mit der ursprünglich veröffentlichten Stereochemie	58
12.1.1. Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion.....	58
12.1.2. Evans-Alkylierung.....	61
12.2. Synthese des α -Methoxy- β -Tyrosin-Bausteins.....	67
12.2.1. Synthese über Dihydroxylierung	67
12.2.2. Synthese über Aminohydroxylierung.....	71
12.3. Synthese des Dipeptidfragments	73
12.4. Kupplungsreaktionen.....	74
12.5. Versuch zur Darstellung des (2L,3L)- α -Methoxy- β -Tyrosin-Bausteins	77
12.6. Überprüfung der Stereochemie des ω -Hydroxyesters.....	79
12.7. Darstellung von Chondramid A mit (2L,3D)- β -Tyrosin-Baustein.....	80
12.8. Synthese von Chondramid A unter Anwendung der Mitsunobu-Reaktion.....	84
12.9. Synthese von Chondramid A über Mitsunobu-Veresterung	87
12.10. Darstellung von Chondramid A-Analoga.....	89
13. Zusammenfassung III.....	94
II. EXPERIMENTELLER TEIL.....	97
1. Allgemeine Angaben	97
1.1. Arbeitstechniken.....	97
1.2. Chemikalien und Lösungsmittel.....	97
1.3. Dünnschichtchromatographie (DC)	97
1.4. Säulenchromatographie	98
1.5. High-Performance-Flüssigkeitschromatographie (HPLC).....	98
1.6. Kernresonanzspektroskopie (NMR).....	99
1.7. Massenspektrometrie (MS)	99
1.8. Polarimetrie	99

1.9. Schmelzpunkte.....	99
2. Vorschriften für die intramolekulare Heck-Reaktion.....	100
3. Vorschriften für den C16-C23-Baustein von Palmerolid A	104
4. Vorschriften für die Synthese von Chondramid A und dessen Analoga	117
III. ANHANG	213
1. NMR-Spektren der wichtigsten Verbindungen	213
2. Literaturverzeichnis.....	227

Abkürzungen

abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
ADP	Adenosindiphosphat
AIBN	Azobisisobutyronitril
ar	aromatisch
ATP	Adenosintriphosphat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Binaphthol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butylcarbammat
br	breit (NMR)
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
<i>c</i>	Konzentration
ca.	circa
Cbz	Carboxybenzyl
COSY	Korrelationspektroskopie
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
dba	<i>E,E</i> -Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DHQD-IND	9- <i>O</i> -Indolinylcarbamoyl) dihydrochinidin
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIEA	Diisopropylethylamin

DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
<i>E</i>	Entgegen (<i>trans</i>)
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
<i>ent</i>	Enantiomer
ESI	Elektronensprayionisation
et al.	und andere
Et	Ethyl
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMDS	Hexamethyldisilazid
HMQC	heteronuclear multiple quantum connectivity
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
Ipc	Isopinocampheyl
IR	Infrarot
L	Liter
LC ₅₀	mittlere letale Dosis

LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung
m	milli ($\times 10^{-3}$)
M	molar
μ	mikro ($\times 10^{-6}$)
Me	Methyl
Mes	Mesityl
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
mol	Mol
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl
n	nano ($\times 10^{-9}$)
<i>n</i>	unverzweigt
NCI	National Cancer Institute
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
<i>p</i>	<i>para</i>
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
Piv	Pivalyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -Toluolsulfonat
Pr	Propyl
Py	Pyridin
R	Rest
RCM	Ringschlussmetathese
Red-Al	Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt

Su	Succinimid
<i>t</i>	<i>tertiär</i>
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl- uroniumtetrafluoroborat
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
tol	Tolyl
t_R	Retentionszeit
UV	Ultraviolett
Z	Zusammen (cis)

I. Hauptteil

1. Einleitung

Der Ursprung vieler heute bekannter Wirkstoffe liegt weit in der Vergangenheit. So wurde beispielsweise die Herbstzeitlose, die als Wirkstoff Colchicin (**1**) (Abbildung 1) enthält, schon im Altertum zur Behandlung von Gicht eingesetzt. Auch die narkotische Wirkung des Milchsafte des Mohns war damals schon bekannt.^[1]

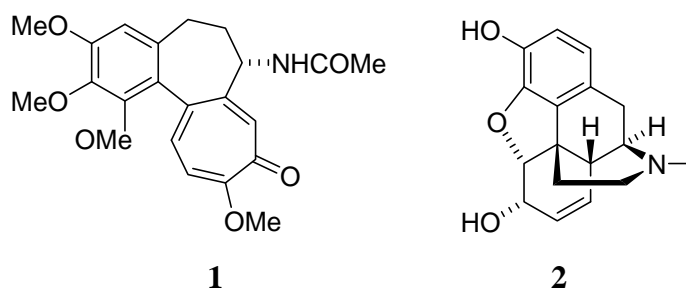


Abbildung 1 Strukturen von Colchicin (**1**), Morphin (**2**).

Ein weiteres Beispiel ist Artemisinin (**3**) (Abbildung 2), das im einjährigen Beifuß *Artemisia annua* enthalten ist. Bereits vor 2000 Jahren wurden in China fiebrige Erkrankungen mit Extrakten des Beifußes behandelt.^[2] Um von westlichen Anti-Malariamitteln unabhängig zu sein, startete die chinesische Regierung in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts ein Programm, bei dem 2000 Heilkräuter genau untersucht wurden. Artemisinin wurde als Anti-Malariamittel „wiederentdeckt“ und heute werden Artemisinin-Derivate als potente Anti-Malariamittel eingesetzt.

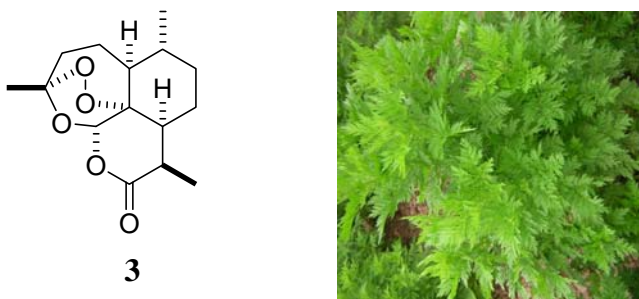


Abbildung 2 Struktur von Artemisinin (**3**) und Abbildung von *Artemisia annua*.

Bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts nutzte man zur Behandlung von Krankheiten ausschließlich Extrakte von Pflanzen, tierischen Giften oder Mineralien. Ein Problem hierbei

war die Über- bzw. Unterdosierung, da der Wirkstoffgehalt in Extrakten stark schwankt. Erst mit der Isolierung und Synthese von Naturstoffen war es möglich, chemische Reinstoffe als Medikamente einzusetzen und damit eine genaue Dosierung zu ermöglichen. Beispiel hierfür ist der Einsatz von Opium als schmerzstillendes Mittel.^[3] Anfang des 19. Jahrhunderts gelang dem Apotheker Sertürner erstmals die Isolierung von Morphin (**2**) aus Rohopium, das in den 1820er Jahren schließlich von der Firma Merck vermarktet wurde. Heute werden die wenigsten Naturstoffe direkt als Medikament eingesetzt, doch dienen sie als wertvolle Leitstrukturen. Auf der Suche nach neuen Leitstrukturen hatte das Screening von großen Substanzbanken in *in vitro*-Testsystemen in den 1990er Jahren ihren Höhepunkt. Allerdings ist dieses Verfahren mit hohen Kosten verbunden und teilweise blieben die Ergebnisse hinter den Erwartungen zurück. Es musste erkannt werden, dass die Diversität oft eine größere Rolle spielt als das Durchsuchen einer möglichst großen Anzahl an Molekülen.

Mit dem Fortschritt in der Proteinchemie und der Kristallstrukturbestimmung wuchs auch die Kenntnis über die dreidimensionale Struktur der Zielproteine, an die ein Wirkstoff binden soll. Die Kenntnis der räumlichen Struktur wird bei der computergestützten Leitstruktursuche benötigt, die durch die Entwicklung leistungsfähiger Rechner in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen hat. Hierbei wird gezielt die Bindungstasche des Enzyms auf Bindungsstellen, wie beispielsweise Wasserstoffbrücken analysiert. Aus dem Wissen, an welcher Stelle im Liganden eine bestimmte funktionelle Gruppe vorhanden sein sollte, ergibt sich das sogenannte Pharmakophor. Mit Hilfe von Moleküldatenbanken können dann potentielle Wirkstoffe ermittelt werden. Anhand spezieller Computerprogramme werden diese in die Bindungstasche des Enzyms eingepasst, wodurch Rückschlüsse auf die Bindungsaffinität gezogen werden können. Vielversprechende Moleküle können anschließend im Labor synthetisiert und auf ihre Wirksamkeit hin untersucht werden.

Die vorliegende Arbeit besteht aus drei Teilen, die sich alle im weitesten Sinne mit Naturstoffen beschäftigen. Der erste Teil befasst sich mit der Synthese eines Scaffolds für die kombinatorische Chemie. Im zweiten Teil wird die Synthese eines Teilstücks von Palmerolid A, einem potenten V-ATPase-Inhibitor, vorgestellt. Der letzte Teil beschreibt schließlich die Totalsynthese von Chondramid A, das das Aktinsystem beeinflusst und sowohl zytostatische als auch antiparasitäre Wirkung zeigt. Basierend auf Molecular Modelling-Ergebnissen wird die Synthese von Chondramid A-Analoga aufgezeigt.

Kapitel I

Intramolekulare Heckreaktion zum Aufbau eines Scaffolds

2. Theoretischer Hintergrund I

2.1. Die Idee der Silicon-verbrückten Reaktionen

In den 1980er Jahren wurden erstmals Silicium-verbrückte Reaktionen (Silicon-tethered-Reaktionen) in der Literatur beschrieben, wobei es sich um radikalische Cyclisierungsreaktionen handelte.^[4] Beispielsweise konnte durch Silylierung eines Allylalkohols zunächst die Silylmethylradikal-Vorstufe **4** gebildet werden. In den meisten Fällen erfolgt bevorzugt eine 5-*exo*-Cyclisierung, so dass das Cyclisierungsprodukt **5** regioselektiv entsteht. Nach Oxidation konnte dann das entsprechende Diol **6** erhalten werden (Abbildung 3).

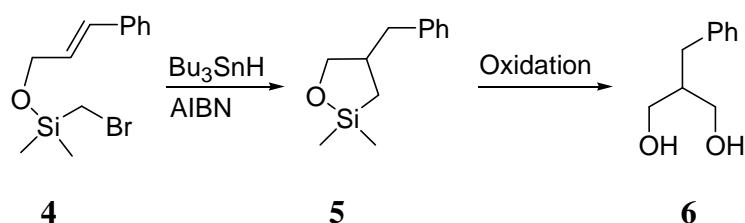


Abbildung 3 Radikalische Cyclisierungsreaktion zum Diol **6**.

Dieses Beispiel zeigt das Prinzip einer Silicon-tethered-Reaktion. Zunächst werden die Reaktionspartner über einen Silicium-Linker miteinander verknüpft. Die folgende Reaktion wird dann intramolekular durchgeführt und nach beendeter Reaktion wird der Linker wieder entfernt (Abbildung 4).^[5]

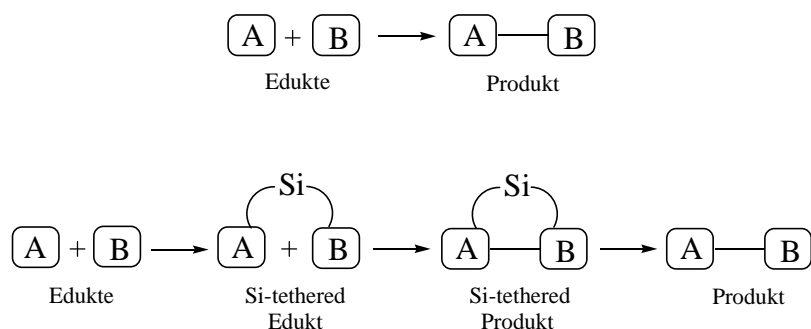


Abbildung 4 Vergleich zwischen intermolekularer Reaktion und einer Silicon-tethered-Reaktion.

Eine Silicon-tethered-Reaktion kann man mit einer Enzymreaktion vergleichen. Durch die Verknüpfung an den Silicium-Linker nähern sich die Reaktanden einander an, was der

Bindung an das aktive Zentrum eines Enzyms entspricht (Annäherungs- oder Proximity-Effekt). Daraus ergibt sich eine erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber einer bimolekularen Reaktion, bei der zwei Reaktanden zunächst zusammenstoßen müssen, damit es zur Reaktion kommt. Ein Maß für die Beschleunigung der Geschwindigkeit einer intramolekularen gegenüber einer intermolekularen Reaktion stellt die effektive Konzentration dar. Vergleicht man die Bildung von Bernsteinsäureanhydrid (**8**) aus dem Bernsteinsäuremonoester **7** mit der entsprechenden Bildung von Essigsäureanhydrid (**10**), so findet man, dass die intramolekulare Reaktion um ca. $10^5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ schneller verläuft.^[6] Diese effektive Konzentration gibt die Konzentration an, in der einer der beiden Partner in der intermolekularen Reaktion vorliegen müsste, damit die Geschwindigkeit der des intramolekularen Falls entspricht.

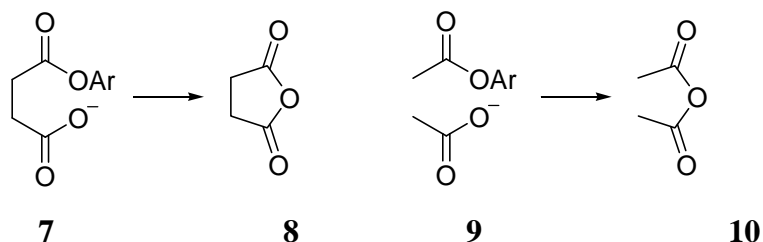


Abbildung 5 Bildung von Bernsteinsäureanhydrid **8** und Essigsäureanhydrid **10**.

Zudem wird bei einer intramolekularen Reaktion die Aktivierungsentropie erniedrigt. Bei einer bimolekularen Reaktion entsteht hingegen ein System höherer Ordnung und es muß eine bestimmte Aktivierungsentropie aufgebracht werden damit ein Übergangszustand durchlaufen wird. Diese Entropieänderung findet bei einer Silicon-tethered-Reaktion zum Großteil zur Bildung der Silicium-verbrückten Edukte statt, was zur Folge hat, dass man oftmals mildere Reaktionsbedingungen benötigt.

Ein weiterer Vorteil einer Silicon-tethered-Reaktion ist die häufig erhöhte Regiospezifität. Oft können auch bessere Stereoselektivitäten erzielt werden.

2.2. Beispiele für Silicon-tethered-Reaktionen

Das Konzept der tethered-Reaktionen bietet bei Diels-Alder-Reaktionen eine gute Möglichkeit die Regiochemie zu kontrollieren. Craig^[7] konnte bei der in Abbildung 6 gezeigten Reaktion den Bicyklus **12** als einziges Produkt isolieren.

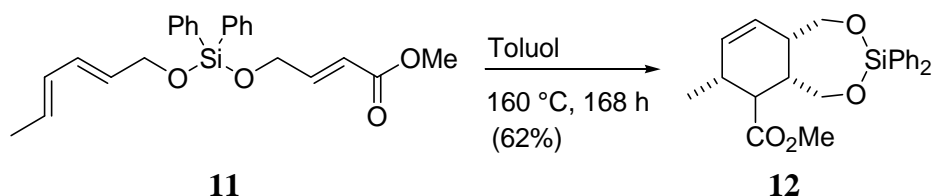


Abbildung 6 [4+2]-Cycloaddition zum Bicyklus **12**.

Lee und seine Mitarbeiter nutzten die Ringschlussmetathese in ihrer formalen Totalsynthese von (-)-Cochleamycin A (**15**). Dabei stellten sie das Silylacetal **13** her, aus dem nach Metathesereaktion eine Vorstufe von **15** synthetisiert werden konnte (Abbildung 7).^[8]

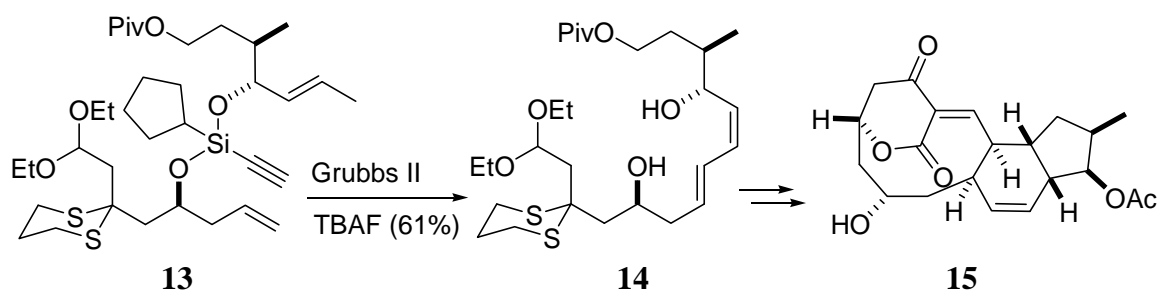


Abbildung 7 Ringschlussmetathese zu **15**.

Ein weiteres Beispiel zeigt Abbildung 8. Crimmins^[9] nutzte die eingangs gezeigte radikalische Cyclisierung mit anschließender Oxidation als letzten Schritt der Synthesesequenz zur Darstellung von Talaromycin A (**18**).

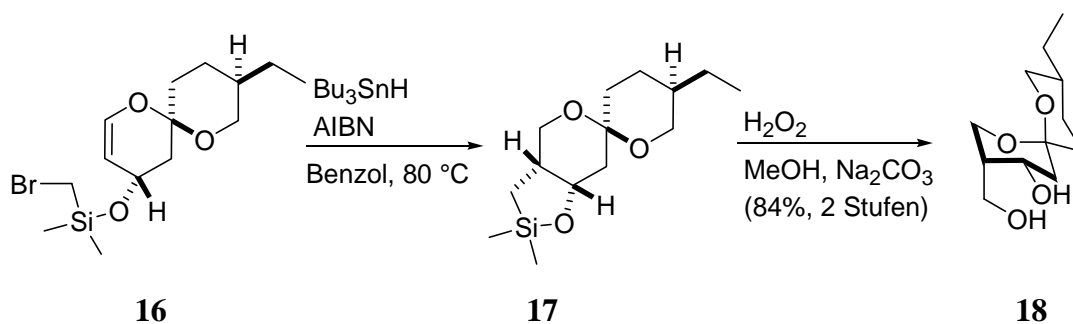


Abbildung 8 Darstellung des Spiroacetals Talaromycin A (**18**).

2.3. Die Heck-Reaktion

Die Heck-Reaktion stellt eine wichtige Methode zur C-C-Verknüpfung von Olefinen mit einer Aryl- bzw. Vinylkomponente (typischerweise einer Iod-, Brom- oder Triflatverbindung) dar. Die Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion wurde Anfang der 70er Jahre des vorigen Jahrhunderts unabhängig voneinander von Heck^[10] und Mizoroki^[11] entdeckt, jedoch sind bis heute nicht alle Schritte dieser Reaktion geklärt. Abbildung 9 zeigt den allgemein akzeptierten Katalysezyklus der Verknüpfung eines Arylhalogenids mit einem Olefin, der als neutraler Katalysezyklus der Heckreaktion bezeichnet wird.^[12] Als Präkatalysatoren werden Palladium(0)-Komplexe, wie Pd(PPh₃)₄ und Pd₂(dba)₃ oder Palladium(II)-Komplexe, wie Pd(OAc)₂, PdCl₂(CH₃CN)₂, Pd(PCy₃)₂Cl₂ und Pd(PPh₃)₂Cl₂ eingesetzt. Zur Ausbildung der katalytisch aktiven Palladium(0)-Spezies muss der Palladium(II)-Komplex zunächst reduziert werden. Dies geschieht mit Phosphinen, Aminen oder Olefinen. Stabilisiert werden die gebildeten Palladium(0)-Katalysatoren mit zugesetzten Phosphinliganden, wie PPh₃, P(*o*tol)₃, PCy₃, dppf und AsPh₃. Möchte man die Reaktion enantioselektiv durchführen, stehen eine Reihe chiraler Phosphin-Liganden, wie z.B. BINAP zur Verfügung.

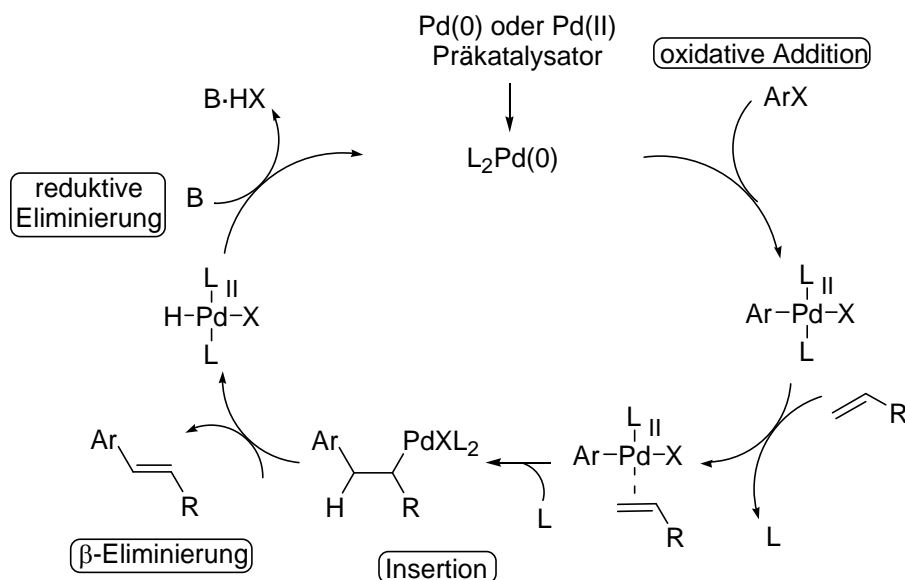


Abbildung 9 Neutraler Katalysezyklus der Heck-Reaktion.

Im ersten Katalyseschnitt findet eine oxidative Addition des Arylhalogenids an den Katalysator statt. Hierbei entsteht das thermodynamisch stabilere *trans*-Produkt. Durch Ligandenaustausch koordiniert nun das Olefin an das Palladium, das im folgenden Schritt in die σ-

Palladium-Kohlenstoff-Bindung eingeschoben wird, wobei der freigesetzte Ligand wieder an das Palladium koordiniert wird. Im Anschluss erfolgt eine *syn*-selektive β -Wasserstoff-Eliminierung, die das Olefin freisetzt. Voraussetzung dafür ist eine *syn*periplanare Anordnung der Palladium-Kohlenstoff- und der Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung, die durch eine Rotation um die neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindung erhalten wird. Durch Zusatz einer Base findet im letzten Schritt eine reduktive Eliminierung des Hydrido-Palladium(II)-Komplexes statt, wobei die katalytisch aktive Palladium(0)-Spezies wieder regeneriert wird. Betrachtet man die Regiochemie, so wird aufgrund sterischer Effekte die neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung vorwiegend am geringer substituierten Ende des Olefins ausgebildet.

Neben dem neutralen Mechanismus wird auch ein kationischer Mechanismus diskutiert. Dieser tritt dann auf, wenn anstelle einer Halogenidverbindung das Triflat eingesetzt wird. Aufgrund der relativ schwachen Bindung zwischen dem Palladium und dem Triflat dissoziiert zur Ausbildung des π -Komplexes nicht ein Ligand, sondern das Triflat vom Palladiumkomplex, so dass ein positiv geladener Komplex entsteht. Die Doppelbindung wird zusätzlich polarisiert und es spielen vor allem elektronische Effekte zur Vorhersage der Regiochemie eine Rolle. Die Arylgruppe wird nun an das Ende des Olefins mit der geringeren Elektronendichte übertragen. Zusätzlich beobachtet man im Falle des kationischen Mechanismus häufig bessere Enantioselektivitäten. Verwendet man beispielsweise den zweizähligen BINAP-Liganden, so bewirkt die Dissoziation der einen Hälfte des Liganden im neutralen Katalysezyklus einen Verlust an Stereoinformation (Abbildung 10). Durch Zusatz von Silber- oder Thalliumsalzen kann der neutrale Mechanismus der Halogenverbindungen in den kationischen Mechanismus überführt werden.

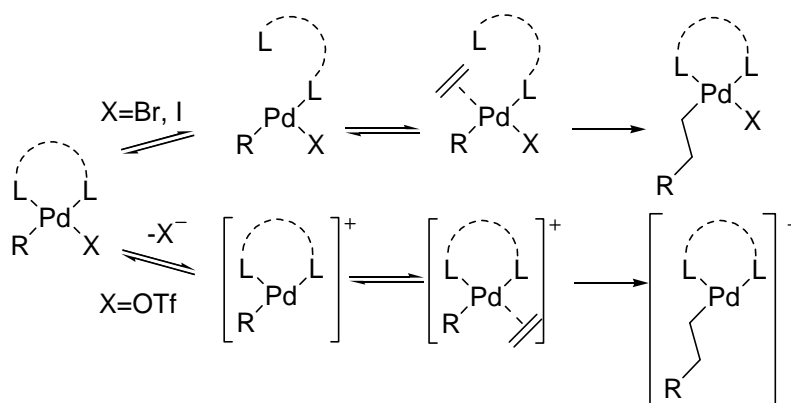


Abbildung 10 Vergleich des neutralen und des kationischen Mechanismus.

Bei der intramolekularen Heckreaktion spielen auch Einschränkungen in der Konformation des Komplexes eine Rolle. Zur Bildung von sehr großen Ringen gleicht die Reaktion dem intermolekularen Fall. Bei der Bildung von Fünf-, Sechs- oder Siebenringen entsteht meistens das *exo*-Produkt,^[13] da zur Bildung des *endo*-Produkts die Doppelbindung innerhalb der Schleife des π -Komplexes positioniert sein müsste, was sehr ungünstig ist (Abbildung 11).^[14]

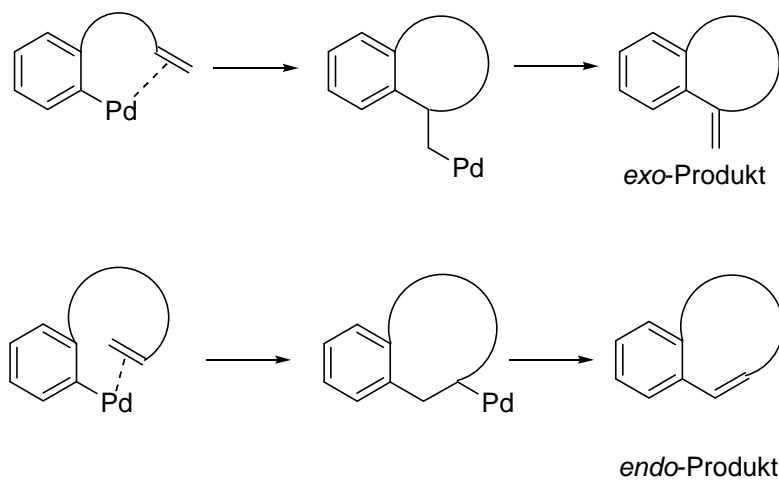


Abbildung 11 Intramolekulare Heck-Reaktion zum *exo*- und *endo*-Produkt.

3. Aufgabenstellung I

Das Ziel im ersten Kapitel dieser Arbeit war die Synthese eines Scaffolds für die kombinatorische Synthese, das durch eine Silicium-verbrückte Heck-Cyclisierung aufgebaut werden sollte. Als vorübergehend eingeführter Tether oder Linker sollte dabei Silicium dienen, das für gewöhnlich bei diesen Reaktionen eingesetzt wird. Es bietet den Vorteil, dass Silicium-Derivate relativ einfach herzustellen sind. Das Silicium kann nach erfolgter intramolekularer Reaktion aber auch wieder einfach und selektiv entfernt werden.

Als Grundlage sollten die Arbeiten von Trost^[15] zur Synthese von (-)-Galanthamin und (-)-Morphin dienen. Unter anderem konnte in diesen Arbeiten die intramolekulare Heckreaktion von **19** zum Trizyklus **20** realisiert werden, der eine Vorstufe von (-)-Galanthamin (**21**) darstellt (Abbildung 12).

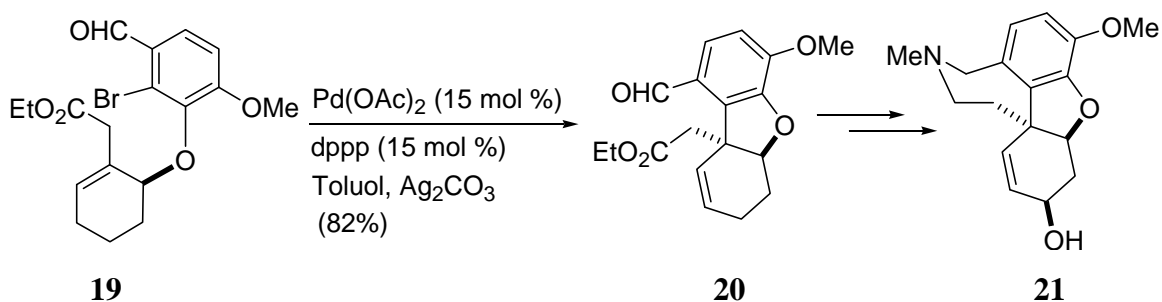


Abbildung 12 Intramolekulare Heckreaktion zum Trizyklus **20** als Vorstufe von Galanthamin (**21**).

Ein gutes Scaffold sollte über mehrere funktionelle Gruppen verfügen, die für Derivatisierungen geeignet sind. Die Einführung eines Silicium-Tethers als Acetal anstatt des Sauerstoffatoms in **19** hat den Vorteil, dass nach Abspaltung des Tethers die funktionellen Gruppen, in diesem Fall zwei Hydroxyfunktionen, freigesetzt werden. Diese können dann als Ausgangspunkte für weitere Derivatisierungen dienen.

Ausgangsverbindungen zur Darstellung des gemischten Silylacetals **23** sollten der aromatische Alkohol **24** und der sekundäre Alkohol **25** sein. Nach Darstellung des Silylacetals **23** sollte dann eine intramolekulare Heckreaktion durchgeführt werden (Abbildung 13). Sowohl an den Resten am Aromaten und am Cyclohexen-Ring als auch an den freigesetzten Hydroxygruppen könnten weitere Derivatisierungen vorgenommen werden. Stereochemische Aspekte sollten bei der Synthese zunächst nicht berücksichtigt werden.

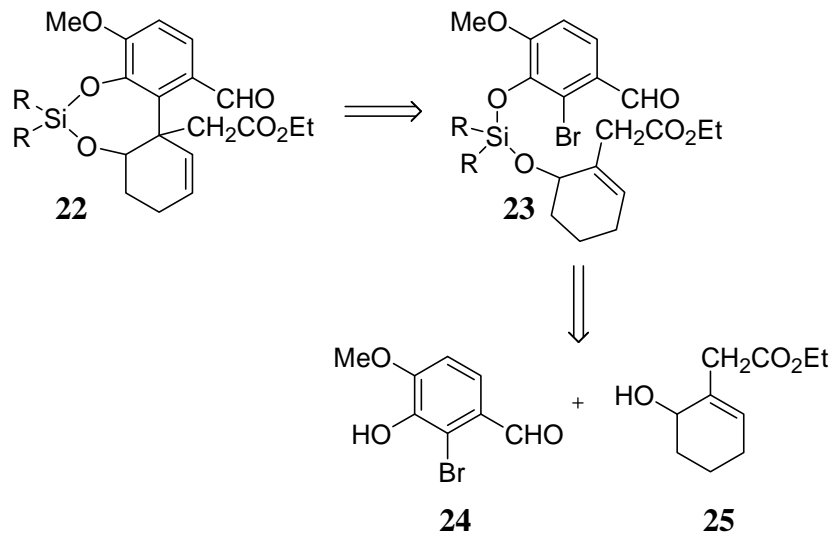


Abbildung 13 Retrosynthetische Analyse des Trizykus **22**.

4. Ergebnisse und Diskussion I

4.1. Darstellung der Ausgangsverbindungen

Zur Darstellung des Aromaten **24** wurde Isovanillin (**26**) in einer Aromatensubstitution in Gegenwart einer katalytischen Menge Eisen bromiert (Abbildung 14).^[15] Die Bromierung in *ortho*-Position zur Hydroxyfunktion konnte anhand des ¹H-NMR-Spektrums überprüft werden. Da die beiden Aromatenprotonen jeweils zu einem Dublett mit einer Kopplungskonstante von etwa 8 Hz aufspalten, muss die Bromierung an der gewünschten Position stattgefunden haben.

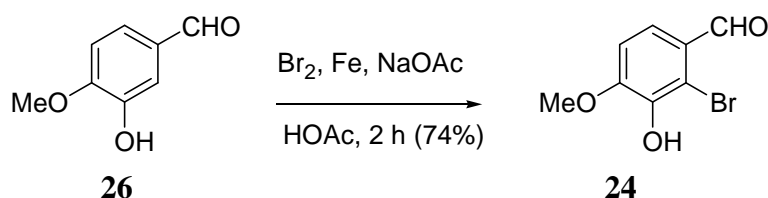


Abbildung 14 Bromierung von Isovanillin (**26**).

Zur Synthese des Allylalkohols **25**^[15] wurde zunächst Cyclohexanon mit Ethylglyoxalat in einer Aldolreaktion^[16] umgesetzt. Dabei konnte das Aldolprodukt **29** mit einer Ausbeute von 80% als Diastereomergemisch isoliert werden. Im nächsten Schritt konnte die Hydroxyfunktion von **29** mesyliert werden und eine Eliminierung mit DBU lieferte das Enon **31** (Abbildung 15).

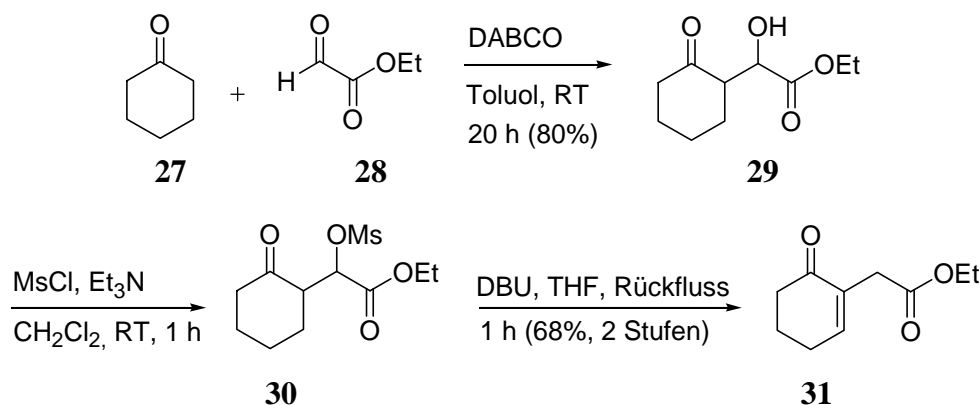


Abbildung 15 Darstellung des Cyclohexenons **31**.

Im letzten Schritt wurde das Keton in einer Luche-Reaktion^[17] reduziert. Bei dieser Reaktion erhält man aus einem α -Enon in Gegenwart von NaBH₄ und CeCl₃·7H₂O durch

1,2-Addition selektiv den entsprechenden Allylkohol. Dabei koordiniert das Ce^{3+} an den Carbonylsauerstoff, wodurch ein Angriff an die Carbonylgruppe bevorzugt wird (Abbildung 16).

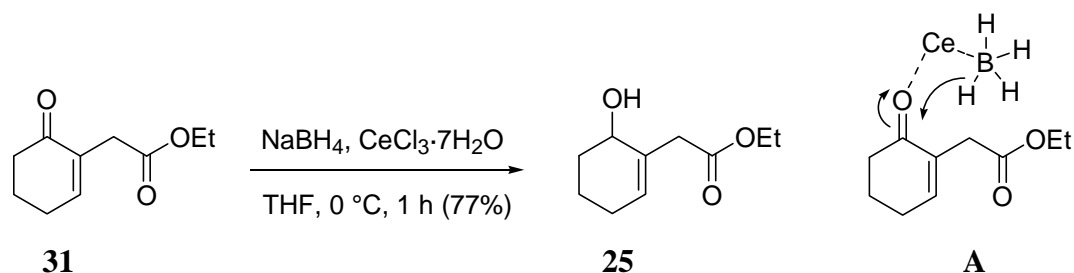


Abbildung 16 Luche-Reduktion zu Allylkohol **25**.

4.2. Synthese des Silylacetals

Mit den beiden Ausgangsverbindungen **24** und **25** sollte nun das gemischte Silylacetal **33** synthetisiert werden, was sich allerdings als äußerst schwierig herausstellte. Zunächst wurde versucht, die beiden Alkohole mit Diphenyldichlorsilan und Imidazol als Base umzusetzen. Nach der Zugabe des Allylkohols zum Silan zeigte die DC-Analyse einen neuen Spot, allerdings war diese Reaktion auch nach Rühren über Nacht nicht vollständig. Nach Zugabe des aromatischen Alkohols zur Reaktionslösung konnte ausschließlich das symmetrische Acetal **32** in kleinen Mengen isoliert werden (Abbildung 17).

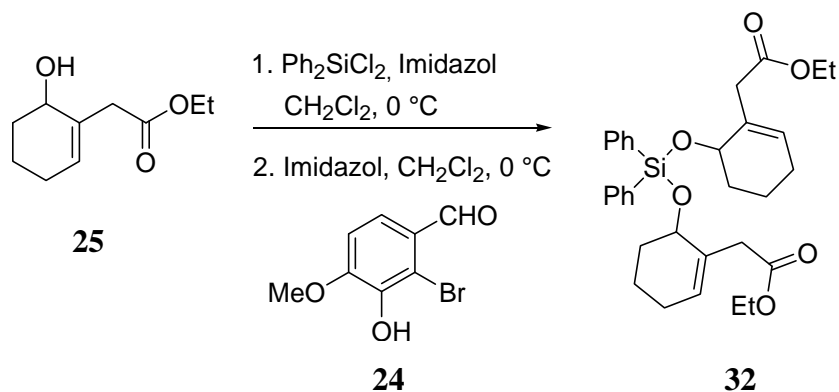


Abbildung 17 Versuch zur Darstellung des gemischten Silylacetals.

Dieses Ergebnis ließ vermuten, dass der phenolische Alkohol nicht ohne weiteres eine Reaktion eingeht, weshalb dieser zuerst mit NaH deprotoniert, mit dem Dichlorsilan versetzt und anschließend der Allylkohol zugegeben wurde. In diesem Fall konnte das gewünschte Produkt **33** mit einer Ausbeute von 19% isoliert werden, es entstand aber auch das symmetrische Acetal **32** in geringen Mengen (Abbildung 18).

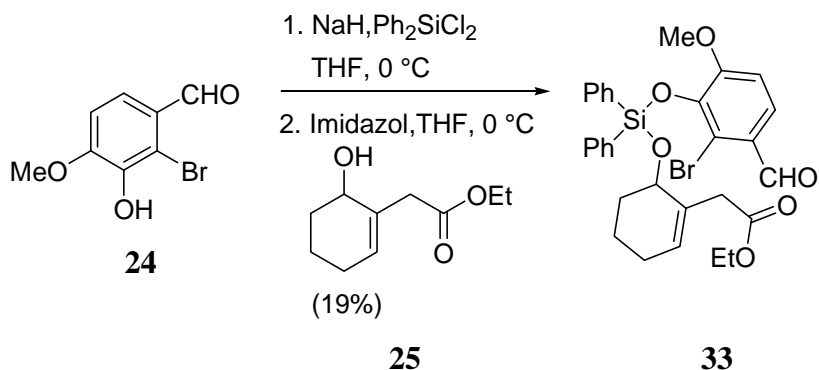


Abbildung 18 Isolierung des Acetals **33** durch Einsatz von NaH.

Es gelang allerdings nicht die Ausbeute zu verbessern, auch brachte der Wechsel von Dichlordiphenylsilan zu Dichlordiisopropylsilan keine besseren Ergebnisse.

Als nächstes sollte versucht werden, durch Reaktion mit Di-*tert*-butylchlorosilanmonotriflat (**35**)^[18] eine bessere Differenzierung aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität des Chlor- und des Triflatrests zu erreichen. Dazu wurde Di-*tert*-butylchlorosilan (**34**) bei niedriger Temperatur mit Trifluormethansulfonsäure umgesetzt. Anschließend sollte der Allylalkohol selektiv die Triflatgruppe ersetzen und danach durch Reaktion mit dem phenolischen Alkohol das unsymmetrische Acetal entstehen, das aber auch in diesem Fall nur in geringen Mengen isoliert werden konnte (Abbildung 19).

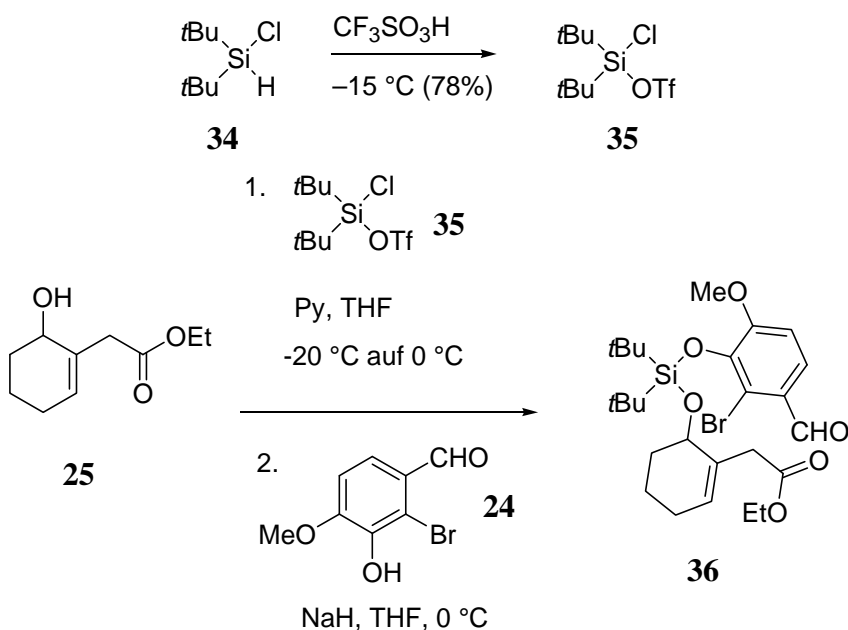


Abbildung 19 Darstellung des Silylierungsreagenzes **35** und dessen Anwendung.

Das beste Ergebnis erreichte man schließlich durch Wechsel des Lösemittels zu DMF. Der Allylalkohol reagierte dadurch deutlich schneller und komplett ab und das gewünschte gemischte Silylacetal **33** konnte mit einer Ausbeute von 45% isoliert werden (Abbildung 20).

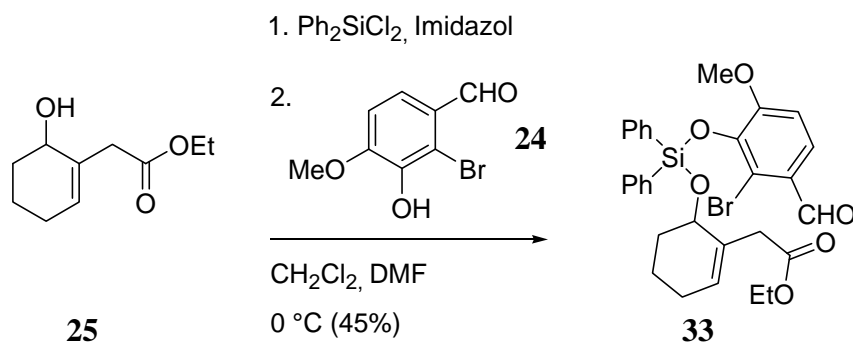


Abbildung 20 Darstellung des Acetals **33** nach Wechsel des Lösemittels.

4.3. Cyclisierungsversuche

Ausgehend von Silylacetal **33** sollte nun die Heck-Cyclisierung untersucht werden (Abbildung 21). Dazu wurde **33** mit verschiedenen Katalysatoren und Zusätzen versetzt, doch in keinem dieser Fälle konnte ein Cyclisierungsprodukt isoliert werden. Zum Teil wurde das eingesetzte Edukt zurückgewonnen und oft konnte ein Bruch der Si-O-Bindung beobachtet werden, da die Verbindungen **24** und **25** isoliert wurden. In anderen Fällen konnte durch DC-Analyse nur noch eine Zersetzung des Edukts vermutet werden.

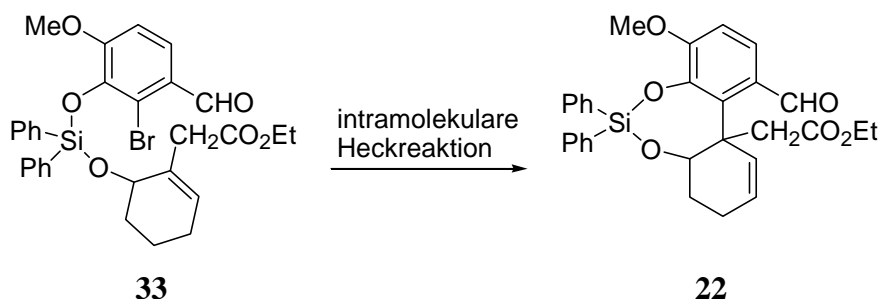
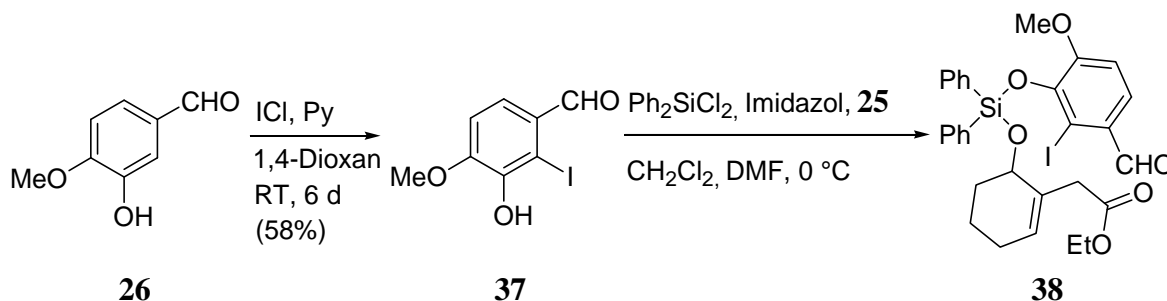


Abbildung 21 Intramolekulare Heckreaktion.

Tabelle 1 Reaktionsbedingungen für die Heck-Cyclisierung

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	Pd(Ph ₃ P) ₄ (10 mol %), Et ₃ N (1 eq), CH ₃ CN, RT	Si-O-Bruch + Edukt
2	Pd(OAc) ₂ (10 mol %), Ph ₃ P (20 mol %), Ag ₂ CO ₃ (2 eq), DMF, RT	Si-O-Bruch + Edukt
3	Pd ₂ (dba) ₃ (5 mol %), P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20 mol %), Et ₃ N (2 eq), CH ₃ CN, RT	Zersetzung
4	Pd ₂ (dba) ₃ (5 mol %), P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20 mol %), Et ₃ N (2 eq), CH ₃ CN, Rückfluss	Zersetzung
5	Pd(Ph ₃ P) ₄ (10 mol %), K ₂ CO ₃ (4 eq), Toluol, RT	Si-O-Bruch
6	Pd(Ph ₃ P) ₄ (10 mol %), K ₂ CO ₃ (4 eq), Toluol, Rückfluss	Si-O-Bruch + Edukt
7	Pd(OAc) ₂ (15 mol %), Ag ₂ CO ₃ (3 eq), dppp (30 mol %), Toluol, RT	Zersetzung
8	Pd ₂ (dba) ₃ (30 mol %), dppp (30 mol %), PMP (5 eq), Toluol, Rückfluss	Si-O-Bruch

Schließlich sollte der Ringschluss durch einen Wechsel des Halogensubstituenten erreicht werden. Dazu wurde Isovanillin (**26**) mit Iodchlorid sechs Tage gerührt. Allerdings verlief die Reaktion nicht vollständig und das Edukt konnte nicht abgetrennt werden. Daher lieferte auch die nachfolgende Reaktion zum Silylacetal **38** kein sauberes Produkt (Abbildung 22). Erste Cyclisierungsversuche waren nicht erfolgsversprechend, weswegen die Iodierung und Silylacetalbildung nicht weiter optimiert wurden.

**Abbildung 22** Wechsel des Halogenatoms.

5. Zusammenfassung I

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde der Allylalkohol **25**, der in vier Stufen ausgehend von Cyclohexanon (**27**) zugänglich ist, mit dem Phenol **24** über einen Silicon-Tether verknüpft (Abbildung 23).

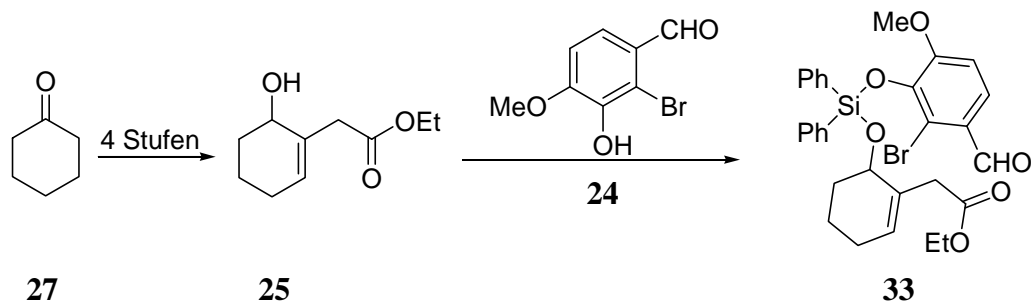


Abbildung 23 Darstellung des gemischten Silylacetals **33**.

Anschließend sollte eine intramolekulare Heckreaktion (Abbildung 24) zum Trizyklus **22** führen. Bei allen verwendeten Kupplungsbedingungen konnte allerdings nur eine Zersetzung des Edukts oder ein Bruch der Si-O-Bindung beobachtet werden. Auch der Wechsel des Bromaromaten zur Iod-Verbindung brachte nicht den gewünschten Erfolg.

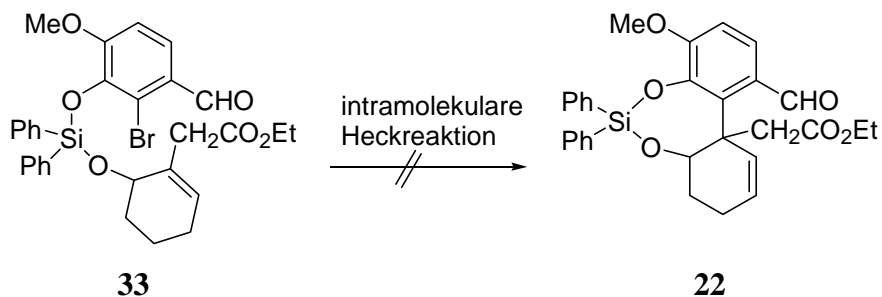


Abbildung 24 Intramolekulare Heckreaktion zum Zielmolekül **22**.

Kapitel II

Darstellung des C16-C23-Fragments von Palmerolid A

6. Theoretischer Hintergrund II

6.1. Palmerolid A

Im Jahr 2006 berichteten Bill J. Baker und seine Mitarbeiter von der Isolierung und Strukturaufklärung von Palmerolid A.^[19] Im Rahmen eines Forschungsaufenthalts in der Antarktis wurde Palmerolid A aus dem Manteltier *Synocium adareanum* isoliert, das in den flachen Gewässern vor der Insel Anvers gefunden wurde.

Auf der Suche nach neuen Wirkstoffquellen gewannen die marinen Wirkstoffe in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Da viele Lebensräume im Meer, wie z.B. Korallenriffe stark umkämpft sind, mussten die Lebewesen Methoden entwickeln, um sich vor Fressfeinden zu schützen oder um sich gegen Nahrungs- und Platzkonkurrenten durchzusetzen.^[20] Eine Vielzahl von biologisch aktiven Substanzen ist so entstanden, doch obwohl die Erde zu ca. 70% von Wasser bedeckt ist, sind verhältnismäßig wenige Wirkstoffe marinen Ursprungs erforscht.

Nach einem Screening des National Cancer Institute (NCI), das 60 menschliche Tumorzelllinien beinhaltet, zeigte Palmerolid A ein vielversprechendes Ergebnis bezüglich einer Melanom-Zelllinie ($LC_{50} = 18 \text{ nM}$). Ebenfalls bemerkenswert ist die außerordentlich gute Selektivität. Der Selektivitätsindex beträgt 10^3 , d. h. die Wirkung von Palmerolid A auf andere Zelllinien ist um das 1000-fache geringer.

Das Melanom ist eine besonders aggressive Form von Hautkrebs, da es schon im frühen Stadium über die Blut- und Lymphbahnen zu einer Ausbreitung der Krebszellen kommen kann. In diesem Fall ist eine operative Entfernung nicht ausreichend, d. h. es müssen Chemotherapeutika eingesetzt werden. Im Hinblick auf die Entwicklung eines neuen Medikaments zur Behandlung des Melanoms hat Palmerolid A daher das Interesse der Syntheschemiker geweckt.

Palmerolid A ist aus einem 20-gliedrigen Makrolid und einer Enamid-Seitenkette aufgebaut. Es beinhaltet fünf Stereozentren (Abbildung 25). Die zunächst veröffentlichte Struktur konnte 2007 von Jef K. De Brabander und Bill J. Baker berichtet werden.^[21,22]

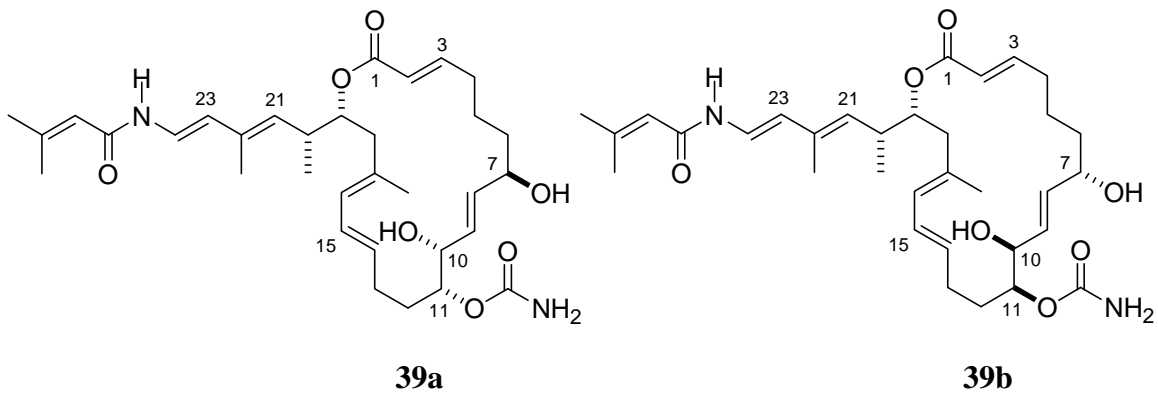


Abbildung 25 Zunächst vorgeschlagene (links) und anschließend berichtigte Struktur (rechts) von Palmerolid A.

6.2. Wirkungsweise

Die Wirkung von Palmerolid A beruht auf einer Hemmung der V-ATPase ($IC_{50} = 2 \text{ nM}$), was angesichts der enthaltenen Enamid-Seitenkette naheliegend scheint.^[23] Die V-ATPase stellt ein Transportprotein dar, welches als Protonenpumpe H^+ -Ionen entgegen eines Konzentrationsgradienten transportiert, wobei ATP zu ADP hydrolysiert wird.^[24] Dadurch wird der pH-Wert einer Zelle reguliert, über den verschiedene Vorgänge gesteuert werden. Ein Beispiel für solche Vorgänge sind Abbauprozesse, wie der Abbau von Proteinen in den Lysosomen. Aufgebaut ist die V-ATPase aus einem membrangebundenen V_0 -Teil, der den Ionenkanal bildet, und dem katalytischen Teil (V_1 -Teil), der in das Cytoplasma ragt und an dem die Hydrolyse von ATP abläuft. Beide Teile bestehen wiederum aus mehreren Untereinheiten (Abbildung 26).

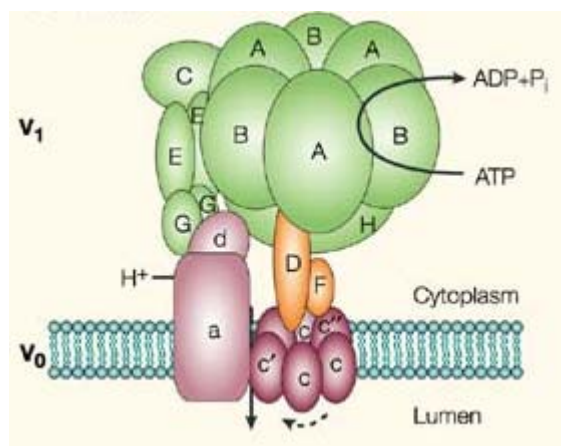


Abbildung 26 Aufbau der V-ATPase.^[23]

Die V-ATPasen befinden sich auch in den Plasmamembranen von Tumorzellen. Dort sorgen sie für einen hohen intrazellulären und einen niedrigen extrazellulären pH-Wert. Dieser Gradient wird in Zusammenhang mit Tumorwachstum, Metastasierung und Resistenz gegenüber Chemotherapie gebracht.^[25] Wird die V-ATPase gehemmt, kann die Tumorzelle den pH-Wert nicht mehr regulieren. Aus diesem Grund können diese Protonenpumpen als Wirkort für Krebsmedikamente dienen.

6.3. Bekannte Synthesen

Eine formale Totalsynthese von Palmerolid A konnte 2009 in unserer Arbeitsgruppe von Prof. M. E. Maier und Julia Jägel^[26] veröffentlicht werden. Diese beinhaltet die Einführung des C16-C23-Teils von Palmerolid A, dessen Synthese im nächsten Kapitel vorgestellt werden soll.^[27] Die Synthese von Julia Jägel startete mit Valerolacton (**40**), das unter basischen Bedingungen geöffnet und anschließend mit PMBCl alkyliert wurde, wonach man den Ester **41** erhielt. Dieser reagierte mit Lithiumtrimethylsilylacetylid zum Alkinon **42**, welches einer Noyori-Transferhydrierung unter Zuhilfenahme des Katalysators **43** unterzogen wurde. Nach Freisetzen der Dreifachbindung, Schützung der Alkoholfunktion, Reaktion mit Acrolein und anschließender Claisen-Umlagerung erhielt man schließlich den ungesättigten Ester **46** (Abbildung 27 und Abbildung 28).

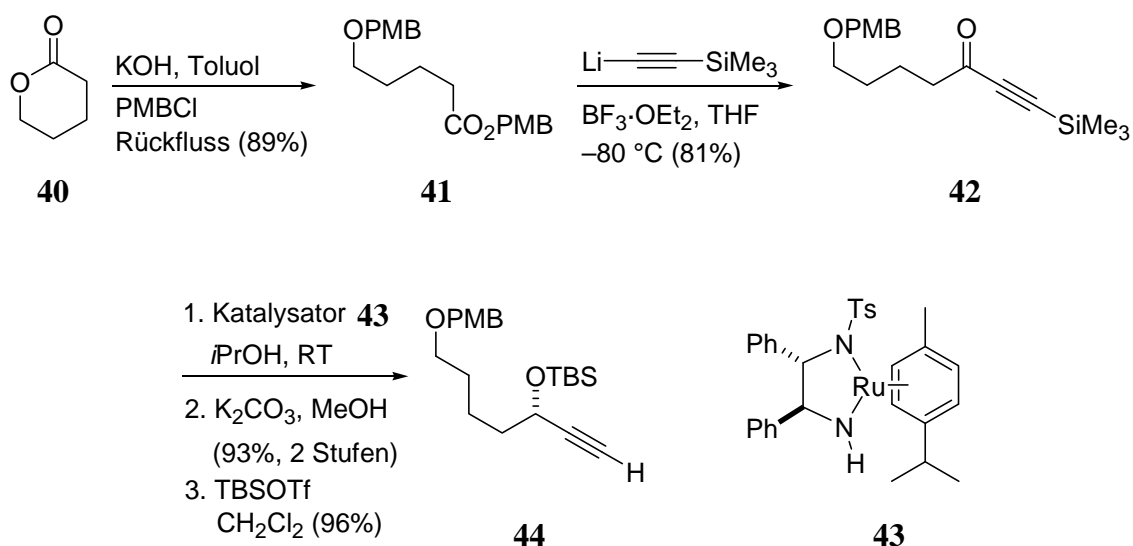


Abbildung 27 Darstellung des Alkins **44**.

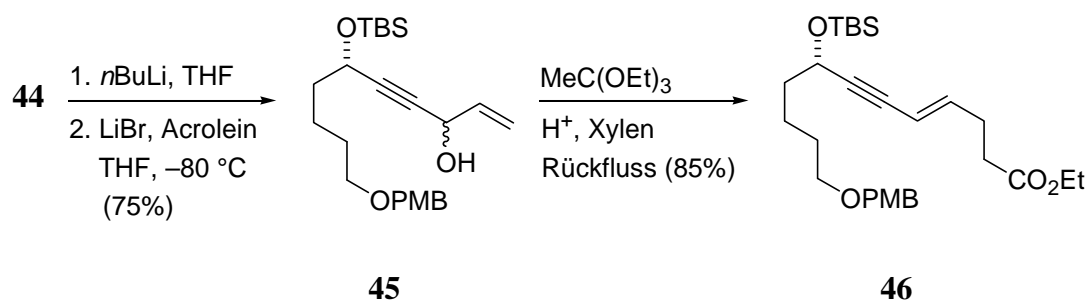


Abbildung 28 Synthese des Esters **46**.

Der Ester **46** wurde im nächsten Schritt mit LiAlH_4 reduziert, die entstandene Alkoholfunktion als TBS-Ether geschützt und eine asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless zum Diol **48** durchgeführt. Nun folgte die Reduktion der Dreifachbindung mit Red-Al und eine selektive Schützung des allylischen Alkohols zu Verbindung **49** (Abbildung 29).

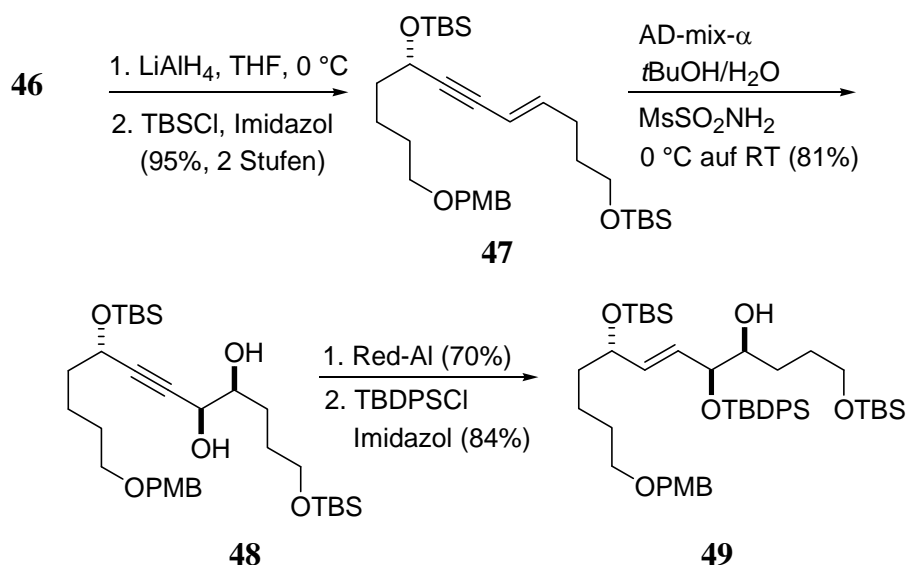


Abbildung 29 Synthese des Alkohols **49**.

Ausgehend von Alkohol **49** konnte mit $\text{Cl}_3\text{C}(\text{CO})\text{NCO}$ die Carbamateinheit eingeführt und anschließend der primäre Silylether entschützt werden. Nach Oxidation mit DMP zum Aldehyd **51** und Reaktion mit dem Bestmann-Ohira-Reagenz **52** zum Alkin **53** wurde entschützt, oxidiert und der Aldehyd zum Stannan **54** umgesetzt (Abbildung 30).

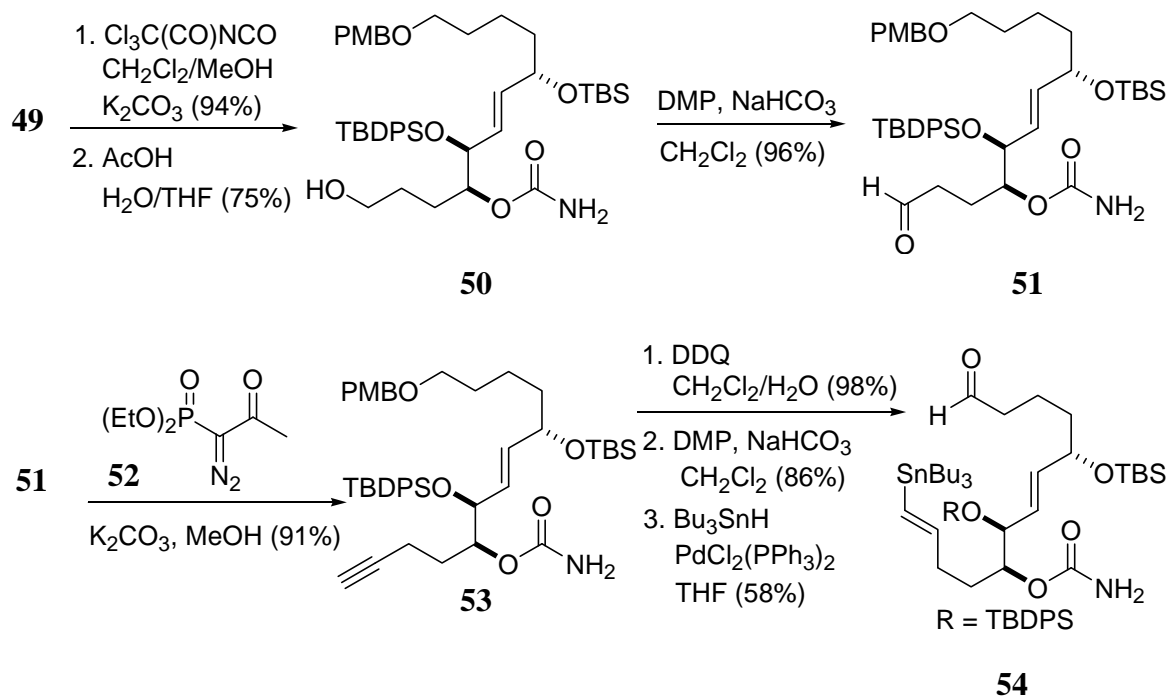


Abbildung 30 Darstellung des Stannans **54**.

Anschließend führten zwei Strategien zum Cyclisierungsprodukt **58**. Zum einen konnte das Stannan **54** mit dem Phosphonat **56**, das aus dem Ester **55** hergestellt wurde, in einer HWE-Reaktion zum Stannan **57** umgesetzt werden. Die anschließende Stille-Kupplung führte zu Verbindung **58** als *E/Z*-Gemisch, das mit I_2 zum gewünschten Produkt isomerisierte (Abbildung 31 und Abbildung 32).

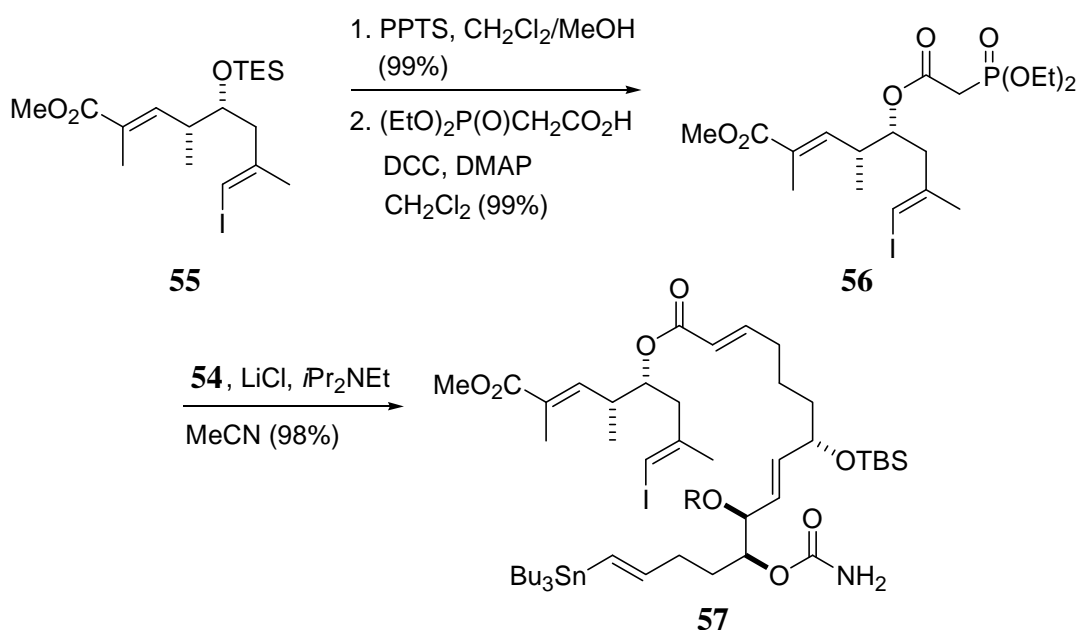


Abbildung 31 Verknüpfung des Stannans **54** mit dem Phosphonat **56**.

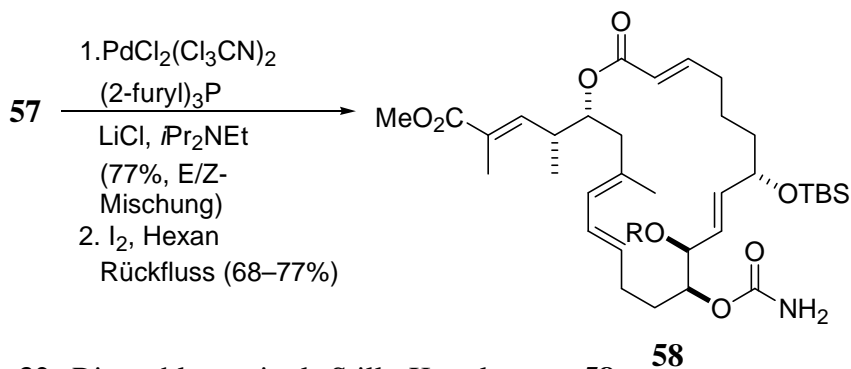


Abbildung 32 Ringschluss mittels Stille-Kupplung zu **58**.

Als effizienter erwies sich jedoch eine Heck-Cyclisierung. Dazu wurde das Alkin **53** reduziert und anschließend die primäre Alkoholfunktion entschützt. Nach Oxidation mit DMP und HWE-Reaktion mit dem Phosphonat **56** konnte nach Heck-Cyclisierung das Cyclisierungsprodukt **58** isoliert werden. Abschließende Verseifung, Reduktion, Takai-Olefinierung und Entschützung lieferte das Vinyljodid **63** (Abbildung 33).

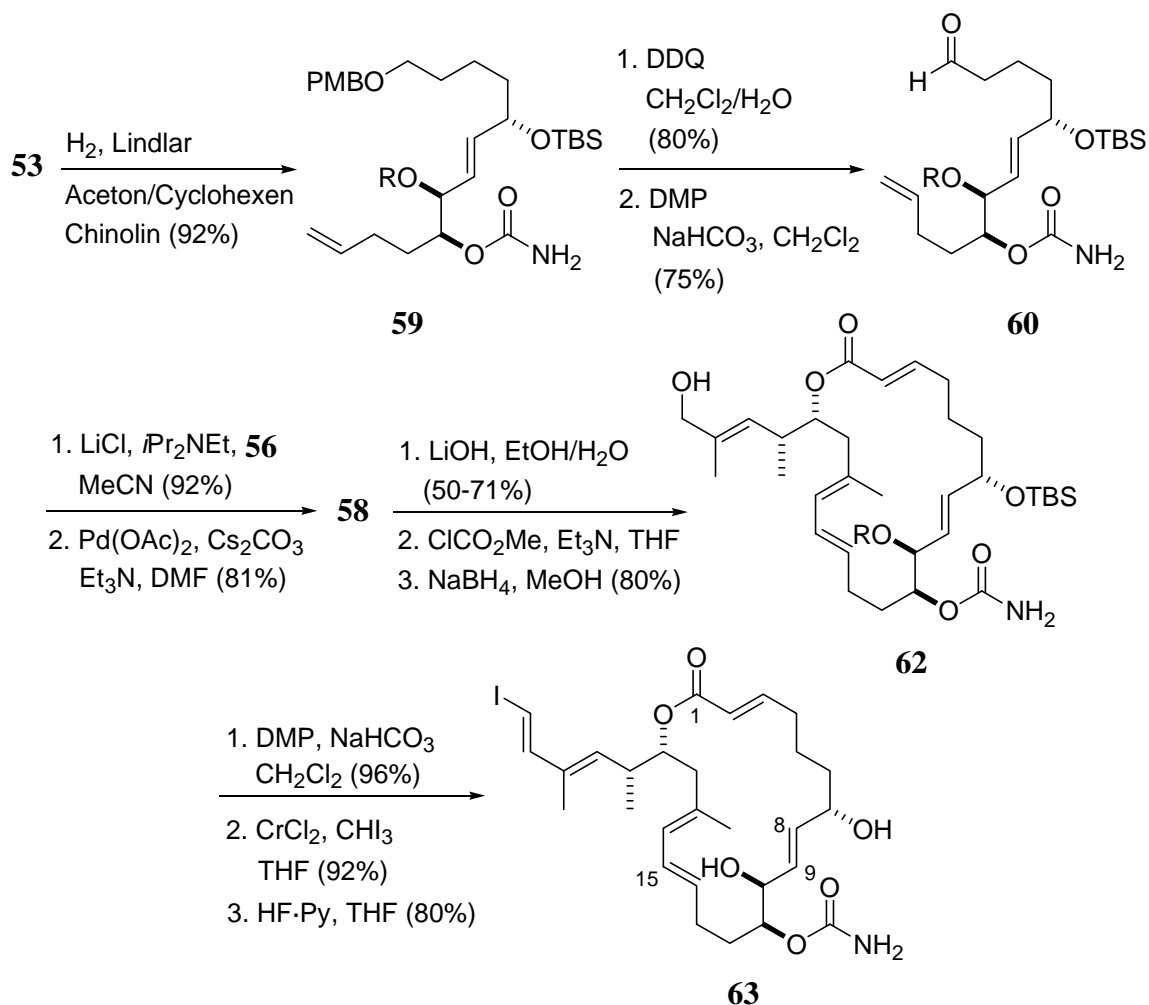


Abbildung 33 Ringschluss über Heck-Reaktion und Darstellung des Vinyljodids **63**.

Das Vinylidiod **63** verwendeten die Gruppen von Nicolaou und Chen als Zwischenprodukt in ihrer Palmerolid A-Synthese.^[28] Hier konnte eine Metathese-Reaktion als Ringschlussreaktion genutzt werden um die Doppelbindung zwischen C8 und C9 zu generieren. Die Gruppe von De Brabander, der die erste Totalsynthese vom Palmerolid A mit der ursprünglich veröffentlichten Struktur gelang, schloss an derselben Stelle den Ring mittels einer intramolekularen Wittig-Horner-Reaktion.^[21] Die Gruppe von Hall bediente sich schließlich der Makrolactonisierung unter Yamaguchi-Bedingungen für die Cyclisierung.^[29]

7. Aufgabenstellung II

Ziel in diesem Teil der Arbeit war die Synthese des C16-C23-Teils von Palmerolid A (**39b**). Hierzu sollten die beiden Stereozentren an C19 und C20 durch eine Evans Aldolreaktion eingeführt werden. Eine Verlängerung der Kette mithilfe einer Wittig-Reaktion sollte schließlich zum gewünschten Teilstück **55** von Palmerolid A führen (Abbildung 34). Zu Beginn des Projekts war geplant, dieses Teilstück mit dem C1-C15-Teil über eine Kreuzkupplung zu verknüpfen und mittels intramolekularer Wittig-Horner-Reaktion den Ring zu schließen. Bezüglich der Kreuzkupplung sollten anhand eines Testsystems Vorversuche durchgeführt werden. Im späteren Verlauf der Synthese, die von Julia Jägel durchgeführt wurde, zeigte sich jedoch, dass es günstiger ist die Kreuzkupplung für den Ringschluss zu nutzen.

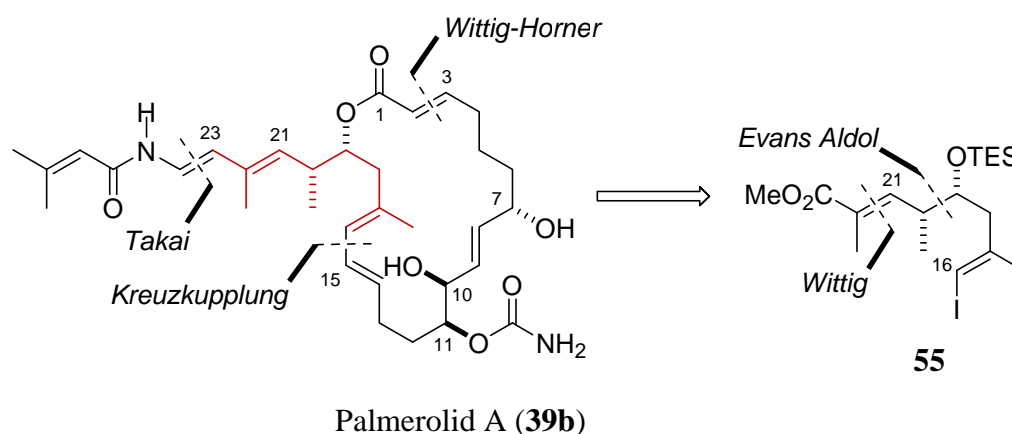


Abbildung 34 Retrosynthetische Schnitte zur Darstellung von Palmerolid A (**39b**).

8. Ergebnisse und Diskussion II

8.1. Synthese des C16-C23-Fragments von Palmerolid A

Wie in der Diplomarbeit von Michael Binanzer^[30] in unserer Gruppe beschrieben, wurde zunächst ausgehend von 3-Butin-1-ol (**64**) nach einer Vorschrift von Marshall^[31] eine Carboaluminierung durchgeführt. Bei der von Negishi^[32] entwickelten Zirkonium-katalysierten Carboaluminierung lassen sich Propargyl- oder Homopropargylalkohole stereo- und regioselektiv zu (*E*)-Alkenen umsetzen. 3-Butin-1-ol (**64**) konnte so durch Zusatz von Trimethylaluminium und Zirkonocendichlorid und anschließender Reaktion mit Iod zum Vinyljodid **65** umgesetzt werden (Abbildung 35).

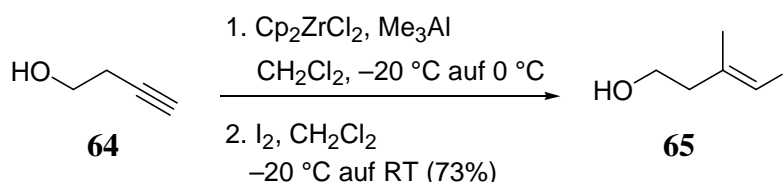


Abbildung 35 Darstellung des Vinyljodids **65**.

Im Anschluss wurde die Alkoholfunktion mit dem Dess-Martin-Reagenz, welches in einer zweistufigen Synthese^[33] dargestellt werden kann, zum Aldehyd **66** oxidiert und dieser in einer Evans-Aldolreaktion eingesetzt. Das Propionyloxazolidinon **67** wurde in drei Stufen ausgehend von L-Valin synthetisiert (Abbildung 36).^[34]

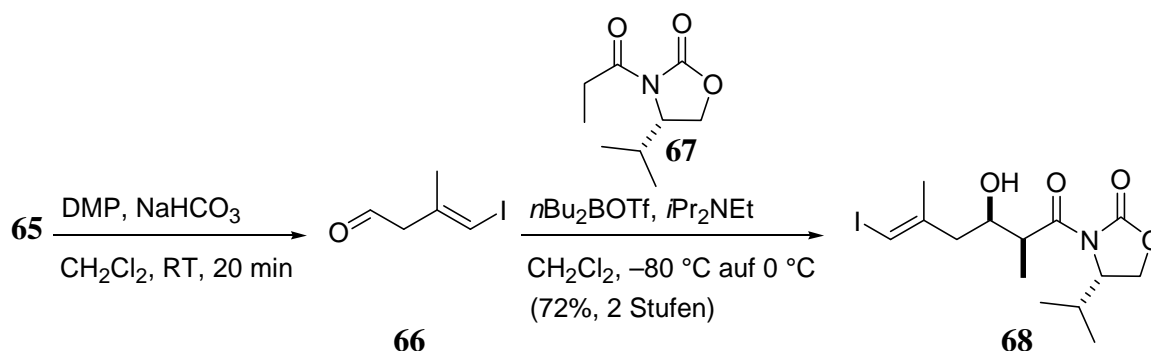


Abbildung 36 Einführung der Stereozentren.

Nun wurde die Alkoholfunktion des *syn*-Aldolprodukts **68** als TBS-Ether geschützt und anschließend das Auxiliar reduktiv mit NaBH₄ entfernt. Diese Reaktion stellte sich allerdings als nicht zuverlässig reproduzierbar heraus, da bei konstanten Reaktionsbedingungen stets Gemische aus dem gewünschten Produkt **70** und dem Produkt **71**, in dem das Iod eliminiert war, entstanden. Lediglich ein Mal konnte die Iodverbindung **70** ohne Nebenprodukt mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden (Abbildung 37). Das Produktgemisch aus den Alkoholen **70** und **71** konnte mittels Säulenchromatographie getrennt werden.

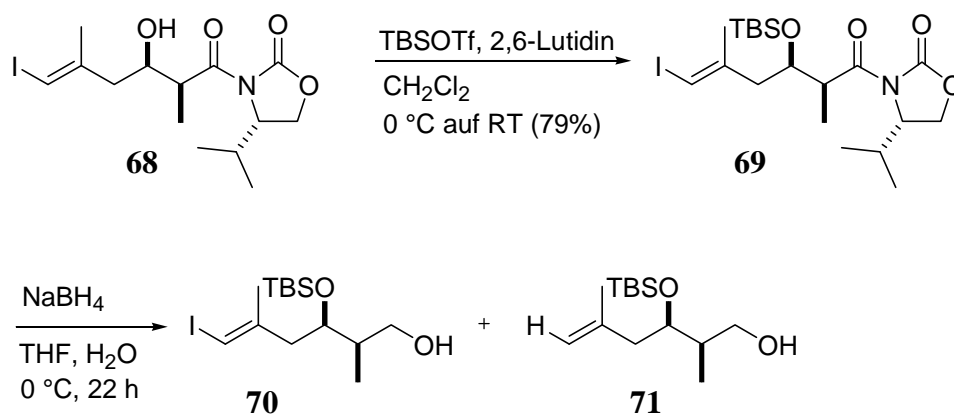


Abbildung 37 Schützung des Aldolprodukts **68** und anschließende Auxiliarabspaltung.

Der Alkohol **70** lieferte nach Oxidation mit dem Dess-Martin-Reagenz den Aldehyd **75**, der in einer Wittig-Reaktion eingesetzt wurde (Abbildung 39). Das dafür benötigte Ylid **74** konnte durch Reaktion von Bromessigsäuremethylester (**72**) mit PPh₃ und anschließender Methylierung hergestellt werden (Abbildung 38).^[35]

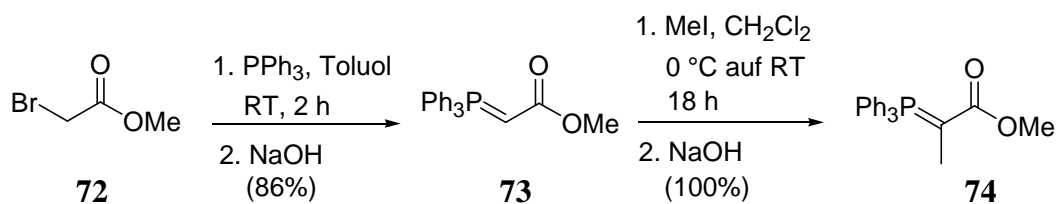


Abbildung 38 Darstellung des Ylids **74**.

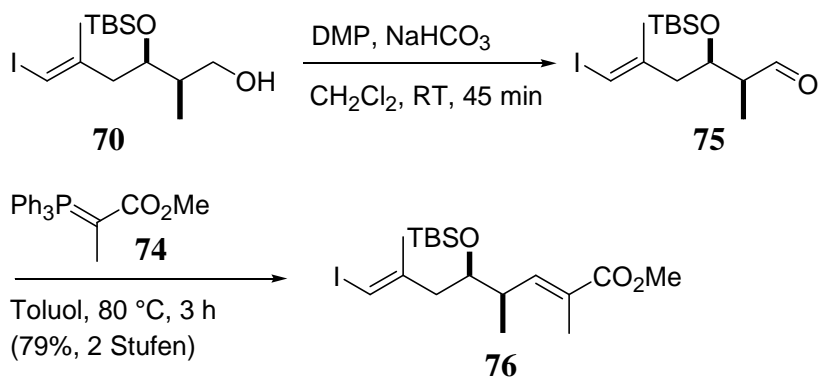


Abbildung 39 Oxidation und Wittig-Reaktion zu Methylester **76**.

Um das Problem bei der Auxiliarabspaltung zu lösen, wurde zunächst die Schutzgruppe gewechselt. Allerdings trat auch hier das Problem der Iodabspaltung auf und es konnte zusätzlich Verbindung **80** isoliert werden. Vermutlich führte eine Hydroborierung und anschließende Eliminierung zum Verlust des Iods.

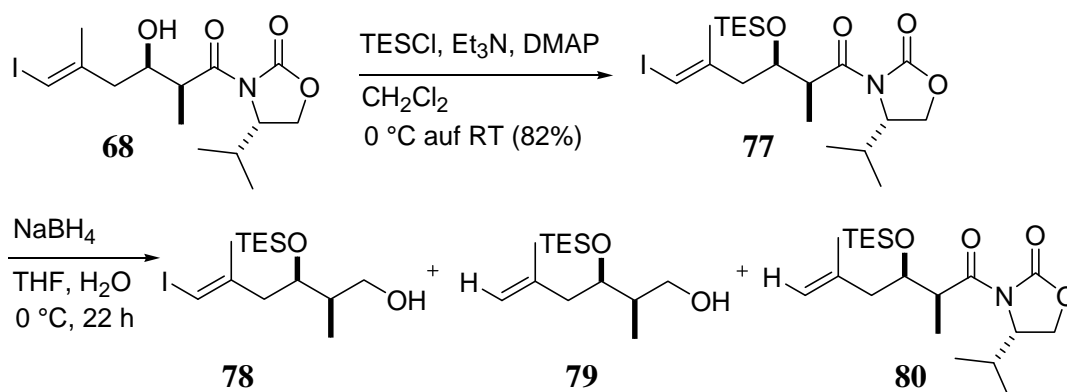


Abbildung 40 Versuch zur Abspaltung des Auxiliars nach Wechsel der Schutzgruppe.

Nun wurde versucht, das geschützte Aldolprodukt **77** mit NaOMe umzuestern. Hier konnte allerdings nur ein Angriff am Auxiliar beobachtet werden (Abbildung 41).

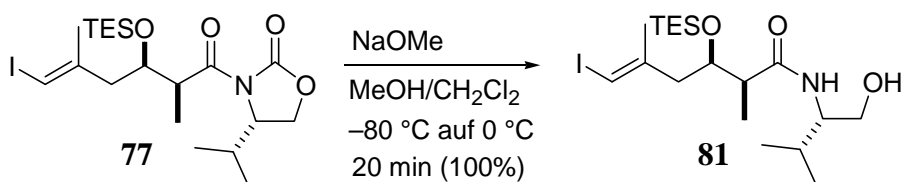


Abbildung 41 Versuch zur Umesterung von Verbindung **77**.

Schließlich gelang die Umesterung mit dem ungeschützten Aldolprodukt **68**. Anschließend wurde die freie Hydroxyfunktion als Triethylsilylether geschützt und der Methylester mit DIBAL-H reduziert. Versuche, die Reduktion selektiv auf der Stufe des Aldehyds anzuhalten scheiterten, weswegen vollständig zum Alkohol **84** reduziert wurde. Die anschließende Oxidation lieferte den Aldehyd **85**, der in die folgende Wittig-Reaktion eingesetzt wurde, woraufhin das Vinyliodid **55** isoliert werden konnte (Abbildung 42).

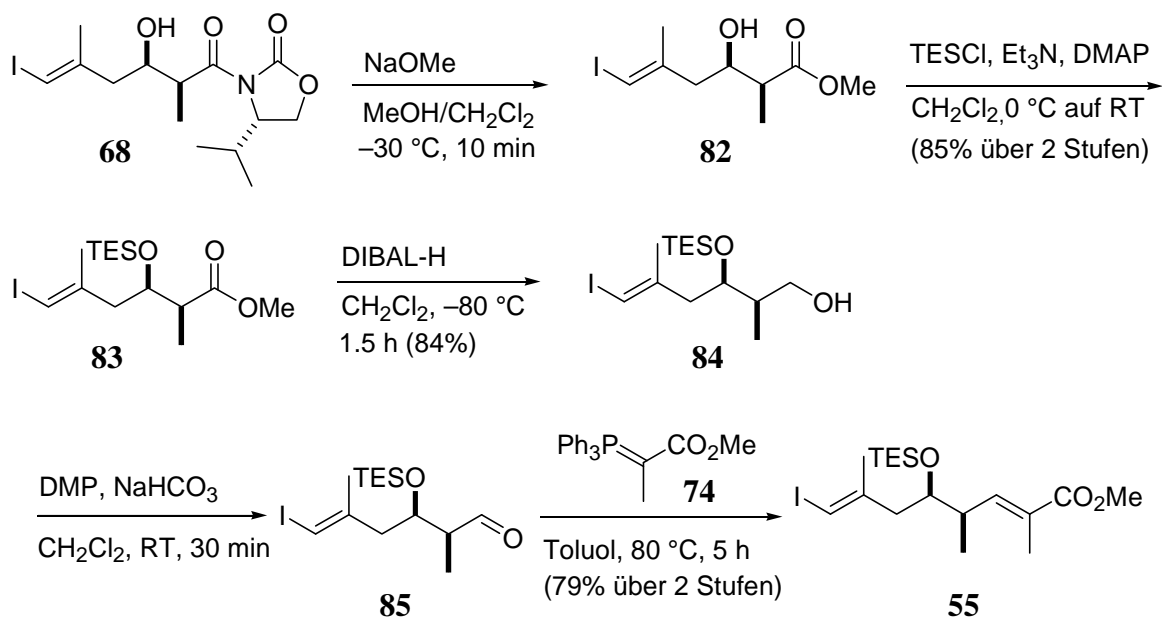


Abbildung 42 Darstellung des Vinyliodids **55**.

8.2. Kupplungsversuche

Mit dem C16-C23-Teil von Palmerolid A sollten nun anhand einer Modellstudie Kreuzkupplungsreaktionen getestet werden. Zunächst wurde die Kupplung mittels Heck-Reaktion untersucht. Hierzu konnte 4-Penten-1-ol (**86**) als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt und unter Heck-Bedingungen mit dem Vinyljodid **76** umgesetzt werden. Die Heck-Reaktion lieferte ein Kupplungsprodukt mit einer Ausbeute von 67% (Abbildung 43).^[36] Eine genauere Betrachtung des ¹H-NMR-Spektrums zeigte jedoch, dass Doppelbindungsisomere entstanden sein mussten, da im Doppelbindungsbereich zu viele Signale vorhanden waren (Abbildung 46). Diese erste Vermutung wurde durch LC-MS-Analyse bestätigt, da mehrere Signale mit der korrekten Masse detektiert werden konnten.

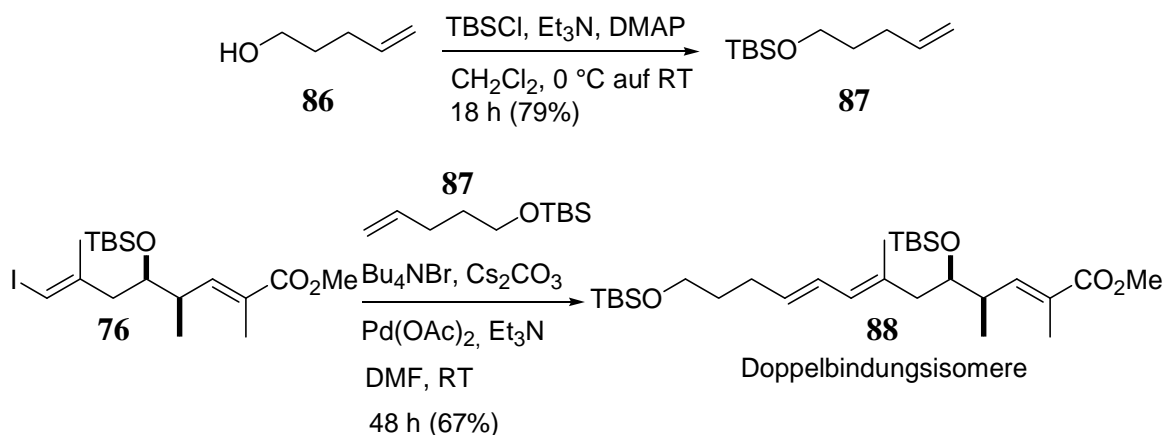


Abbildung 43 Kupplungsversuch mittels Heck-Reaktion.

Als zweite Kupplungsmethode sollte eine Stille-Kupplung getestet werden.^[37] Dazu wurde das 4-Pentin-1-ol (**89**) als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt, mit Cy₂BH hydroboriert und anschließend zum Stannan **91** umgesetzt.^[38]

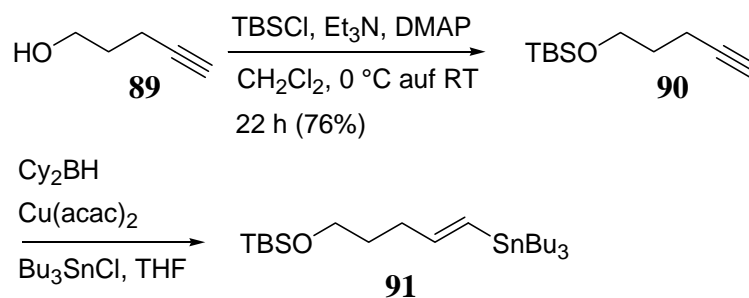


Abbildung 44 Darstellung des Stannans **91**.

Die Stille-Kupplung mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und Ph_3As lieferte das Kupplungsprodukt **92** mit einer Ausbeute von 74% (Abbildung 45). Die LC-MS-Analyse zeigte nur ein Signal mit der korrekten Masse.

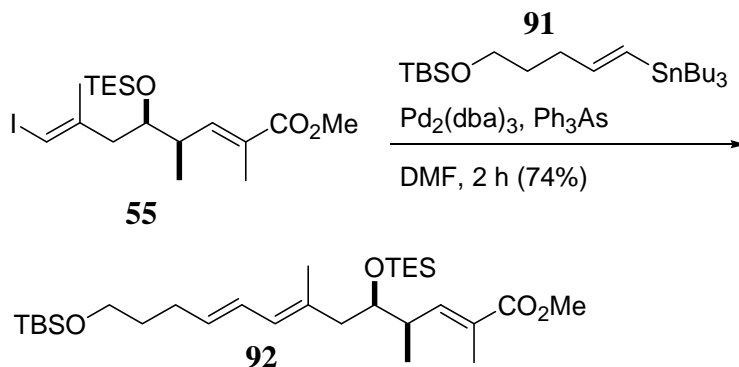


Abbildung 45 Stille-Kupplung zu Verbindung **92**.

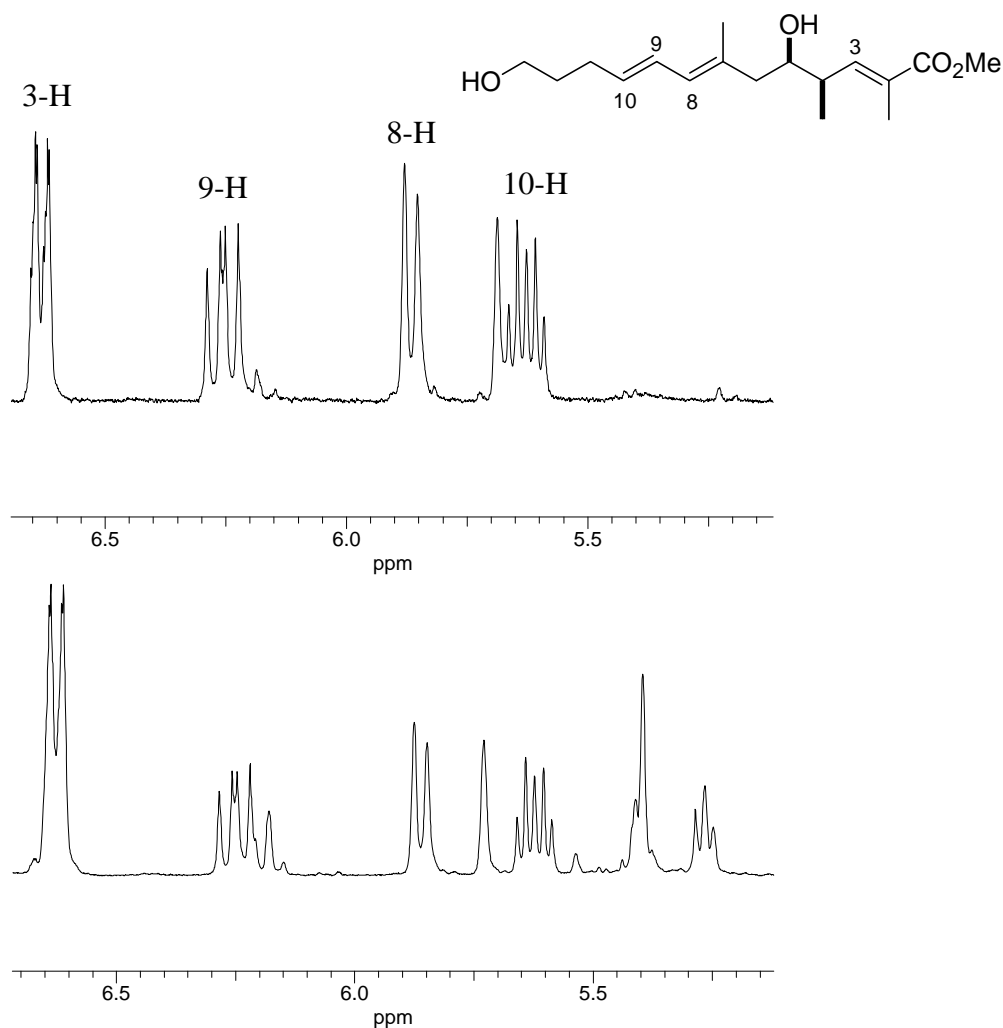


Abbildung 46 Ausschnitt des Protonenspektrums aus Stille-Kupplung (oben) und Heck-Kupplung (unten). Beide Spektren wurden nach Entfernung der Schutzgruppen aufgenommen.

9. Zusammenfassung II

Ausgehend von 3-Butin-1-ol (**64**) konnte das C16-C23-Fragment von Palmerolid A hergestellt werden. Schlüsselschritte waren eine Carboaluminierung und eine Evans-Aldolreaktion zur Einführung der beiden Stereozentren (Abbildung 47).

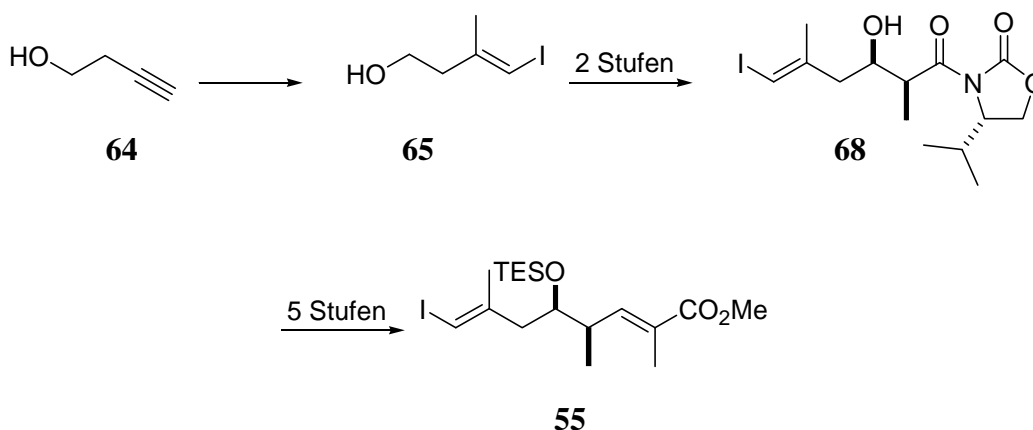


Abbildung 47 Darstellung des C16-C23-Fragments von Palmerolid A.

Zu Beginn der Synthese von Palmerolid A sollte **55** mit einem zweiten Baustein in einer Kreuzkupplungsreaktion verknüpft werden, um anschließend mittels intramolekularer Wittig-Horner-Reaktion den Ringschluss durchführen zu können.

In einem Testsystem konnte dafür das Vinyljodid **55** mit einem C5-Baustein in einer Stille-Kupplung zu **92** umgesetzt werden. Während der weiteren Synthese stellte sich allerdings die Verwendung einer Kreuzkupplungsreaktion als Ringschlussreaktion als geeigneter heraus. Für einfachere Palmerolid-Analoga könnte die aufgezeigte Strategie aber durchaus Anwendung finden.

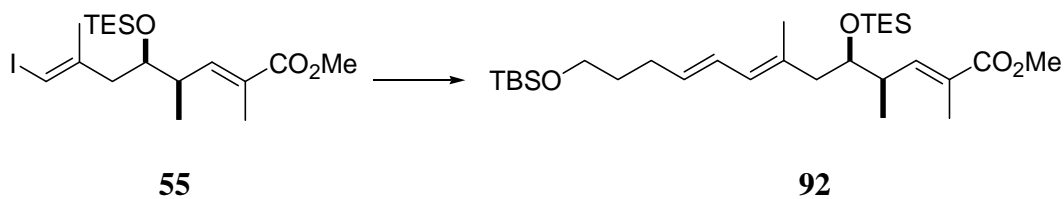


Abbildung 48 Stille-Kupplung im Testsystem.

Kapitel III

Totalsynthese von Chondramid A und Analoga

10. Theoretischer Hintergrund III

10.1. Die Chondramide

Die Gruppe der Chondramide wurde 1995 von Reichenbach und Höfle aus dem Mykobakterium *Chondromyces crocatus* isoliert.^[39] Die Strukturaufklärung zeigte, dass es sich bei den vier Chondramiden, die sich in den Resten R¹ und R² unterscheiden, um 18-gliedrige Cyclodepsipeptide handelt (Abbildung 49). Depsi leitet sich vom griechischen Wort *depsidi* ab, das Ester bedeutet.^[40] Damit enthalten Depsipeptide sowohl Aminosäuren als auch Hydroxycarbonsäuren, die über Amid- bzw. Esterbindung miteinander verknüpft sind.^[41] Die Struktur ähnelt sehr der Struktur von Jasplakinolid (**93**), das aus dem Meeresschwamm *Jaspis splendens*^[42] isoliert wurde. Jasplakinolid stellt ebenfalls ein Cyclodepsipeptid dar, das aus einem Tripeptid- und einem Polyketidteil besteht. Der Hauptunterschied liegt im Polyketidteil, der ein C-Atom mehr beinhaltet und damit einen 19-gliedrigen Makrozyklus ergibt.

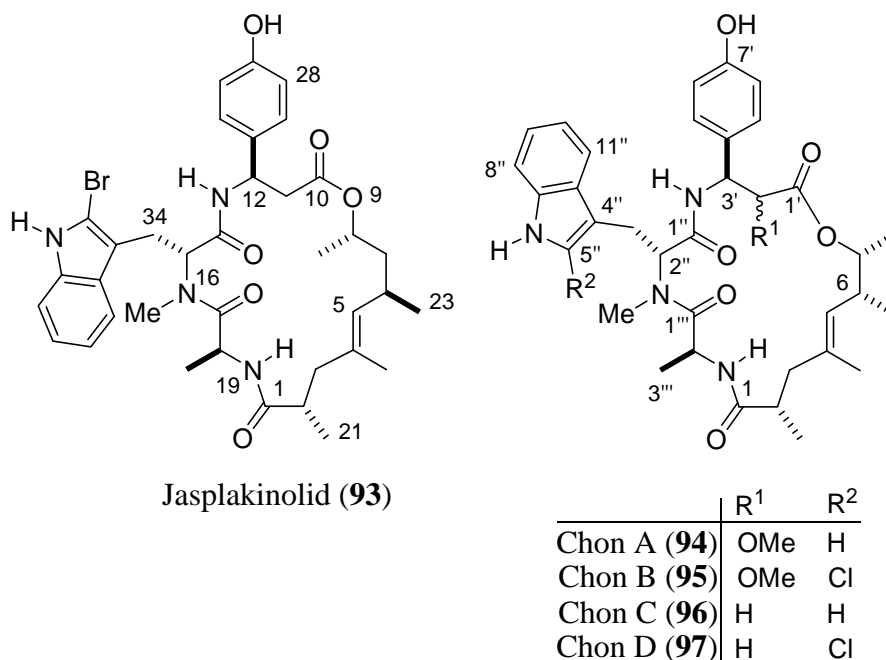


Abbildung 49 Struktur von Jasplakinolid und der Chondramide A bis D.

Die beiden unabhängigen Totalsynthesen von Chondramid C (**96**) der Gruppen von Waldmann^[43] und Kalesse^[44], die 2008 veröffentlicht wurden, bestätigten die Annahme, dass die Konfiguration der Aminosäuren des Tripeptids im Chondramid C und des

Jasplakinolids übereinstimmen. Es handelt sich dabei um L-Alanin, *N*-Methyl-D-Tryptophan (D-Abrin) und L- β -Tyrosin. Die L-Konfiguration des β -Tyrosins konnte schon zuvor von der Gruppe von Rolf Müller bewiesen werden.^[45] Dazu wurde Chondramid D (**97**) zunächst mit HCl hydrolysiert. Anschließend wurde mit einer chiralen Komponente derivatisiert und die Derivatisierungsprodukte mit den Derivatisierungsprodukten aus L- und D-Tyrosin als Vergleichssubstanzen mittels HPLC-Analyse verglichen.

Die zunächst veröffentlichte Konfiguration der ω -Hydroxysäure^[46] musste allerdings revidiert werden. Dies gelang den Gruppen von Waldmann und Kalesse durch Synthese von vier Chondramid C-Diastereomeren und anschließendem Vergleich mit natürlichem Chondramid C. Das Stereozentrum der ungewöhnlichen Aminosäure α -Methoxy- β -Tyrosin von Chondramid A und B, an dem die Methoxygruppe (R^1) sitzt, blieb allerdings ungeklärt.

10.2. Myxobakterien

Myxobakterien stellen Bodenbakterien dar, die z. B. in der Erde, in verrottendem Pflanzenmaterial oder im Tierdung vorkommen.^[47] Es wurden aber auch marine Myxobakterien gefunden. Die aus Myxobakterien isolierten Sekundärmetabolite zeichnen sich durch eine große Strukturvielfalt aus und selten findet man die Strukturen als Produkte von anderen Mikroorganismen wieder. Bis in die 1960er Jahre glaubte man, dass Myxobakterien nicht in wässrigem Medium kultivierbar sind. Dies stellte sich aber als falsch heraus und so konnten in den letzten Jahrzehnten etwa 100 Grundstrukturen in über 500 Strukturvarianten isoliert werden.^[48] Als weitere Besonderheit besitzen die Myxobakterien eine Art Sozialverhalten, wodurch sie sich von allen anderen Prokaryonten unterscheiden. Herrschen Nährstoffmangelbedingungen, schließen sich mehrere tausend Bakterien zusammen und bilden einen Fruchtkörper, der an die Fruchtkörper von Pilzen erinnert. Schließlich werden hitze- und trockenheitsresistente Myxosporen ausgebildet, die bei verbesserten äußeren Bedingungen auskeimen und neue Populationen begründen können (Abbildung 50).

Über die Ursache, warum Myxobakterien Sekundärmetabolite mit derart enormer Strukturvielfalt produzieren, kann nur spekuliert werden.^[49] Myxobakterien findet man vorwiegend im Boden, der gleichzeitig den Lebensraum für zahlreiche andere Mikroorganismen darstellt. Somit ist die Strukturvielfalt wichtig, um sich vor der großen Anzahl an Feinden zu schützen. Zusätzlich könnten die Sekundärmetabolite eine große Rolle bezüglich des Kommunikationssystems spielen, das für die Fruchtkörperbildung notwendig ist.

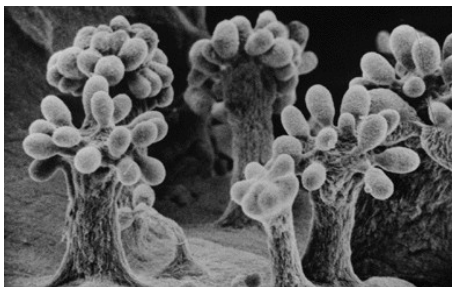


Abbildung 50 Fruchtkörper von *Chondromyces crocatus*.^[50]

Die wohl populärsten Sekundärmetabolite aus Myxobakterien stellen die Epothilone dar. Isoliert wurden sie ebenfalls von Reichenbach und Höfle, die die exakte Struktur 1996 durch Röntgenstrukturanalyse veröffentlichen konnten.^[51] Heute dienen sie als Leitstruktur für die Krebsforschung, da sie den gleichen Wirkmechanismus wie Taxol besitzen, gegenüber diesem aber einige Vorteile aufweisen, wie bessere Wasserlöslichkeit und Wirkung gegen Taxol-resistente Tumore. 2007 wurde ein Epothilon-Derivat in den USA zugelassen, weitere Derivate befinden sich derzeit in der klinischen Phase. Beispiele für weitere Naturstoffe, die aus Myxobakterien isoliert wurden, sind Apicularen A (**99**), das die V-ATPase hemmt und Cruentaren A (**100**)^[52], ein Inhibitor der F-ATPase (Abbildung 51).

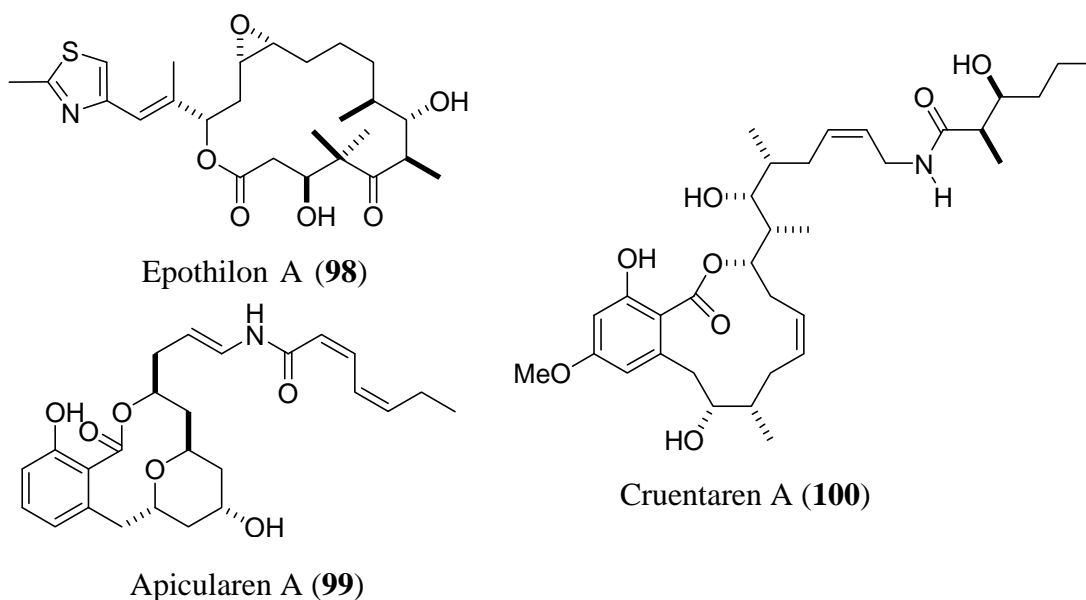


Abbildung 51 Beispiele für Naturstoffe, die von Myxobakterien produziert werden.

10.3. Wirkungsweise der Chondramide

Das Cytoskelett stellt ein dynamisches Netzwerk aus Proteinen dar, die stetig auf- und abgebaut werden.^[53] Als hochgeordnetes System durchziehen sie die Zelle und geben somit die Lage von Zellkern und anderer Organellen vor. Zusätzlich spielen sie z. B. für die Gestaltgebung der Zelle, die Bewegung einer Zelle und die Zellteilung eine Rolle. Das Cytoskelett besteht aus drei Arten von Strukturproteinen: die Aktinfilamente oder Mikrofilamente, die intermediären Filamente und die Mikrotubuli.

Der Wirkort der Chondramide sind die Aktinfilamente. Aktin existiert in zwei verschiedenen Formen, dem monomeren G-Aktin, das ATP und ADP bindet und als doppelhelikales Polymer, dem F-Aktin. Da das monomere G-Aktin polar und die Polymerisation der Monomere als Kopf-Schwanz-Verknüpfung stattfindet, ist auch das F-Aktin polar (Plus- und Minusende).^[54]

Die Polymerisation lässt sich in drei Phasen unterteilen. In der ersten Phase bilden zwei Aktin-Monomere ein Dimer, das ein weiteres Monomer unter Ausbildung eines Trimers addiert. Dieser Schritt ist sehr langsam, da die Dimere und Trimere instabil sind. In der Elongationsphase werden weitere Monomere sowohl am Plus- als auch am Minusende addiert. Die Kettenverlängerung erfolgt sehr schnell, wobei die Addition am Plus-Ende schneller erfolgt als am Minus-Ende. Pro angelagertes Monomer wird dabei das an ihm gebundene ATP zu ADP und Phosphat hydrolysiert. Während das Phosphat sich langsam vom Filament löst, bleibt ADP so lange nichtkovalent gebunden, bis die Aktineinheit das Filament verlässt. Daher ist das Filament in drei Bereiche unterteilt. Das Plus-Ende ist reich an ATP-gebundenem Aktin und das Minus-Ende reich an ADP-gebundenem Aktin. Dazwischen befindet sich Aktin, das vorwiegend ADP und Phosphat enthält. Daraus resultiert, dass die kritische Konzentration (die Konzentration an ATP-gebundenen Monomeren, ab der Polymerisation stattfindet) am Plus-Ende geringer ist als am Minus-Ende. Wird eine Konzentration erreicht, die zwischen den kritischen Konzentrationen der beiden Enden liegt, so werden am Plus-Ende vorwiegend Monomere angelagert, während am Minus-Ende vorwiegend Monomere dissoziieren. Netto findet somit kein Wachstum mehr statt. Es ist ein Gleichgewichtszustand erreicht, der als „Tretmühlenmechanismus“ bezeichnet wird, da die Monomere vom Plus-Ende durch das Filament wandern und dieses am Minus-Ende wieder verlassen (Abbildung 52).

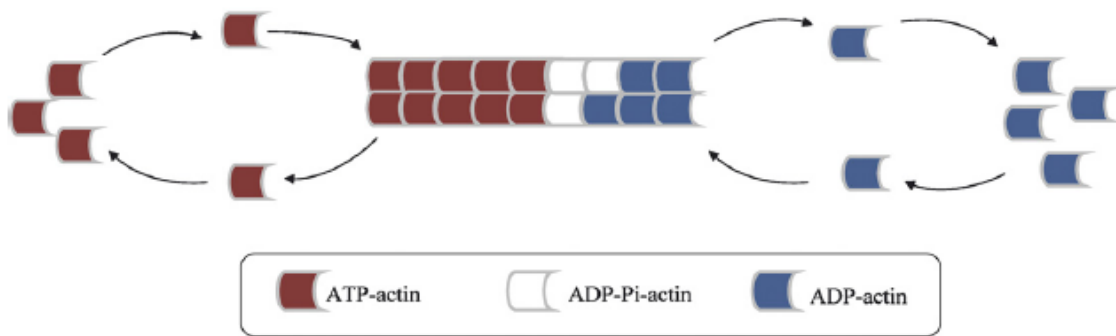


Abbildung 52 Polymerisation und Depolymerisation von G-Aktin im Gleichgewichtszustand (blau, Minus-Ende und rot, Plus-Ende).^[54]

Es gibt verschiedene Proteine, die an Aktin binden können und somit z. B. das Längenwachstum regulieren oder für die Quervernetzung der Filamente untereinander sorgen. Moleküle, die das Aktinsystem beeinflussen, sind besonders für die medizinische Chemie von großem Interesse, da sie in die Aktin-abhängigen Vorgänge eingreifen können. So konnte gezeigt werden, dass die Chondramide die Aktinfilamente stabilisieren, indem sie die Polymerisation von G-Aktin induzieren.^[44,55] Andere Wirkstoffe, wie z. B. das Rhizopodin^[56] bewirken das Gegenteil, eine Destabilisierung der Filamente. Beide Vorgänge beeinflussen die Aktin-abhängigen zellulären Vorgänge. Zum einen kann die Zellteilung nicht vollständig vollzogen werden und es entstehen vergrößerte mehrkernige Zellen. Letztlich kommt es zum Zelltod, wodurch sich die zytostatische Wirkung der Chondramide erklären lässt.

Zum anderen nutzen einzellige Parasiten vom Stamm Apicomplexa Aktin zur Fortbewegung.^[57] Zu dieser Gruppe gehören beispielsweise *Toxoplasma Gondii* (Erreger der Toxoplasmose), *Plasmodium* (Erreger von Malaria) oder *Cryptosporidium parvum* (ein Dünndarmparasit). Um sich in ihrem Wirt auszubreiten, müssen diese Parasiten unter anderem die Darmwand des Wirts passieren. Für diese Fortbewegung nutzen sie keine Flimmerhärchen oder Geißeln, sondern bewegen sich durch eine Gleitbewegung fort, ohne dabei ihre Gestalt zu verändern. Vermittelt wird diese Gleitbewegung über einen Aktin-Myosin-Motor. Eine Möglichkeit, um den Eintritt des Parasiten in den Wirt und seine Ausbreitung zu verhindern, ist die Beeinflussung des Aktin-Systems des Parasiten. So konnte gezeigt werden, dass Jasplakinolid die Polymerisation von Aktin in *Toxoplasma Gondii* induziert.^[57,58] Auch die Chondramide stellen interessante Verbindungen im Hinblick auf die Beeinflussung des Aktinsystems in Parasiten dar.

10.4. β -Aminosäuren

10.4.1. Biosynthese von β -Tyrosin

Die Chondramide enthalten mit D-Abrin und L- β -Tyrosin zwei ungewöhnliche Aminosäuren. Neben den heute bekannten 22 proteinogenen Aminosäuren, die im genetischen Code durch jeweils drei Nucleotide codiert werden, gibt es in der Natur viele weitere Aminosäuren, die als nicht-proteinogene Aminosäuren bezeichnet werden. Dazu gehören auch die D-Formen der Aminosäuren und die β -Aminosäuren. Ein Beispiel für eine β -Aminosäure ist das β -Alanin, das als Bestandteil der Pantothersäure am Aufbau von Coenzym A beteiligt ist.

Das (*R*)- β -Tyrosin der Chondramide wird durch die Tyrosin-Aminomutase CmdF synthetisiert.^[45,59] Dieses Enzym ähnelt der Tyrosin-Ammonium-Lyase, die die Eliminierung von Ammoniak aus L-Tyrosin katalysiert. Das Endprodukt ist die (*E*)-Zimtsäure. Im Gegensatz zur Tyrosin-Ammonium-Lyase setzt die Tyrosin-Aminomutase Ammoniak nicht frei, sondern katalysiert zusätzlich die 1,4-Addition des Ammoniaks und liefert so eine β -Aminosäure als Endprodukt. In beiden Fällen konnte das in den Enzymen enthaltene 4-Methylidenimidazol-5-on (MIO) (**102**) als elektrophiles katalytisches Zentrum identifiziert werden.^[60] MIO entsteht dabei durch eine autokatalytische Umlagerung einer Ala-Ser-Gly-Einheit **101** (Abbildung 53).

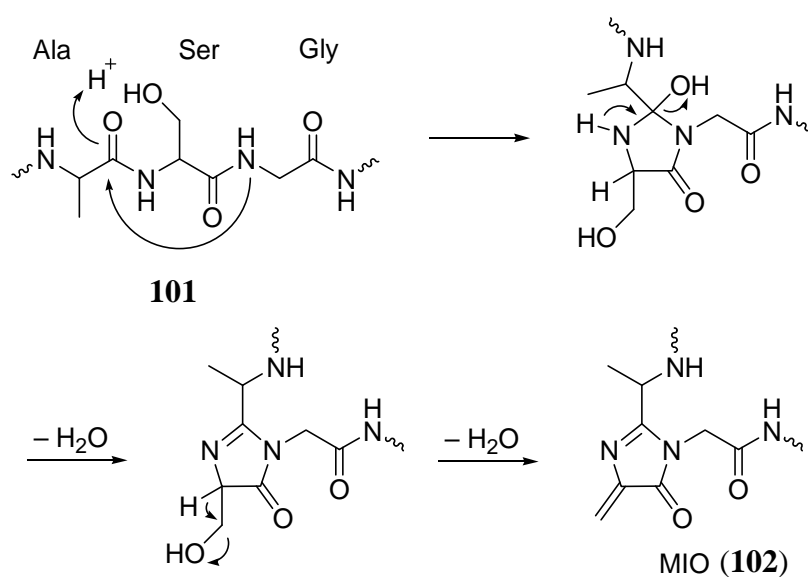
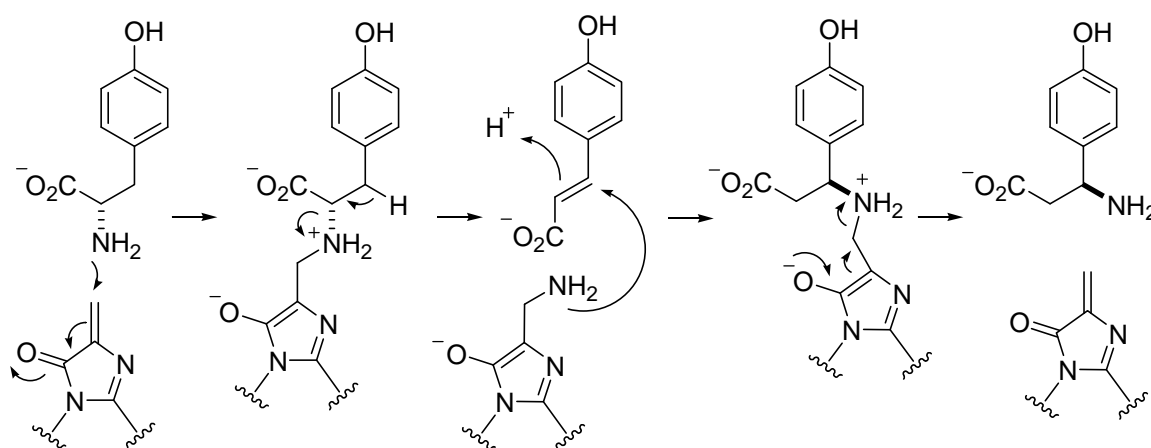


Abbildung 53 Cyclisierung des Tripeptidfragments zu 4-Methylidenimidazol-5-on (MIO).

Die exakte Funktion von MIO war lange Zeit umstritten. Denkbar sind zwei verschiedene Mechanismen. Im Reaktionsweg A entsteht aus dem MIO und L-Tyrosin ein Addukt, von dem ein Proton in β -Position abstrahiert wird. Allerdings besitzt dieses benzyliche Proton einen relativ hohen pK_s -Wert von über 40.^[61] Daher wurde von Rétey^[60] der Reaktionsweg B vorgeschlagen, der von einem Friedel-Crafts-ähnlichen Angriff ausgeht. Dadurch lässt sich zwar das Proton in β -Position leichter abstrahieren, andererseits wird die Aromatizität vorübergehend aufgehoben. Im zweiten Schritt addiert das MIO-gebundene Amin bzw. Ammoniak an die α,β -ungesättigte Säure. Allerdings ist anzunehmen, dass der hohe pK_s -Wert nicht im Widerspruch zu einer Eliminierung nach Reaktionsweg A steht. In der Tat sprechen neuere Untersuchungen für diesen Reaktionsweg^[62]. Dieses Ergebnis wird durch Studien an der Tyrosin-Aminomutase SgcC4, die die Umwandlung von L-Tyrosin zu (*S*)- β -Tyrosin katalysiert, gestützt (Abbildung 54).

Reaktionsweg A



Reaktionsweg B

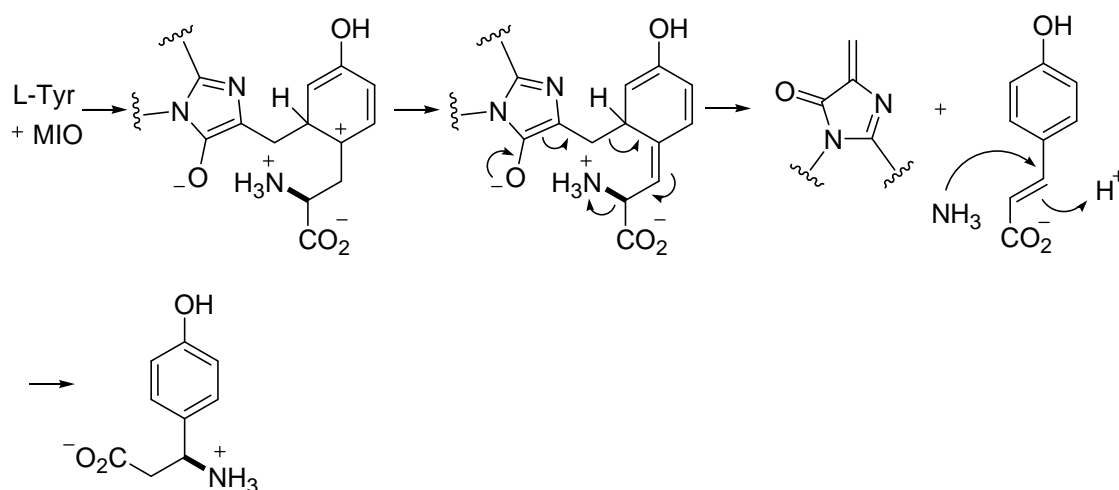


Abbildung 54 Zwei mögliche Mechanismen für die Umwandlung von L-Tyrosin zu β -Tyrosin.

10.4.2. Synthese von β -Aminosäuren^[63]

Bakterien, Pilze und Pflanzen produzieren eine Vielzahl von Sekundärmetaboliten. Dazu gehören z. B. Blütenfarbstoffe, Substanzen, die zur Kommunikation dienen, oder Verteidigungssubstanzen, die sich oft durch eine interessante biologische Aktivität auszeichnen. Häufig beinhalten diese Naturstoffe β -Aminosäuren als Teilstrukturen. So enthalten neben den Jaspamiden und den Chondramiden auch die Geodiamolide H (**103**) und I (**104**) eine β -Tyrosin-Einheit. Eine β -Arginin-Struktur findet man in Blasticidin S (**105**), das die Reis-pflanze vor Pilzbefall schützt.^[64] Ein weiteres Beispiel ist der Aminopeptidase-Inhibitor Bestatin (**107**). Auch die α -Hydroxy- β -Aminosäure-Einheit ist in vielen Naturstoffen vertreten. Zu den bekanntesten zählt Taxol (**106**), dessen Seitenkette ein Phenylisoserin ist.

Im Gegensatz zu α -Peptiden bilden schon kurzkettige Peptide aus β -Aminosäuren Sekundärstrukturen aus. Zudem sind β -Peptide stabiler gegenüber dem Abbau von Proteasen und Peptidasen, weshalb β -Peptide als Peptidmimetika von Interesse sind^[65].

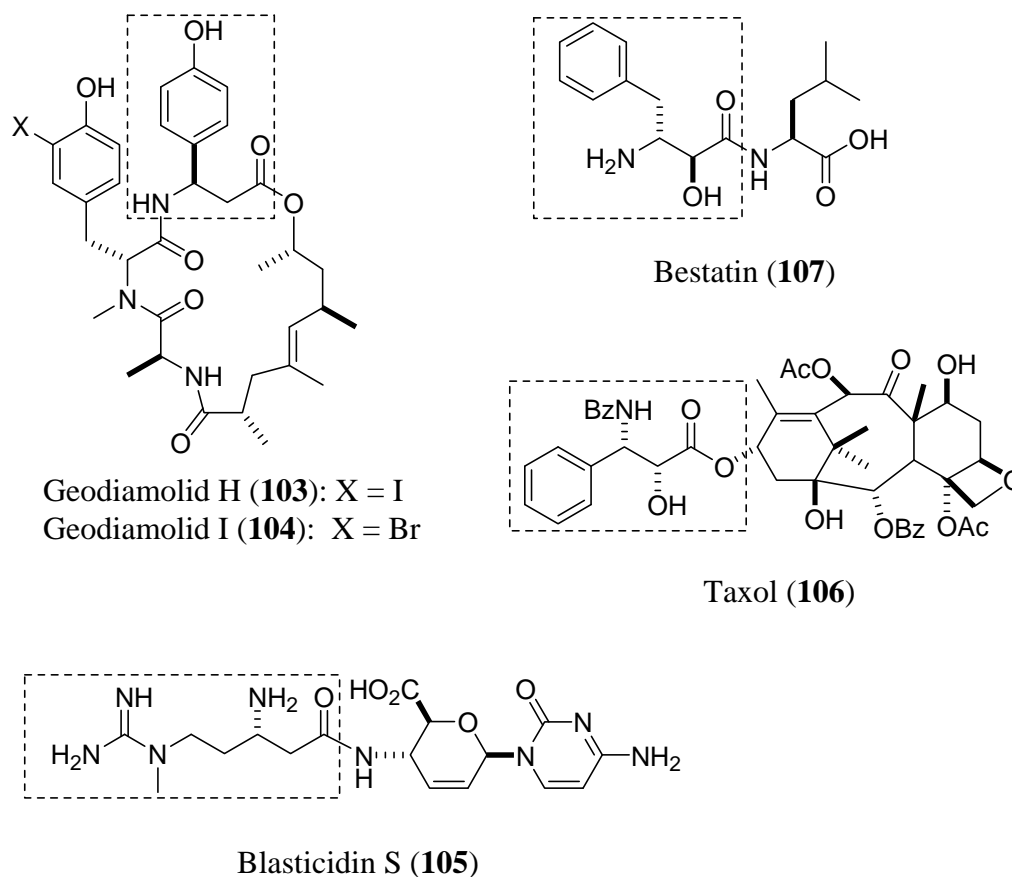


Abbildung 55 Naturstoffe mit β -Aminosäuren-Teilstrukturen.

Im Hinblick auf die Entwicklung neuer Wirkstoffe ist die stereoselektive Synthese von β -Aminosäuren somit von großem Interesse. Im Folgenden sollen einige Möglichkeiten zur Gewinnung enantiomerenreiner β -Aminosäuren aufgezeigt werden.

Eine Möglichkeit ist die Verwendung von Verbindungen aus dem chiral pool als Ausgangsmaterialien. Mittels der Arndt-Eistert-Homologisierung von α -Aminosäuren werden aktivierte Carbonsäuren zunächst mit Diazomethan zum Diazoketon umgesetzt. Nach Zersetzung des Diazoketons durch Einwirkung von UV-Licht, Erhitzen oder in Gegenwart von Silberkationen entsteht ein Keten, das nach Umsetzung mit Wasser oder Alkohol die um eine CH_2 -Einheit verlängerte Säure bzw. den entsprechenden Ester liefert. Grieco^[66] nutzte diese Synthesesequenz beispielsweise zur Darstellung von Jasplakinolid (Abbildung 56).

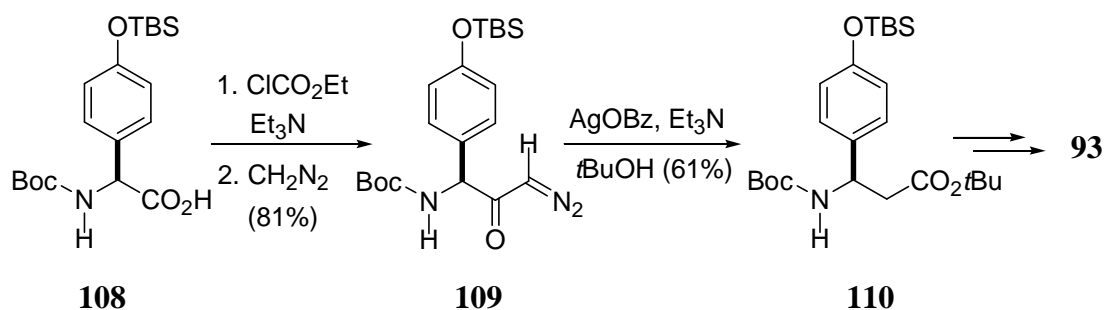


Abbildung 56 Arndt-Eistert-Homologisierung in der Totalsynthese von Jasplakinolid (**93**).

Werden aus der Synthese racemische β -Aminosäuren erhalten, so kann man diese durch Racematspaltung in die enantiomerenreine Form überführen. Bei der klassischen Racematspaltung versetzt man die racemische Mischung mit chiralen Basen (wie z. B. Ephedrin) oder chiralen Säuren. Die Trennung der erhaltenen Diastereomergemische ist allerdings oft aufwändig, da sie mehrmaliges Umkristallisieren erfordert. Die kinetische Racematspaltung mittels Enzymen stellt eine wichtige Methode zur Darstellung von α -Aminosäuren dar. Da diese Enzyme meist eine begrenzte Substrattoleranz besitzen, ist die Selektivität beim Umsatz mit β -Aminosäuren allerdings oft gering. Zur Synthese von Aminosäure **113** stellten Cardillo und Gentilucci^[67] zunächst das Phenylacetyl-Derivat **111** als racemische Mischung her. Diese wurde mit Penicillin G-Acylase (PGA) versetzt, die nur das (*R*)-Enantiomer hydrolysiert. Das nicht hydrolysierte (*S*)-Enantiomer **112** wurde anschließend durch Extraktion abgetrennt (Abbildung 57).

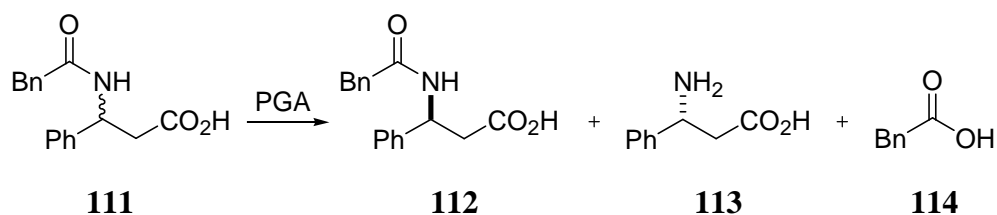


Abbildung 57 Kinetische Racematspaltung von *rac*-**111**.

Zur Einführung einer Hydroxyfunktion in α -Position von Aminosäure **113** wurde die Aminfunktion geschützt, die Säurefunktion zum Methyl ester umgesetzt und das Dianion von **115** mit Iod umgesetzt. Das Oxazolin **117** wurde schließlich mit 1N HCl versetzt, woraufhin die α -Hydroxy- β -Aminosäure **118** isoliert werden konnte (Abbildung 58).

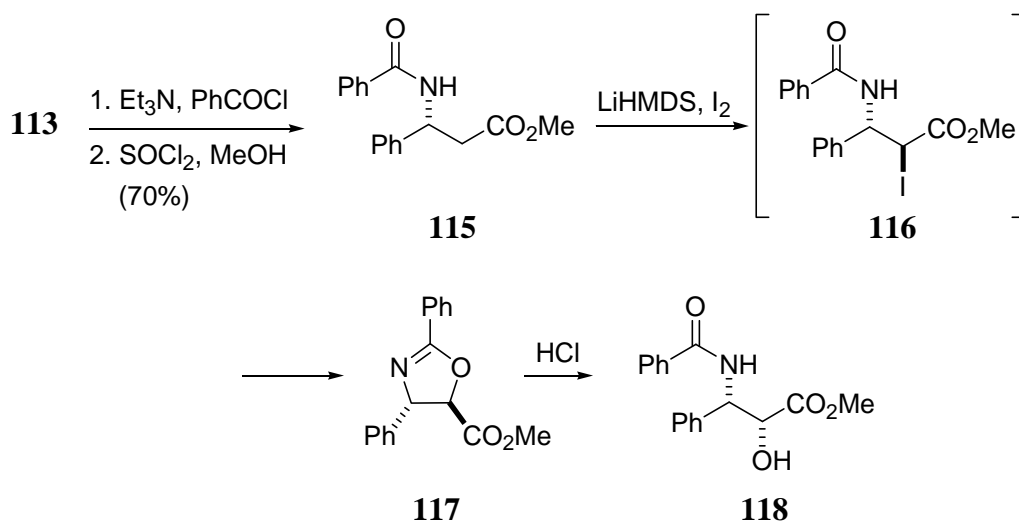


Abbildung 58 Einführung der Hydroxyfunktion in α -Position.

Eine wichtige Methode zur Darstellung von β -Aminocarbonylverbindungen stellt die Mannich-Reaktion dar. Kobayashi^[64,68] setzte den Zirconium-Katalysator **122** zur enantio-selektiven Synthese des Methyl esters **121** ein. Im Bereich der Organokatalyse sind die Arbeiten von List^[69] zu nennen, der eine Prolin-katalysierte Variante der Mannich-Reaktion entwickelte (Abbildung 59).

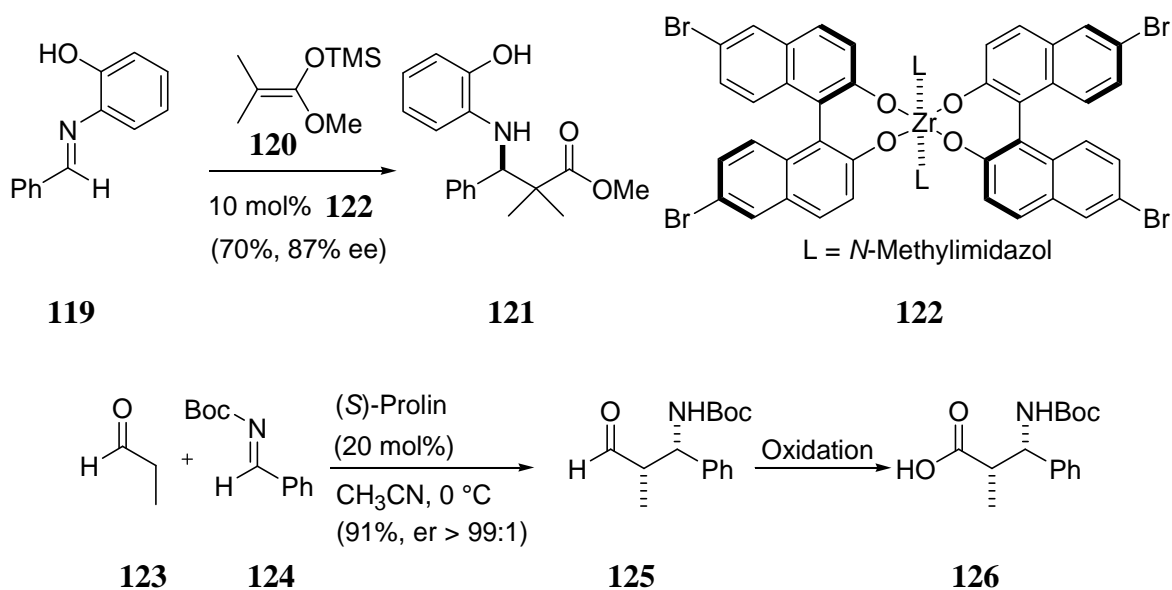


Abbildung 59 Mannich-Reaktionen zur Darstellung von β -Aminosäuren.

Bei den Reaktionen vom Michael-Typ werden Ammoniak-Äquivalente an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen addiert. Ein Beispiel hierfür ist die 1,4-Addition des Lithiumamids **128** an **127**.^[70] Mittels Hydrierung erhält man das freie Amin.

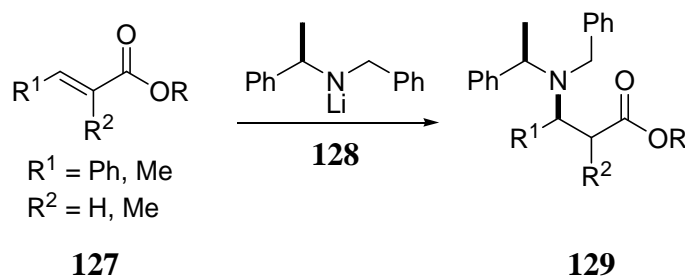


Abbildung 60 1,4-Addition mit Lithium-Amid **128**.

Unter Verwendung von Succinaten als Ausgangsmaterialien können ebenfalls β -Aminosäuren erhalten werden. Dazu muss selektiv eine Carboxylgruppe in eine Aminofunktion umgewandelt werden, was durch Curtius-Umlagerung erreicht werden kann. Eine Variante von Sibi^[63a] beinhaltet die Alkylierung des Oxazolidinons **130**. Je nachdem, welche Säurefunktion zuerst freigesetzt wird, erhält man nach Überführung in das entsprechende Säureazid durch Curtius-Umlagerung β -Aminosäure-Derivate, die in α - oder β -Position substituiert sind (Abbildung 61).

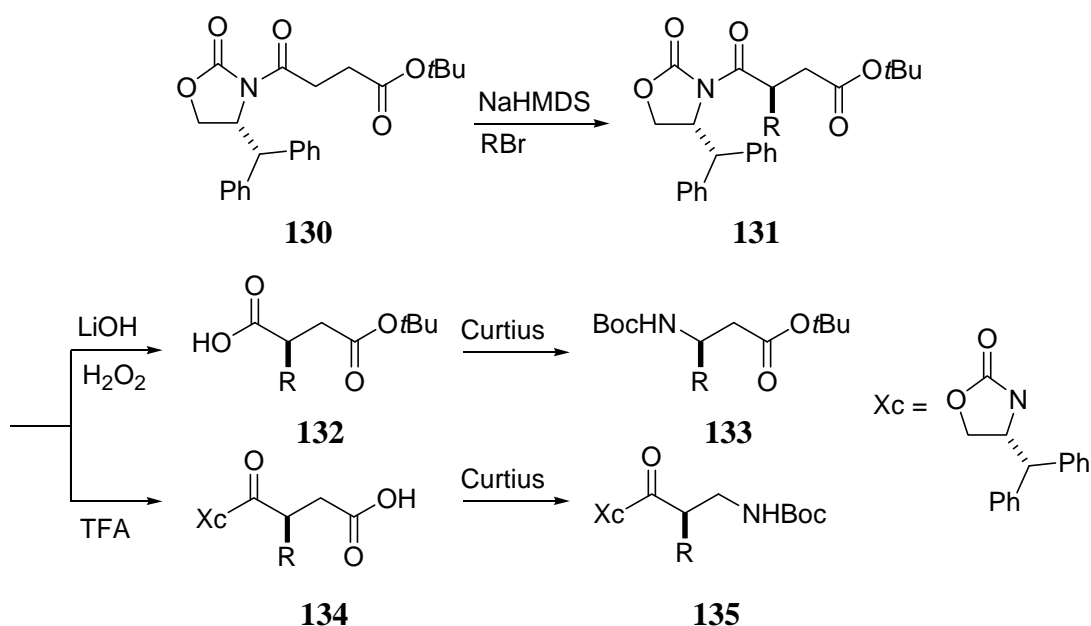


Abbildung 61 Curtius-Umlagerung zur Darstellung von β -Aminosäure-Derivaten.

Barua und seine Mitarbeiter nutzten in ihrer Totalsynthese von Bestatin (**107**)^[71] eine asymmetrische Nitroaldolreaktion von Ethylglyoxalat und Phenylnitroethan nach der Shibasaki-Methode.^[72] Diese verwendet das Lanthan-BINOL **138** als chirale Lewisäure (Abbildung 62).

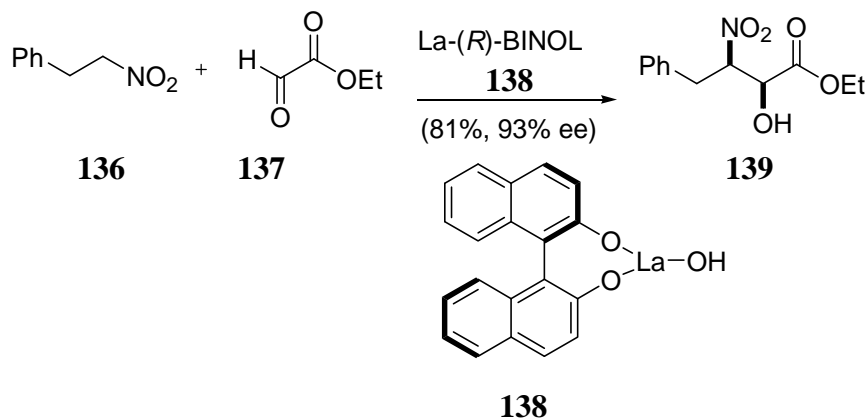


Abbildung 62 Nitroaldolreaktion mit **138** als chirale Lewis-Säure.

Schließlich erhält man β -Aminosäuren durch Öffnung von β -Lactamen, die durch Staudinger-Synthese zugänglich sind. So konnte von Tuross^[73] und seinen Mitarbeitern aus dem Amin **140** und *p*-Anisaldehyd zunächst das entsprechende Imin **141** hergestellt werden. Nach Staudinger-Synthese wurden die β -Lactame **142** und **143**, die im Verhältnis 3:1 zugunsten des *cis*-Produkts entstanden, isoliert. Anschließend wurde hydrolysiert und nach Trennung der Diastereomere wurde das β -Lactam zu Verbindung **145** geöffnet (Abbildung 63).

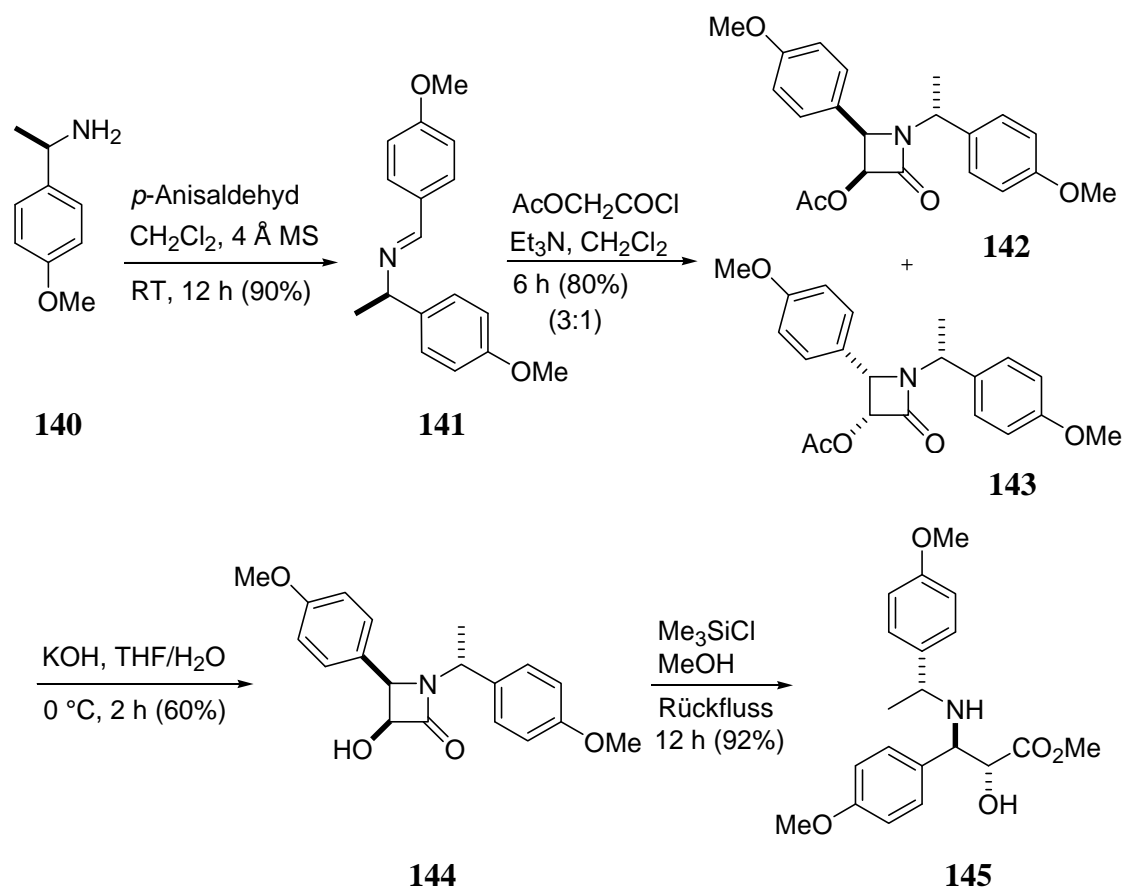


Abbildung 63 Staudinger-Synthese des Imins **141** und Öffnung des β -Lactams **144**.

10.5. Bisherige Totalsynthesen von Chondramid C

10.5.1. Synthese nach Kalesse et al.^[44]

Wie im Abschnitt 10.1 erwähnt, wurden 2008 zeitgleich zwei Totalsynthesen von Chondramid C veröffentlicht.

Die Synthese der Gruppe von Kalesse begann mit einer *syn*-selektiven Crotyl-Borierung nach Brown^[74,75] zur Darstellung des Säurebausteins **153**. Nach Schützung der Hydroxyfunktion mit PMBCl wurde **148** einer Ozonolyse unterzogen. Der entstandene Aldehyd wurde anschließend in einer Wittig-Reaktion zum Ester **149** umgesetzt, mit DIBAL-H reduziert und dann mit Iod, Imidazol und Triphenylphosphin in das Iodid **150** überführt. Nach einer Evans-Alkylierung wurde die Verbindung **152** hydrolysiert, woraufhin die Säure **153** erhalten wurde (Abbildung 64).

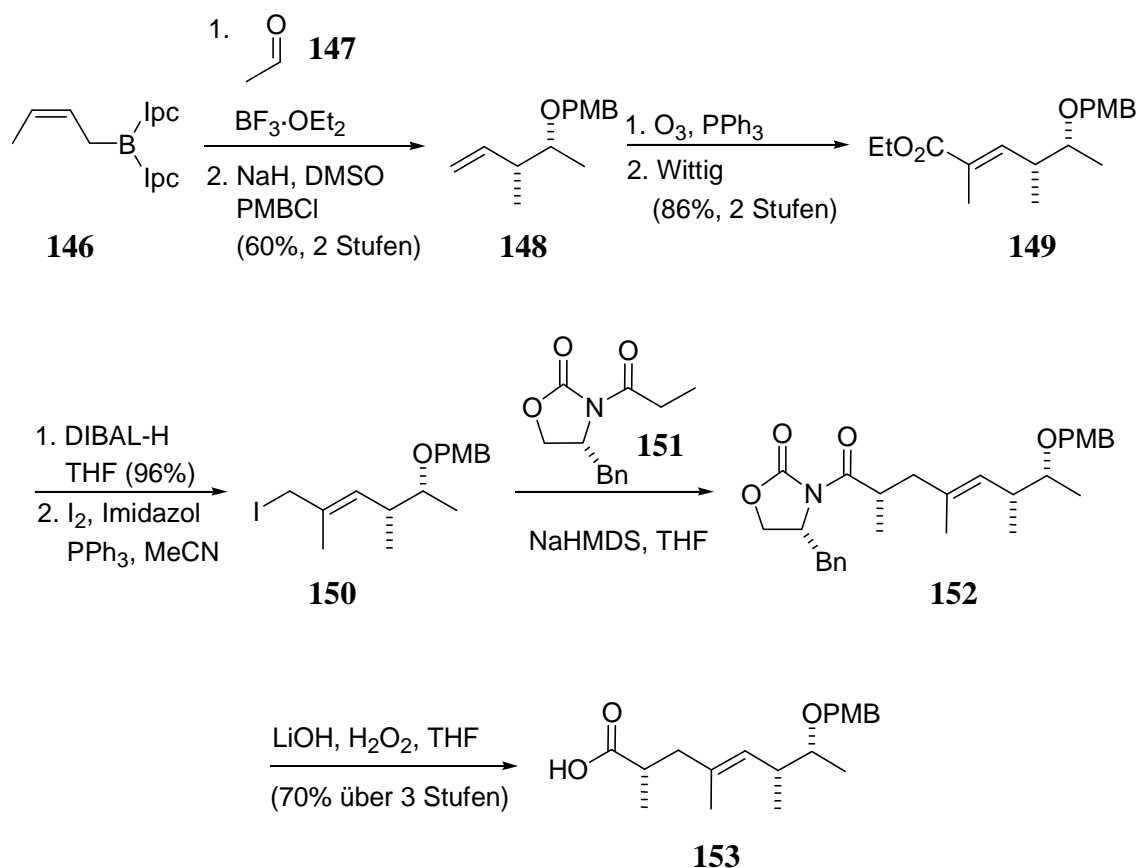


Abbildung 64 Synthese des Säurebausteins **153**.

Das Tripeptid wurde analog der Vorschrift für die Synthese von Jaspilkinolid^[76] hergestellt. Auf die Synthese des Dipeptids **155** (Abbildung 65) wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen, da dieselbe Synthesesequenz auch in unserer Synthese von Chondramid A genutzt wurde (siehe Kapitel 12.3). Das β -Tyrosin **159** wurde aus dem Zimtsäuremethylester **156** über eine 1,4-Addition des Lithiumamids **157** erhalten. Eine abschließende Hydrierung generierte das freie Amin **159** (Abbildung 66).

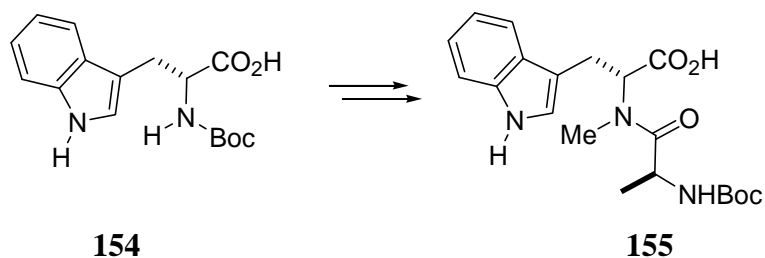


Abbildung 65 Dipeptidbaustein **155**.

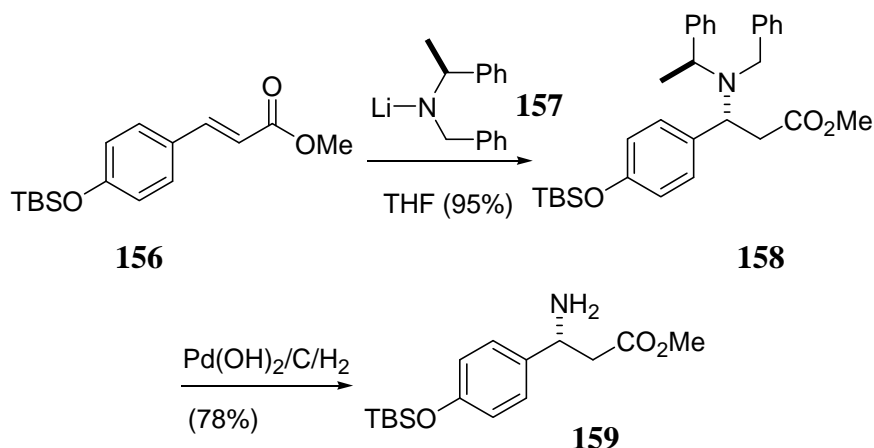


Abbildung 66 Synthese des Amins **159**.

Anschließend lieferte die Reaktion des Amins **159** und der Säure **155** mit DCC das Tripeptid **160** (Abbildung 67). Nach Entfernung der Boc-Schutzgruppe wurde das freie Amin mit dem Säurebaustein **153** zum Amid **161** verknüpft, die PMB-Schutzgruppe entfernt und der Methylester mit LiOH verseift, wobei auch die TBS-Schutzgruppe abgespalten wurde. Verschiedene Cyclisierungsmethoden, darunter die Yamaguchi-Lactonisierung, die Veresterung nach Mukaiyama und die Mitsunobu-Reaktion, führten anschließend nicht zum gewünschten Erfolg. Schließlich gelang die Cyclisierung über eine Yamaguchi-Lactonisierung unter Verwendung der Shiina-Methode^[77] (Abbildung 68).

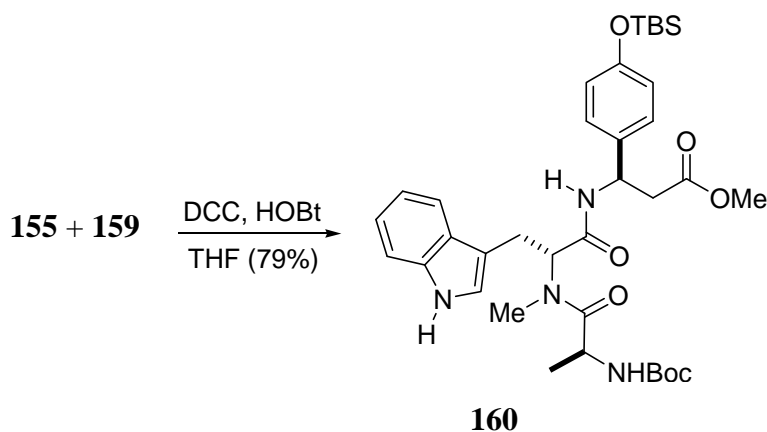


Abbildung 67 Darstellung des Tripeptids **160**.

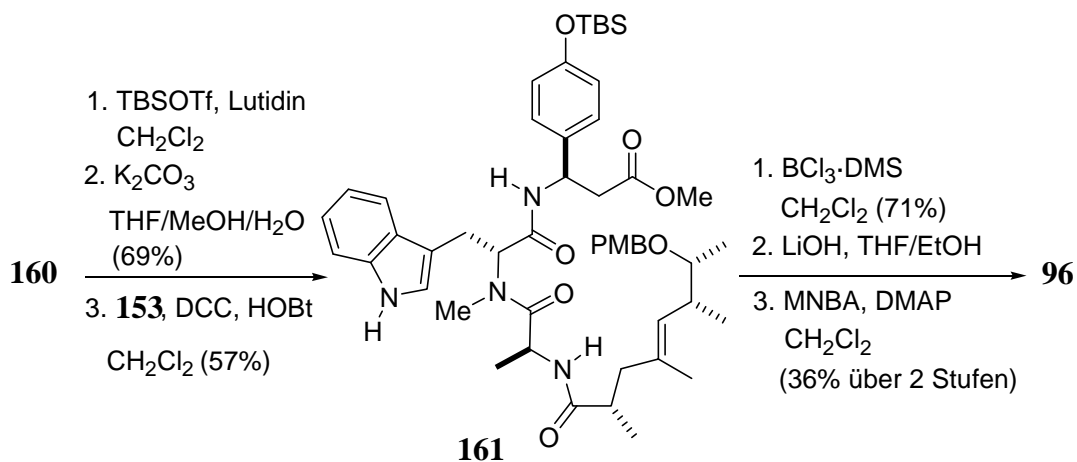


Abbildung 68 Kupplungsreaktionen und Cyclisierung zu Chondramid C (**96**).

10.5.2. Synthese nach Waldmann et al.^[43]

In der Synthese der Gruppe von Waldmann sollte der Ringschluss mittels einer Ringschlussmetathese erfolgen. Der für die Veresterung benötigte Alkohol **163** wurde, wie bei der Gruppe von Kalesse, über die Crotyl-Borierung nach Brown hergestellt (Abbildung 69).

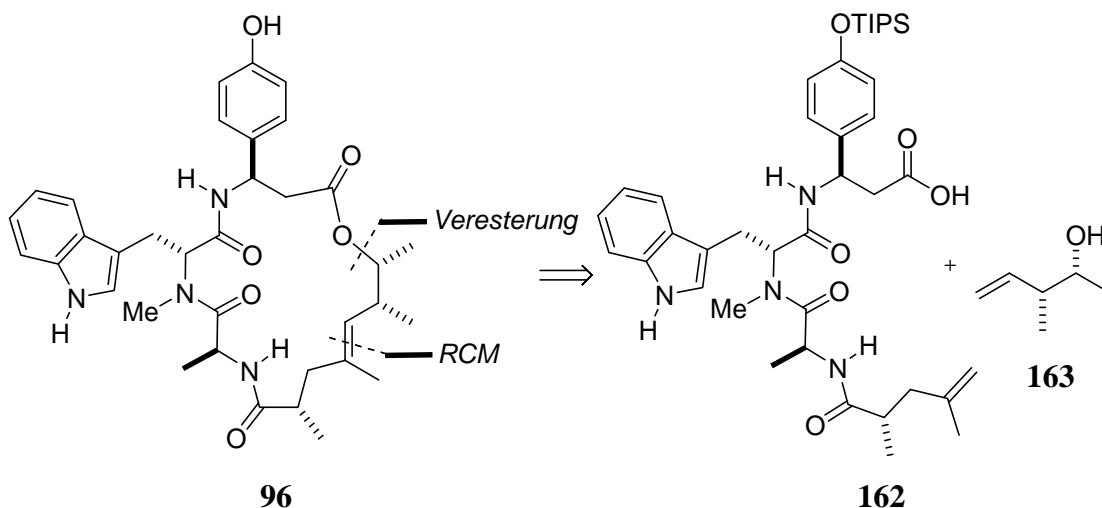


Abbildung 69 Retrosynthetische Zerlegung zur Säure **162** und Alkohol **163**.

Das acylierte Tripeptid **162** sollte an fester Phase mithilfe der Fmoc-Strategie aufgebaut werden. Dazu wurde das Amin **165** ebenfalls durch Reaktion von Lithiumamid **157** mit dem entsprechenden Zimtsäureester-Derivat hergestellt. Nach Hydrierung und Fmoc-Schützung des freien Amins konnte das β -Tyrosin **165** isoliert werden (Abbildung 70).

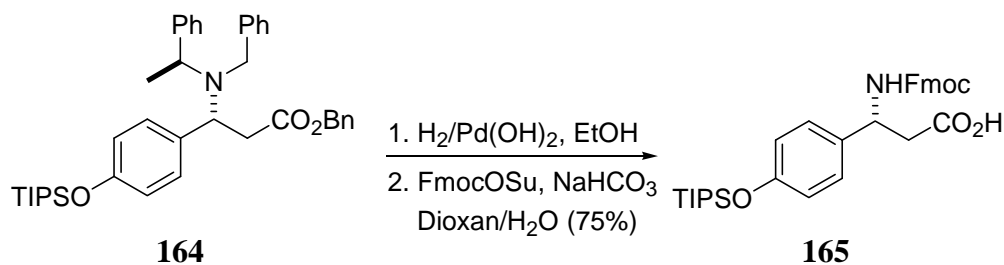


Abbildung 70 Darstellung von β -Tyrosin **165**.

Die Synthese des Tryptophan-Bausteins begann mit zwei aufeinanderfolgenden reduktiven Aminierungen ausgehend von D-Tryptophan und lieferte das Tryptophan **167**. Nach der Entfernung die Benzylschutzgruppe mittels Hydrierung konnte die Säure **168** nach Fmoc-Schätzung erhalten werden (Abbildung 71).

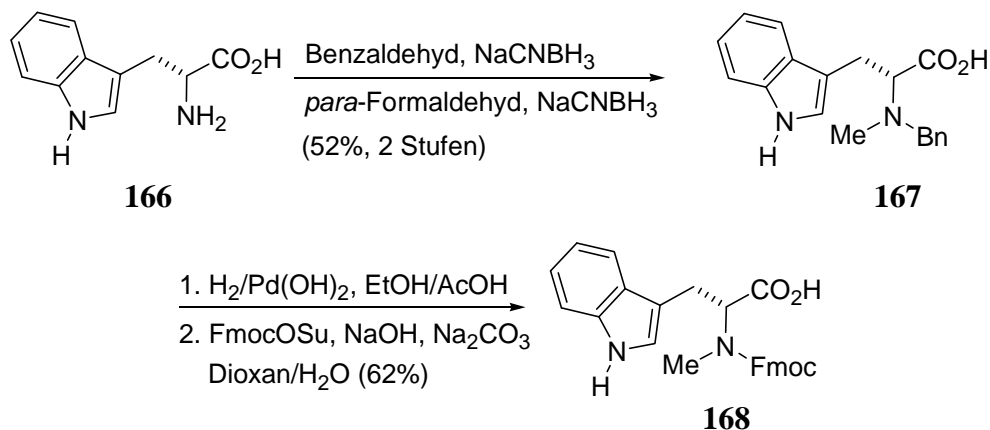


Abbildung 71 Synthese des Tryptophan-Bausteins **168**.

Als letzter Baustein wurde die Säure **171** über eine Alkylierungsreaktion mit dem Seebach-Auxiliar **169** hergestellt. Anschließend konnte das β -Tyrosin **165**, das zuvor auf 2-Cl-Trityl-Harz aufgebracht wurde, abwechselnd entschützt und mit den Säuren **168**, Fmoc-Ala-OH (**173**) und **171** gekuppelt werden (Abbildung 72).

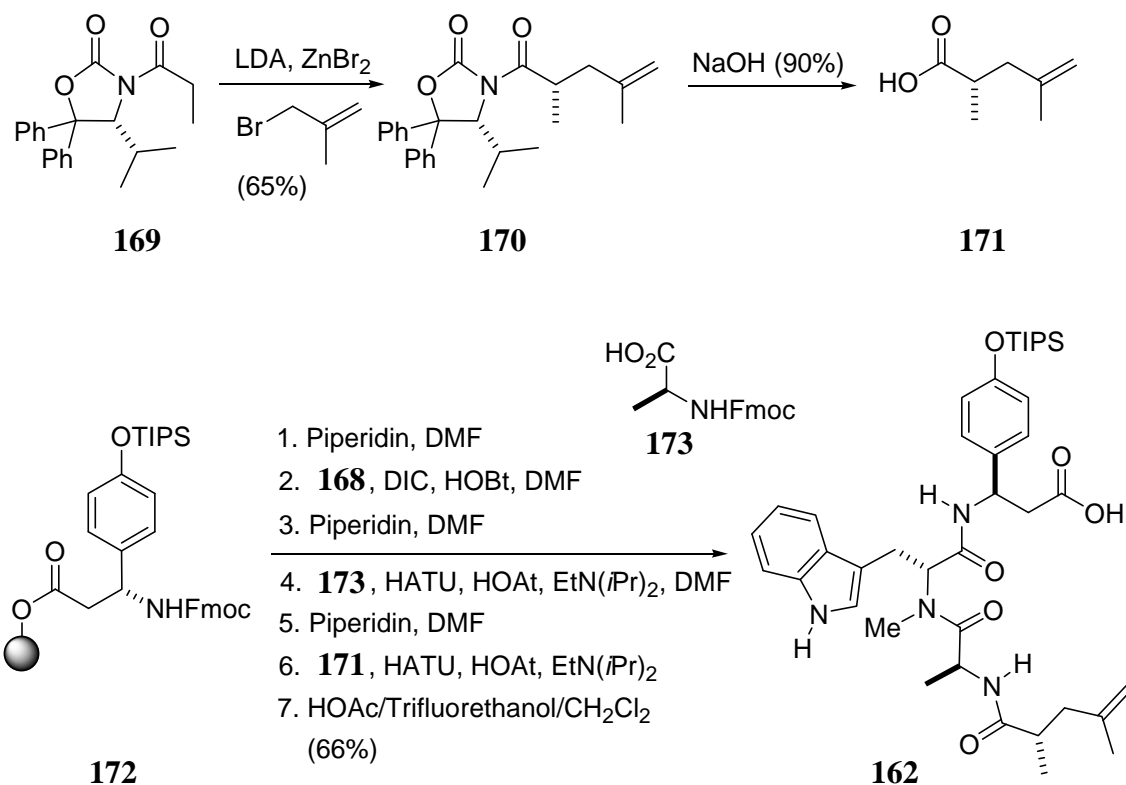


Abbildung 72 Darstellung der Säure **171** und Peptidsynthese von Baustein **162**.

Nun wurde der Baustein **162** mit dem Alkohol **163** verestert und die Ringschlussmetathese durchgeführt. Diese gelang durch Erhitzen in Toluol unter Argonstrom mit einer Ausbeute von 62%. Im letzten Schritt musste noch die Schutzgruppe entfernt werden, wonach Chondramid C (**96**) in guter Ausbeute isoliert werden konnte (Abbildung 73).

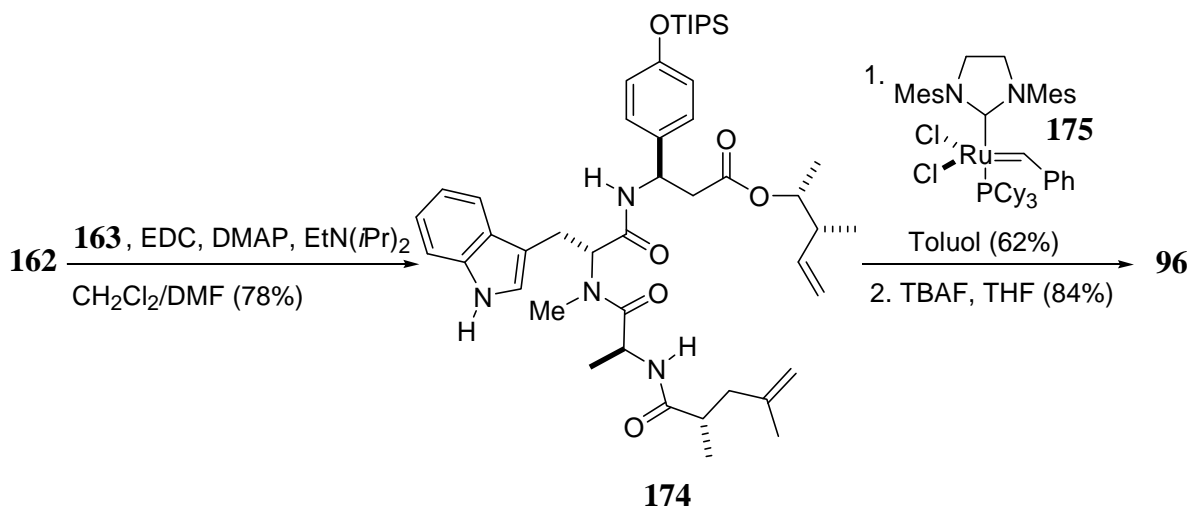


Abbildung 73 Veresterung und Ringschlussmetathese zu Chondramid C (**96**).

11. Aufgabenstellung III

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit sollte zunächst der ω -Hydroxyester synthetisiert werden, der Bestandteil aller vier Chondramide ist. Zu Beginn des Projekts war die Stereochemie der Chondramide noch nicht aufgeklärt. Die Synthese des ω -Hydroxyesters bezog sich daher zunächst auf die von Ghosh^[46] postulierte Struktur von Chondramid C, die sich von der des Jasplakinolids ableitete. Im Verlauf der eigenen Arbeiten veröffentlichten die Gruppen von Kalesse^[44] und Waldmann^[43] zeitgleich die Synthese von Chondramid C, sowie die Bestimmung der absoluten Konfiguration. Nach Darstellung des ω -Hydroxyesters mit der korrekten Stereochemie sollte dann das Chondramid A hergestellt werden. Dazu sollte der Dipeptidteil **155** mit dem α -Methoxy- β -Tyrosin-Baustein **176** verknüpft werden, wobei die Stereochemie der Methoxygruppe im Rahmen dieser Arbeit zu klären war. Nach dem Aufbau des Tripeptidteils war die Verknüpfung mit dem ω -Hydroxyester mittels Yamaguchi- oder Mitsunobu-Veresterung geplant. Im letzten Schritt sollte eine Makrolactamisierung zum gewünschten 18-gliedrigen Cyclodepsipeptid führen (Abbildung 74). Nach erfolgreicher Darstellung von Chondramid A sollte dann dieselbe Synthesesequenz zur Synthese von Analoga genutzt werden.

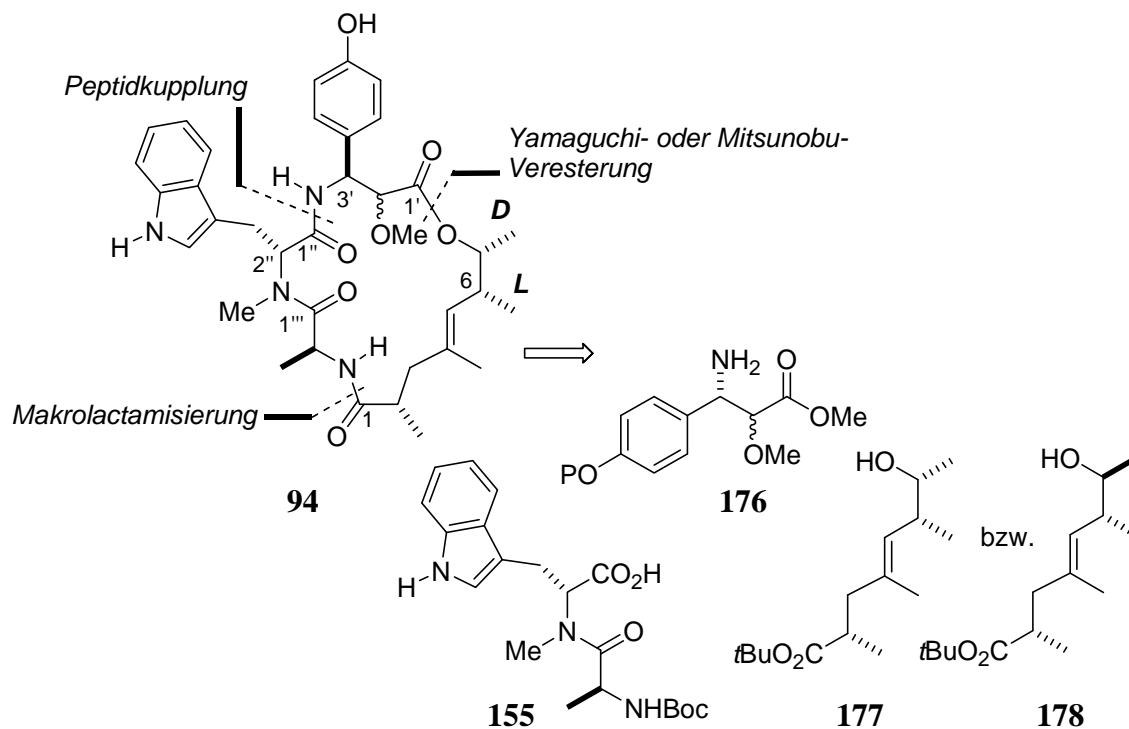


Abbildung 74 Retrosynthetische Analyse von Chondramid A (**94**).

12. Ergebnisse und Diskussion III

12.1. Synthese des ω -Hydroxyesters mit der ursprünglich veröffentlichten Stereochemie

Wie schon eingangs erwähnt, orientierte sich die Synthese des Polyketidteils zunächst an der von Ghosh veröffentlichten Struktur von Chondramid C. Die beiden Stereozentren an C6 und C7 sollten dabei über eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion nach Kobayashi eingeführt werden. Einen zweiten Schlüsselschritt stellt eine Evans-Alkylierung dar, die schließlich zum ω -Hydroxyester **179** führen sollte (Abbildung 75).

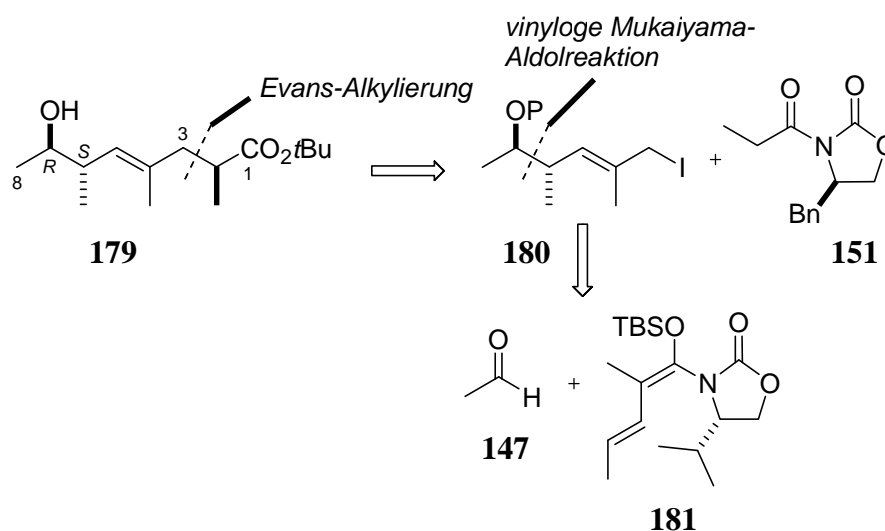


Abbildung 75 Retrosynthetische Analyse des ω -Hydroxyesters **179**.

12.1.1. Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion

Die vinyloge Aldolreaktion^[78] ist eine effiziente Methode zur Darstellung von Polyketid-Bausteinen. Kobayashi^[79] und seine Mitarbeiter entwickelten eine Variante der vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion, bei der durch Einsatz eines Vinylketensilyl-*N,O*-Acetals und eines Aldehyds in Gegenwart von TiCl_4 α,β -ungesättigte δ -Hydroxyverbindungen erhalten werden können. Das Vorhandensein einer Methylgruppe in α -Position ist für eine hohe Stereoselektivität von entscheidender Bedeutung. Kobayashi untersuchte zunächst die Reaktion der Silylenolether **183** und **186** mit Hexanal (Abbildung 76).

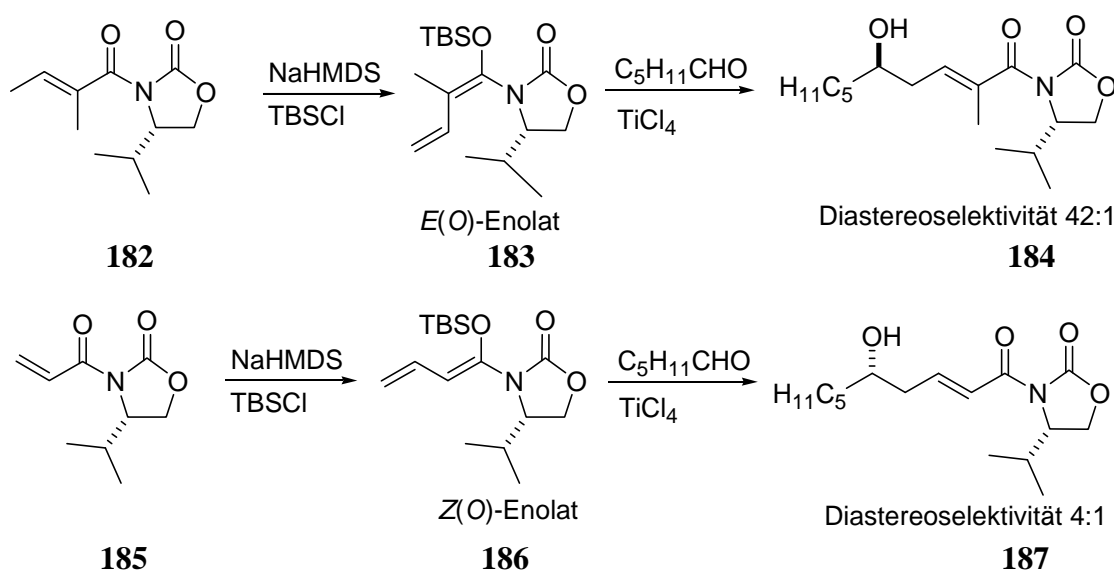


Abbildung 76 Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktionen von Vinylketensilyl-*N,O*-Acetal **183** und **186** mit Hexanal.

Während durch Deprotonierung mit NaHMDS aus dem Imid **182** das *E(O)*-Enolat entsteht, wird im Fall des Imids **185** das *Z(O)*-Enolat gebildet. Dies konnte durch NOE-Experimente der entsprechenden Vinylketensilyl-*N,O*-Acetale **183** und **186** gezeigt werden. Die hohe Diastereoselektivität bei der Reaktion des *E(O)*-Enolats mit Hexanal wird dadurch erreicht, dass der Oxazolidinon-Ring fast senkrecht zur Dienolether-Ebene steht und die Isopropyl-Gruppe somit die obere Seite des Dienolethers abschirmt (Abbildung 77). Der Aldehyd greift nun von der weniger gehinderten Seite, also von unten an (**A** und **B**). Im Fall des *Z(O)*-Enolats **186** befinden sich der Aldehyd-Rest und das Auxiliar auf gegenüberliegenden Seiten (**C**). Dadurch wird die Annäherung des Aldehyds von der oberen Seite nicht mehr vollständig verhindert und folglich erhält man niedrigere Selektivitäten.

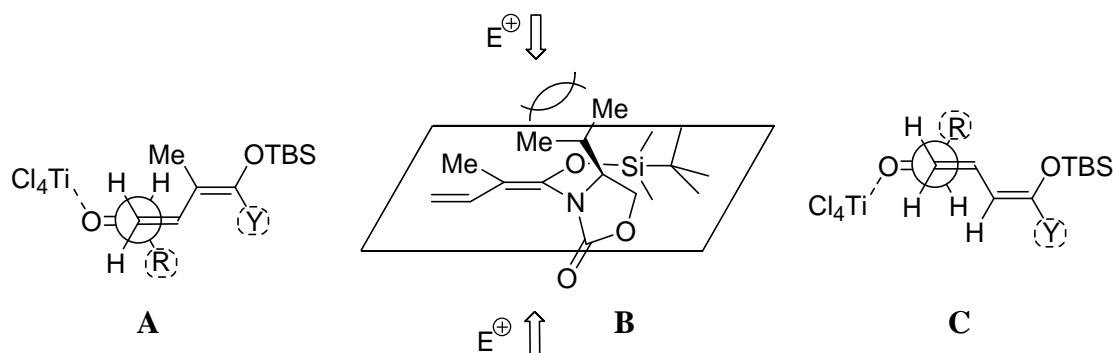


Abbildung 77 Übergangszustände der vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion.^[79]

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass aus dem Imid **188** ebenfalls das *E(O)*-Enolat gebildet wird und bei Reaktion mit Hexanal die *anti*-Stereochemie bevorzugt wird. Dies verdeutlichen die Übergangszustände **D** und **E** (Abbildung 78). Übergangszustand **E** würde zum *syn*-Isomer führen. Allerdings treten hier ungünstige Wechselwirkungen sowohl zwischen der Methyl-Gruppe in α -Position und dem Aldehyd-Rest als auch zwischen der δ -Methyl-Gruppe und TiCl_4 auf.

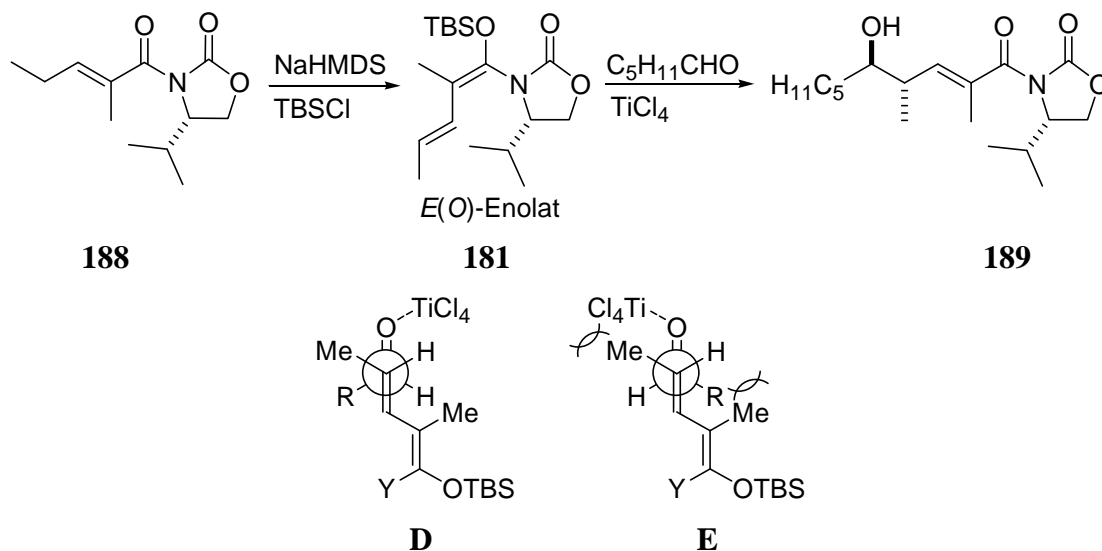


Abbildung 78 *Anti*-selektive vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion des Silylenolethers **181**.

Der Silylenolether **181** sollte nun auch in der Synthese des ω -Hydroxyesters **179** eingesetzt werden. Dazu wurde zunächst das ungesättigte Imid **188** durch Acylierung des Evans-Auxiliars **192**^[34] mit dem Säurechlorid **191** synthetisiert. Das Säurechlorid wurde zuvor durch Reaktion von käuflicher Methylpentensäure **190** mit Thionylchlorid und anschließender Destillation hergestellt. Das Imid **188** wurde nun mit NaHMDS bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ deprotoniert und mit TBSCl silyliert, um in guter Ausbeute den Silylenolether **181** zu erhalten (Abbildung 79 und Abbildung 80).

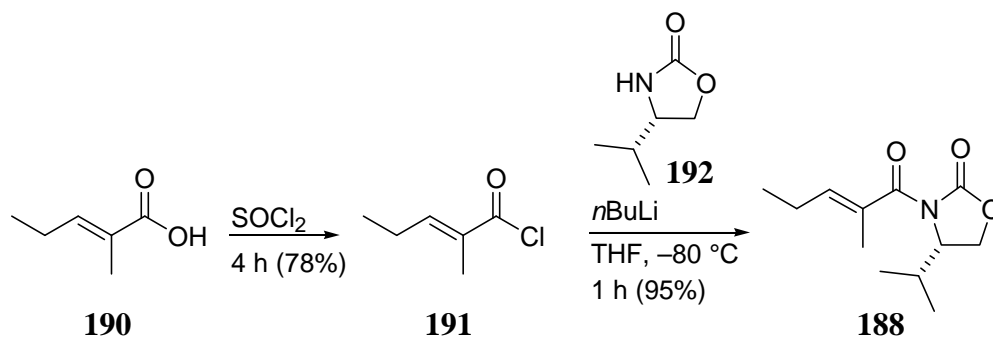


Abbildung 79 Synthese des ungesättigten Imids **188**.

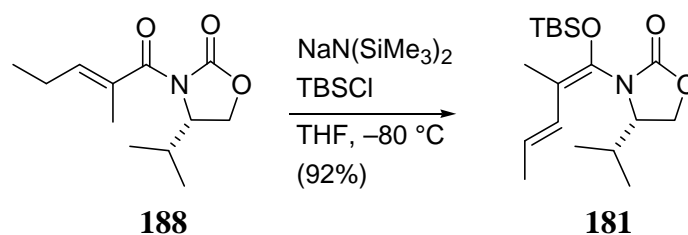


Abbildung 80 Darstellung des Silylenolethers **181**.

Der Silylenolether **181** wurde bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ aufbewahrt und zügig in die folgende vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion eingesetzt, da längere Lagerung eine teilweise Zersetzung zur Folge hatte. Für die Aldolreaktion wurde frisch destillierter Acetaldehyd und TiCl_4 als Lewisäure vorgelegt und anschließend **181** zugegeben, wonach man das *anti*-Aldolprodukt **193** mit einer Ausbeute von 71% erhielt.

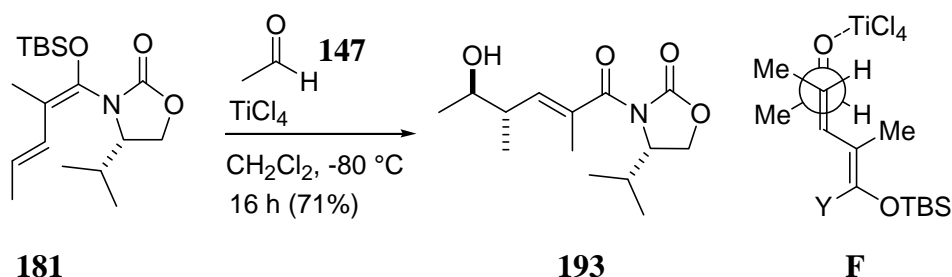


Abbildung 81 Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion.

12.1.2. Evans-Alkylierung

Im Anschluss an die Aldolreaktion konnte die sekundäre Alkoholfunktion als TBDPS-Ether geschützt und das Auxiliar unter reduktiven Bedingungen mit NaBH_4 entfernt werden. Der erhaltene Alkohol **195** wurde dann in das entsprechende Iodid **196** überführt.^[80] Als Iodierungsreagenz diente dabei Methyltriphenoxyphosphoniumiodid^[81] **199**, das durch Umsetzung von Triphenylphosphit mit Methyljodid darstellbar ist (Abbildung 82 und Abbildung 83).

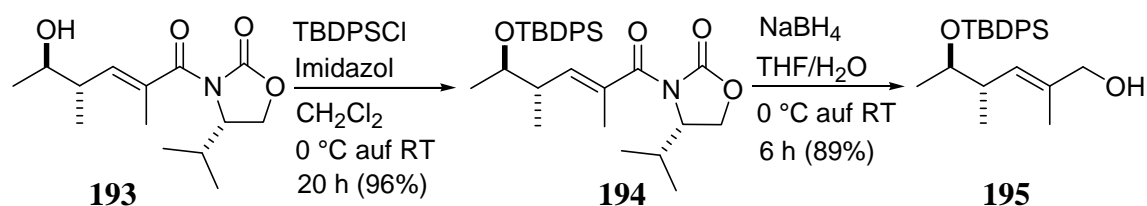


Abbildung 82 Darstellung des Alkohols **195**.

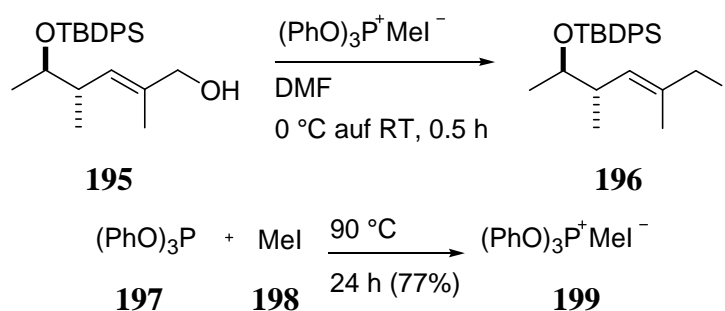


Abbildung 83 Darstellung des Allyliodids **196** und des Iodierungsreagenzes **199**.

Das Allyliodid **196** wurde roh in die Alkylierungsreaktion eingesetzt, da es bei der säulenchromatographischen Aufreinigung an Kieselgel zu einer Isomerisierung der Doppelbindung kam (Abbildung 84). Selbst unter Verwendung einer kurzen Filtersäule konnte dies nicht verhindert werden.

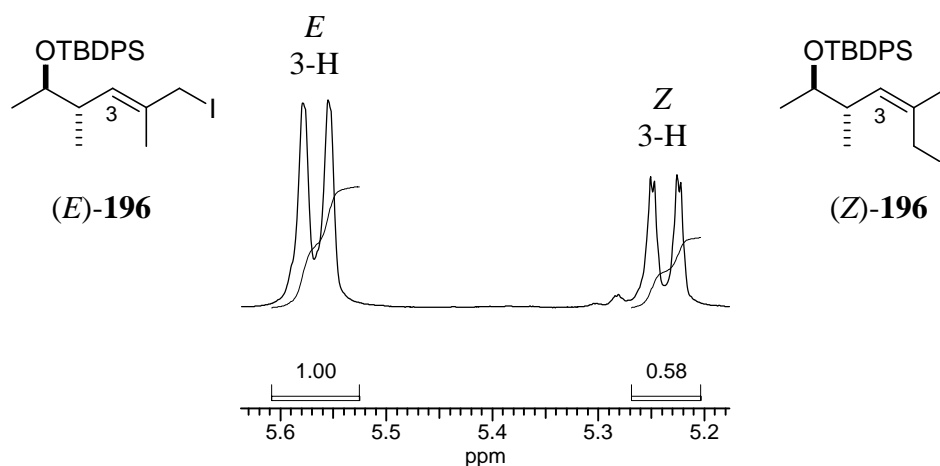


Abbildung 84 Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Allyliodids **196** nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

Für die folgende Alkylierungsreaktion wurde das Oxazolidinon **151** mit NaHMDS in das Z-Enolat überführt, das anschließend mit dem Allyliodid **196** reagierte. Da das Elektrophil von der sterisch weniger gehinderten Seite angreift, im vorliegenden Fall also von hinten, konnte das Alkylierungsprodukt **200** mit der in Abbildung 85 gezeigten Stereochemie in guter Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden.

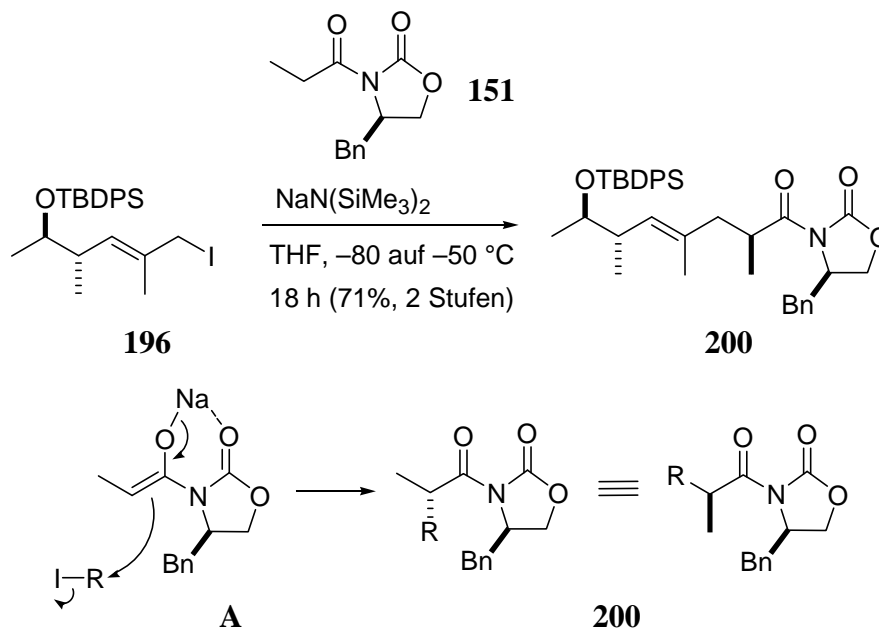


Abbildung 85 Alkylierung nach Evans zum Alkylierungsprodukt **200**.

Das Alkylierungsprodukt **200** wurde anschließend durch Hydrolyse mit Lithiumhydroperoxid zur freien Säure **201** umgesetzt. Die Säurefunktion konnte unter Yamaguchi-Bedingungen^[82] als *tert*-Butylester geschützt und im letzten Schritt die Silylschutzgruppe entfernt werden. Erste Versuche durch Umsetzung von **202** mit TBAF bei Raumtemperatur zeigten keine Reaktion, jedoch konnte durch Entschützung bei einer Temperatur von 55 °C die Synthese des Alkohols **179** abgeschlossen werden (Abbildung 86).

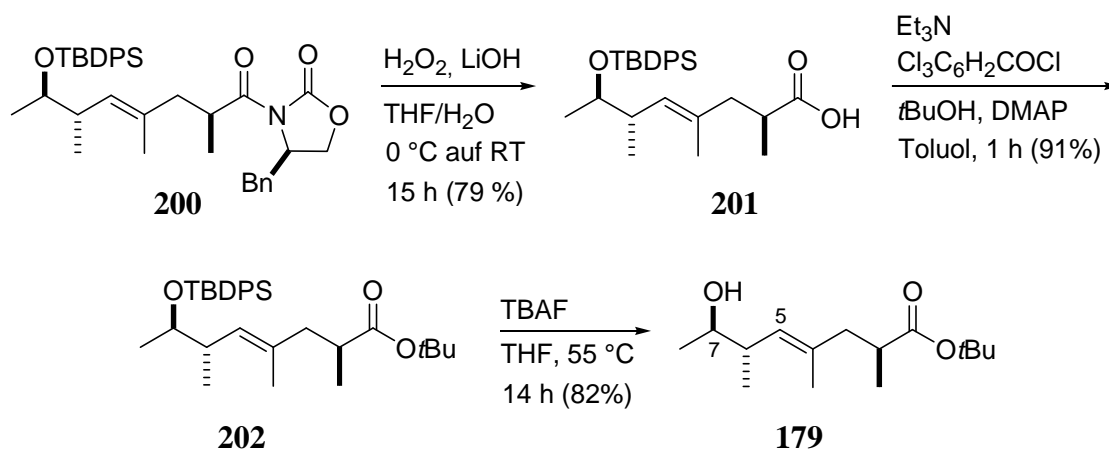


Abbildung 86 Darstellung des Hydroxyesters **179**.

Da zu diesem Zeitpunkt der Synthese die Stereochemie des Hydroxyesters noch nicht aufgeklärt war, wurde parallel ein zweites Diastereomer synthetisiert, bei dem die Hydroxygruppe an C7 ausgehend vom Aldolprodukt **193** mittels Mitsunobu-Reaktion^[83] invertiert wurde. Unter Mitsunobu-Bedingungen konnte der Alkohol **193** mit einer Ausbeute von 89% in das Benzoat **203** überführt werden (Abbildung 87).

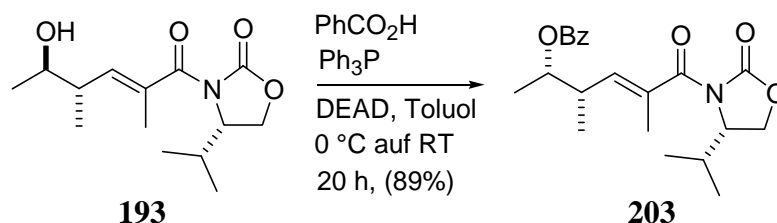


Abbildung 87 Mitsunobu-Reaktion zum Benzoat **203**.

Nach reduktiver Abspaltung des Auxiliars und Entfernung des Benzoats mit NaOH in MeOH konnte das Diol **205** isoliert werden. Die primäre Alkoholfunktion wurde selektiv mit Pivaloylchlorid und die sekundäre Alkoholfunktion mit TBDPSCI geschützt. Anschließend wurde das Pivalat **207** mit DIBAL-H entfernt und der erhaltene Alkohol **208** zum entsprechenden Allyliodid **209** umgesetzt. Dieser konnte in die Alkylierungsreaktion eingesetzt werden und nach Auxiliarabspaltung, Yamaguchi-Veresterung und Entschützung konnte das (6*S*,7*S*)-Diastereomer **213** erhalten werden (Abbildung 88 und Abbildung 89).

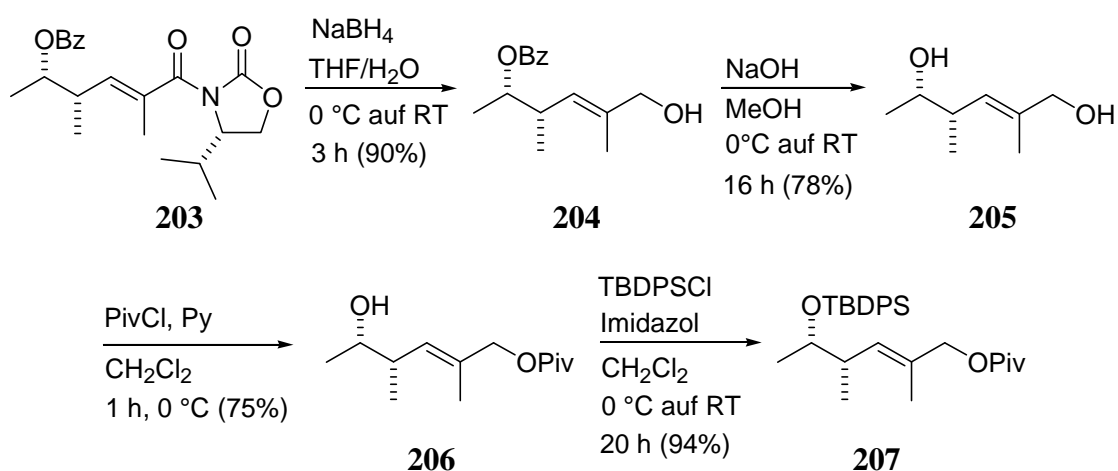


Abbildung 88 Synthese des Pivalats **207**.

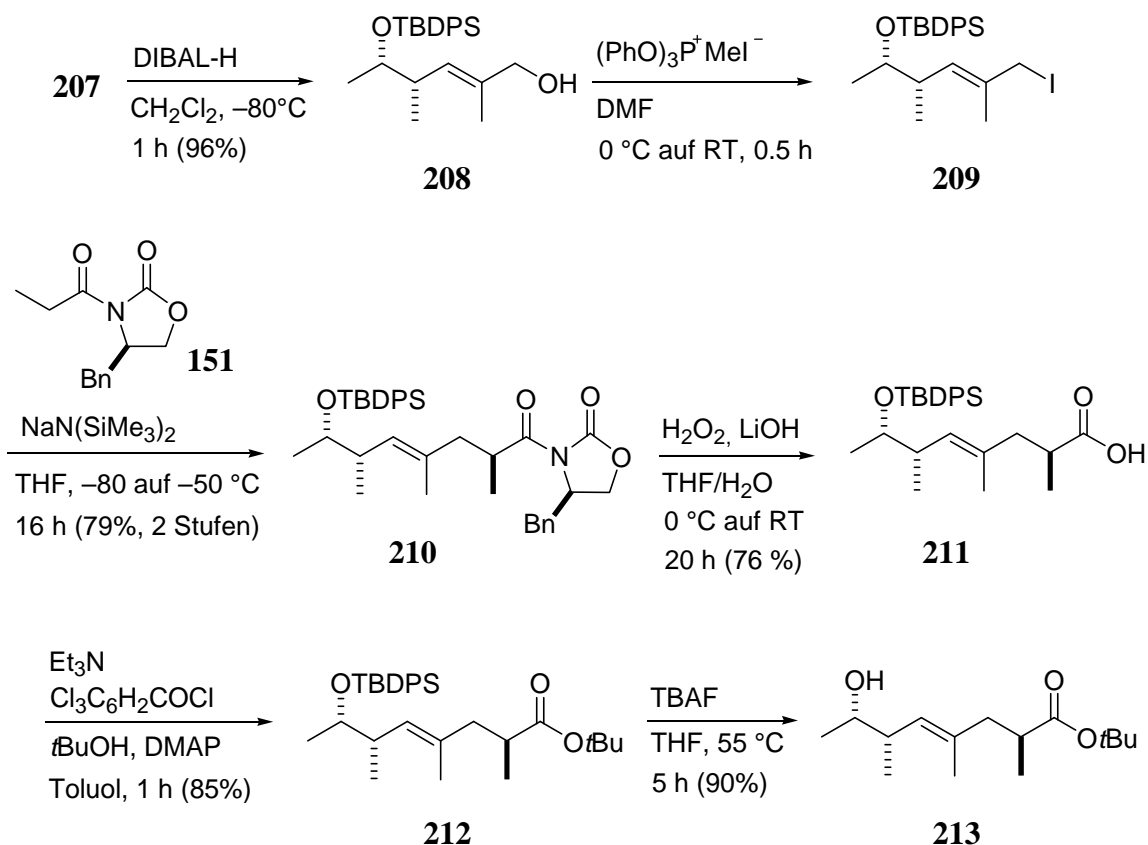


Abbildung 89 Darstellung des Hydroxyesters **213**.

Zeitgleich arbeitete auch die Gruppe von Kalesse am Chondramid-Projekt und es stellte sich heraus, dass die Hydroxyfunktion an C-7 und die Methylgruppe an C-6 zwar *syn* zueinander stehen, das Molekül allerdings in der (6*R*,7*R*)-Konfiguration vorliegt (Abbildung 90). Daher musste nochmals mit der Synthese des Hydroxyesters begonnen werden.

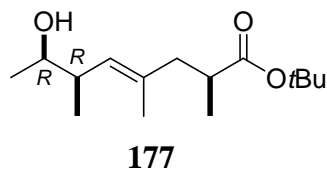


Abbildung 90 Hydroxyester **177** mit (6*R*,7*R*)-Konfiguration.

Durch Wechsel des Auxiliars zu Beginn der Synthese zu *ent*-**192** erhielt man nach Acylierung und Umsetzung mit TBSCl den Silylether *ent*-**181**, welcher in die bekannte Synthesesequenz eingesetzt wurde. Die vinyloge Aldolreaktion, Mitsunobu-Reaktion mit Benzoesäure und Entfernung des Auxiliars lieferte den Alkohol *ent*-**204**. Nach den Schutz- und Entschützungs-schritten konnte schließlich Alkohol *ent*-**208** isoliert werden. Anschließend bedurfte es nun noch der Überführung in das Allyliodid *ent*-**209**, der

Alkylierungsreaktion, oxidativer Auxiliärabspaltung, Schützung der Säurefunktion und der Abspaltung der Silylschutzgruppe. Auf diese Weise erhielt man schließlich den Hydroxyester **177** mit einer Ausbeute von 14% über 12 Stufen ausgehend von Verbindung *ent*-**181** (Abbildung 91 und Abbildung 92).

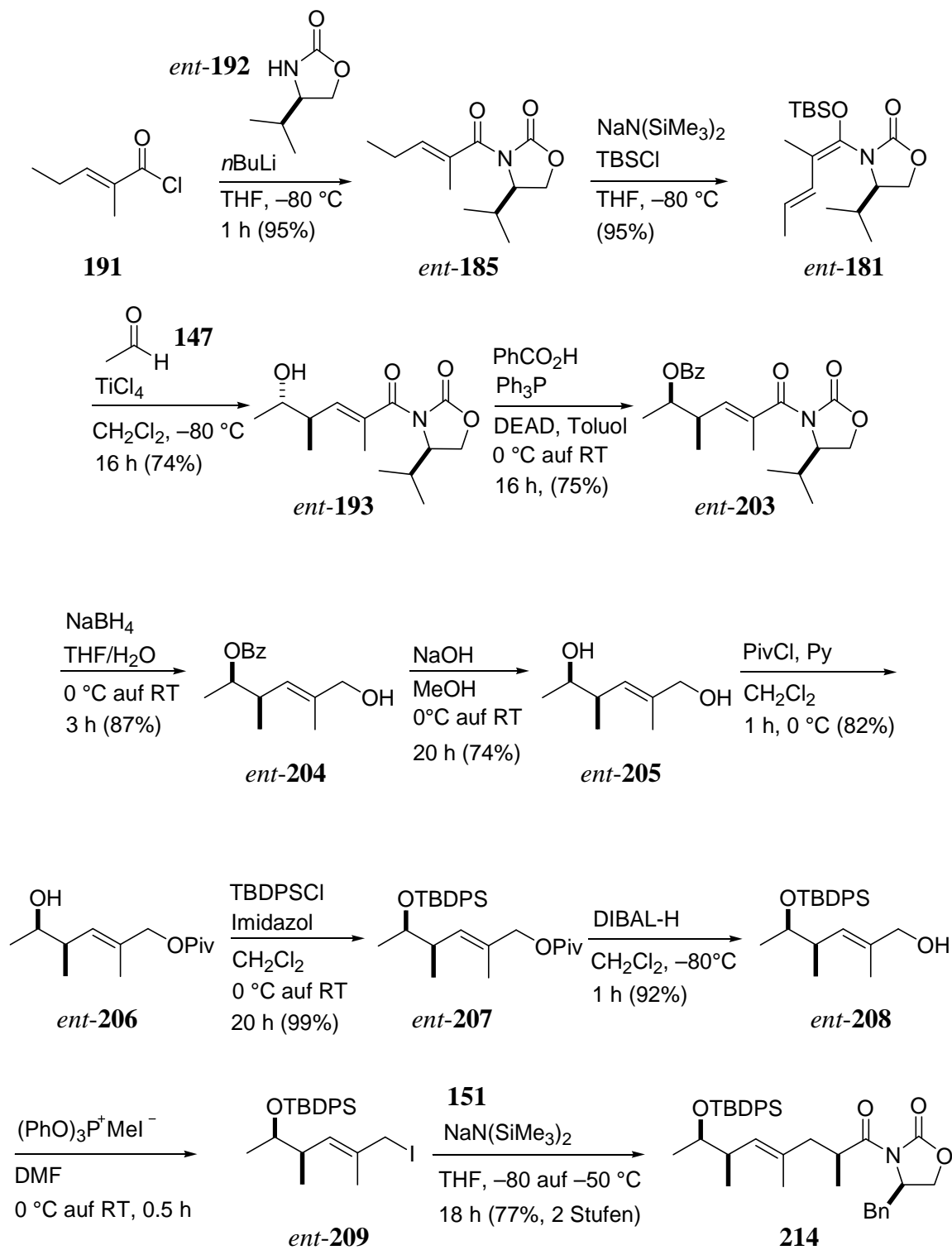


Abbildung 91 Dastellung des Alkylierungsprodukts **214**.

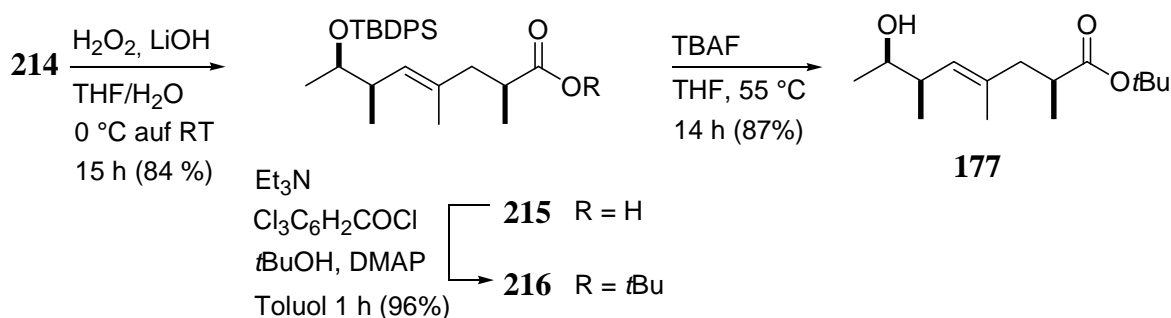


Abbildung 92 Synthese des Alkohols **177**.

12.2. Synthese des α -Methoxy- β -Tyrosin-Bausteins

12.2.1. Synthese über Dihydroxylierung

Nach erfolgreichem Abschluss der Darstellung des ω -Hydroxyesters konnte nun mit der Synthese des zweiten Bausteins begonnen werden. Die beiden möglichen Isomere des α -Methoxy- β -Tyrosin-Bausteins mit L-Konfiguration an C3 sind in Abbildung 93 dargestellt. Eine asymmetrische Dihydroxylierungsreaktion und anschließender Substitutionsreaktionen mit doppelter Inversion sollten im Fall des *syn*-Isomers zum Ziel führen.

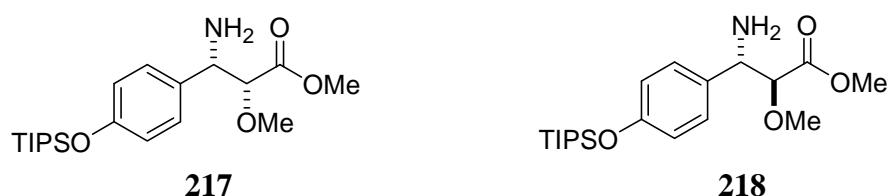


Abbildung 93 *syn*-Isomer (2D,3L) **217** und *anti*-Isomer (2L,3L) **218** des α -Methoxy- β -Tyrosin-Bausteins.

Die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless^[84] stellt eine wichtige Methode zur Darstellung optisch aktiver Dirole dar. Lange Zeit war die Oxidation von Olefinen mit Osmiumtetroxid unpraktikabel, da das teure Reagenz stöchiometrisch eingesetzt wurde. Schnell wurden daher günstige Oxidationsmittel gesucht, die das während der Reaktion entstehende Osmium(VI)glykolat reoxidieren, um die Reaktion katalytisch zu führen. Zunächst wurden Natrium- bzw. Kaliumchlorat und Wasserstoffperoxid eingesetzt. Diese Reagenzien hatten allerdings den Nachteil, dass oft Überoxidation auftrat, woraus niedrige Ausbeuten resultierten. Bessere Ergebnisse wurden durch den Einsatz von *tert*-

Butylhydroperoxid^[85] und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid^[86] (NMO) erzielt. Heute gehören NMO und das von Minato, Yamamoto und Tsuji eingeführte Kaliumhexacyanoferrat^[87] zu den gängigen Oxidationsmitteln.

Schon im vorigen Jahrhundert erkannte Criegee, dass die Zugabe von Pyridin die Oxidation von Olefinen mit Osmiumtetroxid enorm beschleunigt.^[88] Im Folgenden konnten weitere tertiäre Amine gefunden werden, die diese Ligandenbeschleunigung zeigten und schließlich entwickelte sich durch den Einsatz von chiralen Aminen die asymmetrische Dihydroxylierung. Die gebräuchlichsten sind die pseudoenantiomeren Alkaloide Dihydrochinin (DHQ) und Dihydrochinidin (DHQD), die über eine Phthalazineinheit (PHAL) verbrückt sind (Abbildung 94).^[89]

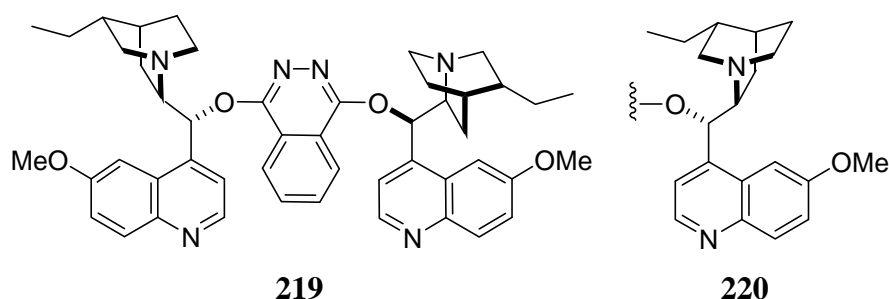


Abbildung 94 Strukturen von (DHQ)₂PHAL (**219**) und DHQD (**220**).

Anstelle von Osmiumtetroxid, das sehr giftig und flüchtig ist, nutzt man heute meist Kaliumosmat(VI)dihydrat ($K_2OsO_2(OH)_4$). Der Mechanismus der Dihydroxylierung ist in Abbildung 95 dargestellt. Dabei wird aus Osmiumtetroxid und dem Ligand *in situ* der asymmetrische Katalysator gebildet. Nach Reaktion mit dem Olefin entsteht ein Osmium(VI)glykolat, das durch ein Oxidationsmittel zum Osmium(VIII)glykolat oxidiert wird. Anschließend wird durch Hydrolyse das Diol freigesetzt und das Osmiumtetroxid regeneriert. Als Nebenreaktion kann ein Bisglykolat entstehen, an dessen Bildung der chirale Ligand nicht beteiligt ist. Daraus resultieren niedrige Enantiomerenüberschüsse. Durch Arbeiten in einem Zweiphasenlösemittelsystem wird dieser zweite Katalysezyklus unterdrückt, da dann das Osmium(VI) in die wässrige Phase abgegeben wird, bevor die Reoxidation stattfindet.

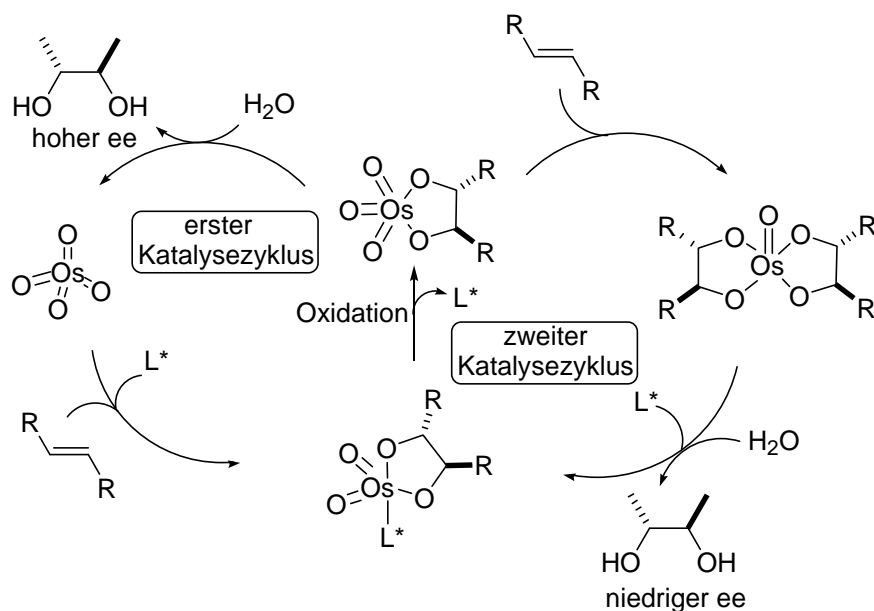


Abbildung 95 Katalysezyklus der asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless.

Für die Synthese des α -Methoxy- β -Tyrosin-Bausteins ging man von *p*-Hydroxybenzaldehyd aus, der nach Schützung mit TIPSCl in einer Wittig-Reaktion mit dem Ylid^[35a] **73** eingesetzt wurde. Da der Aldehyd **222** und das erhaltene Zimtsäurederivat (*E*)-**223** den gleichen R_f -Wert aufweisen, wurde die Reaktion drei Tage gerührt, da auch kleine Mengen Edukt nicht abgetrennt werden konnten. Schließlich lieferte die asymmetrische Dihydroxylierung das Diol **224** mit sehr guter Ausbeute. Der ee-Wert dieser Reaktion betrug 62% (Abbildung 96). Das Diol wurde anschließend mit Trimethylorthoacetat unter Bildung des gemischten Orthoesters **225** umgesetzt und der Ring mit Acetylbromid geöffnet.^[90] Dabei konnte das Substitutionsprodukt **226** mit einer Ausbeute von 62% über zwei Stufen isoliert werden (Abbildung 97).

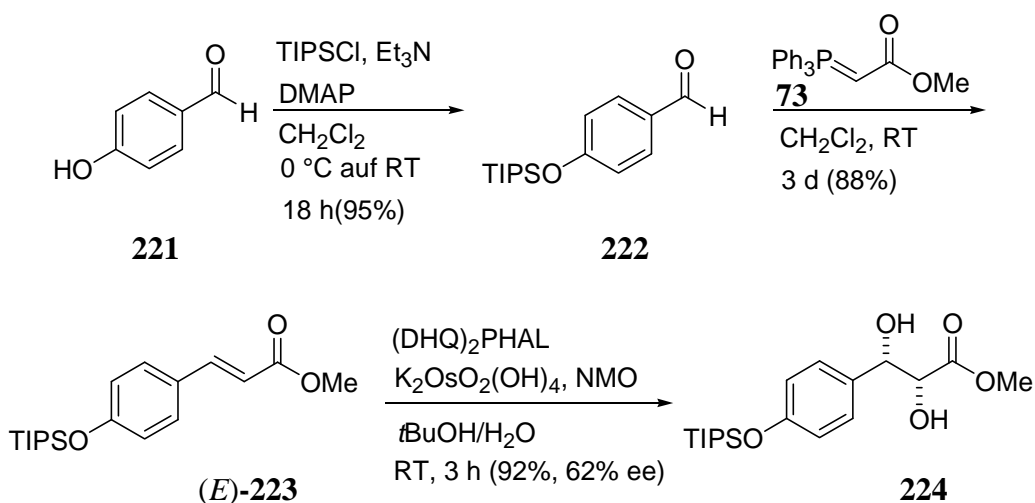


Abbildung 96 Darstellung von Diol **224**.

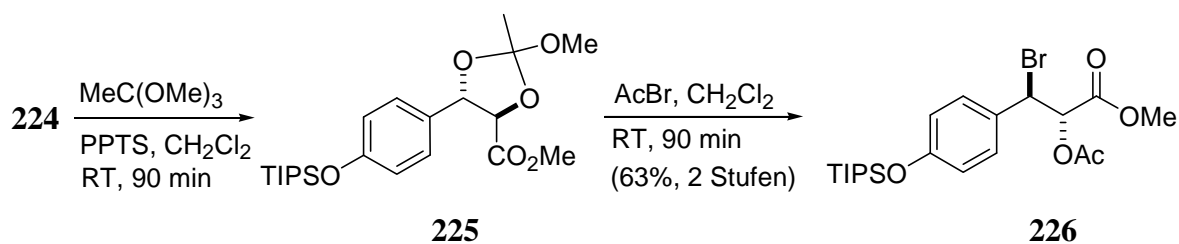


Abbildung 97 Darstellung des Esters **226** über Dihydroxylierung.

Eine Substitution des Bromatoms mit NaN_3 sollte unter Inversion des Stereozentrums das entsprechende Azid liefern. Mit DMF als Lösemittel konnte zunächst kein Produkt isoliert werden. Durch Wechsel zu DMSO wurde aber dann das Azid **227** mit einer Ausbeute von 70% erhalten. Die anschließende Verseifung mit NaOMe setzte den Alkohol **228** frei (Abbildung 98).

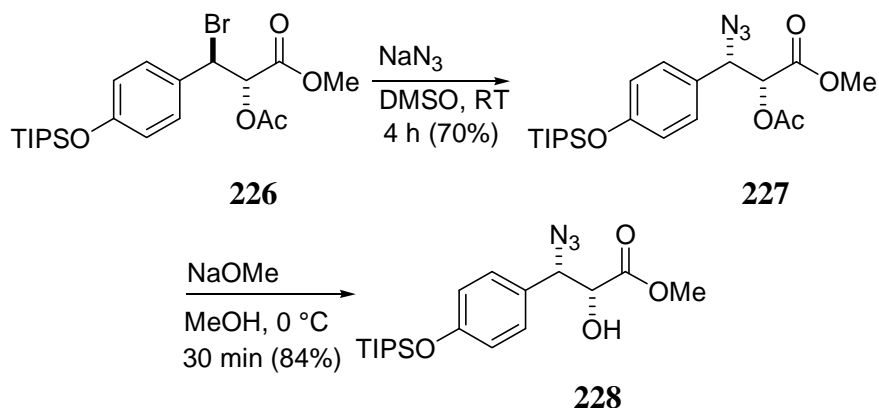


Abbildung 98 Substitution und anschließende Verseifung zu **228**.

Auf der Stufe des Alkohols konnte nun anhand eines HMBC-Spektrums die Regiochemie überprüft werden. Das HMBC-Experiment zeigt CH-Kopplungen über zwei oder drei Bindungen. Zusätzlich können Kopplungen über Heteroatome beobachtet werden. Die Protonen an C-2 und C-3 spalten auf der Stufe des Bromids **226** und des Azids **227** im ^1H -NMR-Spektrum jeweils zu einem Dublett auf und sind somit nicht unterscheidbar. Im Alkohol **228** spaltet nun das Proton an dem C-Atom, an dem auch die OH-Gruppe sitzt, zu einem Dublett vom Dublett auf, wodurch die beiden Protonen unterscheidbar werden. Ausgehend von dem Proton, das zum Dublett aufspaltet (3-H), sind im HMBC-Spektrum eine $^2J_{\text{CH}}$ - und eine $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung zum Aromaten zu erkennen. Für 2-H ist dagegen nur eine schwache $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung zu sehen. Das Aromatenproton b-H zeigt eine $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung zu C-3 und keine Kopplung zu C-2 (Abbildung 99).

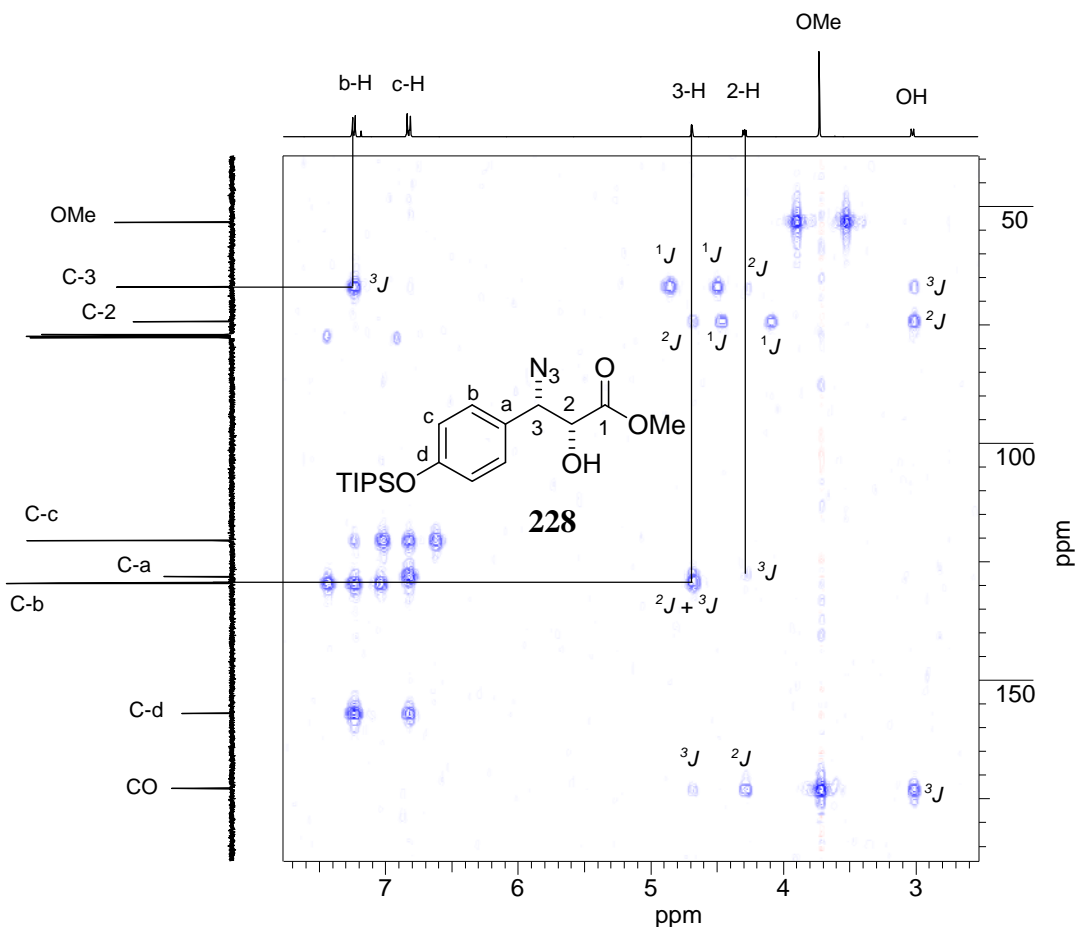


Abbildung 99 Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum von Alkohol **228**.

Ausgehend von **228** wurde schließlich die Alkoholfunktion mit dem Meerwein-Salz methyliert und das Azid mit Wasserstoff und Pd/C zum Amin **217** reduziert (Abbildung 100).

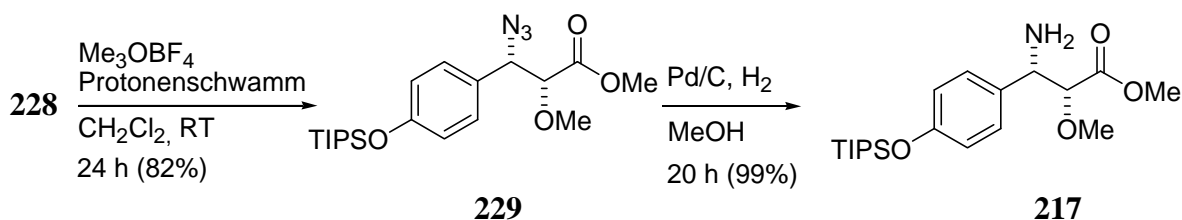


Abbildung 100 Darstellung des Amins **217**.

12.2.2. Synthese über Aminohydroxylierung

Einen alternativen Weg zu Amin **217** stellt die asymmetrische Aminohydroxylierung^[91] dar, die ebenfalls von Sharpless^[92] entwickelt wurde und eng mit der asymmetrischen Dihydroxylierung verwandt ist. Durch Reaktion von *N*-halogenierten Sulfonamiden, Carbon-

säureamiden oder Benzylcarbamaten mit einem Olefin lassen sich unter Verwendung von Osmiumtetroxid und einem chiralen Liganden *N*-geschützte Aminoalkohole herstellen. Allerdings ist die Aminohydroxylierung längst nicht so ausgefeilt wie die Dihydroxylierung. Diese stellt auch bei der Aminohydroxylierung eine Konkurrenzreaktion dar, weshalb höhere Ligandenkonzentrationen als bei der Dihydroxylierung verwendet werden müssen. Ein zweites Problem ist die Entstehung von Regioisomeren und beides kann zu Ausbeuteverlusten und Schwierigkeiten bei der Aufreinigung führen. Zimtsäureester stellten sich als besonders geeignete Substrate für die Aminohydroxylierung heraus.

Durch Umsetzung des Zimtsäureesters (*E*)-**223** mit Benzylcarbamate und 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (**230**) und (DHQ)₂PHAL konnte das Benzylcarbamate^[93] **231** mit einer Ausbeute von 56% isoliert werden. Der ee-Wert betrug 90%. Wichtig war die Durchführung der Reaktion bei 0 °C, da bei Raumtemperatur hauptsächlich das Regioisomer entstand. Anschließend wurde mit frisch hergestelltem Ag₂O und MeI methyliert und im letzten Schritt die Cbz-Schutzgruppe mit Wasserstoff und Pd/C unter einem Druck von 3 bar entfernt (Abbildung 101).

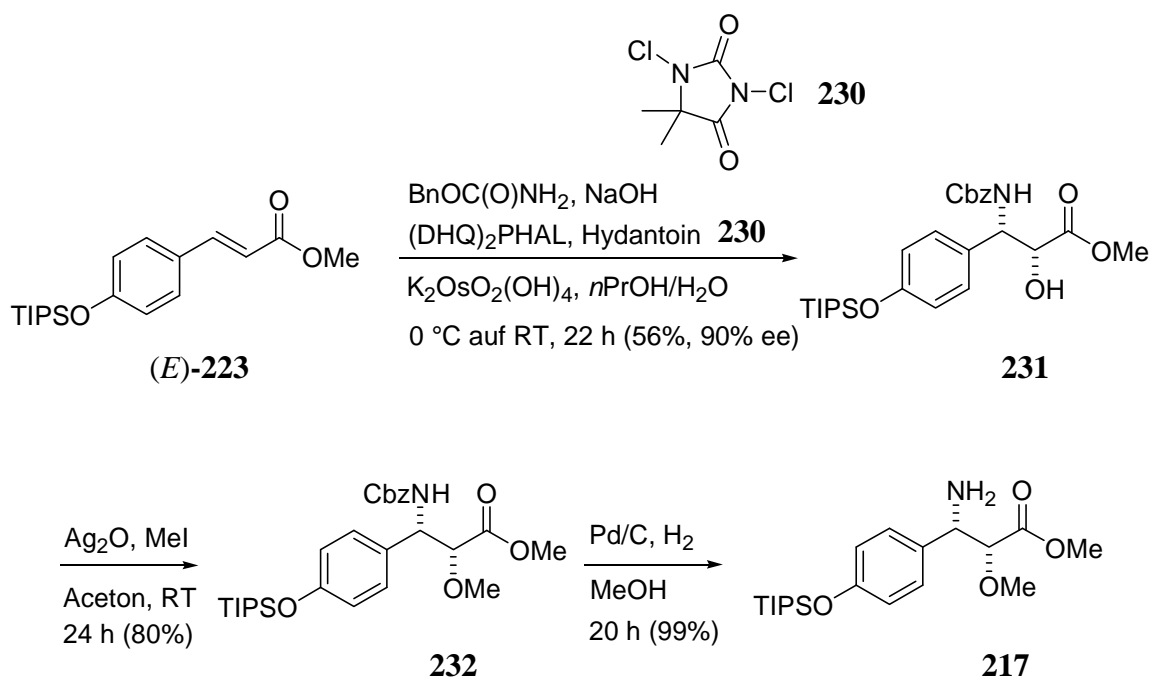


Abbildung 101 Darstellung des Amins **217** über Aminohydroxylierung.

12.3. Synthese des Dipeptidfragments

Das literaturbekannte Dipeptid^[94] **155** (Abbildung 65) ist in einer sechsstufigen Synthese ausgehend von käuflichem *N*-Boc-D-Tryptophan (**154**) durch Peptidkupplung mit L-Boc-Alanin (**237**) herstellbar.^[66,95] Dazu wurde der Indol-Stickstoff zunächst mit TBSCl geschützt und anschließend die Boc-geschützte Aminfunktion sowie die Carboxylgruppe mit Methyljodid methyliert. Es stellte sich heraus, dass bei der Methylierung mit einem Eis-Kochsalz-Bad unter 0 °C gekühlt werden, sowie das NaH langsam zugegeben werden muss, da es anderenfalls zu einer Übertragung der TBS-Gruppe auf das zweite Stickstoffatom kommt. Unter Verwendung des Eis-Kochsalz-Bads konnte das Methylierungsprodukt **234** allerdings mit einer guten Ausbeute von 81% erhalten werden. Die TBS-Gruppe wurde im nächsten Schritt quantitativ mit TBAF entfernt (Abbildung 102).

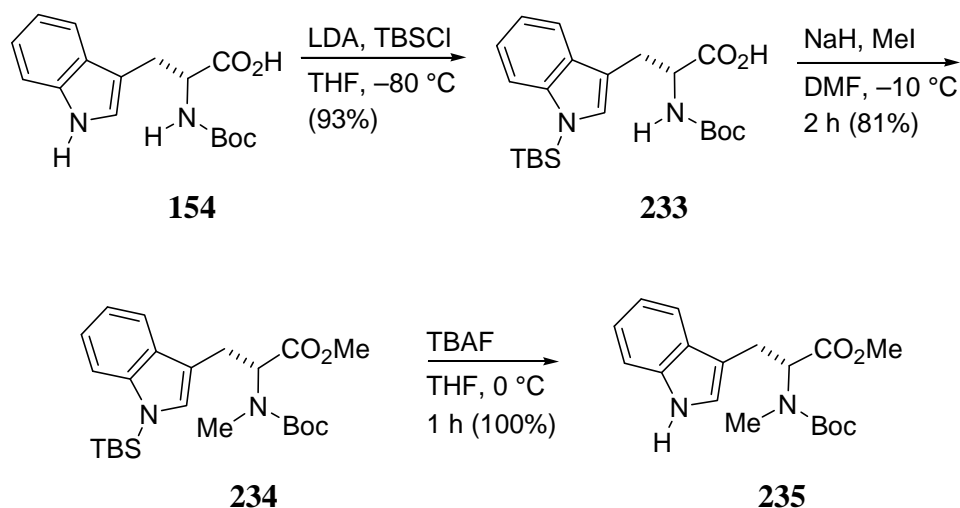


Abbildung 102 Synthese des methylierten Tryptophans **235**.

Vor der Peptidkupplung wurde die Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure abgespalten und das entstandene Amin **236** mit L-Boc-Alanin (**237**) in Gegenwart von DCC/HOBt gekuppelt. Verseifung des Methylesters **238** mit NaOH setzte die Säure **155** frei, die nun mit dem Tyrosinbaustein verknüpft werden konnte (Abbildung 103 und Abbildung 104).

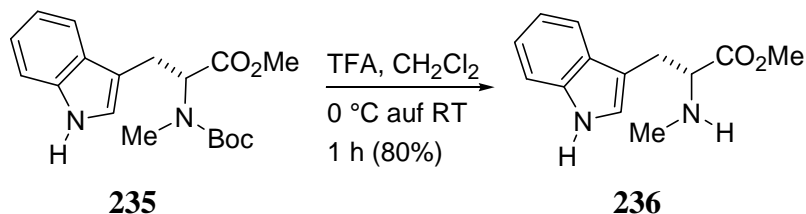


Abbildung 103 Entschützung zu Tryptophan **236**.

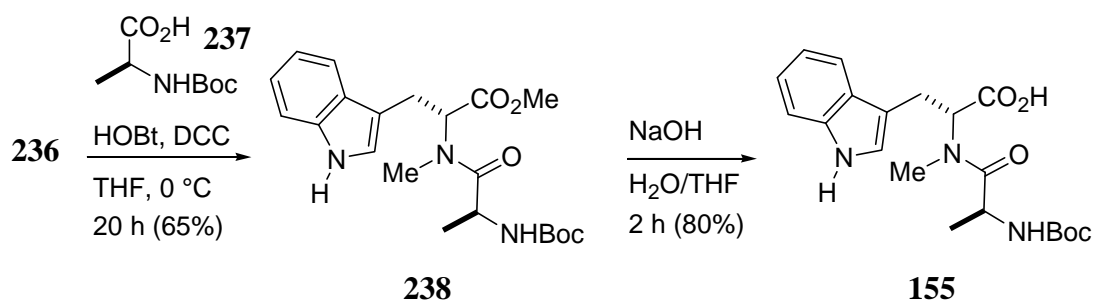


Abbildung 104 Darstellung des Dipeptidbausteins 155.

12.4. Kupplungsreaktionen

Zunächst lieferte die Umsetzung des α -Methoxy- β -Tyrosin-Bausteins **217** mit dem Dipeptidfragment **155** in Gegenwart von TBTU, HOBt und DIEA das Tripeptid **239**. Um den Methylester zu verseifen, wurde die relativ milde Methode mit Trimethylzinnhydroxid^[96] gewählt, um eine mögliche Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe oder eine Epimerisierung am α -C-Atom zu vermeiden (Abbildung 105).

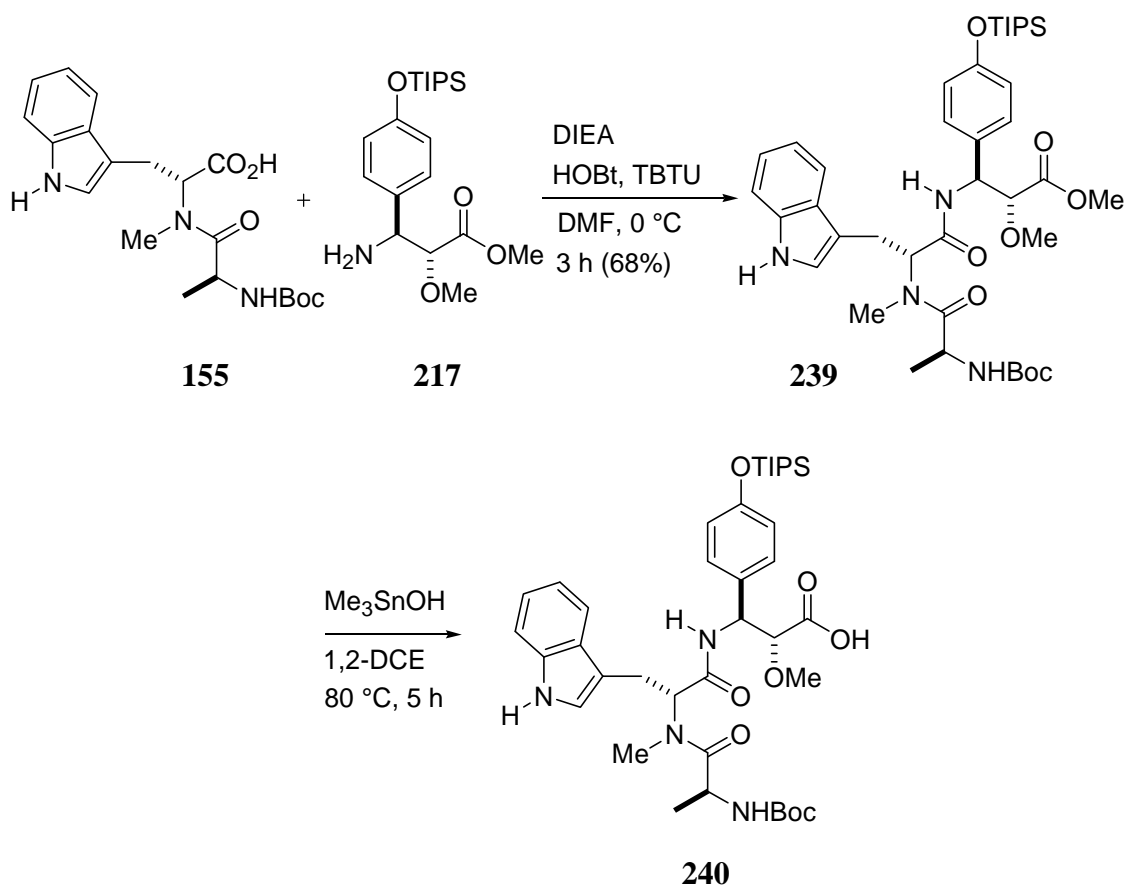


Abbildung 105 Kupplung zum Tripeptid **239** und anschließende Verseifung zu **240**.

Die freie Säure **240** konnte nun mit dem Alkoholbaustein **177** verestert werden. Erste Versuche mit DCC waren nicht zufriedenstellend, da die Reaktion sehr lange Reaktionszeiten benötigte und keine guten Ausbeuten lieferte. Die Veresterung unter Yamaguchi-Bedingungen lieferte Verbindung **241** nach zwei Stunden mit einer Ausbeute von 64% über zwei Stufen (Abbildung 106).

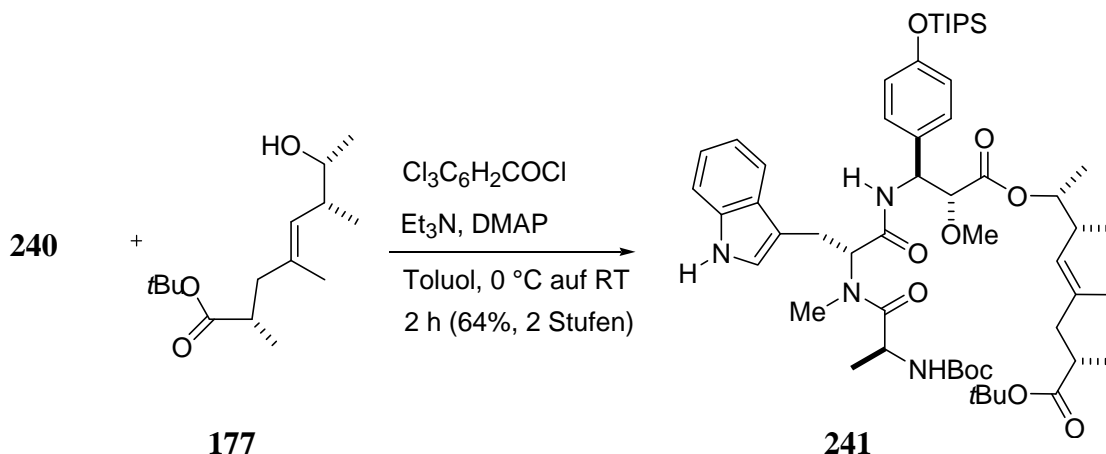


Abbildung 106 Yamaguchi-Veresterung zu **241**.

Die Boc-Schutzgruppe und der *tert*-Butylester konnten im nächsten Schritt mit TFA entfernt werden, wobei die Boc-Gruppe deutlich schneller abgespalten wurde als der *tert*-Butylester. Mit einer Reaktionszeit von 22 Stunden bei Raumtemperatur konnte eine vollständige Entschützung erreichen werden. Das Entschützungprodukt wurde nicht aufgereinigt, sondern lediglich das Lösemittel sowie Reste der TFA azeotrop mit Toluol entfernt. Die Makrolactamisierung gelang anschließend mit TBTU, HOBt und DIEA in DMF in hoher Verdünnung (0.001M). Nach Aufarbeitung der Reaktionslösung wurde das Rohprodukt mit TBAF versetzt um die phenolische TIPS-Schutzgruppe abzuspalten. Das Cyclodepsi-peptid **242** konnte so mit einer Ausbeute von 29% über 3 Stufen isoliert werden (Abbildung 107).

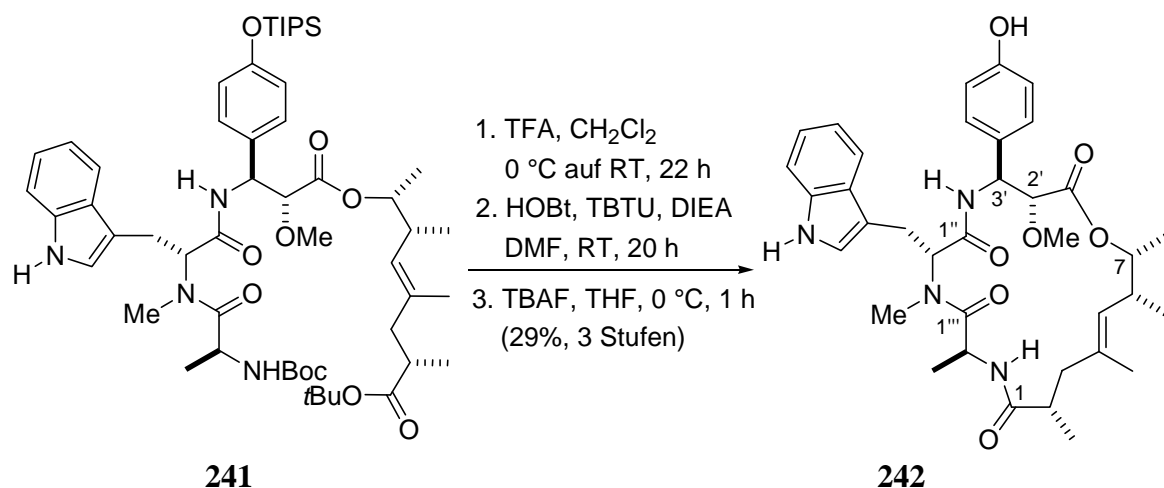


Abbildung 107 Kupplung zum Cyclodepsipeptid **242**.

Der Vergleich der NMR-Spektren des Cyclisierungsprodukts **242** und des natürlichen Chondramid A zeigte jedoch keine exakte Übereinstimmung, weswegen davon ausgegangen werden musste, dass die Methoxygruppe im Chondramid A in der L-Konfiguration vorliegt. Abbildung 108 zeigt einen Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von natürlichem Chondramid A^[39b] und von Verbindung **242**. Sowohl die chemischen Verschiebungen als auch das Aufspaltungsmuster der Methylprotonen stimmen nicht überein.

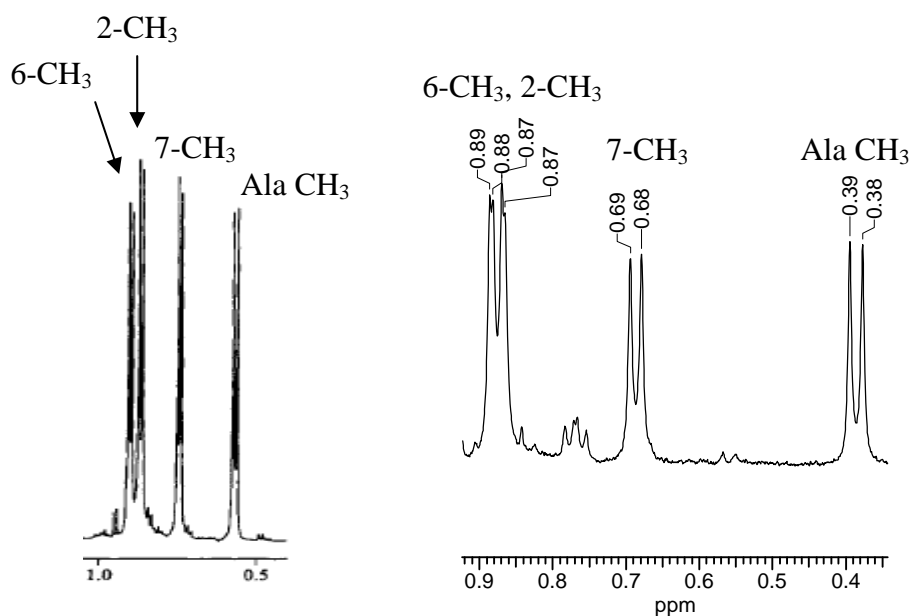


Abbildung 108 Ausschnitt aus den ¹H-NMR-Spektrum von natürlichem Chondramid A (links) und Verbindung **242** (rechts). Beide Spektren sind in DMSO-*d*₆ aufgenommen.

Verwendung von fünf Äquivalenten eines teuren und hygroskopischen Kronenethers, was die Verwendung am Beginn einer Synthese unpraktikabel macht.

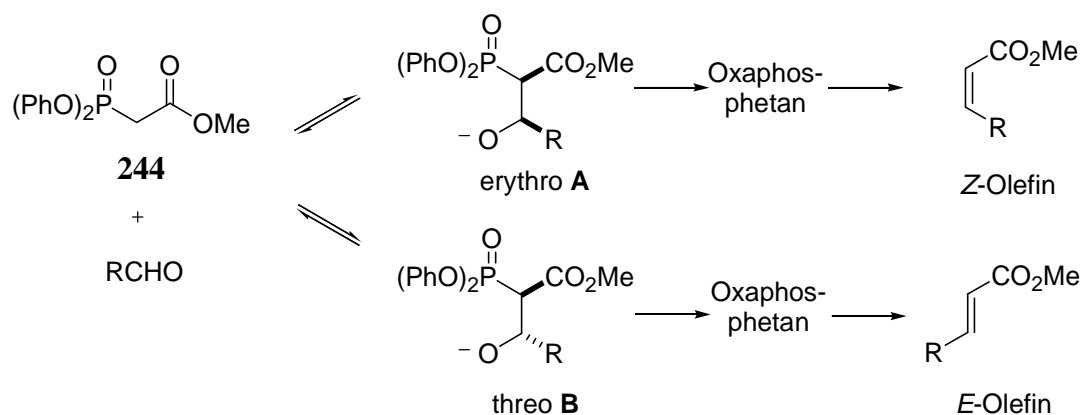


Abbildung 110 Bildung der *Z*- und *E*-Olefine durch Verwendung des Ando-Phosphonats **244**.

Der Zimtsäureester (*Z*)-**223** wurde nun in der gleichen Synthesesequenz wie zuvor dihydroxyliert. Allerdings betrug der ee-Wert nur 36%. Dieser konnte auf der Stufe des Tripeptids mittels HPLC-Analyse der erhaltenen Diastereomere ermittelt werden. *Cis*-substituierte Olefine zeigen im Allgemeinen geringere Selektivitäten als *trans*-substituierte Olefine. So war eine Strategie zur Synthese der Taxol-Seitenkette von Koskinen^[100] die Dihydroxylierung von *Z*-Zimtsäuremethylester. Allerdings konnte hierbei nur ein Enantiomerenüberschuss von 7% erzielt werden. Sharpless^[101] konnte jedoch zeigen, dass durch die Verwendung des Carbamat-Ligands DHQD-IND ((9-*O*-Indolinyldiethylcarbamoyl)dihydrochinidin) die Selektivität deutlich erhöht wird. So konnte *Z*-Zimtsäureethylester mit einem ee-Wert von 78% dihydroxyliert werden. Aber auch dieser Ligand liefert in vielen Fällen keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Zudem ist der Ligand nicht käuflich und die Synthese beinhaltet die Reaktion von Indolin mit Triphosgen.

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde das Diol **245** in den Orthoester umgewandelt, dieser mit Acetylbromid geöffnet und anschließend mit NaN_3 substituiert. Nach Verseifung, Methylierung mit dem Meerwein-Salz und Reduktion zum Amin sollte der (2*L*,3*L*)- β -Tyrosin-Baustein **218** erhalten werden. Dieser wurde in die Kupplungsreaktionen eingesetzt und die NMR-Spektren des erhaltenen Cyclodepsipeptids mit dem Naturstoff verglichen (Abbildung 111). Erneut musste festgestellt werden, dass es sich auch bei der zweiten synthetisierten Struktur nicht um das natürliche Chondramid A handeln konnte.

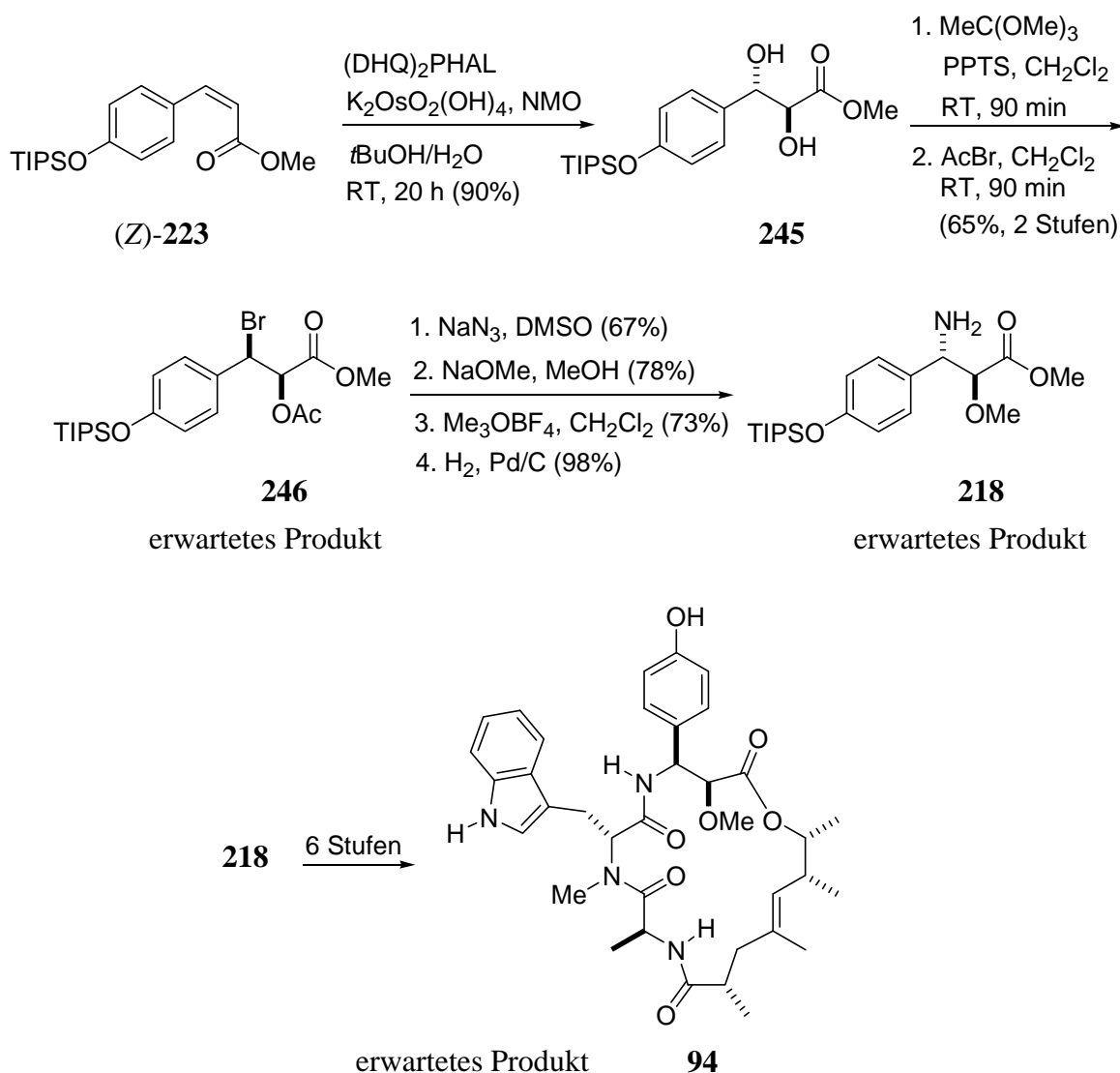


Abbildung 111 Dihydroxylierung von (Z) -**223** und das daraus erwartete Amin **218** und Kupplungsprodukt **94**.

12.6. Überprüfung der Stereochemie des ω -Hydroxyesters

Um einen Fehler in der Stereochemie des ω -Hydroxyesters auszuschließen, wurde die TBDPS-Schutzgruppe der Säure **215** durch eine PMB-Schutzgruppe ersetzt. Die Säure **250** nutzten Kalesse und seine Mitarbeiter in ihrer Synthese von Chondramid C.^[44] Durch Vergleich der experimentellen Daten sollte nun eine Übereinstimmung überprüft werden. Dazu wurde die Säure **215** zunächst zum Methyl ester **247** umgesetzt und anschließend die Silylschutzgruppe mit TBAF entfernt. Nach Schützung der Alkoholfunktion mit PMBCl und anschließender Verseifung konnte die Säure **250** isoliert werden (Abbildung 112).

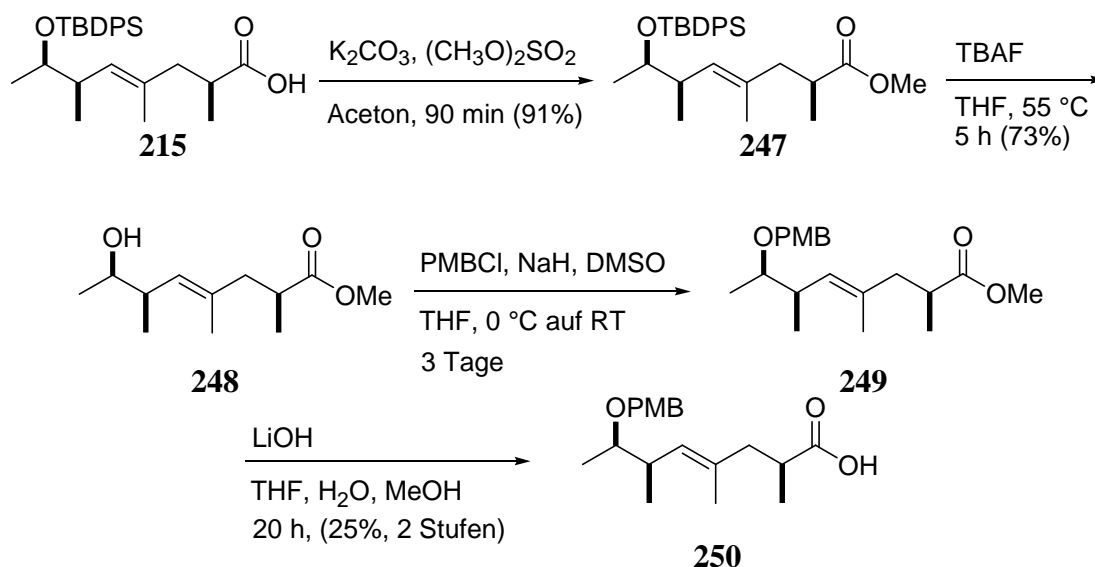


Abbildung 112 Darstellung der Säure **250**.

Der Vergleich der NMR-Spektren mit den Literaturwerten zeigte eindeutig eine Übereinstimmung. Auch der Drehwert der Säure **250** von -11.0° war mit dem Literaturwert (-10.9°) identisch, womit die Richtigkeit der Stereochemie bewiesen war.

12.7. Darstellung von Chondramid A mit (2L,3D)- β -Tyrosin-Baustein

Die naheliegendste Fragestellung war nun, ob Chondramid A im Gegensatz zu den Chondramiden C und D ohne Methoxygruppe, ein β -D-Tyrosin enthält. Um dies zu klären, sollten die noch verbleibenden zwei Diastereomere hergestellt werden. Zunächst wurde der Zimtsäureester (*E*)-**223** in die Aminohydroxylierungsreaktion unter Verwendung von $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ als Ligand eingesetzt, um die (2L,3D)-Konfiguration zu erhalten. Der Enantiomerenüberschuss betrug dabei 94%. Nach Methylierung und Reduktion konnte das Amin *ent*-**217** hergestellt werden, das durch Kupplung mit dem Dipeptid **155** zum Tripeptid **251** umgesetzt werden konnte (Abbildung 113).

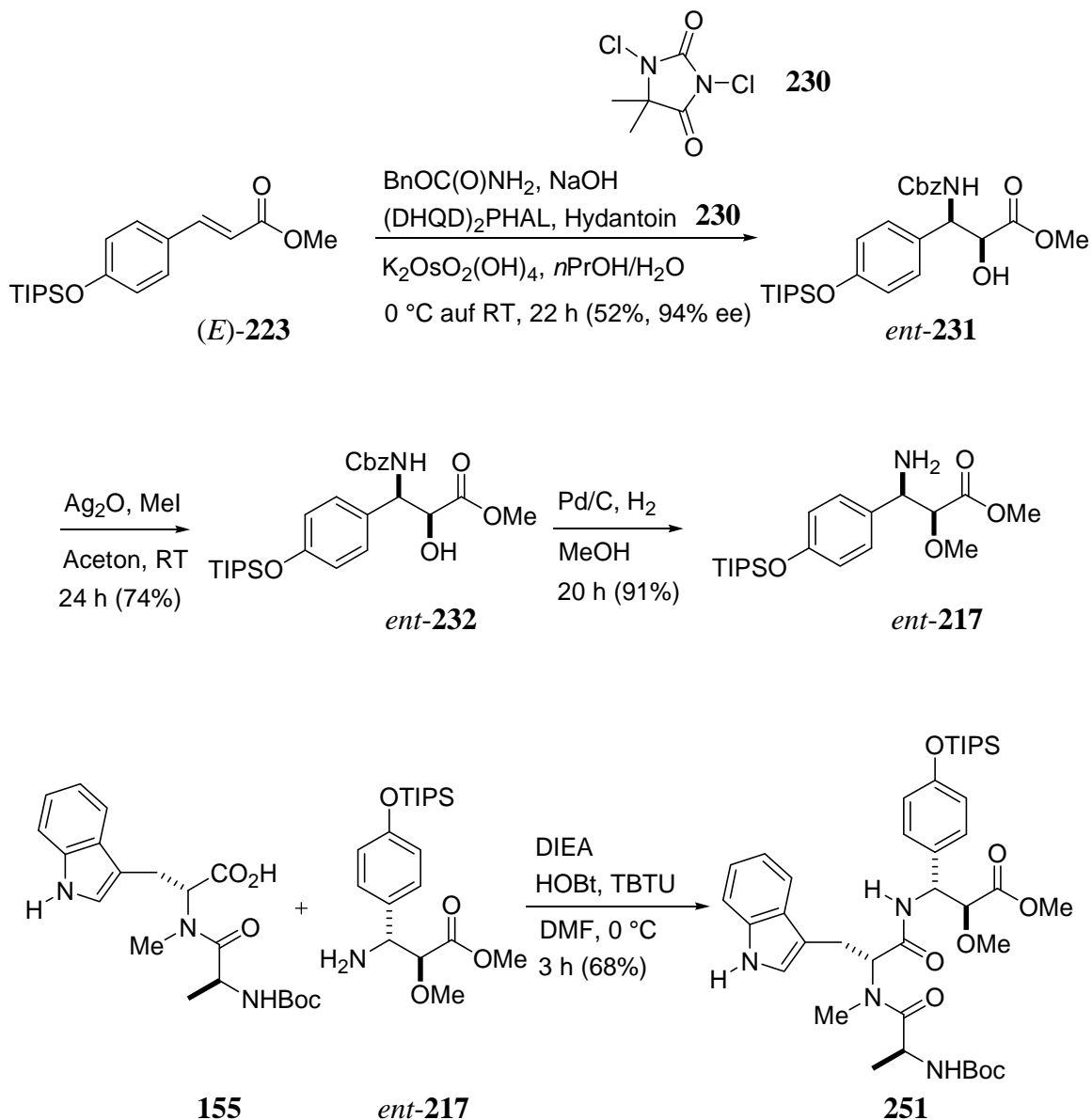


Abbildung 113 Darstellung des Amins *ent*-**217** mit (2*L*,3*D*)-Konfiguration und Synthese des Tripeptids **251**.

Das Tripeptid **251** wurde nach Verseifung mit dem Alkohol **177** verestert und anschließend entschützt. Nach Ringschluss und Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe konnte das Cyclopeptide **253** isoliert werden (Abbildung 114).

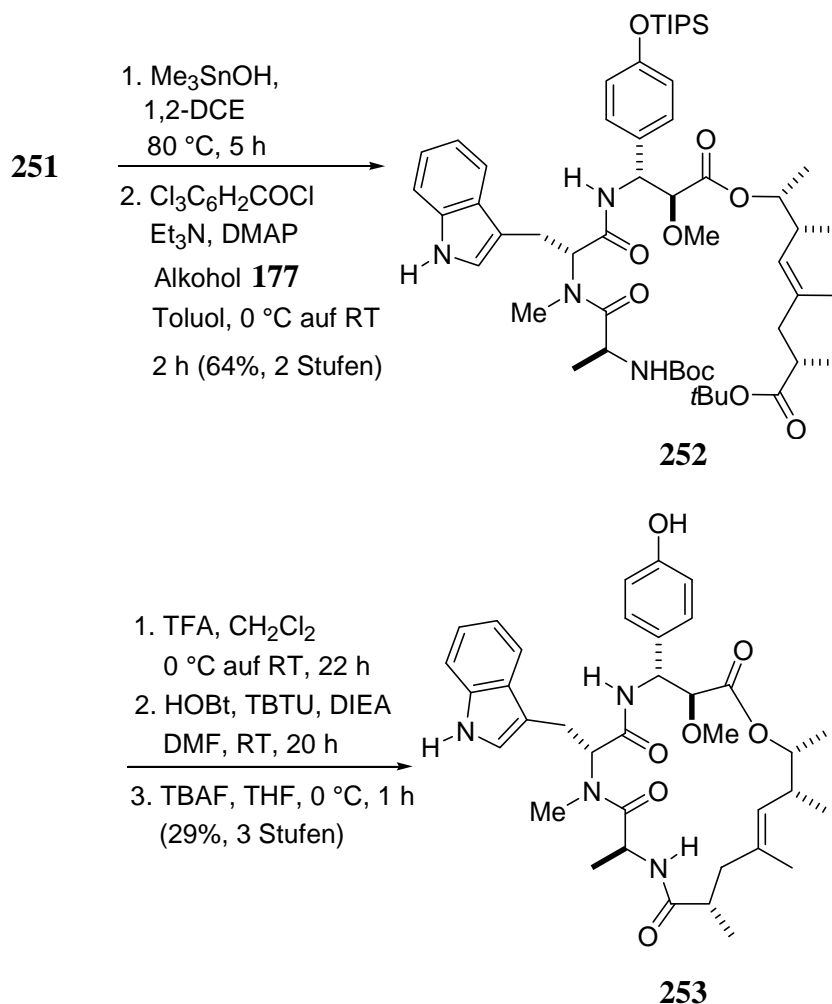


Abbildung 114 Synthese des Cyclodepsipeptids **253**.

Die Analyse der NMR-Spektren zeigte überraschenderweise sowohl eine Übereinstimmung der Kupplungsprodukte mit dem Depsipeptid aus dem Dihydroxylierungsweg des Zimtsäureesters (*Z*)-**223**, als auch eine Übereinstimmung von Amin *ent*-**217** und dem aus dem Dihydroxylierungsweg erwarteten Amin **218**. Daraus ist zu schließen, dass die Substitution mit Acetylbromid in benzylicher Position des Orthoesters nicht das gewünschte Produkt ergeben hat (Abbildung 115).

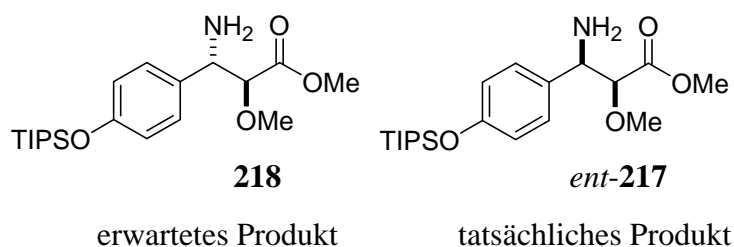


Abbildung 115 Aus dem Dihydroxylierungsweg des Zimtsäureesters (*Z*)-**223** erwartete und tatsächliche Struktur des β -Tyrosin-Bausteins.

Der erwartete Mechanismus der Substitution ist in Abbildung 116 dargestellt. Aus Trimethylorthoacetat und dem Diol **245** entsteht zunächst der Orthoester **254**. Nach Abspaltung von einem Molekül Essigsäuremethylester wird das cyclische Oxoniumion **A** gebildet, das durch Angriff des Bromanions unter Inversion des Stereozentrums zu **255** geöffnet wird.

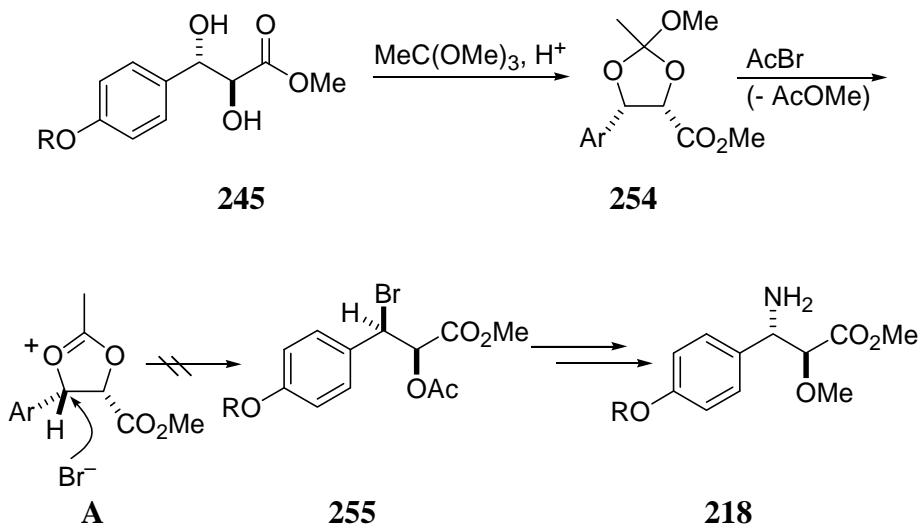


Abbildung 116 Erwarteter Mechanismus für die Substitution mit Acetylbromid.

Da aber nach der Reaktion mit dem Bromid anstelle des *syn*-Isomers **255** das *anti*-Isomer *ent*-**226** entstanden ist, kam es vermutlich noch vor dem Angriff des Bromanions zu einer Öffnung des Oxoniumions. Begünstigt ist die Isomerisierung, da anschließend die relativ großen Reste (Aromat und Esterfunktion) auf gegenüberliegenden Seiten stehen (Abbildung 117).

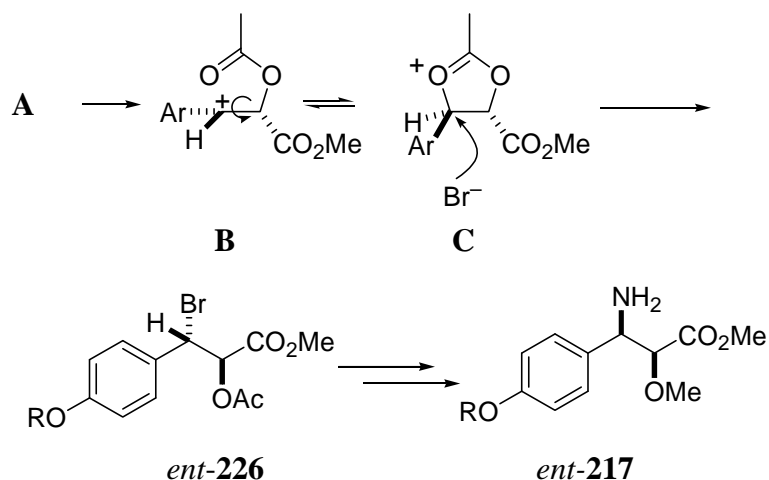


Abbildung 117 Isomerisierung zu Verbindung *ent*-**226** und Weiterreaktion zu *ent*-**217**.

12.8. Synthese von Chondramid A unter Anwendung der Mitsunobu-Reaktion

Die Aminohydroxylierung des Zimtsäureesters (*Z*)-**223** sollte ebenfalls zur gewünschten Struktur **218** führen. Der Aminoalkohol **256** konnte mit relativ geringer Ausbeute von 41% als Regioisomerengemisch isoliert werden, das erst nach der Methylierung getrennt werden konnte. Die weitere Synthese zeigte jedoch, dass der ee-Wert der Reaktion äußerst schlecht ist, da nach der Einführung weiterer Stereozentren Diastereomerengemische im Verhältnis von ungefähr 1:1 isoliert wurden.

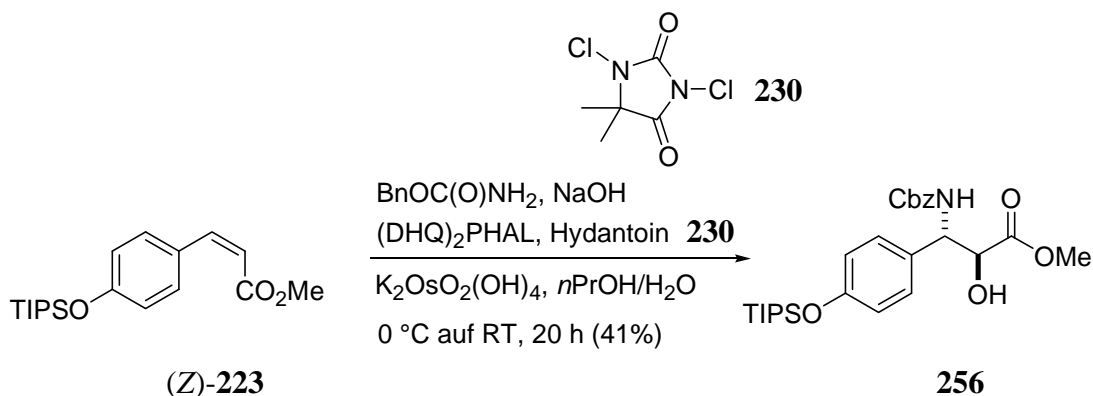


Abbildung 118 Aminohydroxylierung zum Aminoalkohol **256**.

Als nächstes wurde ausgehend vom Diol *ent*-**224** versucht, die benzyliche Hydroxyfunktion direkt durch ein Ammoniak-Äquivalent zu substituieren. Der ee-Wert der Dihydroxylierung betrug 72%. Durch Verwendung von Kaliumhexacyanoferrat als Oxidationsmittel anstelle von NMO konnte dieser auf über 99% gesteigert werden (Abbildung 119).

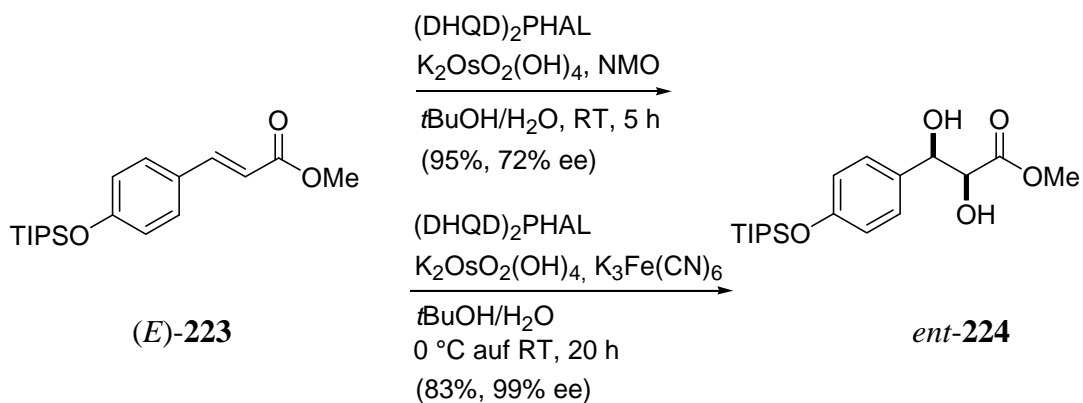


Abbildung 119 Dihydroxylierung mit NMO und $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ als Oxidationsmittel.

50% erzielt werden. Da die Stickstoffwasserstoffsäure im Überschuss eingesetzt wird, spielt die Genauigkeit der Konzentrationsbestimmung keine große Rolle. Wasserreste oder überschüssige Schwefelsäure könnten allerdings zu Ausbeuteverlusten führen.

Das Amin **218** konnte dann zum Tripeptid **259** umgesetzt werden, das nach Verseifung mit dem Alkohol **177** verestert wurde. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erfolgten die Makrolactamisierung und die Entfernung der Silylschutzgruppe. Chondramid A konnte schließlich mit 31% über drei Stufen isoliert werden (Abbildung 122).

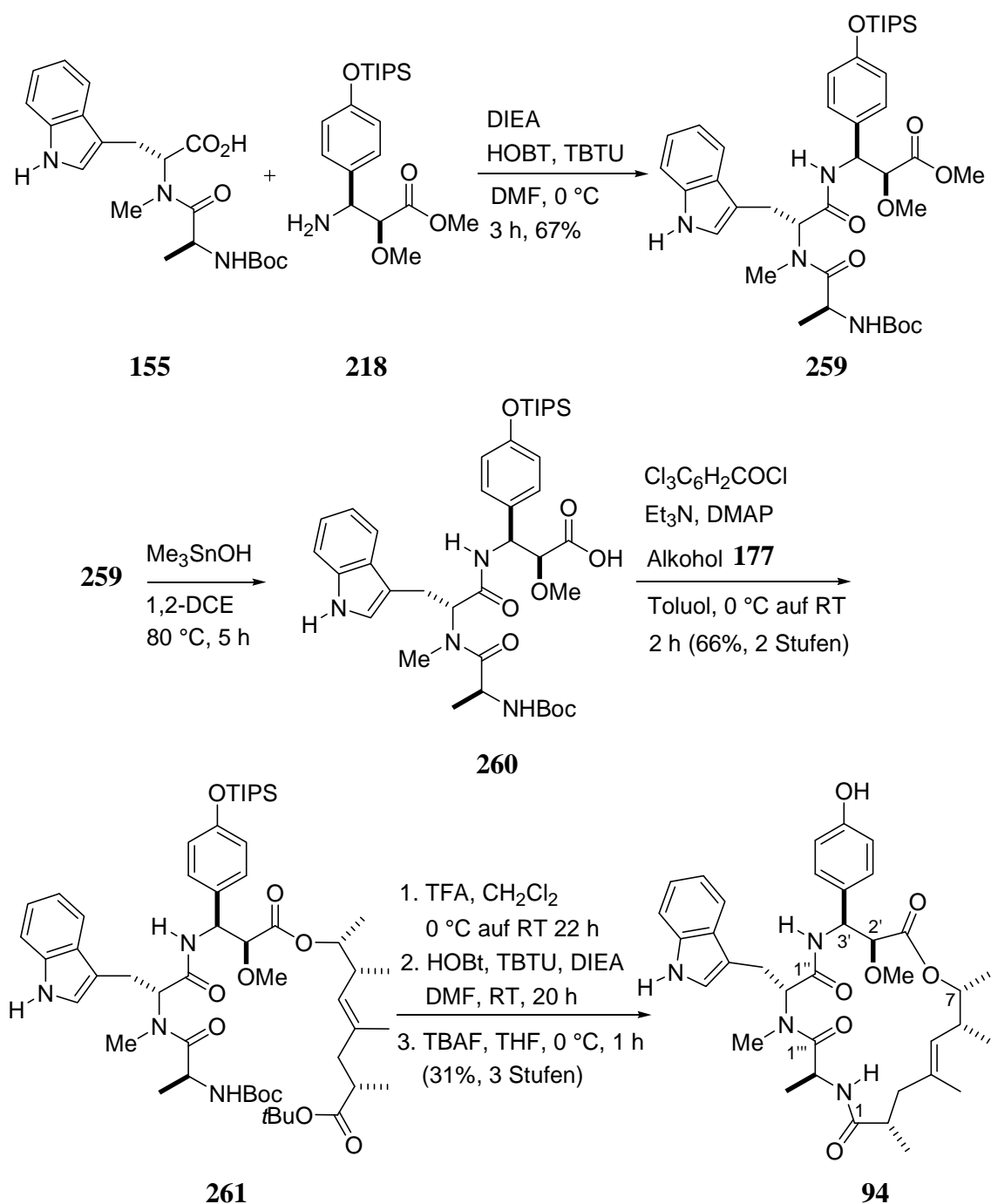


Abbildung 122 Synthese des Tripeptids **259** und Darstellung von Chondramid A (**94**).

Die säulenchromatographische Aufreinigung der drei bis dahin hergestellten Cyclisierungsprodukte stellte sich als sehr schwierig heraus. Aufgrund der hohen Retentionszeit wurde zunächst Methanol zum Fließmittel zugesetzt, allerdings ließen sich dann die Verunreinigungen nicht mehr vollständig abtrennen. Daher wurde eine relativ kurze Säule gewählt und die Verunreinigungen mit Petrolether/Ethylacetat, 1:1 entfernt. Durch anschließenden Wechsel des Fließmittels zu Petrolether/Aceton, 3:2 konnte dann das Cyclopeptid eluiert werden.

Durch Vergleich der NMR-Spektren konnte eindeutig gezeigt werden, dass es sich bei der in Abbildung 122 gezeigten Verbindung **94** tatsächlich um das natürliche Chondramid A handelt. Abbildung 123 zeigt den Ausschnitt der Methylprotonen aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von natürlichem Chondramid A^[39b] und von Verbindung **94**. Der Drehwert dieser Verbindung beträgt $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.9$ (c 0.80, MeOH), der Literaturwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.1$ (c 2.0, MeOH).^[39a]

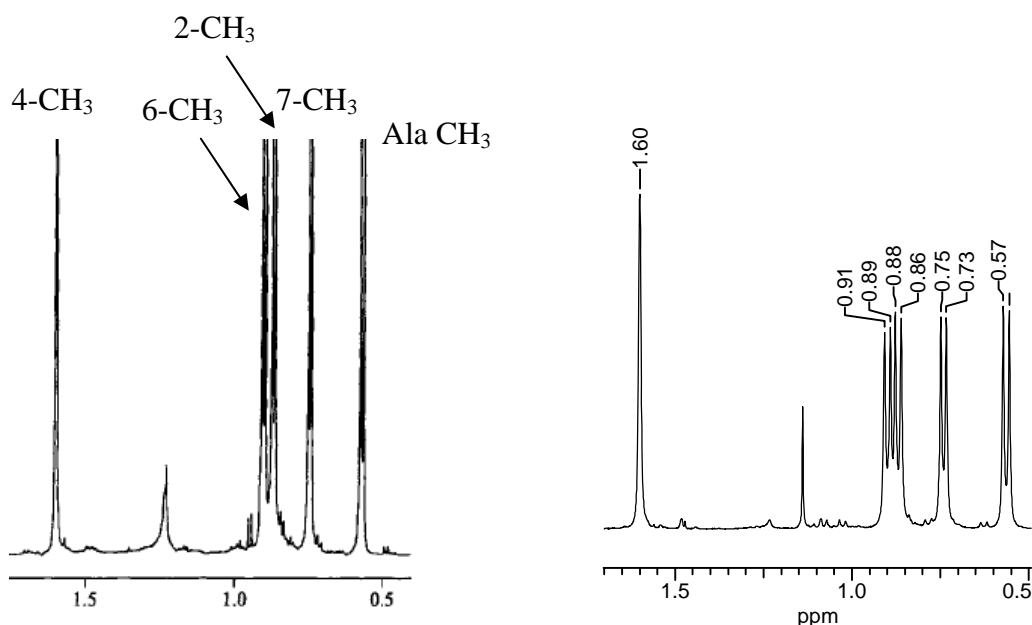


Abbildung 123 Ausschnitt aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von natürlichem Chondramid A (links) und Verbindung **94** (rechts). Beide Spektren sind in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommen.

12.9. Synthese von Chondramid A über Mitsunobu-Veresterung

Um die Synthese von Chondramid A effizienter zu gestalten, sollte nun versucht werden, den Veresterungsschritt mit dem Alkoholbaustein über eine Mitsunobu-Reaktion zu realisieren. Durch die spätere Inversion des Stereozentrums an C7 des ω -Hydroxyesters

würde man die Synthese des Polyketidteils um vier Stufen verkürzen können. Die bekannte Synthesesequenz ausgehend von Aldolprodukt *ent*-**193** lieferte nach Schützung, Auxiliarabspaltung, Überführung in das Iodid *ent*-**196** und Evans-Alkylierung das Alkylierungsprodukt **262**. Nach Entfernung des Auxiliars und Entschützung konnte der Alkohol **178** isoliert werden. Zu erwähnen ist, dass von allen vier hergestellten Hydroxysäuren, der Entschützungsschritt mit TBAF von **264** nach **178** am längsten dauert und dieser vom Alter des Reagenzes abhängt. Mit TBAF, welches schon längere Zeit geöffnet war konnte keine vollständige Entschützung beobachtet werden. In diesem Fall konnte durch Zusatz von DMF zum Lösemittel die vollständige Entschützung erreicht werden. Nach Hydrolyse des Methylesters wurde das Tripeptid mit Alkohol **178** unter Mitsunobu-Bedingungen umgesetzt, wonach das lineare Depsipeptid **261** mit einer Ausbeute von 63% über zwei Stufen isoliert werden konnte (Abbildung 124 und Abbildung 125).

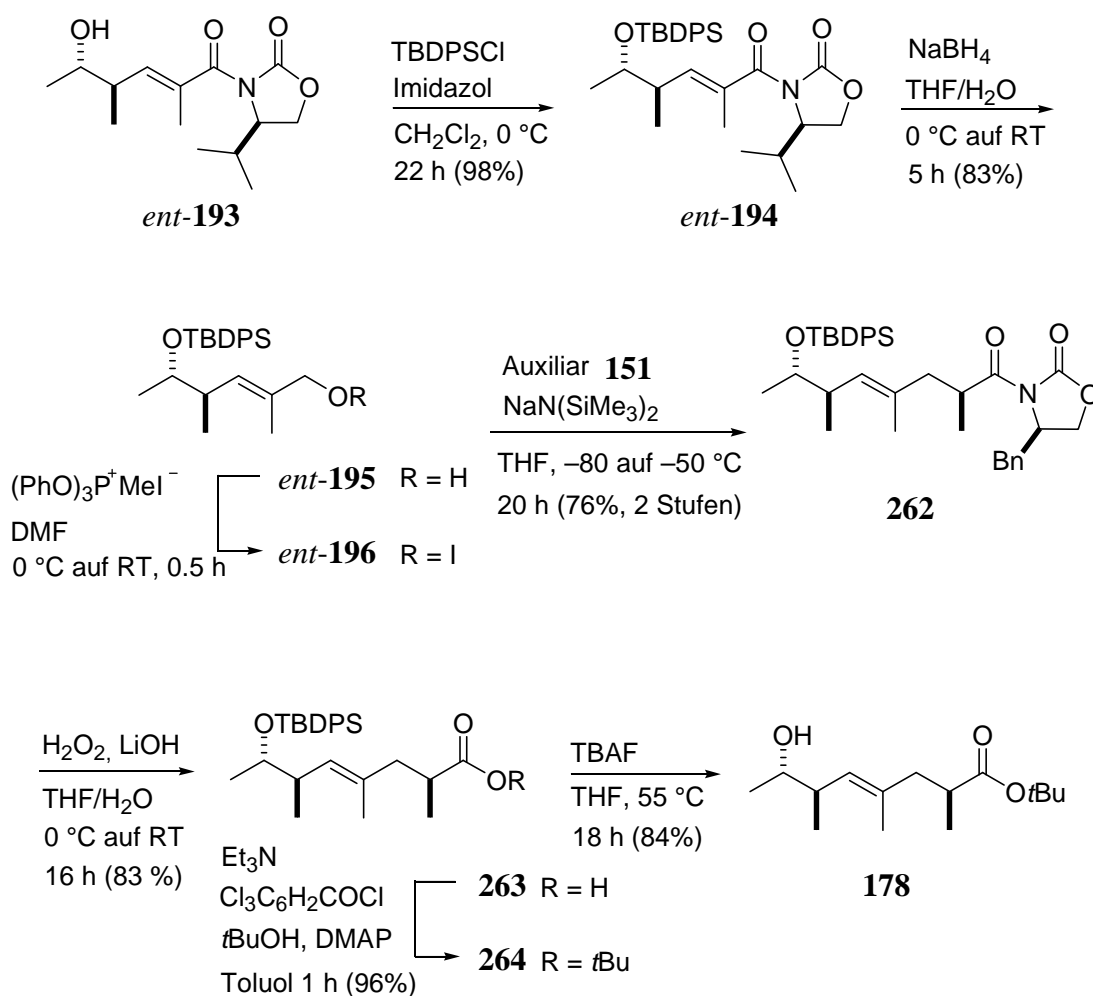


Abbildung 124 Darstellung des Hydroxyesters **178**.

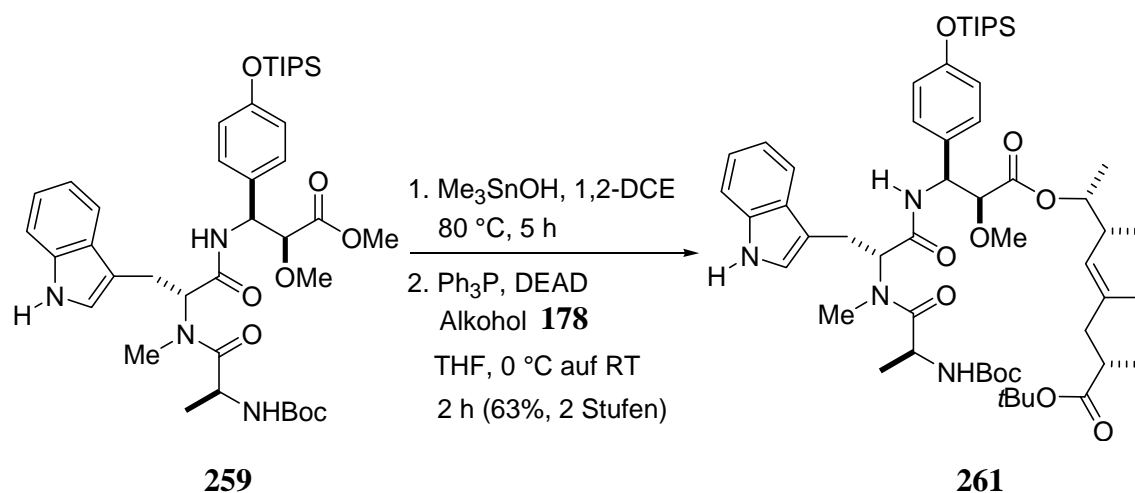


Abbildung 125 Mitsunobu-Veresterung zum offenkettigen Depsipeptid **261**.

12.10. Darstellung von Chondramid A-Analoga

Anhand von Tests mit menschlichen Zellen und Zellen des Toxoplasmoserregers konnte gezeigt werden, dass die Selektivität von Chondramid A bezüglich *Toxoplasma Gondii* etwa drei- bis viermal höher ist als von Chondramid B, Chondramid C oder Jasplakinolid.^[105] Um diese Selektivität weiter zu optimieren, sollten Chondramid A-Analoga hergestellt werden, die sich in Molecular Modelling-Studien als aussichtsreich herausgestellt hatten. Zum Austausch der OH-Gruppe des β -Tyrosins durch andere Reste wurden die Aldehyde **265–267** als Ausgangssubstanzen eingesetzt. Durch Verwendung von *p*-Anisaldehyd erhält man eine Methoxygruppe anstelle der Hydroxyfunktion. Als weitere kleine hydrophobe Reste wurden ein Methyl- und ein Fluor-Rest gewählt. Die Methylester **268–270** konnten durch Wittig-Reaktion mit sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Abbildung 126).

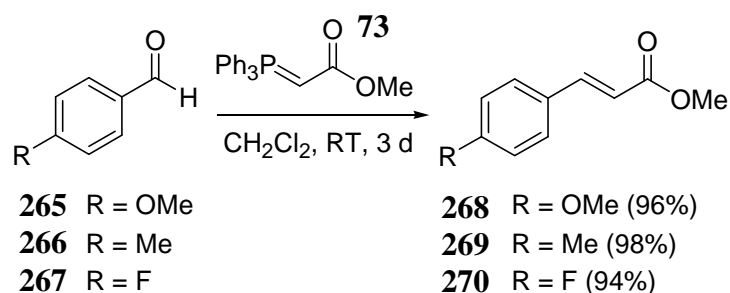


Abbildung 126 Darstellung der Zimtsäureester **268** bis **270**.

Die Diole **271–272** wurden durch Dihydroxylierung mit NMO und $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ als Oxidationsmittel hergestellt. Auch hier konnte gezeigt werden, dass letzteres die besseren ee-Werte liefert. Abbildung 127 zeigt neben der Darstellung der Diole auch einen Ausschnitt aus dem HPLC-Chromatogramm von **273**. Die Verwendung von NMO als Oxidationsmittel ergibt einen ee-Wert von 25%, wohingegen mit $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ein Wert von >99% erhalten wird.

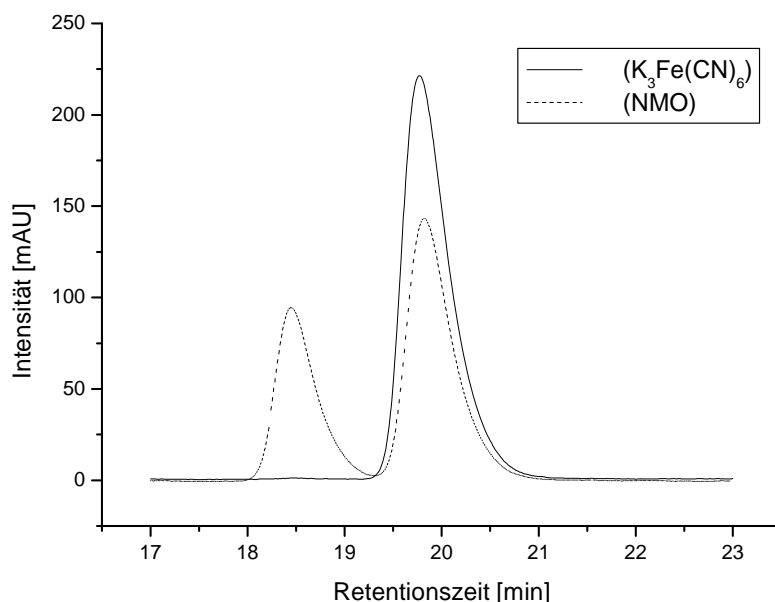
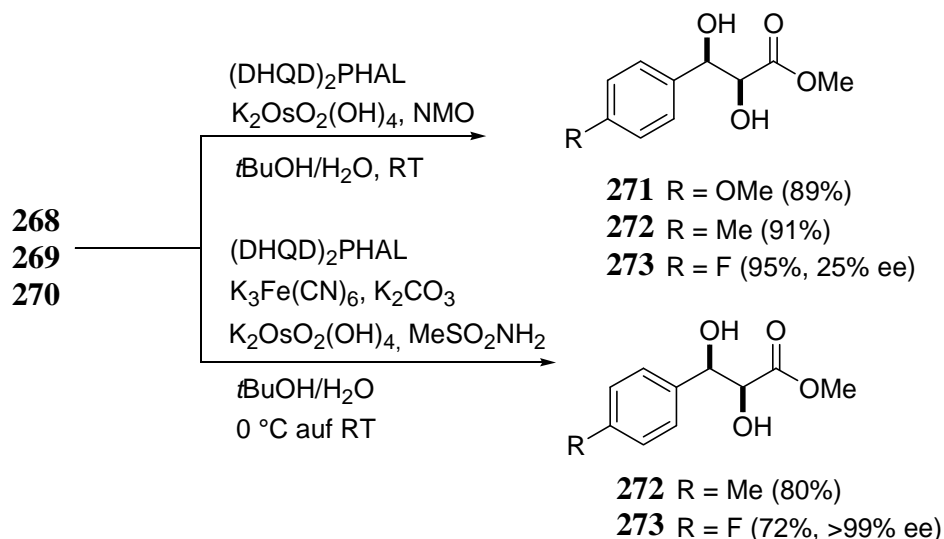


Abbildung 127 Darstellung der Diole **271–273** und Ausschnitt aus dem HPLC-Chromatogramm von **273**: Daicel Chiralcel OJ-H, *n*Hexan/2-Propanol (90:10), 1.0 mL/min; Retentionszeiten: 18.5 min (Nebenprodukt) und 19.8 min (Hauptprodukt).

Da die Mitsunobu-Reaktion von **272** und **273** sehr niedrige Ausbeuten lieferte, wurden die Diole zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt. Dadurch konnten die cyclischen Sulfite^[106] **277** und **278** als Diastereomergemische erhalten werden. Substitution mit NaN_3 lieferte dann die Azide **275** und **276**. Nach der bekannten Reaktionsfolge wurde anschließend methyliert und das Azid zum Amin reduziert (Abbildung 128).

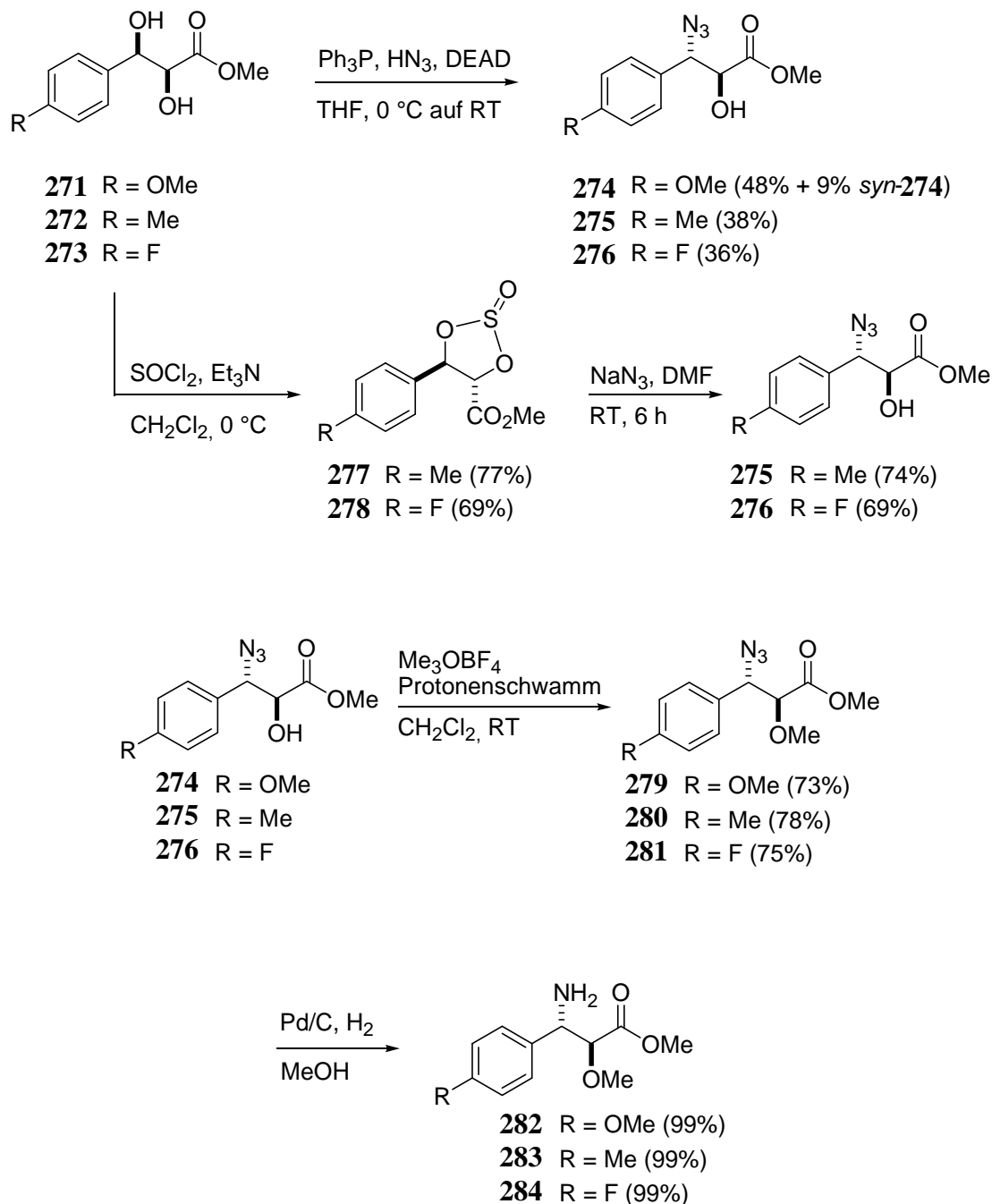


Abbildung 128 Darstellung der Amine **282**–**284**.

Die aus der Kupplung mit dem Dipeptid **155** erhaltenen Tripeptide **285–287** wurden verseift und mit dem Alkohol **177** unter Yamaguchi-Bedingungen zu den Estern **288–290** umgesetzt. Nach Abspaltung der Schutzgruppen konnten dann durch Makrolactamisierung die Chondramid A-Derivate **288–290** isoliert werden (Abbildung 129 und Abbildung 130).

Nach Testung der Analoga durch die Arbeitsgruppe von Prof. L. David Sibley stellte sich allerdings heraus, dass das Analoga **291** im Vergleich zu Chondramid A eine höhere Aktivität gegenüber menschlichen Zellen und eine niedrigere Aktivität gegenüber den Parasitzellen aufweist. Das Fluor- und das Methylderivat **293** und **292** zeigten gegenüber menschlichen Zellen eine erhöhte Aktivität. Gegenüber den Parasitzellen hatte der Wechsel zu Fluor und Methyl keinen Effekt.^[105]

Zusätzlich wurde die Aktivität der Derivate von Dr. F. Sasse gegenüber Mausfibroblasten L929 getestet. Während Chondramid A einen IC₅₀-Wert von 46.4 μM^[39a] hat, zeigten das Fluor- und das Methylderivat **293** und **292** mit 8.0 μM und 7.9 μM^[107] eine deutliche Aktivitätssteigerung.

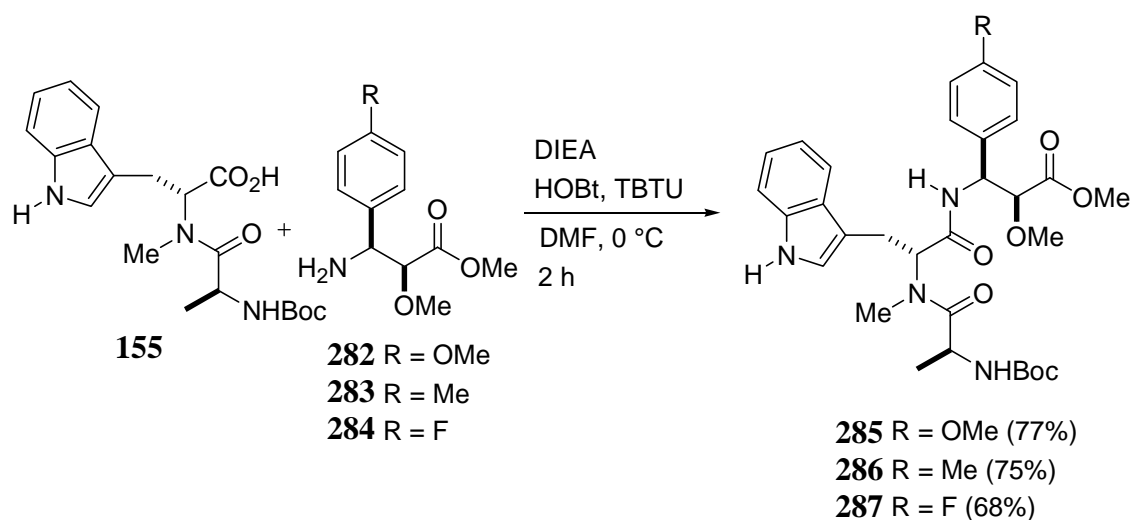


Abbildung 129 Synthese der Tripeptide **285–287**.

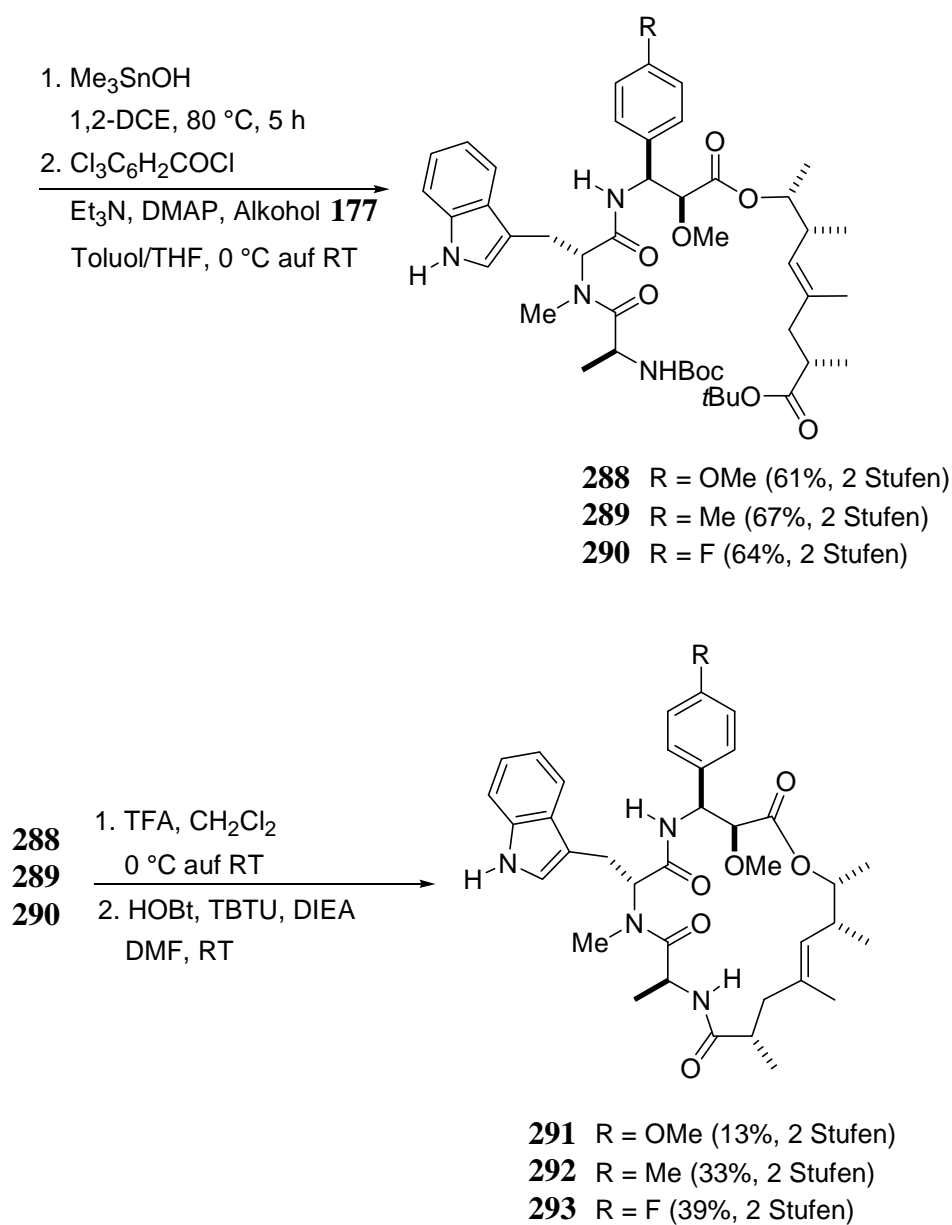


Abbildung 130 Veresterung mit dem Alkohol **177** und Makrolactamisierung zu den Cyclodepsipeptiden **291–293**.

13. Zusammenfassung III

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine effiziente Totalsynthese des Cyclodepsipeptids Chondramid A erarbeitet werden. Zusätzlich konnte durch Synthese von drei Chondramid A-Diastereomeren und Vergleich mit dem Naturstoff die Konfiguration des β -Tyrosin-Bausteins aufgeklärt werden.

Chondramid A lässt sich in vier Bausteine zerlegen. Schlüsselschritte in der Synthese des ω -Hydroxyesters **177** sind eine vinyloge Mukaiyama-Alkolreaktion nach Kobayashi, eine Mitsunobu-Inversion und eine Evans-Alkylierung. Zusätzlich wurde der ω -Hydroxyester **178** ohne Anwendung der Mitsunobu-Inversion synthetisiert, was die Synthese um vier Stufen verkürzt. In beiden Fällen konnte der ω -Hydroxyester in Gramm-Mengen hergestellt werden. So betrug die Ausbeute von **177** ausgehend von Verbindung *ent*-**181** 14% über 12 Stufen. Der Alkohol **178** konnte in 8 Stufen mit einer Ausbeute von 31% hergestellt werden (Abbildung 131 und Abbildung 132).

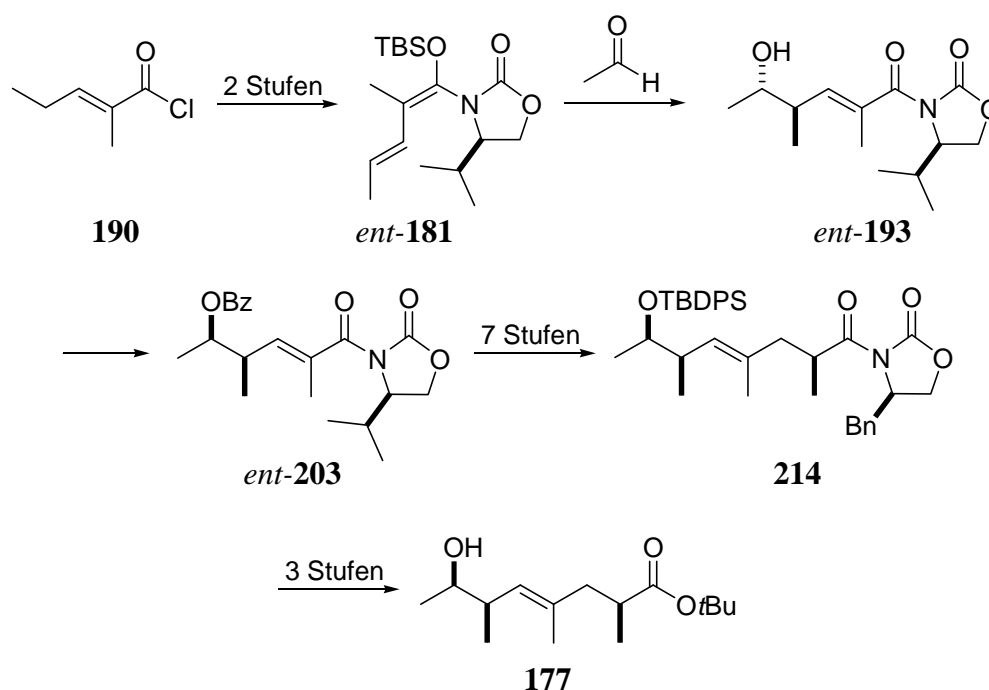


Abbildung 131 Zusammenfassung der Synthese zum ω -Hydroxyester **177**.

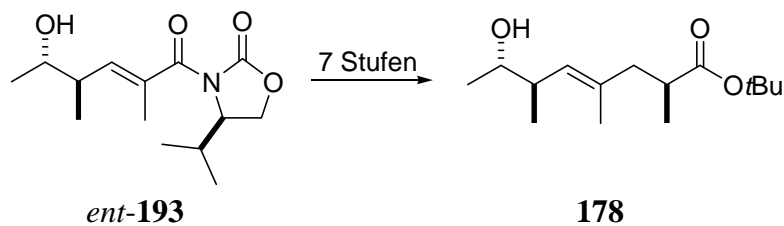


Abbildung 132 Darstellung von ω -Hydroxyester **178** in sieben Stufen.

Zur Synthese der (2*S*,3*R*)- bzw. (2*L*,3*L*)-Konfiguration des β -Tyrosin-Bausteins **218** wurde von Hydroxybenzaldehyd **221** ausgegangen. Die Synthese beinhaltete eine asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless, wobei gezeigt werden konnte, dass die Verwendung von $K_3Fe(CN)_6$ als Cooxidationsmittel deutlich bessere Enantiomerenüberschüsse liefert als die Verwendung von NMO. Das Diol konnte in einer regioselektiven Mitsunobu-Reaktion zum Azid **257** umgesetzt werden, das schließlich den β -Tyrosin-Baustein lieferte (Abbildung 133). Nach Verknüpfung mit dem Dipeptid **155** führte eine Veresterung von **260** unter Yamaguchi-Bedingungen mit Alkohol **177**, bzw. unter Mitsunobu-Bedingungen mit Alkohol **178** zu Chondramid A (**94**) (Abbildung 134).

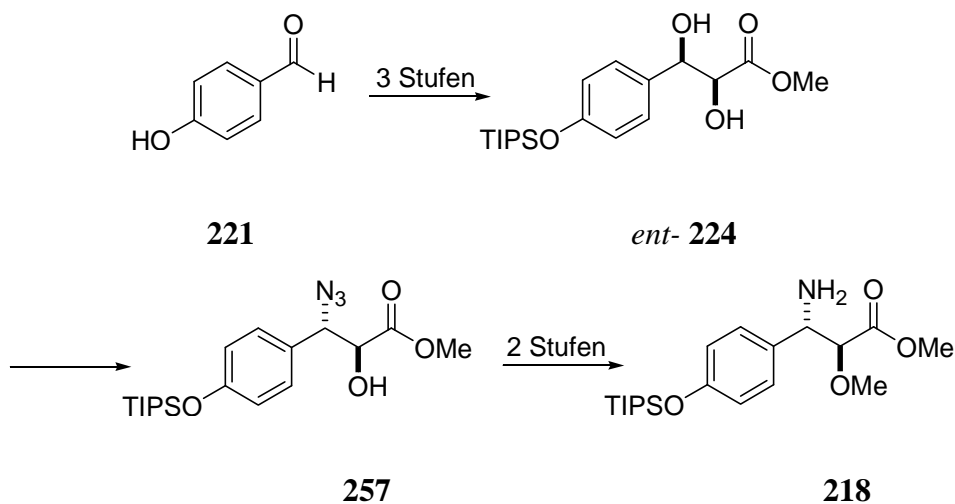


Abbildung 133 Synthese des β -Tyrosin-Bausteins **218**.

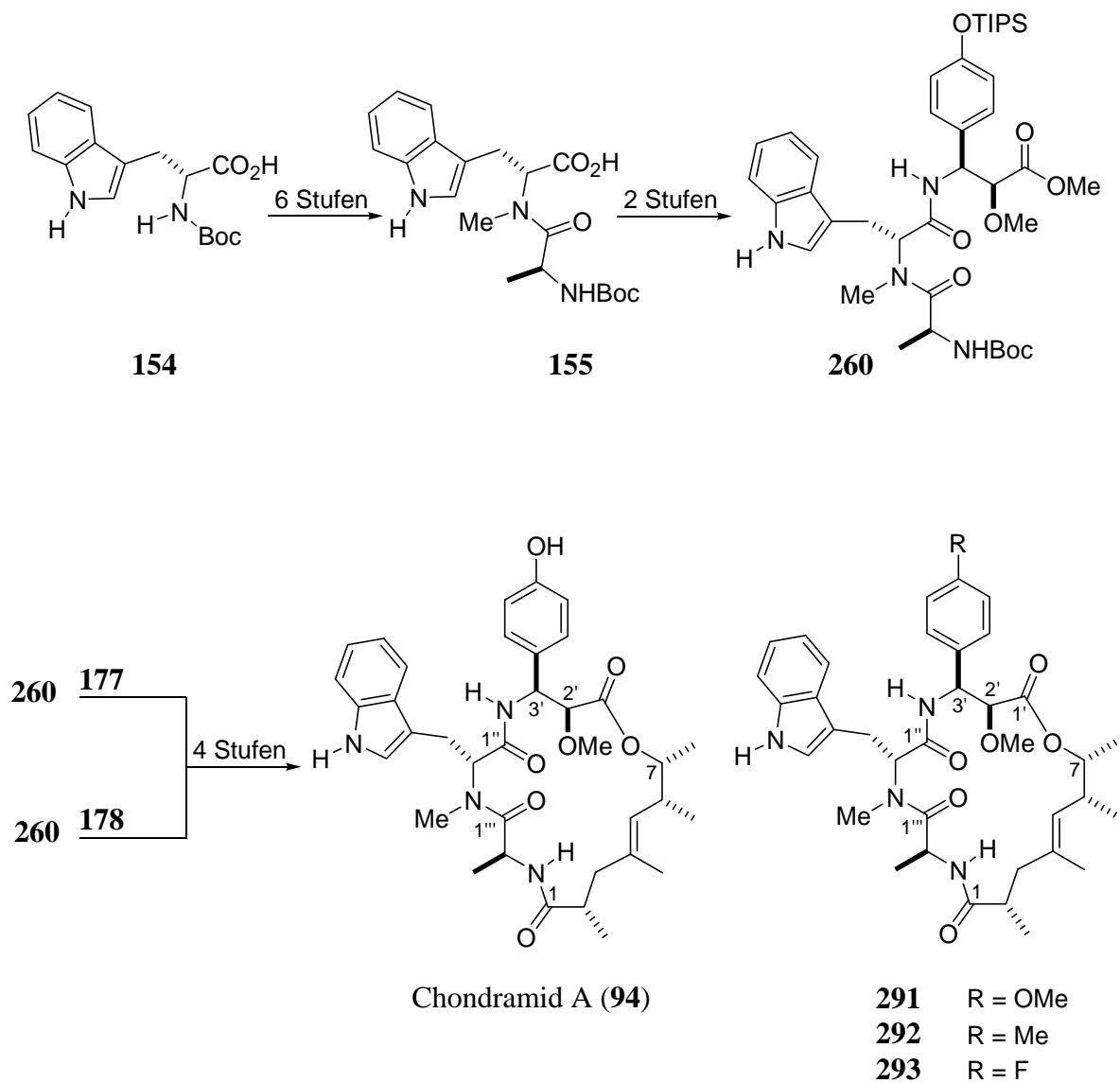


Abbildung 134 Fertigstellung von Chondramid A (**94**) sowie Synthese von drei Analoga.

Diese Synthesestrategie diene anschließend zur Darstellung von drei exemplarischen Chondramid A-Analoga **291–293**. Durch weitere Veränderungen in den vier Bausteinen sollte es nun möglich sein, innerhalb kurzer Zeit eine Vielzahl weiterer Analoga zu synthetisieren.

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben

1.1. Arbeitstechniken

Sämtliche Reaktionen mit feuchtigkeit- oder luftempfindlichen Substanzen wurden unter einer Inertgasatmosphäre (Stickstoffatmosphäre bzw. Argonatmosphäre) durchgeführt. Hierzu wurden die Glasapparaturen im Ofen bei 110 °C vorgetrocknet und am Ölpumpenvakuum evakuiert. Die Apparatur wurde dann dreimal mit Schutzgas gespült. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mittels Spritzen durch Gummisepten hindurch. Feststoffe wurden im Stickstoffgegenstrom zugegeben.

1.2. Chemikalien und Lösungsmittel

Die zur Synthese und Analytik verwendeten Feinchemikalien wurden von den Firmen Acros, Alfa Aesar, Fluka, Merck und Sigma-Aldrich bezogen und, wenn nicht anders erwähnt, ohne vorherige Aufreinigung eingesetzt. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert bzw. bei feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen nach den gängigen Methoden absolutiert. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40 bis 60 °C.

1.3. Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Fertigfolien vom Typ Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey & Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) sowie durch Anfärben mittels Eintauchen in ein Anisaldehyd-, Permanganat- oder ein Molybdat-Reagenz und anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön.

- Anisaldehyd-Reagenz: 10 ml *p*-Anisaldehyd und 10 ml konzentrierte Schwefelsäure in 200 ml Ethanol (95%).

- Molybdat-Reagenz: 20 g Ammoniummolybdat und 0.4 g Cer(IV)sulfat in 400 mL 10%iger Schwefelsäure.
- Permanganat-Reagenz: 3 g Kaliumpermanganat und 20 g Kaliumcarbonat in einem Gemisch aus 300 mL Wasser und 5 mL 5%iger Natronlauge.

1.4. Säulenchromatographie

Die Säulenchromatographie wurde als Flashchromatographie bei einem Überdruck von 0.1 bis 0.3 bar (Druckluft) durchgeführt. Hierbei wurde Kieselgel der Firmen Merck und Machery & Nagel mit einer Korngröße von 40 bis 63 μm verwendet. Die Lösungsmittel für die Flashchromatographie wurden vor Gebrauch destilliert.

1.5. High-Performance-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die analytischen Trennungen wurden an einem LC/MS gekoppelten Gerät 1100 Series der Firma Agilent durchgeführt. Dabei wurde eine reversed-phase Kieselgelsäule der Firma Machery & Nagel (Nucleosil 100-5 C18 HD, 5 μm , 70 \times 3 mm ID) verwendet. Als Lösungsmittel wurden Wasser mit 5 mmol/L NaCl und Acetonitril eingesetzt (Gradient: 0-10-15-17-20 min mit 20-80-80-99-99% Acetonitril). Die Flussrate betrug 0.5 mL/min bei einer Säulentemperatur von 25 °C.

Die Trennungen von Enantiomeren zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden an einer Chiralcel OJ-H-Säule (250 \times 4.6 mm) der Firma Daicel mit dem Lösemittelsystem *n*-Hexan/2-Propanol durchgeführt.

Zusätzlich wurden die ee-Werte von der Firma Knauer GmbH in Berlin bestimmt. Die HPLC-Trennungen wurden an einem Knauer-Smartline-System durchgeführt, das mit einem Smartline-Manager 5000 mit Entgaser und LPG-Einheit, einer Pumpe 1000, PDA-Detektor 2800 und einem Smartline-Säulenofen ausgestattet war. Die Proben wurden über einem Autosampler 3950 eingespritzt. Die Chromatogramme wurden mit Hilfe der ChromGate-Software ausgewertet. Die derivatisierten, auf Cellulose basierenden Kieselgelsäulen Eurocel 01 (5 μm , 250 \times 4.6 mm) und Eurocel 03 (5 μm , 250 \times 4.6 mm) hatten eine Partikelgröße von 5 μm und einen Porendurchmesser von 1000 Å mit einer Oberfläche von ungefähr 25 m²·g⁻¹. Der chirale Selektor der stationären Phase Eurocel 01 ist eine 3,5-Dimethylphenylcarbamt-Gruppe bzw. 4-Methylbenzoat bei Eurocel 03.

1.6. Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance 400 Gerät (400 beziehungsweise 100 MHz) aufgenommen. Alle ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -Breitbandentkoppelt. Chemische Verschiebungen δ sind in [ppm] angegeben und auf das jeweilige Lösungsmittel als interner Standard bezogen. Die Messungen erfolgten in CDCl_3 (δ_{H} 7.25, δ_{C} 77.0 ppm), Methanol- d_4 (δ_{H} 3.30, 4.78, δ_{C} 49.0 ppm), DMSO- d_6 (δ_{H} 2.49, δ_{C} 39.5 ppm) oder Aceton- d_6 (δ_{H} 2.04, δ_{C} 29.8, 206.7 ppm). Die Kopplungskonstanten J sind in [Hz] angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten dienen folgende Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett) und m (Multipllett). Breite Signale werden mit br abgekürzt. Für die Zuordnung der Signale wurden DEPT-135- sowie 2D-NMR-Experimente durchgeführt. Die Prozessierung der NMR-Daten erfolgte mittels der Software ACD 5.0 der Firma Advanced Chemistry Development.

1.7. Massenspektrometrie (MS)

Die hochaufgelösten (HRMS) Massenspektren wurden an einem Apex (II) FT-ICR-Gerät mit Elektronenspray-Ionisierung (ESI) der Firma Bruker Daltonics (4.7 T) aufgenommen.

1.8. Polarimetrie

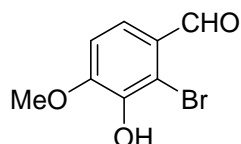
Die Drehwerte der chiralen Substanzen wurden an einem Polarimeter der Firma Perkin Elmer (Model 341) bei der Wellenlänge 589 nm einer Natriumdampf Lampe ermittelt. Es wurde eine Messküvette mit 10 cm Länge verwendet. Angegeben sind die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ in $^\circ$ und die Konzentration c in g/100 mL im jeweiligen Lösemittel.

1.9. Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktmessgerät B-540 der Firma Büchi bestimmt.

2. Vorschriften für die intramolekulare Heck-Reaktion

2.1. 2-Brom-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (**24**)



Isovanillin (**26**) (2.00 g, 13 mmol), Natriumacetat (2.13 g, 26 mmol) und Eisenpulver (0.056 g, 1 mmol) werden in Eisessig (12 mL) suspendiert. Dann tropft man unter kräftigem Rühren eine Lösung aus Brom (0.717 mL, 14 mmol) in Eisessig (3 mL) zu. Nach beendeter Zugabe von Brom wird die dickflüssige Suspension noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Wasser (30 mL) gegossen. Man filtriert den Feststoff ab und wäscht mit kaltem Wasser. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man den Aromat **24** (2.24 g, 74%) als cremefarbenen Feststoff.

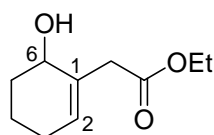
Schmp.: 203 °C;

R_f = 0.17 (Petrolether/EtOAc, 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 3.92 (s, 3H, OCH₃), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 9.92 (s, 1H, OH), 10.10 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 56.5 (OCH₃), 110.4 (CH_{ar}), 113.4 (C_{ar}), 122.0 (CH_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 144.0 (C_{ar}), 153.3 (C_{ar}), 190.9 (CHO).

2.2. Ethyl-(6-hydroxy-1-cyclohexen-1-yl)acetat (**25**)



Das Keton **31** (1.61 g, 8.80 mmol) und CeCl₃·7H₂O (3.28 g, 8.80 mmol) werden in abs. THF/MeOH (2:1, 24 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann gibt man NaBH₄ (0.67 g, 17.6 mmol) in mehreren Portionen zu. Man rührt 1 h bei 0 °C, quencht die Reaktion mit 5%iger

HCl (30 mL) und entfernt die Lösemittel im Vakuum. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:3) erhält man den Alkohol **25** (1.26 g, 77%) als farbloses Öl.

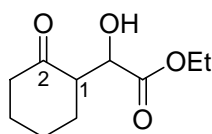
$R_f = 0.52$ (Petrolether/EtOAc, 4:3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.47–1.60 (m, 1H, 4-H), 1.63–1.78 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.88–2.11 (m, 2H, 3-H), 2.89 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, OH), 2.99 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH₂CO₂Et), 3.20 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH₂CO₂Et), 4.04–4.17 (m, 3H, CH₂CH₃, 6-H), 5.60–5.70 (m, 1H, 2-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1$ (CH₃), 17.9 (C-4), 25.5 (C-3), 31.7 (C-5), 40.6 (CH₂CO₂Et), 60.9 (CH₃CH₂), 67.3 (C-6), 130.1 (C-2), 132.7 (C-1), 173.4 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₆O₃ 205.08352, gefunden 205.08347.

2.3. Ethyl-hydroxy(2-oxocyclohexyl)acetat (**29**)



Zu einer Lösung aus Cyclohexanon (**27**) (10.1 mL, 98.0 mmol) in Toluol (10 mL) gibt man unter Rühren DABCO (1.54 g, 13.7 mmol) in mehreren Portionen zu. Anschließend tropft man Ethylglyoxalat (50%ige Lösung in Toluol, 0.971 mL, 9.80 mmol) zu und rührt die gelbe Lösung für 20 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird mit je 25 mL Ethylacetat und 2N HCl verdünnt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:1) liefert das Aldolprodukt **29** (0.782 g, 80%, Diastereomerenmischung) als farbloses Öl.

$R_f = 0.21$ bzw. 0.28 (Petrolether/EtOAc, 3:1);

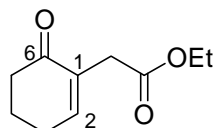
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.09$ –1.27 (m, 3H, CH₃), 1.47–2.43 (m, 8H, 4×CH₂), 2.66–2.77, 2.81–2.92 (2×m, 1H, COCH), 3.13, 3.19 (d, $J = 3.5$ Hz bzw. 7.3 Hz, 1H, OH), 3.87–3.98, 4.50–4.65 (2×m, 1H, CHOH), 4.07–4.22 (m, 2H, CH₃CH₂);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.9$ (CH₃), 14.0 (CH₃), 24.3 (CH₂), 24.5 (CH₂), 26.6

(CH₂), 26.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 41.6 (CH₂), 41.7 (CH₂), 53.4 (COCH), 53.6 (COCH), 61.3 (CH₃CH₂), 61.4 (CH₃CH₂), 68.9 (CHOH), 70.7 (CHOH), 173.1 (CO), 173.4 (CO), 210.2 (CO) 210.9 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₆O₄ 223.09408, gefunden 223.09411.

2.4. Ethyl-(6-oxo-1-cyclohexen-1-yl)acetat (**31**)



Eine Lösung aus Alkohol **29** (2.60 g, 13.0 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (150 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren gibt man zunächst Et₃N (3.6 mL, 26.0 mmol) zu und tropft anschließend Methansulfonsäurechlorid (1.61 mL, 20.8 mmol) zu. Die Reaktionslösung wird 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (50 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit CH₂Cl₂ (2 × 40 mL) extrahiert, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in abs. THF (100 mL) gelöst, DBU (2.24 mL, 2.28 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser (100 mL) und extrahiert die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:1) liefert das Keton **31** (1.61 g, 68% über 2 Stufen) als braunes Öl.

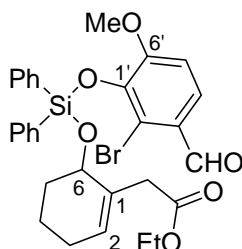
R_f = 0.19 (Petrolether/EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.93–2.04 (m, 2H, 4-H), 2.33–2.40 (m, 2H, 3-H), 2.40–2.46 (t, *J* = 6.6, 2H, 5-H), 3.14 (s, 2H, CH₂CO₂Et), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6.78–6.87 (m, 1H, 1-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃), 22.8 (C-4), 26.0 (C-3), 35.3 (CH₂CO₂Et), 37.9 (C-5), 60.6 (CH₃CH₂), 133.5 (C-1), 148.2 (C-2), 171.3 (CO), 198.2 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₄O₃ 205.08352, gefunden 205.08338.

2.5. Ethyl-(6-[[2'-bromo-3'-formyl-6'-methoxyphenoxy](diphenyl)silyl]oxy)-1-cyclohexen-1-yl)acetat (**33**)



Zu einer Lösung aus Dichlordiphenylsilan (91.0 μL , 0.430 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (1 mL) wird bei 0 °C Imidazol (92.0 mg, 0.43 mmol) zugegeben. Man rührt 5 min und tropft dann den Allylalkohol **25** (66.0 mg, 0.36 mmol) in abs. DMF (1 mL) zu und rührt 30 min. Dann gibt man erneut Imidazol (92.0 mg, 0.43 mmol) zu, rührt 5 min und tropft anschließend den aromatischen Alkohol **24** (67.0 mg, 0.29 mmol) in abs. DMF (1 mL) zu. Man lässt die Reaktion auf Raumtemperatur kommen und rührt 20 h. Die Reaktion wird mit Wasser (5 mL) gequenchet, die wässrige Phase mit Et_2O (3×5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2×5 mL) gewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 , filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrol-ether/EtOAc, 4:1) erhält man den Silylether **33** (77.0 mg, 45%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.44$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

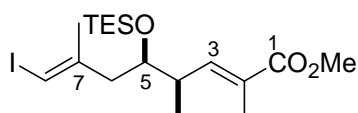
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.13$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3) 1.37–1.53 (m, 1H, 4-H), 1.62–1.81 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.88–2.10 (m, 2H, 3-H), 2.91 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.17 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 3.93–4.01 (m, 2H, CH_3CH_2), 4.53–4.60 (m, 1H, 6-H), 5.60–5.66 (m, 1H, 2-H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.29–7.43 (m, 6H, CH_{ar}), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_{ar}), 10.26 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (CH_3), 18.3 (C-4), 25.4 (C-3), 32.1 (C-5), 39.0 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 55.0 (OCH_3), 60.3 (CH_3CH_2), 69.0 (C-6), 109.9 (CH_{ar}), 119.8 (C_{ar}), 124.0 (C-2), 127.3 (C_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 132.8 (C-1), 133.0 (C_{ar}), 133.1 (C_{ar}), 134.5 (CH_{ar}), 134.8 (CH_{ar}), 142.2 (C_{ar}), 155.3 (C_{ar}), 172.9 (CO), 191.4 (CHO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{BrO}_6\text{Si}$ 617.09655, gefunden 617.09637.

3. Vorschriften für den C16-C23-Baustein von Palmerolid A

3.1. Methyl-(2*E*,4*R*,5*R*,7*E*)-8-iod-2,4,7-trimethyl-5-[(triethylsilyl)oxy]-2,7-octadienoat (**55**)



(Methoxycarbonyl)ethylidetriphenylphosphoran (**74**) (0.500 g, 1.43 mmol) wird zu einer Lösung aus Aldehyd **85** in Toluol (10 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch wird 5 h bei 80 °C gerührt. Man läßt die Reaktion abkühlen, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) aufgereinigt und man erhält den Methylester **55** (0.300 g, 79% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.47$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

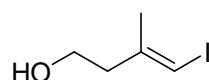
$[\alpha]_D^{20} = +28.4$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.56 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.82 (m, 6H, 2- CH_3 , 7- CH_3), 2.27–2.41 (m, 2H, 6-H), 2.46–2.57 (m, 1H, 4-H), 3.69–3.74 (m, 4H, OCH_3 , 5-H), 5.90–5.93 (m, 1H, 8-H), 6.60–6.65 (m, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 6.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 12.7 (2- CH_3), 14.6 (4- CH_3), 24.4 (7- CH_3), 38.6 (C-4), 45.4 (C-6), 51.7 (OCH_3), 73.5 (C-5), 77.9 (C-8), 127.0 (C-2), 144.5 (C-7), 144.8 (C-3), 168.6 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{IO}_3\text{Si}$ 475.11359, gefunden 475.11377.

3.2. (3*E*)-4-Iod-3-methyl-3-buten-1-ol (**65**)^[31]



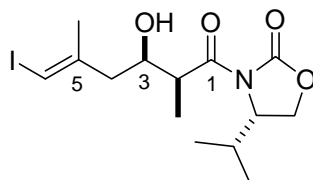
Zu einer Lösung aus Zirconocendichlorid (1.70 g, 5.82 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (100 mL) tropft man sehr langsam bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ Trimethylaluminium (2M in Toluol, 41.0 mL, 82.0 mmol) zu und rührt die gelbe Reaktionslösung 10 min. Anschließend tropft man Wasser (0.740 mL) zu und rührt weitere 10 min. Währendessen wird in einem separaten Kolben 3-Butin-1-ol (**64**) (2.00 mL, 26.5 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (20 mL) gelöst, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und langsam Trimethylaluminium (2M in Toluol, 4.00 mL, 8.00 mmol) zugetropft. Diese Lösung wird nun langsam zur Reaktionslösung zugetropft und nach beendeter Zugabe lässt man die Reaktion auf Raumtemperatur kommen. Nach weiteren 2.5 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung wieder auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und eine Lösung aus Iod (8.06 g, 31.8 mmol) in abs. Et_2O (60 mL) tropfenweise zugegeben. Man lässt die Reaktion auf Raumtemperatur kommen, rührt 14 h und quencht anschließend (**sehr vorsichtig!**) mit Wasser (50 mL). Man filtriert über Kieselgur und wäscht die organische Phase mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (50 mL), und gesättigter NaCl-Lsg. (50 mL). Man trocknet über Na_2SO_4 , filtriert und entfernt die Lösemittel im Vakuum. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:1) erhält man das Vinylidiod **65** (4.07 g, 73%) als leicht gelbes Öl.

$R_f = 0.17$ (Petrolether/EtOAc, 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.81$ (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.34–2.47 (m, 2H, 2-H), 2.65 (br s, 1H, OH), 3.57–3.69 (m, 2H, 3-H), 5.90–5.99 (m, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.7$ (CH_3), 42.1 (C-2), 59.9 (C-1), 76.8 (C-4), 144.4 (C-3).

3.3. (4*S*)-3-[(2*S*,3'*R*,5'*E*)-3'-Hydroxy-6'-iod-2',5'-dimethyl-5'-hexenoyl]-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (**68**)



Zu einer Lösung aus Vinylidiod **65** (2.02 g, 9.54 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (50 mL) gibt man NHCO_3 (4.00 g, 47.70 mmol) gefolgt von Dess-Martin-Periodinan (21.8 mL, 10.5 mmol, 15% in CH_2Cl_2). Man rührt 20 min bei Raumtemperatur und quencht die Reaktionslösung mit einer 1:1:1 Lösung (50 mL) aus gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg., gesättigter NaCO_3 -Lsg. und

Wasser. Die Mischung wird 30 min kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Et_2O aufgenommen, der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert und das Lösemittel erneut im Vakuum entfernt. Der Aldehyd **66** wird in die folgende Aldolreaktion ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Eine Lösung aus 4-Isopropyl-3-propionyl-1,3-oxazolidin-2-on (**67**) (1.59 g, 8.59 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) wird auf 0°C gekühlt und Di-*n*-butylbortriflat (1M in CH_2Cl_2 , 9.54 mL, 9.54 mmol) zugegeben. Die braune Reaktionslösung wird für 10 min gerührt und *i* Pr_2NEt (1.78 mL, 10.49 mmol) zugegeben, wobei eine Farbänderung nach gelb auftritt. Die Reaktionslösung wird 1 h bei 0°C gerührt und anschließend auf -80°C gekühlt. Nun wird eine Lösung aus Aldehyd **66** in CH_2Cl_2 (3 mL) zur Reaktionslösung zugegeben und eine weitere Stunde bei -80°C gerührt. Man erwärmt die Reaktion innerhalb von 30 min auf 0°C und rührt weitere 30 min bei dieser Temperatur. Anschließend wird die Reaktion mit pH 7 Phosphat-Puffer (10 mL) gequenchet, MeOH (35 mL) und eine Mischung aus MeOH/ H_2O_2 (2:1, 35 mL) zugegeben und die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt. Man rührt nochmals 1 h und entfernt dann das Lösemittel im Vakuum. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2×30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. und gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:1) gereinigt und man erhält das Aldolprodukt **68** (2.48 g, 72% über zwei stufen) als hellgelbes Öl.

$R_f = 0.36$ (Petrolether/EtOAc, 3:1);

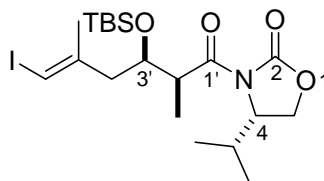
$[\alpha]_D^{20} = +50.2$ (*c* 1.02, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1.86 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, 5'- CH_3), 2.24–2.37 (m, 2H, 4'-H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.39–2.49 (m, 1H, 4'-H), 2.77 (bs, 1H, OH), 3.71–3.80 (m, 1H, 2'-H), 4.05–4.13 (m, 1H, 3'-H), 4.19 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.28 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, 5-H), 4.44 (dt, $J = 3.4, 8.4$ Hz, 1H, 4-H), 6.02 (s, 1H, H-6');

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 11.6 (2'- CH_3), 14.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.0 (5'- CH_3), 28.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 42.1 (C-2'), 44.1 (C-4'), 58.2 (C-4), 63.3 (C-5), 69.0 (C-3'), 77.4 (C-6'), 144.7 (C-5'), 153.5 (C-2), 176.9 (C-1');

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{INO}_4$ 418.04857, gefunden 418.04898.

3.4. (4*S*)-3-((2'*S*,3'*R*,5'*E*)-3'-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-6'-iod-2',5'-dimethyl-5'-hexenoyl)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (69)



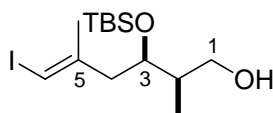
Der Alkohol **68** (0.638 g, 1.61 mmol) wird in CH₂Cl₂ (9 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man tropft nacheinander 2,6-Lutidin (0.470 mL, 4.03 mmol) und TBSOTf (0.407 mL, 1.77 mmol) zu. Anschließend lässt man die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 20 h. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (20 mL) gequenchet und die wässrige Phase mit Et₂O (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl (20 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) erhält man den geschützten Alkohol **69** (0.644 g, 79%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.30$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H, Si(CH₃)₂), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.81 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 2.25–2.33 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.36 (dd, $J = 13.4, 6.5$ Hz, 1H, 4'-H), 2.50 (dd, $J = 13.7, 4.6$ Hz, 1H, 4'-H), 3.74–3.84 (m, 1H, 2'-H), 4.08–4.15 (m, 1H, 3'-H), 4.17 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, 5-H), 4.29–4.40 (m, 2H, 5-H, 4-H), 5.89 (s, 1H, 6-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.8 (Si(CH₃)₂), –4.3 (Si(CH₃)₂), 14.7 (2'-CH₃), 14.9 (CH(CH₃)₂), 17.9 (CH(CH₃)₂), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 24.2 (5'-CH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 28.3 (CH(CH₃)₂), 43.7 (C-2'), 47.6 (C-4'), 58.4 (C-4), 63.3 (C-5), 70.5 (C-3'), 77.9 (C-6'), 145.6 (C-5'), 153.6 (C-2), 175.0 (C-1').

3.5. (2*R*,3*R*,5*E*)-3-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-6-iod-2,5-dimethyl-5-hexen-1-ol (70)



Das acylierte Oxazolidinon **69** (0.254 g, 0.500 mmol) wird in 5 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und eine Lösung aus NaBH₄ (0.095 g, 2.50 mmol) in Wasser (3 mL) zugegeben. Man lässt die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen, rührt 22 h und quencht dann die Reaktion mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. (5 mL). Man rührt 1 h kräftig, extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 5 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 12:1) gereinigt und man erhält den Alkohol **70** (0.088 g, 46%) als farbloses Öl. Der Alkohol **71** (0.022, 17%) mit Wasserstoff anstelle von Iod wurde ebenfalls als farbloses Öl isoliert.

Alkohol 70:

$R_f = 0.17$ (Petrolether/EtOAc, 12:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.00 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-CH₃), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.82 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 5-CH₃), 1.85–1.96 (m, 1H, 2-H), 2.28–2.43 (m, 3H, 4-H), 3.50 (dd, $J = 10.7, 5.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.58–6.68 (m, 1H, 1-H), 3.87–3.96 (m, 1H, 3-H), 5.95 (s, 1H, 6-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.7 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 11.6 (2-CH₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 24.1 (5-CH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 39.5 (C-2), 42.9 (C-4), 65.5 (C-1), 72.5 (C-3), 77.9 (C-6), 144.4 (C-5).

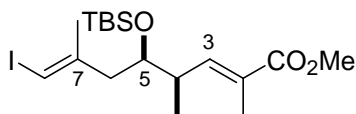
Alkohol 71:

$R_f = 0.24$ (Petrolether/EtOAc, 12:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2-CH₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.71 (s, 3H, 5-CH₃), 1.84–1.95 (m, 1H, 2-H), 2.17–2.23 (m, 2H, 4-H), 2.29 (bs, 1H, OH), 3.51 (dd, $J = 10.6, 5.2$ Hz, 1H, 1-H), 3.58–3.68 (m, 1H, 1-H), 3.91–4.01 (m, 1H, 3H), 4.74 (s, 1H, 6-H), 4.77 (s, 1H, 6H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.7 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), 11.0 (2-CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 22.6 (5-CH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 39.1 (C-2), 41.8 (C-4), 66.1 (C-1), 72.9 (C-3), 113.4 (C-6), 142.3 (C-5).

3.6. Methyl-(2*E*,4*R*,5*R*,7*E*)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-8-iod-2,4,7-trimethyl-2,7-octadienoat (**76**)



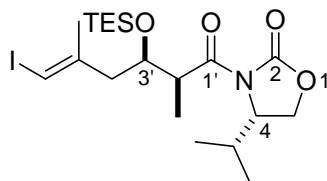
Zu einer Lösung von Alkohol **70** (0.142 g, 0.37 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (7 mL) gibt man bei Raumtemperatur NaHCO₃ (0.109 g, 1.30 mmol), gefolgt von Dess-Martin-Periodinan (15% in CH₂Cl₂, 1.17 mL, 0.56 mmol). Man rührt 45 min, verdünnt mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lsg. (5 mL) und rührt 30 min kräftig. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Et₂O (10 mL) verdünnt und der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert. Anschließend entfernt man das Lösemittel im Vakuum. Der Aldehyd **75** wird ohne weitere Aufreinigung in die folgende Wittig-Reaktion eingesetzt. Dazu wird das Rohprodukt in abs. Toluol (4 mL) gelöst, (Methoxycarbonyl)ethylidetriphenylphosphoran (**74**) (0.167 g, 0.48 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 10 h bei 80 °C gerührt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung abkühlen, filtriert, und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) erhält man den Methylester **76** (0.132 g, 79% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.24$ (Petrolether/EtOAc, 12:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.01 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.78–1.83 (m, 6H, 2-CH₃, 7-CH₃), 2.28–2.42 (m, 2H, 6-H), 2.46–2.58 (m, 1H, 4-H), 3.64–3.71 (m, 1H, 5-H), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 5.91 (s, 1H, 8-H), 6.60–6.67 (m, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.2 (Si(CH₃)₂), 12.6 (2-CH₃), 14.5 (4-CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 24.4 (7-CH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 38.3 (C-4), 45.2 (C-6), 51.7 (OCH), 73.2 (C-5), 78.1 (C-8), 126.8 (C-2), 144.4 (C-7), 144.9 (C-3), 168.6 (CO).

3.7. 3-((5'*E*)-6'-Iod-2',5'-dimethyl-3'-[(triethylsilyl)oxy]-5'-hexenoyl)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (**77**)



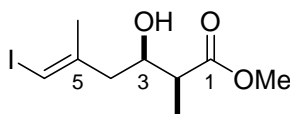
Der Alkohol **76** (0.511 g, 1.29 mmol) wird in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt Et₃N (0.448 mL, 3.23 mmol) zu und tropft anschließend TESCl (0.260 mL, 1.55 mmol) zu. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 2 h. Die Reaktion wird mit Wasser (10 mL) gequencht und die wässrige Phase mit Et₂O (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) erhält man den geschützten Alkohol **77** (0.540 g, 82%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.29$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.58 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, Si(CH₂)₃(CH₃)₃), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, Si(CH₂)₃(CH₃)₃), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.81 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.22–2.40 (m, 2H, CH(CH₃)₂, 4'H), 2.43–2.52 (m, 1H, 4'-H), 3.73–3.86 (m, 1H, 2'-H), 4.12–4.23 (m, 2H, 3'-H, 5-H), 4.27–4.42 (m, 2H, 5-H, 4-H), 5.90 (s, 1H, 6-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.0 (Si(CH₂)₃(CH₃)₃), 6.9 (Si(CH₂)₃(CH₃)₃), 14.6 (2'-CH₃), 15.0 (CH(CH₃)₂), 17.9 (CH(CH₃)₂), 24.2 (5'-CH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (CH(CH₃)₂), 43.9 (C-2'), 48.2 (C-4'), 58.4 (C-4), 63.2 (C-5), 70.6 (C-3'), 77.9 (C-6'), 145.6 (C-5'), 153.6 (C-2), 175.1 (C-1').

3.8. Methyl-(2*S*,3*R*,5*E*)-3-hydroxy-6-iod-2,5-dimethyl-5-hexenoat (**82**)



Das Aldolprodukt **68** (1.38 g, 3.48 mmol) wird in abs. CH₂Cl₂ (30 mL) gelöst und auf –30 °C gekühlt. Anschließend gibt man NaOMe (0.5M in MeOH, 8.35 mL, 4.18 mmol) tropfenweise zu. Man lässt die Reaktion auf 0 °C kommen und rührt 10 min bei dieser Temperatur, bevor man mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. (10 mL) quencht. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.35 g Rohprodukt **82**, das ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wird. Für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) aufgereinigt.

$R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

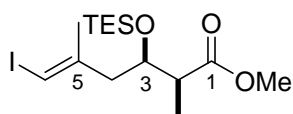
$[\alpha]_D^{20} = +20.4$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃C-2), 1.85 (s, 3H, 5-CH₃), 2.24–2.41 (m, 2H, 4-H), 2.43–2.58 (m, 1H, 2-H, OH), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.00–4.08 (m, 1H, 3-H), 6.01 (s, 1H, 6-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.9 (2-CH₃), 23.9 (5-CH₃), 43.9 (C-2), 43.9 (C-4), 51.9 (OCH₃), 69.2 (C-3), 77.5 (C-6), 144.4 (C-5), 176.0 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₉H₁₅IO₃ 320.99581, gefunden 320.99586.

3.9. Methyl-(2*S*,3*R*,5*E*)-6-iod-2,5-dimethyl-3-[(triethylsilyl)oxy]-5-hexenoat (**83**)



Zu einer Lösung von Hydroxyester **82** in abs. CH₂Cl₂ (22 mL) gibt man bei 0 °C Et₃N (1.45 mL, 10.4 mmol) und eine katalytische Menge DMAP. Man rührt 10 min, bevor man TESCOI (1.17 mL, 6.96 mmol) zutropft. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen, rührt 20 h und quencht anschließend die Reaktion mit Wasser (10 mL). Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) erhält man den geschützten Silylether **83** (1.22 g, 85% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.45$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

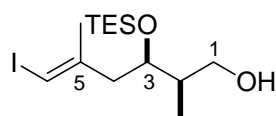
$[\alpha]_D^{20} = +14.2$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.55 (q, $J = 8.1$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.85 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, 5- CH_3), 2.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, 4-H), 2.40–2.46 (m, 1H, 2-H), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 4.22 (dt, $J = 6.6, 4.5$ Hz, 1H, 3-H), 5.95–5.97 (m, 1H, 6-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 6.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 10.8 (2- CH_3), 24.1 (5- CH_3), 44.6 (C-4), 45.8 (C-2), 51.6 (OCH_3), 70.9 (C-3), 78.1 (C-6), 144.4 (C-5), 175.2 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{IO}_3\text{Si}$ 435.08229, gefunden 435.08235.

3.10. (2*R*,3*R*,5*E*)-6-Iod-2,5-dimethyl-3-[(triethylsilyl)oxy]-5-hexen-1-ol (**84**)



Zu einer Lösung aus Ester **83** (1.22 g, 2.96 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (30 mL) wird bei -80 °C DIBAL (1M in Hexan, 8.88 mL, 8.88 mmol) tropfenweise zugegeben. Nach 30 min wird die Reaktionsmischung mit gesättigter Na-, K-Tartrat-Lsg. (10 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 10:1) liefert den Alkohol **84** (0.960 g, 84%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc, 10:1);

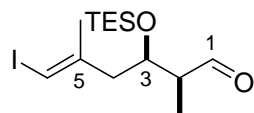
$[\alpha]_D^{20} = +6.0$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.57 (q, $J = 7.6$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2- CH_3), 0.94 (t, $J = 8.8$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 1.83 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.84–1.93 (m, 1H, 2-H), 2.38 (dd, $J = 6.6, 0.6$ Hz, 2H, 4-H), 2.46–2.51 (m, 1H, OH), 3.48–3.56 (m, 1H, 1-H), 3.59–3.68 (m, 1H, 1-H), 3.96 (dt, $J = 6.7, 2.9$ Hz, 1H, 3-H), 5.92–5.99 (m, 1H, 6-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 6.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 11.4 (2- CH_3), 24.1 (5- CH_3), 39.6 (C-2), 43.1 (C-4), 65.7 (C-1), 72.9 (C-3), 77.7 (C-6), 144.5 (C-5);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{IO}_2\text{Si}$ 407.08737, gefunden 407.08736.

3.11. (2*S*,5*E*)-6-Iod-2,5-dimethyl-3-[(triethylsilyl)oxy]-5-hexenal (85)



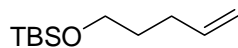
Zu einer Lösung aus Alkohol **84** (0.320 g, 0.840 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (16 mL) gibt man NaHCO_3 (0.250 g, 2.95 mmol), gefolgt von Dess-Martin-Periodinan (15% in CH_2Cl_2 , 2.00 mL, 0.960 mmol). Man rührt 30 min bei Raumtemperatur und verdünnt anschließend mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (8 mL). Man rührt die Mischung 30 min kräftig und extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2×10 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Et_2O (10 mL) gelöst, der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert und das Lösemittel erneut im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Wittig-Reaktion eingesetzt. Für Analytische Zwecke wird eine kleine Menge von Aldehyd **85** mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt.

$R_f = 0.56$ (Petrolether/EtOAc, 12:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.55 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.85 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 5- CH_3), 2.31–2.46 (m, 3H, 2-H, 4-H), 4.30 (dt, $J = 6.7, 3.3$ Hz 1H, 3-H), 5.96–6.01 (m, 1H, 6-H), 9.73 (s, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 6.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 7.5 (2- CH_3), 24.2 (5- CH_3), 44.9 (C-4), 51.0 (C-2), 69.6 (C-3), 78.4 (C-6), 144.4 (C-5), 204.6 (C-1).

3.12. *tert*-Butyl(dimethyl)(4-pentenyl)oxy)silan (87)



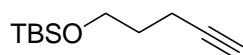
4-Penten-1-ol (**86**) (2.38 g, 27.9 mmol) wird in abs. CH_2Cl_2 (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt eine katalytische Menge DMAP und das TBSCl (4.20 g, 27.9 mmol) in mehreren Portionen zu. Man lässt die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und rührt 18 h. Anschließend quencht man die Reaktion mit Wasser (50 mL), extrahiert die wässrige Phase mit Et_2O (2×30 mL) und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1N HCl (30 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (30 mL). Man trocknet über Na_2SO_4 , filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Anschließend wird das Rohprodukt über eine kurze Kieselgelsäule (EtOAc, 100%) filtriert, wonach man den Silylether **87** (3.66 g, 79%) als farbloses Öl erhält.

$R_f = 0.78$ (EtOAc, 100%);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.52–1.66 (m, 2H, 2-H), 2.00–2.16 (m, 2H, 3-H), 3.61 (t, $J = 6.49$ Hz, 2H, 1-H), 4.88–5.06 (m, 2H, 5-H), 5.66–5.91 (m, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.0 (CH_2), 32.0 (CH_2), 62.5 (C-1), 114.5 (C-5), 138.5 (C-4);

3.13. *tert*-Butyl(dimethyl)(4-pentinyloxy)silan (**90**)



4-Pentin-1-ol (**89**) (1.10 g, 11.9 mmol) wird in abs. CH_2Cl_2 (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt eine katalytische Menge DMAP und TBSCl (2.15 g, 14.3 mmol) in mehreren Portionen zu. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 22 h. Anschließend quencht man die Reaktion mit Wasser (25 mL), extrahiert die wässrige Phase mit Et_2O (2×15 mL) und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1N HCl (15 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (15 mL). Man trocknet über Na_2SO_4 , filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Anschließend wird das Rohprodukt über eine kurze Kieselgelsäule (EtOAc, 100%) filtriert, wonach man den Silylether **90** (1.71 g, 76%) als farbloses Öl erhält.

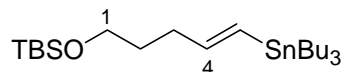
$R_f = 0.84$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.63–1.76 (m, 2H, 2-H), 1.91 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-5), 2.17–2.32 (m, 2H, 3-H), 3.68 (t,

$J = 6.1$ Hz, 2H, 1-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14.8 (C-3), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.5 (C-2), 61.4 (C-1), 68.2 (C-5), 84.2 (C-4);

3.14. *tert*-Butyl(dimethyl){[(4*E*)-5-(tributylstannyl)-4-pentenyl]oxy} silan (**91**)



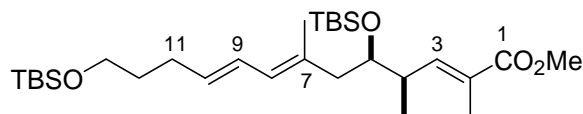
Dicyclohexylboran (0.208 g, 1.17 mmol) wird in abs. THF (1 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Man tropft das Alkin **90** (0.155 mg, 0.78 mmol) in abs. THF (2 mL) zu und rührt 2 h bei 0 °C. Anschließend gibt man eine 2N NaOH-Lsg. (1 mL) zu, rührt 30 min bei Raumtemperatur und kühlt die Reaktionsmischung auf -15 C°. Dann gibt man nacheinander $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (10.0 mg, 0.039 mmol) und Bu_3SnCl (0.233 mL, 0.86 mmol) zu. Man lässt die blaue Reaktionslösung innerhalb von 3 h auf Raumtemperatur kommen und verdünnt die nun braune Lösung mit Wasser (3 mL). Die wässrige Phase wird mit Petrolether (3×3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhält 0.670 g Rohprodukt, wovon eine kleine Menge für analytische Zwecke mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 80:1) aufgereinigt wird, wodurch man das Stannan **91** als farbloses Öl erhält.

$R_f = 0.32$ (Petrolether/EtOAc, 80:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 – 0.92 (m, 24H, CH_2CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.24 – 1.35 (m, 6H, CH_2CH_3), 1.43 – 1.53 (m, 6H, CH_2), 1.57 – 1.66 (m, 2H, 2-H), 2.13 – 2.21 (m, 2H, 3-H), 3.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 1-H), 5.75 – 6.02 (m, 2H, 4-H, 5-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 9.4 (SnCH_2), 13.7 (CH_3), 18.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.3 (CH_2CH_3), 29.1 (CH_2), 32.0 (C-2), 34.0 (C-3), 62.6 (C-1), 127.5 (C-5), 149.0 (C-4).

3.15. Methyl-(2*E*,4*R*,5*R*,7*E*,9*E*)-13-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,4,7-trimethyl-5-[(triethylsilyl)oxy]-2,7,9-tridecatrienoat (92**)**



Bei Raumtemperatur werden der Vinylidid **55** (0.050 g, 0.111 mmol) und das Stannan **91** (94.0 mg, Rohprodukt) in DMF (4 mL) gelöst. Anschließend gibt man Pd₂(dba)₃ (0.020 g, 0.022 mmol) und Ph₃As (0.013 g, 0.044 mmol) zu, rührt 2 h und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) liefert das Kupplungsprodukt **92** (43.0 mg, 74%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.64$ (Petrolether/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = +29.2$ (c 0.50, CH₂Cl₂);

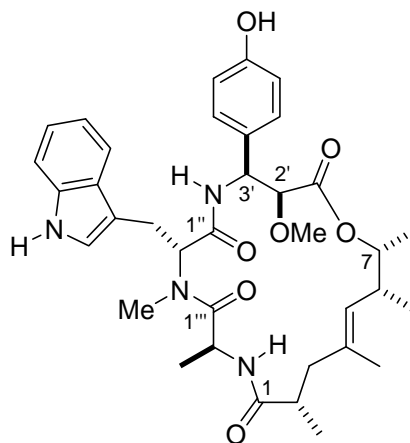
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.56 (q, $J = 8.1$ Hz, 6H, CH₃CH₂Si), 0.88 (SiC(CH₃)₃), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, CH₃CH₂Si), 0.94–1.00 (m, 3H, 4-CH₃), 1.54–1.64 (m, 2H, 12-H), 1.72 (s, 3H, 7-CH₃), 1.79 (s, 3H, 2-CH₃), 2.08–2.27 (m, 4H, 6-H, 11-H), 2.43–2.59 (m, 1H, 4-H), 3.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 13-H), 3.69–3.73 (m, 4H, OCH₃, 5-H), 5.50–5.63 (m, 1H, 10-H), 5.77 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, 8-H), 6.20 (dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz, 1H, 9-H), 6.66–6.73 (m, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.3 (Si(CH₃)₂), 5.1 (CH₃CH₂Si), 6.9 (CH₃CH₂Si), 12.6 (2-CH₃), 13.9 (4-CH₃), 17.1 (7-CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 29.1 (C-11), 32.6 (C-12), 38.1 (C-4), 45.9 (C-6), 51.6 (OCH₃), 62.5 (C-13), 73.7 (C-5), 126.3 (C-2), 126.7 (C-9), 127.9 (C-8), 132.2 (C-7), 132.5 (C-10), 146.0 (C-3), 168.6 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₉H₅₆O₄Si₂ 547.36093, gefunden 547.36054.

4. Vorschriften für die Synthese von Chondramid A und dessen Analoga

4.1. Chondramid A (**94**)



Zu einer Lösung von Ester **261** (44.0 mg, 0.045 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) gibt man bei 0 °C TFA (33.0 μL , 0.45 mmol). Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen, rührt 22 h und entfernt dann das Lösemittel im Vakuum. Um restliche TFA azeotrop zu entfernen, wird der Rückstand in Toluol (3×0.5 mL) aufgenommen und erneut das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in DMF (45 mL) gelöst, DIEA (30.0 μL , 0.180 mmol), HOBt (21.0 mg, 0.158 mmol) und TBTU (49.0 mg, 0.158 mmol) zugegeben. Man rührt die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur und verdünnt anschließend mit Wasser (20 mL) und EtOAc (20 mL). Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger wässriger KHSO_4 -Lsg. (20 mL), Wasser (20 mL), gesättigter NaCO_3 -Lsg. (20 mL), Wasser (2×20 mL) und gesättigter NaCl -Lsg (20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in THF (0.5 mL) gelöst und TBAF $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (28.0 mg, 0.090 mmol) bei 0 °C zugegeben. Man rührt 1 h bei 0 °C und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 1:1, dann Petrolether/Aceton, 3:2) gereinigt und man erhält das Cyclodepsipeptid **94** (9.00 mg, 31% über drei Stufen) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.13$ (Petrolether/Aceton, 3:2);

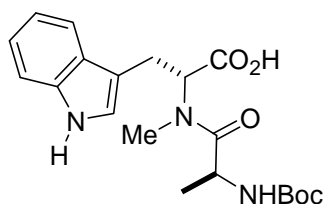
$[\alpha]_D^{20} = +7.9$ (c 0.25, MeOH);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 0.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ala CH_3), 0.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 7- CH_3), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.68 (s, 3H, 4- CH_3), 2.03 (dd, $J = 13.0, 2.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.23 (dd, $J = 12.6, 12.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.45–2.57 (m, 1H, 6-H), 2.59–2.72 (m, 1H, 2-H), 3.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Trp CH_2), 3.08 (s, 3H, NCH_3), 3.14 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CHOCH_3), 4.47–4.56 (m, 1H, 7-H), 4.73–4.81 (m, 1H, Ala CH), 4.81–4.87 (5-H), 5.03 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.52 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H, Trp CH), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 6.83 (s, 1H, Trp H_{ar}), 6.95–7.02 (m, 1H, Trp H_{ar}), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 7.02–7.09 (m, 1H, Trp H_{ar}), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Trp H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): δ [ppm] = 16.0 (4- CH_3), 17.9 (6- CH_3), 18.4 (Ala CH_3), 18.9 (7- CH_3), 19.1 (2- CH_3), 26.4 (Trp CH_2), 30.9 (NCH_3), 38.7 (C-6), 40.2 (C-2), 45.9 (Ala CH), 46.0 (C-3), 55.7 (β -Tyr CH), 56.9 (Trp CH), 58.3 (OCH_3), 79.2 (C-7), 83.4 (CHOCH_3), 110.1 (Trp C_{ar}), 112.2 (Trp C_{ar}), 116.1 (β -Tyr C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 119.6 (Trp C_{ar}), 122.3 (Trp C_{ar}), 124.4 (Trp C_{ar}), 128.5 (Trp C_{ar}), 129.1 (C-5), 129.5 (β -Tyr C_{ar}), 131.3 (β -Tyr C_{ar}), 134.7 (C-4), 137.9 (Trp C_{ar}), 157.9 (β -Tyr C_{ar}), 171.3 (CO), 173.5 (CO), 174.9 (CO), 176.9 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_7$ 669.32587, gefunden 669.326358.

4.2. N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-alanyl-N-methyl-D-tryptophan (155)



Das Kupplungsprodukt **238** (0.870 g, 2.16 mmol) wird in THF (13 mL) gelöst und eine NaOH-Lsg. (0.4M in Wasser, 7.01 mL, 2.80 mmol) zugegeben. Man rührt 2 h bei Raumtemperatur und verdünnt dann die Reaktion mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) und Et_2O (10 mL). Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2×5 mL) extrahiert und mit 0.5M HCl auf pH 1-2 angesäuert. Man extrahiert die wässrige Phase mit Et_2O (2×10 mL), trocknet über Na_2SO_4 , filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Nach Flash-

Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc/HOAc, 1:1:0.1) erhält man das Dipeptid **155** (0.715 g, 80%) als farblosen Schaum.

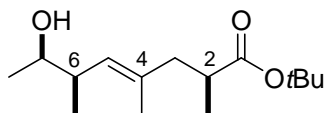
$R_f = 0.35$ (Petrolether/EtOAc/HOAc, 1:1:0.1);

$[\alpha]_D^{20} = +42.2$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Ala CH_3), 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.81 (s, 3H, NCH_3), 3.34 (dd, $J = 15.3, 11.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.49 (dd, $J = 15.3, 4.6$ Hz, 1H, CH_2), 4.41–4.57 (m, 1H, Ala CH), 5.19 (dd, $J = 10.6, 4.2$ Hz, 1H, CH_2CH), 5.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 7.01 (s, 1H, H_{ar}), 7.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.41 (s, 1H, NH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 17.7 (Ala CH_3), 24.2 (CH_2), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.5 (NCH_3), 46.7 (Ala CH), 59.1 (CH_2CH), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 110.5 (C_{ar}), 111.3 (C_{ar}), 118.2 (C_{ar}), 119.5 (C_{ar}), 122.0 (C_{ar}), 122.8 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 136.1 (C_{ar}), 155.5 (CO), 173.7 (CO), 174.3 (CO).

4.3. *tert*-Butyl-(2*S*,4*E*,6*R*,7*R*)-7-hydroxy-2,4,6-trimethyloct-4-enoat (**177**)



Zu einer Lösung aus Ester **216** (1.18 g, 2.39 mmol) in THF (25 mL) gibt man $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (TBAF, 1.51 g, 4.79 mmol) und erhitzt die Mischung auf 55 °C. Nach 14 h lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 6:1) liefert den Hydroxyester **177** (0.534 g, 87%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.18$ (Petrolether/EtOAc, 6:1);

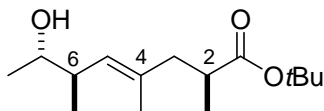
$[\alpha]_D^{20} = +19.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 8-H), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.53 (br s, 1H, OH), 1.62 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.97 (dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.35 (dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz, 1H, 3-H), 2.39–2.53 (m, 2H, 6-H, 2-H), 3.53–3.62 (m, 1H, 7-H), 4.96–5.04 (m, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.4 (4- CH_3), 16.7 (6- CH_3), 16.9 (2- CH_3), 20.3 (C-8), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.8 (C-2), 39.7 (C-6), 43.9 (C-3), 72.0 (C-7), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 128.8 (C-5), 133.8 (C-4), 175.8 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 279.19307, gefunden 279.19315.

4.4. *tert*-Butyl-(2*S*,4*E*,6*R*,7*S*)-7-hydroxy-2,4,6-trimethyloct-4-enoat (178)



Nach Abspaltung der Schutzgruppe von *tert*-Butylester **264** (0.392 g, 0.792 mmol) mit TBAF (1.00 g, 3.17 mmol) in THF (9 mL) erhält man nach der Vorschrift für Verbindung **179** den Alkohol **178** (0.171 g, 84%) nach einer Reaktionszeit von 18 h als farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc, 6:1);

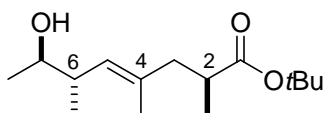
$[\alpha]_D^{20} = +46.7$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 8-H), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.63 (s, 3H, 4- CH_3), 2.00 (dd, $J = 13.5, 6.4$ Hz, 1H, 3-H), 2.04 (br s, 1H, OH), 2.25–2.36 (m, 2H, 3-H, 6-H), 2.43–2.53 (m, 1H, 2-H), 3.34–3.43 (m, 1H, 7-H), 4.91–4.98 (m, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.4 (4- CH_3), 17.0 (6- CH_3), 17.1 (2- CH_3), 19.9 (C-8), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.0 (C-2), 40.9 (C-6), 44.3 (C-3), 71.7 (C-7), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 129.0 (C-5), 135.4 (C-4), 175.7 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 279.19307, gefunden 279.19299.

4.5. *tert*-Butyl-(2*S*,4*E*,6*S*,7*R*)-7-hydroxy-2,4,6-trimethyloct-4-enoat (179)



Der Silylether **202** (0.23 g, 0.46 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst, $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (TBAF, 0.58 g, 1.84 mmol) zugegeben und auf 55 °C erhitzt. Man rührt 14 h bei dieser Temperatur und entfernt anschließend das Lösemittel im Vakuum. Flash-Säulenchromatographie

(Petrolether/EtOAc, 6:1) liefert den Hydroxyester **179** (0.097 g, 82%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 6:1);

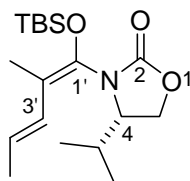
$[\alpha]_D^{20} = -37.6$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 8-H), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.63 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.78 (s, 1H, OH), 2.03 (dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.25–2.38 (m, 2H, 3-H, 6-H), 2.45–2.55 (m, 1H, 2-H), 3.39–3.48 (m, 1H, 7-H), 4.98 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.7 (4- CH_3), 16.8 (6- CH_3), 17.0 (2- CH_3), 20.0 (C-8), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.9 (C-2), 40.6 (C-6), 43.8 (C-3), 71.7 (C-7), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 129.0 (C-5), 135.3 (C-4), 175.7 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 279.19307, gefunden 279.19305.

4.6. (4S)-3-((1'E,3'E)-1'-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2'-methyl-1',3'-pentadienyl)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (**181**)



Zu einer Lösung von **188** (8.00 g, 35.5 mmol) in THF (380 mL) gibt man bei -80 °C tropfenweise $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ (9.8 g, 53.3 mmol), gelöst in THF (60 mL). Nach 90 min wird TBSCl (*t*BuMe₂SiCl, 16.1 g, 106.5 mmol) in THF (80 mL) zugetropft und man rührt die Reaktionsmischung für 30 min. Man verdünnt mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. (100 mL) und lässt die Mischung auf Raumtemperatur kommen. Das Gemisch wird mit EtOAc (2 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 7:1) gereinigt, wonach man die Verbindung **181** (11.12 g, 92%) als farbloses Öl erhält.

$R_f = 0.33$ (Petrolether/EtOAc, 7:1);

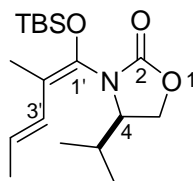
$[\alpha]_D^{20} = -55.6$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.13 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.18 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.73–1.79 (m, 6H, 2'- CH_3 , 5'-H), 1.85–2.00 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.92–4.04 (m, 1H, 4-H), 4.11 (dd, $J = 8.4$, 8.4 Hz, 1H, 5-H), 4.30 (dd, $J = 8.8$, 8.8 Hz, 1H, 5-H), 5.62 (qd, $J = 15.4$, 6.7 Hz, 1H, 4'-H), 6.19 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 3'-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.9, -4.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.3 (2'- CH_3), 16.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.8 (C-5'), 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 59.4 (C-4), 64.4 (C-5), 115.0 (C-2'), 124.3 (C-4'), 128.1 (C-3'), 134.7 (CO), 155.9 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$ 362.2122, gefunden 362.2121.

4.7. (4R)-3-((1'E,3'E)-1'-{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)-2'-methyl-1',3'-pentadienyl)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (*ent*-181)



Zu einer Lösung aus Oxazolidinon *ent*-**188** (8.00 g, 35.5 mmol) in THF (380 mL) gibt man bei -80 °C tropfenweise eine Lösung aus $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ (9.8 g, 53.3 mmol) in THF (60 mL). Man rührt 90 min und gibt dann *t*BuMe₂SiCl (TBSCl, 16.1 g 106.5 mmol) in THF (80 mL) zu und rührt weitere 30 min. Anschließend verdünnt man mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. (100 mL) und lässt die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen. Das Gemisch wird mit EtOAc (2×200 mL) extrahiert. Nun werden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 7:1) gereinigt, wonach man die Verbindung *ent*-**181** (11.45 g, 95%) als farbloses Öl erhält.

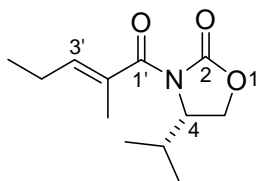
$R_f = 0.33$ (Petrolether/EtOAc, 7:1);

$[\alpha]_D^{20} = +63.4$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

NMR-Daten siehe Verbindung **181**;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$ 362.21219, gefunden 362.21219.

**4.8. (4*S*)-4-Isopropyl-3-[(2'*E*)-2'-methyl-2'-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-on
(188)**



Das Oxazolidinon **192** (14.7 g, 114 mmol) wird in THF (500 mL) gelöst und auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Man tropft unter Rühren (KPG-Rührer) *n*-BuLi (2.5M in Hexan, 48.0 mL, 120 mmol) zu, rührt 30 min und gibt dann das Säurechlorid **191** (18.1 g, 137 mmol) in einer Portion zur Reaktionsmischung. Anschließend rührt man nochmal 30 min bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, lässt die Reaktionsmischung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kommen und rührt weitere 30 min. Dann quencht man mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. (60 mL), entfernt weitgehend das Lösemittel im Vakuum und extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 80\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Na_2CO_3 -Lsg. (80 mL) und gesättigter NaCl -Lsg. (80 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 5:1) erhält man das Oxazolidinon **188** (24.6 g, 95%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.32$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

Schmp.: $39\text{ }^{\circ}\text{C}$;

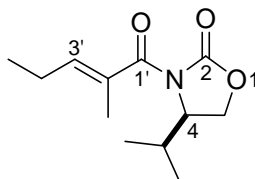
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +86.3$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.88 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.03 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H, 5'-H), 1.88 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.12–2.23 (m, 2H, 4'-H), 2.30–2.39 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.15 (dd, $J = 8.9, 5.6\text{ Hz}$, 1H, 5-H), 4.29 (dd, $J = 8.9, 8.9\text{ Hz}$, 1H, 5-H), 4.45–4.52 (m, 1H, 4-H), 6.01–6.09 (m, 1H, 3'-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.8 (2'- CH_3), 13.4 (C-5'), 15.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.6 (C-4'), 28.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 58.2 (C-4), 63.3 (C-5), 130.2 (C-2'), 141.2 (C-3'), 153.6 (CO), 171.9 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 248.12571, gefunden 248.12571.

**4.9. (4*R*)-4-Isopropyl-3-[(2'*E*)-2'-methyl-2'-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-on
(*ent*-188)**



Das Oxazolidinon **192** (3.26 g, 25.2 mmol) wird in THF (100 mL) gelöst und auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Man tropft unter Rühren (KPG-Rührer) *n*-BuLi (2.5M in Hexan, 10.6 mL, 26.5 mmol) zu, rührt 30 min und gibt dann das Säurechlorid **191** (4.00 g, 30.2 mmol) in einer Portion zur Reaktionsmischung. Anschließend rührt man nochmal 30 min bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, lässt die Reaktionsmischung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kommen und rührt weitere 30 min. Dann quencht man mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. (30 mL), entfernt weitgehend das Lösemittel im Vakuum und extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 40\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Na_2CO_3 -Lsg. (40 mL) und gesättigter NaCl -Lsg. (40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 5:1) erhält man das Oxazolidinon *ent*-**188** (5.65 g, 100%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.32$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

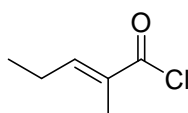
Schmp.: $39\text{ }^{\circ}\text{C}$;

$[\alpha]_D^{20} = -91.9$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

NMR-Daten siehe Verbindung **188**;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 248.12571, gefunden 248.12578.

4.10. (2*E*)-2-Methyl-2-pentensäurechlorid (191)



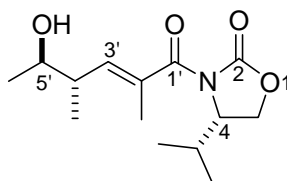
(2*E*)-2-Methyl-2-pentensäure (**190**) (20.4 mL, 175 mmol) wird mit SOCl_2 (25.4 mL, 350 mmol) 4 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen, destilliert zunächst das überschüssige SOCl_2 bei Atmosphären-

druck ab und destilliert anschließend im Vakuum (40 °C, ca. 1 mbar), wonach man das Säurechlorid **191** (18.2 g, 78%) als farblose Flüssigkeit erhält.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.89 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CCH₃), 2.25–2.34 (m, 2H, CH₂), 7.14–7.21 (m, 1H, CH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (CH₃CH₂), 13.3 (CCH₃), 22.9 (CH₂), 132.2 (CCH₃), 154.2 (CH), 170.5 (CO).

4.11. (4*S*)-3-[(2'*E*,4'*S*,5'*R*)-5'-Hydroxy-2',4'-dimethyl-2'-hexenoyl]-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (**193**)



Zu einer Lösung aus destilliertem Acetaldehyd (**147**) (0.91 mL, 16.04 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) werden bei –80 °C nacheinander eine 1M Lösung aus TiCl₄ in CH₂Cl₂ (8.02 mL, 8.02 mmol) und eine Lösung von Oxazolidinon **181** (2.72 g, 8.02 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) tropfenweise zugegeben, wobei man eine Farbänderung von gelb nach rot beobachtet. Nachdem die Reaktionslösung 16 h bei –80 °C gerührt wurde quencht man mit Pyridin (5 mL). Man gibt gesättigte Rochelle-Salz-Lsg. (15 mL) und gesättigte NaHCO₃-Lsg. (15 mL) zu und lässt die Mischung auf Raumtemperatur kommen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lsg gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt und der Alkohol **193** (1.53 g, 71%) als farblosen Feststoff isoliert.

*R*_f = 0.28 (Petrolether/EtOAc, 2:1);

Schmp.: 54 °C;

[α]_D²⁰ = +2.5 (*c* 1.00, CH₂Cl₂);

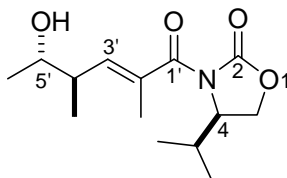
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4'-CH₃), 1.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 6'-H),

1.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 2.25–2.36 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.41–2.52 (m, 1H, 4'-H), 3.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, OH), 3.44–3.53 (m, 1H, 5'-H), 4.16 (dd, $J = 9.0, 5.7$ Hz, 1H, 5-H), 4.31 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.55 (ddd, $J = 10.2, 5.6, 4.6$ Hz, 1H, 4-H), 5.74–5.80 (m, 1H, 3'-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.9 (2'-CH₃), 15.2 (CH(CH₃)₂), 16.1 (4'-CH₃), 17.8 (CH(CH₃)₂), 20.0 (C-6'), 28.4 (CH(CH₃)₂), 41.9 (C-4'), 58.0 (C-4), 63.4 (C-5), 71.6 (C-5'), 131.2 (C-2'), 142.1 (C-3'), 154.5 (CO), 171.5 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₃NO₄ 292.15193, gefunden 292.15191.

4.12. (4*R*)-3-[(2'*E*,4'*R*,5'*S*)-5'-Hydroxy-2',4'-dimethyl-2'-hexenoyl]-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (*ent*-193)



Eine Lösung aus Acetaldehyd (2.18 mL, 38.6 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) wird auf –80 °C gekühlt und eine 1M Lösung aus TiCl₄ in CH₂Cl₂ (19.3 mL, 19.3 mmol) zugegeben. Nun tropft man eine Lösung aus Oxazolidinon *ent*-181 (6.55 g, 19.3 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) zu, was einen Farbwechsel von gelb nach rot zur Folge hat. Nachdem für 16 h bei –80 °C gerührt wurde, quencht man die Reaktionslösung mit Pyridin (10 mL). Anschließend gibt man eine gesättigte Rochelle-Salz-Lsg. (30 mL) und gesättigte NaHCO₃-Lsg. (30 mL) zu und lässt die Mischung auf Raumtemperatur kommen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (70 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (70 mL) gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrol-ether/EtOAc, 2:1) des Rückstands erhält man den Alkohol *ent*-193 (7.69 g, 74%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.28$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

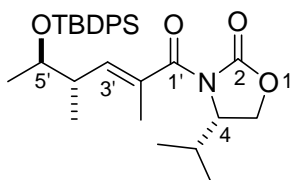
Schmp.: 53 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -4.7$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

NMR-Daten siehe Verbindung 193;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{14}H_{23}NO_4$ 292.15193, gefunden 292.15195.

4.13. (4*S*)-3-((2'*E*,4'*S*,5'*R*)-5'-{[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2',4'-dimethyl-2'-hexenoyl)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (194)



Das Aldolprodukt **193** (1.53 g, 5.70 mmol) wird in CH_2Cl_2 (25 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und Imidazol (1.16 g, 17.09 mmol) zugegeben. Man gibt eine katalytische Menge DMAP zu und rührt 10 min ehe man TBDPSCl (2.96 mL, 11.39 mmol) zugibt. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 20 h. Dann verdünnt man mit Wasser und extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Oxazolidinon **194** (2.78 g, 96%) erhält man nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 7:1) als farbloses Öl.

$R_f = 0.37$ (Petrolether/EtOAc, 7:1);

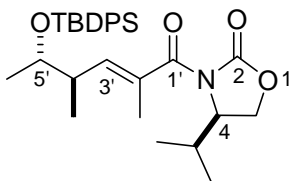
$[\alpha]_D^{20} = +8.0$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.01–1.08 (m, 15H, $SiC(CH_3)_3$, 4'- CH_3 , 6'-H), 1.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 2.30–2.40 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.48–2.57 (m, 1H, 4'-H), 3.87 (qd, $J = 9.7$, 3.6 Hz, 1H, 5'-H), 4.15 (dd, $J = 8.9$, 5.6 Hz, 1H, 5-H), 4.29 (dd, $J = 8.9$, 8.9 Hz, 1H, 5-H), 4.50 (ddd, $J = 9.7$, 5.3, 4.5 Hz, 1H, 4-H), 6.02–6.07 (m, 1H, 3'-H), 7.31–7.44 (m, 6H, H_{ar}), 7.64–7.74 (m, 4H, H_{ar});

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.4 (2'- CH_3), 15.0 ($CH(CH_3)_2$), 15.0 (4'- CH_3), 17.8 ($CH(CH_3)_2$), 19.4 ($SiC(CH_3)_3$), 20.3 (C-6'), 27.0 ($SiC(CH_3)_3$), 28.2 ($CH(CH_3)_2$), 39.9 (C-4'), 58.2 (C-4), 63.3 (C-5), 72.0 (C-5'), 127.4 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 130.9 (C-2'), 134.0 (C_{ar}), 134.6 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 141.0 (C-3'), 153.5 (CO), 172.0 (CO);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{30}H_{41}NO_4Si$ 530.26971, gefunden 530.26963.

4.14. (4*R*)-3-((2'*E*,4'*R*,5'*S*)-5'-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2',4'-dimethyl-2'-hexenoyl)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (*ent*-194**)**



Nach der Vorschrift für Verbindung **194** erhält man aus Alkohol *ent*-**193** (4.20 g, 15.6 mmol) und TBDPSCl (8.11 mL, 31.2 mmol) in CH₂Cl₂ (70 mL) nach einer Reaktionszeit von 5 h Verbindung *ent*-**194** (7.77 g, 98%) als farbloses Öl.

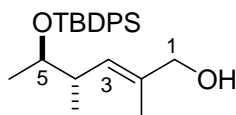
$R_f = 0.35$ (Petrolether/EtOAc, 7:1);

$[\alpha]_D^{20} = -8.5$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

NMR-Daten siehe Verbindung **194**;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₃₀H₄₁NO₄Si 530.26971, gefunden 530.26947.

4.15. (2*E*,4*S*,5*R*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethyl-2-hexen-1-ol (195**)**



Zu einer Lösung aus Oxazolidinon **194** (2.86 g, 5.63 mmol) in THF (66 mL) wird bei 0 °C NaBH₄ (1.07 g, 28.2 mmol) in H₂O (33 mL) zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen, rührt 6 h und quencht anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. (200 mL). Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flach-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 6:1) gereinigt und man erhält den Alkohol **195** (1.92 g, 89%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.28$ (Petrolether/EtOAc, 6:1);

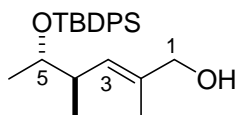
$[\alpha]_D^{20} = -1.2$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 4- CH_3), 0.99 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 6-H), 1.05 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.14 (br s, 1H, OH), 1.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 2- CH_3), 2.40–2.51 (m, 1H, 4-H), 3.71–3.79 (m, 1H, 5-H), 3.92 (bs, 2H, 1-H), 5.20–5.25 (m, 1H, 3-H), 7.31–7.49 (m, 6H, H_{ar}), 7.64–7.72 (m, 4H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13.7 (2- CH_3), 15.4 (4- CH_3), 19.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.6 (C-6), 27.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 39.2 (C-4), 69.0 (C-1), 72.6 (C-5), 127.4 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 129.0 (C-3), 129.4 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 134.4 (C-2), 134.7 (C_{ar}), 134.8 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar});

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ 405.22203, gefunden 405.22214.

4.16. (2*E*,4*R*,5*S*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethyl-2-hexen-1-ol (*ent*-195)



Analog der Vorschrift für Verbindung **195** erhält man nach Abspaltung des Auxiliars von Verbindung *ent*-**194** (2.25 g, 4.43 mmol) in THF (84 mL) mit NaBH_4 (0.842 g, 22.2 mmol) in H_2O (42 mL) den Alkohol *ent*-**195** (1.42 g, 84%) als farbloses Öl.

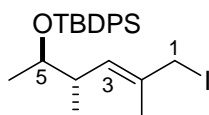
$R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc, 6:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.0$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

NMR-Daten siehe Verbindung **195**;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ 405.22203, gefunden 405.22191.

4.17. (2*E*,4*S*,5*R*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethyl-1-iod-2-hexen (196)



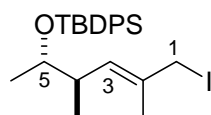
Der Alkohol **195** (1.76 g, 4.60 mmol) wird in DMF (6 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und Methyltriphenoxyphosphoniumiodid (**199**) (2.55 g, 5.64 mmol) in DMF (5 mL) tropfenweise zugegeben. Man rührt die Reaktionsmischung für 30 min und verdünnt anschließend mit Hexan (70 mL). Die organische Phase wird mit kalter wässriger 1N NaOH (2 × 15 mL) und Wasser (2 × 15 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Iodid **196** (2.32 g, roh) als gelbes Öl, das in die nächste Reaktion ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird.

$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc, 40:1);

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆): δ [ppm] = 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH₃), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 6-H), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 2-CH₃), 2.36–2.48 (m, 1H, 4-H), 3.80–3.89 (m, 1H, 5-H), 3.97–4.05 (m, 2H, 1-H), 5.67 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 3-H), 7.37–7.50 (m, 6H, H_{ar}), 7.66–7.76 (m, 4H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-*d*₆): 15.4 (C-1), 15.6 (4-CH₃), 17.3 (2-CH₃), 19.9 (SiC(CH₃)₃), 20.2 (C-6), 27.4 (SiC(CH₃)₃), 40.7 (C-4), 73.3 (C-5), 128.4 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 130.6 (C_{ar}), 132.8 (C-3), 134.2 (C_{ar}), 134.7 (C_{ar}), 135.3 (C-2), 136.6 (C_{ar}).

4.18. (2*E*,4*R*,5*S*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethyl-1-iod-2-hexen (*ent*-**196**)

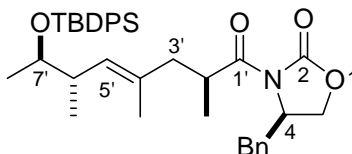


Nach Reaktion von Alkohol *ent*-**195** (3.54 g, 9.25 mmol) mit Methyltriphenoxyphosphoniumiodid **199** (5.13 g, 11.1 mmol) in DMF (12 mL) wird nach Vorschrift für Verbindung **196** das Iodid *ent*-**196** (4.61 g, roh) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc, 40:1);

NMR-Daten siehe Verbindung **196**.

4.19. (4*R*)-4-Benzyl-3-((2'*S*,4'*E*,6'*S*,7'*R*)-7'-{[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2',4',6'-trimethyloct-4'-enoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (200)



Zu einer Lösung aus $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ (2.78 g, 15.18 mmol) in THF (20 mL) gibt man (4*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-1,3-oxazolidin-2-on (**151**) (3.22 g, 13.8 mmol) in THF (7 mL) bei -80 °C. Man rührt 1 h und gibt dann das Iodid **196** (2.27 g roh, ungefähr 4.6 mmol) in THF (3 mL) zu und lässt die Reaktionsmischung auf -50 °C kommen. Man rührt 18 h bei dieser Temperatur und quencht anschließend mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. (10 mL). Man lässt die Mischung auf Raumtemperatur kommen und extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 40 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Alkylierungsprodukt **200** (1.954 g, 71% über zwei Stufen) erhält man nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 7:1) als farbloses Öl.

$R_f = 0.21$ (Petrolether/EtOAc, 7:1);

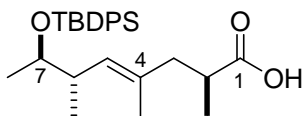
$[\alpha]_D^{20} = -33.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, 8'-H, 6'- CH_3), 1.06 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1.42 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.98 (dd, $J = 13.0$, 8.4 Hz, 1H, 3'-H), 2.36–2.45 (m, 1H, 6'-H), 2.50 (dd, $J = 13.2$, 6.1 Hz, 1H, 3'-H), 2.68 (dd, $J = 13.2$, 9.9 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.35 (dd, $J = 13.2$, 3.1 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.72–3.81 (m, 1H, 7'-H), 3.86–3.98 (m, 1H, 2'-H), 4.10–4.20 (m, 2H, 5-H), 4.63–4.71 (m, 1H, 4-H), 5.12 (d, $J = 9.4$, 1H, 5'-H), 7.15–7.22 (m, 2H, H_{ar}), 7.26–2.30 (m, 1H, H_{ar}), 7.30–7.44 (m, 8H, H_{ar}), 7.62–7.72 (m, 4H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.3 (4'- CH_3), 15.5 (6'- CH_3), 16.2 (2'- CH_3), 19.4 (C-8, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 35.6 (C-2'), 38.1 (CH_2Ph), 39.3 (C-6'), 44.1 (C-3'), 55.3 (C-4), 65.9 (C-5), 72.4 (C-7'), 127.3 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 130.4 (C-5'), 132.2 (C_{ar}), 134.3 (C-4'), 134.9 (C_{ar}), 135.3 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 153.1 (CO), 177.1 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{Si}$ 620.31666, gefunden 620.31640.

4.20. (2*S*,4*E*,6*S*,7*R*)-7-*tert*-Butyl(diphenyl)silyloxy-2,4,6-trimethyloct-4-ensäure (201)



Das Alkylierungsprodukt **200** (1.95 g, 3.27 mmol) wird in THF (35 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und H₂O₂ (30% in Wasser, 1.34 mL, 13.07 mmol), gefolgt von einer Lösung aus LiOH·H₂O (0.274 g, 6.54 mmol) in Wasser (17 mL) zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 15 h. Dann quencht man mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lsg. (5 mL) und gibt gesättigte NaHCO₃-Lsg. (5 mL) zu. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 5:1) liefert die Säure **201** (1.13 g, 79%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.24$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

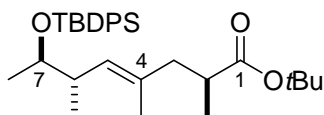
$[\alpha]_D^{20} = -15.8$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, 8-H, 6-CH₃), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.36 (s, 3H, 4-CH₃), 2.01 (dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H, 3-H), 2.29–2.45 (m, 2H, 3-H, 6-H), 2.51–2.62 (m, 1H, 2-H), 3.71–3.80 (m, 1H, 7-H), 5.07 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.31–7.45 (m, 6H, H_{ar}), 7.64–7.74 (m, 4H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.4 (6-CH₃), 15.7 (4-CH₃), 16.2 (2-CH₃), 19.4 (SiC(CH₃)₃), 19.5 (C-8), 27.0 (SiC(CH₃)₃), 37.8 (C-2), 39.4 (C-6), 43.8 (C-3), 72.5 (C-7), 127.4 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 130.3 (C-5), 131.8 (C-4), 134.3 (C_{ar}), 134.9 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 183.1 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₇H₃₈O₃Si 461.24824, gefunden 461.24824.

4.21. *tert*-Butyl-(2*S*,4*E*,6*S*,7*R*)-7-*tert*-butyl(diphenyl)silyloxy-2,4,6-trimethyloct-4-enoat (202)



Zu einer Lösung aus Säure **201** (0.237 g, 0.54 mmol) in Toluol (5 mL) gibt man Et₃N (0.225 mL, 1.62 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (0.085 mL, 0.54 mmol). Man rührt 30 min und gibt dann *t*BuOH (0.103 mL, 1.08 mmol) und DMAP (0.264 g, 2.16 mmol) zu und rührt die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur. Man verdünnt mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (5 mL) und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 30:1) gereinigt und man erhält den Ester **202** (0.242 g, 91%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.28$ (Petrolether/EtOAc, 30:1);

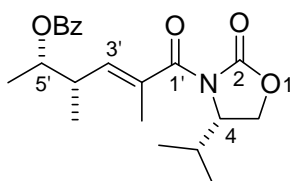
$[\alpha]_D^{20} = -11.9$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.95 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 8-H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.35 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.94 (dd, $J = 13.5, 7.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.29 (dd, $J = 13.5, 7.4$ Hz, 1H, 3-H), 2.35–2.48 (m, 2H, 2-H, 6-H), 3.70–3.80 (m, 1H, 7-H), 5.03 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.32–7.44 (m, 6H, H_{ar}), 7.64–7.73 (m, 4H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.3 (6-CH₃), 15.7 (4-CH₃), 16.8 (2-CH₃), 19.3 (C-8), 19.4 (SiC(CH₃)₃), 27.0 (SiC(CH₃)₃), 28.1 (C(CH₃)₃), 38.8 (C-6), 39.2 (C-2), 44.2 (C-3), 72.5 (C-7), 79.2 (C(CH₃)₃), 127.3 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 129.6 (C-5), 132.5 (C-4), 134.4 (C_{ar}), 135.0 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 175.9 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₄₆O₃Si 517.31084, gefunden 517.31077.

4.22. (4*S*)-3((2'*E*,4'*S*,5'*S*)-5'-(Benzoyloxy)-2',4'-dimethyl-2'-hexenoyl)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (**203**)



Nach der Vorschrift für Verbindung *ent*-**203** erhält man durch Mitsunobu-Reaktion von Alkohol **193** (2.20 g, 8.15 mmol) mit Benzoesäure (5.97 g, 48.9 mmol), Ph₃P (8.55 g, 32.6 mmol) und DEAD (40% in Toluol, 16.4 mL, 35.9 mmol) in Toluol (105 mL) das

Oxazolidinon **203** (2.70 g, 89%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

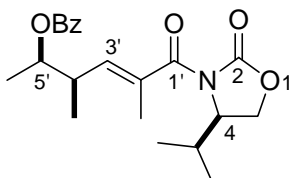
Schmp.: 74.9 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +55.5$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

NMR-Daten siehe Verbindung *ent*-**203**;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₁H₂₇NO₅ 396.17814, gefunden 396.17819.

4.23. (4*R*)-3((2'*E*,4'*R*,5'*R*)-5'-(Benzoyloxy)-2',4'-dimethyl-2'-hexenoyl)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (*ent*-203**)**



Ph₃P (9.07 g, 34.89 mmol) und Benzoesäure (6.34 g, 51.9 mmol) werden in Toluol (120 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man tropft DEAD (40% in Toluol, 17.4 mL, 38.1 mmol) und anschließend eine Lösung aus Alkohol *ent*-**193** (2.33 g, 8.65 mmol) in Toluol (20 mL) langsam zu. Man lässt die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und rührt 16 h bei dieser Temperatur. Anschließend entfernt man das Lösemittel im Vakuum und reinigt den Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 5:1), wonach man das Benzoat *ent*-**203** (2.42 g, 75%) als farblosen Feststoff erhält.

$R_f = 0.22$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

Schmp.: 74.9 °C;

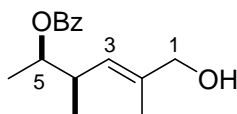
$[\alpha]_D^{20} = -48.7^\circ$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 4'-CH₃), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 6'-H), 1.93 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 2.30–2.43 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.81–2.93 (m, 1H, 4'-H), 4.17 (dd, $J = 8.9, 5.3$ Hz, 1H, 5-H), 4.30 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H, 5-H), 4.46–4.52 (m, 1H, 4-H), 5.01–5.10 (m, 1H, 5'-H), 5.80–5.88 (m, 1H, 3'-H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.02–8.08 (m, 2H, H_{ar});

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.0 (2'- CH_3), 15.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 16.1 (2'- CH_3), 17.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, C-6'), 28.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 38.3 (C-4'), 58.2 (C-4), 63.4 (C-5), 74.4 (C-5'), 128.3 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 130.6 (C_{ar}), 131.8 (C-2'), 132.8 (C_{ar}), 138.4 (C-3'), 153.5 (CO), 166.0 (CO), 171.7 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ 396.17814, gefunden 396.17804.

4.24. (2*E*,4*R*,5*R*)-5-(Benzoyloxy)-2,4-dimethyl-2-hexen-1-ol (*ent*-204)



Bei 0 °C tropft man zu einer Lösung des Oxazolidinons *ent*-203 (4.72 g, 12.6 mmol) in THF (140 mL) eine Lösung aus NaBH_4 (2.39 g, 63.1 mmol) in Wasser (70 mL). Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und nach Rühren für 3 h verdünnt man mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. (40 mL). Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 \times 80 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der primäre Alkohol *ent*-204 (2.74 g, 87%) wird nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) des Rohprodukts als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.23 (Petrolether/EtOAc, 4:1);

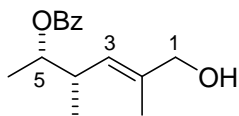
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 4- CH_3), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 6-H), 1.49 (br s, 1H, OH), 1.69 (d, J = 1.0 Hz, 3H, 2- CH_3), 2.70–2.82 (m, 1H, 4-H), 4.01 (s, 2H, 1-H), 4.96–5.05 (m, 1H, 5-H), 5.27–5.34 (m, 1H, 3-H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 8.02 (m, 2H, H_{ar});

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.1 (2- CH_3), 16.8 (4- CH_3), 17.6 (C-6), 37.3 (C-4), 68.7 (C-1), 75.0 (C-5), 127.1 (C-3), 128.3 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 130.7 (C_{ar}), 132.8 (C_{ar}), 135.8 (C-2), 166.2 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 271.13047, gefunden 271.13061.

4.25. (2*E*,4*S*,5*S*)-5-(Benzoyloxy)-2,4-dimethyl-2-hexen-1-ol (**204**)



Nach der Vorschrift für Verbindung *ent*-**204** erhält man nach der reduktiven Auxiliarabspaltung des Benzoats **203** (1.25 g, 3.34 mmol) in THF (40 mL) mit NaBH₄ (0.631 g, 16.9 mmol) in H₂O (20 mL) den Alkohol **204** (0.745 g, 90%) als farbloses Öl.

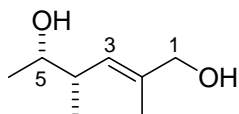
$R_f = 0.19$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = +27.5$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

NMR-Daten siehe Verbindung **204**.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₂₀O₃ 271.13047, gefunden 271.13041.

4.26. (2*E*,4*S*,5*S*)-2,4-Dimethyl-2-hexene-1,5-diol (**205**)



Nach Verseifung des Benzoats **204** (1.17 g, 4.73 mmol) mit NaOH (0.946 mg, 23.6 mmol) in MeOH (80 mL) erhält man nach der Vorschrift für Verbindung *ent*-**205** nach einer Reaktionszeit von 16 h das Diol **205** (0.533 g, 78%) als farbloses Öl.

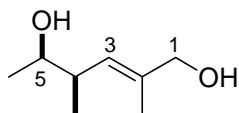
$R_f = 0.16$ (CH₂Cl₂/MeOH, 15:1);

$[\alpha]_D^{20} = -29.8$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

NMR-Daten siehe Verbindung *ent*-**205**;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₈H₁₆O₂ 167.10425, gefunden 167.10430.

4.27. (2*E*,4*R*,5*R*)-2,4-Dimethyl-2-hexen-1,5-diol (*ent*-**205**)



Der Alkohol *ent*-**204** (2.67 g, 10.74 mmol) wird in MeOH (180 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und gemörsertes Natriumhydroxid (2.15 g, 53.68 mmol) zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 20 h. Nun wird das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 15:1) liefert das Diol *ent*-**205** (1.15 g, 74%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.16$ (CH₂Cl₂/MeOH, 15:1);

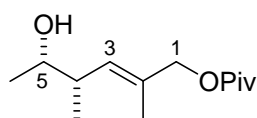
$[\alpha]_D^{20} = +26.7$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 6-H), 1.67 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.94 (br s, 1H, OH), 2.17 (br s, 1H, OH), 2.41–2.53 (m, 1H, 4-H), 3.57–3.68 (m, 1H, H-5), 3.97 (s, 2H, 1-H), 5.22–5.30 (m, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.1 (2-CH₃), 16.2 (4-CH₃), 20.1 (C-6), 39.2 (C-4), 68.6 (C-1), 71.8 (C-5), 127.7 (C-3), 135.7 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₈H₁₆O₂ 167.10425, gefunden 167.10417.

4.28. (2'*E*,4'*S*,5'*S*)-5'-Hydroxy-2',4'-dimethyl-2'-hexenyl-pivalat (**206**)



Schützung des Diols **205** (0.495 g, 3.432 mmol) mit Pivaloylchlorid (0.465 mL, 3.78 mmol) und Pyridin (2.78 mL, 34.3 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL) liefert nach der Vorschrift für Verbindung *ent*-**206** den Alkohol **206** (0.588 g, 75%) als farbloses Öl.

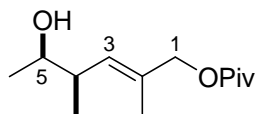
$R_f = 0.20$ (Petrolether/EtOAc,5:1);

$[\alpha]_D^{20} = -25.5$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂);

NMR-Daten siehe Verbindung *ent*-**206**;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₄O₃ 251.16177, gefunden 251.16178.

4.29. (2*E*,4*R*,5*R*)-5-Hydroxy-2,4-dimethyl-2-hexenyl-pivalat (*ent*-206)



Zu einer Lösung aus Diol *ent*-205 (0.19 g, 1.35 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) und Pyridin (1.09 mL, 13.45 mmol) tropft man bei 0 °C Pivaloylchlorid (0.17 mL, 1.35 mmol) zu. Man rührt 1 h bei 0 °C, verdünnt die Reaktionslösung mit Wasser und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl (10 mL), gesättigter NaHCO₃-Lsg. (10 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 5:1) gereinigt und man erhält den Alkohol *ent*-206 (0.31 g, 82%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.16$ (Petrolether/EtOAc,5:1);

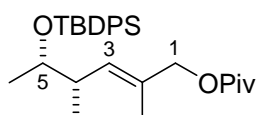
$[\alpha]_D^{20} = +25.8$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 4'-CH₃), 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 6'-H), 1.18 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.60–1.66 (m, 4H, 2'-CH₃, OH), 2.37–2.48 (m, 1H, 4'-H), 3.53–3.63 (m, 1H, 5'-H), 4.37–4.48 (m, 2H, 1'-H), 5.22–5.29 (m, 1H, 3'-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.2 (2'-CH₃), 16.4 (4'-CH₃), 20.5 (C-6'), 27.2 (C(CH₃)₃), 38.8 (C(CH₃)₃), 39.6 (C-4'), 69.7 (C-1'), 71.8 (C-5'), 130.7 (C-3'), 131.1 (C-2'), 178.3 (CO);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₁₃H₂₄O₃ 251.16177, gefunden 251.16176.

4.30. (2*E*,4*S*,5*S*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethyl-2-hexenyl-pivalat (207)



Nach der Vorschrift für Verbindung *ent*-207 erhält man nach Schützung von Alkohol 206 (0.588 g, 2.78 mmol) mit TBDPSCI (1.34 mL, 5.15 mmol) und Imidazol (0.526 mg, 7.73 mmol) die Verbindung 207 (1.13 g, 94%) als farbloses Öl.

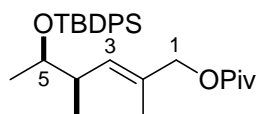
$R_f = 0.20$ (Petrolether/EtOAc, 30:1);

$[\alpha]_D^{20} = -3.9$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

NMR-Daten siehe Verbindung *ent*-**207**;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$ 489.27954, gefunden 489.27956.

4.31. (2*E*,4*R*,5*R*)-5- $\{[tert\text{-Butyl}(\text{diphenyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ -2,4-dimethyl-2-hexenyl-pivalat (*ent*-**207**)



Zu einer Lösung aus Alkohol *ent*-**206** (1.17 g, 5.12 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) gibt man bei 0 °C Imidazol (1.05 g, 15.35 mmol) und eine katalytische Menge DMAP. Man rührt die Mischung für 10 min und gibt dann TBDPSCI (2.66 mL, 10.23 mmol) in mehreren Portionen zu. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 20 h. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 30:1) liefert das Pivalat *ent*-**207** (2.362 g, 99%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.20$ (Petrolether/EtOAc, 30:1);

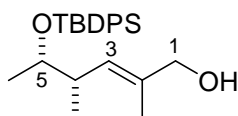
$[\alpha]_D^{20} = +3.3$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, 4'- CH_3 , 6'-H), 1.04 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.19 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 2'-H), 2.39–2.52 (m, 1H, 4'-H), 3.68–3.78 (m, 1H, 5'-H), 4.41 (s, 2H, 1'-H), 5.31–5.37 (m, 1H, 3'-H), 7.32–7.45 (m, 6H, H_{ar}), 7.63–7.72 (m, 4H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.2 (2'- CH_3), 16.3 (4'- CH_3), 19.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.7 (C-6'), 27.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.9 (C-4'), 70.1 (C-1'), 73.4 (C-5'), 127.3 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 129.9 (C-2'), 132.2 (C-3'), 134.2 (C_{ar}), 135.0 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 178.3 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$ 489.27954, gefunden 489.27941.

4.32. (2*E*,4*S*,5*S*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethyl-2-hexen-1-ol (208)



Nach der Vorschrift für Verbindung *ent*-**208** erhält man durch Reduktion von Pivalat **207** (0.588 g, 1.26 mmol) mit DIBAL-H (1M in Hexan, 3.15 mL, 3.15 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) den Alkohol **208** (0.520 g, 96%) als farbloses Öl.

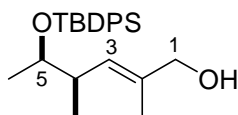
$R_f = 0.24$ (Petrolether/EtOAc, 6:1);

$[\alpha]_D^{20} = +2.8$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

NMR-Daten siehe Verbindung *ent*-**208**;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₃₄O₂Si 405.2203, gefunden 405.22237.

4.33. (2*E*,4*R*,5*R*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethyl-2-hexen-1-ol (*ent*-208)



Das Pivalat *ent*-**207** (2.36 g, 5.06 mmol) wird in CH₂Cl₂ (70 mL) gelöst und auf –80 °C gekühlt. Anschließend gibt man DIBAL-H (1M in Hexan, 12.65 mL, 12.65 mmol) tropfenweise zu und rührt noch 1 h bei –80 °C. Man quencht die Reaktionslösung mit gesättigter Rochelle-Salz-Lsg. (20 mL), lässt die Mischung auf Raumtemperatur kommen und rührt dabei 1 h sehr kräftig. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 6:1) liefert den Alkohol *ent*-**208** (1.79 g, 92%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc, 6:1);

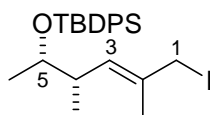
$[\alpha]_D^{20} = -3.8$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 4- CH_3), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 6-H), 1.06 (s, 9H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.19 (br s, 1H, OH), 1.60 (s, 3H, 2- CH_3), 2.38–2.50 (m, 1H, 4-H), 3.70–3.79 (m, 1H, 5-H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H, 1-H), 5.25–5.31 (m, 1H, 3-H), 7.32–7.46 (m, 6H, H_{ar}), 7.60–7.76 (m, 4H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.0 (2- CH_3), 16.2 (4- CH_3), 19.4 ($\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.1 (C-6), 27.1 ($\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.8 (C-4), 69.0 (C-1), 73.4 (C-5), 127.3 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 129.4 (C-3), 129.4 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 134.2 (C_{ar}), 134.3 (C_{ar}), 134.9 (C-2), 136.0 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar});

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ 405.2203, gefunden 405.22237.

4.34. (2*E*,4*S*,5*S*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethyl-1-iod-2-hexen (209)

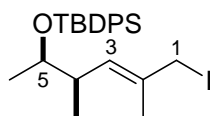


Nach der Vorschrift für Verbindung *ent*-**209** erhält man aus Alkohol **208** (0.981 g, 2.56 mmol) in DMF (2 mL) und Methyltriphenoxyphosphoniumiodid (**199**) (1.42 g, 3.08 mmol) in DMF (2 mL) Verbindung **209** (1.38 g, roh) als gelbes Öl.

R_f = 0.35 (Petrolether/EtOAc, 40:1);

NMR-Daten siehe Verbindung *ent*-**209**.

4.35. (2*E*,4*S*,5*R*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethyl-1-iod-2-hexen (*ent*-209)



Zu einer Lösung aus Alkohol *ent*-**208** (1.78 g, 4.66 mmol) in DMF (3 mL) gibt man bei 0 °C tropfenweise Methyltriphenoxyphosphoniumiodid (**199**) (2.58 g, 5.59 mmol) in DMF (3 mL). Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 30 min. Man verdünnt mit Hexan (70 mL) und wäscht mit kalter wässriger 1N NaOH (2 × 15 mL)

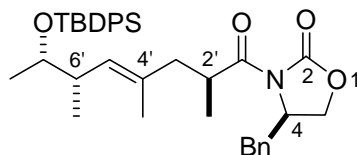
und Wasser (2×15 mL). Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt von *ent*-**209** (2.33 g, roh) als gelbes Öl, welches ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc, 40:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ [ppm] = 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 4- CH_3), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 6-H), 1.05 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 2- CH_3), 2.38–2.51 (m, 1H, 4-H), 3.74–3.85 (m, 1H, 5-H), 3.97–4.06 (m, 2H, 1-H), 5.66 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, 3-H), 7.35–7.49 (m, 6H, H_{ar}), 7.68–7.75 (m, 4H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6): δ [ppm] = 15.9 (C-1), 15.9 (4- CH_3), 17.5 (2- CH_3), 19.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.0 (C-6), 27.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 41.4 (C-4), 74.1 (C-5), 128.4 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 130.6 (C_{ar}), 133.3 (C-3), 133.6 (C_{ar}), 134.7 (C_{ar}), 135.5 (C-2), 136.6 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}).

4.36. (4*R*)-4-Benzyl-3-((2'*S*,4'*E*,6'*S*,7'*S*)-7'-{[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2',4',6'-trimethyl-4'-octenoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**210**)



Nach der Vorschrift für Verbindung **214** erhält man aus Verbindung **209** (1.38 g roh, ca. 2.56 mmol), $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ (1.55 g, 8.46 mmol) in THF (11 mL) und (4*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-1,3-oxazolidin-2-on (**151**)^[34] (1.79 g, 7.69 mmol) in THF (4 mL) nach einer Reaktionszeit von 16 h das Oxazolidinon **210** (1.21 g, 79% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.32$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

$[\alpha]_D^{20} = -48.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

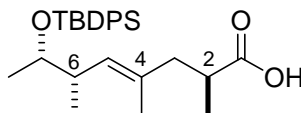
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 8'- CH_3), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 6'-H), 1.03 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1.64 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 4'- CH_3), 1.97 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H, 3'-H), 2.42–2.47 (m, 1H, 6'-H), 2.52 (dd, $J = 13.0, 5.9$ Hz, 1H, 3'-H), 2.66 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.25 (dd, $J = 13.2, 3.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.63–3.71 (m, 1H, 7'-H), 3.98–3.98 (m, 1H, 2'-H), 4.10–4.21 (m, 2H, 5-

H), 4.62–4.70 (m, 1H, 4-H), 5.09 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 5'-H), 7.16–2.21 (m, 2H, H_{ar}), 7.26–2.29 (m, 1H, H_{ar}), 7.29–7.43 (m, 8H, H_{ar}), 7.64–7.71 (m, 4H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.9 (4'- CH_3), 16.2 (6'- CH_3), 17.2 (2'- CH_3), 19.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.9 (C-8), 27.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 35.6 (C-2'), 38.1 (CH_2Ph), 40.5 (C-6'), 44.1 (C-3'), 55.4 (C-4), 66.0 (C-5), 73.9 (C-7'), 127.3 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 130.9 (C-5'), 131.6 (C_{ar}), 134.3 (C-4'), 135.1 (C_{ar}), 135.4 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 153.1 (CO), 177.2 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{Si}$ 620.31666, gefunden 620.31636.

4.37. (2*S*,4*E*,6*S*,7*S*)-7- $\{[tert\text{-Butyl}(\text{diphenyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ -2,4,6-trimethyloct-4-ensäure (211)



Nach der Vorschrift für die Abspaltung des Auxiliars von Verbindung **215** wird durch Reaktion von Oxazolidinon **210** (1.11 g, 1.85 mol) in THF (20 mL) mit H_2O_2 (30% in Wasser, 0.757 mL, 7.40 mmol) und $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.155 g, 3.70 mmol) in Wasser (10 mL) nach einer Reaktionszeit von 15 h die Säure **211** (0.619 g, 76%) als farbloses Öl isoliert.

$R_f = 0.24$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

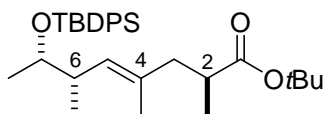
$[\alpha]_D^{20} = -9.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6- CH_3), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 8-H), 1.04 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H, 4- CH_3), 2.01 (dd, $J = 13.6, 8.3$ Hz, 1H, 3-H), 2.36 (dd, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.40–2.47 (m, 1H, 6-H), 2.53–2.64 (m, 1H, 2-H), 3.64–3.72 (m, 1H, 7-H), 5.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.32–7.44 (m, 6H, H_{ar}), 7.64–7.71 (m, 4H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.0 (6- CH_3), 16.2 (4- CH_3), 17.0 (2- CH_3), 19.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.8 (C-8), 27.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 37.7 (C-2), 40.4 (C-6), 43.9 (C-3), 73.8 (C-7), 127.3 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 130.7 (C-5), 131.2 (C-4), 134.3 (C_{ar}), 135.1 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 183.6 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ 461.24824, gefunden 461.24867.

4.38. *tert*-Butyl-(2*S*,4*E*,6*S*,7*S*)-7-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4,6-trimethyloct-4-enoat (212**)**



Nach Vorschrift für Verbindung **216** wird durch Veresterung der Säure **211** (0.132 g, 0.301 mmol) in Toluol (3 mL) unter Yamaguchi-Bedingungen mit Et₃N (0.126 mL, 0.903 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (0.052 mL, 0.331 mmol), *t*BuOH (0.057 mL, 0.602 mmol) und DMAP (0.147 g, 1.20 mmol) *tert*-Butylester **212** (0.126 g, 85%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc, 30:1);

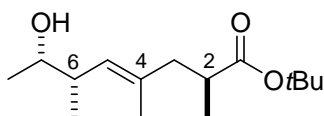
$[\alpha]_D^{20} = -4.1$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6-CH₃), 0.94 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 8-H), 1.01–1.06 (m, 4H, 2-CH₃, SiC(CH₃)₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.94 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 1H, 3-H), 2.32 (dd, $J = 13.2, 6.9$ Hz, 1H, 3-H), 2.38–2.51 (m, 2H, 2-H, 6-H), 3.61–3.70 (m, 1H, 7-H), 5.03 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.31–7.44 (m, 6H, H_{ar}), 7.64–7.72 (m, 4H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.1 (6-CH₃), 16.8 (4-CH₃), 17.1 (2-CH₃), 19.4 (SiC(CH₃)₃), 20.9 (C-8), 27.1 (SiC(CH₃)₃), 28.1 (C(CH₃)₃), 38.7 (C-6), 40.4 (C-2), 44.1 (C-3), 73.9 (C-7), 79.7 (C(CH₃)₃), 127.3 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 130.1 (C-5), 131.9 (C-4), 134.3 (C_{ar}), 135.1 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 176.0 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₄₆O₃Si 517.31084, gefunden 517.31061.

4.39. *tert*-Butyl (2*S*,4*E*,6*S*,7*S*)-7-hydroxy-2,4,6-trimethyloct-4-enoat (213**)**



Durch Abspaltung der Schutzgruppe von Verbindung **212** (0.097 g, 0.196 mmol) in THF (2 mL) mit TBAF·3H₂O (0.123 g, 0.392 mmol) erhält man nach Vorschrift für Verbindung **177** nach einer Reaktionszeit von 5 h den Alkohol **213** (0.045 g, 90%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.17$ (Petrolether/EtOAc, 6:1);

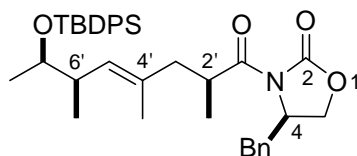
$[\alpha]_D^{20} = -23.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 8-H), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.61 (br s, 1H, OH), 1.99 (dd, $J = 13.7, 7.1$ Hz, 1H, 3-H), 2.33 (dd, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.37–2.44 (m, 2H, 6-H), 2.44–2.53 (m, 2H, 2-H), 3.50–3.60 (m, 1H, 7-H), 4.95–5.02 (m, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.4 (4- CH_3), 16.8 (6- CH_3), 16.9 (2- CH_3), 20.5 (C-8), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.9 (C-2), 39.9 (C-6), 43.9 (C-3), 72.1 (C-7), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 128.8 (C-5), 133.8 (C-4), 175.7 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 279.19307, gefunden 279.19315.

4.40. (4R)-4-Benzyl-3-((2'S,4'E,6'R,7'R)-7'-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2',4',6'-trimethyl-4'-octenoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (214)



Eine Lösung aus $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ (2.82 g, 15.36 mmol) in THF (20 mL) wird auf -80 °C gekühlt und anschließend (4R)-4-Benzyl-3-propionyl-1,3-oxazolidin-2-on (**151**)^[34] (3.26 g, 13.97 mmol) in THF (7 mL) zugetropft. Man rührt 1 h bei -80 °C und gibt dann das Iodid *ent*-**209** (2.29 g roh, ca. 4.66 mmol) in THF (3 mL) zu und lässt die Reaktionsmischung auf -50 °C kommen. Man rührt 18 h bei dieser Temperatur und quencht dann mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. (10 mL) und lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2×40 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Oxazolidinon **214** (2.14 g, 77% über zwei Stufen) wird nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 7:1) als farbloser Feststoff isoliert.

$R_f = 0.36$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

Schmp.: 115.8 °C;

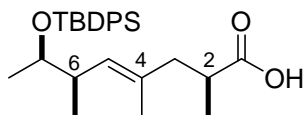
$[\alpha]_D^{20} = -23.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.95 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 6'-CH₃), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 8'-CH₃), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.63 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.97 (dd, J = 13.4, 9.0 Hz, 1H, 3'-H), 2.39–2.47 (m, 1H, 6'-H), 2.50 (dd, J = 13.1, 6.1 Hz, 1H, 3'-H), 2.66 (dd, J = 13.2, 9.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.26 (dd, J = 13.4, 3.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.66–3.74 (m, 1H, 7'-H), 3.84–3.94 (m, 1H, 2'-H), 4.11–4.21 (m, 2H, 5-H), 4.62–4.70 (m, 1H, 4-H), 5.11 (d, J = 9.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.16–7.22 (m, 2H, H_{ar}), 7.26–7.29 (m, 1H, H_{ar}), 7.29–7.43 (m, 8H, H_{ar}), 7.64–7.72 (m, 4H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.8 (4'-CH₃), 16.1 (6'-CH₃), 17.0 (2'-CH₃), 19.4 (SiC(CH₃)₃), 21.1 (C-8), 27.1 (SiC(CH₃)₃), 35.7 (C-2'), 38.0 (CH₂Ph), 40.5 (C-6'), 43.5 (C-3'), 55.4 (C-4), 66.0 (C-5), 73.7 (C-7'), 127.3 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 131.1 (C-5'), 131.3 (C_{ar}), 134.3 (C-4'), 135.1 (C_{ar}), 135.4 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 153.0 (CO), 177.1 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₇H₄₇NO₄Si 620.31666, gefunden 620.31677.

4.41. (2*S*,4*E*,6*R*,7*R*)-7-*tert*-Butyl(diphenyl)silyloxy}-2,4,6-trimethyloct-4-ensäure (215)



Zu einer Lösung aus Oxazolidinon **214** (2.04 g, 3.41 mmol) in THF (35 mL) wird bei 0 °C H₂O₂ (30% in Wasser, 1.39 mL, 13.65 mmol) zugegeben, gefolgt von einer Lösung aus LiOH·H₂O (0.286 g, 6.82 mmol) in Wasser (17 mL). Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 15 h. Dann quencht man die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Na₂S₂O₃-Lsg. (5 mL) und gibt eine gesättigte NaHCO₃-Lsg. (5 mL) zu. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 5:1) des Rückstands liefert die Säure **215** (1.26 g, 84%) als farbloses Öl.

R_f = 0.27 (Petrolether/EtOAc, 5:1);

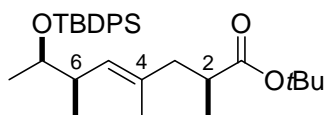
$[\alpha]_D^{20}$ = +4.7 (c 1.00, CH₂Cl₂);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, 8-H, 6- CH_3), 1.05 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.57 (s, 3H, 4- CH_3), 1.99 (dd, $J = 13.5$, 8.4 Hz, 1H, 3-H), 2.31–2.47 (m, 2H, 3-H, 6-H), 2.52–2.64 (m, 1H, 2-H), 3.64–3.73 (m, 1H, 7-H), 5.05 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.31–7.45 (m, 6H, H_{ar}), 7.63–7.73 (m, 4H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.1 (6- CH_3), 16.1 (4- CH_3), 17.1 (2- CH_3), 19.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.1 (C-8), 27.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 37.6 (C-2), 40.6 (C-6), 43.6 (C-3), 73.8 (C-7), 127.3 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 131.0 (C-5), 131.1 (C-4), 134.3 (C_{ar}), 135.1 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 183.0 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ 461.24824, gefunden 461.24845.

4.42. *tert*-Butyl-(2*S*,4*E*,6*R*,7*R*)-7-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4,6-trimethyloct-4-enoat (**216**)



Die Säure **215** (1.20 g, 2.74 mmol) wird in Toluol (24 mL) gelöst, Et_3N (1.14 mL, 8.21 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (0.43 mL, 2.74 mmol) zugegeben. Man rührt 30 min, und gibt anschließend *t*BuOH (0.52 mL, 5.47 mmol) und DMAP (1.34 g, 10.94 mmol) zu und lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen. Nun quencht man mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 \times 40 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 30:1) gereinigt, wonach man den Ester **216** (1.23 g, 90%) als farbloses Öl erhält.

$R_f = 0.31$ (Petrolether/EtOAc, 30:1);

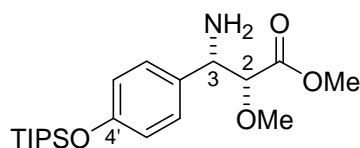
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 8-H, 6- CH_3), 1.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.05 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55 (s, 3H, 4- CH_3), 1.91 (dd, $J = 13.7$, 7.9 Hz, 1H, 3-H), 2.33 (dd, $J = 13.7$, 6.6 Hz, 1H, 3-H), 2.37–2.49 (m, 2H, 2-H, 6-H), 3.62–3.71 (m, 1H, 7-H), 5.03 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.30–7.45 (m, 6H, H_{ar}), 7.63–7.73 (m, 4H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.4 (6- CH_3), 16.6 (4- CH_3), 17.0 (2- CH_3), 19.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.2 (C-8), 27.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.6 (C-6), 40.5 (C-2), 43.4 (C-3), 73.8 (C-7), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.3 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 130.1 (C-5), 131.8 (C-4), 134.3 (C_{ar}), 135.1 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 176.1 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$ 517.31084, gefunden 517.31041.

4.43. Methyl-(2*R*,3*S*)-3-amino-2-methoxy-3-{4'- [(triisopropylsilyloxy)phenyl]}propanoat (217)



Aus Azid 229:

Das Azid **229** (0.116 g, 0.285 mmol) wird in MeOH (3 mL) gelöst und eine katalytische Menge Pd/C zugegeben. Die Mischung wird 20 h unter einer Wasserstoffatmosphäre mittels Ballon gerührt. Anschließend filtriert man über eine kleine Menge Kieselgel und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Man erhält ohne weitere Aufreinigung das Amin **217** (0.108 g, 99%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.2$ (c 1.00, CH_2Cl_2).

Aus Carbamat 232

Das Carbamat **232** (0.060 g, 0.116 mmol) wird in MeOH (10 mL) gelöst und eine katalytische Menge Pd/C zugegeben. Man rührt 24 h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 3 Bar. Anschließend filtriert man über eine kleine Menge Kieselgel und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Ohne weitere Aufreinigung erhält man das Amin **217** (0.108 g, 98%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 3:7);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.4$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

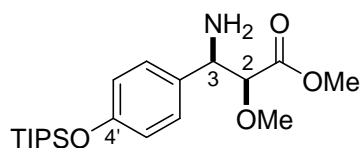
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.13–1.29 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.88 (br s, 2H, NH_2), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, 2-H), 4.1 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, 3-H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H,

H_{ar}), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 17.9 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 51.7 (OCH₃), 57.8 (C-3), 58.7 (OCH₃), 86.5 (C-2), 119.8 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 133.4 (C_{ar}), 155.6 (C_{ar}), 171.6 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₃₅NO₄Si 382.24081, gefunden 382.24095.

4.44. Methyl-(2*R*,3*S*)-3-amino-2-methoxy-3-{4'-(triisopropylsilyloxy)phenyl}propanoat (*ent*-217)



Aus Azid *ent*-229

Das Azid *ent*-229 (0.090 g, 0.221 mmol) wird in MeOH (3 mL) gelöst und eine katalytische Menge Pd/C zugegeben. Die Mischung wird 20 h unter einer Wasserstoffatmosphäre mittels Ballon gerührt. Anschließend filtriert man über eine kleine Menge Kieselgel und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Man erhält ohne weitere Aufreinigung das Amin *ent*-217 (0.082 g, 98%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.1$ (c 1.00, CH₂Cl₂).

Aus Carbamat *ent*-232

Das Carbamat *ent*-232 (0.474 g, 0.919 mmol) wird in MeOH (20 mL) gelöst und eine katalytische Menge Pd/C zugegeben. Man rührt 24 h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 3 Bar. Anschließend filtriert man über eine kleine Menge Kieselgel und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Ohne weitere Aufreinigung erhält man das Amin *ent*-217 (0.320 g, 91%) als farbloses Öl.

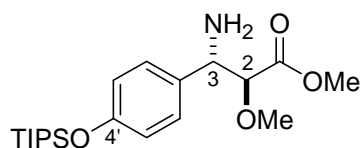
$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 3:7);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.2$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

NMR-Daten siehe Verbindung 217;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₃₅NO₄Si 382.24081, gefunden 382.24095.

**4.45. Methyl-(2*S*,3*S*)-3-amino-2-methoxy-3-{4'-
[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propanoat (218)**



Das Azid **258** (218 mg, 0.535 mmol) wird in MeOH (5 mL) gelöst und eine katalytische Menge Pd/C zugegeben. Man rührt 18 h bei Raumtemperatur, filtriert den Katalysator über einer kleinen Menge Kieselgel ab und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das Amin **218** (98 mg, 98%) wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 3:7);

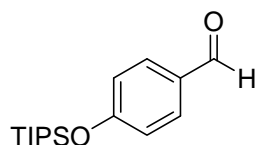
$[\alpha]_D^{20} = -6.2$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.07 (d, $J = 7.12$ Hz, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.16–1.30 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 2.20 (br s, 2H, NH₂), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 2-H), 4.26 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 17.8 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 51.6 (OCH₃), 57.0 (C-3), 58.9 (OCH₃), 85.2 (C-2), 119.7 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 133.7 (C_{ar}), 155.5 (C_{ar}), 171.2 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₃₅NO₄Si 382.24081, gefunden 382.24086.

4.46. 4-[(Triisopropylsilyl)oxy]benzaldehyd (222)



Zu einer Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (**221**) (3.64 g, 29.8 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) wird bei 0 °C Et₃N (4.96 mL, 3.62 mmol) und DMAP (0.364 g, 2.98 mmol) zugegeben. Man rührt die Mischung 10 min ehe man TIPSCl (7.00 mL, 32.8 mmol) zugibt. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 18 h. Anschließend verdünnt man mit Wasser (20 mL) und extrahiert die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 30 mL).

Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) gereinigt, wonach man den Aldehyd **222** (7.95 g, 96%) als farbloses Öl erhält.

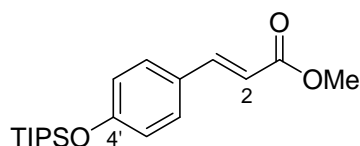
$R_f = 0.33$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.22–1.34 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 9.87 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.7 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.8 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 120.3 (C_{ar}), 130.2 (C_{ar}), 131.9 (C_{ar}), 161.9 (C_{ar}), 190.8 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{SiO}_2$ 301.15943, gefunden 301.15941.

4.47. Methyl-(2E)-3-{4'-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}acrylat (E)-223



Der Aldehyd **222** (2.19 g, 7.87 mmol) wird in CH_2Cl_2 (30 mL) gelöst und (Carbomethoxymethylen)triphenylphosphoran **73** (3.16 g, 9.44 mmol) in einer Portion zugegeben. Man rührt 3 Tage bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösemittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) gereinigt und man erhält (E)-**223** (2.32 g, 88%) als farbloses Öl.

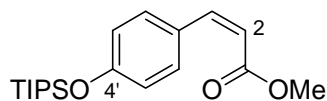
$R_f = 0.33$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.17–1.35 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 6.29 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 2-H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.63 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.6 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.8 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 51.5 (OCH_3), 115.2 (C-2), 120.3 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 144.6 (C-3), 158.3 (C_{ar}), 167.8 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ 357.18564, gefunden 357.18555.

4.48. Methyl-(2Z)-3-{4'-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}acrylate (Z)-(223)



Zu einer Lösung aus Methyl(diphenoxyphosphoryl)acetat (**244**) (0.500 g, 1.63 mmol) in THF (6 mL) gibt man bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ NaH (0.098 g, 2.45 mmol, 60% Ölsuspension). Man rührt 15 min und gibt anschließend den Aldehyd **222** (0.500 g, 1.80 mmol) in THF (2 mL) tropfenweise zu. Man rührt die Reaktionsmischung 1 h bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, lässt auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kommen und rührt nochmal 30 min. Man quencht mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. (4 mL), lässt die Mischung auf Raumtemperatur kommen und extrahiert mit EtOAc ($2 \times 10\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) gereinigt und man erhält den Zimtsäureester (Z)-**223** (0.376 g, 69%) als hellgelbes Öl. Der (E)-Zimtsäureester (E)-**223** (0.142 mg, 26%) wird ebenfalls als hellgelbes Öl isoliert.

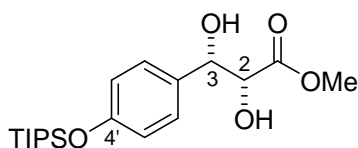
$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.09 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.17–1.33 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 5.81 (d, $J = 13.0\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 6.82 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, H_{ar}), 7.64 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7.64 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.7 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.9 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 51.2 (OCH_3), 116.4 (C-2), 119.4 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 143.6 (C-3), 157.3 (C_{ar}), 166.9 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ 357.18564, gefunden 357.18558.

4.49. Methyl-(2R,3S)-2,3-dihydroxy-3-{4'-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propanoat (224)



Zu einer Lösung von (*E*)-**223** (529 mg, 1.58 mmol) in *t*BuOH (1 mL) gibt man (DHQ)₂PHAL (6.00 mg, 0.008 mmol), NMO (235 mg, 1.74 mmol, 60% in Wasser) und K₂OsO₂(OH)₄ (1.00 mg, 0.003 mmol). Man rührt die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur und gibt anschließend festes Na₂SO₃ (200 mg), Wasser (2 mL) und EtOAc (3 mL) zu. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt, die das Diol **224** (539 mg, 92%, 62% ee) als farbloses Öl liefert.

$R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = -1.2$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.18–1.34 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 2.77 (br s, 1H, OH), 3.14 (br s, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (s, 1H, 2-H), 4.90 (s, 1H, 3-H), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{ar}), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 17.9 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 52.7 (OCH₃), 74.4 (C-2), 74.8 (C-3), 119.8 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 156.0 (C_{ar}), 173.2 (CO);

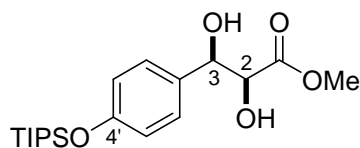
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₃₂O₅Si 391.19112, gefunden 391.19113.

Bestimmung des Enantiomerenüberschusses:

Eurocel 03, *n*Hexan/2-Propanol (98.3:1.7), 1.0 mL/min

*t*_R (min) = 33.0 (Nebenprodukt), 39.9 (Hauptprodukt)

4.50. Methyl-(2*S*,3*R*)-2,3-dihydroxy-3-{4'- [(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propanoat (*ent*-**224**)



Mit NMO als Oxidationsmittel:

Zu einer Lösung von (*E*)-**223** (899 mg, 2.69 mmol) in *t*BuOH (2 mL) gibt man (DHQD)₂PHAL (10.0 mg, 0.013 mmol) und NMO [400 mg, 2.96 mmol, 60% in Wasser (270 μ L)]. Man kühlt die Mischung auf 0 °C und gibt anschließend K₂OsO₂(OH)₄ (2.00 mg, 0.005 mmol) zu. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen, rührt 5 h und gibt festes Na₂SO₃ (400 mg), Wasser (2 mL) und EtOAc (5 mL) zu. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 \times 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt und man erhält das Diol (*ent*-**224**) (939 mg, 95%, 72% ee) als farbloses Öl.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.0 \text{ (} c \text{ 1.00, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

Mit K₃Fe(CN)₆ als Oxidationsmittel:

Zu einer Mischung aus K₃Fe(CN)₆ (2.85 g, 8.66 mmol), (DHQD)₂PHAL (23 mg, 0.029 mmol) und K₂CO₃ (1.20 g, 8.66 mmol) in *t*BuOH/H₂O, 1:1 (28 mL) gibt man K₂OsO₂(OH)₄ (4.00 mg, 0.012 mmol) und Methansulfonamid (0.274 g, 2.89 mmol). Die Mischung wird 15 min gerührt, bevor man den Ester (*E*)-**223** (0.965 g, 2.89 mmol) in *t*BuOH (2 mL) in einer Portion zugibt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C und anschließend langsam auf Raumtemperatur gebracht. Man rührt 20 h und gibt dann festes Na₂SO₃ (5.00 g) und EtOAc (20 mL) zu. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 \times 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N NaOH-Lsg. (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt und man erhält das Diol (*ent*-**224**) (0.885 g, 83%, 99% ee) als farbloses Öl.

$R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.8 \text{ (} c \text{ 1.00, CH}_2\text{Cl}_2\text{)};$$

NMR-Daten siehe Verbindung **224**;

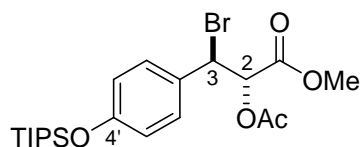
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₃₂O₅Si 391.19112, gefunden 391.190803.

Bestimmung des Enantiomerenüberschusses:

Eurocel 03, *n*Hexan/2-Propanol (98.3:1.7), 1.0 mL/min

t_R (min) = 33.0 (Nebenprodukt), 39.9 (Hauptprodukt)

**4.51. Methyl-(2S,3R)-2-(acetyloxy)-3-brom-3-{4'-
[(triisopropylsilyloxy)phenyl]propanoat (226)**



Das Diol **224** (1.03 g, 2.80 mmol) wird in CH_2Cl_2 (9 mL) gelöst und Trimethylorthoacetat (0.42 mL, 3.36 mmol) und PPTS (7.00 mg, 0.028 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 90 min gerührt und anschließend das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 (9 mL) aufgenommen und Acetylbromid (0.251 mL, 3.36 mmol) zugegeben. Man rührt weitere 90 min bei Raumtemperatur und verdünnt dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (5 mL). Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 10:1) des Rohprodukts (1:4 Mischung von zwei Regioisomeren) liefert **226** (0.888 g, 67 % über zwei Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.31$ (Petrolether/EtOAc, 10:1);

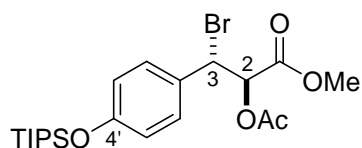
$[\alpha]_D^{20} = -30.3$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.15–1.32 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 2.08 (s, 3H, COCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 5.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 5.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 2-H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.6 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.8 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 20.4 (COCH_3), 49.3 (C-3), 52.6 (OCH_3), 75.3 (C-2), 119.9 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 156.7 (C_{ar}), 167.4 (CO), 169.4 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}$ 447.21734, gefunden 447.21752 (Verlust des Broms).

4.52. Methyl-(2*R*,3*S*)-2-(acetyloxy)-3-brom-3-{4'-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propanoat (*ent*-226)



Das Diol **245** (1.20 g, 3.25 mmol) wird in CH₂Cl₂ (15 mL) gelöst und Trimethylorthoacetat (0.489 mL, 3.90 mmol) und PPTS (7.00 mg, 0.033 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 90 min gerührt und anschließend das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (15 mL) aufgenommen und Acetyl bromid (0.291 mL, 3.90 mmol) zugegeben. Man rührt weitere 90 min bei Raumtemperatur und verdünnt dann mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (5 mL). Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 10:1) liefert *ent*-**226** (1.01 g, 65 % über zwei Stufen) als farbloses Öl.

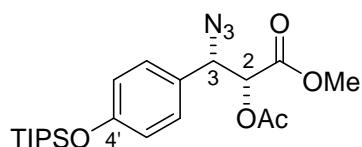
$R_f = 0.31$ (Petrolether/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = +12.9$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

NMR-Daten siehe Verbindung **226**;

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₂H₃₆O₆Si 447.21734, gefunden 447.21727 (Verlust des Broms).

4.53. Methyl-(2*R*,3*S*)-2-(acetyloxy)-3-azido-3-{4'-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propanoat (227**)**



Verbindung **226** (0.888 g, 1.88 mmol) wird in DMSO (7 mL) gelöst und NaN₃ (0.146 g, 2.25 mmol) zugegeben. Man rührt 4 h und verdünnt anschließend die Reaktionsmischung mit Diethylether (10 mL) und Wasser (10 mL). Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ ge-

trocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 10:1) gereinigt, wonach man das Azid **227** (0.574 g, 70%) als farbloses Öl erhält.

$R_f = 0.28$ (Petrolether/EtOAc, 10:1);

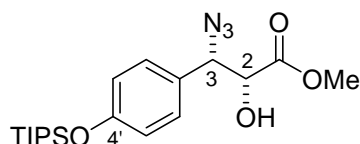
$[\alpha]_D^{20} = +65.6$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.17–1.30 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 2.13 (s, 3H, COCH_3), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 4.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 5.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 2-H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.6 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.8 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 20.4 (COCH_3), 52.6 (OCH_3), 64.9 (C-3), 75.1 (C-2), 120.3 (C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 156.8 (C_{ar}), 168.0 (CO), 169.8 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ 458.20817, gefunden 458.20810.

4.54. Methyl-(2*R*,3*S*)-3-azido-2-hydroxy-3-{4'- [(triisopropylsilyloxy)phenyl]propanoat (**228**)



Zu einer Lösung von Azid **227** (0.296 g, 0.680 mmol) in MeOH (9 mL) wird bei 0 °C NaOMe (1.63 mL, 0.816 mmol, 0.5M in MeOH) zugegeben. Man rührt 20 min und quencht anschließend die Reaktion mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. (5 mL). Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 8:1) liefert den Alkohol **228** (0.434 g, 84%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.18$ (Petrolether/EtOAc, 8:1);

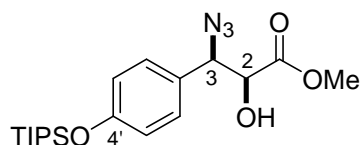
$[\alpha]_D^{20} = +66.0$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.17–1.33 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 3.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.36 (dd, $J = 6.9, 3.1$ Hz, 1H, 2-H), 4.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.6 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.8 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 53.0 (OCH_3), 66.7 (C-3), 74.0 (C-2), 120.1 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 156.6 (C_{ar}), 172.4 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ 416.19760, gefunden 416.19756.

4.55. Methyl-(2*S*,3*R*)-3-azido-2-hydroxy-3-{4'-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propanoat (*ent*-228)



Zu einer Lösung von Azid *ent*-227 (0.188 g, 0.432 mmol) in MeOH (6 mL) wird bei 0 °C NaOMe (1.04 mL, 0.518 mmol, 0.5 M in MeOH) zugegeben. Man rührt 20 min und quencht anschließend die Reaktion mit gesättigter NH_4Cl -Lsg. (3 mL). Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2×7 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 8:1) liefert den Alkohol *ent*-228 (0.133 g, 78%) als farbloses Öl.

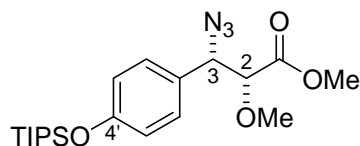
$R_f = 0.18$ (Petrolether/EtOAc, 8:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.6$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

NMR-Daten siehe Verbindung 228;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ 416.19760, gefunden 416.19759.

**4.56. Methyl-(2*R*,3*S*)-3-azido-2-methoxy-3-{4'-
[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propanoat (**229**)**



Zu einer Lösung von Alkohol **228** (0.102 g, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) wird unter Lichtausschluss Me₃OBF₄ (0.134 g, 0.907 mmol) und Protonenschwamm (0.278 g, 1.30 mmol) zugegeben. Man rührt 24 h bei Raumtemperatur, gibt Wasser (2 mL) zu und extrahiert die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 9:1) liefert das Azid **229** (0.0870 g, 82%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc, 9:1);

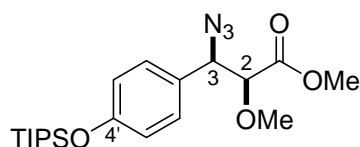
$[\alpha]_D^{20} = +62.6$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.16–1.33 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, 3-H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 17.8 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 52.1 (OCH₃), 59.0 (OCH₃), 66.5 (C-3), 84.9 (C-2), 120.1 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 156.6 (C_{ar}), 170.1 (CO);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₀H₃₃N₃O₄Si 430.21325, gefunden 430.21327.

**4.57. Methyl-(2*S*,3*R*)-3-azido-2-methoxy-3-{4'-
[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propanoat (*ent*-**229**)**



Zu einer Lösung von Alkohol *ent*-**228** (0.120 g, 0.305 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) wird unter Lichtausschluss Me₃OBF₄ (0.158 g, 1.07 mmol) und Protonenschwamm (0.327 g, 1.53 mmol) zugegeben. Man rührt 24 h bei Raumtemperatur, gibt Wasser (2 mL) zu und extrahiert die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 9:1) liefert das Azid *ent*-**229** (0.0910 g, 73%) als farbloses Öl.

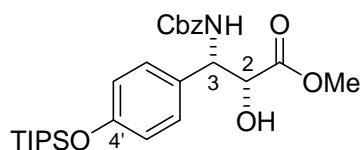
$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc, 9:1);

$[\alpha]_D^{20} = -16.1$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

NMR-Daten siehe Verbindung **229**;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₃₃N₃O₄Si 430.21325, gefunden 446.18719.

4.58. Methyl-(2*R*,3*S*)-3-[[*(benzyloxy)*carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-{4'-[[*(triisopropylsilyl)*oxy]phenyl]}propanoat (**231**)



Zu einer Lösung von Benzylcarbamate (2.16 g, 14.3 mmol) in *n*-Propanol (18 mL) gibt man NaOH (0.570 g, 14.3 mmol) in Wasser (54 mL), 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (1.87 g, 9.51 mmol) und (DHQ)₂PHAL (0.185 g, 0.238 mmol) in *n*-Propanol (18 mL). Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt, bevor man den Ester (*E*)-**223** (1.59 g, 4.75 mmol) in *n*-Propanol (18 mL) und K₂OsO₂(OH)₄ (0.088 mg, 0.238 mmol) zugibt. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 22 h. Dann gibt man festes Na₂SO₃ (5 g) zu und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) gereinigt und man erhält das Carbamat **231** (1.33 g, 56%, 90% ee) als farbloses Öl.

$R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = +8.0$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.17–

1.30 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 3.19 (br s, 1H, OH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.44 (br s, 1H, 2-H), 5.06 (dd, *J* = 15.5, 12.0 Hz, 2H, CH₂), 5.15–5.22 (m, 1H, 3-H), 5.55–5.65 (m, 1H, NH), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{ar}), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{ar}), 7.27–7.39 (m, 5H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 17.9 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 53.0 (OCH₃), 56.0 (C-3), 67.0 (CH₂), 73.5 (C-2), 119.9 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 136.2 (C_{ar}), 155.7 (CO, C_{ar}), 173.3 (CO);

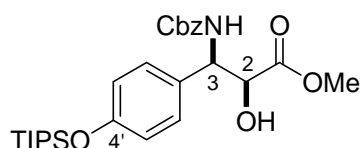
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₇H₃₉NO₆Si 524.24389, gefunden 524.24378.

Bestimmung des Enantiomerenüberschusses:

Eurocel 01, Methanol/Wasser (95:5), 1.0 mL/min

*t*_R (min) = 6.2 (Nebenprodukt), 7.3 (Hauptprodukt)

4.59. Methyl-(2*S*,3*R*)-3-[[*(benzyloxy)carbonyl*]amino]-2-hydroxy-3-{4'-*[[triisopropylsilyl]oxy]phenyl*}propanoat (*ent*-231)



Zu einer Lösung von Benzylcarbamate (2.17 g, 14.3 mmol) in *n*-Propanol (18 mL) gibt man NaOH (0.574 g, 14.3 mmol) in Wasser (54 mL), 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (1.89 g, 9.57 mmol) und (DHQD)₂PHAL (0.186 g, 0.239 mmol in *n*-Propanol (18 mL)). Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt, bevor man den Ester (*E*)-**223** (1.60 g, 4.78 mmol) in *n*-Propanol (18 mL) und K₂OsO₂(OH)₄ (0.088 mg, 0.239 mmol) zugibt. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 22 h. Dann gibt man festes Na₂SO₃ (5 g) zu und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) gereinigt und man erhält das Carbamat *ent*-**231** (1.25 g, 52%, 94% ee) als farbloses Öl.

*R*_f = 0.25 (Petrolether/EtOAc, 4:1);

[α]_D²⁰ = -8.7 (*c* 1.00, CH₂Cl₂);

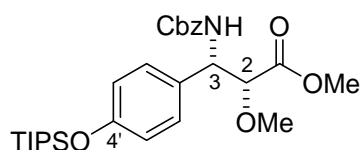
NMR-Daten siehe Verbindung **231**.

Bestimmung des Enantiomerenüberschusses:

Eurocel 01, Methanol/Wasser (95:5), 1.0 mL/min

t_R (min) = 6.2 (Nebenprodukt), 7.3 (Hauptprodukt)

4.60. Methyl-(2*R*,3*S*)-3-[[*(benzyloxy)carbonyl*]amino]-2-methoxy-3-{4'-*[(triisopropylsilyloxy)phenyl]*propanoat (**232**)



Darstellung von Silber(I)Oxid:

Eine Lösung von AgNO_3 (5.00 g, 29.4 mmol) in Wasser (20 mL) wird auf 70 °C erhitzt. Anschließend gibt man eine 70 °C heiße Lösung aus NaOH (1.18 g, 29.5 mmol) in Wasser (20 mL) zu. Man rührt 20 min bei 70 °C und dekantiert das Wasser ab. Man filtriert das ausgefallene Ag_2O ab und wäscht mit Wasser (2×10 mL), Aceton (2×10 mL) und Diethylether (2×10 mL). Das Ag_2O (5.11 g, 75%) wird im Vakuum getrocknet und im Exsikkator über KOH aufbewahrt.

Zu Alkohol **231** (0.154 g, 0.307 mmol), der in Aceton (3 mL) gelöst wird, gibt man MeI (0.385 ml, 6.18 mmol) und Ag_2O (0.142 g, 0.614 mmol). Man rührt 24 h unter Lichtausschluss und gibt anschließend weiteres Ag_2O (0.142 g, 0.614 mmol) and MeI (0.385 mL, 6.18 mmol) zu. Man rührt weitere 24 h und filtriert dann das Ag_2O ab und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) liefert das Carboamat **232** (0.126 g, 80%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = +13.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

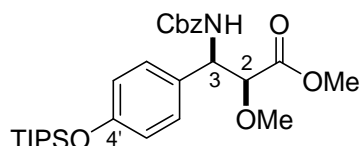
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.18–1.31 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (br s, 1H, 2-H), 5.06 (s, 2H, CH_2), 5.14 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 3-H), 5.71 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.26–7.38 (m, 5H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.6 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.8 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$),

52.2 (OCH₃), 55.8 (C-3), 59.0 (OCH₃), 66.8 (CH₂), 82.9 (C-2), 119.7 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 131.6 (C_{ar}), 136.4 (C_{ar}), 155.6 (C_{ar}, CO), 170.6 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₈H₄₁NO₆Si 538.25954, gefunden 538.25906.

4.61. Methyl-(2*S*,3*R*)-3-[[*(benzyloxy)*carbonyl]amino]-2-methoxy-3-{4'-*[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl*}propanoat (*ent*-**232**)



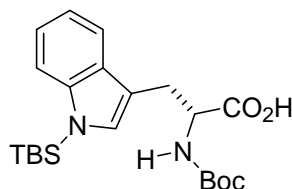
Zu Alkohol *ent*-**231** (0.799 g, 1.59 mmol), der in Aceton (15 mL) gelöst wird, gibt man MeI (2.00 ml, 14.1 mmol) und Ag₂O (0.739 g, 3.19 mmol). Man rührt 24 h unter Lichtausschluss und gibt anschließend weiteres Ag₂O (0.739 g, 3.19 mmol) und MeI (2.00 ml, 14.1 mmol) zu. Man rührt weitere 24 h und filtriert dann das Ag₂O ab. Anschließend entfernt man das Lösemittel im Vakuum. Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) liefert das Carbamat *ent*-**232** (0.608 g, 74%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = -14.6$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

NMR-Daten siehe Verbindung **232**.

4.62. *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-*D*-tryptophanat (**233**)



Zu einer Lösung aus Diisopropylamin (6.93 mL, 49.3 mmol) in abs. THF (70 mL) wird bei -80 °C *n*-Butyllithium (2.5m in Hexan, 19.7 mL, 49.3 mmol) zugetropft. Man rührt 15 min und tropft dann *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*D*-tryptophan **154** in abs. THF (20 mL) zu. Anschließend lässt man die Reaktion auf -10 °C kommen und quencht mit gesättigter NH₄Cl-

Lsg. (30 mL), säuert mit 1n HCl an und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 30 mL). Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Nach Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) erhält man das geschützte Tryptophan 233 (6.38 g, 93%) als leicht gelben Schaum.

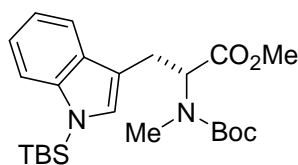
$R_f = 0.48$ (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1);

$[\alpha]_D^{20} = -28.2$ (c 1.00, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.58 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.23, 1.43 (2 × s, 9H, C(CH₃)₃), 3.26 (dd, $J = 14.8, 5.9$ Hz, 1H, CH₂), 3.36 (dd, $J = 14.8, 4.8$ Hz, 1H, CH₂), 4.63–4.72 (m, 1H, CH₂CH), 5.02 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 7.03 (s, 1H, CH_{ar}), 7.08–7.19 (m, 2H, H_{ar}), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.54–7.63 (m, 1H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.0 (Si(CH₃)₂), 19.4 (SiC(CH₃)₃), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 27.7 (CH₂), 28.3 (C(CH₃)₃), 54.0 (CH₂CH), 80.0 (C(CH₃)₃), 105.7 (C_{ar}), 113.9 (C_{ar}), 118.7 (C_{ar}), 119.7 (C_{ar}), 121.6 (C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 131.0 (C_{ar}), 141.3 (C_{ar}), 155.4 (CO), 177.2 (CO).

4.63. Methyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-1-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-*N*-methyl-*D*-tryptophanat (234)



Das Tryptophan 233 (2.00 g, 4.78 mmol) wird in abs. DMF (20 mL) gelöst, mit einem Eis-Kochsalz-Bad gekühlt und Methyljodid (1.49 mL, 3.39 mmol) zugegeben. Anschließend gibt man NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 0.458 g, 11.5 mmol) in mehreren Portionen zu und rührt 1 h im Eis-Kochsalz-Bad. Man lässt die Temperatur auf Raumtemperatur kommen und rührt nochmal 1 h. Dann wird die Reaktion mit Wasser (20 mL) gequencht, die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 × 15 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 7:1) aufgereinigt und man erhält das Methylierungsprodukt 234 (1.73 g, 81%) als farbloses Öl.

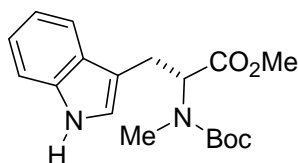
$R_f = 0.28$ (Petrolether/EtOAc, 7:1);

$[\alpha]_D^{20} = +48.9$ (c 0.75, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.56, 0.57 ($2 \times s$, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (s , 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.21, 1.41 ($2 \times s$, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.69, 2.75 ($2 \times s$, 3H, NCH_3), 3.07–3.27 (m , 1H, CH_2), 3.34–3.46 (m , 1H, CH_2), 3.73, 3.74 ($2 \times s$, 3H, OCH_3), 4.71–4.80, 4.92–5.03 ($2 \times m$, 1H, CH_2CH), 6.94, 7.00 ($2 \times s$, 1H, H_{ar}), 7.07–7.18 (m , 2H, H_{ar}), 7.46 (d , $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.57 (d , $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 19.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.7, 25.4 (CH_2), 26.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.0, 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.8, 31.9 ($\text{N}(\text{CH}_3)$), 52.0 (OCH_3), 58.6, 59.8 (CH_2CH), 79.8, 80.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.4, 113.5 (C_{ar}), 114.0 (C_{ar}), 118.4 (C_{ar}), 119.5 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 128.9, 129.4 (C_{ar}), 130.6 (C_{ar}), 141.3, 141.4 (C_{ar}), 155.1, 155.8 (CO), 172.0 (CO).

4.64. Methyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-methyl-*D*-tryptophanat (**235**)



Das Methylierungsprodukt **234** (0.804 g, 1.80 mmol) wird in abs. THF (10 mL) gelöst und bei 0 °C TBAF·3H₂O (0.596 g, 1.89 mmol) zugegeben. Man rührt 1 h und verdünnt anschließend die Reaktion mit Wasser (10 mL). Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:2) erhält man das geschützte Tryptophan **235** (0.578 g, 100%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.46$ (Petrolether/EtOAc, 3:2);

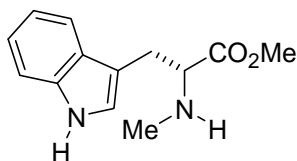
$[\alpha]_D^{20} = +67.3$ (c 1.00, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.21, 1.42 ($2 \times s$, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.74, 2.78 ($2 \times s$, 3H, NCH_3), 3.11–3.31 (m , 1H, CH_2), 3.36–3.53 (m , 1H, CH_2), 3.73, 3.77 (s , 3H, OCH_3), 4.65–4.85, 4.97–5.15 ($2 \times m$, 1H, CH_2CH), 6.96, 7.02 ($2 \times s$, 1H, H_{ar}), 7.12 (t , $J =$

7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.37, 8.45 ($2 \times s$, 1H, NH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.7, 25.3 (CH_2), 27.9, 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.7, 31.9 ($\text{N}(\text{CH}_3)$), 52.1 (OCH_3), 58.7, 60.0 (CH_2CH), 80.0, 80.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 111.1 (C_{ar}), 111.2, 111.3 (C_{ar}), 118.3, 118.4 (C_{ar}), 119.3 (C_{ar}), 121.8, 121.9 (C_{ar}), 122.3, 122.7 (C_{ar}), 127.1, 127.4 (C_{ar}), 136.1, 136.3 (C_{ar}), 155.3, 156.0 (CO), 171.9 (CO).

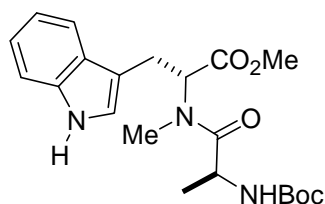
4.65. Methyl-*N*-methyl-*D*-tryptophanat (236)



Das Boc-geschützte Tryptophan **235** (1.39 g, 4.19 mmol) wird in abs. CH_2Cl_2 (15 mL) gelöst. Bei 0 °C gibt man TFA (3.01 mL, 4.78 mmol) zu und lässt die Reaktion auf Raumtemperatur kommen. Man rührt 1 h, entfernt das Lösemittel im Vakuum und verdünnt mit EtOAc (20 mL). Die organische Phase wird mit Wasser (mindestens 10×10 mL) extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit kalter 1N NaOH auf pH 8 gebracht. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2×50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Aufreinigung erhält man das Tryptophan **236** (0.775 g, 80%) als gelbes Öl, das direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.37 (s, 3H, NCH_3), 3.12 (dd, $J = 14.5, 7.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.17–3.22 (m, 1H, CH_2), 3.57 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, CH), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 6.99 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.47 (s, 1H, NH).

4.66. Methyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-methyl-*D*-tryptophanat (238)



Das Tryptophan **236** (0.686 g, 2.95 mmol) wird in abs. THF (32 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt nacheinander *N*-Boc-Alanin (**173**) (0.615 g, 3.25 mmol), HOBT (0.439 g, 3.25 mmol) und DCC (0.975 g, 4.73 mmol) zu und rührt 20 h bei 0 °C. Anschließend filtriert man über Celite und entfernt das Lösemittel. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:2) erhält man das Kupplungsprodukt **238** (0.778 g, 65%) als farblosen Schaum.

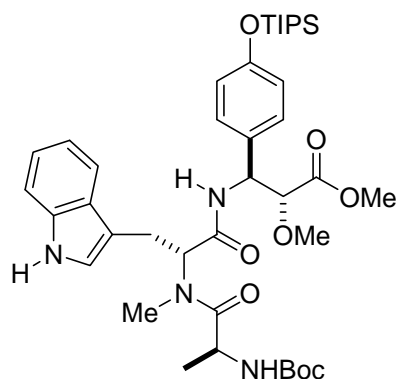
$R_f = 0.22$ (Petrolether/EtOAc, 3:2);

$[\alpha]_D^{20} = +51.7$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, Ala CH₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.80 (s, 3H, NCH₃), 3.28 (dd, $J = 15.4, 11.1$ Hz, 1H, CH₂), 3.45 (dd, $J = 14.8, 4.3$ Hz, 1H, CH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.42–4.55 (m, 1H, Ala CH), 5.26 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H, CH₂CH), 5.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 6.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.06–7.13 (m, 1H, H_{ar}), 7.12–7.19 (m, 1H, H_{ar}), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.38 (s, 1H, NH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.2 (Ala CH₃), 24.4 (CH₂), 28.3 (C(CH₃)₃), 32.8 (NCH₃), 46.5 (Ala CH), 52.3 (OCH₃), 58.1 (CH₂CH), 79.4 (C(CH₃)₃), 110.6 (C_{ar}), 111.2 (C_{ar}), 118.2 (C_{ar}), 119.4 (C_{ar}), 122.0 (C_{ar}), 122.4 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 136.1 (C_{ar}), 155.0 (CO), 171.1 (CO), 173.4 (CO).

4.67. *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-((1*S*,2*R*)-2,3-dimethoxy-3-oxo-1-{4'-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propyl)-*N*-methyl-*D*-tryptophanamid (239)



Zu einer Lösung von Amin **217** (79.0 mg, 0.207 mmol) und Säure **155** (81.0 mg, 0.207 mmol) in DMF (2 mL) gibt man bei 0 °C DIEA (106 µL, 0.621 mmol), HOBT (42.0 mg, 0.311 mmol) und TBTU (97.0 mg, 0.311 mmol). Man rührt 2 h und verdünnt anschließend mit Wasser (2 mL). Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl-Lsg. (5 mL), gesättigter NaHCO₃-Lsg. (5 mL), Wasser (5 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 1:1) gereinigt, wonach man das Tripeptid **239** (106 mg, 68%) als farblosen Schaum erhält.

$R_f = 0.33$ (Petrolether/EtOAc, 1:1);

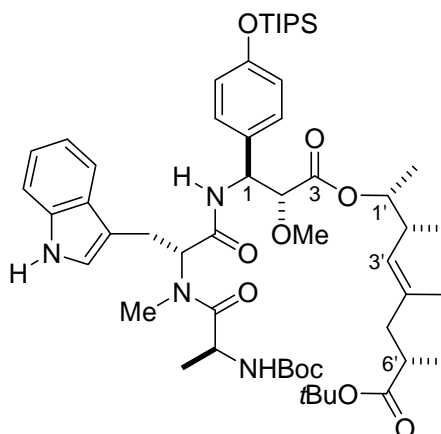
$[\alpha]_D^{20} = +10.5$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, Ala CH₃), 1.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.17–1.28 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.92 (s, 3H, NCH₃), 3.20 (dd, $J = 15.6, 10.3$ Hz, 1H, CH₂), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (dd, $J = 15.8, 5.9$ Hz, 1H, CH₂), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, CHOCH₃), 4.45–4.56 (m, 1H, Ala CH), 5.36 (dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ala NH), 5.59 (dd, $J = 10.2, 6.1$ Hz, 1H, Trp CH), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 6.92 (s, 1H, Trp H_{ar}), 7.10 (m, 4H, β -Tyr NH, β -Tyr H_{ar}, Trp H_{ar}), 7.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H Trp H_{ar}), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 8.22 (br s, 1H, Trp NH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.6 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.9 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.9 (Ala CH_3), 23.3 (CH_2), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.6 (NCH_3), 46.8 (Ala CH), 52.0 (OCH_3), 53.6 (β -Tyr CH), 56.4 (Trp CH), 58.5 (OCH_3), 79.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.5 (CHOCH_3), 110.9 (Trp C_{ar}), 111.0 (Trp C_{ar}), 118.5 (Trp C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 119.7 (β -Tyr C_{ar}), 122.0 (Trp C_{ar}), 122.1 (Trp C_{ar}), 127.3 (Trp C_{ar}), 128.0 (β -Tyr C_{ar}), 130.8 (β -Tyr C_{ar}), 136.1 (Trp C_{ar}), 155.3 (CO), 155.5 (β -Tyr C_{ar}), 169.3 (CO), 170.5 (CO), 174.3 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8\text{Si}$ 775.40726, gefunden 775.40715.

4.68. *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-((1*S*,2*R*)-3-[[1'*R*,2'*R*,3'*E*,6'*S*]-7'-*tert*-butoxy-1',2',4',6'-tetramethyl-7'-oxo-3'-heptenyl]oxy}-2-methoxy-3-oxo-1-{4''-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propyl)-*N*-methyl-*D*-tryptophanamid (241)



Das Tripeptid **239** (28.0 mg, 0.037 mmol) wird in 1,2-Dichlorethan (1.5 mL) gelöst und Me_3SnOH (33.0 mg, 0.185 mmol) zugegeben. Man erhitzt auf 80 °C und rührt 5 h bei dieser Temperatur. Die Reaktionsmischung wird mit KHSO_4 (5% in Wasser, 2 mL) verdünnt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 3mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt, wonach man die Säure **240** als farblosen Schaum erhält, die ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wird. Dazu wird das Rohprodukt in Toluol (1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt Et_3N (15.0 μL , 0.728 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (6.00 μL , 0.037) zu. Nachdem 30 min gerührt wurde, wird der Alkohol **177** (19.0 mg, 0.074 mmol) in Toluol (0.1 mL) und DMAP (18.0 mg, 0.148 mmol) zugegeben. Die erhaltene gelbe Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C gerührt und

anschließend auf Raumtemperatur gebracht. Man rührt nochmal für 1 h und verdünnt dann mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (2 mL). Man extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 3 mL) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄. Dann filtriert man und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) liefert den Ester **241** (23.0 mg, 64% über zwei Stufen) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.16$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

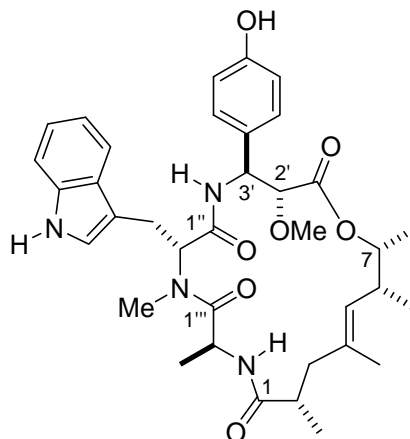
$[\alpha]_D^{20} = +17.2$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.91 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, Ala CH₃), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6'-CH₃), 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃, 1'-CH₃), 1.17–1.29 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.63 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.98 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 1H, CH₂), 2.37 (dd, $J = 13.6, 6.5$ Hz, 1H, CH₂), 2.42–2.52 (m, 1H, 6'-H), 2.52–2.62 (m, 1H, 2'-H), 2.91 (s, 3H, NCH₃), 3.20 (dd, $J = 15.8, 10.4$ Hz, 1H, Trp CH₂), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (dd, $J = 15.8, 5.6$ Hz, 1H, Trp CH₂), 3.91 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, CHOCH₃), 4.43–4.54 (m, 1H, Ala CH), 4.57–4.68 (m, 1H, 1'-H), 4.96 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 3'-H), 5.33 (dd, $J = 8.9, 3.6$ Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, Ala NH), 5.59 (dd, $J = 10.3, 6.0$ Hz, 1H, Trp CH), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 6.92 (s, 1H, Trp H_{ar}), 7.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, β -Tyr NH), 7.09–7.14 (m, 2H, Trp H_{ar}), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 8.01 (br s, 1H, Trp NH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.5 (4'-CH₃), 16.7 (6'-CH₃), 17.6 (Ala CH₃), 17.8 (2'-CH₃), 17.9 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.0 (1'-CH₃), 23.1 (Trp CH₂), 28.1 (C(CH₃)₃), 28.4 (C(CH₃)₃), 30.7 (NCH₃), 37.7 (C-2'), 38.6 (C-6'), 43.5 (C-5'), 46.9 (Ala CH), 54.0 (β -Tyr CH), 56.6 (Trp CH), 58.8 (OCH₃), 76.0 (C-1'), 79.5 (C(CH₃)₃), 79.9 (C(CH₃)₃), 82.9 (CHOCH₃), 111.0 (Trp C_{ar}), 111.1 (Trp C_{ar}), 118.6 (Trp C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 119.7 (β -Tyr C_{ar}), 122.0 (2×Trp C_{ar}), (Trp C_{ar}), 127.4 (Trp C_{ar}), 128.2 (β -Tyr C_{ar}), 128.2 (C-3'), 131.1 (β -Tyr C_{ar}), 133.7 (C-4'), 136.1 (Trp C_{ar}), 155.3 (CO), 155.5 (β -Tyr C_{ar}), 169.2 (CO), 169.5 (CO), 174.3 (CO), 175.9 (CO);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₅₄H₈₄N₄O₁₀Si 999.58489, gefunden 999.58443.

4.69. Chondramid A (2'R,3'S-Diastereomer) (242)



Zu einer Lösung von Ester **241** (36.0 mg, 0.037 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) gibt man bei 0 °C TFA (27.0 μL , 0.370 mmol). Man rührt 22 h und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Um restliche TFA azeotrop zu entfernen, wird der Rückstand in Toluol (3×0.5 mL) aufgenommen und erneut das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in DMF (37 mL) gelöst, DIEA (25.0 μL , 0.148 mmol), HOBt (18.0 mg, 0.130 mmol) und TBTU (41.0 mg, 0.130 mmol) zugegeben. Man rührt die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur und verdünnt anschließend mit Wasser (20 mL) und EtOAc (20 mL). Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger wässriger KHSO_4 -Lsg. (20 mL), Wasser (20 mL), gesättigter NaCO_3 -Lsg. (20 mL), Wasser (2×20 mL) und gesättigter NaCl -Lsg (20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in THF (0.5 mL) gelöst und TBAF $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (23.0 mg, 0.074 mmol) bei 0 °C zugegeben. Man rührt 1 h bei 0 °C und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:7) gereinigt und man erhält das Cyclodepsipeptid **242** (7.00 mg, 29% über drei Stufen) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.13$ (Petrolether/Aceton, 3:2);

$[\alpha]_D^{20} = +21.3$ (c 0.33, MeOH);

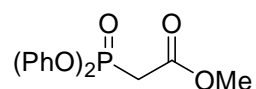
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 0.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ala CH_3), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 7- CH_3), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.71 (s, 3H, 4- CH_3), 2.05 (dd, $J = 13.2, 2.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.24 (dd, $J = 12.6, 12.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.51–2.62 (m, 1H, 6-H), 2.64–2.74 (m, 1H, 2-H), 3.05 (s, 3H, NCH_3), 3.07–3.16 (m,

2H, Trp CH₂), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, CHOCH₃), 4.51–4.62 (m, 1H, 7-H), 4.75–4.83 (m, 1H, Ala CH), 5.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.66 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H, Trp CH), 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 6.93 (s, 1H, Trp H_{ar}), 6.98–7.04 (m, 1H, Trp H_{ar}), 7.06–7.11 (m, 1H, Trp H_{ar}), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Trp H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): δ [ppm] = 16.2 (4-CH₃), 18.5 (Ala CH₃), 18.6 (6-CH₃, 7-CH₃), 18.9 (2-CH₃), 26.5 (Trp CH₂), 31.0 (NCH₃), 38.7 (C-6), 40.2 (C-2), 46.0 (Ala CH), 46.0 (C-3), 56.4 (β -Tyr CH), 56.6 (Trp CH), 59.6 (OCH₃), 79.6 (C-7), 84.8 (CHOCH₃), 110.1 (Trp C_{ar}), 112.2 (Trp C_{ar}), 116.0 (β -Tyr C_{ar}), 119.5 (Trp C_{ar}), 119.7 (Trp C_{ar}), 122.4 (Trp C_{ar}), 124.6 (Trp C_{ar}), 128.6 (Trp C_{ar}), 128.7 (β -Tyr C_{ar}), 128.9 (C-5), 131.3 (β -Tyr C_{ar}), 134.7 (C-4), 138.0 (Trp C_{ar}), 157.6 (β -Tyr C_{ar}), 171.5 (CO), 172.9 (CO), 175.0 (CO), 177.0 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₆H₄₆N₄O₇ 669.32587, gefunden 669.32603.

4.70. Methyl(diphenoxyphosphoryl)acetat (244)



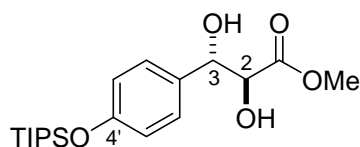
Bei 0 °C wird zu einer Suspension von NaH (3.42 g, 85.4 mmol, 60% in Mineralöl) in THF (70 mL) Diphenylphosphit (16.4 mL, 85.4 mmol) zugetropft. Man rührt 30 min bei 0 °C und tropft dann langsam Bromessigsäuremethylester (8.12 mL, 85.4 mmol) zu. Man lässt die Reaktion auf Raumtemperatur kommen und rührt weitere 16 h. Anschließend quencht man mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. (30 mL) und extrahiert mit EtOAc (2 × 50 mL). Man trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 5:1) erhält man das Phosphonat **244** (17.5 g, 67%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.12$ (Petrolether/Aceton, 5:1);

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 3.27 (d, $J = 21.6$ Hz, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 7.14–7.24 (m, 6H, H_{ar}), 7.28–7.37 (m, 4H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): δ [ppm] = 33.8 (d, $J = 137.6$ Hz, CH₂), 52.8 (OCH₃), 241.2 (d, $J = 4.4$ Hz, C_{ar}), 125.5 (C_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 149.9 (d, $J = 8.1$ Hz, C_{ar}), 165.2 (d, $J = 6.6$ Hz, C_{ar}).

**4.71. Methyl-(2S,3S)-2,3-dihydroxy-3-{4'-
[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propanoat (245)**



Der Methylester (Z)-**223** (1.25 g, 3.74 mmol) wird in *t*BuOH (3 mL) gelöst und (DHQ)₂PHAL (15.0 mg, 0.019 mmol), NMO (556 mg, 4.11 mmol, 60% in Wasser) und K₂OsO₂(OH)₄ (3.00 mg, 0.007 mmol) zugegeben. Man rührt 20 h bei Raumtemperatur und gibt dann festes Na₂SO₃ (600 mg), Wasser (2 mL) und EtOAc (5 mL) zu. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:2) erhält man das Diol **245** (1.23 mg, 90%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.29$ (Petrolether/EtOAc, 3:2);

Schmp.: 42 °C;

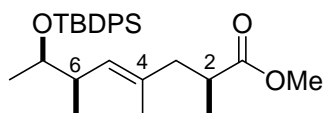
$[\alpha]_D^{20} = +5.5$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.16–1.30 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 2.88 (br s, 1H, OH), 2.92 (br s, 1H, OH), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 4.46 (br s, 1H, 2-H), 4.94 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, 3-H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{ar}), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 17.9 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 52.3 (OCH₃), 74.6 (C-2), 74.7 (C-3), 119.8 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 130.9 (C_{ar}), 156.1 (C_{ar}), 172.4 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₃₂O₅Si 391.19112, gefunden 391.19088.

**4.72. Methyl-(2S,4E,6R,7R)-7-{[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2,4,6-trimethyl-
4-octenoat (247)**



Die Säure **215** (0.123 g, 0.280 mmol) wird in Aceton (6 mL) gelöst und K_2CO_3 (0.097 g, 0.700 mmol) und Dimethylsulfat (0.028 mL, 0.294 mmol) zugegeben. Man rührt 90 min bei Raumtemperatur, filtriert den Niederschlag ab und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) gereinigt und man erhält den Methylester **247** (0.116 g, 91%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.29$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

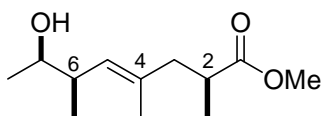
$[\alpha]_D^{20} = +4.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.93 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 8-H), 1.04 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.55 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.97 (dd, $J = 13.5, 7.9$ Hz, 1H, 3-H), 2.30–2.37 (m, 1H, 3-H), 2.37–2.44 (m, 1H, 6-H), 2.53–2.64 (m, 1H, 2-H), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.60–3.68 (m, 1H, 7-H), 4.97–5.03 (m, 1H, 5-H), 7.32–7.44 (m, 6H, H_{ar}), 7.65–7.71 (m, 4H, H_{ar});

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 16.2 (4- CH_3), 16.5 (6- CH_3), 17.1 (2- CH_3), 19.4 ($SiC(CH_3)_3$), 21.8 (C-8), 27.1 ($SiC(CH_3)_3$), 37.8 (C-2), 40.5 (C-6), 43.9 (C-3), 51.5 (OCH_3), 73.8 (C-7), 127.3 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 130.7 (C-5), 131.4 (C-4), 134.3 (C_{ar}), 135.1 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 177.1 (CO);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{28}H_{40}O_3Si$ 475.26389, gefunden 475.26391.

4.73. Methyl-(2*S*,4*E*,6*R*,7*R*)-7-hydroxy-2,4,6-trimethyl-4-octenoat (**248**)



Zu einer Lösung aus Silylether **247** (0.31 mg, 0.068 mmol) in THF (1 mL) gibt man TBAF·3H₂O (43 mg, 0.136 mmol). Man erhitzt auf 55 °C, rührt 5 h bei dieser Temperatur und lässt anschließend die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen. Man entfernt das Lösemittel im Vakuum und reinigt den Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1). Man erhält den Alkohol **248** (11 mg, 75%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.19$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

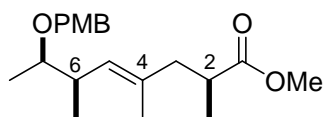
$[\alpha]_D^{20} = +34.4$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.93 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 8-H), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.68 (br s, 1H, OH), 2.04 (dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.33 (dd, $J = 13.1, 8.8$ Hz, 1H, 3-H), 2.38–2.47 (m, 1H, 6-H), 2.56–2.68 (m, 1H, 2-H), 3.50–3.59 (m, 1H, 7-H), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 4.93–4.99 (m, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.2 (4- CH_3), 16.7 (6- CH_3), 16.8 (2- CH_3), 20.0 (C-8), 38.1 (C-2), 39.7 (C-6), 44.5 (C-3), 51.5 (OCH_3), 71.9 (C-7), 129.2 (C-5), 133.5 (C-4), 176.8 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 237.14612, gefunden 237.14615.

4.74. Methyl-(2*S*,4*E*,6*R*,7*R*)-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4,6-trimethyl-4-octenoat (**249**)



Zu NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 2.50 mg, 0.059 mmol) wird DMSO (0.150 mL) gegeben und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man den Alkohol **248** (10.0 mg, 0.039 mmol) in THF (0.5 mL) zu, kühlt die Reaktionslösung auf 0 °C und tropft dann PMBCl (8.00 μL , 0.059 mmol) zu. Man lässt die Reaktion auf Raumtemperatur kommen und rührt 3 Tage. Man quencht die Reaktion mit gesättigter NH_4Cl -Lsg., extrahiert mit EtOAc, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 , filtert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Nach Flash-Säulenchromatographie über eine kurze Säule (Petrolether/EtOAc, 9:1) erhält man den PMB-Ether **249** als farbloses Öl.

$R_f = 0.48$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

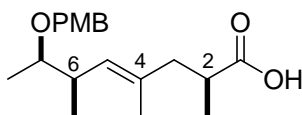
$[\alpha]_D^{20} = -8.6$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.96 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 8- CH_3 , 2- CH_3), 1.59 (s, 3H, 4- CH_3), 1.98–2.09 (m, 1H, 3-H), 2.33–2.43 (m, 1H, 3-H), 2.42–2.51 (m, 1H, 6-H), 2.58–2.69 (m, 1H, 2-H), 3.13–3.23 (m, 1H, 7-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.32–4.40 (m, 1H, OCH_2), 4.51 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH_2),

4.98–5.03 (m, 1H, 5-H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar});

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{20}H_{30}O_4$ 357.20364, gefunden 357.20347.

**4.75. (2*S*,4*E*,6*R*,7*R*)-7-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,4,6-trimethyl-4-octensäure
(250)**



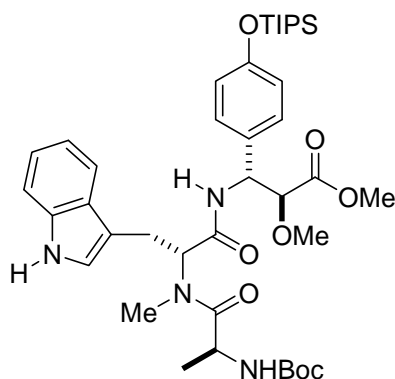
Der PMB-Ether **249** wird in THF (0.3 mL) gelöst und LiOH (2.00 mg, 0.047 mmol) und $H_2O/MeOH$ (1:1, 0.1 mL) zugegeben. Man rührt die Reaktionsmischung 20 h bei Raumtemperatur und verdünnt anschließend mit 1N HCl. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:1) erhält man die Säure **250** (3.00 mg, 25% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.28$ (Petrolether/EtOAc, 3:1);

$[\alpha]_D^{20} = -11.0$ (c 1.00, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 8-H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.61 (s, 3H, 4- CH_3), 2.04 (dd, $J = 13.2, 7.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.33–2.43 (m, 1H, 3-H), 2.42–2.51 (m, 1H, 6-H), 2.57–2.68 (m, 1H, 2-H), 3.17–3.26 (m, 1H, 7-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.34 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH_2), 4.51 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH_2), 4.98–5.04 (m, 1H, 5-H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar});

4.76. *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-((1*R*,2*S*)-2,3-dimethoxy-3-oxo-1-{4'-(triisopropylsilyloxy)phenyl}propyl)-*N*-methyl-*D*-tryptophanamid (251)



Zu einer Lösung von Amin *ent*-**217** (102 mg, 0.262 mmol) und Säure **155** (100 mg, 0.262 mmol) in DMF (5 mL) gibt man bei 0 °C DIEA (134 μ L, 0.786 mmol), HOBT (53.0 mg, 0.393 mmol) und TBTU (123 mg, 0.393 mmol). Man rührt 2 h und verdünnt anschließend mit Wasser (3 mL). Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 \times 7 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl-Lsg. (5 mL), gesättigter NaHCO₃-Lsg. (5 mL), Wasser (5 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 1:1) gereinigt, wonach man das Tripeptid **251** (145 mg, 74%) als farblosen Schaum erhält.

$R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc, 1:1);

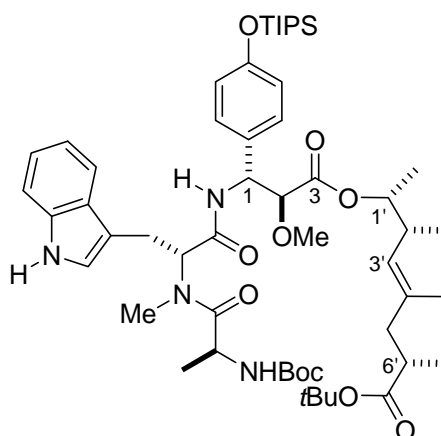
$[\alpha]_D^{20} = +55.1$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Ala CH₃), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.16–1.29 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.75 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (dd, *J* = 15.8, 9.9 Hz, 1H, CH₂), 3.25–3.33 (m, 1H, CH₂), 3.29 (s, 3H, NCH₃), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, CHOCH₃), 4.37–4.51 (m, 1H, Ala CH), 5.37 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, Ala NH), 5.52 (dd, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1H, Trp CH), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 6.97 (s, 1H, Trp H_{ar}), 7.05 (d, *J* = 9.41 Hz, 1H, β -Tyr NH), 7.07–7.12 (m, 3H, β -Tyr H_{ar}, Trp H_{ar}), 7.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Trp H_{ar}), 8.31 (br s, 1H, Trp NH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.6 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.8 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$, Ala CH_3), 23.3 (CH_2), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.7 (NCH_3), 46.7 (Ala CH), 52.0 (OCH_3), 54.0 ($\beta\text{-Tyr}$ CH), 56.7 (Trp CH), 58.9 (OCH_3), 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.9 (CHOCH_3), 110.7 (Trp C_{ar}), 111.1 (Trp C_{ar}), 118.5 (Trp C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 119.8 ($\beta\text{-Tyr}$ C_{ar}), 122.0 (Trp C_{ar}), 122.2 (Trp C_{ar}), 127.3 (Trp C_{ar}), 127.8 ($\beta\text{-Tyr}$ C_{ar}), 131.1 ($\beta\text{-Tyr}$ C_{ar}), 136.1 (Trp C_{ar}), 155.2 (CO), 155.5 ($\beta\text{-Tyr}$ C_{ar}), 169.3 (CO), 170.6 (CO), 174.3 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8\text{Si}$ 775.40726, gefunden 775.40777.

4.77. *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-((1*R*,2*S*)-3-[[*(1'R,2'R,3'E,6'S)*-7'-*tert*-butoxy-1',2',4',6'-tetramethyl-7'-oxo-3'-heptenyl]oxy]-2-methoxy-3-oxo-1-{4''-[(*triisopropylsilyl*)oxy]phenyl}propyl)-*N*-methyl-*D*-tryptophanamid (252**)**



Das Tripeptid **251** (80.0 mg, 0.106 mmol) wird in 1,2-Dichlorethan (2.5 mL) gelöst und Me_3SnOH (77.0 mg, 0.424 mmol) zugegeben. Man erhitzt auf 80°C und rührt 5 h bei dieser Temperatur. Die Reaktionsmischung wird mit KHSO_4 (5% in Wasser, 3 mL) verdünnt und die wässrige Phase wird mit EtOAc ($2 \times 3\text{mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt, wonach man die Säure als farblosen Schaum erhält, die ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wird. Dazu wird das Rohprodukt in Toluol (2.5 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Man gibt Et_3N (23.0 μL , 0.318 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (11.0 μL , 0.117) zu. Nachdem 30 min gerührt wurde, wird der Alkohol **177** (30.0 mg, 0.117 mmol) in Toluol (0.1 mL) und DMAP (52.0 mg, 0.424 mmol) zugegeben. Die erhaltene gelbe Reaktionsmischung wird 1 h bei 0°C gerührt und

anschließend auf Raumtemperatur gebracht. Man rührt nochmal für 1 h und verdünnt dann mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (3 mL). Man extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 5 mL) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄. Dann filtriert man und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) liefert den Ester **252** (81.0 mg, 78% über zwei Stufen) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.15$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

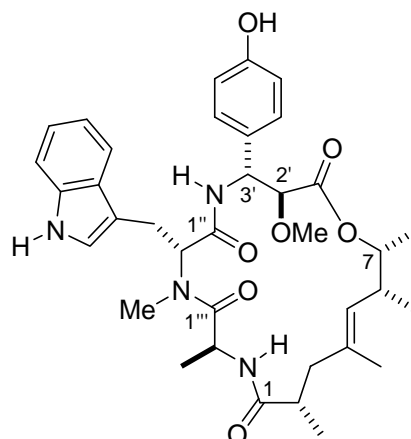
$[\alpha]_D^{20} = +38.1$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, Ala CH₃), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 1'-CH₃), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6'-CH₃), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.16–1.28 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.59 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.96 (dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz, 1H, CH₂), 2.36 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H, CH₂), 2.41–2.50 (m, 1H, 6'-H), 2.50–2.60 (m, 1H, 2'-H), 2.73 (s, 3H, NCH₃), 3.14–3.28 (m, 2H, Trp CH₂), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, CHOCH₃), 4.47–4.50 (m, 1H, Ala CH), 4.60–4.71 (m, 1H, 1'-H), 4.91 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 3'-H), 5.35 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.42 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, Ala NH), 5.49 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H, Trp CH), 6.81 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 6.97 (s, 1H, Trp H_{ar}), 7.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, β -Tyr NH), 7.05–7.18 (m, 2H, Trp H_{ar}), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 8.20 (br s, 1H, Trp NH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.5 (4'-CH₃), 16.7 (6'-CH₃), 17.2 (2'-CH₃), 17.6 (1'-CH₃), 17.9 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.0 (Ala CH₃), 23.3 (Trp CH₂), 28.1 (C(CH₃)₃), 28.3 (C(CH₃)₃), 30.6 (NCH₃), 37.6 (C-2'), 38.7 (C-6'), 43.5 (C-5'), 46.7 (Ala CH), 53.7 (β -Tyr CH), 56.5 (Trp CH), 58.5 (OCH₃), 76.3 (C-1'), 79.4 (C(CH₃)₃), 79.9 (C(CH₃)₃), 83.0 (CHOCH₃), 110.8 (Trp C_{ar}), 111.0 (Trp C_{ar}), 118.6 (Trp C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 119.8 (β -Tyr C_{ar}), 122.0 (Trp C_{ar}), 122.2 (Trp C_{ar}), 127.3 (Trp C_{ar}), 128.0 (β -Tyr C_{ar}), 128.0 (C-3'), 131.4 (Trp C_{ar}), 133.7 (C-4'), 136.1 (Trp C_{ar}), 155.2 (CO), 155.5 (β -Tyr C_{ar}), 169.1 (CO), 169.7 (CO), 175.8 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₅₄H₈₄N₄O₁₀Si 999.58489, gefunden 999.58431.

4.78. Chondramid A (2'S,3'R-Diastereomer) (253)



Zu einer Lösung von Ester **252** (80.0 mg, 0.082 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) gibt man bei 0 °C TFA (61.0 μL , 0.820 mmol). Man rührt 22 h und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Um restliche TFA azeotrop zu entfernen, wird der Rückstand in Toluol (3×1 mL) aufgenommen und erneut das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in DMF (82 mL) gelöst, DIEA (55.0 μL , 0.328 mmol), HOBt (39.0 mg, 0.287 mmol) und TBTU (90.0 mg, 0.287 mmol) zugegeben. Man rührt die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur und verdünnt anschließend mit Wasser (40 mL) und EtOAc (40 mL). Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger wässriger KHSO_4 -Lsg. (40 mL), Wasser (40 mL), gesättigter NaCO_3 -Lsg. (40 mL), Wasser (2×40 mL) und gesättigter NaCl -Lsg. (40 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in THF (1 mL) gelöst und TBAF $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (52.0 mg, 0.164 mmol) bei 0 °C zugegeben. Man rührt 1 h bei 0 °C und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/Aceton, 3:2) gereinigt und man erhält das Cyclodepsipeptid **253** (15.0 mg, 28% über drei Stufen) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.17$ (Petrolether/Aceton, 3:2);

$[\alpha]_D^{20} = +33.2$ (c 0.25, MeOH);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 0.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, Ala CH_3), 0.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 7- CH_3), 1.57 (s, 3H, 4- CH_3), 1.95 (dd, $J = 12.7, 12.7$ Hz, 1H, CH_2), 2.39 (dd, $J = 12.3, 12.3$ Hz, 1H, CH_2), 2.56–2.68 (m, 1H, 17-H, 2-H), 3.01 (s, 3H, NCH_3), 3.14–3.24 (m, 1H, Trp CH_2),

3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (dd, $J = 15.8, 4.8$ Hz, 1H, Trp CH₂), 4.02 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, CHOCH₃), 4.53–4.59 (m, 1H, 7-H), 4.76 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, Ala CH), 4.92 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 5-H), 5.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, β-Tyr CH), 5.62 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H, Trp CH), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, β-Tyr H_{ar}), 6.99 (t, $J = 7.12$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 6.03 (s, 1H, Trp H_{ar}), 7.04–7.10 (m, 3H, β-Tyr H_{ar}, Trp H_{ar}), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Trp H_{ar});

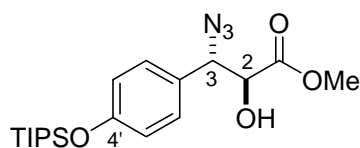
¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): δ [ppm] = 16.2 (4-CH₃), 17.1 (6-CH₃), 17.6 (Ala CH₃), 19.7 (7-CH₃, 2-CH₃), 24.5 (Trp CH₂), 31.8 (NCH₃), 37.3 (C-6), 40.2 (C-2), 46.0 (C-3), 46.7 (Ala CH), 56.1 (β-Tyr CH), 59.1 (Trp CH, OCH₃), 78.5 (C-7), 84.3 (CHOCH₃), 110.9 (Trp C_{ar}), 112.3 (Trp C_{ar}), 116.1 (β-Tyr C_{ar}), 119.2 (Trp C_{ar}), 119.8 (Trp C_{ar}), 122.5 (Trp C_{ar}), 123.9 (Trp C_{ar}), 128.4 (Trp C_{ar}), 129.0 (C-5), 129.1 (β-Tyr C_{ar}), 129.6 (β-Tyr C_{ar}), 135.2 (C-4), 138.1 (Trp C_{ar}), 158.2 (β-Tyr C_{ar}), 171.2 (CO), 171.7 (CO), 176.1 (CO), 177.5 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₆H₄₆N₄O₇ 669.32587, gefunden 669.32625.

4.79. Stickstoffwasserstoffsäure-Lsg. (HN₃)

NaN₃ (1.56 g, 24 mmol) wird mit Wasser (1.56 mL) gemischt und Toluol (8 mL) zugegeben. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit konzentrierter Schwefelsäure (0.581 mL, 12 mmol) versetzt. Man dekantiert die organische Phase ab und trocknet diese über Na₂SO₄. Um die Konzentration zu bestimmen wird ein Aliquot (3 mL) der HN₃-Lsg. mit Wasser (30 mL) gemischt und mit einer 0.3N NaOH-Lsg. gegen Phenolphthalein titriert. Typischerweise werden Konzentrationen um 1.6M festgestellt.

4.80. Methyl-(2*S*,3*S*)-3-azido-2-hydroxy-3-{4'-(triisopropylsilyloxy)phenyl}propanoat (257)



Das Diol *ent*-**224** (800 mg, 2.17 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst und PPh₃ (683 mg, 2.61 mmol) sowie HN₃ (2.7 mL, 4.34 mmol, ~1.6M in Toluol) bei 0 °C zugegeben. Anschlie-

ßend gibt man DEAD (1.29 mL, 2.82 mmol, 40% in Toluol) tropfenweise über 4 h mittels einer Spritzenpumpe zu. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 14 h. Dann gibt man gesättigte NaHCO₃-Lsg. (4 mL) zu und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 9:1) liefert das Azid **257** (399 mg, 47%) als farbloses Öl. Das *syn*-Diastereomer (66.0 mg, 8%, *R_f* = 0.16) wird ebenfalls als farbloses Öl isoliert.

R_f = 0.13 (Petrolether/EtOAc, 9:1);

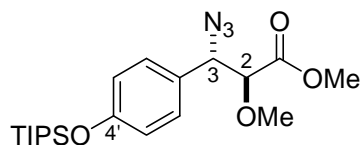
$[\alpha]_D^{20} = +50.5$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.17–1.30 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 2.92 (s, 1H, OH), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, 2-H), 4.80 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, 3-H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{ar}), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.9 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.2 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 53.0 (OCH₃), 67.1 (C-3), 74.1 (C-2), 120.4 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 157.0 (C_{ar}), 172.1 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₃₁N₃O₄Si 416.19760, gefunden 416.197583.

4.81. Methyl-(2*S*,3*S*)-3-azido-2-methoxy-3-{4'-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propanoat (**258**)



Zu einer Lösung von Alkohol **257** (213 mg, 0.541 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) gibt man unter Lichtausschluss Me₃OBF₄ (280 mg, 1.89 mmol) und Protonenschwamm (580 mg, 2.71 mmol). Man rührt 20 h bei Raumtemperatur und verdünnt die Reaktionsmischung mit Wasser (4 mL). Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl (5 mL), gesättigter NaHCO₃-Lsg. (5 mL), und gesättigter NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 9:1) gereinigt und man erhält den Methylether

258 (175 mg, 79%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.40$ (Petrolether/EtOAc, 9:1);

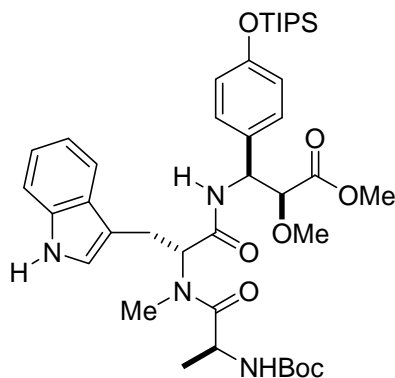
$[\alpha]_D^{20} = +36.6$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.18–1.30 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, 3-H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.6 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.8 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 52.2 (OCH₃), 59.2 (OCH₃), 65.5 (C-3), 83.5 (C-2), 120.1 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 156.5 (C_{ar}), 170.3 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ 430.21325, gefunden 430.21319.

4.82. *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-((1*S*,2*S*)-2,3-dimethoxy-3-oxo-1-{4'-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propyl)-*N*-methyl-*D*-tryptophanamid (259)



Zu einer Lösung von Amin **218** (151 mg, 0.388 mmol) und Säure **155** (148 mg, 0.388 mmol) in DMF (7 mL) gibt man bei 0 °C DIEA (197 μL , 1.16 mmol), HOBt (79.0 mg, 0.582 mmol) und TBTU (182 mg, 0.582 mmol). Man rührt 2 h und verdünnt anschließend mit Wasser (4 mL). Die wässrige Phase wird mit EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl-Lsg. (5 mL), gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (5 mL), Wasser (5 mL) und gesättigter NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 , filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 1:1) gereinigt, wonach man das Tripeptid **259** (212 mg, 73%) als farblosen Schaum erhält.

$R_f = 0.29$ (Petrolether/EtOAc, 1:1);

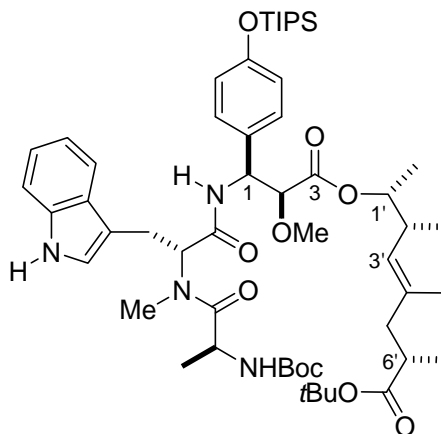
$[\alpha]_D^{20} = +26.4$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, Ala CH_3), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.16–1.26 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.94 (s, 3H, NCH_3), 3.26 (dd, $J = 15.4, 5.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.33–3.39 (m, 1H, CH_2), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CHOCH_3), 4.47–4.55 (m, 1H, Ala CH), 5.37 (dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ala NH), 5.55 (dd, $J = 9.7, 6.4$ Hz, 1H, Trp CH), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 6.91 (s, 1H, Trp H_{ar}), 7.04–7.11 (m, 4H, β -Tyr NH, β -Tyr H_{ar} , Trp H_{ar}), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 8.33 (br s, 1H, Trp NH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.5 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.8 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.0 (Ala CH_3), 23.3 (CH_2), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.7 (NCH_3), 46.7 (Ala CH), 51.7 (OCH_3), 53.6 (β -Tyr CH), 56.7 (Trp CH), 59.1 (OCH_3), 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.4 (CHOCH_3), 110.6 (Trp C_{ar}), 111.1 (Trp C_{ar}), 118.4 (Trp C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 119.8 (β -Tyr C_{ar}), 122.0 (Trp C_{ar}), 122.2 (Trp C_{ar}), 127.2 (Trp C_{ar}), 128.6 (β -Tyr C_{ar}), 129.1 (β -Tyr C_{ar}), 136.1 (Trp C_{ar}), 155.1 (CO), 155.7 (β -Tyr C_{ar}), 169.3 (CO), 170.2 (CO), 174.3 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8\text{Si}$ 775.40726, gefunden 775.406789.

4.83. *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-((1*S*,2*S*)-3-[[*(1'R*,2'*R*,3'*E*,6'*S*)-7'-*tert*-butoxy-1',2',4',6'-tetramethyl-7'-oxo-3'-heptenyl]oxy]-2-methoxy-3-oxo-1-{4''-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propyl)-*N*-methyl-*D*-tryptophanamid (261**)**



Über Yamaguchi-Veresterung:

Das Tripeptid **259** (87.0 mg, 0.116 mmol) wird in 1,2-Dichlorethan (2 mL) gelöst und Me_3SnOH (105 mg, 0.580 mmol) zugegeben. Man erhitzt auf 80 °C und rührt 5 h bei dieser Temperatur. Die Reaktionsmischung wird mit KHSO_4 (5% in Wasser, 4 mL) verdünnt und die wässrige Phase wird mit EtOAc ($2 \times 5\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt, wonach man die Säure **260** als farblosen Schaum erhält, die ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wird. Dazu wird das Rohprodukt in Toluol (2.5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann gibt man Et_3N (48.0 μL , 0.348 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (20.0 μL , 0.128) zu. Nachdem 30 min gerührt wurde, wird der Alkohol **177** (33.0 mg, 0.128 mmol) in Toluol (0.2 mL) und DMAP (57.0 mg, 0.464 mmol) zugegeben. Die erhaltene gelbe Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gebracht. Man rührt nochmal für 1 h und verdünnt dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (3 mL). Man extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc ($2 \times 5\text{ mL}$) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 . Dann filtriert man und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) liefert den Ester **261** (78.0 mg, 69% über zwei Stufen) als farblosen Schaum.

Über Mitsunobu-Veresterung:

Zu einer Lösung von Tripeptid **259** (25.0 mg, 0.033 mmol) in 1,2-Dichlorethan (1 mL) gibt man Me₃SnOH (30.0 mg, 0.165 mmol). Man rührt 5 h bei 80 °C und verdünnt anschließend die Reaktionsmischung mit KHSO₄ (5% in Wasser, 2 mL). Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Säure **260** wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt. Das Rohprodukt **260** und der Alkohol **178** (13.0 mg, 0.050 mmol) werden in THF (2 mL) gelöst und Ph₃P (26.0 mg, 0.099 mmol) bei 0 °C zugegeben. Anschließend gibt man tropfenweise DEAD (0.045 mL, 0.099 mmol, 40% in Toluol) zu. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen, rührt 4 h und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt, wonach man den Ester **261** (20 mg, 63% über zwei Stufen) als farblosen Schaum erhält.

$R_f = 0.19$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +11.3$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

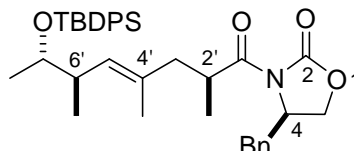
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 1'-CH₃), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Ala CH₃), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6'-CH₃), 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.14–1.27 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.57 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.93 (dd, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H, CH₂), 2.34 (dd, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H, CH₂), 2.40–2.49 (m, 2H, 6'-H, 2'-H), 2.95 (s, 3H, NCH₃), 3.24 (dd, $J = 15.5, 9.9$ Hz, 1H, Trp CH₂), 3.31–3.39 (m, 1H, Trp CH₂), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, CHOCH₃), 4.48–4.59 (m, 2H, Ala CH, 1'-H), 4.86 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 3'-H), 5.36 (dd, $J = 8.7, 4.3$ Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ala NH), 5.52 (dd, $J = 9.4, 6.6$ Hz, 1H, Trp CH), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 6.90 (s, 1H, Trp H_{ar}), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, β -Tyr NH), 7.07–7.12 (m, 1H, Trp H_{ar}), 7.13–7.18 (m, 1H, Trp H_{ar}), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 8.15 (br s, 1H, Trp NH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.4 (4'-CH₃), 16.6 (6'-CH₃), 17.2 (1'-CH₃), 17.6 (2'-CH₃), 17.9 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.2 (Ala CH₃), 23.4 (Trp CH₂), 28.1 (C(CH₃)₃), 28.3 (C(CH₃)₃), 30.8 (NCH₃), 37.6 (C-2'), 38.6 (C-6'), 43.4 (C-5'), 46.7 (Ala CH), 53.6 (β -Tyr CH), 56.7 (Trp CH), 59.2 (OCH₃), 75.9 (C-1'), 79.5 (C(CH₃)₃), 79.9 (C(CH₃)₃), 81.9 (CHOCH₃), 110.9 (Trp C_{ar}), 111.1 (Trp C_{ar}), 118.6 (Trp C_{ar}), 119.5 (Trp C_{ar}), 119.6 (β -Tyr C_{ar}), 122.1 (Trp C_{ar}), 127.3 (Trp C_{ar}), 128.0 (C-3'), 129.1 (β -Tyr

C_{ar}), 129.2 (Trp C_{ar}), 133.7 (C-4'), 136.1 (Trp C_{ar}), 155.1 (CO), 155.8 (β -Tyr C_{ar}), 169.2 (CO), 169.3 (CO), 174.2 (CO), 175.8 (CO);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{54}H_{84}N_4O_{10}Si$ 999.58489, gefunden 999.584938.

4.84. (4R)-4-Benzyl-3-((2'S,4'E,6'R,7'S)-7'-{[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-2',4',6'-trimethyloct-4'-enoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (262)



Nach Alkylierung von Oxazolidinon **151** (6.47 g, 27.8 mmol) in THF (14 mL) mit Iodid *ent*-**196** (4.61 g, roh) in THF (5 mL) unter Verwendung von NaHMDS (5.6 g, 30.5 mmol) in THF (40 mL) wird nach der Vorschrift für Verbindung **200** das Alkylierungsprodukt **262** (4.22 g, 76%) als farbloses Öl isoliert.

$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 7:1);

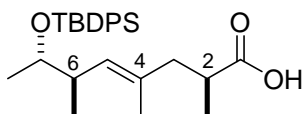
$[\alpha]_D^{20} = -28.5$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 8'-H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 1.05 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1.45 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.98 (dd, $J = 13.4, 8.5$ Hz, 1H, 3'-H), 2.41–2.52 (m, 2H, 6'-H, 3'-H), 2.58 (dd, $J = 13.2, 9.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.23 (dd, $J = 13.1, 3.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.68–3.78 (m, 1H, 7'-H), 3.85–3.96 (m, 1H, 2'-H), 4.08–4.20 (m, 2H, 5-H), 4.60–4.69 (m, 1H, 4-H), 5.08 (d, $J = 9.7$, 1H, 5'-H), 7.13–7.19 (m, 2H, H_{ar}), 7.23–2.44 (m, 9H, H_{ar}), 7.62–7.72 (m, 4H, H_{ar});

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 15.2 (4'- CH_3), 15.7 (6'- CH_3), 16.0 (2'- CH_3), 19.2 (C-8) 19.3 ($SiC(CH_3)_3$), 27.0 ($SiC(CH_3)_3$), 35.6 (C-2'), 38.0 (CH_2Ph), 39.4 (C-6'), 43.6 (C-3'), 55.3 (C-4), 65.9 (C-5), 72.4 (C-7'), 127.3 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 130.4 (C-5'), 131.9 (C_{ar}), 134.3 (C-4'), 134.9 (C_{ar}), 135.4 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 153.0 (CO), 177.1 (CO);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{37}H_{47}NO_4Si$ 620.31666, gefunden 620.31694.

4.85. (2*S*,4*E*,6*R*,7*S*)-7-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4,6-trimethyloct-4-ensäure (263)



Die freie Säure **263** (0.495 g, 83%) erhält man durch Abspaltung des Auxiliars von Oxazolidinon **262** (0.808 g, 1.35 mmol) in THF (14 mL) mit H₂O₂ (30% in Wasser, 0.553 mL, 5.40 mmol) und LiOH·H₂O (0.113 g, 2.70 mmol) in H₂O (7 mL) nach der Vorschrift für Verbindung **201** als farbloses Öl.

$R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

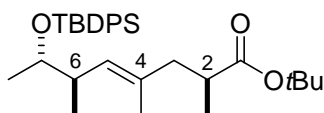
$[\alpha]_D^{20} = +8.3$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.94 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 8-H), 0.95 (d, $J = 6.82$, 3H, 6-CH₃), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.35 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.98 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 1H, 3-H), 2.33 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.36–2.44 (m, 1H, 6-H), 2.49–2.59 (m, 1H, 2-H), 3.70–3.77 (m, 1H, 7-H), 5.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.32–7.43 (m, 6H, H_{ar}), 7.63–7.71 (m, 4H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.3 (6-CH₃), 15.7 (4-CH₃), 16.1 (2-CH₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃), 19.4 (C-8), 27.0 (SiC(CH₃)₃), 37.6 (C-2), 39.3 (C-6), 43.7 (C-3), 72.4 (C-7), 127.4 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 130.4 (C-5), 131.7 (C-4), 134.4 (C_{ar}), 134.9 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 182.5 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₇H₃₈O₃Si 461.24824, gefunden 461.24821.

4.86. *tert*-Butyl-(2*S*,4*E*,6*R*,7*S*)-7-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4,6-trimethyloct-4-enoat (264)



Nach Yamaguchi-Veresterung der Säure **263** (0.495 g, 1.13 mmol) in THF (10 mL) mit *t*BuOH (0.214 mL, 2.26 mmol) unter Verwendung von Et₃N (0.470 mL, 3.38 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (0.176 mL, 1.13 mmol) und DMAP (0.551 g, 4.51 mmol) er-

hält man nach der Vorschrift für Verbindung **202** den *tert*-Butylester **264** (0.534 g, 96%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc, 30:1);

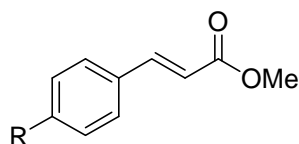
$[\alpha]_D^{20} = +6.2$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.95 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 8-H), 0.96 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.05 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.35 (s, 3H, 4- CH_3), 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.91 (dd, $J = 13.9, 8.1$ Hz, 1H, 3-H), 2.30 (dd, $J = 13.5, 6.1$ Hz, 1H, 3-H), 2.37–2.48 (m, 2H, 2-H, 6-H), 3.70–3.77 (m, 1H, 7-H), 4.98–5.03 (m, 1H, 5-H), 7.31–7.43 (m, 6H, H_{ar}), 7.64–7.71 (m, 4H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.2 (6- CH_3), 15.9 (4- CH_3), 16.6 (2- CH_3), 19.2 (C-8), 19.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.5 (C-6), 39.3 (C-2), 43.6 (C-3), 72.4 (C-7), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.4 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 132.3 (C-4), 134.5 (C_{ar}), 135.0 (C_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 176.1 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$ 517.31084, gefunden 517.31058.

4.87. Methyl-(2*E*)-3-(4'-methoxyphenyl)acrylat (**268**) (R = OMe)



p-Anisaldehyd (**265**) (2.00 g, 14.7 mmol) wird in CH_2Cl_2 (60 mL) gelöst und (Carbomethoxymethylen)triphenylphosphoran (**73**) (5.90 g, 17.6 mmol) in einer Portion zugegeben. Man rührt 3 Tage bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösemittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 5:1) gereinigt und man erhält den Zimtsäureester **268** (2.73 g, 96%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

Schmp.: 86 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.30 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 2-H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.64 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-3);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 51.5 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 114.3 (C_{ar}), 115.2 (C-2), 127.1 (C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 144.5 (C-3), 161.4 (CO), 167.7 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₂O₃ 215.06787, gefunden 215.06788.

4.88. Methyl-(2E)-3-(4'-methylphenyl)acrylat (269) (R = Me)

Nach der Vorschrift für Verbindung **268** erhält man aus *p*-Methylbenzaldehyd (**266**) (2.00 g, 16.6 mmol) und (Carbomethoxymethylen)triphenylphosphoran (**73**) (6.66 g, 19.9 mmol) in CH₂Cl₂ (65 mL) den Zimtsäureester **269** (2.86, 98%) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.34 (Petrolether/EtOAc, 20:1);

Schmp.: 85 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.36 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.39 (d, *J*=16.0 Hz, 1H, 2-H), 7.18 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, H_{ar}), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, H_{ar}), 7.66 (d, *J*=16.0 Hz, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.4 (CH₃), 51.6 (OCH₃), 116.7 (C-2), 128.0 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 131.6 (C_{ar}), 140.7 (C_{ar}), 144.8 (C-3), 167.6 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₂O₂ 199.07295, gefunden 199.072842.

4.89. Methyl-(2E)-3-(4'-fluorphenyl)acrylat (270) (R = F)

Nach der Vorschrift für Verbindung **268** erhält man aus *p*-Fluorbenzaldehyd (**267**) (2.00 g, 16.1 mmol) und (Carbomethoxymethylen)triphenylphosphoran (**73**) (6.45 g, 19.3 mmol) in CH₂Cl₂ (65 mL) den Zimtsäureester **270** (2.73, 94%) als farblosen Feststoff.

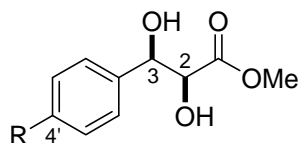
R_f = 0.29 (Petrolether/EtOAc, 20:1);

Schmp.: 74 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 2-H), 7.06 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 2H, H_{ar}), 7.49 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 51.7 (OCH₃), 115.6 (d, *J*=22.0 Hz, C_{ar}), 117.5 (d, *J*=2.2 Hz, C-2), 129.9 (d, *J*=8.8 Hz, C_{ar}), 130.6 (d, *J*=3.7 Hz, C_{ar}), 143.5 (C-3), 163.9 (d, *J*=251.0 Hz, C_{ar}), 167.3 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₉FO₂ 203.04788, gefunden 203.04768.

4.90. Methyl-(2*S*,3*R*)-2,3-dihydroxy-3-(4'-methoxyphenyl)propanoat (271)**(R = OMe)**

Zu einer Lösung von Zimtsäureester **268** (1.00 g, 5.20 mmol) in *t*BuOH (4 mL) gibt man (DHQD)₂PHAL (18.0 mg, 0.026 mmol) und NMO [0.774 g, 5.72 mmol, 60% in Wasser (1.24 mL)]. Man kühlt die Mischung auf 0 °C und gibt anschließend K₂OsO₂(OH)₄ (4.00 mg, 0.010 mmol) zu. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen, rührt 2 h und gibt festes Na₂SO₃ (0.800 g), Wasser (4 mL) und EtOAc (10 mL) zu. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 1:1) gereinigt und man erhält das Diol **271** (1.05 mg, 89%) als farblosen Feststoff.

 $R_f = 0.29$ (Petrolether/EtOAc, 1:1);**Schmp.:** 103 °C; $[\alpha]_D^{20} = -5.8$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.92 (bs, 2H, 2 × OH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, 2-H), 4.93 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, 3-H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{ar}), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 52.8 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 74.1 (C-3), 74.8 (C-2), 113.8 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 132.0 (C_{ar}), 159.4 (C_{ar}), 173.2 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₄O₅ 249.07334, gefunden 249.07327.

4.91. Methyl-(2*S*,3*R*)-2,3-dihydroxy-3-(4'-methylphenyl)propanoat (272)**(R = Me)***Mit NMO als Oxidationsmittel:*

Durch Dihydroxylierung von Zimtsäurederivat **269** (1.50 g, 8.51 mmol) erhält man nach der Vorschrift für Verbindung **271** mit (DHQD)₂PHAL (33.0 mg, 0.043 mmol), NMO [1.27 g, 9.36 mmol, 60% in Wasser (2.03 mL)], K₂OsO₂(OH)₄ (6.00 mg, 0.017 mmol) und

*t*BuOH (8 mL) nach einer Reaktionszeit von 18 h das Diol **272** (1.63 g, 91%) als farblosen Feststoff.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.4 \text{ (} c \text{ 1.00, CH}_2\text{Cl}_2\text{)};$$

Mit K₃Fe(CN)₆ als Oxidationsmittel:

Zu einer Mischung aus K₃Fe(CN)₆ (1.68 g, 5.11 mmol), (DHQD)₂PHAL (13 mg, 0.017 mmol) und K₂CO₃ (0.71 g, 5.11 mmol) in *t*BuOH/H₂O, 1:1 (16 mL) gibt man K₂O₅O₂(OH)₄ (3.00 mg, 0.007 mmol) und Methansulfonamid (0.162 g, 1.70 mmol). Die Mischung wird 15 min gerührt, bevor man den Ester **269** (0.300 g, 1.70 mmol) in einer Portion zugibt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C und anschließend langsam auf Raumtemperatur gebracht. Man rührt 5 h und gibt dann festes Na₂SO₃ (1.30 g) und EtOAc (15 mL) zu. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N NaOH-Lsg. (15 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 1:1) gereinigt und man erhält das Diol **272** (0.288 g, 80%) als farblosen Feststoff.

$$R_f = 0.32 \text{ (Petrolether/EtOAc, 3:2)};$$

Schmp.: 85 °C;

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.2 \text{ (} c \text{ 1.00, CH}_2\text{Cl}_2\text{)};$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OH), 3.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (dd, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 1H, 2-H), 4.98 (dd, *J* = 7.1, 2.8 Hz, 1H, 3-H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{ar}), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.1 (CH₃), 52.8 (OCH₃), 74.3 (C-3), 74.1 (C-2), 126.1 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 136.1 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 173.2 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₄O₄ 233.07843, gefunden 233.07837.

4.92. Methyl-(2*S*,3*R*)-2,3-dihydroxy-3-(4'-fluorphenyl)propanoat (**273**)

(**R** = **F**)

Mit NMO als Oxidationsmittel:

Durch Dihydroxylierung von Zimtsäurederivat **270** (1.50 g, 8.33 mmol) erhält man nach

der Vorschrift für Verbindung **271** mit (DHQD)₂PHAL (33.0 mg, 0.042 mmol), NMO [1.24 g, 9.16 mmol, 60% in Wasser (1.98 mL)], K₂OsO₂(OH)₄ (6.00 mg, 0.017 mmol) und *t*BuOH (8 mL) nach einer Reaktionszeit von 18 h das Diol **273** (1.67 g, 95%, 25% ee) als farblosen Feststoff.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.3 \text{ (} c \text{ 1.00, CH}_2\text{Cl}_2\text{)};$$

Mit K₃Fe(CN)₆ als Oxidationsmittel:

Nach der Vorschrift für Verbindung **272** erhält man aus Zimtsäurederivat **270** (0.400 g, 2.22 mmol), K₃Fe(CN)₆ (2.19 g, 6.66 mmol), (DHQD)₂PHAL (17 mg, 0.022 mmol), K₂CO₃ (0.920 g, 6.66 mmol), K₂OsO₂(OH)₄ (3.3 mg, 0.009 mmol), Methansulfonamid (0.211 g, 2.22 mmol) und *t*BuOH/H₂O, 1:1 (22 mL) nach einer Reaktionszeit von 2 h das Diol **273** (0.345 g, 72%, >99% ee) als farblosen Feststoff.

$$R_{\text{f}} = 0.32 \text{ (Petrolether/EtOAc, 3:2)};$$

Schmp.: 74 °C;

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.6 \text{ (} c \text{ 1.00, CH}_2\text{Cl}_2\text{)};$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OH), 3.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.30 (dd, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 1H, 2-H), 4.96 (dd, *J* = 6.9, 3.1 Hz, 1H, 3-H), 7.00–7.07 (m, 2H, H_{ar}), 7.33–7.38 (m, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 52.9 (OCH₃), 73.8 (C-3), 74.6 (C-2), 115.3 (d, *J* = 21.2 Hz, C_{ar}), 128.0 (d, *J* = 8.1 Hz, C_{ar}), 135.7 (d, *J* = 2.9 Hz, C_{ar}), 162.5 (d, *J* = 246.6 Hz, C_{ar}), 173.0 (CO);

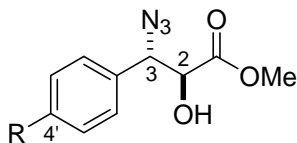
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₁FO₄ 237.05336, gefunden 237.05334.

Bestimmung des Enantiomerenüberschusses:

Daicel Chiralcel OJ-H, *n*Hexan/2-Propanol (90:10), 1.0 mL/min

*t*_R (min) = 18.4 (Nebenprodukt), 19.8 (Hauptprodukt)

4.93. Methyl-(2*S*,3*S*)-3-azido-2-hydroxy-3-(4'-methoxyphenyl)propanoat (274) (R = OMe)



Das Diol **271** (400 mg, 1.77 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst und PPh₃ (557 mg, 2.12 mmol) und HN₃ (2.2 mL, 3.54 mmol, ~1.6M in Toluol) bei 0 °C zugegeben. Anschließend gibt man DEAD (1.05 mL, 2.30 mmol, 40% in Toluol) tropfenweise über 5 h mittels einer Spritzenpumpe zu. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt 18 h. Dann gibt man gesättigte NaHCO₃-Lsg. (4 mL) zu und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Flash-Säulenchromatographie (Petrol-ether/EtOAc, 3:1) liefert das Azid **274** (211 mg, 48%) als farbloses Öl. Das *syn*-Diastereomer (41.0 mg, 9%, *R_f* = 0.25) wird ebenfalls als farbloses Öl isoliert.

R_f = 0.22 (Petrolether/EtOAc, 3:1);

[α]_D²⁰ = +92.6 (*c* 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, 2-H), 4.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, 3-H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{ar}), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 52.2 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 59.1 (OCH₃), 65.4 (C-3), 83.4 (C-2), 114.0 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 159.9 (C_{ar}), 170.2 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₃N₃O₄ 274.07983, gefunden 274.079893.

4.94. Methyl-(2*S*,3*S*)-3-azido-2-hydroxy-3-(4'-methylphenyl)propanoat (275) (R = Me)

Durch Mitsunobu-Reaktion aus Diol 272:

Nach der Vorschrift für Verbindung **274** erhält man aus Diol **272** (0.500g, 2.38 mmol), PPh₃ (0.749 g, 2.85 mmol), HN₃-Lsg. (~2eq) und DEAD (1.42 mL, 3.09 mmol, 40% in Toluol) in THF (7 mL) das Azid **275** (0.212 g, 38%) als farbloses Öl.

Durch Substitution aus Sulfit 277:

Das Sulfit **277** (0.276 g, 1.08 mmol) wird in DMF (7 mL) gelöst und NaN₃ (0.140 g, 2.154 mmol) zugegeben. Man rührt die Reaktionslösung für 18 h bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösemittel. Der Rückstand wird mit H₂O (5 mL) verdünnt, 30 min gerührt und dann mit EtOAc (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) wird das Azid **275** (0.187, 74%) als farbloses Öl isoliert.

$R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = +80.0$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OH), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.50 (dd, $J = 6.7, 4.2$ Hz, 1H, 2-H), 4.83 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, 3-H), 7.12–7.24 (m, 4H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.2 (CH₃), 52.7 (OCH₃), 67.0 (C-3), 73.7 (C-2), 127.7 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 131.2 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 171.8 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₃N₃O₃ 258.08491, gefunden 274.08488.

4.95. Methyl-(2S,3S)-3-azido-3-(4'-fluorphenyl)-2-hydroxypropanoat (276)

(R = F)

Durch Mitsunobu-Reaktion aus Diol 273:

Nach der Vorschrift für Verbindung **274** erhält man aus Diol **273** (0.300g, 1.40 mmol), PPh₃ (0.441 g, 1.68 mmol), HN₃-Lsg. (~2eq) und DEAD (0.835 mL, 1.82 mmol, 40% in Toluol) in THF (4 mL) das Azid **276** (0.119 g, 36%) als farbloses Öl.

Durch Substitution aus Sulfit 278:

Nach der Vorschrift für Verbindung **275** erhält man aus dem Sulfit **278** (0.190g, 0.730 mmol) und NaN₃ (0.119 g, 1.83 mmol) in DMF (4 mL) das Azid **276** (0.121 g, 69%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.20$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

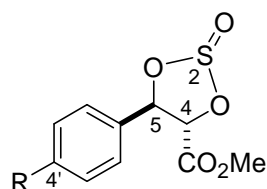
$[\alpha]_D^{20} = +41.7$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.97 (bs, 1H, OH), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.52 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, 2-H), 4.86 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, 3-H), 6.99–7.10 (m, 2H, H_{ar}), 7.28–7.39 (m, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 52.8 (OCH₃), 66.4 (C-3), 73.6 (C-2), 115.7 (d, *J* = 21.2 Hz, C_{ar}), 129.6 (d, *J* = 8.1 Hz, C_{ar}), 130.2 (d, *J* = 2.9 Hz, C_{ar}), 162.6 (d, *J* = 148.1 Hz, C_{ar}), 171.7 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₀FN₃O₃ 262.05984, gefunden 262.05972.

4.96. Methyl-(4*S*,5*R*)-5-(4'-methylphenyl)-1,3,2-dioxathiolan-4-carboxylat 2-oxid (277) (R = Me)



Das Diol **272** (0.250 g, 1.19 mmol) wird in CH₂Cl₂ (15 mL) gelöst, Et₃N (0.496 mL, 3.57 mmol) zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Man rührt 5 min und tropft SOCl₂ (0.121 mL, 1.67 mmol) langsam zu und rührt nochmal 15 min bei 0 °C. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Et₂O (20 mL) und H₂O (20 mL) verdünnt, mit Et₂O (2 × 10 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 6:1) erhält man ein Diastereomerenmisch (ca. 1:1) des cyclischen Sulfits **277** (0.235 g, 77%) als farbloses Öl.

R_f = 0.24–0.30 (Petrolether/EtOAc, 6:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.37 (s, 6H, CH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 2-H), 5.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 2-H), 5.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 3-H), 6.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, H_{ar}), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{ar}), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.2 (CH₃), 53.3 (OCH₃), 81.1 (C-2), 83.1 (C-2), 83.5 (C-3), 88.0 (C-3), 126.9 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 130.5 (C_{ar}), 130.8 (C_{ar}), 139.7 (C_{ar}), 140.0 (C_{ar}), 166.6 (CO), 167.4 (C_{ar});

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₂O₅S 311.05598, gefunden 311.05602 (+MeOH).

4.97. Methyl-(4*S*,5*R*)-5-(4'-fluorphenyl)-1,3,2-dioxathiolan-4-carboxylat 2-oxid (278) (R = F)

Aus Diol **273** (0.215 g, 1.17 mmol), Et₃N (0.326 mL, 2.34 mmol) und SOCl₂ (0.128 mL, 1.76 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) erhält man nach der Vorschrift für Verbindung **277** das cyclische Sulfit **278** (0.211 g, 69%) als farbloses Öl (Diastereomerenmischung, ca. 1:1).

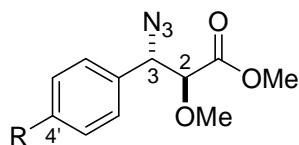
$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 8:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 2-H), 5.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 3-H), 6.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, 3-H), 7.08–7.15 (m, 4H, H_{ar}), 7.37–7.44 (m, 2H, H_{ar}), 7.47–7.53 (m, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 53.4 (OCH₃), 81.2 (C-2), 82.7 (C-3), 83.1 (C-2), 87.1 (C-3), 116.1 (d, $J = 22.0$ Hz, C_{ar}), 116.3 (d, $J = 22.0$ Hz, C_{ar}), 128.9 (d, $J = 8.8$ Hz, C_{ar}), 129.5 (d, $J = 3.7$ Hz, C_{ar}), 129.7 (d, $J = 8.8$ Hz, C_{ar}), 129.9 (d, $J = 3.7$ Hz, C_{ar}), 163.4 (d, $J = 249.6$ Hz, C_{ar}), 163.5 (d, $J = 249.6$ Hz, C_{ar}), 166.5 (CO), 167.3 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₉FO₅S 315.03091, gefunden 315.03107 (+MeOH).

4.98. Methyl-(2*S*,3*S*)-3-azido-2-methoxy-3-(4'-methoxyphenyl)propanoat (279) (R = OMe)



Zu einer Lösung von Alkohol **274** (130 mg, 0.517 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) gibt man unter Lichtausschluss Me₃OBF₄ (171 mg, 1.16 mmol) und Protonenschwamm (354 mg, 1.65 mmol). Man rührt 20 h bei Raumtemperatur und verdünnt die Reaktionsmischung mit Wasser (4 mL). Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl (5 mL), gesättigter NaHCO₃-Lsg. (5 mL), und gesättigter NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 5:1) gereinigt und man erhält den Methylether

279 (100 mg, 73%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

$[\alpha]_D^{20} = +56.2$ (c 0.50, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 2-H), 4.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 52.2 (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 59.1 (OCH_3), 65.4 (C-3), 83.4 (C-2), 114.0 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 159.9 (C_{ar}), 170.2 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ 288.09548, gefunden 288.09558.

4.99. Methyl-(2*S*,3*S*)-3-azido-2-methoxy-3-(4'-methylphenyl)propanoat (280) (**R = Me**)

Durch Methylierung von Alkohol **275** (0.260 g, 1.11 mmol) mit Me_3OBF_4 (572 mg, 3.87 mmol) und Protonenschwamm (1.18 g, 5.53 mmol) in CH_2Cl_2 (14 mL) erhält man nach der Vorschrift für Verbindung **279** den Methylether **280** (0.215 g, 78%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ (Petrolether/EtOAc, 7:1);

$[\alpha]_D^{20} = +47.2$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, 3-H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.21–7.27 (m, 2H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.2 (CH_3), 52.2 (OCH_3), 59.1 (OCH_3), 65.8 (C-3), 83.4 (C-2), 127.9 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 132.1 (C_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 170.3 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ 272.10056, gefunden 272.10062.

4.100. Methyl-(2*S*,3*S*)-3-azido-3-(4'-fluorphenyl)-2-methoxypropanoat (281) (**R = F**)

Durch Methylierung von Alkohol **276** (0.084 g, 0.351 mmol) mit Me_3OBF_4 (182 mg, 1.23 mmol) und Protonenschwamm (376 mg, 1.76 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) erhält man nach der Vorschrift für Verbindung **279** den Methylether **281** (0.067 g, 75%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.22$ (Petrolether/EtOAc, 7:1);

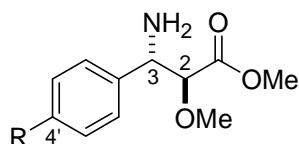
$[\alpha]_D^{20} = +19.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 3-H), 6.99–7.11 (m, 2H, H_{ar}), 7.30–7.40 (m, 2H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 52.3 (OCH_3), 59.2 (OCH_3), 65.2 (C-3), 83.3 (C-2), 115.7 (d, $J = 22.0$, C_{ar}), 129.9 (d, $J = 8.8$, C_{ar}), 131.0 (d, $J = 2.8$, C_{ar}), 162.9 (d, $J = 248.1$, C_{ar}), 170.0 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$ 276.07549, gefunden 276.07523.

4.101. Methyl-(2*S*,3*S*)-3-amino-2-methoxy-3-(4'-methoxyphenyl)propanoat (282) (R = OMe)



Das Azid **274** (0100 g, 0.377 mmol) wird in MeOH (3 mL) gelöst und eine katalytische Menge Pd/C zugegeben. Man rührt 5 h bei Raumtemperatur, filtriert den Katalysator über einer kleinen Menge Kieselgel ab und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das Amin **282** (89 mg, 98%) wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.15$ (Petrolether/EtOAc, 3:7);

$[\alpha]_D^{20} = -8.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.70 (s, 2H, NH_2), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 2-H), 4.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 51.7 (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 57.1 (C-3), 59.0 (OCH_3), 85.5 (C-2), 113.7 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 133.7 (C_{ar}), 158.9 (C_{ar}), 171.3 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 262.10498, gefunden 262.10496.

4.102. Methyl-(2*S*,3*S*)-3-amino-2-methoxy-3-(4'-methylphenyl)propanoat (283)**(R = Me)**

Nach der Vorschrift für Verbindung **282** wird nach Hydrierung von Azid **275** (0.197 g, 0.790 mmol) in MeOH (7 mL) das Amin **283** (0.175 g, 99%) als farbloses Öl isoliert.

$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 3:7);

$[\alpha]_D^{20} = -4.7$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.78 (bs, 2H, NH₂), 2.31 (CH₃), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.1 (CH₃), 51.7 (OCH₃), 57.4 (C-3), 59.0 (OCH₃), 85.4 (C-2), 126.8 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 133.2 (C_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 171.3 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₁₇NO₃ 224.12812, gefunden 224.12803.

4.103. Methyl-(2*S*,3*S*)-3-amino-3-(4'-fluorphenyl)-2-methoxypropanoat (284)**(R = F)**

Nach der Vorschrift für Verbindung **282** wird nach Hydrierung von Azid **276** (0.239 g, 0.944 mmol) in MeOH (10 mL) das Amin **284** (0.212 g, 99%) als farbloses Öl isoliert.

$R_f = 0.24$ (Petrolether/EtOAc, 3:7);

$[\alpha]_D^{20} = -5.8$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.81 (bs, 2H, NH₂), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 2-H), 4.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.85–7.04 (m, 2H, H_{ar}), 7.24–7.31 (m, 2H, H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 51.7 (OCH₃), 57.0 (C-3), 59.0 (OCH₃), 85.2 (C-2), 115.2 (d, $J = 21.2$ Hz, C_{ar}), 128.6 (d, $J = 8.1$ Hz, C_{ar}), 137.14 (d, $J = 3.7$ Hz, C_{ar}), 162.2 (d, $J = 245.9$ Hz, C_{ar}), 171.1 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₄FNO₃ 228.10305, gefunden 228.10286.

(NCH₃), 46.7 (Ala CH), 51.8 (OCH₃), 53.7 (β-Tyr CH), 55.1 (OCH₃), 56.7 (Trp CH), 59.2 (OCH₃), 79.6 (C(CH)₃), 82.4 (CHOCH₃), 110.7 (Trp C_{ar}), 111.1 (Trp C_{ar}), 113.8 (β-Tyr C_{ar}), 118.5 (Trp C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 122.0 (Trp C_{ar}), 122.2 (Trp C_{ar}), 127.2 (Trp C_{ar}), 128.7 (β-Tyr C_{ar}), 128.8 (β-Tyr C_{ar}), 136.1 (Trp C_{ar}), 155.1 (CO), 159.2 (β-Tyr C_{ar}), 169.3 (CO), 170.1 (CO), 174.3 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₂H₄₂N₄O₈ 633.28949, gefunden 633.28983.

4.105. *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-[(1*S*,2*S*)-2,3-dimethoxy-1-(4'-methylphenyl)-3-oxopropyl]-*N*-methyl-*D*-tryptophanamid (286)
(R = Me)

Aus dem Amin **283** (40.0 mg, 0.179 mmol) erhält man nach Kupplung mit der Säure **155** (70.0 mg, 0.179 mmol) und den Kupplungsreagenzien DIEA (91.0 μL, 0.537 mmol), HOBt (0.036 g, 0.269 mmol) und TBTU (84.0 mg, 0.269 mmol) in DMF (4 mL) analog der Vorschrift für Verbindung **285** das Tripeptid **286** (80.0 mg, 75%) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.20$ (Petrolether/EtOAc, 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = +12.6$ (*c* 0.50, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Ala CH₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.28 (s, 3H, PhCH₃), 2.94 (s, 3H, NCH₃), 3.19–3.29 (m, 1H, CH₂), 3.31–3.36 (m, 1H, CH₂), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CHOCH₃), 4.46–4.55 (m, 1H, Ala CH), 5.38 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H, β-Tyr CH), 5.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ala NH), 5.54 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 1H, Trp CH), 6.90 (s, 1H, Trp H_{ar}), 6.98–7.18 (m, 7H, β-Tyr H_{ar}, Trp H_{ar}, β-Tyr NH), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H Trp H_{ar}), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Trp H_{ar}), 8.33 (bs, 1H, Trp NH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.0 (Ala CH₃), 21.1 (PhCH₃), 23.3 (CH₂), 28.3 (C(CH)₃), 30.7 (NCH₃), 46.7 (Ala CH), 51.8 (OCH₃), 53.9 (β-Tyr CH), 56.7 (Trp CH), 59.1 (OCH₃), 79.5 (C(CH)₃), 82.4 (CHOCH₃), 110.6 (Trp C_{ar}), 111.1 (Trp C_{ar}), 118.4 (Trp C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 122.0 (Trp C_{ar}), 122.2 (Trp C_{ar}), 127.2 (Trp C_{ar}), 127.3 (β-Tyr C_{ar}), 129.1 (β-Tyr C_{ar}), 133.6 (β-Tyr C_{ar}), 136.1 (Trp C_{ar}), 137.6 (Trp C_{ar}), 155.1 (CO), 169.3 (CO), 170.1 (CO), 174.3 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₂H₄₂N₄O₇ 617.29457, gefunden 617.29448.

4.106. *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-[(1*S*,2*S*)-1-(4'-fluorphenyl)-2,3-dimethoxy-3-oxopropyl]-*N*-methyl-*D*-tryptophanamid (287**) (R = F)**

Aus dem Amin **284** (0.100 g, 0.440 mmol) erhält man nach Kupplung mit der Säure **155** (0.171 g mg, 0.440 mmol) und den Kupplungsreagenzien DIEA (225 μ L, 1.32 mmol), HOBt (0.089 g, 0.660 mmol) und TBTU (206 mg, 0.660 mmol) in DMF (8 mL) analog der Vorschrift für Verbindung **285** das Tripeptid **287** (0.180 g, 68%) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc, 1:1);

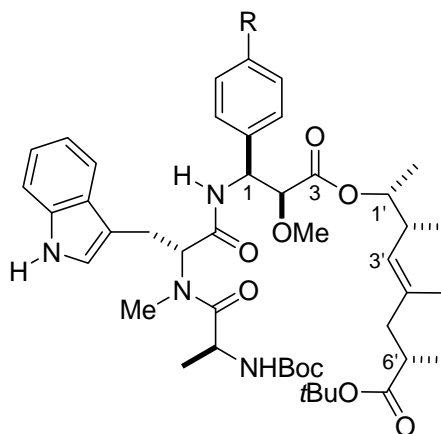
$[\alpha]_D^{20} = +15.3$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Ala CH_3), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.96 (s, 3H, NCH_3), 3.21 (dd, $J=15.6, 9.8$ Hz, 1H, CH_2), 3.32–3.40 (m, 1H, CH_2), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CHOCH_3), 4.45–4.55 (m, 1H, Ala CH), 5.33–5.41 (m, 2H, β -Tyr CH, Ala NH), 5.52 (dd, $J = 9.7, 6.6$ Hz, 1H, Trp CH), 6.90 (s, 1H, Trp H_{ar}), 6.90–6.97 (m, 2H, β -Tyr H_{ar}), 7.07–7.22 (m, β -Tyr H_{ar} , Trp H_{ar} , β -Tyr NH), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H Trp H_{ar}), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 8.11 (bs, 1H, Trp NH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.0 (Ala CH_3), 23.4 (CH_2), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.8 (NCH_3), 46.7 (Ala CH), 51.9 (OCH_3), 53.6 (β -Tyr CH), 56.7 (Trp CH), 59.2 (OCH_3), 79.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.2 (CHOCH_3), 110.7 (Trp C_{ar}), 111.1 (Trp C_{ar}), 115.3 (d, $J = 21.2$ Hz), 118.5 (Trp C_{ar}), 119.5 (Trp C_{ar}), 122.1 (Trp C_{ar}), 127.2 (Trp C_{ar}), 129.4 (d, $J = 8.8$ Hz, β -Tyr C_{ar}), 132.7 (d, $J = 3.7$ Hz, β -Tyr C_{ar}), 136.1 (Trp C_{ar}), 155.2 (CO), 163.4 (d, $J = 264.3$ Hz, β -Tyr C_{ar}), 169.4 (CO), 169.9 (CO), 174.4 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{FN}_4\text{O}_7$ 621.26950, gefunden 621.26986.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-[(1*S*,2*S*)-3-[(1'*R*,2'*R*,3'*E*,6'*S*)-7'-*tert*-butoxy-1',2',4',6'-tetramethyl-7'-oxo-3'-heptenyl]oxy]-2-methoxy-1-(4''-methoxyphenyl)-3-oxopropyl]-*N*-methyl-*D*-tryptophanamid (**288**)**
(**R** = OMe)



Das Tripeptid **285** (0.135 g, 0.221 mmol) wird in 1,2-Dichlorethan (3.5 mL) gelöst und Me_3SnOH (0.160 g, 0.884 mmol) zugegeben. Man erhitzt auf 80 °C und rührt 5 h bei dieser Temperatur. Die Reaktionsmischung wird mit KHSO_4 (5% in Wasser, 6 mL) verdünnt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt, wonach man die Säure als farblosen Schaum erhält, die ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wird. Dazu wird das Rohprodukt in Toluol (4 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt Et_3N (0.092 mL, 0.663 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (0.038 mL, 0.243) zu. Nachdem 30 min gerührt wurde, wird der Alkohol **177** (0.062 g, 0.243 mmol) in Toluol (0.5 mL) und DMAP (0.062 g, 0.884 mmol) zugegeben. Die erhaltene gelbe Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gebracht. Man rührt nochmal für 1 h und verdünnt dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (6 mL). Man extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2×10 mL) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 . Dann filtriert man und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Flash-Säulenchromatographie (Petrol-ether/EtOAc, 3:2) liefert den Ester **288** (0.112 g, 61% über zwei Stufen) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.19$ (Petrolether/EtOAc, 3:2);

$[\alpha]_D^{20} = +14.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 0.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 1'- CH_3), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, Ala CH_3), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.57 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.93 (dd, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.34 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.40–2.51 (m, 2H, 6'-H, 2'-H), 2.95 (s, 3H, NCH_3), 3.23 (dd, $J = 15.6, 10.1$ Hz, 1H, Trp CH_2), 3.34 (dd, $J = 16.0, 6.1$ Hz, 1H, Trp CH_2), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, CHOCH_3), 4.47–4.54 (m, 1H, Ala CH), 4.53–4.61 (m, 1H, 1'-H), 4.86 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 3'-H), 5.35 (dd, $J = 8.4, 4.6$ Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ala NH), 5.52 (dd, $J = 9.7, 6.6$ Hz, 1H, Trp CH), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 6.89 (s, 1H, Trp H_{ar}), 7.03–7.08 (m, 1H, β -Tyr NH), 7.07–7.11 (m, 1H, Trp H_{ar}), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 8.19 (s, 1H, Trp NH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.4 (4'- CH_3), 16.6 (6'- CH_3), 17.1 (2'- CH_3), 17.6 (1'- CH_3), 18.1 (Ala CH_3), 23.4 (Trp CH_2), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.8 (NCH_3), 37.6 (C-2'), 38.6 (C-6'), 43.4 (CH_2), 46.7 (Ala CH), 53.7 (β -Tyr CH), 55.2 (OCH_3), 56.7 (Trp CH), 59.2 (OCH_3), 75.8 (C-1'), 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.0 (CHOCH_3), 110.7 (Trp C_{ar}), 111.1 (Trp C_{ar}), 113.7 (β -Tyr C_{ar}), 118.5 (Trp C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 122.0 (Trp C_{ar}), 122.1 (Trp C_{ar}), 127.2 (Trp C_{ar}), 127.9 (C-3'), 128.9 (β -Tyr C_{ar}), 129.2 (β -Tyr C_{ar}), 133.7 (C-4'), 136.1 (Trp C_{ar}), 155.1 (CO), 159.2 (β -Tyr C_{ar}), 169.2 (CO), 169.2 (CO), 174.3 (CO), 175.8 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{10}$ 857.46712, gefunden 857.46651.

4.107. *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-[(1*S*,2*S*)-3-[(1'*R*,2'*R*,3'*E*,6'*S*)-7'-*tert*-butoxy-1',2',4',6'-tetramethyl-7'-oxo-3'-heptenyl]oxy]-2-methoxy-1-(4''-methylphenyl)-3-oxopropyl]-*N*-methyl-*D*-tryptophanamid (289)
(**R = Me**)

Nach der Vorschrift für Verbindung **288** wird zunächst das Tripeptid **286** (57 mg, 0.096 mmol) mit Me_3SnOH (0.087 g, 0.480 mmol) in 1,2-Dichlorethan (1.5 mL) umgesetzt und anschließend die erhaltene Säure mit dem Alkohol **177** (27 mg, 0.106 mmol), Et_3N (0.040 mL, 0.288 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (0.017 mL, 0.106) und DMAP (0.047

g, 0.384 mmol) in Toluol (3 mL) verestert. Man erhält das Depsipeptid **289** (53 mg, 67% über zwei Stufen) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +3.3$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 1'- CH_3), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Ala CH_3), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.57 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.93 (dd, $J = 13.9, 7.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.27 (s, 3H, PhCH_3), 2.34 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.40–2.50 (m, 2H, 6'-H, 2'-H), 2.95 (s, 3H, NCH_3), 3.20–3.28 (m, 1H, Trp CH_2), 3.34 (dd, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1H, Trp CH_2), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, CHOCH_3), 4.48–4.60 (m, 2H, Ala CH, 1'-H), 4.86 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 3'-H), 5.37 (dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ala NH), 5.52 (dd, $J = 10.1, 6.3$ Hz, 1H, Trp CH), 6.91 (s, 1H, Trp H_{ar}), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 7.06–7.12 (m, 2H, Trp H_{ar} , β -Tyr NH), 7.12–7.19 (m, 3H, Trp H_{ar} , β -Tyr H_{ar}), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 8.03 (s, 1H, Trp NH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.4 (4'- CH_3), 16.6 (6'- CH_3), 17.1 (2'- CH_3), 17.6 (1'- CH_3), 18.1 (Ala CH_3), 21.1 (PhCH_3), 23.4 (Trp CH_2), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.8 (NCH_3), 37.6 (C-2'), 38.6 (C-6'), 43.4 (CH_2), 46.7 (Ala CH), 54.0 (β -Tyr CH), 56.7 (Trp CH), 59.1 (OCH_3), 75.9 (C-1'), 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.1 (CHOCH_3), 110.9 (Trp C_{ar}), 111.1 (Trp C_{ar}), 118.5 (Trp C_{ar}), 119.5 (Trp C_{ar}), 122.1 (Trp C_{ar}), 127.3 (Trp C_{ar}), 127.9 (β -Tyr C_{ar}), 127.9 (C-3'), 129.0 (β -Tyr C_{ar}), 133.7 (C-4', β -Tyr C_{ar}), 136.1 (Trp C_{ar}), 137.6 (β -Tyr C_{ar}), 155.1 (CO), 169.3 (CO), 174.3 (CO), 175.8 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_9$ 841.47220, gefunden 841.47301.

4.108. *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl-*N*-[(1*S*,2*S*)-3-[[*(1'R,2'R,3'E,6'S)*-7'-*tert*-butoxy-1',2',4',6'-tetramethyl-7'-oxo-3'-heptenyl]oxy}-1-(4''-fluorphenyl)-2-methoxy-3-oxopropyl]-*N*-methyl-*D*-tryptophanamid (290) (R = F)

Nach der Vorschrift für Verbindung **288** wird zunächst das Tripeptid **287** (57 mg, 0.095 mmol) mit Me_3SnOH (0.086 g, 0.475 mmol) in 1,2-Dichlorethan (1.5 mL) umgesetzt und anschließend die erhaltene Säure mit dem Alkohol **177** (27 mg, 0.105 mmol), Et_3N (0.040

mL, 0.285 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (0.016 mL, 0.105) und DMAP (0.046 g, 0.380 mmol) in Toluol (3 mL) verestert. Man erhält das Depsipeptid **290** (50 mg, 64% über zwei Stufen) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.29$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

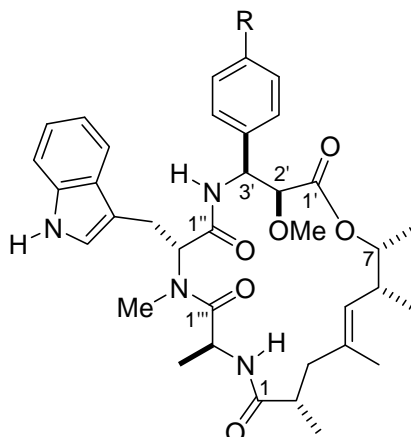
$[\alpha]_D^{20} = +10.5$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 1'- CH_3), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Ala CH_3), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.57 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.93 (dd, $J = 14.0, 7.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.34 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.39–2.50 (m, 2H, 6'-H, 2'-H), 2.96 (s, 3H, NCH_3), 3.22 (dd, $J = 15.5, 9.7$ Hz, 1H, Trp CH_2), 3.30–3.39 (m, 1H, Trp CH_2), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, CHOCH_3), 4.45–4.60 (m, 2H, Ala CH, 1'-H), 4.85 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 3'-H), 5.34–5.41 (m, 2H, β -Tyr CH, Ala NH), 5.52 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H, Trp CH), 6.87–6.94 (s, 3H, Trp H_{ar} , β -Tyr H_{ar}), 7.05–7.13 (m, 2H, Trp H_{ar} , β -Tyr NH), 7.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.21–7.29 (m, 2H, β -Tyr H_{ar}), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 8.07 (s, 1H, Trp NH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.4 (4'- CH_3), 16.6 (6'- CH_3), 17.1 (2'- CH_3), 17.6 (1'- CH_3), 18.0 (Ala CH_3), 23.4 (Trp CH_2), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.8 (NCH_3), 37.6 (C-2'), 38.6 (C-6'), 43.4 (CH_2), 46.7 (Ala CH), 53.6 (β -Tyr CH), 56.7 (Trp CH), 59.2 (OCH_3), 76.0 (C-1'), 79.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.8 (CHOCH_3), 110.8 (Trp C_{ar}), 111.1 (Trp C_{ar}), 115.1 (d, $J = 22.0$ Hz, β -Tyr C_{ar}), 118.5 (Trp C_{ar}), 119.5 (Trp C_{ar}), 122.1 (Trp C_{ar}), 122.1 (Trp C_{ar}), 127.2 (Trp C_{ar}), 127.8 (C-3'), 129.9 (d, $J = 8.1$ Hz, β -Tyr C_{ar}), 132.7 (d, $J = 3.7$ Hz, β -Tyr C_{ar}), 133.8 (C-4'), 136.1 (Trp C_{ar}), 155.2 (CO), 162.4 (d, $J = 146.6$ Hz, β -Tyr C_{ar}), 169.1 (CO), 169.3 (CO), 174.4 (CO), 175.8 (CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{FN}_4\text{O}_9$ 845.44713, gefunden 845.44760.

4.109. Chondramid A (OMe-Derivat) (**291**) (R = OMe)



Zu einer Lösung von Ester **288** (87.0 mg, 0.104 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) gibt man bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ TFA (154 μL , 2.08 mmol). Man rührt 3 h und entfernt dann das Lösemittel im Vakuum. Um restliche TFA azeotrop zu entfernen, wird der Rückstand in Toluol ($3 \times 0.5\text{ mL}$) aufgenommen und erneut das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in DMF (104 mL) gelöst, DIEA (71.0 μL , 0.416 mmol), HOBt (49.0 mg, 0.364 mmol) und TBTU (114 mg, 0.364 mmol) zugegeben. Man rührt die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur und verdünnt anschließend mit Wasser (50 mL) und EtOAc (50 mL). Die wässrige Phase wird mit EtOAc ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger wässriger KHSO_4 -Lsg. (50 mL), Wasser (50 mL), gesättigter NaCO_3 -Lsg. (50 mL), Wasser ($2 \times 50\text{ mL}$) und gesättigter NaCl -Lsg. (50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:7) gereinigt und man erhält das Cyclodepsipeptid **291** (9.00 mg, 31% über drei Stufen) als farblosen Schaum.

$R_f = 0.20$ (Petrolether/EtOAc, 2:7);

$[\alpha]_D^{20} = +6.0$ (c 0.40, MeOH);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 0.83 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H, Ala CH_3), 0.86 (d, $J = 6.1\text{ Hz}$, 3H, 7- CH_3), 0.92 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H, 6- CH_3), 1.08 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H, 2- CH_3), 1.69 (s, 3H, 4- CH_3), 2.04 (dd, $J = 13.1, 2.9\text{ Hz}$, 1H, CH_2), 2.23 (dd, $J = 12.5, 12.5\text{ Hz}$, 1H, CH_2), 2.46–2.58 (m, 1H, 6-H), 2.61–2.72 (m, 1H, 2-H), 2.97–3.06 (m, 2H, Trp CH_2), 3.08 (s, 3H, NCH_3), 3.13 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (d, $J = 9.9\text{ Hz}$, 1H, CHOCH_3), 4.48–4.56 (m, 1H, 7-H), 4.75–4.81 (m, 1H, Ala CH), 4.81–4.85 (m, 1H, 5-H),

5.05 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.53 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H, Trp CH), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 6.83 (s, 1H, Trp H_{ar}), 6.95–7.01 (m, 1H, Trp H_{ar}), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, β -Tyr H_{ar}), 7.05–7.08 (m, 1H, Trp H_{ar}), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Trp H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): δ [ppm] = 16.0 (4-CH₃), 17.9 (6-CH₃), 18.4 (Ala CH₃), 18.9 (7-CH₃), 19.0 (2-CH₃), 26.5 (Trp CH₂), 30.9 (NCH₃), 38.7 (C-6), 40.2 (C-2), 45.9 (Ala CH), 46.1 (CH₂), 55.6 (β -Tyr CH), 55.7 (OCH₃), 56.9 (Trp CH), 58.2 (OCH₃), 79.2 (C-7), 83.4 (CHOCH₃), 110.1 (Trp C_{ar}), 112.2 (Trp C_{ar}), 114.6 (β -Tyr C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 119.6 (Trp C_{ar}), 122.3 (Trp C_{ar}), 124.5 (Trp C_{ar}), 128.5 (Trp C_{ar}), 129.0 (C-5), 129.5 (β -Tyr C_{ar}), 132.5 (β -Tyr C_{ar}), 134.7 (C-4), 137.9 (Trp C_{ar}), 160.5 (β -Tyr C_{ar}), 171.2 (CO), 173.4 (CO), 174.9 (CO), 176.9 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₇H₄₈N₄O₇ 683.34152, gefunden 683.34136.

4.110. Chondramid A (Me-Derivat) (292) (R = Me)

Nach der Vorschrift für Verbindung **291** wird nach Abspaltung der Schutzgruppen von **289** (42 mg, 0.051 mmol) mit TFA (38.0 μ L, 0.510 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) und anschließender Makrolaktamisierung mit DIEA (34.0 μ L, 0.204 mmol), HOBt (24.0 mg, 0.179 mmol) und TBTU (56.0 mg, 0.179 mmol) in DMF (50 mL) das Cyclodepsipeptid **292** (11 mg, 33% über zwei Stufen) als farbloser Schaum erhalten.

$R_f = 0.18$ (Petrolether/Aceton, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +23.9$ (c 0.83, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 0.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ala CH₃), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 7-CH₃), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.69 (s, 3H, 4-CH₃), 1.98–2.06 (m, 1H, CH₂), 2.15–2.27 (m, 1H, CH₂), 2.32 (s, 3H, PhCH₃), 2.45–2.55 (m, 1H, 6-H), 2.60–2.71 (m, 1H, 2-H), 3.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Trp CH₂), 3.08 (s, 3H, NCH₃), 3.13 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, CHOCH₃), 4.48–4.57 (m, 1H, 7-H), 4.74–4.81 (m, 1H, Ala CH), 4.82–4.85 (m, 1H, 5-H), 5.06 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, β -Tyr CH), 5.52 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H, Trp CH), 6.83 (s, 1H, Trp H_{ar}), 6.97 (t, $J = 7.1, 1H, Trp H_{ar}$), 7.00–7.08 (m, 5H, β -Tyr H_{ar}, Trp H_{ar}), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Trp H_{ar});

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): δ [ppm] = 16.0 (4-CH₃), 17.9 (6-CH₃), 18.4 (Ala CH₃),

18.9 (7-CH₃), 19.0 (2-CH₃), 21.2 (PhCH₃), 26.5 (Trp CH₂), 30.9 (NCH₃), 38.7 (C-6), 40.2 (C-2), 45.9 (Ala CH), 46.0 (CH₂), 55.9 (β-Tyr CH), 56.9 (Trp CH), 58.2 (OCH₃), 79.2 (C-7), 83.3 (CHOCH₃), 110.1 (Trp C_{ar}), 112.2 (Trp C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 119.6 (Trp C_{ar}), 122.2 (Trp C_{ar}), 124.4 (Trp C_{ar}), 128.3 (β-Tyr C_{ar}), 128.5 (Trp C_{ar}), 129.0 (C-5), 129.9 (β-Tyr C_{ar}), 134.7 (C-4), 137.4 (β-Tyr C_{ar}), 137.9 (Trp C_{ar}), 138.4 (β-Tyr C_{ar}), 171.3 (CO), 173.4 (CO), 174.9 (CO), 176.9 (CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₇H₄₈N₄O₆ 667.34661, gefunden 667.34683.

4.111. Chondramid A (F-Derivat) (293) (R = F)

Nach der Vorschrift für Verbindung **291** wird nach Abspaltung der Schutzgruppen von **290** (30 mg, 0.036 mmol) mit TFA (40.0 μL, 0.540 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) und anschließender Makrolaktamisierung mit DIEA (24.0 μL, 0.144 mmol), HOBt (17.0 mg, 0.126 mmol) und TBTU (29.0 mg, 0.126 mmol) in DMF (36 mL) das Cyclodepsipeptid **293** (9 mg, 39% über zwei Stufen) als farbloser Schaum erhalten.

R_f = 0.16 (Petrolether/Aceton, 2:1);

[α]_D²⁰ = +13.3 (*c* 0.67, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 0.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 7-CH₃), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Ala CH₃), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.70 (s, 3H, 4-CH₃), 2.05 (dd, *J* = 13.0, 3.2 Hz, 1H, CH₂), 2.16–2.27 (m, 1H, CH₂), 2.46–2.58 (m, 1H, 6-H), 2.63–2.73 (m, 1H, 2-H), 3.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Trp CH₂), 3.10 (s, 3H, NCH₃), 3.12 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHOCH₃), 4.48–4.55 (m, 1H, 7-H), 4.78–4.84 (m, 2H, Ala CH, 5-H), 5.05 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, β-Tyr CH), 5.52 (dd, *J* = 8.1, 8.0 Hz, 1H, Trp CH), 6.79 (s, 1H, Trp H_{ar}), 6.88–6.94 (m, 2H, β-Tyr H_{ar}), 6.95–7.00 (m, 1H, Trp H_{ar}), 7.03–7.09 (m, 3H, β-Tyr H_{ar}, Trp H_{ar}), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Trp H_{ar}), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Trp H_{ar});

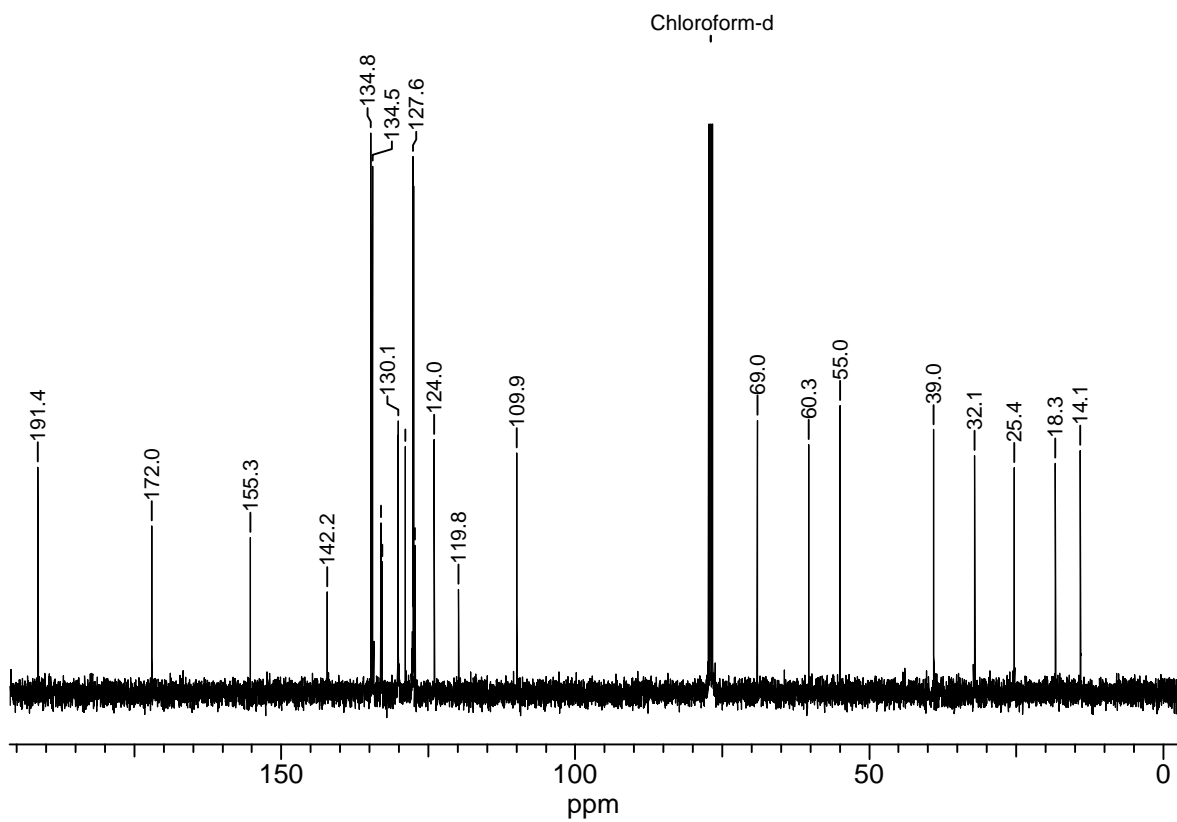
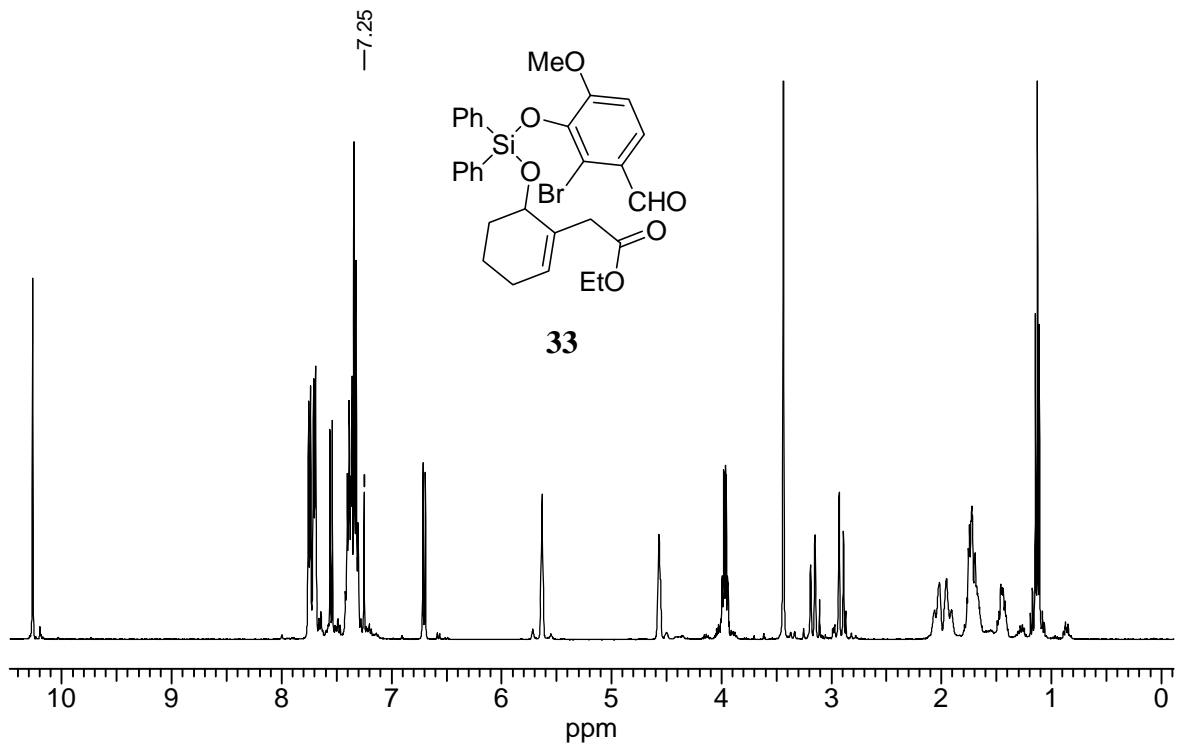
¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): δ [ppm] = 16.0 (4-CH₃), 18.0 (6-CH₃), 18.5 (Ala CH₃), 19.0 (7-CH₃, 2-CH₃), 26.7 (Trp CH₂), 30.9 (NCH₃), 38.7 (C-6), 40.2 (C-2), 45.9 (Ala CH), 46.2 (CH₂), 55.5 (β-Tyr CH), 57.0 (Trp CH), 58.2 (OCH₃), 79.4 (C-7), 83.1 (CHOCH₃), 109.9 (Trp C_{ar}), 112.2 (Trp C_{ar}), 115.4 (d, *J* = 21.2 Hz, β-Tyr C_{ar}), 119.4 (Trp C_{ar}), 119.6 (Trp C_{ar}), 122.3 (Trp C_{ar}), 124.5 (Trp C_{ar}), 128.5 (Trp C_{ar}), 129.0 (C-5), 130.2 (d, *J* = 8.1 Hz, β-Tyr C_{ar}), 134.7 (C-4), 136.4 (d, *J* = 2.9, β-Tyr C_{ar}), 137.9 (Trp C_{ar}), 171.2 (CO),

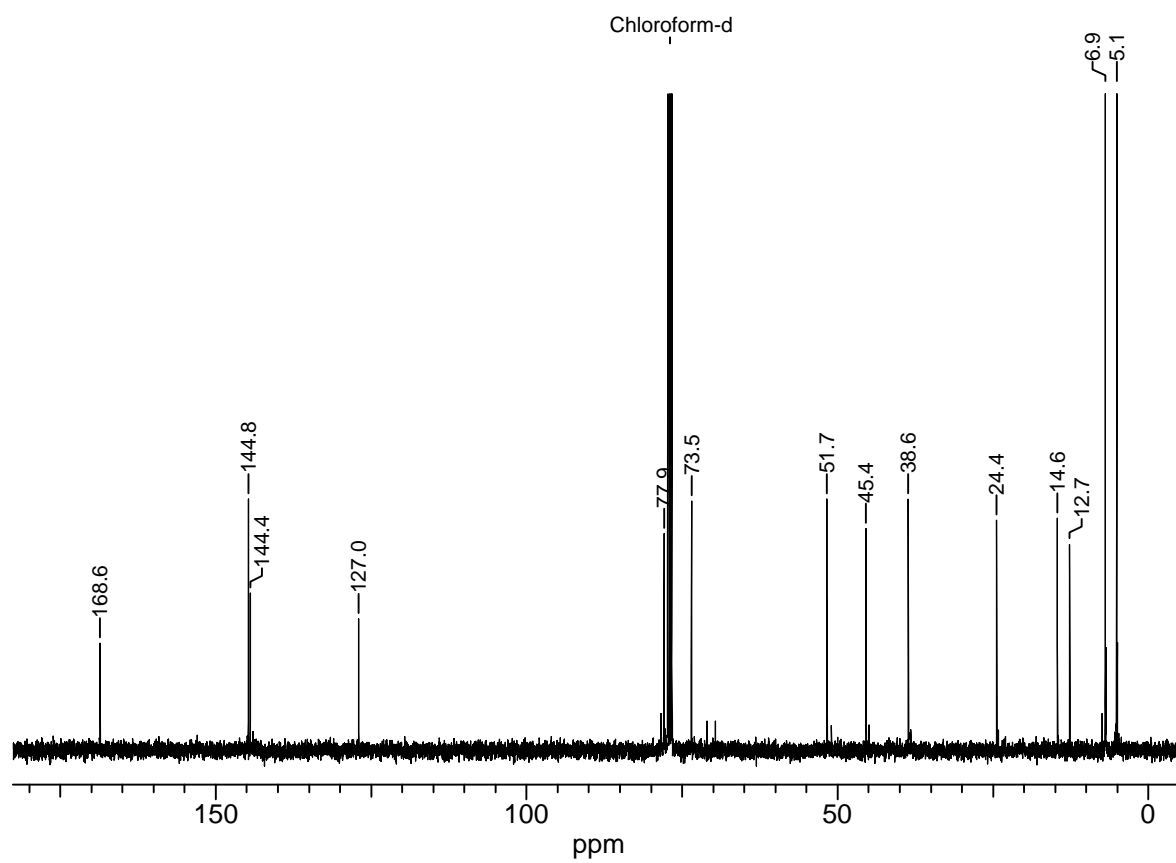
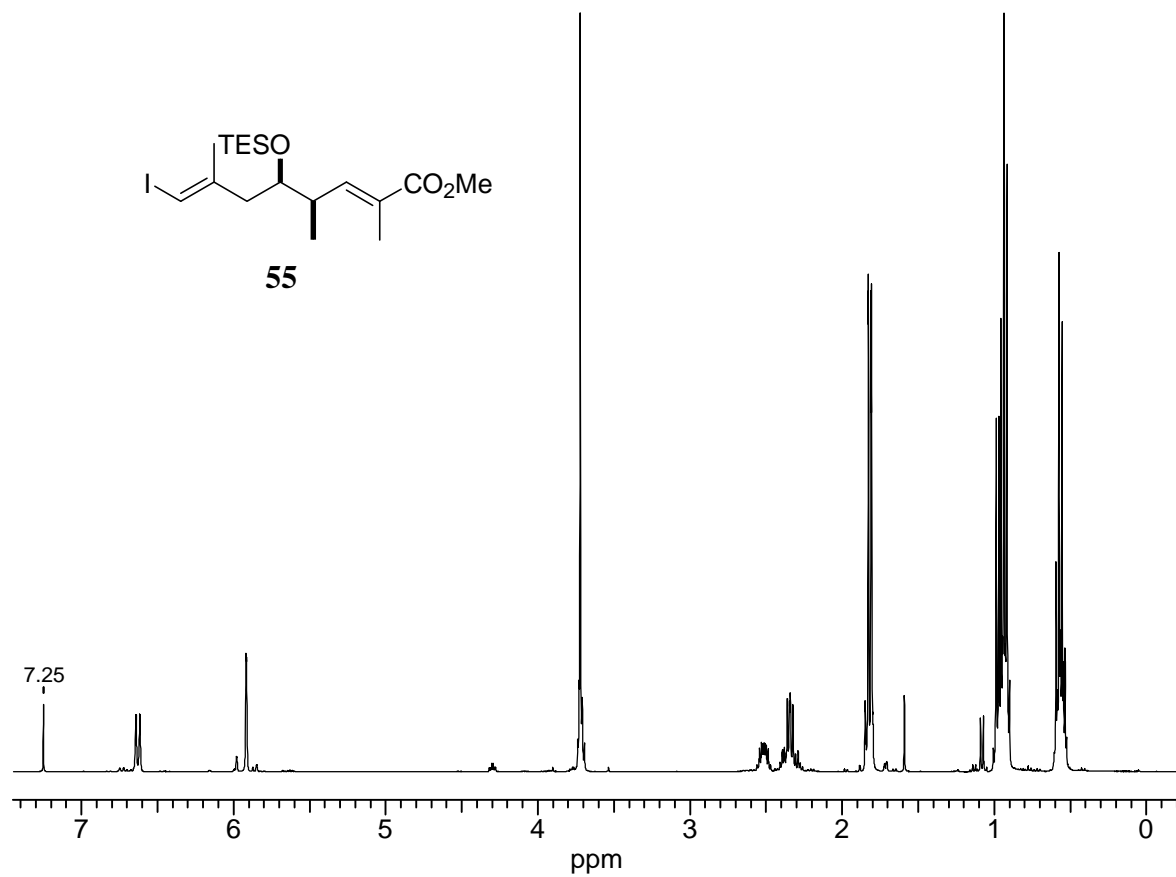
173.3 (CO), 174.8 (CO), 176.9 (CO);

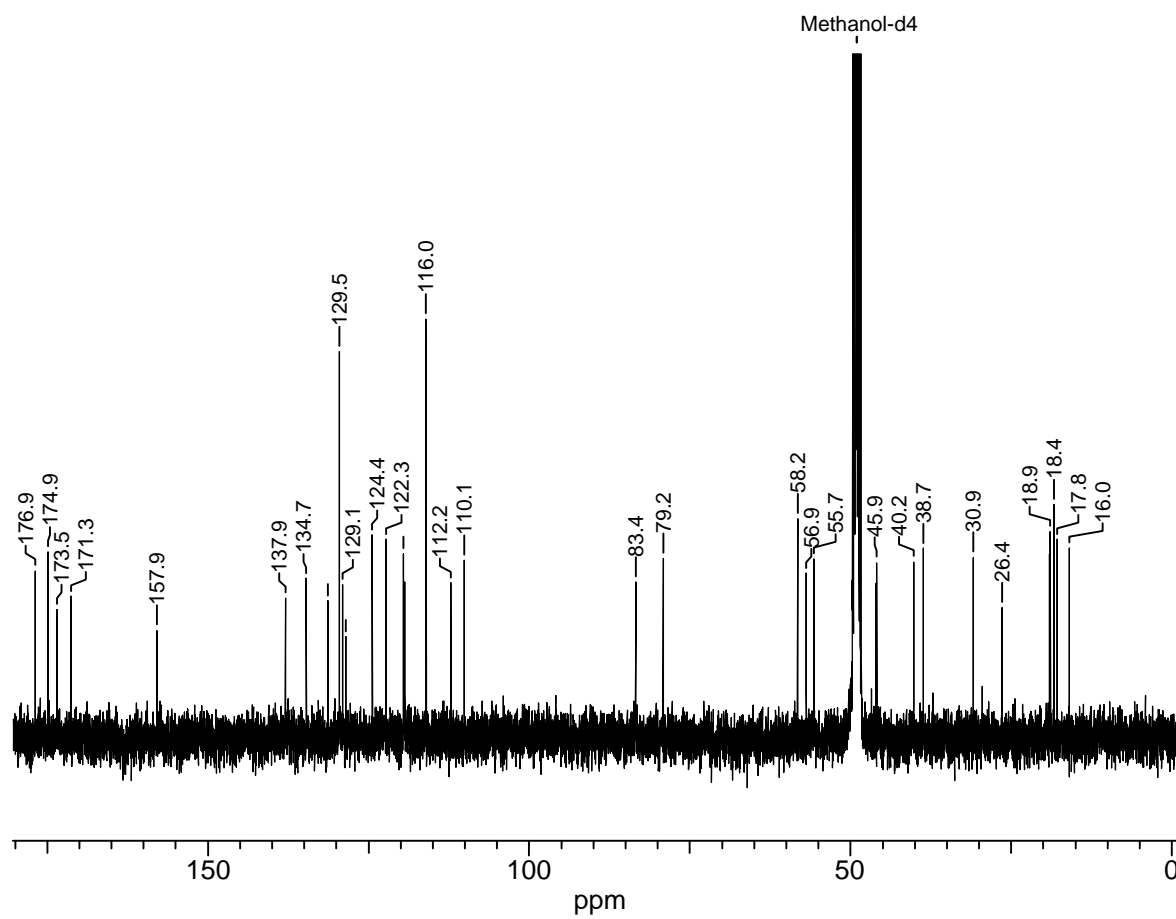
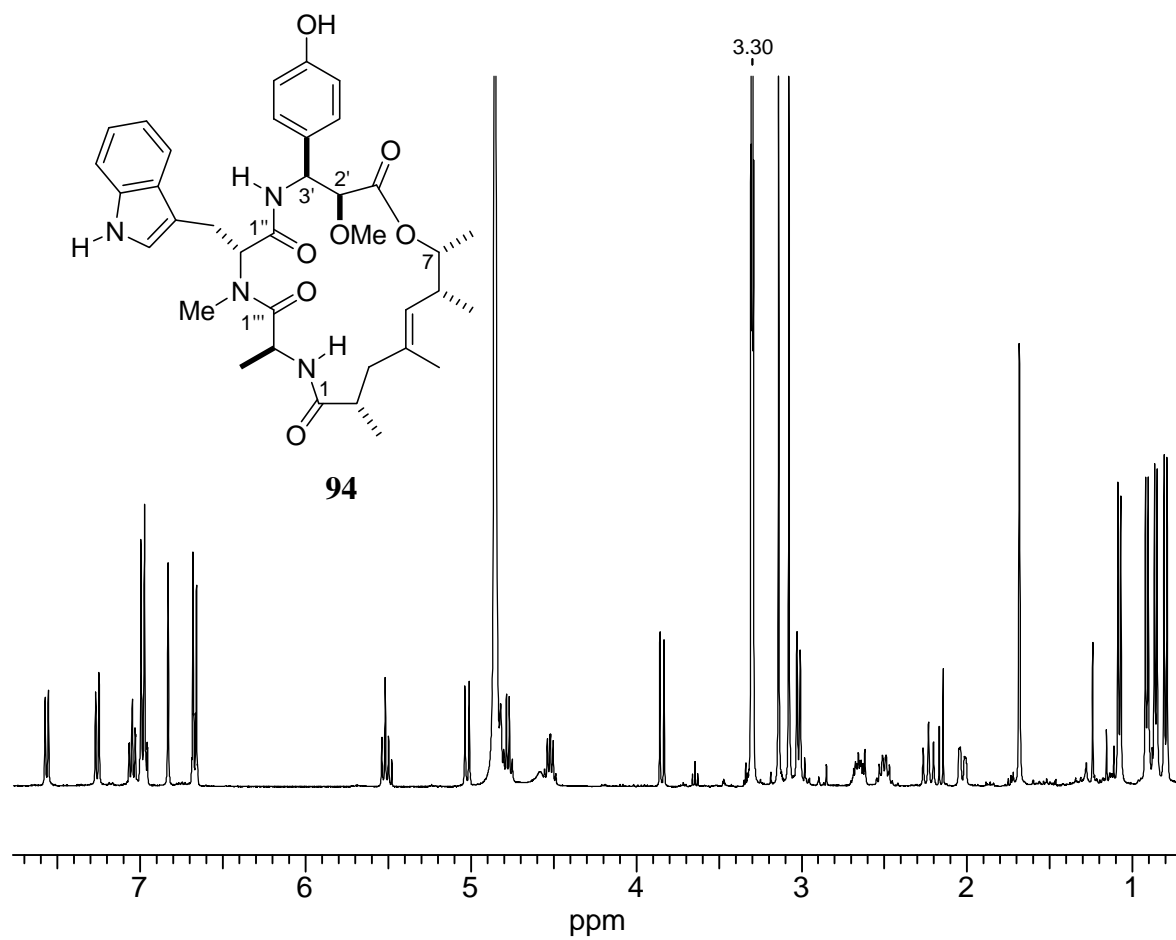
HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{36}H_{45}FN_4O_6$ 671.32153, gefunden 671.32177.

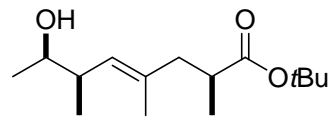
III. Anhang

1. NMR-Spektren der wichtigsten Verbindungen

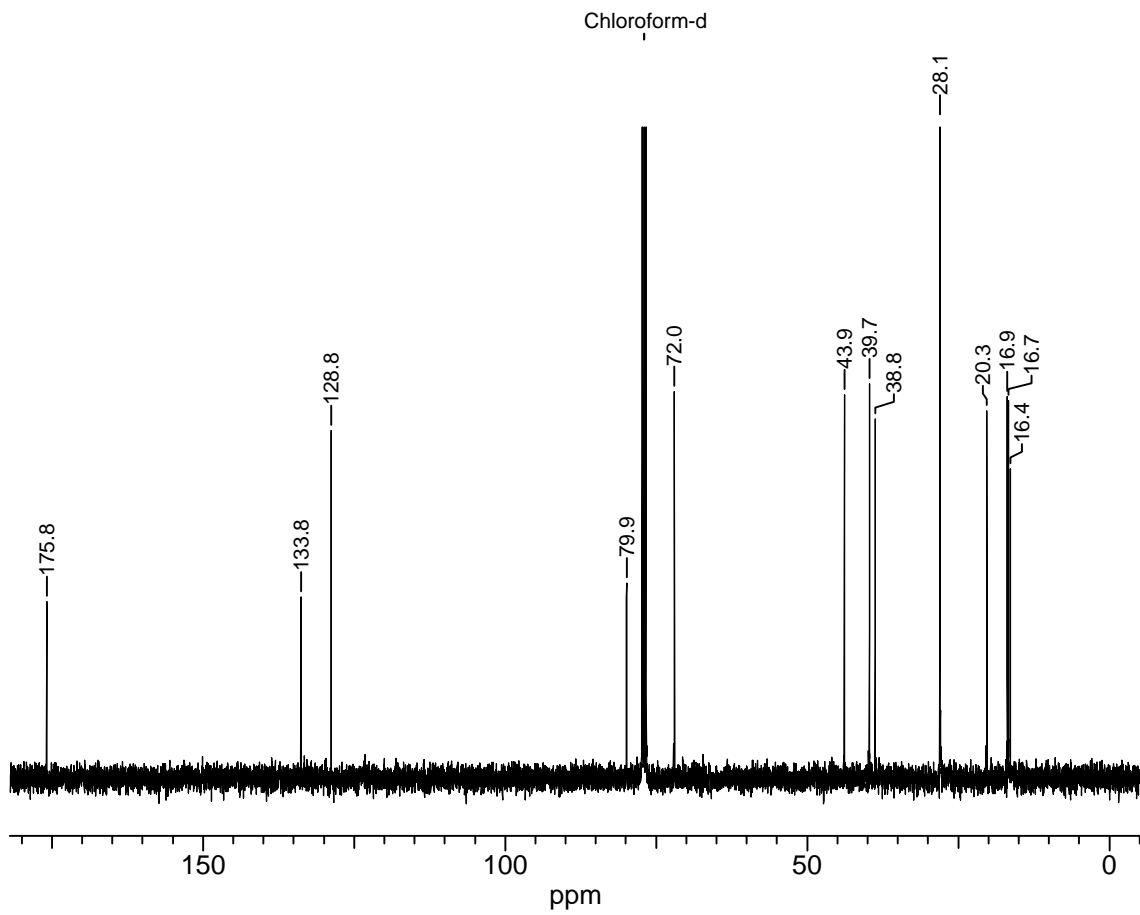
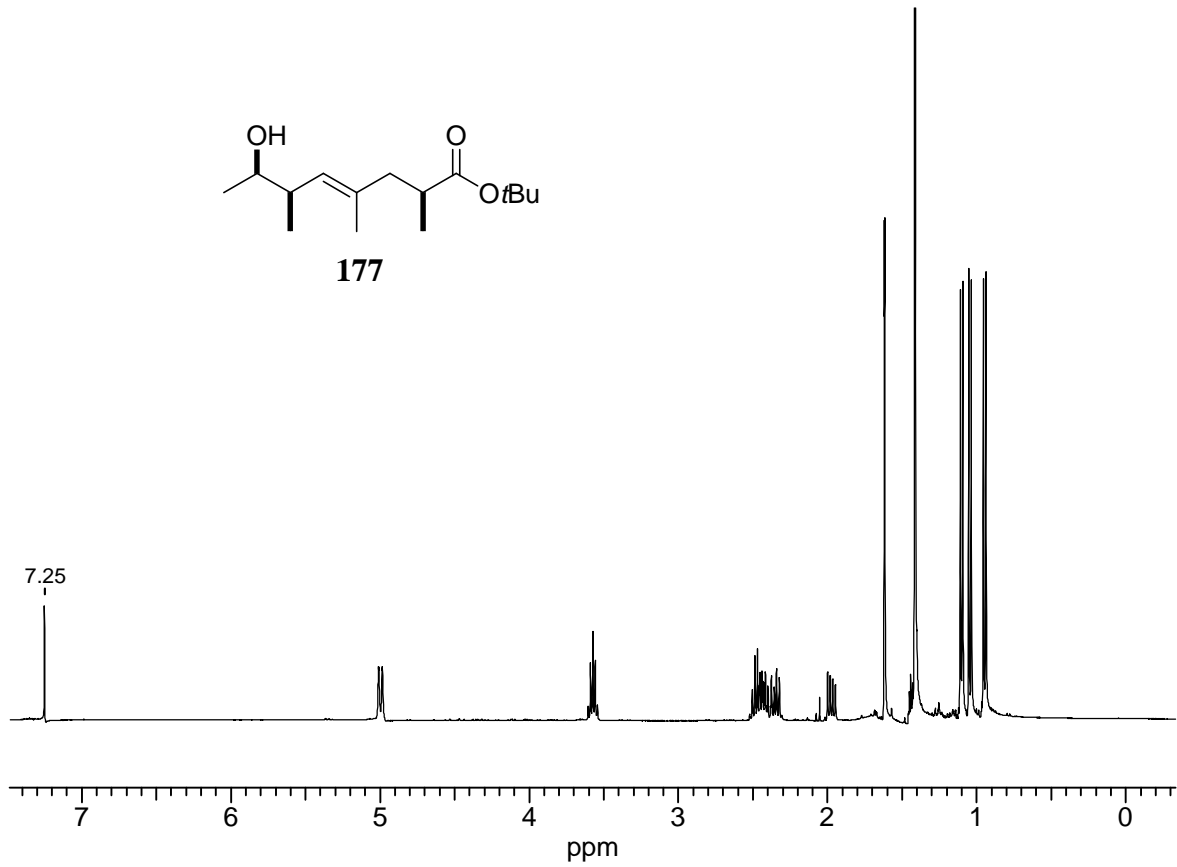


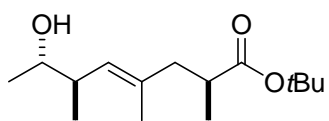




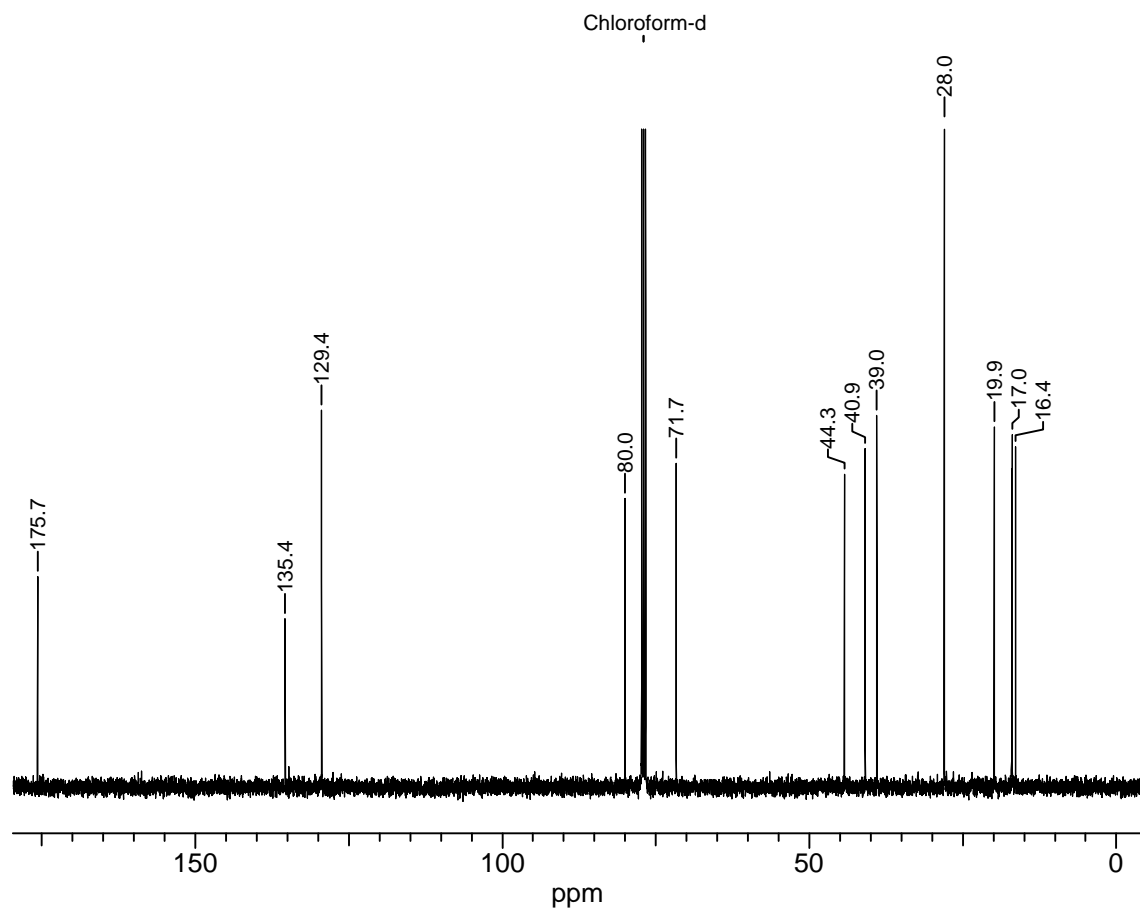
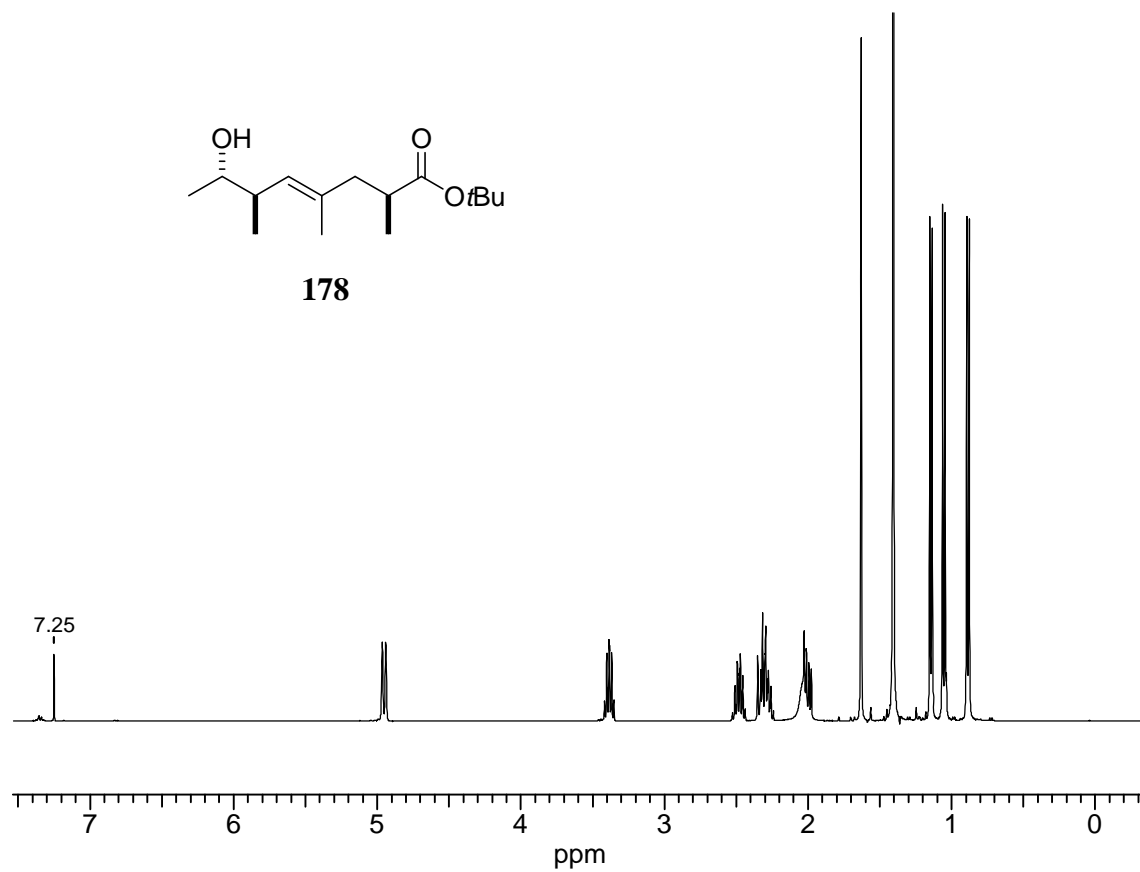


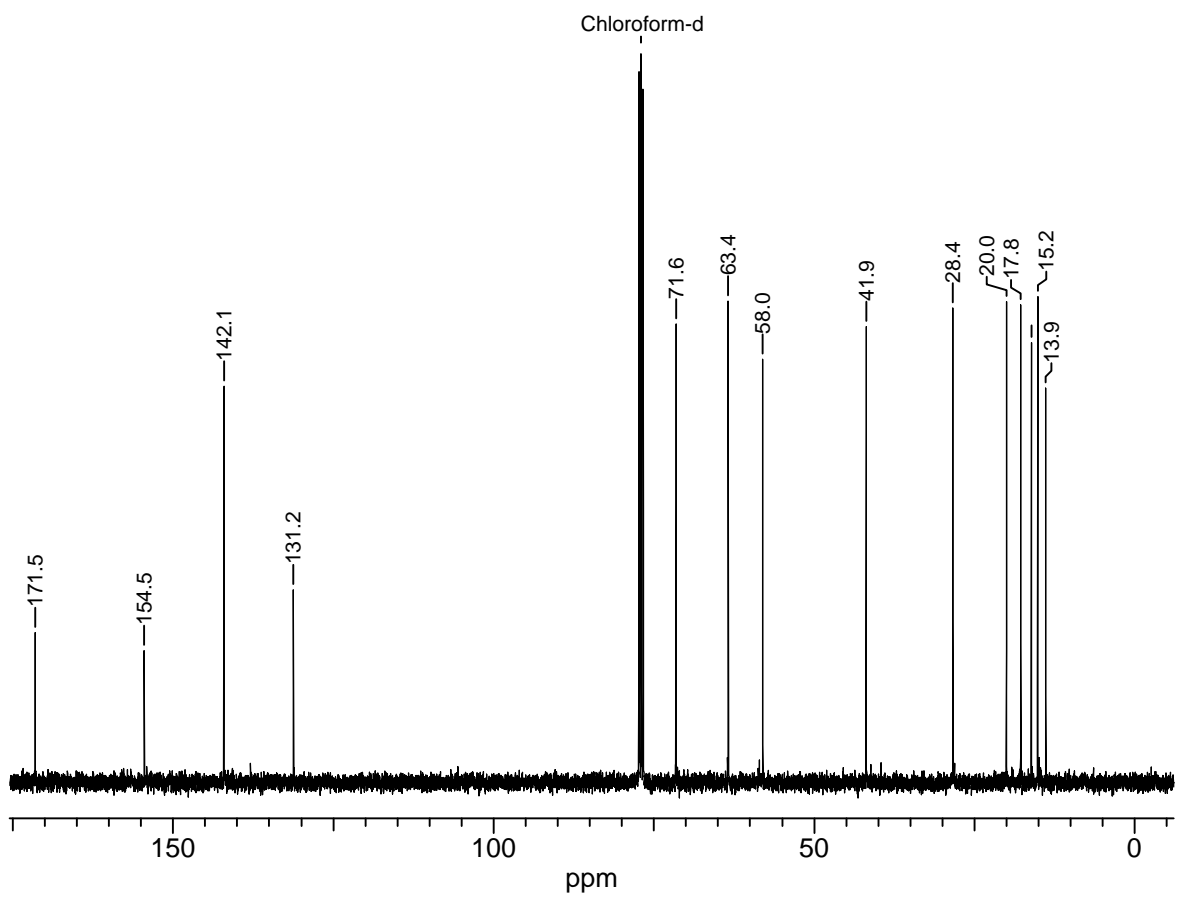
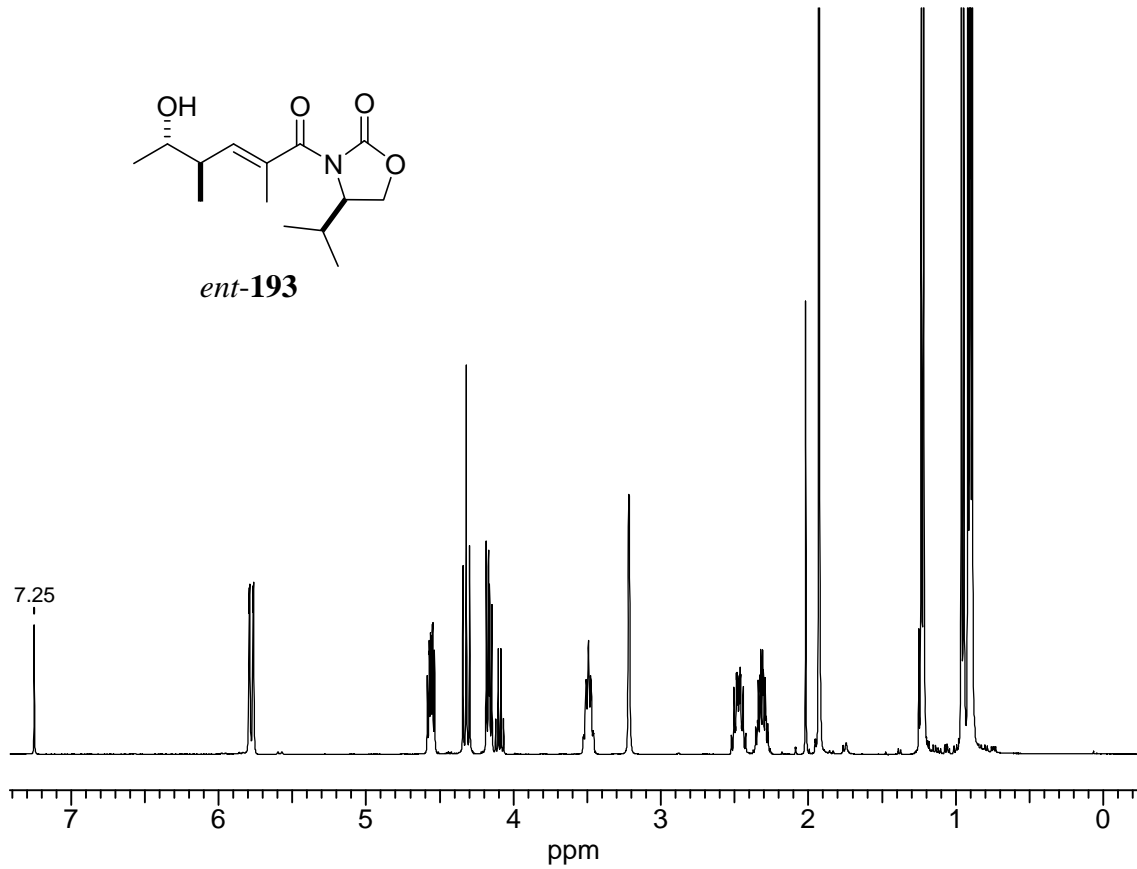
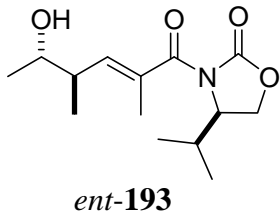
177

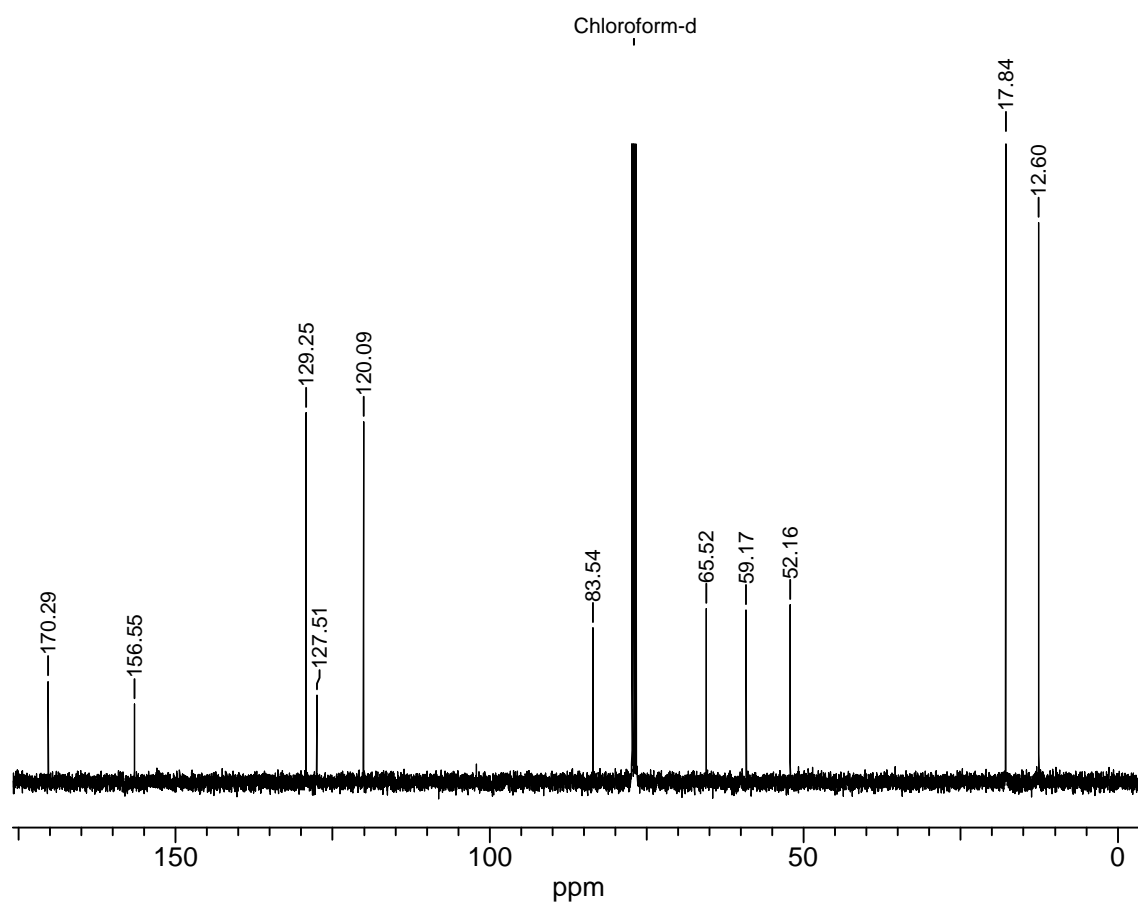
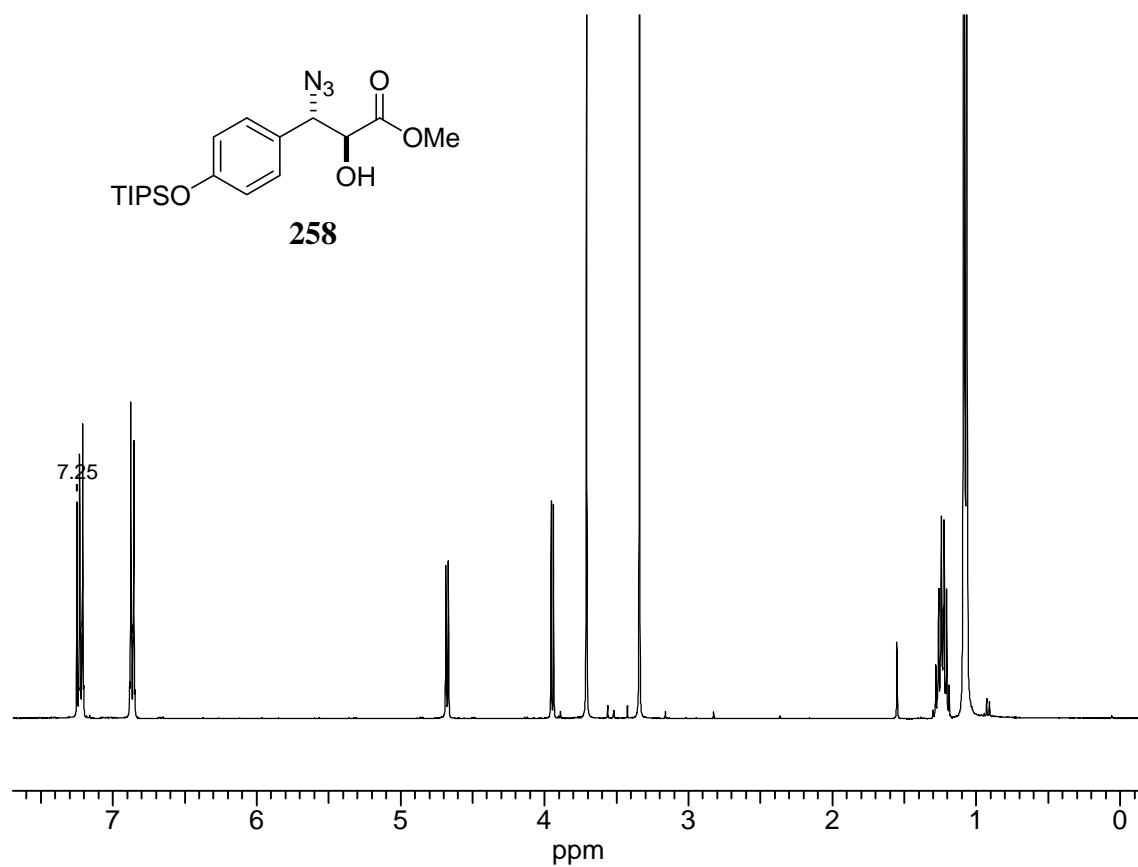
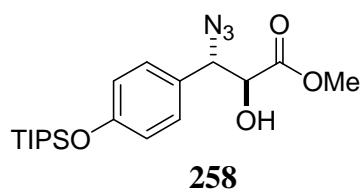


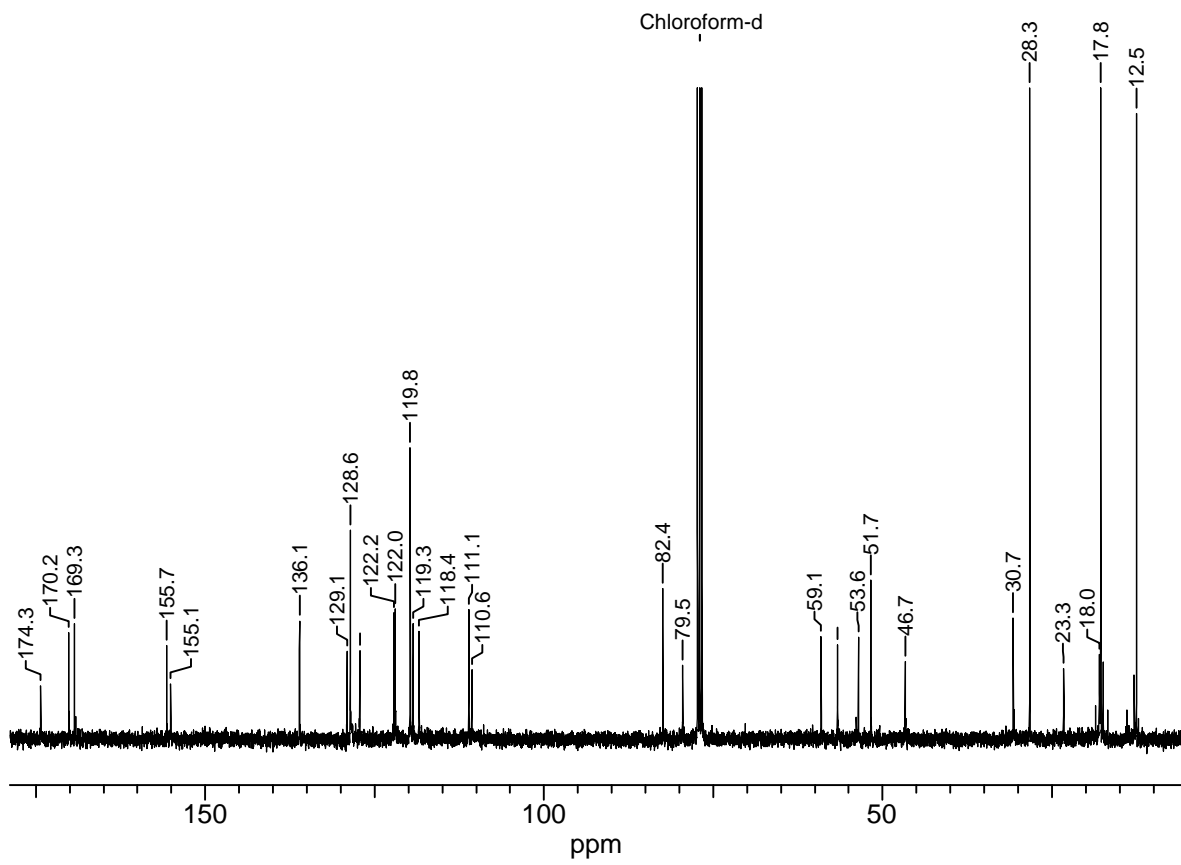
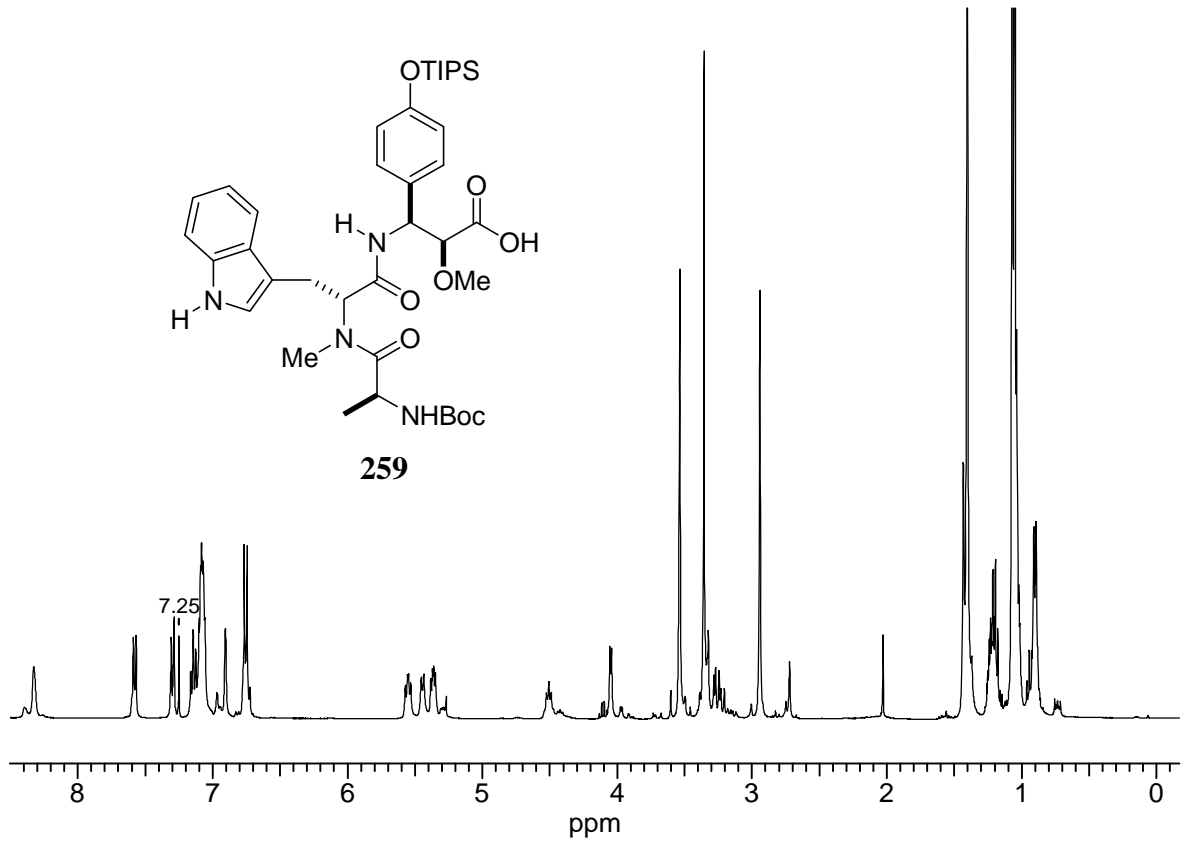


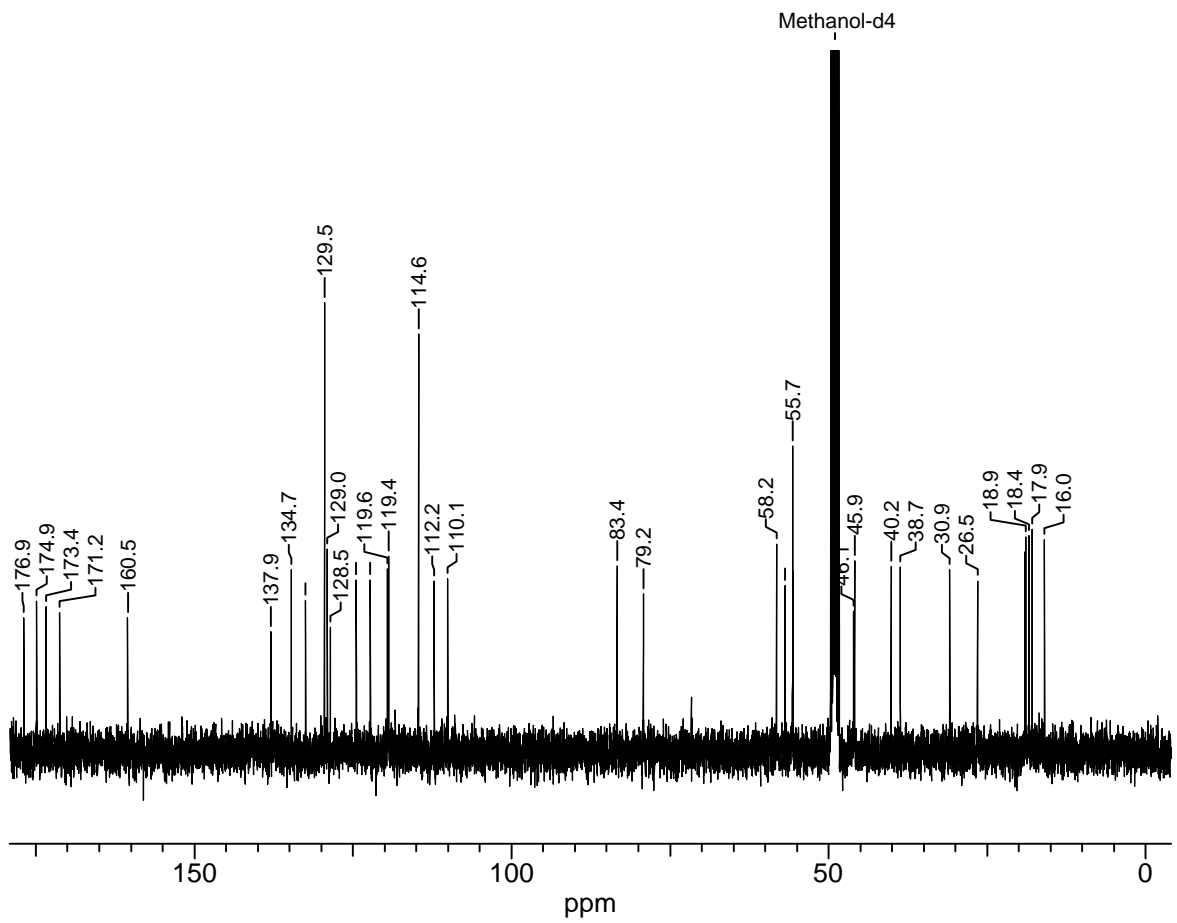
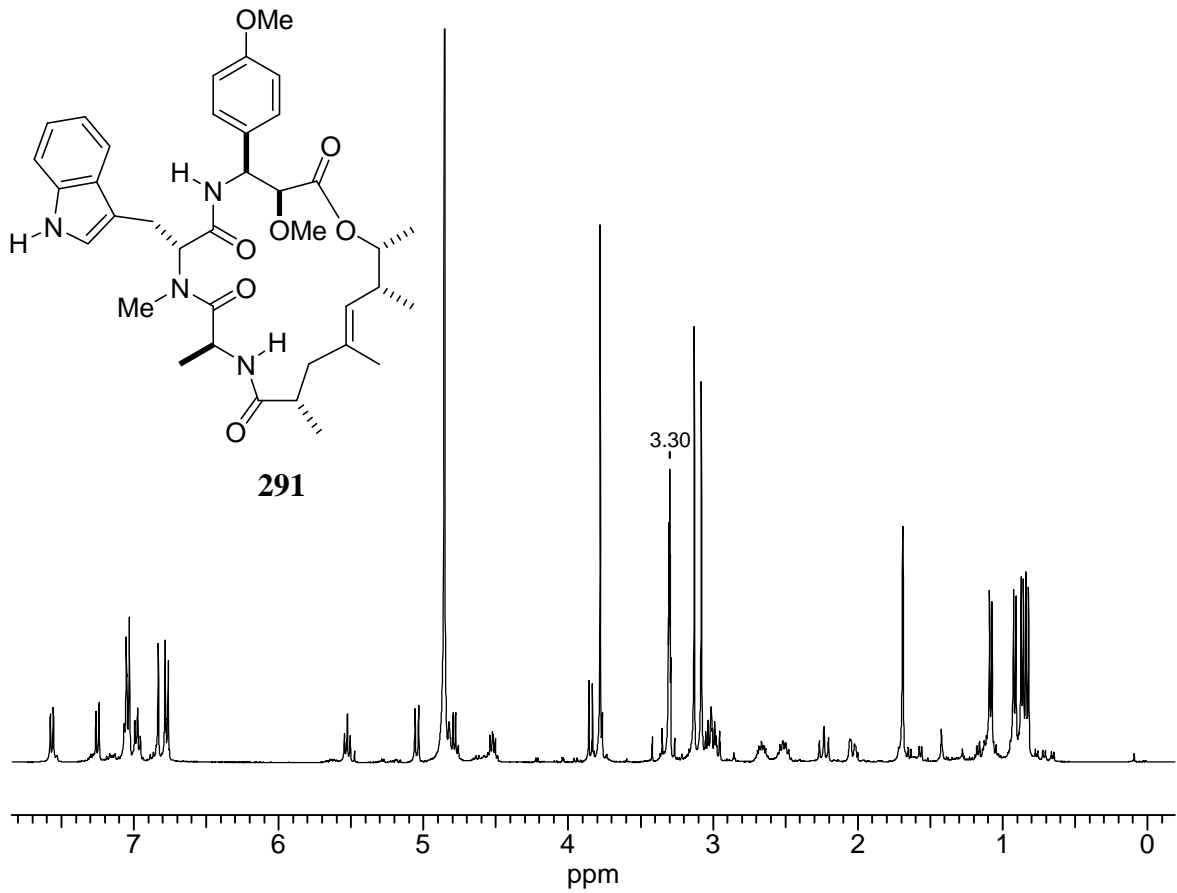
178

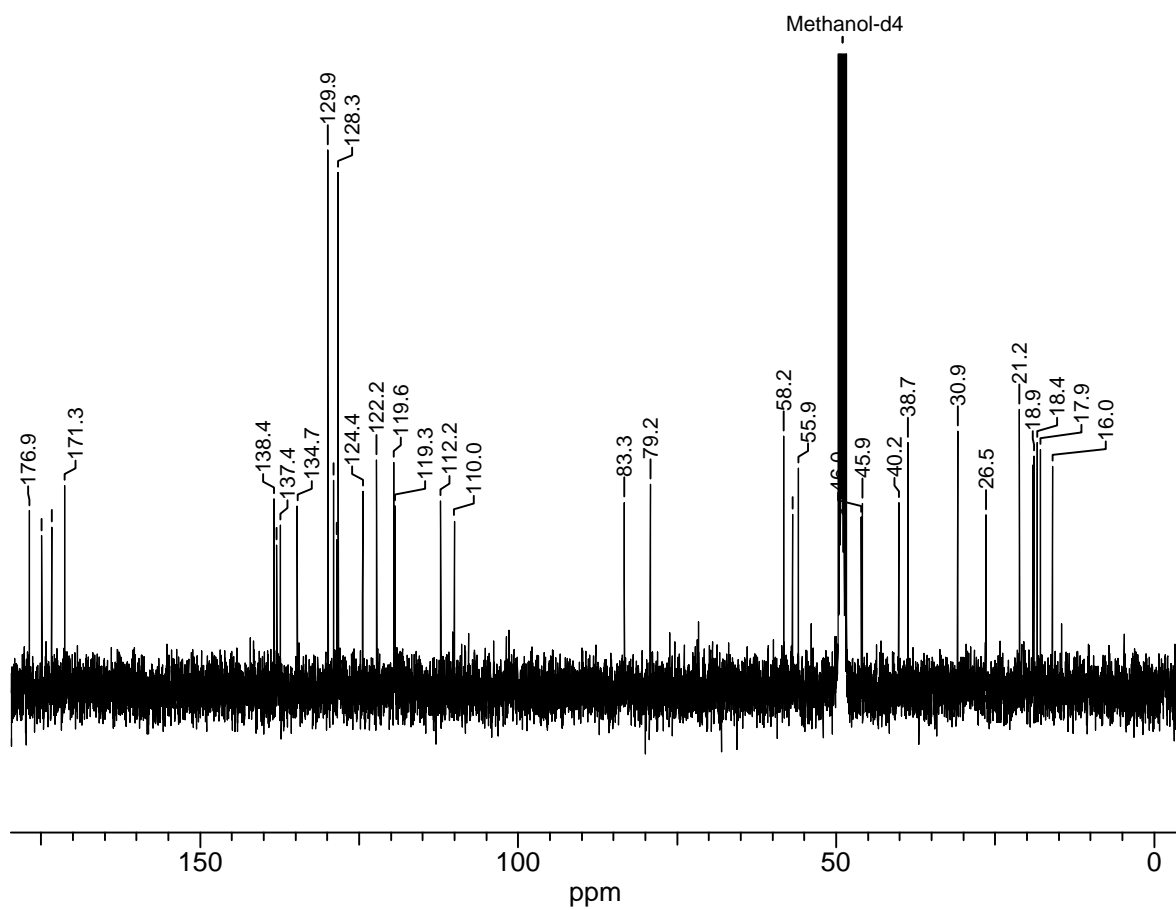
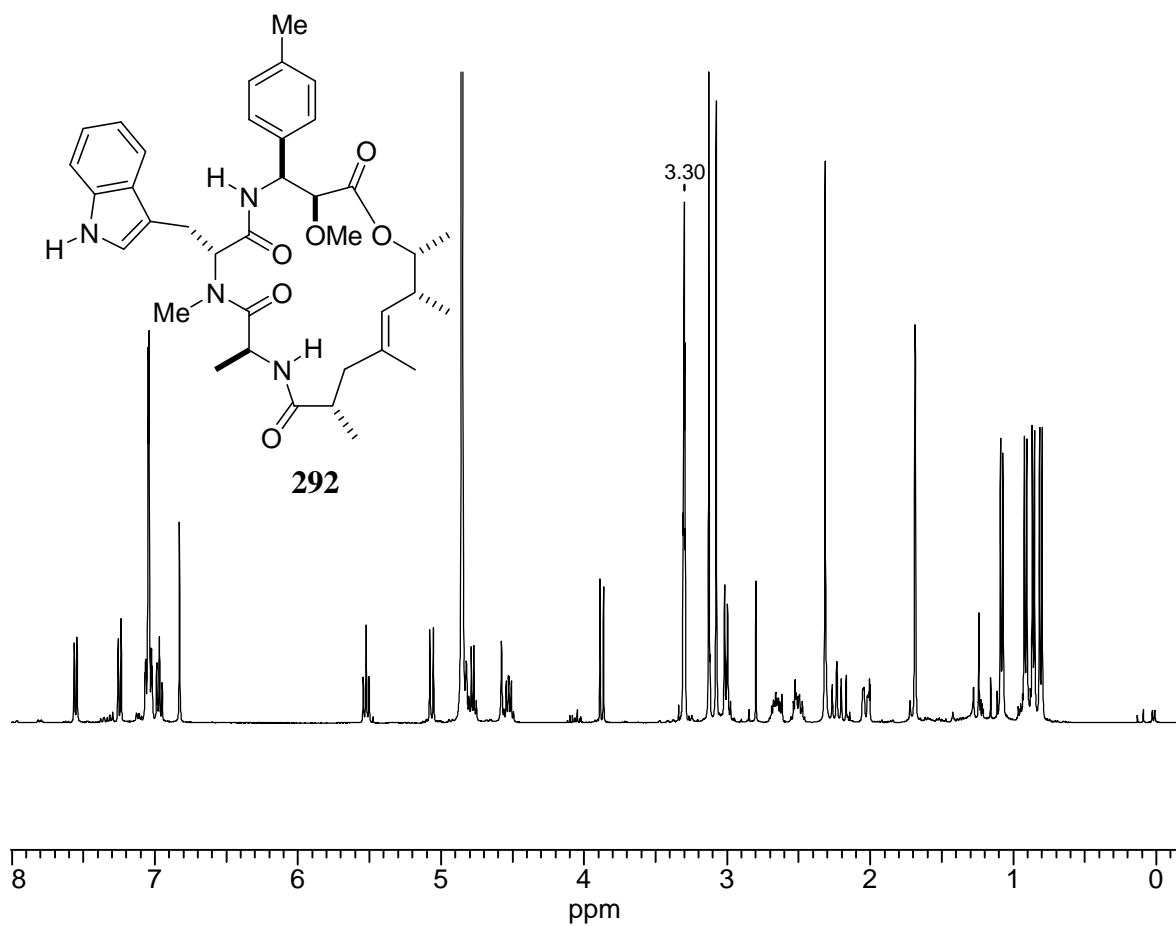


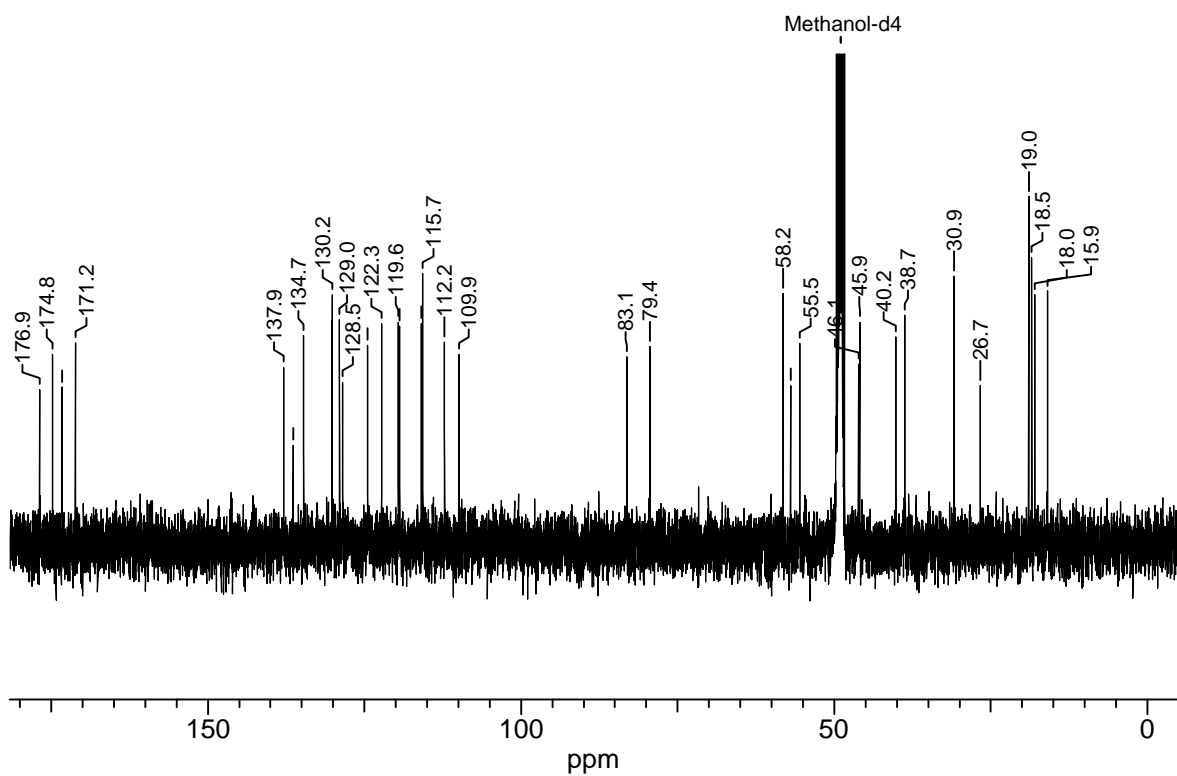
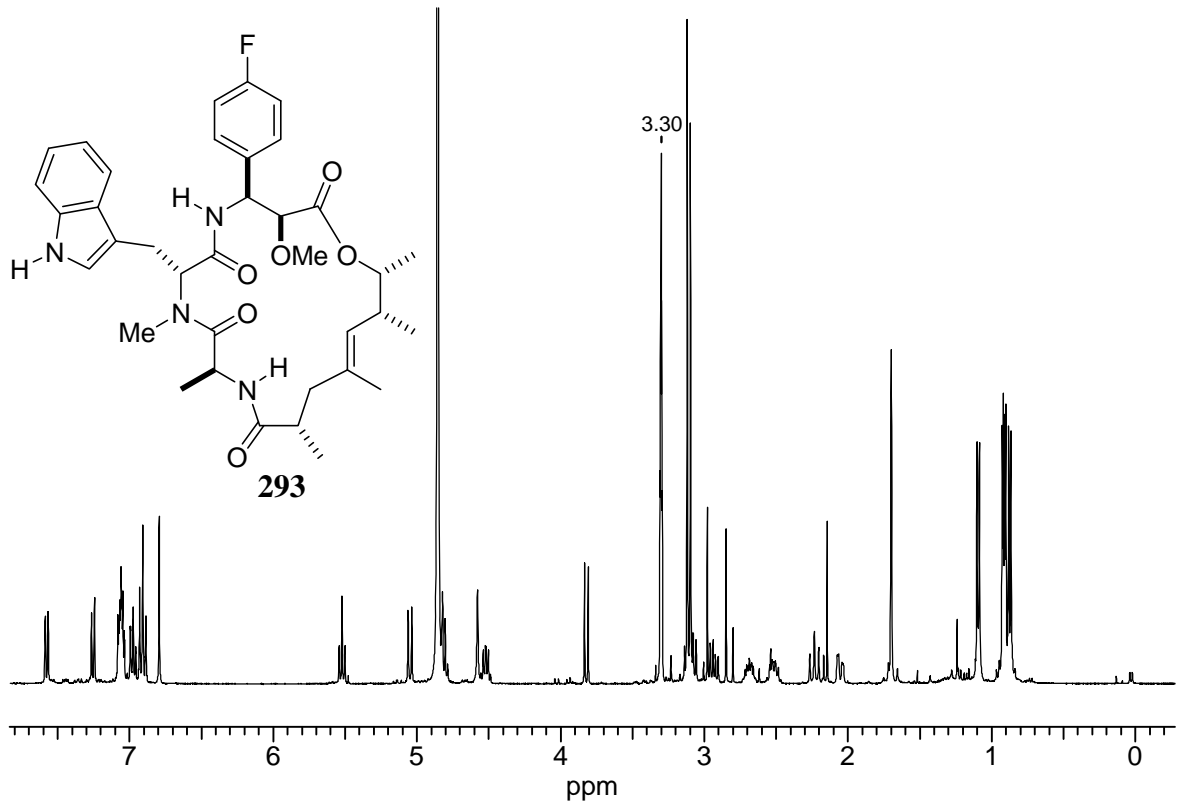












Weitere Spektren sind in den Supporting Information-Teilen der Publikationen aus dieser Arbeit abgebildet.

2. Literaturverzeichnis

- [1] Klebe, G. *Wirkstoffdesign*, **2009**, 2. Auflage, Spektrum, Heidelberg.
- [2] (a) Hempelmann, E.; Tesarowicz, I.; Oleksyn, B.J. *Pharm. Unserer Zeit* **2009**, *38*, 500–507; (b) Schlitzer, M. *Pharm. Unserer Zeit* **2009**, *38*, 512–520.
- [3] Helmstädter, A.; Hermann, J.; Wolf, E. *Leitfaden der Pharmaziegeschichte*, **2001**, Govi-Verlag, Eschborn.
- [4] (a) Nishiyama, H.; Kitajima, T.; Matsumoto, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2298–2300 (b) Stork, G.; Kahn, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 500–501.
- [5] (a) Bols, M.; Skrydstrup, T. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253–1277. (b) Fensterbank, L.; Malcria, M.; Sieburth, S. McN. *Synthesis* **1997**, *8*, 813–854. (c) Gauthier, D. R.; Zandi, K. S.; Shea, K. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2289–2338.
- [6] Page, M., I. *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 456–467; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 449–459.
- [7] Craig, D.; Reader, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4073–4076.
- [8] Mukherjee, S.; Lee, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2916–2919.
- [9] Crimmins, M. T.; O'Mahony, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1157–1161.
- [10] Heck, R. F.; Nolley, J. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [11] Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581–581.
- [12] (a) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963; (b) Knowles, J. P.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 31–44; (c) Link, J. T. *Org. React.* **2002**, *60*, 160–534.
- [13] Gibbson, S. E.; Middleton, R.J. *Contemporary Org. Syn.* **1996**, *3*, 447–471.
- [14] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [15] Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785–14803.
- [16] Tokuda, O.; Kano, T.; Gao, W.-G.; Ikemoto, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5103–5105.
- [17] Luche, J.-L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454–5459.
- [18] Gillard, J. W.; Fortin, R.; Grimm, E. L.; Maillard, M.; Tjepkema, M.; Bernstein, M. A.; Glaser, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1145–1148.
- [19] Diyabalanage, T.; Amsler, C. D.; McClintock, J. B.; Baker, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5630–5631.
- [20] Terlau, H. *Chem. Unserer Zeit*, **2009**, *43*, 320–326.
- [21] Jiang, X.; Liu, B.; Lebreton, S.; De Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6386–6387.
- [22] Lebar, M. D.; Baker, B. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8009–8010.
- [23] Xie, X.-S.; Pdrón, D.; Liao, X.; Wang, J.; Roth, M. G.; De Brabander, J. K. *J. Biol. Chem.* **2004**, *179*, 19755–19763.
- [24] Nelson, N.; Sacher, A.; Nelson, H. *Nature Rev. Moll. Cell. Biol.* **2002**, *3*, 876–881.
- [25] Pérez-Sayáns, M.; Smoza-Martín, J. M.; Barros-Angueira, F.; Rey, J. M. G.; García-García, A. *Cancer Treatment Reviews* **2009**, *35*, 707–713.
- [26] Jägel, J.; Maier, M. E. *Synthesis* **2009**, *17*, 2881–2892.
- [27] Jägel, J.; Schmauder, A.; Binanzer, M.; Maier, M. E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 13006–13017.
- [28] (a) Nicolaou, K. C.; Guduru, R.; Sun, Y.-P.; Banerji, B.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6000–6004; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5896–5900. (b) Nicolaou, K. C.; Sun, Y.-P.; Guduru, R.; Sun, Y.-P.; Banerji, B.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3633–3644.

- [29] Penner, M.; Rauniyar, V.; Kaspar, L. T.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14216–14217.
- [30] Binanzer, M. *Diplomarbeit* **2006**, Tübingen.
- [31] Eidem, P.; Marshall, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 445–448.
- [32] (a) Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6386–6387; (b) Rand, C. L.; Van Horn, D. E.; Moore, M. W.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *100*, 2252–2256.
- [33] Boeckman, R. K., Jr.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.
- [34] (a) Lanchi V.; Ciula, J.; Gooding, O. W. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 514–520; (b) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77; (c) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83.
- [35] (a) Lang, R. W.; Hansen, H.-J. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 202; Xie, L.; Takeuchi, Y.; Cosentino, L. M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2662–2672.
- [36] Bhatt, U.; Christmann, M.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885–1893.
- [37] Farina, V.; Krishnamurthy, V., Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652.
- [38] Hoshi, M.; Takahashi, K.; Arase, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8049–8052.
- [39] (a) Kunze, B.; Jansen, R.; Sasse, F.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1262–1266; (b) Jansen, R.; Kunze, B.; Reichenbach, H., Höfle, G. *Liebigs. Ann.* **1996**, 285–290.
- [40] Deechongkit, S.; You, S.-L.; Kelly, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 497–500.
- [41] Ballard, C. E.; Yu, H.; Wang, B. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 471–498.
- [42] Zabriskie, T. M.; Klocke, J. A.; Ireland, C. M.; Marcus, A. H.; Molinski, T. F.; Faulkner, D. J.; Xu, C.; Clardy, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3123–3124.
- [43] Waldmann, H.; Hu, T.-S.; Renner, S.; Menninger, S.; Tannert, R.; Oda, T.; Arndt, H.-D. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6573–6577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6473–6477; Erratum: Waldmann, H.; Hu, T.-S.; Renner, S.; Menninger, S.; Tannert, R.; Oda, T.; Arndt, H.-D. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1554–6577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1526.
- [44] Eggert, U.; Diestel, R., Sasse, F.; Jansen, R.; Kunze, B.; Kalesse, M. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6578–6582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6478–6482.
- [45] Rachid, S.; Krug, D.; Weissman, K. J.; Müller, R. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 21810–21817.
- [46] Bai, R.; Covell, D. G.; Liu, C.; Ghosh, A. K.; Hamel, E. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 32165–32171.
- [47] Reichenbach, H. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149–156.
- [48] Müller, R. *Magazin Forschung* **2008**, *1*, 9–13.
- [49] Weissman, K. J.; Müller, R. *Bioorg. Med. Chem* **2009**, *17*, 2121–2136.
- [50] Grilione, P. L.; Pangborn, J. *J. Bacteriol* **1975**, *124*, 1558–1565.
- [51] Höfle, G.; Bedorf, N.; Steinmetz, H.; Schomburg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671–1673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567–1569.
- [52] Vintonyak, V. V.; Maier, M. E. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5301–5303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5209–5211.
- [53] Koszka, C. *Chem. unserer Zeit* **1986**, *1*, 19–26.
- [54] Kustermans, G.; Piette, J.; Legrand-Poels, S. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 1310–1322.
- [55] Sasse, F.; Kunze, B.; Gronewold, T. M. A.; Reichenbach, H. *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 1559–1568.
- [56] Hagelueken, H.; Albrecht, S. C.; Steinmetz, H.; Jansen, R.; Heinz, D. W.; Kalesse, M.; Schubert, W.-D. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 603–606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 595–598.

- [57] (a) Wetzel, D. M.; Håkansson, S.; Hu, K.; Roos, D.; Sibley, L. D. *Mol. Biol. Cell* **2002**, *14*, 396–406; (b) Morissette, N. S.; Sibley, L. D. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2002**, *66*, 21–38; (c) Sibley, L. D. *Science*, **2004**, *304*, 248–253.
- [58] Poupel, O.; Tardieux, I. *Microbes and Infection*, **1999**, *1*, 653–662.
- [59] Krug, D.; Müller, R. *Chem. Bio. Chem.* **2009**, *10*, 741–750.
- [60] Poppe, L.; Rétey, J. *Angew. Chem.* **1995**, *117*, 3734–3754; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *44*, 3668–3688.
- [61] Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [62] (a) Christianson, C. V.; Montavon, T. J.; Festin, G. M.; Cooke, H. A.; Shen, B.; Bruner, S. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15744–15745; (b) Montovan, T. J.; Christianson, C. V.; Festin, G. M.; Shen, B.; Bruner, S. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3099–3102.
- [63] Reviews über die Synthese von β -Aminosäuren: (a) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991–8035; (b) Lelais, G.; Seebach, D. *Biopolymers* **2004**, *76*, 206–243; Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 117–128.
- [64] Juaristi, E.; Soloshonok, V. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids* **2005**, 2nd ed., Wiley, New Jersey.
- [65] Gademann, K.; Ernst, M.; Hoyer, D.; Seebach, D. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1302–13044; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1223–1226.
- [66] Grieco, P. A.; Hon, Y. S.; Perez-Medrano, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1630–1631.
- [67] Cadillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2351–2353.
- [68] Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431–432.
- [69] (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9336–9337; (b) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 827–833; (c) Yang, J. W.; Stadler, M.; List, B. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 615–617; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 609–611.
- [70] (a) Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 183–186; (b) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1141–1147.
- [71] Gogoi, N.; Boruwa, J.; Barua, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7581–7582.
- [72] (a) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420, (b) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851–854.
- [73] Mishra, R. K.; Coates, C. M.; Revell, K. D.; Turos, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 575–578.
- [74] (a) Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919–5923; (b) Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401–404.
- [75] Hassfeld, J.; Eggert, U.; Kalesse, M. *Synthesis* **2005**, *7*, 1183–1199.
- [76] Ashworth, P.; Broadbelt, B.; Jankowski, P.; Kocienski, P.; Pimm, A.; Bell, R. *Synthesis* **1995**, 199–206.
- [77] Shiina, I.; Kubota, M.; Ibuka, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535–7539.
- [78] (a) Denmark, S. E.; Heemstra, Jr., J. R.; Beutner, G. L. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4760–4777; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682–4698; (b) Kalesse, M. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 43–76.
- [79] (a) Shirokawa, S.; Kamiyama, M.; Nakamura, T.; Okada, M.; Nakazaki, A.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604–13605; (b) Shirokawa, S.; Shinoyama, M.; Ooi, I.; Hosokawa, S.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 849–852.
- [80] Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290–5313.
- [81] (a) Landauer, B. S. R.; Rydon, H. N. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2224–2234; (b) Hudson, H.

- R.; Powroznik, L. *Arkivoc* **2004**, 19–33.
- [82] Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [83] Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2691.
- [84] Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [85] Sharpless, K. B.; Akashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *89*, 1986–1987.
- [86] (a) VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973–1976; (b) Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- [87] Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766–768.
- [88] (a) Criegee, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1936**, *522*, 75–96; (b) Criegee, R.; Marchand, B.; Wannowius, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *550*, 99–133.
- [89] Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
- [90] Wang, Z.-M.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104–5105.
- [91] (a) Bodkin, J. A.; McLeod, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2733–2746; (b) Bodkin, J. A.; Bacskey, G. B.; McLeod, M. D. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 2544–2553.
- [92] Li, G.; Chang, H.-T.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 449–452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 451–454.
- [93] Li, G.; Angert, H. H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2995–2999; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2813–2817.
- [94] Marimnganti, S.; Yasmeen, S.; Fischer, D.; Maier, M. E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6687–6700.
- [95] Hirai, Y.; Yokota, K.; Mamose, T. *Heterocycles* **1994**, *39*, 603–612.
- [96] Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1402–1406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378–1382.
- [97] Ando, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745–4749.
- [98] (a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934–1939; (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406–8408.
- [99] Still, W. C.; Gennari, C.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.
- [100] Koskinen, A. M. P.; Karvinen, E. K.; Siirilä, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 21–22.
- [101] Wang, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568–7570.
- [102] Wu, Q.; Liu, Y.; Chen, H.; Molitor, E. J.; Liu, H. *Biochemistry* **2007**, *46*, 3759–3767.
- [103] Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2689–2691.
- [104] Wolff, H. *Org. React.* **1947**, *3*, 327.
- [105] Sibley, L. D. *persönliche Mitteilung* **2009**.
- [106] (a) Lohray, B. B. *Synthesis* **1992**, 1035–1052; (b) Ramón, R.; Alonso, M.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2797–2802.
- [107] Sasse, F. *persönliche Mitteilung* **2010**.

Meine Akademischen Lehrer waren:

K. Albert, T. Chassé, D. Christen, H. Eckstein, H.-J. Egelhaaf, G. Gauglitz, , G. Häfelinger, D. Hoffmann, V. Hoffmann, W. Jäger, D. Krug, N. Kuhn, S. Laufer, E. Lindner, H. A. Mayer, M. E. Maier, H.-J. Meyer, U. Nagel, H. Oberhammer, C. Ochsenfeld, H. Pauschmann, H. Pommer, V. Schurig, M. Schwarz, J. Strähle, G. J. Wagner, U. Weimar, L. Wesemann, K. Zeller, T. Ziegler, C. Zimmermann.