

Totalsynthese von Argyrin A und Analoga
sowie
Totalsynthese von Corallopyronin A und Myxopyronin B

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Andreas Rentsch
geboren am 03.02.1981 in Hannover

Hannover

2012

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Mike Boysen

Tag der Promotion: 12.3.2012

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und die benutzten Hilfsmittel und Quellen sowie die zu Hilfeleistungen herangezogenen Institutionen vollständig angegeben habe.

Diese Arbeit wurde weder zuvor veröffentlicht, als Dissertation, Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsleistung verwendet, noch an einer anderen Fakultät eingereicht. Teilergebnisse wurden im Verlauf der synthetischen Arbeiten an den im Publikationsverzeichnis angegebenen Stellen veröffentlicht.

Für meine Eltern

Kurzfassung

Andreas Rentsch

Totalsynthese von Argyrin A und Analoga

Schlagworte: Argyrin, Proteasom-Inhibitor, Totalsynthese

Die zyklischen Octapeptide Argyrin A bis H wurden 2002 von HÖFLE *et al.* aus dem Myxobakterium *Archangium gephyra* isoliert. Insbesondere Argyrin A und F unterdrücken effizient den Abbau des Cyclin-abhängigen Kinase Inhibitors p27^{kip1} durch eine selektive Inhibierung des Proteasoms und verhindern auf diese Weise die Proliferation von Tumorzellen. Sie bieten somit ein großes Potential als Leitstrukturen für neue Anti-Tumor Medikamente. Für weiterführende Untersuchungen wurde ein Zugang zu natürlichen Argyrinen und Derivaten mit innovativer Generierung des 4-Methoxy-L-tryptophans im Arbeitskreis KALESSE entwickelt. Die vorliegende Arbeit ergänzt diese Bemühungen durch Etablierung einer Kupfer(I)-katalysierten Einführung der Dehydroalanin-Einheit vor den Fragmentkupplungen. Die neue Methode wurde erfolgreich auf die Synthese von Argyrin A und Analoga angewendet. Letztere halfen in SAR-Studien pharmakophore Gruppen zu identifizieren.

Totalsynthese von Corallopyronin A und Myxopyronin B

Schlagworte: Corallopyronin, Myxopyronin, Totalsynthese, RNAP-Inhibitor, MRSA

Ein Screening von Myxobakterien nach Sekundärmetaboliten mit antibiotischer Wirkung resultierte in der Isolierung der Myxopyronine A und B (1983) sowie der strukturell verwandten Corallopyronine A bis C (1984) aus den Strängen *Myxococcus fulvus* bzw. *Coralloccoccus coralloides* durch HÖFLE und Mitarbeiter. Beide Naturstoffgruppen sind Inhibitoren bakterieller RNA-Polymerase und zeigen ein sehr ähnliches antibiotisches Wirkspektrum. Ihre Aktivität gegenüber Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*, insbesondere auch solchen Stämmen, die nicht auf Behandlung mit Rifampin ansprechen, hat große Aufmerksamkeit erregt. Alle Myxo- und Corallopyronine weisen ein identisches 4-Hydroxy- α -pyron Grundgerüst mit einer Vinylcarbamit-tragenden Seitenkette auf. Im Zuge dieser Dissertation wurde ein totalsynthetischer Zugang zu den Naturstoffen sowie Analoga entwickelt. Der Schlüsselschritt erlaubt dabei eine Verknüpfung der variierenden 3-Acyl-Reste mit der vollständig aufgebauten Pyron-Einheit unter Lithiierungsbedingungen. Zur Etablierung der Methode wurden Corallopyronin A sowie Myxopyronin B synthetisiert.

Abstract

Andreas Rentsch

Total synthesis of Argyrin A and Analogs

keywords: argyirin, proteasome inhibitor, total synthesis

The structurally related cyclic octapeptides argyirin A to H were isolated in 2002 by HÖFLE *et al.* from the myxobacterium *Archangium gephyra*. Especially argyirin A and F suppress proliferation of tumor cell lines by stabilising cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{kip1} through selective inhibition of the proteasome. Damaging of tumoral blood vessels was observed as a second mode-of-action. These results outline a great potential of the argyirins as lead structures for new anticancer drugs.

In order to provide access to various argyirins for further investigations, a total synthesis with innovative generation of the 4-methoxy-L-tryptophan moiety was developed within the group of KALESSE. This thesis contributes to those efforts by establishing an advantageous early stage introduction of the dehydroalanin function. The new methodology was successfully applied on the synthesis of argyirin A and analogs, which were used in SAR-studies to indentify pharmacophoric groups.

Total synthesis of Corallopyronin A and Myxopyronin B

keywords: corallopyronin, myxopyronin, total synthesis, RNAP-inhibitor, MRSA

Screening myxobacteria for secondary metabolites with antibiotic activity resulted in isolation of the myxopyronins A and B (1983) as well as the structurally related corallopyronins A to C (1984) from *Myxococcus fulvus* and *Coralloccoccus coralloides* respectively by HÖFLE and coworkers. Both groups of natural products exhibit a similar biological profile and release their antibiotic effect through inhibition of bacterial RNA-polymerase. Their activity towards methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, in particular those strains, that do not respond to treatment with rifampin, has drawn great attention. All myxo- and corallopyronins feature an identical 4-hydroxy- α -pyron core structure with a sidechain at C6 containing an α,β -unsaturated methyl carbamate function. In the course of this thesis a total synthetic strategy has been developed, that provides access to both natural products and derivatives. Thus the key step allows attachment of varying 3-acyl moieties to the fully assembled pyron-fragment (including the vinyl carbamate group) under lithiation conditions. To establish this methodology syntheses of corallopyronin A and myxopyronin B are reported.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Vorwort

Totalsynthese von Argyrin A und Analoga

1. Einleitung	4
1.1 Die Substanzklasse der Argyrine	4
1.2 Argyrin A als ein potenzielles Anti-Tumor-Medikament	5
1.3 Inhibierung des Proteasoms	6
1.4. Totalsynthese von Argyrin B nach LEY	10
1.5 Modifizierte Synthese des Tryptophan-Fragments	20
2. Aufgabenstellung	14
3. Synthese der Argyrine	15
3.1 Retrosynthetische Analyse der Argyrine	15
3.2 Synthese des Dehydroalanin-Fragments	41
3.3 Modifizierte Synthese des Dehydroalanin-Fragments	41
3.4 Synthese von Argyrin A	17
3.5 Synthese von Argyrin E	19
3.6 Synthese von Argyrin Derivat	50
3.7 Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung	21
4. Zusammenfassung	24
5. Ausblick	26

Totalsynthese von Coralopyronin A und Myxopyronin B

6. Einleitung	31
6.1 Die Substanzklasse der Coralopyronine und Myxopyronine	31

6.2 Inhibierung bakterieller RNA-Polymerase	32
6.3 Erste racemische Synthese der Myxopyronine von PANEK	36
6.4 Biosynthese von Corallopyronin A	38
7. Aufgabenstellung	40
8. Synthese von Myxopyronin B	41
8.1 Retrosynthese von Myxopyronin B	41
8.2 Retrosynthese des Westfragments	42
8.3 Synthese des Westfragments	42
8.4 Retrosynthese des Pyron-Fragments 89	46
8.5 Erste Synthese des Pyron-Fragments 89	46
8.6 Die aktivierte C3-Position in 4-Hydroxy-2-Pyronen	49
8.7 Kupplung des Pyrons 89 mit dem Westfragment	50
8.8 Abschluss der Synthese durch Aufbau der Vinylcarbammat-Funktion	53
9. Synthese von Corallopyronin A	55
9.1 Retrosynthese von Corallopyronin A-Modifizierung der Strategie	55
9.2 Erste Retrosynthese des Westfragments 137	56
9.3 Studien zur Synthese von Fragment 137 via Kupplung zweier Dien-Spezies	56
9.3.1 Synthese des Vinyljodids 139	56
9.3.2 Synthese des Aldehyd-Fragments 140	57
9.3.3 Synthese der 1,4-Dien-Fragmente 141 und 143	58
9.3.4 Synthese des Bromids 144	59
9.3.5 Synthese des homoallylischen Bromids 142	60
9.3.6 Kupplung zum Vorläufer des Westfragments 137	61
9.4 Modifizierte Retrosynthese des Westfragments 137	64
9.5 Synthese des Westfragments 137	65
9.6 Chiral-Pool-Synthese des Pyron-Fragments	71
9.7 Kupplung der Fragmente 137 und 138	73
9.8 Fries-Umlagerungen als alternative Kupplungsmethode	76
9.9 Modifizierte Schutzgruppenstrategie	78
9.10 Totalsynthese von Corallopyronin A und Myxopyronin B	79

10. Zusammenfassung	88
11. Ausblick	90
11.1 Syntheseoptimierung	90
11.2 Strukturoptimierung	91
12. Experimenteller Teil	94
12.1 Allgemeines	94
12.2 Reagenzien	96
12.3 Versuchsbeschreibungen zur Synthese der Argyrine	98
12.4 Versuchsbeschreibungen zur Synthese von Corallopyronin A und Myxopyronin B	113
12.4.1 Synthese des Pyron-Fragments 216	113
12.4.2 Synthese des Westfragments 137	133
12.4.3 Kupplung der Fragmente und Synthese von Corallopyronin A	145
12.4.4 Synthese von Myxopyronin B	149
12.4.5 Synthesen alternativer Ansätze	155
138. Literaturverzeichnis	192

Spektrenanhang

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl	MIC	Minimale Hemm-Konzentration (<i>minimal inhibitory concentration</i>)
Bn	Benzyl	MOM	Methoxymethyl
Bu	Butyl	MRSA	Methicillin-Resistente- <i>Staphylococcus aureus</i>
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
Cbz	Benzyloxycarbonyl	MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
CSA	D/L-Camphersulfonsäure	NBD	7-Nitro-2,1,3-benzoxadiazol
-d	deutert	NMR	Kernspinresonanz (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
DEAD	Diethylazodicarboxylat	NOE	<i>nuclear OVERHAUSER effect</i>
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	NRP	non-ribosomales Polypeptid
DHA	Dehydroalanin	PEG	Polyethylenglycol
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	Ph	Phenyl
DIPAMP	1,2-Ethandiybis[(<i>o</i> -methoxyphenyl) phenylphosphin]	PKS	Polyketidsynthase
DIP-Cl	Diisopinocampheylchloroborane	ppm	Parts per million
DIPEA	Diisopropylethylamin	PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluosulfonat
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin	Pr	Propyl
DME	1,2-Dimethoxyethan	PyBroP	Bromo-tris-pyrrolidino phosphoniumhexafluorophosphat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	R	Rest
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan	<i>rac</i>	racemisch
DMSO	Dimethylsulfoxid	Rf	Retentionsfaktor
DNA	Desoxyribonukleinsäure	RNA	Ribonukleinsäure (<i>ribonucleic acid</i>)
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimid	RT	Raumtemperatur
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>)	SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehung (<i>structure-activity relationship</i>)
EI	Elektronenstoß Ionisation	SEM	Trimethylsilylethoxymethyl
Et ₂ O	Diethylether	SOM	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxymethyl
EtOAc	Essigsäurethylester	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Et	Ethyl	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>et al.</i>	<i>et alii, aliae, alia</i>	TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N,N'</i> -tetramethyluroniumtetrafluorborat
HOBt	Hydroxybenzotriazol	<i>tert</i>	tertiär
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion	TFA	Trifluoressigsäure
Hz	Hertz	THF	Tetrahydrofuran
IBX	<i>ortho</i> -Iodoxybenzoesäure	TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration	Thr	Threonin
<i>i</i> -Pr	Isopropyl	TMS	Trimethylsilyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante	Trp	Tryptophan
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan	p	para
L	Liter	ppm	parts per million
LDA	Lithiumdiisopropylamin	VMAR	vinylloge MUKAIYAMA-Aldol Reaktionen
M	molar		
Me	Methyl		
MHH	Medizinische Hochschule Hannover		
min	Minute(n)		

Vorwort

Die vorliegende Dissertation ist thematisch im Bereich der Naturstoffchemie angesiedelt. Dabei stellt die Synthese komplexer Naturstoffe eine strategische Herausforderung dar. Sie bietet eine ideale Plattform, um wertvolle Erfahrungen im Bereich der Reaktivität, Stabilität und Analytik organischer Verbindungen zu sammeln. Darüber hinaus inspiriert sie zur Entwicklung neuer chemo-, regio- und stereoselektiver Methoden zur Generierung funktioneller Gruppen. Die interdisziplinär agierende Naturstoffchemie wird stark von Fragestellungen der Biologie, Pharmazie und Medizin beeinflusst. Im Fokus steht dabei häufig die biologische Aktivität von Naturstoffen und ihre Nutzbarkeit für eine medizinische Anwendung. Eine wichtige Aufgabe kommt in diesem Zusammenhang der chemischen Derivatisierung zu. Ihr Ziel ist es, durch gezielte Modifikation und nachfolgender Überprüfung der biologischen Aktivität, pharmakophore Gruppen zu identifizieren. Solche Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung tragen dazu bei, Wirkmechanismen aufzuklären, Nebenwirkungen zu reduzieren und die Struktur für ihre spätere Applikation zu optimieren. Die Suche nach wirksamen chemischen Therapeutika orientierte sich lange Zeit überwiegend an Naturstoffen. Ein historischer Meilenstein war die Entdeckung des Penicillins im Jahr 1928 durch ALEXANDER FLEMING. Penicillin wurde später das erste großflächig verfügbare Antibiotikum und trieb die Forschung auf diesem Gebiet enorm voran. 1990 betrug der Marktanteil an Medikamenten, die ihren Ursprung in Naturstoffen hatten noch etwa 80%.¹ Insbesondere moderne Hochdurchsatz-Screening Technologien haben dazu beigetragen, dass dieser Anteil inzwischen zugunsten rein synthetischer Substanzen auf etwa 25 bis 50% reduziert wurde.² Dennoch befanden sich 2008 über 100 Naturstoffe und daraus abgeleitete Analoga in klinischen Studien.^{3, 4} Diese Zahlen demonstrieren, dass Naturstoffe und ihre Chemie noch immer bedeutende Faktoren der Wirkstoffforschung sind.

Quelle von Naturstoffen sind Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen. Letztere können unter Laborbedingungen reproduzierbar mit einem vertretbaren zeitlichen Aufwand kultiviert werden und sind daher für die Isolierung neuer Substanzen besonders interessant. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf biologisch aktiven Sekundärmetaboliten. Die Funktion dieser Stoffwechselprodukte für den Organismus selbst ist oft nicht eindeutig geklärt. Ihre häufig beobachtete antibiotische und antifungische Wirkung verweist jedoch auf eine chemische Abwehr konkurrierender Mikroorganismen. Ein äußerst vielseitiger Produzent von Sekundärmetaboliten sind Myxobakterien. Diese stäbchenförmigen Gram-negativen Bakterien besiedeln vor allem den Erdboden, moderne Pflanzen und Tierkot. Sie bewegen

sich gleitend fort und zeigen unter Nahrungsknappheit einen außergewöhnlichen Überlebensmechanismus, bei dem sie Aggregate formen und multizelluläre Fruchtkörper ausbilden (Abbildung 1).⁵

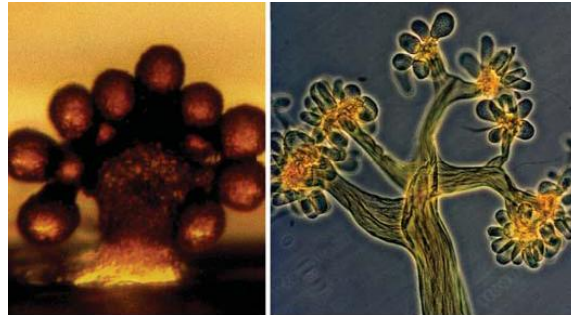
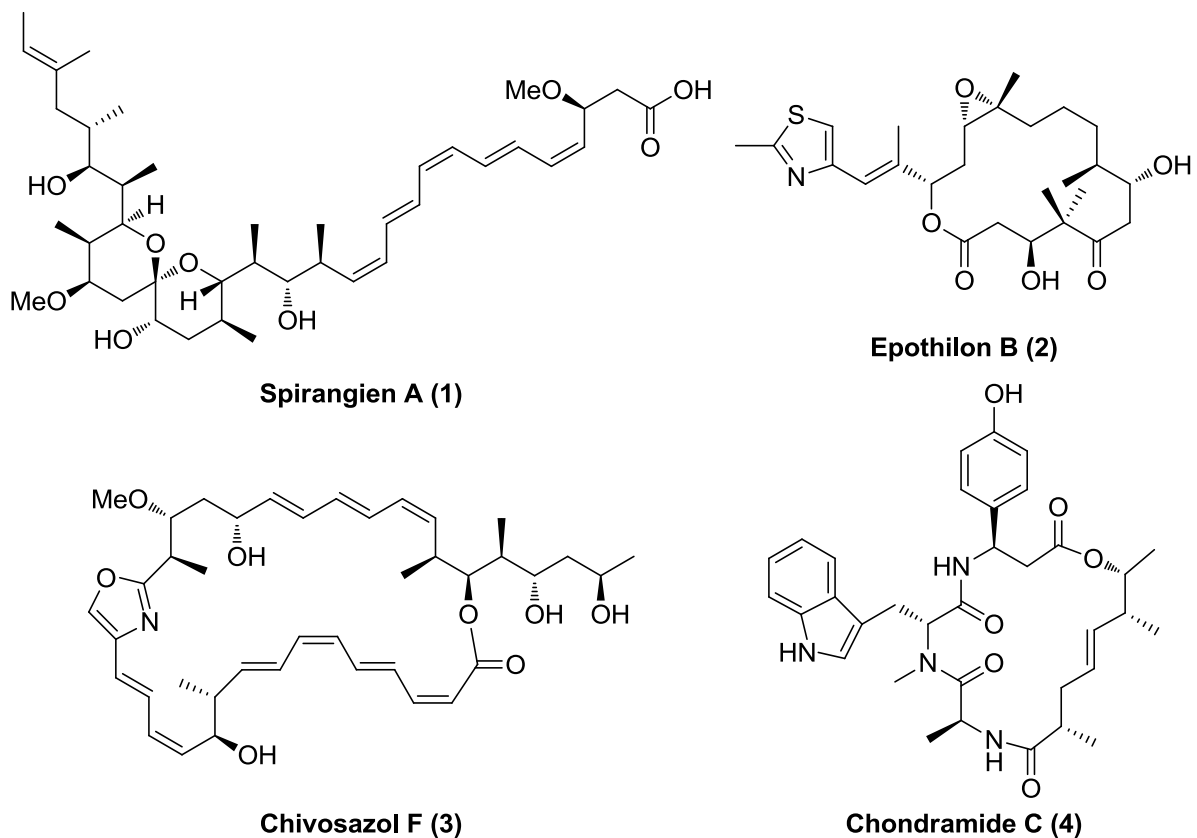


Abbildung 1: *Fruchtkörper verschiedener Myxobakterien.*⁶

Pionierarbeit auf dem Gebiet der Myxobakterien wurde von REICHENBACH und HÖFLE am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig (früher Gesellschaft für Biotechnologische Forschung) geleistet. Sie konnten bislang über 7500 Stränge der Myxobakterien und über 80 Grundverbindungen mit etwa 450 strukturellen Analoga isolieren und charakterisieren.^{5,7}



Schema 1b: *Beispiele für Sekundärmetabolite verschiedener Myxobakterien.*

Diese Substanzen, bei denen es sich überwiegend um Polyketide oder Peptide handelt, zeigen eine ausgeprägte Strukturvielfalt (Abbildung 1b). Die gefundenen Strukturklassen umfassen unter anderem Alkaloide, Lactame und Aromaten. Ebenso ausgedehnt ist auch ihr biologisches Wirkspektrum.⁸

Mit Ixempra®, einem Aza-Derivat des Epothilon B, ist bereits eine Verbindung, die sich strukturell an einem Sekundärmetaboliten der Myxobakterien orientiert, als Medikament zugelassen. Es handelt sich dabei um einen Anti-Tumor-Wirkstoff, dessen Aktivität auf der Stabilisierung der Mikrotubuli beruht. Zahlreiche weitere Sekundärmetabolite der Myxobakterien zeigen unter anderem vielversprechende antibakterielle oder antitumorale Eigenschaften, die eine Motivation für weiterführende Untersuchungen mit dem Ziel einer medizinischen Anwendung sind. Zu dieser Gruppe gehören auch die drei im Rahmen dieser Dissertation bearbeiteten Naturstoffgruppen der Argyrine, Myxopyronine und Corallopyronine.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Bereiche. Im ersten Teil wird eine optimierte Synthesestrategie für die Argyrine beschrieben. Zusätzlich sind die Ergebnisse von Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufgeführt. Der zweite Abschnitt schildert die Entwicklung eines ersten totalsynthetischen Zugangs zu Corallopyronin A, der auch auf die Darstellung von Myxopyronin B angewendet wurde.

1. Einleitung

1.1. Die Substanzklasse der Argyrine

Die zyklischen Peptide Argyrin A bis H wurden im Jahr 2002 von HÖFLE *et al.* aus dem Myxobakterium *Archangium gephyra* isoliert.⁹ Die Biosynthese dieser Sekundärmetabolite erfolgt über nichtribosomalen Peptidsynthetasen. Die Struktur und Stereochemie der Argyrine konnte mithilfe von NMR-spektroskopischen Methoden und einer Röntgenkristallstrukturanalyse ermittelt werden.¹⁰ Der Makrozyklus des Argyrin A enthält die Aminosäuren L-Tryptophan, 4-Methoxy-L-tryptophan, Glycin, D-Alanin, α,β -Dehydroalanin und Sarcosin (Abbildung 2). Zusätzlich beinhaltet Argyrin A eine Thiazol-Einheit, die ihren Ursprung vermutlich in einem Dipeptid bestehend aus Alanin und Cystein, hat. Insgesamt werden die Argyrine, die sich nur durch geringfügige Veränderungen an vier Positionen unterscheiden, daher als Octapeptide bezeichnet.

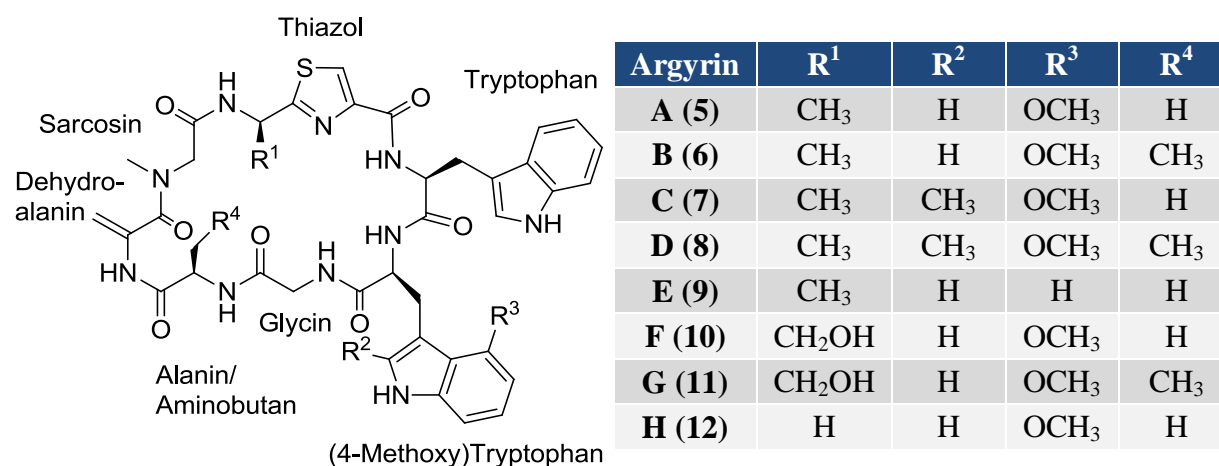


Abbildung 2: Struktur der Argyrine.

Bei ihren NMR-spektroskopischen Untersuchungen stellten HÖFLE *et al.* fest, dass die für Argyrin A und B erhaltenen Daten mit den zuvor von ZERILLI¹¹ für die Verbindungen A21459 A und B beschriebenen übereinstimmten. In der von ZERILLI vorgeschlagenen Struktur musste die an der Position 5 des Indol-Rests vermutete Methoxy-Funktion jedoch zugunsten der 4-Position korrigiert werden.

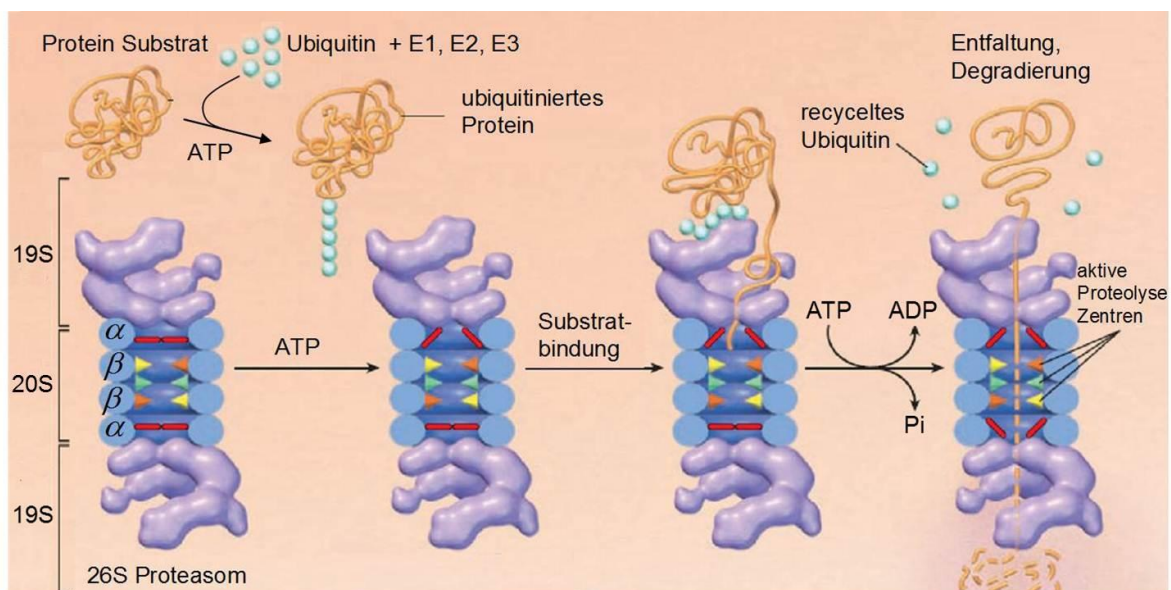
Bei der anfänglichen Untersuchung des biologischen Profils der Argyrine wurde eine leichte antibakterielle sowie antifungische Wirkung festgestellt. Argyrin B führte darüber hinaus zur Immunsuppression von T-Zellen unabhängiger Antikörperbildung.⁹ Das besondere Potenzial der Argyrine, welches in der Inhibierung des Proteasoms liegt, sollte jedoch erst einige Jahre später, initiiert durch die Arbeiten von MALEK *et al.*, entdeckt werden.¹²

1.2 Argyrin A als ein potenzielles Anti-Tumor-Medikament

Das Wachstum von Körperzellen unterliegt einer klaren Organisation, die sich in verschiedene Phasen eines Zyklus' gliedern lässt. Es liegt ein komplexes, den Zellzyklus kontrollierendes System vor, welches empfindlich auf mitogene und antiproliferative Signale reagiert. So ist sichergestellt, dass Verzögerungsmechanismen eingeleitet werden, wenn ein vorangegangener Schritt des Zellzyklus' unvollständig ist, Schädigungen vorliegen oder keine weitere Zellteilung nötig ist. Triebkraft dieses regulativen Netzwerks ist das komplizierte Wechselspiel einer Vielzahl von Proteinen, den sogenannten Cyclinen, Cyclin-abhängigen Kinasen (CdK) und Cyclin-Kinase-Inhibitoren. Die Medizin kennt eine große Bandbreite verschiedener Tumore mit unterschiedlichen Charakteristika. Allen gemeinsam ist jedoch eine Mutation des den Zellzyklus kontrollierenden Systems. Dies führt dazu, dass die Grenzen des natürlichen Zellwachstums aufgehoben werden und es zu einer unkontrollierten Zellteilung kommt. Eine entscheidende Rolle spielt in diesem Zusammenhang der Cyclin-Kinase-Inhibitor p27^{kip1}, der im Fokus der Arbeiten von MALEK *et al.* stand.¹² p27^{kip1} gilt als Tumorsuppressor. In vielen Krebszellen liegt eine deutlich verminderte Ausschüttung des Inhibitors vor. Indizien für einen direkten Einfluss der p27^{kip1}-Konzentration auf das Tumorstadium konnten unter anderem an einem Maus Modell mit unterdrückter p27-Produktion gewonnen werden.¹³ Hier zeigten sich eine gesteigerte Proliferation der Zellen sowie ein erhöhtes Krebsrisiko. Studien an Mäusen, bei denen der Abbau des p27^{kip1} blockiert war, ergaben hingegen eine reduzierte Ausbildung invasiver Tumore.¹⁴ Stabilisierung der p27^{kip1}-Konzentration bot somit einen vielversprechenden Ansatz für eine mögliche Anti-Tumor-Therapie. In einer Kooperation mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig konnte MALEK in einem Screening der dort vorhandenen Naturstoffbibliotheken Argyrin A als eine Substanz identifizieren, die die Degradierung von p27^{kip1} unterdrückt.¹² Weiterführende Studien bezüglich des zugrunde liegenden Wirkmechanismus' ergaben eine Inhibierung des Proteasoms durch Argyrin A.

1.3 Inhibierung des Proteasoms

Das Proteasom ist eine ATP-abhängige Protease, deren Funktion die zeitgerechte Degradierung von Proteinen in der Zelle ist. Dadurch werden u.a. die Konzentrationen der Cycline, CdK und Cyclin-Kinase-Inhibitoren wie das $p27^{kip1}$ auf die Vorgänge des Zellwachstums abgestimmt. Dem Proteasom kommt somit eine zentrale Rolle in dem den Zellzyklus kontrollierenden System zu. Der Aufbau zeigt einen „tonnenförmigen“ 20S (S = Svedberg = Einheit des Sedimentationskoeffizienten) (Kern)Proteinkomplex, der wiederum zwei unterschiedliche, doppelt vorhandene Ringeinheiten (α und β) aufweist (Schema 1).



Schema 1: Aufbau des Proteasoms und das Ubiquitin-Proteasom-System.¹⁵

Auf den mittig gelegenen β -Einheiten liegen jeweils drei aktive, katalytische Proteasezentren vor. Sie sind in das Innere des Zylinders gerichtet und variieren in ihrer Substratspezifität. Je nach Form des Restes, hinter dem sie einen Schnitt bewirken, unterscheidet man dabei die Chymotrypsin-ähnlichen (hydrophobe Reste), Trypsin-ähnlichen (basische Reste) und Caspase-ähnlichen (saure Reste) aktiven Zentren. Das katalytische Nukleophil ist jeweils eine *N*-terminale Threonin-Einheit. Der 20S Körper des Proteasoms wird an den Enden durch zusätzliche 19S „Deckel“-Proteinkomplexe ergänzt, die koordinative Aufgaben erfüllen. Der Degradierung eines Proteins geht eine Ubiquitinierung durch eine Ubiquitin-Ligase voraus. Nur die Proteine, die eine derartige Markierung erfahren haben, werden vom „Deckel“ des Proteasoms gebunden und entfaltet in das Innere des Zylinders geleitet. Dort findet anschließend die Spaltung in kleine Peptideinheiten (< 10 Aminosäuren) statt. Tumorzellen zeigen in der Regel ein gestörtes Ubiquitin-Proteasom-System mit einer erhöhten Proteasom-Aktivität und in Folge dessen eine verminderte $p27^{kip1}$ -Konzentration. Die Inhibierung des

Proteasoms bietet somit einen guten therapeutischen Ansatz. Zudem liegt bei Tumorzellen ein stark beschleunigtes Wachstum vor. Sie reagieren daher deutlich sensibler auf eine Proteasom-Hemmung als gesunde Zellen. In der Regel kommt es dadurch zum programmierten Zelltod (Apoptose).

In der Literatur sind bereits zahlreiche Proteasom-Inhibitoren beschrieben (Abbildung 3 zeigt einen kleinen Ausschnitt).^{16,17}

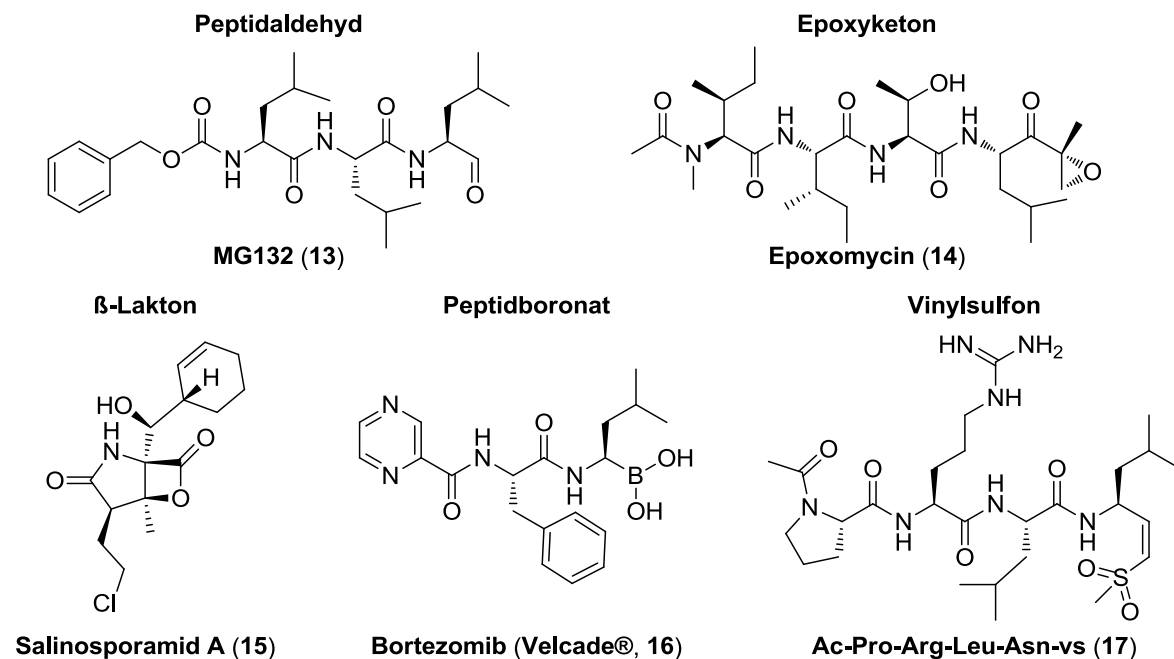
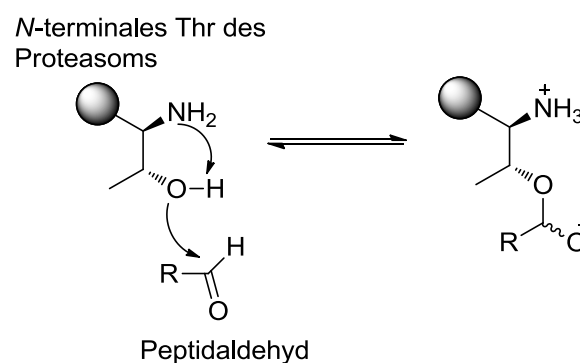


Abbildung 3: Auswahl literaturbekannter Proteasom-Inhibitoren.

Häufig unterteilt man sie auf Grundlage ihrer elektrophilen, pharmakophoren Gruppe, die mit der aktiven Threonin-Einheit des Proteasoms wechselwirkt. Ein weiteres Merkmal der Klassifizierung ist die Natur dieser Wechselwirkung. So unterscheidet man zwischen reversiblen und irreversiblen Inhibitoren. Peptidaldehyde wie das MG132 (13), die zu den ältesten bekannten Proteasom-Inhibitoren zählen, bilden beispielsweise eine reversible Hemiacetal-Bindung aus (Schema 2).



Schema 2: Mechanismus der Proteasom-Inhibierung durch Peptidaldehyd.¹⁷

Einen hochaktiven Inhibitor mit vielversprechendem biologischen Profil stellt das irreversibel bindende Salinosporamid A (**15**) dar, welches sich derzeit in der klinischen Studie Phase I befindet. Bortezomib (Velcade®, **16**) ist bislang der einzige für eine therapeutische Anwendung zugelassene Proteasom-Inhibitor. Er wird zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt.

Für eine Abschätzung des Potenzials von Argyrin A (**5**) wurden zahlreichen *in vivo* und *in vitro* Experimente durchgeführt. Dabei wies der kompetitiv, reversibel bindende Inhibitor eine gegenüber Bortezomib verbesserte Aktivität auf. Diagramm 1 zeigt exemplarisch die Ergebnisse eines Maus-Modells, bei dem die Proteasom-Aktivität in xenotransplantiertem Tumorgewebe (Darmkarzinomzelllinien SW480) nach einmaliger Behandlung mit Bortezomib oder Argyrin A bestimmt wurde.¹² Bemerkenswert waren in diesem Modell auch die Resultate bezüglich des Tumorwachstums.

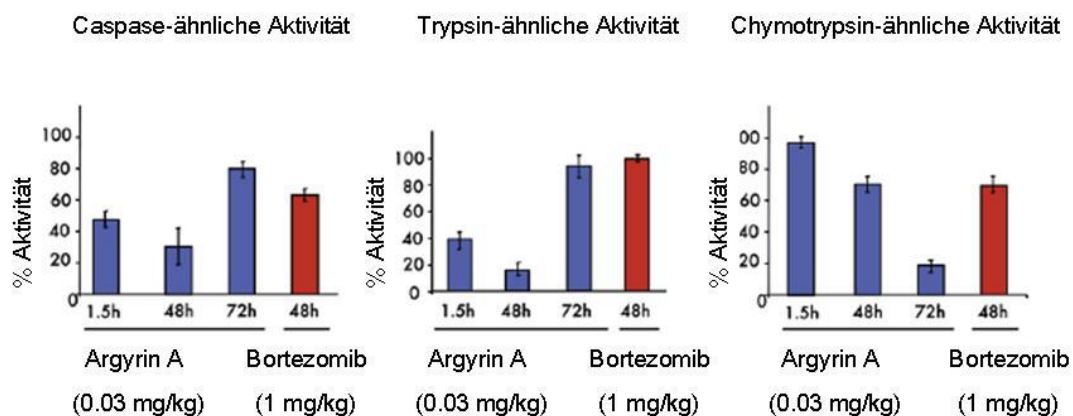


Diagramm 1: Proteasom-Aktivität in Tumorgewebe nach einmaliger Behandlung mit Bortezomib (**16**) oder Argyrin A (**5**).¹²

Argyrin A entfaltet dabei seine Wirkung bei einer geringeren Dosis, die, im Gegensatz zu Bortezomib (**16**), keine zytotoxischen Nebenwirkungen erkennen ließ. Letzteres konnte besonders an der Gewichtserhaltung der Mäuse beobachten werden (Abbildung 4).



Abbildung 4: Mäuse nach Behandlung mit Argyrin A (links) und Bortezomib (rechts).¹⁸

Die Anti-Tumor-Aktivität des Argyrin A beruht auf der Stabilisierung des p27^{kip1}. Zusätzlich zeigt Argyrin A aber noch einen weiteren Effekt, der einen wichtigen Beitrag leistet. So bewirkt es eine Schädigung der Blutgefäße des Tumors.¹⁹ In diesem Zusammenhang rückte ein weiteres natürliches Argyrin (Argyrin F, **10**) in den Fokus. Bei einer vergleichbaren Aktivität gegenüber dem Proteasom (siehe Abschnitt 3.7) verursachte Argyrin F schnellere und massivere Schäden der tumoralen Blutgefäße (Diagramm 2). Auch in Bezug auf das Tumorgewachstum erzielte Argyrin F bemerkenswerte Resultate. Xenotransplantiertes Tumorgewebe in Nacktmäusen verweilte in 50% der Fälle nach einer 21 Tage dauernden Behandlung in einem deutlich größererduzierten Zustand. Die Verwendung von Argyrin A im analogen Experiment führte nach Absetzung der Behandlung hingegen zu einem erneuten Wachstum des Tumors.

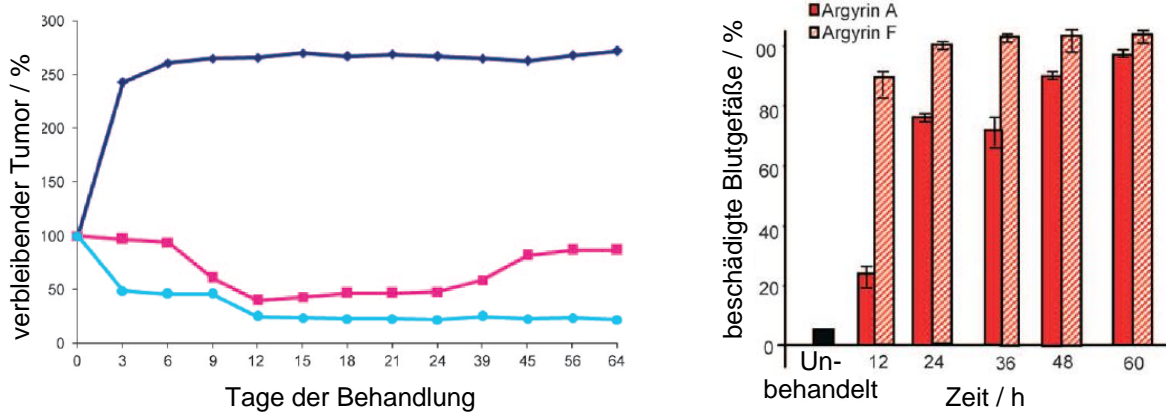
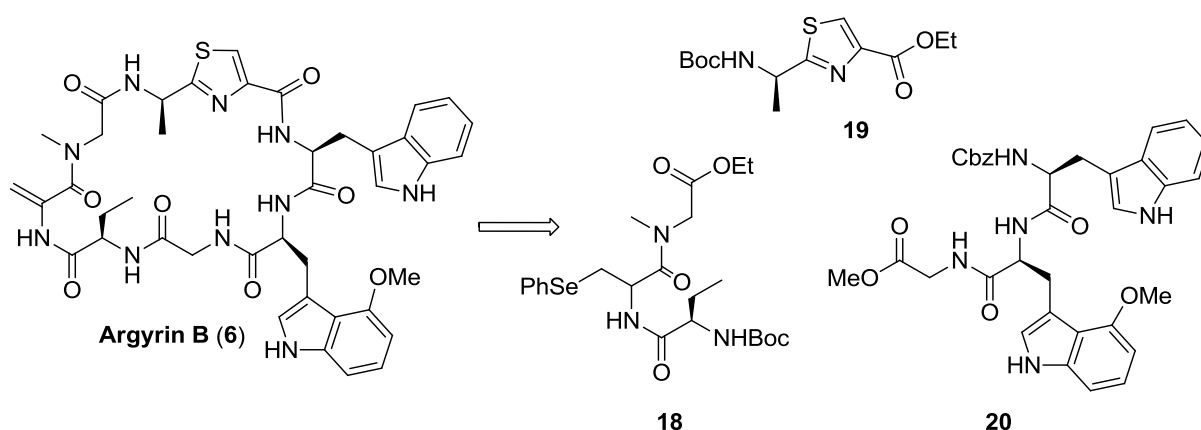


Diagramm 2: Vergleich Argyrin A und F; links: Wachstum von xenotransplantiertem Tumorgewebe (Darmkarzinomzelllinie SW480) in Nacktmäusen bei einer Kontrollgruppe (blau) und Behandlung mit Argyrin A (rosa) bzw. Argyrin F (hellblau), Behandlungsdauer: 21 Tage; rechts: Schädigung der Tumorblutgefäße nach einmaliger Behandlung mit Argyrin A bzw. F.¹⁹

Die beschriebenen Ergebnisse offenbaren ein großes Potenzial der Argyrine als mögliche Wirkstoffe in der Behandlung von Tumoren. Sie rechtfertigen darüber hinaus weiterführende Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung, Strukturoptimierung und zu Wirkmechanismen.

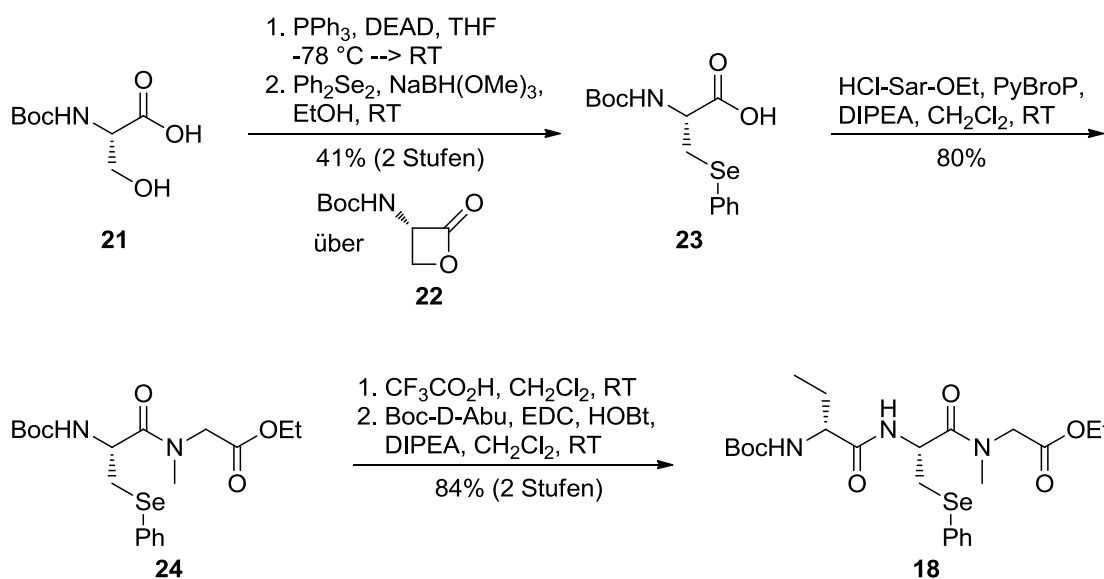
1.4 Totalsynthese von Argyrin B nach LEY

Mit Argyrin B wurde im Jahr 2002 im Arbeitskreis von LEY die erste Synthese eines natürlichen Argyrins verwirklicht.²⁰ Die Verbindung wurde retrosynthetisch in drei Fragmente unterteilt, die später durch Peptidkupplungen verknüpft werden sollten (Schema 3, Bedingungen der Fragmentkupplung siehe Abschnitt 3.4).



Schema 3: Retrosynthese des Argyrin B (6).

Für die Einführung der *exo*-Methylen-Funktion war eine oxidative β -Eliminierung eines Phenylselenenyl-Restes aus dem Makrozyklus heraus vorgesehen. Das entsprechende Vorläufer-Fragment **18** war ausgehend von kommerziell erhältlichem Boc-L-Serin zugänglich (Schema 4).

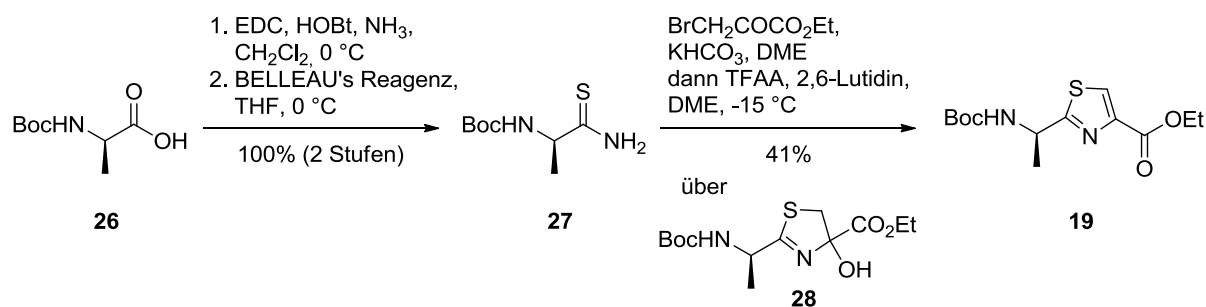


Schema 4: Synthese Phenylselenenyl-Fragment 18.

Das Boc-L-Serin wurde in einer intramolekularen MITSUNOBU Reaktion in β -Lakton **22** überführt, welches nach einer Ringöffnung mit Natriumphenylselenid Säure **23** ergab.

Kupplung mit Sarcosinethylester in Gegenwart von PyBroP© brachte Dipeptid **24** hervor. Anschließend wurde die Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure entfernt und der freie *N*-Terminus mit *N*-Boc-D-Aminobutansäure verknüpft. Fragment **18** war auf diese Weise mit einer Ausbeute von 28% über fünf Stufen erhalten worden.

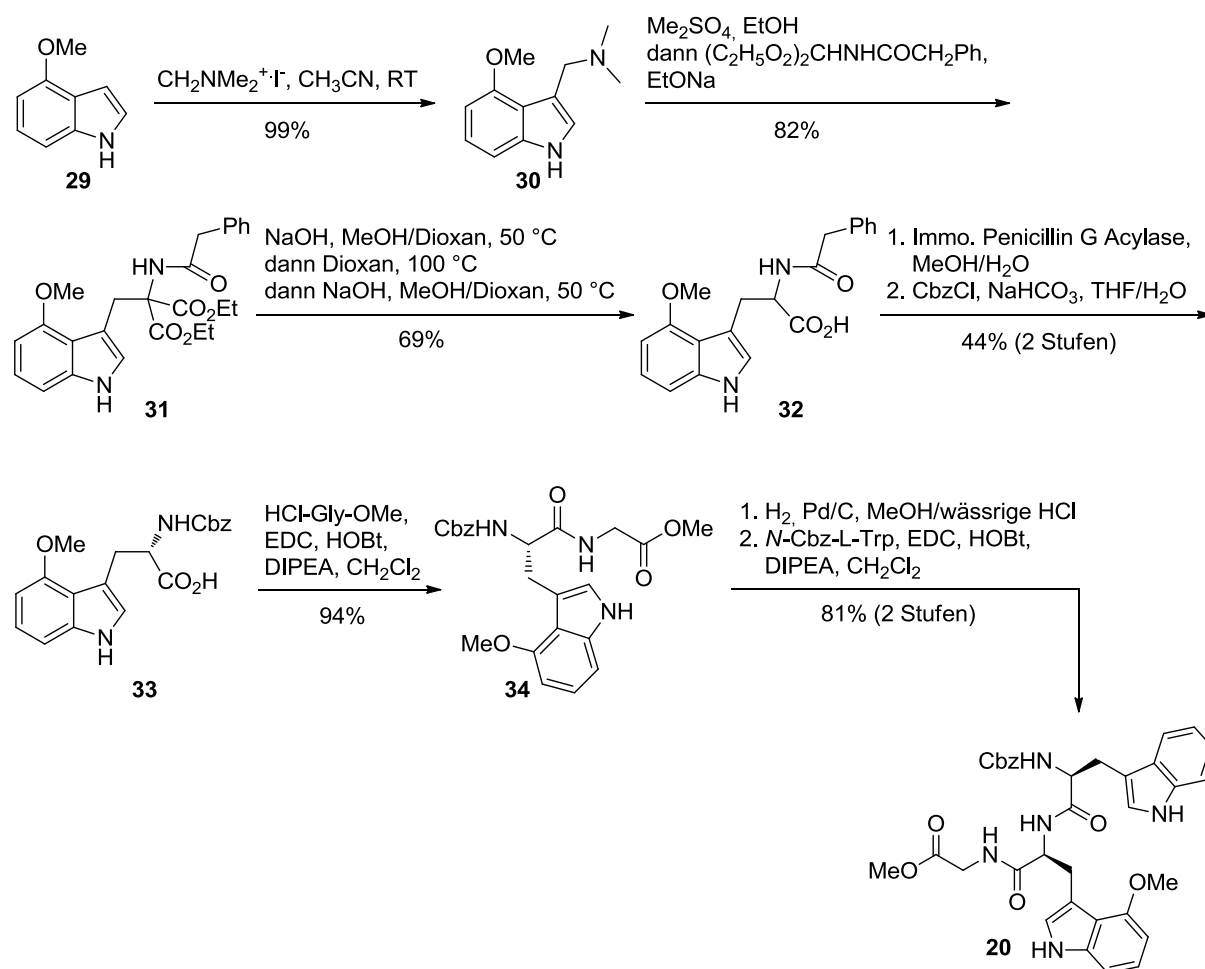
Für die Thiazol-Einheit **19** wurde *N*-Boc-D-Alanin (**26**) zunächst in ein Amid umgewandelt und daraufhin einer Thionierung mit BELLEAU'S Reagenz unterzogen (Schema 5).²¹



Schema 5: Synthese des Thiazol-Fragments **19**.

Thioamid **27** wurde mit Bromoethylpyrovat zur Reaktion gebracht und anschließend mit Trifluoressigsäure und 2,6-Lutidin die Umsetzung zu Thiazol **19** erreicht.²²

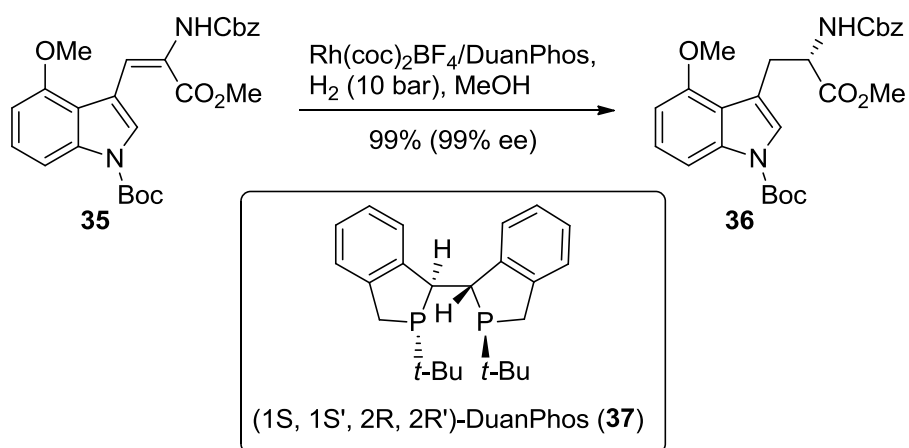
Die Synthese des Tryptophan-Fragments **20** wurde durch die ungewöhnliche 4-Methoxy-Gruppe am Indol-Rest erheblich erschwert. Als Schlüsselschritt der enantiomerenreinen Darstellung des Bausteins beschreibt LEY eine enzymatische Racematspaltung, aus der L-4-Methoxytryptophan hervorgeht (Schema 6). Der dafür nötige Vorläufer **32** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem 4-Methoxyindol (**29**) dargestellt. Letzteres wurde zunächst mit dem ESCHENMOSER-Salz an der C2-Position funktionalisiert. Die Methylierung von **30** und die Reaktion mit dem Enolat von 2-Phenylacetylaminomalonsäurediethylester ergab Diester **31**. Dieser wurde verseift und bei erhöhter Temperatur decarboxyliert. Nach einer Umkristallisation wurde so das racemische Phenylacetamid **32** in hoher Reinheit erhalten. In Gegenwart von immobilisierter Penicillin G Acylase gelang nun die selektive Freisetzung des erforderlichen L-4-Methoxytryptophans, welches direkt zur Schützung des *N*-Terminus' mit Cbz-Chlorid umgesetzt wurde. Eine Kupplung der Aminosäure **33** mit Glycinmethylester und die Verknüpfung mit *N*-Cbz-L-Tryptophan nach Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe komplettierten die Synthese des Tryptophan-Fragments **20**.



Schema 6: Synthese des Tryptophan-Fragments 20.

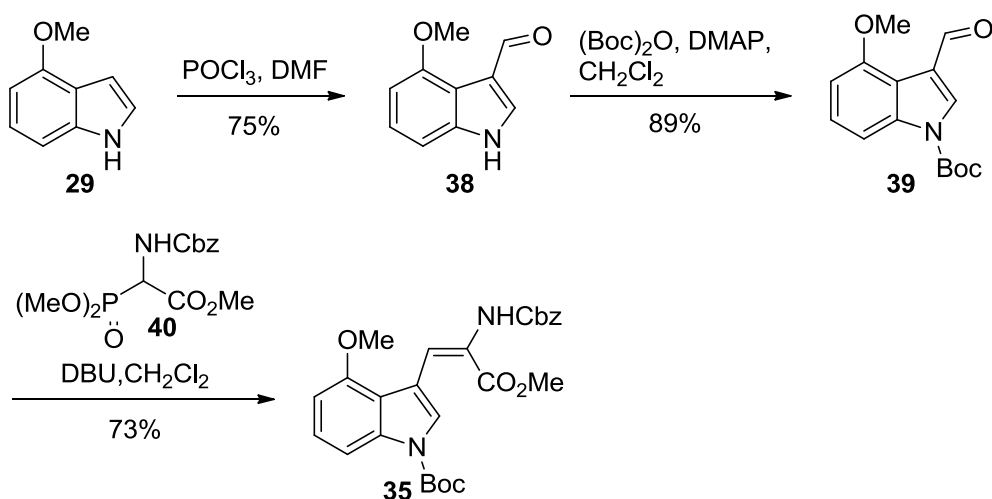
1.5 Modifizierte Synthese des Tryptophan-Fragments 20

LEY's Synthese von Argyrin B sollte als Vorlage für einen Zugang zu natürlichen Argyrinen sowie deren Analoga dienen. Als problematisch erwies sich jedoch die Darstellung des Tryptophan-Fragments **20**. Die für den Schlüsselschritt der enzymatischen Racematspaltung (siehe Schema 6) von LEY verwendete Penicillin G Acylase war nicht länger kommerziell erhältlich. Alternative Enzyme ergaben erheblich schlechtere Ausbeuten (10-25%).²³ Diese Sequenz, die aufgrund des racemischen Vorläufers ohnehin auf niedrige 50% Ausbeute begrenzt war, musste daher überarbeitet werden. Als eine effiziente Lösung des Problems wurde im Arbeitskreis Kalesse eine stereoselektive katalytische Hydrierung des Olefins **35** entwickelt (Schema 7).²⁴ Diese gelang in Gegenwart des chiralen DuanPhos Liganden (**37**) sowie von $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ und ergab einen quantitativen Umsatz bei einem ausgezeichneten Enantiomerenüberschuss von 99% *ee*.



Schema 7: Stereoselektive katalytische Hydrierung von Olefin **35**.

Olefin **35** konnte in drei Stufen, bestehend aus einer VILSMAYER-Reaktion von 4-Methoxyindol, einer Boc-Schützung von Aldehyd **38** und einer anschließenden HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion, bereitgestellt werden (Schema 8).²⁵

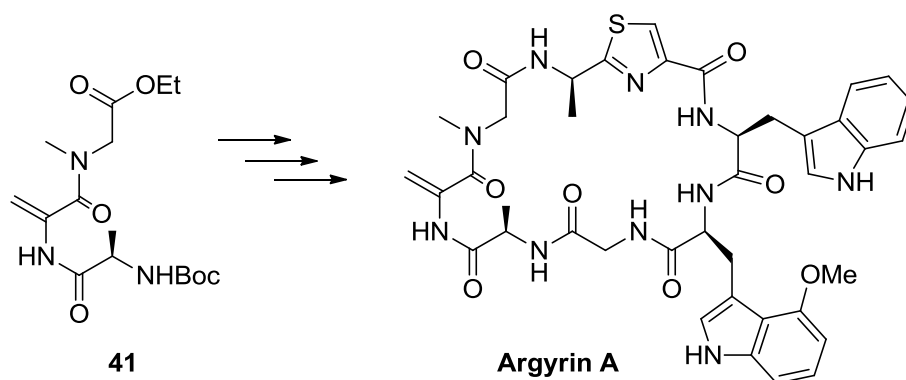


Schema 8: Synthese des Olefins **35** für die stereoselektive katalytische Hydrierung.²⁵

4-Methoxy-L-Tryptophan **33** war schließlich nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, gefolgt von einer Verseifung des Esters, aus Verbindung **35** erhältlich. Dieses Intermediat wurde somit in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 30% dargestellt (zum Vergleich LEY: 25%, fünf Stufen).

2. Aufgabenstellung

Die erfolgreich auf ihre tumorsuppressive Aktivität getesteten Argyrine A (**5**) und F (**10**) waren aus Fermentationsprozessen gewonnen worden. Biosynthetisch dargestellte Substanzen können manchmal mit hochpotenten, kaum nachweisbaren Wirkstoffen verunreinigt sein, die das Ergebnis biologischer Tests entsprechend verfälschen. Einen solchen Einfluss galt es bei den Argyrinen auszuschließen. Zusätzlich musste vor allem ausreichend Substanz für weiterführende Studien zum Wirkmechanismus und zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bereitgestellt werden. Aus diesen Gründen sollte auf der Basis der Synthese des Argyrin B (**6**) von LEY²⁰ ein synthetischer Zugang zu natürlichen Argyrinen sowie deren Analoga entwickelt werden. Ziel dieser Arbeit war es dabei, die Möglichkeit einer Optimierung mittels frühzeitiger Einführung der *exo*-Methylen-Funktion zu prüfen und diese Methode durch Darstellung von Argyrin A zu etablieren (Schema 9).



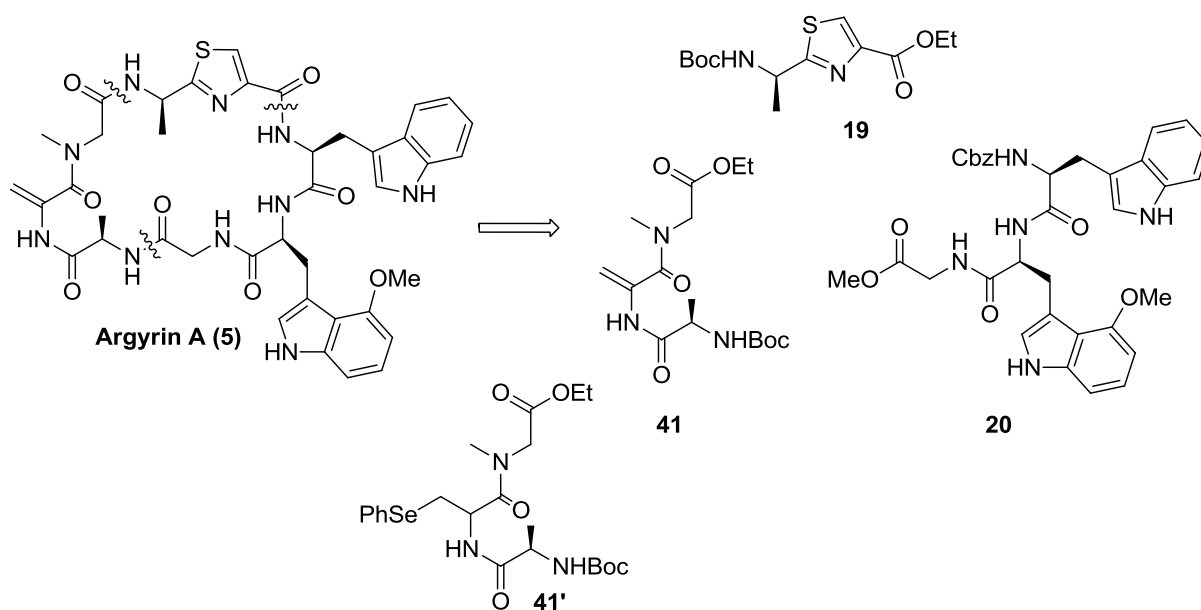
Schema 9: Dehydroalanin Fragment **41** und Argyrin A.

Für Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sollte darüber hinaus ein (Argyrin A-)Derivat ohne 4-Methoxy- (entspricht Argyrin E, **9**) sowie eines ohne die *exo*-Methylen-Funktion generiert werden.

3. Synthese der Argyrine

3.1 Retrosynthetische Analyse der Argyrine

Wie beschrieben, orientierte sich die Planung bezüglich eines synthetischen Zugangs zu den Argyrinen an der von LEY *et al.* publizierte Totalsynthese von Argyrin B.²⁰ Schema 10 zeigt die angepasste Retrosynthese am Beispiel von Argyrin A.

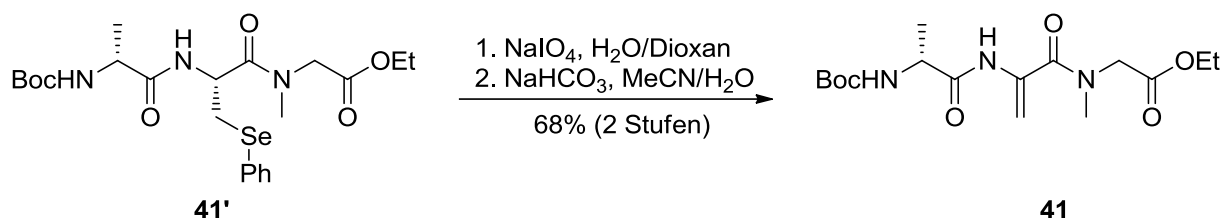


Schema 10: Retrosynthese der Argyrine am Beispiel von Argyrin A.

Die Retrosynthese des Argyrin B nach LEY führte den Naturstoff auf drei Bausteine zurück, die für die Synthese von natürlichen Argyrinen sowie Derivaten getrennt voneinander modifiziert werden konnten. Dabei war im Tripeptid **41'** eine Phenylselenenyl-Gruppe vorgesehen, die erst nach Kupplung der Fragmente in einem Prozess aus Oxidation und Eliminierung eine *exo*-Methylen-Funktion generieren sollte. Dieser Vorgang gelang allerdings nur mit mäßig guten Ausbeuten.^{20, 25} Die finale Stufe führte entsprechend zu relativ hohen Verlusten des aufwendig hergestellten Makrozyklus'. Eine veränderte Synthesestrategie, bei der die *exo*-Methylen-Gruppe zu einem früheren Zeitpunkt erzeugt wird, war daher erstrebenswert. Arbeiten wie die von VEDERAS *et al.*²⁶ deuteten an, dass die Peptidkupplungsreaktionen auch in Gegenwart einer Dehydroalanin-Einheit durchführbar sein könnten, solange die Amin-Funktion dieses Restes substituiert bleibt. Diesem Gedanken folgend sollte Fragment **41** dargestellt und damit ein optimierter Zugang zu den Argyrinen etabliert werden.

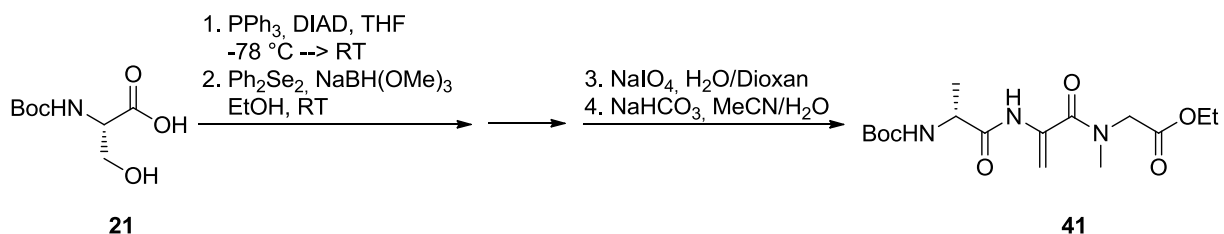
3.2 Synthese des Dehydroalanin-Fragments **41**

Ein naheliegender Ansatz zur Synthese des Dehydroalanin-Derivats **41** war eine vorgezogene oxidative Eliminierung aus Fragment **41'** (Schema 11).



Schema 11: *Oxidative Eliminierung aus Phenylselenenyl-Vorläufer **41'**.*

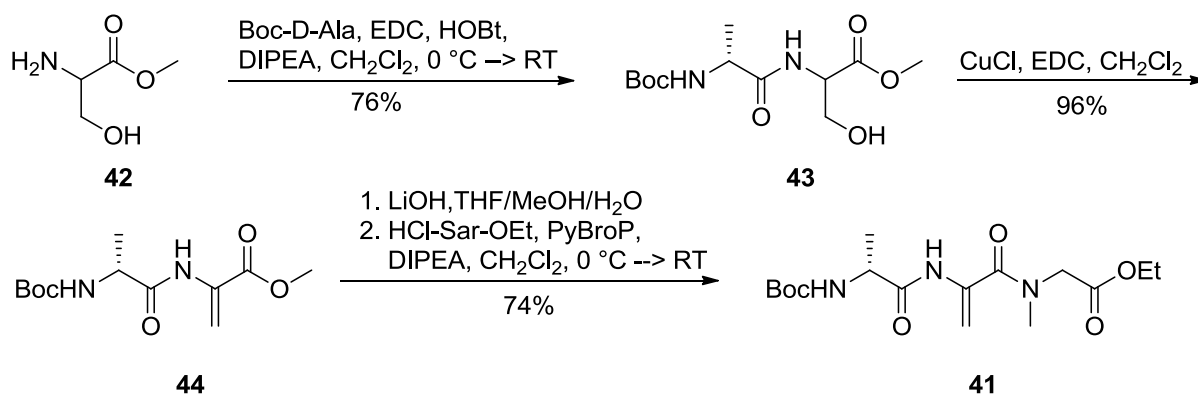
Dies gelang unter identischen Bedingungen wie bei der etablierten Methode der Eliminierung aus dem Makrozyklus. Die Verbindung **41'** konnte nach einer Vorschrift von LEY²⁰ (siehe Schema 4) mit Austausch der Boc-D-Aminobutansäure durch Boc-D-Alanin dargestellt werden. Allerdings mussten jeweils zwei Syntheseschritte zur Einführung der Phenylselenenyl-Gruppe und Umwandlung in die *exo*-Methylen-Gruppe aufgewendet werden (Schema 12). Zudem ist die Verwendung toxischer selenhaltiger Substanzen problematisch, da spätere biologische Tests durch Verunreinigung mit einer Selenpezies verfälscht werden könnten.



Schema 12: *Reaktionen zur Einführung der Phenylselenenyl-Gruppe und Umformung in die *exo*-Methylen-Funktion.*

3.3 Modifizierte Synthese des Dehydroalanin-Fragments **41**

Alternative Eliminierungsreaktionen zum Aufbau einer *exo*-Methylen-Gruppe in Peptiden sind in der Literatur beschrieben. So dient häufig ein Serin-Derivat als Vorläufer.^{27, 28, 29} Darauf aufbauend wurde kommerziell erhältliches DL-Serinmethylesterhydrochlorid (**42**) mit Boc-geschütztem Alanin unter Peptidkupplungsbedingungen verknüpft (Schema 13). Mit dem Dipeptid **43** stand nun eine Verbindung zur Verfügung, an der Eliminierungsreaktionen getestet werden konnten.

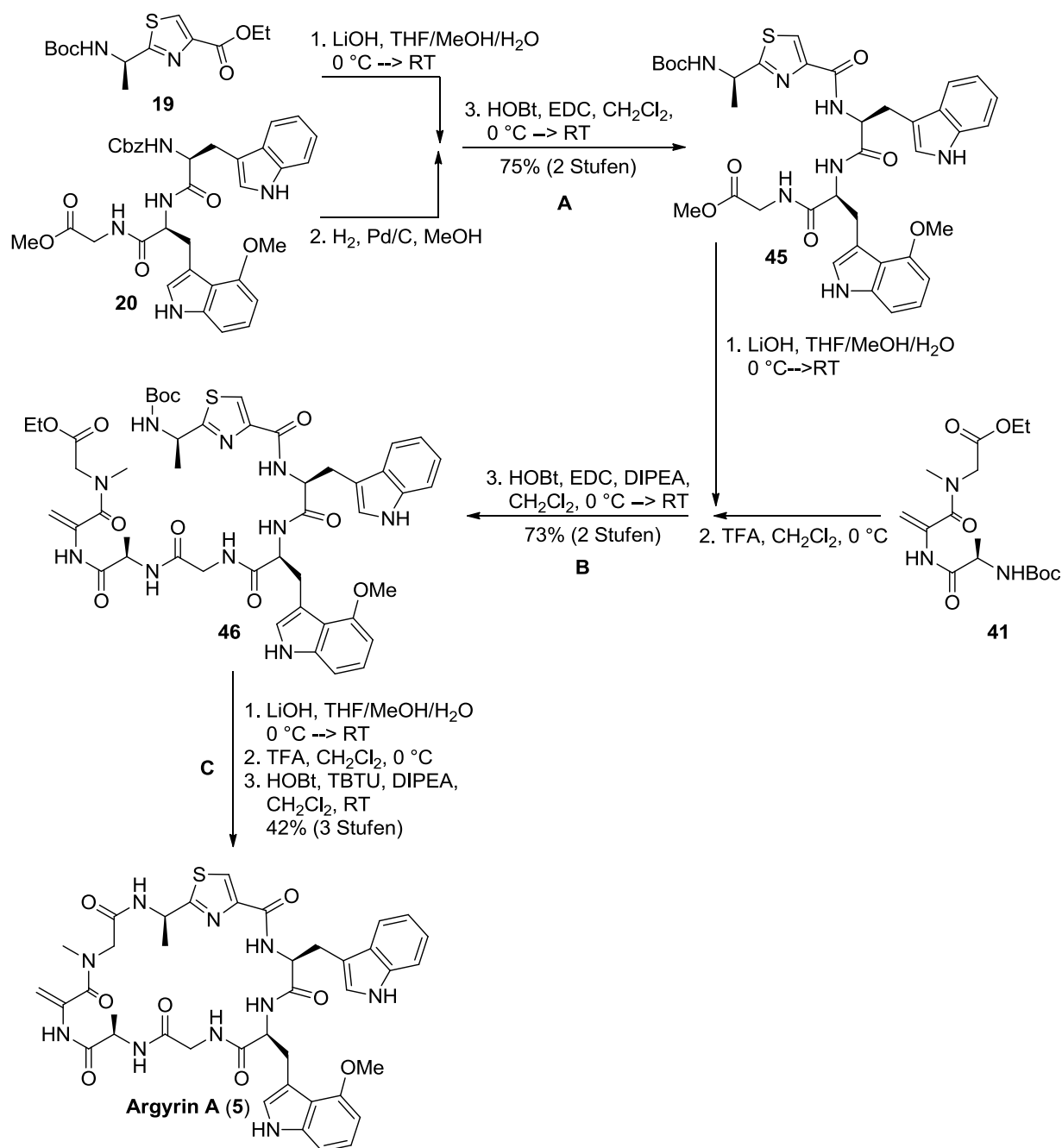


Schema 13: Synthese des Dehydroalanin-Fragments **41**.

Mit reproduzierbaren Ausbeuten von über 95% stellte sich in diesen Versuchen ein System aus Kupfer(I)chlorid und EDC als sehr effektive Reagenzienkombination heraus. Die anschließende Peptidkupplung mit Sarcosinmethylester nach Verseifung des Ester-Rests in **44** ergab das Fragment **41**. Gegenüber der Methode nach LEY²⁰ konnte die Synthese des Dehydroalanin-Fragments **41** um vier Reaktionen verkürzt werden und somit ein effizienter Zugang zu diesem Schlüsselfragment etabliert werden.

3.4 Synthese von Argyrin A

Argyrin A sollte unter Verwendung des Dehydroalanin-Fragments **41** dargestellt werden. Der Naturstoff wurde zuvor bereits durch BÜLOW²⁵ unter Verwendung des Phenylselenyl-Analogons **41'** synthetisiert. Beide Methoden waren auf diese Weise gut vergleichbar. Zum Aufbau des Makrozyklus' ausgehend von den drei Fragmenten (**19**,²⁵ **20**,²⁵ **41**), mussten entsprechend drei Peptid-Kupplungen durchgeführt werden (A, B, C, Schema 14). Die dafür nötige Säure-Funktion wurde jeweils durch Verseifung des Ester-Rests mit Lithiumhydroxid erhalten. Der jeweilige Stickstoff-Terminus war durch eine Entschützung des Carbamat-Vorläufers mit Trifluoressigsäure, bzw. im Fall des Tryptophan-Bausteins **20** durch Hydrierung mit Palladium auf Kohle als Katalysator zugänglich. In Anlehnung an die Strategie von LEY²⁰ wurde zunächst der Säure-Rest des Thiazol-Fragments **19** mit dem N-Terminus des Tryptophans **20** unter Standard-Peptidkupplungsbedingungen verknüpft.



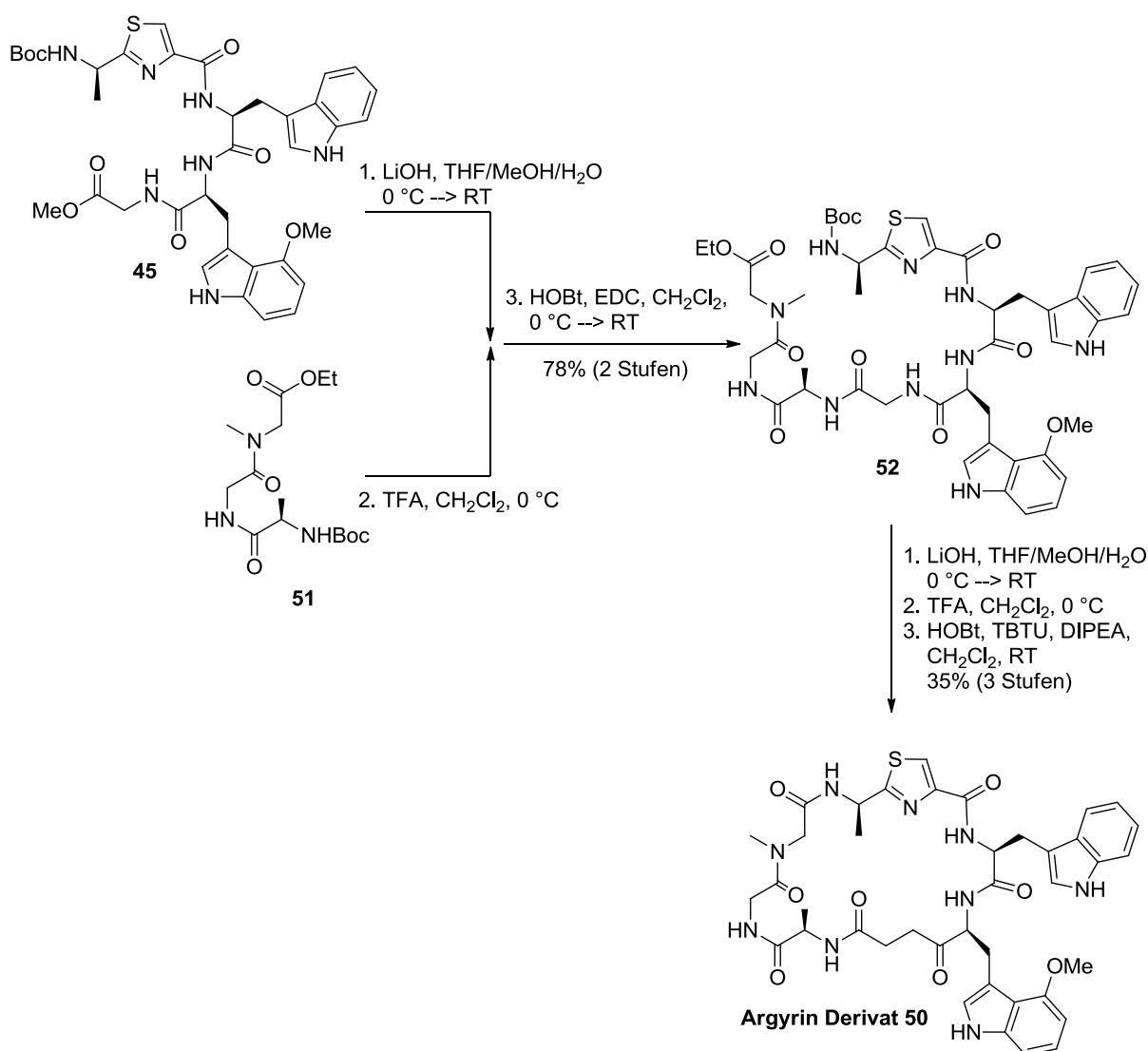
Schema 14: Synthese von Argyrin A unter Verwendung des Dehydroalanin-Fragments 41.

Anschließend wurden die gleichen Bedingungen erfolgreich auf die Kupplung des Dehydroalanins 41 nach beschriebener Boc-Entschützung mit der aus 45 gewonnenen Säure angewendet. Bei dem so erhaltenen linearen Peptid 46 wurden die Termini auf analoge Weise freigesetzt und in Gegenwart von TBTU eine Makrozyklisierung zum Argyrin A erreicht. Die Ausbeuten der Peptidkupplungsreaktionen waren dabei vergleichbar mit denen, die mit dem Phenylselenyl-Derivat 41' erzielt wurden.²⁵ Die neue Synthesestrategie mit der frühzeitigen Generierung der *exo*-Methylen-Gruppe konnte somit als eine kürzere und effizientere Route bei der Synthese von Argyrinen etabliert werden.

Vorarbeiten hergestellt worden.²⁵ Die Synthese des Argyrin E zeigte, dass die zuvor entwickelte Route zum Argyrin A durch einfache Modifikationen der verwendeten Fragmente einen effizienten Zugang auch zu weiteren Argyrin Derivaten darstellt.

3.6 Synthese von Argyrin Derivat 50

Eine weitere mögliche Option für eine Strukturoptimierung war die Aussparung der *exo*-Methylen-Funktion. Für die Synthese eines entsprechenden Derivats **50** wurde die Dehydroalanin-Einheit im Fragment **41** durch Glycin ausgetauscht. Der analoge Baustein **51** konnte nach Anpassung der Vorschrift von LEY²⁰ (vgl. Schema 4) im Arbeitskreis KALESSE dargestellt werden. Dabei wurde Boc-Glycin anstelle von Boc-Serin verwendet.



Schema 16: Synthese des Argyrin Derivats **50** (ohne *exo*-Methylen-Funktion).

Unter den für Argyrin A etablierten Bedingungen war schließlich auch das Derivat **50** zugänglich (Schema 16). Die Makrozyklisierung ergab hier jedoch eine geringere Ausbeute (35% vs. 42%).

3.7 Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung

Mithilfe der modifizierten Fragment-Synthese und der daraus resultierenden Kupplungsstrategie in Gegenwart der *exo*-Methylen-Funktion konnten im Arbeitskreis KALESSE zahlreiche weitere natürliche Argyrine sowie Derivate dargestellt werden. Abbildung 5 zeigt einen Ausschnitt der erhaltenen Verbindungen. In einer Kooperation mit MALEK *et al.* an der Medizinischen Hochschule Hannover wurden diese Substanzen auf ihre biologische Aktivität getestet. Zur Bestimmung der Inhibierung wurden dabei 20S Proteasom-Aktivitätstests durchgeführt. Zusätzlich wurden die Werte der mittleren inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) durch *in vitro* MTT-Assays an Darmkarzinomzelllinien SW480 ermittelt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Inhibierung des Proteasoms durch natürliche Argyrine und Derivate.¹⁹

Verbindung	Verbliebene Proteasom-Aktivität [%]			IC ₅₀ [nM]
	Trypsin	Caspase	Chymotrypsin	SW 480
Argyrin A (5)	45 ± 4,5	29 ± 5,2	30 ± 6,0	3.8 ± 0.3
Argyrin E (9)	70 ± 8,0	65 ± 4,0	70 ± 5,5	520 ± 270
Argyrin F (10)	38 ± 6,5	35 ± 7,0	28 ± 2,5	4.2 ± 0.4
Argyrin G (11)	75 ± 3,0	60 ± 6,5	65 ± 4,5	63 ± 55
Argyrin 50	85 ± 6,5	100 ± 6,5	87 ± 6,5	3600 ± 400
Argyrin 53	72 ± 4,5	54 ± 2,5	50 ± 3.0	90 ± 0.2
Argyrin 54	89 ± 2.5	65 ± 3.0	87 ± 2.5	2300 ± 180

In dieser Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung wies keines der synthetisierten Argyrine eine gegenüber Argyrin A und F gesteigerte Inhibierung auf. Als essentielle Funktionen wurden die Methoxy-Gruppe am Indol-Rest (vgl. Argyrin A und E) sowie die *exo*-Methylen-Funktion (vgl. Argyrin A und **50**) identifiziert. Ein Fehlen dieser Reste führte jeweils zu einer deutlich geminderten Aktivität. Zusätzliche Methyl-Gruppen an der Alanin-Einheit (Argyrin G) oder der Glycin-Einheit (**53**, **54**) ergaben eine geringere Inhibierung. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt im Fall des Austauschs von Glycin durch D-Alanin (**54**). Die Hydroxy-Funktion in Argyrin F schien keinen großen Einfluss auf die Pharmakodynamik auszuüben. Im Vergleich mit Argyrin A wurden hier ähnliche Ergebnisse erzielt. Der Vorteil beim Argyrin F lag jedoch in der Verbesserung pharmakokinetischer

Eigenschaften im Zusammenhang mit einer erhöhten Wasserlöslichkeit (Argyrin A: 5 $\mu\text{g/mL}$, Argyrin F: 24 $\mu\text{g/mL}$).

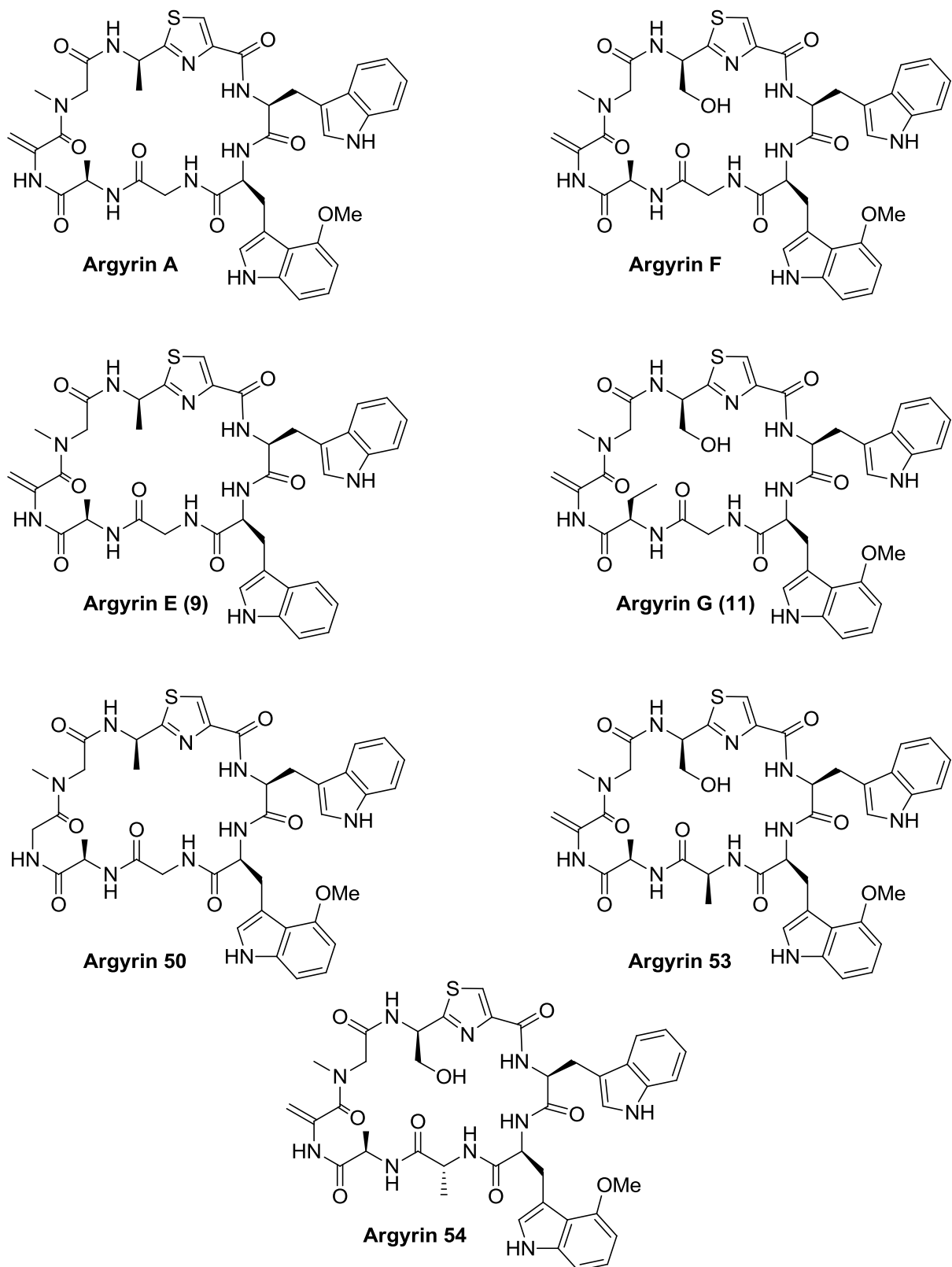


Abbildung 5: Ausschnitt der im Arbeitskreis KALESSE synthetisierten natürlichen Argyrine und Derivate.

Die beschriebenen Ergebnisse konnten durch *in vivo* Tests an Nacktmäusen mit Tumoren, die aus xenotransplantiertem Darmkarzinomzelllinien (SW480) resultierten, untermauert werden (siehe auch Abschnitt 1.3). Exemplarisch dokumentiert Diagramm 3 das Wachstum des Tumors bei Behandlung mit Argyrin **50**.

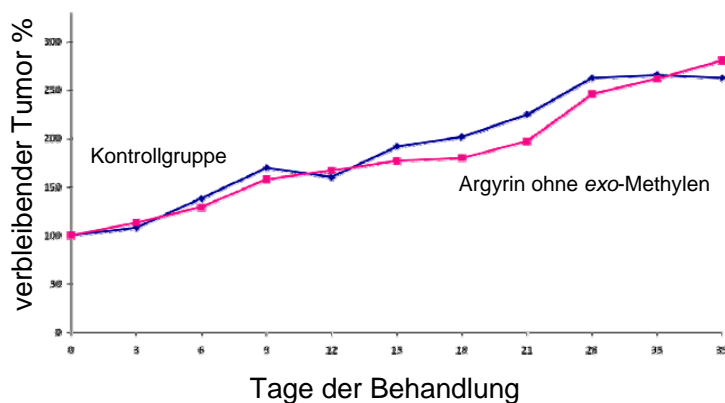


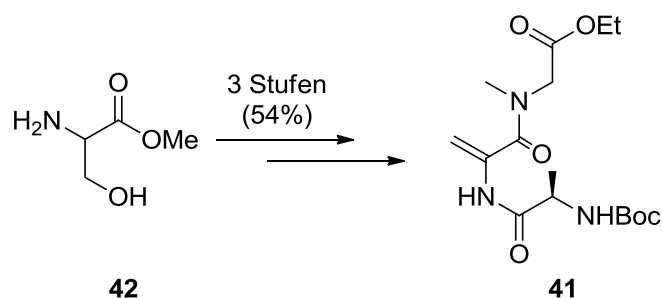
Diagramm 3: Wachstum von xenotransplantiertem Tumorgewebe (Darmkarzinomzelllinie SW480) in Nacktmäusen bei einer Kontrollgruppe (blau) und Behandlung mit Argyrin **50** (rosa).¹⁹

Bei fehlender *exo*-Methylen-Funktion war demnach keine therapeutische Wirkung mehr festzustellen.

Einen Ansatz zur Erklärung der gefundenen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen lieferten die Arbeiten von CARLOMAGNO *et al.*³⁰ Mithilfe von NMR-spektroskopischer Analytik und molekularer Modellierung konnten sie eine plausible Simulation für die Bindung der Argyrine an die aktiven Zentren des Proteasoms bereitstellen. Diese legt nahe, dass die Hydroxy-Funktion im Argyrin F über eine Wasserstoff-Brückenbindung den Komplex mit dem Proteasom stabilisiert und so einen Beitrag zur hohen Aktivität leistet. Ein ähnlicher Effekt scheint für die 4-Methoxy-Gruppe in der entscheidenden Chymotrypsin-Bindungstasche zu gelten, wengleich die Wechselwirkungen (in den anderen Bindungstaschen) hier insgesamt vielseitiger und komplexer sind. Die schlechte Inhibierung des Proteasoms durch **54**, welches eine zusätzliche Methyl-Gruppe trägt, wird laut dem Modell durch sterische Hinderung verursacht. Der *exo*-Methylen-Funktion wird eine Fixierung der Konformation des Makrozyklus' zugeschrieben. Fällt diese weg, liegt eine deutlich erhöhte Flexibilität der Struktur vor, wodurch die Bindung an das Proteasom entropisch ungünstig wird.

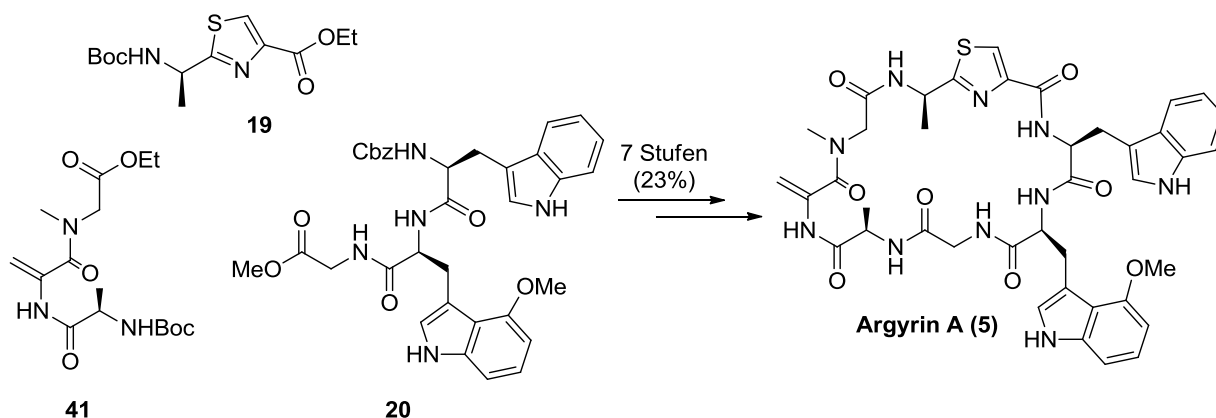
4. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem DL-Serinmethylester eine effiziente Synthese des Dehydroalanin-Fragments **41** in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 54% entwickelt (Schema 17).



Schema 17: Synthese des Dehydroalanin-Fragments **41**.

Unter Verwendung von Fragment **41** konnte anschließend Argyrin A dargestellt und so ein optimierter Zugang zu den Argyrienen etabliert werden (Schema 18).



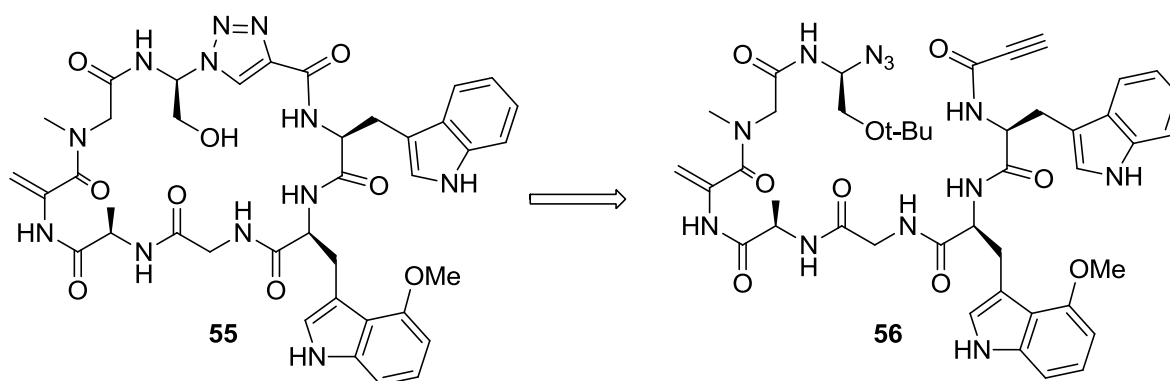
Schema 18: Synthese von Argyrin A.

Diese Strategie der frühzeitigen Einführung der *exo*-Methylen-Funktion, anstelle eine oxidativen Eliminierung aus dem Makrozyklus heraus, führt zu einer um vier Syntheseschritte verkürzten Route. Für eine spätere Anwendung im medizinischen Bereich ist zudem die Vermeidung von toxischen, selenhaltigen Substanzen von Vorteil.

Mit Argyrin E (**9**) sowie Argyrin **50** wurden darüber hinaus zwei Analoga generiert, die einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung leisteten. Abbildung 6 zeigt die bislang identifizierten essentiellen Gruppen für die biologische Aktivität.

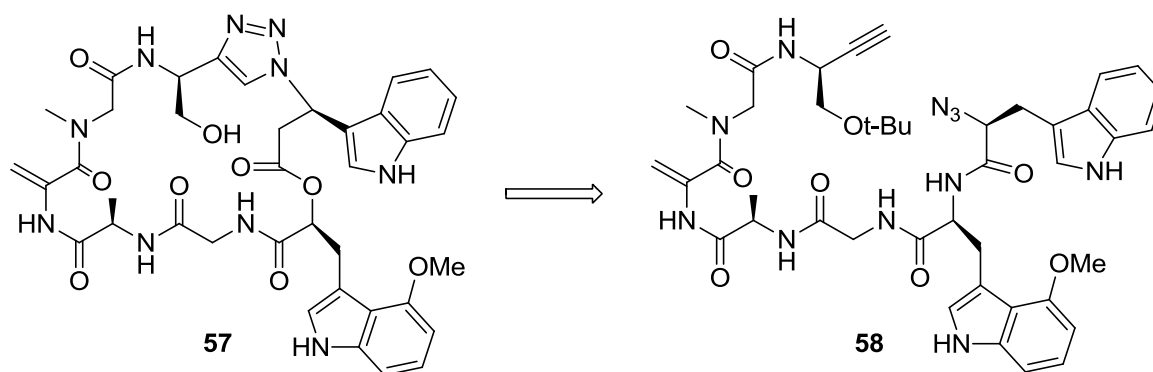
5. Ausblick

Für eine Optimierung der Struktur und ein tiefergehendes Verständnis der Bindungsverhältnisse der Argyrine bei der Proteasom-Inhibierung sind weitere Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung nötig. In diesem Zusammenhang wurde bislang noch nicht der Einfluss des Thiazol-Rests untersucht. Eine sinnvolle Derivatisierung könnte daher der Austausch durch andere Heteroaromaten wie einem Triazol darstellen. Dies wäre auch ein synthetisch interessantes Motiv, da es eine modifizierte Makrozyklisierung über eine HUISGEN dipolare [2+3] Cycloaddition („Click-Chemie“)^{31, 32} erlauben würde. Schema 19 zeigt das entsprechende Derivat **55** sowie den linearen Vorläufer **56**, der die notwendigen Azid- und Alkin-Funktionalitäten enthält.



Schema 19: Retrosynthese des Triazol-Derivats.

Diese Variante lässt das Grundgerüst des Argyrin weitestgehend unverändert. Auch synthetisch möglicherweise einfacher zugängliche Analoga, die eine Ringkontraktion um ein bis zwei Kohlenstoffe beinhalten, könnten reizvolle Substrate für weitere Tests sein. Letzteres (Derivat **57**) wäre zum Beispiel durch Anwendung der „Click-Chemie“ aus **58** zugänglich (Schema 20). Darin könnte das terminale Alkin aus einer Kupplung mit einem entsprechenden Serin-Analagon hervorgehen, während der Azid-Rest durch eine Substitution der Amin-Funktion des L-Tryptophan generiert würde.



Schema 20: Retrosynthese homologes Triazol-Derivat.

Eine Alternative, die eine noch deutlichere Beurteilung der pharmakophoren Eigenschaften der Thiazol-Gruppe erlauben würde, wäre der Austausch durch eine lineare Aminosäure. In **59** ist der Heteroaromat durch Glycin ersetzt (Abbildung 7). Dies bietet sich an, da so weitere Einflüsse auf die Aktivität, wie eine Veränderung der Ringgröße des Makrozyklus' sowie zusätzliche sterische Hinderungen, vermieden werden. Sollte **59** eine gute Inhibierung des Proteasoms zeigen, würden auch ähnliche Derivate mit fehlendem Thiazol-Rest in den Fokus rücken. Ein Positionswechsel der Serin- und Glycin-Einheit (Derivat **60**) könnte beispielsweise weitere Aufschlüsse über die Rolle der Hydroxy-Funktion liefern. Außerdem wäre ein Bishydroxy-Analogon **61** schon aufgrund einer Erhöhung der Wasserlöslichkeit der Argyrine eine interessante Zielstruktur für Aktivitätstests. Die Arbeiten von CARLOMAGNO *et al.*³⁰ hatten nahegelegt, dass die Methoxy-Gruppe am Indol-Rest unter anderem in Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Proteasom involviert ist. Als Konsequenz sollte geprüft werden, ob eine freie Hydroxy-Funktion an dieser Stelle (Derivat **62**) den Effekt verstärkt und eine Veränderung der Aktivität bewirkt.

Eine spätere therapeutische Anwendung der Argyrine erfordert nicht nur profunde Kenntnisse über den Wirkmechanismus der Proteasom-Inhibierung, sondern auch die Identifizierung möglicher weiterer Targets, die von den Argyrinen adressiert werden.

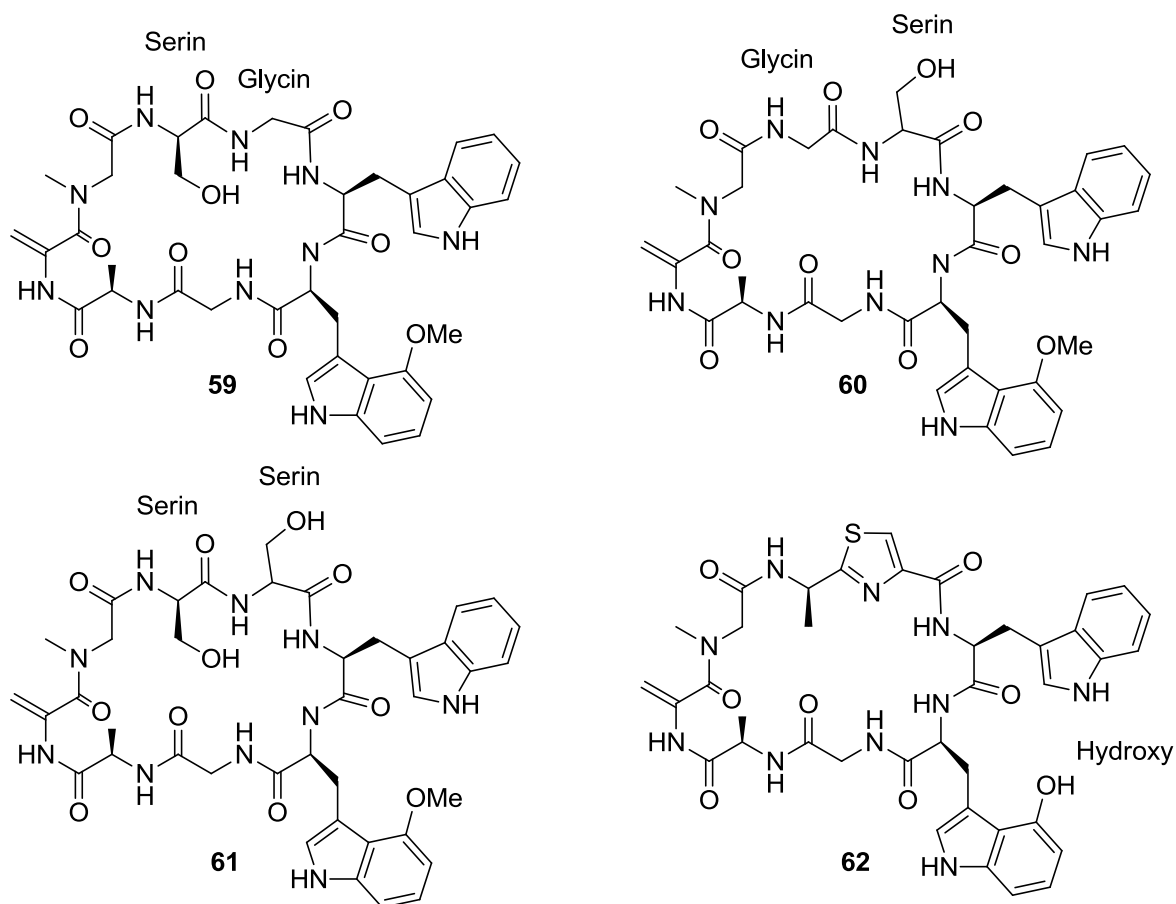


Abbildung 7: Mögliche Derivate von Argyrin F für SAR-Untersuchungen.

Dabei ist es auch wichtig herauszufinden, wie sich die Substanz in der Zelle verteilt, in welchen Organen sie sich anreichert und wie sie metabolisiert wird. Solche Fragestellungen können durch Versuche mit markierten Wirkstoffen beantwortet werden.

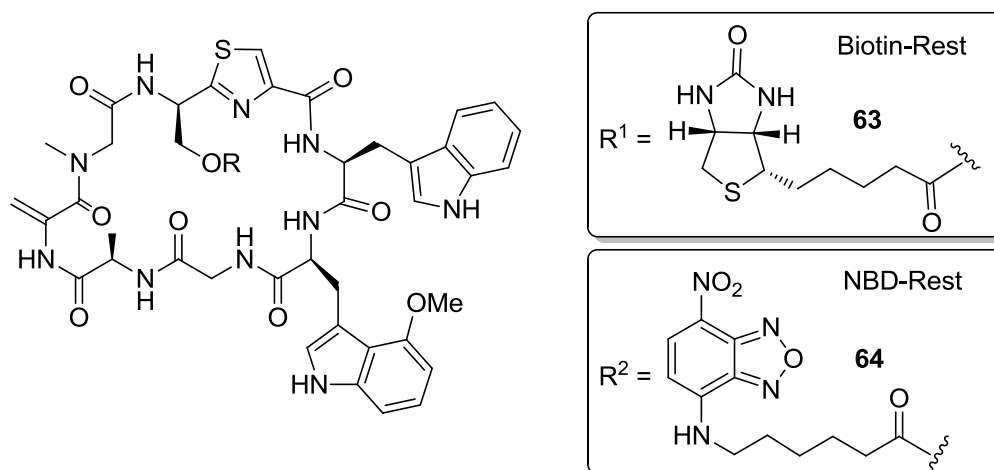


Abbildung 8: Argyrin F mit Biotin- bzw. NBD-Markierung.

Zwei derartige Markierungsgruppen sind das Biotin sowie die fluoreszierende NBD-Funktion (Nitrobenzoxadiazol). Letztere erlaubt einen direkten Nachweis der Substanz durch

Fluoreszenzmikroskopie. Das Biotin-Label hingegen kann erst durch eine Kupplung mit Avidin und einen daran gebundenen Farbstoff sichtbar gemacht werden. Die Biotin-Avidin-Methode lässt sich auch für eine Affinitätschromatographie nutzen. Dabei können biotinylierte Wirkstoff-Target-Komplexe isoliert und anschließend durch geeignete Waschprozesse die Targetmoleküle freigesetzt werden.³³ Eine entsprechende Derivatisierung des Argyrin F ist daher angestrebt (Abbildung 8). Voraussetzung für repräsentative Ergebnisse bei Experimenten mit markierten Substanzen ist, dass die Eigenschaften der freien Verbindungen im Wesentlichen erhalten bleiben. Das Derivat muss demnach ähnliche biologische Aktivitäten aufweisen. Vorarbeiten von GIRBIG²³ ergaben für **64** (NBD-gelabeltes Argyrin F) allerdings eine deutlich verminderte Inhibierung des Proteasoms und damit eine starke Veränderung der Eigenschaften. Ein Lösungsansatz könnte hier eine Verlängerung der Biotin-Seitenkette durch eine Poly(ethylenglykol)-Einheit (PEG) bieten. Die PEG-Funktion erhöht die Flexibilität des Seitenarms und mindert somit den sterischen Anspruch. Zusätzlich führt die hydrophile Einheit zu einer erhöhten Wasserlöslichkeit. Die Biotinylierung des Argyrin F (Derivat **63**) konnte von GIRBIG nicht verwirklicht werden. Eine Alternative wäre, wie auch für den NBD-Rest, die Bindung an eine Amin-Funktion zu einem früheren Zeitpunkt der Synthese.

Totalsynthese von Corallopyronin A und Myxopyronin B

6. Einleitung

6.1 Die Substanzklasse der Corallopyronine und Myxopyronine

Die Myxopyronine A (**65**) und B (**66**) wurden im Jahr 1983 von HÖFLE *et al.* aus dem Myxobakterium *Myxococcus fulvus* (Stamm Mx f50, DSM 2549) isoliert.^{34, 35} Auch bei der Gewinnung der drei strukturell eng verwandten Corallopyronine A bis C (**67**, **68**, **69**) dienten Myxobakterien als Quelle. Sie wurden nur ein Jahr später im selben Arbeitskreis aus Fermentationsprozessen des Typs *Coralloccoccus coralloides* (Stamm Cc c127, DSM 2550) erhalten.^{36, 37} Mit Ausnahme von Corallopyronin C stimmen beide Naturstoffgruppen in ihrer Struktur zu einem großen Teil (C23 bis C14) überein (Abbildung 9). Darin enthalten ist ein zentrales 4-Hydroxy- α -Pyrone mit identischer Seitenkette an C6. Letztere enthält ein stereogenes Zentrum an C7 sowie eine α,β -ungesättigte Methylcarbamat-Funktion. Unterschiede bestehen lediglich im 3-Acyl-Rest. Neben dem konjugierten 1,3-Dien (Ausnahme Corallopyronin C) liegt bei den Corallopyroninen ein zusätzliches 1,4-Diensystem mit einem allylischen Alkohol vor. Dieser ist im Corallopyronin C formal in einer intramolekularen 1,4-Addition in ein Tetrahydrofuran überführt. Die Corallopyronine A und B sowie Myxopyronine A und B sind jeweils homologe Verbindungen, die nur um eine Methylene-Gruppe variieren.

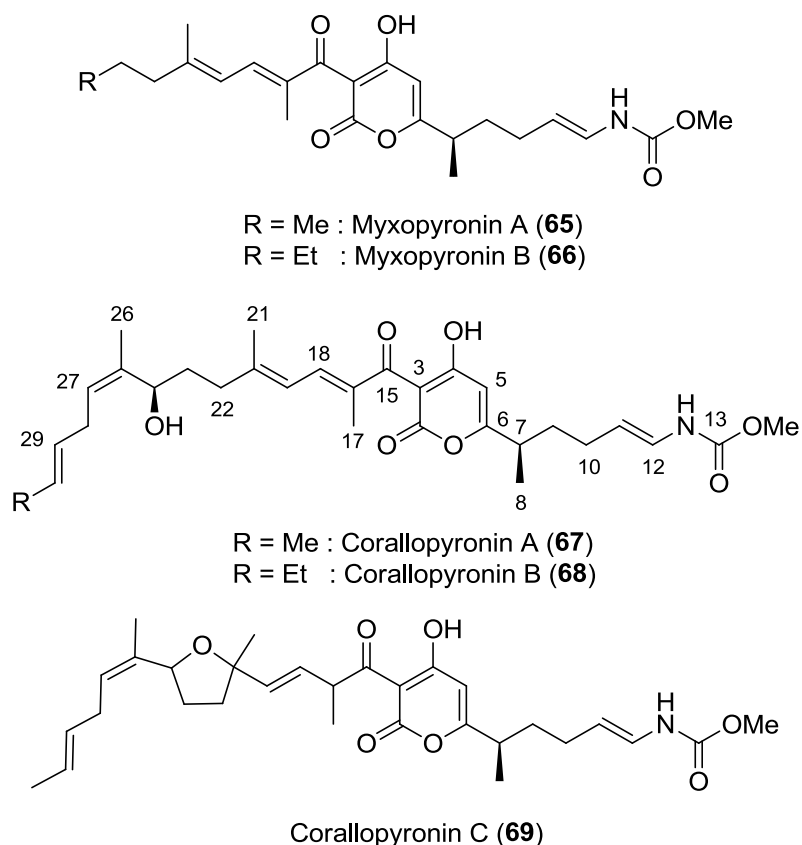


Abbildung 9: Struktur der Corallo- und Myxopyronine.

Die konstitutionelle Aufklärung der Verbindungen gelang durch eine Kombination von NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Methoden sowie chemischer Derivatisierung und Abbaureaktionen. Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration an C7 wurden Myxopyronin A³⁴ und Corallopyronin A³⁸ jeweils einer Ozonolyse unterzogen. Dabei entstand u.a. 2-Methylglutarsäure. Nach Veresterung mit Diazomethan und preparativer gaschromatographischer Reinigung konnte der Drehwert des Diesters mit Literaturwerten verglichen werden. Auf diese Weise wurde jeweils eine *R*-Konfiguration ermittelt. Die Orientierung der C24-Hydroxy-Funktion des Corallopyronin A konnte mithilfe der MOSHER-Methode bestimmt werden.^{38,39} Auch hier wurde eine *R*-Konfiguration festgestellt.

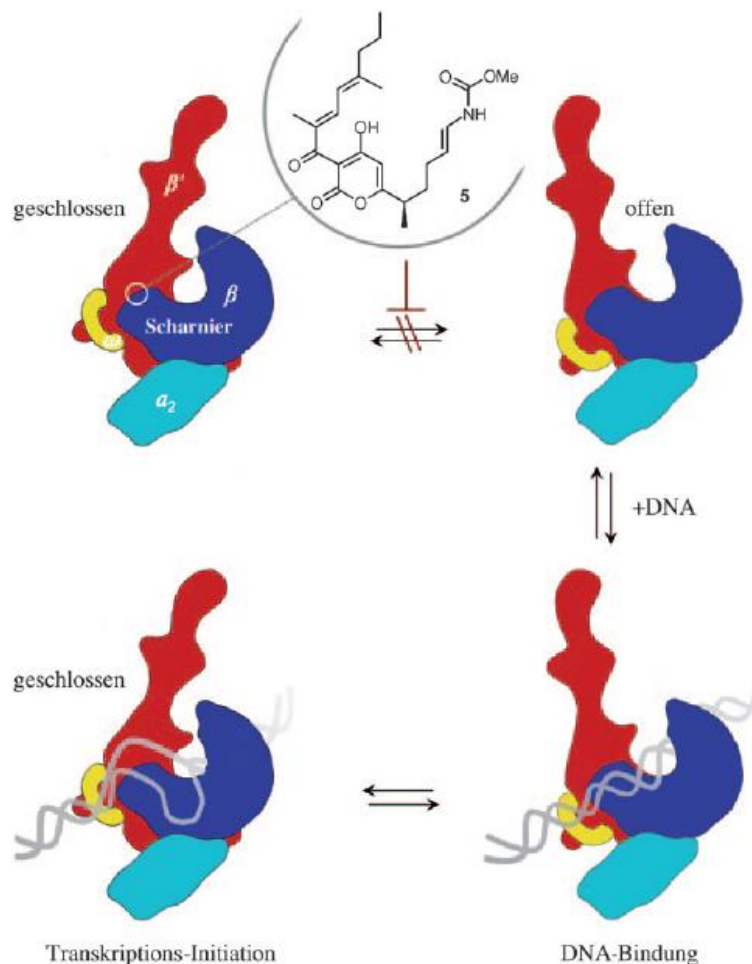
Beide Naturstoffgruppen zeigten in ersten biologischen Tests ein sehr ähnliches antibiotisches Wirkprofil.^{35,37} Das Inhibierungsspektrum ist dabei im Wesentlichen auf gram-positive Bakterien limitiert. Bei den Myxopyroninen wies die Komponente B tendenziell höhere Aktivitäten auf, während bei den Corallopyroninen die Hauptkomponente A bessere Ergebnisse erzielte. Eine Hemmung wird in beiden Fällen zwar nur bei relativ wenigen Typen von Bakterien beobachtet, sie ist jedoch äußerst spezifisch. So waren eukaryotische Zellen vollständig resistent. In Mäusen konnte entsprechend selbst bei einer Dosis von 100 mg Substanz pro Kilogramm Körpergewicht keine akute Toxizität festgestellt werden. Darüber hinaus erregte die Aktivität gegenüber *Staphylococcus aureus* Stämmen besondere Aufmerksamkeit. Hier konnte für Myxopyronin B eine minimale inhibitorische Konzentration (MIC) von 0.3 µg/mL ermittelt werden. Bei Corallopyronin A betrug der MIC-Wert sogar nur 0.097 µg/mL. Der Wirkmechanismus wurde durch *in vitro* Einbauexperimente an Enzymen mit markiertem Uridintriphosphat und radioaktiv gekennzeichneten Uracil untersucht und jeweils eine Inhibierung der bakteriellen RNA-Polymerase nachgewiesen.

6.2 Inhibierung bakterieller RNA-Polymerase

Ein sehr ernstzunehmendes Problem bei der Behandlung bakterieller Infektionen ist die stetige Zunahme resistenter Erreger. Diese Tendenz steht in einem direkten Zusammenhang mit der Menge weltweit verabreichter Antibiotika. Eine Resistenzausbildung kann durch Genaustausch mit anderen bakteriellen Individuen oder einer Mutation der bakteriellen genetischen Information zustandekommen. Zwar sind Mutationsraten äußerst gering (etwa $< 10^{-8}$), aufgrund der großen Menge von Bakterien bei einer Infektion, einer hohen Wachstumsrate und einer stetig steigenden Bevölkerungszahl treten sie insgesamt jedoch

In einem Screening nach Substanzen, die Rifampin(71)-resistente Stämme von *Staphylococcus aureus* inhibieren, fiel Corallopyronin A mit einer MIC von 0.5 µg/mL auf.⁴⁰ Es stellt somit eine vielversprechende potenzielle Erweiterung der RNAP-Inhibitoren dar.

Die RNAP setzt sich zusammen aus vier Protein-Untereinheiten (α_2 , β , β' , ω) sowie einem nur schwach gebundenen σ -Faktor (Schema 21). Ihr Funktionsprinzip ähnelt dem einer Zange. Durch eine Drehung der β' -Einheit um bis zu 30° wird das Mg^{2+} -haltige aktive Zentrum freigelegt.⁴¹ Hier kann nun die Promoter-DNA binden. Anschließend schließt die „Zange“ wieder und konserviert so den Kontakt. Nun setzt die Transkription ein. Dabei fährt die RNA-Polymerase die Nukleotidsequenz der DNA ab und katalysiert die Synthese der korrespondierenden RNA.



Schema 21: Initiierung der DNA-Transkription durch RNA-Polymerase.⁴²

ARNOLD und EBRIGHT *et al.* fanden heraus, dass Myxopyronin A und Corallopyronin A bildlich gesprochen ein Einrasten des Gelenks dieser „Zange“ verursachen.⁴¹ In diesem auch als „Switch“-Region bezeichneten Bereich der RNA-Polymerase bilden sie demnach eine

allosterische Bindung aus, die zu einer Arretierung in der geschlossenen Form führt. Die DNA kann in Folge dessen nicht mehr zum aktiven Zentrum des Enzyms vordringen. Ihre Transkription, die Grundvoraussetzung für das Wachstum der Bakterien ist, wird somit unterbunden. Röntgenspektroskopische Untersuchungen eines RNAP-Myxopyronin A-Komplexes zeigen eine hydrophobe Bindungstasche, in der das Myxopyronin in einer U-förmigen Konformation vorliegt (Abbildung 11).⁴¹ Die beiden Seitenketten sind dabei aus der Pyron-Ringebene herausgedreht. Der Wirkungsort ist weit von dem der Rifamycine entfernt, sodass keine Kreuzresistenzen auftreten sollten.

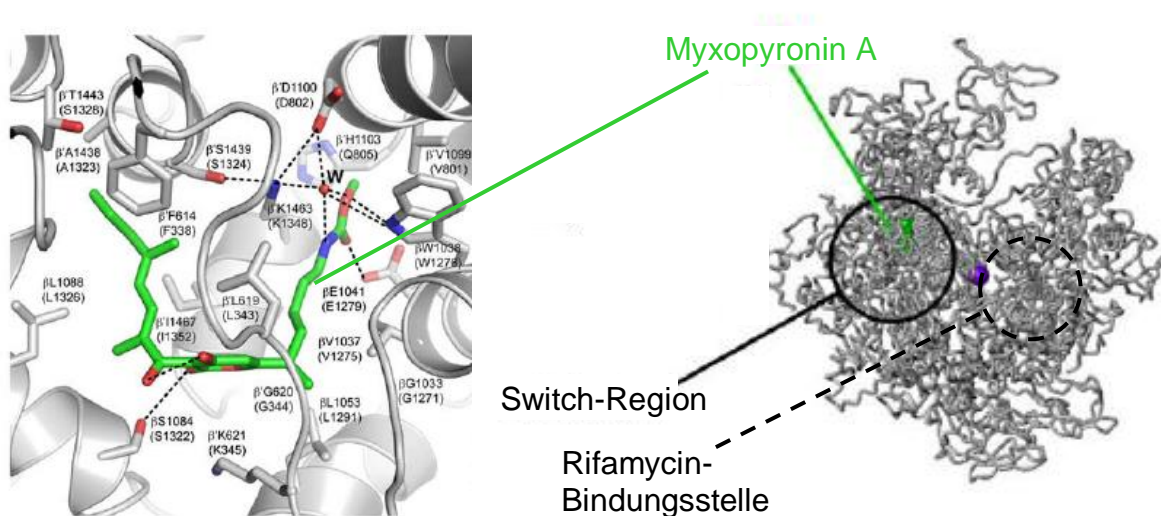
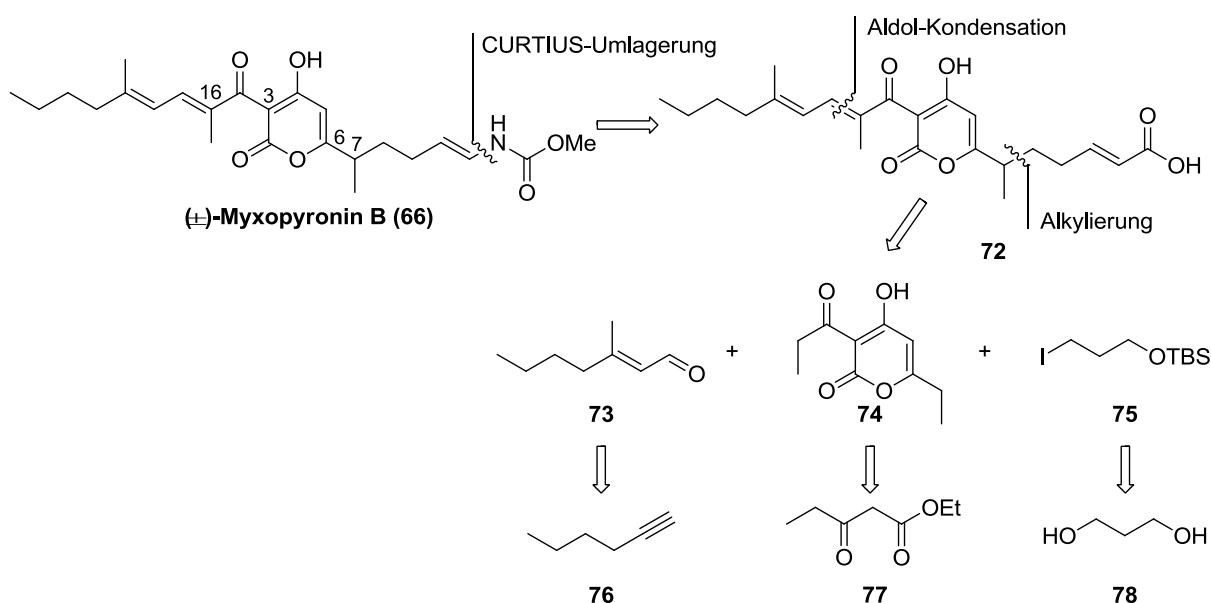


Abbildung 11: (links) Röntgenkristallstruktur der Myxopyronin-Bindungstasche; (rechts) Bindungsstellen des Myxopyronin A und der Rifamycine an der RNAP.⁴³

Die Aktivität des Corallopyronins A gegenüber Methicillin-Resistenten-*Staphylococcus aureus*, insbesondere auch solchen Stämmen, die nicht auf Behandlung mit Rifampin ansprechen, offenbart ein großes Potenzial der Verbindung. Es sei an dieser Stelle jedoch auch vermerkt, dass Corallopyronin A selbst nicht als Medikament einsetzbar sein wird. Vielmehr stellt es eine Leitstruktur dar, deren Stabilität (siehe Abschnitt 9.7) und pharmakokinetische Parameter für einen klinischen Einsatz verbessert werden müssen.⁴² Ergebnisse von CHOPRA *et al.* deuten darüber hinaus an, dass Corallopyronin A eine dem Rifampin ähnliche Tendenz aufweist, resistente Erreger hervorzubringen.⁴⁴ Die Autoren verweisen jedoch auch auf ein mögliches Potenzial strukturoptimierter Analoga. Die Synthese solcher Verbindungen ist Aufgabe der chemischen Derivatisierung, die mit der Etablierung einer ersten flexiblen Totalsynthese als Kernpunkt dieser Arbeit, vorangetrieben werden soll.

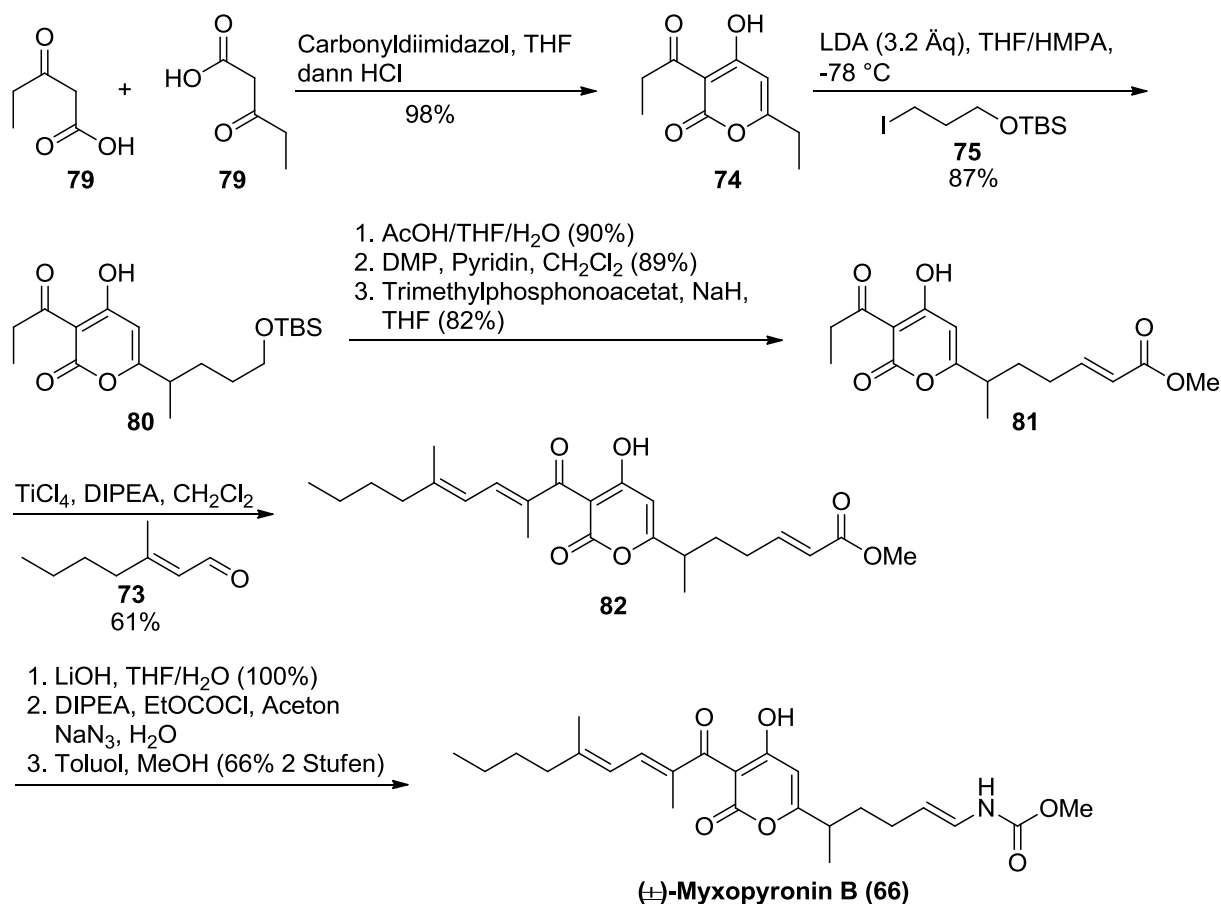
6.3 Erste racemische Synthese der Myxopyronine von PANEK⁴⁵

Während ein totalsynthetischer Zugang zu den Corallopyroninen noch nicht entwickelt wurde, ist die racemische Synthese der Myxopyronine in der Literatur bereits beschrieben.^{45, 46} An dieser Stelle soll die erste Synthese von Myxopyronin B (**66**) von PANEK und Mitarbeitern aus dem Jahr 1998 zusammengefasst werden. Retrosynthetisch führt PANEK den Naturstoff auf ein zentrales Pyron-Fragment **74** zurück (Schema 22). Schlüsselschritte des Aufbaus der beiden Seitenketten sind eine Aldol-Kondensation (C16), eine Alkylierung (C7) sowie eine CURTIUS-Umlagerung zur Generierung der vinyl-Carbamat-Funktion.



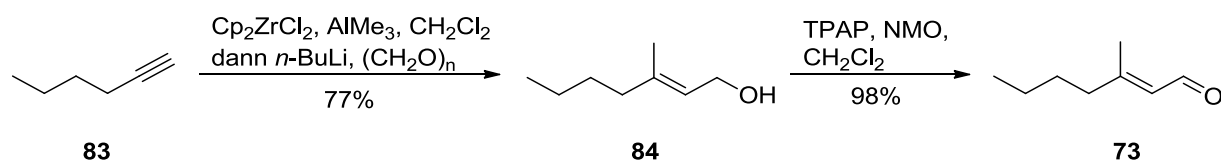
Schema 22: Retrosynthese des Myxopyronins B.

Pyron **74** ging aus einer Dimerisierung von 3-Oxopentansäure (**79**) in Gegenwart von Carbonyldiimidazol hervor (Schema 23). Anschließend folgte eine selektive Alkylierung der C7-Position, initiiert durch Lithiumdiisopropylamin. Die primäre Hydroxy-Funktion in Verbindung **80** wurde mit Essigsäure freigesetzt, oxidiert und in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion in den α, β -ungesättigten Ester **81** überführt. Der 3-Dienon-Rest wurde nun mithilfe einer Lewis-Säure-vermittelten Aldol-Kondensation installiert.



Schema 23: Synthese von Myxopyronin B.

Die Darstellung des daran beteiligten Aldehyds **73** gelang ausgehend von 1-Hexin. In einer Sequenz aus Zirkonium-katalysierter *syn*-Carboaluminierung bei nachfolgender Ummetallierung und Umsatz mit Paraformaldehyd wurde Alkohol **84** erhalten. Eine LEY-Oxidation von **84** ergab daraufhin **73** (Schema 24).



Schema 24: Synthese des Aldehyds **73**.

Für die Installation der Vinylcarbammat-Einheit als finale Reaktion wurde Ester **82** verseift, in das korrespondierende Säureazid überführt und einer CURTIUS-Umlagerung unterzogen (Schema 23).

6.4 Biosynthese von Corallopyronin A³⁸

Die Biosynthese von Corallopyronin A wurde im Jahr 2010 von KÖNIG publiziert. Mechanistisch ähnelt sie stark dem für das Myxopyronin A beschriebenen Prozess⁴⁷ und soll an dieser Stelle, stellvertretend für die beiden Naturstoffe, zusammengefasst werden. Durch Fütterungsexperimente mit ¹³C- und ¹⁵N-markierten Substraten in Kombination mit NMR-spektroskopischen Untersuchungen konnten KÖNIG *et al.* die natürlichen Bausteine des Grundgerüsts von Corallopyronin A identifizieren (Abbildung 12).

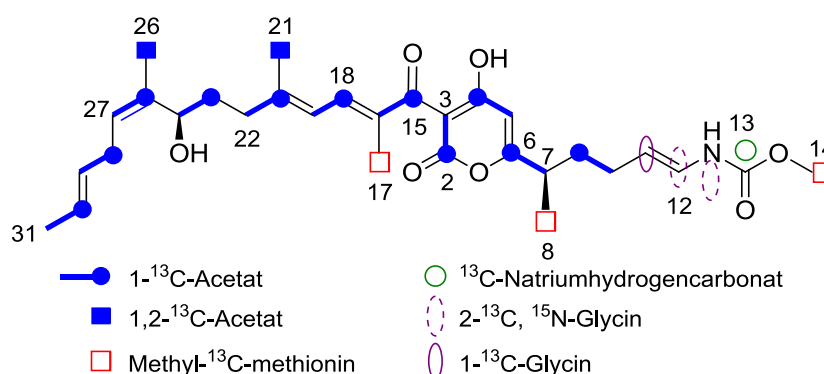
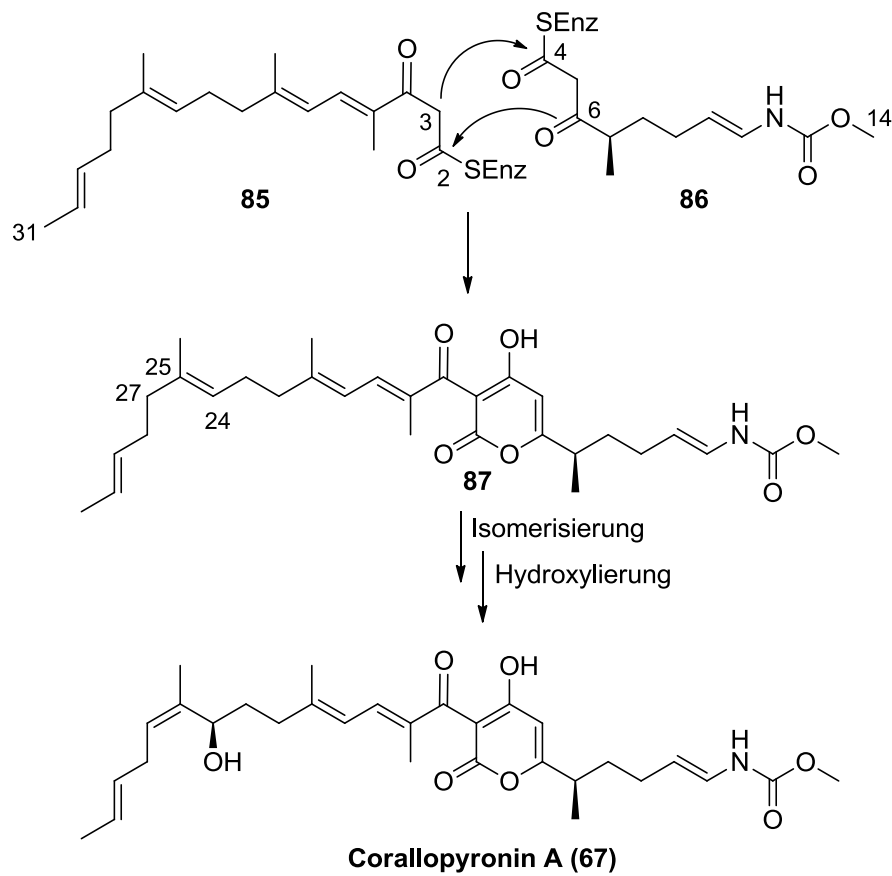


Abbildung 12: Einbau markierter Substrate in die Corallopyronin A-Kernstruktur³⁸ bei Fütterungsexperimenten.

Dabei kamen sowohl einfach als auch doppelt markiertes Acetat und Glycin, Methyl-¹³C-methionin sowie ¹³C-Natriumhydrogencarbonat zum Einsatz. Diese Untersuchungen brachten Acetat als wichtigste Einheit hervor. Vermutlich wird es über ein Malonyl-CoA Zwischenprodukt in den hauptsächlich Polyketidsynthese (PKS) vermittelten Aufbau der Kernstruktur eingebunden. Für die Einführung der Methyl-Funktionen dient ebenfalls Acetat (C26, C21), zusätzlich aber auch Methylthionin (C17, C8 und C14) als Vorläufer. Letzteres interagiert bekanntlich in Form des ATP-aktivierten S-Adenosyl-L-methionin (SAM). Des Weiteren entspringt die Enamin-Gruppe dem Einbau von Glycin, während der C13-Carboxyl-Kohlenstoff seinen Ursprung in einem C₁-Baustein aus Natriumhydrogencarbonat hat. Betrachtet man die Anordnung der auf Acetat basierenden C₂-Bausteine, so wird klar, dass beim Corallopyronin A keine linear durchgehende Biosynthese vorliegen kann. Vielmehr leitet sich der Naturstoff von zwei getrennt aufgebauten Fragmenten ab. Als eine mögliche Variante beschreiben KÖNIG *et al.* dabei die Synthese einer westlichen (C31 bis C2), ausschließlich PKS-induzierten sowie einer östlichen (C4-C14-)Seitenkette, die in einem NRPS/PKS-System generiert wird. Die Verknüpfung der beiden Bausteine sowie die

Darstellung der Pyron-Funktion erfolgen darin wahrscheinlich über eine Sequenz aus CLAISEN-Kondensation (C3), Keto-Enol-Tautomerie (C6) und Laktonisierung (Schema 25).



Schema 25: Mögliche Biosynthese der Pyron-Einheit in Corallopyronin A und post-PKS-Transformation.³⁸

Eine post-PKS-Doppelbindungsisomerisierung (von C24-C25 nach C25-C27) sowie eine Hydroxylierung an C24 komplettieren die Biosynthese von Corallopyronin A.

7. Aufgabenstellung

Ziel dieses Projekts war die Entwicklung eines konvergenten, synthetischen Zugangs zu Corallopyronin A (Abbildung 13).

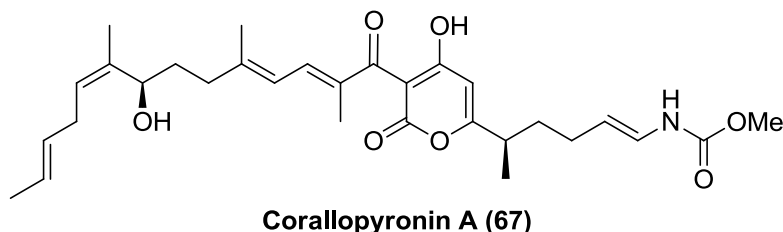


Abbildung 13: Struktur von Corallopyronin A.

Aufgrund seiner interessanten biologischen Aktivität stellt Corallopyronin A eine vielversprechende Leitstruktur für die Erforschung neuer Antibiotika dar. Für Strukturoptimierungen und die dafür nötigen Untersuchungen bezüglich der Struktur-Aktivitäts-Beziehung herrscht entsprechend auch ein Bedarf an Derivaten.

Eine Anforderung an die angestrebte Synthese war daher ein hohes Maß an Flexibilität. So sollte eine modulare Strategie die einfache Einführung von Modifizierungen und die Darstellung von Derivaten ermöglichen. Zu letzteren lässt sich im Grunde auch Myxopyronin B (Abbildung 14) zählen.

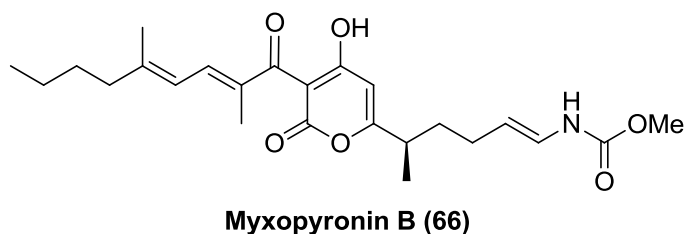


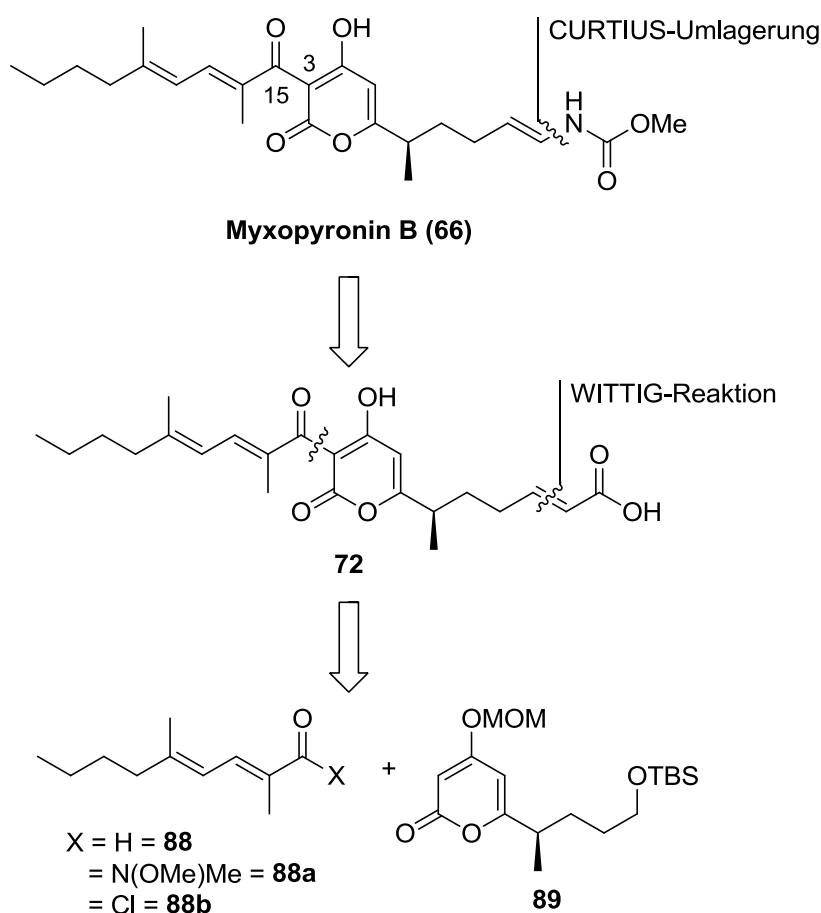
Abbildung 14: Struktur von Myxopyronin B.

Das strukturell weniger komplexe Analogon, für das bislang lediglich racemische Synthesen existieren, eignete sich gut, um erste Erfahrungen mit dieser Substanzklasse zu sammeln. Zur Etablierung der Methode sollte es ebenfalls synthetisiert werden.

8. Synthese von Myxopyronin B

8.1 Retrosynthese von Myxopyronin B

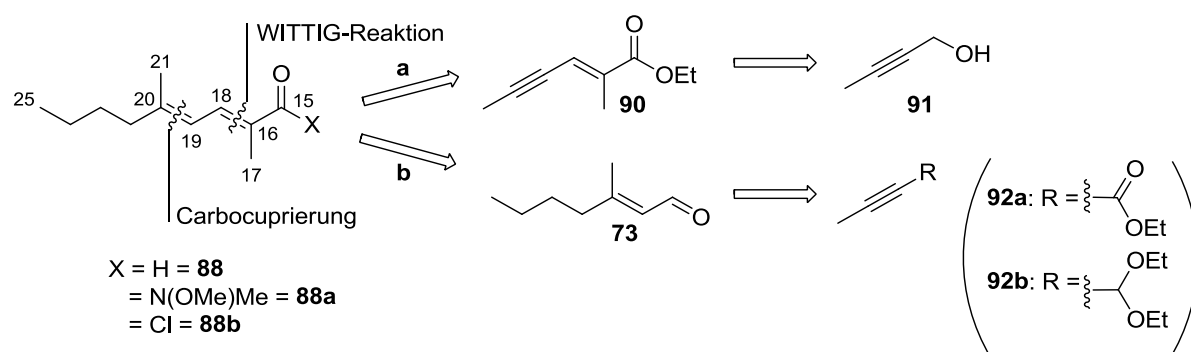
Da sich Corallopyronin A und Myxopyronin B lediglich in der Struktur ihrer westlichen Seitenkette unterscheiden, wurde als retrosynthetischer Schlüsselschritt ein Schnitt der C3-C15-Bindung gewählt (Schema 26).



Schema 26: Erste Retrosynthese zu Myxopyronin B.

Diese Strategie ermöglicht es, die beiden resultierenden Fragmente **88** (bzw. **88a** oder **88b**) und **89** unabhängig voneinander zu modifizieren und den identischen Vorläufer **89** für die Synthese aller Corallopyronine und Myxopyronine zu verwenden. Die Vinylcarbamat-Funktion wurde als recht instabil eingeschätzt und sollte erst nach der Kupplung der Bausteine generiert werden. Die Umwandlung des entsprechenden Vorläufers zum vollständigen Naturstoff orientiert sich an den Arbeiten von PANEK⁴⁵ und sah für diese Transformation eine CURTIUS-Umlagerung als letzte Stufe vor. Zur Etablierung der Methode konzentrierten sich die synthetischen Arbeiten zunächst auf das strukturell weniger komplexe Myxopyronin B.

8.2 Retrosynthese des Westfragments

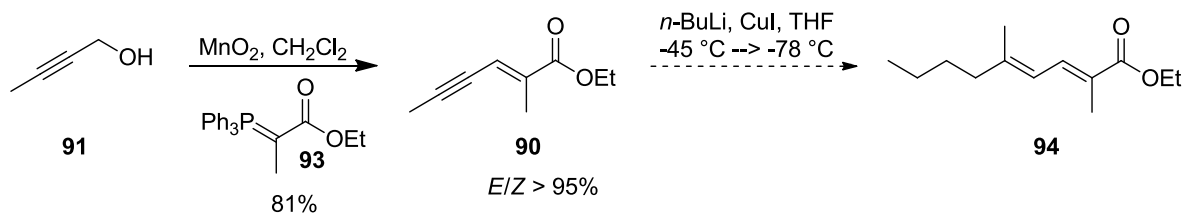


Schema 27: Retrosynthetische Ansätze zum Fragment **88** (die Nummerierung der Kohlenstoffe³⁵ von Fragment **88** gibt die Position im Myxopyronin B an).

Für die spätere Kupplungsversuche mit dem Pyron-Rest, sollte das Westfragment sowohl in Form eines Aldehyds (**88**) als auch der Carbonsäurederivate (**88a**, **88b**) bereitgestellt werden. Die retrosynthetischen Schlüsselschritte beinhalten jeweils die Generierung der beiden *E*-konfigurierten Doppelbindungen (Schema 27). Für das Substitutionsmuster an C16-C18 ist die WITTIG-Reaktion in der Literatur etabliert^{48, 49} und sollte auch hier zur Anwendung kommen. Zum Aufbau der Doppelbindung C19-C20^{45, 50, 51} gilt als vielversprechende und effiziente Methode die Carbocuprierung eines Acetylenvorläufers.^{52, 53} Je nach Reihenfolge der beiden Schlüsselreaktionen kann prinzipiell zwischen zwei Synthesestrategien unterschieden werden (**a** und **b** in Schema 27). Zudem wurden als potenzielle Substituenten des Acetylenderivats sowohl eine Ester- als auch eine Acetalfunktion^{53, 54} identifiziert (**92a**, **92b**). In der Summe ergaben sich so drei Verfahren, die auf ihre Anwendbarkeit überprüft wurden.

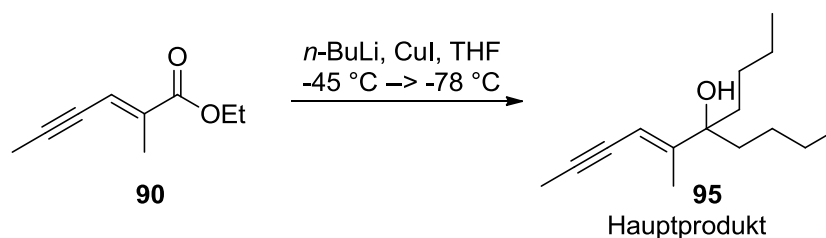
8.3 Synthese des Westfragments

Der Syntheseweg **a** war durch eine vorgezogene WITTIG-Reaktion gekennzeichnet, indem die Doppelbindung an C16-C18 durch *in situ* Oxidation des Propargylalkohols **91** mit Mangandioxid und Umsetzung mit dem Ylid **93** generiert wurde (Schema 28).



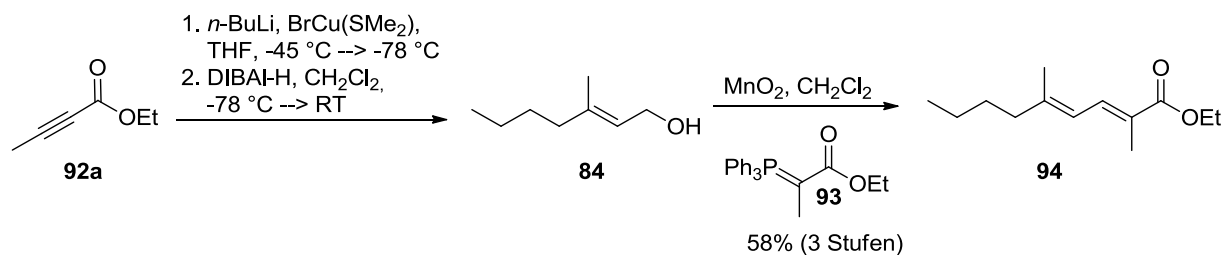
Schema 28: Synthesestrategie mit vorgezogener WITTIG-Reaktion (a).

Das vinyloge Acetylderivat **90** sollte nun durch eine Carbocuprierung in das Dien **94** überführt werden. Vergleichbare Reaktionen sind in der Literatur bislang lediglich für nicht-vinyloge Acetylene beschrieben.⁵² Im Vordergrund stand daher die Fragestellung, ob diese Methode auf das System **90** übertragbar ist. Entsprechend galt es zu prüfen, ob eine vergleichbare Regio- und aufgrund der zusätzlichen Doppelbindung auch Chemoselektivität erreicht werden könnte. Ein erster Versuchsansatz ergab allerdings nicht das erwartete 1,2-Additionsprodukt an der Dreifachbindung, sondern eine Reduktion der Esterfunktion zum Alkohol **95** (Schema 29) als Hauptprodukt.



Schema 29: Carbocuprierung in Gegenwart von kommerziellem Kupferiodid.

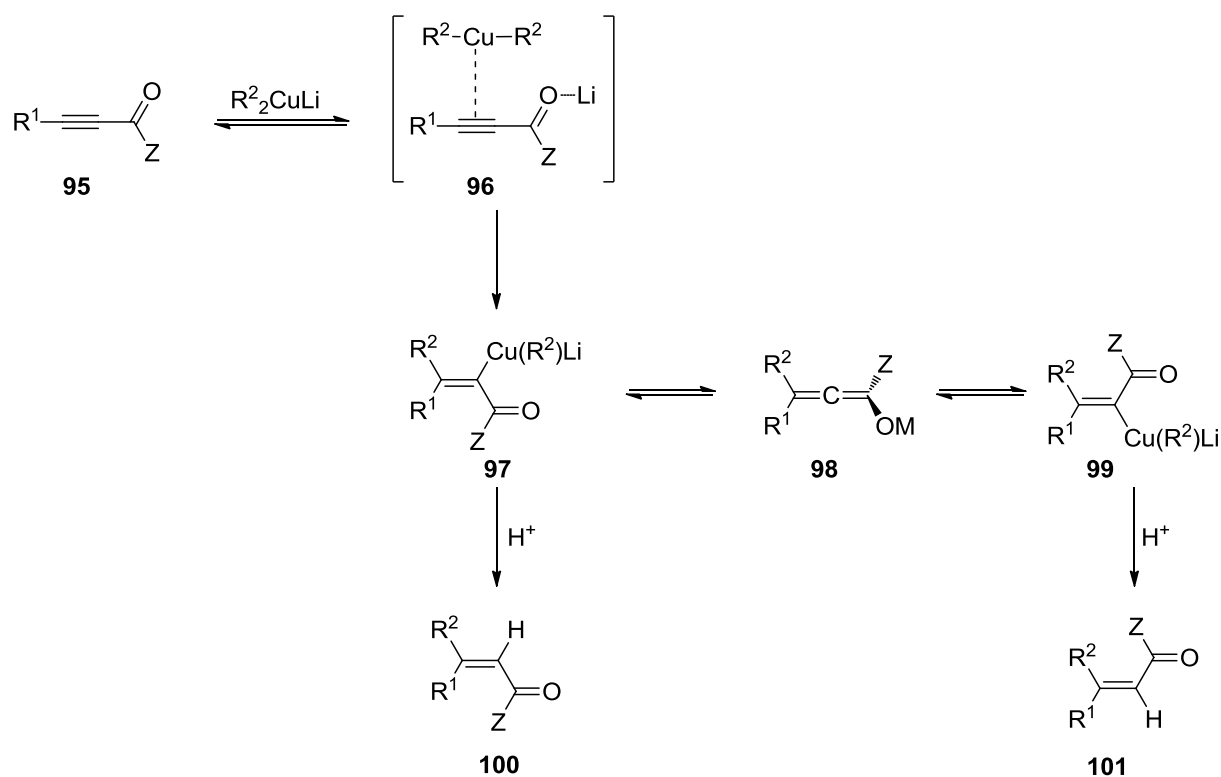
Dieses Ergebnis sprach für eine fehlerhafte Cupratbildungsreaktion. Cuprate sind empfindliche Reagenzien, die leicht Zersetzungsreaktionen unterliegen. Neben dem thermischen Zerfall (z.B. durch lokale Überhitzung) sind vor allem Verunreinigungen kommerzieller Kupfer(I)-Reagenzien durch Übergangmetalle und Kupfer(II)-Salze Ursache der Degenerierung.⁵⁵ Häufig, wie auch im vorliegenden Fall, lässt sich dieser Vorgang in Form der Bildung von schwarzem, kolloidalem Kupfer(0) visuell verfolgen. Einen einfachen Zugang zu einer sehr beständigen und reinen Kupfer(I)-Quelle bot die Komplexierung von Kupfer(I)bromid mit Dimethylsulfid.^{55, 56} Da die Carbocuprierung an Alkinoaten bekannt ist, wurde das Potenzial dieser alternativen Kupferspezies zunächst in der Reaktion des Butinoats **92a** getestet (Schema 30).



Schema 30: Synthese des Dienoats **94**.

In einer Synthesesequenz mit nachfolgender Reduktion der Estergruppe mit Diisobutylaluminiumhydrid und anschließender WITTIG-Reaktion mit *in situ* Oxidation des Alkohols **84** konnte Dienoat **94** in zufriedenstellender Gesamtausbeute erhalten werden. NMR-spektroskopisch war lediglich das *E/E*-Isomer nachweisbar. Die *E*-Selektivität der Doppelbindung ist demnach jeweils mit $\geq 95\%$ anzugeben.

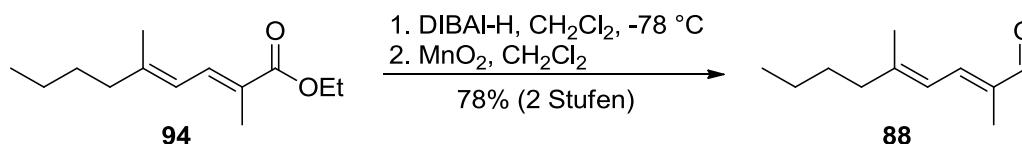
Mechanistisch konnte für vergleichbare Additionen von Cupraten an elektronenarme Acetylene der Verlauf über einen DEWAR-CHATT-DUNCANSON-KOMPLEX (DCD) nachgewiesen werden (Schema 31).⁵⁷ In Kombination mit dem Substitutionsmuster des Acetylen und den daraus resultierenden Partialladungen lassen sich Regio- und Stereochemie der erzeugten Doppelbindung (C19-C20) ableiten.



Schema 31: Mechanismus der Carbocuprierung von elektronenarmen Acetylenen.⁵⁸

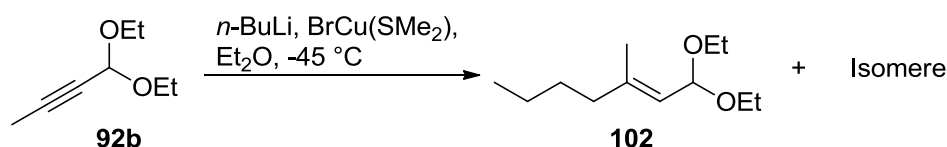
Bei tiefen Temperaturen erhält man so das Produkt einer syn 1,2-Addition. Höhere Temperaturen (und $Z = \text{alkyl}$) hingegen fördern die Isomerisierung des Zwischenprodukts **97** über das Allenolat **98** und führen zu Doppelbindungsisomeren.^{58,54}

Mit den in Schema 30 dargestellten Reaktionen war eine robuste Syntheseroute gefunden, die durch anschließende Reduktion des Esters **94** und Reoxidation zum Aldehyd zur Synthese des Fragments **88** in fünf Stufen führte (Schema 32).



Schema 32: Transformation des Esters **94** zum Aldehyd **88**.

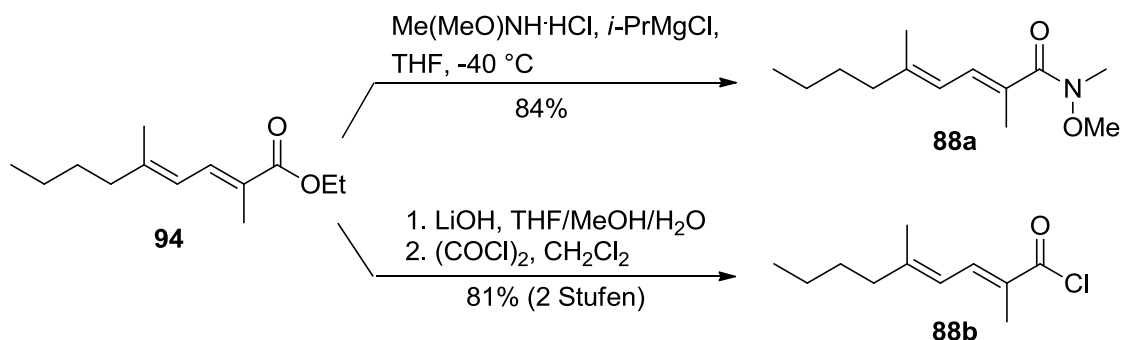
In der Absicht, die Synthesesequenz um eine Stufe zu verkürzen, wurden die erfolgreichen Carbocuprierungsbedingungen zusätzlich am vinylogem Acetylen **90** (vgl. Schema 28) und dem Acetal-Derivat **92b** (Schema 33) getestet.



Schema 33: Carbocuprierung des Alkynylacetals **92b**.

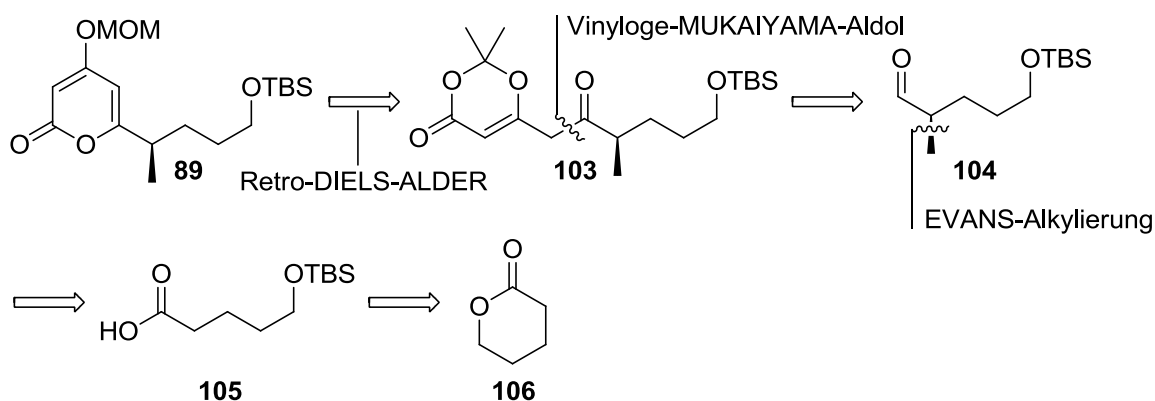
Dabei konnte jedoch keine Verbesserung der Methode erreicht werden. Während mit Verbindung **90** kein Umsatz erzielt wurde, führte die Reaktion von Acetal **92b** zu einem säulenchromatographisch nicht trennbaren Isomerengemisch.

Die Säure-Derivate **88a** und **88b** sollten als alternative Kupplungspartner bei der Verknüpfung mit dem Pyron-Fragment **89** fungieren. Für ihre Synthese diente in beiden Fällen Dienolat **94** als Vorläufer (Schema 34). Dabei wurde der Ester mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin und Isopropylmagnesiumchlorid umgesetzt und in das korrespondierende Weinrebamid **88a** überführt. Eine Sequenz aus Verseifung mit Lithiumhydroxid und Substitution in Gegenwart von Oxalylchlorid führte dagegen zum Säure-Chlorid **88b**.⁵⁹



Schema 34: Synthese der Säure-Derivate **88a** und **88b**.

8.4 Retrosynthese des Pyron-Fragments **89**

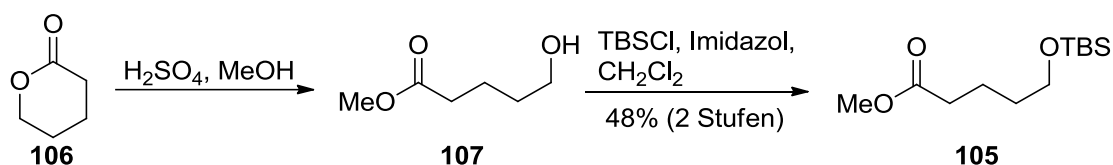


Schema 35: Retrosynthese des Pyron-Fragments **89**.

Für das Fragment **89** wurde im Vorfeld dieser Arbeit bereits eine Synthesestrategie von GERALD WARDENGA erarbeitet.⁴⁸ Diese diente als Vorlage und wurde nur wenig verändert (Schema 35). Dabei ist der Aufbau des Pyrons **89** durch eine Retro-Diels-ALDER-Reaktion vorgesehen. Der dafür nötige Vorläufer **103** ist aus einer vinylogen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion des Aldehyds **104** zugänglich. Das in Aldehyd **104** enthaltene stereogene Zentrum kann durch eine EVANS-Alkylierung, deren Substrat auf die Säure **105** zurückzuführen ist, generiert werden. Die Säure **105** wiederum geht aus der Öffnung des Lactons **106** und entsprechender Folgechemie hervor.

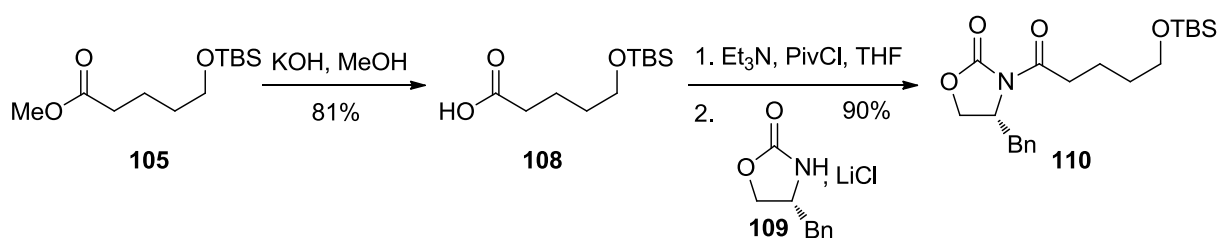
8.5 Erste Synthese des Pyron-Fragments **89**

Ausgehend von kommerziell erhältlichem δ -Valerolacton (**106**) wurde durch saure Methanolyse, gefolgt von der Schützung der Alkohol-Funktion in Alkohol **107** als Silylether, der Ester **105** erhalten (Schema 36).



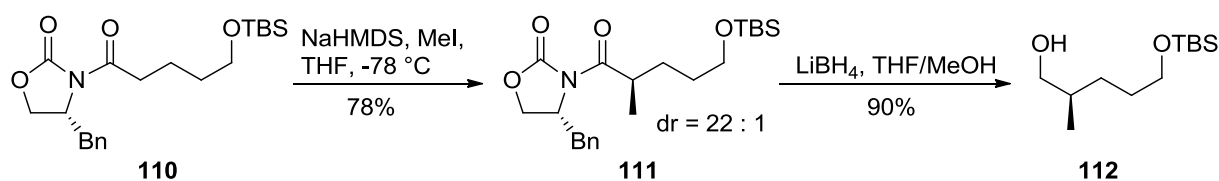
Schema 36: Synthese des Esters **105**.

Die Verseifung von **105** mit methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung und die Aktivierung der Säure **108** durch Pivaloylchlorid ermöglichte eine Kupplung mit dem (*R*)-EVANS-Auxiliar **109** (Schema 37).



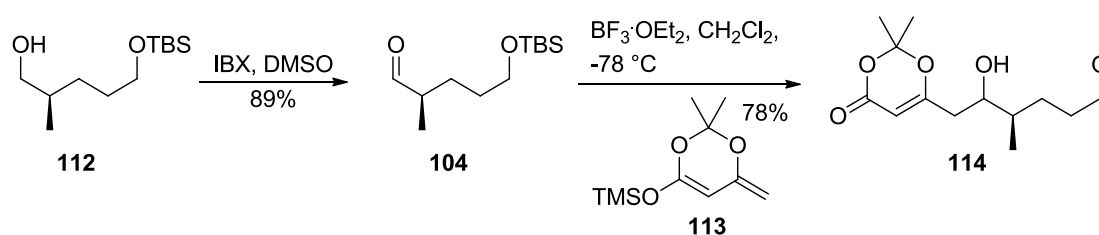
Schema 37: Verseifung des Esters **105** und Kupplung mit EVANS-Reagenz **109**.

Das so erzeugte Oxazolidinon **110** wurde einer EVANS-Alkylierung in Gegenwart von Natriumhexamethyldisilazid unterzogen (Schema 38).



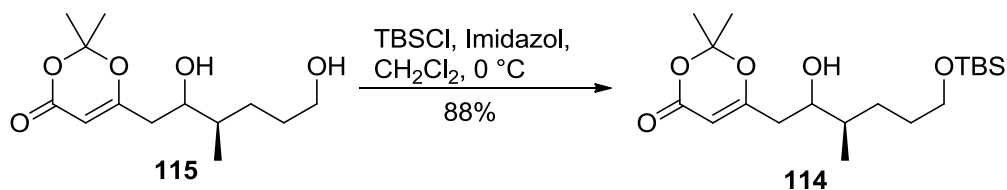
Schema 38: EVANS-Alkylierung und reduktive Abspaltung des Auxiliars.

Die gaschromatographische Analyse von Verbindung **111** ergab ein gutes Diastereomerenverhältnis von 22:1 für diese Reaktion. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnte kein zweites Diastereomer nachgewiesen werden. Die Abspaltung des EVANS-Auxiliars in Verbindung **111** wurde mit Lithiumborhydrid erreicht. Eine IBX-Oxidation des Alkohols **112** ersetzte die SWERN-Oxidation der ursprünglichen Vorschrift. Dadurch wurde eine schnellere und effizientere Synthese des fragilen α -chiralen Aldehyds **104** ermöglicht (Schema 39).



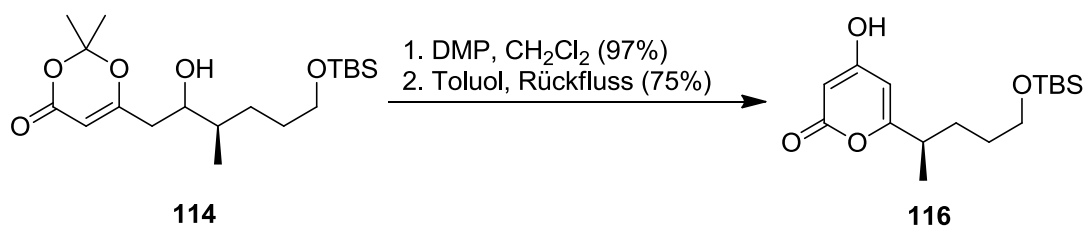
Schema 39: IBX-Oxidation und MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion.

Dieser wurde stets umgehend in der folgenden vinylogenen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion mit dem Ketenacetal **113**⁶⁰ in Gegenwart von Bortrifluorid-etherat eingesetzt. Der Alkohol **114** fiel dabei als Diastereomerenmisch an. Bei größeren Ansätzen (> 10 mmol) wurde zusätzlich eine Entschützung der primären Alkohol-Funktion (ca. 20%) zum Diol **115** beobachtet. Durch eine anschließende selektive Schützung der primären Hydroxygruppe konnte jedoch die Zielverbindung **114** in insgesamt guter Ausbeute zurückgewonnen werden (Schema 40).



Schema 40: *Selektive Schützung des Nebenprodukts der Mukaiyama-Aldol-Reaktion*

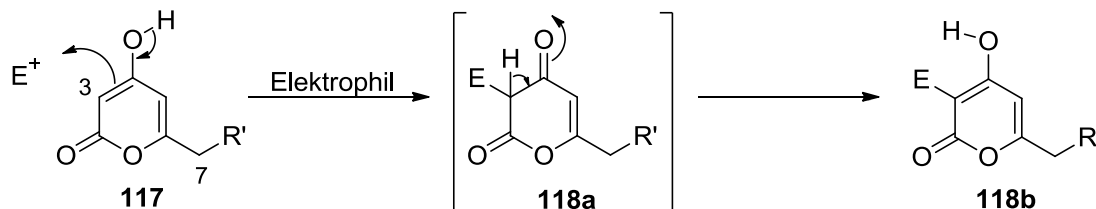
Aus diesem Grund wurde die Schutzgruppenstrategie vorerst nicht verändert. Eine DESS-MARTIN-Oxidation des Alkohols **114**, gefolgt von einer Retro-DIELS-ALDER-Reaktion in refluxierendem Toluol, ergab schließlich Pyron **116** (Schema 41).^{61, 62}



Schema 41: DESS-MARTIN-Oxidation und Retro-DIELS-ALDER-Reaktion zum Pyron **116**.

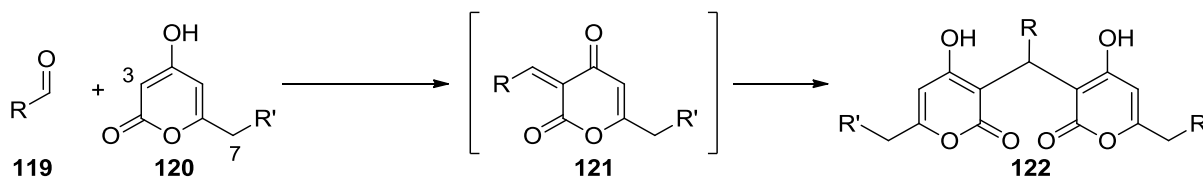
8.6 Die aktivierte C3-Position in 4-Hydroxy-2-Pyronen

Die C3-Position in 4-Hydroxy-2-Pyronen zeigt eine hohe Aktivierung und kann mit einem breiten Spektrum an Elektrophilen zur Reaktion gebracht werden (Schema 42).⁶³



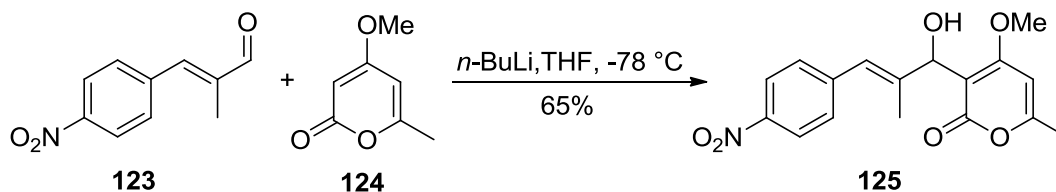
Schema 42: Allgemeine Reaktion von 4-Hydroxy-2-Pyronen mit Elektrophilen.

Diese Eigenschaft ist im vorliegenden Fall jedoch nicht nutzbar, da bei der geplanten Verwendung von Carbonsäurederivaten als Elektrophil die konkurrierende O-Alkylierung bevorzugt stattfindet (vgl. Abschnitt 9.8). Wird alternativ ein Aldehyd als Kupplungspartner eingesetzt, lässt sich die Reaktion nicht auf der Stufe der Addition stoppen, sondern schreitet über eine Eliminierung gefolgt von einer MICHAEL-Addition fort (Schema 43).^{64, 65}



Schema 43: Allgemeine Reaktion von 4-Hydroxy-2-Pyronen mit Aldehyden.

Diese Nebenreaktion galt es zu vermeiden. Daher wurde die Hydroxy-Funktion für die geplante Verknüpfung der Fragmente geschützt. Als Folge der Schützung ist die besondere Aktivität der C3-Position jedoch nicht mehr gegeben. STAUNTON *et al.* konnten zeigen, dass eine Deprotonierung an C3 unter kinetischer Kontrolle mit *n*-Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamin gelingt.⁶⁶ In der Folgezeit gab es jedoch nur sehr wenige Arbeitsgruppen, die dieses Ergebnis reproduzierten.⁶⁷ MORENO-MANAS gelang dabei eine Aldol-Reaktion mit einem Aldehyd (Schema 44).⁶⁸



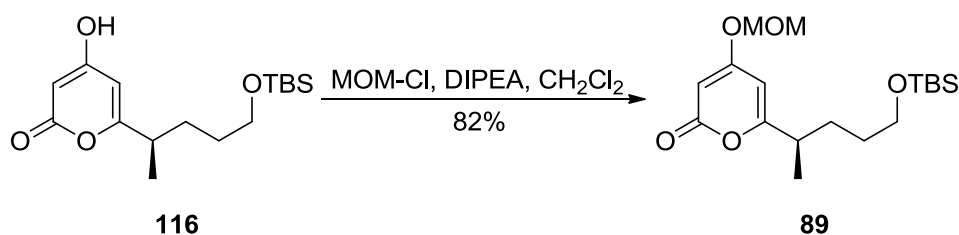
Schema 44: Erste Addition eines Aldehyds an die C3-Position.⁶⁸

MORENO-MANAS bezeichnete dieses Resultat jedoch als Ausnahme, da fast ausschließlich Arbeiten über eine Funktionalisierung an der C7-Position unter vergleichbaren Bedingungen veröffentlicht wurden.^{69, 70, 71}

Trotz des scheinbaren Widerspruchs war es das Ziel, in Anlehnung an die Arbeiten von STAUNTON eine zuverlässige Methode zu entwickeln, die eine selektive Addition an C3 erlauben würde.

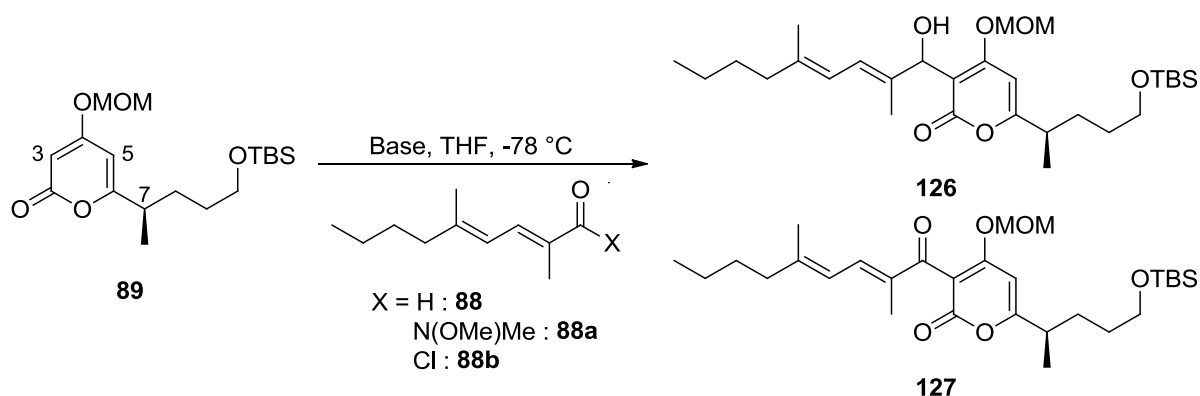
8.7 Kupplung des Pyrons 89 mit dem Westfragment

Der Mechanismus der angestrebten Verknüpfungsreaktion an der C3-Position ist bislang nicht eindeutig geklärt, allerdings scheinen ähnliche Effekte wie bei der *ortho*-Lithiierung von Aromaten eine Rolle zu spielen.⁷² Darauf aufbauend wurde als Schutzgruppe der Hydroxy-Funktion ein Methoxymethyl-Rest gewählt (Schema 45). Diese Schutzgruppe besitzt einen geringen sterischen Anspruch und unterstützt über den zusätzlichen Sauerstoff eine *ortho*-Lithiierung.



Schema 45: Schützung der Hydroxy-Funktion des Pyron-Fragments.

Zahlreiche Optimierungsversuche waren nötig, um eine zufriedenstellende Methode für die Kupplung der Fragmente zu etablieren (Schema 46). Tabelle 2 zeigt einen Auszug der getesteten Bedingungen. Als Ergebnis ist festzuhalten, dass nur Lithiumorganyle, insbesondere *n*-Butyllithium und Lithiumtetramethylpiperidin eine Deprotonierung an C3 bewirkten. Die Säurederivate **88a** und **88b** wurden im Vorfeld als bevorzugte Substrate betrachtet, da sie die Formierung des fragilen bisallylischen Alkohols **126** vermeiden und eine zusätzliche Oxidations-Stufe einsparen würden. In allen untersuchten Fällen (Eintrag 5, 6, 7, 10, 12) wurde mit diesen Derivaten jedoch nahezu kein Umsatz zum gewünschten Kupplungsprodukt erzielt.



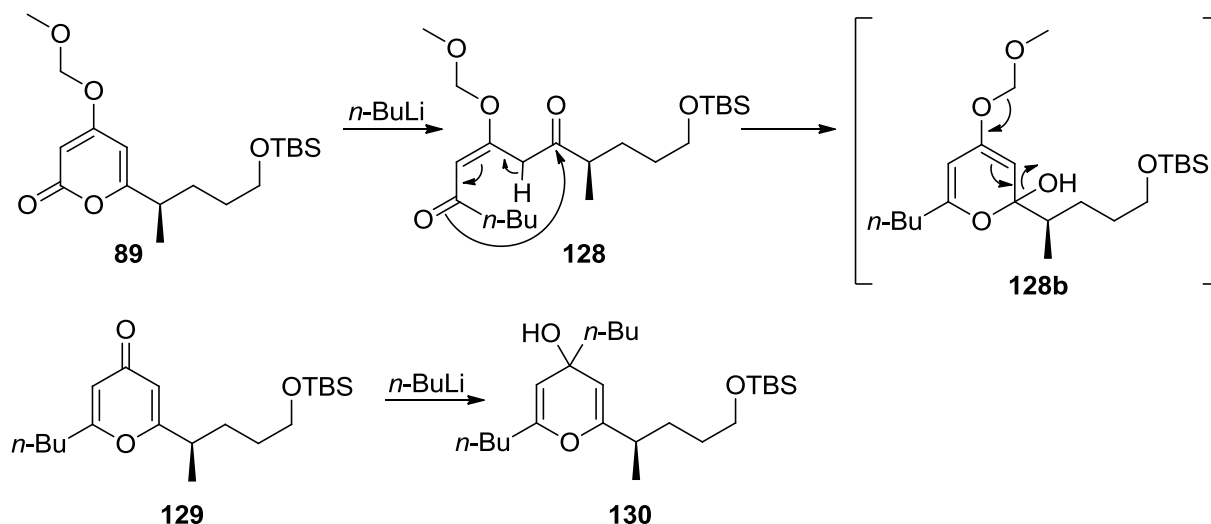
Schema 46: Kupplung der Fragmente.

Tabelle 2: Bedingungen der Fragmentkupplung.

Eintrag	X	Base	Ergebnis
1	H	<i>t</i> -BuLi (1.6 eq)	Zersetzung von 89
2	H	<i>t</i> -BuLi (1.2 eq)	126 (10%), Zersetzung von 89
3	H	<i>n</i> -BuLi (1.2 eq)	126 (33%) ^a , Ringöffnung
4	H	<i>i</i> -PrMgCl (1.5 eq)	keine Reaktion
5	N(Me)OMe	<i>n</i> -BuLi (1.1 eq)	127 (< 5%) ^b , Ringöffnung
6	N(Me)OMe	<i>sec</i> -BuLi (1.2 eq)	127 (< 5%) ^b , Ringöffnung
7	Cl	<i>sec</i> -BuLi (1.5 eq)	127 (< 5%) ^b , Ringöffnung
8	H	MeLi (1 eq)	89 ^c reisoliert
9	H	<i>n</i> -BuLi (1.3 eq)	126 (26%) ^{a, d} , Ringöffnung
10	N(Me)OMe	LiTMP (1.6 eq)	127 (< 5%) ^{b, e}
11	Cl	LiTMP (1.6 eq)	127 (< 5%) ^{b, e}
12	H	LiTMP (1.6 eq)	126 (35%) ^e
13	H	LiTMP (1.75 eq)	126 (62%) ^e

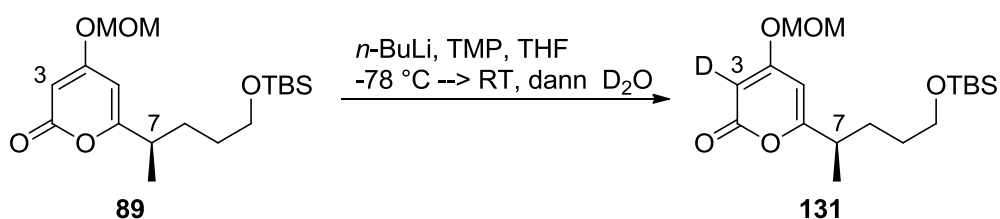
Mit Ausnahme von Eintrag 1 ergaben alle Reaktionen eine unvollständige Umsetzung des Pyronfragments **89**; ^a Produkt nicht isoliert, Ausbeute via NMR-Analyse des Rohprodukts bestimmt; ^b Produkt nur durch Massenspektrometrie nachweisbar, ^c Reaktionstemperatur -120 °C, ^d Reaktions-temperatur -100 °C, ^e Pyron **89** zur Base gegeben.

Die Verwendung von *tert*-Butyllithium führte fast ausschließlich zur Zersetzung des Pyrons **89** (Eintrag 1, 2), während *n*-Butyllithium (Eintrag 3, 9) und *sec*-Butyllithium (Eintrag 6) zusätzlich eine Nebenreaktion induzierten, die von einem Angriff auf die Ester-Funktion resultierte. Massenspektrometrische Untersuchungen wiesen auf Produkte einer einfachen und doppelten Addition von Butyllithium hin. Schema 47 zeigt einen möglichen Mechanismus.



Schema 47: Möglicher Mechanismus der Addition von *n*-Butyllithium an Pyron **89**.

Untersucht wurde auch, ob niedrigere Reaktionstemperaturen anstelle der unerwünschten Nebenreaktion die Deprotonierung an C3 begünstigen würden (Eintrag 8, 9). Diese Variation führte allerdings zu keiner Verbesserung. Die besten Ergebnisse wurden schließlich in Gegenwart von Lithiumtetramethylpiperidin (Eintrag 13) erreicht. Um sicherzustellen, dass unter diesen Bedingungen keine Deprotonierung an der C7-Position stattfindet, was eine Isomerisierung des Stereozentrums zur Folge hätte, wurde ein Deuterierungsexperiment durchgeführt (Schema 48). Eine NMR-spektroskopische Analyse des Produkts ergab 92% igen Einbau von Deuterium an C3, bei keiner Veränderung des C7-Protonen-Signals.

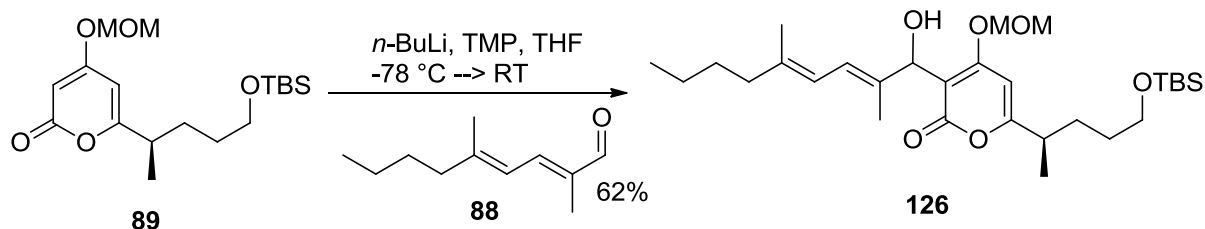


Schema 48: Deuterierungsexperiment unter Kupplungsbedingungen.

Damit waren geeignete Bedingungen für eine selektive Verknüpfung der Fragmente gefunden.

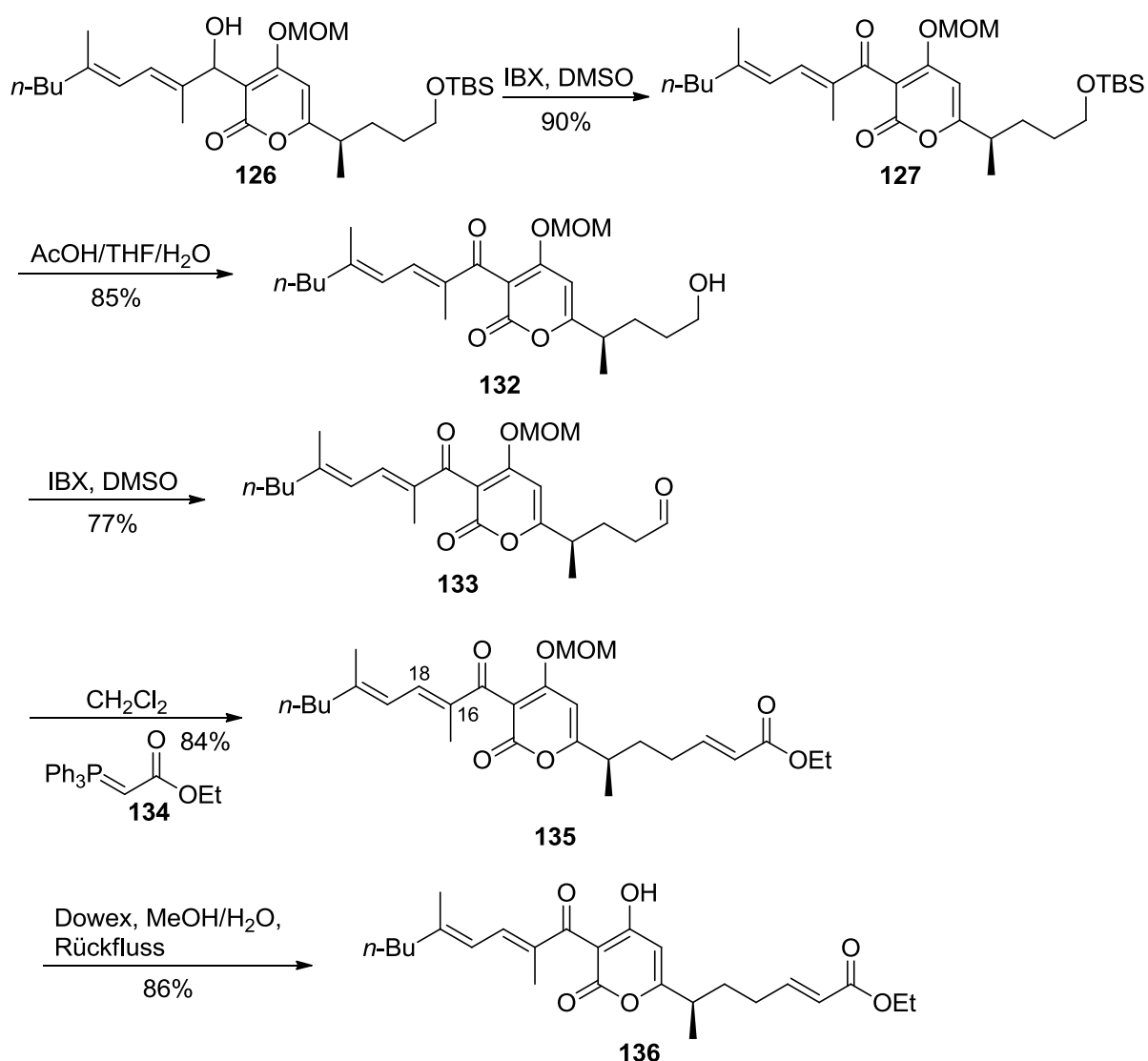
8.8 Abschluss der Synthese durch Aufbau der Vinylcarbamat-Funktion

Die Anwendung des erfolgreichen Protokolls für die Kupplung der Fragmente ergab **126** (Schema 49).



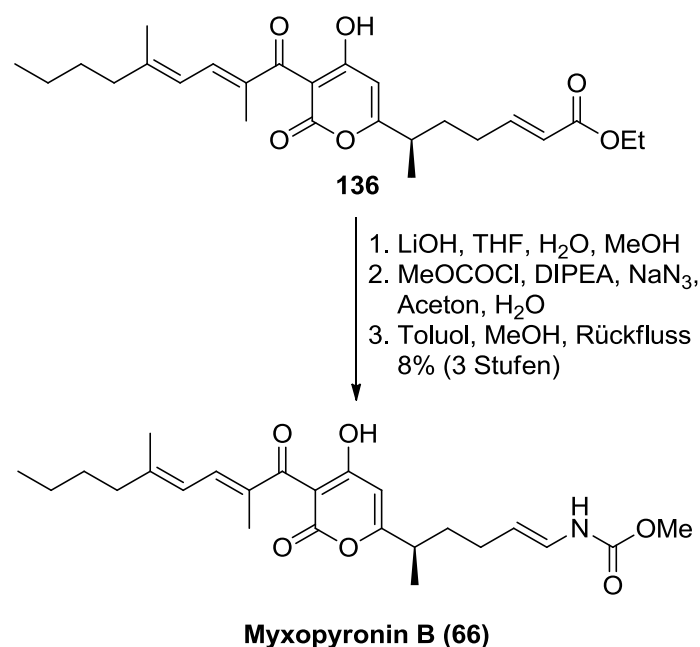
Schema 49: Kupplung der Fragmente.

Die stark säurelabile, bisallylische Hydroxy-Funktion sollte in einer besonders milden Braunsteinoxidation zum Keton **127** umgesetzt werden. Dabei wurden jedoch nur moderate Ausbeuten bei ungewöhnlich langer Reaktionszeit erzielt.



Schema 50: Synthesesequenz zum Aufbau der östlichen Seitenkette.

Deutlich bessere Resultate ergab eine IBX-Oxidation (Schema 50). Die anschließende selektive Entschützung des primären Alkohols wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid, Pyridinium-p-toluolsulfonat sowie Essigsäure getestet. Letztere führte zu den besten Ausbeuten. Eine erneute IBX-Oxidation, gefolgt von einer WITTIG-Reaktion, ergab den α, β -ungesättigten Ester **135**. Inspiriert durch die Arbeiten von SETO gelang die Abspaltung der MOM-Schutzgruppe durch Verwendung eines vorbehandelten sauren Ionenaustauschers (Dowex[®] 50WX2).⁷³ Dieser sollte die Entstehung von Nebenprodukten einer stark sauren Reaktion vermeiden. Bestätigt durch NOE-Experimente, entstand dabei jedoch stets etwa 10% eines Isomerisierungsprodukts der C16-C18-Doppelbindung. Auch eine relativ milde Entschützungsalternative mit Magnesiumdibromid-etherat und Ethanthiol⁴⁸ führte nicht zu einer Verbesserung.



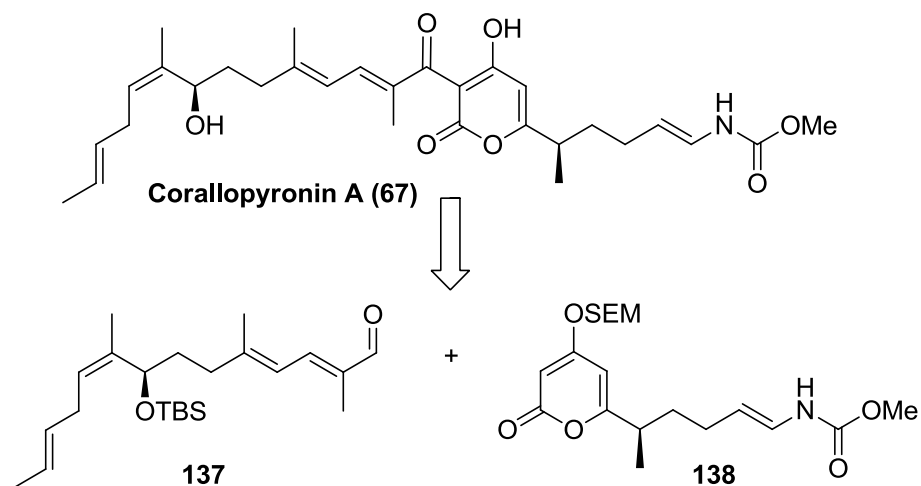
Schema 51: Verseifung und CURTIUS-Umlagerung zu Myxopyronin B.

In Anlehnung an PANEXS Synthese⁴⁵ war auch hier geplant, den Naturstoff durch eine Sequenz aus Verseifung des Esters **136**, Überführung in das Säureazid und CURTIUS-Umlagerung zu erhalten (Schema 51). Tatsächlich konnte Myxopyronin B auf diesem Weg dargestellt werden, die guten Ergebnisse von Panek waren jedoch unerwartet nicht reproduzierbar. Die erhaltenen Mengen des Myxopyronin B reichten nicht aus, für eine vollständige Charakterisierung der Verbindung.

9. Synthese von Corallopyronin A

9.1 Retrosynthese von Corallopyronin A – Modifizierung der Strategie

Die Synthesestrategie der ersten Generation angewendet auf Myxopyronin B (siehe Abschnitt 8) war entscheidend von der Annahme geprägt, dass die Vinylcarbamat-Funktion aufgrund ihrer vermeintlichen Instabilität als letztes generiert werden sollte. Dadurch bedingt wurde die Kupplung der Fragmente zu einem recht frühen Zeitpunkt durchgeführt. Die zur Installation der Vinylcarbamat-Gruppe durchgeführte CURTIUS-Umlagerung erzielte jedoch nur eine geringe Ausbeute (siehe Abschnitt 8.8) und war daher als finale Reaktion schlecht geeignet. Zudem ist die westliche Seitenkette des Corallopyronins von HÖFLE *et al.* als sehr fragil beschrieben worden.³⁶ Dies sprach dafür, eine konvergenter Route auf ihre Durchführbarkeit zu prüfen. Ziel war es dabei, die östliche Seitenkette inklusive der Vinylcarbamat-Funktion zunächst vollständig aufzubauen und erst dann die Fragmente zu koppeln (Schema 52).

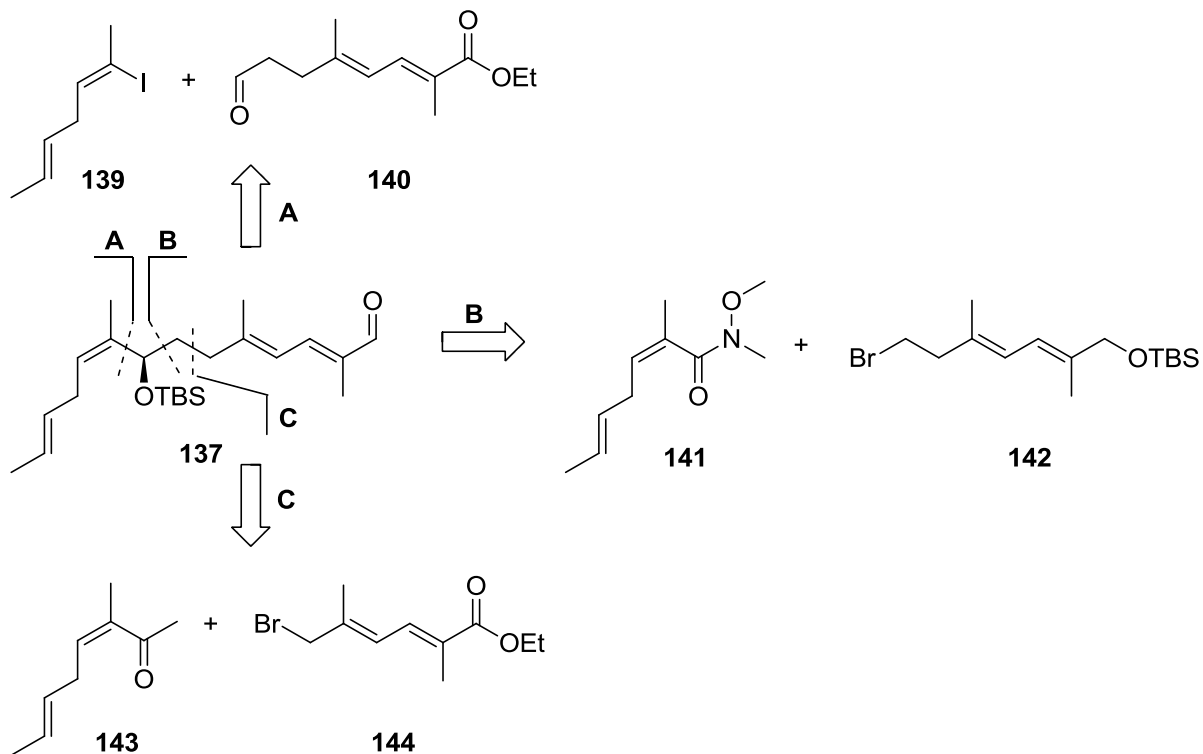


Schema 52: Retrosynthese von Corallopyronin A (zweite Generation).

Der vollständig aufgebaute Naturstoff wäre in diesem Fall anschließend nach nur zwei zusätzlichen Reaktionen (Oxidation und globale Entschützung) zugänglich.

9.2 Erste Retrosynthese des Westfragments 137

Auch bei der Synthese von Fragment **137** wurde zunächst ein hohes Maß an Konvergenz angestrebt. Dabei sollte das 1,4-Dien- und das 1,3-Diensystem jeweils getrennt voneinander dargestellt und anschließend verknüpft werden. Schema 53 zeigt drei mögliche retrosynthetische Ansätze, die dieser Vorgabe gerecht werden.



Schema 53: Retrosynthetische Analyse des westlichen Fragments **137**.

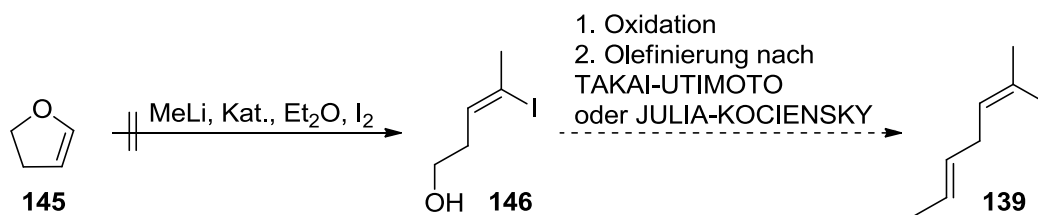
Die jeweiligen Vorläufer sind überwiegend durch etablierte Standardreaktionen zugänglich. Ihre Kupplung findet in allen drei Versionen unter basischen Bedingungen statt, wobei die Reaktion durch Generierung einer Vinylolithium-Spezies (**A**), einer GRIGNARD-Verbindung (**B**) bzw. eines Enolats (**C**) induziert wird.

9.3 Studien zur Synthese von Fragment 137 via Kupplung zweier Dien-Spezies

9.3.1 Synthese des Vinyliodids 139

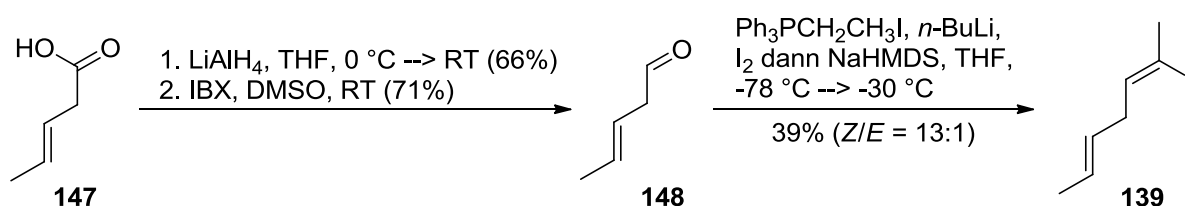
Eine elegante Methode zur stereospezifischen Synthese von *Z*-trisubstituierten Doppelbindungen mit einer Hydroxy-Funktion in homoallylischer Position ist die Ringöffnungsreaktion von Dihydrofuran. Geprüft werden sollte, ob diese Reaktion, die für

homologe Alkylolithium-Spezies bekannt ist, auch auf Methyllithium als Reagenz übertragen werden kann (Schema 54).



Schema 54: Synthese der trisubstituierten Doppelbindung durch Ringöffnung von Dihydrofuran.

Dies würde erlauben, die zusätzliche disubstituierte Doppelbindung über eine TAKAI-UTIMOTO- oder JULIA-KOCIENSKY-Reaktion einzuführen. Alle Versuche, literaturbekannte Protokolle unter Verwendung von Kupfer-katalysierten (CuCN^{74} , CuBrSMe_2^{75}) sowie Kupfer-freien⁷⁶ Bedingungen auf das modifizierte System anzuwenden, schlugen jedoch fehl und führten nicht zum Homoallylalkohol **146**. Ein ähnlich schneller Zugang zu Vinyliodid **139** gelang schließlich ausgehend von kommerziell erhältlicher (*E*)-Pent-3-ensäure (Schema 55).



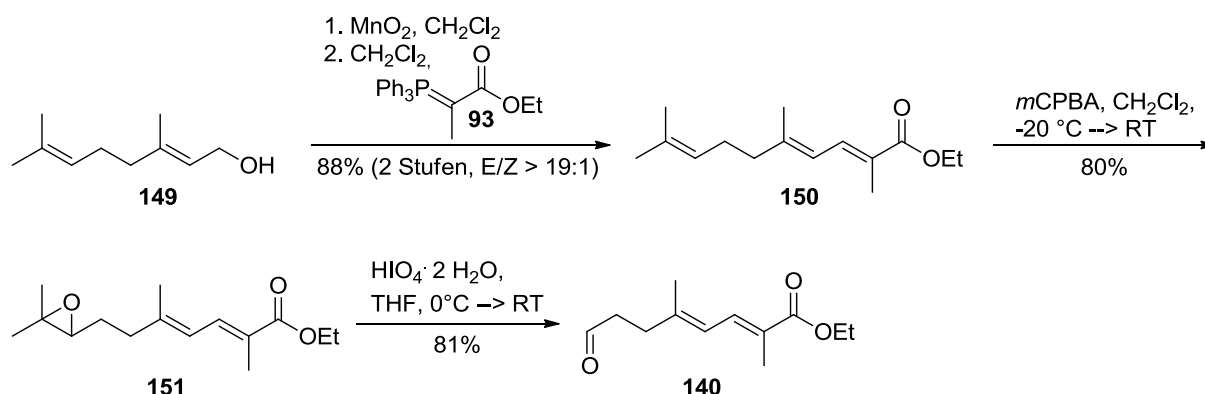
Schema 55: Synthese des Vinyliodids **139**.

Eine Reduktion der Säure **147** mit Lithiumaluminiumhydrid und eine IBX-Oxidation des erhaltenen Alkohols ergab den flüchtigen Aldehyd **148**. Das 1,4-Diensystem **139** wurde anschließend durch eine WITTIG-Reaktion nach ZHAO *et al.*^{77, 78, 79} vervollständigt. Die Anwendung dieser Methode führte zu sehr guter *Z*-Selektivität und wurde daher trotz etwas geringer Ausbeute verwendet, um erste Substanzmengen für Testzwecke zu generieren.

9.3.2 Synthese des Aldehyd-Fragments **140**

Fragment **140** wurde in einer effektiven Sequenz ausgehend von kommerziell erhältlichem Geraniol dargestellt. Dabei führte eine Braunsteinoxidation, gefolgt von einer WITTIG-Reaktion, zum Trien **150**, von dem selektiv die elektronenreiche, nicht konjugierte

Doppelbindung durch *m*-Chlorperbenzoesäure epoxidiert wurde (Schema 56). Eine Epoxidsplaltung, induziert durch Periodsäure, ergab anschließend den Aldehyd **140**.



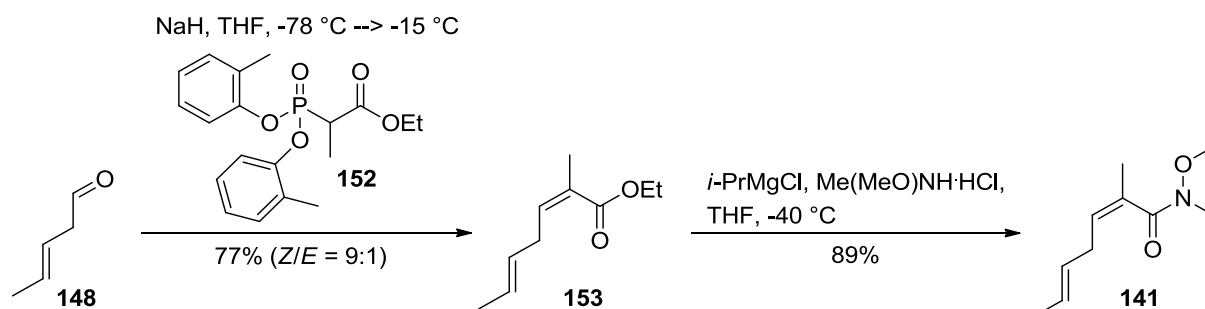
Schema 56: Synthese des Fragments **140**.

Die beschriebene Synthesestrategie kommt ohne Schutzgruppenreaktionen aus. Ein zuvor in der Gruppe von KALESSE entwickelter Zugang zu **140**⁴⁸ konnte so um drei Reaktionen verkürzt werden.

Der experimentelle Aufwand lässt sich verringern, wird die Braunsteinoxidation *in situ* durchgeführt. Diese Alternative ergab allerdings etwas geringere Ausbeuten. Zusätzlich könnte die Abfolge aus Epoxidierung und Epoxidsplaltung wahrscheinlich durch eine Ozonolyse ersetzt werden. Ozon ist jedoch kaum zu dosieren und könnte prinzipiell auch mit den beiden konjugierten Doppelbindungen reagieren. Die Ozonolyse wurde daher in ihrer Reproduzierbarkeit als weniger zuverlässig eingestuft und nicht verwendet.

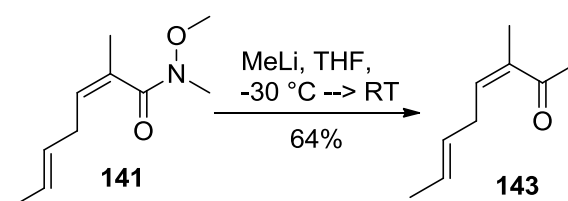
9.3.3 Synthese der 1,4-Dien-Fragmente **141** und **143**

Für die Synthese des Weinrebamids **141** konnte der bereits in Abschnitt 9.3.1 beschriebene Aldehyd **148** weiterverwendet werden (Schema 57).



Schema 57: Synthese des Weinrebamids **141**.

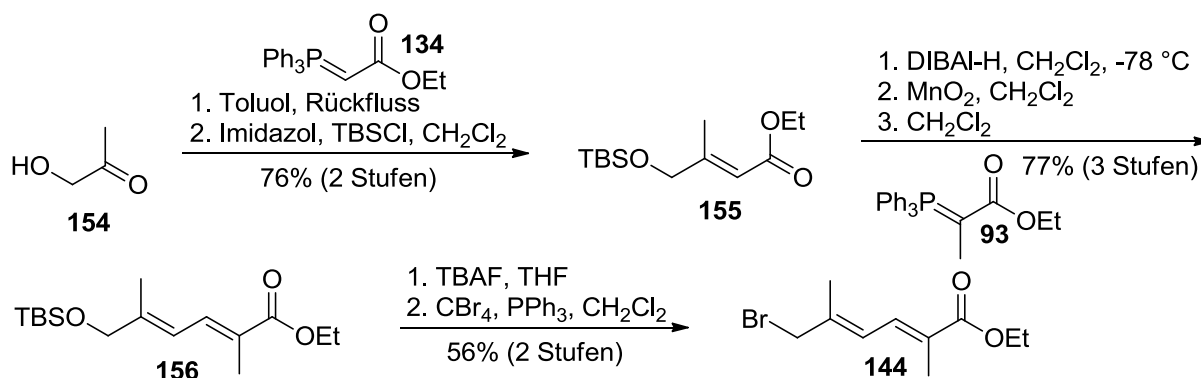
Eine ANDO-Olefinierung mit dem Phospon **152**⁸⁰ ergab in guter Selektivität die *Z*-trisubstituierte Doppelbindung im α,β -ungesättigten Ester **153**. Dieser wurde in Gegenwart von *N,O*-Dimethylhydroxylamin und Isopropylmagnesiumchlorid in das Weinrebamid-Fragment **141** überführt. Durch eine anschließende Alkylierung mit Methyllithium konnte das Keton **143** in 64% Ausbeute dargestellt werden (Schema 58).



Schema 58: Transformation des Weinrebamids **141** in Keton **143**.

9.3.4 Synthese des Bromids **144**

Die beiden trisubstituierten Doppelbindungen in Verbindung **144** sollten über zwei WITTIG-Reaktionen installiert werden. Dabei wurde die erste Doppelbindung ausgehend von kommerziell erhältlichem Hydroxyacteon hergestellt (Schema 59) und anschließend die Alkohol-Funktion TBS-geschützt.



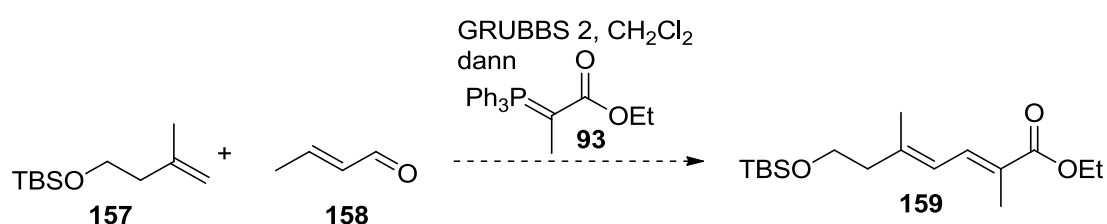
Schema 59: Synthese Fragment **144**.

Eine Sequenz aus DIBAL-Reduktion und Braunstein-Oxidation führte zu einem Aldehyd-Vorläufer, der den Bedingungen einer zweiten WITTIG-Reaktion unterzogen wurde und dabei Dien **156** hervorbrachte. Beide Doppelbindungen wurden auf diese Weise mit einer exzellenten *E*-Selektivität > 95% (NMR-spektroskopisch war kein weiteres Isomer nachweisbar) generiert. Eine Abspaltung der TBS-Schutzgruppe in Dien **156** mit

Tetrabutylammoniumfluorid setzte die Hydroxy-Funktion frei, welche nachfolgend in einer APPEL-Reaktion in das Bromid **144** überführt wurde.

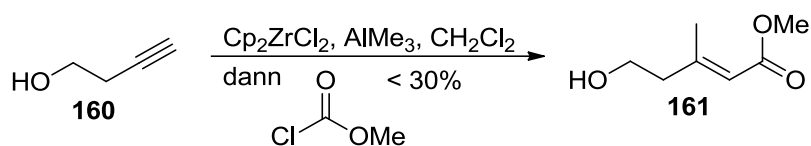
9.3.5 Synthese des homoallylischen Bromids **142**

Ein erster Syntheseansatz zu Fragment **142** sollte analog den Arbeiten von ANDRADE *et al.*⁸¹ eine Kreuz-Metathese/WITTIG-Tandem-Reaktionen beinhalten (Schema 60).



Schema 60: Kreuz-Metathese/WITTIG-Tandem-Reaktion.

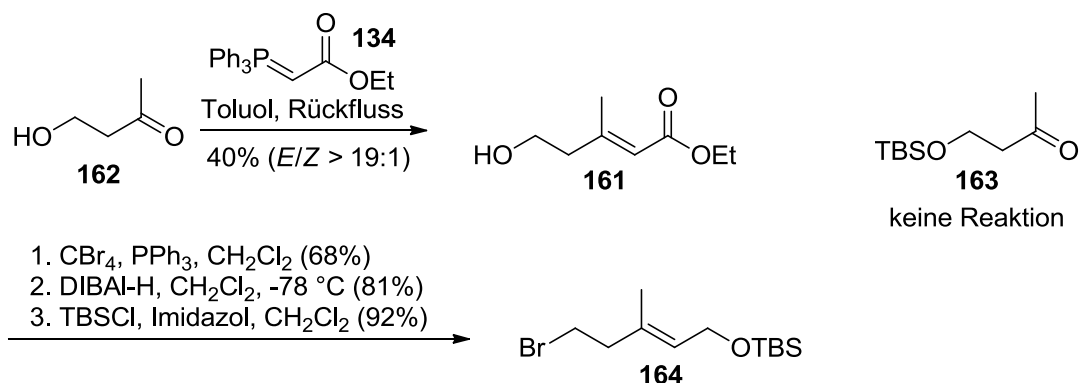
Die Analyse des intermediär gebildeten Aldehyds ergab jedoch ein Gemisch der *E/Z*-Isomere (2.5:1) sowie eine geringe Gesamtausbeute (46%). Die Reaktion wurde nicht weiter optimiert. Stattdessen wurde der Aufbau des *E*-trisubstituierten homoallylischen Alkohols über eine Sequenz aus Zirkonium-katalysierter Carboaluminierung einer Alkynyl-Spezies und nachfolgendem Umsatz mit Methylchlorformiat untersucht (Schema 61). Da zusätzliche Schutzgruppen-Reaktionen vermieden werden sollten, wurde getestet, ob die von NEGISHI⁸³ beschriebene Methode auf Substrat **160** mit der freien Hydroxy-Funktion übertragbar ist.



Schema 61: Carboaluminierungs-Reaktion nach NEGISHI.

Auch hier konnte lediglich eine geringe Ausbeute (< 30%) erzielt werden. Bei der Evaluierung von effektiveren Alternativen schien die WITTIG-Reaktion von Hydroxy-Butanon **162** (Schema 62) zunächst keine vielversprechende Methode darzustellen. Trotz der strukturellen Ähnlichkeit zu Hydroxy-Aceton, werden bei dieser WITTIG- und auch der analogen HWE-Reaktion deutlich schlechtere Ergebnisse erhalten.^{83, 84} Dies kommt insbesondere in einer wenig ausgeprägten *E/Z*-Selektivität ($E/Z \leq 2.1:1$)⁸³ zum Ausdruck. Es fiel jedoch auf, dass in den literaturbekannten Beispielen entweder die Alkohol-Funktion geschützt war oder die Reaktion nur bis maximal 80 °C erwärmt wurde. Aufgrund der

Erfahrung mit Hydroxy-Aceton (vgl. Abschnitt 9.3.4) wurde vermutet, dass die Ergebnisse bei höheren Temperaturen mit der freien Alkohol-Funktion verbessert werden könnten.

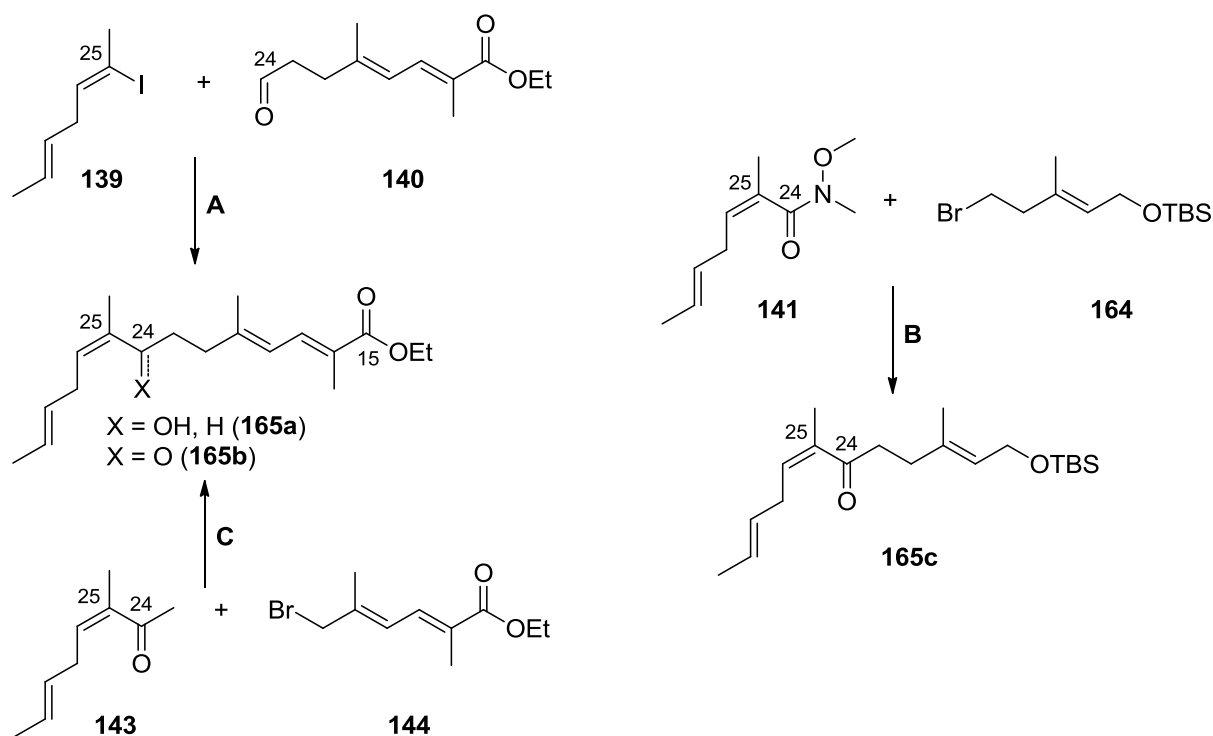


Schema 62: Synthese des Homoallyl-Bromids **164**.

Tatsächlich wurde auf diese Weise eine sehr gute *E*-Selektivität (kein weiteres Isomer NMR-spektroskopisch detektierbar) und eine im Vergleich gute Ausbeute erzielt. Bei Verwendung des TBS-geschützten Analogon **163** konnte unter den gleichen Bedingungen keine Reaktion beobachtet werden. Für die Tests der späteren Fragmentkupplung wurde an dieser Stelle beschlossen, nur das einfacher zugängliche Fragment **164** als verkürztes Derivat von **142** darzustellen. Eine APPEL-Reaktion des Alkohols **162**, gefolgt von einer Reduktion der Ester-Gruppe mit Diisobutylaluminiumhydrid und einer TBS-Schätzung der freigesetzten Alkohol-Funktion, vervollständigten die Synthese von Fragment **164**.

9.3.6 Kupplung zum Vorläufer des Westfragments 137

Bereits bei der Planung wurde als kritischer Punkt der Synthese die Kupplung zum Tetraen **165** (bzw. Trien **165c**) erkannt (Schema 63). In allen drei Fällen (**A**, **B**, **C**) liegt ein 1,4-Diensystem vor, in dem die Acidität der bisallylischen Protonen durch eine vinyloge, elektronenziehende Funktion (Iodid, Keto- bzw. Weinrebamid-Funktion an C25) erhöht ist. Ziel war es daher herauszufinden, ob ein solches System die basischen Kupplungsbedingungen tolerieren würde.



Schema 63: Kupplung der Fragmente zum Aufbau der westlichen Seitenkette.

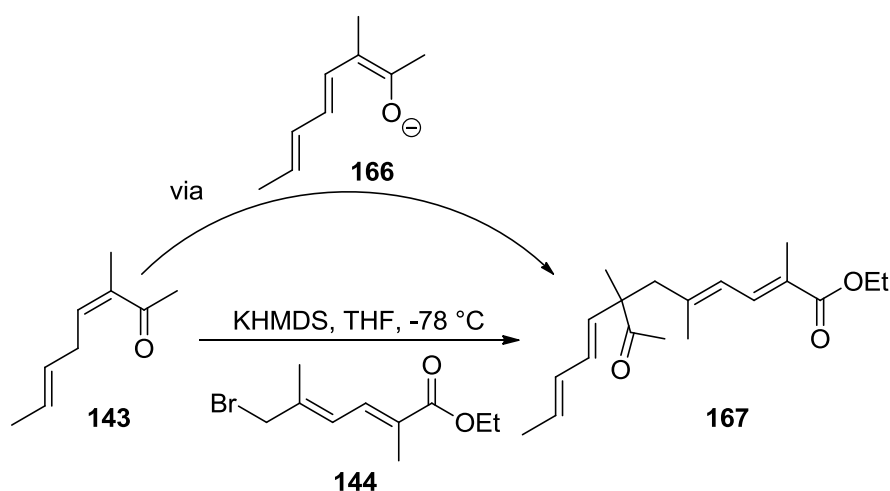
Tabelle 3: Reaktionsbedingungen der Fragmentkupplung.

Eintrag	Methode	Bedingungen	Ergebnis
1	A	<i>n</i> -BuLi, MgBr ₂ ·OEt ₂ , Et ₂ O, -78 °C	komplexes Gemisch (35% Gesamtausbeute)
2	A	<i>n</i> -BuLi, <i>i</i> -PrMgCl, THF, 0 °C → -78 °C	komplexes Gemisch (37% Gesamtausbeute)
3	A	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O, -78 °C	komplexes Gemisch (42% Gesamtausbeute)
4	B	NaHMDS, THF, -78 °C	komplexes Gemisch (52% Gesamtausbeute)
5	B	LiHMDS, THF, -78 °C	komplexes Gemisch (40% Gesamtausbeute)
6	B	KHMDS, THF, -78 °C	167 (46%)
7	C	Mg, I ₂ (kat.), THF	keine Kupplung

Die Fragmentkupplung nach Methode **A** wurde zunächst an einer Vinyl-Magnesium-Spezies untersucht. Diese sollte nach Halogen-Lithium-Austausch durch eine Ummetallierung generiert werden (Tabelle 3, Eintrag 1,^{85 286}). Ziel war es dabei, eine chemoselektive Reaktion mit der Aldehyd-Funktion in Verbindung **140** zu erreichen. Zusätzlich wurde die Kupplung des entsprechenden Lithiumorganyls (Tabelle 3, Eintrag 3) getestet. Als Lithierungsreagenz wurde aufgrund der Labilität des Vinyljodids **139** jeweils das im Vergleich mildere *n*-Butyllithium anstelle von *tert*-Butyllithium verwendet. Alle drei Varianten ergaben nur einen geringen Umsatz zu einem verknüpften Produkt. Zwar blieb die Ester-Funktion dabei

jeweils unverändert, doch wurde stets ein komplexes, säulenchromatographisch nicht trennbares Isomerengemisch erhalten. Vinyljodid **139** schien darüber hinaus unter den getesteten Bedingungen zu einem großen Teil einer Zersetzung zu unterliegen.

Die Alkylierung des 1,4-Dienons **143** nach Methode **C** (Tabelle 3, Eintrag 4, 5, 6) lieferte ähnliche Ergebnisse. Auch hier wurde lediglich eine geringe Ausbeute eines Kupplungsprodukts erhalten. Diese Versuche zeigten jedoch ebenfalls auch sehr deutlich, dass eine Deprotonierung der aciden, bisallylischen Protonen einen großen Anteil ausmachte. Bei einer Variation des Gegenkations der Hexamethyldisilazid-Base (HMDS) war dieser Effekt unterschiedlich ausgeprägt. Während Natrium- und Lithium-HMDS (Eintrag 4, 5) jeweils ein undefiniertes (Doppelbindungs-)Isomerengemisch hervorbrachten, war bei Verwendung von KHMDS eine vollständige Verschiebung der ursprünglich trisubstituierten Z-Doppelbindung zu beobachten (Schema 64). Die Alkylierung erzeugte dabei ein quartäreres Zentrum in **167**.



Schema 64: Alkylierung von Dienon **143** bei Verwendung von KHMDS als Base.

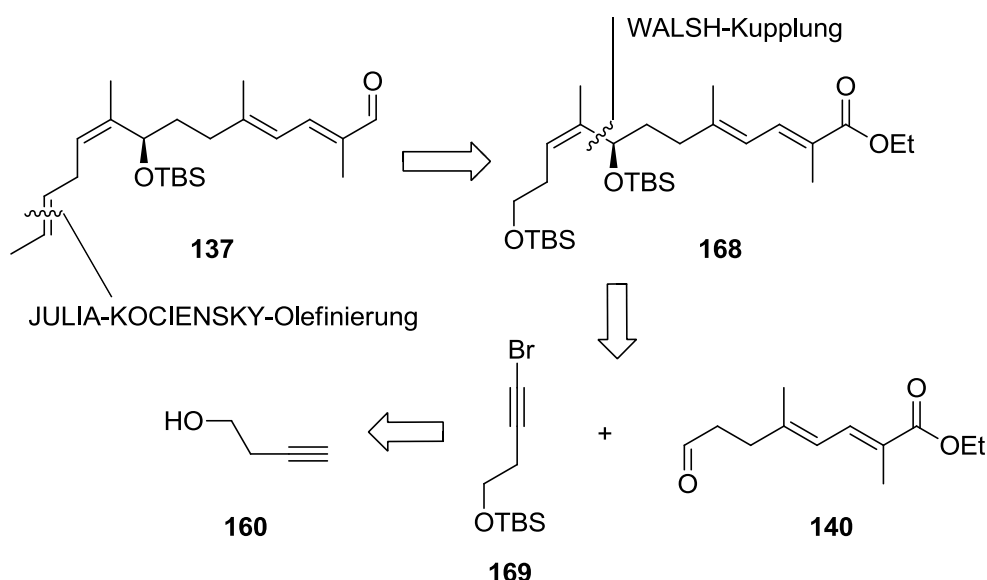
In Ansatz **B** (Tabelle 3, Eintrag 7) konnte das Bromid **164** zwar in das korrespondierende GRIGNARD-Reagenz überführt werden, eine Reaktion mit der Weinrebamid-Funktion in **141** blieb jedoch aus.

Zahlreiche weitere Anpassungs- und Optimierungsversuche für die aufgeführten Methoden (Schema 63, **A**, **B**, **C**) wären noch möglich gewesen. So hätten beispielsweise für Methode **B** weitere Basen wie etwa Lithiumdiisopropylamid getestet oder Weinrebamid **141** (Methode **C**) durch einen entsprechenden Aldehyd ersetzt werden können. Die erhaltenen Ergebnisse legten allerdings nahe, dass eine sehr feine Abstimmung der Bedingungen nötig sein würde, sollte es überhaupt gelingen eine der Methoden (**A**, **B**, **C**) für die Synthese der Seitenkette verwenden zu können. Eine zuverlässigere Alternative bot ein linearer Ansatz, in dem die beiden

Doppelbindungen des 1,4-Dien-Rests nacheinander generiert werden. Dieser Wechsel der Strategie ermöglichte die Problematik der aciden bissallylischen Protonen zu umgehen.

9.4 Modifizierte Retrosynthese des Westfragments 137

Da die konvergente Synthese von Fragment **137** mittels Kupplung zweier Diensysteme nicht erfolgreich war, wurde die Strategie zugunsten einer linearen Vorgehensweise verändert. Diese vermeidet den instabilen 1,4-Dien-Vorläufer mit elektronenziehenden, vinylogenen Substituenten. Eine entsprechende Strategie, die im Vorfeld dieser Arbeit von GERALD WARDENGA⁴⁸ entwickelte wurde, diente als Vorlage und wurde an einigen Stellen durch effizientere Alternativen optimiert.

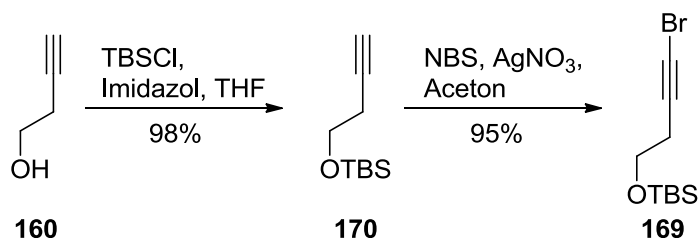


Schema 65: Retrosynthese von Fragment **137** (zweite Generation).

Die Schlüsselschritte beinhalten eine Kupplung der Fragmente **169** und **140** unter WALSH-Bedingungen⁸⁷ zu einem *Z*-trisubstituierten Allylalkohol sowie die anschließende JULIA-KOCIENSKY-Olefinierung zur Generierung der zweiten Doppelbindung im 1,4-Dien-Rest (Schema 65). Der bereits synthetisierte Aldehyd **140** (siehe Abschnitt 9.3.2) konnte hier wiederverwendet werden.

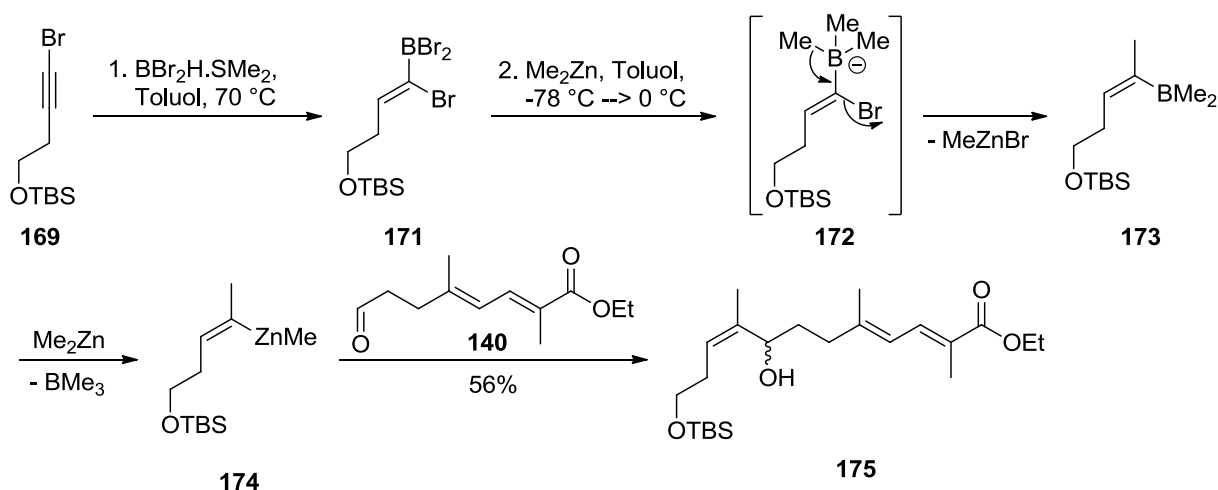
9.5 Synthese des Westfragments 137

Zunächst wurde das 1-Brom-Alkin **169** ausgehend von kommerziell erhältlichem 3-Butin-1-ol über eine TBS-Schätzung mit anschließender Bromierung in terminaler Position dargestellt (Schema 66).



Schema 66: Synthese des Brom-Alkins **169**.

Zusammen mit dem bereits in Abschnitt 9.3.2 beschriebenen Aldehyd **140** wurden beide Komponenten den Kupplungsbedingungen nach WALSH⁸⁷ unterzogen (Schema 67). Mechanistisch handelt es sich dabei wahrscheinlich um eine Hydroborierung des Alkins **169**, gefolgt von einer Alkylierung der intermediären Bor-Spezies **171** durch Dimethylzink. In dem so gebildeten Borat-Komplex **172** wird das vinyloge Bromid intramolekular durch einen Methyl-Rest substituiert, was eine Inversion der Doppelbindungskonfiguration zur Folge hat (**173**). Ummetallierung und Reaktion mit Aldehyd **140** führen schließlich zum gewünschten Allylalkohol **175**.

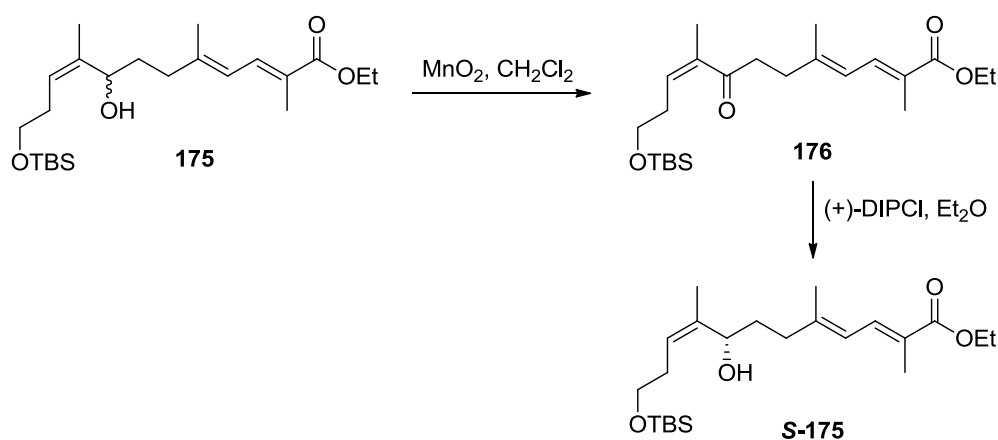


Schema 67: Mechanismus und Anwendung der WALSH-Kupplung.

Trotz der eher moderaten Ausbeute ist die WALSH-Kupplung eine sehr leistungsfähige Reaktion. Neben dem spezifischen Aufbau der trisubstituierten Z-Doppelbindung und der Kupplung zweier Fragmente gelingt mit dieser Reaktion die Differenzierung zwischen dem Aldehyd- und dem Ester-Rest in Verbindung **140**. Der erhaltene allylische Alkohol fällt bei der Reaktion als Racemat an. Für die Überführung in das R-konfigurierte Stereozentrum, wie

es im Corallopyronin A vorliegt, war eine Sequenz aus Oxidation zum Keton und asymmetrischer Reduktion geplant. Für letztere Transformation sind in der Literatur zahlreiche Methoden etabliert. Als Beispiele sind in diesem Zusammenhang die CBS-,⁸⁸ NOYORI-(BINAL-H)⁸⁹ oder DIP-Chlorid-Reduktion⁹⁰ zu nennen. Zu diesem Zeitpunkt war noch unklar, ob das 1,4-Dien-System im späteren Fragment **137** die stark basischen Kupplungsbedingungen mit dem Pyron-Fragment **138** tolerieren würde, daher wurde zunächst die racemische Verbindung **175** für die weitere Synthese verwendet.

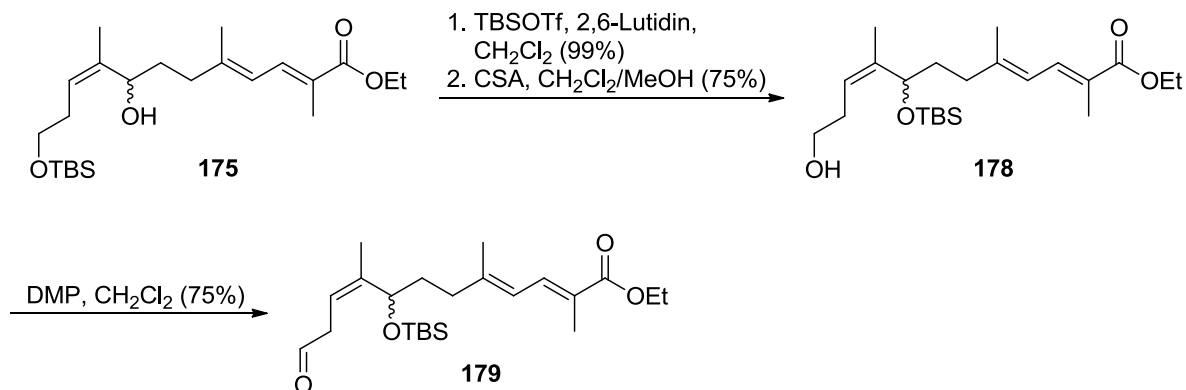
Ein nachträglich durchgeführter Versuch zeigte jedoch, dass die Hydroxy-Funktion an C24 durch eine DIP-Chlorid-Reduktion stereoselektiv eingeführt werden kann (Schema 68).



Schema 68: Erster Ansatz der stereoselektiven Einführung der Hydroxy-Funktion an C24.

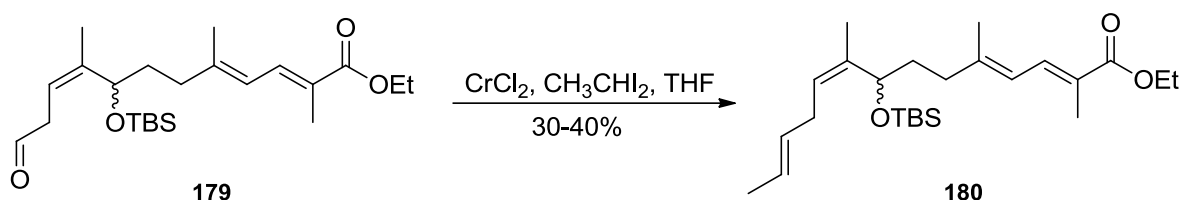
Zu diesem Zweck wurde Alkohol **175** mit Braunstein zu Keton **176** oxidiert und anschließend mit (+)-DIP-Chlorid reduziert. Die Ausbeute dieser Sequenz kann nicht zuverlässig angegeben werden, da eine säulenchromatographische Aufarbeitung keine ausreichende Reinigung des erhaltenen Alkohols ergab. Mithilfe der MOSHER-Methode³⁹ war es jedoch möglich die Enantioselektivität zu bestimmen. Dabei wurde NMR-spektroskopisch ein Wert von $> 90\%$ *ee* ermittelt und dem stereogenen Zentrum eine *S*-Konfiguration zugeordnet. Der benötigte *R*-konfigurierte Alkohol **175** wäre entsprechend durch Verwendung von (-)-DIP-Chlorid zugänglich. Im Rahmen dieser Dissertation konnte die beschriebene Methode nicht mehr ausführlich bearbeitet werden. Die DIP-Chlorid-Reduktion stellt daher eine vielversprechende Strategie dar, die aber noch nicht ausreichend entwickelt und charakterisiert wurde.

Im racemischen Ansatz wurde der sekundäre Alkohol **175** TBS-geschützt, die primäre Hydroxy-Funktion selektiv in Gegenwart von Camphersulfonsäure freigesetzt und mit DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **179** oxidiert (Schema 69).



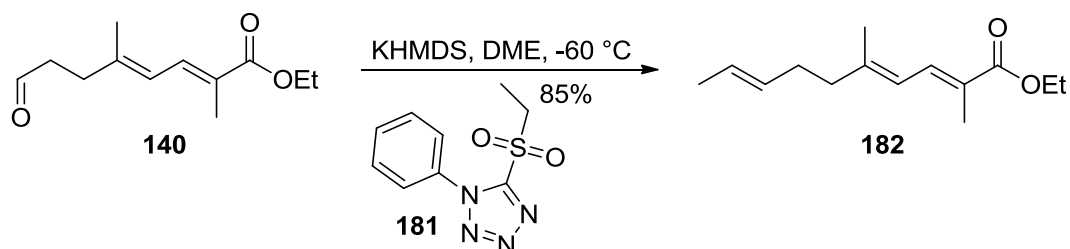
Schema 69: Synthese von Aldehyd **179**.

In der Vorschrift nach WARDENGA⁴⁸ sollte die verbleibende *E*-konfigurierte Doppelbindung durch eine TAKAI-UTIMOTO-Olefinierung⁹² generiert werden (Schema 70).



Schema 70: Takai-Utimoto-Reaktion.

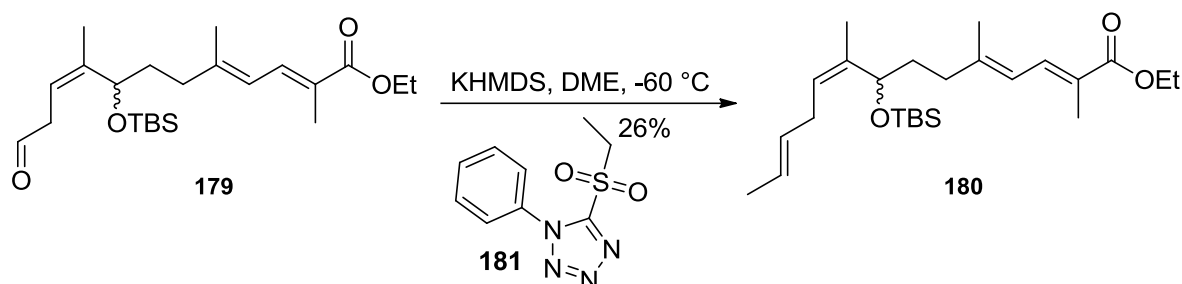
Die Ausbeute dieser Reaktion konnte jedoch nicht gesteigert werden und lag stets nur zwischen 30 und 40% (*E/Z* = 7:1). Aufgrund dieses ungenügenden Resultats wurde eine alternative Methode angestrebt. Dabei fiel die Wahl auf eine JULIA-KOCIENSKY-Olefinierung.⁹³ Die Selektivität dieser Reaktion ist oft abhängig vom Lösungsmittel und der verwendeten Base. Tendenziell beste Ergebnisse werden in Gegenwart von Kaliumhexamethyldisilazid in 1,2-Dimethoxyethan erhalten.⁹⁴ Um die Bedingungen zu testen, wurde die Reaktion zunächst mit dem Aldehyd **140** durchgeführt (Schema 71).



Schema 71: Testreaktion der JULIA-KOCIENSKY-Bedingungen.

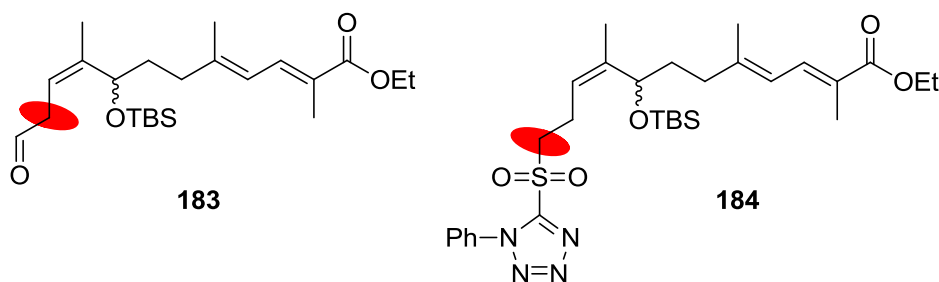
Die Synthese des Reagenz **181** sowie die Versuchsbedingungen orientierten sich an den Arbeiten von KOCIENSKY.⁹³ Während mit dem Testansatz ein vollständiger Umsatz der

Aldehyd-Spezies sowie eine gute Ausbeute des Olefinierungsprodukts erhalten wurden, lieferte die Übertragung auf das vorliegende System **179** hingegen nur geringe Ausbeuten (Schema 72).



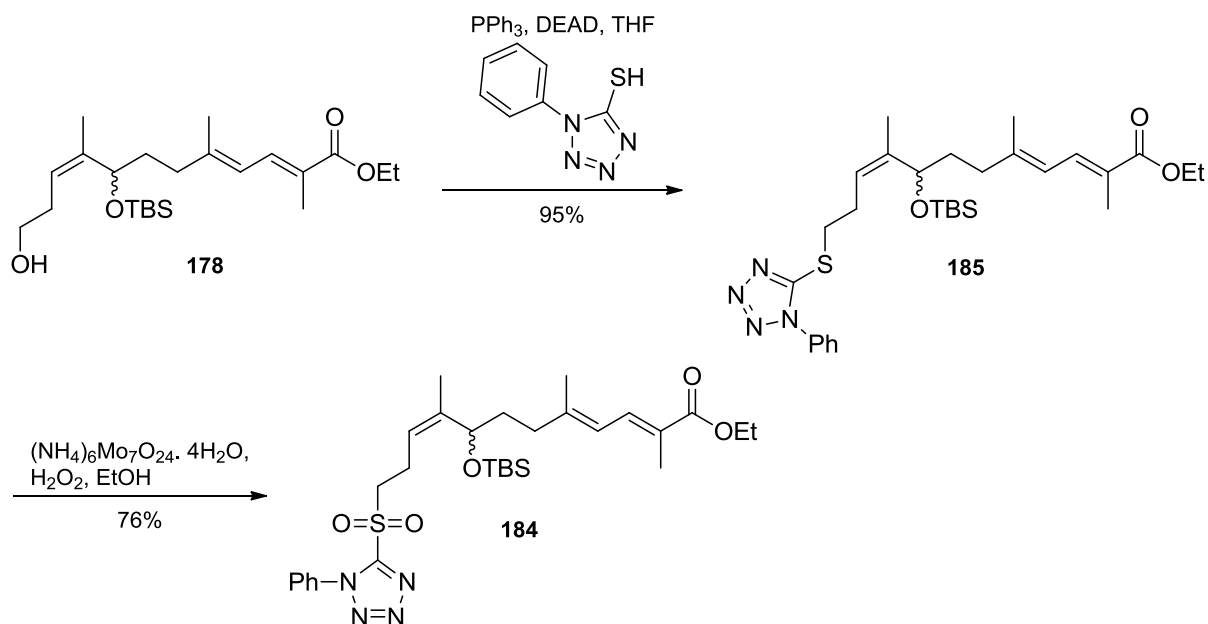
Schema 72: JULIA-KOCIENSKY-Reaktion.

Hauptprodukt war hier ein Isomerengemisch, das aus der Deprotonierung des Aldehyds in α -Stellung resultierte. Verwendung von Lithiumhexamethyldisilazid als Base führte zwar zu einer deutlichen Verbesserung der Ausbeute (57%), ergab jedoch ein ungenügendes *E/Z*-Verhältnis von 1.5:1. Erneut war die erhöhte Acidität der doppelt aktivierten Protonen (vgl. Abschnitt 9.3.6), welche in diesem Fall sowohl allylisch als auch in α -Stellung zu einer Aldehyd-Funktion lagen, nicht kompatibel mit den basischen Reaktionsbedingungen. Um dieses Problem zu umgehen, sollte die JULIA-KOCIENSKY-Reaktion mit umgekehrten funktionellen Gruppen durchgeführt werden. Dadurch würde die Position der aciden Protonen verschoben und unerwünschte Isomerisierungen durch Deprotonierung in allylischer Stellung vermieden (Schema 73).



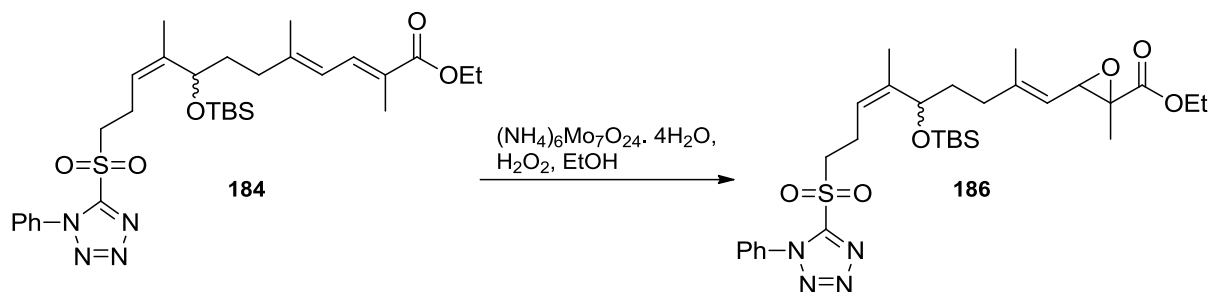
Schema 73: Position der aciden Protonen bei der JULIA-KOCIENSKY-Olefinierung mit „normalen“ (**183**) und umgekehrten Funktionalitäten (**184**).

Dieser Idee folgend wurde die Hydroxy-Funktion in **178** mittels einer MITSUNOBU-Reaktion durch Phenyltetrazolthiol substituiert (Schema 74).



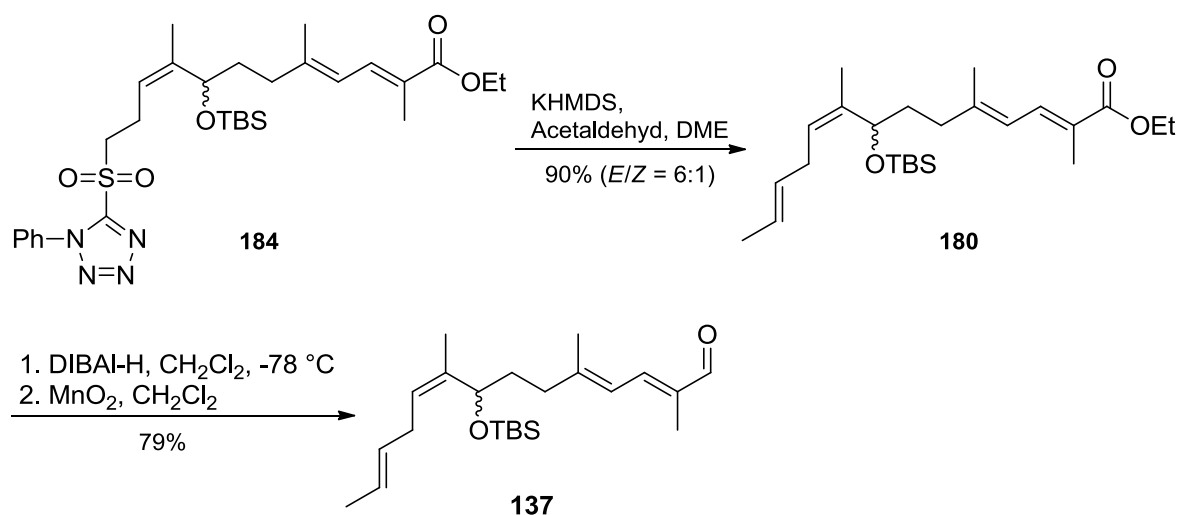
Scheme 74: Synthese des JULIA-KOCIENSKY-Reagenzes **184**.

Eine reproduzierbare Oxidation des Sulfids **185** konnte in Gegenwart von Ammoniummolybdat(VI)tetrahydrat erreicht werden. Versuche, die Ausbeute durch längere Reaktionszeit zu steigern, führten jedoch zu einer Zunahme eines Nebenprodukts durch Epoxidierung (Schema 75).



Scheme 75: Nebenprodukt bei der Oxidation zur Sulfon-Spezies **184**.

In der KHMDS-vermittelten Olefinierung mit Acetaldehyd konnte schließlich Tetraen **180** erhalten werden (Schema 76).

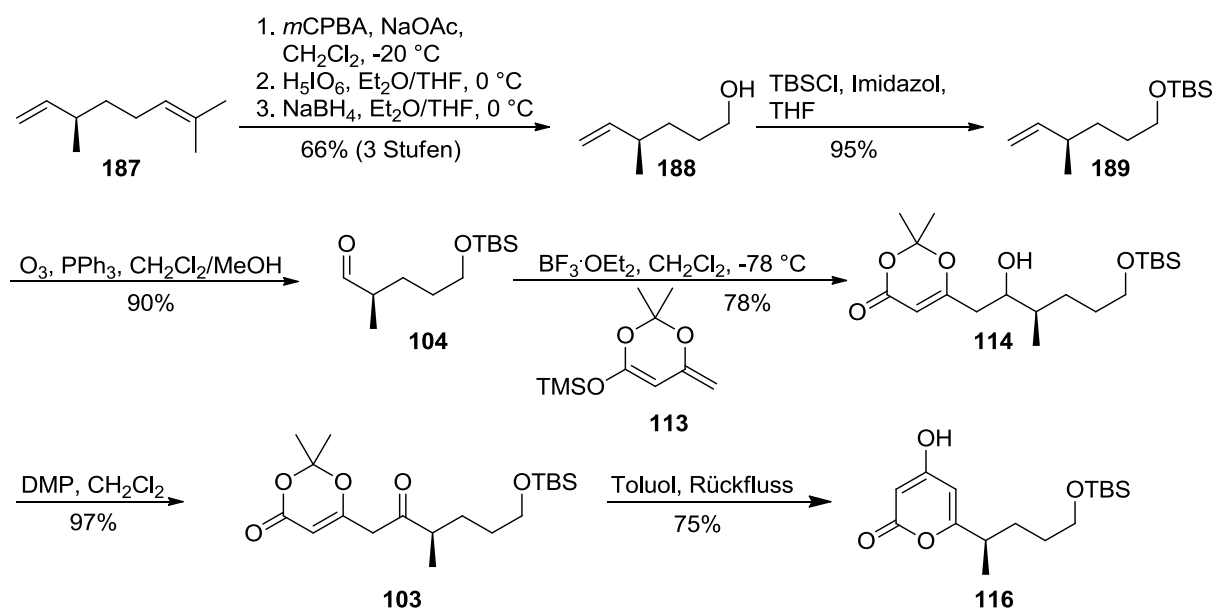


Schema 76: Synthese des westlichen Fragments **137**.

Trotz der im Vergleich zur TAKAI-UTIMOTO-Olefinierung um eine Stufe längeren Sequenz wurde ausgehend vom Alkohol **178** die Ausbeute des Tetraen **180** nahezu verdoppelt. Das *E/Z*-Verhältnis lag bei guten 6:1, welches durch säulenchromatographische Aufarbeitung auf 10:1 im westlichen Kupplungsfragment **137** gesteigert werden konnte. Letzteres wurde durch eine Reduktion von Ester **180** mit Diisobutylaluminiumhydrid und eine anschließende Braunsteinoxidation generiert.

9.6 Chiral-Pool-Synthese des Pyron-Fragments

Um die Synthese des Pyron-Fragments **138** effizienter zu gestalten, wurde die Strategie zur Einführung des stereogenen Zentrums überarbeitet. In einem ersten Ansatz war dieses Problem durch eine EVANS-Alkylierung (vgl. Abschnitt 8.5) gelöst worden. Diese Methode ist in der Literatur etabliert und erzielt gute, reproduzierbare Selektivitäten. Ihre Effektivität ist aufgrund des benötigten dreistufigen Prozesses (1. Addition des Auxiliars, 2. Alkylierung, 3. Abspaltung des Auxiliars) jedoch gering. Die aufgeführten Reaktionen lassen sich einsparen, verwendet man eine „chiral-pool“-Synthese, bei der das stereogene Zentrum im Startmaterial bereits vorhanden ist. Als geeigneter Vorläufer wurde dabei β -(-)-Citronellen (**187**) identifiziert. Durch eine Abfolge aus selektiver Epoxidierung der elektronenreicheren trisubstituierten Doppelbindung, gefolgt von einer Epoxidspaltung mit Periodsäure und einer anschließenden Reduktion mit Natriumborhydrid, wurde **187** in den Alkohol **188** transformiert (Schema 77).

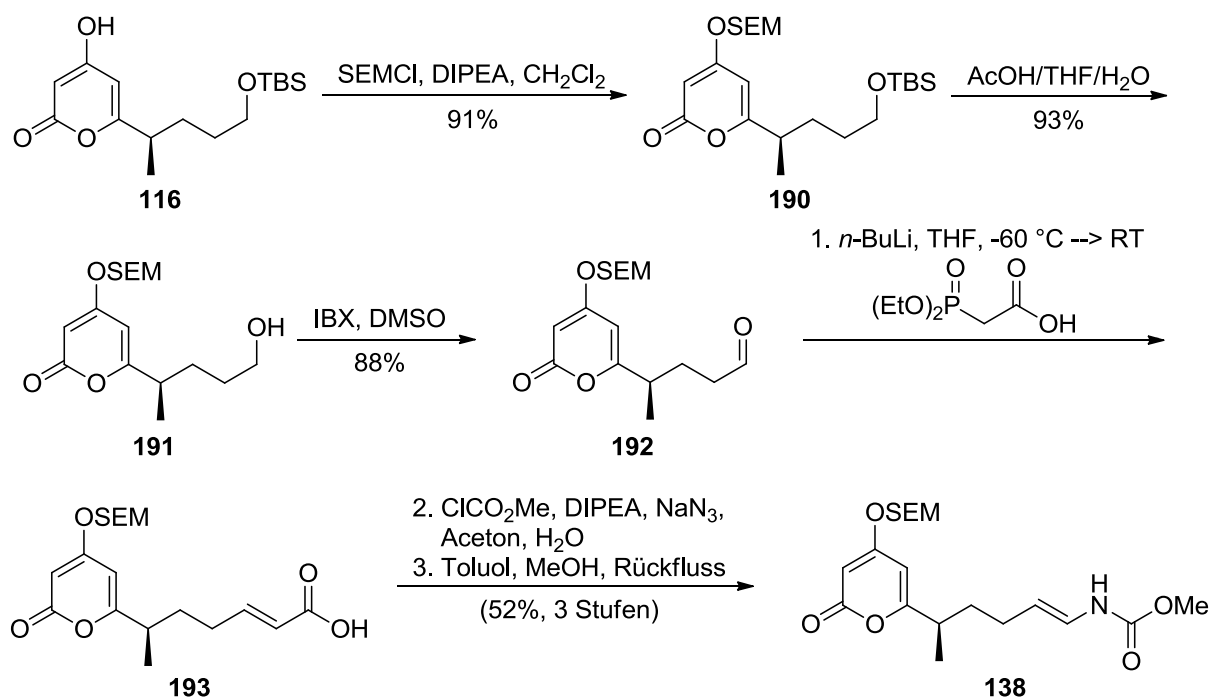


Schema 77: Chiral-Pool-Synthese des Hydroxy-Pyrons **116**.

Eine TBS-Schützung von **188** sowie die Ozonolyse der verbliebenen Doppelbindung ergaben Aldehyd **104**. Eine ähnliche Synthesesequenz fand auch in der Arbeitsgruppe von MULZER bei der Synthese von Kendomycin Anwendung.⁹⁵ Komplettiert wurde die Darstellung des Pyrons **116**, analog zu dem in Abschnitt 8.5 vorgestellten Verfahrens. Eine vinyloge MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion mit anschließender Oxidation zum Keton **103** und eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion lieferten Pyron **116**. Durch Verwendung des Citronellens als Vorläufer konnte die Synthese von **116** um zwei Stufen verkürzt werden. Außerdem war die Aufarbeitung der Zwischenprodukte weniger aufwendig, sodass auch größere Substanzmengen erheblich

leichter erhalten werden konnten. Ein Nachteil der neuen Variante liegt jedoch in der Enantiomerenreinheit. Hier ist man auf die Reinheit der kommerziell erhältlichen Substanz beschränkt. Im vom Anbieter Aldrich erhaltenen β -(-)-Citronellen war das gewünschte *R*-Enantiomer lediglich angereichert (Spezifikation laut Aldrich: $[\alpha]_D^{20} = 7.0 \pm 2$ (neat), vgl. β -(+)-Citronellen $[\alpha]_D^{20} = 10.0 \pm 1$ (neat)). Auch der geringere Drehwert des Aldehyds **104** gegenüber dem durch EVANS-Alkylierung gewonnenen ($[\alpha]_D^{20} = -9.8$ (CHCl₃) bzw. nach EVANS-Alkylierung $[\alpha]_D^{20} = -16.1$ (CHCl₃)) resultiert wohl entsprechend aus dem unreinen Ausgangsmaterial. Wie beim westlichen Fragment **137** wurde auch hier zunächst der Fokus auf die Erarbeitung eines allgemeinen Zugangs zu Corallopyronin A gelegt. Die Natur des Chiralitätszentrums spielte dabei keine Rolle und würde auf die Ergebnisse der folgenden Reaktionen keinen Einfluss haben. Fragment **116** und **137** könnten daher später auf identische Weise in ihrer enantiomerenreinen Form in eine erfolgreiche Strategie eingesetzt werden. Aus diesem Grund sollte vorerst mit dem aus Citronellen leichter erhältlichen Material weitergearbeitet werden.

Der retrosynthetischen Analyse (Abschnitt 9.1) folgend war geplant, die östliche Seitenkette inklusive Vinylcarbamat-Funktion nun vollständig aufzubauen und anschließend zu kuppeln. Die Entschützungsbedingungen der zunächst verwendeten MOM-Schutzgruppe hatten zu einer Isomerisierung der westlichen Seitenkette geführt (siehe Abschnitt 8.8). Aus diesem Grund musste eine neue Schutzgruppe für die Hydroxy-Funktion am Pyron verwendet werden. Für die Kupplung der Fragmente war eine Deprotonierung an der C3-Position erforderlich. Um dies zu ermöglichen sollte die neue Schutzgruppe einen zu MOM vergleichbaren, geringen sterischen Anspruch aufweisen. Ein zusätzliches Kriterium war eine mögliche Abspaltung gemeinsam mit der TBS-Schutzgruppe in der westlichen Seitenkette als finale Reaktion. Die Trimethylsilylethoxymethyl-Gruppe (SEM) schien diese Voraussetzung zu erfüllen. Unter Anwendung von kommerziell erhältlichem SEM-Chlorid wurde Pyron **116** geschützt (Schema 78).



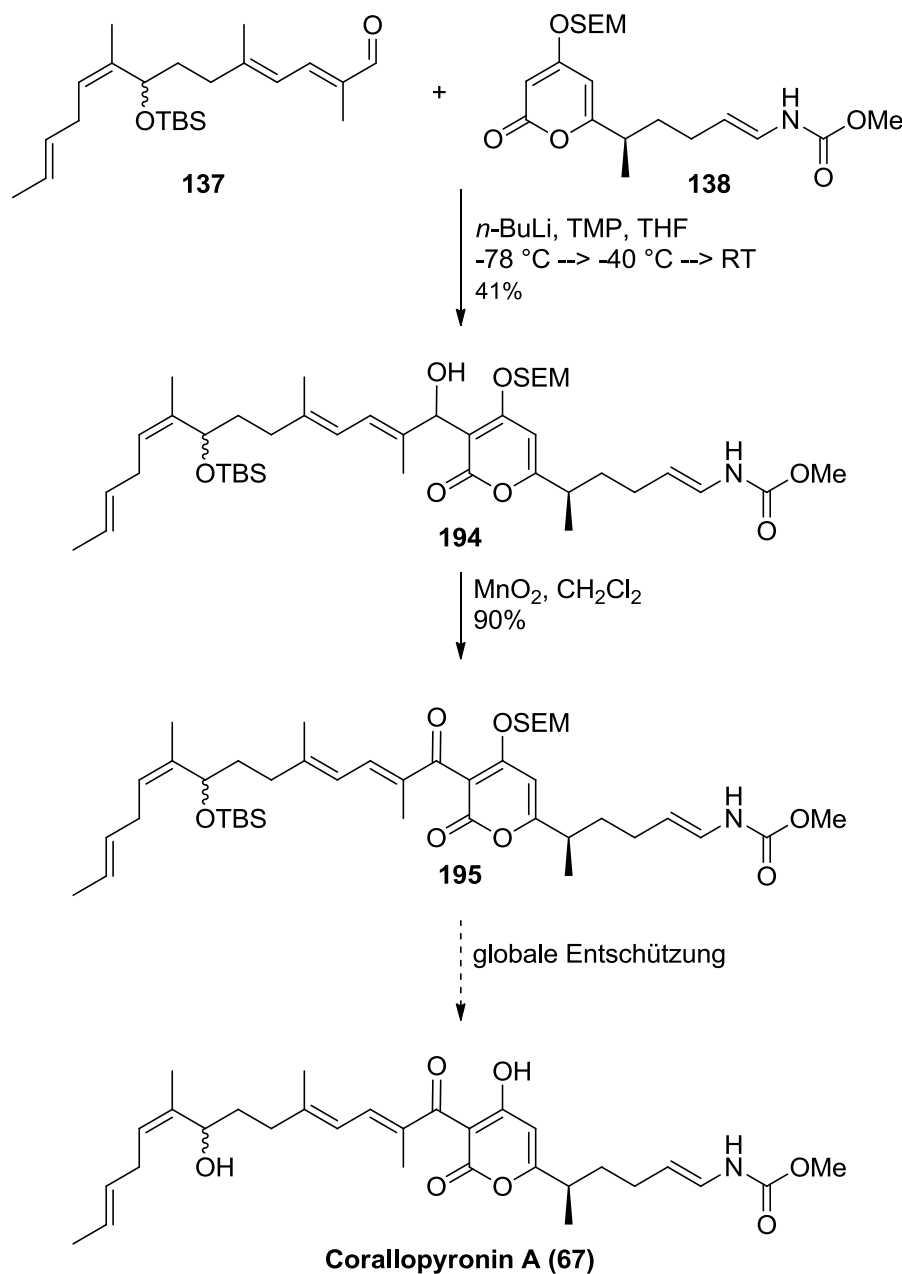
Schema 78: Synthese des östlichen Fragments **138**.

Die weiteren Reaktionen bis zur Installation der Vinylcarbamate-Funktion wurden überwiegend von der Myxopyronin-Synthese übernommen (vgl. Abschnitt 8.8). So konnte der primäre Alkohol in Gegenwart von Essigsäure freigesetzt und anschließend mit IBX zum Aldehyd **192** oxidiert werden. Die Abfolge aus WITTIG-Reaktion zu einem α, β -ungesättigten Ester und einer anschließenden Verseifung mit Lithiumhydroxid musste ausgetauscht werden, da die SEM-Funktion unter diesen Bedingungen unerwartet instabil war. Eine deutlich effizientere Alternative wurde in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-REAKTION mit Diethylphosphonoessigsäure gefunden.⁹⁶ Auf diese Weise war die Säure **193** direkt und ohne zusätzliche Verseifungsreaktion zugänglich. Nach der Überführung in das Säureazid gelang die anschließende Curtius-Umlagerung unter analogen Bedingungen wie beim Myxopyronin B nun mit deutlich höheren Ausbeuten.

9.7 Kupplung der Fragmente **137** und **138**

Bei der Kupplung der Fragmente in Gegenwart des Vinylcarbamate-Restes lag mit dem Proton am Stickstoff eine weitere Position vor, die unter den basischen Kupplungsbedingungen deprotoniert werden könnte. Es wurde angenommen, dass die Anwendung eines zusätzlichen Äquivalents Lithiumtetramethylpiperidin zu einem Dianion führt, in dem jedoch weiterhin bevorzugt die C3-Position die geplante Kupplungsreaktion eingehen würde. Tatsächlich gelang durch diese Anpassung der Vorschrift die Verknüpfung des Pyrons **138** mit dem

westlichen Fragment **137** in zufriedenstellender Ausbeute (Schema 79). Die Oxidation des bisallylischen Alkohols **194** mit Braunstein funktionierte hier deutlich besser als beim vergleichbaren Myxopyronin B Vorläufer. Während Alkohol **194** unter neutralen Bedingungen noch eine gute Stabilität aufwies, zeigte die oxidierte Variante **195** bereits eine hohe Labilität. So konnte in einer NMR-spektroskopischen Messung in deuterierten Methanol über Nacht ein weiterer neuer Datensatz beobachtet werden. Zu diesem Zeitpunkt waren nur noch etwa 30% der ursprünglichen Substanz erhalten geblieben. Weitere 24 Stunden in Lösung resultierten allerdings nicht, wie es zunächst den Anschein hatte, in der Ausbildung einer definierten Verbindung. Vielmehr kam es zu einer vollständigen Umwandlung von **195** in ein nicht identifiziertes Gemisch.



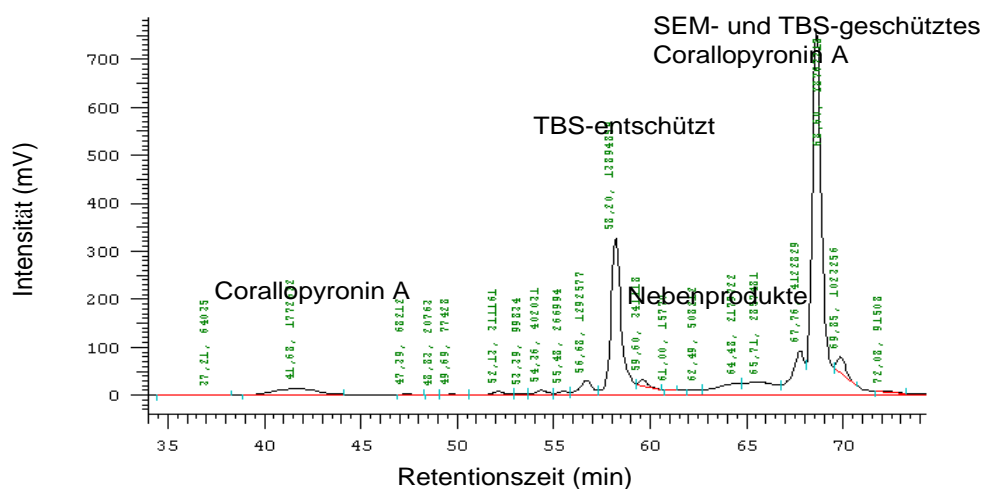
Schema 79: Synthese von Corallopyronin A.

Aufgrund der schon in neutraler Lösung ablaufenden Isomerisierungs- und Zersetzungsreaktionen durfte die globale Entschützung von **195** möglichst wenig Zeit in Anspruch nehmen. Beim Testen von geeigneten Bedingungen für diese Reaktion (Tabelle 4) wurde daher jeweils ein Überschuss des Entschützensreagenz verwendet.

Tabelle 4: Entschützungsbedingungen.

Eintrag	Edukt	Bedingungen	Ergebnis
1	195	TBAF, THF, 45 °C, 24 h	Zersetzung
2	195	PPTS, MeOH, 26 h	Zersetzung
3	195	HF/Pyridin (70%)/ Pyridin (1:2.5 V/V), THF, 3 h	195 (41%), TBS-entschützt (26%), 67 (Spuren)
4	138	Dowex [®] 50WX2, MeOH, Rückfluss, 2 h	Zersetzung
5	138	TBAF, DMPU, Molsieb, 60 °C, 2 h	Zersetzung
6	138	CB ₄ , <i>i</i> -PrOH, 85 °C	Zersetzung
7	138	K ₂ CO ₃ , MeOH, 20 h	Methyl-geschützter Alkohol (54%)
8	138	TASF, DMF, 0 °C → RT, 48 h	kein Umsatz
9	138	Et ₃ N·3HF, THF, 24h	kein Umsatz

Vor allem die SEM-Schutzgruppe erwies sich in diesen Versuchen jedoch als zu robust. Das HPLC-Spektrum des Rohprodukts nach Entschützung mit HF/Pyridin (Abbildung 15) zeigt exemplarisch die Problematik für die Einträge 1 und 3 (Tabelle 4). So wurde das Produkt der SEM-Entschützung nicht ausreichend schnell gebildet. Isomerisierungs- und Zersetzungsreaktionen wiesen eine im Vergleich höhere Geschwindigkeit auf. Bei kurzen Reaktionszeiten war entsprechend nahezu kein Umsatz zu Corallopyronin A zu beobachten, während lange Reaktionszeiten zu einer vollständigen Zersetzung führten. Verwendung von PPTS (Eintrag 2) schien die Nebenreaktionen zu verstärken.

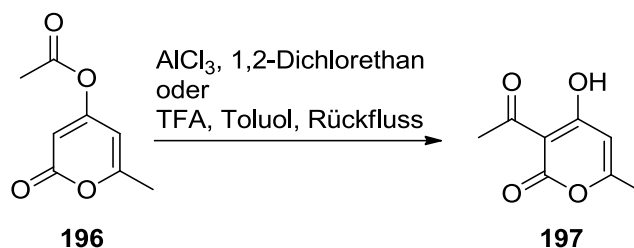


Schema 15: HPLC Spektrum des Rohprodukts nach drei Stunden Entschützung mit HF/Pyridin.

Weitere an der Vorstufe **138** getestete Bedingungen zur Freisetzung der Hydroxy-Funktion am Pyron resultierten entweder in Zersetzung (Eintrag 4, 5, 6) oder brachten keinen Umsatz (Eintrag 8, 9). Ein überraschendes Ergebnis wurde bei der Verwendung von Kaliumcarbonat erzielt. Dabei war eine Transformation des SEM-geschützten Alkohols in einen Methylether zu beobachten.

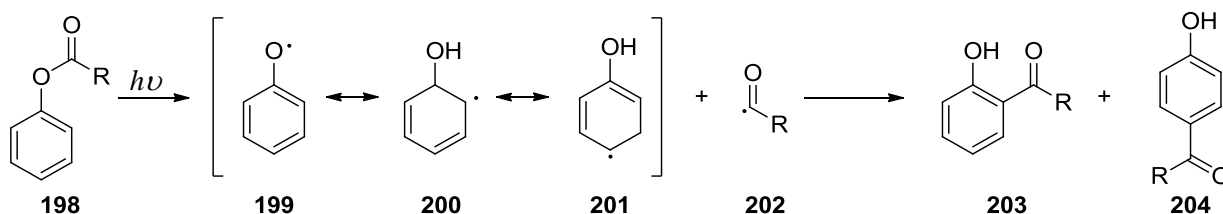
9.8 Fries-Umlagerungen als alternative Kupplungsmethode

Auf der Suche nach einer Lösung für die ungeeignete Schutzgruppenstrategie wurde zunächst eine Variante anvisiert, die das Schützen der Hydroxy-Funktion am Pyron überflüssig machen würde. Literaturbekannt ist die FRIES-Umlagerung weniger komplexer Pyron-Systeme unter sauren⁶² bzw. Lewis-sauren⁹⁷ Bedingungen (Schema 80).



Schema 80: FRIES-Umlagerung an Pyronen unter (Lewis-)sauren Bedingungen.

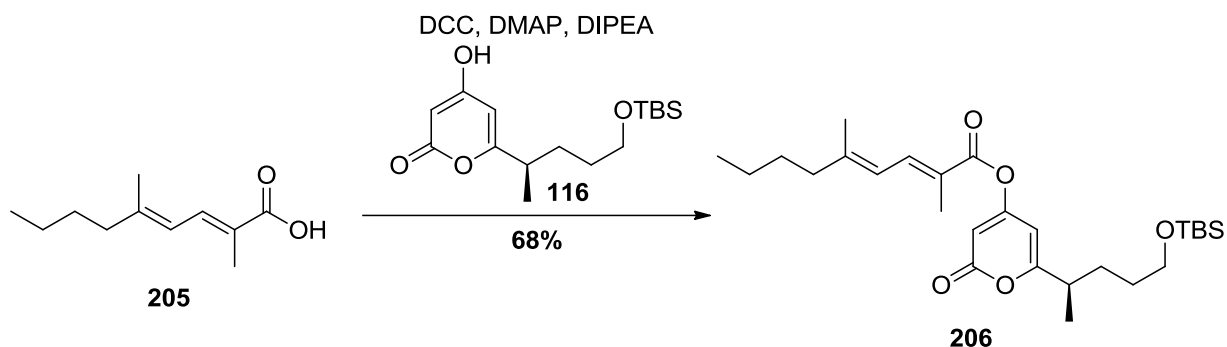
Die Verknüpfung der Fragmente sollte weiterhin zum spätmöglichsten Zeitpunkt mit bereits eingeführter Vinylcarbamat-Funktion stattfinden. Unter dieser Voraussetzung waren (Lewis)saure Bedingungen, wie zuvor bereits beschrieben, jedoch nicht geeignet. Ein alternativer Ansatz war, analog zu MULZER'S Kendomycin Synthese⁹⁸ eine photochemisch induzierte FRIES-Umlagerung als Schlüsselschritt. Schema 81 zeigt den allgemeinen radikalischen Mechanismus der Photo-FRIES-Reaktion.⁹⁹



Schema 81: Mechanismus der Photo-FRIES-Umlagerung.

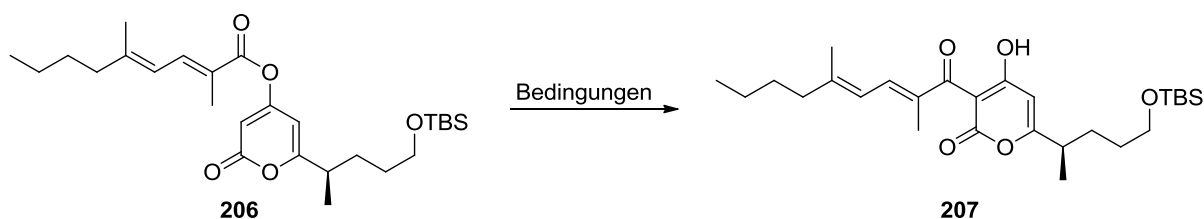
Ziel war es, diese Konditionen auf das vorliegende Problem zu übertragen (Tabelle 5, Eintrag 1). Alternativ sollte die Umlagerung in Anlehnung an die Arbeiten von TANABE¹⁰⁰ auch in Gegenwart von Dimethylaminopyridin getestet werden (Eintrag 2). Als dritte Variante

wurde daneben eine anionische FRIES-Umlagerung untersucht (Eintrag 3). Als geeignetes Testsubstrat wurde Verbindung **206** identifiziert, welches durch eine Veresterung der Säure **205** (siehe Abschnitt 8.3) mit Hydroxy-Pyron **116** zugänglich (Schema 82) war.



Schema 82: Synthese des Testsubstrats **206** für FRIES-Umlagerungen.

Tabelle 5 fasst die Bedingungen der verschiedenen FRIES-Umlagerungen (Schema 83) zusammen.



Schema 83: FRIES-Umlagerung von Pyron **206**.

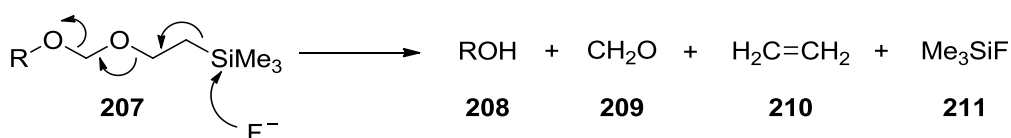
Tabelle 5: Reaktionsbedingungen.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	$h\nu$ (254 nm, 2 x 8 Watt), Hexan, 14 h	Umsatz < 15%, komplexes Nebenproduktgemisch
2	DMAP (kat.), Toluol, Rückfluss, 4 h	Umsatz < 5%, undefiniertes Nebenproduktgemisch
3	n -BuLi, TMP, THF, -78 °C, 3 h	Umsatz < 50%, undefiniertes Nebenproduktgemisch

In allen drei Fällen wurde lediglich ein geringer Umsatz zu einem Nebenproduktgemisch erhalten. Eine Umlagerung zu der gewünschten Verbindung **207** war jedoch nicht zu beobachten.

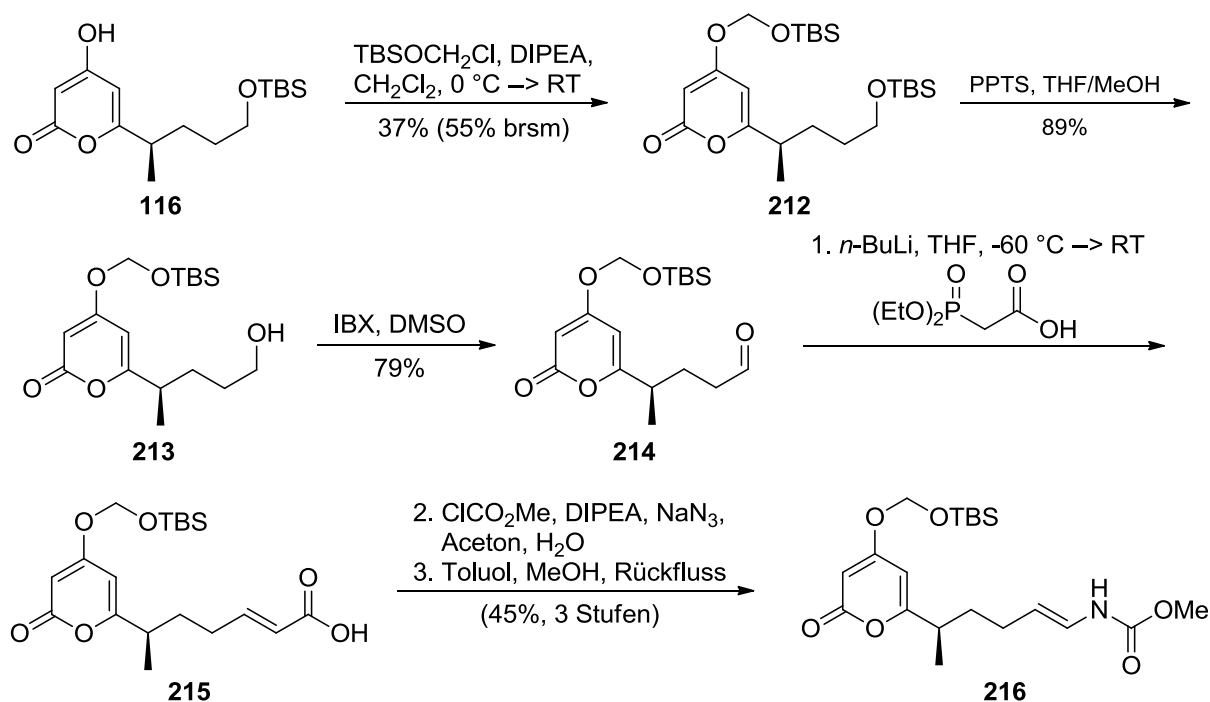
9.9 Modifizierte Schutzgruppenstrategie

Da die FRIES-Umlagerung nicht erfolgreich war, sollte eine alternative Schutzgruppenstrategie zu Corallopyronin A führen. Voraussetzung für eine neue Schutzgruppe der Hydroxy-Funktion am Pyron-Rest war eine gute Stabilität, vor allem gegenüber nukleophilen und stark basischen Bedingungen. Gleichzeitig musste sie aber zuverlässig schnell und mild in einem neutralen Milieu bei niedrigen Temperaturen entfernt werden, da ansonsten Isomerisierungs- und Zersetzungsprodukte verstärkt auftreten würden. Zusätzliche Kriterien waren weiterhin ein geringer sterischer Anspruch sowie die Möglichkeit einer gemeinsamen Abspaltung zusammen mit der TBS-Schutzgruppe der westlichen Seitenkette. Diesem Anforderungsprofil schien keine gängige, vielbeschriebene Schutzgruppe gerecht zu werden. Eine Lösung bot jedoch die Analyse des Entschützungsmechanismus¹ der SEM-Funktion (Schema 84).



Schema 84: Mechanismus der Entschützung einer SEM-Schutzgruppe.

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Abspaltung der SEM-Schutzgruppe ist eine Fluorid-vermittelte Substitution der Silicium-Kohlenstoff-Bindung. Vermutet wurde daher, dass ein vergleichbarer Silyloxymethyl-Rest, in dem die Silicium-Sauerstoff-Bindung deutlich weniger robust ist, eine beschleunigte Entschützung ermöglichen würde. Aufgrund der Flexibilität der acetalischen Schutzgruppe, sollte die geplante Deprotonierung in α -Position zur Hydroxy-Funktion (C3) selbst bei Verwendung von sterisch anspruchsvollen Varianten wie *tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl (SOM) durchführbar sein. Eine Literaturrecherche ergab, dass ein Zugang zu der SOM-Schutzgruppe bereits von BENNECHE *et al.* entwickelt worden war.^{101, 102} Diesen Arbeiten folgend, konnte *tert*-Butyldimethylsilyloxymethylchlorid dargestellt und damit Pyron **116** geschützt werden (Schema 85).



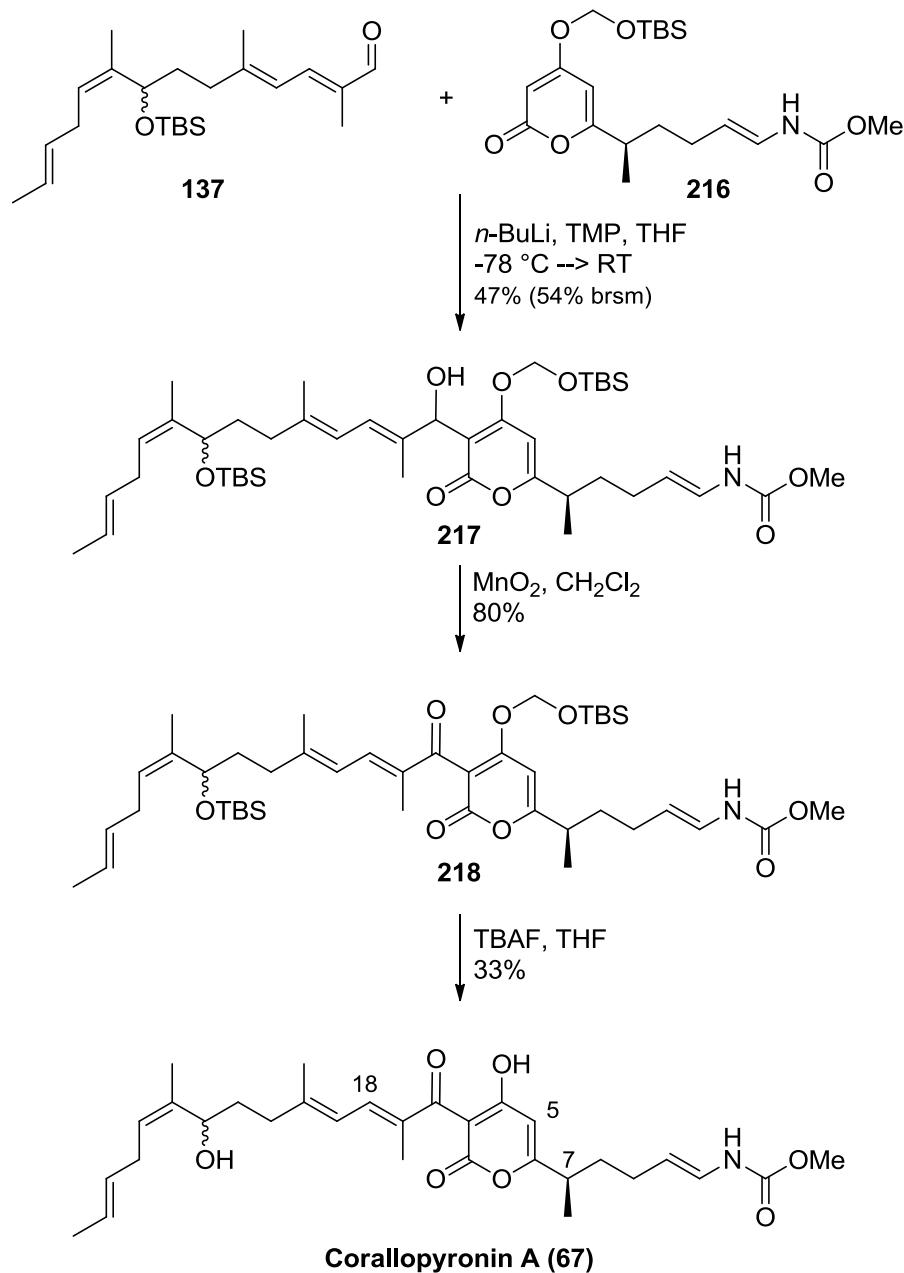
Schema 85: Synthese des SOM-gesch\u00fctzten Pyron-Fragments **216**.

Die SOM-Schutzgruppe konnte sich in der Literatur bislang nicht durchsetzen. F\u00fcr die geplante selektive Entfernung der TBS-Funktion zum Alkohol **213** existierten daher keine Beispiele. Inspiriert von den Arbeiten von CLIVE,¹⁰³ der die Stabilit\u00e4t von SOM-gesch\u00fctzten Thiolen untersucht hatte, wurde PPTS als potenziell geeignetes Reagenz identifiziert. In der Tat gelang damit auf Anhieb die selektive Entsch\u00fctzung zum Alkohol **213** mit guten Ausbeuten. Eine Nebenreaktion an der SOM-Funktion konnte dabei nicht beobachtet werden. Dieses Ergebnis war vermutlich nicht auf sterische Einfl\u00fcsse zur\u00fcckzuf\u00fchren, da die SOM-Gruppe sich strukturell unabh\u00e4ngig vom gesch\u00fctzten Alkohol wie eine prim\u00e4re OTBS-Einheit verhalten sollte. Darauf aufbauend k\u00f6nnte die gefundene Vorschrift vielleicht auch eine interessante Anwendung in der Differenzierung zweier prim\u00e4rer Alkohole finden. Der weitere Aufbau der Seitenkette zum Fragment **216** war identisch mit der f\u00fcr das SEM-gesch\u00fctzte Analogon beschriebenen Route und ergab vergleichbare Resultate (vgl. Abschnitt 9.6).

9.10 Totalsynthese von Corallopyronin A und Myxopyronin B

Mithilfe der in Abschnitt 9.7 dargestellten Bedingungen gelang auch die Verkn\u00fcpfung des SOM-gesch\u00fctzten Analogons **216** mit dem westlichen Fragment **137** in ausreichender Ausbeute (Schema 86). Die anschließende Oxidation des bisallylischen Alkohols **218** mit aktiviertem Braunstein, gefolgt von einer globalen Entsch\u00fctzung mit

Tetrabutylammoniumfluorid, ergab Corallopyronin A. Die Entfernung der Schutzgruppen gelang alternativ auch mit HF/Pyridin (27% Ausbeute).



Schema 86: Synthese Corallopyronin A.

Für einen Vergleich des NMR-Spektrums des erhaltenen Naturstoffs gibt es in der Literatur zwei Quellen.^{36, 38} Bislang nicht kommentiert war jedoch die Tatsache, dass die Spektren beider Arbeitsgruppen sich zum Teil erheblich unterscheiden. Vor allem betroffen sind dabei die Signale der Protonen an C18, C5 und C7. Gewöhnlich müsste man daher in Frage stellen, ob es sich in beiden Fällen tatsächlich um identische Verbindungen handelt. Im Rahmen dieser Arbeit waren jedoch beide Spektren reproduzierbar. Wurde

Tetrabutylammoniumfluorid für die Freisetzung der Hydroxy-Funktionen verwendet, konnte das NMR-Spektrum des Produkts mit dem von HÖFLE³⁶ *et al.* zur Deckung gebracht werden (Abbildung 16).

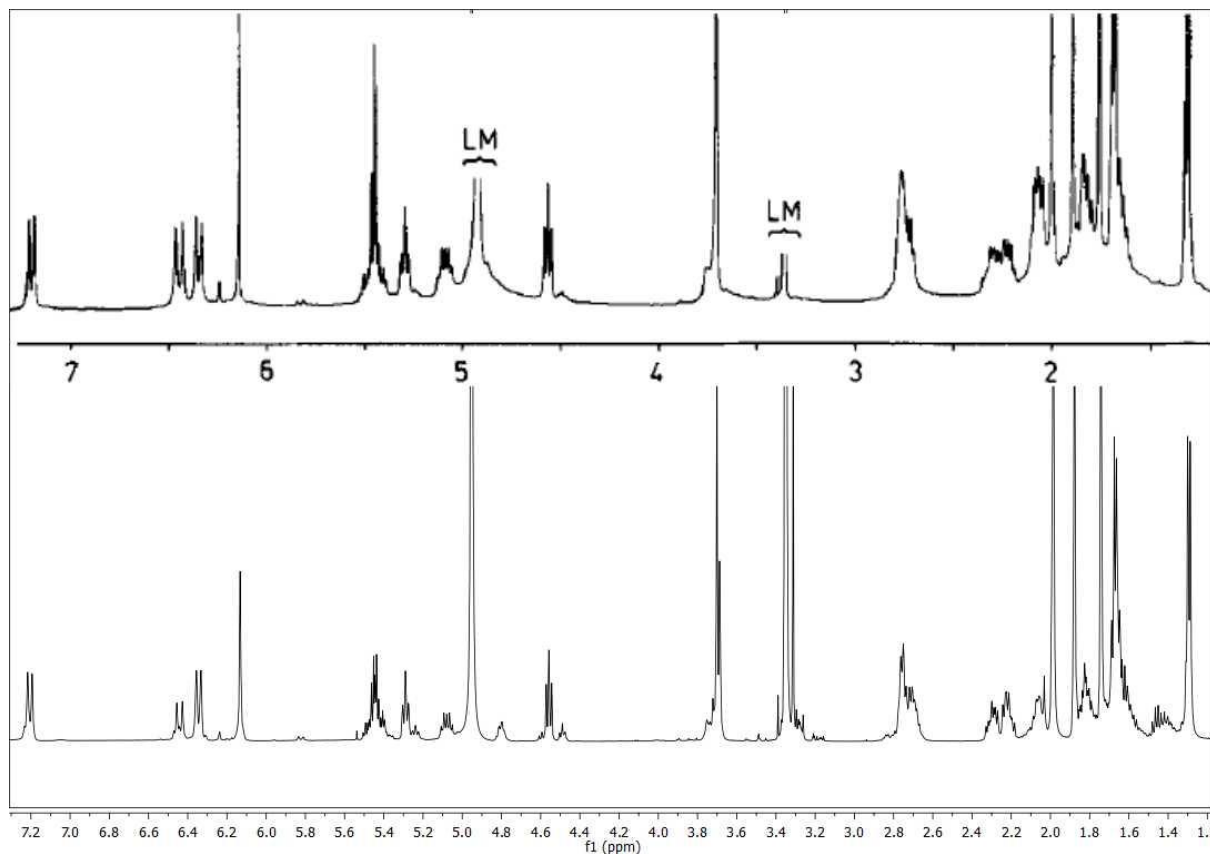


Abbildung 16: ¹H-NMR Spektren von synthetischem (unten, Entschützung mit TBAF) und biosynthetischem (oben, HÖFLE)³⁶ Corallopyronin A in [D₄]MeOD.

Kam hingegen HF/Pyridin zum Einsatz, wurde eine Übereinstimmung mit dem Spektrum von KÖNIG³⁸ erzielt (Abbildung 17).

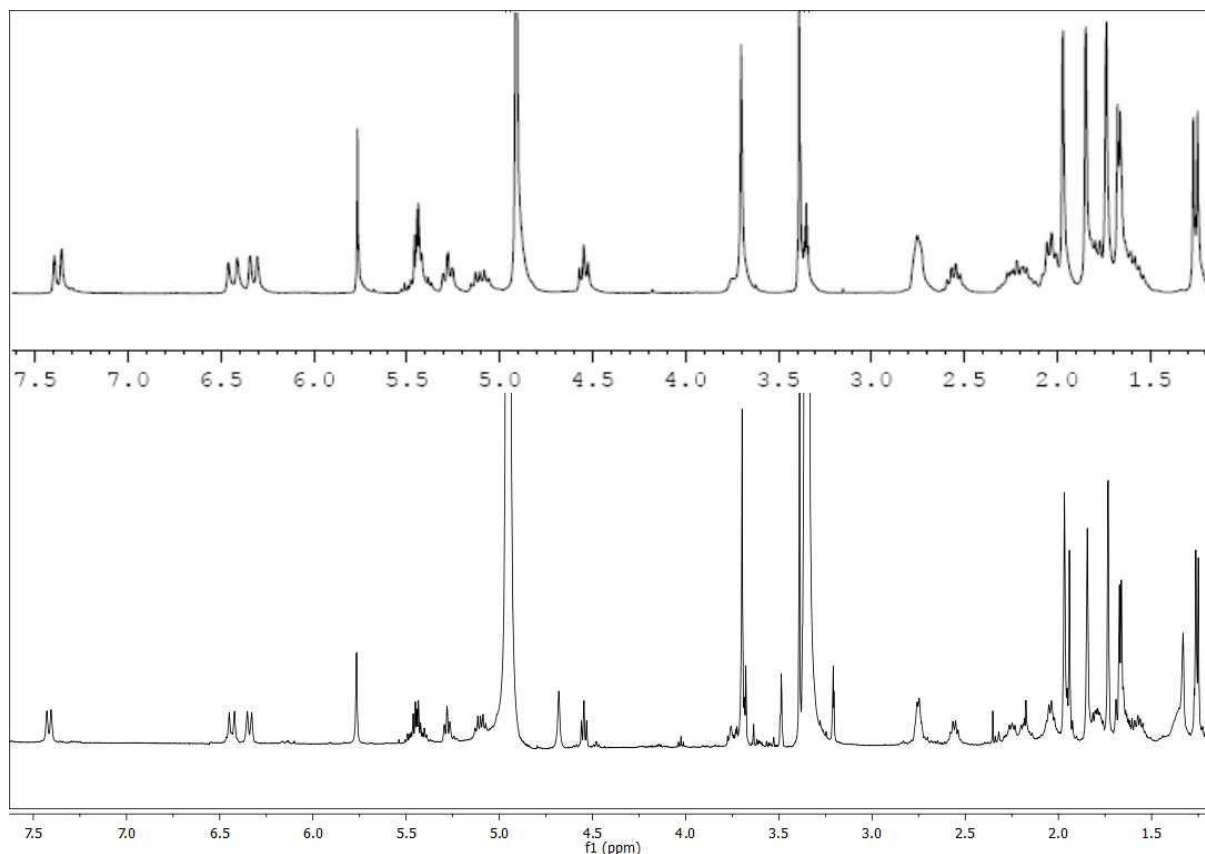
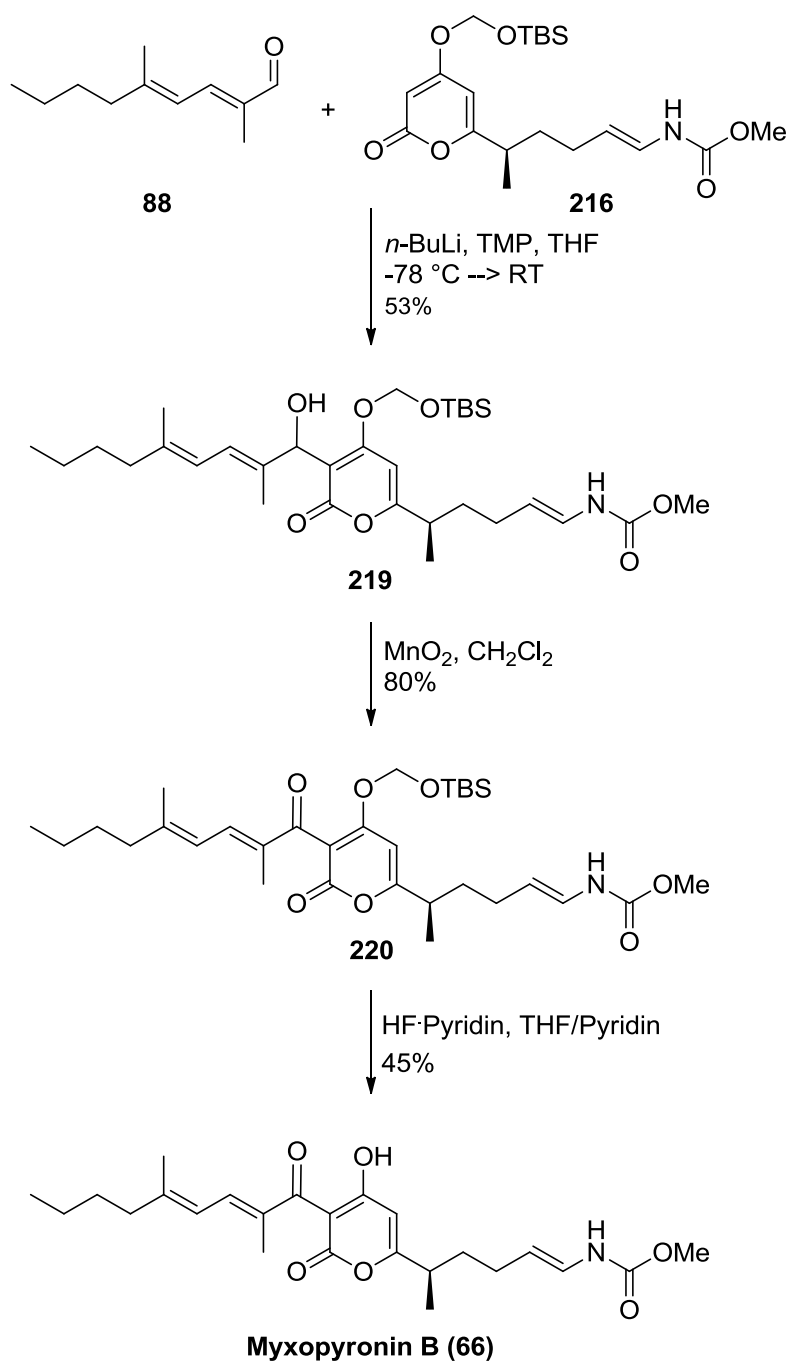


Abbildung 17: $^1\text{H-NMR}$ Spektren von synthetischem (unten, Entschützung mit HF/Pyridin) und biosynthetischem (oben, KÖNIG)³⁶ Corallopyronin A in $[D_4]\text{MeOD}$.

Dies sprach zwar bereits dafür, dass es sich jeweils um die gleiche Verbindung handelte, doch schloss es die Entstehung unterschiedlicher Isomere bei den beiden Verfahren zur Entschützung nicht vollständig aus. Ein weiteres Indiz dafür, dass hier keine verschiedenen Produkte erhalten wurden, lieferte die Anwendung der (identischen) Synthesestrategie auf das Myxopyronin B.

In analoger Weise wurden dabei die zuvor beschriebenen Fragmente **88** (siehe Abschnitt 8.3) und **216** miteinander gekuppelt (Schema 87). Eine Oxidation des erhaltenen Alkohols **219** mit Braunstein und Abspaltung der SOM-Schutzgruppe mit HF/Pyridin ergaben Myxopyronin B in zufriedenstellender Ausbeute.



Schema 87: Synthese von Myxopyronin B (zweite Generation).

Das zugehörige ¹H-NMR-Spektrum zeigte eine gute Übereinstimmung mit dem einer authentischen, biosynthetischen Probe, die vom Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig erhalten wurde (Abbildung 18).

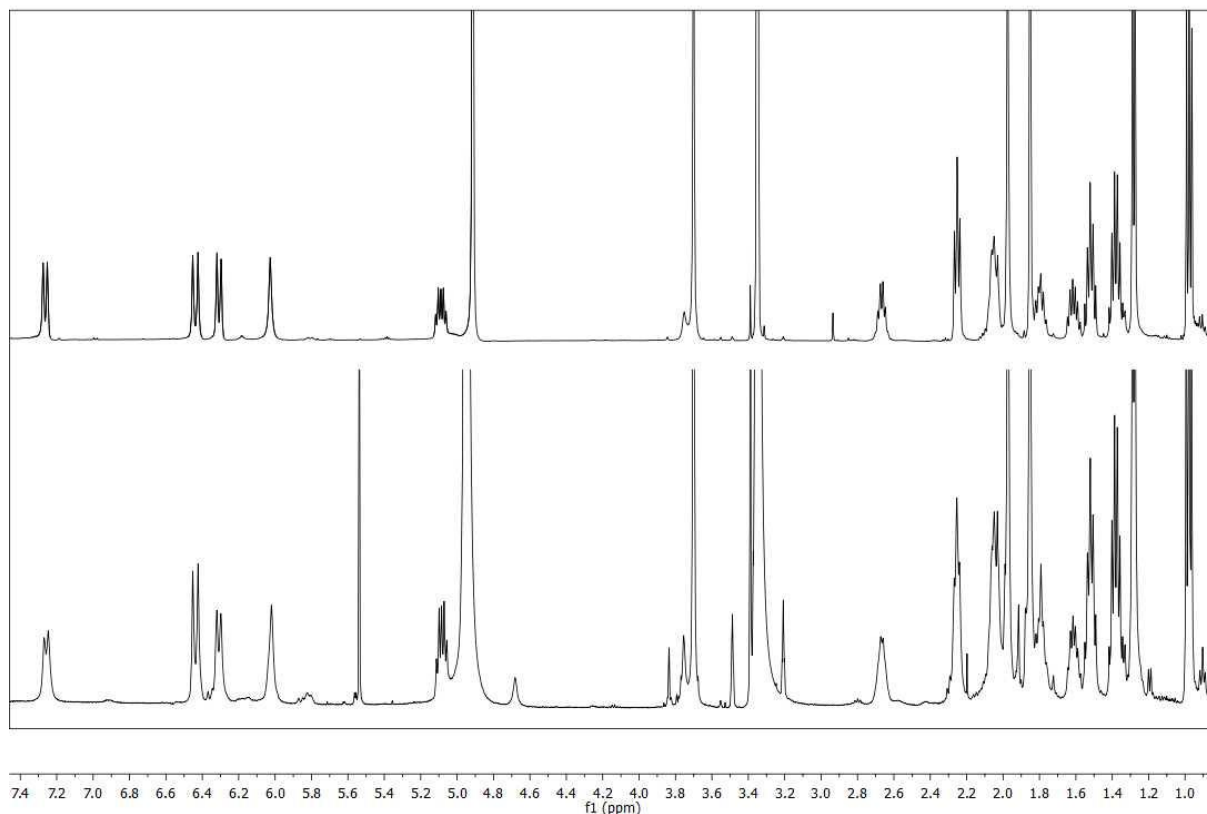


Abbildung 18: $^1\text{H-NMR}$ Spektren von synthetischem (unten, Entschützung mit HF/Pyridin) und authentischem (oben) Myxopyronin B in $[\text{D}_4]\text{MeOD}$.

War jedoch Tetrabutylammoniumfluorid für die Entschützung verwendet worden, wichen erneut insbesondere die Signale der Protonen an C18, C5 und C7 deutlich ab. Um Gewissheit darüber zu erlangen, ob hier unterschiedliche Verbindungen vorlagen, wurde das durch TBAF-Entschützung gewonnene Myxopyronin mit der biosynthetischen Probe vereint und ein NMR-Spektrum des Gemischs gemessen (Abbildung 19).

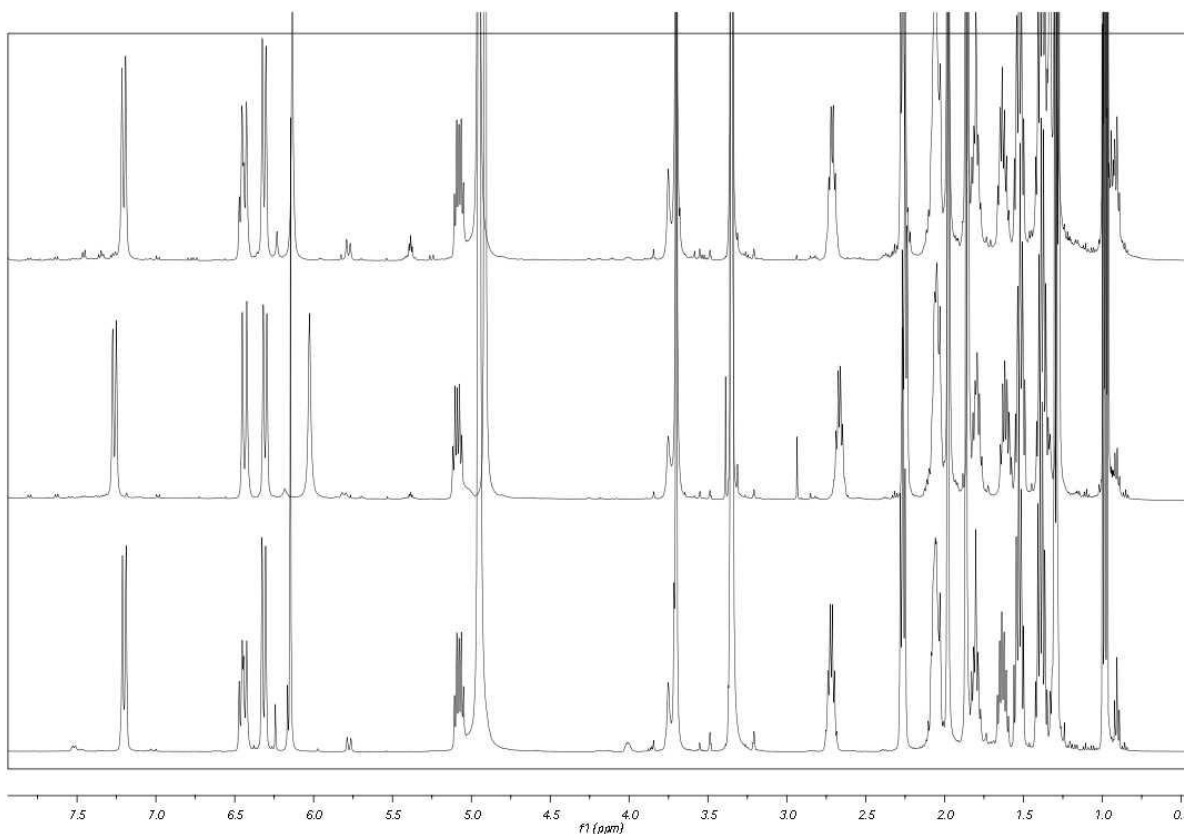


Abbildung 19: ^1H -NMR Spektren von synthetischem (unten, Entschützung mit TBAF) und biosynthetischem (Mitte) Myxopyronin B sowie dem Gemisch beider (oben) in $[\text{D}_4]\text{MeOD}$.

Dieses zeigte lediglich einen einzigen Signalsatz, der dem des synthetischen entsprach, und bewies somit, dass jeweils die gleiche Verbindung erhalten wurde. Außerdem legten die Ergebnisse nahe, dass die Verteilung der Elektronendichte im Pyronsystem der beiden Naturstoffe empfindlich auf äußere Bedingungen reagiert.

Betrachtet man die Unterschiede der beiden ^1H -NMR-Spektren des Corallopyronins A, so weisen die Protonen an C5 und C7 bei HÖFLE³⁶ eine erhöhte, das an der C18-Position eine geringere Verschiebung auf (Abbildung 20).

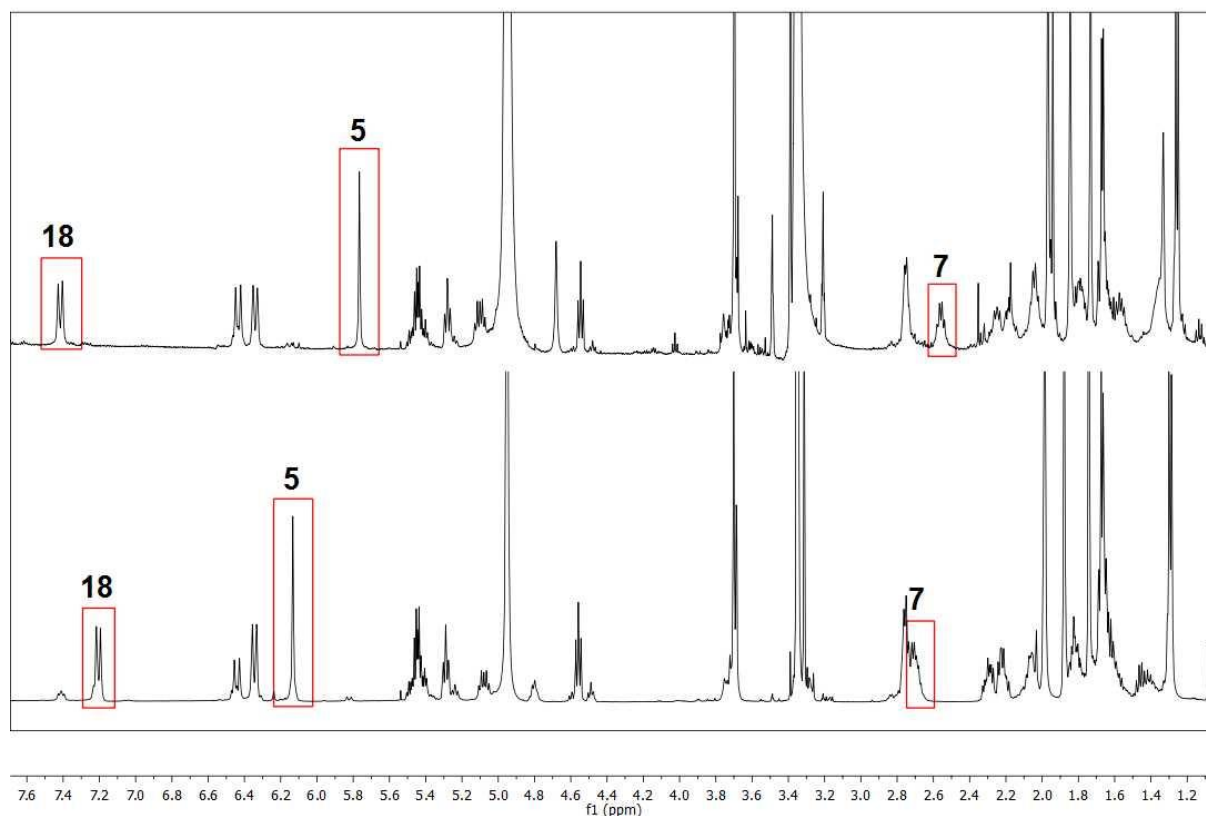
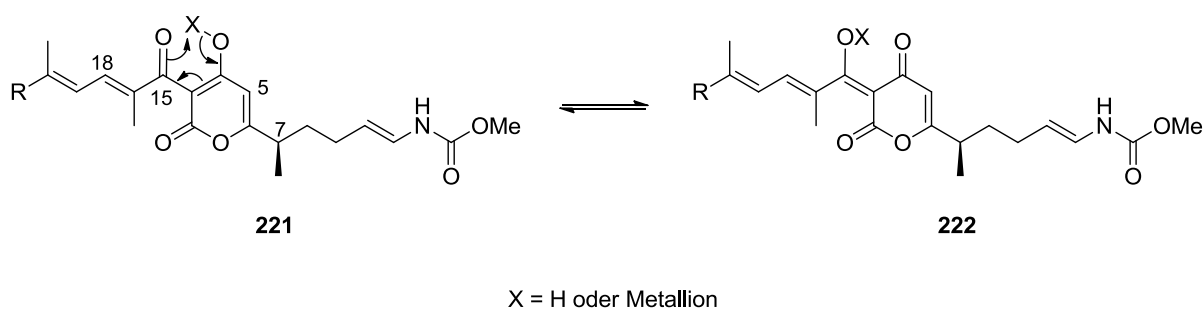


Abbildung 20: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Corallopyronin A nach Entschützung mit HF/Pyridin (entspricht KÖNIG³⁸, oben) und nach Entschützung mit TBAF (entspricht HÖFLE³⁶, unten) in $[\text{D}_4]\text{MeOD}$.

Eine mögliche Erklärung, die diese Tendenz widerspiegelt, liefert möglicherweise das Vorliegen zweier stabiler Grenzstrukturen (Schema 88).



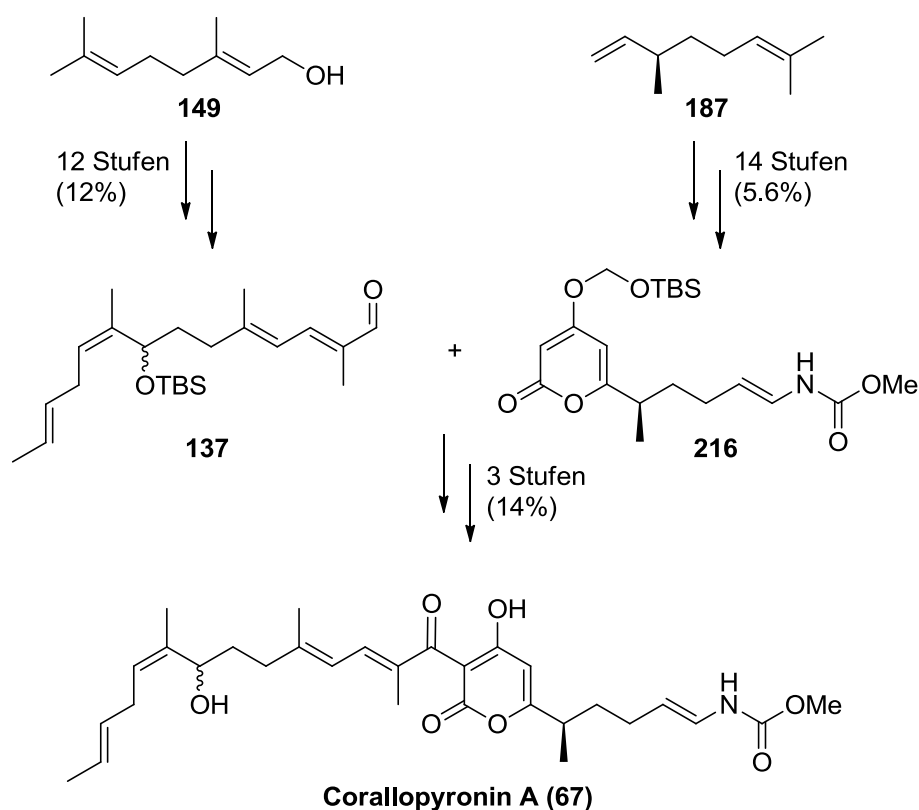
Schema 88: Mögliche Grenzstrukturen des Pyron-Systems in Corallopyronin A und Myxopyronin B.

Darin würde Verbindung **221** den Zustand der Substanz von KÖNIG³⁸ und Verbindung **222** dem von HÖFLE³⁶ entsprechen. Es sei jedoch vermerkt, dass keine eindeutige Vorstellung darüber existiert, wie die beiden Strukturen stabilisiert werden. Sowohl ein pH-Wert abhängiges Gleichgewicht als auch eine Komplexbildung mit einem Metallion wären denkbare

Faktoren, die hier eine Rolle spielen könnten. Im Rahmen dieser Arbeit gelang es nicht, einen klaren experimentellen Beweis für die Existenz der vorgeschlagenen Grenzstrukturen zu erbringen.

10. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation konnte ein synthetischer Zugang zu Corallopyronin A erarbeitet werden. Ausgehend von kommerziell erhältlichem β -(-)-Citronellen, enthielt die längste lineare Sequenz dabei 17 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 0.8% (Schema 89).

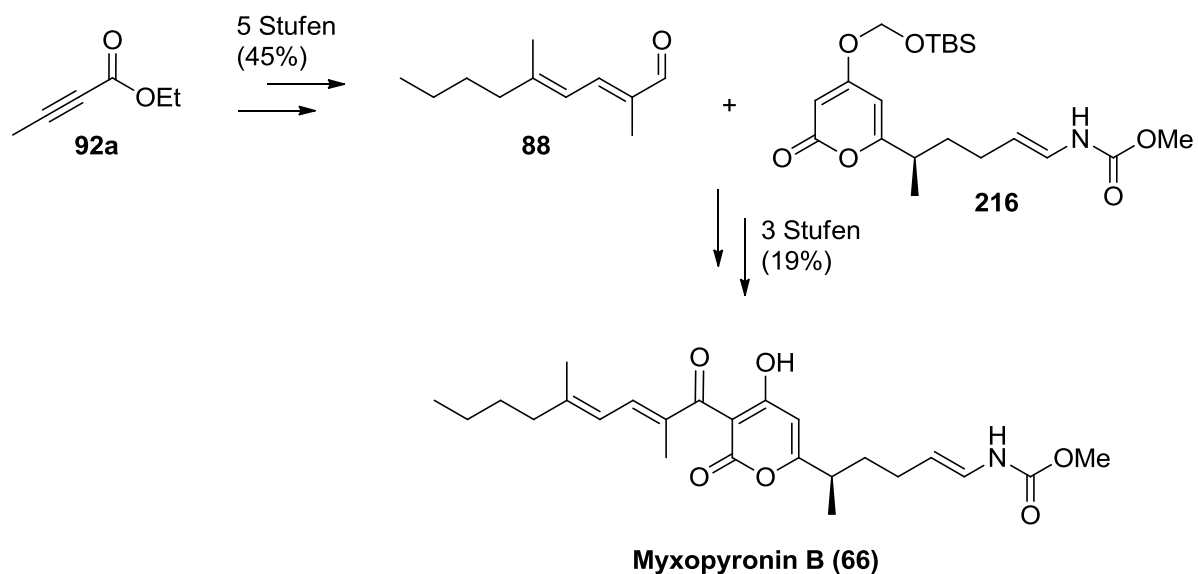


Schema 89: Zusammenfassung der Synthese von Corallopyronin A.

Die beiden stereogenen Zentren wurden racemisch (Hydroxy-Funktion an C24) bzw. enantiomerenangereichert (Methyl-Gruppe an C7) erhalten. Mit einer Reduktion eines Keton-Vorläufers in Gegenwart von (-)-DIP-Chlorid wurde jedoch auch eine aussichtsreiche asymmetrische Variante zur Generierung des allylischen Alkohols gefunden. Die Konfiguration des stereogenen Zentrums an C7 sollte bei Verwendung von enantiomerenreinen β -(-)-Citronellen von einem anderen Anbieter in der Zielverbindung erhalten bleiben.

Die vorgestellte Synthesestrategie bietet durch die späte Verknüpfung der Fragmente eine hohe Konvergenz und sehr gute Flexibilität. Sie erlaubt die Kupplung von beliebigen Aldehyden an der C3-Position und eignet sich somit hervorragend für die Darstellung von Derivaten mit modifizierter westlicher Seitenkette. Das Potenzial dieser Methode wurde durch

die Synthese von Myxopyronin B demonstriert. Bei Verwendung des identischen östlichen Fragments **216** wurde der analoge Naturstoff in drei zusätzlichen Reaktionen mit 19% Ausbeute dargestellt (Schema 90).



Schema 90: Zusammenfassung der Synthese von Myxopyronin B.

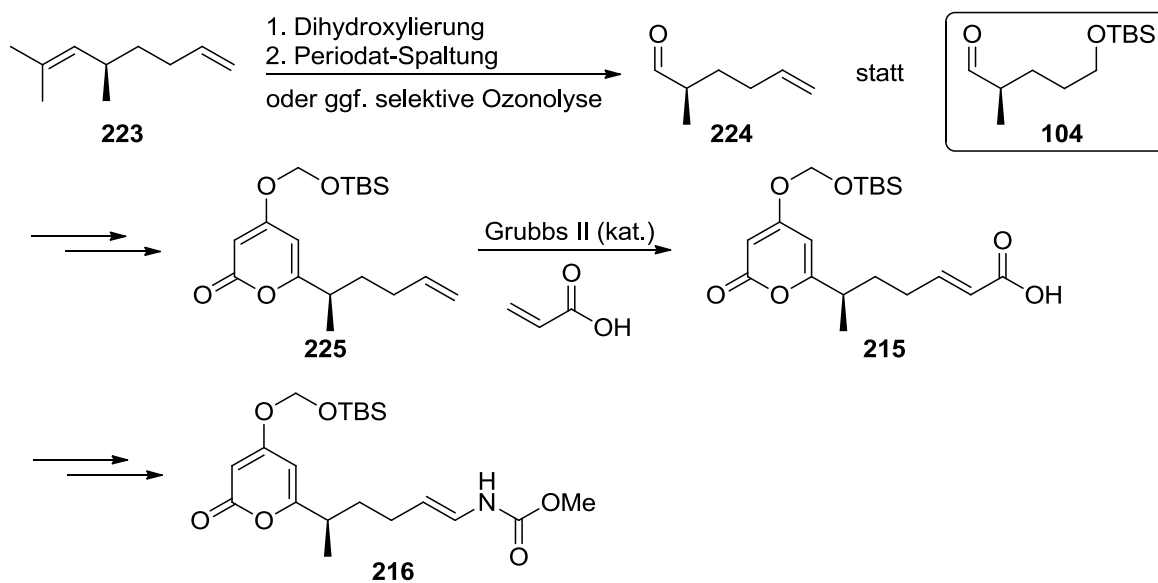
Je nach Methode der finalen Entschützung zum vollständigen Coralloyronin A konnten zwei unterschiedliche $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aus der Literatur reproduziert werden.^{36, 38} Weitere NMR-spektroskopische Untersuchungen sowie ein Vergleich mit Myxopyronin B, welches das gleiche Phänomen zeigte, bewiesen, dass es sich jeweils um identische Verbindungen handelte. Als Ursache der abweichenden Spektren wurde eine pH-Wert- oder (Metall-)Ion-abhängige Stabilisierung zweier Grenzstrukturen vermutet.

Mit der SOM-Schutzgruppe wurde zudem ein bekanntes, aber kaum genutztes Motiv aufgegriffen, das wie beschrieben möglicherweise ein großes Potential, bei der Differenzierung zweier primärer Alkohol-Funktionen aufweist.

11. Ausblick

11.1 Syntheseoptimierung

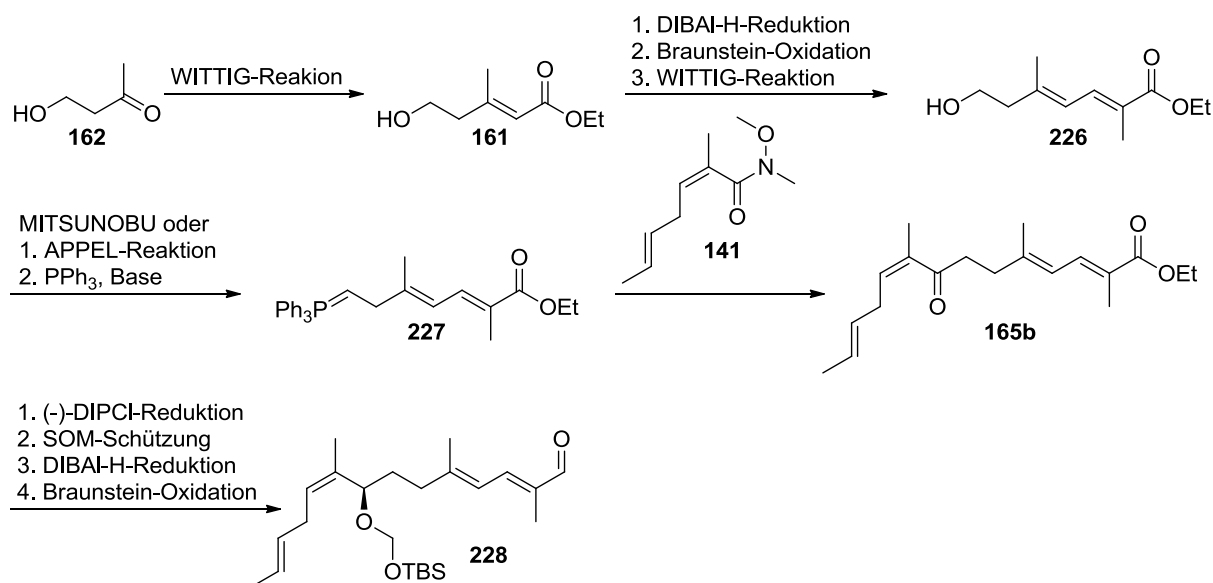
Bei der Synthese des Pyron-Fragments **216** erwies sich der Aldehyd **104** als nur bedingt geeignet. So war in der MUKAIYAMA-Reaktion der Verbindung **104**, besonders bei größeren Ansätzen, stets eine Entschützung der Alkohol-Funktion als Nebenreaktion zu beobachten (siehe Abschnitt 8.5). Ein deutlich effektiverer Ansatz, der die Schutzgruppenstrategie überflüssig machen würde, geht von kommerziell erhältlichem (*R*)-5,7-Dimethylocta-1,6-dien aus (Schema 91). Eine Sequenz aus selektiver Dihydroxylierung und Periodat-Spaltung (alternativ ggf. auch selektive Ozonolyse) würde einen zur Verbindung **104** analogen Aldehyd **224** ergeben. Die darin enthaltene terminale Doppelbindung könnte später durch eine Metathese-Reaktion in den Vorläufer **215** der CURTIUS-Umlagerung überführt werden. Gegenüber der Route mit Citronellen als Startmaterial würden auf diese Weise fünf Stufen eingespart.



Schema 91: Vorschlag für eine alternative Synthese von Fragment **216**.

Einen Ansatzpunkt für Syntheseoptimierungen bietet auch das westliche Tetraen-Fragment **137**. Ein sehr linearer Aufbau der Verbindung, die komplizierte Einführung der C29-C30-Doppelbindung sowie zusätzliche Schutzgruppen-Reaktionen lassen diese Strategie jedoch eher umständlich wirken. Im Rahmen dieser Arbeit war es leider nicht möglich, weitere Bedingungen der vorgestellten konvergenten Methoden (siehe Abschnitt 9.3) zu testen. Die erfolgreiche Überführung des Weinrebamids **141** in Methylketon **143** legt jedoch nahe, dass eine Verknüpfung an dieser Stelle prinzipiell möglich sein sollte. Inspiriert durch die Arbeit

von MURPHY,¹⁰⁴ könnte in dieser Kupplungsreaktion möglicherweise WITTIG-Reagenz **227** eine milde Alternative zu einem Lithiumorganyl darstellen.



Schema 92: Vorschlag für eine alternative Synthese des Tetraen-Fragments **226**.

Schema 92 zeigt einen Vorschlag für den Zugang zu Verbindung **227**. Darin wird zuerst der Alkohol **226** generiert, dessen Synthese sich an der Darstellung der Verbindungen **156** und **164** (siehe Abschnitt 9.3.4 und 9.3.5) orientiert. Komplettiert würde die Darstellung des Tetraen-Fragments nach einer Kupplung mit Weinrebamid **141** durch eine asymmetrische Reduktion des Ketons **165b**, eine Schützung der Hydroxy-Funktion sowie die Überführung der Ester-Funktion in einen Aldehyd. Die längste lineare Sequenz könnte so um bis zu vier Reaktionen verkürzt werden.

Als Schutzgruppe für die Alkohol-Funktion der westlichen Seitenkette empfiehlt sich für zukünftige Versuche die *tert*-Butylsilyloxymethyl-Gruppe (SOM). Sie zeigt die nötige Stabilität, sollte aber in Gegenwart einer Fluorid-Quelle deutlich schneller abgespalten werden können. Dies würde vermutlich eine Reduktion von Nebenprodukten bei der finalen Entschützung zum Corallopyronin A ermöglichen. Vorher ist jedoch eine Optimierung der Darstellung des SOM-Chlorids sowie der Schützensreaktion, die beide nur moderate Ergebnisse erzielten, notwendig.

11.2 Strukturoptimierung

Wie zuvor beschrieben, liegt bei den Corallo- und Myxopyroninen möglicherweise ein Gleichgewicht zweier Grenzstrukturen vor, das sensibel auf äußere Bedingungen reagiert. Es

wäre daher interessant, den zugrunde liegenden Mechanismus aufzuklären. Mit ausreichenden Substanzmengen sollte beispielsweise eine 4-Keto-Variante (Abbildung 21) genügend schnell 2D-NMR-spektroskopisch belegbar sein, ohne dass Isomerisierungs- und Zersetzungsreaktionen den Nachweis verhindern.

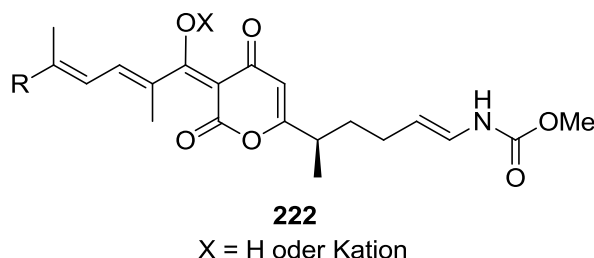


Abbildung 21: Vermutete Grenzstruktur von *Corallopyronin A* und *Myxopyronin B*.

Auch gezielte Verunreinigungen mit Säuren, Basen oder Kationen in Kombination mit NMR-spektroskopischen Untersuchungen könnten zur Lösung des Problems beitragen. Als erste Derivatisierung würde sich ein Versuch, das angenommene Gleichgewicht durch Abfangen der Enolate (C15 bzw. C4) zu blockieren, anbieten. Eine Schützung dieser Positionen beispielsweise als Acetat (X = Ac, Abbildung 21) würde die jeweilige Form dauerhaft konservieren. Im Acetat sind die polaren Eigenschaften der freien Funktion nicht gravierend verändert. So bliebe beispielsweise auch die Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbindung erhalten. Diese Derivate könnten daher zur Identifizierung der biologisch aktiven Spezies dienen.

Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung sind bislang fast ausschließlich an Myxopyronin-Derivaten durchgeführt worden.^{105, 106} Dabei wurden die Vinylcarbamat- und die Dienon-Einheit sowie das Pyron-Ringsystem als essentielle Funktionen nachgewiesen. Schon geringfügige Veränderungen dieser Gruppen resultierten in einer zum Teil deutlich geringeren Aktivität. Zukünftige SAR-Studien könnten sich daher auf den Einfluss des 1,4-Diensystems sowie der allylischen Hydroxy-Funktion beziehen. Eine Vereinfachung dieser Struktureinheit beispielsweise in Form eines gesättigten Alkylrests, eines 1,4-(*E,E*)- oder konjugierten 1,3-(*E,Z*)-Diens sowie eines Aromaten anstelle der Doppelbindungen würde auch die Synthese deutlich erleichtern.

Die Problematik, ob RNAP-Inhibitoren mit Corallo- bzw. Myxopyronin-artiger Grundstruktur zu therapeutisch nutzbaren Antibiotika für die Bekämpfung von MRSA-Bakterien weiterentwickelt werden können, ist gegenwärtig Bestand kontroverser Diskussionen.^{107, 44, 42} Aufgrund ihrer hohen Lipophilie weisen beide Naturstoffklassen eine hohe Affinität zu

Serumalbumin auf, wodurch ihre freie Konzentration verringert und die *in vivo* Aktivität stark gemindert ist.¹⁰⁷ Eine chemische Herausforderung wird es daher sein, die Hydrophilie der Verbindungen zu steigern, gleichzeitig aber ein Mindestmaß des hydrophoben Charakters, der für die Inhibierung der RNAP entscheidend ist, zu bewahren. Zusätzlich muss die Stabilität der Substanzen verbessert werden. Erschwerend wirkt sich auch die Beobachtung von Corallo- und Myxopyronin-resistenten MRSA-Mutanten aus.^{107, 44} Entscheidend wird daher die Fragestellung sein, ob diese Resistenzbildung prinzipiell durch eine Strukturanpassung überwunden werden kann. Eine Antwort darauf werden weitere Studien bezüglich der RNAP-Struktur dieser resistenten Mutanten in Verbindung mit molekularer Modellierung sowie Docking-Experimente liefern müssen.

12. Experimenteller Teil

12.1 Allgemeines

Apparaturen für Reaktionen mit feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter Hochvakuum mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. Zudem wurden alle Reaktionen in einer luftfreien Atmosphäre mit Argon als Inertgas durchgeführt. Verwendete Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch bei 60°C getrocknet und mit Argon gespült.

Dargestellte Produkte (sofern nicht flüchtig) wurden im Anschluss an die beschriebenen Reinigungsschritte zur Entfernung von Lösungsmittelresten mindestens eine Stunde unter Hochvakuum getrocknet.

Das für Filtrationen verwendete Celite® 535 wurde von der Firma Fluka erworben.

Absolute Lösungsmittel

Diethylether, Hexan und Toluol wurden jeweils direkt vor Reaktionsbeginn in ausgeheizten Kolben unter Inertgasatmosphäre der Lösungsmittelreinigungsanlage MB SPS-800 der Firma MBraun entnommen. Dichlormethan wurde über Calciumhydrid refluxiert und destilliert. Tetrahydrofuran wurde über Natriumspäne und Benzophenon als Indikator refluxiert und destilliert. Methanol wurde unter Inertgas über Magnesiumspäne destilliert. Alle anderen Lösungsmittel (Ethanol, Acetonitril, 1,4-Dioxan, Aceton, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid) wurden in ihrer kommerziell erhältlichen (Aldrich, Acros) absoluten Form ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Triethylamin wurde über Calciumhydrid refluxiert und destilliert.

Chromatographie

Reaktionsverläufe wurden mittels Dünnschichtchromatographie auf DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F-254 der Firma Merck (Schichtdicke 0.2 mm) verfolgt. Sichtbar gemacht wurden die Chromatogramme durch Bestrahlen mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm). Anfärbung erfolgte durch Eintauchen in eine Vanilin-, Ninhydrin-, Kaliumpermanganat- oder Cer(VI)-haltige Lösung mit anschließendem Erwärmen mit einer Heißluftpistole.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden als Flashchromatographie mit Kieselgel 60 (Korngröße 40-60 μm) der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Die Parameter des Verfahrens wurden in Anlehnung an die von Still^[8] beschriebenen Empfehlungen gewählt.

Automatisierte Säulenchromatographie wurde an dem Gerät Biotage SP1 durchgeführt.

Drehwerte

Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 ermittelt. Gemessen wurde mit absoluten Lösungsmitteln (Chloroform, Aceton, Methanol) in einer 1 mL Quarzszelle bei Raumtemperatur (20°C). Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampfampe ($\lambda = 589.3$ nm). Messwerte für den Drehwert (α) sind in der Einheit $[\text{°} \cdot \text{mL}/(\text{g} \cdot \text{dm})]$, Konzentrationen (c) in $[\text{g}/100\text{mL}]$ angegeben.

Massenspektren

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit dem Gerät Micromass LCT mit integrierter Waters Alliance 2695 HPLC (LC-TOF-MS, ESI) aufgenommen. Ionenquelle dieses Typs ist das LockSpray dual-electrospray. Alternativ wurde ein Micromass Q-TOF (ebenfalls mit ES-Ionisierung) in Verbindung mit einer Water Aquity Ultrapformance LC Anlage benutzt. Aufgeführt sind jeweils die berechneten und gemessenen m/z -Verhältnisse.

Kernresonanzspektren

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden an den Geräten DPX-400, Avance-400 und DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Soweit nicht anders vermerkt, wurde bei Raumtemperatur gemessen. Chemische Verschiebungen (δ) sind in der Einheit [ppm] aufgeführt. Zur Kalibrierung der Spektren diente im ^1H -NMR das Signal des Restprotonengehalts des Lösungsmittels (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$: $\delta = 2.05$ ppm, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$: $\delta = 2.50$ ppm, $[\text{D}_4]\text{Methanol}$: 3.35 ppm). Im ^{13}C -NMR wurden die chemischen Verschiebungen auf das deuteriogekoppelte Signal des Lösungsmittels (CDCl_3 : $\delta = 77.16$ ppm, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$: $\delta = 29.84$ ppm, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$: $\delta = 39.52$ ppm, $[\text{D}_4]\text{Methanol}$: 49.0 ppm) bezogen.

Die Auswertung der Spektren erfolgte computerunterstützt mit den Programmen MestReNova der Firma Mestrelab Research S.L. und TopSpin der Firma Bruker. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet:

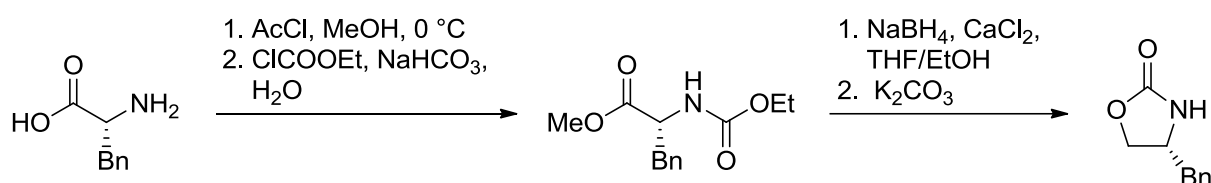
s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, M = Multipllett, br = breites Signal, p = pseudo.

13.2 Reagenzien

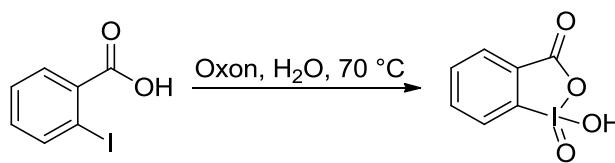
(-)- β -Citronellen wurde von der Firma Aldrich erhalten. Das *R*-Enantiomer ist hierin angereichert ($[\alpha]_D^{20} = 7.0 \pm 2$ (neat), vgl. (+)- β -Citronellen $[\alpha]_D^{20} = 10.0 \pm 1$ (neat)).

Folgende (Standard)reagenzien wurden nach Vorschriften aus der Literatur dargestellt.

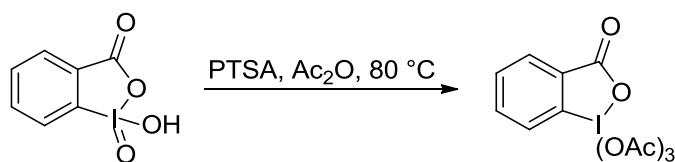
(*R*)-4-Benzyloxazolidin-2-one (EVANS-Auxiliar)¹¹³



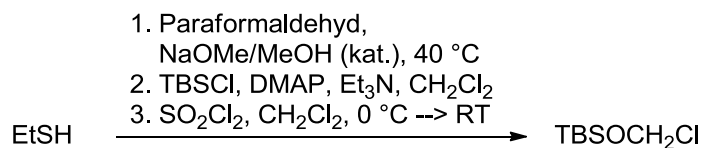
2-Iodoxybenzoesäure (IBX)¹¹³

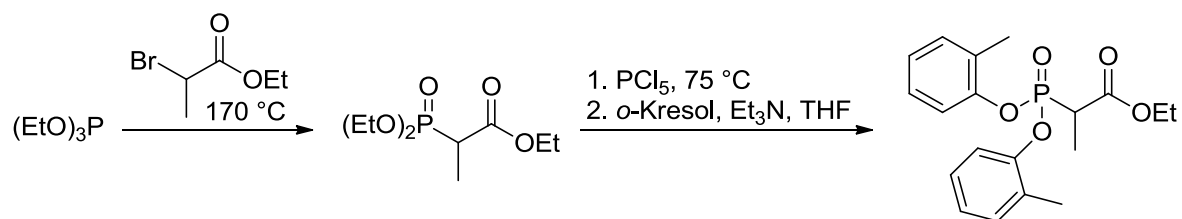
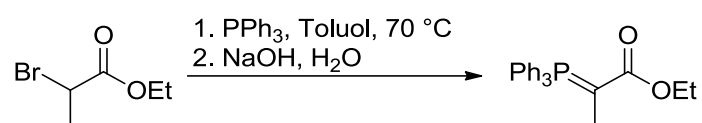


DESS-MARTIN-Periodinan¹¹³



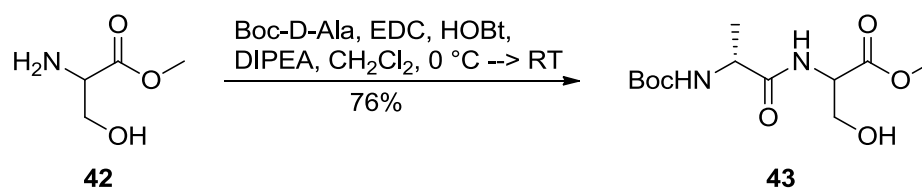
tert-Butyl(chloromethyl)dimethylsilane¹⁰²



Ethyl 2-(bis(o-tolyloxy)phosphoryl)propanoate (ANDO-Phosphonat)⁸⁰**Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex ($\text{CuBr}(\text{SMe}_2)$)⁵⁶****2-(Triphenylphosphoranyliden)-propionsäureethylester¹¹²**

12.3 Versuchsbeschreibungen zur Synthese der Argyrine

N-Boc-D-Ala-DL-Ser-OMe (**43**)



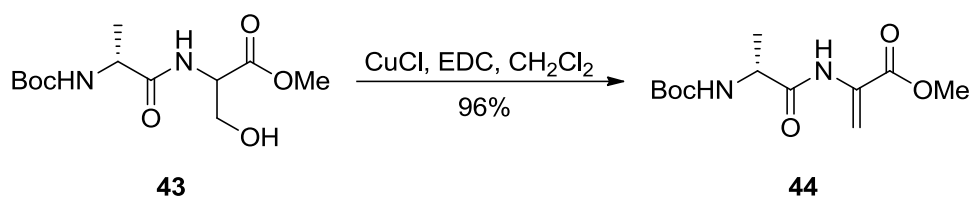
Zu einer Suspension von DL-Serinmethylesterhydrochlorid (78 mg, 0.50 mmol) in Dichlormethan (5 mL) bei 0 °C wurden der Reihe nach Boc-D-Ala-OH (114 mg, 0.60 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (102 mg, 0.75 mmol), EDC (130 mg, 0.68 mmol) und Diisopropylethylamin (94 μL , 0.55 mmol) gegeben. Nach 5 min wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 4 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung (10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Laufmittelgradient, Dichlormethan mit Methanol 3% bis 5%) ergab das Dipeptid **43** als farbloses, zähes Öl (111 mg, 0.38 mmol, 76%).

$R_f = 0.19$ (Dichlormethan + 4% Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.19 (m, 1H), 5.48-5.30 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 171.1, 155.9, 80.7, 62.8, 54.9, 52.8, 50.4, 28.4, 18.3 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 313.1376, gefunden: 313.1373.

***N*-Boc-D-Ala-DHA-OMe (44)**

CuCl (31 mg, 0.31 mmol) und EDC·HCl (1.19 g, 6.18 mmol) wurden zu einer Lösung von *N*-Boc-D-Ala-Ser-OMe (**43**) (897 mg, 3.09 mmol) in Dichlormethan (40 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Die Reaktionslösung wurde 16 h gerührt, durch Celite[®] filtriert und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan mit 3% Methanol) ergab **44** als gelben Feststoff (808 mg, 2.97 mmol, 96%).

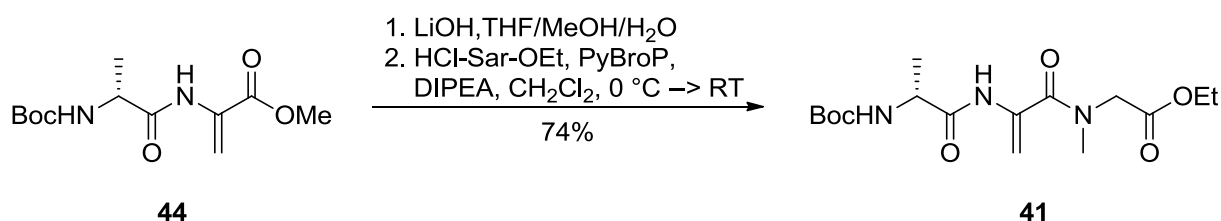
$R_f = 0.57$ (Dichlormethan + 4% Methanol).

$[\alpha]_D^{20} = 55.9$ ($c = 1.17$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (br. s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.31-4.18 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 164.4, 155.6, 131.0, 109.3, 80.6, 53.0, 51.0, 28.4, 18.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₂₀N₂O₅Na ([M+Na]⁺): 295.1270, gefunden: 295.1273.

***N*-Boc-D-Ala-DHA-Sar-OEt (41)**

Zu einer Lösung von *N*-Boc-D-Ala-DHA-Sar-OMe (**44**) (129 mg, 0.47 mmol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (4:1:2 mL) bei 0 °C wurde tropfenweise wässrige Lithiumhydroxid-Lösung ($c = 0.5 \text{ mol/L}$, 1.04 mL, 0.52 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Anschließend wurde mit wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung ($c = 1 \text{ mol/L}$, 10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. HCl-Sar-OEt (109 mg, 0.71 mmol), PyBroP (331 mg, 0.71 mmol) und Diisopropylethylamin (243 μL , 1.42 mmol) wurden zur Lösung des Rückstands in Dichlormethan (5 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 19 h gerührt. Anschließend wurde mit wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung ($c = 1 \text{ mol/L}$, 10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat) ergab **41** als farblosen, zähen Feststoff (124 mg, 0.35 mmol, 74%).

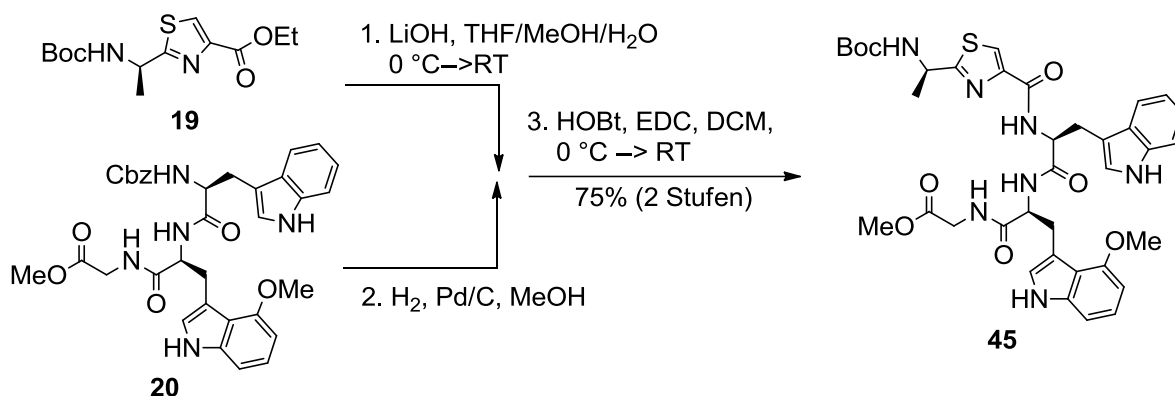
$R_f = 0.38$ (Ethylacetat).

$[\alpha]_D^{20} = 16.8$ ($c = 1$, Aceton).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (br. s, 1H), 6.10-5.58 (m, 1H), 5.23-4.86 (m, 2H), 4.29-4.09 (m, 5H), 3.28-2.92 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.27 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 168.9, 168.0, 155.7, 134.4, 105.0, 80.5, 61.6, 50.6, 49.5, 39.0, 28.4, 18.2, 14.3 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 380.1789, gefunden: 380.1789.

N-Boc-D-AlaThz-Trp-(4-OMe)Trp-Gly-OMe (45)

Zu einer Lösung des Esters **19** (27 mg, 90 μ mol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (1:0.25:0.5 mL) bei 0 °C wurde wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (0.5 M, 220 μ L, 110 μ mol) getropft. Nach 5 min wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Dichlormethan (10 mL) und wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung (0.1 M, 10 mL) versetzt. Daraufhin wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die so erhaltene Carbonsäure ohne weitere Aufreinigung für die nächste Reaktion verwendet.

Zum Tripeptid **20** (31 mg, 50 μ mol) in Methanol (2.5 mL) wurde Palladium auf Kohle (5 mg) hinzugegeben und der Kolben dreimal mit Wasserstoff gespült. Danach wurde das Reaktionsgemisch 4.5 h unter der Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt und anschließend der Katalysator über Celite[®] abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde in Gegenwart von Toluol (2 x 5 mL) unter reduziertem Druck entfernt und das gewonnene Ammoniumsalz direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

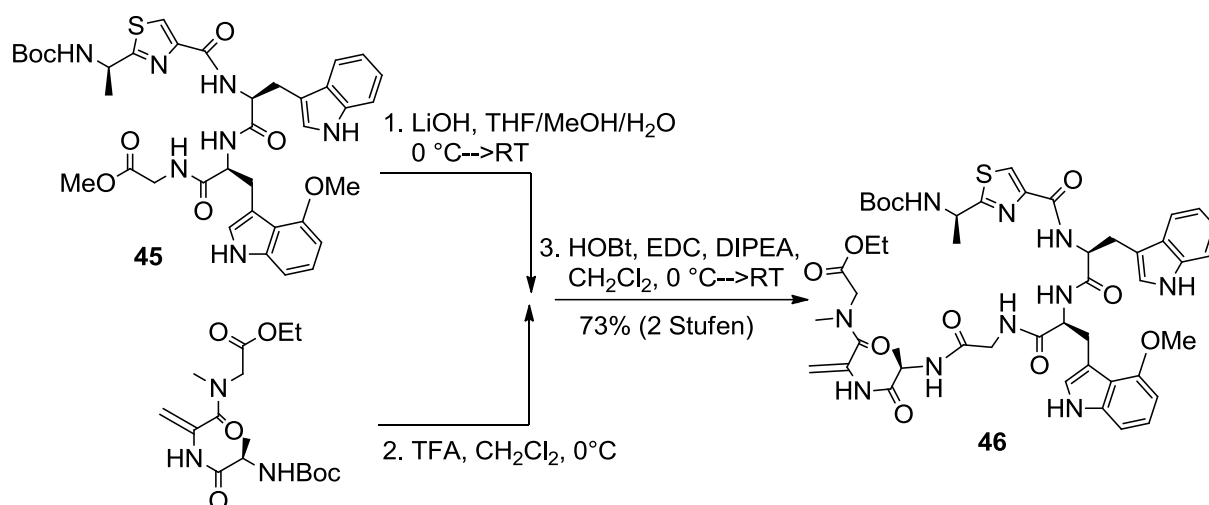
Die in Dichlormethan (3 mL) gelöste Carbonsäure wurde zum Ammoniumsalz gegeben, mit 1-Hydroxybenzotriazol (15 mg, 110 μ mol) versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde EDC·HCl (17 mg, 90 μ mol) hinzugefügt, 5 min bei 0 °C und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung mit Wasser (5 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat dann Ethylacetat mit 4% Methanol) ergab Pentapeptid **45** als weißen, zähen Feststoff (28 mg, 38 μ mol, 75%).

$R_f = 0.21$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (br. s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.00-6.90 (m, 3H), 6.65-6.50 (m, 2H), 6.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.05 (dd, $J = 18.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 14.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.20-3.06 (m, 3H), 1.51-1.43 (m, 12H).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_8\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 768.2792, gefunden: 768.2792.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰

***N*-Boc-D-AlaThz-Trp-(4-OMe)Trp-Gly-D-Ala-DHA-Sar-OEt (46)**

Zu einer Lösung des Esters **45** (226 mg, 0.30 mmol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (12:3:6 mL) bei 0 °C wurde tropfenweise wässrige Lithiumhydroxid-Lösung ($c = 0.5$ mol/L, 848 μ L, 0.42 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Anschließend wurde mit wässriger Salzsäure ($c = 0.1$ mol/L, 10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die resultierende Carbonsäure wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Trifluoressigsäure (4 mL) wurde tropfenweise zu einer Lösung des Carbamids **41** (130 mg, 0.36 mmol) in Dichlormethan (6 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 40 min gerührt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte Trifluoressigsäure wurden unter reduziertem Druck in Gegenwart von Toluol (3 x 5 mL) entfernt. Das resultierende Ammoniumsalz wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung der Carbonsäure, dem Ammoniumsalz und 1-Hydroxybenzotriazol (69 mg, 0.52 mmol) in Dichlormethan (30 mL) bei 0 °C wurden der Reihe nach EDC·HCl (81 mg, 0.42 mmol) und Diisopropylethylamin (63 μ L, 0.36 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 20 h gerührt. Anschließend wurde mit Salzsäure ($c = 0.1$ mol/L, 20 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan:Methanol = 15:1) ergab **46** als weißen Feststoff (214 mg, 0.22 mmol, 73%).

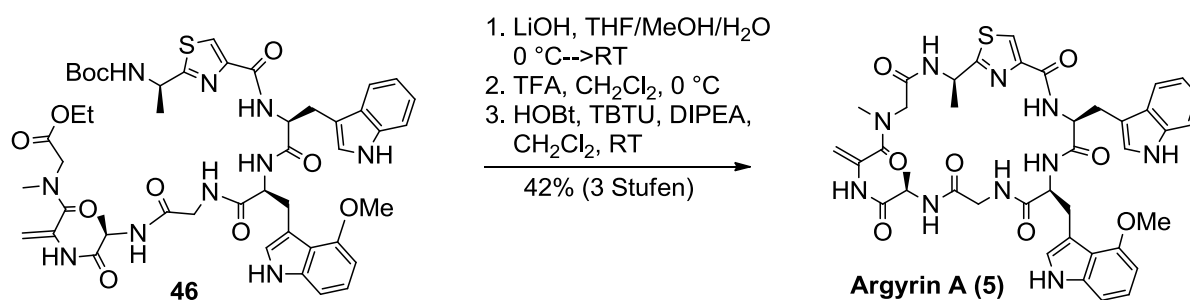
$R_f = 0.46$ (Dichlormethan/Methanol = 9:1).

$[\alpha]_D^{20} = 49.7$ ($c = 2.09$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 90 °C) 10.51 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.39-7.26 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 4H), 6.45-6.41 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.38 (dd, $J = 14.7$ und 5.2 Hz, 1H), 3.27-3.04 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 90 °C) δ 175.6, 171.5, 170.8, 170.4, 168.4, 168.1, 166.5, 159.7, 154.5, 153.7, 148.6, 137.6, 136.8, 135.8, 127.1, 123.2, 122.9, 121.7, 121.2, 120.4, 117.9, 117.8, 116.9, 110.8, 109.8, 109.3, 104.5, 101.2, 98.9, 78.6, 78.2, 60.0, 54.7, 54.5, 53.2, 48.4, 48.1, 42.1, 28.3, 27.8, 27.5, 20.0, 17.2, 13.5 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{N}_{10}\text{O}_{11}\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 993.3905, gefunden: 993.3915.

Argyrin A (5)

Zu einer Lösung des Esters **46** (200 mg, 0.21 mmol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (6:1.5:3 mL) bei 0 °C wurde tropfenweise wässrige Lithiumhydroxid-Lösung ($c = 0.5$ mol/L, 577 μ L, 0.29 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1.5 h gerührt. Anschließend wurde mit Salzsäure ($c = 0.1$ mol/L, 15 mL) versetzt und mit Dichlormethan (5 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die resultierende Carbonsäure wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Trifluoressigsäure (10 mL) wurde tropfenweise zu einer Lösung der Carbonsäure in Dichlormethan (20 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte Trifluoressigsäure wurden unter reduziertem Druck in Gegenwart von Toluol (3 x 20 mL) entfernt. Das resultierende Ammoniumsalz wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Zur Lösung des erhaltenen Ammoniumsalzes und 1-Hydroxybenzotriazol (56 mg, 0.41 mmol) in Dichlormethan (300 mL) wurden der Reihe nach Diisopropylethylamin (134 μ L, 0.78 mmol) und TBTU (132 mg, 0.41 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 40 h gerührt, auf ein Zehntel des Volumens konzentriert, mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan mit einem Gradienten von 1 bis 5% Methanol) ergab Argyrin A als weißen Feststoff (72 mg, 87 μ mol, 42%).

$R_f = 0.59$ (Dichlormethan/Methanol = 9:1).

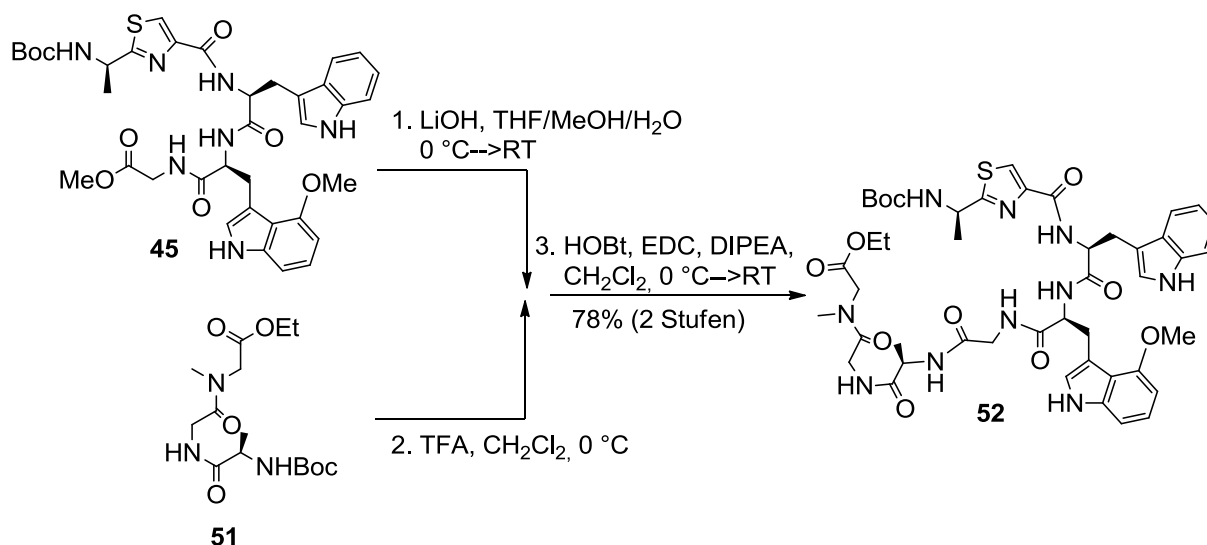
$[\alpha]_D^{20} = 145.2$ ($c = 0.9$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.68 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.33-

7.29 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 3H), 6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.52-5.43 (m, 1H), 5.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 7.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.26-4.19 (m, 2H), 3.58-3.28 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 2.85 (dd, $J = 15.2, 3.2$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.07 (dd, $J = 17.2$ und 5.0 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 171.1, 171.0, 170.2, 169.9, 168.4, 167.0, 159.9, 152.4, 150.5, 138.5, 136.9, 134.8, 126.6, 125.6, 123.8, 123.7, 123.0, 121.3, 119.4, 117.5, 116.1, 111.4, 108.3, 106.8, 105.8, 101.3, 99.8, 57.9, 56.2, 52.2, 51.2, 48.5, 45.4, 40.6, 37.5, 27.0, 26.7, 20.5, 14.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 847.2962, gefunden: 847.2963.

N-Boc-D-AlaThz-Trp-(4-OMe)Trp-Gly-D-Ala-Gly-Sar-OEt (52)

Zu einer Lösung des Esters **45** (50 mg, 67 μ mol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (2:0.5:1 mL) bei 0 °C wurde wässrige Lithiumhydroxid-Lösung ($c = 0.5$ mol/L, 174 μ L, 90 μ mol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Anschließend wurde mit Salzsäure ($c = 0.1$ mol/L, 10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (1 x 10 mL) sowie Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die resultierende Carbonsäure wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Trifluoressigsäure (2 mL) wurde tropfenweise zu einer Lösung des Carbamids **51** (26 mg, 75 μ mol) in Dichlormethan (3.5 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min gerührt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte Trifluoressigsäure wurden unter reduziertem Druck in Gegenwart von Toluol (3 x 10 mL) entfernt. Das resultierende Ammoniumsalz wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung der Carbonsäure, dem Ammoniumsalz und 1-Hydroxybenzotriazol (15 mg, 0.11 mmol) in Dichlormethan (6 mL) bei 0 °C wurden der Reihe nach EDC·HCl (18 mg, 94 μ mol) und (tropfenweise) Diisopropylethylamin (13 μ L, 79 μ mol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 18 h gerührt. Anschließend wurde mit wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung ($c = 0.1$ mol/L, 10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (2 x 20 mL) sowie Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan mit 6.5% Methanol) ergab **52** als weißen Feststoff (50 mg, 52 μ mol, 78%).

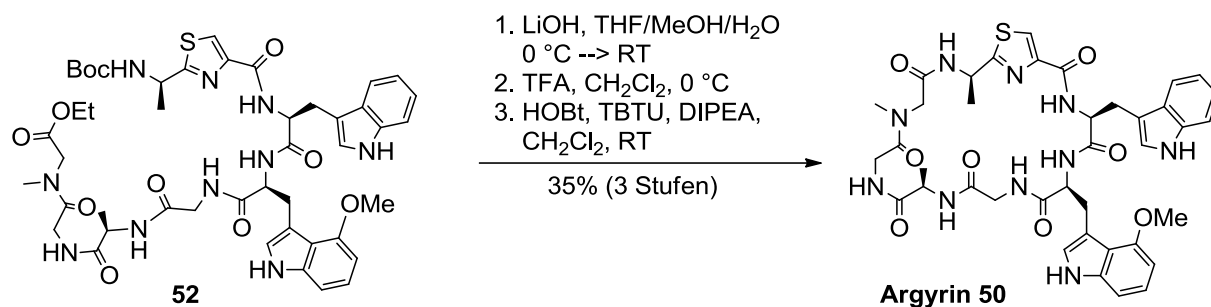
$R_f = 0.47$ (Dichlormethan/Methanol = 9:1).

$[\alpha]_D^{20} = 19.9$ ($c = 1.3$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 90 °C) δ 10.51 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.82 (m, $J = 7.9, 4.5$ Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 4H), 6.43 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 4.76 – 4.69 (m, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 4.38 (p, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 4H), 4.02 – 3.09 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 – 3.73 (m, 2H), 3.38 (dd, $J = 14.8, 5.3$ Hz, 1H), 3.26 – 3.05 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 90 °C) δ 175.5, 171.6, 171.2, 170.6, 168.5, 168.3, 167.9, 159.7, 154.5, 153.7, 148.7, 137.6, 135.8, 127.1, 123.2, 122.9, 121.7, 121.2, 120.3, 117.9, 117.8, 116.8, 110.8, 109.8, 109.3, 104.5, 98.9, 78.6, 78.2, 54.7, 54.4, 53.2, 48.4, 47.9, 42.0, 28.4, 27.8, 27.5, 20.0, 17.5, 13.5 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{N}_{10}\text{O}_{11}\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 981.3905, gefunden: 981.3908.

Argyrin 50

Zu einer Lösung des Esters **52** (34 mg, 35 μ mol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (1:0.25:0.5 mL) bei 0 °C wurde tropfenweise wässrige Lithiumhydroxid-Lösung ($c = 0.5$ mol/L, 99 μ L, 50 μ mol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Anschließend wurde mit Salzsäure ($c = 0.1$ mol/L, 10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (1 x 10 mL) sowie Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die resultierende Carbonsäure wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Trifluoressigsäure (2 mL) wurde tropfenweise zu einer Lösung der Carbonsäure in Dichlormethan (2.5 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei 0 °C und anschließend 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte Trifluoressigsäure wurden unter reduziertem Druck in Gegenwart von Toluol (3 x 15 mL) entfernt. Das resultierende Ammoniumsalz wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Zur Lösung des linearen Peptids und 1-Hydroxybenzotriazol (10 mg, 74 μ mol) in Dichlormethan (300 mL) wurden der Reihe nach Diisopropylethylamin (23 μ L, 135 μ mol) und TBTU (23 mg, 71 μ mol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 h gerührt, mit Wasser und gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck, gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan mit einem Gradienten von 2 bis 8% Methanol) und Reinigung per HPLC (Merck LiChroCart 250-10, RP18, 10 μ m, Methanol:Wasser = 45:55 mit je 0.5% Essigsäure, 4 mL/min, 4 mg/250 μ L pro Run) ergab Argyrin **50** als weißen Feststoff (10 mg, 12 μ mol, 35%).

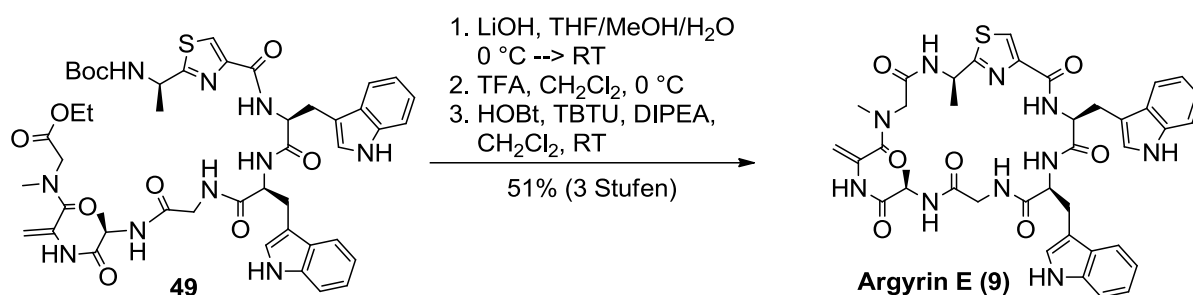
$R_f = 0.27$ (Dichlormethan:Methanol = 10:1).

$[\alpha]_D^{20} = +83.8$ ($c = 0.4$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.94 (br. s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.35-8.26 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.35-5.26 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 2H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.56-3.39 (m, 4H), 3.34-3.25 (m, 5H), 2.87 (dd, *J* = 15.2, 3.2 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22-1.12 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 172.8, 171.8, 171.5, 170.6, 170.3, 167.7, 160.0, 152.6, 150.3, 138.5, 134.8, 126.6, 124.9, 123.8, 123.6, 123.0, 121.5, 119.4, 117.5, 116.5, 111.5, 108.5, 106.7, 106.3, 101.3, 57.7, 56.2, 52.3, 52.1, 49.0, 46.5, 41.1, 41.0, 37.5, 27.0, 27.0, 20.1, 14.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₉H₄₅N₁₀O₈S ([M+H]⁺): 813.3143, gefunden: 813.3149.

Argyrine E (9)

Zu einer Lösung des Esters **49** (112 mg, 120 μ mol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (1.0:0.25:0.5 mL) bei 0 °C wurde wässrige Lithiumhydroxid-Lösung ($c = 0.5$ mol/L, 380 μ L, 190 μ mol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Anschließend wurde mit Salzsäure ($c = 0.1$ mol/L, 10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (5 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die resultierende Carbonsäure wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Trifluoressigsäure (5 mL) wurde tropfenweise zu einer Lösung der Carbonsäure in Dichlormethan (10 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde 15 min bei 0 °C und anschließend 35 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte Trifluoressigsäure wurden unter reduziertem Druck in Gegenwart von Toluol (3 x 15 mL) entfernt. Das resultierende Ammoniumsalz wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Zur Lösung des linearen Peptids und 1-Hydroxybenzotriazol (32 mg, 240 μ mol) in Dichlormethan (175 mL) wurden der Reihe nach Diisopropylethylamin (77 μ L, 450 μ mol) und TBTU (76 mg, 240 μ mol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 h gerührt, konzentriert und mit Wasser sowie gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan mit einem Gradienten von 2 bis 5% Methanol) ergab Argyrin E als weißen Feststoff (49 mg, 62 μ mol, 51%).

$R_f = 0.52$ (Dichlormethan/Methanol = 10:1).

$[\alpha]_D^{20} = +181.0$ ($c = 1$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.58 (br. s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.93-8.79 (m, 2H), 8.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.43-

6.34 (m, 2H), 5.51-5.42 (m, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.95 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.82 (br. s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 3.59-3.35 (m, 4H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.27-1.11 (m, 1H) ppm.

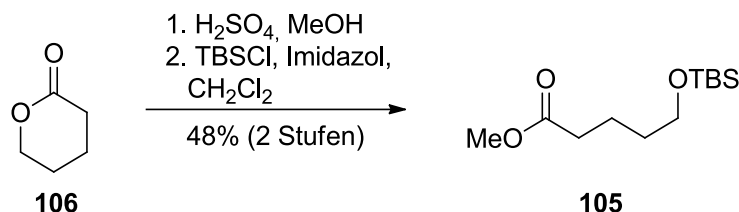
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 171.3, 170.9, 170.8, 170.0, 168.4, 167.2, 160.4, 150.1, 136.9, 136.7, 135.0, 127.6, 126.6, 125.4, 123.6, 123.1, 123.0, 121.7, 120.4, 119.9, 118.3, 116.0, 111.9, 111.7, 109.2, 106.1, 100.1, 56.4, 52.5, 51.3, 48.4, 45.6, 41.3, 37.6, 27.2, 26.6, 20.6, 14.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_{10}\text{O}_7\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 795.3037, gefunden: 795.3033.

12.4 Versuchsbeschreibungen zur Synthese von Corallopyronin A und Myxopyronin B

12.4.1 Synthese des Pyron-Fragments 216

5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pentansäure-methylester (105)



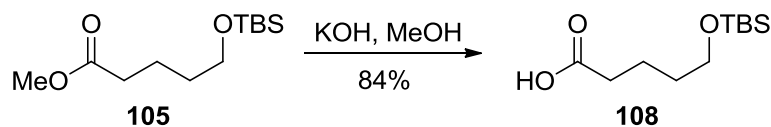
Zu einer Lösung von δ -Valerolacton (40.0 g, 400 mmol) in Methanol (830 mL) bei Raumtemperatur wurde konzentrierte Schwefelsäure (85 Tropfen) gegeben und 6 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und Natriumhydrogencarbonat (5.6 g) portionsweise zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht im Gefrierschrank (-18°C) gekühlt und danach durch Celite[®] filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck, wurde der Rückstand in Dichlormethan (620 mL) gelöst. Zu dieser Lösung bei 0 °C wurde *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (72.3 g, 480 mmol) und Imidazol (65.4 g, 960 mmol) gegeben und daraufhin bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Da der Umsatz nicht vollständig war wurde weiteres *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (6.0 g, 39.8 mmol) hinzugefügt und 2 h später die Reaktion mit Wasser (1 L) verdünnt. Die wässrige Phase wurde danach mit Dichlormethan (2 x 300 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether mit einem Gradienten von 5% bis 20% *tert*-Butylmethylether) ergab die Zielverbindung **105** (47.6 g, 193 mmol, 48% über 2 Stufen) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.80$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 62.8, 51.6, 34.0, 32.3, 26.1, 21.6, 18.5, -5.2 ppm.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁸

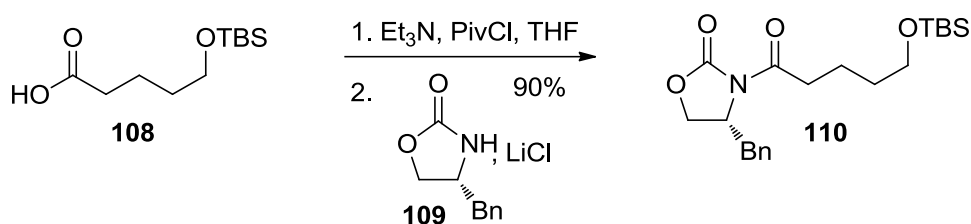
5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-pentansäure (108)

Zur Lösung des Esters **25** (47.5 g, 193 mmol) in Methanol (100 mL) bei Raumtemperatur wurde eine methanolische Kaliumhydroxid-Lösung (3 M, 321 mL) gegeben und 19 h gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (600 mL) aufgenommen und mit *tert*-Buthylmethylether (3 x 300 mL) extrahiert. Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab die Säure **108** (37.4 g, 161 mmol, 83%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.38$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.7, 62.8, 33.7, 32.1, 26.1, 21.4, 18.5, - 5.2 ppm.

Oxazolidinon 110

Eine Lösung der Säure **108** (18.6 g, 80.1 mmol) in Tetrahydrofuran (600 mL) wurde mit Triethylamin (22.3 mL, 160 mmol) versetzt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 15 min Pivaloylchlorid (11.8 mL, 96.1 mmol) zugetropft. Nach 3.5 h Rühren wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, (*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**109**, 17.0 g, 96.1 mmol) gefolgt von Lithiumchlorid (10.2 g, 240 mmol) zugeführt und weitere 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion mit Wasser (500 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit *tert*-Buthylmethylether (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 3:1) ergab Oxazolidinon **110** (28.3 g, 72.3 mmol, 90%) als farbloses Öl.

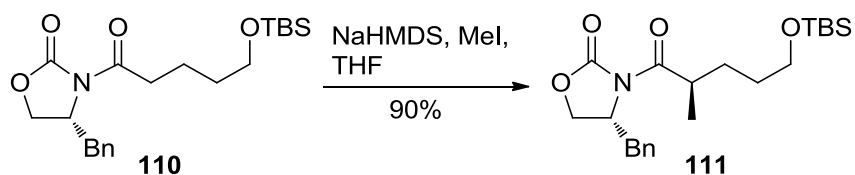
$R_f = 0.57$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

$[\alpha]_D^{20} = -34.7$ ($c = 1.10$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.67 (ddt, $J = 10.0, 6.7, 3.2$ Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.30 (dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.96 (ddt, $J = 28.3, 17.1, 7.5$ Hz, 2H), 2.76 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 153.6, 135.5, 129.6, 129.1, 127.5, 66.3, 62.9, 55.3, 38.1, 35.4, 32.3, 26.1, 20.8, 18.5, -5.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 392.2257, gefunden: 392.2260.

Oxazolidinon 111

Zu einer Lösung von NaHMDS (2 M in Tetrahydrofuran, 34.6 mL, 69.1 mmol) in Tetrahydrofuran (400 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Oxazolidinon **110** (22.4 g, 57.1 mmol) in Tetrahydrofuran (100 mL) über einen Zeitraum von 20 min getropft. Nach 1.5 h wurde Methyljodid (17.8 mL, 286 mmol) über 15 min zugegeben und weitere 3 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (300 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde zusätzliches Wasser zugegeben, bis die ausgefallenen Salze wieder in Lösung gegangen waren. Anschließend wurde die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit einem Lösungsmittelgemisch (Petrolether/Ethylacetat = 2:1, 30 mL) aufgenommen und säulenchromatographisch filtriert (Petrolether/Ethylacetat = 2:1, 350 mL). Die Zielverbindung **111** (20.8 g, 51.4 mmol, 90%, dr = 22:1) wurde so als farbloses Öl erhalten.

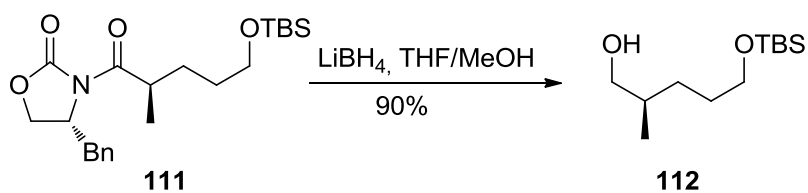
$R_f = 0.67$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

$[\alpha]_D^{20} = -45.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 4.67 (ddt, $J = 9.8, 6.7, 3.2$ Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.27 (dd, $J = 13.3, 3.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.9$ Hz, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 3H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 153.1, 135.5, 129.6 (2C), 129.1 (2C), 127.5, 66.1, 63.1, 55.5, 38.0, 37.6, 30.6, 29.8, 26.1, 18.5, 17.6, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 428.2233, gefunden: 428.2224.

5-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-pentan-1-ol (112)

Zu einer Lösung des Oxazolidinons **111** (600 mg, 1.48 mmol) in Tetrahydrofuran/Methanol (1:1, 12 mL) bei 0 °C wurde Lithiumborhydrid (1.55 mL, 3.11 mmol) über 15 min getropft. Nach 6 h Rühren wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Dichlormethan (10 mL) und Wasser (10 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 2:1) ergab den Alkohol **112** (310 mg, 1.33 mmol, 90%) als farbloses Öl.

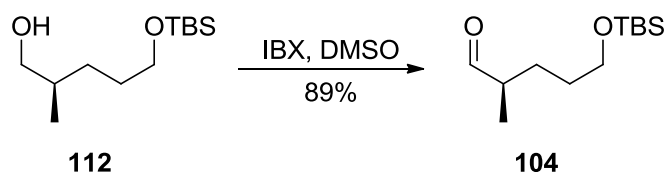
$R_f = 0.47$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

$[\alpha]_D^{20} = +6.9$ ($c = 1.14$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.51 (dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 10.6, 6.5$ Hz, 1H), 1.69-1.38 (m, 5H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 68.4, 63.6, 35.7, 30.3, 29.4, 26.1, 18.5, 16.8, -5.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 233.1937, gefunden: 233.1931.

(R)-5-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpentanal (104)

Zu einer Lösung von IBX (1.36 g, 4.85 mmol) in Dimethylsulfoxid (4.9 mL) bei Raumtemperatur wurde der Alkohol **112** (451 mg, 1.94 mmol) gelöst in Dimethylsulfoxid (2.5 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 35 min gerührt, mit Wasser (15 mL) versetzt und durch Celite[®] filtriert. Anschließend wurde mit weiterem Wasser (75 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung wurde Aldehyd **104** (400 mg, 1.74 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.56$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

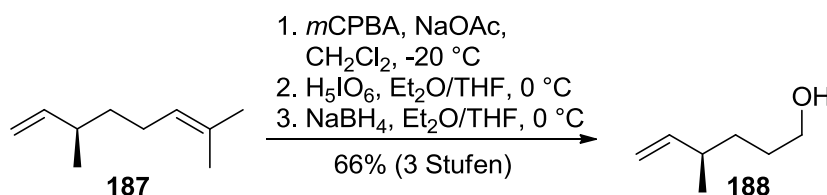
$[\alpha]_D^{20} = -16.1$ ($c = 0.47$, CHCl_3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.36 (hd, $J = 6.9, 1.9$ Hz, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.3, 62.9, 46.2, 30.2, 27.0, 26.1, 18.5, 13.5, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 253.1600, gefunden: 253.1603.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den für das andere Enantiomer in der Literatur gefundenen überein.¹⁰⁹

(R)-4-Methylhex-5-en-1-ol (188)

Zu einer Lösung von β -(-)-Citronellen (90%, 30.7 g, 200 mmol) und NaOAc (17.23 g, 210 mmol) in Dichlormethan bei -20 °C wurde portionsweise über 50 min *m*-Chlorperbenzoesäure (70-75%, 51.8 g, \geq 210 mmol) gegeben und weitere 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C erwärmt und nach weiteren 20 min mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (275 mL) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wässriger NaOH-Lösung (1 M, 200 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck (Endruck 125 mbar, 40 °C, 15 min) weitgehend entfernt.

Der Rückstand wurde in Diethylether/Tetrahydrofuran (300/300 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und portionsweise über 30 min mit Periodsäure (68.4 g, 300 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt, anschließend mit Wasser (400 mL) sowie Et₂O (500 mL) verdünnt und die organische Phase mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2 x 200 mL) gewaschen.

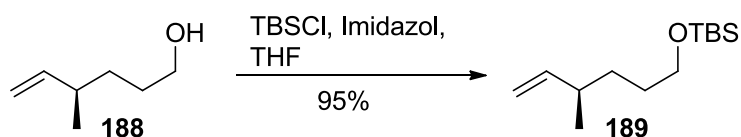
Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Abkühlen auf 0 °C wurde Natriumborhydrid (9.84 g, 260 mmol) in kleinen Portionen über 10 min zugegeben. Die Reaktionslösung wurde daraufhin noch 5 min bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Salzsäure (2 M, 350 mL) hinzugefügt wurde. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether (200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (250 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt (Enddruck 100 mbar, 40 °C, 10 min). Der Alkohol **188** (15.0 g, 131 mmol, 66% über 3 Stufen) wurde nach Destillation (15 mbar, 70 °C) sowie säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether mit einem Gradienten von 5% bis 10% Ethylacetat) erhalten.

$R_f = 0.11$ (Petrolether/Ethylacetat = 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.69 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.6$ Hz, 1H), 5.01 – 4.89 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.42 – 1.31 (m, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 144.6, 112.9, 63.3, 37.8, 32.8, 30.7, 20.4 ppm.

Die NMR-Spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur für das andere Enantiomer gefundenen überein.⁹⁵

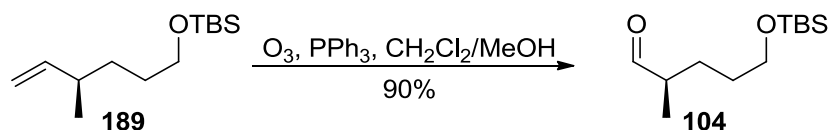
(R)-tert-Butyldimethyl((4-methylhex-5-en-1-yl)oxy)silane (189)

Imidazol (11.9 g, 175.2 mmol) und TBSCl (13.2 g, 87.6 mmol) wurden nacheinander zu einer Lösung des Alkohols **188** (8.34 g, 73.0 mmol) in Tetrahydrofuran bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde 5 min bei dieser Temperatur und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) zugegeben, mit Wasser bis zur Lösung der ausgefallenen Salze versetzt und mit *tert*-Butylmethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Silylether **189** (15.8 g, 69.2 mmol, 95%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.71$ (Petrolether/Ethylacetat = 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.69 (ddd, $J = 17.3, 10.3, 7.5$ Hz, 1H), 4.99 – 4.87 (m, 2H), 3.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.35 – 1.29 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 144.9, 112.6, 63.5, 37.7, 32.9, 30.7, 26.1, 20.4, 18.5, -5.1 ppm.

(R)-5-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpentanal (104)

Durch eine Lösung von Alken **189** (10.5 g, 46.0 mmol) in Dichlormethan (250 mL) und Methanol (20 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Ozon geleitet bis sich eine konstante blaue Färbung der Reaktionslösung einstellte. Zur Entfernung überschüssigen Ozons wurde anschließend Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Danach wurde Triphenylphosphin (12.1 g, 46.0 mmol) zugegeben, 5 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und 75 min bei Raumtemperatur gerührt. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 5:1) ergab Aldehyd **104** (9.5 g, 41.2 mmol, 90%) als farblose Flüssigkeit.

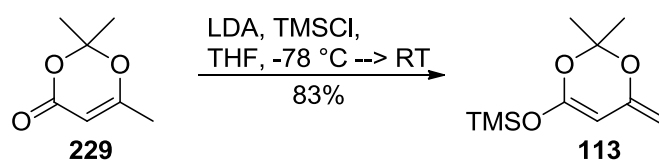
$R_f = 0.56$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.36 (hd, $J = 6.9, 1.9$ Hz, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.3, 62.9, 46.2, 30.2, 27.0, 26.1, 18.5, 13.5, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 253.1600, gefunden: 253.1601.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den für das andere Enantiomer in der Literatur gefundenen überein.¹⁰⁹

Ketenacetal 113

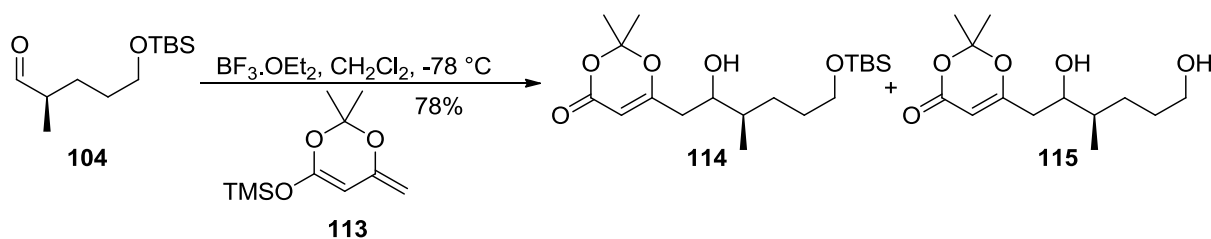
Zu einer Lösung von Diisopropylamin (15.4 mL, 109 mmol) in Tetrahydrofuran (65 mL) bei -78 °C wurde *n*-Buthyllithium (2.5 M in Hexan, 43.5 mL, 109 mmol) getropft. Die Reaktionslösung wurde 50 min bei -78 °C und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde erneut auf -78 °C abgekühlt und 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (13 mL, 99 mmol) über 30 min zugegeben. Es wurde 1 h gerührt, Trimethylsilylchlorid (15.2 mL, 119 mmol) über 20 min zugetropft und nach weiteren 40 min das Kühlbad entfernt. Die auf Raumtemperatur erwärmte Lösung wurde nach 2 h unter Schutzgas durch Magnesiumsulfat filtriert und der Filterkuchen mit *n*-Hexan gewaschen. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und fraktionierende Destillation im Hochvakuum (Ölbadtemperatur ≤ 75 °C, Siedetemperatur = 56 °C) ergab Ketenacetal **113** (17.6 g, 82 mmol, 83%) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.65 (s, 1H), 4.09 – 4.06 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H), 0.27 (d, *J* = 0.5 Hz, 9H) ppm.

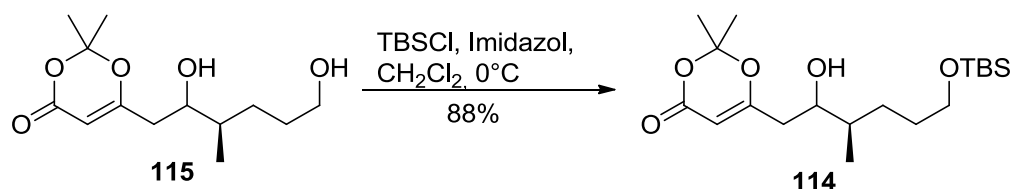
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 151.9, 102.7, 85.1, 76.8, 24.6, 0.4 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₀H₁₉O₃Si ([M+H]⁺): 215.1103, gefunden: 215.1098.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁰

Alkohol 114

Zu einer Lösung des Aldehyds **104** (2.76 g, 12.0 mmol) und Ketenacetal **113** (6.42 g, 30.0 mmol) in Dichlormethan bei -78°C wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4.55 mL, 35.9 mmol) über 20 min getropft. Anschließend wurde 40 min bei dieser Temperatur gerührt, mit pH-7 Phosphat-Puffer (60 mL) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktionslösung zu gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (150 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung ergab Alkohol **114** (2.63 g, 7.05 mmol, 59%) und Diol **115** (673 mg, 2.61 mmol, 22%) als farblose Flüssigkeiten. Diol **115** konnte durch Schützung der primären Alkohol-Funktion in die Zielverbindung **114** überführt werden.



Zur Lösung von Diol **115** (673 mg, 2.61 mmol) in Dichlormethan (10 mL) bei 0°C wurden nacheinander Imidazol (266 mg, 3.92 mmol) und TBSCl (471 mg, 3.13 mmol) gegeben. Es wurde 75 min bei dieser Temperatur gerührt, mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (20 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 1:1) ergab Alkohol **114** (854 mg, 2.29 mmol, 88%).

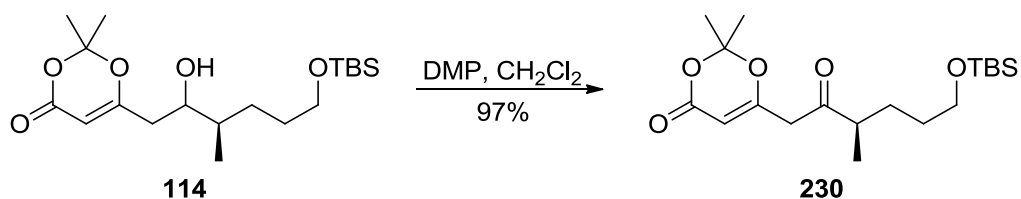
Durch Schützung des Nebenprodukt **115** konnte die Ausbeute des Alkohols **114** auf insgesamt 78% (3.48 g, 9.34 mmol) gesteigert werden.

$R_f = 0.57$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (dt, $J = 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 3.89 – 3.72 (m, 1H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 2.44 – 2.22 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.66 – 1.44 (m, 5H), 1.29 – 1.17 (m, 1H), 0.93 (dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 161.2, 106.7, 95.1, 72.0, 63.4, 39.1, 38.5, 30.4, 29.3, 26.1, 25.5, 24.9, 18.5, 14.0, -5.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 395.2230, gefunden: 395.2220.

Keton 230

Zu einer Lösung des Alkohols **114** (140 mg, 0.38 mmol) in Dichlormethan (2 mL) bei Raumtemperatur wurde DESS-MARTIN-Periodinan (367 mg, 0.86 mmol) gegeben und 70 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit einer Lösung von Natriumthiosulfat-pentahydrat (600 mg) in gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) versetzt. Nach Extraktion mit Dichlormethan (3 x 10 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 7:2) ergab Keton **230** (136 mg, 0.37 mmol, 97%) als farbloses Öl.

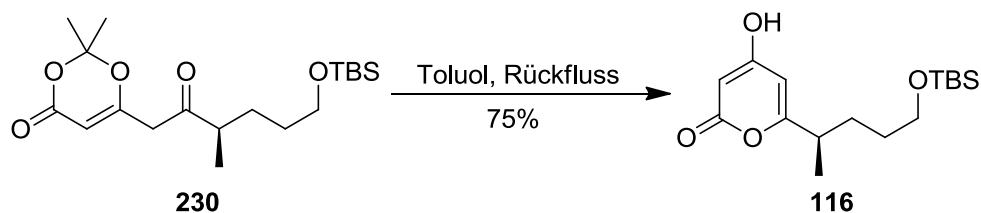
$R_f = 0.44$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

$[\alpha]_D^{20} = -16.9$ ($c = 1.53$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33 (s, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.53 – 1.41 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 207.1, 165.0, 160.9, 107.3, 96.9, 62.8, 46.7, 45.3, 30.3, 29.1, 26.1, 25.2, 25.2, 18.5, 16.0, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 371.2254, gefunden: 371.2259.

(R)-4-Hydroxy-Pyron 116

Keton **230** (118 mg, 0.32 mmol) in Toluol (2 mL) wurde über 5 min zu siedendem Toluol (12 mL) getropft. Die Lösung wurde 45 min unter Rückfluss gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether mit einem Gradienten von 11 bis 33% Aceton) ergab Pyron **116** (75 mg, 0.24 mmol, 75%) als farbloses Öl.

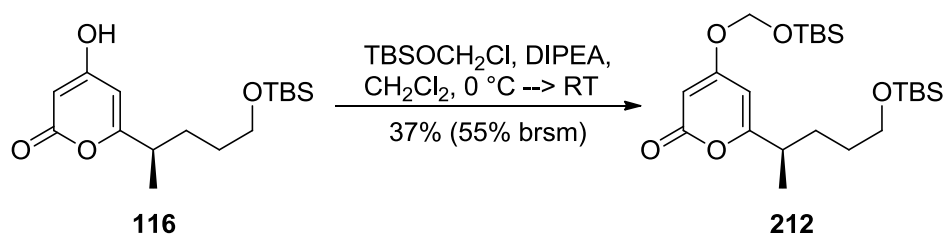
$R_f = 0.09$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

$[\alpha]_D^{20} = -23.3$ ($c = 1.95$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.60 (td, $J = 6.4, 1.5$ Hz, 2H), 2.59 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.61 – 1.43 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 170.9, 168.2, 100.5, 90.0, 63.0, 38.3, 30.8, 30.4, 26.1, 18.5, 18.4, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 335.1655, gefunden: 335.1665.

SOM-Pyron 212

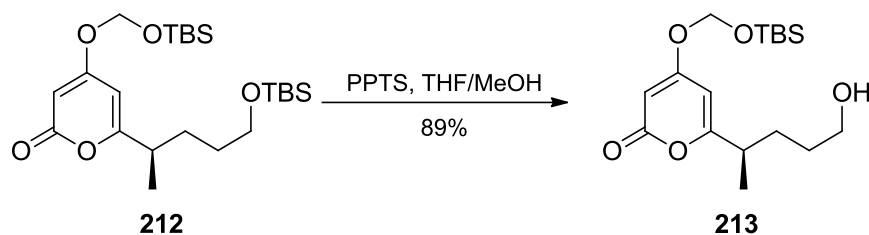
Zu einer Lösung von Alkohol **116** (280 mg, 0.90 mmol) in Dichlormethan (1 mL) bei 0 °C wurden nacheinander Diisopropylethylamin (0.74 mL, 4.48 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyloxymethylchlorid (486 mg, 2.69 mmol) gegeben. Nach 5 min wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt, weitere 23 h gerührt und mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 9:1) ergab das geschützte Pyron **212** (150 mg, 0.33 mmol, 37%, 55% brsm) als farbloses Öl neben reisoliertem Alkohol **116** (92 mg, 0.29 mmol, 33%).

$R_f = 0.33$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.58 (td, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 2H), 2.55 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.60 – 1.42 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.12 (s, 6H), 0.03 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 169.1, 165.2, 98.8, 90.5, 87.9, 63.0, 38.3, 30.8, 30.4, 26.1, 25.6, 18.5, 18.4, 18.0, -5.0, -5.0, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{Si}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 457.2806, gefunden: 457.2808.

Alkohol 213

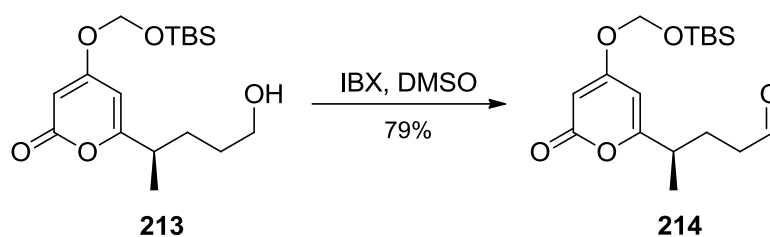
Zu einer Lösung des Silylethers **212** (22 mg, 49 μmol) in Methanol (2.7 mL) und Tetrahydrofuran (0.3 mL) bei Raumtemperatur wurde PPTS (16 mg, 64 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 17 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Es wurde der Alkohol **213** (15 mg, 44 μmol , 89%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.34$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 2.57 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 3H), 1.37 (br. s, 1H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 169.1, 165.2, 98.9, 90.5, 88.0, 62.8, 38.4, 30.7, 30.4, 25.6, 18.4, 18.0, -5.0, -5.0 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 343.1941, gefunden: 343.1938.

Aldehyd 214

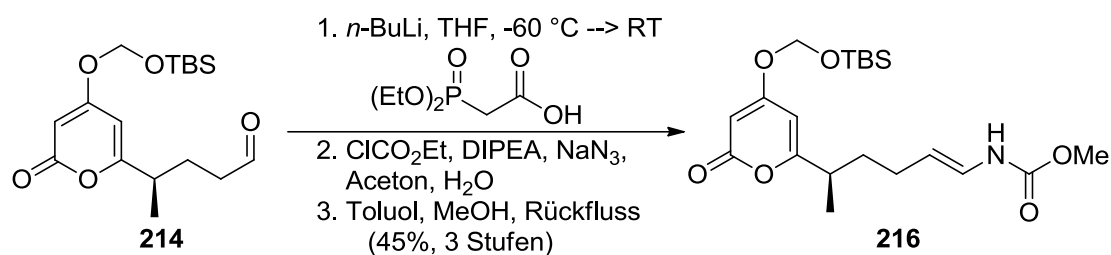
Zu einer Lösung von IBX (128 mg, 458 μmol) in Dimethylsulfoxid (0.46 mL) bei Raumtemperatur wurde der Alkohol **213** (56 mg, 164 μmol) gelöst in Dimethylsulfoxid (0.9 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 70 min gerührt, mit Wasser (5 mL) versetzt und durch Celite[®] filtriert. Anschließend wurde mit weiterem Wasser (15 mL) verdünnt und mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung wurde Aldehyd **214** (44 mg, 129 μmol , 79%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.60$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.49 – 2.42 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.12 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 201.4, 168.9, 168.4, 164.96, 99.4, 90.7, 88.0, 41.4, 37.7, 26.6, 25.61, 18.3, 18.0, -5.0, -5.0 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 341.1784, gefunden: 341.1781.

Vinylcarbamat **216**

Bisethylphosphonoessigsäure (23 mg, 120 μmol) in Tetrahydrofuran (0.1 mL) wurde zur Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 96 μL, 240 μmol) in Tetrahydrofuran (1.7 mL) bei -60 °C getropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min gerührt und anschließend Aldehyd **214** (41 mg, 120 μmol) in Tetrahydrofuran (1.5 mL) über 5 min zugegeben. Nach 1 h wurde die Kühlung entfernt und nochmals 1 h gerührt. Danach wurde mit Wasser (20 mL), Ethylacetat (20 mL) und Salzsäure (0.1 M, 1.2 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab die Säure **215** (46 mg), die ohne weitere Aufreinigung direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt wurde.

Zu einer Lösung der erhaltenen Säure **215** in Aceton (2 mL) bei 0 °C wurden nacheinander Diisopropylethylamin (49 μL, 287 μmol) und Ethylchlorformiat (25 μL, 263 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h gerührt, mit Natriumazid (78 mg, 1.20 mmol) in Wasser (1.5 mL) versetzt und nochmals 1 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben und mit Toluol (5 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Danach wurde das Rohprodukt in Toluol (13 mL) gelöst, 2 h refluxiert, Methanol (6.5 mL) zugegeben und die Temperatur des Wärmebads auf 70 °C reduziert. Nach weiteren 16 h wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 3:1 dann 2:1) ergab Vinylcarbamat **216** (22 mg, 53 μmol, 45% über 3 Stufen, *E/Z* > 19:1) als farbloses Öl.

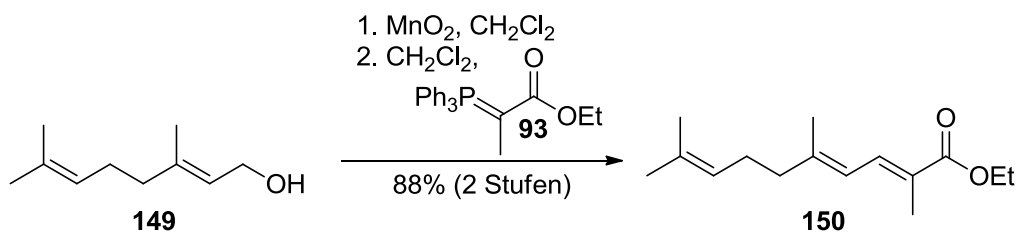
$R_f = 0.26$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

¹H-NMR δ 6.53 – 6.28 (m, 2H), 5.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.93 (dt, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.53 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.56 – 1.42 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.10 (s, 6H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 169.1, 165.2, 154.3, 124.4, 109.5, 98.9, 90.4, 87.9, 52.5, 37.7, 34.6, 27.30, 25.6, 18.1, 18.0, -5.1, -5.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 434.1975, gefunden: 434.1973.

12.4.2 Synthese des Westfragments 137

(2*E*,4*E*)-ethyl 2,5,9-trimethyldeca-2,4,8-trienoate (**150**)

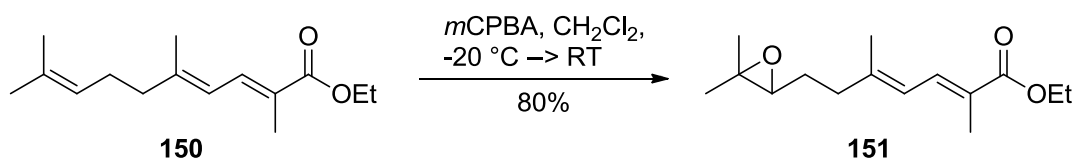
Aktiviertes Mangandioxid (84.0 g, 968 mmol) wurde zur Lösung von Geraniol (7.46 g, 48.4 mmol) in Dichlormethan (130 mL) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch 1 h gerührt. Anschließend wurde durch Celite[®] filtriert und die Lösung unter reduziertem Druck konzentriert. Danach wurde mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und die Lösung zu 2-(Triphenylphosphoranyliden)-propionsäureethylester (**93**, 24.0 g, 66.2 mmol) in Dichlormethan (76 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 16 h gerührt. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung ergab den α,β -ungesättigten Ester **150** (10.1 g, 42.7 mmol, 88% über 2 Stufen, *E/Z* > 19:1) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.73$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dq, *J* = 11.8, 1.4 Hz, 1H), 6.12 (dq, *J* = 11.9, 1.3 Hz, 1H), 5.09 (tdd, *J* = 5.3, 3.0, 1.4 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.19 – 2.13 (m, 4H), 1.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 147.9, 134.5, 132.2, 124.8, 123.7, 120.9, 60.5, 40.8, 26.6, 25.8, 17.9, 17.4, 14.5, 12.6 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₅H₂₄O₂Na ([M+Na]⁺): 259.1674, gefunden: 259.1675.

Epoxid 151

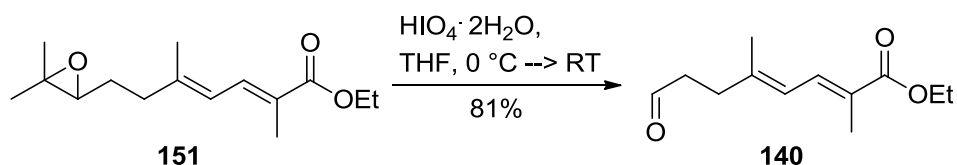
Zu einer Lösung von Trien **150** (9.9 g, 41.9 mmol) in Dichlormethan (100 mL) bei -20 °C wurde über 90 min *meta*-Chlorperbenzoesäure (70–75%, 11.9 g) in Dichlormethan (100 mL) getropft und anschließend noch 1 h gerührt. Danach wurde die Kühlung entfernt und weitere 2 h gerührt. Nun wurde wässrige Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 125 mL) und Wasser (125 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung ergab Epoxid **151** (8.46 g, 33.5 mmol, 80%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.36$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (dq, $J = 11.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.17 (dq, $J = 11.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.42 – 2.22 (m, 2H), 1.95 – 1.90 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 146.6, 134.1, 125.5, 121.3, 64.0, 60.6, 58.6, 37.5, 27.5, 25.0, 18.9, 17.4, 14.5, 12.6 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₅H₂₄O₃Si ([M+H]⁺): 275.1623, gefunden: 275.1619.

Aldehyd 140

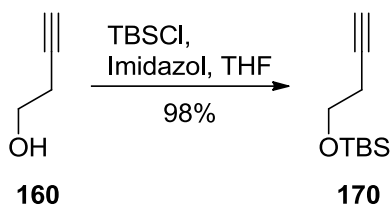
Zu einer Lösung des Epoxids **151** (910 mg, 3.61 mmol) in Tetrahydrofuran (18 mL) bei 0 °C wurde Periodsäure (1.07 g, 4.69 mmol) gegeben. Nach 5 min wurde die Kühlung entfernt, weitere 45 min gerührt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (45 mL) versetzt. Die erhaltene Suspension wurde 15 min gerührt, mit Dichlormethan (3 x 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 7:1) ergab Aldehyd **140** (613 mg, 2.92 mmol, 81%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.31$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (dq, $J = 11.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.14 (dq, $J = 11.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.66 – 2.60 (m, 2H), 2.53 – 2.46 (m, 2H), 1.93 – 1.91 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 201.5, 168.9, 145.0, 133.8, 126.1, 121.5, 60.7, 42.1, 32.7, 17.4, 14.5, 12.6 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 211.1334, gefunden: 211.1328.

TBSO-3-Butin (170)

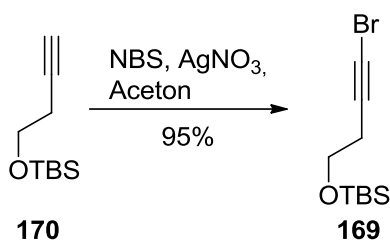
Zu einer Lösung von 3-Butin-1-ol (10 mL, 132 mmol) und Imidazol (21.6 g, 317 mmol) in Tetrahydrofuran (200 mL) bei 0 °C wurde TBSCl (23.9 g, 159 mmol) gegeben. Nach 5 min wurde die Kühlung entfernt, die entstandene Suspension weitere 4 h gerührt und anschließend durch Celite[®] filtriert. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether mit einem Gradienten von 0 bis 10% Ethylacetat) ergab den Silylether **170** (23.9 g, 129.6 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.62$ (Petrolether/Ethylacetat = 9:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.40 (td, $J = 7.1, 2.6$ Hz, 2H), 1.96 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 81.7, 69.4, 61.9, 26.0, 23.0, 18.5, -5.1 ppm.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁰

Alkinylbromid 169

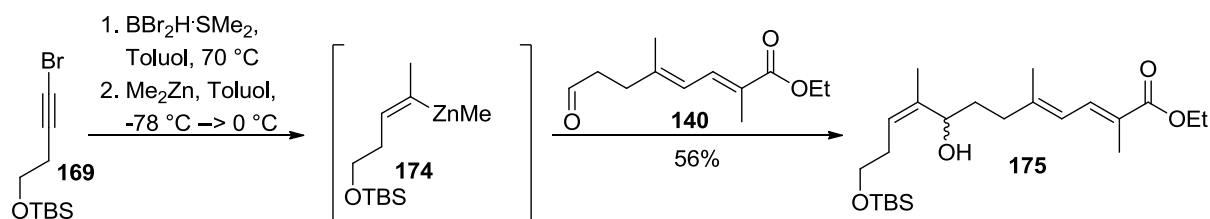
Zu einer Lösung von **170** (1.11 g, 6.02 mmol) in Aceton (20 mL) bei Raumtemperatur wurden nacheinander *N*-Bromsuccinimid (2.14 g, 12.04 mmol) und Silbernitrat (102 mg, 0.60 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 75 min gerührt und mit Petrolether (50 mL) verdünnt. Anschließend wurde mit Wasser (2 x 30 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit *tert*-Buthylmethylether/Petrolether (1:1, 2 x 50 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und durch Kieselgel filtriert. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab Bromid **169** (1.50 g, 5.70 mmol, 95%) als leicht gelbliches Öl.

$R_f = 0.62$ (Petrolether/Ethylacetat = 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 77.7, 61.6, 39.2, 26.0, 24.2, 18.5, -5.2 ppm.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹¹

Trien 175

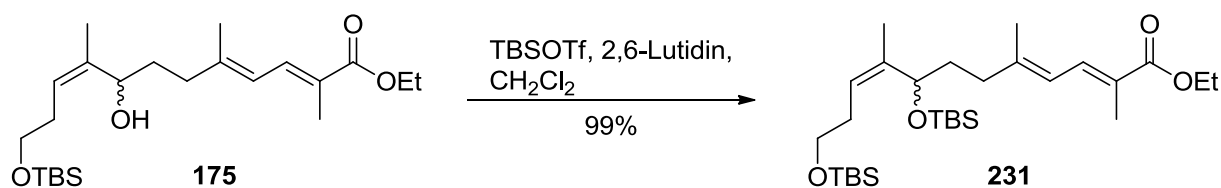
Dibromborandimethylsulfid-Komplex (1 M in Toluol, 7.73 mL, 7.73 mmol) wurde über 5 min zu einer Lösung von **169** (2.03 g, 7.73 mmol) in Toluol (2.6 mL) bei Raumtemperatur getropft. Die Reaktionslösung wurde im vorgeheizten Ölbad auf 70 °C erwärmt, nach 1 h auf -78 °C abgekühlt und über 15 min mit einer Dimethylzink-Lösung (1.2 M in Toluol, 25.8 mL, 30.9 mmol) versetzt. Anschließend wurde weitere 15 min bei -78 °C und 1 h bei 0 °C gerührt, bevor die flüchtigen Bestandteile unter Hochvakuum entfernt wurden. Der Rückstand wurde mit Toluol (6 mL) aufgenommen und Aldehyd **140** (1.30 g, 6.18 mmol) in Toluol (4 mL) über 10 min hinzugefügt. Daraufhin wurde die Kühlung entfernt, die Reaktionslösung weitere 17 h gerührt und vorsichtig mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) versetzt. Zusätzlich wurde mit Ethylacetat (40 mL) und Salzsäure (1 M, 9 mL) verdünnt, die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 6:1). Auf diese Weise wurde Zielverbindung **175** (1.41 g, 3.43 mmol, 56%, *Z/E* > 19:1) als leicht gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.53$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dq, $J = 11.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.15 (dq, $J = 11.9, 1.3$ Hz, 1H), 5.31 – 5.24 (m, 1H), 4.46 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.74 – 3.54 (m, 2H), 2.47 – 2.09 (m, 5H), 1.93 – 1.91 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.73 – 1.72 (m, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 147.7, 139.4, 134.4, 125.0, 124.8, 121.0, 69.4, 62.9, 60.6, 37.1, 32.6, 30.9, 26.2, 18.7, 18.5, 17.5, 14.5, 12.6, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 433.2750, gefunden: 433.2751.

Bissilylether 231

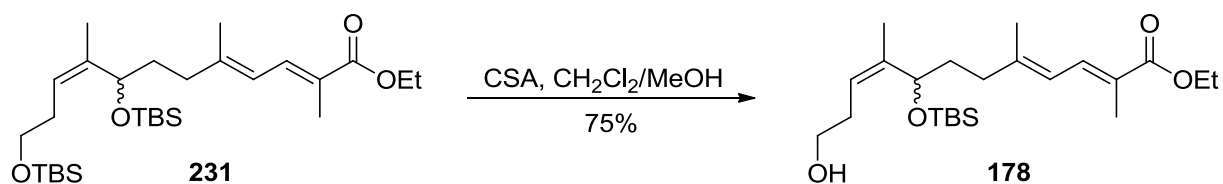
Zu einer Lösung von Alkohol **175** (89 mg, 217 μmol) in Dichlormethan bei 0 °C wurden nacheinander 2,6-Lutidin (63 μL , 543 μmol) und TBSOTf (85 μL , 368 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 40 min gerührt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) versetzt. Die organische Phase wurde mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 10 mL) gewaschen und die saure wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 10 mL) reextrahiert. Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 6:1) ergab den Silylether **231** (113 mg, 215 μmol , 99%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.71$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dq, $J = 11.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.13 (dq, $J = 11.9, 1.4$ Hz, 1H), 5.18 – 5.09 (m, 1H), 4.47 (dd, $J = 8.1, 5.3$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 2.35 – 2.15 (m, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.95 – 1.90 (m, 3H), 1.90 – 1.85 (m, 3H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.55 – 1.46 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), -0.00 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 148.0, 139.6, 134.4, 124.9, 121.9, 120.7, 70.3, 63.3, 60.6, 37.3, 34.8, 31.5, 26.1, 26.0, 18.6, 18.4, 17.9, 17.6, 14.5, 12.6, -4.6, -4.8, -5.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₉H₅₆O₄Si₂Na ([M+Na]⁺): 547.3615, gefunden: 547.3613.

Alkohol 178

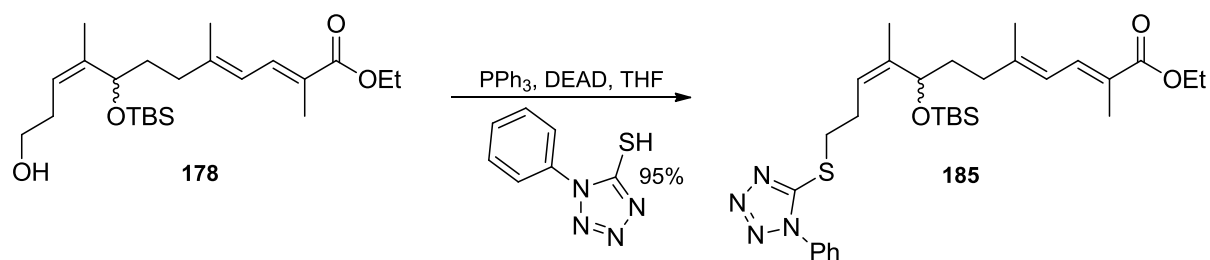
Camphersulfonsäure (230 mg, 989 μ mol) wurde portionsweise zu einer Lösung des Silylethers **231** (519 mg, 989 μ mol) in Dichlormethan/Methanol (1:1, 20 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktion wurde nach 30 min Rühren mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert. Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 5:1) ergab Alkohol **178** (306 mg, 745 μ mol, 75%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.28$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (dq, $J = 11.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.13 (dq, $J = 11.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.15 (td, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 8.1, 5.3$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.64 (td, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 2H), 2.39 – 2.18 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.69 (m, 3H), 1.58 – 1.47 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 147.9, 141.2, 134.384, 125.0, 121.3, 120.8, 70.2, 2.7, 60.6, 37.3, 34.7, 31.2, 26.0, 18.3, 18.1, 17.5, 14.5, 12.6, -4.6, -4.7 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₃H₄₂O₄SiNa ([M+Na]⁺): 433.2750, gefunden: 433.2751.

Sulfid 185

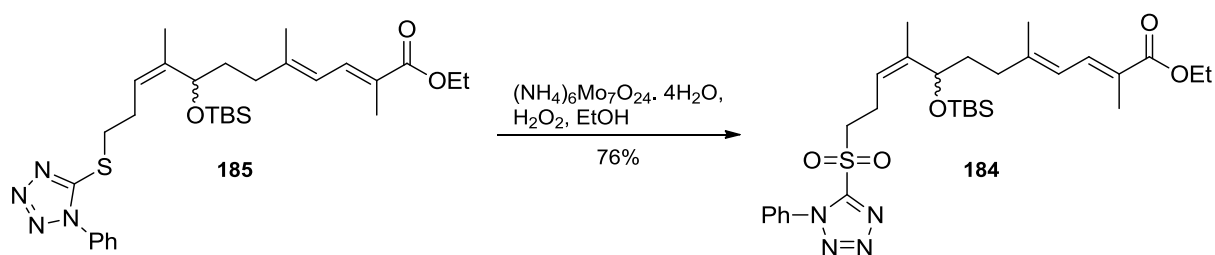
Zu einer Lösung von Alkohol **178** (588 mg, 1.43 mmol), Triphenylphosphin (563 mg, 2.15 mmol) und 1-Phenyltetrazol-5-thiol (382 mg, 2.15 mmol) in Tetrahydrofuran (28 mL) bei 0 °C wurde Diethylazodicarboxylat (40% in Toluol, 1.17 mL, 2.57 mmol) getropft. Nach 5 min wurde die Kühlung entfernt und die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 mL) versetzt und mit *tert*-Butylmethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung ergab die Zielverbindung **185** (778 mg, 1.36 mmol, 95%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.58$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 – 7.51 (m, 5H), 7.43 (dq, $J = 11.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.11 (dq, $J = 11.9, 1.3$ Hz, 1H), 5.20 – 5.14 (m, 1H), 4.48 (dd, $J = 8.0, 5.4$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.92 – 1.90 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.68 (m, 3H), 1.55 – 1.44 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.03 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 154.3, 147.9, 141.4, 134.4, 133.8, 130.2, 129.9, 125.0, 123.9, 122.1, 120.8, 70.3, 60.6, 37.3, 34.9, 33.4, 27.3, 25.9, 18.3, 18.1, 17.5, 14.5, 12.6, -4.6, -4.7 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 593.2958, gefunden: 593.2960.

Sulfon 184

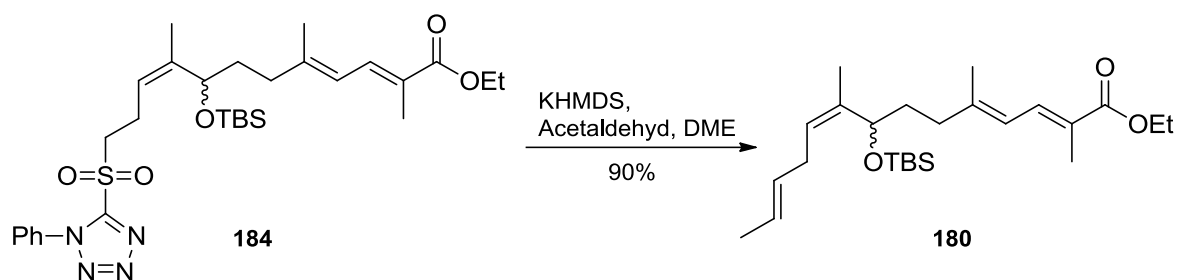
Zu einer Lösung von **185** (773 mg, 1.35 mmol) in Ethanol (24 mL) bei 0 °C wurde Ammoniummolybdate(VI)tetrahydrat (335 mg, 0.27 mmol) als Lösung in Wasserstoffperoxid (30% in H_2O , 1.38 mL, 13.5 mmol) gegeben. Nach 5 min wurde die entstandene Suspension auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (30 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 8:1) ergab die Zielverbindung **184** (620 mg, 1.03 mmol, 76%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.40$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 3H), 7.44 (dd, $J = 11.6$, 1.7 Hz, 1H), 6.17 – 6.11 (m, 1H), 5.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 8.1$, 5.3 Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.84 – 2.66 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 153.5, 147.6, 142.8, 134.3, 133.1, 131.6, 129.9, 125.1, 125.1, 120.9, 119.2, 70.4, 60.6, 55.9, 37.3, 34.9, 25.9, 21.0, 18.3, 18.3, 17.5, 14.5, 12.6, -4.6, -4.7 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_5\text{SSi}$ ($[\text{M-H}]^-$): 601.2880, gefunden: 601.2877.

Tetraen180

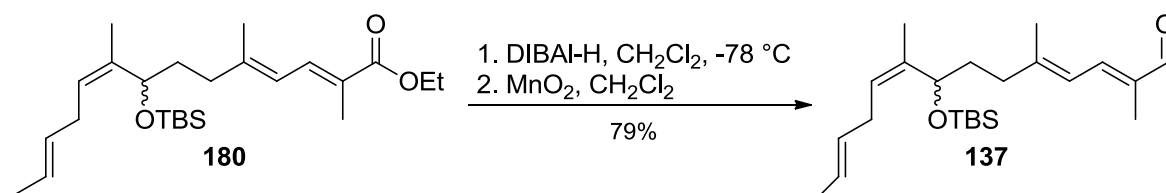
Zu einer Lösung von Sulfon **184** (110 mg, 182 μmol) in 1,2-Dimethoxyethan (4.4 mL) bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Kaliumhexamethyldisilazan (0.7 M in 1,2-Dimethoxyethan, 287 μL , 201 μmol) getropft. Die Reaktionslösung wurde 20 min gerührt und anschließend Acetaldehyd (11 μL , 201 μmol) in 1,2-Dimethoxyethan (0.5 mL) über 5 min zugegeben. Nach weiteren 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurde Wasser (4 mL) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und mit weiterem Wasser (16 mL) sowie gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (4 mL) verdünnt. Anschließend wurde mit *tert*-Butylmethylether (3 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 20:1) ergab das Tetraen **180** (69 mg, 164 μmol , 90%, E/Z = 6:1) als farbloses Öl.

$R_f = 0.18$ (Petrolether/Ethylacetat = 20:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.43 (m, 1H), 6.13 (dq, $J = 11.9, 1.4$ Hz, 1H), 5.49 – 5.32 (m, 2H), 5.18 – 5.12 (m, 1H), 4.48 (dd, $J = 7.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.83 – 2.60 (m, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.07 (ddd, $J = 14.7, 10.2, 5.8$ Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.67 (m, 3H), 1.66 – 1.63 (m, 3H), 1.59 – 1.48 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.00 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 148.0, 138.3, 134.4, 129.7, 125.5, 124.9, 123.9, 120.7, 70.0, 60.6, 37.3, 34.6, 30.9, 26.0, 18.4, 18.0, 17.9, 17.5, 14.5, 12.6, -4.6, -4.8 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 443.2957, gefunden: 443.2957.

Aldehyd 137

Zu einer Lösung von Ester **180** (100 mg, 238 μ mol) in Dichlormethan (5 mL) bei -78 °C wurde Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 642 μ L, 642 μ mol) getropft. Die Reaktionslösung wurde 40 min gerührt und mit halbgesättigter wässriger Dinatriumtetrat-Lösung (35 mL) versetzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt und 90 min kräftig gerührt. Daraufhin wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (1 mL) gelöst und mit aktiviertem Mangandioxid (724 mg, 8.33 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 35 min gerührt und durch Celite[®] filtriert. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung ergab Aldehyd **137** (71 mg, 189 μ mol, 79%, 2 Stufen, *E/Z* = 10:1) als farbloses Öl.

R_f = 0.73 (Petrolether/Ethylacetat = 1:1).

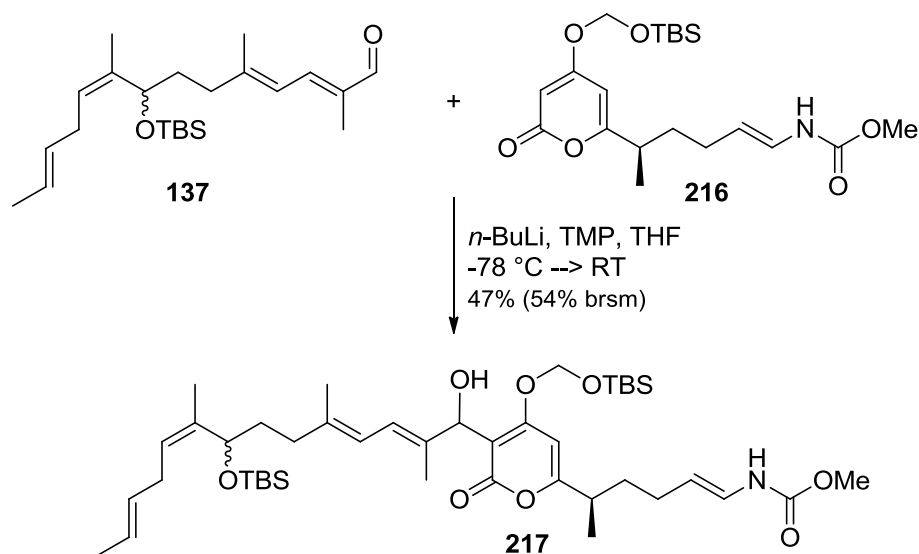
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 7.09 (dq, *J* = 11.7, 1.3 Hz, 1H), 6.32 (dq, *J* = 11.7, 1.3 Hz, 1H), 5.47 – 5.30 (m, 2H), 5.18 – 5.12 (m, 1H), 4.48 (dd, *J* = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 2.79 – 2.61 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.68 – 1.66 (m, 3H), 1.65 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 151.4, 145.1, 138.1, 135.9, 129.6, 125.5, 124.0, 120.7, 69.9, 37.5, 34.5, 30.8, 25.9, 18.3, 18.0, 17.8, 17.7, 9.4, -4.7, -4.8 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₃H₄₀O₂SiNa ([M+Na]⁺): 399.2695, gefunden: 399.2694.

12.4.3 Kupplung der Fragmente und Synthese von Corallopyronin A

Alkohol 217



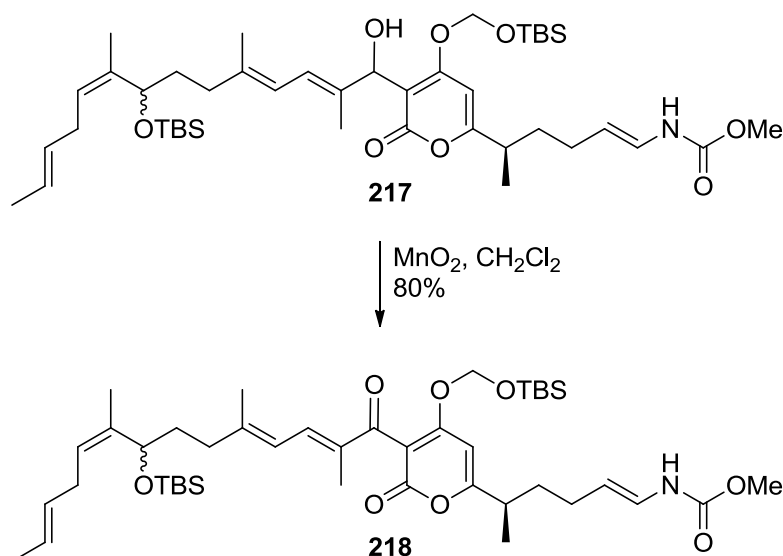
n -Buthyllithium (2.5 M in Hexan, 52 μL , 131 μmol) wurde zu einer Lösung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (22 μL , 131 μmol) in Tetrahydrofuran (1.2 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ getropft. Die Reaktionslösung wurde 40 min gerührt und Pyron **216** (20 mg, 49 μmol) in Tetrahydrofuran (0.8 mL) zugetropft. Nach weiteren 40 min Rühren wurde Aldehyd **137** (26 mg, 68 μmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde anschließend 1h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1h bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde mit pH-7 Phosphat-Puffer (15 mL) versetzt, mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung ergab Alkohol **217** (18 mg, 23 μmol , 47%, 54% brsm) als farbloses Öl.

$R_f = 0.53$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOD}$) δ 6.53 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.56-5.54 (m, 2H), 5.51-5.38 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.23-5.18 (m, 1H), 5.06 (dt, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 7.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.83 – 2.67 (m, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.72-1.71 (m, 3H), 1.68-1.66 (m, 3H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOD}$) δ 170.9, 167.6, 166.8, 156.8, 139.4, 139.1, 135.8, 130.8, 126.2, 126.02, 125.0, 121.9, 121.6, 110.4, 106.3, 98.0, 89.0, 71.4, 71.1, 52.7, 39.4, 37.6, 36.0, 31.7, 28.7, 26.4, 26.0, 19.1, 18.8, 18.7, 18.1, 18.1, 16.9, 13.8, -4.4, -4.6, -5.0 ppm.

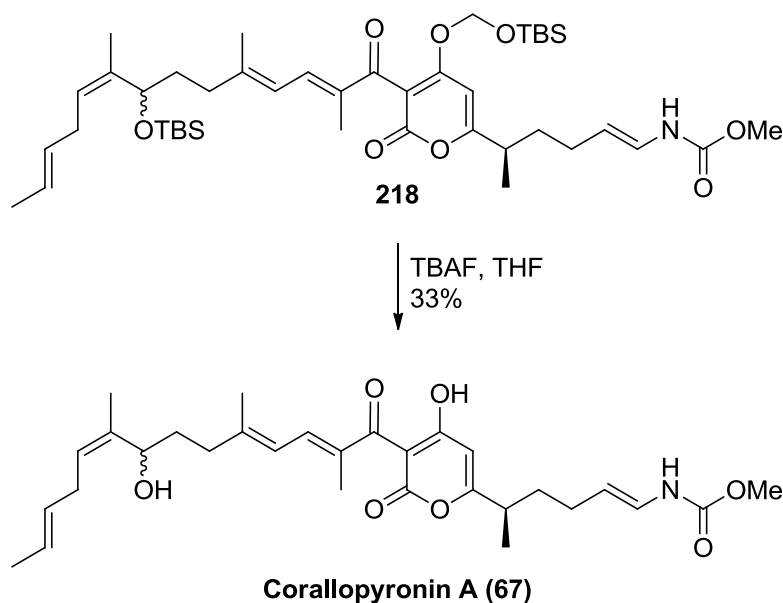
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{73}\text{NO}_8\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 810.4772, gefunden: 810.4770.

Keton 218

Zu einer Lösung des Alkohols **217** (15 mg, 19 μmol) in Dichlormethan (0.7 mL) bei Raumtemperatur wurde aktiviertes Mangandioxid (83 mg, 952 μmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4.5 h gerührt, durch Celite[®] filtriert und mit Ethylacetat (30 mL) nachgespült. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab das geschützte Corallopyronin **218** (12 mg, 15 μmol , 80%) als farbloses Öl. Um Isomerisierung und Zersetzung zu vermeiden wurde die Verbindung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.53$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₄-MeOD) δ 7.27 (dd, $J = 11.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 11.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.50 – 5.37 (m, 2H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 5.08 (dt, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 7.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.86 – 2.68 (m, 3H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 2.08 – 2.01 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.69 – 1.66 (m, 3H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (d, $J = 0.7$ Hz, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm.

Corallopyronin A (67)

Zur Lösung des geschützten Corallopyronins **218** (12 mg, 15 μmol) in Tetrahydrofuran (4.6 mL) bei 0 °C wurde Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 920 μL , 920 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde nach 5 min auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 3 h gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (15 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Reinigung durch präparative RP-HPLC (Säule: Macherey–Nagel, Nucleodur Sphinx RP, 250/10 mm, 5 μm ; Eluent: Wasser mit einem Gradienten von 60% bis 100% Methanol, Flussrate: 3 mL/min) ergab Corallopyronin A (**67**) zusammen mit dem C19-C20-(Z)-Isomer A' (Corallopyronin A/A' = 5:1, 3.2 mg, 40% bzw. 33% bezogen auf Corallopyronin A) als leicht gelblichen Feststoff.

$R_f = 0.26$ (Toluol:EtOH = 9:1).

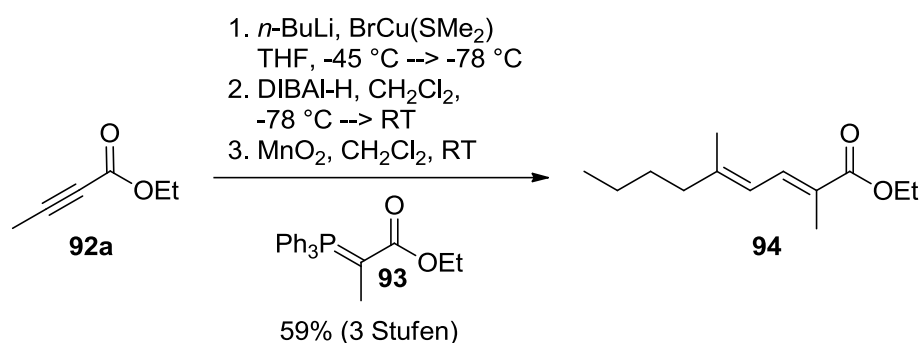
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_4]\text{-MeOD}$) δ 7.20 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.52 – 5.37 (m, 2H), 5.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.08 (dt, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.79 – 2.66 (m, 3H), 2.30 (ddd, $J = 14.8, 9.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.21 (ddd, $J = 14.6, 9.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 198.8, 173.6, 164.5, 156.8, 150.8, 138.5, 138.0, 135.3, 130.9, 126.5, 126.1, 126.0, 122.3, 110.5, 102.4, 101.1, 69.4, 52.7, 39.2, 37.938.0, 35.7, 34.2, 31.5, 28.6, 18.4, 18.1, 17.7, 17.4, 11.9 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{NO}_7$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$): 526.2805, gefunden: 526.2804.

12.4.4 Synthese von Myxopyronin B

2,5-Dimethyl-octa-2,4-diensäureethylester (94)



Zur einer Suspension von BrCu(SMe₂) (111 mg, 0.54 mmol) in Tetrahydrofuran (1.4 mL) bei -45 °C wurde *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 428 µL, 1.07 mmol) über 5 min getropft. Nach 30 min Rühren bei -45 °C wurde auf -78 °C abgekühlt und 2-Butinsäureethylester (92a, 100 µL, 0.86 mmol) in Tetrahydrofuran (0.2 mL) über 15 min zugetropft. Anschließend wurde noch 35 min gerührt, gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (0.5 mL) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und mit weiterer Ammoniumchlorid-Lösung (4.5 mL) verdünnt. Das Gemisch wurde 10 min gerührt und Wasser bis zur Lösung der ausgefallenen Salze zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde in Dichlormethan (4 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde Diisopropylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 2.31 mL, 2.31 mmol) gegeben und 1 h gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C erwärmt, halb gesättigte wässrige Dinatriumtartrat-Lösung (10 mL) sowie Dichlormethan (15 mL) zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde daraufhin mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der so erhaltene Alkohol wurde in Dichlormethan (9.5 mL) gelöst und aktiviertes Mangandioxid (1.12 g, 12.84 mmol) zugegeben. Nach 45 min Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 2-(Triphenylphosphoranyliden)-propionsäureethylester (93, 403 mg, 1.11 mmol) versetzt und weitere 39 h gerührt. Anschließend wurde durch Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether mit einem Gradienten von 2% bis 3% *tert*-Butylmethylether) ergab die

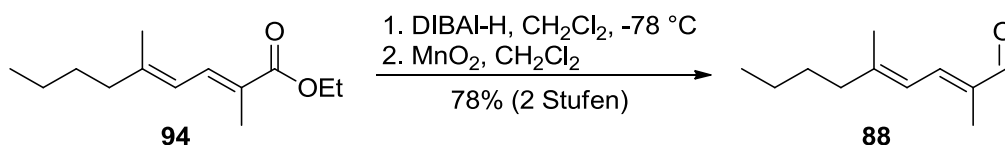
Zielverbindung **94** (106 mg, 0.50 mmol, 59% über 3 Stufen, *E,E* > 95%) als farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.42 (Petrolether/Ethylacetat = 50:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (dq, *J* = 11.8, 1.4 Hz, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.16 (t, 7.7 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2 H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 148.6, 134.6, 124.7, 120.7, 60.5, 40.6, 30.2, 22.6, 17.4, 14.5, 14.1, 12.6 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₂₃O₂ ([M+H]⁺): 211.1698, gefunden:211.1696.

2,5-Dimethyl-nona-2,4-dienal (88)

Diisopropylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 4.97 mL, 4.97 mmol) wurde über 5 min zu einer Lösung des Esters **94** (387 mg, 1.84 mmol) in Dichlormethan (10 mL) bei -78 °C getropft. Nach 1 h wurde die Reaktionslösung auf 0 °C erwärmt, mit Salzsäure (1 M, 30 mL) versetzt und weitere 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

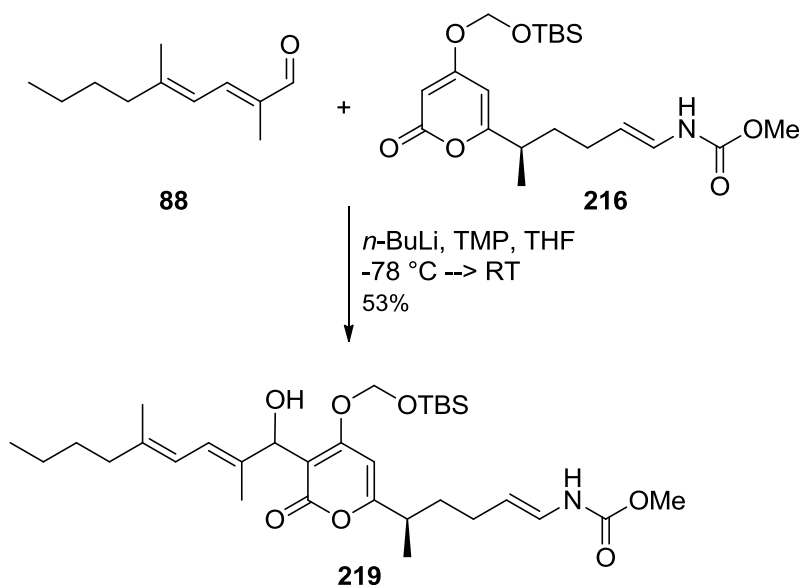
Der so erhaltene Alkohol wurde in Dichlormethan (7 mL) gelöst, mit aktivierten Mangandioxid (3.20 g, 36.8 mmol) versetzt und 2 h gerührt. Danach wurde durch Celite[®] filtriert und säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat = 30:1). Es wurde der Aldehyd **88** (239 mg, 1.44 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.71$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 7.11 (dq, $J = 11.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.32 (dq, $J = 11.7, 1.3$ Hz, 1H), 2.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.40 – 1.27 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.4, 152.0, 145.3, 135.8, 120.8, 40.8, 30.1, 22.6, 17.6, 14.1, 9.4 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₁₉O ([M+H]⁺): 167.1436, gefunden: 167.1434.

Alkohol **219**

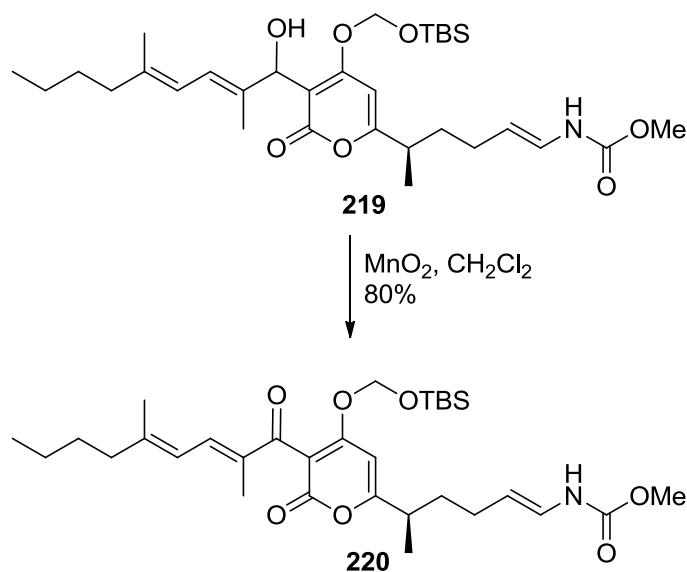
n-Buthyllithium (2.5 M in Hexan, 119 μ L, 297 μ mol) wurde zu einer Lösung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (50 μ L, 297 μ mol) in Tetrahydrofuran (0.6 mL) bei -78 $^{\circ}$ C getropft. Die Reaktionslösung wurde 40 min gerührt und Pyron **216** (46 mg, 112 μ mol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) über 3 min zugegeben. Nach weiteren 40 min Rühren wurde Aldehyd **88** (28 mg, 168 μ mol) in Tetrahydrofuran (0.3 mL) über 5 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde anschließend 1h bei -78 $^{\circ}$ C und 1h bei -40 $^{\circ}$ C gerührt. Daraufhin wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit pH-7 Phosphat-Puffer (15 mL) versetzt, mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung ergab Alkohol **219** (51 mg, 88 μ mol, 53%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.50$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D4-MeOD) δ 6.53 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 6.09 – 6.01 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.07 (dt, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.81 – 2.67 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.74 (s, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.51 – 1.42 (m, 2H), 1.40 – 1.32 (m, 2H), 1.29 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D4-MeOD) δ 170.9, 167.5, 166.8, 156.8, 139.6, 135.5, 126.0, 121.8, 121.8, 110.45, 106.3, 98.0, 89.1, 71.6, 52.7, 41.0, 39.4, 36.0, 31.4, 28.7, 26.0, 23.4, 18.7, 18.7, 16.7, 14.3, 13.7, -5.0, -5.0 ppm.

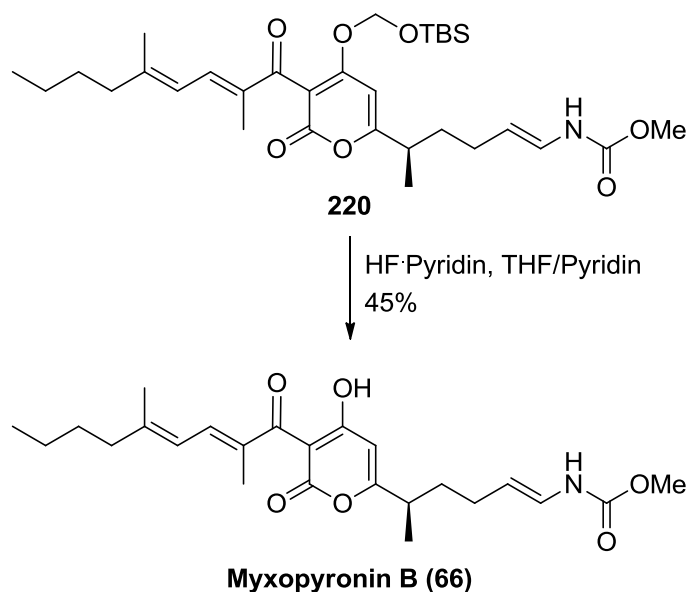
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_7\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 600.3333, gefunden: 600.3333.

Keton 220

Zu einer Lösung des allylischen Alkohols **219** (7 mg, 12 μ mol) in Dichlormethan (0.6 mL) bei Raumtemperatur wurde aktiviertes Mangandioxid (53 mg, 605 μ mol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4.5 h gerührt, durch Celite[®] filtriert und mit Ethylacetat (30 mL) nachgespült. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab Keton **220** (5.5 mg, 10 μ mol, 80%) als farbloses Öl. Um Isomerisierung und Zersetzung zu vermeiden wurde die Verbindung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.50$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, D₄-MeOD) δ 7.27 (dd, $J = 11.6, 1.4$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 11.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.08 (dt, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.44 – 1.35 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H) ppm.

Myxopyronin B (66)

HF-Pyridin (70% HF, 100 μ L, 3.85 mmol) wurde zu einem Gemisch von Tetrahydrofuran (0.25 mL) und Pyridin (0.25 mL) bei Raumtemperatur getropft. Anschließend wurde das geschützte Myxopyronin **220** (5.0 mg, 8.7 μ mol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) hinzugefügt und 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde daraufhin zu gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) gegeben und mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Präparative RP-HPLC (Säule: Macherey–Nagel, Nucleodur Sphinx RP, 250/10 mm, 5 μ m; Eluent: Wasser mit einem Gradienten von 60% bis 100% Methanol, Flussrate: 3 mL/min) ergab Myxopyronin B (**66**, 1.7 mg, 3.9 μ mol, 45%) als gelbes Öl.

$R_f = 0.35$ (Toluol:EtOH = 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.06 (dt, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.74 – 2.65 (m, 1H), 2.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.55 – 1.47 (m, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

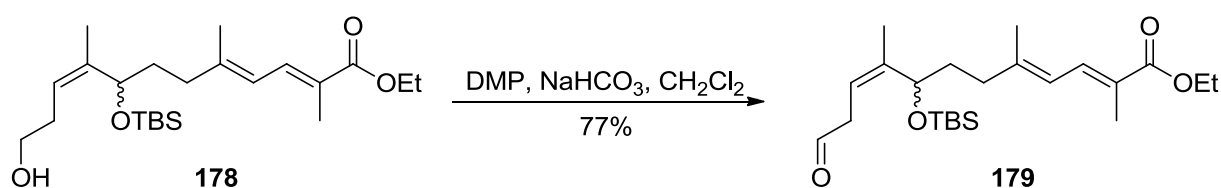
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 198.5, 174.0, 173.8, 164.4, 156.8, 151.7, 138.3, 134.9, 126.0, 122.0, 110.5, 102.4, 100.8, 52.7, 41.5, 39.2, 35.7, 31.2, 28.6, 23.5, 18.4, 17.2, 14.3, 11.8 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 432.2386, gefunden: 432.2390.

Wiedergegeben sind die besser aufgelösten Signale nach Entschützung mit TBAF.

12.4.5 Synthesen alternativer Ansätze

Aldehyd 179



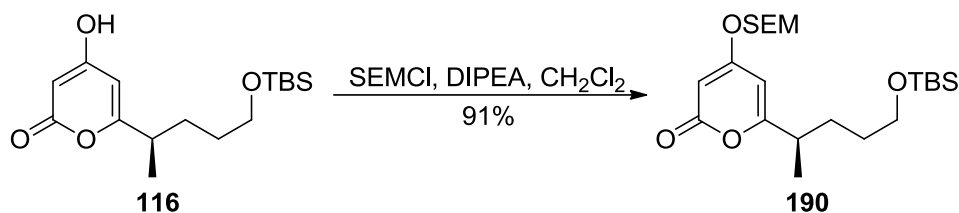
DESS-MARTIN-Periodinan (182 mg, 428 μmol) wurde zu einer Lösung des Alkohols **178** (95 mg, 231 μmol) in Dichlormethan (2.5 mL) über Natriumhydrogencarbonat (291 mg, 3.47 mmol) bei Raumtemperatur gegeben. Die Suspension wurde 30 min gerührt und mit Natriumthiosulfat-pentahydrat (500 mg) in gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) versetzt. Anschließend wurde mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 6:1) ergab Aldehyd **179** (73 mg, 179 μmol , 77%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.63$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (dq, $J = 11.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.12 (dq, $J = 11.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.42 – 5.34 (m, 1H), 4.34 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.29 – 3.13 (m, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 199.5, 169.1, 147.5, 143.6, 134.3, 125.2, 120.9, 114.3, 70.6, 60.6, 42.9, 37.1, 34.6, 25.9, 18.6, 18.3, 17.5, 14.5, 12.6, -4.6, -4.8 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 431.2594, gefunden: 431.2595.

Pyron 190

Zu einer Lösung des Alkohols **116** (205 mg, 656 μmol) in Dichlormethan (1 mL) bei Raumtemperatur wurden nacheinander Diisopropylethylamin (488 μL , 2.95 mmol) und β -(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (190 μL , 1.07 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 1.5 h gerührt und mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (15 mL) versetzt. Anschließend wurde mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 1:1) ergab Pyron **190** (265 mg, 599 μmol , 91%) als farbloses Öl.

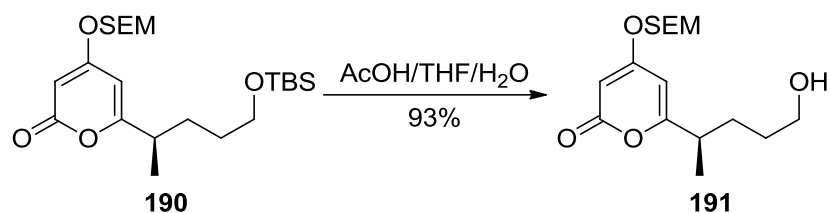
$R_f = 0.48$ (PE:Aceton = 3:1).

$[\alpha]_D^{20} = -15.9$ ($c = 2.01$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.61 – 3.57 (m, 2H), 2.55 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.61 – 1.44 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H), 0.02 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 169.1, 165.0, 98.9, 93.0, 90.5, 67.8, 63.0, 38.4, 30.7, 30.5, 26.1, 18.5, 18.5, 18.1, -1.3, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 465.2469, gefunden:465.2467.

Alkohol 191

Zu einer Lösung des Silylethers **190** (260 mg, 587 μmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) und Wasser (1 mL) bei Raumtemperatur wurde konzentrierte Essigsäure (3 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h gerührt und mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 30 mL) versetzt. Anschließend wurde mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 1:3) ergab Alkohol **191** (179 mg, 545 μmol , 93%) als farbloses Öl.

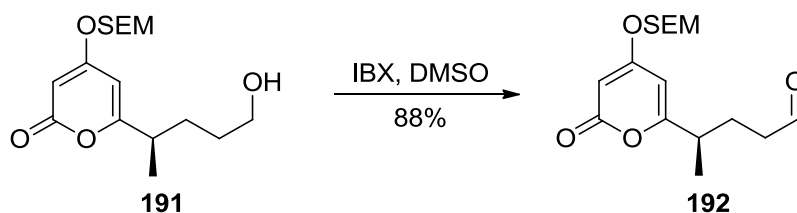
$R_f = 0.25$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -17.1$ ($c = 2.17$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.76 – 3.69 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.64 – 1.51 (m, 3H), 1.48 (br, 1H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.99 – 0.92 (m, 2H), 0.02 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 169.1, 165.0, 99.0, 93.0, 90.6, 67.8, 62.7, 38.4, 30.7, 30.4, 18.4, 18.1, -1.3 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 351.1604, gefunden: 351.1606.

Aldehyd 192

Zu einer Lösung von Iodoxybenzoesäure (1.12 g, 3.98 mmol) in Dimethylsulfoxid (4 mL) bei Raumtemperatur wurde Alkohol **191** (595 mg, 1.81 mmol) in Dimethylsulfoxid (1 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 100 min gerührt, mit Wasser (20 mL) versetzt und filtriert. Anschließend wurde mit Wasser (50 mL) verdünnt und mit Ethylacetat (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 1:2) ergab Aldehyd **192** (520 mg, 1.59 mmol, 88%) als farbloses Öl.

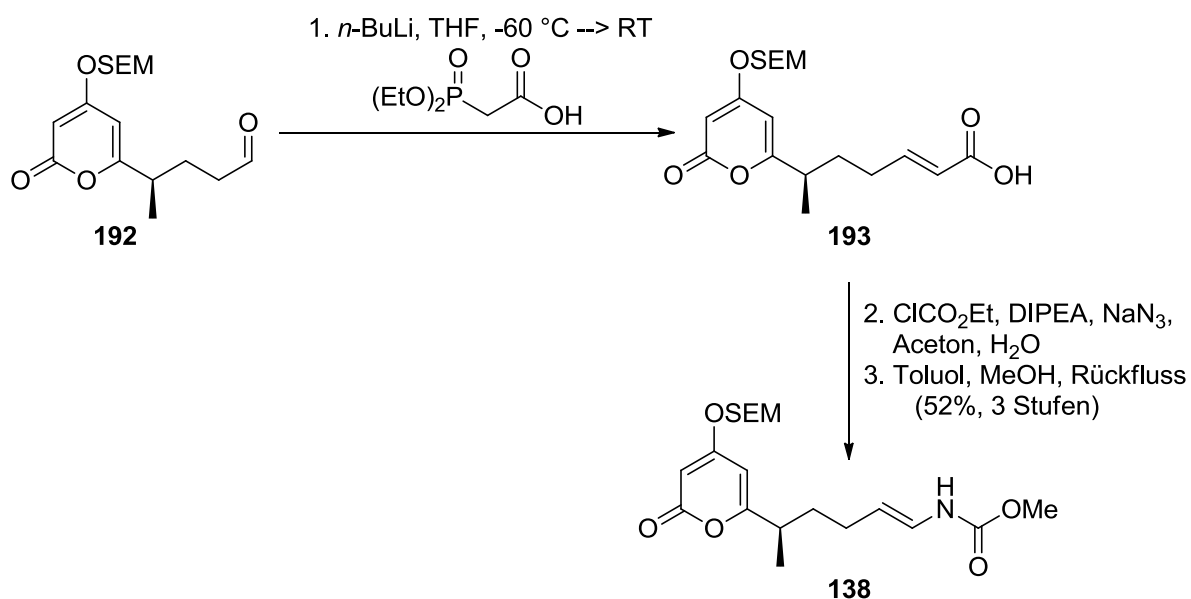
$R_f = 0.54$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -23.8$ ($c = 1.12$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 5.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 – 0.92 (m, 2H), 0.00 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 201.3, 168.9, 168.4, 164.7, 99.4, 93.0, 90.8, 67.8, 41.4, 37.7, 26.5, 18.3, 18.1, -1.3 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 327.1628, gefunden: 327.1621.

Vinylcarbamat **138**

Bisethylphosphonoessigsäure (313 mg, 1.59 mmol) wurde zu einer Lösung von *n*-Buthyllithium (2.5 M in Hexan, 1.27 mL, 3.18 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) bei -60 °C getropft. Die Reaktionslösung wurde 35 min gerührt und anschließend Aldehyd **192** (520 mg, 1.59 mmol) in Tetrahydrofuran (15 mL) über 5 min zugegeben. Nach 1 h wurde die Kühlung entfernt und nochmals 1 h gerührt. Danach wurde mit Wasser (125 mL), Ethylacetat (125 mL) und Salzsäure (0.1 M, 16 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab die Säure **193** (580 mg, 99%, *E/Z* ≥ 19:1). Sie wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

R_f = 0.22 (Dichlormethan + 5% Methanol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (dt, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 5.85 – 5.79 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 – 0.92 (m, 3H), 0.01 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 169.0, 168.7, 165.0, 150.6, 121.5, 99.4, 93.1, 90.8, 67.9, 38.0, 32.4, 29.9, 18.3, 18.1, -1.3 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₂₈O₆SiNa ([M+Na]⁺): 391.1553, gefunden: 391.1549.

Zu einer Lösung der erhaltenen Säure **193** in Aceton (30 mL) bei 0 °C wurden nacheinander Diisopropylethylamin (641 µL, 3.74 mmol) und Ethylchlorformiat (328 µL, 3.43 mmol)

gegeben. Die Reaktionslösung wurde 70 min gerührt, mit Natriumazid (1.01 g, 15.6 mmol) in Wasser (20 mL) versetzt und nochmals 70 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser (100 mL) gegeben und mit Toluol (5 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Danach wurde das Rohprodukt in Toluol (200 mL) gelöst, 2 h refluxiert, Methanol (80 mL) zugegeben und die Temperatur des Wärmebads auf 70 °C reduziert. Nach weiteren 16 h wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 3:1 dann 2:1) ergab Vinylcarbamat **138** (330 mg, 830 µmol, 52% über 3 Stufen, *E/Z* > 19:1) als farbloses Öl.

$R_f = 0.19$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1).

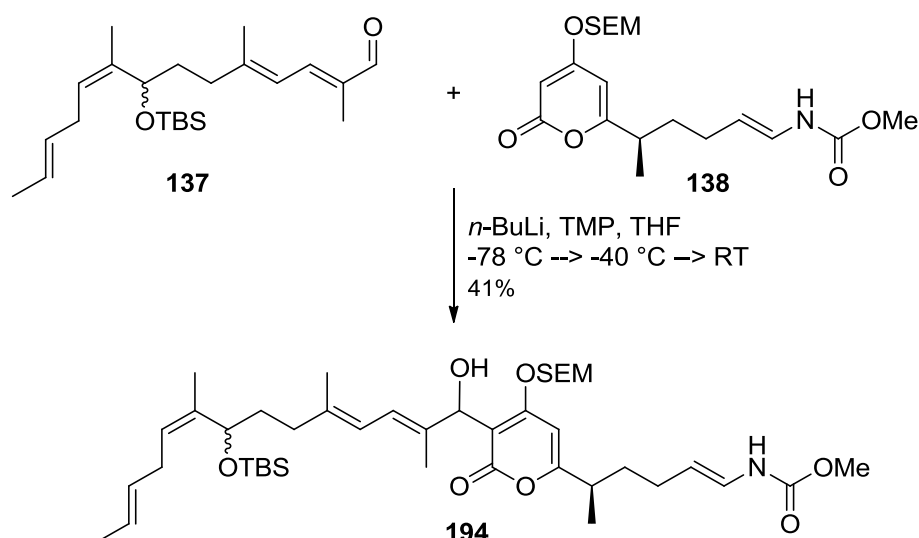
$[\alpha]_D^{20} = -51.4$ ($c = 1.02$, Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.44 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.94 (dt, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 1H), 3.76 – 3.71 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.02 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 169.1, 165.0, 154.3, 124.3, 109.6, 99.0, 93.0, 90.6, 67.8, 52.6, 37.8, 34.6, 27.3, 18.2, 18.1, -1.3 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_6\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 398.1999, gefunden: 398.1990.

Alkohol 194



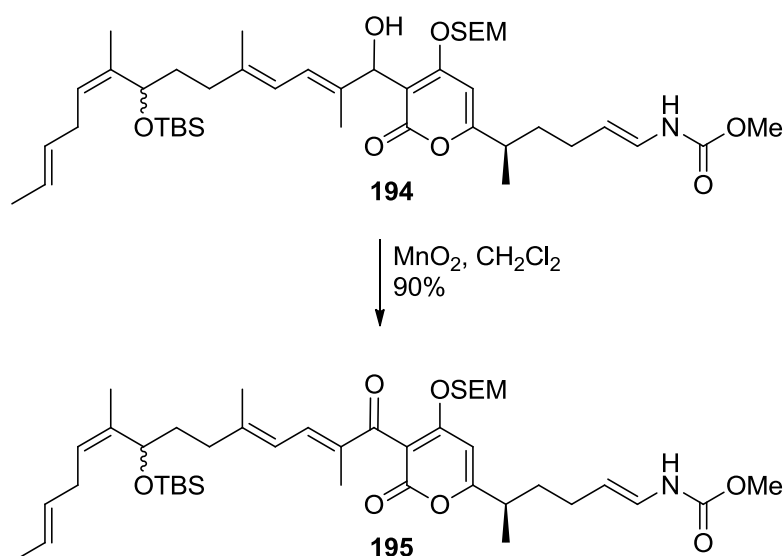
n -Buthyllithium (2.5 M in Hexan, 68 μL , 170 μmol) wurde zu einer Lösung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (29 μL , 170 μmol) in Tetrahydrofuran (0.3 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ getropft. Die Reaktionslösung wurde 40 min gerührt und Pyron **138** (25 mg, 63 μmol) in Tetrahydrofuran (0.6 mL) über 5 min zugetropft. Nach weiteren 45 min Rühren wurde Aldehyd **137** (29 mg, 76 μmol) in Tetrahydrofuran (0.3 mL) über 5 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde anschließend 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde mit pH-7 Phosphat-Puffer (15 mL) versetzt, mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Reinigung durch präparative RP-HPLC (Säule: Macherey–Nagel, RP18, 250/10 mm, 5 μm ; Eluent: Methanol/Wasser, Gradient von 60:40 bis 100% Methanol, Flussrate: 3 mL/min) ergab Kupplungsprodukt **194** (20 mg, 26 μmol , 41%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.39$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOD}$) δ 6.49 (s, 1H), 6.46 – 6.37 (m, 2H), 6.08 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.52 – 5.36 (m, 4H), 5.34 (s, 1H), 5.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.06 (dt, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 7.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.84 – 2.67 (m, 3H), 2.26 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 3H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.74 – 1.69 (m, 3H), 1.69 – 1.66 (m, 3H), 1.65 – 1.49 (m, 2H), 1.29 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 3H), 0.97 – 0.93 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 9H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, D₄-MeOD) δ 170.8, 167.6, 166.9, 156.8, 139.5, 139.0, 135.9, 130.7, 126.2, 126.06, 124.9, 121.9, 121.4, 110.4, 106.5, 97.8, 94.0, 71.5, 71.1, 68.6, 52.7, 39.4, 37.8, 36.0, 35.9, 31.7, 28.7, 26.4, 19.1, 18.8, 18.7, 18.1, 16.9, 16.9, 13.8, -1.2, -4.4, -4.6 ppm.

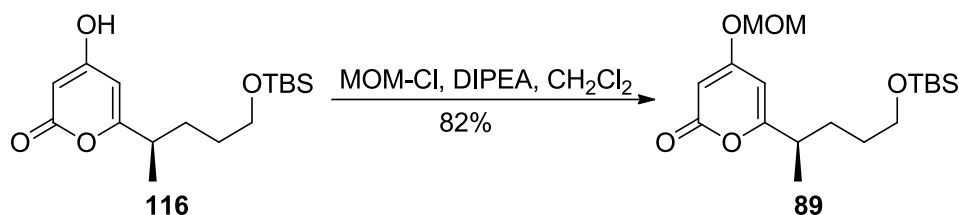
HRMS (ESI) berechnet für C₄₂H₇₁NO₈Si₂Na ([M+Na]⁺): 796.4616, gefunden: 796.4607.

Keton 195

Zu einer Lösung des allylischen Alkohols **194** (5.0 mg, 6.5 μmol) in Dichlormethan (0.5 mL) bei Raumtemperatur wurde aktiviertes Mangandioxid (28 mg, 323 μmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h gerührt, durch Celite[®] filtriert und mit Ethylacetat (30 mL) nachgespült. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab das geschützte Corallopyronin **195** (4.5 mg, 5.8 μmol , 90%) als farbloses Öl. Um Isomerisierung und Zersetzung zu vermeiden wurde die Verbindung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.39$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:2).

¹H-NMR (400 MHz, D₄-MeOD) δ 7.29 (dd, $J = 11.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.52 – 5.42 (m, 2H), 5.40 – 5.33 (m, 2H), 5.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.07 (dt, $J = 14.3, 7.3$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 8.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.76 – 3.72 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.84 – 2.68 (m, 3H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.83 – 1.77 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96 – 0.93 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 9H) ppm.

Pyron 89

Zu einer Lösung von Alkohol **116** (181 mg, 0.58 mmol) in Dichlormethan bei 0 °C wurde Diisopropylethylamin (364 µL, 2.20 mmol) gegeben. Nach 5 min Rühren wurde Methoxymethylchlorid (101 µL, 1.33 mmol) zugegeben, 20 min bei 0 °C und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 4:1) ergab das geschützte Pyron **89** (170 mg, 0.48 mmol, 82%) als farbloses Öl.

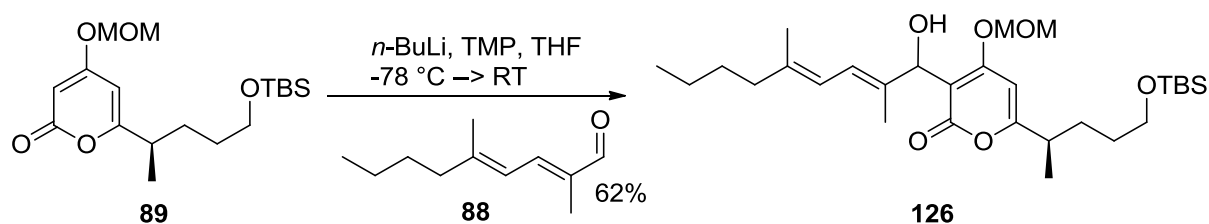
$R_f = 0.26$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

$[\alpha]_D^{20} = -20.6$ ($c = 5.73$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.59 (td, $J = 6.2, 1.2$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.55 (ph, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.61-1.42 (m, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 168.9, 165.0, 98.8, 94.4, 90.6, 63.0, 57.2, 38.4, 30.7, 30.5, 26.1, 18.5, 18.5, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 379.1917, gefunden: 379.1913.

Alkohol 126

n-Buthyllithium (2.5 M in Hexan, 412 μ L, 1.03 mmol) wurde zu einer Lösung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (175 μ L, 1.03 mmol) in Tetrahydrofuran (1.4 mL) bei -78 °C getropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min gerührt und Pyron **89** (210 mg, 589 μ mol) in Tetrahydrofuran (0.9 mL) über 5 min zugegeben. Nach weiteren 25 min Rühren wurde Aldehyd **88** (205 mg, 1.24 mmol) in Tetrahydrofuran (0.9 mL) über 10 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde anschließend 1 h bei -78 °C, 1 h bei -40 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde auf 0 °C abgekühlt, mit pH-7 Phosphat-Puffer (27 mL) versetzt und erneut auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat = 6:1 dann 5:1). Das Kupplungsprodukt **126** (190 mg, 363 μ mol, 62%) wurde als farbloses Öl erhalten.

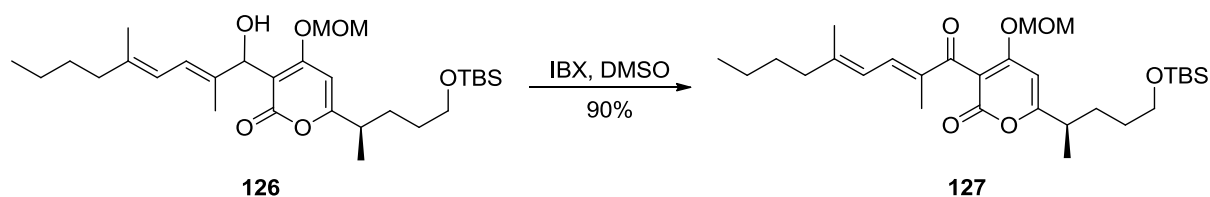
$R_f = 0.19$ (Petrolether/Ethylacetat = 4:1).

$[\alpha]_D^{20} = -21.6$ ($c = 0.67$, Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.34 – 6.27 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.99 (dd, $J = 11.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.24 – 5.17 (m, 2H), 4.90 (dd, $J = 11.3, 7.0$ Hz, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.59 (*ph*, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.71 – 1.66 (m, 1H), 1.53 – 1.35 (m, 5H), 1.33 – 1.26 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 – 0.87 (m, 3H), 0.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 9H), 0.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 165.0, 164.3, 139.4, 135.2, 120.8, 120.4, 106.4, 95.5, 94.3, 71.0, 62.9, 57.1, 40.2, 38.8, 30.9, 30.5, 30.4, 26.1, 22.6, 18.5, 18.5, 16.7, 14.2, 13.3, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 545.3274, gefunden: 545.3273.

Keton 127

Zu einer Lösung von Iodoxybenzoesäure (173 mg, 617 μmol) in Dimethylsulfoxid (0.9 mL) bei Raumtemperatur wurde Alkohol **126** (129 mg, 247 μmol) in Dimethylsulfoxid (2.5 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 50 min gerührt, mit Wasser (5 mL) versetzt und filtriert. Anschließend wurde mit Wasser (5 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung ergab Keton **127** (116 mg, 223 μmol , 90%) als farbloses Öl.

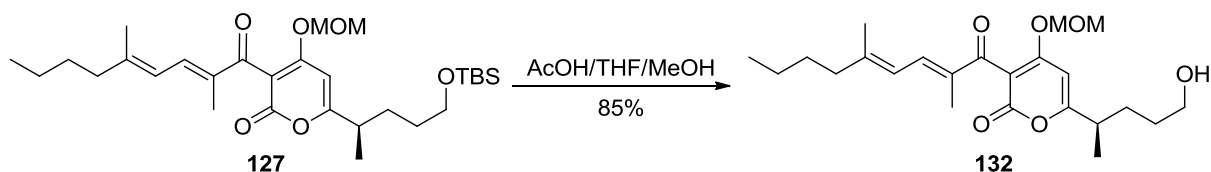
$R_f = 0.19$ (Petrolether/Ethylacetat = 4:1).

$[\alpha]_D^{20} = -15.1$ ($c = 0.86$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (dd, $J = 11.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 11.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.62 (ph, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.60 – 1.38 (m, 5H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 193.1, 171.7, 165.5, 162.1, 150.9, 139.1, 134.3, 121.6, 106.9, 94.93, 94.2, 62.9, 57.1, 40.7, 39.1, 30.9, 30.5, 30.1, 26.1, 22.6, 18.5, 18.4, 17.6, 14.1, 11.2, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_6\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 521.3298, gefunden: 521.3295.

Alkohol 132

Zu einer Lösung des Silyl ethers **127** (21 mg, 40 μmol) in Tetrahydrofuran (1.5 mL) und Wasser (1.5 mL) bei Raumtemperatur wurde Essigsäure (4.5 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h gerührt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (25 mL) versetzt. Anschließend wurde mit *tert*-Butylmethylether (3 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 1:3) ergab Alkohol **132** (14 mg, 34 μmol , 85%) als farbloses Öl.

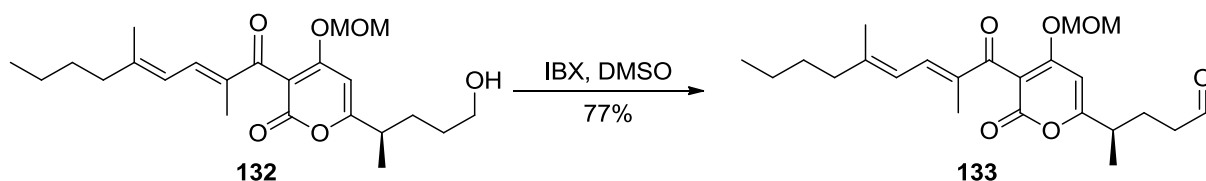
$R_f = 0.12$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -13.8$ ($c = 3.80$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.19 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 11.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.63 (ph, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.67-1.48 (m, 3H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 193.1, 171.4, 165.5, 162.1, 151.0, 139.2, 134.2, 121.5, 106.8, 95.0, 94.2, 62.5, 57.1, 40.7, 39.0, 30.7, 30.3, 30.1, 22.5, 18.4, 17.5, 14.0, 11.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 407.2434, gefunden: 407.2431.

Aldehyd 133

Zu einer Lösung von Iodoxybenzoesäure (52 mg, 0.19 mmol) in Dimethylsulfoxid (0.2 mL) bei Raumtemperatur wurde Alkohol **132** (38 mg, 93 μmol) in Dimethylsulfoxid (1 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 80 min gerührt. Da der Umsatz noch nicht vollständig war, wurde weitere Iodoxybenzoesäure (13 mg, 46 μmol) hinzugefügt und nochmals 40 min gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (10 mL) versetzt und filtriert. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 1:2) ergab Aldehyd **133** (29 mg, 72 μmol , 77%) als farbloses Öl.

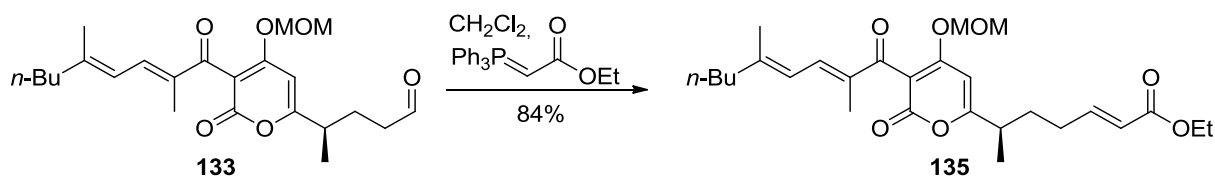
$R_f = 0.40$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -26.1$ ($c = 2.50$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 11.6, 1.4$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 11.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.66 (ph, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.48 (td, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 2H), 2.16 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.48 – 1.38 (m, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 201.2, 192.9, 170.1, 165.3, 161.9, 151.2, 139.3, 134.2, 121.5, 107.2, 95.5, 94.2, 57.1, 41.4, 40.7, 38.5, 30.1, 26.6, 22.5, 18.3, 17.5, 14.1, 11.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 405.2277, gefunden: 405.2269.

Ester 135

Zu einer Lösung von Aldehyd **133** (27 mg, 67 μmol) in Dichlormethan (1.5 mL) bei Raumtemperatur wurde Ethyl-(triphenylphosphoranyliden)acetat (42 mg, 120 μmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 110 min gerührt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 3:2) ergab den Ester **135** (27 mg, 56 μmol , 84%) als farbloses Öl.

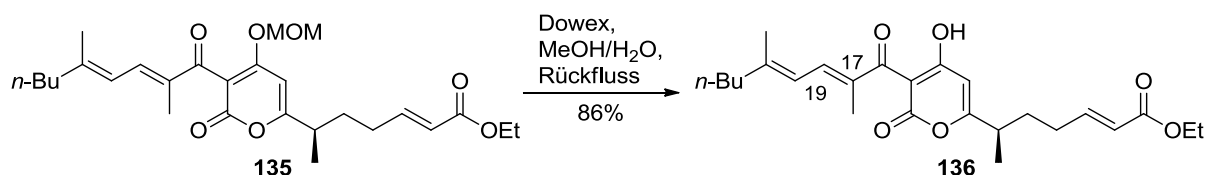
$R_f = 0.57$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -49.2$ ($c = 2.50$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (dd, $J = 11.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.90 (dt, $J = 15.6, 6.9$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 11.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.81 (dt, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.63 (ph, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.96 – 1.89 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.9, 170.5, 166.5, 165.3, 161.9, 151.0, 147.4, 139.2, 134.2, 122.5, 121.5, 107.1, 95.4, 94.2, 60.5, 57.1, 40.7, 38.6, 32.6, 30.1, 29.8, 22.5, 18.3, 17.5, 14.4, 14.1, 11.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 405.2277, gefunden: 405.2269.

Alkohol 136

Ionentauscher Dowex[®] 50WX2 (100-200 mesh) (51 mg) wurde nacheinander mit Wasser (3 x 10 mL), wässriger Natriumhydroxid-Lösung (3 x 10 mL), Wasser (3 x 10 mL), Salzsäure (2 M, 3 x 10 mL) und erneut Wasser (3 x 10 mL) gewaschen. Der so vorbehandelte Ionentauscher wurde zu einer Lösung des MOM-Ethers **135** (26.7 mg, 56.3 μmol) in Methanol (8 mL) und Wasser (1.6 mL) gegeben. Das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluss gerührt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurde der Alkohol **136** zusammen mit einem C17-C19-(Z)-Isomer im Verhältnis 10:1 (23.0 mg, 53.4 μmol , 95% bzw. 86% **136**) als leicht gelbliches Öl erhalten.

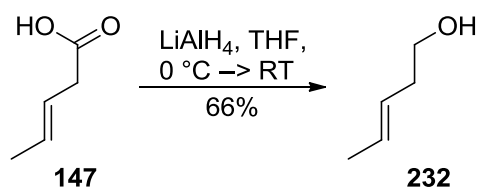
$R_f = 0.46$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -48.2$ ($c = 0.80$, CHCl_3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (dd, $J = 11.6, 1.4$ Hz, 1H), 6.90 (dt, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1H), 6.18 – 6.13 (m, 1H), 5.95 – 5.92 (m, 1H), 5.82 (dt, $J = 15.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.60 (ph, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 2H), 2.19 – 2.13 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.73 – 1.63 (m, 1H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 201.8, 180.9, 174.9, 166.5, 160.5, 149.5, 147.3, 133.8, 133.1, 122.5, 120.6, 100.1, 99.3, 60.5, 40.7, 38.4, 32.4, 30.1, 29.7, 22.6, 17.9, 17.5, 14.4, 14.1, 13.6 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 405.2277, gefunden: 405.2269.

(E)-Pent-3-en-1-ol (232)

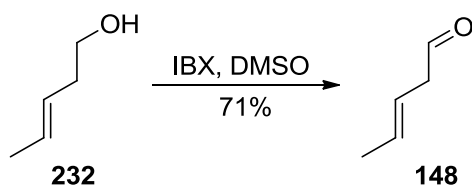
Lithiumaluminiumhydrid (2.4 M in Tetrahydrofuran, 21.5 mL, 51.6 mmol) wurde über 25 min zu einer Lösung von (*E*)-Pent-3-ensäure (5.0 mL, 49.2 mmol) in Diethylether (120 mL) bei 0 °C getropft. Die Reaktionslösung wurde 5 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C abgekühlt und wässrige Natriumhydroxid-Lösung (11 M, 5.0 mL) über 30 min zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurde (*E*)-Pent-3-en-1-ol (2.81 g, 32.6 mmol, 66%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.50$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.63 – 5.52 (m, 1H), 5.45 – 5.35 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 3H), 1.47 (br. s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 128.8, 127.2, 62.2, 36.1, 18.2 ppm.

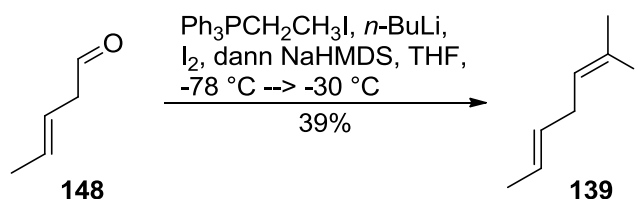
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[114]

(E)-Pent-3-enal (148)

(*E*)-Pent-3-en-1-ol (2.33 g, 27.1 mmol) in Dimethylsulfoxid (5 mL) wurde zu einer Lösung von Iodoxybenzoesäure (13.6 g, 48.7 mmol) in Dimethylsulfoxid (50 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Die Reaktionslösung wurde 50 min gerührt, mit Wasser (200 mL) versetzt und filtriert. Anschließend wurde mit Diethylether (150 mL) verdünnt und die organische Phase mit Wasser (200 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen. Trocknung der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab (*E*)-Pent-3-enal (1.61 g, 19.2 mmol, 71%) als leicht gelbliche Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.69 – 5.58 (m, 1H), 5.57 – 5.47 (m, 1H), 3.12 – 3.09 (m, 2H), 1.73 (dd, *J* = 6.2, 1.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 200.6, 131.6, 120.5, 47.5, 18.3 ppm.

Vinyliodid 139

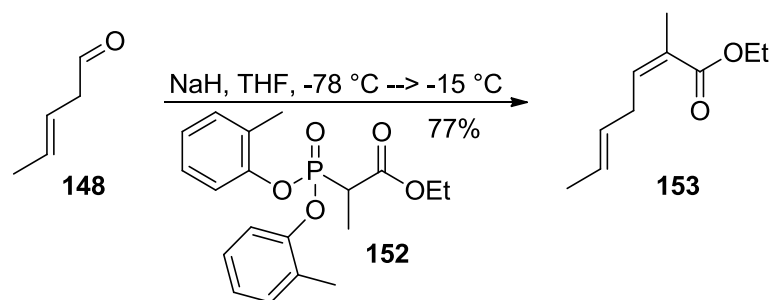
n-Buthyllithium (2.5 M in Hexan, 6.48 mL, 16.2 mmol) wurde über 5 min zu einer Suspension von Ethyltriphenylphosphoniumiodid (6.76 g, 16.2 mmol) in Tetrahydrofuran (24 mL) bei Raumtemperatur getropft. Die rote Reaktionslösung wurde 5 min gerührt und zu einer Lösung von Iod (4.11 g, 16.2 mmol) in Tetrahydrofuran (120 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ getropft. Die zähflüssige, gelbe Suspension wurde 40 min kräftig gerührt und auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Natriumhexamethyldisilazid (2 M in Tetrahydrofuran, 7.78 mL, 15.6 mmol) wurde über 5 min zugegeben und die sich rot-braun färbende Suspension nach weiteren 10 min mit einer auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ vorgekühlten Lösung von (*E*)-Pent-3-enal (545 mg, 6.48 mmol) in Diethylether (50 mL) über 10 min versetzt. Es wurde noch 2 h gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt, mit Petrolether (100 mL) verdünnt und durch Celite[®] filtriert. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether) ergab Vinyliodid **139** (561 mg, 2.53 mmol, 39%, *Z/E* = 13:1) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.80$ (PE).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.57 – 5.47 (m, 1H), 5.45 – 5.36 (m, 2H), 2.80 – 2.74 (m, 2H), 2.50 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.66 (dq, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 133.7, 127.4, 126.5, 101.4, 40.0, 33.7, 18.1 ppm.

HRMS (EI-MS) berechnet für C₇H₁₁I ([M]⁺): 221.9905, gefunden: 221.9904.

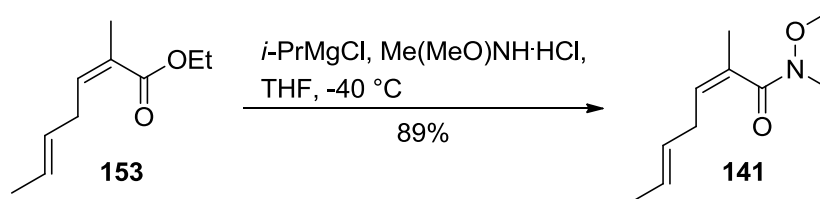
Dienoat 153

Zu einer Lösung des ANDO-Reagenz **152** (305 mg, 0.84 mmol) in Tetrahydrofuran (4.5 mL) bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Natriumhydrid (60% in einer Mineralölvereibung, 44 mg, 1.09 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min gerührt, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und (*E*)-Pent-3-enal (85 mg, 1.01 mmol) in Diethylether (0.2 mL) zugegeben. Es wurde weitere 35 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend über 90 min auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Daraufhin wurde schnell auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (15 mL) versetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 4:1) ergab die Zielverbindung **153** (130 mg, 0.77 mmol, 77%, *Z/E* = 9:1) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.67$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.90 (tq, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.53 – 5.39 (m, 2H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.16 – 3.10 (m, 2H), 1.90 (q, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.68 – 1.64 (m, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 140.7, 128.7, 127.4, 126.4, 60.3, 33.0, 20.8, 18.1, 14.4 ppm.

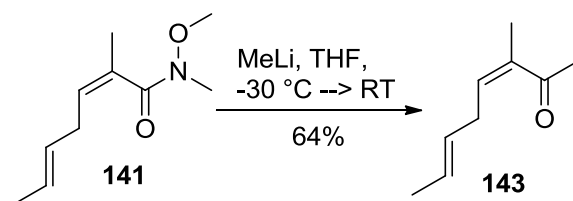
Weinrebamid 141

Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in Tetrahydrofuran, 424 μ L, 0.85 mmol) wurde über 10 min zu einer Suspension von Ester **153** (42 mg, 0.25 mmol) und *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (41 mg, 0.42 mmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) bei -40 °C getropft. Die Reaktionslösung wurde 45 min gerührt, mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Wasser bis zur Lösung der ausgefallenen Salze zugegeben und mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Filtration durch Kieselgel ergab das Weinrebamid **141** (41 mg, 0.22 mmol, 89%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.27$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.55 – 5.36 (m, 3H), 3.74 – 3.63 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 1.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.68 – 1.64 (m, 3H) ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 206.1157, gefunden: 206.1158.

Dienon 143

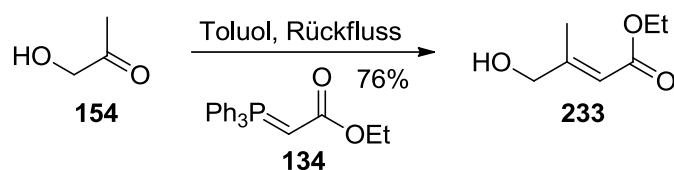
Zu einer Lösung des Weinrebamids **141** (200 mg, 1.09 mmol) in Tetrahydrofuran (3 mL) bei -30 °C wurde Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 887 μ L, 1.42 mmol) getropft. Die Reaktionslösung wurde 35 min gerührt und mit pH-7 Phosphatpuffer (10 mL) versetzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit *tert*-Buthylmethylether (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/*tert*-Buthylmethylether = 5:1) ergab Keton **143** (105 mg, 0.76 mmol, 69%) als farbloses Öl.

R_f = 0.50 (Petrolether/*tert*-Buthylmethylether = 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.72 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.59 – 5.39 (m, 2H), 3.03 – 2.97 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (q, J = 1.4 Hz, 3H), 1.72 – 1.65 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 203.2, 141.6, 136.9, 128.7, 126.5, 32.9, 30.1, 21.1, 18.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ONa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 161.0942, gefunden: 161.0946.

Ester 233

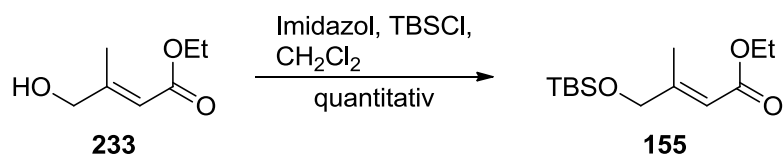
Hydroxyacetone (848 μL , 12.4 mmol) wurde zu einer Suspension von Ethyl-(triphenylphosphoranyliden)acetat (**134**, 5.17 g, 15.8 mmol) in Toluol gegeben. Das Gemisch wurde zum Sieden erhitzt und 5 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 4:1 dann 3:1) ergab die Zielverbindung **233** (1.35 g, 9.36 mmol, 76%, *E/Z* > 19:1) als farbloses Öl.

R_f = 0.20 (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.98 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.09 – 2.08 (m, 3H), 1.67 (br. s, 1H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 157.3, 113.9, 67.2, 59.9, 15.7, 14.4 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 145.0865, gefunden: 145.0859.

Silylether 155

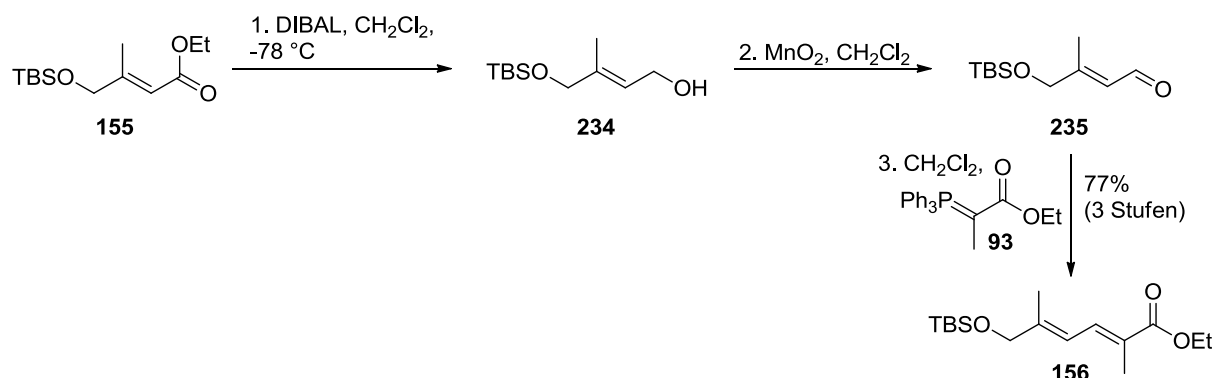
Zu einer Lösung des Alkohls **233** (4.30 g, 29.8 mmol) in Dichlormethan (70 mL) bei 0 °C wurden Imidazol (3.05 g, 44.7 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (5.39 g, 35.8 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde nach 5 min auf Raumtemperatur erwärmt, 4.5 h gerührt und mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (150 mL) versetzt. Anschließend wurde mit Wasser bis zur Lösung der ausgefallenen Salze verdünnt und mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 2:1) ergab Silylether **155** in quantitativer Ausbeute (7.7 g, 29.8 mmol) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.67$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.99 – 5.97 (m, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.11 – 4.09 (m, 2H), 2.05 – 2.03 (m, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 157.3, 113.5, 67.2, 59.7, 26.0, 18.5, 15.6, 14.5, -5.3 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 259.1729, gefunden: 259.1726.

Dienoat 156

Zu einer Lösung des Esters **155** (7.63 g, 29.5 mmol) in Dichlormethan (120 mL) bei -78 °C wurde über 10 min Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 79.7 mL, 79.7 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 45 min gerührt, auf 0 °C erwärmt und mit gesättigter wässriger Dinatriumtartrat-Lösung (250 mL) versetzt. Danach wurde Wasser (250 mL) und Dichlormethan (120 mL) hinzugefügt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 3.5 h kräftig gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab den Alkohol **234** (6.40 g) als farblose Flüssigkeit. **234** wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.30$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (tq, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.65 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 122.5, 67.7, 59.2, 25.9, 18.4, 13.5, -5.3 ppm.

Zu einer Lösung des Alkohols **234** in Dichlormethan (60 mL) wurde aktiviertes Mangandioxid (43.6 g, 502 mmol) gegeben. Nach 1.5 h Rühren wurde durch Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der so erhaltene Aldehyd **235** (5.87 g) wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.55$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.20 (dq, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 191.4, 161.7, 124.3, 66.8, 26.0, 18.5, 14.2, -5.3 ppm.

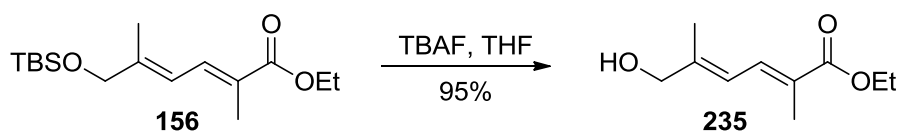
2-(Triphenylphosphoranyliden)-propionsäureethylester (**93**, 13.5 g, 37.1 mmol) wurde zu einer Lösung des Aldehyds **235** in Dichlormethan (70 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 17 h gerührt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 3:1) ergab Dienoat **156** (6.80 g, 22.8 mmol, 77% über 3 Stufen, $E/Z \geq 19:1$) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.70$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (dd, $J = 12.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.45 (dq, $J = 12.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 145.8, 133.8, 126.3, 118.6, 67.8, 60.7, 26.1, 18.6, 14.6, 14.6, 12.7, -5.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 321.1862, gefunden: 321.1859.

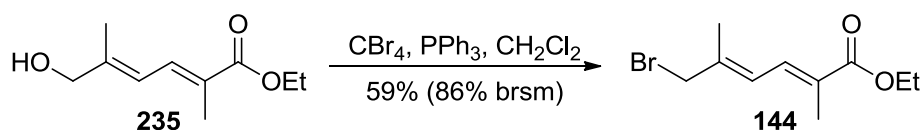
Alkohol 156

Zu einer Lösung des Silyl ethers **156** (430 mg, 1.44 mmol) in Tetrahydrofuran (6 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 2.45 mL, 2.45 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 50 min gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit *tert*-Butylmethylether (10 mL) verdünnt. Anschließend wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (1 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 3:1 dann 2:1) ergab den Alkohol **235** (251 mg, 1.36 mmol, 95%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.17$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (dd, $J = 11.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.41 (dq, $J = 11.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 145.2, 133.3, 126.9, 119.4, 68.0, 60.6, 14.6, 14.3, 12.6 ppm.

Bromid 144

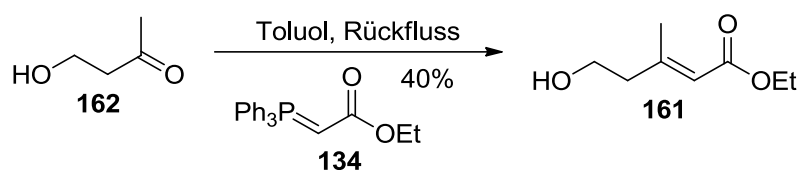
Zu einer Lösung des Alkohols **235** (245 mg, 1.33 mmol) in Dichlormethan (2.7 mL) bei 0 °C wurden Tetrabrommethan (573 mg, 1.72 mmol) und Triphenylphosphin (366 mg, 1.40 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde nach 5 min auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit Petrolether (10 mL) versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert und säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde Bromid **144** (194 mg, 0.79 mmol, 59%, 86% brsm) als farbloses Öl neben reisoliertem Alkohol **235** (76 mg, 0.41 mmol) erhalten.

$R_f = 0.58$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.34 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 141.3, 133.1, 129.3, 125.1, 61.0, 40.7, 16.1, 14.6, 13.0 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Br}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 247.0334, gefunden: 247.0333.

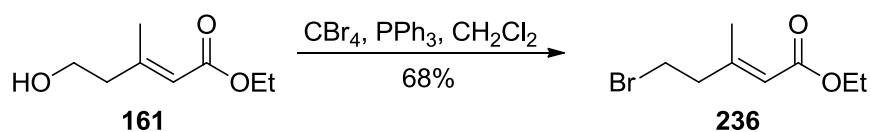
Ester 161

Zu einer Lösung von Ethyl-(triphenylphosphoranylidene)acetat (**134**, 4.53 g, 13.0 mmol) in siedendem Toluol (18 mL) wurde Hydroxybutanon (700 μ L, 8.13 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 5.5 h unter Rückfluss gerührt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 3:1 dann 2:1) ergab Ester **161** (520 mg, 3.29 mmol, 40%, $E/Z \geq 19:1$) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.15$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.74 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.40 (td, $J = 6.4, 1.1$ Hz, 2H), 2.19 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 156.0, 117.9, 60.3, 59.8, 43.9, 18.9, 14.5 ppm.

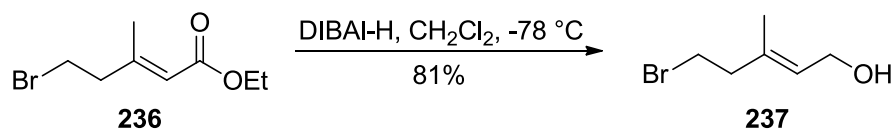
Bromid 236

Zu einer Lösung des Alkohols **161** (232 mg, 1.47 mmol) in Dichlormethan (3 mL) bei 0 °C wurden nacheinander Tetrabrommethan (632 mg, 1.91 mmol) und Triphenylphosphin (405 mg, 1.54 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde nach 5 min auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit Petrolether (10 mL) versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert und säulenchromatographisch (PE dann Petrolether/Ethylacetat = 30:1) gereinigt. Es wurde Bromid **236** (220 mg, 1.00 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.50$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.71 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 (td, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 154.1, 117.2, 58.9, 42.5, 28.4, 17.3, 13.4 ppm.

Alkohol 237

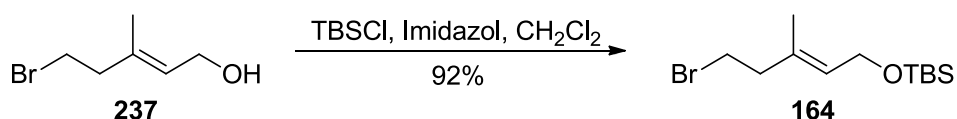
Zu einer Lösung des Esters **236** (154 mg, 0.70 mmol) in Dichlormethan (4 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 1.88 mL, 1.88 mmol) getropft. Die Reaktion wurde 1 h gerührt, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (15 mL) versetzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt, filtriert und mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab den Alkohol **237** (101 mg, 0.56 mmol, 81%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.29$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.49 (ddq, $J = 8.1, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.70 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136.2, 126.6, 59.4, 42.6, 31.0, 16.0 ppm.

HRMS (EI-MS) berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OBr}$ ($[\text{M}]^+$): 177.9993, gefunden: 177.9992.

Silylether 164

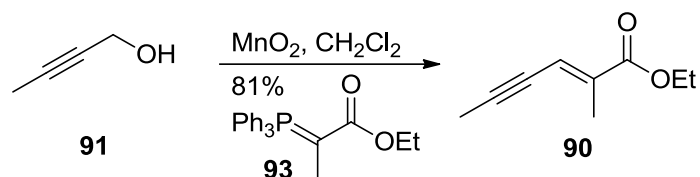
Zu einer Lösung des Alkohols **237** (91 mg, 0.51 mmol) in Dichlormethan (1.5 mL) bei 0 °C wurde Imidazol (52 mg, 0.76 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (92 mg, 0.61 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde nach 5 min auf Raumtemperatur erwärmt, 105 min gerührt und mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (8 mL) versetzt. Anschließend wurde mit Wasser bis zur Lösung der ausgefallenen Salze verdünnt und mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 20:1) ergab Silylether **164** (137 mg, 0.47 mmol, 92%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.96$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.39 (tq, $J = 6.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.65 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 133.8, 127.8, 60.3, 42.9, 31.3, 26.2, 18.7, 16.3, -4.8 ppm.

HRMS (EI-MS) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{OSiBr}$ ($[\text{M-H}]^-$): 291.0780, gefunden: 291.0781.

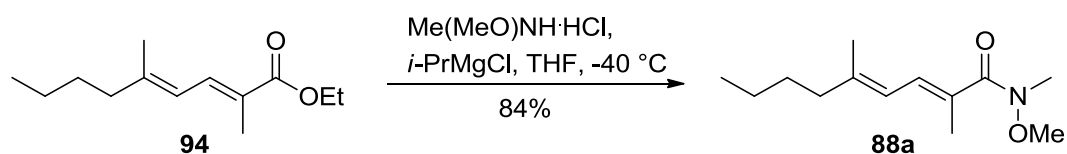
Ester 90

Zu einer Lösung von 2-Butin-1-ol (100 μL , 93 mg) in Dichlormethan (15 mL) bei Raumtemperatur wurden aktiviertes Mangandioxid (1.73 g, 19.9 mmol) und 2-(Triphenylphosphoranylidene)-propionsäureethylester (**93**, 625 mg, 1.72 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3.5 d gerührt, durch Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan/Petrolether = 1:1) ergab die Zielverbindung **90** (168 mg, 1.10 mmol, 83%, *E/Z* > 19:1) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.53$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.59 (m, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$, 2H), 2.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.5, 138.1, 120.4, 99.1, 76.8, 60.9, 15.2, 14.4, 5.0 ppm.

Weinrebamid 88a

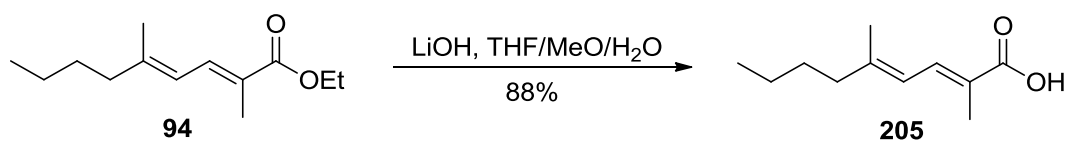
Zu einer Suspension von Ester **94** (79 mg, 0.38 mmol) und *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (73 mg, 0.75 mmol) in Tetrahydrofuran (2 mL) bei -40 °C wurde über 5 min Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in Tetrahydrofuran, 0.75 mL, 1.5 mmol) getropft und anschließend 2 h gerührt. Danach wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) versetzt und Wasser bis zur Lösung der ausgefallenen Salze zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 10:1 dann 1:1) ergab Weinrebamid **88a** (72 mg, 0.32 mmol, 84%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.27$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.74 (dq, $J = 11.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.05 (dq, $J = 11.5, 1.3$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.96 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.80 – 1.79 (m, 3H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.5, 145.1, 129.6, 128.2, 119.9, 61.1, 40.4, 34.0, 30.2, 22.6, 17.1, 14.4, 14.1 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 226.1807, gefunden: 226.1806.

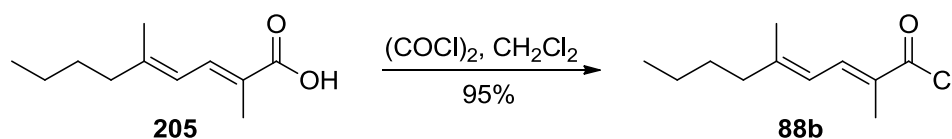
Säure 205

Zu einer Lösung von Ester **94** (196 mg, 0.93 mmol) in Tetrahydrofuran/Methanol (1:1, 6 mL) wurde wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (1.5 M, 3.11 mL, 4.66 mmol) getropft und 20 h gerührt. Anschließend wurde wässrige Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 5.5 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 15:1) ergab Säure **205** (149 mg, 0.82 mmol, 88%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.63$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (dd, $J = 11.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 11.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.51 – 1.42 (m, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

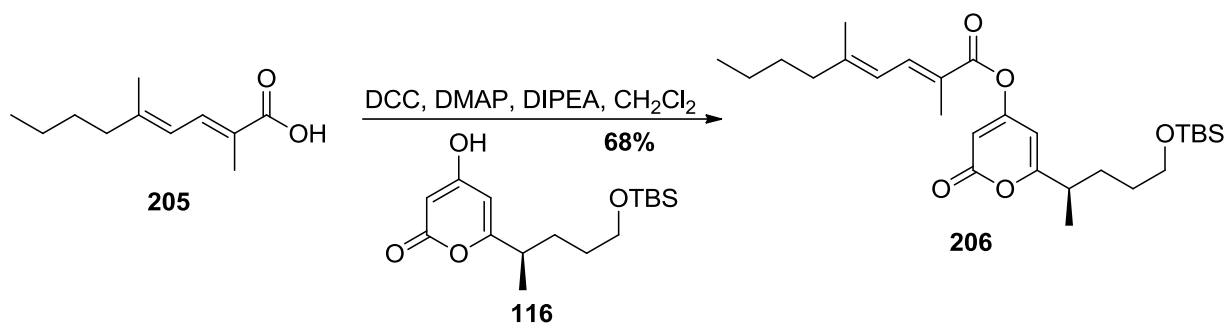
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 150.3, 137.0, 123.6, 120.8, 40.7, 30.2, 22.6, 17.5, 14.1, 12.2 ppm.

Säurechlorid 88b

Zu einer Lösung von Säure **205** (23 mg, 126 μmol) in Dichlormethan (0.5 mL) bei 0 °C wurde Oxalylchlorid (18 μL , 189 μmol) gegeben, 15 min bei dieser Temperatur und weitere 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel sowie flüchtige Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Säurechlorid **88b** (24 mg, 120 μmol , 95%) wurde als farbloses Öl erhalten und direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.83 (m, 1H), 6.23 – 6.17 (m, 1H), 2.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 155.3, 143.8, 128.2, 120.9, 40.9, 30.1, 22.6, 17.9, 14.1, 13.6 ppm.

Ester 206

Zu einer Lösung von Säure **205** (7.6 mg, 42 μ mol) und Hydroxypyron **116** (13 mg, 42 μ mol) in Dichlormethan (1.5 mL) wurde 4-Dimethylaminopyridin (5.0 mg, 42 μ mol), Diisopropylthylamin (18 μ L, 129 μ mol) und Dicyclohexylcarbodiimid (9 mg, 44 μ mol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 h gerührt, mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt und mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (0.1 M, 5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Ethylacetat = 10:1) ergab den Ester **206** (13.5 mg, 28.3 μ mol, 68%) als farbloses Öl.

R_f = 0.24 (Petrolether/Ethylacetat = 10:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dd, J = 11.9, 1.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 11.9, 1.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.59 (td, J = 6.3, 1.9 Hz, 2H), 2.60 (ph, J = 7.0 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.62 – 1.42 (m, 5H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 165.1, 164.3, 164.1, 152.5, 138.6, 122.2, 120.6, 101.2, 100.2, 63.0, 40.8, 38.5, 30.8, 30.4, 30.1, 26.1, 22.6, 18.5, 18.4, 17.7, 14.1, 12.5, -5.2 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₇H₄₄O₅SiNa ([M+Na]⁺): 499.2856, gefunden: 499.2859.

13. Literaturverzeichnis

- [1] J. W. H. Li, J. C. Vederas, *Science* **2009**, 325, 161-165.
- [2] D. G. Kingston, *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 496-511.
- [3] A. L. Harvey, *Drug Discovery Today*, **2008**, 13,894-9901.
- [4] M. S. Butler, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 475-516.
- [5] H. Reichenbach, *J. Indust. Microbiol. Biotech.* **2001**, 27, 149-156.
- [6] D. Kaiser, *Annu. Rev. Microbiol.* **2006**, 60,1–25.
- [7] K. J. Weissman, R. Müller, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2121–2136.
- [8] K. J. Weissman, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1276–1295.
- [9] F. Sasse, H. Steinmetz, T. Schupp, F. Petersen, K. Memmert, H. Hofmann, C. Heusser, V. Brinkmann, P. von Matt, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2002**, 55, 543-551.
- [10] F. Sasse, H. Steinmetz, T. Schupp, F. Petersen, K. Memmert, H. Hofmann, C. Heusser, V. Brinkmann, P. von Matt, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2002**, 55, 715-721.
- [11] P. Ferrari, K. Vékey, M. Galimberti, G. G. Gallo, E. Selva, L. F. Zerilli, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 150-154.
- [12] I. Nিকেleit, S. Zender, F. Sasse, R. Geffers, G. Brandes, I. Sørensen, H. Steinmetz, S. Kubicka, T. Carlomagno, D. Menche, I. Gütgemann, J. Buer, A. Gossler, M. P. Manns, M. Kalesse, R. Frank, N. P. Malek, *Cancer Cell* **2008**,14, 23–35.
- [13] M. L. Fero, M. Rivkin, M. Tasch, T. P. Porter, C. E. Carow, E. Firpo, K. Polyak, L. Tsai, V. Broudy, R. M. Perlmutter, K. Kaushansky, J. M. Roberts, *Cell* **1996**, 85, 733–744.
- [14] Timmerbeula, C. M. Garrett-Engele, U. Kossatzb, X. Chend, E. Firpod, V. Grünwald, K. Kaminog, L. Wilkensg, U. Lehmannh, J. Bueri, R. Geffersi, S. Kubickaa, M. P. Mannsa, P. L. Porterj, J. M. Robertsd, N. P. Malek, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 14009-14014.
- [15] Bearbeitetes Schema von A. Goldberg, *N. Engl. J. Med.* **2007**, 357, 1150-1152.
- [16] M. Groll, R. Huberb, L. Moroder, *J. Pept. Sci.* **2009**, 15, 58–66.
- [17] J. Myung, K. B. Kim, C. M. Crews, *Med. Res. Rev.* **2001**, 21, 245-273.
- [18] N. P. Malek, nicht veröffentlichter Vortrag über „Academic Drug Development“, Medizinische Hochschule Hannover.

- [19] L. Bülow, I. Nickeleit, A. Girbig, T. Brodmann, A. Rentsch, U. Eggert, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Frank, T. Carlomagno, N. P. Malek, M. Kalesse, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 832 – 836.
- [20] S. V. Ley, A. Priour, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3995-4004.
- [21] G. Lajoie, F. Lepine, L. Maziak, B. Belleau, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3815-3818.
- [22] E. Aguilar, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2473-2476.
- [23] A. Girbig, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2010**.
- [24] T. Brodmann, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2010**.
- [25] L. Bülow, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2010**;
Synthese Pentapeptid 48: A. Rentsch, Diplomarbeit, Leibniz Universität Hannover, **2010**.
- [26] V. R. Pattabiraman, J. L. Stymiest, D. J. Derksen, N. J. Martin, J. C. Vederas, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 699-702.
- [27] M. J. Crossley, A. W. Stamford, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1695-1711.
- [28] C. Shin, Y. Yonezawa, M. Takahashi, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1132-1136.
- [29] V. P. Srivastava, M. Roberts, T. Holmes and C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5866–5870.
- [30] B. Stauch, B. Simon, T. Basile, G. Schneider, N. P. Malek, M. Kalesse, T. Carlomagno, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1 – 6.
- [31] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- [32] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- [33] E. P. Diamand, T. K. Christopoulos, *Clin. Chem.* **1991**, *37*, 625-636.
- [34] W. Kohl, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1656-1667.
- [35] H. Irschik, K. Gerth, G. Höfle, W. Kohl, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1651-1658.
- [36] R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 822-836.
- [37] H. Irschik, R. Jansen, G. Höfle, K. Gerth, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 145-152.

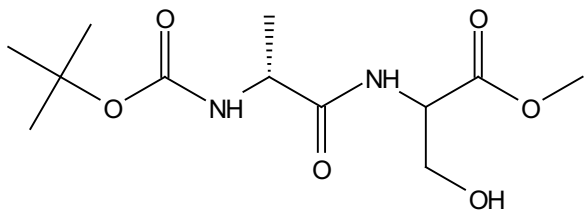
- [38] Ö. Erol, T. F. Schäberle, A. Schmitz, S. Rachid, C. Gurgui, M. El Omari, F. Lohr, S. Kehraus, J. Piel, R. Müller, G. M. König, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1253 – 1265.
- [39] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
- [40] A. O'Neill, B. Olivia, C. Storey, A. Hoyle, C. Fishwick, I. Chopra, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 3163-3166.
- [41] J. Mukhopadhyay, K. Das, S. Ismail, D. Koppstein, M. Jang, B. Hudson, S. Sarafianos, S. Tuske, J. Patel, R. Jansen, H. Irschik, E. Arnold, R. H. Ebright, *Cell* **2008**, *135*, 295–307.
- [42] D. Haebich, F. von Nussbaum, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3447 – 3451.
- [43] Bearbeitete Abbildung von J. Mukhopadhyay, K. Das, S. Ismail, D. Koppstein, M. Jang, B. Hudson, S. Sarafianos, S. Tuske, J. Patel, R. Jansen, H. Irschik, E. Arnold, R. H. Ebright, *Cell* **2008**, *135*, 295–307.
- [44] K. Mariner, M. McPhillie, R. Trowbridge, C. Smith, A. J. O'Neill, C. W. G. Fishwick, I. Chopra, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 2413-2416.
- [45] T. Hu, J. V. Schaus, K. Lam, M. G. Palfreyman, M. Wuonola, G. Gustafson, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2401-2406.
- [46] R. Lira, K. A. Agrios, T. Doundoulakis, K. B. Simonsen, S. E. Webber, A. X. Xiang, *Heterocycles* **2006**, *68*, 1099-1103.
- [47] W. Kohl, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *6*, 1088-1093.
- [48] G. Wardenga, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2007**.
- [49] R. Lira, A. X. Xiang, T. Doundoulakis, W. T. Biller, A. A. Konstantinos, K. B. Simonsen, S. E. Webber, W. Sisson, R. M. Aust, A. M. Shah, R. E. Showalter, V. N. Banh, K. R. Steffy, J. R. Appleman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6797-6800.
- [50] R. E. Ireland, M. I. Dawson, C. J. Kowalski, C. A. Lipinski, D. R. Marshall, J. W. Tilley, J. Bordner, B. Trus, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 973-990.
- [51] T. Paul, R. B. Andrade, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5367-5370.
- [52] R. J. Anderson, V. L. Corbin, G. Cotterell, G. R. Cox, C. A. Henrick, F. Schaub, J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1197-1204.
- [53] A. Alexakis, A. Commercon, C. Coulestantos, J. F. Normant, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 715-731.

- [54] A. Alexakis, A. Commercon, C. Coulentianos, J. F. Normant, *Pure & Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1759-1766.
- [55] H. O. House, C. Chu, J. M. Wilkins, M. J. Umen, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1460-1469.
- [56] Y. Kiyotsuka, H. P. Acharya, Y. Katayama, T. Hyodo, Y. Kobayashi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1719-1722.
- [57] K. Nilsson, C. Ullenius, N. Krause, *J. Am. Chem.* **1996**, *118*, 4194-4195.
- [58] K. Nilsson, T. Andersson, C. Ullenius, A. Gerold, N. Krause, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2051-2058.
- [59] Eine ähnliche Sequenz wurde beschrieben von: R. Lira, A. X. Xiang, T. Doundoulakis, W. T. Biller, K. A. Agrios, K. B. Simonsen, S. E. Webber, W. Sisson, R. M. Aust, A. M. Shah, R. E. Showalter, V. N. Banh, K. R. Steffy, J. R. Appleman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6797-6800.
- [60] A. Fettes, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9274-9283.
- [61] M. Sate, J. Sakaki, Y. Sugita, S. Yasuda, H. Sakoda, C. Kaneko, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5689-5708.
- [62] I. P. Lokot, F. S. Pashkovsky, F. A. Lakhvich, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4783-4792.
- [63] M. Moreno-Manas, R. Pleixats, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1992**, *53*, 1-84.
- [64] P. De March, M. Moreno-Manas, J. Casado, R. Pleixats, J. L. Roca, A. Trius, *J. Het. Chem.* **1984**, *21*, 85-89.
- [65] M. Moreno-Manas, E. Papell, R. Pleixats, J. Ribas, A. Virgili, *J. Het. Chem.* **1986**, *23*, 4123-416.
- [66] T. A. Carpenter, P. J. Jenner, F. J. Leeper, J. Staunton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1227.
- [67] J. W. Lyga, *J. Het. Chem.* **1995**, *32*, 515-518.
- [68] M. Moreno-Manas, R. Pleixats, *J. Het. Chem.* **1991**, *28*, 2041-2043.
- [69] S. L. Schreiber, K. Satake, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4186.
- [70] D. R. Williams, F. H. White, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5067.
- [71] X. Zhang, M. McLaughlin, R. L. P. Munoz, R. P. Hsung, J. Wang, J. Swidorski, *Synthesis* **2007**, *5*, 749-753.
- [72] M. R. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616-11617.
- [73] H. Seto, L. N. Mander, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2823 — 2828.

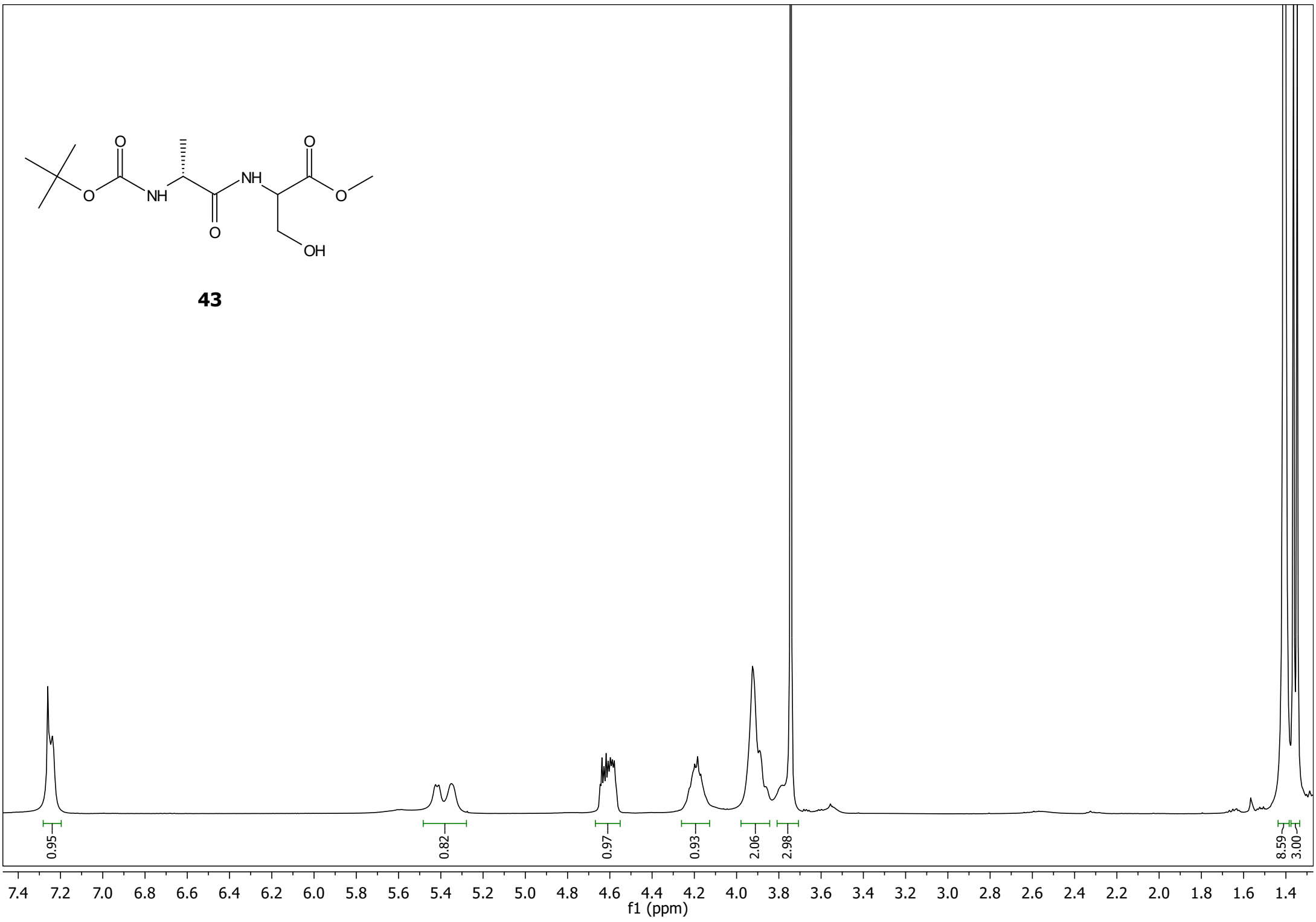
- [74] P. Koscienski, S. Wadman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2363-2365.
- [75] T. Fujisawa, Y. Kurita, M. Kawashima, T. Sato, *Chem. Lett.* **1982**, 1641-1642.
- [76] T. Nguyen, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5903-5906.
- [77] J. Chen, T. Wang, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2827-2828.
- [78] Für ein Beispiel zur WITTIG-Reaktion nach ZHAO *et al.* siehe auch:
H. Arimoto, M. D. Kaufman, K. Kobayashi, Y. Qiu, A. B. Smith, *Synlett.* **1998**, 765-767.
- [79] D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10521-10532.
- [80] K. Mori, *Tetrahedron Asymm.* **2007**, *18*, 838-846.
- [81] T. Paul, R. B. Andrade, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5367-5370.
- [82] N. Okukado, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *27*, 2357-2360.
- [83] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220-7229.
- [84] J. D. White, J. P. Carter, H. S. Kezar, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 929-932.
- [85] B. M. Trost, T. A. Runge, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1559-1512.
- [86] K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481-2483.
- [87] Y. K. Chen, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3702-3703.
- [88] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
- [89] R. Noyori, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2315-2322.
- [90] R. K. Dhar, *Aldrichimica Acta*, **1994**, *27*, 43-51.
- [91] K. C. Nicolaou, K. Namoto, A. Ritzen, T. Ulven, M. Shoji, J. Li, G. D'Amico, D. Liotta, C. T. French, M. Wartmann, K. Altmann, P. Giannakakou, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9313-9323.
- [92] T. Okazo, K. Takai, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951-953.
- [93] P. R. Blakemore, P. J. Kocienski, A. Morley, K. Muir, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 955-968.
- [94] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28.
- [95] T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6032 - 6036.
- [96] T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6032 - 6036.

- [97] T. Asami, N. Takahashi, S. Yoshida, *Agricultural and Biological Chemistry* **1987**, *51*, 2775 – 2780.
- [98] H. J. Martin, T. Magauer, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5746 – 5758.
- [99] M.R. Sandner, E. Hedaya, D. J. Trecker, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7249–7254.
- [100] Y. Tanabe, M. Miyakado, N. Ohno, H. Yoshioka, *Chem. Lett.* **1982**, 1543-1546.
- [101] L. Gundersen, K. Undheim, T. Benneche, *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 706-709.
- [102] L. Gundersen, K. Undheim, T. Benneche, *Acta Chem. Scand.* **1988**, *B42*, 384.
- [103] L. Wang, D. L. Clive, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1734-1737.
- [104] J. A. Murphy, A. G. J. Commeureuc, T. N. Snaddon, T. M. McGuire, T. A. Khan, K. Hisler, M. L. Dewis, R. Carling, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1427-1429.
- [105] R. Lira, A. X. Xiang, T. Doundoulakis, W. T. Biller, K. A. Agrios, K. B. Simonsen, S. E. Webber, W. Sisson, R. M. Aust, A. M. Shah, R. E. Showalter, V. N. Banh, K. R. Steffy, J. R. Appleman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6797–6800.
- [106] T. Doundoulakis, A. X. Xiang, R. Lira, K. A. Agrios, S. E. Webber, W. Sisson, R. M. Aust, A. M. Shah, R. E. Showalter, J. R. Appleman, K. B. Simonsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5667–5672.
- [107] T. I. Moy, A. Daniel, C. Hardy, A. Jackson, O. Rehrauer, Y. S. Hwang, D. Zou, K. Nguyen, J. A. Silverman, Q. Li, C. Murphy, *FEMS Microbiol Lett* **2011**, *319*, 176–179.
- [108] M. Brewer, C. A. James, D. H. Rich, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4779-4782.
- [109] I. Paterson, M. Tudge, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6833-6849.
- [110] J. Germain, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5269-5278.
- [111] K. Villeneuve, N. Riddell, R. W. Jordan, G. C. Tsui, W. Tam, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4543-4546.
- [112] G. Ehrlich, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2007**.
- [113] M. Lorenz, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2008**.
- [114] G. Hornyánszky, J. Rohály, L. Novák, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1533-1540.

Spektrenanhang



43



—173.28
—171.06

—155.89

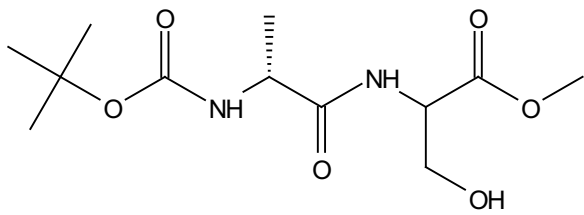
—80.72

—62.81

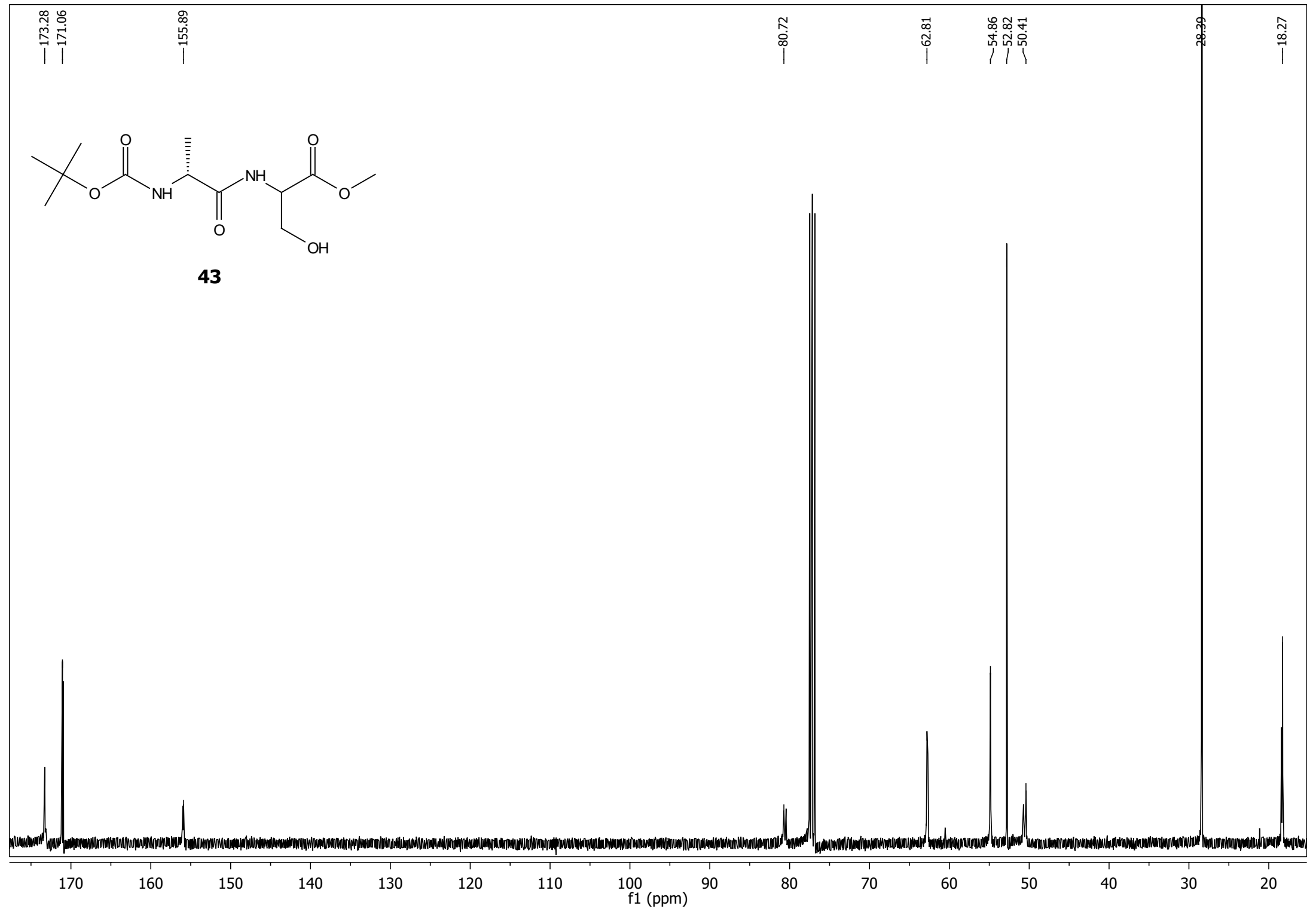
~54.86
~52.82
~50.41

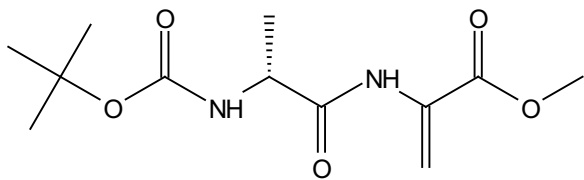
—28.39

—18.27

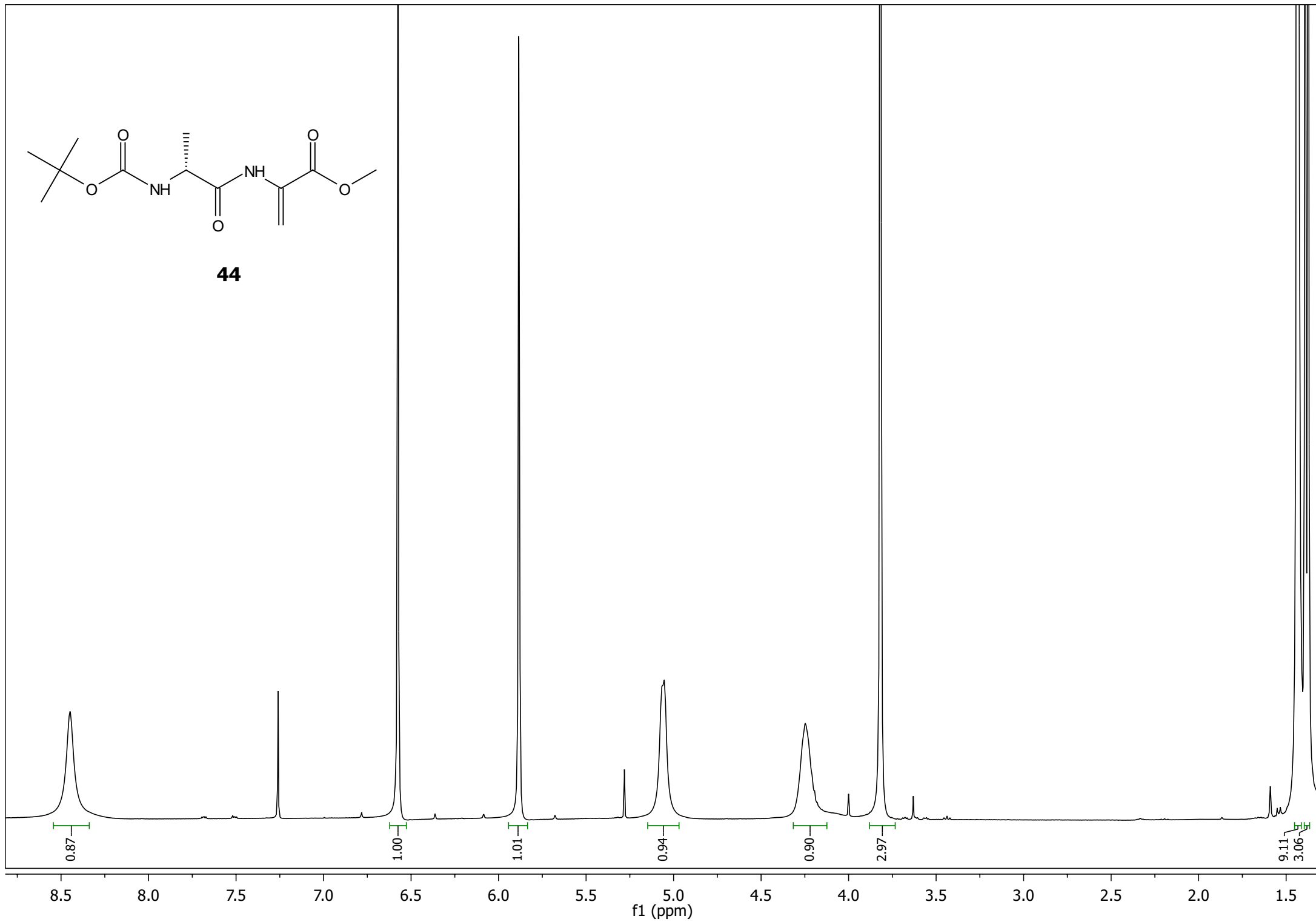


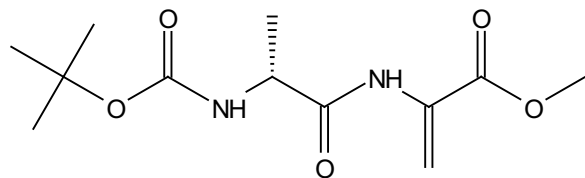
43



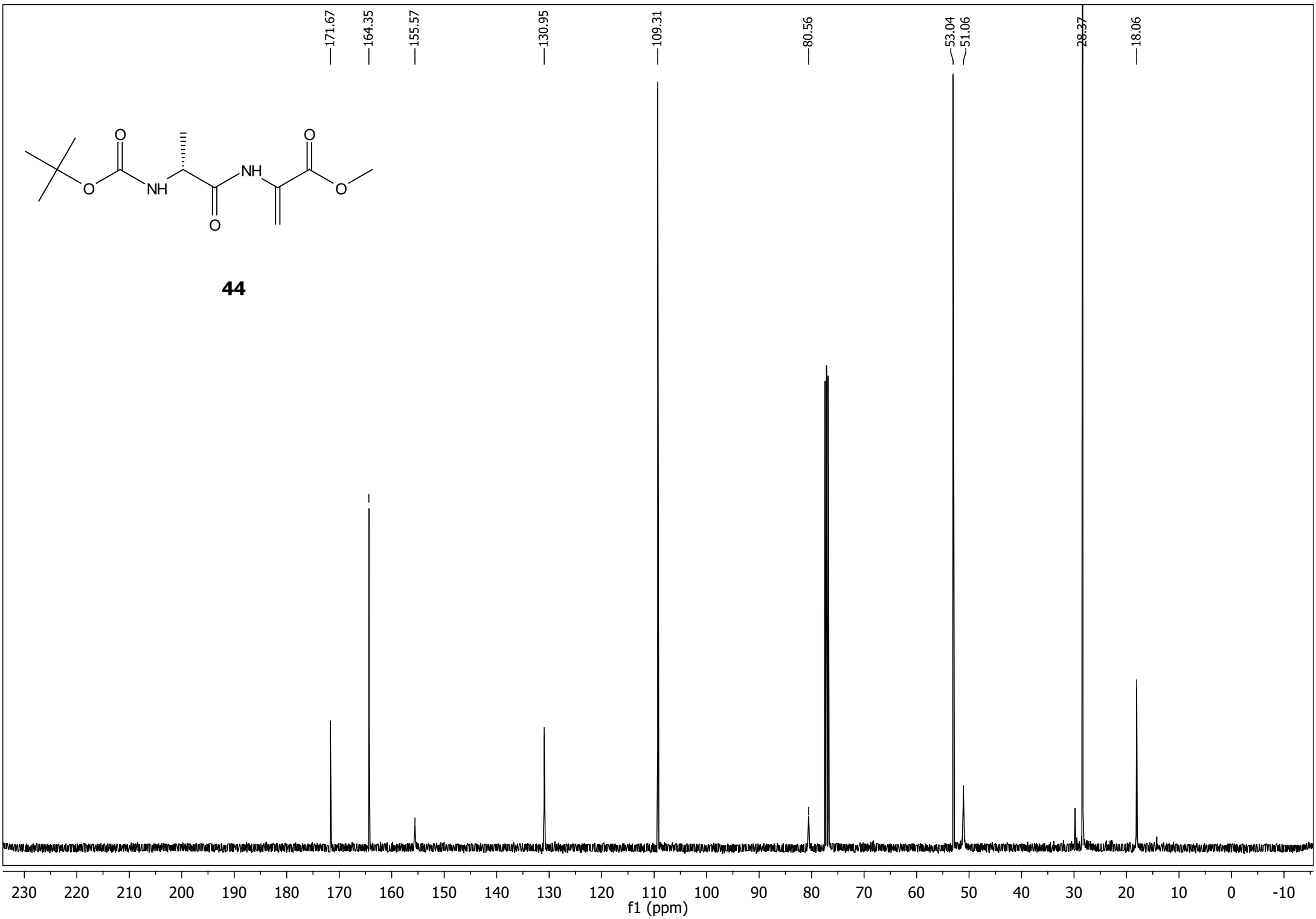


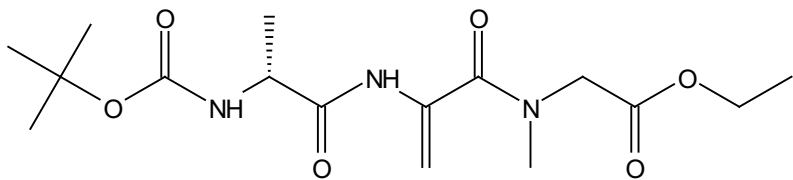
44



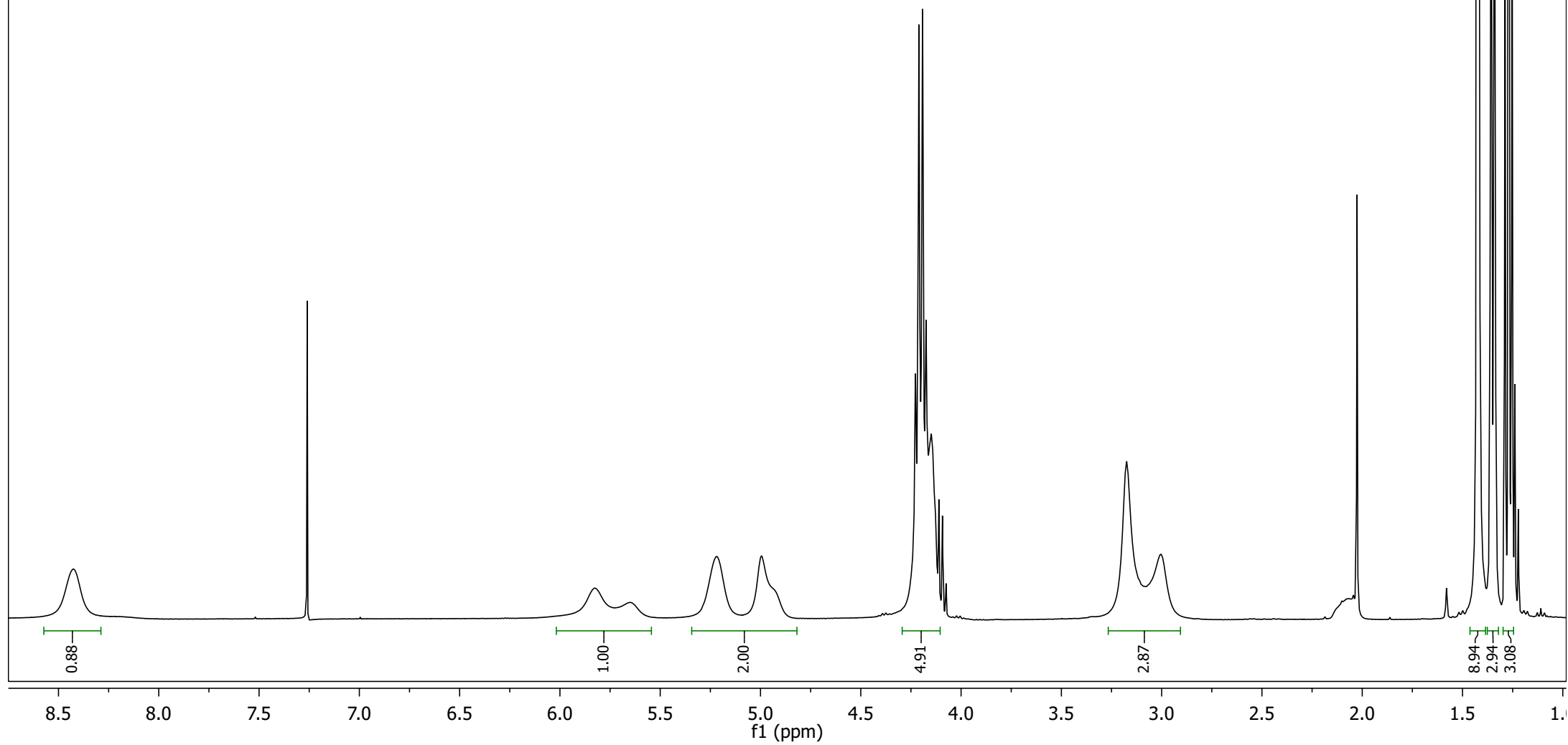


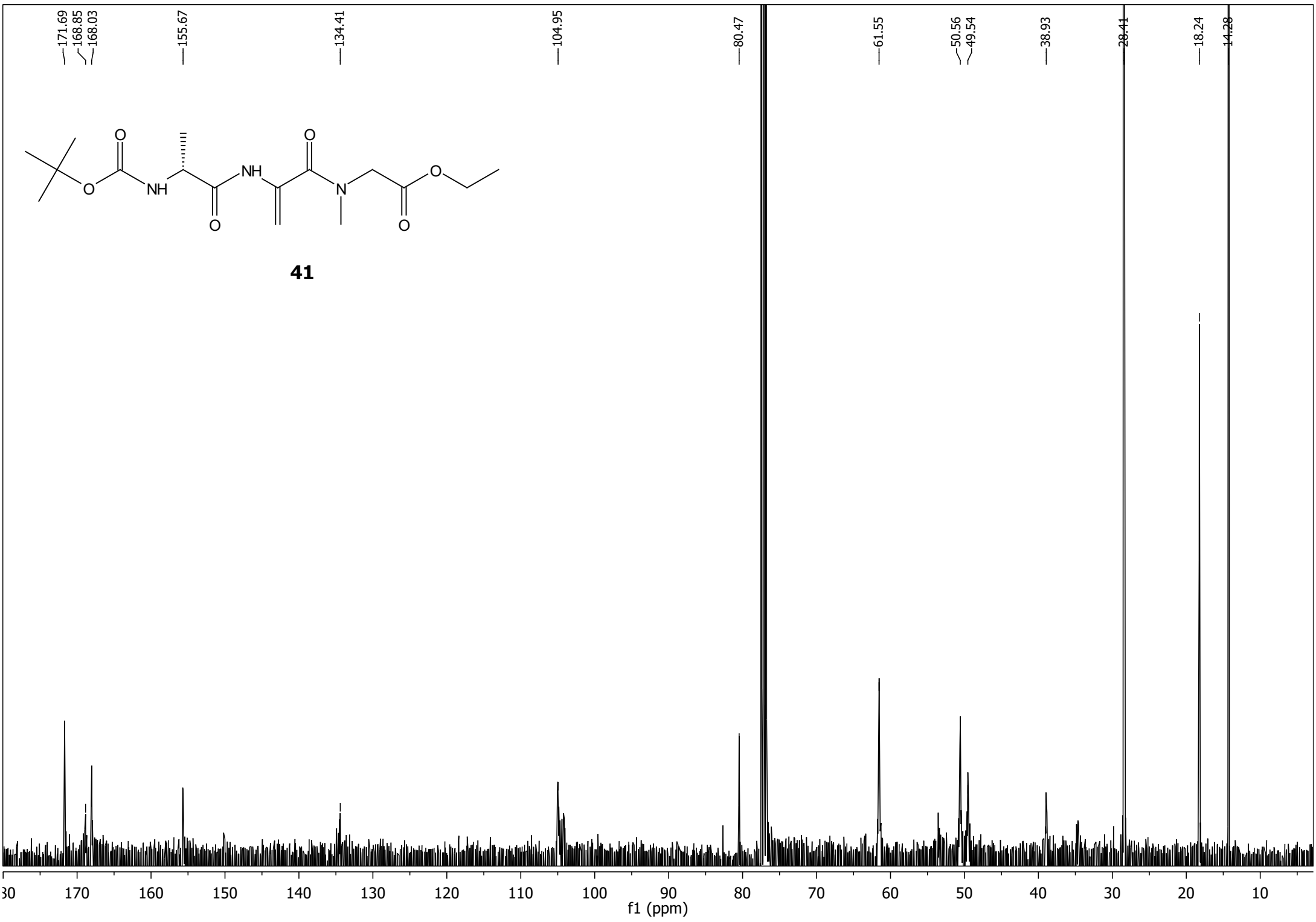
44

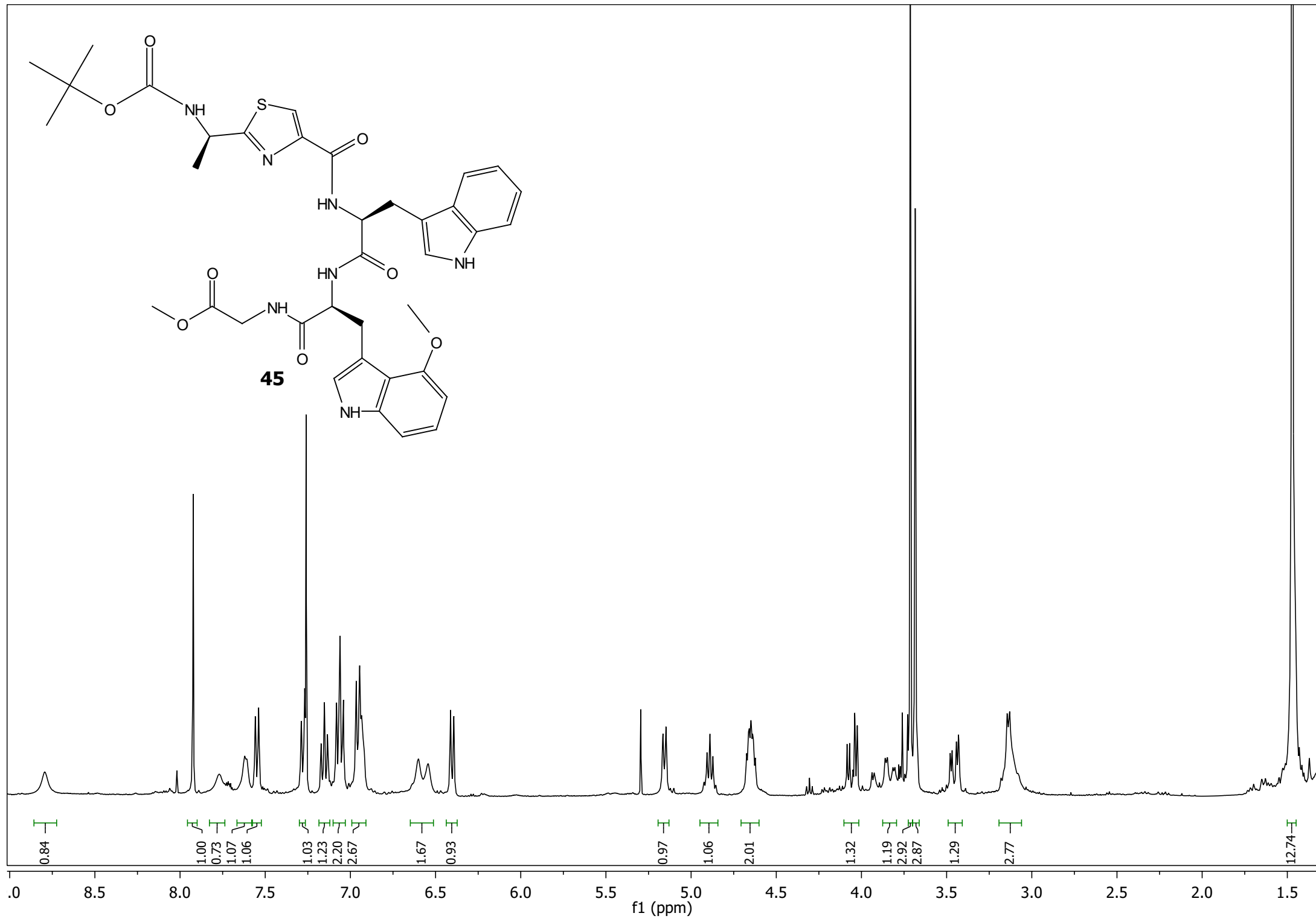
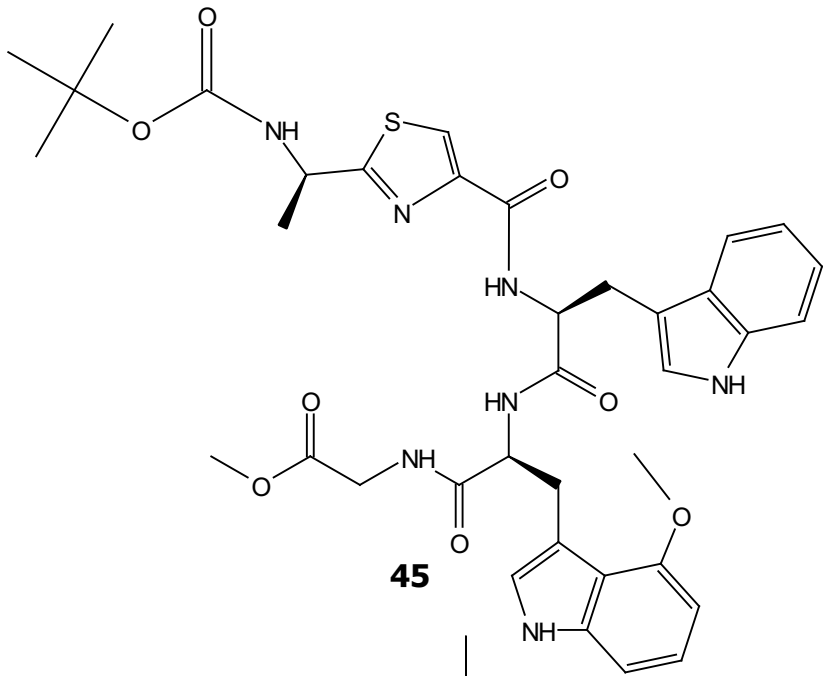


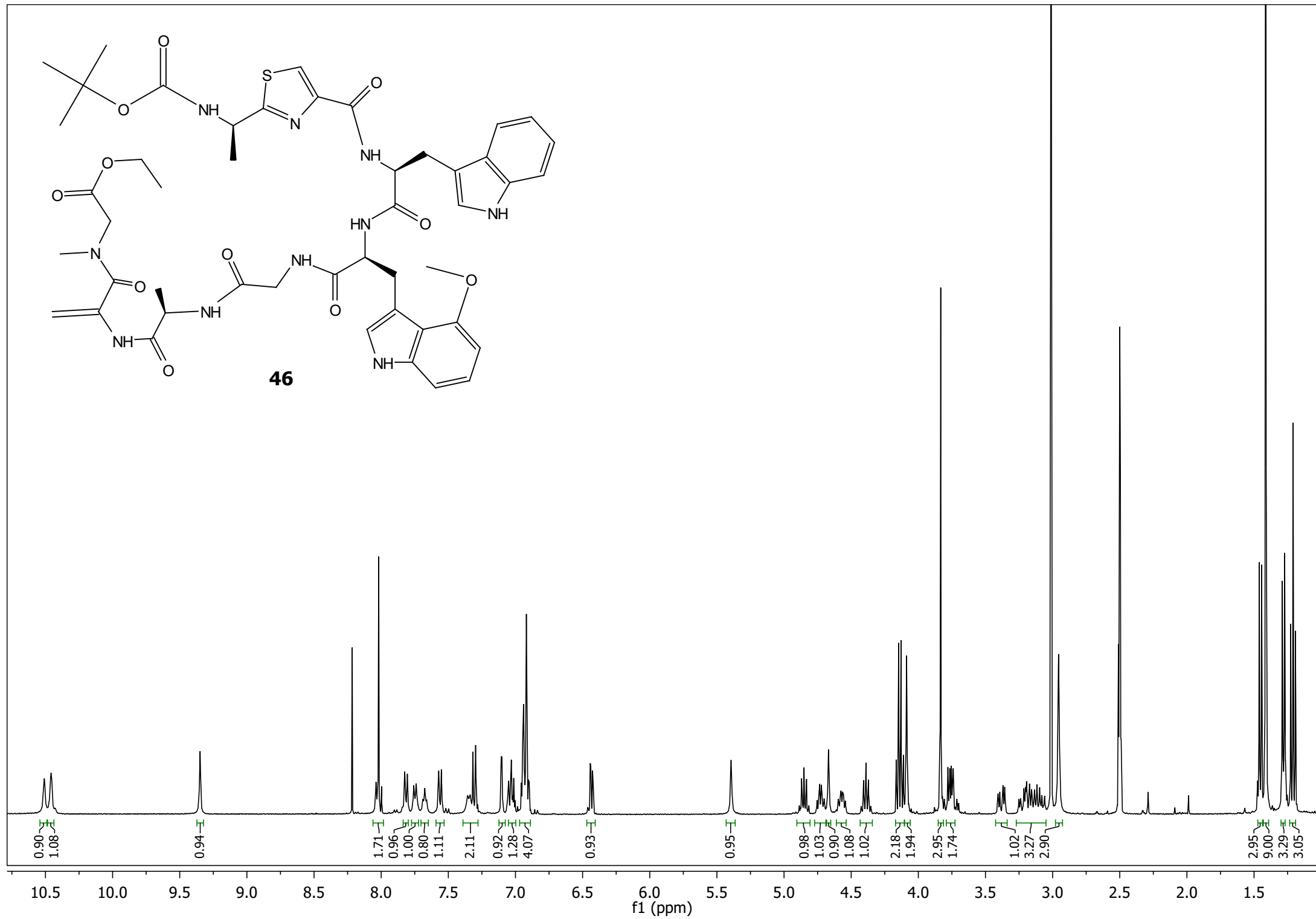
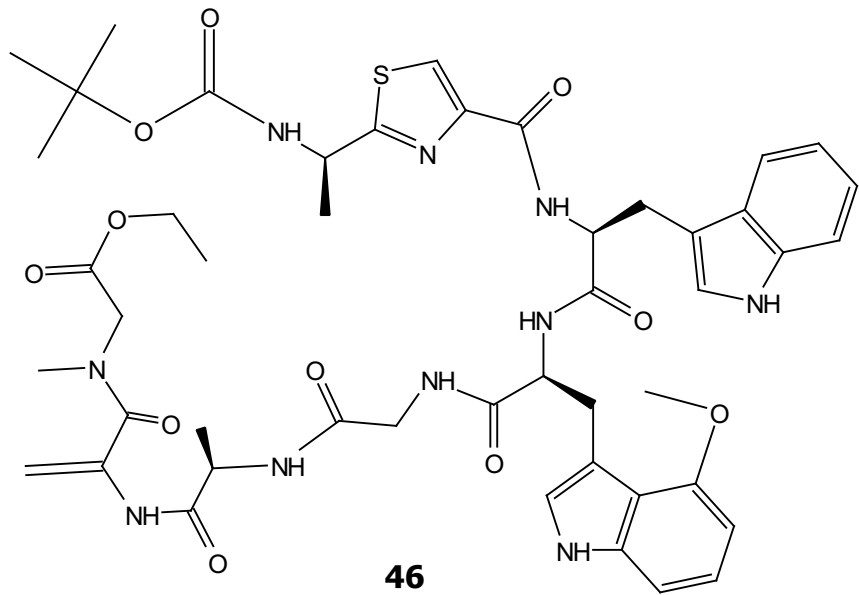


41









175.56
171.45
170.75
170.39
168.39
168.07
166.48
159.74
154.46
153.73
148.64
137.57
136.77
135.83
127.09
123.23
122.87
121.69
121.20
120.34
117.91
117.80
116.84
110.76
109.83
109.31
104.52
101.20
98.86

78.64
78.19

60.04

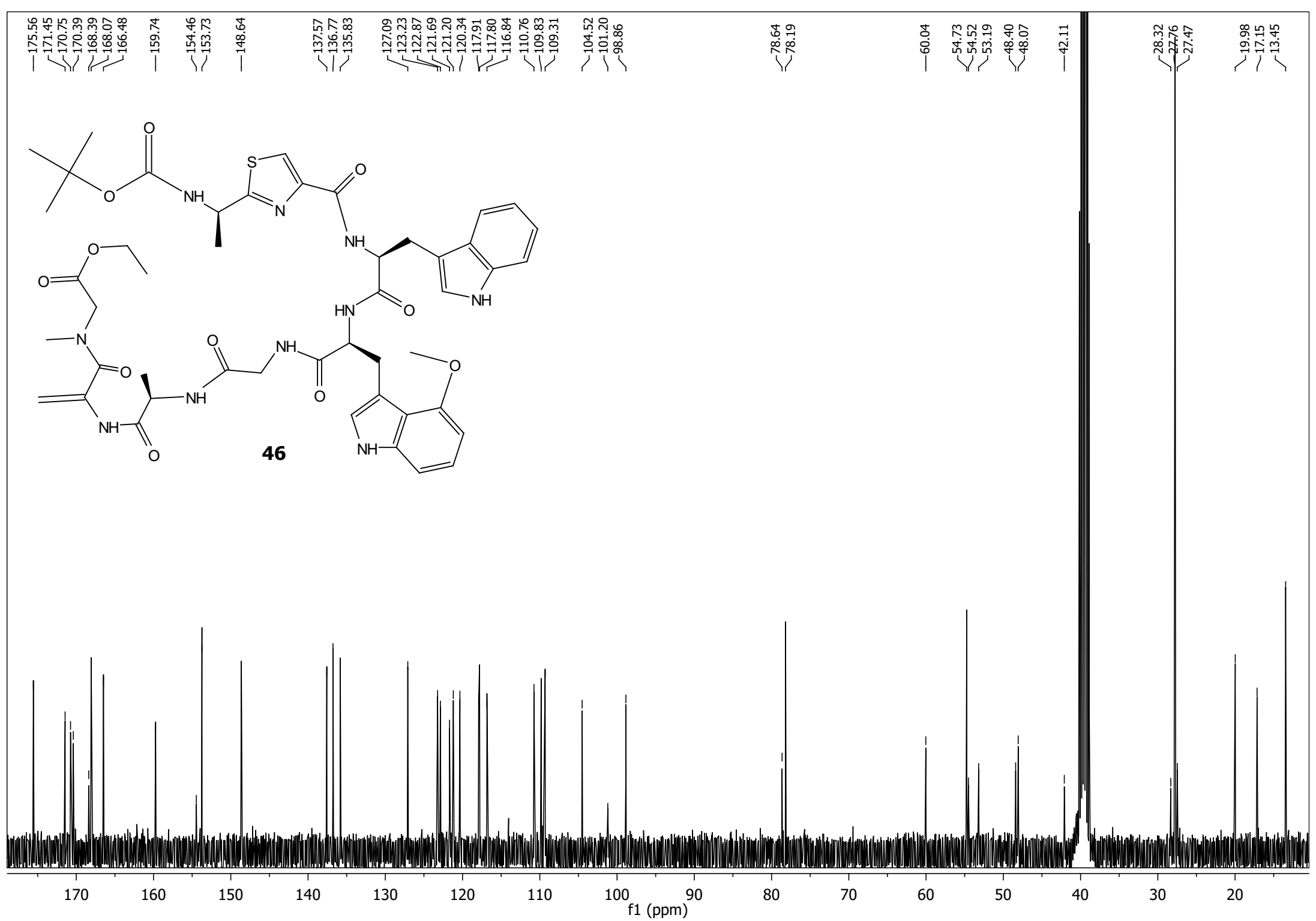
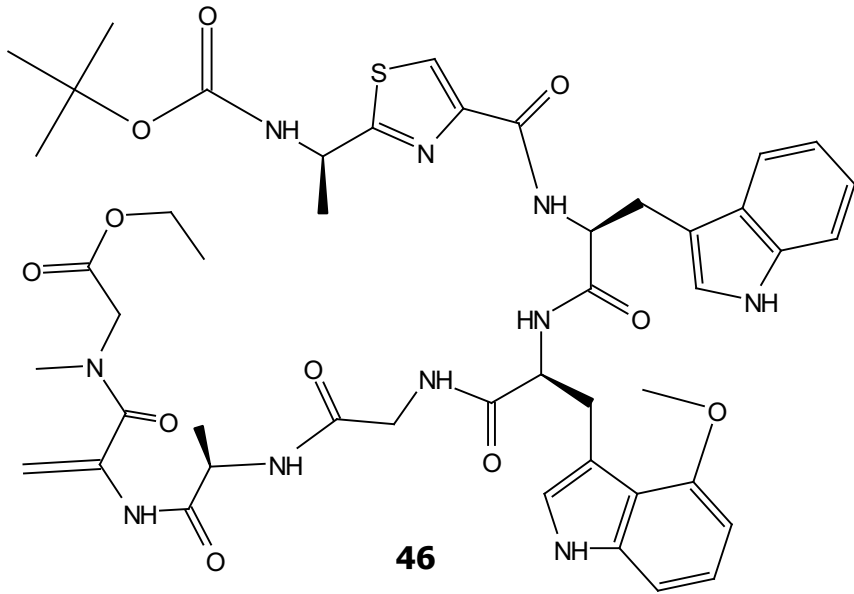
54.73
54.52
53.19

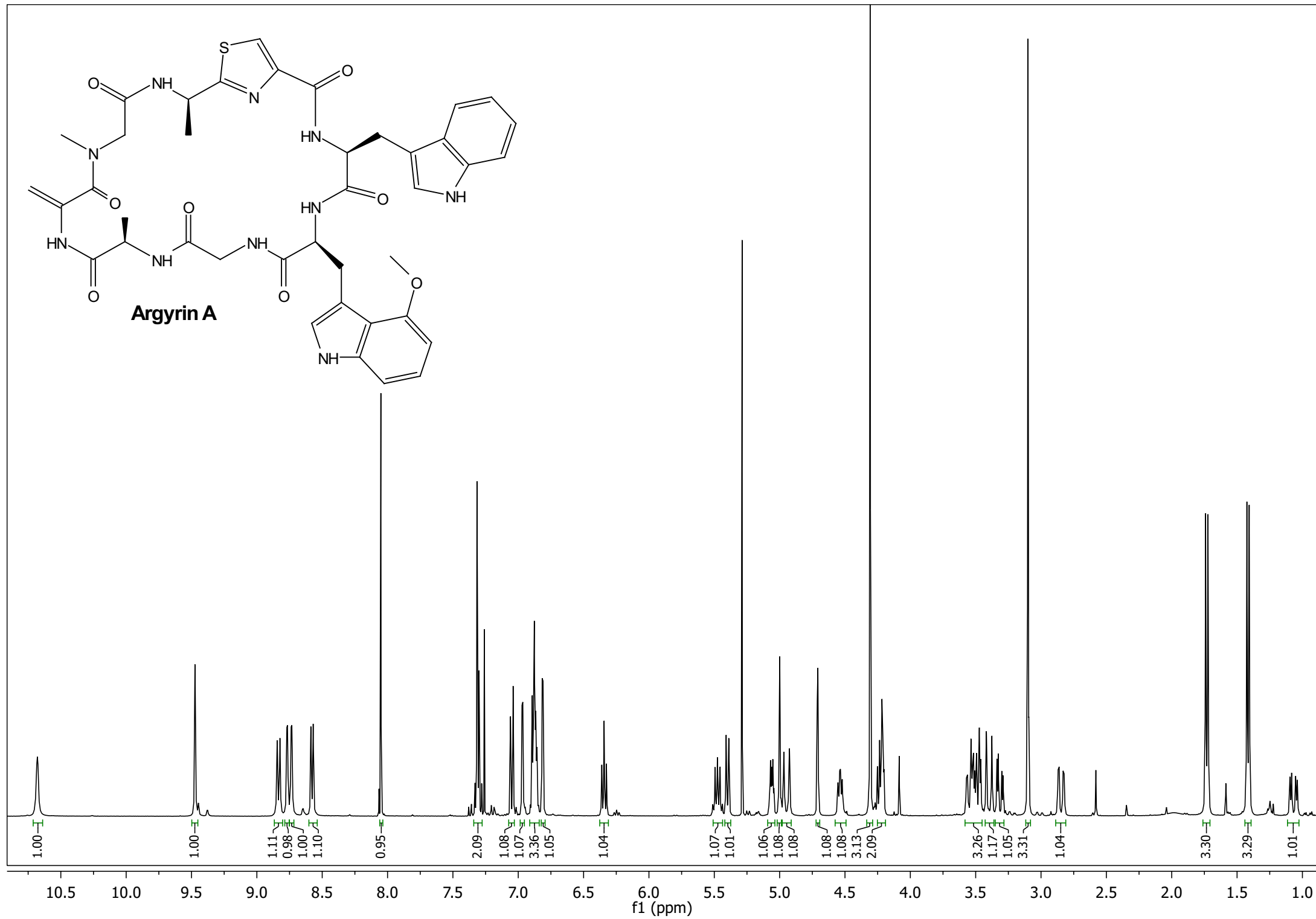
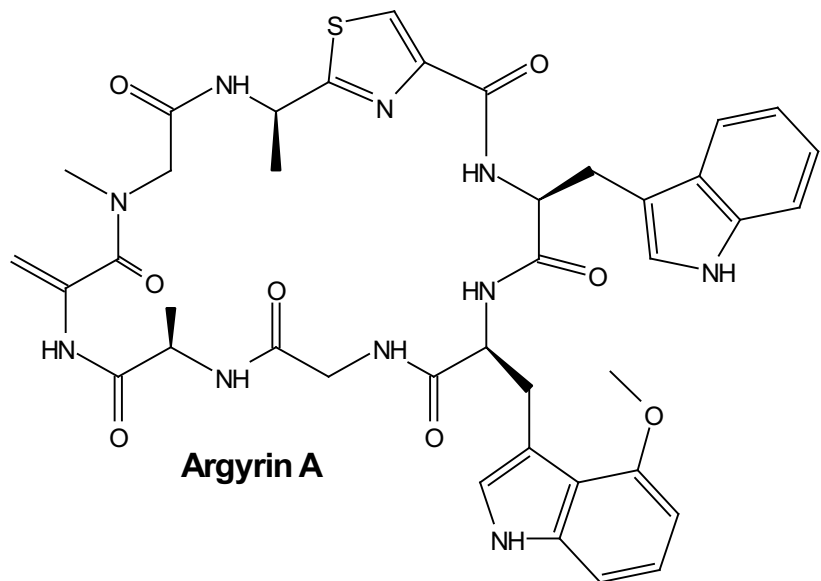
48.40
48.07

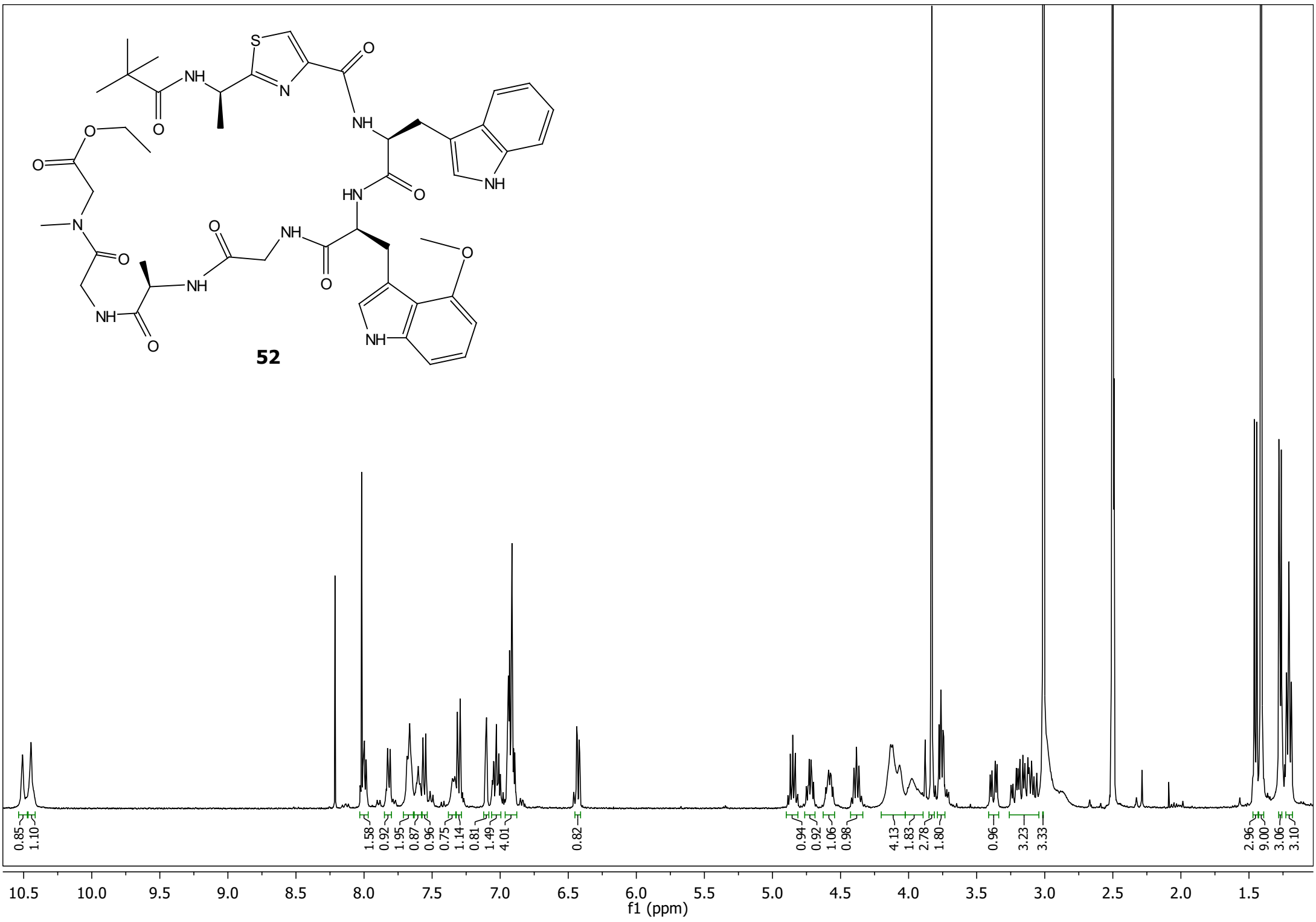
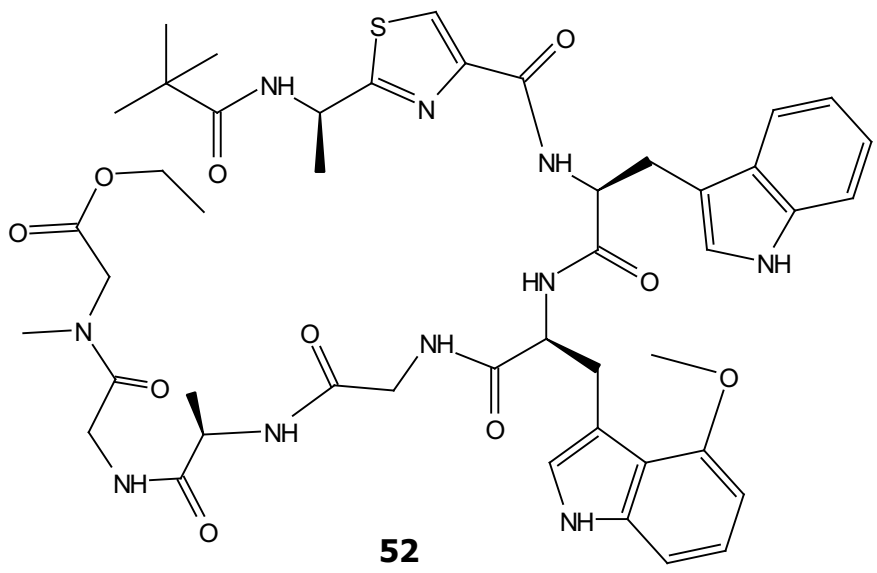
42.11

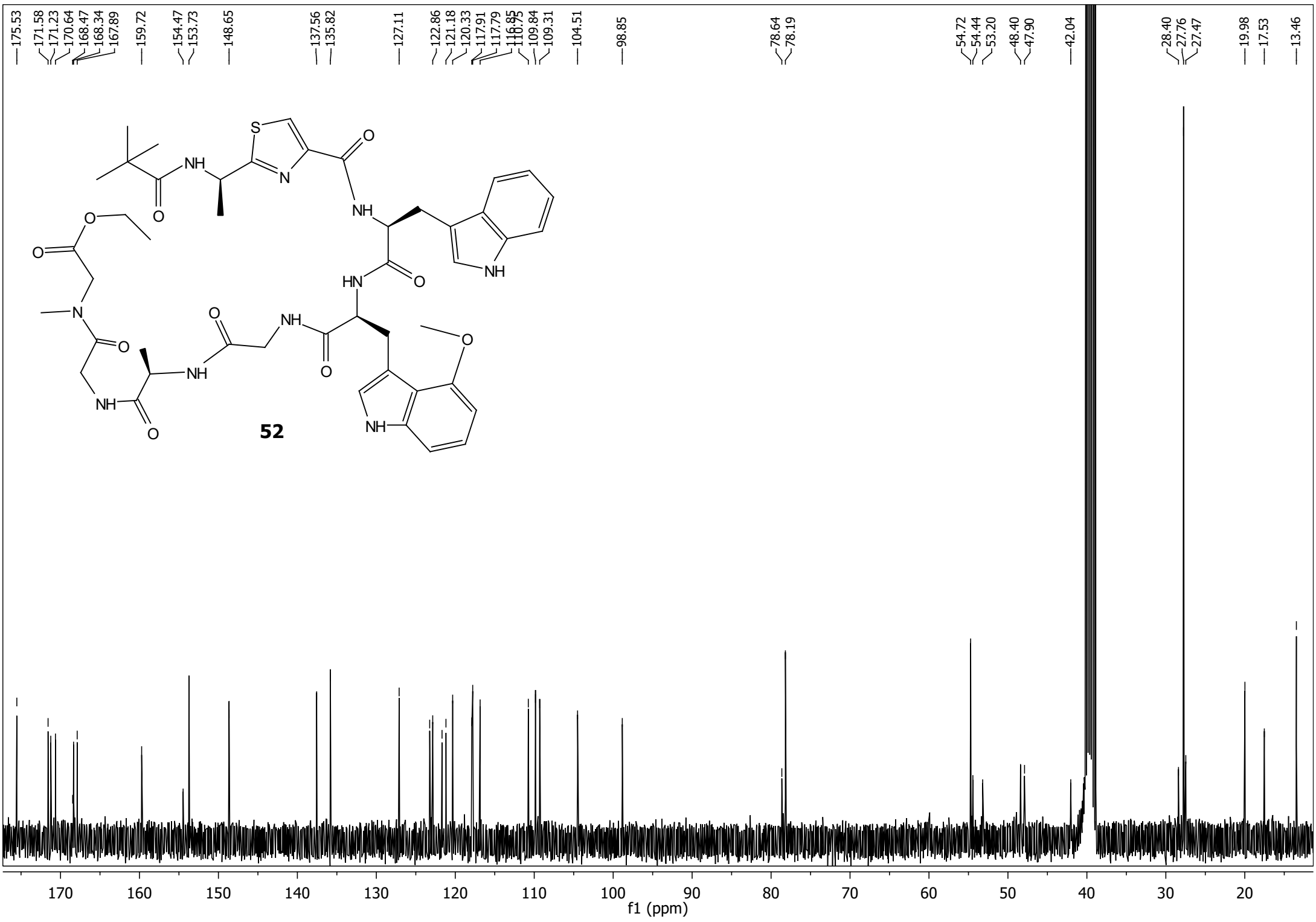
28.32
27.76
27.47

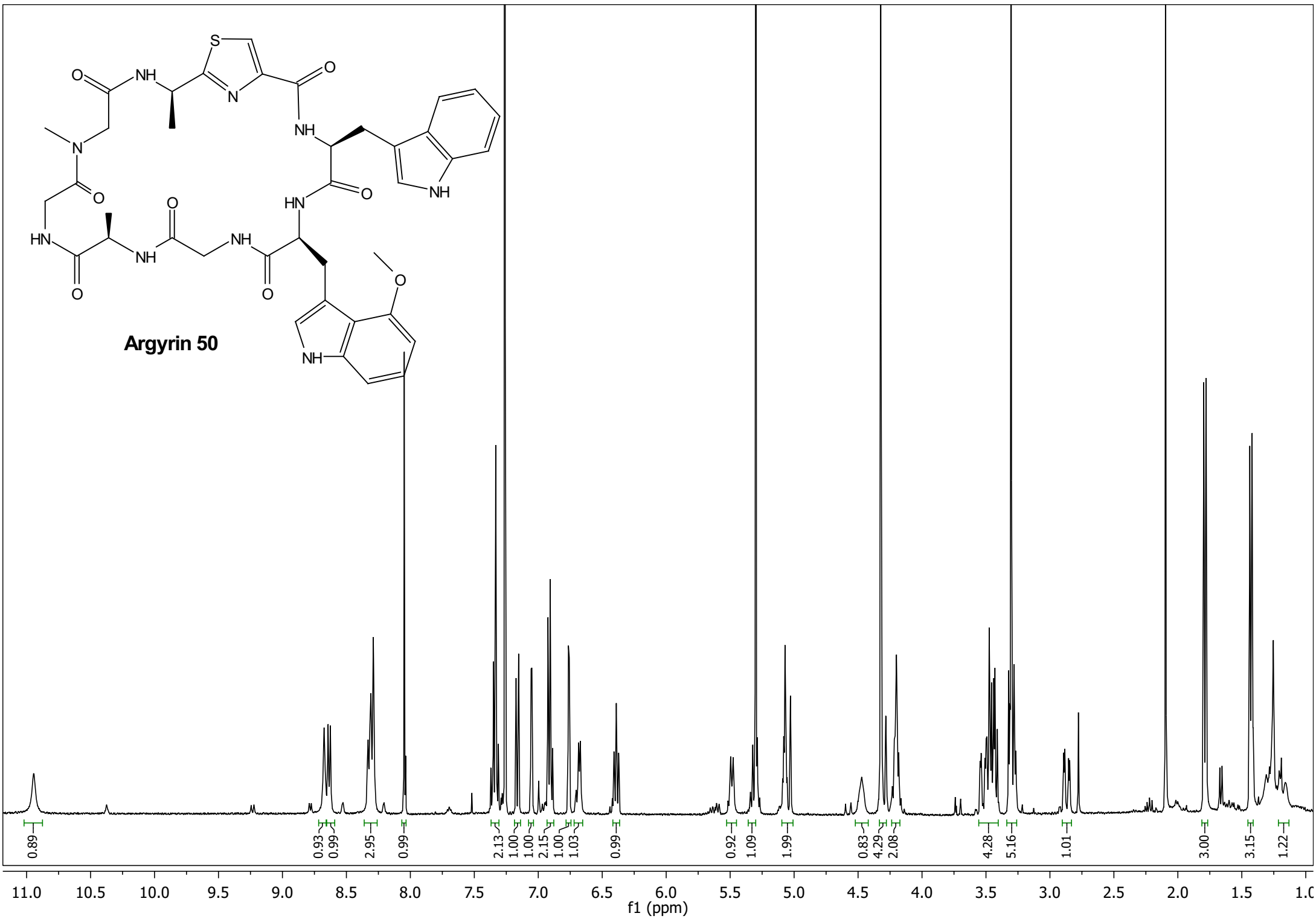
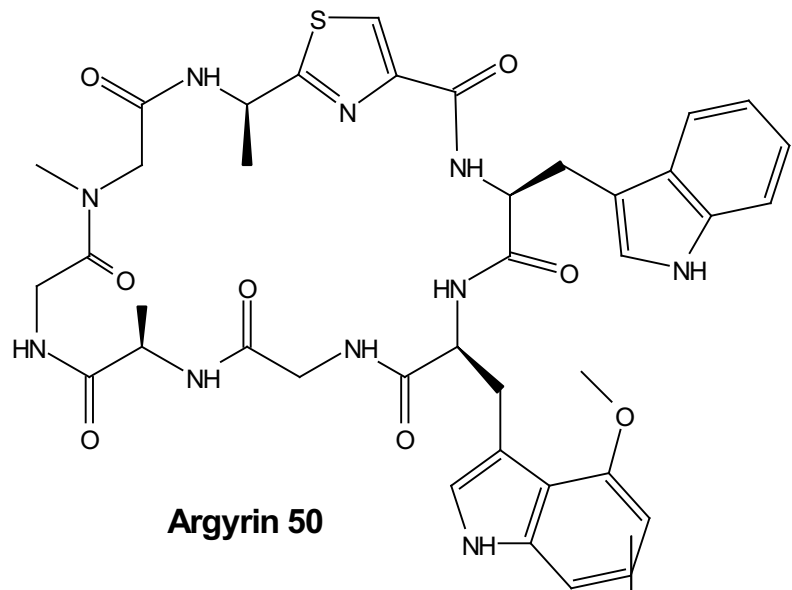
19.98
17.15
13.45











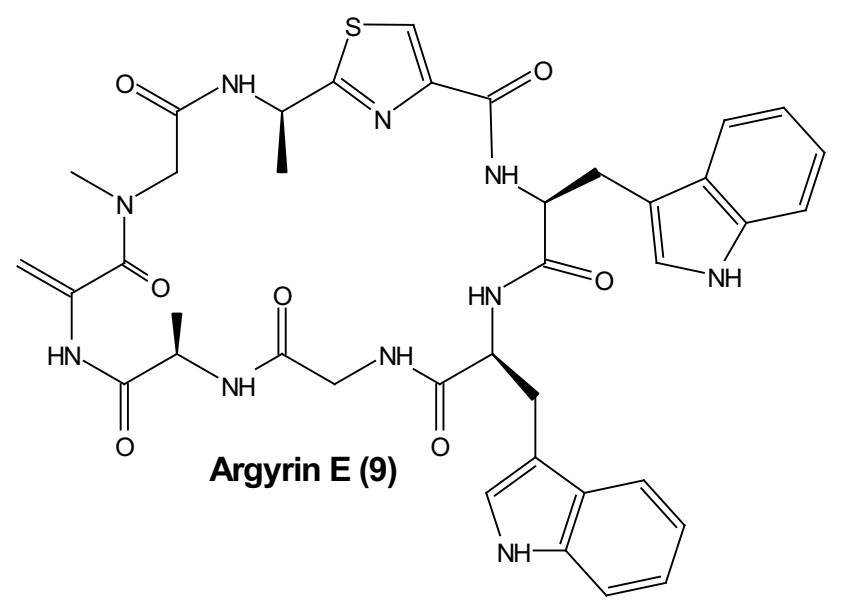
172.91
171.33
170.86
170.77
170.00
168.41
167.17
160.36

150.11

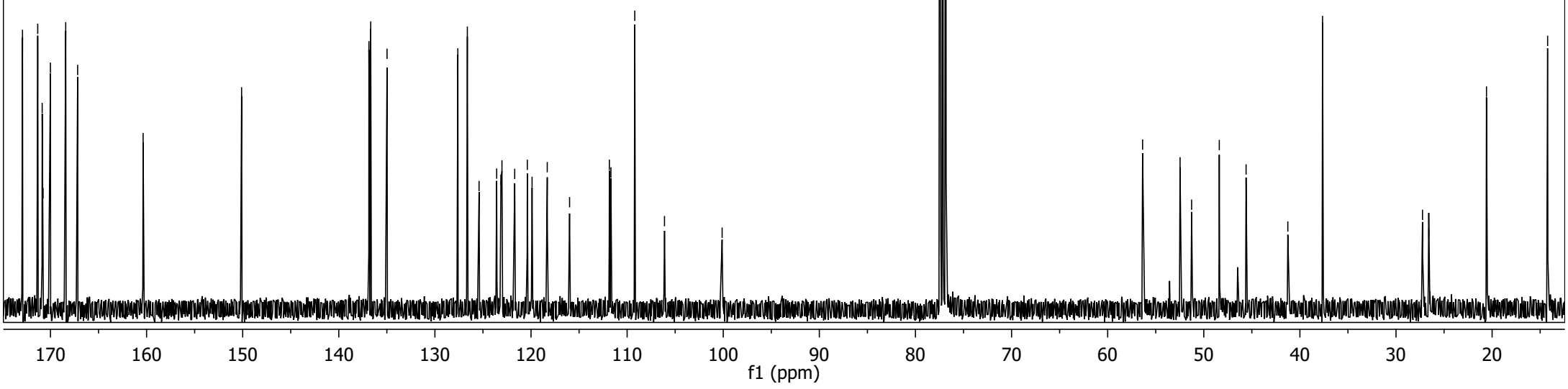
136.87
136.68
134.98

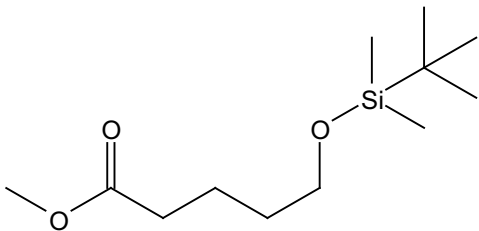
127.62
126.62
125.41
123.57
123.14
123.02
121.70
120.39
119.89
118.35
118.35
111.69
109.21
106.11

100.11

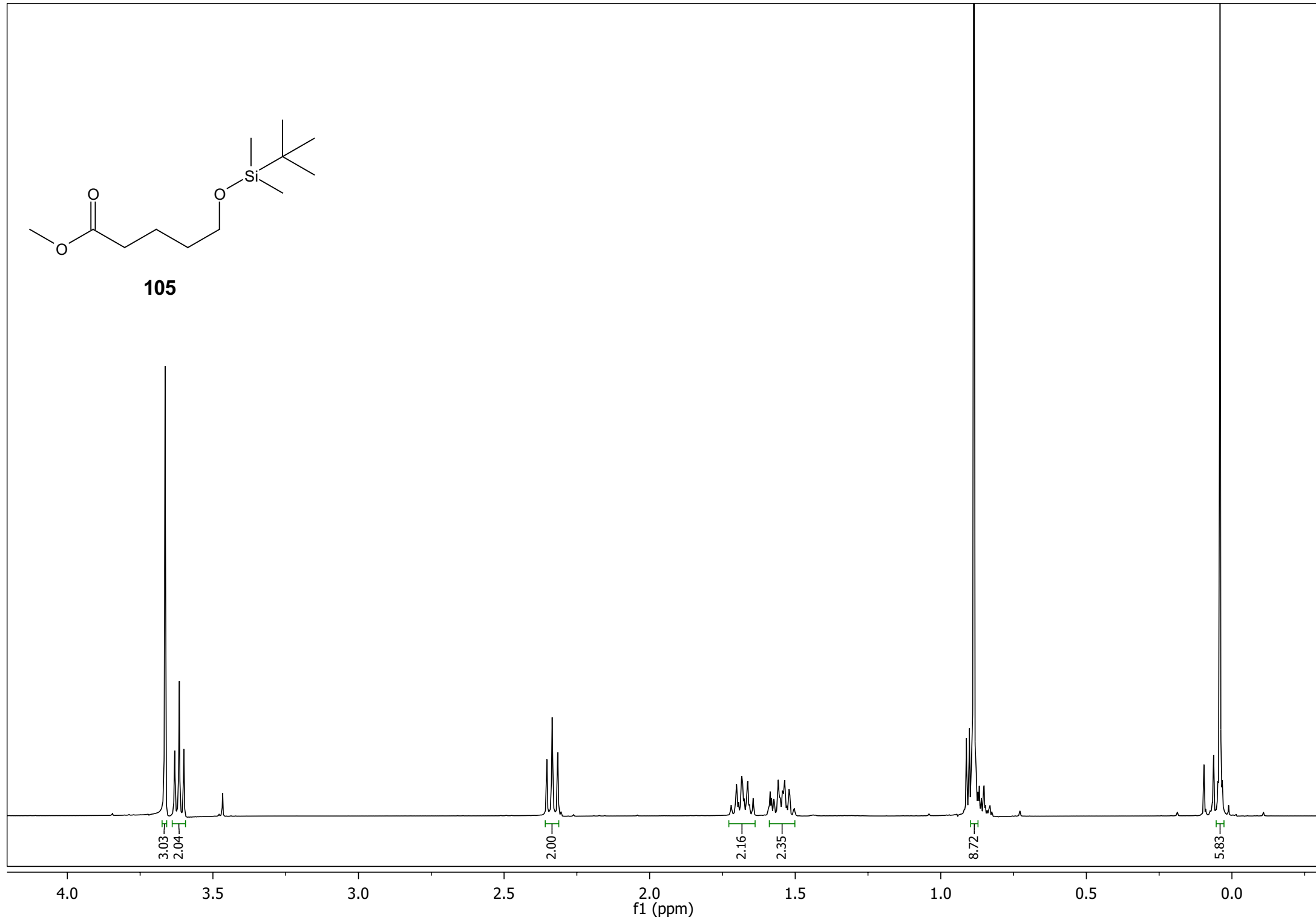


56.37
52.47
51.26
48.39
45.60
41.26
37.64
27.24
26.59
20.58
14.22

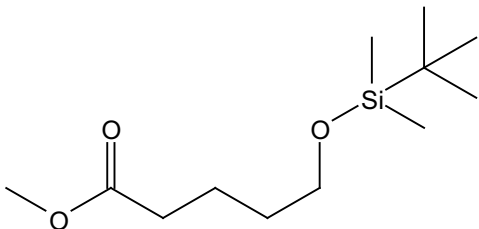




105



—174.29



105

—62.81

—51.61

—33.98

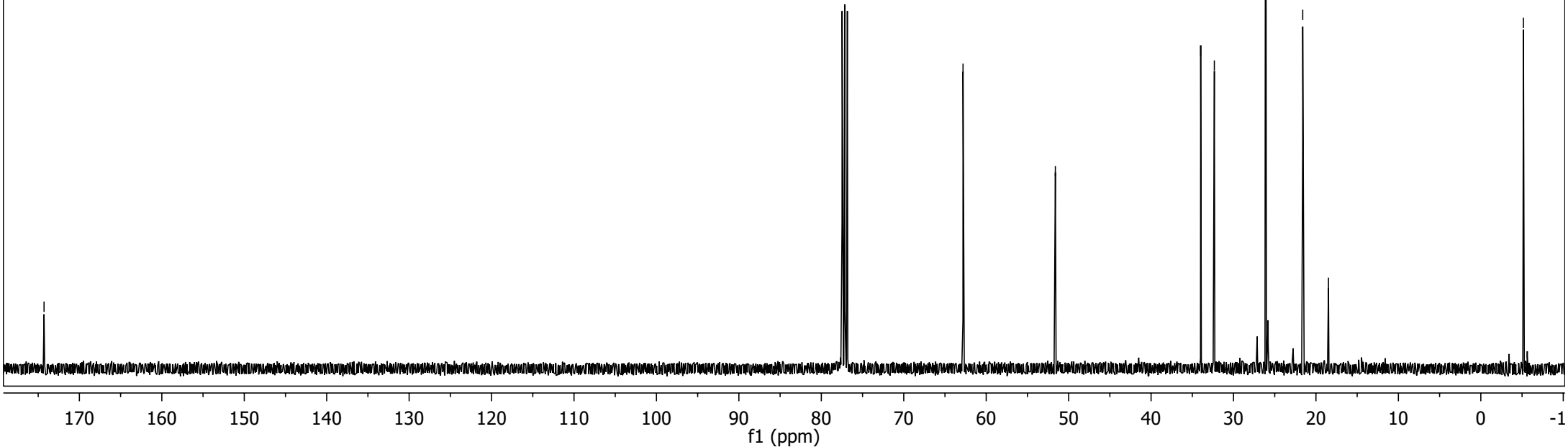
—32.32

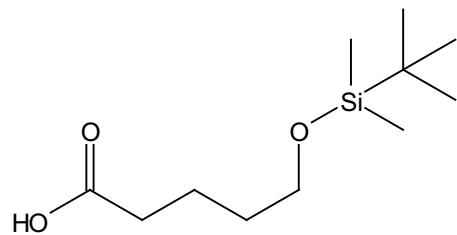
—26.10

—21.60

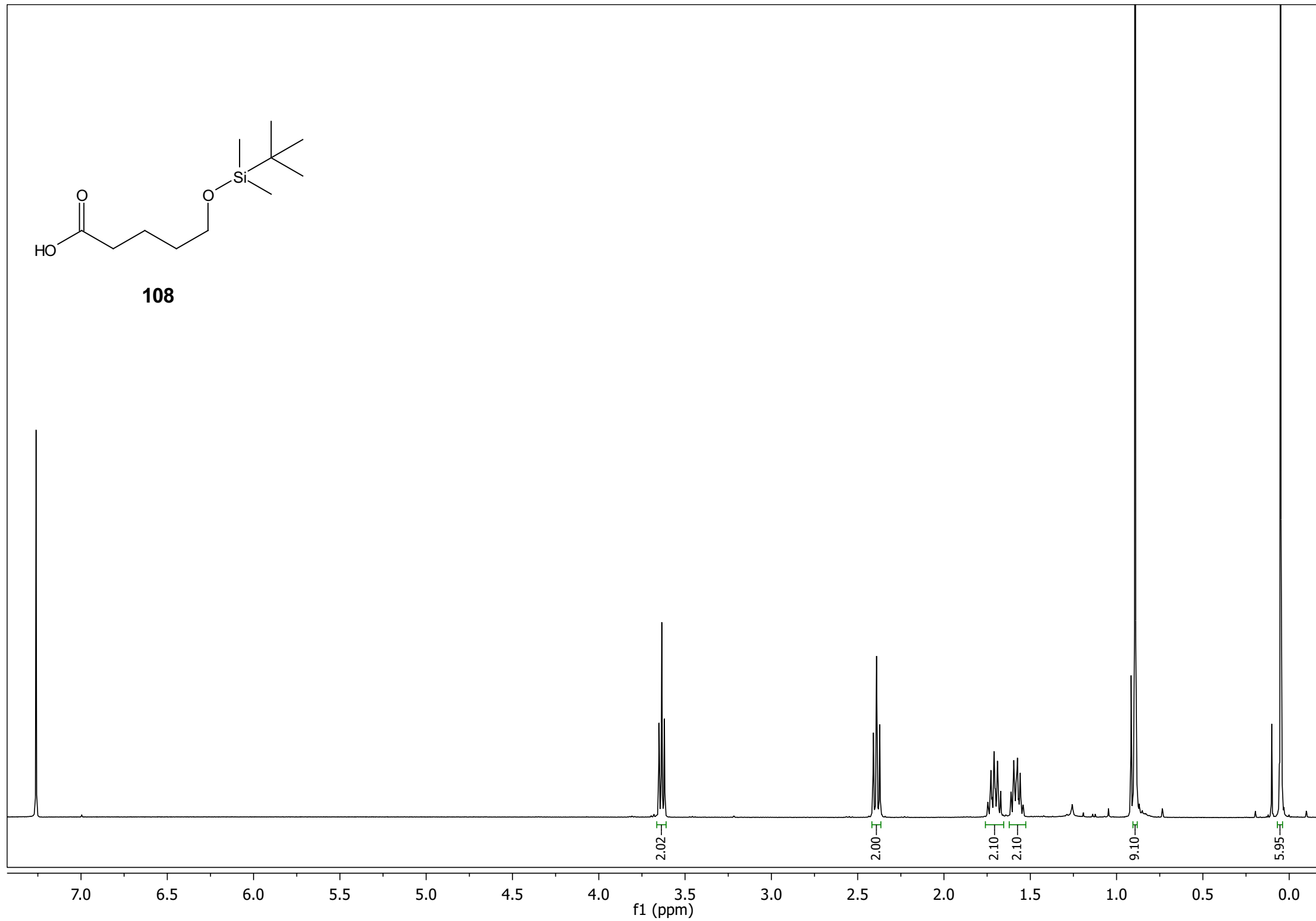
—18.48

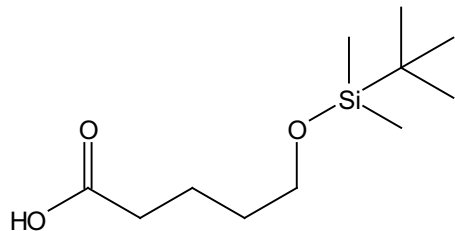
—5.17



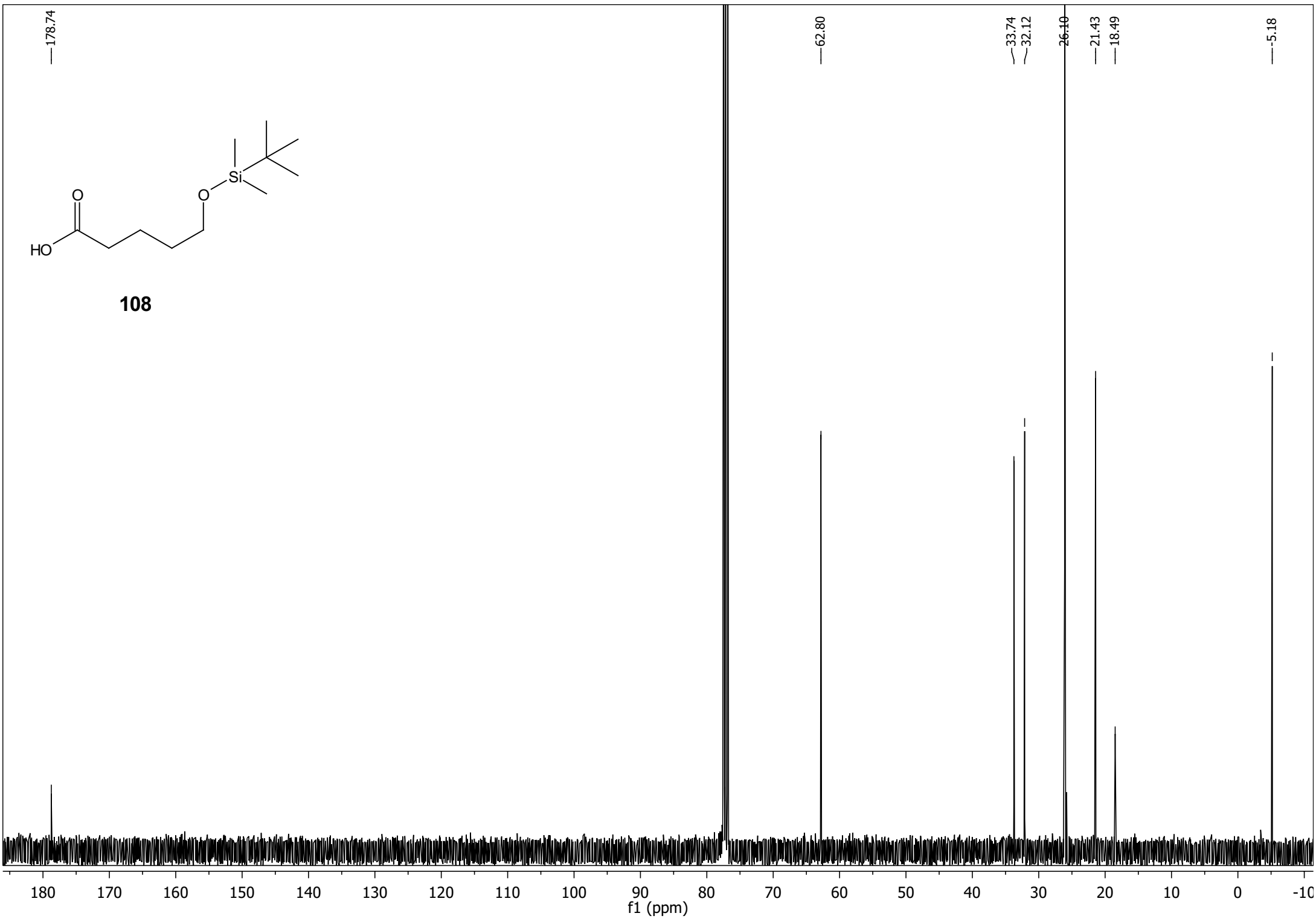


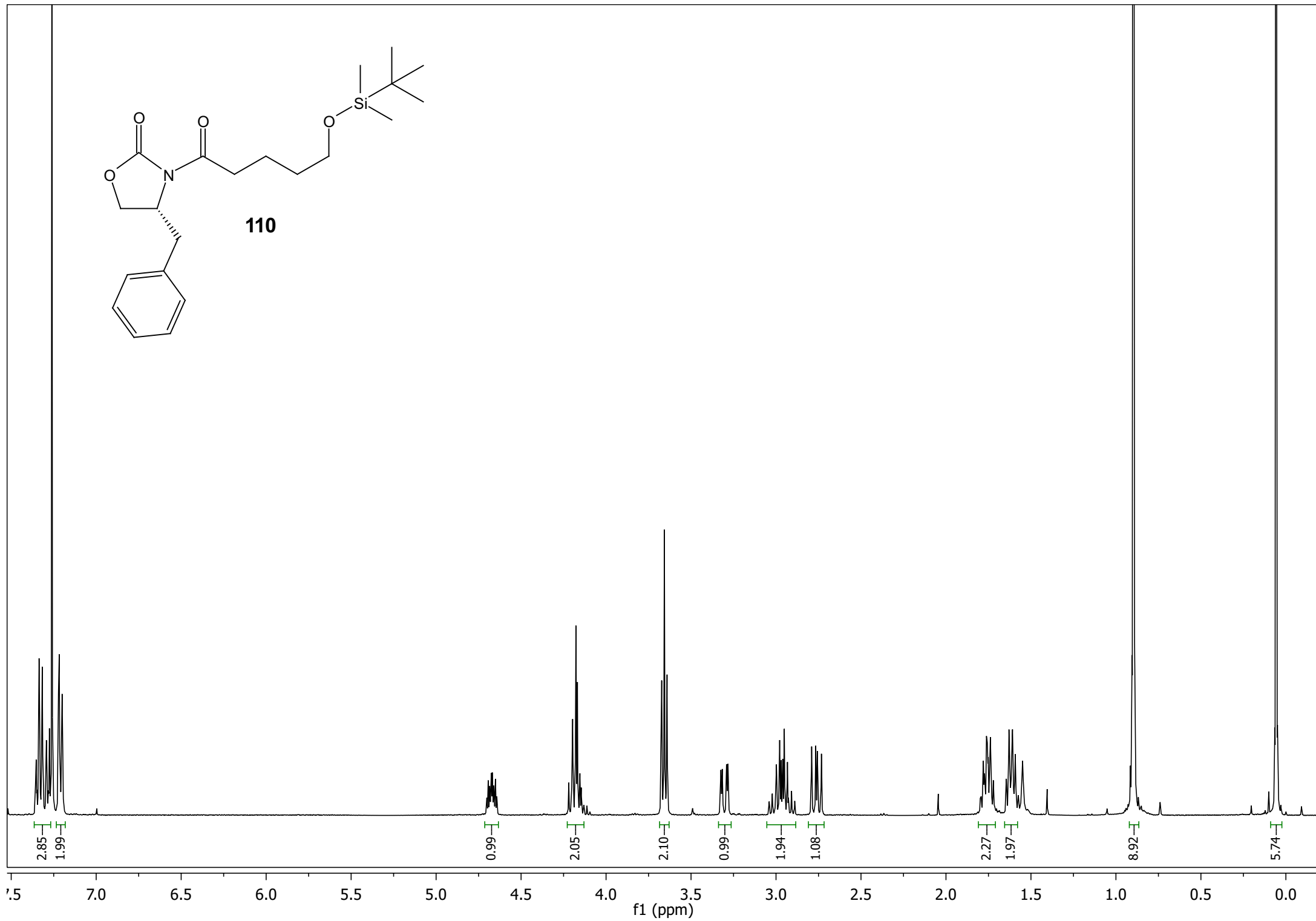
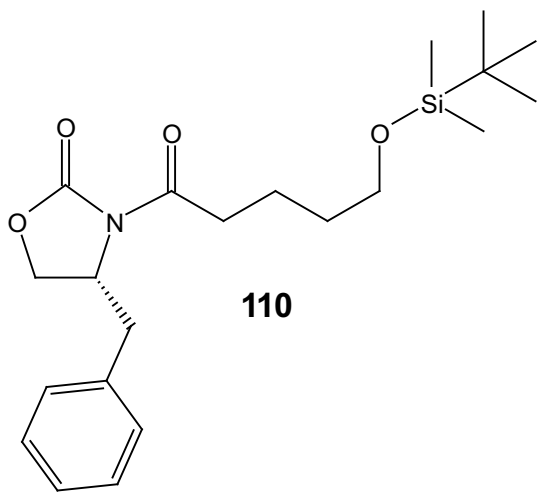
108

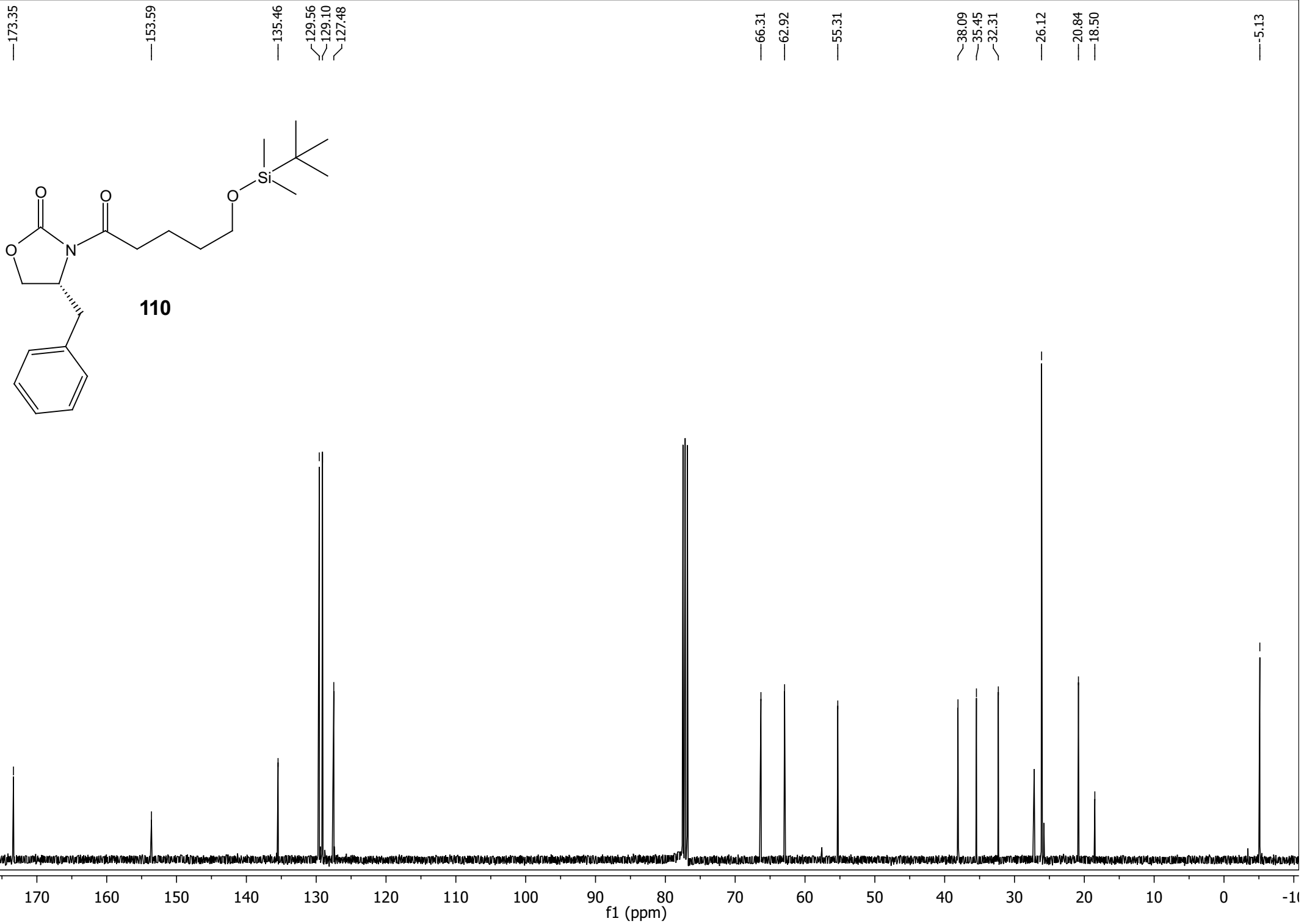
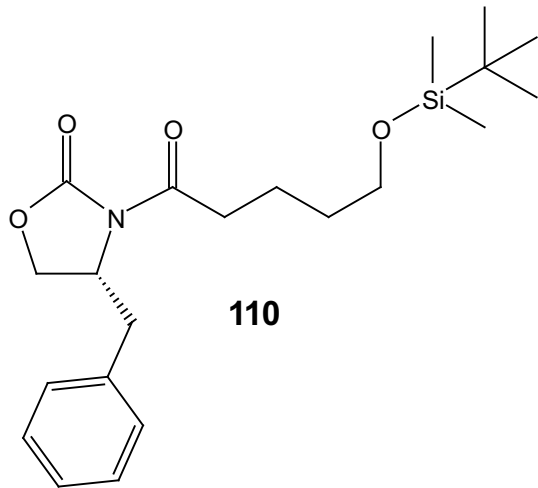


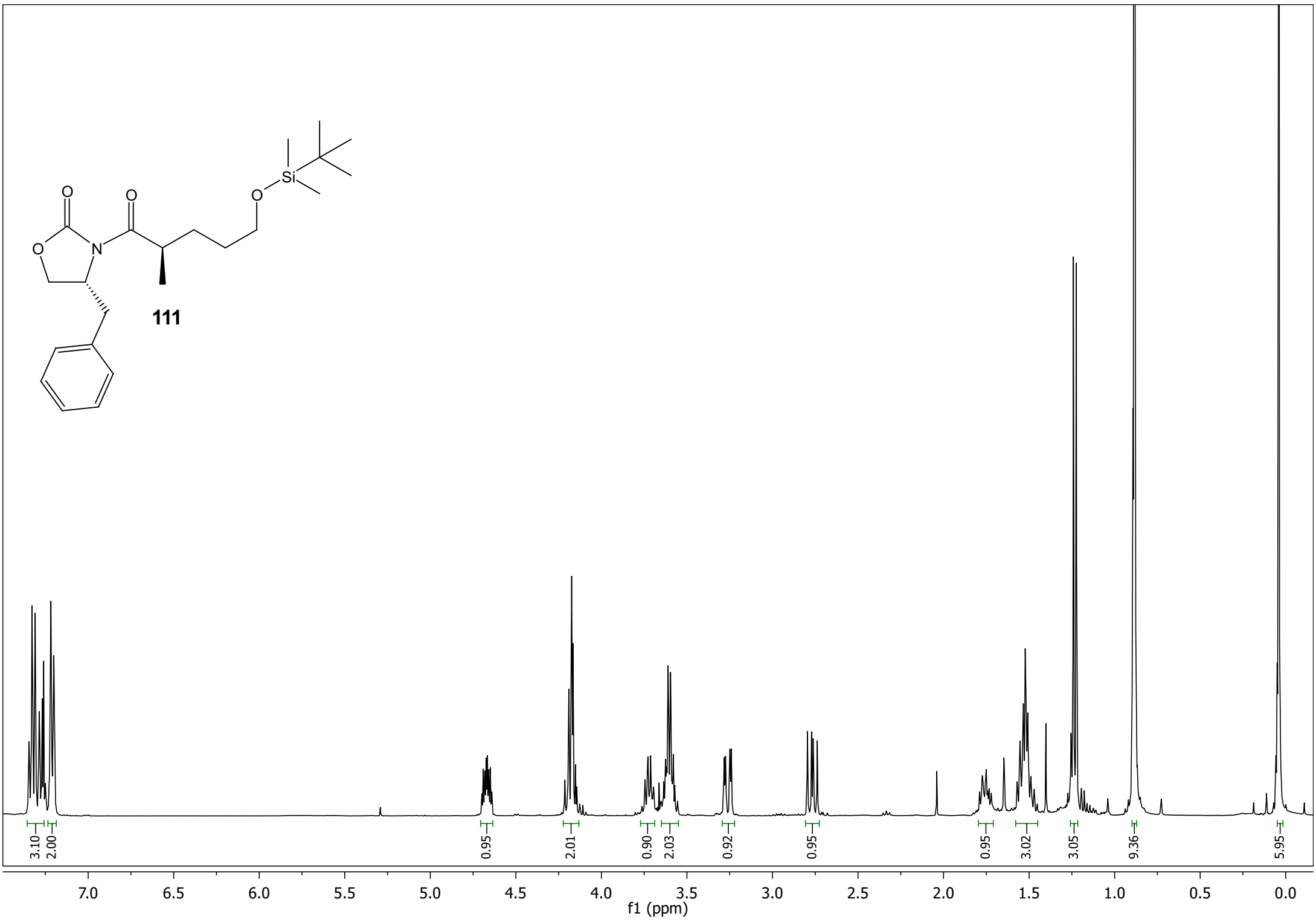
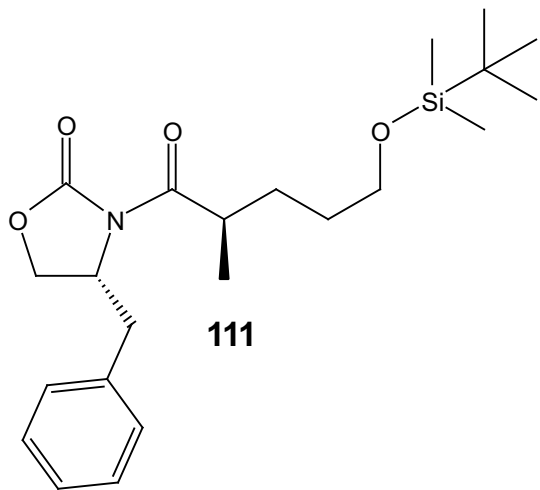


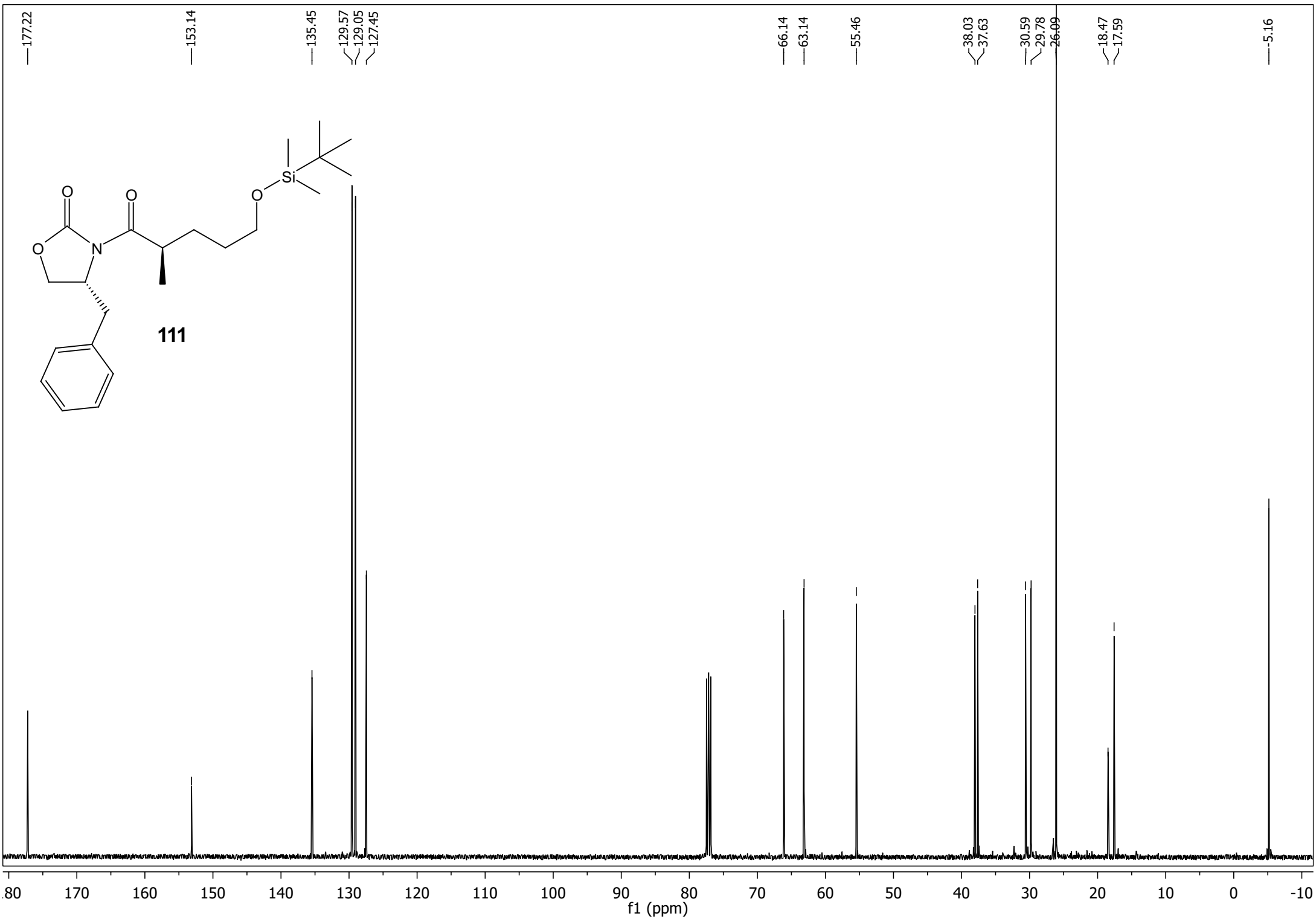
108

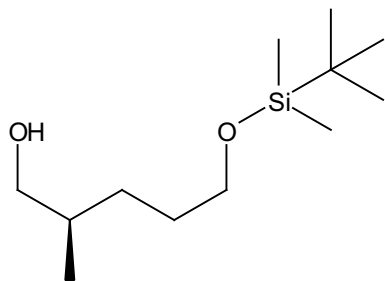




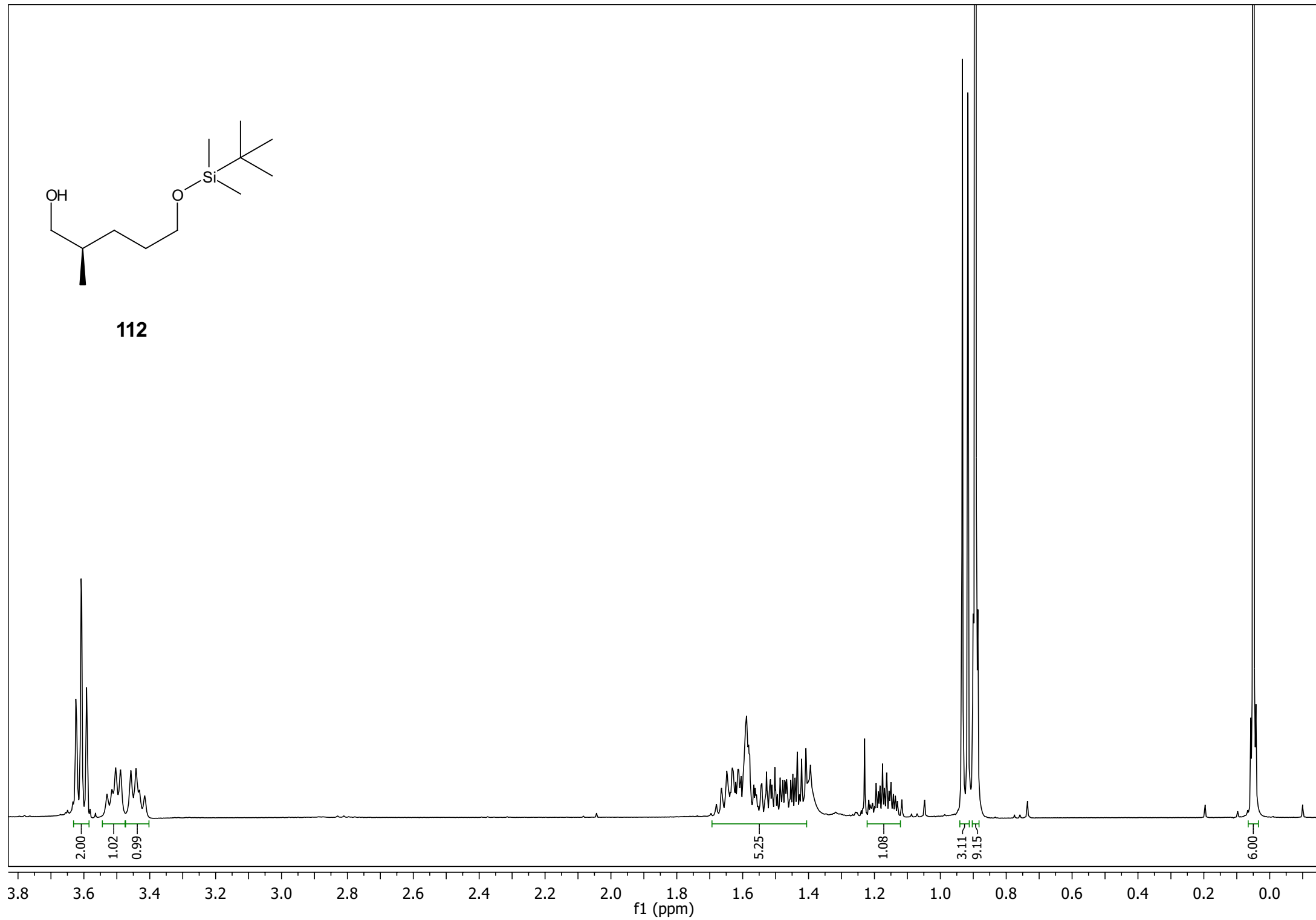


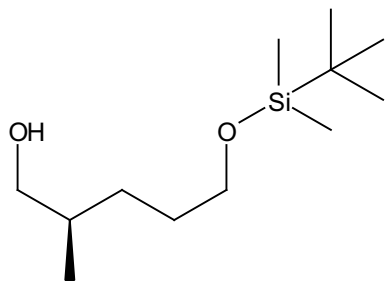






112





112

—68.41

—63.64

—35.69

—30.26

—29.39

—26.13

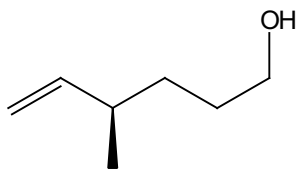
—18.52

—16.80

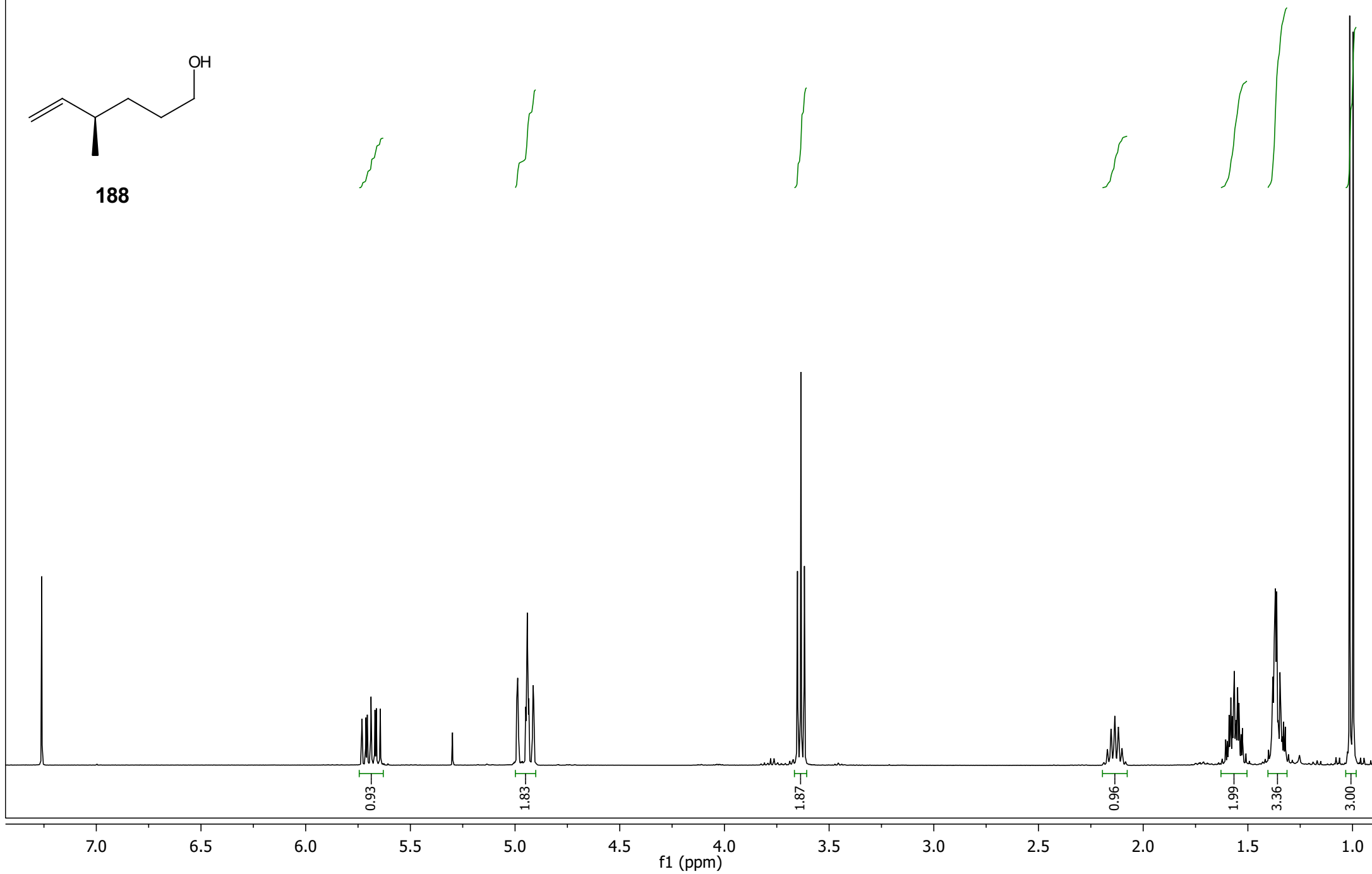
—-5.12

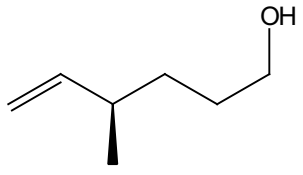
85 80 75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 0 -5 -10

f1 (ppm)

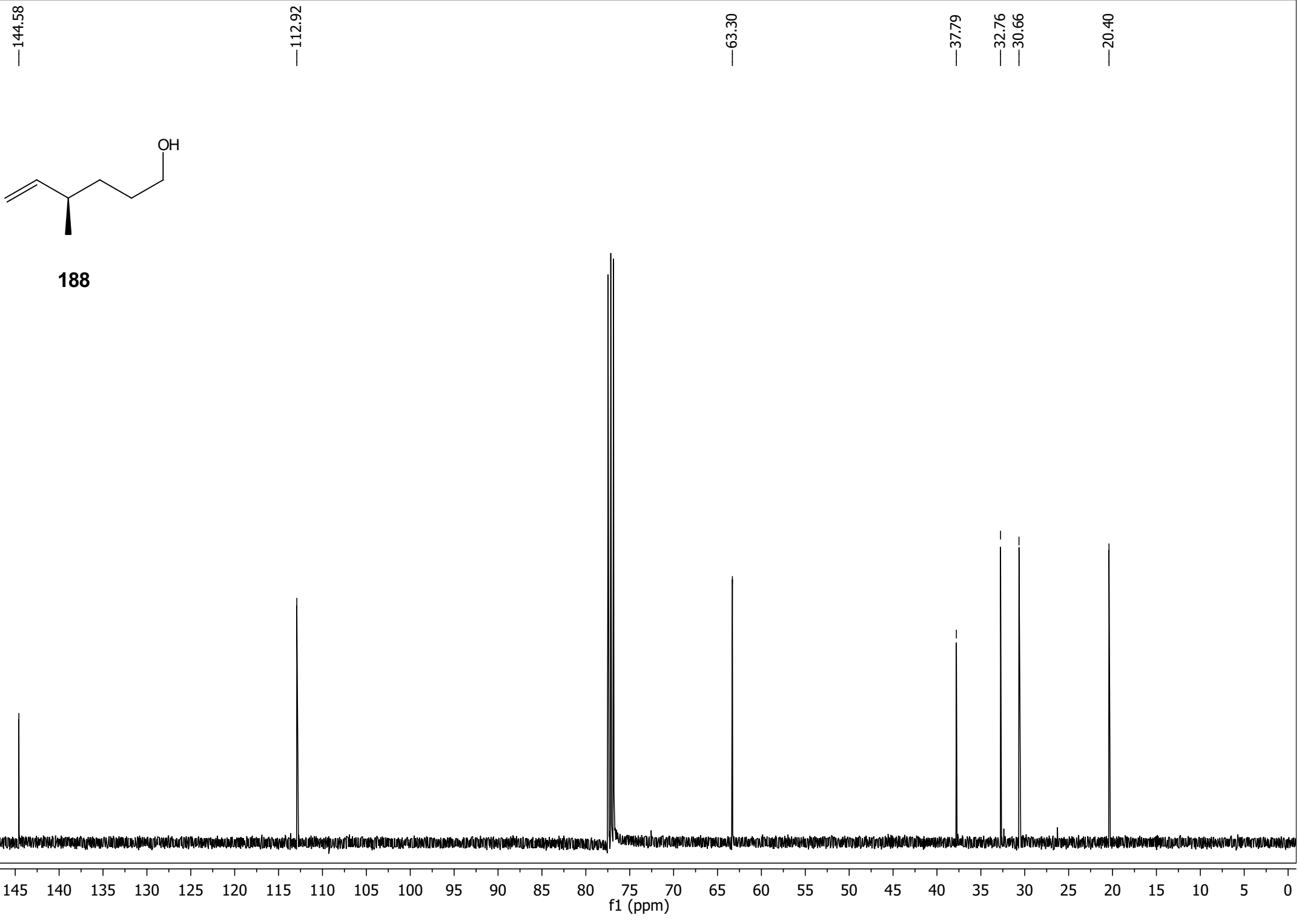


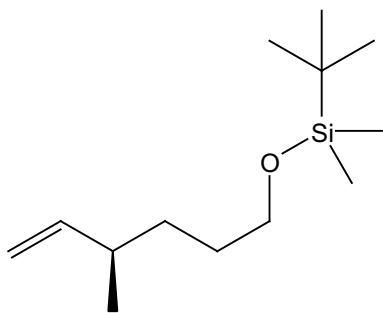
188



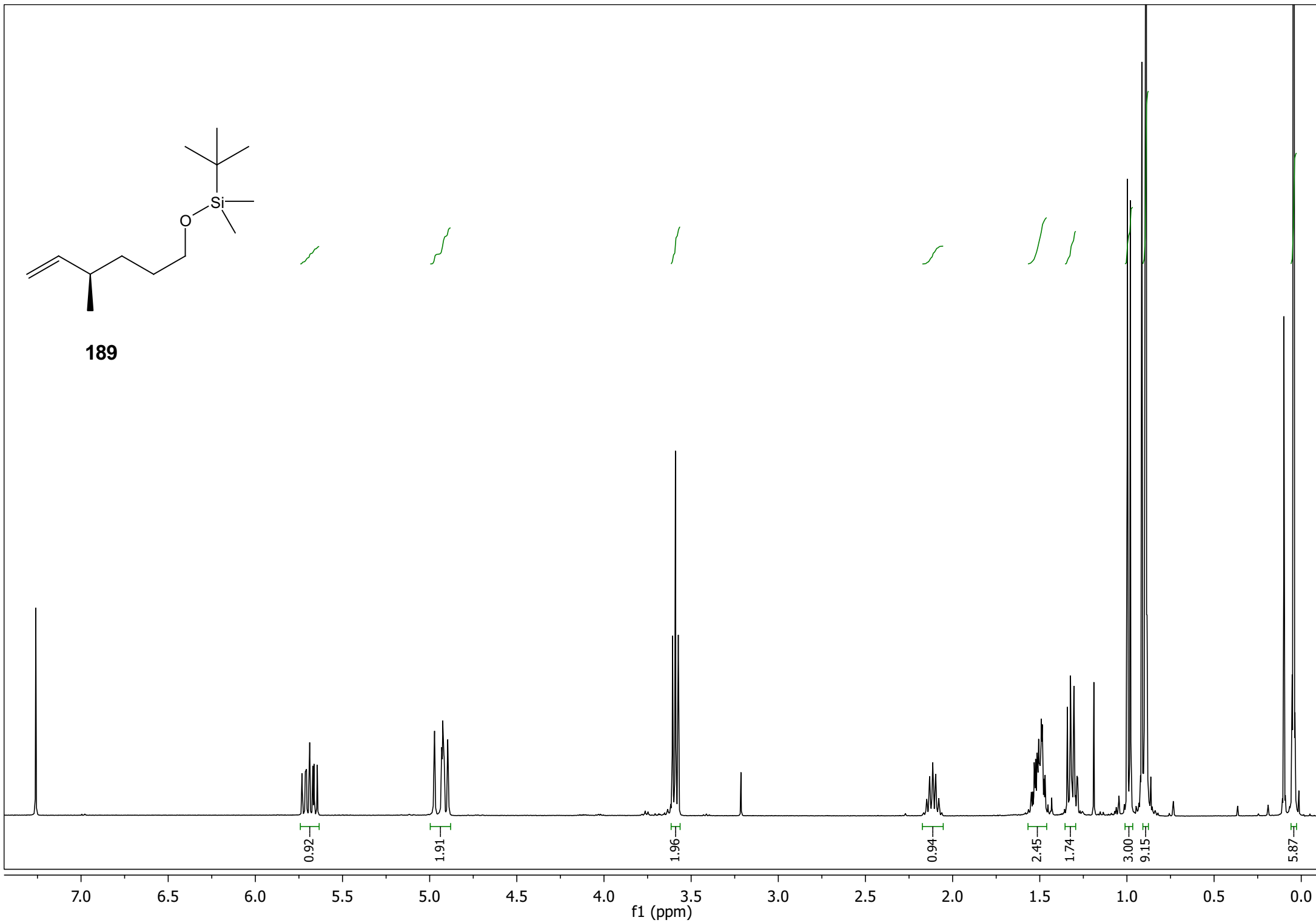


188





189



144.87

112.63

63.53

37.71

32.86

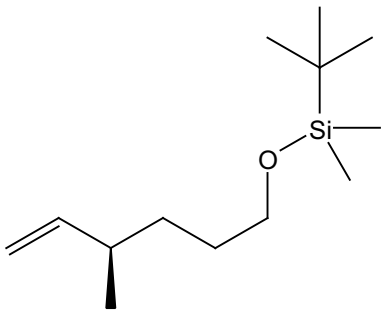
30.69

26.14

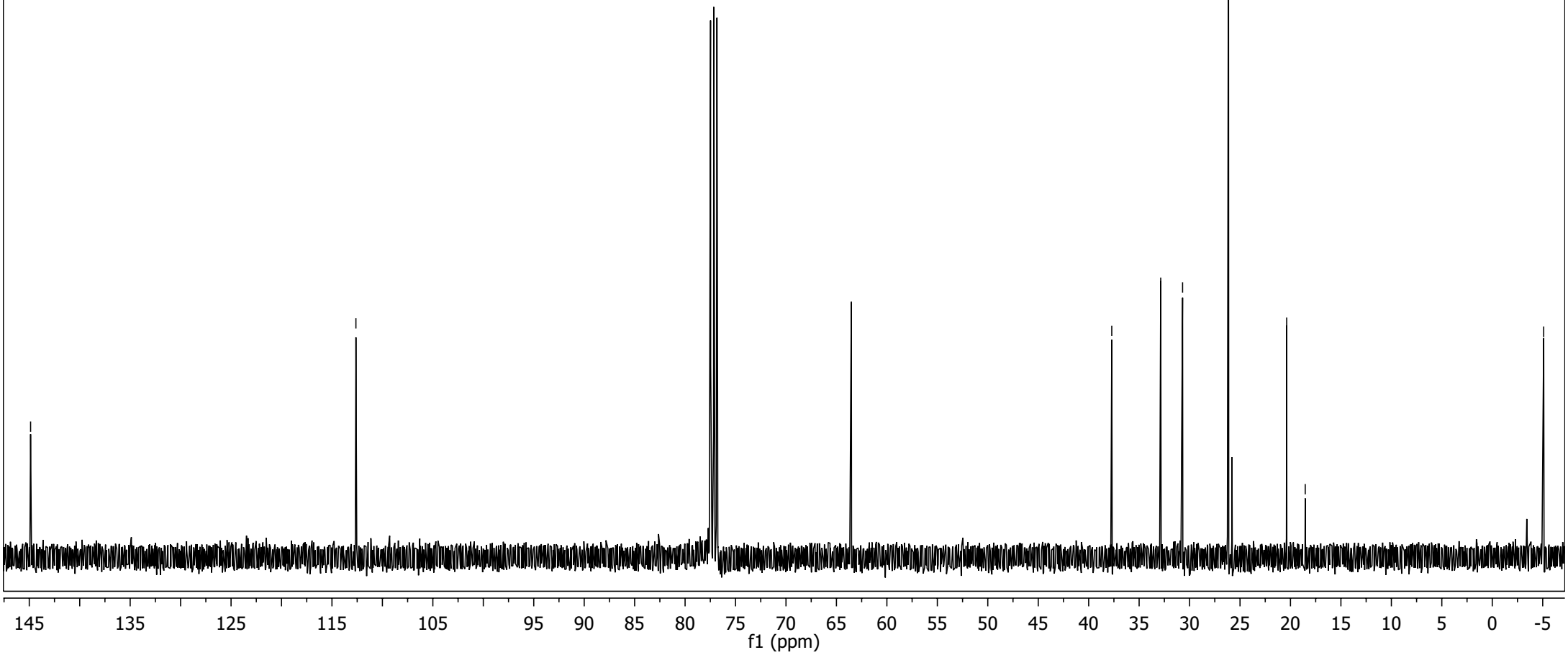
20.37

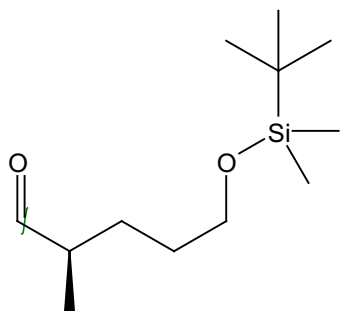
18.54

5.10

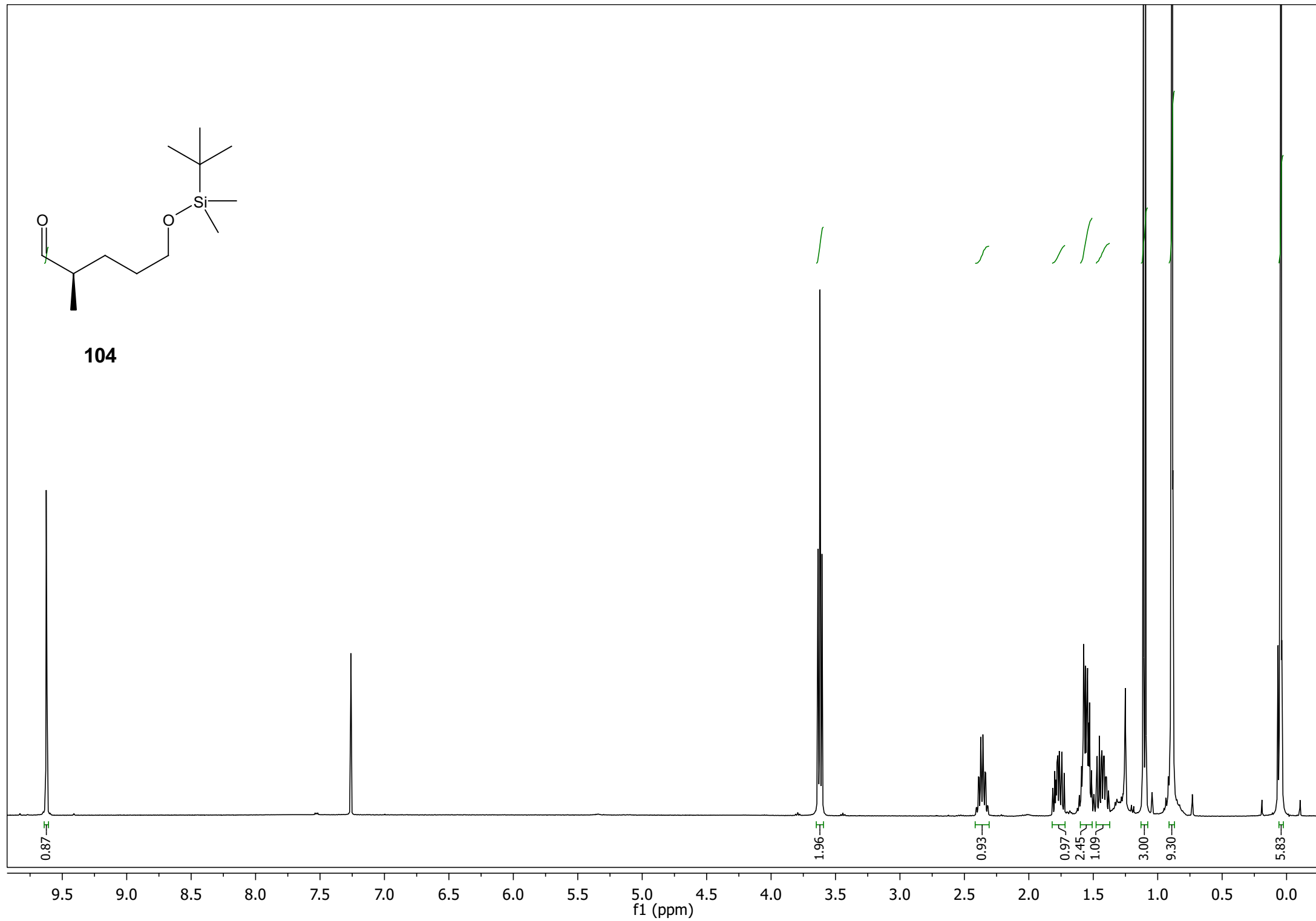


189

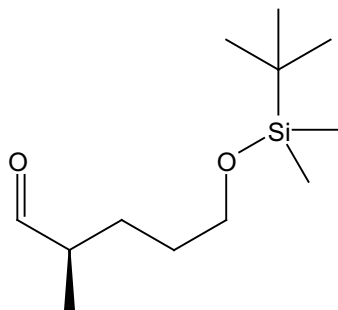




104



—205.32



104

—62.94

—46.19

~30.20

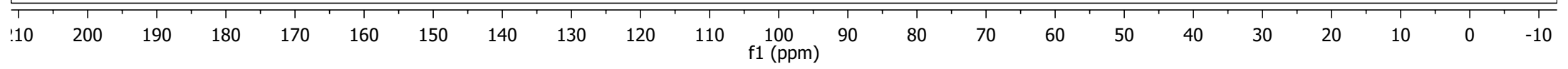
~27.01

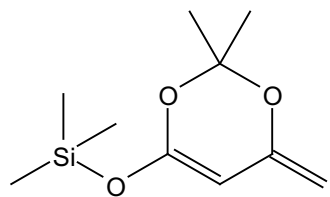
~26.09

—18.48

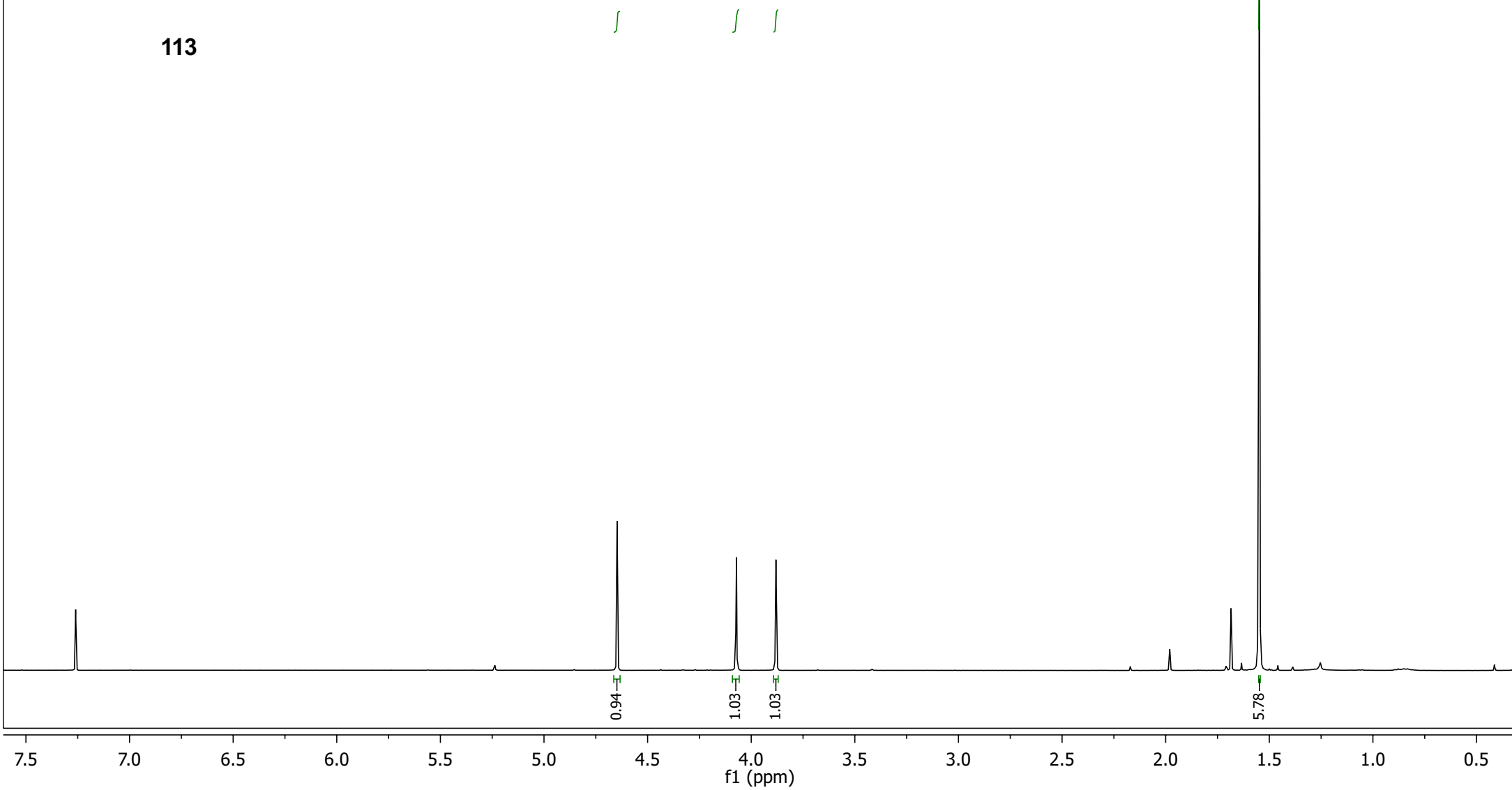
—13.53

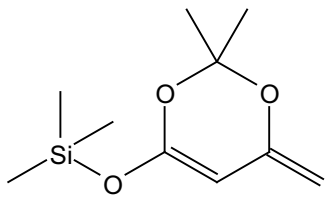
—5.17



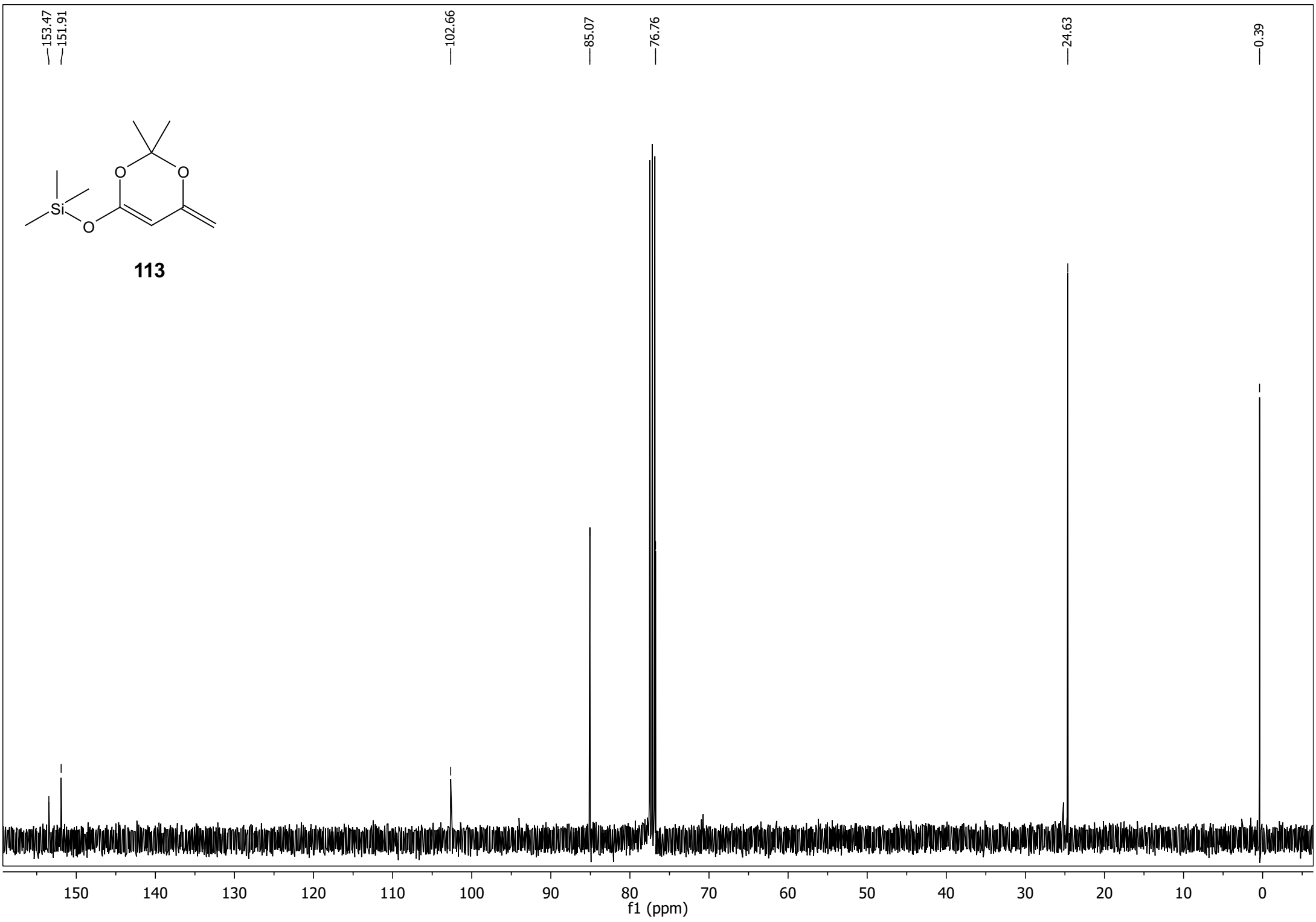


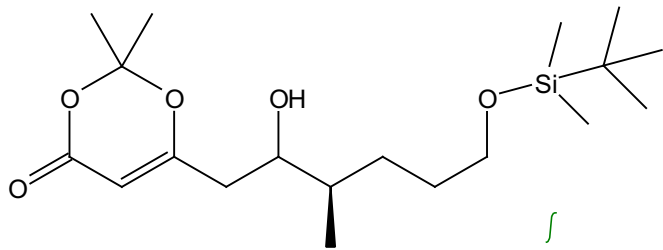
113



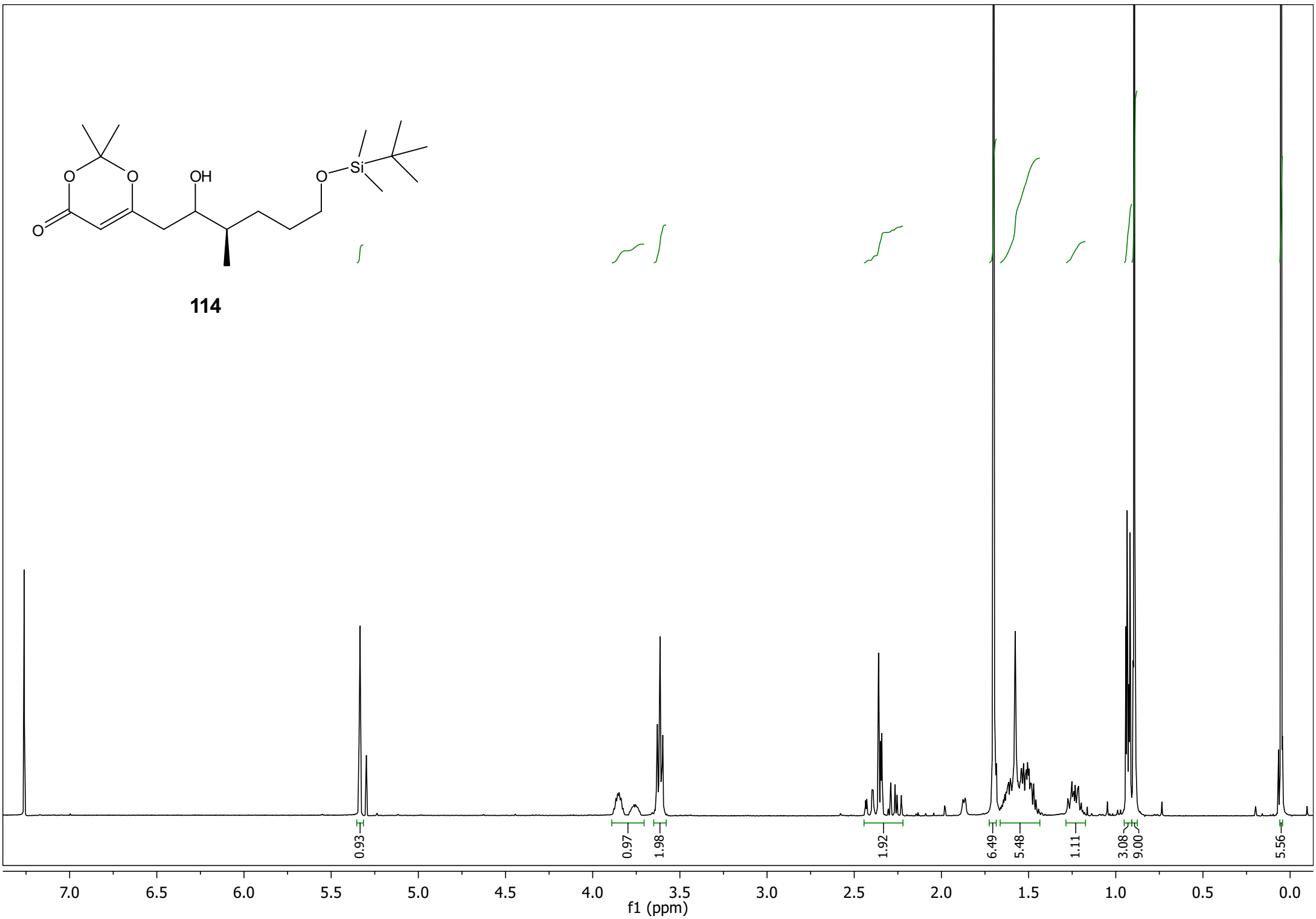


113





114



—169.85

—161.16

—106.72

—95.14

—71.97

—63.41

—39.13

—38.48

—30.44

—29.33

—26.12

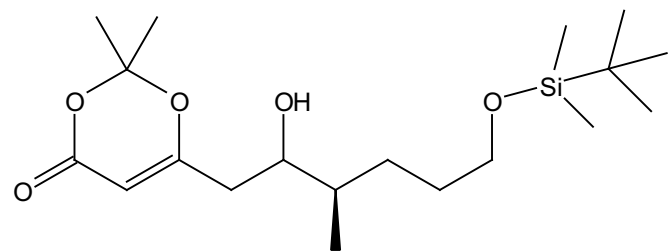
—25.52

—24.94

—18.52

—13.98

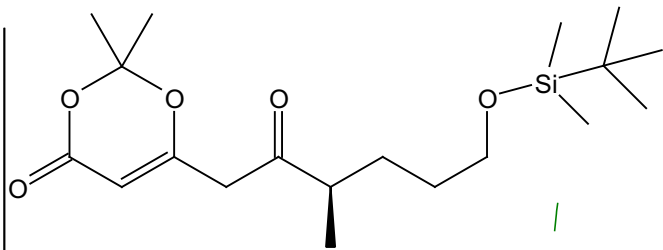
—5.12



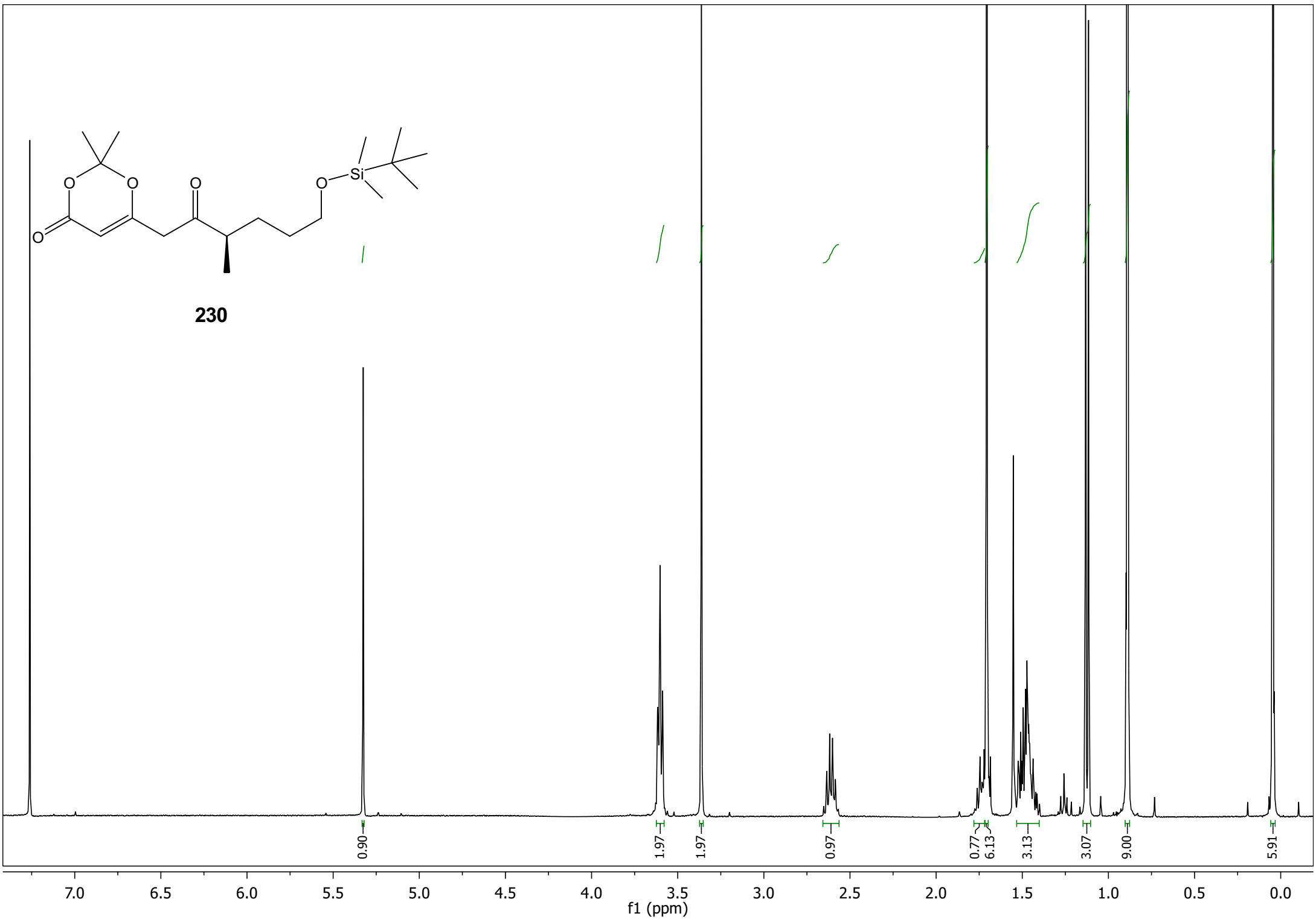
114

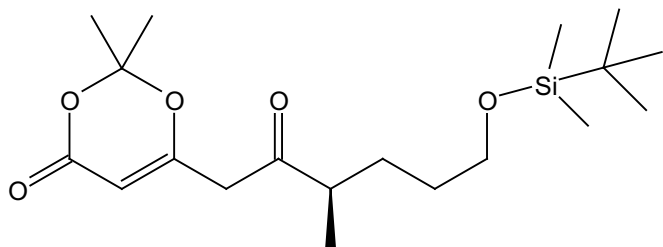
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0

f1 (ppm)

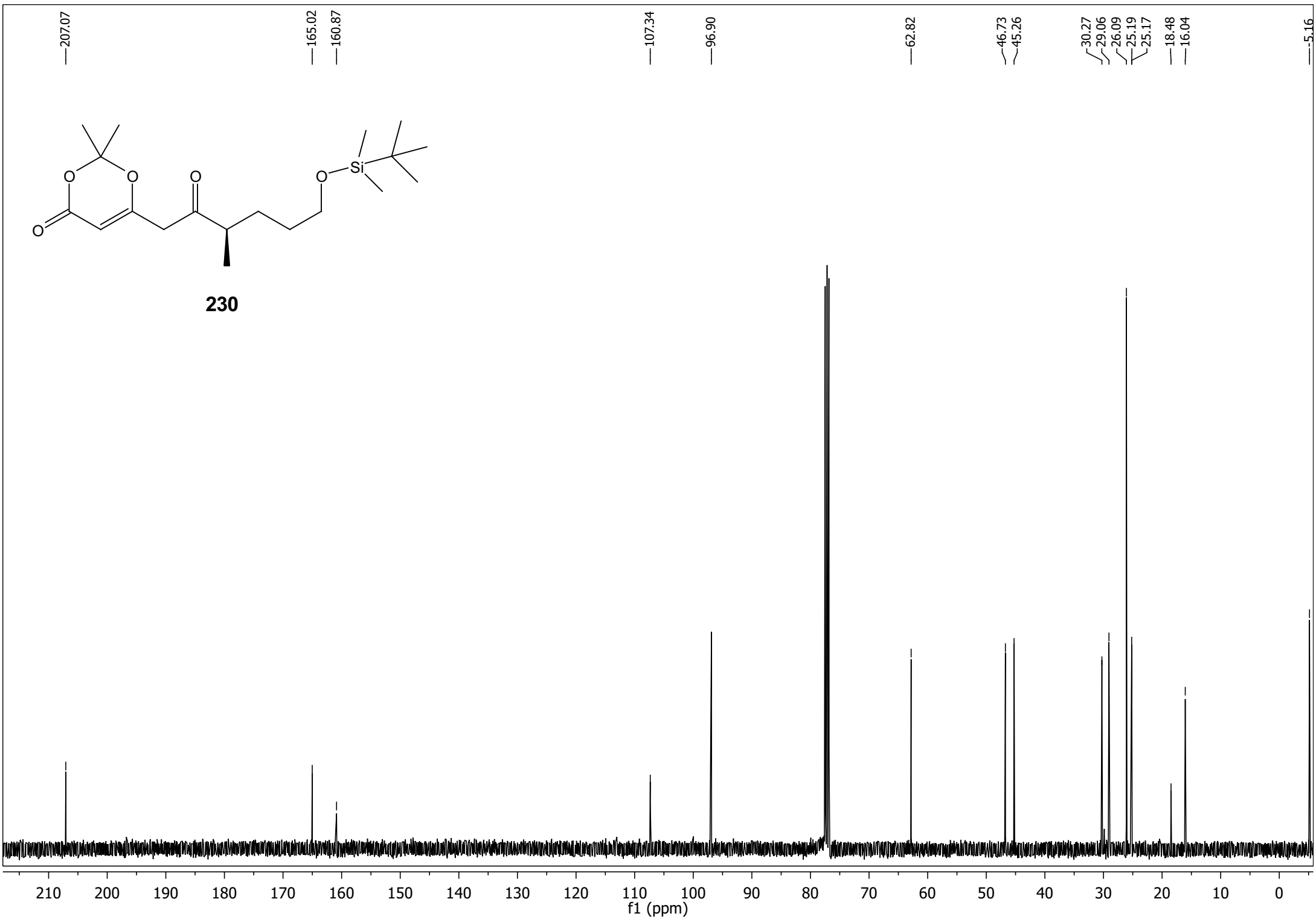


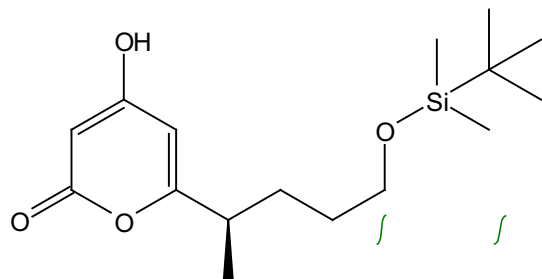
230



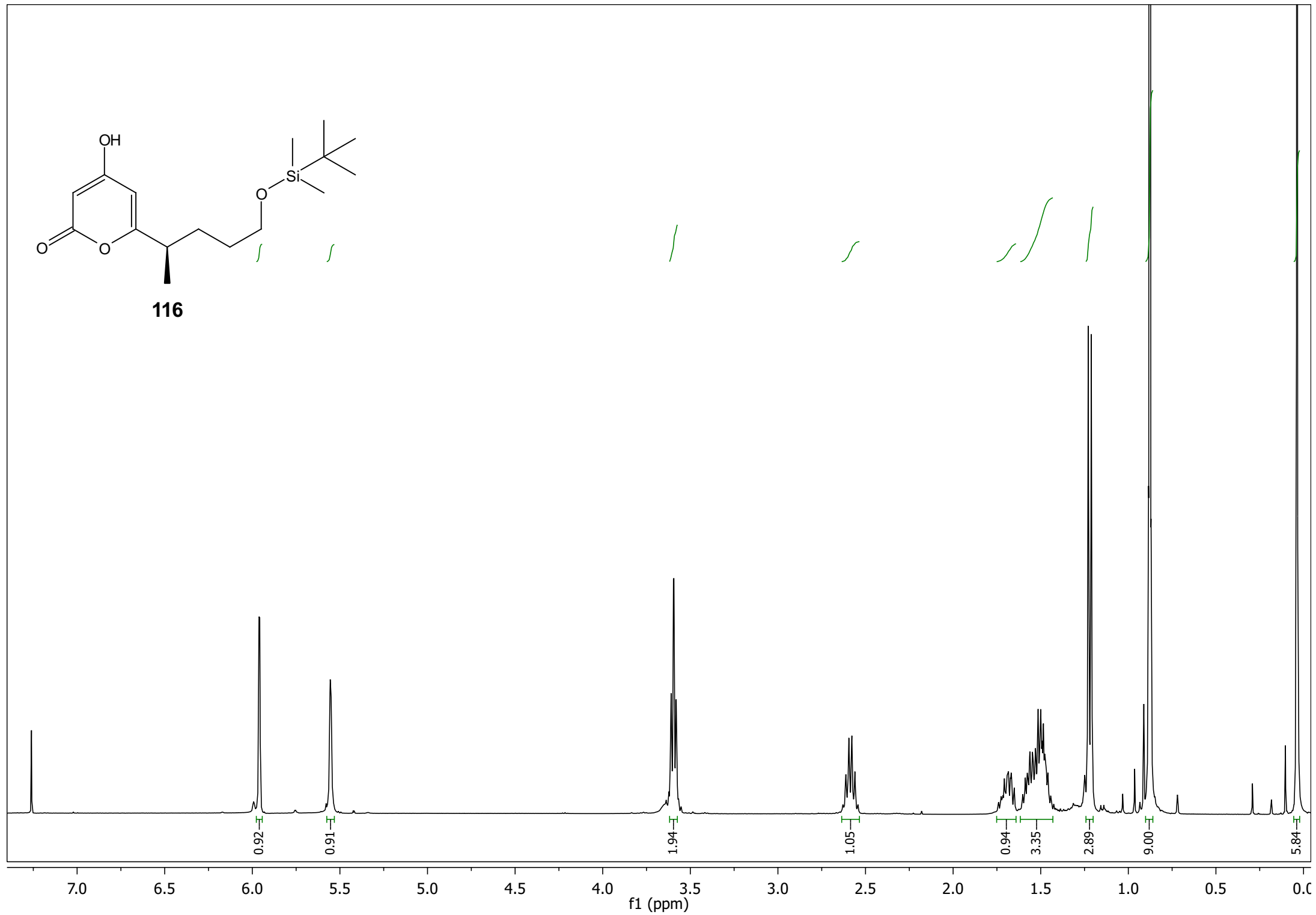


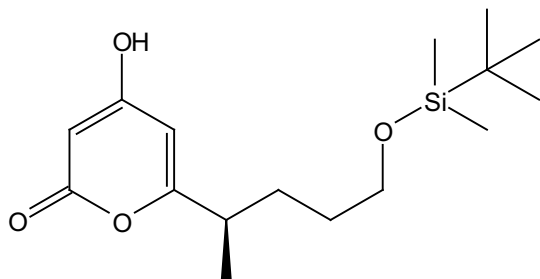
230



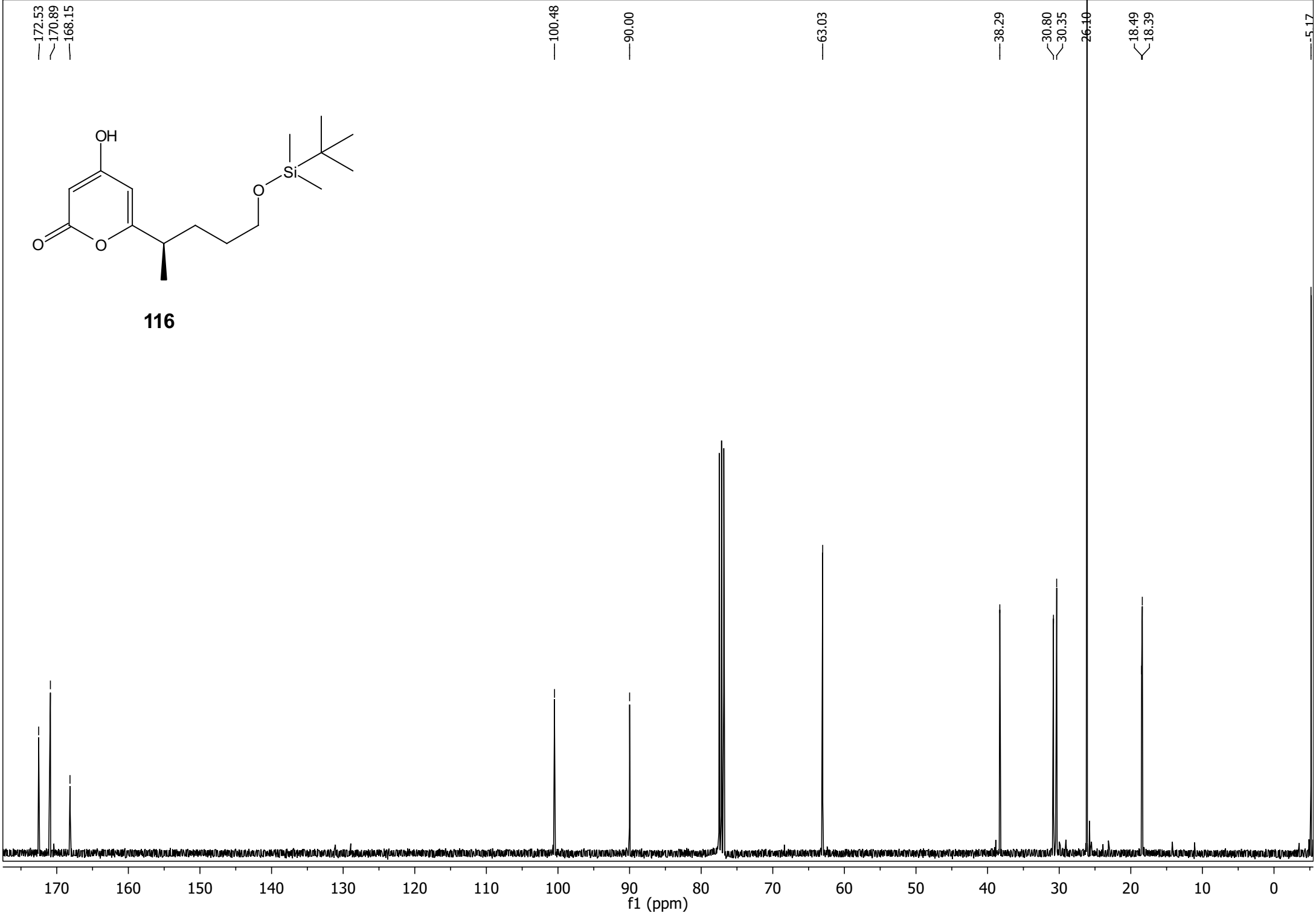


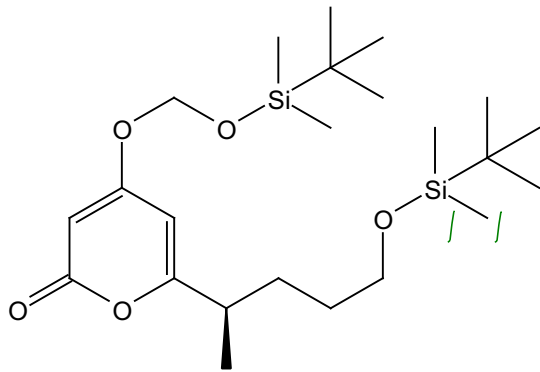
116



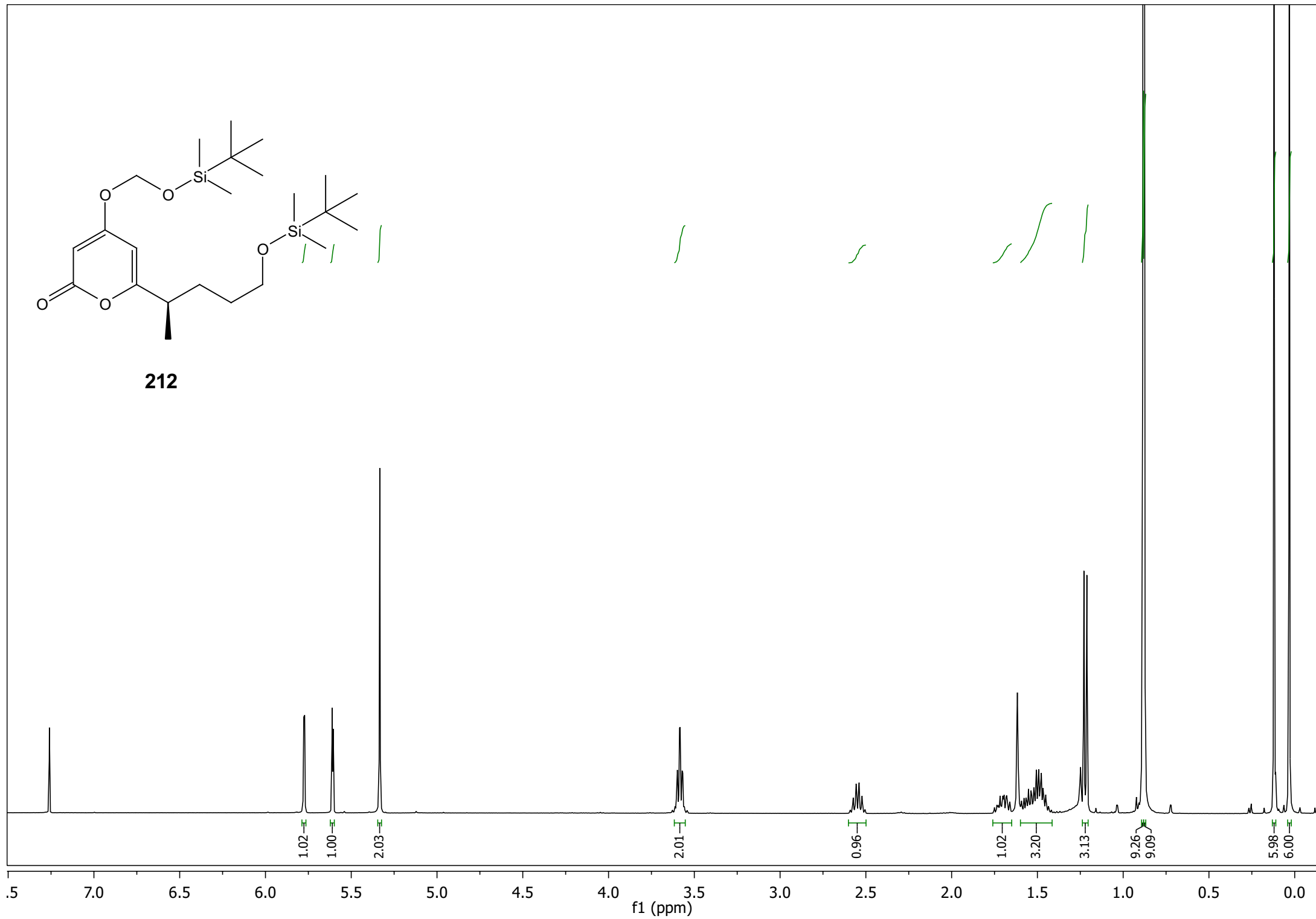


116





212



169.89
169.10
165.21

98.84

90.45
87.92

62.99

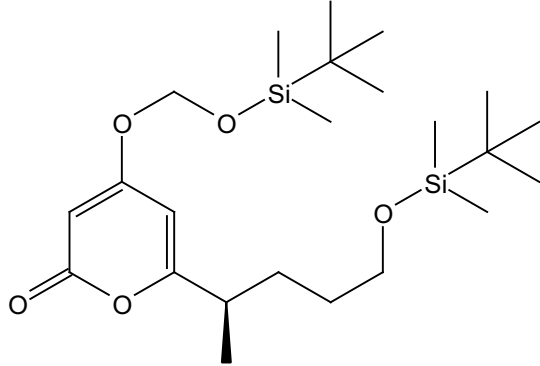
38.34

30.76
30.44

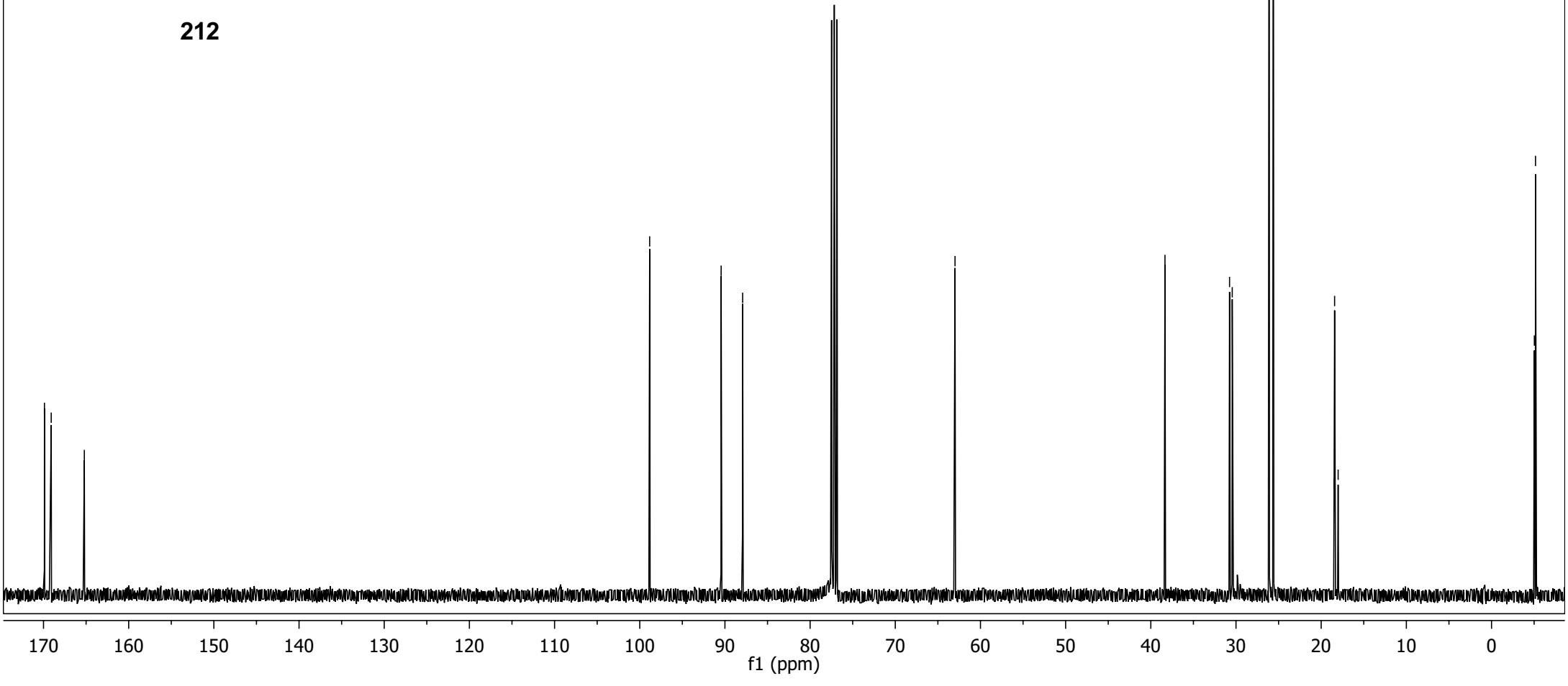
26.10
25.62

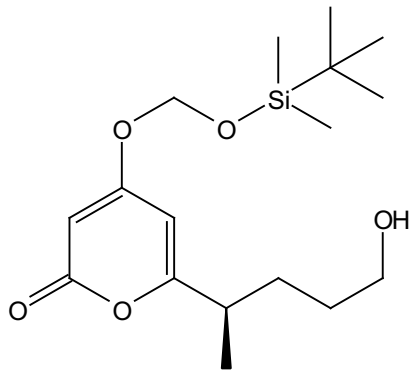
18.48
18.42
18.01

-5.02
-5.03
-5.16

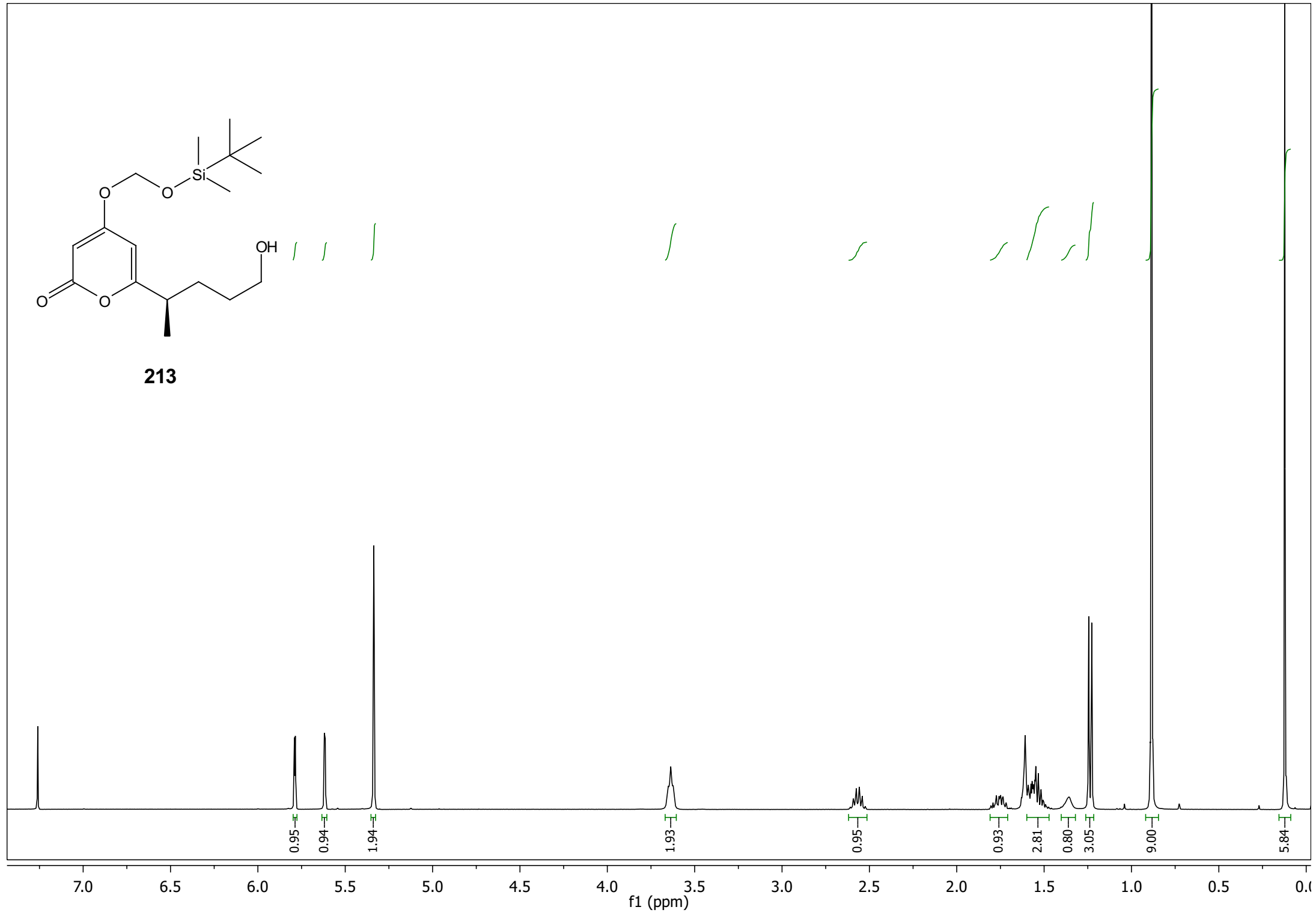


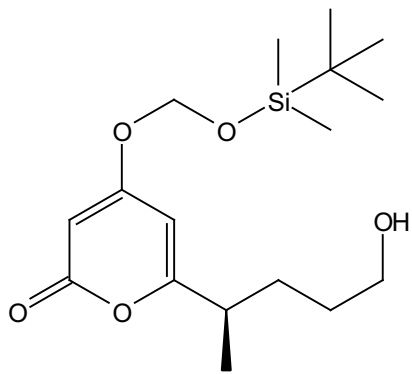
212



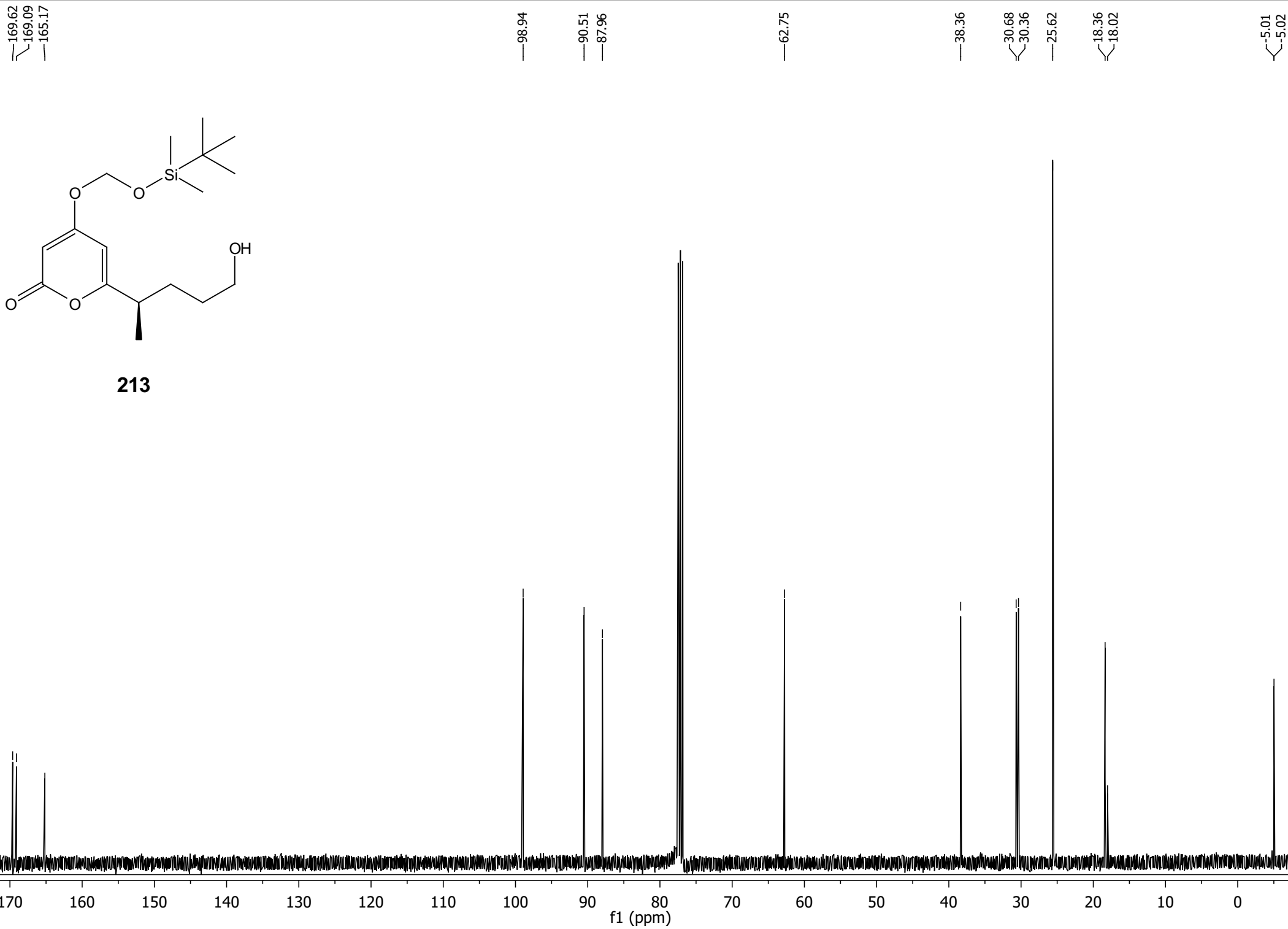


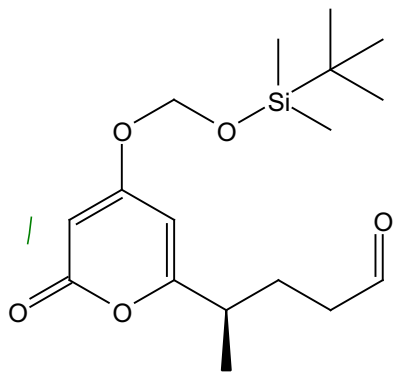
213



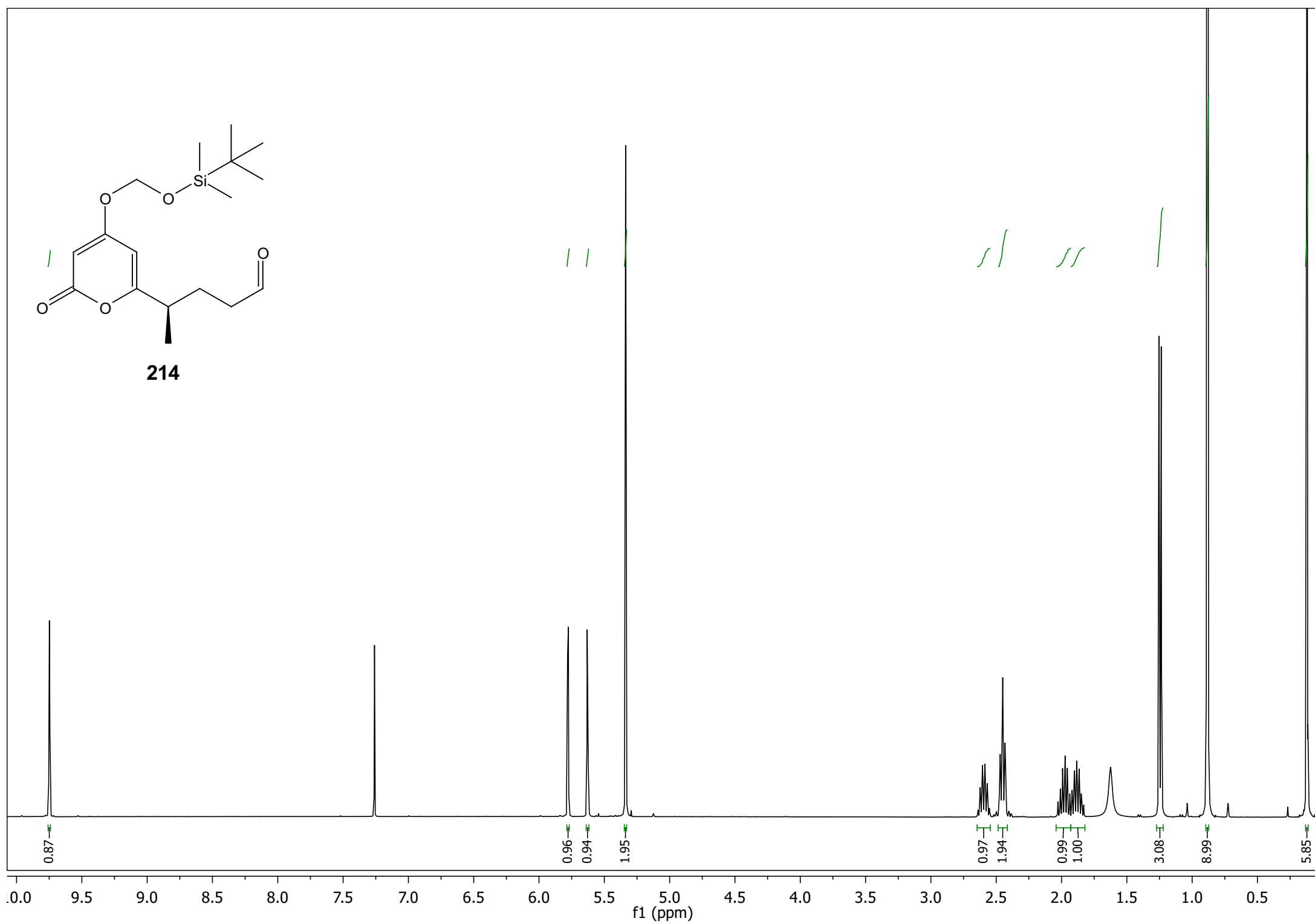


213

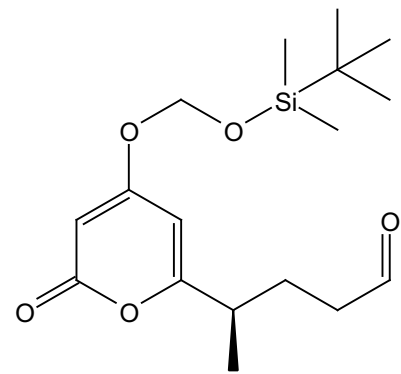




214

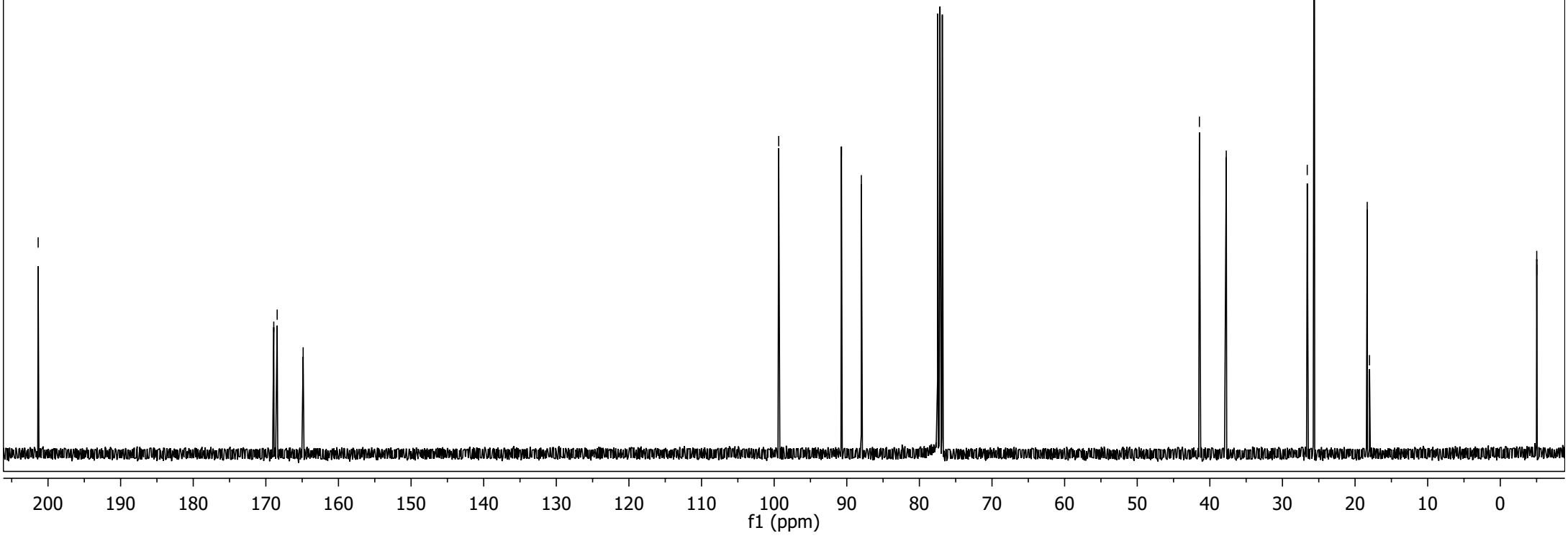


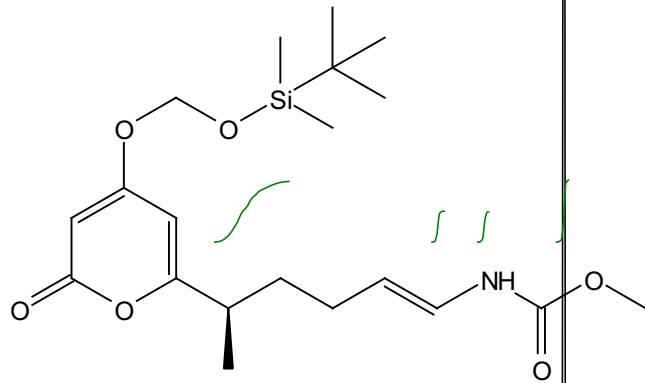
—201.36
—168.91
—168.44
—164.86



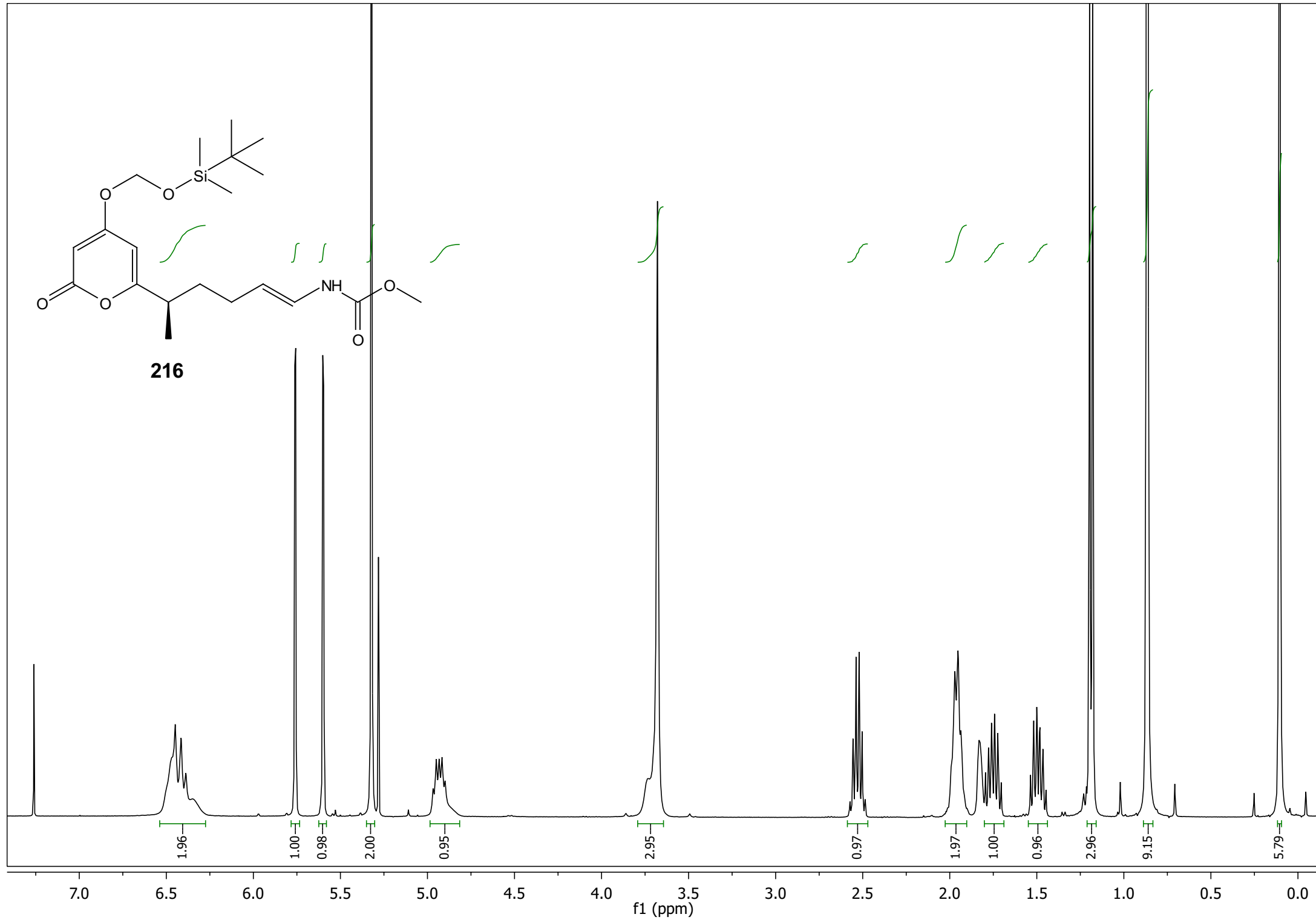
214

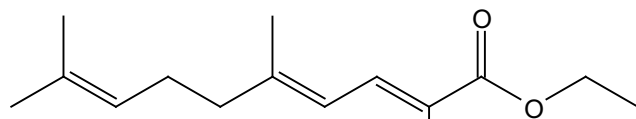
—99.38
—90.74
—87.99
—41.44
—37.74
—26.59
—25.61
—18.33
—18.01
—5.02
—5.03



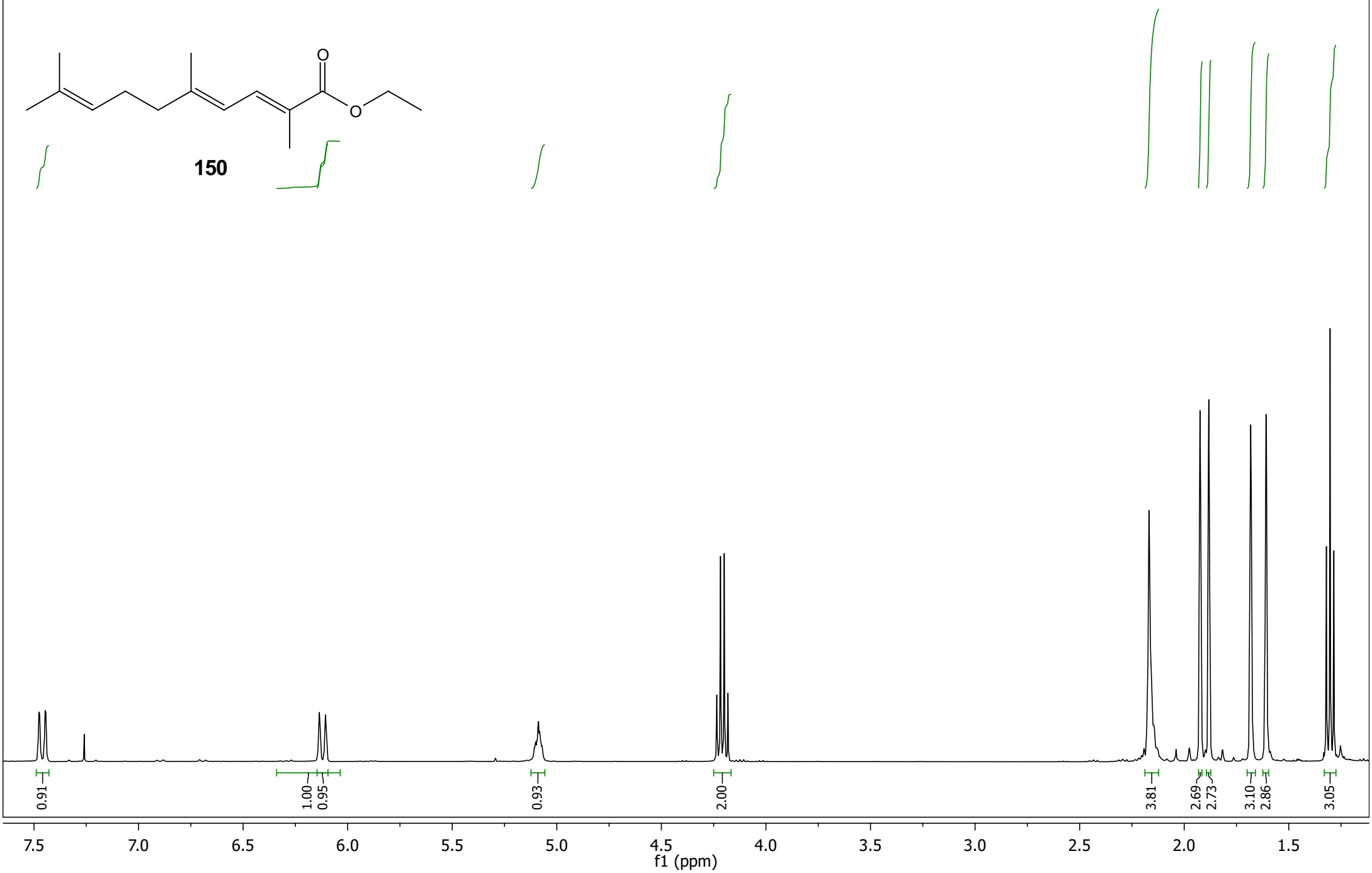


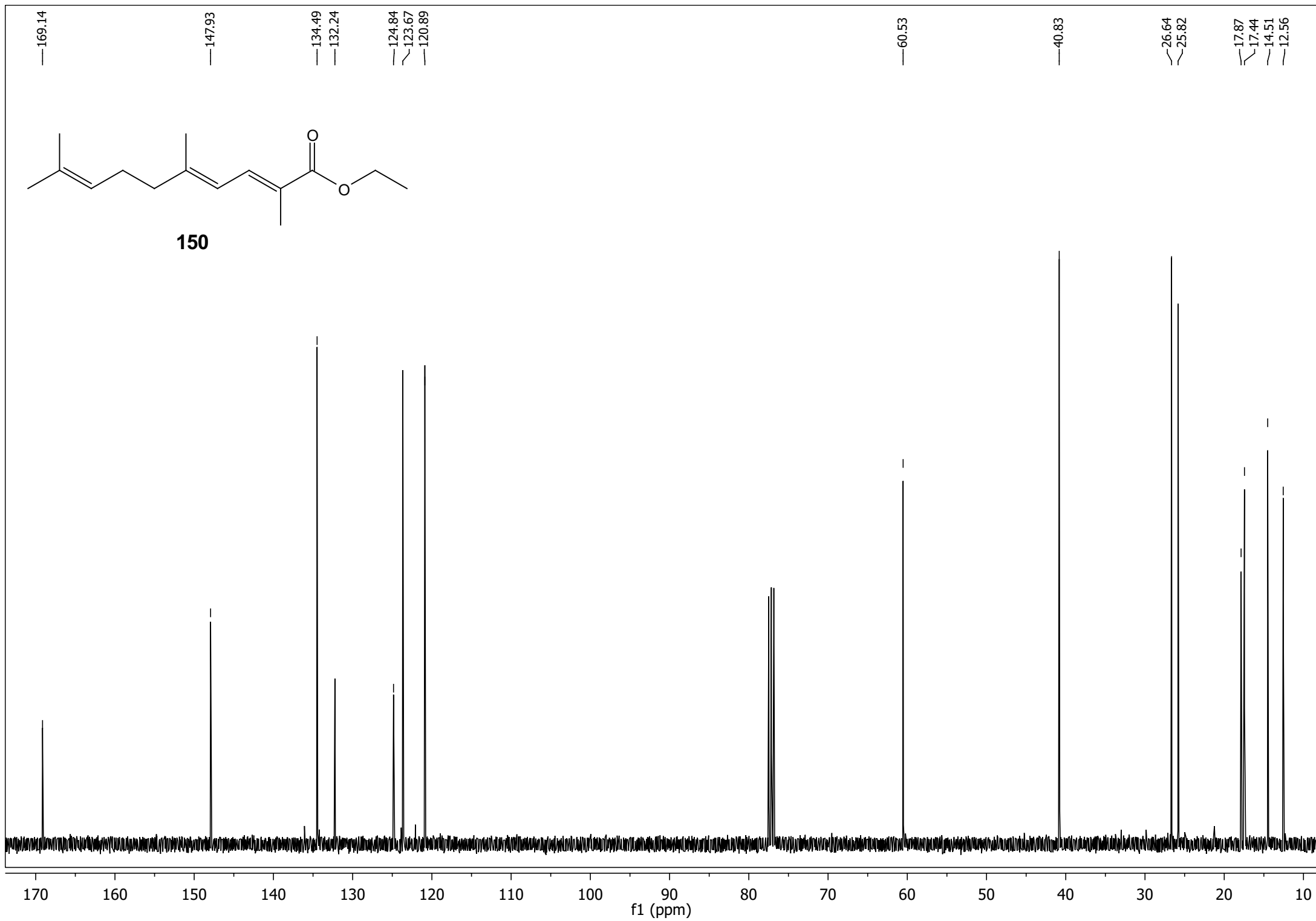
216

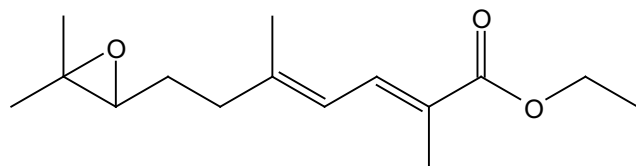




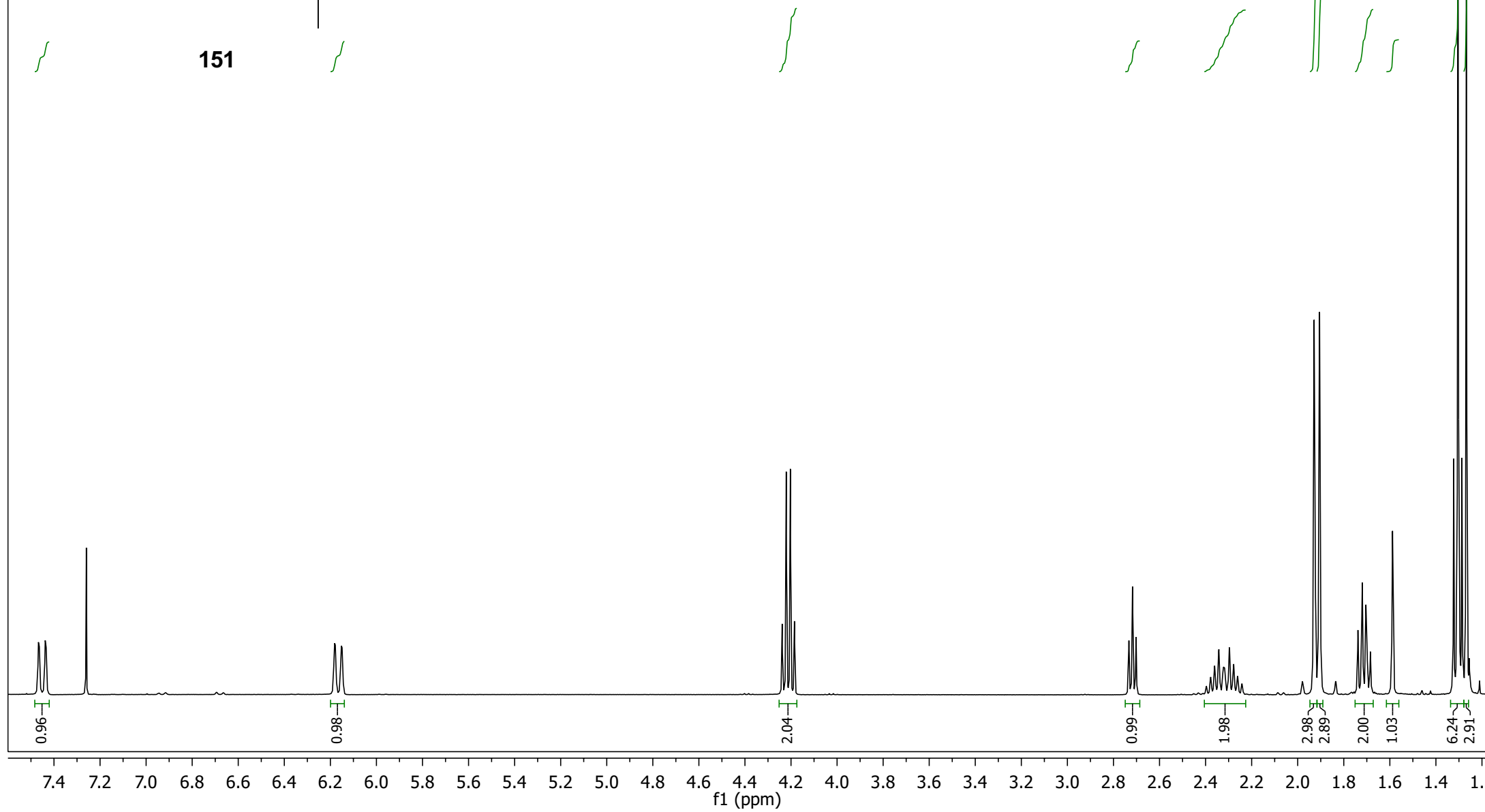
150

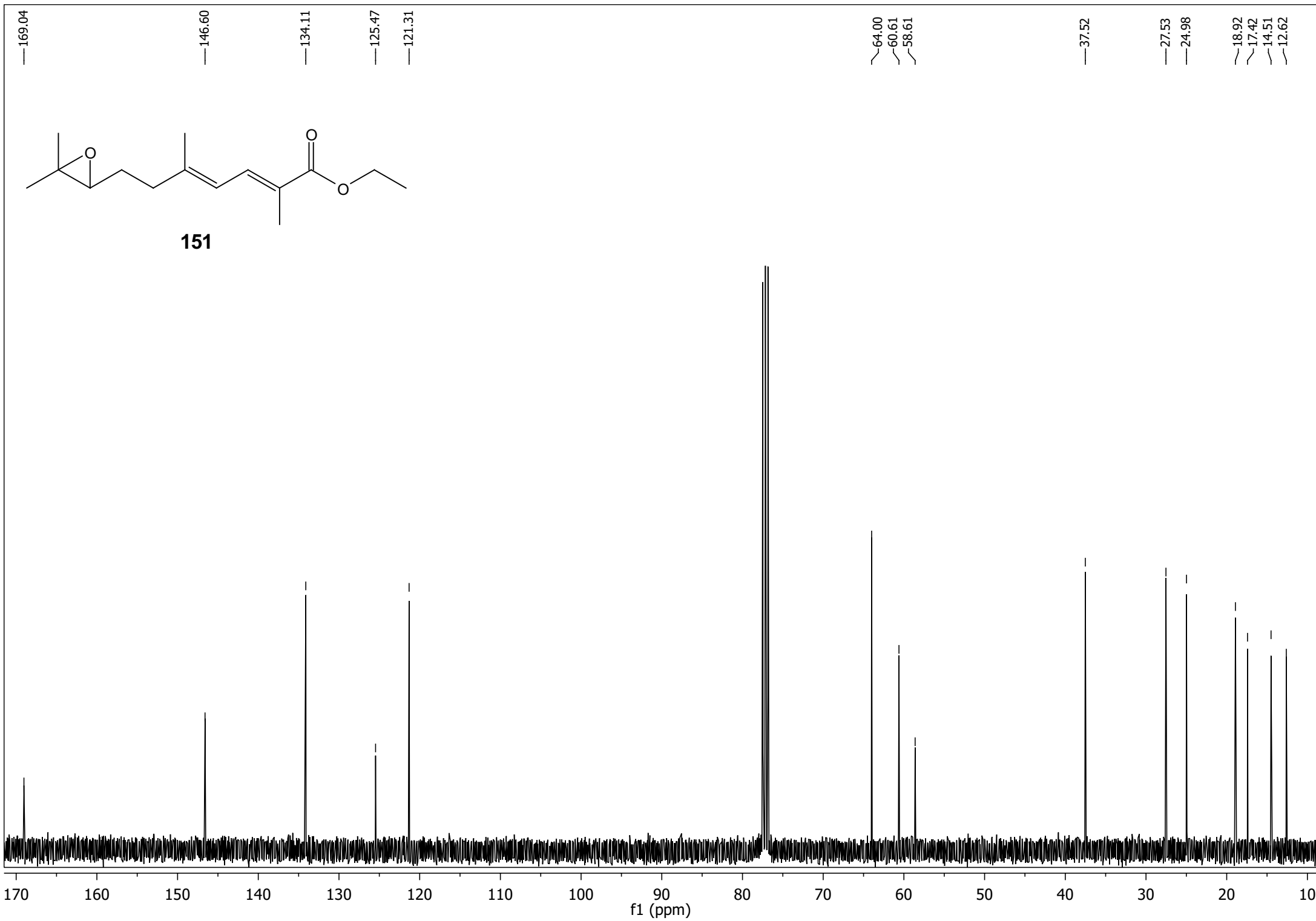


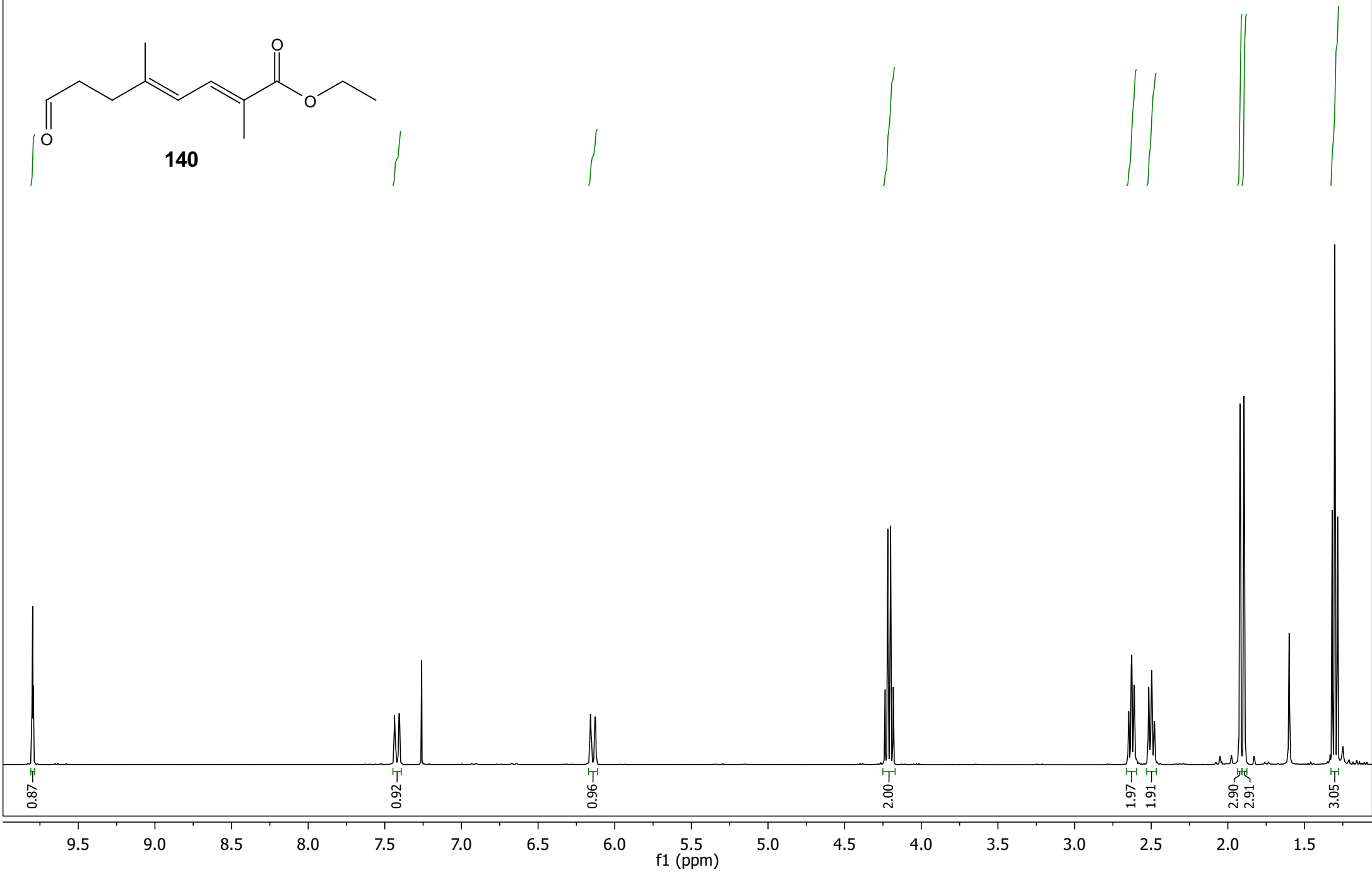
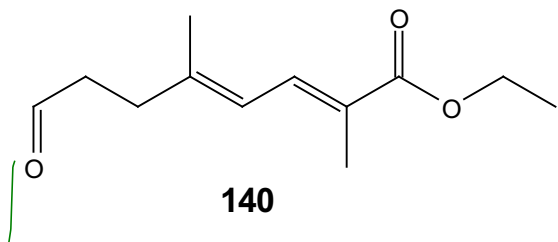


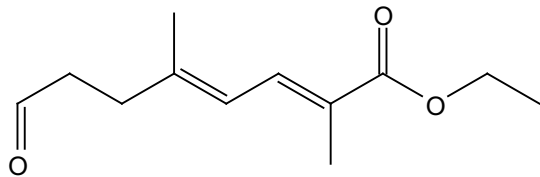


151









140

— 201.49

— 168.91

— 145.03

— 133.75

— 126.05

— 121.52

— 60.66

— 42.08

— 32.71

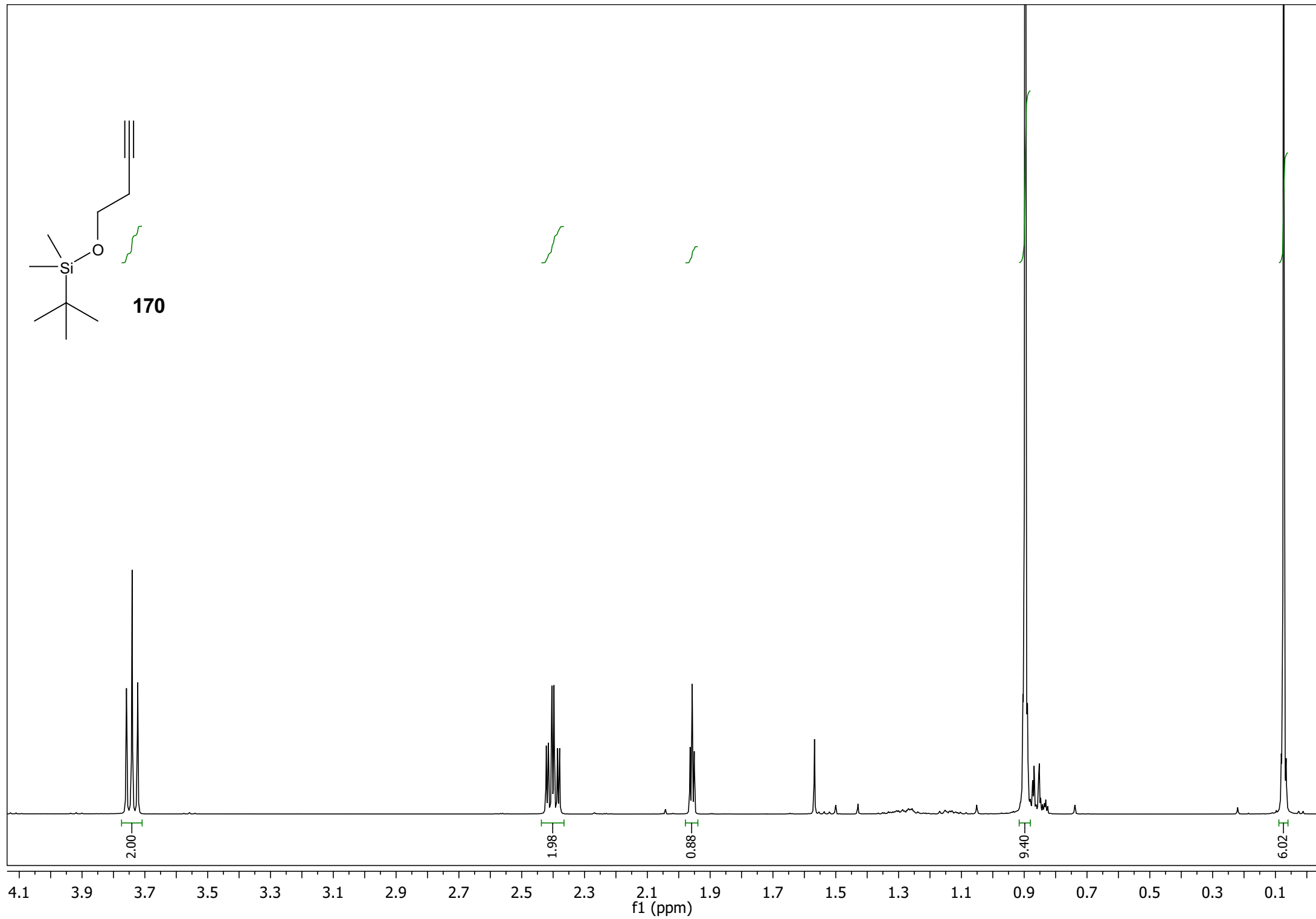
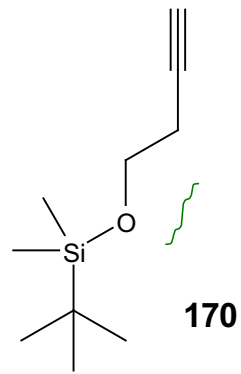
— 17.44

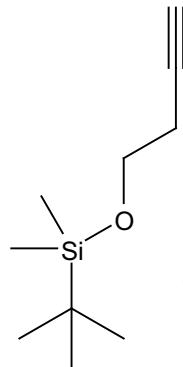
— 14.49

— 12.63

210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

f1 (ppm)





170

81.68

69.42

61.89

26.63

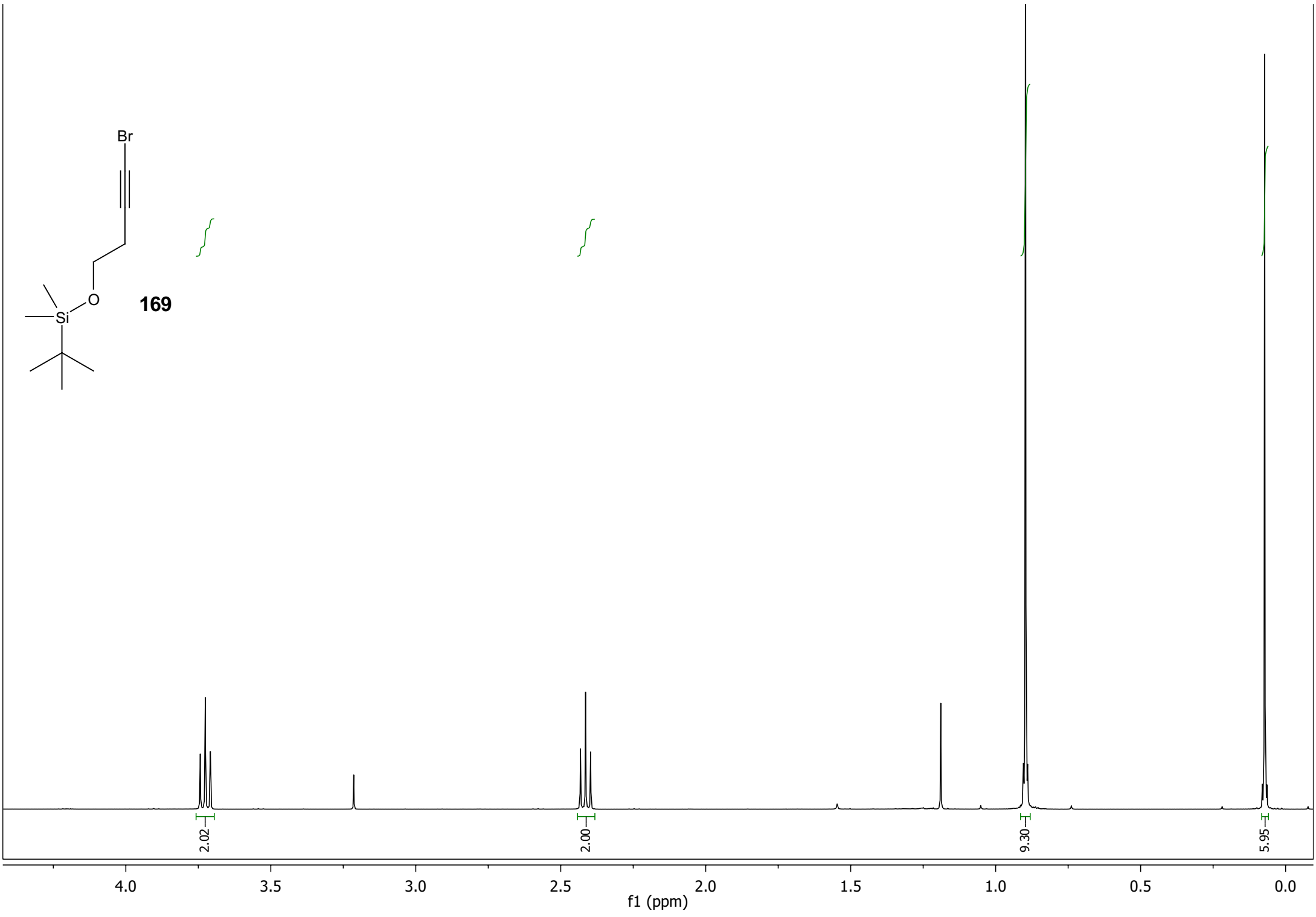
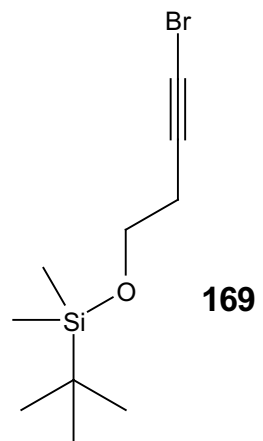
23.00

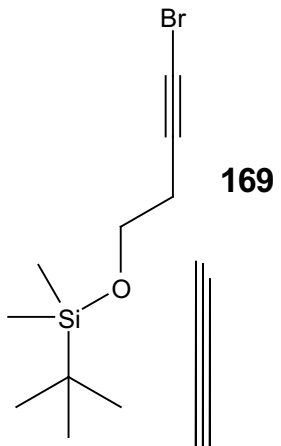
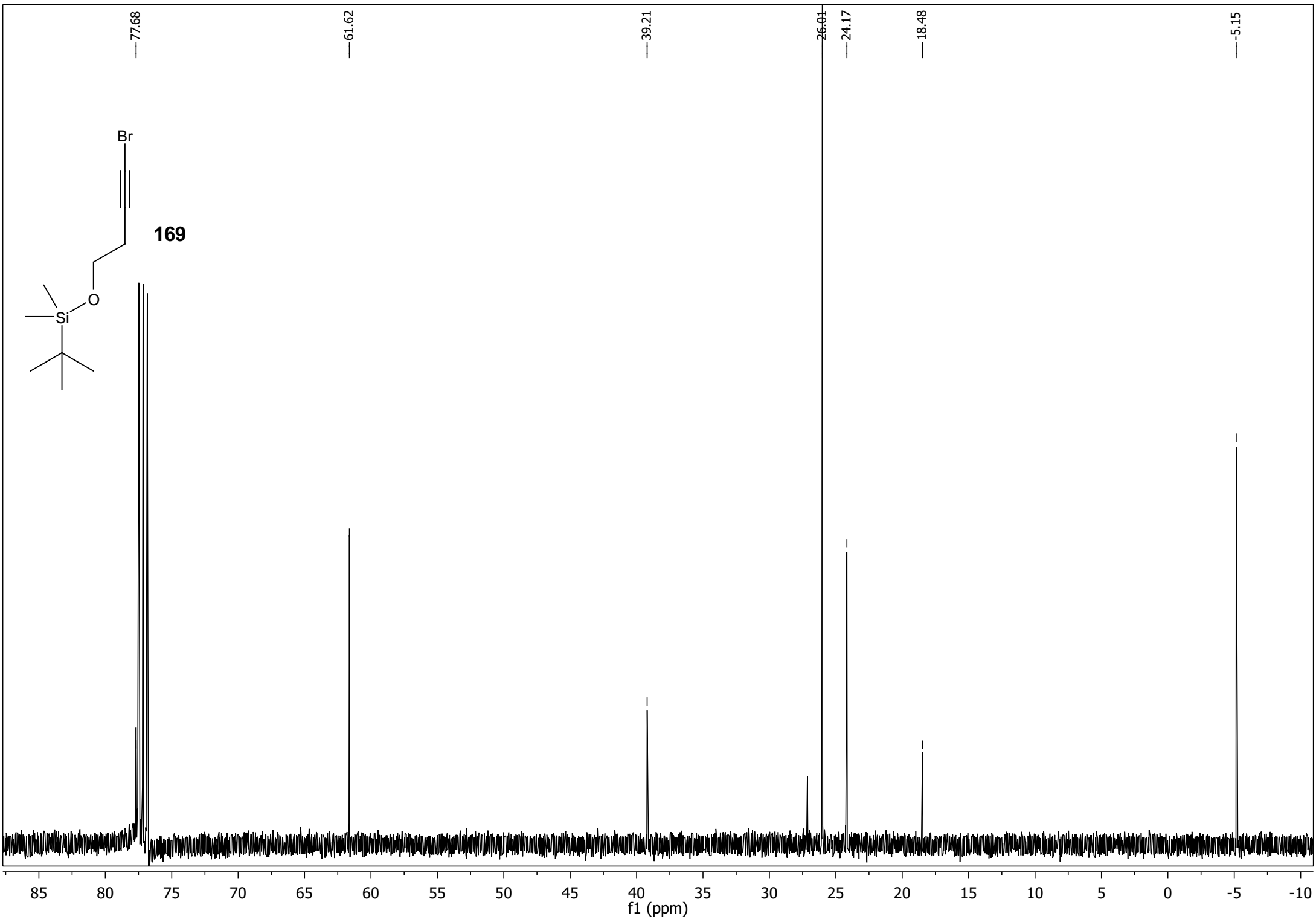
18.49

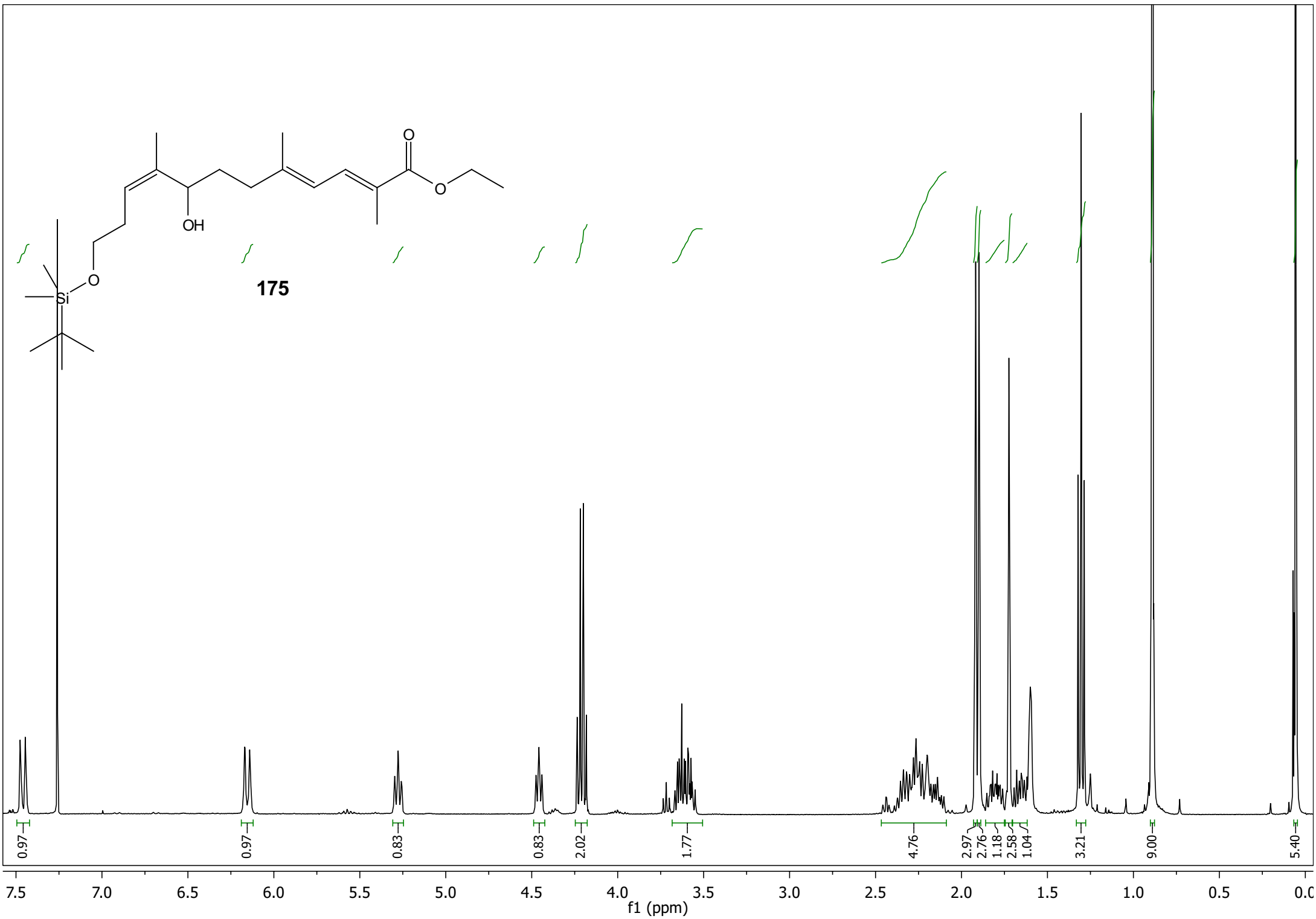
-5.14

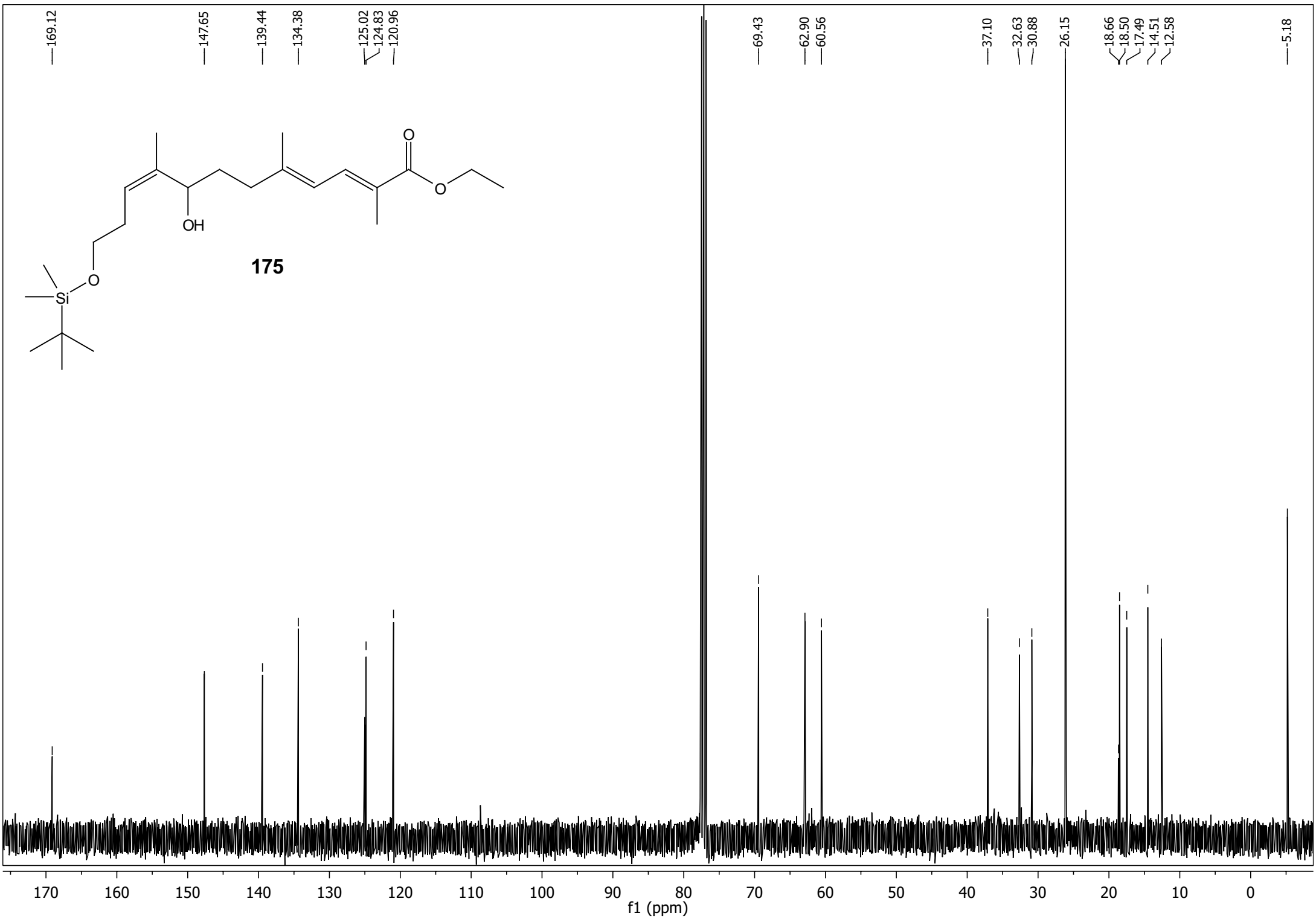
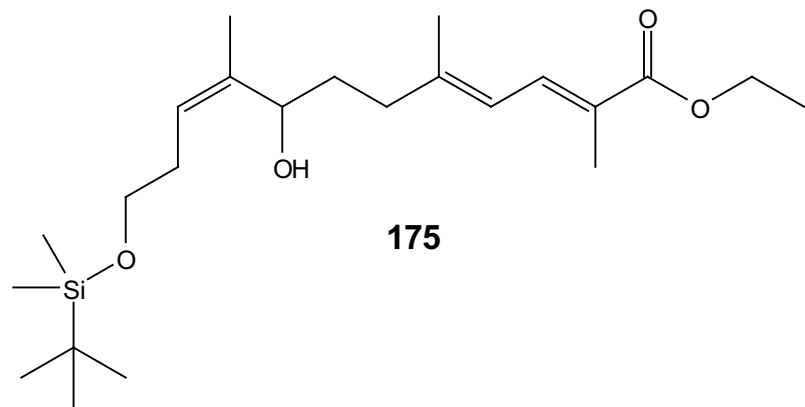
85 80 75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 0 -5 -1

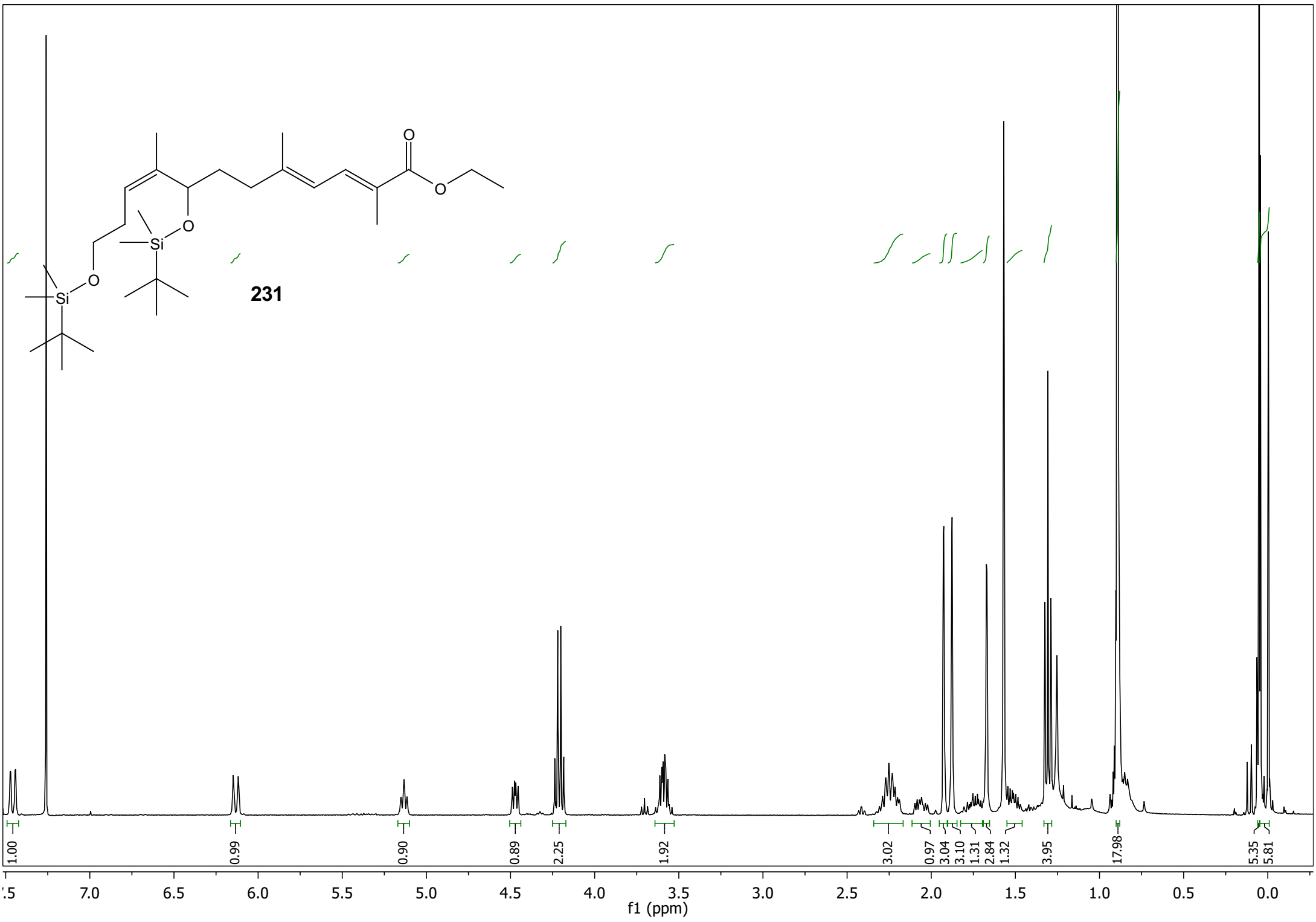
f1 (ppm)

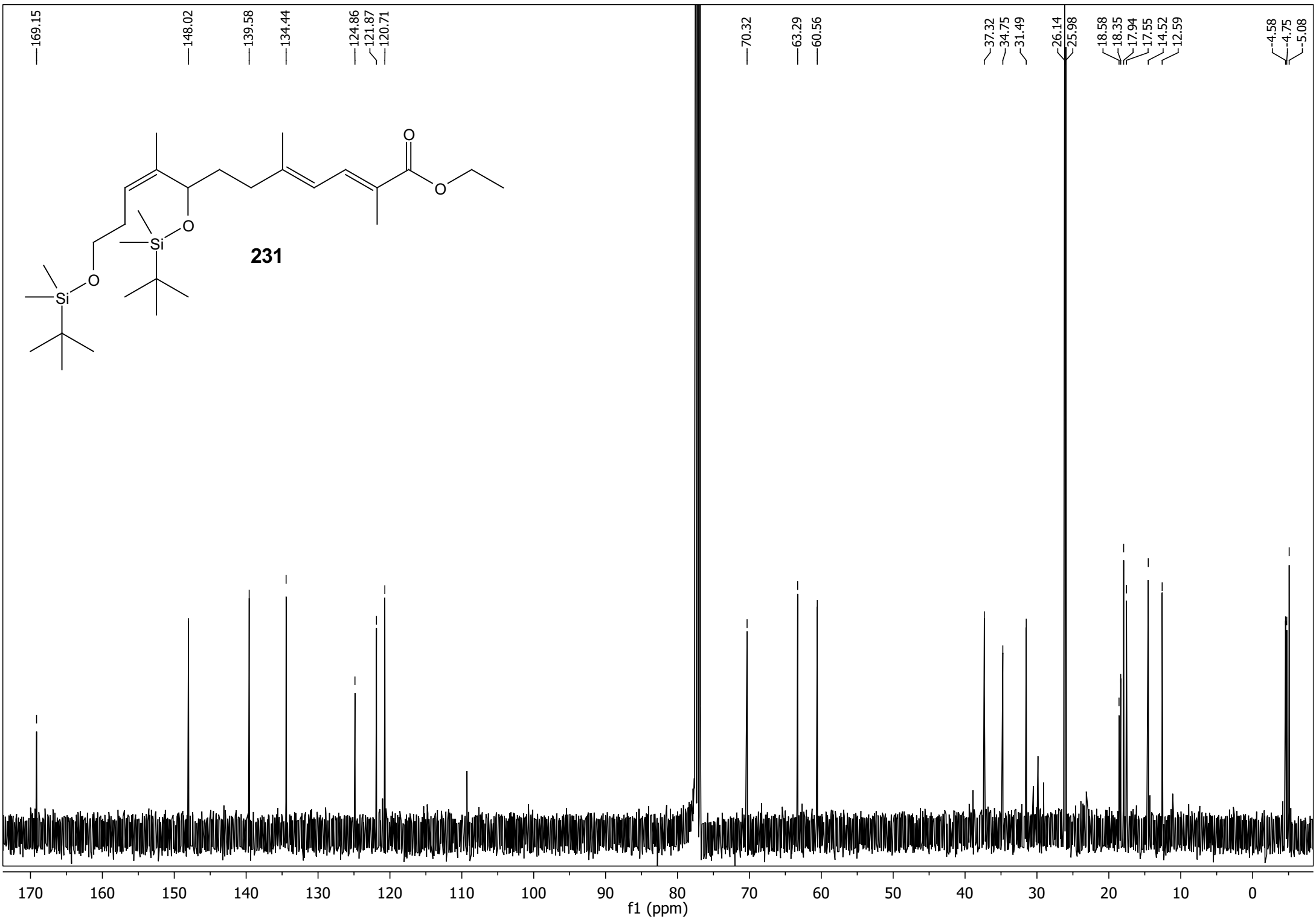


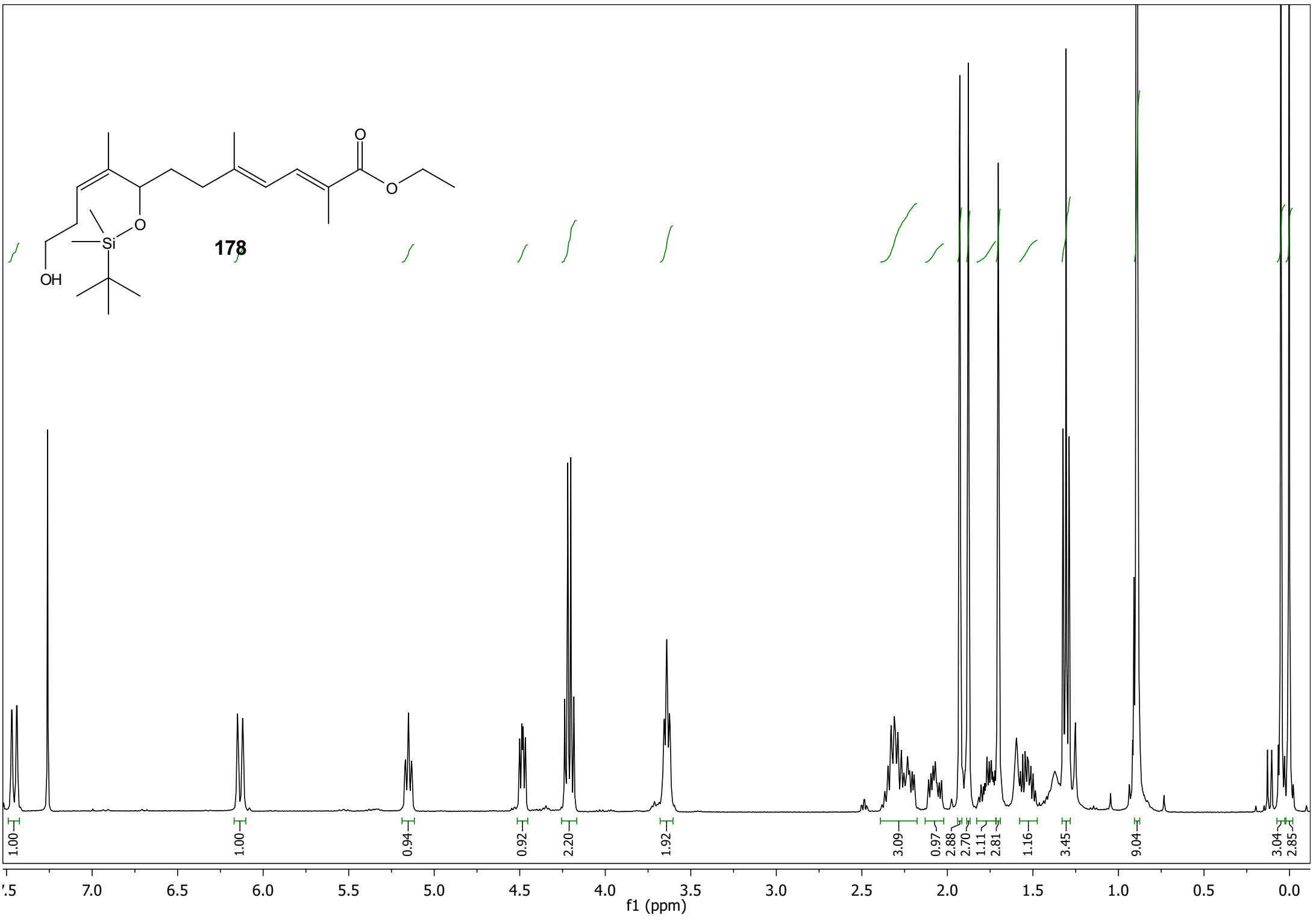


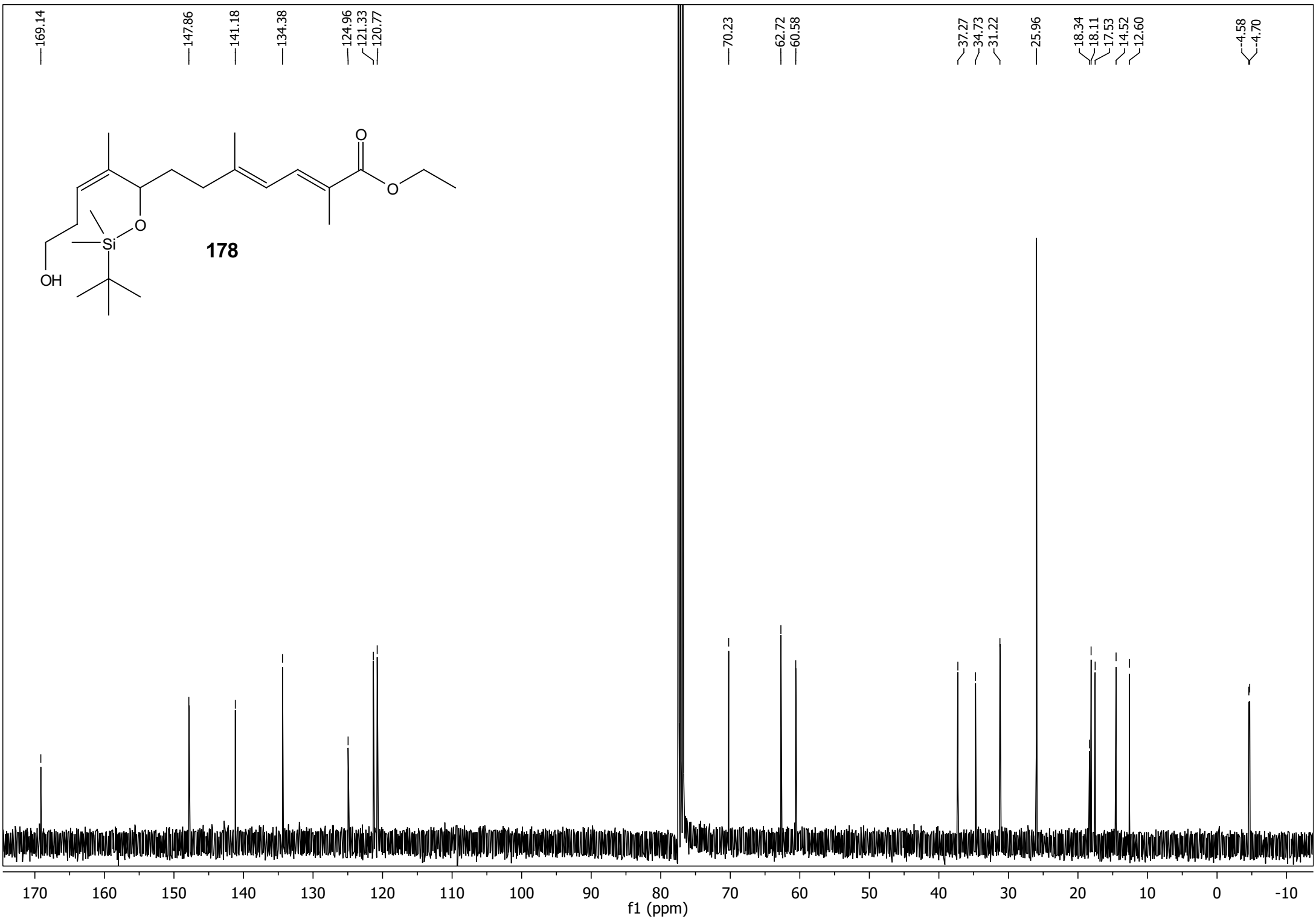


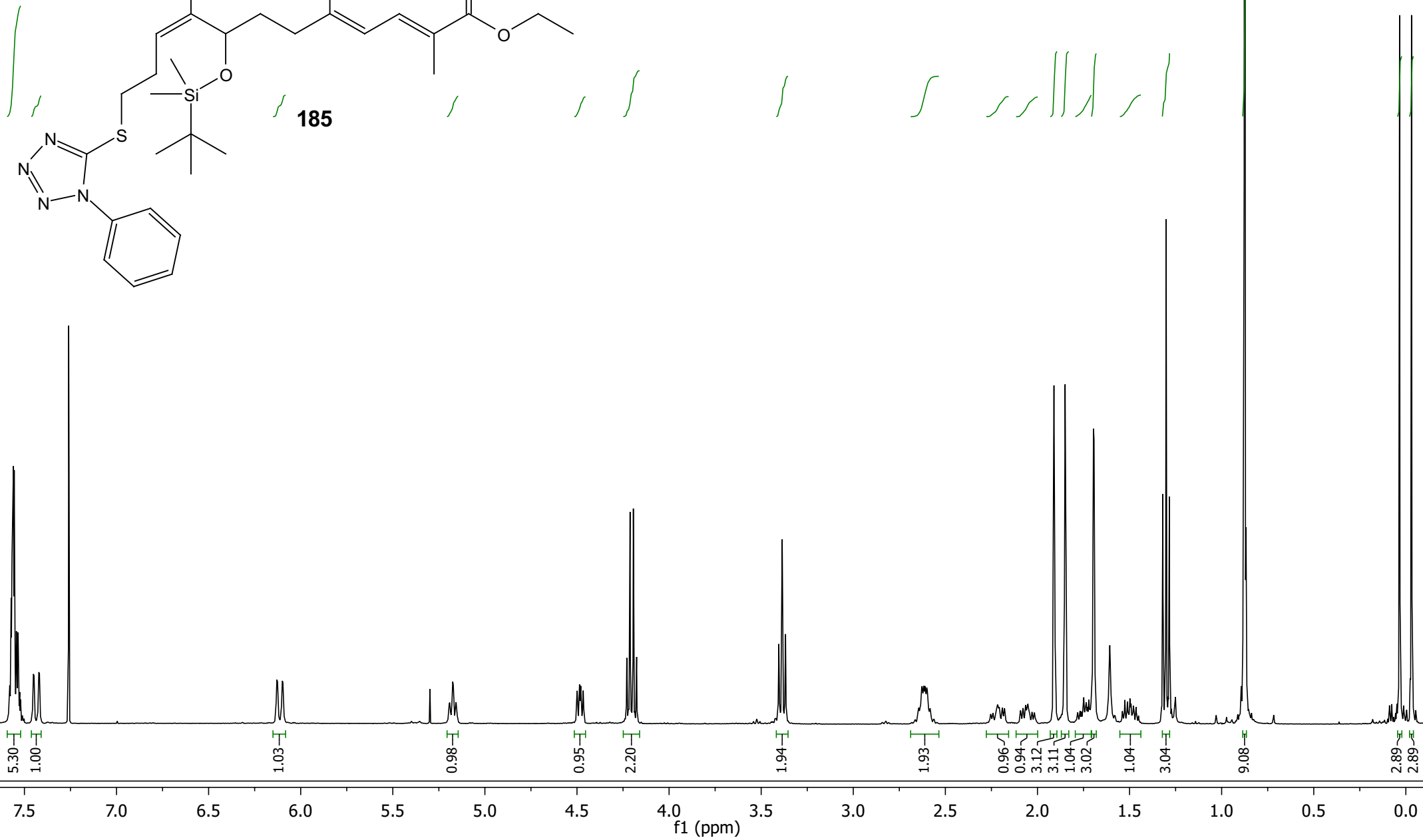
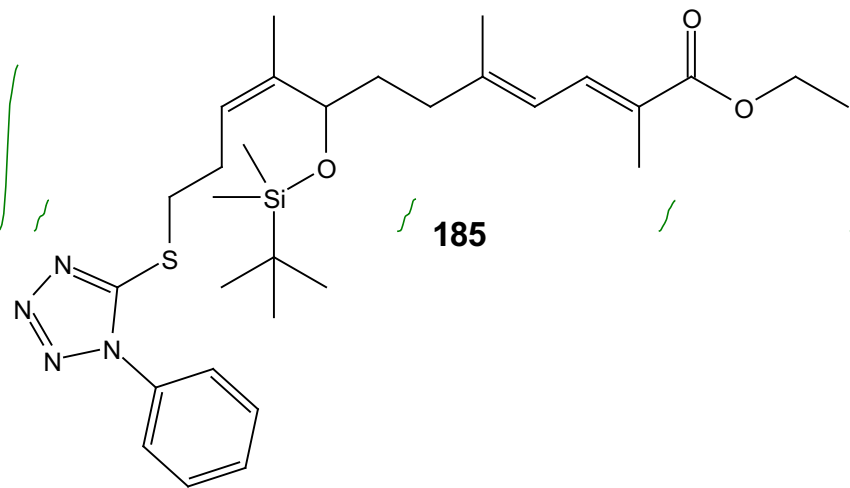


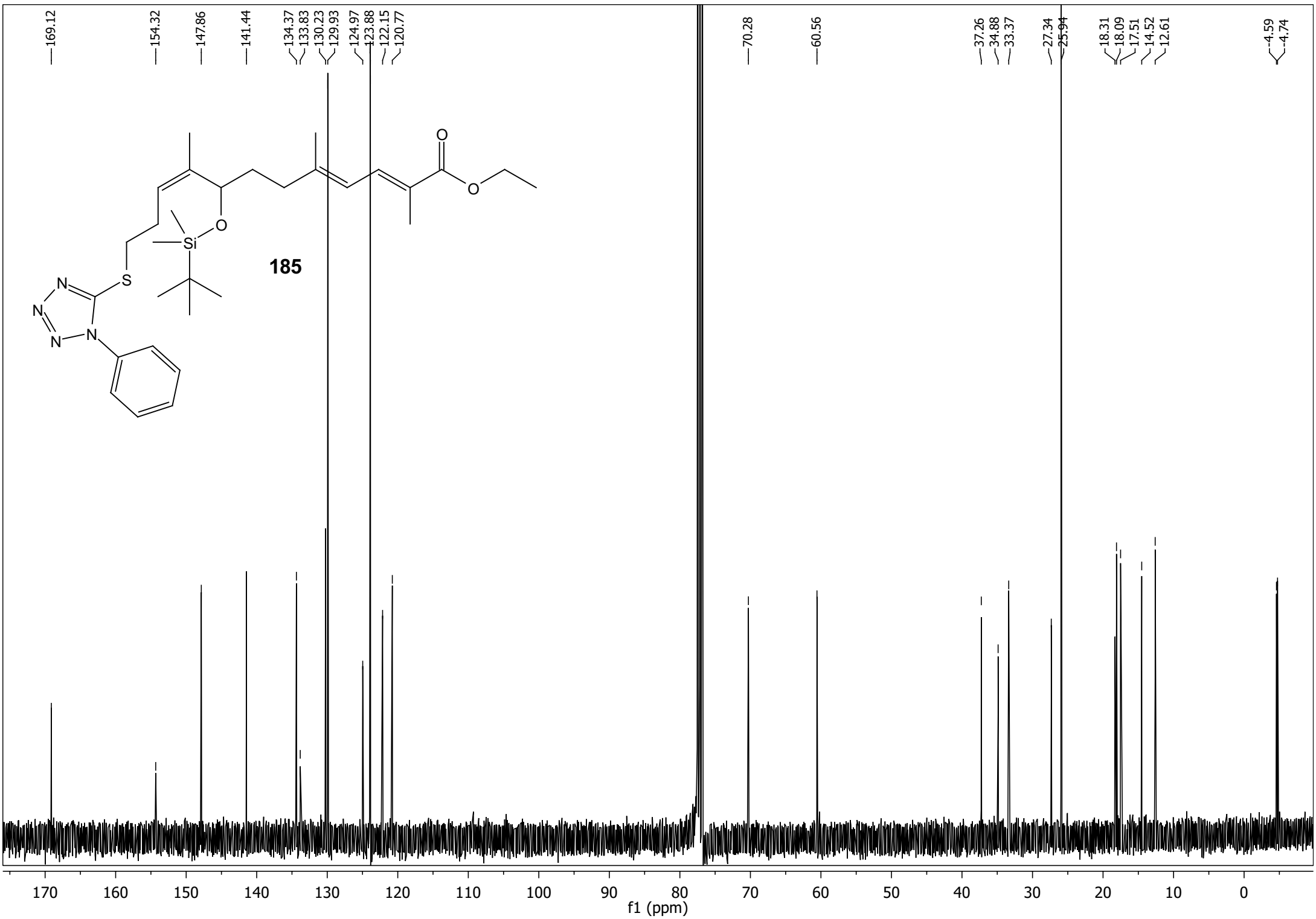
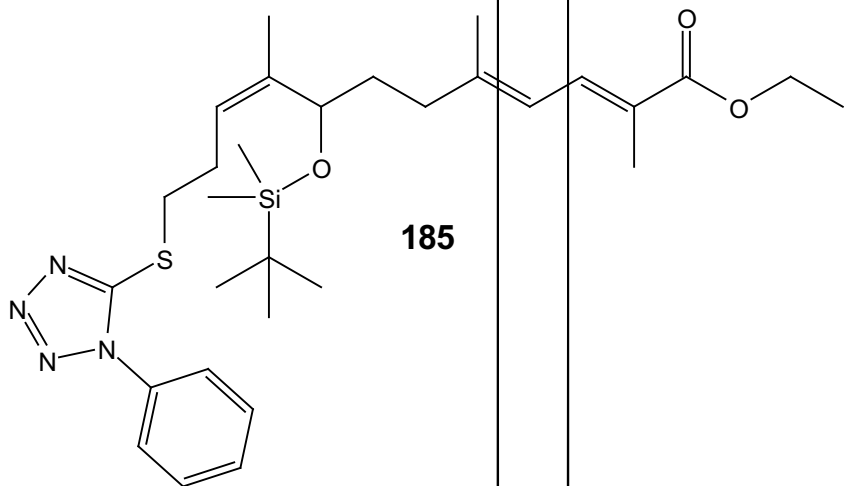


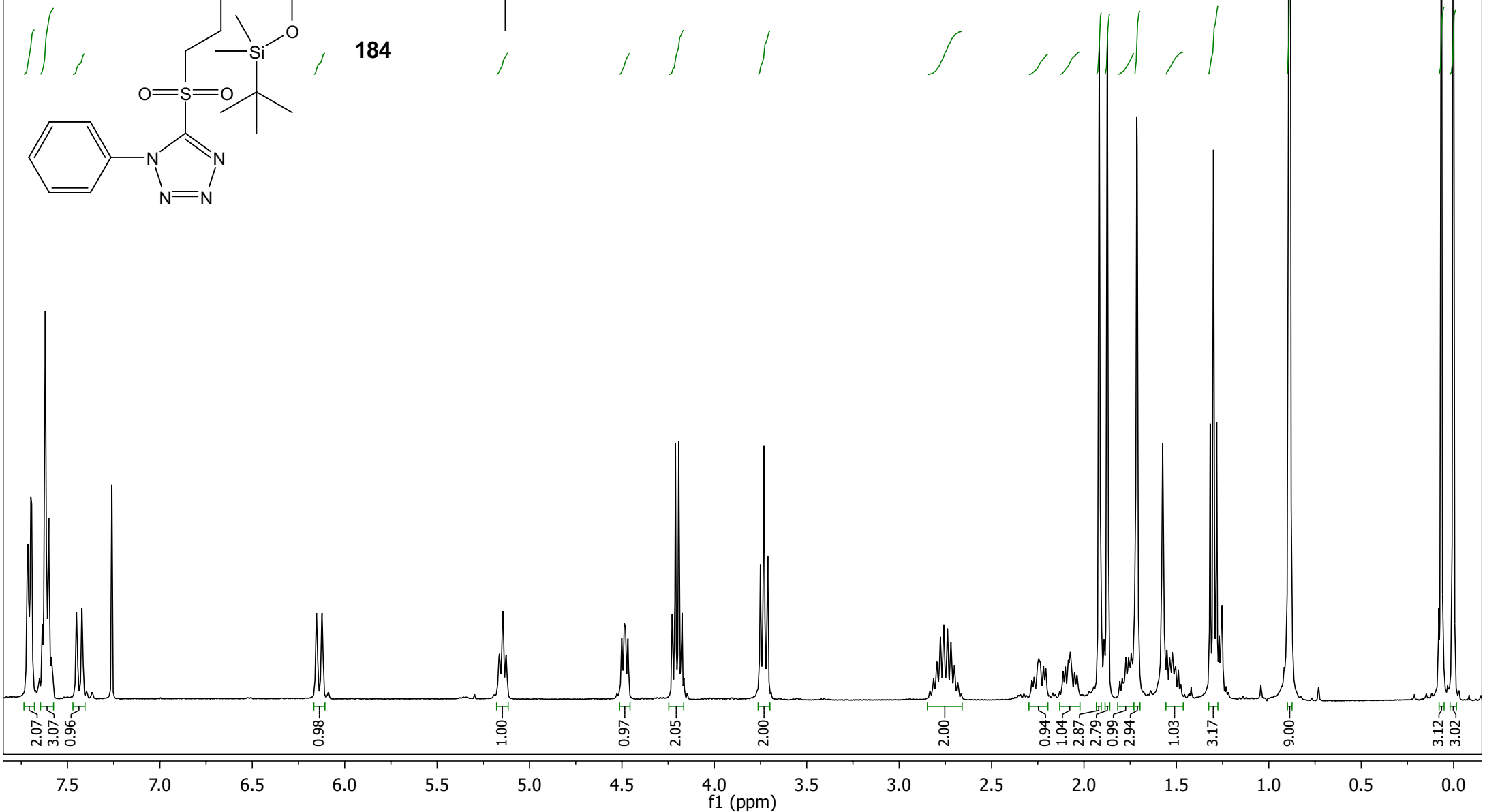
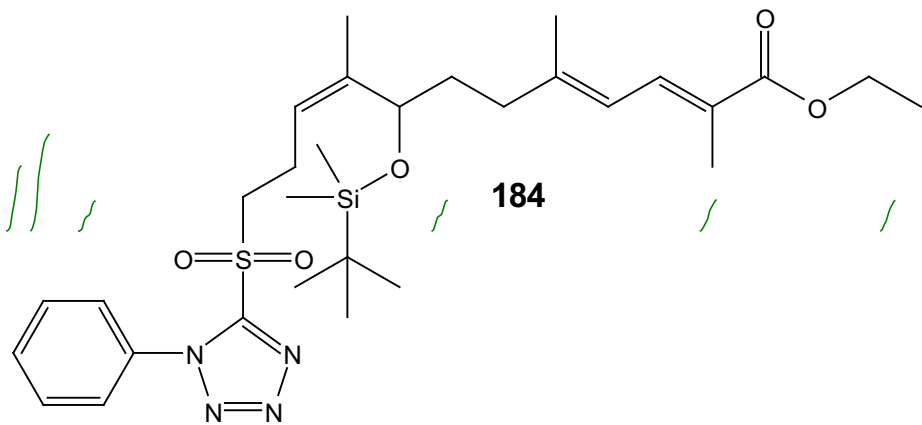


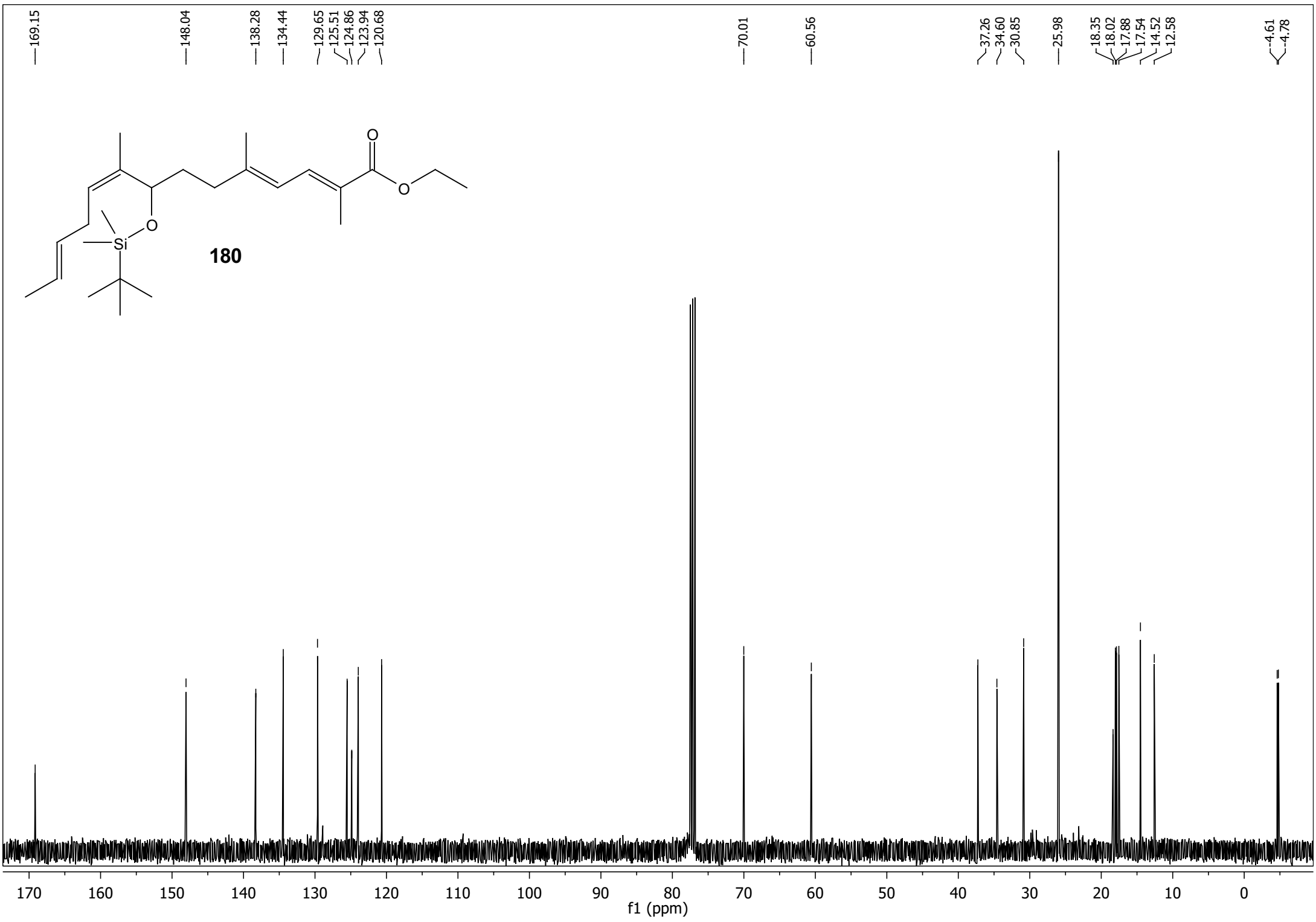


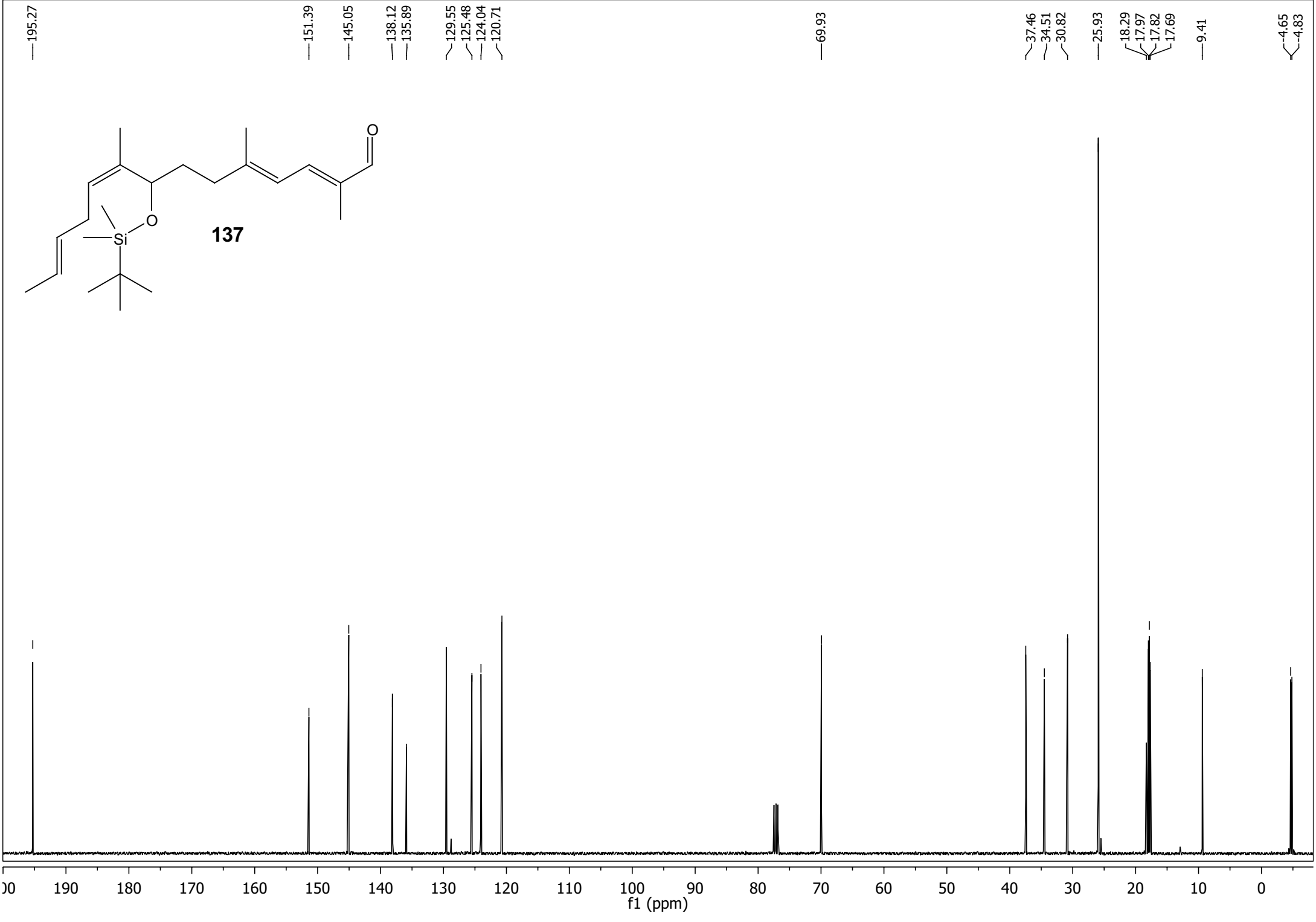












170.85
167.61
166.84

156.77

139.42
139.09
135.80

130.75

126.19

126.02

124.99

121.93

121.61

110.39

106.30

98.00

89.03

71.44

71.08

52.67

39.37

37.64

35.98

31.74

28.70

26.36

25.99

19.06

18.76

18.71

18.13

18.08

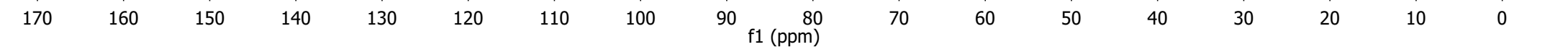
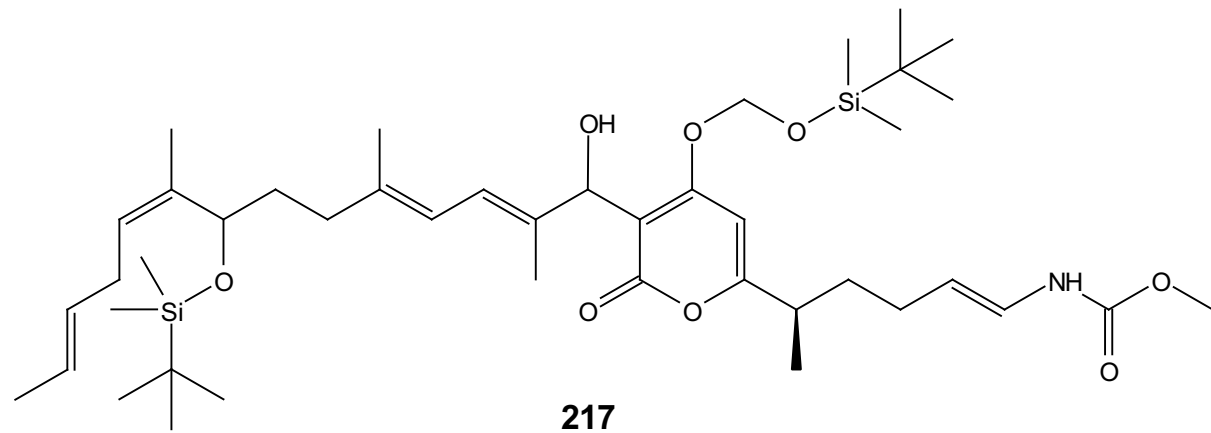
16.93

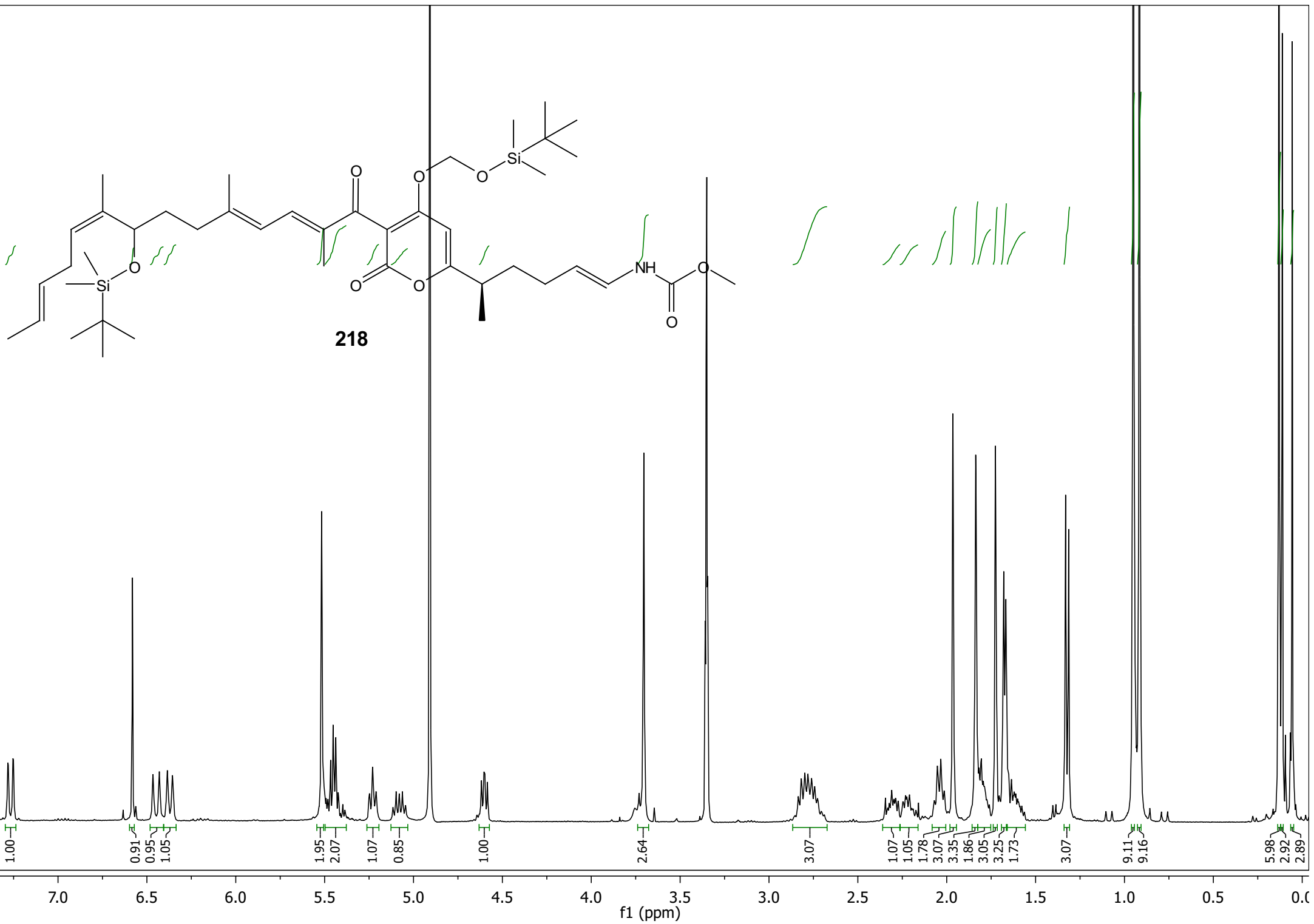
13.83

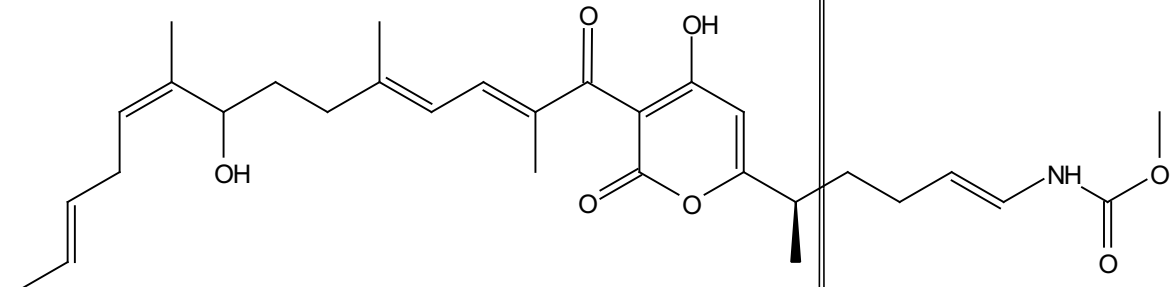
4.43

4.58

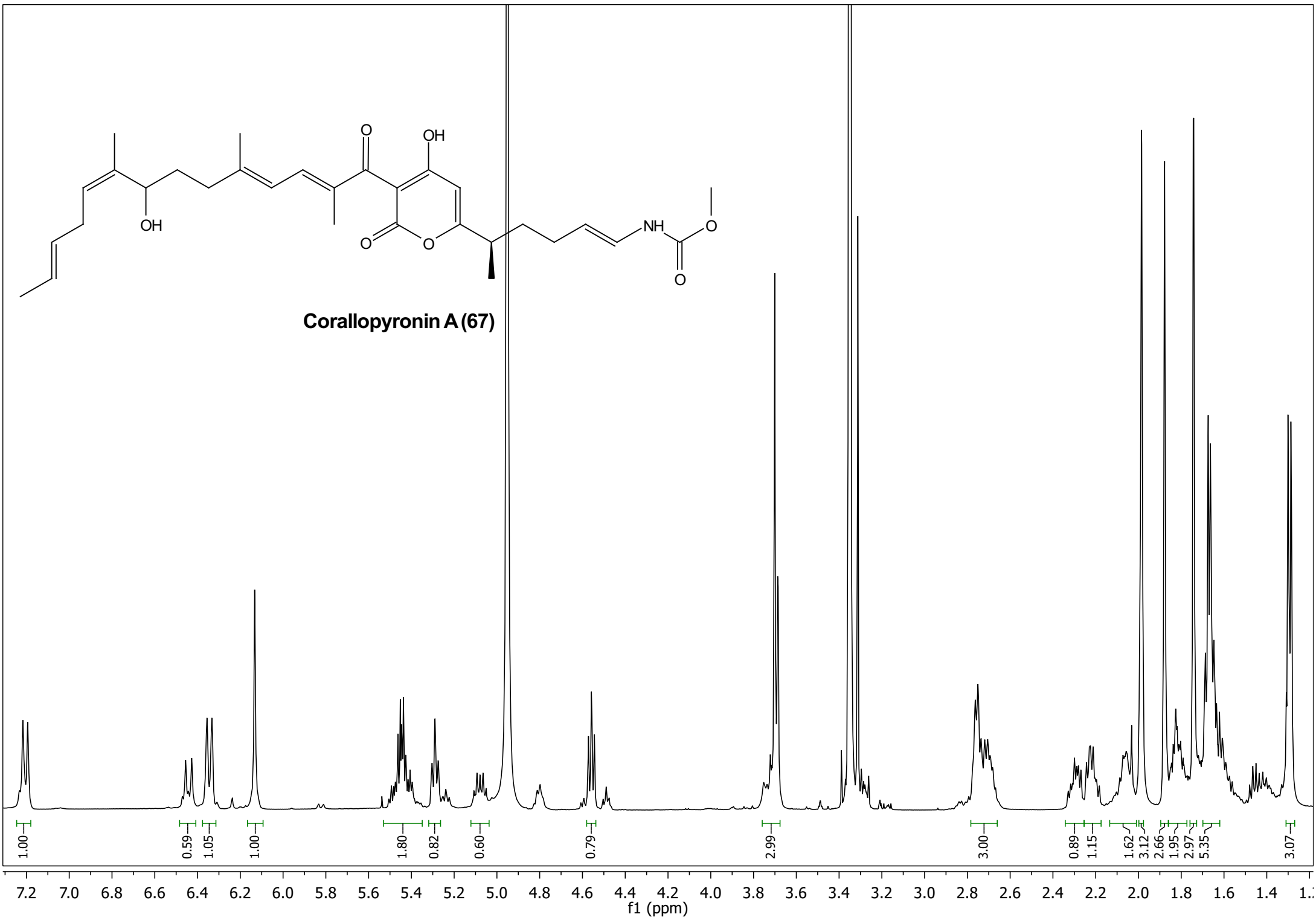
4.98

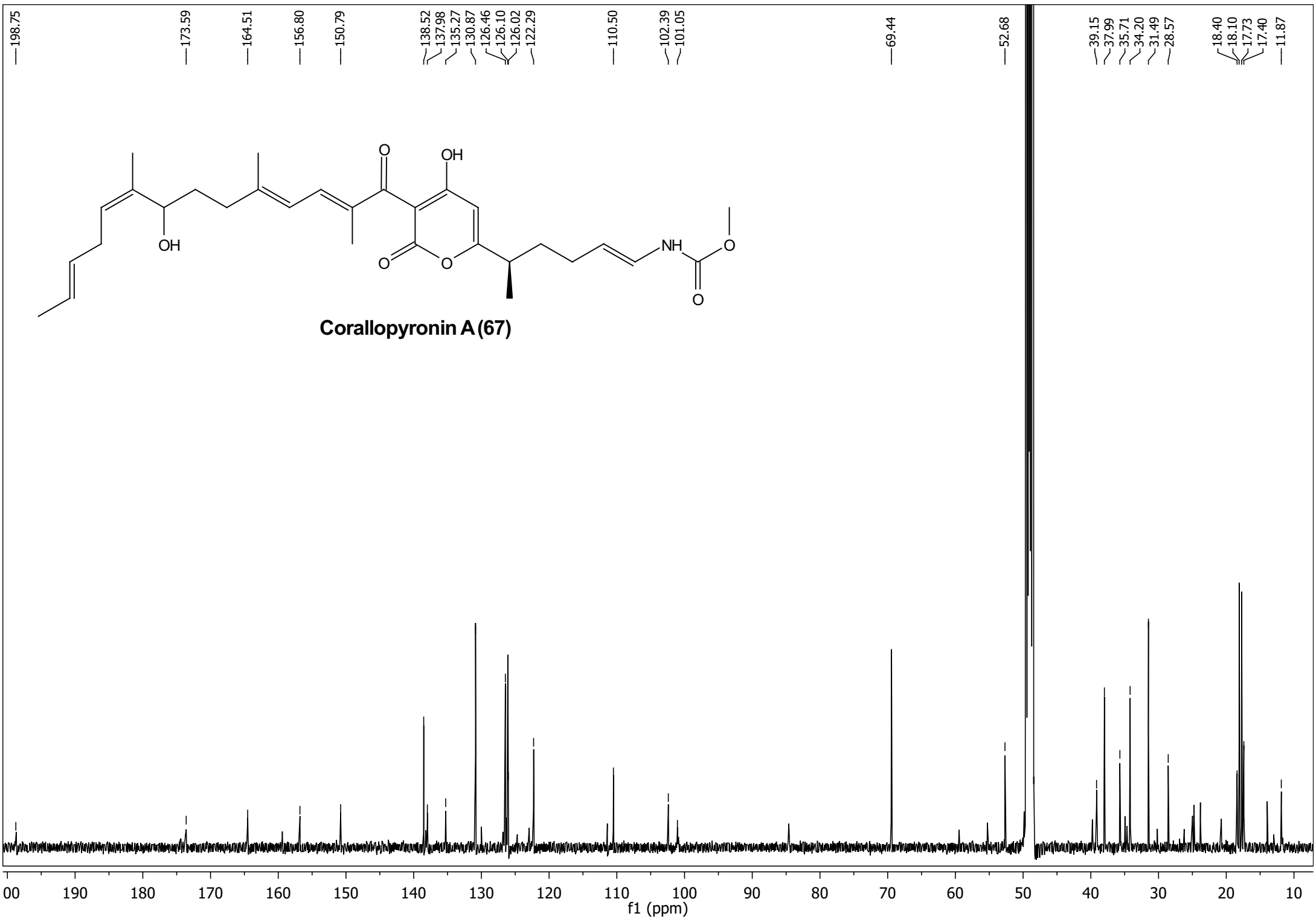


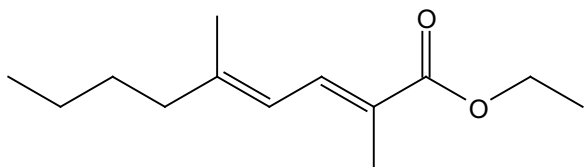




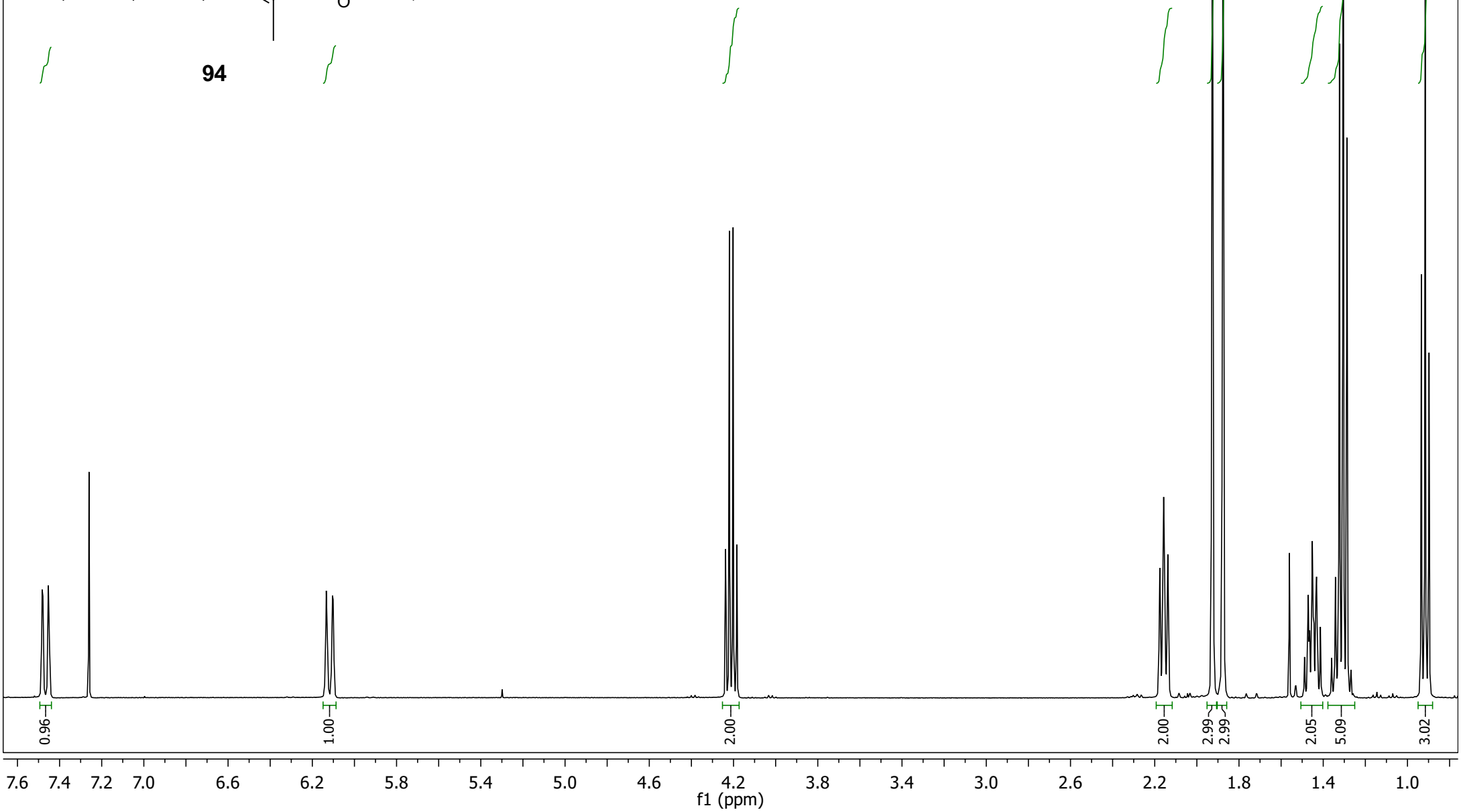
Corallopyronin A (67)



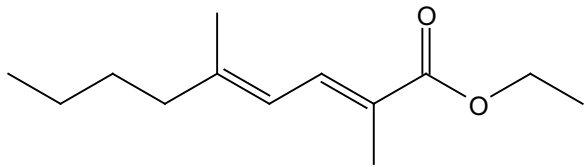




94

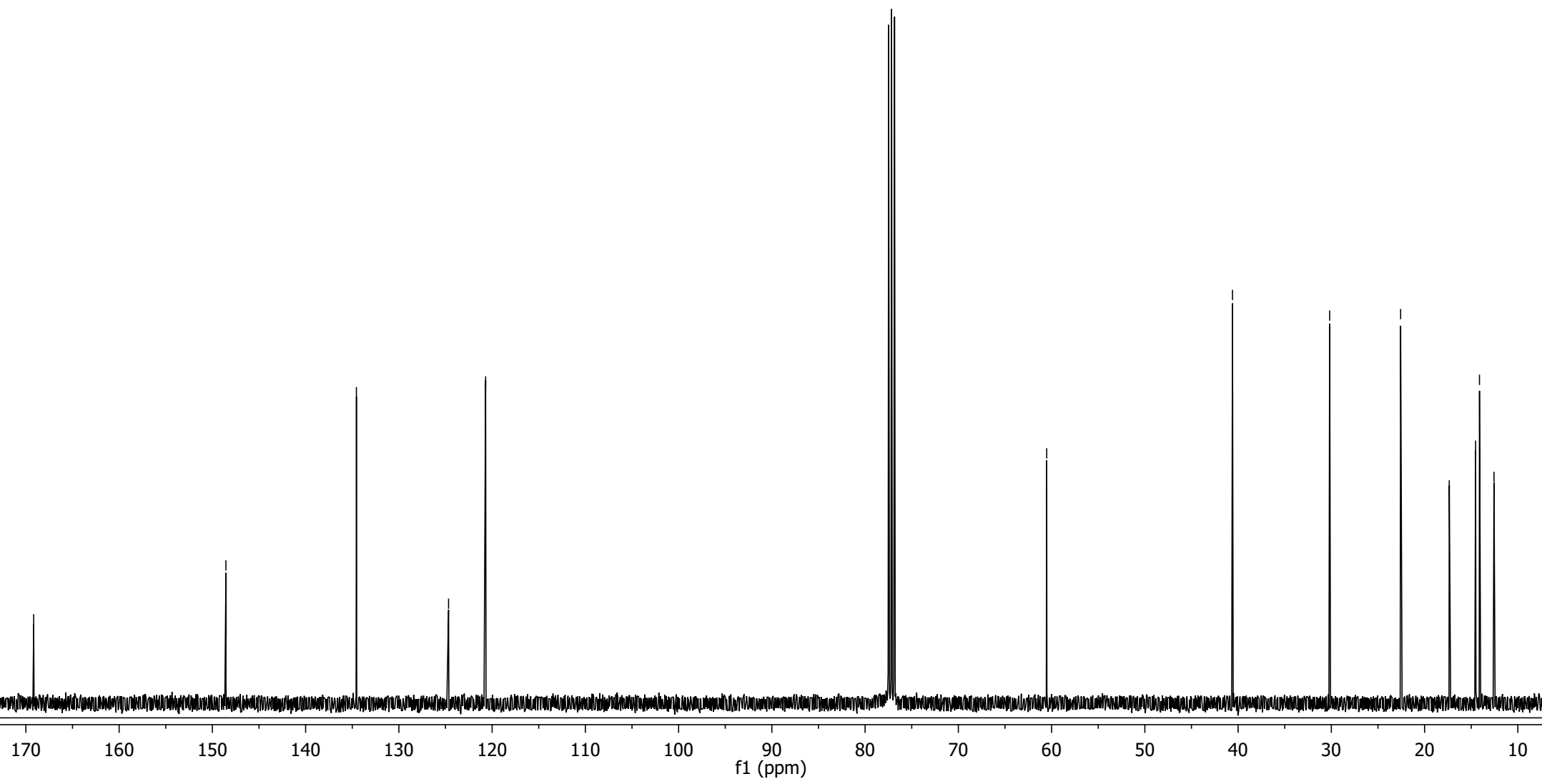


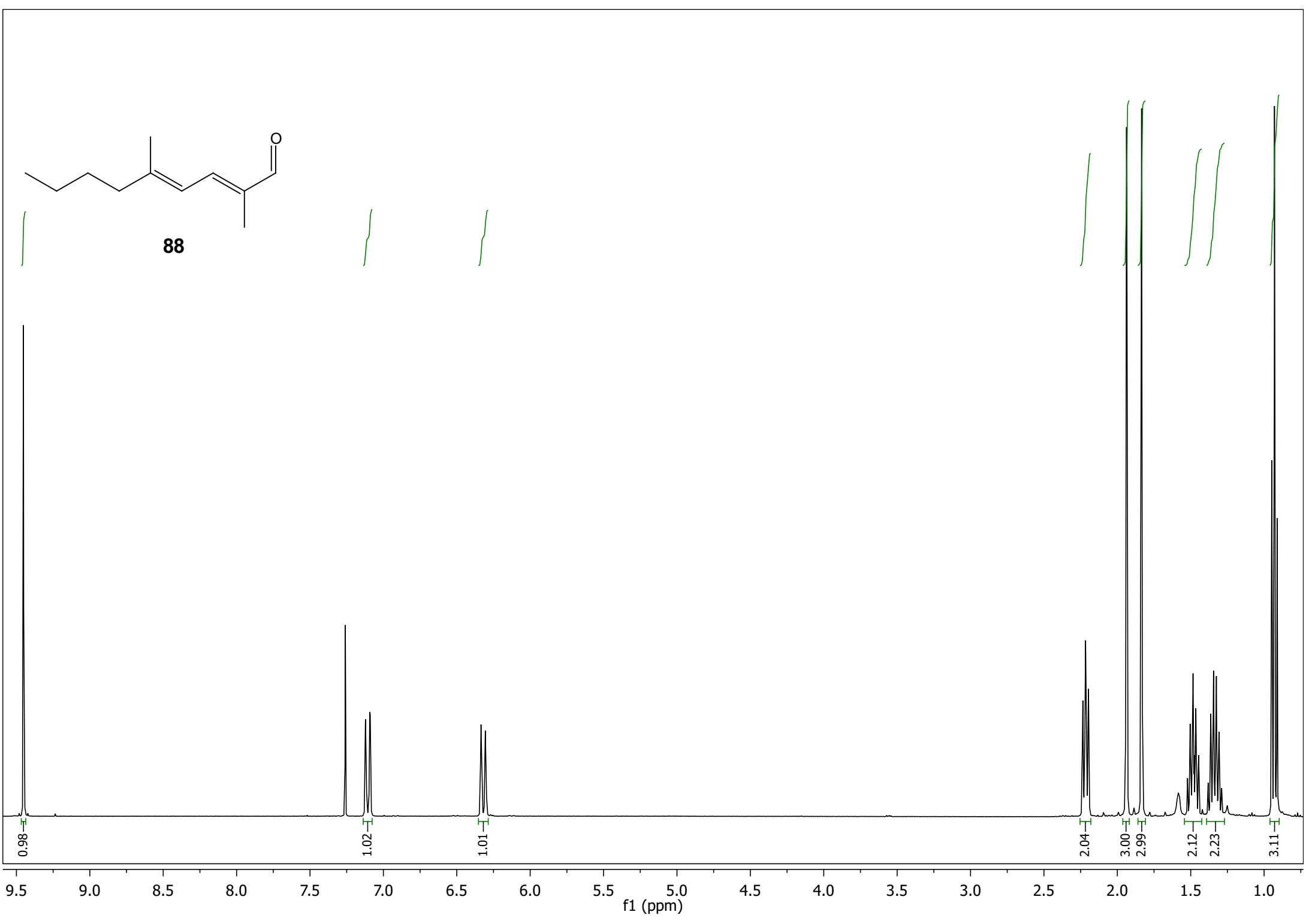
—169.17
—148.55
—134.55
—124.67
—120.70

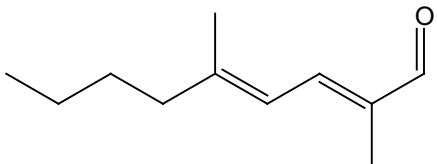


94

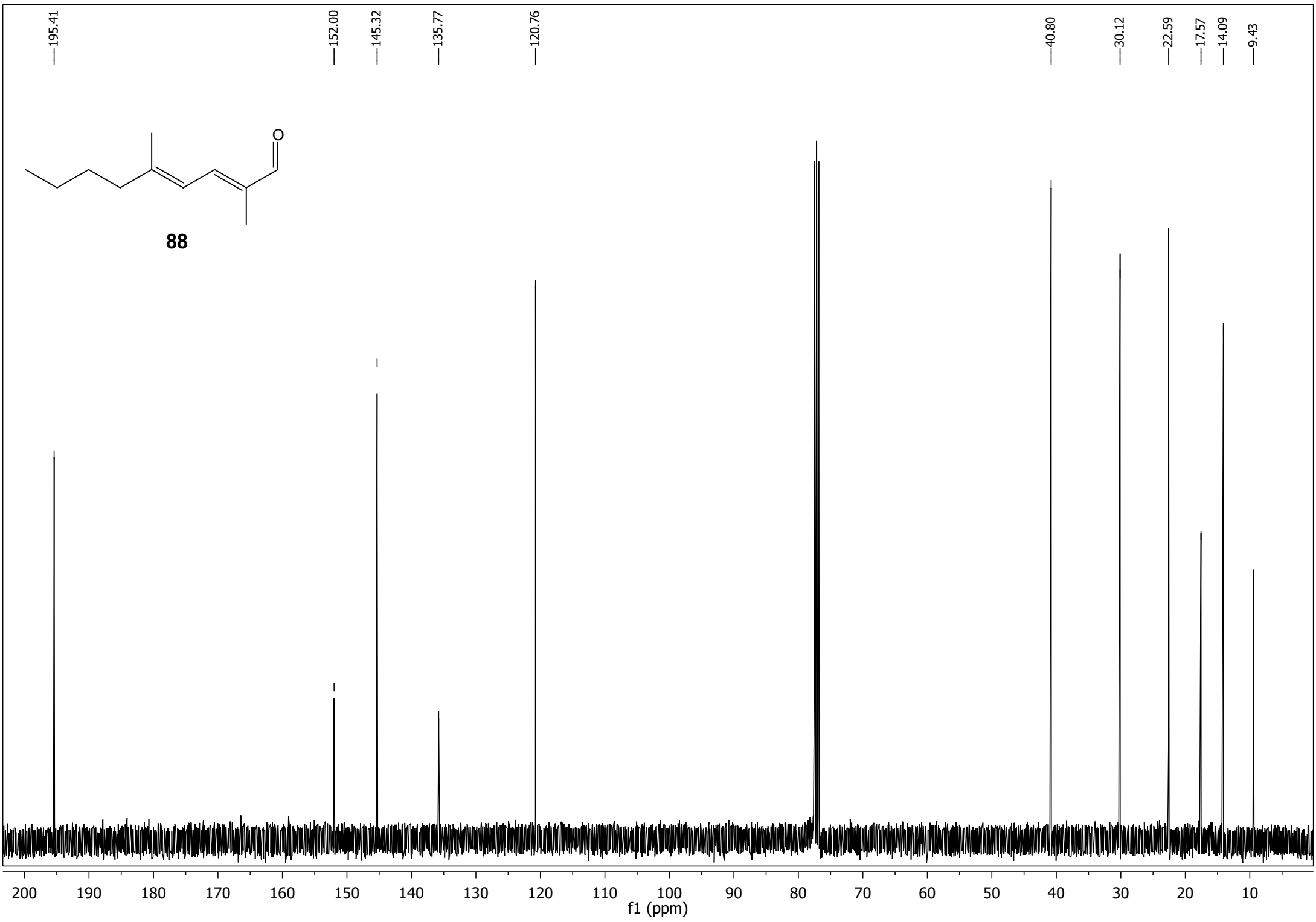
—60.52
—40.60
—30.18
—22.57
~17.35
~14.53
~14.11
~12.55

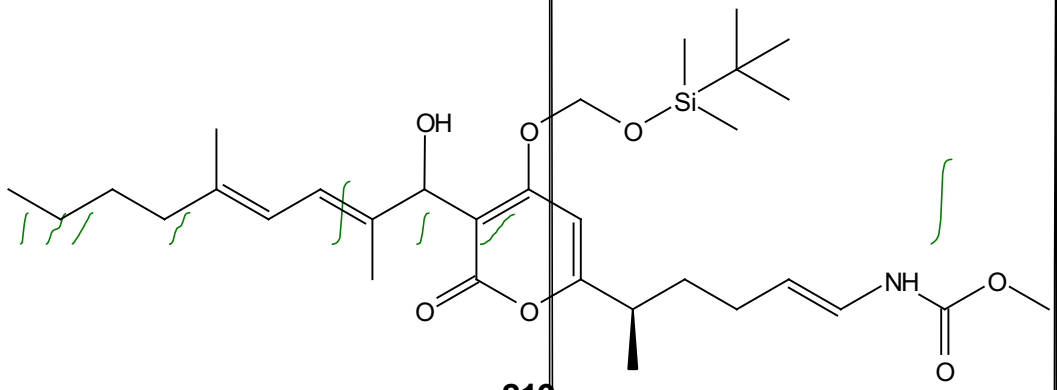




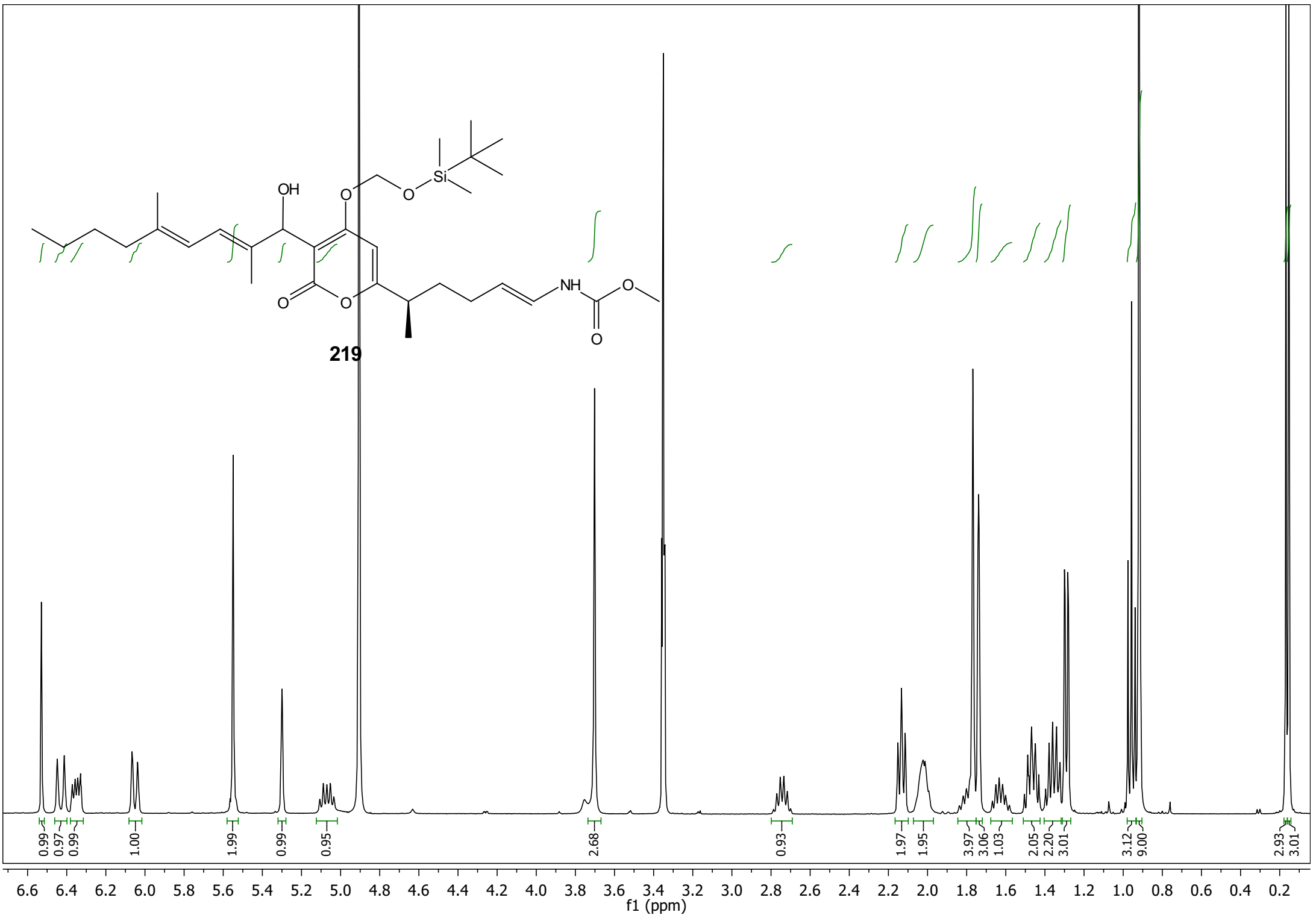


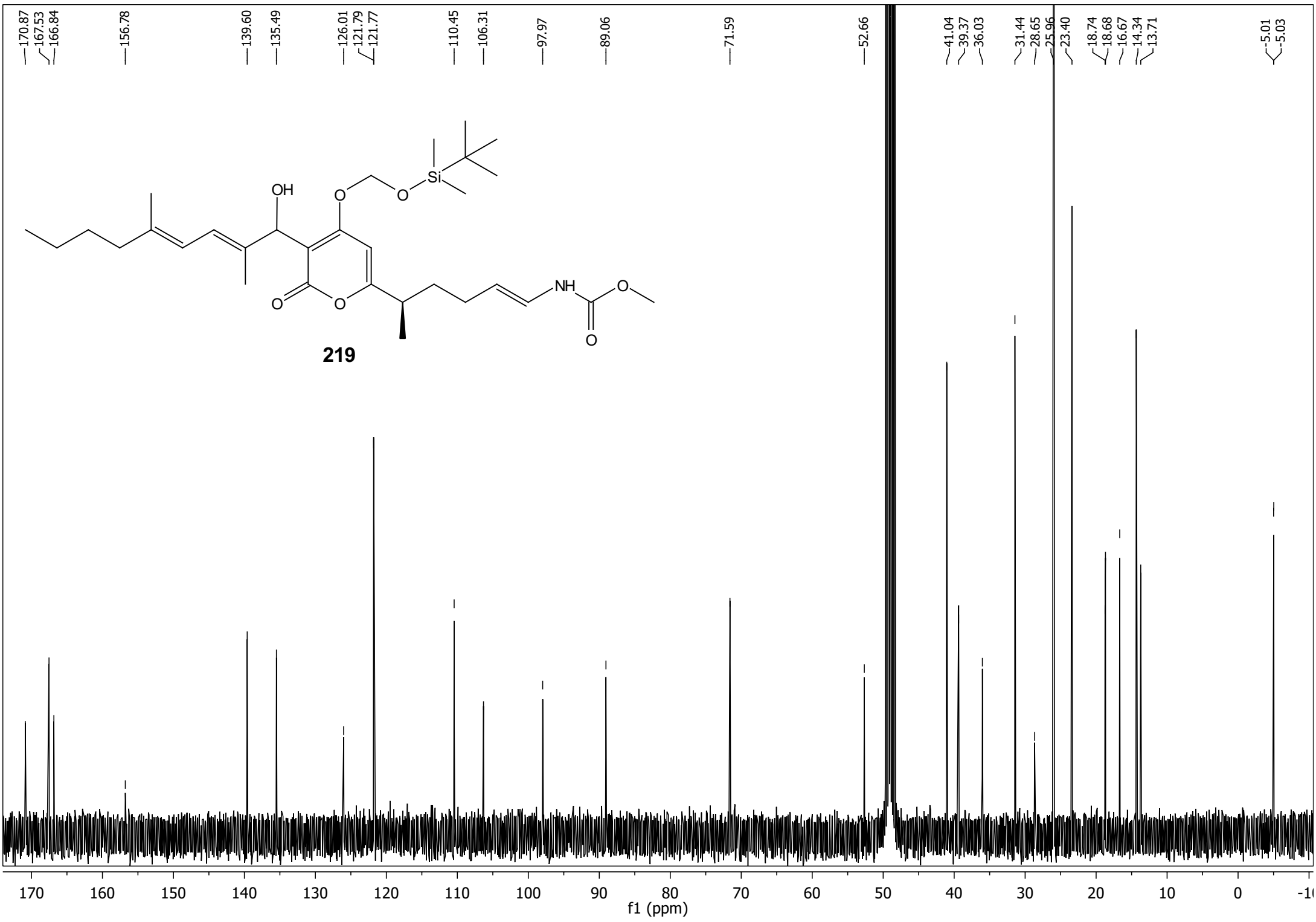
88

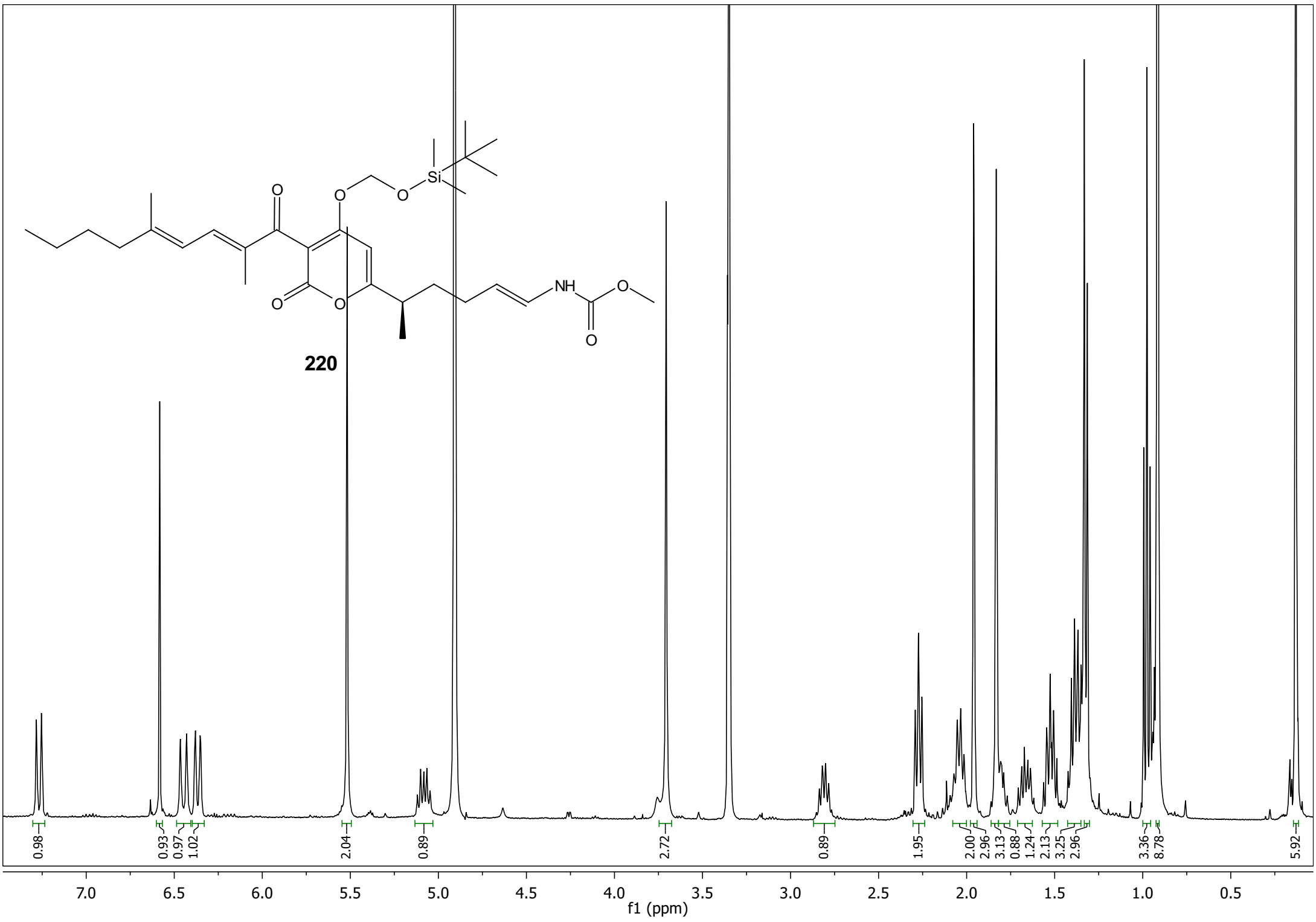


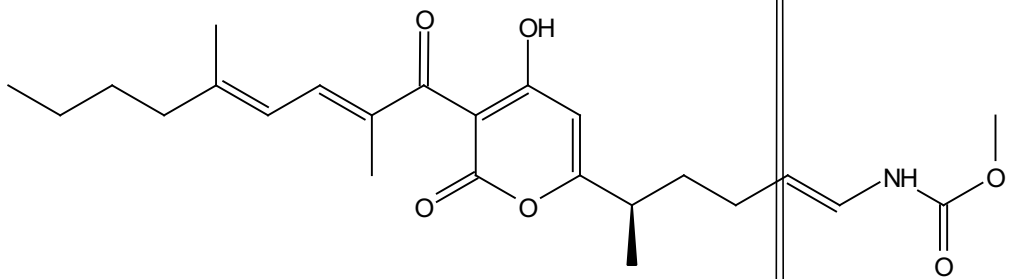


219

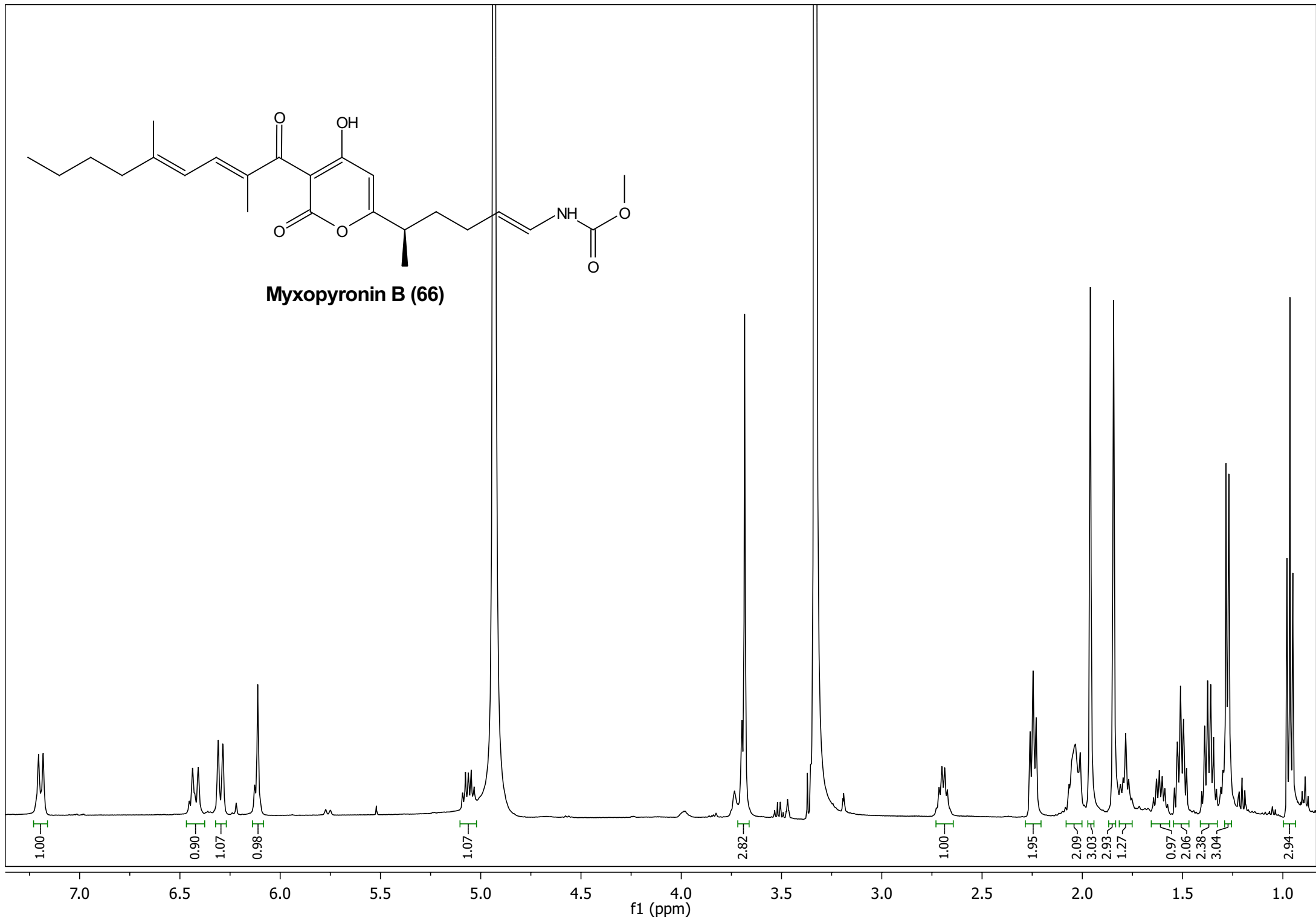


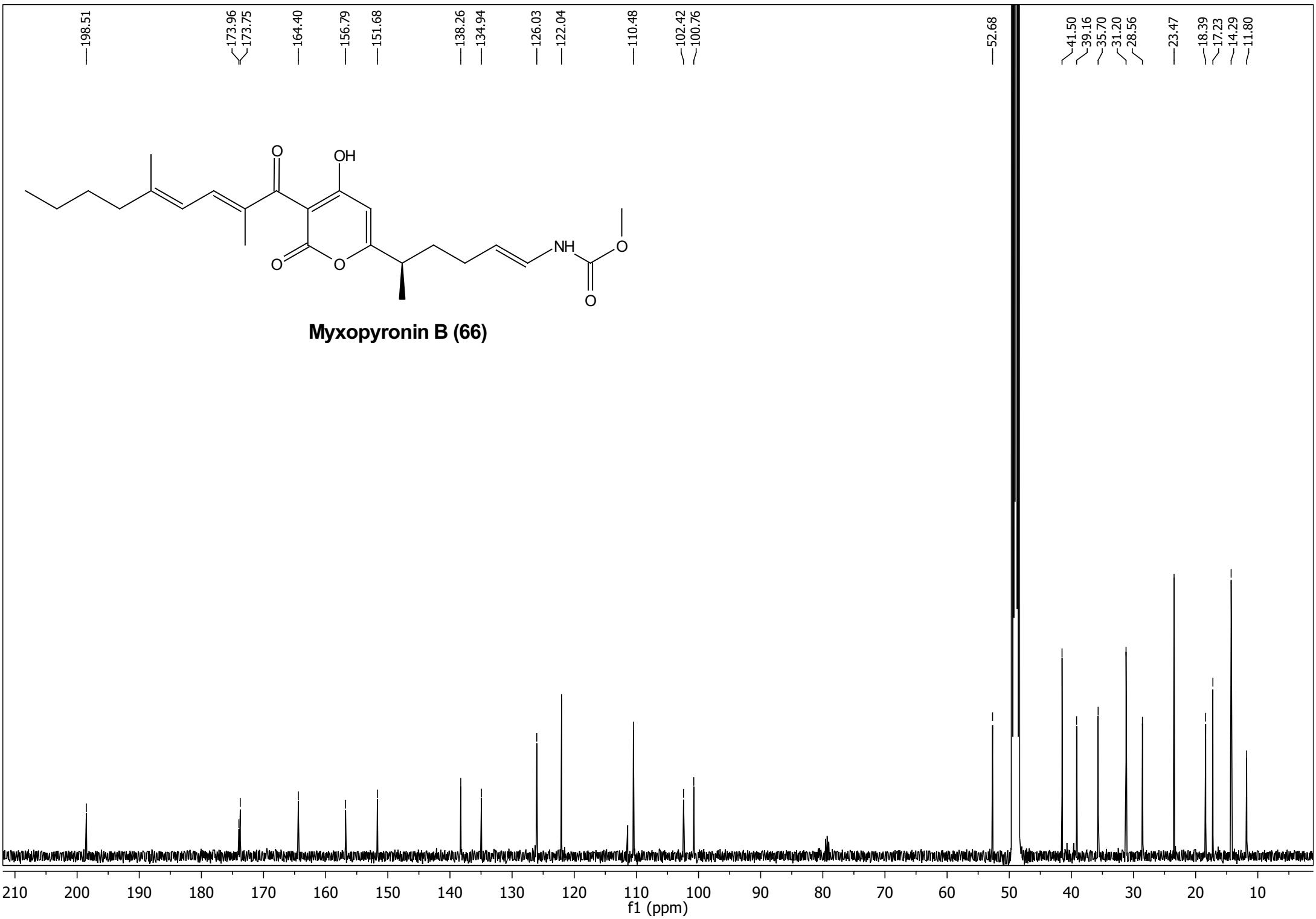


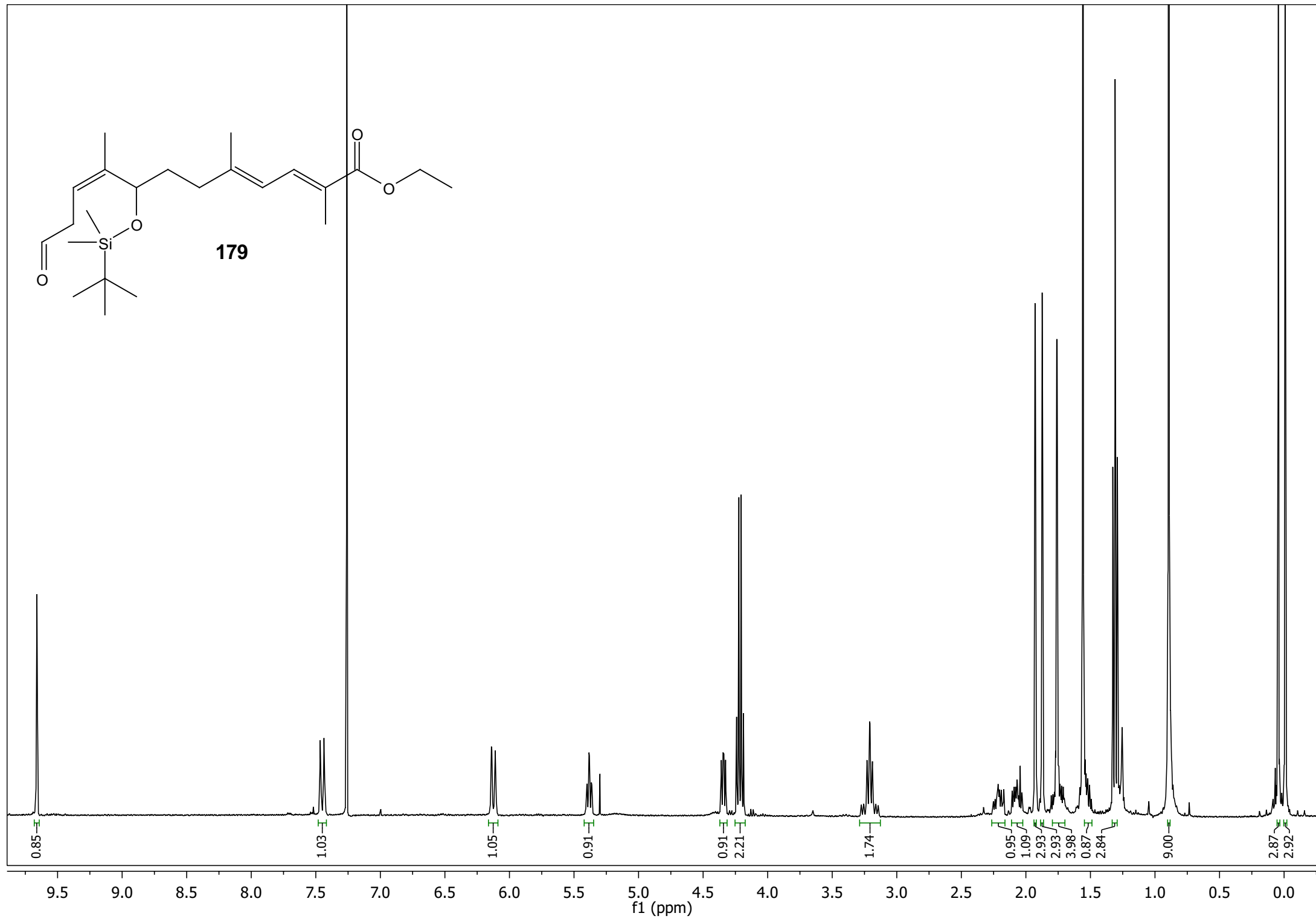
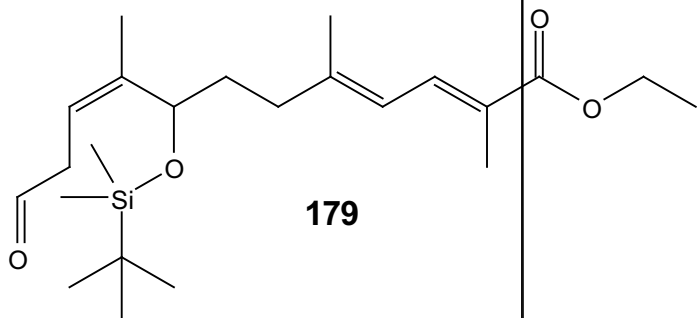


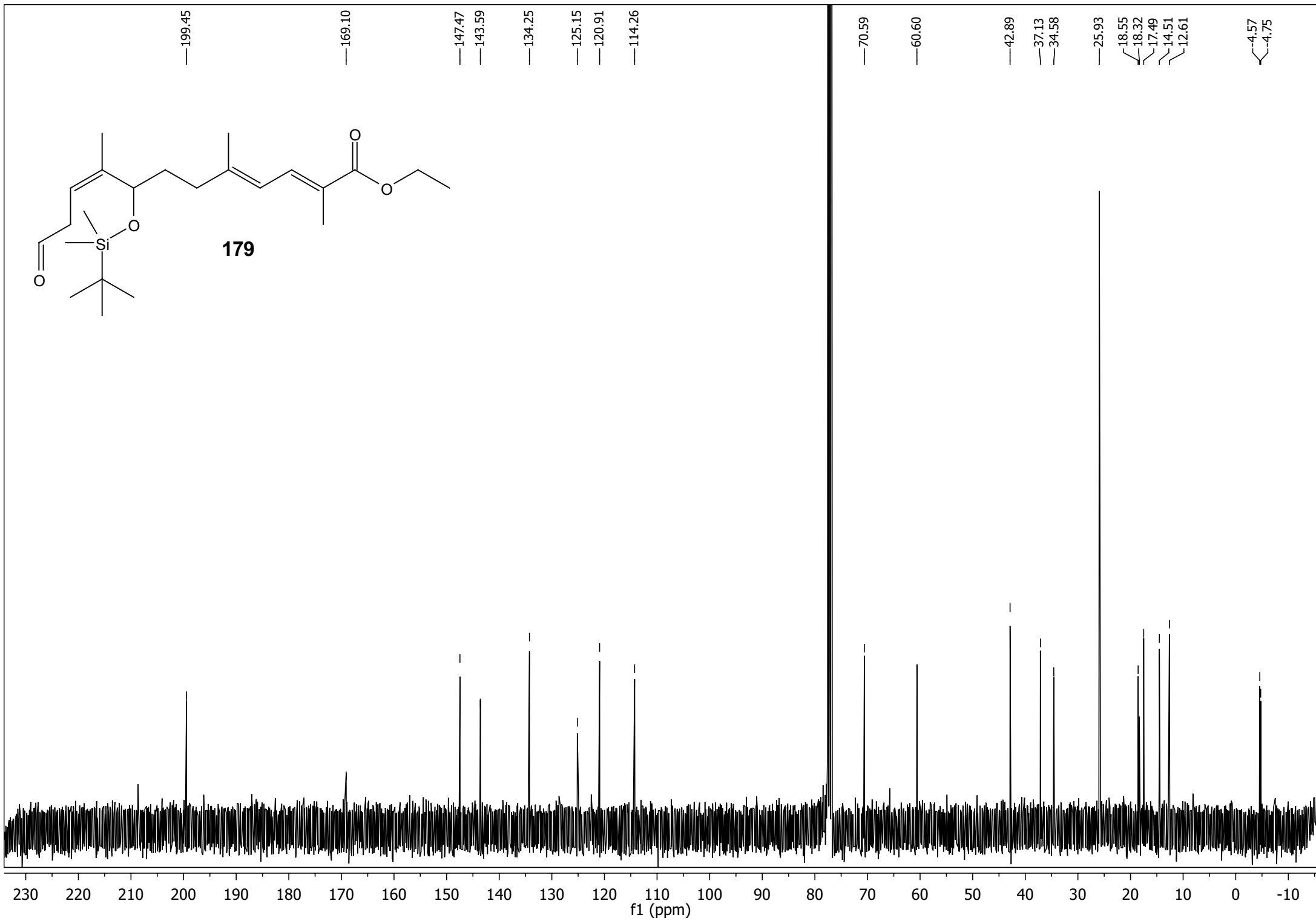
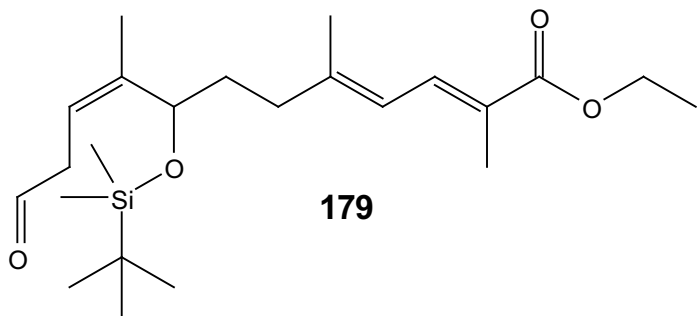


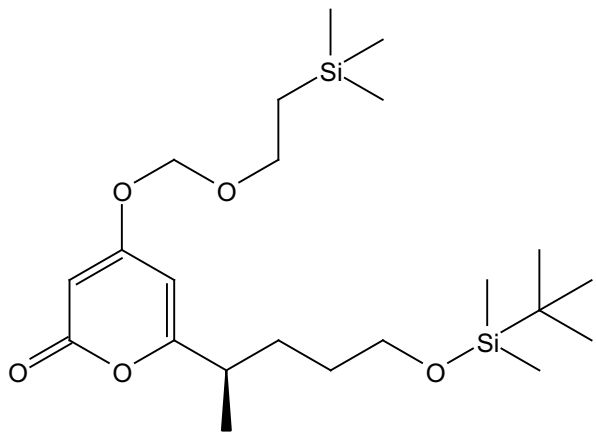
Myxopyronin B (66)





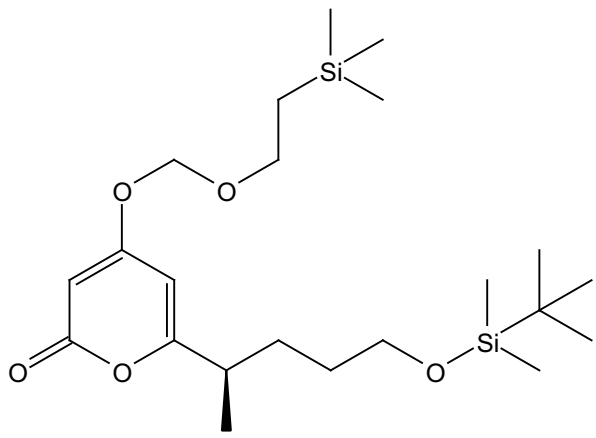




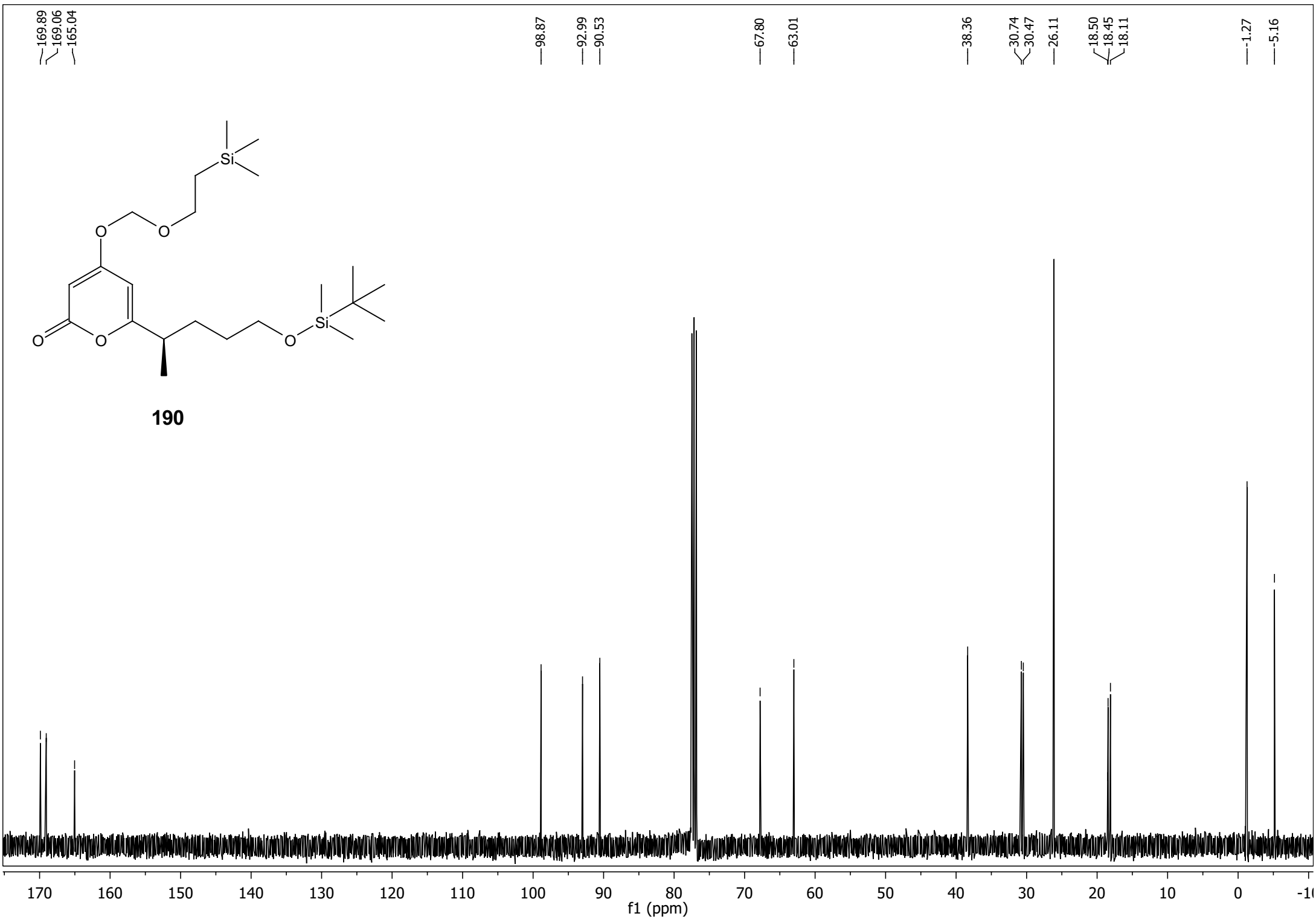


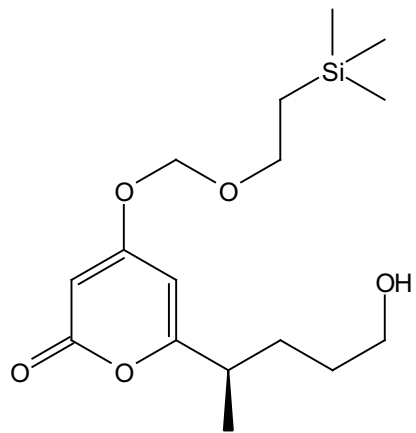
190



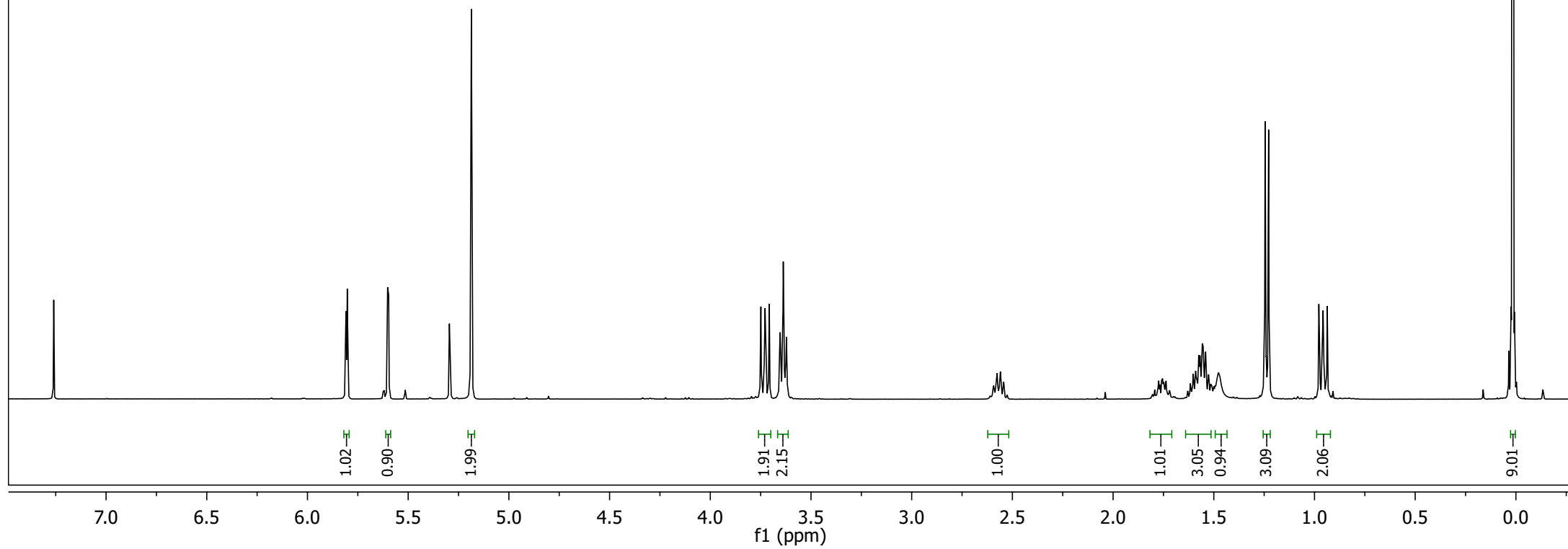


190





191



169.61
169.05
165.00

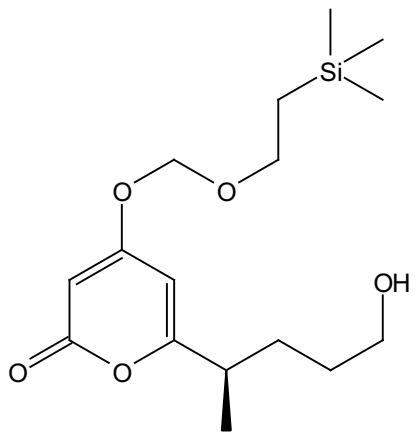
98.97
93.01
90.59

67.83
62.73

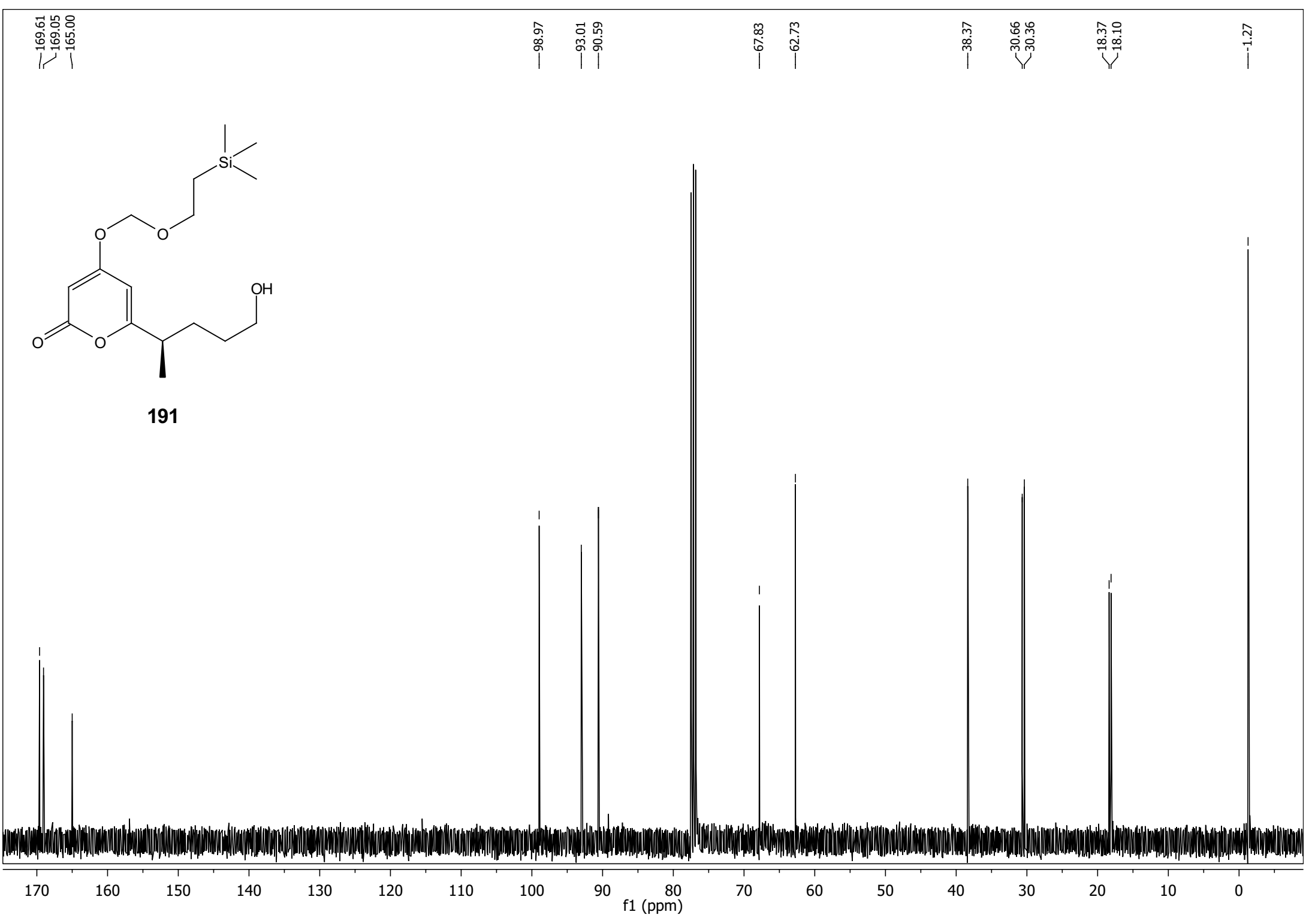
38.37
30.66
30.36

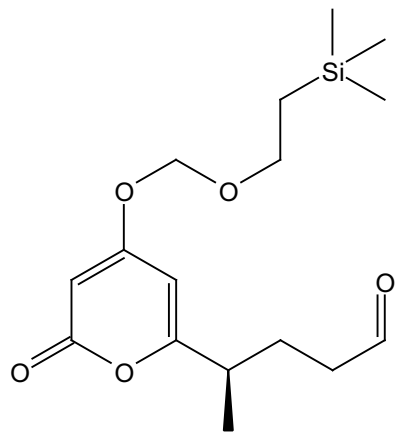
18.37
18.10

1.27

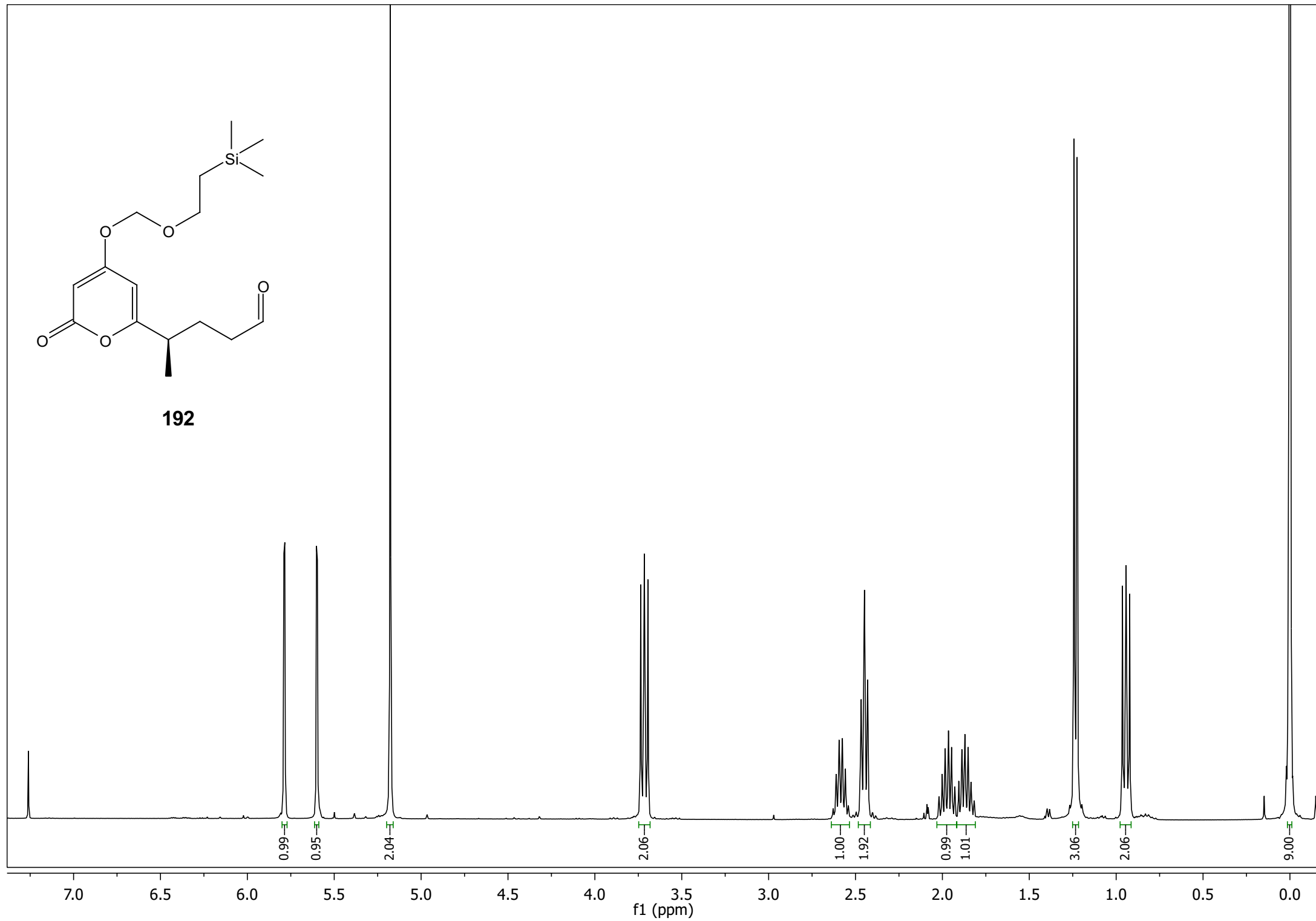


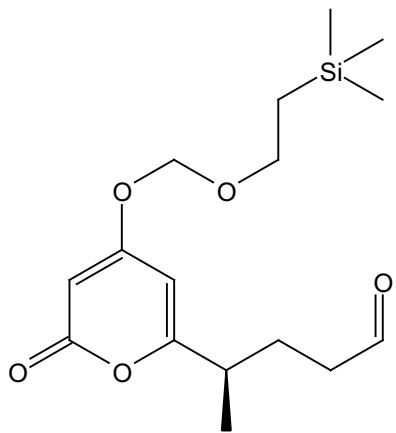
191



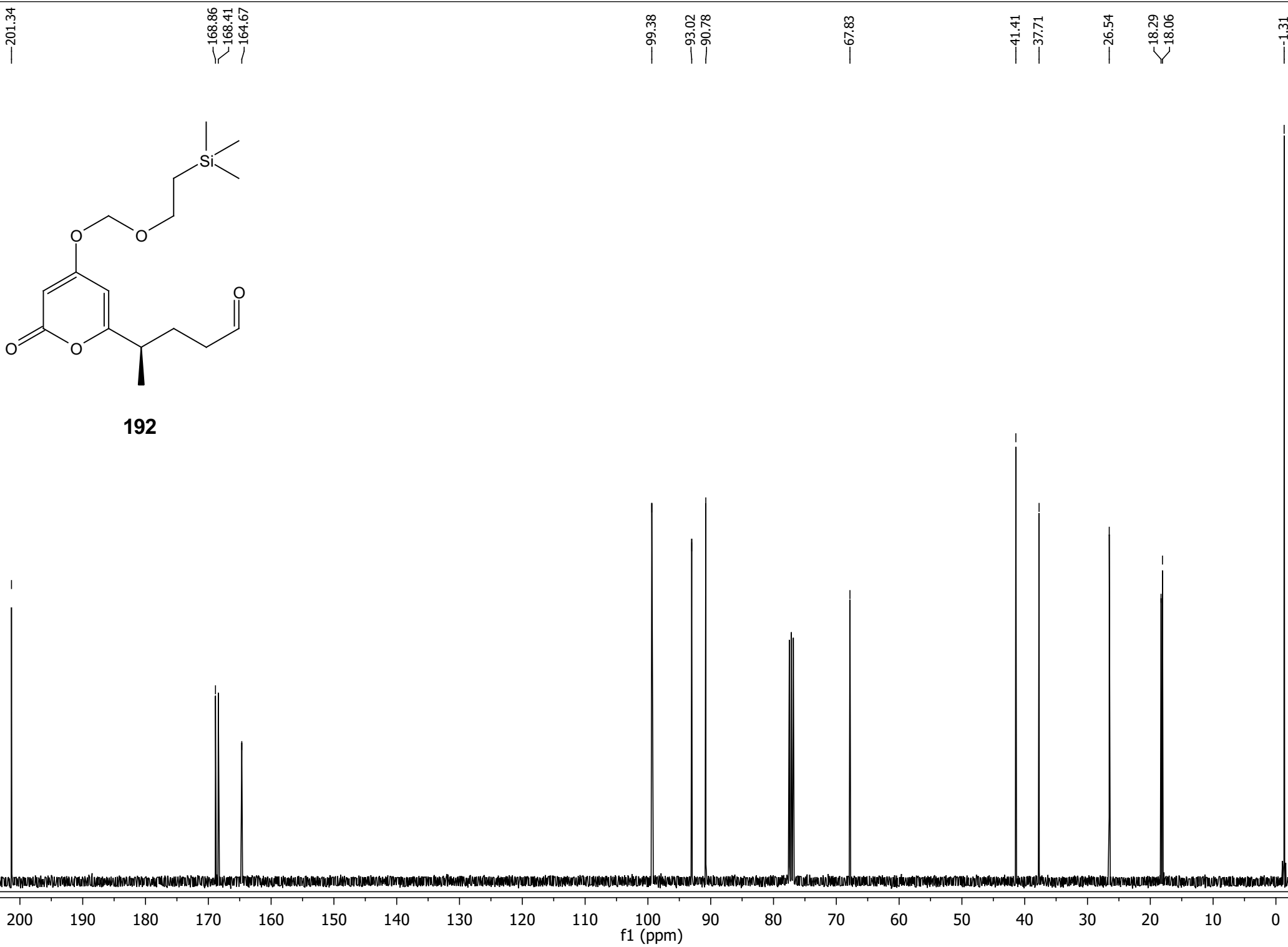


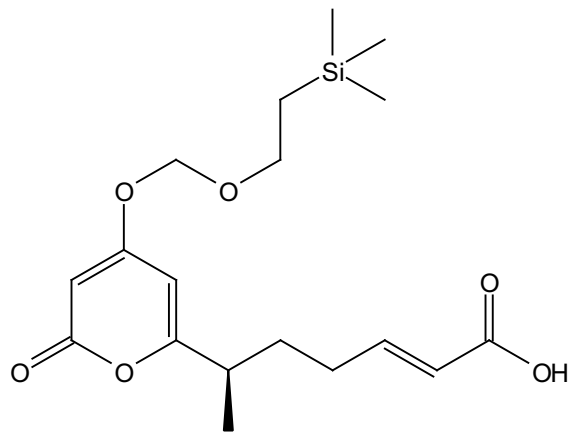
192



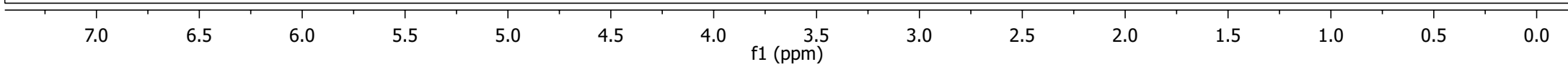


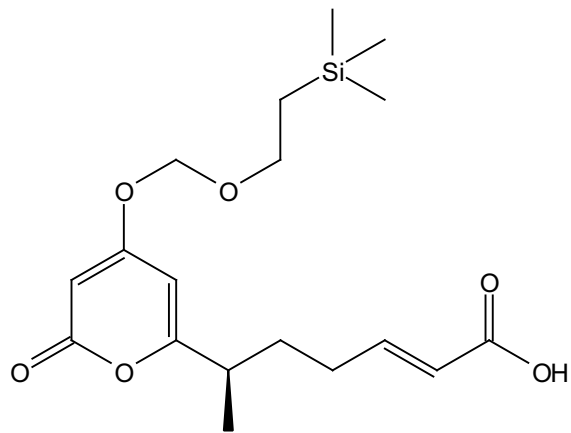
192



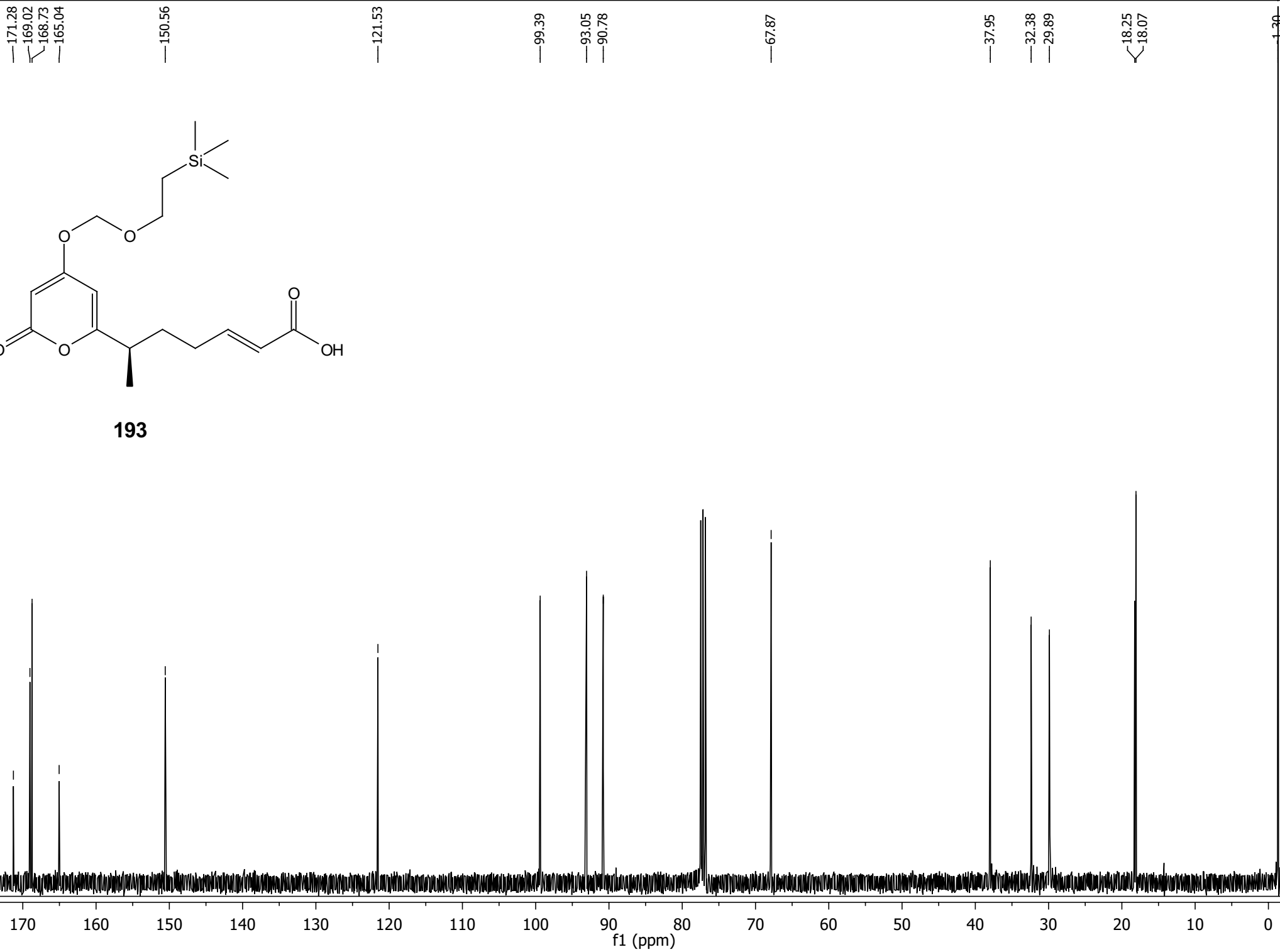


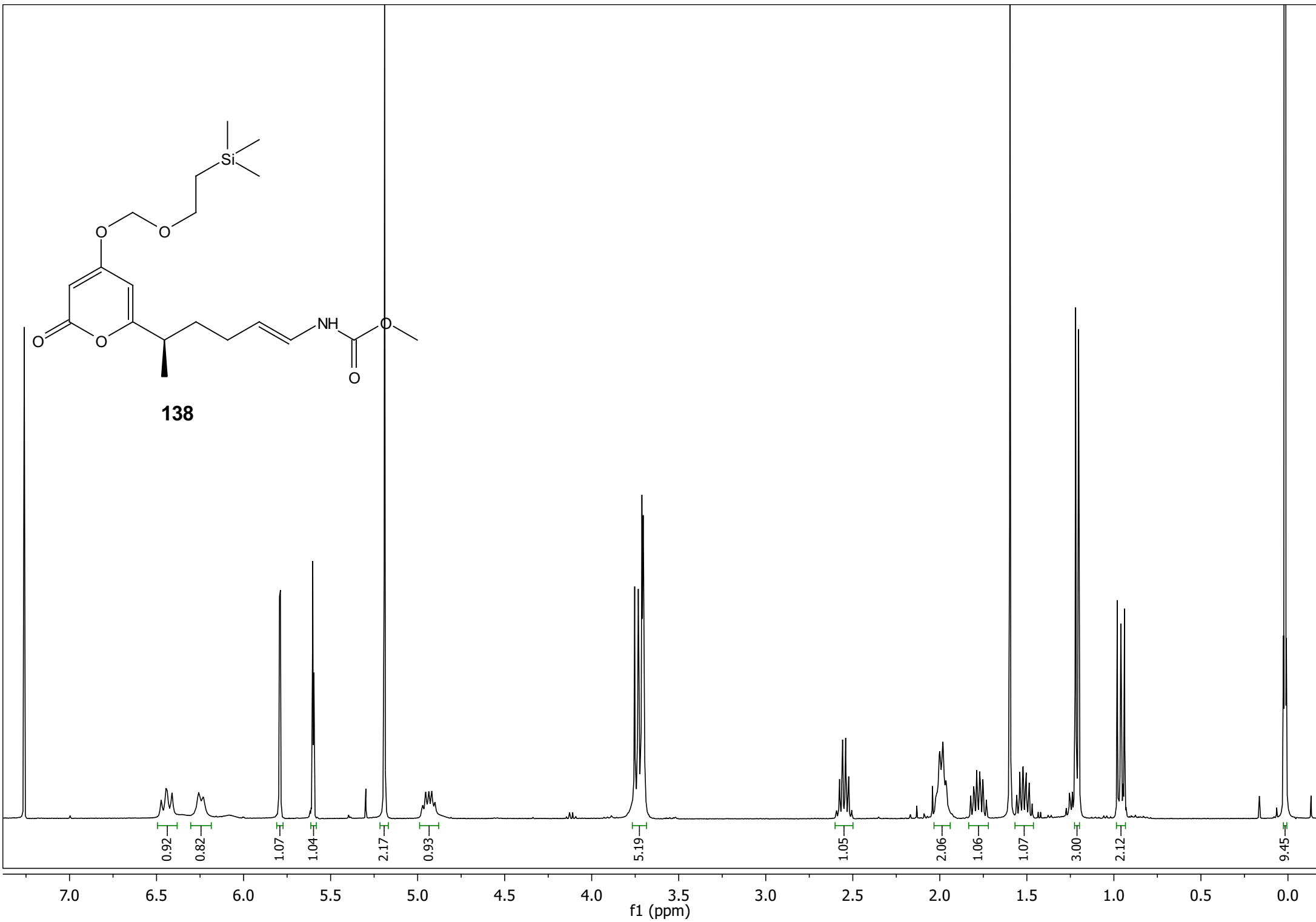
193





193





169.56
169.06
165.02

154.26

124.33

109.61

99.00

93.01
90.59

67.82

52.57

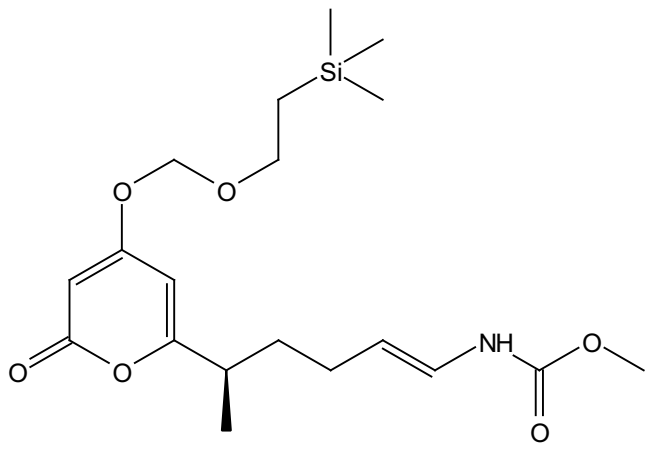
37.79

34.57

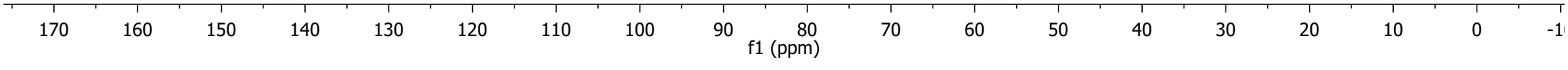
27.34

18.15
18.10

1.27



138



170.78
167.59
166.91

156.77

139.47
139.03
135.86

130.73
126.18
126.06
124.94
121.85
121.39

110.43

106.49

97.83

94.00

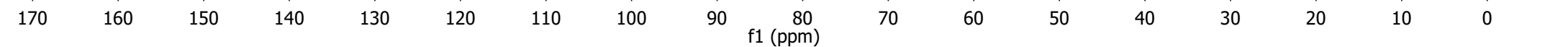
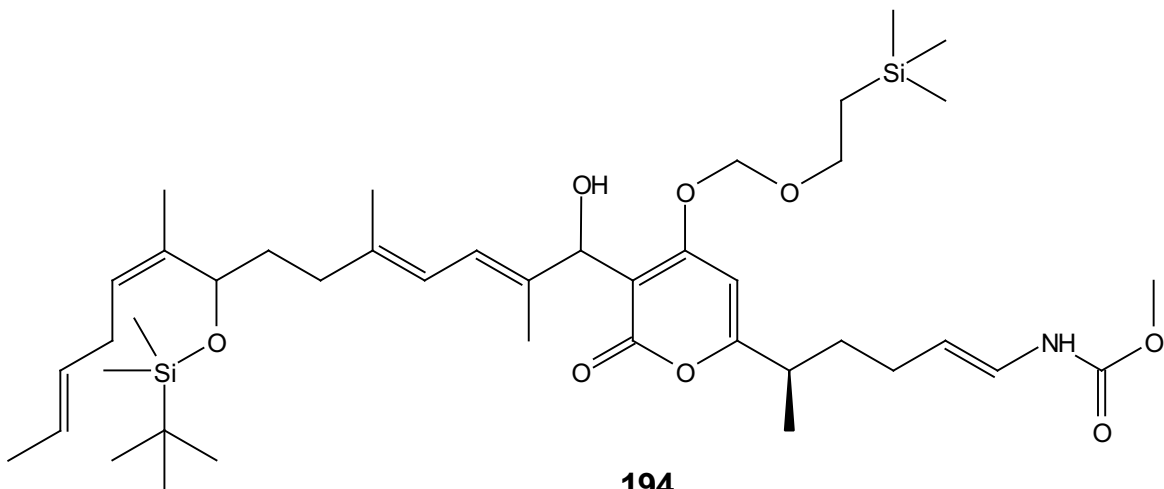
71.51
71.08
68.56

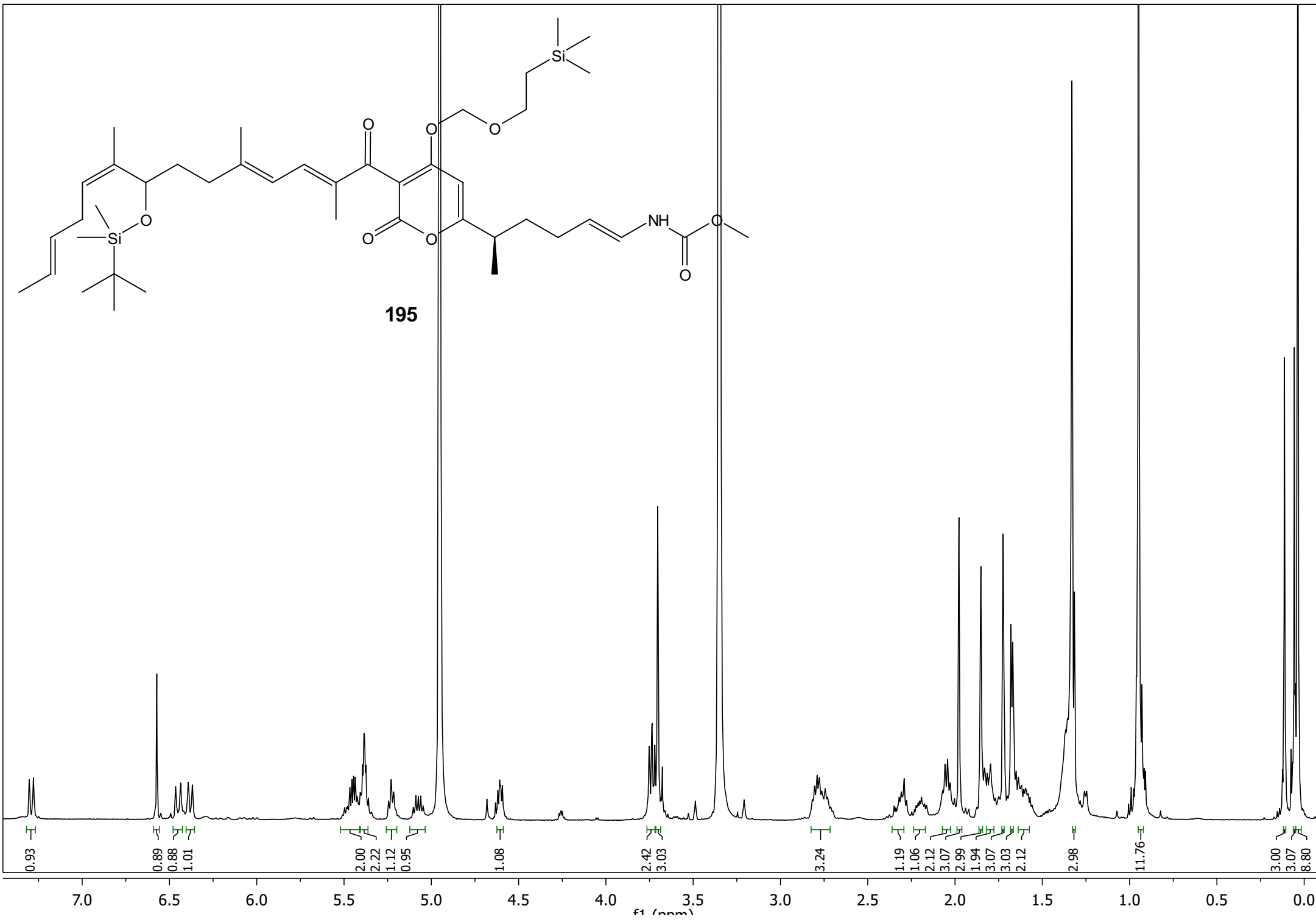
52.67

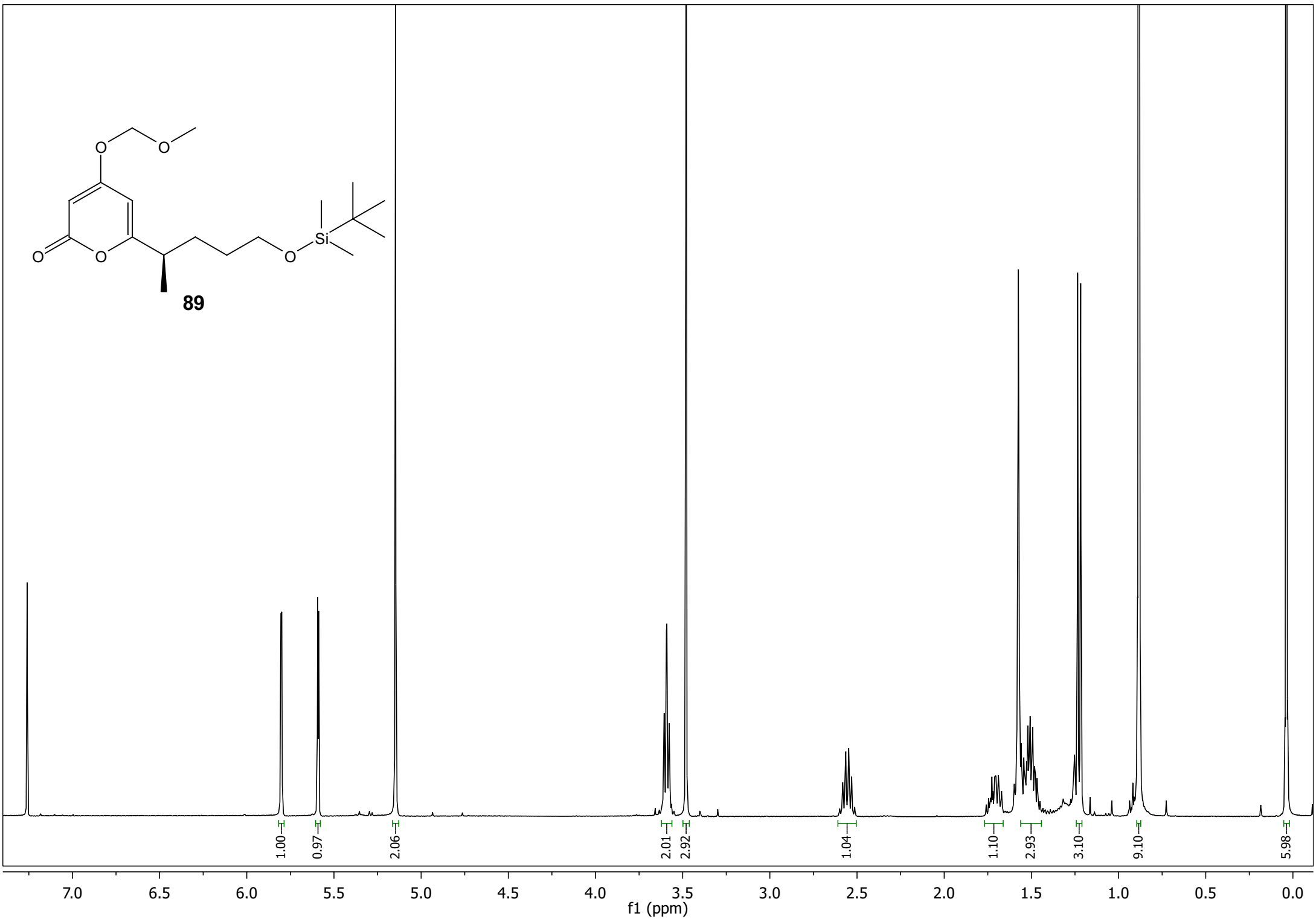
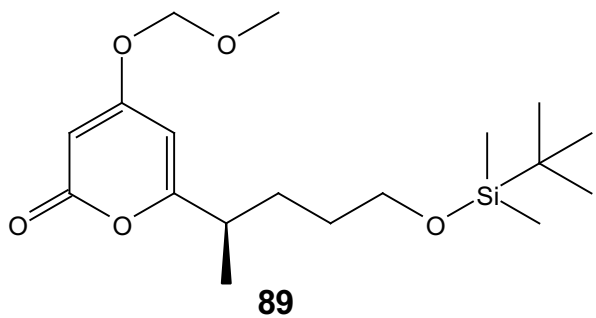
39.36
37.77
35.95
35.88
31.72
28.67
26.37

19.06
18.81
18.66
18.12
16.92
16.90
13.80

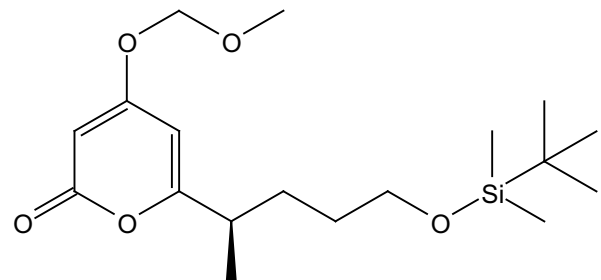
1.18
-4.44
-4.59







170.01
168.85
164.95



98.78
94.41
90.61

63.01
57.18

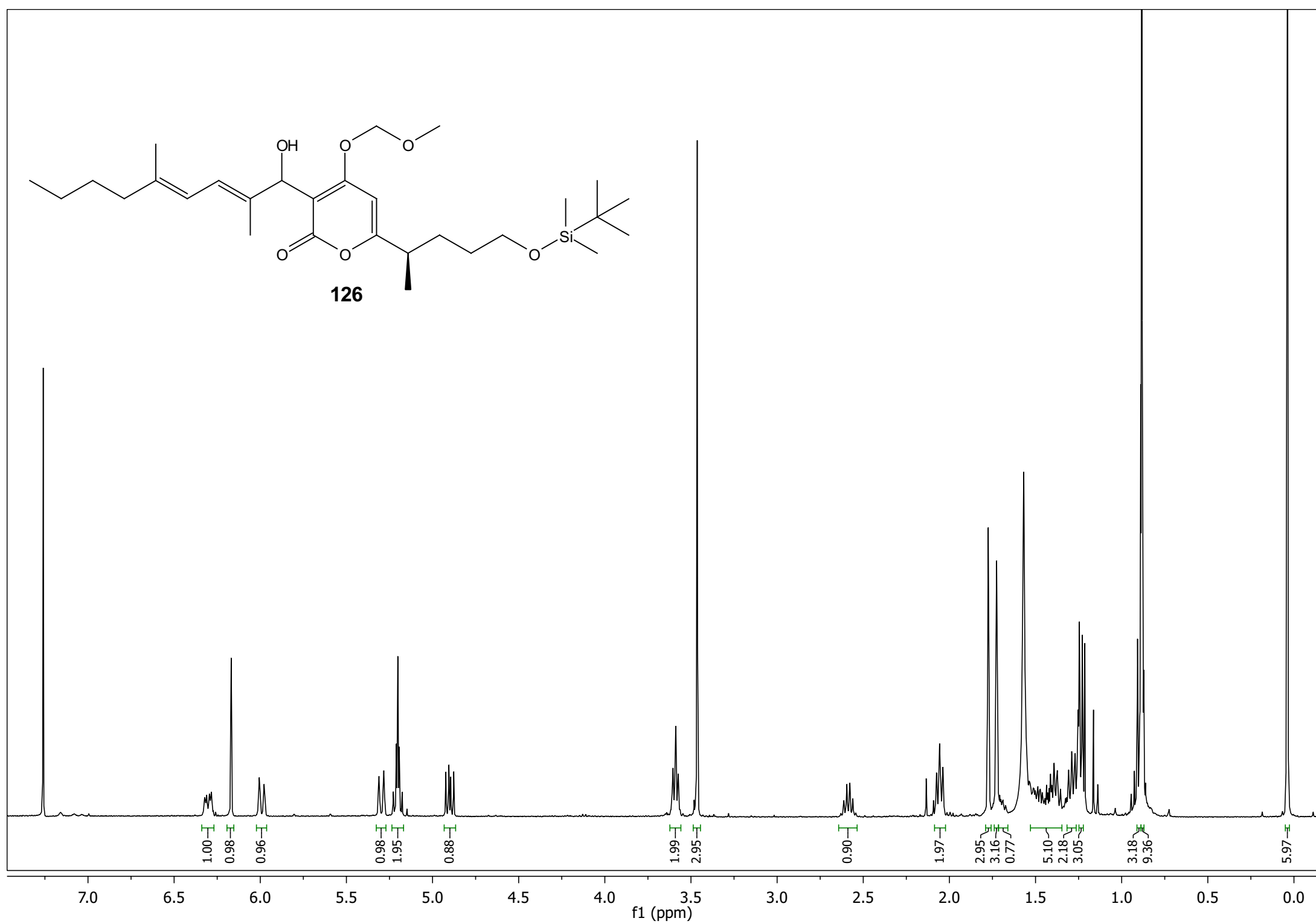
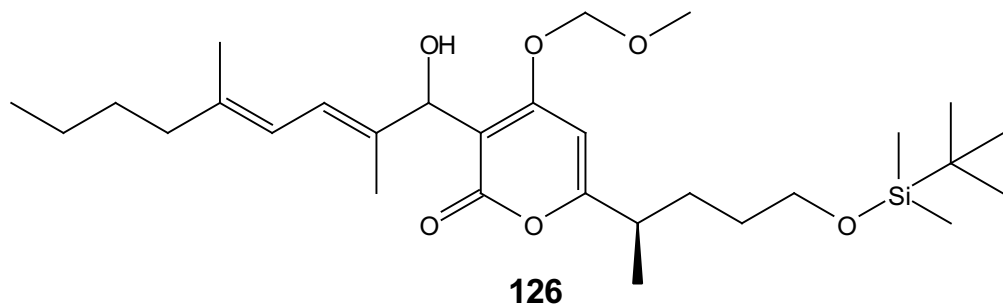
38.36
30.74
30.47
26.11

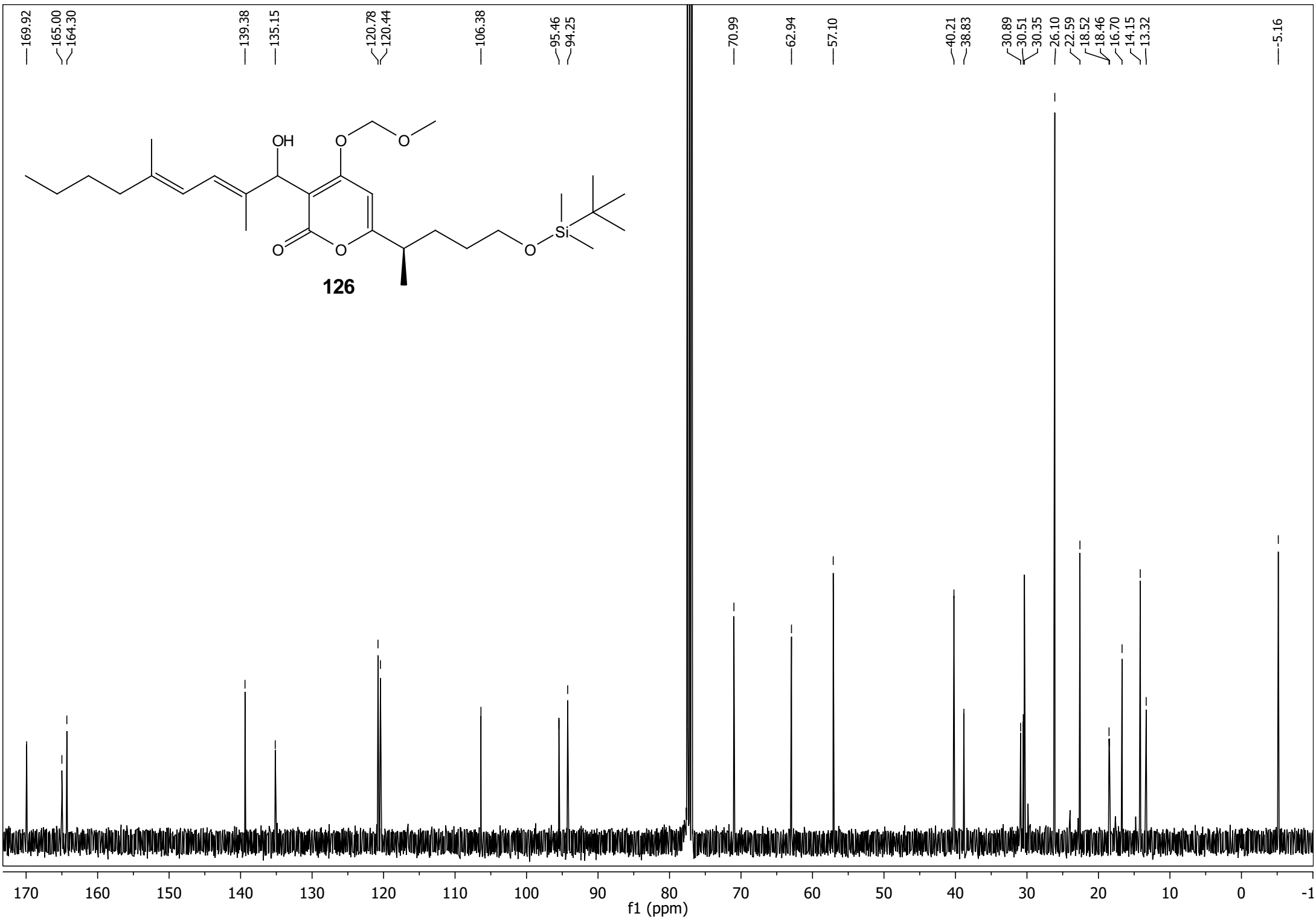
18.50
18.45

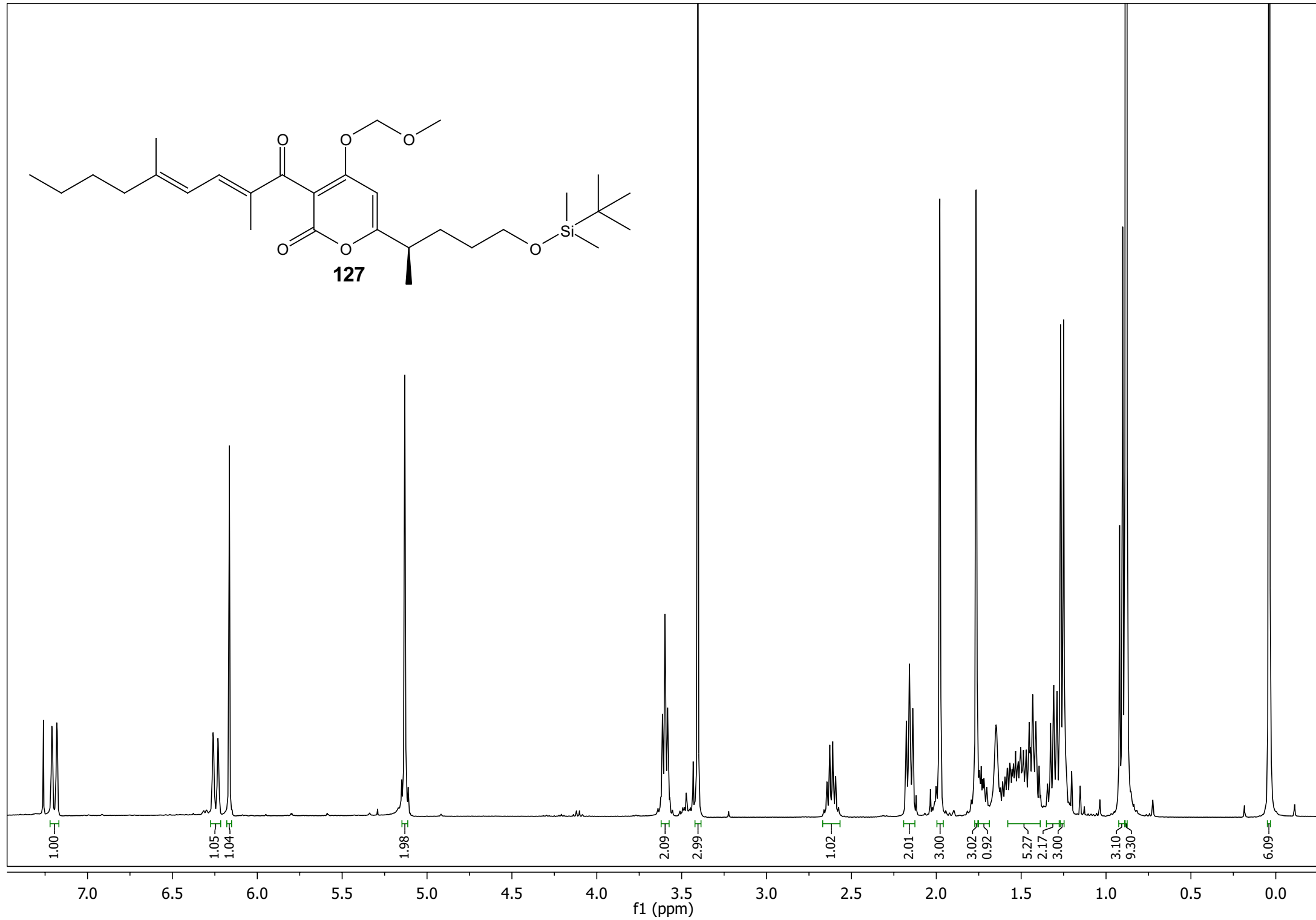
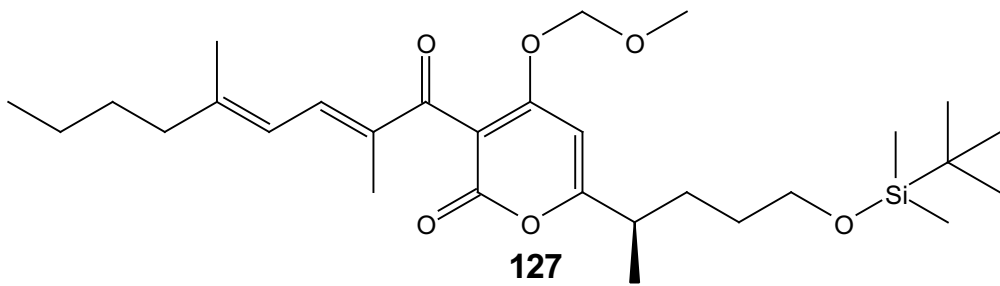
5.16

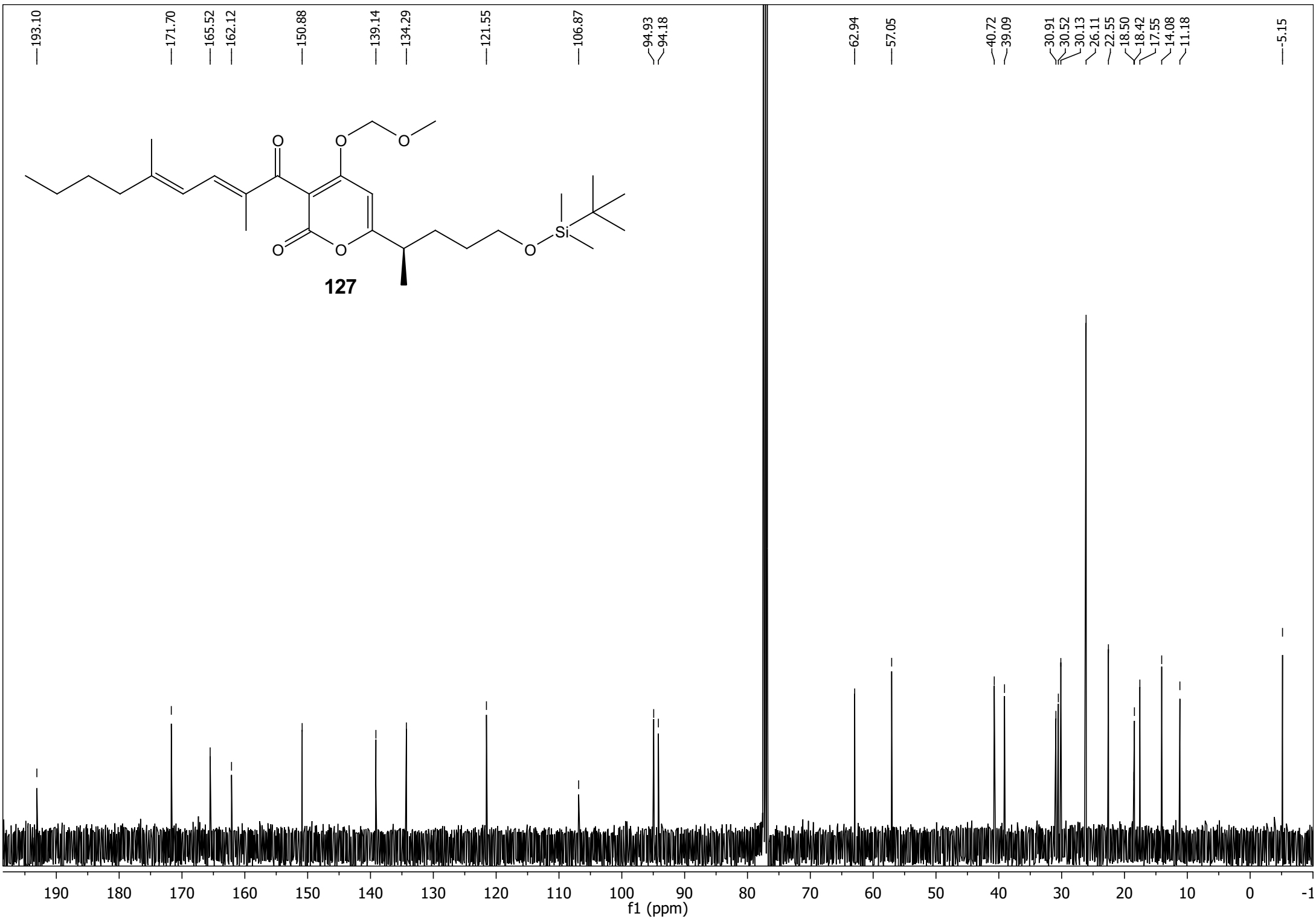
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -1

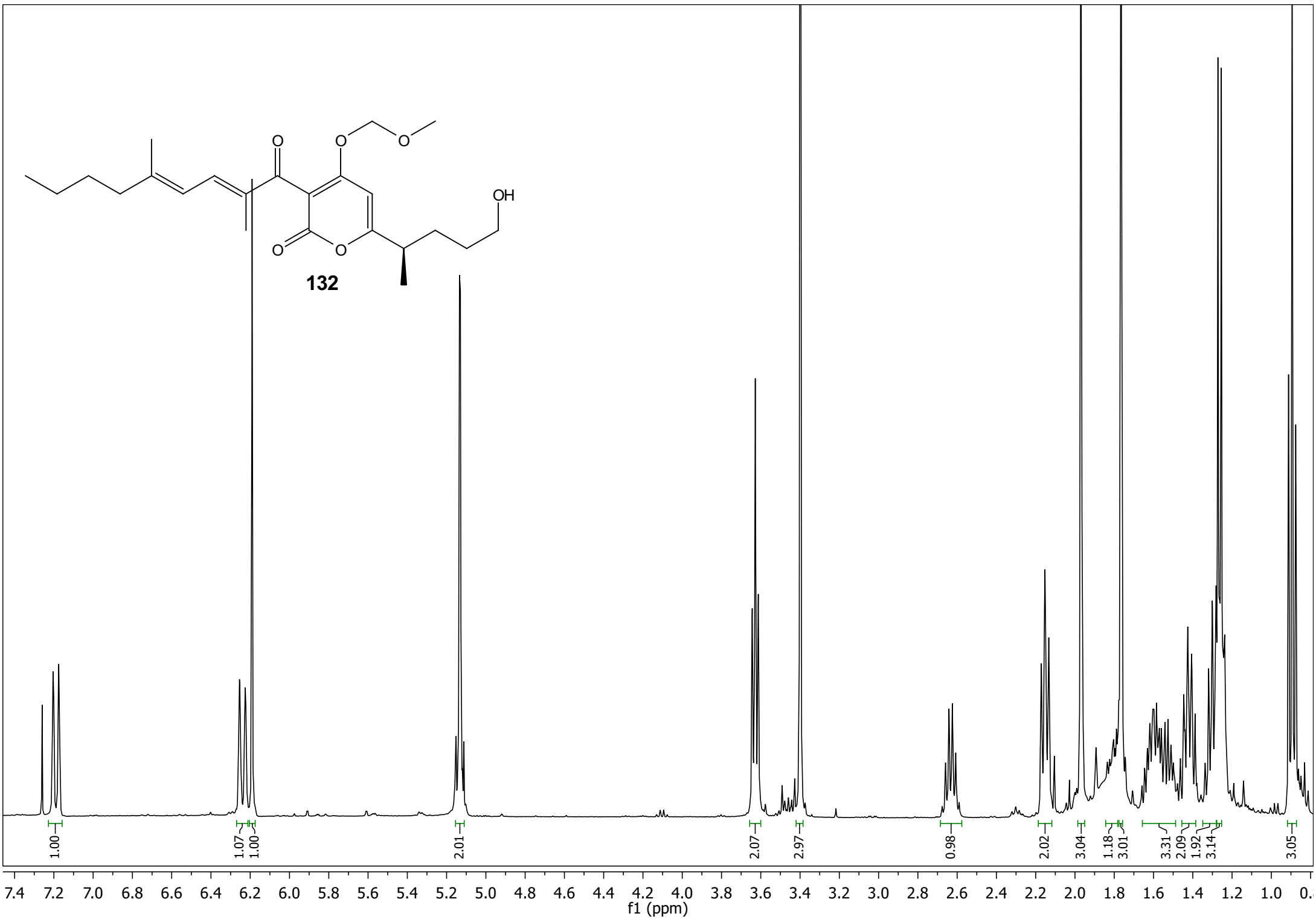
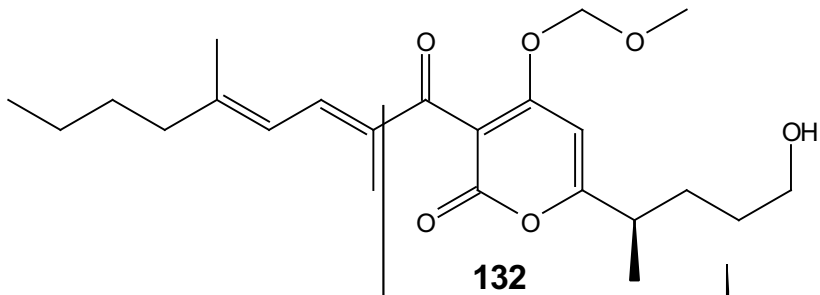
f1 (ppm)

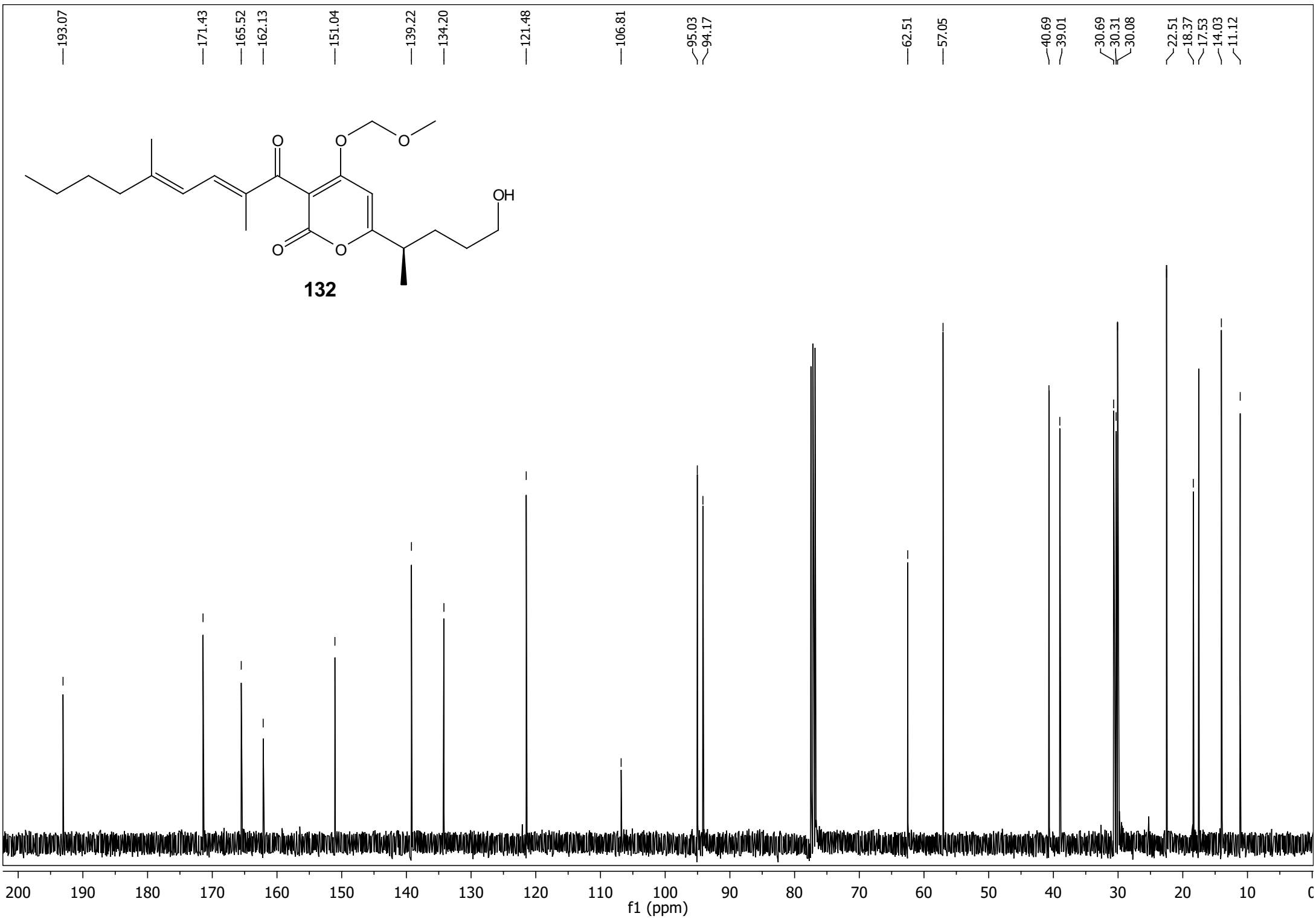


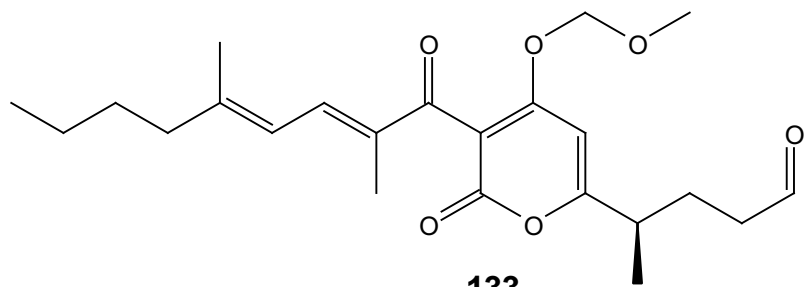




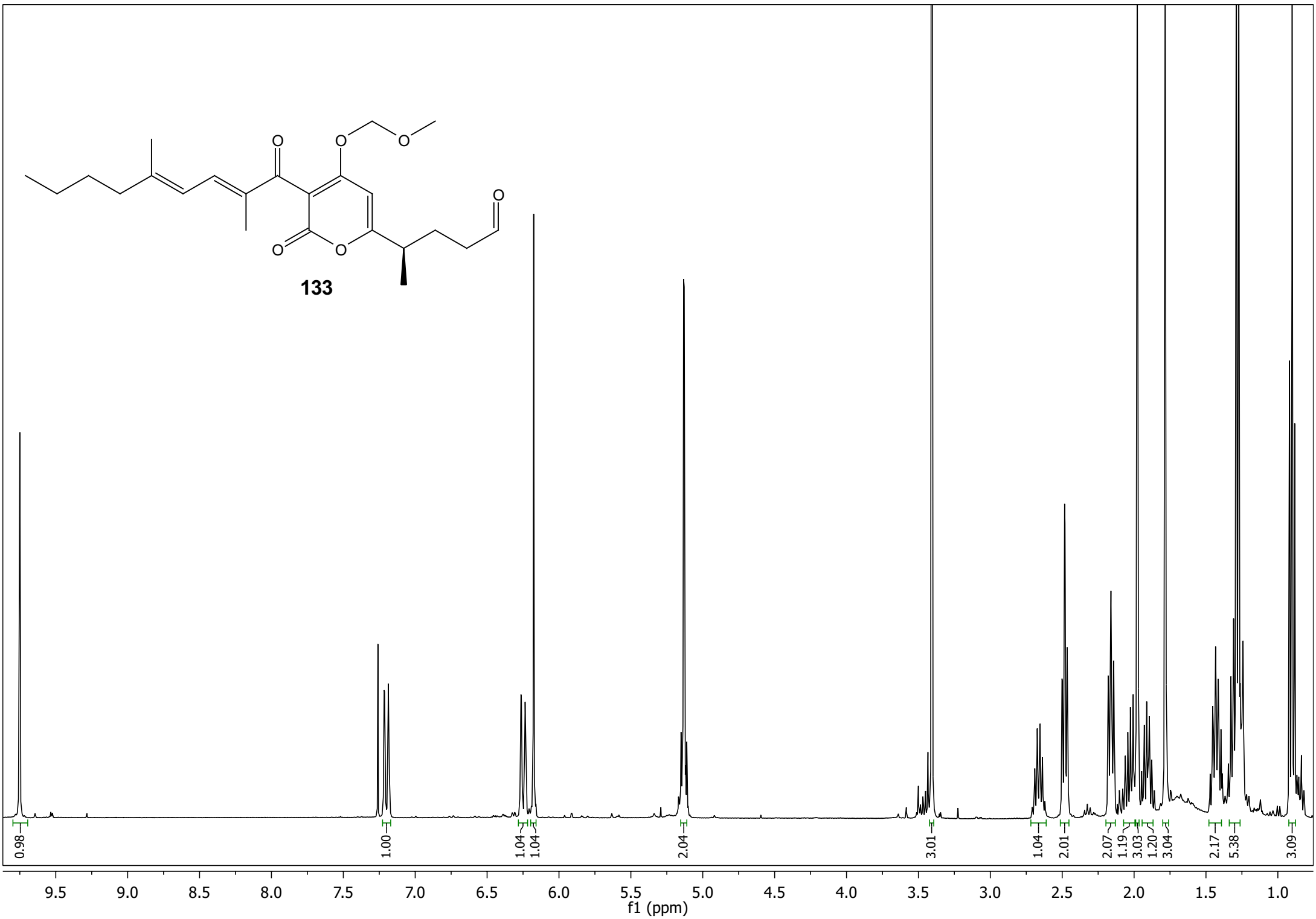


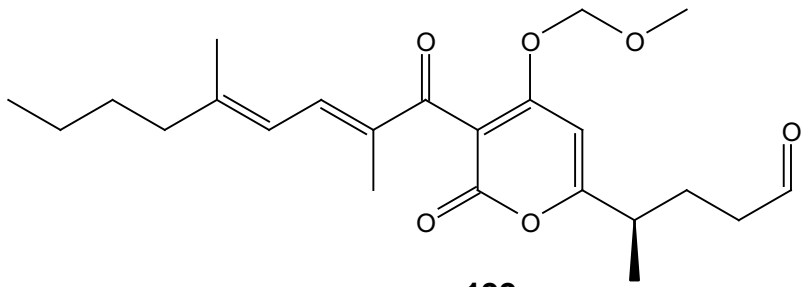




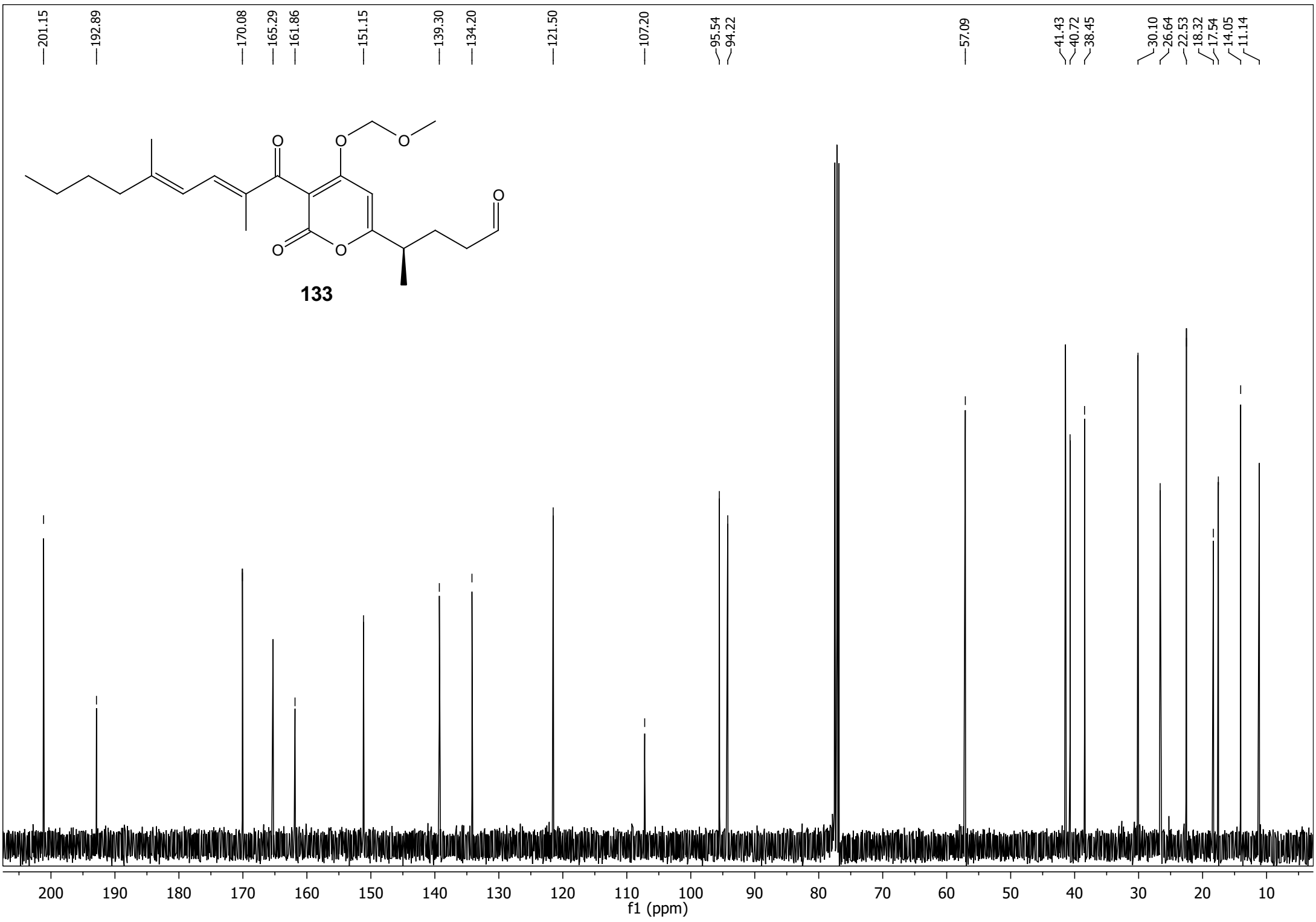


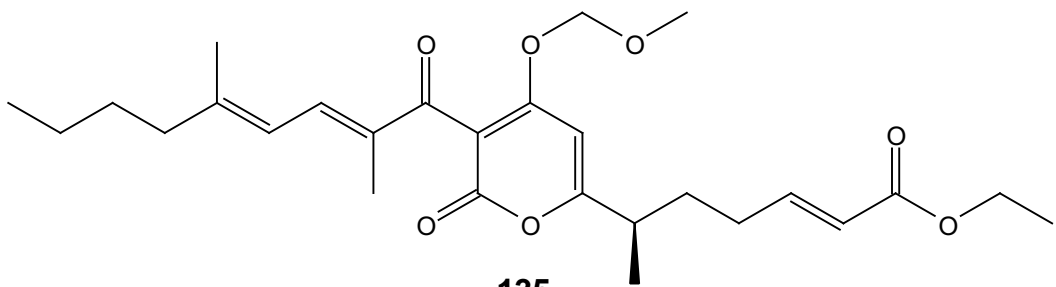
133



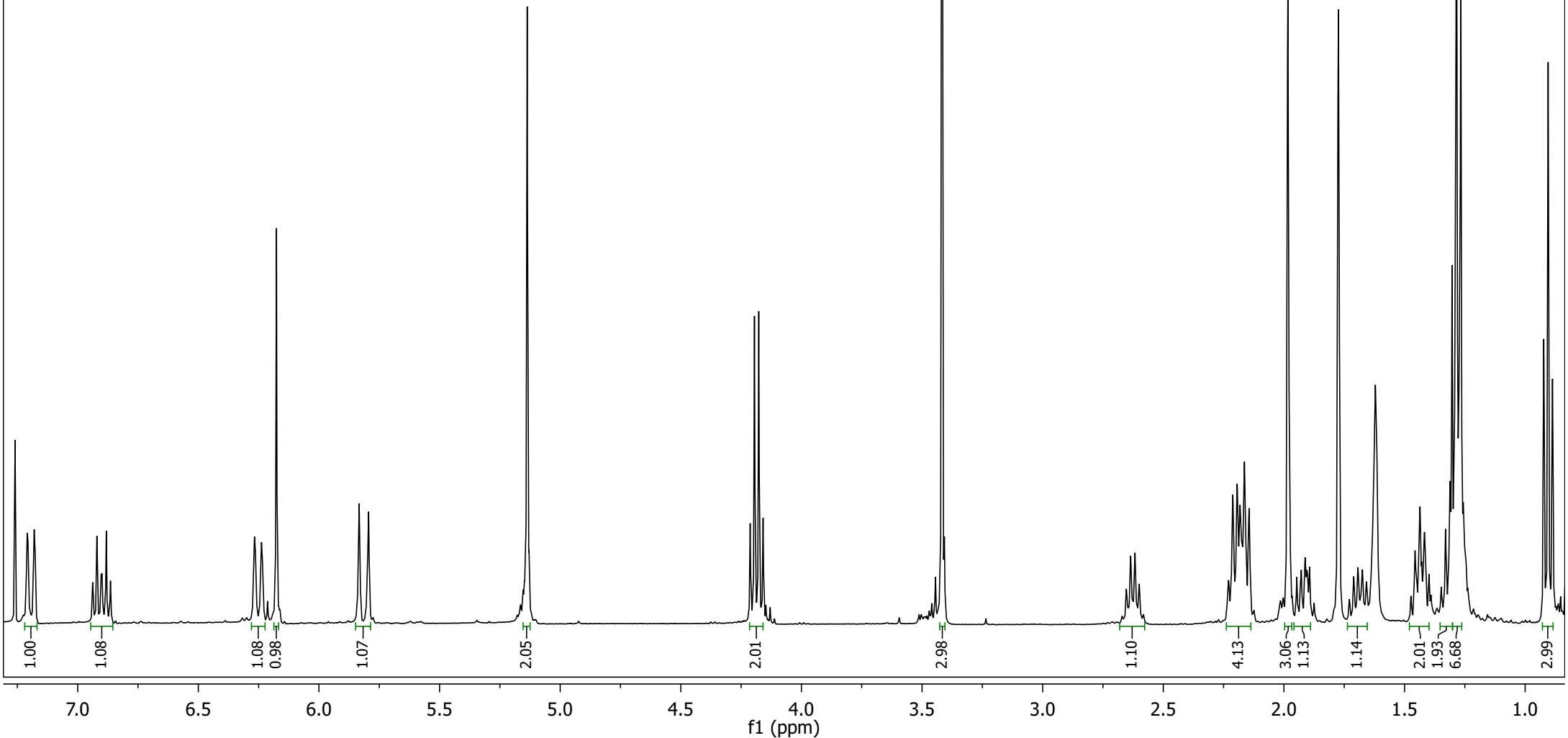


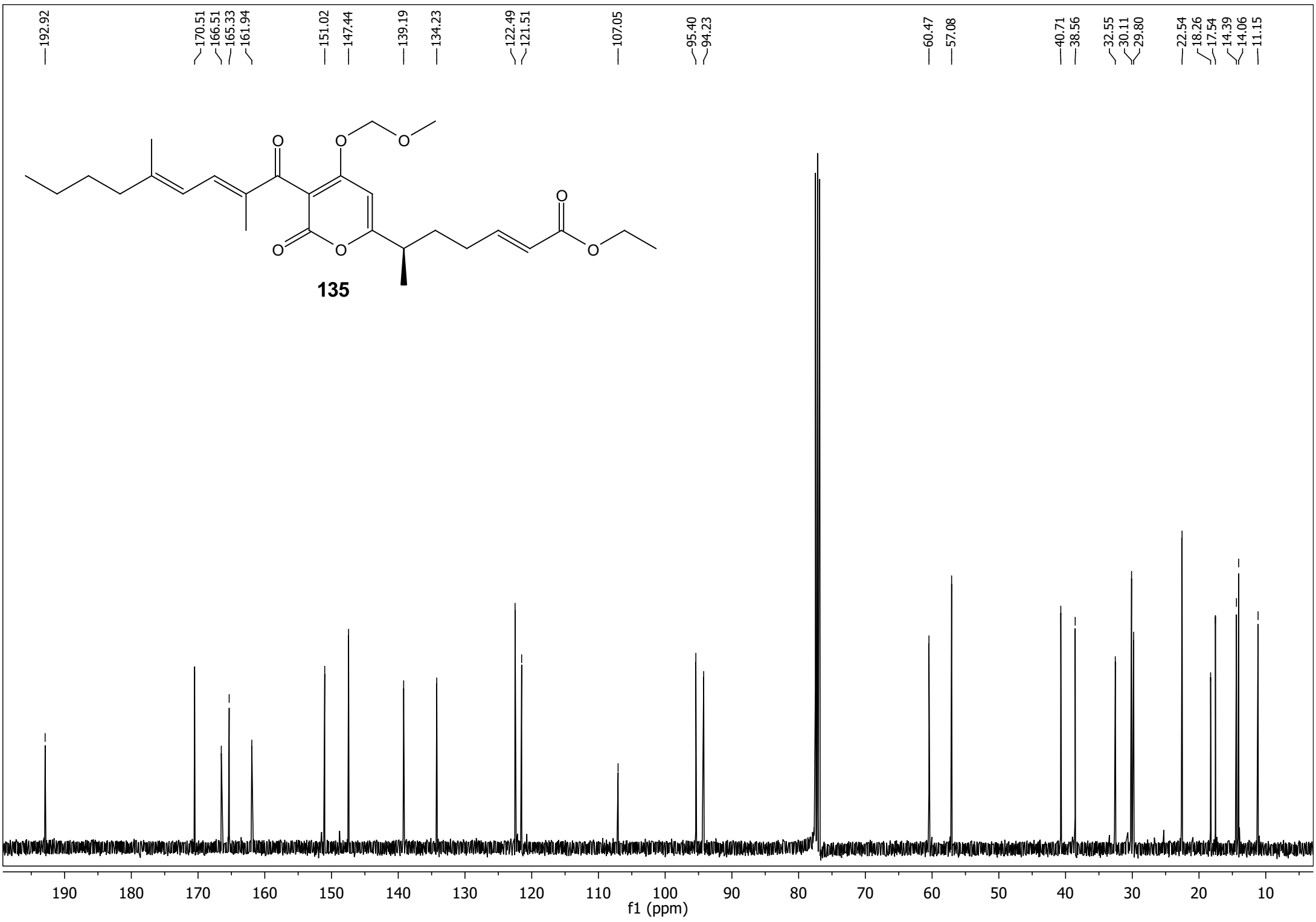
133

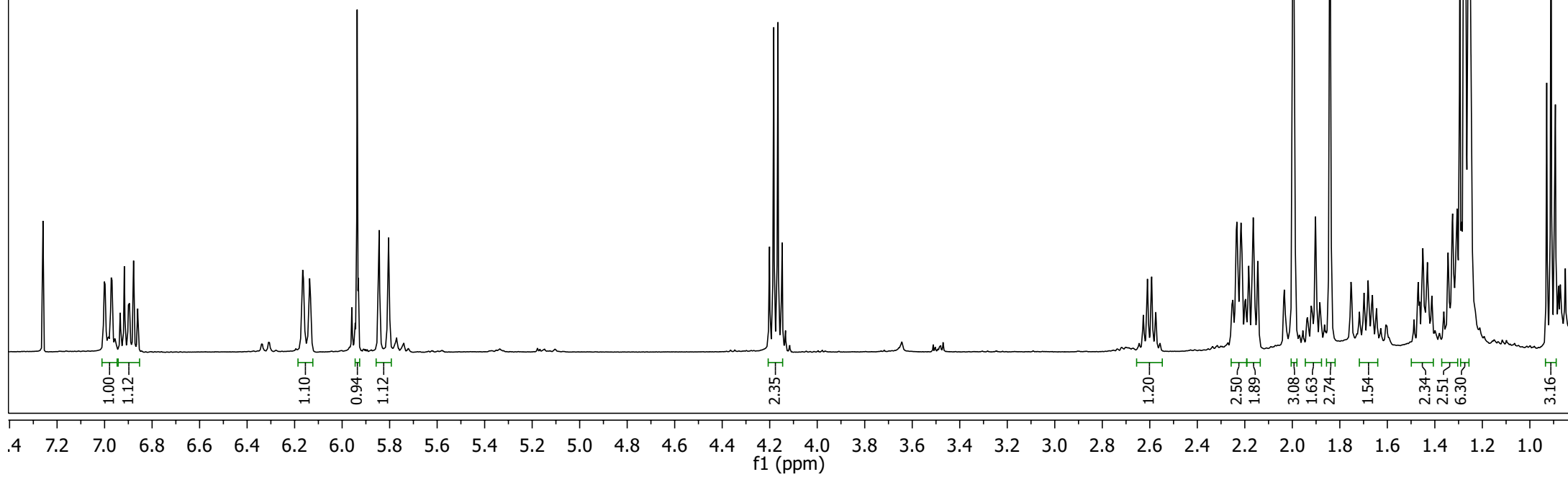
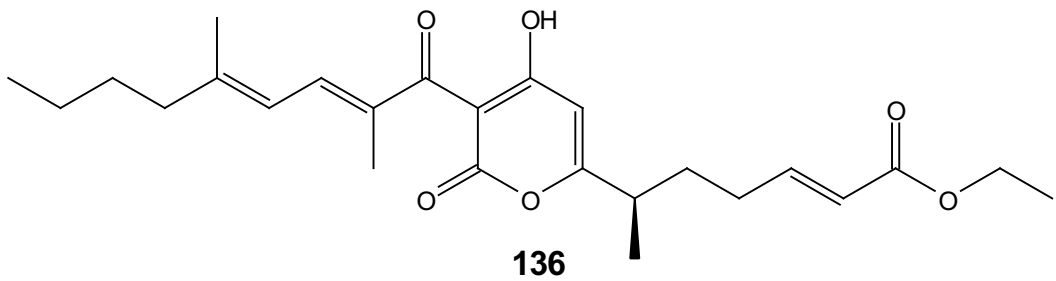




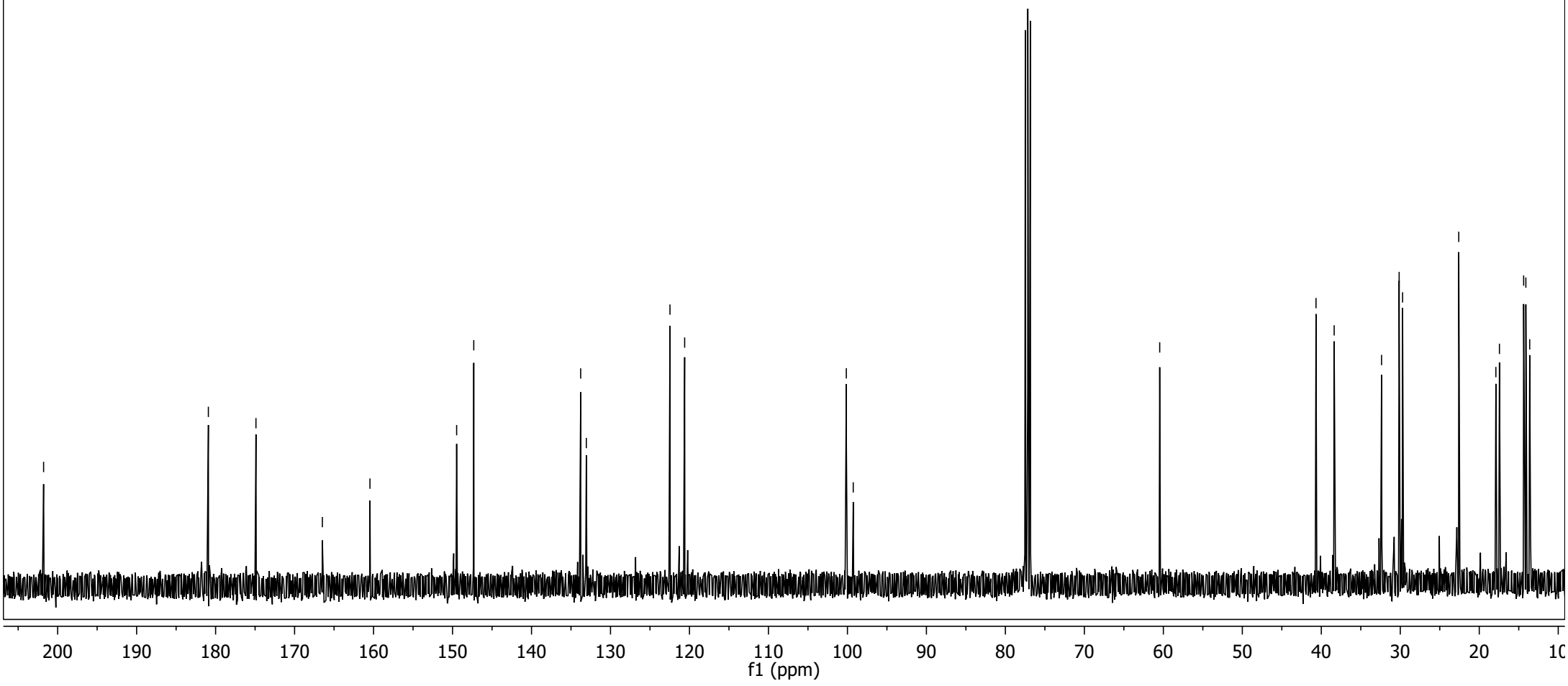
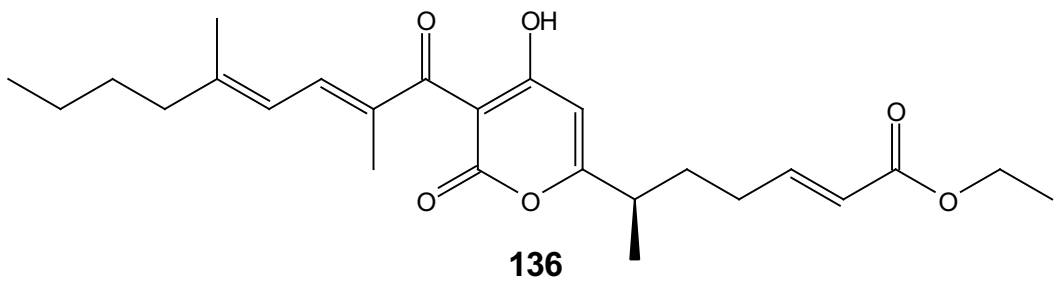
135

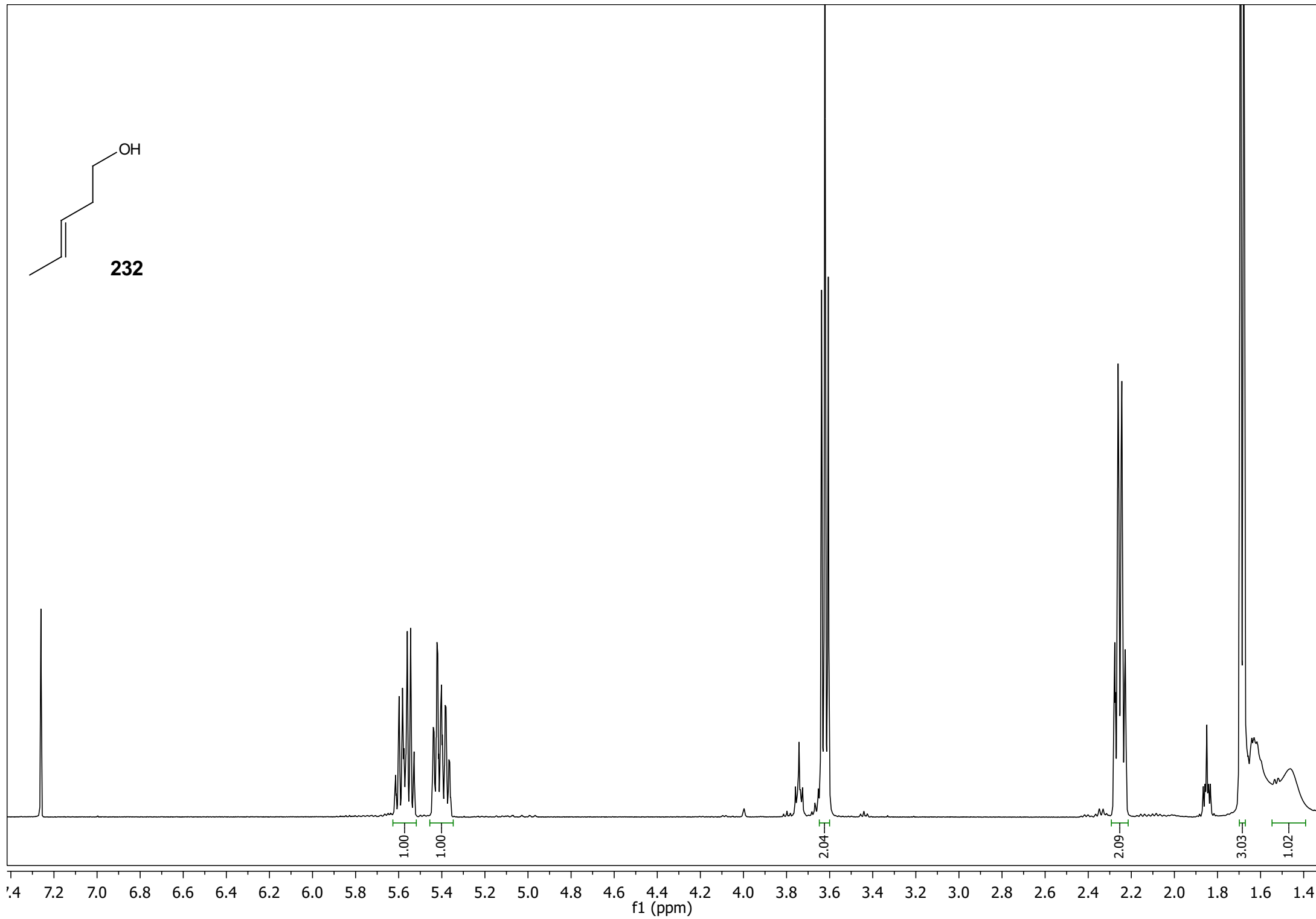
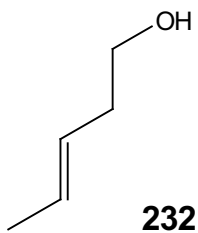


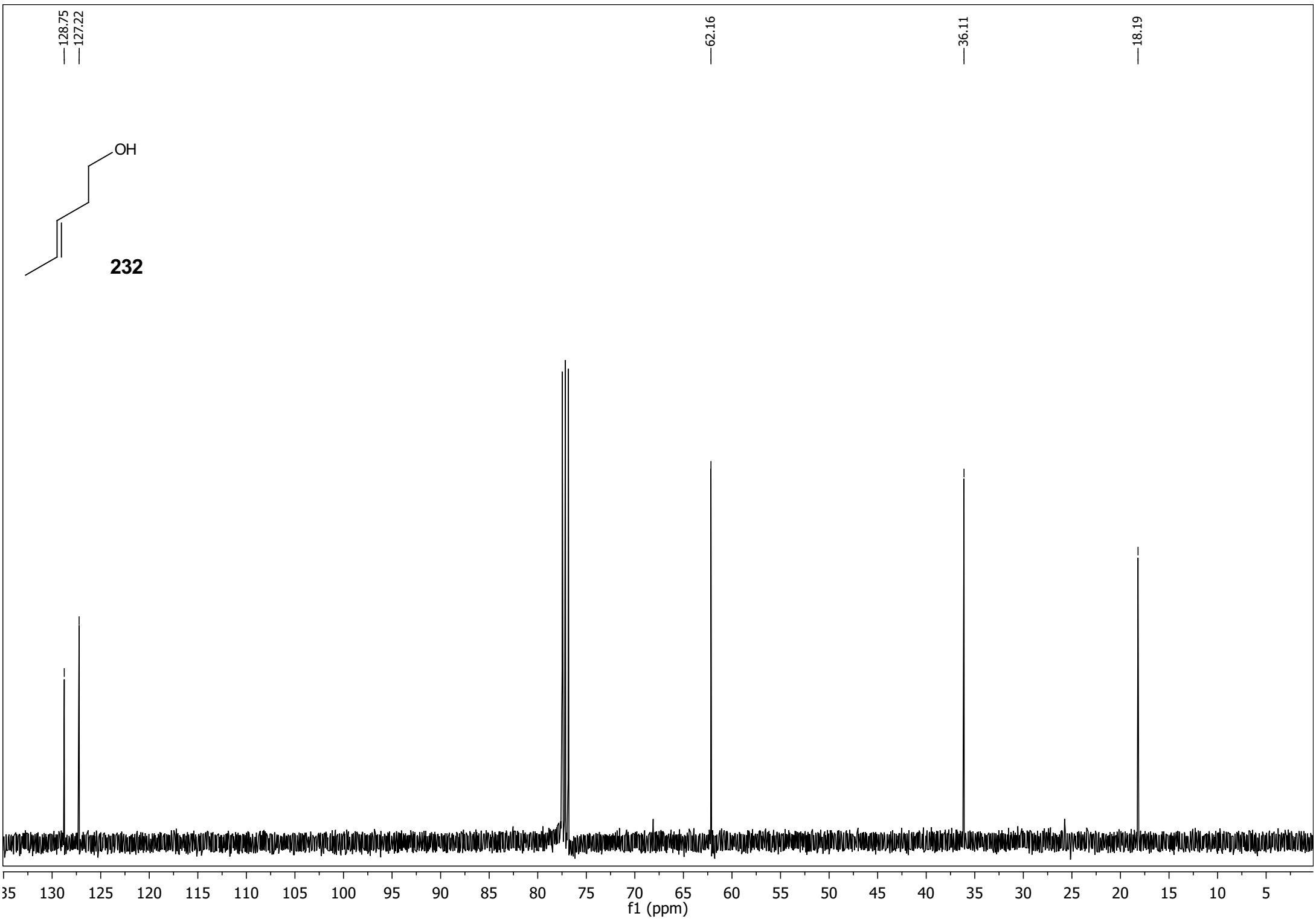


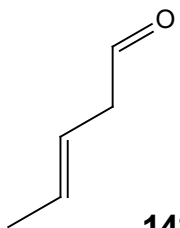


201.78 180.92 174.89 166.48 160.46 149.48 147.31 133.78 133.06 122.47 120.61 100.14 99.26 60.46 40.67 38.37 32.37 30.14 29.71 22.59 17.90 17.45 14.38 14.10 13.61

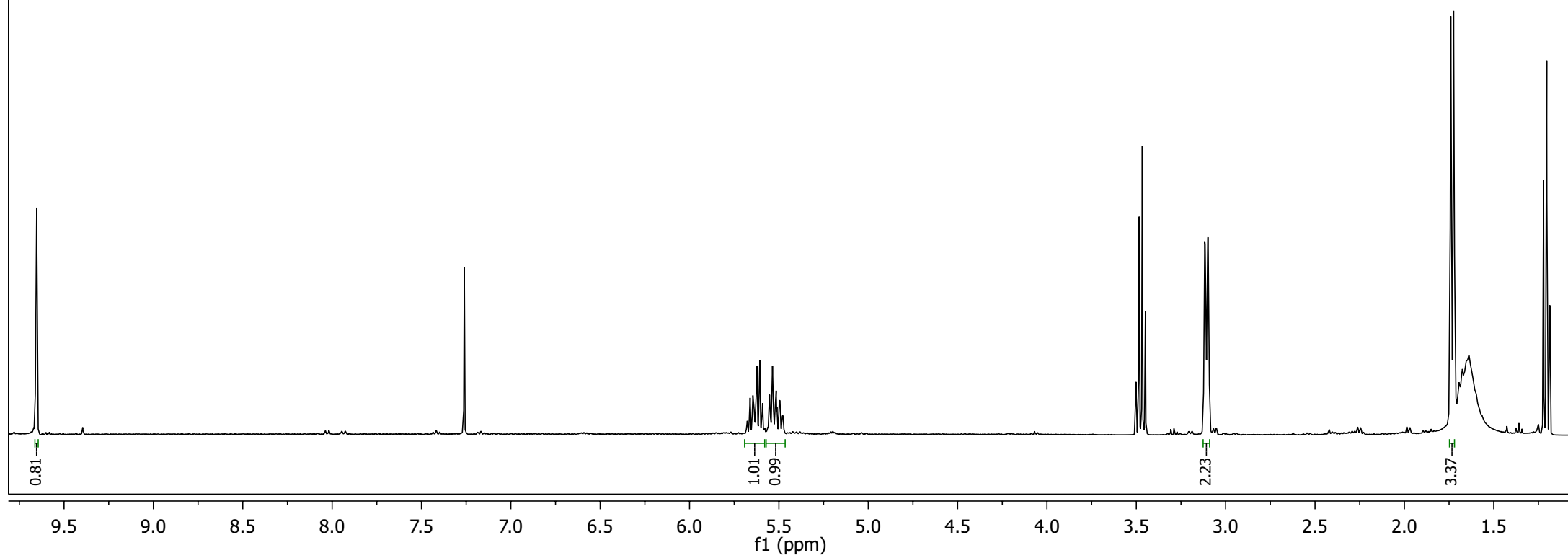


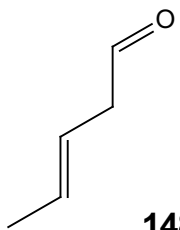






148





148

—200.59

—131.57

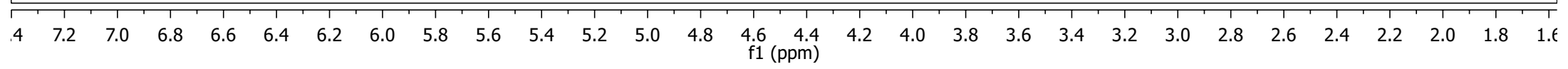
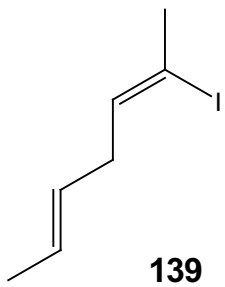
—120.49

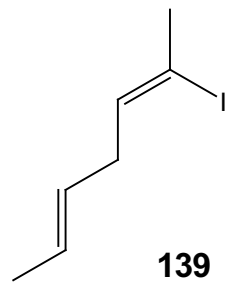
—47.46

—18.30

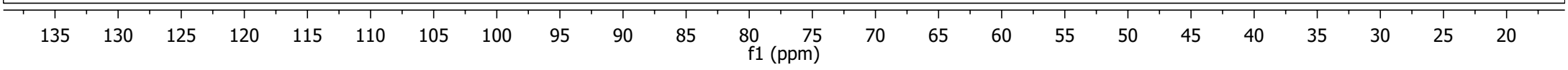
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

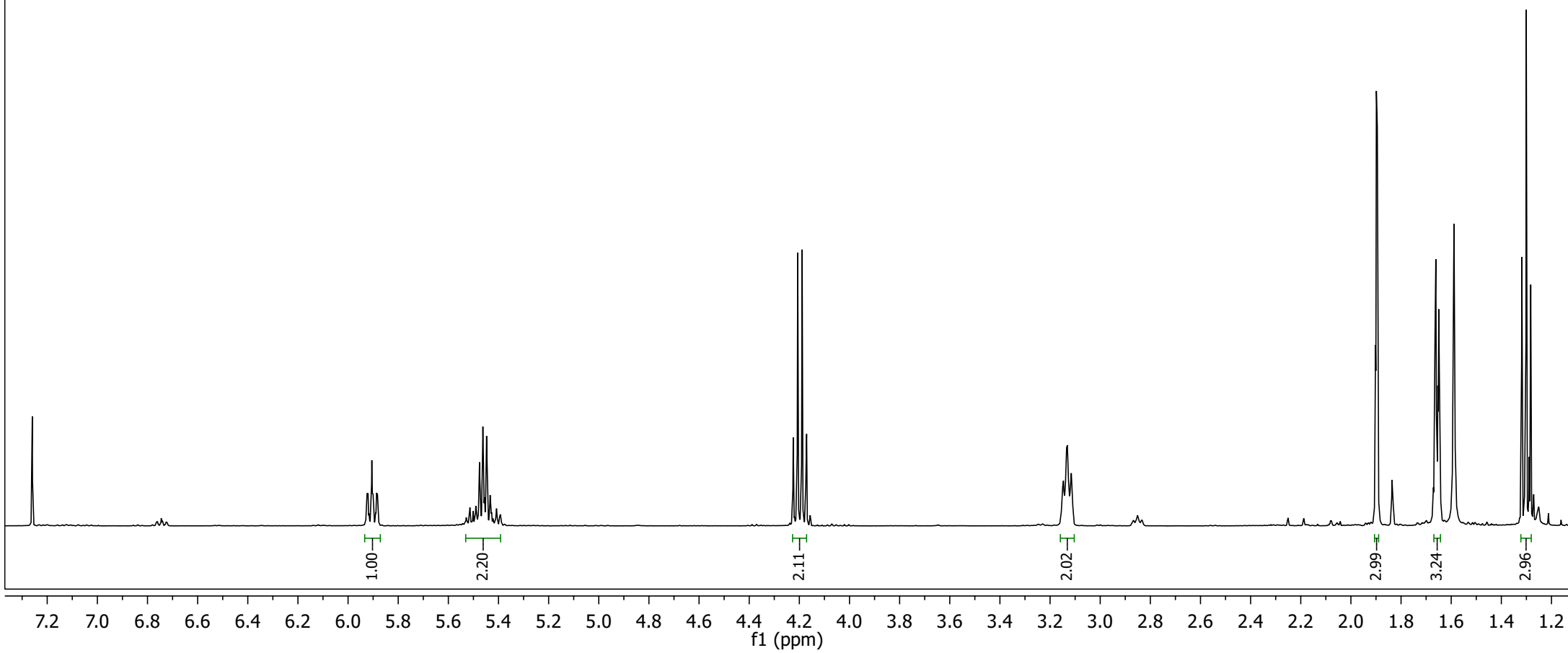
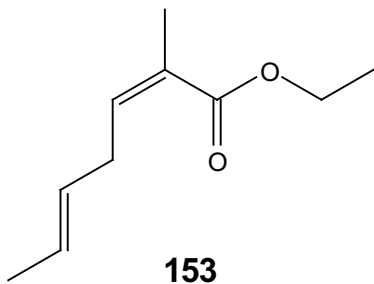
f1 (ppm)

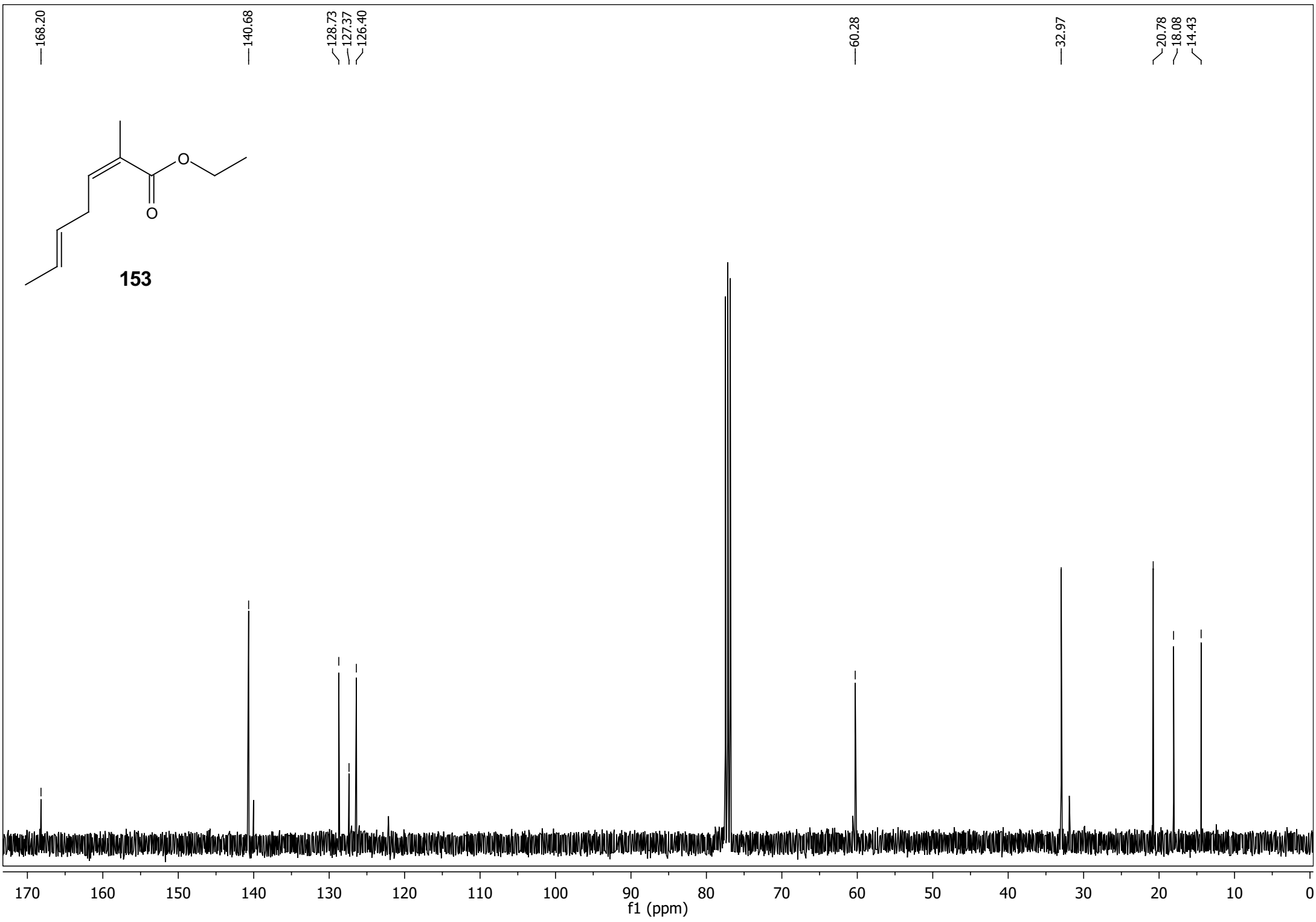
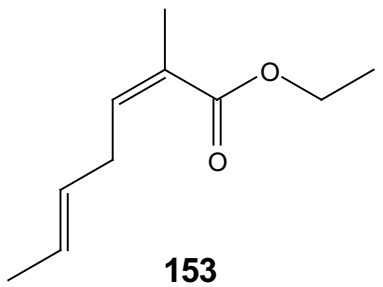


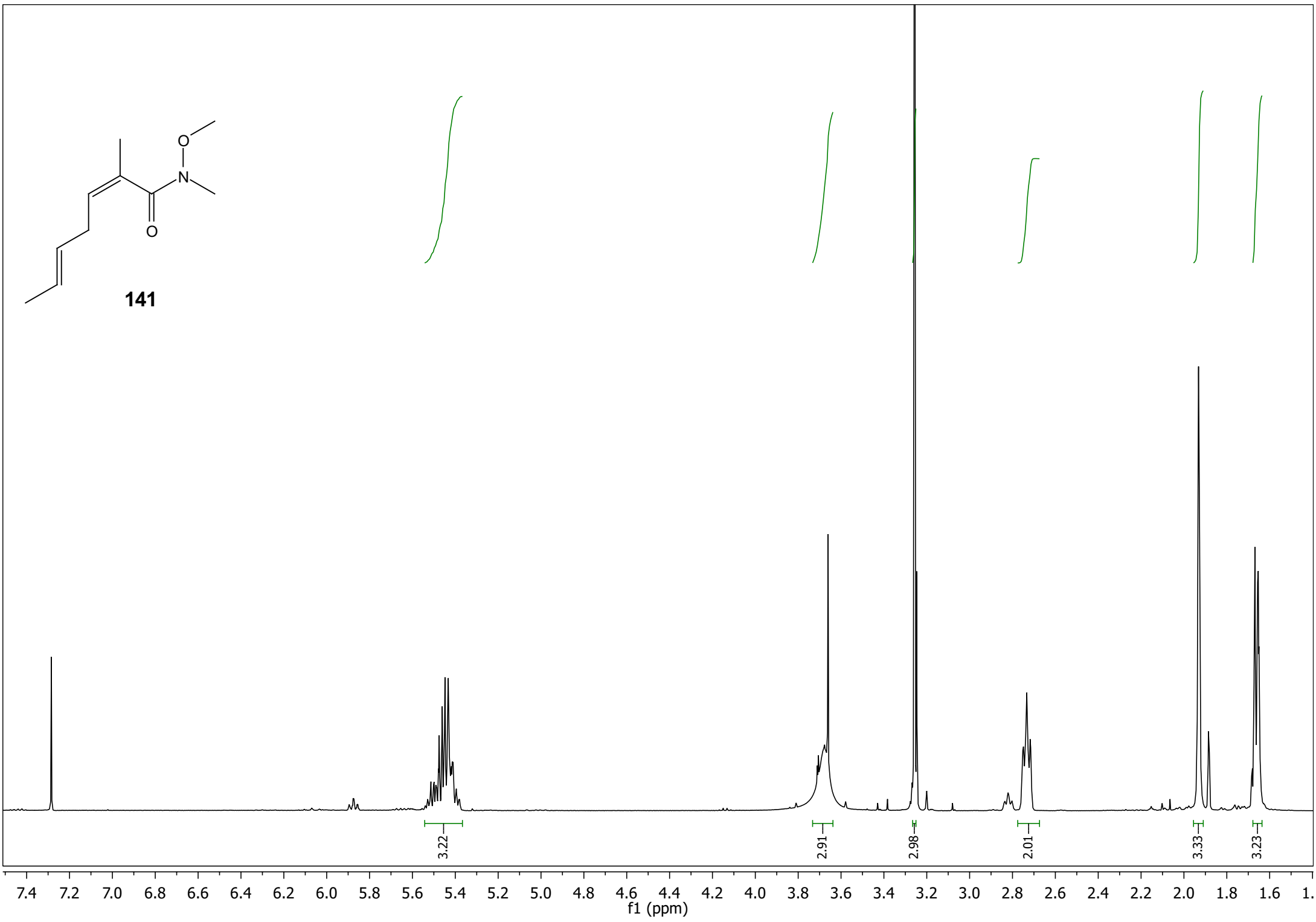
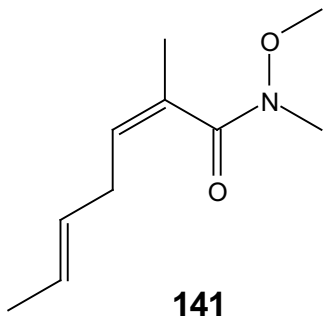


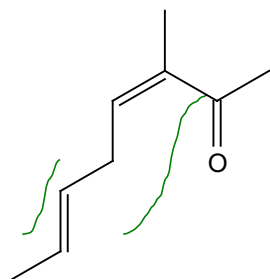
—133.71 ~127.39 ~126.52 —101.42 —40.03 —33.65 —18.07



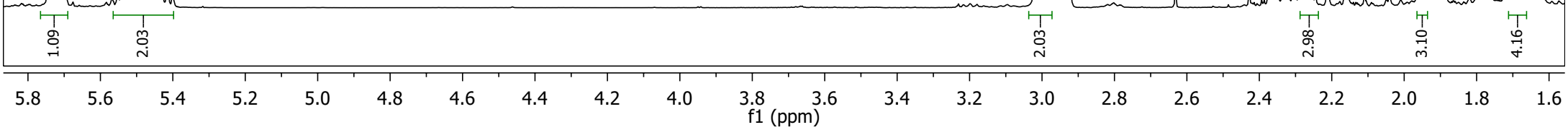








143



— 203.20

— 141.62

— 136.90

— 128.68

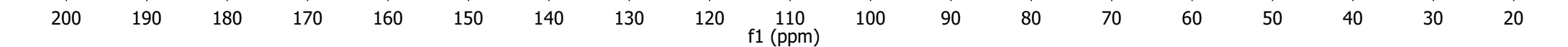
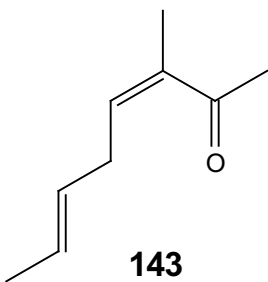
— 126.50

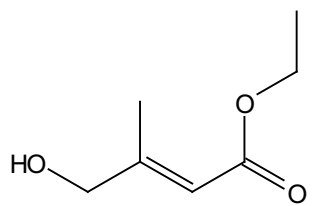
— 32.89

— 30.13

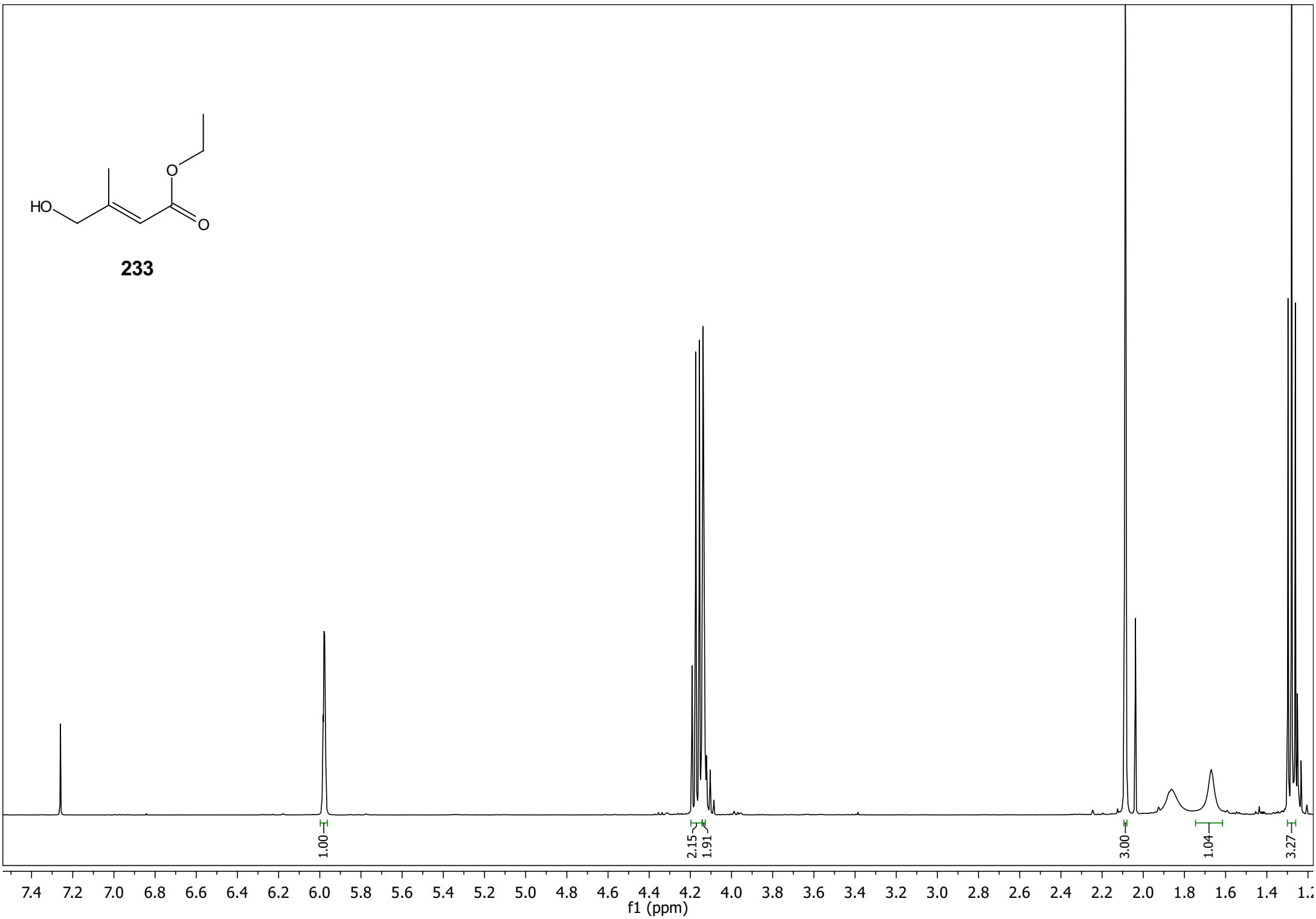
— 21.08

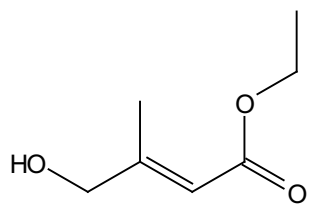
— 18.05





233





233

166.97

157.28

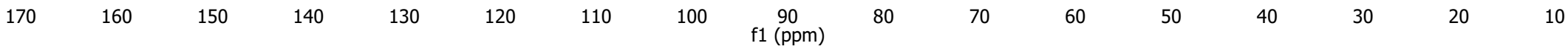
113.86

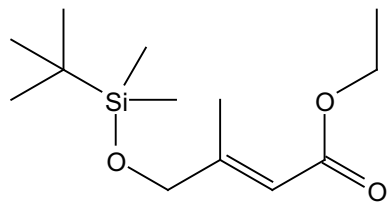
67.23

59.90

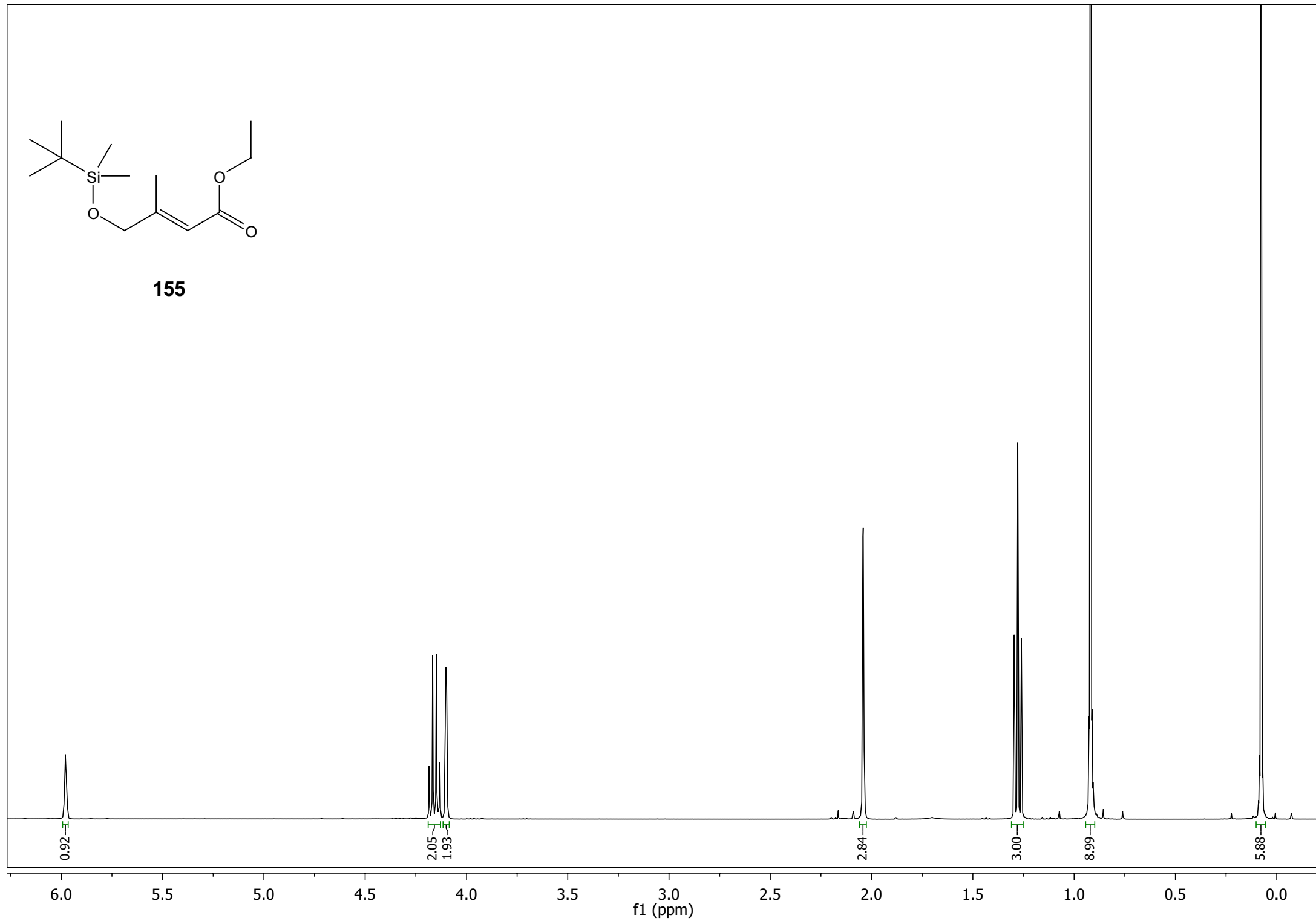
15.73

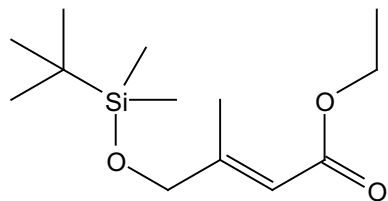
14.44



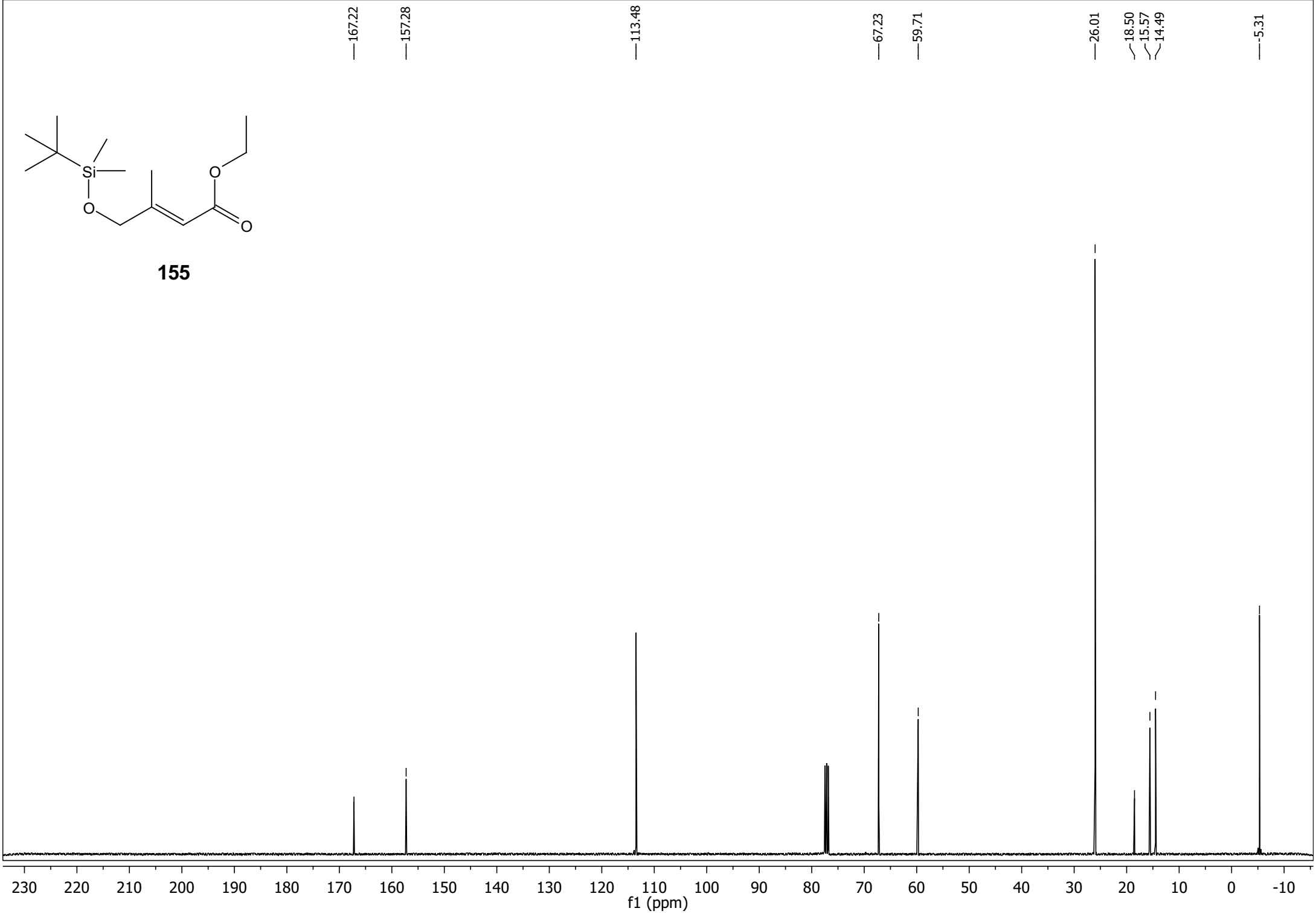


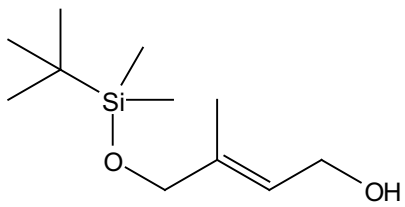
155



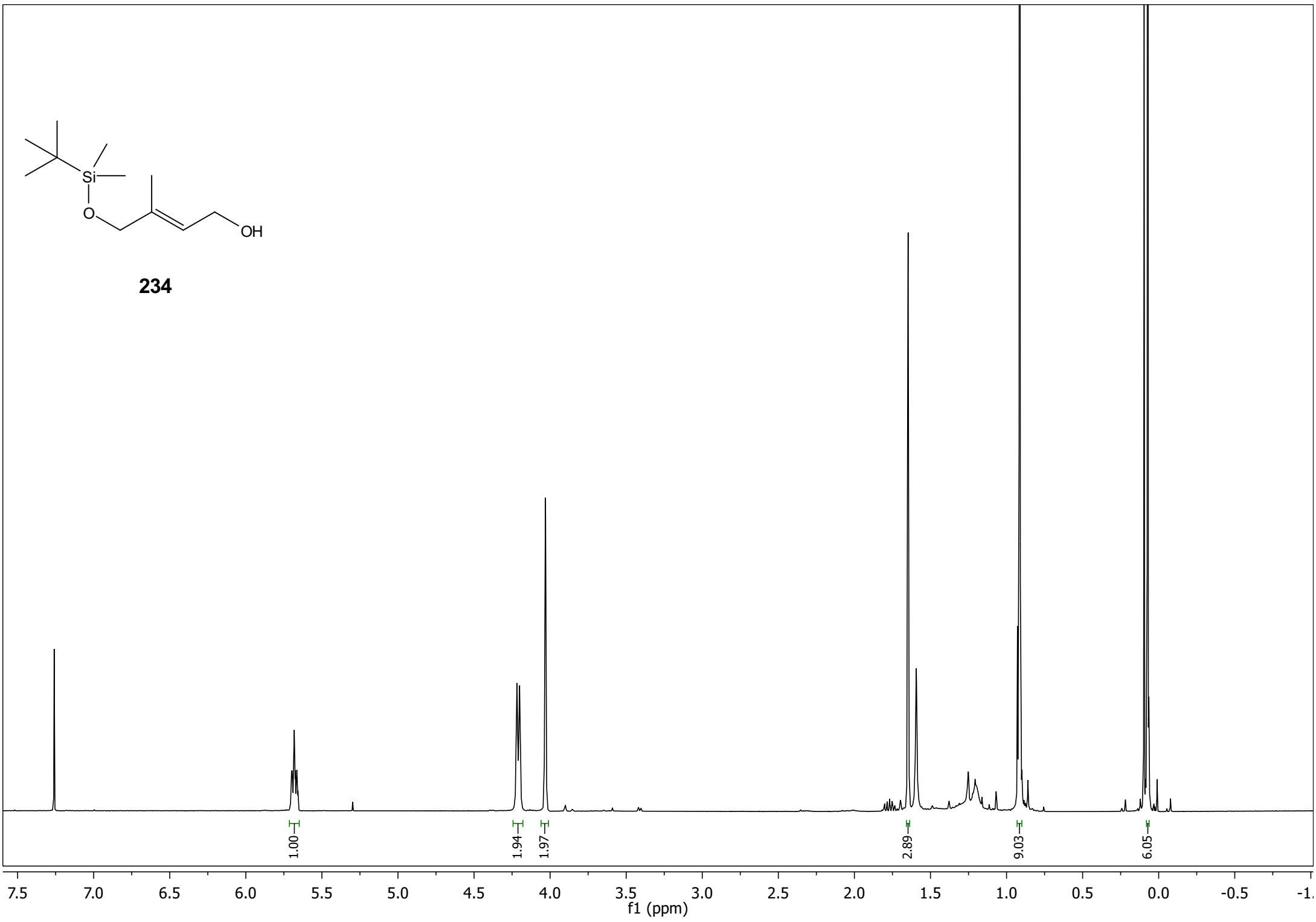


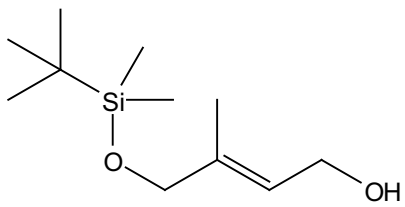
155





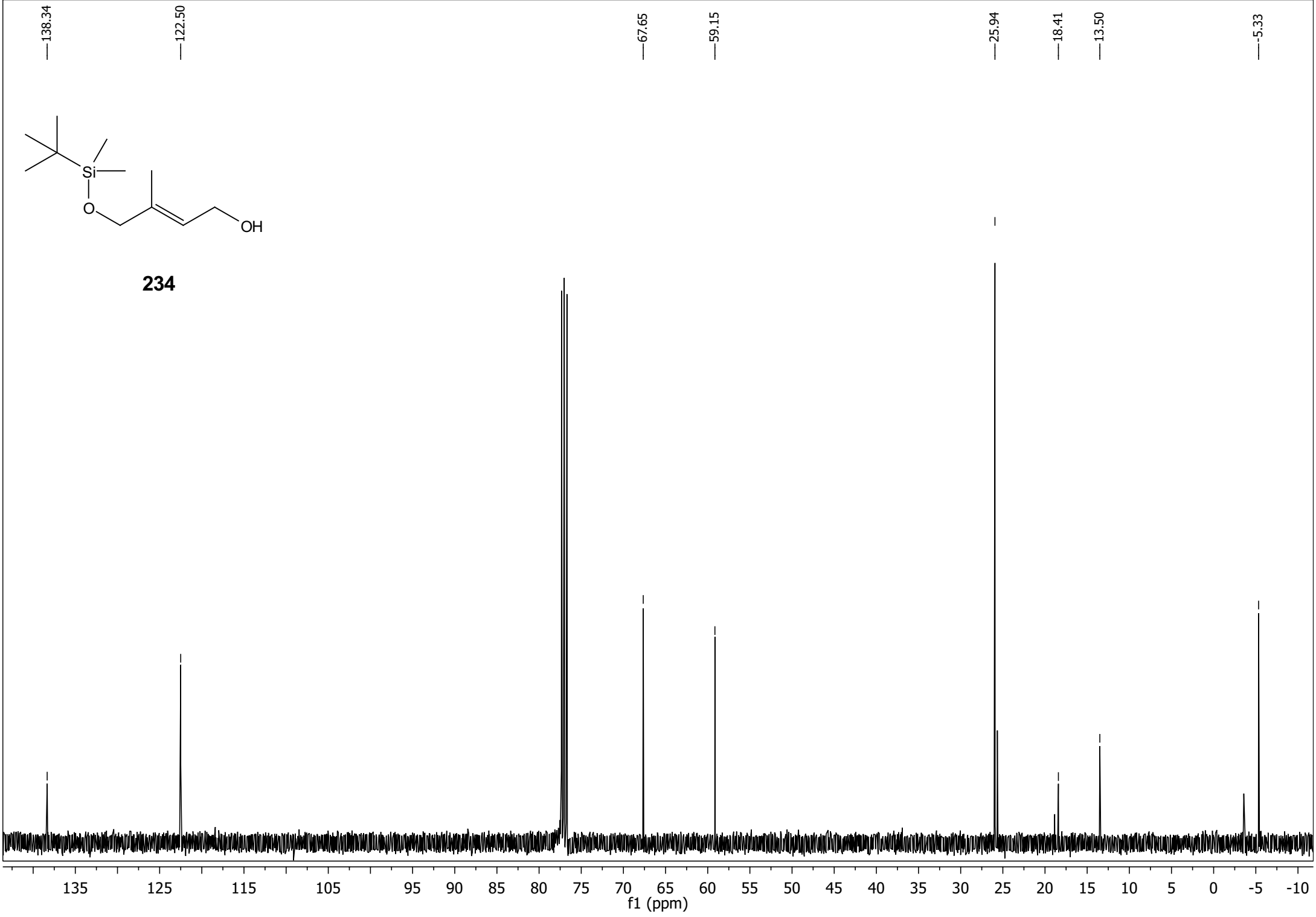
234

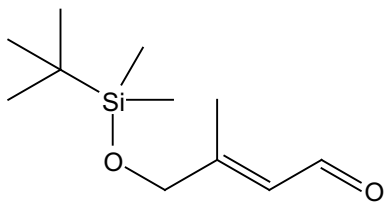




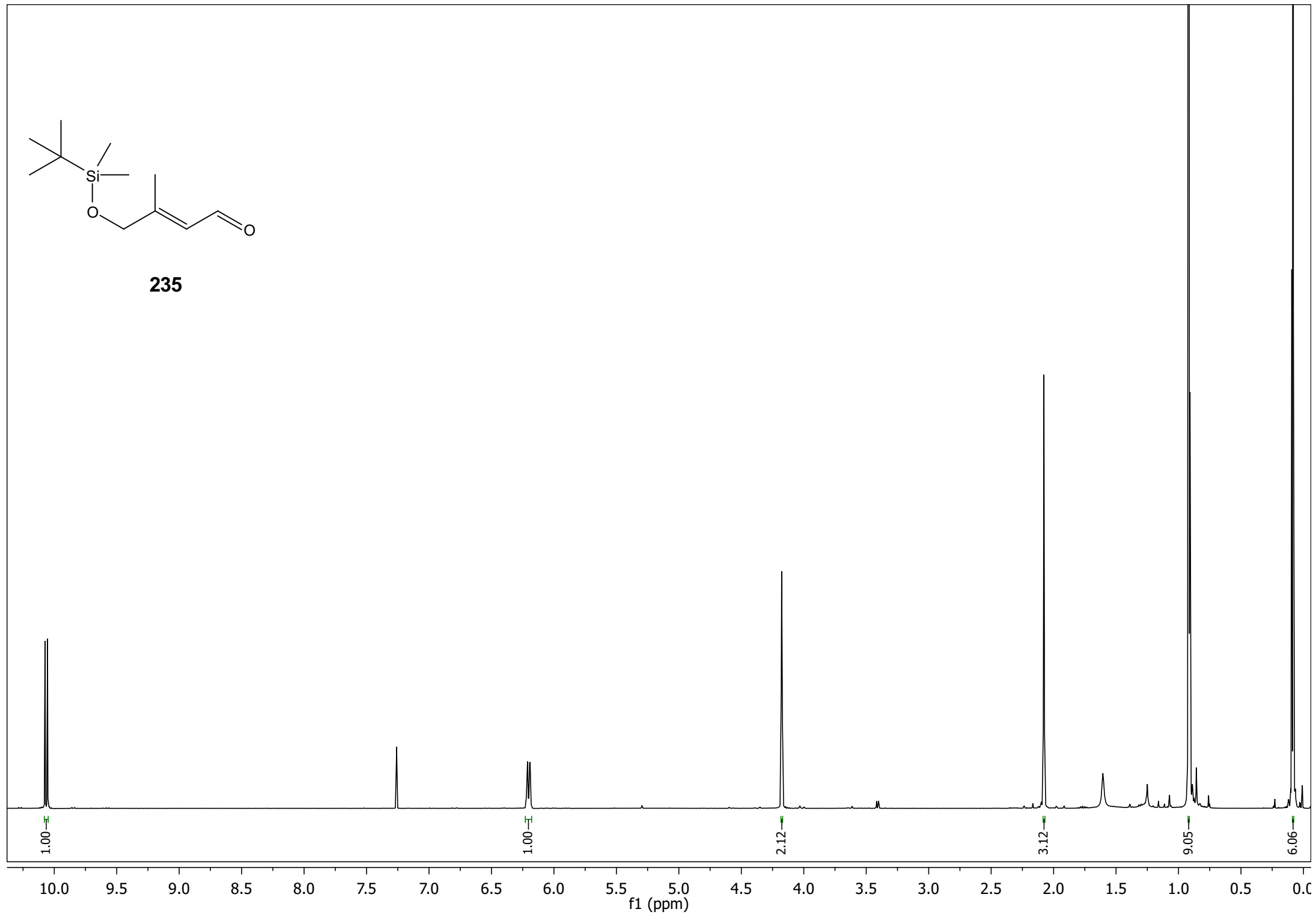
234

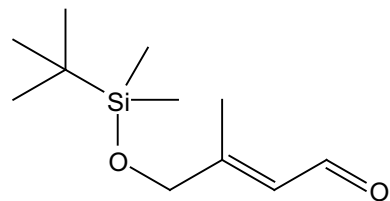
138.34 122.50 67.65 59.15 25.94 18.41 13.50 5.33



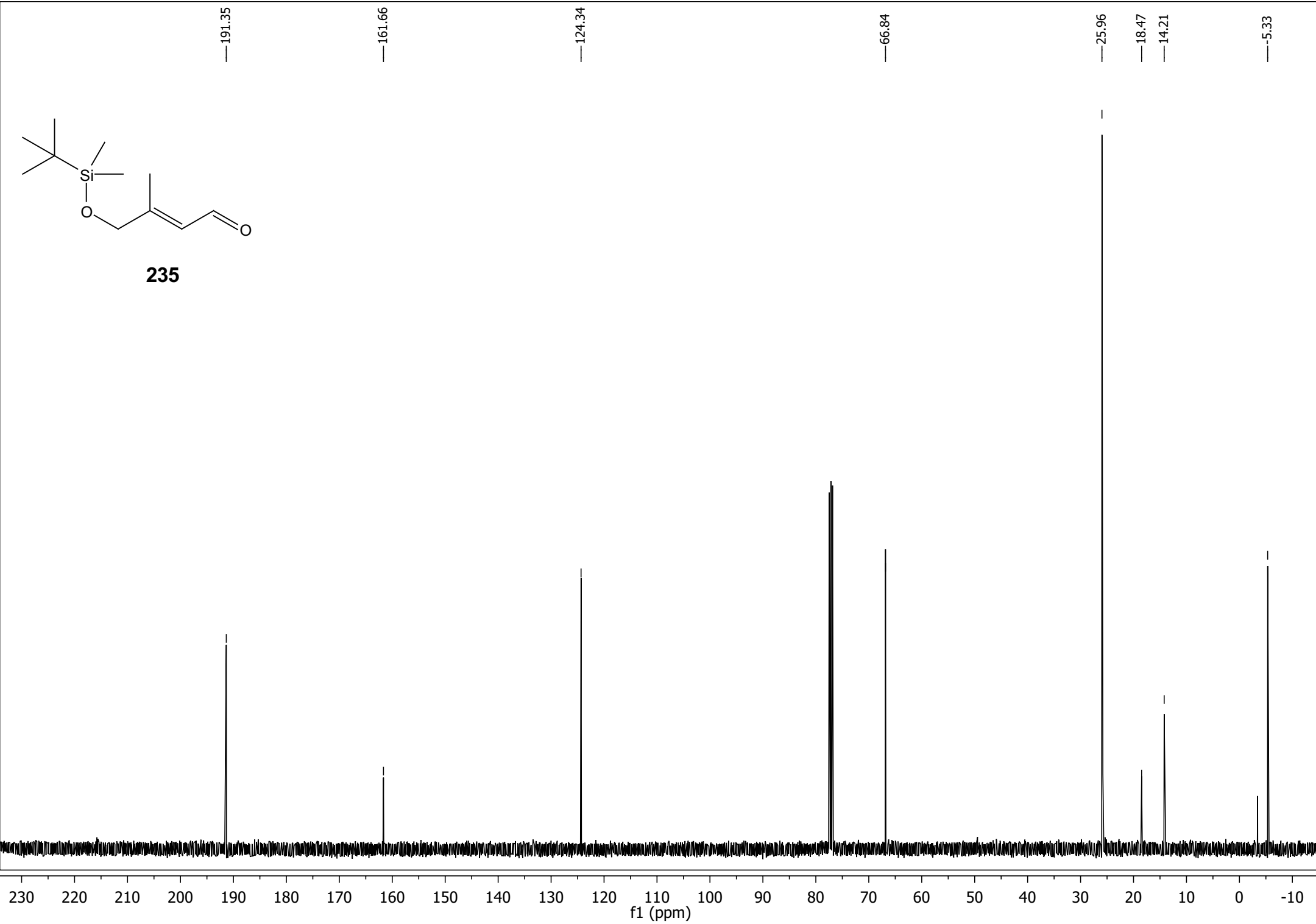


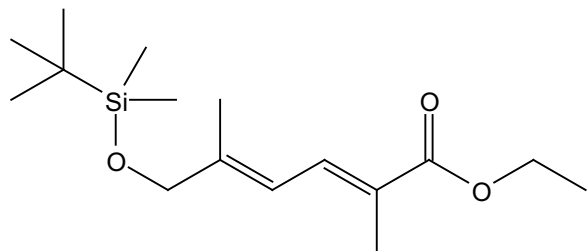
235



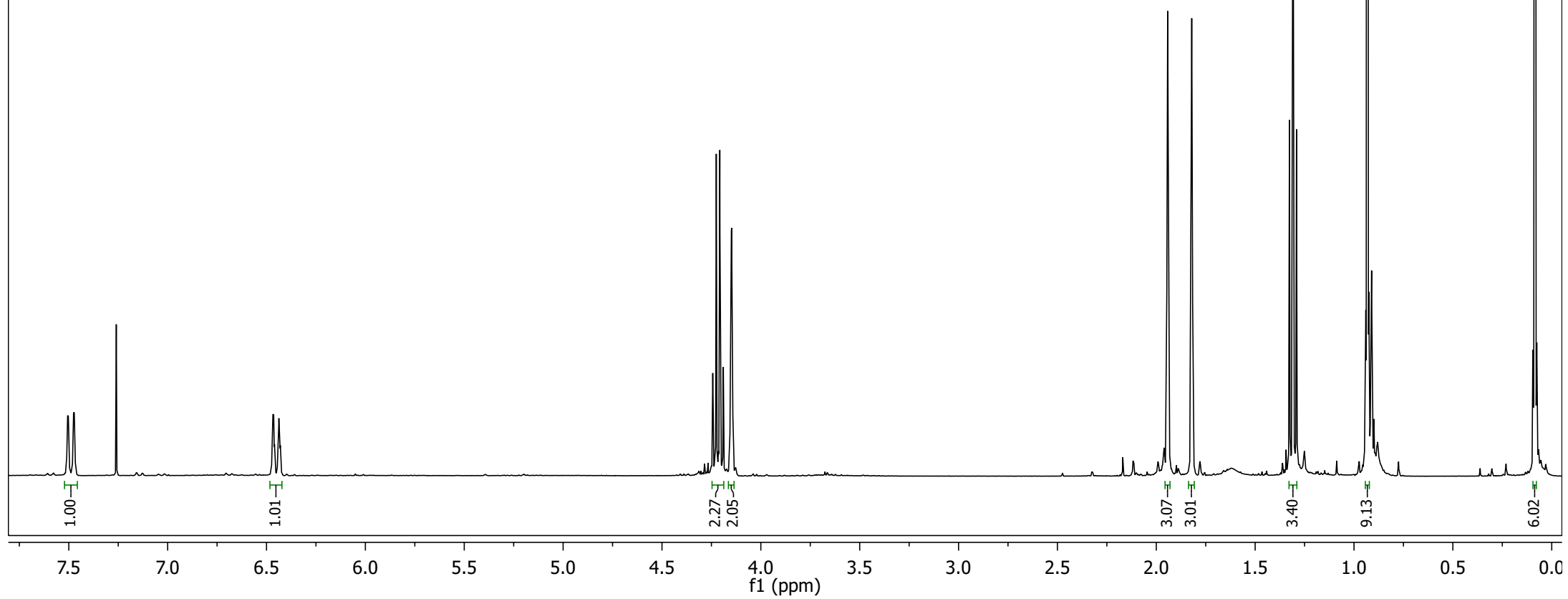


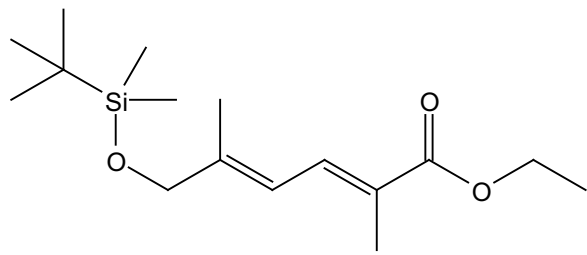
235



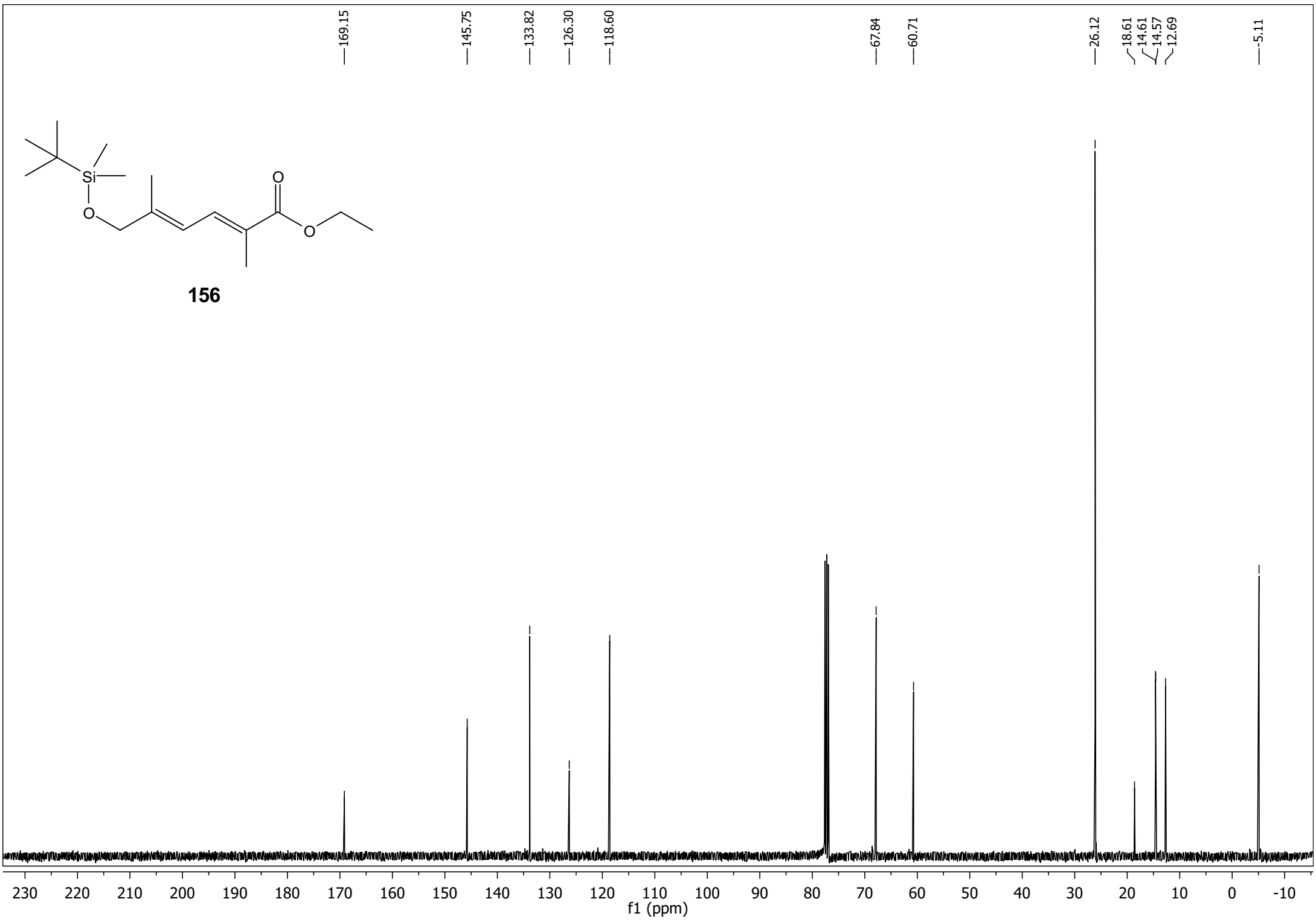


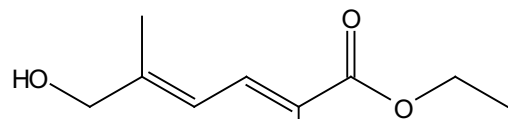
156





156





235



1.00

1.02

2.21

2.03

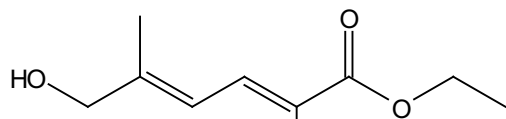
3.09

3.06

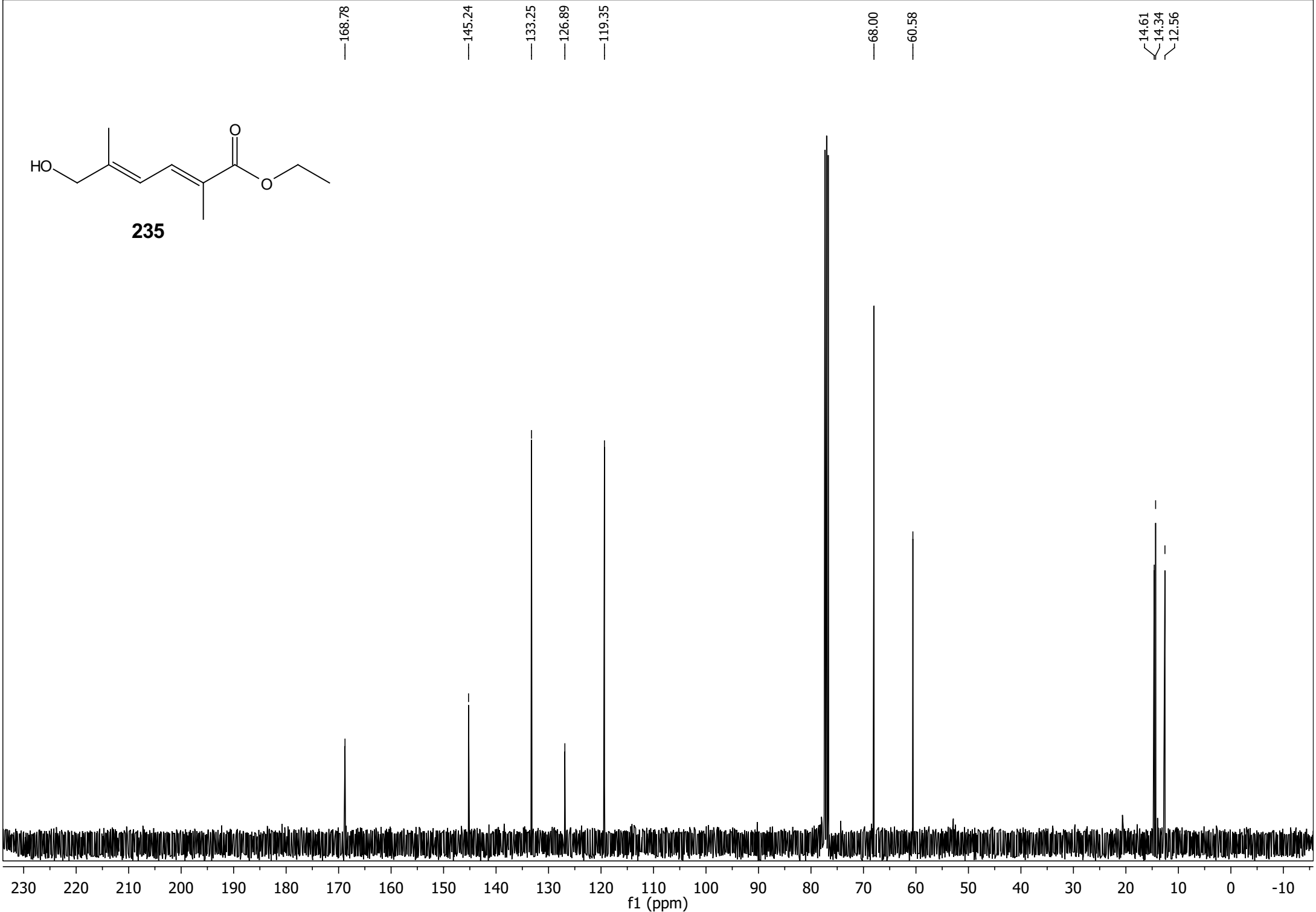
3.54

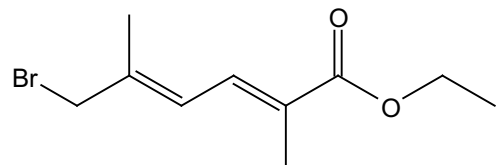
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5

f1 (ppm)

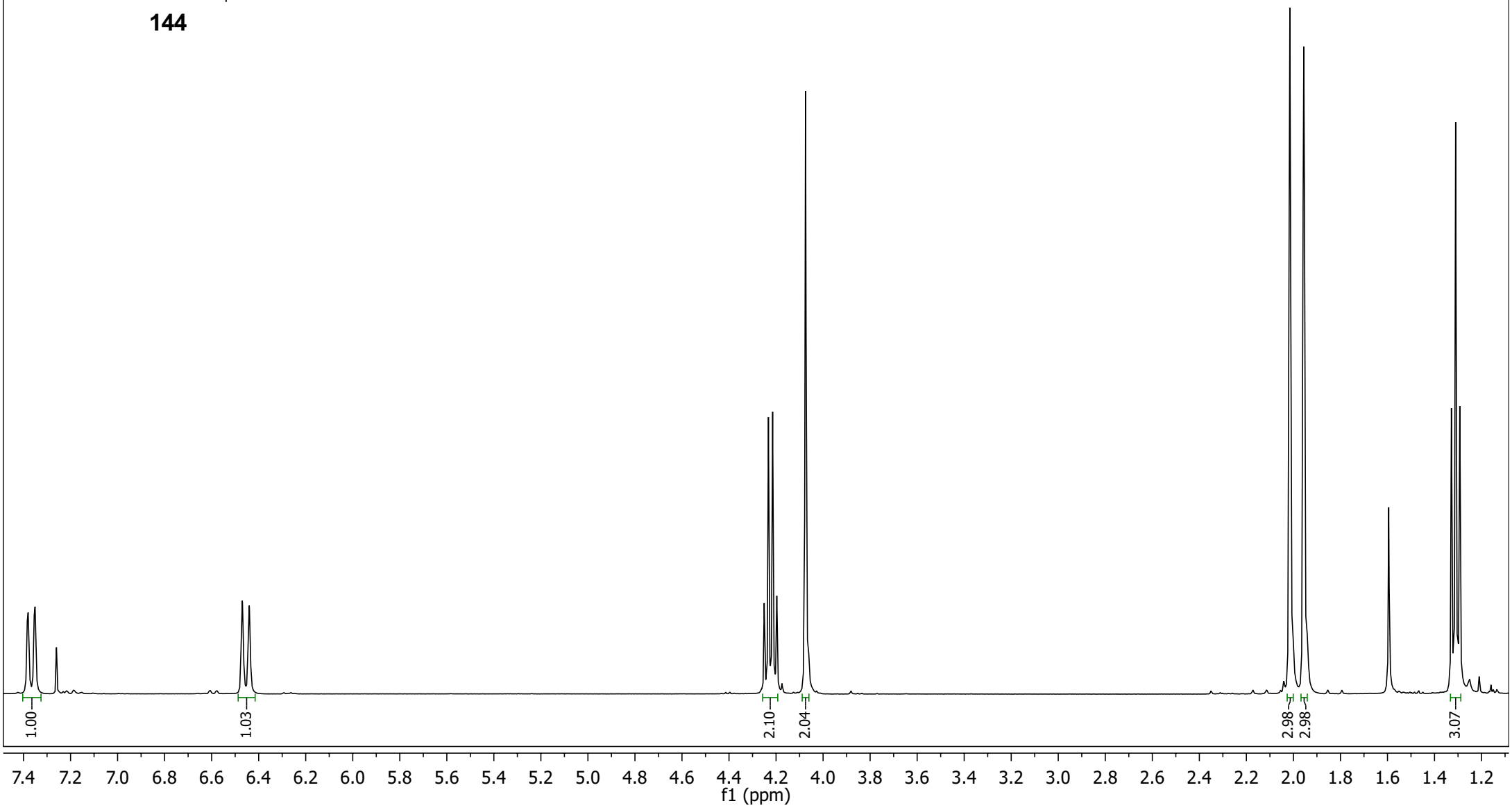


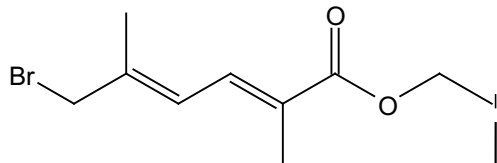
235



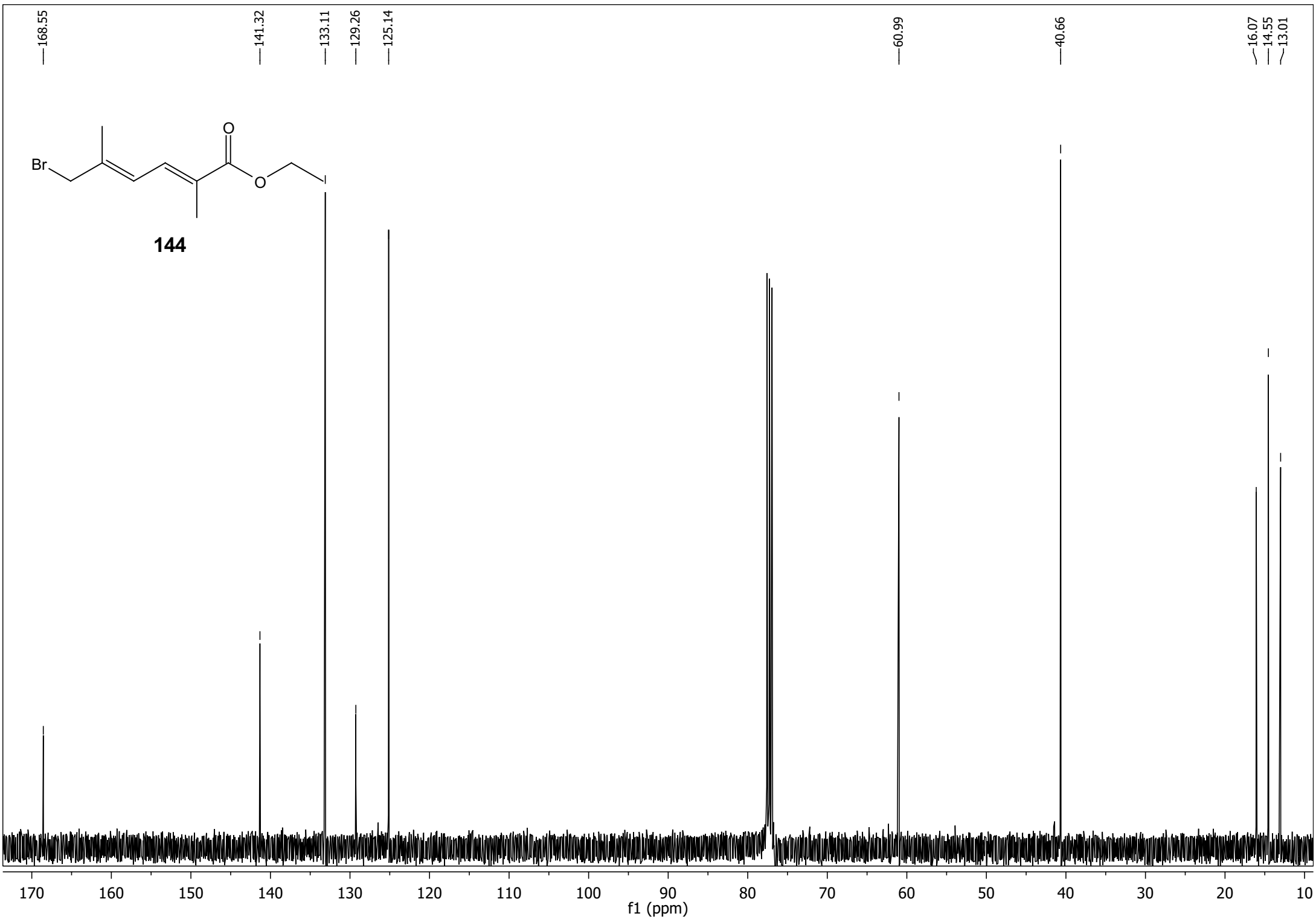


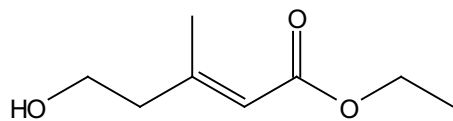
144



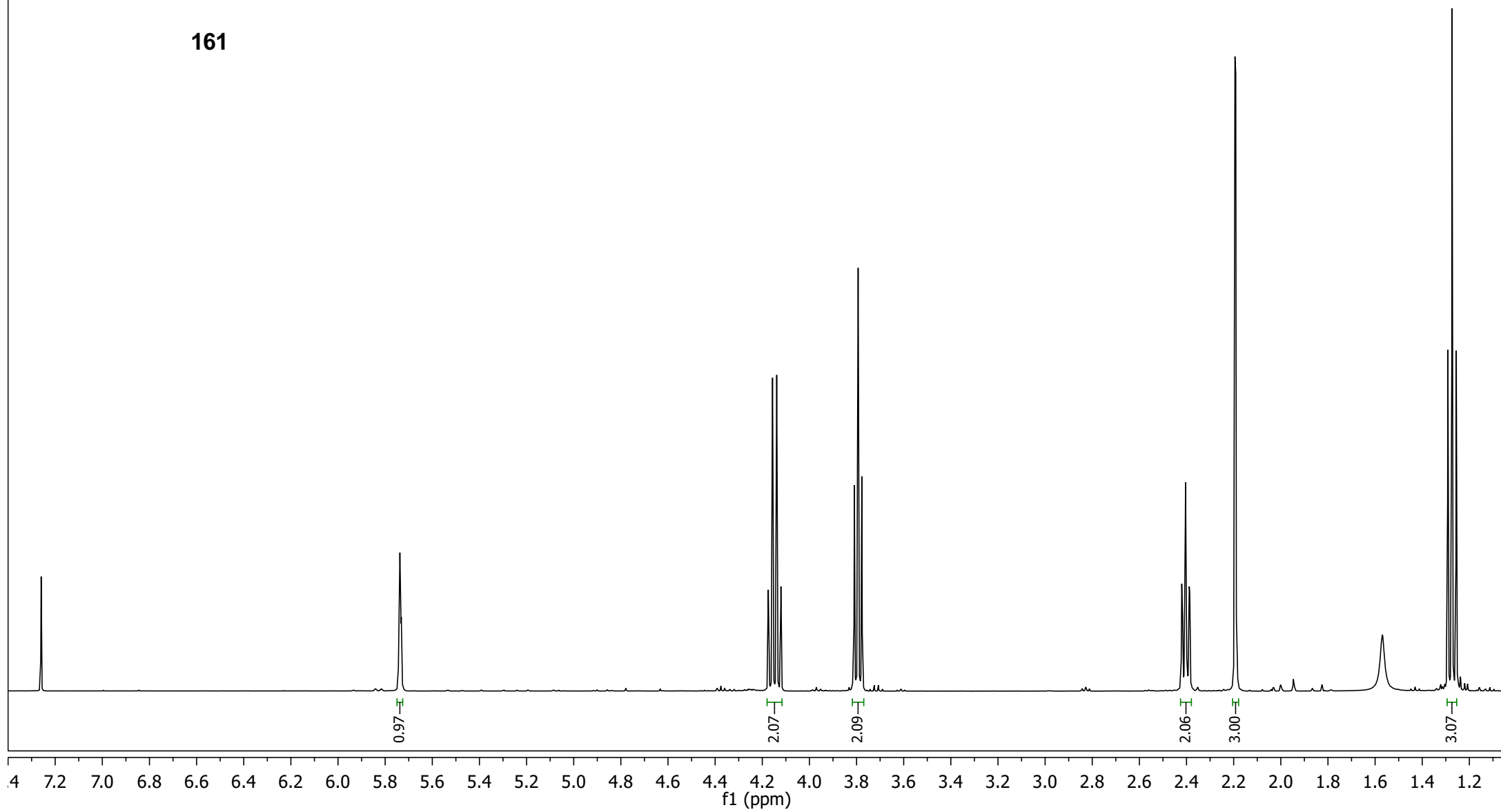


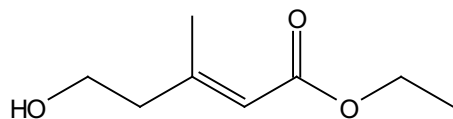
144



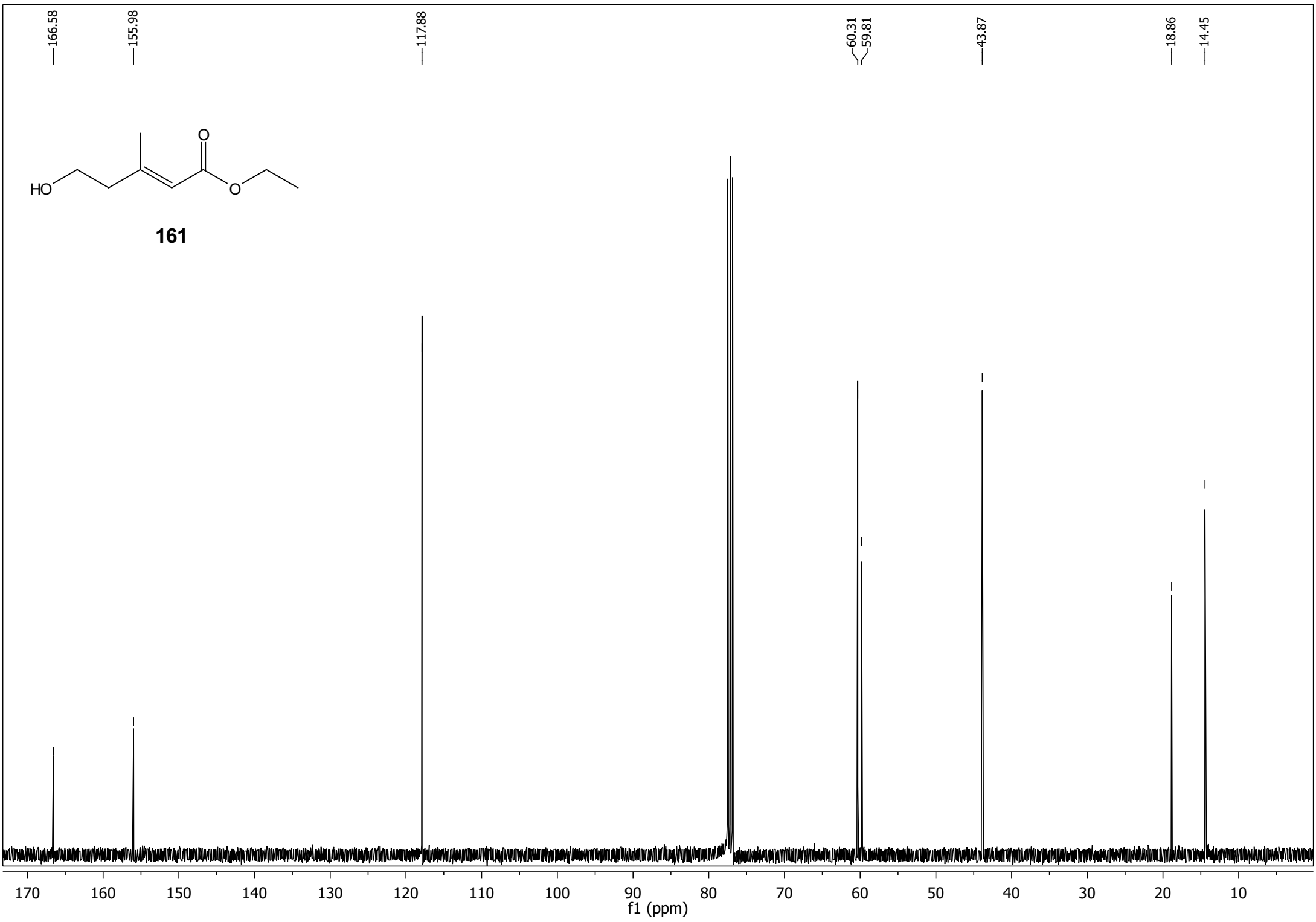


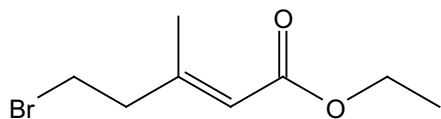
161



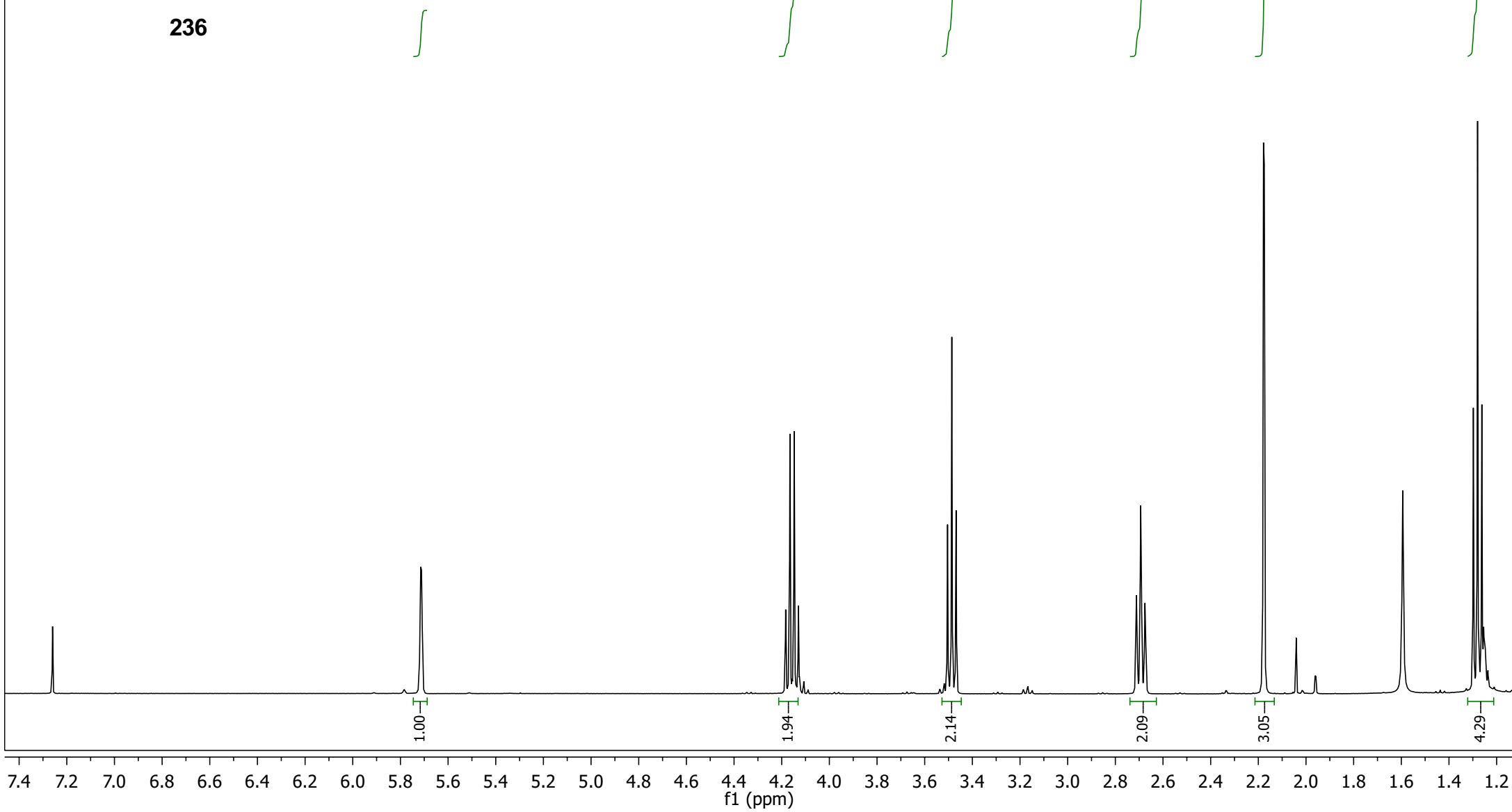


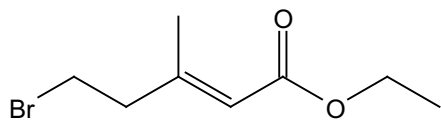
161



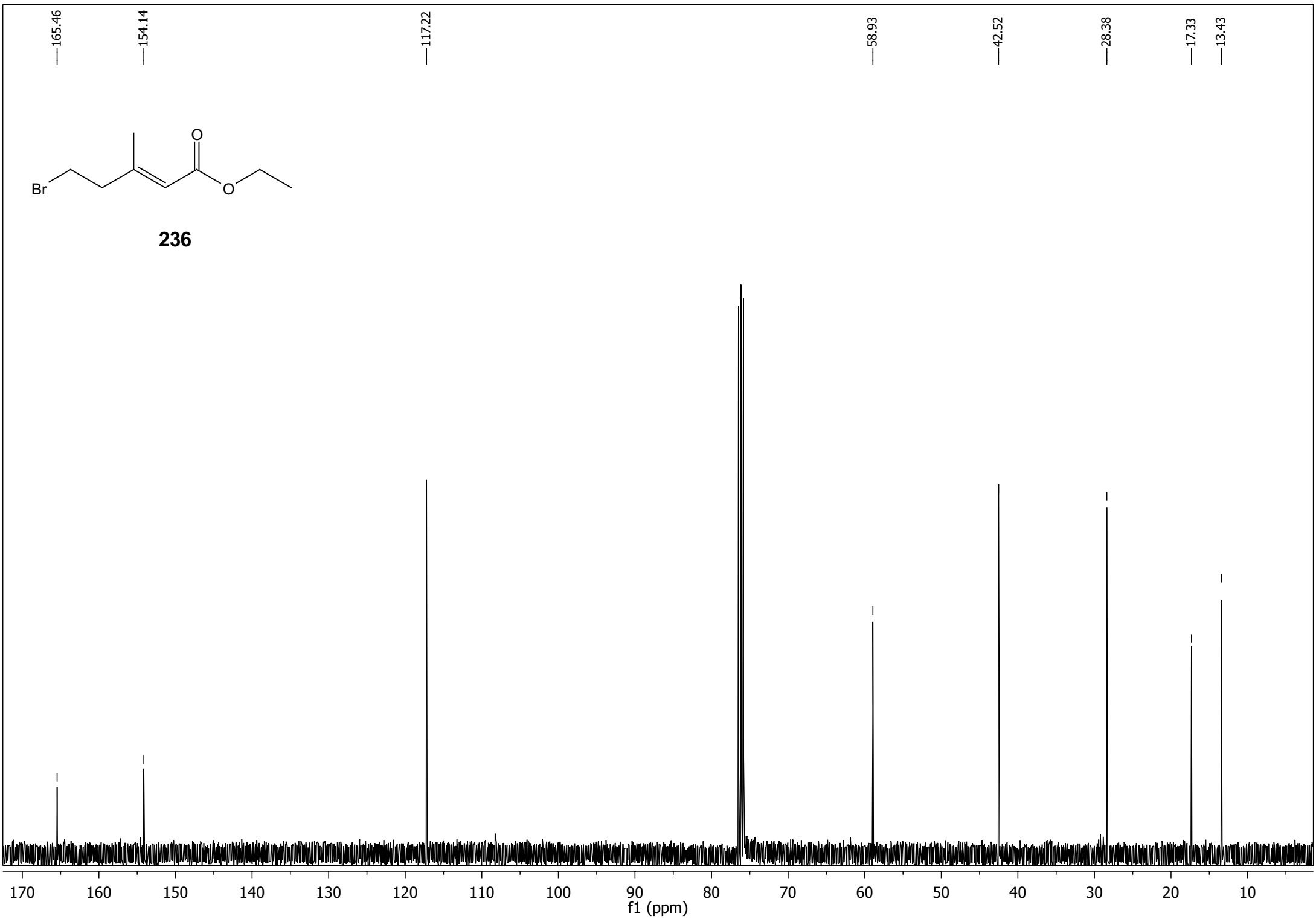


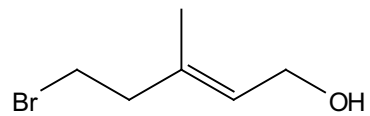
236



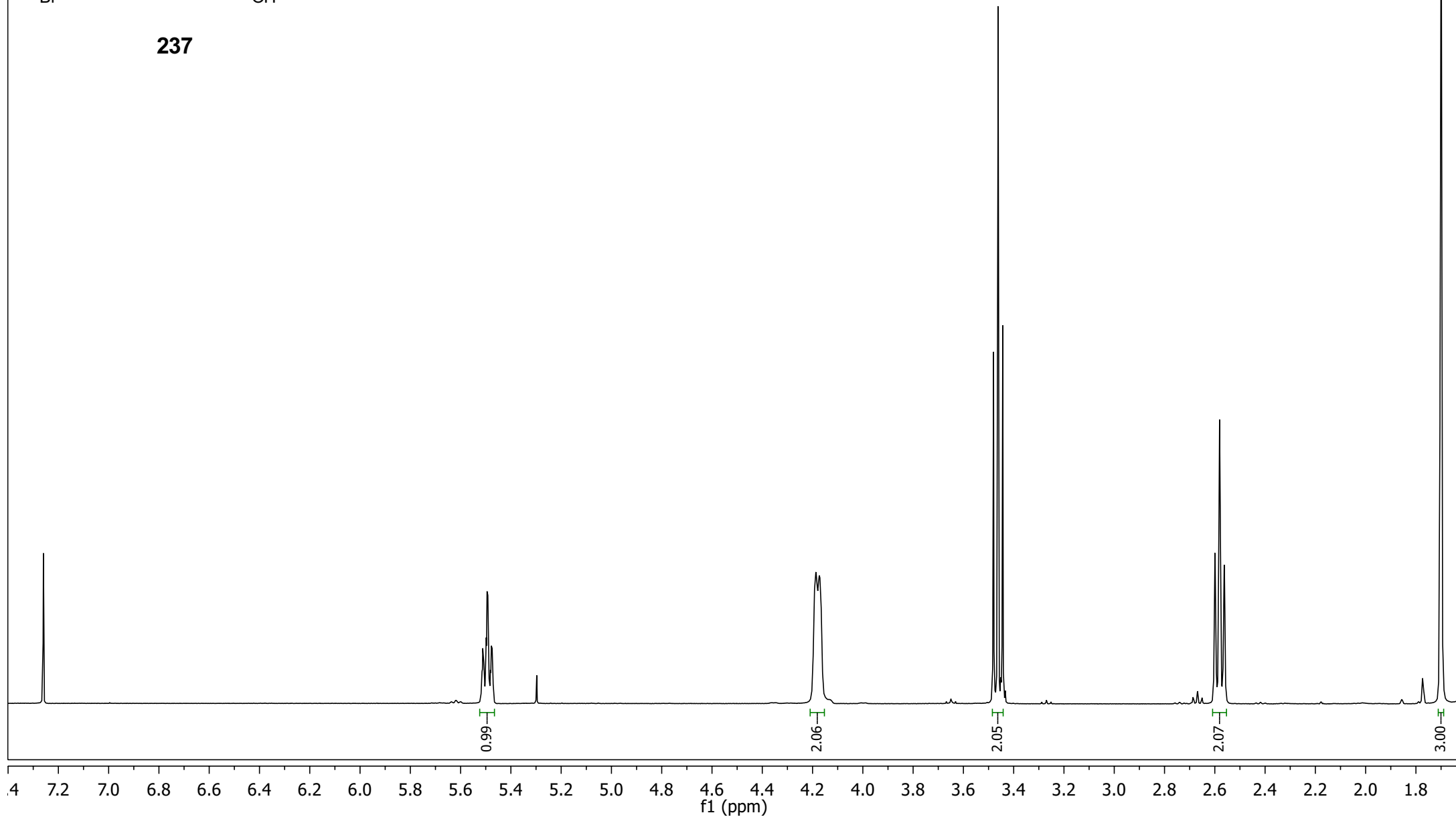


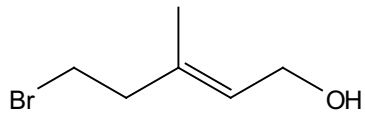
236



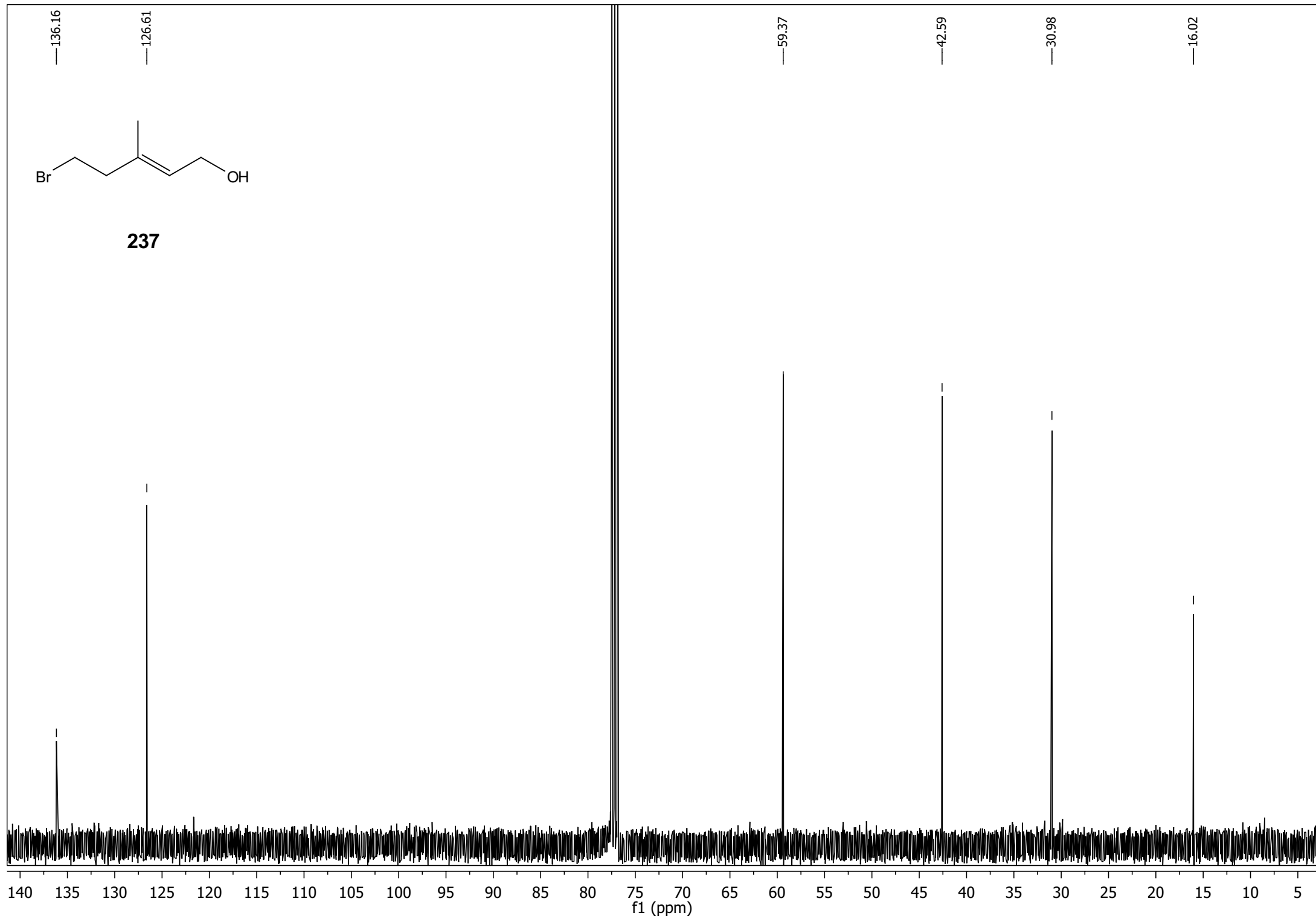


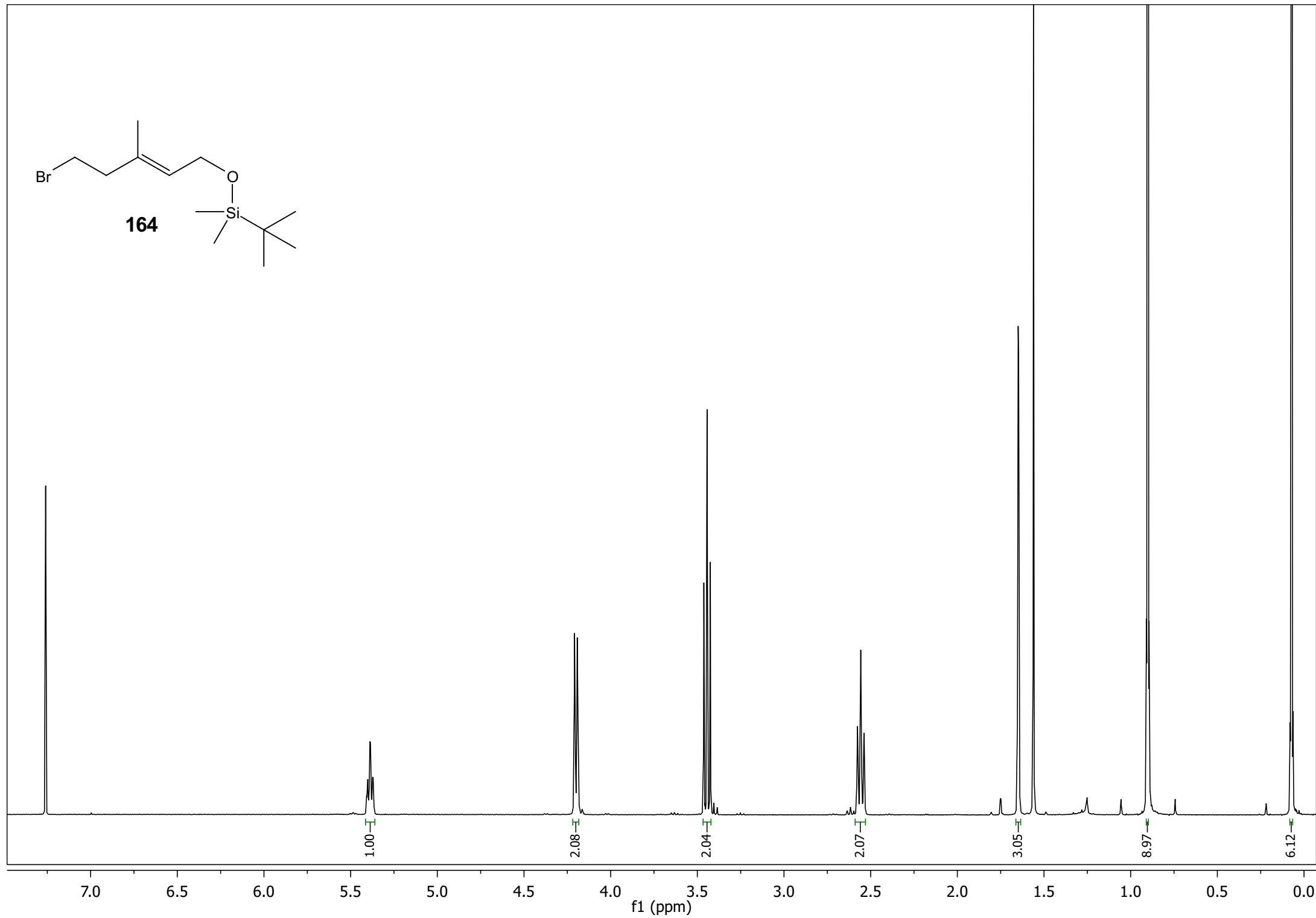
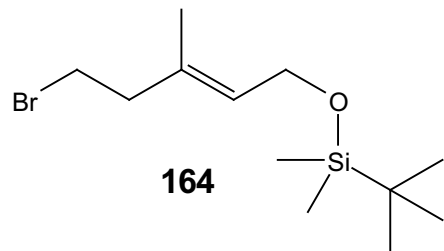
237





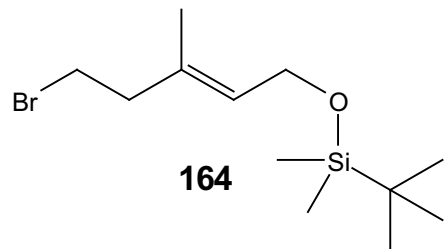
237





—133.76

—127.83



—60.34

—42.87

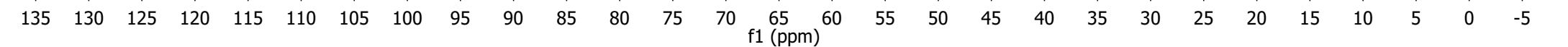
—31.26

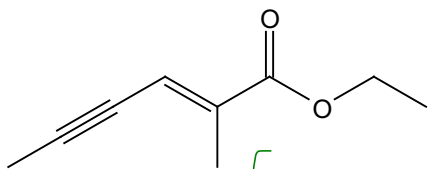
—26.24

—18.67

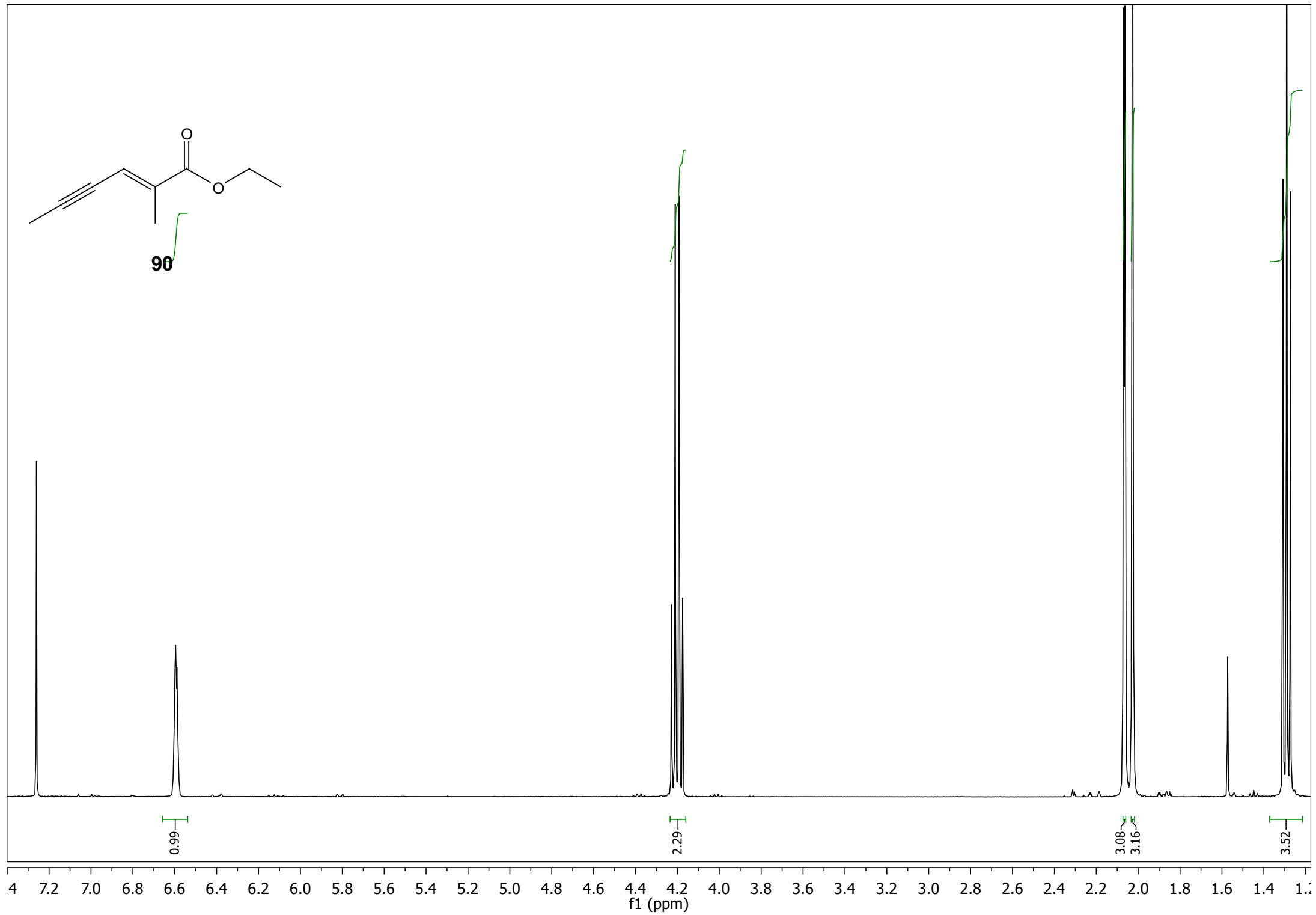
—16.27

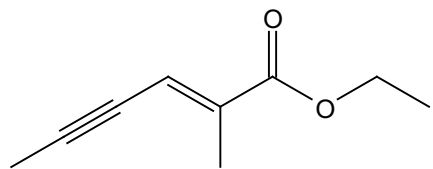
—4.83



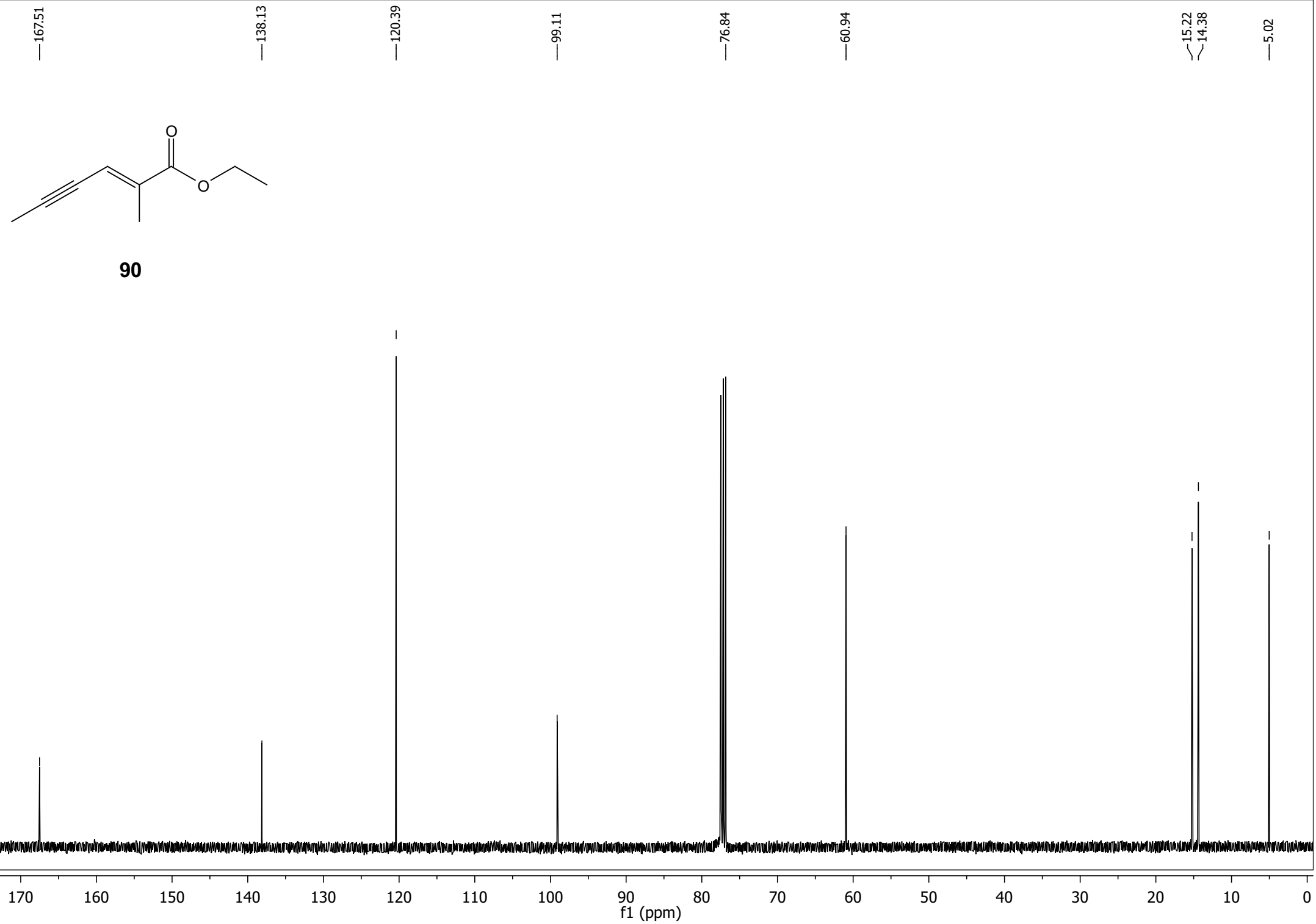


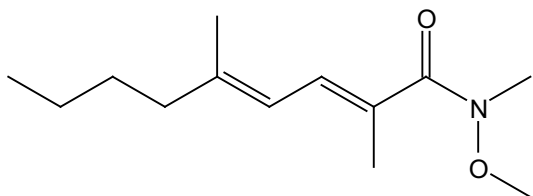
90



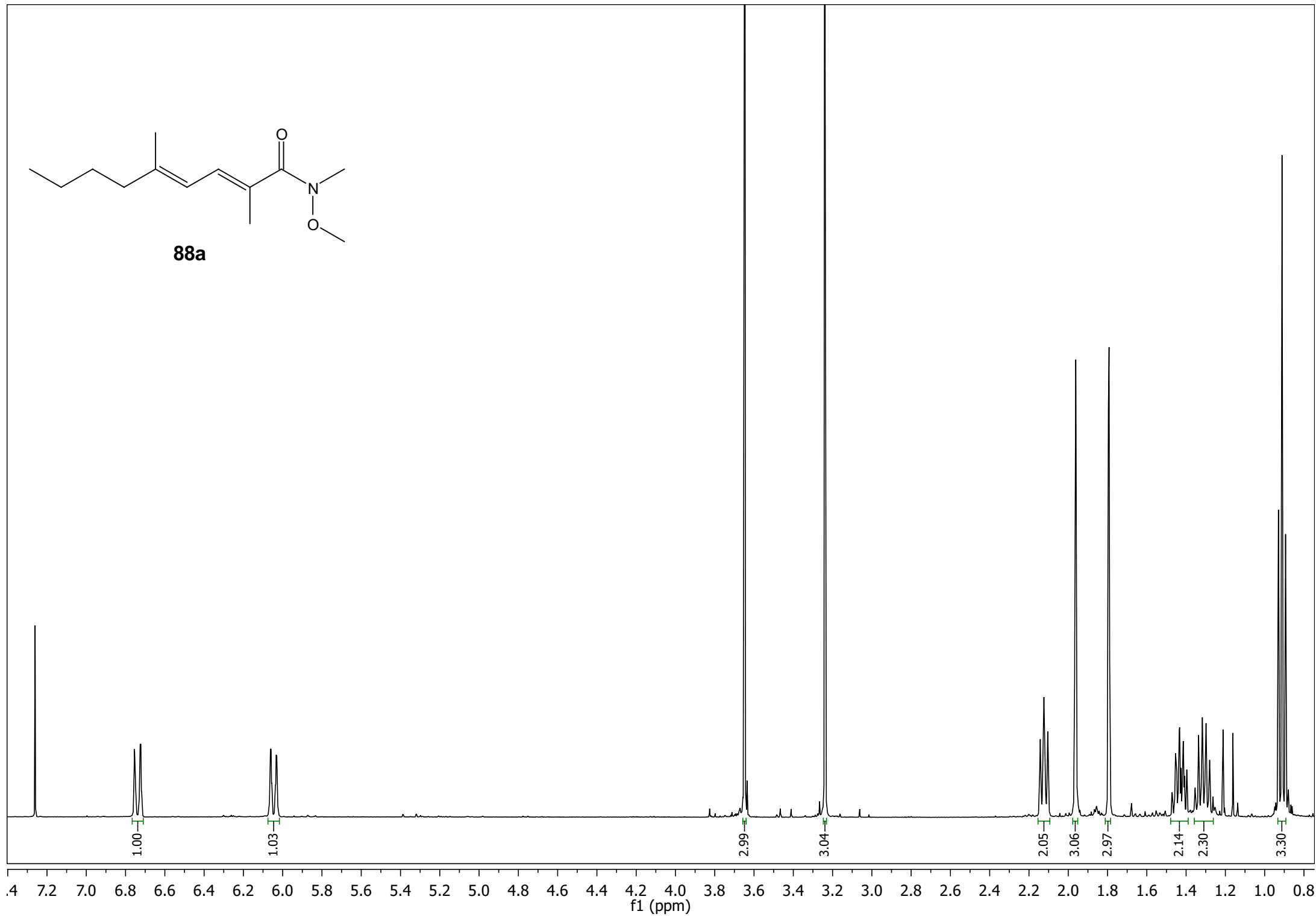


90





88a



—173.49

—145.06

~129.56

~128.22

—119.85

—61.09

—40.40

—33.97

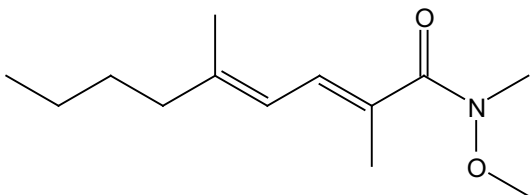
—30.21

—22.57

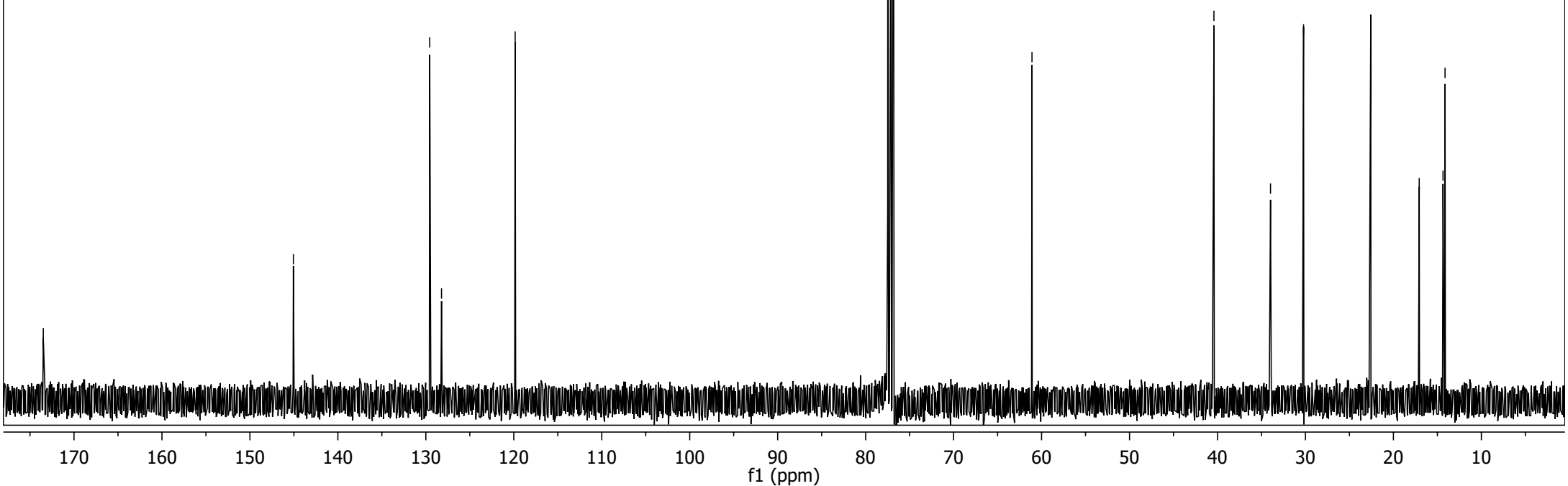
~17.06

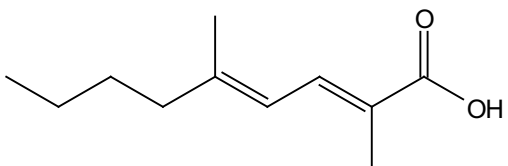
~14.36

~14.13

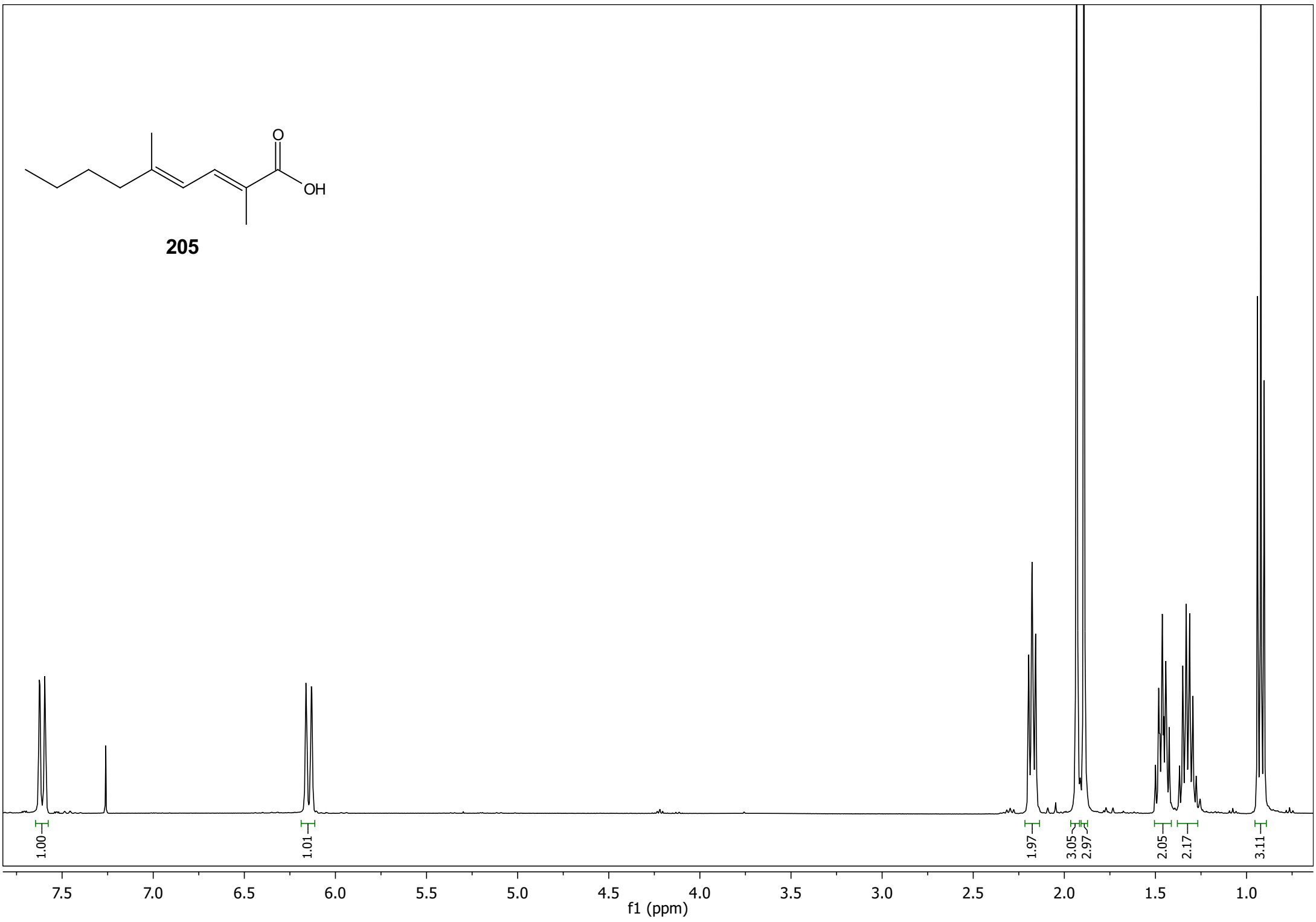


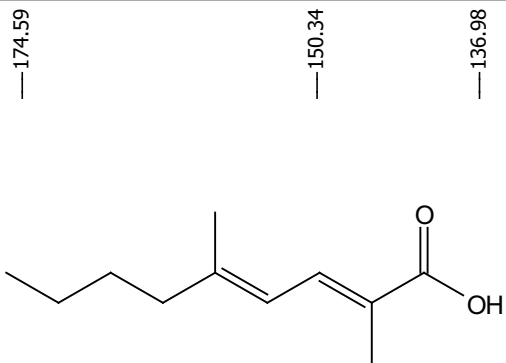
88a



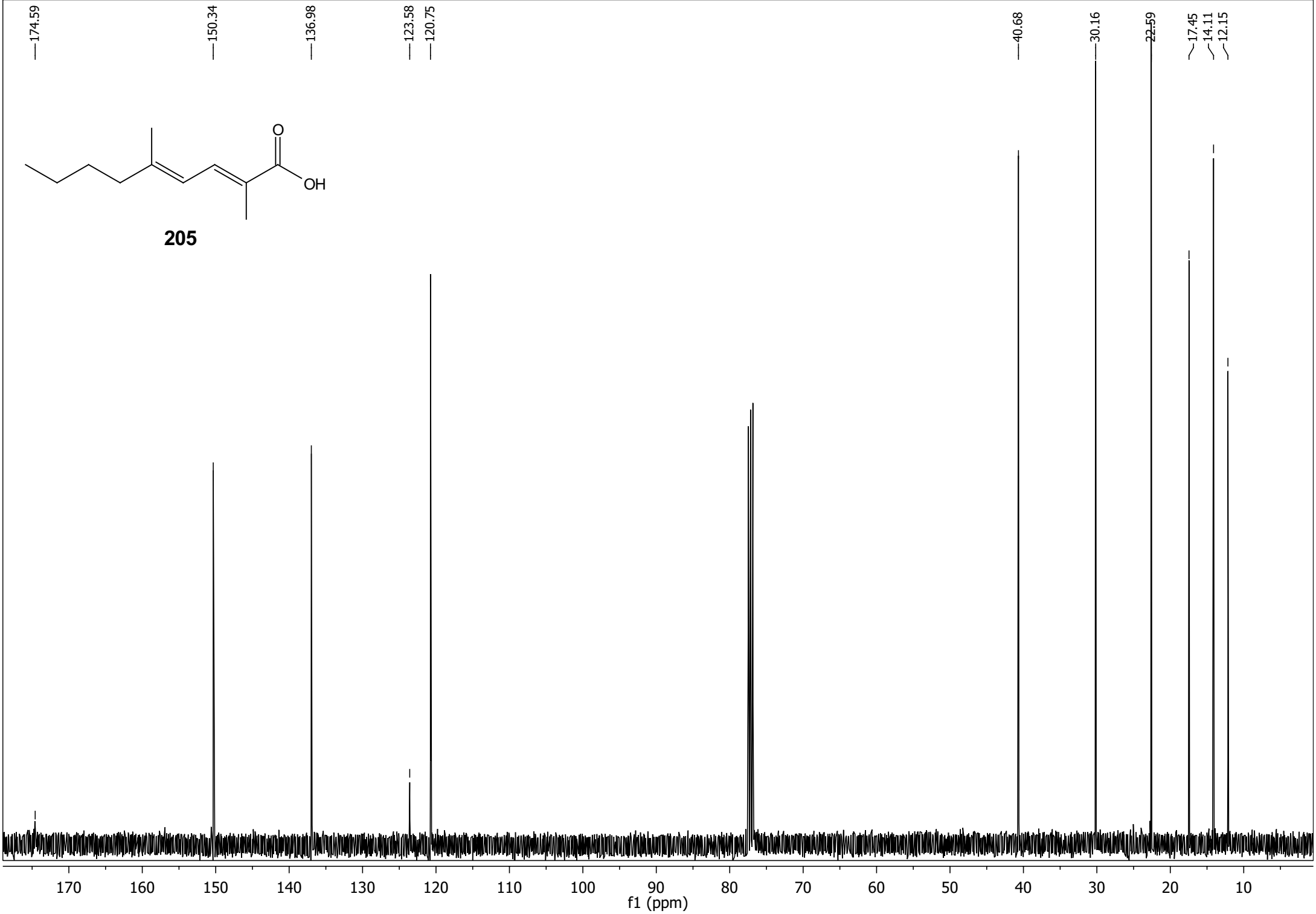


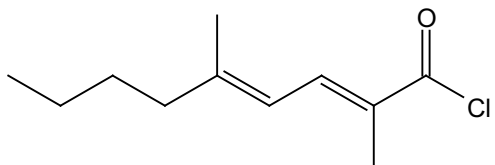
205



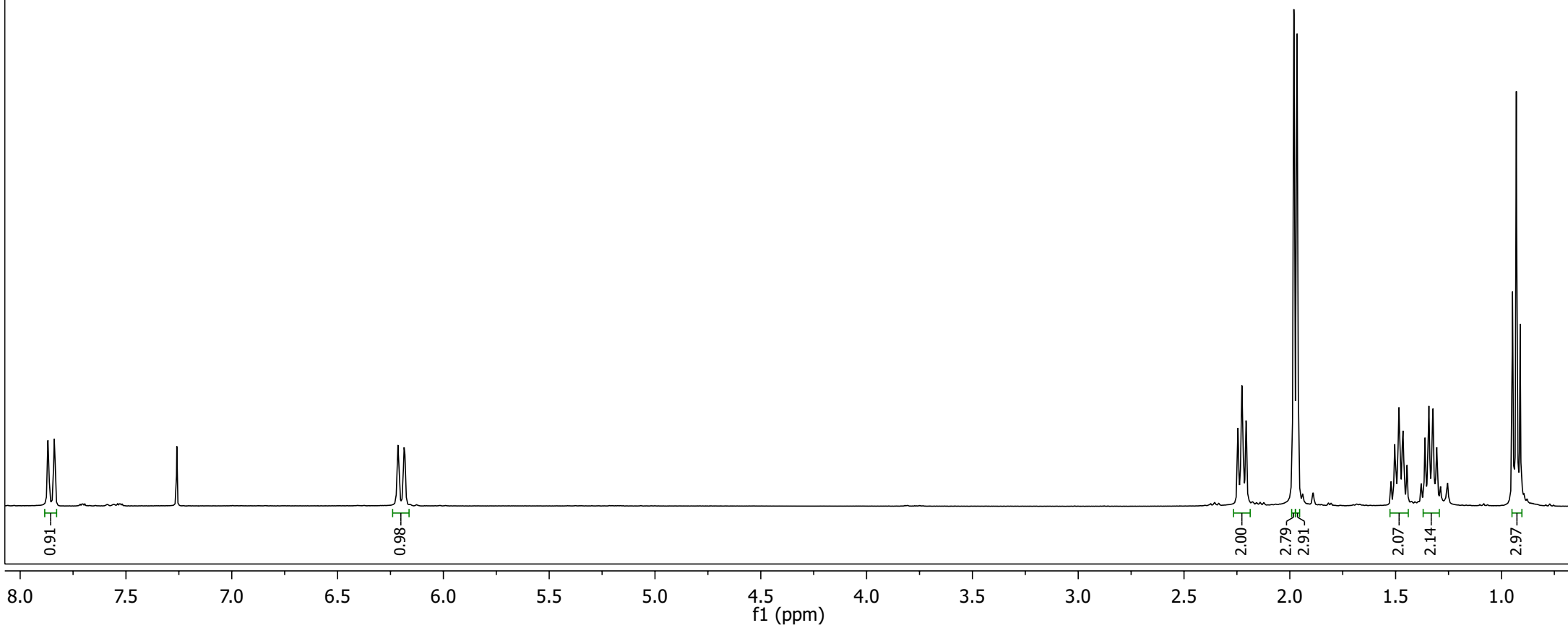


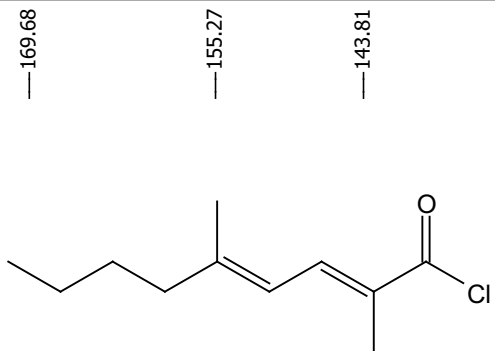
205





88b



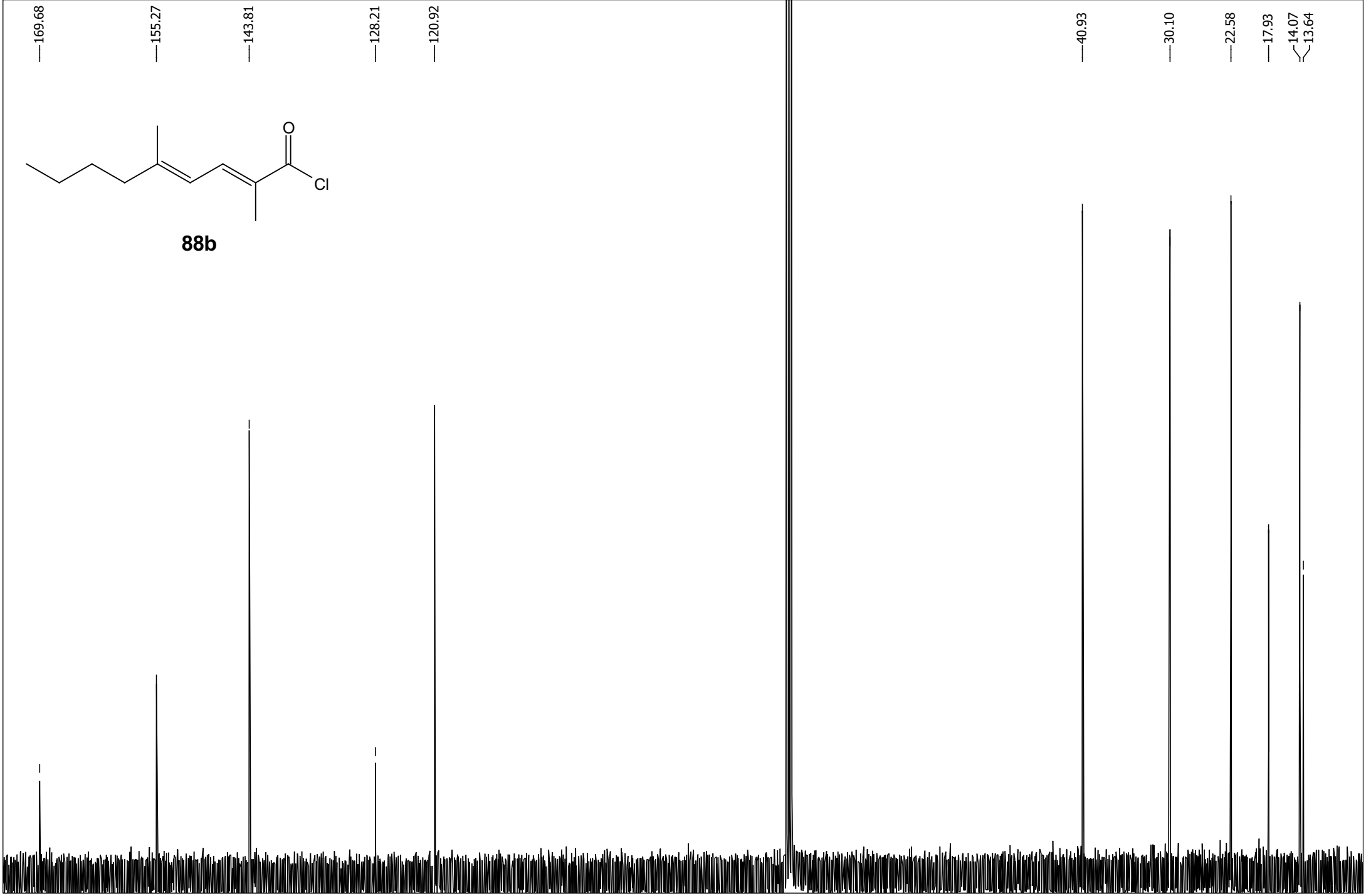


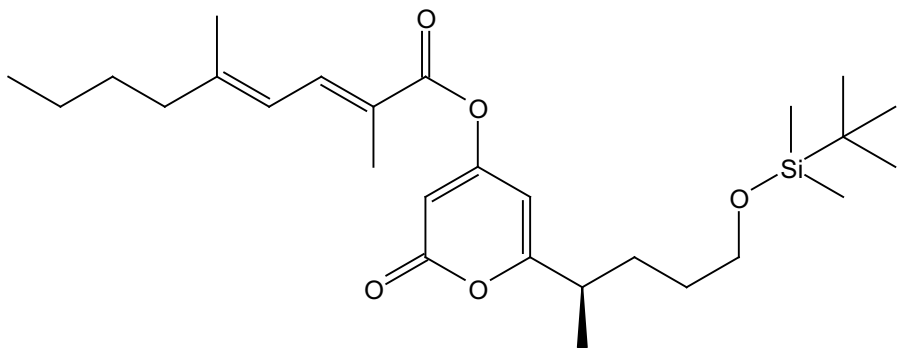
88b

169.68 155.27 143.81 128.21 120.92 40.93 30.10 22.58 17.93 14.07 13.64

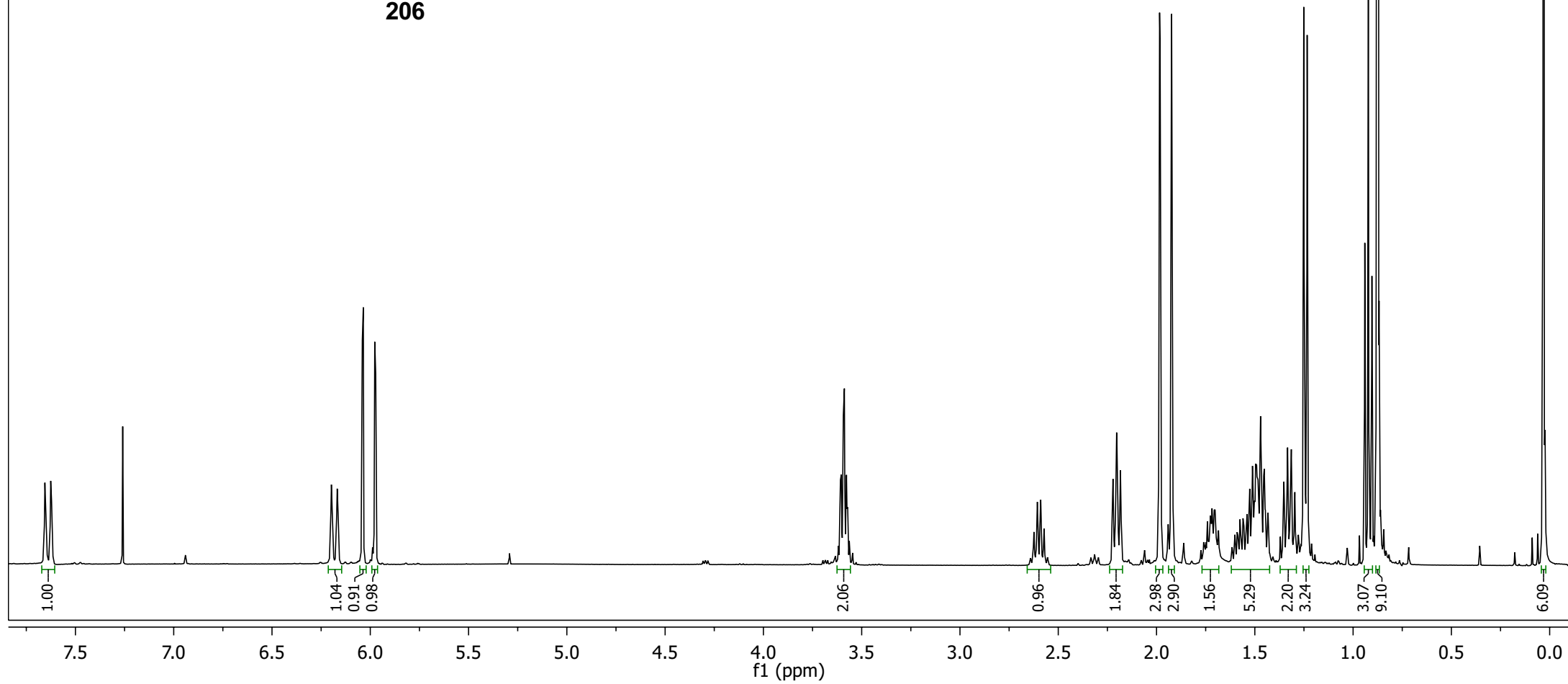
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

f1 (ppm)

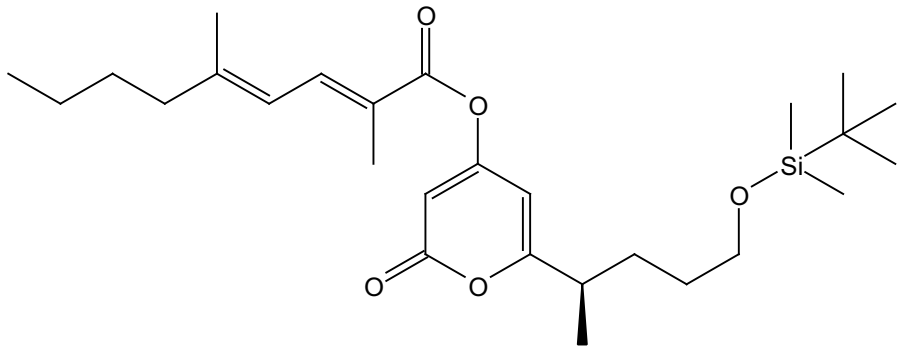




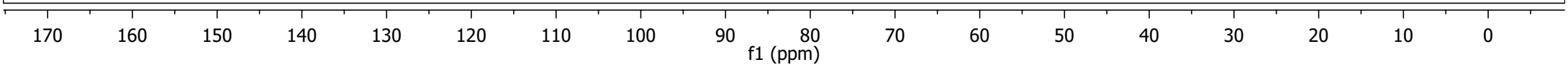
206



170.38
165.07
164.26
164.13
152.52
138.56
122.23
120.62
101.23
100.24
62.96
40.77
38.53
30.84
30.44
30.11
26.09
22.55
18.48
18.40
17.68
14.08
12.48
5.18



206



Danksagung

Besonders möchte ich Prof. Dr. M. Kalesse für die interessante Aufgabenstellung, die allgemeine Unterstützung, Hilfsbereitschaft, eine gute Betreuung und stete Bereitschaft zur Diskussion danken.

Ein großer Dank geht natürlich auch an meine Laborkollegen Tobias Brodmann, Dirk Landsberg, Nadine Bluhm, Marc Gisela, Christine Jahns, Leila Bülow, Olaf Hartmann, Anna Girbig und dem ganzen Rest des Arbeitskreises von Prof. Dr. Kalesse sowie den Arbeitskreisen Kirschning und Boysen. Danke für die Unterstützung, den Zusammenhalt, die großartige Laboratmosphäre und ständige Hilfsbereitschaft.

Vielen Dank an das „A-Team“ für die super Zusammenarbeit und die Unterstützung, wenn ich sie brauchte.

Ferner möchte ich der spektroskopischen Abteilung, insbesondere Monika Rettstadt, Dr. Jörg Fohrer und Dagmar Körtje, für ihre Hilfe danken.

Der mit Abstand größte Dank gilt meinen Eltern, die mich immer bedingungslos unterstützt haben. Sie waren mein größter Rückhalt!

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE INFORMATIONEN

Name	Andreas Rentsch
Geburtsdatum	03.02.1981
Geburtsort	Hannover
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

PROMOTION

<i>seit 10/2007</i>	Institut für organische Chemie, Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. M. Kalesse
Thema	„ <i>Totalsynthese von Argyrin A und Analoga sowie Totalsynthese von Corallopyronin A und Myxopyronin B</i> “

STUDIUM

<i>10/2001–08/2007</i>	Diplom-Studiengang Chemie an der Leibniz Universität Hannover (Note 1,1), Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. M. Kalesse zum Thema „ <i>Untersuchungen zur Synthese von Hydroxy-substituierten Argyrinen</i> “ (Note 1,0)
------------------------	--

AUSLANDSAUFENTHALTE

<i>11/2005-02/2006</i>	Schwerpunktspraktikum am Institut für organische Chemie an der Universität Göteborg, Schweden <ul style="list-style-type: none">• Synthese und Analytik organischer Verbindungen
<i>08/1997-08/1998</i>	Austauschschüler North Shore Highschool Houston, USA

WEHRDIENST

<i>09/2000–06/2001</i>	Grundwehrdienst
------------------------	-----------------

SCHULAUSSBILDUNG

<i>1993–2000</i>	Gymnasium Käthe-Kollwitz-Schule, Hannover <ul style="list-style-type: none">• <i>Abitur</i> 2000 (Note 1,6)
------------------	---

Zeitschriften

„*Synthesis and Biological Characterization of Argyrin F*“ L. Bülow, I. Nিকেleit, A.-K. Girbig, T. Brodmann, A. Rentsch, U. Eggert, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Frank, T. Carlomagno, N. P. Malek, M. Kalesse; *Chem. Med. Chem.* **2010**, 5, 832 – 836.

Patente

PTC/EP2009/004526, 2010006682, 21.01.2010, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH, Medizinische Hochschule Hannover, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, M. Kalesse, N. Malek, R. Frank, T. Brodmann, L. Bülow, A. Rentsch, A.-K. Girbig, U. Eggert, Pr. 08011346.7 23.06.2008 EP.

Posterbeiträge

17th Lecture Conference of the Liebig-Vereinigung für Organische Chemie, Orchem 2010, Weimar, September 2010

Beitragstitel: “*Argyrin A and F – Total Synthesis and Structure-Activity-Relationship*”

AIO Symposium "Academic Drug Development in Oncology - Translating Basic Science Research into Innovative Treatments", Berlin, November 2009.

Beitragstitel: “*Argyrin A and F - Potent antitumor drug candidates*”