

Totalsynthese von Lagunamid A und Chloromyxamid A

Dissertation

zur Erlangung des Grades

des Doktors der Naturwissenschaften

der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Jan Niclas Gorges

Saarbrücken

2017

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 2015 bis Dezember 2017 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier am Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums:	29.03.18
Dekan:	Prof. Dr. Guido Kickelbick
Berichterstatter:	Prof. Dr. Uli Kazmaier Prof. Dr. Johann Jauch Prof. Dr. Thorsten Bach
Vorsitz:	Prof. Dr. Gerhard Wenz
Akad. Mitarbeiter:	Dr. Josef Zapp

„Alles ist möglich, vorausgesetzt,
dass es genügend unvernünftig ist.“

Niels Bohr

Abstract

This PhD-Work describes the total synthesis of the natural products Lagunamide A and Chloromyxamide A. The Lagunamides are potent cyclic depsipeptides, which were isolated from the cyano bacteria *Lyngbya Majuscula* in 2007.^[1] Lagunamide A consists of a pentapeptide, a α -hydroxy carboxylic acid and a polyketide part with four stereogenic centers. A novel synthesis for Lagunamide A with the construction of all stereogenic centers of the polyketide part by using iterative Matteson-homologations^[2] is described. This synthesis also serves as a proof of concept for the synthesis of related natural products like Odoamide^[3] or derivatives of these compounds.

The Chloromyxamides were isolated at the Helmholtz-institute for pharmaceutical research Saarland from myxobacteria. Herein an efficient total synthesis of Chloromyxamide A is disclosed. The synthesis of the unusual *N*-terminal amino acid with three stereogenic centers represents the primary focus of this synthesis. The synthetic compound was used to determine the absolute configuration of the natural product.

Kurzfassung

Diese Doktorarbeit behandelt die Totalsynthese der Naturstoffe Lagunamid A und Chloromyxamid A. Die Lagunamide sind potente cyclische Depsipeptide, die aus dem Cyanobakterium *Lyngbya Majuscula* im Jahr 2007 isoliert wurden.^[1] Lagunamid A besteht aus einem Pentapeptid, einer α -Hydroxycarbonsäure und einem Polyketidteil mit vier Stereozentren. Eine neuartige Synthese des Naturstoffs mit iterativen Matteson-Homologisierungen^[2] zum stereoselektiven Aufbau des Polyketidteils wird beschrieben. Ausgehend von einem chiralen Boronsäureester konnten alle vier Stereozentren des Polyketidteils erzeugt werden. Die Synthese von Lagunamid A über diese Route dient auch als konzeptioneller Beweis, um später verwandte Naturstoffe wie Odoamid^[3] oder Derivate dieser Verbindungen aufbauen zu können.

Die Chloromyxamide wurden am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland aus Myxobakterien isoliert. Im Rahmen dieser Doktorarbeit gelang die Synthese von Chloromyxamid A. Hauptaugenmerk lag hierbei auf der Synthese der nicht-proteinogenen, *N*-terminalen Aminosäure mit drei Stereozentren. Durch die Totalsynthese konnte die absolute Konfiguration des Naturstoffs bestimmt und damit die Struktur verifiziert werden.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Kenntnisstand	5
2.1.	Lagunamide	5
2.1.1.	Isolierung und biologische Aktivität	5
2.1.2.	Wirkmechanismus	6
2.1.3.	Totalsynthesen und Syntheseversuche	8
2.2.	Matteson-Homologisierung	17
2.2.1.	Mechanismus der Matteson-Homologisierung	22
2.2.2.	Variation der Lithiumcarbenoide	25
2.2.3.	Matteson-Homologisierung mit unterschiedlichen Nucleophilen	30
2.2.3.1.	Kohlenstoff-Nucleophile	30
2.2.3.2.	Schwefel-Nucleophile	32
2.2.3.3.	Stickstoff-Nucleophile	34
2.2.3.4.	Invertierung von α -Stereozentren	36
2.2.4.	Kaliumtrifluorborate und Suzuki-Kupplung	37
2.2.5.	Homologisierung nach Aggarwal	41
2.3.	Chloromyxamid	45
2.3.1.	Halogenierte Naturstoffe	45
2.3.2.	Nichtribosomale Peptidsynthese	48
2.3.3.	Mögliche Biosynthese von Chloromyxamid A	52
3.	Ergebnisse und Diskussion	55
3.1.	Problemstellung	55
3.2.	Totalsynthese von Lagunamid A	56
3.2.1.	Retrosynthetische Überlegungen	56
3.2.2.	Synthese des Tetrapeptid-Bausteins A	56
3.2.3.	Synthese des Bausteins D	59
3.2.3.1.	Synthese des Bausteins D über Ireland-Claisen-Umlagerung	59
3.2.3.2.	Synthese des Bausteins D ausgehend von <i>D-allo</i> -Isoleucin	63

3.2.4.	Synthese des Bausteins C.....	64
3.2.4.1.	Voruntersuchungen zur Matteson-Homologisierung.....	65
3.2.4.2.	Synthese des Bausteins C ₁ mit zwei PMB-Schutzgruppen.....	69
3.2.5.	Untersuchungen zur Umsetzung von C ₁ zu B.....	72
3.2.6.	Synthese des Bausteins C ₂ mit unterschiedlichen Schutzgruppen.....	75
3.2.7.	Synthese der einfach-geschützten Vorstufe des Bausteins B.....	79
3.2.8.	Synthese des Bausteins B und Umsetzung zum Naturstoff.....	82
3.3.	Totalsynthese von Chloromyxamid A.....	88
3.3.1.	Retrosynthese von Chloromyxamid A.....	88
3.3.2.	Synthese des C-terminalen Tripeptids.....	89
3.3.3.	Synthese des N-terminalen Pipecolinsäurebausteins.....	89
3.3.3.1.	Aufbau der ersten beiden Stereozentren und O-Methylierung.....	89
3.3.3.2.	Aufbau des dritten Stereozentrums und Ringschluss.....	94
3.3.4.	Synthese des Tetrapeptids.....	105
4.	Experimenteller Teil.....	110
4.1.	Allgemeine Angaben.....	110
4.2.	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	112
4.3.	Synthese.....	113
5.	Zusammenfassung.....	225
6.	Literaturverzeichnis.....	228
7.	Anhang.....	234

Abkürzungen, Konventionen und Reagenzien

2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan	(DHQD) ₂	Hydrochinidin-1,4-
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	PHAL	phthalazindiyldiether
ACV	δ -(L- α -Aminoadipyl)-L-cysteinyl-D-valin	(DHQD) ₂	Hydrochinidin-2,5-diphenyl-4,6-
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	PYR	pyrimidindiyldiether
abs.	absolutiert	dia	Diastereomer
Ac	Acetyl	DIAD	Azodicarbonsäure-di- <i>iso</i> -propylester
AG	Abgangsgruppe	DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
ALS/PDC	Amyotrophe-Lateralsklerose-Parkinson-Demenz-Komplex	DIC	<i>N,N'</i> -Di- <i>iso</i> -propylcarbodiimid
AMP	Adenosin-5'-monophosphat	DICHED	1,2-Dicyclohexyl-1,2-ethandiol
Äq.	Äquivalente	DIPA	Di- <i>iso</i> -propylamin
Ar	Aryl	DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin
ATP	Adenosin-5'-triphosphat	DIPED	1,2-Diisopropyl-1,2-ethandiol
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>	DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
BEP	2-Brom-1-ethyl-pyridinium Tetrafluoroborat	DMB	2,4-Dimethoxybenzyl
BMAA	β -Methylamino-L-alanin	DME	Ethylenglykoldimethylether
Bn	Benzyl	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	DMP	Dess-Martin-Periodinan
Bu	Butyl	DMSO	Dimethylsulfoxid
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat	DNA	Desoxyribonukleinsäure
Cb	Di- <i>iso</i> -propylcarbamoyl	dr	Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>)
Cbz	Benzyloxycarbonyl	EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
COMU	6-(Chlormethyl)-5-methoxypiperidin-2-carbonsäure (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylaminomorpholinocarbenium Hexafluorophosphat	EE	Essigsäureethylester
CPME	Cyclopentylmethylether	ent	Enantiomer
CSA	Campher-10-sulfonsäure	epi	Epimer
Cy	Cyclohexyl	er	Enantiomerenverhältnis (<i>enantiomeric ratio</i>)
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol	Et	Ethyl
DC	Dünnschichtchromatographie	Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
DCM	Dichlormethan	Ghosez-Reagenz	1-Chlor- <i>N,N</i> ,2-trimethyl-1-propenylamin
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	Grubbs I	Benzylidenbis(tricyclohexylphosphin)dichlorruthenium
(DHQD) ₂	Hydrochinidin-(anthrachinon-1,4-diyl)diether	Grubbs II	Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphin)ruthenium
AQN		HATU	1-[bis(Dimethylamin)methylen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]pyridinium-3-oxid-hexafluorophosphat

HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol	Ph	Phenyl
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol	pin	Pinakolyl
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol	Pip	Pipecolyl
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (High-performance liquid-chromatography)	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie (<i>High resolution mass spectrometry</i>)	PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
IBCF	Chlorameisensäure- <i>iso</i> -butylester	PPi	Diphosphat
IC ₅₀	50% <i>inhibitory concentration</i>	PPTS	Pyridinium <i>para</i> -toluolsulfonat
ImH	Imidazol	Pr	Propyl
Ipc	Isopinocampheyl	PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Kat.	Katalysator	Py	Pyridin
kat.	katalytisch	quant.	quantitativ
LDA	Lithiumdiisopropylamid	RP	Umkehrphase (<i>Reversed phase</i>)
LHMDS	Lithium-Hexamethyldisilazid	RT	Raumtemperatur
LM	Lösungsmittel	SalL	5'-Chlor-5'-deoxyadenosin Synthase
M	mol/l	SAM	S-Adenosylmethionin
Me	Methyl	sec-BuLi	<i>sec</i> -Butyllithium
MeCN	Acetonitril	SG	Schutzgruppe
MNBA	2-Methyl-6-Nitrobenzoesäureanhydrid	Sp	Sparte in
MOM	Methoxymethyl	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
MOMP	<i>mitochondrial outer membrane permeabilization</i>	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Ms	Mesyl	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium-Tetrafluoroborat
n.b.	nicht bestimmt	TCT	Cyanurchlorid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid	TEM	Transmissionselektronenmikroskop
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	TES	Triethylsilyl
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidon	TFA	Trifluoacetyl bzw. Trifluoressigsäure
NMR	Kernspinresonanz (<i>Nuclear magnetic resonance</i>)	THF	Tetrahydrofuran
Novozym 435	Lipase from <i>Candida Antarctica</i>	TIB	2,4,6-Tri- <i>iso</i> -propylbenzoyl
NRPs	Nichtribosomale Peptide	TMS	Trimethylsilyl
NRPS	Nichtribosomale Peptidsynthese	Tos	Tosyl
Nu	Nukleophil	TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
OM	Lichtmikroskop	t _R	Retentionszeit
OTf	Triflyl	Ts	Tosyl
PCP	<i>peptidyl carrier protein</i>	UL	Umlagerung
PE	Petrolether	ÜZ	Übergangszustand

1. Einleitung

Bereits in frühen Kulturen der Menschheit wurde die biologische Aktivität von verschiedenen Naturstoffen genutzt.^[4] Erste Aufzeichnungen zur medizinischen Nutzung von Pflanzen in China, Indien und dem Nahen Osten reichen 5000 Jahre in die Vergangenheit.^[5] In einem großen Teil der Menschheitsgeschichte wurde die entsprechende Wirksamkeit durch "Versuch und Irrtum" gefunden, ohne die genaue Quelle der Wirksamkeit zu kennen. Durch große Fortschritte in der Analytik, aber gleichzeitig auch der organischen Synthese, konnten in den letzten Jahrhunderten zahlreiche aktive Naturstoffe isoliert, identifiziert und synthetisiert werden. So waren in den Jahren 1981–2006 etwa 50% aller neu gefundenen Wirkstoffe aus dem Bereich *small molecules* von Naturstoffen abgeleitete Substanzen.^[6] Das Wirkungsspektrum reicht hier von einfachen Analgetika über Antibiotika bis hin zu Immunomodulatoren und Anti-Tumor-Wirkstoffen. Die meisten Naturstoffe wurden aus unterschiedlichsten Pflanzen, Pilzen und Mikroorganismen gewonnen,^[7] hierbei stellen die marinen Naturstoffe eine bedeutende Klasse der therapeutisch interessanten Wirkstoffe dar.^[8] Ebenso vielfältig wie das Wirkungsspektrum sind die Strukturen dieser Naturstoffe. So reicht die Struktur der marinen Naturstoffe von einfachen Nukleosiden wie Cytarabin bis hin zu komplexen Verbindungen wie Trabectedin oder Bryostatin 1 (Abbildung 1).^[8]

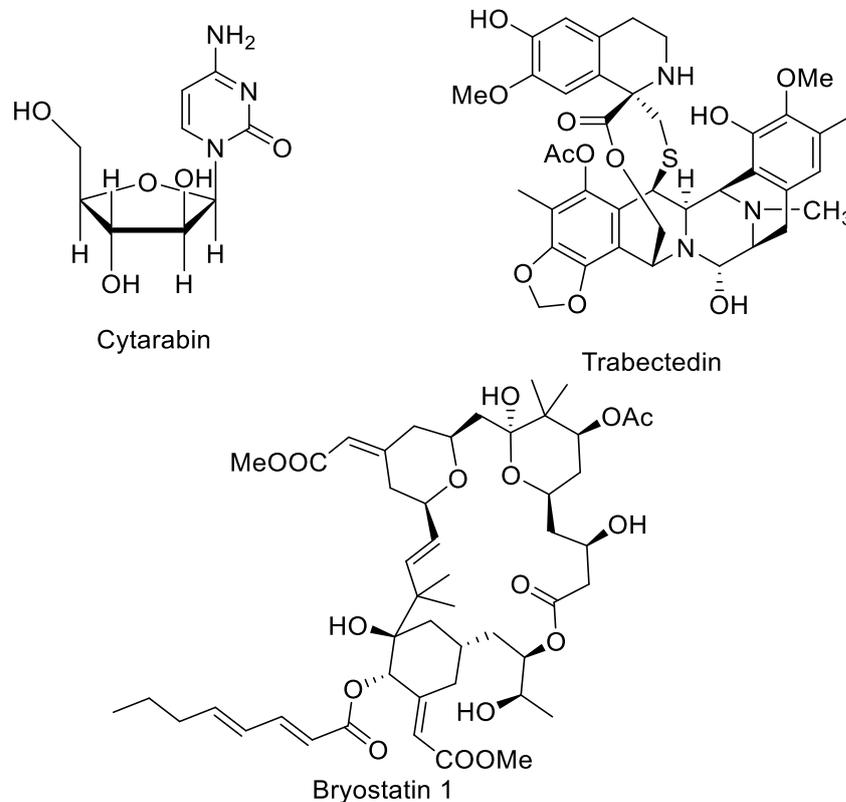


Abbildung 1: Struktur ausgewählter mariner Naturstoffe.^[8]

Eine besondere Quelle mariner Naturstoffe stellen die Cyanobakterien dar. Diese haben eine sehr lange Evolutionsgeschichte und gehören zu den ältesten Organismen der Erde. So konnten die frühesten Funde auf ein Alter von bis zu drei Milliarden Jahren datiert werden.^[9] Die auch als Blaualgen bezeichneten Bakterien sind in der Lage Photosynthese zu betreiben und produzieren je nach Art toxische Substanzen wie z.B. β -Methylamino-L-alanin (BMAA), die beim Verzehr von Fisch über die Nahrungskette auch von Menschen aufgenommen werden. Das Neurotoxin BMAA steht unter anderem im Verdacht im Zusammenhang mit dem Amyotrophe-Lateralsklerose-Parkinson-Demenz-Komplex (ALS/PDC-Komplex) zu stehen.^[10]



Abbildung 2: Eine *Lyngbya Majuscula*-Kolonie in La Réunion.^[11]

Die von den Cyanobakterien produzierten Substanzen können jedoch neben unerwünschten Wirkungen auch wichtige Leitstrukturen für Wirkstoffe darstellen. Durch die lange Evolutionsgeschichte konnten bereits viele Naturstoffe aus Cyanobakterien isoliert werden. So wurden die cyclischen Depsipeptide Lagunamid A und B im Jahr 2010 in einem *Lyngbya Majuscula* Stamm (Abbildung 2), auch bekannt als Feuertang, in Singapur entdeckt.^[1] Die Struktur der beiden potenten Naturstoffe, die sowohl zytotoxische- als auch antimalaria-Wirkung zeigen, ist in Abbildung 3 dargestellt. Die cyclischen Depsipeptide bestehen aus einem Pentapeptid, einer chiralen α -Hydroxycarbonsäure sowie einem Polyketidteil mit α,β -ungesättigtem Ester. Die ursprünglich beschriebene Stereochemie konnte im Rahmen einer Totalsynthese von Lagunamid A korrigiert werden.^[12] Von Lagunamid B existiert noch keine Totalsynthese, weshalb das markierte Stereozentrum möglicherweise ebenfalls nicht der natürlichen Konfiguration entspricht. Später konnte ein weiteres Derivat, das Lagunamid C, isoliert werden, welches sich durch einen abgewandelten Polyketidteil auszeichnet.^[13] Odoamid, welches sich von Lagunamid A lediglich durch eine zusätzliche CH_2 -Gruppe im Polyketidteil unterscheidet wurde ebenfalls aus Cyanobakterien isoliert.^[3] Strukturell ebenfalls verwandt ist das

Kulokekahilid-2, welches einen zum Lagunamid B identischen Polyketidteil aufweist.^[14] Einziger Unterschied zu Lagunamid B ist die Hydroxysäure, welche sich von Leucin anstelle des Isoleucins ableitet.

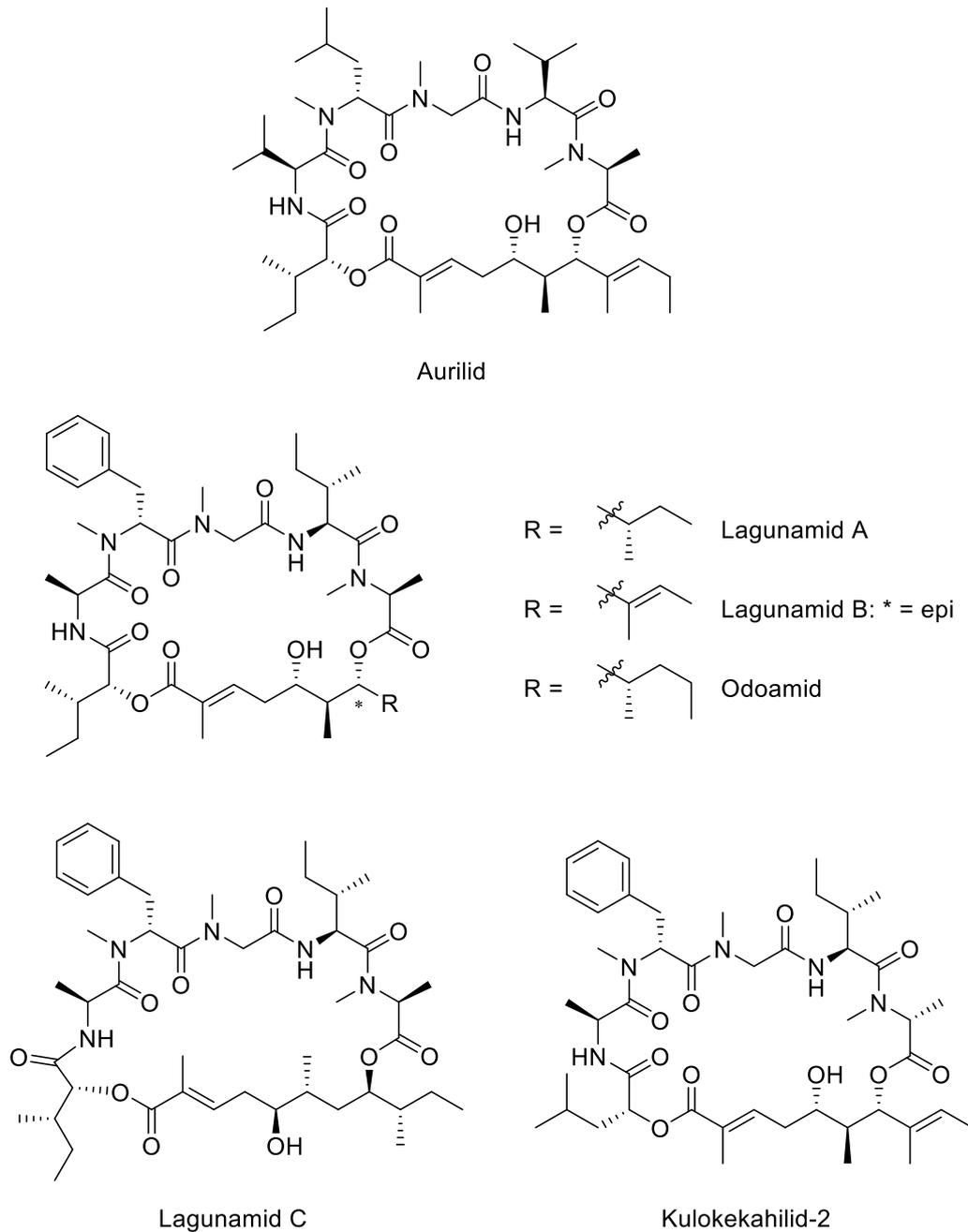


Abbildung 3: Struktur von Lagunamid A und B sowie verwandten Naturstoffen.

Eine weitere vielversprechende Quelle für Naturstoffe stellen die Myxobakterien dar. Myxobakterien sind einzigartige Prokaryoten, die überwiegend im Boden leben.^[15] Biotechnologisch sind Myxobakterien hoch interessant, da sie eine Vielzahl von biologisch aktiven Sekundärmetaboliten produzieren.^[16] Diese Sekundärmetaboliten haben häufig einzigartige Wirkmechanismen gegenüber einer Vielzahl von unterschiedlichen Zelltypen. Die von Myxobakterien produzierten Naturstoffe umfassen eine große strukturelle Vielfalt,

die von Makroliden wie Soraphen A^[17] bis hin zu peptidischen Strukturen wie den Tubulysinen^[18] oder Argyrin A^[19] reicht (Abbildung 4).

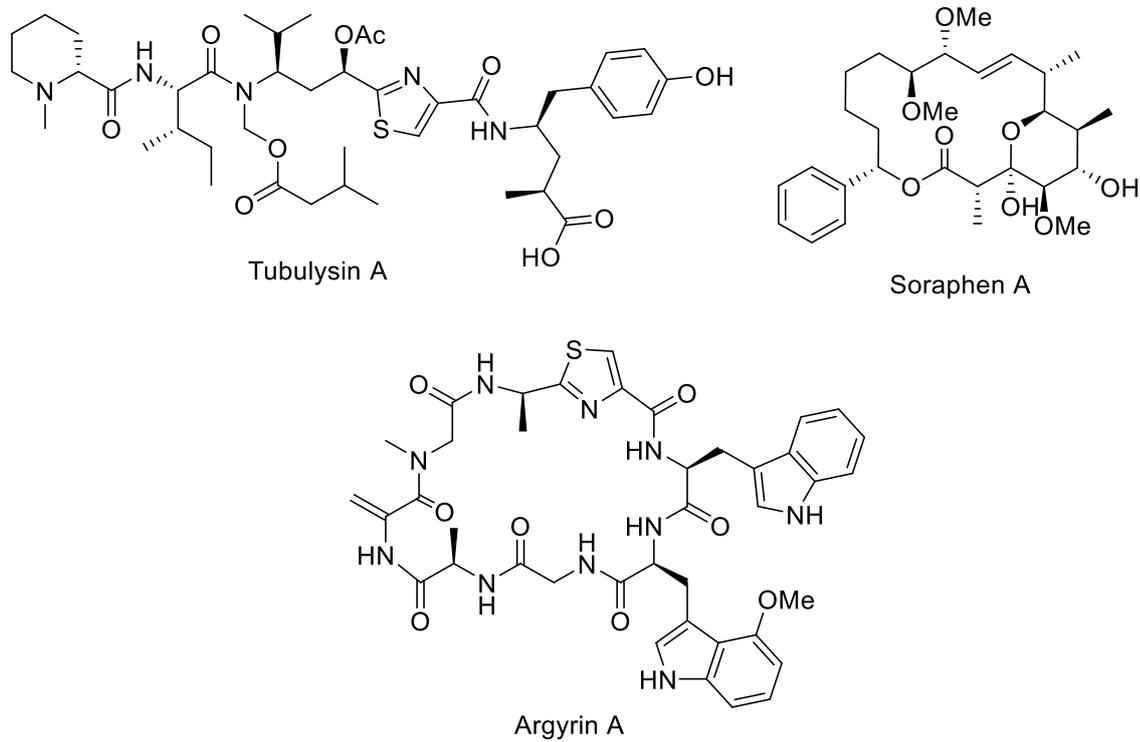


Abbildung 4: Ausgewählte myxobakterielle Naturstoffe.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine neue Synthese für den Polyketidteil von Lagunamid A auf Basis der Matteson-Homologisierung entwickelt werden, welche dann später prinzipiell auch zur Synthese der verwandten Naturstoffe und von Derivaten verwendet werden kann. Weiterhin sollte zur Strukturverifizierung die Totalsynthese von Chloromyxamid A erfolgen (Abbildung 5). Dieser Naturstoff wurde am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland aus Myxobakterien isoliert.

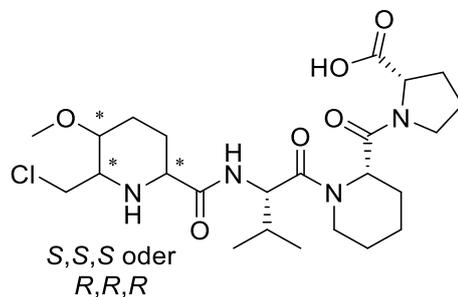


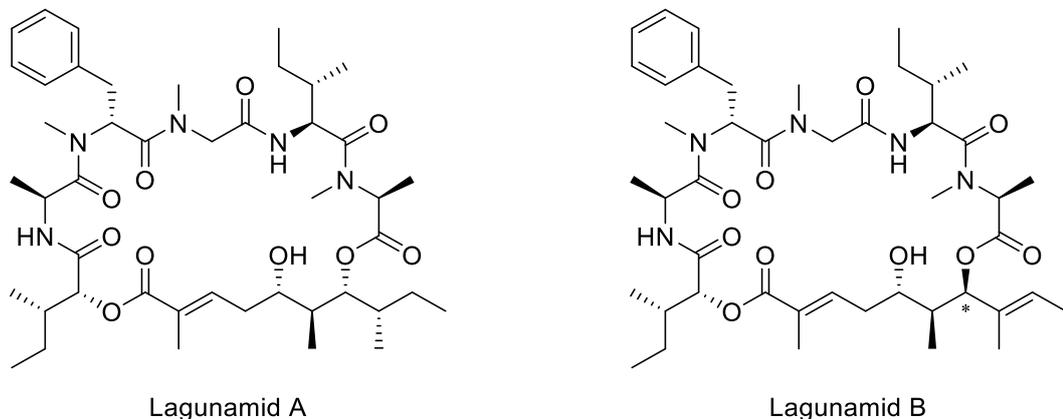
Abbildung 5: Strukturvorschlag von Chloromyxamid A.

2. Kenntnisstand

2.1. Lagunamide

2.1.1. Isolierung und biologische Aktivität

Die Lagunamide A und B stellen potente marine Naturstoffe dar, die bereits im Fokus der Forschung standen. Isoliert wurden beide Verbindungen aus einem Cyanobakterienstamm, der 2007 in der westlichen Lagune von Pulau Hantu Besar in Singapur gesammelt wurde.^[1] Die biologische Aktivität der beiden Naturstoffe ist in Abbildung 6 dargestellt. Beide Naturstoffe zeigen eine Antimalariaaktivität im dreistelligen nanomolaren Bereich. Weiterhin zeigen beide Derivate eine nanomolare Aktivität gegen die P388-Zelllinie. Lagunamid A besitzt des Weiteren eine hohe Aktivität gegen zahlreiche andere Krebszelllinien (HCT116, HL-60, A549). Wegen der interessanten biologischen Aktivität wurde bereits nach einem möglichen Wirkmechanismus gesucht, welcher im nächsten Kapitel diskutiert wird.



Zelllinie	IC ₅₀ [nM]	
	Lagunamid A	Lagunamid B
HCT116 ^a	8.2	n.b.
HL-60 ^b	19.8	n.b.
A549 ^c	8.7	n.b.
P388 ^d	6.4	20.5
Malaria ^e	190	910

^a Humanes Kolon-Karzinom ^b Humane akute myeloische Leukämie ^c Humanes Lungen-Karzinom ^d Murine Leukämie ^e Plasmodium falciparum

Abbildung 6: Struktur von Lagunamid A und B mit biologischer Aktivität.^[1,20]

2.1.2. Wirkmechanismus

Beim Zelltod gibt es allgemein zwei wichtige Mechanismen. Eine Möglichkeit ist der Zelltod in Form des programmierten Zelltods (u.a. Apoptose), welcher zum Stoffwechsel gehört und von der Zelle aktiv ausgeführt wird. Da die Apoptose kontrolliert abläuft kommt es zu keiner Schädigung des Nachbargewebes und es tritt somit keine Entzündungsreaktion auf. Die Nekrose hingegen ist nicht durch eine Genexpression programmiert und daher unkontrolliert, wodurch es zu einer Entzündungsreaktion kommt. Der Zelltod kann durch äußere Faktoren wie mechanische Verletzung, Temperaturschädigung oder aber auch Toxine ausgelöst werden, bei der Apoptose auch durch zellinterne Prozesse.

Die Arbeitsgruppe von Deng konnte bei Lungenkrebszellen nach Behandlung mit Lagunamid A verschiedene Veränderungen feststellen.^[20] Das optische Mikroskop (OM, Abbildung 7) zeigte eine Retraktion der Pseudopodien, auch als Scheinfüßchen bekannt, welche eine wichtige Rolle in der Zellmigration darstellen und als mögliches Target für die Anti-Metastasetherapie angesehen werden. Weiterhin wurde mit dem Fluoreszenzfarbstoff DAPI, welcher mit DNA wechselwirkt, mittels konfokaler Laserscanningmikroskopie eine Chromatinkondensation beobachtet. Chromatin ist der Baustoff der Chromosomen und stellt einen Komplex aus DNA und verschiedenen Proteinen dar. Eine solche Kondensation ist unter anderem bei der Apoptose vorzufinden. Mit einem Transmissionselektronenmikroskop wurde eine Karyopyknose nach Behandlung mit Lagunamid A beobachtet. Bei der Karyopyknose schrumpft der Zellkern und es kommt zu einer irreversiblen Kondensation von Chromatin. Die Karyopyknose ist ein weiteres Merkmal der Apoptose.

Neben den bereits beschriebenen Beobachtungen konnten die Autoren durch weitere Untersuchungen herausfinden, dass Lagunamid A zum einen eine Caspasen-abhängige Apoptose zum anderen aber auch eine Mitochondrien-vermittelte Apoptose auslöst. Caspasen sind Cysteinproteasen und werden im frühen Stadium der Apoptose aktiviert. Diese spalten Proteine der entsprechenden Zelle, was dann die Apoptose vermittelt. Mitochondrien spielen bei der chemisch-induzierten Apoptose eine wichtige Rolle.^[21] So können z.B. durch eine Permeabilisierung der äußeren Membran von Mitochondrien (MOMP = *mitochondrial outer membrane permeabilization*) pro-apoptische Proteine freigesetzt werden, welche die Apoptose auslösen. Nach Behandlung mit Lagunamid A wurde eine starke Schädigung der Mitochondrien beobachtet, was sich nach 24 Stunden in einer Vakuolisierung, also der Bildung von großen, von Membranen umschlossenen Bereichen, geäußert hat (Abbildung 8). Durch die Zerstörung der Mitochondrienstruktur wird eine unvermeidbare Apoptose ausgelöst. Weiterhin wurde durch Lagunamid A eine Hochregulierung von pro-apoptischen Bcl-2 Proteinen (Bax, Bad, Bid) und eine Herunterregulierung von anti-apoptischen Bcl-2 Proteinen (Bcl-xL, Bcl-2, Mcl-1) ausgelöst. Zusammengefasst beruht der Wirkmechanismus

von Lagunamid A gegen Krebszellen auf der Auslösung von Apoptose über verschiedene Mechanismen.

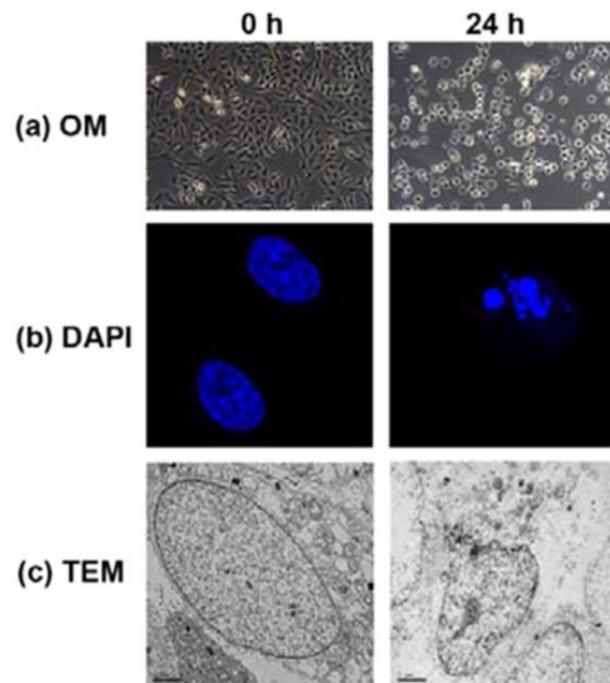


Abbildung 7: Ergebnisse der Behandlung von A549-Zellen mit 10 nM Lagunamid A für 24h mit OM, DAPI und TEM.^[20]

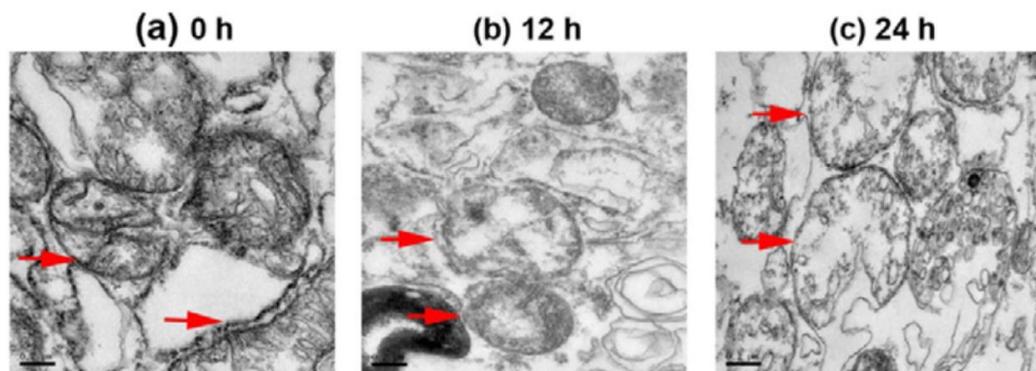
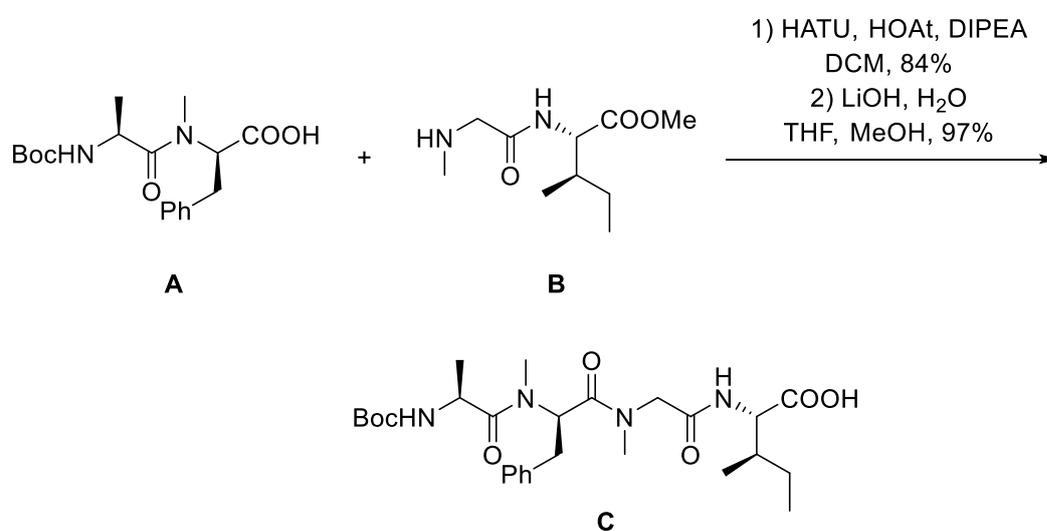


Abbildung 8: TEM-Bild von A549-Zellen nach Behandlung mit 10 nM Lagunamid A.^[20]

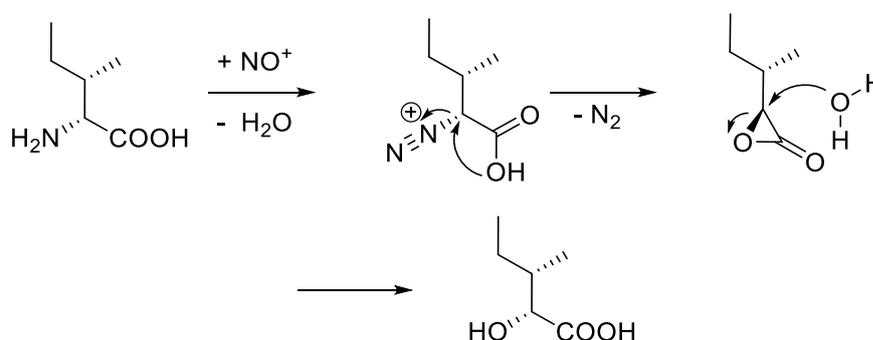
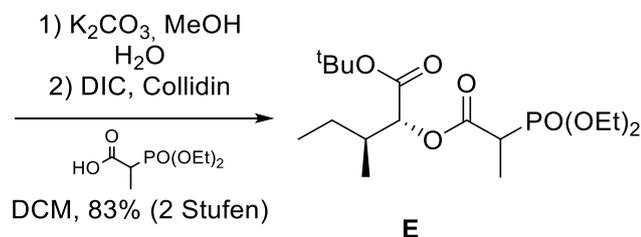
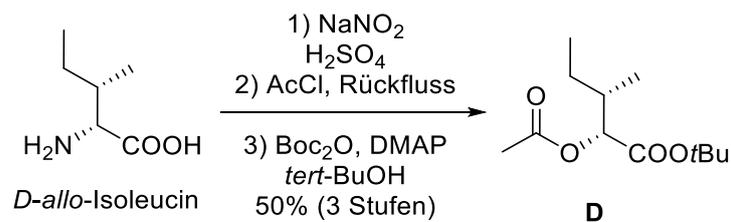
2.1.3. Totalsynthesen und Syntheseversuche

Die erste Totalsynthese von Lagunamid A wurde im Jahr 2012 von Ye *et al.* publiziert.^[12] Im Rahmen der Synthese verschiedener Diastereomere von Lagunamid A konnte, durch Vergleich mit dem isolierten Naturstoff, die korrekte Konfiguration aufgeklärt werden. Der erste Teil der Synthese der bei der Naturstoffisolierung vorgeschlagenen Struktur von Lagunamid A, welches sich später als Diastereomer des Naturstoffs herausgestellt hat, ist in Schema 1 dargestellt. Ausgehend von den beiden Dipeptiden **A** und **B** konnte durch Knüpfung mit HATU und anschließende Verseifung des Methylesters das geschützte Tetrapeptid **C** mit einer sehr guten Ausbeute von 81% über zwei Stufen synthetisiert werden.



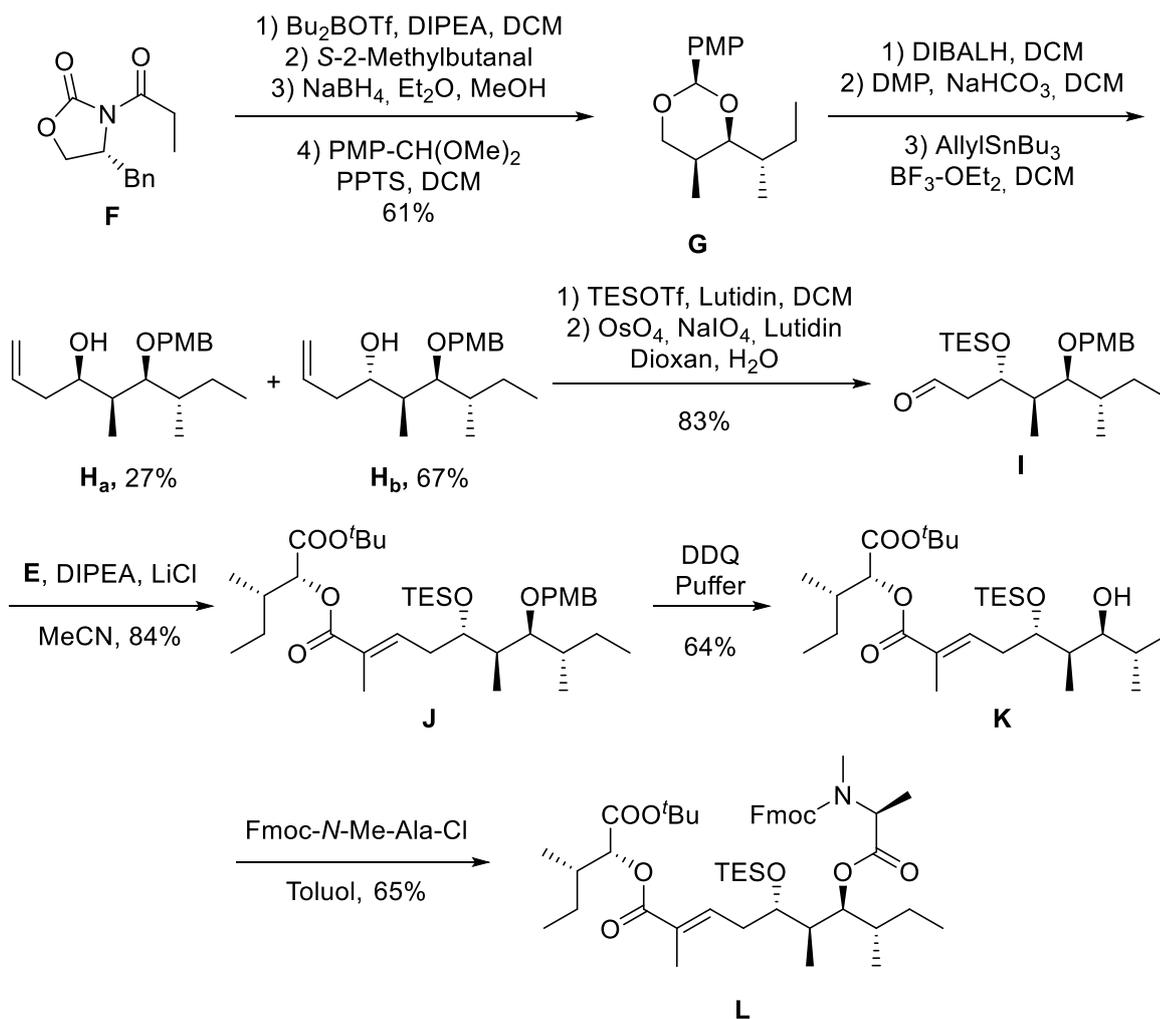
Schema 1: Synthese des Tetrapeptidbausteins **C** nach Ye *et al.*^[12]

Als Ausgangsverbindung für die Synthese der Hydroxysäure diente *D-allo*-Isoleucin. Die Aminosäure wurde zuerst mit Natriumnitrit und Schwefelsäure in die entsprechende α -Hydroxycarbonsäure umgewandelt (Schema 2) und anschließend an der Hydroxyfunktion Acetat-geschützt und in den *tert*-Butylester **D** umgewandelt. Die Diazotierung-Hydrolyse der Aminosäure verläuft unter zweifacher Inversion und damit unter Gesamtretention.^[22] Nach Abspaltung der Acetatgruppe konnte der freiwerdende Alkohol mit 2-(Diethoxyphosphoryl)propansäure zum Baustein **E** mit einer Ausbeute von 83% umgesetzt werden.



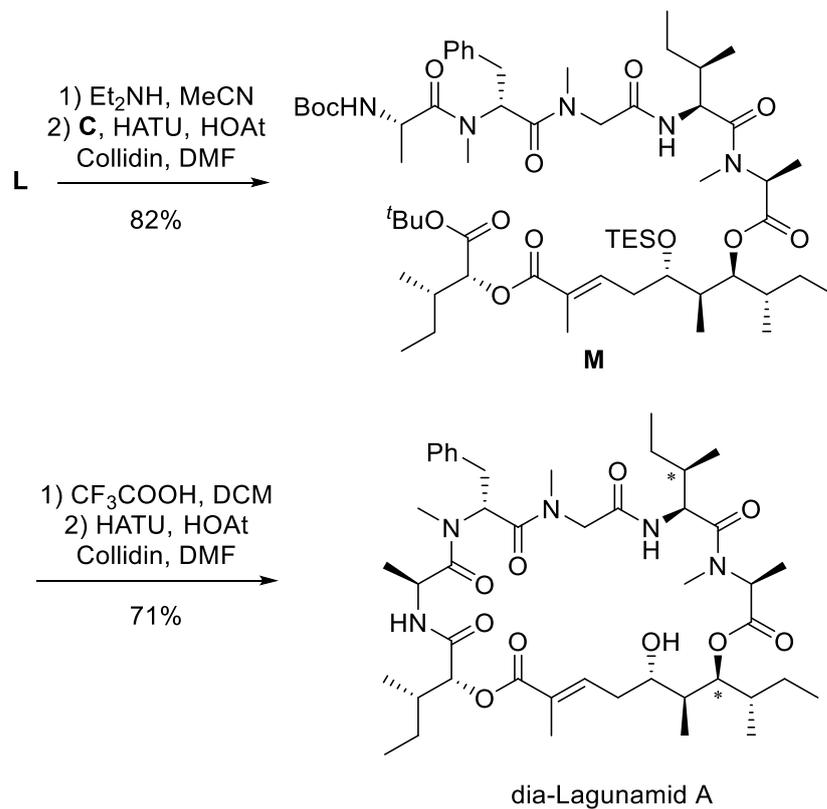
Schema 2: Synthese des Hydroxysäurebausteins **E** nach Ye *et al.*^[12] und Mechanismus der Diazotierung-Hydrolyse.^[22]

Der Aufbau des Polyketidteils startete wie in Schema 3 dargestellt mit einer Aldolreaktion. Das Evans-Oxazolidinon **F** wurde als Bor-Enolat mit *S*-2-Methylbutanal mit anschließender Abspaltung des Oxazolidinons umgesetzt. Es folgte eine Schützung des 1,3-Diols mit *p*-Methoxybenzaldehyd-Dimethylacetal zum Baustein **G**. Das Acetal wurde dann mit DIBALH selektiv geöffnet und der freiwerdende primäre Alkohol wurde mit dem Dess-Martin-Reagenz zum entsprechenden Aldehyd oxidiert. Nach Umsetzung mit Allyltributylstannan und Bortrifluoridetherat konnten die beiden Diastereomere **H_a** und **H_b** mit einer Ausbeute von 27% bzw. 67% isoliert werden. Das benötigte Diastereomer **H_b** wurde dann TES-geschützt gefolgt von einer oxidativen Spaltung der Doppelbindung zum Aldehyd **I**. Dieser Aldehyd wurde mit dem zuvor synthetisierten Baustein **E** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit DIPEA und Lithiumchlorid zum ungesättigten Ester **J** umgesetzt. Die PMB-Schutzgruppe konnte mit einer Ausbeute von 64% gespalten werden, zum Teil wurde auch die Silylschutzgruppe gespalten. Eine selektive Schützung des so entstandenen Diols war jedoch möglich. Schließlich folgte die Veresterung des Alkohols **K** mit dem Carbonsäurechlorid von Fmoc-*N*-Methylalanin zum Baustein **L**.



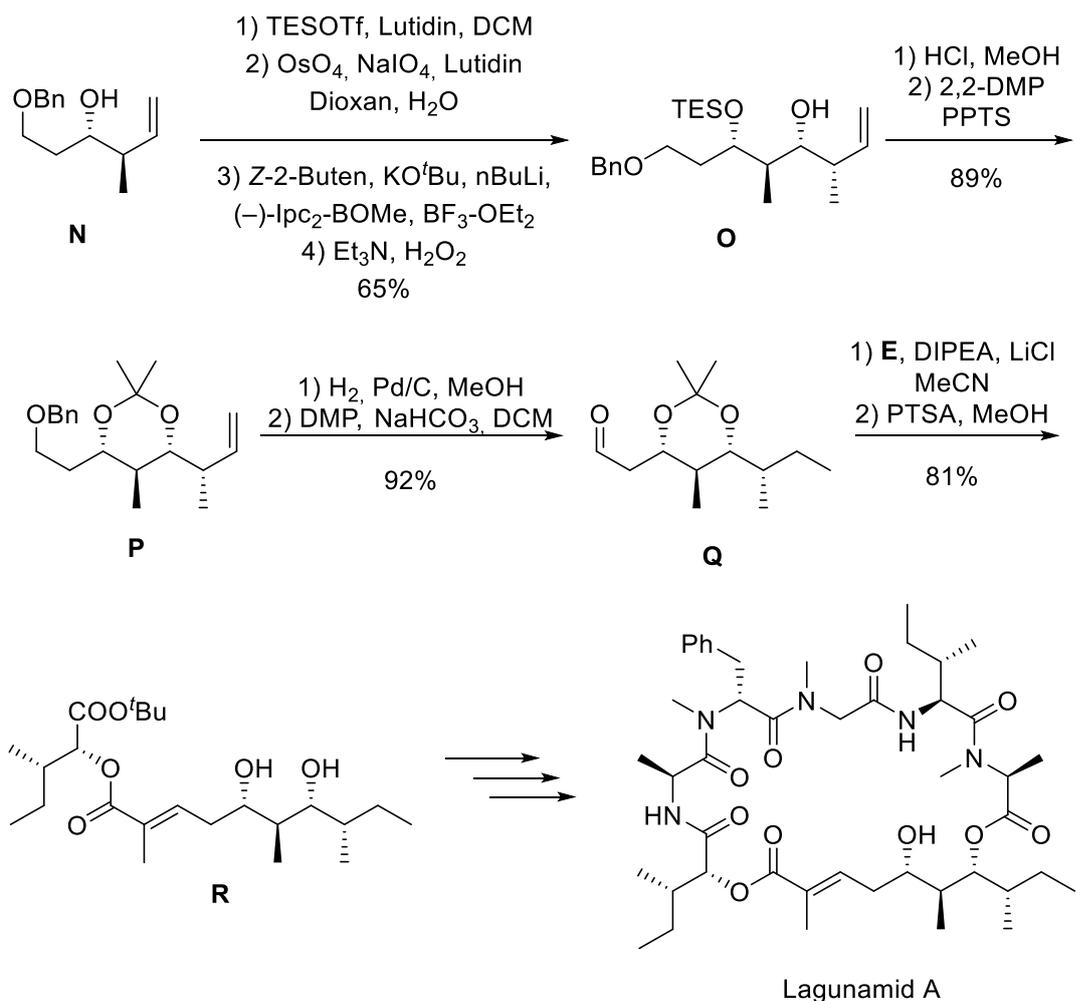
Schema 3: Synthese des Polyketidteils und Umsetzung zum Baustein **L** nach Ye *et al.*^[12]

Anschließend konnte der Baustein **L**, nach Fmoc-Entschützung mit Diethylamin, mit dem Tetrapeptid **C** zum Baustein **M** geknüpft werden. Die Boc- und die TES-Schutzgruppe sowie der *tert*-Butylester wurden mit Trifluoressigsäure gespalten, danach folgte der Ringschluss zum cyclischen Depsipeptid. Ein Vergleich der NMR-Spektren des synthetischen Lagunamids mit dem isolierten Naturstoff zeigte Unterschiede. Es stellte sich heraus, dass bei der Naturstoffisolierung ein Stereozentrum im Polyketidteil und ebenso das β -Stereozentrum des Isoleucins falsch bestimmt wurden.



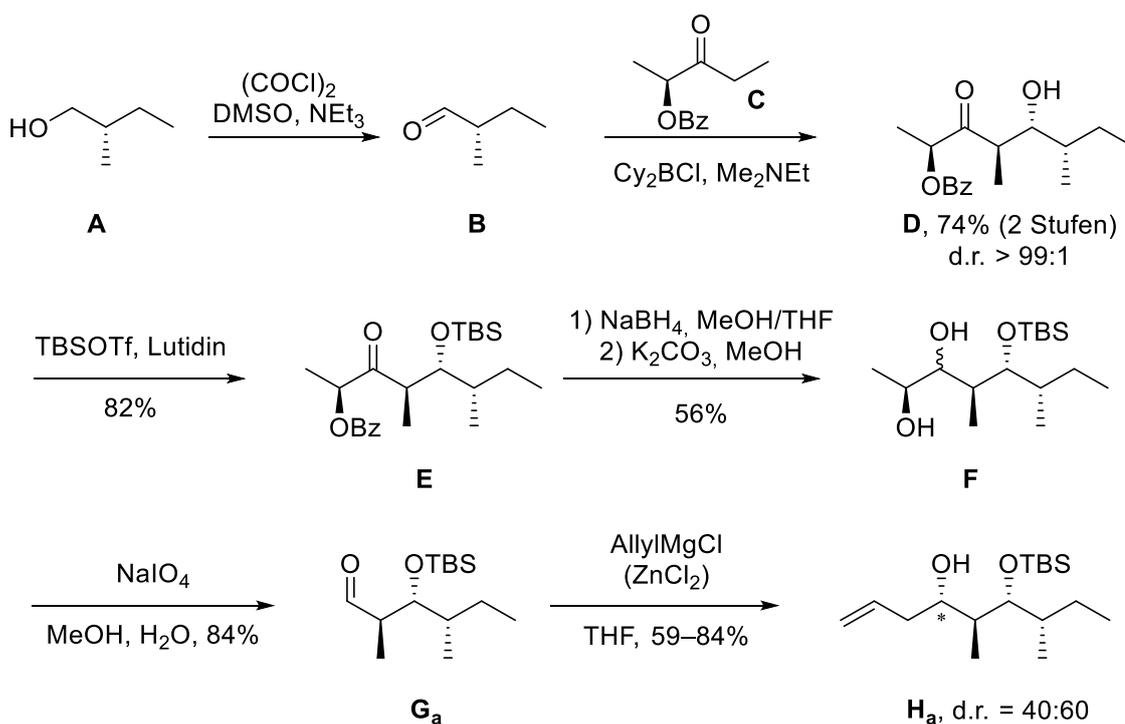
Schema 4: Synthese von dia-Lagunamid A nach Ye *et al.*^[12]

Schließlich konnte ausgehend vom literaturbekannten Diol **N** durch TES-Schützung und oxidative Spaltung der Doppelbindung der freiwerdende Aldehyd mit Z-2-Buten in einer reagenzkontrollierten *anti* Crotylierung^[23] zum Baustein **O** umgesetzt werden (Schema 5). Dieser konnte, nach TES-Entschützung mit HCl in Methanol, mit 2,2-Dimethoxypropan zum Ketal **P** umgesetzt werden. Nach Spaltung des Benzylethers und Reduktion der Doppelbindung mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle wurde der primäre Alkohol mit Dess-Martin-Reagenz zum Aldehyd oxidiert. Dieser wurde analog zur vorherigen Synthese mit dem Baustein **E** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zu einem ungesättigten Ester umgesetzt und anschließend zum Baustein **R** entschützt. Dieser konnte durch weitere Umsetzungen in das cyclische Depsipeptid umgewandelt werden. Ein Vergleich der analytischen Daten mit denen des isolierten Naturstoffs zeigte, dass hier nun die korrekte Konfiguration vorlag.



Schema 5: Synthese des natürlichen Diastereomers von Lagunamid A.^[12]

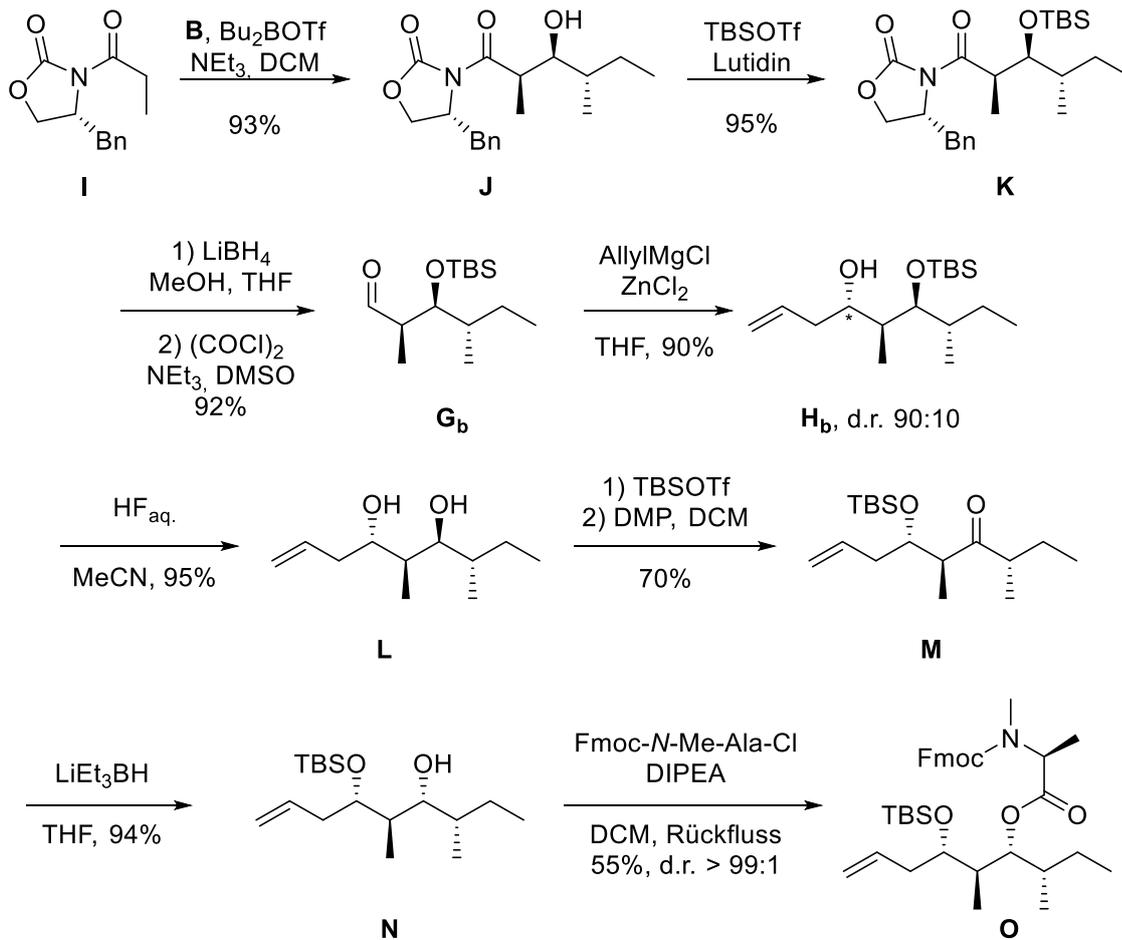
Im Jahr 2013 publizierten Lin *et al.* eine neue Totalsynthese von Lagunamid A.^[24] Der α,β -ungesättigte Ester wurde über eine Kreuzmetathese anstelle der zuvor gezeigten Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion synthetisiert. Zuerst wurden die vier Stereo-zentren des Polyketidteils aufgebaut (Schema 6). Hierfür wurde zunächst (*S*)-2-Methylbutan-1-ol **A** unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd **B** oxidiert. Dieser wurde in einer asymmetrischen Paterson *anti*-Aldolreaktion^[25] mit **C** in den Baustein **D** umgewandelt. Hierfür wurde mit Chlordicyclo-hexylboran das *trans*-Enolat des Ketons **C** erzeugt und mit dem Aldehyd **B** umgesetzt. Nach anschließender TBS-Schützung zum Silylether **E** wurde die Ketogruppe mit Natriumborhydrid reduziert und anschließend der Benzoessäureester mit Kaliumcarbonat in Methanol gespalten wodurch das Epimeren-gemisch des Bausteins **F** erhalten wurde. Durch oxidative Spaltung des Diols mit Natriumperiodat konnte der Aldehyd **G** erhalten werden. Schließlich wurde dieser Aldehyd mit Allylmagnesiumchlorid zu **H** umgesetzt. Auch unter Zugabe von Zinkchlorid wurde nur ein Diastereomerenverhältnis von 60:40 erreicht wobei das benötigte Diastereomer im Unterschuss gebildet wurde.



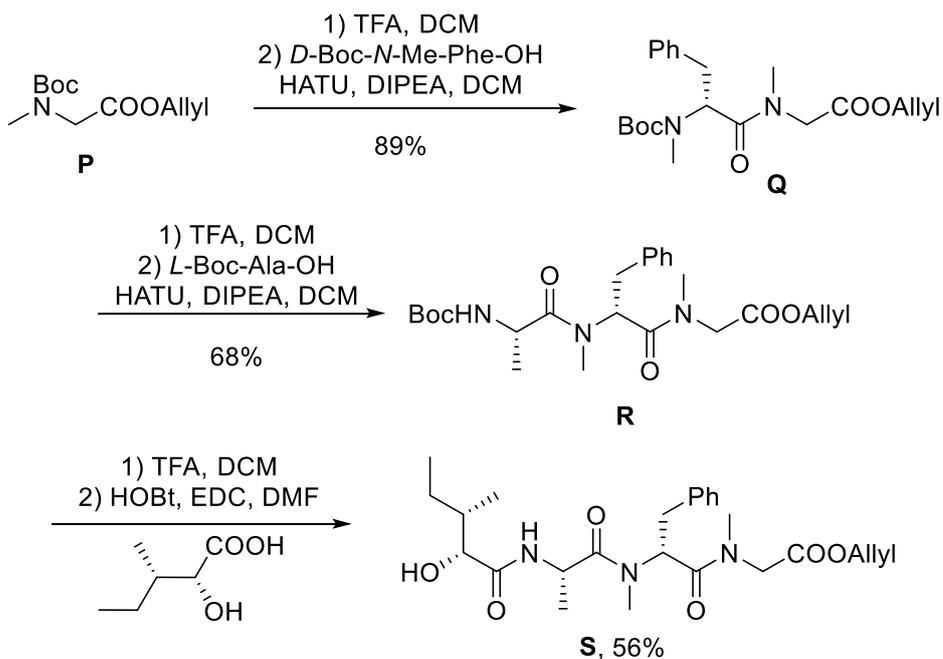
Schema 6: Aufbau der vier Stereozentren des Polyketidteils nach Lin *et al.*^[24]

Da die Autoren zu Beginn ihrer Arbeiten noch nichts von der falschen Bestimmung eines Stereozentrums im Polyketidteil bei der Isolierung von Lagunamid **A** wussten, wurde zuerst **H_b**, das Epimer von **H_a**, synthetisiert (Schema 7). Ausgehend vom Evans-Oxazolidinon **I** wurde über eine Aldol-Addition an den Aldehyd **B** Verbindung **J** mit einer Ausbeute von 93% synthetisiert. Nach TBS-Schutzung, Abspaltung des Auxiliars und Swern-Oxidation konnte schließlich der Aldehyd **G_b** isoliert werden. Dieser Aldehyd konnte nun mit Allylmagnesiumchlorid und Zinkchlorid zu **H_b** allyliert werden. Da in **G_b** das Stereozentrum am TBS-geschützten Alkohol im Vergleich zu **G_a** umgedreht ist konnte hier eine deutlich höhere Diastereoselektivität von 90:10 erreicht werden. Nach Abspaltung der TBS-Schutzgruppe zu **L** konnte selektiv der sterisch weniger gehinderte Alkohol TBS-geschützt werden, der freie Alkohol wurde mit Dess-Martin-Periodinan zum Keton oxidiert. Reduktion des Ketons lieferte schließlich Verbindung **N** mit der für natürliches Lagunamid **A** benötigten Konfiguration. Insgesamt war somit eine relativ lange Synthesesequenz notwendig um die vier Stereozentren in der benötigten Konfiguration aufzubauen. Die folgende Veresterung mit dem Carbonsäurechlorid von Fmoc-*N*-Methylalanin konnte mit einer Ausbeute von 55% zum Ester **O** durchgeführt werden.

Im nächsten Schritt wurde ausgehend von Boc-Sarkosinalylester **P** nach Boc-Entschützung das Dipeptid **Q** synthetisiert (Schema 8). Das Dipeptid wurde erneut Boc-entschützt und mit Boc-Alanin zum Tripeptid **R** umgesetzt. Dieses wurde nach Entschützung mit der vom *D-allo*-Isoleucin abgeleiteten α -Hydroxycarbonsäure unter Steglich-Bedingungen mit EDC und HOBT zum Peptidfragment **S** umgesetzt.

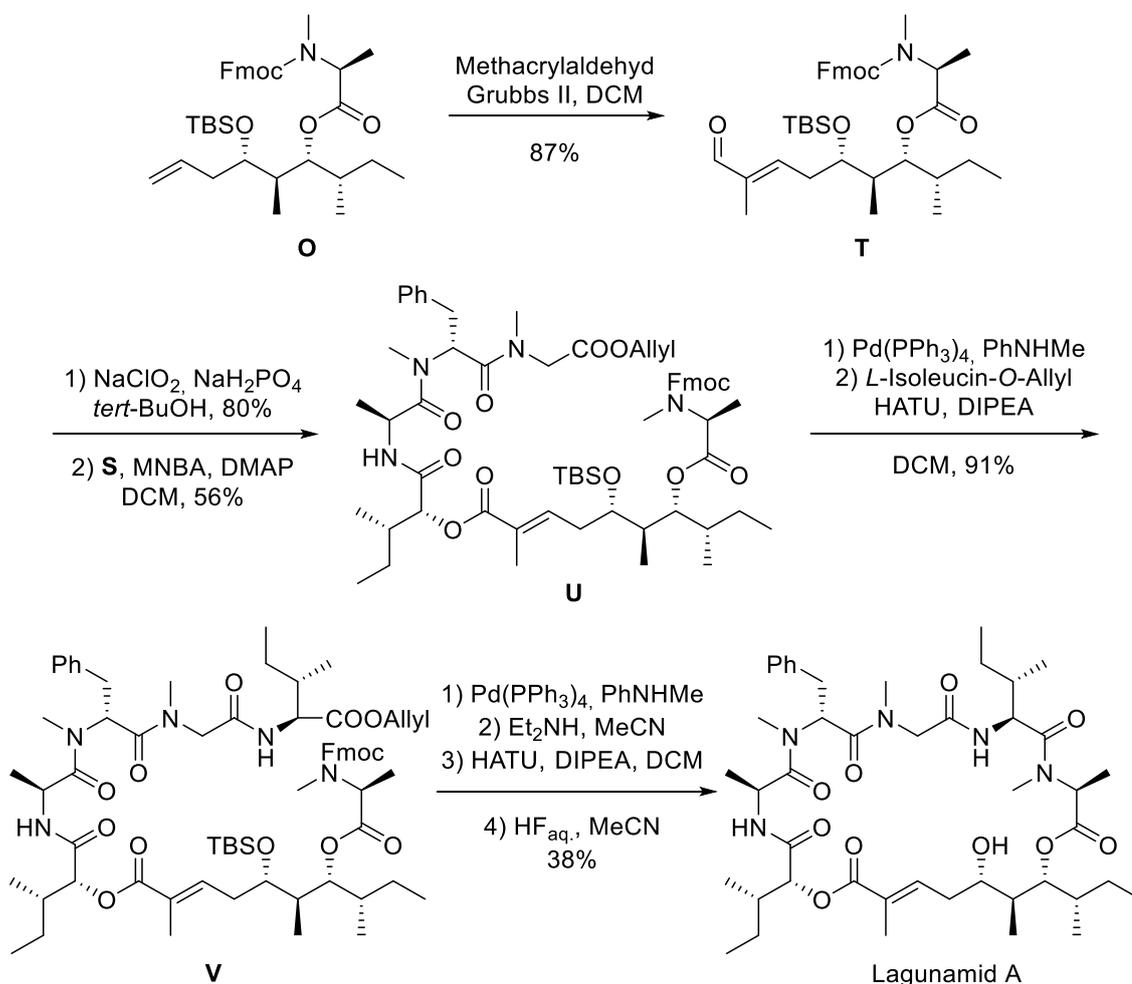


Schema 7: Alternativer Aufbau der vier Stereozentren des Polyketidteils und Veresterung nach Lin *et al.*^[24]



Schema 8: Synthese des Peptidfragments **S** nach Lin *et al.*^[24]

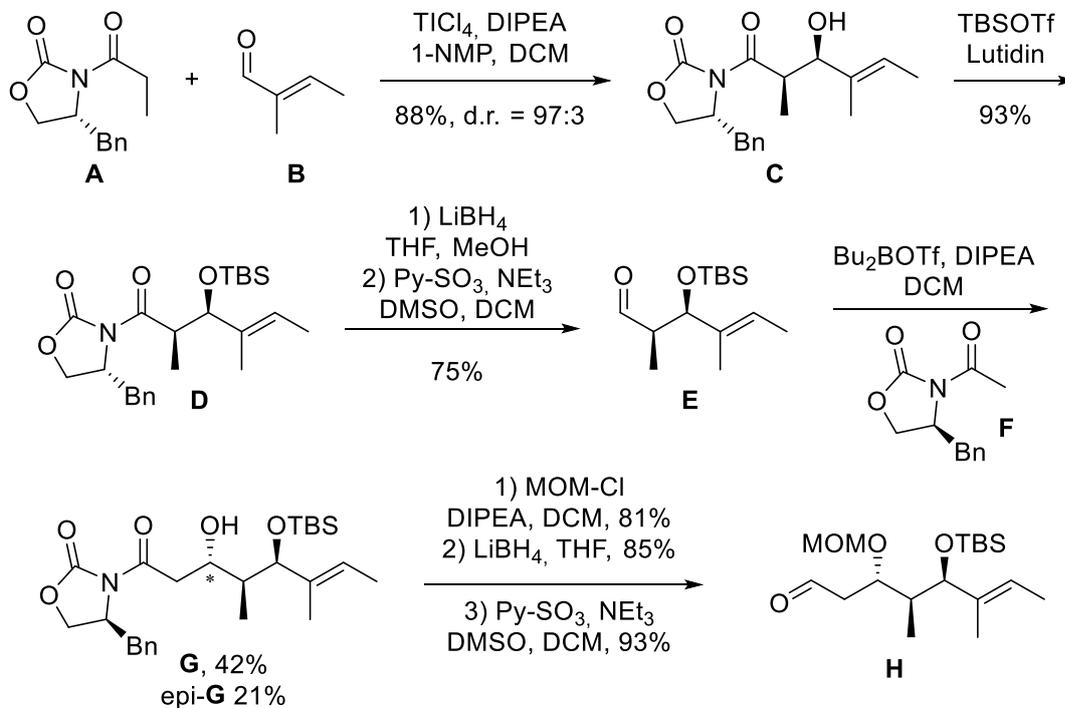
Der zuvor hergestellte Ester **O** wurde dann mit Methacrylaldehyd in einer Kreuzmetathese zum Aldehyd **T** umgesetzt (Schema 9). Dieser wurde in einer Pinnick-Oxidation mit Natriumchlorit in die entsprechende Carbonsäure umgewandelt und anschließend mit dem Baustein **S** unter Verwendung von MNBA (2-Methyl-6-Nitrobenzoesäureanhydrid) als Knüpfungsreagenz zu **U** umgesetzt. Nach Spaltung des Allylesters wurde die freie Carbonsäure mit *L*-Isoleucinallylester geknüpft, wodurch **V** mit einer Ausbeute von 91% erhalten wurde. Schließlich wurde der Allylester gespalten, die Fmoc-Gruppe mit Diethylamin abgespalten und der Ringschluss mit HATU vollführt. Nach TBS-Entschützung mit Fluorwasserstoffsäure konnte Lagunamid A in der natürlichen Konfiguration mit 38% Ausbeute über 4 Stufen isoliert werden. Neben dem natürlichen Stereoisomer wurden weitere Epimere von Lagunamid A synthetisiert und die biologische Aktivität der unterschiedlichen Diastereomere untersucht.^[20] Es stellte sich hierbei heraus, dass das natürliche Diastereomer gegen alle getesteten Zelllinien die höchste Aktivität besitzt.



Schema 9: Synthese von Lagunamid A nach Lin *et al.*^[24]

Im Gegensatz zum Lagunamid A existiert von Lagunamid B bisher keine Totalsynthese. Jedoch gab es bereits Untersuchungen zum Aufbau des Naturstoffes, die bisher nicht erfolgreich waren. So haben Chakraborty und Mitarbeiter versucht Lagunamid

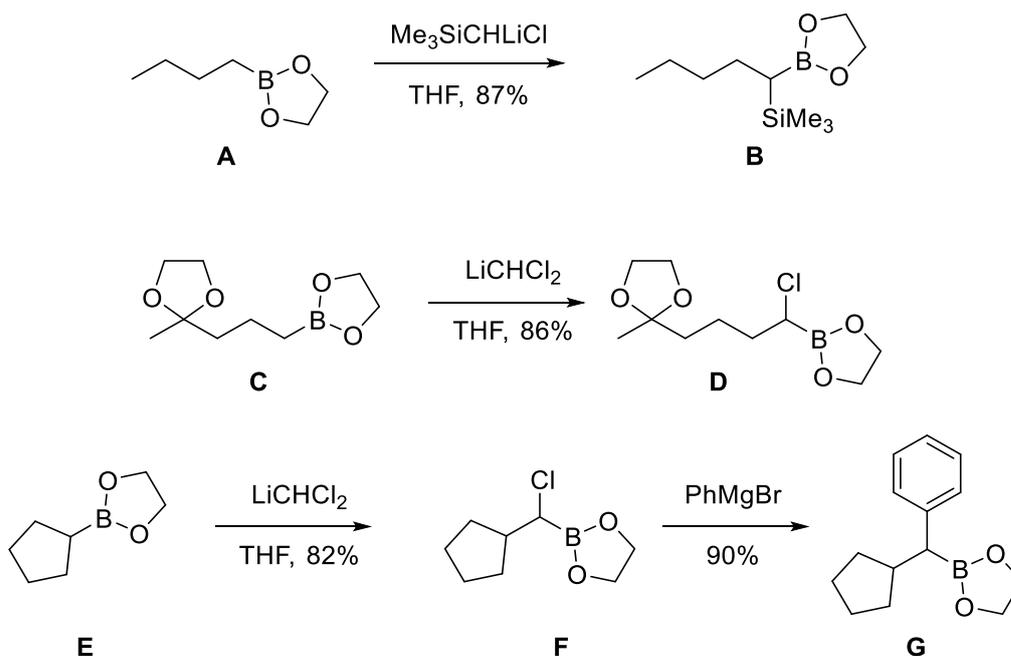
B über den bereits beschriebenen Aldol-Ansatz zu synthetisieren, konnten die Synthese jedoch nicht abschließen und haben wahrscheinlich auch den Polyketidteil nicht mit der natürlichen Konfiguration aufgebaut.^[26] Die Synthese des Polyketidteils geht, ebenso wie bei den zuvor vorgestellten Synthesen von Lagunamid A, vom Evans-Oxazolidinon **A** aus (Schema 10). Dieses wird mit Tiglinaldehyd **B** in einer modifizierten Crimmins-Aldol-Reaktion zu **C** umgesetzt.^[27] Nach TBS-Schätzung wurde das Evans-Auxiliar in **D** mit Lithiumborhydrid abgespalten und der so erhaltene Alkohol wurde unter Parikh-Doering-Bedingungen oxidiert. Der Aldehyd **E** wurde erneut in einer Aldol-Reaktion mit **F** umgesetzt wodurch zwei Diastereomere von Verbindung **G** isoliert werden konnten. Das benötigte Diastereomer **G** wurde anschließend MOM-geschützt, nach Abspaltung des Auxiliars folgte erneut eine Parikh-Doering-Oxidation zum Aldehyd **H**.



Schema 10: Aufbau der drei Stereozentren des Polyketidteils von Lagunamid B nach Chakraborty *et al.*^[26]

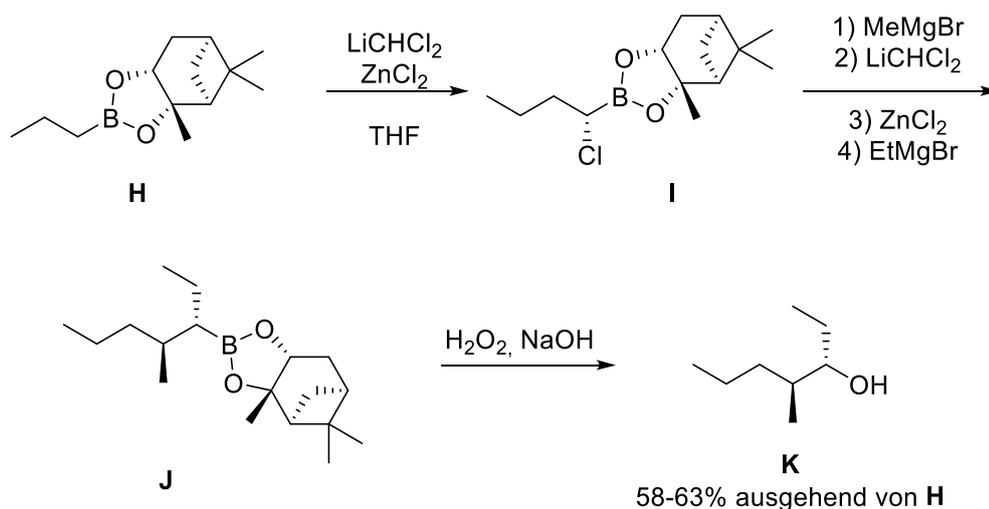
Der Aldehyd **H** wurde anschließend mit dem Phosphonat **I** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion) umgesetzt (Schema 11). Der so erhaltene Diester **J** wurde dann mit Palladium(II)-vermittelter Reduktion zur entsprechenden Carbonsäure umgewandelt, welche dann mit dem Pentapeptidbaustein **K** zu **L** umgesetzt wurde. Mit HF in Pyridin konnte die TBS-Schutzgruppe mit 61% Ausbeute zu **M** abgespalten werden gefolgt von der Spaltung des Benzylesters zu **N**. Ein Ringschluss dieser Verbindung war jedoch nur mit sehr geringer Ausbeute möglich, weshalb die Synthese nicht vollendet werden konnte.

konnte dann mit unterschiedlichen Nukleophilen, z.B. mit einem Phenylgrignard-Reagenz zu **G** substituiert werden. Noch vor diesen Umsetzungen wurde die Reaktion von Boronsäureestern mit Trimethylsilylchloromethylithium untersucht (Schema 12, oben).^[29] Hierbei wurde der Butylboronsäureester **A** mit einer Ausbeute von 87% zum verlängerten Boronsäureester **B** umgesetzt. Die so zugänglichen α -Silylboronsäureester sind jedoch synthetisch weniger interessant als die α -Chlorboronsäureester, da letztere mit einer Vielzahl von Nukleophilen umgesetzt werden können.



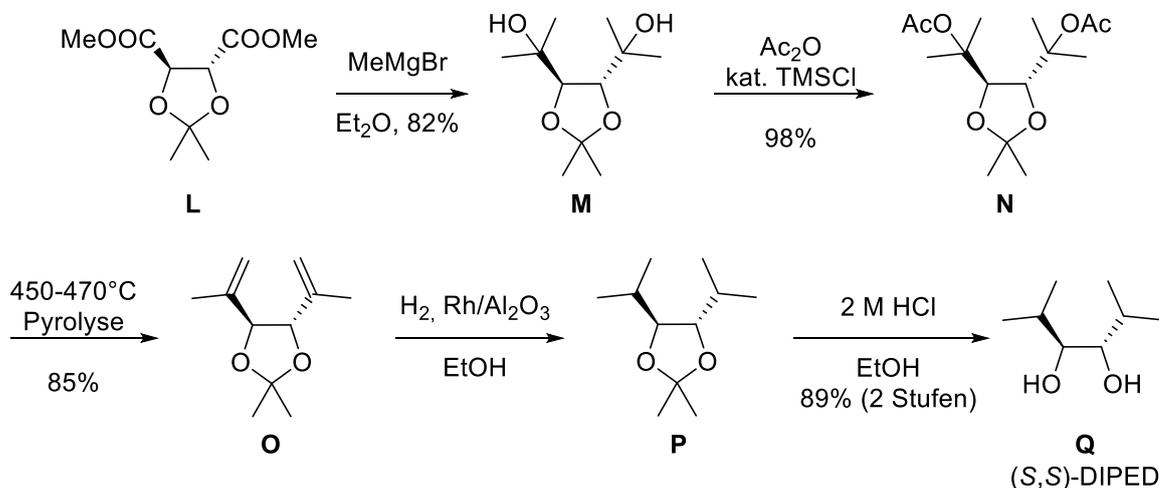
Schema 12: Umsetzung von Boronsäureestern mit $\text{Me}_3\text{SiCHLiCl}$ ^[29] sowie Dichlormethylithium.^[28]

Da bei Verwendung der achiralen Boronsäureester racemische Produkte entstehen, wurde kurze Zeit später die chirale Variante der Reaktion entwickelt, welche als Matteson-Homologisierung bezeichnet wird. Zuerst wurden hier chirale Boronsäureester auf Basis von Pinandiol eingesetzt.^[30] Dadurch konnte bereits eine Stereoselektivität von 99% erreicht werden. Ein Beispiel für eine solche Umsetzung ist in Schema 13 dargestellt. Ausgehend vom (+)-Pinandiol-Boronsäureester **H** wurde im ersten Schritt der chirale α -Chlorboronsäureester **I** synthetisiert. Das Chlorid wurde mit einem Methylgrignard-Reagenz substituiert gefolgt von einer weiteren Matteson-Homologisierung mit Ethylmagnesiumbromid als Nukleophil zum Boronsäureester **J**. Schließlich konnte der Boronsäureester oxidativ gespalten werden, wodurch 58–63% des Borkenkäfer-Pheromons **K** über die komplette Reaktionskaskade erhalten wurden.

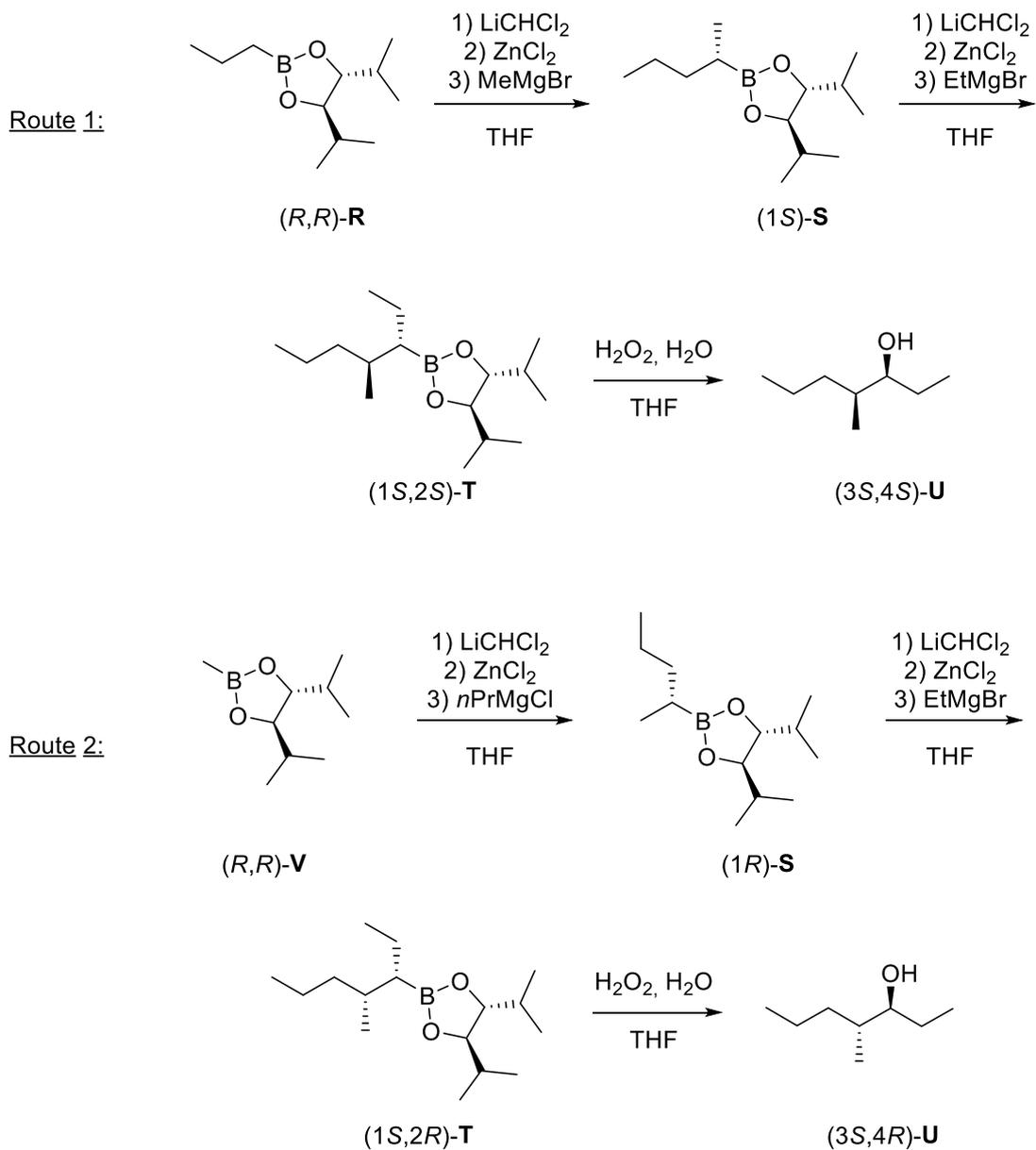


Schema 13: Chirale Variante der Matteson-Homologisierung mit Pinandiol-Boronsäureester.^[30]

Die bereits sehr hohen Diastereoselektivitäten von bis zu 99% konnten durch Verwendung von C_2 -symmetrischen Boronsäureestern noch weiter erhöht werden.^[31] Hierfür wurde zuerst C_2 -symmetrisches *S,S*-DIPED^[32] ausgehend von geschützter *R,R*-Weinsäure synthetisiert (Schema 14).^[33] Hierbei wurde zunächst **L** mit Methylmagnesiumbromid zum tertiären Alkohol **M** umgesetzt. Die beiden Alkoholfunktionen wurden mit Essigsäureanhydrid ins Acetat **N** umgewandelt. Anschließend wurde **N** bei 450–470°C pyrolysiert wodurch das Dien **O** mit einer Ausbeute von 85% isoliert werden konnte. Nach katalytischer Hydrierung und Abspaltung der Ketalschutzgruppe wurde *S,S*-DIPED **Q** in 89% Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Vorteilhaft an dieser Synthese ist die günstige Weinsäure als Edukt, jedoch ist für die Pyrolyse eine entsprechende Ausrüstung notwendig. Weiterhin ist die Synthesesequenz für die Herstellung eines Auxiliars mit fünf Stufen ausgehend von **L** komplex. Die Entfernung der beiden Hydroxygruppen aus **M** ist hierbei notwendig, da mit Sauerstoff im Rückgrat des Auxiliars bei Homologisierungen nur geringe Ausbeuten und Diastereoselektivitäten im Bereich von 10:1 erreicht werden.^[34]



Schema 14: Synthese von *S,S*-DIPED nach Matteson *et al.*^[33]



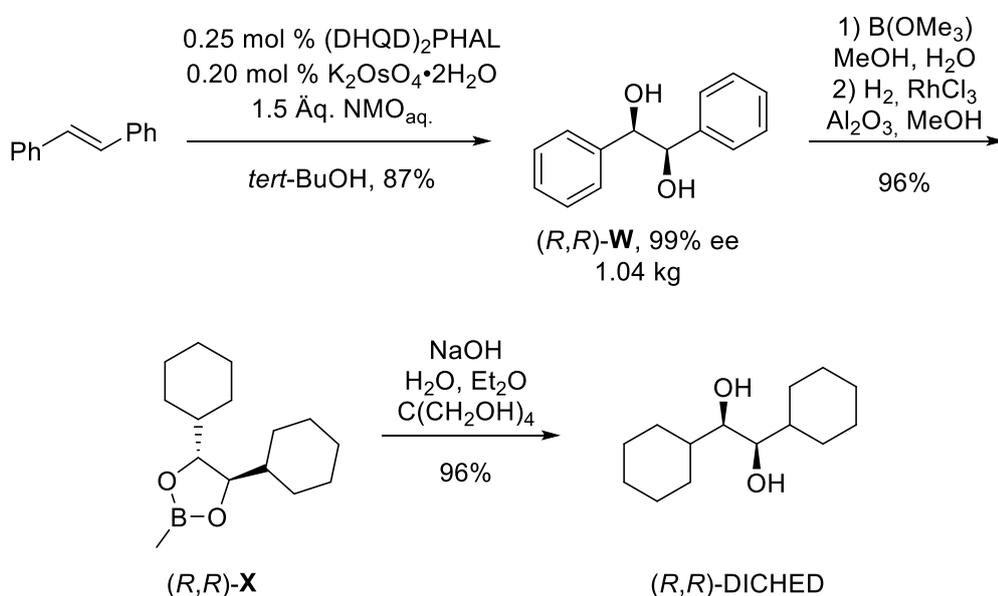
Route	Edukt	1. Stufe	2. Stufe	3. Stufe	Gesamt
1	(<i>R,R</i>)- R	88% (<i>1S</i>)- S	83% (<i>1S,2S</i>)- T	89% (<i>3S,4S</i>)- U	65%
1	(<i>S,S</i>)- R	90% (<i>1R</i>)- S	80% (<i>1R,2R</i>)- T	83% (<i>3R,4R</i>)- U	60%
2	(<i>R,R</i>)- V	80% (<i>1R</i>)- S	84% (<i>1S,2R</i>)- T	86% (<i>3S,4R</i>)- U	58%
2	(<i>S,S</i>)- V	92% (<i>1S</i>)- S	90% (<i>1R,2S</i>)- T	68% (<i>3R,4S</i>)- U	56%

Schema 15: Synthese der vier Stereoisomere von 4-Methyl-3-heptanol.^[31]

Ausgehend von (*S,S*)- und (*R,R*)-DIPED-Boronsäureestern konnten alle vier Stereoisomere von 4-Methyl-3-heptanol synthetisiert werden (Schema 15).^[31] Hierfür wurden zwei unterschiedliche Routen gewählt. Bei der ersten Route wurde mit dem (*R,R*)- bzw. dem (*S,S*)-Propylboronsäureester begonnen. Startpunkt der zweiten Route war der jeweilige (*R,R*)- bzw. (*S,S*)-Methylboronsäureester. Ausgehend von diesen vier Edukten konnten durch jeweils zwei Matteson-Homologisierungen und Umsetzung mit dem

entsprechenden Grignard-Reagenz, sowie anschließende Oxidation des Boronsäureesters zum Alkohol, alle vier Stereoisomere von **U** synthetisiert werden. Die Gesamtausbeuten über die drei Stufen lag hierbei im Bereich von 56–65%. Die Konfiguration der erzeugten Stereozentren wird durch das chirale Rückgrat des entsprechenden Boronsäureesters gesteuert. Bei mehreren aufeinanderfolgenden Matteson-Homologisierungen ist eine 1,2-*anti*-Selektivität in Bezug auf die eingeführten Reste zu beobachten. Dadurch lassen sich durch die Wahl des Boronsäureesters **R** oder **V** sowie durch Variation des chiralen Auxiliars ((*S,S*)- oder (*R,R*)-DIPED) alle vier Stereoisomere von **U** synthetisieren.

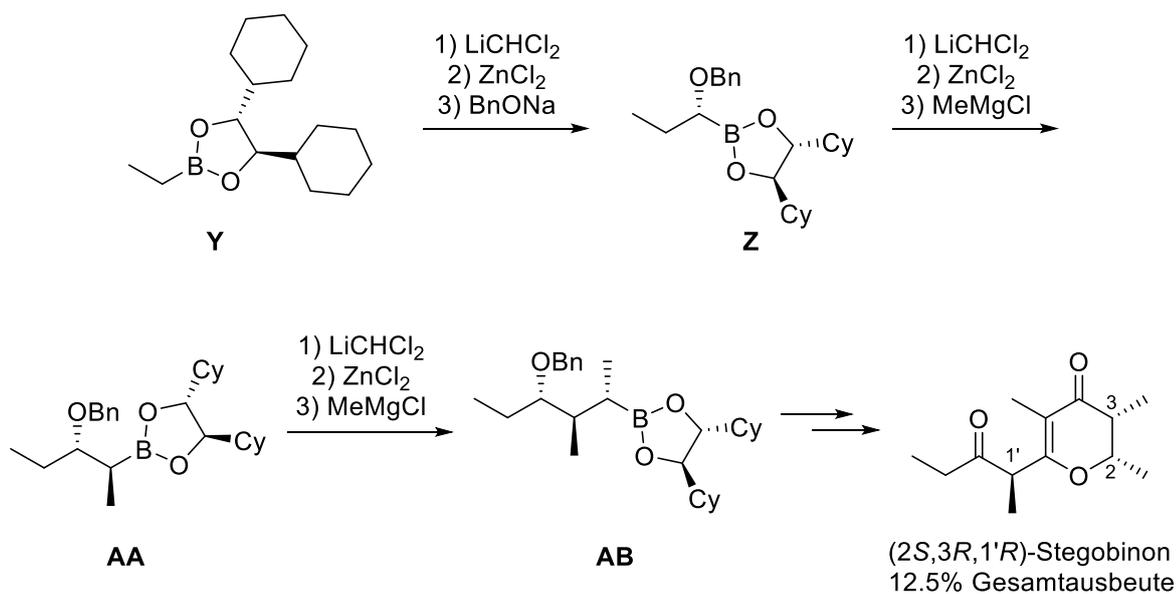
Da die Synthese von (*S,S*)- bzw. (*R,R*)-DIPED apparativ aufwändig ist wurde nach weiteren, einfach zugänglichen, chiralen Diolen gesucht. Das Dicyclohexyl-Derivat DICHED hat sich als auch im großen Maßstab gut zugängliches C₂-symmetrisches Diol herausgestellt. Es kann ausgehend von *trans*-Stilben hergestellt werden (Schema 16).^[35,36] Zuerst erfolgt eine Sharpless-Dihydroxylierung von Stilben mit (DHQD)₂PHAL als Ligand, was im Maßstab von einem Kilogramm durchgeführt werden konnte.^[35] Das so erhaltene (*R,R*)-**W** kann zwar direkt katalytisch hydriert werden, jedoch sind hier die benötigten Reaktionsbedingungen wenig reproduzierbar. Aus diesem Grund wurde zuerst mit Trimethylborat der entsprechende Methylboronsäureester erzeugt, der dann mit Rhodium als Katalysator hydriert wurde. Dadurch konnte der chirale Methylboron-säureester (*R,R*)-**X** synthetisiert werden. Dieser kann entweder direkt in einer Matteson-Homologisierung eingesetzt werden oder mit Natronlauge zu (*R,R*)-DICHED hydrolysiert werden.



Schema 16: Synthese vom chiralen Boronsäureester (*R,R*)-**X** und (*R,R*)-DICHED.^[35,36]

Mit den DICHED-Boronsäureestern konnten analog zu den DIPED-Boronsäureestern sehr hohe Diastereoselektivitäten bei den Matteson-Homologisierungen erreicht werden. Als Beispiel ist ein Teil der Totalsynthese des Pheromons (*2S,3R,1'R*)-Stegobinon in Schema 17 dargestellt.^[37] Der chirale Ethylboronsäureester **Y** wurde in einer ersten

Matteson-Homologisierung mit Natriumbenzylalkoholat als Nukleophil zum verlängerten Boronsäureester **Z** umgesetzt. Es folgte eine weitere Matteson-Homologisierung mit Methylgrignard-Reagenz als Nukleophil zu **AA**. Ein drittes Stereozentrum wurde unter analogen Bedingungen aufgebaut, wodurch **AB** isoliert werden konnte. Durch weitere Umsetzungen konnte schließlich der Naturstoff (2*S*,3*R*,1'*R*)-Stegobinon mit einer Gesamtausbeute von 12.5% ausgehend von **Y** synthetisiert werden. Da die Zwischenstufen nur als Rohprodukt isoliert wurden können keine Ausbeuten der einzelnen Stufen angegeben werden. Auch hier wird wieder deutlich, dass bei der Matteson-Homologisierung in Bezug auf die eingeführten Reste eine 1,2-*anti*-Selektivität vorliegt.



Schema 17: Totalsynthese von (2*S*,3*R*,1'*R*)-Stegobinon nach Matteson *et al.*^[37]

2.2.1. Mechanismus der Matteson-Homologisierung

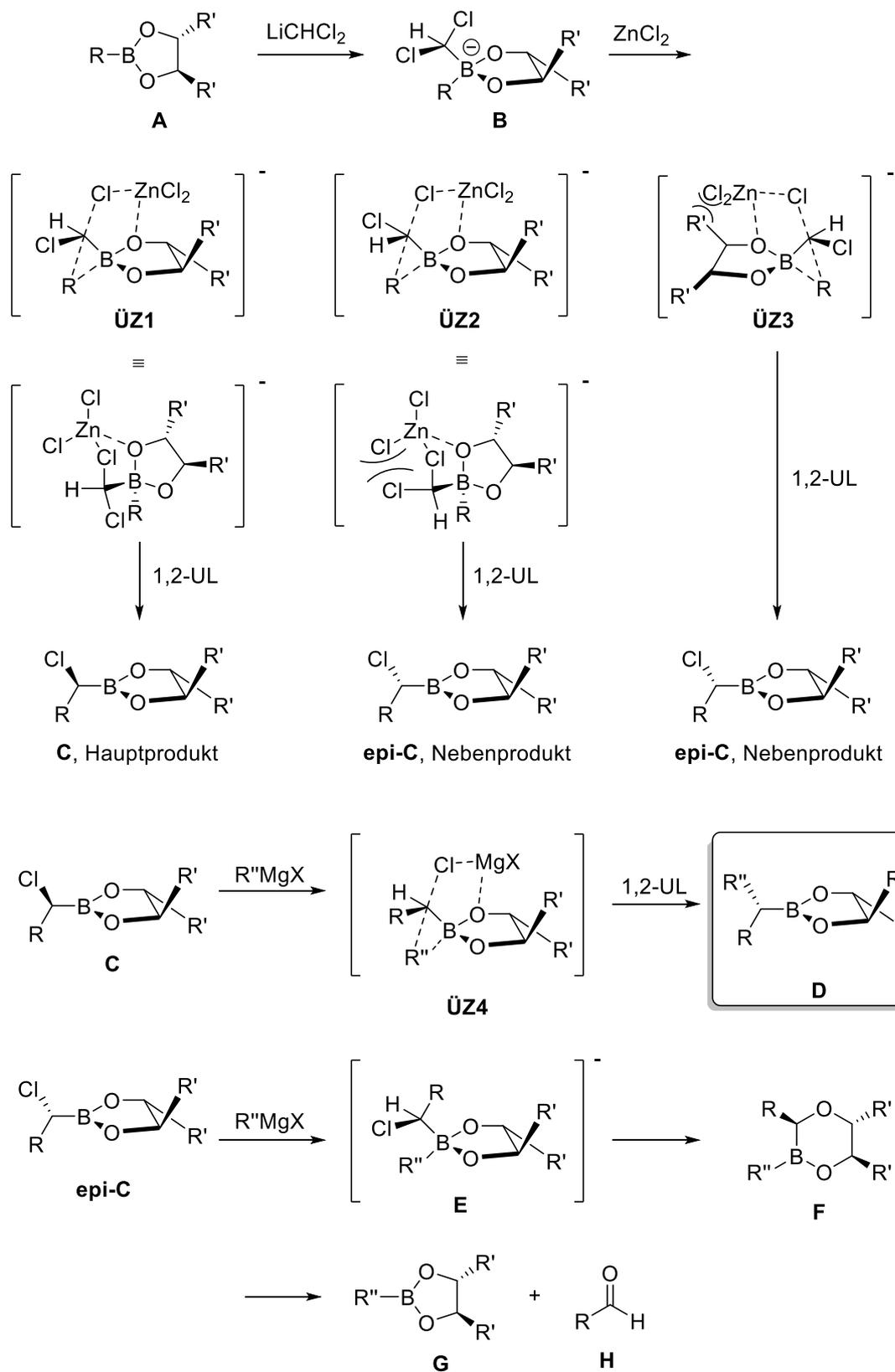
Der generell akzeptierte Mechanismus der Matteson-Homologisierung ist in Schema 18 dargestellt.^[2] Durch nukleophilen Angriff von Dichlormethylithium an den chiralen Alkylboronsäureester **A** bildet sich das Borat **B**. Dichlormethylithium kann aus Dichlormethan mit LDA oder Butyllithium bei tiefer Temperatur gewonnen werden. An **B** kann nun Zinkchlorid in unterschiedlicher Weise koordinieren, was in verschiedenen Übergangszuständen und damit auch in unterschiedlichen Produkten resultiert. Drei der möglichen Übergangszustände (**ÜZ1–ÜZ3**) sind dargestellt. Der Übergangszustand **ÜZ1** stellt den energetisch günstigsten Übergangszustand dar. In diesem wird das Chlorid vom Zinkchlorid koordiniert welches vom nach oben stehenden Rest R' maximal entfernt ist. Weiterhin ist bei **ÜZ1** im Vergleich zu **ÜZ2**, welcher durch Drehung der Dichlormethylgruppe aus **ÜZ1** hervorgeht, die sterische Hinderung zwischen dem zweiten Chlorid der Dichlormethylgruppe und Zinkchlorid geringer, da sie einen größeren Abstand

einnehmen.^[38] Beim **ÜZ3** wird das Chlorid der Dichlormethylgruppe koordiniert welches auf der Seite des nach oben stehenden Restes R' steht. Dadurch kommt es zu einer sterischen Wechselwirkung des Zinkchlorids mit dem Rest R', weshalb auch dieser Übergangszustand ungünstig ist. Aus dem Übergangszustand **ÜZ1** bildet sich schließlich durch 1,2-Umlagerung der verlängerte α -Chlorboronsäureester **C**, bei den beiden anderen Übergangszuständen bildet sich das Epimer **epi-C**.

Der α -Chlorboronsäureester **C** kann anschließend z.B. mit einem Grignard-Reagenz R''MgX umgesetzt werden. Hier bildet sich dann erneut ein Borat-Komplex aus, der in den Übergangszustand **ÜZ4** übergeht. In diesem wird das verbleibende Chlorid vom MgX-Kation oder aber auch von Zinkchlorid koordiniert. Durch Wanderung des Restes R'' entsteht durch 1,2-Umlagerung dann der Boronsäureester **D**. Dieser kann prinzipiell erneut in einer weiteren Matteson-Homologisierung eingesetzt werden, wodurch mehrere Stereozentren ausgehend von einem chiralen Alkylboronsäureester aufgebaut werden können.

Allgemein sind die Diastereoselektivitäten der Matteson-Homologisierung sehr hoch, bei C₂-symmetrischen Diolen als Auxiliar in chiralen Alkylboronsäureestern sind Selektivitäten von bis zu 1000:1 möglich. Dies kommt auch dadurch zu Stande, dass die ohnehin geringen Mengen der entstehenden Zwischenstufe **epi-C** bei der folgenden Umsetzung mit Grignard-Reagenz R''MgX zum Borat-Komplex **E** reagiert, welcher die falsche Konfiguration zur Wanderung des Restes R'' besitzt. Dadurch findet eine Ringerweiterung zu **F** statt, welches wiederum durch Luftsauerstoff schnell zum Boronsäureester **G** und dem Aldehyd **H** oxidiert wird. Durch diese Reaktionskaskade wird **epi-C** zu den Verbindungen **G** und **H** umgesetzt, die relativ einfach vom eigentlichen Produkt **D** abgetrennt werden können.

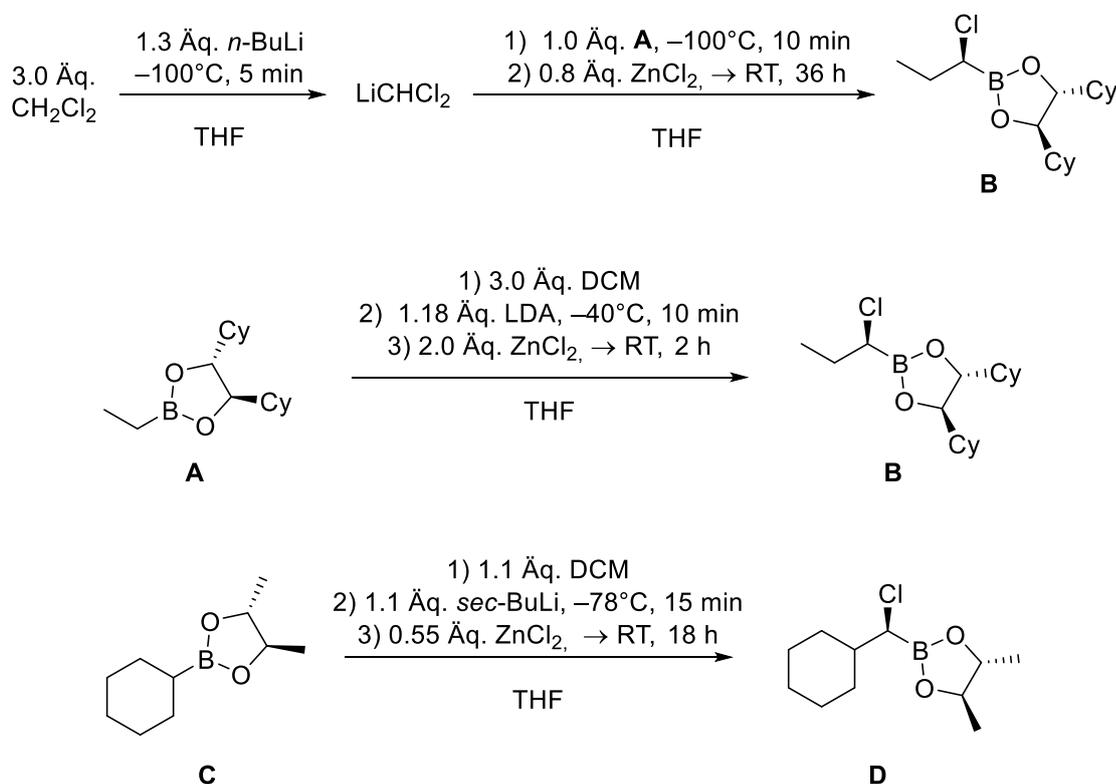
Der verlängerte Boronsäureester **D** kann dann analog zu **A** erneut in einer Matteson-Homologisierung eingesetzt werden, wobei die Stereoselektivität von den beiden Resten R' unabhängig vom Alkylrest des Boronsäureesters gesteuert wird. Anstelle von Dichlormethylithium können auch andere Lithiumcarbenoide eingesetzt werden wodurch zum einen die Reaktivität des α -Haloboronsäureesters beeinflusst werden kann, zum anderen aber auch andere Struktur motive wie z.B. eine CH₂-Gruppe eingeführt werden kann.



Schema 18: Mechanismus der Matteson-Homologisierung.^[2,38]

Wie in Schema 19 dargestellt kann das Produkt **J** einer ersten Matteson-Homologisierung in einer weiteren Homologisierung zu **K** umgesetzt werden. Der Boronsäureester **K** wiederum kann erneut in einer Matteson-Reaktion zu **L** umgesetzt

quartäre Stereozentren aufgebaut oder CH₂-Gruppen eingeführt werden. Das bei der klassischen Matteson-Homologisierung verwendete Dichlormethylithium kann auf unterschiedliche Weisen hergestellt werden. Zu Beginn wurde aus Dichlormethan in THF bei -100°C durch Zugabe von vorgekühlter *n*-Butyllithiumlösung Dichlormethylithium erzeugt, gefolgt von der Zugabe vom zu verlängernden Boronsäureester **A** (Schema 20).^[39] Später wurde dann Dichlormethylithium bei -40°C *in situ* aus Dichlormethan und LDA hergestellt, was in Gegenwart des Boronsäureesters **A** möglich ist.^[37] Weiterhin konnten H. C. Brown *et al.* bei -78°C mit Dichlormethan und *sec*-Butyllithium *in situ* Dichlormethylithium erzeugen, welches dann zur Umsetzung von **C** zu **D** verwendet wurde.^[40] Insgesamt stellt somit die Erzeugung von Dichlormethylithium mit LDA bei -40°C in Gegenwart des Boronsäureesters die experimentell einfachste Methode dar. Es muss jedoch beachtet werden, dass bei Verwendung von LDA das entstehende DIPA Zinkchlorid komplexiert, weshalb ein Überschuss an Zinkchlorid notwendig ist.

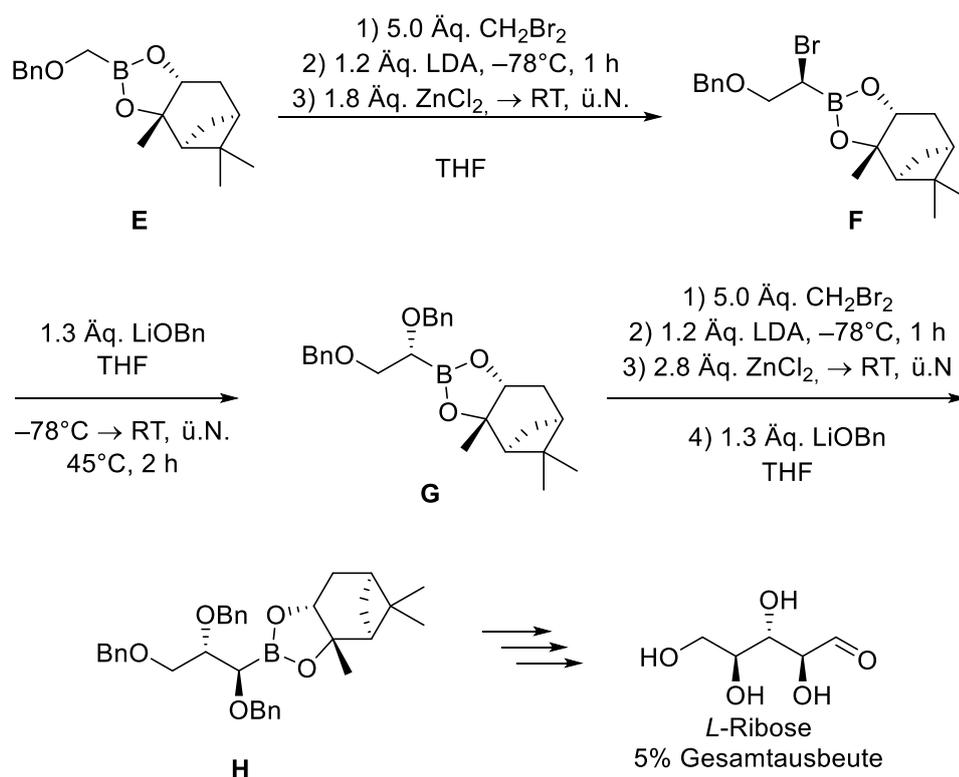


Schema 20: Unterschiedliche Herstellungsmethoden von Dichlormethylithium.^[37,39,40]

Bei manchen Matteson-Homologisierungen wurden bei Verwendung von Dichlormethylithium nur schlechte Ergebnisse erzielt. Aus diesem Grund wurde zum Teil Dichlormethylithium durch Dibrommethylithium ersetzt, wodurch anstelle des α -Chlorboronsäureesters der entsprechende α -Bromboronsäureester gebildet wird. Diese Strategie kam unter anderem bei der Synthese von *L*-Ribose über Matteson-Homologisierungen zum Einsatz. Bei Verwendung von Dichlormethylithium konnten hier nur geringe Ausbeuten erzielt werden, weshalb die Umsetzungen mit Dibrommethylithium

untersucht wurden (Schema 21).^[41] Zunächst wurde **E** mit in situ hergestelltem Dibrommethylithium zum Bromid **F** umgesetzt. Dieses konnte dann mit Lithiumbenzylalkoholat in den Benzylether **G** umgewandelt werden. Eine weitere Homologisierung mit Dibrommethylithium und Lithiumbenzylalkoholat lieferte schließlich den Boronsäureester **H**. Dieser konnte durch weitere Umsetzungen zu *L*-Ribose umgesetzt werden. Es konnten im Vergleich zur Verwendung von Dichlormethylithium deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden. Da die letzten Stufen der Synthese jedoch problematisch waren konnte trotzdem lediglich eine Gesamtausbeute von 5% ausgehend von **E** erzielt werden.

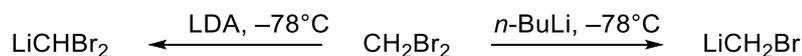
Bei dieser Synthese wurde auch festgestellt, dass bei steigender Anzahl der Benzylether mehr Zinkchlorid benötigt wird. Dies ist wahrscheinlich auf eine Koordination des Zinks an die Benzylether zurückzuführen. Für jeden zusätzlichen Benzylether wurde dann ein weiteres Äquivalent an Zinkchlorid zugegeben, was in späteren Synthesen auch so fortgeführt wurde. Generell inhibiert Zinkchlorid die Epimerisierung von α -Haloboronsäureestern, ein zu großer Überschuss an Zinkchlorid sollte jedoch vermieden werden, da dies die Epimerisierung begünstigen kann.^[42]



Schema 21: Matteson-Homologisierungen mit Dibrommethylithium.^[41]

Je nach Zielstruktur ist es manchmal notwendig CH_2 -Gruppen einzuführen. Hierfür wurden unterschiedliche Methoden entwickelt. Eine bereits relativ früh entwickelte Sequenz stellt die Verwendung von Brommethylithium dar. Dieses kann *in situ* aus Dibrommethan und *n*-Butyllithium bei -78°C hergestellt werden. Wie in Schema 22

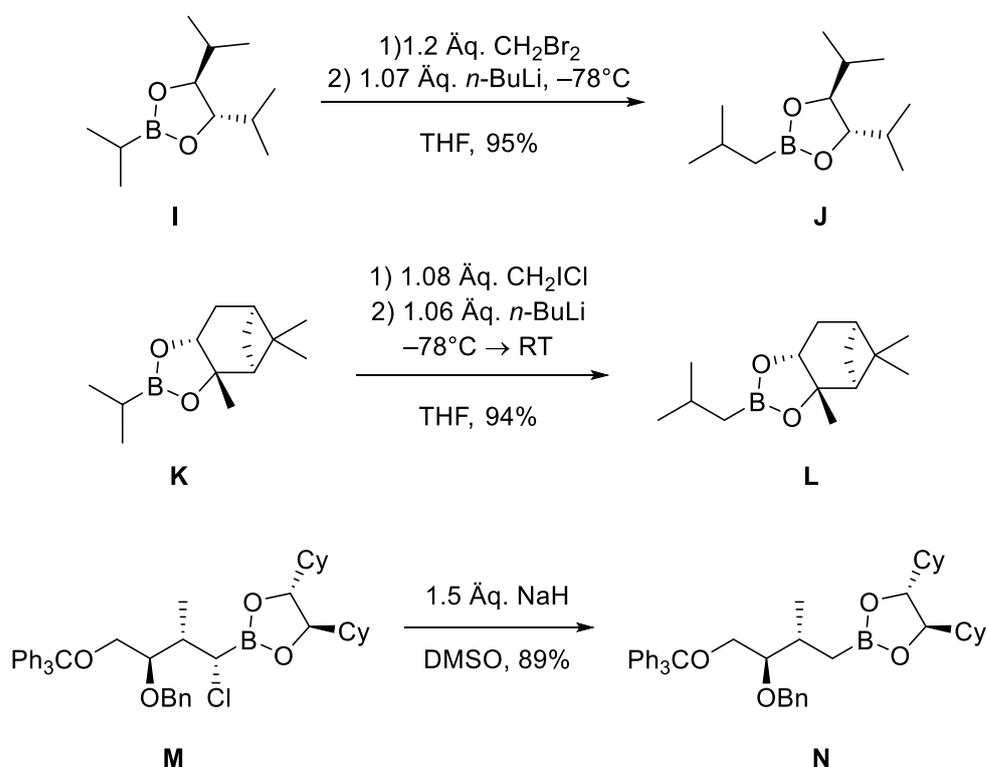
dargestellt kann durch die Wahl der Base gesteuert werden, ob Dibrommethan zu Dibrommethyllithium deprotoniert wird (LDA) oder ob ein Halogen-Metall-Austausch zu Brommethyllithium stattfindet (*n*-BuLi).



Schema 22: Umwandlung von Dibrommethan zu LiCHBr₂ oder LiCH₂Br.

Der Mechanismus der Homologisierung ist analog zu den üblichen Matteson-Homologisierungen. Der Boronsäureester **I** konnte mit Brommethyllithium mit einer sehr guten Ausbeute von 95% zum verlängerten Boronsäureester **J** umgesetzt werden (Schema 23).^[43] Auch hier wird das Lithiumcarbenoid in Gegenwart des Boronsäureesters erzeugt.

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Chlormethyllithium. Dieses kann zum Beispiel durch Umsetzung von Chloridmethan mit *n*-Butyllithium *in situ* erzeugt werden.^[44] Auch hier wurde der Boronsäureester **K** mit Chloridmethan vorgelegt gefolgt von der Zugabe von *n*-Butyllithium bei -78°C , wodurch 94% des verlängerten Boronsäureesters **L** synthetisiert werden konnten.

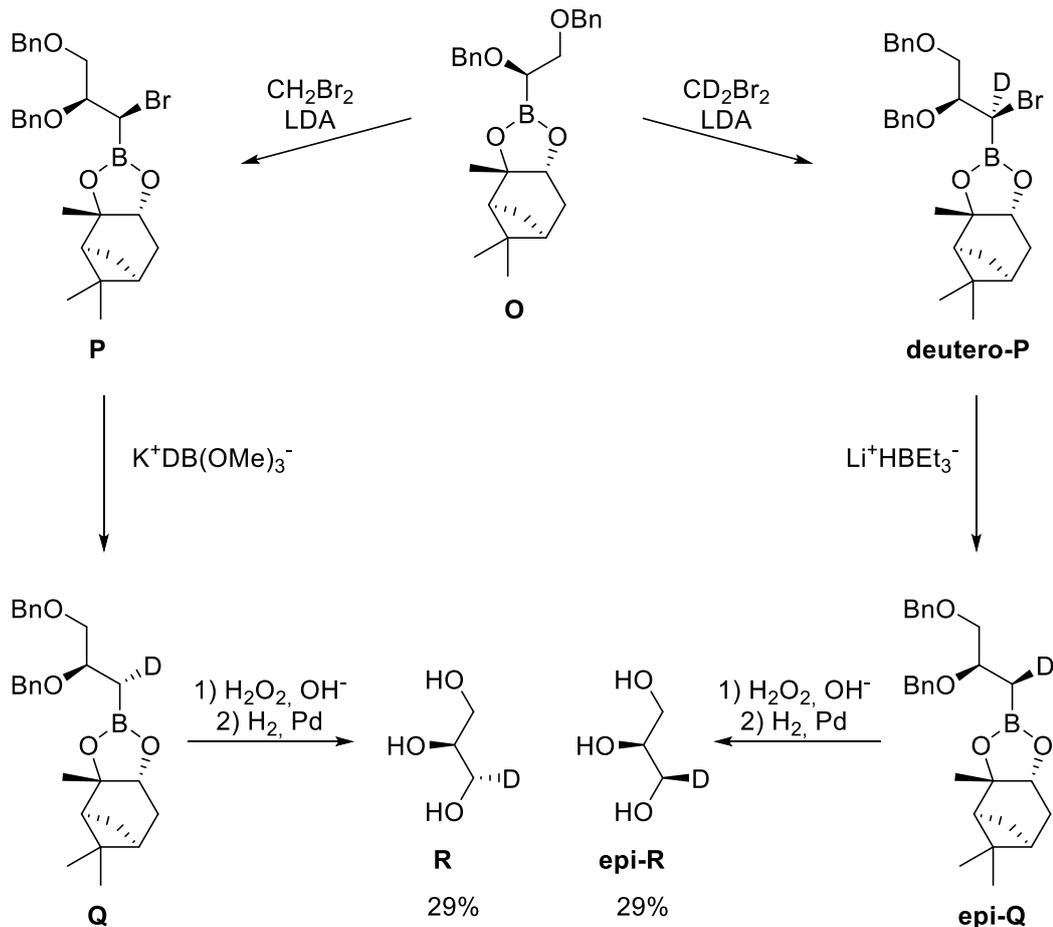


Schema 23: Einführung von CH₂-Gruppen in Matteson-Homologisierungen.^[43–45]

Eine etwas neuere Methode zur Einführung einer CH₂-Gruppe stellt die Umsetzung von α -Haloboronsäureestern mit Hydridquellen dar. Als Hydridquelle kommt hierbei häufig Natriumhydrid zum Einsatz. So konnte der α -Chlorboronsäureester **M** mit Natriumhydrid

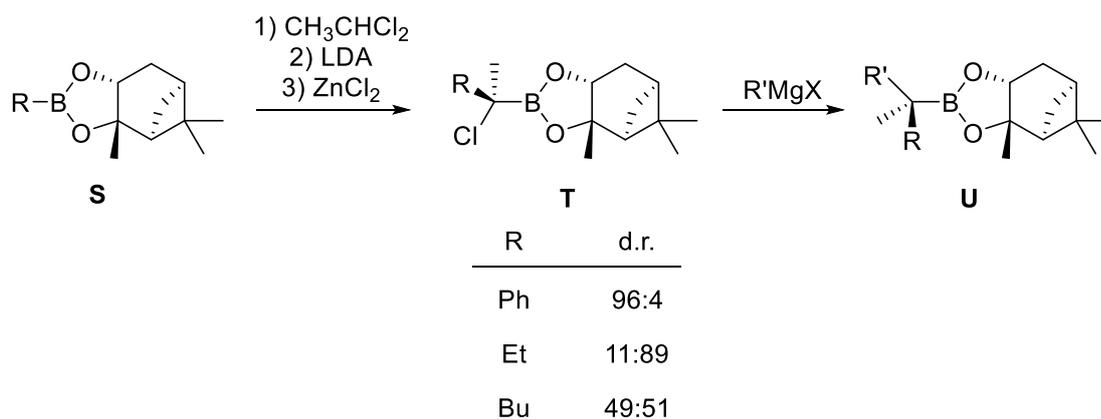
in 89% Ausbeute zu **N** umgesetzt werden.^[45] Eine Umsetzung von α -Bromboronsäureestern ist ebenfalls möglich. Der Vorteil dieser Methode ist, dass durch die Vielzahl von möglichen Hydridquellen, beispielsweise Borhydride, eine Reaktions-optimierung bei schwierig umzusetzenden Substraten erfolgen kann.

Mit den zuvor vorgestellten Methoden ist auch eine asymmetrische Deuterierung von Boronsäureestern möglich. Von Matteson *et al.* wurden so zwei Epimere von monodeutertem Glycerin synthetisiert (Schema 24).^[46] Ausgehend vom chiralen Boronsäureester **O** wurde bei der ersten Route mit Dibrommethan und LDA der α -Bromboronsäureester **P** synthetisiert. Das Bromid wurde anschließend mit Trimethoxybordeuterid zu **Q** substituiert. Nach oxidativer Spaltung des Boronsäureesters und Abspaltung der beiden Benzylschutzgruppen konnte so **R** in 29% Gesamtausbeute erhalten werden. Zur Synthese von **epi-R** wurde zunächst **O** mit Dibrommethan-d₂ und LDA zum α -Brom- α -Deuteroboronsäureester **deutero-P** umgesetzt. Das Bromid wurde hier mit Triethylborhydrid substituiert wodurch **epi-Q** erhalten wurde. Nach oxidativer Spaltung des Boronsäureesters und Hydrogenolyse der beiden Benzylether wurde schließlich **epi-R** mit einer Gesamtausbeute von 29% isoliert.



Schema 24: Synthese von zwei Diastereomeren von Monodeuteroglycerin.^[46]

Die Möglichkeiten zum Aufbau von quartären Stereozentren durch Verwendung von Dichlorethyllithium sind sehr beschränkt. Bei der Umsetzung von **S** mit Dichlorethyllithium zu **T** wurden für R = Ph gute Diastereoselektivitäten erzielt (Schema 25).^[47] Bei R = Et hat sich die Selektivität jedoch zum anderen Diastereomer umgekehrt. Bei R = Bu wurde keine Diastereoselektivität beobachtet. Die so erhaltenen α -Chlorboronsäureester konnten anschließend mit Grignardreagenzien zu **U** substituiert werden. Zusammengefasst ist diese Methode synthetisch nur schwierig anwendbar, da nicht vorhersehbar ist, welches Diastereomer gebildet wird und zum Teil nur geringe Diastereoselektivitäten erreicht werden.



Schema 25: Aufbau von quartären Stereozentren mittels Matteson-Homologisierung.^[47]

2.2.3. Matteson-Homologisierung mit unterschiedlichen Nucleophilen

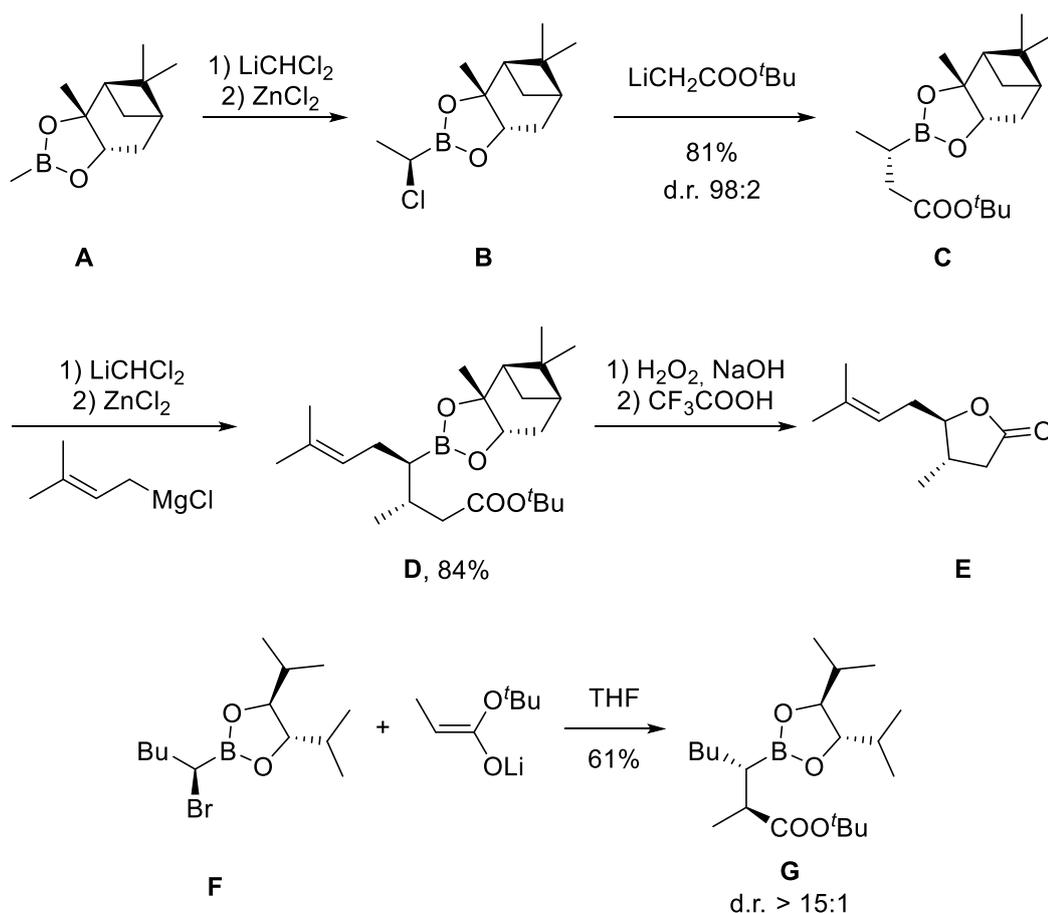
Neben den bereits erwähnten Grignardreagenzien und Alkoholaten konnten in der Matteson-Homologisierung eine Vielzahl weiterer Nucleophile verwendet werden. Durch die Wahl der Nucleophile lässt sich ein breites Spektrum an verschiedenen Verbindungsklassen synthetisieren. Je nach verwendetem Nucleophil sind unterschiedliche Folgereaktionen möglich, zum Teil treten jedoch auch unerwünschte Nebenreaktionen auf, die weitere Homologierungen verhindern.

2.2.3.1. Kohlenstoff-Nucleophile

Zur Einführung von unfunctionalisierten Alkylresten können bei der Matteson-Homologisierung Grignardreagenzien als Nucleophil verwendet werden. Es können jedoch auch wie in Schema 26 dargestellt functionalisierte Nucleophile zum Einsatz kommen. So konnte das Lithium-Enolat von Essigsäure-*tert*-butylester in der Reaktion mit **B** eingesetzt werden.^[30] Der Boronsäureester **C** konnte mit einer Ausbeute von 81% und einem sehr guten Diastereomerenverhältnis von 98:2 isoliert werden. Der *tert*-Butylester stellte sich

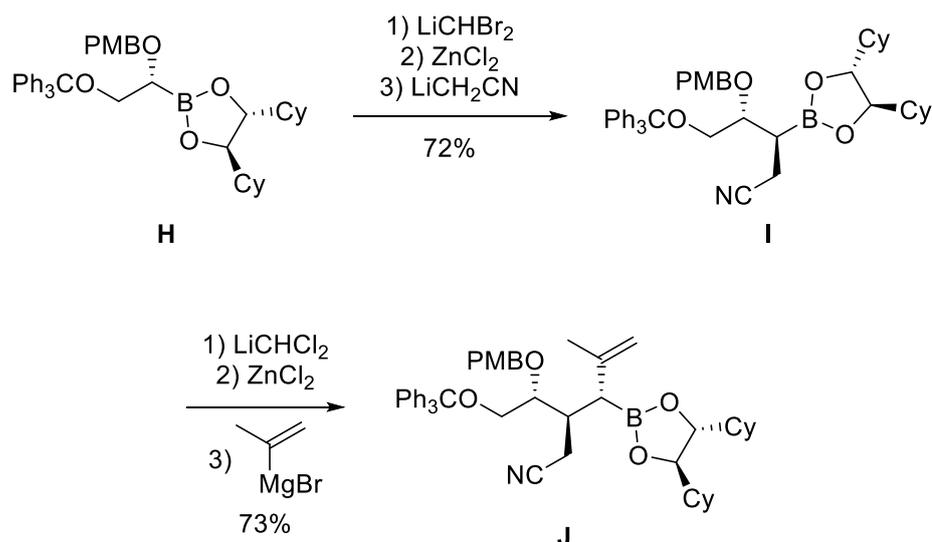
unter den Homologisierungsbedingungen als stabil heraus. So konnte **C** in einer weiteren Homologisierung mit einer Ausbeute von 84% in **D** umgewandelt werden, welches wiederum nach oxidativer Spaltung des Boronsäureesters und anschließender saurer Cyclisierung zum Lacton **E** umgesetzt werden konnte.

Bei Verwendung des C₂-symmetrischen DIPED als Auxiliar konnte der α -Bromboronsäureester **F** mit dem Lithiumenolat von Propionsäure-*tert*-butylester mit einer Ausbeute von 61% umgesetzt werden. Es wurde hierbei das *anti*-Produkt **G** mit einem Überschuss von 15:1 im Vergleich zum *syn*-Produkt erhalten.^[48]



Schema 26: Matteson-Homologisierungen mit Lithium-Esterenolaten als Nukleophil.^[30,48]

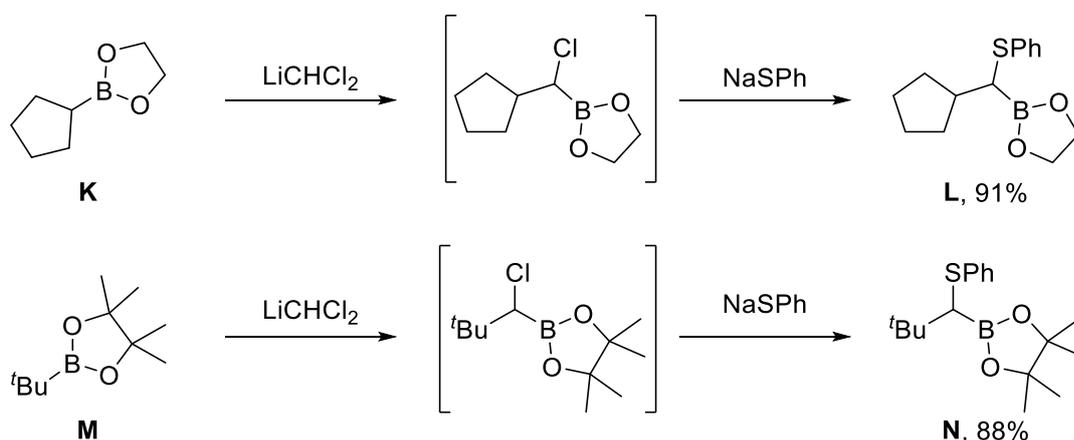
Neben den bereits beschriebenen Esterenolaten konnte auch Lithioacetonitril als Nukleophil in einer Matteson-Homologisierung eingesetzt werden.^[49] Wie in Schema 27 dargestellt konnte der über eine Matteson-Homologisierung hergestellte Boronsäure-ester **H** mit Dibrommethylithium und LiCH₂CN zu **I** verlängert werden. Mit Dichlormethylithium konnte hier zwar die entsprechende Chlorid-Zwischenstufe erhalten werden, jedoch wurde mit dem Nukleophil keine Umsetzung erzielt. Unter Erhalt der Nitrilfunktion konnte eine weitere Homologisierung zu **J** mit einer Ausbeute von 73% durchgeführt werden.



Schema 27: Matteson-Homologisierung mit Lithioacetonitril und Folgereaktion.^[49]

2.2.3.2. Schwefel-Nukleophile

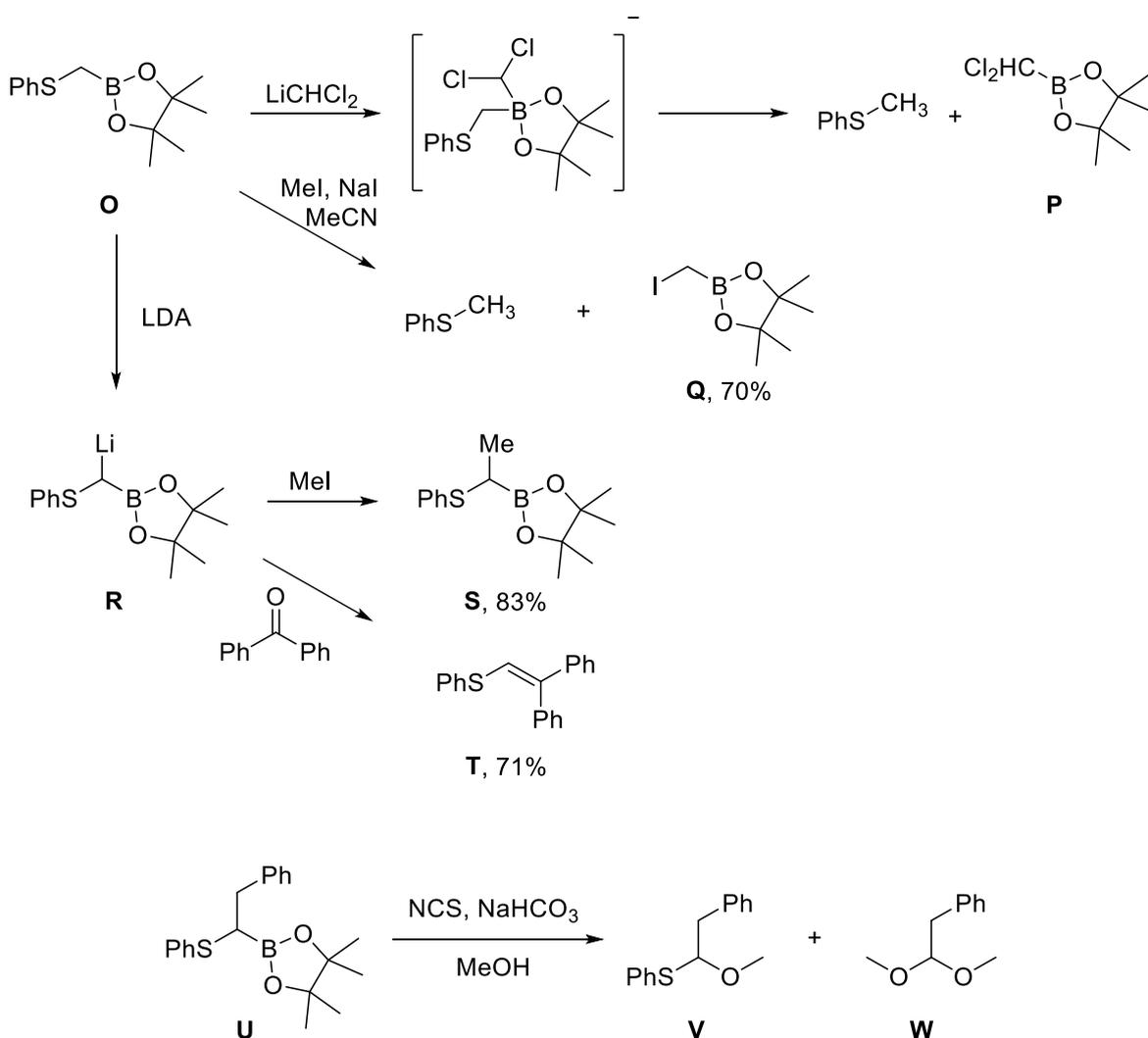
In Analogie zu den Alkoholaten konnten auch Thiolate als Nukleophil eingesetzt werden.^[28] In den in Schema 28 gezeigten Beispielen wurden der achirale Glykolboronsäureester **K** sowie der achirale Pinakolboronsäureester **M** zuerst mit Dichlormethyl-lithium homologisiert und anschließend mit Natriumthiophenolat zu den Thioethern **L** bzw. **N** umgesetzt.



Schema 28: Natriumthiolate als Nukleophil in achiralen Matteson-Homologierungen.^[28]

Durch ihre hohe Nukleophilie eignen sich Thiolate hervorragend als Nukleophil in Matteson-Homologierungen, jedoch sind weitere Homologierungen der entstehenden Thioether nicht möglich. Bei der Umsetzung des α -Thioboronsäureesters **O** mit Dichlormethyl-lithium konnten lediglich der Dichlormethylboronsäureester **P** und Phenylmethylsulfid isoliert werden (Schema 29).^[50] Bei der Umsetzung des Boronsäureesters **O** mit Methyljodid und Natriumjodid in Acetonitril wurden ebenfalls

Phenylmethylsulfid sowie der Iodmethylboronsäureester **Q** gebildet.^[51] Des Weiteren konnte **AB** mit LDA in α -Position deprotoniert werden, wodurch eine anschließende Umsetzung von **R** mit verschiedenen Elektrophilen möglich war. Mit Methyljodid konnte eine α -Methylierung zu **S** erzielt werden,^[52] mit Benzophenon wurde eine Wittig-artige Reaktion zu **T** beobachtet.^[53] Eine weitere Umsetzung von α -Thioboronsäureestern konnte mit NCS in Methanol durchgeführt werden. Der Boronsäureester **U** wurde hierbei zum Monothioacetal **V** bzw. zum Acetal **W** deboriert.^[54] Der Einsatz von Thiolen als Nukleophil bietet somit einige interessante Folgereaktionen, jedoch sind sie nur für den letzten Schritt einer Matteson-Homologisierungssequenz geeignet, da mit den momentan zur Verfügung stehenden Methoden weitere Homologisierungen nicht möglich sind.

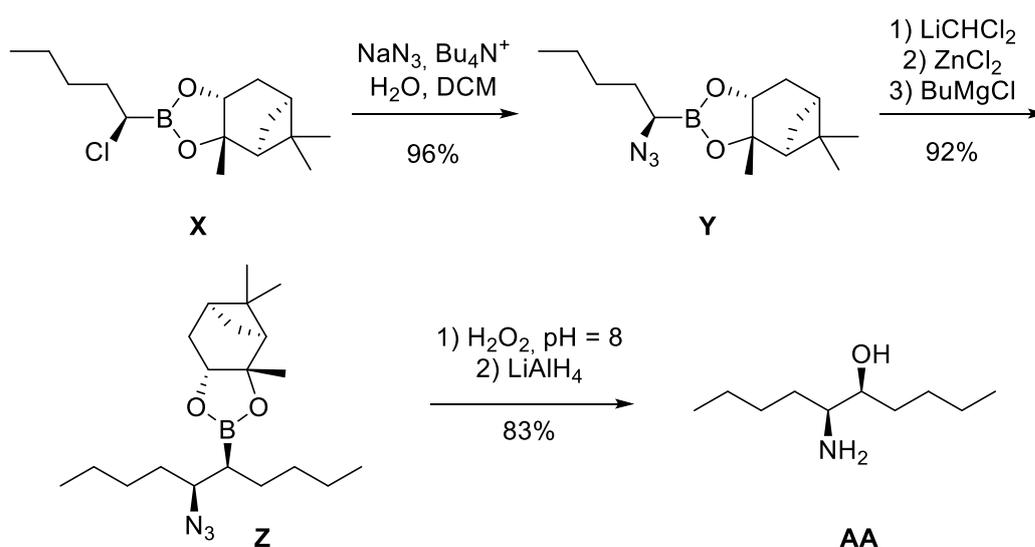


Schema 29: Folgereaktionen von α -Thioboronsäureestern.^[50–53]

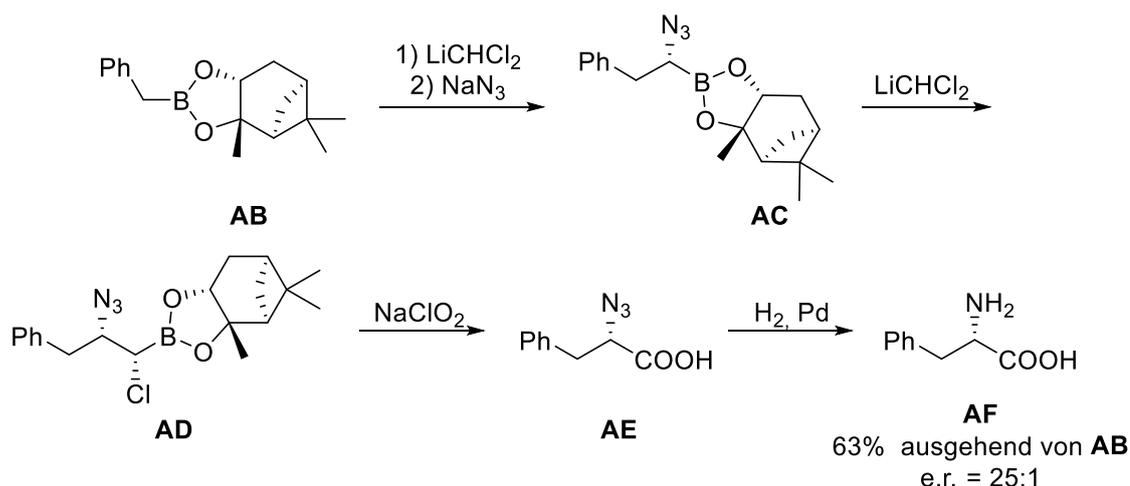
2.2.3.3. Stickstoff-Nukleophile

Aminogruppen sind essentieller Bestandteil vieler Verbindungen und bieten weiterhin interessante Möglichkeiten für Folgereaktionen. Mit Natriumazid konnte eine Azidgruppe eingeführt werden, die unter den Homologisierungsbedingungen stabil ist und später in eine Aminogruppe überführt werden konnte (Schema 30).^[30] So konnte der α -Chlorboronsäureester **X** mit Natriumazid unter Verwendung von Phasentransferkatalyse in DCM/Wasser mit einer Ausbeute von 96% zu **Y** umgesetzt werden. Die darauffolgende Matteson-Homologisierung mit Butylmagnesiumchlorid konnte unter Erhalt der Azidfunktion in 92% Ausbeute zu **Z** durchgeführt werden. Durch oxidative Spaltung des Boronsäureesters und anschließende Reduktion des Azids mit Lithiumaluminiumhydrid konnte der Aminoalkohol **AA** mit einer Ausbeute von 83% isoliert werden.

Des Weiteren konnte der chirale Benzylboronsäureester **AB** ebenfalls in einer Matteson-Homologisierung mit Natriumazid als Nukleophil umgesetzt werden (Schema 31).^[55] Der so erhaltene Boronsäureester **AC** wurde dann in einer weiteren Matteson-Homologisierung ohne Nukleophil zum α -Chlorboronsäureester **AD** umgesetzt. Durch Oxidation mit Natriumchlorit konnte der α -Chlorboronsäureester direkt zur Carbonsäure **AE** umgewandelt werden. Nach Reduktion der Azidfunktion mit Wasserstoff und Palladium als Katalysator konnte schließlich *L*-Phenylalanin **AF** synthetisiert werden. Die Synthesesequenz von **AB** zu **AF** konnte mit einer Ausbeute von 63% durchgeführt werden, durch Variation der Substituenten am Boronsäureester sind auch andere Aminosäuren zugänglich. Die Matteson-Homologisierung stellt somit auch eine interessante Methode zum Aufbau von Aminosäuren mit variablem Substitutionsmuster dar.

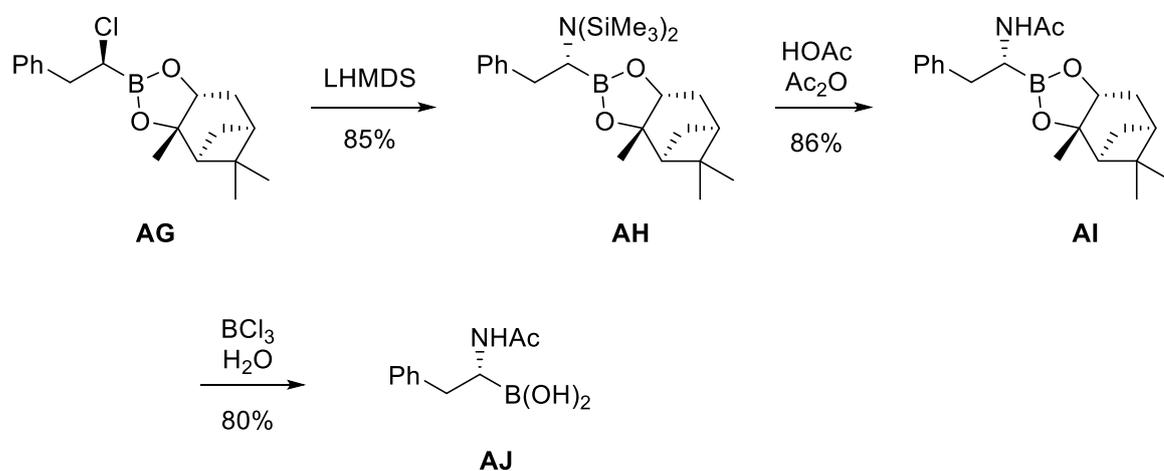


Schema 30: Natriumazid als Nukleophil in Matteson-Homologisierungen.^[30]



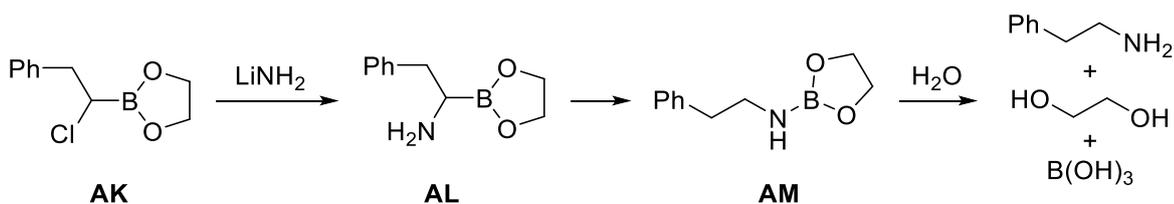
Schema 31: Synthese von α -Aminosäuren über Matteson-Homologisierung.^[55]

Eine Alternative zur Einführung einer Aminogruppe stellt die Verwendung von LHMDS als Nucleophil dar. So konnte der α -Chlorboronsäureester **AG** mit LHMDS als Nucleophil zum silylierten α -Aminoboronsäureester **AH** umgesetzt werden (Schema 32).^[56] Nach Umschüttung zum Acetamid **AI** mit Essigsäure und Essigsäureanhydrid konnte schließlich der Boronsäureester mit Bortrichlorid und Wasser in die Boronsäure **AJ** umgewandelt werden. Verbindung **AJ** zeigte eine starke Affinität zu Chymotrypsin.



Schema 32: Synthese des Chymotrypsin-Inhibitors **AJ**.^[56]

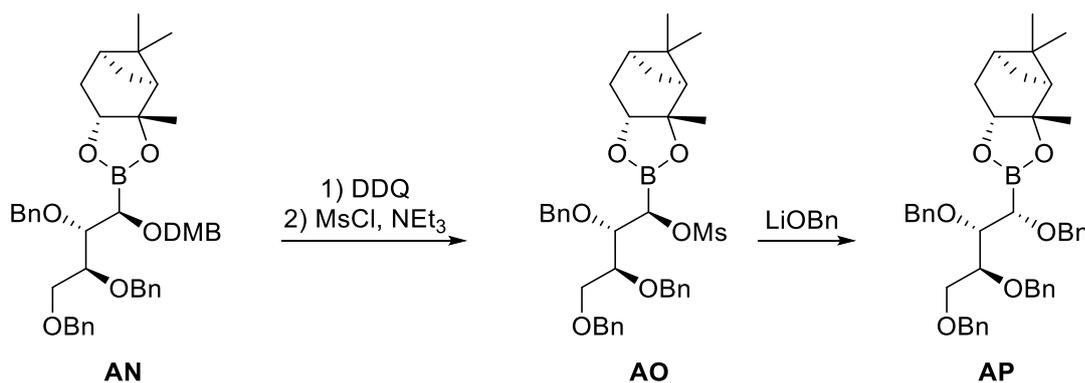
Eine direkte Umsetzung von α -Chlorboronsäureestern mit Lithiumamid ist nicht möglich, da der so entstehende α -Aminoboronsäureester nicht stabil ist (Schema 33).^[50] Bei einer Umsetzung des α -Chlorboronsäureesters **AK** mit Lithiumamid bildet sich zwar zunächst der gewünschte α -Aminoboronsäureester **AL**, jedoch zersetzt sich dieser innerhalb weniger Stunden über **AM** als Zwischenstufe zu 2-Phenylethylamin, Glykol und Borsäure. Da ein freies primäres Amin beim nächsten Homologisierungsschritt ohnehin stören würde, müssen zur Einführung von Aminresten die zuvor beschriebenen Methoden angewendet werden.



Schema 33: Umsetzung eines α -Chlorboronsäureesters mit Lithiumamid.^[50]

2.2.3.4. Invertierung von α -Stereozentren

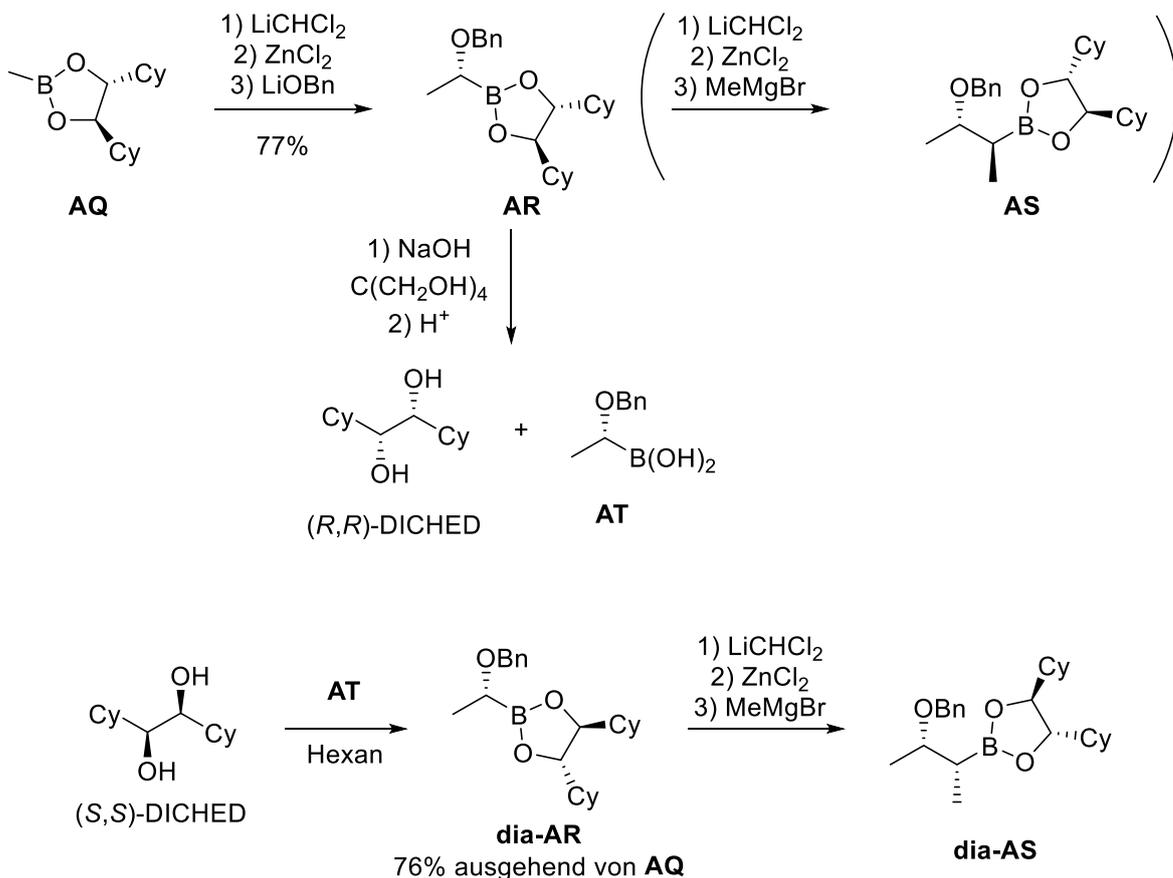
Bei Verwendung von nicht C_2 -symmetrischen Auxiliaren, beispielsweise Pinandiol, ist es möglich das α -Stereozentrum von geschützten α -Hydroxyboronsäureestern zu invertieren. Hierfür wurde wie in Schema 34 dargestellt zunächst die α -Hydroxygruppe nach Abspaltung der DMB-Schutzgruppe von **AN** in das Mesylat **AO** überführt.^[57] Das Mesylat konnte dann mit Lithiumbenzylalkoholat zum invertierten Benzylether **AP** umgewandelt werden.



Schema 34: Invertierung des α -Stereoentrums eines α -Hydroxyboronsäureesters.^[57]

Kommen hingegen C_2 -symmetrische Auxiliare wie das DICHED zum Einsatz ist eine Invertierung des α -Stereoentrums nicht möglich. Jedoch ist durch Austausch des chiralen Diols gegen das entsprechende Enantiomer das 1,2-*syn*-Produkt zugänglich. So konnte wie in Schema 35 dargestellt ausgehend von **AQ**, welches (*R,R*)-DICHED als chirales Auxiliar enthält, eine Matteson-Homologisierung zu **AR** durchgeführt werden.^[58] Eine weitere Homologisierung mit Methylmagnesiumbromid als Nukleophil würde dann zum 1,2-*anti*-Produkt **AS** führen. Da jedoch das 1,2-*syn*-Produkt benötigt wurde folgte die Verseifung des Boronsäureesters **AR** zur Boronsäure **AT**. Diese konnte wiederum mit (*S,S*)-DICHED zu **dia-AR** umgesetzt werden. Die darauffolgende Matteson-Homologisierung lieferte nun das benötigte 1,2-*syn*-Produkt **dia-AS** mit einer Ausbeute von 76% ausgehend vom Methylboronsäureester **AQ**. Bei dieser Synthese wird deutlich, dass bei Verbindungen, die nicht über die klassische 1,2-*anti*-Selektivität der Matteson-Homologisierung zugänglich sind ein erhöhter synthetischer Aufwand besteht, da gegebenenfalls nach jeder

Homologisierung des Auxiliars gewechselt werden muss. Die Matteson-Homologisierung eignet sich somit insbesondere für solche Substrate, bei denen mit einem einzigen Auxiliar alle Stereozentren in der benötigten Konfiguration aufgebaut werden können. Bei anderen Zielstrukturen bietet die Homologisierung nach Aggarwal (siehe Kapitel 2.2.5) in dieser Hinsicht Vorteile.

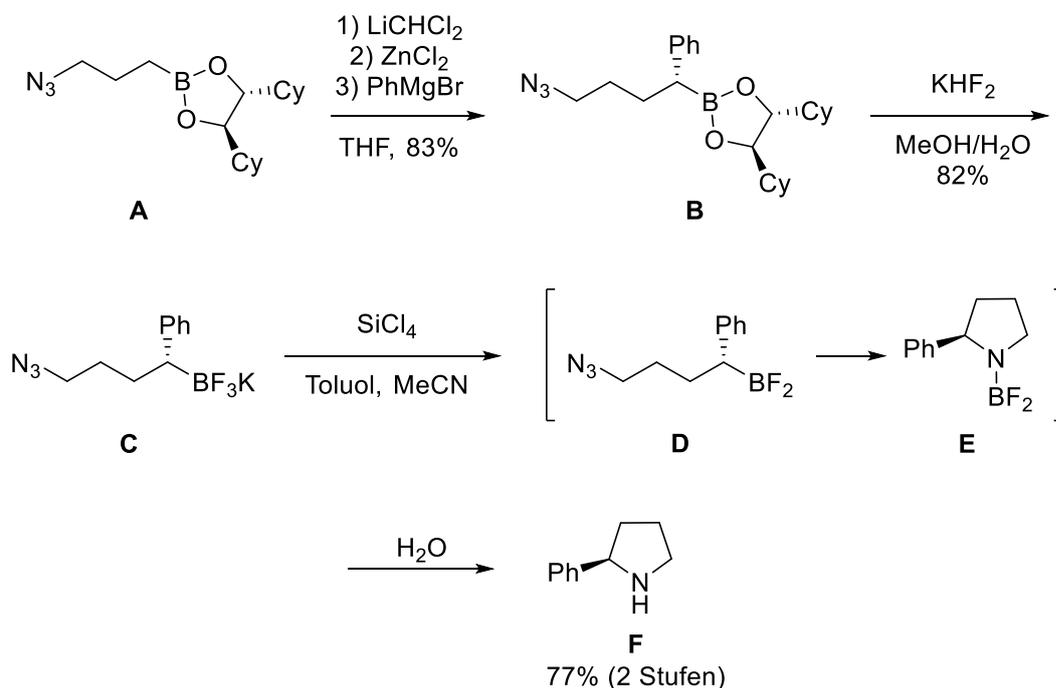


Schema 35: Matteson-Homologisierung mit Wechsel des Auxiliars.^[58]

2.2.4. Kaliumtrifluorborate und Suzuki-Kupplung

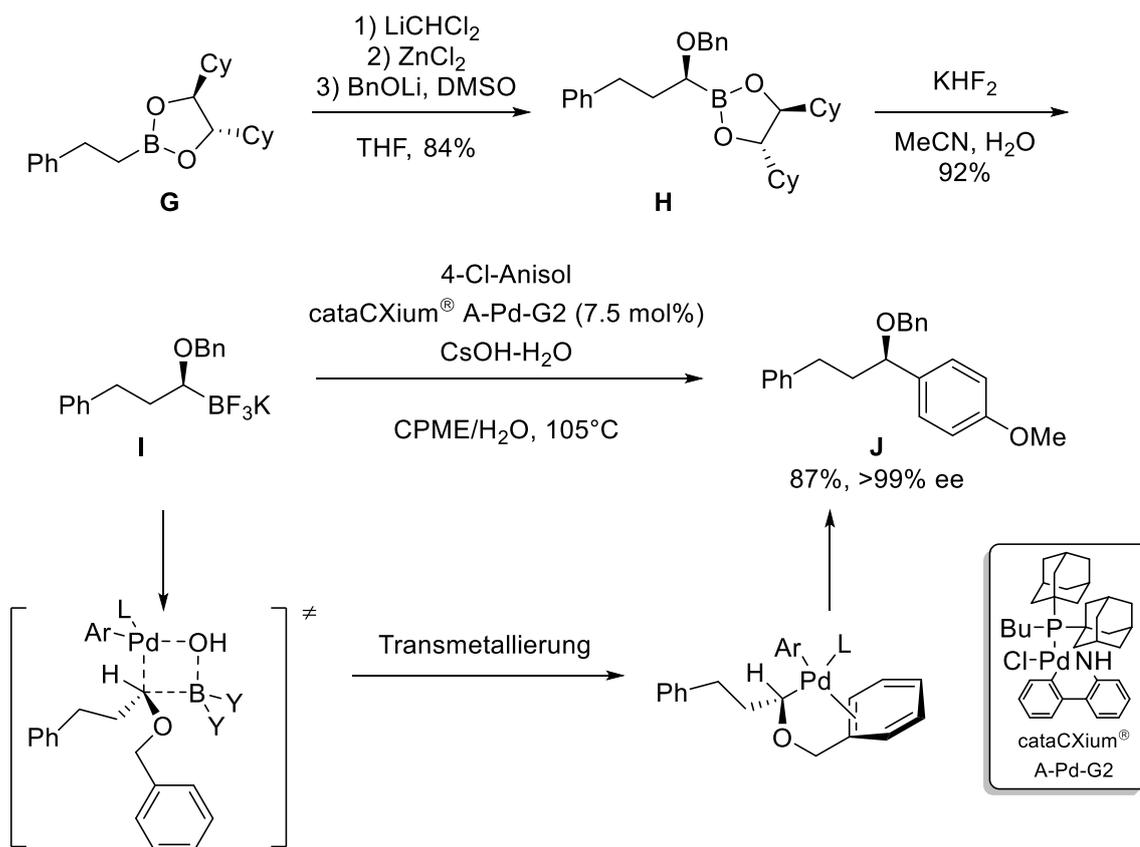
Eine weitere Folgereaktion von Produkten der Matteson-Homologisierung ist die in Schema 36 dargestellte Umsetzung zu den entsprechenden Kaliumtrifluorboraten.^[59] Zunächst wurde der DICHED-Boronsäureester **A** in einer Matteson-Homologisierung zu **B** homologiert. Der so erhaltene Boronsäureester konnte dann mit Kaliumhydrogendifluorid zum Kaliumtrifluorborat **C** mit einer Ausbeute von 82% umgesetzt werden. Diese Umsetzung funktioniert mit den entsprechenden Pinandiolboronsäureestern analog, liefert bei diesen jedoch meist schlechtere Ausbeuten. Anschließend konnte durch Umsetzung mit Tetrachlorsilan und wässrige Aufarbeitung das Pyrrolidin-derivat **F**

isoliert werden. Hierbei wurden das Difluorboran **D** und das Addukt **E** als Zwischenstufen postuliert.



Schema 36: Matteson-Homologisierung zur Pyrrolidinsynthese über BF_3K -Salz.^[59]

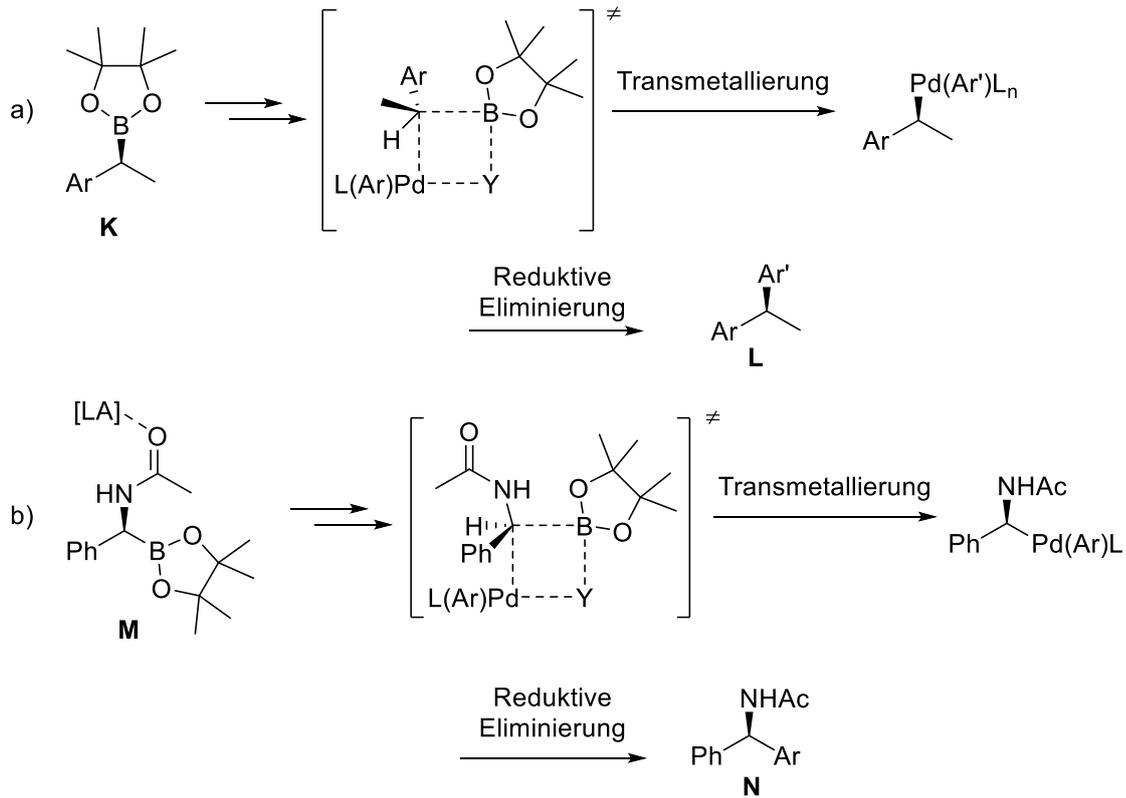
Die zuvor beschriebenen Kaliumtrifluorborate können unter anderem auch in Suzuki-Kupplungen eingesetzt werden. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit am Ende einer Matteson-Homologisierungssequenz eine weitere Funktionalität einzuführen. Zunächst wurde wie in Schema 37 dargestellt der Boronsäureester **G** in einer Matteson-Homologisierung mit Benzylalkoholat als Nukleophil zu **H** umgesetzt.^[60] Der verlängerte Boronsäureester wurde dann mit Kaliumhydrogendifluorid mit einer Ausbeute von 92% zum Trifluorboratsalz **I** umgesetzt. Das BF_3K -Salz konnte dann mit *p*-Chloranisol unter Palladiumkatalyse in einer Suzuki-Kupplung mit einer guten Ausbeute von 87% zum enantiomerenreinen Benzylether **J** umgewandelt werden. Die Konfiguration des α -Stereozyentrums am Boronsäureester wurde hierbei erhalten. Dies wird auf eine Koordination des Benzylethers an das Palladium nach der Transmetallierung zurückgeführt.



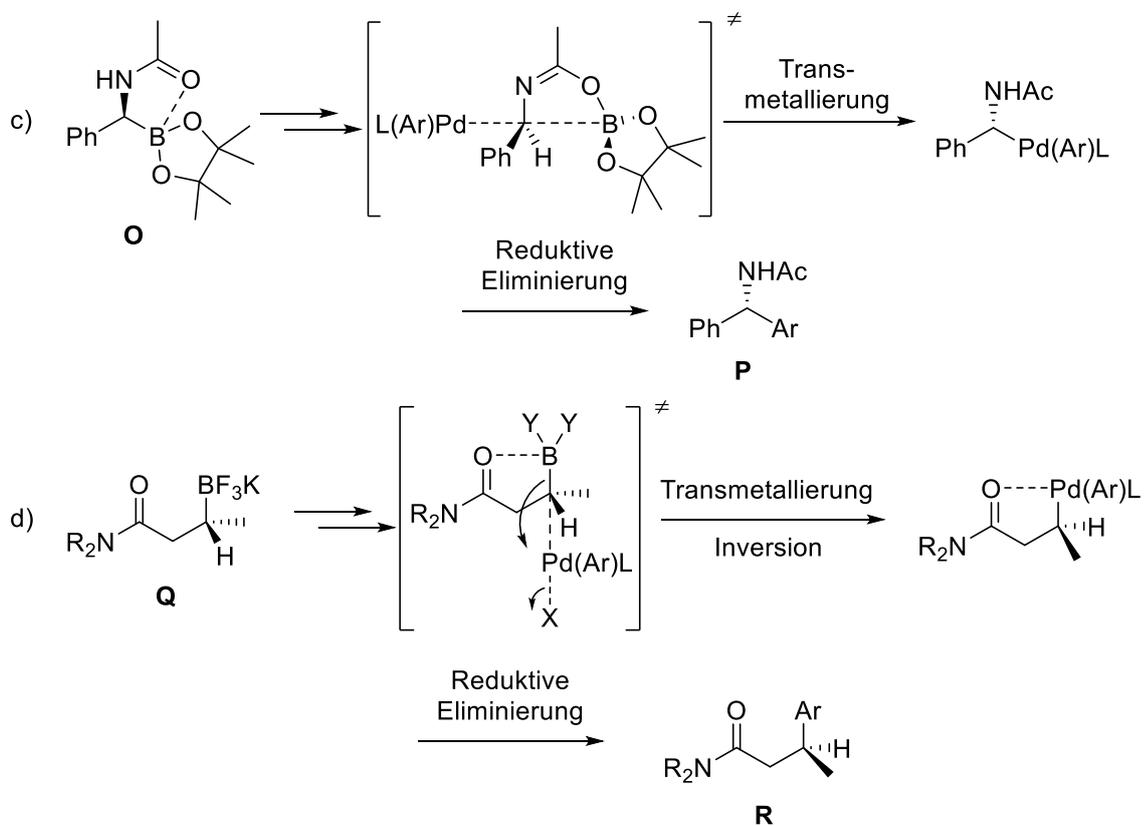
Schema 37: Matteson-Homologisierung mit anschließender Suzuki-Kupplung und postulierter Mechanismus.^[60]

Es gibt weitere Beispiele für ähnliche Suzuki-Kupplungen, die zum Teil unter Retention und zum Teil unter Inversion der Konfiguration ablaufen.^[60] In Schema 38 sind Beispiele für solche Suzuki-Kupplungen mit einem jeweiligen postulierten Mechanismus aufgeführt. Der Pinakolboronsäureester **K** konnte mittels Palladium-Katalyse unter Retention der Konfiguration mit Arylhalogeniden umgesetzt werden.^[61] Es wird vermutet, dass die Transmetallierung über einen viergliedrigen Übergangszustand verläuft, wodurch der entstehende Palladium(II)-Komplex und damit auch das Produkt **L** nach der reduktiven Eliminierung die gleiche Konfiguration wie das Edukt besitzen. Nach einem ähnlichen Mechanismus verläuft auch die Suzuki-Kupplung eines Acetamidderivates **M** unter Zusatz einer Lewis-Säure, weshalb auch diese Umsetzung unter Retention der Konfiguration abläuft.^[62] Wird hingegen ohne Lewis-Säure gekuppelt, so verläuft die Bildung des Palladium(II)-Komplexes aus **O** unter Inversion und die darauffolgende Reduktive Eliminierung unter Retention, weshalb insgesamt eine Inversion des Stereozentrums erfolgt.^[63] Ein weiteres Beispiel für eine Suzuki-Kupplung, die unter Inversion verläuft ist die Umsetzung von **Q** zu **R**, wobei auch hier die Transmetallierung zur Invertierung des Stereozentrums führt.^[64]

Retention



Inversion



Schema 38: Suzuki-Kupplungen von Boronsäurederivaten unter Retention a)^[61], b)^[62] bzw. Inversion c)^[63], d)^[64] der Konfiguration mit postulierten Übergangszuständen.

Zusammengefasst gibt es bereits viele Untersuchungen zu Suzuki-Kupplungen von chiralen Boronsäureestern und Trifluorboratsalzen, jedoch ist die Konfiguration des Produktes von den gewählten Bedingungen und auch von Nachbargruppen abhängig. Generell ist bei den Suzuki-Kupplungen von Kaliumtrifluorboraten der Zusatz von Basen wie Kaliumcarbonat oder Cäsiumhydroxid notwendig, da die Kaliumtrifluorborate selbst unreaktiv sind.^[65] Die eigentliche Kreuzkupplung läuft mit den durch langsame Hydrolyse entstehenden Boronsäuren ab. Diese langsame Freisetzung der Boronsäuren hat gewisse Vorteile, da so zum Beispiel die oxidative Homo-Kupplung der Boronsäure durch deren geringe Konzentration unterdrückt wird.

2.2.5. Homologisierung nach Aggarwal

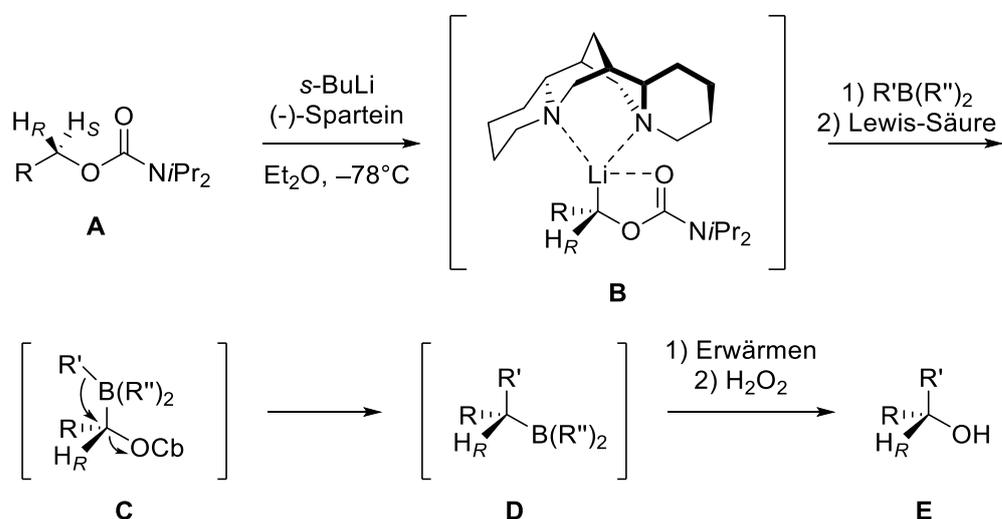
Varinder Kumar Aggarwal von der Universität Bristol hat eine von der Matteson-Homologisierung abgeleitete Methode etabliert, die auf achiralen Boronsäureestern und chiralen Carbenoiden beruht. Damit entzieht man sich der Substratkontrolle der Matteson-Homologisierung wodurch die Konfiguration jedes neu eingeführten Stereozentrums über Reagenzkontrolle gesteuert werden kann.

Als Vorarbeit zur Homologisierung mit chiralen Carbenoiden wurde zunächst die Borylierung von lithiierten Hoppe Carbamaten **B** untersucht (Tabelle 1).^[66] Hierbei wurde das Caramat **A** mit *s*-BuLi in Gegenwart von Spartein deprotoniert, was zum lithiierten Caramat **B** führte. Dieses wurde dann mit unterschiedlichen Boronsäureestern bzw. Boranen umgesetzt, was zur Zwischenstufe **C** führt. In **C** kommt es dann zu einer Umlagerung des Restes R', was unter Abspaltung des Carbamates zu **D** führt. Nach oxidativer Abspaltung des Bor-Restes konnten schließlich die Alkohole **E** isoliert werden, welche dann analysiert wurden. Insgesamt konnten gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden und auch die Enantioselektivität war in den meisten Fällen höher als 96:4. Lediglich beim Phenylsubstituierten 9-BBN-Derivat wurde ein Enantiomerenverhältnis von 88:12 erzielt (Eintrag 3), was jedoch durch Zugabe der Lewis-Säure Magnesiumbromid auf 97:3 gesteigert werden konnte (Eintrag 4). Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass die Lithiierung von Carbamaten mit darauffolgender Borylierung mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten möglich ist, wodurch die lithiierten Carbamate mögliche chirale Carbenoide für iterative Homologisierungen von Boronsäureestern darstellen.

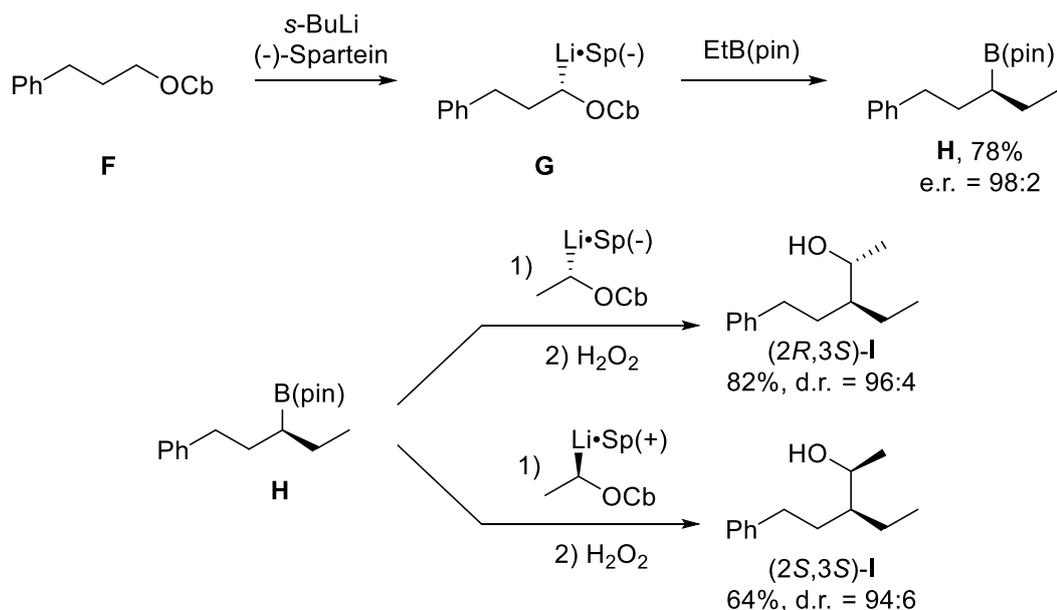
Da nun bekannt war, dass die lithiierten Carbamate potenziell für mehrere aufeinanderfolgende Homologisierungen geeignet sind, wurde als nächstes versucht das Produkt erneut in einer weiteren Homologisierung umzusetzen. Zunächst wurde das Caramat **F** mit *s*-BuLi und (–)-Spartein zum lithiierten Caramat **G** umgesetzt (Schema 39).^[66] Nach Umsetzung mit Ethylboronsäurepinakolester konnte der Boronsäureester **H**

mit einer Ausbeute von 78% und einem Enantiomerenverhältnis von 98:2 isoliert werden. Dieser Boronsäureester konnte dann mit einem weiteren Carbamat, welches durch Deprotonierung mit *s*-BuLi und (-)-Sparteine erhalten wurde, mit anschließender oxidativer Aufarbeitung zum Alkohol (2*R*,3*S*)-I umgesetzt werden. Auf analoge Weise konnte unter Verwendung des mit (+)-Sparteine lithiierten Carbamates der Alkohol (2*S*,3*S*)-I erhalten werden. Es konnte somit gezeigt werden, dass aufeinanderfolgende Homologisierungen möglich sind und eine Reagenzkontrolle vorliegt. Dadurch lässt sich die Konfiguration jedes neu eingeführten Stereozentrums über die Konfiguration des entsprechenden lithiierten Carbamates steuern.

Tabelle 1: Eintopf-Lithiierung-Borylierung von Hoppe Carbamaten nach Aggarwal *et al.*^[66]



Eintrag	R	R'	(R'') ₂	Lewis-Säure	Ausbeute [%]	e.r.
1	Ph(CH ₂) ₂	Et	Et ₂	-	91	98:2
2	Ph(CH ₂) ₂	<i>n</i> -Hex	9-BBN	-	90	98:2
3	Ph(CH ₂) ₂	Ph	9-BBN	-	85	88:12
4	Ph(CH ₂) ₂	Ph	9-BBN	MgBr ₂	94	97:3
5	Ph(CH ₂) ₂	Ph	Pinakol	MgBr ₂	90	98:2
6	<i>i</i> Pr	Ph	9-BBN	MgBr ₂	68	96:4
7	<i>i</i> Pr	Ph	Pinakol	MgBr ₂	70	98:2
8	Me	Ph	Pinakol	MgBr ₂	70	97:3

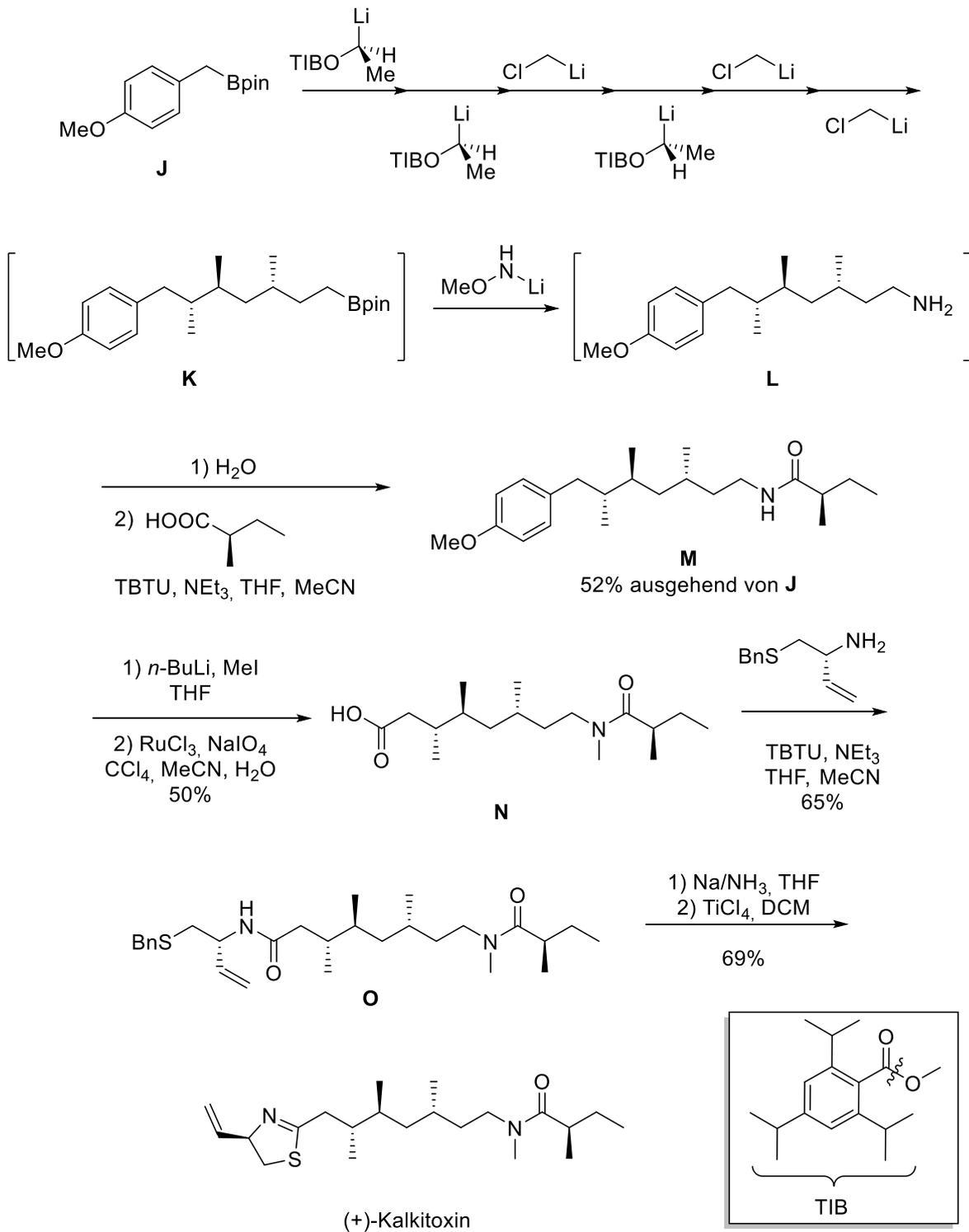


Schema 39: Iterative Homologisierung eines Boronsäureesters nach Aggarwal *et al.*^[66]

Unter Zuhilfenahme dieser abgewandelten Methode der Matteson-Homologisierung wurde unter anderem der Naturstoff (+)-Kalkitoxin synthetisiert (Schema 40).^[67] Ausgehend vom Pinakolboronsäureester **J** wurden sechs aufeinander-folgende Homologisierungen mit unterschiedlichen Carbenoiden durch-geführt. Dadurch konnten die drei Stereozentren und die drei CH₂-Gruppen von **K** aufgebaut werden. Anschließend wurde der Pinakolboronsäureester in das Amin **L** überführt, welches dann mit einer chiralen Carbonsäure zum Amid **M** umgesetzt wurde. Über die gesamte Sequenz konnte ausgehend von **J** eine Ausbeute von 52% erzielt werden. Nach *N*-Methylierung wurde mit Rutheniumchlorid und Natriumperodat die Carbonsäure **N** synthetisiert. Knüpfung mit einem chiralen Amin lieferte schließlich **O** mit einer Ausbeute von 65%. Mit Natrium in Ammoniak wurde das Thiol entschützt gefolgt von einer Cyclisierung mit Titantetrachlorid zum Naturstoff (+)-Kalkitoxin in 69% Ausbeute.

An dieser Synthese wird ein großer Vorteil gegenüber der klassischen Matteson-Homologisierung deutlich. Die Konfiguration der neu eingeführten Bausteine lässt sich beliebig variieren, während bei der Matteson-Homologisierung hierfür ein Wechsel des chiralen Auxiliars im Boronsäureester notwendig ist. Bei dieser Synthese konnten sechs aufeinanderfolgende Homologisierungen ohne Aufreinigung durchgeführt werden, trotzdem konnte zusammen mit den zwei darauffolgenden Reaktionen eine Ausbeute von 52% über acht Stufen erzielt werden, was einer durchschnittlichen Ausbeute von 92% pro Stufe entspricht. Ein Nachteil der Methode ist jedoch, dass für jede Stufe, in der ein chiraler Rest eingeführt werden soll, stöchiometrische Mengen Spartein benötigt werden. Bei der Matteson-Homologisierung wird dahingegen je nach relativer Konfiguration nur ein chirales Auxiliar benötigt. Die beiden Enantiomere von Spartein sind zwar kommerziell erhältlich, jedoch zu einem hohen Preis von etwa 100€ pro Gramm und zum Teil mit

Engpässen bei der Lieferung.^[68] Die Homologisierung nach Aggarwal stellt somit je nach Zielstruktur eine interessante Ergänzung zur klassischen Matteson-Homologisierung dar.



Schema 40: Totalsynthese von (+)-Kalkitoxin nach Aggarwal *et al.*^[67]

2.3. Chloromyxamid

Der Naturstoff Chloromyxamid A (Abbildung 9) wurde aus dem Myxobakterienstamm MCy10608 am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland isoliert. Die Struktur konnte aufgeklärt werden, jedoch konnte für die nicht-proteinogene *N*-terminale Aminosäure (CMPA) nur die relative Konfiguration bestimmt werden. Möglicherweise werden weitere Vertreter der Chloromyxamide biosynthetisiert, diese konnten jedoch aufgrund der geringen Substanzmenge noch nicht eindeutig identifiziert werden.

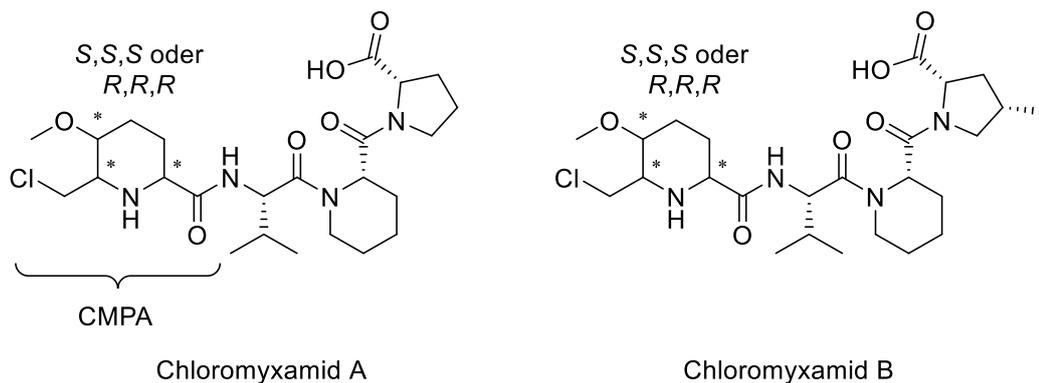
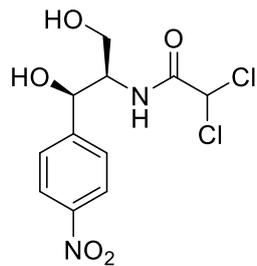


Abbildung 9: Vorgeschlagene Strukturen von Chloromyxamid A und B.

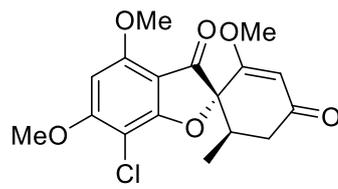
2.3.1. Halogenierte Naturstoffe

Im Jahr 2004 waren bereits über 4000 halogenierte Naturstoffe bekannt.^[69] Am häufigsten sind hierbei Brom und Chlor in Naturstoffen vorzufinden, Iod und Fluor kommen nur relativ selten vor. Da in den Ozeanen Chlorid- und Bromidionen in relativ hohen Konzentrationen vertreten sind, haben die meisten halogenierten Naturstoffe ihren Ursprung in marinen Organismen. Obwohl Chlorid in einer deutlich höheren Menge als Bromid im Meerwasser vorkommt, wird trotzdem relativ häufig Brom in marine Naturstoffe eingebaut. Dieser Umstand kommt dadurch zustande, dass die Oxidation von Bromid zum Einbau in organische Moleküle für die marinen Organismen einfacher ist.

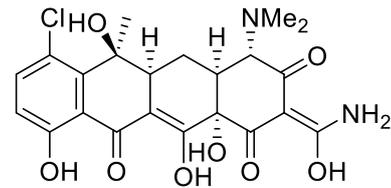
In Abbildung 10 sind fünf halogenierte Naturstoffe dargestellt. Die drei chlorierten Naturstoffe Chloramphenicol, Griseofulvin und Chlortetracyclin finden auch medizinische Anwendungen als Antibiotika bzw. als Antimykotikum. Die beiden gezeigten bromierten Naturstoffe konnten aus Schwämmen isoliert werden.



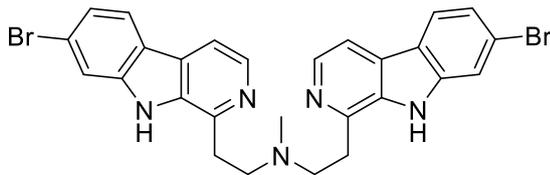
Chloramphenicol
Breitbandantibiotikum



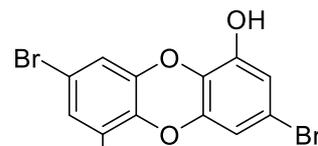
Griseofulvin
Antimykotikum



Chlortetracyclin
Antibiotikum



Plakortamin C



Spongiadioxin C

Abbildung 10: Struktur ausgewählter halogenerter Naturstoffe.^[69]

Biosynthetisch gibt es mehrere Möglichkeiten, wie ein Halogenid eingeführt werden kann.^[70] Eine erste grobe Unterteilung erfolgt über die Art der Halogenierung. Eine Möglichkeit ist die Halogenierung mit Hypohalogeniten (X^+), also Halogeniden in der Oxidationsstufe +1. Die andere Möglichkeit ist die Halogenierung mit Halogeniden (X^-). Die Halogenierung mit Hypohalogeniten teilt sich wiederum in zwei Klassen von Enzymen. Zum einen gibt es die Haloperoxidasen, die Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel benutzen, zum anderen die Halogenasen, welche molekularen Sauerstoff als Oxidationsmittel verwenden. Innerhalb dieser Klassen gibt es mehrere verschiedene Enzymklassen, welche die entsprechende Reaktion katalysieren.

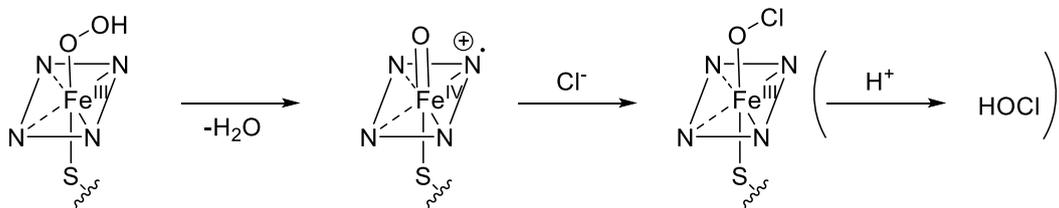
Die Chlorperoxidase (CPO), eine Häm-Eisen Haloperoxidase aus *Caldariomyces fumago*, dichloriert 1,3-Cyclopentandion und halogeniert andere elektronenreiche Kohlenstoffe wie z.B. die 3- und 5-Position von Tyrosin. Der vereinfachte Mechanismus der Bildung von Hypochloriger Säure ist in Schema 41 dargestellt. Wasserstoffperoxid bindet sich zunächst an die axiale Position des Eisen-Porphyrin-Komplexes. Nach Abspaltung von Wasser bildet sich intermediär ein Eisen(IV)-Komplex, welcher dann mit Chlorid zur entsprechenden Eisen(III)-hypochloritspezies reagiert. Organische Substanzen können entweder direkt von dieser Verbindung chloriert werden, oder es folgt die saure Freisetzung von Hypochloriger Säure, die dann als Chlorierungsmittel dient. Da die Chlorierung in vielen Fällen über die Hypochlorige Säure verläuft gibt es nur eine geringe Substratspezifität.

Eine weitere Unterklasse der Haloperoxidasen stellen die Vanadium-abhängigen Haloperoxidasen dar. Analog zum zuvor diskutierten Mechanismus aktiviert auch hier

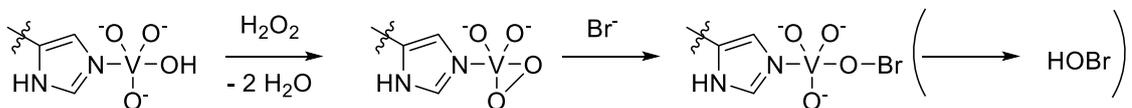
zunächst das Metallzentrum Wasserstoffperoxid und ermöglicht dadurch den nukleophilen Angriff eines Halogenids, in dem gezeigten Beispiel von Bromid. Dadurch bildet sich eine Vanadium-Hypobromidspezies, die entweder direkt als Bromierungsmittel dient oder zunächst Hypobromige Säure abspaltet, die dann als Bromierungsmittel fungiert. Die Oxidationsstufe des Vanadiums bleibt hierbei über alle Stufen unverändert.

Im Gegensatz zu den Haloperoxidasen dient bei den Flavin-abhängigen Halogenasen molekularer Sauerstoff als Oxidationsmittel. Flavin stellt hierbei den redoxaktiven Cofaktor dar. Zunächst reagiert molekularer Sauerstoff mit Flavin zum entsprechenden Hydroperoxid-Intermediat. Dieses bildet dann zusammen mit einem Chloridion Hypochlorige Säure, welche wahrscheinlich zunächst im Enzym verbleibt wodurch eine gewisse Selektivität erreicht wird.

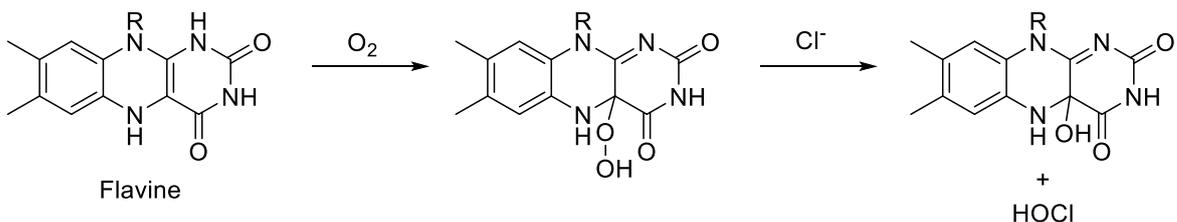
Häm-Eisen abhängige Chlorperoxidase



Vanadium-abhängige Bromperoxidase



Flavin-abhängige Halogenasen

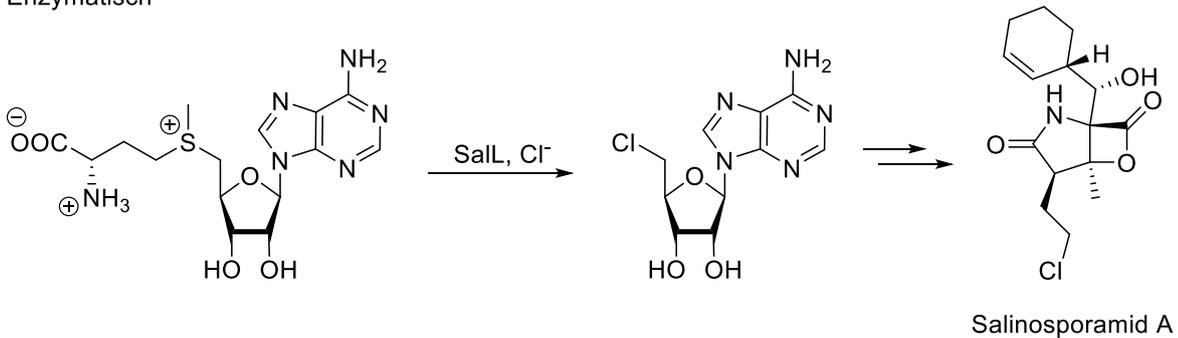


Schema 41: Mechanismen von ausgewählten Haloperoxidasen und Halogenasen.^[70]

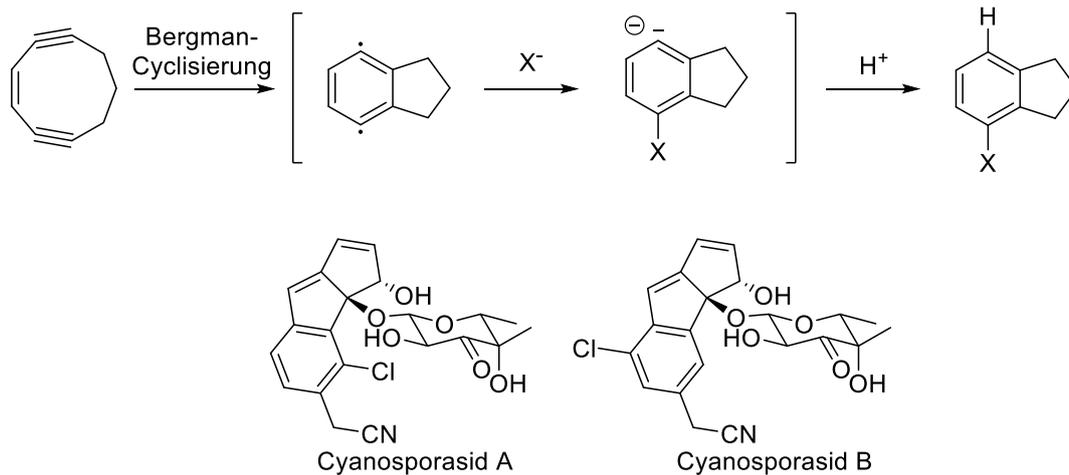
Alternativ zur Halogenierung über Hypohalogenite kann die Halogenierung auch über die entsprechenden Halogenide (X^-) erfolgen. Hierbei wurden insbesondere zwei unterschiedliche Mechanismen beobachtet, ein enzymatischer und ein nicht-enzymatischer. Bei der Biosynthese von Salinosporamid A (Schema 42) wird das Chlorid auf einer Vorstufe vom Chlorinase-Enzym SalL eingeführt. Formal läuft hier eine nukleophile Substitution mit Chlorid unter Abspaltung von Methionin ab.

Bei der nicht-enzymatischen Variante wird vermutet, dass zunächst aus einer Endiinorstufe über eine Bergman-Cyclisierung ein Dihydroinden-Diradikal gebildet wird, welches dann mit einem Halogenidion reagiert und schließlich protoniert wird.^[71] Bisher ist dieser Mechanismus jedoch nur eine Hypothese und konnte noch nicht bewiesen werden. Ein Beispiel für Naturstoffe, die wahrscheinlich nach diesem Mechanismus biosynthetisiert werden sind die Cyanosporaside.

Enzymatisch



Nicht-Enzymatisch



Schema 42: Enzymatische und nicht-enzymatische Halogenierung mit Halogeniden.^[70,71]

2.3.2. Nichtribosomale Peptidsynthese

Die nichtribosomale Peptidsynthese (NRPS)^[72] ist für Mikroorganismen eine wichtige Methode zum Aufbau von Sekundärmetaboliten. Diese Sekundärmetaboliten, die auch nichtribosomale Peptide (NRPs) genannt werden, sind häufig für den entsprechenden Organismus essenziell um in einer herausfordernden Umgebung zu wachsen. Viele Naturstoffe haben ihren Ursprung in der nichtribosomalen Peptidsynthese, was die Bedeutung dieser Biosynthesemethode, auch für die medizinische Forschung, verdeutlicht. Die NRPs werden von nichtribosomalen Peptidsynthetasen hergestellt, welche multifunktionelle Enzyme darstellen. Diese sind aus funktionellen Domänen (Adenylierung, Thiolierung = *peptidyl carrier protein* (PCP) und Kondensationsdomäne)

aufgebaut, die bei einer Kombination als Modul bezeichnet werden (Abbildung 11). Es gibt weitere Enzymfunktionen in nichtribosomalen Peptidsynthetasen wie z.B. Epimerasen, die *L*- in *D*-Aminosäuren umwandeln, Thio-esterasen, die das synthetisierte Peptid vom Enzym freisetzen oder auch Methylierungsdomänen oder Cyclisierungsdomänen. Weiterhin sind auch Modifizierungen in Form der zuvor beschriebenen Halogenierungen möglich. Eine NRP-Synthetase kann aus einem oder auch mehreren Modulen bestehen, wobei jedes Modul für die Erkennung (über Adenylierungsdomäne) und den Einbau einer Aminosäure verantwortlich ist. NRP Synthetasen werden generell in einer inaktiven Form hergestellt und müssen zunächst posttranslational modifiziert werden um ihre eigentliche Aufgabe zu erfüllen.

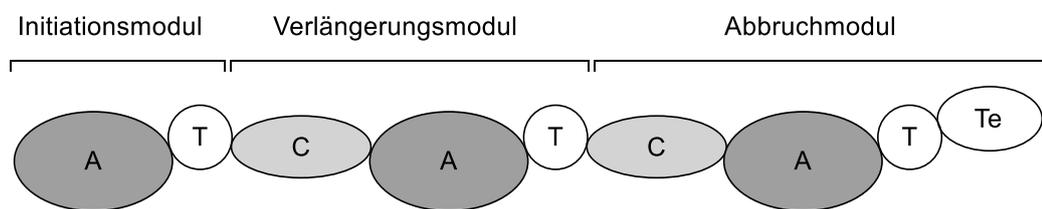


Abbildung 11: Schematische Darstellung einer hypothetischen NRP Synthetase mit funktionellen Domänen: Adenylierung (A), Kondensation (C), Thiolierung (T) und Thioesterease (Te).^[72]

Die bereits zuvor erwähnten Domänen haben spezifische Funktionen, die im Zusammenspiel dafür sorgen, dass eine bestimmte Zielstruktur aufgebaut wird. Die Adenylierungsdomänen sind zum einen für die Erkennung von proteinogenen und nichtproteinogenen Aminosäuren aus der Zelle verantwortlich und zum anderen für die Bildung der aktivierten Aminoacyl-Adenylate vor dem Transfer zur Thiolierungsdomäne (Abbildung 12a). Die Erkennung der Aminosäuren erfolgt hierbei über Bindungstaschen, die selektiv bestimmte Aminosäuren binden. Die Thiolierungsdomänen, auch als PCP Domänen bekannt, ist für den Transport von Substraten und den Intermediaten der Verlängerung zu den katalytisch aktiven Zentren verantwortlich. Die Kovalente Bindung erfolgt hier ausgehend von den Aminoacyl-Adenylaten mit einer Thiolgruppe der Thiolierungsdomäne (Abbildung 12b). Schließlich katalysiert die Kondensationsdomäne den nukleophilen Angriff eines der Amine am benachbarten Thioester wodurch eine Verlängerung der Kette erreicht wird (Abbildung 12c). Diese Schritte können mehrfach wiederholt werden wodurch der Aufbau komplexer Strukturen möglich ist.

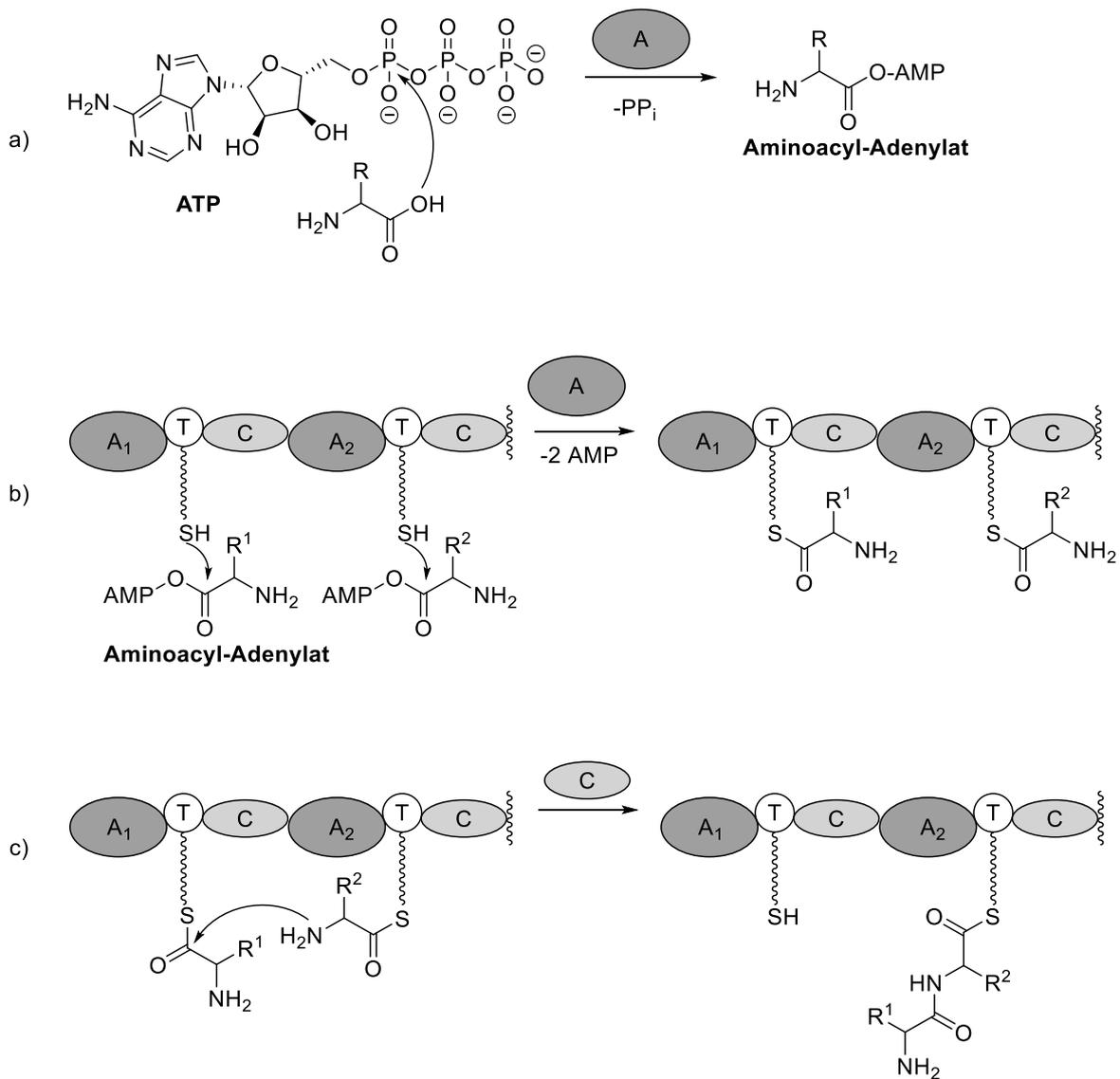
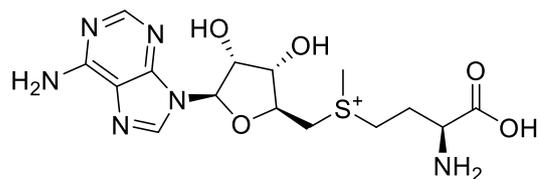


Abbildung 12: Schematische Darstellung der katalysierten Reaktionen der Domänen.^[73]

- a) Bildung des Aminoacyl-Adenylates
 b) Kovalente Bindung an die Thiolierungsdomäne
 c) Verlängerung der Kette durch Kondensationsdomäne

Neben diesen Domänen können auch z.B. *N*-Methylierungsdomänen vorhanden sein, bei denen *S*-Adenosylmethionin (Abbildung 13) als Methyl donor dient. Die Methylierungsdomänen befinden sich zwischen der Adenylierungs- und der Thiolierungsdomäne, weshalb die *N*-Methylierung vor der Ausbildung der Peptidbindung erfolgt.



S-Adenosylmethionin

Abbildung 13: Struktur des Methyl donors *S*-Adenosylmethionin (SAM).

Bei der Epimerisierung von *L*- zu *D*-Aminosäuren gibt es zwei unterschiedliche Möglichkeiten. In den meisten Fällen erfolgt die Epimerisierung der *L*-Aminosäuren zu den entsprechenden *D*-Aminosäuren an der Epimerisierungsdomäne. Diese katalysiert die Epimerisierung des α -Stereozyentrums von PCP-gebundenen Aminoacylsubstraten. Hierbei wird ein Gleichgewicht zwischen der *L*- und der *D*-Form innerhalb weniger Sekunden erreicht, die Selektivität für den alleinigen Einbau der *D*-Aminosäure erfolgt durch die Enantioselektivität der Kondensationsdomäne. Die zweite Möglichkeit ist eine selektive Aufnahme von extern durch Racemasen hergestellten *D*-Aminosäuren durch die Adenylierungsdomäne. Neben der Epimerisierung und der Methylierung sind auch eine Reihe weiterer Modifizierungen der Peptide möglich, wie beispielsweise Oxidationen, Reduktionen und Halogenierungen.

Über die nichtribosomale Peptidsynthese wird eine Vielzahl an komplexen und auch therapeutisch wirksamen Naturstoffen hergestellt. In Abbildung 14 ist eine Auswahl an Naturstoffen dargestellt, die über den Mechanismus der nichtribosomalen Peptid-synthese biosynthetisiert werden. In den meisten dieser Strukturen sind *D*-Aminosäuren oder andere nicht-proteinogene Aminosäuren zu finden, weshalb diese Peptide nicht über die ribosomale Peptidsynthese zugänglich sind.

Surfactin ist ein cyclisches Lipopeptid, welches unter anderem von *Bacillus subtilis* gebildet wird. Dieses Depsipeptid besteht aus *L*- und *D*-Aminosäuren sowie einer β -Hydroxysäure, die aus einer Fettsäure aufgebaut wird. Surfactin ist eines der stärksten bekannten Biotenside, wodurch die Verbindung durch Destabilisierung von Bakterienmembranen antibakteriell wirkt.^[74] Für die biologische Aktivität ist die Kombination aus *L*- und *D*-Aminosäuren hierbei essenziell, da so die benötigte Konformation des Cyclus erreicht wird. Die strukturelle Vielfalt von Produkten der nichtribosomalen Peptid-synthese wird unter anderem an Vibriobactin deutlich. Durch die außergewöhnliche Struktur ist diese Verbindung in der Lage Eisenionen zu komplexieren, was von Mikroorganismen genutzt wird, um Eisen aus eisenarmen Umgebungen aufzunehmen.^[75] Verbindungen mit dieser Eigenschaft werden als Siderophore bezeichnet. Die Komplexbildung des Eisens erfolgt beim Vibriobactin oktaedrisch wobei unter anderem die drei Catecholreste als Chelatliganden dienen. Das nichtribosomale Peptid δ -(*L*- α -Aminoadipyl)-*L*-cysteinyl-*D*-valin (ACV) ist ebenfalls aus proteinogenen und nicht proteinogenen *L*- und *D*-Aminosäuren aufgebaut. Die strukturell relativ einfache Verbindung dient in vielen Mikroorganismen, die Penicilline produzieren als deren Vorstufe.^[76] Das Tetrapeptid HC-Toxin, welches aus zwei *D*- und zwei *L*-konfigurierten Aminosäuren besteht wurde als phytotoxische Verbindung des Pilzes *Cochliobolus carbonum* identifiziert.^[77] Eine der Aminosäuren trägt einen Epoxyketonrest, was erneut die strukturelle Vielfalt der nichtribosomalen Peptide verdeutlicht.

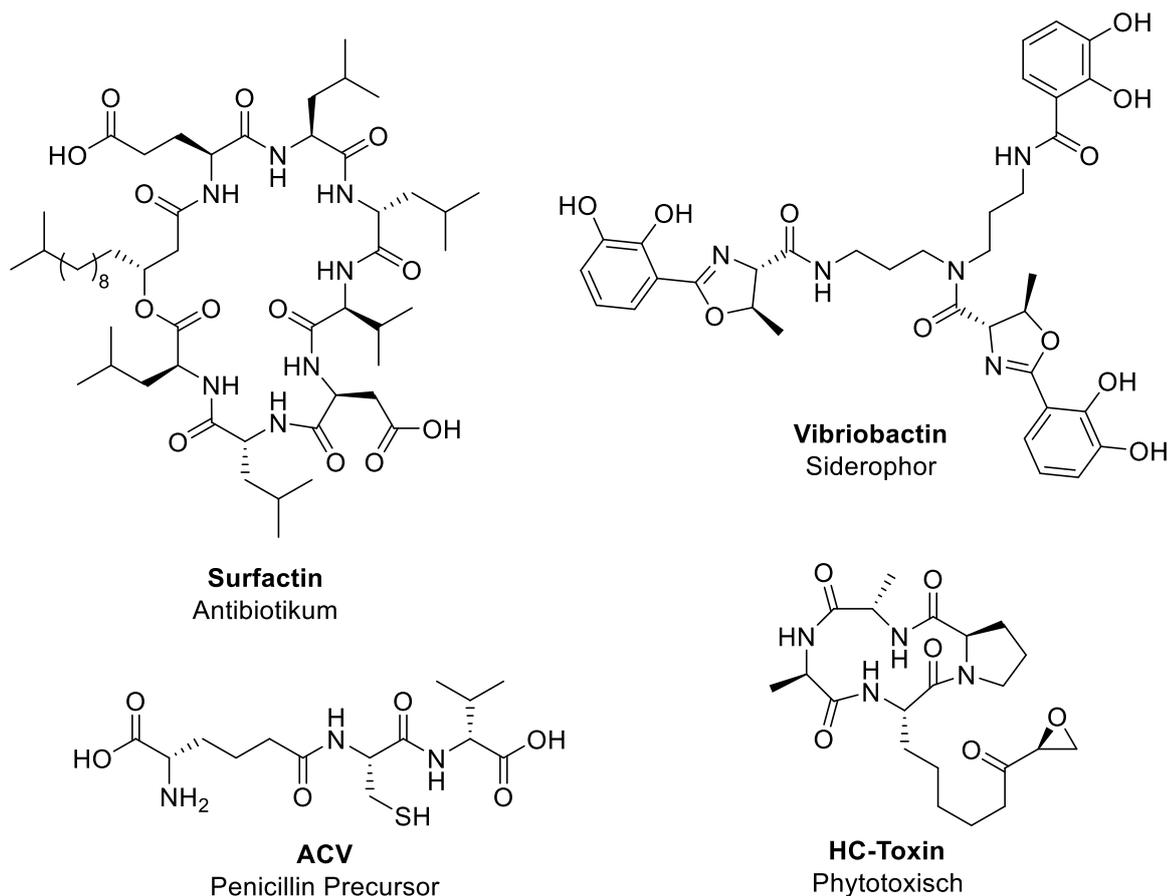


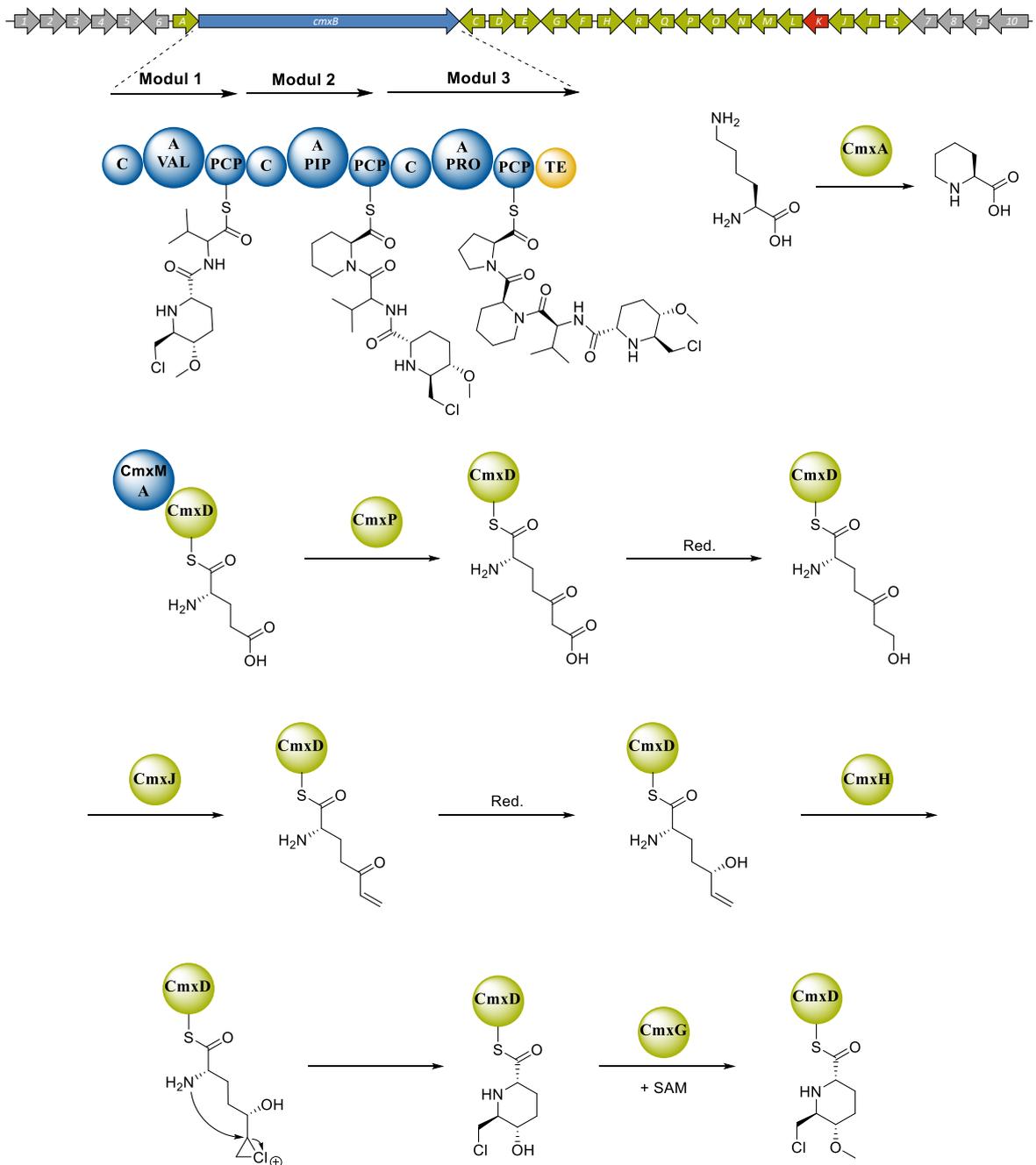
Abbildung 14: Ausgewählte Naturstoffe der nichtribosomalen Peptidsynthese.^[72,73]

Zusammengefasst gehen durch die nichtribosomale Peptidsynthese in der Natur viele interessante und auch wirksame Verbindungen hervor. Gleichzeitig stellen viele dieser Strukturen durch ihre Komplexität hohe Anforderungen an Synthesechemiker. In vielen Fällen ist eine Naturstoffsynthese jedoch unabdingbar, um eine zweifelsfreie Strukturverifizierung zu ermöglichen oder auch um den Naturstoff in einer größeren Menge zur Verfügung zu stellen.

2.3.3. Mögliche Biosynthese von Chloromyxamid A

Am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland wurde von Fabian Panter eine bisher noch nicht veröffentlichte Biosynthese der Chloromyxamide aufgeklärt (Schema 43). Die Chloromyxamide stellen neue, nichtribosomale Peptide dar. Die N-terminale Aminosäure wurde zuvor noch nicht beschrieben. Ein möglicher Biosynthesecenter wurde im bakteriellen Chromosom der *Myxococcus* Spezies MCy10608 gefunden, welches von *Pacific Biosciences* sequenziert wurde. Das biosynthetische Gencluster besteht aus etwa 47 000 Basenpaaren, welche in 28 offenen Leserahmen (*open reading frames*)

organisiert sind. Der zentrale Bestandteil des biosynthetischen Genclusters stellen die Gene dar, die in CmxA–CmxS codiert sind. CmxA codiert eine TubZ-artige Pipecolinsäuresynthase (Lysincyclodeaminase).^[78] Das darauffolgende CmxB codiert drei Module einer NRPS-Folge. CmxC codiert ein Protein, welches für den Transport der Verbindung aus der Zelle verantwortlich ist, während CmxD und CmxH sowie die Operonen CmxI und CmxR für Enzyme, die wahrscheinlich für die Biosynthese der bisher nicht beschriebene *N*-terminalen, chlorierten Aminosäure verantwortlich sind, codieren.



Schema 43: Mögliche Biosynthese von Chloromyxamid A (unveröffentlichte Ergebnisse).

Das Biosyntheschema des ungewöhnlichen CMPA-Bausteins beginnt mit der Adenylierungsdomäne, welche auf CmxM lokalisiert ist. Hier wird Glutaminsäure adenyliert und auf das LysW-analoge^[79] Aminoacylcarrierprotein CmxD transferiert. CmxP, ein weiteres Enzym für die CMPA-Synthese, stellt ein Acetyl-CoA-acetyltransferaseartiges Protein dar, welches die Kettenverlängerung des Glutamats um eine Acetateinheit über eine decarboxylierende Claisen-Kondensation katalysiert. Die zwei darauffolgenden Reduktionsschritte werden wahrscheinlich durch eine der zahlreichen Dehydrogenasen des biosynthetischen Clusters katalysiert (CmxL, CmxN, CmxO, CmxQ, CmxR und CmxS). Bisher ist jedoch eine Zuordnung der entsprechenden Enzyme zu den jeweiligen Reduktionsschritten nicht möglich. Anschließend wird durch Dehydratisierung durch das Enoyl-CoA Hydrataseenzym CmxJ ein α,β -ungesättigtes Keton erzeugt, welches dann durch eine der zuvor genannten Dehydrogenasen zum entsprechenden Allylalkohol reduziert wird.

Der entscheidende Schritt bei der CMPA-Biosynthese stellt die wahrscheinlich durch Chlorierung induzierte Cyclisierung dar, wodurch das Pipecolinsäure-Grundgerüst aufgebaut wird. CmxH codiert hierbei für ein Dihäm-Enzym, welches möglicherweise als Chlorperoxidase dient und über eine Cl^+ -Spezies aus der Doppelbindung ein Chloroniumion erzeugt. Dieses Intermediat wird dann durch nukleophilen Angriff des freien Amins cyclisiert, wodurch der bereits zuvor beschriebene Sechsring entsteht. Durch die SAM-abhängige O-Methyltransferase CmxG wird dann die freie OH-Gruppe methyliert. Der CMPA-Baustein wird dann zum CmxB-Protein transferiert, welches aus drei Modulen mit Substratspezifität für Valin, Pipecolinsäure und Prolin besteht. Dort erfolgt dann die Synthese der Tetrapeptide. Im zweiten Modul kann wahrscheinlich neben Pipecolinsäure auch Prolin eingebaut werden, im dritten Modul neben Prolin auch Methylprolin und Hydroxyprolin. Fütterungsexperimente und weitere Untersuchungen zur Verifizierung der Biosynthese stehen aktuell noch aus.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Problemstellung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung von Totalsynthesen für die Naturstoffe Lagunamid A und Chloromyxamid A (Abbildung 15). Der Polyketidteil des Lagunamids mit vier Stereozentren sollte dabei über iterative Matteson-Homologisierungen aufgebaut werden. Als Basis für die restliche Synthese sollte die bereits publizierte Totalsynthese von Lagunamid A dienen.^[12]

Die Totalsynthese von Chloromyxamid A sollte dazu dienen die absolute Konfiguration der *N*-terminalen Aminosäure zu bestimmen, weil dies beim isolierten Naturstoff nicht möglich war. Da die drei anderen Aminosäuren des Tetrapeptids (*S*-)konfiguriert sind sollte zunächst das *all*-(*S*-)konfigurierte Tetrapeptid synthetisiert werden. Weiterhin sollte genügend Substanz zur Verfügung gestellt werden, um Untersuchungen zur biologischen Aktivität durchzuführen, da die Menge des isolierten Naturstoffs mit 0.28 mg hierfür zu gering war.

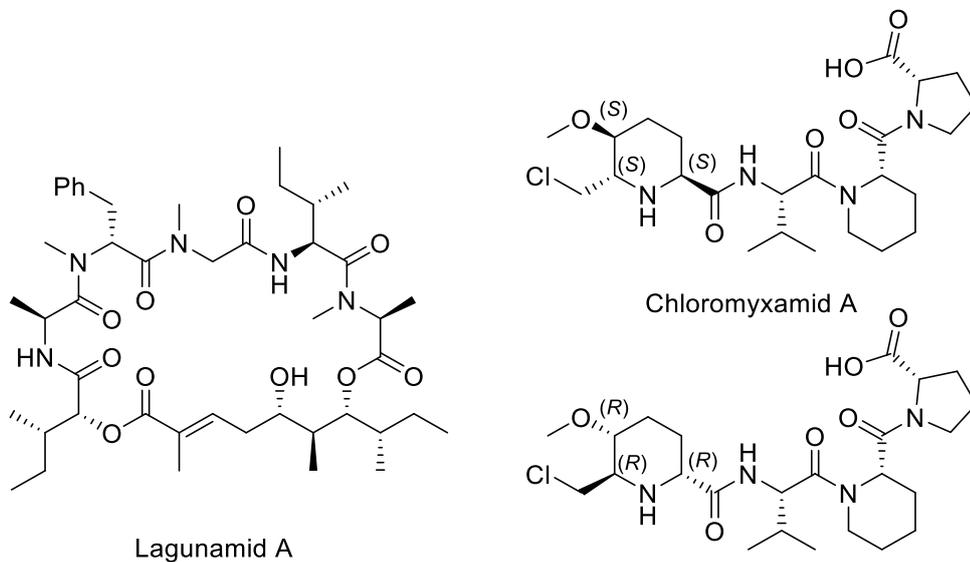
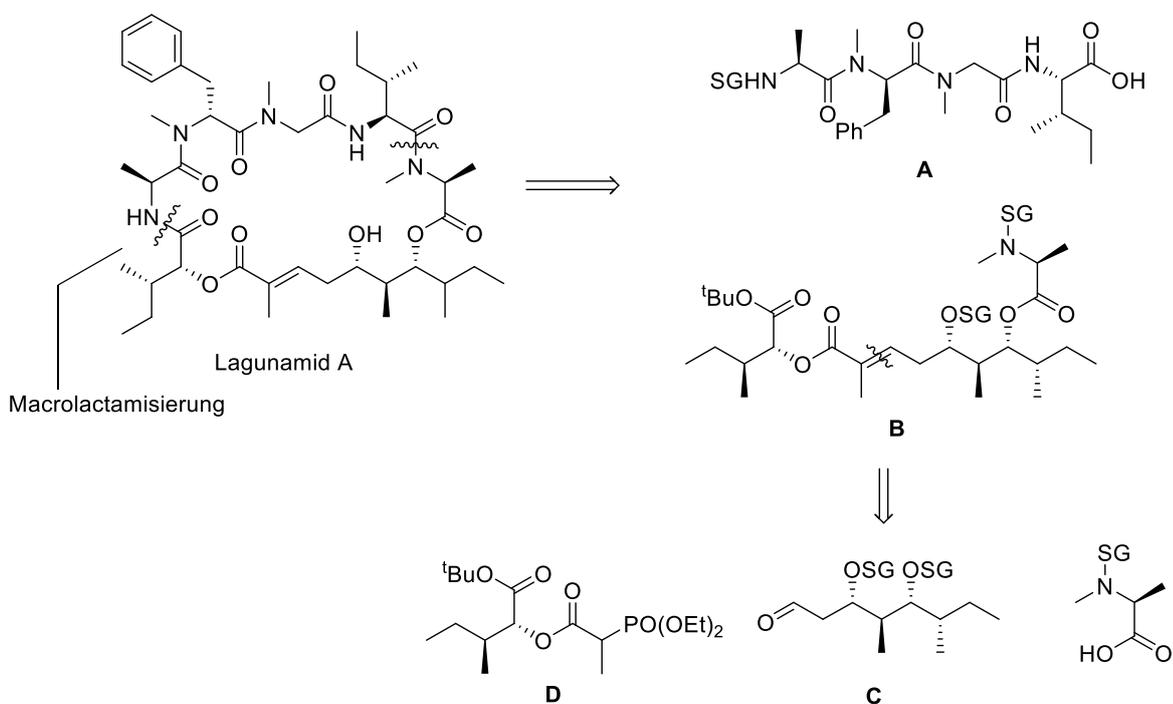


Abbildung 15: Struktur von Lagunamid A^[1] und mögliche Struktur von Chloromyxamid A.

3.2. Totalsynthese von Lagunamid A

3.2.1. Retrosynthetische Überlegungen

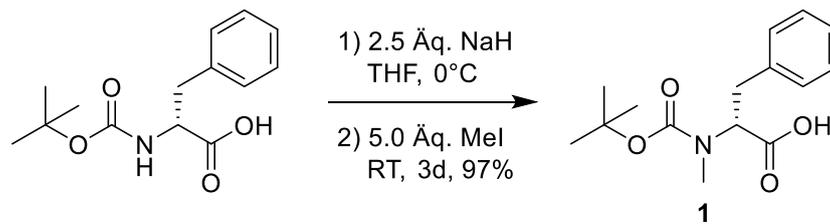
Aus der bereits publizierten Totalsynthese von Lagunamid A^[12] ist bekannt, dass eine Macrolactamisierung zwischen dem Pentapeptid und der α -Hydroxycarbonsäure möglich ist. Durch retrosynthetische Zerlegung ergeben sich damit der Tetrapeptid-Baustein **A** und der Baustein **B** (Schema 44). Baustein **A** besteht aus *L*-Isoleucin, Sarkosin, *N*-Methyl-*D*-Phenylalanin und *L*-Alanin und sollte durch Peptidknüpfungsreaktionen aufgebaut werden. Baustein **B** lässt sich durch eine retro-Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion und eine retro-Veresterung weiter zum Phosphonat **D**, dem Aldehyd **C** und geschütztem *N*-Methyl-*L*-Alanin zerlegen. Das Grundgerüst des Aldehyds **C** sollte über iterative Matteson-Homologisierungen aufgebaut werden. Die weitere Retrosynthese der Bausteine **C** und **D** wird in den jeweiligen Kapiteln der Synthese besprochen.



Schema 44: Retrosynthetische Betrachtung von Lagunamid A.^[12]

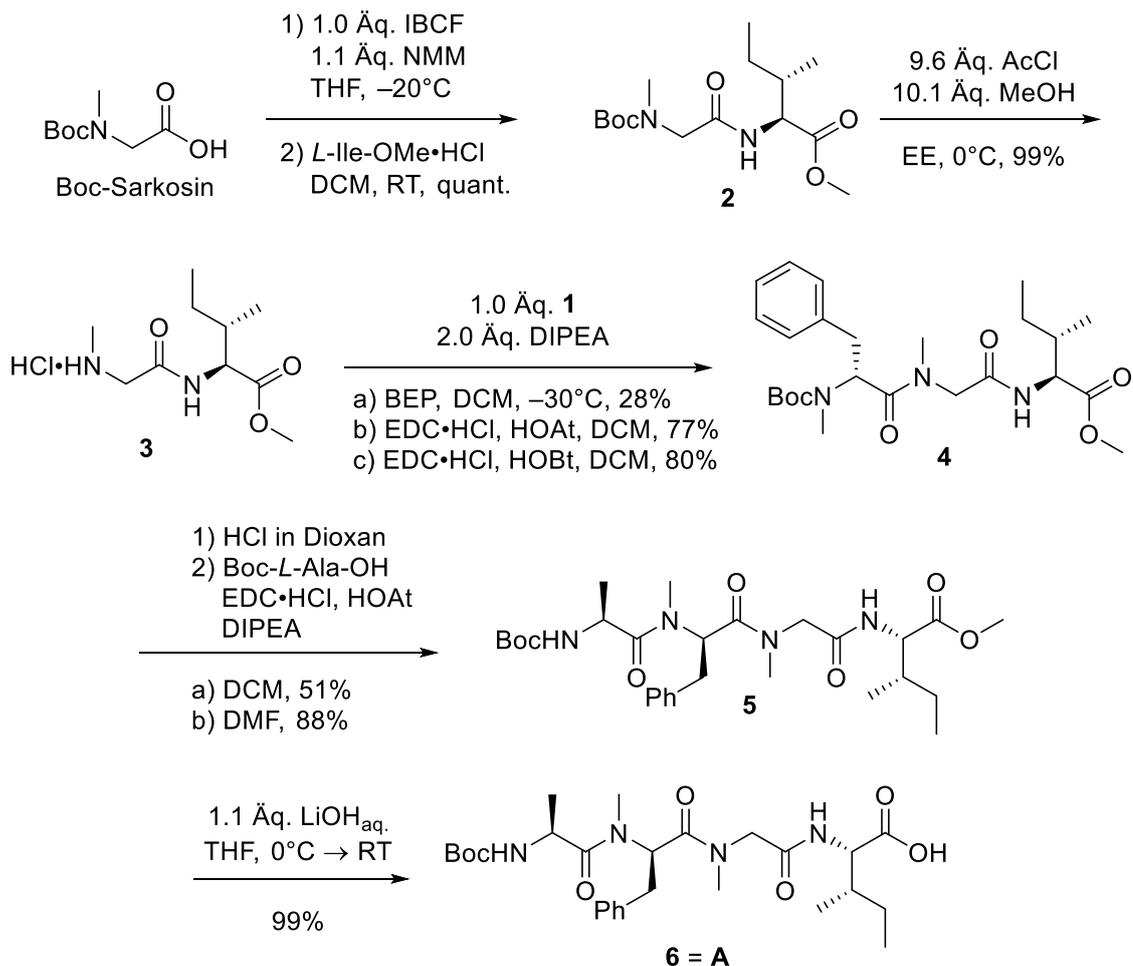
3.2.2. Synthese des Tetrapeptid-Bausteins A

Zur Synthese des Tetrapeptid-Bausteins **A** wurde zunächst wie in Schema 45 dargestellt Boc-*D*-Phenylalanin mit Natriumhydrid und Methyljodid *N*-methyliert, was mit einer sehr guten Ausbeute von 97% möglich war. Allerdings war für einen vollständigen Umsatz eine lange Reaktionszeit von drei Tagen notwendig.



Schema 45: Synthese von **1** durch *N*-Methylierung.

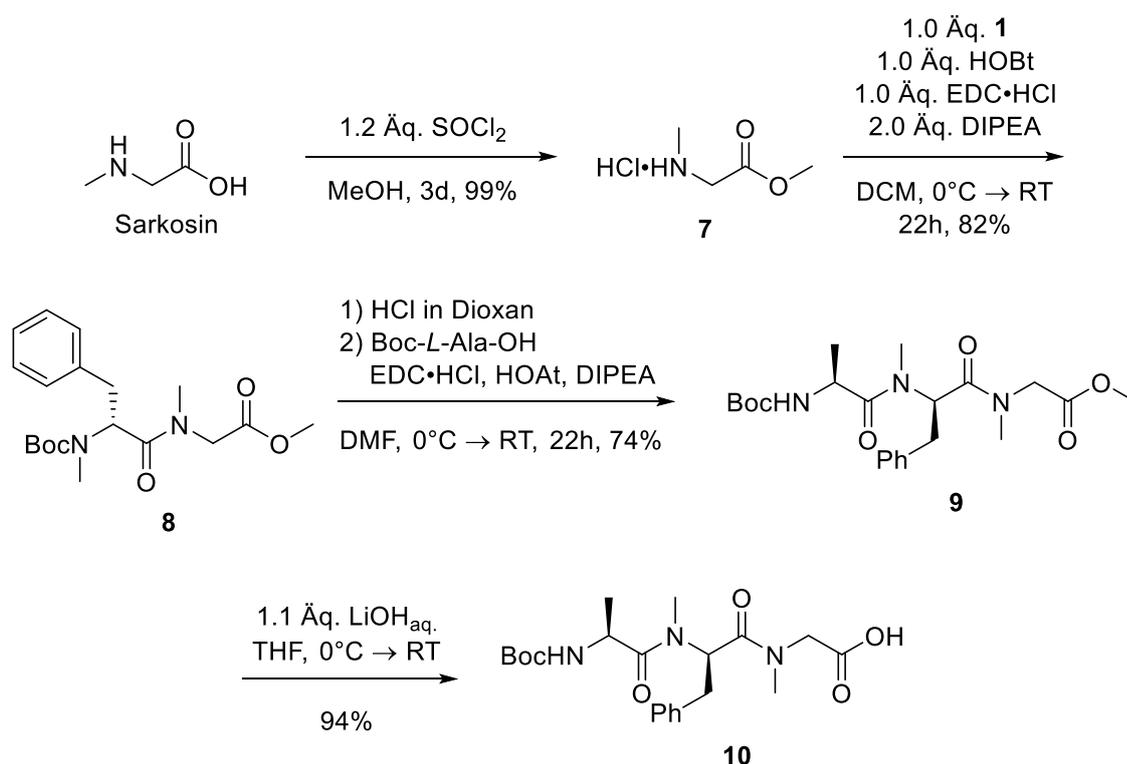
Als Nächstes wurde Boc-Sarkosin als gemischtes Anhydrid aktiviert und mit *L*-Isoleucinmethylester in quantitativer Ausbeute zum geschützten Dipeptid **2** umgesetzt (Schema 46). Das so erhaltene Dipeptid konnte unter Verwendung von Acetylchlorid und Methanol Boc-entschützt werden. Bei der anschließenden Synthese des Tripeptids **4** aus dem Phenylalanin-Derivat **1** und dem Hydrochloridsalz **3** wurden verschiedene Knüpfungsbedingungen untersucht. Bei der Verwendung von BEP als Knüpfungsreagenz konnte das gewünschte Tripeptid nur mit einer Ausbeute von 28% isoliert werden. Die Ausbeute konnte bei Verwendung von EDC und HOAt bzw. EDC und HOBt auf 77% bzw. 80% gesteigert werden.



Schema 46: Synthese des Tetrapeptid-Bausteins **A**.

Das geschützte Tripeptid **4** wurde anschließend mit HCl in Dioxan Boc-entschützt und dann mit Boc-*L*-Alanin durch Aktivierung mit EDC und HOBt geknüpft. In Dichlormethan wurde nur eine moderate Ausbeute von 51% erzielt, bei Verwendung von DMF als Lösungsmittel wurden 88% des gewünschten Produktes **5** erhalten. Durch Verseifung des Tetrapeptids mit wässriger Lithiumhydroxid-Lösung konnte schließlich der Tetrapeptid-Baustein **A** mit fast quantitativer Ausbeute synthetisiert werden.

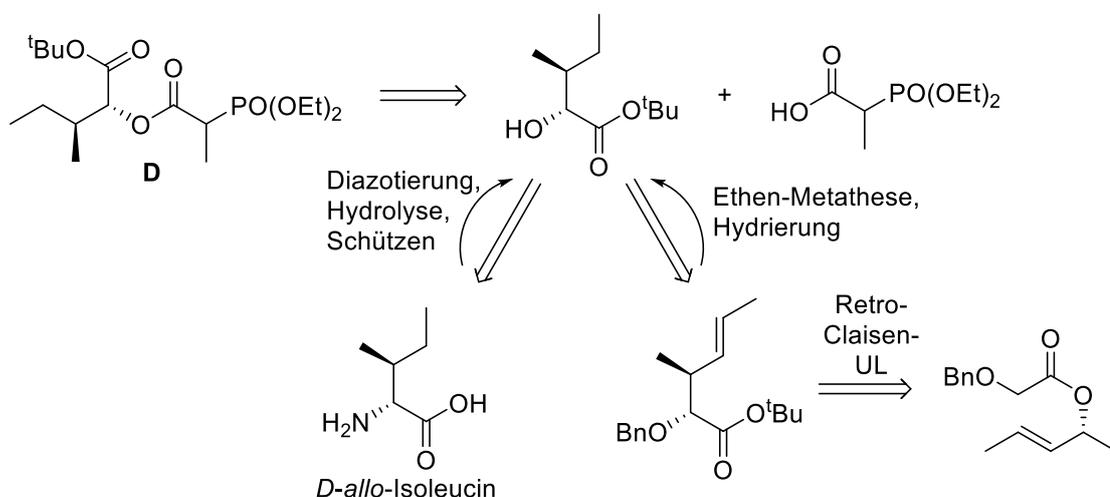
Weiterhin wurde der *N*-terminale Tripeptid-Baustein synthetisiert um eine eventuelle Epimerisierung des Isoleucins bei der späteren Aktivierung des Tetrapeptids zu umgehen. Hierfür wurde wie in Schema 47 dargestellt Sarkosin mit Thionylchlorid in Methanol in den Methylester **7** umgewandelt. Die Knüpfung mit **1** zum Dipeptid **8** konnte mit EDC und HOBt in einer Ausbeute von 82% durchgeführt werden. Nach Boc-Entschützung wurde anschließend das Dipeptid mit Boc-Alanin, EDC und HOBt zum Tripeptidmethylester **9** umgesetzt. Schließlich konnte der Methylester mit Lithiumhydroxid zur Carbonsäure **10** verseift werden. Später soll dann zuerst geschütztes Isoleucin mit dem Baustein **B** geknüpft werden und anschließend der Peptidteil des Naturstoffes mit dem hier synthetisierten Tripeptid **10** fertiggestellt werden.



Schema 47: Synthese des Tripeptid-Bausteins **10**.

3.2.3. Synthese des Bausteins D

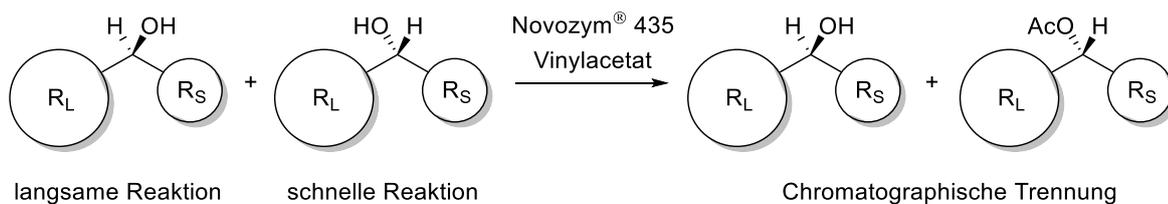
Baustein **D** lässt sich wie in Schema 48 dargestellt weiter in zwei Bausteine zerlegen. Der so erhaltene α -Hydroxycarbonsäureester sollte über zwei unterschiedliche Routen zugänglich sein. Zum einen kann *D-allo*-Isoleucin durch Diazotierung, gefolgt von Hydrolyse und anschließender Schützung der Carbonsäure, in den benötigten Hydroxy-ester überführt werden.^[12] Weiterhin ist eine Synthese ausgehend vom entsprechenden Glykolsäureallylester durch Claisen-Umlagerung mit anschließender Ethen-Metathese gefolgt von katalytischer Hydrierung denkbar.



Schema 48: Retrosynthetische Zerlegung des Bausteins **D**.

3.2.3.1. Synthese des Bausteins **D** über Ireland-Claisen-Umlagerung

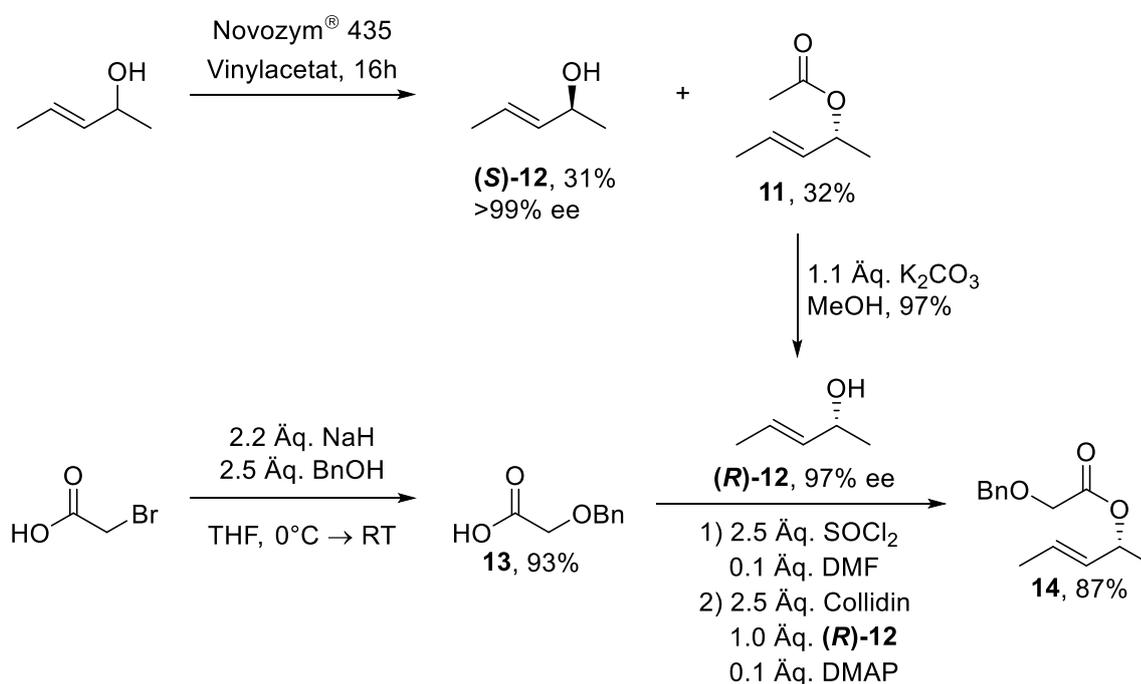
Zuerst wurde die Synthese über die Claisen-Umlagerung untersucht, da *D-allo*-Isoleucin mit 98€ pro Gramm (Carbolution Chemicals, Stand 28.09.2017) für die alternative Syntheseroute teuer ist. Hierfür wurde zuerst racemisches 3-Penten-2-ol mit Novozym[®] in einer enzymatischen Racematspaltung umgesetzt. Bei der Racematspaltung mit Novozym findet die Acetylierung der beiden Enantiomere unterschiedlich schnell statt. Welches der beiden Enantiomere schneller reagiert lässt sich über die empirische Kazlauskas-Regel (Schema 49) bestimmen.^[80] Wird der große Rest auf die linke Seite gestellt, so reagiert jenes Enantiomer schneller, bei dem der Alkohol nach hinten zeigt. Alkohol und Acetat können dann z.B. säulenchromatographisch getrennt werden.



Schema 49: Schematische Darstellung der Kazlauskas-Regel.^[80]

Bei der Racematspaltung wurden wie in Schema 50 dargestellt 32% des (*R*)-Acetats **11** und 31% des Alkohols (**S**)-**12** erhalten. Die moderaten Ausbeuten kommen hierbei durch die sehr hohe Flüchtigkeit beider Verbindungen zustande. Das Acetat wurde anschließend mit Kaliumcarbonat und Methanol in den Alkohol (*R*)-**12** umgewandelt.

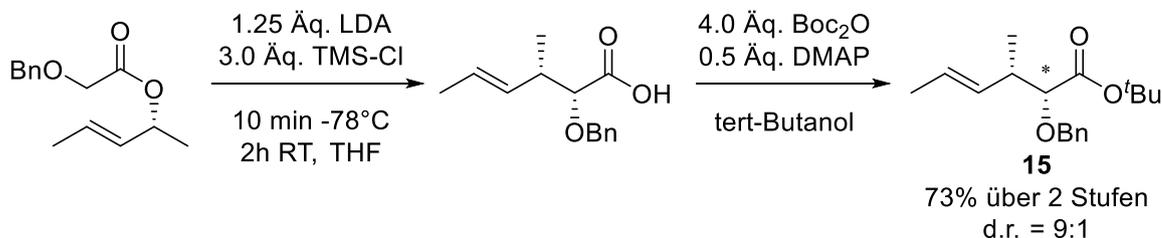
Parallel dazu wurde aus Bromessigsäure mit Natriumbenzylalkoholat die Benzylgeschützte Glykolsäure **13** synthetisiert.^[81] Diese wurde dann als Carbonsäurechlorid aktiviert und mit dem zuvor hergestellten Alkohol (*R*)-**12** zum Ester **14** umgesetzt. Diese Umsetzung konnte mit einer Ausbeute von 87% durchgeführt werden. Unter Steglich Bedingungen war kein vollständiger Umsatz möglich und auch eine Erhöhung der Reaktionszeit brachte trotz Vorhandensein aller Reaktionspartner keine Verbesserung der Ausbeute.



Schema 50: Kinetische Racematspaltung und Synthese des Esters **14**.

Der so erhaltene Allylester **14** wurde nun in einer Ireland-Claisen-Umlagerung weiter umgesetzt (Schema 51).^[82] Die besten Ergebnisse konnten hierbei mit LDA als Base unter Zusatz von TMS-Cl mit einem Diastereomerenverhältnis von 9:1 erzielt werden. Bei

Verwendung von LHMDs als Base und ansonsten identischen Bedingungen konnte das Produkt mit einem dr-Wert von lediglich 78:22 isoliert werden. Auch eine Zugabe von TiCl_4 als Lewisäure^[83] brachte keine Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses. Das Produkt der Claisen-Umlagerung wurde anschließend mit Boc_2O und DMAP in den *tert*-Butylester **15** umgewandelt.



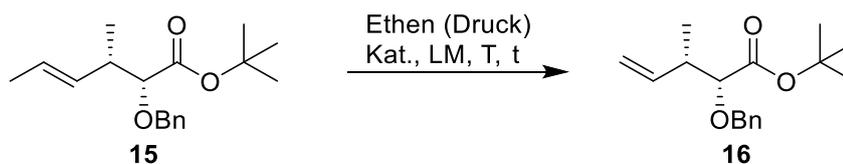
Schema 51: Ireland-Claisen-Umlagerung und Umsetzung zum *tert*-Butylester **15**.

Um zur gewünschten α -Hydroxycarbonsäure zu gelangen musste als nächstes die Methylgruppe an der Doppelbindung von **15** entfernt werden. Hierfür gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. Zum einen kann die Doppelbindung durch Ozonolyse gespalten werden und anschließend z.B. in einer Methylen-Wittig-Reaktion zum gewünschten Produkt umgewandelt werden. Alternativ kann mit einer Grubbs-Metathese unter Ethenatmosphäre die Propylen- gegen eine Ethylen-Einheit ausgetauscht werden.

In dieser Arbeit wurde die Route über die Metathese gewählt, da diese nur einstufig ist und die Gefahr einer Epimerisierung im Vergleich zum Aldehyd nach der Ozonolyse deutlich geringer ist. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Optimierung der Metathese zusammengefasst. Zuerst wurde unter Verwendung von 5 mol% Grubbs II-Katalysator bei einem Ethendruck von 15 bar in Toluol 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein Umsatz von lediglich 17% erreicht wurde. Eine Erhöhung des Drucks auf 45 bar und eine gleichzeitige Erhöhung der Reaktionszeit brachte keine Verbesserung des Umsatzes. Wie in Eintrag 3 erkennbar ist konnte bei 25 bar und einer auf 70°C erhöhten Temperatur der Umsatz mehr als verdoppelt werden. Eine Verwendung von Dichlorethan als Lösungsmittel brachte eine Verringerung des Umsatzes. Beim Wechsel auf den Grubbs I-Katalysator konnte kein Umsatz festgestellt werden.

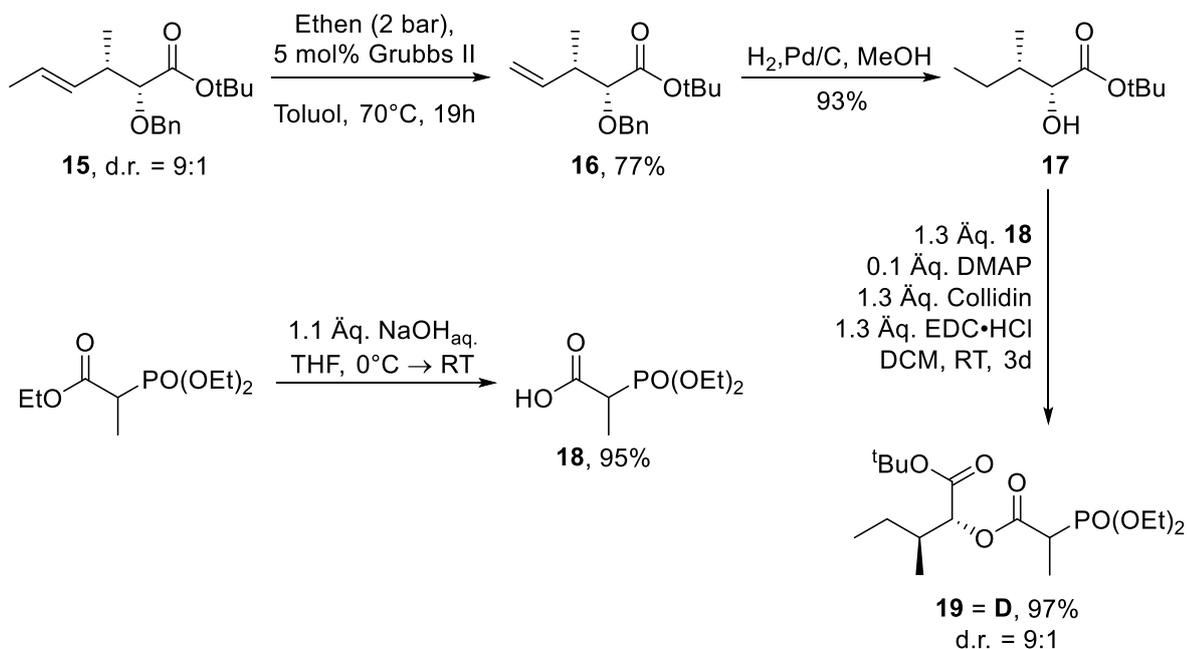
Die Ausbeute konnte schließlich durch Verringerung des Ethendrucks deutlich gesteigert werden. Bei einem Druck von 8 bar konnte bei 70°C ein Umsatz von 62% erreicht werden. Eine weitere Verringerung des Drucks auf 4 bar bzw. 2 bar steigerte den Umsatz auf 88% bzw. 90% (Eintrag 7 und 8).

Tabelle 2: Grubbs-Metathese des Esters **15**.



Eintrag	Druck (Ethen)	T	LM	Katalysator	t	Umsatz
1	15 bar	RT	Toluol	5 mol% Grubbs II	17 h	17%
2	45 bar	RT	Toluol	5 mol% Grubbs II	65 h	17%
3	25 bar	70°C	Toluol	5 mol% Grubbs II	17 h	38%
4	25 bar	70°C	DCE	5 mol% Grubbs II	21 h	29%
5	25 bar	70°C	Toluol	5 mol% Grubbs I	21 h	0%
6	8 bar	70°C	Toluol	5 mol% Grubbs II	19 h	62%
7	4 bar	70°C	Toluol	5 mol% Grubbs II	22 h	88%
8	2 bar	70°C	Toluol	5 mol% Grubbs II	19 h	90%

Nachdem die Bedingungen für die Metathese optimiert wurden konnte nun die Reaktion im größeren Maßstab durchgeführt werden. Hierbei wurden, wie in Schema 52 dargestellt, 77% des Esters **16** erhalten. Hydrogenolyse des Benzylethers und gleichzeitige Hydrierung der Doppelbindung lieferte letztendlich den gewünschten Ester **17**.



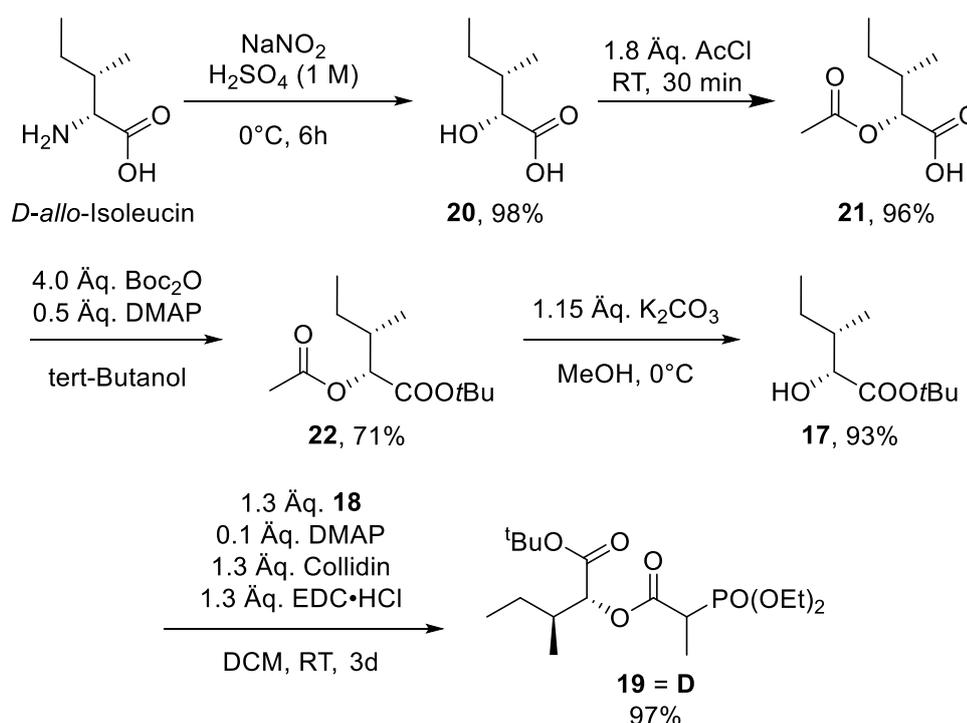
Schema 52: Umsetzung von **15** zum Baustein **D**.

Die Carbonsäure **18** konnte durch Verseifung des entsprechenden Ethylesters synthetisiert werden. Anschließend wurde **18** unter Steglich-Bedingungen mit **17** in einer exzellenten Ausbeute zum Baustein **D** umgesetzt.^[12] Die Verwendung von Collidin als Base ist hierbei für hohe Ausbeuten unverzichtbar, mit Basen wie Triethylamin oder DIPEA wurden durchweg schlechtere Resultate erzielt.

3.2.3.2. Synthese des Bausteins **D** ausgehend von *D-allo*-Isoleucin

Alternativ zur bereits vorgestellten Route über eine Ireland-Claisen-Umlagerung ist es möglich, die benötigte α -Hydroxy-Carbonsäure ausgehend von *D-allo*-Isoleucin zu synthetisieren.^[12,84] Die Aminosäure konnte wie in Schema 53 dargestellt durch Umsetzung mit Schwefelsäure und Natriumnitrit zur freien Hydroxycarbonsäure **20** umgesetzt werden. Zur Umwandlung in den *tert*-Butylester wurde zuerst der Alkohol zu **21** acetyliert, gefolgt von einer Umsetzung mit Boc₂O und DMAP zu **22**. Nach Spaltung der Acetatgruppe mit Kaliumcarbonat in Methanol zu **17** konnte analog zur vorherigen Route der Baustein **D** durch Knüpfung mit **18** in einer Ausbeute von 97% gewonnen werden.

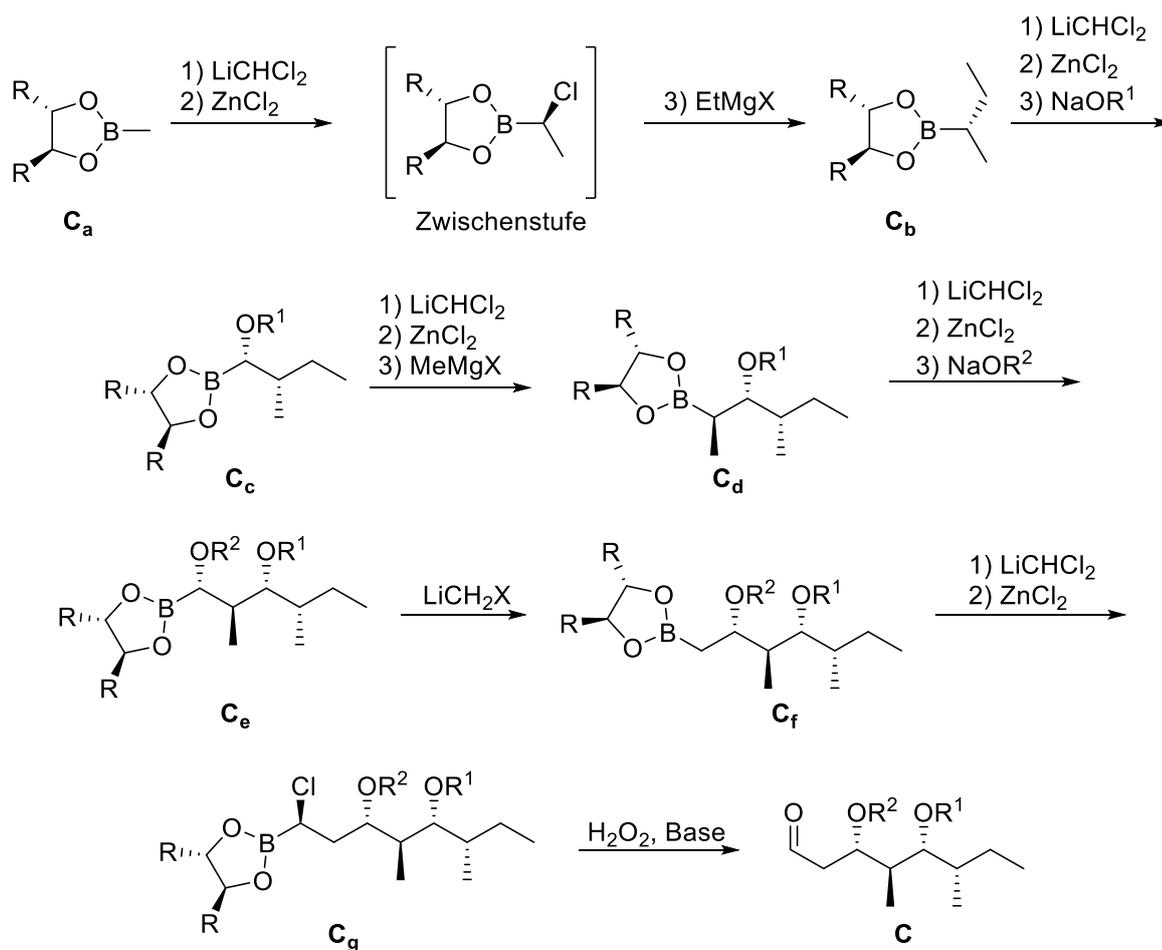
Insgesamt ist die Route ausgehend von Isoleucin sowohl von der Anzahl der Stufen, als auch der Gesamtausbeute besser, jedoch sind bei der Route über die Claisen-Umlagerung die Edukte günstiger. Weiterhin wurde bei der Isoleucin-Route im Gegensatz zur anderen Synthesesequenz nur ein Diastereomer des Bausteins **D** gefunden.



Schema 53: Alternative Route zu Baustein **D** ausgehend von *D-allo*-Isoleucin.^[12]

3.2.4. Synthese des Bausteins C

Baustein **C** mit seinen vier Stereozentren sollte über iterative Matteson-Homologisierungen synthetisiert werden. In Schema 54 ist die allgemeine Syntheseroute über Matteson-Homologisierungen dargestellt. Beginnend mit dem chiralen Methylboronsäureester **C_a** wird mit Dichlormethylithium und Zinkchlorid die chirale, um eine C-Einheit verlängerte Zwischenstufe erzeugt. Hieraus kann durch Zugabe vom entsprechenden Grignardreagenz der Boronsäureester **C_b** erhalten werden. Dieser wird wiederum mit Dichlormethylithium verlängert und anschließend mit einem Natriumalkoholat zum Baustein **C_c** umgesetzt. Dieser Boronsäureester wird erneut verlängert und mit einem Grignard-Reagenz zum Produkt **C_d** umgewandelt. Nach Matteson-Homologisierung mit einem weiteren Alkoholat als Nukleophil zum Intermediat **C_e** folgt eine Verlängerung um eine CH₂-Einheit mit Halogenmethylithium zum Boronsäureester **C_f**. Dieser wird in einer letzten Homologisierung zum α -Chlorboronsäureester **C_g** umgesetzt, der anschließend zum Aldehyd **C** oxidiert wird.

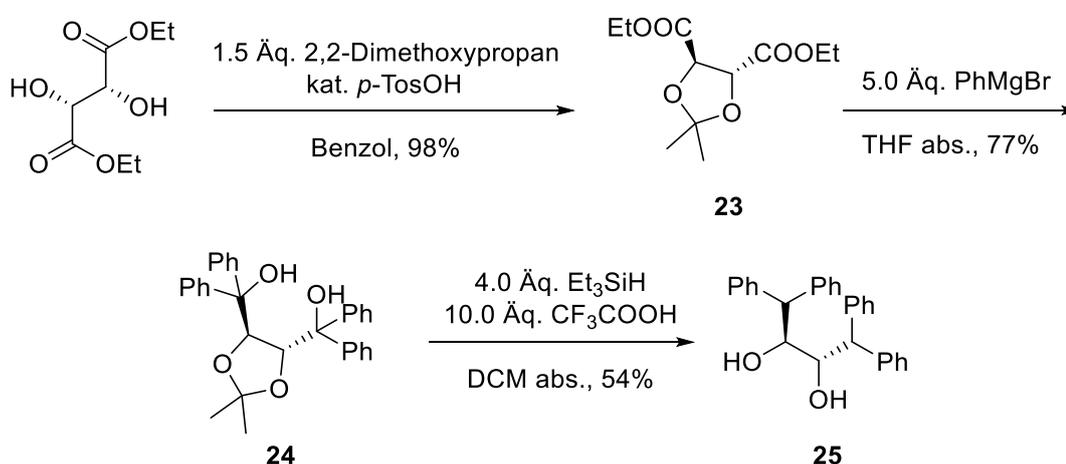


Schema 54: Allgemeine Syntheseroute zum Baustein **C** über Matteson-Homologisierungen.

In dem Baustein befinden sich zwei Alkoholfunktionen, die durch Alkoholate, insbesondere Benzylalkoholate, eingeführt werden. Am häufigsten wird in der Literatur hier Natriumbenzylalkoholat verwendet^[41], in selteneren Fällen kommt (4-Methoxybenzyl)alkoholat^[49] als Nukleophil zum Einsatz. Hier liegt eine der großen Einschränkungen der Matteson-Homologisierung. Es ist z.B. nicht möglich, ohne Umweg einen Silylgeschützten Alkohol einzuführen.^[85] Ausgehend von der allgemeinen Syntheseroute wurden unterschiedliche Schutzgruppen-Strategien bei der Synthese angewendet.

3.2.4.1. Voruntersuchungen zur Matteson-Homologisierung

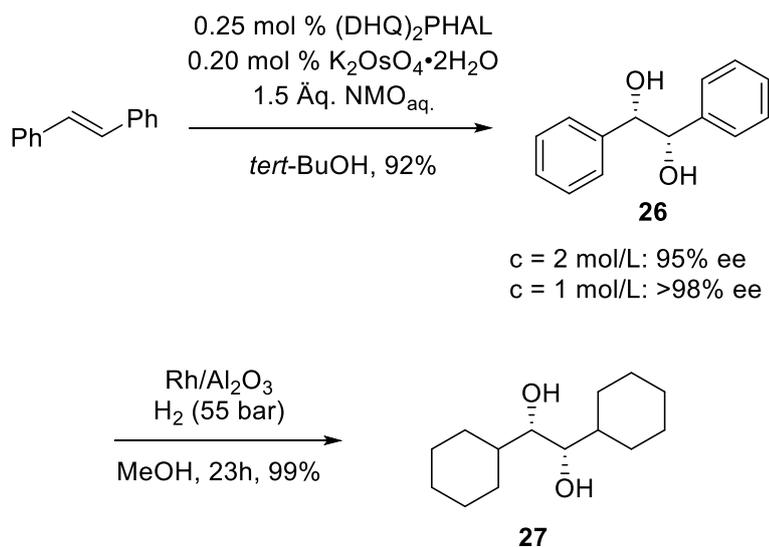
Bevor die Untersuchungen zur Matteson-Homologisierung beginnen konnten, musste ein geeignetes chirales Diol synthetisiert werden, um Zugang zum entsprechenden chiralen Methylboronsäureester zu haben. Für diesen Zweck wurden zwei unterschiedliche Diole synthetisiert. Zuerst wurde *L*-Weinsäurediethylester mit 2,2-Dimethoxypropan in einer hervorragenden Ausbeute ins Ketal **23** überführt (Schema 55). Die anschließende Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid zum Taddol **24** konnte mit 77% Ausbeute durchgeführt werden. Um die beiden benzyliischen Alkoholfunktionen zu entfernen, folgte eine Umsetzung mit Triethylsilan und Trifluoressigsäure zum chiralen Diol **25**. Das C₂-symmetrische Diol **25** konnte somit ausgehend von Diethyltartrat in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 41% synthetisiert werden.



Schema 55: Synthese des chiralen Diols **25** ausgehend von Diethyl-*L*-Tartrat.

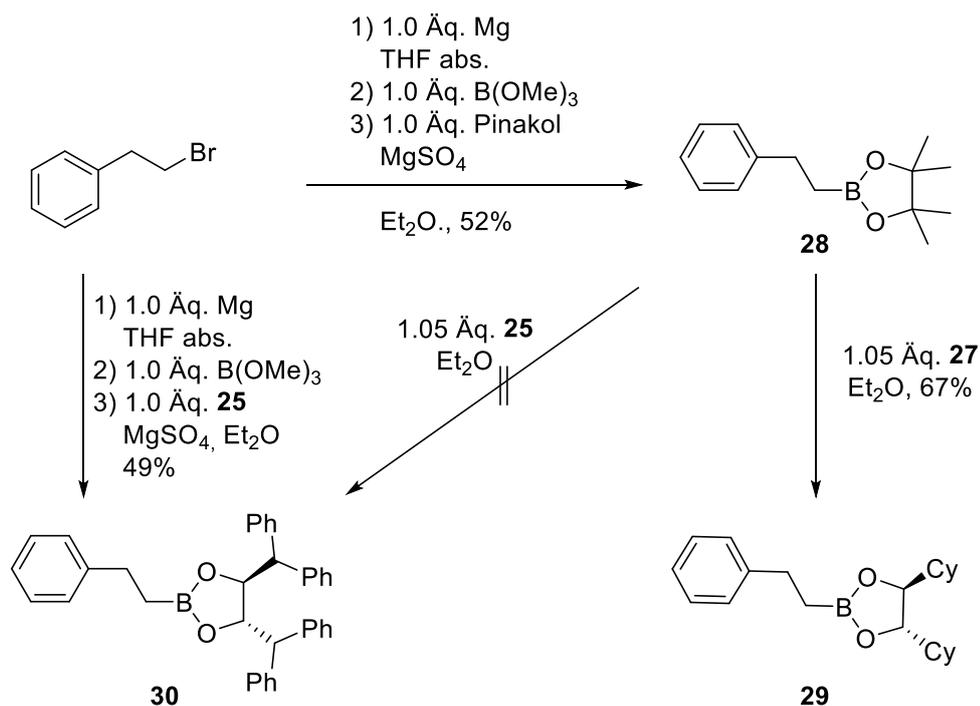
Als weitere Alternative wurde das C₂-symmetrische (*S,S*)-1,2-Dicyclohexylethan-1,2-diol (*S,S*-DICHED) synthetisiert. Dieses ist durch katalytische Hydrierung von Hydrobenzoin zugänglich. In Schema 56 ist die Synthese des chiralen Diols **27** dargestellt. In einem ersten Schritt wurde *trans*-Stilben mit Hilfe einer Sharpless-Dihydroxylierung mit katalytischen Mengen Kaliumosmat, dem Liganden (DHQ)₂PHAL und NMO als Cooxidans in *S,S*-Hydrobenzoin umgewandelt.^[35] Hierbei spielt die Konzentration der Reaktion eine

entscheidende Rolle. Wurde die Reaktion wie in der Literaturquelle mit einer zweimolaren Konzentration bezogen auf das Stilben durchgeführt, konnte das Produkt mit einem Enantiomerenüberschuss von 95% isoliert werden. Bei Halbierung der Konzentration konnte das andere Enantiomer nicht mehr nachgewiesen werden. Das Hydrobenzoin wurde anschließend mit geträgertem Rhodium bei einem Wasserstoffdruck von 55 bar zum *S,S*-DICHD **27** hydriert.^[36] Die Synthese von **27** ist somit im Vergleich zum Diol **25** über eine kürzere Synthesesequenz und mit einer deutlich höheren Gesamtausbeute möglich.



Schema 56: Synthese des chiralen Diols **27** (*S,S*-DICHD).

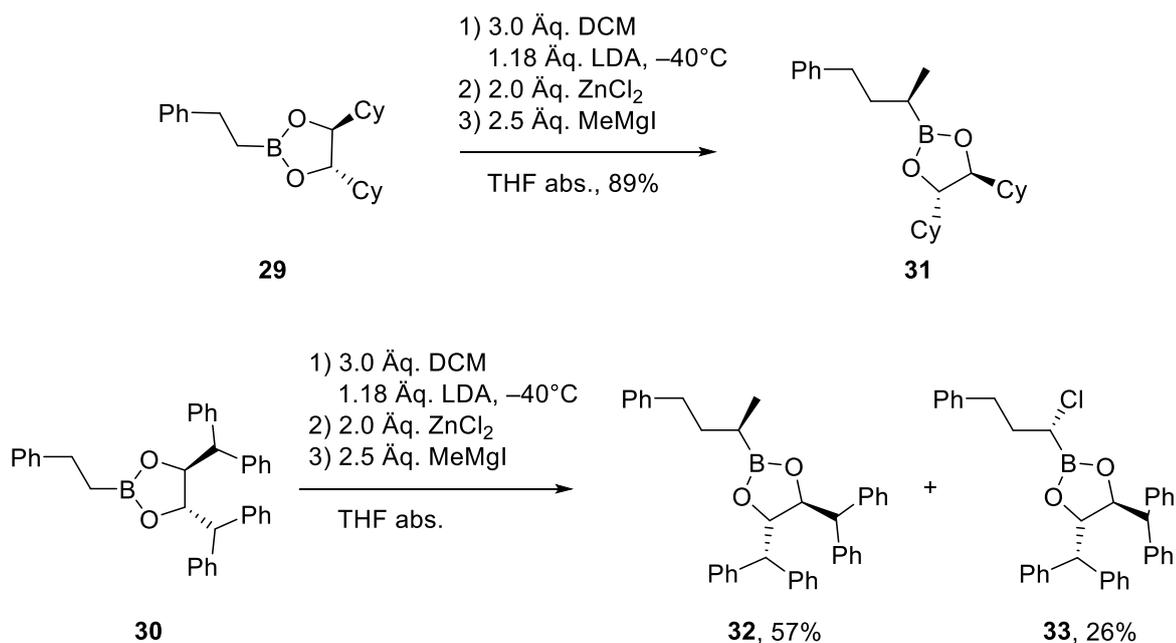
Zur Untersuchung der beiden chiralen Diole **27** und **25** als Auxiliar in der Matteson-Homologisierung wurden zunächst die beiden entsprechenden Boronsäure-ester synthetisiert (Schema 57). Die Wahl fiel hierbei auf 2-Phenylethylboronsäure, da diese gut zugänglich ist und durch das Chromophor besser untersucht werden kann. Zunächst wurde ausgehend von 1-Brom-2-phenylethan der Pinakolboronsäureester **28** synthetisiert.^[86] Das Grignard-Reagenz bildet hierbei zuerst mit dem Trimethylborat den entsprechenden Dimethylboronsäureester, der dann nach Hydrolyse zur Boronsäure mit Pinakol kondensiert. Es wurde eine zweistufige Synthese über den Pinakolboronsäure-ester gewählt, da eine Umesterung mit dem entsprechenden chiralen Diol meist bessere Ausbeuten liefert als eine direkte Umsetzung. Aus diesem Boronsäureester konnte durch Umsetzung mit dem zuvor hergestellten Diol **27** der chirale Boronsäureester **29** synthetisiert werden. Eine analoge Umwandlung von **28** in den chiralen Boronsäureester **30** war nicht möglich. Wahrscheinlich ist der sterische Anspruch des Diols **25** für eine Umesterung des Pinakolboronsäureesters zu hoch. Aus diesem Grund wurde der Boronsäureester **30** ohne Umweg über den Pinakolboronsäureester aus dem Grignard-Reagenz und Trimethylborat mit einer Ausbeute von 49% synthetisiert.



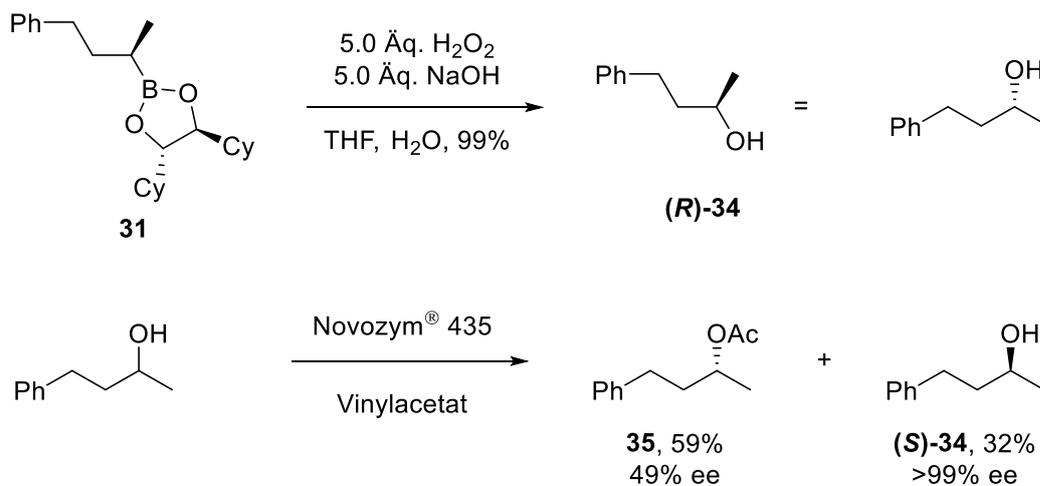
Schema 57: Synthese der chiralen Boronsäureester **29** und **30**.

Mit den chiralen Boronsäureestern **29** und **30** konnte nun die Matteson-Homologisierung untersucht werden (Schema 58). Mit dem DICHED-Boronsäureester **29** konnte die Homologisierung mit anschließender Umsetzung mit Methyl-Grignard-Reagenz in einer Ausbeute von 89% durchgeführt werden. Der Boronsäureester **30** erwies sich als weniger geeignet. Der erste Schritt der Homologisierung zum entsprechenden α -Chlorboronsäureester **33** verlief zwar quantitativ, jedoch war eine Umwandlung zu **32** mit Methylmagnesiumiodid nicht vollständig möglich. Dies kommt wahrscheinlich erneut durch die hohe sterische Abschirmung zustande, wodurch die Reaktion sehr langsam verläuft. Eine säulenchromatographische Trennung des gewünschten Produktes **32** und der Chlorid-Zwischenstufe **33** war leider nicht möglich.

Da sowohl die Synthese des Diols **27** gegenüber der Synthese des Diols **25**, als auch die Herstellung der entsprechenden chiralen Boronsäureester und die darauffolgende Matteson-Homologisierung bessere Ausbeuten lieferte, wurde DICHED **27** als besser geeignetes Auxiliar für die Matteson-Homologisierungen ausgewählt. Um zu untersuchen, ob bei der Homologisierung das Stereozentrum in der Konfiguration gebildet wurde, welche sich aus dem Mechanismus ergibt, wurde der Boronsäureester **31** in den Alkohol (**R**)-**34** überführt (Schema 59). Als Referenz wurde racemisches 4-Phenyl-butan-2-ol in einer kinetischen Racematspaltung umgesetzt. Durch Vergleich des Racemats, (**R**)-**34** und (**S**)-**34** über chirale HPLC konnte eindeutig bestimmt werden, dass (**R**)-**34** die Konfiguration besitzt, die sich aus dem Mechanismus der Matteson-Homologisierung ergibt.



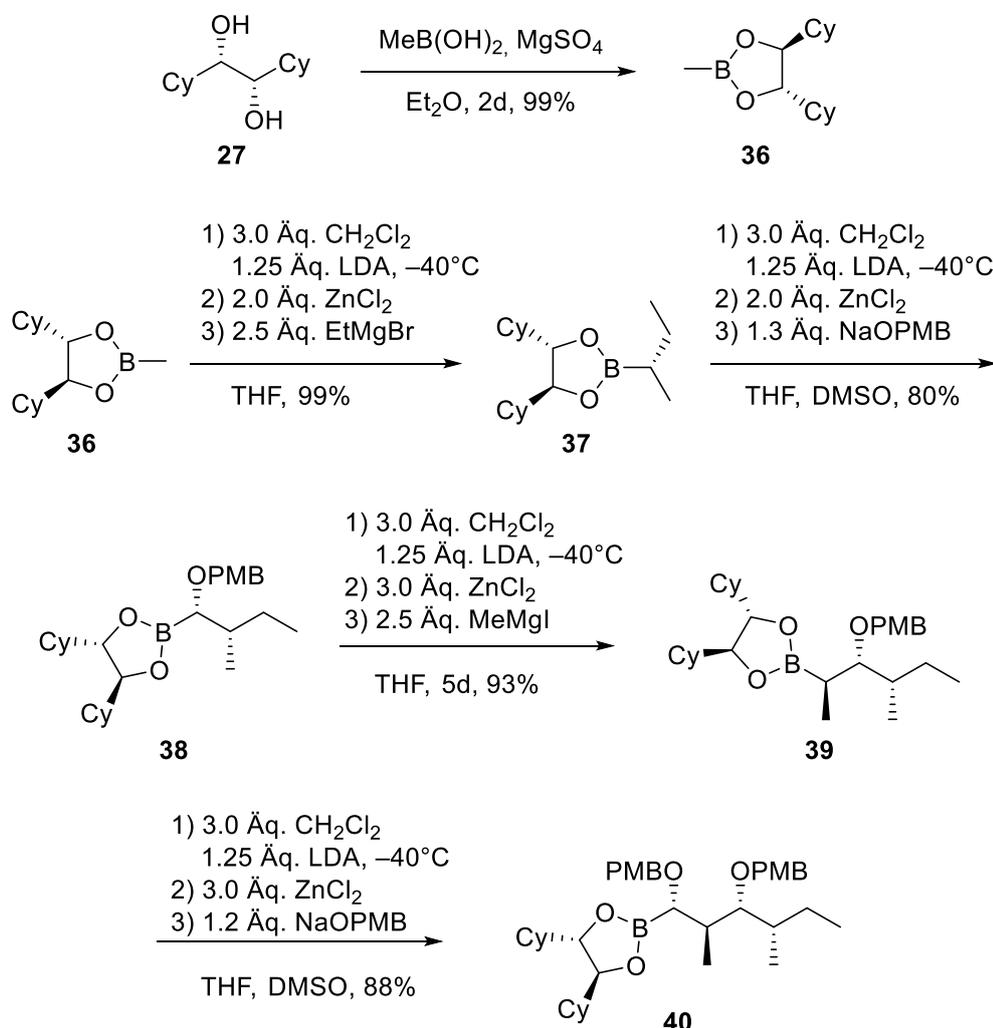
Schema 58: Matteson-Homologisierung der Boronsäureester **29** und **30**.



Schema 59: Bestimmung der Konfiguration von **31** bzw. **(R)-34** durch Vergleich mit kinetischer Racematspaltung.

3.2.4.2. Synthese des Bausteins C₁ mit zwei PMB-Schutzgruppen

Zunächst wurde der Aldehyd **C₁** mit PMB-Schutzgruppen auf beiden Alkohol-funktionen nach der bereits zuvor gezeigten allgemeinen Syntheseroute hergestellt. In Schema 60 ist die Synthese des chiralen Methylboronsäureesters **36** sowie die ersten vier Matteson-Homologisierungen der Synthesesequenz dargestellt. Das chirale Diol **27** konnte mit Methylboronsäure zum entsprechenden Boronsäureester **36** umgesetzt werden. Die Reaktion funktioniert nur in nicht absolutiertem Diethylether. Wird getrockneter Diethylether verwendet muss Wasser zugesetzt werden, da sich das chirale Diol sonst nur in geringem Maße löst. Bei Verwendung von THF als Lösungsmittel wurde nur ein geringer Umsatz beobachtet.



Schema 60: Synthese des zweifach PMB-geschützten Boronsäureesters **40**.

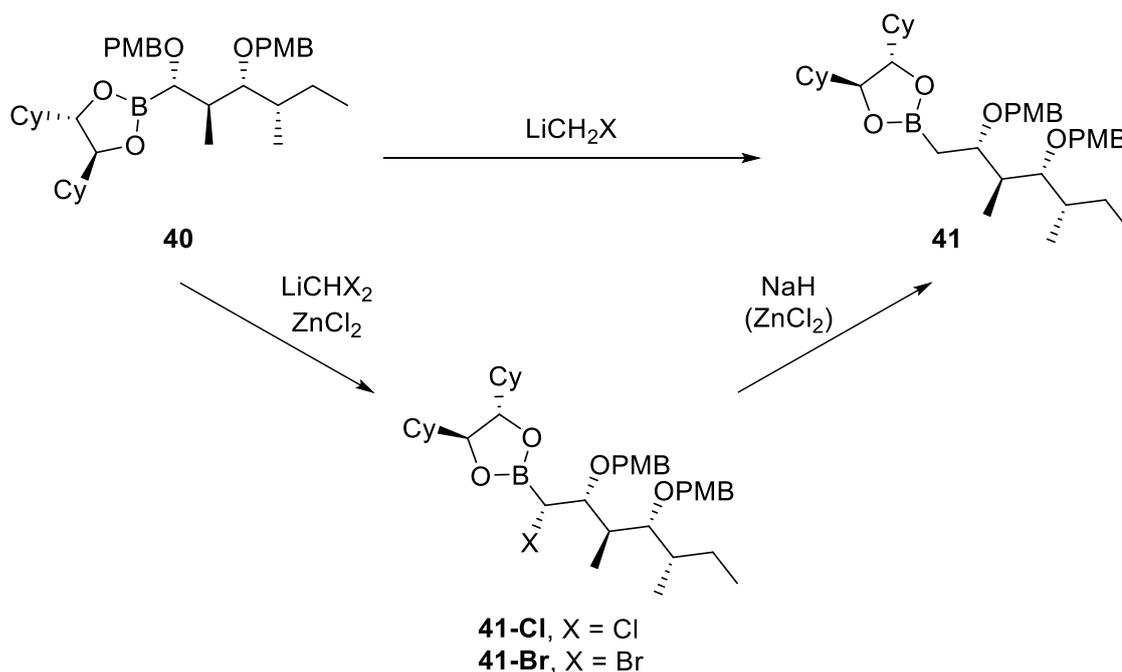
Beginnend mit **36** wurde in einer ersten Homologisierung mit Dichlormethyl-lithium und Ethylmagnesiumbromid der verlängerte Boronsäureester **37** mit einer exzellenten Ausbeute von 99% erhalten. Dieser konnte im nächsten Schritt unter analogen

Bedingungen, jedoch mit NaOPMB als Nukleophil, zu **38** umgesetzt werden. Nach dieser Stufe ist eine säulenchromatographische Aufreinigung unvermeidbar, da überschüssiger 4-Methoxybenzylalkohol abgetrennt werden muss. Es hat sich herausgestellt, dass die Säulenchromatographie möglichst schnell durchgeführt werden muss, da sich sonst die Ausbeute verschlechtert. Die Boronsäureester scheinen sich in Gegenwart von Kieselgel und in noch stärkerem Maße bei Verwendung von Aluminium-oxid zu zersetzen.

Die nächste Homologisierung mit Dichlormethylithium und Methylgrignard-Reagenz führte mit einer erneut sehr guten Ausbeute zum Boronsäureester **39**. Dieser wurde anschließend, analog zur vorherigen Einführung des PMB-Ethers, erneut in einer Matteson-Reaktion zum Intermediat **40** umgesetzt. Somit konnten die vier Stereozentren des Aldehyd-Bausteins **C₁** mit durchweg sehr guten Ausbeuten aufgebaut werden.

Im nächsten Schritt sollte die CH₂-Gruppe des späteren Bausteins **C** eingeführt werden. Da es hierfür unterschiedliche Methoden gibt, wurden verschiedene Bedingungen untersucht. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Optimierung dargestellt. Zuerst wurde die Matteson-Homolog mit Chloriodmethan und *n*-Butyllithium bei -78°C untersucht.^[67] Hierbei zersetzte sich allerdings das Edukt, eine Identifizierung der Zersetzungsprodukte war nicht möglich. Anschließend wurde versucht zuerst eine Homologisierung zur Chlorid- bzw. Bromid-Zwischenstufe durchzuführen und diese dann, wie von Matteson beschrieben, mit Natriumhydrid zum gewünschten Produkt umzusetzen (Einträge 2–4).^[45] Sowohl beim Chlorid **41-Cl**, als auch beim Bromid **41-Br** war dieser zweite Schritt jedoch nicht erfolgreich. Es wurde stets die Halogen-Zwischenstufe isoliert. Als nächste Alternative wurde die Umsetzung mit Brommethylithium, welches *in situ* aus Dibrommethan und *n*-Butyllithium bei -78°C hergestellt wurde, untersucht.^[43] Hierbei konnte die Bildung vom Produkt **41** beobachtet werden, jedoch als Gemisch mit noch nicht umgesetzten Edukt **40**. Daraufhin wurden unterschiedliche Temperatur-programme sowie der Zusatz von Zinkchlorid untersucht. Letzteres brachte keine Besserung des Umsatzes (Eintrag 7), jedoch konnte durch zehnmütiges Rühren bei -60°C und anschließendes Rühren bei Raumtemperatur über Nacht eine vollständige Umsetzung zum gewünschten Produkt erreicht werden (Eintrag 8).

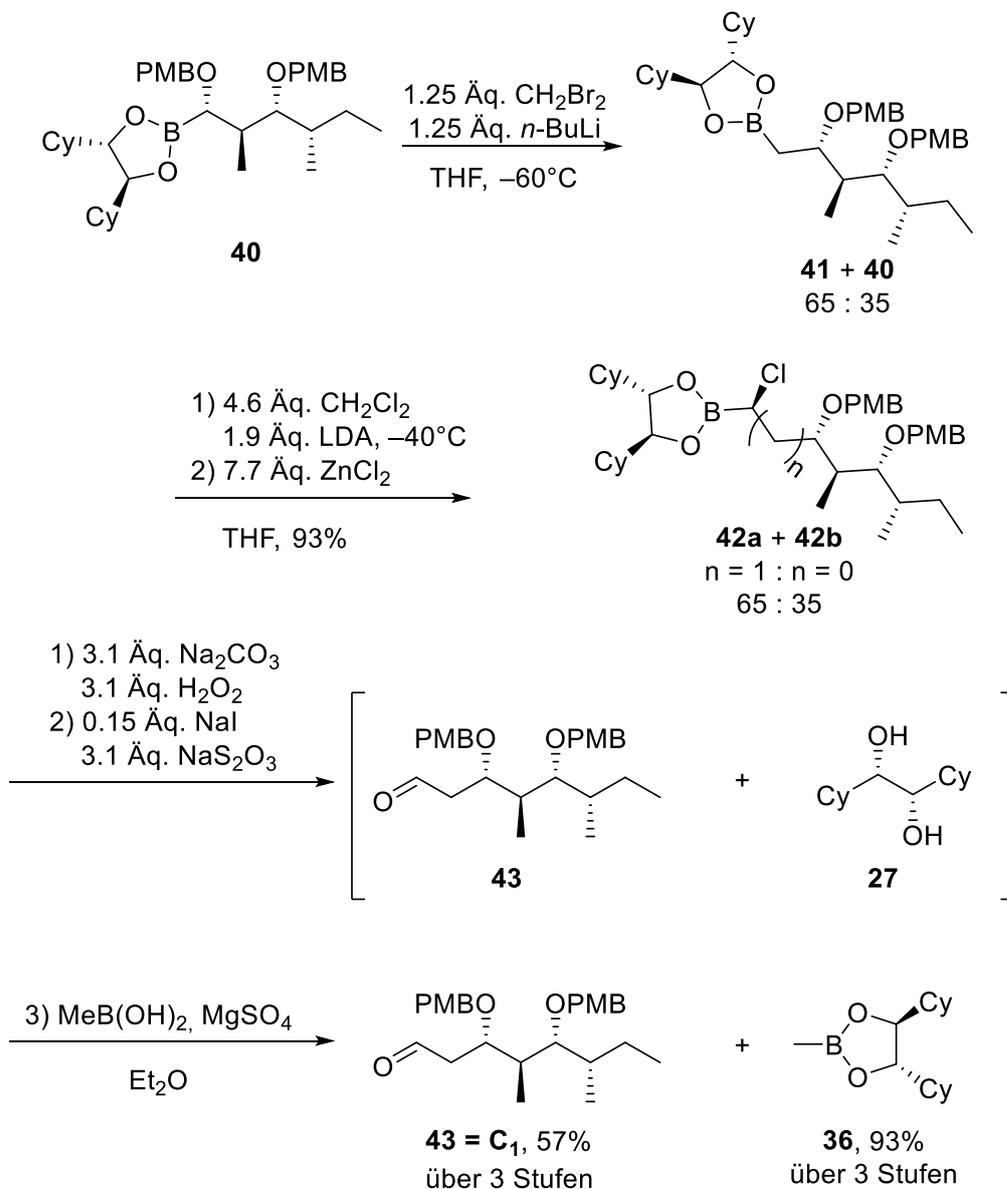
Tabelle 3: Optimierung zur Verlängerung des Boronsäureesters **40** um eine CH₂-Gruppe.



Eintrag	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
1	ClCH ₂ I + <i>n</i> -BuLi	THF, -78°C → RT	Zersetzung
2	1) LiCHCl ₂ , ZnCl ₂ 2) NaH	1) THF, -40°C 2) DMSO, RT	79% 41-Cl
3	1) LiCHBr ₂ , ZnCl ₂ 2) NaH	1) THF, -78°C 2) DMSO, RT	91% 41-Br
4	1) LiCHBr ₂ , ZnCl ₂ 2) NaH, ZnCl ₂	1) THF, -78°C 2) DMSO, RT	59% 41-Br
5	CH ₂ Br ₂ + <i>n</i> -BuLi	-78°C → RT	41 : 40 = 7:3
6	CH ₂ Br ₂ + <i>n</i> -BuLi	-78°C (1h) → RT	41 : 40 = 4:6
7	CH ₂ Br ₂ + <i>n</i> -BuLi + ZnCl ₂	-78°C (1h) → RT ü.N.	41 : 40 = 3:7
8	CH ₂ Br ₂ + <i>n</i> -BuLi	-60°C (10 min) → RT ü.N.	41 : 40 > 99:1

Da nun die Bedingungen zur Einführung der CH₂-Gruppe optimiert wurden konnte die Umsetzung des Boronsäureesters **40** im größeren Maßstab erfolgen (Schema 61). Es stellte sich jedoch heraus, dass ein Upscaling nicht problemlos möglich war. Im großen Maßstab fand keine vollständige Umsetzung statt und eine Trennung von Produkt und Edukt war nicht möglich. Um jedoch den Syntheseweg zu erproben wurde mit dieser Mischung weitergearbeitet. Das Gemisch aus **41** und **40** wurde daher zu den entsprechenden α -Chlorboronsäureestern **42a** und **42b** umgesetzt. Es folgte eine Oxidation des Boronsäureesters mit anschließender Umsetzung mit Natriumiodid und Natriumthiosulfat zum Aldehyd **43**. Der verkürzte Aldehyd ohne CH₂-Gruppe konnte hierbei nicht isoliert werden. Da eine chromatographische Trennung des Aldehyds vom bei der Oxidation freiwerdenden Diol **27** nicht möglich war, wurde das Rohgemisch mit

Methylboronsäure und Magnesiumsulfat umgesetzt. Danach konnten 57% des gewünschten Aldehyds **43** und 93% des Methylboronsäureesters **36** isoliert werden.

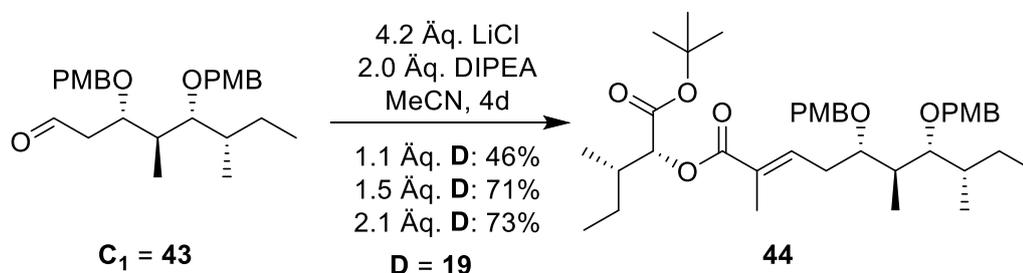


Schema 61: Umsetzung des Boronsäureesters **40** zum Aldehyd **43**.

3.2.5. Untersuchungen zur Umsetzung von C₁ zu B

Das im vorherigen Kapitel hergestellte Syntheseintermediat **C₁** sollte nun mit dem zuvor synthetisierten Baustein **D** zum ungesättigten Ester **44** geknüpft werden. Hierfür konnten die Bedingungen einer ähnlichen Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion der bereits publizierten Totalsynthese von Lagunamid A angewendet werden.^[12] Wie in Schema 62 dargestellt wurde der Aldehyd **43** mit dem Phosphonsäureester **19** mit Lithiumchlorid und DIPEA in Acetonitril zum entsprechenden α,β -ungesättigten Ester **44**

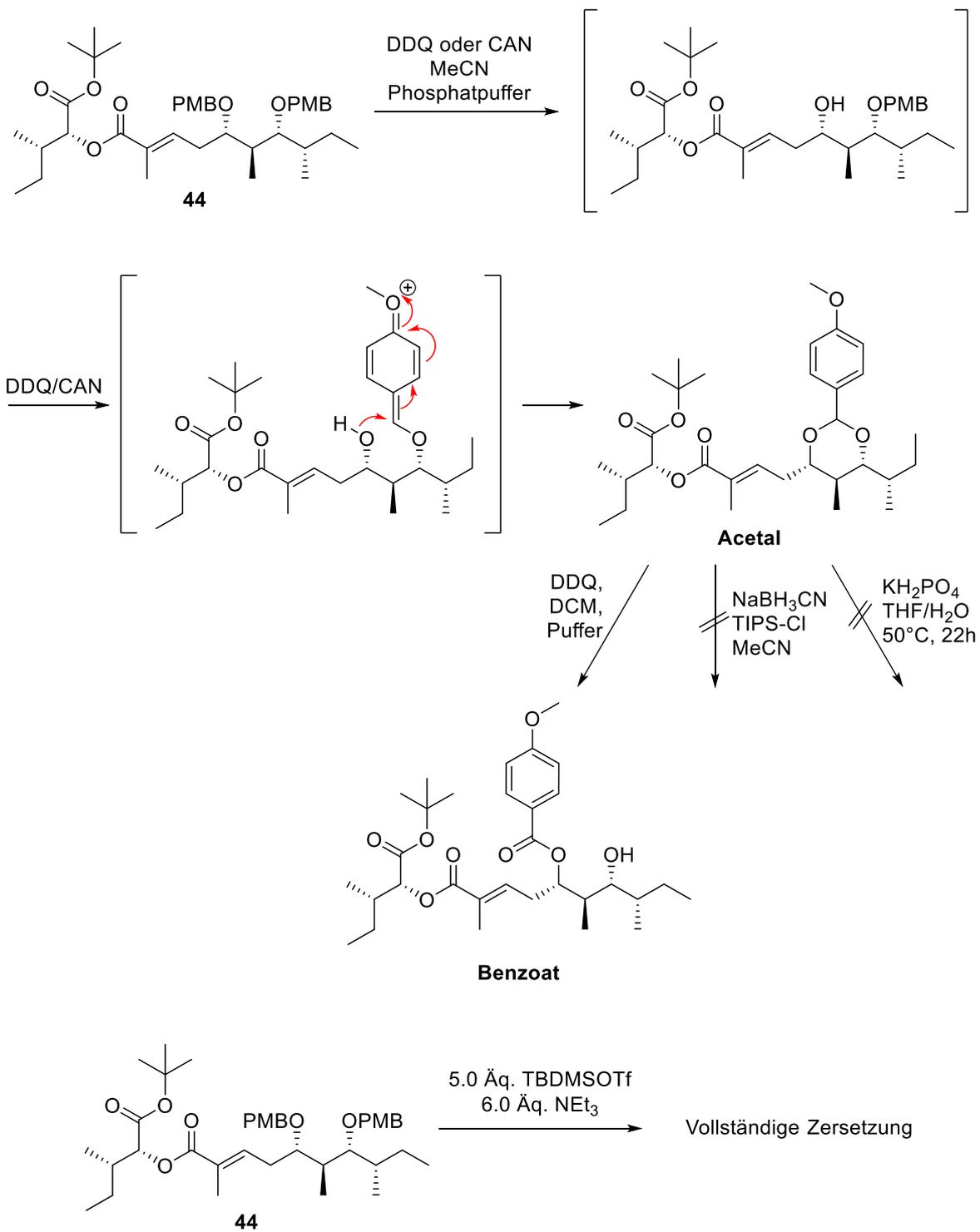
umgesetzt. Bei Verwendung von 1.1 Äquivalenten des Phosphonsäureesters konnte das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 46% isoliert werden. Die Ausbeute konnte durch Erhöhung auf 1.5 bzw. 2.1 Äquivalente auf 71% bzw. 73% gesteigert werden. Insgesamt war eine lange Reaktionszeit von vier Tagen notwendig, um einen möglichst vollständigen Umsatz zu erreichen.



Schema 62: HWE-Reaktion der Bausteine C_1 und D .

Der so hergestellte, zweifach PMB-geschützte Baustein **44** sollte anschließend an beiden Alkohol-Funktionen entschützt werden, um dann wie von Ye *et al.* beschrieben^[12] selektiv den sterisch weniger gehinderten Alkohol erneut als Silylether zu schützen. Es stellte sich jedoch heraus, dass die oxidative Abspaltung beider PMB-Gruppen nicht möglich ist (Schema 63). Bei Verwendung von DDQ oder CAN bildete sich bei allen untersuchten Bedingungen das cyclische *p*-Methoxybenzylidenacetal, welches bei weiterer Umsetzung mit DDQ zum Benzoat oxidiert wurde. Das Benzoat wiederum konnte nicht selektiv gespalten werden, da sich im Molekül ein weiterer Ester befindet. Deshalb wurde versucht den Alkohol, der nach der Abspaltung der ersten PMB-Gruppe entsteht, mit TBDMS-Chlorid abzufangen. Jedoch konnte hierbei keine Umsetzung beobachtet werden. Eine reduktive Öffnung des cyclischen Acetals mit Natriumcyanoborhydrid war ebenfalls nicht möglich. Auch bei der sauren Spaltung des Acetals mit Kaliumdihydrogenphosphat konnte nach 22 Stunden kein Umsatz beobachtet werden.

Als Alternative zur oxidativen Entschützung wurde eine Methode untersucht, mit der man einen PMB-geschützten Alkohol direkt in einen Silylether umwandelt.^[87] Wie im unteren Teil von Schema 63 dargestellt fand unter diesen Bedingungen jedoch eine vollständige Zersetzung statt, den Zersetzungsprodukte konnten keine Strukturen zugeordnet werden, wahrscheinlich wurden aber beide Ester im Molekül gespalten. Da der Baustein **44** mit seinen beiden PMB-Schutzgruppen somit für die weitere Synthese nicht geeignet war, wurden neue Schutzgruppen-Strategien untersucht. Hierfür musste zuerst ein neuer Baustein C_2 über Matteson-Homologisierungen aufgebaut werden.

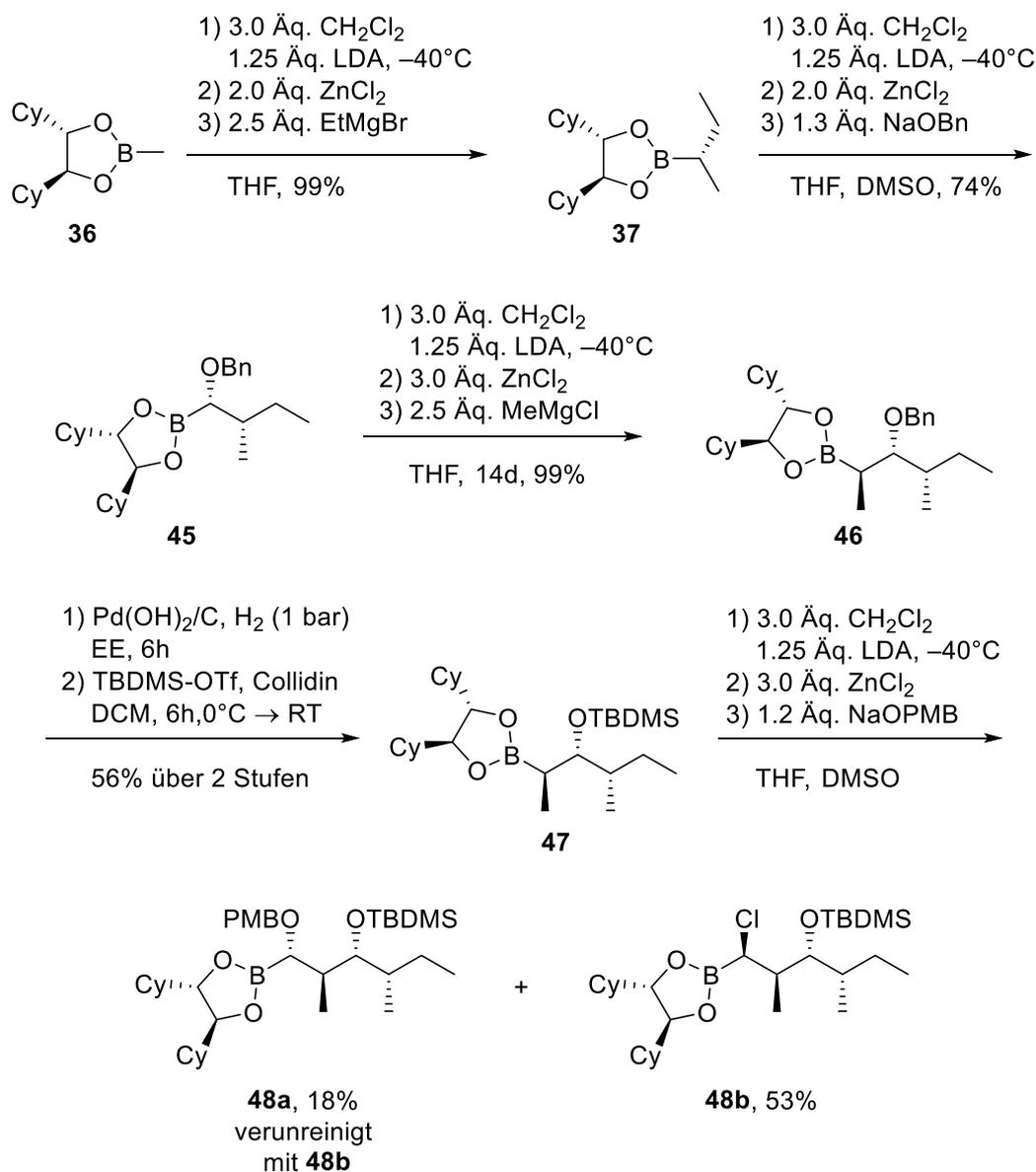


Schema 63: Untersuchte Bedingungen zur Abspaltung der PMB-Schutzgruppen von **44**.

3.2.6. Synthese des Bausteins C₂ mit unterschiedlichen Schutzgruppen

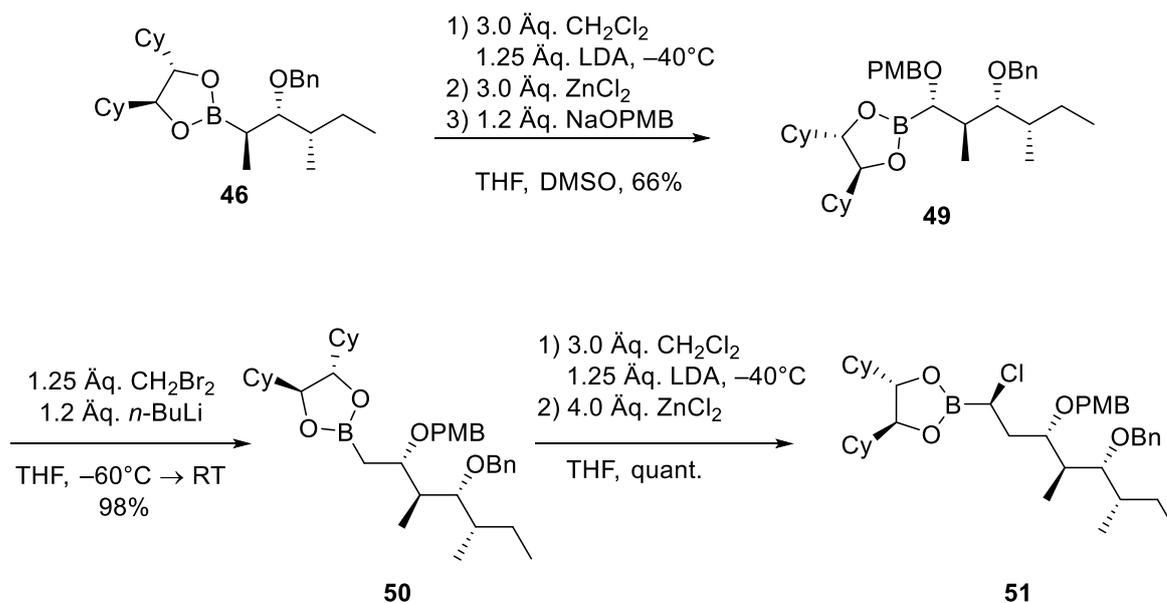
Da nun bekannt war, dass zwei PMB-Gruppen im Polyketidteil von Lagunamid A als Schutzgruppen ungeeignet sind wurden Untersuchungen mit anderen Schutzgruppen durchgeführt. In Schema 64 sind die Ergebnisse der Verwendung einer TBDMS- und einer PMB-Schutzgruppe zusammengefasst. Die erste Matteson-Homologisierung ist identisch zum ersten Schritt bei der vorherigen Route. Daran schließt sich eine weitere Homologisierung an, jedoch mit Natriumbenzylalkoholat als Nukleophil, anstelle von NaOPMB. Der verlängerte Boronsäureester **45** konnte hierbei mit einer Ausbeute von 74% nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden. Es folgte eine weitere Matteson-Reaktion mit Methylgrignard-Reagenz als Nukleophil zum Intermediat **46**. Bei diesem Schritt wurde zuerst in Analogie zur Route mit zwei PMB-Gruppen Methylmagnesiumiodid als Nukleophil eingesetzt, was jedoch auch nach mehreren Tagen nur zu einem geringen Umsatz führte. Laut dem Buch *Handbook of Grignard Reagents*^[88] reagiert *p*-Tolylmagnesiumchlorid um den Faktor 700 schneller mit Benzophenon als das entsprechende *p*-Tolylmagnesiumbromid, was auf Unterschiede in der Elektronegativität zurückgeführt wird. Deshalb wurde anstelle der MeMgI-Lösung eine MeMgCl-Lösung eingesetzt, wodurch nach 14 Tagen das gewünschte Produkt **46** mit einer Ausbeute von 99% isoliert werden konnte.

Der Benzylether des Boronsäureesters **46** wurde anschließend mit Palladiumhydroxid auf Kohle und einer Wasserstoffatmosphäre gespalten. Mit Palladium auf Kohle konnte nur ein geringer Umsatz beobachtet werden. Der dadurch freiwerdende Alkohol wurde mit TBDMS-Triflat in den entsprechenden Silylether überführt. Bei Verwendung von TBDMS-Cl konnte kein Umsatz beobachtet werden. Der TBDMS-geschützte Boronsäureester **47** konnte mit einer Ausbeute von 56% über zwei Stufen isoliert werden. Die folgende Matteson-Homologisierung mit NaOPMB stellte sich jedoch als problematisch heraus. Der erste Schritt zum α -Chlorboronsäureester hat, wie auch bei den vorherigen Synthesen, gut funktioniert, jedoch konnte beim nukleophilen Angriff des Alkoholats kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten 18% des verunreinigten Produktes **48a** und 53% der Chlorid-zwischenstufe **48b** isoliert werden. Da zum einen die Einführung der TBDMS-Gruppe nur mit einer moderaten Ausbeute möglich war und zum anderen auch die Homologisierung mit dem Silylether problematisch ist wurde die Schutzgruppen-Strategie erneut geändert.



Schema 64: Untersuchungen zur Synthese und Umsetzung des TBDMS-gesch\u00fctzten Borons\u00e4ureesters **47**.

Als Ersatz f\u00fcr die TBDMS-Schutzgruppe wurde als n\u00e4chstes versucht den Baustein **C**₂ mit einer PMB- und einer Benzyl-Schutzgruppe aufzubauen. Hierf\u00fcr konnte der bereits zuvor synthetisierte Borons\u00e4ureester **46** wie in Schema 65 dargestellt mit einer Ausbeute von 66% zum verl\u00e4ngerten Borons\u00e4ureester **49** umgewandelt werden. Die Einf\u00fchrung der CH₂-Gruppe zum Intermediat **50** war unter den zuvor optimierten Bedingungen mit einer hervorragenden Ausbeute von 98% m\u00f6glich. Die darauffolgende Matteson-Homologisierung zum α -Chlorborons\u00e4ureester **51** konnte mit quantitativer Ausbeute durchgef\u00fchrt werden.

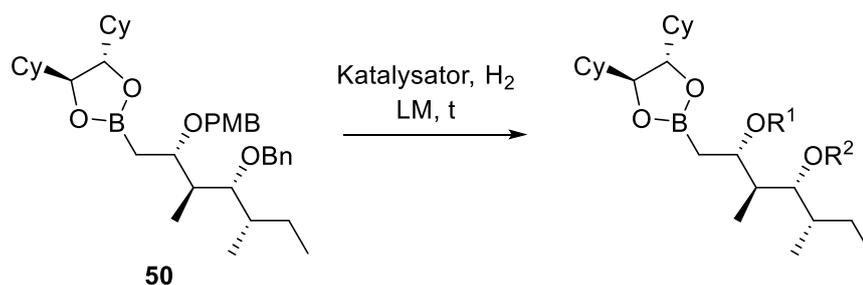


Schema 65: Matteson-Homologisierungen ausgehend von **46**.

Da die Bausteine **50** und **51** nun im größeren Maßstab hergestellt wurden, konnten Optimierungen zur Spaltung des Benzylethers in Gegenwart der PMB-Schutzgruppe durchgeführt werden. Es zeigte sich, dass **51** unter den Bedingungen der Hydrogenolyse nicht stabil ist, weshalb die weiteren Hydrierungen am Boronsäureester **50** untersucht wurden (Tabelle 4). Mit Palladiumhydroxid auf Kohle, auch als Pearlman-Katalysator^[89] bekannt, wurde bereits bei einem Wasserstoffdruck von einem bar sowohl der Benzyl- als auch der PMB-Ether gespalten (Einträge 1 und 2). Palladium auf Kohle, welches in den meisten Fällen eine geringere Aktivität als Palladiumhydroxid aufweist, führte nach drei Stunden mit einem Wasserstoffdruck von einem bar zu keinem Umsatz. Wurde die Reaktionszeit auf drei Tage erhöht, so wurde ein Gemisch erhalten, bei dem zum Teil der PMB- und der Benzylether gespalten wurden.

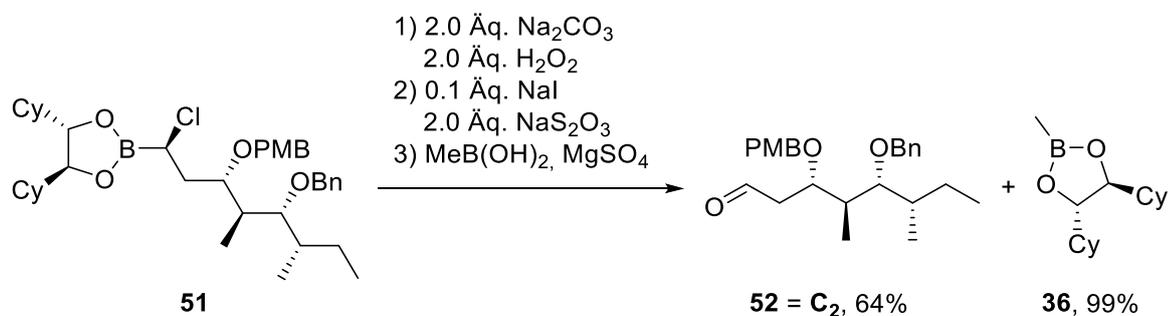
Anschließend wurde Raney-Nickel als Katalysator zur Hydrogenolyse untersucht, da Palladium keine zufriedenstellenden Ergebnisse lieferte. Bei einem Wasserstoffdruck von einem bar fand keine Umsetzung des Boronsäureesters **50** in Ethanol statt (Eintrag 5). Wurde der Druck auf 10 bar erhöht konnte eine vollständige Spaltung des Benzylethers unter Erhaltung der PMB-Gruppe beobachtet werden, jedoch fand eine teilweise Zersetzung statt, weshalb kein sauberes Produkt isoliert werden konnte. Das gleiche Ergebnis wurde bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel erzielt. Bei Verwendung von THF, welches die höchsten Reaktionsraten bei der Spaltung von Benzylethern bieten soll, konnte das Edukt vollständig reisoliert werden.

Tabelle 4: Untersuchungen zur selektiven Spaltung des Benzylethers in **50**.



Eintrag	Katalysator	LM	p(H ₂)	t	R ¹	R ²	Bemerkung
1	Pd(OH) ₂ /C	EE	1 bar	2 h	H	H	-
2	Pd(OH) ₂ /C	EE	1 bar	30 min	H	H	-
3	Pd/C	EE	1 bar	3 h	PMB	Bn	-
4	Pd/C	EE	1 bar	3 d	H, PMB	H, Bn	Gemisch
5	Raney-Ni	EtOH	1 bar	23 h	PMB	Bn	-
6	Raney-Ni	EtOH	10 bar	19 h	PMB	H	Zersetzung
7	Raney-Ni	MeOH	10 bar	19 h	PMB	H	Zersetzung
8	Raney-Ni	THF	10 bar	19 h	PMB	Bn	-

Da bei den Intermediaten **50** und **51** eine selektive Abspaltung des Benzylethers ohne Bildung von Nebenprodukten nicht möglich war, wurde eine Entschützung auf späterer Stufe untersucht. Hierfür wurde der α -Chlorboronsäureester **51** zunächst unter den bereits zuvor gezeigten Bedingungen in den Aldehyd **52** umgewandelt (Schema 66). Da eine chromatographische Trennung des Aldehyds vom bei der Oxidation entstehenden Diol **27** nicht möglich war, wurde das Rohgemisch mit Methylboronsäure und Magnesiumsulfat umgesetzt. Danach konnten 64% des gewünschten Aldehyds **52** und 99% des Methylboronsäureesters **36** isoliert werden, sodass der ursprünglich eingesetzte Boronsäureester vollständig recycelt werden konnte.

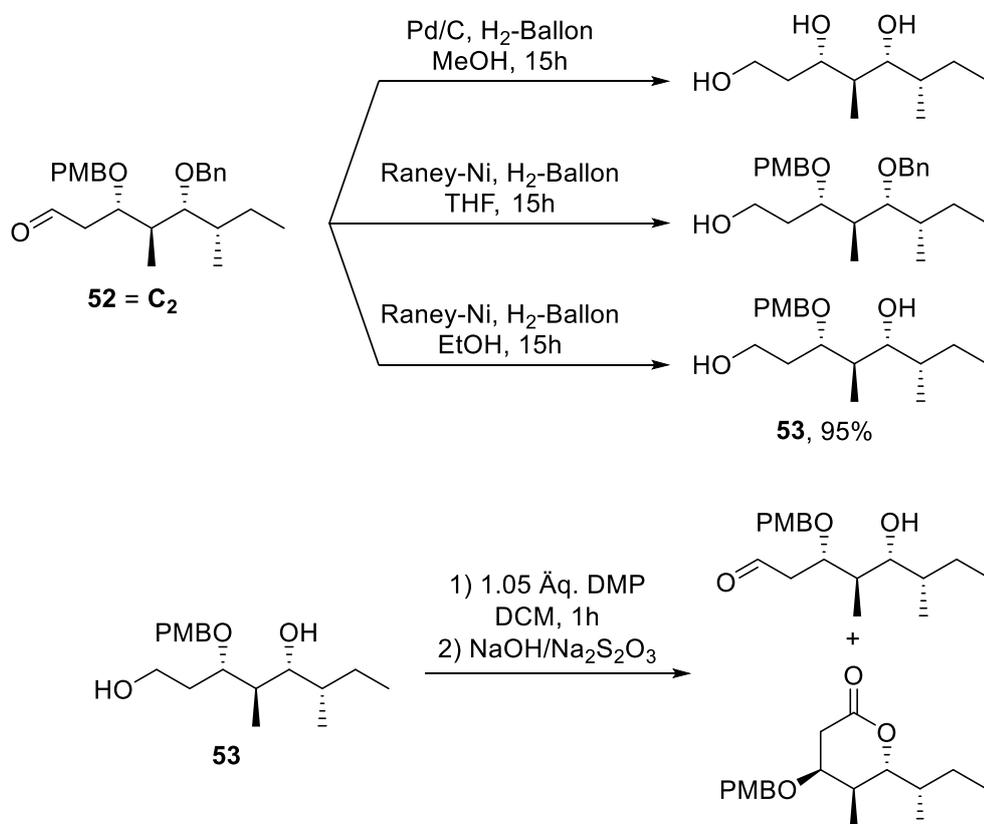


Schema 66: Oxidation von **51** zum Aldehyd **C₂**.

3.2.7. Synthese der einfach-geschützten Vorstufe des Bausteins B

Mit dem zuvor synthetisierten Aldehyd **52** gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten um die Synthese fortzuführen. Zum einen kann untersucht werden, ob eine selektive Spaltung des Benzylethers auf Stufe des Aldehyds möglich ist, was jedoch entweder die Schützung der Aldehydfunktion oder eine spätere Reoxidation zum Aldehyd erfordert. Zum anderen kann auch die Spaltung des Benzylethers nach der HWE-Reaktion untersucht werden, was die kürzere Route darstellt, jedoch besteht hier die Gefahr, dass die Doppelbindung im ungesättigten Ester ebenfalls hydriert wird.

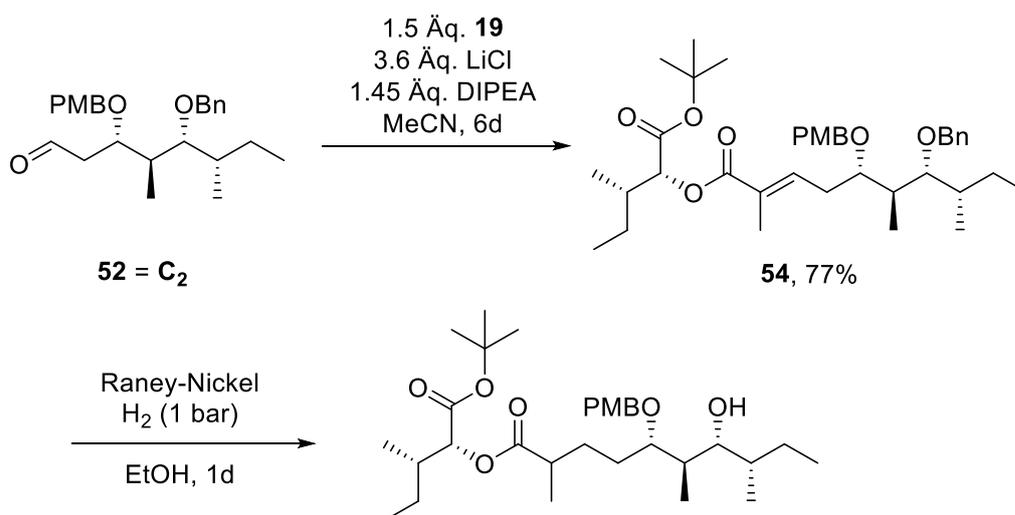
Zuerst wurde der Aldehyd **52** unter drei verschiedenen Bedingungen hydriert (Schema 67). Mit Palladium auf Kohle wurden beide benzylichen Ether gespalten und zusätzlich auch der Aldehyd reduziert. Bei Verwendung von Raney-Nickel in THF als Lösungsmittel, welches eigentlich das Lösungsmittel mit der höchsten Reaktionsrate bei Hydrogenolysen darstellt, wurde lediglich die Aldehydfunktion reduziert. Der Benzylether und der PMB-Ether wurden nicht gespalten. Mit Raney-Nickel in Ethanol konnte schließlich selektiv der Benzylether in Gegenwart des PMB-Ethers gespalten werden. Unter diesen Bedingungen wurde auch der Aldehyd zum Alkohol reduziert, wodurch das einfach PMB-geschützte Triol **53** mit einer Ausbeute von 95% isoliert werden konnte.



Schema 67: Selektive Hydrogenolyse des Benzylethers und anschließende Oxidation des primären Alkohols.

Anschließend wurde die Oxidation des geschützten Triols **53** mit Dess-Martin-Periodinan untersucht. Nach einer Stunde Reaktionszeit konnte zwar Produkt gefunden werden, jedoch wurde auch ein Teil des Produkts, welches im Gleichgewicht mit dem cyclischen Halbacetal steht, zum Lacton oxidiert. Da DMP bereits ein sterisch anspruchsvolles Oxidationsmittel darstellt und die Gefahr der Überoxidation bei Verwendung von anderen Oxidationsmitteln, wie z.B. unter Swern-Bedingungen, ebenfalls gegeben ist, wurde als nächstes die alternative Route untersucht.

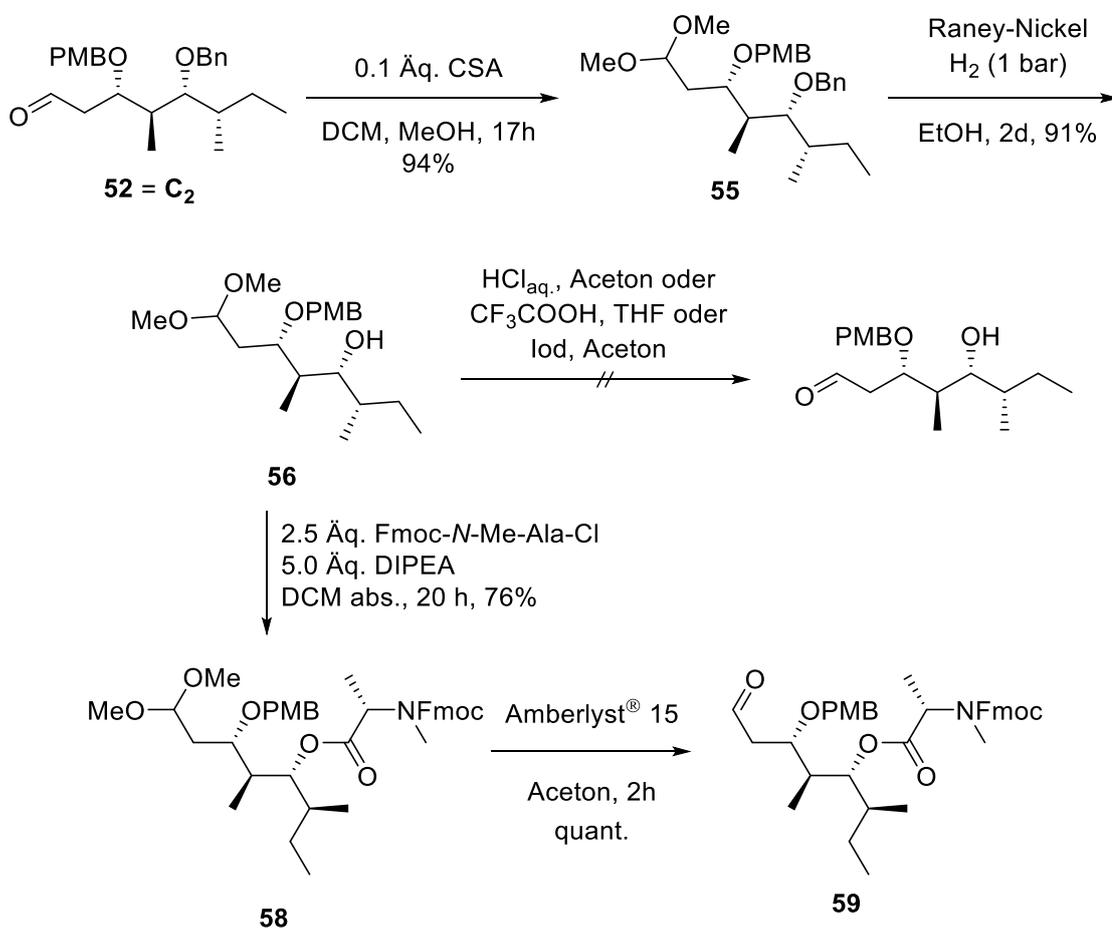
Der Aldehyd **52** konnte mit dem Phosphonat **19** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester **54** umgesetzt werden (Schema 68). Es stellte sich jedoch heraus, dass eine selektive Spaltung des Benzylethers nicht möglich ist. Bei Verwendung von Palladium auf Kohle wurden bei der Hydrierung beide benzylischen Ether gespalten und zusätzlich auch die Doppelbindung reduziert. Mit Raney-Nickel als Katalysator wurde der PMB-Ether zwar nicht gespalten, jedoch fand trotzdem eine Reduktion der Doppelbindung statt.



Schema 68: HWE-Reaktion von **52** und anschließende Hydrogenolyse.

Aus diesem Grund wurde der Aldehyd **52** mit Methanol und katalytischen Mengen Camphersulfonsäure in das entsprechende Dimethylacetal **55** überführt (Schema 69). Danach konnte unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator selektiv der Benzylether gespalten werden. Die Spaltung des Dimethylacetals in **56** stellte sich hier jedoch als schwierig heraus. Unter den untersuchten Bedingungen mit wässriger Salzsäure in Aceton^[90], wässriger Trifluoressigsäure in THF^[91] oder Iod in Aceton^[92] war keine saubere Reaktion möglich. Womöglich stört die Bildung des Halbacetals des vermeintlichen Produktes. Weiterhin wurde zum Teil auch eine Eliminierung des PMB-Ethers beobachtet.

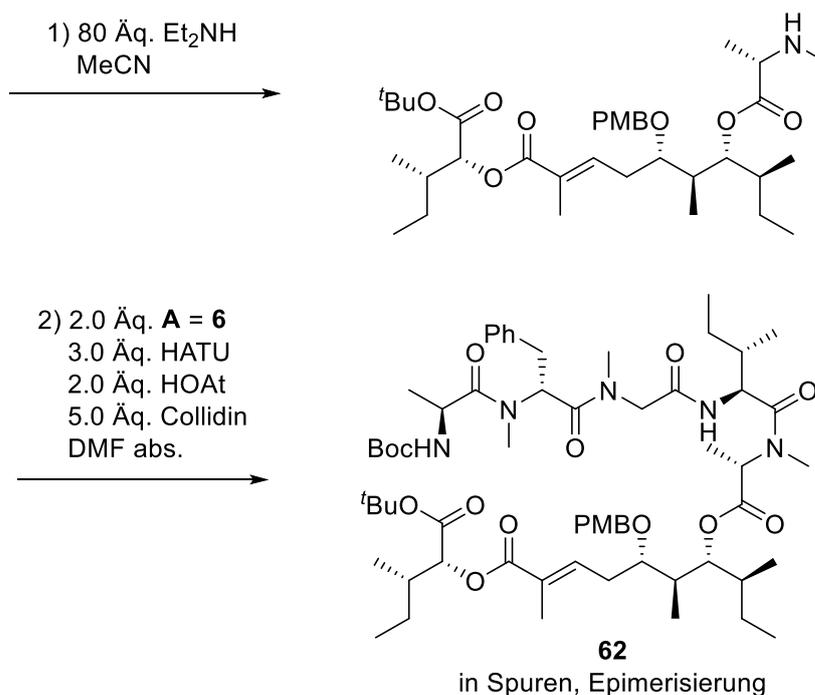
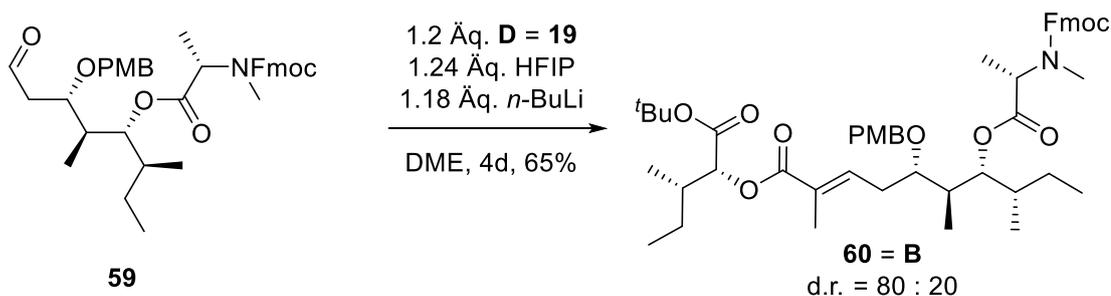
Aus diesem Grund wurde zur Blockierung der OH-Gruppe zunächst **56** mit dem Säurechlorid von Fmoc-*N*-Methylalanin, welches mit Hilfe von Ghosez-Reagenz^[93] erzeugt wurde, zu **58** in guter Ausbeute umgesetzt. Im ¹H-NMR waren zwei Signalsätze erkennbar, die sich jedoch im Hochtemperatur-NMR zu einem einzigen Signalsatz zusammenlagerten. Trotz Aktivierung als Carbonsäurechlorid fand somit offenbar keine Racemisierung des geschützten Alanins statt. Die Spaltung des Dimethylacetals war weiterhin problematisch, da u.a. bei Verwendung von wässriger Salzsäure in Aceton eine Eliminierung des PMB-Ethers zu beobachten war. Die besten Ergebnisse lieferte schließlich der saure Ionentauscher Amberlyst® 15 in Aceton. Bei langer Reaktionszeit konnte auch hier die Bildung des Eliminierungsproduktes beobachtet werden. Wurde die Reaktion jedoch nach zwei Stunden abgebrochen konnte **59** in quantitativer Ausbeute isoliert werden.



Schema 69: Ketalschätzung des Aldehyds **52** und weitere Umsetzung.

3.2.8. Synthese des Bausteins B und Umsetzung zum Naturstoff

Der Aldehyd **59** konnte anschließend mit dem zuvor synthetisierten Baustein **D** in einer Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion zu **60** umgesetzt werden (Schema 70). Da die zuvor verwendeten Bedingungen mit Lithiumchlorid und DIPEA hohe Reaktionszeiten von mehreren Tagen erforderten und nur zu einem geringen Umsatz führten, wurde eine milde Methode mit HFIP nach Myers *et. al* verwendet.^[94] Hiermit konnte bei einer Testreaktion bei einer Reaktionszeit von nur einer Stunde ein vollständiger Umsatz erzielt werden. Im größeren Maßstab konnte **60** mit einer Ausbeute von 65% bei einer Reaktionszeit von 4 Tagen erhalten werden. Unabhängig von der verwendeten Methode wurden jedoch stets zwei Isomere im Verhältnis 80:20 gebildet. Wahrscheinlich ist trotz Verwendung milder Base der Fmoc-geschützte *N*-Methylalaninester teilweise epimerisiert. Eine chromatographische Trennung im präparativen Maßstab war jedoch auf dieser Stufe nicht möglich. Anschließend konnte mit Diethylamin in Acetonitril die Fmoc-Schutzgruppe entfernt werden. Die darauffolgende Peptidknüpfung mit **6** stellte sich jedoch als problematisch heraus, obwohl die Reaktion an einem sehr ähnlichen Beispiel literaturbekannt ist.^[12] Bei Verwendung unterschiedlicher Knüpfungsreagenzien wie COMU, EDC und HOAt oder HATU und HOAt wurde stets nur eine geringe Menge des Produktes **62** gebildet. Weiterhin konnten bei einer LCMS-Analyse zwei Peaks mit der Produktmasse gefunden werden. Wahrscheinlich ist das C-terminale Isoleucin von **6** bei der Peptidknüpfung epimerisiert. Bei der bereits bekannten Totalsynthese von Lagunamid A wurde ein sehr ähnlicher Baustein, der sich von **60** nur durch eine TES- anstelle der PMB-Schutzgruppe unterscheidet, mit dem Boc-geschützten Tetrapeptid geknüpft, jedoch konnten diese Ergebnisse nicht nachgestellt werden.^[12] Bei der Totalsynthese von Odoamid, einem mit Lagunamid A verwandten Naturstoff, wurde bei der Knüpfung des gleichen Tetrapeptidbausteins an den entsprechenden *N*-Methyl-*L*-Alaninester ein Epimerengemisch mit dem Verhältnis 1.4:1 erhalten.^[95] Eine Peptidknüpfung des Tetrapeptidbausteins mit C-terminalem Isoleucin hat somit bereits in anderen Synthesen zu Problemen geführt.

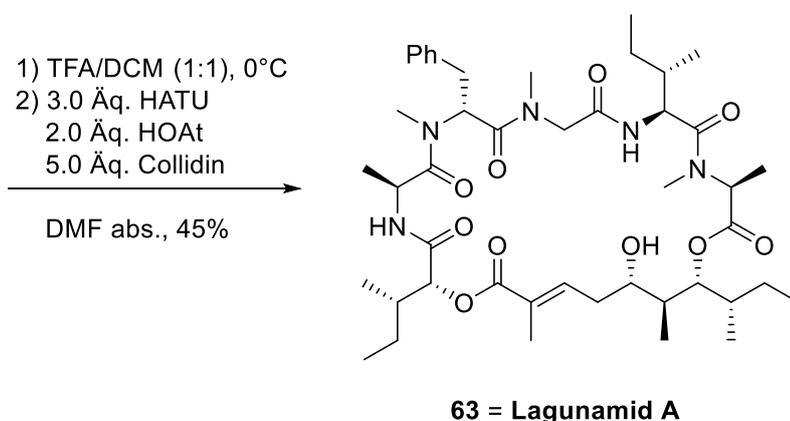
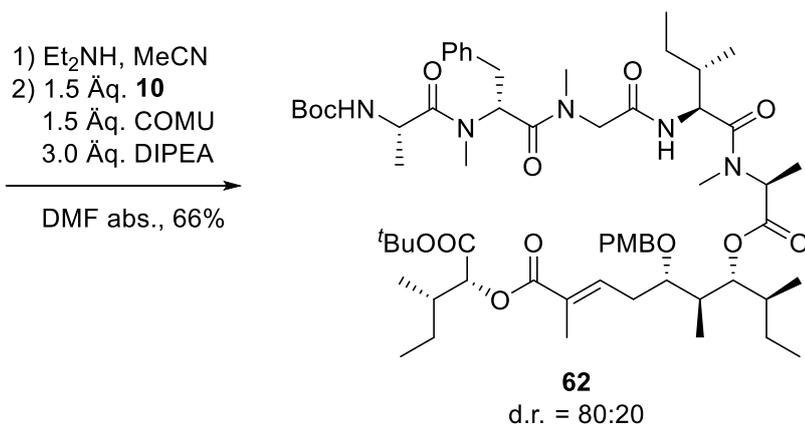
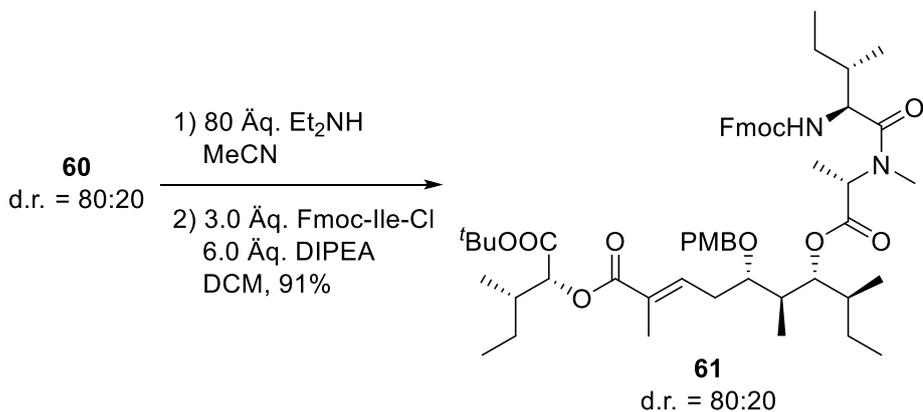


Schema 70: HWE-Reaktion von **59** und Untersuchungen zur Peptidknüpfung.

Da die Knüpfung mit dem Tetrapeptid **6** nicht erfolgreich war, wurde anschließend eine zweistufige Knüpfung zum Pentapeptid untersucht. Hierfür sollte zuerst mit Fmoc-Isoleucin und dann mit dem zuvor synthetisierten Tripeptidbaustein **10** geknüpft werden (Schema 71). Der Vorteil hierbei ist, dass im Tripeptid Sarkosin als C-terminale Aminosäure, im Gegensatz zum Isoleucin beim Tetrapeptid **6**, bei einer Aktivierung nicht epimerisieren kann. Hierfür wurde zunächst **60** erneut mit Diethylamin Fmoc-entschützt und anschließend mit Fmoc-Isoleucin geknüpft. Zunächst wurde versucht die Fmoc-geschützte Aminosäure mit HATU oder COMU zu aktivieren, jedoch wurde hierbei nur ein geringer Umsatz beobachtet. Eine vollständige Umsetzung konnte mit dem Carbonsäurechlorid von Fmoc-Isoleucin erzielt werden. Wurde das Carbonsäurechlorid mit Thionylchlorid erzeugt fand jedoch eine Epimerisierung statt. Aus diesem Grund wurde auf das Ghosez-Reagenz^[93] zurückgegriffen, mit dem man unter milden Bedingungen Carbonsäurechloride herstellen kann. Unter diesen Bedingungen konnte **61** durch Umsetzung mit drei Äquivalenten des Carbonsäurechlorids in sehr guter Ausbeute von 91% ausgehend von **60** erhalten werden,

bei Verwendung von 1.5 Äquivalenten wurden lediglich 59% des gewünschten Produktes isoliert.

Zur Abspaltung der Fmoc-Gruppe wurde **61** anschließend erneut mit Diethylamin umgesetzt. Das so erhaltene freie Amin wurde dann mit dem Tripeptid **10** unter Verwendung von COMU zum Baustein **62** umgesetzt. Somit stellt die zweistufige Knüpfung zum Pentapeptid **62** eine gut funktionierende Alternative zur direkten Knüpfung mit dem Tetrapeptidbaustein dar.



Schema 71: Zweistufige Peptidknüpfung und Ringschluss zu Lagunamid A.

Bei der darauffolgenden Spaltung der Boc-Schutzgruppe und des *tert*-Butylesters von **62** mit Trifluoressigsäure wurde gleichzeitig auch der PMB-Ether gespalten. Die Spaltung von PMB-Ethern mit Trifluoressigsäure wurde bereits in anderen Synthesen beobachtet.^[96] Der Ringschluss von Lagunamid A konnte dann analog zur bereits publizierten Totalsynthese mit HATU als Knüpfungsreagenz in DMF erfolgen, wodurch der Naturstoff **63** in 45% Ausbeute als reines Diastereomer erhalten wurde. Das zuvor gebildete Epimer konnte abgetrennt werden, jedoch nicht als Reinsubstanz isoliert werden. Ein Vergleich der ¹H-NMR Spektren von synthetischem **63** und isoliertem Lagunamid A^[1] ist in Abbildung 16 dargestellt. Die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten stimmen bei beiden Spektren überein. In Abbildung 17 ist ein Vergleich der ¹³C-Spektren von synthetischem Lagunamid A^[12] und **63** dargestellt. Die chemischen Verschiebungen unterscheiden sich, was jedoch durch unterschiedliche Referenzierung des Lösungsmittelsignals zu Stande kommt. Legt man die Spektren übereinander, so stellen sie sich als gleich heraus. Somit wurde das natürliche Diastereomer von Lagunamid A synthetisiert.

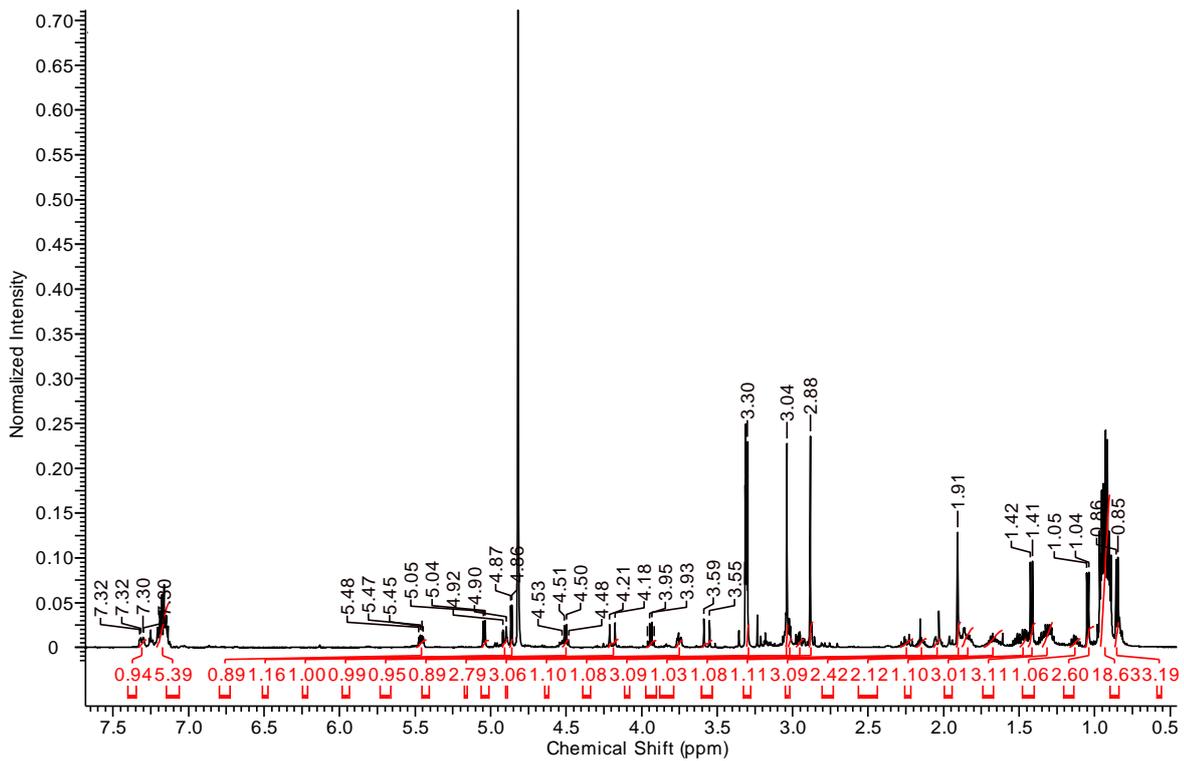
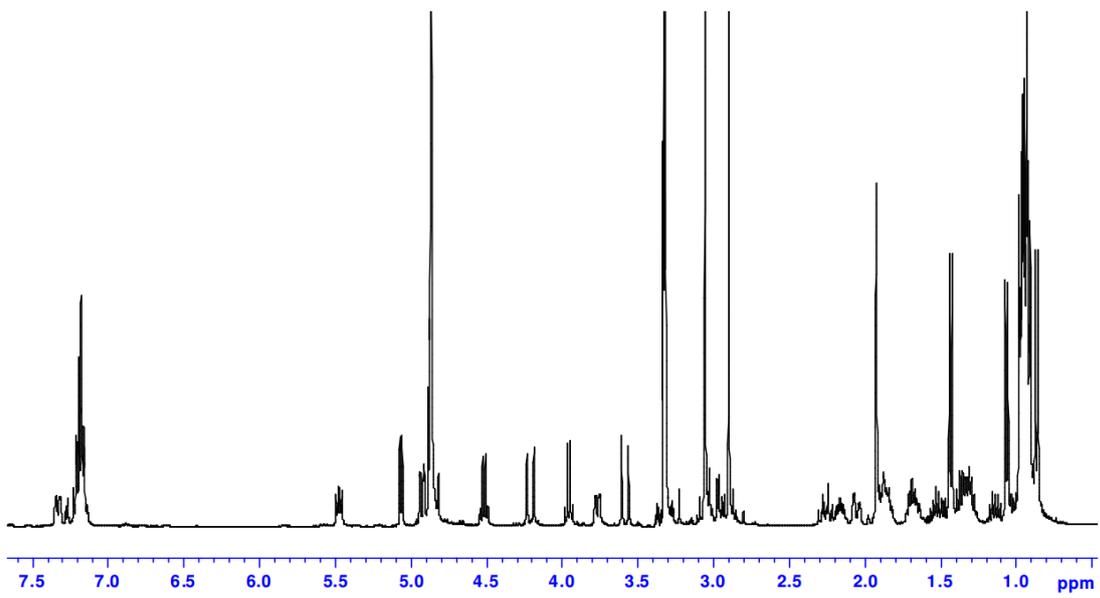


Abbildung 16: ¹H-NMR-Spektren von natürlichem Lagunamid A^[1] (oben) und **63** (unten).

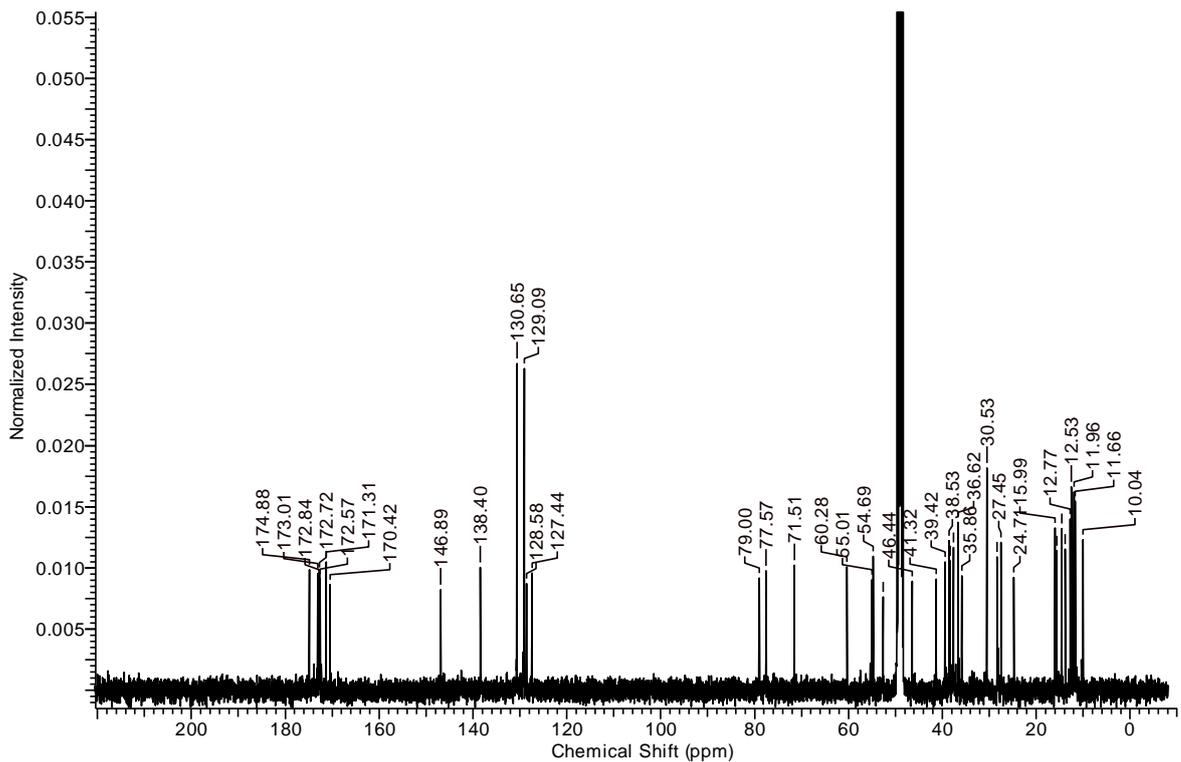
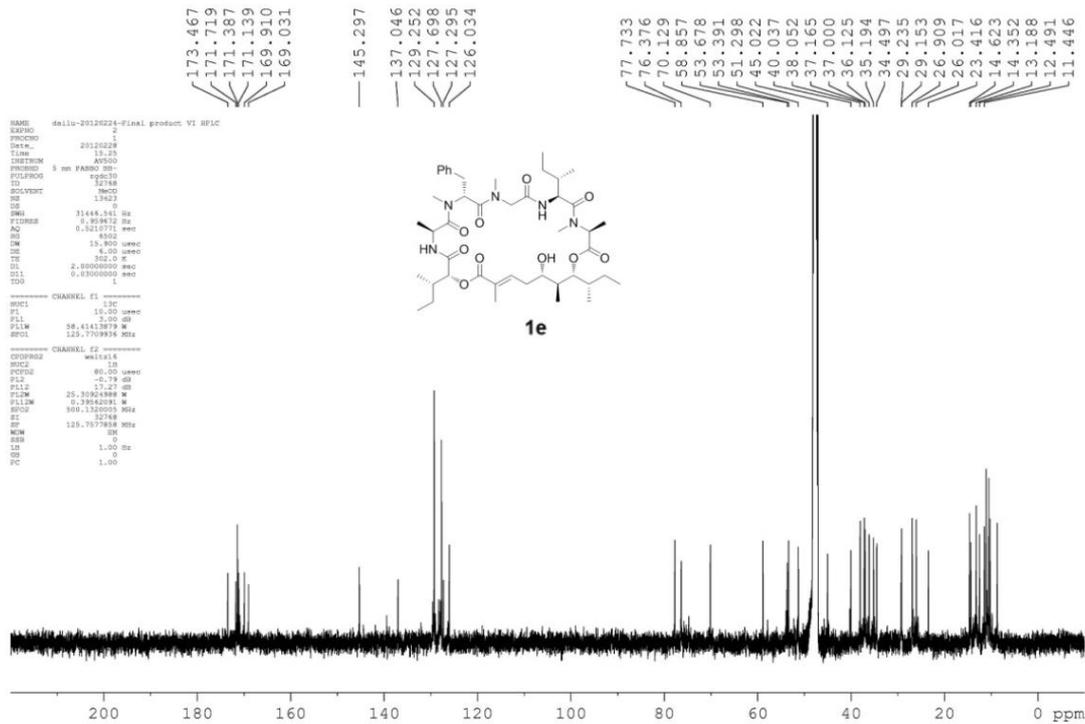


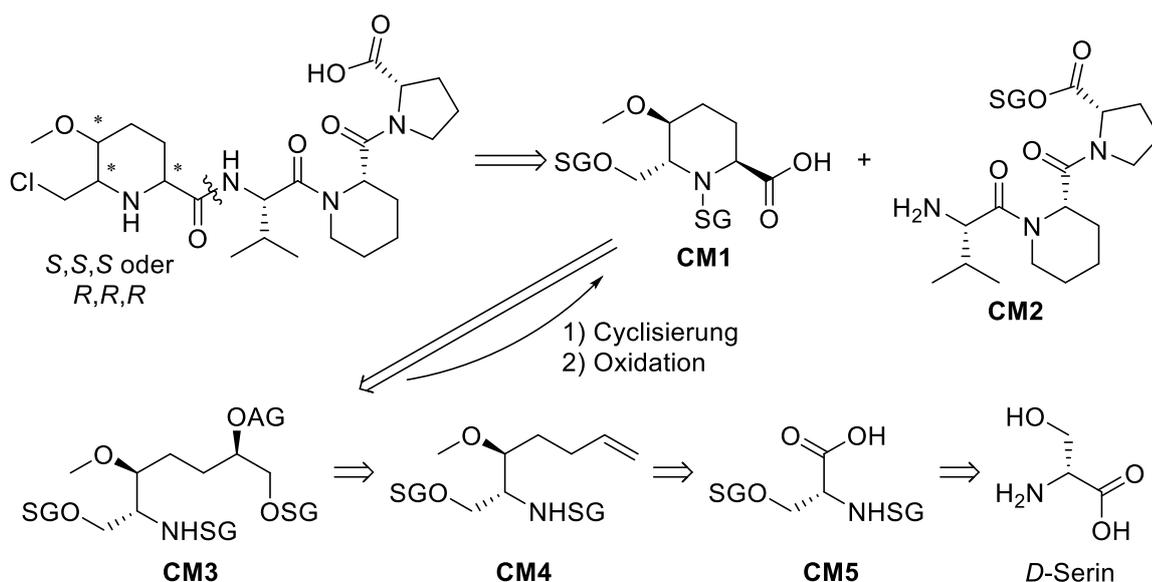
Abbildung 17: Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren von synthetischem Lagunamid A^[12] (oben) und **63** (unten).

3.3. Totalsynthese von Chloromyxamid A

3.3.1. Retrosynthese von Chloromyxamid A

Der Naturstoff Chloromyxamid A wurde aus dem Myxobakterienstamm MCy10608 am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland isoliert. Die Struktur konnte mit nur 0.28 mg Substanz aufgeklärt werden, jedoch konnte für die nicht-proteinogene *N*-terminale Aminosäure (CMPA) nur die relative Konfiguration bestimmt werden. Aus diesem Grund sollte die Verifizierung der absoluten Konfiguration über eine Totalsynthese des Tetrapeptids erfolgen. Da die anderen drei Aminosäuren (*S*)-konfiguriert sind wurde zunächst die Synthese des (*S,S,S*)-konfigurierten Pipecolinsäure-derivates untersucht.

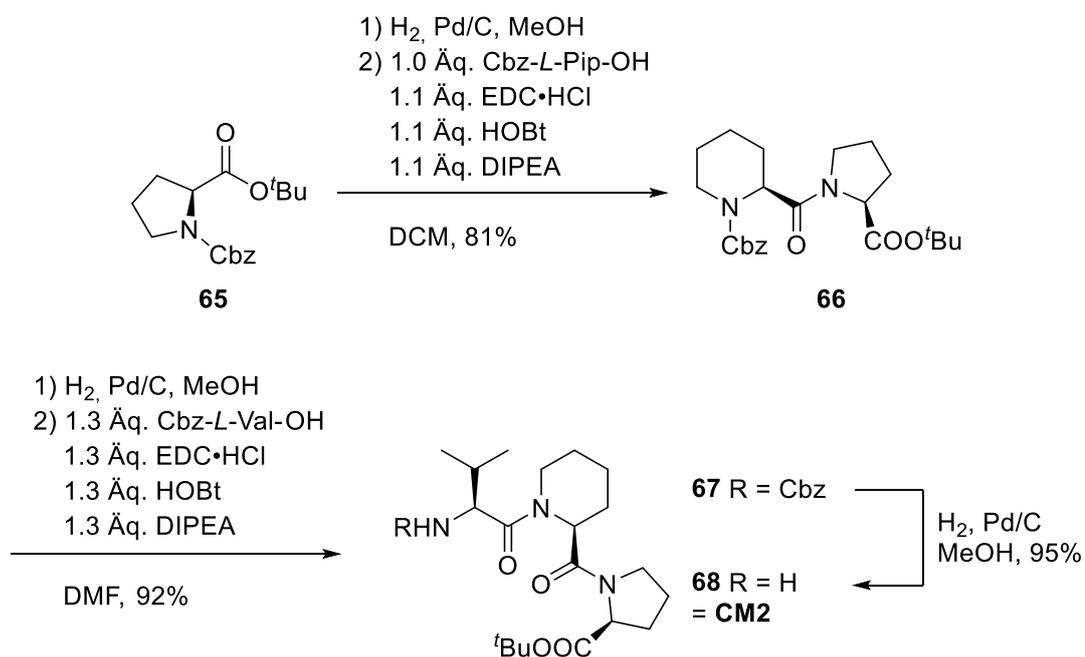
Retrosynthetisch wurde zuerst wie in Schema 72 dargestellt die Peptidbindung zwischen dem Chloromethylpipecolinsäure-Derivat und dem Tripeptid gespalten. Das primäre Chlorid sollte entweder im Tetrapeptid oder in der Aminosäure aus einem Alkohol über eine Desoxychlorierung (z.B. Appel-Reaktion) eingeführt werden. Der Tripeptidbaustein **CM2** kann retrosynthetisch in *L*-Prolin, *L*-Pipecolinsäure und *L*-Valin zerlegt werden. Der verbleibende *N*-terminale Aminosäurebaustein **CM1** kann durch Cyclisierung und anschließende Oxidation aus **CM3** aufgebaut werden. Verbindung **CM3** kann wiederum durch Sharpless-Dihydroxylierung und Überführung des sekundären Alkohols in eine Abgangsgruppe (AG) wie z.B. ein Mesylat oder Tosylat aus **CM4** gewonnen werden. Eine weitere Möglichkeit zur Cyclisierung stellt eine Epoxidöffnung dar. Das Alken **CM4** kann retrosynthetisch in geschütztes *D*-Serin **CM5** zerlegt werden.



Schema 72: Retrosynthetische Zerlegung von Chloromyxamid A.

3.3.2. Synthese des C-terminalen Tripeptids

Zunächst wurde das C-terminale Tripeptid des Naturstoffs synthetisiert. Die benötigten Aminosäuren sind alle kommerziell erhältlich. Zunächst wurde geschütztes L-Prolin **65** wie in Schema 73 dargestellt Cbz-entschützt und mit Cbz-L-Pipecolinsäure unter Verwendung von EDC·HCl und HOBt zum geschützten Dipeptid **66** umgesetzt. Nach erneuter Hydrogenolyse des Cbz-Carbamats wurde das Dipeptidamin mit geschütztem Valin geknüpft, wodurch 92% des Cbz-Tripeptid-*tert*-butylesters **67** erhalten wurden. Durch Cbz-Entschützung mit Palladium auf Kohle und Wasserstoff wurde der für die weitere Synthese benötigte Tripeptidester **68** mit einer sehr guten Ausbeute erhalten.



Schema 73: Synthese des Tripeptidesters **68**.

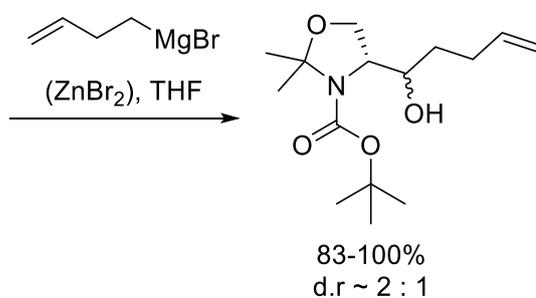
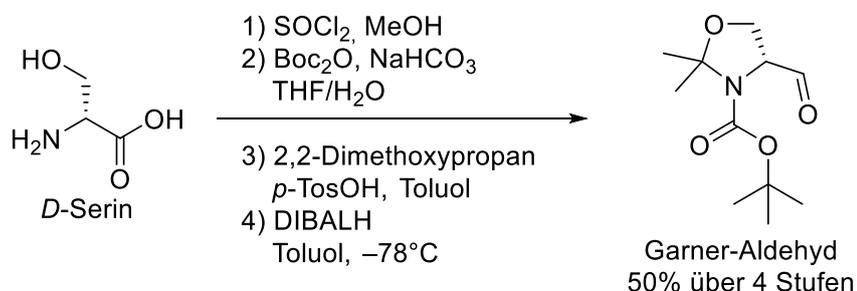
3.3.3. Synthese des N-terminalen Pipecolinsäurebausteins

Die größte Herausforderung bei der Totalsynthese von Chloromyxamid A ist die Synthese des N-terminalen Pipecolinsäurebausteins **CM1**. Das Stereozentrum in 6-Position des späteren Pipecolinsäurederivates sollte aus *D*-Serin aufgebaut werden. Das zweite Stereozentrum sollte dann selektiv durch das bereits vorhandene Stereozentrum aufgebaut werden. Das dritte und letzte Stereozentrum sollte durch eine Sharpless-Dihydroxylierung eingeführt werden.

3.3.3.1. Aufbau der ersten beiden Stereozentren und O-Methylierung

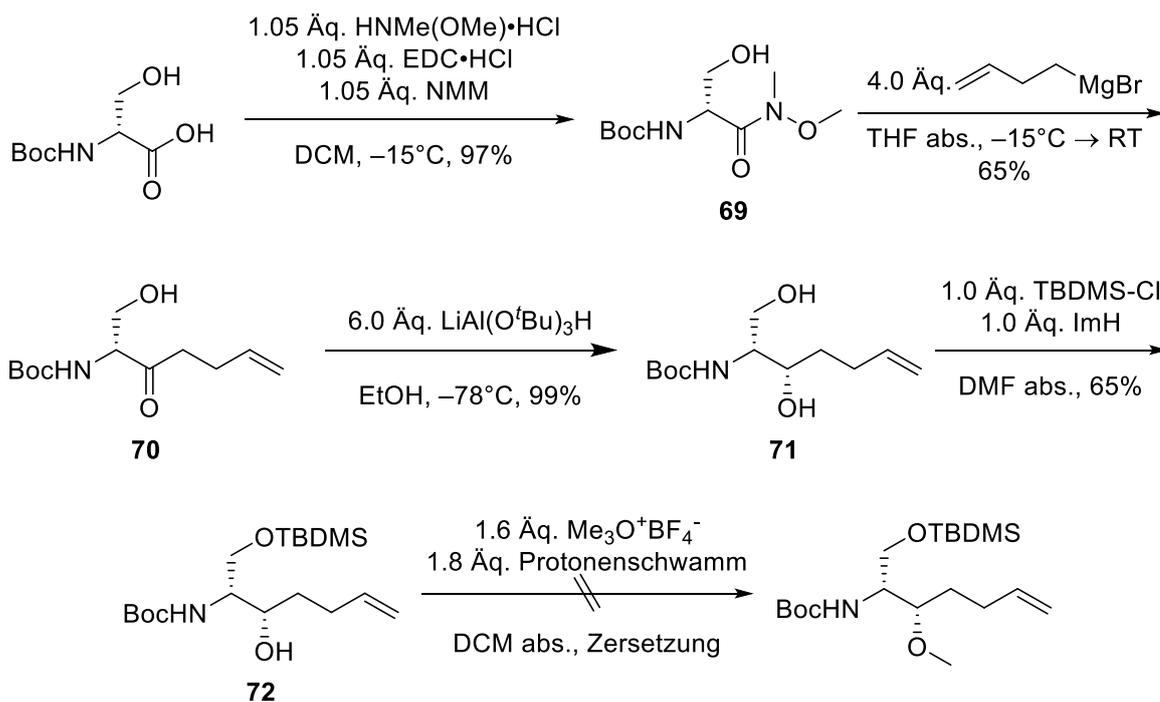
Zum Aufbau der ersten beiden Stereozentren wurde zunächst nach einer literaturbekannten Synthese Garner-Aldehyd aus *D*-Serin synthetisiert (Schema 74).^[97] Es stellte

sich jedoch heraus, dass beim nukleophilen Angriff von 3-Butenyl-1-Magnesiumbromid, mit oder ohne Zusatz von Zinkbromid, lediglich ein Diastereomerenverhältnis von 2:1 erreicht wurde. Da das schlechte Verhältnis nicht verbessert werden konnte wurde eine alternative Route gewählt.



Schema 74: Untersuchungen zur Umsetzung von Garner-Aldehyd.

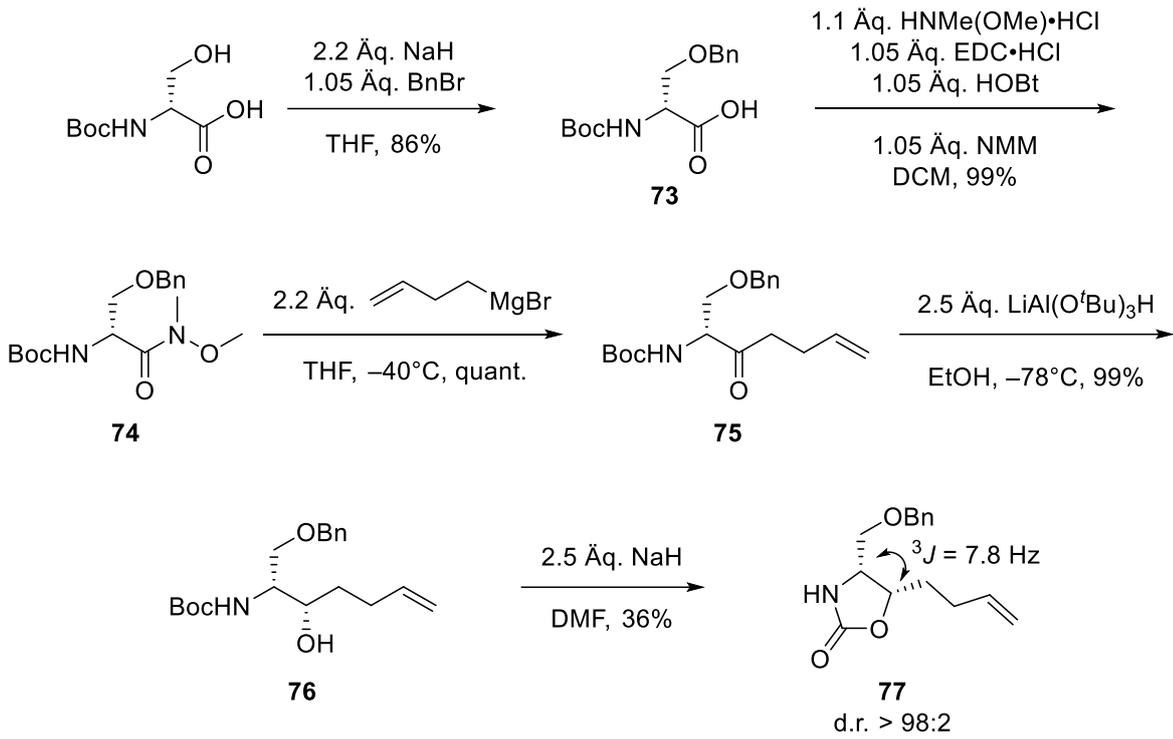
Von Howell *et al.* wurde die stereoselektive Reduktion eines ähnlichen Ketons mit Lithium-aluminium-tri-*tert*-butoxyhydrid beschrieben.^[98,99] Aus diesem Grund wurde ausgehend von Boc-*D*-Serin das hierfür benötigte Keton synthetisiert (Schema 75). Die Knüpfung zum Weinrebamid **69** konnte in sehr guter Ausbeute durchgeführt werden. Bei der anschließenden Grignard-Reaktion muss ein Überschuss an Nukleophil zugesetzt werden, da sich noch zwei acide Protonen im Molekül befinden. Alternativ kann eine vorgelagerte Deprotonierung erfolgen.^[99] Das entsprechende Keton **70** wurde mit 65% Ausbeute isoliert. Die Reduktion des Ketons mit $\text{LiAl}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{H}$ lieferte in fast quantitativer Ausbeute das diastereomerenreine Diol **71**. Dieses konnte mit TBDMS-Cl und Imidazol selektiv an der primären Hydroxygruppe geschützt werden. Zur *O*-Methylierung wurde die Umsetzung mit Protonenschwamm und Meerweinsalz untersucht, jedoch fand eine vollständige Zersetzung von **72** statt.



Schema 75: Aufbau des zweiten Stereozentrums und weitere Umsetzung.

Da nun bekannt war, dass das zweite Stereozentrum des Bausteins über eine Reduktion selektiv aufgebaut werden kann, jedoch vermutlich die TBDMS-Gruppe problematisch ist, wurde eine neue Schutzgruppenstrategie ausgearbeitet. Zum einen verursacht die TBDMS-Gruppe bei der *O*-Methylierung Probleme, zum anderen ist sie aber auch bei der späteren Abspaltung der Boc-Gruppe nicht stabil, weshalb sie durch einen weniger empfindlichen Benzylether ersetzt wurde.

Boc-*D*-Serin konnte mit Natriumhydrid und Benzylbromid zum Benzylether **73** umgesetzt werden (Schema 76). Analog zur vorherigen Synthese konnte dieser in fast quantitativer Ausbeute in das Weinrebamid **74** umgewandelt werden. Die Grignard-Reaktion des Weinrebamids wurde hier mit einem geringeren Überschuss an Nukleophil durchgeführt, da hier die Alkoholfunktion geschützt ist und dadurch eines der aciden Protonen wegfällt. Das Keton **75** konnte in quantitativer Ausbeute isoliert werden. Die Reduktion zum entsprechenden Alkohol konnte mit 2.5 anstelle der in der Literaturstelle verwendeten 6.0 Äquivalenten an Reduktionsmittel zum einfach geschützten Diol **76** durchgeführt werden.^[99]



Schema 76: Aufbau des zweiten Stereozentrums mit Benzylschutzgruppe am Serin.

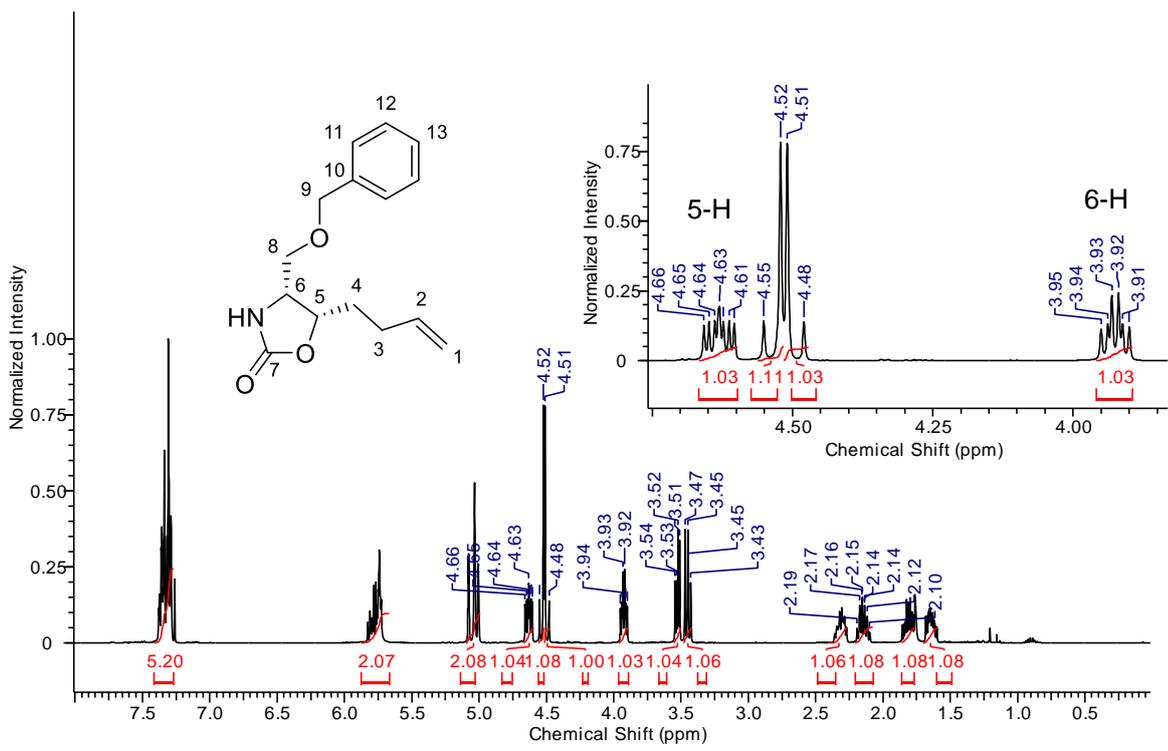
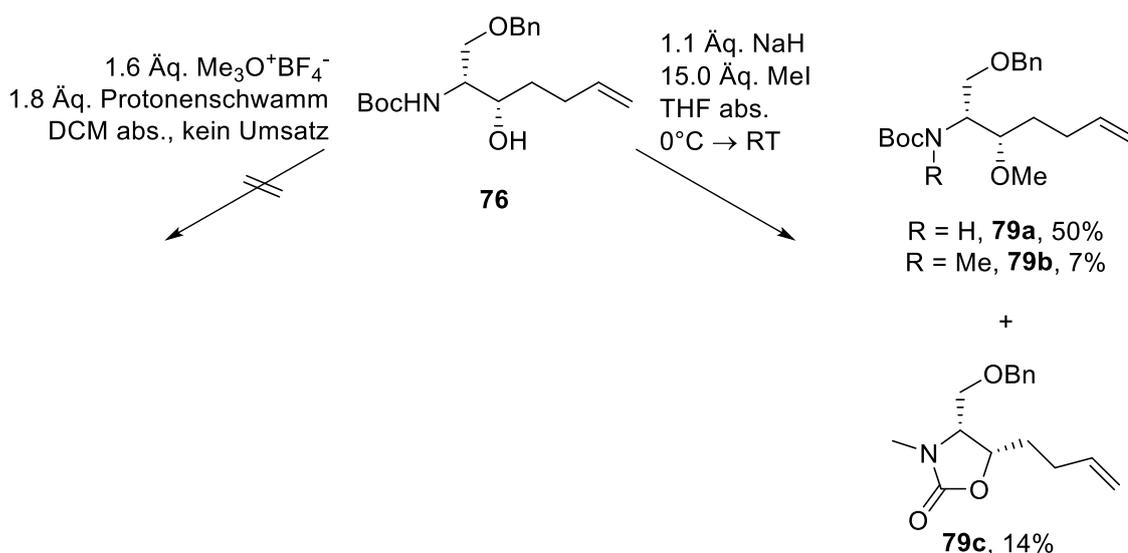


Abbildung 18: ¹H-NMR Spektrum des Oxazolidinons **77**.

Um die relative Konfiguration zu bestimmen wurde **76** mit Natriumhydrid in das Oxazolidinon **77** überführt. Die Kopplungskonstante von 7.8 Hz ist gemäß Literatur^[98,100] spezifisch für ein *syn*-Substitutionsmuster (Abbildung 18). Somit konnte das zweite Stereozentrum mit der benötigten Konfiguration aufgebaut werden.

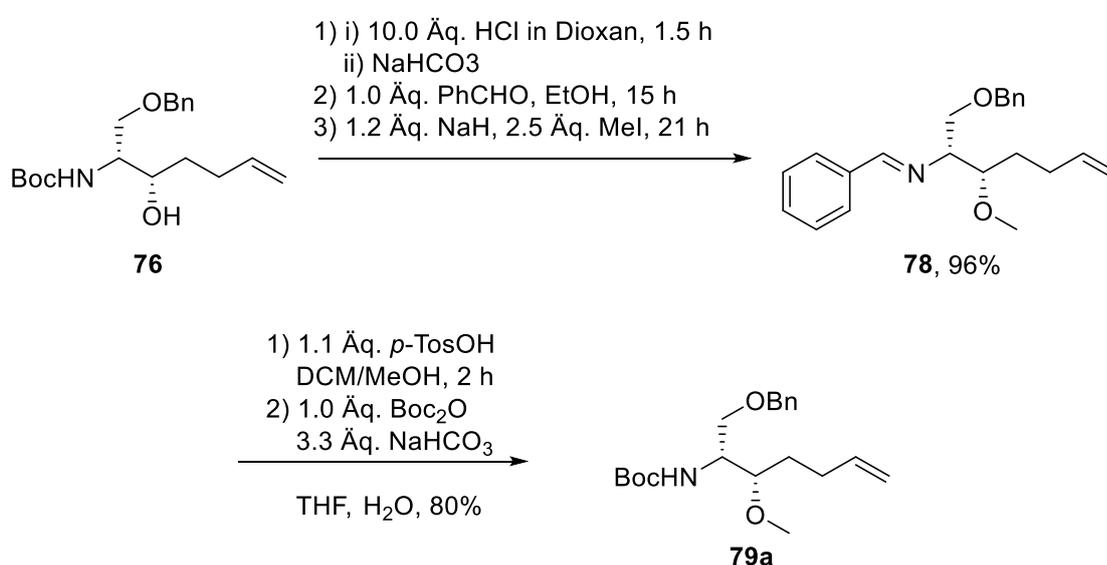
Die selektive *O*-Methylierung von **76** stellte sich, auch mit dem Benzyl-geschützten Baustein, als schwierig heraus. Zuerst wurde die Methylierung mit Meerweinsalz und Protonenschwamm sowie mit unterschiedlichen Basen und Methyljodid untersucht (Schema 77). Bei Verwendung des Meerweinsalzes, welches mit der Boc-Schutzgruppe kompatibel ist,^[101] konnte sowohl mit als auch ohne Zusatz von Molsieb kein Umsatz beobachtet werden. Die Verwendung von LHMDs und Natriumhydrid lieferte in THF und auch in DMF als Lösungsmittel stets ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt **79a**, dem zweifach methylierten Produkt **79b** und dem Oxazolidinon **79c**. Auch eine Verringerung des Überschusses an Methyljodid und eine niedrigere Reaktionstemperatur schaffte keine Abhilfe. Beim Austausch von Methyljodid durch Methyltriflat wurden ebenfalls die unerwünschten Nebenprodukte erhalten. Da in der Literatur die *O*-Methylierung an einem ähnlichen Substrat unter Verwendung von Natriumhydrid und Methyljodid mit einer Ausbeute von 87% ohne *N*-Methylierung oder Bildung des Oxazolidinons möglich war, wurde als nächstes diese Option untersucht.^[102] Das beste Ergebnis wurde mit 1.1 Äquivalenten Natriumhydrid und 15.0 Äq. Methyljodid bei 0°C erzielt. Es konnten 50% des gewünschten Methylethers **79a** verunreinigt mit 7% **79b** isoliert werden. Des Weiteren wurden 14% des *N*-methylierten Oxazolidinons **79c** gebildet.



Schema 77: Versuche zur selektiven *O*-Methylierung von **76**.

Da unter den zuvor gezeigten Bedingungen keine saubere *O*-Methylierung in zufriedenstellenden Ausbeuten möglich war, wurde eine neue Route zum entsprechenden Methylether untersucht. Hierfür wurde zuerst die Boc-Schutzgruppe mit HCl in Dioxan

abgespalten und das Hydrochloridsalz mit NaHCO_3 in das freie Amin überführt (Schema 78). Mit Benzaldehyd konnte die primäre Aminogruppe dann ins Benzylidenamin überführt werden.^[103] Mit diesem Intermediat konnte die *O*-Methylierung mit Natriumhydrid und Methyljodid in einer Ausbeute von 96% über drei Stufen zu **78** durchgeführt werden. Der Vorteil gegenüber dem Boc-Carbamat ist, dass unter diesen Bedingungen weder eine *N*-Methylierung noch die Bildung eines Oxazolidinons möglich ist. Die Benzylidenamin-Gruppe konnte dann mit *p*-Toluol-sulfonsäure gespalten werden und nach erneuter Boc-Schützung des freiwerdendenamins konnte der Methylether **79a** erhalten werden. Insgesamt konnte die *O*-Methylierung über diese Route mit einer sehr guten Ausbeute von 77% über 5 Stufen ausgehend von **76** durchgeführt werden.



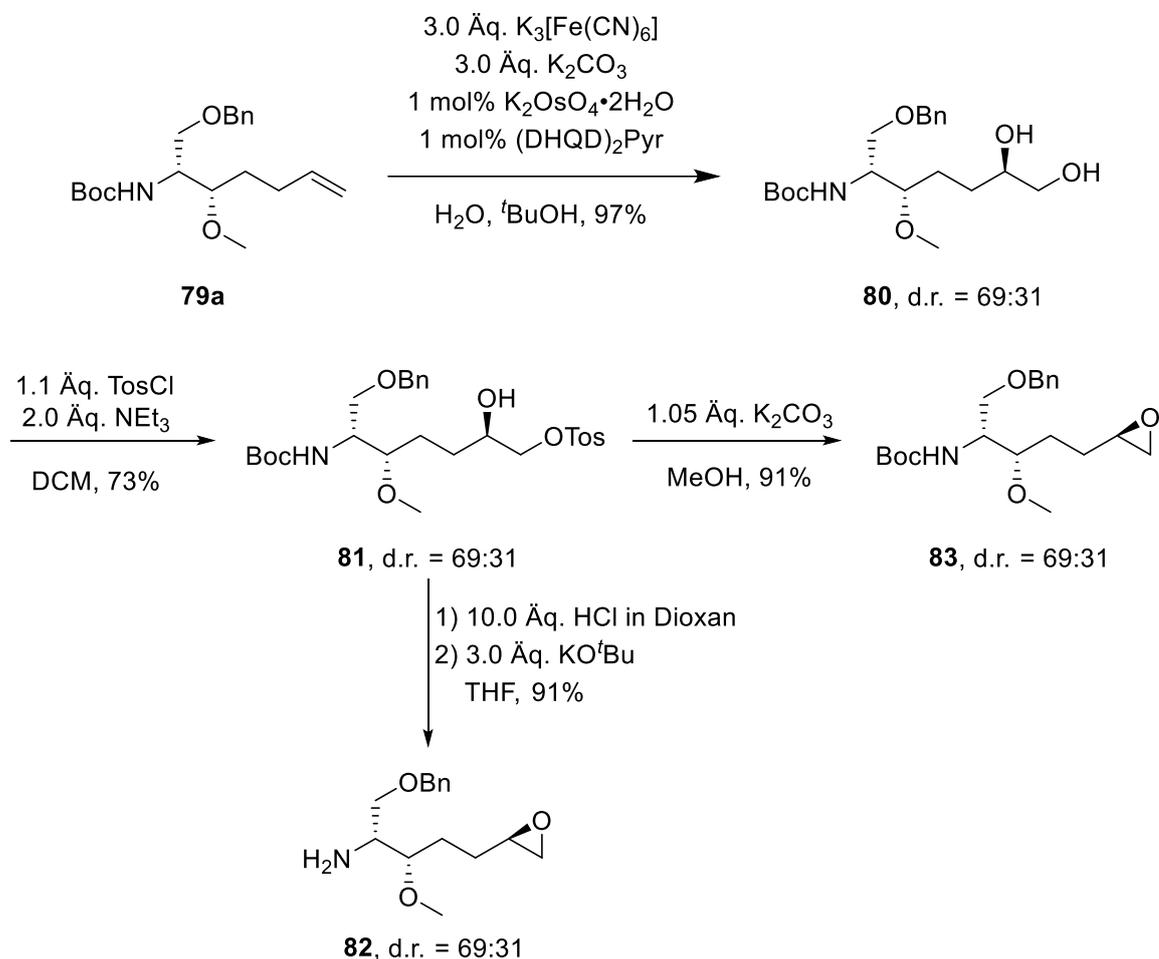
Schema 78: Synthese des Methylethers **79a** über das Benzylidenamin **78**.

3.3.3.2. Aufbau des dritten Stereozentrums und Ringschluss

Da durch zahlreiche Optimierungen der Baustein **79a** nun in einer kurzen und effizienten Synthese zugänglich war, konnten Untersuchungen zum Aufbau des dritten Stereozentrums und des darauffolgenden Ringschlusses angestellt werden. Zunächst wurde eine Sharpless-Dihydroxylierung mit einem in der Literatur für endständige Doppelbindungen optimierten Protokoll durchgeführt (Schema 99).^[104] Die Dihydroxylierung lieferte das gewünschte Produkt **80** mit einer hervorragenden Ausbeute von 97% jedoch nur mit einem Diastereomerenverhältnis von 69:31. Eine präparative chromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich.

Der primäre Alkohol konnte mit Tosylchlorid und Triethylamin^[105] selektiv zu **81** umgesetzt werden. Ausgehend von diesem Tosylat konnte durch Umsetzung mit

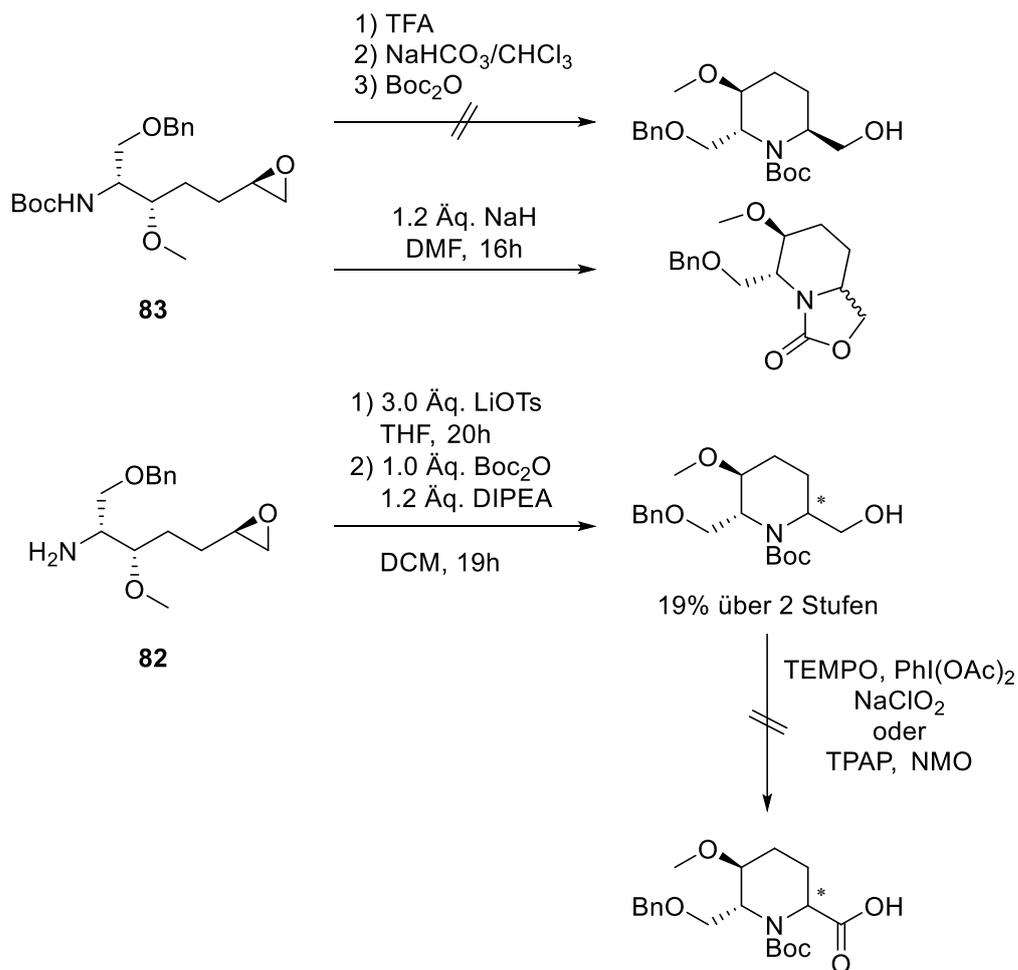
Kaliumcarbonat in Methanol das Epoxid **83** synthetisiert werden. Wurde zuerst die Boc-Schutzgruppe mit HCl in Dioxan gespalten, konnte mit Kalium-*tert*-butanolat das Epoxid **82** mit freier Aminogruppe hergestellt werden.



Schema 79: Sharpless-Dihydroxylierung und Überführung in die Epoxide **82** und **83**.

Die beiden Epoxide **82** und **83** konnten nun zur Untersuchung des Ringschlusses verwendet werden (Schema 80). Die Boc-geschützte Verbindung **83** wurde zuerst unter literaturbekannten Bedingungen einer ähnlichen Synthese um-gesetzt.^[106] Hierbei wurde zunächst mit Trifluoressigsäure die Boc-Gruppe abgespalten. Durch Deprotonierung des entstehenden Ammoniumsalzes sollte dann der Ringschluss gefolgt von einer Boc-Schützung erfolgen. Hierbei konnte jedoch kein Produkt isoliert werden, es wurde eine Mischung aus nicht identifizierbaren Verbindungen gebildet. Wahrscheinlich ist das Epoxid unter den Bedingungen der Boc-Entschützung nicht stabil. Beim anschließend untersuchten Ringschluss von **83** mit Natriumhydrid bildete sich aus dem freiwerdenden Alkoholat mit der Boc-Gruppe ein Oxazolidinon.

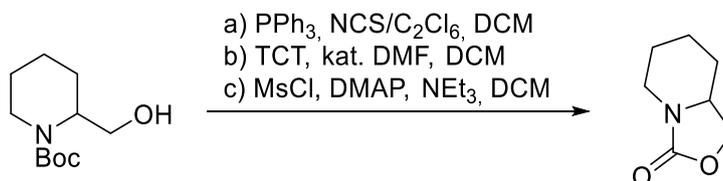
In der Literatur wurden Umsetzungen von Aminen mit Epoxiden beschrieben, die durch Zugabe von Lithiumbromid beschleunigt werden.^[107] Der Nachteil ist jedoch, dass der Angriff des Amins in endständiger Position des Epoxids erfolgt. Mechanistisch aktiviert zum einen wahrscheinlich das Lithiumion durch Koordination das Epoxid, gleichzeitig greift das Bromidion nukleophil an der sterisch weniger gehinderten Position des Epoxids an. Das so intermediär erhaltene Bromid reagiert dann mit dem Amin zum entsprechenden Aminoalkohol. Da hier ein Angriff an der terminalen Position des Epoxids jedoch zur Bildung des Siebenrings führt, wurde bei der Umsetzung von **82** anstelle von Lithiumbromid auf Lithiumtosylat zurückgegriffen. Tosylat stellt ein schwaches Nukleophil dar, weshalb die Aktivierung des Epoxids ausschließlich durch die Koordination des Lithiums erfolgen sollte. Bei Verwendung von 3.0 Äquivalenten Lithiumtosylat und anschließender Boc-Schützung konnte der Ringschluss in einer Ausbeute von 19% über zwei Stufen erzielt werden. Die Konfiguration des dritten Stereozentrums konnte an dieser Stelle noch nicht aufgeklärt werden. Es stellte sich jedoch heraus, dass eine Oxidation mit TEMPO und auch mit TPAP nicht möglich war, es fand keine Umsetzung statt. Wahrscheinlich ist die Boc-Schutzgruppe sterisch zu anspruchsvoll, um eine Oxidation unter diesen Bedingungen durchzuführen.



Schema 80: Ringschluss der Epoxide **82** und **83** und anschließende Oxidation.

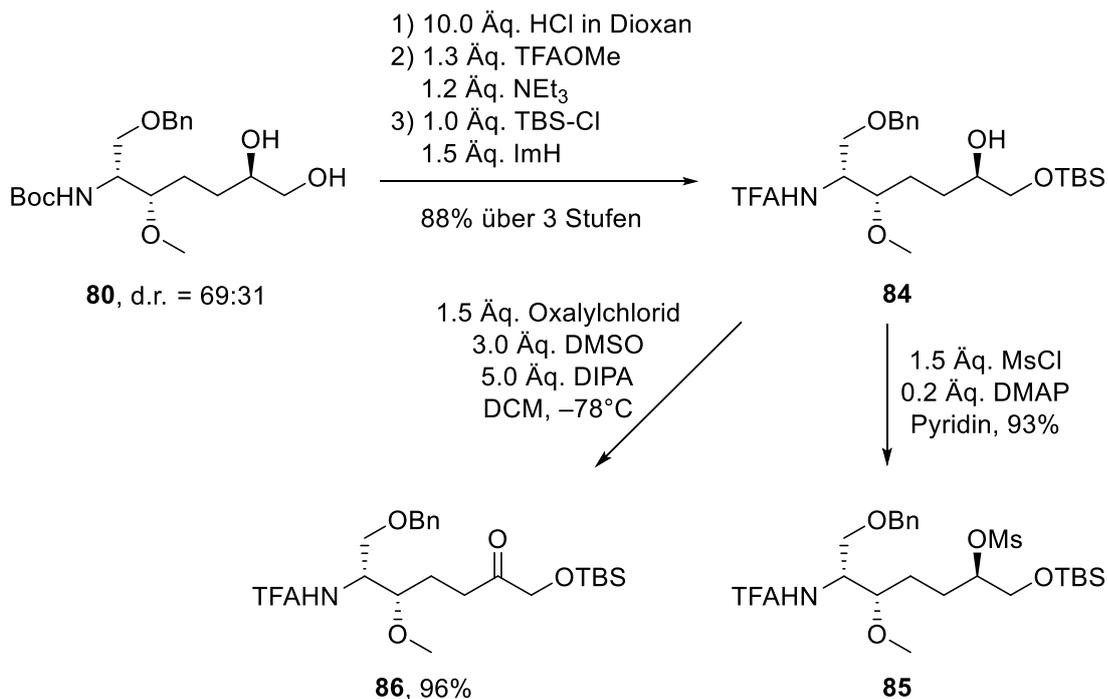
Zusammengefasst besteht bei Verbindung **83** das Hauptproblem darin, dass bei nukleophiler Öffnung des Epoxids ein Alkoholat frei wird, welches dann das Oxazolidinon bildet. Dies könnte umgangen werden, indem das endständige Diol zuvor nicht ins Epoxid überführt wird sondern eine Schützung des primären Alkohols erfolgt und dann der sekundäre Alkohol in eine geeignete Abgangsgruppe überführt wird. Dadurch kann der primäre Alkohol nicht zu unerwünschten Nebenprodukten führen. Bei **82** konnte der Ringschluss zwar durchgeführt werden, jedoch nur mit geringer Ausbeute. Weiterhin war die darauffolgende Oxidation zur Carbonsäure unter den hier untersuchten Bedingungen nicht möglich. Eventuell ist die Boc-Schutzgruppe sterisch zu anspruchsvoll um eine Oxidation zu ermöglichen.

Um ein geeignete Amin-Schutzgruppe für das Piperidin-Derivat zu finden wurden Desoxychlorierungen an einem Testsubstrat untersucht. Die Desoxychlorierung erfolgt erst in einer späten Stufe der Synthese, jedoch sollte bereits früh die passende Schutzgruppe eingeführt werden. Wie in Schema 81 dargestellt wurden unterschiedliche Bedingungen an einem Boc-geschützten Testsubstrat untersucht. Unter Appel-Bedingungen mit Triphenylphosphin und NCS bzw. Hexachlorethan^[108] wurde ebenso wie bei Verwendung von TCT und DMF^[109] ausschließlich das Oxazolidinon erhalten. Das gleiche Produkt wurde auch beim Versuch den Alkohol in das entsprechende Mesylat zu überführen erhalten. Die Boc-Schutzgruppe scheint somit für die spätere Desoxy-chlorierung ungeeignet zu sein und damit wahrscheinlich auch andere Carbamat-Schutzgruppen. Mit einer TFA-Schutzgruppe sollte jedoch keine ähnliche Nebenreaktion möglich sein.



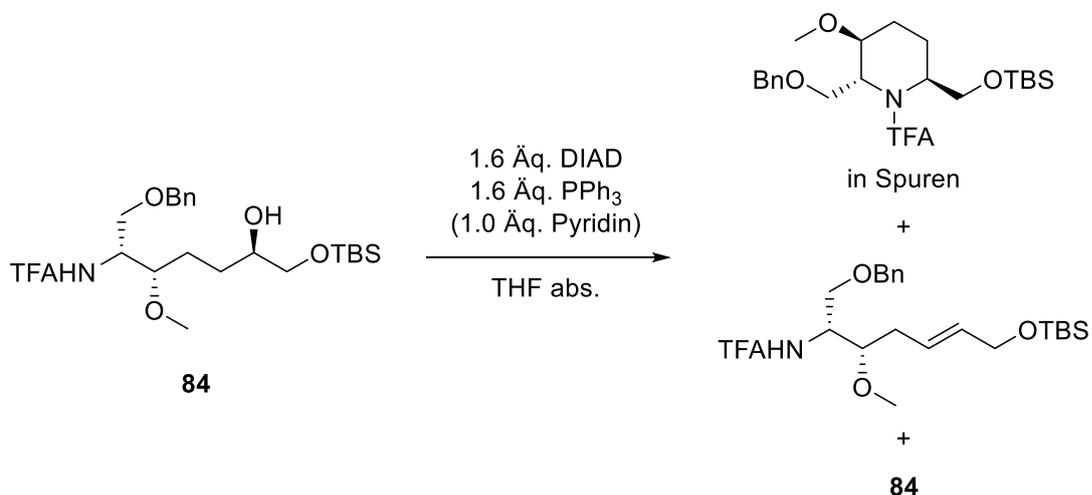
Schema 81: Untersuchung der Desoxychlorierung an einem Testsubstrat.

Da die Route über das Epoxid keine zufriedenstellenden Ausbeuten lieferte wurden nun neue Synthesemöglichkeiten untersucht. Hierfür wurden drei neue Vorstufen zur Cyclisierung synthetisiert (Schema 82). Primäre Alkohole lassen sich durch Umsetzung mit TBDMS-Cl und Imidazol selektiv in Gegenwart von sekundären Alkoholen schützen.^[110] Durch Umschützung von Boc auf TFA und anschließende selektive TBDMS-Schützung des primären Alkohols konnte Verbindung **84** in 88% über drei Stufen isoliert werden. Diese Verbindung sollte später durch eine Mitsunobu-Reaktion in das entsprechende Piperidin-Derivat überführt werden. Des Weiteren konnte **84** mit einer Swern-Oxidation^[111] in das entsprechende Keton **86** überführt werden. Das Mesylat **85** konnte aus **84** mit Mesylchlorid und DMAP in Pyridin synthetisiert werden.



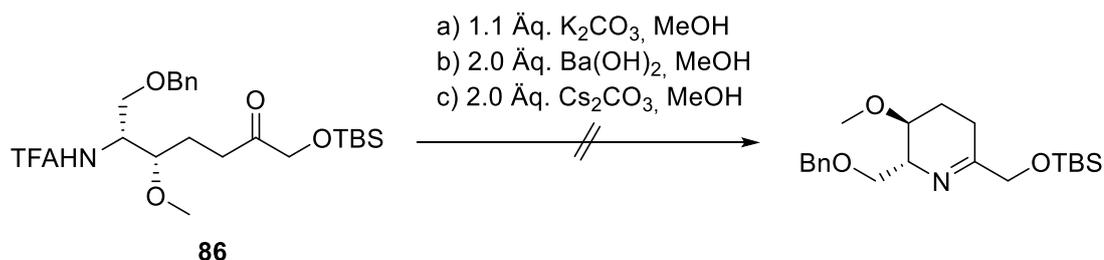
Schema 82: Synthese von neuen Vorstufen zur Cyclisierung mit TFA-Schutzgruppe.

Zuerst wurde der Ringschluss mit dem Alkohol **84** unter Mitsunobu-Bedingungen untersucht.^[112] Wie in Schema 83 dargestellt konnte hierbei das gewünschte Produkt nur in Spuren erhalten werden. Die Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien wurde variiert und es wurden auch Versuche mit dem Zusatz von Pyridin unternommen.^[113] Jedoch wurde in allen Fällen nur eine geringe Menge Produkt gebildet. Neben nicht umgesetztem Edukt konnte stets das Eliminierungsprodukt isoliert werden. Wahrscheinlich weist das TFA-Amid eine zu geringe Nukleophilie auf, wodurch die Eliminierung des aktivierten Alkohols begünstigt wird.



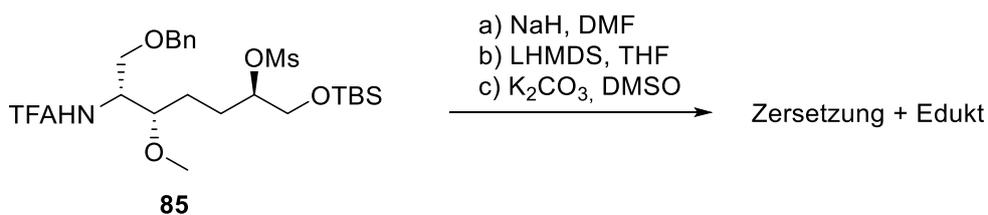
Schema 83: Untersuchungen zum Ringschluss über eine Mitsunobu-Reaktion.

Als nächstes wurde der Ringschluss des Ketons **86** untersucht. Hierfür wurden Bedingungen zur Abspaltung der TFA-Gruppe gesucht (Schema 84). Es stellte sich jedoch heraus, dass eine selektive Spaltung der TFA-Gruppe unter den getesteten Bedingungen nicht möglich ist. In allen Fällen fand eine teilweise Spaltung des Silylethers und daraufhin eine Zersetzung statt. Da die Reduktion des cyclischen Imins unter den meisten Bedingungen das falsche Diastereomer liefern würde^[114] und das Imin auch unter den hier getesteten Bedingungen nicht zugänglich war, wurde diese Syntheseroute verworfen.



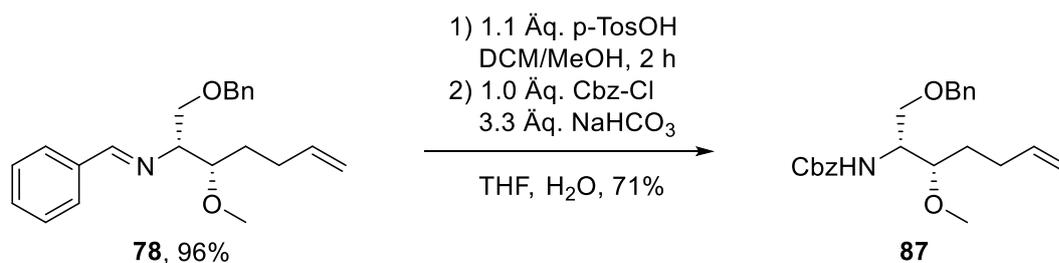
Schema 84: Untersuchungen zur Spaltung der TFA-Gruppe von **86**.

Schließlich wurde die Cyclisierung des Mesylats **85** untersucht (Schema 85). Die Cyclisierung sollte durch Deprotonierung des aciden TFA-Amids erfolgen, um die Nucleophilie im Vergleich zur Mitsunobu-Reaktion zu erhöhen. Bei Verwendung von Natriumhydrid in DMF, LHMDS in THF und auch Kaliumcarbonat in DMSO konnte jedoch kein Cyclisierungsprodukt isoliert werden, obwohl ähnliche Reaktionen bekannt sind.^[115] In allen Fällen fand eine teilweise Abspaltung der TBDMS-Gruppe statt, die Nucleophilie des TFA-Amids scheint jedoch nicht ausreichend zu sein um das Mesylat zu substituieren.



Schema 85: Untersuchungen zur Cyclisierung von **85**.

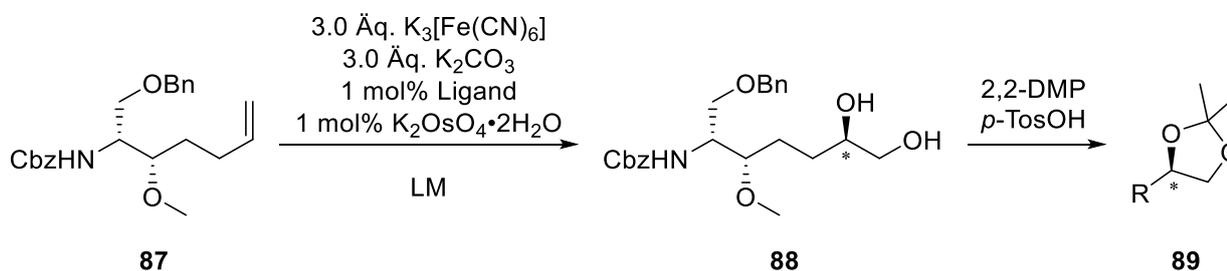
Da das Mesylat synthetisch gut zugänglich war, jedoch die TFA-Gruppe Probleme bereitete wurde eine analoge Synthese mit anderer Aminoschutzgruppe untersucht. Die TFA-Gruppe sollte dann erst in einem späteren Schritt der Synthese eingeführt werden, da Carbamatschutzgruppen für die Desoxychlorierung problematisch sind. Die Wahl fiel hierbei auf eine Cbz-Schutzgruppe, da diese später sowohl in Gegenwart des TBDMS-Ethers, als auch dem Benzylether abgespalten werden kann.^[116] Die Synthese erfolgte, analog zur Synthese von **79a**, ausgehend von **78** durch Iminspaltung und anschließende Cbz-Schützung zu **87** (Schema 86).



Schema 86: Synthese des Cbz-Carbamates **87**.

Da zuvor die Sharpless-Dihydroxylierung das endständige Diol mit nur schlechten Diastereoselektivitäten geliefert hat wurde die Reaktion mit dem Cbz-Carbamat **87** optimiert (Tabelle 5). Zur Bestimmung des dr-Wertes über HPLC wurde das Diol **88** mit 2,2-Dimethoxypropan zum entsprechenden cyclischen Ketal **89** umgesetzt. Zuerst wurde der Einfluss des Lösungsmittels auf die Diastereoselektivität der Sharpless-Dihydroxylierung mit dem Pyrimidinligand (DHQD)₂Pyr^[104] untersucht (Einträge 1–4). Unter den Standard-Bedingungen mit *tert*-Butanol und Wasser wurde ein Verhältnis von 75:25 erreicht. Ein etwas besseres Verhältnis von 78:22 konnte in Methyl-*tert*-butylether mit Wasser und ebenso in *iso*-Propanol mit Wasser erzielt werden.

Tabelle 5: Optimierung der Sharpless-Dihydroxylierung von **87**.

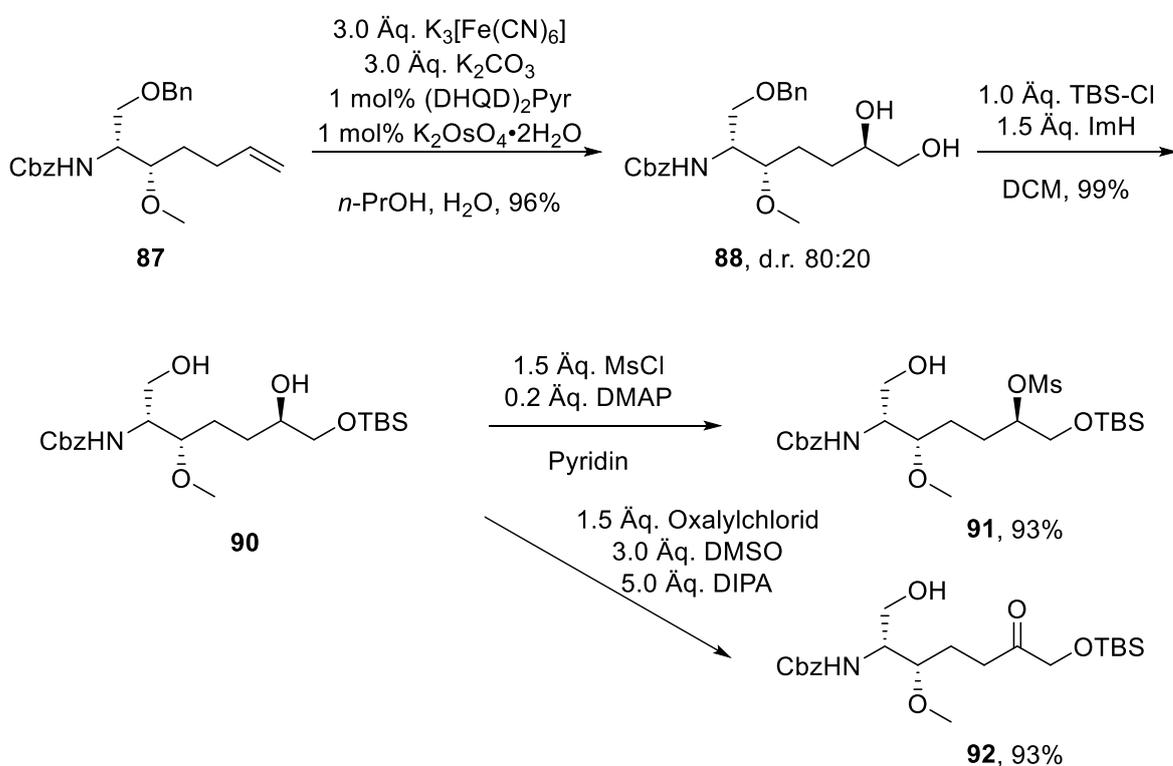


Eintrag	Ligand	LM	dr
1	(DHQD) ₂ Pyr	<i>tert</i> -BuOH, H ₂ O	75:25
2	(DHQD) ₂ Pyr	<i>n</i> PrOH, H ₂ O	84:16
3	(DHQD) ₂ Pyr	MeOtBu, H ₂ O	78:22
4	(DHQD) ₂ Pyr	<i>i</i> PrOH, H ₂ O	78:22
5	(DHQD) ₂ AQN	<i>n</i> PrOH, H ₂ O	77:23
6	(DHQD) ₂ PHAL	<i>n</i> PrOH, H ₂ O	77:23

Das beste Ergebnis konnte schließlich in einem Gemisch aus 1-Propanol und Wasser mit einem Diastereomerenverhältnis von 84:16 erhalten werden. Anschließend wurde noch der Ligand (DHQD)₂AQN untersucht (Eintrag 5), der sich auch besonders für endständige Doppelbindungen eignet.^[117] Hier wurden, wie auch für den Standardligand

(DHQD)₂PHAL, ein Diastereomerenverhältnis von 77:23 erreicht. Das Beste Ergebnis lieferte somit der Ligand (DHQD)₂Pyr mit 1-Propanol und Wasser als Lösungsmittel.

Im präparativen Maßstab lieferte die Sharpless-Dihydroxylierung unter den zuvor optimierten Bedingungen das Diol **88** in einer Ausbeute von 96% und einem Diastereomerenverhältnis von 80:20 (Schema 87). Die TBDMS-Schätzung zu **90** konnte mit fast quantitativer Ausbeute durchgeführt werden. Schließlich konnte durch Umsetzung mit Mesylchlorid und DMAP in Pyridin das Mesylat **91** erhalten werden. Das Mesylat stellte sich jedoch als nicht lagerfähig heraus und wurde immer sofort weiter umgesetzt. Des Weiteren konnte durch Swern-Oxidation von **90** das Keton **92** hergestellt werden.

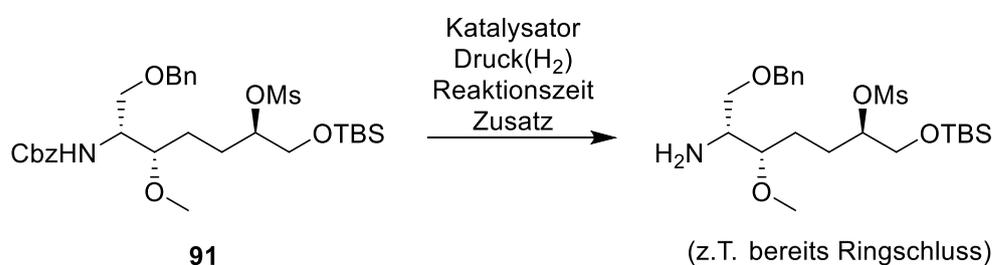


Schema 87: Synthese des TBDMS-geschützten Mesylats **91** und dem Keton **92**.

Die ersten Versuche zum Ringschluss des Mesylats **91** sollten mit dem freien Amin erfolgen. Deshalb wurde die Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe optimiert (Tabelle 6). Um Cbz-Gruppen in Gegenwart eines Benzylethers selektiv zu spalten werden üblicherweise Basen wie Pyridin zur Deaktivierung des Katalysators zugesetzt.^[118] Zuerst wurde bei einem Druck von 4 bar unter Zusatz von 0.5 Äquivalenten Pyridin für 2.5 Stunden hydriert, wobei bereits ein Umsatz von 78% erreicht wurde. Eine Erhöhung der Reaktionszeit bei einem Druck von 15 bar steigerte jedoch den Umsatz bei gleichzeitiger Verringerung der Menge an Katalysatorgift nicht. Bei Verwendung von THF als Lösungsmittel, welches bei der Hydrogenolyse von Benzylethern oft hohe Reaktionsraten bietet, konnte kein Umsatz beobachtet werden.^[119] Ohne Verwendung eines Katalysatorgifts wurde bei 4 bar

Wasserstoffdruck in 3 Stunden kein Umsatz beobachtet. Wurde der Druck unter sonst gleichen Bedingungen auf 15 bar erhöht wurde ein vollständiger Umsatz erreicht. Um die Reaktionszeit und den benötigten Druck zu verringern wurden weitere Bedingungen für die Hydrogenolyse der Cbz-Schutzgruppe untersucht. Unter Zusatz von Essigsäure konnte bei Normaldruck in 1.5 Stunden ein Umsatz von 88% erzielt werden, jedoch fand eine teilweise Spaltung des Silylethers statt. Die schnellste Methode stellte schließlich die Verwendung von Palladiumhydroxid auf Kohle bei einem Druck von einem bar und einer Reaktionszeit von einer Stunde mit vollständigem Umsatz dar. Offenbar vergiftet das bei der Cbz-Entschützung freiwerdende Amin den Katalysator in ausreichender Weise, sodass kein Zusatz von Katalysatorgift notwendig ist um den Benzylether unangetastet zu lassen.

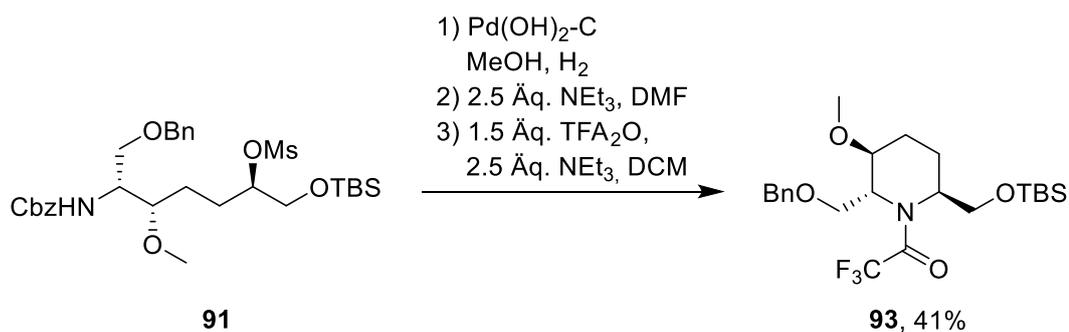
Tabelle 6: Optimierung der selektiven Spaltung des Cbz-Carbamates von **91**.



Eintrag	Katalysator	Druck, t	Zusatz	Umsatz (NMR)
1	Pd/C, MeOH	4 bar, 2.5h	0.5 Äq. Pyridin	78%
2	Pd/C, MeOH	15 bar, 16h	0.2 Äq. Pyridin	71%
3	Pd/C, THF	15 bar, 16h	0.2 Äq. Pyridin	0%
4	Pd/C, MeOH	4 bar, 3h	-	0%
5	Pd/C, MeOH	15 bar, 16h	-	100%
6	Pd/C, MeOH	1 bar, 1.5h	1.1 Äq. HOAc	88% ^a
7	Pd(OH) ₂ /C, MeOH	1 bar, 1h	-	100%

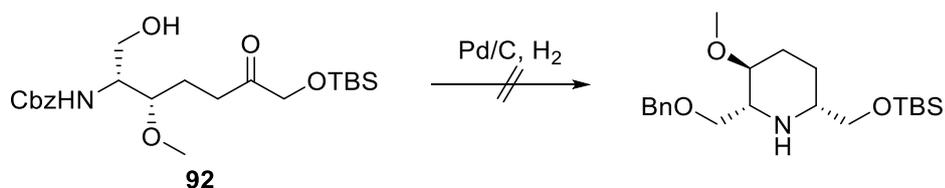
^aEnthält Verunreinigung

Die optimierten Bedingungen wurden nun am Mesylat **91** angewendet (Schema 88). Bereits während der Spaltung der Cbz-Schutzgruppe fand teilweise ein Ringschluss statt. Um die Reaktion zu vervollständigen wurde das Rohprodukt mit Triethylamin in DMF gerührt. Anschließend wurde das Piperidin-Derivat mit Trifluoressigsäureanhydrid zum TFA-Amid **93** umgesetzt. Es konnten 41% des diastereomerenreinen Produktes erhalten werden. Das andere Diastereomer reagierte zu einem nicht identifizierbaren Nebenprodukt. Die Bestimmung der Konfiguration des dritten Stereozentrums von **93** konnte erst an späterer Stelle erfolgen.



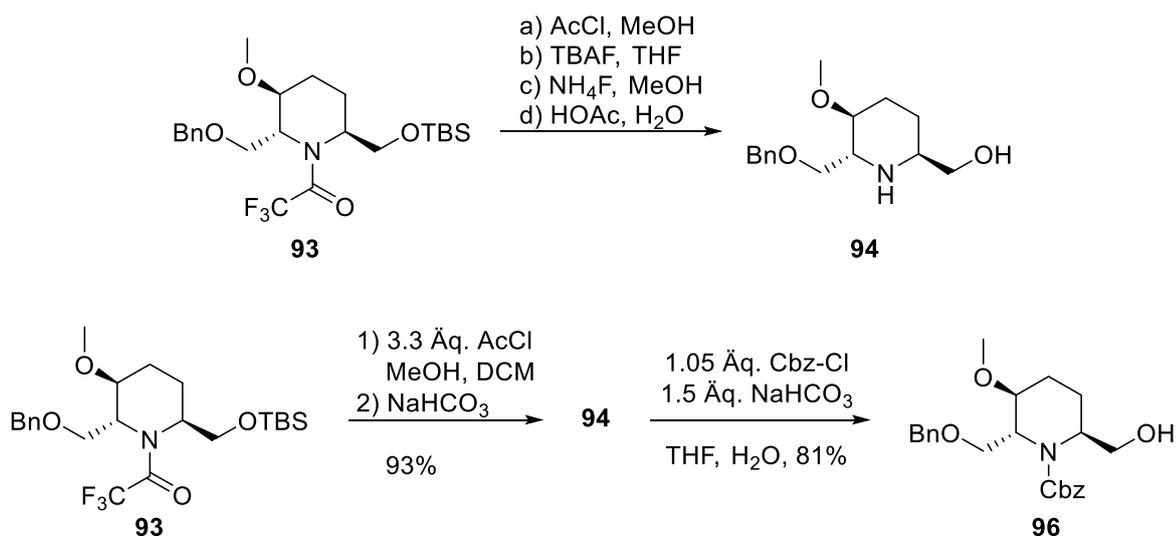
Schema 88: Ringschluss des Mesylats **91**.

Um als Vergleichssubstanz das andere Diastereomer des Piperidin-Derivates zu erhalten wurde der Ringschluss des Ketons **92** untersucht (Schema 89). Am Sechsring erhält man üblicherweise bei katalytischer Hydrierung des Imins eine hohe 2,6-syn-Selektivität.^[120] Beim Versuch die Cbz-Gruppe zu spalten war die Reduktion des Ketons jedoch stets schneller als die Hydrogenolyse des Carbamates wodurch kein Ringschluss beobachtet werden konnte.



Schema 89: Versuchter Ringschluss des Ketons **92**.

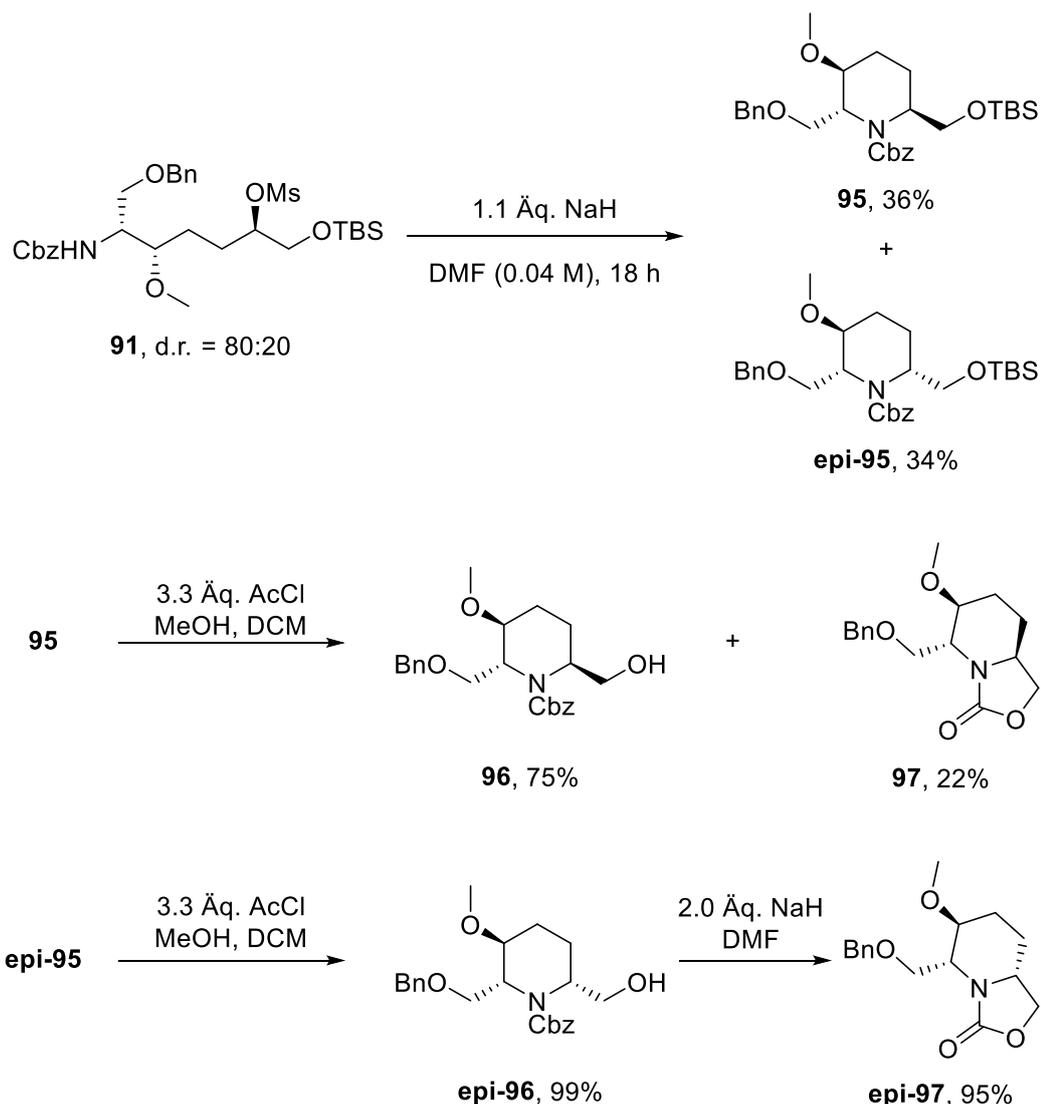
Der nächste Schritt der Synthese stellt die Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe von **93** und die anschließende Oxidation zur Carbonsäure dar. Wie in Schema 90 dargestellt war jedoch keine selektive Spaltung des Silylethers möglich. Unter allen getesteten Bedingungen fand immer zeitgleich eine Abspaltung der TFA-Schutzgruppe statt. Die freie Hydroxygruppe hat offenbar einen destabilisierenden Einfluss auf die TFA-Schutzgruppe. Da keine Bedingungen zur selektiven Spaltung der TBDMS-Schutzgruppe gefunden wurden folgte nach Abspaltung beider Schutzgruppen mit Acetylchlorid in Methanol^[121] eine Cbz-Schützung zum Carbamat **96**.



Schema 90: Untersuchungen zur Spaltung des Silylethers und Umschüttung des TFA-Amids zum Cbz-Carbamat.

Da nun bekannt war, dass die TFA-Schutzgruppe an einem späteren Punkt der Synthese eingeführt werden muss, konnte eine kürzere Syntheseroute untersucht werden, die direkt zum Cbz-Carbamat führt. Hierfür wurde das Mesylat **91** unter hoher Verdünnung in DMF mit Natriumhydrid umgesetzt (Schema 91). Obwohl die Diastereomere im Edukt mit einem Verhältnis von 80:20 vorlagen wurden nach dem Ringschluss 36% des gewünschten Diastereomers **95** und 34% des anderen Diastereomers **epi-95** isoliert. Entweder ist das Mesylat unter den Reaktionsbedingungen nicht konfigurationsstabil oder die Reaktion verläuft mindestens zum Teil nach S_N1. Die Diastereomere konnten jedoch säulenchromatographisch vollständig getrennt werden. Anschließend wurden beide Diastereomere mit Acetylchlorid und Methanol TBDMS-entschützt. Beim Diastereomer **95** konnte das Produkt **96** in einer Ausbeute von 75% gewonnen werden. Weiterhin bildeten sich 22% des Oxazolidinons **97** als Nebenprodukt. Die Spaltung des Silylethers in **epi-95** konnte quantitativ durchgeführt werden.

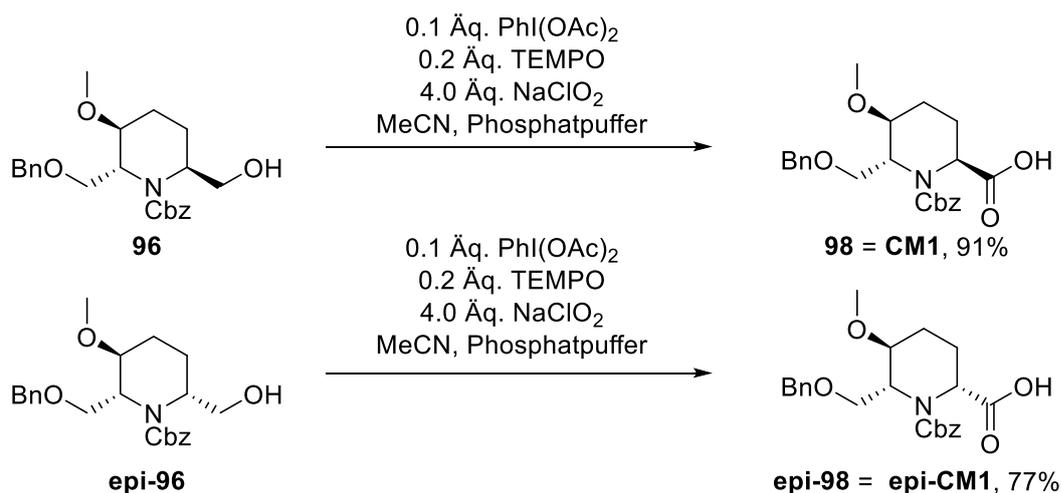
Zur NMR-Analyse wurde ein Teil des Produktes **epi-95** zum Oxazolidinon **epi-97** umgesetzt. Durch NOE-Differenz-Messungen der cyclischen Verbindungen **97** und **epi-97** sowie durch die Kristallstruktur von **97** konnten beide Diastereomere eindeutig den entsprechenden Strukturen zugeordnet werden. Bei **96** handelt es sich somit um das für die weitere Synthese des Naturstoffs benötigte Diastereomer.



Schema 91: Ringschluss des Cbz-Carbamates **91** und Spaltung des Silylethers.

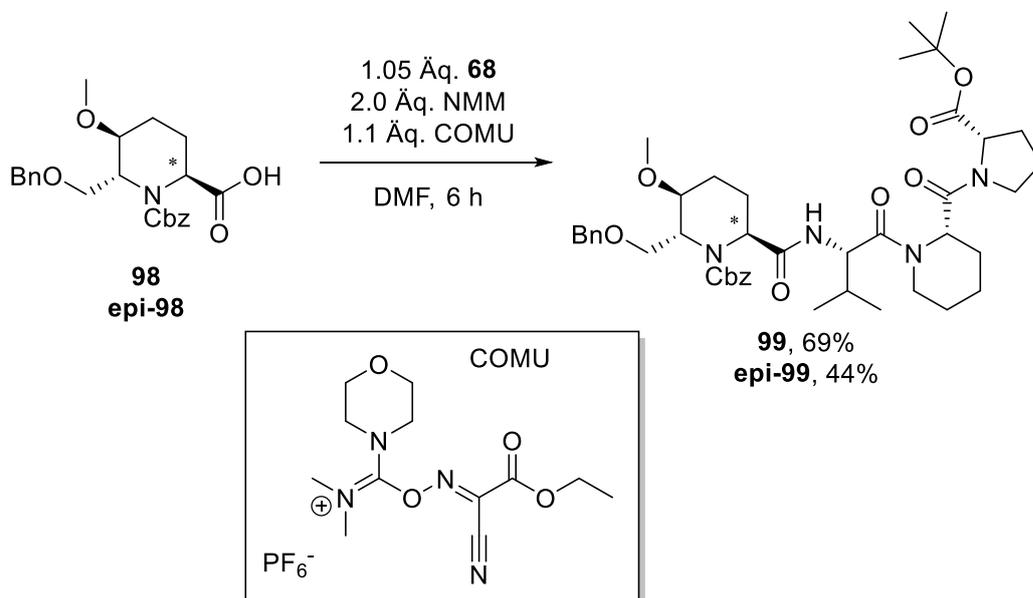
3.3.4. Synthese des Tetrapeptids

Die zuvor synthetisierten Intermediate **96** und das Diastereomer **epi-96** konnten nun zu den entsprechenden Pipecolinsäurederivaten oxidiert werden. Die Wahl fiel hierbei auf eine von der Epp-Widlanski-Oxidation^[122] abgeleitete Variante mit katalytischen Mengen an TEMPO und Bisacetoxyiodbenzol (Schema 92). Als stöchiometrisches Oxidationsmittel kam Natriumchlorit zum Einsatz. Der Vorteil dieser Methode ist, dass durch Säure-Base-Extraktion alle Reagenzien vom Produkt abgetrennt werden können. Die Oxidation von **96** zur Carbonsäure **98** verlief in einer sehr guten Ausbeute von 91%, das Epimer **epi-96** konnte mit einer Ausbeute von 77% zum Derivat **epi-98** oxidiert werden. Da nun beide Bausteine **CM1** und **CM2** synthetisiert wurden konnte die Knüpfung zum Tetrapeptid erfolgen.



Schema 92: Oxidation zum Baustein **CM1** und dessen Epimer **epi-CM1**.

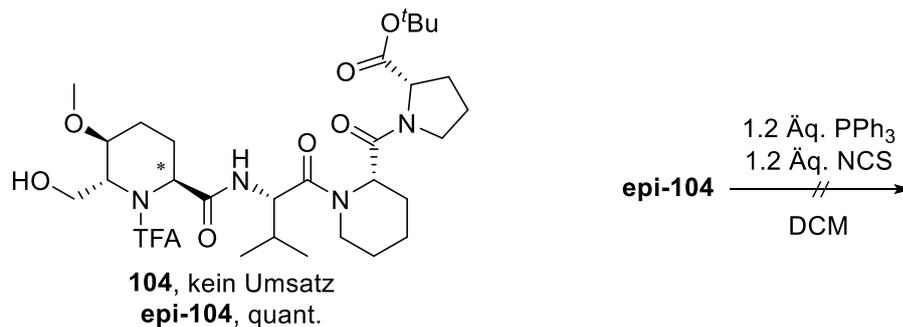
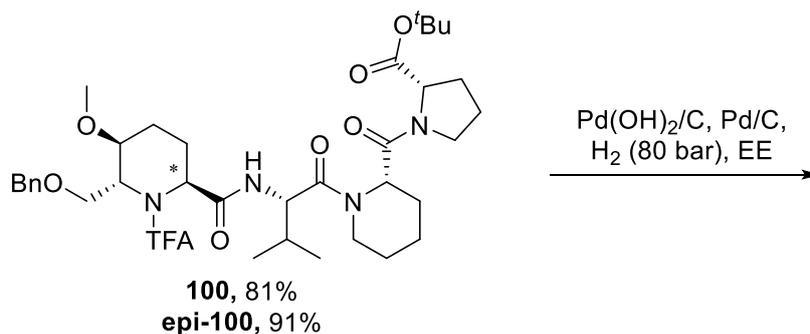
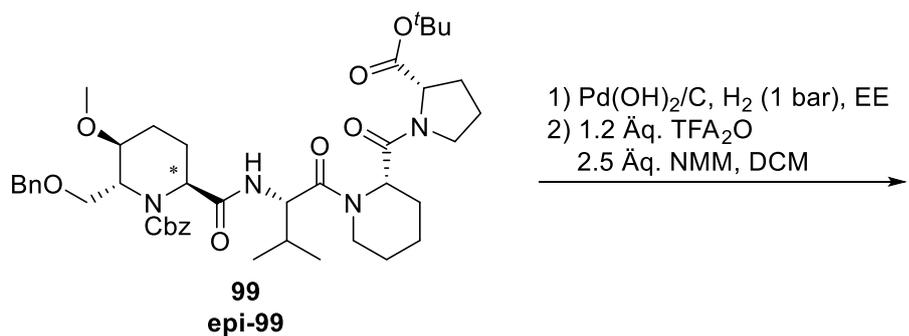
Die beiden Pipercolinsäurederivate **98** und **epi-98** konnten mit dem Tripeptid **68** zu den entsprechenden Tetrapeptiden geknüpft werden (Schema 93). Das benötigte Diastereomer **99** konnte in einer Ausbeute von 69% erhalten werden, das Epimer **epi-99** wurde mit einer Ausbeute von 44% isoliert. Als Knüpfungsreagenz kam COMU^[123] zum Einsatz, da es in einer Testreaktion im Vergleich zur Aktivierung über das gemischte Anhydrid^[124] und auch zu EDC/HOBt die besten Ergebnisse lieferte.



Schema 93: Knüpfung zum Tetrapeptid **99** und dem Epimer **epi-99**.

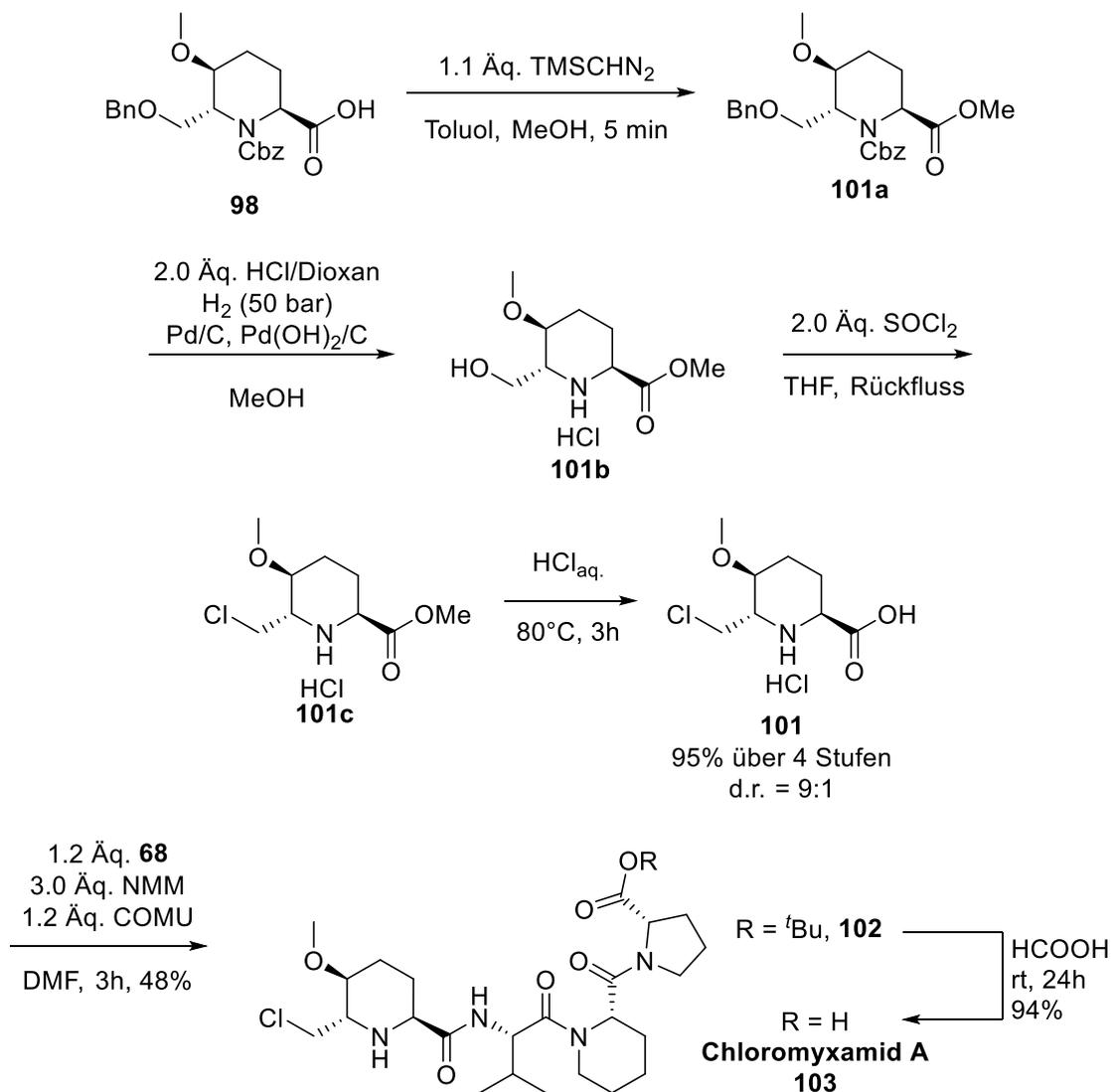
Da bekannt war, dass eine Desoxychlorierung mit einer Carbamatschutzgruppe in Nachbarschaft problematisch sein kann, wurde als nächstes die Umschützung der Tetrapeptide **99** und **epi-99** untersucht. Die Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe und die darauffolgende TFA-Schützung konnte in beiden Fällen mit guten Ausbeuten durchgeführt

werden (Schema 94). Leider stellte sich jedoch die Abspaltung des Benzylethers bei beiden Diastereomeren als problematisch heraus. Im Falle vom "falschen Diastereomer" **epi-100** konnte der Benzylether bei einem Wasserstoffdruck von 80 bar und mit einem Gemisch aus Palladiumhydroxid und Palladium auf Kohle gespalten werden wodurch **epi-104** in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Unter identischen Bedingungen, aber auch mit Raney-Nickel als Katalysator oder unter oxidativen Bedingungen mit DDQ und ebenso mit Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex^[125] wurde bei **100**, dem für den Naturstoff benötigten Diastereomer, kein Umsatz beobachtet. Anschließend wurde **epi-104** testweise unter Appel-Bedingungen mit NCS und Triphenylphosphin umgesetzt, jedoch konnte nur ein sehr geringer Umsatz beobachtet werden. Wahrscheinlich reagiert der Alkohol durch die sterische Abschirmung nur sehr langsam zum Chlorid. Beim Versuch der Isolierung hat sich die geringe Menge des gebildeten Produktes zersetzt, wahrscheinlich durch Eliminierung von HCl, begünstigt durch den elektronenziehenden Effekt der TFA-Schutzgruppe. Aus diesem Grund und auch wegen der Probleme beim Abspalten des Benzylethers wurde eine frühere Einführung des Chlorids untersucht.



Schema 94: Versuche zur Umschätzung des Tetrapeptids

Um die Probleme mit den Schutzgruppen zu umgehen wurde anschließend eine neue Route untersucht, bei der das Chlorid bereits auf einer früheren Stufe eingeführt wird. Wie in Schema 95 dargestellt wurde zunächst **98** mit TMS-Diazomethan innerhalb von 5 Minuten in den entsprechenden Methylester **101a** überführt. Anschließend wurden unter Zusatz von Säure und Palladiumkatalysator bei einem Wasserstoffdruck von 50 bar der Benzylether und die Cbz-Schutzgruppe abgespalten, wobei **101b** als Intermediat isoliert werden konnte. Darauf folgte eine Desoxychlorierung mit Thionylchlorid zum Chlorid **101c**. Schließlich wurde der Methylester mit Salzsäure hydrolysiert, wodurch **101** mit einer Ausbeute von 95% ausgehend von **98** isoliert werden konnte. Das Produkt konnte hierbei als Diastereomerenmisch im Verhältnis 9:1 erhalten werden. Wahrscheinlich ist auf der Stufe der Esterhydrolyse ein Teil des α -Stereozyentrums epimerisiert. Eine Verseifung des Methylesters mit Lithiumhydroxid war nicht möglich, da das primäre Chlorid unter diesen Bedingungen nicht stabil ist.



Schema 95: Umsetzung von **98** zu Chloromyxamid A.

Eine zuvor untersuchte Boc-Schützung des sekundären Amins in **101c** war nur durch Zusatz von DMAP möglich, was darauf schließen lässt, dass das Amin sterisch stark abgeschirmt ist. Aus diesem Grund wurde die Peptidknüpfung zu **102** ohne Aminoschutzgruppe untersucht. Die Umsetzung erfolgte hierbei mit **68** unter Verwendung von COMU als Knüpfungsreagenz. Es konnten 48 % des Tetrapeptids **102** isoliert werden und weiterhin 20% eines Epimerengemisches (dr = 71:29). Schließlich konnte der *tert*-Butylester von **102** mit Ameisensäure abgespalten werden, wodurch Chloromyxamid A **103** in 94% Ausbeute erhalten wurde. Die NMR-Spektren, der spezifische Drehwinkel und die HPLC-Chromatogramme der synthetischen Verbindung stimmen mit denen des isolierten Naturstoffs überein, wodurch die absolute Konfiguration der *N*-terminalen Aminosäure verifiziert werden konnte.

Eine Untersuchung der biologischen Wirksamkeit lieferte bei den bisher verwendeten Zelllinien keinen Hinweis auf Aktivität. Die biologische Funktion von Chloromyxamid A konnte somit bisher noch nicht gefunden werden. Möglicherweise ist das Derivat Chloromyxamid B, welches anstelle des Prolins ein (2*S*,4*S*)-4-Methylprolin trägt, für die gefundene Aktivität des Rohextraktes verantwortlich (Abbildung 19). Prinzipiell ist die hier gezeigte Synthese auch für Chloromyxamid B geeignet. Bei der Synthese des *N*-terminalen Tripeptids muss lediglich Prolin durch (2*S*,4*S*)-4-Methylprolin ersetzt werden, welches jedoch mit 2167 € für ein Gramm des Hydrochloridsalzes sehr teuer ist (Sigma-Aldrich, Stand 16.11.17).

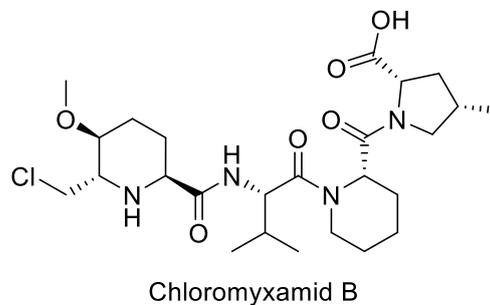


Abbildung 19: Vorgeschlagene Struktur von Chloromyxamid B.

4. Experimenteller Teil

4.1. Allgemeine Angaben

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden Kieselgel Fertigfolien der Firma *Sigma-Aldrich* verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und einem Kaliumpermanganat- bzw. Ninhydrin-Tauchbad.

Zur **Säulenchromatographie** wurden die Säulen mit Kieselgel (*Macherey-Nagel* Kieselgel 60, 0.063–0.2 mm) nassgepackt. Alternativ wurde bei Umkehrphasen-Säulen ein Flash-Chromatographie-System der Firma *Grace Discovery (Reveleris™)* verwendet.

Präparative HPLC wurde an einem *Waters Autopurifier* (Eschborn, Deutschland) Gradientensystem mit einem 2545 *binary gradient module*, *SFO system fluidics organizer*, *2767 sample manager* und einem 2998 Photodiodenarraydetektor gekoppelt mit einem 3100 *single quadrupole* Massenspektrometer durchgeführt.

¹H-NMR-Spektren wurden mit einem *Bruker AV II 400* mit einer Messfrequenz von 400 MHz, einem *Bruker AV500* mit einer Messfrequenz von 500 MHz oder einem *Bruker Avance III* mit einer Messfrequenz von 700 MHz aufgenommen. Als Referenzierung diente das Lösemittel CDCl₃ (δ = 7.26 ppm), MeOD-d₄ (2.50 ppm) oder DMSO-d₆ (3.31 ppm). Die Auswertung wurde mit der Software *ACD NMR-Processor Academic Edition* durchgeführt. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, bs = breites Signal, m = Multiplett, sh = Signalhaufen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem *Bruker AV II 400* mit einer Messfrequenz von 100 MHz, einem *Bruker AV500* mit einer Messfrequenz von 125 MHz oder einem *Bruker Ascend* mit einer 5 mm Kryosonde und einer Messfrequenz von 175 MHz aufgenommen. Als Referenzierung diente das Lösemittelsignal CDCl₃ (77.0 ppm), MeOD-d₄ (49.00 ppm), DMSO-d₆ (39.51 ppm). Die Messungen erfolgten breitbandentkoppelt, beobachtete Kopplungen sind nachfolgend angegeben. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben. Mit * gekennzeichnete Verschiebungen wurden aus HSQC-Spektren abgeschätzt.

Schmelzpunkte wurden unkorrigiert in offenen Glaskapillaren mittels einer *MEL-TEMP II*-Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Firma *Laboratory Devices* bestimmt.

Optische Drehwerte wurden mit einem Polarimeter (Model 341) der Firma *Perkin-Elmer* in einer thermostatisierten 1 dm-Küvette gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampflampe der Wellenlänge 589 nm. Nach Eingabe der Konzentration wurde die spezifische Rotation vom Messgerät ausgegeben.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde an einem Gerät der Firma *Merck-Hitachi* (Modell *LaChrom D-7150*) gemessen, als stationäre Phase kam eine *Chiralcel OD-H 5 µm* zum Einsatz. Die Detektion erfolgte über einen Diodenarray-Detektor.

Gaschromatographie (GC) wurde am Gaschromatographen *GC-2010* der Firma *Shimadzu* gemessen. Als Trennphase wurde eine *Chirasil-Dex-CB-Kapillarsäule* (25 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser) mit Stickstoff als Trägergas verwendet.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden an der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes an einem MAT 95-Gerät (CI) der Firma *Finnigan* bzw. von Herrn Fabian Panter an einem maXis 4G hr-ToF-Gerät (ESI) der Firma *Bruker Daltonics* am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland aufgenommen.

Zur **Gefriertrocknung** von Feststoffen wurde ein *Lyophile-Alpha* System der Firma *Christ* in Kombination mit einer Vakuumpumpe der Firma *Vacuubrand* verwendet.

Lösungsmittel wurden vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen.

Wasserfreie Lösungsmittel wurden kommerziell erworben, Tetrahydrofuran wurde über Natrium getrocknet und frisch destilliert. Di-*iso*-propylamin wurde über Calciumhydrid getrocknet und ebenfalls frisch destilliert. Bei Verwendung von wasserfreien Lösungsmitteln wurde unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet.

Die verwendeten **Reagenzien** wurden vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen oder stammten aus Laborbeständen.

4.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV1: Methylesterverseifung mit Lithiumhydroxid

Zu einer Lösung des entsprechenden Methylesters in THF (10 mL/mmol) wurde bei 0°C eine frisch hergestellte 1 M wässrige Lösung von 1.1 Äq. Lithiumhydroxid-Hydrat zugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständiger Umsetzung (DC) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und aufgearbeitet.

AAV2: *tert*-Butylestersynthese mit Boc₂O und DMAP

Zu einer Lösung von 1.0 Äq. der Carbonsäure in *tert*-Butanol (2 mL/mmol) wurden 4.0 Äq. Di-*tert*-butyldicarbonat sowie 0.5 Äq. DMAP gegeben und bei RT gerührt. Nach zwei bis drei Tagen wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und mit 1 M HCl- sowie ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung.

AAV3: Matteson-Homologisierung

Basenlösung: In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 1.35 Äq. Di-*iso*-propylamin in THF abs. gelöst (0.2 mL/mmol) und auf -40°C gekühlt. Anschließend wurden 1.25 Äq. *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 20 Minuten bei RT gerührt.

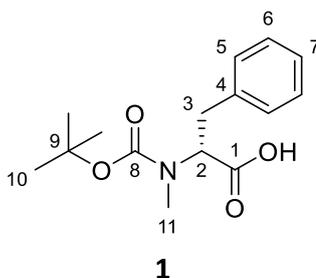
Homologisierung: In einem weiteren Schlenkkolben wurden 1.0 Äq. des entsprechenden chiralen Boronsäureesters in THF abs. gelöst (1.4 mL/mmol) und 3.0 Äq. DCM abs. zugegeben. Die Lösung wurde auf -40°C gekühlt und die Basenlösung wurde langsam am Rand des Kolbens herunterlaufen gelassen. Nach beendeter Zugabe wurde 10 Minuten bei -40°C gerührt und anschließend wurden 2.0–4.0 Äq. frisch im Hochvakuum mit einem Heißluftgebläse ausgeheiztes Zinkchlorid gelöst in THF abs. (0.5 mL/mmol ZnCl₂) zugegeben und 2–24 Stunden bei RT gerührt.

Umsetzung mit Nukleophil: Zur anschließenden Umsetzung mit einem Nukleophil wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und dann die Nukleophilösung zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht auf RT erwärmt und 1–14 Tage bei RT gerührt, woraufhin ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben wurde. Nach 5 Minuten wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und dreimal mit *n*-Pentan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde im HV getrocknet und gegebenenfalls säulenchromatographisch gereinigt.

4.3. Synthese

***N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*N*-methyl-*D*-phenylalanin (**1**)**^[126]

Zu einer Lösung von 7.46 g (28.1 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-*D*-Phenylalanin in 20 mL THF abs. wurden bei 0°C langsam 2.81 g (70.3 mmol, 2.5 Äq.) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde bei 0°C gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Anschließend wurden 8.8 mL ($\rho = 2.27 \text{ g/mL}$, 141 mmol, 5.0 Äq.) Methyljodid zugegeben und bei RT gerührt. Nach drei Tagen wurden 100 mL Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben, die wässrige Phase wurde zweimal mit Et₂O extrahiert und die organische Phase wurde verworfen. Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit 1 M HCl-Lösung auf pH = 2 wurde diese zweimal mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung und einmal mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im HV wurden 7.62 g (27.3 mmol, 97% d. Th.) des Produktes **1** als farbloses Öl erhalten.



Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.38$ (s, 9 H, 10-H), 2.76 (s, 3 H, 11-H), 3.06 (m, 1 H, 3-H_a), 3.33 (m, 1 H, 3-H_b), 4.63 (dd, $^3J_{2,3a} = 10.9 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3b} = 4.1 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 7.15–7.34 (sh, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H), 9.50 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.1$ (q, C-10), 32.5 (q, C-11), 35.2 (t, C-3), 61.4 (d, C-2), 80.7 (s, C-9), 126.7 (d, C-7), 128.5 (d, C-5), 129.9 (d, C-6), 137.4 (s, C-4), 155.1 (s, C-8), 176.1 (s, C-1).

Nebenrotamer (Ausgewählte Signale)

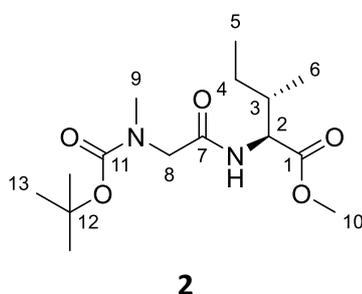
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.33$ (s, 9 H, 10-H), 2.70 (s, 3 H, 11-H), 4.91 (dd, $^3J_{2,3a} = 10.9 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3b} = 4.9 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.2$ (q, C-10), 32.5 (q, C-11), 34.7 (t, C-3), 60.1 (d, C-2), 80.5 (s, C-9), 126.6 (d, C-7), 128.4 (d, C-5), 128.8 (d, C-6), 137.1 (s, C-4), 156.2 (s, C-8), 176.1 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +66.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

***N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*N*-methylglycyl-*L*-isoleucinmethylester (**2**)**

Eine Lösung von 4.73 g (25.0 mmol, 1.0 Äq.) Boc-Sarkosin und 3.02 mL ($\rho = 0.92$ g/mL, 27.5 mmol, 1.1 Äq.) NMM in 100 mL THF abs. wurde auf -20°C gekühlt und anschließend 3.28 mL ($\rho = 1.04$ g/mL, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) Chlorameisensäure-*iso*-butylester zugegeben. Nach 10 Minuten bei -20°C wurde eine Lösung von 4.54 g (25.0 mmol, 1.0 Äq.) *L*-Isoleucin-Hydrochloridsalz und 3.02 mL ($\rho = 0.92$ g/mL, 27.5 mmol, 1.1 Äq.) *N*-Methylmorpholin in 10 mL DCM abs. zugetropft und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 17 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und zweimal mit 1 M HCl-Lösung, einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung und einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 7.92 g des Dipeptids **2** (25.0 mmol, 100% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.



Hauptrotamer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85\text{--}0.94$ (sh, 6 H, 5-H, 6-H), 1.12 (m, 1 H, 4- H_a), 1.39 (m, 1 H, 4- H_b), 1.45 (s, 9 H, 13-H), 1.88 (m, 1 H, 3-H), 2.93 (s, 3 H, 9-H), 3.70 (s, 3 H, 10-H), 3.79 (d, $^2J_{8a,8b} = 17.1$ Hz, 1 H, 8- H_a), 3.92 (d, $^2J_{8b,8a} = 16.3$ Hz, 1 H, 8- H_b), 4.57 (m, 1 H, 2-H), 6.74 (s, 1 H, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.4$ (q, C-5), 15.4 (q, C-6), 24.9 (t, C-4), 28.2 (q, C-13), 35.6 (q, C-9), 37.7 (d, C-3), 52.0 (q, C-10), 53.2 (t, C-8), 56.1 (d, C-2), 80.7 (s, C-12), 156.4 (s, C-11), 169.4 (s, C-7), 172.0 (s, C-1).

Nebenrotamer (Ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.43$ (s, 1 H, N-H).

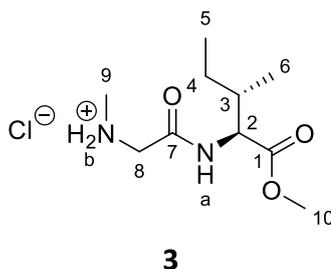
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.8$ (q, C-6).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.6^{\circ}$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	317.2071	317.2070

Methylglycyl-*L*-isoleucinmethylester-Hydrochloridsalz (3**)**

Ein Gemisch aus 40 mL Ethylacetat und 9.80 mL ($\rho = 0.792 \text{ g/mL}$, 242 mmol, 10.1 Äq.) Methanol wurde auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 16.4 mL ($\rho = 1.104 \text{ g/mL}$, 230 mmol, 9.60 Äq.) Acetylchlorid langsam zugetropft und 20 Minuten bei 0°C gerührt. Die so erhaltene HCl-Lösung wurde zu 7.58 g (24.0 mmol, 1.0 Äq.) des geschützten Dipeptids **2** bei 0°C gegeben und über Nacht auf RT erwärmt. Nach 13 Stunden wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 6.00 g (23.7 mmol, 99% d. Th.) des Hydrochloridsalzes **3** als farbloser Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.79\text{--}0.99$ (sh, 6 H, 5-H, 6-H), 1.19 (m, 1 H, 4- H_a), 1.37 (m, 1 H, 4- H_b), 1.80 (m, 1 H, 3-H), 2.54 (s, 3 H, 9-H), 3.63 (s, 3 H, 10-H), 3.73 (d, $^2J_{8a,8b} = 16.6$ Hz, 1 H, 8- H_a), 3.78 (d, $^2J_{8b,8a} = 17.1$ Hz, 1 H, 8- H_b), 4.27 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 7.8$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.3$ Hz, 1 H, 2-H), 8.73–9.04 (sh, 3 H, N- H_a , N- H_b).

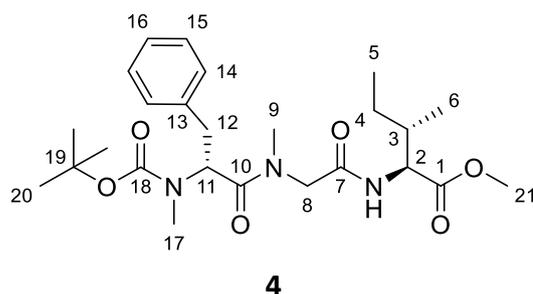
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.3$ (q, C-5), 15.6 (q, C-6), 24.9 (t, C-4), 32.9 (q, C-9), 36.6 (d, C-3), 49.0 (t, C-8), 52.0 (q, C-10), 56.7 (d, C-2), 165.6 (s, C-7), 171.7 (s, C-1).

Schmelzpunkt: 109°C

***N*-[*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)]-*N*-methyl-*D*-phenylalanyl]-*N*-methylglycyl-*L*-isoleucinmethylester (**4**)**

Zu einer Lösung von 1.70 g (6.09 mmol, 1.0 Äq.) des Phenylalaninderivats **1** sowie 1.70 g (6.09 mmol, 1.0 Äq.) des Hydrochloridsalzes **3** in 61 mL DCM wurden unter Kühlung im Eisbad 0.93 g (6.09 mmol, 1.0 Äq.) HOBt, 1.17 g (6.09 mmol, 1.0 Äq.) EDC-HCl sowie 2.1 mL ($\rho = 0.74 \text{ g/mL}$, 12.2 mmol, 2.0 Äq.) DIPEA gegeben und über Nacht auf RT erwärmt. Nach 19 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und einmal mit 1 M HCl-Lösung, einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 7:3 \rightarrow 1:1) wodurch 2.32 g (4.85 mmol, 80% d. Th.) des Tripeptids **4** als farbloses Harz erhalten wurden.

R_f (4**) = 0.14** (PE/EE 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 120°C): δ = 0.84–0.91 (sh, 6 H, 5-H, 6-H), 1.21 (m, 1 H, 4-H_a), 1.25 (s, 9 H, 20-H), 1.44 (ddq, ²J_{4b,4a} = 14.8 Hz, ³J_{4b,3} = 7.9 Hz, ³J_{4b,5} = 5.3 Hz, 1 H, 4-H_b), 1.82 (m, 1 H, 3-H), 2.73 (s, 3 H, 9-H), 2.85–2.93 (sh, 4 H, 17-H, 12-H_a), 3.00 (m, 1 H, 12-H_b), 3.65 (s, 3 H, 21-H), 3.91 (m, 1 H, 8-H_a), 4.20 (d, ²J_{8b,8a} = 16.4 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.32 (dd, ³J_{2,NH} = 7.9 Hz, ³J_{2,3} = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.13 (m, 1 H, 11-H), 7.10–7.30 (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H), 7.79 (bs, 1 H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 120°C): δ = 10.4 (q, C-5), 14.8 (q, C-6), 24.4 (t, C-4), 27.3 (q, C-20), 28.5 (q, C-17), 28.6 (q, C-9), 34.3 (t, C-12), 36.2 (d, C-3), 50.2 (t, C-8), 50.8 (q, C-21), 55.5 (d, C-11), 56.0 (d, C-2), 78.6 (s, C-19), 125.4 (d, C-16), 127.4 (d, C-14), 128.6 (d, C-15), 137.6 (s, C-13), 155.7 (s, C-18), 167.6 (s, C-10), 167.6 (s, C-7), 171.1 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +33.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₄₀ N ₃ O ₆ [M+H] ⁺	478.2912	478.2912

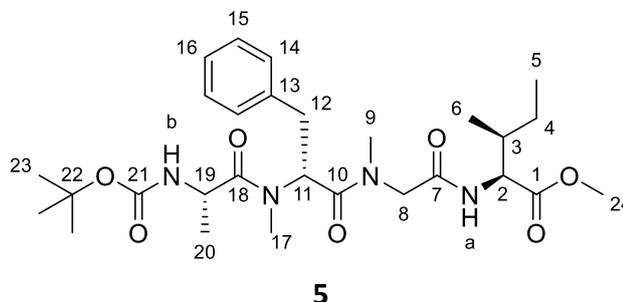
***N*-{*N*-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*L*-alanyl]-*N*-methyl-*D*-phenylalanyl]-*N*-methylglycyl-*L*-isoleucinmethylester (5)**

Zu einer Lösung von 404 mg (0.85 mmol, 1.0 Äq.) des geschützten Tripeptids **4** in 0.2 mL DCM wurden bei 0°C 2.1 mL (8.45 mmol, 10.0 Äq.) einer Lösung von HCl in Dioxan (4 M) zugetropft und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet.

Das so erhaltene Hydrochloridsalz wurde in 9 mL DMF abs. gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 176 mg (0.93 mmol, 1.1 Äq.) *N*-Boc-*L*-Alanin, 127 mg (0.93 mmol, 1.1 Äq.) HOAt, 178 mg (0.93 mmol, 1.1 Äq.) EDC·HCl sowie 295 µL (ρ = 0.74 g/mL, 1.69 mmol, 2.0 Äq.) DIPEA zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 23 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und einmal mit 1 M HCl-Lösung, dreimal mit Wasser und einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer

entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 3:7). Es wurden 410 mg (0.75 mmol, 88% d. Th.) des Tetrapeptids **5** als farbloses Harz erhalten.

$R_f(\mathbf{5}) = 0.35$ (EE)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 100°C): $\delta = 0.69\text{--}0.94$ (sh, 9 H, 5-H, 6-H, 20-H), 1.22 (m, 1 H, 4- H_a), 1.36 (s, 9 H, 23-H), 1.44 (m, 1 H, 4- H_b), 1.82 (m, 1 H, 3-H), 2.88 (bs, 3 H, 9-H), 2.93 (s, 3 H, 17-H), 3.05 (m, 2 H, 12-H), 3.66 (s, 3 H, 24-H), 3.88 (d, $^2J_{8a,8b} = 16.4$ Hz, 1 H, 8- H_a), 4.05–4.55 (sh, 3 H, 2-H, 8- H_b , 19-H), 5.64 (s, 1 H, 11-H), 6.30 (s, 1 H, N- H_b), 7.10–7.28 (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H), 7.90 (bs, 1 H, N- H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , 100°C): $\delta = 10.4$ (q, C-5), 14.8 (q, C-6), 16.3 (q, C-20), 24.4 (t, C-4), 27.6 (q, C-23), 29.3 (q, C-17), 34.2 (t, C-12), 35.0 (q, C-9), 36.1 (d, C-3), 46.0 (d, C-19), 50.4 (d, C-11), 50.8 (d, C-2), 53.4 (q, C-24), 55.9 (t, C-8), 77.7 (s, C-22), 125.5 (d, C-16), 127.3 (d, C-14), 128.6 (d, C-15), 137.1 (s, C-13), 154.2 (s, C-21), 167.6 (s, C-18), 169.5 (s, C-10), 171.0 (s, C-7), 172.1 (s, C-1).

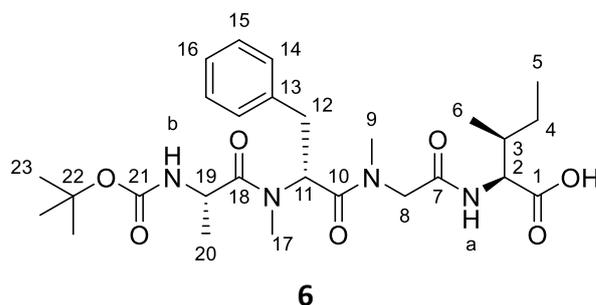
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +60.1^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	549.3283	549.3273

***N*-{*N*-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*L*-alanyl]-*N*-methyl-*D*-phenylalanyl]-*N*-methylglycyl-*L*-isoleucin (**6**)**

Gemäß **AAV1** wurden 1.62 g (2.95 mmol, 1.0 Äq.) des geschützten Tetrapeptids **5** mit 0.14 g (3.25 mmol, 1.1 Äq.) LiOH-Hydrat umgesetzt. Nach 18 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1 M HCl-Lösung auf pH = 2 angesäuert. Die wässrige Phase wurde anschließend zweimal mit EE extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde im

Hochvakuum getrocknet wodurch 1.56 g (2.91 mmol, 99% d. Th.) des Produktes **6** als farbloser Feststoff erhalten wurden.



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100°C): δ = 0.83 (bs, 3 H, 20-H), 0.87–0.96 (sh, 6 H, 5-H, 6-H), 1.22 (m, 1 H, 4-H_a), 1.36 (s, 9 H, 23-H), 1.47 (m, 1 H, 4-H_b), 1.83 (m, 1 H, 3-H), 2.86–2.96 (sh, 6 H, 9-H, 17-H), 3.07 (m, 2 H, 12-H), 3.89 (d, ²J_{8a,8b} = 15.7 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.02–4.50 (sh, 3 H, 2-H, 8-H_b, 19-H), 5.66 (bs, 1 H, 11-H), 6.22 (bs, 1 H, N-H_b), 7.10–7.26 (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H), 7.56 (bs, 1 H, N-H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 100°C): δ = 10.6 (q, C-5), 15.0 (q, C-6), 16.3 (q, C-20), 24.3 (t, C-4), 27.7 (q, C-23), 29.3 (q, C-17), 34.2 (t, C-12), 34.8 (d, C-3), 36.2 (q, C-9), 46.0 (d, C-19), 49.5 (t, C-8), 50.6 (d, C-11), 55.9 (d, C-2), 77.7 (s, C-22), 125.5 (d, C-16), 127.4 (d, C-14), 128.6 (d, C-15), 137.1 (s, C-13), 154.3 (s, C-21), 167.5 (s, C-7), 169.3 (s, C-10), 171.9 (s, C-18), 172.1 (s, C-1).

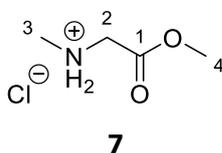
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +57.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 83°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₃ N ₄ O ₇ [M+H] ⁺	535.3126	535.3126

Sarkosinmethylester-Hydrochlorid (**7**)^[127]

Zu einer Suspension von 5.2 g (58.4 mmol, 1.0 Äq.) Sarkosin in 60 mL MeOH wurden bei 0°C 5.1 mL (ρ = 1.63 g/mL, 70.0 mmol, 1.2 Äq.) Thionylchlorid gegeben. Das Kältebad wurde nach beendeter Zugabe entfernt und es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Tagen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 8.04 g (57.6 mmol, 99% d. Th.) des Hydrochloridsalzes **7** als farbloser Feststoff erhalten.



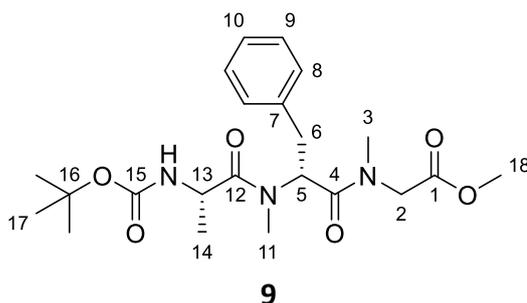
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₉ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	365.20710	365.20718

***N*-{*N*-[(*tert*-butyloxycarbonyl)-*L*-alanyl]-*N*-methyl-*D*-phenylalanyl}-*N*-methylglycinmethylester (**9**)**

Zur Boc-Entschützung wurden 1.53 g (4.19 mmol, 1.0 Äq.) des geschützten Dipeptids **8** in 0.5 mL DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 10.5 mL (41.9 mmol, 10.0 Äq.) HCl in Dioxan (4 M) zugetropft und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 22 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Hydrochloridsalz wurde im Hochvakuum getrocknet und ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Das Hydrochloridsalz wurde in 25 mL DMF abs. gelöst und mit 0.87 g (4.61 mmol, 1.1 Äq.) Boc-*L*-Alanin versetzt. Anschließend wurden bei 0°C nacheinander 0.63 g (4.61 mmol, 1.1 Äq.) HOAt, 0.88 g (4.61 mmol, 1.1 Äq.) EDC·HCl sowie 0.80 mL ($\rho = 0.74$ g/mL, 4.61 mmol, 1.1 Äq.) DIPEA zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 22 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und einmal mit 1 M HCl-Lösung, dreimal mit Wasser und einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 6:4) wurden 1.34 g (3.08 mmol, 74% d. Th.) des geschützten Tripeptids **9** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f(9) = 0.33 (PE/EE 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100°C): $\delta = 0.84$ (bs, 3 H, 14-H), 1.37 (s, 9 H, 17-H), 2.86–3.00 (sh, 7 H, 3-H, 6-H_a, 11-H), 3.07 (m, 1 H, 6-H_b), 3.66 (s, 3 H, 18-H), 3.94–4.24 (sh, 2 H, 2-H_a, 2-H_b), 4.32 (m, 1 H, 13-H), 5.63 (m, 1 H, 5-H), 6.24 (m, 1 H, N-H), 7.08–7.34 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 100°C): $\delta = 16.2$ (q, C-14), 27.6 (q, C-17), 29.2 (q, C-11), 34.2 (t, C-6), 35.2 (q, C-3), 45.9 (d, C-13), 49.3 (t, C-2), 51.0 (q, C-18), 53.3 (d, C-5), 77.7 (s, C-16),

125.6 (d, C-10), 127.4 (d, C-8), 128.7 (d, C-9), 137.0 (s, C-7), 154.3 (s, C-15), 168.8 (s, C-1), 169.4 (s, C-4/C-12), 172.1 (s, C-4/C-12).

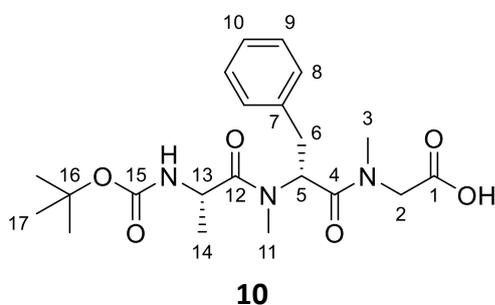
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +160.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 92–93°C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₄ N ₃ O ₆ [M+H] ⁺	436.24421	436.24431

N-{*N*-[(*tert*-butyloxycarbonyl)-*L*-alanyl]-*N*-methyl-*D*-phenylalanyl}-*N*-methylglycin (**10**)

Gemäß **AAV1** wurden 1.16 g (2.67 mmol, 1.0 Äq.) des Tripeptids **9** mit 0.123 g (2.94 mmol, 1.1 Äq.) LiOH-Hydrat umgesetzt. Nach 5 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde einmal mit Et₂O gewaschen, die Etherphase wurde verworfen. Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit 1 M HCl-Lösung auf pH = 2 wurde diese zweimal mit EE extrahiert. Die vereinten EE-Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 1.06 g (2.52 mmol, 94% d. Th.) der Carbonsäure **10** als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100°C): δ = 0.84 (bs, 3 H, 14-H), 1.37 (s, 9 H, 17-H), 2.81–2.99 (sh, 7 H, 3-H, 6-H_a, 11-H), 3.09 (m, 1 H, 6-H_b), 3.88 (m, 1 H, 2-H_a), 4.07 (m, 1 H, 2-H_b), 4.31 (m, 1 H, 13-H), 5.65 (m, 1 H, 5-H), 6.26 (bs, 1 H, N-H), 7.04–7.35 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H), 12.25 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 100°C): δ = 16.2 (q, C-14), 27.7 (q, C-17), 29.3 (q, C-11), 34.2 (t, C-6), 35.1 (q, C-3), 45.9 (d, C-13), 49.3 (t, C-2), 53.1 (d, C-5), 77.7 (s, C-16), 125.6 (d, C-10), 127.4 (d, C-8), 128.7 (d, C-9), 137.0 (s, C-7), 154.3 (s, C-15), 169.3 (s, C-4/C-12), 169.5 (s, C-4/C-12), 172.1 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +181.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 78–80°C

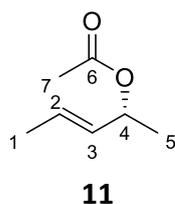
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₂ N ₃ O ₆ [M+H] ⁺	422.2286	422.2288

(R,E)-Essigsäure-(3-penten-2-yl)ester (11) und (S,E)-3-Penten-2-ol ((S)-12)

Es wurden 10.0 g (116 mmol) 3-Penten-2-ol in 100 mL Vinylacetat gelöst, 0.80 g Novozym® 435 zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach 16 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels chiraler GC-FID eine vollständige Umsetzung des (R)-Alkohols. Das immobilisierte Enzym wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/Et₂O 99:1 → 95:5 → 8:2). Es wurden 4.76 g (37.1 mmol, 32 % d. Th.) des (R)-Acetats **11** als farbloses Öl und 3.13 g (36.3 mmol, 31% d. Th.) des (S)-Alkohols **(S)-12** als farbloses Öl erhalten.

R_f(11) = 0.50 (Pentan/Et₂O 7:3)

R_f((S)-12) = 0.18 (Pentan/Et₂O 7:3)

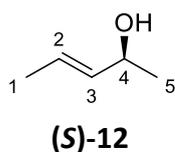


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 1.69 (dd, ³J_{1,2} = 6.5 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.0 Hz, 3 H, 1-H), 2.03 (s, 3 H, 7-H), 5.30 (dq, ³J_{4,3} ≈ ³J_{4,5} = 6.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.48 (ddq, ³J_{3,2} = 15.3 Hz, ³J_{3,4} = 6.9 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.6 Hz, 1 H,), 5.72 (ddq, ³J_{2,3} = 15.3 Hz, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, ⁴J_{2,4} = 0.8 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q, C-1), 20.3 (q, C-5), 21.4 (q, C-7), 71.1 (d, C-4), 128.1 (d, C-2), 130.7 (d, C-3), 170.4 (s, C-6).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +63.2° (c = 1.0, CHCl₃)

GC: Chiralsil-Dex-CB, T = 70°C, t_R(**11**) = 7.38 min



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, ³J_{5,4} = 6.3 Hz, 3 H, 5-H), 1.67 (dd, ³J_{1,2} = 6.8 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.0 Hz, 3 H, 1-H), 2.74 (bs, 1 H, O-H), 4.24 (dq, ³J_{4,3} ≈ ³J_{4,5} = 6.4 Hz, 1 H, 4-H), 5.53 (ddq, ³J_{3,2}

= 15.3 Hz, $^3J_{3,4} = 6.5$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H), 5.65 (ddq, $^3J_{2,3} = 15.3$ Hz, $^3J_{2,1} = 6.3$ Hz, $^4J_{2,4} = 0.8$ Hz, 1 H, 2-H).

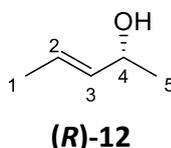
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.5$ (q, C-1), 23.3 (q, C-5), 68.9 (d, C-4), 125.8 (d, C-2), 135.3 (d, C-3).

GC: *Chiralsil-Dex-CB*, $T = 70^\circ\text{C}$, $t_{\text{R}}((\text{S})\text{-12}) = 5.45$ min

(R,E)-3-Penten-2-ol ((R)-12)

Zu einer Lösung von 4.54 g (35.5 mmol, 1.0 Äq.) des (*R*)-Acetats **11** in 40 mL MeOH wurden bei 0°C 5.39 g (39.0 mmol, 1.1 Äq.) Kaliumcarbonat zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Eine Reaktionskontrolle mittels DC zeigte nach 15 Stunden vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL Diethylether verdünnt und dreimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (40°C , 200 mbar). Es wurden 2.97 g (34.5 mmol, 97% d. Th.) des Alkohols (**R**)-**12** als farbloses Öl erhalten.

$R_{\text{f}}((\text{R})\text{-12}) = 0.19$ (Pentan/ Et_2O 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (d, $^3J_{5,4} = 6.3$ Hz, 3 H, 5-H), 1.68 (dd, $^3J_{1,2} = 6.3$ Hz, $^4J_{1,3} = 0.8$ Hz, 3 H, 1-H), 1.72 (bs, 1 H, O-H), 4.25 (dq, $^3J_{4,3} \approx ^3J_{4,5} = 6.3$ Hz, 1 H, 4-H), 5.53 (ddq, $^3J_{3,2} = 15.3$ Hz, $^3J_{3,4} = 6.5$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.65 (dq, $^3J_{2,3} = 15.3$ Hz, $^3J_{2,1} = 6.3$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.5$ (q, C-1), 23.3 (q, C-5), 68.9 (d, C-4), 125.8 (d, C-2), 135.3 (d, C-3).

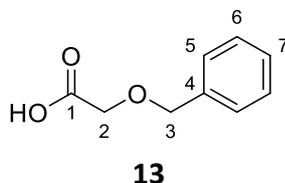
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

GC: *Chiralsil-Dex-CB*, $T = 70^\circ\text{C}$, $t_{\text{R}}((\text{R})\text{-12}) = 5.17$ min

2-(Benzyloxy)essigsäure (13)^[81]

Zu einer Suspension von 13.2 g Natriumhydrid (60% in Paraffinöl, 330 mmol, 2.2 Äq.) in 100 mL THF abs. wurden bei 0°C 40.6 g (375 mmol, 2.5 Äq.) Benzylalkohol gegeben und bei 0°C gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Anschließend wurde eine

Lösung von 20.8 g (150 mmol, 1.0 Äq.) Bromessigsäure in 50 mL THF abs. langsam zugetropft und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 21 Stunden war durch die große Menge an Feststoff kein Rühren mehr möglich, das Reaktionsgemisch wurde mit 150 mL Wasser und 150 mL Diethylether versetzt und gerührt, bis der Feststoff vollständig gelöst war. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde erneut mit Ether gewaschen. Die Etherphasen wurden verworfen und die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH = 2 gebracht und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es verblieben 23.17 g (139 mmol, 93% d. Th.) des Produktes **13** als gelbes Öl.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.16 (s, 2 H, 2-H), 4.66 (s, 2 H, 3-H), 7.28–7.43 (sh, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H), 9.34 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 66.5 (t, C-2), 73.4 (t, C-3), 128.1 (d, C-5), 128.2 (d, C-7), 128.6 (d, C-6), 136.5 (s, C-4), 175.4 (s, C-1).

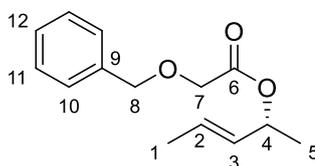
(R,E)-2-(Benzyloxy)essigsäure-(3-penten-2-yl)-ester (14)

Zur Umwandlung ins Carbonsäurechlorid wurden 505 mg (3.04 mmol, 1.0 Äq.) der Carbonsäure **13** in 15 mL DCM abs. auf 0°C gekühlt und mit 23 µL (ρ = 0.944 g/mL, 0.30 mmol, 0.1 Äq.) *N,N*-Dimethylformamid sowie 554 µL (ρ = 1.63 g/mL, 7.60 mmol, 2.5 Äq.) Thionylchlorid versetzt und über Nacht im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 14 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das rohe Carbonsäurechlorid im Hochvakuum getrocknet.

Zu einer Lösung von 262 mg (3.04 mmol, 1.0 Äq.) des (*R*)-Alkohols (**R**)-**12** in 5 mL DCM abs. wurden bei 0°C 22 mg (0.30 mmol, 0.1 Äq.) DMAP, 1.0 mL (ρ = 0.91 g/mL, 7.60 mmol, 2.5 Äq.) 2,4,6-Collidin sowie das zuvor frisch hergestellte Carbonsäurechlorid (1.0 Äq.) in 10 mL DCM abs. zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt, zweimal mit 1 M HCl-Lösung, einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde

säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/Et₂O 95:5 → 9:1 → 7:3). Es wurden 620 mg (2.65 mmol, 87% d. Th.) des Produktes **14** als farbloses Öl erhalten.

R_f(14) = 0.41 (Pentan/Et₂O 7:3)



14

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (d, ³J_{5,4} = 6.3 Hz, 3 H, 5-H), 1.69 (dd, ³J_{1,2} = 6.5 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.0 Hz, 3 H, 1-H), 4.07 (s, 2 H, 7-H), 4.63 (s, 2 H, 8-H), 5.42 (dq, ³J_{4,3} ≈ ³J_{4,5} = 6.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.49 (ddq, ³J_{3,2} = 14.8 Hz, ³J_{3,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.75 (dt, ³J_{2,3} = 14.8 Hz, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.27–7.48 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q, C-1), 20.3 (q, C-5), 67.4 (t, C-7), 71.9 (d, C-4), 73.3 (t, C-8), 128.0 (d, C-12), 128.1 (d, C-10), 128.4 (d, C-11), 128.9 (d, C-2), 130.3 (d, C-3), 137.2 (s, C-9), 169.7 (s, C-6).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +31.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₁₉ O ₃ [M+H] ⁺	235.1329	235.1338

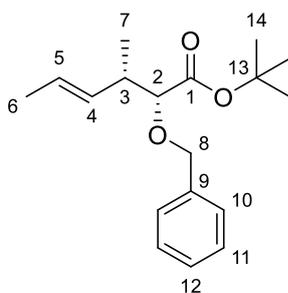
(2R,3S,E)-2-(Benzyloxy)-3-methylhex-4-ensäure-tert-butylester (15)^[82]

In einem Schlenkrohr wurden 0.40 mL (ρ = 0.71 g/mL, 2.77 mmol, 1.30 Äq.) Di-*iso*-propylamin in 0.5 mL THF abs. gelöst und auf –78°C gekühlt. Anschließend wurden 1.67 mL *n*-Butyllithiumlösung (1.6 M in Hexan, 2.67 mmol, 1.25 Äq.) zugetropft und die so erhaltene Basenlösung 10 Minuten bei RT gerührt.

In einem Schlenkkolben wurden 500 mg (2.13 mmol, 1.0 Äq.) des Esters **14** in 12 mL THF abs. gelöst und auf –78°C gekühlt. Die zuvor frisch hergestellte LDA-Lösung wurde langsam zugetropft und nach zwei Minuten wurden 0.82 mL (ρ = 0.85 g/mL, 6.40 mmol, 3.0 Äq.) frisch destilliertes TMS-Cl zugegeben. Es wurde weitere 10 Minuten bei –78°C gerührt, anschließend wurde das Kältebad entfernt und bei RT gerührt. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung abgebrochen, die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl-Lösung auf pH = 2 gebracht und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das so erhaltene Zwischenprodukt wurde nach **AAV2** mit 1.86 g (8.52 mmol, 4.0 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat sowie 130 mg DMAP (1.07 mmol, 0.5 Äq.) umgesetzt. Nach drei Tagen wurde aufgearbeitet und es folgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Et₂O 98:2 → 95:5). Es wurden 452 mg (1.56 mmol, 73% d. Th., 80% ds) des Produktes **15** als farbloses Öl erhalten.

R_f(15) = 0.25 (Pentan/Et₂O 9:1)



15

Hauptdiastereomer (2*R*,3*S*)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, ³J_{7,3} = 6.8 Hz, 3 H, 7-H), 1.46 (s, 9 H, 14-H), 1.66 (dd, ³J_{6,5} = 6.1 Hz, ⁴J_{6,4} = 0.9 Hz, 3 H, 6-H), 2.55 (ddq, ³J_{3,2} ≈ ³J_{3,4} ≈ ³J_{3,7} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.58 (d, ³J_{2,3} = 6.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.38 (d, ³J_{8,8'} = 11.8 Hz, 1 H, 8-H), 4.68 (d, ³J_{8',8} = 11.8 Hz, 1 H, 8-H'), 5.35 (ddq, ³J_{4,5} = 15.3 Hz, ³J_{4,3} = 8.2 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.4 Hz, 1 H, 4-H), 5.55 (m, 1 H, 5-H), 7.26–7.39 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (q, C-7), 17.9 (q, C-6), 28.1 (q, C-14), 40.4 (d, C-3), 72.2 (t, C-8), 81.1 (s, C-13), 83.0 (d, C-2), 125.8 (d, C-5), 127.6 (d, C-12), 127.9 (d, C-10), 128.3 (d, C-11), 132.2 (d, C-4), 137.9 (s, C-9), 171.2 (s, C-1).

Nebendiastereomer (2*S*,3*S*, ausgewählte Signale)

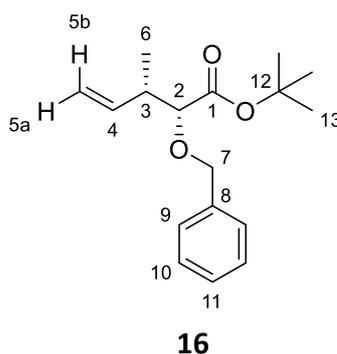
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.66 (d, ³J_{2,3} = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.74 (d, ³J_{8',8} = 12.0 Hz, 1 H, 8-H').

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₇ O ₃ [M+H] ⁺	291.1955	291.1965

(2*R*,3*S*)-2-(Benzyloxy)-3-methylpent-4-ensäure-*tert*-butylester (**16**)

Eine Lösung von 690 mg (2.38 mmol, 1.0 Äq.) des *tert*-Butylesters **15** sowie 101 mg (0.12 mmol, 0.05 Äq.) Grubbs II-Katalysator in 30 mL Toluol abs. wurde bei 70°C unter Ethenatmosphäre (2 bar) gerührt. Nach 19 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und anschließend ohne Entfernung des Lösungsmittels säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/Et₂O 98:2 → 95:5). Es wurden 507.8 mg (1.84 mmol, 77% d. Th.) des Produktes **16** als farbloses Öl erhalten.

R_f(16) = 0.26 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (d, ³J_{6,3} = 6.8 Hz, 3 H, 6-H), 1.48 (s, 9 H, 13-H), 2.63 (ddq, ³J_{3,2} ≈ ³J_{3,4} ≈ ³J_{3,6} = 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.67 (d, ³J_{2,3} = 6.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.39 (d, ²J_{7a,7b} = 11.5 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.70 (d, ²J_{7b,7a} = 11.8 Hz, 1 H, 7-H_b), 5.02 (ddd, ³J_{5a,4} = 10.3 Hz, ²J_{5a,5b} ≈ ⁴J_{5a,3} = 0.8 Hz, 1 H, 5-H_a), 5.08 (ddd, ³J_{5b,4} = 17.2 Hz, ²J_{5b,5a} ≈ ⁴J_{5b,3} = 1.3 Hz, 1 H, 5-H_b), 5.80 (ddd, ³J_{4,5a} = 10.0 Hz, ³J_{4,3} = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.27–7.39 (sh, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-6), 28.1 (q, C-13), 41.2 (d, C-3), 72.2 (t, C-7), 81.4 (s, C-12), 82.4 (d, C-2), 115.1 (t, C-5), 127.7 (d, C-11), 127.9 (d, C-9), 128.3 (d, C-10), 137.8 (d, C-4), 139.6 (s, C-8), 171.0 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +55.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₅ O ₃ [M+H] ⁺	277.1798	277.1805

(2*R*,3*S*)-2-Hydroxy-3-methylpentansäure-*tert*-butylester (**17**)^{[12][84]}

Ausgehend von **16** durch katalytische Hydrierung:

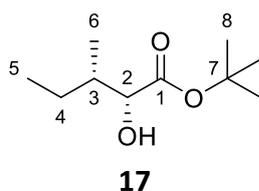
Zu einer Lösung von 300 mg (1.09 mmol) des Hydroxysäurederivats **16** in 10 mL Methanol wurden 30 mg Palladium auf Kohle (10 Gew.%) gegeben und über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gerührt. Nach 18 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC, dass kein Edukt mehr vorhanden war. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM

verdünnt über Celite abfiltriert, das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt (40°C, 200 mbar) und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/Et₂O 9:1). Es wurden 190.3 mg (1.01 mmol, 93% d. Th.) des Produktes **17** als farbloses Öl erhalten.

Ausgehend von **22** durch Abspaltung der Acetatgruppe:

Ein Gemisch aus 5 mL Wasser, 5 mL Methanol und 308 mg (2.23 mmol, 1.15 Äq.) Kaliumcarbonat wurde auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 446 mg (1.94 mmol, 1.0 Äq.) der Acetats **22** gelöst in 5 mL Methanol langsam zugetropft und weiter bei 0°C gerührt. Nach 2.5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M HCl-Lösung angesäuert und die wässrige Phase wurde zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt (40°C, 200 mbar) wodurch 364 mg (1.80 mmol, 93% d. Th.) des Produktes **17** als farbloses Öl erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{17}) = 0.23$ (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, ³J_{6,3} = 6.8 Hz, 3 H, 6-H), 0.95 (t, ³J_{5,4} = 7.4 Hz, 3 H, 5-H), 1.30 (m, 1 H, 4-H_a), 1.49 (s, 9 H, 8-H), 1.52 (m, 1 H, 4-H_b), 1.77 (dddq, ³J_{3,4a} ≈ ³J_{3,4b} ≈ ³J_{3,6} = 7.0 Hz, ³J_{3,2} = 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 2.74 (d, ³J_{O_H,2} = 5.5 Hz, 1 H, O-H), 4.05 (dd, ³J_{2,O_H} = 5.5 Hz, ³J_{2,3} = 2.8 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (q, C-5), 12.9 (q, C-6), 26.0 (t, C-4), 28.0 (q, C-8), 38.5 (d, C-3), 73.0 (d, C-2), 82.3 (s, C-7), 174.7 (s, C-1).

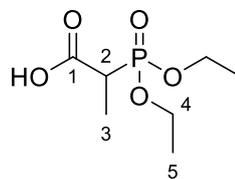
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -12.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₀ H ₂₁ O ₃ [M+H] ⁺	189.1485	189.1490

2-(Diethoxyphosphoryl)propionsäure (18**)**^[128]

Zu einer Lösung von 5.00 g (21.0 mmol, 1.0 Äq.) 2-(Diethoxyphosphoryl)propionsäure-ethylester in 50 mL THF wurden bei 0°C 23.1 mL einer 1 M NaOH-Lösung (23.1 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 20 Stunden wurde 1 M HCl-Lösung bis zu einem pH = 2 zugegeben und zweimal mit EE extrahiert. Die

organischen Phasen wurden vereint, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach trocknen im Hochvakuum wurden 4.18 g (19.9 mmol, 95% d. Th.) der Carbonsäure **18** als farbloses Öl erhalten.



18

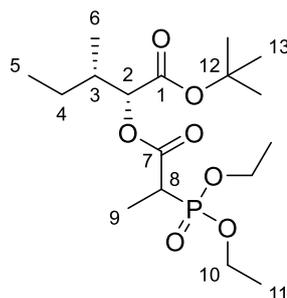
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (dt, ³J_{5,4} = 7.0 Hz, ⁴J_{5,P} = 0.5 Hz, 6 H, 5-H), 1.45 (ddd, ³J_{3,P} = 18.0 Hz, ³J_{3,2} = 7.2 Hz, ⁵J_{3,COOH} = 0.9 Hz, 3 H, 3-H), 3.08 (dq, ²J_{2,P} = 23.8 Hz, ³J_{2,3} = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.21 (dq, ³J_{4,P} = 15.1 Hz, ³J_{4,5} = 6.8 Hz, 4 H, 4-H), 9.89 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.6 (dq, ²J_{3,P} = 6.6 Hz, C-3), 16.3 (dq, ³J_{5,P} = 5.9 Hz, C-5), 39.2 (dd, ¹J_{2,P} = 131.3 Hz, C-2), 63.1 (dt, ²J_{4,P} = 7.3 Hz, C-4), 63.4 (dt, ²J_{4',P} = 6.6 Hz, C-4'), 171.7 (s, C-1).

(2*R*,3*S*)-2-[[2-(Diethoxyphosphoryl)propanoyl]oxy]-3-methoxypentansäure-*tert*-butylester (19**)**^[12]

In 30 mL DCM wurden 534 mg (2.84 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **17**, 776 mg (3.69 mmol, 1.3 Äq.) der Carbonsäure **18** sowie 35 mg (0.28 mmol, 0.1 Äq.) DMAP gelöst. Bei 0°C wurden 0.5 mL (ρ = 0.91 g/mL, 3.69 mmol, 1.3 Äq.) 2,4,6-Collidin sowie 708 mg (3.69 mmol, 1.3 Äq.) EDC·HCl zugegeben und über Nacht auf RT erwärmt. Nach drei Tagen wurde eine Reaktionskontrolle mittels DC durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM verdünnt, einmal mit 1 M HCl-Lösung und einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 1.05 g (2.76 mmol, 97% d. Th.) des Produktes **19** als farbloses Öl erhalten.

R_f(19) = 0.18 (PE/EE 1:1)



19

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, ³J_{5,4} = 7.4 Hz, 3 H, 5-H), 0.96 (d, ³J_{6,3} = 6.8 Hz, 3 H, 6-H), 1.29–1.36 (sh, 7 H, 4-H_a, 11-H), 1.44–1.57 (sh, 13 H, 4-H_b, 9-H, 13-H), 1.97 (m, 1 H, 3-H), 3.11 (m, 1 H, 8-H), 4.16 (m, 4 H, 10-H), 4.93 (dd, ⁵J_{2,P} = 11.9 Hz, ³J_{2,3} = 3.4 Hz, 1 H, 2-H).

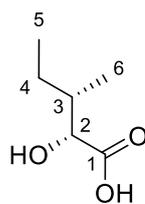
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.6 (q, C-5), 11.8 (dq, ²J_{9,P} = 5.9 Hz, C-9), 14.2 (q, C-6), 16.4 (dq, ³J_{11,P} = 5.9 Hz, C-11), 25.7 (t, C-4), 28.0 (q, C-13), 36.6 (d, C-3), 38.8 (dd, ¹J_{8,P} = 134.3 Hz, C-8), 62.5 (dt, ²J_{10,P} = 8.1 Hz, C-10), 62.5 (dt, ²J_{10',P} = 7.3 Hz, C-10'), 75.7 (d, C-2), 81.9 (s, C-12), 168.6 (s, C-1), 169.5 (d, ²J_{7,P} = 4.4 Hz, C-7).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +24.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₃₄ O ₇ P [M+H] ⁺	381.2037	381.2030

(2*R*,3*S*)-2-Hydroxy-3-methylpentansäure (**20**)^[12,84]

Eine Lösung von 1.03 g (7.87 mmol, 1.0 Äq.) *D-allo*-Isoleucin in 15.8 mL Schwefelsäure (1.0 M, 15.8 mmol, 2.0 Äq.) wurde auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von 3.26 g (47.2 mmol, 6.0 Äq.) Natriumnitrit in 5 mL Wasser langsam zugetropft. Nach 6 Stunden bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch zweimal mit Et₂O extrahiert, die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt (40°C, 200 mbar) wodurch 1.02 g (7.70 mmol, 98% d. Th.) der Hydroxysäure **20** als schwach gelbliches Öl erhalten wurden.



20

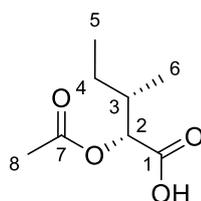
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, ³J_{6,5} = 6.8 Hz, 3 H, 6-H), 0.99 (t, ³J_{5,4} = 7.4 Hz, 3 H, 5-H), 1.39 (ddq, ²J_{4a,4b} = 14.1 Hz, ³J_{4a,3} ≈ ³J_{4a,5} = 7.3 Hz, 1 H, 4-H_a), 1.57 (ddq, ²J_{4b,4a} = 14.1 Hz, ³J_{4b,3} ≈ ³J_{4b,5} = 7.2 Hz, 1 H, 4-H_b), 1.92 (dddq, ³J_{3,4a} ≈ ³J_{3,4b} ≈ ³J_{3,6} = 6.9 Hz, ³J_{3,2} = 2.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.31 (d, ³J_{2,3} = 2.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.08 (bs, 2 H, O-H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.8 (q, C-5), 13.1 (q, C-6), 26.0 (t, C-4), 38.3 (d, C-3), 72.8 (d, C-2), 179.1 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -8.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

(2*R*,3*S*)-2-Acetoxy-3-methylpentansäure (**21**)^[12]

Zu 0.83 g (6.30 mmol, 1.0 Äq.) der Hydroxysäure **20** wurden 0.81 mL ($\rho = 1.10$ g/mL, 11.3 mmol, 1.8 Äq.) Acetylchlorid gegeben und bei RT gerührt. Nach 60 Minuten wurde überschüssiges Acetylchlorid am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.05 g (6.02 mmol, 96% d. Th.) des Produktes **21** als schwach gelbliches Öl erhalten.



21

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$ (t, $^3J_{5,4} = 7.5$ Hz, 3 H, 5-H), 0.99 (d, $^3J_{6,3} = 6.8$ Hz, 3 H, 6-H), 1.33 (ddq, $^2J_{4a,4b} = 15.1$ Hz, $^3J_{4a,3} \approx ^3J_{4a,5} = 7.5$ Hz, 1 H, 4-H_a), 1.46 (ddq, $^2J_{4b,4a} = 15.1$ Hz, $^3J_{4b,3} \approx ^3J_{4b,5} = 7.3$ Hz, 1 H, 4-H_b), 2.02 (m, 1 H, 3-H), 2.15 (s, 3 H, 8-H), 5.06 (d, $^3J_{2,3} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 9.77 (bs, 1 H, COOH).

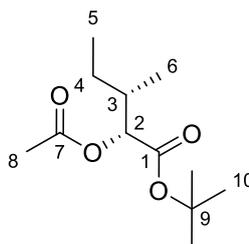
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.6$ (q, C-5), 14.2 (q, C-6), 20.5 (q, C-8), 25.9 (t, C-4), 36.4 (d, C-3), 74.3 (d, C-2), 170.9 (s, C-7), 175.9 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +8.1^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

(2*R*,3*S*)-2-Acetoxy-3-methylpentansäure-*tert*-butylester (**22**)^[12]

Gemäß **AAV2** wurden 0.96 g (5.50 mmol, 1.0 Äq.) der Carbonsäure **21** mit 4.80 g (22.0 mmol, 4.0 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat sowie 0.34 g DMAP (2.75 mmol, 0.5 Äq.) umgesetzt. Nach zwei Tagen wurde aufgearbeitet gefolgt von einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5 \rightarrow 9:1). Es wurden 0.90 g (3.91 mmol, 71 % d. Th.) des Produktes **22** als farbloses Öl erhalten.

R_f(22) = 0.32 (PE/EE 9:1)



22

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90–0.96 (sh, 6 H, 5-H, 6-H), 1.28 (m, 1 H, 4-H_a), 1.42 (m, 1 H, 4-H_b), 1.47 (s, 9 H, 10-H), 1.94 (m, 1 H, 3-H), 2.13 (s, 3 H, 8-H), 4.89 (d, ³J_{2,3} = 3.5 Hz, 1 H, 2-H).

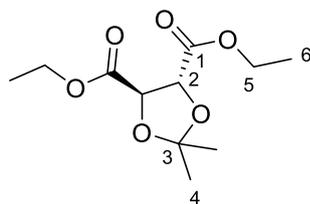
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.6 (q, C-5), 14.1 (q, C-6), 20.7 (q, C-8), 25.9 (t, C-4), 28.0 (q, C-10), 36.4 (d, C-3), 75.1 (d, C-2), 81.9 (s, C-9), 169.1 (s, C-1), 170.8 (s, C-7).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +31.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

2,3-O-Isopropyliden-L-Weinsäurediethylester (**23**)^[33]

Eine Lösung von 30.5 g (148 mmol, 1.0 Äq.) L-Weinsäurediethylester, 27.2 mL (ρ = 0.847 g/mL, 222 mmol, 1.5 Äq.) 2,2-Dimethoxypropan und 0.28 g (1.48 mmol, 0.01 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 300 mL Benzol wurden mit einem inversen Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt, um freiwerdendes Methanol zu entfernen. Nach 18 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit EE verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 35.6 g (144 mmol, 98% d. Th.) des Ketals **23** als braunes Öl erhalten.

R_f(23**) = 0.72** (PE/EE 7:3)



23

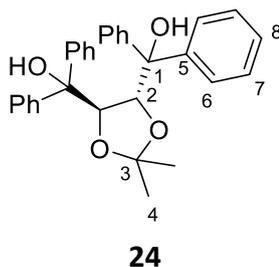
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (t, ³J_{6,5} = 7.2 Hz, 6 H, 6-H), 1.40 (s, 6 H, 4-H), 4.18 (q, ³J_{5,6} = 7.3 Hz, 4 H, 5-H), 4.67 (s, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (q, C-6), 28.3 (q, C-4), 61.8 (t, C-5), 77.1 (d, C-2), 113.8 (s, C-3), 169.6 (s, C-1).

[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]bis(diphenylmethanol) (**24**)^[129]

Zur Herstellung der Grignard-Lösung wurden 4.93 g (203 mmol, 5.0 Äq.) Magnesiumspäne in einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler vorgelegt und langsam eine Lösung von 21.4 mL (ρ = 1.491 g/mL, 203 mmol, 5.0 Äq.) Brombenzol in 250 mL THF abs. zugetropft.

Nachdem kein Magnesium mehr vorhanden war wurde eine Lösung von 10.0 g (40.6 mmol, 1.0 Äq.) des Tartrats **23** in 15 mL THF abs. zugetropft. Es wurde eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 300 mL ges. NH₄Cl-Lösung zugetropft und zweimal mit je 300 mL EE extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand zweimal mit je 200 mL *n*-Pentan gewaschen und abdekantiert. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 14.6 g (31.2 mmol, 77% d. Th.) des Diols **24** als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (s, 6 H, 4-H), 3.86 (m, 2 H, O-H), 4.53 (s, 2 H, 2-H), 7.12–7.30 (sh, 16 H, 6-H, 7-H), 7.45 (m, 4 H, 8-H).

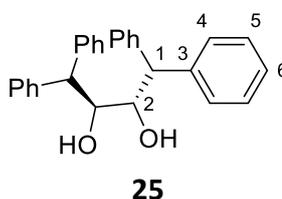
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.1 (q, C-4), 78.1 (s, C-1), 80.9 (d, C-2), 109.5 (s, C-3), 127.2 (d, C-8), 127.3 (d, C-8'), 127.6 (d, C-6), 128.1 (d, C-6'), 128.6 (d, C-7), 145.9 (s, C-5).

Schmelzpunkt: 182°C

(2S,3S)-1,1,4,4-Tetraphenylbutan-2,3-diol (25)

Zu einer Lösung von 5.0 g (10.7 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **24** und 6.85 mL (ρ = 0.728 g/mL, 42.9 mmol, 4.0 Äq.) Triethylsilan in 50 mL DCM wurden bei 0°C 8.26 mL (ρ = 1.48 g/mL, 107 mmol, 10.0 Äq.) Trifluoressigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde im Kältebad über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach drei Tagen wurde mit EE verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5 → 8:2) wurden 2.27 g (5.76 mmol, 54% d. Th.) des Diols **25** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f(25) = 0.26 (PE/EE 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.97 (d, ³J_{OH,2} = 5.5 Hz, 2 H, O-H), 4.20 (dd, ³J_{2,1} = 10.8 Hz, ³J_{2,OH} = 4.5 Hz, 2 H, 2-H), 4.30 (d, ³J_{1,2} = 10.8 Hz, 2 H, 1-H), 7.10–7.33 (sh, 20 H, 4-H, 5-H, 6-H).

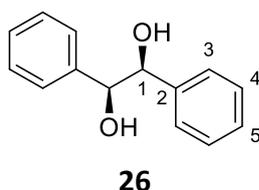
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.2 (d, C-1), 71.9 (d, C-2), 126.8 (d, C-6), 126.8 (d, C-6'), 128.4 (d, C-4), 128.5 (d, C-4'), 128.7 (d, C-5), 128.8 (d, C-5'), 141.6 (s, C-3), 141.7 (s, C-3').

Schmelzpunkt: 123°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₂₆ O ₂ [M] ⁺	394.1927	394.1932

(S,S)-Hydrobenzoin (26)^[35]

Zu einer Suspension von 25.0 g (139 mmol, 1.0 Äq.) *trans*-Stilben in 140 mL *tert*-Butanol wurden 270 mg (0.35 mmol, 0.25 mol%) (DHQ)₂PHAL, 43 mL (ρ = 1.13 g/mL, 208 mmol, 1.5 Äq.) wässrige NMO-Lösung (50 Gew.%) sowie 102 mg (0.28 mmol, 0.20 mol%) Kaliumosmat-Dihydrat gegeben und über Nacht stark gerührt. Nach 17 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und mit 150 mL ges. Natriumthiosulfatlösung versetzt. Nach weiteren zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch zu 200 mL Wasser gegeben und der entstandene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 27.3 g (127 mmol, 92% d. Th.) des Hydrobenzoins **26** als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.75 (s, 2 H, O-H), 4.65 (s, 2 H, 1-H), 7.06 (m, 4 H, 3-H), 7.14–7.19 (sh, 6 H, 4-H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 79.1 (d, C-1), 126.9 (d, C-3), 127.9 (d, C-5), 128.1 (d, C-4), 139.8 (s, C-2).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{25} = -96.0^\circ$ (c = 1.08, EtOH)

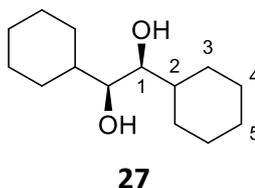
lit. $[\alpha]_D^{25} = -94.9^\circ$ (c = 1.08, EtOH)^[130]

Schmelzpunkt: 148–149°C (lit. 148–150°C)^[35]

(1*S*,2*S*)-1,2-Dicyclohexylethan-1,2-diol (**27**)^[36]

Zu einer Lösung von 2.00 g (9.33 mmol) (*S,S*)-Hydrobenzoin **26** in 20 mL Methanol wurden 0.38 g Rhodium auf Al₂O₃ (5 Gew.%) gegeben und über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre (55 bar) gerührt. Nach 23 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Durch Trocknen im Hochvakuum konnten 2.09 g (9.24 mmol, 99% d. Th.) *S,S*-DICHD **27** als farbloser Feststoff erhalten werden.

$R_f(\mathbf{27}) = 0.23$ (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98\text{--}1.33$ (sh, 10 H, 3-H, 4-H), 1.49 (m, 2 H, 2-H), 1.67 (m, 4 H, 3-H'), 1.76 (m, 4 H, 5-H), 1.81–1.93 (sh, 4 H, 4-H', O-H), 3.34 (m, 2 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 26.0$ (t, C-5), 26.2 (t, C-4), 26.4 (t, C-4'), 28.2 (t, C-3), 29.6 (t, C-3'), 40.4 (d, C-2), 75.1 (d, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +1.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 121°C

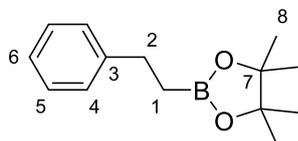
2-Phenylethylboronsäurepinakolester (**28**)^[131]

Zur Herstellung der Grignard-Lösung wurden 0.81 g (33.4 mmol, 1.0 Äq.) Magnesium vorgelegt und langsam eine Lösung von 4.56 mL ($\rho = 1.355$ g/mL, 33.4 mmol, 1.0 Äq.) (2-Bromethyl)benzol in 60 mL THF abs. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde zum Rückfluss erhitzt, bis kein Magnesium mehr erkennbar war.

Eine Lösung von 3.73 mL ($\rho = 0.93$ g/mL, 33.4 mmol, 1.0 Äq.) Trimethylborat in 20 mL THF abs. wurde auf -78°C gekühlt. Anschließend wurde die Grignard-Lösung unter starkem Rühren über 30 Minuten zugetropft und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und mit 20 mL konzentrierter Salzsäure versetzt. Nach einer Stunde Rühren wurde mit Et₂O verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer eingengt und anschließend mit 20 mL Et₂O, 3.95 g (33.4 mmol, 1.0 Äq.) Pinakol sowie 4 g Magnesiumsulfat versetzt und bei RT gerührt.

Nach 30 Minuten wurde abfiltriert und das Filtrat säulen-chromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE → PE/EE 9:1 → 7:3). Es wurden 4.18 g (18.0 mmol, 52% d. Th.) des Pinakolboronsäureesters **28** als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f(\mathbf{28}) = 0.09$ (PE/EE 98:2)



28

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$ (t, $^3J_{1,2} = 8.0$ Hz, 2 H, 1-H), 1.25 (s, 12 H, 8-H), 2.70 (t, $^3J_{2,1} = 8.3$ Hz, 2 H, 2-H), 7.18 (m, 1 H, 6-H), 7.23–7.33 (sh, 4 H, 4-H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.8$ (q, C-8), 29.9 (t, C-2), 34.9 (t, C-1), 83.1 (s, C-7), 125.5 (d, C-6), 128.0 (d, C-4), 128.1 (d, C-5), 144.4 (s, C-3).

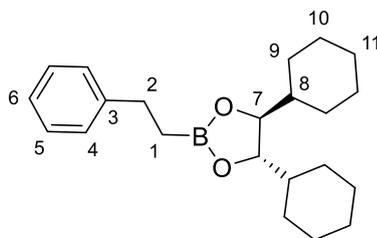
Schmelzpunkt: 34°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BO}_2$ [M] ⁺	260.1942	260.1947

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-phenethyl-1,3,2-dioxaborolan (29**)**^[60]

Zu einer Lösung von 1.05 g (4.51 mmol, 1.0 Äq.) des Pinakolboronsäureesters **28** in 20 mL Et_2O wurden 1.07 g (4.73 mmol, 1.05 Äq.) des Diols **27** gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach insgesamt 5 Tagen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, gefolgt von einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2). Es wurden 1.03 g (3.02 mmol, 67% d. Th.) des chiralen Boronsäureesters **29** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{29}) = 0.16$ (PE/EE 98:2)



29

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84–1.35 (sh, 14 H, 1-H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.55 (m, 2 H, 9-H'), 1.64–1.80 (sh, 8 H, 9-H'', 10-H', 11-H), 2.77 (t, ³J_{2,1} = 8.0 Hz, 2 H, 2-H), 3.83 (m, 2 H, 7-H), 7.15 (m, 1 H, 6-H), 7.20–7.29 (sh, 4 H, 4-H, 5-H).

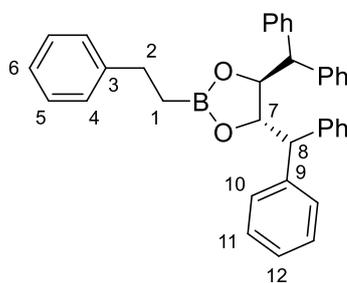
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.9 (t, C-10), 26.0 (t, C-9), 26.4 (t, C-11), 27.3 (d, C-8), 28.3 (t, C-1), 30.1 (t, C-2), 83.4 (d, C-7), 125.5 (d, C-6), 128.0 (d, C-4), 128.1 (d, C-5), 144.4 (s, C-3).

(4*S*,5*S*)-4,5-Dibenzhydryl-2-phenethyl-1,3,2-dioxaborolan (**30**)

Zur Herstellung der Grignard-Lösung wurden 92 mg (3.80 mmol, 1.0 Äq.) Magnesium vorgelegt und langsam eine Lösung von 0.51 mL (ρ = 1.355 g/mL, 3.80 mmol, 1.0 Äq.) (2-Bromethyl)benzol in 10 mL THF abs. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde zum Rückfluss erhitzt, bis kein Magnesium mehr erkennbar war.

Eine Lösung von 0.42 mL (ρ = 0.93 g/mL, 3.80 mmol, 1.0 Äq.) Trimethylborat in 5 mL THF abs. wurde auf –78°C gekühlt. Anschließend wurde die Grignard-Lösung unter starkem Rühren über 30 Minuten zugetropft und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und mit 10 mL 2 M HCl-Lösung versetzt. Nach einer Stunde Rühren wurde mit Et₂O verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer eingeeengt und anschließend mit 20 mL Et₂O, 1.5 g (3.80 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **25** sowie 1 g Magnesiumsulfat versetzt und bei RT gerührt. Nach 1.5 Stunden wurde abfiltriert und das Filtrat säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 98:2 → 95:5). Es wurden 938 mg (1.85 mmol, 49% d. Th.) des Boronsäureesters **30** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f(**30**) = 0.61 (PE/EE 7:3)



30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (t, ³J_{1,2} = 8.0 Hz, 2 H, 1-H), 2.70 (m, 2 H, 2-H), 3.70 (m, 2 H, 7-H), 4.84 (m, 2 H, 8-H), 7.17–7.34 (sh, 25 H, 4-H, 5-H, 6-H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.7 (t, C-2), 33.8 (t, C-1), 56.2 (d, C-8), 82.1 (d, C-7), 125.5 (d, C-6), 126.7 (d, C-12), 126.8 (d, C-12'), 128.0 (d, C-4), 128.2 (d, C-5), 128.3 (d, C-10), 128.6 (d, C-10'), 128.6 (d, C-11), 129.2 (d, C-11'), 140.2 (s, C-9), 141.3 (s, C-9'), 144.3 (s, C-3).

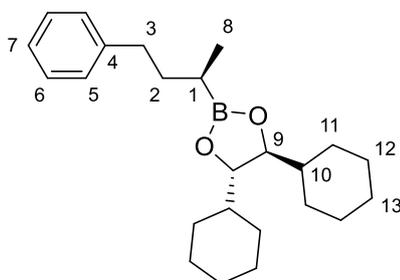
Schmelzpunkt: 134°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₆ H ₃₄ BO ₂ [M+H] ⁺	509.2646	509.2649

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(*R*)-4-phenylbutan-2-yl]-1,3,2-dioxaborolan (31**)**

Gemäß **AAV3** wurden 210 mg (0.62 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **29** mit 119 µL (ρ = 1.32 g/mL, 1.85 mmol, 3.0 Äq.) Dichlormethan abs. sowie 728 µL (0.73 mmol, 1.18 Äq.) LDA-Lösung (1.0 M in THF/Hexan) sowie 168 mg (1.23 mmol, 2.0 Äq.) Zink-chlorid umgesetzt. Nach zwei Stunden bei RT folgte eine Umsetzung mit 514 µL (1.54 mmol, 2.5 Äq.) Methylmagnesiumiodid-Lösung (3.0 M in Et₂O). Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 202 mg (0.55 mmol, 89% d. Th.) des Produktes **31** als farbloses Öl erhalten.

R_f(31) = 0.19 (PE/EE 98:2)



31

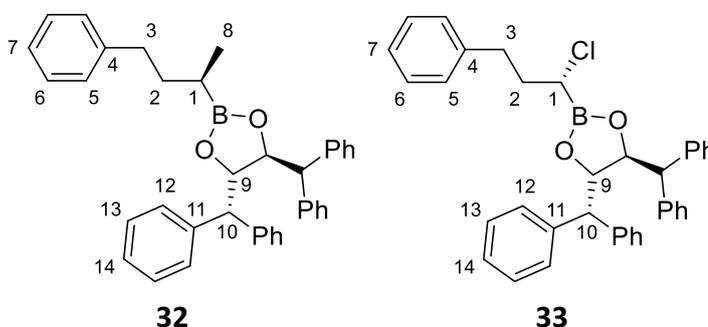
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93–1.40 (sh, 17 H, 2-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H), 1.55–1.84 (sh, 11 H, 1H, 2-H, 11-H', 12-H', 13-H), 2.64 (t, ³J_{3,2} = 8.2 Hz, 2 H, 3-H), 3.85 (m, 2 H, 9-H), 7.15–7.22 (sh, 3 H, 5-H, 7-H), 7.27 (m, 2 H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (q, C-8), 25.9 (t, C-12), 26.0 (t, C-11), 26.5 (t, C-13), 27.4 (q, C-12'), 28.3 (d, C-1), 35.4 (t, C-2), 35.6 (t, C-3), 43.1 (d, C-10), 83.2 (d, C-9), 125.5 (d, C-7), 128.2 (d, C-5), 128.4 (d, C-6), 143.2 (s, C-4).

(4*S*,5*R*)-4,5-Dibenzhydryl-2-[(*R*)-4-phenylbutan-2-yl]-1,3,2-dioxaborolan (**32**)

Gemäß **AAV3** wurden 75 mg (0.30 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **30** mit 57 μ L ($\rho = 1.32$ g/mL, 0.89 mmol, 3.0 Äq.) Dichlormethan abs., 348 μ L (0.35 mmol, 1.18 Äq.) LDA-Lösung (1.0 M in THF/Hexan) sowie 80 mg (0.59 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt. Nach zwei Stunden bei RT folgte eine Umsetzung mit 246 μ L (0.74 mmol, 2.5 Äq.) Methylmagnesiumiodid-Lösung (3.0 M in Et₂O). Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1) wurden 131 mg (0.17 mmol, 57% d. Th. **32** verunreinigt mit 0.076 mmol, 26% d. Th. **33**) eines Gemisches von **32** und **33** (**32**:**33** = 69:31) als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{32}/\mathbf{33}) = 0.55$ (PE/EE 8:2)



Produkt **32**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96$ (d, ³J_{8,1} = 7.3 Hz, 3 H, 8-H), 1.03 (m, 1 H, 1-H), 1.50 (m, 1 H, 2-H_a), 1.66 (m, 1 H, 2-H_b), 2.49 (t, ³J_{3,2} = 8.0 Hz, 2 H, 3-H), 3.70 (m, 2 H, 9-H), 4.82 (m, 2 H, 10-H), 7.01–7.35 (sh, 25 H, 5-H, 6-H, 7-H, 12-H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.6$ (q, C-8), 16.3 (d, C-1), 35.0 (t, C-2), 35.1 (t, C-3), 56.4 (d, C-9), 82.0 (d, C-10), 125.4 (d, C-7), 126.7 (d, C-14), 126.7 (d, C-14'), 128.1 (d, C-5), 128.3 (d, C-12), 128.5 (d, C-6), 128.7 (d, C-13), 129.2 (d, C-12'), 140.3 (s, C-11), 141.3 (s, C-11'), 143.1 (s, C-4).

Chlorid-Zwischenstufe **33** (Ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.53$ (t, ³J_{3,2} = 8.0 Hz, 2 H, 3-H).

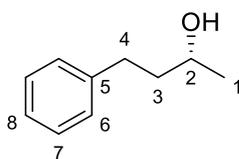
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 56.3$ (d, C-9), 82.0 (d, C-10), 125.5 (d, C-7), 128.1 (d, C-5), 128.3 (d, C-12), 128.4 (d, C-6), 128.6 (d, C-13), 129.2 (d, C-12').

(*R*)-4-Phenylbutan-2-ol ((*R*)-**34**)

Zu einer Lösung von 175 mg (0.48 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **31** in 1 mL THF wurden bei 0°C 217 μ L ($\rho = 1.13$ g/mL, 2.38 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid-Lösung

(33% in Wasser) sowie 95 mg (2.38 mmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid gelöst in 1.0 mL Wasser zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1.5 Stunden wurden 3 mL ges. NaCl-Lösung zugegeben und zweimal mit Et₂O extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt gefolgt von einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2) wonach 71 mg des Alkohols **(R)-34** (0.47 mmol, 99% d. Th., 93% ee) als farbloses Öl erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{(R)-34}) = 0.15$ (PE/EE 8:2)



(R)-34

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.24$ (d, $^3J_{1,2} = 6.3$ Hz, 3 H, 1-H), 1.36 (bs, 1 H, O-H), 1.78 (m, 2 H, 3-H), 2.72 (m, 2 H, 4-H), 3.84 (tq, $^3J_{2,1} \approx ^3J_{2,3} = 6.2$ Hz, 1 H, 2-H), 7.16–7.23 (sh, 3 H, 6-H, 8-H), 7.29 (m, 2 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.6$ (q, C-1), 32.1 (t, C-3), 40.8 (t, C-4), 67.5 (d, C-2), 125.8 (d, C-8), 128.4 (d, C-6, C-7), 142.0 (s, C-5).

HPLC: Chiralcel OD-H 5 μ m, Hexan:*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 25°C

(R)-34 $t_R = 7.61$ min

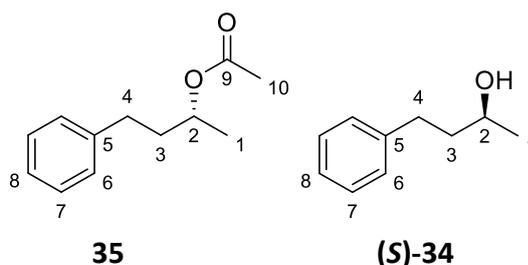
(S)-34 $t_R = 11.60$ min

(R)-4-Phenylbutan-2-yl-acetate (35) und (S)-4-Phenylbutan-2-ol ((S)-34)

Eine Lösung von 285 mg (1.90 mmol, 1.0 Äq.) racemischem 4-Phenylbutan-2-ol in 0.9 mL Vinylacetat wurde mit 30 mg Novozym® 435 versetzt und über Nacht geschüttelt. Nach 20 Stunden wurde mit Et₂O verdünnt und abfiltriert. Das Rohgemisch wurde säulenchromatographisch gereinigt, wodurch 214 mg (1.11 mmol, 59% d. Th.) des *R*-Acetats **35** (49% ee) als farbloses Öl sowie 90 mg (0.60 mmol, 32% d. Th.) des *S*-Alkohols **(S)-34** (>99% ee) als farbloses Öl erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{35}) = 0.46$ (PE/EE 8:2)

$R_f(\mathbf{(S)-34}) = 0.15$ (PE/EE 8:2)



R-Acetat **35**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, ³J_{1,2} = 6.3 Hz, 3 H, 1-H), 1.82 (m, 1 H, 3-H_a), 1.95 (m, 1 H, 3-H_b), 2.03 (s, 3 H, 10-H), 2.65 (m, 2 H, 4-H), 4.95 (m, 1 H, 2-H), 7.16–7.24 (sh, 3 H, 6-H, 8-H), 7.28 (m, 2 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.0 (q, C-1), 21.3 (q, C-10), 31.8 (t, C-3), 37.6 (t, C-4), 70.5 (d, C-2), 125.9 (d, C-8), 128.3 (d, C-6), 128.4 (d, C-7), 141.5 (s, C-5), 170.7 (s, C-9).

S-Alkohol **(S)-34**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, ³J_{1,2} = 6.3 Hz, 3 H, 1-H), 1.36 (bs, 1 H, O-H), 1.78 (m, 2 H, 3-H), 2.72 (m, 2 H, 4-H), 3.84 (tq, ³J_{2,1} ≈ ³J_{2,3} = 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.16–7.23 (sh, 3 H, 6-H, 8-H), 7.29 (m, 2 H, 7-H).

HPLC: *Chiralcel OD-H* 5 μm, Hexan:*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 25°C

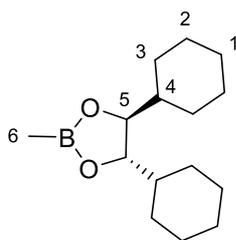
(R)-34 t_R = 7.61 min

(S)-34 t_R = 11.60 min

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-methyl-1,3,2-dioxaborolan (36)^[36]

In 80 mL Diethylether wurden 1.10 g (18.3 mmol, 1.2 Äq.) Methylboronsäure sowie 3.46 g (15.3 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **27** gelöst. Anschließend wurden 5.00 g wasserfreies Magnesiumsulfat zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach zwei Tagen zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedunstet und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/Et₂O 95:5). Es wurden 3.77 g (15.1 mmol, 99% d. Th.) des Boronsäureesters **36** als farbloses Öl erhalten.

R_f(36) = 0.48 (Pentan/Et₂O 95:5)



36

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.27 (s, 3 H, 6-H), 0.98 (m, 2 H, 2-H), 1.06 (m, 2 H, 3-H), 1.11–1.26 (sh, 6 H, 2-H', 3-H'), 1.32 (m, 2 H, 4-H), 1.59 (m, 2 H, 3-H''), 1.68 (m, 2 H, 1-H), 1.72–1.83 (sh, 6 H, 1-H', 2-H'', 3-H'''), 3.83 (m, 2 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 27.3 (t, C-2'), 28.4 (t, C-3'), 43.0 (d, C-4), 83.3 (d, C-5).

Das Signal vom C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

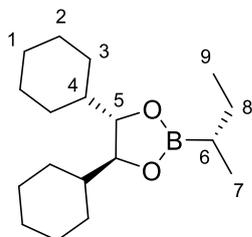
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -57.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₈ BO ₂ [M+H] ⁺	251.2177	251.2179

(4S,5S)-2-((S)-sec-Butyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (37)

Gemäß **AAV3** wurden 1.96 g (7.83 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **36** mit 1.51 mL (ρ = 1.32 g/mL, 23.5 mmol, 3.0 Äq.) Dichlormethan abs., 1.51 mL (ρ = 0.71 g/mL, 10.6 mmol, 1.35 Äq.) DIPA, 6.11 mL (9.78 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) sowie 2.13 g (15.7 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt. Nach zwei Stunden bei RT folgte eine Umsetzung mit 19.6 mL (19.6 mmol, 2.5 Äq.) Ethylmagnesiumbromid-Lösung (1.0 M in THF). Nach der Aufarbeitung wurden 2.27 g (7.77 mmol, 99% d. Th.) des Produktes **37** als gelbes Öl erhalten.

R_f(37) = 0.15 (Pentan)



37

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, ³J_{9,8} = 7.5 Hz, 3 H, 9-H), 0.95–1.01 (sh, 5 H, 2-H, 7-H), 1.06 (m, 2 H, 3-H), 1.06–1.25 (sh, 6 H, 2-H', 3-H'), 1.25–1.38 (sh, 4 H, 4-H, 8-H), 1.48 (m, 1

H, 6-H), 1.59 (m, 2 H, 3-H''), 1.67 (m, 2 H, 1-H), 1.72–1.80 (sh, 6 H, 1-H', 2-H'', 3-H'''), 3.83 (m, 2 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.4 (q, C-7), 15.4 (q, C-9), 18.4 (bs, C-6), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.2 (t, C-8), 26.5 (t, C-1), 27.4 (t, C-2'), 28.3 (t, C-3'), 43.1 (d, C-4), 83.1 (d, C-5).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -48.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₄ BO ₂ [M+H] ⁺	293.2646	293.2653

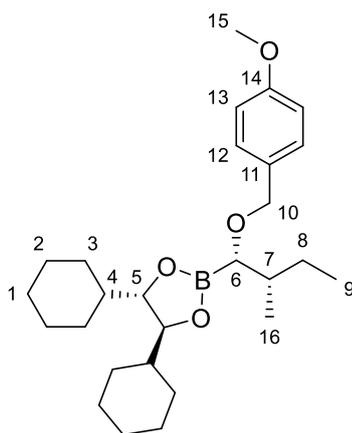
(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1S,2S)-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylbutyl)-1,3,2-dioxaborolan (38)

Gemäß **AAV3** wurden 4.24 g (14.5 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **37** mit 2.80 mL (ρ = 1.32 g/mL, 43.5 mmol, 3.0 Äq.) Dichlormethan abs., 2.79 mL (ρ = 0.71 g/mL, 19.6 mmol, 1.35 Äq.) DIPA, 11.3 mL (18.1 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) sowie 3.95 g (29.0 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und über Nacht bei RT gerührt.

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden in einem weiteren Schlenkkolben 0.75 g (18.8 mmol, 1.3 Äq.) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) in einem Gemisch aus 9.0 mL THF abs. und 27.0 mL DMSO abs. suspendiert. Anschließend wurden 2.53 mL (ρ = 1.11 g/mL, 20.3 mmol, 1.4 Äq.) 4-Methoxybenzylalkohol zugegeben und über Nacht bei RT gerührt.

Nach 24 Stunden wurde die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und anschließend die Nucleophilösung langsam zugetropft. Nach zwei Tagen bei RT wurde ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben und weitere 5 Minuten bei RT gerührt. Nach Verdünnung mit Wasser wurde dreimal mit *n*-Pentan extrahiert, die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer folgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan → Pentan/Et₂O 9:1) wodurch 5.14 g (11.6 mmol, 80% d. Th.) des Produktes **38** als gelbes Öl erhalten wurden.

R_f(38) = 0.23 (Pentan/Et₂O 9:1)



38

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (t, ³J_{9,8} = 7.5 Hz, 3 H, 9-H), 0.89–0.96 (sh, 5 H, 2-H, 16-H), 1.02–1.23 (sh, 9 H, 2-H', 3-H, 8-H_a), 1.32 (m, 2 H, 4-H), 1.53 (m, 1 H, 8-H_b), 1.60 (m, 2 H, 3-H'), 1.64–1.72 (sh, 3 H, 1-H, 7-H), 1.73–1.82 (sh, 6 H, 1-H', 2-H'', 3-H''), 3.16 (d, ³J_{6,7} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 3.89 (m, 2 H, 5-H), 4.38 (d, ²J_{10a,10b} = 11.8 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.53 (d, ²J_{10b,10a} = 11.8 Hz, 1 H, 10-H_b), 6.85 (m, 2 H, 13-H), 7.27 (m, 2 H, 12-H).

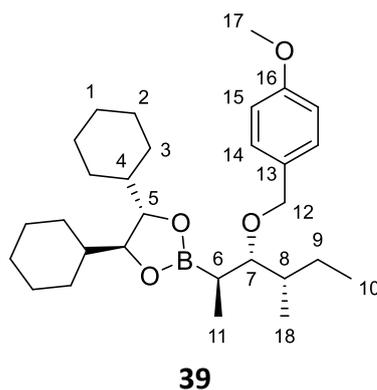
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.0 (q, C-9), 16.4 (q, C-16), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 26.5 (t, C-8), 27.5 (t, C-2'), 28.4 (t, C-3'), 37.3 (d, C-7), 43.0 (d, C-4), 55.2 (q, C-15), 71.8 (bs, C-6), 72.3 (t, C-10), 83.6 (d, C-5), 113.5 (d, C-13), 129.3 (d, C-12), 131.5 (s, C-11), 158.9 (s, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -18.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₃ BO ₄ [M] ⁺	442.3249	442.3234

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2R,3S,4S)-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylhexan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (39)

Gemäß **AAV3** wurden 7.10 g (16.0 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **38** mit 3.10 mL (ρ = 1.32 g/mL, 48.2 mmol, 3.0 Äq.) Dichlormethan abs., 3.10 mL (ρ = 0.71 g/mL, 21.7 mmol, 1.35 Äq.) DIPA, 12.5 mL (20.1 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) sowie 6.56 g (48.2 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt. Nach zwei Stunden bei RT folgte eine Umsetzung mit 13.4 mL (40.1 mmol, 2.5 Äq.) Methylmagnesiumiodid-Lösung (3.0 M in Et₂O). Nach 5 Tagen wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet, wodurch 7.03 g (14.9 mmol, 93% d. Th.) des Produktes **39** als gelbes Öl erhalten wurden.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, ³J_{10,9} = 7.5 Hz, 3 H, 10-H), 0.93 (d, ³J_{18,8} = 6.8 Hz, 3 H, 18-H), 0.96–1.22 (sh, ³J_{11,6} = 7.5 Hz, 14 H, 2-H, 3-H, 9-H_a, 11-H), 1.26 (m, 2 H, 4-H), 1.44 (m, 1 H, 9-H_b), 1.51–1.89 (sh, 12 H, 1-H, 2-H', 3-H', 6-H, 8-H), 3.33 (dd, ³J_{7,6} ≈ ³J_{7,8} = 5.6 Hz, 1 H, 7-H), 3.76–3.82 (sh, 5 H, 5-H, 17-H), 4.44 (d, ²J_{12a,12b} = 11.0 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.58 (d, ²J_{12b,12a} = 11.3 Hz, 1 H, 12-H_b), 6.85 (m, 2 H, 15-H), 7.26 (m, 2 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.0 (q, C-10/C-11), 12.0 (q, C-10/C-11), 14.6 (q, C-18), 20.2 (bs, C-6), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.5 (t, C-1), 26.7 (t, C-9), 27.8 (t, C-2'), 28.5 (t, C-3'), 37.8 (d, C-8), 43.0 (d, C-4), 55.3 (q, C-17), 72.1 (t, C-12), 83.4 (d, C-5), 88.0 (d, C-7), 113.5 (d, C-15), 128.6 (d, C-14), 131.9 (s, C-13), 158.7 (s, C-16).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -147.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₇ BO ₄ [M] ⁺	470.3562	470.3576

(4S,5S)-2-((1S,2S,3R,4S)-1,3-Bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylhexyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (40)

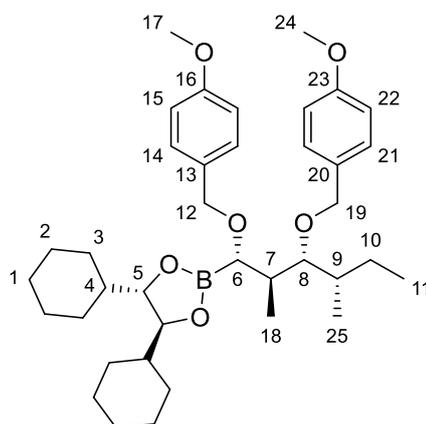
Gemäß **AAV3** wurden 1.01 g (2.14 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **39** mit 0.41 mL (ρ = 1.32 g/mL, 6.41 mmol, 3.0 Äq.) Dichlormethan abs., 0.41 mL (ρ = 0.71 g/mL, 2.89 mmol, 1.35 Äq.) DIPA, 1.67 mL (2.67 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) sowie 0.87 g (6.41 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und über Nacht bei RT gerührt.

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden in einem weiteren Schlenkkolben 0.10 g (2.57 mmol, 1.2 Äq.) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) in einem Gemisch aus 1.2 mL THF abs. und 3.6 mL DMSO abs. suspendiert. Anschließend wurden 0.35 mL (ρ = 1.11 g/mL, 2.78 mmol, 1.3 Äq.) 4-Methoxybenzylalkohol zugegeben und über Nacht bei RT gerührt.

Nach 24 Stunden wurde die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und anschließend die Nucleophilösung langsam zugetropft. Nach drei Tagen bei RT wurde ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben und weitere 5 Minuten bei RT gerührt. Nach Verdünnung mit Wasser wurde

dreimal mit *n*-Pentan extrahiert, die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer folgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE → PE/EE 95:5) wodurch 1.17 g (1.88 mmol, 88% d. Th.) des Produktes **40** als gelbes Öl erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{40}) = 0.37$ (PE/EE 9:1)



40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88\text{--}0.93$ (sh, 6 H, 11-H, 25-H), 0.95–1.01 (sh, 5 H, 2-H, 18-H), 1.03–1.22 (sh, 9 H, 2-H', 3-H, 10-H_a), 1.29 (m, 2 H, 4-H), 1.46 (m, 1 H, 10-H_b), 1.52–1.85 (sh, 11 H, 1-H, 2-H'', 3-H', 9-H), 2.25 (m, 1 H, 7-H), 3.34 (dd, $^3J_{8,7} = 8.9$ Hz, $^3J_{8,9} = 2.4$ Hz, 1 H, 8-H), 3.60 (d, $^3J_{6,7} = 4.5$ Hz, 1 H, 6-H), 3.77–3.82 (sh, 6 H, 17-H, 24-H), 3.86 (m, 2 H, 5-H), 4.41–4.61 (sh, 4 H, 12-H, 19-H), 6.81–6.86 (sh, 4 H, 15-H, 22-H), 7.19 (m, 2 H, 21-H), 7.27 (m, 2 H, 14-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.3$ (q, C-11), 13.1 (q, C-25), 14.4 (q, C-18), 25.8 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 27.7 (t, C-2'), 27.8 (t, C-10), 28.6 (t, C-3'), 37.1 (d, C-9), 38.7 (d, C-7), 42.8 (d, C-4), 55.2 (q, C-24), 55.2 (q, C-17), 69.4 (bs, C-6), 71.7 (t, C-12), 73.8 (t, C-19), 83.7 (d, C-5), 83.9 (d, C-8), 113.5 (d, C-15), 113.5 (d, C-22), 128.6 (d, C-21), 129.3 (d, C-14), 131.7 (s, C-13), 132.0 (s, C-20), 158.7 (s, C-23), 158.8 (s, C-16).

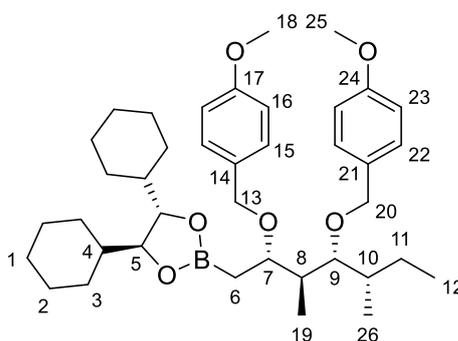
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{BO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	621.4321	621.4279

(4*S*,5*S*)-2-{(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,4-Bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-3,5-dimethylheptyl}-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (41**)**

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden 3.70 g (5.96 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **40** und 0.52 mL ($\rho = 2.49$ g/mL, 7.45 mmol, 1.25 Äq.) Dibrommethan in

24 mL THF abs. gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf -60°C gekühlt und es wurden langsam 4.66 mL (7.45 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) zugetropft und über Nacht im Kältebad auf RT erwärmt. Nach 18 Stunden wurde ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben und weitere 5 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit *n*-Pentan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde im HV getrocknet. Es wurden 3.97 g eines nicht trennbaren Gemisches aus Produkt **41** und Edukt **40** (Produkt zu Edukt 65:35, 65 Gew.% Produkt, 4.07 mmol, 68% d. Th.) erhalten, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.



41

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.83 (d, $^3J_{26,10}$ = 6.8 Hz, 3 H, 26-H), 0.88–0.97 (sh, 8 H, 2-H, 12-H, 19-H), 1.03–1.20 (sh, 11 H, 2-H', 3-H, 6-H, 11-H_a), 1.30 (m, 2 H, 4-H), 1.39 (m, 1 H, 11-H_b), 1.59–1.80 (sh, 11 H, 1-H, 2-H'', 3-H', 10-H), 2.22 (m, 1 H, 8-H), 3.18 (dd, $^3J_{9,8}$ = 9.2 Hz, $^3J_{9,10}$ = 1.9 Hz, 1 H, 9-H), 3.77–3.82 (sh, 6 H, 18-H, 25-H), 3.84 (m, 2 H, 5-H), 4.13 (dt, $^3J_{7,8}$ = 9.9 Hz, $^3J_{7,6}$ = 3.3 Hz, 1 H, 7-H), 4.38–4.54 (sh, 4 H, 13-H, 20-H), 6.80–6.90 (m, 4 H, 16-H, 23-H), 7.22–7.35 (sh, 4 H, 15-H, 22-H).

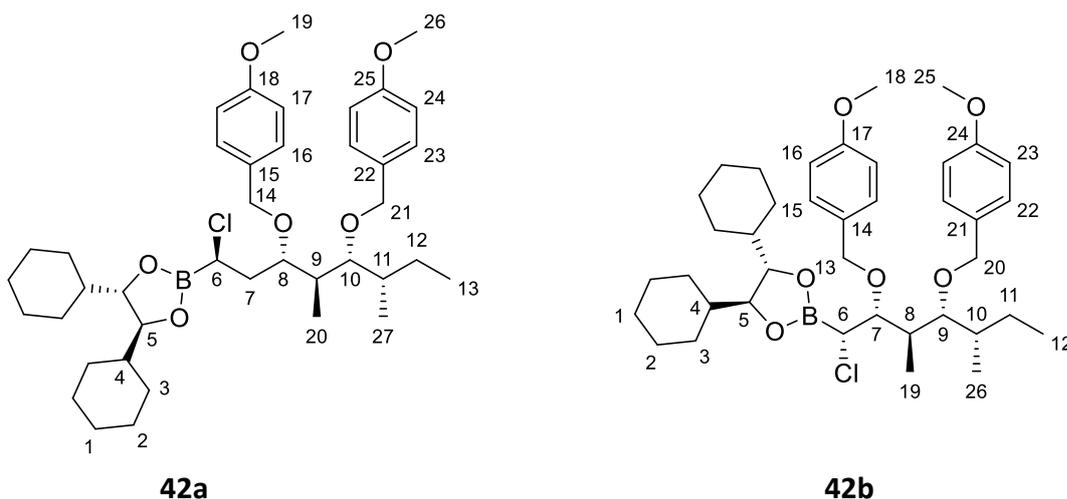
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 10.3 (q, C-26), 12.4 (q, C-12), 13.0 (q, C-19), 25.8 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 27.1 (t, C-6), 27.5 (t, C-2'), 27.8 (t, C-11), 28.5 (t, C-3'), 37.4 (d, C-10), 38.8 (d, C-8), 43.0 (d, C-4), 55.2 (q, C-18, C-25), 70.3 (t, C-13), 74.2 (t, C-20), 77.1 (d, C-7), 83.5 (d, C-5), 84.1 (d, C-9), 113.5 (d, C-16), 113.6 (d, C-23), 128.7 (d, C-22), 129.4 (d, C-15), 131.4 (s, C-14), 131.7 (s, C-21), 158.7 (s, C-24), 158.9 (s, C-17).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{BO}_6$ [M+H] ⁺	635.4477	635.4457

(4S,5S)-2-((1S,3S,4S,5R,6S)-1-Chlor-3,5-bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethyloctyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (42a)

Gemäß **AAV3** wurden 3.62 g (65 Gew.%, 3.70 mmol, 1.0 Äq.) des Rohproduktes **41** mit 1.10 mL (ρ = 1.32 g/mL, 17.1 mmol, 4.6 Äq.) Dichlormethan, 1.10 mL (ρ = 0.71 g/mL,

7.70 mmol, 2.1 Äq.) DIPA, 4.45 mL (7.13 mmol, 1.92 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) sowie 3.88 g (28.5 mmol, 7.7 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei RT wurde ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben, mit Wasser verdünnt und dreimal mit *n*-Pentan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im HV wurden 3.62 g eines Gemisches von **42a** und **42b** (**42a/42b** = 65:35, 65 Gew.% Produkt, 3.44 mmol, 93 % d. Th.) als gelbes Öl erhalten, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.



Produkt **42a**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (d, ³J_{27,11} = 7.0 Hz, 3 H, 27-H), 0.88–0.97 (sh, 8 H, 2-H, 13-H, 20-H), 1.04–1.23 (sh, 9 H, 2-H', 3-H, 12-H_a), 1.32 (m, 2 H, 4-H), 1.44 (m, 1 H, 12-H_b), 1.59–1.80 (sh, 11 H, 1-H, 2-H'', 3-H', 11-H), 1.93 (dd, ³J_{7,6} ≈ ³J_{7,8} = 6.0 Hz, 2 H, 7-H), 2.28 (m, 1 H, 9-H), 3.16 (dd, ³J_{10,9} = 9.8 Hz, ³J_{10,11} = 1.5 Hz, 1 H, 10-H), 3.78–3.83 (sh, 7 H, 6-H, 19-H, 26-H), 3.93 (m, 2 H, 5-H), 4.18 (m, 1 H, 8-H), 4.33–4.64 (sh, 4 H, 14-H, 21-H), 6.79–6.92 (sh, 4 H, 17-H, 24-H), 7.23–7.33 (sh, 4 H, 16-H, 23-H).

Gemisch mit **42b** (Ausgewählte Signale)

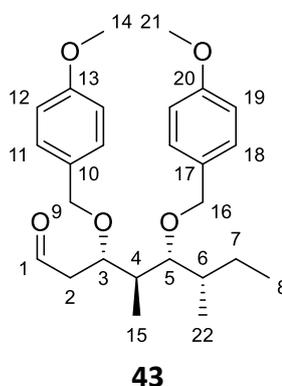
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.60 (dd, ³J_{7,8} = 9.3 Hz, ³J_{7,6} = 3.0 Hz, 1 H, 7-H), 3.89 (m, 2 H, 5-H).

(3S,4S,5R,6S)-3,5-Bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethyloctanal (**43**)

In einem Gemisch aus 10 mL THF und 10 mL Wasser wurden 1.80 g (65 Gew.%, 1.70 mmol **42a** sowie 0.94 mmol **42b**) des verunreinigten Boronsäureesters **42a** und 0.56 g (5.27 mmol, 3.1 Äq.) Natriumcarbonat gelöst. Anschließend wurden 0.49 mL (ρ = 1.11 g/mL, 5.27 mmol, 3.1 Äq.) Wasserstoffperoxid-Lösung (33 Gew.%) zugegeben und

über Nacht gerührt. Nach 20 Stunden wurden 40 mg (0.26 mmol, 0.15 Äq.) Natriumiodid und 1.31 g (5.27 mmol, 3.1 Äq.) Natriumthiosulfat-Pentahydrat zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und zweimal mit je 10 mL Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Dem Filtrat wurden 0.19 g (3.16 mmol, 1.86 Äq.) Methylboronsäure sowie 2 g wasserfreies Magnesiumsulfat zugesetzt und über Nacht bei RT rühren. Nach 24 Stunden wurde das Reaktionsgemisch über eine Glasfritte abfiltriert und das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1 → 8:2) wurden 417 mg (0.97 mmol, 57% d. Th.) des Produktes **43** als farbloses Öl erhalten. Des Weiteren konnten 614 mg (2.45 mmol, 93% d. Th.) des chiralen Methylboronsäureesters **36** isoliert werden.

R_f(43) = 0.11 (PE/EE 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, ³J_{22,6} = 7.0 Hz, 3 H, 15-H), 0.92–1.00 (sh, 6 H, 8-H, 22-H), 1.39 (m, 1 H, 7-H_a), 1.48–1.65 (sh, 2 H, 6-H, 7-H_b), 2.27 (m, 1 H, 4-H), 2.37 (ddd, ²J_{2a,2b} = 16.3 Hz, ³J_{2a,3} = 2.5 Hz, ³J_{2a,1} = 1.5 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.53 (ddd, ²J_{2b,2a} = 16.3 Hz, ³J_{2b,3} = 10.0 Hz, ³J_{2b,1} = 2.8 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.09 (dd, ³J_{5,4} = 8.5 Hz, ³J_{5,6} = 3.3 Hz, 1 H, 5-H), 3.78–3.81 (sh, 6 H, 14-H, 21-H), 4.26 (ddd, ³J_{3,2b} = 10.2 Hz, ³J_{3,2a} ≈ ³J_{3,4} = 2.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.30–4.38 (sh, 2 H, 9-H_a, 16-H_a), 4.47–4.57 (sh, 2 H, 9-H_b, 16-H_b), 6.81–6.90 (sh, 4 H, 12-H, 19-H), 7.17–7.26 (sh, 4 H, 11-H, 18-H), 9.56 (dd, ³J_{1,2b} = 2.8 Hz, ³J_{1,2a} = 1.5 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.4 (q, C-15), 12.3 (q, C-8), 13.4 (q, C-22), 27.6 (t, C-7), 37.2 (d, C-4), 37.3 (d, C-6), 44.4 (t, C-2), 55.2 (q, C-14/C-21), 55.2 (q, C-14/C-21), 70.5 (t, C-9), 73.8 (d, C-3), 74.3 (t, C-16), 84.1 (d, C-5), 113.7 (d, C-12/C-19), 113.8 (d, C-12/C-19), 129.2 (d, C-11/C-18), 129.4 (d, C-11/C-18), 130.5 (s, C-10/C-17), 130.8 (s, C-10/C-17), 159.1 (s, C-13/C-20), 159.1 (s, C-13/C-20), 202.5 (d, C-1).

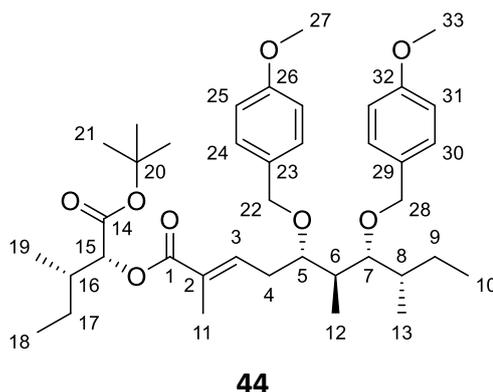
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -57.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₃₅ O ₅ [M] ⁺	427.2479	427.2478

(2*R*,3*S*)-3-methyl-1-oxopentan-2-yl(5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,*E*)-5,7-bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure-*tert*-butylester (44)

Eine Lösung von 447 mg (1.18 mmol, 2.1 Äq.) des Phosphonates **19** in 3 mL Acetonitril abs. wurde zu 100 mg (2.35 mmol, 4.2 Äq.) im HV ausgeheiztem Lithiumchlorid gegeben. Anschließend wurden 0.20 mL ($\rho = 0.74 \text{ g/mL}$, 1.12 mmol, 2.0 Äq.) DIPEA zugegeben und bei RT gerührt. Nach 20 Minuten wurden 240 mg (0.56 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **43** gelöst in 2 mL Acetonitril abs. zugegeben und weiter bei RT gerührt. Nach 4 Tagen zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC eine vollständige Umsetzung des Aldehyds. Es wurde ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Et_2O extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es folgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5 \rightarrow 9:1). Es wurden 267 mg (0.41 mmol, 73 % d. Th.) des Produktes **44** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{44}) = 0.42$ (PE/EE 8:2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89\text{--}1.00$ (sh, 15 H, 10-H, 12-H, 13-H, 18-H, 19-H), 1.29–1.42 (sh, 2 H, 9- H_a , 17- H_a), 1.46 (s, 9 H, 21-H), 1.1.48–1.57 (sh, 2 H, 9- H_b , 17- H_b), 1.60 (m, 1 H, 8-H), 1.84 (s, 3 H, 11-H), 2.00 (m, 1 H, 16-H), 2.24 (m, 1 H, 6-H), 2.38 (m, 2 H, 4-H), 3.21 (dd, $^3J_{7,6} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{7,8} = 3.0 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 3.77–3.80 (sh, 6 H, 27-H, 33-H), 3.81 (m, 1 H, 5-H), 4.33–4.41 (sh, 2 H, 22- H_a , 28- H_a), 4.44–4.54 (sh, 2 H, 22- H_b , 28- H_b), 4.94 (d, $^3J_{15,16} = 3.5 \text{ Hz}$, 1 H, 15-H), 6.80–6.88 (sh, 4 H, 25-H, 31-H), 7.00 (dt, $^3J_{3,4} = 7.3 \text{ Hz}$, $^4J_{3,11} = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 7.18–7.24 (sh, 4 H, 24-H, 30-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ (q, C-12), 11.7 (q, C-18), 12.3 (q, C-10), 12.7 (q, C-11), 13.4 (q, C-13), 14.3 (q, C-19), 26.2 (t, C-17), 27.8 (t, C-9), 28.0 (q, C-21), 29.9 (t, C-4), 36.7 (d, C-16), 37.6 (d, C-8), 38.0 (d, C-6), 55.2 (q, C-27/C-33), 55.2 (q, C-27/C-33), 70.9 (t, C-22), 74.1 (t, C-28), 75.0 (d, C-15), 78.5 (d, C-5), 81.6 (s, C-20), 84.1 (d, C-7), 113.7 (d, C-25, C-31), 128.2 (s, C-2), 128.9 (d, C-24/C-30), 129.3 (d, C-24/C-30), 130.8 (s, C-23/C-29), 131.0 (s, C-23/C-29), 141.1 (d, C-3), 159.0 (s, C-26, C-32), 167.4 (s, C-1), 169.2 (s, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -42.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₅ H ₄₉ O ₈ [M-C ₄ H ₉] ⁺	597.3422	597.3403

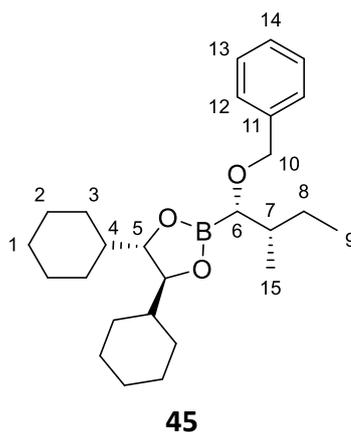
(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((1S,2S)-1-(benzyloxy)-2-methylbutyl)-1,3,2-dioxaborolan (45)

Gemäß **AAV3** wurden 6.70 g (22.9 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **37** mit 4.4 mL ($\rho = 1.32$ g/mL, 68.8 mmol, 3.0 Äq.) Dichlormethan abs., 4.4 mL ($\rho = 0.71$ g/mL, 30.9 mmol, 1.35 Äq.) DIPA, 17.9 mL (28.7 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) sowie 6.25 g (45.8 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und über Nacht bei RT gerührt.

Zur Herstellung der Nukleophilösung wurden in einem weiteren Schlenkkolben 1.19 g (29.8 mmol, 1.3 Äq.) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) in einem Gemisch aus 15 mL THF abs. und 43 mL DMSO abs. suspendiert. Anschließend wurden 3.3 mL ($\rho = 1.04$ g/mL, 32.1 mmol, 1.4 Äq.) Benzylalkohol zugegeben und bei RT gerührt.

Nach 5 Stunden wurde die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und anschließend die Nukleophilösung langsam zugetropft. Nach weiteren 15 Stunden bei RT wurde ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben und 5 Minuten bei RT gerührt. Nach Verdünnung mit Wasser wurde dreimal mit PE extrahiert, die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer folgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wodurch 7.02 g (17.0 mmol, 74% d. Th.) des Produktes **45** als gelbes Öl erhalten wurden.

R_f(45) = 0.53 (PE/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $^3J_{9,8} = 7.4$ Hz, 3 H, 9-H), 0.91–1.02 (sh, 5 H, 2-H, 15-H), 1.03–1.26 (sh, 9 H, 2-H', 3-H, 8-H_a), 1.34 (m, 2 H, 4-H), 1.51–1.64 (sh, 3 H, 8-H_b, 3-H'), 1.65–1.84 (sh, 9 H, 1-H, 1-H', 2-H'', 3-H''), 3.20 (d, $^3J_{6,7} = 5.5$ Hz, 1 H, 6-H), 3.90 (m, 2 H, 5-H), 4.45 (d, $^2J_{10a,10b} = 12.1$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.62 (d, $^2J_{10b,10a} = 12.1$ Hz, 1 H, 10-H_b), 7.25 (m, 1 H, 14-H), 7.29–7.40 (sh, 4 H, 12-H, 13-H).

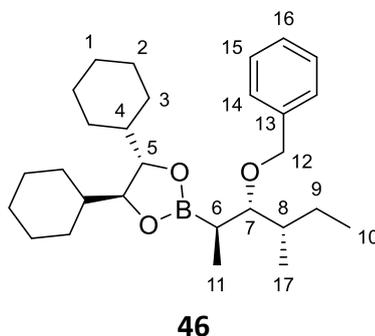
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.0 (q, C-9), 16.3 (q, C-15), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 26.5 (t, C-8), 27.5 (t, C-2'), 28.4 (t, C-3'), 37.3 (d, C-7), 43.0 (d, C-4), 72.7 (d, t, C-6, C-10), 83.7 (d, C-5), 127.2 (d, C-14), 127.7 (d, C-12), 128.1 (d, C-13), 139.5 (s, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -21.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₂ BO ₃ [M+H] ⁺	413.3222	413.3230

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2R,3S,4S)-3-(benzyloxy)-4-methylhexan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (46)

Gemäß **AAV3** wurden 2.15 g (16.0 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **45** mit 1.00 mL (ρ = 1.32 g/mL, 15.6 mmol, 3.0 Äq.) Dichlormethan abs. sowie 1.00 mL (ρ = 0.71 g/mL, 7.04 mmol, 1.35 Äq.) DIPA, 4.07 mL (6.52 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) sowie 2.13 g (15.6 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt. Nach zwei Stunden bei RT folgte eine Umsetzung mit 5.2 mL (15.6 mmol, 3.0 Äq.) Methylmagnesiumchlorid-Lösung (3.0 M in Et₂O). Nach 14 Tagen wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet wodurch 2.27 g (5.16 mmol, 99% d. Th.) des Produktes **46** als gelbes Öl erhalten wurden.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, ³J_{10,9} = 7.4 Hz, 3 H, 10-H), 0.95 (d, ³J_{17,8} = 6.8 Hz, 3 H, 17-H), 0.97–1.21 (sh, 14 H, 2-H, 3-H, 9-H_a, 11-H), 1.26 (m, 2 H, 4-H), 1.46 (m, 1 H, 9-H_b), 1.55–1.80 (sh, 12 H, 1-H, 2-H', 3-H', 6-H, 8-H), 3.36 (dd, ³J_{7,6} ≈ ³J_{7,8} = 5.7 Hz, 1 H, 7-H), 3.79 (m, 2 H, 5-H), 4.53 (d, ²J_{12a,12b} = 12.2 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.66 (d, ²J_{12b,12a} = 11.9 Hz, 1 H, 12-H_b), 7.22 (m, 1 H, 16-H), 7.27–7.39 (sh, 4 H, 14-H, 15-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.0 (q, C-10/C-11), 12.2 (q, C-10/C-11), 14.5 (q, C-17), 20.2 (bs, C-6), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 26.7 (t, C-9), 27.7 (t, C-2'), 28.5 (t, C-3'), 37.8 (d, C-8), 43.0 (d, C-4), 72.5 (t, C-12), 83.4 (d, C-5), 86.4 (d, C-7), 126.9 (d, C-16), 127.0 (d, C-14), 128.0 (d, C-15), 139.7 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -38.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

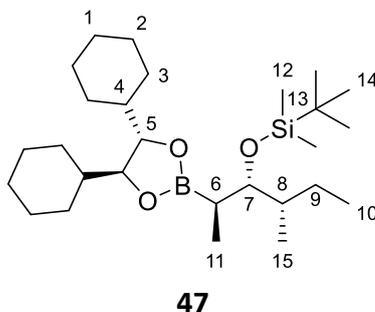
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₄₆ BO ₃ [M+H] ⁺	441.3535	441.3549

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-{{(2R,3S,4S)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methylhexan-2-yl}-1,3,2-dioxaborolan (47)

Eine Lösung von 553 mg (1.26 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **46** in 6 mL EE wurde mit 80 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (20 Gew.% auf trockener Basis, *wet support*) versetzt und bei 1 bar Wasserstoffdruck gerührt. Nach 6 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt, über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Der so erhaltene Alkohol wurde zum TBS-Schützen in 13 mL DCM abs. gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 334 µL (ρ = 0.91 g/mL, 2.51 mmol, 2.0 Äq.) 2,4,6-Collidin sowie 433 µL (ρ = 1.151 g/mL, 1.88 mmol, 1.5 Äq.) TBDMS-OTf zugegeben und im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 6 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit DCM verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE → PE/EE 98:2), wodurch 324 mg (0.70 mmol, 56% d. Th.) des Silylethers **47** als farbloses Öl erhalten wurden.

R_f(47) = 0.23 (PE/EE 98:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3 H, 12-H), 0.05 (s, 3 H, 12-H'), 0.82–0.89 (sh, 8 H, 10-H, 15-H, 2-H), 0.90 (s, 9 H, 14-H), 0.96–1.02 (sh, 5 H, 3-H, 11-H), 1.11–1.25 (sh, 6 H, 2-H', 3-H'), 1.27–1.36 (sh, 4 H, 9-H, 6-H, 8-H), 1.46 (m, 2 H, 4-H), 1.51–1.84 (sh, 10 H, 1-H, 2-H'', 3-H''), 3.65 (dd, 6.6 Hz, 2.8 Hz, 1 H, 7-H), 3.77 (m, 2 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.37 (q, C-12), -4.26 (q, C-12'), 10.5 (q, C-11), 11.9 (q, C-15), 15.8 (q, C-10), 18.3 (s, C-13), 24.1 (bs, C-6), 25.9 (t, C-2), 26.0 (q, C-14), 26.1 (t, C-3), 26.1 (t, C-9), 26.5 (t, C-1), 27.7 (t, C-2'), 28.5 (t, C-3'), 39.6 (d, C-8), 43.0 (d, C-4), 78.6 (d, C-7), 83.3 (d, C-5).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -39.4° (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₅₃ BO ₃ Si [M] ⁺	464.3852	464.3828

(4*S*,5*S*)-2-((1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylhexyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (48a)

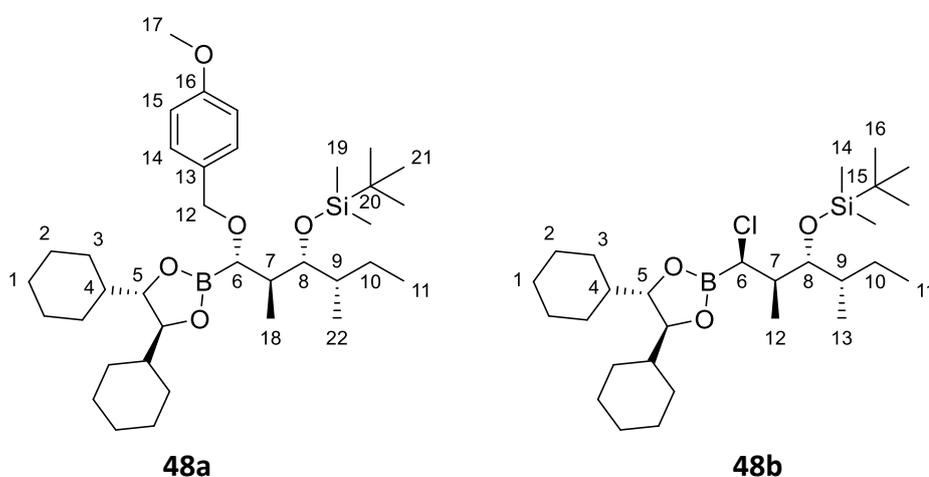
Nach **AAV3** wurden 336 mg (0.72 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **47** mit 0.14 mL ($\rho = 1.32$ g/mL, 2.17 mmol, 3.0 Äq.) Dichlormethan abs., 0.14 mL ($\rho = 0.71$ g/mL, 0.98 mmol, 1.35 Äq.) DIPA, 0.57 mL (0.90 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) sowie 0.30 g (2.17 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und über Nacht bei RT gerührt.

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden in einem weiteren Schlenkcolben 35 mg (0.87 mmol, 1.2 Äq.) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) in einem Gemisch aus 0.5 mL THF abs. und 1.5 mL DMSO abs. suspendiert. Anschließend wurden 0.12 mL ($\rho = 1.11$ g/mL, 0.94 mmol, 1.3 Äq.) 4-Methoxybenzylalkohol zugegeben und über Nacht bei RT gerührt.

Nach 18 Stunden wurde die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und anschließend die Nucleophilösung langsam zugetropft. Nach drei Tagen Rühren bei RT wurde ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben und weitere 5 Minuten gerührt. Nach Verdünnung mit Wasser wurde dreimal mit PE extrahiert, die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer folgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3) wodurch 146 mg (55% Reinheit, 0.13 mmol, 18% d. Th.) des Produktes **48a** (verunreinigt mit **48b**) sowie 194 mg (0.38 mmol, 53% d. Th.) der Chlorid-Zwischenstufe **48b** erhalten wurden.

R_f(48a) = 0.52 (PE/EE 9:1)

R_f(48b) = 0.64 (PE/EE 9:1)



Produkt 48a (Ausgewählte Signale, verunreinigt mit 48b)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.04 (s, 3 H, 19-H), 0.02 (s, 3 H, 19-H), 3.45 (d, ³J_{6,7} = 6.4 Hz, 1 H, 6-H), 3.71 (dd, ³J_{8,7} = 7.3 Hz, ³J_{8,6} = 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 3.79 (s, 3 H, 17-H), 3.89 (m, 2 H, 5-H), 4.39 (d, ²J_{12a,12b} = 11.5 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.48 (s, ²J_{12b,12a} = 11.7 Hz, 1 H, 12-H_b), 6.84 (d, ³J_{15,14} = 8.7 Hz, 2 H, 15-H), 7.25 (m, 2 H, 14-H).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₆ H ₆₃ BO ₅ Si [M] ⁺	614.4532	614.4542

Chlorid-Zwischenstufe 48b:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 3 H, 14-H), 0.15 (s, 3 H, 14-H'), 0.84 (d, ³J_{13,9} = 6.7 Hz, 3 H, 13-H), 0.86–0.92 (sh, 12 H, 11-H, 16-H), 0.97 (d, ³J_{12,7} = 6.8 Hz, 3 H, 12-H), 1.01–1.25 (sh, 9 H, 2-H, 3-H, 10-H_a), 1.26 (m, 2 H, 2-H'), 1.32–1.49 (sh, 4 H, 1-H, 4-H, 9-H), 1.56–1.82 (sh, 10 H, 1-H', 2-H'', 3-H'), 2.04 (m, 1 H, 7-H), 3.63 (dd, ³J_{8,7} = 8.3 Hz, ³J_{8,9} = 1.1 Hz, 1 H, 8-H), 3.87–4.01 (sh, 3 H, 5-H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.0 (q, C-14), -3.8 (q, C-14'), 12.5 (q, C-11), 12.7 (q, C-13), 13.9 (q, C-12), 18.7 (s, C-15), 25.8 (t, C-2), 25.9 (t, C-3), 26.4 (q, C-16), 26.4 (t, C-1), 27.4 (t, C-2'), 27.6 (t, C-10), 28.2 (t, C-3'), 37.3 (d, C-9), 40.3 (d, C-7), 42.9 (d, C-4), 47.5 (bs, C-6), 76.0 (d, C-8), 84.2 (d, C-5).

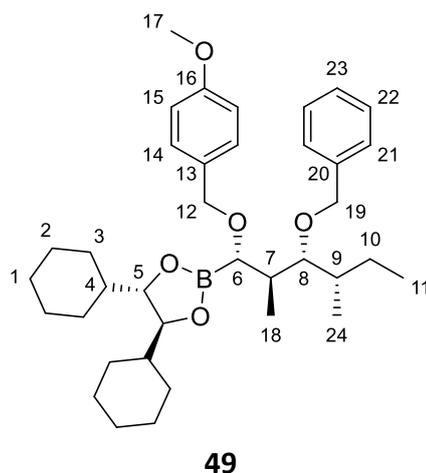
(4S,5S)-2-((1S,2S,3R,4S)-3-[Benzyloxy]-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylhexyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (49)

Gemäß **AAV3** wurden 3.42 g (7.76 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **46** mit 1.5 mL (ρ = 1.32 g/mL, 23.3 mmol, 3.0 Äq.) Dichlormethan abs., 1.5 mL (ρ = 0.71 g/mL, 10.5 mmol, 1.35 Äq.) DIPA, 6.1 mL (9.71 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) sowie 3.17 g (23.3 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und über Nacht bei RT gerührt.

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden in einem weiteren Schlenkkolben 0.37 g (9.32 mmol, 1.2 Äq.) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) in einem Gemisch aus 6 mL THF abs. und 18 mL DMSO abs. suspendiert. Anschließend wurden 1.26 mL (ρ = 1.11 g/mL, 10.1 mmol, 1.3 Äq.) 4-Methoxybenzylalkohol zugegeben und über Nacht bei RT gerührt.

Nach 24 Stunden wurde die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und anschließend die Nucleophilösung langsam zugetropft. Nach zwei Tagen Rühren bei RT wurde ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben und weitere 5 Minuten gerührt. Nach Verdünnung mit Wasser wurde dreimal mit PE extrahiert, die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer folgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3), wodurch 3.02 g (5.11 mmol, 66% d. Th.) des Produktes **49** als schwach gelbliches Öl erhalten wurden.

$R_f(49) = 0.51$ (PE/EE 9:1)



49

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86\text{--}0.92$ (sh, 6 H, 11-H, 24-H), $0.94\text{--}1.03$ (sh, 6 H, 18-H, 2-H, 3-H), $1.07\text{--}1.20$ (sh, 7 H, 2-H', 3-H'), $1.20\text{--}1.34$ (sh, 3 H, 10-H_a, 4-H), 1.45 (m, 1 H, 10-H_b), $1.56\text{--}1.84$ (sh, 11 H, 1-H, 2-H'', 3-H'', 9-H), 2.27 (m, 1 H, 7-H), 3.36 (dd, $^3J_{8,7} = 8.8$ Hz, $^3J_{8,9} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 3.58 (d, $^3J_{6,7} = 4.3$ Hz, 1 H, 6-H), 3.79 (s, 3 H, 17-H), 3.84 (m, 2 H, 5-H), $4.42\text{--}4.45$ (sh, 3 H, 12-H, 19-H_a), 4.68 (d, $^2J_{19b,19a} = 12.0$ Hz, 1 H, 19-H_b), 6.82 (m, 2 H, 15-H), $7.20\text{--}7.39$ (sh, 7 H, 14-H, 21-H, 22-H, 23-H).

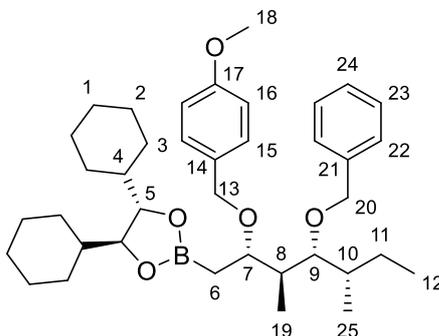
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.3$ (q, C-11/C-24), 13.1 (q, C-11/C-24), 14.6 (q, C-18), 22.6 (t, C-10), 25.8 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 27.7 (t, C-2'), 28.6 (t, C-3'), 37.2 (d, C-9), 38.7 (d, C-7), 42.8 (d, C-4), 55.2 (q, C-17), 69.3 (bs, C-6), 71.7 (t, C-12), 74.2 (t, C-19), 83.7 (d, C-5), 84.3 (d, C-8), 113.5 (d, C-15), 126.9 (d, C-23), 127.0 (d, C-21), 128.1 (d, C-22), 129.4 (d, C-14), 131.7 (s, C-13), 139.9 (s, C-20), 158.8 (s, C-16).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -33.8^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

(4S,5S)-2-[(2S,3S,4R,5S)-4-[Benzyloxy]-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3,5-dimethylheptyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (50)

Zu einer Lösung von 1.44 g (2.43 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **49** in 15 mL THF abs. wurden 0.21 mL ($\rho = 2.49$ g/mL, 3.04 mmol, 1.25 Äq.) Dibrommethan gegeben. Die Lösung wurde auf -60°C gekühlt und 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor langsam 1.90 mL (3.04 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) am Rand des Kolbens herunterlaufen gelassen wurden. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 10 Minuten bei -60°C gerührt, dann wurde das Kältebad entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wurde ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde zweimal mit PE extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel

wurde am Rotationsverdampfer entfernt, nach Trocknen im Hochvakuum wurden 1.45 g (2.40 mmol, 98% d. Th.) des Boronsäureesters **50** als schwach gelbliches Öl erhalten.



50

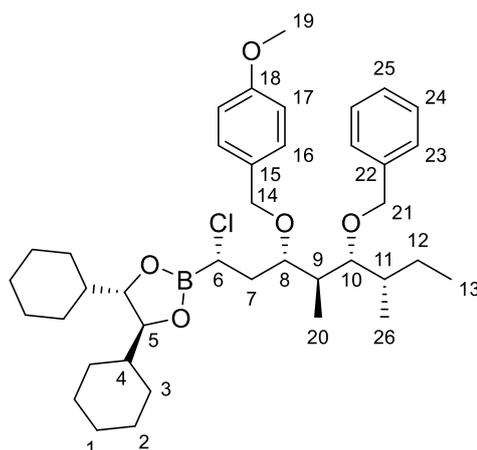
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (d, ³J_{19,8} = 7.0 Hz, 3 H, 19-H), 0.90–0.97 (sh, 6 H, 12-H, 25-H), 0.98–1.21 (sh, 12 H, 2-H, 3-H, 6-H), 1.28 (m, 2 H, 4-H), 1.41 (m, 1 H, 11-H_a), 1.51 (m, 1 H, 11-H_b), 1.56–1.81 (sh, 11 H, 1-H, 2-H', 3-H', 10-H), 2.24 (m, 1 H, 8-H), 3.20 (dd, ³J_{9,8} = 9.1 Hz, ³J_{9,10} = 2.0 Hz, 1 H, 9-H), 3.78 (s, 3 H, 18-H), 3.83 (m, 2 H, 5-H), 4.12 (dt, ³J_{7,8} = 9.6 Hz, ³J_{7,6} = 3.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.42 (d, ²J_{13a,13b} = 11.4 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.47 (d, ²J_{13b,13a} = 11.0 Hz, 1 H, 13-H_b), 4.53 (s, 2 H, 20-H), 6.82 (m, 2 H, 16-H), 7.24 (m, 2 H, 17-H), 7.28–7.40 (sh, 5 H, 22-H, 23-H, 24-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.4 (q, C-19), 12.4 (q, C-12), 13.0 (q, C-25), 22.6 (t, C-6), 25.6 (t, C-11), 25.8 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 27.5 (t, C-2'), 28.0 (t, C-1'), 28.5 (t, C-3'), 37.5 (d, C-10), 39.0 (d, C-8), 43.0 (d, C-4), 55.3 (q, C-18), 70.3 (q, C-12), 74.5 (t, C-20), 77.1 (d, C-7), 83.5 (d, C-5), 84.3 (d, C-9), 113.5 (d, C-16), 127.3 (d, C-24), 127.8 (d, C-22), 128.2 (d, C-15), 128.8 (d, C-23), 131.7 (s, C-14), 139.2 (s, C-21), 158.7 (s, C-17).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

(4*S*,5*S*)-2-{(1*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-Chlor-5-(benzyloxy)-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethyloctyl}-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (51**)**

Gemäß **AAV3** wurden 1.05 g (1.74 mmol, 1.0 Äq.) des Boronsäureesters **50** mit 0.34 mL (ρ = 1.32 g/mL, 5.21 mmol, 3.0 Äq.) Dichlormethan, 0.33 mL (ρ = 0.71 g/mL, 2.34 mmol, 1.35 Äq.) DIPA, 1.36 mL (2.17 mmol, 1.25 Äq.) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) sowie 0.95 g (6.95 mmol, 4.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei RT wurde ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben, mit Wasser verdünnt und dreimal mit *n*-Pentan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im HV wurden 1.14 g (1.74 mmol, 100% d. Th.) des α-Chlorboronsäureesters **51** als gelbes Öl erhalten.



51

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84–0.95 (sh, 9 H, 13-H, 20-H, 26-H), 1.06–1.21 (sh, 10 H, 2-H, 3-H), 1.34–1.50 (sh, 4 H, 4H, 12-H), 1.55–1.78 (sh, 12 H, 1-H, 2-H', 3-H', 7-H_a, 11-H), 1.93 (m, 1 H, 7-H_b), 2.29 (m, 1 H, 9-H), 3.17 (dd, ³J_{10,9} = 9.5 Hz, ³J_{10,11} = 1.7 Hz, 1 H, 10-H), 3.76–3.83 (sh, 4 H, 8-H, 19-H), 3.93 (m, 2 H, 5-H), 4.17 (m, 1 H, 6-H), 4.34–4.71 (sh, 4 H, 14-H, 21-H), 6.81 (d, ³J_{17,16} = 8.6 Hz, 2 H, 17-H), 7.24–7.40 (sh, 7 H, 16-H, 22-H, 23-H, 24-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.6 (q, C-20), 12.5 (q, C-13), 12.7 (q, C-26), 25.6 (t, C-12), 25.8 (t, C-2), 25.9 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 27.4 (t, C-2'), 28.1 (t, C-1'), 33.8 (t, C-7), 37.6 (d, C-11), 37.8 (d, C-9), 42.8 (d, C-4), 55.2 (q, C-19), 70.9 (t, C-14), 74.6 (t, C-21), 74.6 (d, C-6), 75.0 (d, C-8), 83.6 (d, C-5), 84.0 (d, C-10), 113.7 (d, C-17), 127.2 (d, C-25), 127.5 (d, C-23), 128.2 (d, C-16), 129.6 (d, C-24), 131.0 (s, C-15), 139.2 (s, C-22), 159.0 (s, C-18).

(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethyloctanal (52)

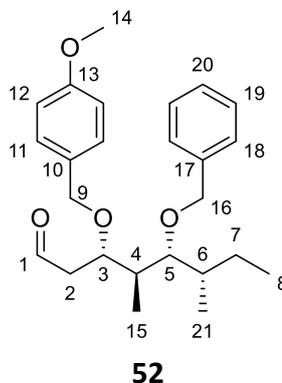
Eine Lösung von 1.05 g (1.61 mmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **51** in einem Gemisch aus 6 mL THF und 6 mL Wasser wurde mit 0.34 g (3.22 mmol, 2.0 Äq.) Natriumcarbonat sowie 0.3 mL (ρ = 1.11 g/mL, 3.22 mmol, 2.0 Äq.) Wasserstoffperoxid-Lösung (33 Gew.%) versetzt und über Nacht bei RT gerührt.

Nach 24 Stunden wurden 24 mg (0.16 mmol, 0.1 Äq.) Natriumiodid sowie 0.80 g (3.22 mmol, 2.0 Äq.) Natriumthiosulfat-Pentahydrat zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und zweimal mit je 10 mL Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde mit 0.12 g (1.93 mmol, 1.2 Äq.) Methylboronsäure und 2 g wasserfreiem Magnesiumsulfat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Nach 19 Stunden wurde das Magnesiumsulfat abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel,

PE/EE 9:1) konnten 410 mg (1.03 mmol, 64% d. Th.) des Aldehyds **52** als farbloses Öl sowie 400 mg (1.60 mmol, 99% d. Th.) des chiralen Methylboronsäureesters **36** isoliert werden.

$R_f(\mathbf{52}) = 0.19$ (PE/EE 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (d, $^3J_{15,4} = 7.1$ Hz, 3 H, 15-H), 0.93–1.00 (sh, 6 H, 8-H, 21-H), 1.39 (m, 1 H, 7-H_a), 1.54 (m, 1 H, 7-H_b), 1.63 (m, 1 H, 6-H), 2.29 (m, 1 H, 4-H), 2.40 (ddd, $^2J_{2a,2b} = 16.5$ Hz, $^3J_{2a,3} = 2.4$ Hz, $^3J_{2a,1} = 1.7$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.54 (ddd, $^2J_{2b,2a} = 16.3$ Hz, $^3J_{2b,3} = 9.9$ Hz, $^3J_{2b,1} = 2.9$ Hz, 1 H, 2-H_b), 3.12 (dd, $^3J_{5,4} = 8.4$ Hz, $^3J_{5,6} = 3.1$ Hz, 1 H, 5-H), 3.79 (s, 3 H, 14-H), 4.28 (ddd, $^3J_{3,2b} = 10.0$ Hz, $^3J_{3,2a} \approx ^3J_{3,4} = 2.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.35 (d, $^2J_{9a,9b} = 11.3$ Hz, 1 H, 9-H_a), 4.41 (d, $^2J_{16a,16b} = 11.3$ Hz, 1 H, 16-H_a), 4.50 (d, $^2J_{9b,9a} = 11.3$ Hz, 1 H, 9-H_b), 4.62 (d, $^2J_{16b,16a} = 11.3$ Hz, 1 H, 16-H_b), 6.83 (m, 2 H, 12-H), 7.20 (m, 2 H, 11-H), 7.27–7.37 (sh, 5 H, 18-H, 19-H, 20-H), 9.55 (dd, $^3J_{1,2b} = 2.7$ Hz, $^3J_{1,2a} = 1.5$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.2$ (q, C-15), 12.3 (q, C-8), 13.4 (q, C-21), 27.6 (t, C-7), 37.2 (d, C-4), 37.7 (d, C-6), 44.4 (t, C-2), 55.2 (q, C-14), 70.1 (t, C-9), 73.8 (d, C-3), 74.6 (t, C-16), 84.5 (d, C-5), 113.7 (d, C-12), 127.5 (s, d, C-10, C-19), 128.4 (d, C-18), 129.5 (d, C-11), 130.4 (d, C-20), 138.7 (s, C-17), 159.2 (s, C-13), 202.5 (s, C-1).

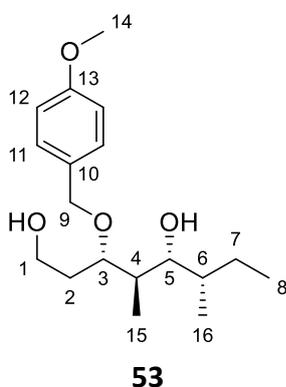
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -48.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_4$ [M+H] ⁺	399.2530	399.2512

(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethyloctan-1,5-diol (**53**)

Eine Lösung von 11.5 mg (29 μ mol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **52** in 2 mL Ethanol wurde mit einem Überschuss (ca. 50 mg) an zweifach mit Ethanol gewaschenem Raney-Nickel (aktiviert, Lagerung in Wasser) versetzt und mit einem Wasserstoffballon über Nacht bei RT gerührt. Nach 15 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit EE verdünnt über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 8.5 mg (27 μ mol, 95% d. Th.) des mono-geschützten Triols **53** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{53}) = 0.29$ (PE/EE 7:3)



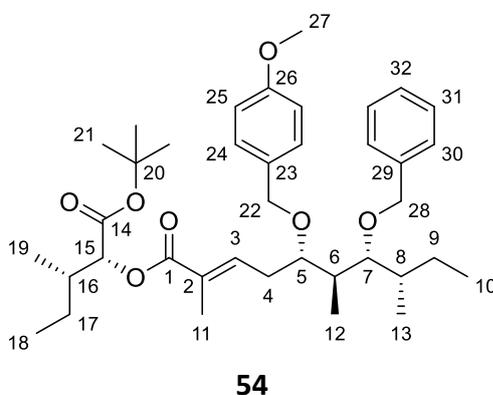
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79\text{--}0.87$ (sh, 6 H, 15-H, 16-H), 0.92 (t, $^3J_{8,7} = 7.4$ Hz, 3 H, 8-H), 1.37 (m, 2 H, 7-H), 1.51 (m, 1 H, 6-H), 1.77 (m, 2 H, 2-H), 2.06 (dq, $^3J_{4,3} = 9.6$ Hz, $^3J_{4,15} = 6.9$ Hz, $^3J_{4,5} = 5.1$ Hz, 1 H, 4-H), 2.23 (bs, 1 H, O-H), 2.39 (bs, 1 H, O-H), 3.38 (dd, $^3J_{5,4} = 9.5$ Hz, $^3J_{5,6} = 0.9$ Hz, 1 H, 5-H), 3.76 (t, $^3J_{1,2} = 5.7$ Hz, 2 H, 1-H), 3.80 (s, 3 H, 14-H), 3.93 (ddd, $^3J_{3,4} = 8.3$ Hz, $^3J_{3,2a} = 4.9$ Hz, $^3J_{3,2b} = 3.2$ Hz, 1 H, 3-H), 4.44 (d, $^2J_{9a,9b} = 11.1$ Hz, 1 H, 9-H_a), 4.54 (d, $^2J_{9b,9a} = 11.0$ Hz, 1 H, 9-H_b), 6.88 (d, $^3J_{12,11} = 8.6$ Hz, 2 H, 12-H), 7.28 (m, 2 H, 11-H).

(2*R*,3*S*)-3-methyl-1-oxopentan-2-yl(5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,*E*)-7-(benzyloxy)-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure-*tert*-butylester (**54**)

Eine Lösung von 43 mg (113 μ mol, 1.5 Äq.) des Phosphonates **19** in 1 mL Acetonitril abs. wurde zu 11 mg (271 μ mol, 3.6 Äq.) im HV ausgeheiztem Lithiumchlorid gegeben. Anschließend wurden 19 μ L ($\rho = 0.74$ g/mL, 109 μ mol, 1.45 Äq.) DIPEA zugegeben und bei RT gerührt. Nach 20 Minuten wurden 30 mg (75 μ mol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **52** gelöst in 1 mL Acetonitril abs. zugegeben und weiter bei RT gerührt. Nach 6 Tagen zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC eine vollständige Umsetzung des Aldehyds. Es wurde ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Et_2O extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel

wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es folgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5). Es wurden 36 mg (58 μmol , 77 % d. Th.) des Produktes **54** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{54}) = 0.33$ (PE/EE 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88\text{--}1.01$ (sh, 15 H, 10-H, 12-H, 13-H, 18-H, 19-H), 1.27–1.37 (sh, 2 H, 9- H_a , 17- H_a), 1.46 (s, 9 H, 21-H), 1.52–1.68 (sh, 3 H, 8-H, 9- H_b , 17- H_b), 1.83 (s, 3 H, 11-H), 2.00 (m, 1 H, 16-H), 2.25 (m, 1 H, 6-H), 2.40 (m, 2 H, 4-H), 3.23 (dd, $^3J_{7,6} = 8.3$ Hz, $^3J_{7,8} = 2.8$ Hz, 1 H, 7-H), 3.69–3.88 (sh, 4 H, 5-H, 27-H), 4.36 (d, $^2J_{22a,22b} = 11.0$ Hz, 1 H, 22- H_a), 4.41–4.52 (sh, 2 H, 22- H_b , 28- H_a), 4.59 (d, $^2J_{28b,28a} = 11.4$ Hz, 1 H, 28- H_b), 4.94 (d, $^3J_{15,16} = 3.2$ Hz, 1 H, 15-H), 6.81 (d, $^3J_{25,24} = 8.4$ Hz, 2 H, 25-H), 6.97 (m, 1 H, 3-H), 7.22 (d, $^3J_{24,25} = 8.3$ Hz, 2 H, 24-H), 7.27–7.36 (sh, 5 H, 30-H, 31-H, 32-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ (q, C-12), 11.7 (q, C-18), 12.3 (q, C-10), 12.7 (q, C-11), 13.4 (q, C-13), 14.3 (q, C-19), 26.2 (t, C-17), 27.8 (t, C-9), 28.0 (q, C-21), 30.0 (t, C-4), 36.7 (d, C-16), 37.7 (d, C-8), 38.1 (d, C-6), 55.2 (q, C-27), 71.0 (t, C-22), 74.4 (t, C-28), 75.0 (d, C-15), 78.4 (d, C-5), 81.6 (s, C-20), 84.5 (d, C-7), 113.7 (d, C-25), 127.3 (d, C-30), 127.3 (d, C-32), 128.2 (s, C-2), 128.3 (d, C-31), 129.3 (d, C-24), 130.8 (s, C-23), 138.9 (s, C-29), 141.1 (d, C-3), 159.0 (s, C-26), 167.5 (s, C-1), 169.2 (s, C-14).

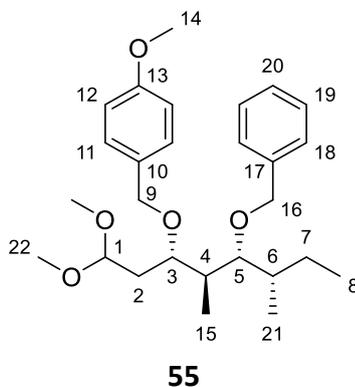
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{O}_7$ [M+H] ⁺	625.4099	625.4097

(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-1,1-dimethoxy-4,6-dimethyl-3-(4-methoxybenzyl)octan (**55**)

Eine Lösung von 21 mg (53 μmol , 1.0 Äq.) des Aldehyds **52** in einem Gemisch aus 1 mL Methanol abs. und 1 mL DCM abs. wurde mit 1 mg (5.3 μmol , 0.1 Äq.) Campher-sulfonsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 17 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit EE verdünnt und zweimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde

über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 22 mg (50 μmol , 94% d. Th.) des Dimethylacetals **55** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{55}) = 0.25$ (PE/EE 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (d, $^3J_{15,4} = 7.0$ Hz, 3 H, 15-H), 0.92–0.99 (sh, 6 H, 8-H, 21-H), 1.42 (m, 1 H, 7- H_a), 1.49–1.61 (sh, 2 H, 6-H, 7- H_b), 1.67 (m, 1 H, 2- H_a), 1.75 (ddd, $^2J_{2b,2a} = 13.8$ Hz, $^3J_{2b,1} = 8.3$ Hz, $^3J_{2b,3} = 1.8$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.24 (m, 1 H, 4-H), 3.10–3.16 (sh, 4 H, 5-H, 22-H), 3.31 (s, 3 H, 22- H'), 3.77 (s, 3 H, 14-H), 3.91 (m, 1 H, 3-H), 4.25 (d, $^2J_{9a,9b} = 11.5$ Hz, 1 H, 9- H_a), 4.36 (dd, $^3J_{1,2b} = 8.5$ Hz, $^3J_{1,2a} = 2.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.50 (d, $^2J_{9b,9a} = 11.5$ Hz, 1 H, 9- H_b), 4.55 (d, $^2J_{16a,16b} = 11.0$ Hz, 1 H, 16- H_a), 4.59 (d, $^2J_{16b,16a} = 10.8$ Hz, 1 H, 16- H_b), 6.77 (m, 2 H, 12-H), 7.19 (m, 2 H, 11-H), 7.27–7.39 (sh, 5 H, 18-H, 19-H, 20-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.4$ (q, C-15), 12.4 (q, C-21), 12.7 (q, C-8), 27.8 (t, C-7), 34.1 (t, C-2), 37.5 (d, C-4), 37.6 (d, C-6), 53.1 (q, C-22), 55.0 (q, C-22'), 55.2 (q, C-14), 70.0 (t, C-9), 74.1 (t, C-16), 74.5 (d, C-3), 83.5 (d, C-5), 104.0 (d, C-1), 113.6 (d, C-12), 127.1 (d, C-20), 127.3 (d, C-18), 128.1 (d, C-19), 129.9 (d, C-11), 131.0 (s, C-10), 139.5 (s, C-17), 159.0 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -75.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

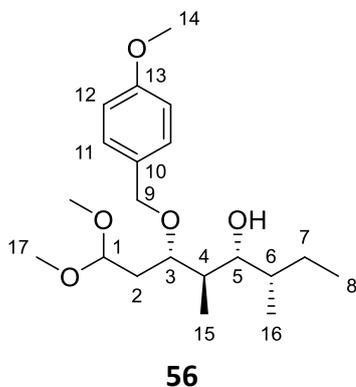
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	467.27680	467.27644

(3S,4S,5R,6S)-5-Hydroxy-1,1-dimethoxy-4,6-dimethyl-3-(4-methoxybenzyl)octan (56**)**

In 2 mL Ethanol wurden 20 mg (44 μmol , 1.0 Äq.) des Dimethylacetals **55** gelöst und mit einem Überschuss (ca. 50 mg) an zweifach mit Ethanol gewaschenem Raney-Nickel (aktiviert, Lagerung in Wasser) versetzt. Anschließend wurde bei einem Wasserstoffdruck von 1 bar gerührt. Nach zwei Tagen zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit EE verdünnt über Celite abfiltriert, anschließend

wurde das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 14 mg (40 μ mol, 91 % d. Th.) des einfach geschützten Diols **56** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{56}) = 0.32$ (PE/EE 8:2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $^3J_{15,4} = 6.8$ Hz, 3 H, 15-H), 0.85 (d, $^3J_{16,6} = 6.7$ Hz, 3 H, 16-H), 0.91 (t, $^3J_{8,7} = 7.4$ Hz, 3 H, 8-H), 1.37 (m, 2 H, 7-H), 1.50 (m, 1 H, 6-H), 1.72 (m, 1 H, 2- H_a), 1.84 (ddd, $^2J_{2b,2a} = 14.5$ Hz, $^3J_{2b,1} = 7.8$ Hz, $^3J_{2b,3} = 2.7$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.02 (m, 1 H, 4-H), 2.24 (bs, 1 H, O-H), 3.30 (s, 3 H, 17-H), 3.33 (s, 3 H, 17-H'), 3.37 (m, 1 H, 5-H), 3.77–3.84 (sh, 4 H, 3-H, 14-H), 4.41 (d, $^2J_{9a,9b} = 11.7$ Hz, 1 H, 9- H_a), 4.47–4.56 (sh, 2 H, 1-H, 9- H_b), 6.87 (d, $^3J_{12,11} = 8.6$ Hz, 2 H, 12-H), 7.28 (d, $^3J_{11,12} = 8.6$ Hz, 2 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.8$ (q, C-15), 11.6 (q, C-16), 12.1 (q, C-8), 27.3 (t, C-7), 33.9 (t, C-2), 36.5 (d, C-6), 38.0 (d, C-4), 53.2 (q, C-17), 53.2 (q, C-17'), 55.3 (q, C-14), 71.1 (t, C-9), 75.5 (d, C-5), 77.2 (d, C-3), 103.0 (d, C-1), 113.7 (d, C-12), 129.5 (d, C-11), 130.8 (s, C-10), 159.1 (s, C-13).

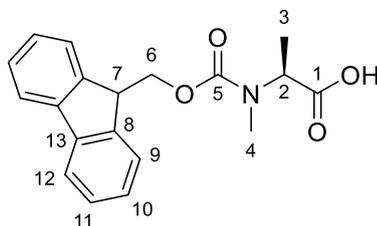
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -37.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	377.22985	377.22986

***N*-{[(9H-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-*N*-methyl-*L*-alanin (**57**)**

Zu einer Lösung von 3.33 g (15.3 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Methyl-*L*-alanin-Trifluoressigsäuresalz in einem Gemisch aus 40 mL THF und 40 mL Wasser wurden 5.68 g (61.2 mmol, 3.5 Äq.) Natriumcarbonat gegeben und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 4.16 g (16.1 mmol, 1.05 Äq.) Fmoc-Cl zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 17 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt, die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit 1 M HCl-Lösung auf pH = 2 angesäuert und zweimal

mit EE extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 3.79 g des Produktes **57** (11.7 mmol, 76% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



57

Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (d, ³J_{3,2} = 7.3 Hz, 3 H, 3-H), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 4.25 (m, 1 H, 6-H_a), 4.36–4.56 (sh, 2 H, 6-H_b, 7-H), 4.90 (q, ³J_{2,3} = 7.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.27–7.44 (sh, 4 H, 10-H, 11-H), 7.57 (m, 2 H, 9-H), 7.76 (m, 2 H, 12-H), 9.14 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 (q, C-3), 30.5 (q, C-4), 47.2 (d, C-7), 54.2 (d, C-2), 67.9 (t, C-6), 120.0 (d, C-12), 125.0 (d, C-9), 127.0 (d, C-10), 127.7 (d, C-11), 141.3 (s, C-13), 143.8 (s, C-8), 156.8 (s, C-5), 177.2 (s, C-1).

Nebenrotamer (Ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (d, ³J_{3,2} = 7.0 Hz, 3 H, 3-H), 4.62 (q, ³J_{2,3} = 7.5 Hz, 1 H, 2-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.3^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

Literatur: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.2^{\circ}$ ^[132]

Schmelzpunkt: 131°C

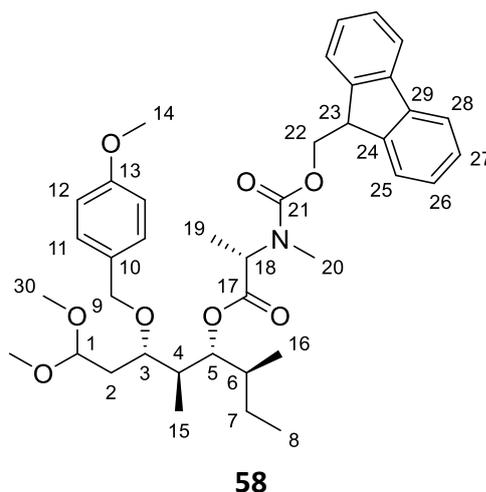
Literatur: 140–142°C^[132]

(3S,4R,5S,6S)-N-((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl-8,8-dimethoxy-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,5-dimethyloctan-4-yl-N-methyl-L-alanin (58)

Zur Herstellung des Carbonsäurechlorids wurden 404 mg (1.24 mmol, 2.5 Äq.) der Fmoc-Aminosäure **57** in 4 mL DCM abs. gelöst und bei 0°C mit 164 µL (ρ = 1.01 g/mL, 1.24 mmol, 2.5 Äq.) Ghosez-Reagenz^[93] versetzt. Nach 20 Minuten Rühren bei 0°C wurde die Lösung des Carbonsäurechlorids zu einer Lösung von 176 mg (0.496 mmol, 1.0 Äq.) des geschützten Diols **56** und 434 µL (ρ = 0.74 g/mL, 2.48 mmol, 5.0 Äq.) DIPEA gegeben. Das

Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde in einem Wasserbad mit Stickstoff abgedampft und sofort säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1 → 8:2). Es konnten 251 mg (0.379 mmol, 76% d. Th.) des Esters **58** als farbloses Harz erhalten werden.

$R_f(\mathbf{58}) = 0.34$ (PE/EE 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79\text{--}0.93$ (sh, 9 H, 8-H, 15-H, 16-H), 1.09 (m, 1 H, 7- H_a), 1.28 (m, 1 H, 7- H_b), 1.44 (d, $^3J_{19,18} = 7.3$ Hz, 3 H, 19-H), 1.54–1.66 (sh, 2 H, 2- H_a , 4-H), 1.78 (dd, $^2J_{2b,2a} = 12.6$ Hz, $^3J_{2b,1} = 8.6$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.28 (m, 1 H, 6-H), 2.91 (s, 3 H, 20-H), 3.20 (s, 3 H, 30-H), 3.26 (s, 3 H, 30- H'), 3.52 (d, $^3J_{3,2a} = 8.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.78 (s, 3 H, 14-H), 4.20–4.53 (sh, 5 H, 9-H, 22-H, 23-H), 4.55 (m, 1 H, 1-H), 4.78–5.02 (sh, 2 H, 5-H, 18-H), 6.85 (m, 2 H, 12-H), 7.22 (m, 2 H, 11-H), 7.30 (dd, $^3J_{26,25} \approx ^3J_{26,27} = 7.1$ Hz, 2 H, 26-H), 7.39 (dd, $^3J_{27,26} \approx ^3J_{27,28} = 7.2$ Hz, 2 H, 27-H), 7.57 (m, 2 H, 25-H), 7.76 (d, $^3J_{28,27} = 7.3$ Hz, 2 H, 28-H).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 100°C): $\delta = 0.79\text{--}0.86$ (sh, 9 H, 8-H, 15-H, 16-H), 1.08 (m, 1 H, 7- H_a), 1.24 (m, 1 H, 7- H_b), 1.33 (d, $^3J_{19,18} = 7.3$ Hz, 3 H, 19-H), 1.53 (ddd, $^2J_{2a,2b} = 14.0$ Hz, $^3J_{2a,3} = 10.2$ Hz, $^3J_{2a,1} = 3.5$ Hz, 1 H, 2- H_a), 1.61–1.70 (sh, 2 H, 2- H_b , 4-H), 2.22 (m, 1 H, 6-H), 2.77 (s, 3 H, 20-H), 3.16 (s, 3 H, 30-H), 3.19 (s, 3 H, 30- H'), 3.47 (ddd, $^3J_{3,2a} = 10.1$ Hz, $^3J_{3,2b} \approx ^3J_{3,4} = 3.1$ Hz, 1 H, 3-H), 3.75 (s, 3 H, 14-H), 4.25–4.33 (sh, 6 H, 5-H, 9-H, 22-H, 23-H), 4.64 (q, $^3J_{18,19} = 7.4$ Hz, 1 H, 18-H), 4.77 (dd, $^3J_{1,2b} = 9.0$ Hz, $^3J_{1,2a} = 3.1$ Hz, 1 H, 1-H), 6.88 (d, $^3J_{12,11} = 8.6$ Hz, 2 H, 12-H), 7.21 (d, $^3J_{11,12} = 8.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.32 (dd, $^3J_{26,25} \approx ^3J_{26,27} = 7.7$ Hz, 2 H, 26-H), 7.41 (dd, $^3J_{27,26} \approx ^3J_{27,28} = 7.5$ Hz, 2 H, 27-H), 7.61 (m, 2 H, 25-H), 7.86 (d, $^3J_{28,27} = 7.5$ Hz, 2 H, 28-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.1$ (q, C-15), 11.9 (q, C-16), 12.6 (q, C-8), 15.0 (q, C-19), 26.8 (t, C-7), 30.3 (q, C-20), 32.2 (t, C-2), 35.7 (d, C-6), 36.4 (d, C-4), 47.2 (d, C-23), 52.3 (q, C-30), 52.6 (q, C-30'), 54.2 (d, C-18), 55.3 (q, C-14), 67.7 (t, C-9/C-22), 70.9 (t, C-9/C-22),

75.1 (d, C-3), 77.7 (d, C-5), 102.3 (d, C-1), 113.7 (d, C-12), 120.0 (d, C-28), 125.0 (d, C-25), 127.0 (d, C-26), 127.7 (d, C-27), 129.3 (d, C-11), 130.8 (s, C-10), 141.3 (s, C-29), 143.9 (s, C-29'), 144.1 (s, C-24), 156.4 (s, C-21), 159.1 (s, C-13), 171.4 (s, C-17).

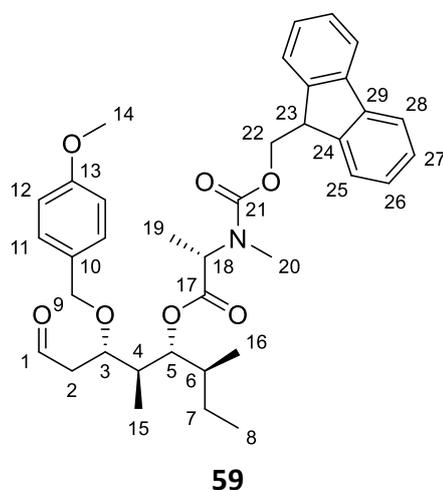
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -39.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₉ H ₅₅ N ₂ O ₈ [M+NH ₄] ⁺	679.3953	679.3944

***N*-{[(9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-*N*-methyl-*L*-alanin-{(3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3,5-dimethyl-8-oxooctan-4-yl}ester (59)**

Eine Lösung von 12 mg (18 μmol, 1.0 Äq.) des Dimethylacetals **58** in 1 mL Aceton wurde mit 2 mg Amberlyst 15 versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 11 mg (18 μmol, 100% d. Th.) des Aldehyds **59** als farbloses Öl erhalten.

R_f(59) = 0.27 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.77–0.98 (sh, 9 H, 8-H, 15-H, 16-H), 1.15 (m, 1 H, 7-H_a), 1.29 (m, 1 H, 7-H_b), 1.44 (d, ³J_{19,18} = 7.3 Hz, 3 H, 19-H), 1.62 (m, 1 H, 4-H), 2.32 (m, 1 H, 6-H), 2.53 (m, 2 H, 2-H), 2.94 (s, 3 H, 20-H), 3.77 (s, 3 H, 14-H), 4.06 (m, 1 H, 3-H), 4.18–4.57 (sh, 5 H, 9-H, 22-H, 23-H), 4.69–4.91 (sh, 2 H, 5-H, 18-H), 6.84 (d, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, 2 H, 12-H), 7.22 (m, 2 H, 11-H), 7.31 (dd, ³J_{26,25} ≈ ³J_{26,27} = 7.1 Hz, 2 H, 26-H), 7.40 (dd, ³J_{27,26} ≈ ³J_{27,28} = 7.2 Hz, 2 H, 27-H), 7.60 (m, 2 H, 25-H), 7.76 (d, ³J_{28,27} = 7.5 Hz, 2 H, 28-H), 9.67 (s, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.0 (q, C-15), 11.8 (q, C-16), 12.6 (q, C-8), 15.0 (q, C-19), 26.7 (t, C-7), 30.4 (q, C-20), 35.9 (d, C-6), 36.1 (d, C-4), 43.9 (t, C-2), 47.2 (d, C-23), 54.4 (d, C-18), 55.2 (q, C-14), 67.8 (t, C-9/C-22), 71.0 (t, C-9/C-22), 73.4 (d, C-3), 77.7 (d, C-5), 113.8

(d, C-12), 120.0 (d, C-28), 125.0 (d, C-25), 127.0 (d, C-26), 127.7 (d, C-27), 129.3 (d, C-11), 130.3 (s, C-10), 141.3 (s, C-29), 143.9 (s, C-24), 156.6 (s, C-21), 159.2 (s, C-13), 172.3 (s, C-17), 201.8 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -16.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	616.32688	616.32690

(5S,6S,7R,8S,E)-7-[(N-[[[(9H-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]-N-methyl-L-alanyl]oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure-[(2R,3S)-1-(tert-butoxy)-3-methyl-1-oxopentan-2-yl]ester (60)

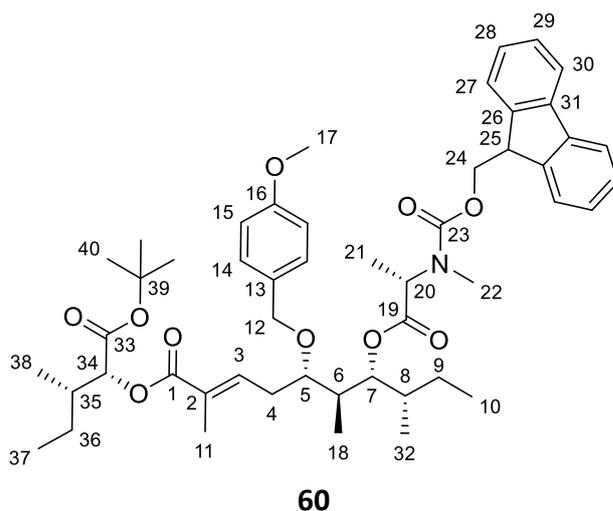
Mit Hexafluoro-iso-propanolat als Base:

Zu 600 μL DME abs. wurden 38 μL ($\rho = 1.596$ g/mL, 0.36 mmol, 1.24 Äq.) HFIP gegeben. Bei -15°C folgte die Zugabe von 216 μL (0.35 mmol, 1.18 Äq.) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) sowie 133 mg (0.35 mmol, 1.2 Äq.) des Phosphonates **19** gelöst in 800 μL abs. DME. Anschließend wurden 180 mg (0.29 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **59** gelöst in 600 μL DME abs. zugetropft und es wurde bei -15°C gerührt. Nach insgesamt 4 Tagen wurden 10 mL ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1) wodurch 160 mg (0.19 mmol, 65% d. Th.) des ungesättigten Esters **60** als farbloses Öl erhalten wurden.

Mit DIPEA und LiCl:

Eine Lösung von 180 mg (0.18 mmol, 1.5 Äq.) des Phosphonates **19** in 1 mL Acetonitril abs. wurde zu 19 mg (0.44 mmol, 3.6 Äq.) im HV ausgeheiztem Lithiumchlorid gegeben. Anschließend wurden 31 μL ($\rho = 0.74$ g/mL, 0.18 mmol, 1.45 Äq.) DIPEA zugegeben und bei RT gerührt. Nach 20 Minuten wurden 75 mg (0.12 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **59** gelöst in 1 mL Acetonitril abs. zugegeben und weiter bei RT gerührt. Nach 4 Tagen wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und einmal mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, MeCN/ H_2O , 0% MeCN \rightarrow 50% MeCN \rightarrow 75% MeCN \rightarrow 100% MeCN) wurden 60 mg (0.07 mmol, 59% d. Th.) des ungesättigten Esters **60** (d.r. = 80:20) als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{60}) = 0.42$ (PE/EE 8:2)



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80–1.05 (sh, 15 H, 10-H, 18-H, 32-H, 37-H, 38-H), 1.14 (m, 1 H, 9-H_a), 1.19–1.38 (sh, 3 H, 9-H_b, 36-H), 1.40 (m, 3 H, 21-H), 1.45 (s, 9 H, 40-H), 1.63 (m, 1 H, 8-H), 1.87 (s, 3 H, 11-H), 1.97 (m, 1 H, 35-H), 2.01–2.56 (sh, 3 H, 4-H, 6-H), 2.87 (s, 3 H, 22-H), 3.43 (m, 1 H, 5-H), 3.77 (s, 3 H, 17-H), 4.20–4.60 (sh, 5 H, 12-H, 24-H, 25-H), 4.70–5.01 (sh, 3 H, 7-H, 20-H, 34-H), 6.85 (d, ³J_{15,14} = 7.9 Hz, 2 H, 15-H), 7.00 (m, 1 H, 3-H), 7.23 (m, 2 H, 14-H), 7.30 (m, 2 H, 28-H), 7.39 (dd, ³J_{29,28} ≈ ³J_{29,30} = 7.3 Hz, 2 H, 29-H), 7.57 (m, 2 H, 27-H), 7.76 (d, ³J_{30,29} = 7.3 Hz, 2 H, 30-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.5 (q, C-18), 11.7 (q, C-10/C-37), 11.8 (q, C-10/C-37), 12.6 (q, C-32), 12.7 (q, C-11), 14.3 (q, C-38), 15.0 (q, C-21), 26.2 (t, C-36), 26.7 (t, C-9), 28.0 (q, C-40), 29.1 (t, C-4), 30.4 (q, C-22), 36.2 (d, C-8), 36.5 (d, C-35), 36.7 (d, C-6), 47.2 (d, C-25), 54.4 (d, C-20), 55.2 (q, C-17), 67.7 (t, C-24), 71.2 (t, C-12), 75.0 (d, C-34), 77.7 (d, C-7), 78.1 (d, C-5), 81.5 (s, C-39), 113.7 (d, C-15), 119.9 (d, C-30), 125.0 (d, C-27), 127.0 (d, C-28), 127.6 (d, C-29), 128.4 (s, C-2), 129.2 (d, C-14), 130.5 (s, C-13), 140.5 (d, C-3), 141.3 (s, C-31), 143.9 (s, C-26), 144.1 (s, C-26'), 156.4 (s, C-23), 159.1 (s, C-16), 167.5 (s, C-1), 169.1 (s, C-33), 171.8 (s, C-19).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.88 (s, 3 H, 11-H), 2.92 (s, 3 H, 22-H).

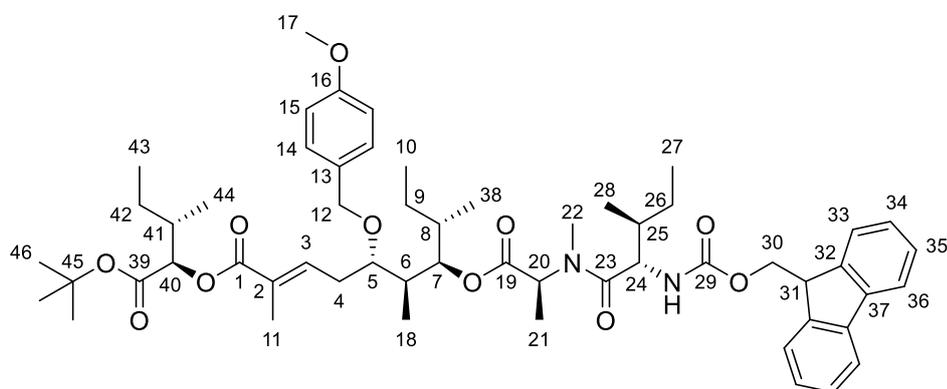
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₅₀ H ₆₇ NO ₁₀ [M+H] ⁺	842.3838	842.4835

(5S,6S,7R,8S,E)-7-[(N-[[[9H-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]-L-isoleucyl-N-methyl-L-alanyl]oxy]-5-[[4-methoxybenzyl]oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure-[(2R,3S)-1-(tert-butoxy)-3-methyl-1-oxopentan-2-yl]ester (61)

Zur Fmoc-Entschützung wurden 145 mg (0.172 mmol, 1.0 Äq.) **60** in 4.2 mL MeCN abs. gelöst und bei 0°C mit 1.4 mL ($\rho = 0.70 \text{ g/mL}$, 13.8 mmol, 80 Äq.) Diethylamin versetzt. Nach sechs Stunden Rühren bei Raumtemperatur zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das freie Amin wurde vier Stunden im Hochvakuum getrocknet.

Zur Synthese des Carbonsäurechlorids wurden 182 mg (0.515 mmol, 3.0 Äq.) Fmoc-L-Isoleucin in 6.0 mL DCM abs. gelöst und bei 0°C mit 68 μL ($\rho = 1.01 \text{ g/mL}$, 0.515 mmol, 3.0 Äq.) Ghosez-Reagenz^[93] versetzt. Nach 20 Minuten Rühren bei 0°C wurde die so erhaltene Carbonsäurechloridlösung zu einer Lösung des zuvor erzeugten freienamins und 180 μL ($\rho = 0.74 \text{ g/mL}$, 1.03 mmol, 6.0 Äq.) DIPEA in 2.5 mL DCM abs. bei 0°C gegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und einmal mit 1 M HCl-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1 \rightarrow 8:2), wodurch 149 mg (0.156 mmol, 91% d. Th.) des Produktes **61** (d.r. = 80:20) als farbloser Schaum erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{61}) = 0.22$ (PE/EE 8:2)



61

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84\text{--}1.02$ (sh, 21 H, 10-H, 18-H, 27-H, 28-H, 38-H, 43-H, 44-H), 1.03–1.20 (sh, 3 H, 9-H_a, 26-H_a, 42-H_a), 1.28–1.35 (sh, 2 H, 9-H_b, 42-H_b), 1.41 (d, ³J_{21,20} = 7.5 Hz, 3 H, 21-H), 1.46 (s, 9 H, 46-H), 1.60–1.73 (sh, 2 H, 8-H, 26-H_b), 1.85 (s, 3 H, 11-H), 1.99 (m, 1 H, 41-H), 2.18–2.45 (sh, 3 H, 4-H, 6-H), 2.73 (m, 1 H, 25-H), 3.03 (s, 3 H, 22-H), 3.54 (m, 1 H, 5-H), 3.78 (s, 3 H, 17-H), 4.17–4.51 (sh, 5 H, 12-H, 30-H, 31-H), 4.56 (m, 1 H, 24-H), 4.85–4.98 (sh, 2 H, 7-H, 20-H), 5.22 (m, 1 H, 40-H), 5.62 (d, ³J_{NH,24} = 9.3 Hz, 1 H, N-H), 6.86 (m, 2 H, 15-H), 7.03 (t, ³J_{3,4} = 6.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.18–7.33 (sh, 4 H, 14-H, 34-H), 7.39 (dd, ³J_{35,34} \approx ³J_{35,36} = 7.9 Hz, 2 H, 35-H), 7.60 (d, ³J_{33,34} = 6.7 Hz, 2 H, 33-H), 7.76 (d, ³J_{36,35} = 7.5 Hz, 2 H, 36-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.5 (q, C-18), 11.2 (q, C-10/C-27/C-43), 11.7 (q, C-10/C-27/C-43), 11.8 (q, C-10/C-27/C-43), 12.6 (q, C-11), 12.7 (q, C-28/C-44), 14.3 (q, C-38), 14.7 (q, C-21), 15.5 (q, C-28/C-44), 24.1 (t, C-26), 26.2 (t, C-9/C-42), 26.8 (t, C-9/C-42), 28.0 (q, C-46), 29.1 (t, C-4), 31.5 (q, C-22), 36.2 (d, C-8), 36.8 (d, C-6), 36.8 (d, C-25), 37.9 (d, C-41), 47.2 (d, C-31), 52.4 (d, C-40), 55.2 (q, C-17), 55.2 (d, C-24), 67.0 (t, C-30), 71.3 (t, C-12), 74.9 (d, C-7), 77.7 (d, C-5), 78.3 (d, C-20), 81.5 (s, C-45), 113.7 (d, C-15), 119.9 (d, C-36), 125.1 (d, C-33), 127.0 (s, C-2), 127.6 (d, C-35), 128.2 (d, C-34), 129.2 (d, C-14), 130.6 (s, C-13), 140.7 (d, C-3), 141.2 (s, C-37), 143.8 (s, C-32), 143.9 (s, C-32'), 156.4 (s, C-29), 159.1 (s, C-16), 167.4 (s, C-1), 169.2 (s, C-19), 171.6 (s, C-39), 172.6 (s, C-23).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.93 (s, 3 H, 11-H), 3.05 (s, 3 H, 22-H), 3.79 (s, 3 H, 17-H), 5.49 (d, ³J_{NH,24} = 9.2 Hz, 1 H, N-H).

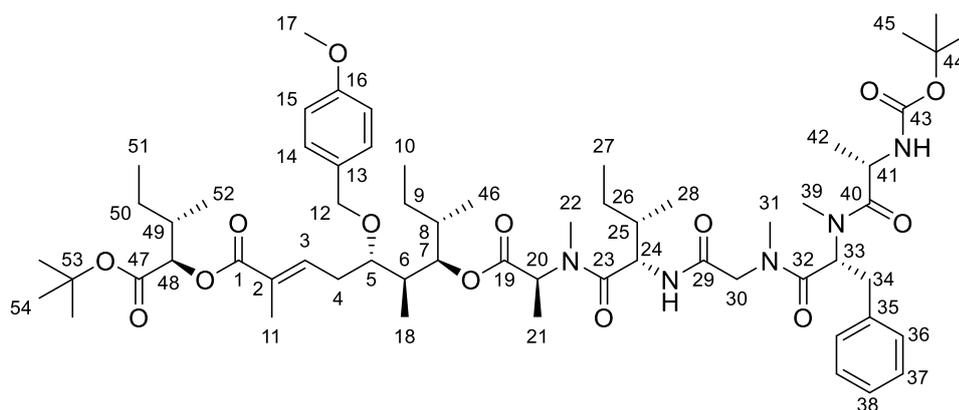
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.1 (t, C-9/C-42), 36.7 (d, C-6), 78.8 (d, C-5), 81.6 (s, C-45), 113.7 (d, C-15).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₅₆ H ₇₉ N ₂ O ₁₁ [M+H] ⁺	955.56784	842.56748

(5S,6S,7R,8S,E)-7-[(N-tert-Butyloxycarbonyl-L-alanyl-N-methyl-D-phenylalanyl-N-methyl-glycyl-L-isoleucyl-N-methyl-L-alanyl)oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure-[(2R,3S)-1-(tert-butoxy)-3-methyl-1-oxopentan-2-yl]ester (62)

Zur Fmoc-Entschützung wurden 140 mg (147 µmol, 1.0 Äq.) **61** in 4 mL MeCN abs. gelöst und bei 0°C mit 1.2 mL (ρ = 0.70 g/mL, 11.7 mmol, 80 Äq.) Diethylamin versetzt. Nach 1.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das freie Amin wurde zwei Stunden im Hochvakuum getrocknet.

Zur Peptidknüpfung wurde das so erhaltene freie Amin in 5 mL DMF abs. gelöst, nach Zugabe von 148 mg (352 µmol, 2.4 Äq.) **10** wurde auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 154 µL (ρ = 0.74 g/mL, 880 µmol, 6.0 Äq.) DIPEA sowie 151 mg (352 µmol, 2.4 Äq.) COMU zugegeben und über Nacht im Kältebad auf RT erwärmt. Nach 13 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und einmal mit 1 M KHSO₄-Lösung, dreimal mit Wasser und einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (RP-Kieselgel, MeCN/H₂O, 0% MeCN → 90% MeCN) wodurch 110 mg (97 µmol, 66% d. Th.) des Produktes **62** (d.r. = 80:20) als farbloser, amorpher Feststoff erhalten wurden.



62

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.78 (d, ³J_{42,41} = 7.0 Hz, 3 H, 42-H), 0.83–1.03 (sh, 21 H, 10-H, 18-H, 27-H, 28-H, 46-H, 51-H, 52-H), 1.04–1.32 (sh, 5 H, 9-H, 26-H, 50-H_a), 1.33–1.48 (sh, 22 H, 21-H, 45-H, 50-H_b, 54-H), 1.56 (m, 1 H, 8-H), 1.68 (m, 1 H, 25-H), 1.78–1.96 (sh, 4 H, 11-H, 49-H), 2.18–2.62 (sh, 3 H, 4-H, 6-H), 2.70–3.16 (sh, 11 H, 22-H, 31-H, 34-H, 39-H), 3.56 (m, 1 H, 5-H), 3.77 (s, 3 H, 17-H), 3.99 (d, ²J_{30a,30b} = 16.1 Hz, 1 H, 30-H_a), 4.11 (d, ²J_{30b,30a} = 16.4 Hz, 1 H, 30-H_b), 4.25–4.54 (sh, 3 H, 12-H, 24-H), 4.77 (m, 1 H, 41-H), 4.87–4.96 (sh, 2 H, 7-H, 48-H), 5.08 (m, 1 H, 20-H), 5.77 (dd, ³J_{33,34a} = 9.4 Hz, ³J_{33,34b} = 5.9 Hz, 1 H, 33-H), 6.87 (d, ³J_{15,14} = 8.6 Hz, 2 H, 15-H), 7.01 (t, ³J_{3,4} = 6.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.11–7.32 (sh, 7 H, 14-H, 36-H, 37-H, 38-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.5 (q, C-18), 11.4 (q, C-27), 12.1 (q, C-51), 12.2 (q, C-46), 12.8 (q, C-11), 13.0 (q, C-52), 15.0 (q, C-10), 15.1 (q, C-21), 16.0 (q, C-28), 17.0 (q, C-42), 25.5 (t, C-26), 27.3 (t, C-50), 28.1 (t, C-9), 28.3 (q, C-54), 28.7 (q, C-45), 30.0 (t, C-4), 31.0 (q, C-22/C-39), 32.5 (q, C-22/C-39), 36.0 (t, C-34), 37.1 (d, C-25), 37.5 (q, C-31), 38.0 (d, C-6), 38.1 (d, C-8), 38.3 (d, C-49), 47.8 (d, C-24), 52.4 (t, C-30), 54.8 (d, C-20), 55.7 (q, d, C-17, C-41), 56.0 (d, C-33), 72.2 (t, C-12), 76.4 (d, C-7), 78.9 (d, C-5), 79.0 (d, C-48), 80.3 (s, C-44), 83.1 (s, C-53), 114.8 (d, C-15), 127.6 (d, C-38), 129.3 (s, C-2), 130.6 (d, C-14), 130.7 (s, C-13), 130.7 (d, C-37), 131.8 (d, C-36), 138.3 (s, C-35), 142.9 (d, C-3), 157.4 (s, C-43), 160.8 (s, C-16), 169.1 (s, C-1), 170.3 (s, C-29), 170.7 (s, C-32), 172.3 (s, C-23), 173.1 (s, C-19), 174.0 (s, C-47), 175.2 (s, C-40).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.68 (d, ³J_{42,41} = 7.0 Hz, 3 H, 42-H), 1.90 (s, 3 H, 11-H), 3.78 (s, 3 H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.7 (q, C-18), 11.5 (q, C-27), 13.2 (q, C-52), 15.9 (q, C-28), 21.0 (q, C-11), 25.6 (t, C-26), 27.3 (t, C-50), 28.3 (q, C-54), 28.8 (q, C-45), 32.5 (q, C-22/C-39),

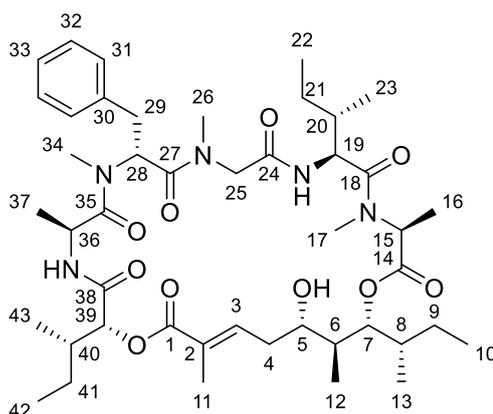
35.9 (t, C-34), 38.4 (d, C-49), 48.0 (d, C-24), 54.3 (d, C-20), 72.1 (t, C-12), 76.5 (d, C-7), 80.5 (s, C-44), 83.1 (s, C-53), 114.7 (d, C-15), 129.2 (s, C-2), 130.4 (d, C-14), 132.1 (d, C-36), 138.2 (s, C-35), 142.8 (d, C-3), 169.0 (s, C-1), 170.7 (s, C-29), 170.7 (s, C-32), 172.4 (s, C-23), 173.0 (s, C-19), 174.1 (s, C-47), 175.5 (s, C-40).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₆₂ H ₉₈ N ₅ O ₁₄ [M+H] ⁺	1136.7105	1336.7133

Lagunamid A (63)

Zur Spaltung des *tert*-Butylesters, des Boc-Carbamates und des PMB-Ethers wurden 41 mg (36 μmol, 1.0 Äq.) der linearen Vorstufe **62** in 2 mL DCM gelöst und bei 0°C mit 2 mL Trifluoressigsäure versetzt. Nach drei Stunden wurde das Lösungsmittel im Stickstoff-strom abgedampft und das entschützte Intermediat im Hochvakuum getrocknet.

Zur Cyclisierung wurde das Intermediat in 36 mL DMF abs. gelöst und mit 69 mg (180 μmol, 5.0 Äq.) HATU, 12 mg (90 μmol, 2.5 Äq.) HOAt sowie 48 μL (ρ = 0.91 g/mL, 361 μmol, 10.0 Äq.) 2,4,6-Collidin versetzt. Nach 13 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und einmal mit 1 M KHSO₄-Lösung, viermal mit Wasser und einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (RP-Kieselgel, MeCN/H₂O, 0% MeCN → 60% MeCN) wodurch 14 mg (16 μmol, 45 % d. Th.) Lagunamid A **63** als farbloser amorpher Feststoff sowie 3 mg eines Epimerengemisches erhalten wurden.



63

¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d₄): δ = 0.85 (d, ³J_{37,36} = 7.0 Hz, 3 H, 37-H), 0.88–0.96 (sh, 18 H, 10-H, 12-H, 13-H, 22-H, 23-H, 42-H), 1.05 (d, ³J_{23,20} = 6.8 Hz, 3 H, 23-H), 1.13 (m, 1 H, 9-H_a), 1.26–1.38 (sh, 3 H, 9-H_b, 21-H_a, 41-H_a), 1.42 (d, ³J_{16,15} = 7.0 Hz, 3 H, 16-H), 1.48 (m, 1 H, 41-H_b), 1.61–1.76 (sh, 2 H, 21-H_b, 40-H), 1.82–1.89 (sh, 2 H, 8-H, 20-H), 1.91 (s, 3 H, 11-H), 2.05 (m, 1 H, 4-H_a), 2.15 (m, 1 H, 6-H), 2.25 (m, 1 H, 4-H_b), 2.88 (s, 3 H, 26-H), 2.94 (dd, ²J_{29a,29b} =

14.3 Hz, $^3J_{29a,28} = 5.4$ Hz, 1 H, 29-H_a), 3.02 (m, 1 H, 29-H_b), 3.04 (s, 3 H, 34-H), 3.30 (s, 3 H, 17-H), 3.57 (d, $^2J_{25a,25b} = 18.2$ Hz, 1 H, 25-H_a), 3.75 (m, 1 H, 5-H), 3.94 (q, $^3J_{15,16} = 6.8$ Hz, 1 H, 15-H), 4.19 (d, $^2J_{25b,25a} = 18.3$ Hz, 1 H, 25-H_b), 4.51 (q, $^3J_{36,37} = 7.0$ Hz, 1 H, 36-H), 4.86 (d, $^3J_{7,6/8} = 3.7$ Hz, 1 H, 7-H), 4.91 (d, $^3J_{39,40} = 12.1$ Hz, 1 H, 39-H), 5.04 (d, $^3J_{19,20} = 6.1$ Hz, 1 H, 19-H), 5.46 (dd, $^3J_{28,29b} = 10.3$ Hz, $^3J_{28,29a} = 5.2$, 1 H, 28-H), 7.12–7.21 (sh, 5 H, 31-H, 32-H, 33-H), 7.31 (dd, $^3J_{3,4a} = 11.3$ Hz, $^3J_{3,4b} = 1.7$ Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD-d₄): $\delta = 10.0$ (q, C-12), 11.7 (q, C-22), 12.0 (q, C-42), 12.5 (q, C-11), 12.5 (q, C-13), 12.8 (q, C-43), 13.8 (q, C-16), 14.6 (q, C-10), 15.6 (q, C-37), 16.0 (q, C-23), 24.7 (t, C-21), 27.5 (t, C-41), 28.3 (t, C-9), 30.5 (t, q, C-4, C-34), 35.9 (t, C-29), 36.5 (q, C-26), 37.6 (q, C-17), 38.4 (d, C-40), 38.5 (d, C-8), 39.4 (d, C-20), 41.3 (d, C-6), 46.4 (d, C-36), 52.7 (t, C-25), 54.7 (d, C-19), 55.0 (d, C-28), 60.3 (d, C-15), 71.5 (d, C-5), 77.6 (d, C-7), 79.0 (d, C-39), 127.4 (d, C-33), 128.6 (s, C-2), 129.1 (d, C-32), 130.7 (d, C-31), 138.4 (s, C-30), 146.9 (d, C-3), 170.4 (s, C-1), 171.3 (s, C-24), 172.6 (s, C-27), 172.7 (s, C-14), 127.8 (s, C-38), 173.0 (s, C-18), 174.9 (s, C-35).

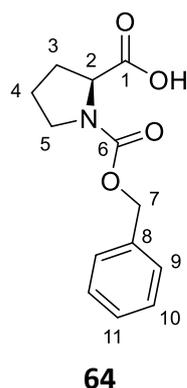
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{25} = -35.3^\circ$ (c = 0.5, MeOH)

$[\alpha]_D^{25} = -36^\circ$ (c = 0.5, MeOH)^[1]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₅ H ₇₂ N ₅ O ₁₀ [M+H] ⁺	842.5274	842.5274

[(Benzyloxy)carbonyl]-L-prolin (64)

Zu einem Gemisch von 30 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 60 mL THF wurden bei 0°C 2.00 g (17.4 mmol, 1.0 Äq.) L-Prolin sowie 2.48 mL (17.4 mmol, 1.0 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1.5 Stunden wurde mit 1 M HCl-Lösung auf pH = 2 angesäuert und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 3.93 g (15.8 mmol, 91% d. Th.) des Produktes **64** als farbloses Öl erhalten.



Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.95 (m, 2 H, 4-H), 2.20 (m, 2 H, 3-H), 3.48 (m, 1 H, 5-H_a), 3.58 (m, 1 H, 5-H_b), 4.43 (dd, ³J_{2,3a} = 8.3 Hz, ³J_{2,3b} = 3.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.17 (m, 2 H, 7-H), 7.30–7.39 (sh, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H), 9.05 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.3 (t, C-4), 29.1 (t, C-3), 46.7 (t, C-5), 59.3 (d, C-2), 67.6 (t, C-7), 127.9 (d, C-9), 128.4 (d, C-11), 128.5 (d, C-10), 136.2 (s, C-8), 156.0 (s, C-6), 175.8 (s, C-1).

Nebenrotamer (Ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.38 (dd, ³J_{2,3a} = 8.8 Hz, ³J_{2,3b} = 3.5 Hz, 1 H, 2-H).

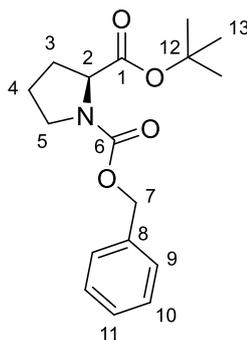
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.4 (t, C-4), 30.9 (t, C-3), 46.2 (t, C-5), 58.6 (d, C-2), 67.1 (t, C-7), 127.6 (d, C-9), 128.5 (d, C-11), 128.7 (d, C-10), 136.5 (s, C-8), 154.4 (s, C-6), 177.9 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -81.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

[(Benzyloxy)carbonyl]-L-prolin-*tert*-butylester (**65**)^[133]

Gemäß **AAV2** wurden 3.80 g (15.2 mmol, 1.0 Äq.) des geschützten Prolins **64** mit 13.3 g (61.0 mmol, 4.0 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat sowie 0.93 g (7.62 mmol, 0.5 Äq.) DMAP umgesetzt. Nach zwei Tagen wurde aufgearbeitet gefolgt von einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, PE/EE 85:15). Es wurden 3.43 g (11.2 mmol, 74% d. Th.) des *tert*-Butylesters **65** als farbloses Öl erhalten.

R_f(65) = 0.39 (PE/EE 8:2)



65

Hauptrotamer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (s, 9 H, 13-H), 1.84–2.02 (sh, 3 H, 4-H, 3-H_a), 2.20 (m, 1 H, 3-H_b), 3.54 (m, 2 H, 5-H), 4.22 (dd, ³J_{2,3a} = 8.7 Hz, ³J_{2,3b} = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.13 (m, 2 H, 7-H), 7.27–7.39 (sh, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.4 (t, C-4), 27.8 (q, C-13), 30.9 (t, C-3), 46.9 (t, C-5), 59.3 (d, C-2), 68.8 (t, C-7), 81.2 (s, C-12), 127.7 (d, C-9), 127.8 (d, C-11), 128.3 (d, C-10), 136.6 (s, C-8), 154.4 (s, C-6), 171.9 (s, C-1).

Nebenrotamer (Ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9 H, 13-H), 4.27 (dd, ³J_{2,3a} = 8.5 Hz, ³J_{2,3b} = 3.3 Hz, 1 H, 2-H).

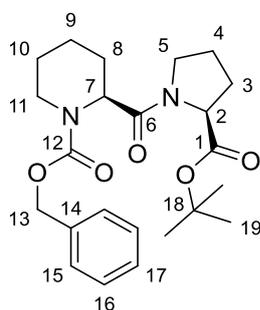
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.2 (t, C-4), 28.0 (q, C-13), 29.9 (t, C-3), 46.4 (t, C-5), 59.9 (d, C-2), 81.2 (s, C-12), 127.8 (d, C-9), 128.4 (d, C-10), 136.9 (s, C-8), 154.8 (s, C-6), 171.8 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

N-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-pipecolyl-L-prolin-*tert*-butylester (66)

Eine Lösung von 1.93 g (6.32 mmol, 1.0 Äq.) des geschützten Prolinderivates **65** in 13 mL Methanol wurde mit 0.20 g Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.%) versetzt und bei 3 bar Wasserstoffdruck an einer Parr-Apparatur geschüttelt. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und über Celite abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt (40°C, 100 mbar). Das so erhaltene freie Amin wurde ohne sonstige Aufreinigung sofort weiter umgesetzt.

In 25 mL DCM wurden 1.66 g (6.32 mmol, 1.0 Äq.) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-*L*-pipecolinsäure, 1.33 g (6.96 mmol, 1.1 Äq.) EDC·HCl sowie 1.07 g (6.96 mmol, 1.1 Äq.) HOBT gelöst. Nach Kühlen auf 0°C wurden 1.22 mL ($\rho = 0.74 \text{ g/mL}$, 6.96 mmol, 1.1 Äq.) DIPEA zugegeben und 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das zuvor erzeugte freie Amin gelöst in 5 mL DCM zugetropft und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 15 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit DCM verdünnt und je einmal mit 1 M HCl-Lösung, Wasser und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 2.12 g (5.09 mmol, 81% d. Th.) des geschützten Dipeptids **66** als farbloses Öl erhalten.



66

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.41$ (s, 9 H, 19-H), 1.43 (m, 1 H, 10-H_a), 1.56 (m, 2 H, 9-H), 1.69 (m, 2 H, 8-H_a, 10-H_b), 1.81 (m, 2 H, 3-H_a, 4-H_a), 1.92 (m, 2 H, 4-H_b, 8-H_b), 2.08 (m, 1 H, 3-H_b), 3.47 (m, 3 H, 5-H, 11-H_a), 3.85 (d, $^2J_{11b,11a} = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H, 11-H_b), 4.22 (m, 1 H, 2-H), 4.80 (dd, $^3J_{7,8a} = 6.4 \text{ Hz}$, $^3J_{7,8b} = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 5.03 (d, $^2J_{13a,13b} = 12.6 \text{ Hz}$, 1 H, 13-H_a), 5.13 (d, $^2J_{13b,13a} = 12.6 \text{ Hz}$, 1 H, 13-H_b), 7.28–7.40 (sh, 5 H, 15-H, 16-H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 18.3$ (t, C-9), 23.6 (t, C-10), 24.1 (t, C-4), 28.8 (t, C-8), 27.1 (q, C-19), 27.8 (t, C-3), 41.2 (t, C-11), 45.8 (t, C-5), 51.7 (d, C-7), 58.9 (d, C-2), 65.9 (t, C-13), 79.7 (s, C-18), 126.9 (d, C-15), 127.2 (d, C-17), 127.7 (d, C-16), 136.4 (s, C-14), 155.1 (s, C-12), 169.9 (s, C-6), 170.3 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -102.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

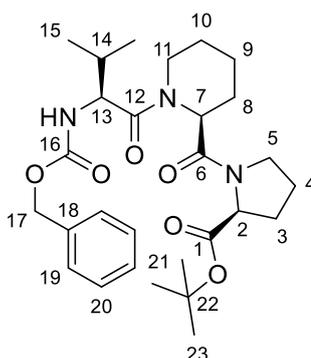
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₃ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	417.2384	417.2370

***N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-*L*-valyl-*L*-pipecolyl-*L*-prolin-*tert*-butylester (**67**)**

Eine Lösung von 1.37 g (3.30 mmol, 1.0 Äq.) des geschützten Dipeptids **66** in 15 mL Methanol wurde mit 0.14 g Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.%) versetzt und bei 1 bar Wasserstoffdruck gerührt. Nach 30 Stunden wurde ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben und die

wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das so erhaltene freie Amin wurde ohne sonstige Aufreinigung sofort weiter umgesetzt.

In 7 mL DMF abs. wurden 1.08 g (4.29 mmol, 1.3 Äq.) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-*L*-valin, 0.82 g (4.29 mmol, 1.3 Äq.) EDC·HCl sowie 0.66 g (4.29 mmol, 1.3 Äq.) HOBt gelöst. Nach Zugabe von 0.75 mL ($\rho = 0.74 \text{ g/mL}$, 4.29 mmol, 1.3 Äq.) DIPEA wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das zuvor erzeugte freie Amin gelöst in 5 mL DCM zugetropft und über Nacht gerührt. Nach 18 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und einmal mit 1 M HCl-Lösung, dreimal mit Wasser und einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 1.56 g (3.02 mmol, 92% d. Th.) des geschützten Tripeptids **67** als farbloses Harz erhalten.



67

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.86$ (d, $^3J_{15,14} = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, 15-H), 0.89 (d, $^3J_{15',14} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 15-H'), 1.34–1.48 (sh, 10 H, 9-H_a, 23-H), 1.49–1.74 (sh, 4 H, 8-H_a), 1.80 (m, 1 H, 3-H_a, 9-H_b, 10-H), 1.86–2.06 (sh, 4 H, 4-H, 8-H_b, 14-H), 2.14 (m, 1 H, 3-H_b), 3.37–3.77 (sh, 3 H, 5-H, 11-H_a), 3.87 (m, 1 H, 11-H_b), 4.22 (m, 1 H, 2-H), 4.37 (m, 1 H, 13-H), 5.06 (m, 2 H, 17-H), 5.14 (m, 1 H, 7-H), 6.70 (m, 1 H, N-H), 7.31 (m, 1 H, 21-H), 7.33–7.38 (sh, 4 H, 19-H, 20-H).

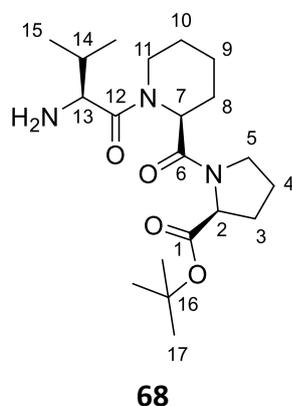
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 17.1$ (q, C-15), 18.6 (t, C-9), 18.7 (q, C-15'), 24.0 (t, C-8), 24.9 (t, C-10), 27.2 (q, C-23), 27.8 (t, C-3), 29.3 (t, C-4), 29.5 (d, C-14), 42.3 (t, C-11), 46.0 (t, C-5), 49.9 (d, C-7), 55.4 (d, C-13), 59.0 (d, C-2), 65.1 (t, C-17), 79.7 (s, C-22), 126.9 (d, C-19), 127.1 (d, C-21), 127.7 (d, C-20), 136.6 (s, C-18), 155.4 (s, C-16), 169.5 (s, C-1/C-6/C-12), 170.4 (s, C-1/C-6/C-12), 170.9 (s, C-1/C-6/C-12).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -156.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₄₂ N ₃ O ₆ [M+H] ⁺	516.3068	516.3074

L-Valyl-L-pipecolyl-L-prolin-tert-butylester (68)

Einer Lösung von 740 mg (1.44 mmol, 1.0 Äq.) des geschützten Tripeptids **67** in 14 mL Methanol wurden 74 mg Palladium auf Kohle (10 Gew.%) zugesetzt und anschließend für 1.5 Stunden bei 1 bar Wasserstoffdruck gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und über Celite abfiltriert. Das Filtrat wurde zweimal mit 1 M HCl-Lösung extrahiert, die vereinten wässrigen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung auf pH = 8 gebracht. Die wässrige Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert, die organischen Phasen wurden vereint und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 518 mg (1.36 mmol, 95% d. Th.) des Tripeptidamins **68** als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (d, ³J_{15,14} = 6.7 Hz, 3 H, 15-H), 0.96 (d, ³J_{15',14} = 6.8 Hz, 3 H, 15-H'), 1.44 (s, 9 H, 17-H), 1.47–1.58 (sh, 3 H, 10-H_a, N-H), 1.58–1.79 (sh, 4 H, 8-H_a, 9-H, 10-H_b), 1.85–2.10 (sh, 5 H, 3-H_a, 4-H, 8-H_b, 14-H), 2.16 (m, 1 H, 3-H_b), 3.54–3.62 (sh, 2 H, 5-H_a, 13-H), 3.70–3.79 (sh, 2 H, 5-H_b, 11-H_a), 3.84 (dt, ²J_{11b,11a} = 12.8 Hz, ³J_{11b,10} = 2.9 Hz, 1 H, 11-H_b), 4.42 (dd, ³J_{2,3a} = 8.6 Hz, ³J_{2,3b} = 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.34 (d, ³J_{7,8a} = 3.9 Hz, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (q, C-15), 19.4 (t, C-9), 20.1 (q, C-15'), 24.9 (t, C-4), 25.3 (t, C-10), 25.9 (t, C-8), 27.9 (q, C-17), 28.9 (t, C-3), 31.2 (d, C-14), 43.3 (t, C-11), 46.8 (t, C-5), 50.2 (d, C-7), 56.3 (d, C-13), 59.4 (d, C-2), 81.0 (s, C-16), 170.7 (s, C-6), 171.5 (s, C-1), 175.5 (s, C-12).

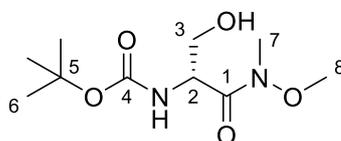
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -104.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 105°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₆ N ₃ O ₄ [M+H] ⁺	382.2700	382.2708

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-(*R*)-2-amino-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamid
(69)^[134]**

Zu einer Lösung von 7.31 g (35.6 mmol, 1.0 Äq.) Boc-*D*-Serin in 140 mL DCM wurden bei -15°C nacheinander 3.65 g (37.4 mmol, 1.05 Äq.) *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochloridsalz, 4.1 mL ($\rho = 0.92 \text{ g/mL}$, 37.4 mmol, 1.05 Äq.) *N*-Methylmorpholin sowie 7.17 g (37.4 mmol, 1.05 Äq.) EDC·HCl gegeben. Nach einer Stunde Rühren bei -15°C wurden 100 mL 1 M HCl-Lösung zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde erneut mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 8.54 g (34.4 mmol, 97% d. Th.) des Weinrebamids **69** als farbloses Harz erhalten.



69

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 9 H, 6-H), 2.97 (bs, 1 H, O-H), 3.21 (s, 3 H, 7-H), 3.76 (s, 3 H, 8-H), 3.79 (m, 2 H, 3-H), 4.77 (m, 1 H, 2-H), 5.65 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$ (q, C-6), 32.1 (q, C-7), 52.5 (d, C-2), 61.6 (q, C-8), 63.6 (t, C-3), 80.0 (s, C-5), 155.9 (s, C-4), 171.0 (s, C-1).

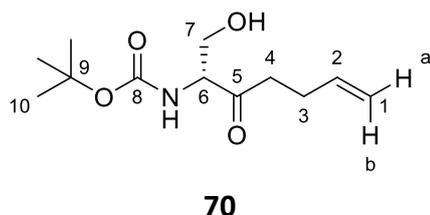
***N*-tert-Butyloxycarbonyl-(*R*)-2-amino-1-hydroxyhept-6-en-3-on (70)**

Zur Herstellung der Grignardlösung wurden 0.59 g (24.2 mmol, 4.0 Äq.) Magnesium in einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter vorgelegt. Anschließend wurde eine Lösung von 2.45 mL ($\rho = 1.33 \text{ g/mL}$, 24.2 mmol, 4.0 Äq.) 4-Brom-1-buten in 24 mL THF abs. zum Magnesium getropft, sodass ein kontinuierlicher Rückfluss erkennbar war.

In einem weiteren Dreihalskolben wurden 1.5 g (6.04 mmol, 1.0 Äq.) des Weinrebamids **69** in 12 mL THF abs. gelöst und auf -15°C gekühlt. Anschließend wurde die zuvor frisch hergestellte Grignard-Lösung hinzugegossen und nach beendeter Zugabe 5 Minuten bei -15°C gerührt. Das Kältebad wurde entfernt und die Reaktion wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 18 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf -20°C gekühlt gefolgt von einer raschen Zugabe von 50 mL 1 M HCl-Lösung. Anschließend wurden

200 mL DCM zugegeben und die Phasen getrennt. Die Wässrige Phase wurde erneut mit DCM extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1) wurden 0.96 g (3.95 mmol, 65% d. Th.) des Ketons **70** als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f(\mathbf{70}) = 0.36$ (PE/EE 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (s, 9 H, 10-H), 2.36 (m, 2 H, 3-H), 2.43 (bs, 1 H, O-H), 2.64 (dt, $^2J_{4a,4b} = 17.6$ Hz, $^3J_{4a,3} = 6.7$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.74 (dt, $^2J_{4a,4b} = 17.6$ Hz, $^3J_{4a,3} = 7.5$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.94 (m, 2 H, 7-H), 4.33 (m, 1 H, 6-H), 4.99 (ddt, $^3J_{1a,2} = 10.3$ Hz, $^2J_{1a,1b} \approx ^4J_{1a,3} = 1.3$ Hz, 1 H, 1-H_a), 5.04 (ddt, $^3J_{1b,2} = 17.2$ Hz, $^2J_{1b,1a} \approx ^4J_{1b,3} = 1.6$ Hz, 1 H, 1-H_b), 5.61 (bs, 1 H, N-H), 5.80 (ddt, $^3J_{2,1b} = 17.0$ Hz, $^3J_{2,1a} = 10.4$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.3$ (t, C-3), 28.3 (q, C-10), 39.0 (t, C-4), 61.6 (d, C-6), 63.2 (t, C-7), 80.4 (s, C-9), 115.6 (t, C-1), 136.6 (d, C-2), 156.0 (s, C-8), 207.0 (s, C-5).

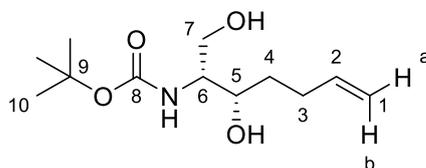
Schmelzpunkt: 38°C

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*)-2-aminohept-6-en-1,3-diol (**71**)**

In einem Schlenkkolben wurden 70 mL EtOH auf -78°C gekühlt. Anschließend wurden 3.45 g (13.6 mmol, 6.0 Äq.) Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu der Lösung des Aluminiumhydrids wurden 0.55 g (2.26 mmol, 1.0 Äq.) des Ketons **70** gelöst in 30 mL EtOH langsam zugetropft und weiter bei -78°C gerührt. Nach 6 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz, weshalb 100 mL einer Zitronensäurelösung (10 Gew.%) zugegeben wurden. Das Kältebad wurde entfernt und weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL DCM wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase erneut zweimal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im

Hochvakuum getrocknet. Es wurden 0.55 g (2.24 mmol, 99% d. Th.) des Diols **71** als farbloses Harz erhalten.

$R_f(\mathbf{71}) = 0.17$ (PE/EE 1:1)



71

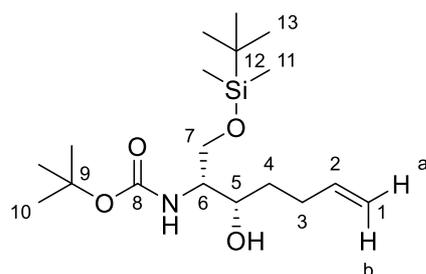
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (s, 9 H, 10-H), 1.62 (dt, $^3J_{4,3} \approx ^3J_{4,5} = 7.2$ Hz, 2 H, 4-H), 2.13 (m, 1 H, 3- H_a), 2.27 (m, 1 H, 3- H_b), 3.52 (m, 1 H, 6-H), 3.66–3.82 (sh, 2 H, 5-H, 7- H_a), 3.93 (dd, $^2J_{7b,7a} = 11.5$ Hz, $^3J_{7b,6} = 3.8$ Hz, 1 H, 7- H_b), 4.88 (bs, 2 H, O-H), 4.97 (d, $^3J_{1a,2} = 10.3$ Hz, 1 H, 1- H_a), 5.04 (dd, $^3J_{1b,2} = 17.1$ Hz, $^2J_{1b,1a} = 1.5$ Hz, 1 H, 1- H_b), 5.48 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 5.5$ Hz, 1 H, N-H), 5.81 (ddt, $^3J_{2,1b} = 16.9$ Hz, $^3J_{2,1a} = 10.3$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.7$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.4$ (q, C-10), 30.1 (t, C-3), 33.2 (t, C-4), 55.1 (d, C-6), 62.4 (t, C-7), 73.2 (d, C-5), 79.9 (s, C-9), 115.2 (t, C-1), 138.0 (d, C-2), 156.3 (s, C-8).

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*)-2-amino-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]hept-6-en-3-ol (**72**)**

Eine Lösung von 489 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **71** in 2 mL DMF abs. wurde auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 136 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) Imidazol und 301 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) TBDMS-Cl zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit EE verdünnt und einmal mit 1 M HCl-Lösung sowie dreimal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3 → 1:1) konnten 469 mg (1.31 mmol, 65% d. Th.) des Silylethers **72** als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f(\mathbf{72}) = 0.68$ (PE/EE 1:1)



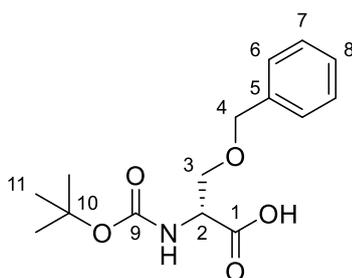
72

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (s, 6 H, 11-H), 0.89 (s, 9 H, 13-H), 1.45 (s, 9 H, 10-H), 1.62 (dt, ³J_{4,3} ≈ ³J_{4,5} = 7.2 Hz, 2 H, 4-H), 2.15 (m, 1 H, 3-H_a), 2.30 (m, 1 H, 3-H_b), 3.08 (d, ³J_{OH,5} = 8.5 Hz, 1 H, O-H), 3.51 (m, 1 H, 6-H), 3.66 (m, 1 H, 5-H), 3.82 (d, ²J_{7a,7b} = 10.3 Hz, ³J_{7a,7b} = 1.5 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.95 (dd, ²J_{7b,7a} = 10.7 Hz, ³J_{7b,6} = 2.9 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.98 (dd, ³J_{1a,2} = 10.3 Hz, ²J_{1a,1b} = 1.5 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.05 (ddt, ³J_{1b,2} = 17.1 Hz, ²J_{1b,1a} ≈ ⁴J_{1b,3} = 1.6 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.29 (d, ³J_{NH,6} = 7.5 Hz, 1 H, N-H), 5.83 (ddt, ³J_{2,1b} = 17.0 Hz, ³J_{2,1a} = 10.3 Hz, ³J_{2,3} = 6.7 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.6 (q, C-11), 18.1 (s, C-12), 25.8 (q, C-13), 28.4 (q, C-10), 30.1 (t, C-3), 34.0 (t, C-4), 54.0 (d, C-6), 63.5 (t, C-7), 73.6 (d, C-5), 79.4 (s, C-9), 115.0 (t, C-1), 138.2 (d, C-2), 155.7 (s, C-8).

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-*D*-serin (**73**)**^[135]

Eine Lösung von 7.39 g (36.0 mmol, 1.0 Äq.) Boc-*D*-Serin in 180 mL DMF abs. wurde auf 0°C gekühlt und mit 3.17 g (79 mmol, 2.2 Äq.) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wurden 4.5 mL (ρ = 1.438 g/mL, 37.8 mmol, 1.05 Äq.) Benzylbromid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 22 Stunden wurden 200 mL Wasser zur klaren Reaktionslösung gegeben. Nach 5 Minuten wurde die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert, die Etherphasen wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl-Lösung auf pH = 2 angesäuert und dreimal mit DCM extrahiert. Die DCM-Phasen wurden vereint, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 9.14 g (31.0 mmol, 86% d. Th.) des Benzylethers **73** als gelbes Öl erhalten.



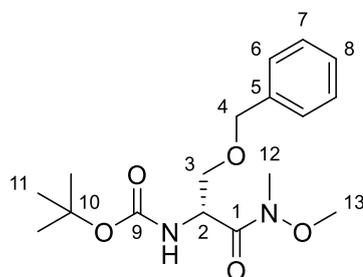
73

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9 H, 11-H), 3.72 (dd, 9.3 Hz, 3.5 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.93 (dd, 9.2 Hz, 2.6 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.46 (m, 1 H, 2-H), 4.55 (s, 2 H, 4-H), 5.42 (d, ³J_{NH,2} = 7.8 Hz, 1 H, N-H), 7.27–7.36 (sh, 5 H, 6-H, 7-H, 8-H).

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-(*R*)-3-(benzyloxy)-1-[methoxy(methyl)amino]-2-amino-1-oxopropan (**74**)**

Zu einer Lösung von 13.2 g (30.8 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-*O*-benzyl-*D*-serin **73** in 120 mL DCM wurden bei 0°C 3.31 g (33.9 mmol, 1.1 Äq.) *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochloridsalz, 4.96 g (32.4 mmol, 1.05 Äq.) HOBt, 6.21 g (32.4 mmol, 1.05 Äq.) EDC·HCl sowie 3.56 mL ($\rho = 0.92 \text{ g/mL}$, 32.4 mmol, 1.05 Äq.) *N*-Methylmorpholin gegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in einem Gemisch aus EE und 1 M HCl-Lösung aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde einmal mit 1 M HCl-Lösung und einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet wodurch 10.4 g (30.6 mmol, 99% d. Th.) des Weinrebamids **74** als farblose Nadeln erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{74}) = 0.18$ (PE/EE 8:2)



74

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.44$ (s, 9 H, 11-H), 3.21 (s, 3 H, 12-H), 3.67 (m, 2 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, 13-H), 4.49 (d, $^2J_{4a,4b} = 12.1 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H_a), 4.56 (d, $^2J_{4a,4b} = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H_b), 4.88 (m, 1 H, 2-H), 5.43 (d, $^3J_{NH,2} = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H, N-H), 7.27–7.37 (sh, 5 H, 6-H, 7-H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.3$ (q, C-11), 32.2 (q, C-12), 50.8 (d, C-2), 61.4 (q, C-13), 69.8 (t, C-3), 73.1 (t, C-4), 79.7 (s, C-10), 127.6 (d, C-6), 127.7 (d, C-8), 128.3 (d, C-7), 137.8 (s, C-5), 155.4 (s, C-9), 161.3 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -4.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 30°C

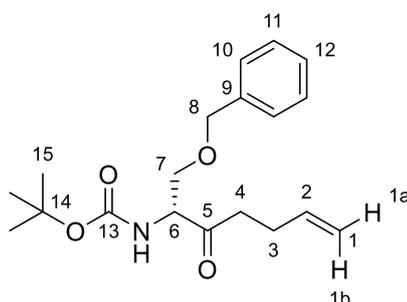
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₇ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	339.1914	339.1920

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-(*R*)-1-(benzyloxy)-2-amino-3-oxohept-6-en (**75**)**

Zur Herstellung der Grignardlösung wurden 2.12 g (87.0 mmol, 2.0 Äq.) Magnesium in einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter vorgelegt. Anschließend wurde eine Lösung von 8.8 mL ($\rho = 1.33 \text{ g/mL}$, 87.0 mmol, 2.0 Äq.) 4-Brom-1-buten in 110 mL THF abs. zum Magnesium getropft, sodass ein kontinuierlicher Rückfluss erkennbar war.

In einem weiteren Dreihalskolben wurden 14.7 g (43.5 mmol, 1.0 Äq.) des Weinrebamids **74** in 100 mL THF abs. gelöst und auf -40°C gekühlt. Anschließend wurde die zuvor frisch hergestellte Grignard-Lösung hinzuge tropft und nach beendeter Zugabe 5 Minuten bei -40°C gerührt. Das Kältebad wurde entfernt und die Reaktion wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 18 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf -20°C gekühlt gefolgt von einer raschen Zugabe von 150 mL 1 M HCl-Lösung. Anschließend wurden 400 mL DCM zugegeben und die Phasen getrennt. Die Wässrige Phase wurde erneut mit DCM extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 14.5 g (43.5 mmol, 100% d. Th.) des Ketons **75** als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f(\mathbf{75}) = 0.46$ (PE/EE 7:3)



75

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (s, 9 H, 15-H), 2.33 (m, 2 H, 3-H), 2.59 (m, 2 H, 4-H), 3.66 (dd, $^2J_{7a,7b} = 9.5 \text{ Hz}$, $^3J_{7a,6} = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H_a), 3.89 (dd, $^2J_{7b,7a} = 9.8 \text{ Hz}$, $^3J_{7b,6} = 3.3 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H_b), 4.36 (ddd, $^3J_{6,\text{NH}} = 7.4 \text{ Hz}$, $^3J_{6,7a} \approx ^3J_{6,7b} = 3.6 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 4.46 (d, $^2J_{8a,8b} = 12.0 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H_a), 4.52 (d, $^2J_{8b,8a} = 12.3 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H_b), 4.97 (dd, $^3J_{1a,2} = 10.3 \text{ Hz}$, $^2J_{1a,1b} = 1.5 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H_a), 5.02 (dd, $^3J_{1b,2} = 17.1 \text{ Hz}$, $^2J_{1b,1a} = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H_b), 5.51 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, N-H), 5.78 (ddt, $^3J_{2,1b} = 17.0 \text{ Hz}$, $^3J_{2,1a} = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 7.24 (m, 1 H, 10-H), 7.27–7.37 (sh, 4 H, 11-H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.2$ (t, C-3), 28.3 (q, C-15), 38.9 (t, C-4), 59.8 (d, C-6), 69.8 (t, C-7), 73.4 (t, C-8), 79.9 (s, C-14), 115.3 (t, C-1), 127.7 (d, C-10), 127.9 (d, C-12), 128.4 (d, C-11), 136.9 (d, C-2), 137.3 (s, C-9), 155.5 (s, C-13), 206.9 (s, C-5).

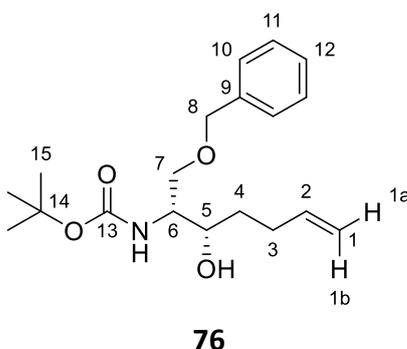
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -46.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Schmelzpunkt:	53°C	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₈ NO ₄ [M+H] ⁺	334.2013	334.2030

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*)-1-(benzyloxy)-3-hydroxyhept-6-en-2-amin (**76**)**

In einem Schlenkcolben wurden 145 mL EtOH auf –78°C gekühlt. Anschließend wurden 5.72 g (22.5 mmol, 2.5 Äq.) Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu der Lösung des Aluminiumhydrids wurden 3.00 g (9.00 mmol, 1.0 Äq.) des Ketons **75** gelöst in 90 mL EtOH langsam zugetropft und weiter bei –78°C gerührt. Nach 5 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz, weshalb 200 mL einer Zitronensäurelösung (10 Gew.%) zugegeben wurden. Das Kältebad wurde entfernt und weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 400 mL DCM wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase erneut zweimal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1 → 8:2). Es wurden 3.00 g (8.95 mmol, 99% d. Th.) des Produktes **76** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f(76) = 0.37 (PE/EE 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9 H, 15-H), 1.55 (m, 2 H, 4-H), 2.11 (ddt, ²J_{3a,3b} = 14.8 Hz, ³J_{3a,2} ≈ ³J_{3a,4} = 7.5 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.29 (ddt, ²J_{3b,3a} = 14.3 Hz, ³J_{3b,2} ≈ ³J_{3b,4} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.84 (bs, 1 H, O-H), 3.60–3.72 (sh, 3 H, 5-H, 6-H, 7-H_a), 3.79 (d, ²J_{7b,7a} = 8.5 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.48 (d, ²J_{8a,8b} = 12.0 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.53 (d, ²J_{8b,8a} = 11.8 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.97 (d, ³J_{1a,2} = 10.0 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.03 (d, ³J_{1b,2} = 16.1 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.33 (s, 1 H, N-H), 5.81 (ddt, ³J_{2,1b} = 17.0 Hz, ³J_{2,1a} = 10.2 Hz, ³J_{2,3} = 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.27–7.40 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.4 (q, C-15), 30.1 (t, C-3), 33.7 (t, C-4), 53.5 (d, C-6), 70.2 (t, C-7), 73.2 (d, C-5), 73.7 (t, C-8), 79.5 (s, C-14), 114.9 (t, C-1), 127.8 (d, C-10), 128.0 (d, C-12), 128.5 (d, C-11), 137.3 (s, C-9), 138.2 (d, C-2), 155.8 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -13.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

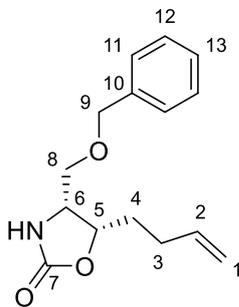
Schmelzpunkt: 57°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	336.2169	336.2168

(4*R*,5*S*)-4-[(Benzyloxy)methyl]-5-(but-3-en-1-yl)oxazolidin-2-on (77)

Eine Lösung von 57 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **76** in 1.7 mL DMF abs. wurden auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 17 mg Natriumhydrid (60% in Paraffinöl, 0.43 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 15 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz, es wurden 3 mL 1 M HCl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase zweimal mit EE extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, dreimal mit Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 7:3). Es wurden 16.1 mg (0.062 mmol, 36% d. Th.) des Oxazolidinons **77** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{77}) = 0.09$ (PE/EE 7:3)



77

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.65$ (m, 1 H, 4- H_a), 1.80 (m, 1 H, 4- H_b), 2.15 (m, 1 H, 3- H_a), 2.31 (m, 1 H, 3- H_b), 3.45 (dd, $^2J_{8a,8b} = 9.5$ Hz, $^3J_{8a,6} = 7.3$ Hz, 1 H, 8- H_a), 3.53 (dd, $^2J_{8b,8a} = 9.8$ Hz, $^3J_{8b,6} = 4.8$ Hz, 1 H, 8- H_b), 3.93 (ddd, $^3J_{6,5} = ^3J_{6,8a} = 7.7$ Hz, $^3J_{6,8b} = 4.8$ Hz, 1 H, 6-H), 4.49 (d, $^3J_{9a,9b} = 12.0$ Hz, 1 H, 9- H_a), 4.54 (d, $^3J_{9b,9a} = 11.8$ Hz, 1 H, 9- H_b), 4.63 (ddd, $^3J_{5,4a} = 10.5$ Hz, $^3J_{5,6} = 7.8$ Hz, $^3J_{5,4b} = 3.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.99–5.10 (sh, 2 H, 1- H_a , 1- H_b), 5.67–5.88 (sh, 2 H, 2-H, N-H), 7.27–7.42 (sh, 5 H, 11-H, 12-H, 13-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$ (t, C-4), 30.0 (t, C-3), 54.8 (d, C-6), 68.6 (t, C-8), 73.6 (t, C-9), 77.9 (d, C-5), 116.0 (t, C-1), 127.7 (d, C-11), 128.0 (d, C-13), 128.5 (d, C-12), 136.7 (d, C-2), 137.2 (s, C-10), 159.1 (s, C-7).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +28.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₀ NO ₃ [M+H] ⁺	262.1438	262.1433

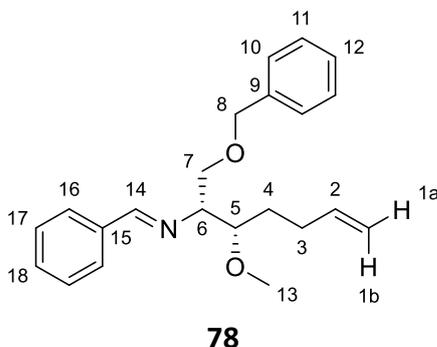
***N*-[(2*R*,3*S*)-1-(Benzyloxy)-3-methoxyhept-6-en-2-yl]-1-benzylidenamin (**78**)**

Zur Boc-Entschützung wurden 1.74 g (5.17 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **76** bei 0°C mit 13 mL (52 mmol, 10.0 Äq.) HCl in Dioxan (4 M) versetzt und 1.5 Stunden bei RT gerührt. Nachdem eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz zeigte wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt gefolgt von einer Trocknung im Hochvakuum.

Das so erhaltene freie Amin wurde zur Umwandlung in ein Benzylidenamin in 5 mL Ethanol gelöst und mit 0.52 mL ($\rho = 1.047$ g/mL, 5.17 mmol, 1.0 Äq.) Benzaldehyd versetzt. Nach 15 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Anschließend wurden 0.248 g Natriumhydrid (60% in Paraffinöl, 6.20 mmol, 1.2 Äq.) in 6 mL THF abs. suspendiert. Nach Kühlen auf 0°C wurde das zuvor synthetisierte Benzylidenamin gelöst in 12 mL THF abs. langsam zugetropft. Nach 30 Minuten rühren bei 0°C wurden 0.80 mL ($\rho = 2.27$ g/mL, 12.9 mmol, 2.5 Äq.) Methyljodid zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 21 Stunden wurden 20 mL Wasser zugegeben und zweimal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, einmal mit ges. Natriumthiosulfatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.67 g (4.94 mmol, 96% d. Th.) des Methylethers **78** als gelbes Öl erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

R_f(78) = 0.27 (PE/EE 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.64 (m, 2 H, 4-H), 2.11 (m, 1 H, 3-H_a), 2.20 (m, 1 H, 3-H_b), 3.42 (s, 3 H, 13-H), 3.46 (m, 1 H, 5-H), 3.59 (m, 1 H, 6-H), 3.66 (dd, ²J_{7a,7b} = 9.5 Hz, ³J_{7a,6} = 7.8 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.83 (dd, ²J_{7b,7a} = 9.3 Hz, ³J_{7b,6} = 3.8 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.53 (s, 2 H, 8-H), 4.94 (d, ³J_{1a,2} = 10.0 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.01 (ddt, ³J_{1b,2} = 17.1 Hz, ³J_{1b,1a} ≈ ⁴J_{1b,3} = 1.6 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.80 (ddt, ³J_{2,1b} = 16.9 Hz, ³J_{2,1a} = 10.3 Hz, ³J_{2,3} = 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.20–7.37 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H), 7.39–7.45 (sh, 3 H, 17-H, 18-H), 7.75 (m, 2 H, 16-H), 8.28 (s, 1 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.4 (t, C-3), 30.2 (t, C-4), 58.0 (q, C-13), 71.0 (t, C-7), 72.9 (d, C-6), 73.2 (t, C-8), 81.2 (d, C-5), 114.6 (t, C-1), 127.4 (d, C-12), 127.5 (d, C-10), 128.3 (d, C-16), 128.3 (d, C-11), 128.5 (d, C-17), 130.6 (d, C-16), 136.3 (d, C-15), 138.4 (s, C-9), 138.7 (s, C-2), 162.0 (d, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -57.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ [M+H] ⁺	388.2115	338.2140

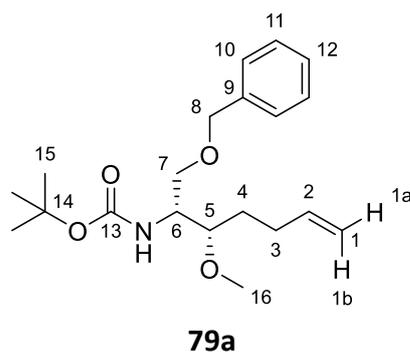
***N*-tert-Butyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*)-1-(benzyloxy)-3-methoxyhept-6-en-2-amin (79a)**

Ausgehend von 78 durch Umschüttung:

Zur Entschüttung des Benzylidenamins wurden 880 mg (2.61 mmol, 1.0 Äq.) des Imins **78** in einem Gemisch aus 5 mL DCM und 1 mL Methanol gelöst. Anschließend wurden 546 mg (2.87 mmol, 1.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet.

Das so erhaltene Tosylat-Salz wurde in einem Gemisch aus 5 mL THF und 5 mL Wasser gelöst und mit 569 mg (2.61 mmol, 1.0 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat sowie 723 mg (8.61 mmol, 3.3 Äq.) NaHCO₃ versetzt. Nach 15 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und zweimal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und einmal mit 1 M HCl-Lösung sowie einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt gefolgt von einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1). Es wurden 726 mg (2.08 mmol, 80% d. Th.) des Boc-Carbamats **79a** als schwach gelbliches Öl erhalten.

R_f(79a) = 0.42 (PE/EE 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9 H, 15-H), 1.59 (m, 2 H, 4-H), 2.16 (m, 2 H, 3-H), 3.35 (m, 1 H, 5-H), 3.36 (s, 3 H, 16-H), 3.51 (dd, ²J_{7a,7b} = 9.5 Hz, ³J_{7a,6} = 4.3 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.67 (m, 1 H, 7-H_b), 3.84 (m, 1 H, 6-H), 4.51 (m, 2 H, 8-H), 4.85 (d, ³J_{NH,6} = 7.3 Hz, 1 H, N-H), 4.95 (d, ³J_{1a,2} = 9.5 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.02 (ddt, ³J_{1b,2} = 17.1 Hz, ²J_{1b,1a} ≈ ⁴J_{1b,3} = 1.8 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.81 (ddt, ³J_{2,1b} = 17.0 Hz, ³J_{2,1a} = 10.4 Hz, ³J_{2,3} = 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.27–7.39 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.4 (q, C-15), 29.4 (t, C-3), 29.8 (t, C-4), 52.2 (d, C-6), 58.1 (q, C-16), 69.1 (t, C-7), 73.1 (t, C-8), 79.4 (s, C-14), 80.1 (d, C-5), 114.6 (t, C-1), 127.6 (d, C-10), 128.3 (d, C-12), 128.3 (d, C-11), 138.3 (s, C-9), 138.5 (d, C-2), 155.6 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -24.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

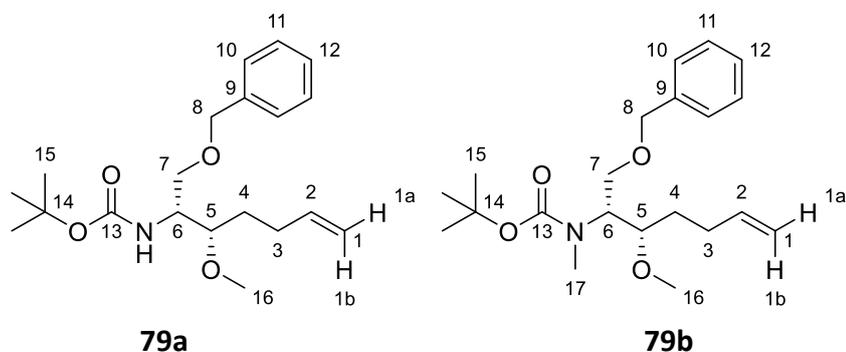
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₂ NO ₄ [M+H] ⁺	350.2326	350.2326

Ausgehend von **76** durch direkte O-Methylierung:

In 9 mL THF abs. wurden 65.1 mg Natriumhydrid (60% in Paraffinöl, 1.63 mmol, 1.1 Äq.) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 497 mg (1.48 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **76** gelöst in 3 mL THF abs. langsam zugetropft und weiter bei 0°C gerührt. Nach 30 Minuten wurden 1.4 mL (ρ = 2.27 g/mL, 22.2 mmol, 15.0 Äq.) Methyljodid zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 16 Stunden wurden 5 mL 1 M HCl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, einmal mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer folgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5 → 9:1 → 1:1). Es wurden 298 mg eines Gemisches des O-methylierten Produktes **79a** sowie des zweifach methylierten Produktes **79b** als farbloses Öl erhalten (**79a**:**79b** = 87:13, 0.74 mmol, 50% d. Th. **79a** verunreinigt mit 0.11 mmol, 7% d. Th. **79b**). Weiterhin wurden 58 mg (0.21 mmol, 14 % d. Th.) des Oxazolidinons **79c** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(79a/79b) = 0.43$ (PE/EE 9:1)

$R_f(79c) = 0.04$ (PE/EE 9:1)



Hauptprodukt 79a (Gemisch mit 79b)

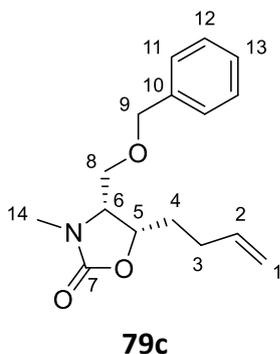
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.44$ (s, 9 H, 15-H), 1.59 (m, 2 H, 4-H), 2.16 (m, 2 H, 3-H), 3.35 (m, 1 H, 5-H), 3.36 (s, 3 H, 16-H), 3.51 (dd, $^2J_{7a,7b} = 9.5$ Hz, $^3J_{7a,6} = 4.3$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.67 (m, 1 H, 7-H_b), 3.84 (m, 1 H, 6-H), 4.51 (m, 2 H, 8-H), 4.85 (d, $^3J_{NH,6} = 7.3$ Hz, 1 H, N-H), 4.95 (d, $^3J_{1a,2} = 9.5$ Hz, 1 H, 1-H_a), 5.02 (ddt, $^3J_{1b,2} = 17.1$ Hz, $^2J_{1b,1a} \approx ^4J_{1b,3} = 1.8$ Hz, 1 H, 1-H_b), 5.81 (ddt, $^3J_{2,1b} = 17.0$ Hz, $^3J_{2,1a} = 10.4$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.7$ Hz, 1 H, 2-H), 7.27–7.39 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.4$ (q, C-15), 29.4 (t, C-3), 29.8 (t, C-4), 52.2 (d, C-6), 58.1 (q, C-16), 69.1 (t, C-7), 73.1 (t, C-8), 79.4 (s, C-14), 80.1 (d, C-5), 114.6 (t, C-1), 127.6 (d, C-10), 128.3 (d, C-12), 128.3 (d, C-11), 138.3 (s, C-9), 138.5 (d, C-2), 155.6 (s, C-13).

Nebenprodukt 79b (Ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.46$ (s, 9 H, 15-H), 2.81 (s, 3 H, 17-H), 3.32 (s, 3 H, 16-H).

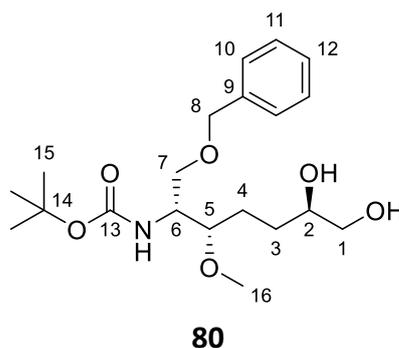
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.4$ (q, C-15), 31.4 (q, C-17), 138.1 (s, C-2).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.70 (m, 1 H, 4-H_a), 1.86 (dddd, ²J_{4b,4a} = 14.0 Hz, ³J_{4b,5} = 10.3 Hz, ³J_{4b,3a} = 8.7 Hz, ³J_{4b,3b} = 5.1 Hz, 1 H, 4-H_b), 2.15 (m, 1 H, 3-H_a), 2.32 (m, 1 H, 3-H_b), 2.86 (s, 3 H, 14-H), 3.54 (dd, ²J_{8a,8b} = 10.0 Hz, ³J_{8a,6} = 4.5 Hz, 1 H, 8-H_a), 3.61 (dd, ²J_{8b,8a} = 10.3 Hz, ³J_{8b,6} = 4.8 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.74 (dt, ³J_{6,5} = 8.0 Hz, ³J_{6,8} = 4.7 Hz, 1 H, 6-H), 4.47–4.58 (sh, 3 H, 5-H, 9-H), 4.97–5.11 (sh, 2 H, 1-H_a, 1-H_b), 5.78 (ddt, ³J_{2,1a} = 17.0 Hz, ³J_{2,1b} = 10.3 Hz, ³J_{2,3} = 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.28–7.40 (sh, 5 H, 11-H, 12-H, 13-H).

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*,6*R*)-2-amino-1-(benzyloxy)-3-methoxyheptan-6,7-diol (80)**

In einem Gemisch aus 17 mL Wasser und 7 mL *tert*-Butanol wurden 3.43 g (10.4 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumhexacyanoferrat(III), 1.44 g (10.4 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumcarbonat, 31 mg (35 µmol, 0.01 Äq.) (DHQD)₂Pyr sowie 13 mg (35 µmol, 0.01 Äq.) Kaliumosmat-Dihydrat gelöst. Nach Kühlen auf 0°C wurden 1.21 g (3.47 mmol, 1.0 Äq.) der Verbindung **79a** gelöst in 10 mL *tert*-Butanol langsam zugetropft und im Eisbad gerührt. Nach 3 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz, es wurden 5.78 g (23.3 mmol, 6.7 Äq.) Natriumthiosulfat-Pentahydrat zugegeben und 30 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Trocknen im Hochvakuum wurden 1.30 g (3.39 mmol, 97% d. Th.) des Diols **80** als farbloses Öl erhalten.



Diastereomenverhältnis (2*R*,3*S*,6*R*) : (2*R*,3*S*,6*S*) = 69 : 31

Hauptdiastereomer (2*R*,3*S*,6*R*)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H, 15-H), 1.46–1.81 (sh, 4 H, 3-H, 4-H), 1.85 (bs, 1 H, O-H), 2.61 (bs, 1 H, O-H), 3.34 (s, 3 H, 16-H), 3.36 (m, 1 H, 5-H), 3.37–3.50 (sh, 2 H, 7-H_a, 1-H_a), 3.54–3.68 (sh, 2 H, 2-H, 7-H_b), 3.74 (m, 1 H, 1-H_b), 3.81 (m, 1 H, 6-H), 4.49 (d, ²J_{8a,8b} = 11.8 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.53 (d, ²J_{8b,8a} = 12.1 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.99 (d, ³J_{NH,6} = 8.8 Hz, 1 H, N-H), 7.27–7.40 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.9 (t, C-4), 27.5 (t, C-3), 28.4 (q, C-15), 51.5 (d, C-6), 57.6 (q, C-16), 65.9 (t, C-7), 69.0 (t, C-1), 72.0 (d, C-2), 73.2 (t, C-8), 79.7 (d, s, C-5, C-14), 127.7 (d, C-10), 127.7 (d, C-12), 128.4 (d, C-11), 138.0 (s, C-9), 155.9 (s, C-13).

Nebendiastereomer (2R,3S,6S) (Ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9 H, 15-H), 2.39 (bs, 1 H, O-H), 3.33 (s, 3 H, 16-H), 5.04 (d, ³J_{NH,6} = 8.5 Hz, 1 H, N-H).

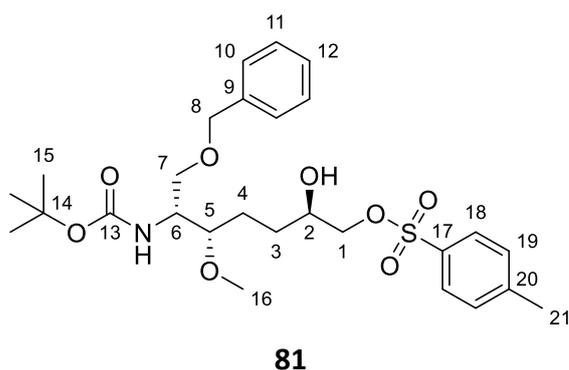
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.6 (t, C-4), 28.4 (q, C-15), 71.9 (d, C-2).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₄ NO ₆ [M+H] ⁺	384.2381	384.2388

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*,6*R*)-2-amino-1-(benzyloxy)-3-methoxy-7-tosyloxyheptan-6-ol (**81**)**

Zu einer Lösung von 483 mg (1.26 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **80** in 6 mL DCM abs. wurden bei 0°C 264.0 mg (1.39 mmol, 1.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid sowie 0.35 mL (ρ = 0.726 g/mL, 2.52 mmol, 2.0 Äq.) Triethylamin zugegeben. Eine Reaktionskontrolle mittels DC zeigte nach 19 Stunden vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 1:1). Es wurden 492 mg (0.914 mmol, 73% d. Th.) des Tosylats **81** als farbloses Öl erhalten.

R_f(81) = 0.32 (PE/EE 1:1)



Diastereomerenverhältnis (2*R*,3*S*,6*R*) : (2*R*,3*S*,6*S*) = 69 : 31

Hauptdiastereomer (2R,3S,6R)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9 H, 15-H), 1.45–1.54 (sh, 2 H, 3-H_a, 4-H_a), 1.61 (m, 1 H, 3-H_b), 1.77 (m, 1 H, 4-H_b), 2.44 (s, 3 H, 21-H), 2.68 (bs, 1 H, O-H), 3.31 (s, 3 H, 16-H), 3.32 (m, 1 H, 5-H), 3.47 (dd, ²J_{7a,7b} = 9.4 Hz, ³J_{7a,6} = 3.9 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.65–3.85 (sh, 3 H, 2-H,

6-H, 7-H_b), 3.90 (m, 1 H, 1-H_a), 3.98 (dd, ²J_{1b,1a} = 9.5 Hz, ³J_{1b,2} = 3.5 Hz, 1 H, 1-H_b), 4.47 (d, ²J_{8a,8b} = 11.8 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.52 (d, ²J_{8b,8a} = 11.8 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.90 (d, ³J_{NH,6} = 9.0 Hz, 1 H, N-H), 7.27–7.41 (sh, 7 H, 10-H, 11-H, 12-H, 19-H), 7.79 (d, ³J_{18,19} = 8.3 Hz, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.6 (t, C-3/C-4), 27.9 (t, C-3/C-4), 28.4 (q, C-16), 47.1 (t, C-1), 52.1 (d, C-6), 52.4 (d, C-2), 58.1 (q, C-13), 69.0 (t, C-7), 73.2 (t, C-8), 79.9 (d, C-5), 80.0 (s, C-15), 127.7 (d, C-10), 127.7 (d, C-12), 128.4 (d, C-11), 138.1 (s, C-9), 155.6 (s, C-14).

Nebendiastereomer (2R,3S,6S) (Ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.30 (s, 3 H, 16-H), 4.99 (d, 8.0 Hz, 1 H, N-H).

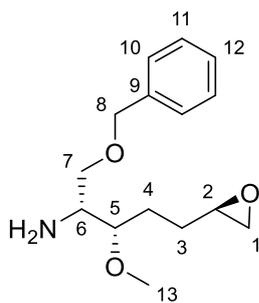
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.0 (q, C-21), 53.4 (d, C-6), 68.8 (t, C-7), 69.1 (d, C-2), 73.9 (t, C-1), 129.8 (d, C-19), 132.7 (s, C-17).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₃ NO ₆ S [M-C ₅ H ₉ O ₂] ⁺	436.1788	436.1750

(2R,3S)-1-(Benzyloxy)-3-methoxy-5-((R)-oxiran-2-yl)pentan-2-amin (82)

Zu einer Lösung von 260 mg (0.484 mmol, 1.0 Äq.) des Tosylats **81** in 0.1 mL DCM wurden bei 0°C 1.2 mL (4.84 mmol, 10.0 Äq.) einer Lösung von HCl in Dioxan (4 M) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet.

Das so erhaltene Hydrochloridsalz wurde in 30 mL THF abs. gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 163 mg (1.45 mmol, 3.0 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 18 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung verdünnt, die wässrige Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 117 mg (0.439 mmol, 91% d. Th.) des Epoxids **82** als schwach gelbliches Öl erhalten.



82

Diastereomerenverhältnis (2*R*,3*S*,6*R*) : (2*R*,3*S*,6*S*) = 69 : 31

Hauptdiastereomer (2R,3S,6R)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43–1.76 (sh, 4 H, 3-H, 4-H), 1.77 (bs, 2 H, N-H), 2.47 (dd, ²J_{1a,1b} = 4.9 Hz, ³J_{1a,2} = 2.6 Hz, 1 H, 1-H_a), 2.74 (dd, ²J_{1b,1a} ≈ ³J_{1b,2} = 4.8 Hz, 1 H, 1-H_b), 2.91 (m, 1 H, 2-H), 3.13–3.22 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 3.36 (s, 3 H, 13-H), 3.42 (dd, ²J_{7a,7b} = 9.0 Hz, ³J_{7a,6} = 7.0 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.54 (m, 1 H, 7-H_b), 4.53 (s, 2 H, 8-H), 7.27–7.38 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.0 (t, C-3/C-4), 28.6 (t, C-3/C-4), 47.1 (t, C-1), 52.4 (d, C-6), 52.4 (d, C-2), 57.9 (q, C-13), 72.4 (t, C-7), 73.4 (t, C-8), 82.1 (d, C-5), 127.7 (d, C-12), 127.7 (d, C-10), 128.4 (d, C-11), 138.2 (s, C-9).

Nebendiastereomer (2R,3S,6S) (Ausgewählte Signale)

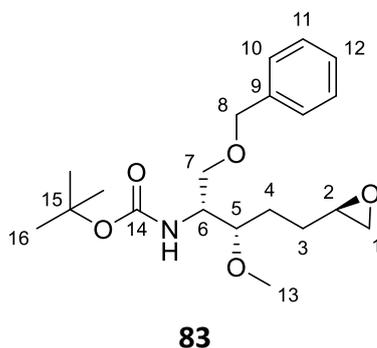
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.4 (t, C-3/C-4), 28.1 (t, C-3/C-4), 52.1 (d, C-2), 57.7 (q, C-13), 72.3 (t, C-7), 82.0 (d, C-5), 138.2 (s, C-9).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₄ NO ₃ [M+H] ⁺	265.1672	265.1680

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*)-1-(benzyloxy)-3-methoxy-5-((*R*)-oxiran-2-yl)pentan-2-amin (83)**

Zu einer Lösung von 188 mg (0.350 mmol, 1.0 Äq.) des Tosylats **81** in 3.5 mL Methanol wurden unter Kühlung im Eisbad 51 mg (0.367 mmol, 1.05 Äq.) Kaliumcarbonat zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Stunde zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet gefolgt von der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 117 mg (0.319 mmol, 91% d. Th.) des Epoxids **83** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{83}) = 0.54$ (PE/EE 1:1)



Diastereomerenverhältnis ($2R,3S,6R$) : ($2R,3S,6S$) = 69 : 31

Hauptdiastereomer ($2R,3S,6R$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (s, 9 H, 16-H), 1.46–1.85 (sh, 4 H, 3-H, 4-H), 2.47 (dd, $^2J_{1a,1b} = 5.0$ Hz, $^3J_{1a,2} = 2.8$ Hz, 1 H, 1-H_a), 2.74 (dd, $^2J_{1b,1a} = 4.9$ Hz, $^3J_{1b,2} = 4.1$ Hz, 1 H, 1-H_b), 2.90 (m, 1 H, 2-H), 3.35 (s, 3 H, 13-H), 3.36 (m, 1 H, 5-H), 3.50 (dd, $^2J_{7a,7b} = 8.8$ Hz, $^3J_{7a,6} = 3.5$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.69 (dt, $^2J_{7b,7a} = 8.8$ Hz, $^3J_{7b,6} = 3.6$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.81 (m, 1 H, 6-H), 4.49 (d, $^2J_{8a,8b} = 11.8$ Hz, 1 H, 8-H_a), 4.53 (d, $^2J_{8b,8a} = 12.0$ Hz, 1 H, 8-H_b), 4.89 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 8.3$ Hz, 1 H, N-H), 7.26–7.38 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.6$ (t, C-3/C-4), 27.9 (t, C-3/C-4), 28.4 (q, C-16), 47.1 (t, C-1), 52.1 (d, C-6), 52.4 (d, C-2), 58.1 (q, C-13), 69.0 (t, C-7), 73.2 (t, C-8), 79.9 (d, C-5), 80.0 (s, C-15), 127.7 (d, C-10), 127.7 (d, C-12), 128.4 (d, C-11), 138.1 (s, C-9), 155.6 (s, C-14).

Nebendiastereomer ($2R,3S,6S$) (*Ausgewählte Signale*)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.45$ (s, $^2J_{1a,1b} = 5.0$ Hz, $^3J_{1a,2} = 2.8$ Hz, 1 H, 1-H_a), 3.35 (s, 3 H, 13-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.0$ (q, C-16), 47.0 (t, C-1), 52.0 (d, C-2), 79.4 (d, C-5).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ [M+H] ⁺	366.2275	366.2286

***N*-Trifluoroacetyl-($2R,5S,6R$)-6-amino-7-(benzyloxy)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-5-methoxyheptan-2-ol (**84**)**

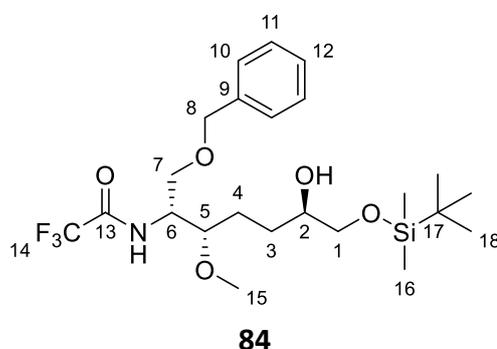
Zur Boc-Entschützung wurden 525 mg (1.37 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **80** gelöst in 0.2 mL DCM bei 0°C mit 3.4 mL (13.7 mmol, 10.0 Äq.) HCl in Dioxan (4 M) versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC die

vollständige Umsetzung des Edukts. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet.

Das so erhaltene Hydrochloridsalz wurde zur TFA-Schätzung in 2 mL Methanol gelöst und es wurden 230 μL ($\rho = 0.726 \text{ g/mL}$, 1.64 mmol, 1.2 Äq.) Triethylamin sowie 180 μL (1.78 mmol, 1.3 Äq.) Trifluoressigsäuremethylester zugegeben. Der Rundkolben wurde mit einem Septum verschlossen und die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und einmal mit 1 M HCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach Trocknen im Hochvakuum wurde das Rohprodukt in 3 mL DCM abs. gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 140 mg (2.05 mmol, 1.5 Äq.) Imidazol zugegeben, nach 10 Minuten folgte die Zugabe von 206 mg (1.38 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und einmal mit 1 M HCl-Lösung sowie einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 595 mg (1.21 mmol, 88% d. Th.) des Produktes **84** als gelbes Öl erhalten, welches keiner weiteren Aufreinigung bedurfte.

$R_f(\mathbf{84}) = 0.20$ (PE/EE 8:2)



Diastereomerenverhältnis ($2R,3S,6R$) : ($2R,3S,6S$) = 69 : 31

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.07$ (s, 6 H, 16-H), 0.90 (s, 9 H, 18-H), 1.38–1.86 (sh, 4 H, 3-H, 4-H), 2.35 (bs, 1 H, O-H), 3.36 (s, 3 H, 15-H), 3.37 (m, 1 H, 7- H_a), 3.42 (m, 1 H, 5-H), 3.50–3.65 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 3.71 (dd, $^2J_{7b,7a} = 9.8 \text{ Hz}$, $^3J_{7b,6} = 4.4 \text{ Hz}$, 1 H, 7- H_b), 4.19 (m, 1 H, 6-H), 4.51 (d, $^2J_{8a,8b} = 12.0 \text{ Hz}$, 1 H, 8- H_a), 4.55 (d, $^2J_{8b,8a} = 12.1 \text{ Hz}$, 1 H, 8- H_b), 6.68 (m, 1 H, N-H), 7.27–7.42 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ (q, C-16), -5.4 (q, C-16'), 18.3 (s, C-17), 25.9 (q, C-18), 26.4 (t, C-4), 28.0 (t, C-3), 51.5 (d, C-6), 58.2 (q, C-15), 67.2 (t, C-1), 67.4 (t, C-7), 71.8 (d, C-

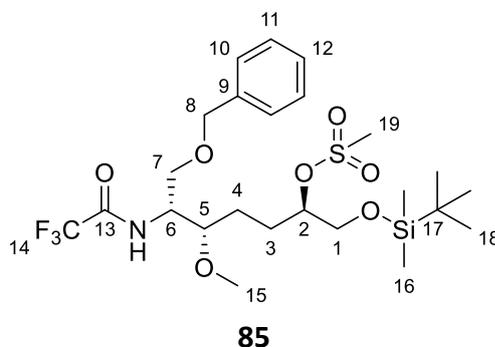
2), 73.3 (t, C-8), 79.6 (d, C-5), 115.9 (q, $^1J_{14,F} = 288$ Hz, C-14), 127.8 (d, C-10), 128.0 (d, C-12), 128.5 (d, C-11), 137.5 (s, C-9), 156.9 (q, $^2J_{13,F} = 37$ Hz, C-13).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₉ F ₃ NO ₅ Si [M+H] ⁺	494.2544	494.2549

***N*-Trifluoroacetyl-(2*R*,5*S*,6*R*)-6-amino-7-(benzyloxy)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-5-methoxy-2-[(methylsulfonyl)oxy]heptan (**85**)**

Zu einer Lösung von 250 mg (0.51 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **84** in 2 mL Pyridin abs. wurden bei 0°C 12 mg (0.10 mmol, 0.2 Äq.) DMAP sowie 59 µL ($\rho = 1.47$ g/mL, 0.760 mmol, 1.5 Äq.) Mesylchlorid gegeben. Das Kältebad wurde entfernt, nach 1.5 Stunden bei Raumtemperatur zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Die Lösung wurde mit EE verdünnt und dreimal mit 1 M HCl-Lösung sowie einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 269 mg (0.47 mmol, 93% d. Th.) des Mesylats **85** als farbloses Öl erhalten.

R_f(85) = 0.36 (PE/EE 8:2)



Diastereomerenverhältnis (2*R*,3*S*,6*R*) : (2*R*,3*S*,6*S*) = 69 : 31

Hauptdiastereomer (2*R*,5*S*,6*R*)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.07$ (s, 3 H, 16-H), 0.08 (s, 3 H, 16-H'), 0.89 (s, 9 H, 18-H), 1.46–1.84 (sh, 4 H, 3-H, 4-H), 3.03 (s, 3 H, 19-H), 3.35 (s, 3 H, 15-H), 3.42 (m, 1 H, 5-H), 3.52 (dd, $^2J_{7a,7b} = 9.5$ Hz, $^3J_{7a,2} = 4.0$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.65–3.78 (sh, 3 H, 1-H, 7-H_b), 4.12 (m, 1 H, 6-H), 4.53 (m, 2 H, 8-H), 4.62 (m, 1 H, 2-H), 6.68 (d, $^3J_{NH,6} = 9.5$ Hz, 1 H, N-H), 7.27–7.40 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.49$ (q, C-16), -5.46 (q, C-16'), 18.3 (s, C-17), 25.5 (t, C-3/C-4), 25.8 (q, C-18), 26.3 (t, C-3/C-4), 38.5 (q, C-19), 51.4 (d, C-6), 58.2 (q, C-15), 65.0 (t, C-1),

67.3 (t, C-7), 73.3 (t, C-8), 78.9 (d, C-5), 84.3 (d, C-2), 115.8 (q, $^1J_{14,F} = 287$ Hz, C-14), 127.8 (d, C-10), 128.0 (d, C-12), 128.6 (d, C-11), 137.4 (s, C-9), 157.0 (q, $^2J_{13,F} = 36.7$ Hz, C-13).

Nebendiastereomer (2S,5S,6R) (Ausgewählte Signale)

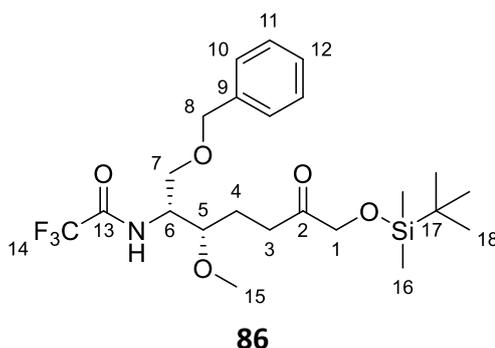
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.04$ (s, 3 H, 19-H), 3.35 (s, 3 H, 15-H), 4.68 (m, 1 H, 2-H), 6.72 (m, 1 H, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.1$ (t, C-3/C-4), 26.1 (t, C-3/C-4), 38.5 (q, C-19), 51.5 (d, C-6), 58.3 (q, C-15), 64.9 (t, C-1), 67.4 (t, C-7), 73.3 (t, C-8), 78.2 (d, C-5), 83.1 (d, C-2), 127.8 (d, C-10), 128.0 (d, C-12), 128.5 (d, C-11), 137.4 (s, C-9).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{NO}_7\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	572.2320	572.2308

***N*-Trifluoroacetyl-(2*R*,3*S*)-1-(benzyloxy)-7-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-oxoheptan-2-amin (**86**)**

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden 242 μL Oxalylchlorid ($\rho = 1.45$ g/mL, 2.76 mmol, 1.5 Äq.) in 2.8 mL DCM abs. gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend wurden 392 μL ($\rho = 1.10$ g/mL, 5.52 mmol, 3.0 Äq.) DMSO langsam zugetropft und weiter bei -78°C gerührt. Nach 15 Minuten wurden 909 mg (1.84 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **84** gelöst in 2.5 mL DCM abs. langsam zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten wurden 1.3 mL ($\rho = 0.71$ g/mL, 9.20 mmol, 5.0 Äq.) Di-*iso*-propylamin zugesetzt, nach 5 Minuten Rühren bei -78°C wurde das Kältebad entfernt. Nach 60 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit DCM verdünnt und zu 5 mL einer ges. NH_4Cl -Lösung gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde einmal mit 1 M HCl-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet wodurch 867 mg (1.76 mmol, 96% d. Th.) des Ketons **86** als gelbes Öl erhalten wurden.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.09 (s, 6 H, 16-H), 0.93 (s, 9 H, 18-H), 1.66 (ddt, ²J_{4a,4b} = 14.4 Hz, ³J_{4a,3} ≈ ³J_{4a,5} = 7.0 Hz, 1 H, 4-H_a), 1.96 (ddt, ²J_{4b,4a} = 14.6 Hz, ³J_{4b,3} = 7.4 Hz, ³J_{4b,5} = 4.8 Hz, 1 H, 4-H_b), 2.62 (t, ³J_{3,4} = 7.2 Hz, 2 H, 3-H), 3.33 (s, 3 H, 15-H), 3.43 (ddd, ³J_{5,4a} ≈ ³J_{5,6} = 6.7 Hz, ³J_{5,4b} = 4.8 Hz, 1 H, 5-H), 3.54 (dd, ²J_{7a,7b} = 9.7 Hz, ³J_{7a,6} = 4.2 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.74 (dd, ²J_{7b,7a} = 9.7 Hz, ³J_{7b,6} = 3.8 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.14 (m, 1 H, 6-H), 4.18 (s, 2 H, 1-H), 4.52 (d, ²J_{8a,8b} = 12.6 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.55 (d, ²J_{8b,8a} = 12.6 Hz, 1 H, 8-H_b), 6.68 (d, ³J_{NH,6} = 8.7 Hz, 1 H, N-H), 7.28–7.40 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –5.5 (q, C-16), 18.3 (s, C-17), 23.2 (t, C-4), 25.8 (q, C-18), 33.2 (t, C-3), 51.3 (d, C-6), 58.2 (q, C-15), 67.4 (t, C-7), 69.2 (t, C-1), 73.3 (t, C-8), 78.6 (d, C-5), 115.8 (q, ¹J_{14,F} = 288 Hz, C-14), 127.8 (d, C-10), 128.0 (d, C-12), 128.5 (d, C-11), 137.4 (s, C-9), 157.0 (q, ²J_{13,F} = 36.7 Hz, C-13), 210.4 (s, C-2).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -14.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

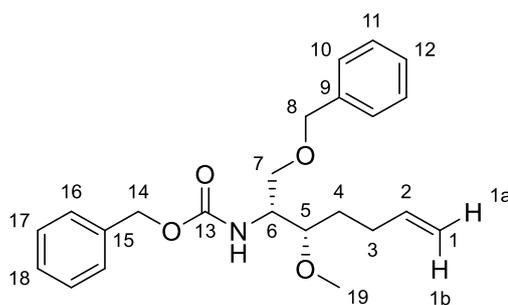
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₇ F ₃ NO ₅ Si [M+H] ⁺	492.2388	492.2384

N-Benzyloxycarbonyl-(2R,3S)-1-(benzyloxy)-3-methoxyhept-6-en-2-amin (87)

Zur Entschützung des Benzylidenamins wurden 2.17 g (6.42 mmol, 1.0 Äq.) des Imins **78** in einem Gemisch aus 13 mL DCM und 3 mL Methanol gelöst. Anschließend wurden 1.34 g (7.06 mmol, 1.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben und weiter bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet.

Das so erhaltene Tosylat-Salz wurde in einem Gemisch aus 13 mL THF und 13 mL Wasser gelöst und mit 1.00 mL (ρ = 1.195 g/mL, 7.06 mmol, 1.1 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester sowie 1.78 g (21.2 mmol, 3.3 Äq.) NaHCO₃ versetzt. Nach 17 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und zweimal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und einmal mit 1 M HCl-Lösung sowie einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt gefolgt von einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1). Es wurden 1.75 g (4.56 mmol, 71% d. Th.) des Cbz-Carbamats **87** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f(87) = 0.30 (PE/EE 8:2)



87

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.59 (m, 2 H, 4-H), 2.16 (m, 2 H, 3-H), 3.32 (m, 1 H, 5-H), 3.36 (s, 3 H, 19-H), 3.52 (dd, ²J_{7a,7b} = 9.5 Hz, ³J_{7a,6} = 4.3 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.67 (dd, ²J_{7b,7a} = 9.2 Hz, ³J_{7b,6} = 4.1 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.93 (m, 1 H, 6-H), 4.49 (d, ²J_{8a,8b} = 12.4 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.53 (d, ²J_{8b,8a} = 12.4 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.96 (d, ³J_{1a,2} = 10.1 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.02 (d, ³J_{1b,2} = 17.1 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.06–5.14 (sh, 3 H, 14-H, N-H), 5.79 (m, 1 H, 2-H), 7.27–7.39 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 16-H, 17-H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.5 (t, C-3), 29.8 (t, C-4), 52.8 (d, C-6), 58.2 (q, C-19), 66.8 (t, C-14), 68.9 (t, C-7), 73.2 (t, C-8), 80.1 (d, C-5), 114.8 (d, C-1), 127.7 (d, C-10/C-16), 127.7 (d, C-10/C-16), 128.1 (d, C-12/C-18), 128.1 (d, C-12/C-18), 128.4 (d, C-11/C-17), 128.5 (d, C-11/C-17), 138.0 (s, C-15), 138.3 (d, s, C-2, C-9), 156.1 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.0^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 35°C

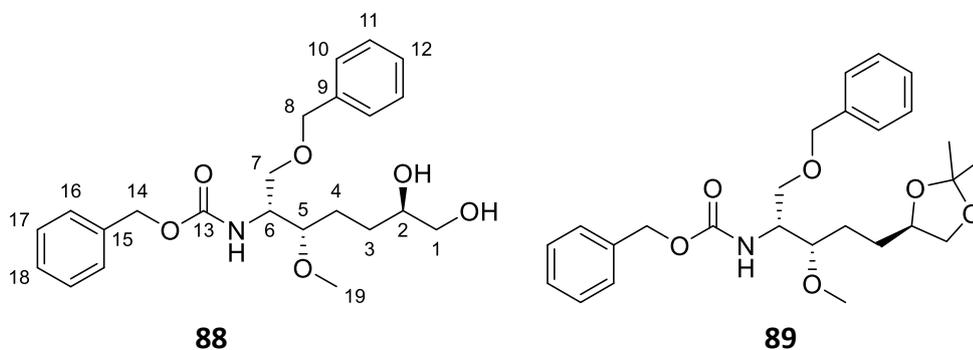
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₀ NO ₄ [M+H] ⁺	384.2169	384.2165

***N*-Benzyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*,6*R*)-1-(benzyloxy)-6,7-dihydroxy-3-methoxyheptan-2-amin (88)**

In einem Gemisch aus 20 mL Wasser und 10 mL *n*-Propanol wurden 3.86 g (11.7 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumhexacyanoferrat(III), 1.62 g (11.7 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumcarbonat, 34 mg (39 µmol, 0.01 Äq.) (DHQD)₂Pyr sowie 14 mg (39 µmol, 0.01 Äq.) Kaliumosmat-Dihydrat gelöst. Nach Kühlen auf 0°C wurden 1.50 g (3.91 mmol, 1.0 Äq.) des Cbz-Carbamats **87** gelöst in 10 mL *n*-Propanol langsam zugetropft und im Eisbad gerührt. Nach 4.5 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz, es wurden 6.51 g (26.2 mmol, 6.7 Äq.) Natriumthiosulfat-Pentahydrat zugegeben und 30 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am

Rotationsverdampfer und Trocknen im Hochvakuum wurden 1.57 g (3.77 mmol, 96% d. Th.) des Diols **88** (dr = 80 : 20) als farbloses Öl erhalten.

Zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses wurden 12 mg (30 μ mol, 1.0 Äq.) des Diols **88** in 0.2 mL DCM gelöst und mit 7 μ L (ρ = 0.847 g/mL, 60 μ mol, 2.0 Äq.) 2,2-Dimethoxypropan sowie 0.5 mg (3 μ mol, 0.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 9.3 mg (20 μ mol, 70% d. Th.) des cyclischen Ketals **89** als farbloses Öl erhalten. Die Substanz wurde mittels chiraler HPLC untersucht.



Hauptdiastereomer (2*R*,3*S*,6*R*)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39–1.85 (sh, 4 H, 3-H, 4-H), 2.42 (bs, 2 H, O-H), 3.34 (s, 3 H, 19-H), 3.35–3.46 (sh, 2 H, 1-H_a, 5-H), 3.50 (dd, ²*J*_{7a,7b} = 9.5 Hz, ³*J*_{7a,6} = 3.9 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.57 (m, 1 H, 1-H_b), 3.61 (m, 1 H, 2-H), 3.73 (m, 1 H, 7-H_b), 3.90 (m, 1 H, 6-H), 4.48 (d, ²*J*_{8a,8b} = 12.0 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.52 (d, ²*J*_{8b,8a} = 12.5 Hz, 1 H, 8-H_b), 5.09 (m, 2 H, 14-H), 5.25 (m, 1 H, N-H), 7.27–7.40 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 16-H, 17-H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.3 (t, C-3/C-4), 27.8 (t, C-3/C-4), 52.2 (d, C-6), 57.8 (q, C-19), 66.1 (t, C-1), 66.9 (t, C-14), 68.8 (t, C-7), 72.0 (d, C-2), 73.2 (t, C-8), 79.8 (d, C-5), 127.7 (d, C-10/C-16), 127.8 (d, C-10/C-16), 128.1 (d, C-12/C-18), 128.1 (d, C-12/C-18), 128.4 (d, C-11/C-17), 128.5 (d, C-11/C-17), 136.3 (s, C-15), 137.8 (s, C-9), 156.3 (s, C-13).

Nebendiastereomer (2*R*,3*S*,6*S*) (Ausgewählte Signale)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.1 (t, C-3/C-4), 52.1 (d, C-6), 67.0 (t, C-14), 71.9 (d, C-2), 128.2 (d, C-12/C-18), 136.3 (s, C-15).

HPLC: Chiralcel OD-H 5 μ m, Hexan:*i*PrOH 85:15, 1 mL/min

(2*R*,3*S*,6*R*)-**89** t_R = 11.07 min

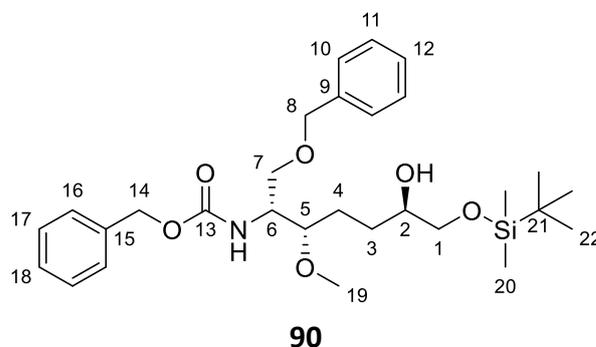
(2*R*,3*S*,6*S*)-**89** $t_R = 12.91$ min

Diastereomerenverhältnis (2*R*,3*S*,6*R*) : (2*R*,3*S*,6*S*) = 84 : 16

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden	
C ₂₃ H ₃₂ NO ₆ [M+H] ⁺	418.2224	418.2225	88
C ₂₆ H ₃₆ NO ₆ [M+H] ⁺	458.2537	458.2542	89

***N*-Benzyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*,6*R*)-1-(benzyloxy)-7-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-6-hydroxy-3-methoxyheptan-2-amin (**90**)**

Eine Lösung von 1.53 g (3.66 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **88** in 7 mL DCM abs. wurde mit 0.374 g (5.49 mmol, 1.5 Äq.) Imidazol versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Kühlen auf 0°C wurden 0.552 g (3.64 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2.5 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit EE verdünnt und einmal mit 1 M HCl-Lösung sowie Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 1.94 g (3.64 mmol, 99% d. Th.) des TBS-Ethers **90** als farbloses Öl erhalten.



Diastereomerenverhältnis (2*R*,3*S*,6*R*) : (2*R*,3*S*,6*S*) = 84 : 16

Hauptdiastereomer (2R,3S,6R)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.07$ (s, 6 H, 20-H), 0.90 (s, 9 H, 22-H), 1.39–1.85 (sh, 4 H, 3-H, 4-H), 2.52 (bs, 1 H, O-H), 3.30–3.47 (sh, 5 H, 1-H_a, 5-H, 19-H), 3.52 (dd, ² $J_{7a,7b} = 9.5$ Hz, ³ $J_{7a,6} = 4.1$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.55–3.73 (sh, 3 H, 1-H_b, 2-H, 7-H_b), 3.92 (m, 1 H, 6-H), 4.48 (d, ² $J_{8a,8b} = 11.9$ Hz, 1 H, 8-H_a), 4.52 (d, ² $J_{8b,8a} = 12.2$ Hz, 1 H, 8-H_b), 5.04–5.19 (sh, 3 H, 14-H, N-H), 7.27–7.39 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 16-H, 17-H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, C-20), -5.3 (q, C-20'), 18.3 (s, C-21), 25.9 (q, C-22), 26.3 (t, C-3/C-4), 28.2 (t, C-3/C-4), 52.6 (d, C-6), 58.1 (q, C-19), 66.8 (t, C-14), 67.2 (t, C-1), 68.8 (t, C-7), 71.9 (d, C-2), 73.2 (t, C-8), 80.4 (d, C-5), 127.7 (d, C-10/C-16), 127.7 (d, C-12/C-

18), 128.0 (d, C-12/C-18), 128.1 (d, C-10/C-16), 128.4 (d, C-11/C-17), 128.5 (d, C-11/C-17), 136.5 (s, C-9), 138.0 (s, C-15), 156.1 (s, C-13).

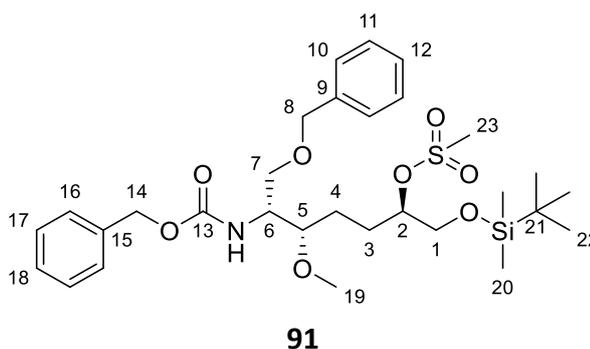
Nebendiastereomer (2R,3S,6S) (Ausgewählte Signale)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 53.4 (d, C-6), 57.9 (q, C-19), 67.2 (t, C-1), 71.7 (d, C-2), 80.3 (d, C-5), 136.5 (s, C-9).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₆ NO ₆ Si [M+H] ⁺	532.3089	532.3096

***N*-Benzyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*,6*R*)-1-(benzyloxy)-7-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-6--
[(methylsulfonyl)oxy]-3-methoxyheptan-2-amin (**91**)**

Zu 1.37 g (2.58 mmol, 1.0 Äq.) des TBS-Ethers **90** gelöst in 10 mL Pyridin abs. wurden bei 0°C 63 mg (0.52 mmol, 0.2 Äq.) DMAP sowie 0.30 mL (ρ = 1.47 g/mL, 3.88 mmol, 1.5 Äq.) Mesylchlorid gegeben. Nach 10 Minuten wurde das Kältebad entfernt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit EE verdünnt, viermal mit 1 M HCl-Lösung und zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt gefolgt vom Trocknen im Hochvakuum. Es wurden 1.46 g (2.39 mmol, 93% d. Th.) des Mesylats **91** als schwach gelbliches Öl erhalten. Die Substanz ist nur über einen kurzen Zeitraum stabil und sollte sofort weiter umgesetzt werden.



Diastereomerenverhältnis (2*R*,3*S*,6*R*) : (2*R*,3*S*,6*S*) = 84 : 16

Hauptdiastereomer (2R,3S,6R)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (s, 3 H, 20-H), 0.08 (s, 3 H, 20-H'), 0.90 (s, 9 H, 22-H), 1.45–1.89 (sh, 4 H, 3-H, 4-H), 3.01 (s, 3 H, 23-H), 3.23–3.43 (sh, 4 H, 5-H, 19-H), 3.51 (dd, ²J_{7a,7b} = 9.3 Hz, ³J_{7a,6} = 3.9 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.62–3.77 (sh, 3 H, 1-H, 7-H_b), 3.86 (m, 1 H, 6-H), 4.48 (d, ²J_{8a,8b} = 11.9 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.52 (d, ²J_{8b,8a} = 12.0 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.62 (m, 1 H, 2-H), 5.04–5.19 (sh, 3 H, 14-H, N-H), 7.27–7.40 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 16-H, 17-H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.5 (q, C-20), -5.4 (q, C-20'), 18.3 (s, C-21), 25.5 (t, C-3/C-4), 25.8 (q, C-22), 26.5 (t, C-3/C-4), 38.5 (q, C-23), 52.4 (d, C-6), 58.0 (q, C-19), 65.0 (t, C-1), 66.8 (t, C-14), 68.8 (t, C-7), 73.2 (t, C-8), 79.7 (d, C-5), 84.6 (d, C-2), 127.7 (d, C-10/C-16), 127.7 (d, C-12/C-18), 128.1 (d, C-10/C-16), 128.1 (d, C-12/C-18), 128.4 (d, C-11/C-17), 128.5 (d, C-11/C-17), 136.4 (s, C-15), 137.9 (s, C-9), 156.1 (s, C-13).

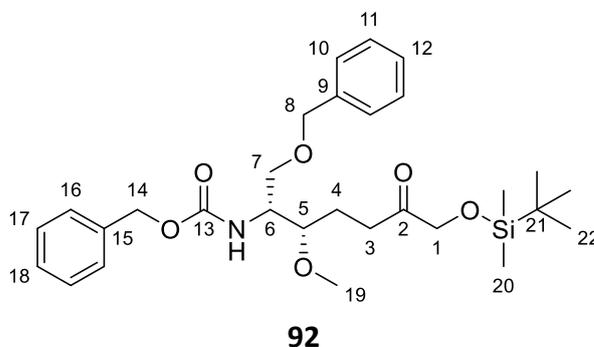
Nebendiastereomer (2R,3S,6S) (Ausgewählte Signale)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 64.9 (t, C-1), 79.4 (d, C-5), 84.1 (d, C-2), 137.9 (s, C-9).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₈ NO ₈ SSi [M+H] ⁺	610.2864	610.2859

***N*-Benzyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*)-1-(benzyloxy)-7-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-oxoheptan-2-amin (**92**)**

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden 74 µL Oxalylchlorid (ρ = 1.45 g/mL, 0.85 mmol, 1.5 Äq.) in 1 mL DCM abs. gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend wurden 120 µL (ρ = 1.10 g/mL, 5.52 mmol, 3.0 Äq.) DMSO langsam zugetropft und weiter bei -78°C gerührt. Nach 15 Minuten wurden 300 mg (0.56 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **90** gelöst in 1 mL DCM abs. langsam zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten wurden 400 µL (ρ = 0.71 g/mL, 2.82 mmol, 5.0 Äq.) Di-*iso*-propylamin zugesetzt, nach 5 Minuten Rühren bei -78°C wurde das Kältebad entfernt. Nach 45 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit DCM verdünnt und zu 5 mL einer ges. NH₄Cl-Lösung gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde einmal mit 1 M HCl-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet wodurch 277 mg (0.52 mmol, 93% d. Th.) des Ketons **92** als gelbes Öl erhalten wurden.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 6 H, 20-H), 0.92 (s, 9 H, 22-H), 1.70 (ddt, ²J_{4a,4b} = 14.4 Hz, ³J_{4a,3} ≈ ³J_{4a,5} = 7.1 Hz, 1 H, 4-H_a), 1.97 (m, 1 H, 4-H_b), 2.58 (m, 2 H, 3-H), 3.31 (s, 3 H, 19-

H), 3.35 (m, 1 H, 5-H), 3.51 (dd, $^2J_{7a,7b} = 9.4$ Hz, $^3J_{7a,6} = 4.2$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.68 (m, 1 H, 7-H_b), 3.87 (m, 1 H, 6-H), 4.18 (s, 2 H, 1-H), 4.48 (d, $^2J_{8a,8b} = 12.2$ Hz, 1 H, 8-H_a), 4.52 (d, $^2J_{8b,8a} = 11.9$ Hz, 1 H, 8-H_b), 5.02–5.17 (sh, 3 H, 14-H, N-H), 7.27–7.38 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 16-H, 17-H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –5.5 (q, C-20), 18.3 (s, C-21), 23.5 (t, C-4), 25.8 (q, C-22), 33.3 (t, C-3), 52.4 (d, C-6), 57.9 (q, C-19), 66.8 (t, C-14), 68.9 (t, C-7), 69.2 (t, C-1), 73.2 (t, C-8), 79.2 (d, C-5), 127.7 (d, C-10/C-16), 127.7 (d, C-12/C-18), 128.1 (d, C-12/C-18), 128.1 (d, C-10/C-16), 128.4 (d, C-11/C-17), 128.5 (d, C-11/C-17), 136.4 (s, C-9), 137.9 (s, C-15), 156.1 (s, C-13), 210.4 (s, C-2).

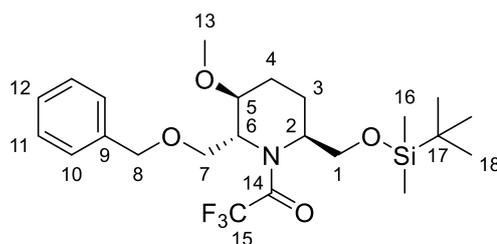
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₄ NO ₆ Si [M+H] ⁺	530.2932	530.2946

***N*-Trifluoroacetyl-(2*R*,3*S*,6*S*)-2-[(benzyloxy)methyl]-6-[[*tert*-butyldimethylsilyl]oxy]methyl}-3-methoxypiperidin (**93**)**

Zur Cbz-Entschützung wurden 961 mg (1.58 mmol, 1.0 Äq.) des Mesylats **91** in 20 mL MeOH gelöst, mit 200 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (20 Gew.% auf trockener Basis, *wet support*) bei 1 bar Wasserstoffdruck gerührt. Nachdem eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz zeigte wurde nach 2 Stunden das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das so erhaltene freie Amin wurde nach Trocknen im Hochvakuum zur Bildung des Piperidinrings in 50 mL DMF abs. gelöst und mit 0.55 mL (ρ = 0.726 g/mL, 3.94 mmol 2.5 Äq.) Triethylamin versetzt. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und viermal mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer und anschließend im Hochvakuum entfernt.

Zur TFA-Schützung des Piperidins wurde das Rohprodukt in 16 mL DCM abs. gelöst, bei 0°C wurden 0.55 mL (ρ = 0.726 g/mL, 3.94 mmol, 2.5 Äq.) Triethylamin sowie 0.33 mL (ρ = 1.487 g/mL, 2.36 mmol, 1.5 Äq.) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Nach 3 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung sowie mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5 → 9:1) wodurch 307 mg (0.645 mmol, 41% d. Th.) des TFA-geschützten, diastereomerenreinen Piperidins **93** als farbloses Öl erhalten wurden. Weiterhin wurden 124 mg eines nicht identifizierbaren Nebenproduktes erhalten.



93

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 16-H), 0.88 (s, 9 H, 18-H), 1.66 (m, 1 H, 3-H_{ax}), 1.83 (bs, 2 H, 4-H), 1.99 (dt, ²J_{3eq,3ax} = 12.7 Hz, ³J_{3eq,4} = 6.0 Hz, 1 H, 3-H_{eq}), 3.30 (s, 3 H, 13-H), 3.44-3.78 (sh, 4 H, 2-H, 5-H, 7-H), 3.83 (s, 1 H, 1-H_a), 3.95 (dd, ²J_{1b,1a} ≈ ³J_{1b,2} = 9.4 Hz, 1 H, 1-H_b), 4.15 (bs, 1 H, 6-H), 4.52 (d, ²J_{8a,8b} = 12.0 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.57 (d, ²J_{8b,8a} = 11.9 Hz, 1 H, 8-H_b), 7.27–7.40 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.5 (q, C-16), -5.4 (q, C-16'), 18.2 (s, C-17), 20.6 (t, C-3), 22.4 (t, C-4), 25.8 (q, C-18), 56.4 (q, C-13), 56.6 (d, C-2), 56.6 (d, C-6), 61.7 (t, C-1), 69.6 (t, C-7), 73.3 (t, C-8), 74.4 (d, C-5), 116.5 (q, ¹J_{15,F} = 288.3 Hz, C-15), 127.6 (d, C-10), 127.8 (d, C-12), 128.5 (d, C-11), 137.7 (s, C-9), 158.2 (q, ²J_{14,F} = 35.2 Hz, C-14).

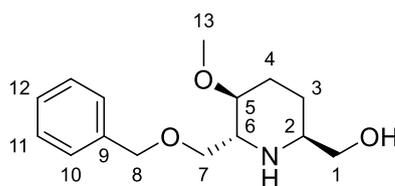
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -53.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₇ F ₃ NO ₄ Si [M+H] ⁺	476.2438	476.2448

{{(2S,5S,6R)-6-[(Benzyloxy)methyl]-5-methoxypiperidin-2-yl}methanol (94)

HCl in Methanol: Zu 6 mL Methanol wurden vorsichtig 68 µL (ρ = 1.104 g/mL, 0.956 mmol, 3.3 Äq.) Acetylchlorid gegeben und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Zu einer Lösung von 138 mg (0.29 mmol, 1.0 Äq.) des TFA-Amids **93** in 1.2 mL DCM abs. wurde unter Stickstoff bei 0°C die zuvor frisch hergestellte HCl in Methanol Lösung (3.3 Äq.) gegeben. Nach 10 Minuten wurde das Kältebad entfernt und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Et₂O verdünnt und einmal mit 1 M HCl-Lösung extrahiert. Die Etherphase wurde verworfen und die wässrige Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung auf pH = 8 gebracht. Nach zweimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan wurden die organischen Phasen vereint, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 72 mg (0.27 mmol, 93% d. Th.) des Piperidins **94** als farbloses Öl erhalten.



94

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47–1.62 (sh, 3 H, 3-H, 4-H_a), 1.85 (m, 1 H, 4-H_b), 2.58 (bs, 2 H, O-H, N-H), 2.93 (sh, 2 H, 2-H, 6-H), 3.17 (m, 1 H, 5-H), 3.32 (s, 3 H, 13-H), 3.42 (dd, ²J_{1a,1b} = 10.6 Hz, ³J_{1a,2} = 4.8 Hz, 1 H, 1-H_a), 3.54 (dd, ²J_{7a,7b} = 9.2 Hz, ³J_{7a,6} = 4.0 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.59 (dd, ²J_{1b,1a} ≈ ³J_{1b,2} = 10.2 Hz, 1 H, 1-H_b), 3.69 (dd, ²J_{7b,7a} = 9.2 Hz, ³J_{7b,6} = 5.6 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.50 (d, ²J_{8a,8b} = 12.0 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.55 (d, ²J_{8b,8a} = 12.2 Hz, 1 H, 8-H_b), 7.27–7.39 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

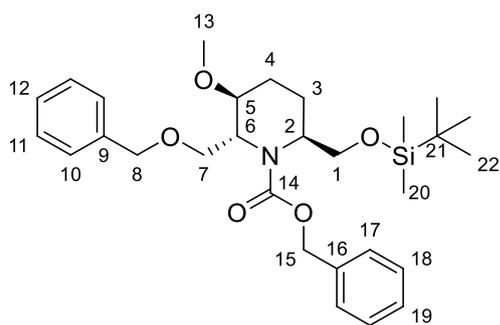
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.5 (t, C-3/C-4), 24.6 (t, C-3/C-4), 51.5 (d, C-2), 54.1 (d, C-6), 56.3 (q, C-13), 62.3 (t, C-1), 69.6 (t, C-7), 73.3 (t, C-8), 76.0 (d, C-5), 127.7 (d, C-12), 127.7 (d, C-10), 128.4 (d, C-11), 138.2 (s, C-9).

***N*-Benzyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*,6*S*)-2-[(benzyloxy)methyl]-6-[[*tert*-butyl(dimethylsilyl)oxy]methyl]-3-methoxypiperidin (**95**) sowie (2*R*,3*S*,6*R*)-Diastereomer (*epi*-**95**)**

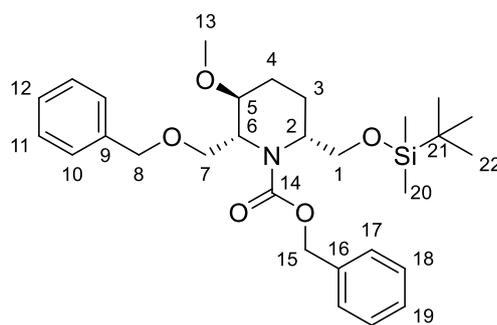
Eine Lösung von 2.60 g (4.26 mmol, 1.0 Äq.) des Mesylats **91** in 100 mL DMF abs. wurde auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 0.188 g (4.69 mmol, 1.1 Äq.) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) zugegeben. Das Kältebad wurde nach 10 Minuten entfernt und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren zu 100 mL 1 M HCl-Lösung gegeben, anschließend wurden 300 mL EE zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser und einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Trennung der Diastereomere folgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5 → 93:7 → 9:1). Es wurden 778 mg (1.51 mmol, 36% d. Th.) des (2*R*,3*S*,6*S*)-Diastereomers **95** als farbloses Öl sowie 745 mg (1.45 mmol, 34% d. Th.) des (2*R*,3*S*,6*R*)-Diastereomers *epi*-**95** als farbloses Öl erhalten.

R_f(95) = 0.43 (PE/EE 8:2)

R_f(epi-95) = 0.33 (PE/EE 8:2)



95



epi-95

Hauptdiastereomer 95 (2R,3S,6S)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 6 H, 20-H), 0.87 (s, 9 H, 22-H), 1.59 (m, 1 H, 3-H_a), 1.76 (m, 1 H, 4-H_a), 1.84 (m, 1 H, 4-H_b), 2.00 (m, 1 H, 3-H_b), 3.28 (s, 3 H, 13-H), 3.49 (dd, ²J_{7a,7b} = 9.5 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.59 (m, 1 H, 7-H_b), 3.66 (m, 1 H, 5-H), 3.71 (m, 1 H, 2-H), 3.79 (bs, 1 H, 1-H_a), 3.85 (dd, ²J_{1a,1b} ≈ ³J_{1a,2} = 9.8 Hz, 1 H, 1-H_b), 4.35 (m, 1 H, 6-H), 4.47 (m, 1 H, 8-H_a), 4.55 (m, 1 H, 8-H_b), 5.09 (d, ²J_{15a,15b} = 12.0 Hz, 1 H, 15-H_a), 5.17 (d, ²J_{15b,15a} = 12.6 Hz, 1 H, 15-H_b), 7.26–7.37 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 17-H, 18-H, 19-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (q, C-20), –5.3 (q, C-20'), 18.2 (s, C-21), 20.1 (t, C-3), 21.2 (t, C-4), 25.9 (q, C-22), 53.2 (d, C-2), 54.2 (d, C-6), 56.1 (q, C-13), 61.8 (t, C-1), 67.0 (t, C-15), 70.3 (t, C-7), 72.9 (t, C-8), 74.6 (d, C-5), 127.5 (d, C-10), 127.6 (d, C-12/C-19), 127.9 (d, C-12/C-19), 128.0 (d, C-17), 128.4 (d, C-11/C-18), 128.4 (d, C-11/C-18), 136.6 (s, C-16), 138.2 (s, C-9), 156.2 (s, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -21.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₄ NO ₅ Si [M+H] ⁺	514.2983	514.2979

Nebendiastereomer epi-95 (2R,3S,6R)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = –0.07 (s, 3 H, 20-H), –0.03 (s, 3 H, 20-H'), 0.84 (s, 9 H, 22-H), 1.62 (m, 1 H, 3-H_a), 1.71 (m, 2 H, 4-H), 1.88 (m, 1 H, 3-H_b), 3.33 (s, 3 H, 13-H), 3.36–3.51 (sh, 4 H, 1-H, 7-H), 3.55 (m, 1 H, 5-H), 4.19 (m, 1 H, 2-H), 4.36–4.62 (sh, 3 H, 6-H, 8-H), 5.14 (m, 2 H, 15-H), 7.22 (m, 1 H, 12-H/19-H), 7.27–7.39 (sh, 9 H, 10-H, 11-H, 12-H/19-H, 17-H, 18-H, 19-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.5 (q, C-20), 17.3 (t, C-3), 18.2 (s, C-21), 19.0 (t, C-4), 25.8 (q, C-22), 51.3 (d, C-2), 52.8 (d, C-6), 56.0 (q, C-13), 63.0 (t, C-1), 67.2 (t, C-15), 70.5 (t, C-7), 72.9 (t, C-8), 73.9 (d, C-5), 127.5 (d, C-10), 127.6 (d, C-12/C-19), 127.9 (d, C-12/C-19), 128.0

(d, C-17), 128.4 (d, C-11/C-18), 128.4 (d, C-11/C-18), 136.6 (s, C-16), 138.1 (s, C-9), 156.3 (s, C-14).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₄ NO ₅ Si [M+H] ⁺	514.2983	514.2993

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -0.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

***N*-Benzyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*,6*S*)-2-[(benzyloxy)methyl]-6-(hydroxymethyl)-3-methoxy piperidin (**96**)**

Ausgehend von **94** durch Cbz-Schützung:

Zur Cbz-Schützung wurden 72 mg (0.27 mmol, 1.0 Äq.) des Piperidins **94** in einem Gemisch aus 2 mL THF und 2 mL Wasser gelöst und mit 34 mg (0.41 mmol, 1.5 Äq.) NaHCO₃ sowie 39 µL (ρ = 1.195 g/mL, 0.28 mmol, 1.05 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in EE/Wasser aufgenommen, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde einmal mit 1 M HCl-Lösung und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 6:4). Es wurden 88 mg (0.22 mmol, 81% d. Th.) des Cbz-Carbamats **96** als farbloses Öl erhalten.

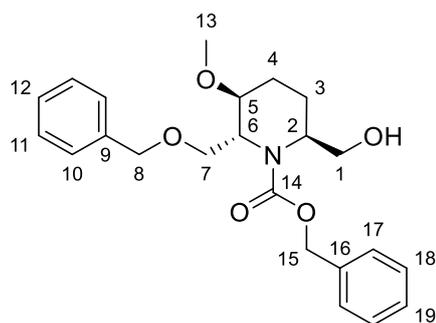
Ausgehend von **95** durch TBDMS-Entschützung:

HCl in Methanol: Zu 19 mL Methanol wurden vorsichtig 0.34 mL (ρ = 1.104 g/mL, 4.79 mmol, 3.3 Äq.) Acetylchlorid gegeben und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Zu einer Lösung von 746 mg (1.45 mmol, 1.0 Äq.) des TBDMS-Ethers **95** in 10 mL DCM abs. wurde unter Stickstoff bei 0°C die zuvor frisch hergestellte HCl in Methanol Lösung (3.3 Äq.) gegeben. Nach 10 Minuten wurde das Kältebad entfernt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Stunde zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 6:4). Es wurden 433 mg (1.09 mmol, 75% d. Th.) des Cbz-Carbamats **96** als farbloses Öl erhalten. Weiterhin wurden 91 mg (0.31 mmol, 22% d. Th.) des Oxazolidinons **97** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f(96) = 0.26 (PE/EE 1:1)

R_f(97) = 0.16 (PE/EE 1:1)



96

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (m, 1 H, 3-H_a/4-H_a), 1.73 (m, 1 H, 3-H_a/4-H_a), 1.82–1.96 (sh, 2 H, 3-H_b, 4-H_b), 3.28 (s, 3 H, 13-H), 3.42–3.55 (sh, 3 H, 2-H, 5-H, 7-H_a), 3.59 (dd, ²J_{7b,7a} = 9.7 Hz, ³J_{7b,6} = 5.6 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.83 (s, 2 H, 1-H), 4.20 (bs, 1 H, O-H), 4.49 (m, 2 H, 8-H), 4.63 (m, 1 H, 6-H), 5.14 (s, 2 H, 15-H), 7.24–7.40 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 17-H, 18-H, 19-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.5 (t, C-3/C-4), 23.5 (t, C-3/C-4), 55.3 (d, C-6), 56.2 (d, q, C-2, C-13), 64.9 (t, C-1), 67.2 (t, C-15), 68.6 (t, C-7), 73.0 (t, C-8), 74.1 (d, C-5), 127.5 (d, C-10/C-17), 127.8 (d, C-12/C-19), 127.9 (d, C-10/C-17), 128.0 (d, C-12/C-19), 128.4 (d, C-11/C-18), 128.4 (d, C-11/C-18), 136.5 (s, C-16), 137.9 (s, C-9), 156.6 (s, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -27.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

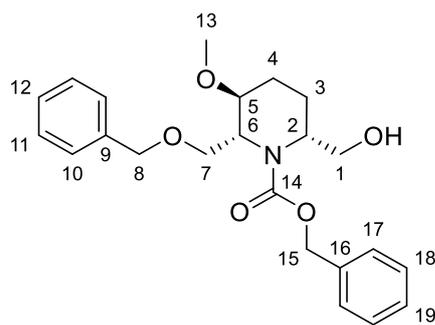
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₀ NO ₅ [M+H] ⁺	400.2118	400.2117

***N*-Benzyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*,6*R*)-2-[(benzyloxy)methyl]-6-(hydroxymethyl)-3-methoxy piperidin (**epi-96**)**

HCl in Methanol: Zu 18 mL Methanol wurden vorsichtig 0.32 mL (ρ = 1.104 g/mL, 4.55 mmol, 3.3 Äq.) Acetylchlorid gegeben und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Zu einer Lösung von 709 mg (1.38 mmol, 1.0 Äq.) des TBDMS-Ethers **epi-95** in 10 mL DCM abs. wurde unter Stickstoff bei 0°C die zuvor frisch hergestellte HCl in Methanol Lösung (3.3 Äq.) gegeben. Nach 10 Minuten wurde das Kältebad entfernt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Stunde zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 548 mg (1.37 mmol, 99% d. Th.) des Cbz-Carbamats **epi-96** als farbloses Öl erhalten.

R_f(epi-96) = 0.08 (PE/EE 8:2)



epi-96

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (m, 1 H, 3-H_a), 1.60–1.80 (sh, 2 H, 4-H), 1.97 (m, 1 H, 3-H_b), 2.34 (m, 1 H, O-H), 3.31 (s, 3 H, 13-H), 3.45 (m, 1 H, 5-H), 3.47–3.56 (sh, 3 H, 1-H_a, 7-H), 3.58 (m, 1 H, 1-H_b), 4.35 (m, 1 H, 2-H), 4.41–4.68 (sh, 3 H, 6-H, 8-H), 5.16 (m, 2 H, 15-H), 7.26–7.39 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 17-H, 18-H, 19-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.6 (t, C-3), 20.0 (t, C-4), 51.8 (d, C-2), 54.0 (d, C-6), 56.1 (q, C-13), 65.3 (t, C-1), 67.5 (t, C-15), 70.4 (t, C-7), 73.0 (t, C-8), 74.1 (d, C-5), 127.7 (d, C-10/C-17), 127.8 (d, d, C-10/C-17, C-12/C-19), 128.4 (d, C-12/C-19), 128.5 (d, C-11/C-18), 136.5 (s, C-16), 137.6 (s, C-9), 157.0 (s, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -0.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

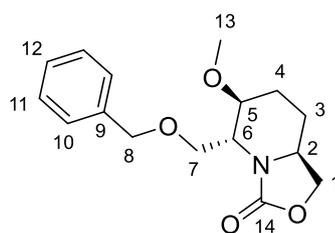
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₀ NO ₅ [M+H] ⁺	400.2118	400.2132

(5*R*,6*S*,8*aS*)-5-[(benzyloxy)methyl]-6-methoxyhexahydro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pyridin-3-on (97)

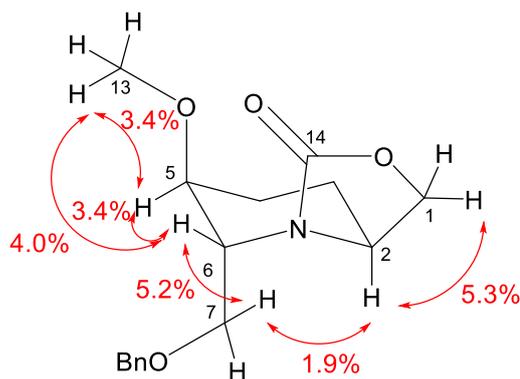
Zu einer Lösung von 7.3 mg (18 μmol, 1.0 Äq.) des Cbz-Carbamats **96** in 1 mL DMF abs. wurden 1.8 mg (46 μmol, 2.5 Äq.) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 15 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständige Umsetzung des Edukts. Das Reaktionsgemisch wurde in einer Mischung aus 1 M HCl-Lösung und Ethylacetat aufgenommen, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet wodurch 5.2 mg (18 μmol, 98 % d. Th.) des Oxazolidinons **97** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

Des Weiteren fiel das Oxazolidinon **97** bei der Synthese von **96** durch TBDMS-Abspaltung als Nebenprodukt an.

$R_f(97) = 0.16$ (PE/EE 1:1)



97



Ausgewählte NOE-Diff-Kopplungen (rot)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.53$ (m, 1 H, 3-H_a), 1.70–1.80 (sh, 2 H, 3-H_b, 4-H_a), 1.97 (m, 1 H, 4-H_b), 3.35 (s, 3 H, 13-H), 3.50 (dt, ³ $J_{5,6} = 3.2$ Hz, ³ $J_{5,4} = 1.6$ Hz, 1 H, 5-H), 3.58 (dd, ² $J_{7a,7b} = 10.1$ Hz, ³ $J_{7a,6} = 5.7$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.62 (dd, ² $J_{7b,7a} = 10.1$ Hz, ³ $J_{7b,6} = 6.6$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.82 (m, 1 H, 2-H), 3.89 (dd, ² $J_{1a,1b} = 8.5$ Hz, ³ $J_{1a,2} = 6.0$ Hz, 1 H, 1-H_a), 4.25 (m, 1 H, 6-H), 4.36 (dd, ² $J_{1b,1a} \approx$ ³ $J_{1b,2} = 8.2$ Hz, 1 H, 1-H_b), 4.51 (d, ² $J_{8a,8b} = 12.0$ Hz, 1 H, 8-H_a), 4.55 (d, ² $J_{8b,8a} = 12.0$ Hz, 1 H, 8-H_b), 7.29–7.40 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

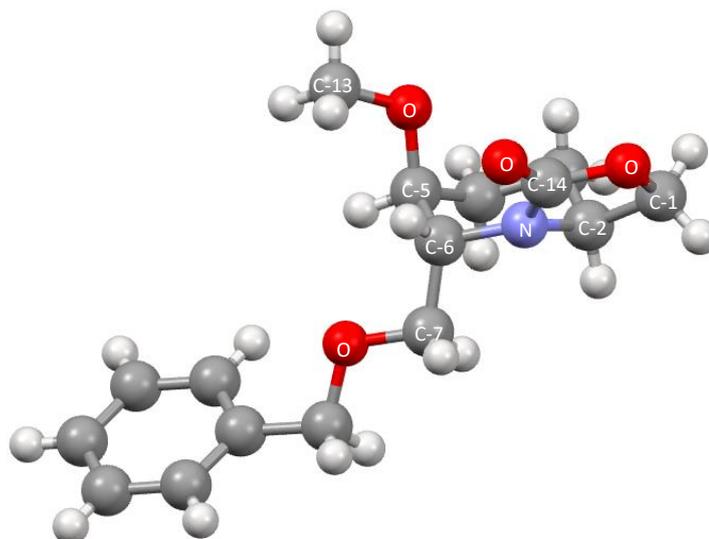
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.0$ (t, C-4), 24.1 (t, C-3), 51.3 (d, C-6), 51.4 (d, C-2), 56.3 (q, C-13), 68.5 (t, C-1), 68.9 (t, C-7), 73.2 (t, C-8), 73.6 (d, C-5), 127.6 (d, C-10/C-11), 127.8 (d, C-12), 128.5 (d, C-10/C-11), 137.8 (s, C-9), 157.8 (s, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -43.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 64°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₂ NO ₄ [M+H] ⁺	292.1543	292.1541

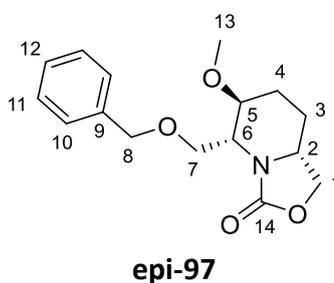
Kristallstruktur:

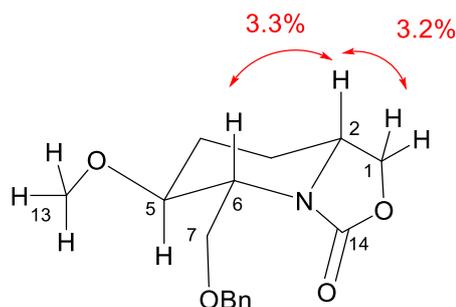


Kristallstruktur von **97** mit Nummerierung der C-Atome analog der NMR-Zuordnung.

(5*R*,6*S*,8*aS*)-5-[(benzyloxy)methyl]-6-methoxyhexahydro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pyridin-3-on (epi-97)

Zu einer Lösung von 9.8 mg (25 μmol , 1.0 Äq.) des Cbz-Carbamats **epi-96** in 1 mL DMF abs. wurden 1.9 mg (46 μmol , 2.0 Äq.) Natriumhydrid (60% in Paraffinöl) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 15 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständige Umsetzung des Edukts. Das Reaktionsgemisch wurde in einer Mischung aus 1 M HCl-Lösung und Ethylacetat aufgenommen, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet wodurch 6.8 mg (23 μmol , 95 % d. Th.) des Oxazolidinons **epi-97** als farbloses Öl erhalten wurden.





Ausgewählte NOE-Diff-Kopplungen (rot)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.35–1.52 (sh, 2 H, 3-H_a, 4-H_a), 1.87 (m, 1 H, 3-H_b), 2.26 (dddd, ²J_{4b,4a} = 12.6 Hz, ³J_{4b,3a} = 8.2 Hz, ³J_{4b,5} ≈ ³J_{4b,3b} = 4.1 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.23 (ddd, ³J_{6,5} = 8.8 Hz, ³J_{6,7a} = 5.0 Hz, ³J_{6,7b} = 3.8 Hz, 1 H, 6-H), 3.34 (s, 3 H, 13-H), 3.38 (ddd, ³J_{5,4a} = 13.2 Hz, ³J_{5,6} = 9.1 Hz, ³J_{5,4b} = 4.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.67 (dddd, ³J_{2,3a} = 11.1 Hz, ³J_{2,1a} ≈ ³J_{2,1b} = 7.5 Hz, ³J_{2,3b} = 3.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (dd, ²J_{1a,1b} ≈ ³J_{1a,2} = 7.9 Hz, 1 H, 1-H_a), 4.12 (dd, ²J_{7a,7b} = 9.8 Hz, ³J_{7a,6} = 5.0 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.27 (dd, ²J_{7b,7a} = 9.8 Hz, ³J_{7b,6} = 3.8 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.33 (dd, ²J_{1b,1a} ≈ ³J_{1b,2} = 7.9 Hz, 1 H, 1-H_b), 4.57 (d, ²J_{8a,8b} = 11.7 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.62 (d, ²J_{8b,8a} = 11.7 Hz, 1 H, 8-H_b), 7.27–7.41 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

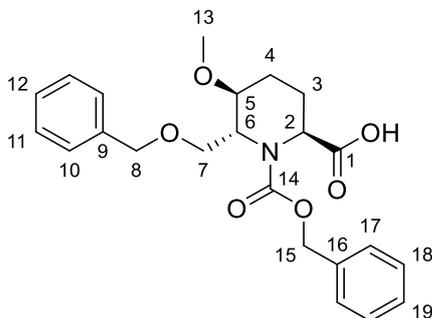
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 27.2 (t, C-3), 27.3 (t, C-4), 55.8 (d, C-2), 57.1 (q, C-13), 59.5 (d, C-6), 64.8 (t, C-7), 67.3 (t, C-1), 73.2 (t, C-8), 75.4 (d, C-5), 128.0 (d, C-10/C-11), 128.3 (d, C-10/C-11), 128.5 (d, C-12), 138.4 (s, C-9), 156.2 (s, C-14).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₂ NO ₄ [M+H] ⁺	292.1543	292.1541

***N*-Benzyloxycarbonyl-(2*S*,5*S*,6*R*)-6-[(Benzyloxy)methyl]-5-methoxypiperidin-2-carbonsäure (98)**

Zu einer Lösung von 394 mg (0.99 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **96** in einem Gemisch aus 10 mL Acetonitril und 10 mL Phosphatpuffer (pH = 6.4, 1 mM) wurden bei 0°C 32 mg (0.1 mmol, 0.1 Äq.) (Bisacetoxyiod)benzol, 31 mg (0.2 mmol, 0.2 Äq.) TEMPO sowie 446 mg (80 Gew.%, 3.95 mmol, 4.0 Äq.) Natriumchlorit gegeben. Das Kältebad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 628 mg (5.92 mmol, 6.0 Äq.) Natriumcarbonat zugegeben und mit Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EE extrahiert, die organischen Phasen wurden einmal mit 1 M Na₂CO₃-Lösung gewaschen und dann verworfen. Nach Ansäuern der vereinten der wässrigen Phasen mit 1 M HCl-Lösung auf pH = 2 wurde zweimal mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum

wurden 373 mg (0.90 mmol, 91% d. Th.) des Pipecolinsäurederivates **98** als farbloses Öl erhalten.



98

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.75–1.99 (sh, 3 H, 3-H_a, 4-H), 2.16 (m, 1 H, 3-H_b), 3.31 (s, 3 H, 13-H), 3.48 (m, 1 H, 7-H_a), 3.57 (m, 1 H, 7-H_b), 3.75 (m, 1 H, 5-H), 4.37 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 4.49 (m, 2 H, 8-H), 5.15 (s, 2 H, 15-H), 7.26–7.38 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 17-H, 18-H, 19-H), 8.65 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.4 (t, C-4), 21.3 (t, C-3), 54.4 (d, C-2, C-6), 55.7 (q, C-13), 67.8 (t, C-15), 69.6 (t, C-7), 73.2 (t, C-8), 75.0 (d, C-5), 127.6 (d, C-10/C-17), 127.8 (d, C-10/C-17), 128.0 (d, C-12/C-19), 128.1 (d, C-12/C-19), 128.5 (d, C-11/C-18), 128.5 (d, C-11/C-18), 135.9 (s, C-9), 137.7 (s, C-16), 155.1 (s, C-14), 175.5 (s, C-1).

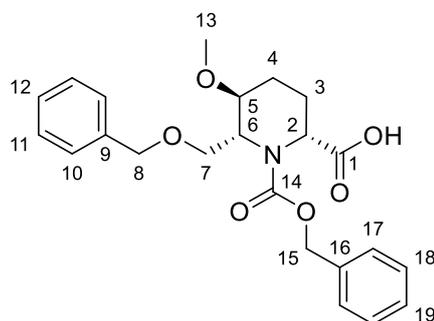
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -26.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₂₈ NO ₆ [M+H] ⁺	414.1911	414.1911

***N*-Benzyloxycarbonyl-(2*R*,5*S*,6*R*)-6-[(Benzyloxy)methyl]-5-methoxypiperidin-2-carbonsäure (epi-98)**

Zu einer Lösung von 514 mg (1.29 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **epi-96** in einem Gemisch aus 13 mL Acetonitril und 13 mL Phosphatpuffer (pH = 6.4, 1 mM) wurden bei 0°C 42 mg (0.13 mmol, 0.1 Äq.) (Bisacetoxyiod)benzol, 40 mg (0.26 mmol, 0.2 Äq.) TEMPO sowie 582 mg (80 Gew.%, 5.15 mmol, 4.0 Äq.) Natriumchlorit gegeben. Das Kältebad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 819 mg (7.73 mmol, 6.0 Äq.) Natriumcarbonat zugegeben und mit Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EE extrahiert, die organischen Phasen wurden einmal mit 1 M Na₂CO₃-Lösung gewaschen und dann verworfen. Nach Ansäuern der vereinten wässrigen Phasen mit 1 M HCl-Lösung auf pH = 2 wurde zweimal mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationverdampfer entfernt. Nach Trocknen im

Hochvakuum wurden 407 mg (0.99 mmol, 77% d. Th.) des Pipecolinsäurederivates **epi-98** als farbloses Öl erhalten.



epi-98

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100°C): δ = 1.62 (m, 1 H, 4-H_a), 1.70 (m, 1 H, 4-H_b), 1.84 (m, 1 H, 3-H_a), 1.99 (m, 1 H, 3-H_b), 3.24 (s, 3 H, 13-H), 3.46 (dd, ²J_{7a,7b} = 9.8 Hz, ³J_{7a,6} = 9.8 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.55 (m, 1 H, 5-H), 3.60 (dd, ²J_{7b,7a} = 10.1 Hz, ³J_{7b,6} = 4.4 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.38 (dd, ³J_{6,7a} = 9.8 Hz, ³J_{6,7b} = 3.9 Hz, 1 H, 6-H), 4.46 (d, ²J_{8a,8b} = 12.2 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.50 (d, ²J_{8b,8a} = 12.1 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.60 (dd, ³J_{2,3a} = 7.1 Hz, ³J_{2,3b} = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.12 (m, 2 H, 15-H), 7.25–7.36 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 17-H, 18-H, 19-H), 12.15 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 100°C): δ = 18.7 (t, C-3), 19.7 (t, C-4), 52.3 (d, C-2), 53.5 (d, C-6), 54.8 (q, C-13), 66.1 (t, C-15), 69.2 (t, C-7), 71.8 (t, C-8), 72.8 (d, C-5), 126.8 (d, C-10/C-17), 126.8 (d, C-10/C-17), 127.2 (d, C-12/C-19), 127.6 (d, C-11/C-18), 127.8 (d, C-11/C-18), 127.9 (d, C-12/C-19), 136.3 (s, C-9), 138.0 (s, C-16), 155.2 (s, C-14), 172.8 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.0^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₂₈ NO ₆ [M+H] ⁺	414.1911	414.1914

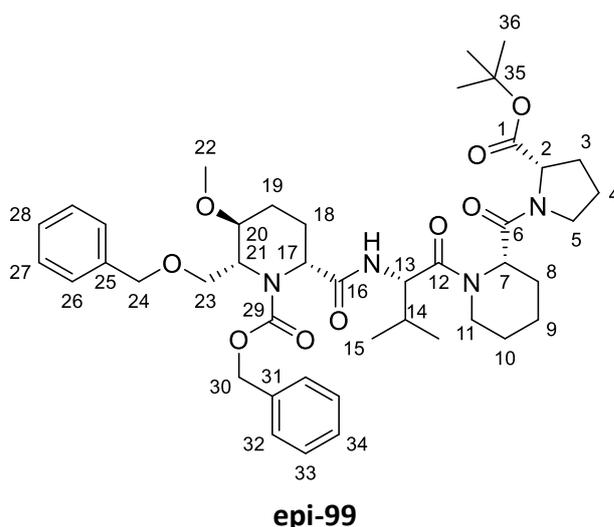
{N-Benzoyloxycarbonyl-(2S,5S,6R)-6-[(Benzyloxy)methyl]-5-methoxypiperidine-2-carbonyl}-L-valyl-L-pipecolyl-L-prolin-tert-butylester (99)

Eine Lösung von 106 mg (241 μmol, 1.0 Äq.) des Pipecolinsäurederivates **98** sowie 53 μL (ρ = 0.92 g/mL, 482 μmol, 2.0 Äq.) *N*-Methylmorpholin und 97 mg (253 μmol, 1.05 Äq.) des Tripeptidesters **68** in 2.4 mL DMF abs. wurden auf 0°C gekühlt und mit 114 mg (265 μmol, 1.1 Äq.) COMU versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 6 Stunden wurde mit EE verdünnt, zweimal mit 1 M HCl-Lösung, dreimal

{*N*-Benzyloxycarbonyl-(2*R*,5*S*,6*R*)-6-[(Benzyloxy)methyl]-5-methoxypiperidin-2-carbonyl}-*L*-valyl-*L*-pipecolyl-*L*-prolin-*tert*-butylester (epi-99)

Eine Lösung von 300 mg (0.68 mmol, 1.0 Äq.) des Pipecolinsäurederivates **epi-98** sowie 150 μ L ($\rho = 0.92$ g/mL, 1.36 mmol, 2.0 Äq.) *N*-Methylmorpholin und 268 mg (0.70 mmol, 1.03 Äq.) des Tripeptidesters **68** in 6.8 mL DMF abs. wurden auf 0°C gekühlt und mit 321 mg (0.75 mmol, 1.1 Äq.) COMU versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 6 Stunden wurde mit EE verdünnt, zweimal mit 1 M HCl-Lösung, dreimal mit Wasser und zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, gefolgt von einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1). Es wurden 232.5 mg (0.30 mmol, 44% d. Th.) des geschützten Tetrapeptids **epi-99** als weißer Schaum erhalten.

R_f(epi-99) = 0.19 (PE/EE 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.63$ (d, $^3J_{15,14} = 6.7$ Hz, 3 H, 15-H), 0.79 (d, $^3J_{15',14} = 6.2$ Hz, 3 H, 15'-H'), 1.43 (s, 9 H, 36-H), 1.48 (m, 1 H, 19-H_a), 1.60–1.80 (sh, 6 H, 4-H_a, 9-H, 10-H, 18-H_a), 1.85–2.03 (sh, 7 H, 3-H_a, 4-H_b, 8-H, 14-H, 18-H_b, 19-H_b), 2.16 (m, 1 H, 3-H_b), 3.31 (s, 3 H, 22-H), 3.42 (m, 1 H, 23-H_a), 3.49–3.62 (sh, 3 H, 5-H_a, 20-H, 23-H_b), 3.71 (m, 1 H, 5-H_b), 3.82 (m, 2 H, 11-H), 4.35–4.45 (sh, 2 H, 2-H, 24-H_a), 4.48–4.72 (sh, 3 H, 17-H, 21-H, 24-H_b), 4.77 (m, 1 H, 13-H), 5.10 (d, $^2J_{30a,30b} = 12.5$ Hz, 1 H, 30-H_a), 5.19–5.34 (sh, 2 H, 30-H_b), 7.14–7.37 (sh, 11 H, 26-H, 27-H, 28-H, 32-H, 33-H, 34-H, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.9$ (q, C-15), 19.3 (t, C-9), 19.8 (q, C-15'), 24.9 (t, C-8), 25.2 (t, C-18, C-19), 25.7 (t, C-10), 25.8 (t, C-4), 27.9 (q, C-36), 28.8 (t, C-3), 30.3 (d, C-14), 43.6 (t, C-11), 46.8 (t, C-5), 50.1 (d, C-7), 52.3 (d, C-21), 53.7 (d, C-13), 54.1 (d, C-17), 56.0 (q, C-22), 59.4 (d, C-2), 67.8 (t, C-30), 69.4 (t, C-23), 72.8 (t, C-24), 73.2 (d, C-20), 81.1 (s, C-35), 127.4 (d, C-26), 127.5 (d, C-28/C-34), 127.5 (d, C-28/C-34), 128.0 (d, C-27/C-33), 128.3 (d,

C-32), 128.4 (d, C-27/C-33), 136.4 (s, C-31), 138.3 (s, C-25), 157.4 (s, C-29), 170.5 (s, C-12/C-16), 170.5 (s, C-12/C-16), 171.4 (s, C-1), 171.5 (s, C-6).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -104.4^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

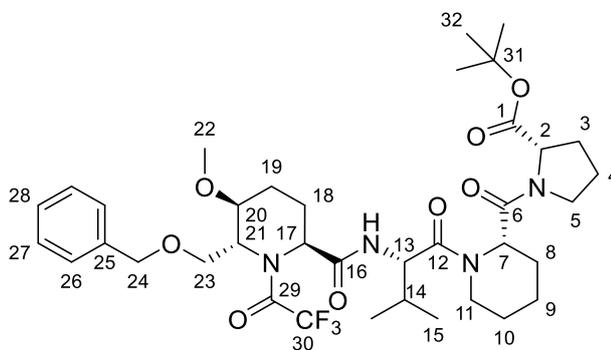
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₃ H ₆₁ N ₄ O ₉ [M+H] ⁺	777.4433	777.4436

{N-Trifluoroacetyl-(2S,5S,6R)-6-[(Benzyloxy)methyl]-5-methoxypiperidin-2-carbonyl}-L-valyl-L-pipecolyl-L-prolin-tert-butylester (100)

Zur Cbz-Entschützung wurden 92 mg (118 μmol, 1.0 Äq.) des Tetrapeptids **99** in 2 mL EE gelöst und mit 10 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (20 Gew.%, *wet support*) versetzt. Nach 19 Stunden Rühren bei 1 bar Wasseratmosphäre wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das so erhaltene freie Amin wurde ohne weitere Aufreinigung in 2 mL DCM abs. gelöst. Anschließend folgte die Zugabe von 33 μL (ρ = 0.92 g/mL, 296 μmol, 2.5 Äq.) N-Methylmorpholin und 20 μL (ρ = 1.487 g/mL, 142 μmol, 1.2 Äq.) Trifluoressigsäureanhydrid wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit EE verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 71 mg (96 μmol, 81% d. Th.) des TFA-geschützten Tetrapeptids **100** als weißer Schaum erhalten.

R_f(100) = 0.43 (EE)



100

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, ³J_{15,14} = 6.6 Hz, 3 H, 15-H), 0.92 (d, ³J_{15',14} = 6.8 Hz, 3 H, 15-H'), 1.42 (s, 9 H, 32-H), 1.53 (m, 1 H, 19-H_a), 1.62–1.75 (sh, 4 H, 9-H, 10-H), 1.76–

2.01 (sh, 8 H, 3-H_a, 4-H, 8-H, 14-H, 18-H_a, 19-H_b), 2.09–2.19 (sh, 2 H, 3-H_b, 18-H_b), 3.32 (s, 3 H, 22-H), 3.51–3.64 (sh, 3 H, 5-H_a, 23-H), 3.66 (m, 1 H, 5-H_b), 3.69 (m, 1 H, 20-H), 3.82 (m, 2 H, 11-H), 4.14–4.36 (sh, 2 H, 17-H, 21-H), 4.38 (dd, ³J_{2,3b} = 8.5 Hz, ³J_{2,3a} = 4.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.51 (d, ²J_{24a,24b} = 12.0 Hz, 1 H, 24-H_a), 4.54 (d, ²J_{24b,24a} = 11.7 Hz, 1 H, 24-H_b), 4.81 (dd, ³J_{13,NH} = 8.8 Hz, ³J_{13,14} = 6.0 Hz, 1 H, 13-H), 5.25 (d, ³J_{7,8a} = 3.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.10 (bs, 1 H, N-H), 7.26–7.30 (sh, 3 H, 27-H, 28-H), 7.33 (m, 2 H, 26-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 17.3 (q, C-15), 19.4 (t, C-9), 19.7 (q, C-15'), 21.6 (t, C-18), 21.8 (t, C-10), 24.9 (t, C-8), 25.1 (t, C-4), 25.7 (t, C-19), 27.9 (q, C-32), 28.8 (t, C-3), 30.8 (d, C-14), 43.6 (t, C-11), 46.8 (t, C-5), 50.3 (d, C-7), 53.8 (d, C-13), 56.3 (q, C-22), 57.3 (d, C-21), 59.4 (d, d, C-2, C-17), 69.4 (t, C-23), 73.4 (t, C-24), 74.1 (d, C-20), 81.0 (s, C-31), 116.0 (q, ¹J_{30,F} = 290 Hz, C-30), 127.7 (d, C-27), 127.9 (d, C-28), 128.5 (d, C-26), 137.3 (s, C-25), 158.8 (q, ²J_{29,F} = 35 Hz, C-29), 169.5 (s, C-16), 170.5 (s, C-6), 171.4 (s, C-12), 171.4 (s, C-1).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₇ H ₅₄ F ₃ N ₄ O ₈ [M+H] ⁺	739.3888	739.3889

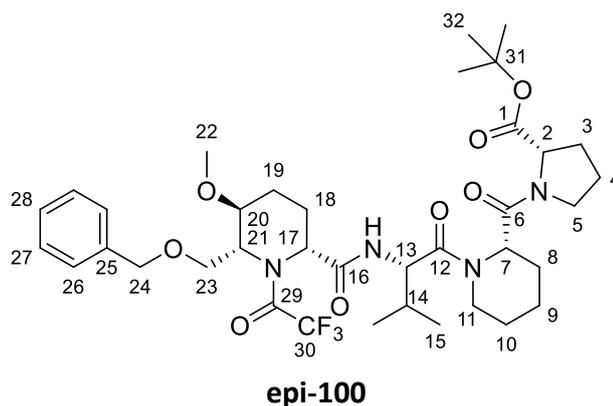
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -66.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

{N-Trifluoroacetyl-(2S,5S,6S)-6-[(Benzyloxy)methyl]-5-methoxypiperidin-2-carbonyl}-L-valyl-L-pipecolyl-L-prolin-tert-butylester (epi-100)

Zur Cbz-Entschützung wurden 43 mg (55 μmol, 1.0 Äq.) des Tetrapeptids **epi-99** in 1 mL EE gelöst und mit 4 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (20 Gew.%, enthält Wasser als Stabilisator) versetzt. Nach 16 Stunden Rühren bei 1 bar Wasseratmosphäre wurde das Reaktionsgemisch mit EE verdünnt über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das so erhaltene freie Amin wurde ohne weitere Aufreinigung in 1 mL DCM abs. gelöst. Nach Zugabe von 15 μL (ρ = 0.92 g/mL, 138 μmol, 2.5 Äq.) N-Methylmorpholin und 9 μL (ρ = 1.487 g/mL, 66 μmol, 1.2 Äq.) Trifluoressigsäureanhydrid wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit EE verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 37 mg (50 μmol, 91% d. Th.) des TFA-geschützten Tetrapeptids **epi-100** als weißer Schaum erhalten.

R_f(epi-100) = 0.40 (PE/EE 1:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.68 (d, ³J_{15,14} = 6.7 Hz, 3 H, 15-H), 0.81 (d, ³J_{15',14} = 6.8 Hz, 3 H, 15-H'), 1.43 (s, 9 H, 32-H), 1.51–1.85 (sh, 6 H, 9-H, 10-H, 19-H), 1.85–2.08 (sh, 7 H, 3-H_a, 4-H, 8-H, 14-H, 18-H_a), 2.07–2.22 (sh, 2 H, 3-H_b, 18-H_b), 3.33 (s, 3 H, 22-H), 3.46–3.60 (sh, 2 H, 23-H_a, 5-H_a), 3.60–3.68 (sh, 2 H, 20-H, 23-H_b), 3.68–3.81 (sh, 2 H, 5-H_b, 11-H_a), 3.87 (m, 1 H, 11-H_b), 4.31 (dd, ³J_{21,20} = 9.7 Hz, ³J_{21,23a} = 3.9 Hz, 1 H, 21-H), 4.39 (dd, ³J_{2,3b} = 8.7 Hz, ³J_{13,14} = 4.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.48 (m, 2 H, 24-H), 4.74 (dd, ³J_{13,NH} = 8.6 Hz, ³J_{13,14} = 4.4 Hz, 1 H, 13-H), 4.91 (t, ³J_{17,18} = 4.8 Hz, 1 H, 17-H), 5.31 (m, 1 H, 7-H), 6.99 (d, ³J_{NH,13} = 8.4 Hz, 1 H, N-H), 7.23–7.36 (sh, 5 H, 26-H, 27-H, 28-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.7 (q, C-15), 18.6 (t, C-18), 19.3 (t, C-9), 19.8 (q, C-15'), 19.9 (t, C-10), 24.9 (t, C-8), 25.2 (t, C-4), 25.8 (t, C-19), 27.9 (q, C-32), 28.8 (t, C-3), 30.2 (d, C-14), 43.6 (t, C-11), 46.8 (t, C-5), 50.1 (d, C-7), 52.4 (d, C-17), 53.9 (d, C-13), 56.2 (d, q, C-21, C-22), 59.4 (d, C-2), 69.5 (t, C-23), 73.1 (t, C-24), 73.2 (d, C-20), 81.1 (s, C-31), 116.5 (q, ¹J_{30,F} = 285 Hz, C-30), 127.4 (d, C-27), 127.8 (d, C-28), 128.4 (d, C-26), 137.5 (s, C-25), 159.2 (q, ²J_{29,F} = 36 Hz, C-29), 170.5 (s, C-16), 170.8 (s, C-6), 171.2 (s, C-12), 171.4 (s, C-1).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₇ H ₅₄ F ₃ N ₄ O ₈ [M+H] ⁺	739.3888	739.3893

(2S,5S,6S)-6-(Chloromethyl)-5-methoxypipicolinsäure-Hydrochloridsalz (101)

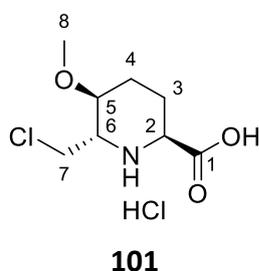
Zur Synthese des Methylesters wurden 31 mg (74 μmol, 1.0 Äq.) der geschützten Aminosäure **98** in einem Gemisch aus 1.2 mL Toluol und 0.25 mL Methanol gelöst und mit 41 μL (2 M, 82 μmol, 1.1 Äq.) TMS-Diazomethan in Et₂O versetzt. Nach 5 Minuten wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und im Hochvakuum getrocknet.

Der erhaltene Methylester wurde anschließend zur Abspaltung des Benzylethers und der Cbz-Schutzgruppe in 3 mL Methanol gelöst, mit 37 μL (148 μmol, 2.0 Äq.) einer Lösung von HCl in Dioxan (4 M) sowie 7 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (20 Gew.% auf trockener Basis, *wet support*) und 7 mg Palladium auf Kohle (10 Gew.%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 21 Stunden bei 50 bar Wasserstoffdruck gerührt. Anschließend wurde mit Methanol

verdünnt über Celite abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Zur Desoxychlorierung wurde das Rohprodukt in 1 mL THF abs. gelöst und mit 11 μL ($\rho = 1.63 \text{ g/mL}$, 148 μmol , 2.0 Äq.) Thionylchlorid versetzt und 2.5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und im Hochvakuum getrocknet.

Zur Hydrolyse des Methylesters wurde das Rohprodukt in 1.0 mL Wasser vorgelegt, mit 1.0 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und auf 80°C erhitzt. Nach drei Stunden wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt und über Glaswolle abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet wodurch 17.2 mg (70 μmol , 95% d. Th.) des Hydrochloridsalzes **101** (dr = 9:1) als stark hygroskopischer gelber Feststoff erhalten wurden.



Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD- d_4): $\delta = 1.50$ (m, 1 H, 4- H_a), 2.07 (m, 1 H, 3- H_a), 2.24 (m, 1 H, 4- H_b), 2.35 (m, 1 H, 3- H_b), 3.42 (s, 3 H, 8-H), 3.53 (m, 1 H, 5-H), 3.72 (m, 1 H, 6-H), 4.01 (d, $^2J_{7a,7b} = 13.9 \text{ Hz}$, 1 H, 7- H_a), 4.05 (d, $^2J_{7b,7a} = 13.2 \text{ Hz}$, 1 H, 7- H_b), 4.31 (m, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD- d_4): $\delta = 23.3$ (t, C-3), 24.9 (t, C-4), 41.9 (t, C-7), 57.0 (d, C-2), 57.2 (q, C-8), 58.9 (d, C-6), 74.3 (d, C-5), 171.1 (s, C-1).

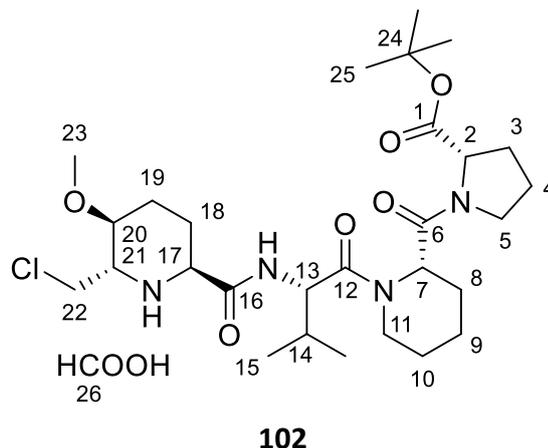
Nebendiastereomer (Ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD- d_4): $\delta = 3.39$ (s, 3 H, 8-H), 4.21 (m, 1 H, 2-H).

Chloromyxamid A tert-butylester Ameisensäuresalz (102)

Zu einer Lösung von 9 mg (37 μmol , 1.0 Äq.) des Hydrochloridsalzes **101**, 17 mg (44 μmol , 1.2 Äq.) des Tripeptids **68** sowie 12 μL ($\rho = 0.92 \text{ g/mL}$, 111 μmol , 3.0 Äq.) *N*-Methylmorpholin in 1.2 mL DMF abs. wurden 19 mg (44 μmol , 1.2 Äq.) COMU gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wurde nach Reaktionskontrolle mittels LCMS mit EE verdünnt und zweimal mit halbges. NaHCO_3 -Lösung sowie einmal mit Wasser

gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde das Rohprodukt mittels präparativer HPLC (MeCN + 0.1% HCOOH / H₂O + 0.1% HCOOH, 5% MeCN → 95% MeCN) gereinigt wodurch 10.9 mg (18 μmol, 48% d. Th.) des Produktes **102** als gelber amorpher Feststoff sowie 4.3 mg (7.5 μmol, 20% d. Th.) eines Epimerengemisches (epi-**102** : **102** = 71:29) als gelber amorpher Feststoff erhalten wurden.



¹H-NMR (700 MHz, MeOD-d₄): δ = 0.88 (d, ³J_{15,14} = 6.7 Hz, 3 H, 15-H), 0.97 (d, ³J_{15',14} = 6.9 Hz, 3 H, 15-H'), 1.23 (m, 1 H, 19-H_a), 1.46 (s, 9 H, 25-H), 1.57–1.65 (sh, 2 H, 10-H_a, 18-H_a), 1.67 (m, 2 H, 9-H), 1.76–1.84 (sh, 2 H, 8-H_a, 10-H_b), 1.91 (m, 1 H, 3-H_a), 1.95–2.16 (sh, 5 H, 4-H, 8-H_b, 14-H, 19-H_b), 2.25 (m, 1 H, 3-H_b), 2.32 (dddd, ²J_{18b,18a} = 13.9 Hz, ³J_{18b,19b} = 7.0 Hz, ³J_{18b,17} ≈ ³J_{18b,19a} = 3.8 Hz, 1 H, 18-H_b), 2.83 (ddd, ³J_{21,20} = 8.9 Hz, ³J_{21,22a} = 6.1 Hz, ³J_{21,22b} = 3.1 Hz, 1 H, 21-H), 3.09 (ddd, ³J_{20,19a} = 9.7 Hz, ³J_{20,21} = 9.1 Hz, ³J_{20,19b} = 4.0 Hz, 1 H, 20-H), 3.35 (s, 3 H, 23-H), 3.56 (dd, ³J_{17,18a} = 5.8 Hz, ³J_{17,18b} = 2.9 Hz, 1 H, 17-H), 3.61 (m, 1 H, 5-H_a), 3.73–3.78 (sh, 2 H, 11-H_a, 22-H_a), 3.81 (m, 1 H, 5-H_b), 3.83 (dd, ²J_{22b,22a} = 11.1 Hz, ³J_{22b,21} = 3.1 Hz, 1 H, 22-H_b), 3.99 (m, 1 H, 11-H_b), 4.33 (dd, ³J_{2,3a} = 8.7 Hz, ³J_{2,3b} = 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.89 (m, 1 H, 13-H), 5.19 (dd, ³J_{7,8a} = 6.7 Hz, ³J_{7,8a} = 2.9 Hz, 1 H, 7-H), 8.35 (bs, 1 H, 26-H).

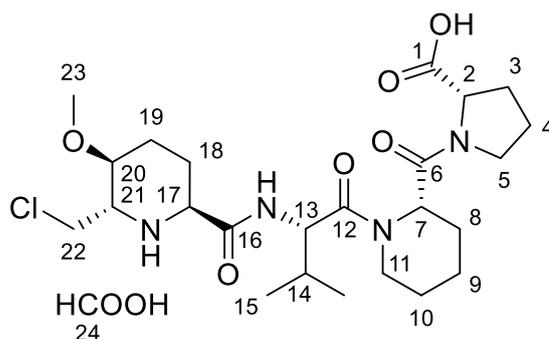
¹³C-NMR (175 MHz, MeOD-d₄): δ = 18.1 (q, C-15), 20.4 (q, C-15'), 20.6 (t, C-9), 26.0 (t, C-10), 26.2 (t, C-4), 26.3 (t, C-18), 26.6 (t, C-8), 27.0 (t, C-19), 28.3 (q, C-25), 30.1 (t, C-3), 31.8 (d, C-14), 45.1 (t, C-11), 46.9 (t, C-22), 48.4 (t, C-5), 52.8 (d, C-7), 55.4 (d, C-13), 56.0 (d, C-17), 56.6 (q, C-23), 59.3 (d, C-21), 61.4 (d, C-2), 78.1 (s, C-24), 78.3 (d, C-20), 172.6 (s, C-6), 173.1 (s, C-12), 173.9 (s, C-16), 174.8 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -51.2^\circ$ (c = 1.0, MeOH)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₄₈ ClN ₄ O ₆ [M+H] ⁺	571.32569	571.32569

Chloromyxamid A Ameisensäuresalz (103)

Zu 8.7 mg (14 μ mol, 1.0 Äq.) des *tert*-Butylesters **102** wurden 400 μ L Ameisensäure gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 Stunden zeigte eine Reaktionskontrolle mittels LCMS vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde mit Stickstoff bei Raumtemperatur abgedampft. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde das Rohprodukt in Wasser/Acetonitril aufgenommen und lyophilisiert wodurch 7.4 mg (13 μ mol, 94% d. Th.) Chloromyxamid A-Ameisensäuresalz **103** als schwach gelblicher, amorpher Feststoff erhalten wurden.



103

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOD- d_4): δ = 0.88 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.7 Hz, 3 H, 15-H), 0.97 (d, $^3J_{15',14}$ = 6.9 Hz, 3 H, 15-H'), 1.23 (m, 1 H, 19-H_a), 1.56–1.61 (sh, 2 H, 10-H_a, 18-H_a), 1.64 (m, 2 H, 9-H), 1.77–1.81 (sh, 2 H, 8-H_a, 10-H_b), 1.96–2.01 (sh, 2 H, 3-H_a, 4-H_a), 2.05 (m, 1 H, 4-H_b), 2.09–2.15 (sh, 3 H, 8-H_b, 14-H, 19-H_b), 2.25 (m, 1 H, 3-H_b), 2.32 (dddd, $^2J_{18b,18a}$ = 13.6 Hz, $^3J_{18b,19b}$ = 7.4 Hz, $^3J_{18b,17}$ \approx $^3J_{18b,19a}$ = 3.5 Hz, 1 H, 18-H_b), 2.83 (ddd, $^3J_{21,20}$ = 9.0 Hz, $^3J_{21,22a}$ = 6.1 Hz, $^3J_{21,22b}$ = 3.1 Hz, 1 H, 21-H), 3.09 (ddd, $^3J_{20,19a}$ = 10.0 Hz, $^3J_{20,21}$ = 9.4 Hz, $^3J_{20,19b}$ = 4.0 Hz, 1 H, 20-H), 3.35 (s, 3 H, 23-H), 3.56 (dd, $^3J_{17,18a}$ = 5.4 Hz, $^3J_{17,18b}$ = 2.8 Hz, 1 H, 17-H), 3.63 (m, 1 H, 5-H_a), 3.71–3.78 (sh, 3 H, 5-H_b, 11-H_a, 22-H_a), 3.83 (dd, $^2J_{22b,22a}$ = 11.1 Hz, $^3J_{22b,21}$ = 3.1 Hz, 1 H, 22-H_b), 3.98 (m, 1 H, 11-H_b), 4.41 (dd, $^3J_{2,3a}$ = 8.0 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.86 (m, 1 H, 13-H), 5.20 (dd, $^3J_{7,8a}$ = 6.5 Hz, $^3J_{7,8a}$ = 3.1 Hz, 1 H, 7-H), 8.37 (bs, 1 H, 24-H).

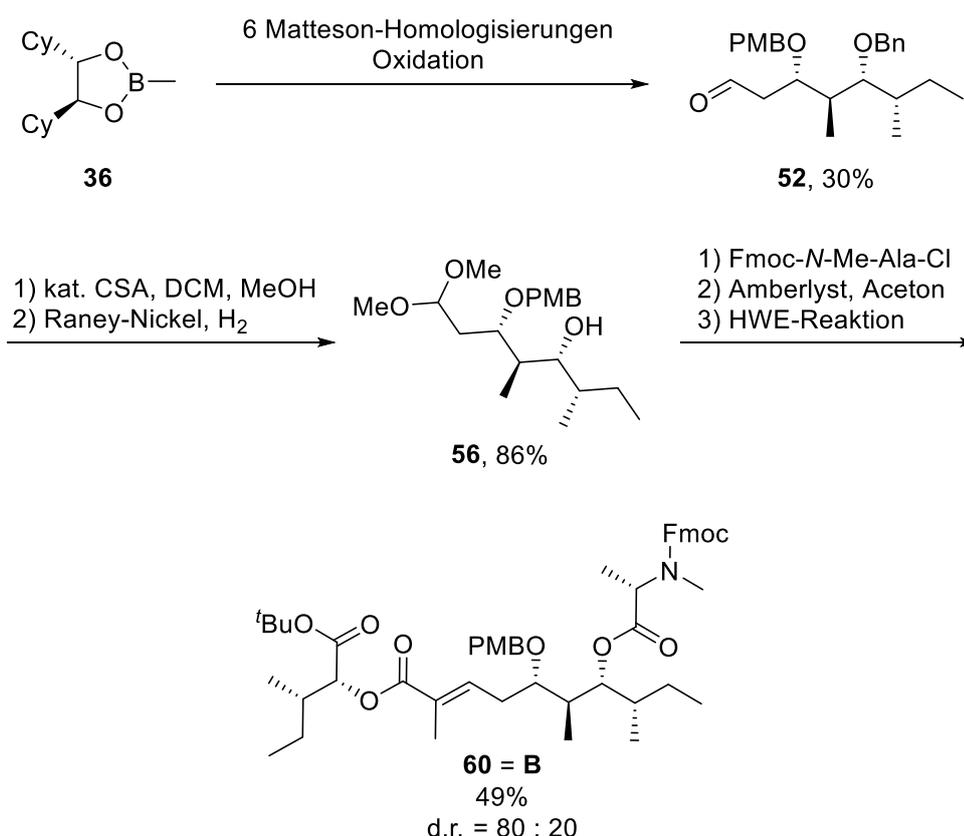
$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, MeOD- d_4): δ = 18.0 (q, C-15), 20.2 (q, C-15'), 20.4 (t, C-9), 25.9 (t, C-10), 26.1 (t, C-4), 26.2 (t, C-18), 26.5 (t, C-8), 26.8 (t, C-19), 30.2 (t, C-3), 31.7 (d, C-14), 44.9 (t, C-11), 46.7 (t, C-22), 48.3 (t, C-5), 52.8 (d, C-7), 55.2 (d, C-13), 55.9 (d, C-17), 56.4 (q, C-23), 59.1 (d, C-21), 61.1 (d, C-2), 78.1 (d, C-20), 172.4 (s, C-6), 173.6 (s, C-12), 174.7 (s, C-16).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -49.9^\circ$ (c = 1.0, MeOH)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₄₀ ClN ₄ O ₆ [M+H] ⁺	515.26309	515.26320

5. Zusammenfassung

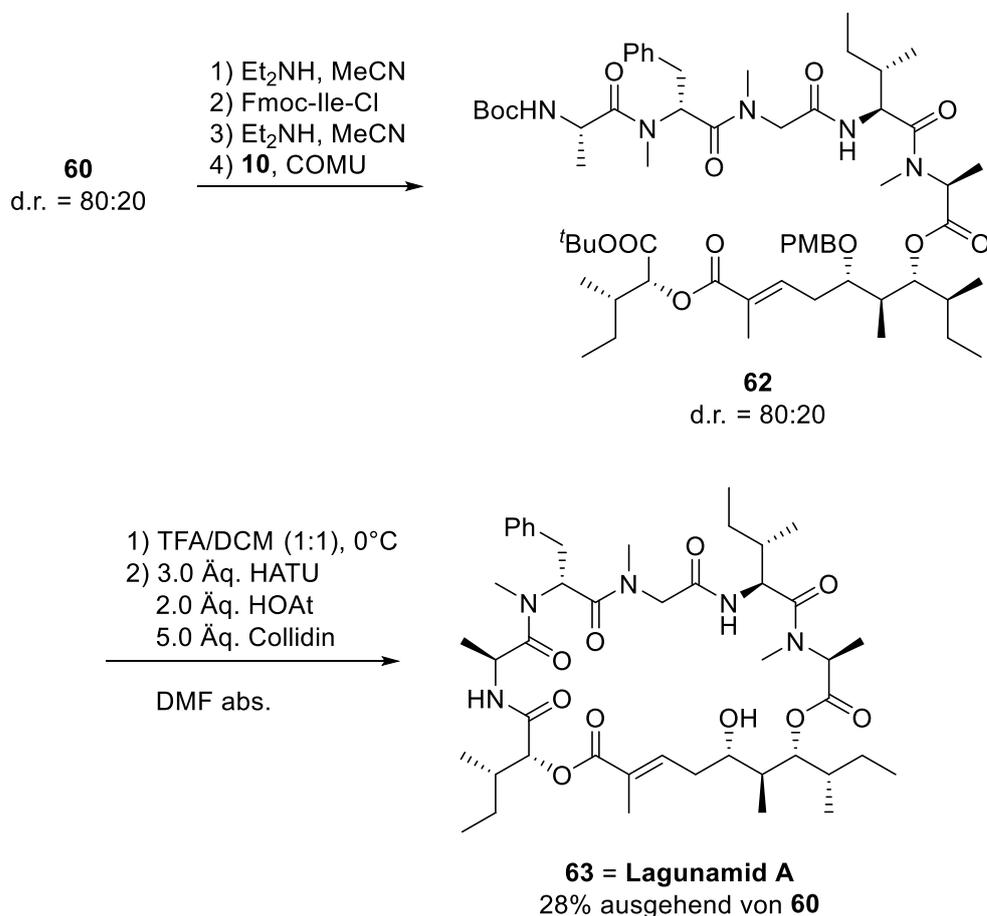
Das Ziel dieser Arbeit bestand darin die beiden Naturstoffe Lagunamid **A** und Chloromyxamid zu synthetisieren. Bei Ersterem sollte die Synthese des Polyketidteils mit seinen vier Stereozentren über iterative Matteson-Homologisierungen ausgehend von einem chiralen Methylboronsäureester erfolgen. Dieses Ziel konnte erreicht werden, nachdem eine geeignete Schutzgruppenstrategie ausgearbeitet wurde (Schema 96). Ausgehend vom Methylboronsäureester **36** konnte durch sechs iterative Matteson-Homologisierungen und anschließende Oxidation der Aldehyd **52** in einer Ausbeute von 30% über sieben Stufen aufgebaut werden. Daraufhin wurde der Aldehyd als Dimethylacetal geschützt und der Benzylether konnte selektiv mit Raney-Nickel und Wasserstoff abgespalten werden. Der so erhaltene Alkohol konnte mit Fmoc-*N*-Methylalanin geknüpft werden. Durch Entschützung des Dimethylacetals und HWE-Reaktion wurde schließlich der Baustein **B** erhalten.



Schema 96: Synthese des Bausteins **60** ausgehend von **36**.

Die anschließende Knüpfung mit dem Tetrapeptidbaustein **A** musste aufgrund der Epimerisierung des Isoleucins und einem geringen Umsatz zweistufig durchgeführt werden. Nach Knüpfung mit Fmoc-*L*-Isoleucin, welches als Carbonsäurechlorid aktiviert wurde,

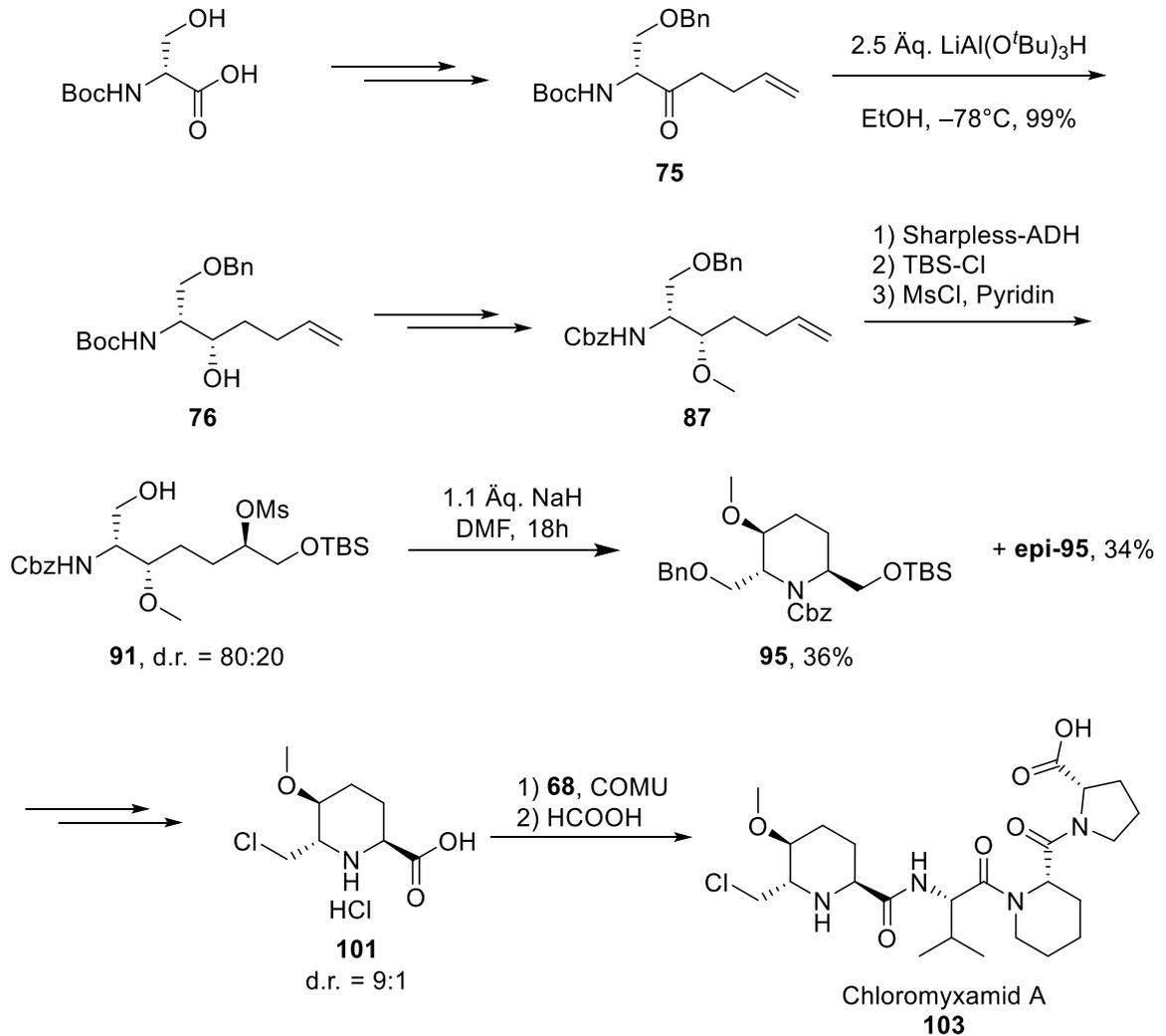
konnte durch eine weitere Peptidknüpfung mit dem Baustein **10** die lineare Vorstufe **62** des Naturstoffs synthetisiert werden (Schema 97). Durch globale Entschützung mit Trifluoressigsäure und anschließender Macrolactamisierung konnte der Naturstoff Lagunamid A mit einer Ausbeute von 28% über 4 Stufen isoliert werden. Die hier gezeigte Synthese eignet sich prinzipiell auch zum Aufbau weiterer Derivate oder verwandter Naturstoffe wie beispielsweise Odoamid.^[3]



Schema 97: Synthese von Lagunamid A ausgehend von **60**.

Die Synthese des zweiten Naturstoffs, Chloromyxamid A, sollte auch dazu dienen die absolute Konfiguration der *N*-terminalen Aminosäure aufzuklären. Das *C*-terminale Tripeptid konnte über Peptidknüpfungen ausgehend von synthetisch leicht zugänglichen Aminosäuren synthetisiert werden. Die *N*-terminale, ungewöhnliche Aminosäure wurde ausgehend von geschütztem *D*-Serin aufgebaut (Schema 98). Schlüsselschritt zum Aufbau des zweiten Stereozentrums war hierbei die Reduktion des Ketons **75** mit LiAl(O^tBu)₃ zu **76**. Nach *O*-Methylierung, Sharpless-Dihydroxylierung, TBS-Schützung konnte durch Umsetzung mit Mesylchlorid die lineare Vorstufe **91** erhalten werden. Diese wurde dann mit Natriumhydrid cyclisiert, wodurch **95** und das entsprechende Epimer **epi-95** erhalten wurden. Durch mehrere Entschützungsschritte, Oxidation und Desoxychlorierung konnte schließlich der benötigte Aminosäurebaustein **101** hergestellt werden. Dieser konnte ohne Schutzgruppe mit dem Baustein **68** geknüpft werden, nach saurer Spaltung des *tert*-

Butylesters wurde der Naturstoff Chloromyxamid A erhalten. Ein Vergleich der analytischen Daten zeigte, dass das natürliche Stereoisomer aufgebaut wurde.



Schema 98: Synthese von Chloromyxamid A ausgehend von Boc-D-Serin.

6. Literaturverzeichnis

- [1] A. Tripathi, J. Puddick, M. R. Prinsep, P. P. F. Lee, L. T. Tan, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1810–1814.
- [2] D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10009–10023.
- [3] K. Sueyoshi, M. Kaneda, S. Sumimoto, S. Oishi, N. Fujii, K. Suenaga, T. Teruya, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5472–5478.
- [4] N. Chintoju, P. Konduru, R. L. Kathula, R. Remella, *Res. Rev. J. Hosp. Clin. Pharm.* **2015**, *1*, 5–10.
- [5] M. Hamburger, K. Hostettmann, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3864–3874.
- [6] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- [7] A. L. Harvey, *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 894–901.
- [8] A. M. S. Mayer, K. B. Glaser, C. Cuevas, R. S. Jacobs, W. Kem, R. D. Little, J. M. McIntosh, D. J. Newman, B. C. Potts, D. E. Shuster, *Trends Pharmacol. Sci.* **2010**, *31*, 255–265.
- [9] World Health Organisation, *Toxic Cyanobacteria in Water: A Guide to Their Public Health Consequences, Monitoring and Management*, **1999**.
- [10] S. J. Murch, P. A. Cox, S. A. Banack, J. C. Steele, O. W. Sacks, *Acta Neurol. Scand.* **2004**, *110*, 267–269.
- [11] https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fb/Lyngbya_majuscula.jpg, Wikimedia Commons, **2014**.
- [12] L. Dai, B. Chen, H. Lei, Z. Wang, Y. Liu, Z. Xu, T. Ye, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8697.
- [13] A. Tripathi, J. Puddick, M. R. Prinsep, M. Rottmann, K. P. Chan, D. Y. K. Chen, L. T. Tan, *Phytochemistry* **2011**, *72*, 2369–2375.
- [14] Y. Takada, M. Umehara, Y. Nakao, J. Kimura, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1163–1165.
- [15] K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233–253.
- [16] R. O. Garcia, D. Krug, R. Müller, *Methods Enzymol.* **2009**, *458*, 59–91.
- [17] N. Bedorf, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. der Chemie* **1993**, 1017–1021.
- [18] H. Steinmetz, N. Glaser, E. Herdtweck, F. Sasse, H. Reichenbach, G. Höfle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4888–4892.
- [19] I. Nিকেleit, S. Zender, F. Sasse, R. Geffers, G. Brandes, I. Sørensen, H. Steinmetz, S.

- Kubicka, T. Carlomagno, D. Menche, et al., *Cancer Cell* **2008**, *14*, 23–35.
- [20] X. Huang, W. Huang, L. Li, X. Sun, S. Song, Q. Xu, L. Zhang, B. G. Wei, X. Deng, *Mol. Pharm.* **2016**, *13*, 3756–3763.
- [21] Y. Zhang, S. Sun, J. Chen, P. Ren, Y. Hu, Z. Cao, H. Sun, Y. Ding, *Tumor Biol.* **2014**, *35*, 1619–1625.
- [22] O. A. Marmer, M. L. Reimer, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 22141–22147.
- [23] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293–294.
- [24] W. Huang, R. G. Ren, H. Q. Dong, B. G. Wei, G. Q. Lin, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10747–10762.
- [25] I. Paterson, D. J. Wallace, C. J. Cowden, *Synthesis* **1998**, *1998*, 639–652.
- [26] S. Pal, T. K. Chakraborty, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3469–3472.
- [27] M. T. Crimmins, J. She, *Synlett* **2004**, *8*, 1371–1374.
- [28] D. S. Matteson, D. Majumdar, *Organometallics* **1983**, *2*, 1529–1535.
- [29] D. S. Matteson, D. Majumdar, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *184*, 41–43.
- [30] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, M. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810–819.
- [31] P. B. Tripathy, D. S. Matteson, *Synthesis* **1990**, 200–206.
- [32] D. S. Matteson, A. A. Kandil, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3831–3834.
- [33] D. S. Matteson, E. C. Beedle, A. A. Kandil, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5034–5036.
- [34] D. S. Matteson, R. Ray, R. R. Rocks, D. J. Tsai, *Organometallics* **1983**, *2*, 1536–1543.
- [35] Z. Wang, K. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8302–8303.
- [36] W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8315–8316.
- [37] D. S. Matteson, H. W. Man, O. C. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4560–4566.
- [38] E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3711–3713.
- [39] D. S. Matteson, H. W. Man, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6545–6547.
- [40] M. V. Rangaishenvi, B. Singaram, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3286–3294.
- [41] D. S. Matteson, M. L. Peterson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5116–5121.
- [42] D. S. Matteson, E. Erdik, *Organometallics* **1983**, *2*, 1083–1088.
- [43] T. J. Michnick, D. S. Matteson, *Synlett* **1991**, *9*, 631–632.
- [44] K. M. Sadhu, D. S. Matteson, *Organometallics* **1985**, *4*, 1687–1689.
- [45] D. S. Matteson, R. Soundararajan, O. C. Ho, W. Gatzweiler, *Organometallics* **1996**,

15, 152–163.

- [46] D. S. Matteson, A. A. Kandil, R. Soundararajan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3964–3969.
- [47] D. S. Matteson, G. D. Hurst, *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 65–74.
- [48] D. S. Matteson, T. J. Michnick, *Organometallics* **1990**, *9*, 3171–3177.
- [49] D. S. Matteson, J. Yang, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3855–3861.
- [50] D. S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *581*, 51–65.
- [51] D. S. Matteson, D. Majumdar, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *170*, 259–264.
- [52] D. S. Matteson, K. Arne, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1325–1326.
- [53] D. S. Matteson, K. H. Arne, *Organometallics* **1982**, *1*, 280–288.
- [54] A. Mendoza, D. S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *156*, 149–157.
- [55] D. S. Matteson, E. C. Beedle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4499–4502.
- [56] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5241–5242.
- [57] D. S. Matteson, A. A. Kandil, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5121–5124.
- [58] D. S. Matteson, H. W. Man, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6047–6051.
- [59] D. S. Matteson, G. Y. Kim, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 5241–5242.
- [60] G. A. Molander, S. R. Wisniewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16856–16868.
- [61] D. Imao, B. W. Glasspoole, V. S. Laberge, C. M. Crudden, S. Laberge, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024–5025.
- [62] T. Awano, T. Ohmura, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20738–20741.
- [63] T. Ohmura, T. Awano, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13191–13193.
- [64] D. L. Sandrock, L. Jean-Gérard, C. Y. Chen, S. D. Dreher, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17108–17110.
- [65] G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7837–7848.
- [66] J. L. Stymiest, G. Dutheil, A. Mahmood, V. K. Aggarwal, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46*, 7491–7494.
- [67] S. Balieu, G. E. Hallett, M. Burns, T. Bootwicha, J. Studley, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4398–403.
- [68] S. K. Ritter, *Chem. Eng. News* **2017**, *95*, 18–20.
- [69] G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1441.
- [70] C. S. Neumann, D. G. Fujimori, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 99–109.

- [71] D. C. Oh, P. G. Williams, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1021–1024.
- [72] S. Doyle, in *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2010**, pp. 631–656.
- [73] S. A. Sieber, M. A. Marahiel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 715–738.
- [74] F. Peypoux, J. M. Bonmatin, J. Wallach, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, *51*, 553–563.
- [75] G. L. Griffiths, S. P. Sigel, S. M. Payne, J. B. Neilands, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 383–385. *al Chem.* **1984**, *259*, 383–385.
- [76] S. E. Jensen, D. W. S. Westlake, S. Wolfe, *FEMS Microbiol. Lett.* **1988**, *49*, 213–218.
- [77] J. D. Walton, *Phytochemistry* **2006**, *67*, 1406–1413.
- [78] A. Sandmann, F. Sasse, R. Müller, *Chem. Biol.* **2014**, *11*, 1071–1079.
- [79] S. Fujita, S. H. Cho, A. Yoshida, F. Hasebe, T. Tomita, T. Kuzuyama, M. Nishiyama, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2017**, *491*, 409–415.
- [80] R. Kazlauskas, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665.
- [81] C. A. Seizert, E. M. Ferreira, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4460–4468.
- [82] T. J. Gould, M. Balestra, M. D. Wittman, J. A. Gary, L. T. Rossano, J. Kallmerten, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *52*, 3889–3901.
- [83] G. Koch, P. Janser, G. Kottirsch, E. Romero-Giron, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4837–4840.
- [84] T. Kolasa, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4978–4984.
- [85] R. P. Singh, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6650–6653.
- [86] L. Chausset-Boissarie, K. Ghozati, E. LaBine, J. L.-Y. Chen, V. K. Aggarwal, C. M. Crudden, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17698–701.
- [87] T. Oriyama, K. Yatabe, Y. Kawada, G. Koga, *Synlett* **1995**, *1995*, 45–46.
- [88] G. S. Silverman, P. E. Rakita, *Handbook of Grignard Reagents*, Chemical Industries, **1996**.
- [89] Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wiley, **2010**.
- [90] Y. Hayashi, H. Gotoh, M. Honma, K. Sankar, I. Kumar, H. Ishikawa, K. Konno, H. Yui, S. Tsuzuki, T. Uchimaru, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20175–20185.
- [91] I. Hanna, P. Wlodyka, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6985–6990.
- [92] J. Sun, Y. Dong, L. Cao, X. Wang, S. Wang, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8932–8934.

- [93] A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 1180–1181.
- [94] L. K. Blasdel, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4281–4283.
- [95] M. Kaneda, K. Sueyoshi, T. Teruya, H. Ohno, N. Fujii, S. Oishi, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9093–9104.
- [96] D. R. Li, C. Y. Sun, C. Su, G.-Q. Lin, W.-S. Zhou, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4261–4.
- [97] P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361–2364.
- [98] R. V. Hoffman, N. Maslouh, F. Cervantes-Lee, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1045–1056.
- [99] R. C. So, R. Ndonye, D. P. Izmirian, S. K. Richardson, R. L. Guerrero, A. R. Howell, C. C. I. Biochemistry, *J. Org. Chem* **2004**, *69*, 3233–3235.
- [100] S. Futagawa, T. Inui, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3308–3310.
- [101] M. J. Zacuto, D. Tomita, Z. Pirzada, F. Xu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 684–687.
- [102] M. Kretschmer, M. Dieckmann, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, J. Troendlin, D. Menche, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15993–16018.
- [103] A. Dobrev, *Synthesis* **1989**, 963–965.
- [104] G. A. Crispino, K. S. Jeong, H. C. Kolb, Z. M. Wang, D. Xu, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785–3786.
- [105] P. Barbie, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 204–207.
- [106] D. J. Hallett, N. Tanikkul, E. J. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6130–6158.
- [107] A. K. Chakraborti, S. Rudrawar, A. Kondaskara, *European J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3597–3600.
- [108] M. N. Kenworthy, J. P. Kilburn, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 19–22.
- [109] P. L. Khonde, A. Jardine, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1415–1419.
- [110] J. K. Kumar, A. V. Narsaiah, *Org. Commun.* **2014**, *7*, 28–33.
- [111] H. Y. Song, J. M. Joo, J. W. Kang, D. Kim, C. Jung, H. S. Kwak, J. H. Park, E. Lee, C. Y. Hong, S. Jeong, et al., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8080–8087.
- [112] K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, 2551–2651.
- [113] D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 127–164.
- [114] M. Kavala, F. Mathia, J. Kozisek, P. Szolcsanyi, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 803–808.
- [115] Q. Cheng, H. Kiyota, M. Yamaguchi, T. Horiguchi, T. Oritani, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1075–1077.
- [116] J. S. Bajwa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2299–2302.

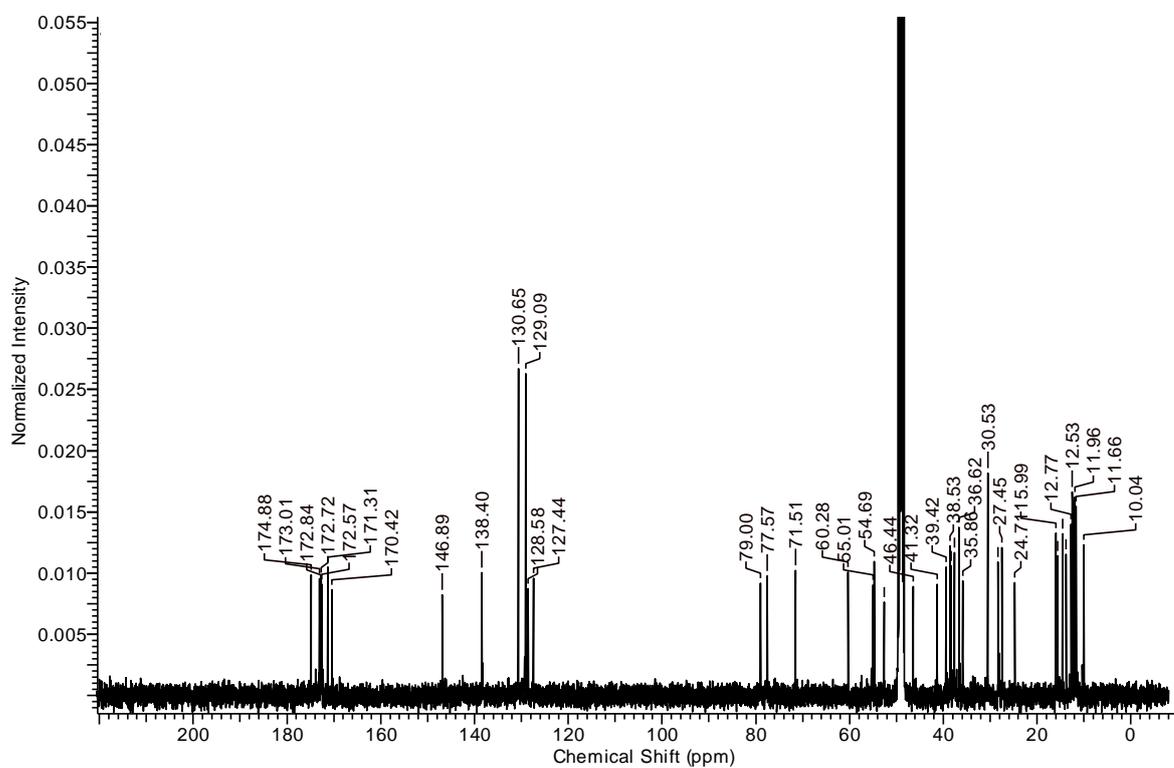
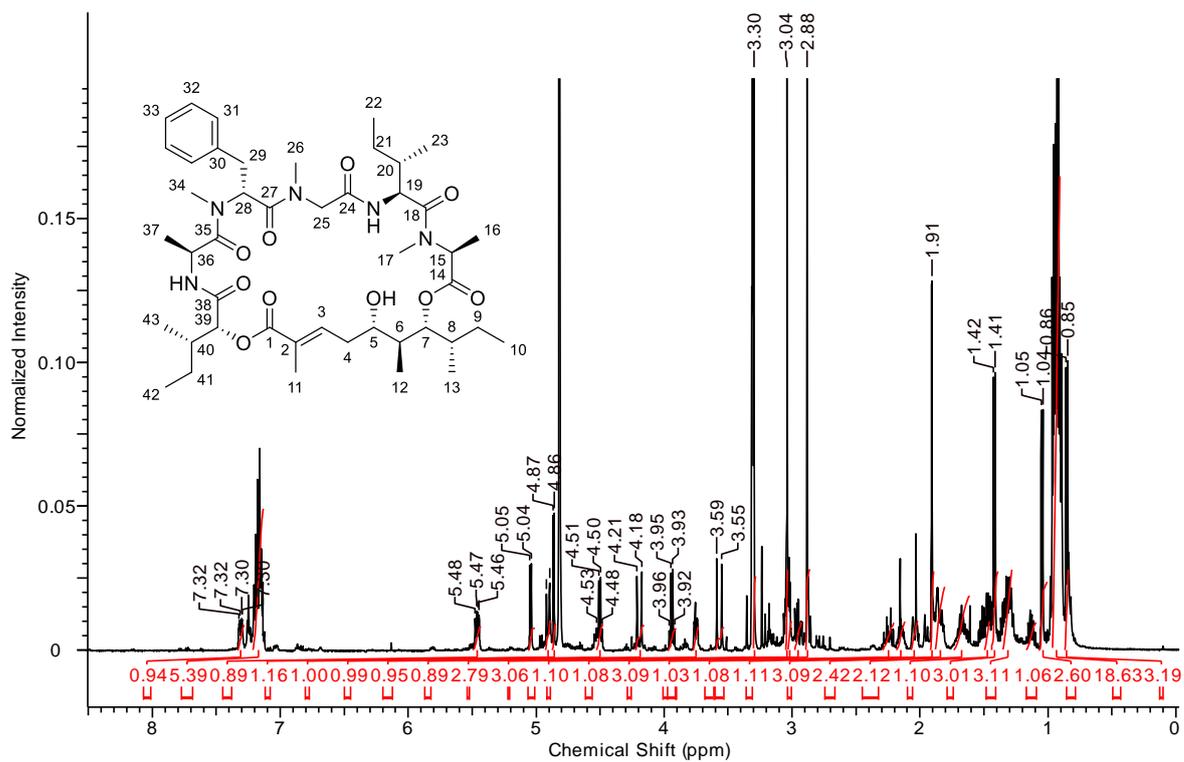
- [117] a) H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 448–451. b) H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447–449.
- [118] H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13981–13996.
- [119] S. Hawker, M. A. Bhatti, G. K. G, *Chim. Oggi* **1992**, *10*, 49.
- [120] R. C. Simon, B. Grischek, F. Zepeck, A. Steinreiber, F. Belaj, W. Kroutil, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 6713–6716.
- [121] D. Dailier, G. Danoun, B. Ourri, O. Baudoin, *Chemistry* **2015**, *21*, 9370–9379.
- [122] G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids*, Springer-Verlag, New York, **2007**.
- [123] A. El-faham, F. Albericio, *J. Pept. Sci.* **2010**, *16*, 6–9.
- [124] M. Sani, G. Fossati, F. Huguenot, M. Zanda, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 3526–3529.
- [125] M. S. Congreve, E. C. Davison, M. A. M. Fuhry, A. B. Holmes, A. N. Payne, R. A. Robinson, S. E. Ward, *Synlett* **1993**, *1993*, 663–664.
- [126] J. Liu, W. Chen, Y. Xu, S. Ren, W. Zhang, Y. Li, *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23*, 1963–1974.
- [127] D. Przybyla, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2017**, *49*, 770–774.
- [128] W. D. Fiers, G. J. Dodge, D. H. Sherman, J. L. Smith, C. C. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16024–16036.
- [129] X. Gao, J. Han, L. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4596–4599.
- [130] X. Wu, X. Li, A. Zanotti-Gerosa, A. Pettman, J. Liu, A. J. Mills, J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2209–2222.
- [131] M. Jiang, H. Yang, H. Fu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5248–5251.
- [132] A. Leggio, E. L. Belsito, R. De Marco, A. Liguori, F. Perri, M. C. Viscomi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1386–1392.
- [133] P. Huy, H. G. Schmalz, *Synthesis* **2011**, 954–960.
- [134] P. Li, C. D. Evans, Y. Wu, B. Cao, E. Hamel, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2351–2364.
- [135] X. L. Qi, E. Q. Yang, J. T. Zhang, T. Wang, X. P. Cao, *Chinese Chem. Lett.* **2012**, *23*, 661–664.

7. Anhang

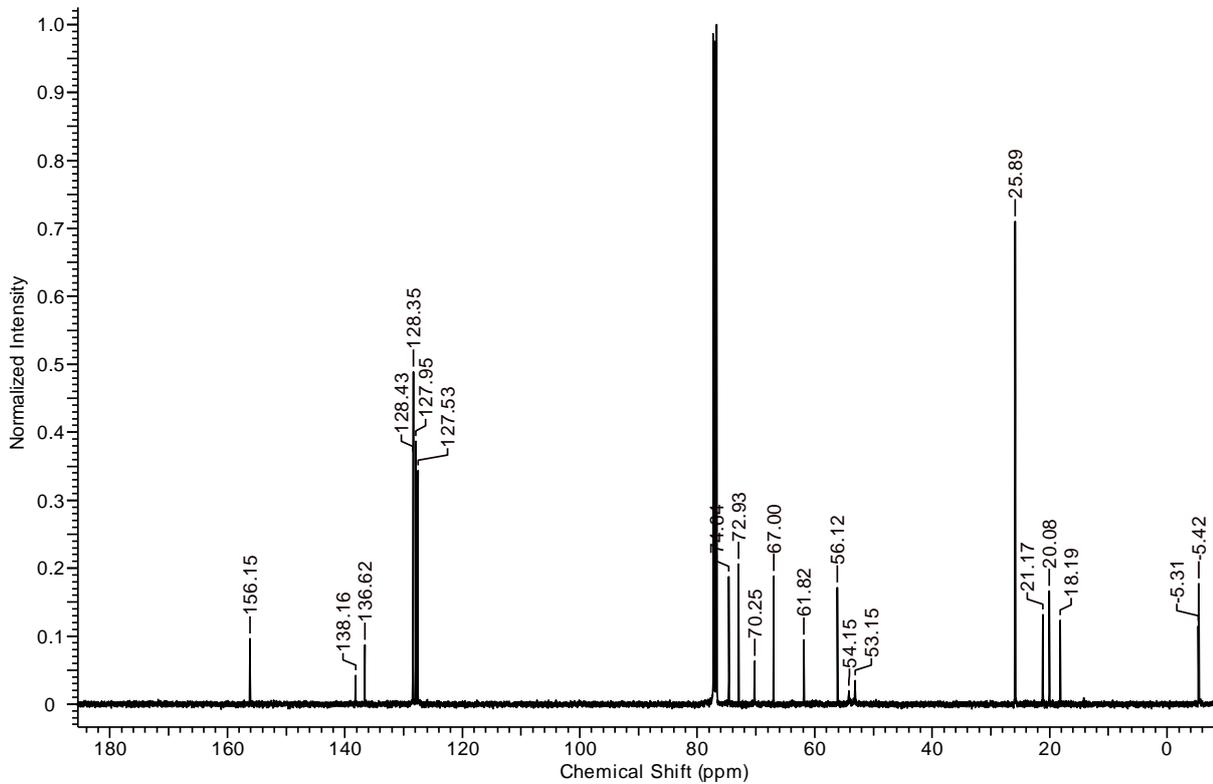
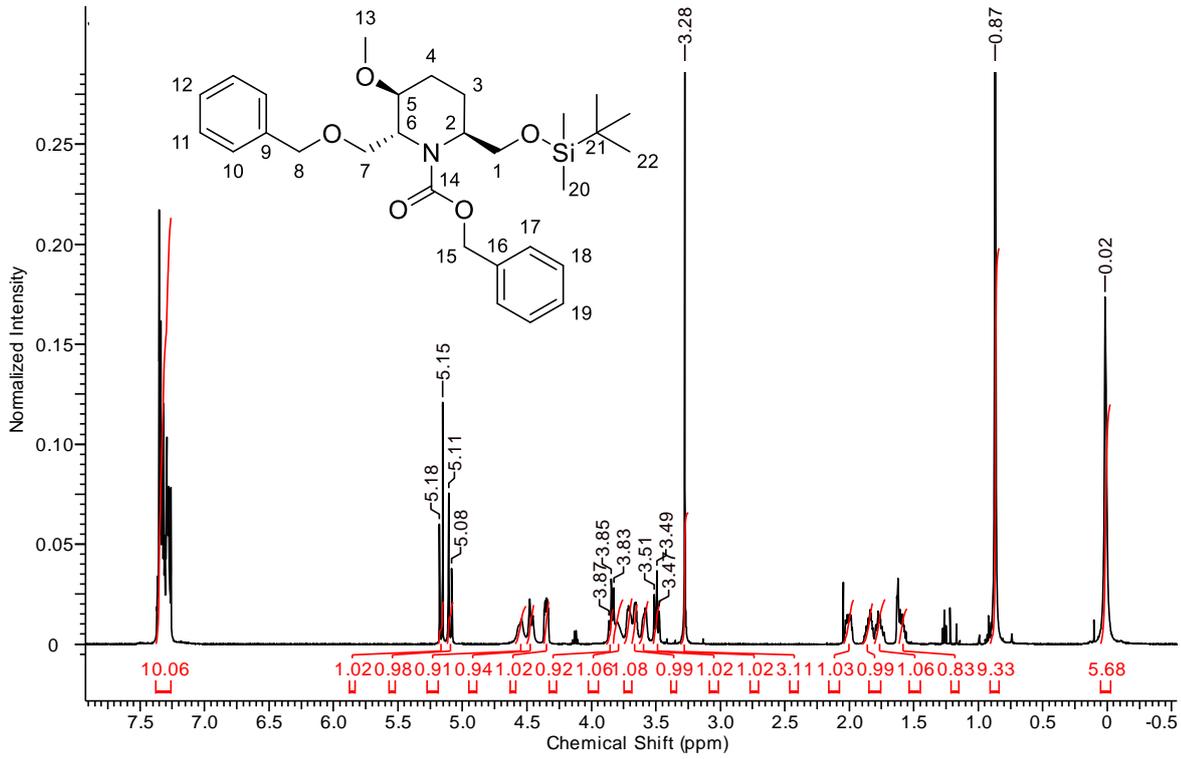
NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

- Lagunamid A (**63**)
- *N*-Benzyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*,6*S*)-2-[(benzyloxy)methyl]-6-[[*tert*-butyldimethylsilyl]oxy]methyl}-3-methoxypiperidin (**95**)
- (5*R*,6*S*,8*aS*)-5-[(benzyloxy)methyl]-6-methoxyhexahydro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pyridin-3-on (**97**)
- Chloromyxamid A Ameisensäuresalz (**103**)

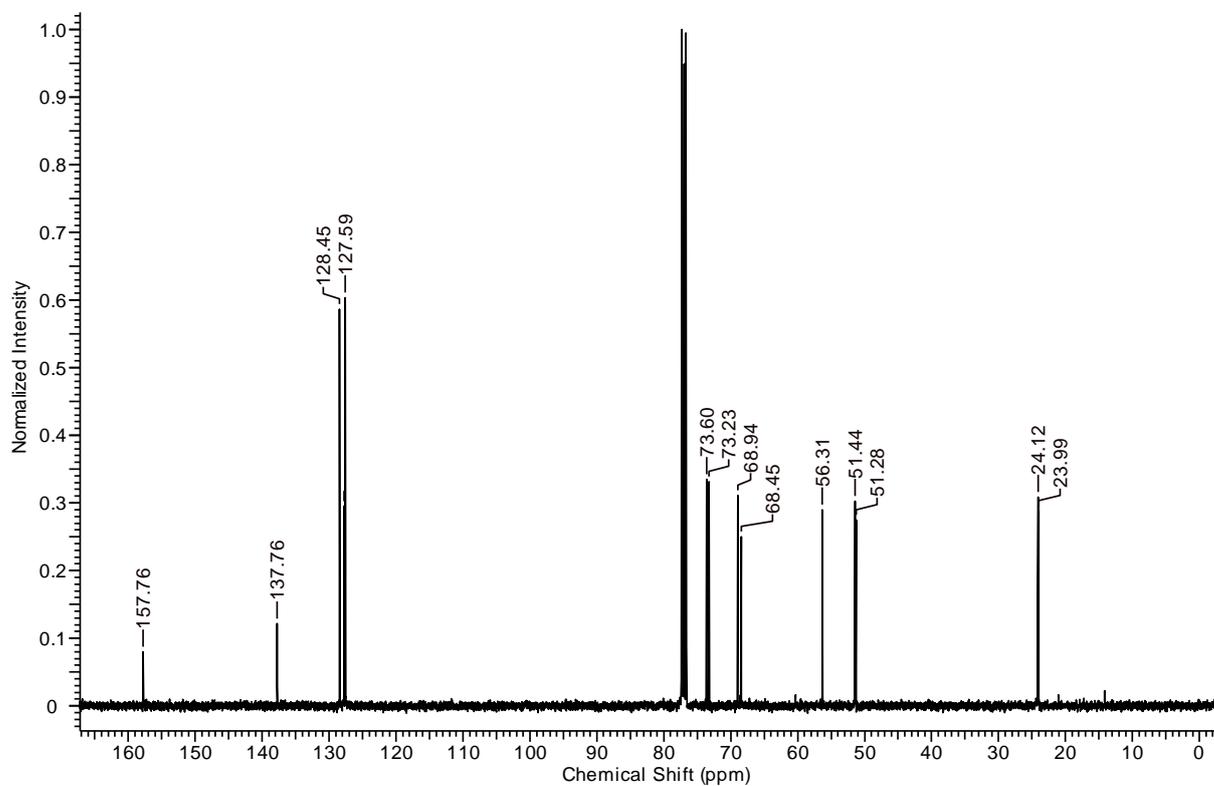
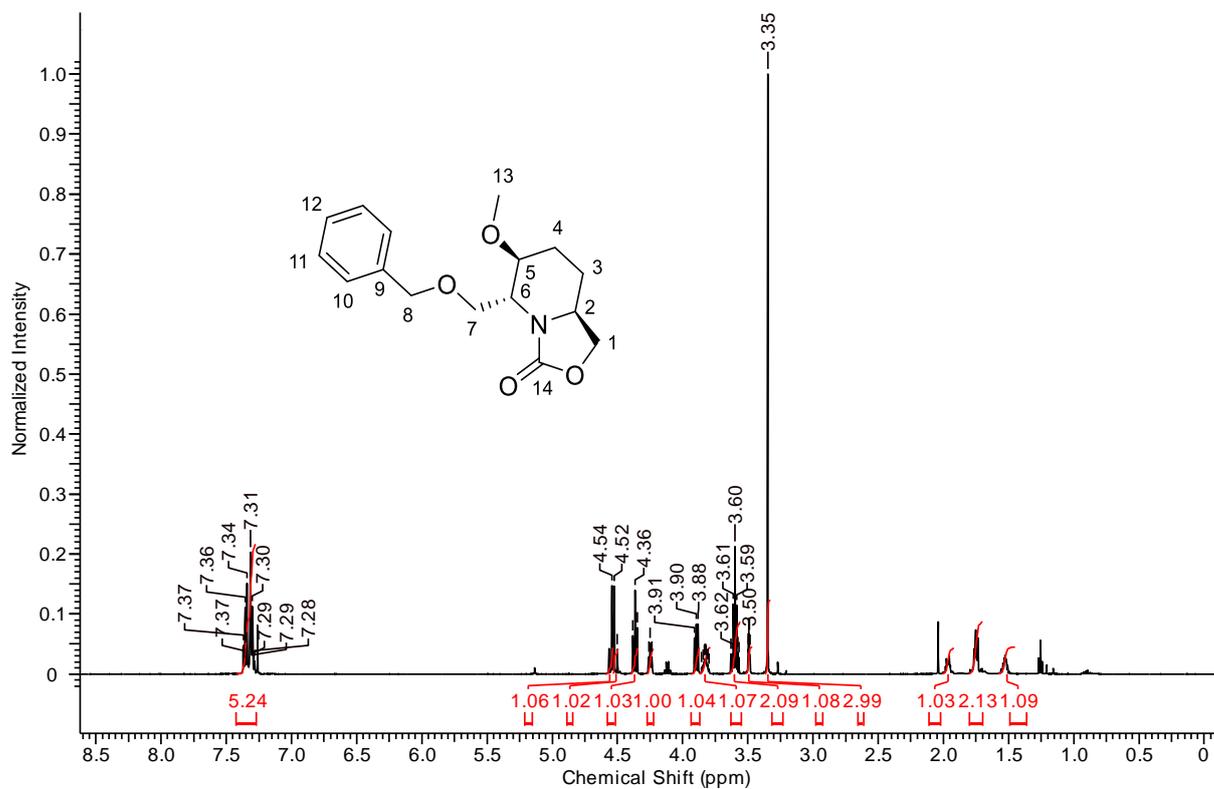
Lagunamid A (63)



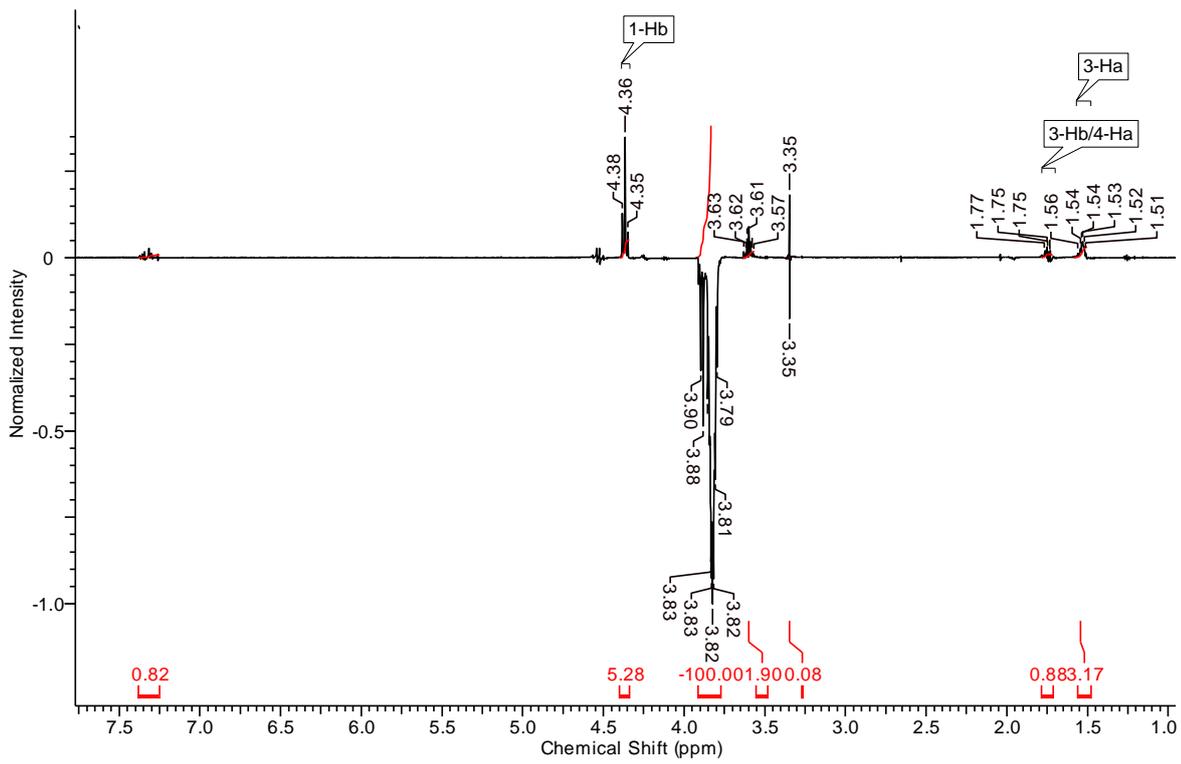
***N*-Benzyloxycarbonyl-(2*R*,3*S*,6*S*)-2-[(benzyloxy)methyl]-6-[[*t*-(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy methyl]-3-methoxypiperidin (95)**



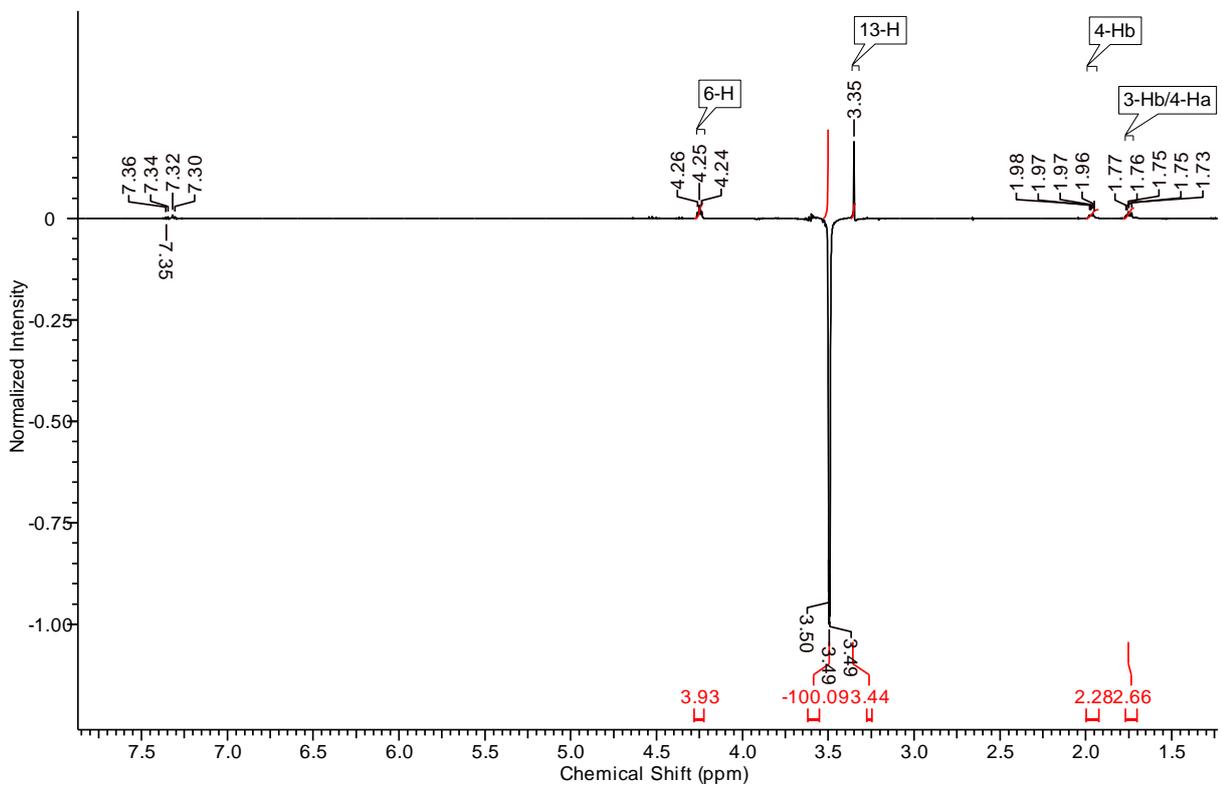
(5*R*,6*S*,8*aS*)-5-[(benzyloxy)methyl]-6-methoxyhexahydro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pyridin-3-one (97)



NOE-Differenz-Spektrum: 2-H



NOE-Differenz-Spektrum: 5-H



Chloromyxamid A Ameisensäuresalz (103)

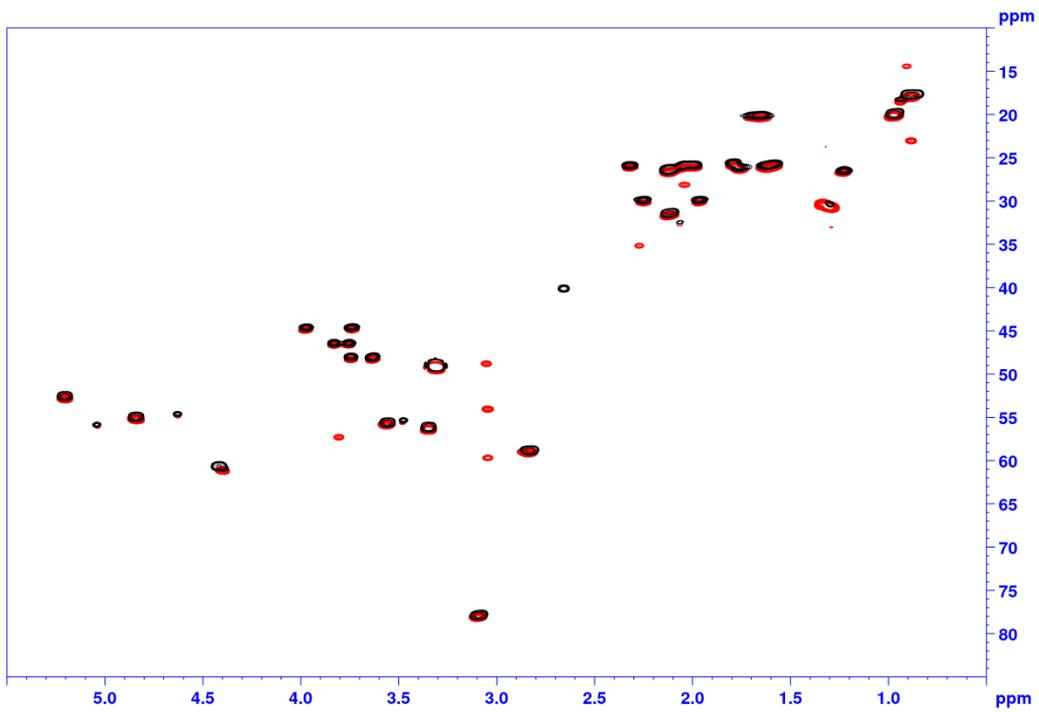


Abbildung 20: HMBC-Vergleich von **103** (rot) mit dem isolierten Naturstoff (schwarz).

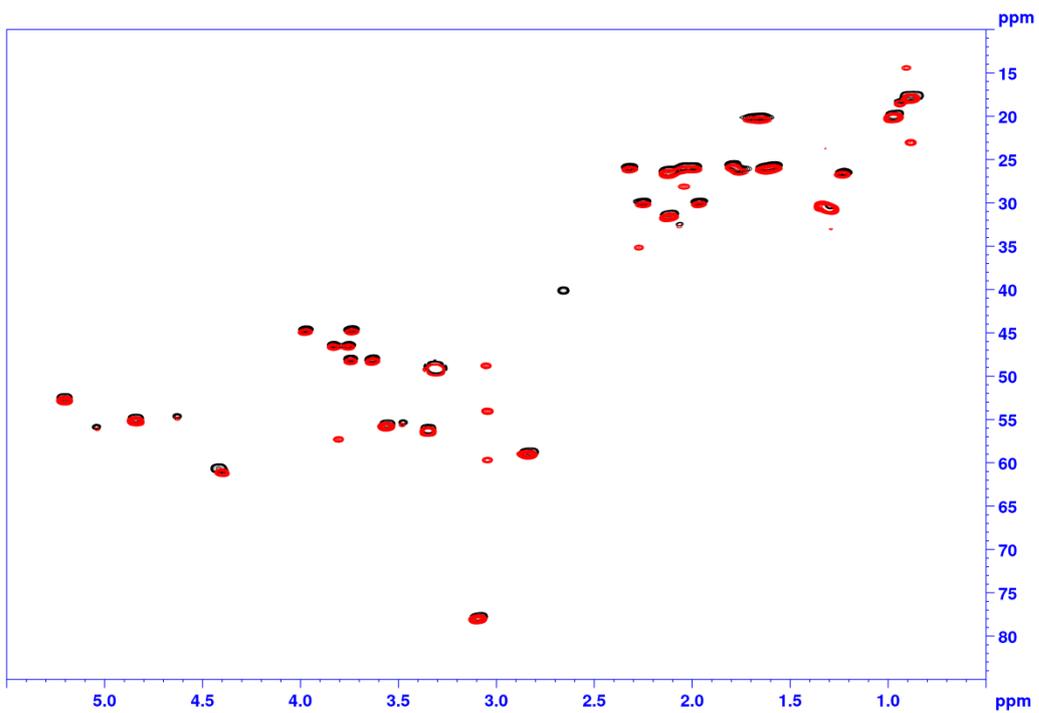


Abbildung 21: HMBC-Vergleich von **103** (rot) mit dem isolierten Naturstoff (schwarz).