



Totalsynthesen neuartiger Leupylogs vereinfachte Strukturanaloga der Leupyrrine

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Christopher Knopf

aus Oelsnitz (Vogtland)

Bonn, 2020

Angefertigt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Erster Gutachter: Prof. Dr. Dirk Menche

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Arne Lützen

Tag der Promotion: 13. Mai 2020

Erscheinungsjahr: 2020

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von März 2016 bis Februar 2020 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter Anleitung von Prof. Dr. Dirk Menche angefertigt.

Publikationen im Rahmen der Promotion

A. Palm, C. Knopf, B. Schmalzbauer, D. Menche, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1939-1942.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. *Dirk Menche* für die freundliche Aufnahme in seinem Arbeitskreis und die überaus interessante Themenstellung. Insbesondere möchte ich mich für das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken, frei und selbstständig forschen zu können. Auch die hervorragende Laborausstattung sowie die angenehme Arbeitsatmosphäre haben einen großen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. *Arne Lützen* danke ich herzlichst für die Übernahme des Zweitgutachtens sowie für sein ausgeprägtes Interesse an unserer Forschung und die wissenschaftlichen Diskussionen.

Danken möchte ich allen aktuellen und ehemaligen Arbeitskollegen für das entspannte Arbeitsklima und die hilfreichen, wissenschaftlichen Diskussionen. Die vielen schönen und meist humorvollen Momente während und abseits des Laboralltags haben mir immer wieder neue Motivation für den nächsten „Ansatz“ gegeben. Es war wirklich toll mit euch arbeiten zu dürfen. Den von mir betreuten Bachelor- bzw. Masterstudenten *Max Schönenbroicher, André Palm* und *Niclas Gaida*, möchte ich für die präparative Mitarbeit danken.

Des Weiteren möchte ich mich für die Unterstützung der analytischen Abteilung der Universität Bonn bedanken. Für die vielen NMR-Messungen danke ich Frau Dr. *Senada Nozinovic, Ulrike Weyand, Karin Prochnicki* und *Hanelore Spitz*. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. *Marianne Engeser, Karin Peters-Pflaumbaum, Christine Sondag*, und *Nora Schocher* für die massenspektrometrischen Analysen sowie bei *Lilly Hofmann* für die GC/MS-Messungen.

Darüber hinaus gilt mein Dank *Andreas J. Schneider* für die Durchführung der zahlreichen HPLC-Trennungen. Durch seine Expertise und sein Engagement hat er auch für die anspruchsvollsten Trennprobleme stets Lösungen gefunden.

Für die Unterstützung bei organisatorischen und technischen Fragestellungen möchte ich Frau Dr. *Gabriele Richardt* und Herrn Dr. *Jochen Möllmann* danken. Ebenso danke ich allen, die am Kekulé-Institut in der Verwaltung, in den Elektronik- und Mechanikwerkstätten sowie der Glasbläserei arbeiten und dadurch die Forschung an diesem Institut mit ermöglichen.

Ebenso danke ich Prof. Dr. *Mark Brönstrup* vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) für die Koordination der Studien zur Testung der biologischen Aktivität unserer Zielverbindungen.

Ein besonderer Dank gilt *Stefanie Spindler*, die als unermüdliche Korrekturleserin im Einsatz war.

Ganz besonders möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die auch jenseits der Chemie einen enormen Anteil am Erfolg dieser Arbeit hatten und dazu beigetragen haben, wo ich heute stehe.

Bei meiner gesamten Familie und im Speziellen bei meiner Mutter *Ulrike*, meiner Schwester *Isabella Sophia* und meiner Großmutter *Ilse*, möchte ich mich für die absolut bedingungslose Unterstützung bedanken, die ich zu jeder Zeit in meinem Leben erhalten habe. Ihr grenzenloser Rückhalt hat mir stets die nötige Kraft und Ruhe gegeben, alle aufkommenden Schwierigkeiten und Herausforderungen zu meistern. Danke, dass ihr immer an meiner Seite standet und zu mir gehalten habt.

Ein riesiges Dankeschön geht auch an *Natalie, Alexander, Stefan* und *Robert*, die ein immens wichtiger Teil in meinem Leben sind und auf die ich mich immer verlassen konnte und es bis heute kann. Ich bin unendlich dankbar, dass unsere Freundschaft über die Jahre hinweg so lebendig geblieben ist.

Abschließend gilt mein Dank *Vanessa*, die als meine Lebenspartnerin mit mir nicht nur die schönen Augenblicke teilt, sondern mir auch in schwierigen Phasen beigestanden und immer aufbauende Worte gefunden hat. Für deine Geduld und dein Verständnis möchte ich dir danken. Vielen Dank, dass du für mich da bist und mein Leben bereicherst.

Abkürzungsverzeichnis

Ac Acetyl	DMF Dimethylformamid
Ac₂O Essigsäureanhydrid	DMP Dess-Martin-Periodinan
AcOH Essigsäure	DMSO Dimethylsulfoxid
AIBN Azo-bis(<i>iso</i> -butylnitril)	dr Diastereomerenverhältnis
AmB Amphotericin B	dtbpy 4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyl
Äq. Äquivalente	EDC 1,2-Dichlorethan
atm Atmosphärendruck	EDCI 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
Bn Benzyl	ee Enantiomerenüberschuss
Boc <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	EI Elektronenstoß-Ionisation
brsm based on recovered starting material	eq equivalents
Bz Benzoyl	er Enantiomerenverhältnis
c Stoffmengenkonzentration	ESI Elektrospray-Ionisation
CBS <i>Corey-Bakshi-Shibata</i>	Et Ethyl
cHex Cyclohexyl	et al. und andere
COD 1,5-Cyclooctadien	Et₂O Diethylether
COSY Korrelationsspektroskopie, <i>correlation spectroscopy</i>	EtOAc Essigsäureethylester
Cp Cyclopentadienyl	EtOH Ethanol
CSA Camphersulfonsäure	FG funktionelle Gruppe
DABCO 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	GS Gesamtstufenzahl
DAST Diethylaminoschwefeltrifluorid	HATU [<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat]
DB Doppelbindung	HG-II Hoveyda-Grubbs Katalysator zweite Generation
dba Dibenzylidenaceton	HMBC <i>heteronuclear multiple bond coherence</i>
DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	HOBt 1-Hydroxybenzotriazol
DCC <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	HSQC <i>heteronuclear single quantum coherence</i>
(DHQD)₂AQN Hydrochinolin (anthrachinon-1,4-diyl) diether	HPLC Hochleistungsflüssigkeitschromatografie
DIAD Diisopropylazodicarboxylat	HRMS Hochaufgelöste Massenspektrometrie
DIBAL-H Diisobutylaluminiumhydrid	HZI Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
DIPEA <i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	IBX 2-Iodoxybenzoesäure
DMAP 4-(Dimethylamino)-pyridin	

IC₅₀ mittlere inhibitorische Konzentration

ⁱPr *iso*-Propyl

ⁱPrOH 2-Propanol

kat. katalytisch

KHMDS Kaliumhexamethyldisilazid

konz. konzentriert

Konz. (Stoffmengen-)Konzentration

LAH Lithiumaluminiumhydrid

LDA Lithiumdiisopropylamid

LiHMDS Lithiumhexamethyldisilazid

LLS längste lineare Sequenz

LM Lösungsmittel

LPO Lauroylperoxid

Mbp Megabasenpaare

Me Methyl

MeCN Acetonitril

MeOH Methanol

Mes Mesityl

MIC Minimale Hemmkonzentration

MNBA 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid

MOM Methoxymethyl

MS Molekularsieb oder Massenspektrometrie

Ms Mesyl

NaHMDS Natriumhexamethyldisilazid

n.b. nicht bestimmt

***n*-BuLi** *n*-Butyllithium

NBS *N*-Bromsuccinimid

NMR Kernspinresonanz

NOE Kern-Overhauser-Effekt

org. organisch

PG Schutzgruppe

Ph Phenyl

pin Pinacol

PMB *p*-Methoxybenzyl

PMB-TCA *p*-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat

Pr Propyl

PTLC präparative Dünnschichtchromatografie

RCM Ringschlussmetathese

Ref. Referenz

R_f Retentionsfaktor

rpm Umdrehungen pro Minute

RT Raumtemperatur

***s*-BuLi** *sec*-Butyllithium

SAR Struktur-Aktivitätsbeziehung

TASF Tris-(dimethylamino)sulfonium difluortrimethylsilicat

TBAF Tetra-*n*-butylammoniumfluorid

TBDPS *tert*-Butyldiphenylsilyl

TBS *tert*-Butyldimethylsilyl

T Temperatur

^tBu *tert*-Butyl

^tBuOH *tert*-Butanol

^tBuOOH *tert*-Butylhydroperoxid

***t*-BuLi** *tert*-Butyllithium

TCBC Trichlorbenzoesäurechlorid

Teoc 2-(Trimethylsilyl)ethyloxycarbonyl

TES Triethylsilyl

Tf Triflyl

THF Tetrahydrofuran

TIPS Triisopropylsilyl

TLC Dünnschichtchromatografie

TMS Trimethylsilyl

Trt Trityl

ü.N. über Nacht

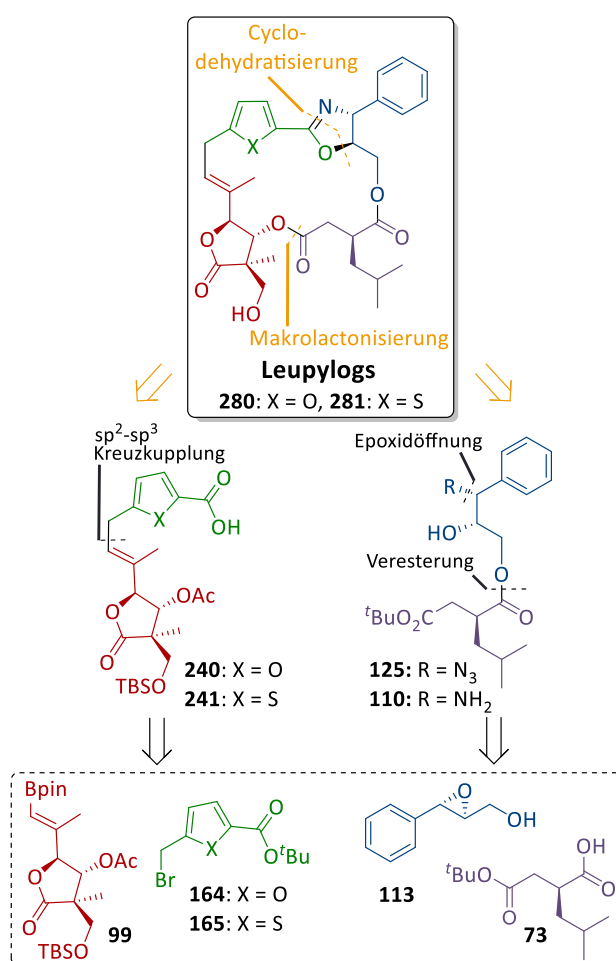
v:v Volumenverhältnis

Kurzzusammenfassung

Totalsynthesen neuartiger Leupylogs – vereinfachte Strukturanaloga der Leupyrrine

Die vorliegende Dissertation behandelt die totalsynthetische Darstellung von neuartigen Strukturanaloga der Leupyrrine. Diese Stoffklasse myxobakterieller Sekundärmetabolite zeichnet sich durch die Kombination einzigartiger Strukturelemente aus. Der 18-gliedrige unsymmetrische Makrocyclus dieser Makrodolide setzt sich aus einer Pyrrol-, Oxazolin- und einer ungewöhnlich substituierten γ -Butyrolactoneinheit zusammen. Die außergewöhnliche Struktur, vereint mit den hochpotenten antimykotischen und antiproliferativen Eigenschaften, machen die Leupyrrine zu einem überaus interessanten synthetischen

Target. Die Zerlegung der Leupylogs in die vier Bausteine **73**, **99**, **113** und **164** bzw. **165** ermöglicht eine modulare Synthesestrategie. Als Schlüsselschritte sind eine sp^2 - sp^3 -Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zum Aufbau der Westfragmente **240** bzw. **241**, eine HATU-vermittelte Amidbildung oder spurenlose *Staudinger*-Ligation zur Verknüpfung der West- und Ostfragmente, eine DAST-vermittelte Cyclodehydratisierung zur Oxazolinsynthese sowie eine *Shiina*-Makrolactonisierung zu nennen. Über eine jeweils längste lineare Sequenz von 17 Stufen konnte Furan-Leupylog **280** mit einer Gesamtausbeute von 4.0% und Thiophen-Leupylog **281** mit einer Gesamtausbeute von 3.3% erhalten werden. In Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Mark Brönstrup



am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) wurde der Einfluss der strukturellen Modifikationen auf die biologische Aktivität untersucht, der Aufschluss darüber geben konnte, dass die Pyrrol-Oxazolin-Einheit der natürlichen Leupyrrine ein wichtiges Strukturelement des Pharmakophors dieser Naturstoffklasse zu sein scheint.

Abstract

Total Synthesis of novel Leupylogs – simplified Structural Analogues of Leupyrrins

This submitted thesis deals with the development of the total synthesis of novel Leupylogs, structural leupyrrin analogues. Leupyrrins are structurally unique antifungal natural products from myxobacterium *Sorangium cellulosum*. They are distinguished by an 18-membered nonsymmetric macrodiolide core incorporating an unusually substituted γ -butyrolactone ring together with a pyrrole and an oxazoline ring. The singular structure combined with their very potent antifungal and antiproliferative properties promote the leupyrrins as an attractive synthetic target. The

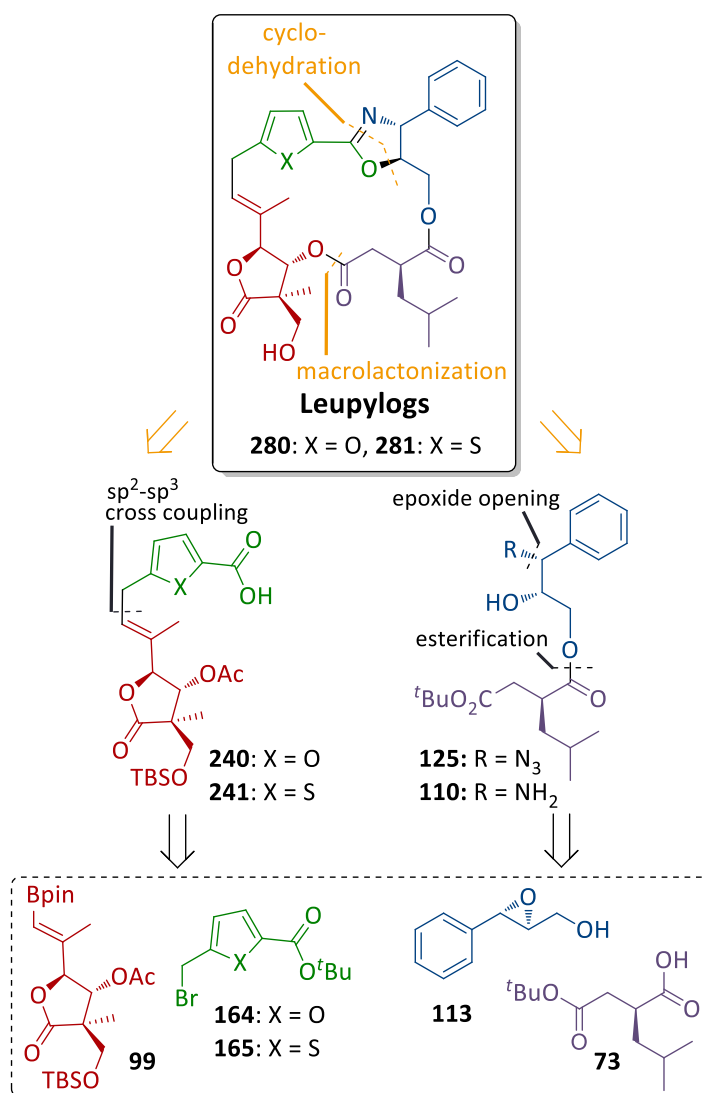
retrosynthetic approach dissects the Leupylogs into the four building blocks **73**, **99**, **113** and **164** or **165** respectively.

The Western fragments **240** and **241** are generated by a sp^2 - sp^3 -Suzuki-Miyaura cross coupling between butyrolactone **99** and the heterocycle **164** or **165** respectively. The Eastern fragments **110** and **125** are based on an esterification of

epoxide **113** and diacid block **73**. Western and Eastern fragments are coupled by an optimized HATU mediated amide junction or a traceless *Staudinger* ligation followed by a DAST mediated cyclodehydration to create the oxazoline ring.

The completion of the total synthesis was realized by a macrolactonization applying the *Shiina* protocol. Our collaborators with the group of *Brönstrup* at Helmholtz Centre for Infection Research (HZI) in

Braunschweig investigated the biological activities of these analogues. These studies revealed that the pyrrole-oxazoline subunit is an important constituent part of leupyrrin's pharmacophore.



Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Kurzzusammenfassung.....	IX
Abstract.....	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Myxobakterielle Naturstoffe.....	2
1.2 Strukturanaloga von Naturstoffen.....	4
2 Stand der Forschung.....	6
2.1 Absolute Strukturaufklärung der Leupyrrine.....	7
2.2 Bisherige Total- und Fragmentsynthesen der Leupyrrine.....	9
2.2.1 Erste Studien zur Totalsynthese von Leupyrrin A ₁	9
2.2.2 Totalsynthesen von Leupyrrin A ₁ und B ₁	14
2.3 Erste Totalsynthesen von Strukturanaloga (Leupylogs).....	28
2.4 Biologisches Profil der Leupyrrine und Leupylogs.....	34
3 Zielsetzung.....	38
4 Ergebnisse zu den Totalsynthesen neuartiger Leupylogs.....	39
4.1 Retrosynthetische Analyse.....	39
4.2 Synthese der Westfragmente.....	39
4.2.1 Synthese der Heterocyclusbausteine.....	40
4.2.2 Synthese des Butyrolactonbausteins.....	52
4.2.3 Studien zur <i>sp</i> ² - <i>sp</i> ³ -Suzuki-Kreuzkupplung zum Westfragment.....	55
4.3 Synthese der Ostfragmente.....	64
4.4 Verknüpfung von West- und Ostfragment.....	65
4.4.1 Verknüpfung <i>via</i> Azabenzotriazol-Aktivester.....	65
4.4.2 Verknüpfung <i>via</i> spurenloser <i>Staudinger</i> -Ligation.....	68
4.5 Abschluss der Totalsynthesen.....	73
4.6 Biologisches Profil der Leupylogs.....	81
5 Zusammenfassung und Ausblick.....	84
5.1 Zusammenfassung.....	84
5.2 Ausblick.....	92
6 Experimenteller Teil.....	96

6.1	Allgemeine Anmerkungen	96
6.2	Synthesevorschriften zu den Leupylogs	99
6.2.1	Synthesevorschriften zu Kapitel 4.2.1	99
6.2.2	Synthesevorschriften zu Kapitel 4.2.2	116
6.2.3	Synthesevorschriften zu Kapitel 4.2.3	126
6.2.4	Synthesevorschriften zu Kapitel 4.3	130
6.2.5	Synthesevorschriften zu Kapitel 4.4.1	133
6.2.6	Synthesevorschriften zu Kapitel 4.4.2	142
6.2.7	Synthesevorschriften zu Kapitel 4.5	147
7	Spektrenanhang.....	163
8	Literaturverzeichnis	330

1 Einleitung

Die Totalsynthese von Naturstoffen stellt innerhalb der Organischen Chemie ein ebenso faszinierendes wie herausforderndes Fachgebiet dar. *Wöhlers* Harnstoffsynthese^[1] aus dem Jahre 1828 legte den Grundstein der organischen Synthesechemie, welche durch ihre rasante Entwicklung den Zugang zu immer komplexeren Naturstoffen ermöglichte. In Abbildung 1.1 sind einige Meilensteine dieser Entwicklung zusammengestellt, die eindrucksvoll den imponierenden Fortschritt auf dem Gebiet der Totalsynthese verdeutlichen.

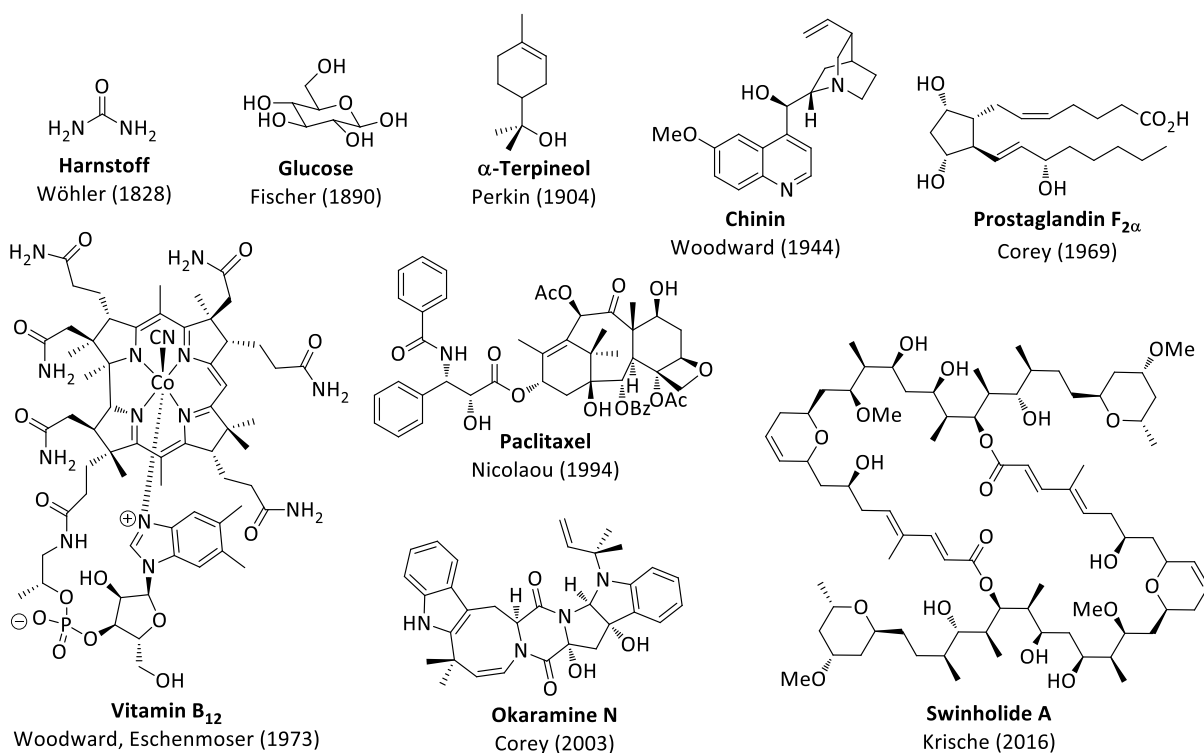


Abbildung 1.1: Ausgewählte Beispiele durch Totalsynthese hergestellter Naturstoffe.^[1, 2]

Die Isolation derartiger Naturstoffe ist aus Pflanzen, Pilzen, Bakterien oder auch Tieren möglich. Nach der erfolgten Charakterisierung war die Totalsynthese bis in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts häufig die einzige Möglichkeit eine postulierte Struktur zweifellos zu bestätigen. Auch wenn die Totalsynthese durch den Einsatz moderner Analysemethoden wie der NMR-Spektroskopie, der Röntgenkristallstruktur- oder Genomanalyse^[3] diesbezüglich an Bedeutung verloren hat, erweist sie sich immer noch als eine wichtige Methode zur Bestimmung von relativen und absoluten Konfigurationen einer Molekülstruktur.^[4] Da Naturstoffe ein facettenreiches Spektrum an einzigartigen Strukturelementen und Funktionalitäten aufweisen, kann der Aufbau einer solchen Molekülstruktur eine synthetische Herausforderung darstellen, die mitunter die Entdeckung und Untersuchung neuer Reaktionen für Bindungsknüpfungen und Umwandlungen funktioneller Gruppen erfordert. Die Totalsynthese dient somit auch als Antrieb für die Entwicklung neuer

Synthesemethoden und -strategien¹ bzw. kann deren Anwendbarkeit in komplexen Systemen demonstrieren. Allein der Reiz, den Zugang zu einer komplexen Struktur in einer eleganten und kreativen Syntheseroute zu erreichen, kann Ansporn genug sein.^[14] Neben neuen Synthesemethoden haben die Anstrengungen auf dem Gebiet der Totalsynthese auch zur Entstehung grundlegender Theorien und Modellvorstellungen beigetragen.²

Alternativ zur chemischen Synthese lassen sich Naturstoffe beispielsweise aus Pflanzenteilen oder gentechnisch veränderten Bakterien oder Hefen extrahieren.^[18] Viele Naturstoffe werden jedoch von den produzierenden Organismen in zu geringen Mengen hergestellt oder die Kultivierung der Organismen selbst erweist sich als schwierig. Eine optimierte Totalsynthese kann die Möglichkeit bieten, eine Zielverbindung in ausreichender Menge für chemische, biologische oder medizinische Untersuchungen zur Verfügung zu stellen. Zudem erlaubt die chemische Synthese strukturelle Modifikationen der Naturstoffe. Durch Beobachtung des Einflusses dieser Modifikationen auf die biologische Aktivität können Rückschlüsse auf Wirkungsmechanismen des Substrates gezogen werden.^[19] Unabhängig von der wissenschaftlichen Motivation können auch wirtschaftliche Interessen eine Rolle spielen. So kann auf Grund einer hohen biologischen Aktivität die industrielle Nachfrage nach einem Naturstoff oder eines seiner Strukturanaloga steigen und die Suche nach einem ökologisch effizienten Zugang erforderlich machen.

1.1 Myxobakterielle Naturstoffe

Der Terminus Naturstoff bezieht sich in den Naturwissenschaften auf Produkte des Sekundärstoffwechsels, die sogenannten Sekundärmetabolite. Im Gegensatz zu den Primärmetaboliten, wie beispielsweise Aminosäuren oder Nucleotide, sind diese nicht essentiell für das Wachstum, die Entwicklung oder Reproduktion des produzierenden Organismus.³ Vermutlich ist deren Expression auf einen Selektionsvorteil in der evolutionären Entwicklung zurückzuführen.^[21] Da anders als beim Primärstoffwechsel die Prozesse des Sekundärstoffwechsels in unterschiedlichen Organismen individuell verlaufen, ergibt sich eine reiche Vielfalt an chemisch einzigartigen Strukturen und biologischen Aktivitäten innerhalb der Naturstoffe. Diese biologischen Aktivitäten machen die Naturstoffe für die Anwendung in der pharmazeutischen^[22] oder landwirtschaftlichen Industrie^[23] interessant und sind Motivation auf der Suche nach immer neuen, wirksamen Substanzen. Seit den Pionierarbeiten von *Höfle* und *Reichenbach* sind Myxobakterien als Quelle von

¹ Als Beispiele seien hierfür die *Diels-Alder*-Reaktion,^[5] die *Wittig*-Reaktion,^[6] die Hydroborierung,^[7] die Entwicklung der Silylschutzgruppen,^[8] asymmetrische Hydrierungs-^[9] und Reduktionsverfahren,^[10] Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen,^[11] Metathesereaktionen^[12] oder die Organokatalyse^[13] genannt.

² Die Grundlagen der Konformationsanalyse nach *Barton* und *Hassel*,^[15] die *Woodward-Hoffmann*-Regeln^[16] sowie das Konzept retrosynthetischen Analyse nach *Corey*^[17] gehen beispielsweise aus dieser Forschungsdisziplin hervor.

³ Die Einteilung nach primär und sekundär geht auf den Physiologen *Albrecht Kossel* zurück.^[20]

zahlreichen Sekundärmetaboliten in den Fokus der Forschung gerückt.^[24] Hierbei handelt es sich um eine Ordnung gramnegativer Deltaproteobakterien, die sich durch ein kooperatives Sozialverhalten auszeichnen. Sie sind in der Lage, sich durch aktives Gleiten auf festen Oberflächen fortzubewegen und sich in Schwärmen zu ernähren.^[25–28] Bei Nährstoffmangel bilden sie über eine chemotaxisvermittelte Aggregation Fruchtkörper aus, in deren Inneren Myxosporen das Überleben unter widrigen Umweltbedingungen gewährleisten.^[26–29] Dieses komplexe Sozialverhalten^[30] und die Anpassungsfähigkeit an diverse Umwelteinflüsse^[31] stehen im Einklang mit den für Prokaryoten relativ großen Genomen.⁴ Daraus resultiert auch die vergleichsweise hohe Anzahl an Genen, die Sekundärmetabolite codieren und somit Myxobakterien zu einem wichtigen Naturstofflieferanten machen. Bis heute konnten über 600 verschiedene myxobakterielle Sekundärmetabolite isoliert und charakterisiert werden.^[34] Dabei wird ungefähr die Hälfte aller myxobakterieller Naturstoffe allein von der Gattung *Sorangium* produziert.^[35] Als ein Vertreter dieser Gattung ist *Sorangium cellulosum* u.a. Ursprung der in dieser Arbeit thematisierten Leupyrrine.^[36] Abbildung 1.2 zeigt eine Auswahl weiterer Sekundärmetabolite dieses Myxobakteriums, die sich durch eine hohe Diversität an Strukturelementen und biologischen Eigenschaften auszeichnen.

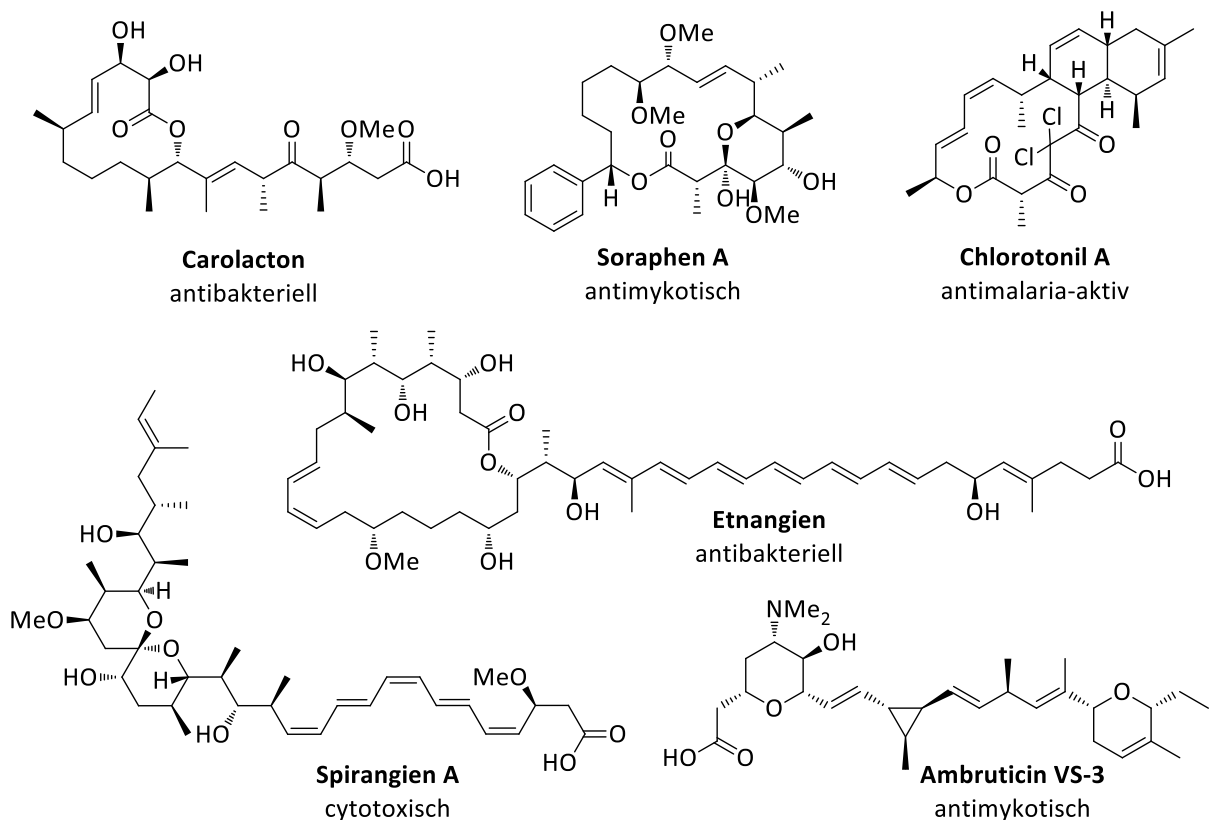


Abbildung 1.2: Auswahl an Naturstoffen aus Stämmen des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* und deren biologische Wirkungsweisen.^[37–57]

⁴ Üblicherweise liegt die Genomgröße der Myxobakterien über 9 Mbp.^[32] Mit dem *Sorangium cellulosum* Stamm So0157-2 stellen sie auch das bis dato größte publizierte bakterielle Genom, das sich aus 14.7 Mbp zusammensetzt.^[33]

Während Carolacton^[37–40] durch Bindung des Enzyms FOLD den C1-Stoffwechsel in Bakterien hemmt, ist Soraphen A^[41–43] in der Lage die Acetyl-CoA-Carboxylase und somit die Fettsäurebiosynthese zu inhibieren. Chlorotonil A^[44–46] zeigt eine wachstumshemmende Wirkung gegen Malaria-Parasiten und Etnangien^[47–52] inhibiert die bakterielle RNA-Polymerase. Spirangien A^[53, 54] kann in die Expression des Chemokins Interleukin-8 und Ambruticin VS-3^[55–57] in die mykotische Osmoregulation eingreifen. Dies soll nur einen kleinen Einblick in das beeindruckend vielfältige Spektrum an biologischen Wirkmechanismen geben, welches bereits in der Literatur umfassend behandelt wurde.^[58]

1.2 Strukturanaloga von Naturstoffen

Für die Entwicklung neuer Wirkstoffe sind Naturstoffe eine ausgezeichnete Quelle für die Entdeckung neuer Leitstrukturen. Speziell als Arzneimittel sind sie von großer Bedeutung. Etwa ein Drittel aller zwischen 1981 bis 2014 zugelassenen Medikamente waren Naturstoffe oder von ihnen abgeleitete Strukturanaloga. Bei Krebsmedikamenten stellten sie im Zeitraum von den 1940er Jahren bis 2014 sogar knapp die Hälfte.^[59] Die Potenz dieser Substanzen wird dabei auf ihre Fähigkeit zur Wechselwirkung mit in der Evolution konservierten Strukturen zurückgeführt.^[60, 61–64] Auf Grundlage dieser evolutionären Optimierung sind Naturstoffe randomisierten Substanzbibliotheken als Ausgangspunkt beim Design neuer Wirkstoffe überlegen.^[65] Für den potentiellen Einsatz als Wirkstoff können mitunter strukturelle Veränderungen an den Sekundärmetaboliten erforderlich sein. Diese können neben der Verbesserung der biologischen Aktivität, Selektivität oder Stabilität auch auf die Optimierung der pharmakokinetischen Eigenschaften wie Löslichkeit, Bioverfügbarkeit oder Metabolisierung abzielen. Hinsichtlich Design und Synthese solcher Strukturanaloga können verschiedene Strategien verfolgt werden.^[66] Bei der Diversität-orientierten Synthese (DOS)^[67] und der *diverted total synthesis* (DTS)^[68] ermöglicht ein modularer Syntheseansatz den Zugang zu neuen Verbindungen.⁵ Aber auch die chemische Veränderung der Naturstoffe selbst bietet die Möglichkeit neue Substanzen von hoher Komplexität zu erzeugen.^[70] Insbesondere wenn das biologische Target oder das Pharmakophor des Substrats nicht bekannt sind, lassen sich mit diesen Strategien die Einflüsse der strukturellen Modifizierungen auf die biologischen Eigenschaften in Studien zu Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR, *structure activity relationship*) untersuchen. Falls das Target oder das Pharmakophor bekannt sind, können in der Biologie-orientierten Synthese (BIOS)^[61–64, 71] gezielt die Bindung an das Target bzw. in der Funktion-orientierten Synthese (FOS)^[72] die ökonomisch und ökologisch sinnvolle Darstellung eines Analogons optimiert werden.

Zwei prominente Beispiele für ein erfolgreiches Wirkstoffdesign sind die Strukturanaloga des aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* gewonnenen Epothilon B^[73] und des erstmals aus dem

⁵ Der Austausch von Substrukturen nach dem Bioisosterie-Konzept^[69] stellt beispielsweise ein zentrales Element beim Wirkstoffdesign dar.

Meeresschwamm *Halichondria okadae* isolierten Halichondrin B^[74] (Abbildung 1.3). Beide zeigen cytostatische Eigenschaften, die auf einer Inhibierung der Mikrotubuli-Dynamik beruhen und sie für den Einsatz als Krebsmedikamente qualifizierten. Bezüglich Epothilon B konnten durch die Überführung des Makrolactons in ein Makrolactam die metabolische Stabilität sowie die Wasserlöslichkeit des Analogons Ixabepilon entscheidend verbessert werden.^[75] Die Erhöhung der metabolischen Stabilität des Makrocyclus wurde für Halichondrin B über die Substitution der Esterfunktion durch ein Keton (**grün** hervorgehoben) erreicht. Dieser Makrocyclus wurde auch als Pharmakophor des Halichondrin B identifiziert, wodurch eine Vereinfachung der Seitenkette für das Analogon Eribulin-Mesyilat vorgenommen werden konnte. Sowohl Ixabepilon (Ixempra®) als auch Eribulin-Mesyilat (Halaven®) sind mittlerweile für die Behandlung von Brustkrebs zugelassen worden, der nicht mehr auf Taxan- oder Anthracyclinbehandlungen reagiert.⁶

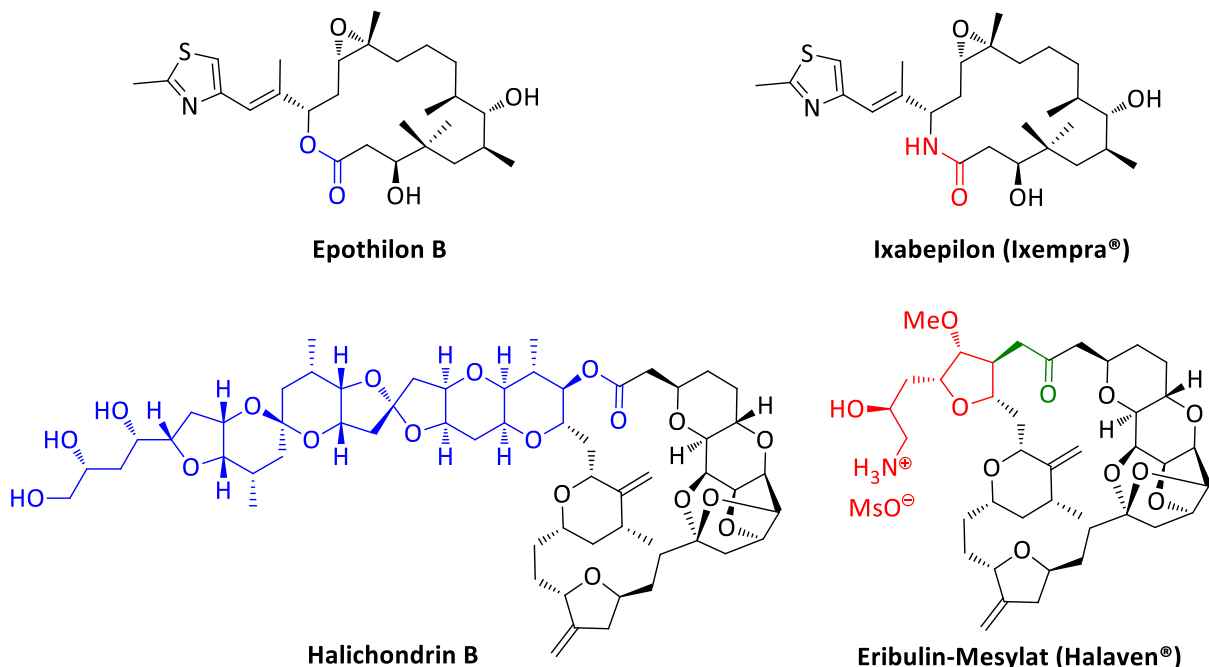


Abbildung 1.3: Strukturen der Sekundärmetaboliten Epothilon B und Halichondrin B und ihrer Analoga Ixabepilon bzw. Eribulin-Mesyilat, die beide für Behandlung von Brustkrebs zugelassen wurden. Die strukturellen Modifikationen sind farblich hervorgehoben.

Mit der Synthese neuartiger Strukturanaloga der Leupyrrine (Leupylogs) soll in der vorliegenden Arbeit ein Beitrag zum Forschungsfeld der Naturstoff- und Analogsynthese geleistet werden.

⁶ Ixabepilon erhielt im Oktober 2007 in den USA die Zulassung.^[76] Eribulin-Mesyilat wurde im November 2010 in den USA, im März 2011 in der EU und im Dezember 2011 in Kanada zugelassen.^[77] Darüber hinaus erhielt der Wirkstoff Eribulin-Mesyilat im Januar 2016 in den USA auch die Zulassung für die Behandlung von inoperablen Liposarkomen.^[78]

2 Stand der Forschung

Die Familie der Leupyrrine stellt eine strukturell einzigartige Stoffklasse myxobakterieller Sekundärmetabolite dar, die erstmals 2003 von Höfle *et al.* am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)⁷ in Braunschweig aus *Sorangium cellulosum* Strängen So ce690 und So ce705 isoliert und charakterisiert wurde.^[36] Bei den in Abbildung 2.1 illustrierten sechs Vertretern der Leupyrrine (1–6) handelt es sich um 18-gliedrige unsymmetrische Makrodiolide. Der Makrocyclus weist, mit dem kovalent mit einem Pyrrolring verknüpften Oxazolinring und dem ungewöhnlich substituierten γ -Butyrolacton, drei verschiedene Heterocyclen auf. Die Seitenkette zeichnet sich durch eine 3,4-bis-alkylidensubstituierte Dihydrofuran-Einheit mit einer *iso*-Butylgruppe in 2-Position aus. Strukturell unterschieden sich die Leupyrrine einerseits in der Anzahl der Doppelbindungen in der Seitenkette bzw. im Disäurebaustein des Makrocyclus, andererseits in der Methylierung der Hydroxyfunktion der Seitenkette.

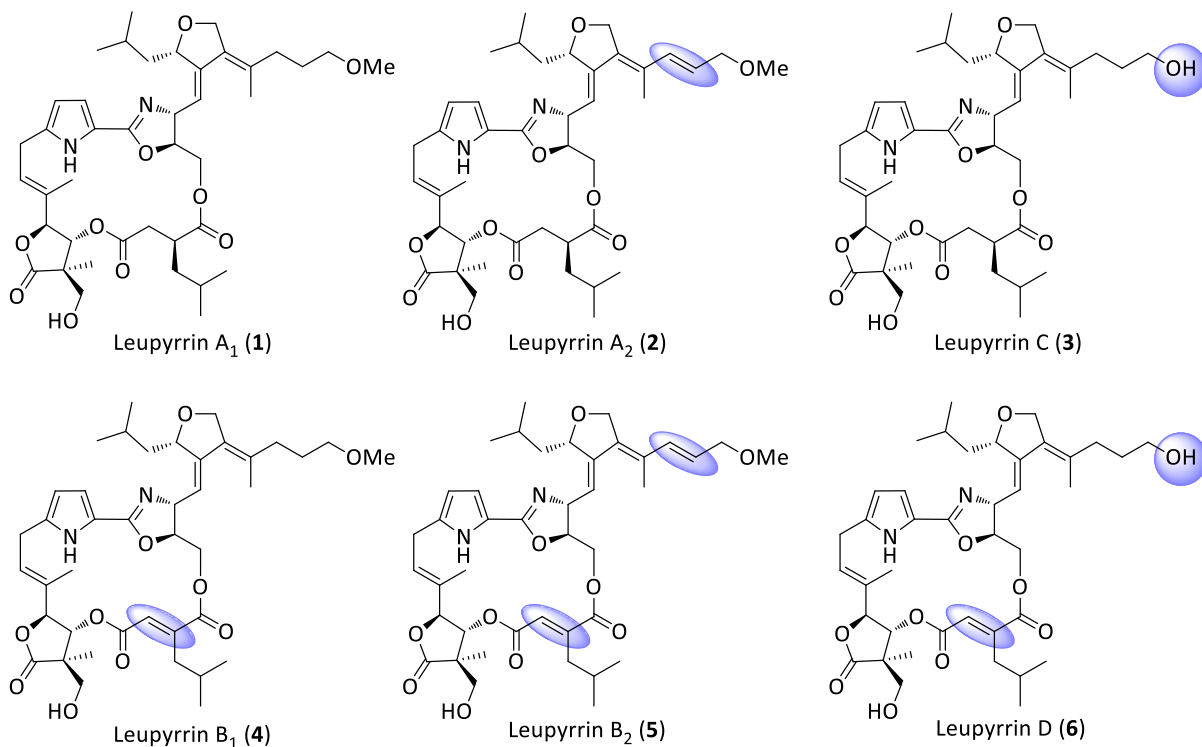


Abbildung 2.1: Strukturen der natürlich vorkommenden Leupyrrine (1–6). Die sich von Leupyrrin A₁ (1) unterscheidenden Bereiche sich jeweils blau hervorgehoben.

⁷ Ehemals Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF).

2.1 Absolute Strukturaufklärung der Leupyrrine (Dr. Sandra Dreisigacker)^[79]

Die zweidimensionale Struktur der Leupyrrine konnte bereits in der Arbeitsgruppe von *Höfle* anhand NMR- und massenspektrometrischer Messungen aufgeklärt werden.^[36] Die basische Hydrolyse von Leupyrrin A₁ (**1**) erlaubte den Zugang zum Disäurebaustein 2-(2-Methylpropyl)succinsäure. Aus dem Vergleich des ermittelten Drehwertes mit den Literaturdaten konnte die absolute *S*-Konfiguration an C3' bestimmt werden.

Die Aufklärung der absoluten Gesamtkonfiguration wurde in unserer Arbeitsgruppe von *Sandra Dreisigacker*^[79] an Leupyrrin B₁ (**4**) durchgeführt.⁸ Eine Kombination aus chemischer Derivatisierung, NMR-Studien und *in silico* Methoden ermöglichte die Bestimmung der dreidimensionalen Struktur. Abbildung 2.2 zeigt die Nummerierung der Kohlenstoffatome des Leupyrrins B₁ (**4**), welche in den folgenden Kapiteln weitere Anwendung findet.

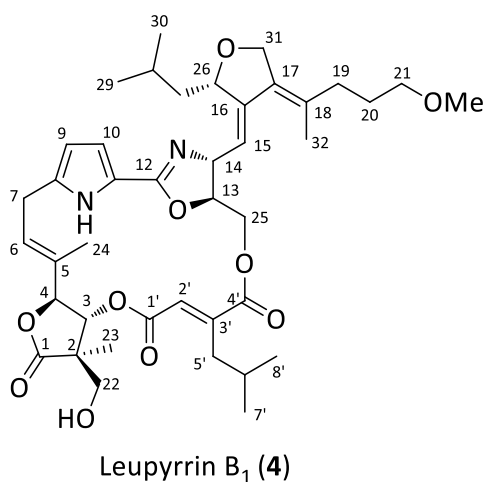


Abbildung 2.2: Struktur von Leupyrrin B₁ (**4**). Die Nummerierung der Kohlenstoffatome wird in den folgenden Kapiteln weiter Anwendung finden.

Nach basischer Hydrolyse von Leupyrrin B₁ (**4**) und anschließender Mosherester-Analyse^[80, 81] konnte das Stereozentrum an C3 aufgeklärt werden. Über die Auswertung der Kopplungskonstanten und NOE-Korrelationen der NMR-Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln war zum einen die Absolutkonfiguration für das γ -Butyrolacton (2*R*,3*R*,4*S*), zum anderen die Relativkonfiguration der Oxazolin/Furaneinheit bestimmbar. Ebenso wurde eine räumliche Nähe von Proton H14 des Oxazolins zum Proton H2' der Disäureinheit deutlich. Zusätzlich ließ die chemische Verschiebung des Protons am Pyrrol-Stickstoff auf eine *N,N-syn*-Vorzugsorientierung des Pyrrols und des Oxazolins schließen.^[82] Da die Bestimmung der Absolutstruktur nicht über direkte transannulare Wechselwirkungen möglich war, kam eine *in silico*-Analyse zum Einsatz. Die Informationen der NMR-Studien dienten dabei als Auswahlkriterien für die Rechner-gestützte Konformationsuche in

⁸ Als Resultat der besseren Auflösung der NMR-Spektren sowie der starreren Molekülstruktur wurde Leupyrrin B₁ zur Ermittlung der absoluten Konfiguration herangezogen.

verschiedenen Kraftfeldern. Unter Berücksichtigung aller relevanten NOE-Korrelationen aus den NMR-Studien ergab sich ein Vorzugsdiastereomer. Die energetisch günstigste Konformation mit der höchsten Population ist in Abbildung 2.3 gezeigt.

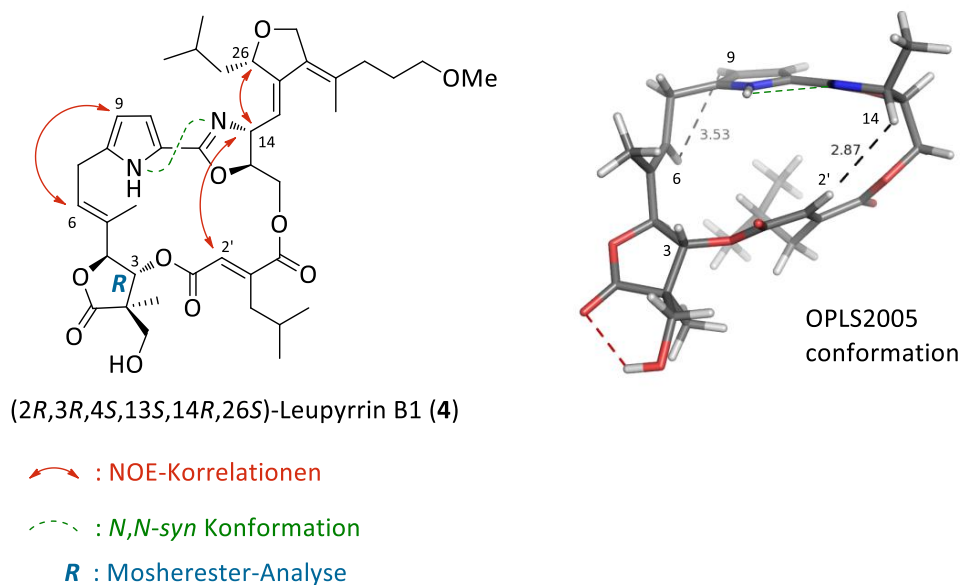


Abbildung 2.3: *In silico* vorhergesagte absolute Konfiguration von Leupyrrin B₁ (4) (links) und bestevaluierte Clusterstruktur des Makrocyclus (rechts).

Auf Basis der erhobenen Daten wurde für Leupyrrin B₁ (4) eine $(2R,3R,4S,13S,14R,26S)$ -Konfiguration postuliert, die mittels Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei bestätigt werden konnte (Abbildung 2.4).

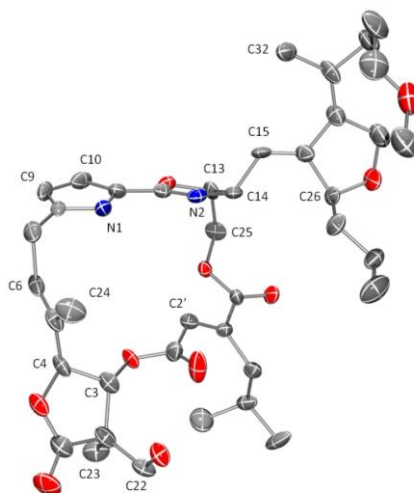


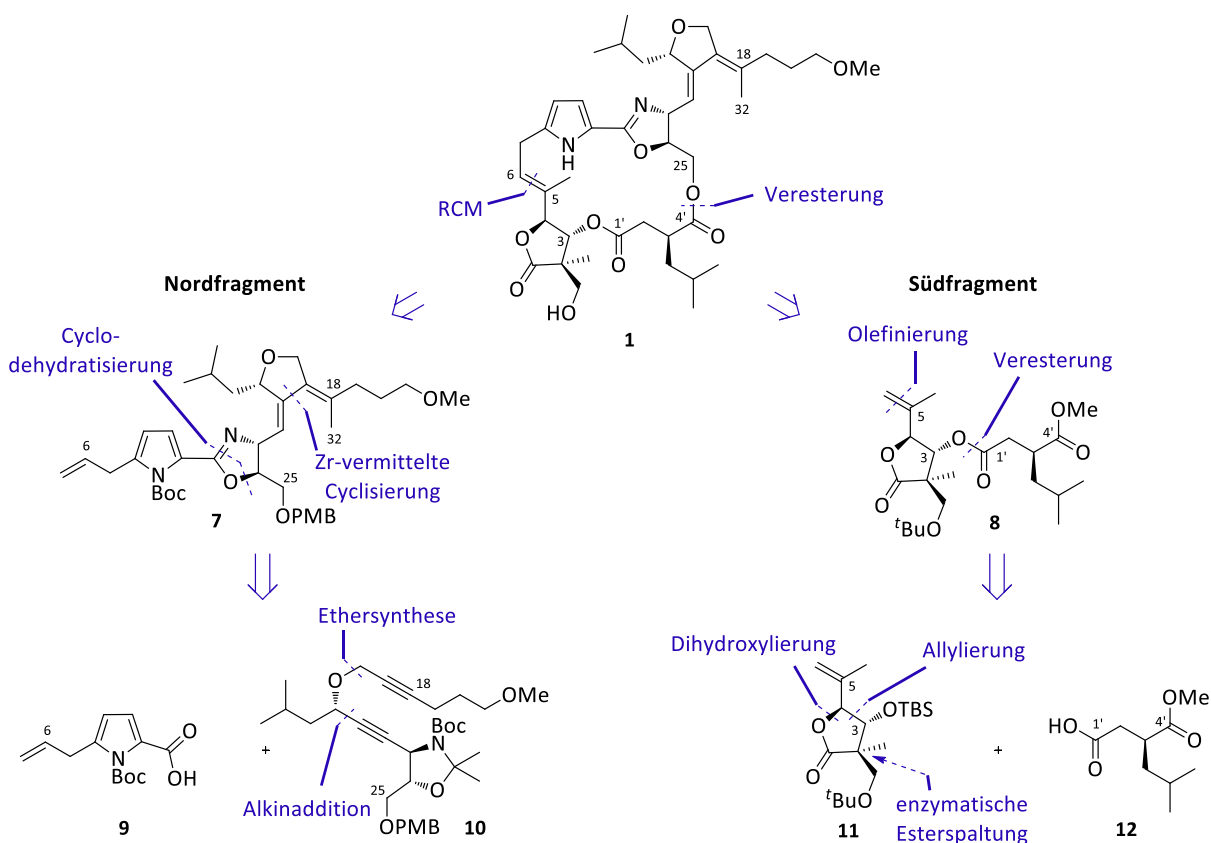
Abbildung 2.4: Röntgenstruktur von Leupyrrin B₁ (4). grau = Kohlenstoffatom, rot = Sauerstoffatom, blau = Stickstoffatom.

2.2 Bisherige Total- und Fragmentsynthesen der Leupyrrine

Neben der Bestimmung der dreidimensionalen Struktur konnten in unserer Arbeitsgruppe bereits die erfolgreichen Totalsynthesen von Leupyrrin A₁ (**1**) sowie B₁ (**4**) publiziert werden.^[83, 84] Ein wichtiger Aspekt bei der Planung der Aufbastrategie war dabei eine flexible Syntheseroute zu entwickeln, die bereits die Darstellung von Strukturanaloga berücksichtigt.

2.2.1 Erste Studien zur Totalsynthese von Leupyrrin A₁

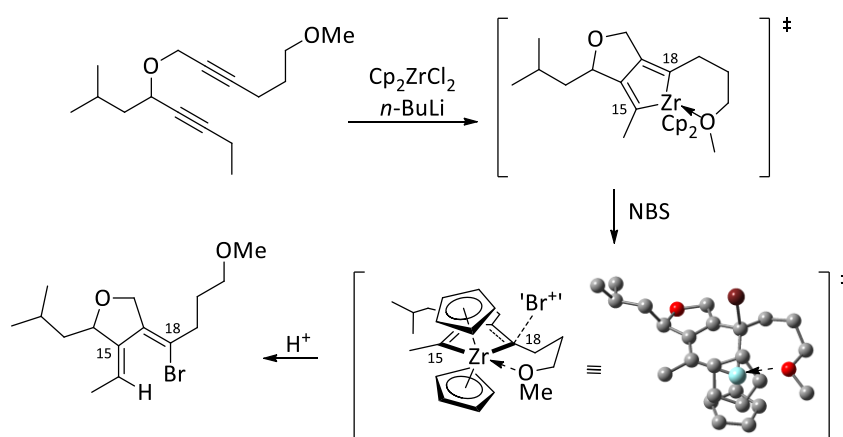
Parallel zur Strukturaufklärung wurden von *Thomas Debnar* im Rahmen seiner Promotion erste Fortschritte zur totalsynthetischen Darstellung von Leupyrrin A₁ (**1**) erzielt.^[85] Wie Schema 2.5 zu entnehmen ist, basiert sein retrosynthetischer Ansatz auf der Zerlegung des Naturstoffes in das Nordfragment **7** und das Südfragment **8**, welche durch eine Veresterung an C4' und C25 und anschließender Ringschluss-Metathese (RCM) an C5 und C6 verknüpft werden sollten. Die Fragmente gehen wiederum aus modularen Bausteinen (**9** – **12**) hervor. Durch Substitution dieser Bausteine würde ein unkomplizierter Zugang zu weiteren Leupyrrinvertretern und Strukturanaloga ermöglicht.



Schema 2.5: Erste retrosynthetische Analyse von Leupyrrin A₁ (**1**) nach *Debnar*.^[85, 86]

2.2.1.1 Synthese des Nordfragments (Dr. Thomas Debnar)^[85]

Zur Darstellung des 3,4-*bis*-alkylidensubstituierten Dihydrofuranrings wurde von *Thomas Debnar* eine regioselektive Zirconocen-vermittelte Cyclisierungs-/Halogenierungskaskade etabliert.^[85, 87, 88] Die Methode beruht auf der von *Negishi et al.* entwickelten oxidativen Diin-Cyclisierung mit Hilfe von niedervalenten Zirconocensepzijs.^[89] Die Regioselektivität ist dabei auf eine Koordination der terminalen Methoxygruppe des Substrates an das Zirconzentrum zurückzuführen, wodurch die sperrigen Cp-Liganden in Richtung C15 verschoben werden (Schema 2.6). Auf Grund der sterischen Abschirmung dieser Position wird ein entsprechender Übergangszustand für die Bromierung an C18 gegenüber C15 energetisch begünstigt. Das Modell zur Erklärung dieser Regioselektivität konnte von *Sandra Dreisigacker* in DFT-Berechnungen bestätigt werden.^[79, 87]

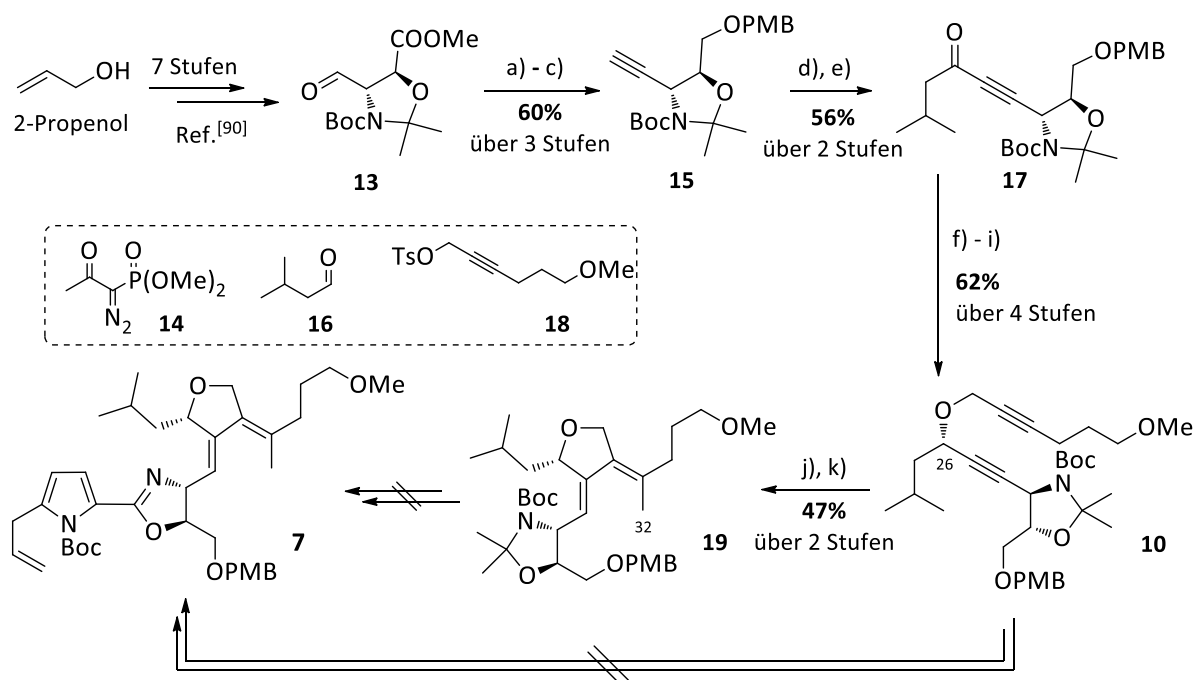


Schema 2.6: Modell zur Erklärung der Regioselektivität der Zirconocen-vermittelten Cyclisierungs-/Halogenierungskaskade. Die optimierte Geometrie des Übergangszustandes der Bromierung erfolgte mittels DFT-Berechnungen.^[79, 87]

Ausgehend von dieser Methodik erarbeitete *Debnar* eine Synthese des Dihydrofurans **19** aus Diin **10** (Schema 2.7).^[85, 86] Dieses war über den literaturbekannten Aldehyd **13**^[90] in neun Stufen zugänglich. Zunächst lieferte eine dreistufige Sequenz bestehend aus *Ohira-Bestmann*-Homologisierung,^[91] Esterreduktion und PMB-Schützung Alkin **15**. Da eine diastereoselektive Addition an Isovaleraldehyd (**16**) nicht erfolgreich umgesetzt werden konnte, wurde eine nicht stereoselektive Addition mit anschließender Oxidation der beiden diastereomeren Alkohole zum Inon **17** mit IBX durchgeführt. Eine anschließende stereoselektive Reduktion zum gewünschten (2*S*)-Isomer konnte jedoch nicht realisiert werden. Die Verwendung von (*R*)-CBS-Oxazaborolidin^[92] lieferte allerdings das unerwünschte (2*R*)-Isomer in einer Ausbeute von 91%.⁹ Über eine *Mitsunobu*-Inversion^[94] wurde die gewünschte Konfiguration an C26 installiert. Eine Veretherung mit Tosylat **18** führte zum Diin **10**,

⁹ Mit (*S*)-CBS-Oxazaborolidin ließ sich das gewünschte (2*S*)-Isomer nur in Spuren synthetisieren. *Tongtong Wang* führte im Rahmen seiner Promotion weitere Optimierungen der Reaktionsbedingungen der CBS-Reduktion durch.^[93]

welches mit Hilfe der etablierten Zirconocen-vermittelten Cyclisierungs/Halogenierungsmethode cyclisiert und regioselektiv bromiert werden konnte. Ein anschließender Brom-Lithium-Austausch ermöglichte die Einführung der C32 Methylgruppe zum Dihydrofuran **19** durch Methylierung mit Dimethylsulfat. Die Darstellung des Nordfragments **7** konnte jedoch trotz intensiver Forschungsarbeit nicht erfolgreich abgeschlossen werden, da alle untersuchten Synthesewege ausgehend von Dihydrofuran **19** oder Diin **10** fehlschlugen. Die gewonnenen Erkenntnisse dienten aber als wertvolle Grundlage für einen alternativen Ansatz für die späteren Totalsynthesen in unserer Arbeitsgruppe.



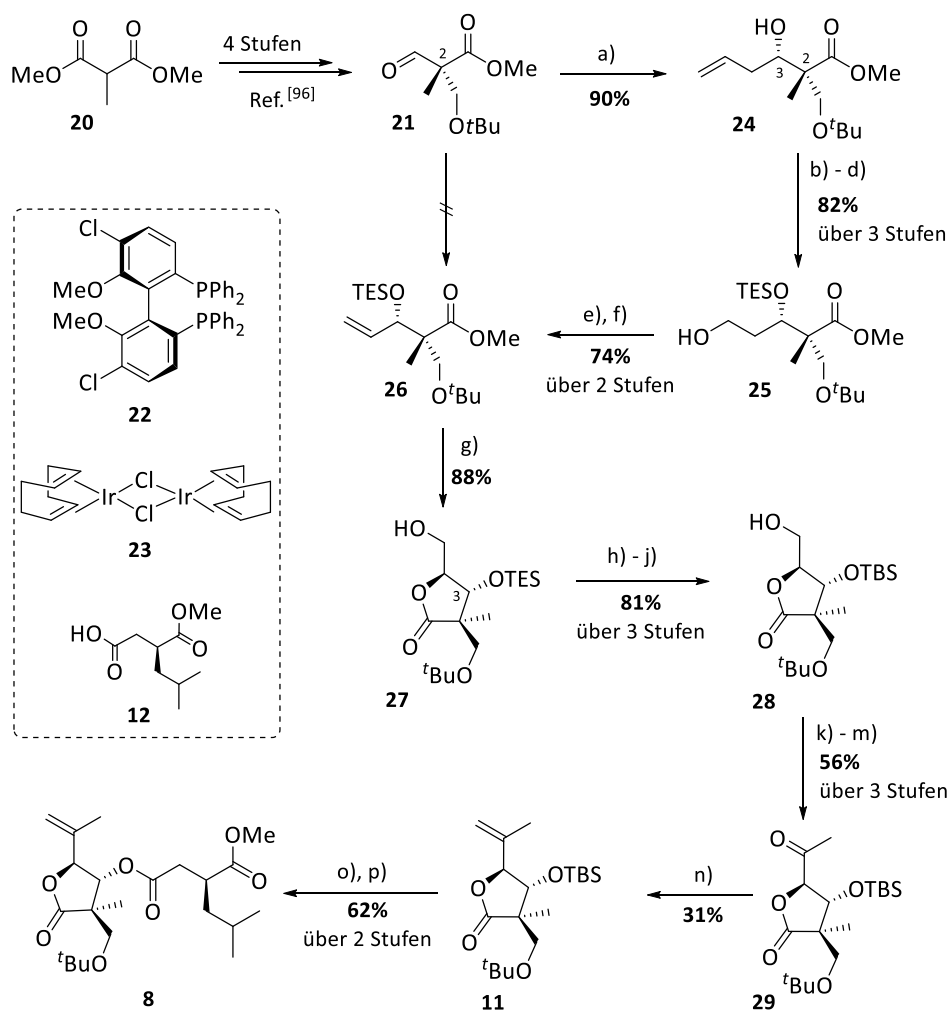
Schema 2.7: Studien zur Darstellung des Nordfragments **7** der ersten Generation nach *Debnar*.^[85, 86]

Reaktionsbedingungen: a) **14** (3.0 Äq.), K₂CO₃ (2.0 Äq.), MeOH, RT, 1.5 h, **96%**; b) LAH (3.0 Äq.), THF, 0 °C, 1 h, **90%**; c) PMB-TCA (1.1 Äq.), CSA (0.40 Äq.), CH₂Cl₂, RT, ü.N. **70%**; d) *n*-BuLi (1.0 Äq.), THF, -100 °C, 45 min, dann Zugabe **16** (1.1 Äq.), -100 °C, 3 h, **67%**, *dr* 1:1; e) IBX (2.0 Äq.), DMSO, RT, 2 h, **84%**; f) (*R*)-CBS-Katalysator (0.10 Äq.), Catecholboran (1.2 Äq.), THF, RT, 16 h, **91%**, *dr* 6:1; g) DIAD (1.35 Äq.), PPh₃ (1.4 Äq.), BzOH (1.4 Äq.), THF, 0 °C → RT, ü.N. **86%**; h) K₂CO₃ (0.5 Äq.), MeOH, RT, 16 h, **96%**; i) NaH (2.0 Äq.), MeCN, 0 °C, 30 min, dann Zugabe **18** (1.0 Äq.), 0 °C → RT, 16 h, **82%**; j) Cp₂ZrCl₂ (1.5 Äq.), *n*-BuLi (3.0 Äq.), THF, -78 °C → RT, 2 h dann Zugabe NBS (2.0 Äq.), -78 °C, 2 h, **88%**; k) *t*-BuLi (2.0 Äq.), Me₂SO₄ (1.3 Äq.), THF, -78 °C → RT, 2 h, **53%**.

2.2.1.2 Synthese des Südfragments (Dr. Thomas Debnar)^[85]

Ebenfalls im Rahmen seiner Promotion gelang *Thomas Debnar* die Entwicklung der ersten Syntheseroute zum Aufbau des Südfragments **8**.^[85, 86] Die stereoselektive Darstellung des hochsubstituierten γ -Butyrolacton-Bausteins stellte hierbei eine besondere Herausforderung dar. Weil eine simultane Installation der Stereozentren an C2 und C3 durch eine *Kiyooka*-Aldolreaktion^[95] scheiterte, wurden diese schrittweise aufgebaut. Hierzu wurde auf eine literaturbekannte Synthese des Aldehyds **21** (Schema 2.8) zurückgegriffen, in der das Stereozentrum an C2 durch Schweineleberesterase-katalysierte Esterspaltung von Malonat **20** eingeführt wurde.^[96] Eine direkte, diastereoselektive Vinylierung sowie Versuche einer *anti*-Aldolreaktion nach *Crimmins et al.*^[97] (nicht gezeigt) von Aldehyd **21** waren nicht erfolgreich. Somit wurde eine längere Synthesesequenz gewählt, in der das Stereozentrum an C3 über eine Iridium-katalysierte *Krische*-Allylierung^[98] aufgebaut wurde. Nach TES-Schützung des Homoallylalkohols **24** konnte mittels Ozonolyse und anschließender Reduktion der primäre Alkohol **25** erhalten werden, der durch eine *Grieco*-Eliminierung^[99] zum Allylalkohol **26** abgebaut wurde. Dieser wurde in Folge einer asymmetrischen *Sharpless*-Dihydroxylierung^[100] in ein Diol überführt, das spontan zum γ -Butyrolacton **27** cyclisierte. Die Labilität der TES-Schutzgruppe an C3 unter den darauffolgenden Reaktionsbedingungen erforderte ihren Austausch in einer dreistufigen Sequenz zum TBS-Lacton **28**. Im Anschluss erfolgte eine DMP-Oxidation zum Aldehyd, der durch eine *Grignard*-Reaktion mit Methylmagnesiumchlorid und in einer weiteren DMP-Oxidation der beiden entstandenen diastereomeren Alkohole Methylketon **29** lieferte. Die Oxidation mit DMP erwies sich zwar auf Grund der stark schwankenden Ausbeuten als wenig zuverlässig, jedoch als die einzig wirksame Oxidationsmethode für dieses Substrat.¹⁰ Die Überführung von Methylketon **29** in das für die Ringschlussmetathese benötigte Alken **11** stellte eine weitere Herausforderung dar. Nachdem Olefinierungsmethoden nach *Wittig*,^[104] *Peterson*,^[105] *Takai-Lombardo*^[106] oder *Tebbe*^[107] erfolglos blieben, konnte durch Verwendung des *Petasis*-Reagenz^[108] die gewünschte Methylierung durchgeführt werden. Eine anschließende TBS-Entschützung und DCC-vermittelte Veresterung^[109] mit dem Disäure-Baustein **12**, der von *Tongtong Wang*^[93] in einer zweistufigen, literaturbekannten Synthesesequenz^[110] hergestellt wurde, schlossen die Darstellung des Südfragments **8** ab.

¹⁰ Die getesteten Oxidationsprotokolle nach *Swern*,^[101] *Parikh-Doering*^[102] und mit *IBX*^[103] scheiterten jeweils.



Schema 2.8: Darstellung des Südfragments **8** der ersten Generation nach *Debnar*.^[85, 86]

Reaktionsbedingungen: a) **22** (5.0 mol%), **23** (2.5 mol%), Cs₂CO₃ (20 mol%), 2-Propanol (2.0 eq), 3-Nitrobenzoesäure (10 mol%), Allylacetat (10 Äq.), THF, 100 °C, 72 h, **90%**, *dr* >20:1; b) TESCl (1.5 Äq.), Imidazol (3 Äq.), DMF, 0 °C → RT, 18 h, **85%**; c) O₃, DMF, -78 °C, 10 min; d) NaBH₄ (1.1 Äq.), MeOH, 0 °C, 15 min, **96%** über zwei Stufen; e) 2-Nitrophenylselenocyanat (5.0 Äq.), PBu₃ (5.0 Äq.), THF, RT, 18 h, **93%**; f) NaHCO₃ (5.0 Äq.), H₂O₂ (10 Äq.), THF, RT, 18 h, **80%**; g) OsO₄ (1.0 mol%), (DHQD)₂AQN (5.0 mol%), K₃Fe(CN)₆ (3.0 Äq.), K₂CO₃ (3.0 Äq.), H₂O/^tButanol (1:1, v:v), 0 °C, 1 h, dann RT, 48 h, **88%**, *dr* >20:1; h) CSA (30 mol%), MeOH, RT, 30 min; i) TBSCl (30 Äq.), Imidazol (60 Äq.), DMF, RT, ü.N. **99%** über zwei Stufen; j) CSA (30 mol%), MeOH, RT, 30 min, **82%**; k) DMP (5.0 Äq.), NaHCO₃ (10 Äq.), CH₂Cl₂, RT, **87%**; l) MeMgCl (5.0 Äq.), THF, -78 °C, 5 h; m) DMP (5.0 Äq.), NaHCO₃ (10 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 2 h, **64%** über zwei Stufen; n) Cp₂TiMe (1.2 Äq.), Toluol, 65 °C, 16 h, **31%**; o) HF-py, THF, 0 °C → RT, 16 h, **89%**; p) **12** (3.0 Äq.), DCC (3.0 Äq.), DMAP (0.2 Äq.), CH₂Cl₂, RT, ü.N. **70%**.

2.2.2 Totalsynthesen von Leupyrrin A₁ und B₁

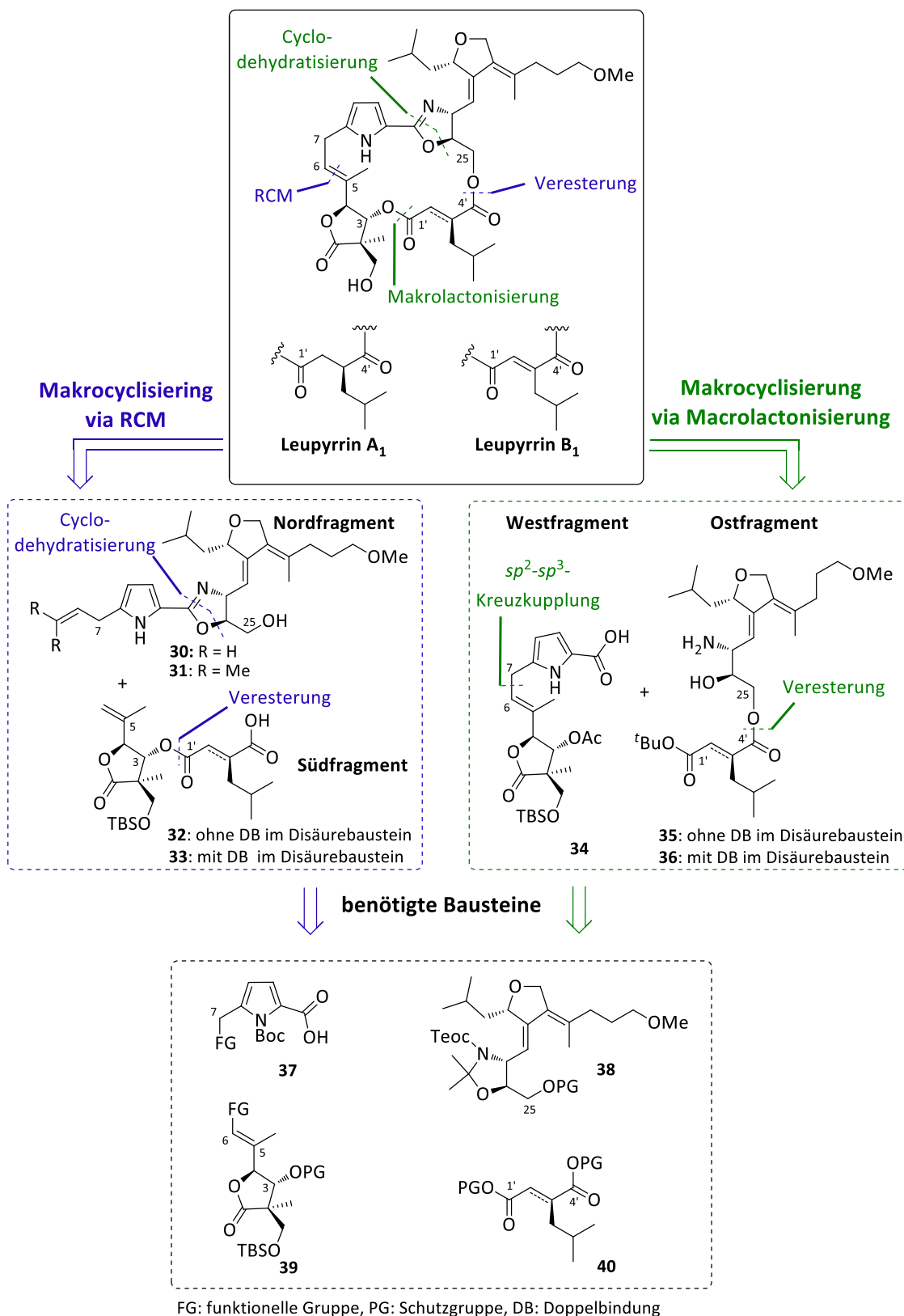
(Dr. Daniel Herkommer, Dr. Sebastian Thiede, Dr. Paul Wosniok)^[111-113]

Die erarbeiteten Ergebnisse, die in den vorangegangenen Kapiteln aufgezeigt wurden, bildeten die Grundlage für neue Syntheseansätze. In enger Zusammenarbeit gelangen *Daniel Herkommer*,^[111] *Sebastian Thiede*,^[112] und *Paul Wosniok*^[113] die totalsynthetischen Darstellungen der natürlichen Leupyrrine A₁ (**1**) und B₁ (**4**).

Neben der Möglichkeit die Makrocyclisierung mittels einer Ringschlussmetathese zu realisieren, wurde auch die Strategie einer Makrolactonisierung verfolgt (Schema 2.9). Beide Routen sollten in einer konvergenten Synthese den Zugang zu den Naturstoffen ermöglichen. In Kapitel 2.2.1 wurde bereits die retrosynthetische Analyse der Ringschlussmetatheseroute diskutiert. Während diese auf der Zerlegung des Naturstoffes in das Nordfragment **30** bzw. **31** und das Südfragment **32** bzw. **33** beruht, wird für die Makrolactonisierungsrouten das Zielmolekül in das Westfragment **34** und das Ostfragment **35** bzw. **36** zerlegt. Diese Fragmente setzen sich aus den vier Bausteinen **37–40** zusammen, die sich je nach Kupplungsstrategie nur punktuell in ihren funktionellen bzw. Schutzgruppen unterscheiden. Dieser modulare Ansatz erlaubt, durch Substitution einzelner Bausteine, nicht nur die Darstellung verschiedener Leupyrrinvertere, sondern auch ihrer Strukturanaloga (Leupylogs).

Beide Strategien haben gemein, dass der Furanbaustein **38** einerseits über eine Cyclodehydratisierung, unter Ausbildung des Oxazolinrings mit dem Pyrrolbaustein **37** verbunden und andererseits an C25 mit dem Disäurebaustein über eine Esterfunktion an C4' verknüpft werden sollte. Zudem resultiert die Kupplung des Butyrolacton- **39** und des Disäurebausteins **40** aus einer Veresterung zwischen C3 und C1'. Allein die Reihenfolge innerhalb der Synthesesequenz unterscheidet sich hierbei. Für die Verknüpfung des Pyrrol- und des Butyrolactonbausteins ergaben sich gänzlich unterschiedliche Herangehensweisen. Während in der RCM-Route ein Schnitt zwischen C5 und C6 zwei terminale Alkene liefert, die spät in der Synthese zum Aufbau des Makrocyclus genutzt werden sollen, dient in der Makrolactonisierungsrouten eine *sp*²-*sp*³-*Suzuki*-Kupplung zwischen C6 und C7 zur Darstellung des Westfragments **34**. Hierfür wären ein Boran-funktionalisierter Butyrolactonbaustein und ein bromierter Pyrrolbaustein notwendig.

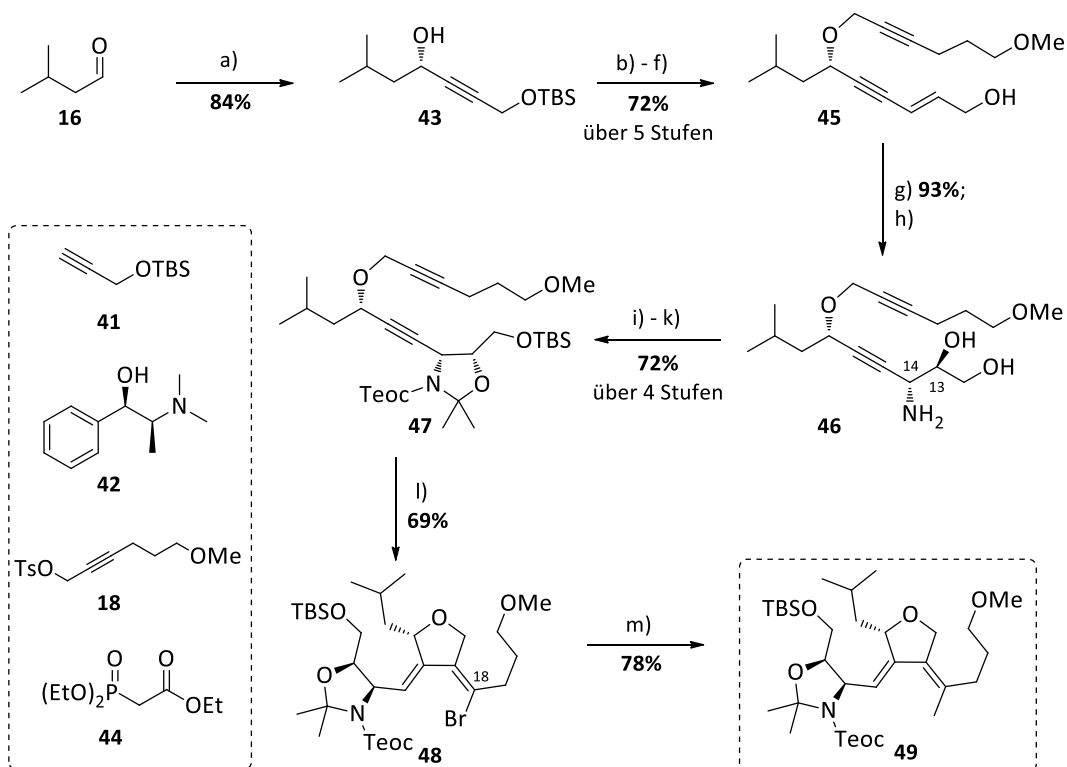
In den folgenden Kapiteln sollen kurz die Syntheserouten aller benötigten Bausteine dargelegt werden.



Schema 2.9: Modulare retrosynthetische Analyse von Leupyrrin A₁ und B₁. Während für die Ringschlussmetathesestrategie Nordfragment **30** bzw. **31** und Südfragment **32** bzw. **33** notwendig sind, bedarf es für die Makrolactonisierungsrouten Westfragment **34** und Ostfragment **35** bzw. **36**. Die Fragmente gehen aus den vier Bausteinen **37–40** hervor, die sich je nach Verknüpfungsstrategie lediglich in den funktionellen bzw. Schutzgruppen unterscheiden.

2.2.2.1 Synthese des Furanbausteins (Dr. Daniel Herkommer)^[111]

Thomas Debnar etablierte die Methode zum Aufbau des *bis*-alkylidensubstituierten Dihydrofuranstrukturelements. Auf Grundlage dieser Ergebnisse gelang es *Daniel Herkommer* im Rahmen seiner Promotion die Synthese des Furanbausteins **49** erfolgreich abzuschließen. In Schema 2.10 ist die komplette Syntheseroute illustriert, die mit der asymmetrischen *Carreira*-Addition^[114] des terminalen Alkins **41** an Isovaleraldehyd (**16**) beginnt. Die Veretherung mit Tosylat **18** erfolgte unter den von *Debnar* beschriebenen Bedingungen. Die TBS-Schutzgruppe wurde unter sehr milden Bedingungen mit katalytischen Mengen an Camphersulfonsäure entfernt und der resultierende Alkohol mit IBX zum entsprechenden Aldehyd oxidiert (nicht gezeigt). Dieser wurde in einer *Horner-Wadsworth-Emmons* (HWE)-Reaktion^[115] mit Phosphonat **44** und anschließender Reduktion des Esters mit DIBAL-H in den entsprechenden Alkohol **45** überführt. Eine asymmetrische *Sharpless*-Epoxidierung^[116] lieferte das gewünschte Epoxid, das im Mikrowellenreaktor^[117] mit wässriger ammoniakalischer Lösung nucleophil zum Aminoalkohol **46** geöffnet wurde. Somit konnte die Aminofunktion regio- und stereoselektiv an C14 installiert werden.^[118] Diese wurde im nächsten Schritt als Carbamat mit Teoc-*O*-Succinimid^[119] geschützt. Eine Entschützung wäre so unter milden Bedingungen mit Fluorid-Quellen (z.B. TBAF oder TASF) möglich. Der primäre Alkohol wurde als TBS-Ether und der sekundäre Alkohol sowie das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom als Acetonid geschützt, wodurch Diin **47** für die regioselektive Zirconocen-vermittelte Cyclisierungs-/Halogenierungskaskade zur Verfügung stand. Unter den etablierten Bedingungen wurde das gewünschte Dihydrofuran **48** in einer Ausbeute von 69% erhalten. Die Einführung der Methylgruppe an C18 konnte durch eine *Negishi*-Kupplung^[120] mit einem Überschuss Dimethylzink und dem Pd(^tBu₃)₂-Katalysator^[121] realisiert und der benötigte Nordostbaustein **49** erhalten werden.

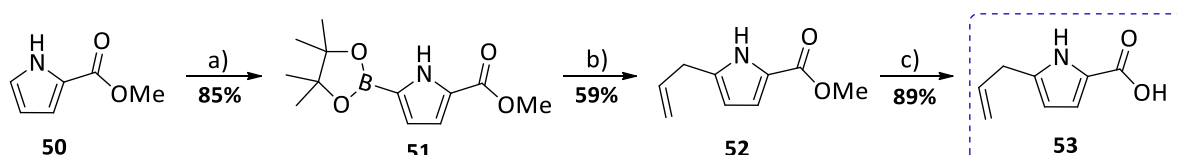


Schema 2.10 Darstellung des Furanbausteins **49** der zweiten Generation nach *Herkommer*.^[111]

Reaktionsbedingungen: a) **41** (1.2 Äq.), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1.1 Äq.), **42** (1.2 Äq.), NEt_3 (1.2 Äq.), Toluol, RT, ü.N. **84%**, 94% ee; b) NaH (1.6 Äq.), MeCN, 0 °C \rightarrow RT, 1 h, dann Zugabe **18**, RT, ü.N. **85%**; c) CSA (0.3 Äq.), MeOH, RT, 10 min, **100%**; d) IBX (2.5 Äq.), DMSO, RT, 2 h, **93%**; e) **44** (2.5 Äq.), NaHMDS (2.0 Äq.), THF, -78 °C, 2 h, **93%**; f) DIBAL-H (3.0 Äq.), CH_2Cl_2 , -78 °C, 20 h, **99%**; g) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.15 Äq.), L-(+)-Diisopropyltartrat (0.15 Äq.), $^t\text{BuOOH}$ (2.0 Äq.), 4 Å MS, CH_2Cl_2 , -23 °C, 30 min, dann Zugabe **45**, -23 °C, ü.N. **93%**, $dr > 15:1$; h) NH_4OH , Mikrowelle (20 – 30W), 110 °C, 10 min; i) TeocOSuc (1.3 Äq.), NaHCO_3 (3.0 Äq.), Aceton/ H_2O (2:1, v:v), RT, 2 h, **81%** über zwei Stufen; j) TBSCl (1.05 Äq.), Imidazol (2.5 Äq.), DMF, 0 °C \rightarrow RT, 1 h, **93%**; k) 2-Methoxypropen (40 Äq.), PPTS (0.1 Äq.), Toluol, 110 °C, ü.N. **95%**; l) Cp_2ZrCl_2 (1.5 Äq.), $n\text{-BuLi}$ (3.0 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, dann RT, 80 min, dann Zugabe NBS, -78 °C, 2 h, **69%**, $dr > 20:1$; m) Me_2Zn (7.8 Äq.), $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ (0.1 Äq.), THF, RT, 18 h, **78%**.

2.2.2.2 Synthese des Pyrrolbausteins (Dr. Tongtong Wang, Dr. Sebastian Thiede)^[93, 112]

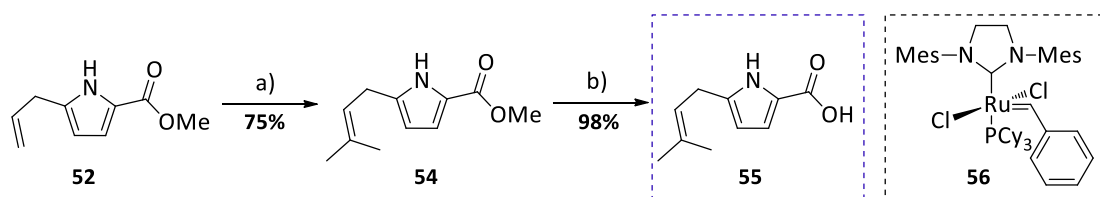
Der Pyrrolbaustein **53** für die Nordfragmentsynthese der Ringschlussmetatheseroute wurde von *Tongtong Wang*^[93] im Rahmen seiner Promotion synthetisiert. Eine Iridium-katalysierte direkte Borylierung^[122] des Pyrrolderivats **50** führte zum Borpinacolester **51**, der in einer *Suzuki*-Reaktion zum Allylpyrrol **52** umgesetzt werden konnte. Nach Verseifung des Methylesters wurde der benötigte Pyrrolbaustein **53** in drei Stufen erhalten (Schema 2.11).



Schema 2.11: Darstellung des Pyrrolbausteins **53** für die RCM-Route nach *Wang*.^[86, 93]

Reaktionsbedingungen: a) $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ (0.1 Äq.), dtbpy (0.2 Äq.), B_2pin_2 (0.6 Äq.), Hexan, RT, 2 h, **85%**; b) Allylbromid (1.5 Äq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 Äq.), K_3PO_4 (2.0 Äq.), Dioxan:H₂O (4:1, v:v), 80 °C, 1.5 h, **59%**, 82% (brsm); c) NaOH (3.0 Äq.), MeOH:H₂O (1:1, v:v), 50 °C, 7 h, **89%**.

Laut Literatur wird jedoch die Reaktivität des Butyrolactonbausteins mit diesem Substrat in einer Kreuzmetathese als gering eingeschätzt.^[123] Inspiriert von *Robinson et al.*^[124] wurde von *Sebastian Thiede*^[112] somit der prenylierte Pyrrolbaustein **54** hergestellt, der für die Ringschlussmetathese höhere Erfolgchancen versprach (Schema 2.12). In einer Metathesereaktion mit 2-Methyl-2-buten unter Verwendung des *Grubbs*-Katalysators der zweiten Generation (**56**) konnte die Allyl- in eine Prenylfunktion überführt werden. Eine Verseifung unter den bereits bewährten Bedingungen lieferte Baustein **55**.

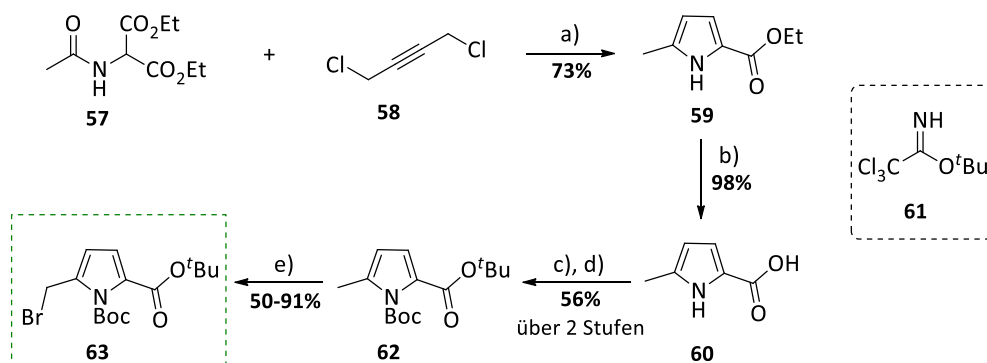


Schema 2.12: Darstellung des Pyrrolbausteins **55** für die RCM-Route nach *Thiede*.^[112]

Reaktionsbedingungen: a) Grubbs II (**56**) (1 mol%), 2-Methyl-2-buten, RT, 16 h, **75%**; NaOH (3.0 Äq.), MeOH:H₂O (1:1, v:v), 50 °C, 16 h, **98%**.

Für die Synthese des Westfragments **34** der Makrolactonisierungsrouten war der bromierte Pyrrolbaustein **63** erforderlich, den *Sebastian Thiede* in fünf Stufen darstellen konnte (Schema 2.13). Ausgehend vom Acetamidmalonat **57** war über ein literaturbekanntes Protokoll^[125] Verbindung **59** zugänglich. Nach Verseifung des Ethylesters wurde Carbonsäure **60** erhalten, deren freie Säure als *tert*-Butylester und deren Aminfunktion als Carbamat geschützt wurden. Die regioselective

Bromierung der benzylichen Position unter radikalischen Bedingungen von **62** erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift^[126] und schloss die Synthese des Pyrrolbausteins **63** ab.



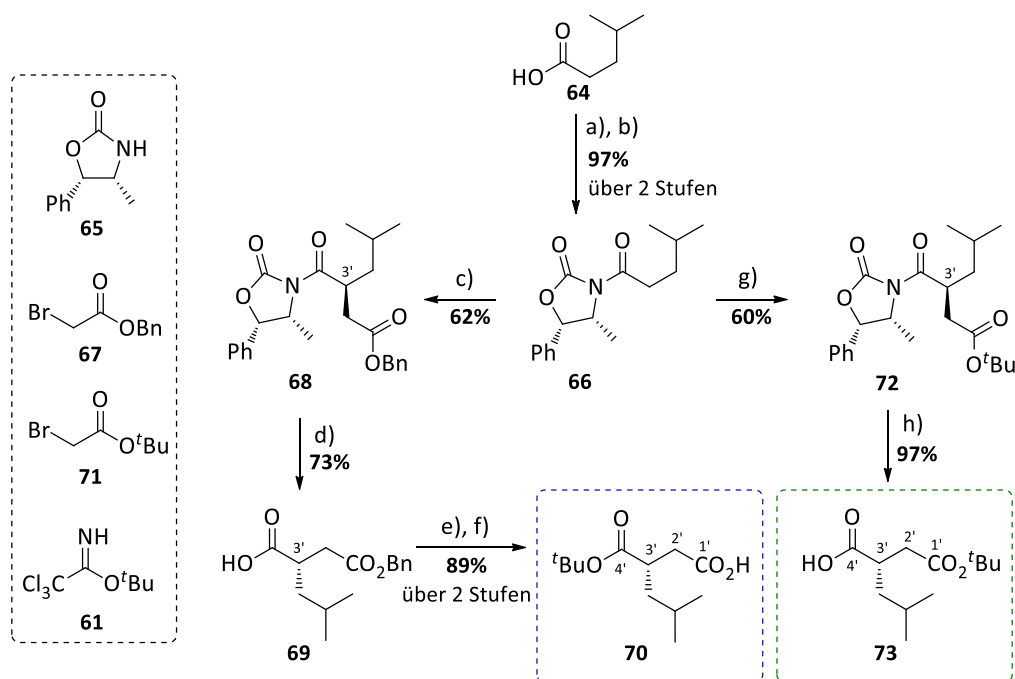
Schema 2.13: Darstellung des Pyrrolbausteins **63** für die Makrolactonisierungsroutenach Thiede.^[112]

Reaktionsbedingungen: a) **57** (1.0 Äq.), **58** (2.2 Äq.), NaOEt (5.0 Äq.), EtOH, Reflux, 2 h, **73%**; b) NaOH (2.7 Äq.), MeOH/H₂O, 50 °C, 18 h, dann Zugabe KHSO₄ bis pH = 3, **98%**; c) **61** (3.3 Äq.), BF₃·OEt₂ (0.1 Äq.), CH₂Cl₂/Cyclohexan, RT, 18 h, **62%**; d) Boc₂O (5.0 Äq.), DMAP (0.5 Äq.), NEt₃ (4.0 Äq.), RT, 18 h, **91%**; e) NBS (1.05 Äq.), AIBN (0.05 Äq.), CCl₄, Reflux, 2 h, **50-91%**.

2.2.2.3 Synthese des Disäurebausteins (Dr. Sebastian Thiede)^[112]

Die von *Tongtong Wang*^[93] bereits im Rahmen seiner Promotion entworfene Route zur Darstellung des Disäurebausteins **12** erwies sich bezüglich der Schutzgruppenstrategie als zu unflexibel. Infolgedessen wurde von *Sebastian Thiede* ein neuer synthetischer Zugang entwickelt (Schema 2.14).^[112] In einer literaturbekannten Vorschrift konnten sowohl die Verbindung **70**, als auch der Disäurebaustein **73** für die Makrolactonisierungsrouten erhalten werden.^[127] Der Aufbau des stereogenen Zentrums an C3' wurde mit Hilfe einer *Evans*-Alkylierung erzielt.^[128]

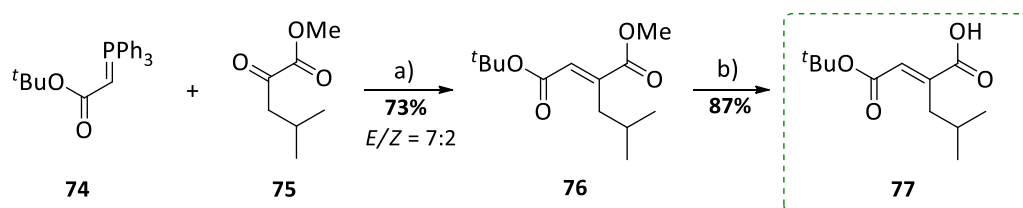
Begonnen wurde mit der Umsetzung von Isocaprinsäure (**64**) zum entsprechenden Carbonsäurechlorid, das zur Acylierung des *Evans*-Auxiliars **65** zum *N*-Acyl-Oxazolidinon **66** diente. Eine anschließende auxiliargesteuerte diastereoselektive α -Alkylierung mit Benzyl-2-bromacetat (**67**) führte zu **68** bzw. mit *tert*-Butyl-2-bromacetat (**71**) zu **72**. Die selektive Entfernung des Auxiliars durch milde Hydrolyse mittels Lithiumhydroxid und Wasserstoffperoxid lieferte die monogeschützten Disäuren **69** und **73**. Die Disäure **73** war bereits für die Synthese des Ostfragments in der Makrolactonisierungsrouten geeignet. Verbindung **69** musste noch in einer zweistufigen Synthesesequenz in den Disäurebaustein **70** überführt werden, um in der Südfragmentsynthese der Ringschlussmetatheserouten Anwendung finden zu können. Der Einsatz des säurelabilen *tert*-Butylesters als Schutzgruppe war notwendig, um im späteren Verlauf der Synthese eine selektive Entschützung der jeweiligen Säurefunktion in Gegenwart der C1'-C3-Esterbindung im Südfragment bzw. der C4'-C25-Esterbindung im Ostfragment zu gewährleisten.^[83]



Schema 2.14: Darstellung der Disäurebausteine **70** und **73** für Leupyrrin A₁ (**1**) über eine *Evans*-Alkylierung.

Reaktionsbedingungen: a) SOCl_2 , Reflux, 2 h; b) **65** (1.0 Äq.), *n*-BuLi (1.0 Äq.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, **97%** über zwei Stufen; c) LDA (1.1 Äq.), THF, $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, dann Zugabe **67** (1.1 Äq.), $-65\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -10\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, **62%**; d) LiOH (1.0 Äq.), H_2O_2 (4.4 Äq.), THF/ H_2O (3.6:1, v:v), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, **73%**; e) **61** (2.0 Äq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.1 Äq.), Cyclohexan, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, **89%**; f) H_2 (1 atm), Pd/C (0.1 Äq.), MeOH, RT, 30 min, **100%**; g) LDA (1.1 Äq.), THF, $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, dann Zugabe **71** (1.1 Äq.), $-65\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -10\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, **60%**; h) LiOH (1.0 Äq.), H_2O_2 (4.6 Äq.), THF/ H_2O (4.3:1, v:v), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h, **97%**.

Der für die Totalsynthese von Leupyrrin B₁ (**4**) benötigte ungesättigte Disäurebaustein **77** wurde ausgehend von Phosphorylid **74** und α -Ketocarbonsäure **75** in einer zweistufigen Sequenz bestehend aus *Wittig*-Reaktion und anschließender Verseifung erhalten (Schema 2.15).



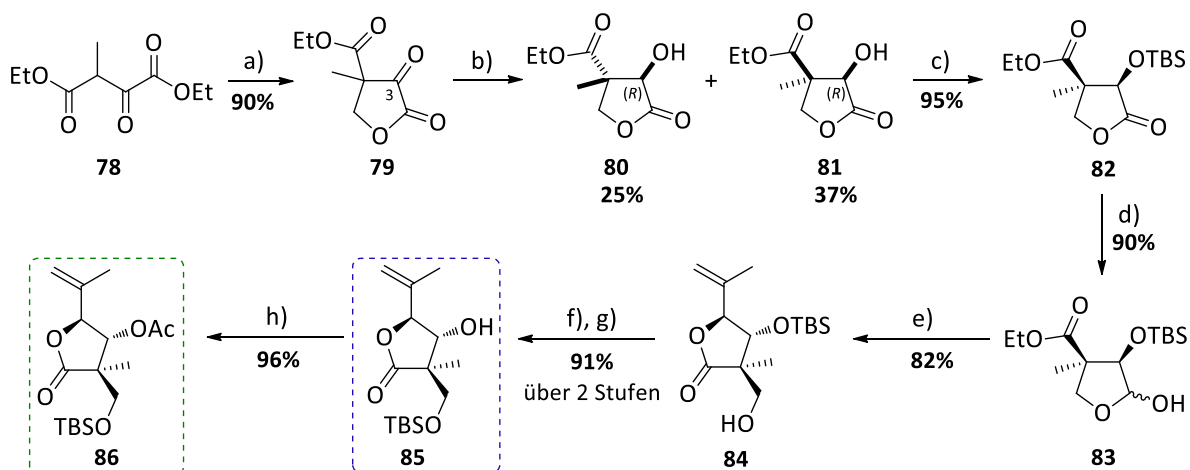
Schema 2.15: Darstellung des Disäurebausteins **77** für Leupyrrin B₁ (**4**) über eine *Wittig*-Reaktion.

Reaktionsbedingungen: a) CH_2Cl_2 , RT, 2 h, **73%** *E/Z* = 7:2; b) LiOH, THF/ H_2O (1:1, v:v), $95\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, **87%**.

2.2.2.4 Synthese des Butyrolactonbausteins (Dr. Maoqun Tian, Dr. Paul Wosniok)^[113, 129]

Obwohl *Thomas Debnar* bereits einen synthetischen Zugang (vgl. Schema 2.8, Seite 13) aufzeigen konnte, wurden in unserer Arbeitsgruppe effizientere Alternativen zum Aufbau des Butyrolactonbausteins erforscht.^[83] Dabei konnte vor allem der Ansatz, den Dr. *Maoqun Tian* im Rahmen seines Postdoc-Aufenthalts in unserer Gruppe verfolgte, überzeugen (Schema 2.16).^[129] Dieser sah vor, die stereogenen Zentren enzymatisch in einer Reaktion mit Bäckerhefe aufzubauen

und den hochsubstituierten γ -Butyrolactonbaustein mittels einer Tandem-Reaktion, bestehend aus nucleophiler Addition eines *Grignard*-Reagenz und einer spontanen intramolekularen Veresterung, darzustellen. Im Rahmen seiner Promotion gelang es *Paul Wosniok*,^[113] die Synthesevorschriften weiter zu optimieren und somit die Herstellung des Butyrolactons **86** im Multigrammmaßstab zu realisieren.



Schema 2.16: Darstellung des Butyrolactonbausteins **86**.

Reaktionsbedingungen: a) H_2CO (1.1 Äq.), K_2CO_3 (0.5 Äq.), H_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 40 min, **90%**; b) Bäckerhefe (42 g/g Lacton **79**), Glucose (42 g/g Lacton **79**), RT, 24 h, **37%**, *ee* 86%; c) TBSCl (1.5 Äq.), Imidazol (2.0 Äq.), DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h, **95%**; d) DIBAL-H (1.04 Äq.), Et_2O , -78°C , 90 min, **90%**; e) Isopropenylmagnesiumbromid (2.06 Äq.), Toluol, $40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 19 h, **82%**; f) TBAF (1.3 Äq.), THF, RT, 20 min; g) TBSCl (1.0 Äq.), Imidazol (2.0 Äq.), DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h, **91%** über zwei Stufen; h) Ac_2O (5.0 Äq.), DMAP (0.11 Äq.), Pyridin (10 Äq.), CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min, **96%**.

Ausgehend vom Ketocarbonsäurediester **78** war Lactol **83** in einer literaturbekannten Sequenz in vier Stufen zugänglich.^[130] Hierbei wurde **78** mit einer wässrigen Formaldehydlösung im basischen Milieu hydroxymethyliert, worauf das Intermediat (nicht gezeigt) spontan in einer 5-*exo-trig*-Reaktion zu Ketolacton **79** cyclisiert. Anschließend wurde in einer regio- sowie stereoselektiven Reduktion unter Verwendung von Bäckerhefe die Ketofunktion an C3 in den *R*-konfigurierten Alkohol überführt. Da die vorangegangene Cyclisierung racemisch verlief, entstanden die beiden Diastereomere **80** und **81**, die säulenchromatografisch getrennt werden konnten. Der Enantiomerenüberschuss¹¹ dieser Verbindungen ist stark von der verwendeten Hefe abhängig.^[113] Die Trennung der Enantiomere erfolgte durch chirale präparative HPLC,

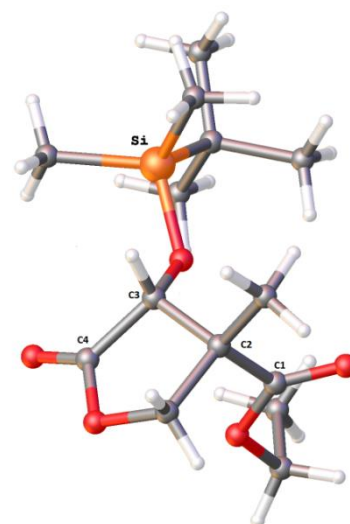
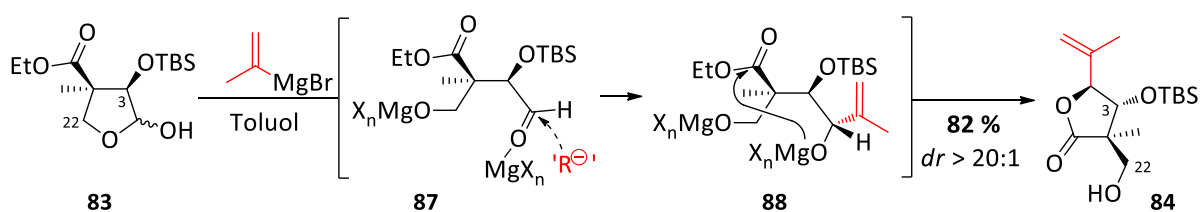


Abbildung 2.1: Röntgenstruktur von Lacton **82**.

¹¹ Der *ee* wurde mittels chiraler HPLC auf der Stufe des TBS-geschützten Alkohols **82** identifiziert. Lucillus Backhefe (*Lucillus Food Service GmbH*), 86% *ee*; Trockenhefe ja! (*Food Trading Europe GmbH*), 74% *ee*, Wiener Frische Hefe (*Hagold Hefe GmbH*), 62% *ee*.

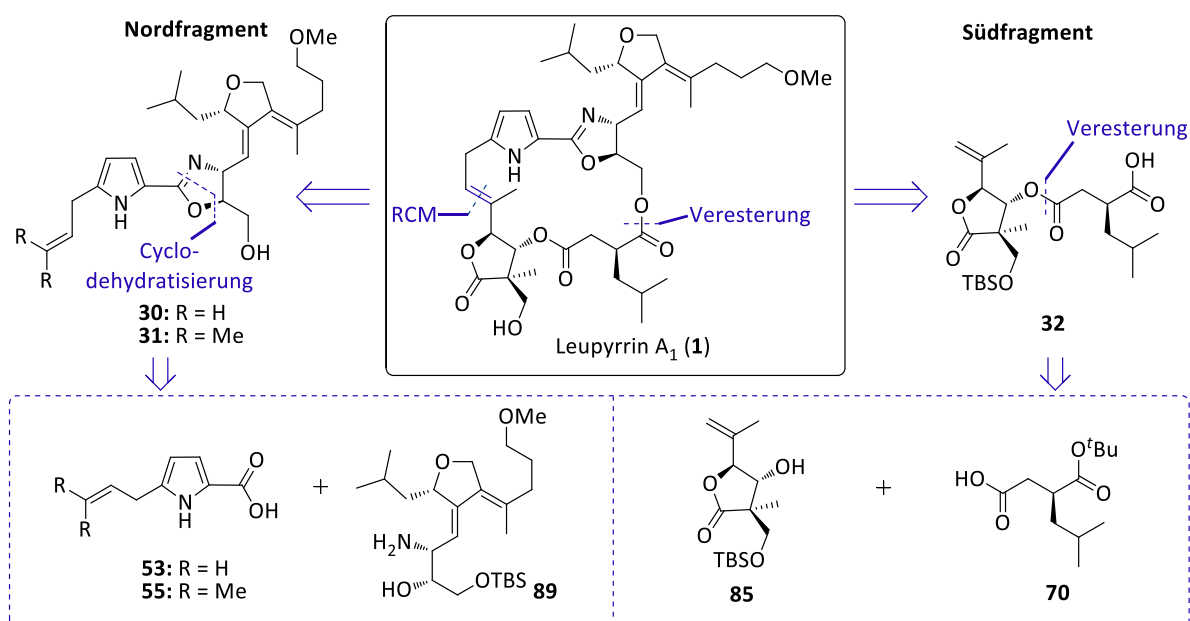
nachdem die Hydroxyfunktion als TBS-Ether **82** geschützt wurde. Auf dieser Stufe war es auch möglich die absolute (2*R*,3*R*)-Konfiguration über Röntgenstrukturanalyse zu bestätigen (Abbildung 2.1). Eine DIBAL-H-Reduktion zum Lactol **83** bereitete die Tandem-Reaktion, den Schlüsselschritt der Butyrolactonsynthese, vor. Wie in Schema 2.17 gezeigt, wird Lactol **83** mit dem ersten Äquivalent des *Grignard*-Reagenz zum Aldehyd **87** geöffnet. Dieser liefert über eine diastereoselektive, nucleophile Addition eines weiteren *Grignard*-Äquivalents (rot hervorgehoben) Intermediat **88**, das spontan in einer 5-*exo-trig*-Reaktion zu Lacton **84** cyclisiert. In einer zweistufigen Synthesesequenz wurde selektiv die primäre Hydroxyfunktion an C22 als TBS-Ether geschützt, um Baustein **85** für die Ringschlussmetatheseroute zu erhalten. Eine anschließende Installation der orthogonalen Acetyl-Schutzgruppe für den sekundären Alkohol an C3 führt zu Baustein **86**, der für die Westfragmentsynthese in der Makrolactonisierungroute benötigt wird.



Schema 2.17: Vereinfachter Mechanismus der Tandem-Reaktion zur Darstellung von Lacton **84**.

2.2.2.5 Versuche zur Makrocyclisierung mittels Ringschlussmetathese

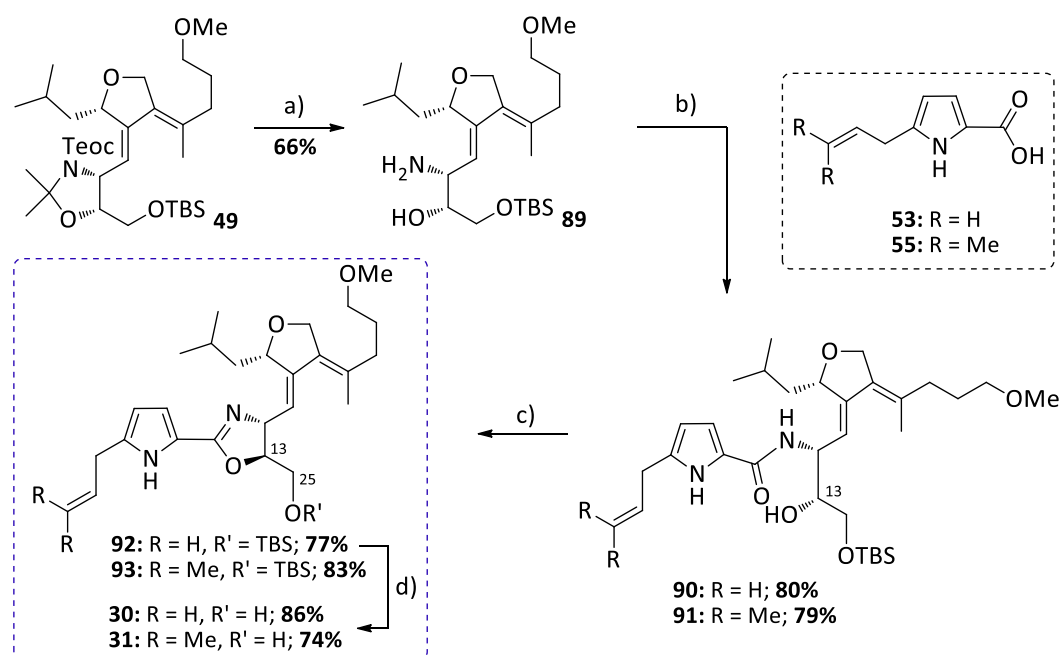
Wie bereits in Kapitel 2.2.2 erwähnt, basiert der retrosynthetische Ansatz zur Makrolactonisierung mit einer Ringschlussmetathese als Schlüsselschritt zur Darstellung von Leupyrrin A₁ (**1**) auf der Verknüpfung des Nordfragments **30** bzw. **31** und des Südfragments **32**. Zur besseren Übersicht ist dieser nochmals in Schema 2.18 veranschaulicht.



Schema 2.18: Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von Leupyrrin A₁ (**1**) über eine Ringschlussmetathese.

Die Synthesen der notwendigen Bausteine wurden in den vorherigen Kapiteln erläutert. In diesem Kapitel soll nun auf deren Verknüpfung eingegangen werden.

Das Nordfragment setzt sich aus dem Furan- **49** sowie dem Pyrrolbaustein **53** bzw. **55** zusammen, die über die Ausbildung einer Oxazolineinheit miteinander verbunden werden (Schema 2.19). Dabei wurden die zwei Pyrrolbausteine **53** und **55** eingesetzt, um den Einfluss des Substitutionsgrades des terminalen Alkens in der späteren Ringschlussmetathese untersuchen zu können. Zunächst wurde selektiv die Teoc-Schutzgruppe im Furanbaustein **49** in Anwesenheit des primären TBS-Ethers unter milden Bedingungen mit TASF^[131] entfernt. Da das *N,O*-Acetonid ohne den elektronenziehenden Effekt des Carbamats instabil ist, konnte in einem Schritt der Aminoalkohol **89** generiert werden. Unter Verwendung von HATU^[132] als Kupplungsreagenz war die Amidbildung zwischen dem Furan- **49** und dem jeweiligen Pyrrolbaustein **53** bzw. **55** auch in Gegenwart der freien Hydroxyfunktion möglich. Die Überführung des Amids **90** bzw. **91** in Oxazolin **92** bzw. **93** erfolgte unter milden Bedingungen mit DAST unter Inversion der Konfiguration an C13.^[133] Die anschließende TBS-Entschützung mit TASF führte zu den beiden Nordfragmenten **30** und **31**, deren freie Hydroxyfunktion an C25 für die Veresterung mit dem Südfragment **32** zur Verfügung stand.

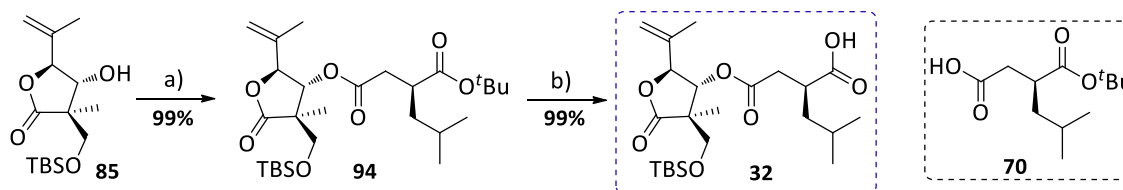


Schema 2.19: Darstellung der Nordfragmente **30** und **31**.

Reaktionsbedingungen: a) TASF (6.2 Äq.), MeCN, -10 °C → 0 °C, 8 h, **66%**; b) **53** (2.0 Äq.), HATU (2.2 Äq.), NEt₃ (3.0 Äq.), MeCN, 40 °C, 4 h, **80%** (für **90**); **55** (1.6 Äq.), HATU (2.2 Äq.), NEt₃ (3.0 Äq.), MeCN, 40 °C, 4 h, **79%** (für **91**); c) DAST (1.2 Äq.), -78 °C, CH₂Cl₂, 70 min, dann Zugabe K₂CO₃ (1.5 Äq.), -78 °C → -10 °C, **77%** (für **92**); DAST (1.2 Äq.), -78 °C, CH₂Cl₂, 70 min, dann Zugabe K₂CO₃ (1.5 Äq.), -78 °C → -10 °C, **83%** (für **93**); d) TASF (7.5 Äq.), MeCN, 0 °C, 8 h, **86%** (für **30**); TASF (7.5 Äq.), THF, 0 °C, 2.5 h, **74%** (für **31**).

Das Südfragment **32** wurde in einer *Yamaguchi*-Veresterung^[134] von Butyrolactonbaustein **85** mit Disäurebaustein **70** erhalten (Schema 2.20). Die Entschützung der *tert*-Butyl-geschützten Säure zum

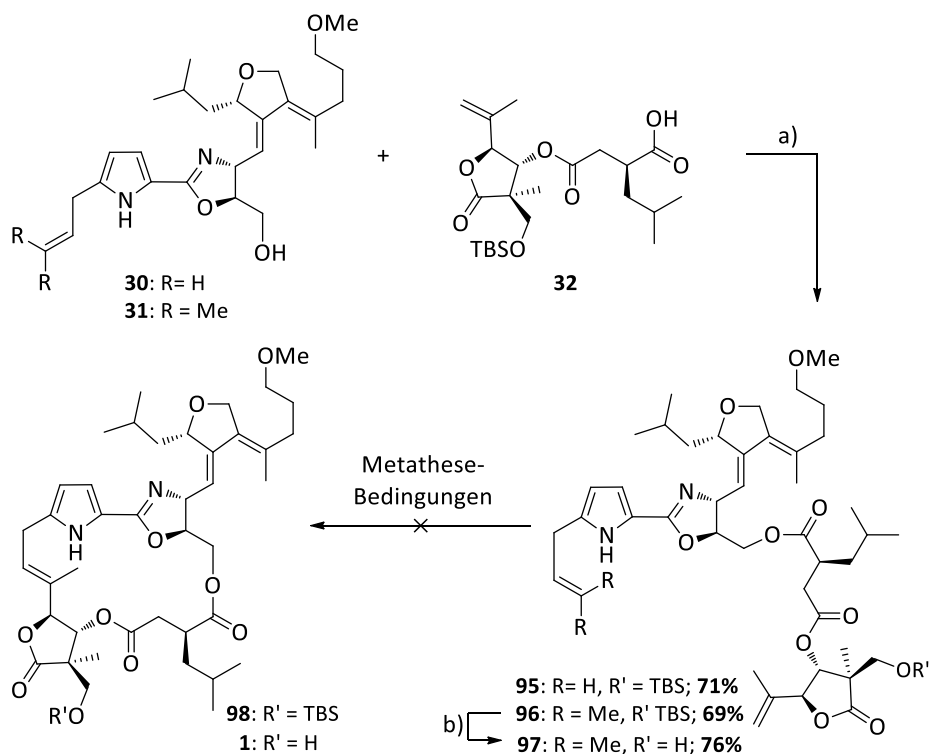
kupplungsbereiten Südfragment **32** erfolgte unter *Lewis*-sauen Bedingungen mit großem Überschuss an TMSOTf und 2,6-Lutidin.^[135]



Schema 2.20: Darstellung des Südfragments **32**.

Reaktionsbedingungen: a) **70** (1.1 Äq.), TCBC (5.0 Äq.), NEt₃ (15 Äq.), Toluol, 0 °C → RT, 1 h, dann Zugabe DMAP (10 Äq.), 2 h, **99%**; b) TMSOTf (15 Äq.), 2,6-Lutidin (30 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, ü.N. **99%**.

Der Abschluss der Totalsynthese von Leupyrrin A₁ (**1**) erforderte nun die Veresterung der Hauptfragmente **30** bzw. **31** mit **32**, bevor im Anschluss der Makrocyclus über eine Ringschlussmetathese gebildet werden kann (Schema 2.21). Die Veresterung wurde unter Verwendung des *Shiina*-Protokolls^[136–138] realisiert. Eine nachfolgende Ringschlussmetathese konnte jedoch auch unter Einsatz verschiedener Katalysatoren, Lösungsmitteln oder Temperaturen weder für die Verbindung **95** noch **96** oder **97**, die durch TBS-Entschützung von **96** mit TASF zugänglich war, erfolgreich durchgeführt werden. Somit wurde von der Verfolgung dieser Syntheseroute abgesehen. Trotzdem konnten wertvolle Erkenntnisse über die Reaktivitäten der komplexeren Fragmente gewonnen und für neue Verknüpfungsstrategien der Bausteine genutzt werden.

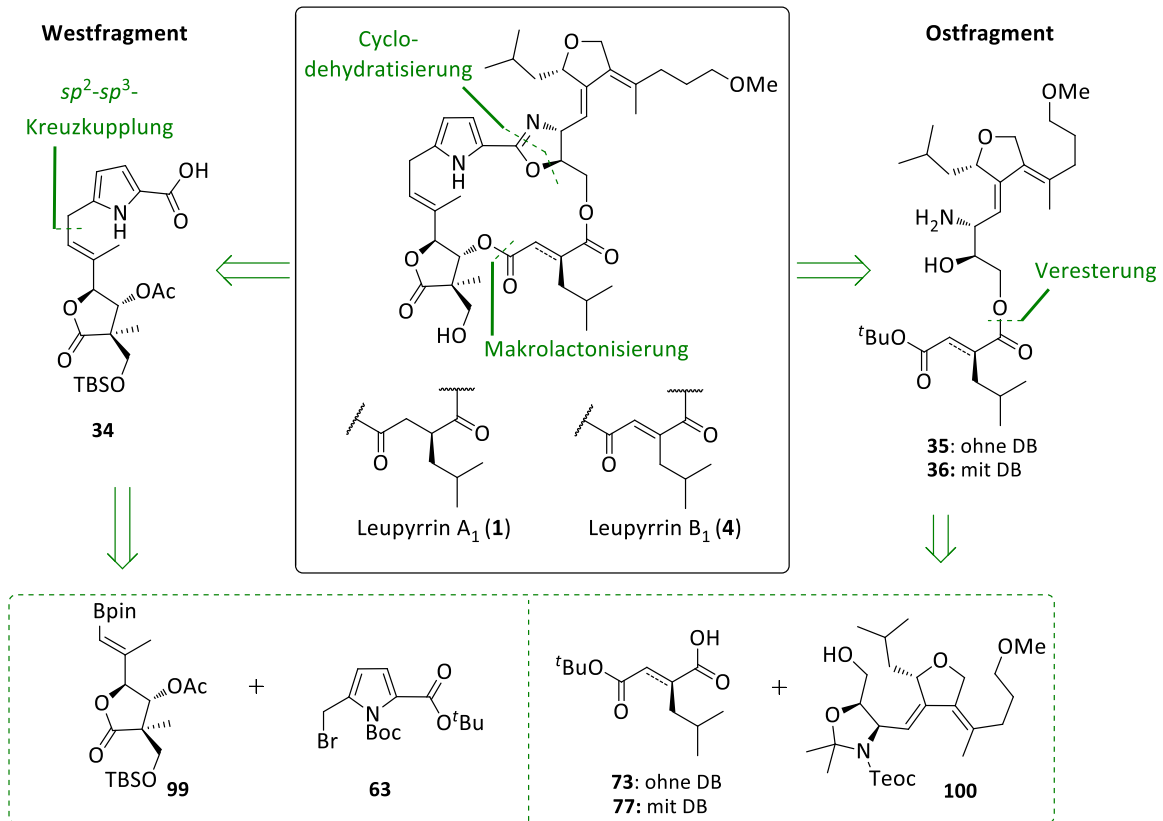


Schema 2.21: Versuche zur Darstellung von Leupyrrin A₁ (**1**) mittels Ringschlussmetathese.

Reaktionsbedingungen: a) MNBA (2.0 Äq.), NEt₃ (8.0 Äq.), DMAP (1.5 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 20 min, dann Zugabe **30** (1.0 Äq.), 45 min, **71%** (für **95**); MNBA (2.0 Äq.), NEt₃ (8.0 Äq.), DMAP (1.5 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 20 min, dann Zugabe **31** (1.0 Äq.), 1 h, **69%** (für **96**); b) TASF (9.0 Äq.), THF, 0 °C → RT, 5 h, **76%**.

2.2.2.6 Abschluss der Totalsynthesen von Leupyrrin A₁ und B₁ mittels Makrolactonisierung

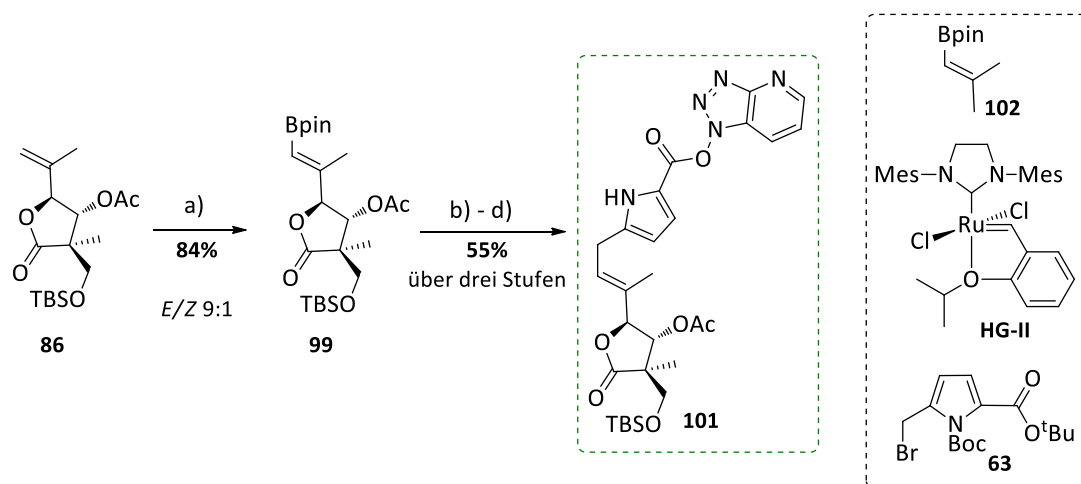
Die alternative Syntheseroute mit einer Makrolactonisierung als Schlüsselschritt beruht auf der Zerlegung des Makrocyclus in ein West- und ein Ostfragment. Zur besseren Übersicht ist die Retrosynthese nochmals in Schema 2.22 dargestellt.



Schema 2.22: Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von Leupyrrin A₁ (1) und B₁ (4) über eine Makrolactonisierung.

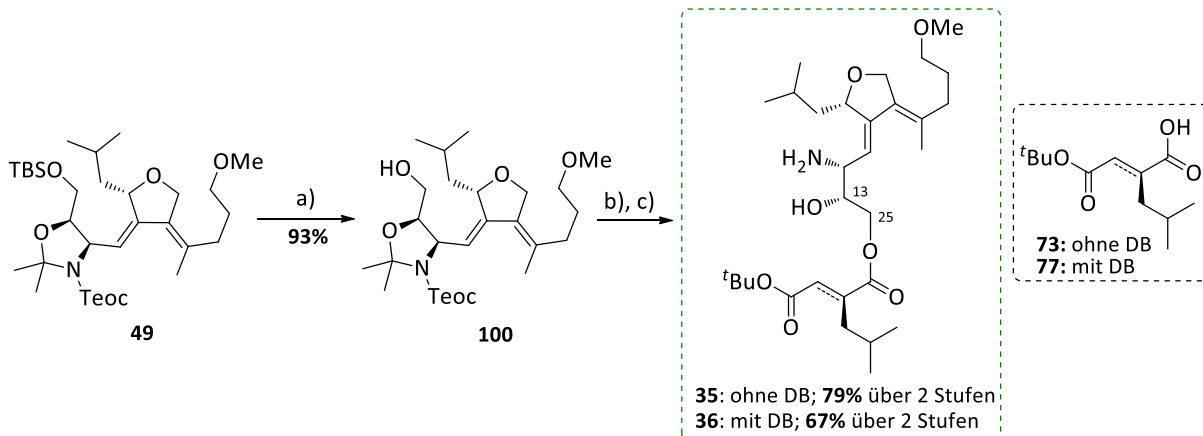
Für die Synthese des Westfragments musste zunächst der Butyrolactonbaustein **86** in den für eine *Suzuki*-Reaktion benötigten Boronsäurepinacolester **99** überführt werden (Schema 2.23). Über eine Kreuzmetathese mit **102** unter Verwendung des *Hoveyda-Grubbs*^{2nd}-Katalysators^[139] (**HG-II**) war dieses Substrat zugänglich, welches unter optimierten Bedingungen in der *Suzuki*-Kreuzkupplung mit dem Pyrrolbaustein **63** erfolgreich verknüpft wurde.¹² Die simultane Entfernung der *tert*-Butyl- sowie der Boc-Schutzgruppe konnte unter Einsatz eines großen Überschusses an TMSOTf mit 2,6-Lutidin erreicht werden. Vor der Verknüpfung von **34** mit einem der Ostfragmente **35** oder **36** wurde die freie Säure mit HATU zum entsprechenden Aktivester **101** umgesetzt. Es konnte beobachtet werden, dass die spätere Amidkupplung bessere Ergebnisse erzielte, wenn die als Azabenzotriazol aktivierte Pyrrolcarbonsäure **101** nicht *in situ* erzeugt, sondern zuvor isoliert wurde.

¹² Detaillierte Hintergründe zur *Suzuki*-Reaktion werden in Kapitel 4.2.3 (Seite 55) diskutiert.

**Schema 2.23:** Darstellung des Azabenzotriazol-aktivierten Westfragments **101**.

Reaktionsbedingungen: a) **102** (2.6 Äq.), **HG-II** (0.22 Äq.), Toluol, Reflux, 19 h, **84%**, *E/Z* 9:1; b) **63** (2.9 Äq.), Pd(^tBu₃)₂ (0.25 Äq.), Cs₂CO₃ (1.6 Äq.), THF/H₂O (11:1, v:v), RT, 16 h, **71%**; c) TMSOTf (10 Äq.), 2,6-Lutidin (20 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, ü.N. **91%**; d) HATU (1.2 Äq.), NEt₃ (2.0 Äq.), MeCN, -30 °C, 90 min, **85%**.

Zur Darstellung der beiden Ostfragmente wurde zunächst die TBS-Schutzgruppe des Furanbausteins **49** durch *in situ*-Erzeugung von katalytischen Mengen an Chlorwasserstoff entfernt (Schema 2.24). Der resultierende Alkohol **100** stand für eine *Shiina*-Veresterung mit der Disäureeinheit **73** oder **77** zur Verfügung. Die Teoc- und Acetonid-Entschützung wurde erneut in einem Schritt mit TASF verwirklicht und führte zu beiden Ostfragmenten **35** und **36**.¹³

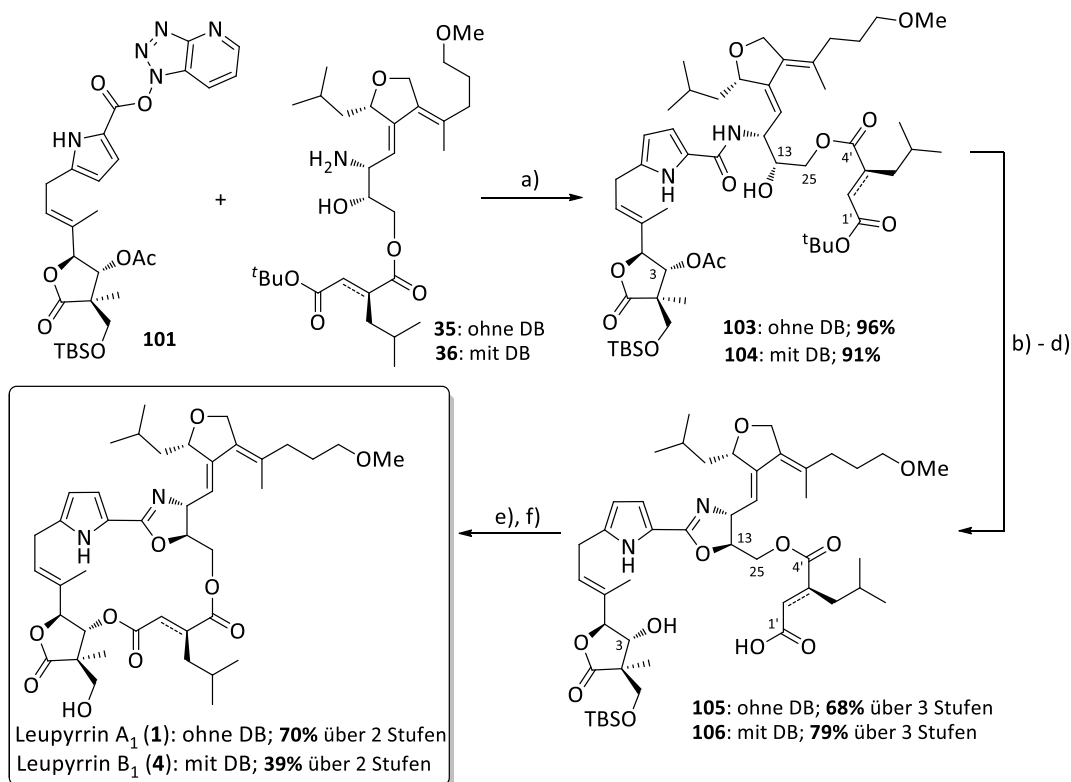
**Schema 2.24:** Darstellung der Ostfragmente **35** und **36**.

Reaktionsbedingungen: a) AcCl (0.5 Äq.), MeOH, 0 °C → RT, 45 min, **93%**; b) **73** (2.2 Äq.), MNBA (1.6 Äq.), NEt₃ (8.8 Äq.), DMAP (1.6 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 10 min, dann Zugabe **49** (1.0 Äq.), 1 h, **99%**; **77** (2.0 Äq.), MNBA (2.0 Äq.), NEt₃ (8.0 Äq.), DMAP (1.5 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 10 min, dann Zugabe **49** (1.0 Äq.), 1 h, **96%**; c) TASF (2.0 Äq.), MeCN, 0 °C → 45 °C, 2.5 h, **80%** (für **35**); TASF (2.0 Äq.), MeCN, 0 °C → RT, 1 h, **70%** (für **36**).

Nachdem ein synthetischer Zugang zu den benötigten Hauptfragmenten geschaffen wurde, konnte mit ihrer Verknüpfung fortgefahren werden. Die Umsetzung des Azabenzotriazol-aktivierten

¹³ Neben den gewünschten Ostfragmenten mit der Esterfunktion an C25 wurden auch die korrespondierenden Verbindungen mit Esterfunktion an C13 (20% für **35** bzw. 30 % für **36**) beobachtet. Diese sind vermutlich auf eine Migration der Disäureeinheit zurückzuführen. In den folgenden Reaktionsschritten wurde somit jeweils ein Gemisch eingesetzt, da eine Trennung der Regioisomere erst nach Einführung der Oxazolineinheit möglich war.

Westfragments **101** mit den jeweiligen Ostfragmenten **35** und **36** in Anwesenheit von Base lieferte die Kupplungsprodukte **103** bzw. **104** (Schema 2.25). Wie schon in den vorangegangenen Arbeiten war auch hier die Bildung der Oxazolineinheit aus den Amiden unter Inversion der Konfiguration an C13 möglich. Die Synthesestrategie sah nun die sukzessive Entschützung der Säurefunktion an C1' und der Hydroxyfunktion an C3 vor. Die *tert*-Butyl-Schutzgruppe ließ sich unter den bewährten *Lewis*-sauren Bedingungen mit TMSOTf und 2,6-Lutidin entfernen. Für die selektive Acetatentschützung in Gegenwart der Esterfunktion zwischen C4' und C25, die auch in späteren Arbeiten einen äußerst kritischen Punkt innerhalb der Synthesestrategie darstellt, mussten ausreichend milde Bedingungen eruiert werden. Eine 0.33 M K₂CO₃-Lösung in einer 1:1:1-Mischung aus THF, Wasser und Methanol erwies sich als Methode der Wahl. Die resultierenden Secosäuren **105** und **106** wurden unter *Shiina*-Bedingungen zu den entsprechenden Makrodoliden cyclisiert. Die Entfernung der TBS-Schutzgruppe an C22 unter milden Bedingungen mit TASF schloss die totalsynthetischen Darstellungen von Leupyrrin A₁ (**1**) und B₁ (**4**) ab.



Schema 2.25: Abschluss der Totalsynthesen von Leupyrrin A₁ (**1**) und B₁ (**4**).

Reaktionsbedingungen: a) **101** (1.0 Äq.), **35** (1.0 Äq.), NEt₃ (2.0 Äq.), MeCN, 0 °C, 1 h, **96%** (für **103**); **101** (1.0 Äq.), **36** (1.0 Äq.), NEt₃ (2.0 Äq.), MeCN, 0 °C, 1 h, **91%** (für **104**); b) **103** (1.0 Äq.), DAST (2.3 Äq.), CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, dann Zugabe K₂CO₃ (1.5 Äq.), -78 °C → -10 °C, **81%**; **104** (1.0 Äq.), DAST (1.5 Äq.), CH₂Cl₂, -78 °C, 40 min, dann Zugabe K₂CO₃ (1.5 Äq.), -78 °C → -10 °C, **90%**; c) TMSOTf (15 Äq.), 2,6-Lutidin (30 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 1 h, (für A₁-Zwischenstufe); TMSOTf (15 Äq.), 2,6-Lutidin (30 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2.5 h, (für B₁-Zwischenstufe); d) 0.33 M K₂CO₃, THF:MeOH:H₂O (1:1:1, v:v:v), RT, 2 h, **84%** über 2 Stufen (für **105**); 0.33 M K₂CO₃, THF:MeOH:H₂O (1:1:1, v:v:v), RT, 50 min, **88%** über 2 Stufen (für **106**); e) MNBA (5.0 Äq.), DMAP (8.0 Äq.), 4 Å MS, CH₂Cl₂, RT, 20 h, **92%** (für A₁-Zwischenstufe), **92%** (für B₁-Zwischenstufe); f) TASF (6.0 Äq.), MeCN, 0 °C → RT, 5.5 h, **76%** (für A₁); TASF (6.0 Äq.), MeCN, 0 °C → RT, 1.5 h, **42%** (für B₁).

2.3 Erste Totalsynthesen von Strukturanaloga (Leupylogs) (Dr. Paul Wosniok)^[113]

Nach dem erfolgreichen Abschluss der Totalsynthesen der natürlichen Leupyrrine A₁ (**1**) und B₁ (**4**) lag der Fokus auf der Darstellung vereinfachter Strukturanaloga (Leupylogs). Ziel war es, in ersten Studien zu Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR, *structure activity relationship*) die Bestimmung des Pharmakophors sowie des biologischen Targets der Leupyrrine zu ermöglichen. Dabei wird der Einfluss der Strukturveränderungen der Leupylogs gegenüber der Leitstruktur (Leupyrrin A₁ bzw. B₁) auf die biologische Aktivität untersucht.

Im Rahmen seiner Promotion wurden von *Paul Wosniok*^[113] bereits vier Leupylogs erfolgreich synthetisiert. Wie Abbildung 2.2 zu entnehmen ist, können diese in zwei Klassen unterschieden werden. In den Verbindungen **106-108** wurde die Furan-Seitenkette des Leupyrrins A₁ (**1**) gegen diverse Arylgruppen substituiert. Während der Makrodiolidkern in diesen Fällen unverändert blieb, wurde in Verbindung **109** das gesamte Nordfragment ausgetauscht. Neben dem erneuten Austausch der Furan-Seitenkette durch eine Phenylfunktion wurde die gesamte Pyrrol-Oxazolin-Einheit durch eine Furan-Oxazol-Einheit ersetzt. Zudem fehlt im Disäure-Baustein die Isobutyl-Verzweigung.

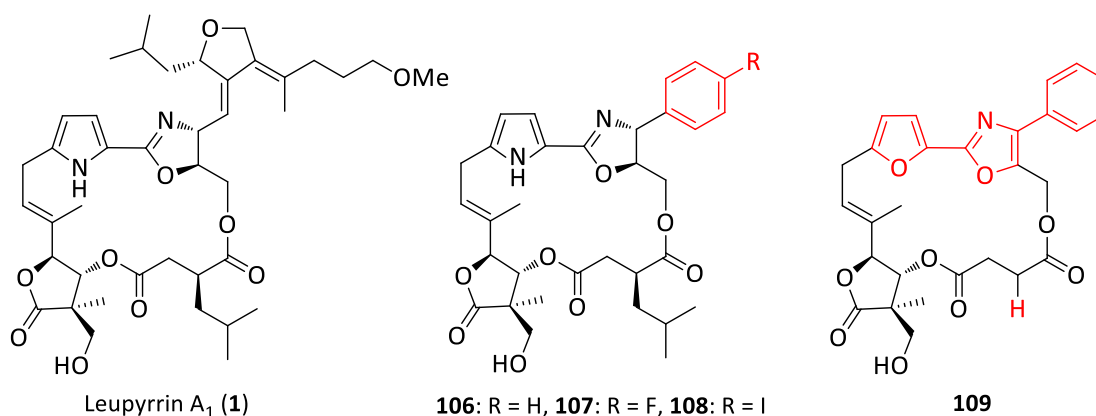
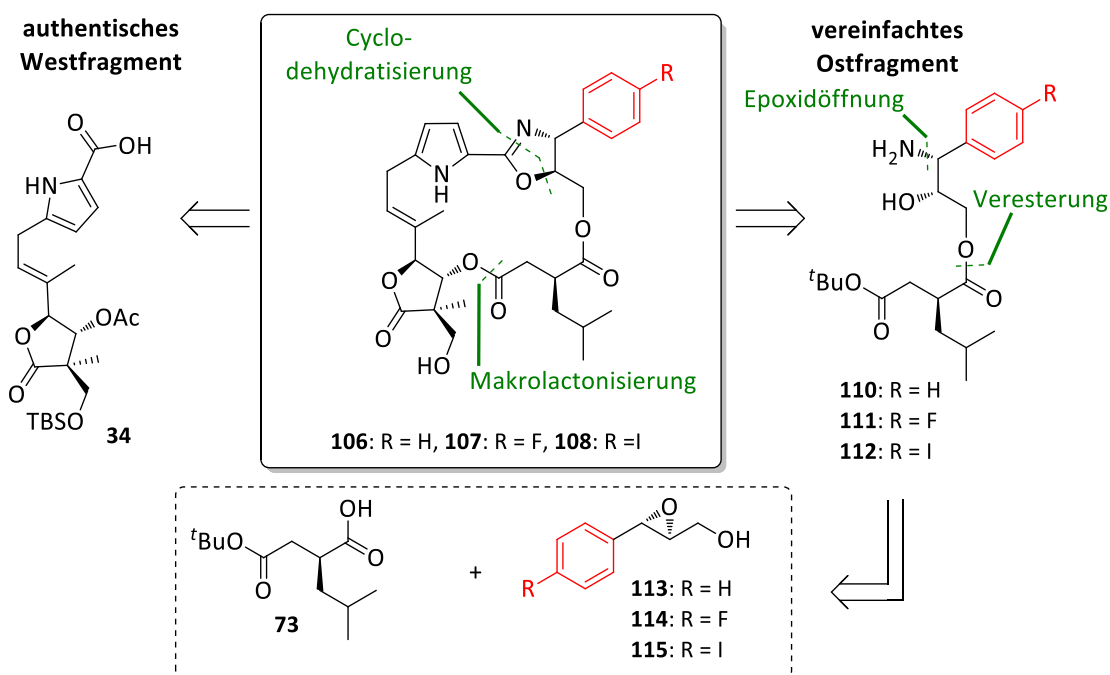


Abbildung 2.2: Gegenüberstellung des natürlichen Leupyrrin A₁ (**1**) mit zwei unterschiedlichen Klassen an strukturverwandten Verbindungen der Leupyrrine (Leupylogs **106-109**).

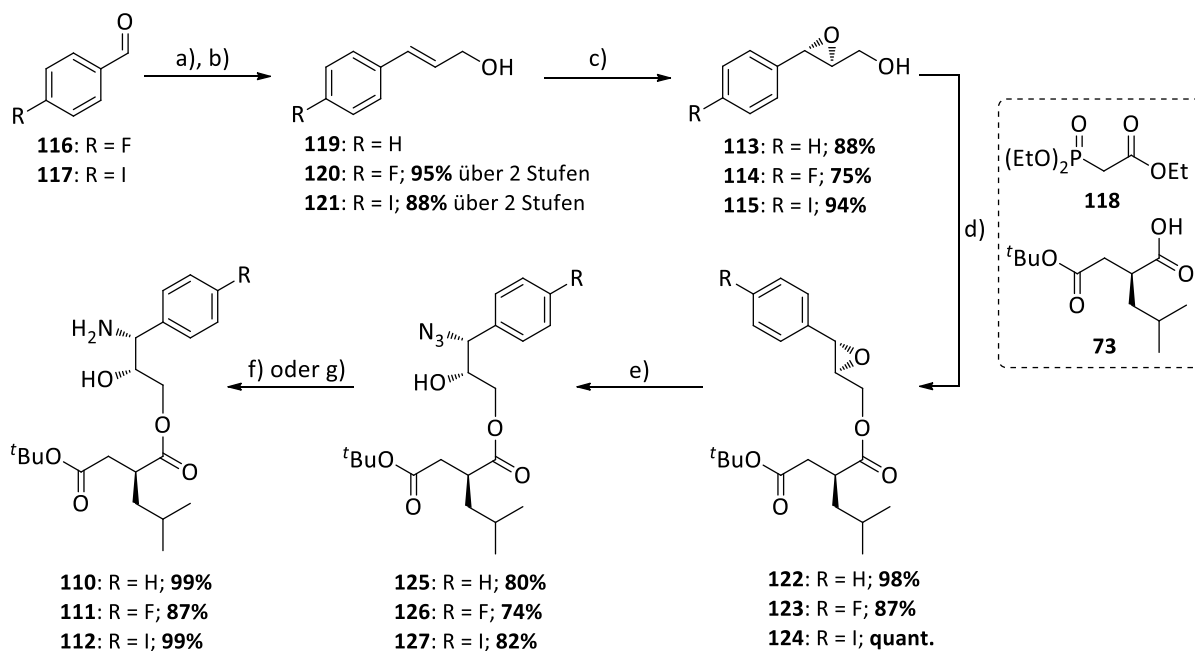
In diesem Kapitel soll zunächst der synthetische Zugang dieser Verbindungen vorgestellt werden. Ausgehend vom modularen Syntheseansatz für Leupyrrin A₁ (**1**) konnten Westfragment **34** und der Disäurebaustein **73** sowie die generelle Verknüpfungsstrategie für die Darstellung der Leupylogs **106-108** übernommen werden (Schema 2.26). Es war nur der Austausch des Furanbausteins notwendig. Angelehnt an dessen Synthesevorschrift sollte auch hier die Stereoinformation der 1,2-Aminoalkohole **110-112** durch eine regio- und stereoselektive Öffnung eines zuvor eingeführten Epoxids erfolgen.



Schema 2.26: Retrosynthetische Analyse der Leupylogs **106–107** mit substituiertem Furanbaustein. Westfragment **34**, Disäurebaustein **73** sowie die Verknüpfungsstrategie sind mit denen des natürlichen Leupyrrin A₁ (**1**) identisch.

Die Epoxide **113–115** waren über eine *Sharpless*-Epoxidierung der entsprechenden Zimtalkohole **119–121** zugänglich (Schema 2.27). Im Gegensatz zum kommerziell erhältlichen Alkohol **119** mussten die Verbindungen **120** und **121** aus den korrespondierenden Aldehyden **116** bzw. **117** hergestellt werden. Hierzu wurden diese einer HWE-Reaktion mit anschließender DIBAL-H-Reduktion unterzogen. Vor der Epoxidöffnung wurden **113–115** unter *Shiina*-Bedingungen mit dem Disäurebaustein **73** verestert. Um eine Verseifung dieser Esterfunktion zu unterbinden, wurden die Epoxide **122–124** unter *Brønsted*-sauren Bedingungen mit Natriumazid zu den 1,2-Azidoalkoholen **125–127** geöffnet.^[140] Die Reduktion der installierten Azidfunktionen durch eine heterogene, katalytische Hydrierung^[141, 142] oder über eine *Staudinger*-Reaktion^[143–146] erlaubten die Herstellung der benötigten Ostfragmente **110–112**. Beide Varianten stellten jedoch synthetische Hindernisse dar, die bezüglich ihrer Schwierigkeiten und Limitationen in Kapitel 4.3 (Seite 64) detailliert diskutiert werden sollen.

Zusammenfassend kann eine wesentliche Vereinfachung des Ostfragments im Vergleich zum authentischen Furanfragment konzediert werden. Wird die Synthese des Disäurebausteins **73** nicht berücksichtigt, können die vereinfachten Ostfragmente **110–112** in vier bis sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 40–68% erhalten werden. Das authentische Ostfragment **35** war in 16 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16% zugänglich. Dies stellt eine deutliche Reduzierung des synthetischen sowie wirtschaftlichen Aufwandes dar.

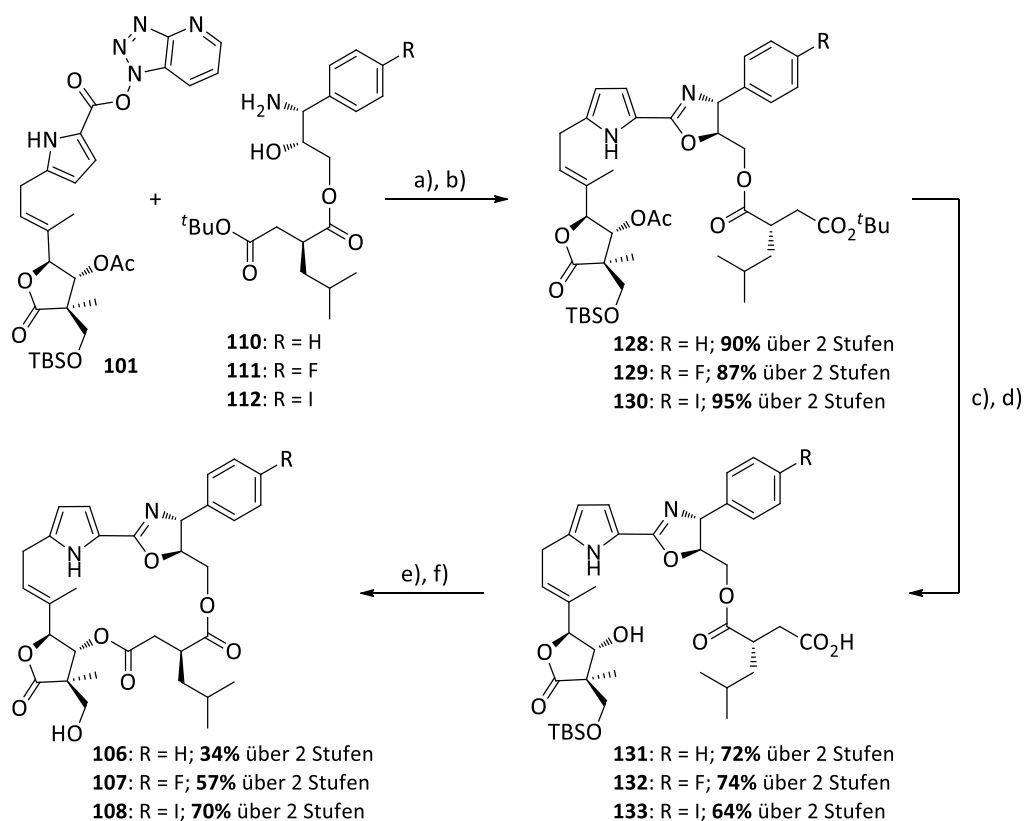


Schema 2.27: Darstellung der Ostfragmente **110-112** zur Synthese der Leupylogs **106-109**.

Reaktionsbedingungen: a) **118** (1.1 Äq.), *n*-BuLi (1.2 Äq.), THF, -78 °C → RT, 1 h, dann Zugabe **116**, 2 h, **99%**; **118** (1.2 Äq.), DBU (1.1 Äq.), LiCl (1.2 Äq.), MeCN, RT, 30 min, dann Zugabe **117**, 22 h, **94%**; b) DIBAL-H (2.1 Äq.), Et₂O, -78 °C → RT, 20 h, **96%** (für **120**), **94%** (für **121**); c) Ti(OⁱPr)₄ (0.10 Äq.), L-(+)-Diisopropyltartrat (0.15 Äq.), *tert*-BuOOH (2.0 Äq.), 4 Å MS, CH₂Cl₂, -10 °C, 10 min, dann Zugabe **119** oder **120** oder **121**, -23 °C, 16 h, **88%**, **86% ee** (für **113**), **75%**, **92% ee** (für **114**), **94%**, **97% ee** (für **115**); d) **73** (1.0 Äq.), MNBA (1.4 Äq.), NEt₃ (4.7 Äq.), DMAP (0.1 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 10 min, dann Zugabe **113** (1.1 Äq.), 30 min, **98%** (für **122**); **73** (1.0 Äq.), MNBA (1.0 Äq.), NEt₃ (2.9 Äq.), DMAP (0.1 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 10 min, dann Zugabe **114** (1.1 Äq.), 2 h, **87%** (für **123**); **73** (1.0 Äq.), MNBA (1.1 Äq.), NEt₃ (5.0 Äq.), DMAP (0.1 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 15 min, dann Zugabe **115** (1.1 Äq.), 1 h, **100%** (für **124**); e) NaN₃ (2.8 Äq.), NH₄Cl (2.5 Äq.), MeOH/H₂O (10:1, v:v), 60 °C, 3.5 h, **80%** (für **125**); NaN₃ (2.5 Äq.), NH₄Cl (2.0 Äq.), MeOH/H₂O (10:1, v:v), 60 °C, 5 h, **74%** (für **126**); NaN₃ (2.0 Äq.), NH₄Cl (2.0 Äq.), MeOH/H₂O (10:1, v:v), 60 °C, 5 h, **82%** (für **127**); PPh₃-Harz (1.2 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 3.5 h, dann Zugabe H₂O, 19 h, **99%** (für **110** und **112**); Pd/C (0.11 Äq.), H₂ (1 atm), MeOH, RT, 1 h, **87%** (für **111**).

Dem Synthesepplan entsprechend mussten noch sechs Schritte zu den finalen Leupylogs **106-108** folgen (Schema 2.28). Die vereinfachten Ostfragmente **110-112** wurden mit dem als Azabenzotriazol-aktivierten authentischen Westfragment **101** zu Amiden umgesetzt, die über eine DAST-vermittelte Kondensation im Anschluss die Oxazoline **128-130** lieferten. Die bewährten Lewis-sauren Bedingungen mit TMSOTf und 2,6-Lutidin dienten zur Entschützung der Säurefunktion. Die Acetat-Schutzgruppe wurde unter Verwendung der etablierten Methode mit einer K₂CO₃-Lösung in einer 1:1:1-Mischung aus THF, Wasser und Methanol entfernt. Reaktionsdauer und die Menge an eingesetzter Base mussten jedoch im Einzelfall genau eingestellt werden, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Im Zweifelsfall wurde die Reaktion auch bei unvollständigem Umsatz abgebrochen, um nicht umgesetztes Edukt reisolieren zu können. Die erhaltenen Secosäuren **131-133** konnten intramolekular unter Anwendung des *Shiina*-Protokolls zu den Makrodioliden cyclisiert werden. Für die finale TBS-Entschützung mit TASF wurden wie bei den Totalsynthesen von Leupyrrin A₁ (**1**) und B₁ (**4**) kaum reproduzierbare Ergebnisse beobachtet. Während Leupyrrin A₁ (**1**) und Leupylog **107** mit

76% und 60% noch in akzeptablen Ausbeuten isoliert werden konnten, erwies sich die Methode für Leupyrrin B₁ (**4**) und Leupylog **106** mit Ausbeuten von 42% bzw. 40% als mäßig effizient. Aus diesem Grund wurde eine mit Essigsäure gepufferte TBAF-Lösung^[147] als Entschützungsreagenz erprobt, mit der sich Leupylog **108** in 74% Ausbeute (91% brsm) herstellen ließ. Neben der Darstellung der Leupylogs **106–108** konnte somit auch ein alternatives Entschützungsprotokoll erfolgreich angewendet werden.

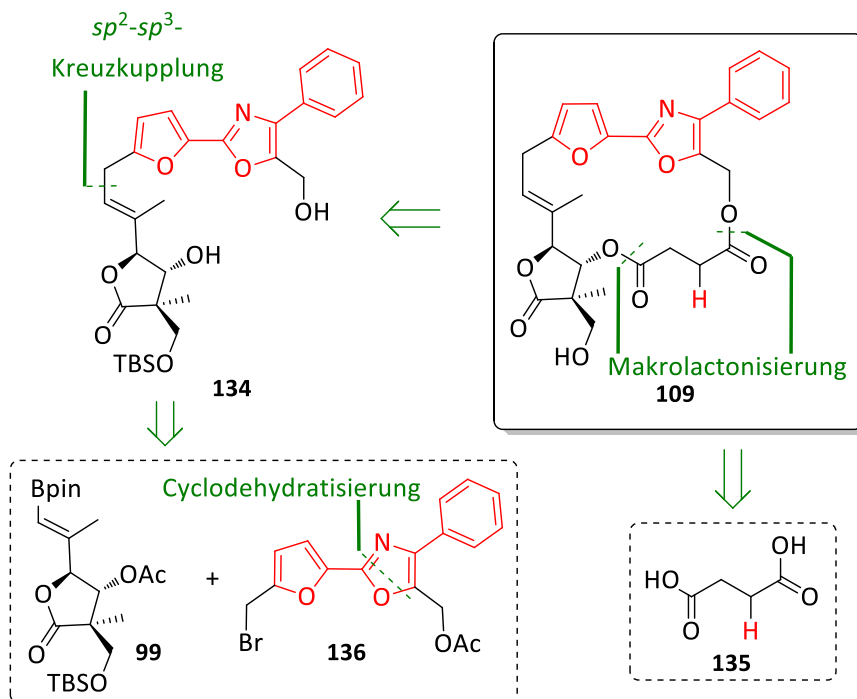


Schema 2.28: Abschluss der Totalsynthesen der Leupylogs **106–108**.

Reaktionsbedingungen: a) **101** (1.0 Äq.), **110** (2.0 Äq.), NEt₃ (3.0 Äq.), MeCN, 0 °C → RT, 5 h, **96%** (für R = H); **101** (1.0 Äq.), **111** (2.1 Äq.), NEt₃ (7.6 Äq.), MeCN, 0 °C → RT, 2 h, **95%** (für R = F); **101** (1.0 Äq.), **112** (1.1 Äq.), NEt₃ (3.0 Äq.), MeCN, -40 °C → RT, 1 h (für R = I); b) DAST (1.5 Äq.), CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, dann Zugabe K₂CO₃ (2.7 Äq.), -78 °C → -15 °C, **94%** (für **128**); DAST (1.5 Äq.), CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, dann Zugabe K₂CO₃ (2.9 Äq.), -78 °C → -20 °C, **92%** (für **129**); DAST (1.5 Äq.), CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, dann Zugabe K₂CO₃ (3.0 Äq.), -78 °C → -15 °C, **95%** über zwei Stufen (für **130**); c) TMSOTf (15 Äq.), 2,6-Lutidin (30 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 1 h, **95%** (für R = H); TMSOTf (10 Äq.), 2,6-Lutidin (20 Äq.), CH₂Cl₂, -10 °C → RT, 2 h, **87%** (für R = F); TMSOTf (5 Äq.), 2,6-Lutidin (10 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 4.5 h, (für R = I); d) K₂CO₃, THF:MeOH:H₂O (1:1:1, v:v:v), RT, 1.5 h, **76%** (für **131**); K₂CO₃, THF:MeOH:H₂O (9:8:6.5, v:v:v), 0 °C → RT, 2 h, **85%** (für **132**); K₂CO₃, THF:MeOH:H₂O (1:1:1, v:v:v), RT, 1.5 h, **64%** über 2 Stufen (für **133**); e) MNBA (5.2 Äq.), DMAP (9.0 Äq.), 4 Å MS, CH₂Cl₂, RT, 21 h, **85%** (für R = H), **95%** (für R = F), **95%** (für R = I); f) TASF (8.0 Äq.), MeCN, -30 °C → RT, 4 h, **40%** (für **106**); TASF (4.0 Äq.), MeCN, -30 °C → RT, 100 min, **60%** (für **107**); TBAF (AcOH-gepuffert) (6.8 Äq.), MeCN, RT, 6 h, **74%** (für **108**).

Des Weiteren stellte *Paul Wosniok* ein Leupylog mit einem neuartigen Nordfragment, das sich aus einem Furan- und Oxazolring zusammensetzt, vor. Wie in Schema 2.29 zu erkennen ist, wurde eine neue Synthesestrategie entwickelt, um den Zugang zu weiteren Leupylogs in noch weniger Stufen zu

erreichen. Der Makrocyclus sollte hierbei in einem Schritt aus Diol **134** und Bernsteinsäure (**135**) aufgebaut werden. Diol **134** geht aus dem Furan-Oxazol-Nordfragment **136** und dem Butyrolactonbaustein **99** hervor, die sich analog zu den vorherigen Syntheserouten in einer sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung verknüpfen lassen sollten. Die Bildung des Oxazolrings des Nordfragments sollte über eine Cyclodehydratisierung eines α -Acyloxyketons realisiert werden.

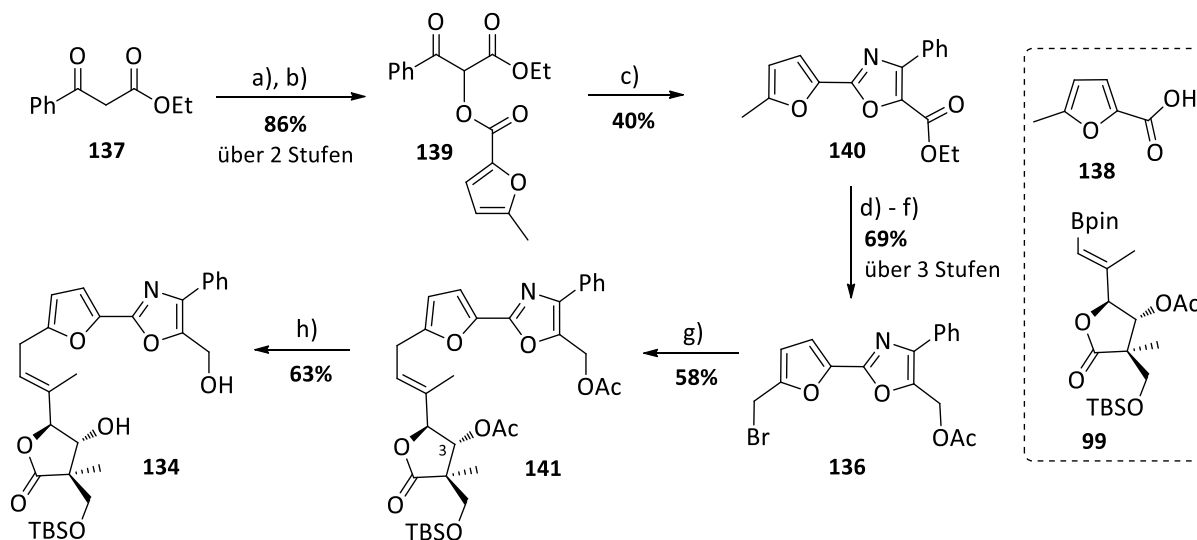


Schema 2.29: Retrosynthetische Analyse des Leupylogs **109** mit neuartigem Furan-Oxazol-Nordfragment und vereinfachter Disäureeinheit.

Das entsprechende α -Acyloxyketon **139** kann ausgehend vom β -Ketocarbonsäureester **137** in zwei Stufen hergestellt werden (Schema 2.30). Nach Chlorierung^[148] von Ester **137** (nicht gezeigt) und Umsetzung mit Säure **138** unter basischen Bedingungen,^[149] wurde mit Ammoniumtrifluoracetat (NH_4OAcF_3)^[150] Oxazol **140** gewonnen.¹⁴ Eine dreistufige Sequenz bestehend aus DIBAL-H-Reduktion, Acetat-Schützung des primären Alkohols und radikalischer Bromierung mit NBS lieferte das Nordfragment **136**. Die Verknüpfung mit Butyrolacton **99** zu Verbindung **141** ließ sich unter den bewährten *Suzuki*-Bedingungen bei niedrigerer Temperatur erreichen. Die simultane Acetat-Entschützung beider Alkohole zum Diol **134** mit K_2CO_3 sollte die Makrolactonisierung vorbereiten. Während die Verseifung des Acetats am primären Alkohol problemlos möglich war, stellte die Freisetzung des sekundären Alkohols des Butyrolactons wieder eine Herausforderung dar. Die Entfernung der Acetat-Schutzgruppe an C3 war schon in den vorherigen Naturstoff- oder Leupylog-Synthesen stets von Nebenreaktionen begleitet worden und erforderte eine adäquate Anpassung der Reaktionsbedingungen. Zusätzlich wurde auch hier im Zweifelsfall die Reaktion

¹⁴ Als Nebenprodukt konnte ebenfalls das korrespondierende Imidazol (nicht gezeigt) isoliert werden.^[150–152]

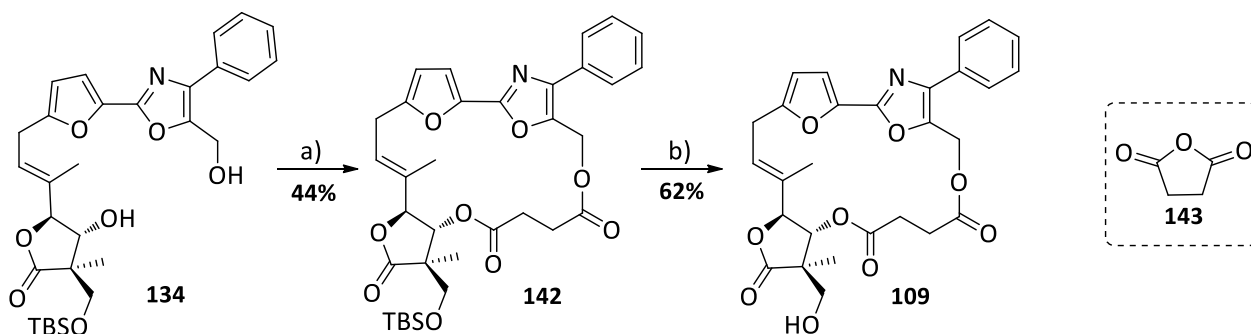
abgebrochen, um Zersetzungsprozesse mit fortschreitender Reaktionszeit zu unterbinden und monoentschütztes Diol (nicht gezeigt) später ein weiteres Mal umzusetzen.



Schema 2.30: Darstellung des neuen Furan-Oxazol-Nordfragments **136** und anschließende Funktionalisierung zum Diolbaustein **134**.

Reaktionsbedingungen: a) SO_2Cl_2 (1.03 Äq.), CHCl_3 , Reflux, 3 h, **97%**; b) **138** (1.05 Äq.), DIPEA (1.5 Äq.), MeCN, RT, 18 h, **89%**; c) NH_4OAcF_3 (10 Äq.), AcOH, Mikrowelle (70–80 W), 135 °C, 20 min, **40%**; d) DIBAL-H (2.6 Äq.), Et_2O , -78 °C, 50 min, **92%**; e) Ac_2O (2.0 Äq.), Pyridin (5.0 Äq.), DMAP (0.05 Äq.), CH_2Cl_2 , 0 °C → RT, 40 min, **94%**; f) NBS (1.05 Äq.), LPO (kat.), $h\nu$, CCl_4 , Reflux, 20 min, **80%**; g) **99** (1.0 Äq.), **136** (1.5 Äq.), $\text{Pd}(\text{tBu}_3)_2$ (0.25 Äq.), CsCO_3 (1.8 Äq.), THF/ H_2O (11:1, v:v), 7 °C, 22 h, **58%**; h) K_2CO_3 (3.5 Äq.), MeOH, RT, 6 min, **63%**.

Der Makrocyclus **142** konnte mittels Aktivierung beider Säurefunktionen der Dicarbonsäure¹⁵ nach dem *Shiina*-Protokoll und anschließender Zugabe des Diols **134** mit einer Ausbeute von 44% geschlossen werden (Schema 2.31). Die finale TBS-Etherspaltung zur Darstellung von Leupylog **109** gelang erneut mit Essigsäure gepufferter TBAF-Lösung.



Schema 2.31: Abschluss der Totalsynthese des Leupylogs **109**.

Reaktionsbedingungen: a) MNBA (5.0 Äq), DMAP (8.0 Äq.), **143** (11.5 Äq.), 4 Å MS, CH_2Cl_2 , RT, 19 h, **44%**; b) TBAF (AcOH gepuffert) (3.0 Äq.), THF, RT, 27 h, **62%**.

¹⁵ Bei den Makrolactonisierungsversuchen wurden sowohl Bernsteinsäure (**135**) als auch das entsprechende Anhydrid **143** getestet.

Der synthetische Aufwand zur Herstellung der Leupylogs konnte im Vergleich zu den authentischen Leupyrrinen signifikant verringert werden. Welchen Einfluss die gezeigten Strukturveränderungen auf die biologische Aktivität haben, soll im nächsten Kapitel 2.4 diskutiert werden.

2.4 Biologisches Profil der Leupyrrine und Leupylogs

Neben ihrer außergewöhnlichen Struktur weisen die Leupyrrine ein interessantes biologisches Profil auf. Neben der Charakterisierung dieser Stoffklasse haben *Bode et al.* 2003 auch eine deutliche antimykotischen Wirkung von Leupyrrin A₁ (**1**) gegen verschiedene Pilze und Hefekulturen sowie eine moderate Cytotoxizität (IC₅₀ = 1.0 µg/ml bzw. 1.4 µM) gegenüber Mausfibroblasten (L929) beobachtet (Tabelle 1).^[36] Zudem wurde 2013 von anti-HIV-Aktivitäten für Leupyrrin B₁ (**4**) berichtet.^[153] Durch Studien zum Wirkmechanismus am Hefeorganismus *Rhodotorula glutinis* konnte festgestellt werden, dass Leupyrrin A₁ (**1**) selektiv die DNA-, RNA- und Proteinbiosynthese hemmt.^[36] Ein genaues Target konnte bislang jedoch nicht identifiziert werden. Um tieferen Einblick in den Wirkmechanismus zu erhalten, wurden in Kooperation mit dem HZI in Braunschweig¹⁶ auch die anderen von *Sandra Dreisigacker* isolierten Leupyrrinvertreter (A₂ (**2**), B₁ (**4**), B₂ (**5**), C (**3**), D (**6**)) untersucht (Tabelle 1).^[79] Die vergleichbaren Aktivitäten gegenüber den getesteten Organismen *Rhodotorula glutinis*, *Botrytis cinerea* und *Mucor hiemalis* (MIC = 0.25-1.25 µg/ml) deuten stark darauf hin, dass die leichten strukturellen Unterschiede im Makrocyclus bzw. der Furanseitenkette (vgl. Abbildung 1, Seite 1) der Leupyrrine keinen erheblichen Einfluss auf ihre antimykotische Wirkung zu haben scheinen.

Tabelle 2.1: Antimykotische Wirkung der Leupyrrine (**1-6**) und des Triols **144** auf verschiedene Pilz- und Hefekulturen, sowie die cytotoxische Wirkung von Leupyrrin A₁ (**1**) auf Mausfibroblasten (L929).

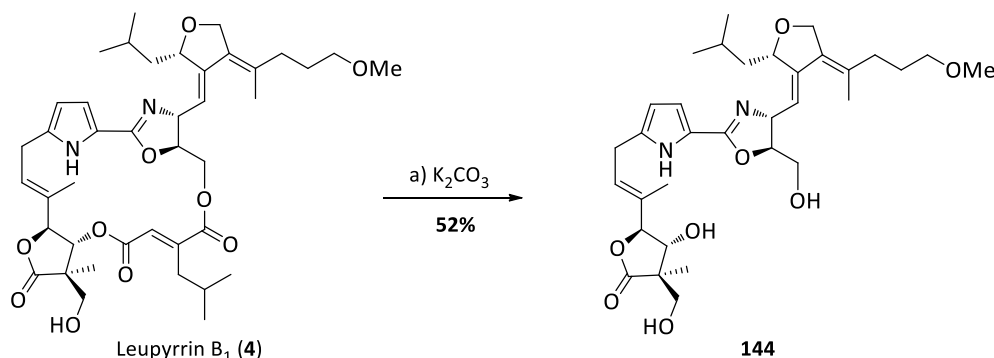
getesteter Organismus	MIC [µg/ml]						
	A ₁ (1) ^a	A ₂ (2) ^b	B ₁ (4) ^b	B ₂ (5) ^b	C (3) ^b	D (6) ^b	Triol 144 ^b
<i>Rhodotorula glutinis</i> ^c	0.25	0.47	0.47	0.94	0.78	0.47	>40
<i>Botrytis cinerea</i> ^d	0.80	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	>40
<i>Mucor hiemalis</i> ^d	0.30	0.24	0.31	0.47	0.31	0.24	>40
<i>Candida albicans</i> ^d	>25	n.b. ^f	n.b. ^f	n.b. ^f	n.b. ^f	n.b. ^f	n.b. ^f
<i>Aspergillus niger</i> ^d	0.80	n.b. ^f	n.b. ^f	n.b. ^f	n.b. ^f	n.b. ^f	n.b. ^f
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ^c	n.b.	>40	>40	>40	>40	>40	>40
<i>Staphylococcus aureus</i> ^e	n.b.	>40	>40	>40	>40	>40	>40
	IC ₅₀ [µg/ml]						
Mausfibroblaste (L929)	1.00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

^a Werte aus *Bode et al.* 2003^[36] mit Maximalkonz. von 25 µg/ml; ^b Werte aus der Dissertation von *S. Dreisigacker*^[79] mit Maximalkonz. von 40 µg/ml; ^c Hefe; ^d Pilz; ^e Bakterium; ^f Organismus wuchs nicht an; n.b. = nicht bestimmt.

¹⁶ Die biologischen Tests wurden von *Herbert Irschik* am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig durchgeführt.

Gegenüber der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* und dem grampositiven Bakterium *Staphylococcus aureus* konnte keine Aktivität verzeichnet werden ($\text{MIC} > 40 \mu\text{g/ml}$).

Um einen ersten Hinweis zu erhalten, ob der Makrocyclus oder das Furanfragment für die biologische Aktivität verantwortlich ist, wurde Leupyrrin B₁ (**4**) unter basischen Bedingungen zum Triol **144** umgesetzt (Schema 2.32). Da für das Abbauprodukt **144** bis zu einer Maximalkonzentration von $40 \mu\text{g/ml}$ keine Aktivität gegenüber allen getesteten Hefe- und Pilzorganismen zu beobachten war, liegt die Vermutung nahe, dass ein geschlossener Makrocyclus unabhängig von einer Einfach- oder Doppelbindung in der Disäureeinheit (C2'-C3') für die antimykotische Wirkung von essentieller Bedeutung ist. Das Furanfragment scheint diesbezüglich keine entscheidende Rolle zu spielen.



Schema 2.32: Synthetischer Abbau von Leupyrrin B₁ (**4**) zu Triol **144**.

Reaktionsbedingungen: a) K_2CO_3 (2.0 Äq.), MeOH, RT, 10 min, 52%.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollten die Leupylogs **106** und **107**, bei denen der authentische Makrodiolid-Kern konserviert und nur die Furanseitenkette substituiert wurde und Leupylog **109** mit einem weitreichend veränderten Makrocyclus getestet werden. In Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. *Mark Brönstrup* am HZI in Braunschweig wurden diese Leupylogs zusammen mit ausgewählten Vertretern der Leupyrrine (A₁ (**1**), B₁ (**4**), B₂ (**5**)) auf ihre biologische Aktivität untersucht (Tabelle 2).¹⁷ Dabei konnte die antifungale Wirkung der natürlichen Leupyrrine gegenüber dem Hefeorganismus *Rhodotorula glutinis* bestätigt ($\text{IC}_{50} = 0.14\text{-}0.50 \mu\text{g/ml}$) und eine vergleichbare Aktivität für die Leupylogs **106** und **107** ($\text{IC}_{50} = 0.21\text{-}0.23 \mu\text{g/ml}$) aufgezeigt werden. Dies bekräftigt die Annahme, dass die Furanseitenkette eine untergeordnete Rolle für die biologische Aktivität spielt. Da für das Furan-Oxazol-Leupylog **109** eine schwache Aktivität gegenüber *Rhodotorula glutinis* zu beobachten war, lässt sich schlussfolgern, dass der Makrocyclus wahrscheinlich das entscheidende Strukturelement des Pharmakophors darstellt. In Übereinstimmung mit vorherigen Ergebnissen zeigte sich keine der getesteten Verbindungen gegenüber dem pathogenen Erreger *Candida albicans* aktiv (vgl. Tabelle 1). Bezüglich ihrer antiproliferativen Eigenschaften zeichneten sich die Verbindungen durch eine moderate cytotoxische Wirkung auf Mausfibroblasten (L929) ($\text{IC}_{50} = 0.95\text{-}$

¹⁷ Die biologischen Tests wurden von *Manuel Orozco-Rodriguez* am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig durchgeführt.

9.82 µg/ml) aus. Im Vergleich zu den bisherigen Studien wurden noch weitere Hefekulturen untersucht. Leupylog **107** zeigte sich gegen *Rhodotorula minuta* und *Rhodotorula mucilaginosa* ähnlich aktiv wie Leupyrrin B₁ (**4**) und B₂ (**5**). *Zygosaccharomyces bailii* und der pathogene Erreger *Candida glabrata* hingegen zeigten keine bedeutende Empfindlichkeit gegenüber den getesteten Substanzen. Diese besitzen im Gegensatz zu den Mitgliedern der Gattung *Rhodotorula*, die einen respiratorischen Metabolismus aufweisen, einen fermentativen Metabolismus. Dies könnte eventuell einen Hinweis auf Wirkmechanismus der Leupyrrine geben.

Tabelle 2.2: Antimykotische Wirkung der Leupyrrine A₁ (**1**), B₁ (**4**) und B₂ (**5**) und der Leupylogs **106**, **107** und **109**, sowie deren cytotoxische Wirkung auf Mausfibroblasten (L929). Als Kontrolle in den antimykotischen Suszeptibilitätstests diente Amphotericin B (**AmB**).^[154]

getesteter Organismus	IC ₅₀ [µg/ml] ^a						
	A ₁ (1)	B ₁ (4)	B ₂ (5)	106	107	109	AmB ^c
<i>Rhodotorula glutinis</i>	0.29	0.14	0.50	0.23	0.21	>16 ^d	2.45
<i>Candida albicans</i>	>64	>64	>64	>64	>64	>64	0.33
Mausfibroblasten (L929)	0.95	2.09	2.97	9.82	5.08	5.69	n.b.
getesteter Organismus	MIC [µg/ml] ^b						
	A ₁ (1)	B ₁ (4)	B ₂ (5)	106	107	109	AmB ^c
<i>Rhodotorula minuta</i>	n.b.	<0.125	<0.125	n.b.	<0.125	n.b.	n.b.
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	n.b.	<0.125	<0.125	n.b.	1.00	n.b.	n.b.
<i>Zygosaccharomyces bailii</i>	n.b.	>16	>16	n.b.	>16	n.b.	n.b.
<i>Candida glabrata</i>	n.b.	>16	>16	n.b.	>16	n.b.	n.b.

Werte aus der Dissertation von P. Wosniok^[113] mit ^a Maximalkonz. von 16 bzw. 64 µg/ml und ^b Maximalkonz. von 16 µg/ml; ^c Kontrolle: Antimykotikum Amphotericin B^[154]; ^d Antimykotische Effekte oberhalb von 16 µg/ml beobachtet; n.b. = nicht bestimmt.

Des Weiteren sollten in Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. *Stephan Sieber* an der Technischen Universität München in Photoaffinitätsmarkierungsstudien (*photoaffinity-labeling*, PAL)^[155] weitere mögliche Targets untersucht werden.¹⁸ In Übereinstimmung mit vorherigen Ergebnissen (vgl. Tabelle 1) konnten für die natürlichen Leupyrrine A₁ (**1**) und B₁ (**4**) keine wachstumshemmenden Eigenschaften gegenüber dem grampositiven Bakterium *Staphylococcus aureus* und dem gramnegativen Bakterium *Escherichia coli* festgestellt werden (Tabelle 3). Auch gegenüber den Zelllinien A549 (Lungenkarzinom) und HeLa (Gebärmutterhalskarzinom) wurde keine Aktivität beobachtet. Während die Leupyrrine gegenüber Mausfibroblasten der Zelllinie L929 eine moderate Cytotoxizität besitzen (vgl. Tabelle 1 und 2), konnte für Mausfibroblasten der Zelllinie

¹⁸ Die Studien wurden von *Philipp Kleiner* an der TU München durchgeführt. Hierzu wurden im Vorfeld von *Paul Wosniok*^[113] Leupyrrin A₁ und B₁ mit den von *Yao et al.*^[156] entwickelten „Minimalist Photo-Crosslinker“ zu den Photosonden **146** und **147** verknüpft (Schema 2.33). Der Photo-Crosslinker **145** wurde ebenfalls von *Philipp Kleiner* zur Verfügung gestellt.

NIH/3T3 nur eine geringe Toxizität ermittelt werden. Dieser Umstand deutet darauf hin, dass die Leupyrrine ein spezifisches Target adressieren.

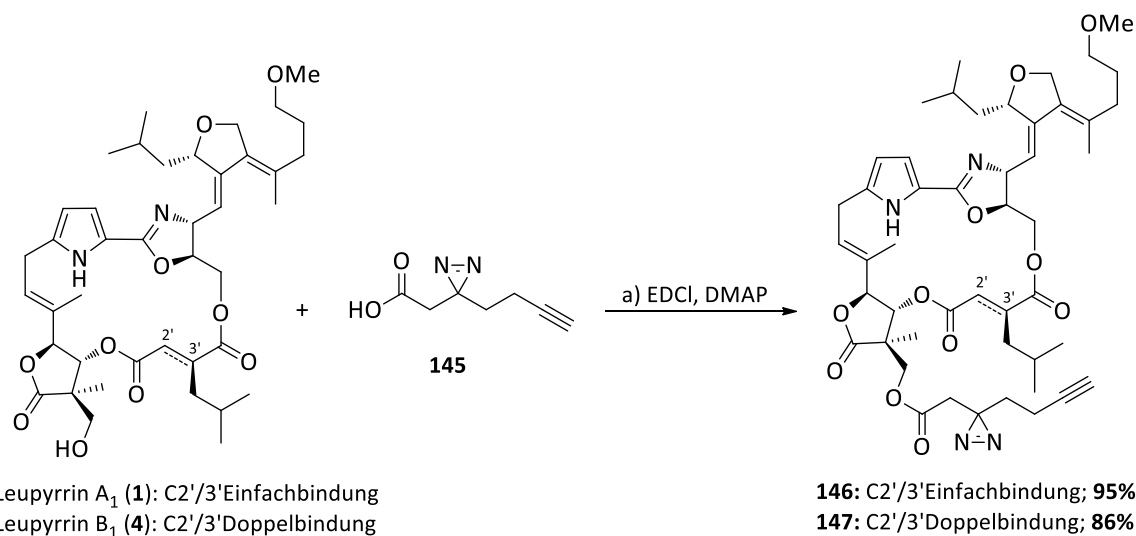
Da in den Studien bereits für die natürlichen Leupyrrine keine biologische Aktivität zu detektieren war, eigneten sich die untersuchten Organismen und Zelllinien nicht für eine Targetbestimmung mittels Photoaffinitätsmarkierung.

Tabelle 2.3: Suszeptibilitätstest von Leupyrrin A₁ (**1**) und B₁ (**4**) gegen über *S. aureus* und *E. coli* sowie Bestimmung der cytotoxischen Wirkung auf ausgewählte Zellkulturen.

getesteter Organismus	MIC [$\mu\text{g/ml}$] ^a			
	A ₁ (1)	B ₁ (4)	146	147
<i>Staphylococcus aureus</i>	>300	>300	n.b.	n.b.
<i>Escherichia coli</i>	>300	>300	n.b.	n.b.
	IC ₅₀ [$\mu\text{g/ml}$] ^b			
Lungenkarzinom (A549)	>300	>300	n.b.	n.b.
Zervixkarzinom (HeLa)	>300	>300	n.b.	n.b.
Mausfibroblaste (NIH/3T3)	>100	>100	n.b.	n.b.

Werte aus der Dissertation von P. Wosniok^[113] mit ^a Maximalkonz. von 300 μM und ^b Maximalkonz. von 100 bzw. 300 μM ; n.b. = nicht bestimmt.

Dennoch konnte ein Protokoll zum Labeln der natürlichen Leupyrrine A₁ (**1**) und B₁ (**4**) mit dem Photo-Crosslinker **145** entwickelt werden (Schema 2.33). Diese Technologie könnte möglicherweise in Zukunft einen wertvollen Beitrag zur Identifikation des biologischen Targets der Leupyrrine leisten.



Schema 2.33: Darstellung der Photosonden **146** und **147** durch Veresterung des Photo-Crosslinkers **145** mit der freien Hydroxyfunktion des Leupyrrin A₁ (**1**) bzw. B₁ (**4**).

Reaktionsbedingungen: a) **145** (1.8 Äq.), EDCl (4.0 Äq.), DMAP (1.1 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 135 min, **95%** (für **146**); **145** (2.1 Äq.), EDCl (5.3 Äq.), DMAP (1.2 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 160 min, **86%** (für **147**).

3 Zielsetzung

Nach den erfolgreich abgeschlossenen Totalsynthesen von Leupyrrin A₁ (**1**) und B₁ (**4**) sowie den ersten Strukturanaloga **106–109** sollte die Darstellung neuartiger Leupylogs an diese Synthesestrategien anschließen.

Auf Grund der einzigartigen Strukturelemente in Kombination mit ihrem interessanten biologischen Profil sowie der geringen natürlichen Verfügbarkeit, stellt die Familie der Leupyrrine ein höchst attraktives Synthesziel dar. Auf den Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe aufbauend, sollte der Zugang zu weiteren Leupylogs geschaffen werden. Hierbei sollte zum einem der synthetische Aufwand reduziert und zum anderen der Einfluss der strukturellen Veränderungen auf die biologische Aktivität untersucht werden. Mit diesen Ergebnissen könnten möglicherweise das biologische Target sowie das Pharmakophor des Wirkstoffs identifiziert und infolgedessen potentere Strukturanaloga entwickelt werden. Die Struktur-Aktivitätsbeziehungsstudien der hergestellten Leupylogs sollten in Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. *Brönstrup* am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig durchgeführt werden. Aus den vorangegangenen Arbeiten wurde geschlossen, dass der Makrocyclus eine entscheidende Rolle für die biologische Aktivität spielt. Durch Substitution der Pyrroleinheit sollte die Konformation des Makrocyclus variiert werden. Da der Austausch der Furanseitenkette durch eine Phenylgruppe ohne Verlust der biologischen Aktivität bereits belegt werden konnte, sollte in auch dieser Arbeit auf ein vereinfachtes Ostfragment zurückgegriffen werden.

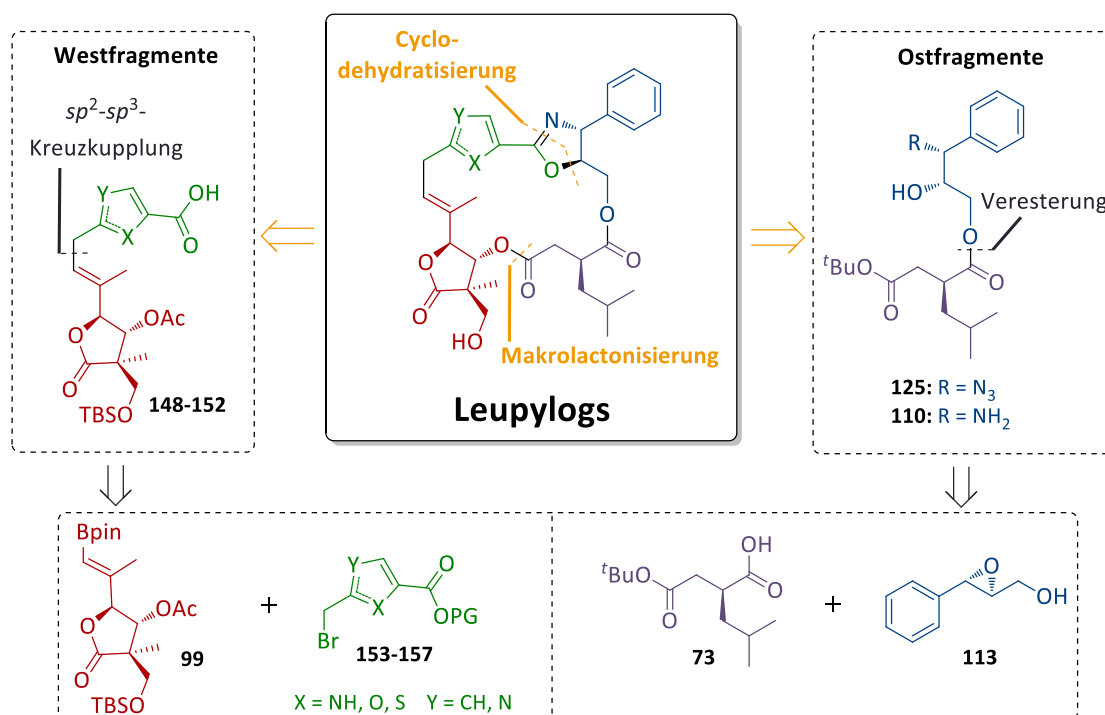
In der vorliegenden Arbeit sollten die Forschungsarbeiten unserer Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der Totalsynthese der Leupyrrin-Strukturanaloga fortgesetzt und folgende Ziele verfolgt werden:

- Synthese neuartiger Leupylogs mit vereinfachtem Ostfragment und modifiziertem Heterocyclus im Westfragment aufbauend auf dem modularen Syntheseansatz der Leupyrrine
- Optimierung der Leupylog-Syntheseroute hinsichtlich:
 - Etablierung einer neuen Verknüpfungsmethode von West- und Ostfragment
 - Entwicklung einer zuverlässigen Entschützungsstrategie der Secosäuren vor der Makrolactonisierung
- Kürzung der Syntheseroute in Bezug auf die längste lineare Sequenz (LLS) und die Gesamtstufenzahl (GS)

4 Ergebnisse zu den Totalsynthesen neuartiger Leupylogs

4.1 Retrosynthetische Analyse

Die Aufbaustrategie der Leupylogs mit veränderten Heterocyclen im Westfragment orientierte sich am erfolgreichen Synthesepfad von Leupyrrin A₁ (**1**) und B₁ (**4**) (Schema 4.1). Die beiden Hauptfragmente **148–152** und **110** bzw. **125** sollten zunächst über eine Amidkupplung mit anschließender Cyclodehydratisierung verknüpft (nicht gezeigt) und daraufhin mittels einer Makrolactonisierung und finaler Entschützung zum entsprechenden Naturstoffanalogon funktionalisiert werden. Alternativ wurde auch die Verknüpfung von Ost- und Westfragment über eine *Staudinger*-Ligation geprüft. Die Westfragmente **148–152** sollten über eine *sp*²-*sp*³-Kreuzkupplung aus den jeweiligen Heterocyclen **153–158** und dem Butyrolacton **99** zugänglich sein, während die Ostfragmente **110** bzw. **125** aus dem Disäurebaustein **73** und dem Epoxid **113** durch eine Veresterung synthetisiert werden sollten.



Schema 4.1: Modulare retrosynthetische Analyse von Leupylogs mit modifiziertem Heterocyclen im Westfragment und vereinfachtem Ostfragment. Der Synthesepfad orientiert sich an den erfolgreichen Totalsynthesen von Leupyrrin A₁ (**1**) und B₁ (**4**).

4.2 Synthese der Westfragmente

Während für die Darstellung des γ -Butyrolactonbausteins **99** auf die Synthesevorschriften von *Maoqun Tian*^[129] und *Paul Wosniok*^[113] zurückgegriffen werden konnte, wurden für die Heterocyclen **153–157** neue Syntheserouten entworfen.

4.2.1 Synthese der Heterocyclusbausteine

Im Vergleich zur Struktur von Leupylog **106** (siehe Kapitel 2.3, Seite 28) wurde der Austausch des Pyrrolrings durch Furan und Thiophen angestrebt. Der Wechsel vom Amin als Wasserstoffbrückendonator zu einem Sauerstoff- bzw. Schwefelatom als Wasserstoffbrückenakzeptor führt zur Aufhebung der Wasserstoffbrückenbindung zum Stickstoffatom des benachbarten Oxazolinrings (vgl. Kapitel 2.1, Seite 7). Dies sollte eine Konformationsänderung des Makrocyclus zur Folge und möglicherweise in Kombination mit dem neuen Wasserstoffbrückenakzeptor im besten Fall einen positiven Einfluss auf die Interaktion mit dem biologischen Target haben. Des Weiteren sollte die Substitution der Pyrroleinheit durch die Heterocyclen Imidazol, Oxazol oder Thiazol erreicht werden. Diese Kerne sind auf Grund des zusätzlichen Stickstoffatoms im Ring weniger elektronenreich und sollten sich gegenüber oxidativen Stoffwechselprozessen als stabiler erweisen. In Abbildung 4.1 sind alle Heterocyclusbausteine, die den Pyrrolbaustein **63** ersetzen sollen, zusammengefasst.

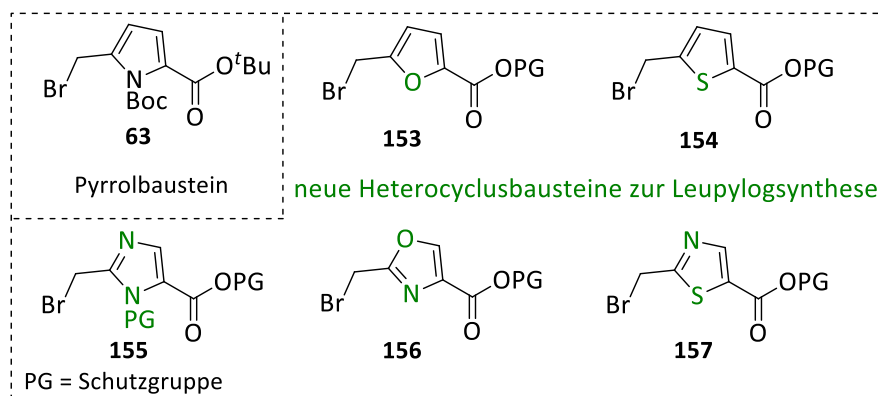
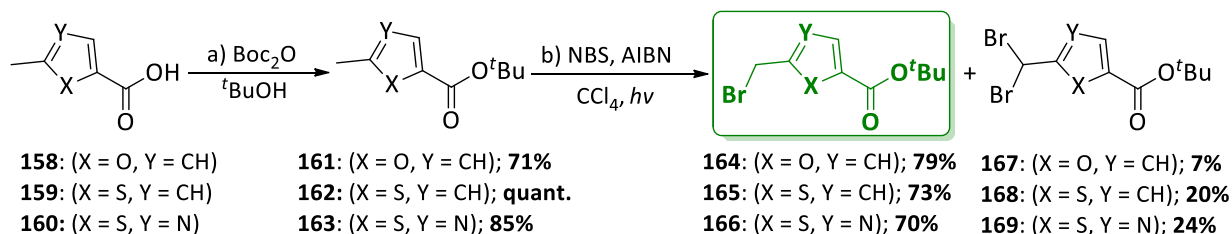


Abbildung 4.1: Gegenüberstellung von Pyrrolbaustein **63** aus der Synthese der authentischen Leupyrrine mit den Heterocyclen **153–157**. Die strukturellen Unterschiede sind grün hervorgehoben.

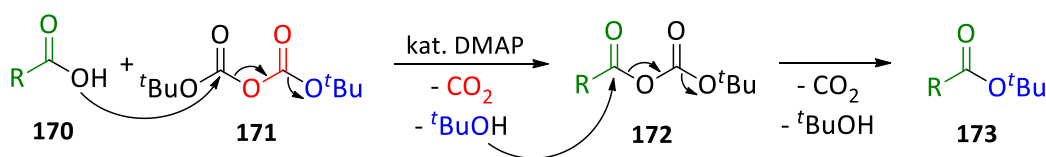
Die Furan-, Thiophen-, und Thiazolbausteine **164–166** wurden ausgehend von den kommerziell erhältlichen Carbonsäuren **158–160** in zwei Stufen synthetisiert (Schema 4.2).



Schema 4.2: Darstellung der Furan-, Thiophen-, und Thiazolbausteine **164–166**.

Reaktionsbedingungen: a) Boc₂O (2.0 Äq.), DMAP (0.3 Äq.), ^tBuOH, 40 °C, 8 h, **71%** (für **161**); Boc₂O (2.0 Äq.), DMAP (0.3 Äq.), ^tBuOH, 40 °C, 14 h, **quant.** (für **162**); Boc₂O (2.0 Äq.), DMAP (0.3 Äq.), ^tBuOH, 40 °C, 4 h, **85%** (für **163**); b) NBS (0.97 Äq.), AIBN (0.06 Äq.), CCl₄, *hν*, Reflux, 10 min, **79%** (für **164**); NBS (1.20 Äq.), AIBN (0.06 Äq.), CCl₄, *hν*, Reflux, 30 min, **73%** (für **165**), **70%** (für **166**).

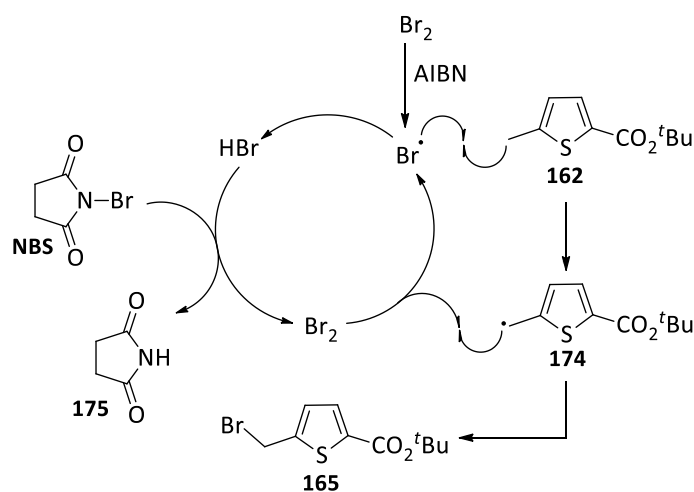
Zur Installation des *tert*-Butylesters wurde für den Pyrrolbaustein **63** *tert*-Butyl-2,2,2-trichloracetimidat unter *Lewis*-sauren Bedingungen verwendet.^[157] Die sehr geringe Polarität dieses Reagenz erschwert dessen Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und somit dessen präparative Anwendung. In dieser Arbeit wurde die Veresterung mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc_2O) und DMAP in *t*-Butanol realisiert.^[158] Wie Schema 4.3 zu entnehmen ist, reagieren die zu schützende Säure **170** und Boc_2O (**171**) unter Freisetzung von Kohlenstoffdioxid und *t*-Butanol zum gemischten Carbonsäureanhydrid **172**. Dieses liefert in Folge eines nucleophilen Angriffs des Sauerstoffatoms eines *t*-Butanolmoleküls unter erneuter Freigabe von Kohlenstoffdioxid und *t*-Butanol den gewünschten *tert*-Butylester **173**. Durch die Verwendung von *t*-Butanol als Lösungsmittel, ist dessen Konzentration stark erhöht und der nucleophile Angriff an **172** beschleunigt. Der Thiophen-Ester **162** war in quantitativer und Thiazol-Ester **163** in guter Ausbeute von 85% zugänglich. Die Ausbeute des Furan-Esters **161** fiel mit 71% geringer aus, lag aber immer noch über dem Ergebnis von 62% für den Pyrrol-Ester aus der Reaktion mit *tert*-Butyl-2,2,2-Trichloracetimidat aus den vorherigen Arbeiten. Die Darstellung der *tert*-Butylester mit Boc_2O (**171**) und DMAP in *t*-Butanol zeigte sich sowohl in der präparativen Durchführung als auch der isolierten Ausbeute als überlegen.



Schema 4.3: Mechanismus der DMAP-katalysierten Darstellung eines *tert*-Butylesters mit Boc_2O .^[158]

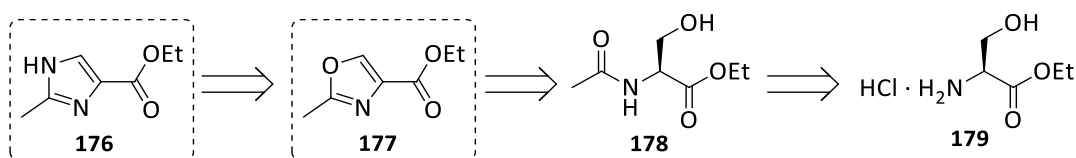
Der zweite und letzte Reaktionsschritt zur Herstellung der Bausteine **164-166** stellte eine radikalische *Wohl-Ziegler*-Bromierung^[159] der benzylichen Position mit NBS^[160] dar. Der Literaturvorschrift^[126] entsprechend, wurden durch Bestrahlung mit einer 300 W Lampe die jeweiligen Ester **161-163** zusammen mit NBS und dem Radikalstarter AIBN in CCl_4 zur Reaktion gebracht. Dabei erwies sich die genaue Einstellung der Reaktionszeit als essentieller Faktor. Eine zu kurze Reaktionszeit resultierte in einem zu geringen Umsatz, während eine zu lang gewählte Reaktionszeit die Bildung der dibromierten Spezies **167-169** förderte. Die Tatsache, dass während dieser Reaktion mehr Äquivalente Brom auf die Substrate übertragen als Äquivalente an NBS eingesetzt wurden, ist auf Verunreinigungen mit elementarem Brom zurückzuführen. Diese Verunreinigungen sind für den Start der Reaktion von Bedeutung. Neben der Initiation ist elementares Brom auch für den Bromierungsprozess verantwortlich. Diese Rolle wurde zunächst durch *Bloomfield*^[161] dem NBS zugeschrieben. *Goldfinger et al.*^[162] postulierten jedoch, dass das NBS zur Aufrechterhaltung einer konstant niedrigen Konzentration an elementarem Brom und zum Abfangen von frei werdendem Bromwasserstoff dient. Zahlreiche Studien stützen diesen vorgeschlagenen Mechanismus.^[163] In Schema 4.4 ist er am Beispiel der radikalischen Bromierung der Thiophenverbindung **162** gezeigt. In

der Kettenstartreaktion werden mittels eines Radikalstarters wie AIBN aus dem elementaren Brom unter homolytischer Bindungsspaltung zwei Bromradikale (zur besseren Übersicht ist nur ein Radikal dargestellt) erzeugt, die das Substrat **162** unter Freisetzung von Bromwasserstoff in das mesomeriestabilisierte Benzylradikal **174** überführen. Der Bromwasserstoff reagiert mit einem Äquivalent NBS weiter zu Succinimid (**175**) und elementarem Brom, das in einer Reaktion mit dem benzylichen Radikal **174** die gewünschte Bromverbindung **165** und ein Bromradikal liefert. Letzteres steht wieder für die Reaktion mit einem weiteren Äquivalent des Substrats **162** zur Verfügung (Kettenreaktion). Die Rekombination zweier Radikale unter Ausbildung einer kovalenten Bindung (nicht gezeigt) beendet die Kettenreaktion (Abbruchreaktion).



Schema 4.4: Mechanismus der radikalischen Bromierung von Thiophen **162** mit NBS nach Goldfinger.^[162]

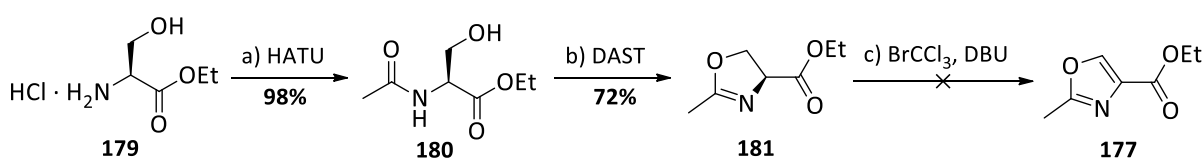
Die Synthese des Imidazol- bzw. Oxazolrings **176** und **177** orientierte sich sowohl an den Konzepten zum Aufbau der Oxazolineinheit der authentischen Leupyrrine als auch zum Aufbau der Oxazolineinheit für Leupylog **109**. Wie aus Schema 4.5 hervorgeht, startet die Sequenz mit dem Hydrochlorid des L-Serinethylesters (**179**). Dieses sollte chemoselektiv am Stickstoffatom zum Amid **178** acetyliert werden und in einer Cyclodehydratisierungsreaktion das entsprechende Oxazolin (nicht gezeigt) liefern, welches anschließend zum Oxazol **177** dehydriert werden könnte.



Schema 4.5: Retrosynthetische Überlegung zur Darstellung des Imidazol- und Oxazolrings ausgehend vom L-Serinethylester Hydrochlorid (**179**).

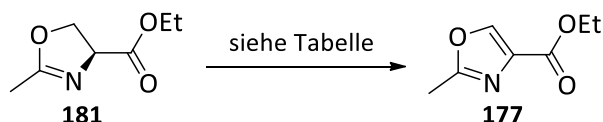
Die Überführung des Oxazols **177** in Imidazol **176** wurde von der beobachteten Nebenreaktion während der Oxazolsynthese des Furan-Oxazol-Nordfragments **140** von Leupylog **109** (Kapitel 2.3, Seite 32) inspiriert. Die Bildung des ungewünschten, korrespondierenden Imidazols sollte in dieser Arbeit gezielt genutzt werden.

Zum Start der Synthesesequenz wurde Essigsäure mit HATU aktiviert und auf Grund der größeren Nucleophilie gegenüber Sauerstoff selektiv das Stickstoffatom des Serins in ausgezeichneter Ausbeute acetyliert (Schema 4.6). Der Einsatz äquimolarer Mengen an Essigsäure und des Hydrochlorids des L-Serinethylesters (**179**) war essentiell, um eine mehrfache Acylierung auszuschließen. Da keine Nebenprodukte während dieser Reaktion zu beobachten waren, konnte Amid **180** bereits im Anschluss an eine wässrige Aufarbeitung in reiner Form bei exzellenter Ausbeute isoliert und analog zur Oxazolinsynthese der Leupyrrine mit DAST in einer Kondensationsreaktion zum Oxazolin **181** funktionalisiert werden. Auf Grund der hohen Polarität des Cyclisierungsprodukts wurde eine Destillation einer säulenchromatografischen Reinigung vorgezogen. Das in einer Ausbeute von 72% gewonnene Oxazolin **181** sollte über eine Dehydrierung mit BrCCl_3 ^[164] und DBU Oxazol **177** liefern. Dies stellt eine bewährte Methode^[165] zur Darstellung von Oxazolen dar, mit der bereits die Synthese komplexer Molekülstrukturen realisiert werden konnte.^[166, 167] Der Zugang zu Oxazol **174** bedurfte jedoch einer genauen Einstellung der Reaktionsbedingungen.



Schema 4.6: Darstellung von Oxazolin **181** ausgehend von L-Serinethylester Hydrochlorid (**179**). Die anschließende Dehydrierung zu Oxazol **177** war unter den angegebenen Bedingungen nicht erfolgreich. Reaktionsbedingungen: a) AcOH (1.0 Äq.), HATU (1.5 Äq.), NEt_3 (3.0 Äq.), MeCN, RT, 3 h, **98%**; b) DAST (1.5 Äq.), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, dann Zugabe K_2CO_3 (1.5 Äq.), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -15\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, **72%**; c) BrCCl_3 (1.05 Äq.), DBU (1.10 Äq.), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h.

Die getesteten Reaktionsbedingungen zur Optimierung der Darstellung von Oxazol **177** sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Der Einsatz eines kleinen Überschusses an DBU und BrCCl_3 lieferte keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Bei einer Reaktionszeit von 3.5 Stunden konnten nur kleine Mengen an stark verunreinigtem Produkt **177** erhalten werden (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Konzentration der Reaktionslösung lieferte leicht verbesserte Ergebnisse (Einträge 2 und 3). Die Ausbeuten waren nicht zufriedenstellend, aber Oxazol **177** konnte in reiner Form isoliert werden. Zudem zeigte sich, dass längere Reaktionszeiten den Umsatz und die Ausbeute deutlich steigern konnten. Die Kombination aus konzentrierterer Reaktionslösung und einem dreifachen Überschuss an DBU und BrCCl_3 (Eintrag 4) erlaubte die Oxazolsynthese in einer moderaten Ausbeute von 65%.

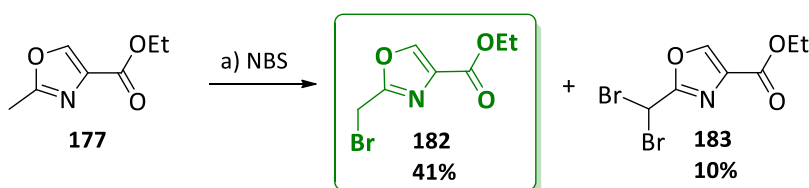
Tabelle 4.1: Studien zur Darstellung von Oxazol **177** durch Dehydrierung von Oxazolin **181** mit BrCCl₃ und DBU.

Eintrag ^a	Konz. [mol/l]	DBU [Äq.]	BrCCl ₃ [Äq.]	Zeit [h]	Ausbeute von 177 [%]
1	0.10	1.10	1.05	3.5	<13 ^b
2	0.16	1.10	1.05	6	12
3	0.20	1.12	1.06	17	29
4	0.20	3.00	3.01	14	65

^a Zugabe von BrCCl₃ in eine Lösung aus Substrat **181** und DBU in CH₂Cl₂ bei 0 °C, dann auf RT erwärmen.

^b Beobachtung von starken Verunreinigungen des Produktes aus NMR-Analyse.

Die Anwendung des etablierten Protokolls zur regioselektiven *Wohl-Ziegler*-Bromierung der benzylichschen Position ergab Oxazolbaustein **182** in einer Ausbeute von 41%. In der Literatur wurden zuvor ähnliche Ausbeuten für dieses Molekül beschrieben.^[167, 168] Da es für die Studien zur *Suzuki*-Kupplung mit Butyrolactonbaustein **99** in ausreichenden Mengen erhalten werden konnte, wurde auf eine Optimierung der Reaktion an dieser Stelle verzichtet.

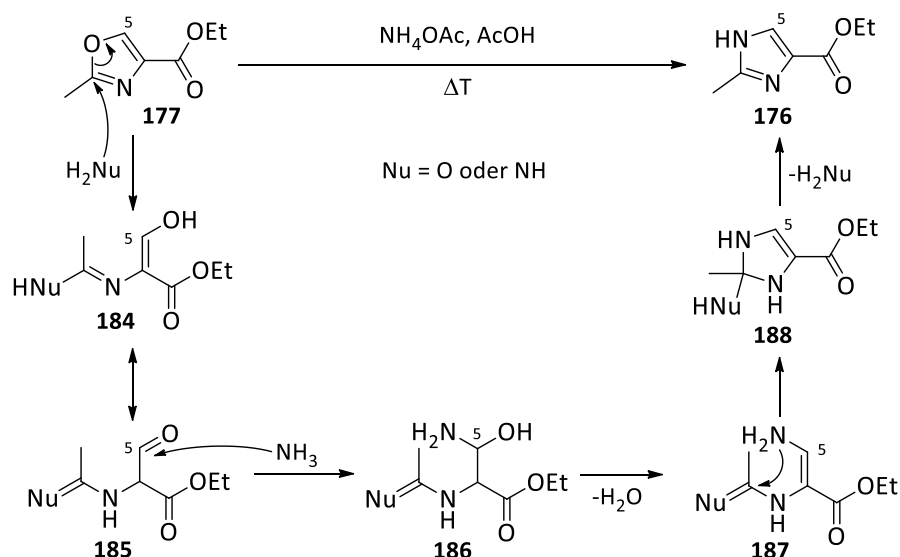
**Schema 4.7:** *Wohl-Ziegler*-Bromierung zur Darstellung von Oxazolbaustein **182**.

Reaktionsbedingungen: a) NBS (0.90 Äq.), AIBN (0.07 Äq.), CCl₄, *hν*, Reflux, 2 h, **41%** (für **182**), **10%** (für **183**).

Neben der Bromierung von Oxazol **177** sollte auch dessen Umsetzung zu Imidazol **173** untersucht werden. Die erste direkte Überführung eines Oxazols in ein Imidazol wurde bereits 1888 von *Lewy*^[169] beschrieben. *Lewy*^[170] sowie *Blümlein*^[171] hatten zuvor gezeigt, dass α -Halogenketone mit primären Amiden durch Erhitzen auf 130 °C zu Oxazolen cyclisiert werden können.¹⁹ Die Umwandlung von 4-Methyl-2-phenyloxazol zum korrespondierenden Imidazol gelang *Lewy* mit alkoholischem Ammoniak bei 220-230 °C. Aber nicht nur die Reaktion mit Ammoniak ermöglichte die Synthese weiterer Imidazolderivate aus Oxazolen.^[173] Auch mit der Verwendung von Formamid^[152] oder Ammoniumacetat,^[174, 175] die Ammoniak *in situ* generieren, ließen sich entsprechende Ergebnisse erzielen. Die Arbeiten von *Theilig et al.*^[152, 176] und *Bredereck et al.*^[177] beschäftigten sich ausführlich mit der Untersuchung der Reaktionsbedingungen und –mechanismen zur Darstellung von Imidazolen. Der postulierte Mechanismus zur Überführung von Oxazolen in Imidazole ist in Schema 4.8 beispielhaft an Oxazol **177** mit Ammoniumacetat in Essigsäure demonstriert. Im ersten Schritt wird der Oxazolring an C2-Position mittels eines Nucleophils zu Enol **184** geöffnet, welches zum

¹⁹ In gleicher Art und Weise können nach *Hantzsch*^[172] auch Thiazole synthetisiert werden.

Aldehyd **185** tautomerisieren kann. Bei dem angreifenden Nucleophil kann es sich um Ammoniak (Ammonolyse) oder Wasser (Hydrolyse) handeln.²⁰ Als Resultat eines nucleophilen Angriffs von Ammoniak an das Carbonylkohlenstoffatom an C5 bildet sich Aminoalkohol **186**, der in Folge einer Kondensationsreaktion Enamin **187** liefert. Dieses cyclisiert in einer 5-*exo-trig*-Reaktion zu Imidazolin **188** und rearomatisiert unter Abspaltung des entsprechenden Nucleophils zum Imidazol **176**.



Schema 4.8: Vereinfachter Mechanismus der Überführung von Oxazol **177** in Imidazol **176** mittels Ammoniumacetat in Essigsäure.^[152, 178]

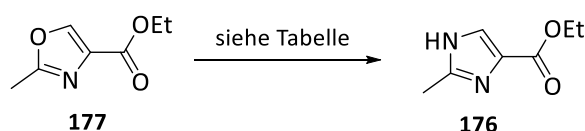
Bereits 1937 hatten *Davidson et al.*^[175] bei der Umsetzung von Benzoin oder Benzoinacetat mit Ammoniumacetat in Essigsäure die Bildung des korrespondierenden Imidazols beobachtet. Inzwischen hat sich dieses Konzept als eine Möglichkeit zum Aufbau von Imidazolen etabliert.^[151, 179] Ebenso konnte im Zuge der Oxazolsynthese von Leupylogfragment **140** (Kapitel 2.3, Seite 32) als Nebenprodukt das Imidazolderivat isoliert werden. Dieser Ansatz sollte auf die Synthese des Imidazolbausteins **176** angewendet werden. Die in Tabelle 4.2 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass eine Überführung des Oxazols **177** in Imidazol **176** grundsätzlich realisierbar ist. Während die Umsetzung mit reinem Ammoniumacetat bei 130 °C bzw. reinem Ammoniumtrifluoracetat bei 150 °C in der Zersetzung des Startmaterials resultierte (Einträge 1 und 3), war bei der Reaktion in refluxierender Essigsäure kaum ein Umsatz zu verzeichnen (Einträge 2 und 4). Die Durchführung in einem Mikrowellenreaktor^[151] bei 150 °C (300 W; Max-Power-OFF-Modus)²¹

²⁰ Ammoniak stammt aus dem Gleichgewicht zwischen Ammoniumacetat und Ammoniak/Essigsäure. Wasser kommt in Spuren in der Essigsäure sowie im Ammoniumacetat vor und würde zusätzlich im Verlauf der Reaktion gebildet werden.

²¹ Das Reaktionsvial wird im Max-Power-OFF-Modus mit der eingestellten Leistung (300 W) bestrahlt, bis die gewünschte Temperatur (150 °C) erreicht ist. Im Anschluss wird die Temperatur durch kurze Bestrahlungssequenzen mit geringerer Leistung gehalten.

erlaubte die Darstellung des Imidazols **176**. Es wurde festgestellt, dass die Verwendung von fünf anstatt zehn Äquivalenten an Ammoniumacetat bzw. Ammoniumtrifluoracetat zu einer Verdopplung der Ausbeute führte (Eintrag 5 und 7). Ein vollständiger Umsatz konnte unter keinen der getesteten Bedingungen erzielt werden. Die säulenchromatografische Trennung von Edukt und Produkt war aber auf Grund der stark unterschiedlichen R_f -Werte problemlos möglich.

Tabelle 4.2: Versuche zur Überführung von Oxazol **177** in Imidazol **176**.



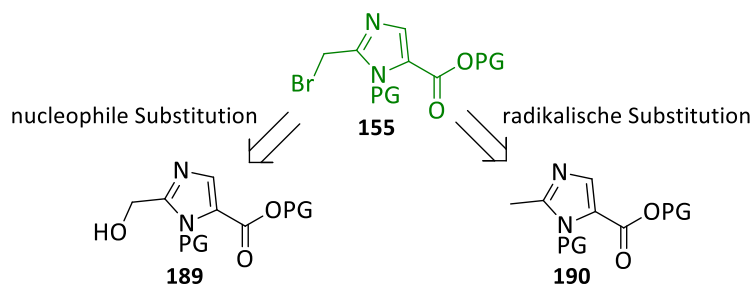
Eintrag	Reagenz	Äq.	LM	Konz. [mol/l]	Temperatur	Zeit [h]	Ausbeute von 176 [%]	Umsatz [%] ^d
1	NH ₄ OAc	10	neat	-	130 °C	4	- ^c	- ^c
2	NH ₄ OAc	10	AcOH	1.0	Reflux	8	-	11
3	NH ₄ OAcF ₃	10	neat	-	150 °C	4	- ^c	- ^c
4	NH ₄ OAcF ₃	10	AcOH	1.0	Reflux	7.5 ^b	-	12
5^a	NH ₄ OAc	5.0	AcOH	0.3	150 °C	0.25	56	64
6^a	NH ₄ OAc	10	AcOH	0.3	150 °C	0.25	20	46
7^a	NH ₄ OAcF ₃	5.1	AcOH	0.3	150 °C	0.25	50	61
8^a	NH ₄ OAcF ₃	10	AcOH	0.3	150 °C	0.25	25	41

^a Reaktion im Mikrowellenreaktor bei 300 W (Max-Power-OFF-Modus); ^b Reaktion anschließend 13 h bei RT fortgesetzt; ^c Zersetzung des Startmaterials, Beobachtung aus Reaktionskontrolle; ^d Bestimmung durch reisoliertes Startmaterial **177** nach Säulenchromatografie.

Im Gegensatz zu den literaturbekannten Beispielen wurde in diesem Fall kein dreifachsubstituiertes Oxazol als Edukt eingesetzt. Die Verwendung des 2,4-substituierten Oxazols **177** führte nicht zur Bildung eines Ketons, sondern zur Bildung eines reaktiveren Aldehyds an C5 im Reaktionsverlauf (siehe Schema 4.8, vorherige Seite). Die Entstehung dieses weniger stabilen Intermediats könnte eventuell die nucleophile Oxazolöffnung erschweren und somit eine mögliche Erklärung für den geringen Umsatz der Reaktion liefern.

Obwohl die Darstellung aus Oxazol **177** erfolgreich durchgeführt wurde, sollte für den Imidazolbaustein ein effektiverer synthetischer Zugang erarbeitet werden, bei dem direkt von einem Imidazol-Präkursor ausgegangen wird. Als Alternative wurden zwei Strategien verfolgt, die auf unterschiedliche Weise eine Bromierung an der benzylicischen Position vornehmen. Während für eine radikalische Substitution unter den bewährten *Wohl-Ziegler*-Bedingungen 2-Methylimidazolderivat **190** zu synthetisieren ist, erfordert eine nucleophile Substitution ein 2-Hydroxymethylimidazolderivat **189** als Substrat (Schema 4.9). In der Literatur wurden bereits *Appel*-Reaktionen^[180] unter

Verwendung von PPh_3 und elementarem Brom^[181] an einer benzylichen Hydroxyfunktion eines Imidazols^[182] beschrieben.²²



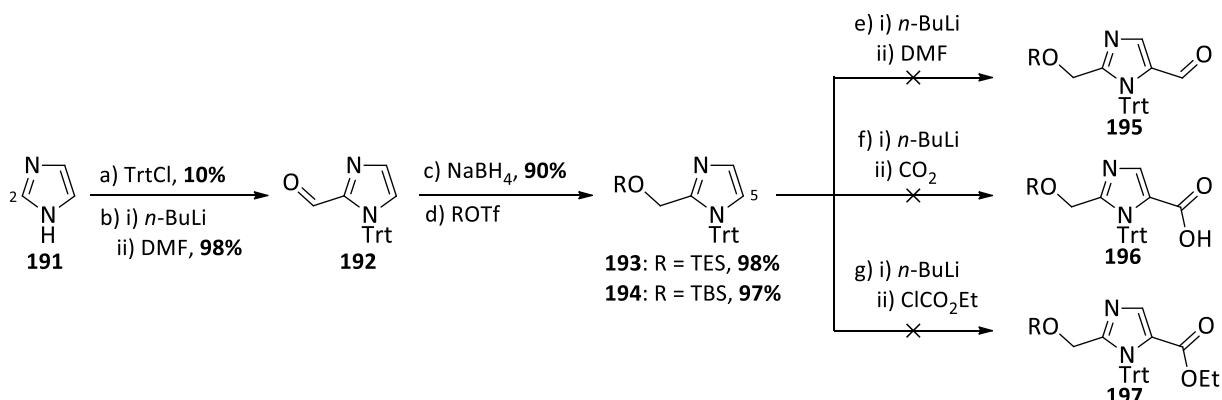
Schema 4.9: Retrosynthetische Überlegung zur Darstellung des Imidazolbausteins **155** über zwei verschiedene Bromierungsmethoden. PG = Schutzgruppe.

Die benzyliche Hydroxyfunktion sollte über eine Reduktion des zuvor eingeführten Aldehyds **192** erreicht werden (Schema 4.10). Zunächst war jedoch die Schützung des Aminstickstoffs erforderlich, um dessen Funktionalisierung in den folgenden Reaktionsschritten zu verhindern. Die Schutzgruppe sollte einerseits in der Lage sein Lithierungsbedingungen zu tolerieren und andererseits wieder leicht zu entfernen sein. In der Literatur wurden bereits diverse Schutzgruppen bezüglich ihrer Anwendbarkeit bei der Modifizierung von Imidazolen diskutiert.^[184, 185] Die Triphenylmethyl- bzw. Trityl-Schutzgruppe^[186] erschien in diesem Zusammenhang besonders gut geeignet. Die gewünschte Formylierung von *N*-Trityl-imidazol an C2-Position war literaturbekannt^[187] und die Abspaltung leicht unter sauren Bedingungen^[188] möglich. Zur Installation der Schutzgruppe wurde Imidazol (**191**) mit Natriumhydrid und Tritylchlorid umgesetzt.^[189] Der Versuch, das entstandene *N*-Trityl-imidazol (nicht gezeigt) säulenchromatografisch über Kieselgel aufzureinigen, misslang, da das Produkt kaum vom Säulenmaterial zu eluieren war und die Ausbeute wesentlich minderte. Die Isolation des geschützten Imidazols in reiner Form gelang schließlich mittels Umkristallisation in Methanol. Zur Darstellung des Aldehyds **192** wurde selektiv die C2-Position²³ mit *n*-BuLi lithiiert und mit DMF abgefangen. Die darauffolgende Reduktion mit NaBH_4 ^[191] und Umsetzung mit TES- bzw. TBSOTf lieferte die silylgeschützten, primären Alkohole **193** und **194** in ausgezeichneten Ausbeuten. Wie Schema 4.10 zu entnehmen ist, konnte jedoch keine dieser Verbindungen weiter an C5 funktionalisiert werden. Nach Behandlung mit *n*-BuLi war weder die Überführung zum Aldehyd **195** mit DMF^[192] noch zur Carbonsäure **196** mit CO_2 ^[193] oder zum Ethylester **197** mit Chlorameisensäureethylester^[194] zu realisieren. Isoliert werden konnten jeweils nur silylgeschütztes und entschütztes Startmaterial. Unklar war, ob bereits die *ortho*-Lithiierung an C5 oder erst die Reaktion mit dem anschließend zugegebenen Elektrophil scheiterte. Möglicherweise hätten die Imidazole **193** und **194** bei

²² Alternativ existieren Präzedenzen für nucleophile Substitutionen einer benzylichen Hydroxyfunktion von Furan- und Pyridinderivaten.^[183]

²³ Der Wasserstoff an der C2-Position weist die größte C-H-Acidität im *N*-Trityl-Imidazolmolekül auf, da auf Grund des negativen induktiven Effekts der beiden benachbarten Stickstoffatome diese C-H-Bindung am stärksten polarisiert und das korrespondierende Carbanion am stärksten stabilisiert ist.^[190]

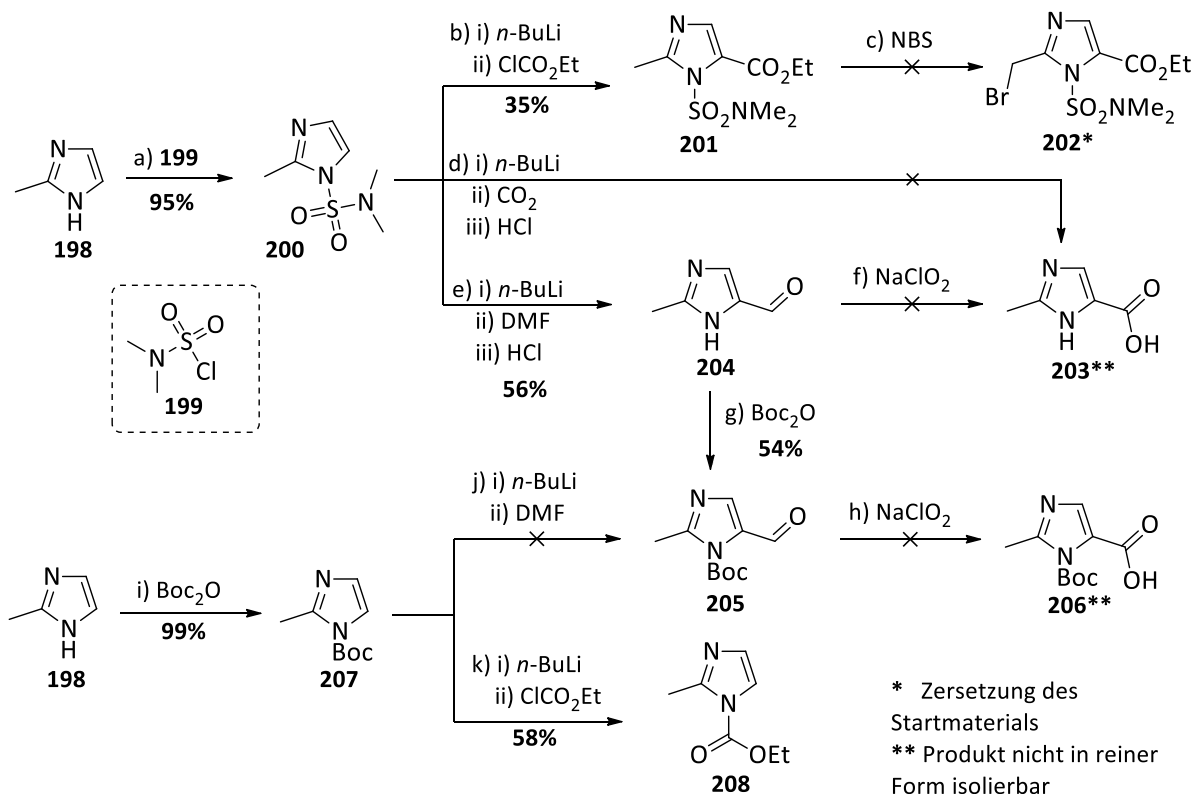
Verwendung von *s*-BuLi oder *t*-BuLi an C5 lithiiert werden können. Sicher war jedoch, dass der Einsatz einer *N,N*-Dimethylsulfamoylschutzgruppe die Substitution sowohl an C2 als auch C5 erlaubt.^[182, 185, 195]



Schema 4.10: Versuche zur Darstellung des Imidazolbausteins ausgehend von Imidazol (**191**).

Reaktionsbedingungen: a) TrtCl (1.2 Äq.), NaH (1.5 Äq.), THF, 0 °C → RT, 13 h, **10%**; b) *n*-BuLi (1.2 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, dann Zugabe DMF (3.0 Äq.), -78 °C → RT, 1 h, **98%**; c) NaBH₄ (1.0 Äq.), EtOH, 0 °C, 30 min, **90%**; d) TESOTf (1.2 Äq.), NEt₃ (1.3 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 1 h, **98%**; TBSOTf (1.2 Äq.), NEt₃ (1.3 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 3 h, **97%**; e) *n*-BuLi (1.2 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, dann Zugabe DMF (2.3 Äq.), -78 °C → RT, 1.5 h; f) *n*-BuLi (1.25 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, dann Zugabe CO₂, -78 °C → RT, 1 h; g) *n*-BuLi (1.25 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, dann Zugabe ClCO₂Et (1.10 Äq.), -78 °C → RT, 1 h.

Neben der Schutzgruppenstrategie wurde auch der retrosynthetische Ansatz geändert. Diese Entscheidung war auf die partielle Entschützung der primären Alkohole während der Substitutionsversuche an C5 zurückzuführen. Wie eingangs erwähnt, wäre anstatt des für die nucleophile Substitution benötigten Alkohols, eine Methylgruppe an C2 für die radikalische Bromierung notwendig. Durch Verwendung von kommerziell erhältlichem 2-Methylimidazol (**198**) war nur die Modifikation der C5-Position erforderlich, wodurch der synthetische Aufwand reduziert werden konnte. Mittels *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid (**199**) wurde unter basischen Bedingungen 2-Methylimidazol (**198**) in das entsprechend *N*-geschützte Imidazol **200** überführt, das nach Destillation in hervorragender Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 4.11).^[196] Die Umsetzung mit *n*-BuLi und anschließender Zugabe von Chlorameisensäureethylester lieferte Ethylester **201**. Die geringe Ausbeute von 35% resultierte, wie schon bei der Isolation des *N*-Trityl-imidazols, hauptsächlich aus der erschwerten Elution des Produkts vom Kieselgel während der säulenchromatografischen Aufreinigung. Mit den gewonnenen Mengen konnte jedoch die Bromierung der benzyliischen Position des Imidazolderivats **201** mit NBS untersucht werden. Im Gegensatz zu den zuvor verwendeten Heterocyclen ließ sich die gewünschte Bromverbindung **202** nicht herstellen. Es konnte nur die Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden. Für eine erfolgreiche Durchführung der *Wohl-Ziegler*-Bromierung sollten nach erfolgter Funktionalisierung an C5 die Schutzgruppen variiert werden.



Schema 4.11: Versuche zur Darstellung des Imidazolbausteins ausgehend von 2-Methylimidazol (**198**).

Reaktionsbedingungen: a) **199** (2.0 Äq.), NEt₃ (1.1 Äq.), Dichlorethan, 0 °C → RT, 20 h, **95%**; b) *n*-BuLi (1.25 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, dann Zugabe ClCO₂Et (1.48 Äq.), -78 °C → RT, 2 h, **48%**; NBS (1.8 Äq.), AIBN (cat.), CCl₄ oder Benzol, *hν*, Reflux, 5 h; d) *n*-BuLi (1.25 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, dann Zugabe CO₂, -78 °C → RT, 1 h, dann Zugabe konz. HCl (pH = 1 einstellen), RT, 2 h; e) *n*-BuLi (1.2 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, dann Zugabe DMF (6.3 Äq.), -78 °C → RT, 1.5 h, dann Zugabe konz. HCl (pH = 1 einstellen), RT, 2 h, **56%**; f) NaClO₂ (5.0 Äq.), NaH₂PO₄ (5.0 Äq.), 2-Methyl-2-buten (15 Äq.), ^tBuOH, RT, 16 h; g) Boc₂O (1.2 Äq.), DMAP (0.11 Äq.), THF/H₂O (1:1, v:v), RT, 2 h, **54%**; h) NaClO₂ (2.7 Äq.), NaH₂PO₄ (5.4 Äq.), 2-Methyl-2-buten (8.1 Äq.), ^tBuOH, RT, 24 h; i) Boc₂O (1.2 Äq.), DMAP (0.11 Äq.), THF/H₂O (6:1, v:v), RT, 2 h, **99%**; j) *n*-BuLi (1.2 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, dann Zugabe DMF (3.0 Äq.), -78 °C → RT, 15 h; k) *n*-BuLi (1.25 Äq.), THF, 0 °C → RT, 1.5 h, dann Zugabe ClCO₂Et (1.00 Äq.), 0 °C → RT, 1 h, **58%**.

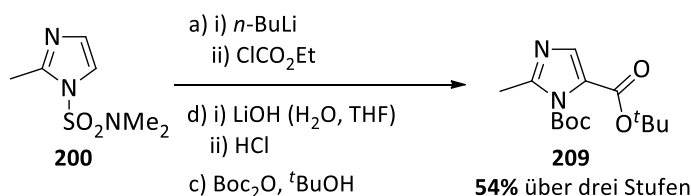
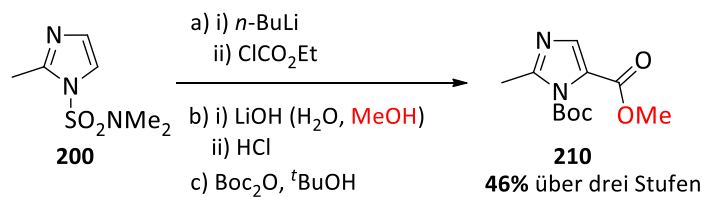
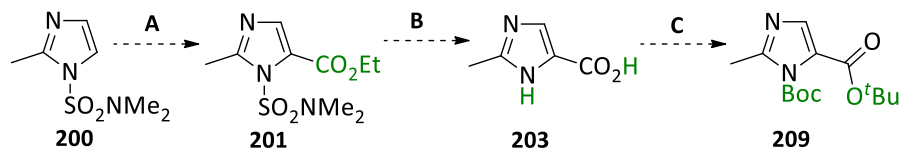
So wurde nach Einführung einer Carboxylfunktion mittels *n*-BuLi und CO₂ die Sulfonylschutzgruppe unter sauren Bedingungen entfernt. Für die entstandene freie Imidazolcarbonsäure **203** war eine hohe Wasserlöslichkeit festzustellen. Da der isoelektrische Punkt²⁴ dieser amphiprotischen Verbindung nicht bekannt war, wurde die Extraktion bei unterschiedlichen pH-Werten der wässrigen Phase durchgeführt. Es war jedoch nicht möglich **203** auf diesem Wege in reiner Form zu isolieren. Parallel wurde eine *Pinnick*-Oxidation^[198] des Aldehyds **204** als alternativer Zugang zu **203** untersucht. Aldehyd **204** wurde in einer literaturbekannten Synthese^[196] ausgehend vom *N*-geschützten Imidazol **200** durch Umsetzung mit *n*-BuLi und DMF und anschließender saurer Aufarbeitung in einer Ausbeute von 56% nach Umkristallisation in CH₂Cl₂ erhalten. Der Aldehyd **204** zeichnete sich ebenfalls durch eine hohe Wasserlöslichkeit aus. In diesem Fall konnte jedoch bei leicht basischem

²⁴ Der pH-Wert bei dem sich die negativen und positiven Ladungen ausgleichen und somit keine Nettoladung vorliegt, wird als isoelektrischer Punkt bezeichnet.^[197]

pH-Wert (pH = ca. 8) eine fast quantitative Extraktion aus der wässrigen Phase gelingen. Die *Pinnick*-Oxidation zur Säure **203** wurde zwar bereits in der Literatur beschrieben, aber deren Isolation in reiner Form nur mittels präparativer HPLC realisiert.^[199] Auch wenn eine solche Aufreinigung möglich gewesen wäre, stand die Entwicklung einer Synthesevorschrift im Fokus, die einen präparativ einfacheren Zugang zum Imidazolbaustein gewährt. Um die Isolation der Imidazolcarbonsäure zu verbessern, wurde Aldehyd **204** vor Anwendung des *Pinnick*-Protokolls ins Carbamat **205** überführt. Dieser Syntheseweg konnte das Boc-geschützte Oxidationsprodukt **206** jedoch ebenfalls nicht in reiner Form liefern. Somit wurde ein neuer Ansatz verfolgt, in dem Boc-geschütztes Imidazol **207** mit *n*-BuLi und anschließender Zugabe von Chlorameisensäureethylester an C5 zum entsprechenden Ethylester umgesetzt wurde. Dabei war zu beobachten, dass die zuvor in ausgezeichneter Ausbeute im 2-Methylimidazol (**198**) eingebaute Boc-Schutzgruppe durch den Chlorameisensäureethylester substituiert wurde und Carbamat **208** bildete. Wie die Trityl-Schutzgruppe schien auch die Boc-Schutzgruppe ungeeignet für eine Funktionalisierung an C5 zu sein. Diese Vermutung stand im Einklang mit dem gescheiterten Versuch einer Formylierung von **207** mit *n*-BuLi und DMF an dieser Position.

Auf Basis der gewonnenen Ergebnisse konnten wichtige Rückschlüsse auf Reaktivitäten und Eigenschaften der entsprechenden Zwischenprodukte gezogen werden, die zur Entwicklung der in Schema 4.12 illustrierten Synthesesequenz beitrugen. Da sich zur Funktionalisierung der C5-Position sich der Einsatz einer *N,N*-Dimethylsulfamoylschutzgruppe als essentiell herausstellte, wurde das entsprechende *N*-geschützte 2-Methylimidazol **200** als Ausgangssubstanz verwendet. Nach Überführung mit *n*-BuLi und Chlorameisensäureethylester zum Ethylester **201** wurde von einer säulenchromatografischen Aufreinigung abgesehen, um den Materialverlust auf der Säule zu verhindern. Als Rohprodukt wurde **201** in der folgenden Entschützungskaskade eingesetzt. Hinsichtlich der gescheiterten Bromierung der Verbindung **201** sollte ein Austausch der Schutzgruppen vorgenommen werden. Zunächst sollte durch die Behandlung mit wässriger LiOH-Lösung in Methanol der Ethylester gespalten und direkt im Anschluss durch Einstellung eines sauren pH-Wertes (pH = 1) mit konz. Salzsäure die Sulfamoyl-Entschützung erzielt werden. Das organische Lösungsmittel sollte entfernt und Imidazolcarbonsäure **203** aus der wässrigen Phase bei unterschiedlichen pH-Werten mit EtOAc extrahiert werden. Das erhaltene Rohprodukt sollte mit Boc₂O und DMAP in *t*-Butanol umgesetzt werden, um simultan die Boc-Schutzgruppe am freien Amin und die *tert*-Butyl-Schutzgruppe an der freien Säure einführen zu können. Es konnte jedoch nicht der gewünschte *tert*-Butylester **209** sondern der Methylester **210** isoliert werden. Das verwendete Methanol als Lösungsmittel während der Esterspaltung reagierte unter den sauren Bedingungen zur anschließenden Entfernung der Sulfamoylschutzgruppe mit der freien Carboxylfunktion zum Methylester. Trotzdem konnte die Darstellung dieser Verbindung die Leistungsfähigkeit dieser Route

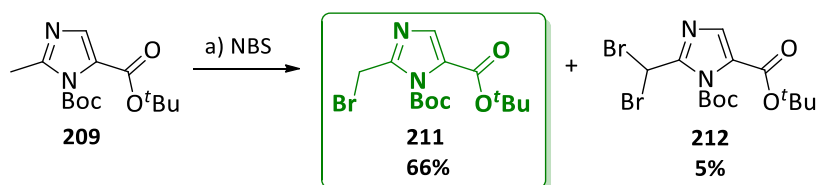
demonstrieren. Der Austausch des Methanols durch THF im zweiten Reaktionsschritt erlaubte die Synthese des der Schutzgruppenstrategie entsprechend gewünschten Imidazolderivats **209** in einer Ausbeute von 54% über drei Stufen. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von über 80% pro Reaktionsschritt.



Schema 4.12: *Oben:* Allgemeine dreistufige Synthesesequenz zur Darstellung von Imidazolbaustein **209** ausgehend von **200**; **A:** Einführung der Ethylesterfunktion, **B:** Ethylesterspaltung und Entfernung der Sulfamoylschutzgruppe, **C:** simultane *tert*-Butyl- und Boc-Schutzung. *Unten:* Dreistufige Synthesesequenz zur Darstellung von **209** und **210**. Bei Verwendung von MeOH als Lösungsmittel im zweiten Reaktionsschritt wird die Säurefunktion von **203** zum Methyl ester umgesetzt.

Reaktionsbedingungen: a) *n*-BuLi (1.09 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, dann Zugabe ClCO₂Et (1.23 Äq.), -78 °C → RT, 1 h; b) LiOH (5.0 Äq.), MeOH/H₂O (1:1, v:v), 0 °C → RT, 17 h, dann Zugabe konz. HCl (pH = 1 einstellen), RT, 1.5 h; c) Boc₂O (5.0 Äq.), DMAP (0.34 Äq.), ^tBuOH, 40 °C → RT, 19 h; d) LiOH (5.0 Äq.), THF/H₂O (1:1, v:v), 0 °C → RT, 17 h, dann Zugabe konz. HCl (pH = 1 einstellen), RT, 1.5 h, **54%** über 3 Stufen (für **209**), **46%** über 3 Stufen (für **210**).

Im letzten Schritt wurde unter den etablierten Bedingungen der *Wohl-Ziegler*-Bromierung Imidazolbaustein **211** in einer moderaten Ausbeute von 66% erhalten (Schema 4.13).



Schema 4.13: *Wohl-Ziegler*-Bromierung zur Darstellung von Imidazolbaustein **211**.

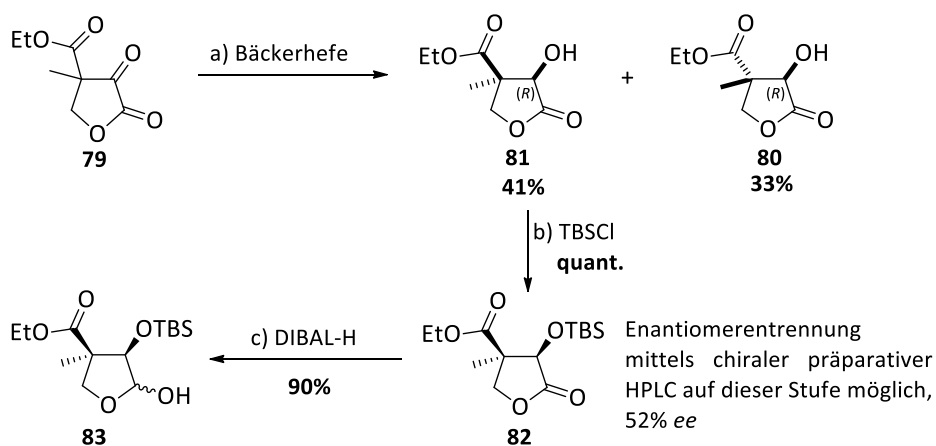
Reaktionsbedingungen: a) NBS (0.91 Äq.), AIBN (0.07 Äq.), CCl₄, *hν*, Reflux, 45 min, **66%** (für **211**), **5%** (für **212**).

Es konnte somit ein synthetischer Zugang zu fünf neuen Heterocyclusbausteinen geschaffen werden. Die jeweiligen Furan-, Thiophen-, Thiazolderivate **164–166** und Oxazol- bzw. Imidazolverbindungen **182** und **211** standen für die *Suzuki*-Kupplung mit dem Boronsäurepinacolester **99**, dessen Synthese im folgenden Kapitel 4.2.2 diskutiert werden soll, bereit.

4.2.2 Synthese des Butyrolactonbausteins

Wie bereits erwähnt, wurde in dieser Arbeit die Darstellung des γ -Butyrolactonbausteins **99** mit Hilfe des etablierten Synthesepfades für die natürlichen Leupyrrine A₁ (**1**) und B₁ (**4**) erreicht (vgl. Kapitel 2.2.2.4, Seite 20). Ergänzend hierzu sollten Studien zur Entwicklung von Eintopfreaktionsprotokollen zur Reduzierung des synthetischen Aufwands durchgeführt werden.

Ausgangspunkt war das von *Paul Wosniok* zur Verfügung gestellte racemische Gemisch des Ketolactons **79**, welches mit frischer Bäckerhefe regio- und stereoselektiv zu den Diastereomeren **80** und **81** reduziert wurde (Schema 4.14). Während die Diastereomere bereits auf dieser Stufe säulenchromatografisch trennbar waren, gelang die Trennung der Enantiomere per chiraler präparativer HPLC, erst nachdem der sekundäre Alkohol als TBS-Ether **82** geschützt wurde.²⁵ Eine DIBAL-H-Reduktion lieferte in der Folge Lactol **83**.



Schema 4.14: Darstellung des Lactols **83** nach der etablierten Syntheseroute für die Leupyrrine.

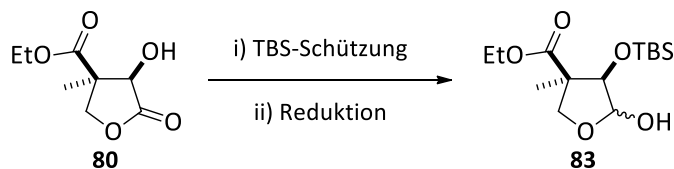
Reaktionsbedingungen: a) *Wienniger Frische Hefe (Hagold Hefe GmbH)* (24 g/g **79**), Glucose (16 g/g **79**), H₂O, RT, 21 h, **41%**, 52% ee (Bestimmung auf Stufe des TBS-geschützten Alkohols **82**); b) TBSCl (2.0 Äq.), Imidazol (2.5 Äq.), DMF, RT, 17 h, **quant.** (52% des gewünschten Enantiomers, Enantiomerentrennung *via* HPLC); DIBAL-H (1.1 Äq.), Et₂O, -65 °C, 45 min, **90%**.

Um den synthetischen Zugang zum Lactol **83** weiter zu vereinfachen, wurde versucht durch die Eruiierung geeigneter Bedingungen, die TBS-Schätzung und anschließende Reduktion in einer Eintopfreaktion zu ermöglichen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst. Dabei wurde festgestellt, dass in jedem Fall ein Überschuss an DIBAL-H für die Reduktion erforderlich ist. Unabhängig davon, ob ein Überschuss an Schützungsreagenz und Base (Einträge 1, 2 und 4) oder äquimolare Mengen (Einträge 3 und 5) eingesetzt wurden, konnte unter Verwendung nur eines Äquivalents an DIBAL-H kaum ein Umsatz verzeichnet werden. Bemerkenswerterweise wurde beim Einsatz von THF als Lösungsmittel eine geringere Zersetzung der Zwischenstufe **82** beobachtet (Einträge 4 und 5). Die isolierten Ausbeuten an gewünschtem Lactol **83** konnten bei keinen der

²⁵ Alternativ wurde Alkohol **81** mit (1S)-(+)-Camphersulfonsäurechlorid (**CSACl**)^[200] in die entsprechenden Diastereomere **81a** und **81b** überführt, die jedoch weder säulenchromatografisch noch mittels Umkristallisation erfolgreich zu trennen waren.^[201]

getesteten Bedingungen überzeugen. Es wurde entschieden, an diesem Punkt der Synthese auf weitere Untersuchungen zu verzichten und an anderer Stelle Möglichkeiten der Syntheseoptimierung zu prüfen.

Tabelle 4.3: Studien zum Eintopfreaktionskonzept zur Darstellung von Lactol **83**.

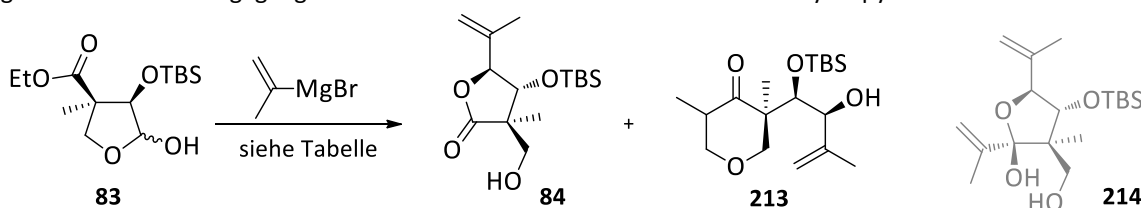


Eintrag	LM	TBS-Schützung ^a			Reduktion ^b		Ausbeute ^c von 83 [%]	Ausbeute ^c von 82 [%]
		TBSOTf [Äq.]	Base (Äq.)	Zeit [h]	DIBAL-H [Äq.]	Zeit [h]		
1	CH ₂ Cl ₂	2.6	Imidazol (1.8)	3	2.0	2.5	13	n.b.
2	CH ₂ Cl ₂	1.3	2,6-Lutidin (2.0)	16	1.4	4	26	33
3	CH ₂ Cl ₂	1.0	2,6-Lutidin (1.1)	16	1.4	4	31	33
4	THF	1.3	2,6-Lutidin (2.0)	16	1.6	4	14	72
5	THF	1.0	2,6-Lutidin (1.1)	16	1.4	4	20	69

^a Reagenzzugabe bei 0 °C, Reaktion bei RT; ^b Reagenzzugabe und Reaktion bei -78 °C; ^c isolierte Ausbeuten.

Im Anschluss konnte die etablierte *Grignard*-Tandem-Reaktion als Schlüsselschritt zum Aufbau des Butyrolactonrings **84** mit einer guten Ausbeute von 71% reproduziert werden. Bei Verwendung einer frisch geöffneten Charge des *iso*-Propenylmagnesiumbromids war jedoch die Bildung eines Nebenprodukts zu beobachten. Wie aus Tabelle 4.4 hervorgeht, handelt es sich dabei nicht um das in den vorherigen Arbeiten beschriebene Doppeladditionsprodukt **214**, sondern um das funktionalisierte Tetrahydropyran **213**.

Tabelle 4.4: Darstellung des Lactons **84** über eine *Grignard*-Tandem-Reaktion. Als Nebenprodukt wurde im Gegensatz zu den vorangegangenen Arbeiten nicht Lactol **214** sondern Tetrahydropyran **213** isoliert.

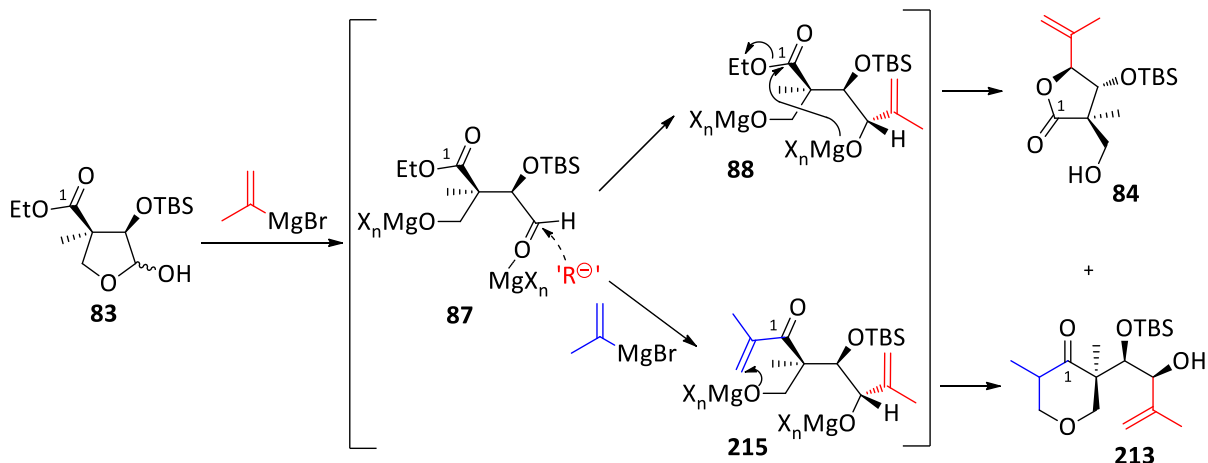


Eintrag	<i>Grignard</i> -Reagenz [Äq.]	LM	T [°C]	Zeit [h]	Ausbeute von 84 [%]	Ausbeute von 213 [%]
1	2.2 ^a	Toluol	40	15	71	–
2	2.3 ^b	Toluol	40	16	52	20

^a Verwendung einer vor einem Jahr geöffneten Charge; ^b Verwendung einer frisch geöffneten Charge.

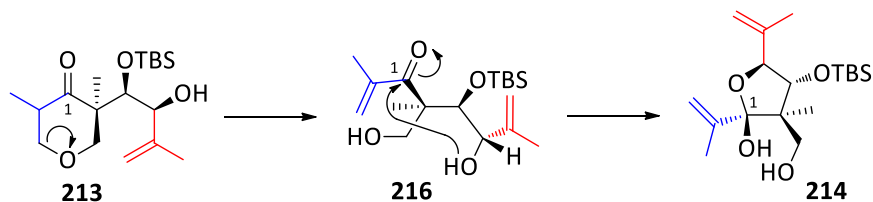
Schema 4.15 veranschaulicht den vereinfachten Mechanismus, der die Bildung des Haupt- und des Nebenprodukts begründen könnte. Bei zwei Äquivalenten des eingesetzten *Grignard*-Reagenz cyclisiert Intermediat **88** spontan in einer 5-*exo-trig*-Reaktion zu Lacton **84** (vgl. Schema 2.17, Seite 22). Bei einem größeren Überschuss an *Grignard*-Reagenz ist ein Angriff eines dritten Äquivalents

(blau hervorgehoben) an C1 der Esterfunktion denkbar. Das resultierende α - β -ungesättigte Keton **215** cyclisiert in einer Oxa-Michael-Addition zu **213**. Vermutlich hatte sich das *Grignard*-Reagenz der älteren Charge bereits teilweise zersetzt und dessen Stoffmengenkonzentration wurde somit überschätzt. Im Falle der neuen Charge führte ein *Grignard*-Überschuss zur Entstehung der Verbindung **213**, die mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte.



Schema 4.15: Vereinfachter Mechanismus der Tandem-Reaktion zur Darstellung von Lacton **84** und des Nebenprodukts **213**.

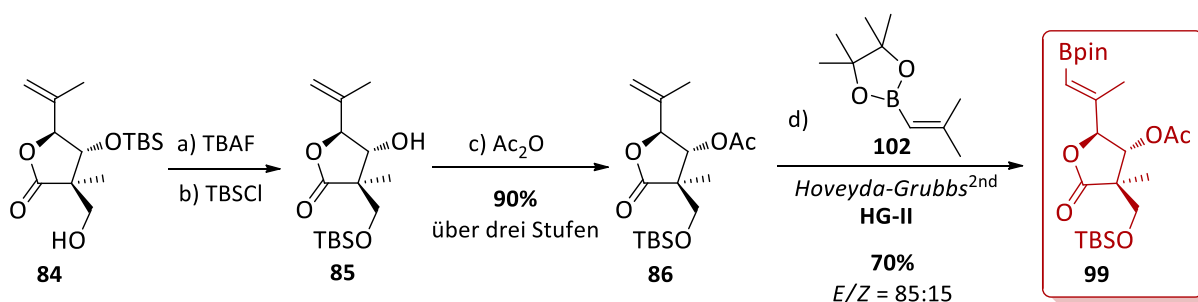
Die Bestimmung der relativen Konfiguration der Methylgruppe in α -Position zur Ketofunktion sollte über NOE-Experimente realisiert und die Bestätigung der absoluten Konfiguration über eine Mosherester-Analyse^[80, 81] realisiert werden. Da es sich bei Tetrahydropyran **213** nur um ein Nebenprodukt handelte, wurden die Messungen erst ein halbes Jahr später durchgeführt. Hierbei konnte interessanterweise die Verbindung **213** nicht mehr nachgewiesen, aber diesmal Lactol **214** eindeutig identifiziert werden. Scheinbar hatte sich Tetrahydropyran **213** unter Ringöffnung und anschließender Cyclisierung zum Lactol **214** umgelagert (Schema 4.16). Dies deutet auf eine thermodynamische Begünstigung dieses Isomers hin.



Schema 4.16: Vorgeschlagener Mechanismus zur Umlagerung von Tetrahydropyran **213** zu Lactol **214**.

Der Schutzgruppenstrategie entsprechend wurde in einer zweistufigen Synthesesequenz selektiv der primäre Alkohol als TBS-Ether **85** geschützt und an der sekundären Hydroxyfunktion eine orthogonale Acetyl-Schutzgruppe installiert (Schema 4.17). Der Versuch, die Schutzgruppen in einer Eintopfreaktion einzuführen, lieferte geringere Ausbeuten als die sukzessive Schutzungsstrategie.

Dennoch gelang es, den präparativen Aufwand zu reduzieren, da eine säulenchromatografische Aufreinigung erst auf Stufe des Acetats **86** erforderlich war. Für den Erfolg der anschließenden Kreuzmetathese zur Installation des Boronsäurepinacolesters waren eine hohe Reaktionstemperatur (Siedetemperatur von Toluol) und ein konstant spülender Argonstrom^[202] notwendig. Die hohen Temperaturen bedingten auf Grund der thermischen Instabilität^[203] des Katalysators eine relativ hohe Katalysatorbeladung (22 mol%). Der angelegte Argonstrom diente zur Entfernung des bei der Reaktion entstehenden Isobutens, um die Lage des chemischen Gleichgewichts zugunsten des gewünschten Metatheseproduktes zu verschieben. Nach Trennung der *E*- und *Z*-Isomere (*E/Z* = 85:15) mittels präparativer HPLC stand der für die *Suzuki*-Kreuzkupplung benötigte Butyrolactonbaustein **99** zur Verfügung.



Schema 4.17: Darstellung des Butyrolactonbausteins **99**.

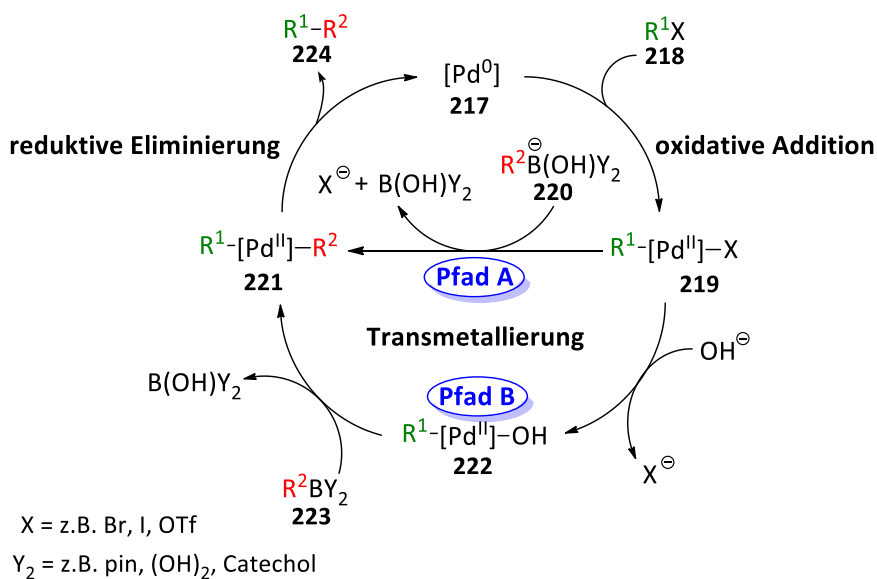
Reaktionsbedingungen: a) TBAF (1.3 Äq.), THF, RT, 20 min; b) TBSCl (1.0 Äq.), Imidazol (2.0 Äq.), DMF, 0 °C → RT, 2 h; c) Ac₂O (4.9 Äq.), Pyridin (10 Äq.), DMAP (0.1 Äq.), DCM, 0 °C dann RT, 30 min, **90%** über 3 Stufen; d) **102** (2.5 Äq.), **HG-II** (0.22 Äq.), Toluol, Reflux, 18 h, **70%**, *E/Z* = 85:15.

4.2.3 Studien zur *sp*²-*sp*³-*Suzuki*-Kreuzkupplung zum Westfragment

Der Aufbau der Westfragmente aus den entsprechenden Heterocyclen **164** – **166** bzw. **182** und **211** und dem Butyrolactonbaustein **99** orientierte sich am Synthesepan der authentischen Leupyrrine, der eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung über eine *Suzuki-Miyaura*-Reaktion^[204] (kurz *Suzuki*-Reaktion) vorsah. Diese stellt neben der *Heck*-,^[205] *Stille*-^[206] und *Negishi*-Reaktion^[207] eine der gängigsten Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen dar und ermöglicht nicht nur *sp*²-*sp*²- und *sp*²-*sp*³- sondern auch *sp*³-*sp*³-Kupplungen.^[208] Sowohl der synthetisch meist unkomplizierte Zugang zu den erforderlichen Organoborverbindungen als auch deren relativ hohe Stabilität erlauben eine präparativ leichte Handhabung der Reaktion, welche sich durch ihre Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen sowie Wasser und durch die geringe Toxizität der anfallenden Bor-Nebenprodukte auszeichnet.

Wie bei anderen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen auch, setzt sich der Katalysezyklus aus drei aufeinanderfolgenden Prozessen zusammen (Schema 4.18). Im ersten Schritt wird durch die oxidative Addition des Halogenids **218** an die Palladium(0)-Spezies des Katalysators **217** ein Organopalladium(II)-Halogenid **219** erzeugt. Anschließend erfolgt die Transmetallierung mit einem Bororganyl zur Diorganopalladium(II)-Verbindung **221**, die in Folge der reduktiven Eliminierung zur

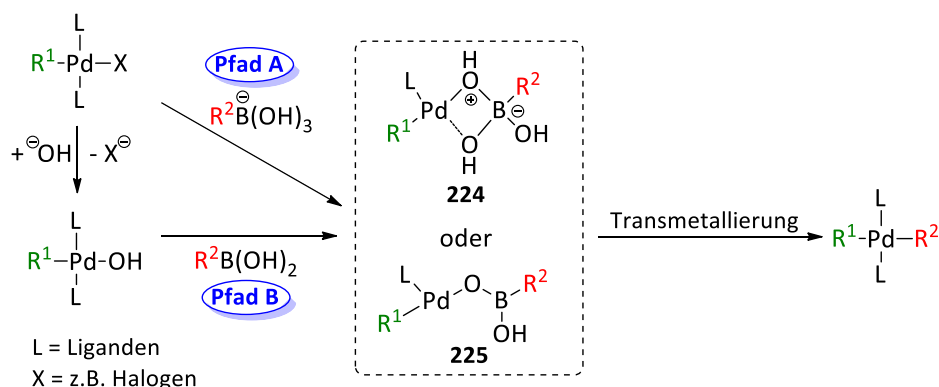
Freisetzung des gewünschten Kupplungsprodukts **224** sowie des regenerierten Katalysators **217** führt.



Schema 4.18: Allgemeiner Katalysezyklus der *Suzuki-Miyaura*-Reaktion. Die Palladiumkomplexe sind ohne Liganden und nur als *trans*-Isomere dargestellt.

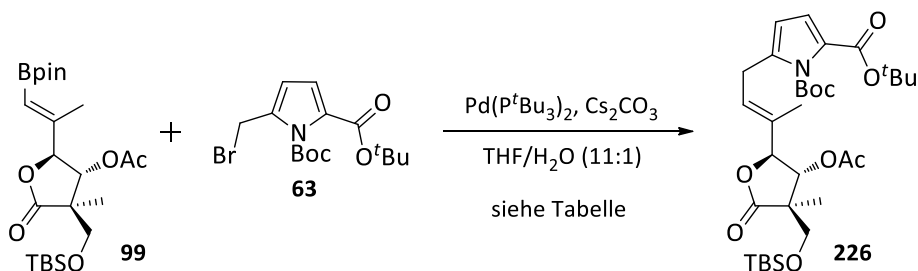
Während die Mechanismen der oxidativen Addition^[209, 210, 211, 212] und der reduktiven Eliminierung^[213] gut verstanden sind, ist der Ablauf der Transmetallierung noch nicht vollständig geklärt. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Base diesen Reaktionsschritt beschleunigt bzw. ermöglicht.^[214] Die Base kann hierbei auf verschiedene Stellen des Katalysezyklus Einfluss nehmen. Zum einen kann die Base durch Koordination an das Boratom des Borans **223** das anionische Boronat **220** (Reaktionsschritt in Schema 4.18 nicht gezeigt) erzeugen und somit die Nucleophilie des Organylrestes R^2 erhöhen und die Transmetallierung begünstigen (**Pfad A**). Zum anderen kann die Base im Anschluss an die oxidative Addition das Halogenidanion über einen Ligandenaustausch substituieren und den Oxopalladium(II)-Komplex **222** bilden, der mit Boran **223** ohne weitere Unterstützung von Base zum Diorganopalladium(II)-Komplex **221** reagiert (**Pfad B**). Die hohe Reaktivität im Transmetallierungsschritt resultiert vermutlich aus der Reaktivität der Palladium-Sauerstoff-Bindung²⁶ sowie der hohen Oxophilie des Borans.^[216] Zudem soll die Base durch Koordination an Komplex **221** über Bildung eines pentavalenten Komplexes die reduktive Eliminierung fördern.^[217] 2016 hatten *Denmark et al.*^[218] die sauerstoffverbrückten Palladium-Bor-Spezies **224** und **225** als Transmetallierungszwischenstufen vorgestellt (Schema 4.19). Sowohl der Komplex mit dem vierfach als auch mit dem dreifach koordinierten Boratom übertragen den Organylrest R^2 vom Bor auf die freie Koordinationsstelle am Palladium.

²⁶ Die Reaktivität der Bindung lässt sich auf die Kombination einer harten Base (Sauerstoffanion) und einer weichen Säure (Palladiumkation) nach dem HSAB-Konzept zurückführen.^[215]



Schema 4.19: Bildung der Pd-O-B-Komplexe **224** und **225** als Transmetallierungszwischenstufen.^[218]

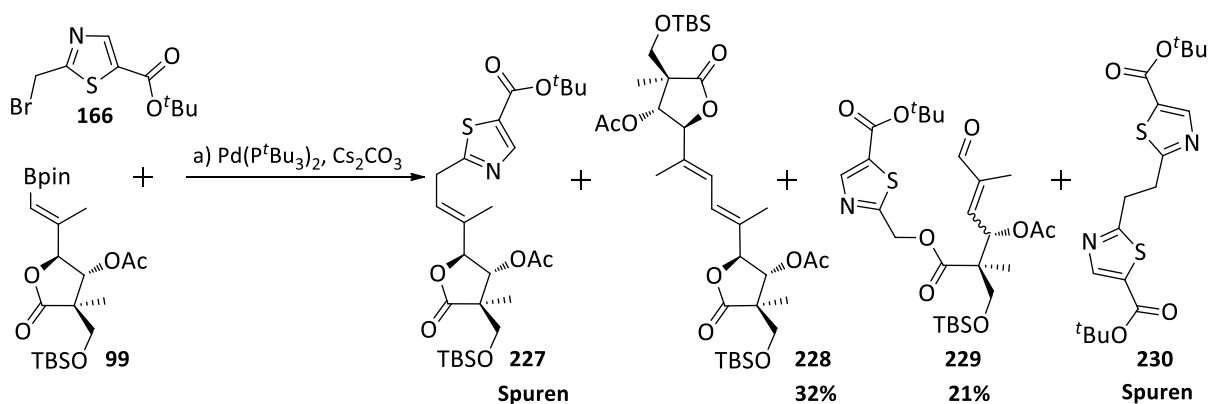
Über die Rolle der Base und die katalytisch aktive Spezies gab es in den letzten Dekaden ausführliche Diskussionen und wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt kein wissenschaftlicher Konsens erzielt. *Lennox* und *Lloyd-Jones*^[219] haben diesbezüglich einen detaillierten Überblick über Studien zu den unterschiedlichen mechanistischen Überlegungen und Interpretationen geschaffen, die zu Pfad A^[220] oder Pfad B^[217, 221] als dominanten Transmetallierungsschritt tendieren. Für die gezielte Einstellung optimaler Reaktionsbedingungen ist ein umfassendes Verständnis dieser Mechanismen notwendig. Die Synthesestrategie der Westfragmente der Leupyrrine und Leupylogs basierte auf der Umsetzung eines Alkenylborans mit Benzylhalogeniden diverser Heteroaromaten, für die in der Literatur bereits einige Beispiele zur Verknüpfung von Thiophenen,^[222] Furanen,^[223] Isoxazolen,^[224, 225] Pyridinen,^[222, 223, 225] und Indolen^[223] beschrieben wurden. Für Pyrrolbaustein **63** wurden von *Daniel Herkommer* im Rahmen der Totalsynthese von Leupyrrin A₁ (**1**) adäquate Reaktionsbedingungen eruiert.^[111] Da sich gezeigt hatte, dass das Bromid **63** durch alkoholische Lösungsmittel zum entsprechenden Ether und durch Wasser zum entsprechenden Alkohol substituiert wurde, sollten Protokolle mit entsprechenden Lösungsmittelgemischen^[226] vermieden werden. Auch wenn es Beispiele für wasserfreie *Suzuki*-Reaktionen gibt,^[227] erwies sich der Zusatz von Wasser jedoch als essentiell, um einen praktikablen Reaktionsfortschritt und vollen Umsatz erzielen zu können. Der Wassergehalt der Reaktionsmischung sollte dabei aber weiterhin relativ gering gehalten werden. Die Kombination aus einer 11:1-Mischung von THF und Wasser als Lösungsmittel, Cs₂CO₃ als Base und der Verwendung des sterisch stark gehinderten und elektronenreichen Tri-*tert*-butylphosphinliganden (P^tBu₃)^[228–230] lieferte das Kupplungsprodukt in einer Ausbeute von 71% (Eintrag 1, Tabelle 4.5). *Paul Wosniok* konnte später zeigen, dass sowohl die Verringerung der Basenäquivalente (Eintrag 2) als auch der Katalysatorbeladung (Eintrag 4) einen negativen Einfluss auf die Ausbeute hatte. Mit Erhöhung der Basenäquivalente konnte hingegen die Ausbeute auf 77% gesteigert werden.

Tabelle 4.5: Ausgewählte Ergebnisse aus den Versuchsreihen von *Daniel Herkommer* und *Paul Wosniok* zur Optimierung der Reaktionsbedingungen der *Suzuki*-Reaktion zur Darstellung von **226**.

Eintrag	63 [Äq.]	Katalysator [Äq.]	Base [Äq.]	Temperatur	Zeit [h]	Ausbeute von 226 [%]
1 ^a	2.0	0.25	1.6	RT	14	71
2 ^b	2.0	0.25	1.3	RT	15	43
3 ^b	1.3	0.22	1.8	RT	19	77
4 ^b	1.2	0.10	1.6	RT	18	43

Werte aus der Dissertation von ^a *Daniel Herkommer*,^[111] ^b *Paul Wosniok*^[113] entnommen.

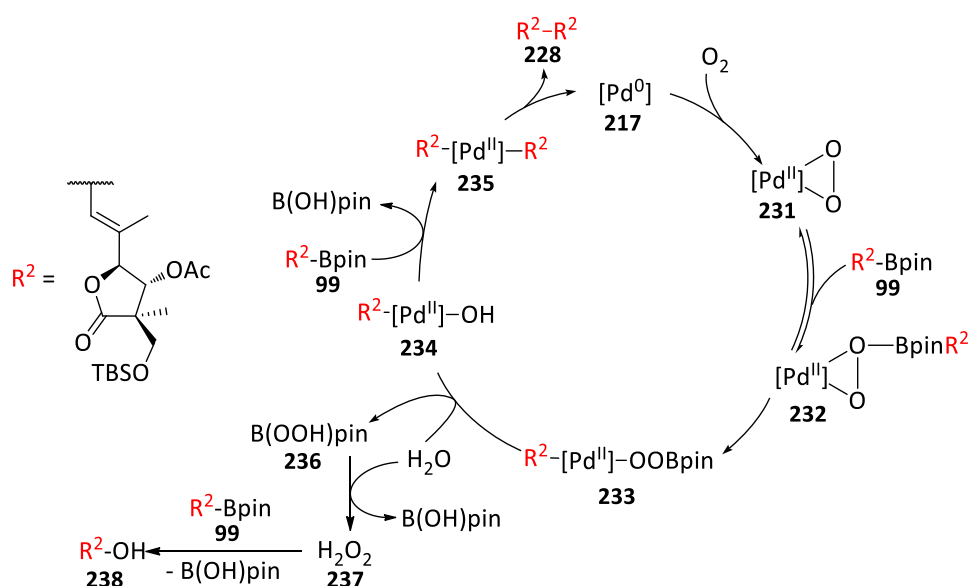
Auf Basis dieser Ergebnisse wurde eine Testreaktion mit dem Thiazolderivat **166** durchgeführt. Wie in Schema 4.2 dargestellt, konnte das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **227** nur in Spuren nachgewiesen und die Nebenprodukte **228–230** isoliert werden.

**Schema 4.20:** Versuch der Verknüpfung von **166** mit **99** über eine *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung.

Reaktionsbedingungen: a) **99** (1.0 Äq.), **166** (2.0 Äq.), Pd(P^tBu₃)₂ (0.25 Äq.), Cs₂CO₃ (1.6 Äq.), THF/H₂O (11:1, v:v), RT, 16 h.

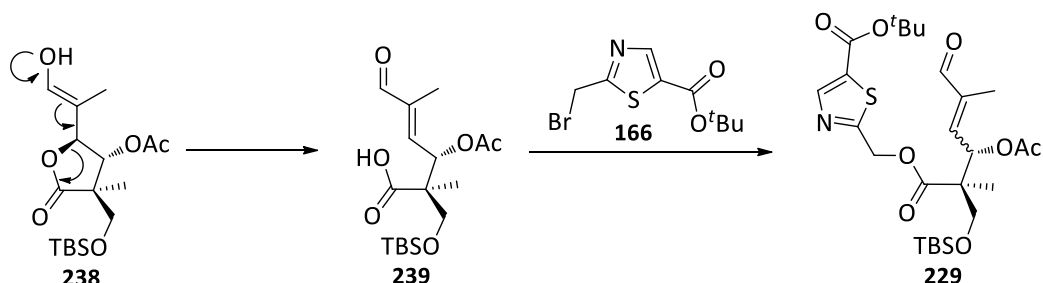
Der Großteil des Boronsäurepinacolesters **99** und des Bromids **166** gingen unverbraucht aus der Reaktion hervor und konnten reisoliert werden. Die Rückgewinnung des letzteren lässt auf eine unzureichende oxidative Addition am Palladiumatom schließen. Die Bildung des dimerisierten Thiazols **230** weist zudem auf eine langsam verlaufende Transmetallierung hin, die eine Homokupplung des Substrats **166** bewirkt.^[231] Die Entstehung von Dimer **228** und Aldehyd **229** geht wahrscheinlich auf eine oxidative Homokupplung von **99** in Gegenwart von Sauerstoff zurück.^[232] In dem von *Amatore* und *Jutand*^[233] postulierten Mechanismus reagiert die Palladium(0)-Spezies des

Katalysators **217** mit Sauerstoff zum Palladium(II)-peroxokomplex **231**, an dem der Boronsäureester **99** unter Ausbildung von Verbindung **232** bindet (Schema 4.21). In einer anschließenden Transmetallierung wird Organylrest R^2 auf das Palladium übertragen. Die am Palladium koordinierte Perborsäure der entstandenen Verbindung **233** wird durch Wasser zum Oxopalladium(II)-Komplex **234** substituiert. Mittels Transmetallierung eines weiteren Organylrestes R^2 wird der Diorganopalladium(II)-Komplex **235** erhalten, der über eine reduktive Eliminierung das Homokupplungsprodukt **228** sowie den regenerierten Palladium(0)-Komplex **217** liefert. Die Bildung des Aldehyds **229** resultiert indirekt aus Freisetzung der Perborsäure **236**, die direkt (nicht gezeigt) oder nach Hydrolyse zu Wasserstoffperoxid (**237**) ein drittes Molekül des Boronsäureesters **99** zum Enol **238** oxidieren kann.



Schema 4.21: Mechanismus der oxidativen Homokupplung während der *Suzuki*-Reaktion in Anwesenheit von Sauerstoff.^[233]

Enol **238** liefert nach Umlagerung zur Säure **239** durch eine Veresterung mit Bromid **166** Enal **229** (Schema 4.22).



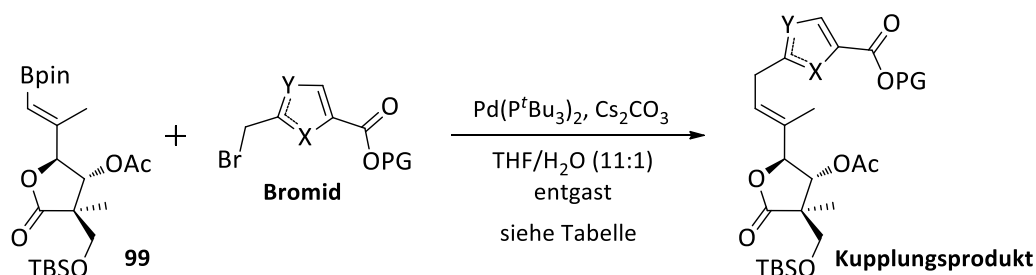
Schema 4.22: Postulierter Mechanismus zur Entstehung des Nebenproduktes **229** während der *Suzuki*-Reaktion.

Die Bildung der Nebenprodukte wurde in diesem Fall durch zwei Faktoren begünstigt. In der ersten Testreaktion wurde auf Entgasen des Lösungsmittels verzichtet, wodurch nicht unter sauerstofffreien

Bedingungen gearbeitet wurde. Zudem verläuft die oxidative Addition am $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ -Katalysator auf Grund der sterisch stark gehinderten Phosphinliganden nach einem dissoziativen Mechanismus. Das heißt, dass es sich bei der katalytisch aktiven Spezies um den einfach koordinierten 12-Valenzelektronen-Komplex $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)$ handelt, der aus der Dissoziation eines P^tBu_3 -Liganden resultiert.^[234] Diese geringe koordinative Sättigung sollte die Bindung eines Sauerstoffmoleküls am Palladiumatom erleichtern. Zudem schien die oxidative Addition des Organylhalogenids erschwert zu sein und nur in geringem Maße mit dem Sauerstoffmolekül um die Koordinationsstelle am Palladium zu konkurrieren. Für die folgenden Kreuzkupplungsversuche wurden alle verwendeten Lösungsmittel mit Hilfe der „Freeze-Pump-Thaw“-Technik entgast.

Wie aus Tabelle 4.6 hervorgeht, wurde der Versuch unternommen, alle synthetisierten Heterocyclusbausteine **164–166**, **182** und **211** unter den optimierten Reaktionsbedingungen und unter Verwendung von entgastem Lösungsmittel mit Boronsäurepinacolester **99** zu den entsprechenden Westfragmenten umzusetzen. Hierbei ließ sich Furanbaustein **164** fast quantitativ in das gewünschte Kupplungsprodukt **240** überführen (Eintrag 1). In allen anderen Fällen erwiesen sich die gewählten Bedingungen als unzureichend und lieferten bestenfalls Spuren des Westfragments.

Tabelle 4.6: Suzuki-Kupplungen zwischen Butyrolactonbaustein **99** und den Heterocyclusbausteinen **164–166**, **182** und **211**.



Eintrag ^a	Bromid	[Äq.]	Katalysator [Äq.]	Base [Äq.]	Zeit [h]	Kupplungs- produkt	Ausbeute [%]
1	164 (Furan)	1.6	0.26	1.6	18	240	99
2	165 (Thiophen)	2.0	0.25	1.6	21	241	Spuren
3	166 (Thiazol)	1.5	0.25	1.6	16	227	Spuren
4	182 (Oxazol)	1.4	0.26	2.1	19	242	-
5	211 (Imidazol)	1.6	0.26	2.1	19	243	-

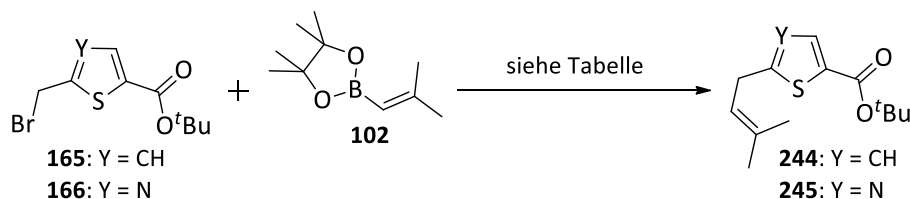
^a Reaktionsführung bei RT und 0.15 M; LM mittels „Freeze-Pump-Thaw“-Technik entgast.

Erneut gelang es, den Großteil des jeweils eingesetzten Bromids zu reisolieren. Dies weist auf eine erschwerte Palladiuminsertion in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung während der oxidativen Addition hin. Diese Beobachtung ist bemerkenswert, da der P^tBu_3 -Ligand mit seinen verzweigten Alkylresten auf Grund des hohen sterischen Anspruchs in Kombination mit dem elektronenreichen Charakter die oxidative Addition begünstigen sollte. Sperrige Liganden erhöhen die Energie des Grundzustands des Katalysators stärker als die der niederkoordinierten und katalytisch aktiven Katalysatorspezies.^[235]

Die geringere Energiedifferenz erleichtert die Ligandendissoziation und somit die anschließende Koordination des Halogenids am Metallzentrum. Die Erhöhung der Elektronendichte an diesem Metallzentrum mittels elektronenreichen Liganden fördert die nachfolgende Insertion in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung. Mit der Verwendung des Tricyclohexylphosphan-Liganden (PCy₃) konnte beispielsweise eine der ersten Kreuzkupplung von Arylchloriden ermöglicht werden.^[236] *Fu et al.*^[228–230, 237] demonstrierten später in zahlreichen Studien die Leistungsfähigkeit von Alkylphosphinliganden wie PCy₃ oder P^tBu₃. Letzterer konnte zudem von *Hartwig et al.* als potenter Ligand für Palladium-katalysierte Reaktionen zum Aufbau von Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen^[238] und zur Arylierung Ketonen und Malonaten^[239] vorgestellt werden.

Für weitere Untersuchungen zur *Suzuki*-Reaktion der restlichen Heterocyclusbauusteine wurde die Verwendung des kommerziell erhältlichen Boronsäurepinacolesters **102**, der in der *Grubbs*-Metathese zur Darstellung des Butyrolactonbaustein **99** zum Einsatz kam, als Testsystem präferiert. Somit sollte der Materialverlust an wertvollem Baustein **99** minimiert werden. Zunächst wurde ein von *Hiyama et al.*^[222] publiziertes Protokoll überprüft, mit dem bereits eine *Suzuki*-Kreuzkupplung eines Boronsäurepinacolesters mit einem benzylichen Thiophenbromid realisiert werden konnte (Einträge 1 und 2). Hierbei wurde versucht, die Substrate mit dem Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)-Komplex (Pd(PPh₃)₄) als Katalysator und K₃PO₄ als Base in einer THF/Wasser-Mischung bei erhöhter Temperatur von 60 °C zur Reaktion zu bringen. Unter den beschriebenen Bedingungen gelang die Darstellung des Thiophenkupplungsprodukts **244** in einer sehr guten Ausbeute von 93% (Tabelle 4.1, Eintrag 1).

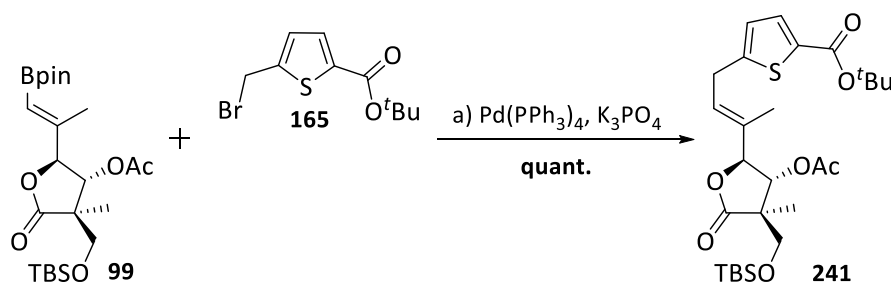
Tabelle 4.7: Versuche zu einer *Suzuki*-Reaktion von **165** und **166** mit Testsystem **102**.



Eintrag	Bromid ^a	Katalysator	Base (Äq.)	LM	T [°C]	Zeit [h]	Kupplungsprodukt	Ausbeute [%]
1 ^[222]	165	Pd(PPh ₃) ₄ 5mol%	K ₃ PO ₄ ^b (6.0)	THF	60	18	244	93
2 ^[222]	166	Pd(PPh ₃) ₄ 5mol%	K ₃ PO ₄ ^b (6.0)	THF	60	21	245	-
3 ^[237]	166	Pd(OAc) ₂ 1.5mol% + P ^t Bu ₃ 5mol%	KF (2.6)	THF	60	16	245	-
4 ^[237]	166	Pd ₂ (dba) ₃ 1.5mol% + PCy ₃ 5mol%	KF (3.3.)	THF	60	19	245	-
5 ^[237]	166	Pd ₂ (dba) ₃ 1.5mol% + PCy ₃ 5mol%	K ₃ PO ₄ (2.0)	Toluol	90	19	245	-

^a Einsatz von 1.5 Äq. des Bromids; ^b 3 M Lösung von K₃PO₄ in H₂O.

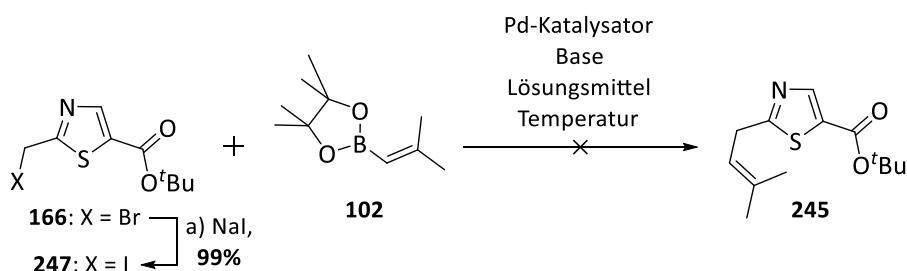
Die reaktive Spezies des $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -Katalysators ist der zweifach koordinierte 14-Valenzelektronen-Komplex $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$.^[212] Die oxidative Addition verläuft im Gegensatz zum $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)$ -Komplex somit nicht über einen dissoziativen, sondern einen assoziativen Mechanismus.^[209] Die Koordination am weniger frei zugänglichen Palladium könnte aber eventuell über π - π -Wechselwirkungen^[240] zwischen den Phenylresten des Liganden und dem zu kuppelnden Heterocyclus unterstützt werden. Eine Umsetzung des Thiazolderivats **166** konnte dagegen nicht beobachtet werden (Eintrag 2). Auch der Versuch eine Verknüpfung bei höheren Reaktionstemperaturen unter Einsatz von PCy_3 - oder P^tBu_3 -Liganden zu erzielen, wodurch unter anderem eine Kupplung von sterisch gehinderten Arylchloriden realisiert werden konnte, führte nicht zum Erfolg (Einträge 3–5).^[237] Bevor mit der Ermittlung adäquater Reaktionsbedingungen für den Thiazol- **166**, Oxazol- **182** und Imidazolbaustein **211** fortgefahren wurde, sollten zunächst die für den Thiophenbaustein **165** optimierten Reaktionsparameter im Testsystem auf die *Suzuki*-Kupplung mit dem authentischen Bausteinen **99** angewendet werden. Mit Übertragung dieser Bedingungen konnte ein zuverlässiger Zugang zum Thiophen-Westfragment **247** in quantitativer Ausbeute geschaffen werden (Schema 4.23).



Schema 4.23: Darstellung von Thiophen-Westfragment **241** über eine *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung unter den optimierten Bedingungen der Testreaktion.

Reaktionsbedingungen: a) **99** (1.0 Äq.), **165** (1.6 Äq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.08 Äq.), 3 M K_3PO_4 (aq) (6.0 Äq.), THF, 60 °C, 18 h, **quant.**

Im Rahmen seiner Bachelorarbeit sollte *Max Schönenbroicher* weitere Kupplungsprotokolle auf das bewährte Testsystem anwenden (Schema 4.24).^[241] Um die oxidative Addition zu begünstigen, sollte das Iodid **247**, das aus einer *Finkelstein*-Reaktion^[242] von Bromid **166** mit Natriumiodid hervorging, in den Studien zur *Suzuki*-Kupplung untersucht werden. Die geringere Bindungsenergie der Kohlenstoff-Iod-Bindung sollte deren Spaltung und die Palladium-Insertion erleichtern.^[210] Allerdings konnte unter keinen der getesteten Bedingungen Produkt **245** isoliert werden. Wie in den Studien zuvor war auch hier die Rückgewinnung des nicht umgesetzten Halogenids möglich.



Schema 4.24: Versuche zu einer *Suzuki*-Reaktion von Iodid **247** mit **102** durch *Max Schönenbroicher*.^[241]
 Reaktionsbedingungen: a) NaI (3.6 Äq.), Aceton, RT, 15 min, **99%**.

Mit Einführung eines zusätzlichen Stickstoffatoms in den fünfgliedrigen Heterocyclus scheint die oxidative Addition wesentlich erschwert zu werden. Zwar sollte durch den elektronenziehenden Effekt dieses Stickstoffatoms die benzyliche Position elektronenärmer und die oxidative Addition erleichtert werden, aber das freie Elektronenpaar am Stickstoff kann potentiell am Palladiumatom koordinieren und somit die Insertion in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung stören.^[243] In der Literatur existieren Beispiele für *Suzuki*-Reaktionen von Thiazolen,^[244, 245] Oxazolen^[244] und Imidazolen,^[244, 246] die jedoch direkt am Ring funktionalisiert werden. Die erhöhte Reaktivität eines solchen aromatischen sp^2 -Kohlenstoffs gegenüber eines sp^3 -hybridisierten, benzylichen Kohlenstoffatoms ermöglicht vermutlich die oxidative Addition. Um die Kreuzkupplung der Heterocyclusen **166**, **182** und **211** in Zukunft erfolgreich durchführen zu können, wäre der Einsatz von *Buchwalds* Dialkylbiarylphosphinliganden **248**^[247] oder *N*-heterocyclischen Carben-Liganden (**NHCs**)^[248] oder von Amino-Palladium-Präkatalysatoren **249**^[249] zu empfehlen. Unter Verwendung dieser Katalysatorsysteme konnten Isoxazole^[224, 225] und Pyridine^[223, 225] erfolgreich an benzylicher Position verknüpft werden. Wie in Abbildung 4.2 zu erkennen ist, bietet die Vielzahl an verschiedenen Resten (R^n) die Möglichkeit die Eigenschaften der Liganden spezifisch an das Reaktionssystem anzupassen. Diese Liganden können auch in Kombination mit einem Amino-Palladium-Präkatalysator **249** verwendet werden (**L** = Ligand).

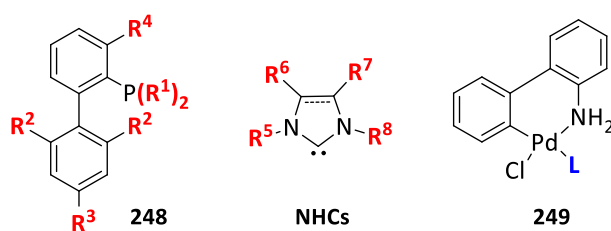


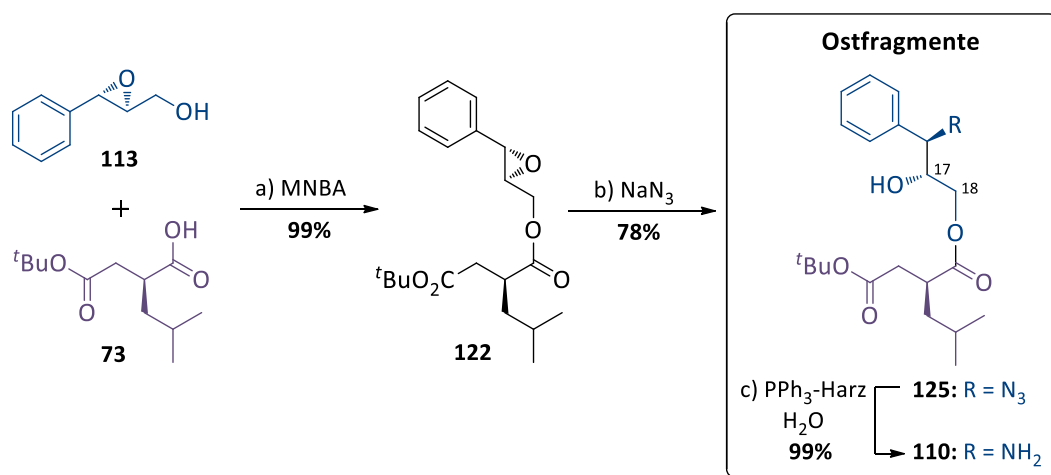
Abbildung 4.2: Allgemeine Strukturen von Dialkylbiarylphosphan- (**248**) und *N*-heterocyclischen Carben-Liganden (**NHCs**) sowie Amino-Palladium-Präkatalysatoren **249**. **R** = organischer Rest zur Einstellung der Ligandeneigenschaften, **L** = Ligand.

Zusätzlich könnte auch die Anwendung von CataCXium-Liganden^[250] oder mikrowellengestützter Protokolle^[251] eine Option für zukünftige Kupplungsstudien darstellen. Der Fokus lag nach erfolgreicher Synthese der zwei neuen Westfragmente **240** bzw. **241** auf dem Abschluss der

Totalsynthesen des Furan- bzw. Thiophenleupylogs. Von weiteren Studien zur Ermittlung geeigneter Reaktionsbedingungen einer *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung der Thiazol-, Oxazol- und Imidazolbausteine mit Butyrolacton **99** wurde somit abgesehen. Der Synthesepfad sah als nächstes die Verknüpfung von West- **240** bzw. **241** und Ostfragment **110** bzw. **125** vor. Im folgenden Kapitel 4.3 soll kurz die Synthese der benötigten Ostfragmente besprochen werden.

4.3 Synthese der Ostfragmente

Die Darstellung der vereinfachten Ostfragmente **110** und **125** richtete sich nach den Vorschriften von *Paul Wosniok*.^[113] Da sich aus den vorangegangenen Arbeiten ableiten ließ, dass die Furanseitenkette nicht primär für die biologische Aktivität verantwortlich zu sein scheint, wurde für die Leupylogsynthese das wesentlich vereinfachte Ostfragment **110** mit einer Phenylgruppe als Seitenkette gewählt. Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Epoxyalkohol **113** und dem Disäurebaustein **73**, der von *Max Schönenbroicher*^[241] im Rahmen seiner Bachelorarbeit nach dem Protokoll von *Sebastian Thiede* (siehe Kapitel 2.2.2.3, Seite 19) hergestellt und zur Verfügung gestellt wurde, konnten die Ostfragmentsynthesen in zwei bzw. drei Stufen realisiert werden (Schema 4.25). Die beiden Bausteine **113** und **73** wurden mittels einer *Shiina*-Veresterung verknüpft und das Epoxid **122** anschließend unter *Brønsted*-sauren Bedingungen regio- und stereoselektiv mit Natriumazid zum 1,2-Azidoalkohol **125** geöffnet.²⁷ Der ursprünglichen Verknüpfungsstrategie von West- und Ostfragment entsprechend, musste die eingeführte Azidfunktion zum Amin **110** reduziert werden.



Schema 4.25: Darstellung der Ostfragmente **125** und **110**, die alternative Verknüpfungsstrategien mit den Westfragmenten ermöglichen.

Reaktionsbedingungen: a) **73** (1.0 Äq.), MNBA (1.0 Äq.), DMAP (0.1 Äq.), NEt₃ (3.0 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 10 min, dann Zugabe **113** (1.2 Äq.), RT, 2 h, **99%**; b) NaN₃ (2.2 Äq.), NH₄Cl (2.0 Äq.), MeOH/H₂O (10:1, v:v), 60 °C, 5 h, **78%**; c) PPh₃-Harz (1.2 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 3 h, dann Zugabe H₂O, RT, 18 h, **99%**.

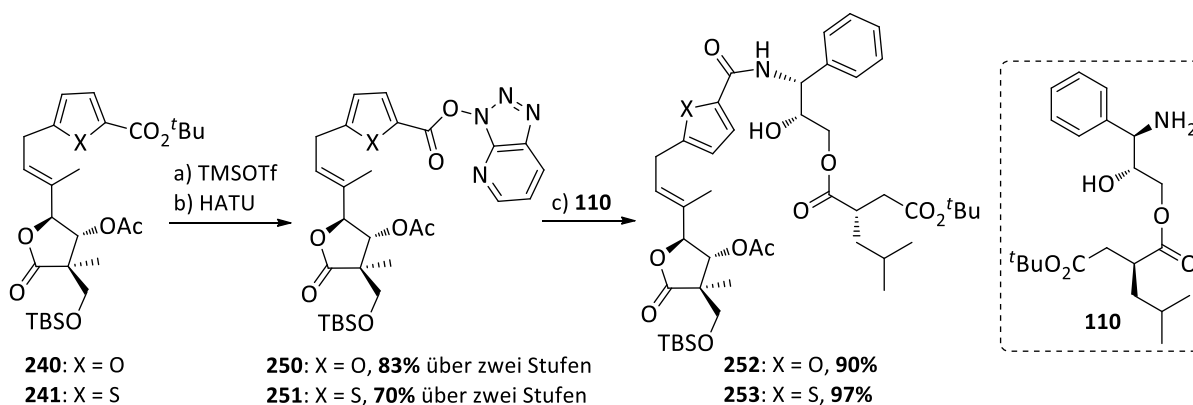
²⁷ Im Einklang mit den Ergebnissen der Ostfragmentsynthese der authentischen Leupyrrine, wurde im Zuge der Epoxidöffnung eine Migration der Disäureeinheit festgestellt (vgl. Kapitel 2.2.2.6, Seite 26). Neben dem gewünschten Ostfragment mit der Esterfunktion an C18 wurde auch die korrespondierende Verbindung **125a** mit Esterfunktion an C17 (15%) isoliert. Die Trennung beider Regioisomere erfolgte mittels präparativer HPLC.

Wie in Kapitel 2.3 (Seite 29) bereits angedeutet wurde, erwies sich der Reduktionsschritt in den Vorarbeiten von *Paul Wosniok* als präparativ anspruchsvoll. Eine heterogene, katalytische Hydrierung^[141, 142] mit Wasserstoff (1 atm) an Palladium auf Aktivkohle (Pd/C) lieferte die gewünschten Reaktionsprodukte nicht in hoher Reinheit und hatte bei iodierten Aromaten des Ostfragments eine Dehalogenierung^[252] zur Folge. Auch eine *Staudinger*-Reaktion^[143–146] mit Triphenylphosphan erwies sich als ungeeignet, da sich das bei der Reaktion entstehende Triphenylphosphanoxid nicht mehr säulenchromatografisch von den Aminoalkoholen abtrennen ließ. Durch die Verwendung von polymergebundenem Triphenylphosphan konnte dieses Trennproblem schließlich umgangen werden. Es wurde jedoch festgestellt, dass der Einsatz größerer Substratmengen (>100 mg) zu einer Verringerung der Ausbeute führte. Da dennoch ein vollständiger Umsatz beobachtet werden konnte, resultiert die geringere Ausbeute wahrscheinlich aus der verminderten Zugänglichkeit des polymergebundenen Substrats, die die hydrolytische Freisetzung des Amins verhindert. In dieser Arbeit wurden infolgedessen viele kleine Ansätze parallel durchgeführt, um eine effiziente Darstellung größerer Mengen des Ostfragments **110** zu gewährleisten. Effektiver wäre, eine Strategie zu entwickeln, in der auf den Reduktionsschritt verzichtet und das Azid **125** als Edukt für eine Kupplung mit dem Westfragment eingesetzt wird. Eine *Staudinger*-Ligation^[253] stellt dahingehend eine vielversprechende Alternative dar, die zusammen mit der ursprünglichen Verknüpfungsmethode in den folgenden Kapiteln diskutiert werden soll.

4.4 Verknüpfung von West- und Ostfragment

4.4.1 Verknüpfung *via* Azabenzotriazol-Aktivester

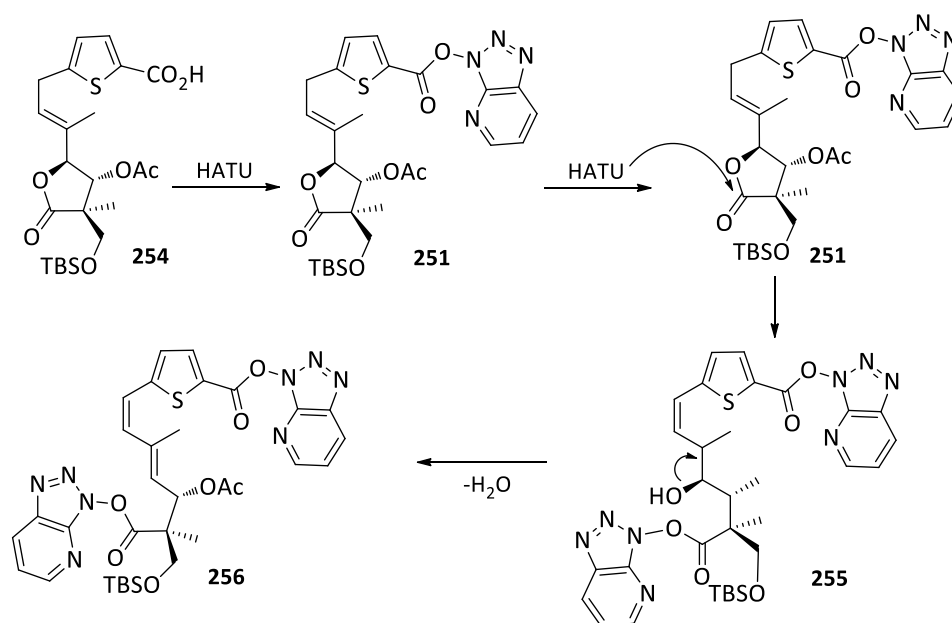
Die HATU-vermittelte Verknüpfungsstrategie orientierte sich am etablierten Synthesepfad der authentischen Leupyrrine. Sowohl das Furan- **240** als auch das Thiophen-Westfragment **241** wurden vor der Kupplung mit Ostfragment **110** zum entsprechenden Azabenzotriazol-Aktivester **250** bzw. **251** in Ausbeuten von 83% bzw. 70% umgesetzt (Schema 4.26). Hierzu wurde jeweils die *tert*-Butyl-Schutzgruppe unter Einsatz eines großen Überschusses an TMSOTf mit 2,6-Lutidin entfernt und die freie Säure mit HATU in die Aktivester überführt, welche nach säulenchromatografischer Aufreinigung für die Amidsynthese unter basischen Bedingungen zur Verfügung standen. Die Amide **252** und **253** konnten in exzellenten Ausbeuten von 90% bzw. 97% erhalten werden.



Schema 4.26: Darstellung der Amide **252** und **253** über die jeweiligen Aktivester **250** und **251**.

Reaktionsbedingungen: a) **240** (1.0 Äq.), TMSOTf (10 Äq.), 2,6-Lutidin (20 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C, 4 h; **241** (1.0 Äq.) TMSOTf (10 Äq.), 2,6-Lutidin (20 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C, 3.5 h, (für **251**); b) HATU (1.3 Äq.), NEt₃ (2.0 Äq.), MeCN, -30 °C, 90 min, **83%** über zwei Stufen (für **250**); HATU (1.3 Äq.), NEt₃ (2.1 Äq.), MeCN, -30 °C, 90 min, **70%** über zwei Stufen (für **251**); c) **110** (1.5 Äq.), NEt₃ (3.0 Äq.), MeCN, -40 °C → 0 °C, 1.5 h, **90%** (für **252**), **97%** (für **253**).

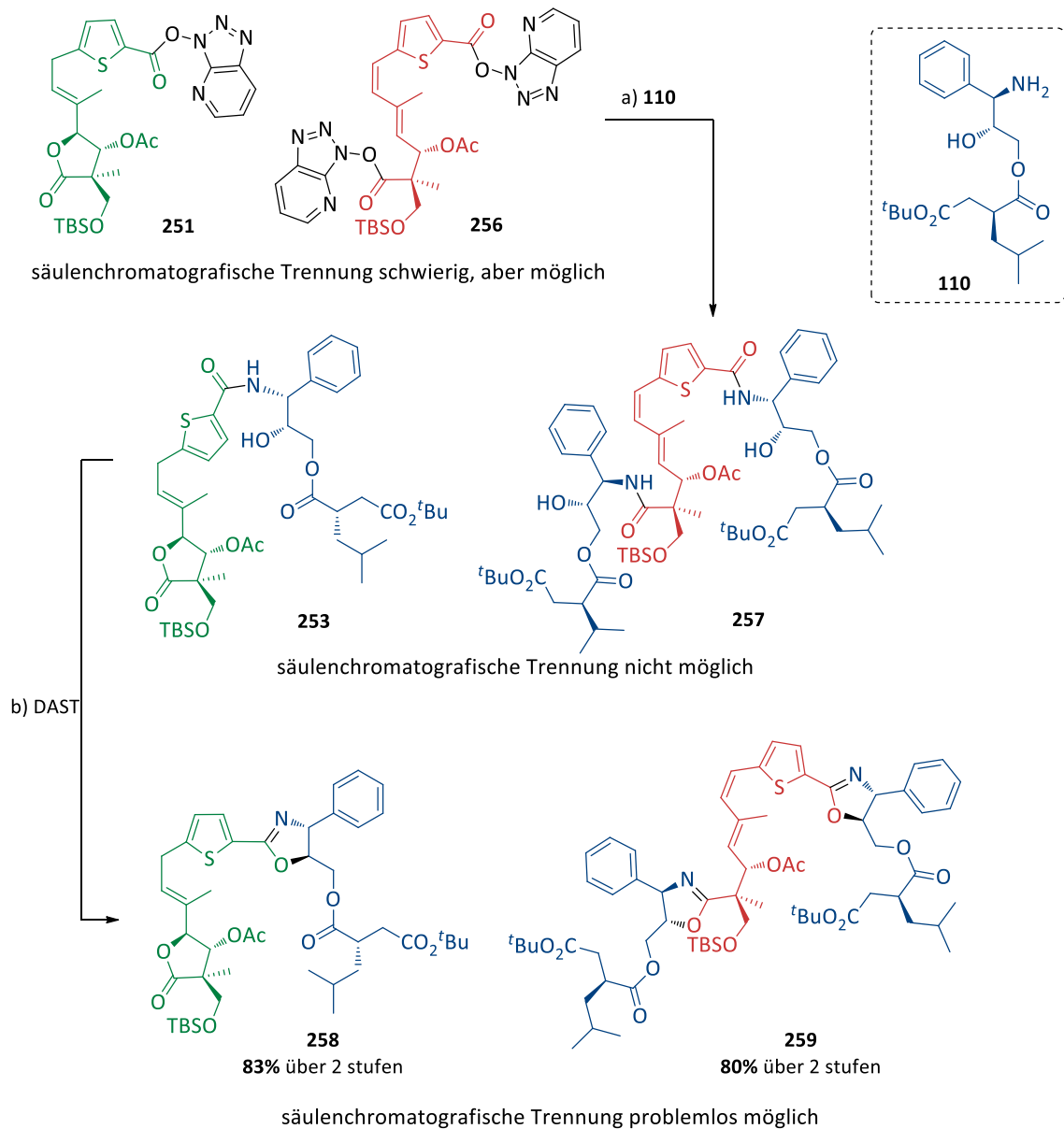
Während der Aktivestersynthese sollte auf einen zu großen Überschuss an HATU verzichtet werden. Als Nebenprodukt bei der Umsetzung von ca. 420 µmol des Thiophen-Westfragments **254** konnte der Diaktivester **256** in einer Ausbeute von 10% isoliert werden (Schema 4.27). Ein zweites Äquivalent HATU könnte durch einen nucleophilen Angriff den Butyrolactonring zu Verbindung **255** öffnen, welche unter Eliminierung von Wasser den Diaktivester **256** freigibt. Der Diaktivester des Furan-Westfragments **240** konnte nicht beobachtet werden, da möglicherweise der absolute HATU-Überschuss bei den Ansätzen mit stets weniger als 230 µmol des Furan-Westfragments **240** zu gering war.



Schema 4.27: Vorgeschlagener Mechanismus für die Entstehung des Diaktivesters **256**.

Um Amid **253** in reiner Form isolieren zu können, ist die Abtrennung des Diaktivesters **256** unumgänglich. Ansonsten bildet sich in der Folgereaktion mit Amin **110** unter basischen Bedingungen

das Diamid **257**, das säulenchromatografisch nicht vom gewünschten Amid **253** zu trennen ist (Schema 4.28).



Schema 4.28: Darstellung des Oxazolins **258** und des Dioxazolins **259** aus einer 1:1-Mischung von Aktivester **251** und Diaktivester **256**.

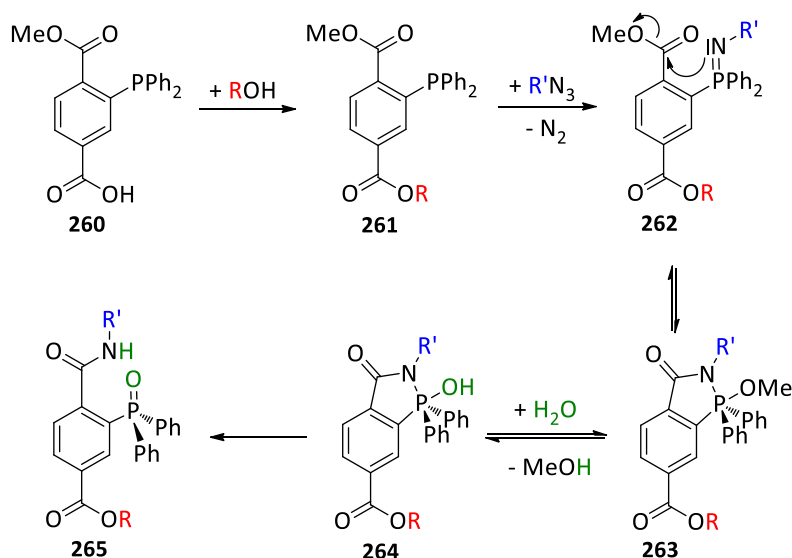
Reaktionsbedingungen: a) **110** (3.5 Äq.), NEt_3 (4.0 Äq.), MeCN, $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h; b) DAST (3.5 Äq.), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2 , 60 min, dann Zugabe K_2CO_3 (3.5 Äq.), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -15\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min **83%** über zwei Stufen (für **258**), **80%** über zwei Stufen (für **259**).

Erst nach Schließung des Oxazolinrings in einer Kondensationsreaktion unter Verwendung von DAST erlauben die unterschiedlichen R_f -Werte eine säulenchromatografische Abtrennung des Nebenproduktes **259**, das mittels NMR-Spektroskopie und hochauflösender Massenspektrometrie zweifelsfrei identifiziert wurde. Grundsätzlich bietet sich somit die Möglichkeit auf die herausfordernde Trennung von Aktivester **251** und Diaktivester **256** zu verzichten. Bei der Umsetzung einer 1:1-Mischung von **251** und **256** konnte die gewünschte Leupylog-Vorstufe **258** in einer

Ausbeute von 83% über zwei Stufen zu erhalten. Dieses Verfahren ist jedoch atomökonomisch wenig sinnvoll, da in diesem Fall Ressourcen an Reagenzien und des Ostfragments **110** für die Synthese des Nebenprodukts **259** unnötig verbraucht werden. „Unnötig“ könnte auch die Überführung der Azidfunktion des Ostfragments **125** in ein Amin sein. Ob mit der Anwendung einer *Staudinger*-Ligation der Aufbau des Amids **253** realisiert werden kann, soll im nächsten Kapitel 4.4.2 erörtert werden.

4.4.2 Verknüpfung via spurloser *Staudinger*-Ligation

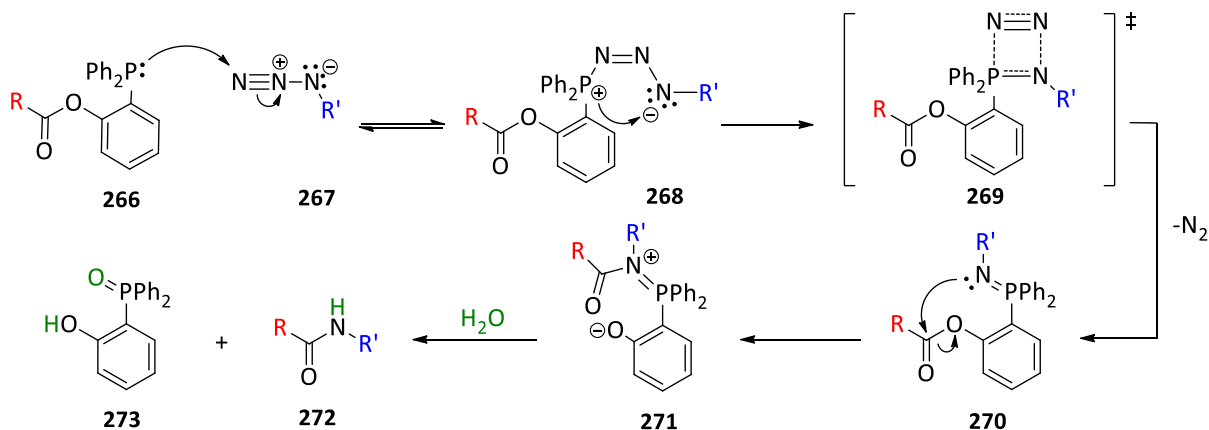
Als selektive Biokonjugationsmethode wurde die *Staudinger*-Ligation als eine modifizierte Variante der *Staudinger*-Reaktion von *Bertozzi et al.*^[254] zum Studium metabolischer Veränderungen von Zelloberflächen entwickelt. Wie Schema 4.29 zu entnehmen ist, enthält das Phosphanreagenz **260** eine Methylesterfunktion als elektrophile Gruppe, die das Phosphazen **262** durch eine intramolekulare Cyclisierung zu **263** abfängt und nach Hydrolyse in das Amid **265** überführt. Die Verknüpfung beider Fragmente (rot und blau hervorgehoben) erfolgt somit über einen Phosphanoxid-Linker.



Schema 4.29: Mechanismus der *Staudinger*-Ligation.^[254, 255]

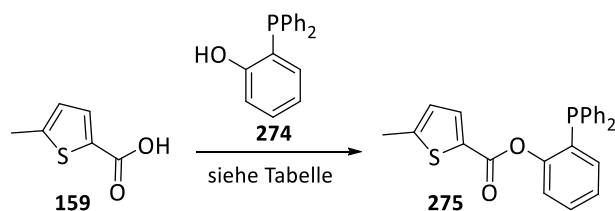
Kurz nach der Publikation dieser nichtspurenlosen *Staudinger*-Ligation stellten *Bertozzi et al.*^[256] und *Raines et al.*^[257] gleichzeitig die spurlose *Staudinger*-Ligation vor, bei der nach erfolgter Reaktion die beiden Fragmente nicht über einen Linker voneinander getrennt sind. Hierbei wird der zu kuppelnde Acylrest auf ein funktionalisiertes Phosphan übertragen, das während des Hydrolyseschritts zur Abspaltung des Phosphanoxids vom Ligationsprodukt führt. In Schema 4.30 wird der Mechanismus dieser spurlosen Variante veranschaulicht. In einer Gleichgewichtsreaktion greift das Phosphoratom des funktionalisierten Phosphans **266** nucleophil am terminalen Stickstoffatom des Azids **267** an und bildet das *cis*-konfigurierte Phosphazid **268**, welches sich über

den viergliedrigen Übergangszustand **269** irreversibel unter Abspaltung von elementarem Stickstoff zum Phosphazen **270** zersetzt (Schema 4.30). Der nucleophile Stickstoff greift am Carbonylkohlenstoffatom an und führt zu einem intramolekularen $O \rightarrow N$ -Acylshift. Hydrolyse des Umlagerungsproduktes **271** setzt das gewünschte Amid **272** sowie das Phosphanoxid **273** frei.



Schema 4.30: Mechanismus der spurlosen *Staudinger*-Ligation.^[256–258]

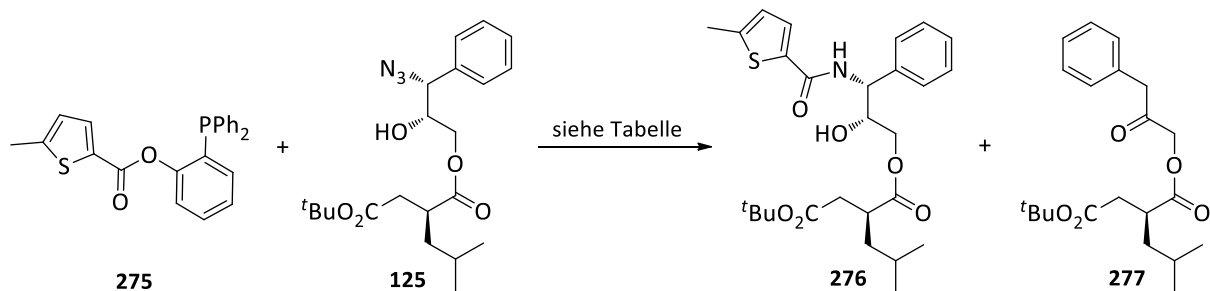
Um die Synthese des Amids **253** über eine spurlose *Staudinger*-Ligation zu realisieren, muss zunächst die Säure des Westfragments in den entsprechenden Phenolester überführt werden. Als Testsystem zur Ermittlung adäquater Reaktionsbedingungen wurde eine Veresterung von Thiophen **159** mit 2-Diphenylphosphanylphenol (**274**) gewählt. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 4.8 zusammengefasst. Als Carbodiimid-Kupplungsreagenz wurde EDCI unter verschiedenen Bedingungen getestet. In Kombination mit DMAP als Hilfsreagenz und DBU als Base (Eintrag 1) konnte nur ein geringer Umsatz und eine Ausbeute von 12% beobachtet werden. Vermutlich war es für das Gelingen der Reaktion essentiell, die Nucleophilie des Phenols zu erhöhen. Aus diesem Grund wurde mit KO^tBu eine starke Base eingesetzt und durch Zugabe eines Kronenethers zur Maskierung des Kaliumkations, die Zugänglichkeit des Phenolats erhöht. Diese Änderungen führten zu einer stark verbesserten Ausbeute von 59% (Eintrag 2). Um die Basizität von KO^tBu weiter erhöhen, wurde auf Grund der höheren Dielektrizitätskonstante DMSO statt DMF als Lösungsmittel verwendet. Dies hatte jedoch eine Verringerung der Ausbeute zur Folge (Eintrag 3). Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen aus Versuchen mit mehr Äquivalenten an KO^tBu . Ein Einsatz von äquimolaren Mengen an Base (Eintrag 4) bzw. im Überschuss (Eintrag 5) resultiert in einer signifikanten Verschlechterung der Ausbeute. Wahrscheinlich ist der gebildete Phenolester zu basenlabil, um diese Bedingungen zu tolerieren. Eine Optimierung der Reaktion gelang durch die Beigabe von äquimolaren Mengen an HOBT^[259] als zusätzliches Hilfsreagenz (Eintrag 6). Die Kombination aus EDCI, HOBT und DMAP wurde bereits für die Darstellung von sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylestern beschrieben.^[260] Der Phenolester **275** konnte in einer Ausbeute von 83% isoliert werden.

Tabelle 4.8: Studien zur Reaktionsoptimierung zur Darstellung von Phenolester **275**.

Eintrag ^a	LM	Reagenz ^b	Zusätze	Base	Ausbeute [%] ^f
1	DMF	EDCI	DMAP ^c	DBU ^e	12
2	DMF	EDCI	DMAP, ^c [18]Krone-6 ^c	KO ^t Bu ^c	59
3	DMSO	EDCI	DMAP, ^c [18]Krone-6 ^c	KO ^t Bu ^c	47
4	DMF	EDCI	DMAP, ^c [18]Krone-6 ^d	KO ^t Bu ^d	25
5	DMF	EDCI	DMAP, ^c [18]Krone-6 ^e	KO ^t Bu ^e	Spuren ^g
6	DMF	EDCI	HOBT, ^b DMAP, ^c [18]crown-6 ^c	KO ^t Bu ^c	83

^a alle Reaktionen (0.09 M, **159** und **274** äquimolar) wurden für 16 h bei RT gerührt; ^b je 1.1 Äq.; ^c je 0.30 Äq.; ^d je 1.0 Äq.; ^e je 2.0 Äq.; ^f isolierte Ausbeute; ^g nicht isoliert, Beobachtung nach Dünnschichtchromatografie.

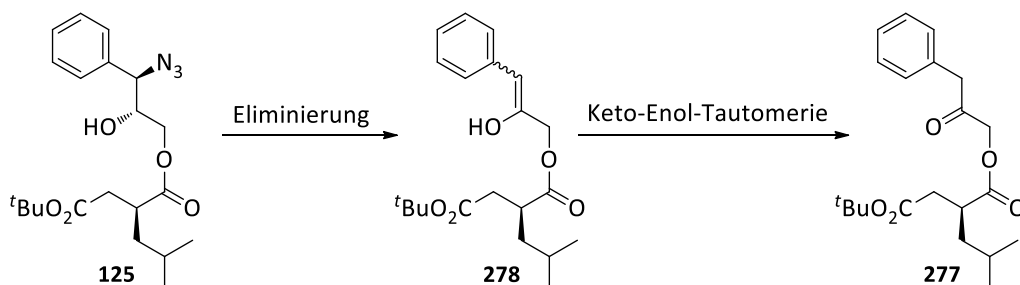
Nachdem ein synthetischer Zugang zum Testfragment **275** erfolgreich ermittelt worden war, galt es die Bedingungen der *Staudinger*-Ligation mit Ostfragment **125** zu eruieren. Die in Tabelle 4.9 präsentierten Ergebnisse zeigen, dass die Standardbedingungen, bei der das acetylierte Phosphan **275** und das Azid **125** in einer THF-Wasser-Mischung (3:1, v:v) bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht werden, nur Spuren des gewünschten Amids **253** liefern (Eintrag 1).

Tabelle 4.9: Studien zur spurenlosen *Staudinger*-Ligation zur Darstellung von Amid **253**.

Eintrag	275 [Äq.]	125 [Äq.]	LM (v:v)	Temperatur	Zeit [h]	Ausbeute von 276 [%]	Ausbeute von 277 [%]
1	1.0	1.0	THF/H ₂ O (3:1)	RT	16	Spuren	68
2	1.0	1.0	THF/H ₂ O (1:10)	RT	18	Spuren	76
3 ^a	1.0	1.0	THF	RT	3	Spuren	35
4 ^a	1.0	1.0	THF/H ₂ O (1:9)	RT	19	Spuren	n.b.
			CH ₂ Cl ₂	RT	3		
5 ^a	1.0	2.0	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (1:9)	RT	19	70	-
			THF	Reflux	4		
			THF/H ₂ O (2.5:1)	RT	19		

^a Reaktion zunächst in org. LM, dann Zugabe von H₂O und Fortsetzung der Reaktion; n.b. = nicht bestimmt.

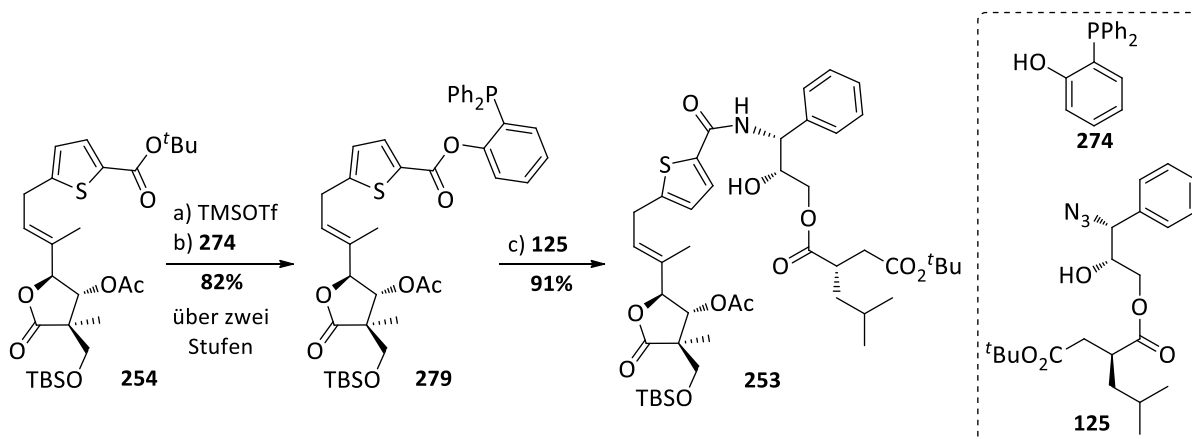
Als Hauptnebenprodukt wurde der Aminoalkohol **110** erwartet, der aus der vorzeitigen Hydrolyse des intermediären Phosphazens als Konkurrenzreaktion zum intramolekularen Ligationsschritt resultiert. Isoliert werden konnte jedoch Keton **277**, das vermutlich aus einer formalen Eliminierung der Azidfunktion hervorgeht (Schema 4.31). Das daraus hervorgehende Enol **278** würde anschließend zum Keton **277** tautomerisieren.



Schema 4.31: Vorgeschlagener Mechanismus zur Entstehung von Keton **277**.

An welcher Stelle des Reaktionsmechanismus und wie genau diese Nebenreaktion abläuft, ist nicht bekannt. Der Einsatz größer Mengen an Wasser führte zu einer verstärkten Bildung des Ketons (Eintrag 2). Deshalb wurde versucht die Reaktion zunächst in trockenem THF durchzuführen und später mit Wasser zu versetzen. Die Nebenreaktion konnte so zwar unterdrückt, aber das gewünschte Amid **276** weiterhin nicht erhalten werden (Eintrag 3). Auch die Substitution des Lösungsmittels durch Dichlormethan brachte keinen nennenswerten Erfolg (Eintrag 4). Anscheinend war bereits der nucleophile Angriff des Phosphans **275** an das Azid **125** erschwert. Somit wurde die Reaktion in siedendem THF durchgeführt, bevor Wasser zur hydrolytischen Freisetzung des Kupplungsprodukts zugegeben wurde (Eintrag 5). Unter diesen Bedingungen war die Synthese des Amids **276** über eine *Staudinger*-Ligation in einer Ausbeute von 70% möglich.

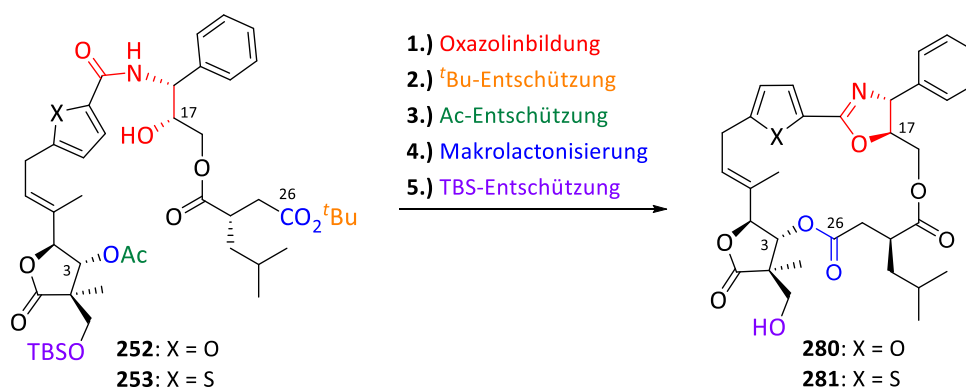
Die gewonnen Erkenntnisse aus den Testsystemen konnten erfolgreich auf die Fragmente des Thiophen-Leupylogs angewendet werden. Wie in Schema 4.32 gezeigt, waren sowohl der Phenolester **279** als auch das Amid **253** über die neu entwickelte Route in guten bis sehr guten Ausbeuten zugänglich. Somit konnte eine alternative Verknüpfungsmethode demonstriert werden, die auf den Reduktionsschritt des Azids **125** zum Amin **110** verzichtet und den synthetischen Aufwand zur Darstellung neuartiger Leupylogs weiter reduziert.



Schema 4.32: Darstellung von Amid **253** über eine spurenlose *Staudinger*-Ligation von West- und Ostfragment. Reaktionsbedingungen: a) TMSOTf (10 Äq.), 2,6-Lutidin (20 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C, 3.5 h; b) **274** (1.0 Äq.), EDCl (1.1 Äq.), HOBT (1.1 Äq.), DMAP (0.30 Äq.), KO^tBu (0.31 Äq.), [18]Krone-6 (0.31 Äq.), DMF, 0 °C → RT, 18 h, **82%** über zwei Stufen; c) **125** (2.0 Äq.), THF, Reflux, 4 h, dann Zugabe von H₂O, RT, 18 h, **91%**.

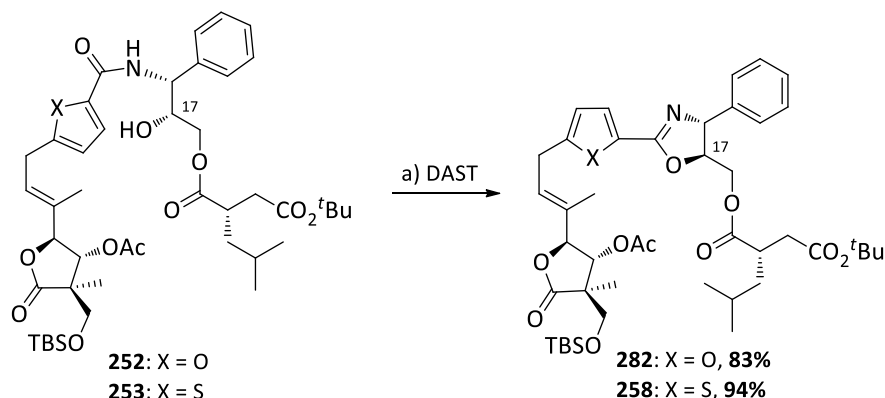
4.5 Abschluss der Totalsynthesen

Dem Synthesepfad entsprechend musste zum Abschluss der Totalsynthesen der Leupylogs **280** und **281** der Oxazolinring aufgebaut, der Makrocyclus geschlossen und final die TBS-Schutzgruppe entfernt werden. In Schema 4.33 wird die fünfstufige Aufbaustrategie zusammengefasst.



Schema 4.33: Überblick über die Endgamestrategie zur Darstellung des Furan- **280** und Thiophen-Leupylogs **281**. Die strukturellen Veränderungen sind dem Reaktionsschritt entsprechend farblich hervorgehoben.

Die Oxazolineinheit war wie in den Totalsynthesen der authentischen Leupyrrine unter milden Bedingungen über eine DAST-vermittelte^[133] Cyclodehydratisierung unter Inversion der Konfiguration an C17 zugänglich (Schema 4.34). Die Verbindungen **282** und **258** wurden in sehr guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten.



Schema 4.34: Darstellung der Oxazoline **282** und **258** über eine DAST-vermittelte Kondensation.

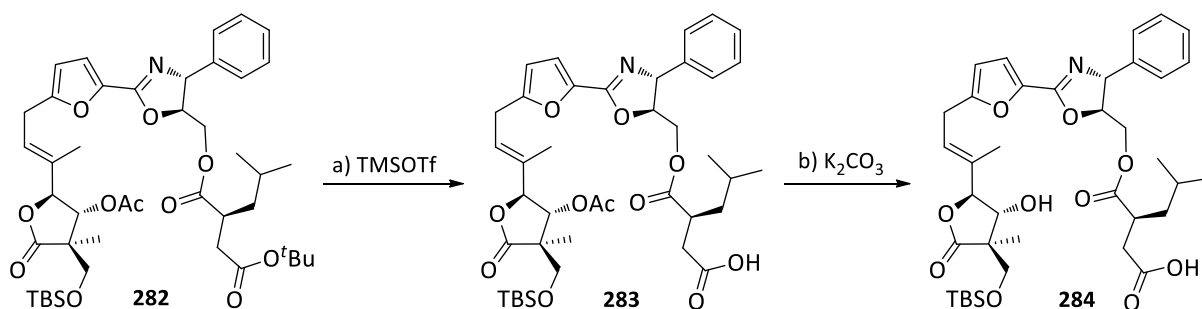
Reaktionsbedingungen: a) DAST (1.5 Äq.), CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, dann Zugabe K₂CO₃ (1.5 Äq.), -78 °C → -15 °C, 15 min, **83%** (für **282**), **94%** (für **258**).

Wie aus Schema 4.33 hervorging, hatte der Makrolactonisierung die Entschützung der Hydroxyfunktion an C3 und der Säurefunktion an C26 voranzugehen. Wie bereits erwähnt, stellte diese Entschützungssequenz einen äußerst kritischen Punkt in der Totalsynthese dar. Während die Entfernung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe unter *Lewis*-sauen Bedingungen mit TMSOTf und 2,6-Lutidin wie schon in den vorangegangenen Naturstoff- oder Leupylog-Synthesen einwandfrei verlief, wurde die Acetat-Entschützung stets von Nebenreaktionen begleitet und erforderte eine detaillierte Einstellung der Reaktionsbedingungen. Daniel Herkommer^[111] etablierte im Rahmen seiner Promotion die

Methode, in der die Acetat-Schutzgruppe mit einer K_2CO_3 -Lösung in einer 1:1:1-Mischung aus THF, Wasser und Methanol selektiv in Gegenwart der Esterfunktion des Ostfragments entfernt werden konnte. Da die Esterspaltung im Ostfragment nicht vollständig unterbunden werden konnte, wurde die Reaktion im Zweifelsfall auch bei unvollständigem Umsatz abgebrochen. *Paul Wosniok*^[113] stellte im Rahmen seiner Promotion fest, dass dieses Protokoll bezüglich der Reaktionsdauer und der Menge an eingesetzter Base für die Leupylog-Synthesen anzupassen war. Erstaunlicherweise erwies sich vor allem die Freisetzung des sekundären Alkohols zur Darstellung der stark vereinfachten Zwischenstufe **134** (siehe Kapitel 2.3, Seite 32) eine synthetische Herausforderung dar. Erneut wurde es vorgezogen die Acetat-Entschützung vorzeitig abzubrechen, um Zersetzungsprozesse mit fortschreitender Reaktionszeit zu vermeiden und nicht umgesetztes Edukt zu reisolieren und später erneut umzusetzen. Auf Grund der sehr ähnlichen R_f -Werte der Acetat-geschützten und -entschützten Verbindungen, waren deren Trennungen jeweils nur mittels präparativer Dünnschichtchromatografie oder präparativer HPLC möglich und stellten einen erhöhten arbeitstechnischen und zeitlichen Aufwand dar. Die Isolation der Secosäure in reiner Form ist jedoch für den Erfolg der anschließenden Makrolactonisierung essentiell.

Die Anwendbarkeit des bewährten Entschützungsprotokolls auf die neuen Leupyrrinanaloga in dieser Arbeit konnte nicht bestätigt werden. Tabelle 4.10 offenbart, dass die Deacetylierung mit K_2CO_3 von erheblichen Zersetzungsprozessen begleitet und in keinem Fall ein vollständiger Umsatz verzeichnet wurde.

Tabelle 4.10: Entschützungskaskade zur Darstellung der Furanleupylog-Zwischenstufe **284** nach der etablierten Synthesevorschrift der Leupyrrine.



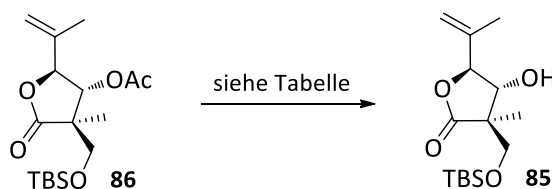
Reaktionsbedingungen: a) TMSOTf (15 Äq.), 2,6-Lutidin (30 Äq.), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h; b) siehe Tabelle.

Eintrag ^a	Temperatur	Zeit [h]	Ausbeute von 284 über zwei Stufen [%]	Beobachtungen aus Reaktionskontrollen ^b
1	RT	0.5	38	Zersetzung
2	RT	2.0	n.b.	starke Zersetzung
3	$0\text{ }^\circ\text{C}$	0.5	39	leichte Zersetzung
4	$0\text{ }^\circ\text{C}$	2.0	35	Zersetzung

^a 0.005 M in THF/MeOH/1 M K_2CO_3 (aq); ^b jeweils unvollständiger Umsatz; n.b. = nicht bestimmt.

Die gesammelten Erfahrungen aus dieser und den vorherigen Arbeiten führten zu dem Schluss, dass eine alternative Entschützungsstelle an dieser Stelle der Synthese zu entwickeln war. In der Literatur existieren zahlreiche Protokolle zur Spaltung von Acetatestern.^[261] In Folge der Labilität des Substrats gegenüber K_2CO_3 wurde der Fokus auf nicht basische Entschützungsbedingungen gelegt. Methoden unter Verwendung von *Lewis*-Säuren wurden als aussichtsreiche Option betrachtet und sollten zunächst an einem Testsystem überprüft werden. Hierzu wurde die Entfernung der Acetat-Schutzgruppe des Butyrolactons **86**, das in großen Mengen zur Verfügung stand, mittels metallischem Samarium in Kombination mit elementarem Iod^[262] sowie $Mg(OMe)_2$ ^[263] und $Ti(O^iPr)_4$ ^[264] untersucht (Tabelle 4.11). Letztere konnten als Entschützungsreagenzien mit ausgezeichneten Ausbeuten von 98% und 94% überzeugen (Einträge 2 und 3).

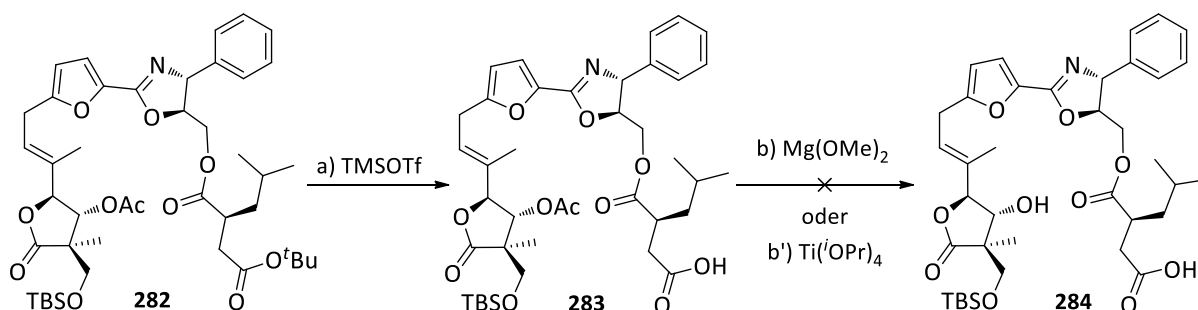
Tabelle 4.11: Studien zur alternativen Acetat-Entschützung am Butyrolactonbaustein **86**.



Eintrag ^a	Reagenzien	Äq.	LM	Konz. [^{mol} /l]	Zeit [h]	Ausbeute von 85 [%]
1	Sm, I ₂	2.0, 2.0	MeOH	0.06	18.5	65
2	Mg(OMe) ₂	2.0	MeOH	0.05	3	98
3	Ti(O ⁱ Pr) ₄	5.0	ⁱ PrOH	0.20	20	94

^a Reaktionsführung bei RT.

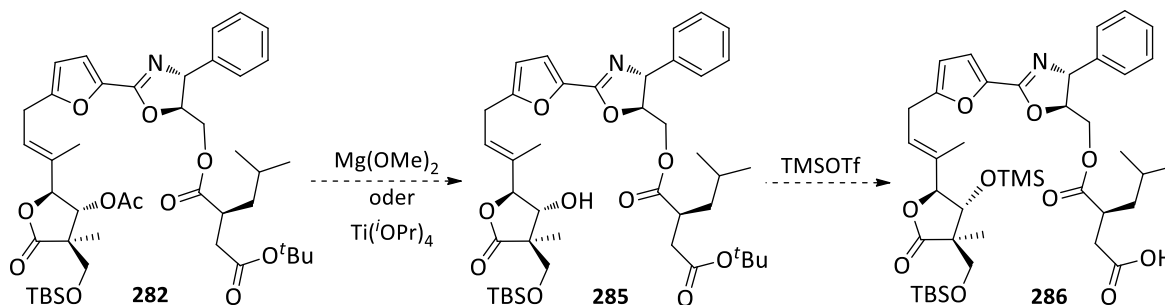
Auf Basis der erhaltenen Ergebnisse wurde versucht, die Secosäure **284** unter Anwendung der neuen Entschützungsprotokolle mit $Mg(OMe)_2$ bzw. $Ti(O^iPr)_4$ darzustellen. Die Reaktionskontrolle während des Deacetylierungsschritts mittels Dünnschichtchromatografie wies jedoch erneut auf eine Zersetzung des Acetats **283** hin (Schema 4.35). Die Testreaktionen wurden abgebrochen und auf eine Bestimmung der Ausbeute verzichtet.



Schema 4.35: Alternative Entschützungkaskade zur Darstellung der Furanleupylog-Zwischenstufe **284**, die ebenfalls zur Zersetzung des Acetats **283** führte.

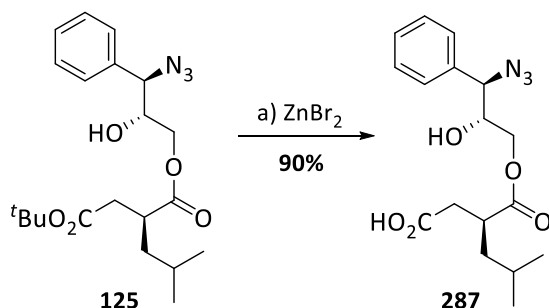
Reaktionsbedingungen: a) TMSOTf (15 Äq.), 2,6-Lutidin (30 Äq.), CH_2Cl_2 , 0 °C → RT, 1 h; b) $Mg(OMe)_2$ (6.0 Äq.), MeOH, RT, 18 h; b') $Ti(O^iPr)_4$ (5.5 Äq.), ⁱPrOH, RT, 20 h. Auf eine Bestimmung der Ausbeute wurde verzichtet, da während der Deacetylierung bereits fortschreitende Zersetzungsprozesse zu beobachten waren.

Die Zwischenstufe **283** wurde als zu labil eingestuft, um eine verlässliche Deacetylierung durchzuführen. Mit der Intention in Zukunft weitere Strukturanaloga herzustellen, ist ein reproduzierbares Syntheseverfahren allerdings unerlässlich. Zur Entwicklung eines validen Zugangs zur Secosäure **284**, wurde zunächst versucht, die Reihenfolge der Entschützungs-kaskade umzukehren. Dieses Vorhaben setzte eine neue Methode zur Entfernung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe voraus. Unter den etablierten Bedingungen mit TMSOTf und 2,6-Lutidin würde der zuvor freigesetzte sekundäre Alkohol **285** sonst in den TMS-Ether **286** überführt werden (Schema 4.36).



Schema 4.36: Zu erwartende Bildung des TMS-Ethers **286** während der *tert*-Butyl-Entschützung von **285** mit TMSOTf innerhalb der neuen Entschützungssequenz.

Um eine selektive Entfernung *tert*-Butyl-Schutzgruppe in Gegenwart des primären TBS-Ethers zu gewährleisten, sollte auf *Brønsted*-saure Entschützungsbedingungen verzichtet werden. In der Literatur wurde beispielsweise die Verwendung von ZnBr_2 in Dichlormethan als eine milde Entschützungs-methode beschrieben.^[265] Diese erschien vielversprechend, da aus den Erfahrungen mit den Reaktivitäten der komplexen Molekülstrukturen der Zwischenstufen bekannt war, dass sie *Lewis*-saure Bedingungen tolerieren können. Ob die Methode auch zur Spaltung des *tert*-Butylesters in dieser Arbeit geeignet war, wurde zunächst an einem Testsystem überprüft. Das in ausreichend großen Mengen vorliegende Ostfragment **125** wurde für die Untersuchung herangezogen (Schema 4.37). Die Reaktion überzeugte mit einer exzellenten Ausbeute und sollte in der neuen Entschützungssequenz Anwendung finden.

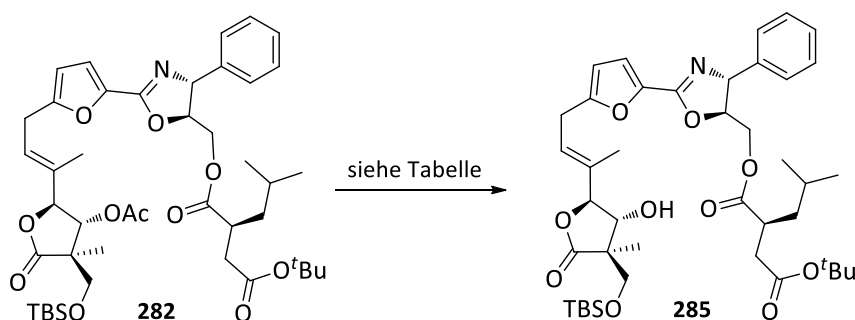


Schema 4.47: Testreaktion am Ostfragment **125** zur Überprüfung der Anwendbarkeit des ZnBr_2 -Verfahrens zur Entfernung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe.

Reaktionsbedingungen: a) ZnBr_2 (5.0 Äq.), CH_2Cl_2 , RT, 24 h, dann Zugabe H_2O , RT, 2 h, **90%**.

Als erster Schritt dieser Entschützungssequenz, konnte die Deacetylierung von **282** sowohl mit $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ als auch $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ in guten Ausbeuten von 86% bzw. 81% realisiert werden (Tabelle 4.12, Eintrag 1 und 2). Die Umsetzung mit $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ erforderte jedoch eine 12-fach längere Reaktionszeit sowie mehrmals eine erneute Zugabe des Entschützungsreagenz, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen. Der Einsatz von $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ war gegenüber $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ bezüglich isolierter Ausbeute, Reaktionszeit und präparativem Aufwand überlegen und sollte durch Einstellung adäquater Reaktionsbedingungen weiter optimiert werden. Mit der Durchführung der Reaktion bei tieferen Temperaturen konnten Zersetzungsprozesse erfolgreich unterdrückt werden (Eintrag 3). Der Einfluss der Temperatur wurde deutlich, sobald die Kühlung nicht aufrechterhalten wurde (Eintrag 4). Die Zersetzung nahm zu und hatte eine Verschlechterung der Ausbeute zur Folge. In gleicher Art und Weise wirkte sich die Zugabe von einem weiteren Äquivalent $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ auf die Reaktion aus (Eintrag 5). Auf Grundlage dieser Ergebnisse konnten für den Erfolg des Deacetylierungsschritts tiefe Temperaturen und ein nicht zu großer Überschuss an Entschützungsreagenz als wichtige Faktoren identifiziert werden.

Tabelle 4.12: Optimierungsstudien zur Deacetylierung von **282**.

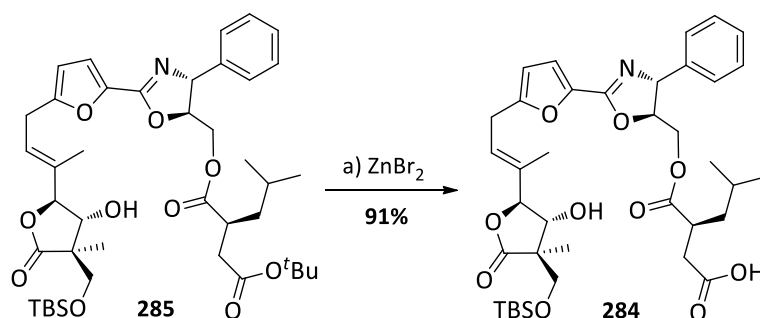


Eintrag ^a	Reagenz	Äq.	LM	Temperatur	Zeit [h]	Ausbeute von 285 [%]	Beobachtungen aus Reaktionskontrollen ^b
1	$\text{Mg}(\text{OMe})_2$	6.0	MeOH	RT	2	86	leichte Zersetzung
2	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$	21	ⁱ PrOH	RT	24	81	leichte Zersetzung
3	$\text{Mg}(\text{OMe})_2$	6.0 ^c	MeOH	0 °C	5	95	keine Zersetzung
4	$\text{Mg}(\text{OMe})_2$	6.0 ^c	MeOH	0 °C ^d	5	69	Zersetzung
5	$\text{Mg}(\text{OMe})_2$	7.0 ^e	MeOH	0 °C	5	56	Zersetzung

^a 0.05 M Reaktionslösung, ^b jeweils vollständiger Umsatz; ^c Start mit 4.0 Äq. nach 2 h Zugabe von weiteren 2.0 Äq.; ^d Eisbad aufgetaut; ^e Start mit 4.0 Äq. nach 2 h Zugabe von weiteren 2.0 Äq. und nach 4 h Zugabe von erneut 1.0 Äq.

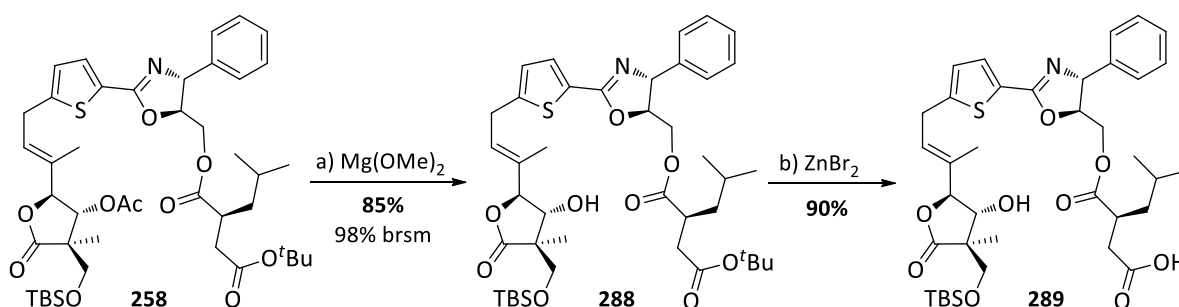
Das Produkt der Deacetylierung **285** wurde anschließend dem zuvor erprobten *tert*-Butyl-Entschützungsprotokoll mit ZnBr_2 unterzogen und lieferte die Secosäure **284** in einer exzellenten Ausbeute von 91% (Schema 4.38). Ein weiterer Vorteil der neuen Syntheseroute ergibt sich aus den sehr unterschiedlichen Polaritäten von Edukt und Produkt. Ersteres kann bei unvollständigem Umsatz unkompliziert mittels Flash-Säulenchromatografie reisolieren und später

erneut umgesetzt werden, während letzteres in reiner Form für die anschließende Makrolactonisierung zur Verfügung steht. Eine zeitlich und präparativ aufwändigere Trennung mittels präparativer HPLC oder Dünnschichtchromatografie kann umgangen werden.



Schema: 4.38: Darstellung der Secosäure **284** unter Lewis-sauren Bedingungen mit ZnBr_2 .
Reaktionsbedingungen: a) ZnBr_2 (5.0 Äq.), CH_2Cl_2 , RT, 17 h, dann Zugabe H_2O , RT, 2 h, **91%**.

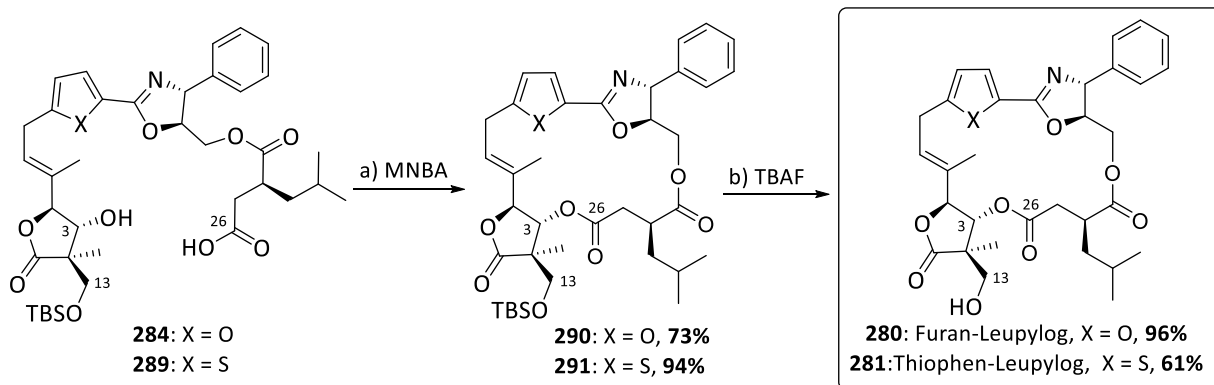
Die neu entwickelte Entschützungskaskade wurde daraufhin auch in der Totalsynthesestrategie des Thiophen-Leupylogs **281** übernommen (Schema 4.39). Die Ausbeute von 85% für die Acetat-Entschützung von **258** liegt dabei in einem sehr guten Bereich. Per dünnschichtchromatografischer Reaktionskontrolle wurde entschieden zu Gunsten der Vermeidung von Zersetzungsreaktionen die Entschützung auch bei unvollständigem Umsatz abzubrechen. Die Polaritäten von Edukt **258** und Produkt **288** unterscheiden jedoch auch in diesem Fall ausreichend, was deren unproblematische Trennung mittels Flash-Säulenchromatografie erlaubt. Das ZnBr_2 -vermittelte Verfahren zur Entfernung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe konnte in einer Ausbeute von 90% reproduziert werden.



Schema: 4.39: Anwendung der neu entwickelten Entschützungssequenz zur Darstellung der Secosäure **289**.
Reaktionsbedingungen: a) $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (6.0 Äq.), MeOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h, **85%**, 98% brsm; b) ZnBr_2 (5.0 Äq.), CH_2Cl_2 , RT, 21 h, dann Zugabe H_2O , RT, 2 h, **90%**.

Nachdem ein zuverlässiger Zugang zu den Secosäuren **284** und **289** ermittelt worden war, schloss sich der Ringschluss über eine Makrolactonisierung an, die wie in den vorangegangenen Arbeiten über eine intramolekulare Veresterung zwischen C3 und C26 nach dem *Shiina*-Protokoll^[136–138] erfolgte (Schema 4.40). Zur Vermeidung einer Di- oder Oligomerisierung über intermolekulare Reaktionswege wurde die Makrolactonisierung bei niedriger Konzentration der Reaktionslösung durchgeführt.

Dieses Prinzip der hohen Verdünnung geht auf *Ruggli*^[266] und *Ziegler*^[267] zurück und wird häufig in der Synthese von Makrocyclen angewendet.²⁸ Neben der Verwendung großer Mengen an Lösungsmittel kann das zu cyclisierende Substrat auch langsam der verdünnten Reaktionslösung zugeführt werden, um dessen Akkumulation zu verhindern. Dieses Verfahren der Pseudoverdünnung kam in dieser Arbeit zur Darstellung der Makrodiole **290** und **291** zum Einsatz. Die Kupplungsreagenzien MNBA und DMAP wurden in hoher Verdünnung in Dichlormethan ($c = 0.01$ M) vorgelegt und die jeweilige Secosäure als ebenfalls hoch verdünnte Lösung in Dichlormethan ($c = 0.002$ M) mit Hilfe einer Spitzenpumpe über 17 bzw. 16 Stunden zugetropft. Mit ausschlaggebend für den Erfolg war die Durchführung der Makrolactonisierung unter wasserfreien Bedingungen. Die Secosäuren wurden in einer Argonatmosphäre (Glove Box) in trockenem Dichlormethan gelöst und auf eine Hamilton®-Spritze aufgezogen. Zusätzlich wurde aktiviertes Molekularsieb (4 Å) im Reaktionskolben vorgelegt, um das bei der Esterbildung frei werdende Reaktionswasser abzufangen. Während das Thiophen-Makrodolid **291** in einer ausgezeichneten Ausbeute von 94% erhalten wurde, konnte das Furan-Analogon **290** in einer immer noch guten Ausbeute von 73% isoliert werden. Zum Abschluss der Totalsynthesen des Furan- **280** und Thiophen-Leupylogs **281** wurde die TBS-Schutzgruppe der primären Hydroxyfunktion an C13 entfernt. Die TBS-Ether **290** bzw. **291** wurden bei 0 °C mit zwei Äquivalenten TBAF (0.17 M Stammlösung in THF) versetzt. Zwei Stunden später erfolgte erneut eine Zugabe von zwei Äquivalenten und die Reaktion wurde für eine weitere Stunde bis zum vollständigen Umsatz fortgesetzt. Die Synthese des Furan-Leupylogs **280** war auf diese Weise in einer hervorragenden Ausbeute von 96% möglich. Für Thiophen-Leupylog **281** konnte eine moderate Ausbeute von 61% erzielt werden.



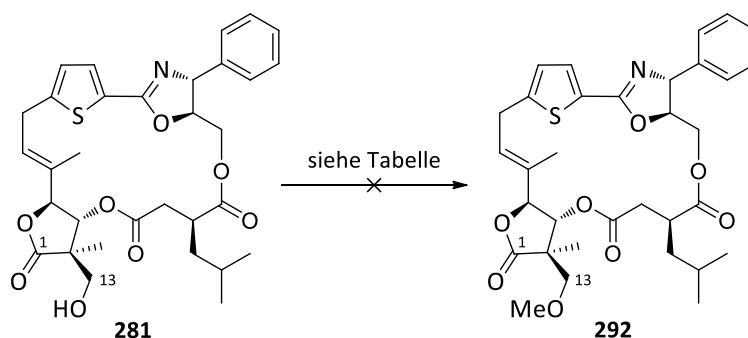
Schema 4.40: Abschluss der Totalsynthesen des Furan- **280** und Thiophen-Leupylogs **281** über eine intramolekulare *Shiina*-Veresterung und finale TBS-Entschützung.

Reaktionsbedingungen: a) MNBA (5.0 Äq.), DMAP (8.0 Äq.), 4 Å MS, CH₂Cl₂, RT, 18.5 h, **73%** (für **290**); MNBA (5.0 Äq.), DMAP (8.0 Äq.), 4 Å MS, CH₂Cl₂, RT, 17.5 h, **94%** (für **291**); b) TBAF (4.0 Äq.), THF, 0 °C, 3 h, **96%** (für **280**); **61%** (für **281**).

²⁸ Als Beispiele seien neben Makrolactonisierungen^[268] auch Ringschlussmetathesen^[269] oder intramolekulare *Suzuki*-^[270] und *Heck*-Reaktionen^[271] an dieser Stellen genannt.

Um den Einfluss des freien, primären Alkohols auf die biologische Aktivität untersuchen zu können, sollte zum Vergleich ein Leupylog mit methylierter Hydroxyfunktion synthetisiert werden. Thiophen-Leupylog **281** lag für Methylierungsversuche in ausreichenden Mengen vor. Auf Grund der Erfahrungen mit den Reaktivitäten wurde auf die Anwendung von Protokollen unter zu basischen Bedingungen verzichtet. Die Kombination von Methyljodid mit Silber(I)-oxid^[272] konnte beispielsweise in diversen Naturstoffsynthesen^[273] erfolgreich umgesetzt werden, führte in diesem Fall jedoch zu keinem Umsatz (Tabelle 4.13, Eintrag 1). Auch die Vergrößerung des Überschusses an Methylierungsreagenz hatte keine Reaktion mit Thiophen-Leupylog **281** zur Folge, das quantitativ wiedergewonnen werden konnte (Eintrag 2). Die in den Fragmentsynthesen von Archazolid B^[274] und F^[275] zum Einsatz gekommene Methode mit *Meerwein-Salz*^[276] MeO₃BF₄ und Protonenschwamm 1,8-Bis(*N,N*-dimethylamino)naphthalin resultierte nur in der schrittweisen Zersetzung des Edukts (Einträge 3 und 4). Somit wurde entschieden, kein weiteres Material für eine Methylierung zu verwenden.

Tabelle 4.13: Versuche zur Methylierung der freien Hydroxyfunktion an C13 des Thiophen-Leupylogs **281**.



Eintrag	Reagenzien	Äq.	LM	Temperatur	Zeit [h]	Beobachtungen
1	Mel Ag ₂ O	12 4.2	THF	RT	5	kein Umsatz
2	Mel Ag ₂ O	36 4.2	THF	RT	16	kein Umsatz
3	MeO ₃ BF ₄ Protonenschwamm	5.1 5.6	CH ₂ Cl ₂	0 °C	2	kein Umsatz
4	MeO ₃ BF ₄ Protonenschwamm	5.1 5.6	CH ₂ Cl ₂	0 °C	3	Zersetzung ^a

^a Reisolierung des Edukts **281** nicht mehr möglich.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen von *Sandra Dreisigacker*,^[79] die bereits festgestellt hatte, dass eine Funktionalisierung der analogen Hydroxyfunktion des Leupyrrin B₁ (**4**) weder mit einer TBS- noch TES- oder PMB-Schutzgruppe möglich war. Die geringe Reaktivität könnte auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem freien Alkohol an C13 und der Ketofunktion an C1 zurückzuführen sein. Denkbar wäre die Einführung einer Methylgruppe schon innerhalb der Synthesesequenz des Butyrolactonbausteins. Dieser Aspekt soll im Ausblick (Kapitel 5.2, Seite 93) weiter vertieft werden.

4.6 Biologisches Profil der Leupylogs

In Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. *Mark Brönstrup* am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig wurden Untersuchungen zur biologischen Aktivität der neuartigen Leupylogs **280** und **281** durchgeführt.²⁹ Die erhobenen Daten wurden mit denen von Leupyrrin A₁ (**1**) und B₁ (**4**) sowie den Leupylogs **106** und **109** aus vorangegangenen biologischen Tests (vgl. Tabelle 2.2, Seite 36) verglichen. Zur besseren Übersicht sind die Strukturen dieser Verbindungen nochmals in Abbildung 4.3 illustriert.

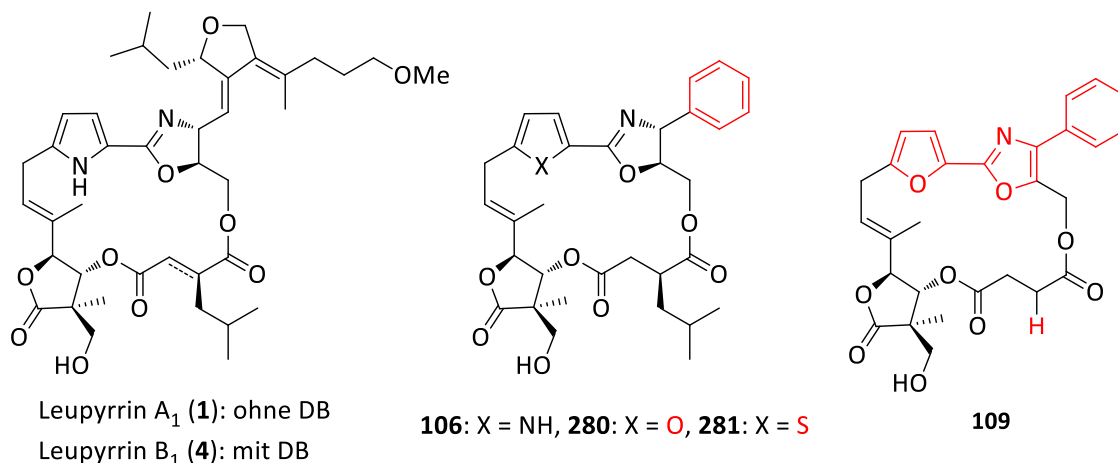


Abbildung 4.3: Gegenüberstellung der natürlichen Leupyrrine A₁ (**1**) und B₁ (**4**) mit den Leupylogs **106**, **109**, **280** und **281**. Die strukturellen Modifikationen sind rot markiert.

Die in Tabelle 4.14 zusammengefassten Ergebnisse aus den Studien zur biologischen Aktivität zeigen, dass sowohl Furan-Leupylog **280** als auch Thiophen-Leupylog **281** eine schwächere antifungale bzw. cytotoxische Wirkungen gegen die getesteten Organismen besitzen als die natürlichen Leupyrrine und Leupylog **106**. Furan-Leupylog **280** erweist sich im Vergleich zum Thiophen-Leupylog **281** etwas aktiver. Während die Aktivität von Furan-Leupylog **280** gegen den Hefeorganismus *Rhodotorula glutinis* bei IC₅₀ = ca. 11 µg/ml liegt, ist für Thiophen-Leupylog **281** keine Wirkung festzustellen.

Tabelle 4.14: Antimykotische Wirkung der natürlichen Leupyrrine A₁ (**1**) und B₁ (**4**) und der Leupylogs **106**, **109**, **280** und **281**, sowie deren cytotoxische Wirkung auf Mausfibroblasten (L929). Als Kontrolle in den antimykotischen Suszeptibilitätstests diente Amphotericin B (**AmB**).^[154]

getesteter Organismus	IC ₅₀ [µg/ml]						
	A ₁ (1) ^a	B ₁ (4) ^a	106 ^a	109 ^a	280	281	AmB ^e
<i>Rhodotorula glutinis</i>	0.29	0.14	0.23	>16 ^c	11	>16 ^b	2.45
<i>Candida albicans</i>	>64 ^b	>64 ^b	>64 ^b	>64	>64 ^b	>16 ^b	0.33
Mausfibroblasten (L929)	0.95	2.09	9.82	5.69	40 ^d	>40	n.b.

^a Werte aus der Dissertation von P. *Wosniok*^[113]; ^b Maximalkonz. von 16 bzw. 64 µg/ml; ^c Antimykotische Effekte oberhalb von 16 µg/ml beobachtet; ^d Cytotoxische Effekte bei der Maximalkonz. von 40 µg/ml beobachtet; ^e Kontrolle: Antimykotikum Amphotericin B^[154]; n.b. = nicht bestimmt.

²⁹ Die biologischen Tests wurden von *Bettina Hinkelmann* durchgeführt.

In Übereinstimmung mit den vorherigen Ergebnissen zeigt sich keine der neuen getesteten Verbindungen **280** und **281** gegenüber dem pathogenen Erreger *Candida albicans* aktiv. Bezüglich der antiproliferativen Eigenschaften war für Furan-Leupylog **280** eine cytotoxische Wirkung auf Mausfibroblasten (L929) bei der Maximalkonzentration von $IC_{50} = 40 \mu\text{g/ml}$ zu beobachten. Für Thiophen-Leupylog **281** konnte keine Wirkung detektiert werden. Da Pyrrol-Leupylog **106** noch vergleichbare Aktivitäten wie die natürlichen Leupyrrine zeigte, ist anzunehmen, dass im Gegensatz zur Furanseitenkette der nördliche Part des Makrocyclus für die biologischen Eigenschaften von Bedeutung ist. Für Oxazol-Leupylog **109** war ebenfalls keine Wirkung zu detektieren. In dessen Struktur ist der Pyrrol- durch einen Furanring und der Oxazolin- durch einen Oxazolring ersetzt sowie die Isobutyl-Seitenkette in der Disäureeinheit entfernt. Mit den Ergebnissen aus dieser Arbeit kann gezeigt werden, dass bereits die Substitution des Pyrrolrings in einem Rückgang der Aktivität resultiert. Mit dem Wechsel von einem Wasserstoffbrückendonator zu einem -akzeptor wird die Konformation des Makrocyclus wesentlich verändert. Dies wird durch die NOE-Korrelationen der NMR-Daten belegt. In Abbildung 4.4 sind diese sowohl für Leupyrrin B₁ (**4**) als auch für die Leupylogs **280** und **281** veranschaulicht. Für Leupyrrin B₁ (**4**) ergibt sich auf Grund der Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung eine *N,N-syn*-Vorzugsorientierung des Pyrrol- und Oxazolinrings. In dieser Konformation befinden sich die Wasserstoffatome H6 und H9 sowie H14 und H2' in räumlicher Nähe zueinander.

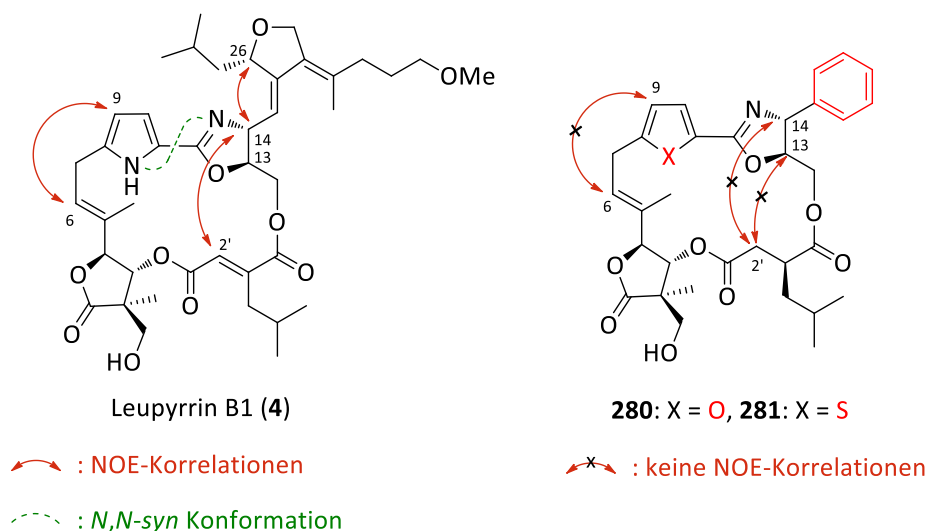


Abbildung 4.4: Struktur von Leupyrrin B₁ (**4**) mit aus NMR-Studien gewonnenen NOE-Korrelationen sowie der Andeutung der *N,N-syn* Konformation von Pyrrol- und Oxazolinring über eine Wasserstoffbrückenbindung (links) und die Struktur von Furan- **280** und Thiophen-Leupylog **281**, bei denen diese NOE-Korrelationen nicht auftreten (rechts).

Diese Korrelationen sind für die Verbindungen **280** und **281** nicht zu beobachten. Aus der variierten Makrocycluskonformation ergeben sich veränderte sterische und elektronische Eigenschaften, die für die biologische Wirkungsweise verantwortlich sind.^[277] Dass für die Leupylogs **280** und **281**

schwächere Wirkungen zu verzeichnen sind, spricht dafür, dass die Pyrrol-Oxazolin-Einheit ein wichtiges Strukturelement des Pharmakophors der Leupyryne darstellt. In welcher Form es eine Interaktion mit dem Target eingeht, kann an dieser Stelle nicht zweifelsfrei geklärt werden. Dieses Strukturelement könnte eventuell nur für die Ausbildung der erforderlichen Konformation relevant sein, um die räumliche Komplementarität zum Bindungspartner zu gewährleisten. Zum anderen könnte für die biologische Aktivität aber auch eine direkte Wechselwirkung eines Wasserstoffbrückendonors, wie das Amin des Pyrrols, mit dem Target notwendig sein.

Nachdem die Pyrrol-Oxazolin-Einheit im Nordfragment des Makrocyclus als wichtiger Bestandteil des Pharmakophors identifiziert wurde, könnten zukünftige Arbeiten über Modifikationen des südlichen Parts des Makrocyclus, dessen Einfluss auf die biologischen Eigenschaften untersuchen. Im Ausblick (Kapitel 5.2, Seite 92) sollen verschiedene Möglichkeiten für weitere Modifizierungen demonstriert werden, die unsere Erkenntnisse über die biomolekularen Prozesse der Stoffklasse der Leupyryne erweitern können.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Totalsynthese von Leupylogs, strukturverwandten Verbindungen der Naturstoffklasse der Leupyrrine. Bei der Familie der Leupyrrine handelt es sich um eine strukturell einzigartige Stoffklasse myxobakterieller Sekundärmetabolite, die erstmals 2003 von *Höfle, Reichenbach* und Mitarbeitern am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig aus *Sorangium cellulosum* Strängen So ce690 und So ce705 isoliert und charakterisiert wurde. Alle sechs Vertreter der Leupyrrine sind 18-gliedrige unsymmetrische Makrodiolide, die sich durch die Kombination außergewöhnlicher Strukturelemente auszeichnen. Der Makrocyclus weist, mit dem kovalent mit einem Pyrrolring verknüpften Oxazolinring und dem ungewöhnlich substituierten γ -Butyrolacton, drei verschiedene Heterocyclen auf und besitzt in der Seitenkette eine 3,4-*bis*-alkylidensubstituierte Dihydrofuran-Einheit. Nach der Aufklärung der Konnektivität sowie der relativen Konfiguration des Hauptvertreters Leupyrrin A₁ (**1**) durch *Höfle et al.* wurden sowohl die absolute Konfiguration aller sieben Stereozentren (vgl. Kapitel 2.1, Seite 7) als auch die ersten totalsynthetischen Darstellungen von Leupyrrin A₁ (**1**) und B₁ (**4**) (vgl. Kapitel 2.2.2.6, Seite 25) in unserer Arbeitsgruppe veröffentlicht. Zudem wurde bereits der synthetische Zugang zu ersten Leupylogs **106–109** mit vereinfachtem Ostfragment geschaffen (vgl. Kapitel 2.3, Seite 28).

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die erfolgreiche Totalsynthese zweier neuartiger Leupylogs **280** und **281** beschrieben werden (Abbildung 5.1).

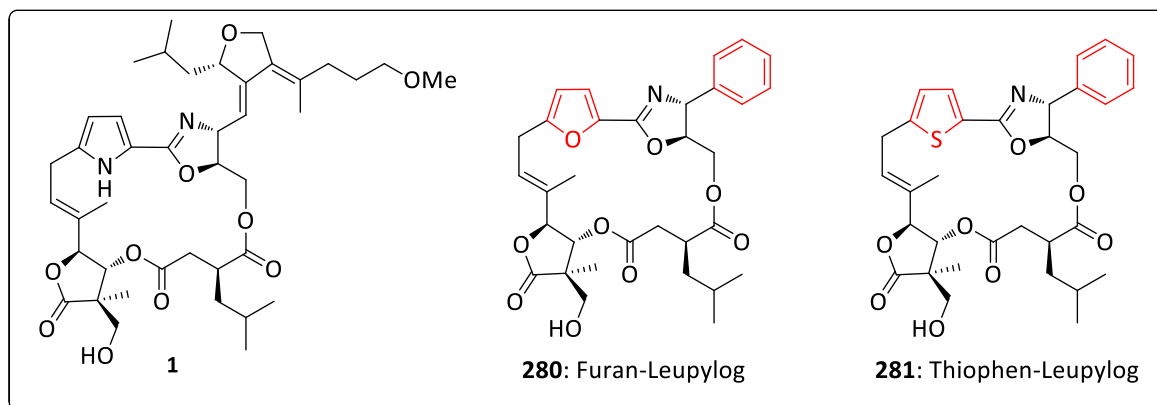
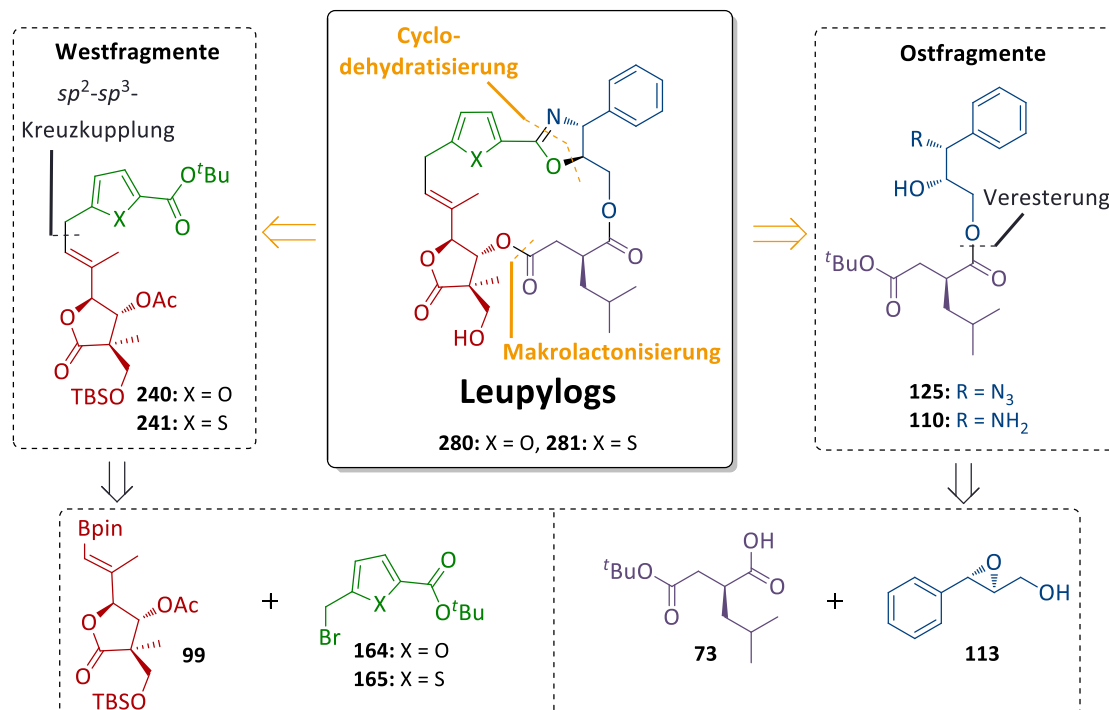


Abbildung 5.1: Gegenüberstellung des natürlichen Leupyrrins A₁ (**1**) und der in dieser Arbeit dargestellten Leupylogs **280** und **281**. Die strukturellen Modifikationen sind rot hervorgehoben.

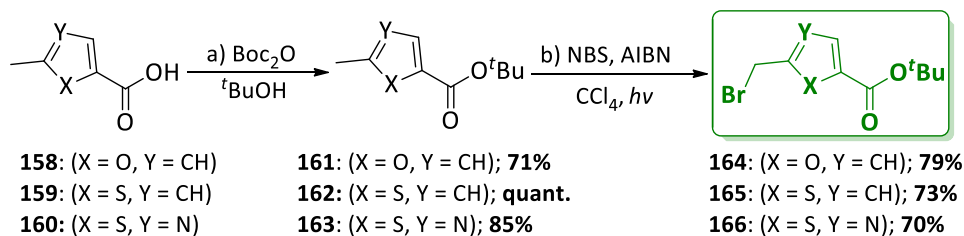
Die Aufbaustrategie der Leupylogs orientierte sich am erfolgreichen Synthesepfad der natürlichen Leupyrrine A₁ (**1**) und B₁ (**4**) (Schema 5.1). Der modulare retrosynthetische Ansatz erlaubt über eine Substitution einzelner Bausteine den Zugang zu neuen Strukturanaloga. In Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. *Mark Brönstrup* am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig konnte bereits in antimykotischen Suszeptibilitätstests belegt werden, dass der Austausch der Furanseitenkette durch eine Phenylgruppe keinen Verlust der biologischen Aktivität

zur Folge hat (vgl. Kapitel 2.4, Seite 36). Somit wurde entschieden, auch in dieser Arbeit auf die vereinfachten Ostfragmente **110** bzw. **125** zurückzugreifen. Variiert wurde der Heterocyclus im Westfragment. Furan- **164** und Thiophenbaustein **165** wurden über eine sp^2 - sp^3 -Suzuki-Kupplung mit Butyrolacton **99** zu den entsprechenden Westfragmenten **240** und **241** verknüpft. Eine Amidkupplung zwischen den West- und Ostfragmenten mit anschließender Cyclodehydratisierung bereitete die Makrolactonisierung zum Aufbau der Makrodiolid-Kerne vor. Eine finale TBS-Entschützung lieferte Furan- **280** und Thiophen-Leupylog **281**.



Schema 5.1: Modulare retrosynthetische Analyse von Furan- **280** und Thiophen-Leupylog **281**. Der Synthesepfad orientiert sich an den erfolgreichen Totalsynthesen von Leupyrrin A₁ (**1**) und B₁ (**4**).

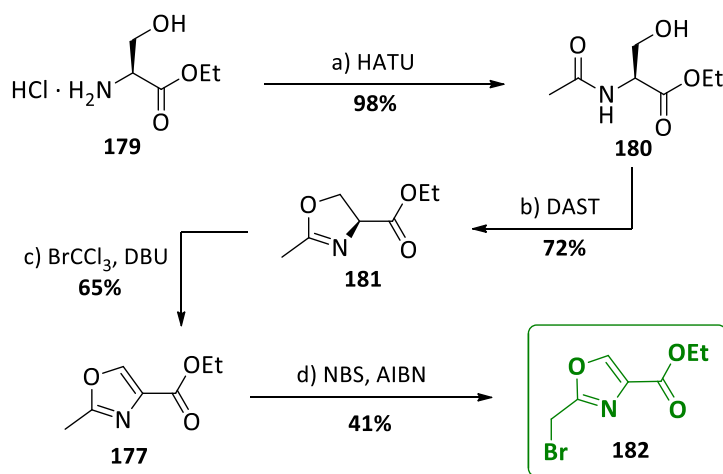
Für die Darstellung des Furan-, Thiophen- und Thiazolbausteins **164–166** wurden die Carbonsäuren **158–160** in einer zweistufigen Synthese als *tert*-Butylester geschützt und regioselektiv in benzylicher Position unter *Wohl-Ziegler*-Bedingungen bromiert (Schema 5.2, vgl. Kapitel 4.2.1, Seite 40).



Schema 5.2: Darstellung des Furan-, Thiophen-, und Thiazolbausteins **164–166**.

Reaktionsbedingungen: a) Boc₂O (2.0 Äq.), DMAP (0.3 Äq.), ^tBuOH, 40 °C, 8 h, **71%** (für **161**); Boc₂O (2.0 Äq.), DMAP (0.3 Äq.), ^tBuOH, 40 °C, 14 h, **quant.** (für **162**); Boc₂O (2.0 Äq.), DMAP (0.3 Äq.), ^tBuOH, 40 °C, 4 h, **85%** (für **163**); b) NBS (0.97 Äq.), AIBN (0.06 Äq.), CCl₄, *hν*, Reflux, 10 min, **79%** (für **164**); NBS (1.20 Äq.), AIBN (0.06 Äq.), CCl₄, *hν*, Reflux, 30 min, **73%** (für **165**), **70%** (für **166**). Gesamtausbeute von **56%** (für **164**), **73%** (für **165**), **60%** (für **166**) über je zwei Stufen.

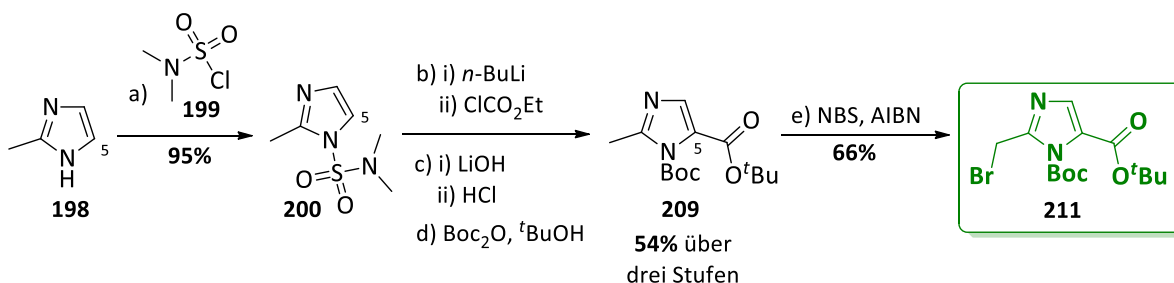
Ebenso konnte in dieser Arbeit die Synthese des Oxazol- **182** und des Imidazolbausteins **211** erfolgreich durchgeführt werden. Oxazolbaustein **182** wurde ausgehend vom L-Serinethylester Hydrochlorid in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 19% erhalten (Schema 5.3). Das aus einer einfachen Acetylierung des Stickstoffatoms resultierte Amid **180** wurde in einer Cyclodehydratisierungsreaktion zum Oxazolin **181** umgesetzt und anschließend unter optimierten Bedingungen zu Oxazol **177** dehydriert. Über eine regioselektive *Wohl-Ziegler*-Bromierung in benzylicher Position wurde die Darstellung von Oxazolbaustein **182** realisiert.



Schema 5.3: Darstellung des Oxazolbausteins **182**.

Reaktionsbedingungen: a) AcOH (1.0 Äq.), HATU (1.5 Äq.), NEt₃ (3.0 Äq.), MeCN, RT, 3 h, **98%**; b) DAST (1.5 Äq.), CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, dann Zugabe K₂CO₃ (1.5 Äq.), -78 °C → -15 °C, 15 min, **72%**; c) BrCCl₃ (3.0 Äq.), DBU (3.0 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 14 h, **65%**; d) NBS (0.90 Äq.), AIBN (0.07 Äq.), CCl₄, *hν*, Reflux, 2 h, **41%**. Gesamtausbeute von **19%** über vier Stufen.

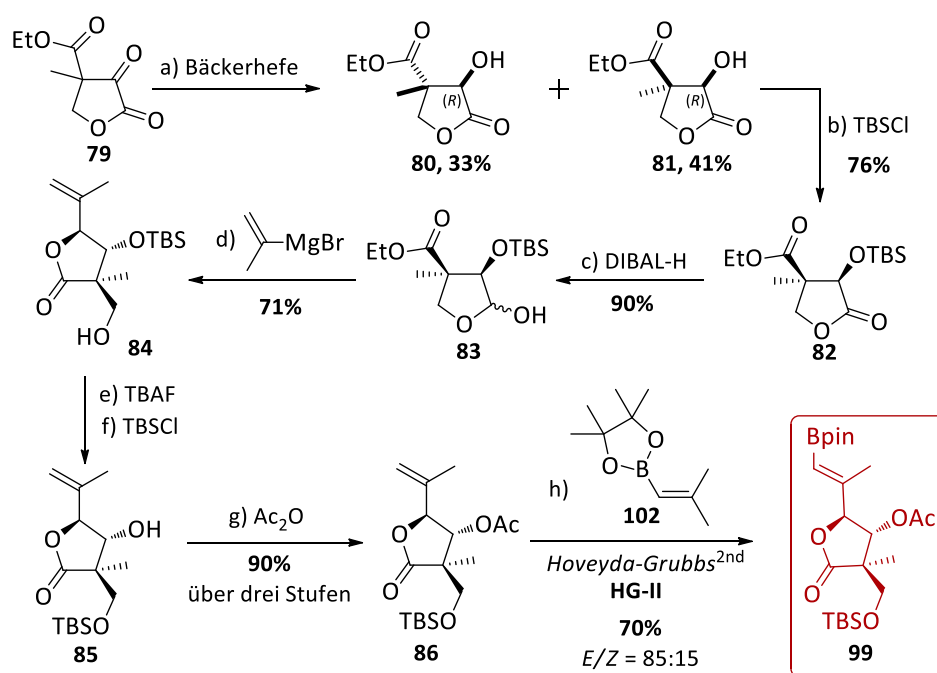
Imidazolbaustein **211** wurde in einer fünfstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 34% gewonnen (Schema 5.4). Die Funktionalisierung von 2-Methylimidazol (**198**) an C5 erforderte den Einsatz der *N,N*-Dimethylsulfamoylschutzgruppe. Das entsprechend *N*-geschützte Imidazol **200** wurde in einer dreistufigen Synthesesequenz in die geschützte Imidazolcarbonsäure **209** überführt. Eine regioselektive *Wohl-Ziegler*-Bromierung in benzylicher Position lieferte Imidazolbaustein **211**.



Schema 5.4: Darstellung des Imidazolbausteins **211**.

Reaktionsbedingungen: a) **199** (2.0 Äq.), NEt₃ (1.1 Äq.), Dichlorethan, 0 °C → RT, 20 h, **95%**; b) *n*-BuLi (1.09 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, dann Zugabe ClCO₂Et (1.23 Äq.), -78 °C → RT, 1 h; c) LiOH (5.0 Äq.), THF/H₂O (1:1, *v:v*), 0 °C → RT, 17 h, dann Zugabe konz. HCl (pH = 1 einstellen), RT, 1.5 h; d) Boc₂O (5.0 Äq.), DMAP (0.34 Äq.), ^tBuOH, 40 °C → RT, 19 h, **54%** über 3 Stufen; e) NBS (0.91 Äq.), AIBN (0.07 Äq.), CCl₄, *hν*, Reflux, 45 min, **66%**. Gesamtausbeute von **34%** über fünf Stufen.

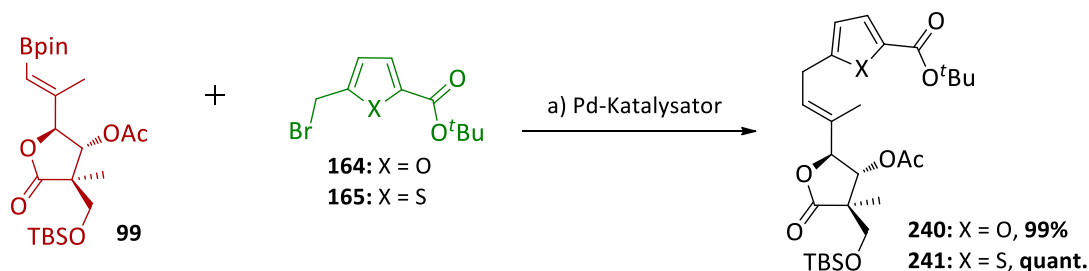
Die Synthese des benötigten γ -Butyrolactonbausteins **99** wurde mit Hilfe des etablierten Synthesepfades für die natürlichen Leupyrrine A₁ (**1**) und B₁ (**4**) in einer Gesamtausbeute von 11% über acht Stufen erzielt (vgl. Kapitel 4.2.2, Seite 52). Ein racemisches Gemisch des Ketolactons **79** wurde enzymatisch mit frischer Bäckerhefe regio- und stereoselektiv zu den Diastereomeren **80** und **81** reduziert, welche auf dieser Stufe säulenchromatografisch trennbar waren (Schema 5.5). Die Trennung der Enantiomere per chiraler präparativer HPLC war erst nach Schützung des sekundären Alkohols als TBS-Ether **82** möglich. Eine DIBAL-H-Reduktion lieferte in der Folge Lactol **83**, das in einer Grignard-Tandem-Reaktion zum Butyrolactonrings **84** umgesetzt und anschließend in einer dreistufigen Synthesesequenz zur Verbindung **86** umgeschützt wurde. Der synthetische Aufwand konnte mit dieser dreistufigen Sequenz im Vergleich zur ursprünglichen Vorschrift verringert werden, da eine säulenchromatografische Trennung erst nach der Einführung der Acetat-Schutzgruppe notwendig war. Im letzten Schritt konnte über eine Kreuzmetathese der Boronsäurepinacolester installiert werden. Der Butyrolactonbaustein **99** stand nach Trennung der *E*- und *Z*-Isomere (*E/Z* = 85:15) mittels präparativer HPLC für die Suzuki-Kreuzkupplung mit dem Furan- **164** und Thiophenbaustein **165** zur Verfügung.



Schema 5.5: Darstellung des Butyrolactonbausteins **99**.

Reaktionsbedingungen: a) *Wienniger Frische Hefe* (*Hagold Hefe GmbH*) (24 g/g **79**), Glucose (16 g/g **79**), H₂O, RT, 21 h, **41%**, 52% *ee* (Bestimmung auf Stufe des TBS-geschützten Alkohols **82**); b) TBSCl (2.0 Äq.), Imidazol (2.5 Äq.), DMF, RT, 17 h, **quant.** (**76%** des gewünschten Enantiomers, Enantiomerentrennung *via* HPLC); c) DIBAL-H (1.1 Äq.), Et₂O, -65 °C, 45 min, **90%**; d) Isopropenylmagnesiumbromid (2.2 Äq.), Toluol, 40 °C, 15 h, **71%**; e) TBAF (1.3 Äq.), THF, RT, 20 min; f) TBSCl (1.0 Äq.), Imidazol (2.0 Äq.), DMF, 0 °C → RT, 2 h; g) Ac₂O (4.9 Äq.), Pyridin (10 Äq.), DMAP (0.1 Äq.), DCM, 0 °C dann RT, 30 min, **90%** über 3 Stufen; h) **102** (2.5 Äq.), **HG-II** (0.22 Äq.), Toluol, Reflux, 18 h, **70%**, *E/Z* = 85:15. Gesamtausbeute von **11%** über acht Stufen.

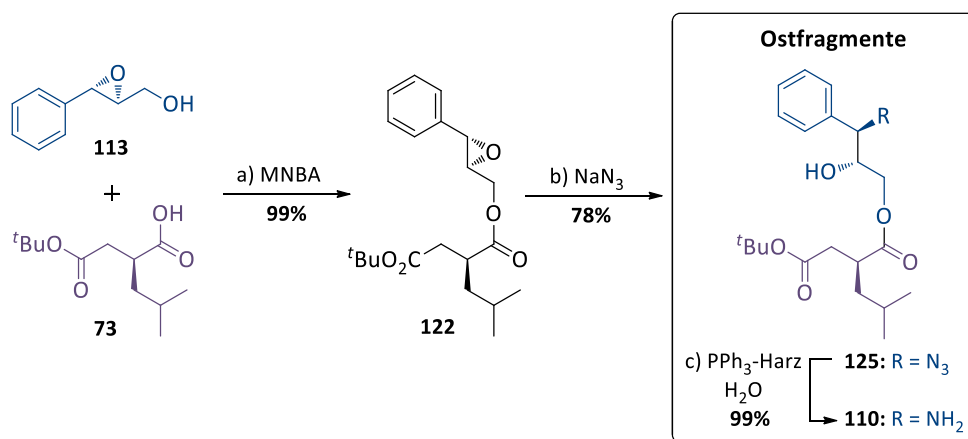
Während die Verknüpfung von Boronsäurepinacolester **99** mit Bromid **164** zum Westfragment **240** unter den etablierten Bedingungen für die Westfragmentsynthese der natürlichen Leupyrrine realisiert werden konnte (vgl. Kapitel 4.2.3, Seite 60), mussten für die Darstellung des Westfragments **241** aus Bromid **165** optimierte Reaktionsbedingungen eruiert werden (vgl. Kapitel 4.2.3, Seite 62). Für beide Westfragmente konnte ein synthetischer Zugang in quantitativen Ausbeuten beschrieben werden.



Schema 5.6: Darstellung der Westfragmente **240** und **241** über eine *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung.

Reaktionsbedingungen: a) **99** (1.0 Äq.), **164** (1.6 Äq.), Pd(P^tBu₃)₂ (0.26 Äq.), Cs₂CO₃ (1.6 Äq.), THF/H₂O (11:1, v:v), RT, 18 h, **99%** (für **240**); **99** (1.0 Äq.), **165** (1.6 Äq.), Pd(PPh₃)₄ (0.08 Äq.), 3 M K₃PO_{4(aq)} (6.0 Äq.), THF, 60 °C, 18 h, **quant.** (für **241**).

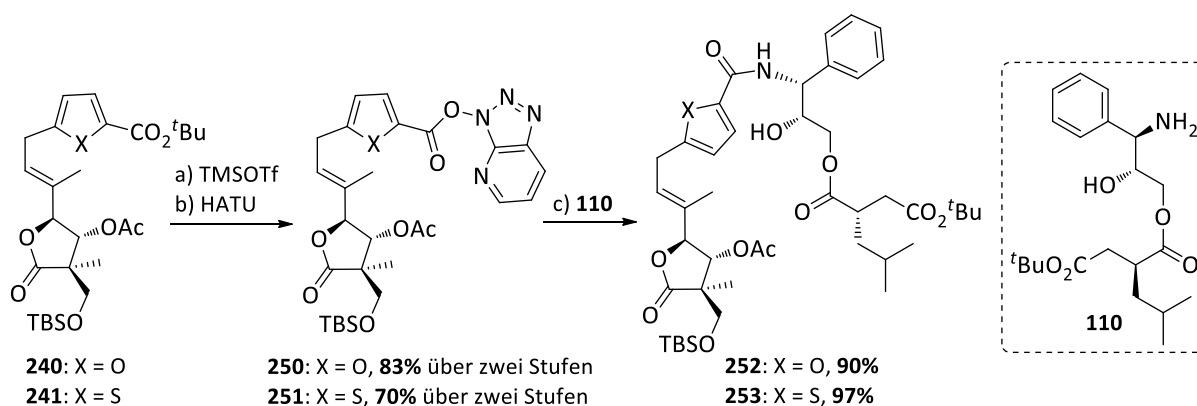
Die Synthese der Ostfragmente **110** und **125** gelang über die etablierten Vorschriften der Leupylogs mit vereinfachtem Ostfragment (vgl. Kapitel 4.3, Seite 64). Ausgehend vom Epoxyalkohol **113** und der Disäure **73**, konnte Azid **125** mit einer Gesamtausbeute von 77% über zwei Stufen und Amin **110** mit einer Gesamtausbeute von 76% über drei Stufen hergestellt werden (Schema 5.7). Die beiden Bausteine **113** und **73** wurden mittels einer *Shiina*-Veresterung zum Epoxid **122** verknüpft, das anschließend regio- und stereoselektiv zum 1,2-Azidoalkohol **125** geöffnet wurde und bereits für eine *Staudinger*-Ligation zur Kupplung von West- und Ostfragment zur Verfügung stand.



Schema 5.7: Darstellung der Ostfragmente **125** und **110**, die alternative Verknüpfungsstrategien mit den Westfragmenten ermöglichen.

Reaktionsbedingungen: a) **73** (1.0 Äq.), MNBA (1.0 Äq.), DMAP (0.1 Äq.), NEt₃ (3.0 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 10 min, dann Zugabe **113** (1.2 Äq.), RT, 2 h, **99%**; b) NaN₃ (2.2 Äq.), NH₄Cl (2.0 Äq.), MeOH/H₂O (10:1, v:v), 60 °C, 5 h, **78%**; c) PPh₃-Harz (1.2 Äq.), CH₂Cl₂, RT, 3 h, dann Zugabe H₂O, RT, 18 h, **99%**. Gesamtausbeute von **77%** über zwei Stufen (für **125**); Gesamtausbeute von **76%** über drei Stufen (für **110**).

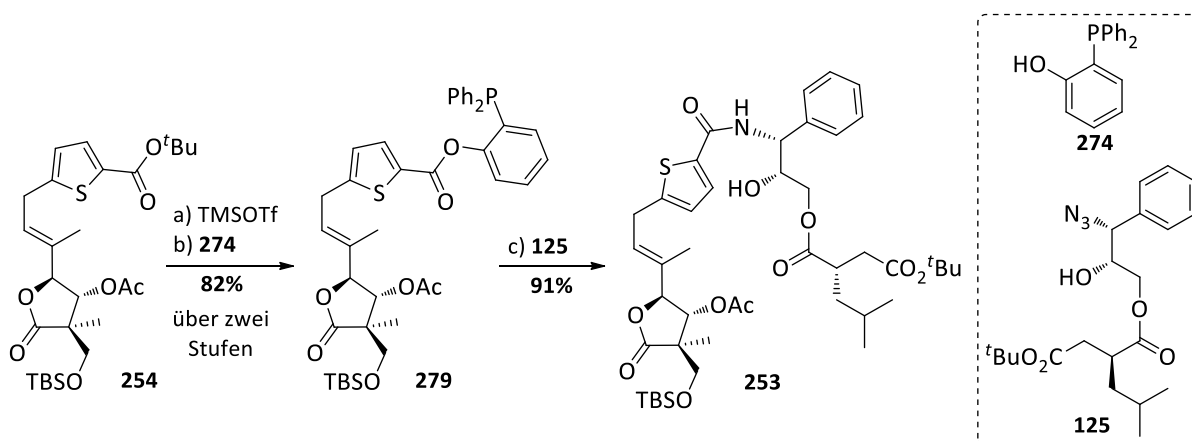
Der etablierten, HATU-vermittelten Verknüpfungsstrategie von West- und Ostfragment entsprechend war die Überführung der eingeführten Azidfunktion mittels einer *Staudinger*-Reduktion ins Amin **110** erforderlich. Furan- **240** und Thiophen-Westfragment **241** wurden für diese Amidkupplung zu den korrespondierenden Azabenzotriazol-Aktivestern **250** bzw. **251** umgesetzt (vgl. Kapitel 4.4.1, Seite 65). Die *tert*-Butyl-Schutzgruppe wurde zuvor unter Einsatz eines großen Überschusses an TMSOTf mit 2,6-Lutidin entfernt und die freie Säure mit HATU in den Aktivester überführt, welcher nach säulenchromatografischer Aufreinigung für die Amidsynthese mit Amin **110** unter basischen Bedingungen zur Verfügung stand (Schema 5.8). Ausgehend von den Westfragmenten **240** bzw. **241** konnten Amid **252** in einer Gesamtausbeute von 75% und Amid **253** in einer Gesamtausbeute von 68% über jeweils drei Stufen erhalten werden.



Schema 5.8: Darstellung der Amide **252** und **253** über die jeweiligen Aktivester **250** und **251**.

Reaktionsbedingungen: a) **240** (1.0 Äq.), TMSOTf (10 Äq.), 2,6-Lutidin (20 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C, 4 h (für **250**); **241** (1.0 Äq.) TMSOTf (10 Äq.), 2,6-Lutidin (20 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C, 3.5 h, (für **251**); b) HATU (1.3 Äq.), NEt₃ (2.0 Äq.), MeCN, -30 °C, 90 min, **83%** über zwei Stufen (für **250**); HATU (1.3 Äq.), NEt₃ (2.1 Äq.), MeCN, -30 °C, 90 min, **70%** über zwei Stufen (für **251**); c) **110** (1.5 Äq.), NEt₃ (3.0 Äq.), MeCN, -40 °C → 0 °C, 1.5 h, **90%** (für **252**), **97%** (für **253**). Gesamtausbeute von **75%** (für **252**), **68%** (für **253**) über je drei Stufen.

Zur Darstellung des Westfragmentes konnte in dieser Arbeit alternativ eine spurenlose *Staudinger*-Ligation etabliert werden (vgl. Kapitel 4.4.2, Seite 68). Nach Eruiierung adäquater Reaktionsbedingungen gelang die Synthese von Amid **253**, ausgehend von Westfragment **241**, in einer Gesamtausbeute von 75% über drei Stufen (Schema 5.9). Die Gesamtausbeute konnte im Vergleich zur HATU-vermittelten Amidkupplung gesteigert und durch den Einsatz von Azid **125** der präparativ aufwendige Reduktionsschritt zu Amin **110** eingespart und die Gesamtstufenzahl der Synthese um eine Stufe reduziert werden.



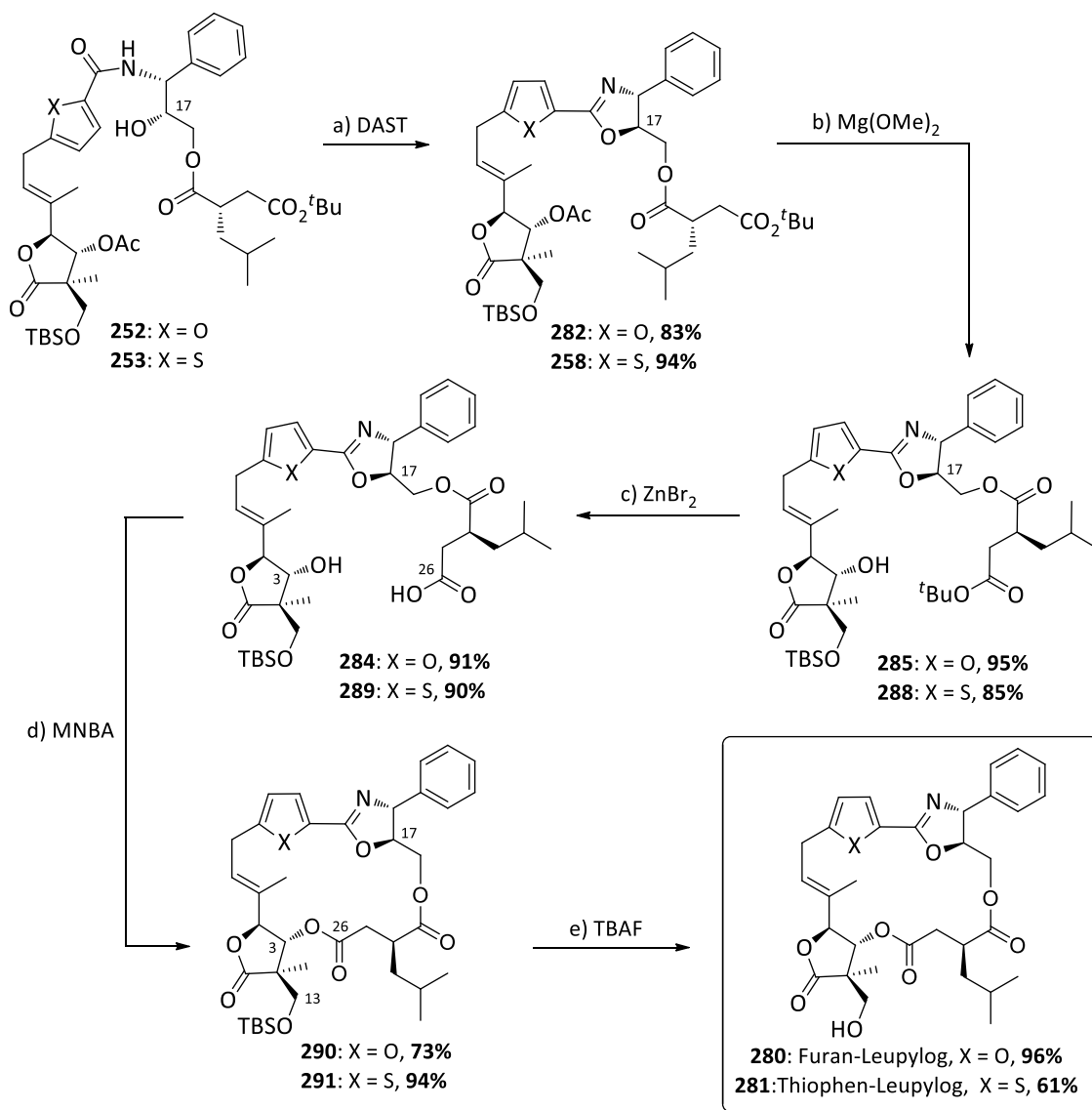
Schema 5.9: Darstellung von Amid **253** über eine spurenlose *Staudinger*-Ligation von West- und Ostfragment.

Reaktionsbedingungen: a) TMSOTf (10 Äq.), 2,6-Lutidin (20 Äq.), CH_2Cl_2 , 0°C , 3.5 h; b) **274** (1.0 Äq.), EDCl (1.1 Äq.), HOBT (1.1 Äq.), DMAP (0.30 Äq.), KO^tBu (0.31 Äq.), [18]Krone-6 (0.31 Äq.), DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 18 h, **82%** über zwei Stufen; c) **125** (2.0 Äq.), THF, Reflux, 4 h, dann Zugabe von H_2O , RT, 18 h, **91%**. Gesamtausbeute von **75%** über drei Stufen.

Zum Abschluss der Totalsynthesen der Leupylogs **280** und **281** mussten der Oxazolinring aufgebaut, der Makrocyclus geschlossen und final die TBS-Schutzgruppe entfernt werden (vgl. Kapitel 4.5, Seite 73). Die Oxazolineinheit ließ sich wie in den Totalsynthesen der authentischen Leupyrrine unter milden Bedingungen über eine DAST-vermittelte Cyclodehydratisierung unter Inversion der Konfiguration an C17 installieren (Schema 5.10). Die Entfernung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe im Ostfragment und der Acetat-Schutzgruppe in der Butyrolactoneinheit bereitete eine intramolekulare Veresterung zwischen C3 und C26 vor. Da das etablierte Entschützungsprotokoll die Zersetzung der eingesetzten Verbindungen zur Folge hatte, wurde eine neue Entschützungssequenz zur Synthese der Secosäuren **284** und **289** entwickelt. In dieser zweistufigen Sequenz wurden zunächst die Acetat-Schutzgruppe mit $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ und im Anschluss die *tert*-Butyl-Schutzgruppe mit ZnBr_2 jeweils unter *Lewis*-sauen Bedingungen entfernt. Die folgende Makrolactonisierung wurde nach dem *Shiina*-Protokoll durchgeführt und lieferte die Makrodiolide **290** und **291**. Im letzten Schritt konnte die TBS-Schutzgruppe der primären Hydroxyfunktion an C13 mit TBAF entfernt und die Totalsynthesen von Furan- **280** und Thiophen-Leupylog **281** erfolgreich abgeschlossen werden.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit ein totalsynthetischer Zugang über eine jeweils längste lineare Sequenz (LLS) von 17 Stufen für Furan-Leupylog **280** mit einer Gesamtausbeute von 4.0% und für Thiophen-Leupylog **281** mit einer Gesamtausbeute von 3.3% geschaffen. Im Vergleich zu den Leupylogs **106–108** mit vereinfachtem Ostfragment konnte die LLS nicht gekürzt werden, da Versuche zu Eintopfreaktionen in der Synthese des Butyrolactonbausteins **99** nicht erfolgreich waren. Mit Etablierung der *Staudinger*-Ligation als neue Verknüpfungsmethode von West- und Ostfragment wurde jedoch in der Ostfragmentsynthese eine Stufe eingespart und die Gesamtstufenzahl reduziert. Zudem konnte die Entwicklung einer zuverlässigen Entschützungsstrategie für die Secosäuren im

Vorfeld der Makrolactonisierung vorgestellt werden. Aus dieser neuen Entschützungssequenz könnten sich noch weitere Optimierungsmöglichkeiten der Synthese ergeben, die im Ausblick noch detailliert diskutiert werden sollen. Mit dem Furan- **164**, Thiophen- **165**, Thiazol- **166**, Oxazol- **182** und Imidazolbaustein **211** konnten fünf neue Heterocyklen für die Leupylogsynthese dargestellt und Furan- **164** bzw. Thiophenbaustein **165** in einer sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung mit Butyrolactonbaustein **99** umgesetzt werden. Die bestehenden Möglichkeiten zur erfolgreichen Durchführung einer Kreuzkupplung mit dem Thiazol- **166**, Oxazol- **182** und Imidazolbaustein **211** sollen ebenfalls im Ausblick kurz erörtert werden.



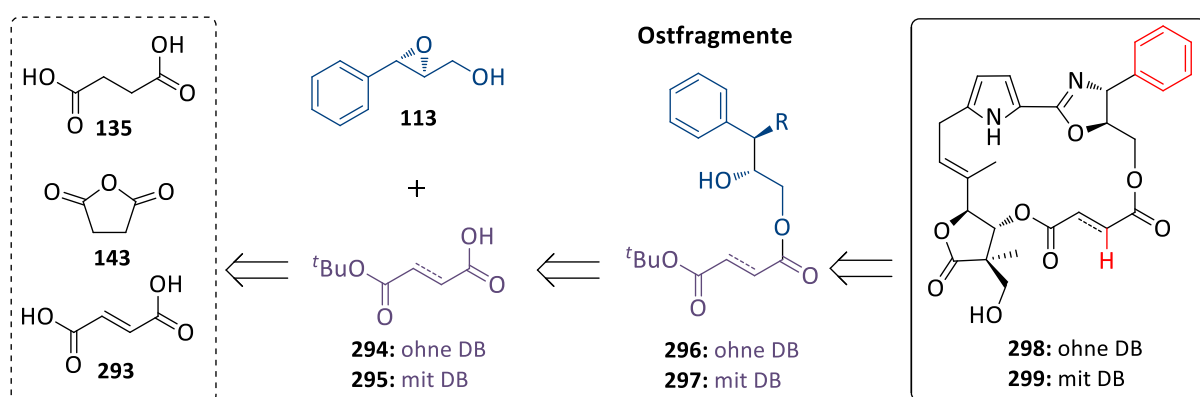
Schema 5.10: Abschluss der Totalsynthesen des Furan- **280** und Thiophen-Leupylogs **281**.

Reaktionsbedingungen: a) DAST (1.5 Äq.), CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, 1 h, dann Zugabe K_2CO_3 (1.5 Äq.), $-78^\circ C \rightarrow -15^\circ C$, 15 min, **83%** (für **282**), **94%** (für **258**); b) $Mg(OMe)_2$ (6.0 Äq.), MeOH, $0^\circ C$, 5 h, **95%** (für **285**), **85%**, 98% brsm (für **288**); c) $ZnBr_2$ (5.0 Äq.), CH_2Cl_2 , RT, 21 h, dann Zugabe H_2O , RT, 2 h, **91%** (für **284**), **90%** (für **289**); d) MNBA (5.0 Äq.), DMAP (8.0 Äq.), 4 Å MS, CH_2Cl_2 , RT, 18.5 h, **73%** (für **290**); MNBA (5.0 Äq.), DMAP (8.0 Äq.), 4 Å MS, CH_2Cl_2 , RT, 17.5 h, **94%** (für **291**); e) TBAF (4.0 Äq.), THF, $0^\circ C$, 3 h, **96%** (für **280**); **61%** (für **281**). Gesamtausbeute von **50%** (für **280**), **41%** (für **281**) über je fünf Stufen.

In Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. *Mark Brönstrup* am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig wurden Untersuchungen zur biologischen Aktivität der neuartigen Leupylogs **280** und **281** durchgeführt. Diese wiesen im Vergleich zu Leupyrrin A₁ (**1**) und B₁ (**4**) sowie Leupylog **106** eine geringere biologische Aktivität auf (vgl. Kapitel 4.6, Seite 81). Daraus lässt sich ableiten, dass im Gegensatz zur Furanseitenkette der authentischen Leupyrrine der Pyrrolring eine wichtige Rolle für die biologische Wirkung zu spielen scheint. In welcher Form es eine Interaktion mit dem Target eingeht, kann an dieser Stelle nicht zweifelsfrei geklärt werden. Über eine Wasserstoffbrückenbindung ergibt sich eine *N,N-syn*-Vorzugsorientierung des Pyrrol- und Oxazolinrings, die für die Ausbildung der biologisch aktiven Konformation essentiell sein könnte. Eventuell ist für die biologischen Eigenschaften auch eine direkte Wechselwirkung des Amins als Wasserstoffbrückendonator mit dem Target notwendig.

5.2 Ausblick

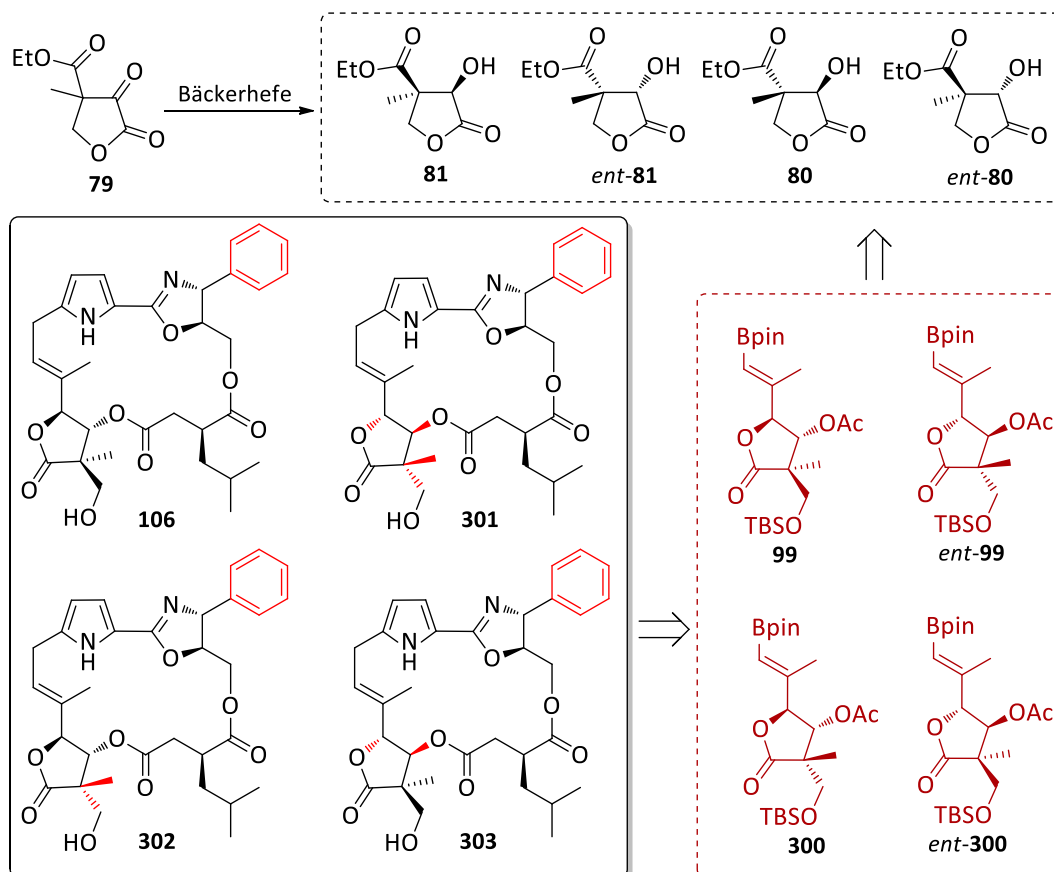
Da sich die Pyrrol-Oxazolin-Einheit in den biologischen Test als ein wichtiges Strukturelement des Pharmakophors der Leupyrrine herausgestellt hat, sollte in zukünftigen Arbeiten der Fokus auf strukturellen Variationen des südlichen Parts des Moleküls gelegt werden. Eine einfach umzusetzende Möglichkeit bietet der Einsatz von kommerziell erhältlichen Bausteinen wie Bernsteinsäure (**135**) oder des entsprechenden Anhydrids (**143**) oder auch Fumarsäure (**293**) anstelle des Disäurebausteins **73** (Schema 5.11). Dies erspart die stereoselektive Installation der Isobutyl-Seitenkette und verringert den synthetischen Aufwand. Auf diesem Wege wäre die Synthese der Leupylogs **298** und **299** möglich, mit deren Hilfe der Einfluss der Isobutyl-Seitenkette auf die biologische Aktivität untersucht werden könnte.



Schema 5.11: Ausschnitt aus dem retrosynthetischen Ansatz zur Darstellung der Leupylogs **298** und **299** mit vereinfachter Disäureeinheit. Die strukturellen Veränderungen im Vergleich zu den authentischen Leupyrrinen sind **rot** hervorgehoben.

Bezüglich des Butyrolactonbausteins gibt es mehrere Ansatzmöglichkeiten, die einen unkomplizierten Zugang zu neuen Leupylogs schaffen können. Wie in Schema 5.12 zu erkennen ist, könnten anstatt des gewünschten Lactols **81** die drei weiteren Stereoisomere *ent*-**81**, **80** und *ent*-**80**

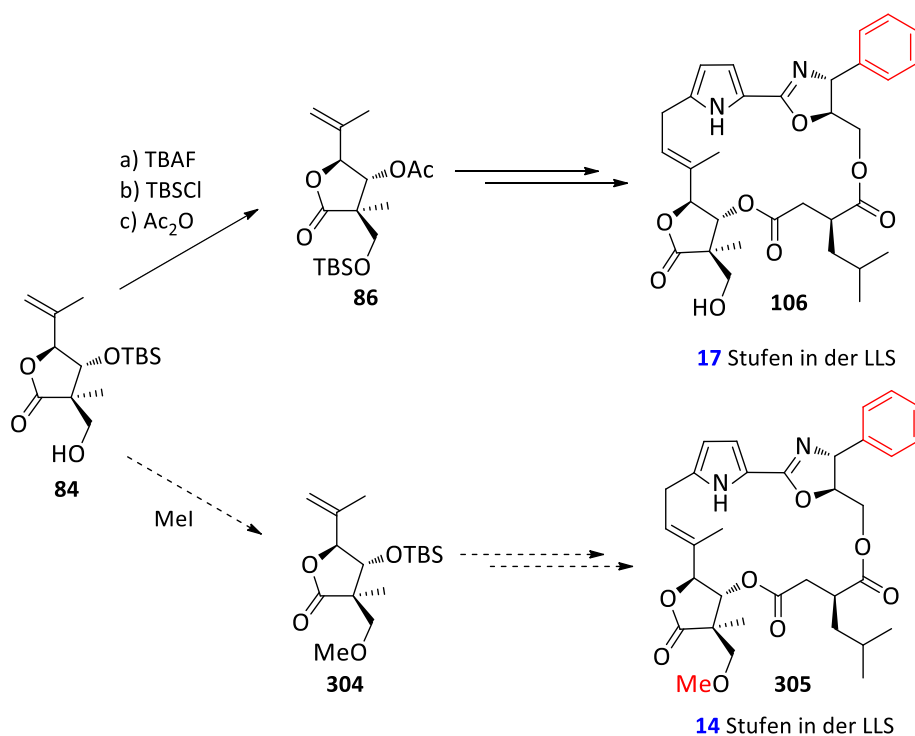
aus der enzymatischen Reduktion mit Bäckerhefe für den Aufbau der Butyrolactonbausteine *ent*-**99**, **300** und *ent*-**300** verwendet werden. Auf diese Weise ließen sich die Leupylogs **301–303** mit veränderter Stereoinformation im Butyrolactonring herstellen. Für den Fall, dass die Modifikation einzelner stereogenen Zentren in diesem Teil des Moleküls keine die negative Beeinflussung der biologischen Eigenschaften zur Folge hat, könnte der Einbau eines vereinfachten γ -Butyrolactons in Betracht gezogen werden, wodurch sich der synthetischen Aufwand wesentlich reduzieren ließe.



Schema 5.12: Ausschnitt aus dem retrosynthetischen Ansatz zur Darstellung der Leupylogs **301–303** mit veränderter Stereoinformation im Butyrolactonring. Die strukturellen Veränderungen im Vergleich zu den authentischen Leupyrrinen sind **rot** hervorgehoben.

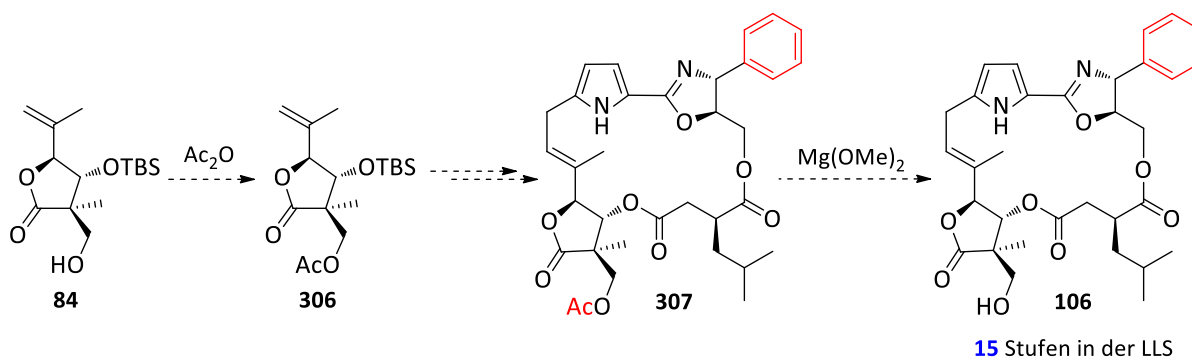
Des Weiteren besteht die Möglichkeit Änderungen innerhalb der etablierten Synthesesequenz des Butyrolactonbausteins **99** vorzunehmen, um diese zu vereinfachen. Die Methylierung des primären Alkohols der Butyrolactoneinheit von Thiophen-Leuylog **281** konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden (vgl. Kapitel 4.5, Seite 80). Die Einführung der Methylgruppe könnte eventuell bereits im Anschluss an die *Grignard*-Tandem-Reaktion erfolgen (vgl. Schema 5.5, Seite 87). Diol **84** wird in der etablierten Syntheseroute der Schutzungsstrategie entsprechend in drei Stufen zu Verbindung **86** umgeschützt (Schema 5.13). Nach acht weiteren Stufen wird über eine Makrolactonisierung der Makrodiolidkern geschlossen und final die TBS-Schutzgruppe entfernt. Alternativ könnte die primäre Hydroxyfunktion von Butyrolactonring **84** in den Methylether **304** überführt werden. Somit würden zwei Stufen zu diesem Zeitpunkt der Synthese eingespart werden und eine weitere am Ende der

Totalsynthese, da der Methylether im Anschluss an die Makrolactonisierung nicht abgespalten werden muss.



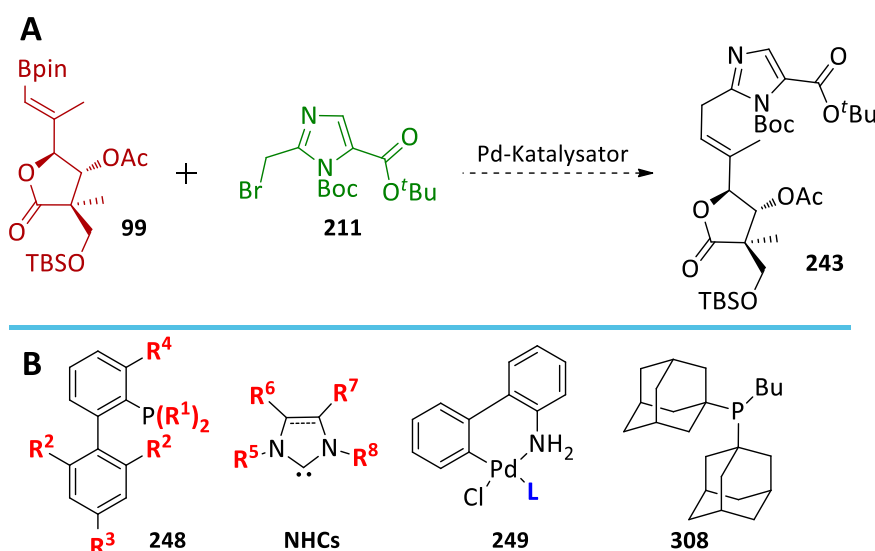
Schema 5.13: Mögliche Darstellung von Leupylog **305** mit methylierter Hydroxyfunktion. Erfolgt die Einführung der Methylgruppe auf Stufe von Verbindung **84**, könnten drei Stufen im Vergleich zur Darstellung von Leupylog **106** eingespart werden. Die strukturellen Veränderungen im Vergleich zu den authentischen Leupyrrinen sind rot hervorgehoben.

Die Umschützungssequenz von Verbindung **84** zu Verbindung **86** könnte mit der Entwicklung der neuen Acetat-Entschützungsstrategie mittels Mg(OMe)₂ grundsätzlich obsolet sein. Die Acetat-Schutzgruppe sollte unter den Lewis-sauren Bedingungen selektiv in Gegenwart der cyclischen Esterfunktionen abgespalten werden können (Schema 5.14). Durch die Überführung von Alkohol **84** in Acetat **306** könnten bei erfolgreicher Entfernung der Acetat-Schutzgruppe von Makrodiolid **307** zwei Stufen in der LLS von Leupylog **106** im Vergleich zum ursprünglichen Synthesepfad eingespart werden.



Schema 5.14: Mögliche Darstellung von Leupylog **106** über eine veränderte Schutzgruppenstrategie, die im Vergleich zur etablierten Synthesesequenz zwei Stufen in der LLS einsparen könnte. Die strukturellen Veränderungen im Vergleich zu den authentischen Leupyrrinen sind rot hervorgehoben.

Bei Modifikationen des Heterocyclusbausteins ist in zukünftigen Arbeiten darauf zu achten, dass dieser einen Wasserstoffbrückendonator besitzt. Die Substitution des Pyrrolringes durch einen Imidazolring ist in dieser Hinsicht zu bevorzugen. Während die Aminfunktion für die biologische Aktivität von Bedeutung ist, sollte der Aromat über das zusätzliche Stickstoffatom im Ring elektronenärmer und gegenüber oxidativen Stoffwechselprozessen stabiler sein. Eine erfolgreiche Durchführung einer *Suzuki*-Reaktion des Imidazolbausteins **211** mit dem Butyrolactonbaustein **99** konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht erzielt werden. Das Scheitern der Kreuzkupplung ist vermutlich auf eine erschwerte oxidative Addition zurückzuführen (vgl. Kapitel 4.2.3, Seite 63). Das freie Elektronenpaar am Stickstoff kann potentiell am Palladiumatom koordinieren und somit die Insertion in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung des Bromids **211** stören. In Schema 5.15 ist der formelle Synthesepfad zum Aufbau von Westfragment **243** gezeigt. Mittels *Buchwalds* Dialkylbiarylphosphinliganden **248** oder *N*-heterocyclischen Carben-Liganden (**NHCs**) oder Amino-Palladium-Präkatalysatoren **249** ließen sich bereits Isoxazole und Pyridine erfolgreich an benzylicher Position in einer *Suzuki*-Reaktion umsetzen. In zukünftigen Arbeiten sollten diese Katalysatorsysteme in Studien zur Darstellung von Westfragment **243** untersucht werden. Wie Schema 5.15 zu entnehmen ist, bietet die Vielzahl an verschiedenen Resten (R^n) die Möglichkeit die Eigenschaften der Liganden spezifisch an das Reaktionssystem anzupassen. Diese Liganden können auch in Kombination mit einem Amino-Palladium-Präkatalysator **249** eingesetzt werden (L = Ligand). Darüber hinaus könnte auch die Anwendung von CataCXium-Liganden wie der kommerziell erhältliche *cataCXium*® A-Ligand (**308**) oder mikrowellengestützter Protokolle eine Option für zukünftige Kupplungsstudien darstellen.



Schema 5.15: A: Synthesepfad zur Darstellung des Westfragments **243** mit Imidazoleinheit. B: Allgemeine Strukturen von Dialkylbiarylphosphan- (**248**) und *N*-heterocyclischen Carben-Liganden (**NHCs**) sowie Amino-Palladium-Präkatalysatoren **249**. R = organischer Rest zur Einstellung der Ligandeneigenschaften, L = Ligand.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Anmerkungen

Reactions: All reactions with dry solvents were performed under an argon atmosphere in flame-dried glassware. The reactants were handled using standard Schlenk techniques. Temperatures above room temperature (20–23 °C) refer to oil bath temperatures or Heat-On Attachments (*Heidolph*) which were controlled by a temperature modulator. The following cooling baths were used: water/ice (0 °C), MeCN/dry ice (–41 °C), acetone/dry ice (–78 °C). For other temperatures below 0 °C or in case of an extended period of cooling time a *Huber* TC100E-F-NR cryostat was used. The solvents for cross coupling reactions were degassed using the freeze-pump-thaw technique until no gas bubbles emerged anymore (usually 4 to 5 times).

Substances and solvents: All reagents were purchased from commercial suppliers (*abcr*, *Acros*, *AlfaAesar*, *Carbolution*, *Fischer*, *Merck*, *Riedel de Haën*, *Roth*, *Sigma-Aldrich*, *TCl*) in the highest grade available and used without further purification unless stated otherwise. Anhydrous triethylamine (NEt₃) were obtained by refluxing over CaH₂ for 4 hours, distillation under an argon atmosphere and storing over molecular sieves (4 Å). Anhydrous solvents (CH₂Cl₂, THF, MeCN, DMF, toluene) were obtained from an MB SPS-800 solvent purification system (*MBraun*) and stored over molecular sieves or purchased as AcroSeal® packaged solvents (*Acros*). Solvents for flash column chromatography were purified from high-boiling impurities by distillation over a Vigreux column (cyclohexane, DCM) or over a packed 1 m column (EtOAc).

Thin Layer Chromatography (TLC): TLC monitoring was performed with silica gel 60 F₂₅₄ pre-coated polyester sheets (0.2 mm silica gel, *Macherey-Nagel*). Detection was realized by UV light (254 nm and 365 nm) and staining with a solution of permanganate (1.3 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 1.25 ml 10% aqueous NaOH solution, 200 ml water), CAM (5 g cerium(IV)sulfate, 25 g ammoniummolybdate, 50 ml conc. H₂SO₄, 450 ml water), *p*-anisaldehyde (3.7 ml *p*-anisaldehyde, 1.5 ml glacial acetic acid, 5.0 ml conc. sulfuric acid in 135 ml ethanol) or vanillin (2.5 g vanillin, 1.5 ml conc. sulfuric acid in 100 ml ethanol) respectively, and subsequent heating.

Flash Column Chromatography: Separation were performed using silica gel (pore size 60 Å, 40-63 µm) purchased from Merck. The size of the column was adjusted to the recommendations by *Still et al.*^[278] The crude compound was either applied to the column solved in a minimal amount of eluent or absorbed on silica gel (pore size 60 Å, 63-200 µm). The elution was performed using the stated solvent mixture under positive pressure of air. Solvents were distilled prior to use (see above).

Preparative Thin-Layer Chromatography (PTLC): The purification of small amounts (≤20 mg crude product) of an UV-active compound was performed on silica gel 60 F₂₅₄ aluminium sheets (20x20 cm,

Merck). The crude product was applied *via* a *Hamilton* syringe. Detection was realized by UV light (254 nm and 365 nm). The desired bands were scrapped off with a scalpel and stirred with EtOAc/MeOH (100:5, 2 x 15 ml for each 30 minutes) and filtered. The silica gel was washed with EtOAc/MeOH (100:5, 3 x 5 ml) and the solvent was removed *in vacuo*.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC): The analytical and semi-preparative HPLC analyses were performed on systems of the company *Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH* (Table 7.1-1 and Table 7.1-2). The solvents for HPLC were purchased in HPLC grade from commercial suppliers. HPLC-water (type I) was supplied by ELGA/VEOLIA "PureLab Flex 4" with microendfilter (0.2 μm), conductivity ≤ 18.2 MOhm; TOC ≤ 2 ppb. The different systems were controlled by Chromgate 3.3.2 (system C) and OpenLAB 4.0.5 (system A/B/D) software. All HPLC separations were performed by Andreas J. Schneider at the Kekulé-Institute of Organic Chemistry and Biochemistry at the University of Bonn.

Table 6.1: HPLC-systems from *Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH* for analytical HPLC.

	System A	System B	System C
series	PLATINblue	PLATINblue	Azura
pumps	binary, HPG P1, 5 ml	binary, HPG P1, 10 ml	binary, HPG P 6.1L, 10 ml
pressure	1000 bar	750 bar	700 bar
autosampler	AS1 with 10 μl injection loop	AS1 with 10 μl injection loop	3950 with 100 μl injection
mixing chamber	static, SmartMix 100 μl	static, SmartMix 350 μl	integrated static mixing chamber, 100 μl
column heater	T-1	T-1	CT 2.1
detection type	PDA UV/Vis PDA1, D ₂ /Hg halogen lamps, 190-1000 nm	PDA UV/Vis PDA1, D ₂ /Hg halogen lamps, 190-1000 nm	PDA UV/VIS detection DAD 6.1L, D ₂ /Hg halogen lamps, 190-1020 nm
degasser	analytical 2-channel-onlinedegasser	analytical 2-channel-onlinedegasser	analytical 2-channel-onlinedegasser

Table 6.2: HPLC-systems from *Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH* for preparative HPLC.

	System D	System E	System F
series	Smartline	Smartline	Azura
pumps	binary, HPG S-1800, 100 ml	binary, HPG S-1800, 100 mL	binary, HPG P 6.1L, 50 mL
pressure	400 bar	400 bar	200-300 bar
autosampler	assistant 6000 with a feed pump S-100	assistant 6000 with a feed pump S-101	assistant ASM 2.1L with a feed pump P 2.1S
mixing chamber	static, SmartMix 350 μl	static, SmartMix 350 μl	integrated static mixing chamber, 200 μL
detection type	UV-detector S-2550, 190-600 nm	UV-detector S-2550, 190-600 nm	MWL 2.1L, 190-700 nm
degasser	preparative 2-channel-online-degasser	preparative 2-channel-online-degasser	preparative 2-channel-online-degasser

Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR): All NMR-spectra were recorded at 298 K on following spectrometers at the analytical department of the Chemistry Institutes of the University of Bonn under supervision of Dr. Senada Nozinovic: *Bruker* DPX-300, DPX-400, DRX-500 and AV III HD Cryo 700 spectrometer with ^{13}C operating frequencies of 75, 101, 126 and 176 MHz. Chemical shifts (δ) are reported in ppm relative to tetramethylsilane (^1H -NMR, singlet: $\delta_{\text{H}} = 0.00$ ppm; ^{13}C -NMR, singlet: $\delta_{\text{C}} = 0.0$ ppm) and calibrated to residual signals of undeuterated solvents.^[279] Data for ^1H -NMR spectra are reported as follows: chemical shift (multiplicity, coupling constants, number of hydrogens, annotation). Coupling constants (J) are reported in hertz [Hz]. The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, dd = doublet of doublet, td = triplet of doublet, dt = doublet of triplet, dq = doublet of quartet, tt = triplet of triplet, ddd = doublet of doublet of doublet, dddd = doublet of doublet of doublet of doublet, and m = multiplet. Overlapping and not resolved signals are reported as multiplets.

Mass spectrometry (MS) and High-resolution-mass spectra (HRMS): Mass spectra were recorded on *Thermo Finnigan* MAT 95, *Thermo Finnigan* MAT 95 XL, *Bruker Daltonik* micrOTOF-Q and *Thermo Fisher Scientific* Orbitrap XL at the analytical department of the Chemistry Institutes of the University of Bonn under supervision of Dr. Marianne Engeser.

Optical rotation: Data were measured with an Anton Paar modular compact polarimeter MCP 150 at 20.0 °C, with either a 10.00 mm cuvette (0.2 ml) or 100.00 mm cuvette (0.7 ml), using a LED (589 nm) as a light source. The optical rotation was measured autonomously 5 times and the specific rotation was calculated.

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha_{\lambda}^T}{l \cdot c}$$

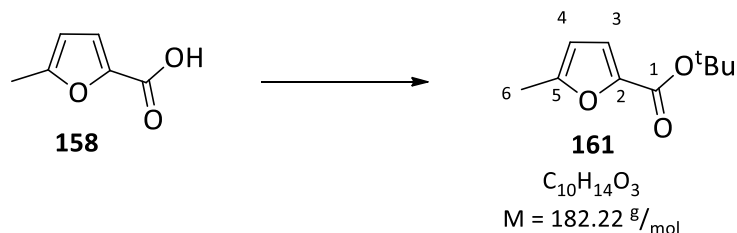
$[\alpha]$: specific rotation [$^{\circ} \cdot \text{ml} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$], λ : wave length of the light source [nm], T : temperature [$^{\circ}\text{C}$], α : optical rotation [$^{\circ}$], l : path length of the cuvette [dm], c : concentration [g/100 ml].

The concentration c ($c = 1.00 \equiv 10.0$ mg/ml) and the solvent of the measurement are reported in parentheses.

6.2 Synthesevorschriften zu den Leupylogs

6.2.1 Synthesevorschriften zu Kapitel 4.2.1

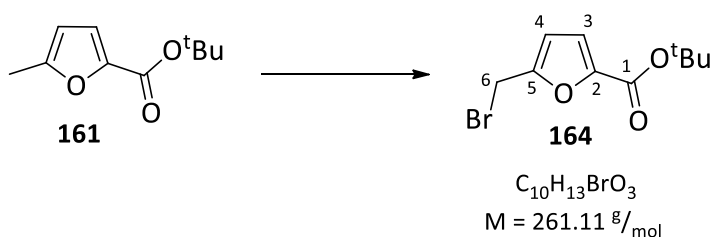
tert-Butyl 5-methylfuran-2-carboxylate (**161**)



To a solution of 5-methylfuran-2-carboxylic acid (**158**) (1.26 g, 10 mmol, 1.0 eq) in *tert*-butyl alcohol (100 mL) was added DMAP (367 mg, 0.30 mmol, 0.30 eq) and Boc_2O (4.37 g, 20 mmol, 2.0 eq) successively and stirred at 40 °C for 8 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and purification of the crude product by flash column chromatography (175 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 20:1) gave product **161** as a colourless oil (1.30 g, 7.1 mmol, 71%).

R_f = 0.53 (cyclohexane/EtOAc, 5:1); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.56 (s, 9H, O^tBu), 2.36 (s, 3H, H-6), 6.06 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H-4), 6.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H-3); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.1 (C-6), 28.4 (3C, O^tBu), 81.6 (O^tBu), 108.2 (C-4), 118.5 (C-3), 144.5 (C-2), 156.7 (C-5), 158.5 (C-1); HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for $C_{10}H_{14}O_3H^+$ 183.1016, found 183.1017. For NMR spectra see page 164.

tert-Butyl 5-(bromomethyl)furan-2-carboxylate (**164**)



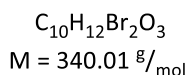
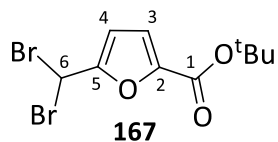
A solution of furan **161** (947 mg, 5.20 mmol, 1.0 eq) in dry CCl_4 (52 mL) was irradiated with a 300 W daylight lamp in an approximately ten-centimetre distance to the reaction vessel. After the solution started refluxing, AIBN (50.6 mg, 308 μ mol, 0.06 eq) and NBS (898 mg, 5.05 mmol, 0.97 eq) were added in one portion and the solution was irradiated to reflux for additional 10 minutes. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (200 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 40:1) gave product **164** as a pale yellow solid (1.08 g, 4.13 mmol, 79%).

R_f = 0.34 (cyclohexane/EtOAc, 10:1); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.57 (s, 9H, O^tBu), 4.48 (s, 2H, H-6), 6.45 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-4), 6.99 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-3); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ

[ppm] = 22.4 (C-6), 28.4 (3C, O^tBu), 82.4 (O^tBu), 111.5 (C-4), 118.1 (C-3), 146.3 (C-2), 153.8 (C-5), 157.9 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : [M + Na]⁺ calculated for C₁₀H₁₃BrO₃Na⁺ 282.9940, found 282.9938. For NMR spectra see page 166.

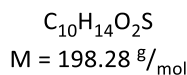
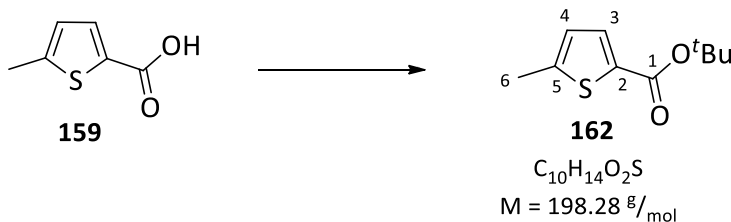
The dibrominated species **167** was observed as a side product (131 mg, 385 μmol, 7%).

tert-butyl 5-(dibromomethyl)furan-2-carboxylate (167)



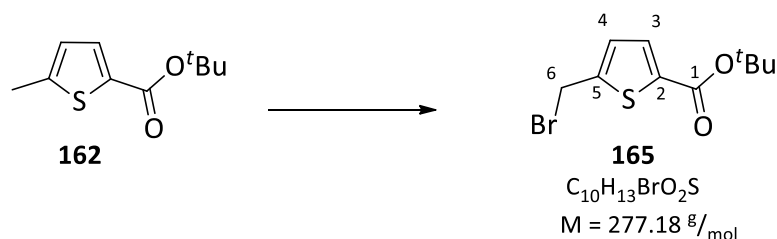
R_f = 0.43 (cyclohexane/EtOAc, 10:1); **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.58 (s, 9H, O^tBu), 6.58 (s, 1H, H-6), 6.68 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-4), 7.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-3); **¹³C{¹H}-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.9 (C-6), 28.2 (3C, O^tBu), 82.7(O^tBu), 111.1 (C-4), 117.7 (C-3), 146.2 (C-2), 154.4 (C-5), 157.6 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : [M + Na]⁺ calculated for C₁₀H₁₂Br₂O₃Na⁺ 362.9025, found 362.9025. For NMR spectra see page 168.

tert-Butyl 5-methylthiophene-2-carboxylate (162)



To a solution of 5-methylthiophene-2-carboxylic acid (**159**) (1.42 g, 10.0 mmol, 1.0 eq) in *tert*-butyl alcohol (150 mL) was added DMAP (367 mg, 0.30 mmol, 0.03 eq) and di-*tert*-butyl dicarbonate (4.37 g, 20 mmol, 2.0 eq) successively and stirred at room temperature for 14 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and purification of the crude product by flash column chromatography (150 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 9:1) gave product **162** as a colourless oil (1.98 g, 10.0 mmol, quantitative).

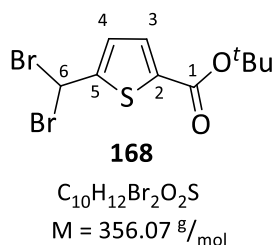
R_f = 0.51 (cyclohexane/EtOAc, 9:1); **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.55 (s, 9H, O^tBu), 2.50 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H-6), 6.72 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.52 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-3); **¹³C{¹H}-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.9 (C-6), 28.4 (3C, O^tBu), 81.5 (O^tBu), 126.2 (C-4), 133.2 (C-2), 133.4 (C-3), 147.2 (C-5), 161.8 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : [M + Na]⁺ calculated for C₁₀H₁₄O₂SN⁺ 221.0607, found 221.0610. For NMR spectra see page 170.

tert-Butyl 5-(bromomethyl)thiophene-2-carboxylate (165)

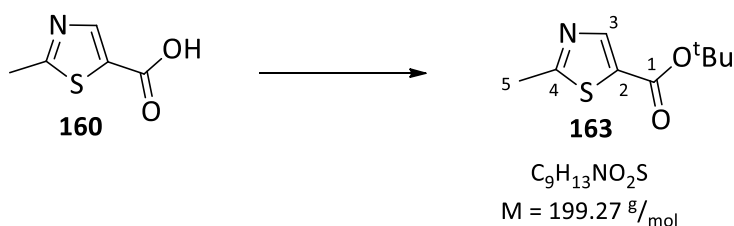
A solution of thiophene **162** (397 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq) in dry CCl_4 (20 mL) was irradiated with a 300 W daylight lamp in an approximately ten-centimetre distance to the reaction vessel. After the solution started refluxing, AIBN (20 mg, 0.12 mmol, 0.06 eq) and NBS (427 mg, 2.40 mmol, 1.2 eq) were added in one portion and the solution was irradiated to reflux for additional 30 minutes. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (70 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 30:1) gave product **165** as a pale yellow solid (402 mg, 1.45 mmol, 73%).

R_f = 0.44 (cyclohexane/EtOAc, 9:1); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.56 (s, 9H, O^tBu), 4.66 (s, 2H, H-6), 7.05 (d, J = 3.7, Hz, 1H, H-4), 7.54 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-3); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 25.9 (C-6), 28.3 (3C, O^tBu), 82.2 (O^tBu), 128.4 (C-4), 132.7 (C-2), 136.8 (C-3), 146.7 (C-5), 161.2 (C-1); HRMS (EI) m/z : $[M]^{+}$ calculated for $C_{10}H_{13}BrO_2S^{+}$ 275.9820, found 275.9819. For NMR spectra see page 172.

The dibrominated species **168** was observed as a side product (139 mg, 409 μ mol, 20%).

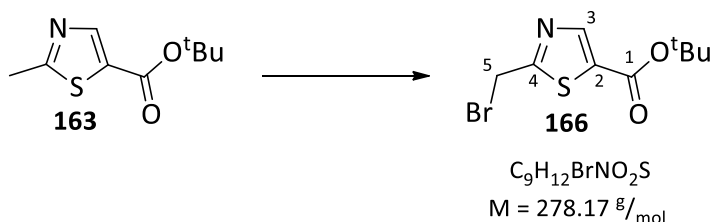
tert-Butyl 5-(dibromomethyl)thiophene-2-carboxylate (168)

R_f = 0.48 (cyclohexane/EtOAc, 9:1); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.57 (s, 9H, O^tBu), 6.85 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H-6), 7.19 (dd, J = 3.9, 0.6 Hz, 1H, H-4), 7.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-3); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 28.3 (3C, O^tBu), 31.5 (C-6), 82.7 (O^tBu), 127.0 (C-4), 132.0 (C-2), 137.4 (C-3), 151.3 (C-5), 161.0 (C-1). For NMR spectra see page 174.

tert-Butyl 2-methylthiazole-5-carboxylate (163)

To a solution of 2-methylthiazole-5-carboxylic acid (**160**) (1.43 g, 10 mmol, 1.0 eq) in *tert*-butyl alcohol (100 mL) was added DMAP (367 mg, 0.30 mmol, 0.03 eq) and Boc_2O (4.37 g, 20 mmol, 2.0 eq) successively and stirred at 40 °C for 4 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and purification of the crude product by flash column chromatography (150 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 10:3) gave product **163** as an orange oil (1.69 g, 8.48 mmol, 85%).

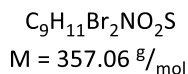
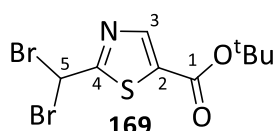
$R_f = 0.39$ (cyclohexane/EtOAc, 10:3); $^1H\text{-NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.56 (s, 9H, O^tBu), 2.71 (s, 3H, H-5), 8.13 (s, 1H, H-3); $^{13}C\{^1H\}\text{-NMR}$ (75 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 19.8 (C-5), 28.3 (3C, O^tBu), 82.7 (O^tBu), 131.2 (C-2), 147.5 (C-3), 160.7 (C-1), 171.7 (C-4); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for $C_9H_{13}NO_2SH^+$ 200.0741, found 200.0741. For NMR spectra see page 176.

tert-Butyl 5-(bromomethyl)thiazole-2-carboxylate (166)

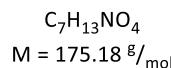
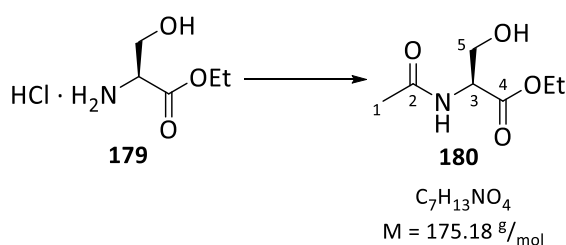
A solution of thiazole **163** (399 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq) in dry CCl_4 (20 mL) was irradiated with a 300 W daylight lamp in an approximately ten-centimetre distance to the reaction vessel. After the solution started refluxing, AIBN (20.0 mg, 122 μmol , 0.06 eq) and NBS (427 mg, 2.40 mmol, 1.20 eq) were added in one portion and the solution was irradiated to reflux for additional 30 minutes. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (100 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 10:1) gave product **166** as a pale yellow solid (388 mg, 1.39 mmol, 70%).

$R_f = 0.49$ (cyclohexane/EtOAc, 10:3); $^1H\text{-NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.57 (s, 9H, O^tBu), 4.69 (s, 2H, H-5), 8.21 (s, 1H, H-3); $^{13}C\{^1H\}\text{-NMR}$ (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 26.4 (C-5), 28.3 (3C, O^tBu), 83.3 (O^tBu), 133.5 (C-2), 147.8 (C-3), 160.2 (C-1), 170.7 (C-4); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for $C_9H_{12}BrNO_2SH^+$ 277.9845, found 277.9846. For NMR spectra see page 178.

The dibrominated species **169** was observed as a side product (174 mg, 487 μmol , 24%).

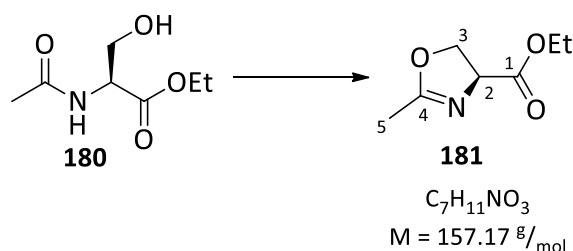
tert-Butyl 2-(dibromomethyl)thiazole-5-carboxylate (169)

$R_f = 0.59$ (cyclohexane/EtOAc, 10:3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.58 (s, 9H, O^tBu), 6.81 (s, 1H, H-5), 8.23 (s, 1H, H-3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.3 (3C, O^tBu), 32.0 (C-5), 83.7 (O^tBu), 134.5 (C-2), 147.1 (C-3), 160.0 (C-1), 173.6 (C-4); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{SH}^+$ 355.8950, found 355.8948. For NMR spectra see page 180.

N-Acetyl-L-serine ethyl ester (180)

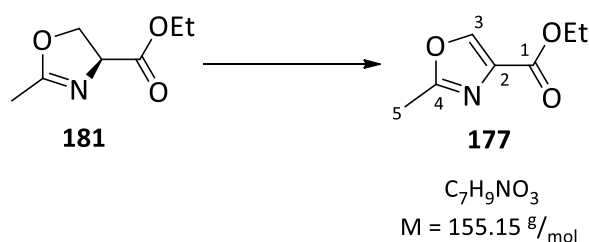
To a solution of glacial acetic acid (340 μL , 5.95 mmol, 1.0 eq) in MeCN (40 mL) was added NEt_3 (2.5 mL, 18.0 mmol, 3.0 eq) and HATU (3.36 g, 8.84 mmol, 1.5 eq) successively and stirred at room temperature for 15 minutes. L-Serine ethyl ester hydrochloride (**179**) (1.01 g, 5.95 mmol, 1.0 eq) was added at 0°C . The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours, before it was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL). MeCN was removed *in vacuo* and the aqueous phase was extracted with EtOAc (4×15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl (30 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to yield product **180** as a colourless oil (999 mg, 5.84 mmol, 98%).

$R_f = 0.34$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 2.02 (s, 3H, H-1), 3.44 (bs, 1H, OH), 3.85 (dd, $J = 11.2, 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_A\text{-5}$), 3.93 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H, $\text{H}_B\text{-5}$), 4.20 (qd, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 2H, OEt), 4.59 (td, $J = 7.6, 3.6, 3.4$ Hz, 1H, H-3), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.2 (OEt), 23.1 (C-1), 54.9 (C-3), 61.9 (OEt), 63.1 (C-5), 170.7 (C-2), 171.1 (C-4); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}^+$ 198.0737, found 198.0742. For NMR-spectra see page 182.

5-Ethoxycarbonyl-2-methyl-2-oxazoline (181)

To a solution of amide **180** (1.608 g, 9.025 mmol, 1.0 eq) in dry CH_2Cl_2 (160 mL) at $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ was added DAST (1.8 mL, 13.62 mmol, 1.5 eq). The solution was stirred for one hour at the indicated temperature, before anhydrous K_2CO_3 (1.871 g, 13.54 mmol, 1.5 eq) was added. The mixture was allowed to warm up to $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for additional 15 minutes and quenched by addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (75 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc ($4 \times 80 \text{ mL}$). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by distillation ($85 \text{ }^\circ\text{C}$, 2.3 mbar) gave product **181** as a yellowish gum (1.020 g, 6.490 mmol, 72%).

$R_f = 0.34$ (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.29 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, OEt), 2.01 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H, H-5), 4.17–4.28 (m, 2H, OEt), 4.34–4.38 (m, 2H, H-3), 4.68 (m, 1H, H-2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.9 (C-5), 14.3 (OEt), 61.8 (OEt), 68.5 (C-2), 69.6 (C-3), 167.8 (C-4), 171.4 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for $C_7H_{11}NO_3H^+$ 158.0812, found 158.0805. For NMR spectra see page 184.

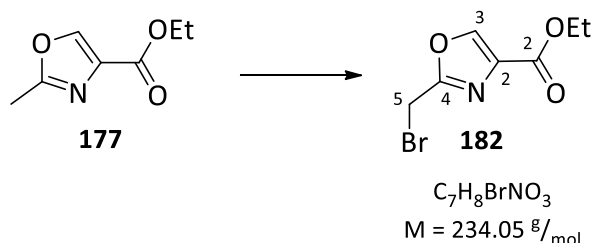
Ethyl 2-methyloxazole-5-carboxylate (177)

To a solution of oxazoline **181** (87.5 mg, 556.7 μmol , 1.0 eq) in dry CH_2Cl_2 (2.8 mL) at $0 \text{ }^\circ\text{C}$ was added $BrCCl_3$ (165 μL , 1.673 mmol, 3.01 eq) and DBU (250 μL , 1.671 mmol, 3.00 eq) successively and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was directly purified by flash column chromatography (30 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 2:3) and gave product **177** as a yellow oil (55.8 mg, 360.0 μmol , 65%).

$R_f = 0.36$ (cyclohexane/EtOAc, 2:3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.34 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, OEt), 2.47 (s, 3H, H-5), 4.31 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, OEt), 8.11 (s, 1H, H-3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): δ

[ppm] = 14.2 (C-5), 14.6 (OEt), 61.4 (OEt), 134.0 (C-2), 144.3 (C-3), 161.8 (C-4), 162.9 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ calculated for $C_7H_9NO_3Na^+$ 178.0475, found 178.0473. For NMR spectra see page 186.

Ethyl 5-(bromomethyl)oxazole-2-carboxylate (**182**)^[167]

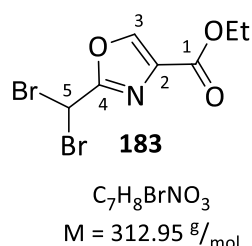


A solution of oxazole **177** (45.8 mg, 295.2 μ mol, 1.00 eq) in dry CCl_4 (5.9 mL) was irradiated with a 300 W daylight lamp in an approximately ten-centimetre distance to the reaction vessel. After the solution started refluxing AIBN (3.4 mg, 20.71 μ mol, 0.07 eq) and NBS (47.3 mg, 265.8 μ mol, 0.90 eq) were added in one portion and the solution was irradiated to reflux for additional 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (13 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 3:2) gave product **182** as a yellow oil (28.3 mg, 120.9 μ mol, 41%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[167]

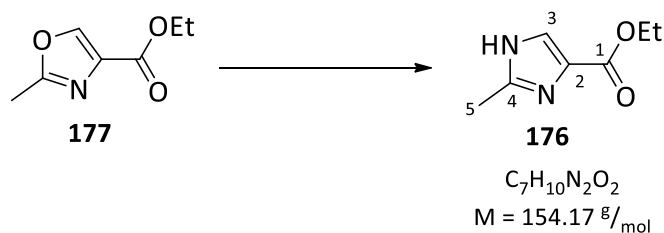
R_f = 0.61 (cyclohexane/EtOAc, 2:3); **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OEt), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OEt), 4.47 (s, 2H, H-5), 8.24 (s, 1H, H-3); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.4 (OEt), 19.5 (C-5), 61.6 (OEt), 134.5 (C-2), 145.0 (C-3), 160.2 (C-4), 160.8 (C-1); **HRMS** (EI) m/z : $[M]^+$ calculated for $C_7H_8BrNO_3^+$ 232.9682, found 232.9687. For NMR spectra see page 188.

The dibrominated species **183** was observed as a side product (7.9 mg, 25.24 μ mol, 10%).

Ethyl 2-methyloxazole-5-carboxylate (**183**)

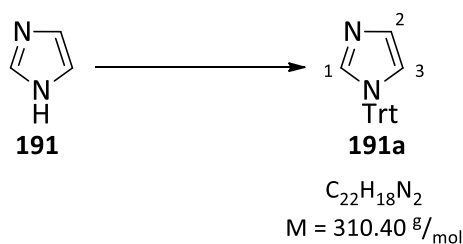


R_f = 0.71 (cyclohexane/EtOAc, 2:3); **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OEt), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OEt), 6.59 (s, 1H, H-5), 8.29 (s, 1H, H-3); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.4 (OEt), 23.6 (C-5), 61.8 (OEt), 134.0 (C-2), 145.3 (C-3), 159.8 (C-4), 160.5 (C-1). For NMR-spectra see page 190.

Ethyl 2-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate (176)

A solution of oxazole **177** (63.3 mg, 408.0 μ mol, 1.0 eq) and NH_4OAc (157.0 mg, 2.037 mmol, 5.0 eq) in glacial acetic acid (1.3 mL) in a high-pressure microwave tube was irradiated for 15 minutes with 300 W at 150 °C (Cem Discover microwave reactor, Max-Power-OFF-mode). The reaction mixture was diluted with EtOAc (2 mL) and water (2 mL), before Na_2CO_3 was added to adjust a pH value of 8. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 3 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (5 g SiO_2 , EtOAc/MeOH 10:1) gave product **176** as a colourless solid (35.2 mg, 228.3 μ mol, 56%).

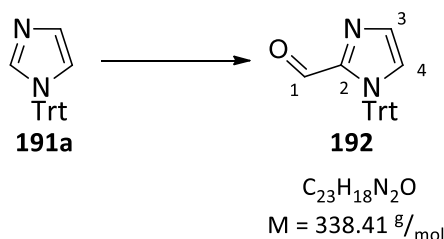
R_f = 0.07 (EtOAc); 1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OEt), 2.43 (s, 3H, H-5), 7.62 (s, 1H, H-3); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 14.4 (C-5), 14.7 (OEt), 60.8 (OEt), 127.2 (C-3), 129.6 (C-2), 147.5 (C-4), 162.7 (C-1); HRMS (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ calculated for $C_7H_{10}N_2O_2H^+$ 155.0815, found 155.0815. For NMR spectra see page 192.

1-Trityl-1H-imidazole (191a)^[189]

To a solution of imidazole (**191**) (10.2 g, 150 mmol, 1.0 eq) in dry THF (300 mL) at 0 °C was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 9.00 g, 225 mmol, 1.5 eq) in portions over a period of 30 minutes. The reaction was stirred at the indicated temperature for additional 15 minutes, before trityl chloride (50.2 g, 180 mmol, 1.2 eq) was added. The reaction was stirred at room temperature for 13 hours, before it was filtrated. THF was removed *in vacuo*, before the organic phase was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (75 mL), water (75 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (75 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (1.2 kg SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 4:1, 1% NEt_3) gave an impure product **191a** as a yellow solid. Recrystallisation in MeOH yielded product **191a** as a colourless solid (4.51 g, 14.5 mmol, 10%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[189]

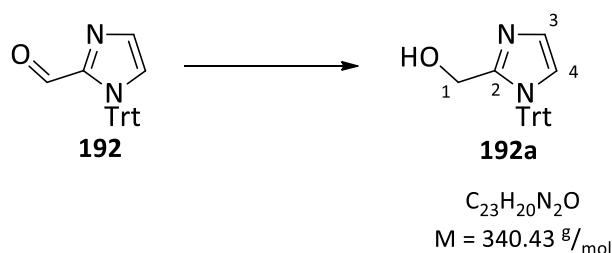
$R_f = 0.10$ (cyclohexane/EtOAc, 4:1, 1% NEt_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.84 (m, 1H, H-3), 7.09 (m, 1H, H-2), 7.12–7.16 (m, 6H, NTrt), 7.31–7.35 (m, 9H, NTrt), 7.50 (m, 1H, H-1); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 75.5 (NTrt), 121.9 (C-3), 128.1 (C-2), 128.2 (6C, NTrt), 128.2 (3C, NTrt), 129.9 (6C, NTrt), 139.0 (C-1), 142.5 (3C, NTrt); **MS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{H}^+$ 311.154, found 311.153. For NMR spectra see page 194.

1-Trityl-1*H*-imidazole-2-carbaldehyde (**192**)^[189]



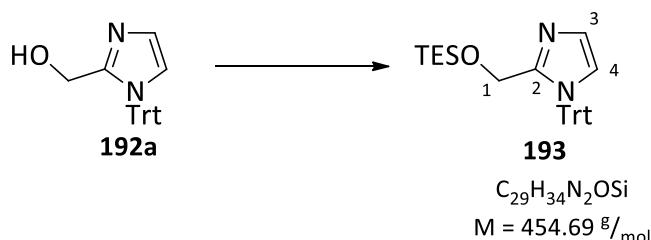
To a solution of imidazole **191a** (4.51 g, 14.5 mmol, 1.00 eq) in dry THF (200 mL) at -78°C was added $n\text{BuLi}$ (2.5 M in hexane, 9.0 mL, 22.5 mmol, 1.55 eq) dropwise over a period of one hour. The reaction was stirred at the indicated temperature for additional 30 minutes, before DMF (2.6 mL, 33.8 mmol, 2.33 eq) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred at this temperature for an additional hour. The reaction was diluted with EtOAc (100 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (300 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc ($2 \times 300 \text{ mL}$) and CH_2Cl_2 ($2 \times 300 \text{ mL}$). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by recrystallisation in MeOH gave product **192** as a colourless solid (4.79 g, 14.2 mmol, 98%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[189]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.02 (m, 1H, H-4), 7.10–7.13 (m, 6H, NTrt), 7.29 (m, 1H, H-3), 7.31–7.34 (m, 9H, NTrt), 9.23 (s, 1H, H-1); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 75.6 (NTrt), 121.9 (C-4), 128.2 (6C, NTrt), 128.4 (3C, NTrt), 129.7 (3C, NTrt), 129.9 (3C, NTrt), 130.1 (C-3), 139.0 (3C, NTrt), 142.5 (C-2), 178.8 (C-1); **MS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OH}^+$ 361.131, found 361.131. For NMR spectra see page 196.

(1-Trityl-1H-imidazol-2-yl)methanol (192a)

To a suspension of aldehyde **192** (1.50 g, 4.40 mmol, 1.0 eq) in dry EtOH (42 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (116 mg, 4.40 mmol, 1.0 eq). The reaction was stirred at room temperature for 40 minutes, before it was quenched at 0 °C by addition of a saturated aqueous solution of NaCl (50 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by recrystallisation in MeOH gave product **192a** as a colourless solid (1.35 g, 3.97 mmol, 90%).

¹H-NMR (700 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-1), 4.74 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, OH), 6.60 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-4), 6.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-3), 7.03–7.07 (m, 6H, NTrt), 7.37–7.42 (m, 9H, NTrt); ¹³C{¹H}-NMR (175 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 57.4 (C-1), 74.3 (NTrt), 120.9 (C-4), 125.5 (C-3), 128.0 (3C, NTrt), 128.2 (6C, NTrt), 129.3 (6C, NTrt), 142.1 (3C, NTrt), 149.4 (C-2); MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₀N₂OH⁺ 341.165, found 341.165. For NMR spectra see page 198.

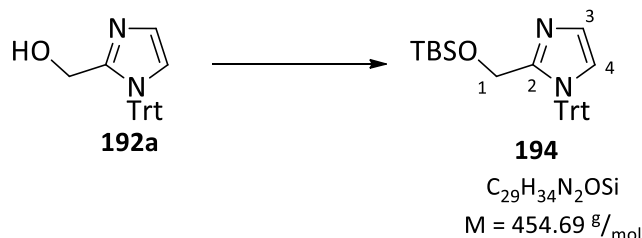
2-(((Triethylsilyl)oxy)methyl)-1-trityl-1H-imidazole (193)

To a suspension of alcohol **192a** (100 mg, 293.7 μmol, 1.0 eq) in dry CH₂Cl₂ (6.0 mL) at 0 °C was added NEt₃ (53 μL, 382.4 μmol, 1.3 eq) and TESOTf (80 μL, 351.1 μmol, 1.2 eq) successively. The reaction was stirred at room temperature for one hour, before it was quenched at 0 °C by addition of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (7 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 3:1) gave product **193** as a colourless solid (131 mg, 288.1 μmol, 98%).

R_f = 0.50 (cyclohexane/EtOAc, 1:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.40 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, OTES), 0.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, OTES), 3.78 (s, 2H, H-1), 6.71 (s, 1H, H-4), 7.07 (s, 1H, H-3), 7.11–7.15 (m, 6H, NTrt), 7.30–7.34 (m, 9H, NTrt); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.3 (3C, OTES), 6.8 (3C, OTES), 59.0 (C-1), 75.5 (NTrt), 121.6 (C-4), 128.2 (C-3), 128.2 (9C, NTrt), 130.0 (6C, NTrt), 142.4

(3C, NTrt), 148.7 (C-2); **HRMS** (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculated for $C_{29}H_{34}N_2OSiH^+$ 455.2513, found 455.2510. For NMR-spectra see page 200.

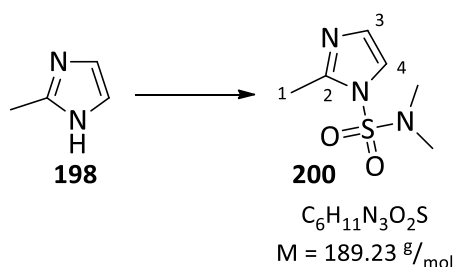
2-(((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-1-trityl-1*H*-imidazole (**194**))



To a suspension of alcohol **192a** (100 mg, 293.7 μmol , 1.0 eq) in dry CH_2Cl_2 (6.0 mL) at 0 °C was added NEt_3 (53 μL , 382.4 μmol , 1.3 eq) and TBSOTf (81 μL , 352.7 μmol , 1.2 eq) successively. The reaction was stirred at room temperature for 3 hours, before it was quenched at 0 °C by addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (13 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 3:1, 1% NEt_3) gave product **194** as a colourless solid (130 mg, 285.9 μmol , 97%).

$R_f = 0.32$ (cyclohexane/EtOAc, 3:1, 1% NEt_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.14 (s, 6H, OTBS), 0.72 (s, 9H, OTBS), 3.80 (s, 2H, H-1), 6.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-4), 7.04 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-3), 7.11–7.15 (m, 6H, NTrt), 7.30–7.33 (m, 9H, NTrt); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.3 (2C, OTBS), 18.6 (OTBS), 26.1 (3C, OTBS), 59.5 (C-1), 75.3 (NTrt) 121.6 (C-4), 126.2 (C-3), 128.1 (3C, NTrt), 128.2 (6C, NTrt), 130.0 (6C, NTrt), 142.4 (3C, NTrt) 148.8 (C-2); **HRMS** (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculated for $C_{29}H_{34}N_2OSiH^+$ 455.2513, found 455.2506. For NMR spectra see page 202.

N,N,2-trimethyl-1*H*-imidazole-1-sulfonamide (**200**)^[196]

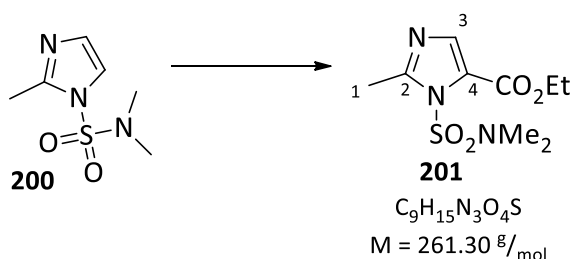


To a suspension of 2-methylimidazole (**198**) (4.105 g, 50.0 mmol, 1.0 eq) and NEt_3 (7.6 mL, 54.8 mmol, 1.1 eq) in 1,2-dichloroethane (55 mL) at 0 °C was added *N,N*-dimethylsulfamoyl chloride (**199**) (10.7 mL, 99.6 mmol, 2.0 eq). The reaction was stirred at room temperature for 20 hours, before it was filtrated. The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 (50 mL) and dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by distillation (95 °C,

0.50 mbar) gave product **200** as a colourless liquid (8.943 g, 47.3 mmol, 95%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[196]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.59 (s, 3H, H-1), 2.88 (s, 6H, NMe₂), 6.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-3), 7.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-4); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.6 (C-1), 38.3 (2C, NMe₂), 119.8 (C-4), 127.4 (C-3), 145.8 (C-2); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calculated for C₆H₁₁N₃O₂SH⁺ 190.0645, found 190.0647. For NMR spectra see page 204.

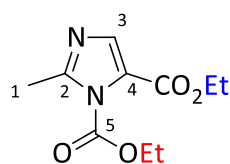
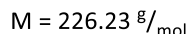
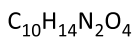
Ethyl 1-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-2-methyl-1*H*-imidazole-5-carboxylate (**201**)



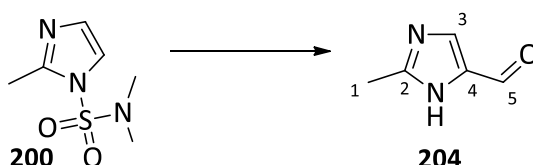
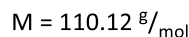
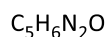
To a solution of imidazole **200** (910 mg, 4.81 mmol, 1.00 eq) in dry THF (48 mL) at -78 °C was added *n*BuLi (2.5 M in hexane, 2.4 mL, 6.0 mmol, 1.25 eq) dropwise over a period of 40 minutes. The reaction was stirred at the indicated temperature for additional 30 minutes, before ethyl chloroformate (680 μL, 7.14 mmol, 1.48 eq) was added dropwise over a period of one hour. The reaction was stirred at the indicated temperature for an additional hour. The reaction was allowed to warm to room temperature and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (100 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 1:2) gave product **201** as an orange oil (606 mg, 2.32 mmol, 48%).

R_f = 0.22 (cyclohexane/EtOAc, 1:2); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OEt), 2.67 (s, 3H, H-1), 3.05 (s, 6H, NMe₂), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OEt), 7.46 (s, 1H, H-3); ¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.3 (OEt), 18.0 (C-1), 38.7 (NMe₂), 61.4 (OEt), 125.5 (C-4), 136.2 (C-3), 152.9 (C-2), 159.0 (CO₂Et); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calculated for C₉H₁₅N₃O₄SH⁺ 262.0856, found 262.0860. For NMR spectra see page 206.

Compound **201a** was observed as a side product as a yellow oil (65.6 mg, 0.290 mmol, 6%).

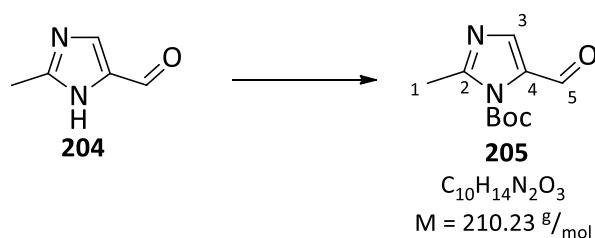
Diethyl 2-methyl-1H-imidazole-1,5-dicarboxylate (201a)**201a**

R_f = 0.25 (cyclohexane/EtOAc, 1:2); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OEt), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OEt), 2.68 (s, 3H, H-1), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OEt), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OEt), 8.02 (s, 1H, H-3); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.3 (OEt), 14.5 (OEt), 16.8 (C-1), 61.1 (OEt), 65.0 (OEt), 124.0 (C-4), 132.6 (C-3), 148.8 (C-5), 149.0 (C-2), 162.4 (CO₂Et); HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculated for C₁₀H₁₄N₂O₄H⁺ 227.1026, found 227.1028. For NMR spectra see page 208.

2-Methyl-1H-imidazole-5-carbaldehyde (204)^[196]**204**

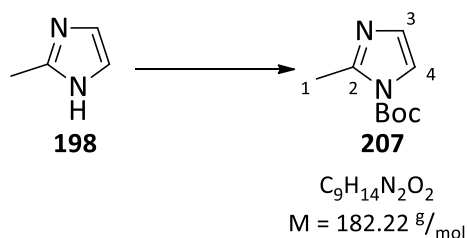
To a solution of imidazole **200** (8.90 g, 47.0 mmol, 1.00 eq) in dry THF (325 mL) at -78 °C was added *n*BuLi (2.5 M in hexane, 22.6 mL, 56.5 mmol, 1.2 eq) dropwise over a period of one hour. The reaction was stirred at the indicated temperature for additional 30 minutes, before DMF (22.8 mL, 296 mmol, 6.3 eq) was added dropwise. The reaction was stirred at the indicated temperature for an additional hour, before it was stirred at room temperature for additional 30 minutes. Concentrated solution of aqueous HCl was added to adjust a pH value of 1. The reaction was stirred for additional 2 hours, before a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added to adjust a pH value of 8. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by recrystallisation in CH₂Cl₂ gave product **204** as a yellowish solid (2.92 g, 26.5 mmol, 56%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[196]

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.32 (s, 3H, H-1), 7.82 (s, 1H, H-3), 9.60 (s, 1H, H-5) 12.70 (bs, 1H, NH); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.8 (C-1), 136.6 (C-3), 137.6 (C-4), 148.7 (C-2), 181.8 (C-5); MS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculated for C₅H₆N₂O⁺ 111.056, found 111.055. For NMR spectra see page 210.

tert-Butyl 5-formyl-2-methyl-1H-imidazole-1-carboxylate (205)

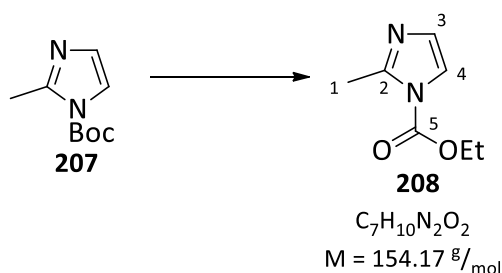
To a solution of imidazole **204** (165 mg, 1.50 mmol, 1.0 eq) in a mixture of THF/MeOH (2.0 mL, 1:1, v:v) at room temperature was added DMAP (20.2 mg, 0.165 mmol, 0.11 eq) and Boc₂O (393 mg, 1.80 mmol, 1.2 eq) successively. The reaction was stirred at the indicated temperature for 2 hours, before all volatile compounds were removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (10 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 1:3) gave product **205** as a yellowish solid (170 mg, 0.809 mmol, 54%).

$R_f = 0.40$ (cyclohexane/EtOAc, 1:3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.63 (s, 9H, NBoc), 2.66 (s, 3H, H-1), 7.96 (s, 1H, H-3), 9.83 (s, 1H, H-5); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.0 (C-1), 28.0 (3C, NBoc), 87.0 (NBoc), 124.5 (C-4), 139.6 (C-3), 147.3 (C-2), 149.3 (NBoc), 185.6 (C-5); **HRMS** (ESI) m/z : [M+Na]⁺ calculated for C₁₀H₁₄N₂O₃Na⁺ 233.0897, found 233.0905. For NMR spectra see page 212.

tert-Butyl 2-methyl-1H-imidazole-1-carboxylate (207)

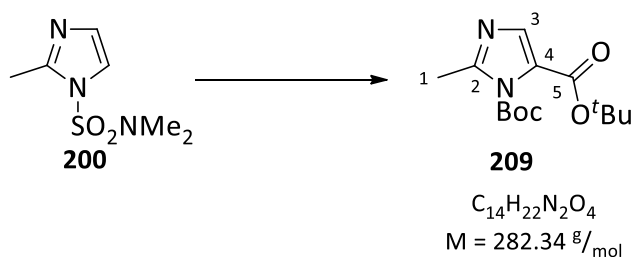
To a solution of 2-methylimidazole (**198**) (5.01 g, 61.0 mmol, 1.0 eq) in a mixture of THF/MeOH (70 mL, 6:1, v:v) at room temperature was added DMAP (820 mg, 6.71 mmol, 0.11 eq) and Boc₂O (16.0 g, 73.3 mmol, 1.2 eq) successively. The reaction was stirred at the indicated temperature for 2 hours, before all volatile compounds were removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (400 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 1:1) gave product **207** as a colourless solid (11.0 g, 60.5 mmol, 99%).

$R_f = 0.40$ (cyclohexane/EtOAc, 1:3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.59 (s, 9H, NBoc), 2.59 (s, 3H, H-1), 6.80 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-3), 7.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-4); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.0 (C-1), 28.0 (3C, NBoc), 85.1 (NBoc), 118.4 (C-4), 127.4 (C-3), 147.7 (NBoc), 148.1 (C-2); **MS** (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculated for C₉H₁₄N₂O₂H⁺ 183.113, found 183.113. For NMR spectra see page 214.

Ethyl 2-methyl-1H-imidazole-1-carboxylate (208)

To a solution of imidazole **207** (401 mg, 2.20 mmol, 1.00 eq) in dry THF (22 mL) at -78°C was added *n*BuLi (2.5 M in hexane, 1.1 mL, 2.75 mmol, 1.25 eq) dropwise over a period of one hour. The reaction was stirred at the indicated temperature for additional 30 minutes, before ethyl chloroformate (210 μL , 2.21 mmol, 1.00 eq) was added dropwise over a period of 5 minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (25 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 \times 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (40 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 1:1) gave product **201** as a colourless oil (198 mg, 1.28 mmol, 58%).

$R_f = 0.22$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 2.62 (s, 3H, H-1), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OEt), 6.83 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-3), 7.33 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-4); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.3 (OEt), 16.8 (C-1), 64.1 (OEt), 118.1 (C-4), 127.8 (C-3), 148.0 (C-5), 149.6 (C-2); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}^+$ 155.0815, found 155.0819. For NMR spectra see page 216.

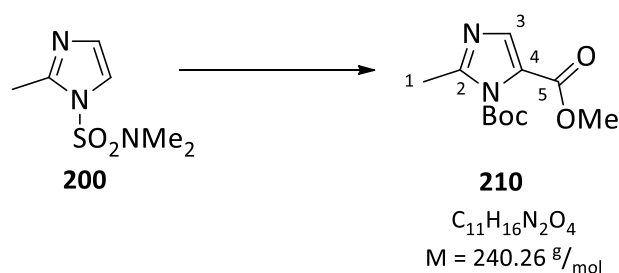
Di-tert-butyl 2-methyl-1H-imidazole-1,5-dicarboxylate (209)

To a solution of imidazole **200** (17.8 mg, 94.01 μmol , 1.00 eq) in dry THF (940 μL) at -78°C was added *n*BuLi (2.5 M in hexane, 41 μL , 102.5 μmol , 1.09 eq) dropwise over a period of 30 minutes. The reaction was stirred at the indicated temperature for additional 30 minutes, before ethyl chloroformate (12 μL , 126.0 μmol , 1.36 eq) was added dropwise over a period of 10 minutes. The reaction was stirred at the indicated temperature for additional 20 minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 \times 2 mL).

The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in THF (470 μL) and a 1.0 M aqueous solution of LiOH (470 μL) was added. The reaction was stirred at room temperature for 16 hours, before a 1.0 M aqueous solution of HCl was added to adjust a pH value of 1. The reaction was stirred at room temperature for 90 minutes, before it was diluted with EtOAc (2 mL). THF was removed *in vacuo* and the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 2 mL). To the aqueous layer was added a saturated aqueous solution of NaHCO_3 to adjust a pH value of 8, before it was extracted with EtOAc (4 \times 2 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product (9.4 mg, max. 74.54 μmol , 1.0 eq) was dissolved in $t\text{BuOH}$ (750 μL) and DMAP (2.7 mg, 22.10 μmol , 0.30 eq) and Boc_2O (81.2 mg, 372.1 μmol , 5.0 eq) were added. The reaction was stirred at 40 $^\circ\text{C}$ for 19 hours, before all volatile compounds were removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (10 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 1:1) gave product **209** as a colourless solid (14.4 mg, 51.00 μmol , 54% over 3 steps).

R_f = 0.41 (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.58 (s, 9H, O^tBu), 1.62 (s, 9H, NBoc), 2.64 (s, 3H, H-1), 7.85 (s, 1H, H-3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 17.1 (C-1), 28.0 (3C, NBoc) 28.4 (3C, O^tBu), 81.6 (O^tBu), 86.4 (NBoc), 123.7 (C-4), 133.3 (C-3), 147.5 (C-2), 148.4 (NBoc), 161.9 (C-5); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{H}^+$ 283.1652, found 283.1661. For NMR spectra see page 218.

1-*tert*-Butyl 5-methyl 2-methyl-1*H*-imidazole-1,5-dicarboxylate (**210**)

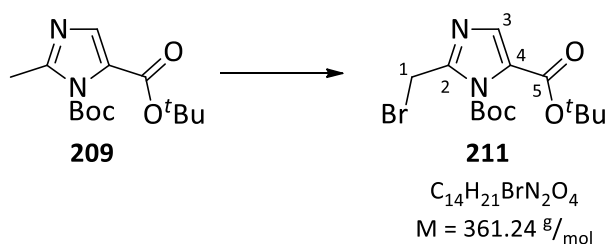


To a solution of imidazole **200** (649 mg, 3.430 mmol, 1.00 eq) in dry THF (34 mL) at $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ was added $n\text{BuLi}$ (2.5 M in hexane, 1.5 mL, 3.450 mmol, 1.09 eq) dropwise over a period of 30 minutes. The reaction was stirred at the indicated temperature for additional 30 minutes, before ethyl chloroformate (400 μL , 4.202 mmol, 1.23 eq) was added dropwise over a period of 30 minutes. The reaction was stirred at the indicated temperature for additional 30 minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 \times 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in MeOH (17 mL) and a 1.0 M aqueous solution of LiOH (17 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature for 16 hours, before a concentrated aqueous

solution of HCl was added to adjust a pH value of 1. The reaction was stirred at room temperature for 90 minutes, before it was diluted with EtOAc (30 mL). MeOH was removed *in vacuo* and the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 30 mL). To the aqueous layer was added a saturated aqueous solution of NaHCO₃ to adjust a pH value of 8, before it was extracted with EtOAc (4 × 40 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product (391 mg, max. 2.793 mmol, 1.0 eq) was dissolved in ^tBuOH (31 mL) and DMAP (131 mg, 1.065 mol, 0.38 eq) and Boc₂O (3.39 g, 15.52 mmol, 5.6 eq) were added. The reaction was stirred at 40 °C for 19 hours, before all volatile compounds were removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (20 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 2:1) gave product **210** as an orange oil (380.1 mg, 1.582 mmol, 46% over 3 steps).

$R_f = 0.19$ (cyclohexane/EtOAc, 2:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.63 (s, 9H, NBoc), 2.66 (s, 3H, H-1), 3.90 (s, 3H, OMe), 7.97 (s, 1H, H-3); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.0 (C-1), 28.0 (NBoc), 52.1 (OMe), 86.6 (NBoc), 124.4 (C-3), 131.7 (C-4), 147.3 (NBoc), 148.6 (C-2), 163.0 (C-5); HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calculated for C₁₁H₁₆N₂O₄H⁺ 241.1183, found 241.1196. For NMR spectra see page 220.

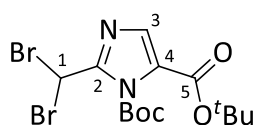
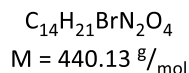
Di-*tert*-butyl 2-(bromomethyl)-1*H*-imidazole-1,5-dicarboxylate (**211**)



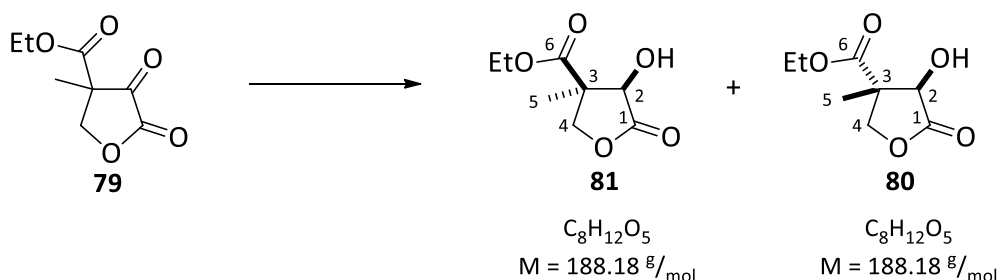
A solution of imidazole **209** (31.0 mg, 109.8 μmol, 1.0 eq) in dry CCl₄ (2.2 mL) was irradiated with a 300 W daylight lamp in an approximately ten-centimetre distance to the reaction vessel. After the solution started refluxing, AIBN (1.2 mg, 7.308 μmol, 0.07 eq) and NBS (17.8 mg, 100.0 μmol, 0.91 eq) were added in one portion and the solution was irradiated to reflux for additional 45 minutes. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (7 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 4:1) gave product **211** as a yellow oil (26.0 mg, 71.98 μmol, 66%).

$R_f = 0.39$ (cyclohexane/EtOAc, 2:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.58 (s, 9H, O^tBu), 1.67 (s, 9H, NBoc), 4.78 (s, 2H, H-1), 7.94 (s, 1H, H-3); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.8 (C-1), 27.9 (3C, NBoc), 28.4 (3C, O^tBu), 82.0 (O^tBu), 87.8 (NBoc), 125.0 (C-3), 134.1 (C-4), 145.8 (NBoc), 146.5 (C-2), 161.2 (C-5); HRMS (EI) m/z : [M]⁺ calculated for C₁₄H₂₁BrN₂O₄⁺ 360.0685, found 360.0679. For NMR spectra see page 222.

The dibrominated species **212** was observed as a side product (2.2 mg, 4.99 μmol, 5%).

Di-tert-butyl 2-(dibromomethyl)-1H-imidazole-1,5-dicarboxylate (212)**212**

$R_f = 0.52$ (cyclohexane/EtOAc, 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.58 (s, 9H, O^tBu), 1.67 (s, 9H, NBoc), 7.25 (s, 1H, H-1), 7.88 (s, 1H, H-3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.0 (3C, NBoc), 28.3 (C-1), 28.4 (3C, O^tBu), 82.2 (O^tBu), 88.6 (NBoc), 124.8 (C-3), 134.0 (C-4), 146.1 (C-2), 146.3 (NBoc), 160.7 (C-5); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}^+$ 460.9682, found 460.9700. For NMR spectra see page 224.

6.2.2 Synthesevorschriften zu Kapitel 4.2.2**Ethyl 4-hydroxy-3-methyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylate (81)^[130]****Ethyl 4-hydroxy-3-methyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylate (80)**

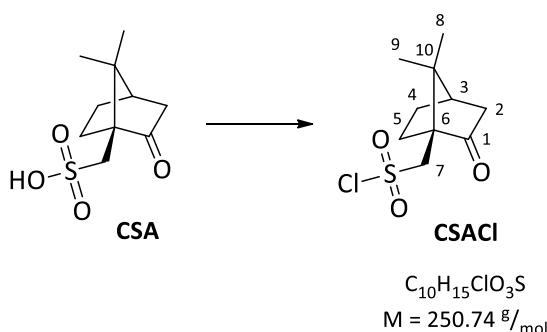
To a mixture of fresh commercial baker's yeast (588 g, *Wienniger Frische Hefe (Hagold Hefe GmbH)*) and D-Glucose (400 g) in a 10-litre flask was added tap water (4.0 L) at 34 °C. As soon as the fermentation started (after about 20 minutes), keto lactone **79** (25.13 g, 135.0 mmol) dissolved in EtOH (10 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature for 21 hours, before the mixture was centrifuged for 10 minutes at 3000 rpm. The aqueous supernatant solution was split in 6 portions each 700 mL. Each portion was extracted three times with EtOAc (800 mL, 600 mL and 600 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (1 kg SiO_2 , cyclohexane/EtOAc 1:1) gave the desired product **81*** (10.34 g, 54.94 mmol, 41%) and the undesired diastereomer **80*** (8.37 g, 44.48 mmol, 33%) as yellow oils. *Both compounds were obtained as an enantiomeric mixture. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[130]

Analytical data of **81**: $R_f = 0.19$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 1.47 (s, 3H, H-5), 3.68 (bs, 1H, OH), 3.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_A -4), 4.18–4.26 (m,

3H, H-2, OEt), 4.51 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_B-4); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.1 (OEt), 18.6 (C-5), 50.7 (C-3), 62.2 (OEt), 72.3 (C-4), 74.9 (C-2), 172.1 (C-6), 175.3 (C-1); HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ calculated for C₈H₁₂O₅H⁺ 189.0757, found 189.0757. For NMR spectra see page 226.

Analytical data of **80**: $R_f = 0.25$ (cyclohexane/EtOAc = 1:1); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 1.40 (s, 3H, H-5), 2.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, OH), 4.14 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_A-4), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OEt), 4.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_B-4), 4.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.2 (OEt), 15.4 (C-5), 50.6 (C-3), 62.2 (OEt), 72.1 (C-4), 72.3 (C-2), 172.3 (C-6), 175.0 (C-1); MS (ESI) m/z : [M + H]⁺ calculated for C₈H₁₂O₅H⁺ 189.076, found 189.076. For NMR spectra see page 228.

(1S)-(+)-10-Camphorsulfonyl chloride (CSACl)^[200]

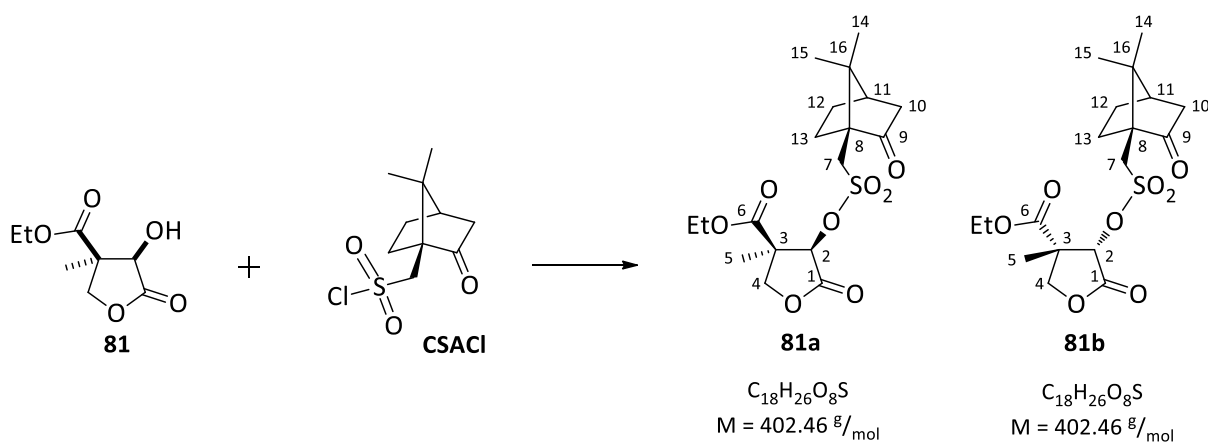


A solution of **CSA** (999 mg, 4.30 mmol, 1.0 eq) in thionyl chloride (855 μL , 11.8 mmol, 2.7 eq) was heated to reflux for 5 hours. The reaction mixture was poured on ice and the resulted solid was filtrated and dried at 50 °C under high vacuum. Product **CSACl** was obtained was a beige solid (985 mg, 3.93 mmol, 91%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[200]

$R_f = 0.50$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.93 (s, 3H, H-8/9), 1.14 (s, 3H, H-8/9), 1.49 (ddd, $J = 13.0, 9.4, 4.0$ Hz, 1H, H_A-5), 1.78 (ddd, $J = 14.0, 9.4, 4.8$ Hz, 1H, H_A-4), 1.99 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H, H_A-2), 2.05–2.14 (m, 1H, H_B-5), 2.15–2.18 (m, 1H, H-3), 2.39–2.51 (m, 2H, H_B-2, H_B-4), 3.73 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H_A-7), 4.31 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H_B-7); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.8 (C-8/9), 20.0 (C-8/9), 25.5 (C-4), 27.1 (C-5), 42.5 (C-2), 43.0 (C-3), 48.3 (C-10), 59.9 (C-6), 64.4 (C-7), 212.9 (C-1); MS (EI) m/z : [M + H]⁺ calculated for C₁₀H₁₅ClO₃SH⁺ 251.1, found 251.0. For NMR spectra see page 230.

(3R,4R)-Ethyl 4-((((1S,4R)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)methyl)sulfonyl)oxy)-3-methyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylate (81a)

(3S,4S)-Ethyl 4-((((1S,4R)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)methyl)sulfonyl)oxy)-3-methyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylate (81b)



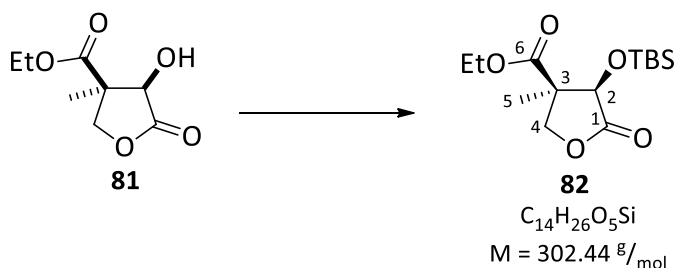
To a solution of alcohol **81** (188 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) and DMAP (183 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) at 5 °C was added **CSACl** (365 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq). The reaction was stirred at the indicated temperature for 15 hours, before it was quenched by addition of water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (60 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 3:2) gave a 3:1-mixture of both diastereomers **81a** and **81b** as a yellowish oil (280 mg, 0.70 mmol, 70%, 99% brsm).

Analytical data of **81a**: $R_f = 0.35$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.88 (s, 3H, H-14/15), 1.09 (s, 3H, H-14/15), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 1.43–1.49 (m, 1H, H_A -13), 1.53 (s, 3H, H-5), 1.80 (ddd, $J = 14.0, 9.4, 4.7$ Hz, 1H, H_A -12), 1.95 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, H_A -10), 2.05–2.10 (m, 1H, H_B -13), 2.11–2.14 (m, 1H, H-11), 2.30–2.44 (m, 2H, H_B -10, H_B -12), 3.35 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H_A -7), 3.85 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H_B -7), 4.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_A -4), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OEt), 4.59 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_B -4), 5.23 (s, 1H, H-2); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.1 (OEt), 18.4 (C-5), 19.7 (C-14/15), 19.8 (C-14/15), 25.1 (C-12), 27.1 (C-13), 42.6 (C-10), 43.0 (C-11), 48.4 (C-16), 49.8 (C-7), 50.3 (C-3), 58.1 (C-8), 62.5 (OEt), 72.7 (C-4), 79.2 (C-2), 169.8 (C-6), 170.1 (C-1) 213.7 (C-9); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ calculated for $C_{18}H_{26}O_8SNa^+$ 425.1241, found 425.1248. For NMR spectra see page 232.

Analytical data of **81b**: $R_f = 0.34$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.91 (s, 3H, H-14/15), 1.11 (s, 3H, H-14/15), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 1.43–1.49 (m, 1H, H_A -13), 1.53 (s, 3H, H-5), 1.73 (ddd, $J = 14.1, 9.4, 4.8$ Hz, 1H, H_A -12), 1.95 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, H_A -10), 2.05–2.10 (m, 1H, H_B -13), 2.11–2.14 (m, 1H, H-11), 2.30–2.44 (m, 2H, H_B -10, H_B -12), 3.44 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H_A -7), 3.81 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H_B -7), 4.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_A -4), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OEt), 4.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_B -4), 5.11 (s, 1H, H-2); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.3 (OEt), 18.7 (C-5), 19.9

(C-14/15), 19.9 (C-14/15), 25.1 (C-12), 27.0 (C-13), 42.6 (C-10), 43.0 (C-11), 48.1 (C-16), 49.7 (C-7), 50.3 (C-3), 58.3 (C-8), 62.6 (OEt), 72.7 (C-4), 78.9 (C-2), 169.6 (C-6), 169.9 (C-1) 213.6 (C-9); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ calculated for $C_{18}H_{26}O_8SNa^+$ 425.1241, found 425.1248. For NMR spectra see page 232.

(3*R*,4*R*)-Ethyl 4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylate (82**)^[130]**

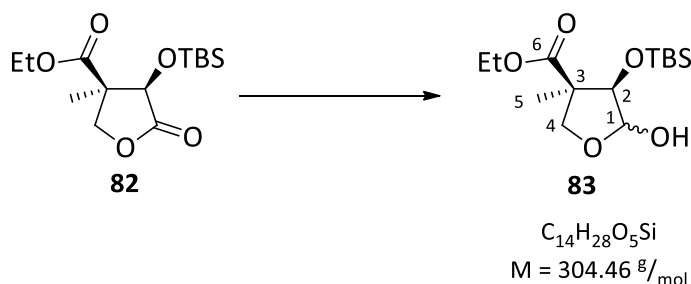


To a solution of alcohol **81** (50.1 mg, 266.2 μmol , 1.0 eq) and imidazole (45.3 mg, 665.3 μmol , 2.5 eq) in dry DMF (260 μL) at 0 °C was added TBSCl (80.2 mg, 532.1 μmol , 2.0 eq). The reaction was stirred at the indicated temperature for 17 hours, before it was purified directly by flash column chromatography (7.0 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 6:1) to yield both enantiomers of **82** as a colourless solid (80.3 mg, 265.5 μmol , quantitative). Purification by preparative HPLC gave the enantiomeric pure **82** as a colourless solid (42.0 mg, 138.9 μmol , 52%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[130]

$R_f = 0.55$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); **$^1\text{H-NMR}$** (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.13 (s, 3H, OTBS), 0.18 (s, 3H, OTBS), 0.88 (s, 9H, OTBS), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 1.40 (s, 3H, H-5), 3.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H_A -4), 4.08–4.13 (m, 2H, H-2, H_A -OEt), 4.26 (dq, $J = 10.8, 7.1$ Hz, 1H, H_B -OEt), 4.61 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H_B -4); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (175 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.3 (OTBS), -4.4 (OTBS), 14.2 (OEt), 18.2 (OTBS), 19.2 (C-5), 25.6 (3C, OTBS), 51.2 (C-3), 61.6 (OEt), 72.1 (C-4), 75.9 (C-2), 171.1 (C-6), 174.2 (C-1); **MS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for $C_{14}H_{26}O_5SiH^+$ 303.162, found 303.162. For NMR spectra see page 236.

HPLC (analytical): $t_R = 5.97$ min for **82** and $t_R = 7.18$ min for *ent*-**82**; on System C with DAICEL Chiralpak IA, 5 μm ; 250 x 4.6 mm, isocratic n hexane/ i PrOH = 100:0, flow rate: 1.0 mL/min, total running time: 12 min, 25 °C, detection at 220 nm; **HPLC (preparativ)**: $t_R = 12.66$ min for **82** and $t_R = 13.95$ min for *ent*-**82**; on System F with DAICEL Chiralpak IB, 5 μm ; 250 x 20 mm with pre-column 30 x 20 mm; isocratic n heptane/ i PrOH = 98:02, flow rate: 10.0 mL/min, total running time: 20 min, detection at 220 nm.

(3*R*,4*R*)-Ethyl 4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxy-3-methyltetrahydrofuran-3carboxylate
(83)^[130]

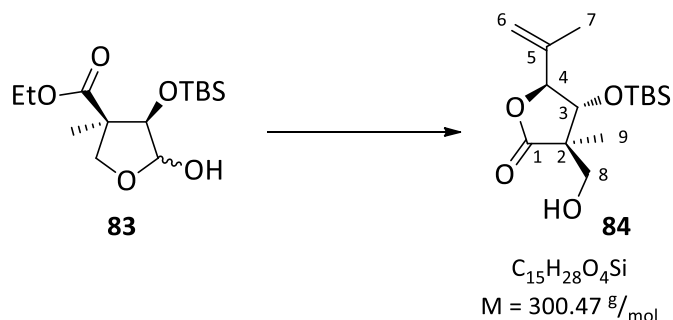


To a solution of **82** (468.0 mg, 1.547 mmol, 1.0 eq) in dry Et₂O (19 mL) at -70 °C was added DIBAL-H (1.0 M in hexane, 1.7 mL, 1.700 mmol, 1.1 eq) dropwise over a period of 30 minutes. The reaction was stirred at -65 °C for 45 minutes, before it was quenched by addition of water (70 μL) followed by addition of an aqueous solution of NaOH (20%, 50 μL) and a second portion of water (170 μL). The mixture was allowed to warm to room temperature and it was stirred for 30 minutes, before it was dried over MgSO₄, filtrated through Celite® and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (95 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc 4:1), gave product **83** as a 3:1-mixture of both diastereomers as a colourless oil (421.7 mg, 1.385 mmol, 90%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[130]

Analytical data of the major diastereomer: $R_f = 0.34$ (cyclohexane/EtOAc, 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.10 (s, 3H, OTBS), 0.11 (s, 3H, OTBS), 0.89 (s, 9H, OTBS), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 1.38 (s, 3H, H-5), 3.59 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H_A-4), 3.96 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-2), 4.13 (dq, $J = 10.8$, 7.1 Hz, 1H, H_A-OEt), 4.21 (dq, $J = 10.8$, 7.1 Hz, 1H, H_B-OEt), 4.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H_B-4), 4.62 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, OH), 5.22 (dd, $J = 11.4$, 4.4 Hz, 1H, H-1); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.0 (OTBS), -4.6 (OTBS), 14.2 (OEt), 18.2 (OTBS), 21.8 (C-5), 25.7 (3C, OTBS), 53.2 (C-3), 61.6 (OEt), 73.6 (C-4), 80.4 (C-2), 97.8 (C-1), 174.0 (C-6); **MS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for C₁₄H₂₈O₅SiH⁺ 305.178, found 305.177. For NMR spectra see page 238.

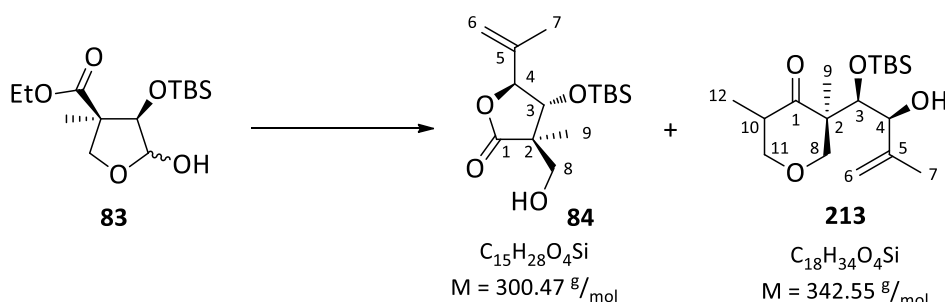
Analytical data of the minor diastereomer: $R_f = 0.34$ (cyclohexane/EtOAc = 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.10 (s, 3H, OTBS), 0.86 (s, 9H, OTBS), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 1.45 (s, 3H, H-5), 2.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, OH), 3.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_A-4), 3.97 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-2), 4.04 (dq, $J = 10.8$, 7.1 Hz, 1H, H_A-OEt), 4.21 (dq, $J = 10.8$, 7.1 Hz, 1H, H_B-OEt), 4.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_B-4), 5.26 (dd, $J = 3.7$, 1.4 Hz, 1H, H-1); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.1 (OTBS), -4.5 (OTBS), 14.3 (OEt), 18.0 (OTBS), 21.2 (C-5), 25.7 (3C, OTBS), 54.1 (C-3), 60.8 (OEt), 74.9 (C-4), 84.5 (C-2), 104.9 (C-1), 172.7 (C-6); **MS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for C₁₄H₂₈O₅SiH⁺ 305.178, found 303.177. For NMR spectra see page 238.

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(hydroxymethyl)-3-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (84)^[83]



To a solution of **83** (63.1 mg, 207.3 μmol , 1.0 eq) in dry toluene (5.2 mL) at 45 °C was added isopropenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 930 μL , 465.0 μmol , 2.2 eq) dropwise over a period of 40 minutes. The reaction was stirred at 40 °C for 15 hours, before it was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (4 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 4 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (18 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 6:1) gave product **84** as a colourless oil (44.2 mg, 147.1 μmol , 71%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[83]

$R_f = 0.25$ (cyclohexane/EtOAc, 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.02 (s, 3H, OTBS), 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.89 (s, 9H, OTBS), 1.11 (s, 3H, H-9), 1.76 (s, 3H, H-7), 1.82 (bs, 1H, OH), 3.46 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H_A -8), 3.86 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H_B -8), 4.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 4.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 5.10–5.12 (m, 1H, H_A -6), 5.15 (bs, 1H, H_B -6); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = -4.3 (OTBS), -4.3 (OTBS), 13.4 (C-9), 16.3 (C-7), 18.1 (OTBS), 25.8 (3C, OTBS), 50.6 (C-2), 64.3 (C-8), 71.5 (C-3), 86.1 (C-4), 117.8 (C-6), 139.5 (C-5), 178.8 (C-1); **MS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SiH}^+$ 301.183, found 301.183. For NMR spectra see page 240.

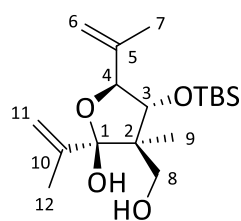
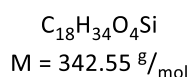
(3R,4R,5S)-4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(hydroxymethyl)-3-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (84)**(3R)-3-((1R,2S)-1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-hydroxy-3-methylbut-3-en-1-yl)-3,5-dimethyldihydro-2H-pyran-4(3H)-one (213)**

To a solution of **83** (623.1 mg, 2.047 mmol, 1.0 eq) in dry toluene (51 mL) at 45 °C was added isopropenylmagnesium bromide (freshly opened batch, 0.5 M in THF, 9.5 mL, 4.75 mmol, 2.3 eq) dropwise over a period of 30 minutes. The reaction was stirred at 40 °C for 16 hours, before it was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (120 g SiO_2 , cyclohexane/ $EtOAc$, 6:1) gave product **84** as a colourless oil (317.5 mg, 1.057 mmol, 52%) and side product **213** as a colourless solid (140.8 mg, 411.0 μ mol, 20%).

Analytical data of **84**: The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[83] $R_f = 0.25$ (cyclohexane/ $EtOAc$, 4:1); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.02 (s, 3H, OTBS), 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.89 (s, 9H, OTBS), 1.11 (s, 3H, H-9), 1.76 (s, 3H, H-7), 1.82 (bs, 1H, OH), 3.46 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H_A -8), 3.86 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H_B -8), 4.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 4.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 5.10–5.12 (m, 1H, H_A -6), 5.15 (bs, 1H, H_B -6); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = -4.3 (OTBS), -4.3 (OTBS), 13.4 (C-9), 16.3 (C-7), 18.1 (OTBS), 25.8 (3C, OTBS), 50.6 (C-2), 64.3 (C-8), 71.5 (C-3), 86.1 (C-4), 117.8 (C-6), 139.5 (C-5), 178.8 (C-1); **MS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for $C_{15}H_{28}O_4SiH^+$ 301.183, found 301.183. For NMR spectra see page 240.

Analytical data of **213**: $R_f = 0.32$ (cyclohexane/ $EtOAc$, 6:1); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.12 (s, 6H, OTBS), 0.91 (s, 9H, OTBS), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-12), 1.21 (s, 3H, H-9), 1.81–1.82 (m, 3H, H-7), 2.06 (ddd, $J = 12.1, 7.0, 5.3$ Hz, 1H, H-10), 3.19–3.32 (m, 3H, H-8, H_A -11), 3.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-3), 3.67 (dd, $J = 11.2, 5.3$ Hz, 1H, H_A -11), 4.44–4.45 (m, 1H, H-4), 4.91–4.93 (m, 1H, H_A -6), 5.14–5.16 (m, 1H, H_B -6); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = -4.4 (OTBS), -4.2 (OTBS), 8.9 (C-12), 15.3 (C-9), 18.1 (OTBS), 20.6 (C-7), 25.9 (3C, OTBS), 35.3 (C-10), 49.7 (C-2), 71.3 (C-11), 72.0 (C-8), 79.2 (C-3), 88.2 (C-4), 111.7 (C-6), 142.7 (C-5), 171.3 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ calculated for $C_{18}H_{34}O_4SiNa^+$ 365.2119, found 365.2119. For NMR spectra see page 242.

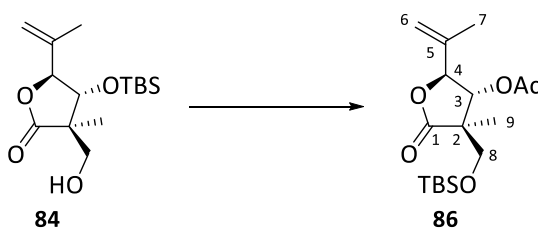
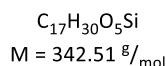
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-(hydroxymethyl)-3-methyl-2,5-di(prop-1-en-2-yl)tetrahydrofuran-2-yl)tetrahydrofuran-2-ol (214**)^[83]**

**214**

Compound **213** rearranged to **214** while stored under argon at 4 °C. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[83]

$R_f = 0.28$ (cyclohexane/EtOAc, 6:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.01 (s, 3H, OTBS), 0.11 (s, 3H, OTBS), 0.74 (s, 3H, H-9), 0.88 (s, 9H, OTBS), 1.80 (s, 3H, H-7/12), 1.88 (s, 3H, H-7/12), 2.90 (s, 1H, OH), 3.30 (dd, $J = 12.1, 11.3$ Hz, 1H, OH), 3.51 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H_A -8), 3.75 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H_B -8), 4.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3), 4.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-4), 5.00–5.02 (m, 1H, H_A -6), 5.06–5.08 (m, 2H, H_B -6, H_A -11), 5.29–5.30 (m, 1H, H_B -11); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = -4.4 (OTBS), -4.2 (OTBS), 8.9 (C-12), 15.3 (C-9), 18.1 (OTBS), 20.6 (C-7), 25.9 (3C, OTBS), 35.3 (C-10), 49.7 (C-2), 71.3 (C-11), 72.0 (C-8), 79.2 (C-3), 88.2 (C-4), 111.7 (C-6), 142.7 (C-5), 171.3 (C-1); **MS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{SiNa}^+$ 365.212, found 365.212. For NMR spectra see page 247.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-4-methyl-5-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)tetrahydrofuran-3-yl)acetate (86**)^[83]**

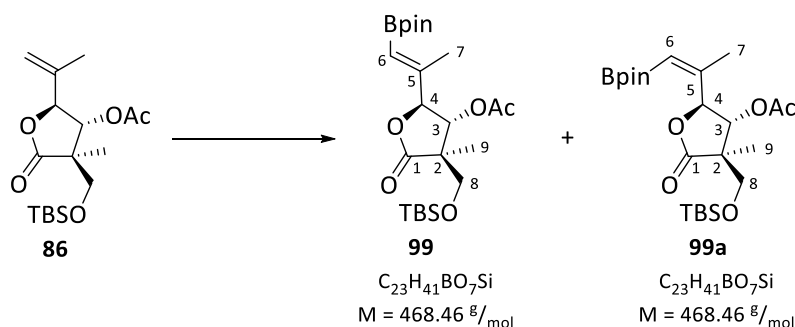
**84****86**

To a solution of **84** (1.670 g, 5.558 mmol, 1.0 eq) in dry THF (120 mL) at room temperature was added a solution of TBAF (1.0 M in THF, 7.2 mL, 7.2 mmol, 1.3 eq) and stirred for 20 minutes. The reaction was diluted with EtOAc (100 mL) and quenched by addition a saturated aqueous solution of NH_4Cl (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The organic layers were combined, washed with a saturated aqueous solution of NaCl

(100 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Afterwards crude diol (max. 5.558 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DMF (11 mL) and imidazole (756.8 mg, 11.12 mmol, 2.0 eq) and TBSCl (838.9 mg, 5.566 mmol, 1.0 eq) were added at 0 °C successively. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours, before it was filtrated through Celite® and concentrated *in vacuo*. The crude alcohol **85** (max. 5.558 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (50 mL) and DMAP (67.9 mg, 560.3 μmol , 0.1 eq), pyridine (4.5 mL, 55.75 mmol, 10 eq) and Ac_2O (2.6 mL, 27.51, 4.9 eq) were added at 0 °C successively. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes, before it was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (80 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 80 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (90 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 6:1) gave product **86** as a colourless oil (1.706 g, 4.981 mmol, 90% over 3 steps). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[83]

R_f = 0.43 (cyclohexane/EtOAc, 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, OTBS), 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.88 (s, 9H, OTBS), 1.07 (s, 3H, H-9), 1.77–1.80 (m, 3H, H-7), 2.10 (s, 3H, OAc), 3.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H_A-8), 3.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H_B-8), 4.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-4), 5.00–5.02 (m, 1H, H-6), 5.10–5.11 (m, 1H, H-6), 5.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (175 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = -5.7 (OTBS), -5.7 (OTBS), 13.8 (C-9), 16.9 (C-7), 18.3 (OTBS), 20.6 (OAc), 25.7 (3C, OTBS), 49.9 (C-2), 65.7 (C-8), 73.1 (C-3), 82.3 (C-4), 115.3 (C-6), 139.9 (C-5), 169.8 (OAc), 177.2 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{SiH}^+$ 343.194, found 343.193. For NMR spectra see page 249.

(2S,3R,4R)-4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxo-2-((E)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-1-en-2-yl)tetrahydrofuran-3-yl acetate (99**)^[83]**



To solution of **86** (729.6 mg, 2.130 mmol, 1.0 eq) and Hoveyda-Grubbs^{2nd} catalyst (**HG-II**) (293.7 mg, 468.6 μmol , 0.22 eq) in dry toluene (5.3 mL) was added 2,2-dimethylethenylboronic acid pinacol ester (**102**) (1.1 mL, 5.364 mmol, 2.5 eq). The reaction was heated to reflux for 18 hours. A constant purging flow of argon was applied to remove the side product isobutene from the equilibrium. The mixture was cooled to room temperature and directly purified by flash column chromatography

(200 g SiO₂, cyclohexane/CH₂Cl₂, 3:2 → 1:3) to yield both isomers **99** and **99a** as a green oil (498.4 g, 1.491 mmol, 70%, *E/Z* 85:15). Purification by preparative HPLC gave **99** (567.8 mg, 1.212 mmol, 57%) and side product **99a** (69.5 mg, 148.4 μmol, 7%) as colourless oils. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[83]

Analytical data of **99**: *R_f* = 0.10 (cyclohexane/CH₂Cl₂, 1:1); ¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, OTBS), 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.87 (s, 9H, OTBS), 1.05 (s, 3H, H-9), 1.25 (s, 12H, Bpin), 1.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, H-7), 2.08 (s, 3H, OAc), 3.60 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H_A-8), 3.77 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H_B-8), 4.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-4), 5.42 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-6), 5.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-3); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = -5.4 (2C, OTBS), 14.3 (C-9), 16.1 (C-7), 18.7 (OTBS), 21.0 (OAc), 25.2 (4C, Bpin), 26.1 (3C, OTBS), 50.5 (C-2), 66.4 (C-8), 74.1 (C-3), 83.8 (2C, Bpin), 84.8 (C-4), 117.2 (C-6), 154.5 (C-5), 170.3 (OAc), 177.6 (C-1); HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calculated for C₂₃H₄₁BO₇H⁺ 469.2792, found 469.2788. For NMR spectra see page 251.

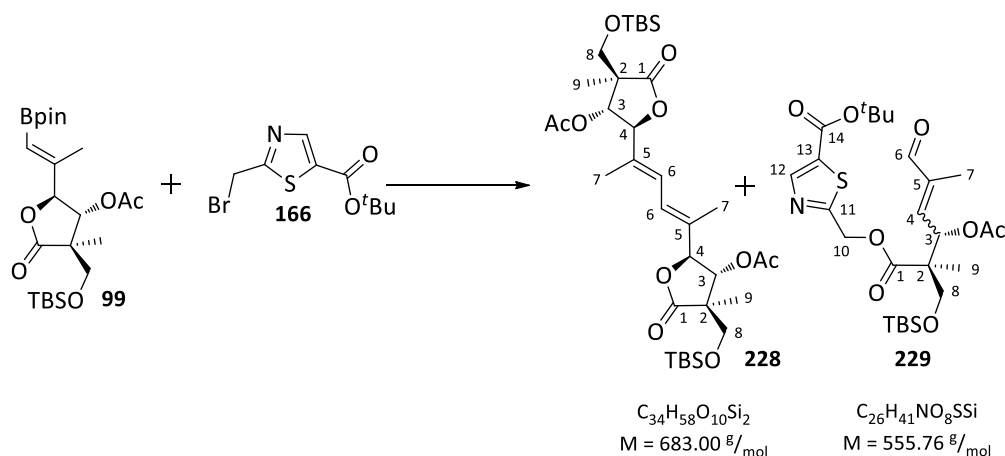
Analytical data of **99a**: *R_f* = 0.10 (cyclohexane/CH₂Cl₂, 1:1); ¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.88 (s, 9H, OTBS), 1.08 (s, 3H, H-9), 1.26 (s, 12H, Bpin), 1.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H-7), 2.05 (s, 3H, OAc), 3.56 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_A-8), 3.82 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_B-8), 5.42 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-6), 5.63 (d, *J* = 8.4 Hz, H-3), 5.96 (d, *J* = 8.4 Hz, H-4); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = -5.4 (2C, OTBS), 14.1 (C-9), 18.7 (OTBS), 19.9 (C-7), 20.9 (OAc), 25.0 (2C, Bpin), 25.3 (2C, Bpin), 26.1 (3C, OTBS), 50.2 (C-2), 66.0 (C-8), 72.6 (C-3), 79.4 (C-4), 83.8 (2C, Bpin), 122.2 (C-6), 154.4 (C-5), 170.2 (OAc), 177.6 (C-1); HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calculated for C₂₃H₄₁BO₇H⁺ 469.2792, found 469.2789. For NMR spectra see page 253.

HPLC (analytical): *t_R* = 3.42 min for **99** and *t_R* = 3.72 min for **99a**; on System A with KNAUER Eurospher II 100-2 C18, 2.0 μm; 2.0 x 100 mm, isocratic MeCN/H₂O = 82:18, flow rate: 0.5 mL/min, total running time: 5.0 min, 25 °C, detection at 210 nm; **HPLC (preparative)**: *t_R* = 15.97 min for **99** and *t_R* = 18.51 min for **99a**; on System D with KNAUER Eurospher II 100-5 C18P, 5 μm; 250 x 20 mm with pre-column 30 x 20 mm; isocratic MeCN/H₂O = 85:15, flow rate: 26.0 mL/min, total running time: 23 min, detection at 210 nm.

6.2.3 Synthesevorschriften zu Kapitel 4.2.3

(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*,4*R*,4'*R*)-2,2'-((2*E*,4*E*)-Hexa-2,4-diene-2,5-diyl)bis(4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-3,2-diyl) diacetate (**228**)

(*R*)-*tert*-Butyl 2-(((3-acetoxy-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,5-dimethyl-6-oxohex-4-enoyl)oxy)methyl)thiazole-5-carboxylate (**229**)



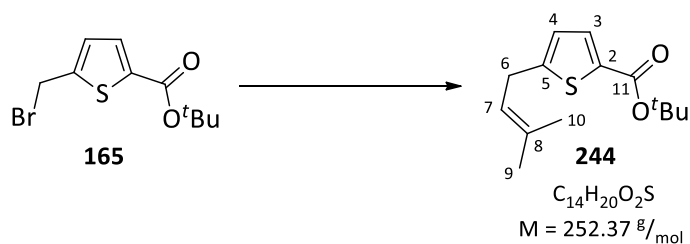
To a mixture of boronic acid pinacol ester **99** (39.5 mg, 84.31 μmol , 1.0 eq) and $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (10.8 mg, 21.13 μmol , 0.25 eq), Cs_2CO_3 (44.0 mg, 135.0 μmol , 1.6 eq) and bromide **166** (35.2 mg, 126.5 μmol , 1.5 eq) was added a THF/ H_2O mixture (560 μL , 11:1, v:v). The reaction was stirred at room temperature for 18 hours, before it was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 \times 1.5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (27 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 20:1 \rightarrow 8:1) gave side product **228** (9.3 mg, 13.62 μmol , 32%) and **229** (9.7 mg, 17.45 μmol , 21%) as orange oils.

Analytical data of **228**: $R_f = 0.22$ (cyclohexane/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -27.8^\circ$ ($c = 0.90$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.06 (s, 6H, OTBS), 0.07 (s, 6H, OTBS), 0.88 (s, 18H, OTBS), 1.07 (s, 6H, H-9), 1.80 (s, 6H, H-7), 2.08 (s, 6H, OAc), 3.59 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H, H_A -8), 3.81 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H, H_B -8), 4.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-3), 5.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-4), 6.35 (s, 2H, H-6); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.4 (4C, OTBS), 12.2 (2C, C-7), 14.2 (2C, C-9), 18.7 (2C, OTBS), 20.9 (2C, OAc), 26.1 (6C, OTBS), 50.4 (2C, C-2), 66.2 (2C, C-8), 73.1 (2C, C-3), 84.3 (2C, C-4), 124.5 (2C, C-6), 134.6 (2C, C-5), 170.3 (2C, OAc), 177.5 (2C, C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{O}_{10}\text{Si}_2\text{Na}^+$ 705.3461, found 705.3466. For NMR spectra see page 255.

Analytical data of major isomer of **229**: $R_f = 0.26$ (cyclohexane/EtOAc, 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.01 (s, 3H, OTBS), 0.02 (s, 3H, OTBS), 0.85 (s, 9H, OTBS), 1.27 (s, 3H, H-9), 1.34 (s, 3H, H-7), 1.58 (s, 9H, O^tBu), 2.03 (s, 3H, OAc), 3.67 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_A -13), 3.85 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_B -13), 5.32 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H_A -10), 5.36 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H_B -10), 6.75 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-4),

7.11 (d, $J = 15.8$, 1H, H-3), 8.22 (s, 1H, H-12), 9.43 (s, 1H, H-6); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.5 (OTBS), -5.6 (OTBS), 13.2 (C-7), 15.5 (C-9), 18.3 (OTBS), 21.2 (OAc), 25.9 (3C, OTBS), 28.3 (3C, O^tBu), 53.0 (C-2), 63.3 (C-10), 66.3 (C-8), 71.6 (C-3), 83.1 (O^tBu), 122.2 (C-4), 130.6 (C-13), 140.6 (C-5), 147.6 (C-12), 169.5 (C-14), 169.8 (C-1), 171.6 (OAc), 172.4 (C-11), 194.9 (C-6); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_8\text{SSiNa}^+$ 578.2214, found 578.2215. For NMR spectra see page 257.

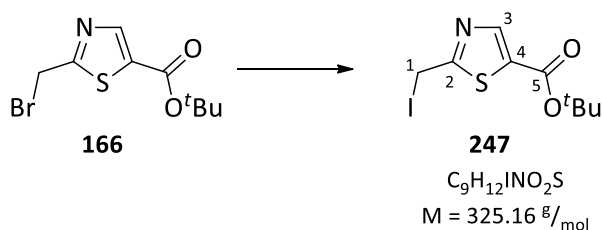
tert-Butyl 5-(3-methylbut-2-en-1-yl)thiophene-2-carboxylate (**244**)



To a mixture of boronic acid pinacol ester **102** (5 μL , 24.7 μmol , 1.0 eq), bromide **165** (10.3 mg, 37.0 μmol , 1.5 eq), and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25.0 mg, 21.63 μmol , 0.08 eq) was added dry THF (500 μL) and K_3PO_4 (3 M in H_2O , 49 μL , 148 μmol , 6.0 eq). The reaction mixture was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ for 17 hours and after cooling to room temperature it was diluted with EtOAc (1 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 2 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (5 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 30:1) gave product **244** as a yellow oil (10.7 mg, 42.4 μmol , 93%).

$R_f = 0.38$ (cyclohexane/EtOAc, 20:1); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.55 (s, 9H, O^tBu), 1.70 (s, 3H, H-9), 1.76 (s, 3H, H-10), 3.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-6), 5.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-7), 6.75 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-4), 7.54 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = 18.1 (C-10), 25.9 (C-9), 28.5 (3C, O^tBu), 30.3 (C-6), 81.8 (O^tBu), 121.9 (C-7), 125.2 (C-4), 133.3 (C-3), 162.9 (C-11); HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^{*+}$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}^{*+}$ 252.1179, found 252.1182. For NMR spectra see page 259.

tert-Butyl 5-(iodomethyl)thiazole-2-carboxylate (**247**)

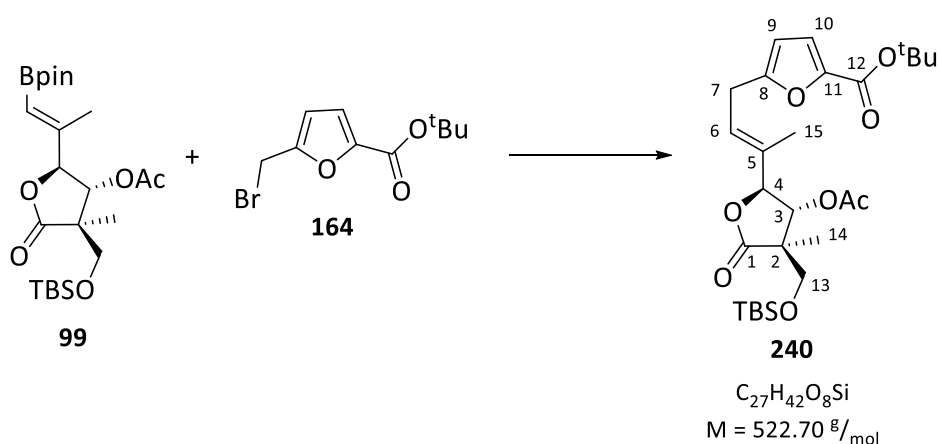


To a solution of bromide **166** (32.7 mg, 117.6 μmol , 1.0 eq) in acetone (1.2 mL) at room temperature was added sodium iodide (63.5 mg, 423.6 μmol , 3.6 eq). The reaction was stirred for 15 min at the indicated temperature, before water (1 mL) and Et_2O (2 mL) were added. The layers were separated

and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 2 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to yield product **247** as an orange oil (37.9 mg, 116.6 μmol, 99%).

R_f = 0.19 (cyclohexane/EtOAc, 20:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.57 (s, 9H, O^tBu), 7.25 (s, 2H, H-1), 8.18 (s, 1H, H-3); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.1 (C-1), 28.3 (3C, O^tBu), 83.2 (O^tBu), 133.0 (C-4), 147.9 (C-3), 160.4 (C-5), 171.9 (C-2); HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calculated for C₉H₁₂INO₂SH⁺ 325.9706, found 325.9711. For NMR spectra see page 261.

tert-Butyl 5-((E)-3-((2S,3R,4R)-3-acetoxy-4-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)furan-2-carboxylate (240)

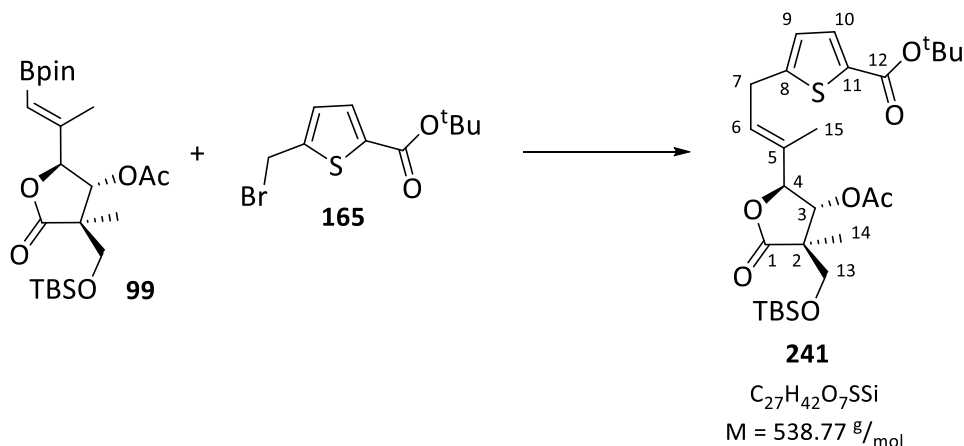


To a mixture of boronic acid pinacol ester **99** (107.2 mg, 228.8 μmol, 1.0 eq), Pd(P^tBu₃)₂ (30.9 mg, 60.46 μmol, 0.26 eq), Cs₂CO₃ (156.4 mg, 480.0 μmol, 2.1 eq) and bromide **164** (123.3 mg, 444.8 μmol, 1.6 eq) was added a THF/H₂O mixture (1.56 mL, 11:1, v:v). The reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. It was diluted with EtOAc (1 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 3 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (66 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 15:1 → 5:1) gave product **240** as a yellow oil (118.2 mg, 226.1 μmol, 99%).

R_f = 0.25 (cyclohexane/EtOAc, 5:1); [α]_D²⁰ = -4.0° (c = 1.01, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, OTBS), 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.88 (s, 9H, OTBS), 1.07 (s, 3H, H-14), 1.56 (s, 9H, O^tBu), 1.73 (s, 3H, H-11), 2.09 (s, 3H, OAc), 3.43–3.52 (m, 2H, H-7), 3.59 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H_A-13), 3.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_B-13), 4.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4), 5.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-3), 5.74–5.79 (m, 1H, H-6), 6.07 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-9), 6.97 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-10); ¹³C{¹H}-NMR (175 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = -5.6 (OTBS), -5.5 (OTBS), 11.3 (C-15), 13.9 (C-14), 18.4 (OTBS), 20.7 (OAc), 25.9 (3C, OTBS), 27.2 (C-7), 28.4 (3C, O^tBu), 50.0 (C-2), 65.7 (C-13), 72.5 (C-3), 81.8 (O^tBu), 83.7 (C-4), 107.9 (C-9), 118.3 (C-10), 125.1 (C-6), 133.4 (C-5), 134.3 (C-11), 144.9 (C-11), 157.7 (C-8), 158.4 (C-12), 169.9 (OAc),

177.2 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ calculated for $C_{27}H_{42}O_8SiNa^+$ 545.2541, found 545.2535. For NMR spectra see page 263.

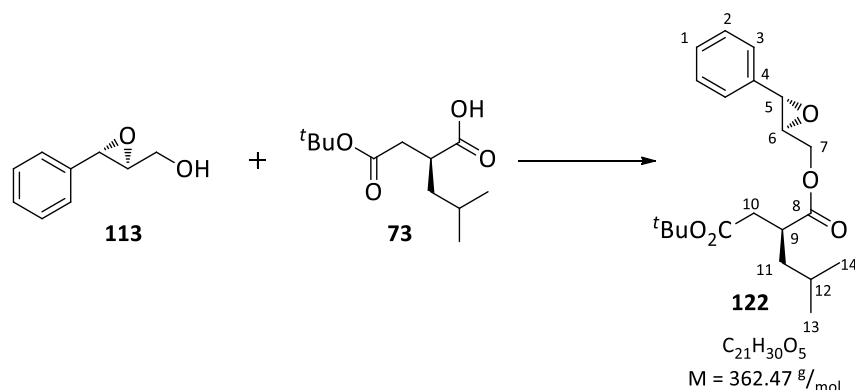
tert-Butyl 5-((E)-3-((2S,3R,4R)-3-acetoxy-4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)thiophene-2-carboxylate (241)



To a mixture of boronic acid pinacol ester **99** (129.2 mg, 275.8 μmol , 1.0 eq) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25.0 mg, 21.63 μmol , 0.08 eq) was added a solution of bromide **165** (123.3 mg, 444.8 μmol , 1.6 eq) in THF (5.5 mL) and K_3PO_4 (3 M in H_2O , 550 μL , 1.65 mmol, 6.0 eq). The reaction mixture was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ for 18 hours and after cooling to room temperature it was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 \times 4 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (57 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 10:1 \rightarrow 7:1) gave product **241** as a yellow oil (148.0 mg, 274.7 μmol , quantitative).

$R_f = 0.32$ (cyclohexane/EtOAc, 5:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -7.0^\circ$ ($c = 1.05$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.08 (s, 3H, OTBS), 0.88 (s, 9H, OTBS), 1.06 (s, 3H, H-14), 1.54 (s, 9H, O^tBu), 1.76 (s, 3H, H-11), 2.07 (s, 3H, OAc), 3.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_A -13), 3.60–3.63 (m, 2H, H-7), 3.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_B -13), 4.58 (d, $J = 8.1$, 1H, H-4), 5.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 5.76–5.80 (m, 1H, H-6), 6.78 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-9), 7.53 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-10); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.4 (OTBS), 11.5 (C-15), 14.1 (C-14), 18.7 (OTBS), 21.0 (OAc), 26.1 (3C, OTBS), 28.5 (3C, O^tBu), 29.2 (C-7), 50.3 (C-2), 66.1 (C-13), 72.6 (C-3), 81.9 (O^tBu), 84.1 (C-4), 125.8 (C-9), 128.5 (C-6), 133.2 (C-10), 133.4 (C-5), 134.3 (C-11), 150.7 (C-8), 161.8 (C-12), 170.2 (OAc), 177.4 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ calculated for $C_{27}H_{42}O_7SSiNa^+$ 561.2313, found 561.2313. For NMR spectra see page 265.

6.2.4 Synthesevorschriften zu Kapitel 4.3

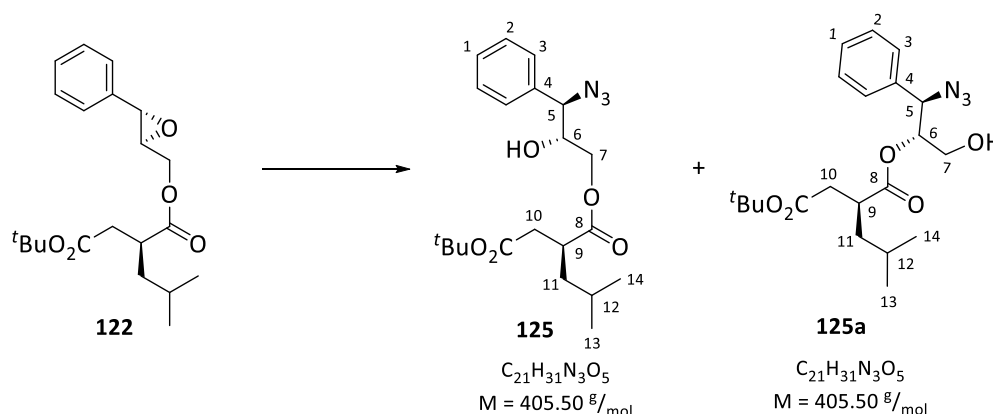
(S)-4-tert-Butyl 1-(((2S,3S)-3-phenyloxiran-2-yl)methyl) 2-isobutylsuccinate (122**)**^[113]

To a solution of acid **73** (281.3 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq) in dry CH_2Cl_2 (12 mL) at room temperature were added NEt_3 (500 μL , 3.61 μmol , 3.0 eq), DMAP (14.7 mg, 0.120 mmol, 0.10 eq) and MNBA (432.2 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq) successively. It was stirred at the indicated temperature for 10 minutes, before alcohol **113** (219.2 mg, 1.46 mmol, 1.2 eq) was added neat in one portion. The reaction was stirred at room temperature for additional 2 hours, before it was diluted with EtOAc (20 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (60 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 6:1) gave product **122** as a colourless oil (439.8 mg, 1.21 mmol, 99%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[113]

$R_f = 0.33$ (cyclohexane/EtOAc, 6:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-13/14), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-13/14), 1.27–1.34 (m, 1H, H_A -11), 1.41 (s, 9H, O^tBu), 1.52–1.63 (m, 2H, H_B -11, H-12), 2.37 (dd, $J = 16.4, 5.3$ Hz, 1H, H_A -10), 2.58 (dd, $J = 16.4, 9.2$ Hz, 1H, H_B -10), 2.82–2.93 (m, 1H, H-9), 3.26 (ddd, $J = 5.8, 3.3, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 3.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-5), 4.10 (dd, $J = 12.5, 5.8$ Hz, H_A -7), 4.47 (dd, $J = 12.5, 3.3$ Hz, 1H, H_B -7), 7.25–7.30 (m, 2H, H-3), 7.31–7.38 (m, 3H, H-1, H-2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 22.5 (C-13/14), 22.6 (C-13/14), 26.4 (C-12), 28.3 (3C, O^tBu), 38.3 (C-10), 40.2 (C-9), 41.7 (C-11), 56.8 (C-5), 59.9 (C-6), 64.8 (C-7), 81.8 (O^tBu), 126.2 (2C, C-3), 128.9 (C-1), 129.0 (2C, C-2), 137.1 (C-4), 171.4 (CO_2^tBu), 175.5 (C-8); **MS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{H}^+$ 363.217, found 363.216. For NMR spectra see page 267.

(*S*)-1-((2*R*,3*R*)-3-Azido-2-hydroxy-3-phenylpropyl) 4-*tert*-butyl 2-isobutylsuccinate (**125**)^[113]

(*S*)-1-((1*R*,2*R*)-1-Azido-3-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl) 4-*tert*-butyl 2-isobutylsuccinate (**125a**)



To a solution of epoxide **122** (439.8 mg, 1.21 mmol, 1.0 eq) in a mixture of MeOH/H₂O (4.84 mL, 10:1, v:v) was added NH₄Cl (125.4 mg, 24.2 mmol, 2.0 eq) and NaN₃ (172.9 mg, 2.66 mmol, 2.2 eq) successively. The reaction was stirred at 60 °C for 5 hours, before it was cooled to room temperature and EtOAc (20 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (65 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 6:1) gave a mixture of product **125** and side product **125a** as a colourless oil. Purification by preparative HPLC gave **125** (383.1 mg, 945 μmol, 78%) and side product **125a** (72.2 mg, 178 μmol, 15%) as colourless oils. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[113]

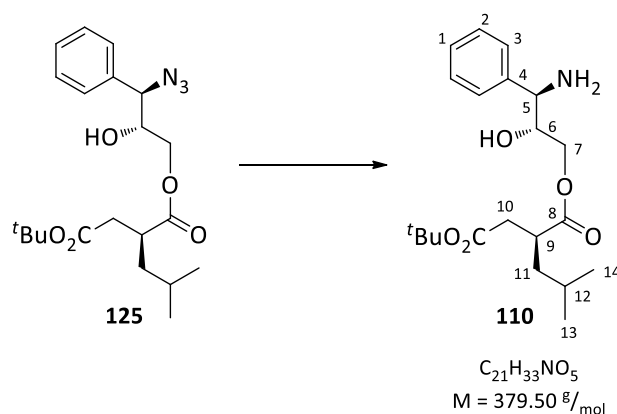
Analytical data of **125**: $R_f = 0.25$ (cyclohexane/EtOAc, 5:1); ¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-13/14), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-13/14), 1.23–1.30 (m, 1H, H_A-11), 1.41 (s, 9H, O^tBu), 1.51–1.55 (m, 1H, H_B-11), 1.57–16.2 (m, 1H, H-12), 2.40 (dd, $J = 16.4, 4.5$ Hz, 1H, H_A-10), 2.57 (dd, $J = 16.4, 10.1$ Hz, 1H, H_B-10), 2.79–2.87 (m, 1H, H-9), 2.93 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, OH), 4.05 (ddd, $J = 6.9, 5.3, 2.7$ Hz, H-6), 4.10 (dd, $J = 11.3, 6.6$ Hz, H_A-7), 4.47 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H, H_B-7), 4.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-5), 7.35–7.44 (m, 5H, H-1, H-2, H-3); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 22.5 (C-13/14), 23.0 (C-13/14), 26.4 (C-12), 28.3 (3C, O^tBu), 38.6 (C-10), 40.3 (C-9), 41.6 (C-11), 65.7 (C-7), 67.5 (C-5), 72.8 (C-6), 81.7 (O^tBu), 128.4 (2C, C-3), 129.2 (C-1), 129.3 (2C, C-2), 136.8 (C-4), 172.4 (CO₂^tBu), 176.2 (C-8); HRMS (ESI) m/z : [M + Na]⁺ calculated for C₂₁H₃₁N₃O₅Na⁺ 428.2156, found 428.2154. For NMR spectra see page 269.

Analytical data of **125a**: $R_f = 0.22$ (cyclohexane/EtOAc, 5:1); ¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-13/14), 0.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-13/14), 0.99 (ddd, $J = 13.5, 8.1, 6.4$ Hz, 1H, H_A-11), 1.10–1.17 (m, 1H, H_B-11), 1.17–1.23 (m, 1H, H-12), 1.42 (s, 9H, O^tBu), 2.29 (dd, $J = 15.8, 4.7$ Hz, 1H, H_A-10), 2.40 (dd, $J = 15.8, 10.3$ Hz, 1H, H_B-10), 2.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, OH), 2.66 (dddd, $J = 10.3, 8.1, 6.4, 4.7$ Hz, 1H, H-9), 3.72–3.83 (m, 2H, H-7), 4.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 5.08 (ddd, $J = 8.0,$

5.1, 3.0 Hz, 1H, H-6), 7.33–7.42 (m, 5H, H-1, H-2, H-3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 22.2 (C-13/14), 22.9 (C-13/14), 26.0 (C-12), 28.3 (3C, O^tBu), 38.5 (C-10), 41.2 (C-9), 41.4 (C-11), 61.4 (C-7), 65.1 (C-5), 76.4 (C-6), 82.0 (O^tBu), 128.4 (2C, C-3), 129.3 (C-1), 129.3 (2C, C-2), 136.5 (C-4), 172.9 (CO_2^tBu), 173.6 (C-8); **MS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{H}^+$ 406.234, found 406.233. For NMR spectra see page 271.

HPLC (analytical): t_{R} = 5.38 min for **125** and t_{R} = 4.24 min for **125a**; on System B with DAICEL Chiralpak IA, 5 μm ; 4.0 x 250 mm, isocratic methanol/ H_2O = 90:10, flow rate: 1.0 mL/min, total running time: 10 min, 25 $^\circ\text{C}$, detection at 210 nm; **HPLC (preparative)**: t_{R} = 5.40 min for **125** and t_{R} = 4.34 min for **125a**; on System F with DAICEL Chiralpak IA, 5 μm ; 250 x 20 mm without pre-column; isocratic methanol/ H_2O = 90:10, flow rate: 18.0 mL/min, total running time: 8.0 min, detection at 210 nm.

(S)-1-((2R,3R)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenylpropyl) 4-tert-butyl 2-isobutylsuccinate (110**)^[113]**



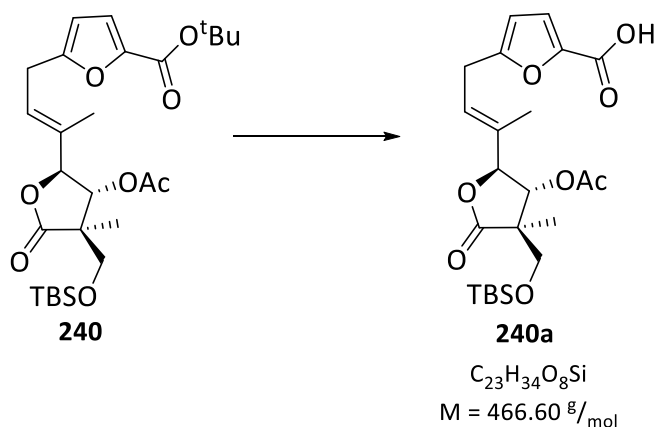
A mixture of **125** (40.0 mg, 98.65 μmol , 1.0 eq) and triphenylphosphine resin (98.7 mg, 118.4 μmol , 1.2 eq, CAS: 39319-11-4) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) was stirred at room temperature for 4 hours, before water (44.4 mL) was added and stirred for additional 19 hours. It was filtrated through a pad of Celite[®] and washed with EtOAc (40 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 40 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to yield product **120** as a colourless solid (37.2 mg, 98.02 μmol , 99%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[113]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.6^\circ$ ($c = 1.06$, CH_2Cl_2); ^1H -NMR (300 MHz, MeOD- d_4): δ [ppm] = 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-13/14), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-13/14), 1.24–1.30 (m, 1H, H_A -11), 1.42 (s, 9H, O^tBu), 1.49–1.63 (m, 2H, H_B -11, H-12), 2.39 (dd, $J = 16.4, 5.2$ Hz, 1H, H_A -10), 2.54 (dd, $J = 16.4, 9.3$ Hz, 1H, H_B -10), 2.79–2.86 (m, 1H, H-9) 3.95–3.98 (m, 3H, H-5, H-7), 4.00–4.05 (m, 1H, H-6), 7.24–7.29 (m, 1H, H-1), 7.31–7.34 (m, 2H, H-2), 7.35–7.41 (m, 2H, H-3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, MeOD- d_4): δ [ppm] = 22.6 (C-13/14), 23.0 (C-13/14), 27.0 (C-12), 28.3 (3C, O^tBu), 38.8 (C-10), 41.1 (C-9), 42.2 (C-11), 58.8 (C-5), 66.9 (C-7), 73.7 (C-6), 82.1 (O^tBu), 128.4 (C-1), 128.8 (2C, C-3), 129.3 (2C, C-2), 142.4 (C-4), 173.0 (CO_2^tBu), 176.8

(C-8); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for $C_{21}H_{33}NO_5H^+$ 380.2431, found 380.2426. For NMR-spectra see page 273.

6.2.5 Synthesevorschriften zu Kapitel 4.4.1

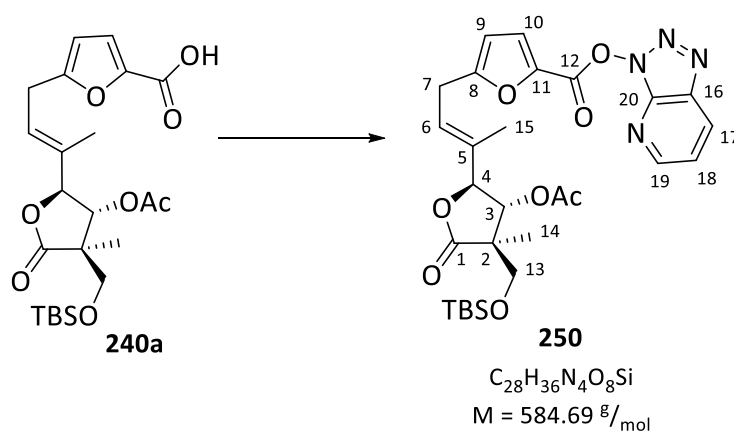
5-((*E*)-3-((2*S*,3*R*,4*R*)-3-Acetoxy-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)furan-2-carboxylic acid (**240a**)



To a solution of protected acid **240** (118.2 mg, 226.1 μ mol, 1.0 eq) and 2,6-lutidine (525 μ L, 4.522 mmol, 20 eq) in dry CH_2Cl_2 (2.3 mL) at 0 °C was added dropwise TMSOTf (410 μ L, 4.144 mmol, 10 eq). The solution was stirred at 0 °C for 4 hours, before it was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (4 mL). After warming up to room temperature the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 \times 4 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Crude acid **240a** was filtrated through a short pad of silica gel (eluent: cyclohexane/EtOAc/AcOH, 5:5:0.2), the solvent was removed *in vacuo* and residual acetic acid was co-evaporated with toluene to give acid **240a** as a yellow oil that was used without further purification.

R_f = 0.38 (cyclohexane/EtOAc/HOAc, 5:5:0.2); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ calculated for $C_{23}H_{34}O_8SiNa^+$ 489.1915, found 489.1918.

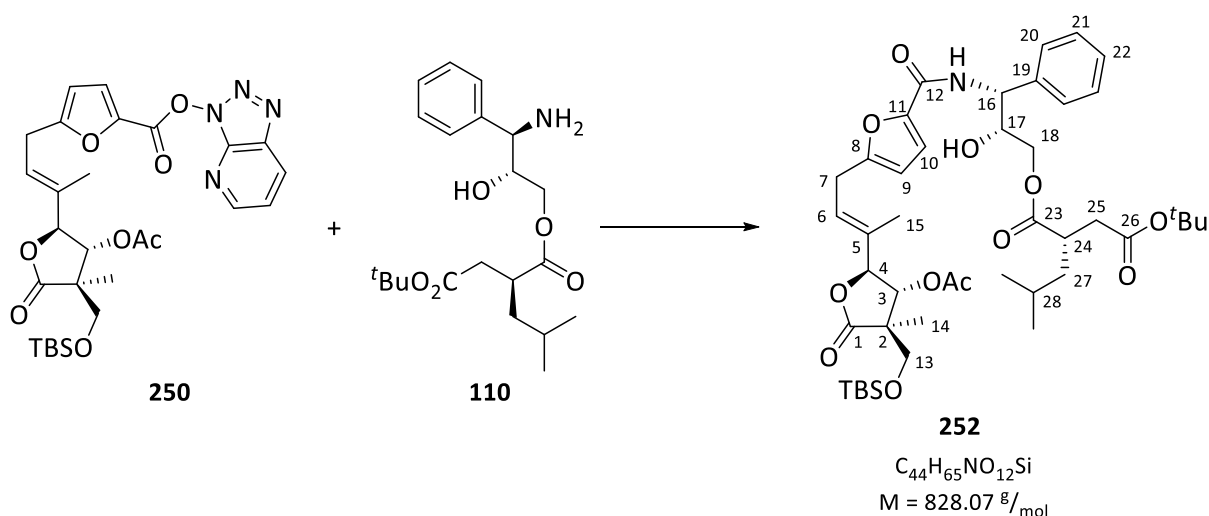
3*H*-[1,2,3]Triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl 5-((*E*)-3-((2*S*,3*R*,4*R*)-3-acetoxy-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)furan-2-carboxylate (250**)**



To a solution of acid **240a** (max. 118.2 mg, 226.1 μ mol, 1.0 eq) in dry MeCN (5.7 mL) at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ were added NEt_3 (62 μ l, 447.7 μ mol, 2.0 eq) and HATU (111.8 mg, 293.9 μ mol, 1.3 eq) successively. The resulting solution was stirred for 90 minutes at the indicated temperature, before it was concentrated at low temperature ($-25\text{ }^{\circ}\text{C}$) under reduced pressure. Purification of the crude product by flash column chromatography (20 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 2:1) gave product **250** as a yellowish foam (109.1 mg, 186.6 μ mol, 83% over 2 steps).

$R_f = 0.38$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -8.2^{\circ}$ ($c = 0.85$, CH_2Cl_2); 1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.08 (s, 3H, OTBS), 0.89 (s, 9H, OTBS), 1.08 (s, 3H, H-14), 1.78 (s, 3H, H-15), 2.08 (s, 3H, OAc), 3.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_A-13), 3.60–3.64 (m, 2H, H-7), 3.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_B-13), 4.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4), 5.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-3), 5.79–5.84 (m, 1H, H-6), 6.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-9), 7.48 (dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz, 1H, H-18), 7.65 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-10), 8.45 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H-17), 8.73 (dd, $J = 4.5, 1.4$ Hz, 1H, H-19); ^{13}C { 1H }-NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = -5.4 (2C, OTBS), 11.7 (C-15), 14.1 (C-14), 18.7 (OTBS), 20.9 (OAc), 26.1 (3C, OTBS), 27.8 (C-7), 50.3 (C-2), 66.1 (C-13), 72.7 (C-3), 83.9 (C-4), 110.1 (C-9), 121.6 (C-18), 124.2 (C-6), 125.5 (C-10), 130.0 (C-17), 135.1 (C-5), 135.6 (C-20), 138.4 (C-11), 141.3 (C-16), 152.6 (C-19), 154.7 (C-8), 163.2 (C-12), 170.3 (OAc), 177.3 (C-1); HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for $C_{28}H_{36}N_4O_8SiH^+$ 585.2375, found 585.2368. For NMR spectra see page 275.

(S)-1-((2R,3R)-3-(5-((E)-3-((2S,3R,4R)-3-Acetoxy-4-(((tert-butyl)dimethylsilyloxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)furan-2-carboxamido)-2-hydroxy-3-phenylpropyl) 4-tert-butyl 2-isobutyrate (252)

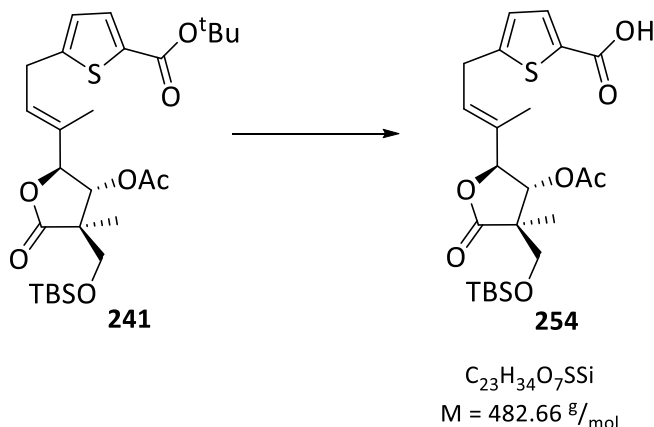


To a solution of activated acid **250** (129.0 mg, 220.6 μ mol, 1.0 eq) and NEt_3 (92 μ l, 663.7 mmol, 3.0 eq) in dry MeCN (2.5 mL) at -40 $^{\circ}C$ was added a solution of amine **110** (128.5 mg, 338.6 μ mol, 1.5 eq) dissolved in dry MeCN (3.0 mL) and stirred for 15 minutes at the indicated temperature. The mixture was allowed to warm up to 0 $^{\circ}C$ and stirred for further 90 minutes, before it was diluted with EtOAc (5 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (4 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 \times 5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (29 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 2:1) gave product **252** as a yellowish foam (164.7 mg, 198.9 μ mol, 90%).

R_f = 0.22 (cyclohexane/EtOAc, 2:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -21.4^{\circ}$ ($c = 0.93$, CH_2Cl_2); 1H -NMR (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.88 (s, 9H, OTBS), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 1.07 (s, 3H, H-14), 1.21–1.28 (m, 1H, H_A -27), 1.40 (s, 9H, O^tBu), 1.51–1.56 (m, 2H, H_B -27, H-28), 1.76 (s, 3H, H-15), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.39 (dd, $J = 16.4, 4.4$ Hz, 1H, H_A -25), 2.56 (dd, $J = 16.4, 10.1$ Hz, 1H, H_B -25), 2.81 (dddd, $J = 10.1, 8.2, 6.4, 4.4$ Hz, 1H, H-24), 3.33 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, OH) 3.47–3.50 (m, 2H, H-7), 3.57 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_A -13), 3.78–3.83 (m, 1H, H_A -18), 3.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_B -13), 4.26–4.29 (m, 2H, H-17, H_B -18), 4.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 5.19 (dd, $J = 8.4, 4.6$ Hz, 1H, H-16), 5.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 5.74 – 5.77 (m, 1H, H-6), 6.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-9), 6.96 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-10), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 7.29–7.33 (m, 1H, H-22), 7.34–7.38 (m, 2H, H-20), 7.41–7.44 (m, 2H, H-21); ^{13}C { 1H }-NMR (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.4 (OTBS), 11.6 (C-15), 14.1 (C-14), 18.7 (OTBS), 20.9 (OAc), 22.5 (C-29/30), 23.0 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.3 (C-28), 27.5 (C-7), 28.3 (3C, O^tBu), 38.6 (C-25), 40.3 (C-24), 41.6 (C-27), 50.3 (C-2), 55.4 (C-16), 66.0

(C-13), 66.6 (C-18), 71.8 (C-17), 72.6 (C-3), 81.8 (O^tBu), 84.1 (C-4), 108.7 (C-9), 115.9 (C-10), 125.5 (C-6), 128.4 (C-22), 128.5 (2C, C-20), 129.1 (2C, C-21), 134.1 (C-5), 138.9 (C-19), 147.3 (C-11), 156.6 (C-8), 158.1 (C-12), 170.3 (OAc), 172.4 (C-26), 175.8 (C-23), 177.4 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ calculated for C₄₄H₆₅NO₁₂SiNa⁺ 850.4168, found 850.4167. For NMR spectra see page 277.

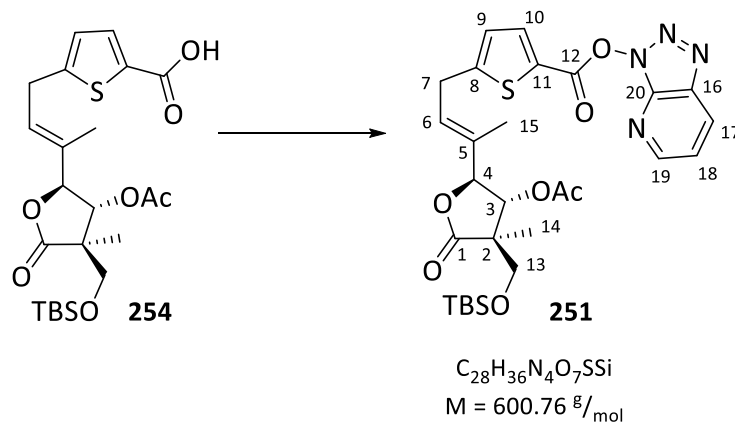
5-((*E*)-3-((2*S*,3*R*,4*R*)-3-Acetoxy-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)thiophene-2-carboxylic acid (254**)**



To a solution of protected acid **241** (226.6 mg, 420.6 μmol , 1.0 eq) and 2,6-lutidine (980 μL , 8.441 mmol, 20 eq) in dry CH₂Cl₂ (4.2 mL) at 0 °C was added dropwise TMSOTf (750 μL , 4.144 mmol, 10 eq). The solution was stirred for 3.5 hours at the indicated temperature, before it was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (8 mL). After warming up to room temperature the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 \times 4 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Crude acid **254** was filtrated through a short pad of silica gel (eluent: cyclohexane/EtOAc/AcOH, 5:5:0.2), the solvent was removed *in vacuo* and residual acetic acid was co-evaporated with toluene to yield acid **254** as a yellow oil that was used without further purification.

$R_f = 0.49$ (cyclohexane/EtOAc/HOAc, 5:5:0.2); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for C₂₃H₃₄O₇SiH⁺ 483.1867, found 483.1865.

3H-[1,2,3]Triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl 5-((*E*)-3-((2*S*,3*R*,4*R*)-3-acetoxy-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)thiophene-2-carboxylate (251**)**

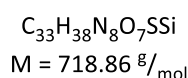
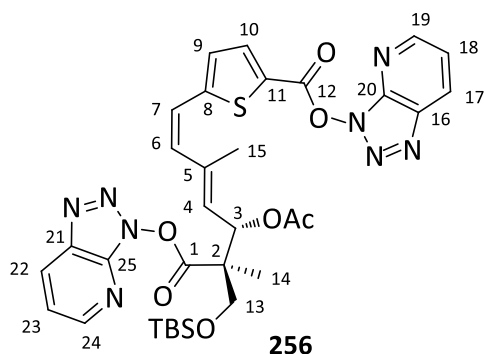


To a solution of acid **254** (max. 203.0 mg, 420.6 μmol , 1.0 eq) at -30°C in dry MeCN (6.9 mL) were added NEt_3 (120 μL , 865.7 μmol , 2.1 eq) and HATU (207.6 mg, 546.0 μmol , 1.3 eq) successively. The reaction was stirred for 90 minutes at the indicated temperature, before it was concentrated at low temperature (-25°C) *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (20 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 2:1) gave product **251** as a pale-yellow foam (177.6 mg, 295.6 μmol , 70% over 2 steps).

$R_f = 0.40$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -6.0^\circ$ ($c = 0.96$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.08 (s, 3H, OTBS), 0.89 (s, 9H, OTBS), 1.08 (s, 3H, H-14), 1.80 (s, 3H, H-15), 2.08 (s, 3H, OAc), 3.58 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_A -13), 3.72–3.79 (m, 2H, H-7), 3.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_B -13), 4.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 5.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 5.82–5.89 (m, 1H, H-6), 7.04 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-9), 7.47 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H, H-18), 8.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-10), 8.45 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H-17), 8.72 (dd, $J = 4.4, 1.4$ Hz, 1H, H-19); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (175 MHz, CD_2Cl_2) δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.4 (OTBS), 11.7 (C-15), 14.1 (C-14), 18.7 (OTBS), 21.0 (OAc), 26.1 (3C, OTBS), 29.4 (C-7), 50.2 (C-2), 66.1 (C-13), 72.6 (C-3), 83.9 (C-4), 121.6 (C-18), 124.2 (C-11), 127.3 (C-9), 127.3 (C-6), 130.0 (C-17), 134.5 (C-5), 135.5 (C-16), 138.6 (C-10), 141.3 (C-20), 152.5 (C-19), 157.1 (C-8), 158.5 (C-12), 170.3 (OAc), 177.3 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7\text{SSiH}^+$ 601.2147, found 601.2145. For NMR spectra see page 279.

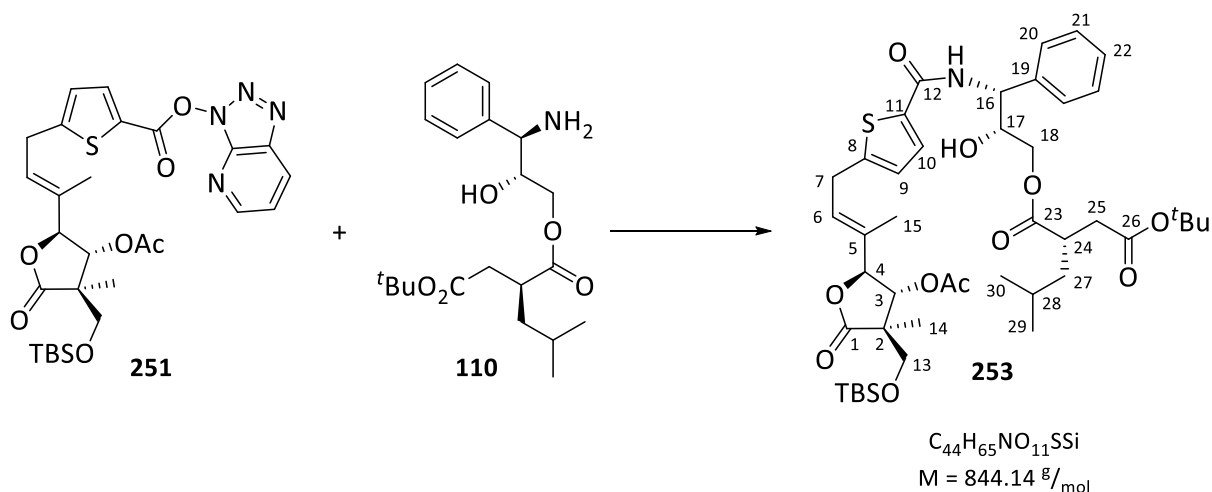
Active ester **256** was observed as a side product (30.2 mg, 42.01 μmol , 10%).

3*H*-[1,2,3]Triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl 5-((1*Z*,3*E*,5*S*,6*R*)-7-((3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)oxy)-5-acetoxy-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3,6-dimethyl-7-oxohepta-1,3-dien-1-yl)thiophene-2-carboxylate (256)



$R_f = 0.35$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -33.0^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.14 (s, 3H, OTBS), 0.15 (s, 3H, OTBS), 0.95 (s, 9H, OTBS), 1.62 (s, 3H, H-14), 2.10 (s, 3H, H-15), 2.12 (s, 3H, OAc), 3.94 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H_A-13), 4.10 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H_B-13), 5.92 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 6.15 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-3), 6.88 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-7), 6.99 (d, $J = 15.8$, 1H, H-6), 7.22 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-9), 7.43 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H, H-18), 7.48 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H, H-23), 8.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-10), 8.40 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H-17), 8.46 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H-22), 8.66 (dd, $J = 4.4, 1.4$ Hz, 1H, H-19), 8.73 (dd, $J = 4.4, 1.4$ Hz, 1H, H-24); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.4 (OTBS), 13.6 (C-15), 16.0 (C-14), 18.7 (OTBS), 21.4 (OAc), 26.1 (3C, OTBS), 53.8 (C-2), 66.2 (C-13), 71.6 (C-3), 121.5 (C-18), 121.6 (C-23), 121.9 (C-7), 123.9 (C-11), 127.5 (C-9), 128.8 (C-4), 129.8 (C-17), 130.0 (C-22), 135.5 (C-16), 135.6 (C-21), 138.1 (C-6), 138.8 (C-10), 140.4 (C-5), 141.1 (C-20), 141.3 (C-25), 152.3 (C-19), 152.6 (C-24), 154.6 (C-8), 158.5 (C-12), 170.1 (OAc), 170.1 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_7\text{SSiH}^+$ 719.2426, found 719.2429. For NMR spectra see page 281.

(S)-1-((2R,3R)-3-(5-((E)-3-((2S,3R,4R)-3-Acetoxy-4-(((tert-butyl)dimethylsilyloxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)thiophene-2-carboxamido)-2-hydroxy-3-phenylpropyl) 4-tert-butyl 2-isobutylsuccinate (253)



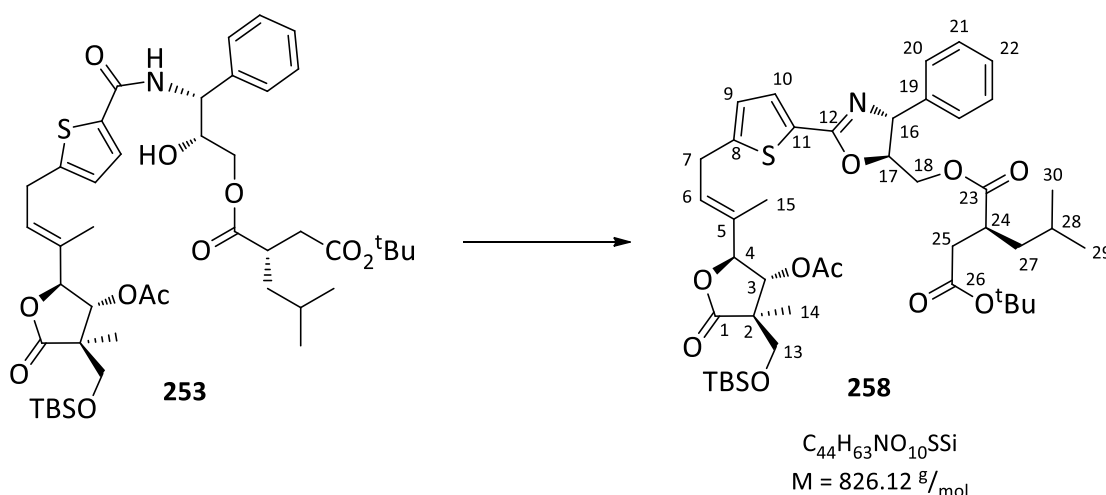
To a solution of activated acid **251** (184.9 mg, 307.8 μmol , 1.0 eq) and NEt_3 (127 μL , 916.2 mmol, 3.0 eq) in dry MeCN (4.5 mL) at -40°C a solution **110** (203.2 mg, 535.5 μmol , 1.7 eq) in dry MeCN (4.0 mL) was added and stirred for 15 minutes at the indicated temperature. The mixture was allowed to warm up to 0°C and stirred for further 90 minutes before it was diluted with EtOAc (5 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (4 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4×5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (40 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 2:1) gave product **253** as a colourless foam (252.0 mg, 298.6 μmol , 97%).

$R_f = 0.22$ (cyclohexane/EtOAc, 2:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -5.7^\circ$ ($c = 1.18$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.88 (s, 9H, OTBS), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 1.06 (s, 3H, H-14), 1.22–1.28 (m, 1H, H_A-27), 1.41 (s, 9H, O^tBu), 1.49–1.55 (m, 2H, H_B-27, H-28), 1.75 (s, 3H, H-15), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.39 (dd, $J = 16.4$, 4.4 Hz, 1H, H_A-25), 2.55 (dd, $J = 16.4$, 10.2 Hz, 1H, H_B-25), 2.78 (dddd, $J = 10.2$, 8.2, 6.1, 4.4 Hz, 1H, H-24), 3.27 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 3.57 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_A-13), 3.60–3.63 (m, 2H, H-7), 3.73–3.79 (m, 1H, H_A-18), 3.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_B-13), 4.23–4.29 (m, 2H, H-17, H_B-18), 4.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 5.16 (dd, $J = 8.1$, 4.5 Hz, 1H, H-16), 5.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H, H-3), 5.76–5.80 (m, 1H, H-6), 6.78 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-9), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 7.29–7.33 (m, 1H, H-22), 7.34–7.37 (m, 2H, H-20), 7.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-10), 7.40–7.42 (m, 2H, H-21); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.4 (OTBS), 11.5 (C-15), 14.1 (C-14), 18.7 (OTBS), 20.9 (OAc), 22.5 (C-29/30), 22.9 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.3 (C-28), 28.3 (3C, O^tBu), 29.1 (C-7), 38.6 (C-25), 40.4 (C-24), 41.5 (C-27), 50.3 (C-2), 56.1 (C-16), 66.1 (C-13), 66.6 (C-18), 71.8 (C-17), 72.6 (C-3), 81.8 (O^tBu), 84.1 (C-4), 125.8 (C-9), 128.4

(C-6), 128.5 (2C, C-20), 128.5 (C-22), 129.0 (C-10), 129.1 (2C, C-21), 133.3 (C-5), 137.2 (C-11), 138.8 (C-19), 149.1 (C-8), 161.5 (C-12), 170.3 (OAc), 172.6 (C-26), 175.9 (C-23), 177.4 (C-1); HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for $C_{44}H_{65}NO_{11}SSiH^+$ 844.4120, found 844.4122. For NMR spectra see page 283.

It is essential to remove the side product **256** in the previous step. Otherwise the isolation of coupling product **253** in presence of diamide **257** appears intricately.

(S)-1-(((4R,5S)-2-(5-((E)-3-((2S,3R,4R)-3-Acetoxy-4-(((tert-butyl)dimethylsilyloxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)thiophen-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl) 4-tert-butyl 2-isobutylsuccinate (258)



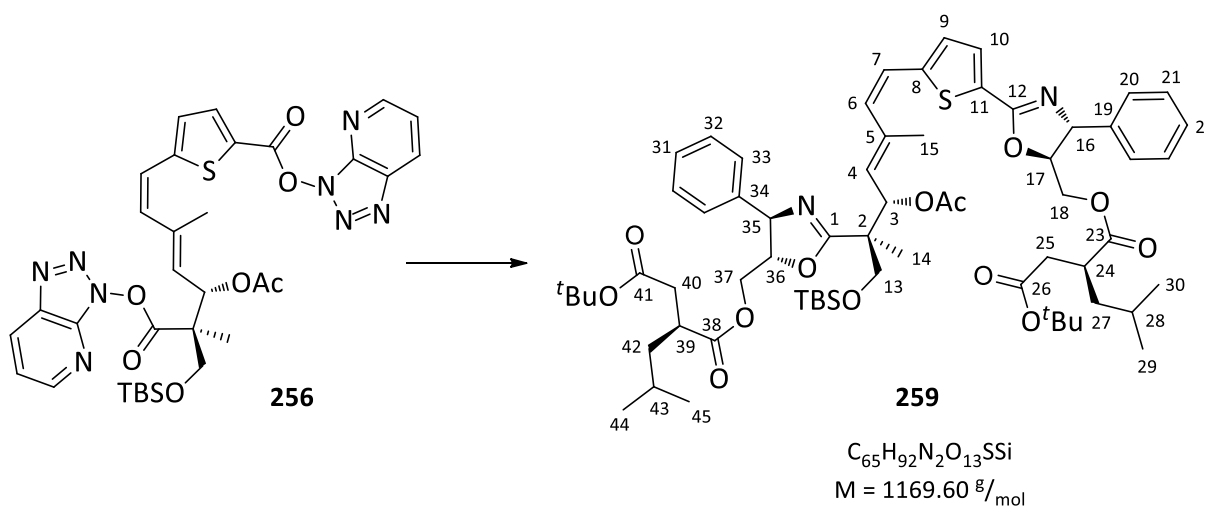
To a solution of amide **253** (166.1 mg, 196.8 μmol , 1.0 eq) in dry CH_2Cl_2 (3.5 mL) at -78°C was added a stock solution of DAST (1.26 M in dry CH_2Cl_2 , 240 μL , 302.4 μmol , 1.5 eq). The solution was stirred for one hour at the indicated temperature, before anhydrous K_2CO_3 (40.8 mg, 295.2 μmol , 1.5 eq) was added. The mixture was allowed to warm up to -15°C and stirred for additional 15 minutes and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (4 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 \times 5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (35 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 9:2) gave product **258** as a yellowish foam (152.6 mg, 184.8 μmol , 94%).

$R_f = 0.56$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -5.1^\circ$ ($c = 1.09$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.08 (s, 3H, OTBS), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.89 (s, 9H, OTBS), 1.06 (s, 3H, H-14), 1.19–1.25 (m, 1H, H_A -27), 1.41 (s, 9H, $O^t\text{Bu}$), 1.47–1.55 (m, 2H, H_B -27, H-28), 1.76 (s, 3H, H-15), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.34 (dd, $J = 16.4, 5.2$ Hz, 1H, H_A -25), 2.56 (dd, $J = 16.4, 9.2$ Hz, 1H, H_B -25), 2.85 (dddd, $J = 9.2, 7.9, 6.4, 5.1$ Hz, 1H, H-24), 3.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_A -13), 3.62–3.65 (m, 2H, H-7), 3.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_B -13), 4.28 (dd, $J = 12.2, 5.2$ Hz, 1H, H_A -18), 4.48 (dd, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H, H_B -18), 4.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 4.64 (ddd, $J = 7.1, 5.2,$

3.5 Hz, 1H, H-17), 5.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-16), 5.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H, H-3), 5.77–5.84 (m, 1H, H-6), 6.81 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-9), 7.27–7.32 (m, 3H, H-20, H-22), 7.34–7.39 (m, 2H H-21), 7.49 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-10); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.4 (OTBS), 11.5 (C-15), 14.1 (C-14), 18.7 (OTBS), 21.0 (OAc), 22.4 (C-29/30), 22.9 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.3 (C-28), 28.3 (3C, O^tBu), 29.0 (C-7), 38.3 (C-25), 40.1 (C-24), 41.7 (C-27), 50.3 (C-2), 64.9 (C-18), 66.1 (C-13), 72.6 (C-3), 72.8 (C-16), 81.8 (O^tBu), 84.1 (C-4), 85.5 (C-17), 125.8 (C-9), 127.2 (2C, C-20), 128.3 (C-22), 128.5 (C-11), 128.6 (C-6), 129.3 (2C, C-21), 131.5 (C-10), 133.2 (C-5), 142.4 (C-19), 149.1 (C-8), 159.9 (C-12), 170.3 (OAc), 171.4 (C-26), 175.6 (C-23), 177.4 (C-1); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{44}\text{H}_{63}\text{NO}_{10}\text{SSiH}^+$ 826.4015, found 826.4018. For NMR spectra see page 285.

If active ester **256** (30.2 mg, 42.01 μmol) was not removed 2 steps ago, compound **259** (39.4 mg, 33.69 μmol , 80%) was observed as a side product.

(S)-1-(((4R,5S)-2-(5-((1Z,3E,5S,6R)-5-Acetoxy-6-((4R,5S)-5-(((S)-2-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-4-methylpentanoyl)oxy)methyl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethylhepta-1,3-dien-1-yl)thiophen-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl) 4-tert-butyl 2-isobutylsuccinate (259)

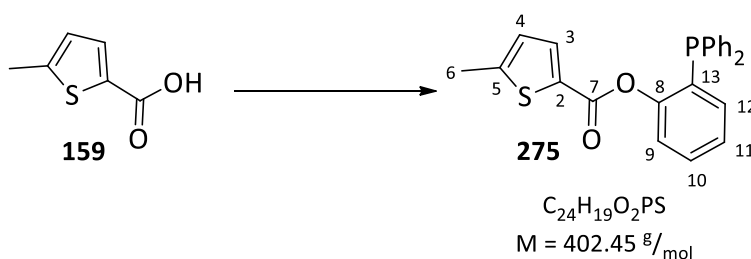


$R_f = 0.63$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -55.2^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); ^1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.08 (s, 6H, OTBS), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-44/45), 0.92 (s, 9H, OTBS), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-44/45), 1.20–1.25 (m, 2H, H_A -27, H_A -42), 1.39 (s, 9H, O^tBu), 1.40 (s, 3H, H-14), 1.41 (s, 9H, O^tBu), 1.48–1.57 (m, 4H, H_B -27, H-28, H_B -42, H-43), 1.97 (s, 3H, H-15), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.32–2.36 (m, 2H, H_A -25/40), 2.52–2.61 (m, 2H, H_B -25/40), 2.82–2.89 (m, 2H, H-24, H-39), 3.73 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_A -13), 3.87 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_B -13), 4.21–4.23 (m, 2H, H-37), 4.30 (dd, $J = 12.2, 5.2$ Hz, 1H, H_A -18), 4.37–4.41 (m, 1H, H-36), 4.52 (dd, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H, H_B -18), 4.68 (ddd, $J = 7.2, 5.2, 3.5$ Hz, 1H, H-17), 4.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-35), 5.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-16), 5.77 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 5.98 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-3), 6.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-7), 6.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-6), 7.02 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-9), 7.13–7.17 (m, 2H, H-21/32), 7.19–7.25 (m,

3H, H-22/31, H-20/21, H-32/33), 7.29–7.33 (m, 3H, H-22/31, H-20/21, H-32/33), 7.36–7.38 (m, 2H, H-20/33), 7.54 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-10); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.3 (2C, OTBS), 13.3 (C-15), 16.2 (C-14), 18.7 (OTBS), 21.5 (OAc), 22.4 (C-29/30), 22.5 (C-29/30), 23.0 (C-44/45), 23.0 (C-44/45), 26.2 (3C, OTBS), 26.4 (C-28), 26.4 (C-43), 28.3 (3C, O^tBu), 28.4 (3C, O^tBu), 38.3 (C-25), 38.3 (C-40), 40.1 (C-39), 40.2 (C-24), 41.7 (C-42), 41.8 (C-27), 47.8 (C-2), 64.8 (C-18), 65.5 (C-37), 67.2 (C-13), 72.5 (C-3), 72.6 (C-35), 72.9 (C-16), 81.1 (O^tBu), 81.1 (O^tBu), 85.0 (C-36), 85.7 (C-17), 122.4 (C-7), 126.9 (C-9), 127.2 (2C, C-21), 127.3 (2C, C-32), 128.1 (C-22), 128.4 (C-31), 128.7 (C-11), 128.8 (C-4), 129.2 (2C, C-20), 129.3 (2C, C-33), 132.0 (C-10), 135.4 (C-6), 139.1 (C-5), 142.3 (2C, C-19, C-34), 148.0 (C-8), 159.8 (C-12), 168.9 (C-1), 170.3 (OAc), 171.3 (C-41), 171.4 (C-26), 175.4 (C-38), 175.6 (C-23); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{65}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{SiH}^+$ 1169.6162, found 1169.6173. For NMR spectra see page 287.

6.2.6 Synthesevorschriften zu Kapitel 4.4.2

2-(Diphenylphosphino)phenyl 5-methylthiophene-2-carboxylate (**275**)

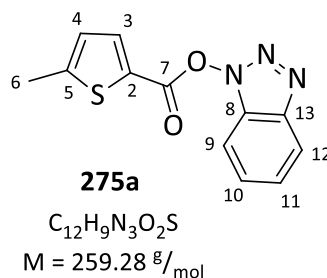


To a solution of thiophene **159** (12.5 mg, 87.92 μmol , 1.0 eq), phenol **274** (24.5 mg, 88.08 μmol , 1.0 eq), HOBt monohydrate (14.8 mg, 96.64 μmol , 1.1 eq), DMAP (3.2 mg, 26.19 μmol , 0.30 eq), KO^tBu (3.0 mg, 26.74 μmol , 0.30 eq) and [18]crown-6 (7.1 mg, 26.86 μmol , 0.31 eq) in dry DMF (1.0 mL) at room temperature was added EDCl (18.5 mg, 96.50 μmol , 1.1 eq). The reaction was stirred at the indicated temperature for 16 hours, before it was purified directly by flash column chromatography (13 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 40:1 \rightarrow 20:1) to yield product **275** as a colourless solid (29.5 mg, 73.30 μmol , 83%).

$R_f = 0.34$ (cyclohexane/EtOAc, 10:1); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.50 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, H-6), 6.70 (dd, $J = 3.7, 1.0$ Hz, 1H, H-4), 6.83 (ddd, $J = 7.5, 4.2, 1.6$ Hz, 1H, H-12), 7.16 (tdd, $J = 7.5, 1.2, 0.5$ Hz, 1H, H-9), 7.28–7.34 (m, 11H, H-11, PPh_2), 7.38–7.42 (m, 2H, H-3, H-10); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.0 (C-6), 122.7 (C-11), 122.7 (PPh_2), 126.3 (C-9), 126.6 (C-4), 128.6 (PPh_2), 128.7 (PPh_2), 129.1 (PPh_2), 130.0 (C-10), 130.0 (PPh_2), 130.8 (C-13), 130.9 (C-2), 133.7 (C-12), 133.7 (PPh_2), 134.1 (PPh_2), 134.3 (PPh_2), 135.2 (PPh_2), 135.7 (C-3), 135.7 (PPh_2), 149.3 (C-5), 152.6 (PPh_2), 152.8 (C-8), 159.8 (C-7); ^{31}P -NMR (202 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -15.7; **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{PSH}^+$ 403.0916, found 403.0924. For NMR spectra see page 289.

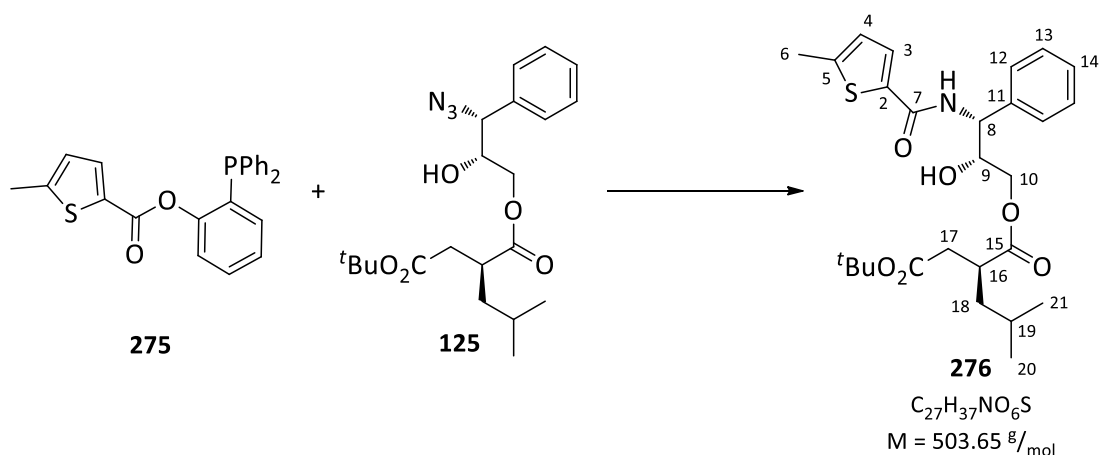
Active ester **275a** was observed as a side product (0.9 mg, 3.471 μmol , 4%).

1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl 5-methylthiophene-2-carboxylate (275a)



$R_f = 0.11$ (cyclohexane/EtOAc, 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.65 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, H-6), 6.97 (dd, $J = 3.8, 1.0$ Hz, 1H, H-4), 7.41–7.46 (m, 1H, H-11), 7.49 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, H-10), 7.53–7.57 (m, 1H, H-9), 8.01 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-10), 8.09 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, H-12); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.2 (C-6), 108.6 (C-9), 120.7 (C-12), 123.7 (C-8), 125.0 (C-4), 127.7 (C-10), 128.9 (C-11), 129.0 (C-13), 138.0 (C-3), 143.6 (C-2), 153.2 (C-5), 158.1 (C-7); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{SH}^+$ 260.0488, found 260.0486. For NMR spectra see page 292.

(S)-4-tert-Butyl 1-((2R,3R)-2-hydroxy-3-(5-methylthiophene-2-carboxamido)-3-phenylpropyl) 2-isobutylsuccinate (276)

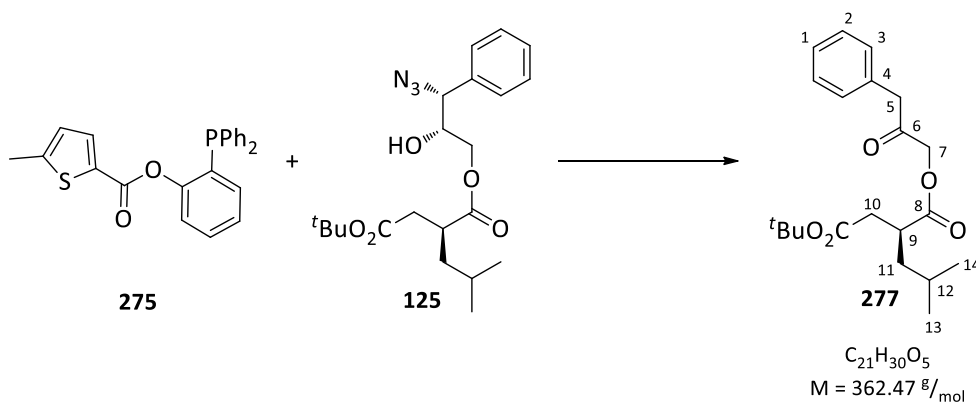


To a mixture of phenolic ester **275** (10.0 mg, 24.85 μmol , 1.0 eq) and azide **125** (20.3 mg, 50.06 μmol , 2.0 eq) was added dry THF (500 μL). The reaction was heated to reflux and stirred for 4 hours, before water (200 μL) was added and the reaction was stirred at room temperature for additional 72 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and purification by flash column chromatography (7 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 4:1) gave product **276** as a colourless oil (8.8 mg, 17.47 μmol , 70%).

$R_f = 0.34$ (cyclohexane/EtOAc, 10:1); $[\alpha]_{589}^{20} = +3.0^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-20/21), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-20/21), 1.24–1.29 (m, 1H, H_A -18), 1.41 (s, 9H, O^tBu), 1.48–1.56 (m, 2H, H_B -18, H-19), 2.39 (dd, $J = 16.4, 4.5$ Hz, 1H, H_A -17), 2.50 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, H-6), 2.55 (dd, $J = 16.4, 10.1$ Hz, 1H, H_B -17), 2.78 (ddd, $J = 10.1, 8.0, 4.5$ Hz, 1H, H-16), 3.27

(d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 3.72–3.79 (m, 1H, H_A-10), 4.24–4.31 (m, 2H, H-9, H_B-10), 5.16 (dd, $J = 8.0$, 4.5 Hz, H-8), 6.75 (dd, $J = 3.7$, 1.1 Hz, 1H, H-4), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 7.28–7.33 (m, 1H, H-14), 7.33–7.39 (m, 3H, H-3, H-12), 7.39–7.43 (m, 2H, H-13); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 15.9 (C-6), 22.5 (C-20/21), 22.5 (C-20/21), 26.3 (C-19), 28.3 (3C, O^tBu), 38.6 (C-17), 40.3 (C-16), 41.5 (C-18), 56.1 (C-8), 66.7 (C-10), 71.8 (C-9), 81.8 (O^tBu), 126.6 (C-4), 128.4 (2C, C-14), 128.9 (2C, C-3, C-13), 129.1 (2C, C-12), 136.8 (C-2), 138.9 (C-11), 146.3 (C-5), 161.6 (C-7), 172.6 (CO₂^tBu), 175.9 (C-15); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{SH}^+$ 504.2414, found 504.2413. For NMR spectra see page 294.

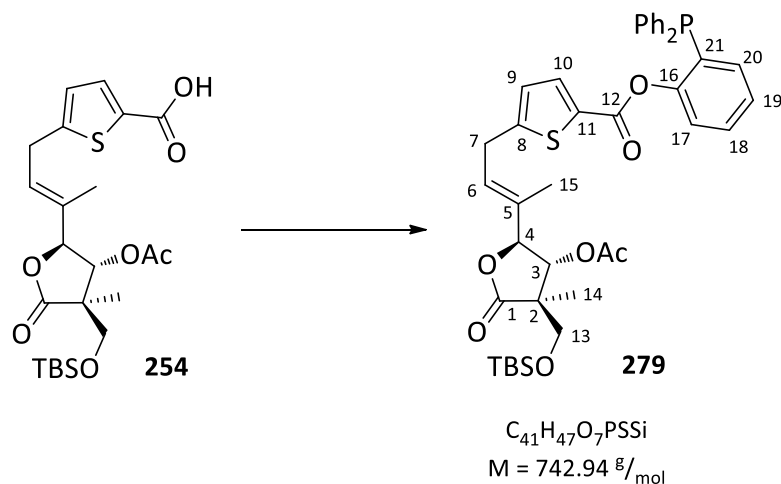
(S)-4-tert-Butyl 1-(2-oxo-3-phenylpropyl) 2-isobutylsuccinate (277)



To a solution of phenolic ester **275** (8.0 mg, 19.88 μmol , 1.0 eq) and azide **125** (8.0 mg, 19.73 μmol , 1.0 eq) in THF (380 μL) was added water (3.8 mL). The reaction was stirred at room temperature for 18 hours, before it was diluted with EtOAc (4 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (5 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 10:1 \rightarrow 5:1) gave product **277** as a colourless oil (5.4 mg, 14.90 μmol , 76%).

$R_f = 0.36$ (cyclohexane/EtOAc, 10:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -4.0^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); ^1H -NMR (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-13/14), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-13/14), 1.27–1.34 (m, 1H, H_A-11), 1.42 (s, 9H, O^tBu), 1.61–1.71 (m, 2H, H_B-11, H-12), 2.38 (dd, $J = 16.5$, 5.5 Hz, 1H, H_A-10), 2.65 (dd, $J = 16.5$, 8.9 Hz, 1H, H_B-10), 2.95 (ddd, $J = 8.9$, 7.6, 5.5 Hz, 1H, H-9), 3.75 (s, 2H, H-5), 4.66 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H_A-7), 4.73 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H_B-7), 7.20–7.23 (m, 2H, H-3), 7.27–7.30 (m, 1H, H-1), 7.31–7.36 (m, 2H, H-2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (175 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.4 (C-13/14), 22.7 (C-13/14), 25.9 (C-12), 28.2 (3C, O^tBu), 37.9 (C-10), 39.5 (C-9), 41.1 (C-11), 46.4 (C-5), 67.7 (C-7), 81.0 (O^tBu), 127.5 (C-1), 129.0 (2C, C-2), 129.6 (2C, C-3), 133.0 (C-4), 171.2 (CO₂^tBu), 174.9 (C-8), 201.5 (C-6); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}^+$ 385.1985, found 385.1986. For NMR-spectra see page 296.

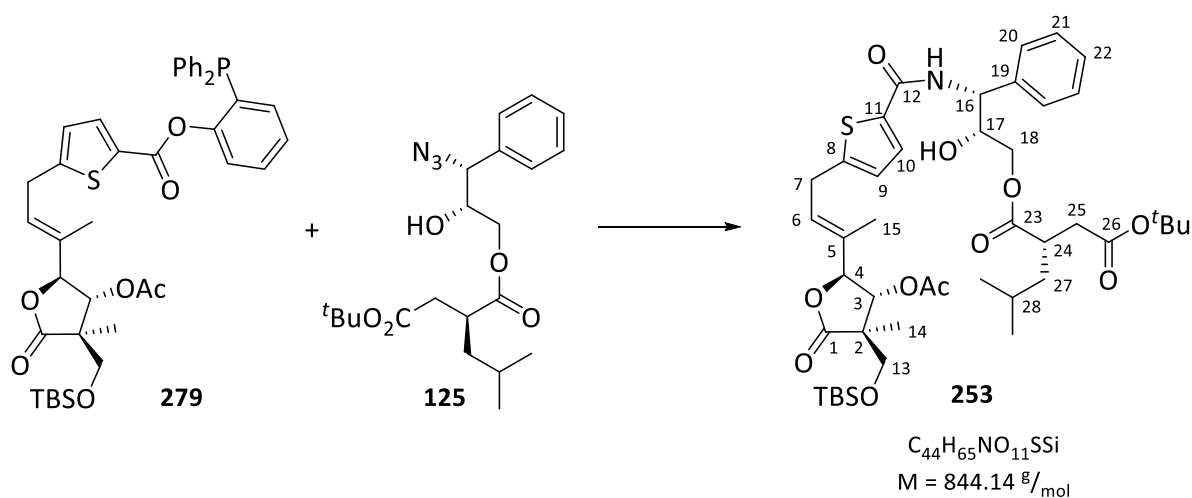
2-(Diphenylphosphino)phenyl

butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)thiophene-2-carboxylate (**279**)

To a solution of acid **254** (17.9 mg, 37.12 μmol , 1.0 eq), HOBt monohydrate (6.3 mg, 41.14 μmol , 1.1 eq) and DMAP (1.4 mg, 11.46 μmol , 0.31 eq) in dry DMF (100 μL) at 0 °C was added EDCl (7.9 mg, 41.21 μmol , 1.1 eq). A solution of phenol **274** (10.4 mg, 37.37 μmol , 1.0 eq), KO^tBu (1.3 mg, 11.59 μmol , 0.31 eq) and [18]crown-6 (3.0 mg, 11.35 μmol , 0.31 eq) in dry DMF (300 μL) was added. The reaction was stirred at the indicated temperature for 10 minutes, before it was stirred at room temperature for additional 18 hours and purified directly by flash column chromatography (7 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 10:1 → 5:1) to yield product **279** as a yellow oil (22.7 mg, 30.55 μmol , 82%).

$R_f = 0.23$ (cyclohexane/EtOAc, 5:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -10.0^\circ$ ($c = 1.00$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.08 (s, 3H, OTBS), 0.89 (s, 9H, OTBS), 1.07 (s, 3H, H-14), 1.76 (s, 3H, H-15), 2.06 (s, 3H, OAc), 3.59 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_A-13), 3.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-7), 3.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_B-13), 4.23–4.29 (m, 2H, H-17, H_B-18), 4.60 (d, $J = 8.0$, 1H, H-4), 5.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H, H-3), 5.75–5.81 (m, 1H, H-6), 6.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-9), 6.87 (ddd, $J = 7.7, 4.2, 1.8$ Hz, 1H, H-20), 7.19 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, H-18), 7.25 (ddd, $J = 8.1, 4.1, 1.2$ Hz, 1H, H-17), 7.29–7.37 (m, 11H, H-19, PPh₂), 7.41 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-10); ¹³C{¹H}-NMR (175 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.4 (OTBS), 11.6 (C-15), 14.1 (C-14), 18.7 (OTBS), 21.0 (OAc), 26.1 (3C, OTBS), 29.3 (C-7), 50.3 (C-2), 66.1 (C-13), 72.6 (C-3), 84.1 (C-4), 123.2 (C-17), 126.2 (C-9), 126.8 (C-18), 128.1 (C-6), 129.1 (C-10), 129.1 (PPh₂), 129.6 (PPh₂), 130.4 (PPh₂), 130.8 (PPh₂), 133.6 (C-5), 134.2 (PPh₂), 134.5 (PPh₂), 134.5 (PPh₂), 134.6 (PPh₂), 134.7 (PPh₂), 135.4 (PPh₂), 152.9 (C-8), 153.2 (C-16), 160.2 (C-12), 170.3 (OAc), 177.4 (C-1); HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for C₄₁H₄₇O₇PSSiH⁺ 743.2622, found 743.2623. For NMR spectra see page 298.

(S)-1-((2R,3R)-3-(5-((E)-3-((2S,3R,4R)-3-Acetoxy-4-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)thiophene-2-carboxamido)-2-hydroxy-3-phenylpropyl) 4-tert-butyl 2-isobutylsuccinate (253)

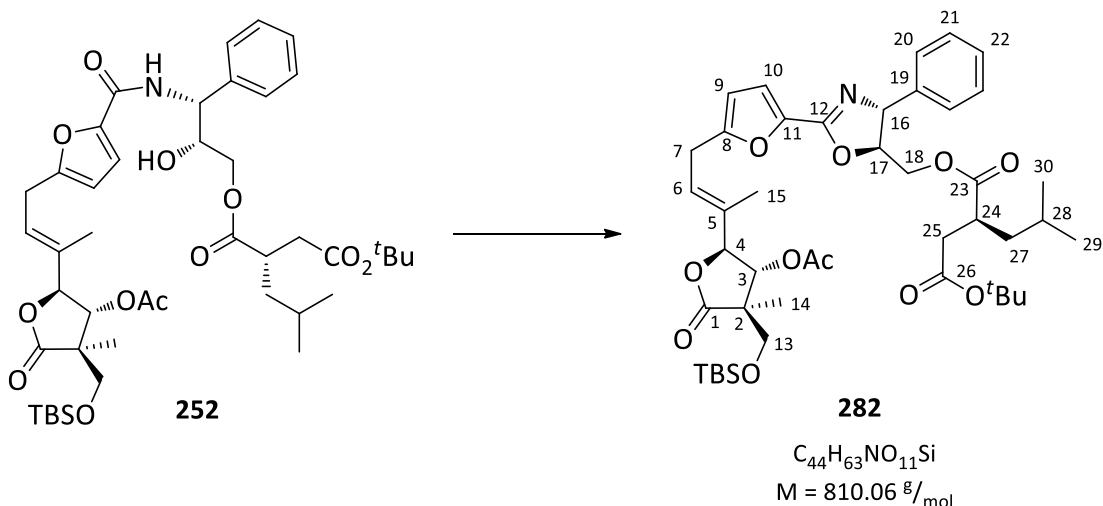


A solution of phenolic ester **279** (10.9 mg, 14.67 μmol , 1.0 eq) and azide **125** (8.0 mg, 19.73 μmol , 1.0 eq) in THF (300 μL) was heated to reflux for 4 hours. It was cooled to room temperature and water (120 μL) was added. The reaction was stirred at room temperature for additional 18 hours, before it was concentrated *in vacuo* and purified directly by flash column chromatography (5 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 2:1) to yield product **253** as a colourless gum (11.3 mg, 13.39 μmol , 91%).

$R_f = 0.22$ (cyclohexane/EtOAc, 2:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -5.7^\circ$ ($c = 1.18$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.88 (s, 9H, OTBS), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 1.06 (s, 3H, H-14), 1.22 – 1.28 (m, 1H, H_A -27), 1.41 (s, 9H, $O^t\text{Bu}$), 1.49 – 1.55 (m, 2H, H_B -27, H-28), 1.75 (s, 3H, H-15), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.39 (dd, $J = 16.4$, 4.4 Hz, 1H, H_A -25), 2.55 (dd, $J = 16.4$, 10.2 Hz, 1H, H_B -25), 2.78 (dddd, $J = 10.2$, 8.2, 6.1, 4.4 Hz, 1H, H-24), 3.27 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 3.57 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_A -13), 3.60–3.63 (m, 2H, H-7), 3.73–3.79 (m, 1H, H_A -18), 3.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_B -13), 4.23–4.29 (m, 2H, H-17, H_B -18), 4.58 (d, $J = 8.0$, 1H, H-4), 5.16 (dd, $J = 8.1$, 4.5 Hz, 1H, H-16), 5.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H, H-3), 5.76–5.80 (m, 1H, H-6), 6.78 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-9), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 7.29–7.33 (m, 1H, H-22), 7.34–7.37 (m, 2H, H-20), 7.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-10), 7.40–7.42 (m, 2H, H-21); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.4 (OTBS), 11.5 (C-15), 14.1 (C-14), 18.7 (OTBS), 20.9 (OAc), 22.5 (C-29/30), 22.9 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.3 (C-28), 28.3 (3C, $O^t\text{Bu}$), 29.1 (C-7), 38.6 (C-25), 40.4 (C-24), 41.5 (C-27), 50.3 (C-2), 56.1 (C-16), 66.1 (C-13), 66.6 (C-18), 71.8 (C-17), 72.6 (C-3), 81.8 ($O^t\text{Bu}$), 84.1 (C-4), 125.8 (C-9), 128.4 (C-6), 128.5 (2C, C-20), 128.5 (C-22), 129.0 (C-10), 129.1 (2C, C-21), 133.3 (C-5), 137.2 (C-11), 138.8 (C-19), 149.1 (C-8), 161.5 (C-12), 170.3 (OAc), 172.6 (C-26), 175.9 (C-23), 177.4 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{NO}_{11}\text{SiH}^+$ 844.4120, found 844.4122. For NMR spectra see page 283.

6.2.7 Synthesevorschriften zu Kapitel 4.5

(*S*)-1-(((4*R*,5*S*)-2-(5-((*E*)-3-((2*S*,3*R*,4*R*)-3-Acetoxy-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)furan-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl) 4-*tert*-butyl 2-isobutylsuccinate (**282**)

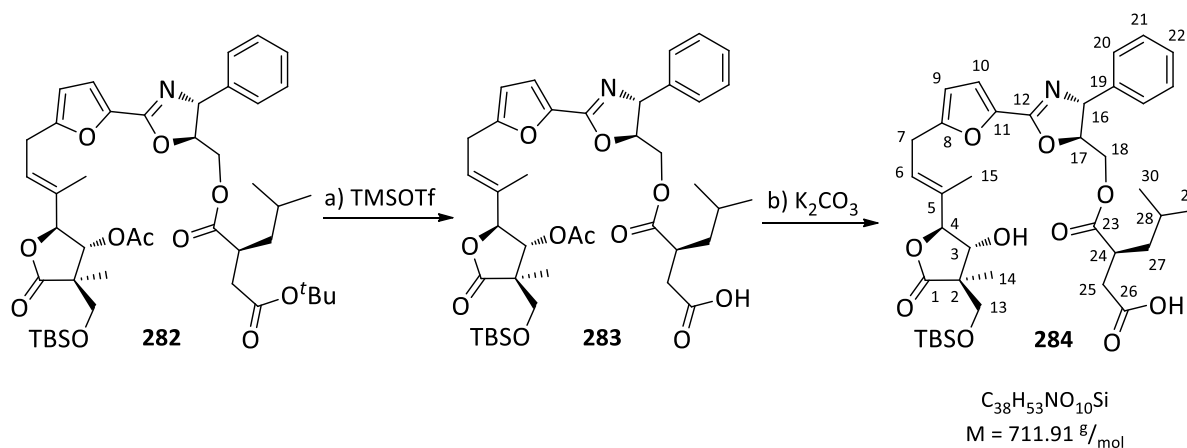


To a solution of amide **252** (56.8 mg, 68.59 μmol , 1.0 eq) in dry CH_2Cl_2 at -78°C (1.2 mL) was added a stock solution of DAST (1.26 M in dry CH_2Cl_2 , 82 μL , 103.3 μmol , 1.5 eq). The solution was stirred for one hour at the indicated temperature, before anhydrous K_2CO_3 (14.2 mg, 102.7 μmol , 1.5 eq) was added. The mixture was allowed to warm up to -15°C and stirred for additional 15 minutes and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 \times 3 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (13 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 4:1) gave product **282** as a yellow foam (46.0 mg, 56.79 μmol , 83%).

$R_f = 0.55$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -3.6^\circ$ ($c = 0.83$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.88 (s, 9H, OTBS), 1.06 (s, 3H, H-14), 1.21–1.28 (m, 1H, H_A-27), 1.41 (s, 9H, O^tBu), 1.48–1.54 (m, 2H, H_B-27, H-28), 1.74 (s, 3H, H-15), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.34 (dd, $J = 16.5, 5.1$ Hz, 1H, H_A-25), 2.56 (dd, $J = 16.4, 9.4$ Hz, 1H, H_B-25), 2.85 (dddd, $J = 9.4, 8.1, 6.4, 5.1$ Hz, 1H, H-24), 3.48–3.56 (m, 2H, H-7), 3.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_A-13), 3.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_B-13), 4.28 (dd, $J = 12.2, 5.3$ Hz, 1H, H_A-18), 4.47 (dd, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H, H_B-18), 4.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 4.63 (ddd, $J = 7.3, 5.3, 3.5$ Hz, 1H, H-17), 5.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-16), 5.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 5.77–5.83 (m, 1H, H-6), 6.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-9), 6.95 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-10), 7.28–7.33 (m, 3H, H-20, H-22), 7.35–7.39 (m, 2H, H-21); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.4 (OTBS), 11.6 (C-15), 14.1 (C-14), 18.7 (OTBS), 20.9 (OAc), 22.4 (C-29/30), 22.9 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.3 (C-28), 27.5 (C-7), 28.3 (3C, O^tBu), 38.3 (C-25), 40.1 (C-24), 41.7 (C-27), 50.3 (C-2), 64.8 (C-18), 66.1 (C-13), 72.7

(2C, C-3, C-16), 81.1 (O^tBu), 84.1 (C-4), 85.0 (C-17), 108.2 (C-9), 116.7 (C-10), 125.5 (C-6), 127.2 (2C, C-20), 128.3 (C-22), 129.3 (2C, C-21), 133.9 (C-5), 142.0 (C-11), 142.2 (C-19), 156.5 (C-8), 158.0 (C-12), 170.3 (OAc), 171.4 (C-26), 175.6 (C-23), 177.4 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : [M + H]⁺ calculated for C₄₄H₆₃NO₁₁SiH⁺ 810.4243, found 810.4238. For NMR spectra see page 300.

(S)-3-(((4R,5S)-2-(5-((E)-3-((2S,3R,4R)-4-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)furan-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methoxy)carbonyl)-5-methylhexanoic acid (284**)**

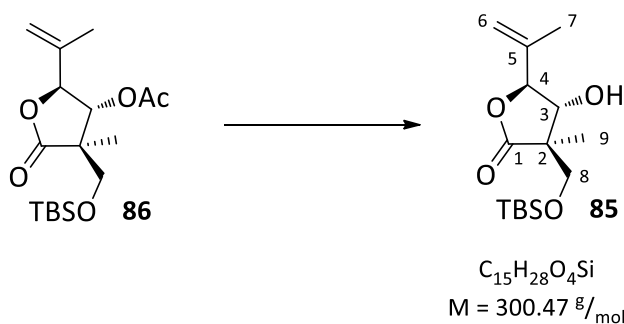


To a solution of protected acid **241** (12.6 mg, 15.55 μ mol, 1.0 eq) and 2,6-lutidine (54 μ L, 465.1 μ mol, 30 eq) in dry CH₂Cl₂ (390 μ L) at 0 °C was added dropwise TMSOTf (43 μ L, 233.4 μ mol, 15 eq). The solution was stirred for 30 minutes at 0 °C and further 30 minutes at room temperature, before it was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (1 mL). After warming up to room temperature the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 \times 2 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Crude acid **283** was dissolved in a mixture of THF/MeOH (1840 μ L, 1:1, v:v) and cooled at 0 °C and an 1.0 M aqueous solution of K₂CO₃ (920 μ L) was added. The reaction was stirred for 30 minutes at the indicated temperature, before it was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 \times 2 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by preparative TLC (SiO₂, cyclohexane/EtOAc/AcOH, 2:1:0.06) gave product **284** as a colourless gum (4.3 mg, 6.040 μ mol, 39% over 2 steps).

$R_f = 0.41$ (cyclohexane/EtOAc/AcOH, 5:5:0.2); $[\alpha]_{589}^{20} = +11.5^\circ$ (c = 1.00, CH₂Cl₂); **¹H-NMR** (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0.02 (s, 3H, OTBS), 0.04 (s, 3H, OTBS), 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.85 (s, 9H, OTBS), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 1.06 (s, 3H, H-14), 1.24–1.27 (m, 1H, H_A-27), 1.50–1.56 (m, 2H, H_B-27, H-28), 1.72 (s, 3H, H-15), 2.40 (dd, $J = 16.7, 4.4$ Hz, 1H, H_A-25), 2.60 (dd, $J = 16.7, 9.9$ Hz, 1H, H_B-25), 2.82–2.89 (m, 1H, H-24), 3.44 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H_A-13), 3.49–3.61 (m, 2H, H-7), 3.76 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H_B-13), 4.37–4.43 (m, 2H, H-18), 4.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-4), 4.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3),

4.64–4.66 (m, 1H, H-17), 5.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-16), 5.78–5.82 (m, 1H, H-6), 6.22 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-9), 6.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-10), 7.25–7.27 (m, 2H, H-20), 7.29–7.32 (m, 1H, H-22), 7.34–7.37 (m, 2H H-21); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.3 (OTBS), 11.5 (C-15), 13.3 (C-14), 18.6 (OTBS), 22.5 (C-29/30), 22.8 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.3 (C-28), 27.5 (C-7), 36.9 (C-25), 40.0 (C-24), 41.6 (C-27), 50.2 (C-2), 64.4 (C-18), 65.4 (C-13), 71.4 (C-3), 71.8 (C-16), 85.7 (C-17), 86.5 (C-4), 108.5 (C-9), 117.3 (C-10), 125.0 (C-6), 127.1 (2C, C-20), 128.7 (C-22), 129.4 (2C, C-21), 134.5 (C-5), 141.3 (C-11), 141.9 (C-19), 157.3 (C-8), 158.3 (C-12), 175.0 (C-26), 175.7 (C-23), 178.1 (C-1); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{NO}_{10}\text{SiH}^+$ 712.3511, found 712.3508. For NMR spectra see page 302.

(3*R*,4*R*,5*S*)-3-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-3-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (285)



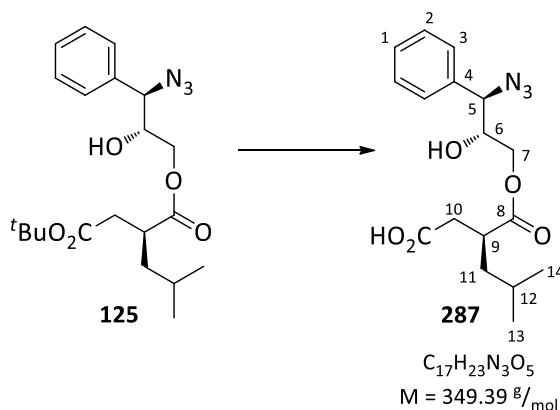
Method A: To a mixture of protected alcohol **86** (10.0 mg, 29.20 μmol , 1.0 eq), samarium (8.8 mg, 58.53 μmol , 2.0 eq) and iodine (7.4 mg, 58.31 μmol , 2.0 eq) was added MeOH (490 μL). The reaction was stirred at room temperature for 18.5 hours, before it was diluted with EtOAc (1 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 2 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (2.5 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 5:1) gave product **85** as a colourless oil (5.7 mg, 18.97 μmol , 65%).

Method B: To a solution of acetate **86** (12.9 mg, 37.66 μmol , 1.0 eq) in dry MeOH (750 μL) at room temperature was added dropwise $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (6-10 wt.% in MeOH, 126 μL , 75.6 μmol , 4.0 eq). The reaction was stirred for 3 hours at the indicated temperature, before it was diluted with EtOAc (1 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 1.5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (2.3 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 5:1) gave product **85** as a colourless oil (11.1 mg, 36.94 μmol , 98%).

Method C: To a solution of acetate **86** (14.0 mg, 40.88 μmol , 1.0 eq) in *i*PrOH (200 μL) at room temperature was added dropwise $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ (60 μL , 57.6 μmol , 5.0 eq). The reaction was stirred for 20 hours at the indicated temperature, before it was purified directly by flash column chromatography (2.3 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 5:1) to yield product **85** as a colourless oil (11.6 mg, 38.61 μmol , 94%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.

$R_f = 0.25$ (cyclohexane/EtOAc, 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H, OTBS), 0.87 (s, 9H, OTBS), 1.16 (s, 3H, H-9), 1.78–1.80 (m, 3H, H-7), 2.01 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, OH), 3.57 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H_A -8), 3.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H_B -8), 4.43–4.53 (m, 2H, H-3, H-4), 5.05–5.06 (m, 1H, H-6), 5.15–5.16 (m, 1H, H-6); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = -5.5 (OTBS), -5.5 (OTBS), 13.2 (C-9), 17.2 (C-7), 18.3 (OTBS), 25.9 (3C, OTBS), 49.7 (C-2), 65.6 (C-8), 73.0 (C-3), 84.3 (C-4), 115.1 (C-6), 140.4 (C-5), 177.6 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SiH}^+$ 301.1830, found 301.1825. For NMR spectra see page 304.

(S)-3-(((2R,3R)-3-Azido-2-hydroxy-3-phenylpropoxy)carbonyl)-5-methylhexanoic acid (287**)**

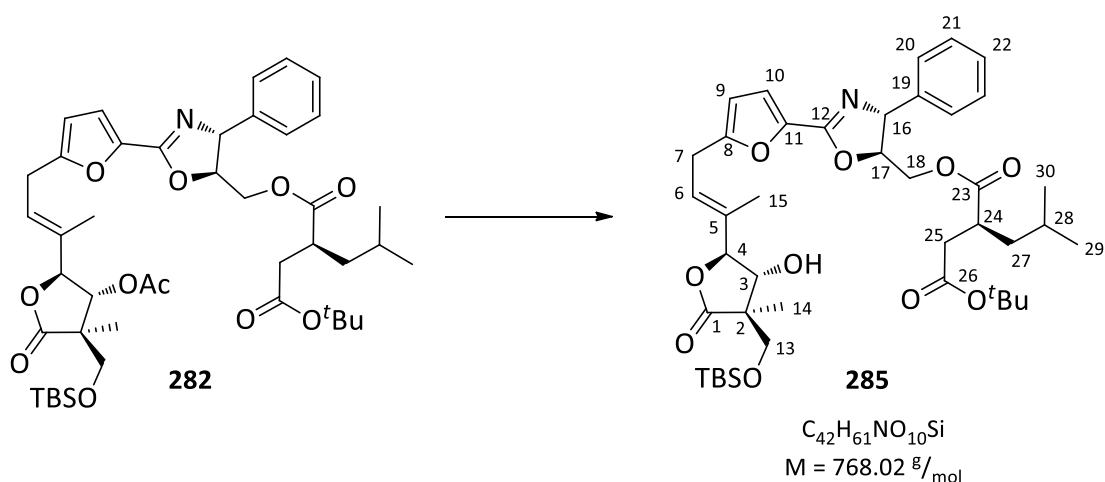


A suspension of protected acid **125** (25.3 mg, 62.39 μmol , 1.0 eq) and anhydrous ZnBr_2 (70.3 mg, 312.0 μmol , 5.0 eq) in dry CH_2Cl_2 (1.1 mL) was stirred for 24 hours at room temperature. Water (1.3 mL) was added and the resulted emulsion was stirred vigorously for additional 2 hours. CH_2Cl_2 (1.5 mL) and water (700 μL , pH = 1, acidified with 1.0 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (5 \times 2 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (2.8 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc/AcOH, 5:1:0.1) gave product **287** as a colourless gum (19.6 mg, 56.10 μmol , 90%).

$R_f = 0.19$ (cyclohexane/EtOAc/AcOH, 5:1:0.1); $[\alpha]_{589}^{20} = -93.3^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-13/14), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-13/14), 1.29–1.33 (m, 1H, H_A -11), 1.55–1.62 (m, 2H, H_B -11, H-12), 2.51 (dd, $J = 17.0$, 4.2 Hz, 1H, H_A -10), 2.69 (dd, $J = 17.0$, 10.3 Hz, 1H, H_B -10), 2.87–2.91 (m, 1H, H-9), 4.03 (ddd, $J = 7.0$, 6.4, 2.9 Hz, 1H, H-6), 4.11 (dd, $J = 11.6$, 6.4 Hz, 1H, H_A -7), 4.31 (dd, $J = 11.6$, 2.9 Hz, 1H, H_B -7), 4.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-5), 7.36–7.39 (m, 3H,

H-1, H-3), 7.41–7.44 (m, 2H, H-2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 22.5 (C-13/14), 22.8 (C-13/14), 26.3 (C-12), 36.6 (C-10), 39.9 (C-9), 41.6 (C-11), 65.7 (C-5), 67.6 (C-7), 72.8 (C-6), 128.5 (2C, C-2), 129.3 (C-1), 129.4 (2C, C-3), 136.5 (C-4), 175.9 (C-8), 176.9 (CO_2H); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}^+$ 372.1530, found 372.1529. For NMR spectra see page 306.

(S)-4-tert-Butyl 1-(((4R,5S)-2-(5-((E)-3-(((2S,3R,4R)-4-(((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)furan-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl) 2-isobutylsuccinate (285)

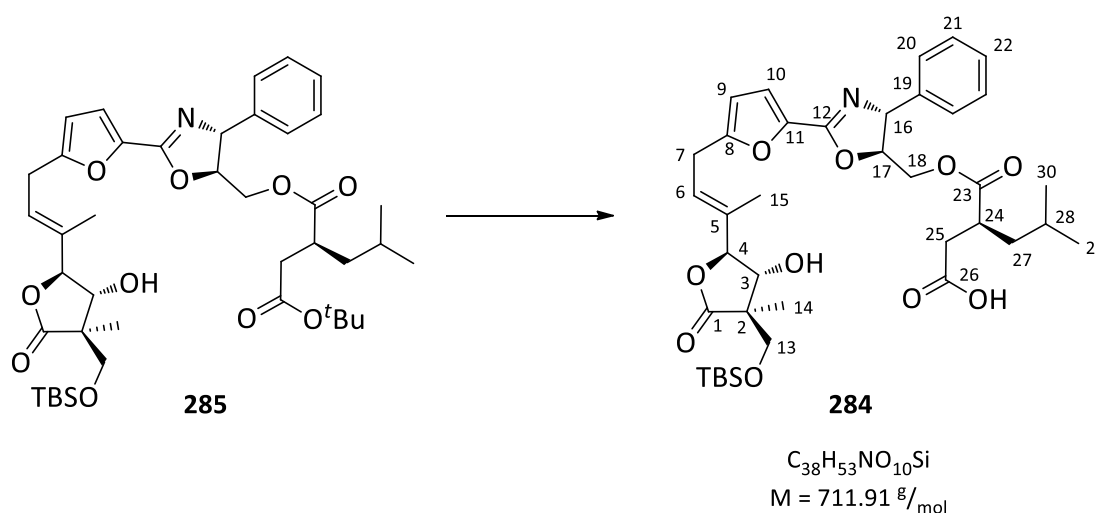


To a solution of acetate **282** (23.6 mg, 29.13 μmol , 1.0 eq) in dry MeOH (580 μL) at 0 °C was added dropwise $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (6-10 wt.% in MeOH, 205 μL , 116.9 μmol , 4.0 eq). The solution was stirred for 2 hours at the indicated temperature, before another portion of $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (6-10 wt.% in MeOH, 100 μL , 57.0 μmol , 2.0 eq) was added dropwise. The solution was stirred for additional 3 hours at the indicated temperature, before it was diluted with EtOAc (1.5 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 \times 1.5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (2.2 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 4:1) gave product **285** as a yellow gum (21.3 mg, 27.73 μmol , 95%).

$R_f = 0.39$ (cyclohexane/EtOAc, 3:2); $[\alpha]_{589}^{20} = +9.6^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); ^1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, OTBS), 0.05 (s, 3H, OTBS), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.86 (s, 9H, OTBS), 1.07 (s, 3H, H-14), 1.20–1.25 (m, 1H, H_A -27), 1.41 (s, 9H, O^tBu), 1.48–1.57 (m, 2H, H_B -27, H-28), 1.73 (s, 3H, H-15), 2.34 (dd, $J = 16.5, 5.1$ Hz, 1H, H_A -25), 2.56 (dd, $J = 16.5, 9.4$ Hz, 1H, H_B -25), 2.86 (dddd, $J = 9.4, 8.0, 6.4, 5.1$ Hz, 1H, H-24), 3.47 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H_A -13), 3.50–3.63 (m, 2H, H-7), 3.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H_B -13), 4.28 (dd, $J = 12.2, 5.3$ Hz, 1H, H_A -18), 4.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 4.47 (dd, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H, H_B -18), 4.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 4.64 (ddd, $J = 7.3, 5.3, 3.5$ Hz, 1H, H-17), 5.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-16), 5.79–5.85 (m, 1H, H-6), 6.21 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-9),

6.95 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-10), 7.27–7.30 (m, 2H, H-20), 7.30–7.33 (m, 1H, H-22), 7.35–7.39 (m, 2H, H-21); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.3 (OTBS), 11.6 (C-15), 13.3 (C-14), 18.6 (OTBS), 22.4 (C-29/30), 22.9 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.3 (C-28), 27.5 (C-7), 28.3 (3C, O^tBu), 38.3 (C-25), 40.1 (C-24), 41.7 (C-27), 50.2 (C-2), 64.7 (C-18), 65.6 (C-13), 72.0 (C-3), 72.5 (C-16), 81.2 (O^tBu), 85.2 (C-17), 86.5 (C-4), 108.3 (C-9), 116.9 (C-10), 124.9 (C-6), 127.2 (2C, C-20), 128.4 (C-22), 129.4 (2C, C-21), 134.5 (C-5), 141.8 (C-11), 142.0 (C-19), 156.8 (C-8), 158.1 (C-12), 171.5 (C-26), 175.6 (C-23), 178.0 (C-1); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{NO}_{10}\text{SiH}^+$ 768.4138, found 768.4133. For NMR spectra see page 308.

(S)-3-(((4R,5S)-2-(5-((E)-3-((2S,3R,4R)-4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)furan-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methoxy)carbonyl)-5-methylhexanoic acid (284)

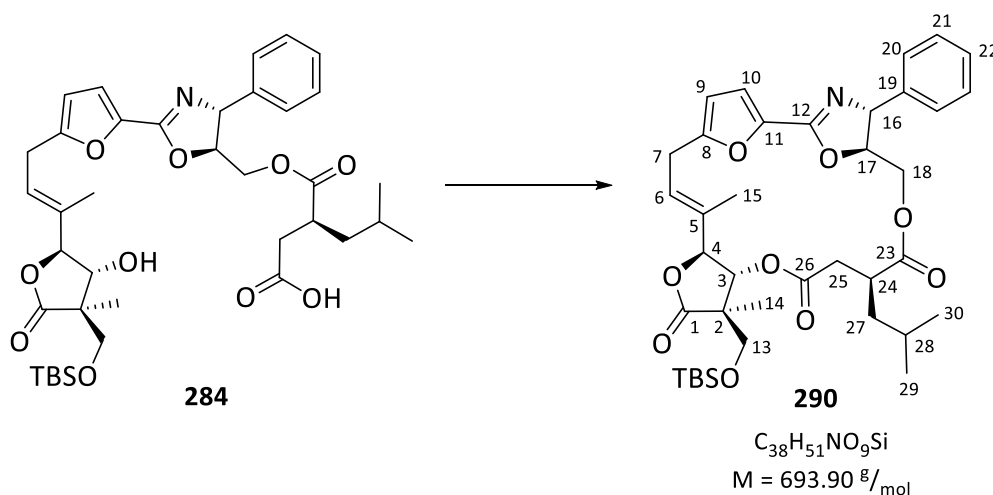


A suspension of protected acid **285** (1.3 mg, 1.693 μmol , 1.0 eq) and anhydrous ZnBr_2 (1.9 mg, 8.437 μmol , 5.0 eq) in dry CH_2Cl_2 (100 μL) was stirred for 17 hours at room temperature. Water (34 μL) was added and the resulted emulsion was stirred vigorously for additional 2 hours. EtOAc (1.5 mL) and water (1 mL, pH = 1, acidified with 1.0 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 \times 1.5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by preparative TLC (SiO_2 , cyclohexane/EtOAc/AcOH, 2:1:0.06) gave product **284** as a colourless gum (1.1 mg, 1.545 μmol , 91%).

$R_f = 0.41$ (cyclohexane/EtOAc/AcOH, 5:5:0.2); $[\alpha]_{589}^{20} = +11.5^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); ^1H -NMR (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.02 (s, 3H, OTBS), 0.04 (s, 3H, OTBS), 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.85 (s, 9H, OTBS), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 1.06 (s, 3H, H-14), 1.24–1.27 (m, 1H, H_A-27), 1.50–1.56 (m, 2H, H_B-27, H-28), 1.72 (s, 3H, H-15), 2.40 (dd, $J = 16.7, 4.4$ Hz, 1H, H_A-25), 2.60 (dd, $J = 16.7, 9.9$ Hz, 1H, H_B-25), 2.82–2.89 (m, 1H, H-24), 3.44 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H_A-13), 3.49–3.61 (m, 2H, H-7), 3.76 (d, $J =$

9.9 Hz, 1H, H_B-13), 4.37–4.43 (m, 2H, H-18), 4.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-4), 4.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3), 4.64–4.66 (m, 1H, H-17), 5.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-16), 5.78–5.82 (m, 1H, H-6), 6.22 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-9), 6.98 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-10), 7.25–7.27 (m, 2H, H-20), 7.29–7.32 (m, 1H, H-22), 7.34–7.37 (m, 2H H-21); ¹³C{¹H}-NMR (175 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.3 (OTBS), 11.5 (C-15), 13.3 (C-14), 18.6 (OTBS), 22.5 (C-29/30), 22.8 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.3 (C-28), 27.5 (C-7), 36.9 (C-25), 40.0 (C-24), 41.6 (C-27), 50.2 (C-2), 64.4 (C-18), 65.4 (C-13), 71.4 (C-3), 71.8 (C-16), 85.7 (C-17), 86.5 (C-4), 108.5 (C-9), 117.3 (C-10), 125.0 (C-6), 127.1 (2C, C-20), 128.7 (C-22), 129.4 (2C, C-21), 134.5 (C-5), 141.3 (C-11), 141.9 (C-19), 157.3 (C-8), 158.3 (C-12), 175.0 (C-26), 175.7 (C-23), 178.1 (C-1); HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calculated for C₃₈H₅₃NO₁₀SiH⁺ 712.3511, found 712.3508. For NMR spectra see page 302.

(1⁴R,1⁵S,6²S,6³R,6⁴R,10S,E)-6⁴-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-10-isobutyl-6⁴,5-dimethyl-14-phenyl-1⁴,1⁵,6²,6³,6⁴,6⁵-hexahydro-2¹H-7,12-dioxa-1(2,5)-oxazola-2(2,5)-furana-6(2,3)-furanacyclotridecaphan-4-ene-6⁵,8,11-trione (290)

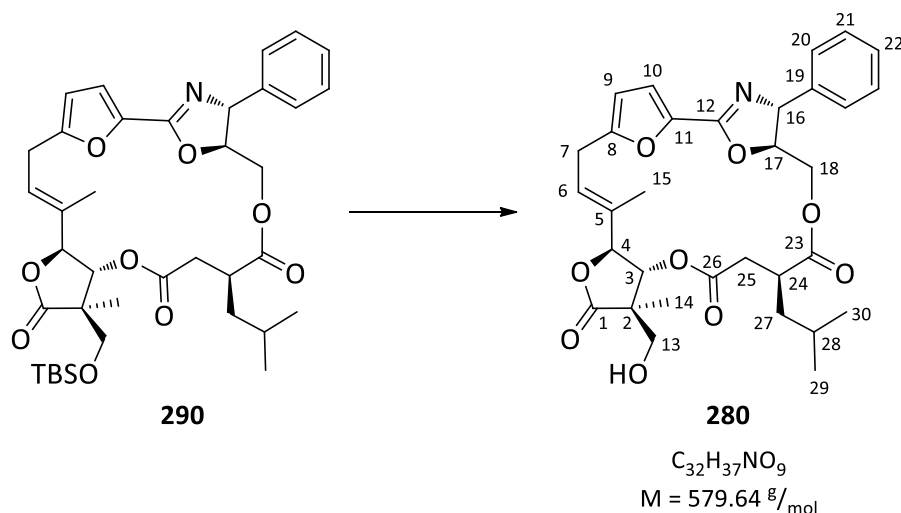


4 Å molecular sieves (0.3 g) were activated before MNBA (11.8 mg, 34.27 μmol, 5.0 eq), DMAP (6.7 mg, 54.84 μmol, 8.0 eq) and dry CH₂Cl₂ (3.4 mL) were added. A solution of seco acid **284** (4.9 mg, 6.883 μmol, 1.0 eq) in dry CH₂Cl₂ (3.6 mL) was added *via* syringe pump over a period of 17 hours. The reaction mixture was stirred for additional 90 minutes at room temperature. The molecular sieves were removed by filtration and the majority of the solvent was removed *in vacuo*. It was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 1.5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (2.0 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 5:1) gave product **290** as a colourless gum (3.5 mg, 5.044 μmol, 73%).

R_f = 0.47 (cyclohexane/EtOAc, 7:3); [α]₅₈₉²⁰ = +101.0° (c = 1.00, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = -0.02 (s, 3H, OTBS), 0.00 (s, 3H, OTBS), 0.78 (s, 9H, OTBS), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-29/30),

0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 1.01 (s, 3H, H-14), 1.26–1.33 (m, 1H, H_A-27), 1.57–1.61 (m, 1H, H-28), 1.70–1.74 (m, 1H, H_B-27), 1.79 (s, 3H, H-15), 2.65 (dd, $J = 16.3, 5.5$ Hz, 1H, H_A-25), 2.70–2.76 (m, 1H, H-24), 2.77 (dd, $J = 16.3, 5.5$ Hz, 1H, H_B-25), 3.46 (dd, $J = 15.9, 7.0$ Hz, 1H, H_A-7), 3.54 (dd, $J = 15.9, 7.7$ Hz, 1H, H_B-7), 3.61 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H_A-13), 3.77 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H_B-13), 4.27 (dd, $J = 12.1, 2.4$ Hz, 1H, H_A-18), 4.36 (dd, $J = 12.1, 7.3$ Hz, 1H, H_B-18), 4.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4), 4.68 (ddd, $J = 7.3, 6.3, 2.4$ Hz, 1H, H-17), 4.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-16), 5.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3), 5.79–5.82 (m, 1H, H-6), 6.22 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-9), 7.01 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-10), 7.21–7.27 (m, 2H, H-20), 7.27–7.33 (m, 1H, H-22), 7.34–7.38 (m, 2H, H-21); ¹³C{¹H}-NMR (175 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = -5.5 (OTBS), -5.4 (OTBS), 12.9 (C-15), 14.2 (C-14), 18.7 (OTBS), 22.6 (C-29/30), 22.8 (C-29/30), 26.0 (3C, OTBS), 26.4 (C-28), 27.3 (C-7), 36.1 (C-25), 39.1 (C-24), 39.7 (C-27), 50.6 (C-2), 66.1 (C-18), 66.4 (C-13), 72.7 (C-16), 75.0 (C-3), 83.5 (C-4), 84.9 (C-17), 108.7 (C-9), 116.0 (C-10), 124.6 (C-6), 127.1 (2C, C-20), 128.4 (C-22), 129.3 (2C, C-21), 134.8 (C-5), 142.2 (C-11), 142.3 (C-19), 156.8 (C-12), 157.0 (C-8), 170.7 (C-26), 174.5 (C-23), 177.5 (C-1); HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ calculated for C₃₈H₅₁NO₉SiH⁺ 694.3406, found 694.3395. For NMR spectra see page 310.

(1⁴R,1⁵S,6²S,6³R,6⁴R,10S,E)-6⁴-(Hydroxymethyl)-10-isobutyl-6⁴,5-dimethyl-1⁴-phenyl-1⁴,1⁵,6²,6³,6⁴,6⁵-hexahydro-2¹H-7,12-dioxa-1(2,5)-oxazola-2(2,5)-thiophena-6(2,3)-furanacyclotridecaphan-4-ene-6⁵,8,11-trione (280)



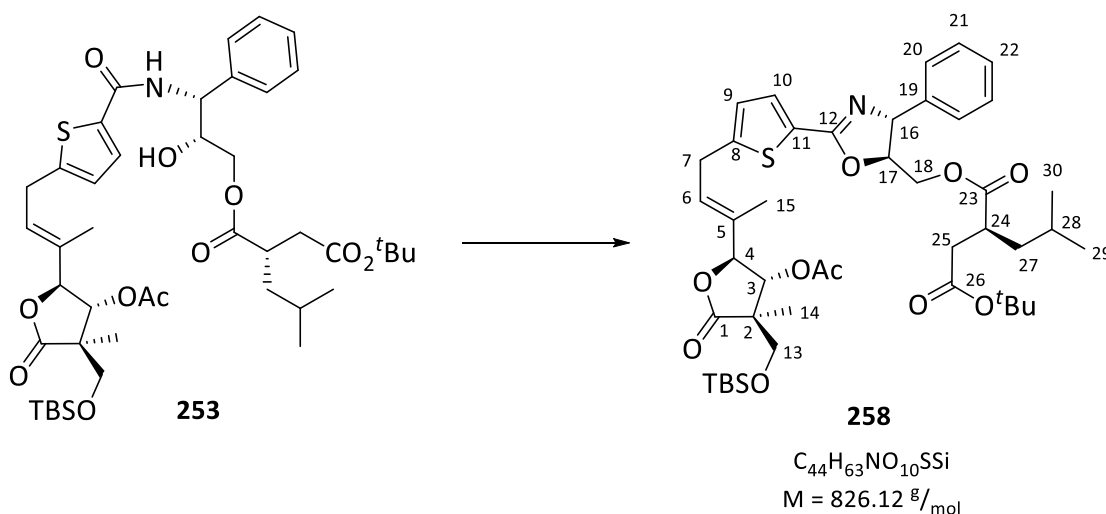
To a solution of macrodiolide **290** (3.5 mg, 5.044 μ mol, 1.0 eq) in dry THF (100 μ L) at 0 °C was added dropwise a stock solution of TBAF (0.17 M in dry THF, 60 μ L, 10 μ mol, 2.0 eq). The solution was stirred for 2 hours at the indicated temperature, before another portion of TBAF (0.17 M in dry THF, 30 μ L, 5 μ mol, 2.0 eq) was added dropwise. The solution was stirred for an additional hour at the indicated temperature, before it was diluted with EtOAc (1 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 \times 1.5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and

concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by preparative TLC (SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 1:1) gave product **280** as a yellowish solid (2.8 mg, 4.830 μmol, 96%).

$R_f = 0.25$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} = +111.9^\circ$ ($c = 0.86$, CH₂Cl₂); **¹H-NMR** (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-29/30), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-29/30), 1.04 (s, 3H, H-14), 1.27–1.31 (m, 1H, H_A-27), 1.57–1.64 (m, 1H, H-28), 1.74 (s, 3H, H-15), 1.74–1.79 (m, 1H, H_B-27), 2.64–2.72 (m, 2H, H-24, H_A-25), 2.84 (dd, $J = 16.2, 4.5$ Hz, 1H, H_B-25), 3.45 (dd, $J = 16.1, 6.7$ Hz, 1H, H_A-7), 3.57 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H_A-13), 3.57 (dd, $J = 16.1, 8.1$ Hz, 1H, H_B-7), 3.76 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H_B-13), 4.26 (dd, $J = 12.2, 2.3$ Hz, 1H, H_A-18), 4.46 (dd, $J = 12.2, 6.5$ Hz, 1H, H_B-18), 4.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 4.67–4.71 (m, 1H, H-17), 4.96 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-16), 5.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3) 5.80–5.84 (m, 1H, H-6), 6.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-9), 7.03 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-10), 7.24–7.27 (m, 2H, H-20), 7.29–7.34 (m, 1H, H-22), 7.34–7.39 (m, 2H, H-21); **¹³C{¹H}-NMR** (175 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 12.5 (C-15), 14.3 (C-14), 22.5 (C-29/30), 22.9 (C-29/30), 26.3 (C-28), 27.2 (C-7), 35.8 (C-25), 38.9 (C-24), 39.2 (C-27), 50.4 (C-2), 65.6 (C-13), 66.0 (C-18), 72.2 (C-16), 75.2 (C-3), 83.2 (C-4), 85.2 (C-17), 108.9 (C-9), 116.4 (C-10), 124.6 (C-6), 127.1 (2C, C-20), 128.5 (C-22), 129.4 (2C, C-21), 134.8 (C-5), 142.0 (C-11), 142.0 (C-19), 156.9 (C-12), 156.9 (C-8), 171.4 (C-26), 174.2 (C-23), 177.5 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for C₃₂H₃₇NO₉H⁺ 580.2541, found 580.2541. For NMR spectra see page 312.

HPLC (analytical): $t_R = 2.13$ min; on System A with MACHEREY NAGEL Nucleodur 110-1.8 Gravity C18, 1.8 μm; 2.0 x 100 mm, gradient MeCN/H₂O = 60:40 (start), 100:0 (3 min), 100:0 (5 min), flow rate: 0.5 mL/min, total running time: 5.0 min, 25 °C, detection at 270 nm.

(S)-1-(((4R,5S)-2-(5-((E)-3-((2S,3R,4R)-3-Acetoxy-4-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)thiophen-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl) 4-tert-butyl 2-isobutylsuccinate (258**)**

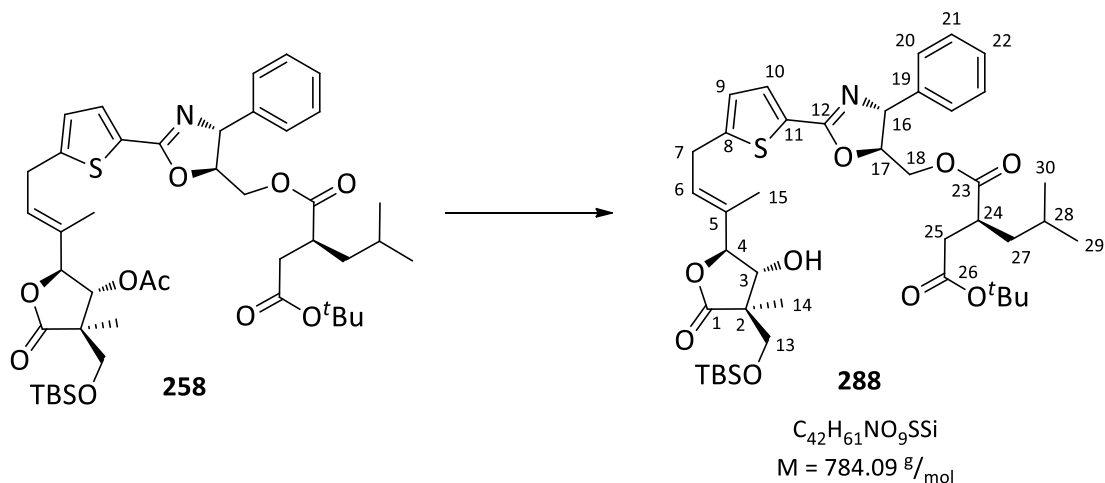


To a solution of amide **253** (166.1 mg, 196.8 μ mol, 1.0 eq) in dry CH_2Cl_2 (3.5 mL) at $-78^\circ C$ was added a stock solution of DAST (1.26 M in dry CH_2Cl_2 , 240 μ L, 302.4 μ mol, 1.5 eq). The solution was stirred for one hour at the indicated temperature, before anhydrous K_2CO_3 (40.8 mg, 295.2 μ mol, 1.5 eq) was added. The mixture was allowed to warm up to $-15^\circ C$ and stirred for additional 15 minutes and quenched by addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (4 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 \times 5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (35 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 9:2) gave product **258** as a yellowish foam (152.6 mg, 184.8 μ mol, 94%).

$R_f = 0.56$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} = -5.1^\circ$ ($c = 1.09$, CH_2Cl_2); ^1H-NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.08 (s, 3H, OTBS), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.89 (s, 9H, OTBS), 1.06 (s, 3H, H-14), 1.19–1.25 (m, 1H, H_A-27), 1.41 (s, 9H, O^tBu), 1.47–1.55 (m, 2H, H_B-27, H-28), 1.76 (s, 3H, H-15), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.34 (dd, $J = 16.4, 5.2$ Hz, 1H, H_A-25), 2.56 (dd, $J = 16.4, 9.2$ Hz, 1H, H_B-25), 2.85 (dddd, $J = 9.2, 7.9, 6.4, 5.1$ Hz, 1H, H-24), 3.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_A-13), 3.62–3.65 (m, 2H, H-7), 3.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_B-13), 4.28 (dd, $J = 12.2, 5.2$ Hz, 1H, H_A-18), 4.48 (dd, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H, H_B-18), 4.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 4.64 (ddd, $J = 7.1, 5.2, 3.5$ Hz, 1H, H-17), 5.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-16), 5.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H, H-3), 5.77–5.84 (m, 1H, H-6), 6.81 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-9), 7.27–7.32 (m, 3H, H-20, H-22), 7.34–7.39 (m, 2H, H-21), 7.49 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-10); $^{13}C\{^1H\}-NMR$ (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.4 (OTBS), 11.5 (C-15), 14.1 (C-14), 18.7 (OTBS), 21.0 (OAc), 22.4 (C-29/30), 22.9 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.3 (C-28), 28.3 (3C, O^tBu), 29.0 (C-7), 38.3 (C-25), 40.1 (C-24), 41.7 (C-27), 50.3 (C-2), 64.9 (C-18), 66.1 (C-13), 72.6 (C-3), 72.8 (C-16), 81.8 (O^tBu), 84.1 (C-4), 85.5 (C-17), 125.8 (C-9), 127.2 (2C, C-20), 128.3 (C-22), 128.5

(C-11), 128.6 (C-6), 129.3 (2C, C-21), 131.5 (C-10), 133.2 (C-5), 142.4 (C-19), 149.1 (C-8), 159.9 (C-12), 170.3 (OAc), 171.4 (C-26), 175.6 (C-23), 177.4 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calculated for $C_{44}H_{63}NO_{10}SSiH^+$ 826.4015, found 826.4018. For NMR spectra see page 285.

(S)-4-tert-Butyl 1-(((4R,5S)-2-(5-((E)-3-((2S,3R,4R)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)thiophen-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methyl) 2-isobutylsuccinate (288)

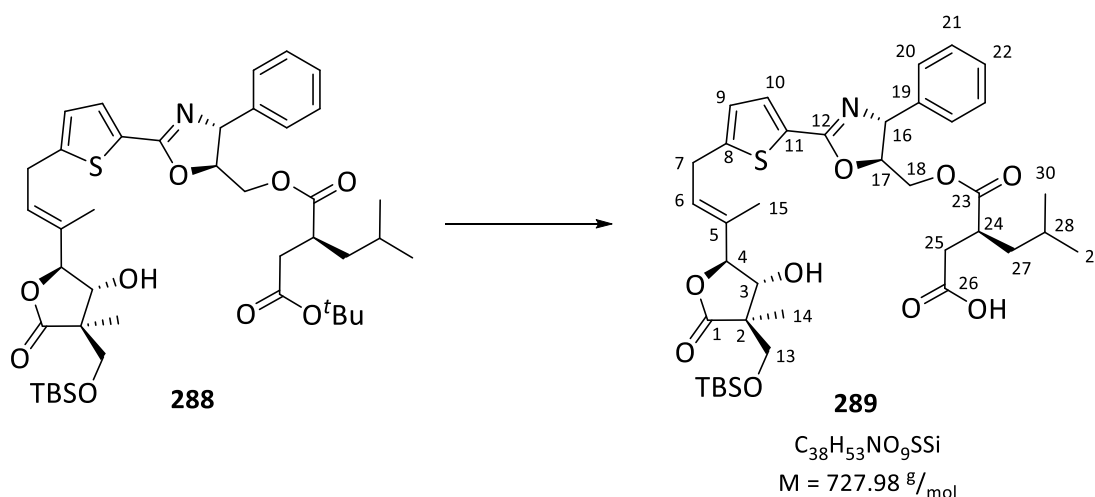


To a solution of acetate **258** (17.9 mg, 21.67 μmol , 1.0 eq) in MeOH (430 μL) at 0 °C was added dropwise $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (6-10 wt.% in MeOH, 155 μL , 88.4 μmol , 4.1 eq). The solution was stirred for 2 hours at the indicated temperature, before another portion of $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (6-10 wt.% in MeOH, 80 μL , 45.6 μmol , 2.1 eq) was added dropwise. The solution was stirred for additional 3 hours at the indicated temperature, before it was diluted with EtOAc (1 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 \times 1.5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (2.1 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc, 4:1) gave product **288** as a colourless gum (14.5 mg, 18.49 μmol , 85%, 98% brsm).

$R_f = 0.43$ (cyclohexane/EtOAc, 3:2); $[\alpha]_{589}^{20} = -1.6^\circ$ ($c = 1.24$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.87 (s, 9H, OTBS), 1.10 (s, 3H, H-14), 1.21–1.25 (m, 1H, H_A -27), 1.41 (s, 9H, $O^t\text{Bu}$), 1.48–1.57 (m, 2H, H_B -27, H-28), 1.76 (s, 3H, H-15), 2.32 (bs, 1H, OH), 2.34 (dd, $J = 16.4, 5.1$ Hz, 1H, H_A -25), 2.56 (dd, $J = 16.4, 9.3$ Hz, 1H, H_B -25), 2.85 (dddd, $J = 9.3, 8.2, 6.4, 5.1$ Hz, 1H, H-24), 3.53 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H_A -13), 3.66–3.68 (m, 2H, H-7), 3.81 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H_B -13), 4.28 (dd, $J = 12.2, 5.2$ Hz, 1H, H_A -18), 4.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 4.47 (dd, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H, H_B -18), 4.55 (dd, $J = 8.4, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.65 (ddd, $J = 7.1, 5.2, 3.5$ Hz, 1H, H-17), 5.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-16), 5.85–5.88 (m,

1H, H-6), 6.85 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-9), 7.26–7.31 (m, 2H, H-20), 7.29–7.33 (m, 1H, H-22), 7.34–7.39 (m, 2H, H-21). 7.49 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-10); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.3 (OTBS), 11.7 (C-15), 13.4 (C-14), 18.6 (OTBS), 22.4 (C-29/30), 22.9 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.3 (C-28), 28.3 (3C, O^tBu), 29.1 (C-7), 38.3 (C-25), 40.2 (C-24), 41.7 (C-27), 50.2 (C-2), 64.9 (C-18), 65.7 (C-13), 72.4 (C-3), 72.8 (C-16), 81.2 (O^tBu), 85.5 (C-17), 86.2 (C-4), 125.8 (C-9), 127.2 (2C, C-20), 127.9 (C-6), 128.3 (C-22), 128.4 (C-11), 129.3 (2C, C-21), 131.6 (C-10), 133.8 (C-5), 142.3 (C-19), 149.5 (C-8), 160.0 (C-12), 171.5 (C-26), 175.6 (C-23), 177.8 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{NO}_9\text{SiH}^+$ 784.3909, found 784.3899. For NMR spectra see page 318.

(S)-3-((((4R,5S)-2-(5-((E)-3-((2S,3R,4R)-4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)but-2-en-1-yl)thiophen-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)methoxy)carbonyl)-5-methylhexanoic acid (289)

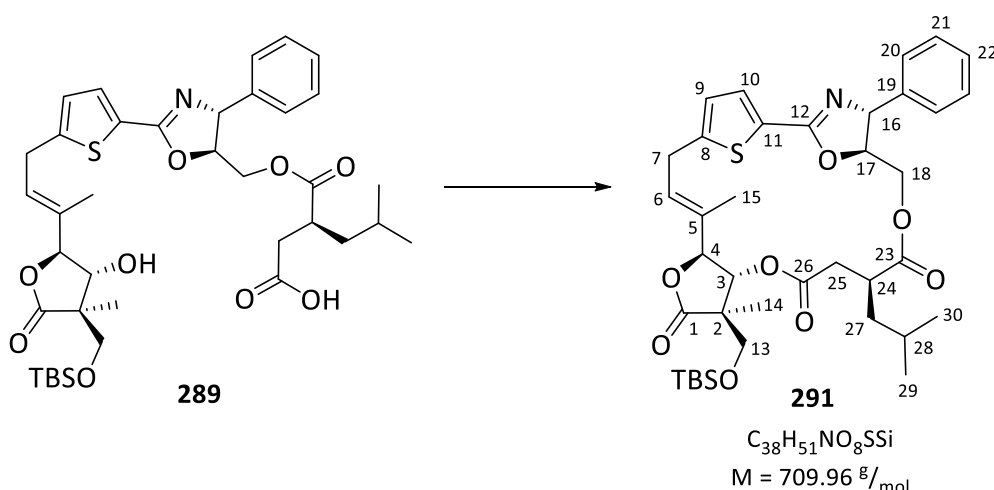


A suspension of protected acid **288** (13.0 mg, 16.58 μmol , 1.0 eq) and anhydrous ZnBr_2 (18.7 mg, 83.04 μmol , 5.0 eq) in dry CH_2Cl_2 (300 μL) was stirred for 21 hours at room temperature. Water (330 μL) was added and the resulted emulsion was stirred vigorously for additional 2 hours. EtOAc (1.5 mL) and water (700 μL , pH = 1, acidified with 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 \times 1.5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (2.2 g SiO_2 , cyclohexane/EtOAc/AcOH, 2:1:0.06) gave product **289** as a colourless gum (10.8 mg, 14.84 μmol , 90%).

$R_f = 0.39$ (cyclohexane/EtOAc/AcOH, 5:5:0.2); $[\alpha]_{589}^{20} = -9.3^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); ^1H -NMR (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.06 (s, 6H, OTBS), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29/30), 0.86 (s, 9H, OTBS), 1.08 (s, 3H, H-14), 1.21–1.25 (m, 1H, H_A -27), 1.47–1.56 (m, 2H, H_B -27, H-28), 1.74 (s, 3H, H-15), 2.41 (dd, $J = 16.8, 4.5$ Hz, 1H, H_A -25), 2.62 (dd, $J = 16.8, 9.7$ Hz, 1H, H_B -25), 2.86 (dddd, $J = 9.7, 8.0, 6.7, 4.5$ Hz, 1H, H-24), 3.51 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H_A -13), 3.59–3.71 (m, 2H, H-7),

3.79 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H_B-13), 4.34 (dd, $J = 12.3, 4.4$ Hz, 1H, H_A-18), 4.43 (dd, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H, H_B-18), 4.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-4), 4.56 (d, $J = 8.4$, 1H, H-3), 4.66 (ddd, $J = 7.1, 4.4, 3.2$ Hz, 1H, H-17), 5.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-16), 5.84–5.87 (m, 1H, H-6), 6.84 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-9), 7.25–7.29 (m, 2H, H-20), 7.28–7.32 (m, 1H, H-22), 7.33–7.37 (m, 2H, H-21), 7.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-10); ¹³C{¹H}-NMR (175 Hz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = -5.4 (OTBS), -5.3 (OTBS), 11.7 (C-15), 13.4 (C-14), 18.6 (OTBS), 22.5 (C-29/30), 22.8 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.3 (C-28), 29.1 (C-7), 36.8 (C-25), 40.0 (C-24), 41.6 (C-27), 50.3 (C-2), 64.7 (C-18), 65.6 (C-13), 71.9 (C-16), 72.1 (C-3), 85.7 (C-17), 86.2 (C-4), 125.9 (C-9), 127.2 (2C, C-20), 127.7 (C-11), 127.9 (C-6), 128.5 (C-22), 129.4 (2C, C-21), 132.2 (C-10), 134.0 (C-5), 142.0 (C-19), 150.2 (C-8), 160.6 (C-12), 175.3 (C-26), 175.7 (C-23), 178.0 (C-1); HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ calculated for C₃₈H₅₃NO₉SSiH⁺ 728.3283, found 728.3281. For NMR spectra see page 320.

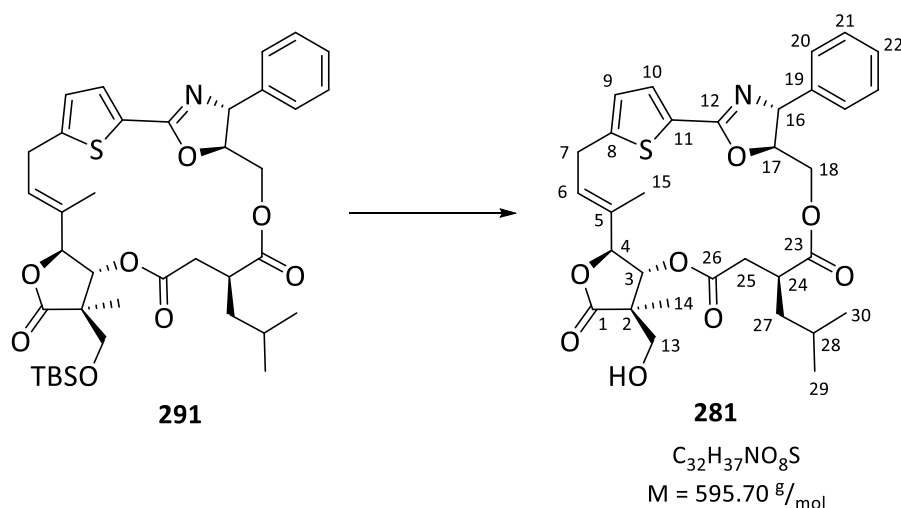
(1⁴R,1⁵S,6²S,6³R,6⁴R,10S,E)-6⁴-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-10-isobutyl-6⁴,5-dimethyl-1⁴-phenyl-1⁴,1⁵,6²,6³,6⁴,6⁵-hexahydro-2¹H-7,12-dioxa-1(2,5)-oxazola-2(2,5)-thiophena-6(2,3)-furanacyclotridecapan-4-ene-6⁵,8,11-trione (291)



4 Å molecular sieves (0.5 g) were activated before MNBA (21.3 mg, 61.87 μ mol, 5.0 eq), DMAP (12.1 mg, 99.04 μ mol, 8.0 eq) and dry CH₂Cl₂ (6.2 mL) were added. A solution of seco acid **289** (9.0 mg, 12.36 μ mol, 1.0 eq) in dry CH₂Cl₂ (6.4 mL) was added via syringe pump over a period of 16 hours. The reaction mixture was stirred for additional 90 minutes at room temperature. The molecular sieves were removed by filtration and the majority of the solvent was removed *in vacuo*. It was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 \times 1.5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (4.0 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 4:1) gave product **291** as a colourless gum (8.1 mg, 11.41 μ mol, 94%).

$R_f = 0.44$ (cyclohexane/EtOAc, 7:3); $[\alpha]_{589}^{20} = +118.5^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, OTBS), 0.86 (s, 9H, OTBS), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-29/30), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-29/30), 1.02 (s, 3H, H-14), 1.28–1.32 (m, 1H, H_A-27), 1.58–1.65 (m, 2H, H_B-27, H-28), 1.68 (s, 3H, H-15), 2.65 (dd, $J = 16.5, 4.4$ Hz, 1H, H_A-25), 2.73 (dddd, $J = 8.0, 6.3, 6.2, 4.4$ Hz, 1H, H-24) 2.89 (dd, $J = 16.5, 6.2$ Hz, 1H, H_B-25), 3.53 (dd, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H, H_A-7), 3.55 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_A-13), 3.79 (dd, $J = 15.6, 9.4$ Hz, 1H, H_B-7), 3.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_B-13), 4.24–4.30 (m, 2H, H-18), 4.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-4), 4.72 (ddd, $J = 6.5, 5.1, 3.8$ Hz, 1H, H-17), 4.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-16), 5.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-3), 5.96–6.04 (m, 1H, H-6), 6.89 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-9), 7.25–7.29 (m, 2H, H-20), 7.30–7.33 (m, 1H, H-22), 7.35–7.39 (m, 2H, H-21). 7.60 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-10); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.5 (OTBS), -5.4 (OTBS), 11.2 (C-15), 14.0 (C-14), 18.7 (OTBS), 22.7 (C-29/30), 22.7 (C-29/30), 26.1 (3C, OTBS), 26.4 (C-28), 28.8 (C-7), 36.1 (C-25), 38.6 (C-27), 39.2 (C-24), 50.4 (C-2), 66.0 (C-13), 66.1 (C-18), 72.7 (C-3), 73.2 (C-16), 84.0 (C-4), 84.3 (C-17), 125.9 (C-9), 127.0 (2C, C-20), 128.0 (C-22), 128.4 (C-11), 129.4 (2C, C-21), 130.5 (C-6), 131.1 (C-10), 134.3 (C-5), 142.0 (C-19), 150.1 (C-8), 159.7 (C-12), 170.3 (C-26), 173.6 (C-23), 177.2 (C-1); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{NO}_8\text{SiH}^+$ 710.3177, found 710.3173. For NMR spectra see page 322.

(1⁴R,1⁵S,6²S,6³R,6⁴R,10S,E)-6⁴-(Hydroxymethyl)-10-isobutyl-6⁴,5-dimethyl-1⁴-phenyl-1⁴,1⁵,6²,6³,6⁴,6⁵-hexahydro-2¹H-7,12-dioxo-1(2,5)-oxazola-2(2,5)-thiophena-6(2,3)-furanacyclotridecaphan-4-ene-6⁵,8,11-trione (281)



To a solution of macrodiolide **291** (6.1 mg, 8.592 μmol , 1.0 eq) in dry THF (170 μL) at 0 $^\circ\text{C}$ was added dropwise a stock solution of TBAF (0.17 M in dry THF, 105 μL , 17.5 μmol , 2.0 eq). The solution was stirred for 2 hours at the indicated temperature, before another portion of TBAF (0.17 M in dry THF, 105 μL , 17.5 μmol , 2.0 eq) was added dropwise. The solution was stirred for an additional hour at the indicated temperature, before it was diluted with EtOAc (0.5 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was

extracted with EtOAc (5 × 1.5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash column chromatography (1.5 g SiO₂, cyclohexane/EtOAc, 3:2) gave product **281** as a colourless solid (3.1 mg, 5.204 μmol, 61%).

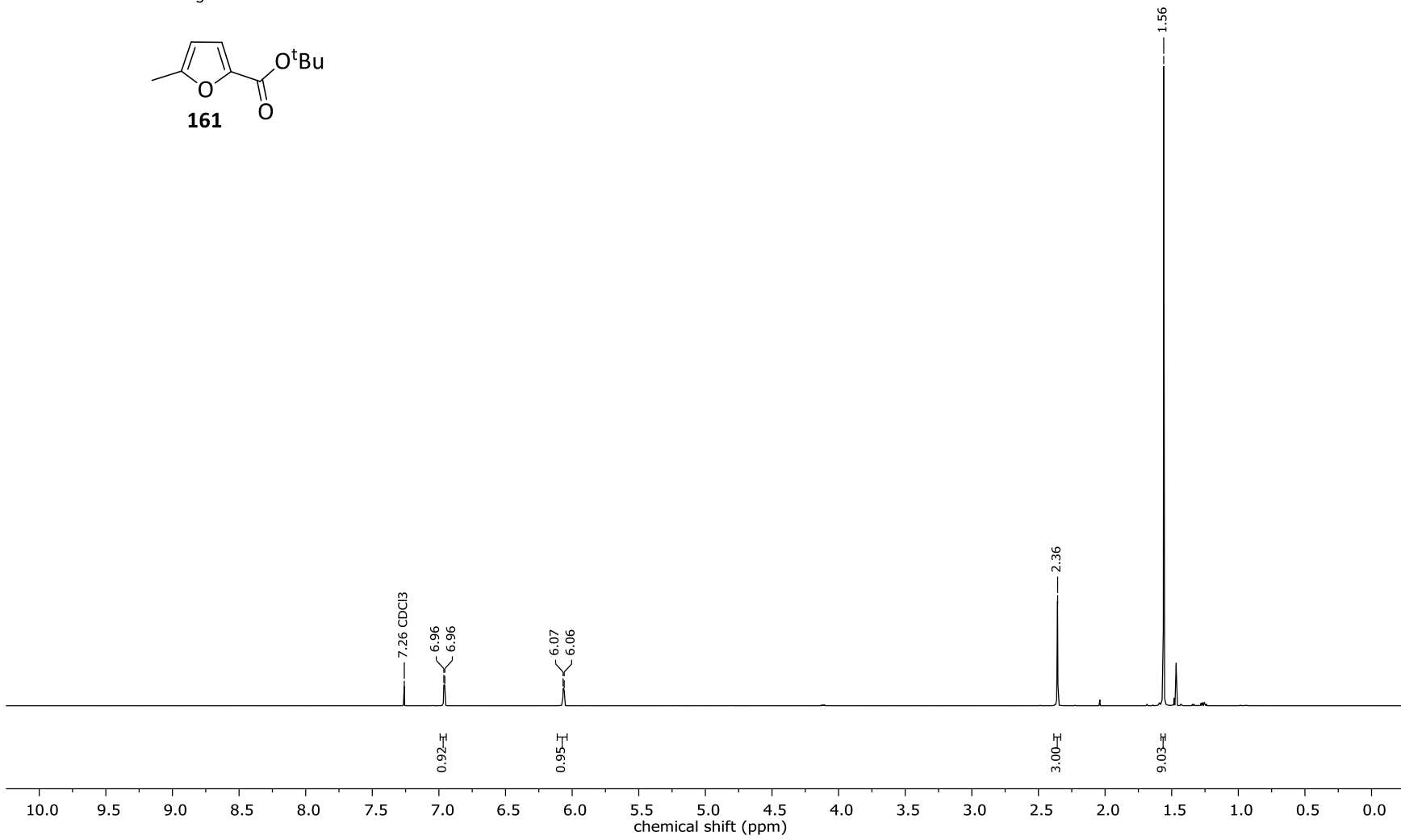
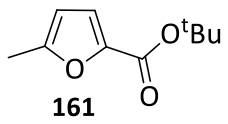
$R_f = 0.32$ (cyclohexane/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} = +116.1^\circ$ (c = 0.89, CH₂Cl₂); **¹H-NMR** (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-29/30), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-29/30), 1.00 (s, 3H, H-14), 1.27–1.31 (m, 1H, H_A-27), 1.61 (s, 3H, H-15), 1.61–1.65 (m, 1H, H-28), 1.71 (ddd, *J* = 13.5, 7.5, 6.2 Hz, 1H, H_B-27), 2.69 (dd, *J* = 16.8, 4.1 Hz, 1H, H_A-25), 2.72–2.77 (m, 1H, H-24), 3.02 (dd, *J* = 16.5, 5.7 Hz, 1H, H_B-25), 3.28 (bs, 1H, OH), 3.43 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H_A-13), 3.52 (dd, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H, H_A-7), 3.69 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H_B-13), 3.78 (dd, *J* = 15.8, 8.9 Hz, 1H, H_B-7), 4.22 (dd, *J* = 11.8, 8.4 Hz, 1H, H_A-18), 4.41 (dd, *J* = 11.8, 2.9 Hz, 1H, H_A-18), 4.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-4), 4.69–4.72 (m, 1H, H-17), 5.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-16), 5.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-3), 6.03–6.08 (m, 1H, H-6), 6.89 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-9), 7.29–7.34 (m, 3H, H-20, H-22), 7.35 – 7.40 (m, 2H, H-21). 7.60 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-10); **¹³C{¹H}-NMR** (125 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 11.3 (C-15), 14.2 (C-14), 22.6 (C-29/30), 22.8 (C-29/30), 26.3 (C-28), 28.7 (C-7), 36.0 (C-25), 38.3 (C-27), 39.0 (C-24), 50.1 (C-2), 65.1 (C-13), 66.6 (C-18), 72.9 (C-16), 73.5 (C-3), 83.4 (C-4), 84.5 (C-17), 126.2 (C-9), 127.0 (2C, C-20), 127.8 (C-11), 128.4 (C-22), 129.3 (2C, C-21), 129.9 (C-6), 131.1 (C-10), 135.1 (C-5), 141.9 (C-19), 150.4 (C-8), 159.9 (C-12), 171.3 (C-26), 173.7 (C-23), 177.4 (C-1); **HRMS** (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calculated for C₃₂H₃₇NO₈SH⁺ 596.2313, found 596.2302.

For NMR spectra see page 324.

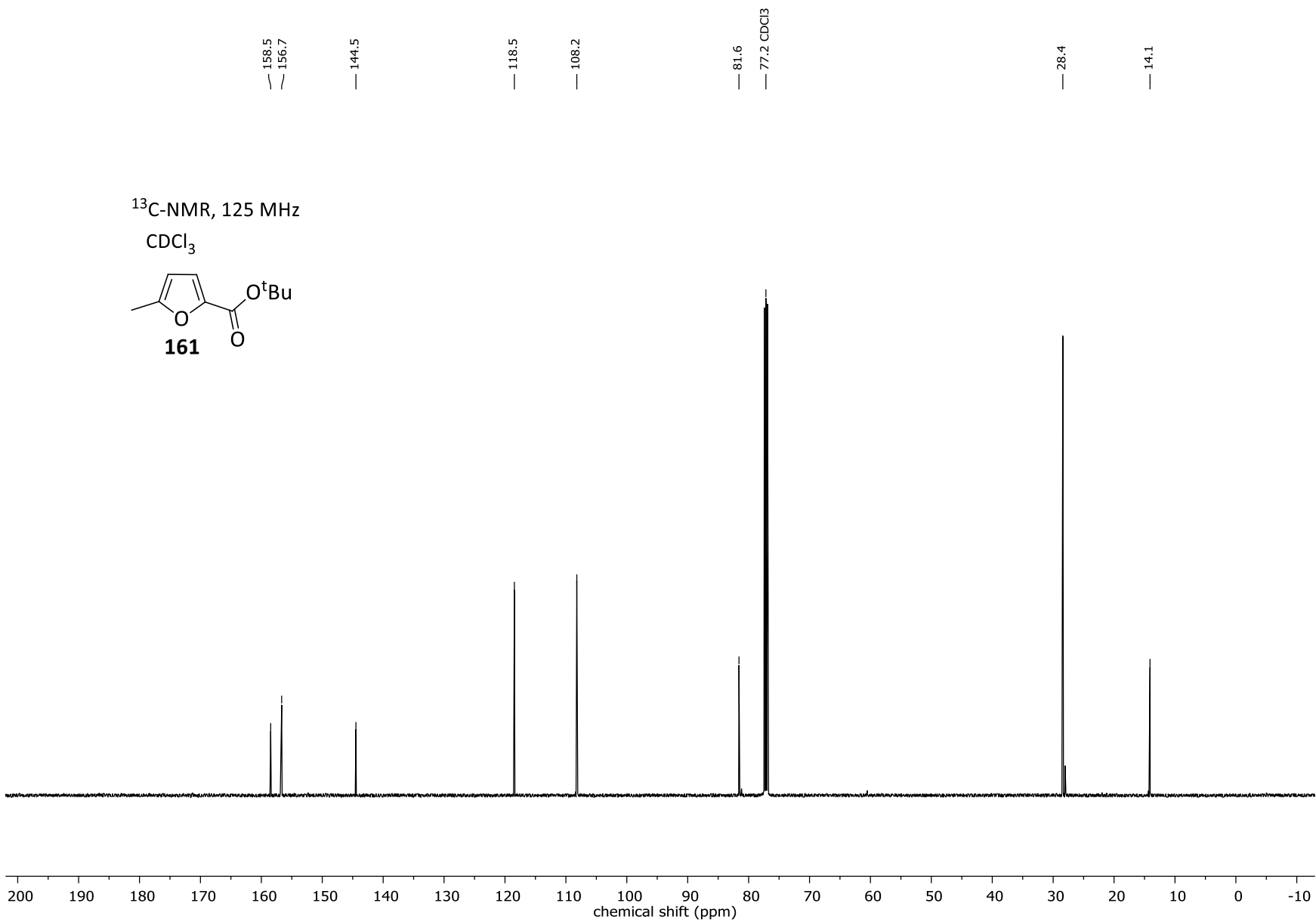
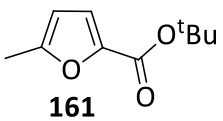
HPLC (analytical): *t_R* = 2.54 min; on System A with KNAUER Eurospher II 100-2 C18, 2.0 μm; 2.0 × 100 mm, gradient MeCN/H₂O = 60:40 (start), 100:0 (3 min), 100:0 (5 min), flow rate: 0.5 mL/min, total running time: 5.0 min, 25 °C, detection at 280 nm.

7 Spektrenanhang

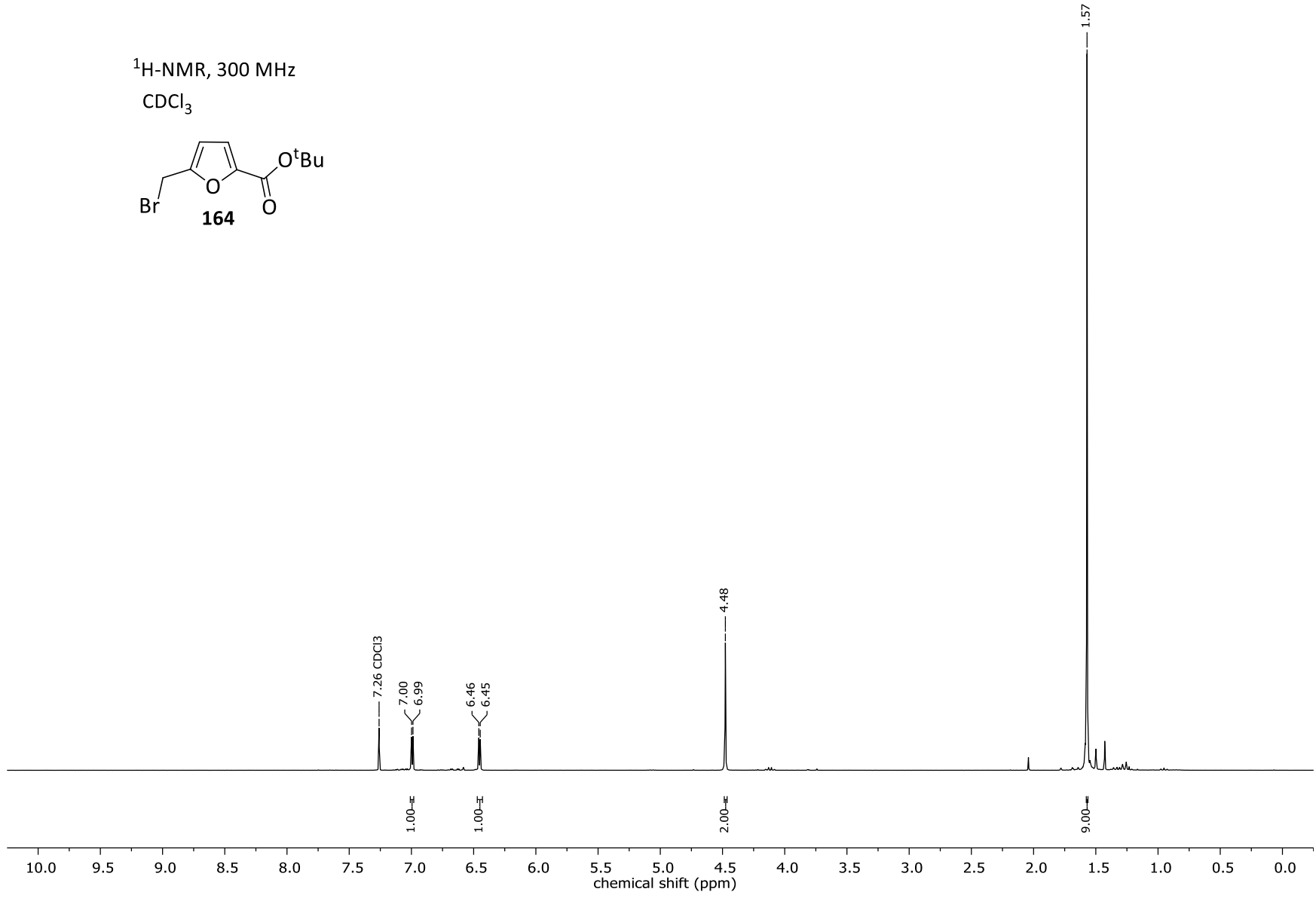
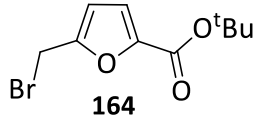
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3

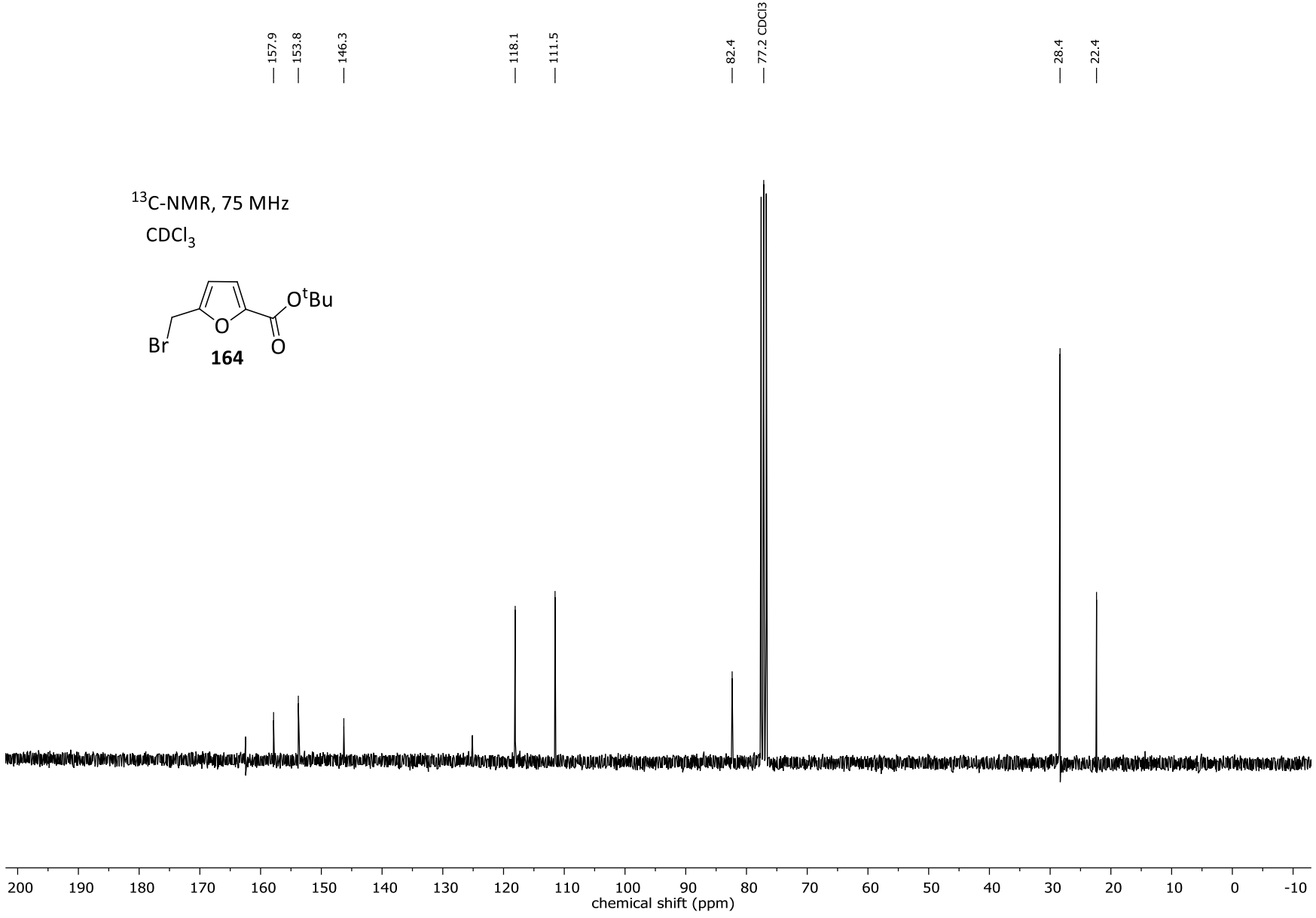


¹³C-NMR, 125 MHz
CDCl₃

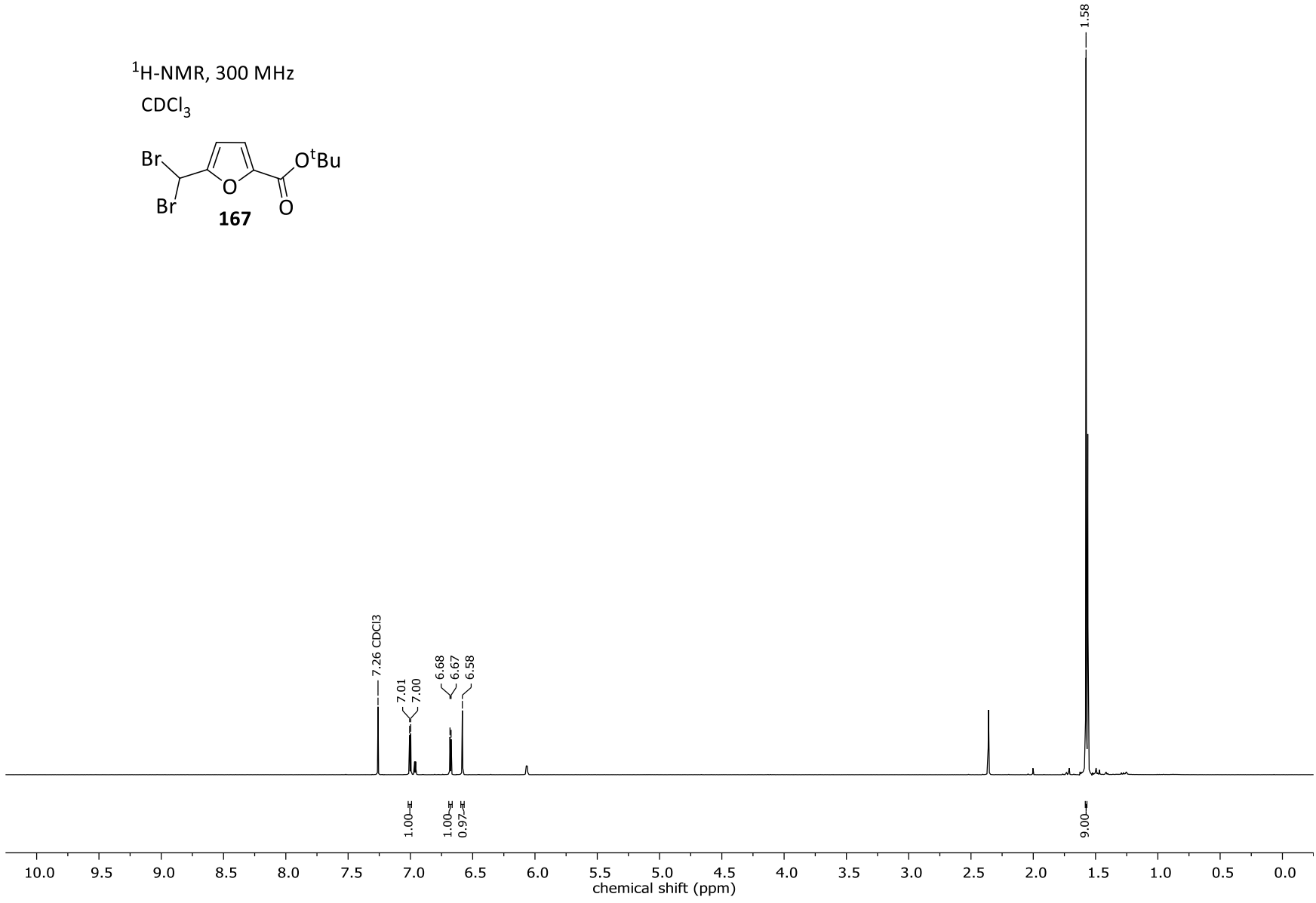
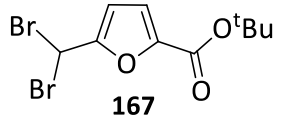


$^1\text{H-NMR}$, 300 MHz
 CDCl_3

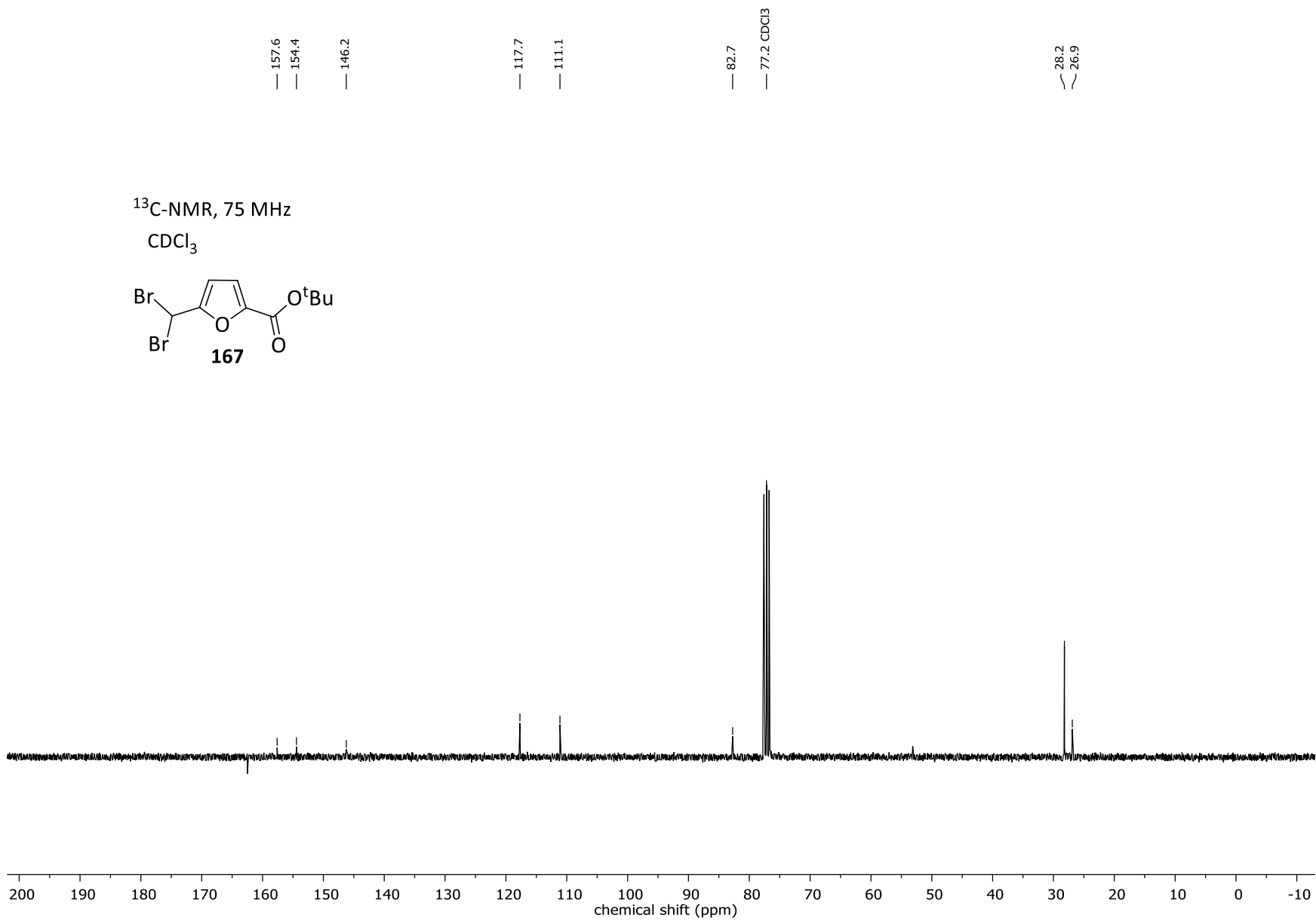
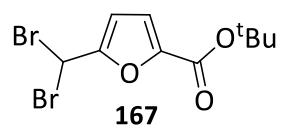




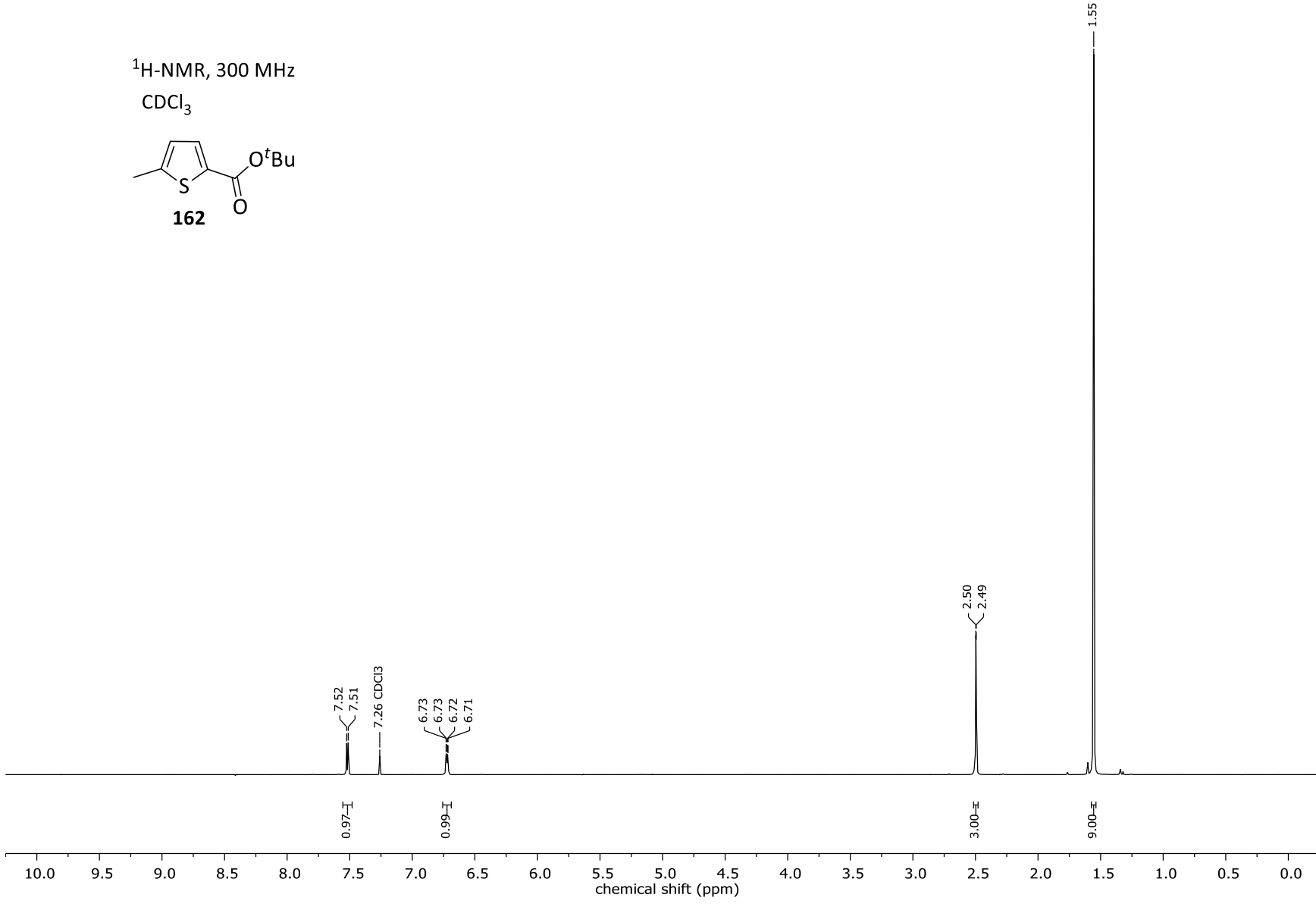
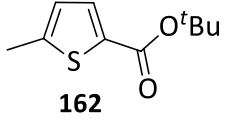
$^1\text{H-NMR}$, 300 MHz
 CDCl_3

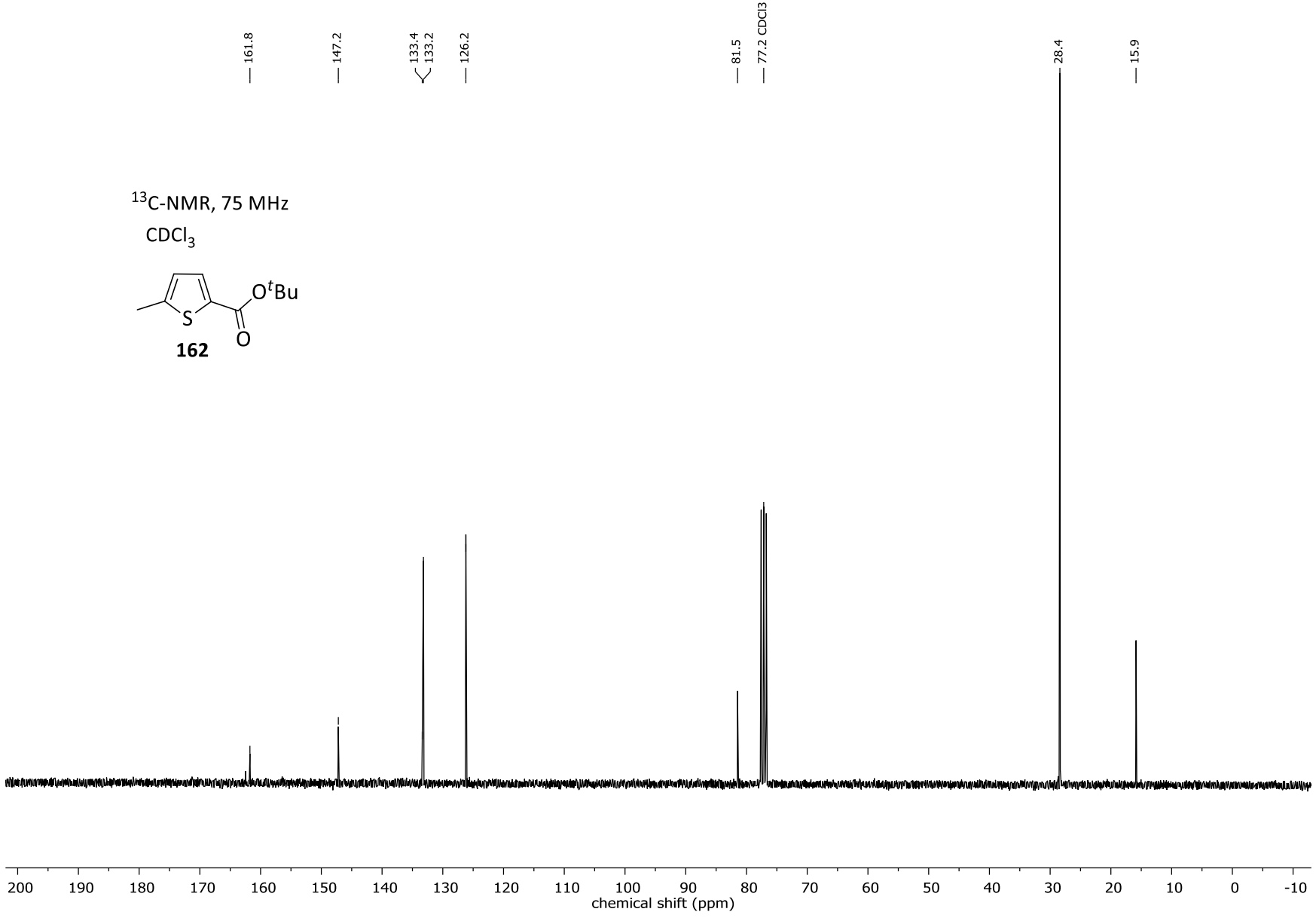


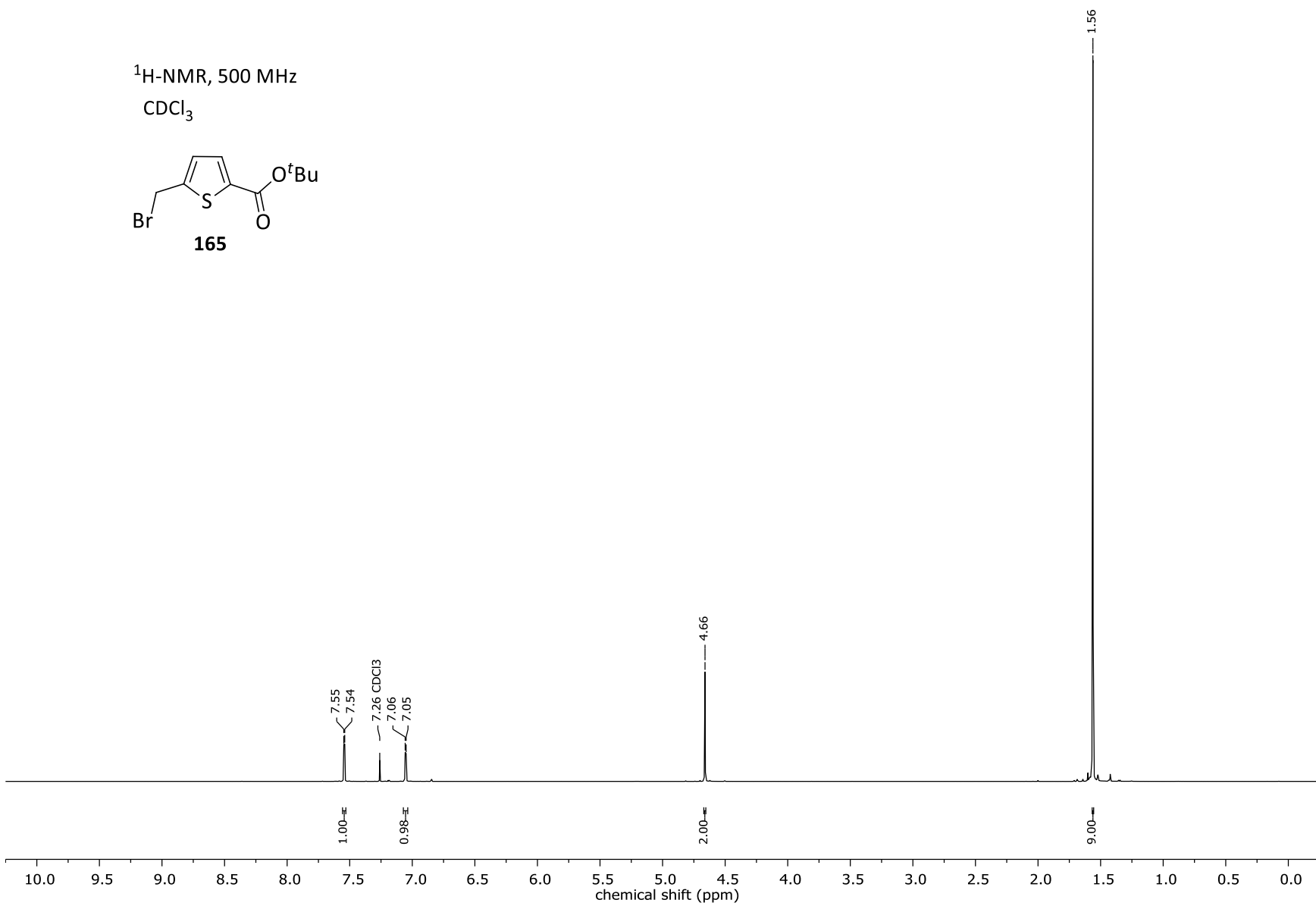
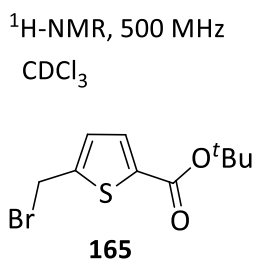
¹³C-NMR, 75 MHz
CDCl₃

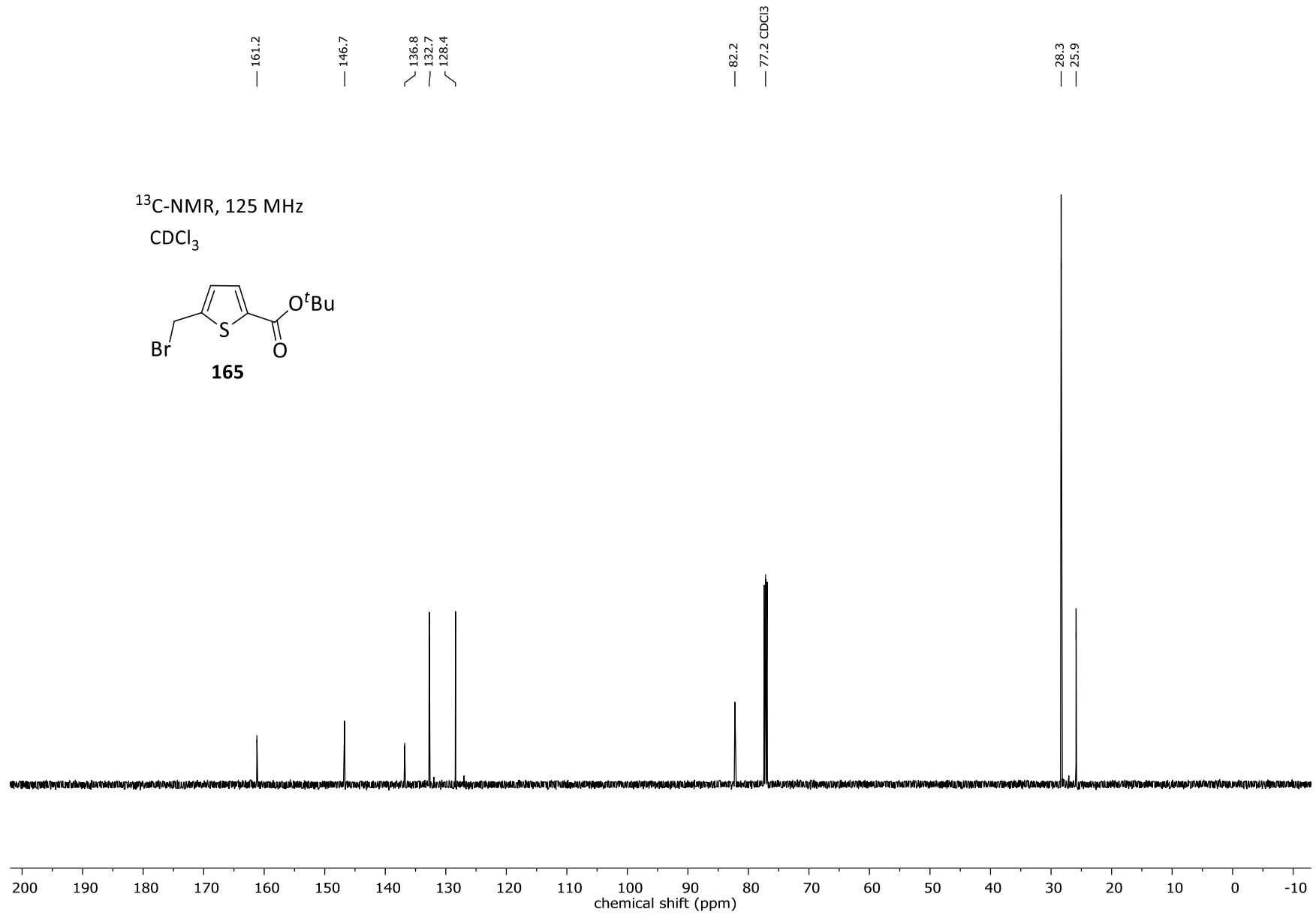


$^1\text{H-NMR}$, 300 MHz
 CDCl_3

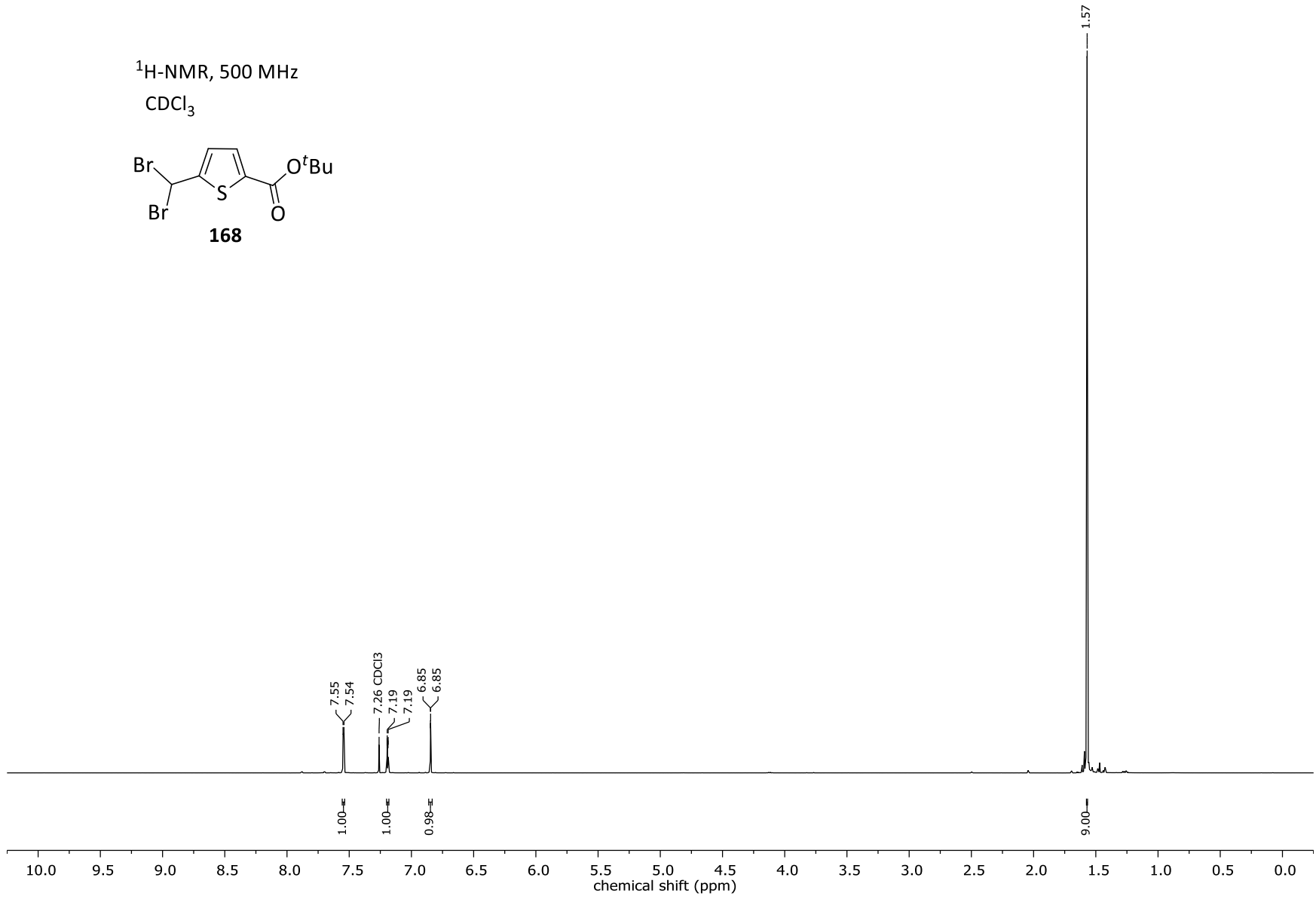
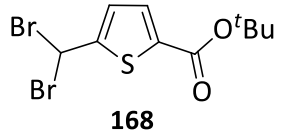


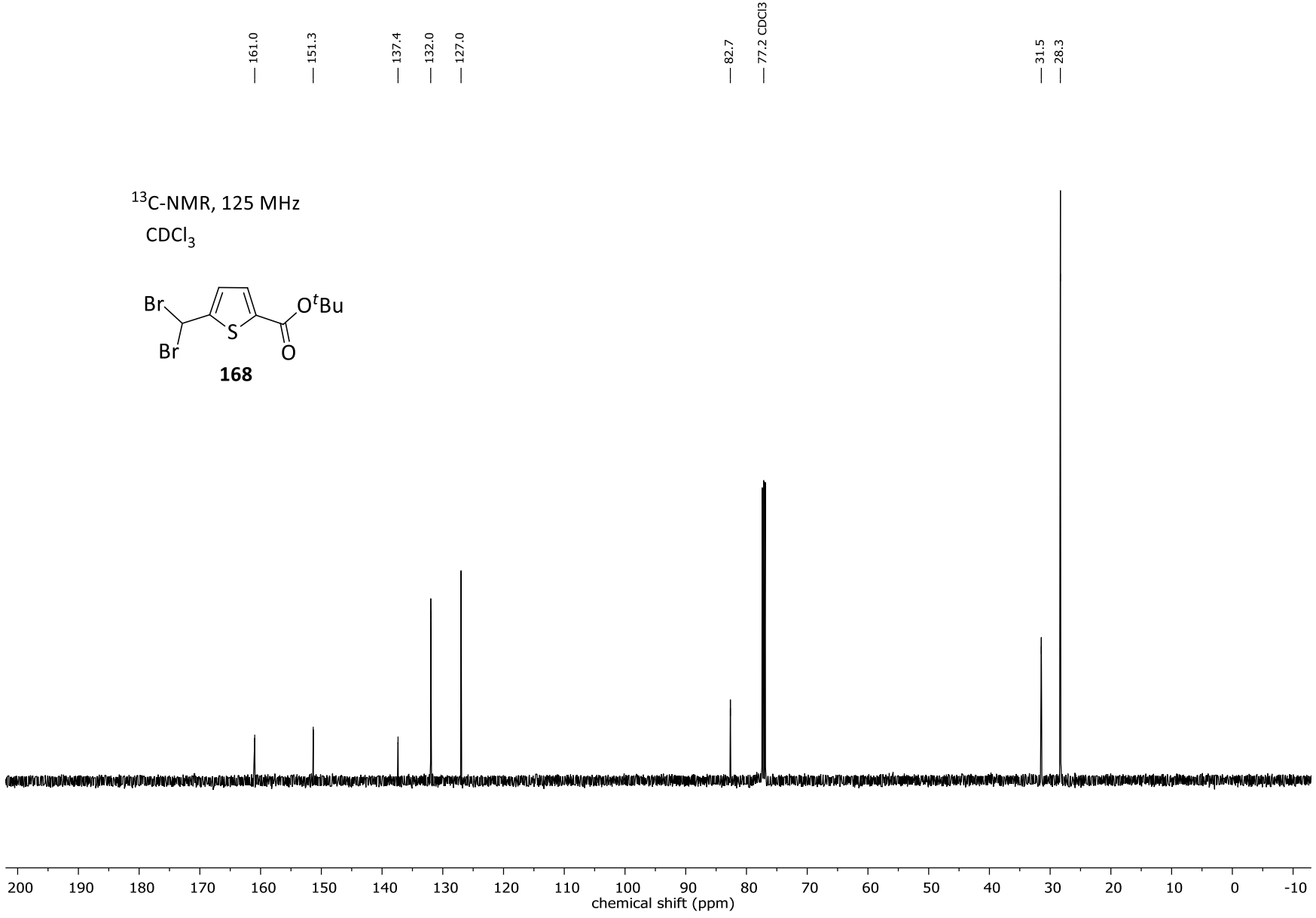




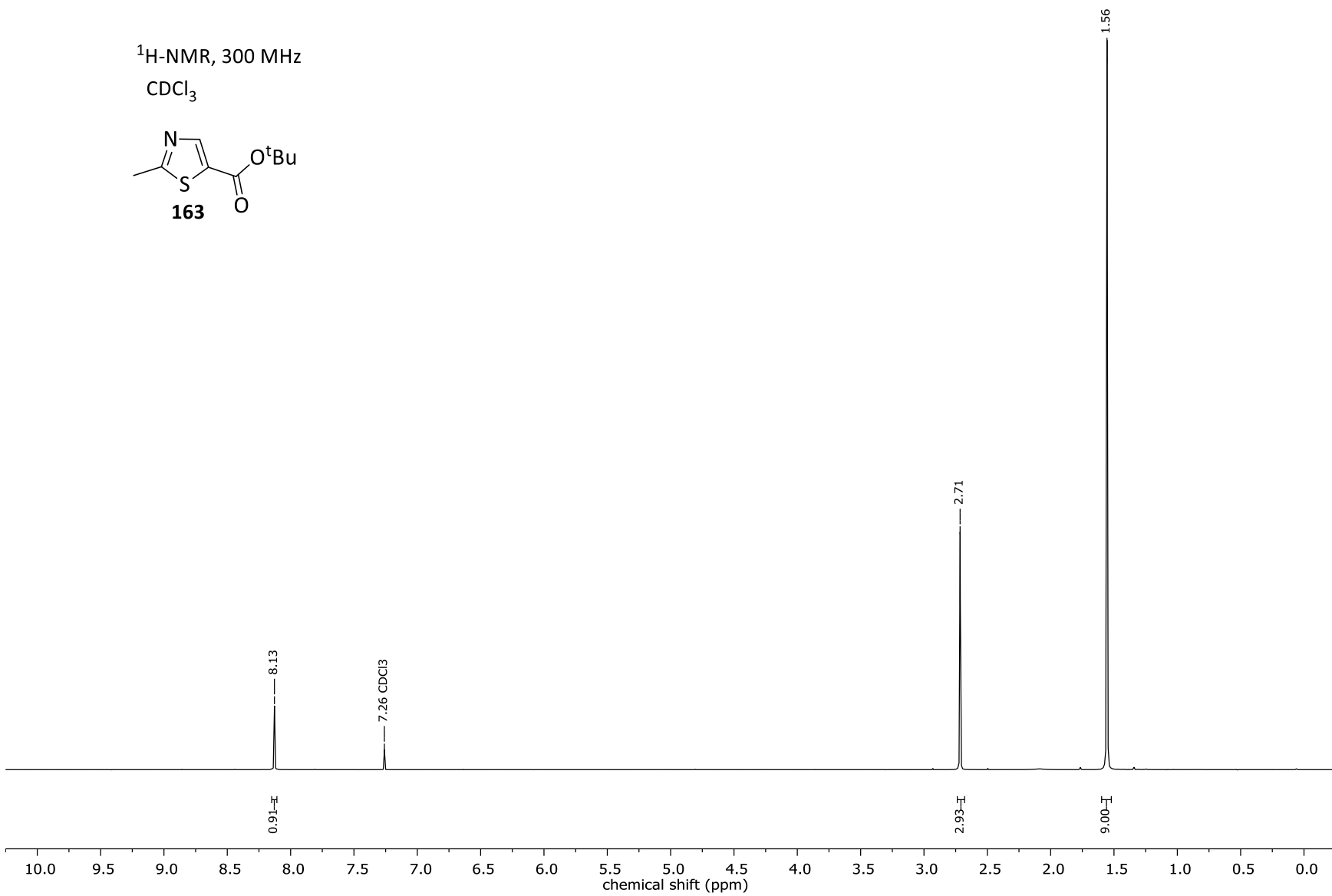
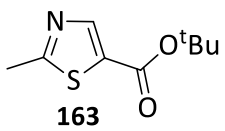


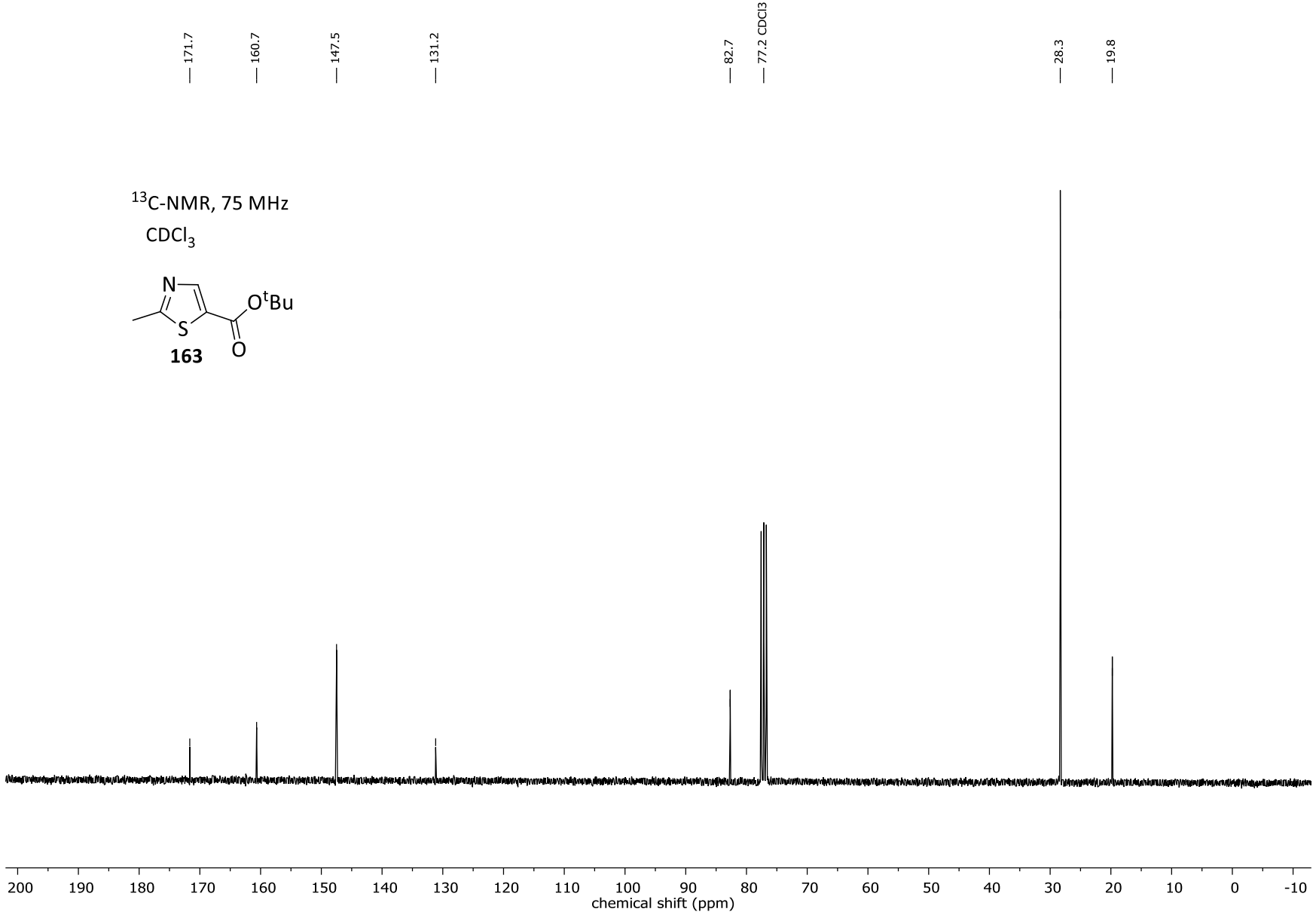
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3

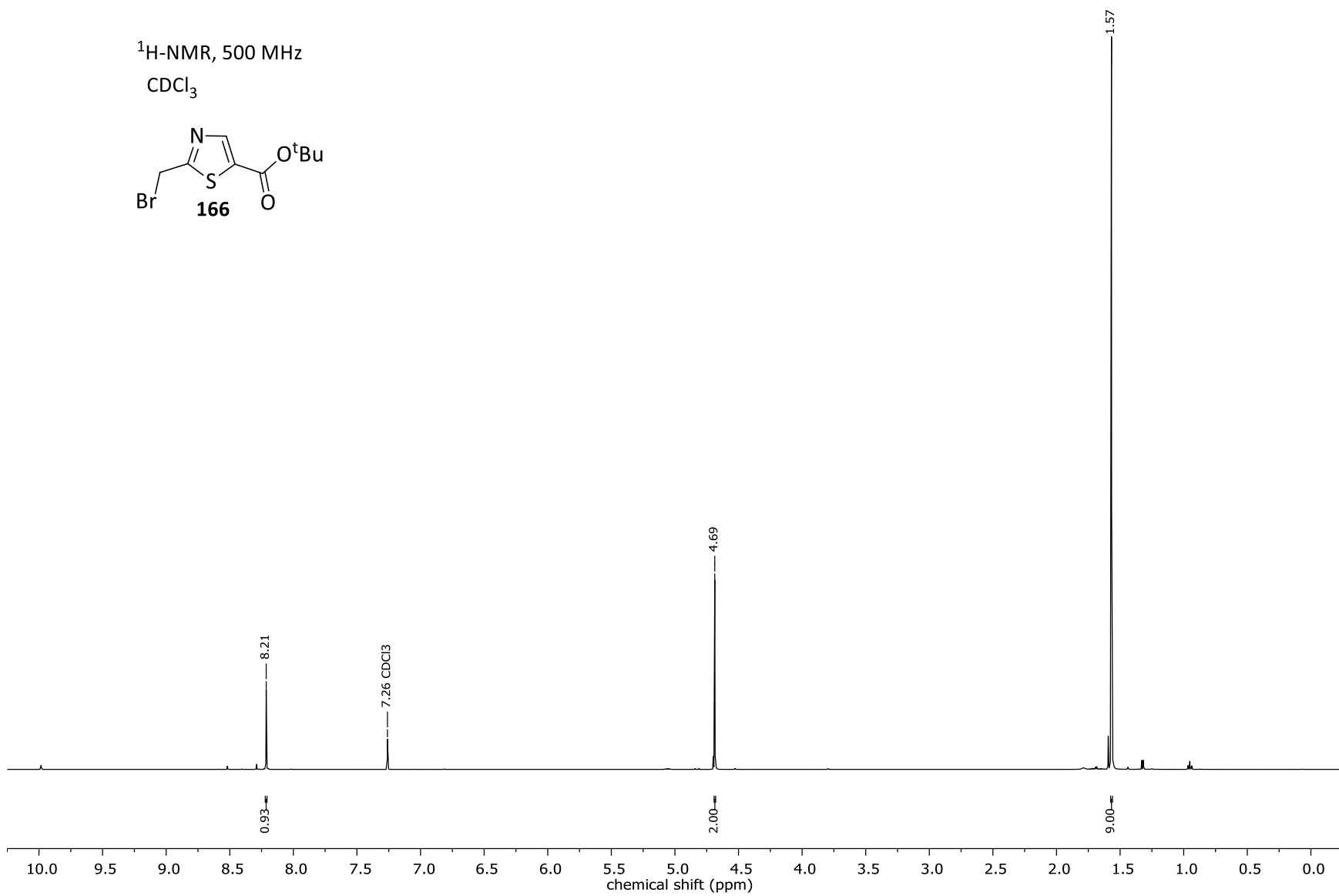
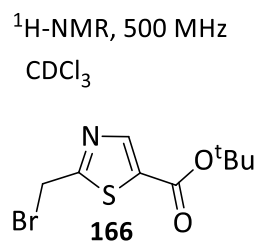


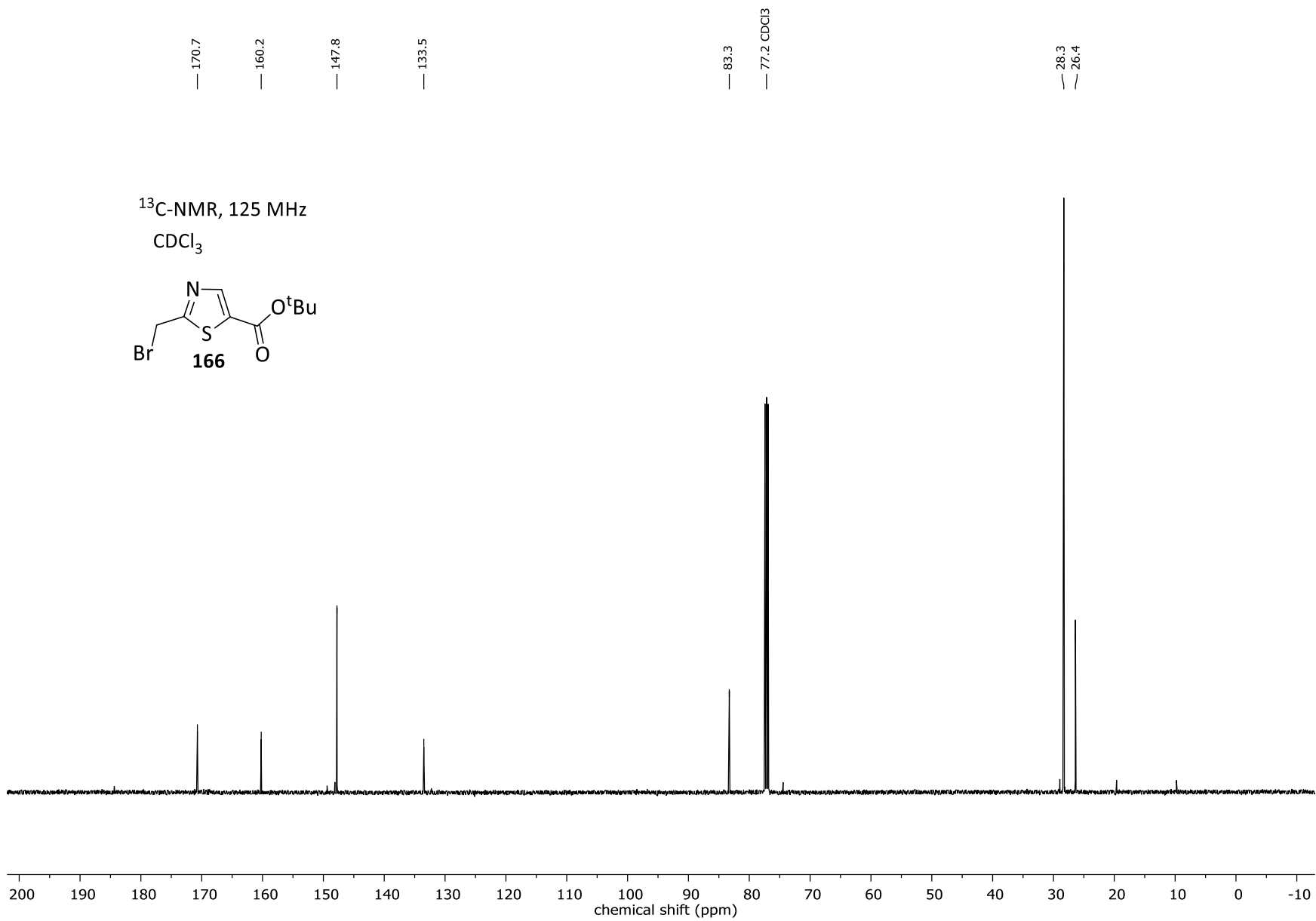
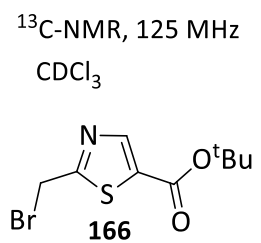


$^1\text{H-NMR}$, 300 MHz
 CDCl_3

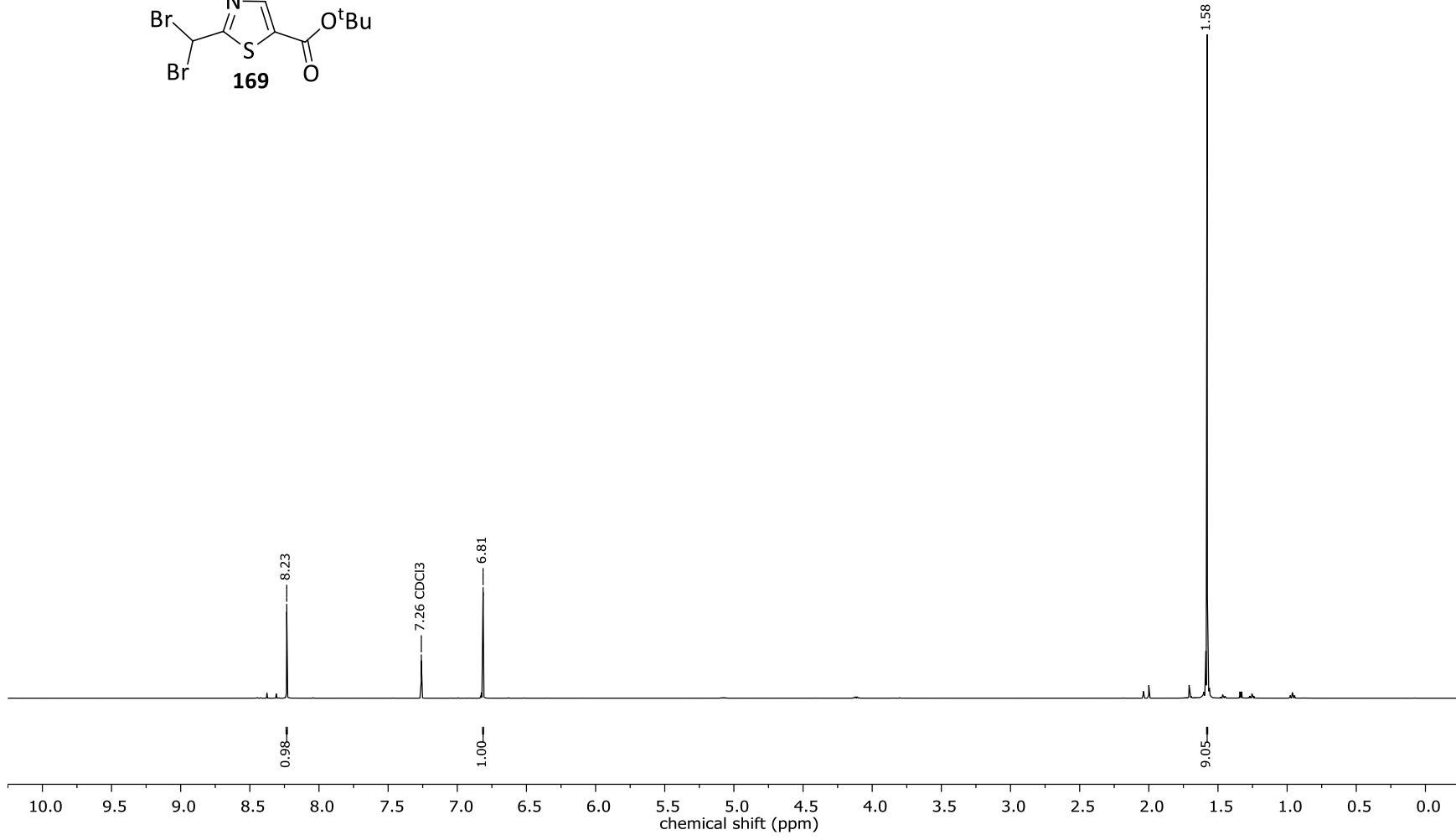
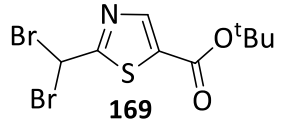


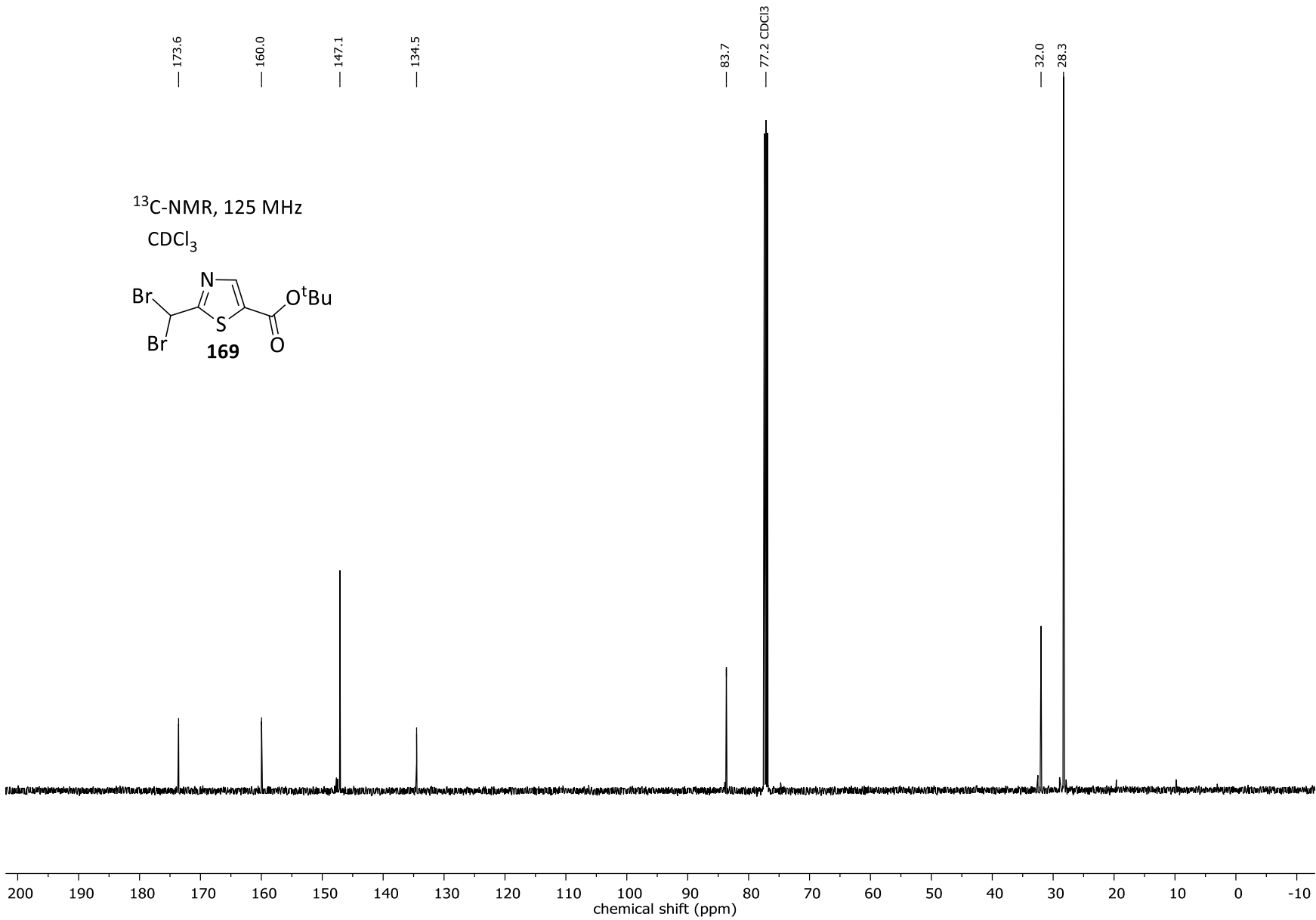




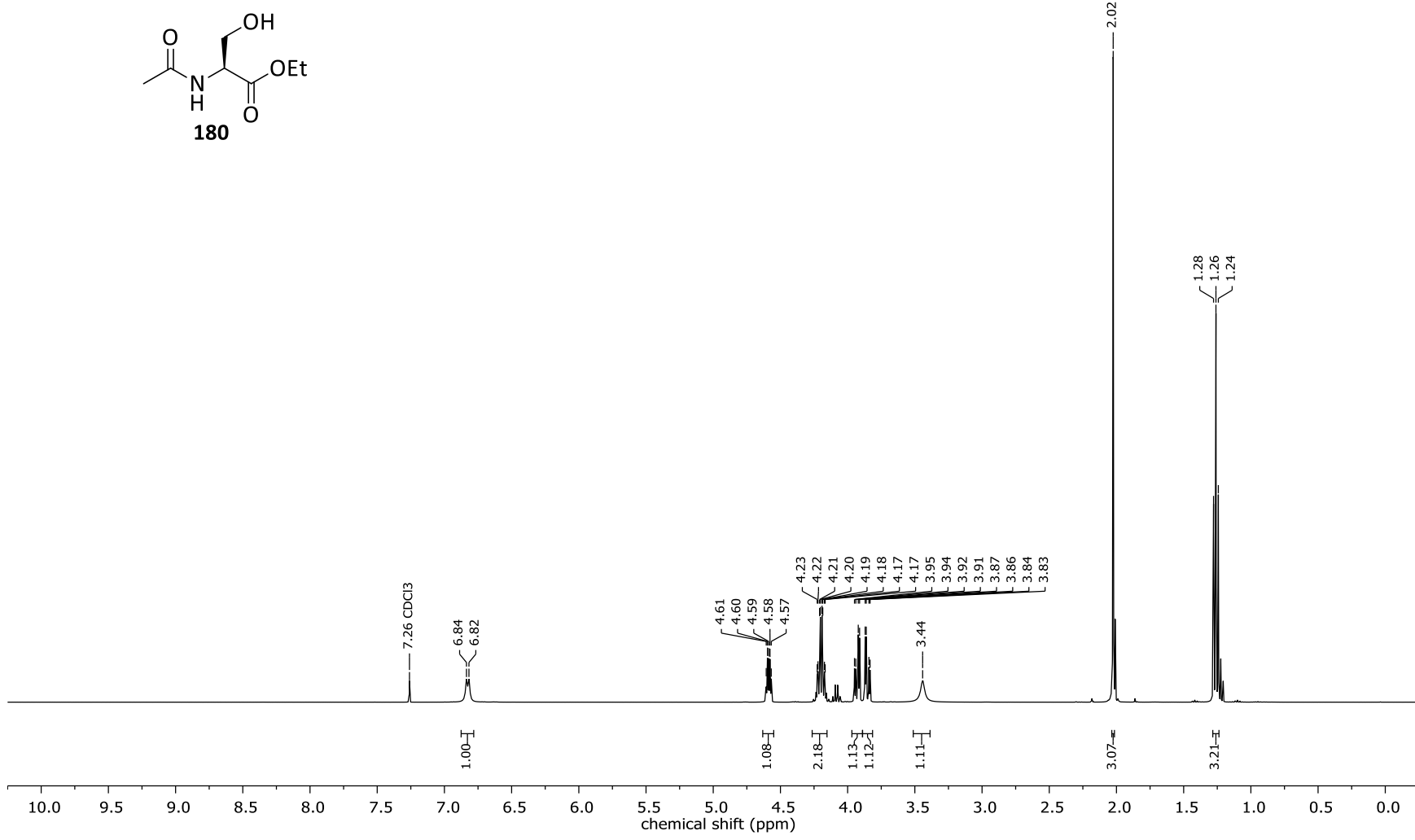
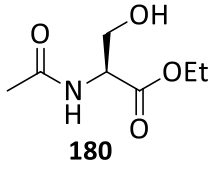


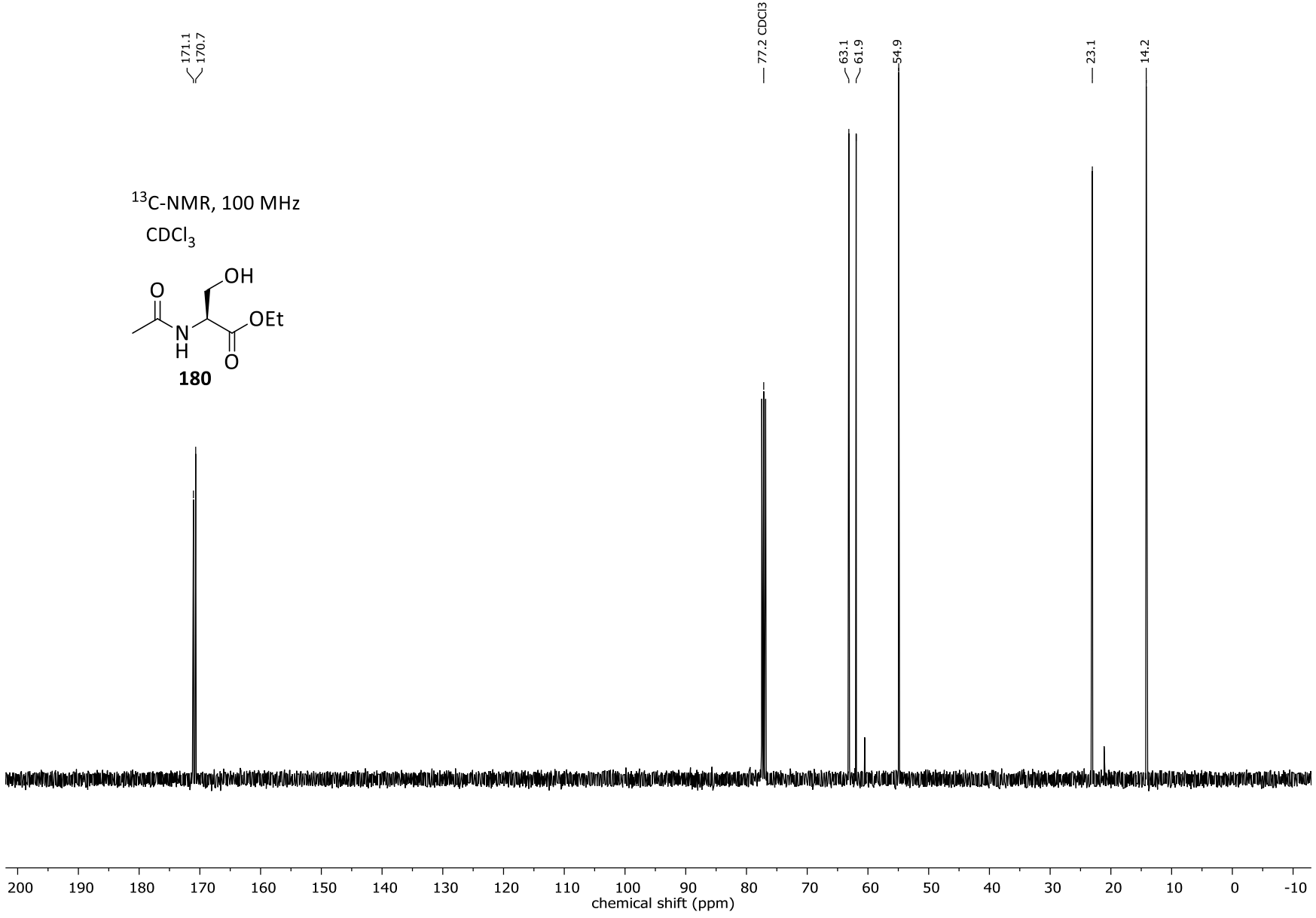
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3



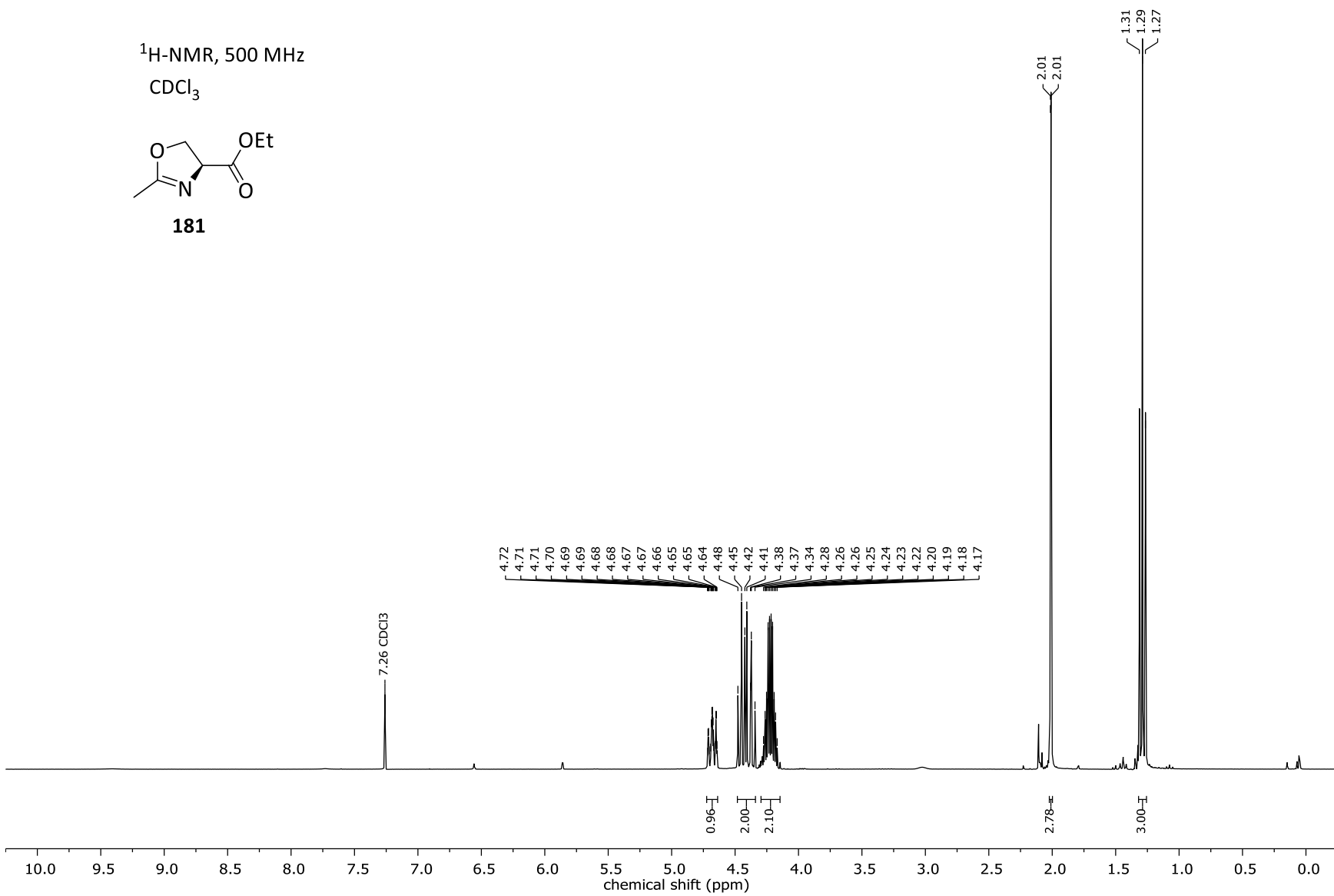
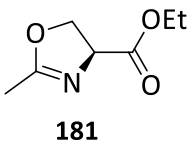


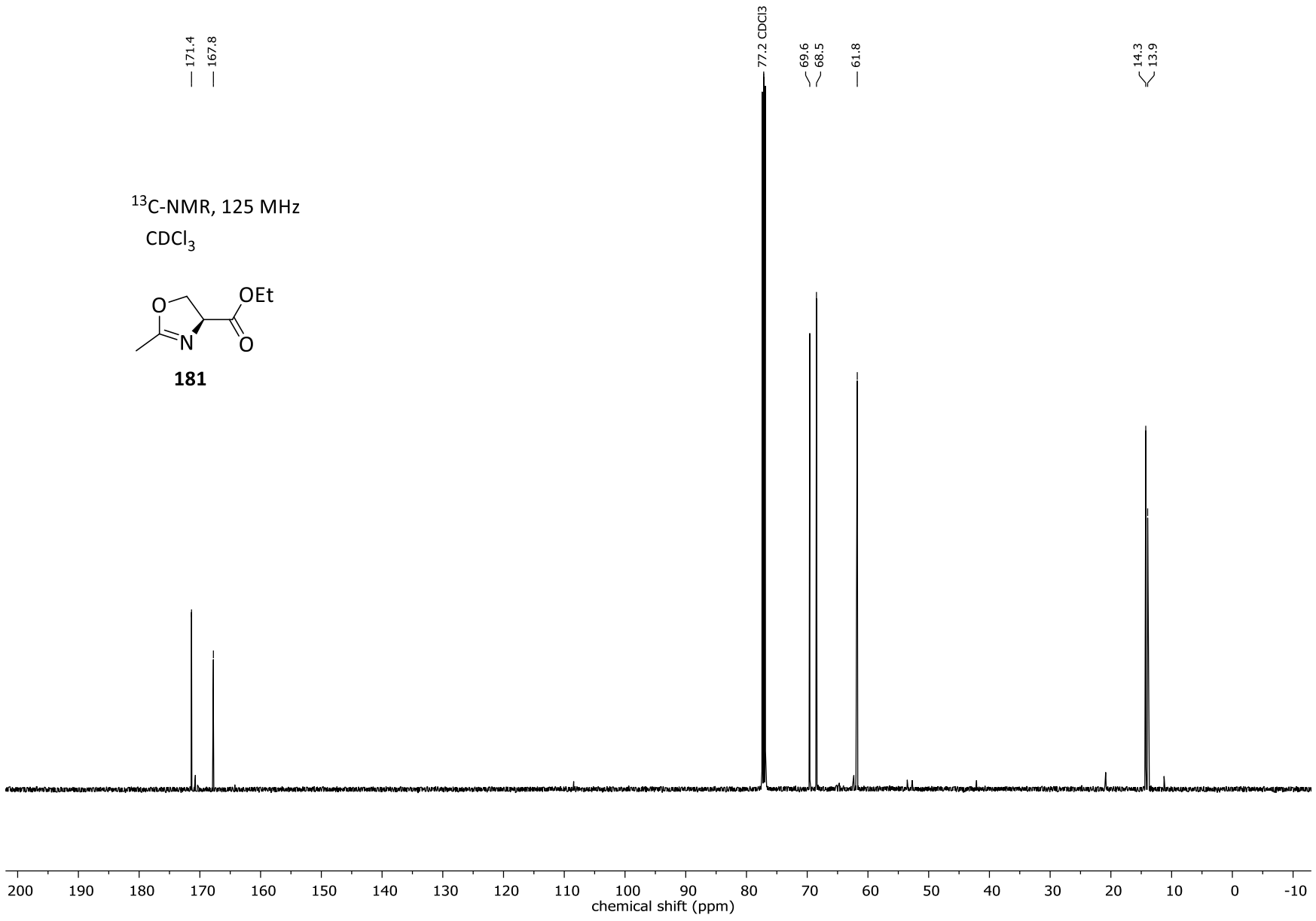
$^1\text{H-NMR}$, 400 MHz
 CDCl_3



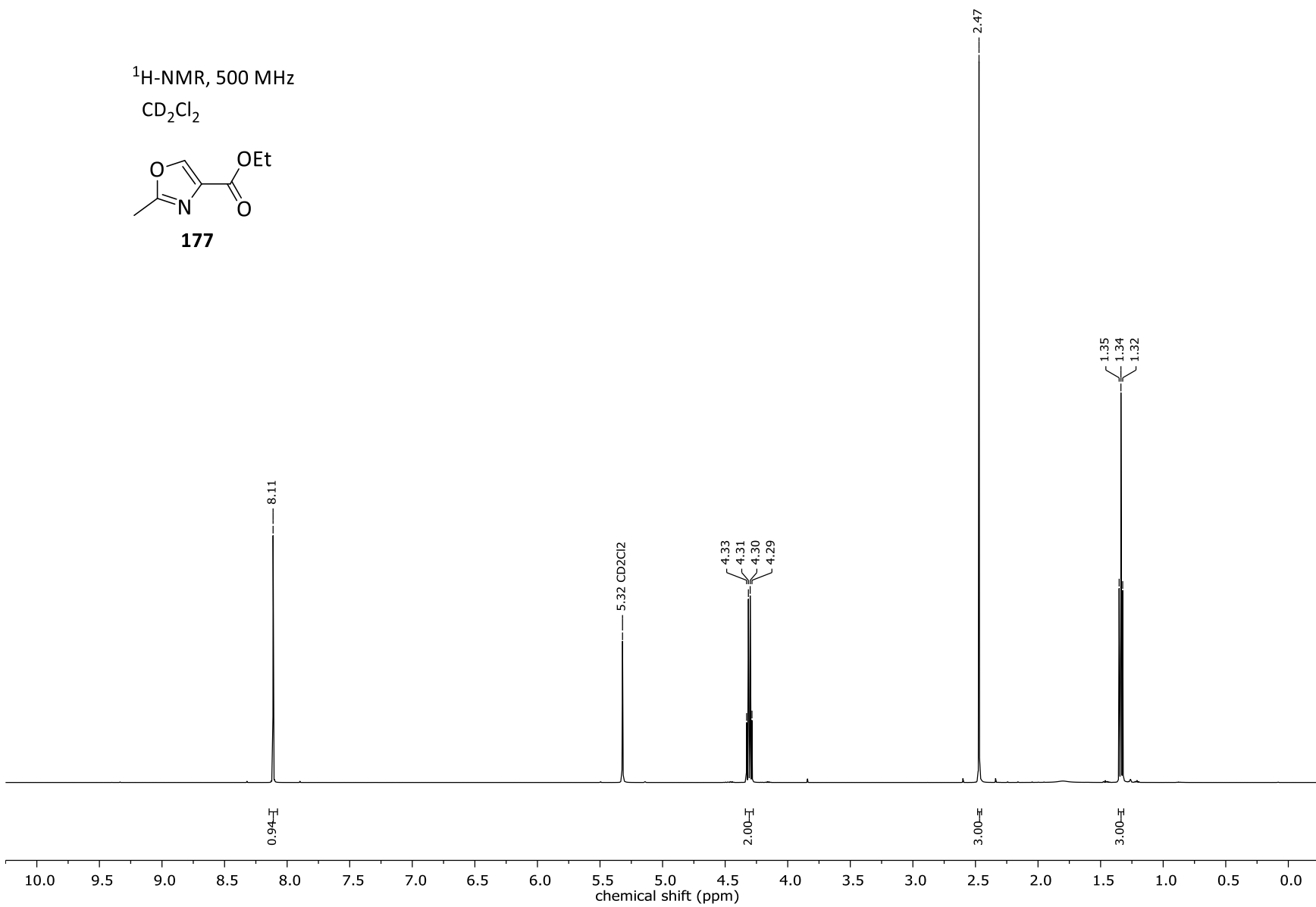
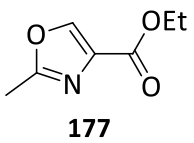


$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3

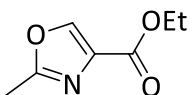




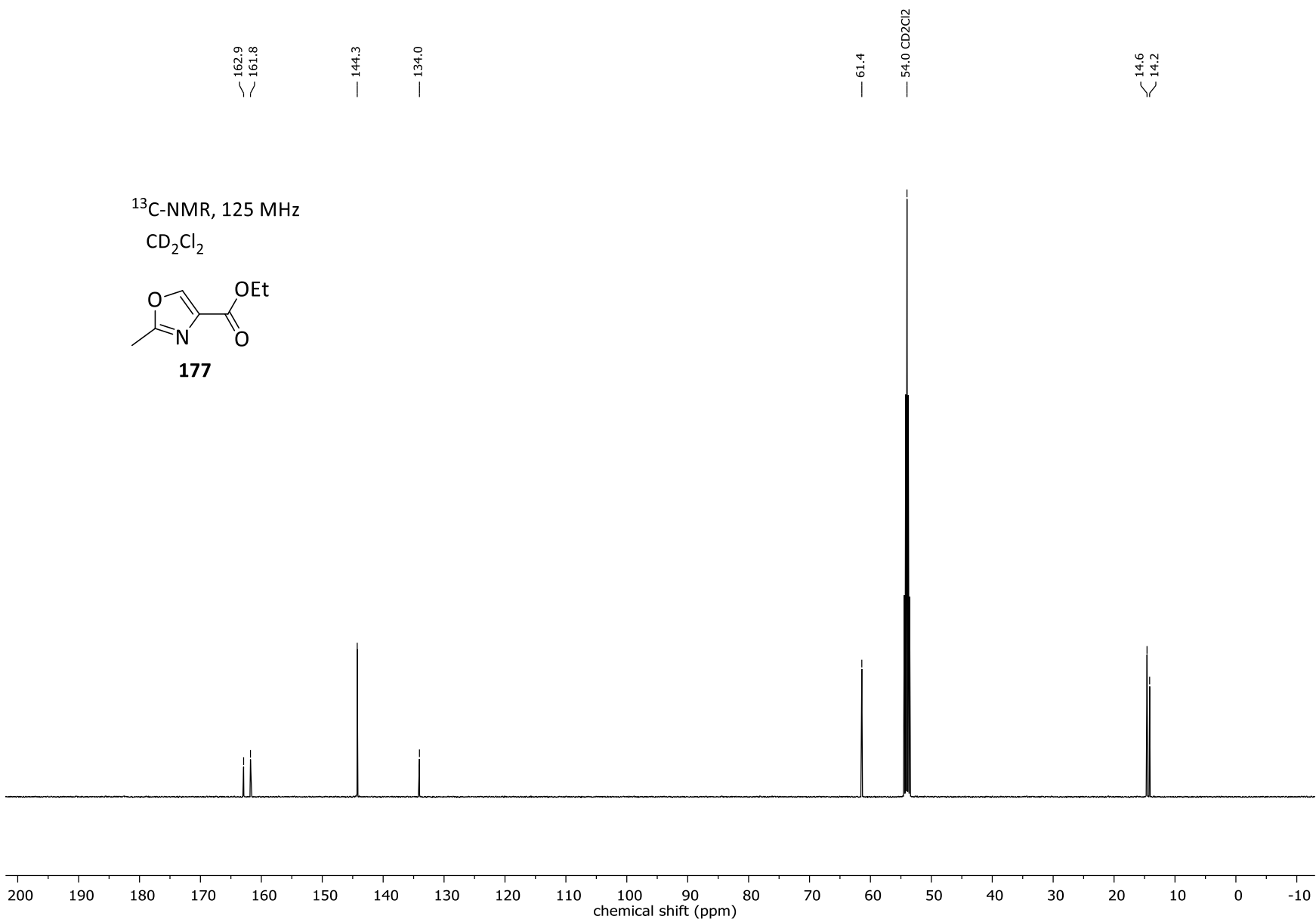
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CD_2Cl_2



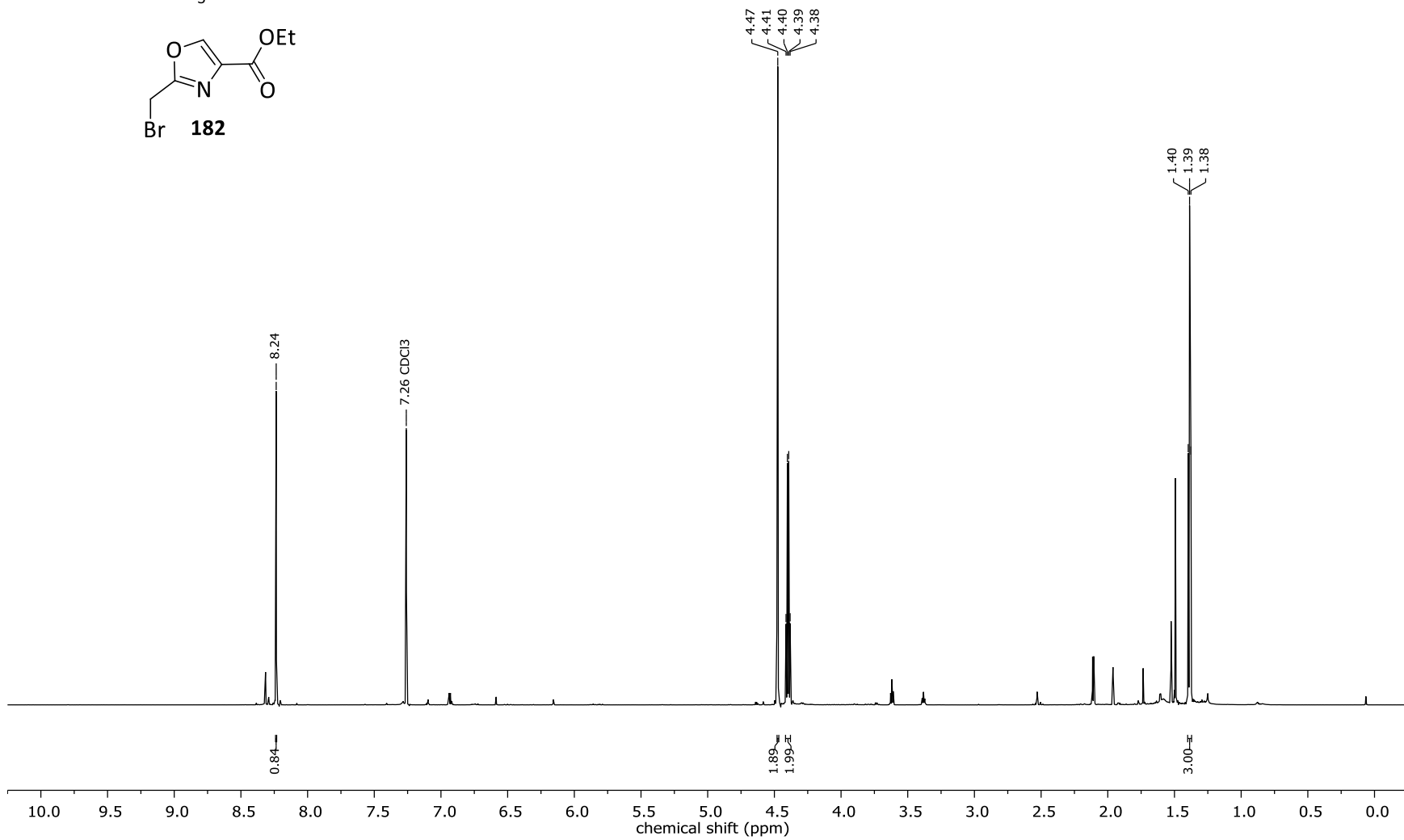
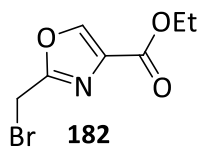
¹³C-NMR, 125 MHz
CD₂Cl₂



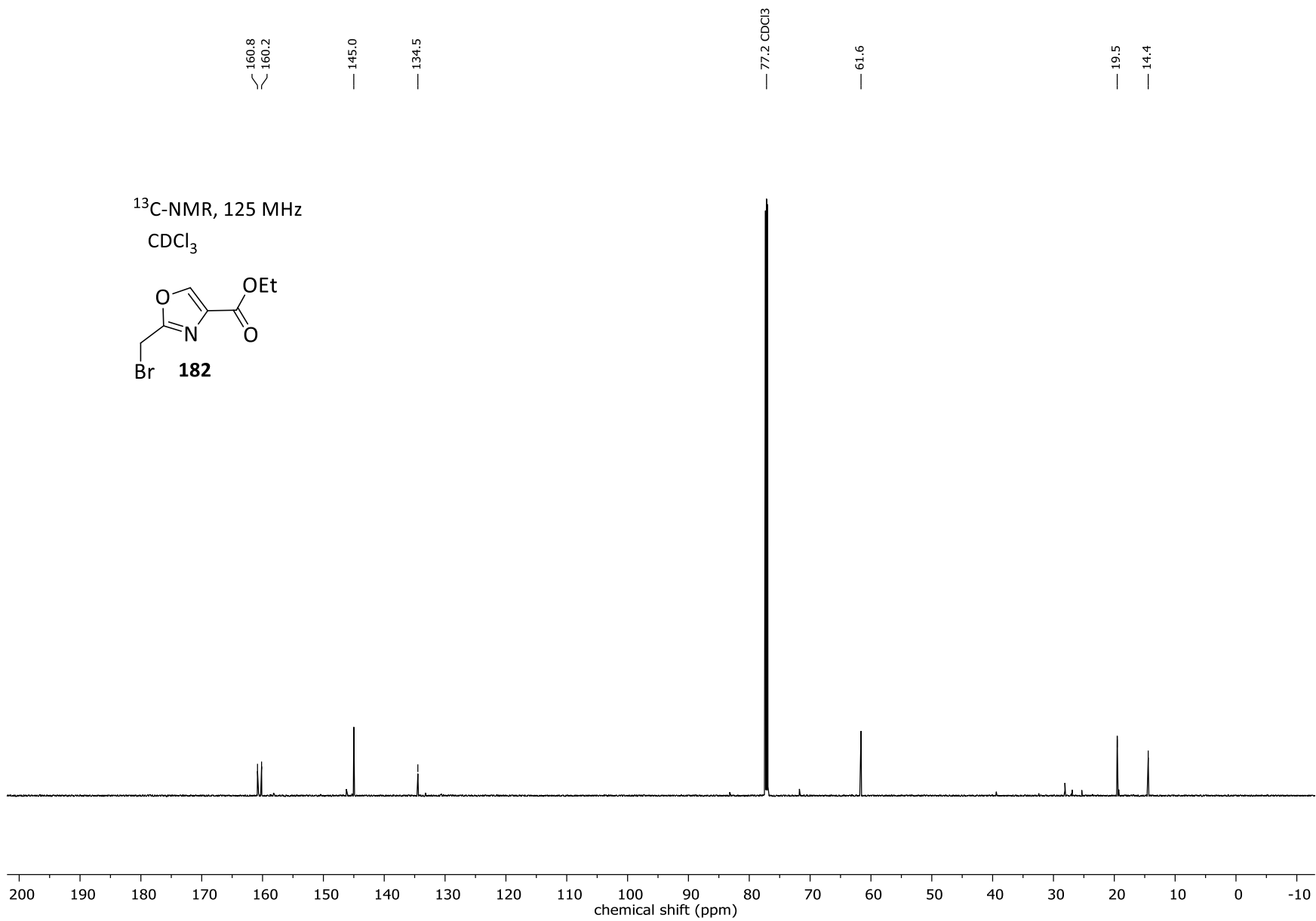
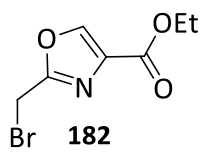
177

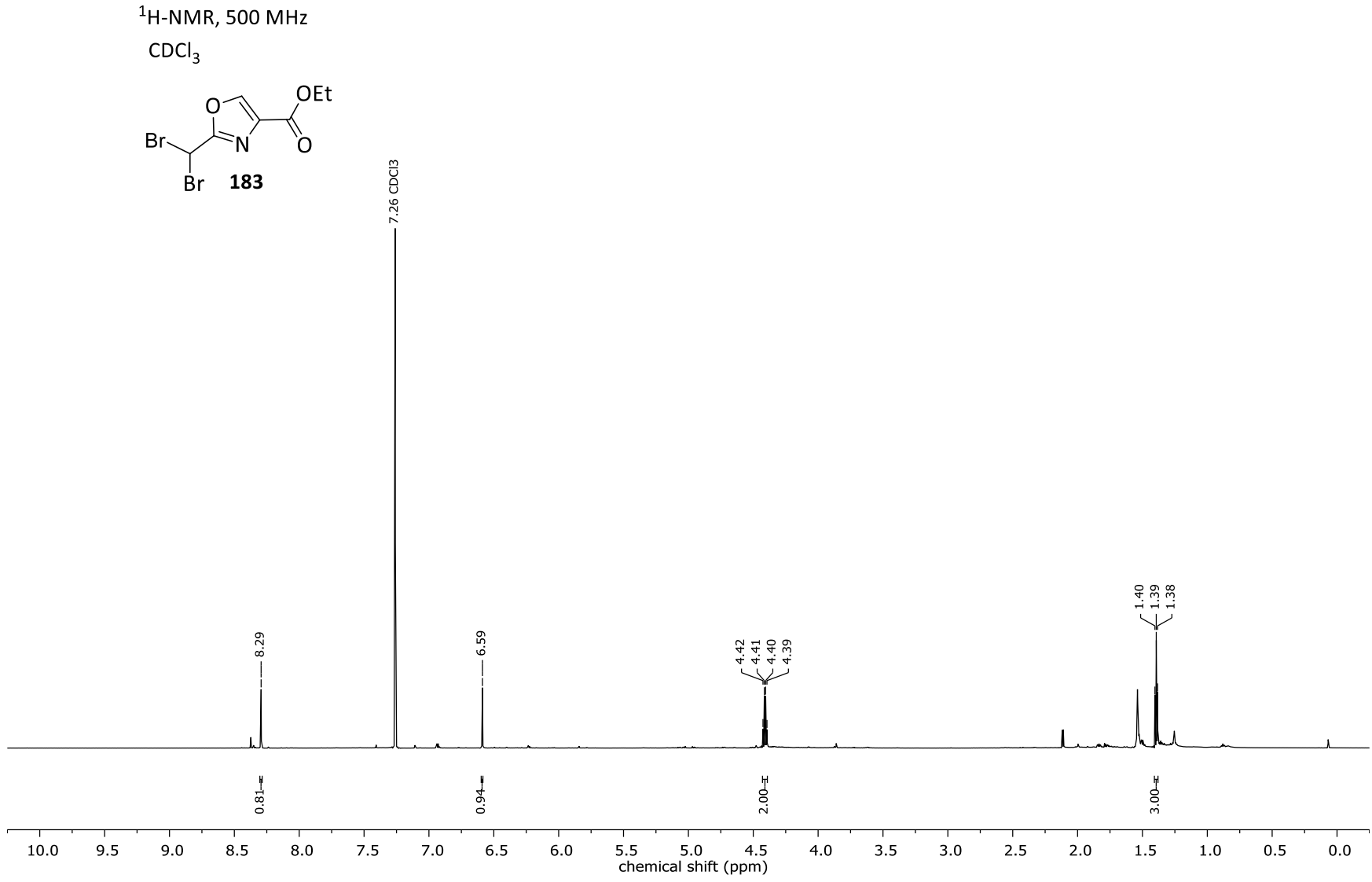


$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3

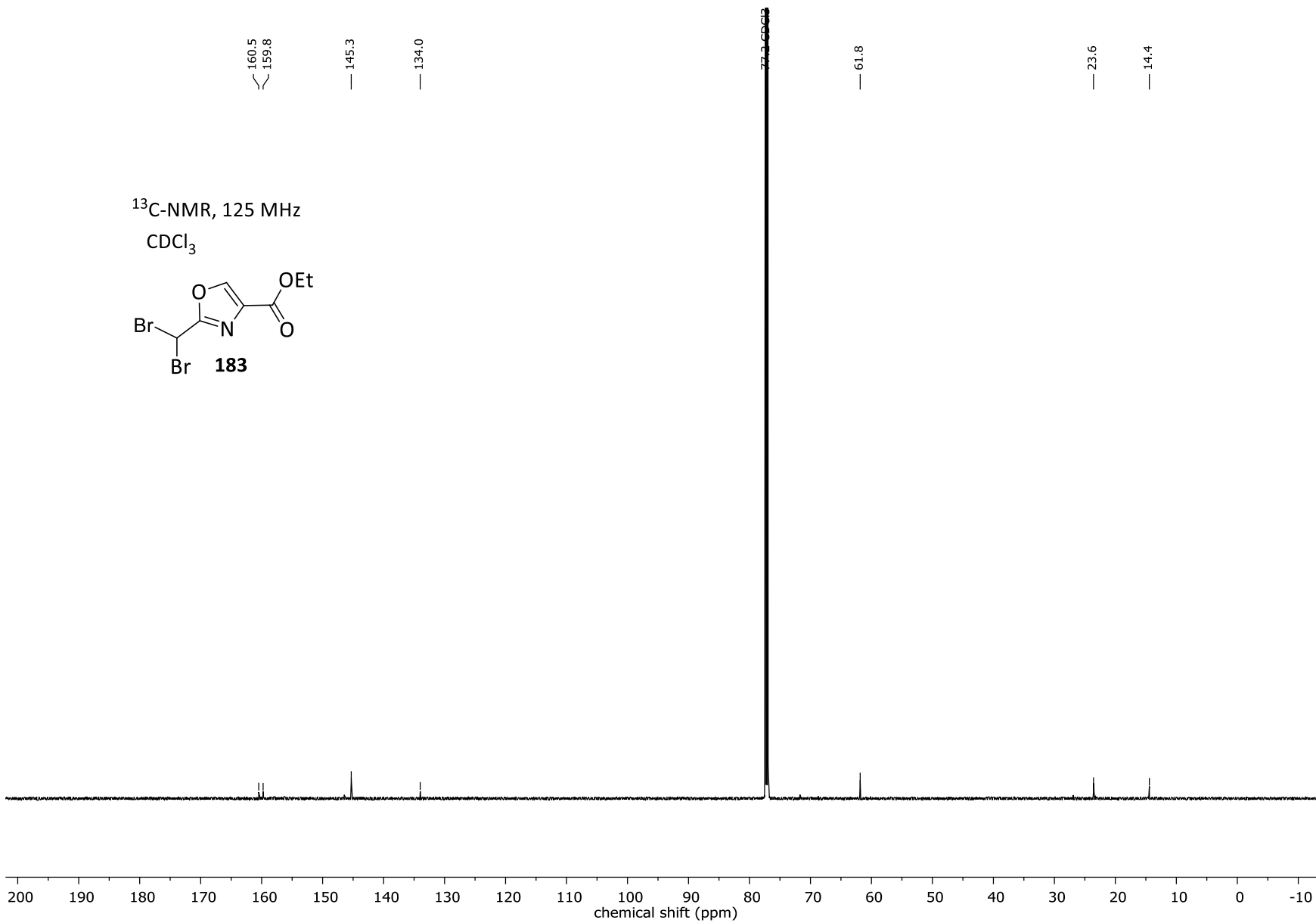
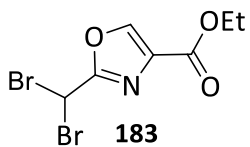


¹³C-NMR, 125 MHz
CDCl₃

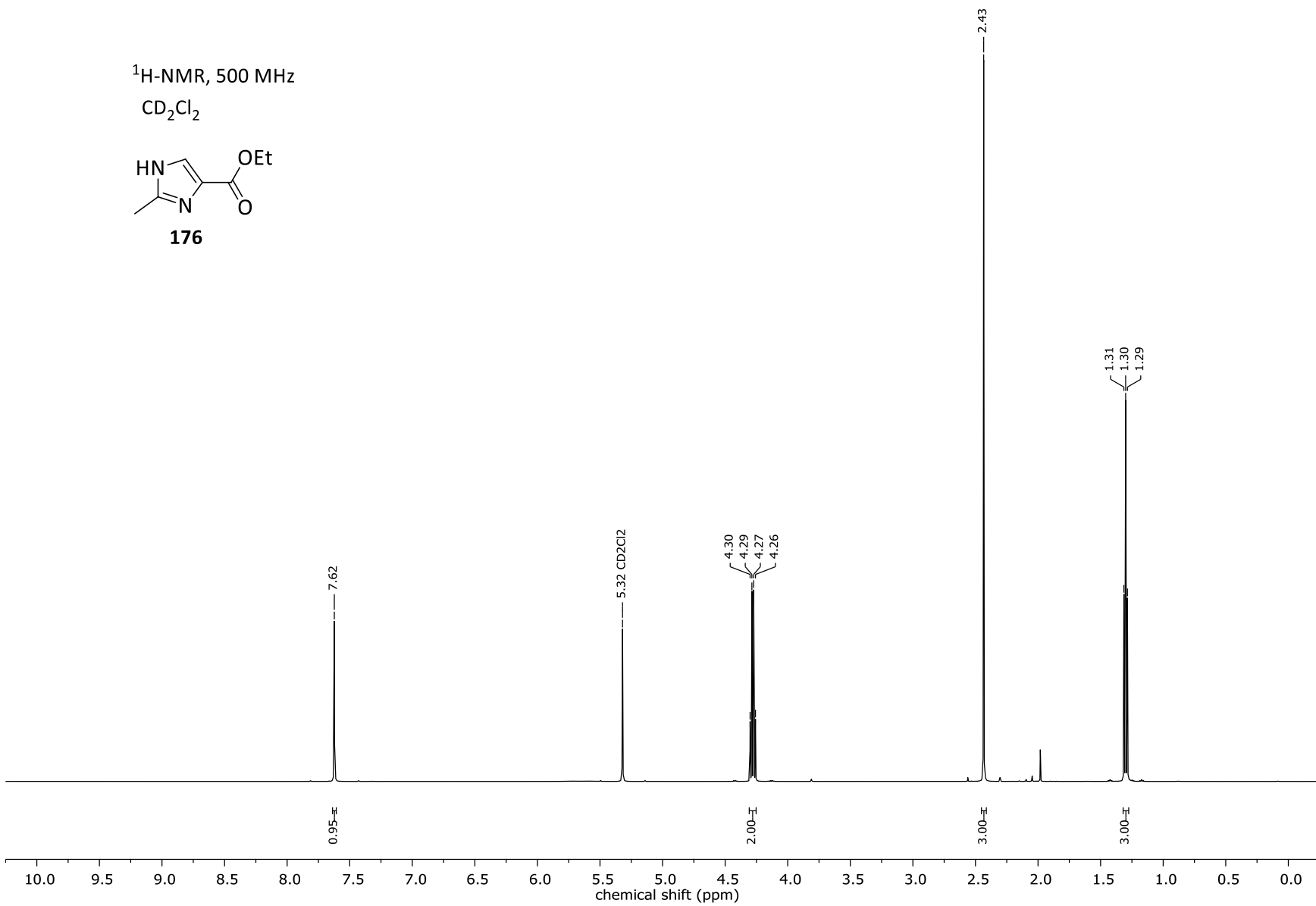
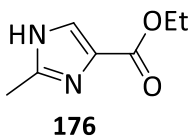


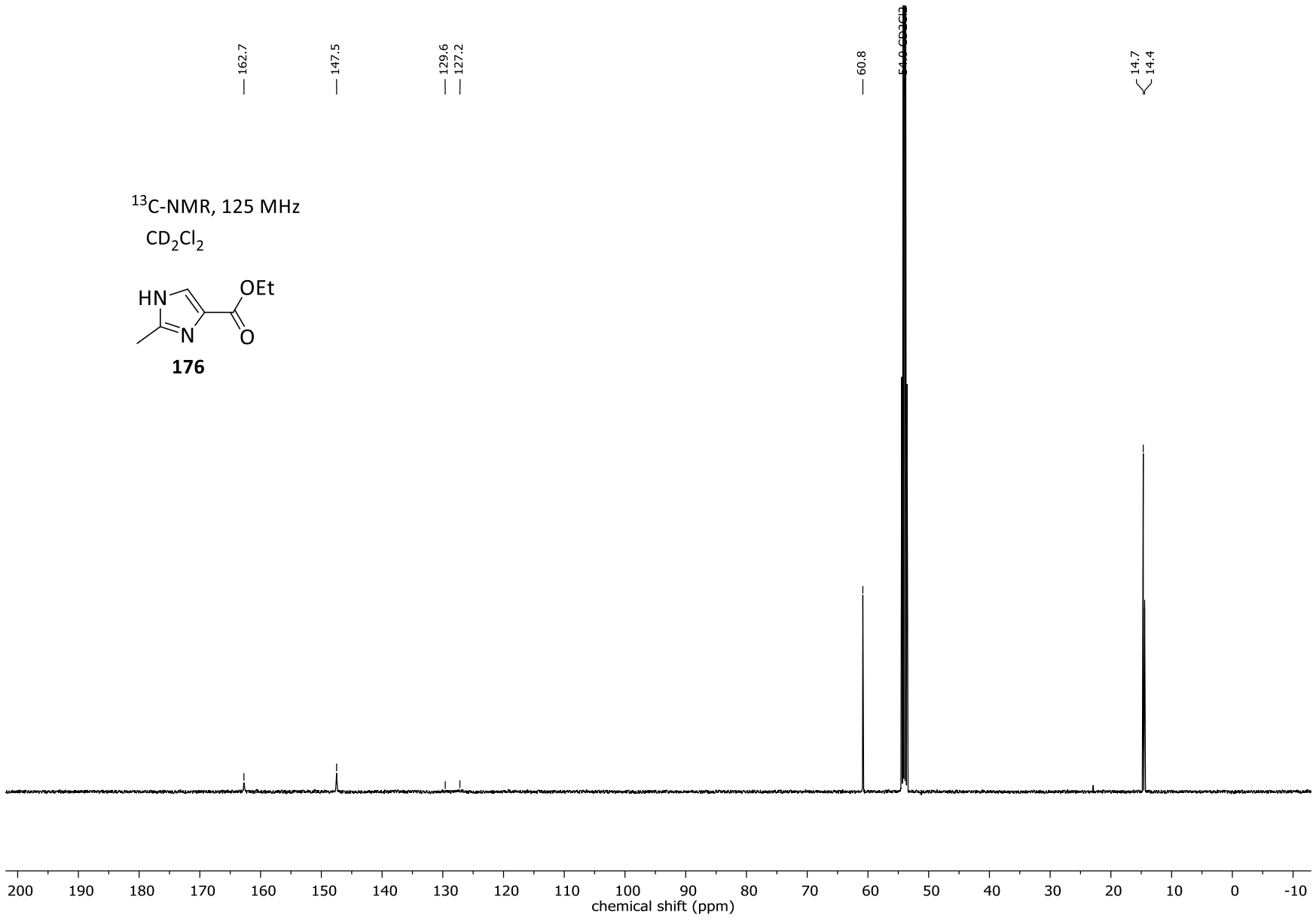


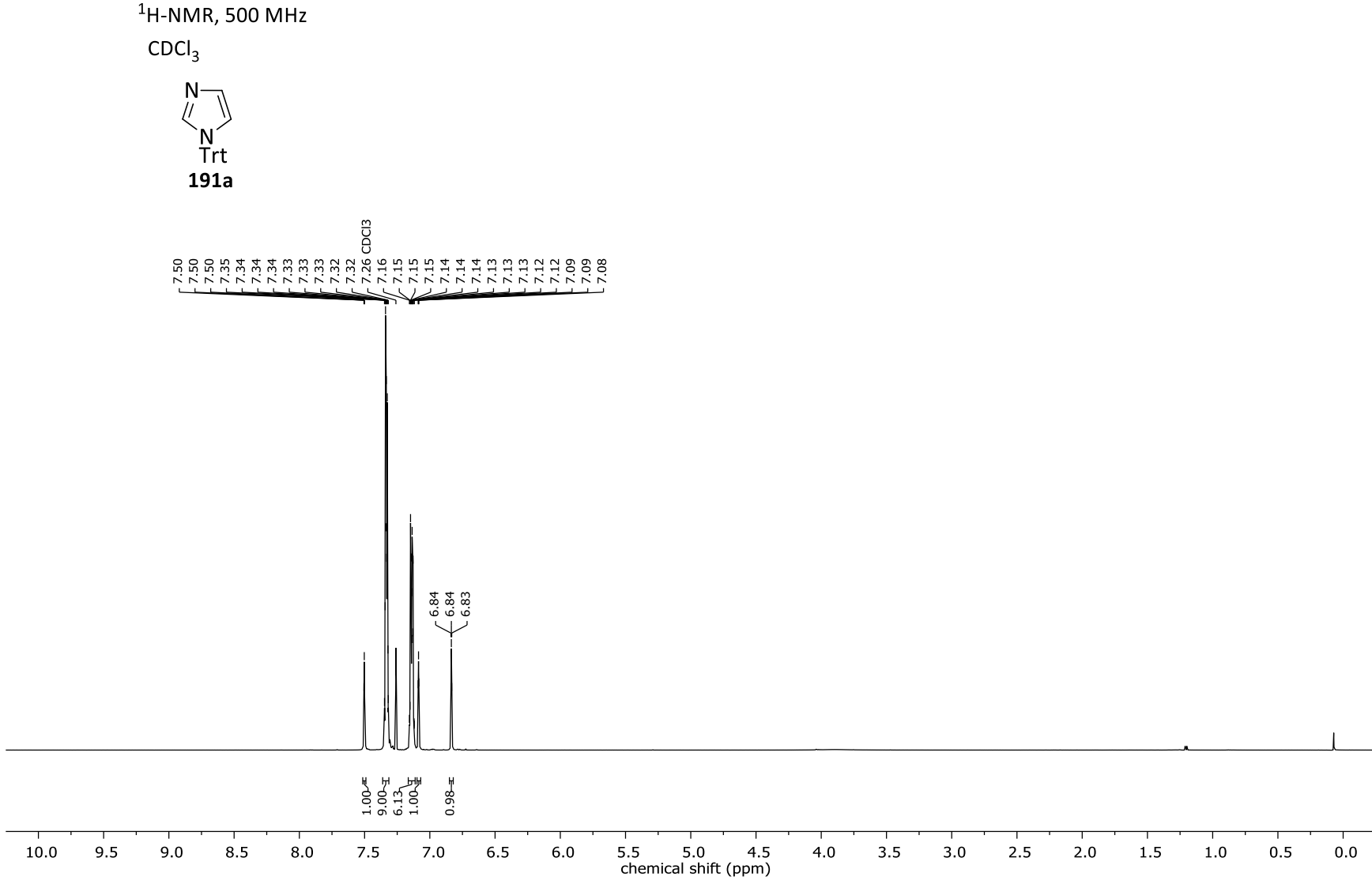
¹³C-NMR, 125 MHz
CDCl₃

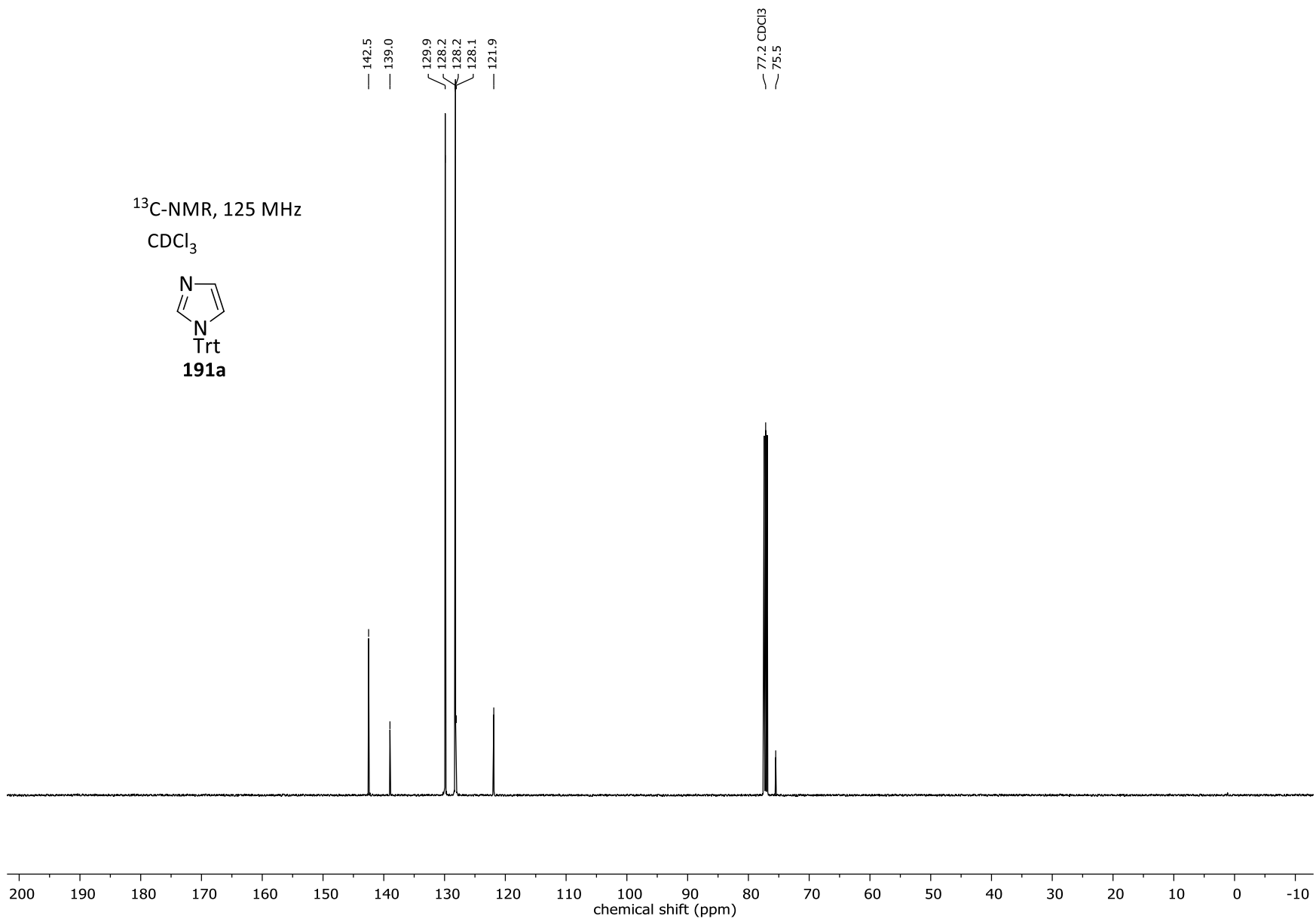


$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CD_2Cl_2

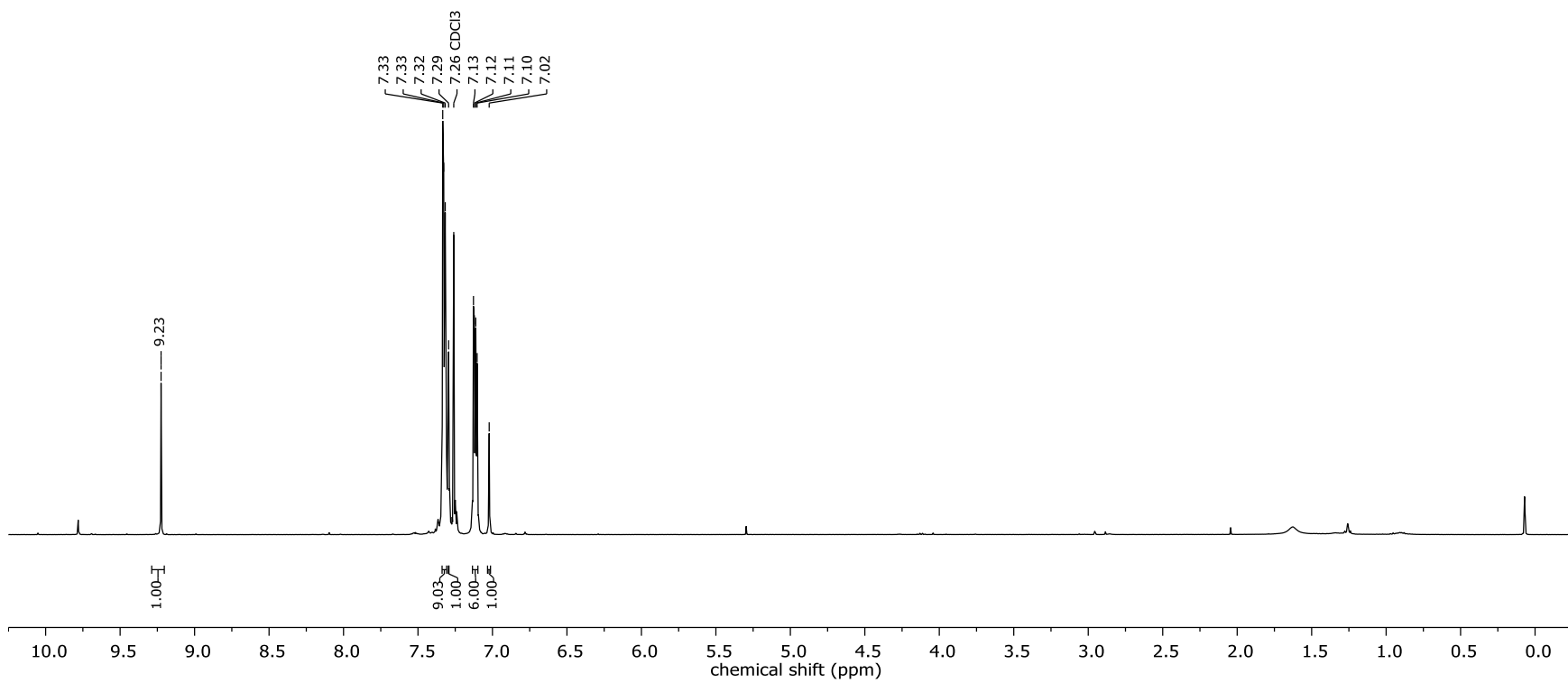
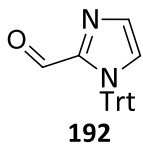


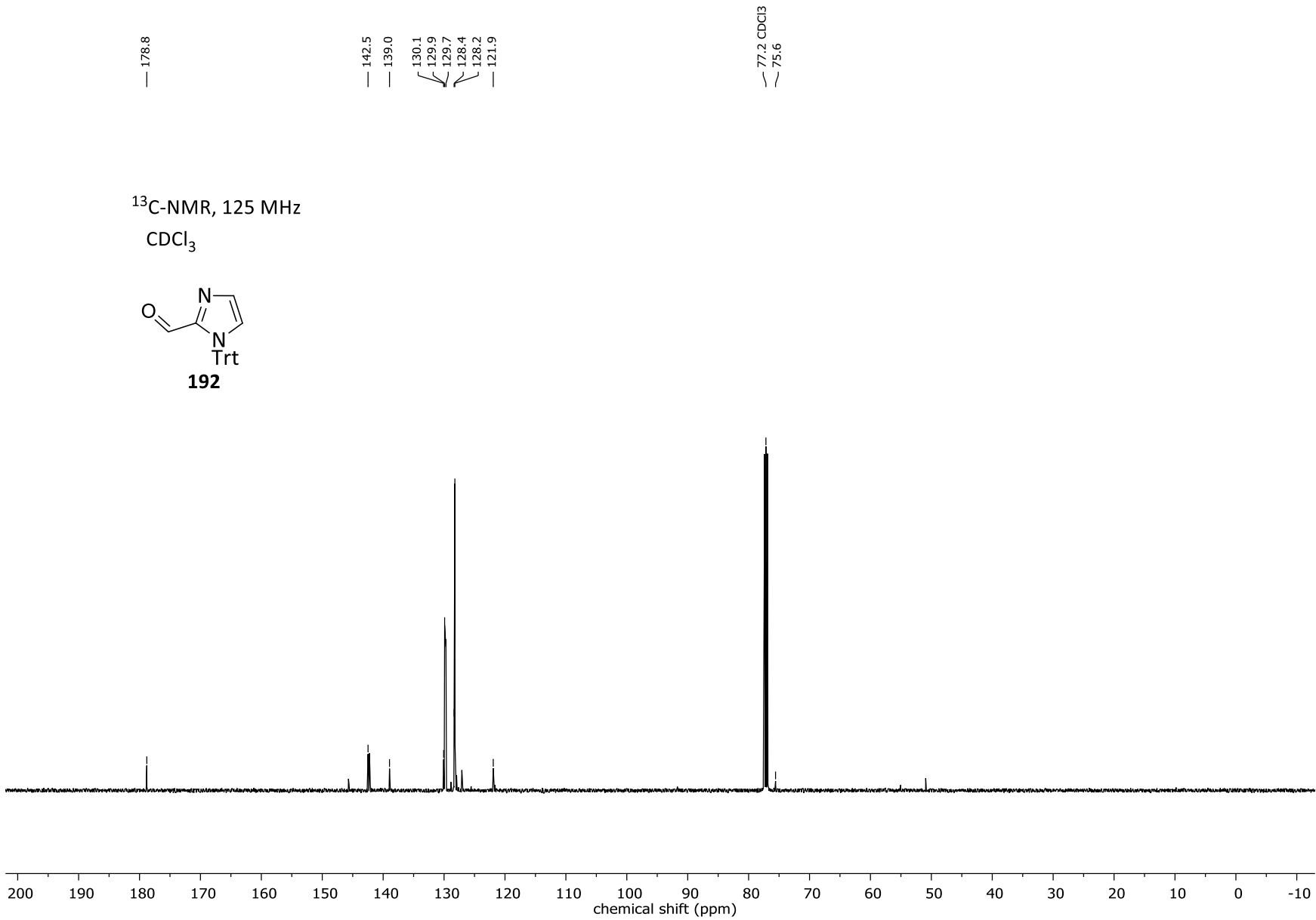


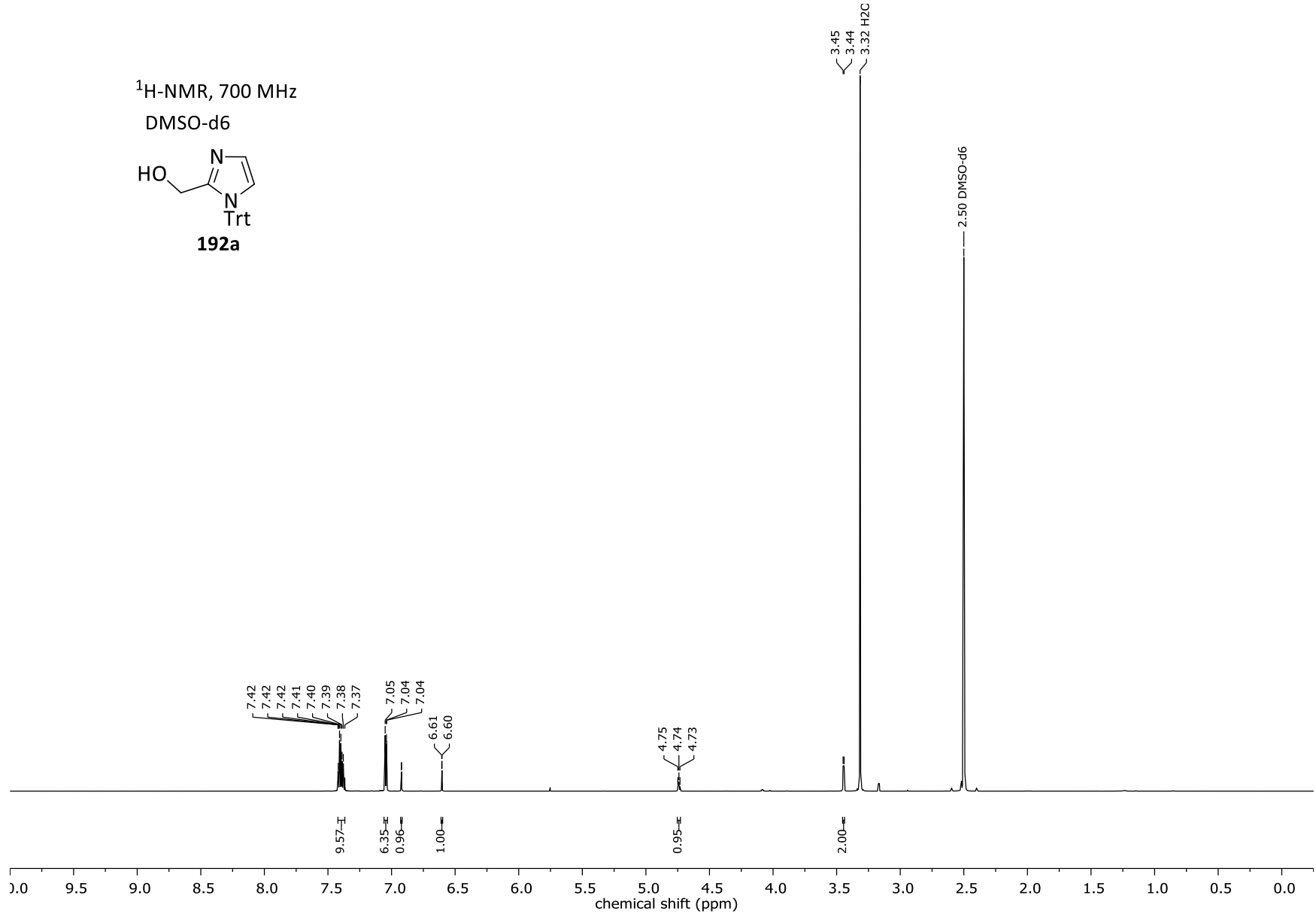


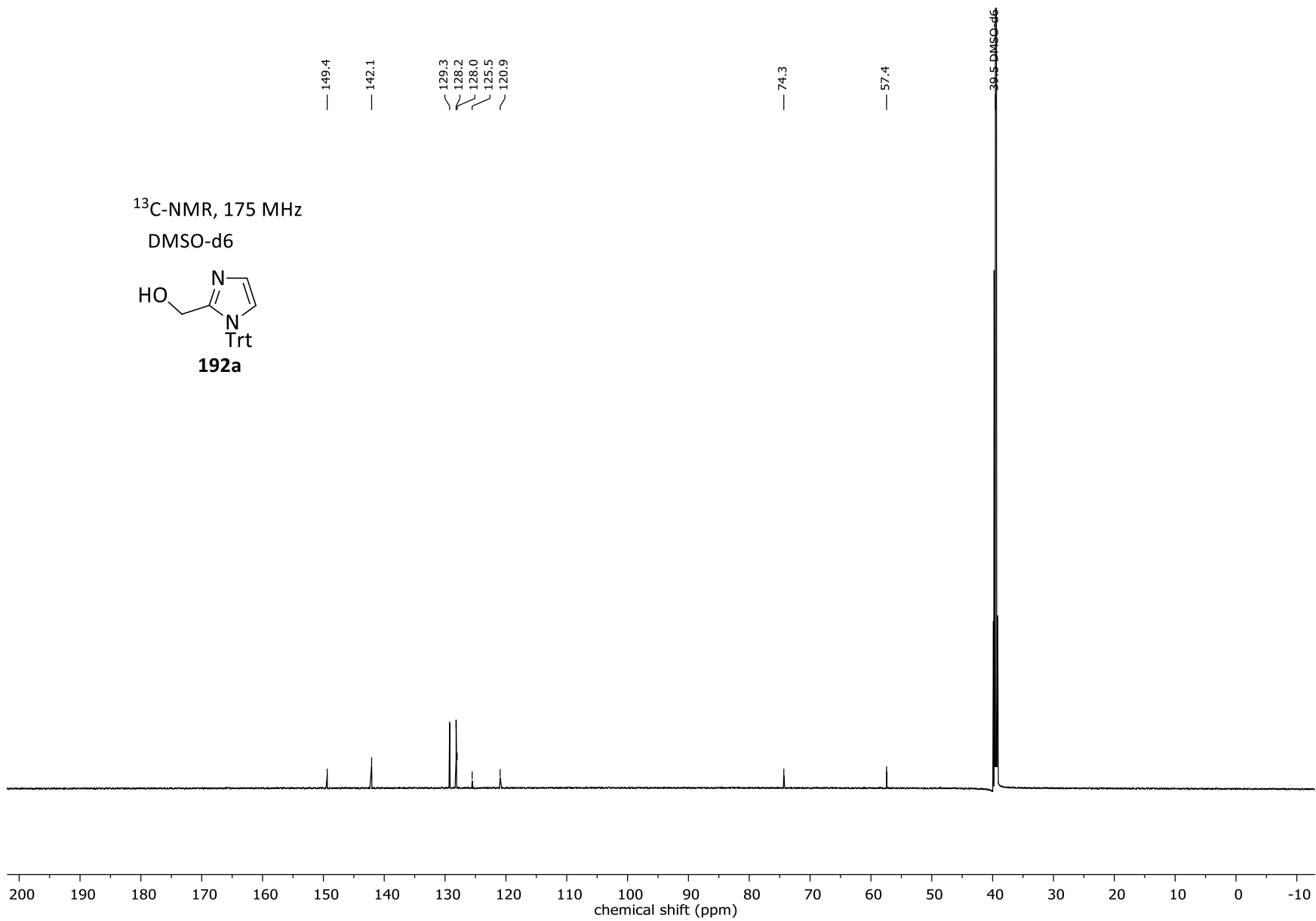


$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3

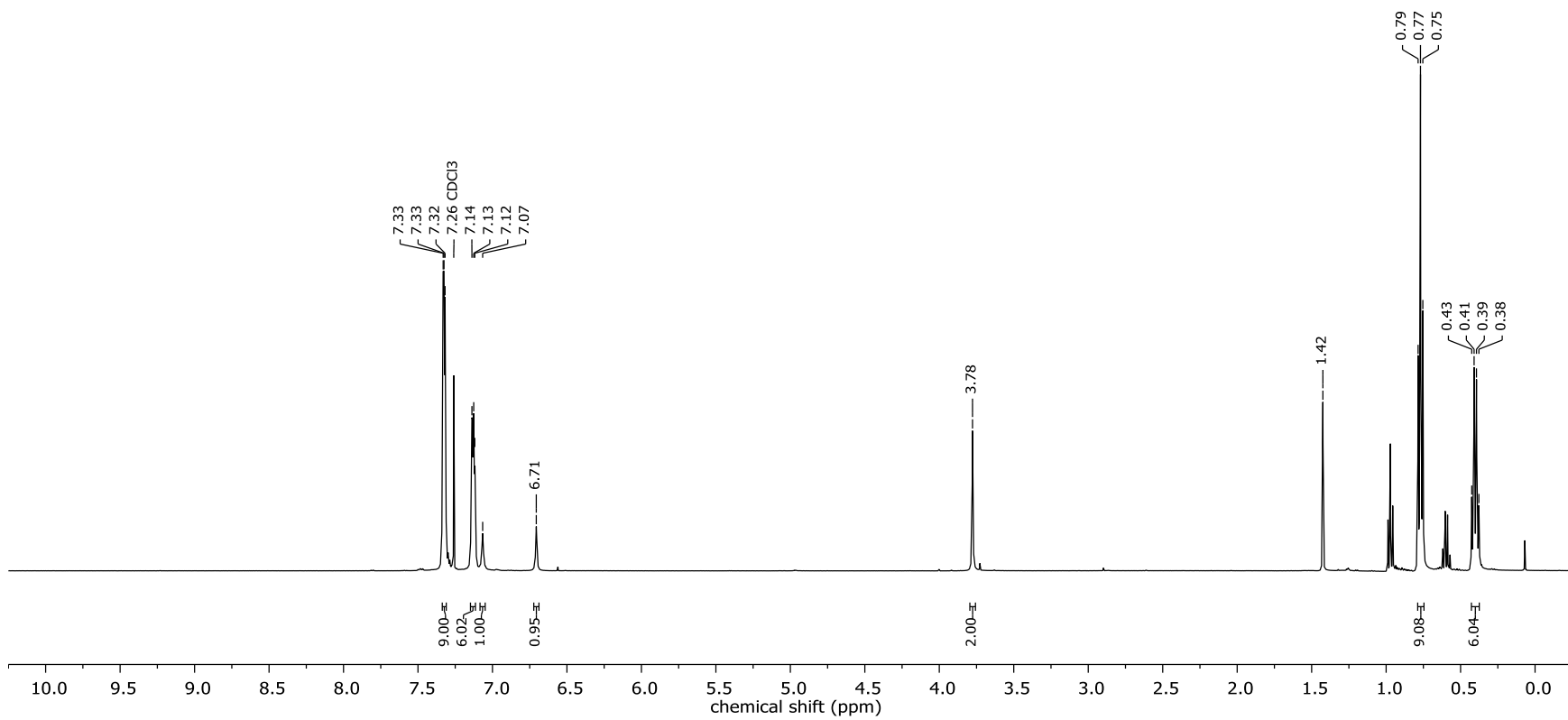
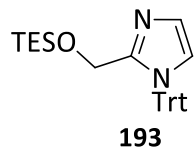


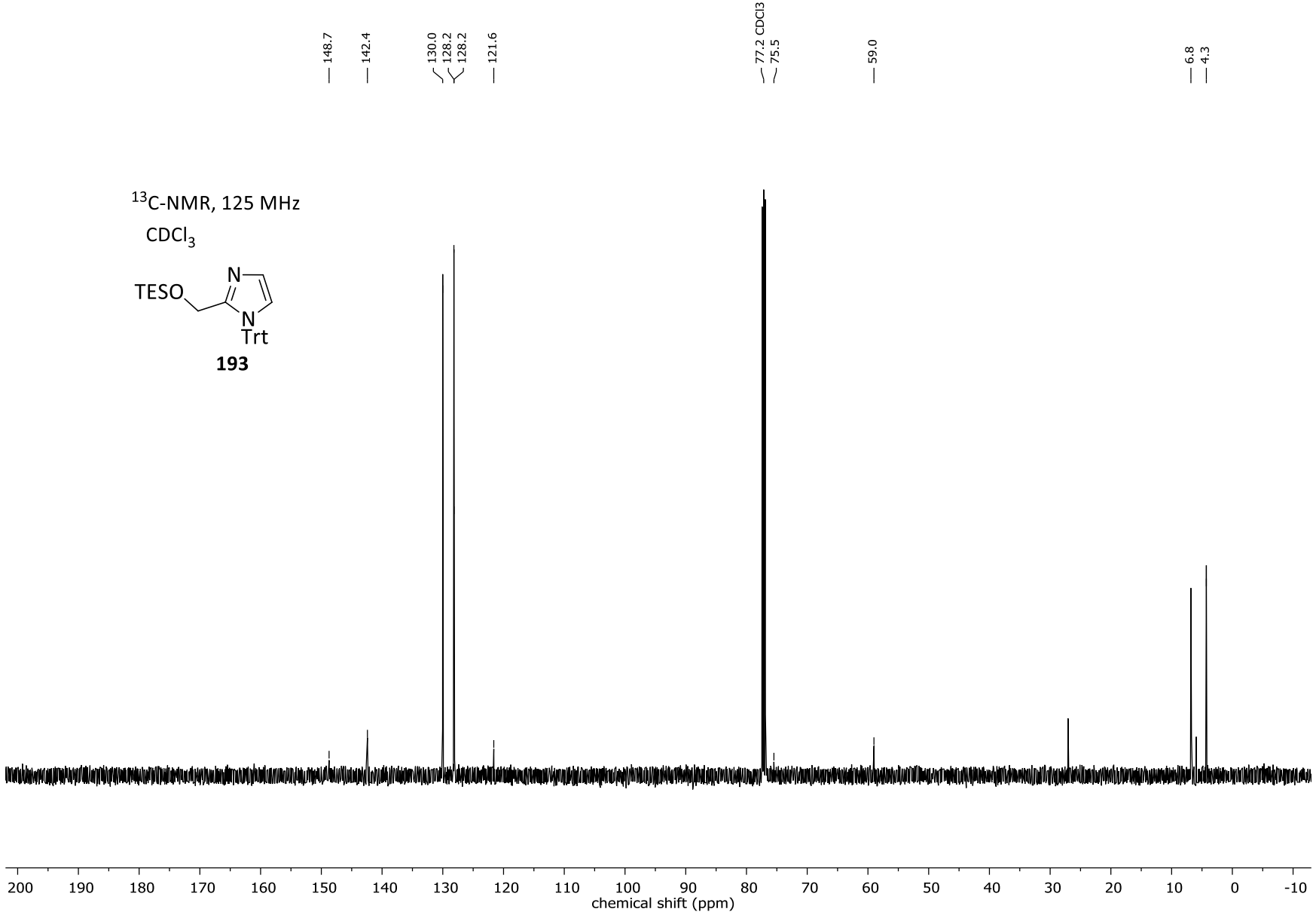


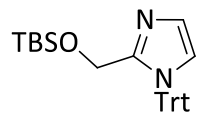




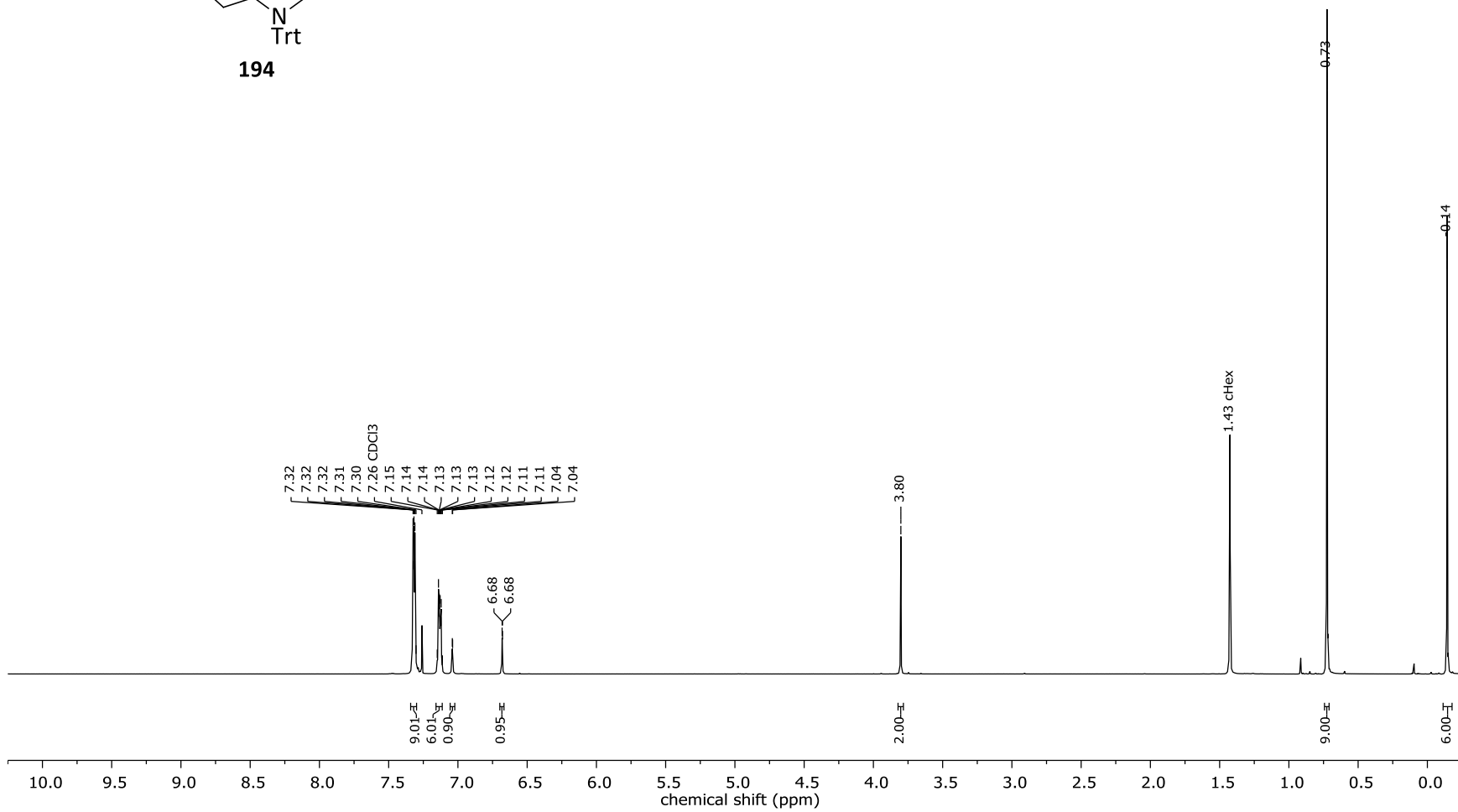
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3

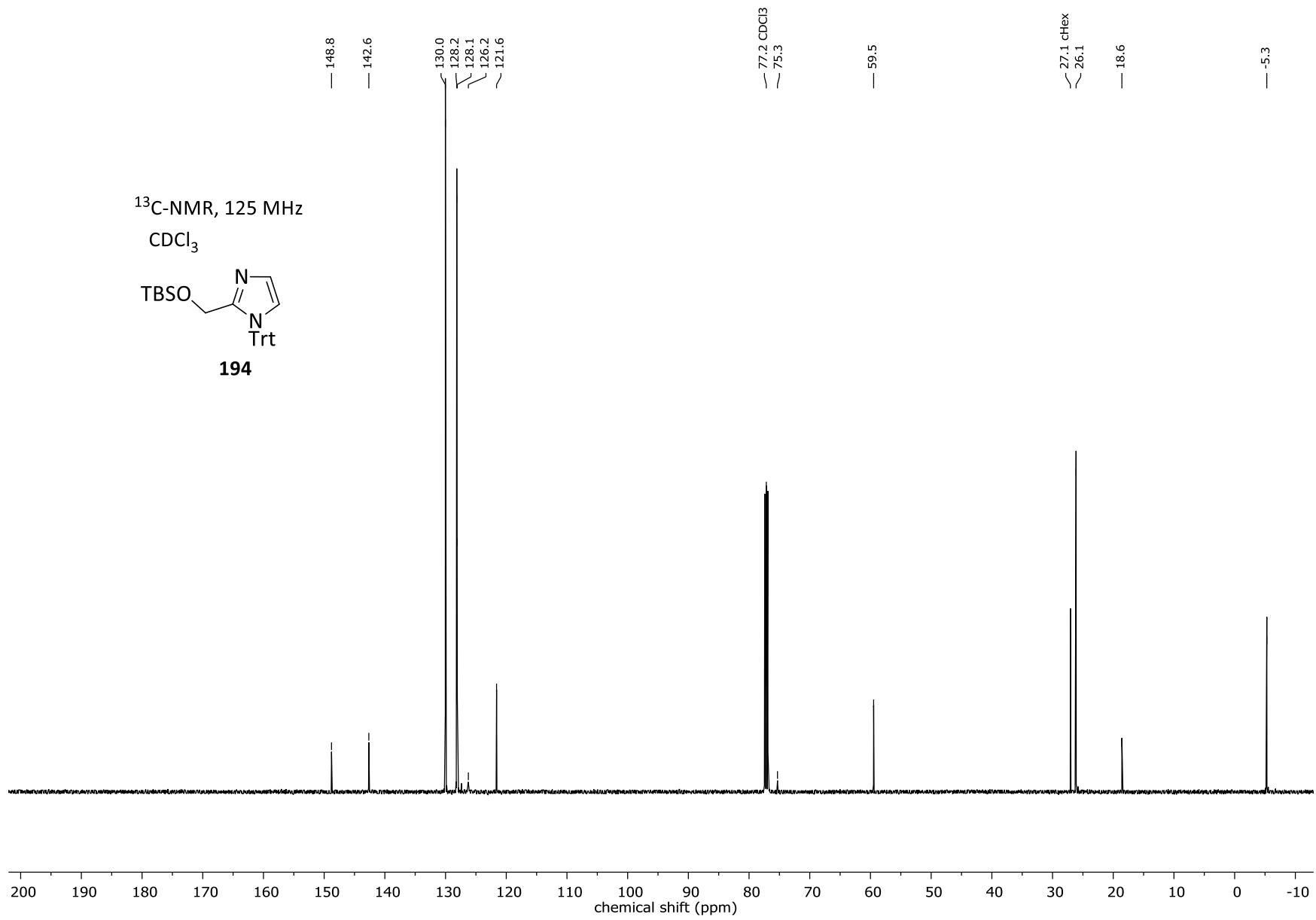


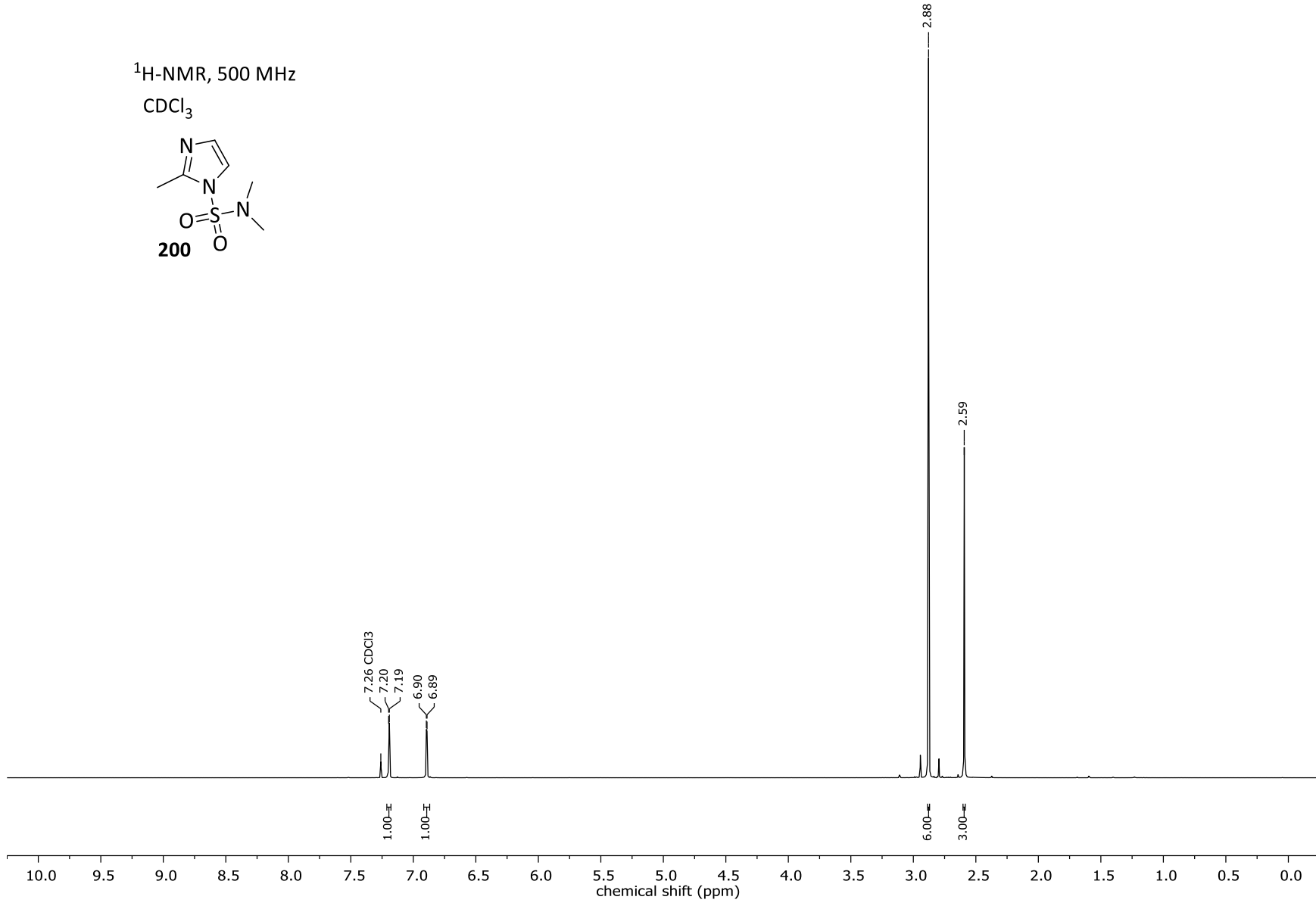


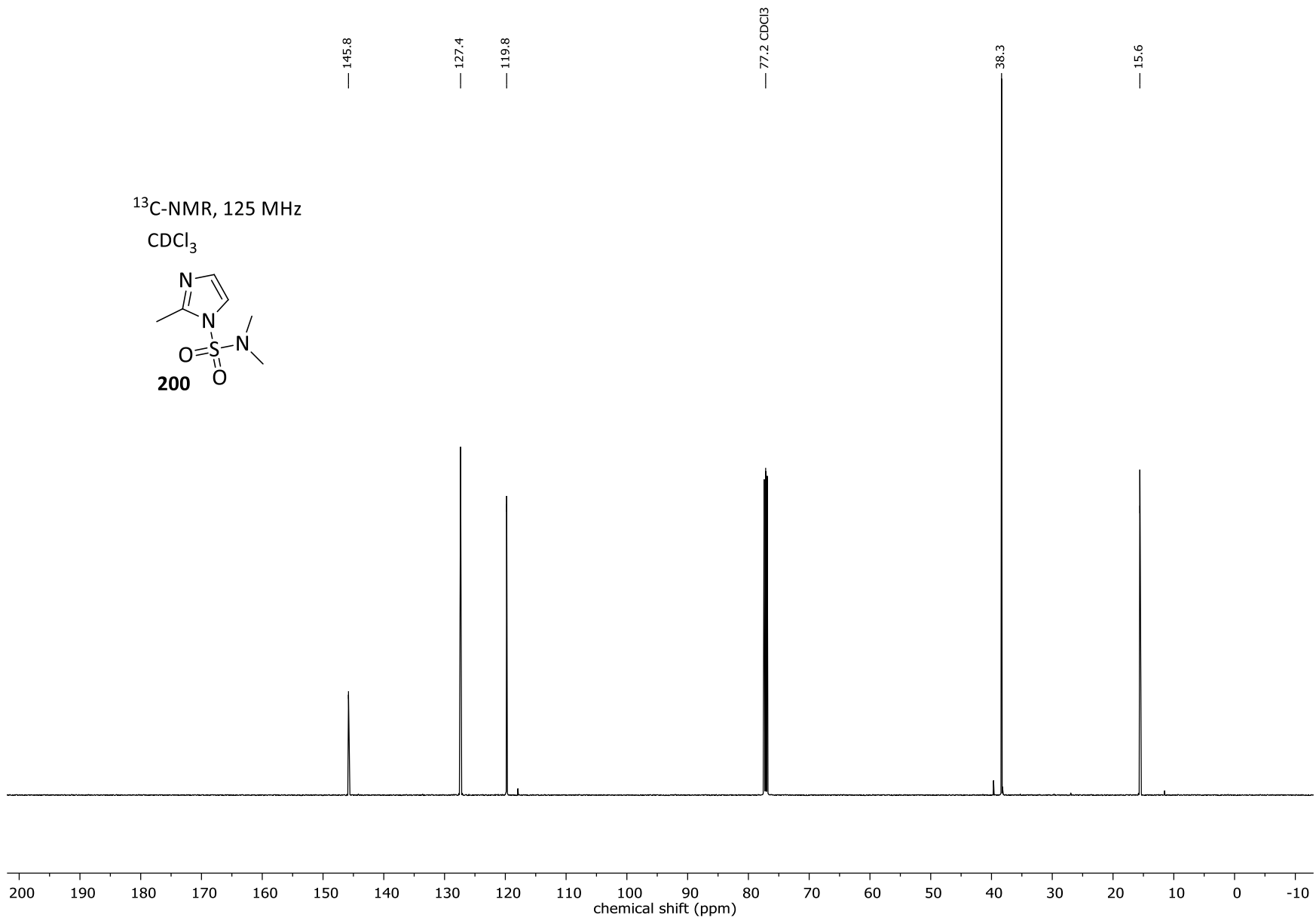
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz CDCl_3 

194

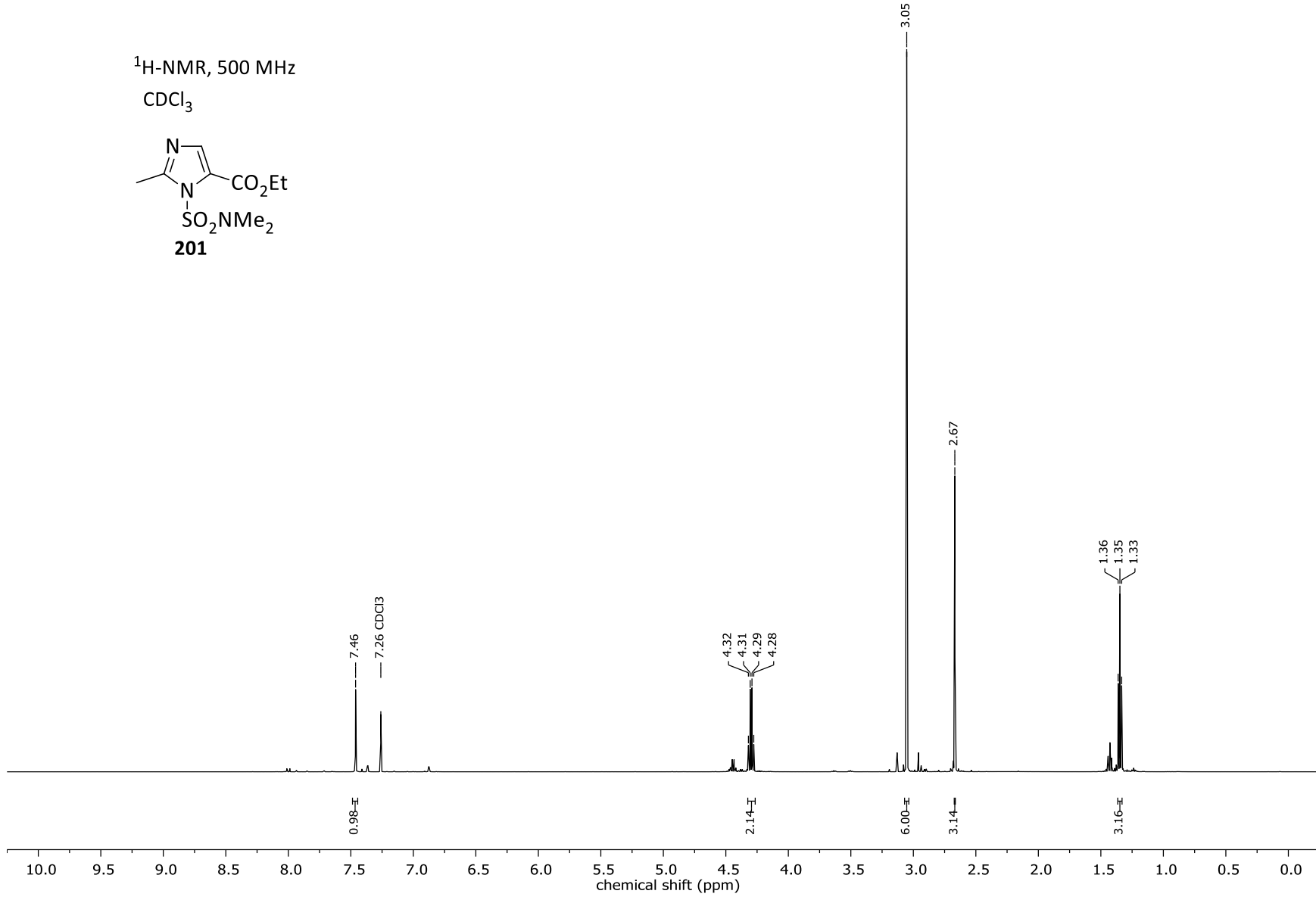
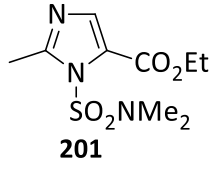


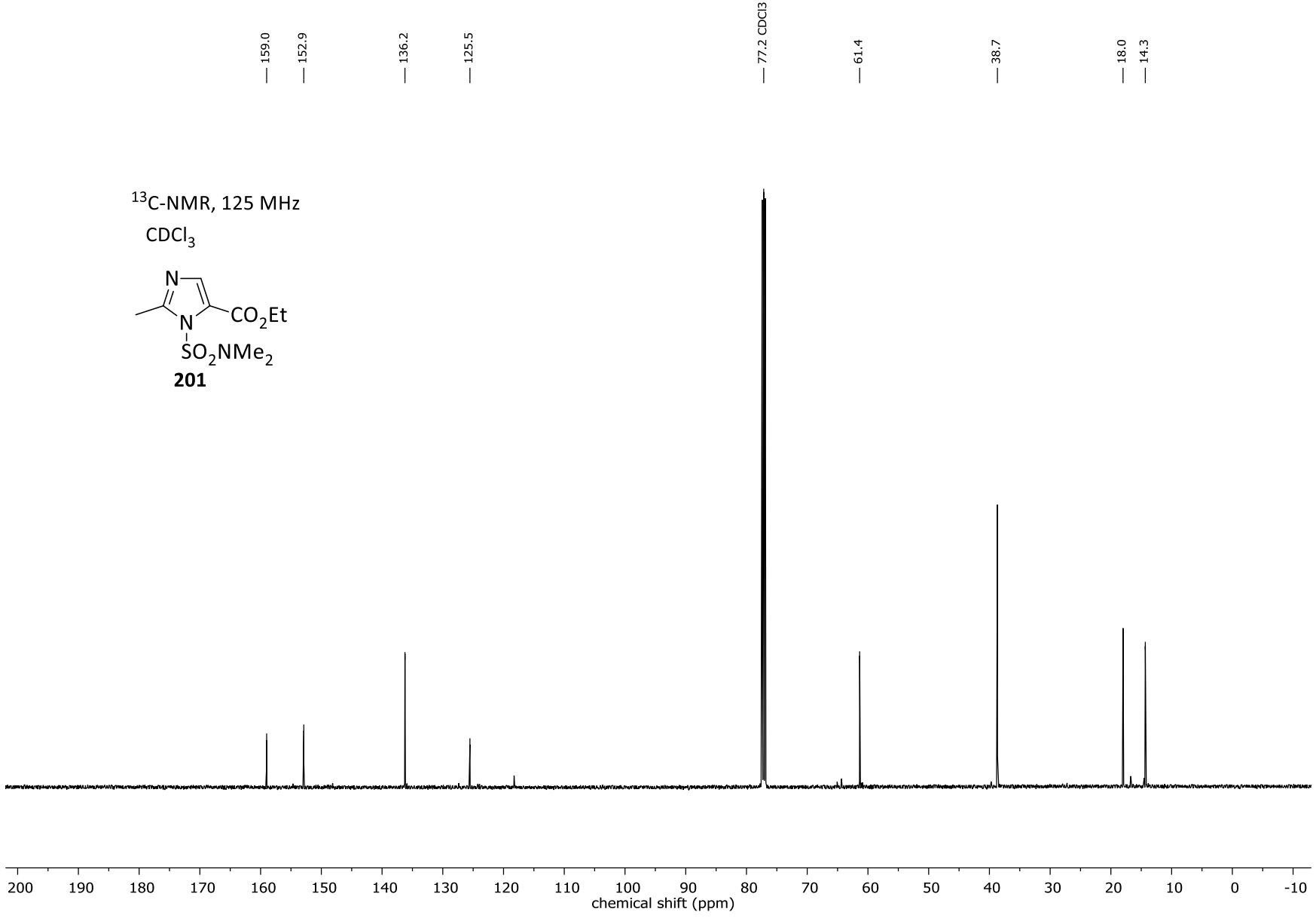




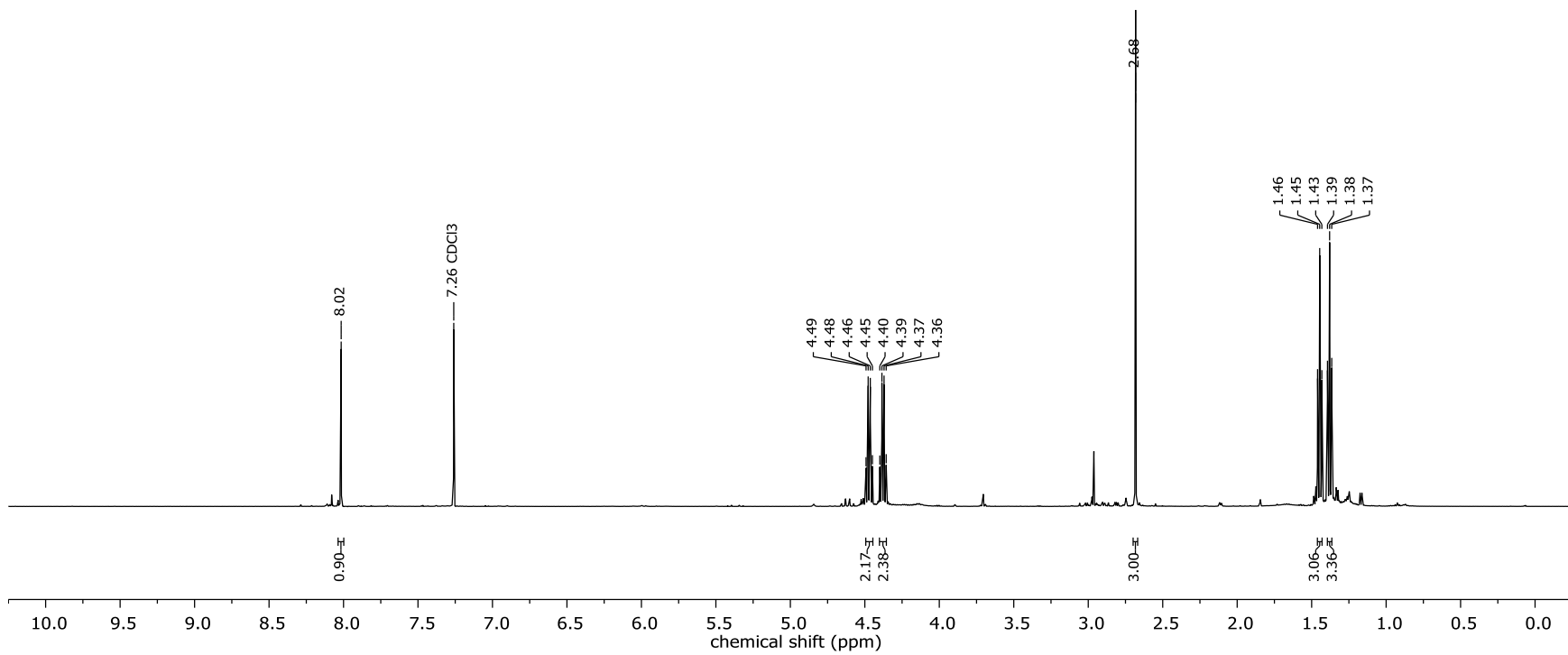
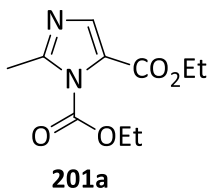


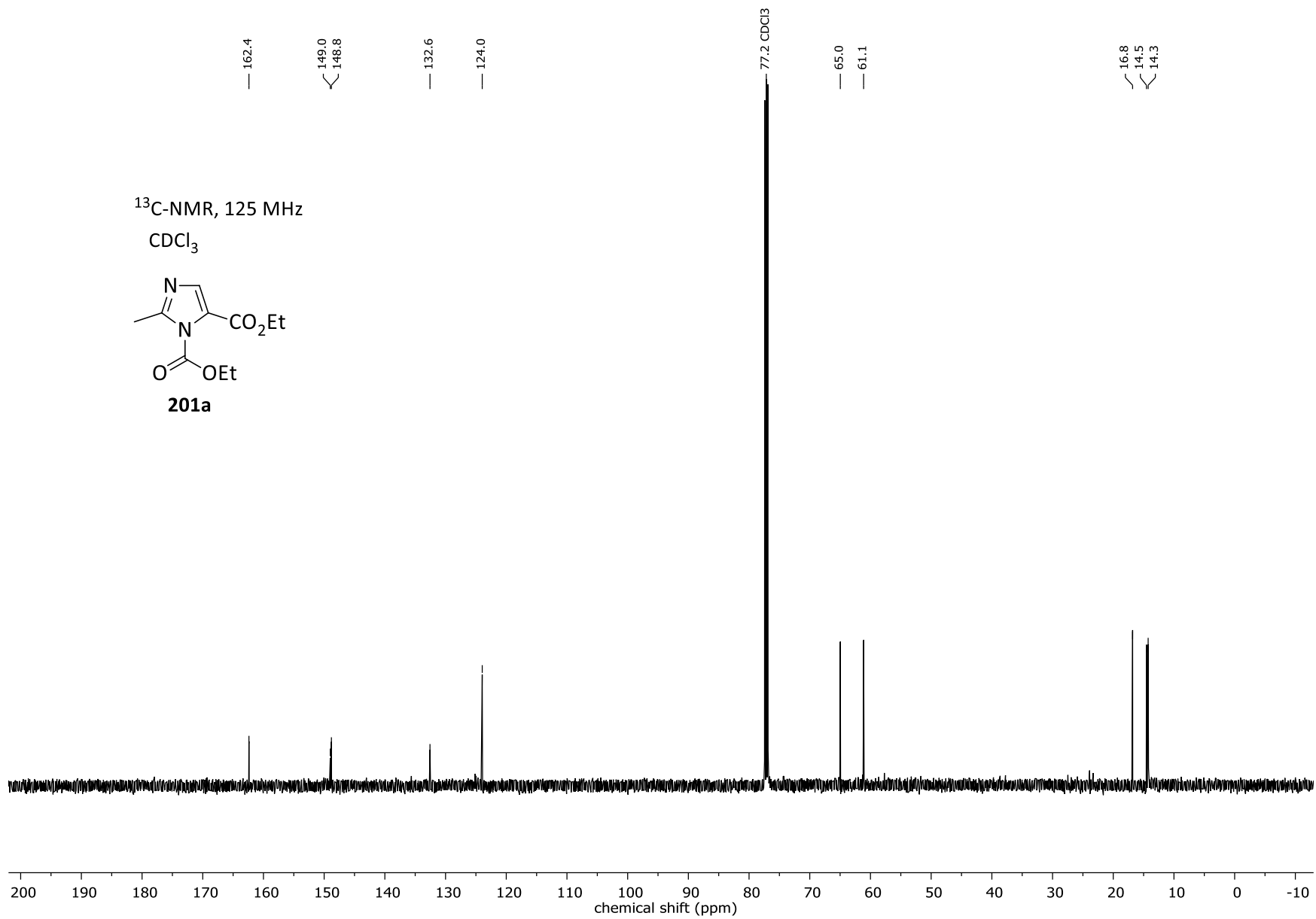
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3



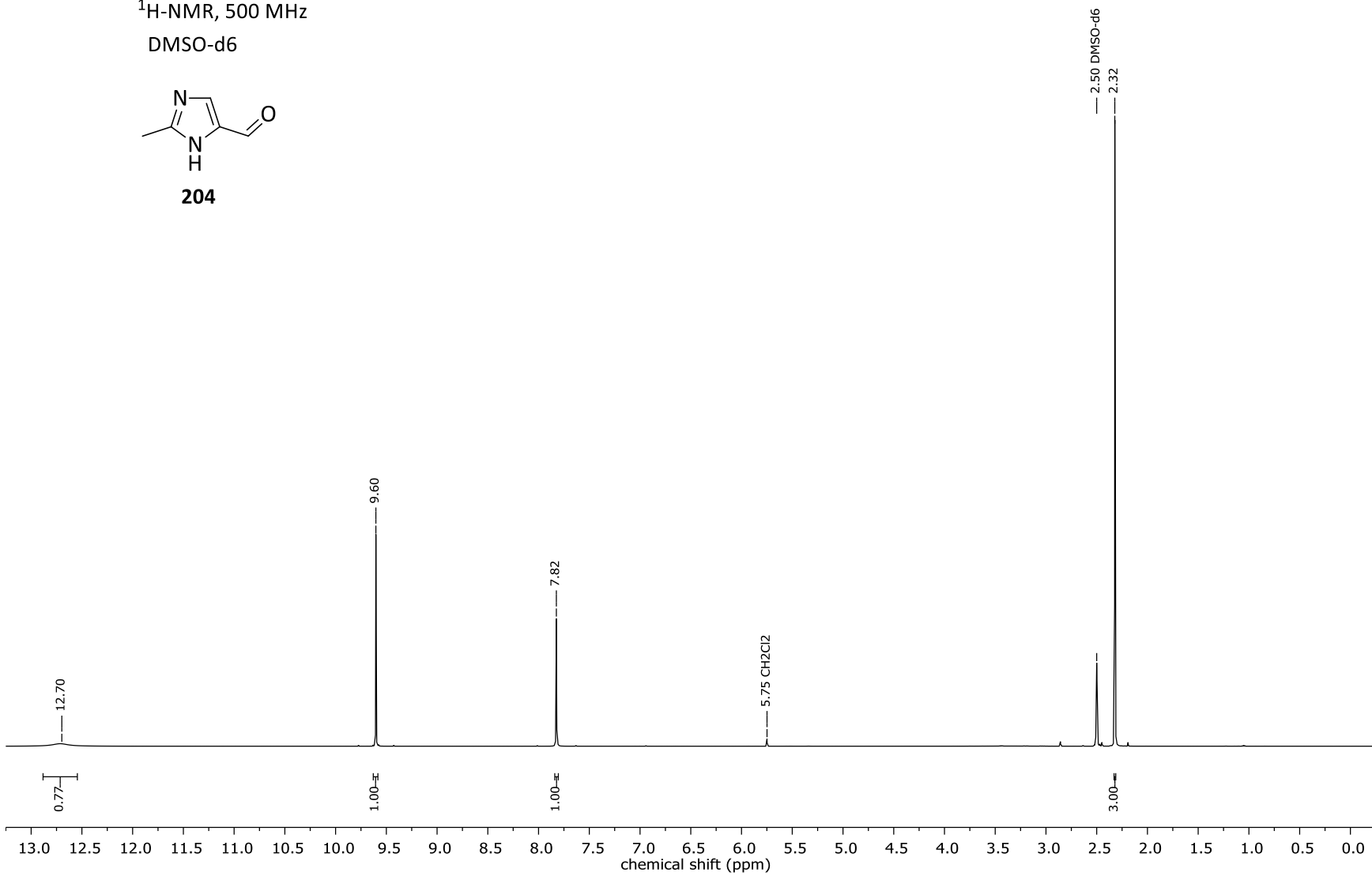
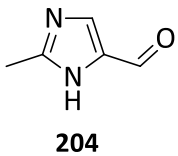


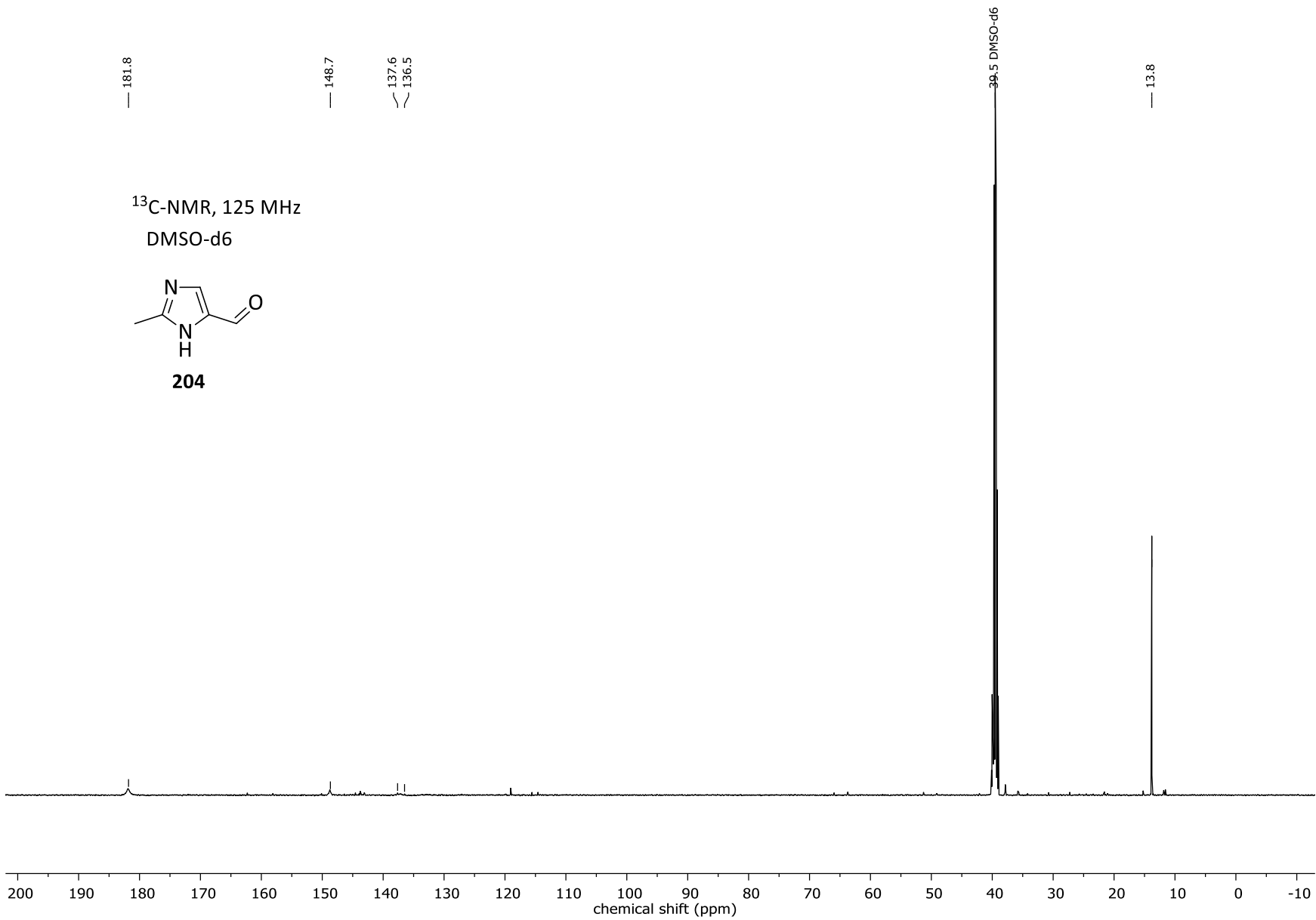
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3

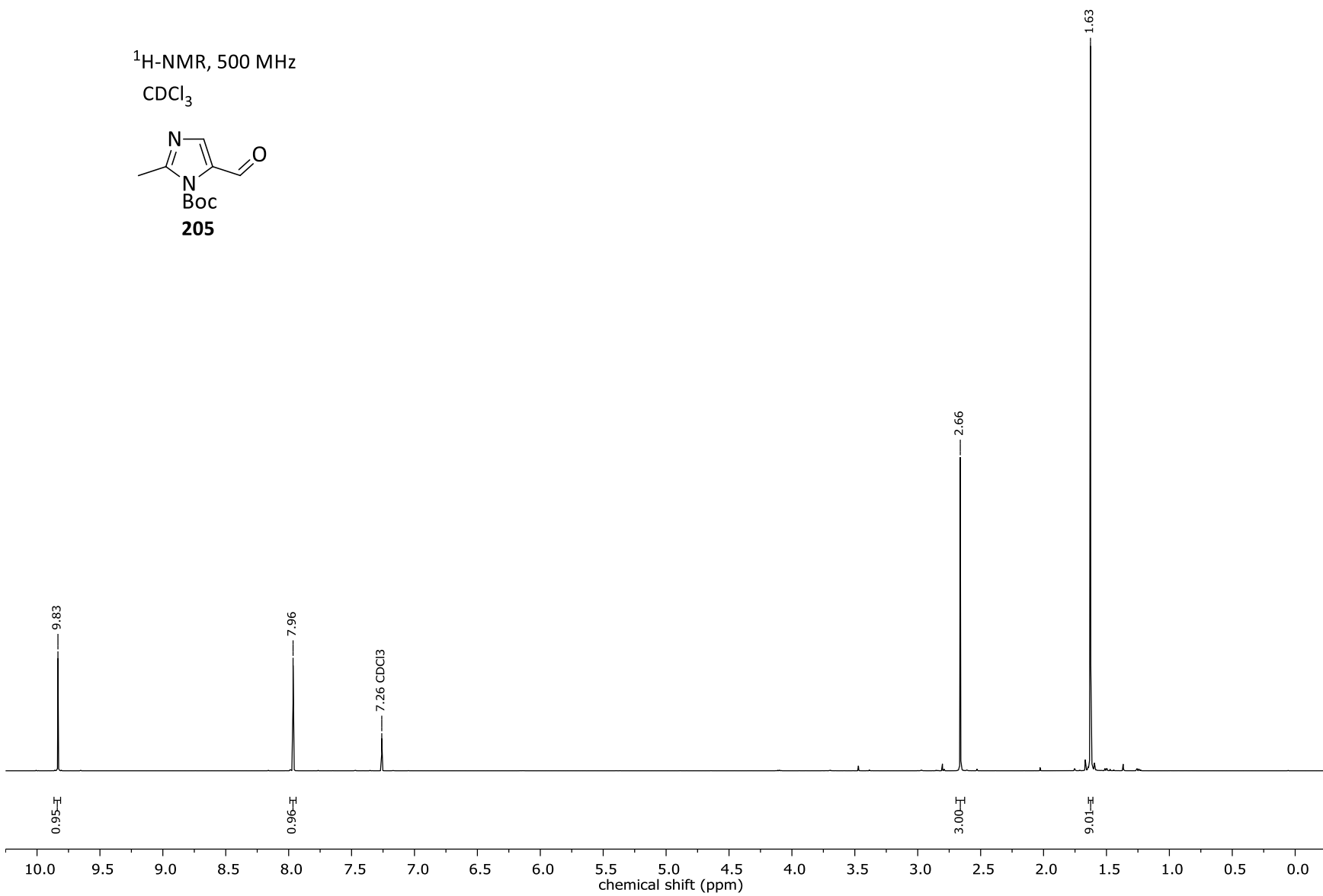


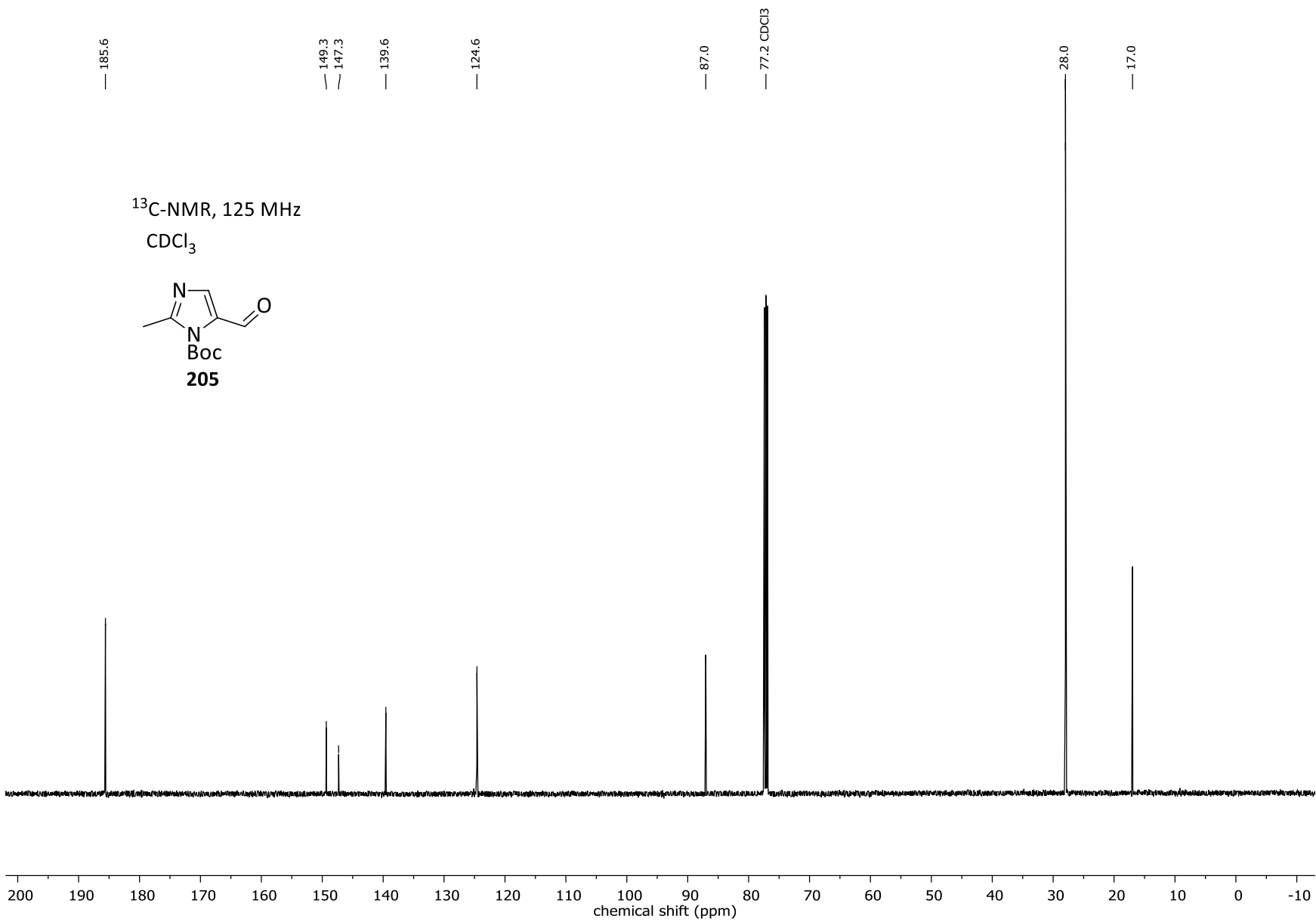


$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
DMSO- d_6

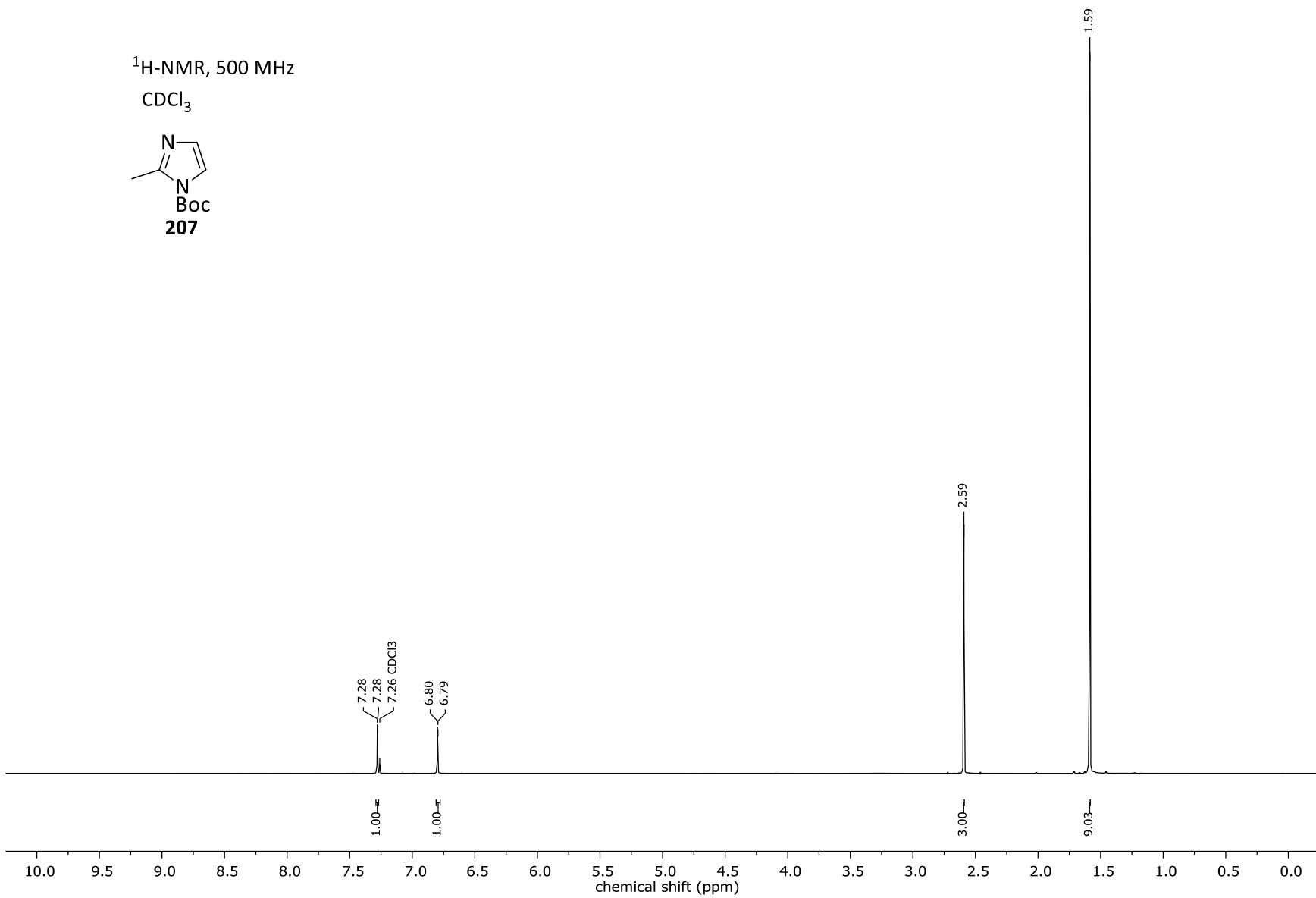
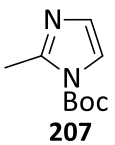


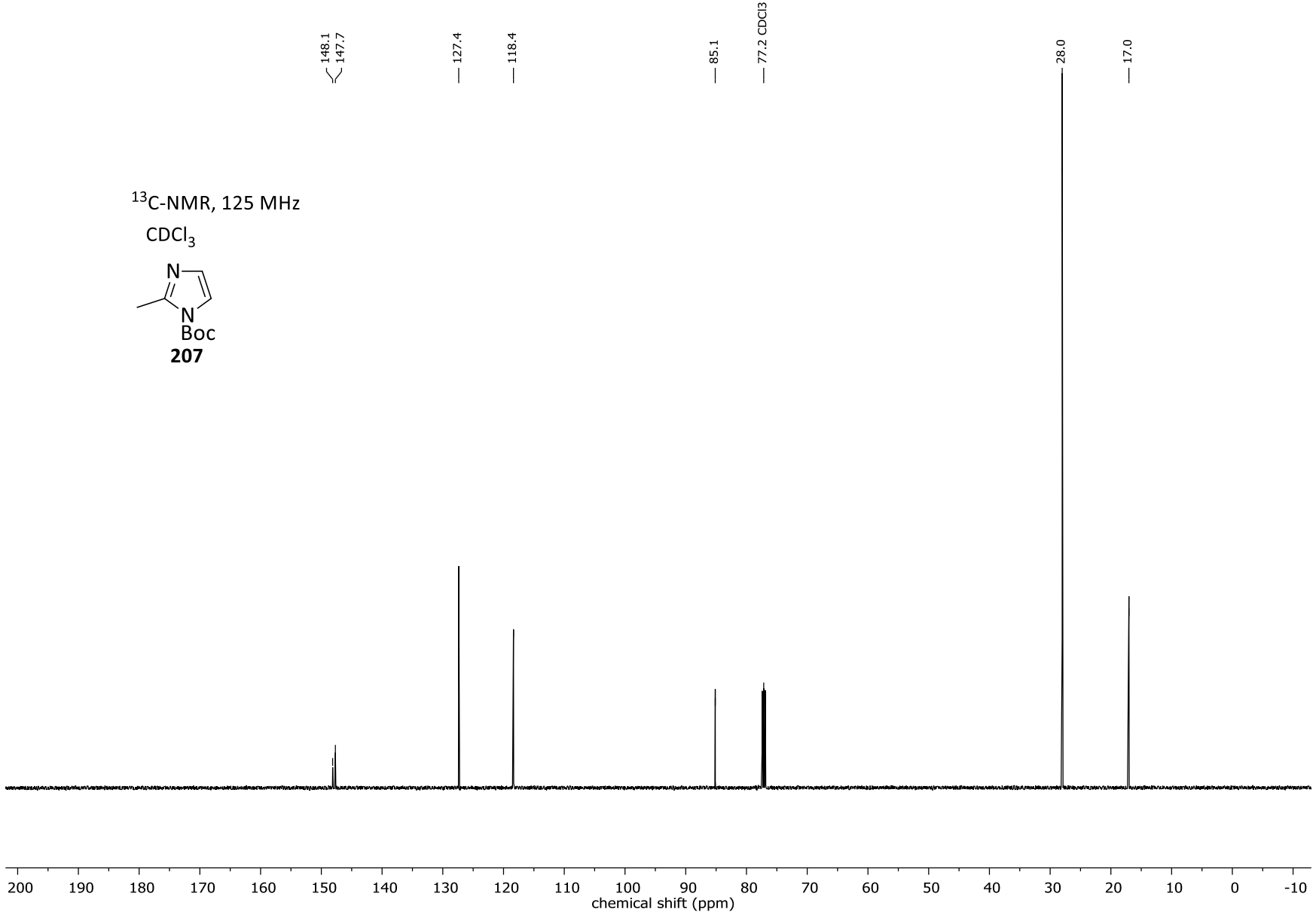


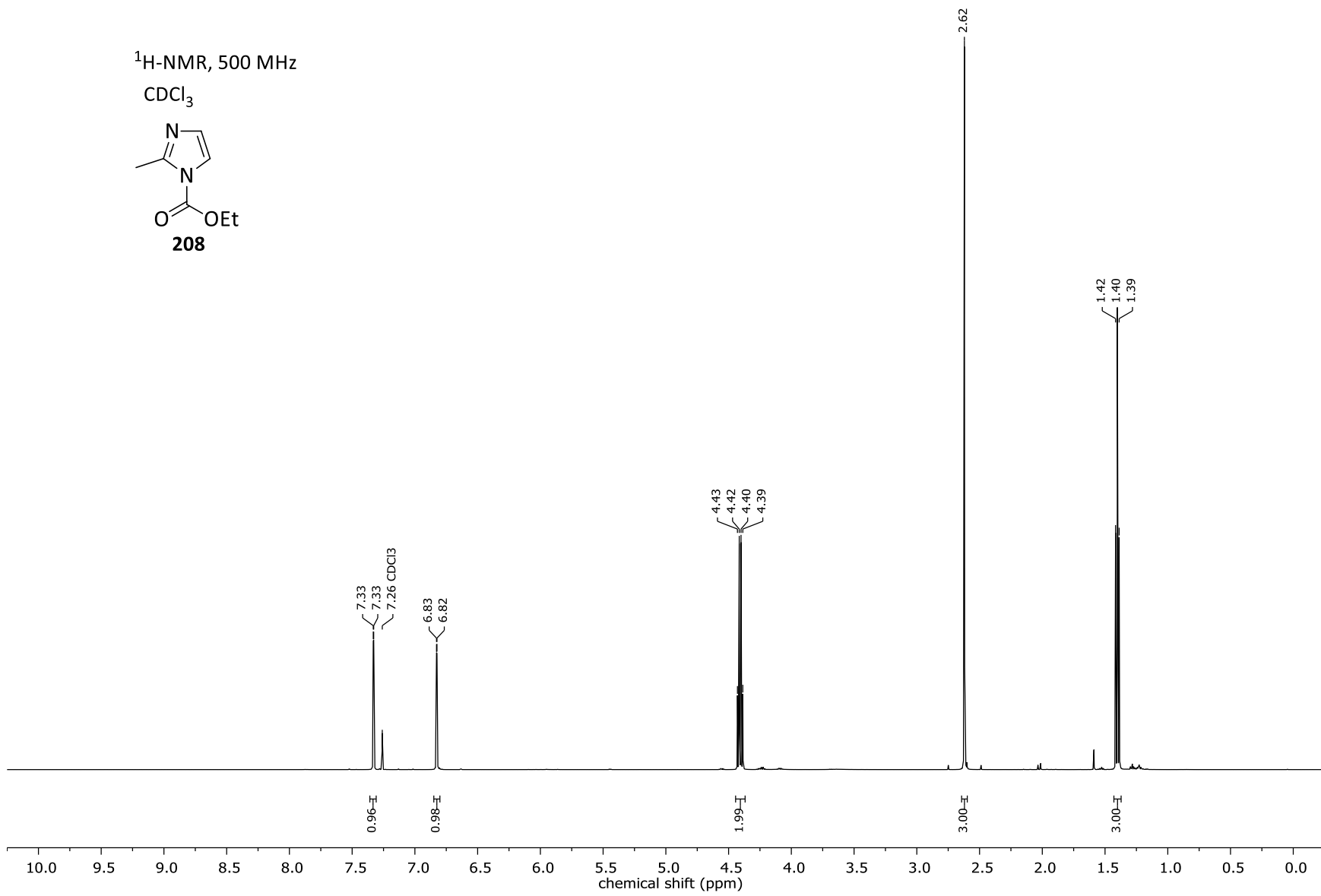


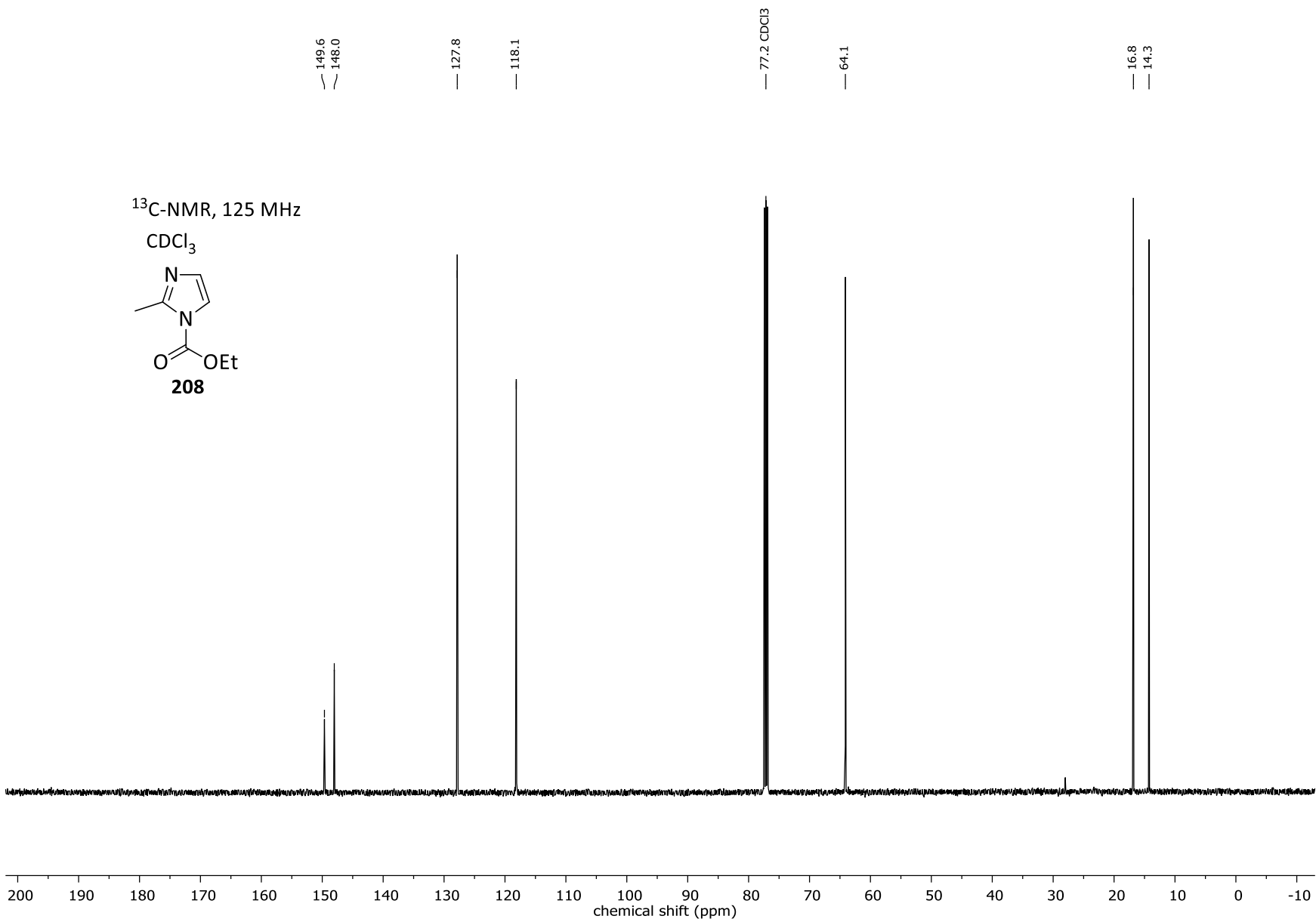


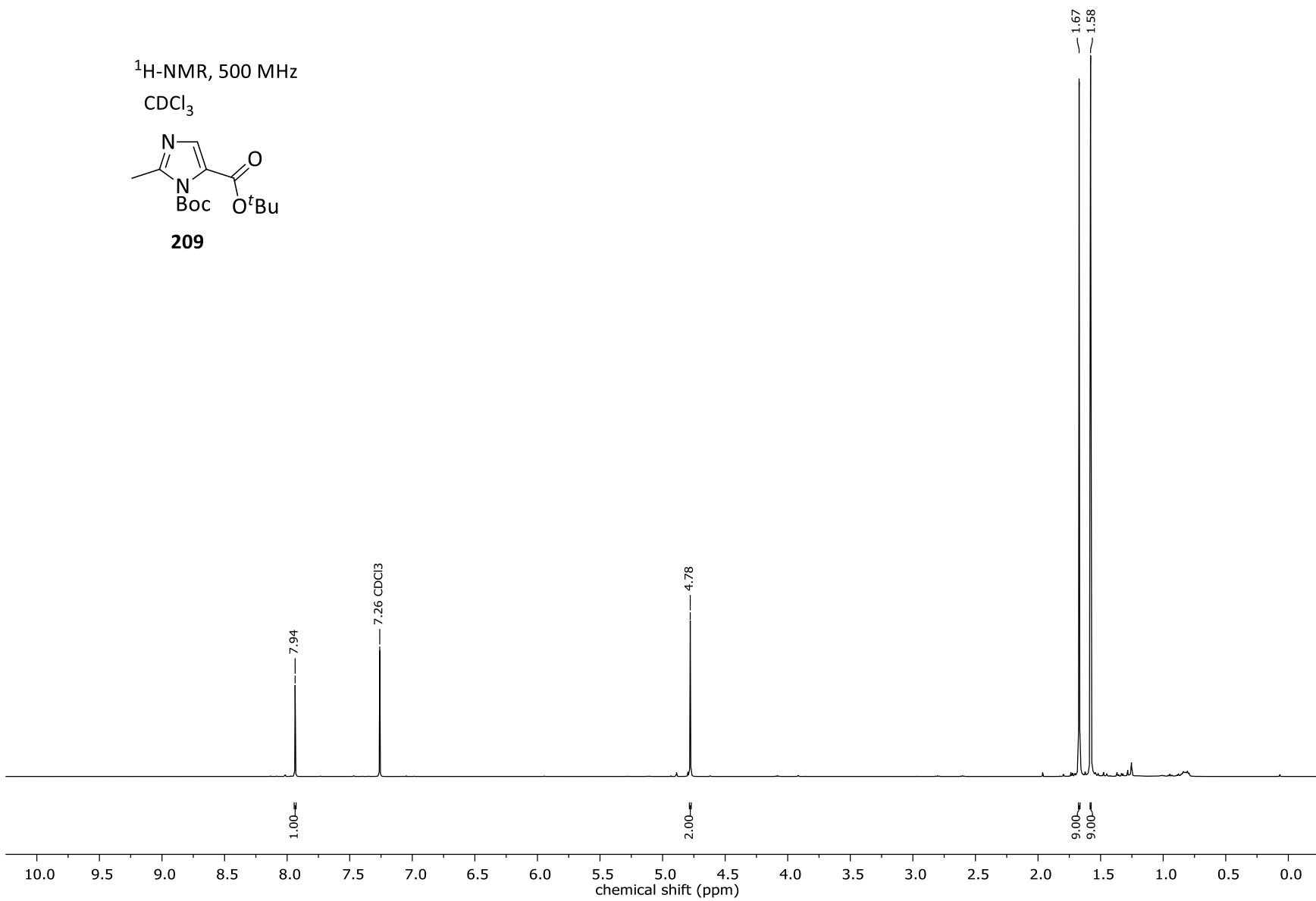
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3

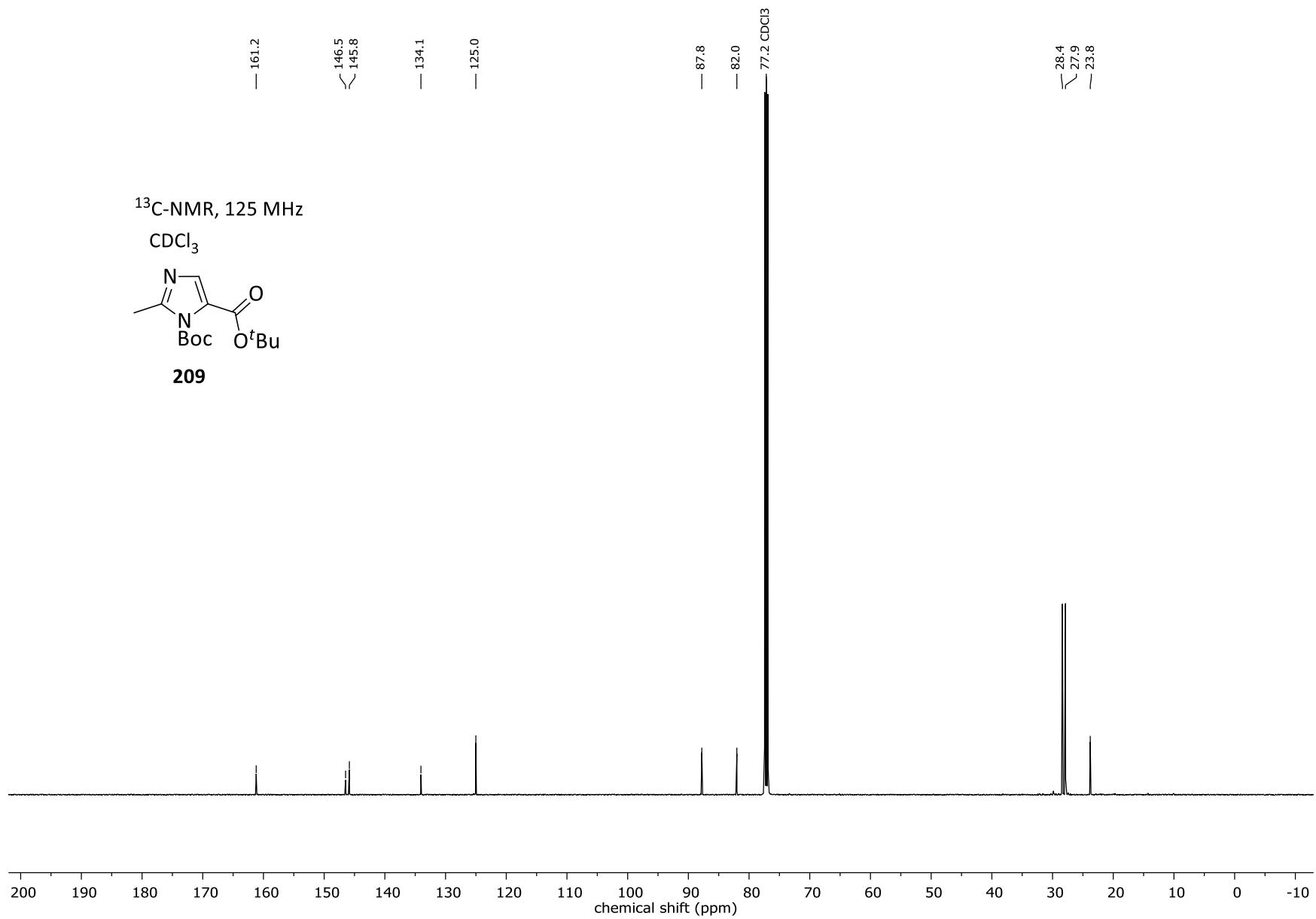


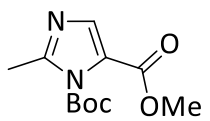
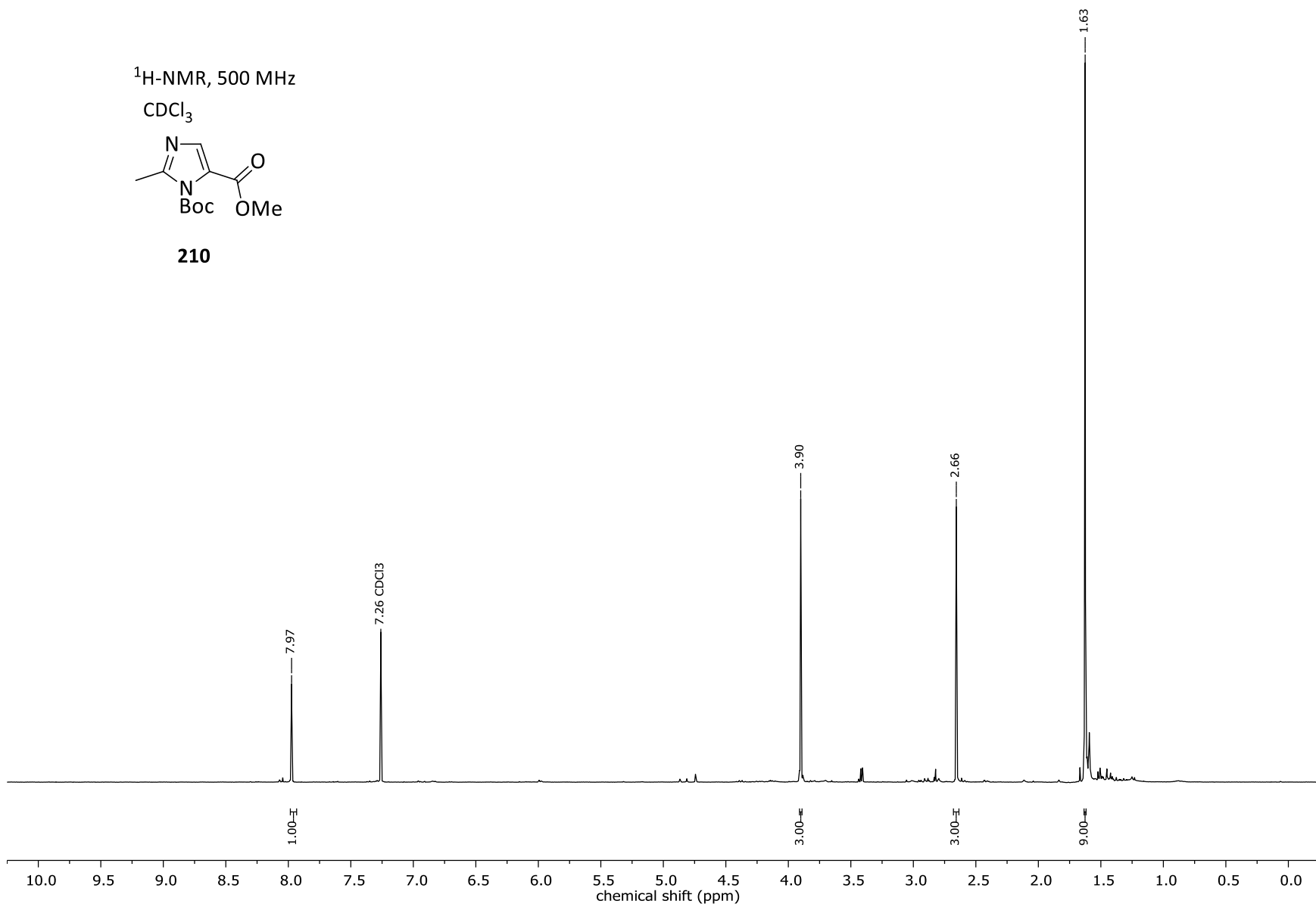


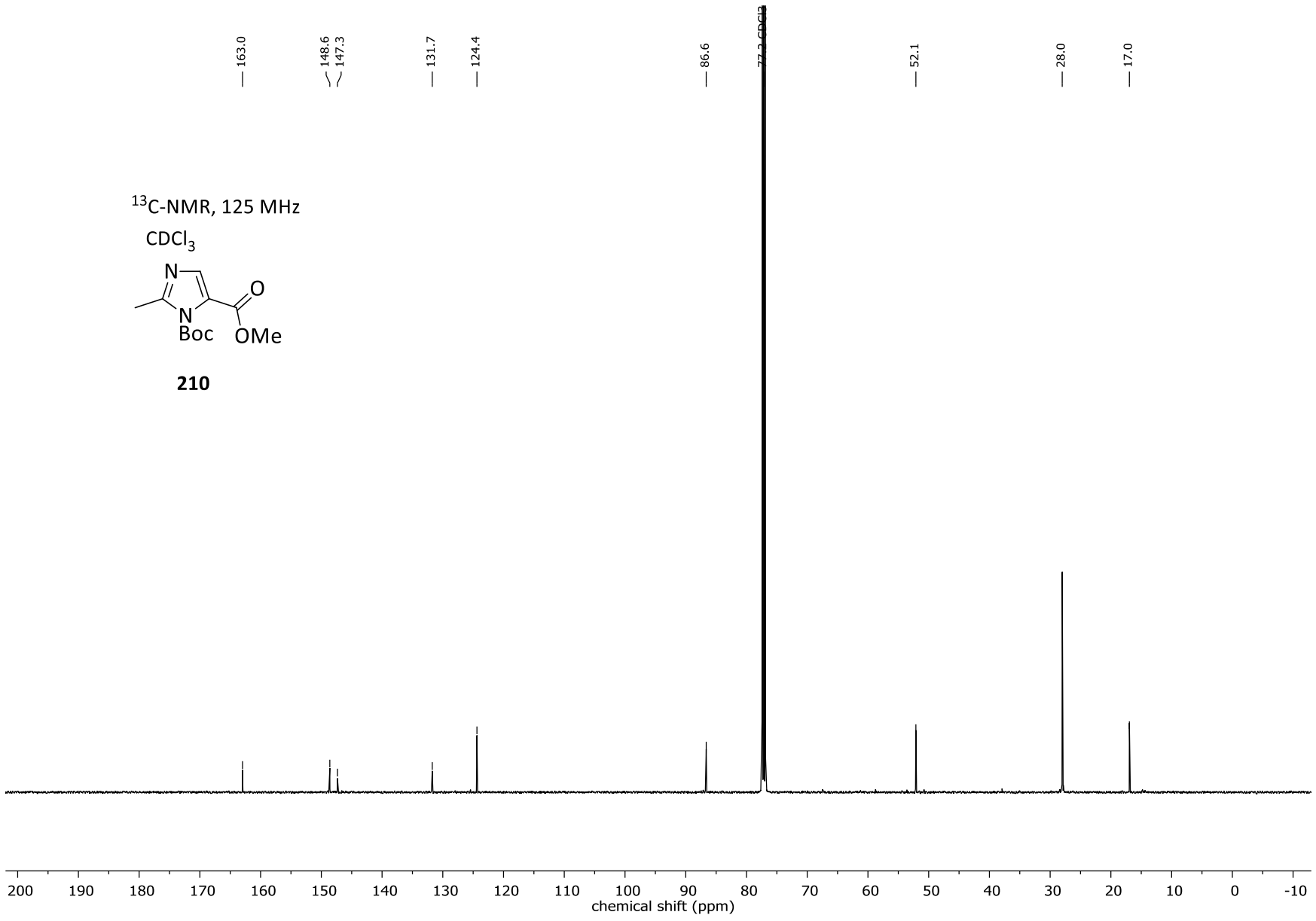


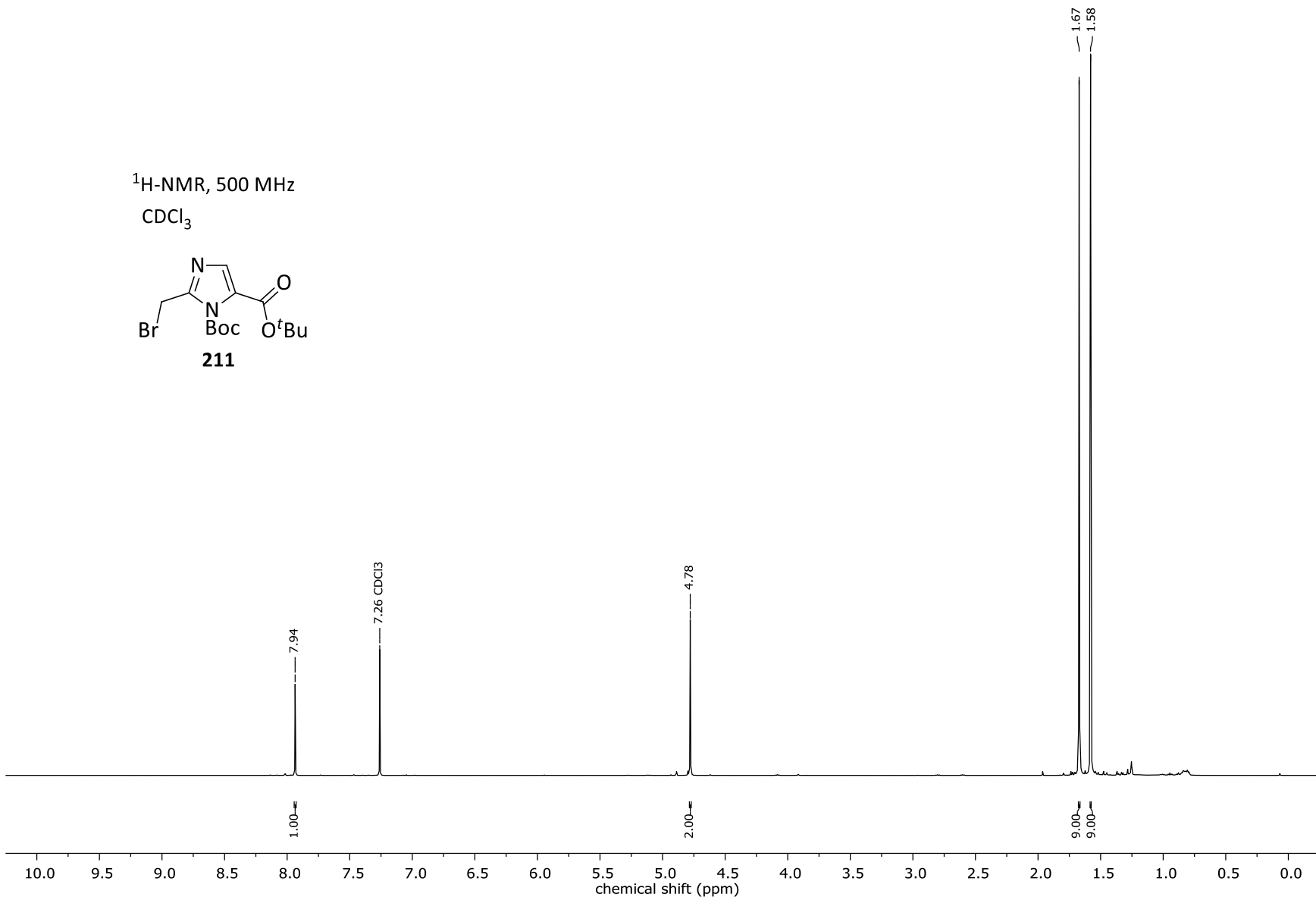


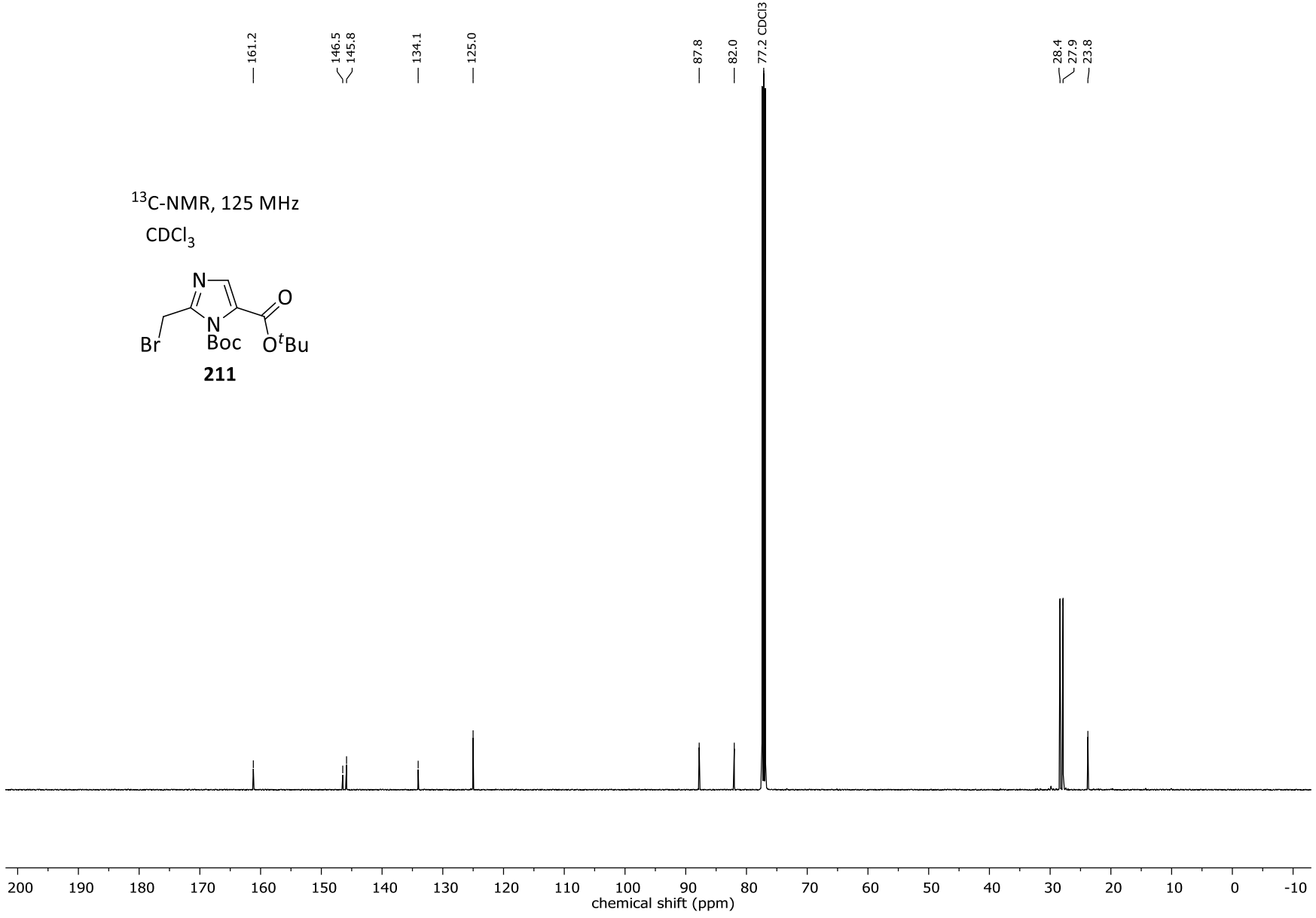




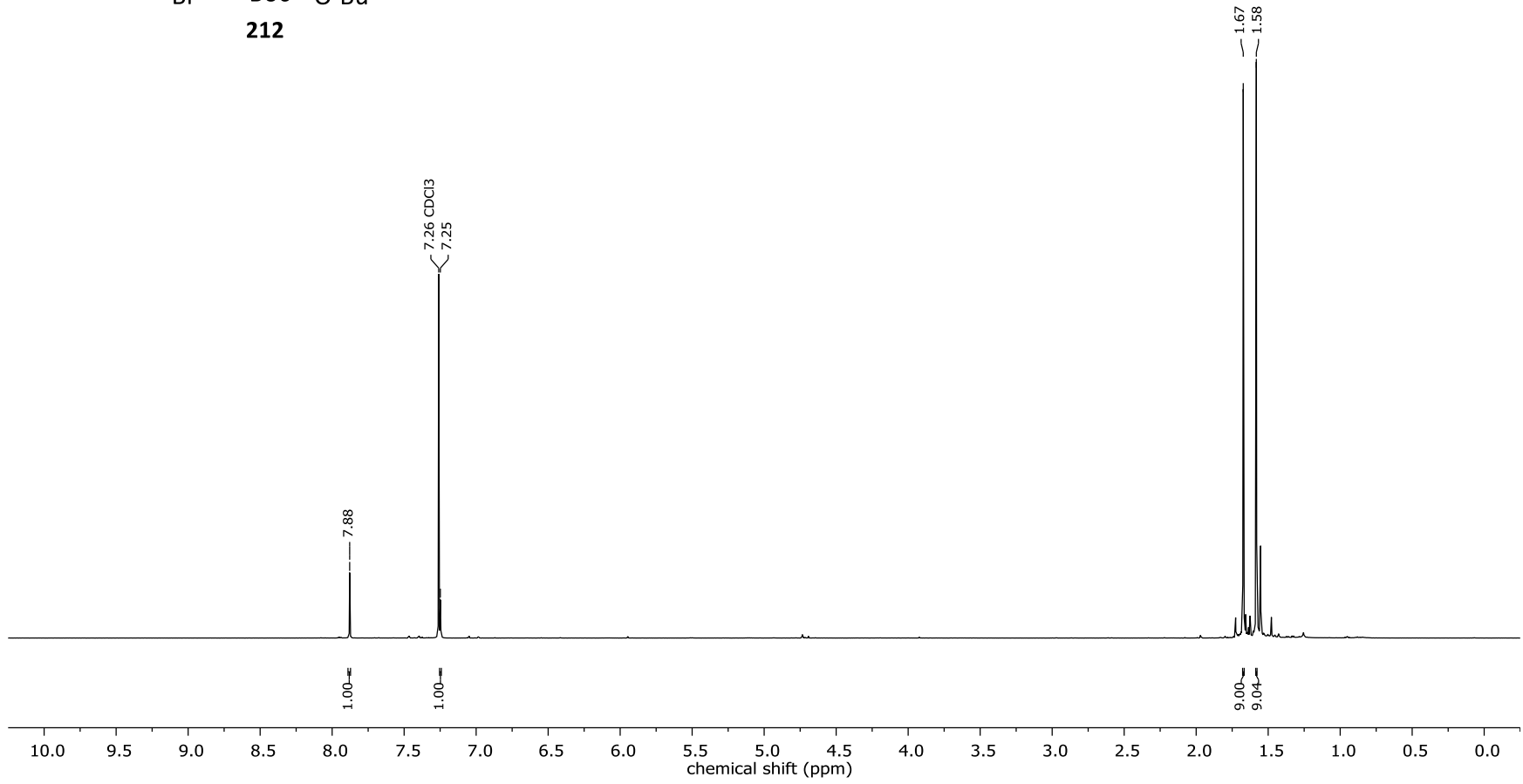
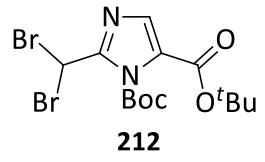
¹H-NMR, 500 MHzCDCl₃**210**

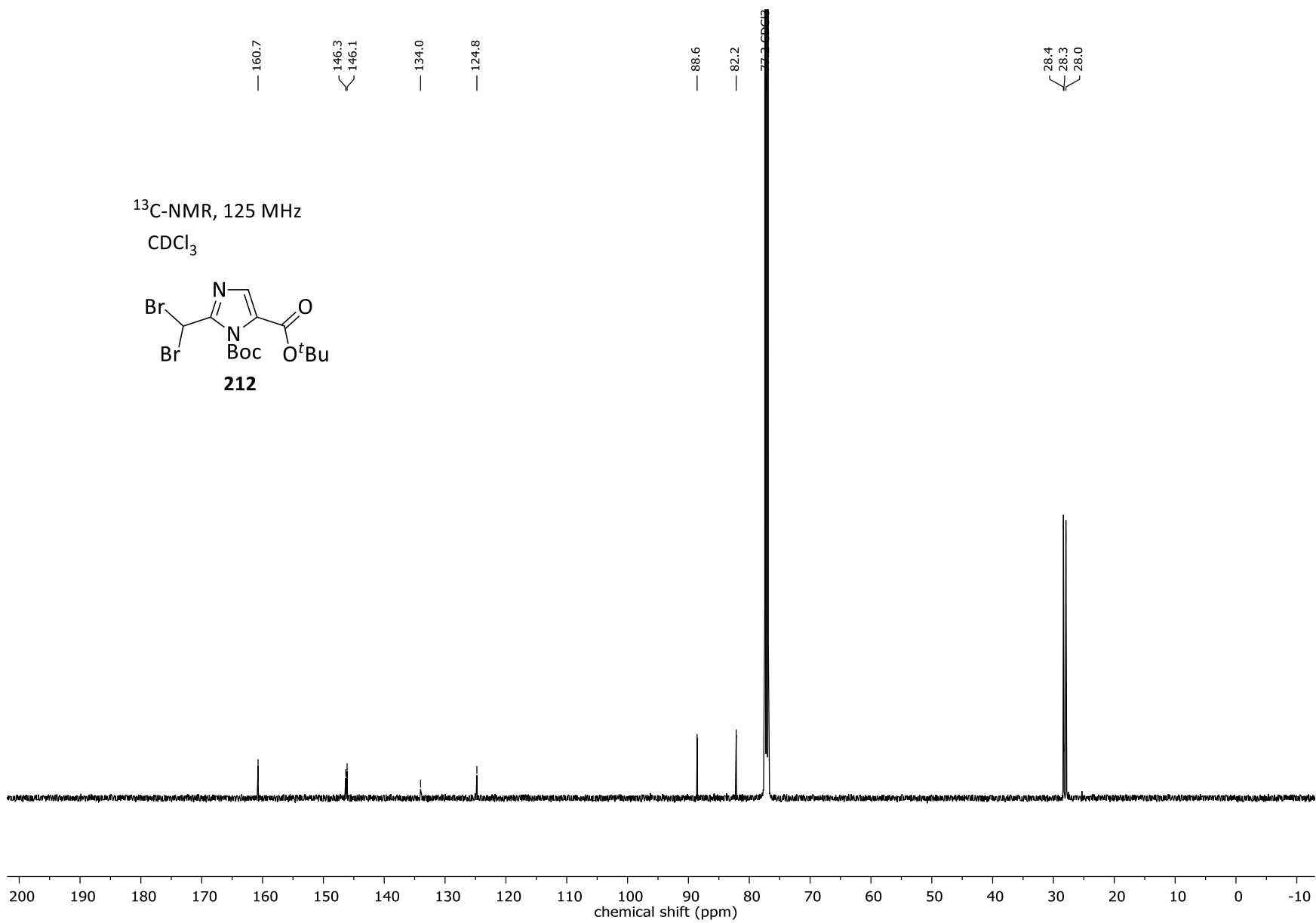


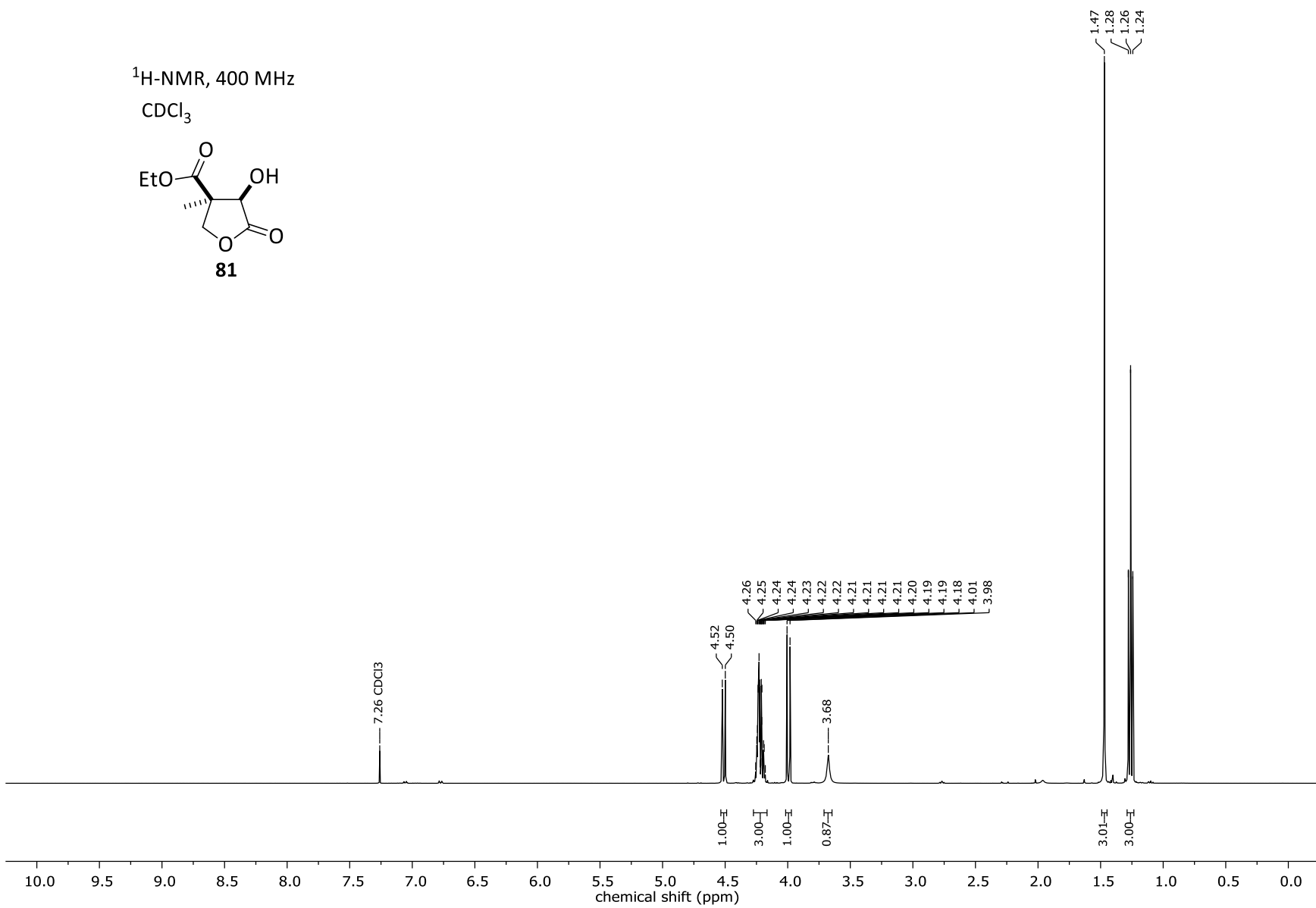




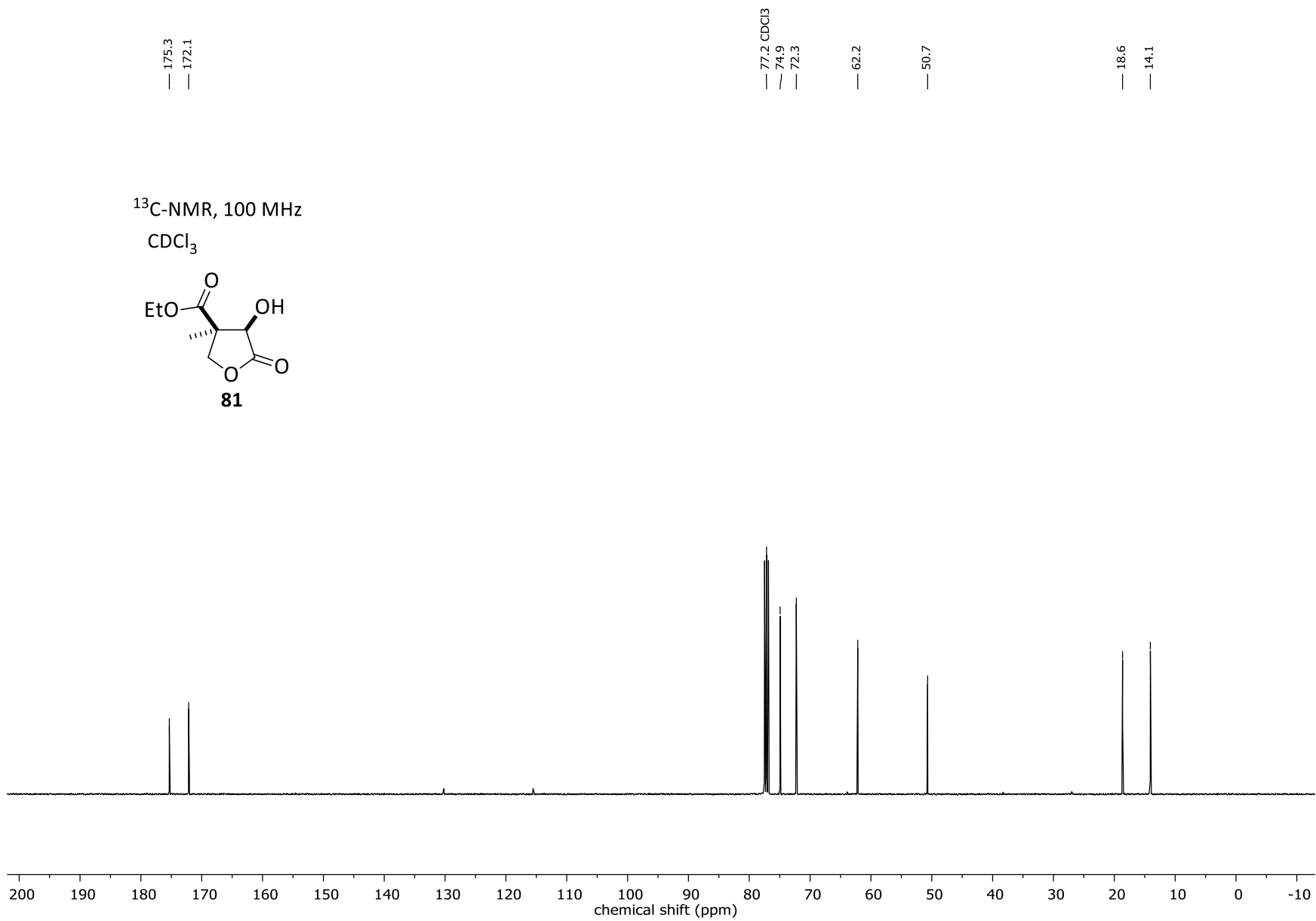
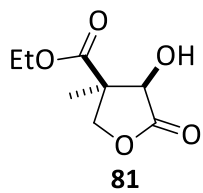
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3



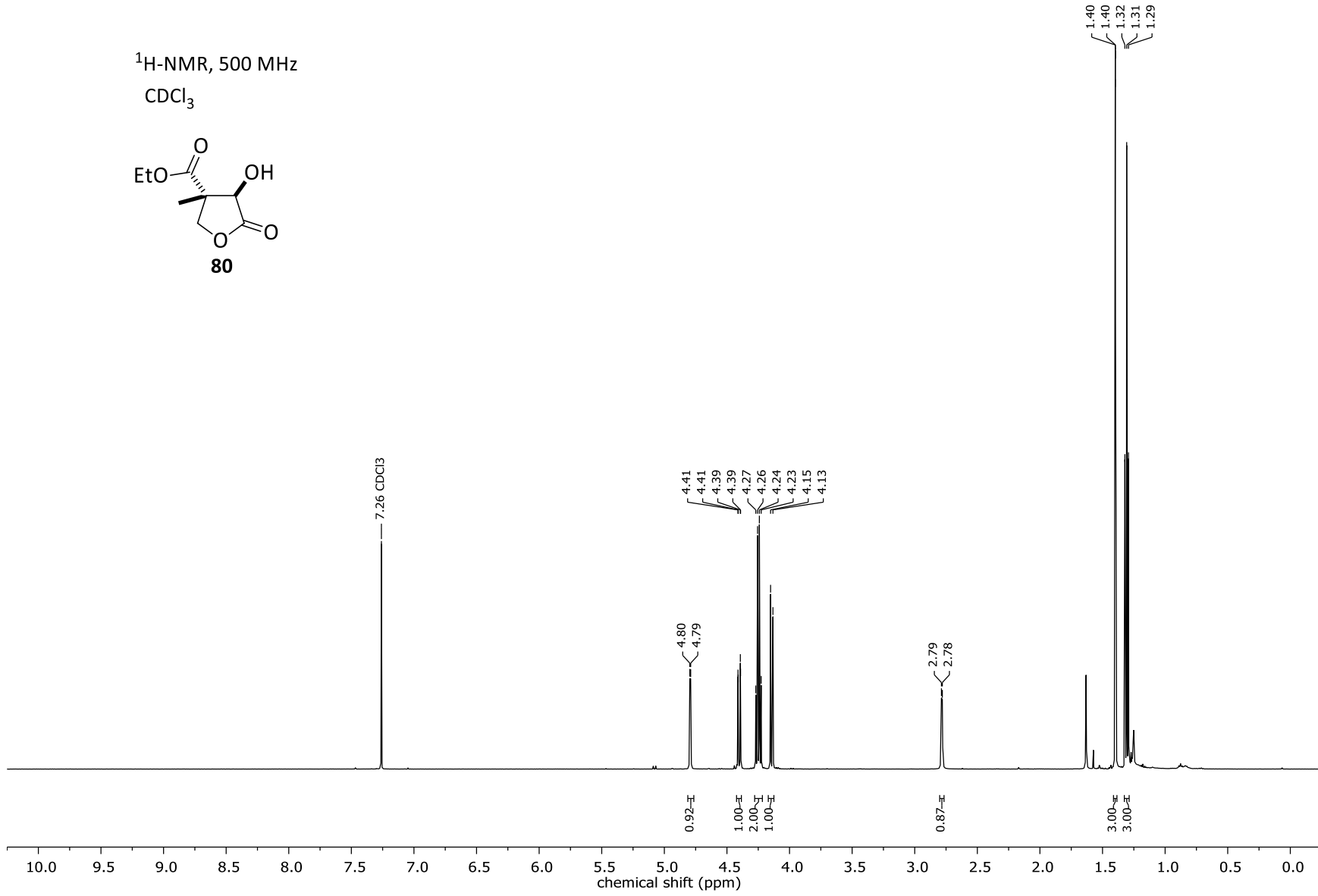
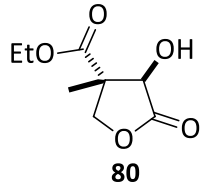




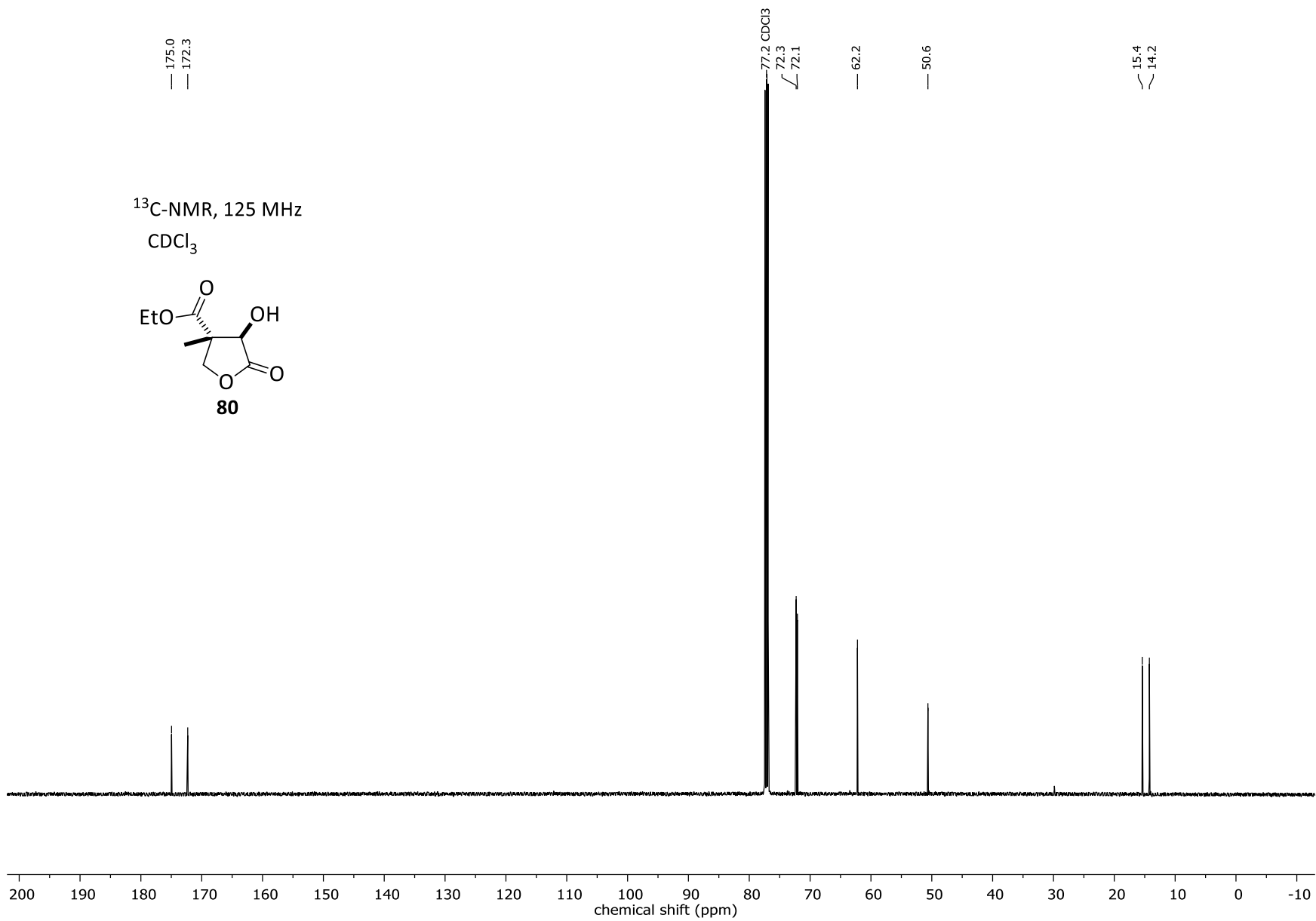
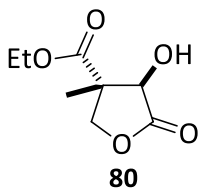
¹³C-NMR, 100 MHz
CDCl₃

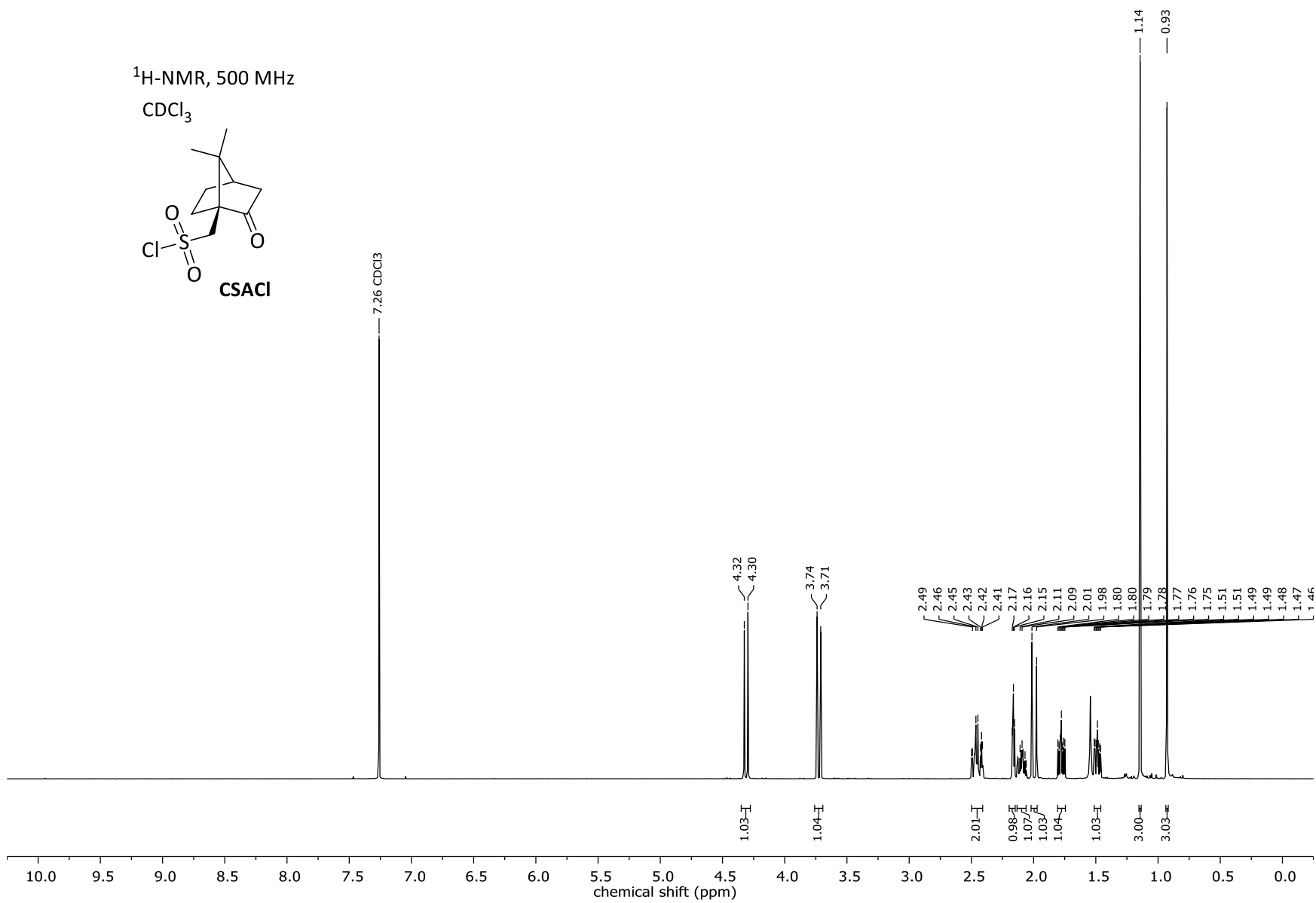


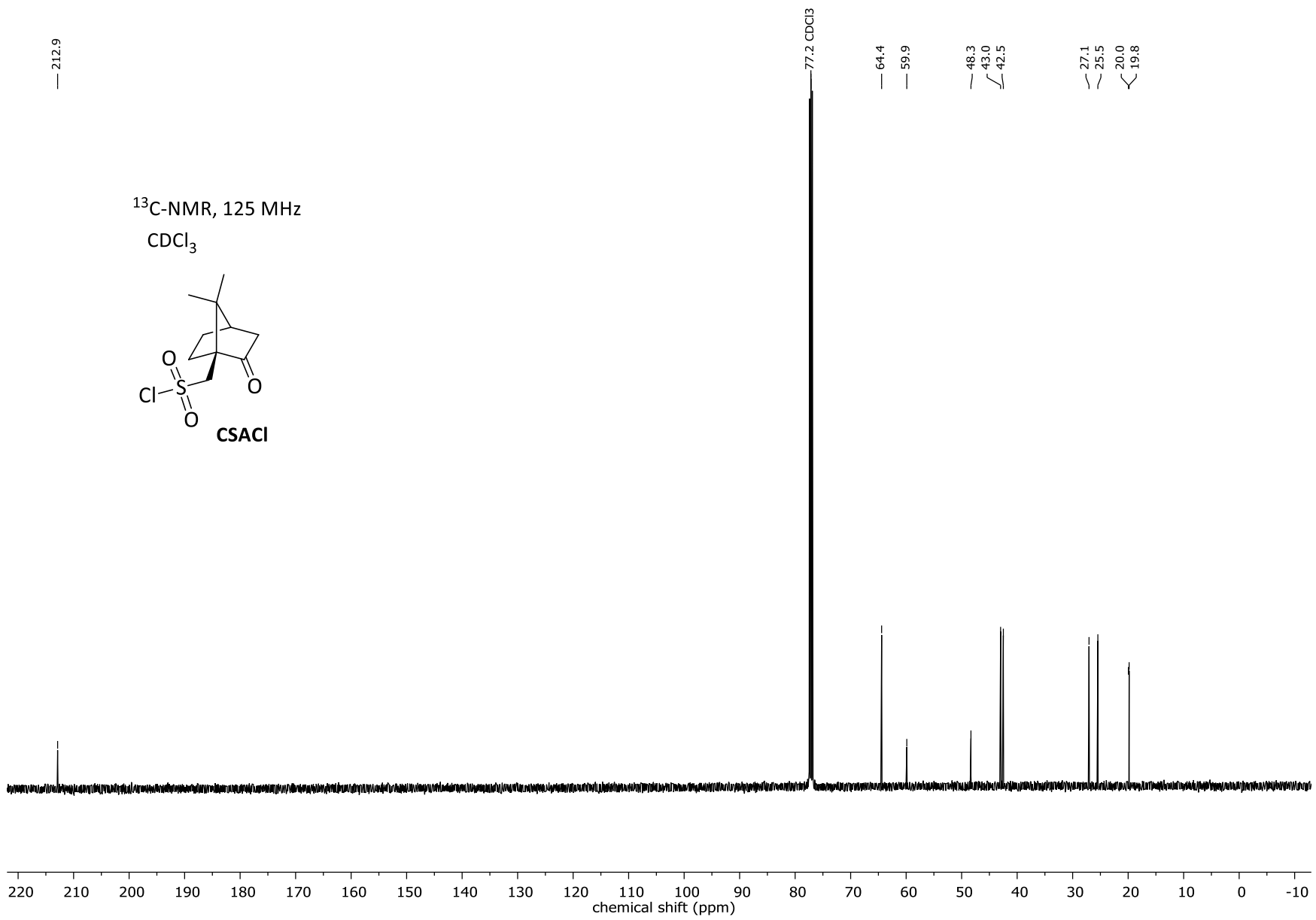
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3

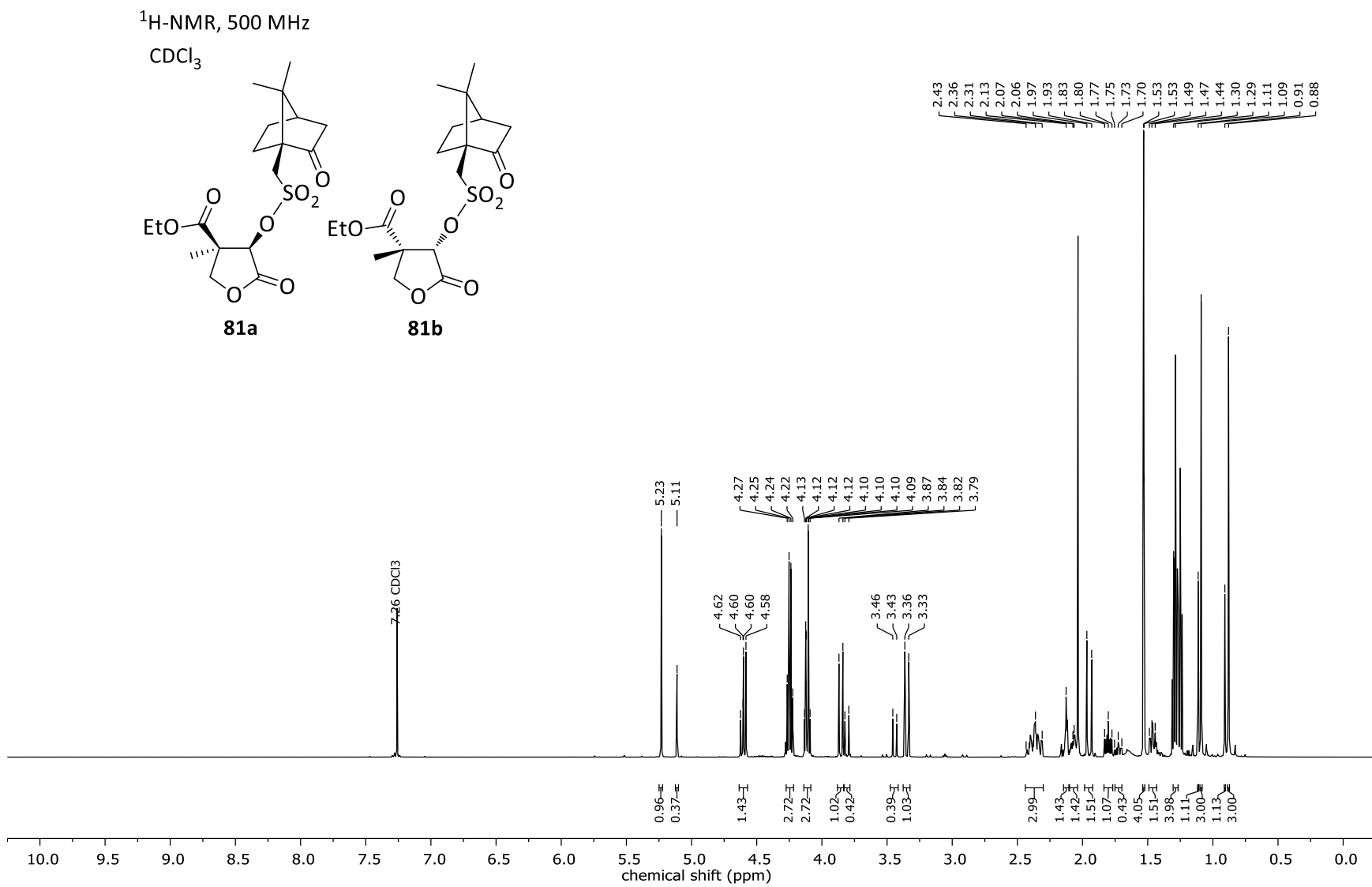


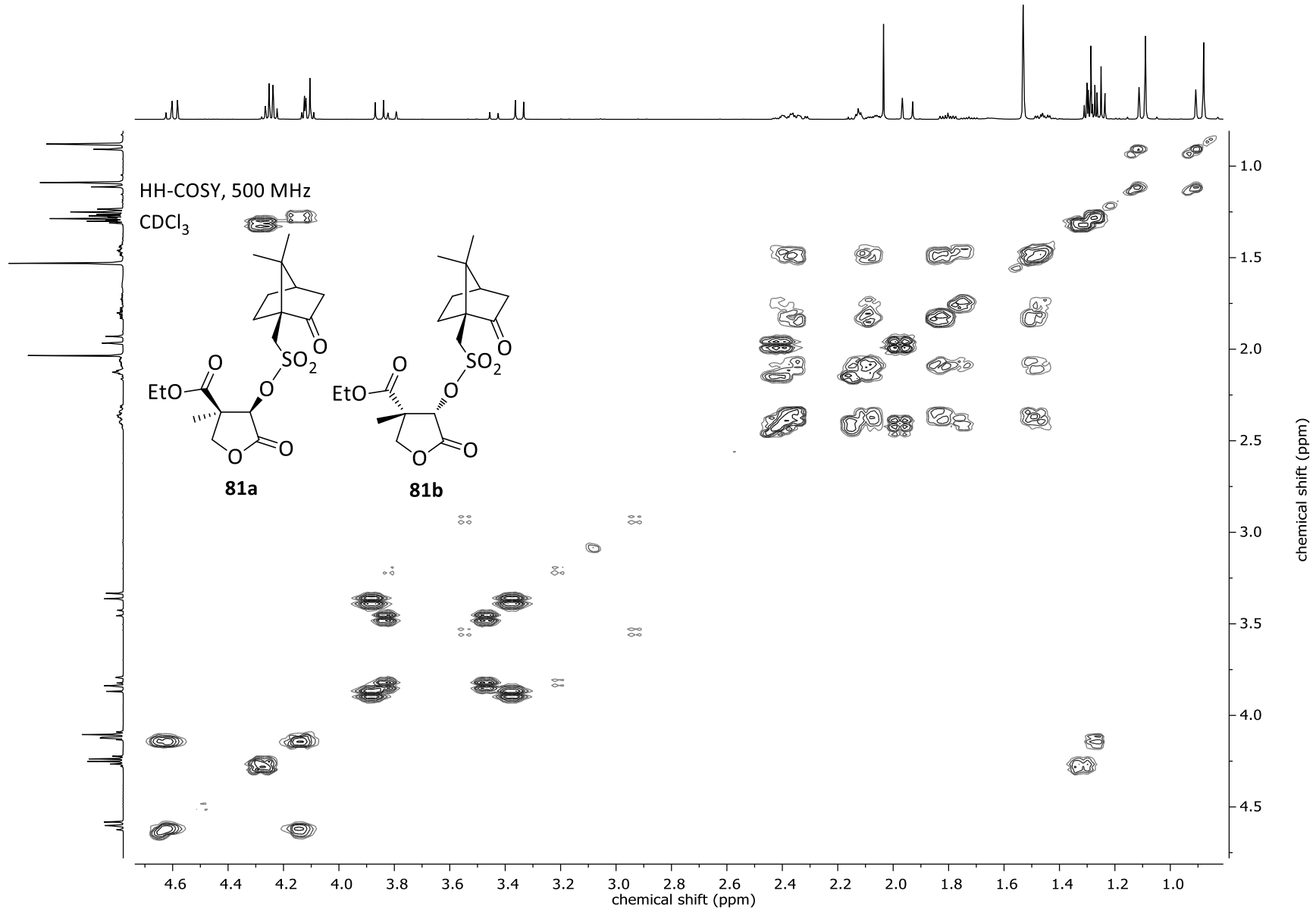
^{13}C -NMR, 125 MHz
 CDCl_3

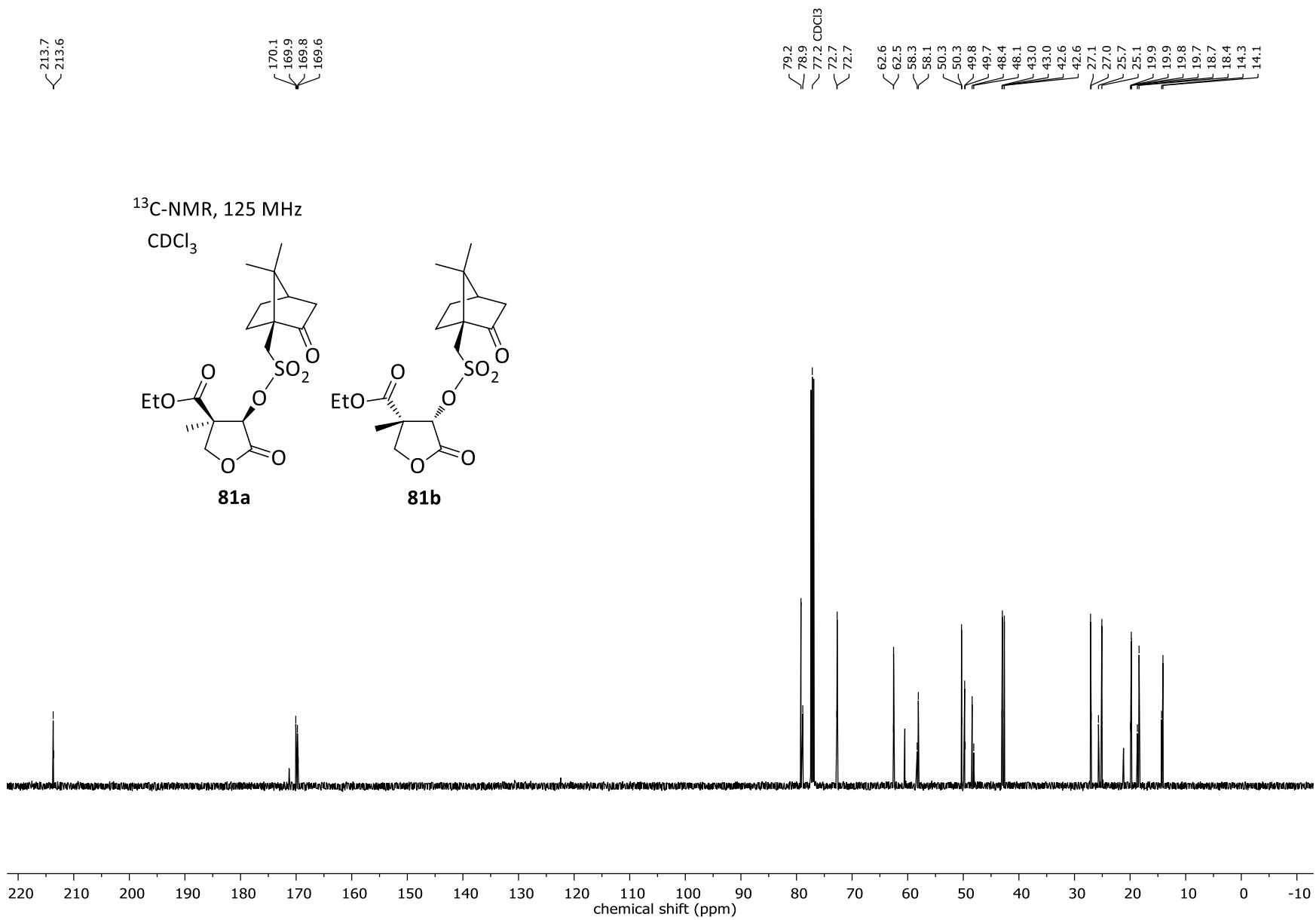


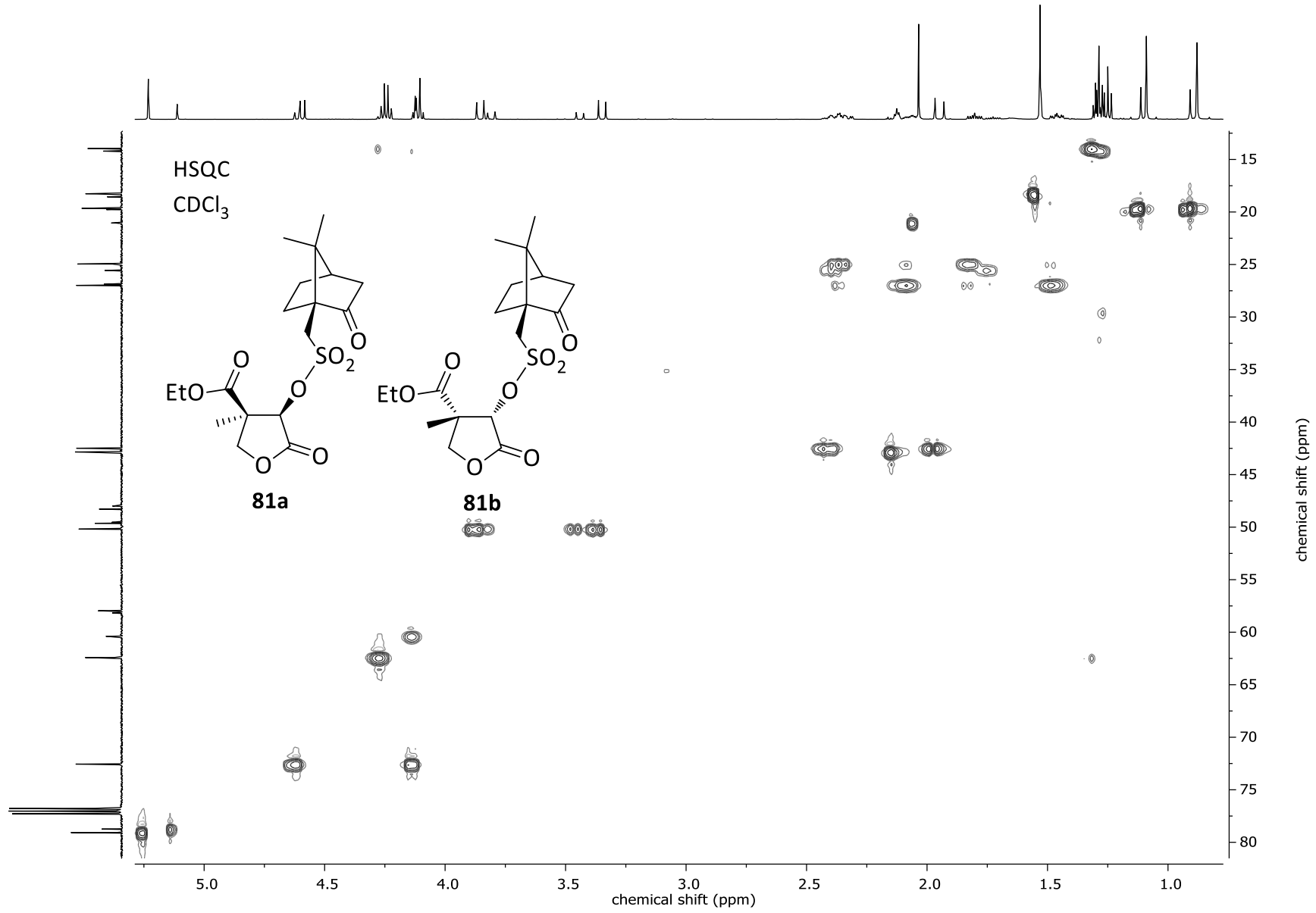




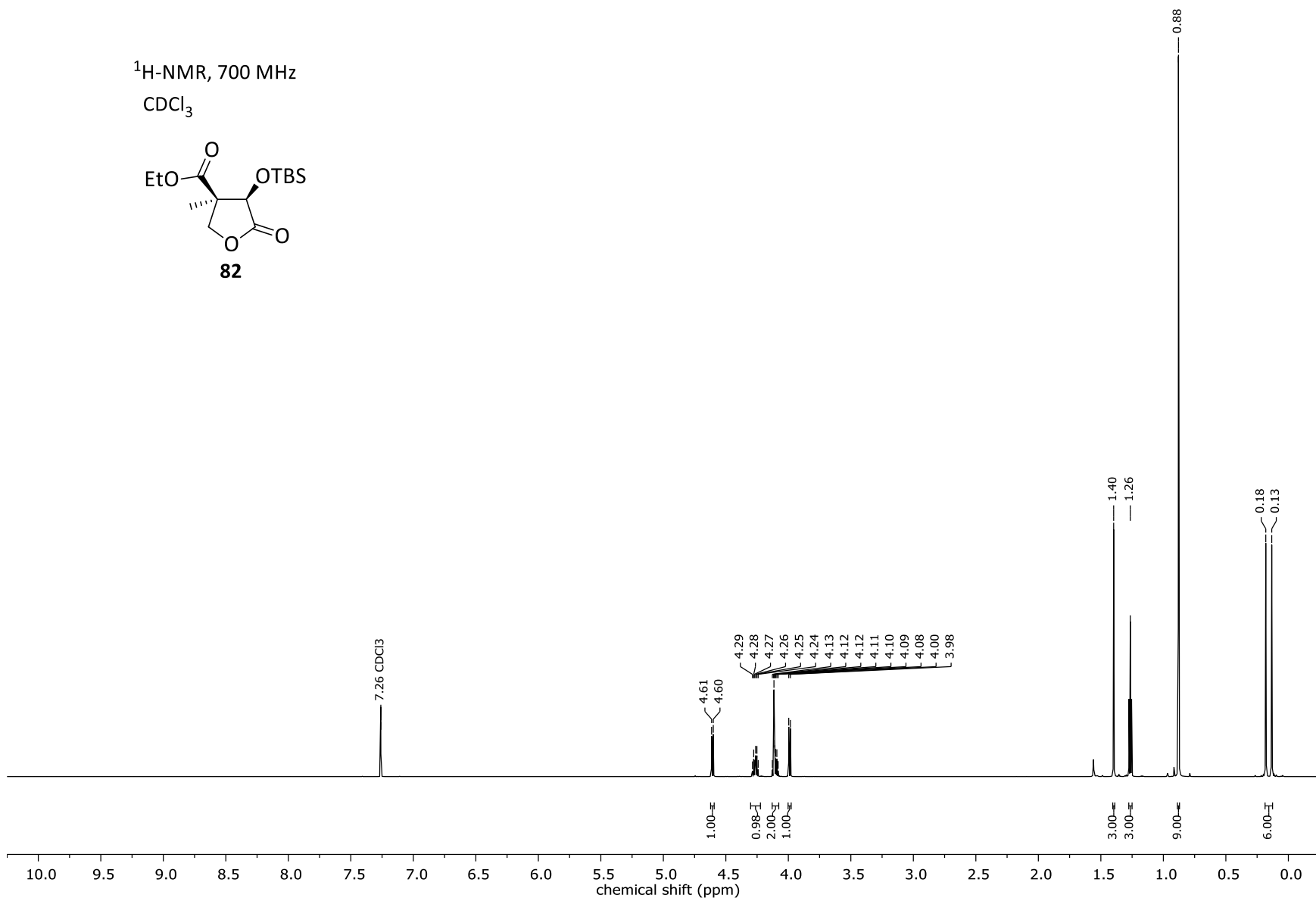
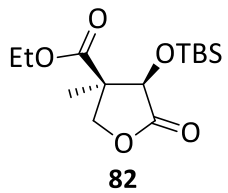




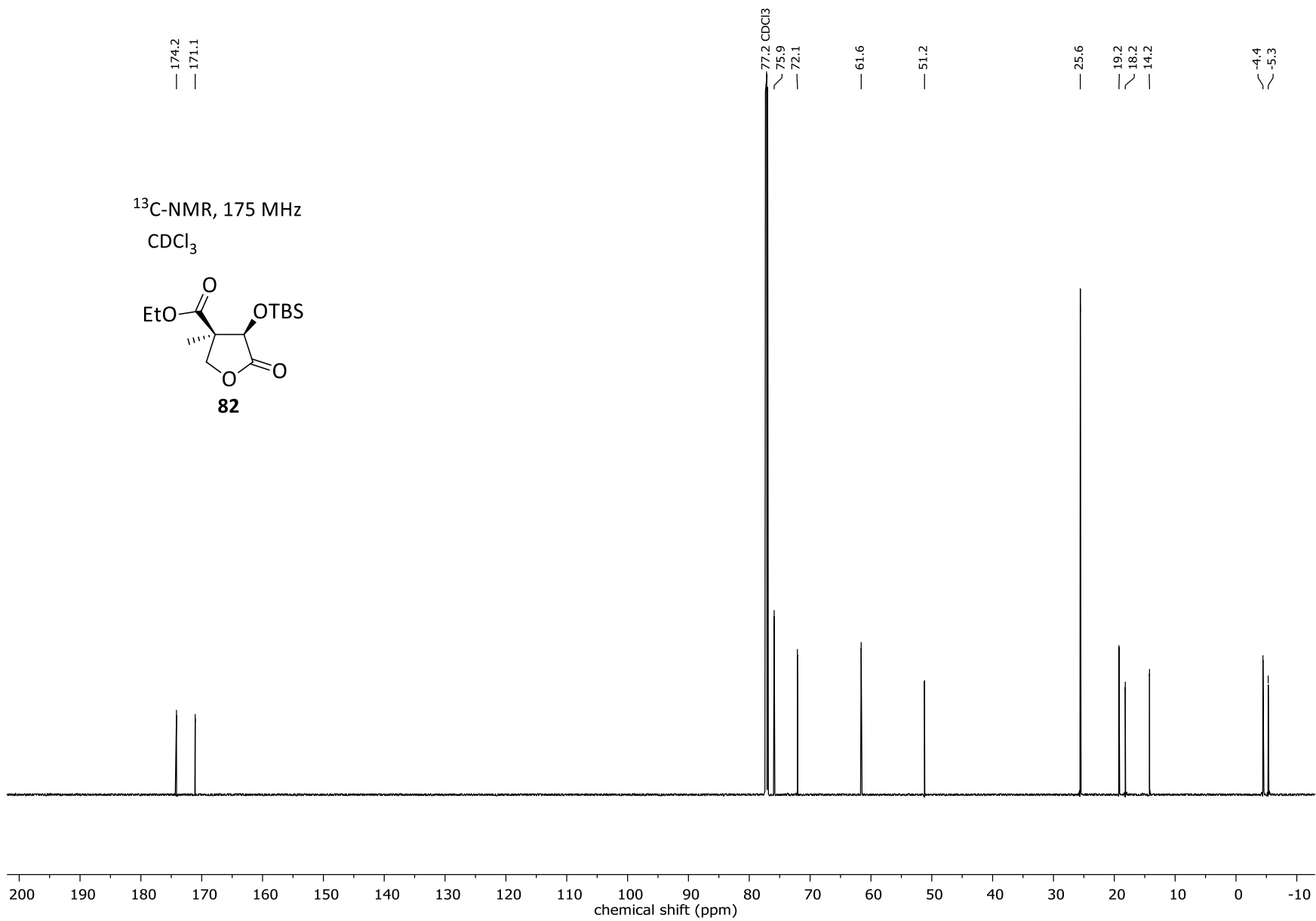
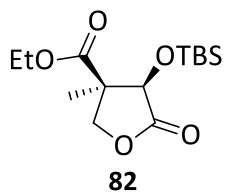


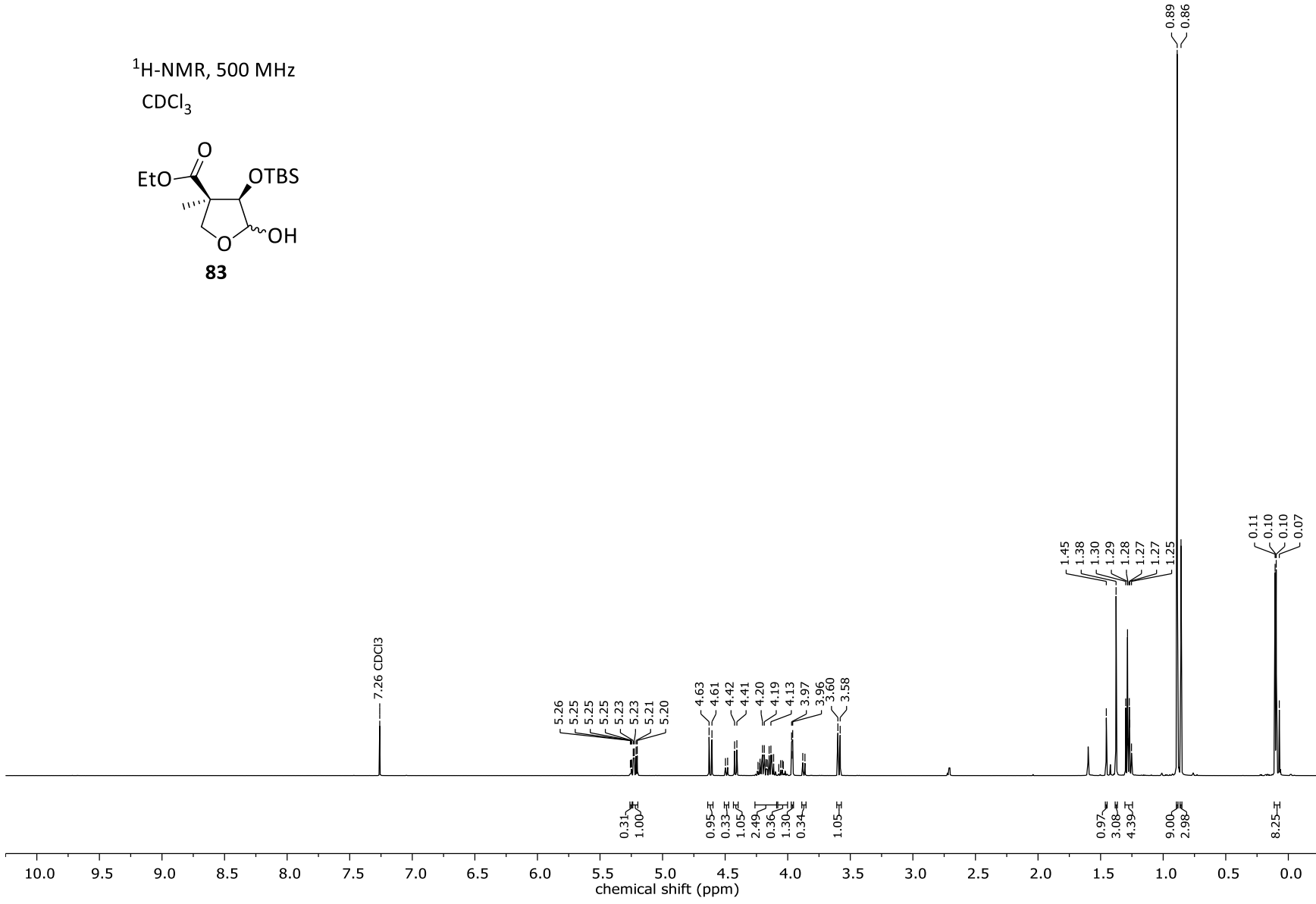


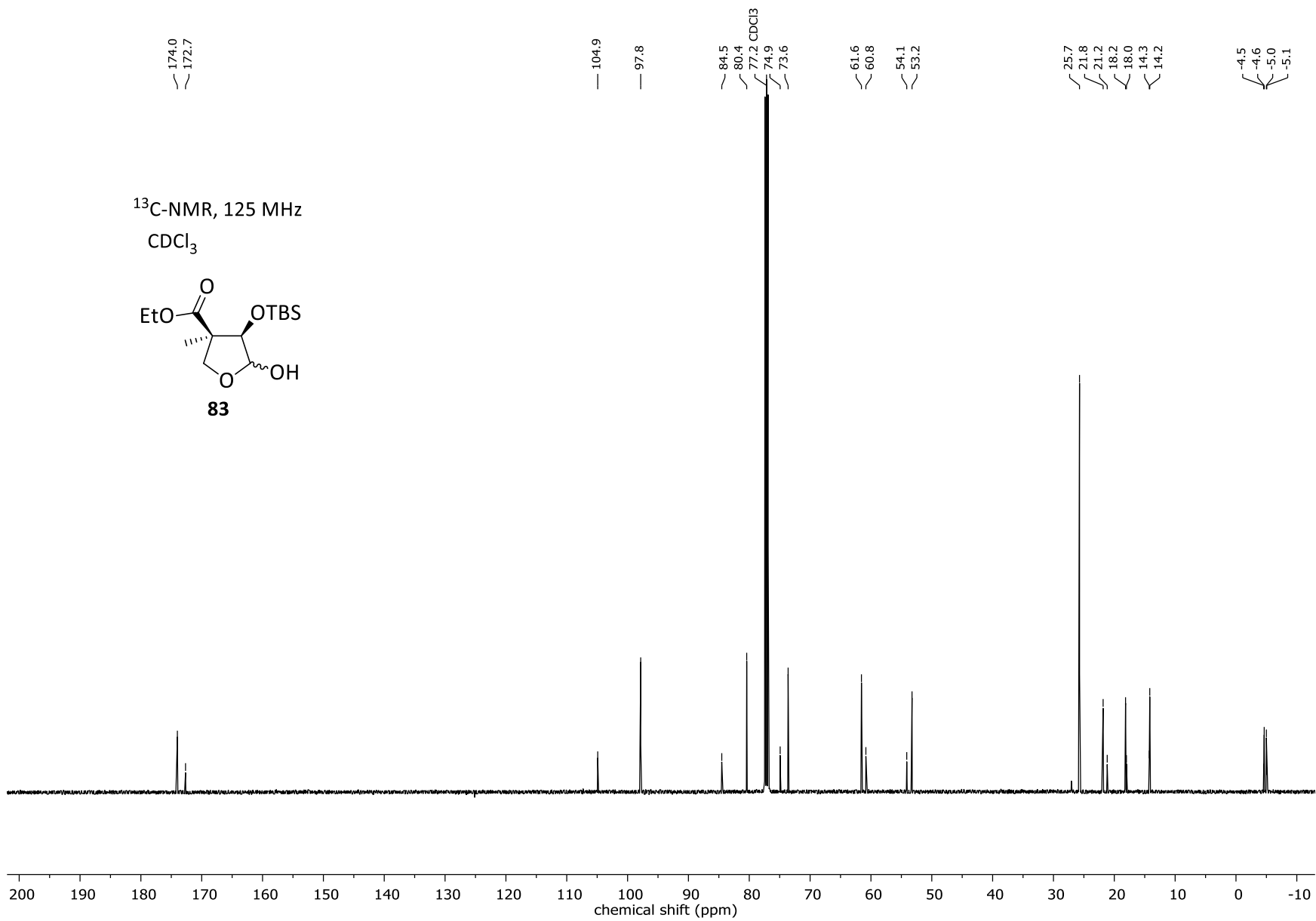
$^1\text{H-NMR}$, 700 MHz
 CDCl_3



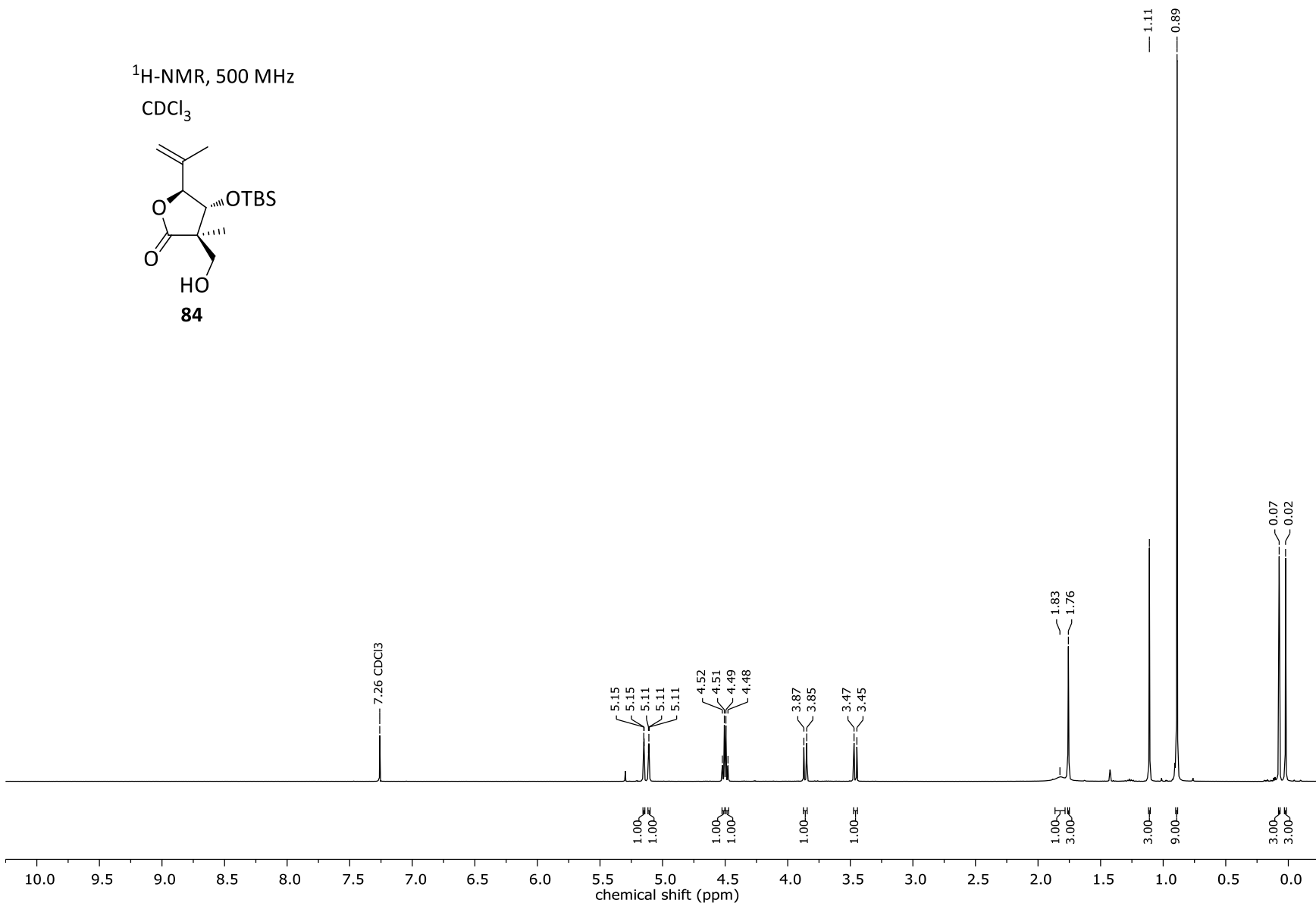
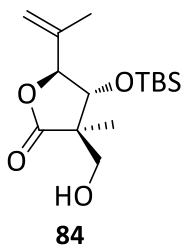
¹³C-NMR, 175 MHz
CDCl₃

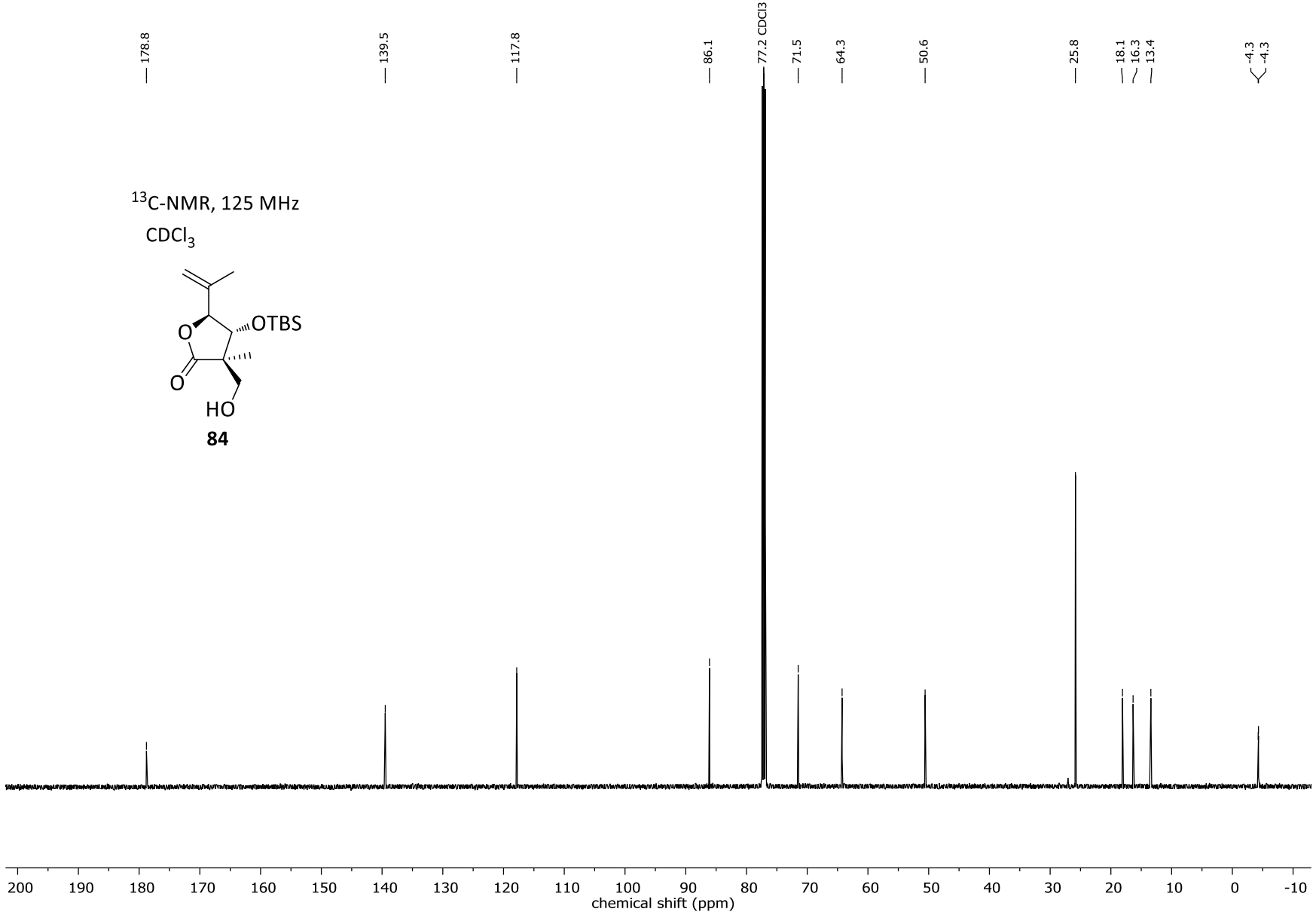


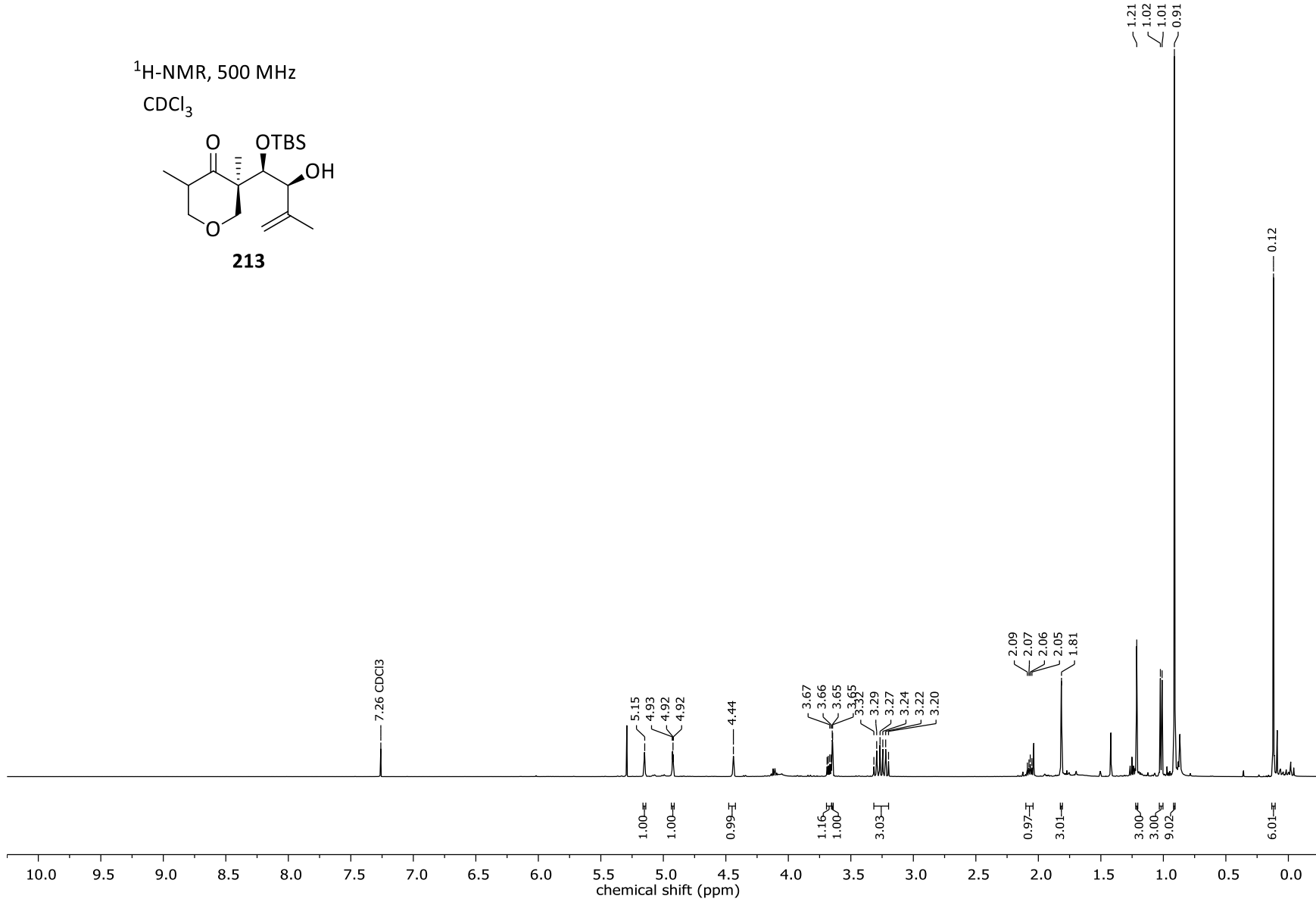


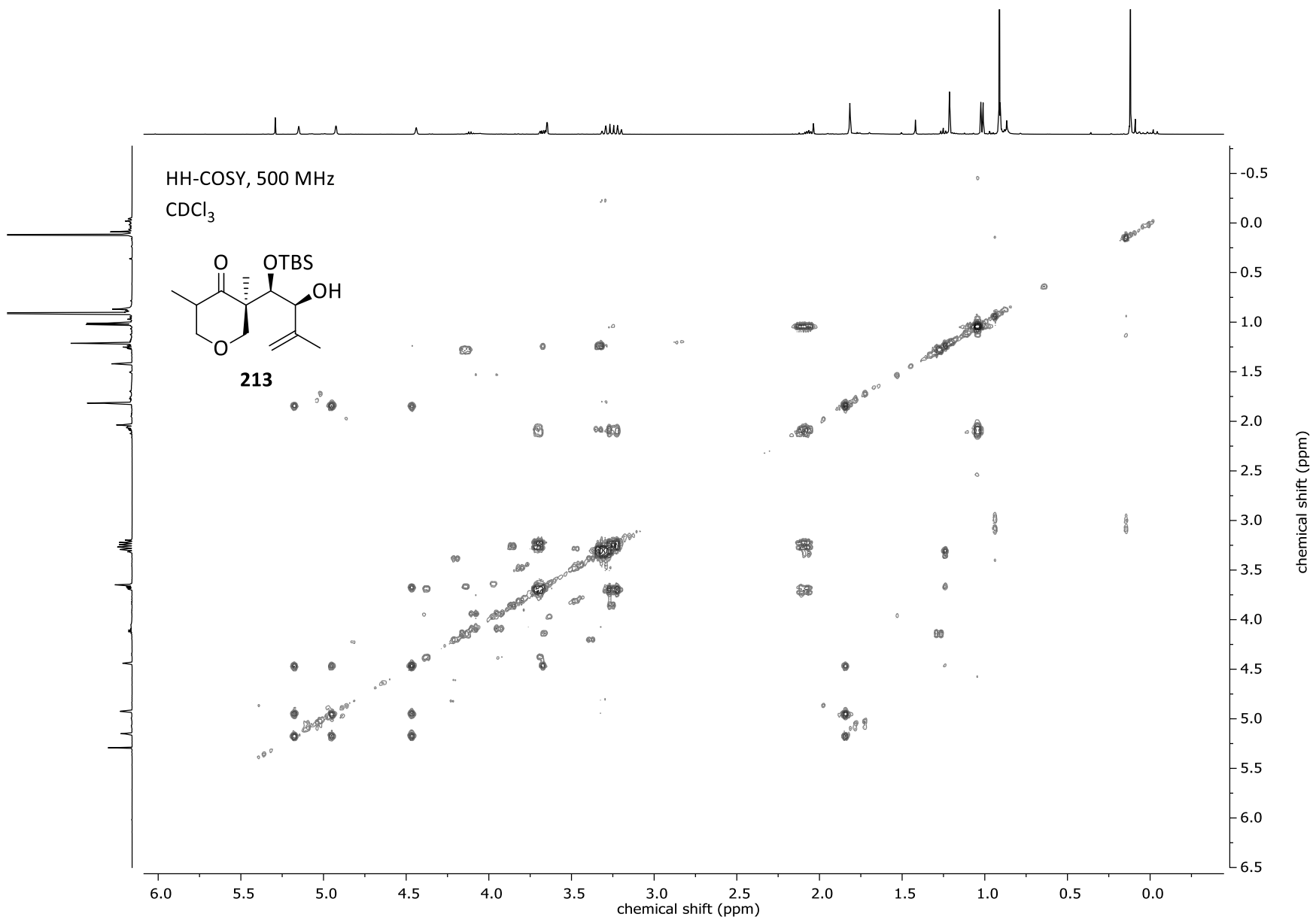


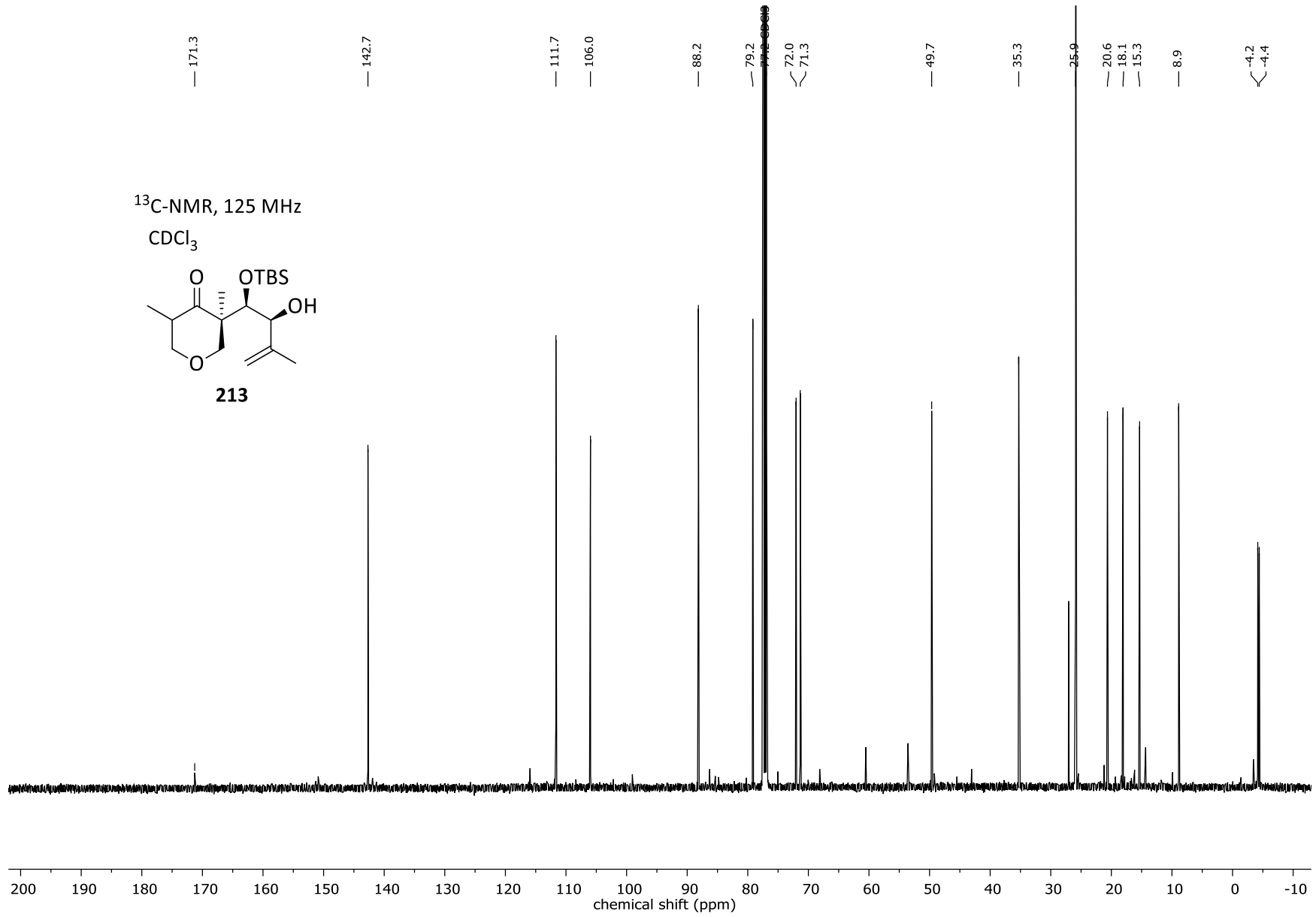
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3

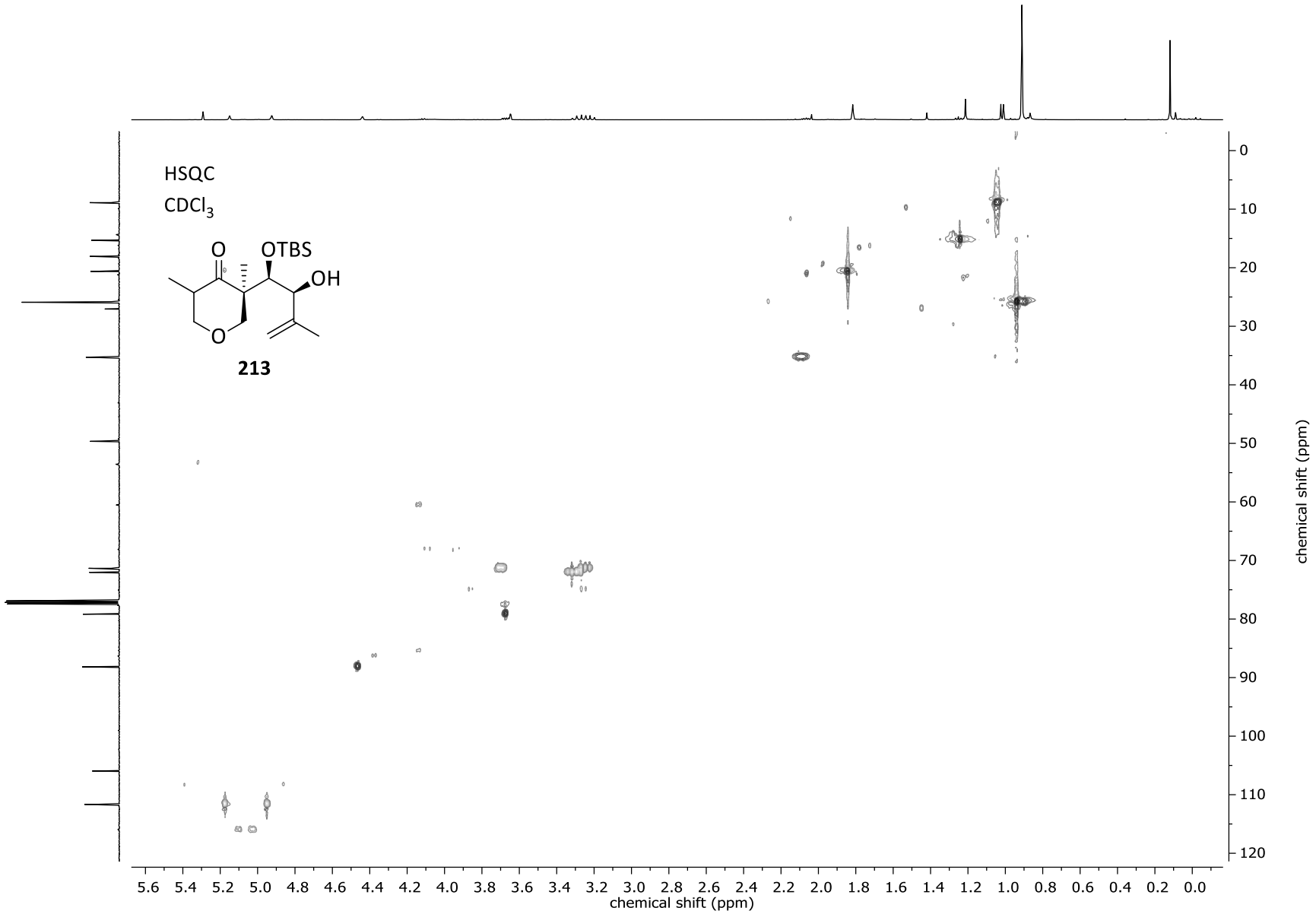


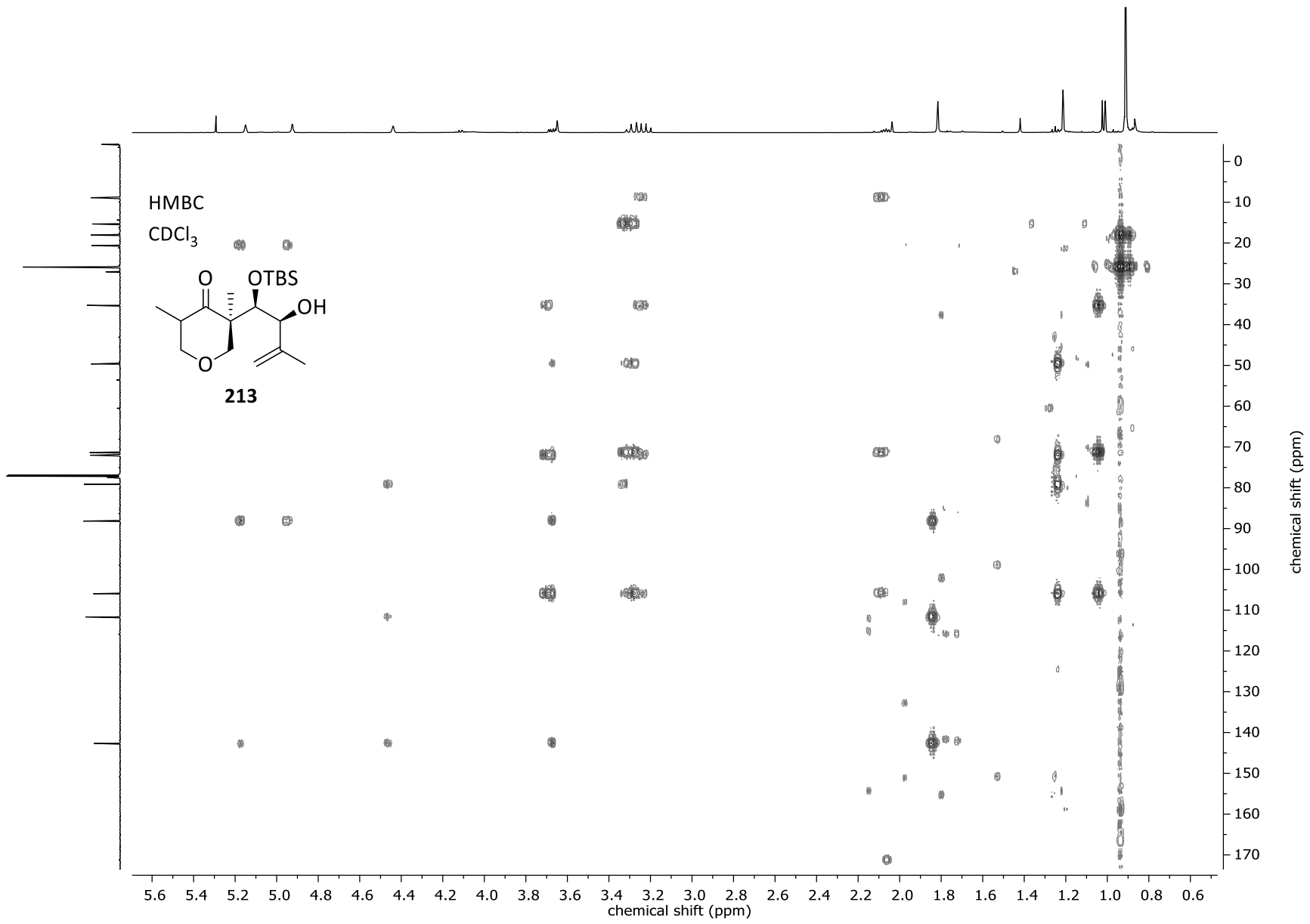




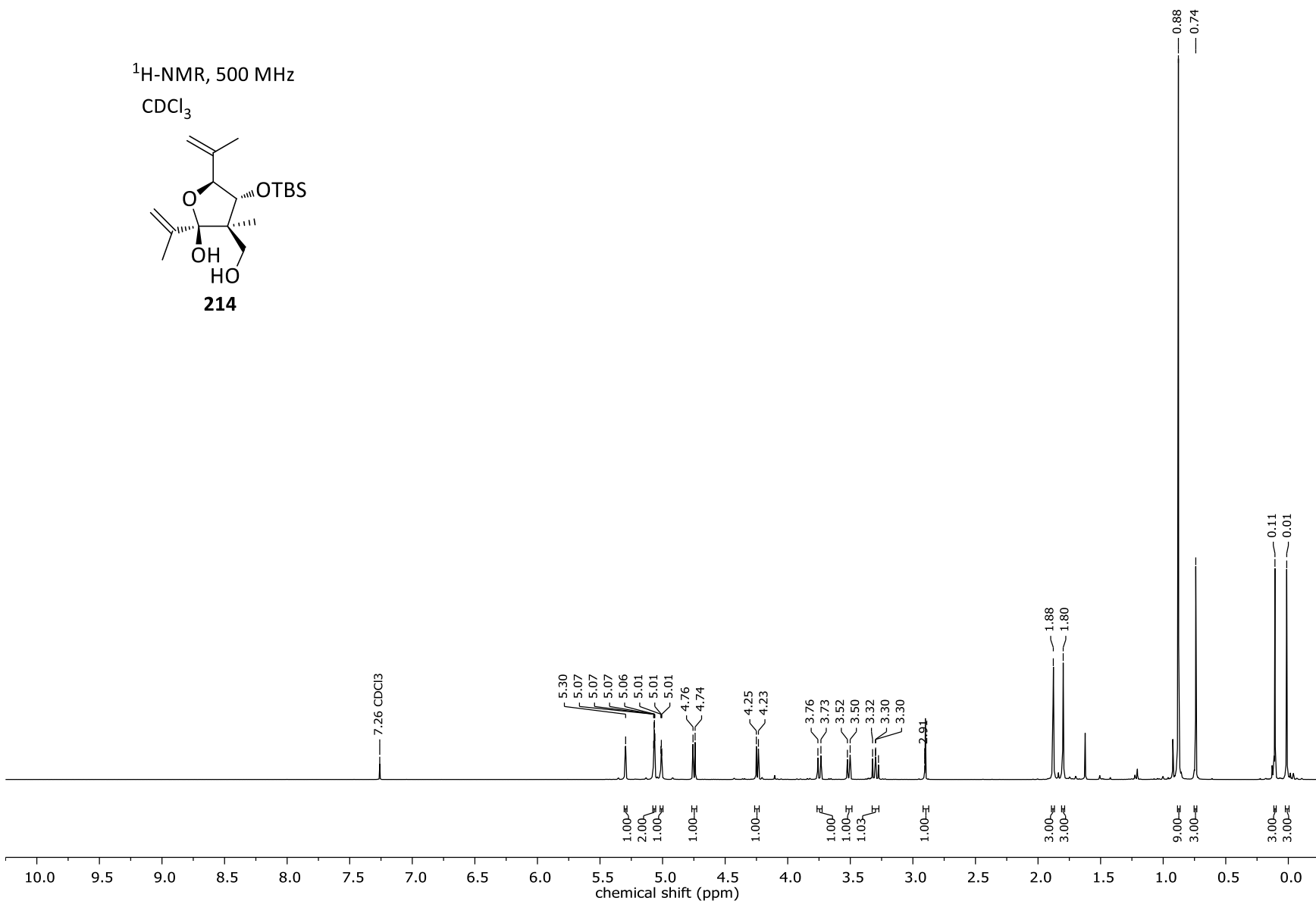
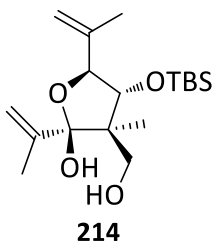


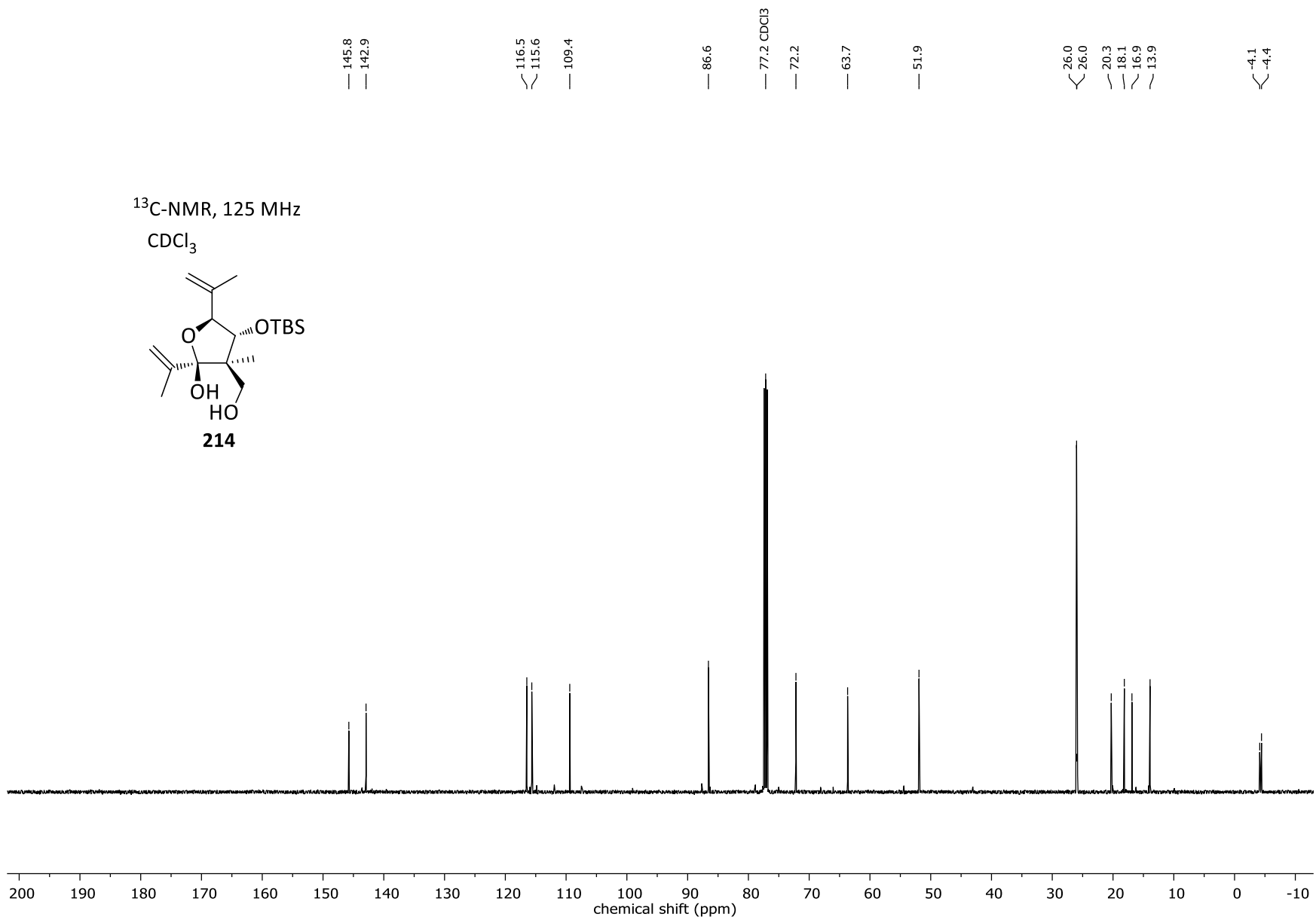




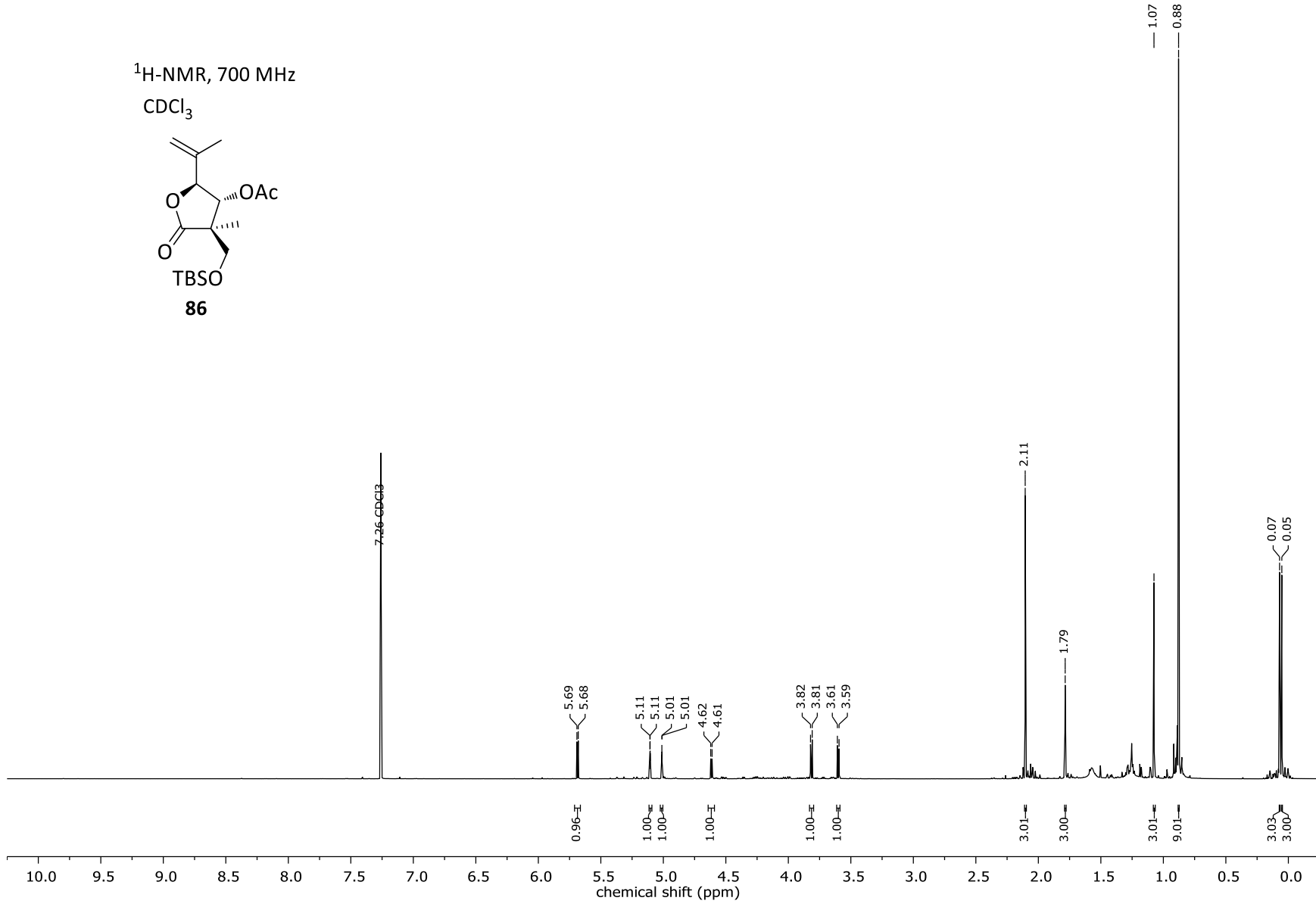
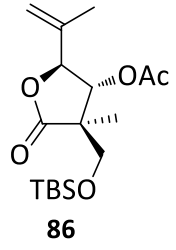


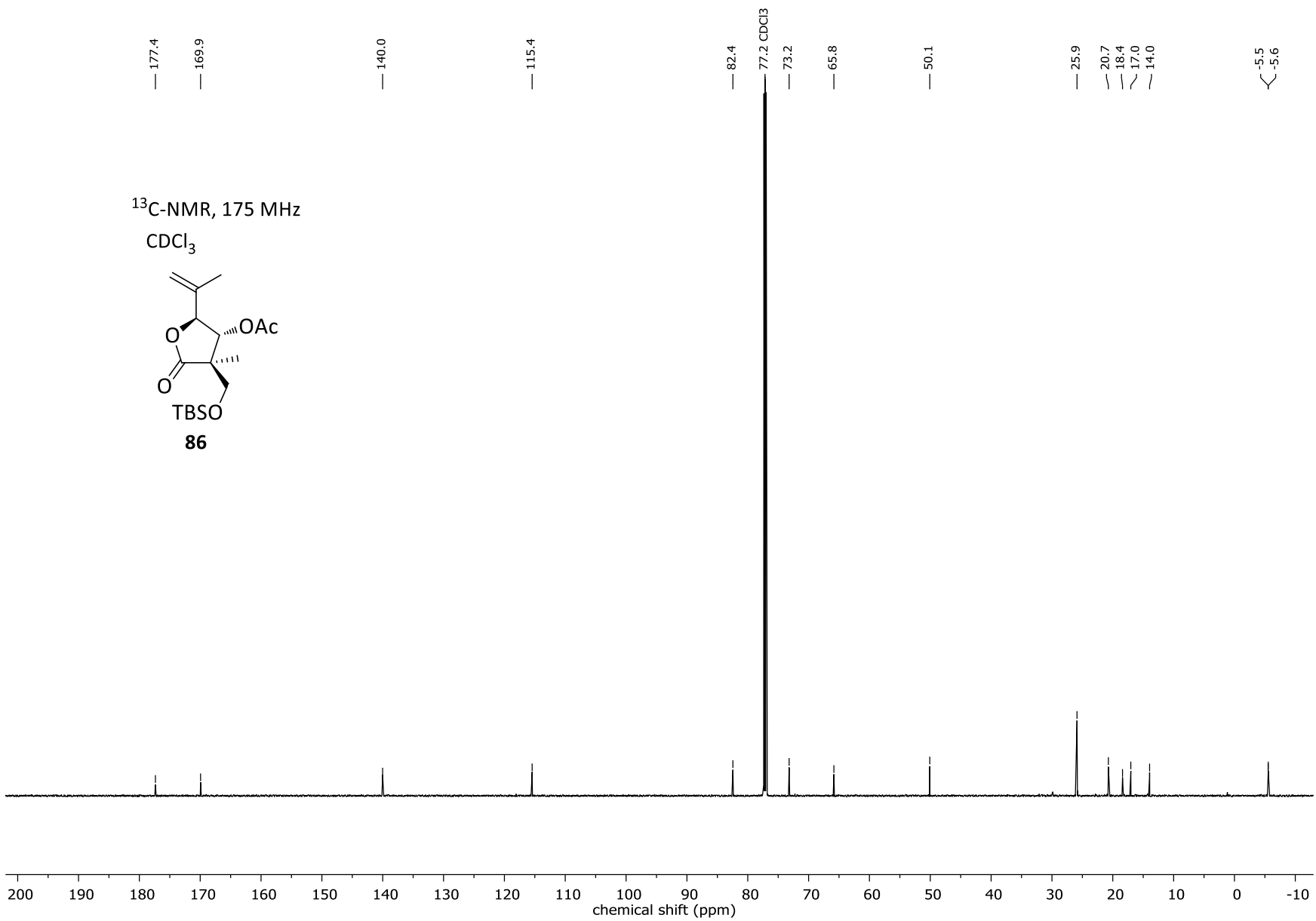
¹H-NMR, 500 MHz
CDCl₃

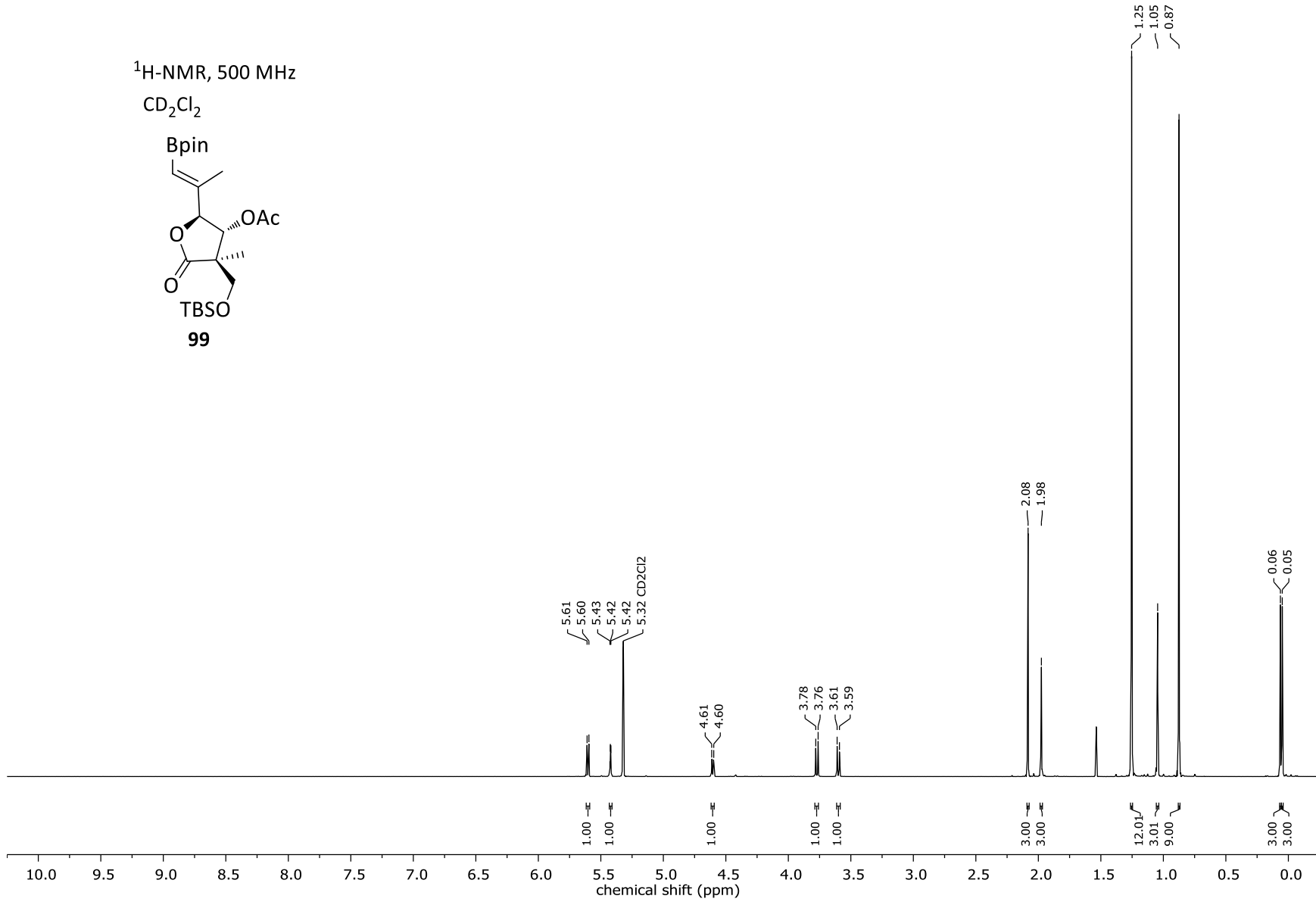
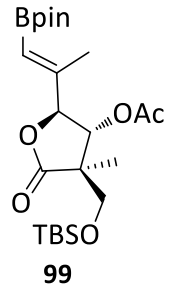


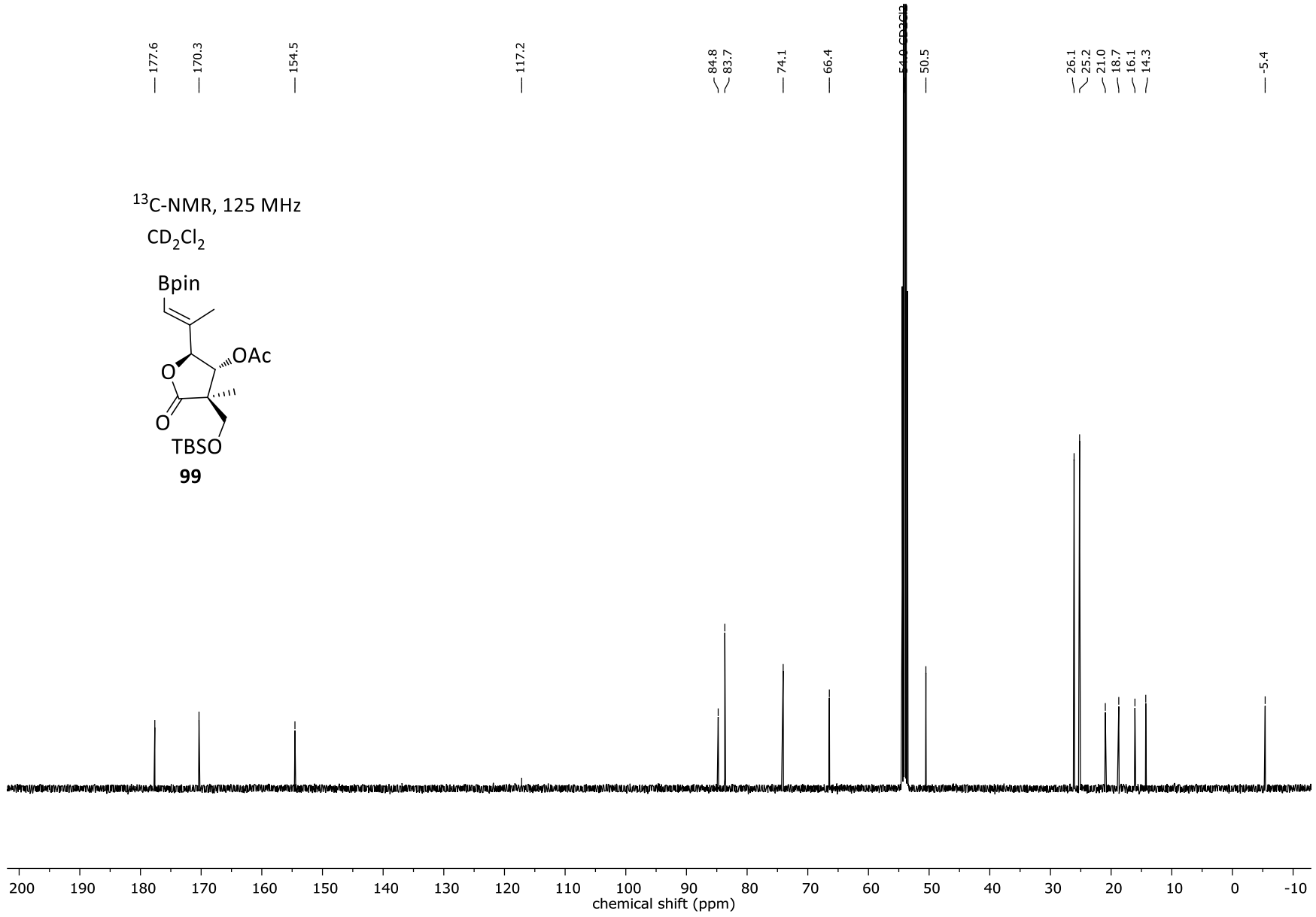


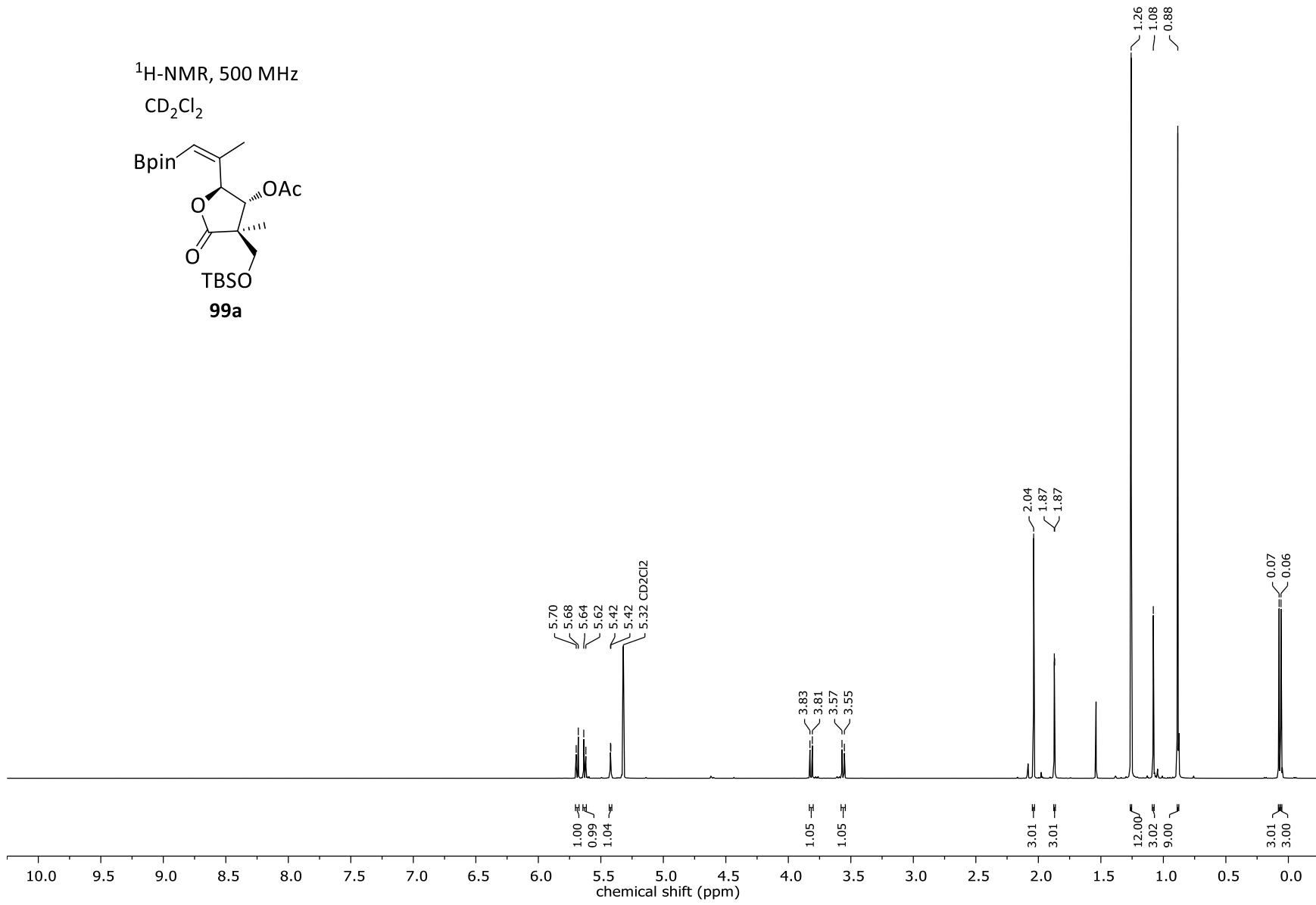
$^1\text{H-NMR}$, 700 MHz
 CDCl_3

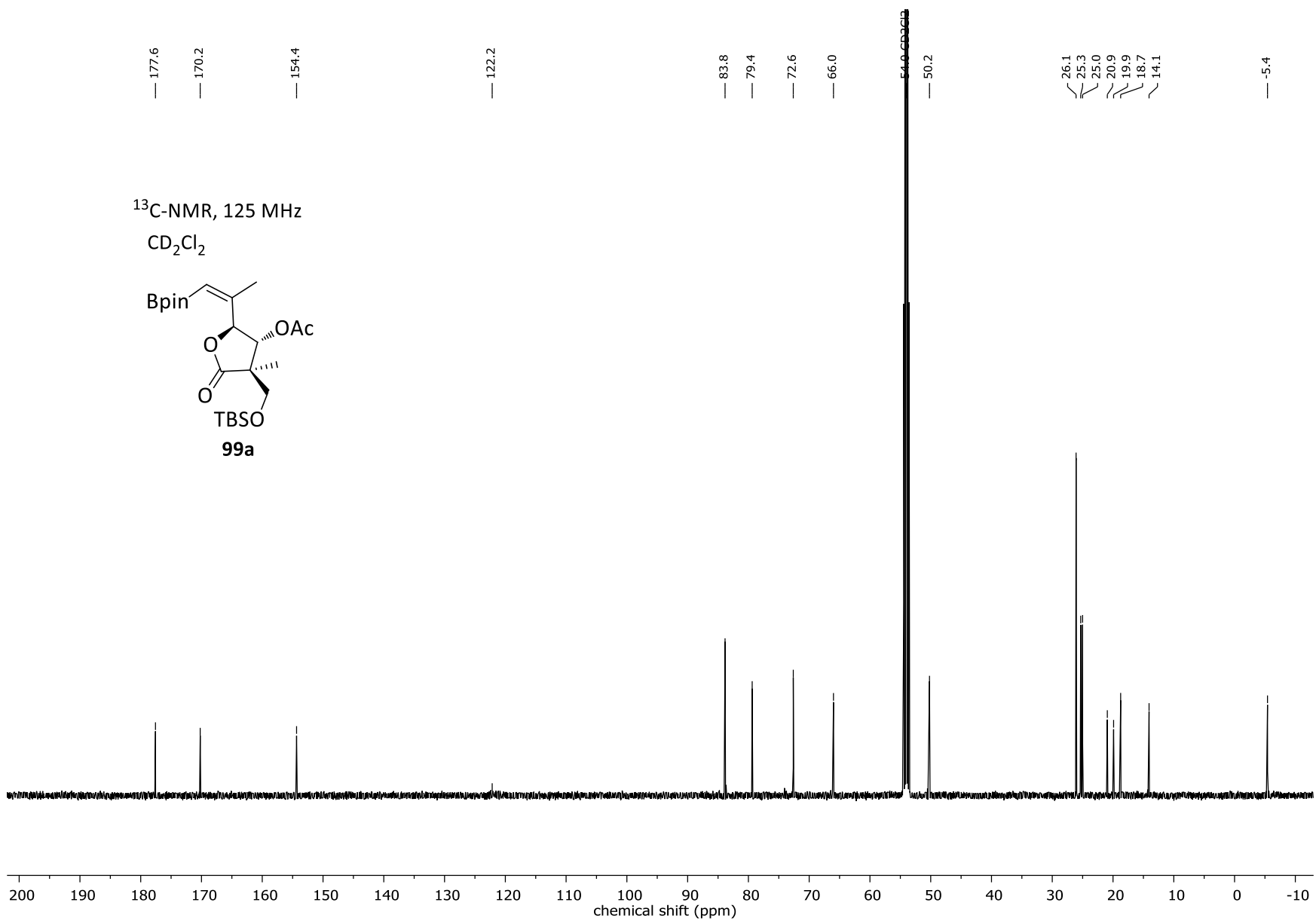


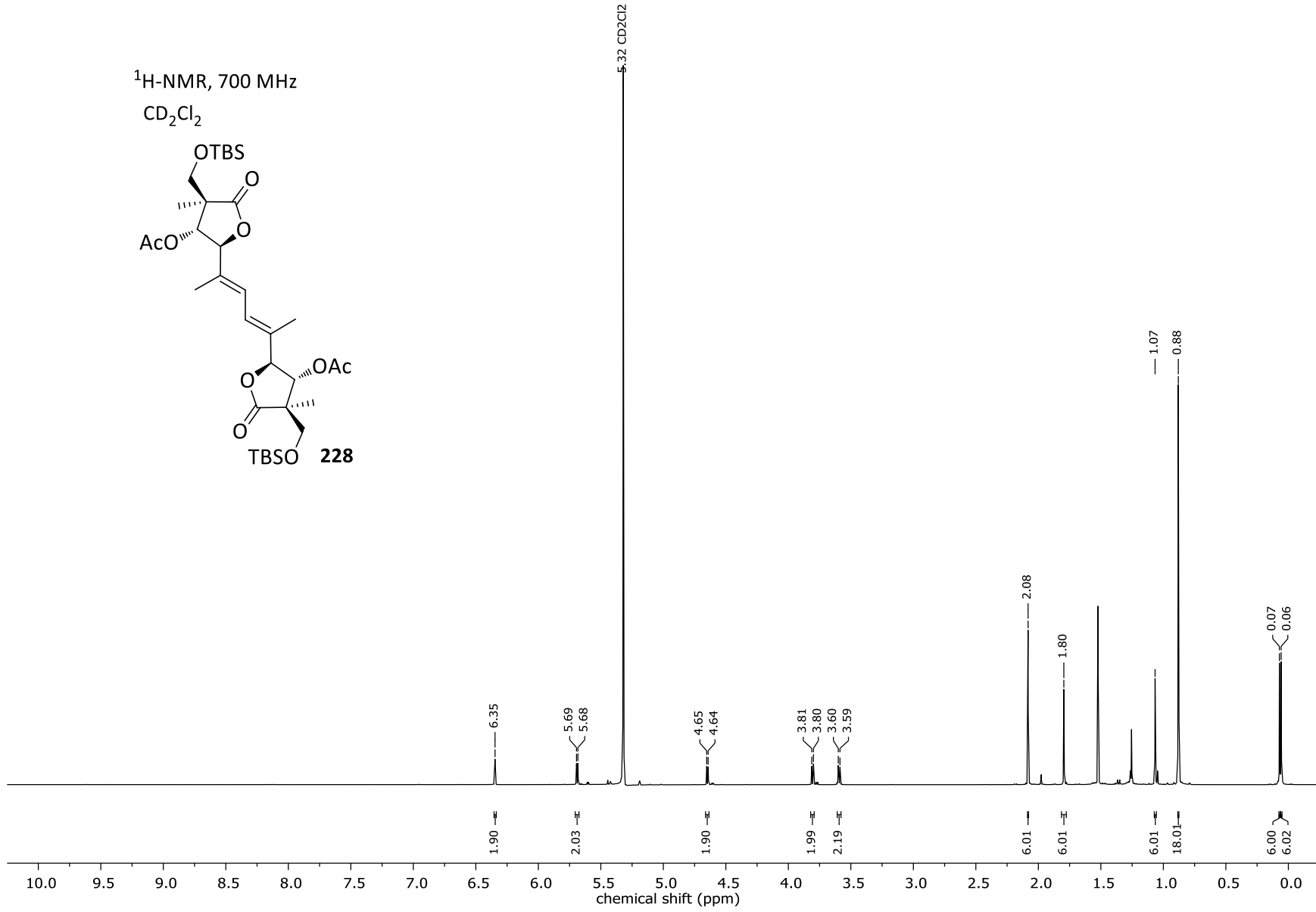


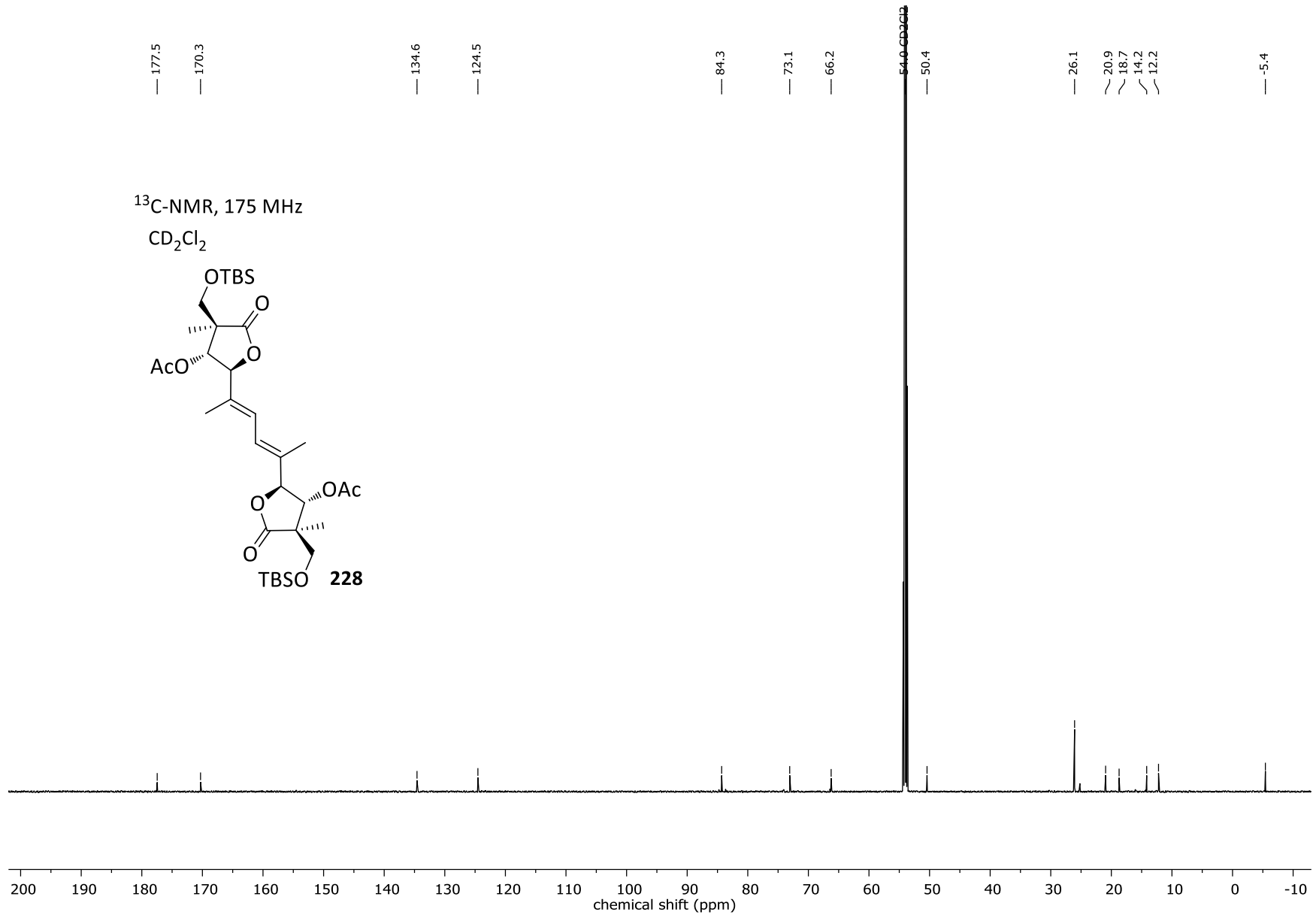
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz CD_2Cl_2 

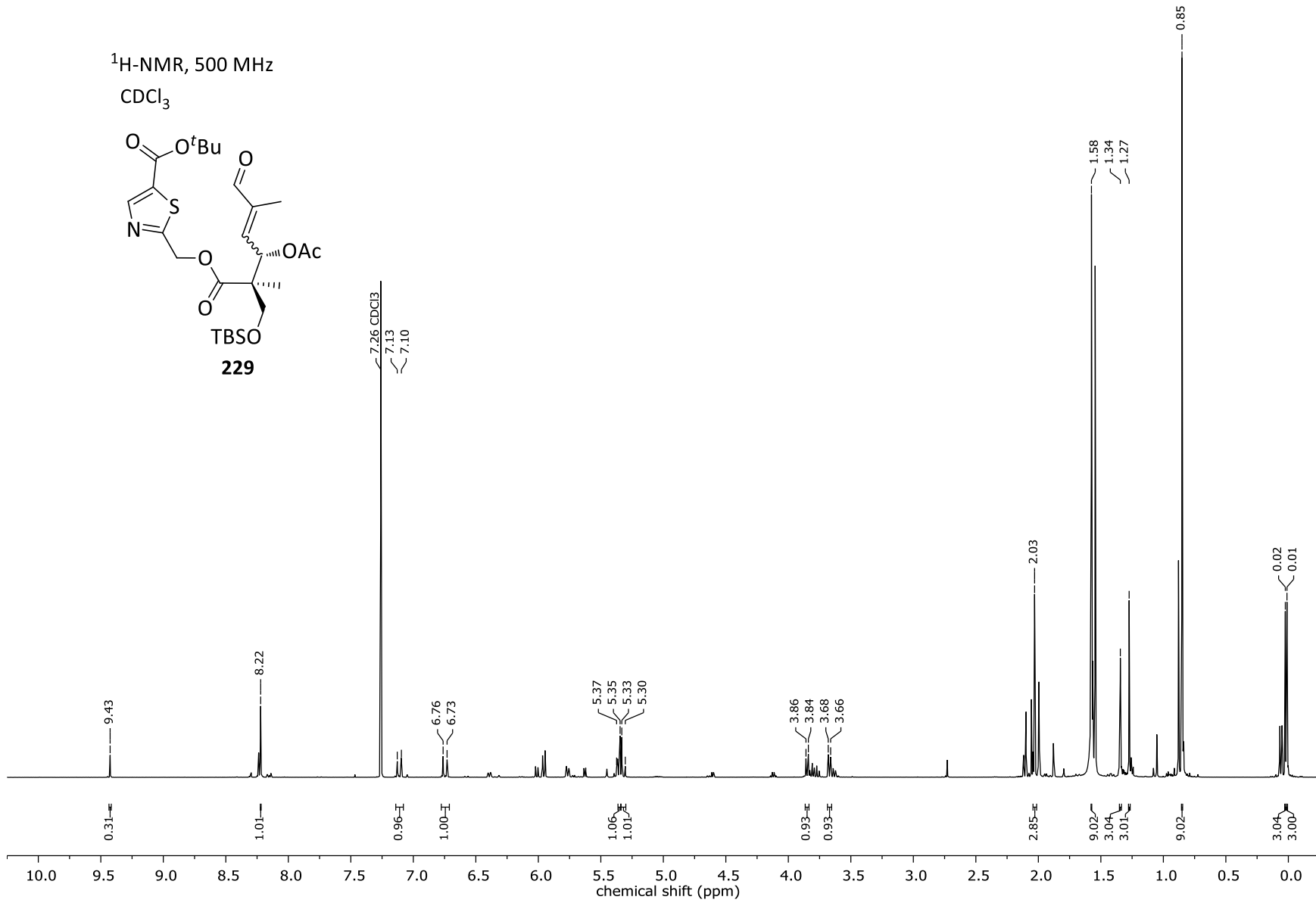


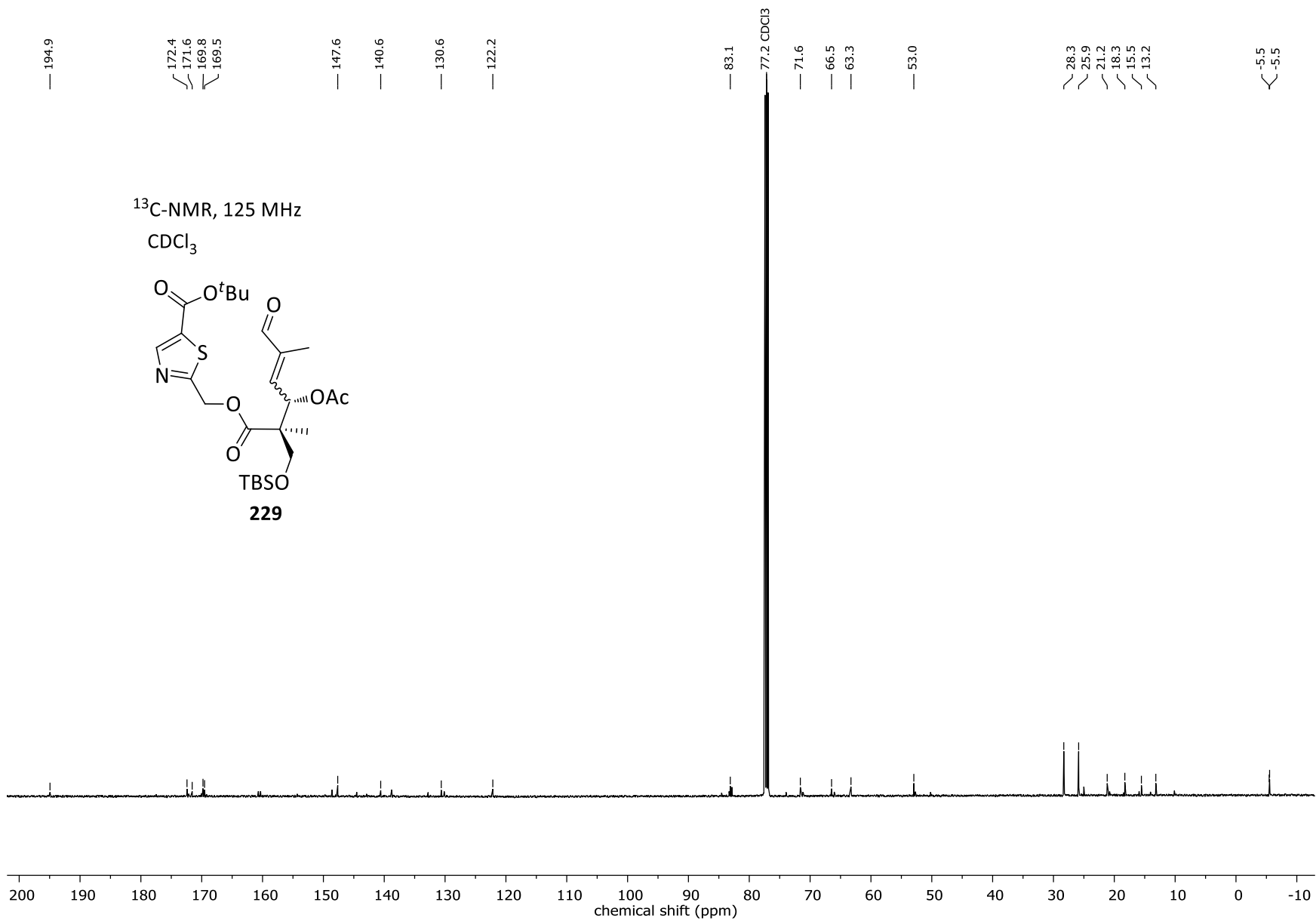




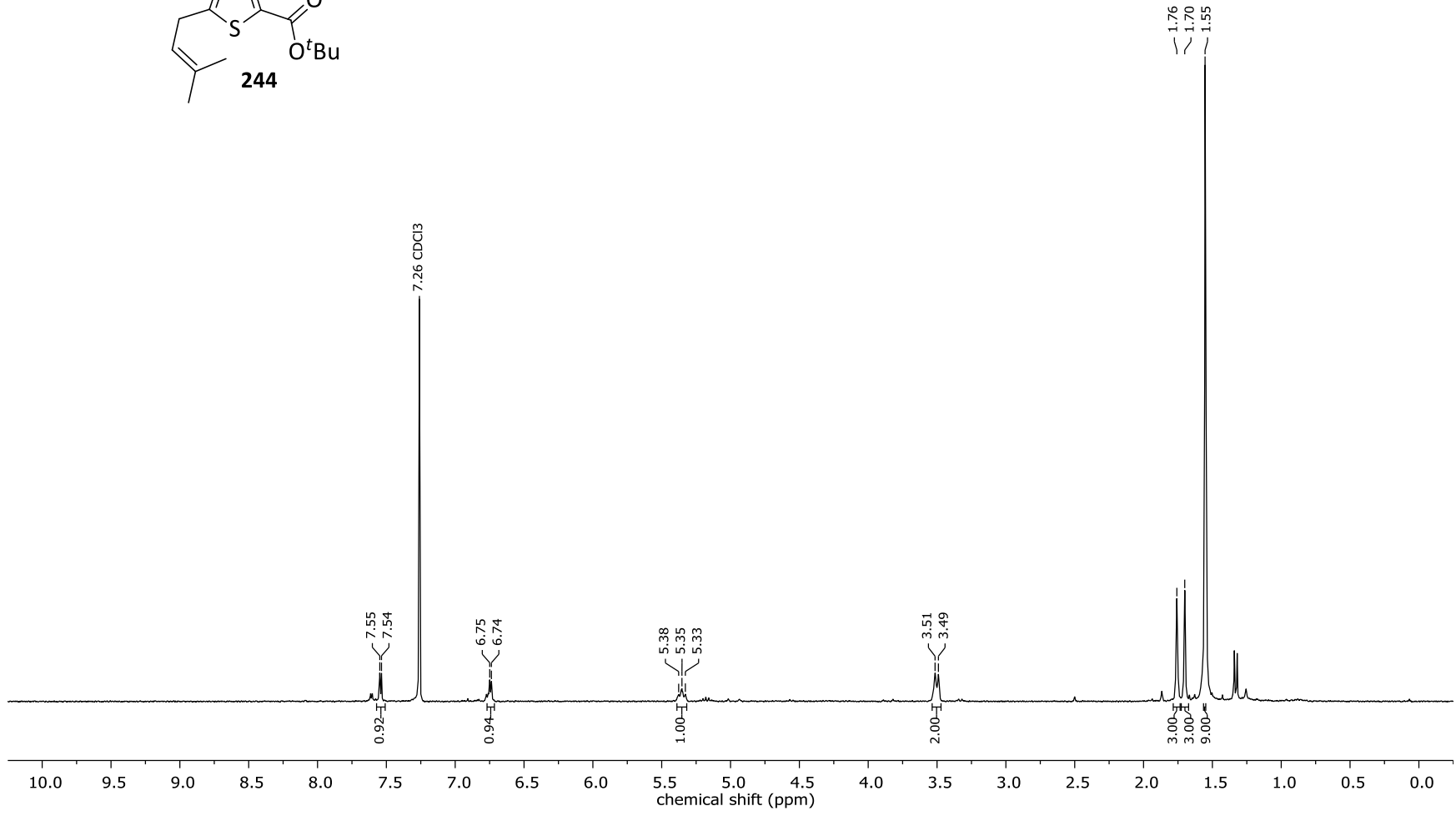
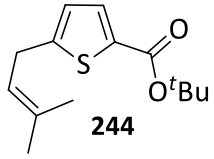


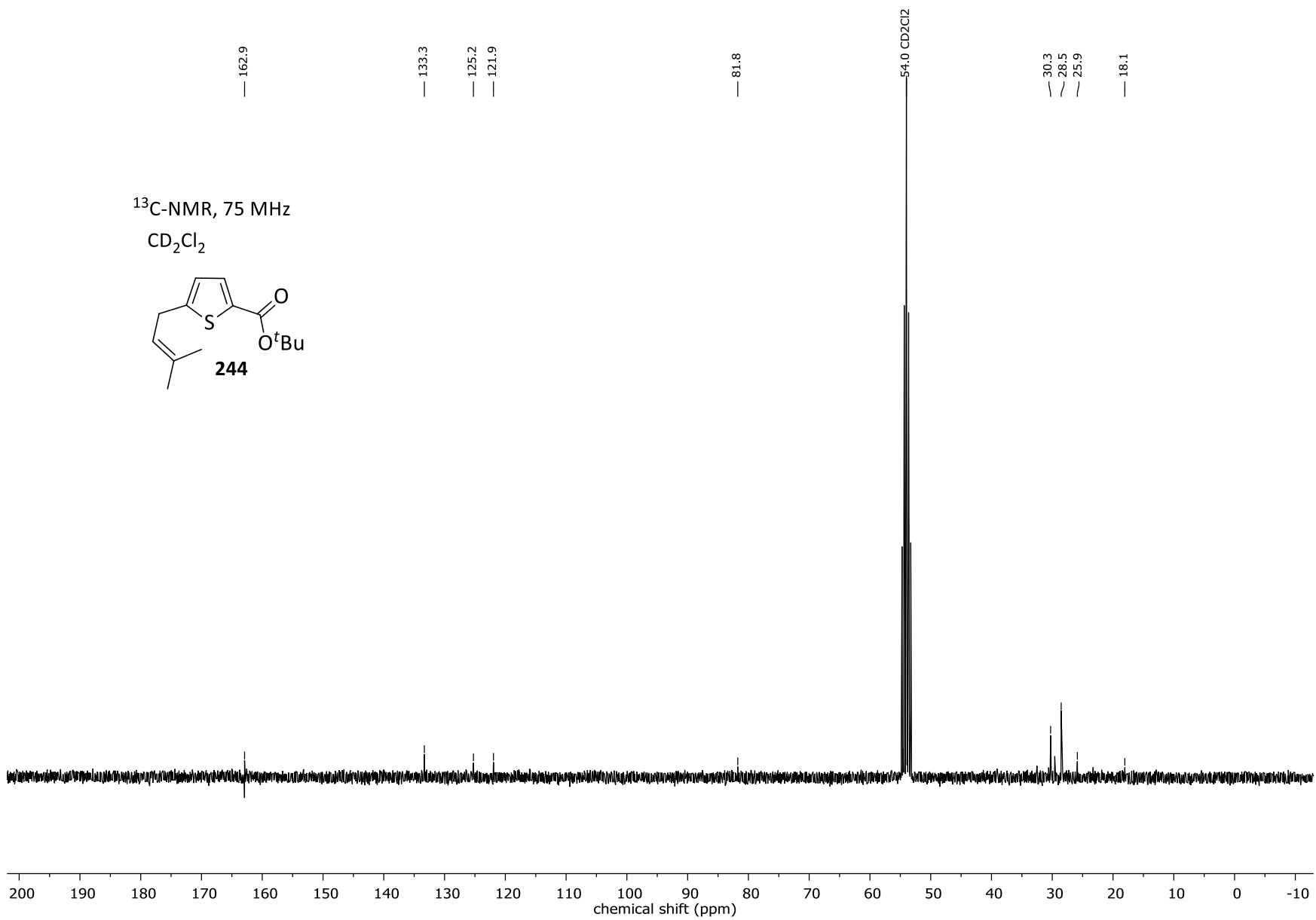




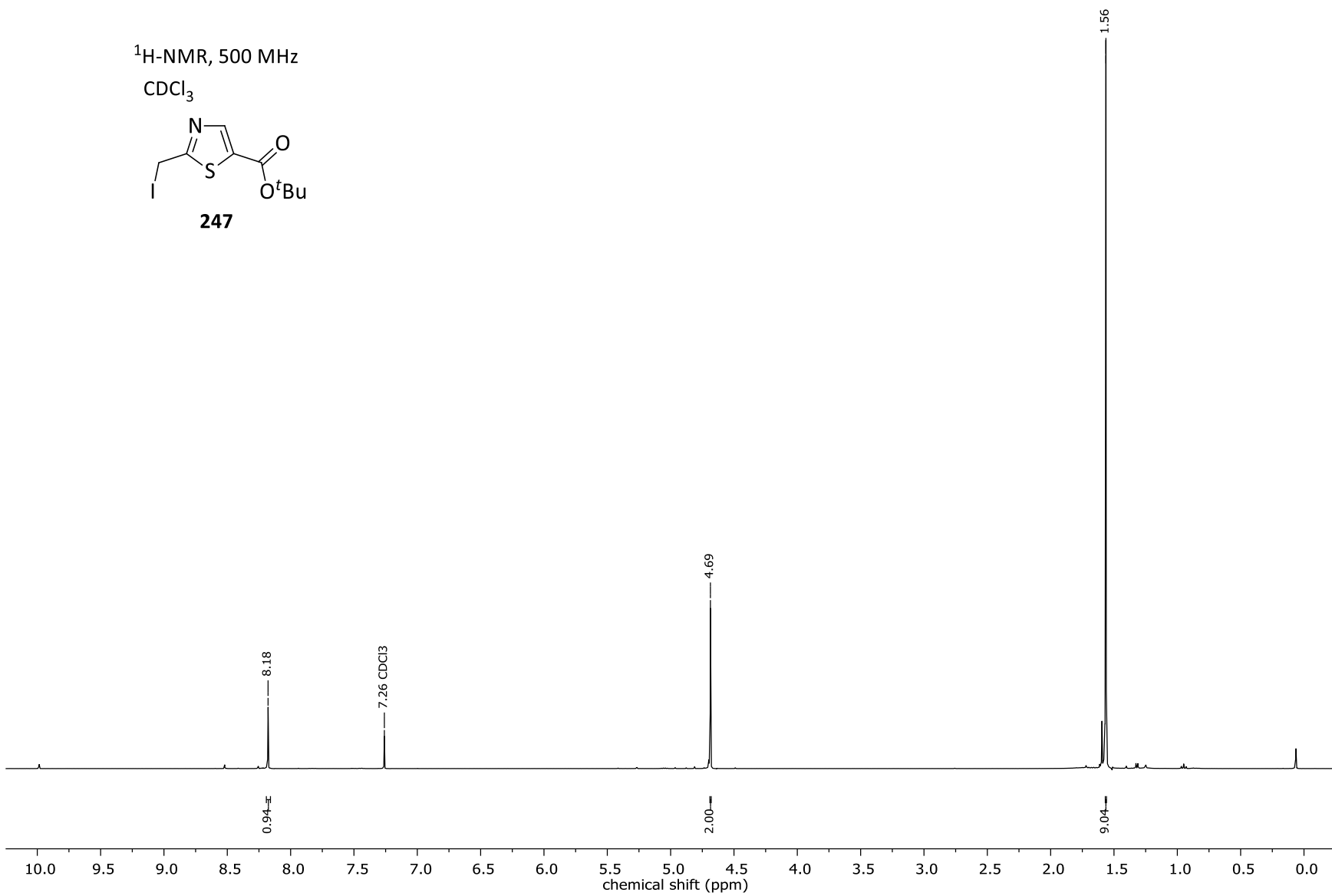
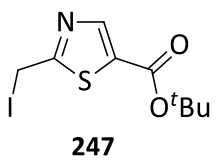


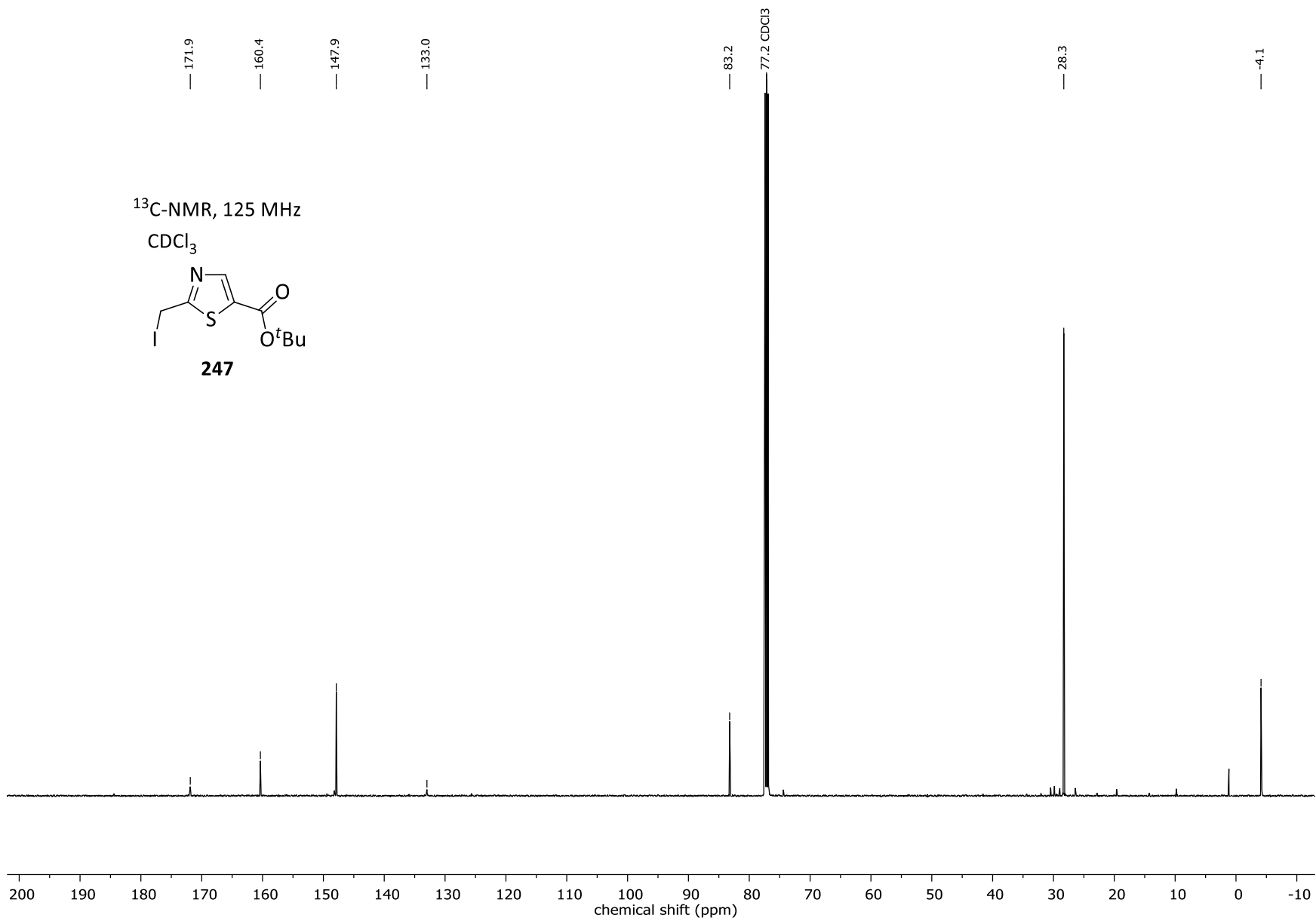
$^1\text{H-NMR}$, 300 MHz
 CDCl_3

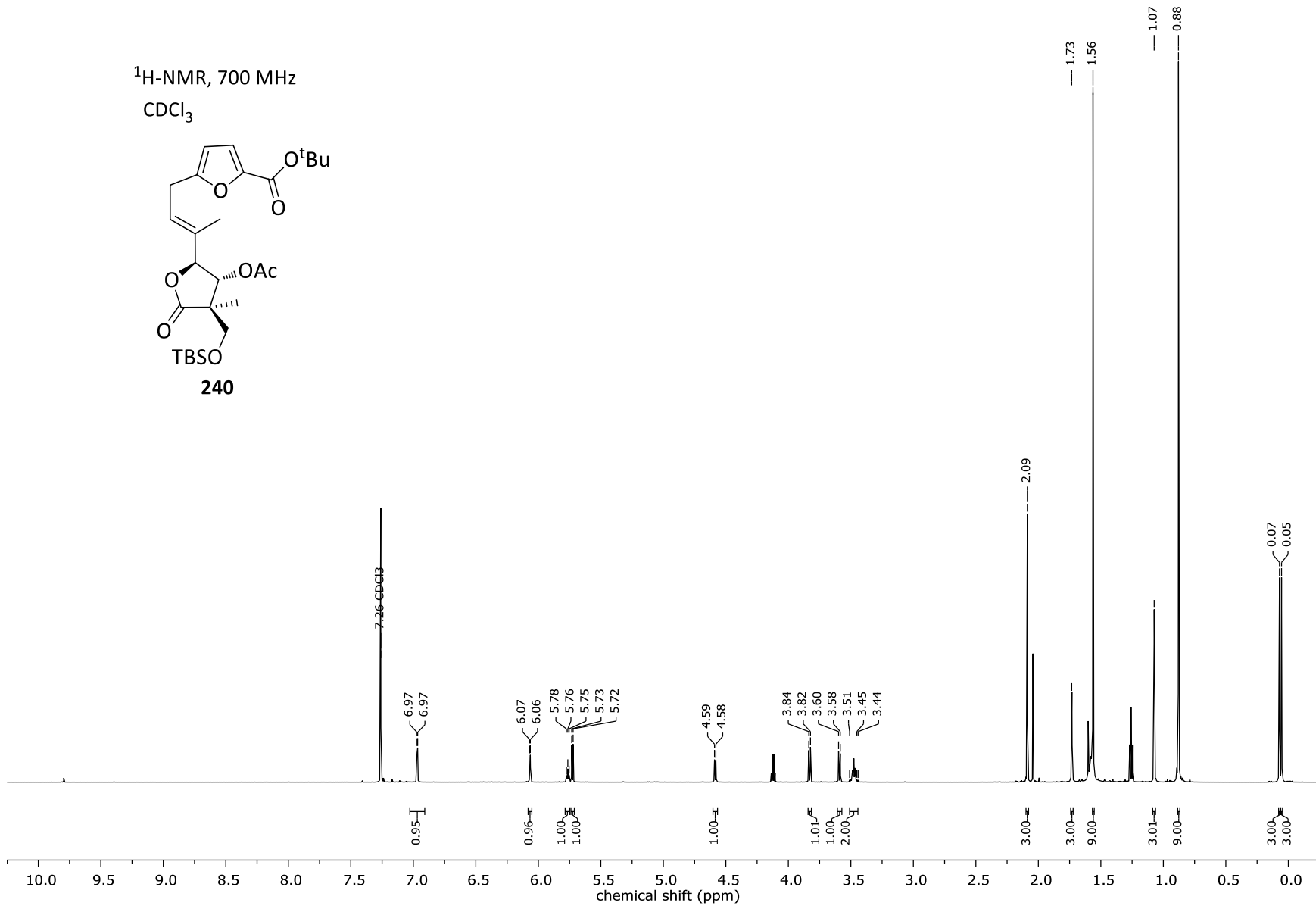


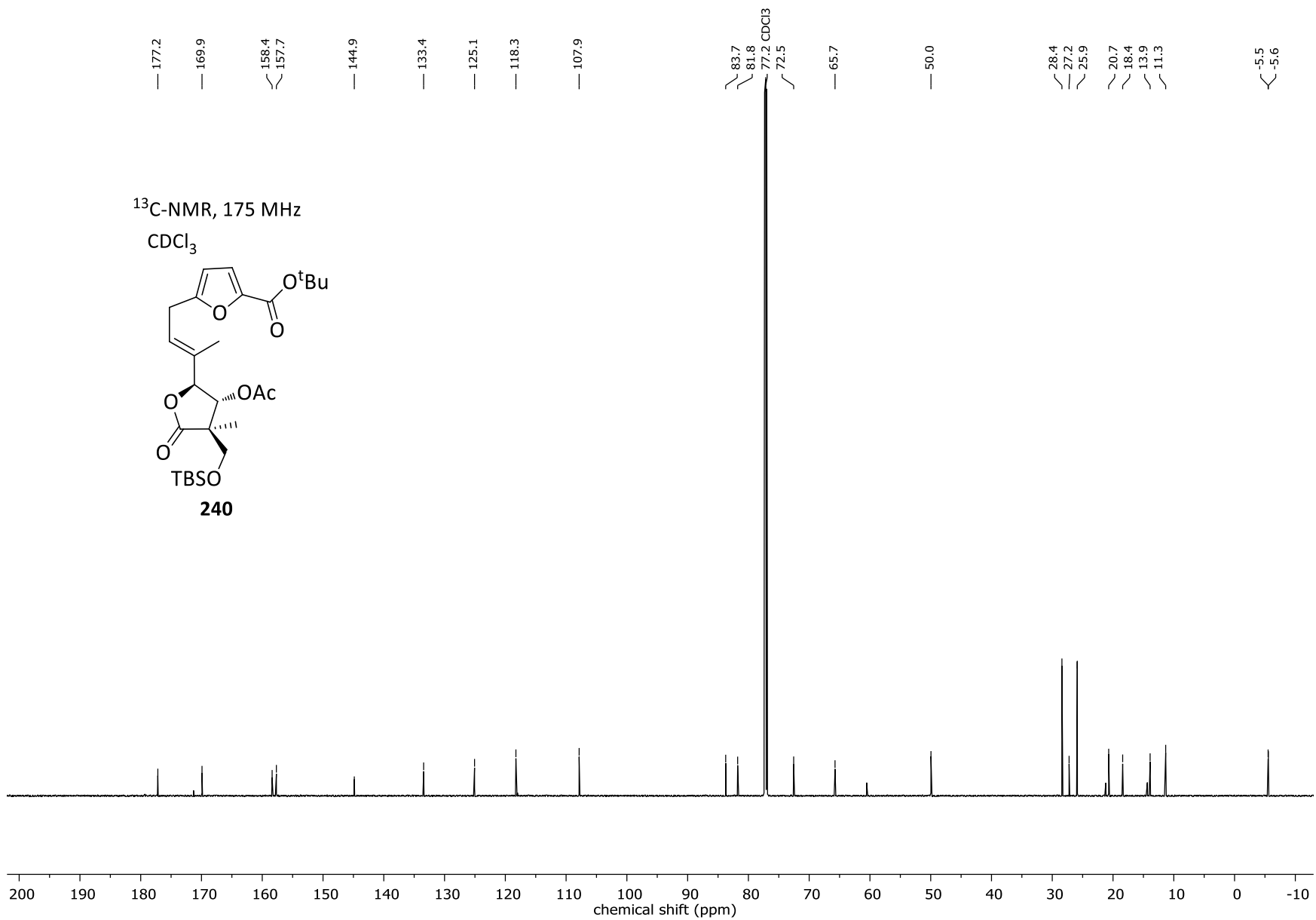


¹H-NMR, 500 MHz
CDCl₃

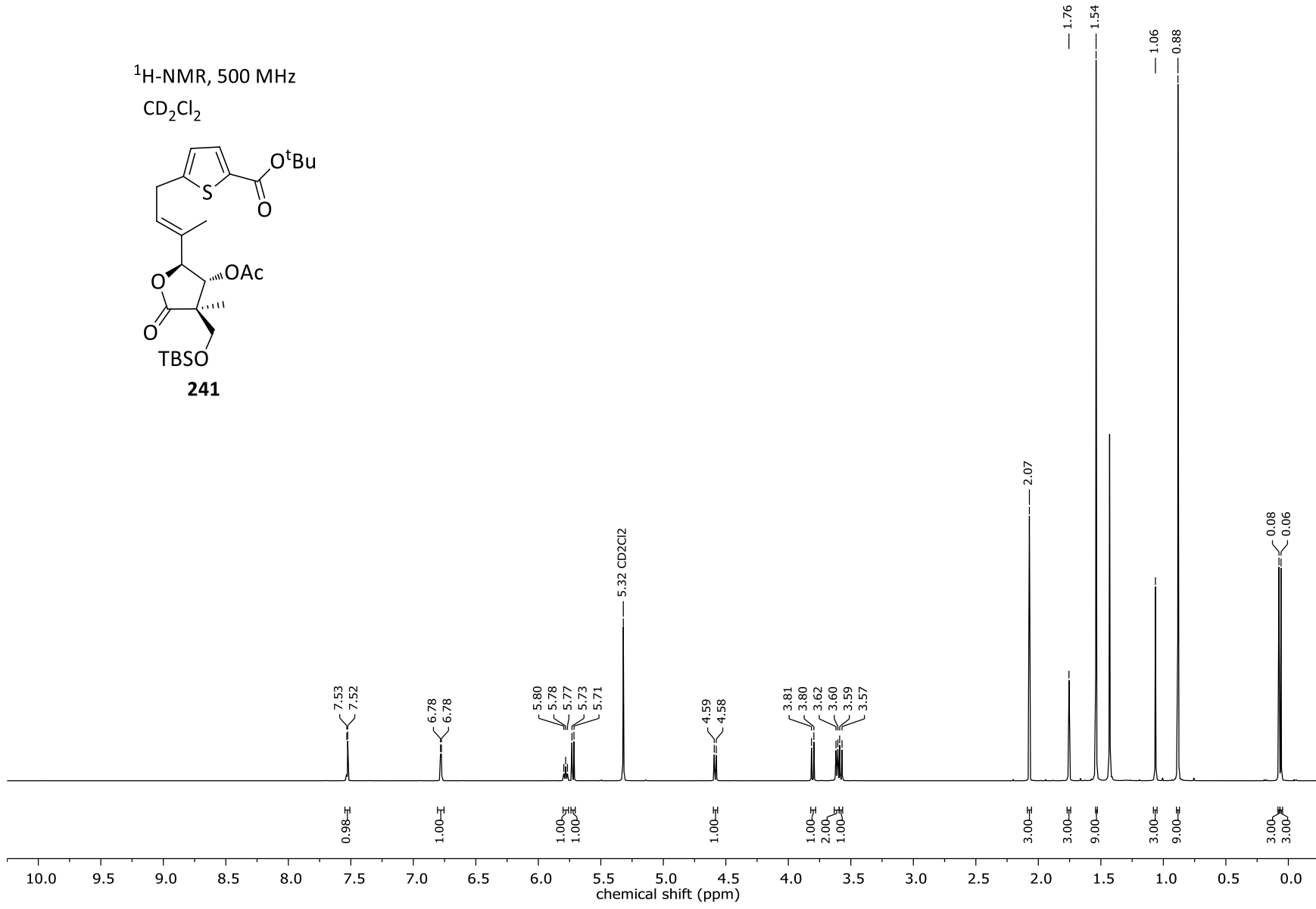
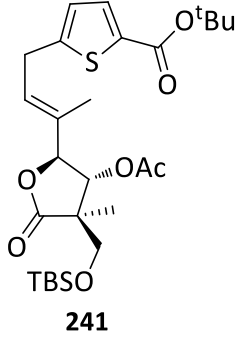


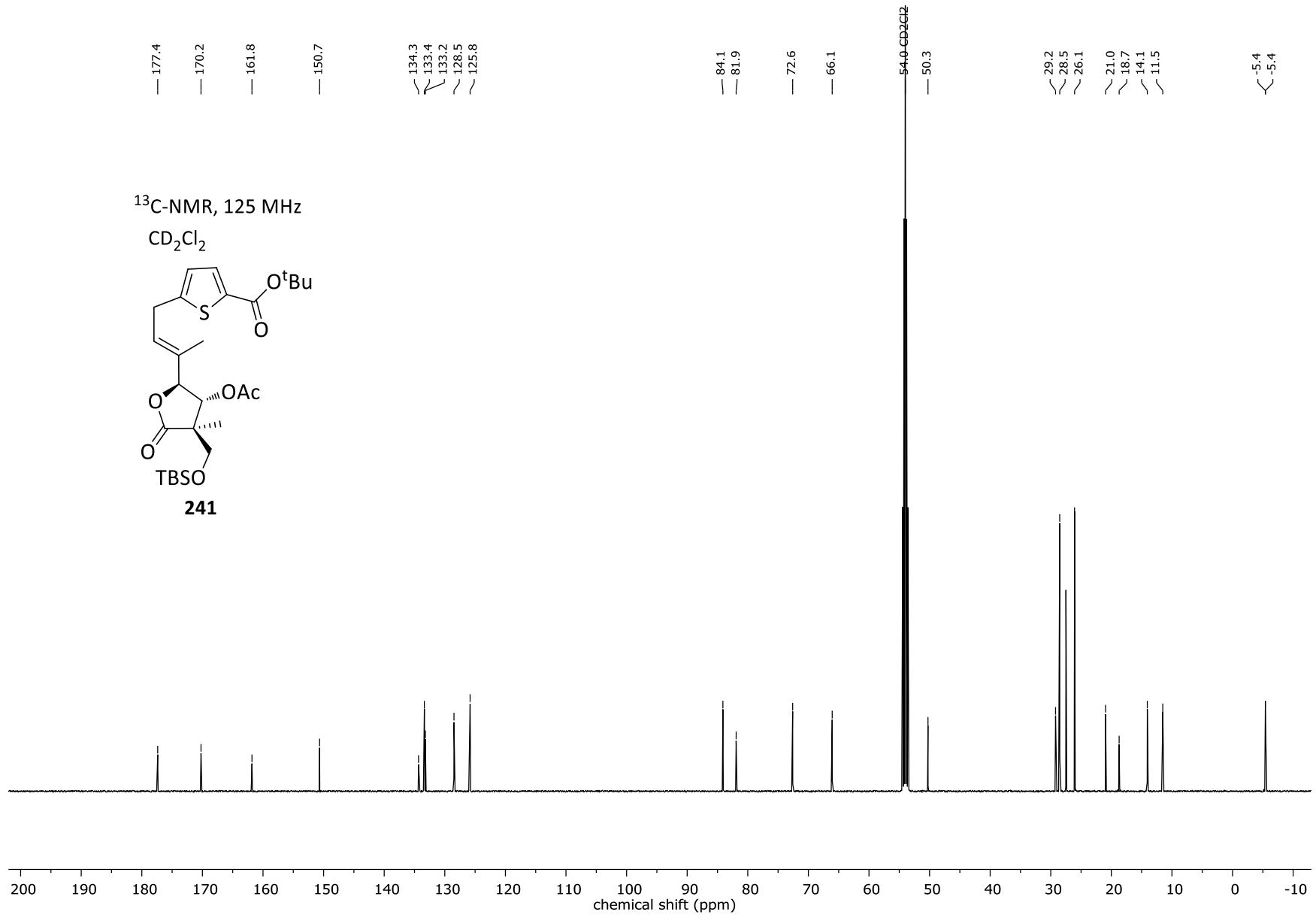


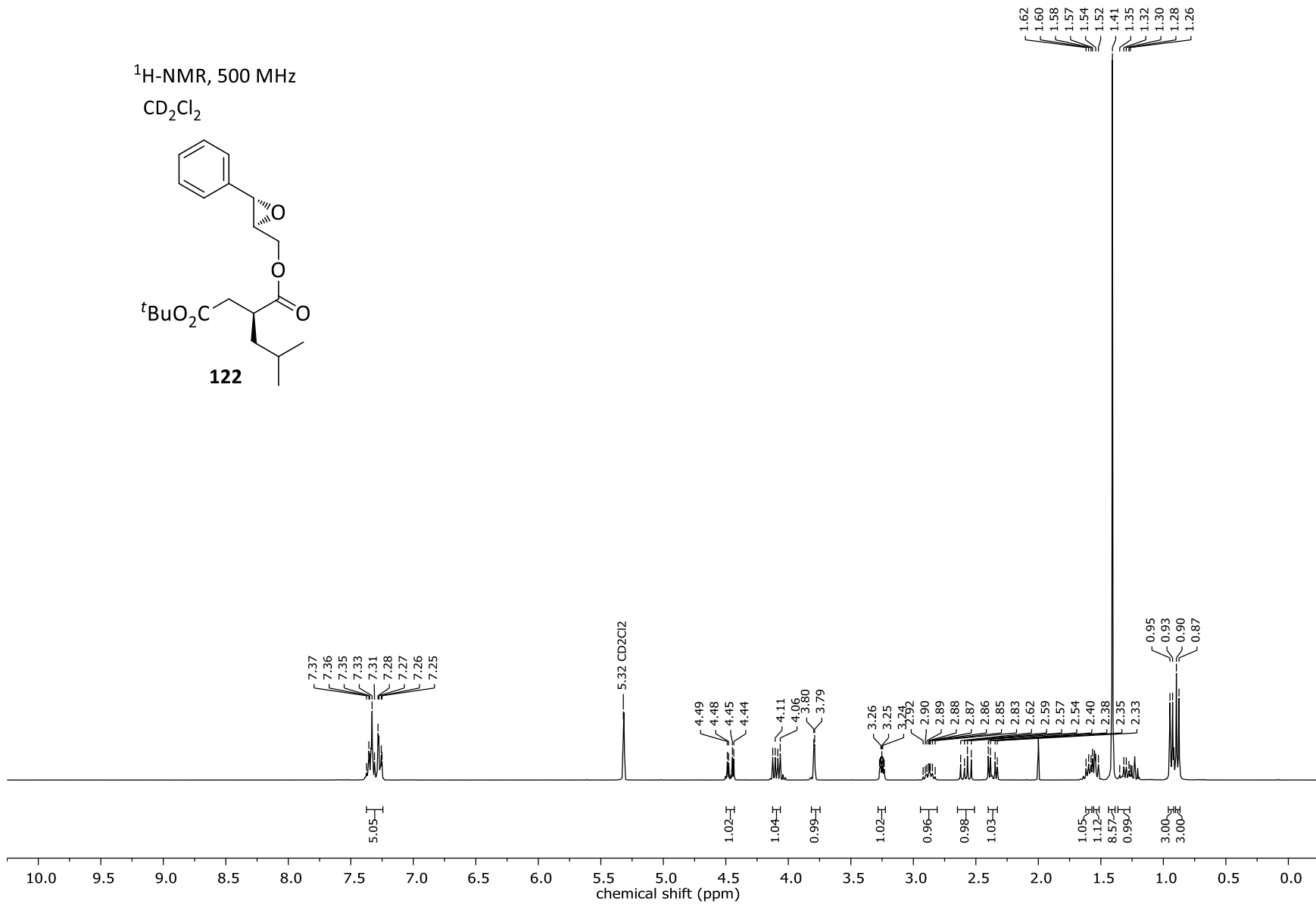


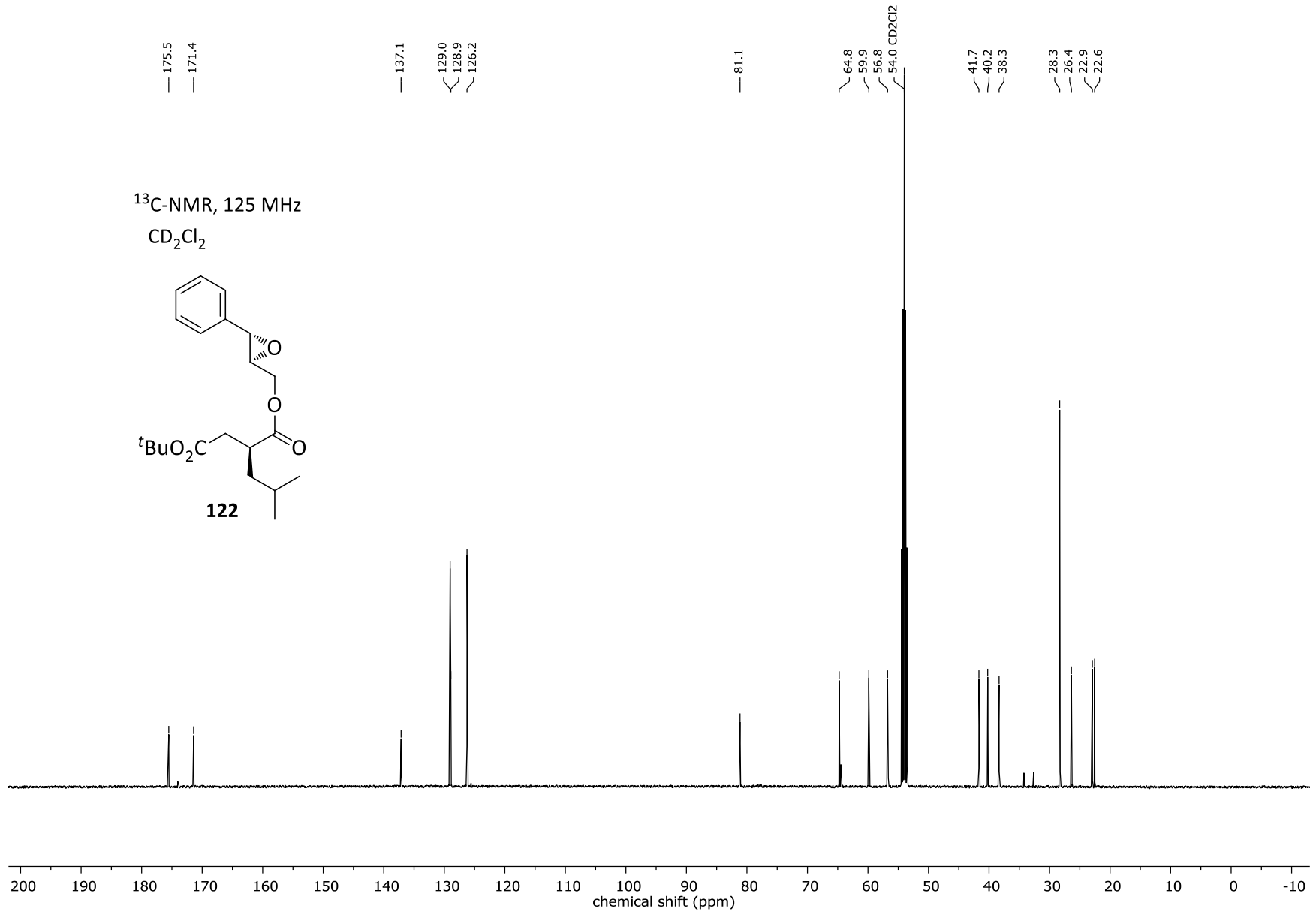


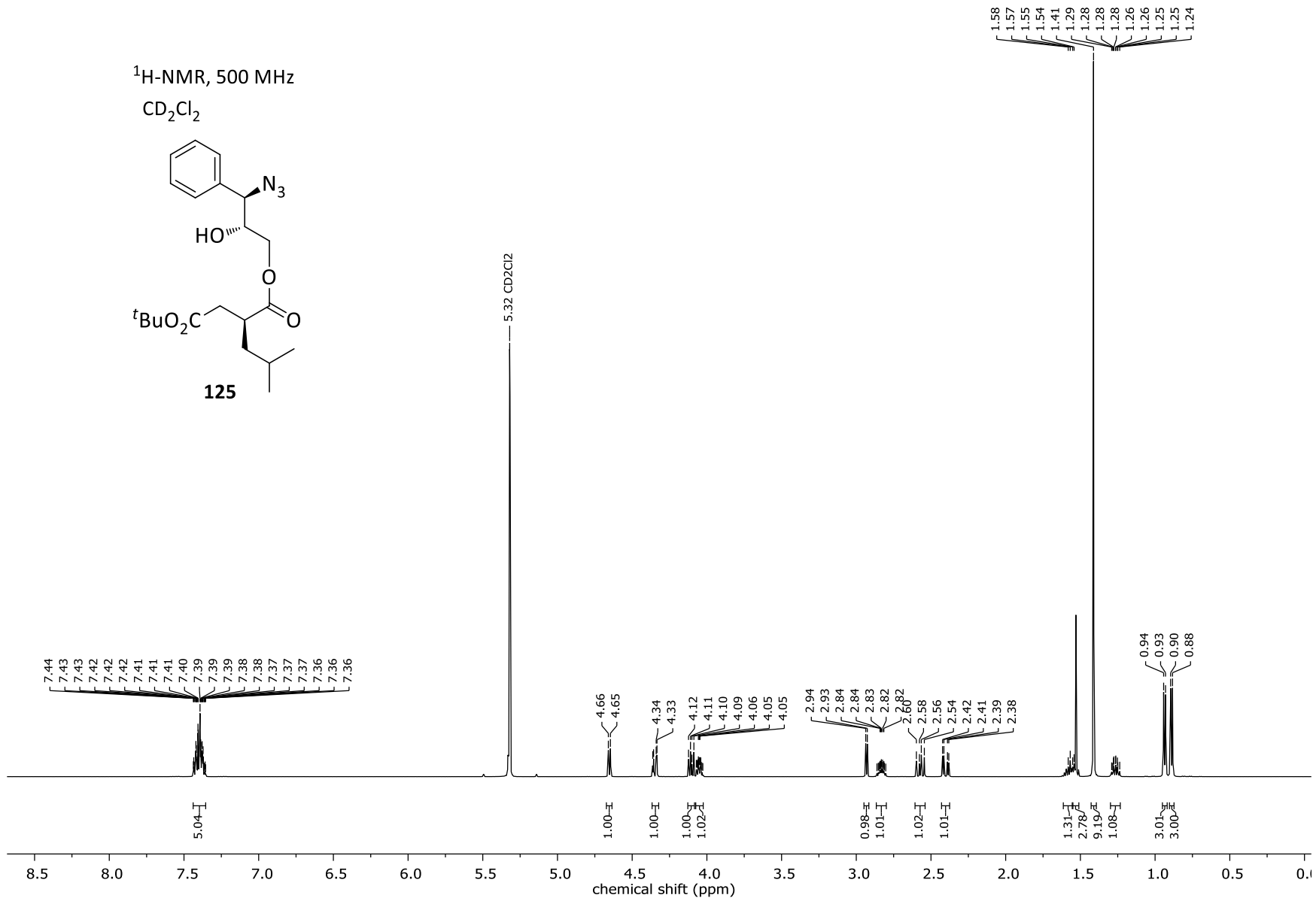
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CD_2Cl_2

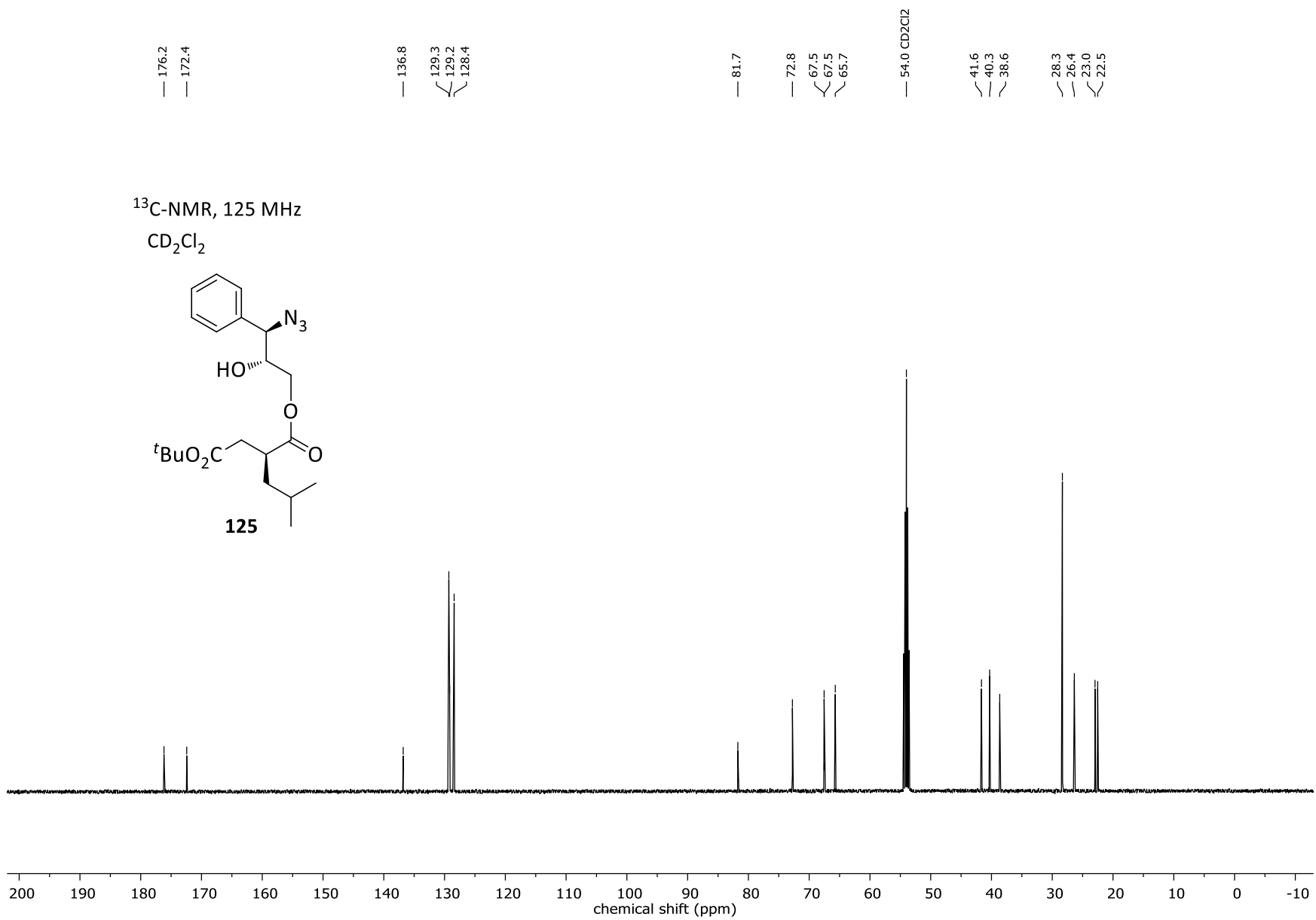




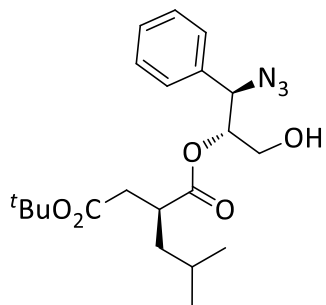




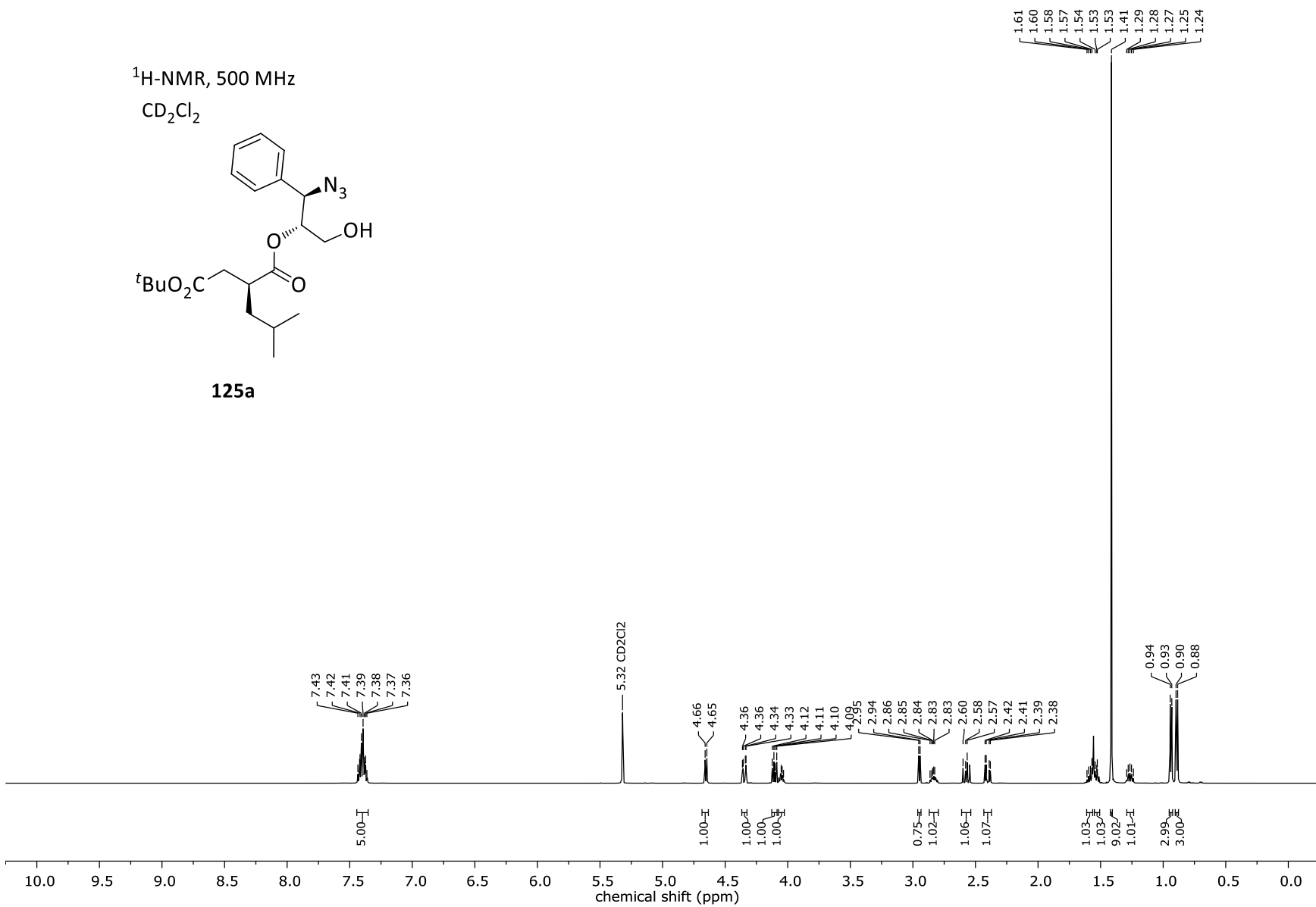


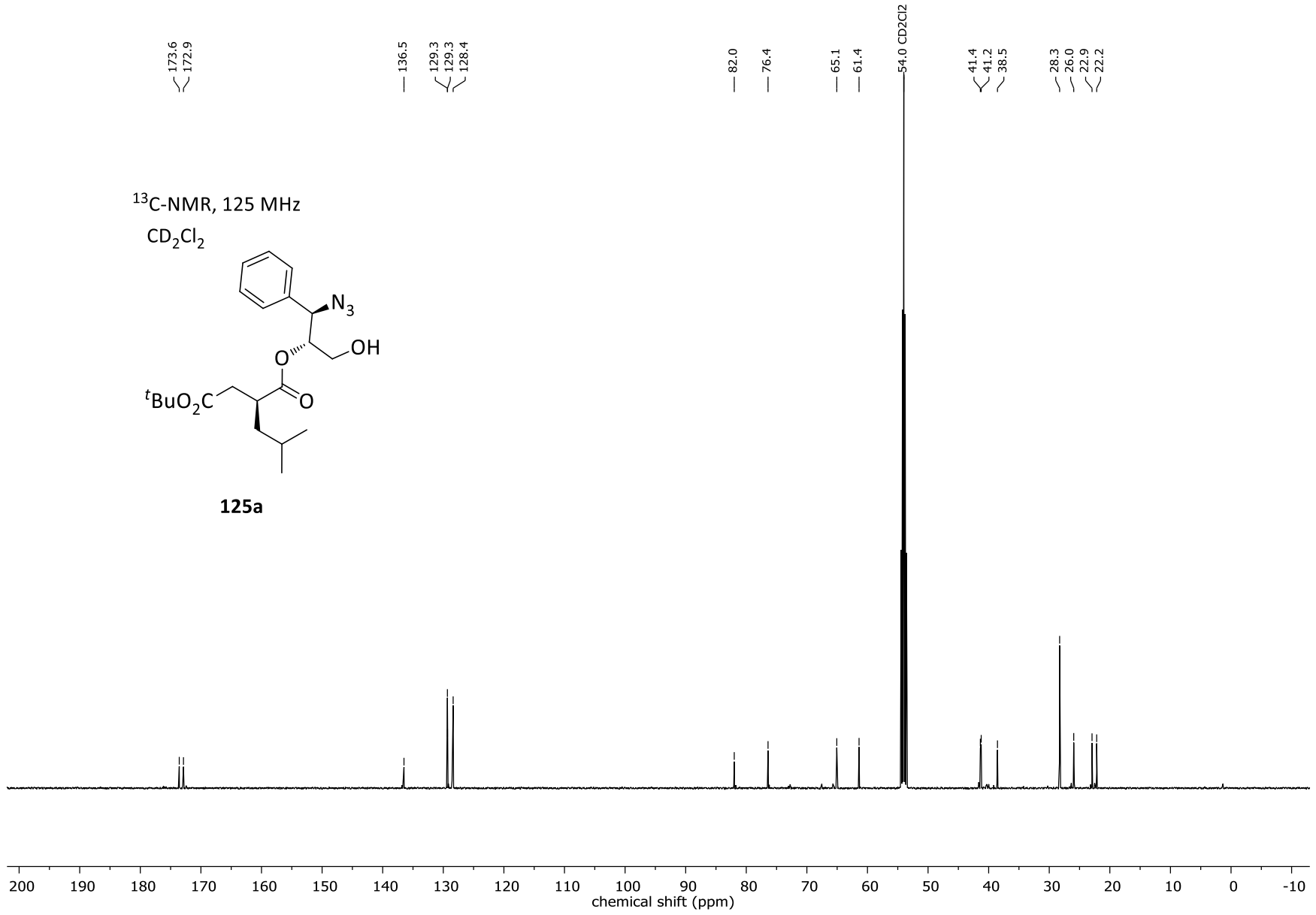


$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CD_2Cl_2

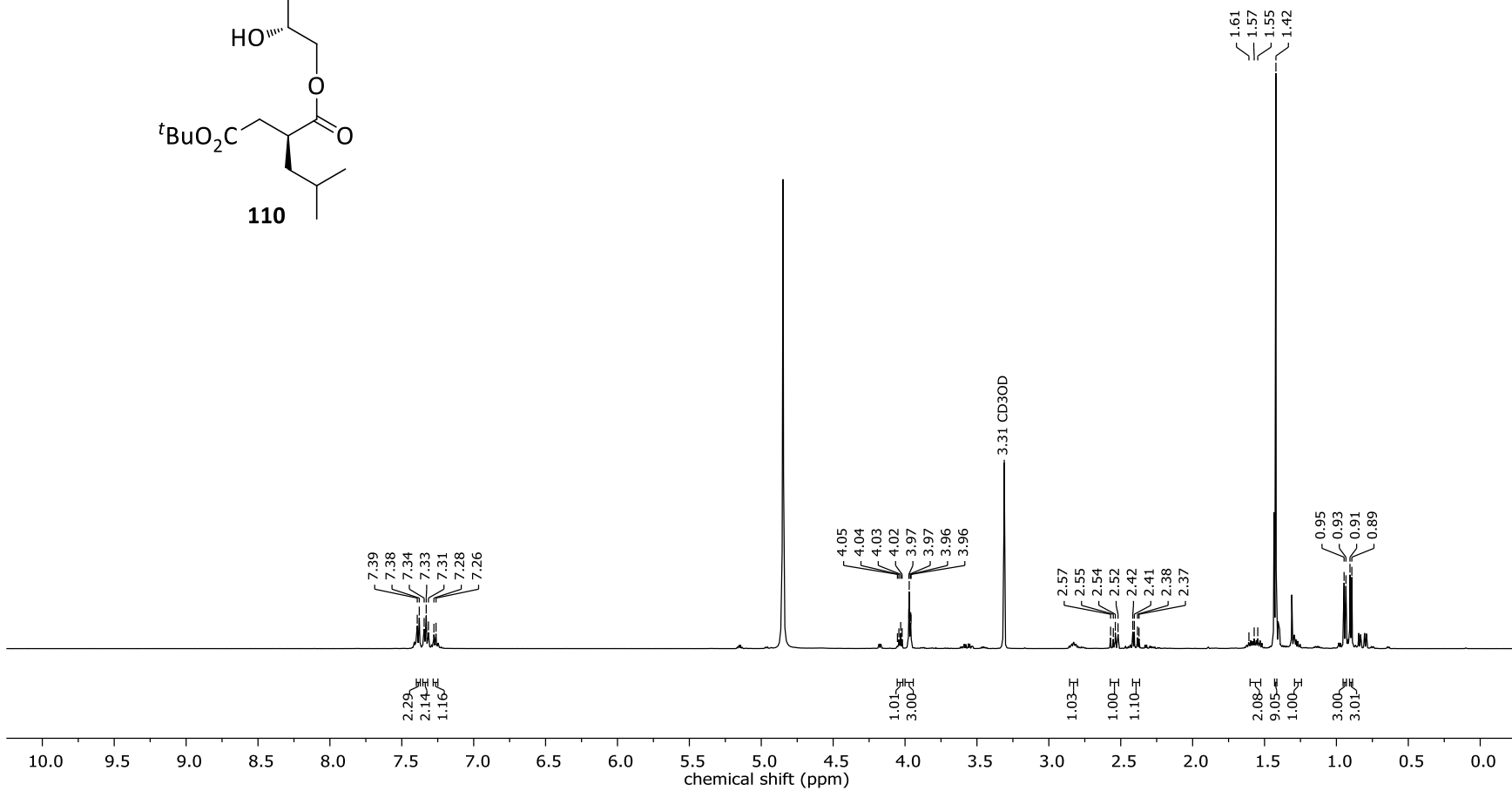
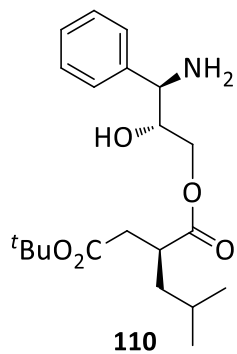


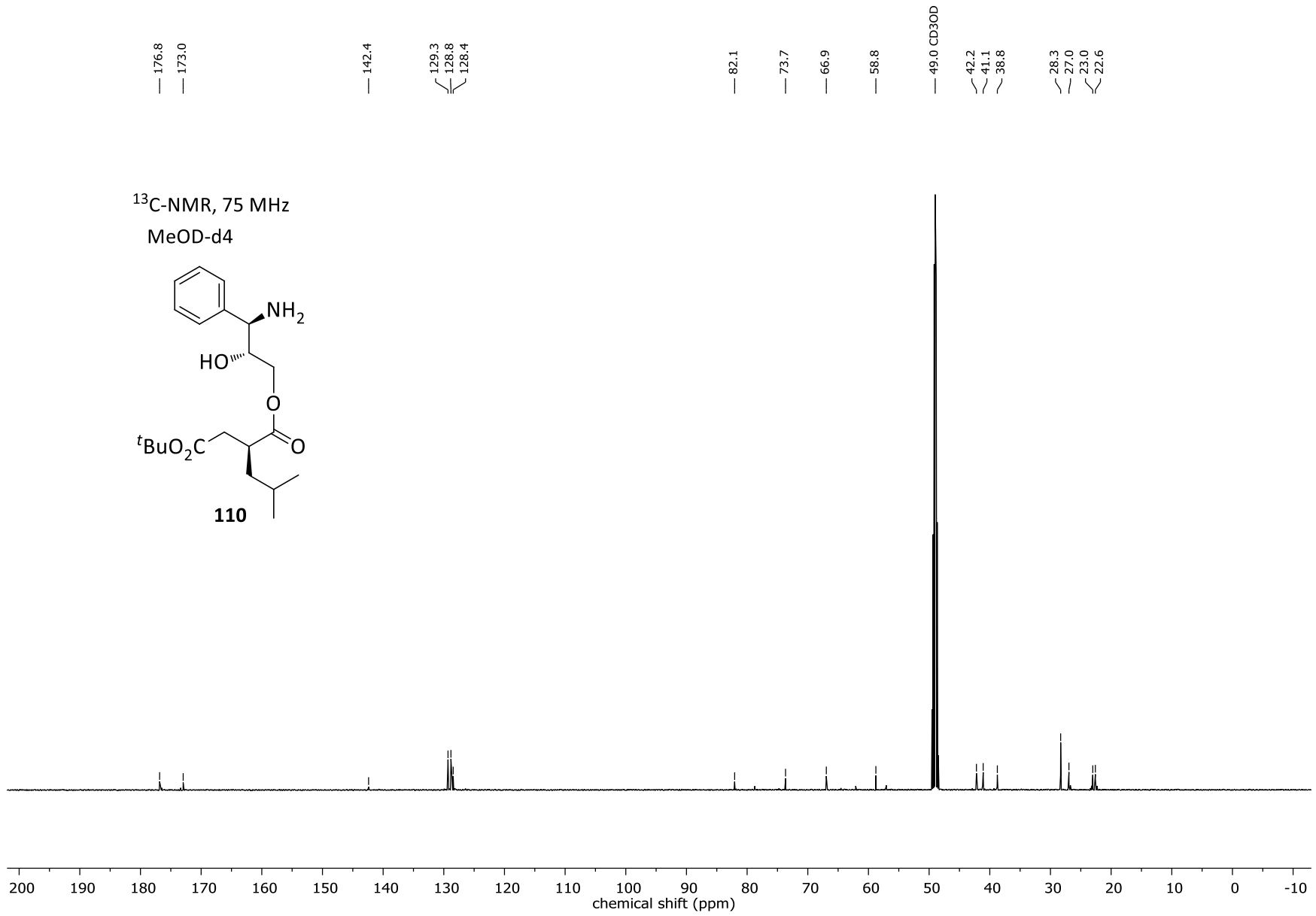
125a

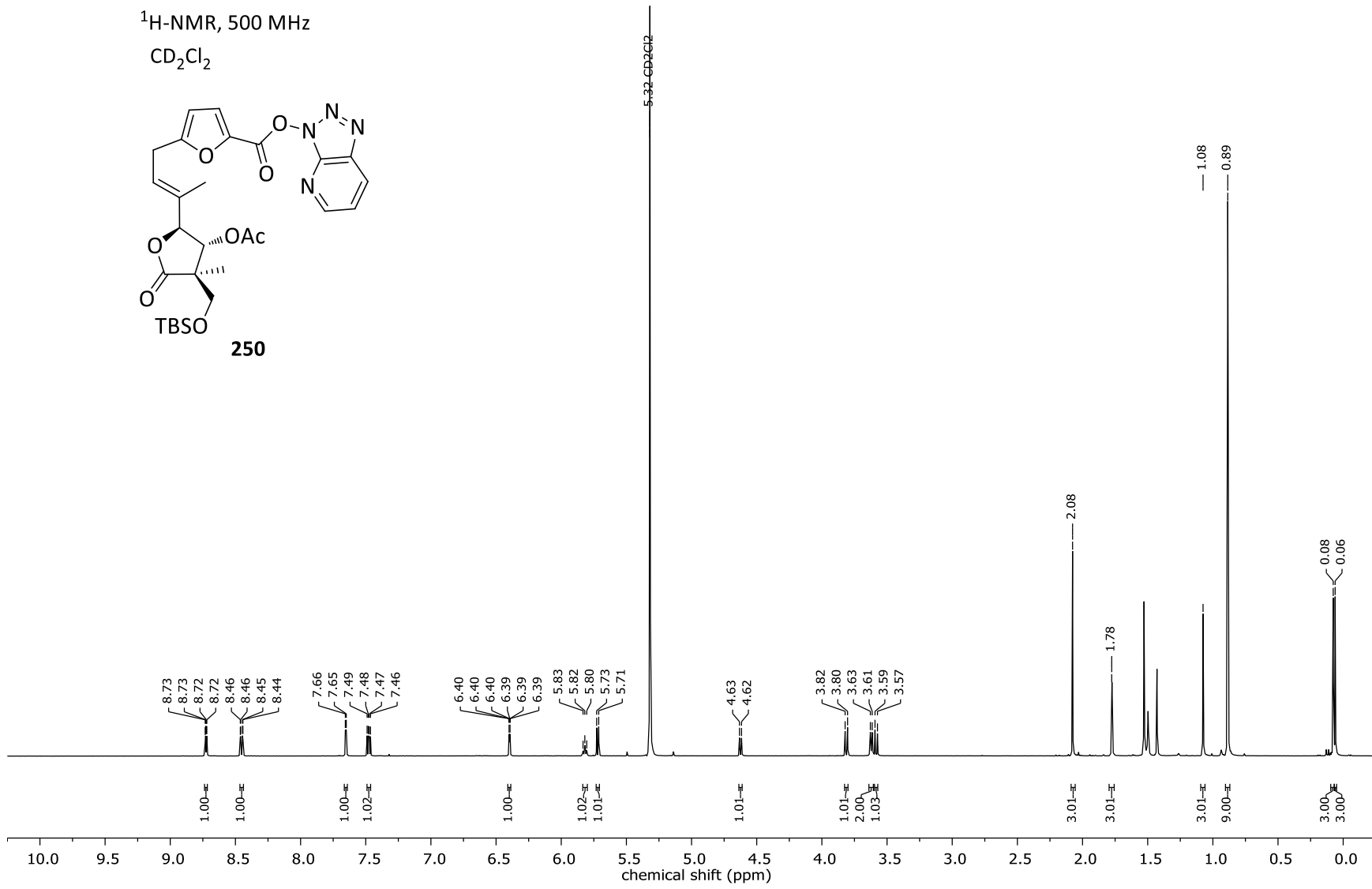


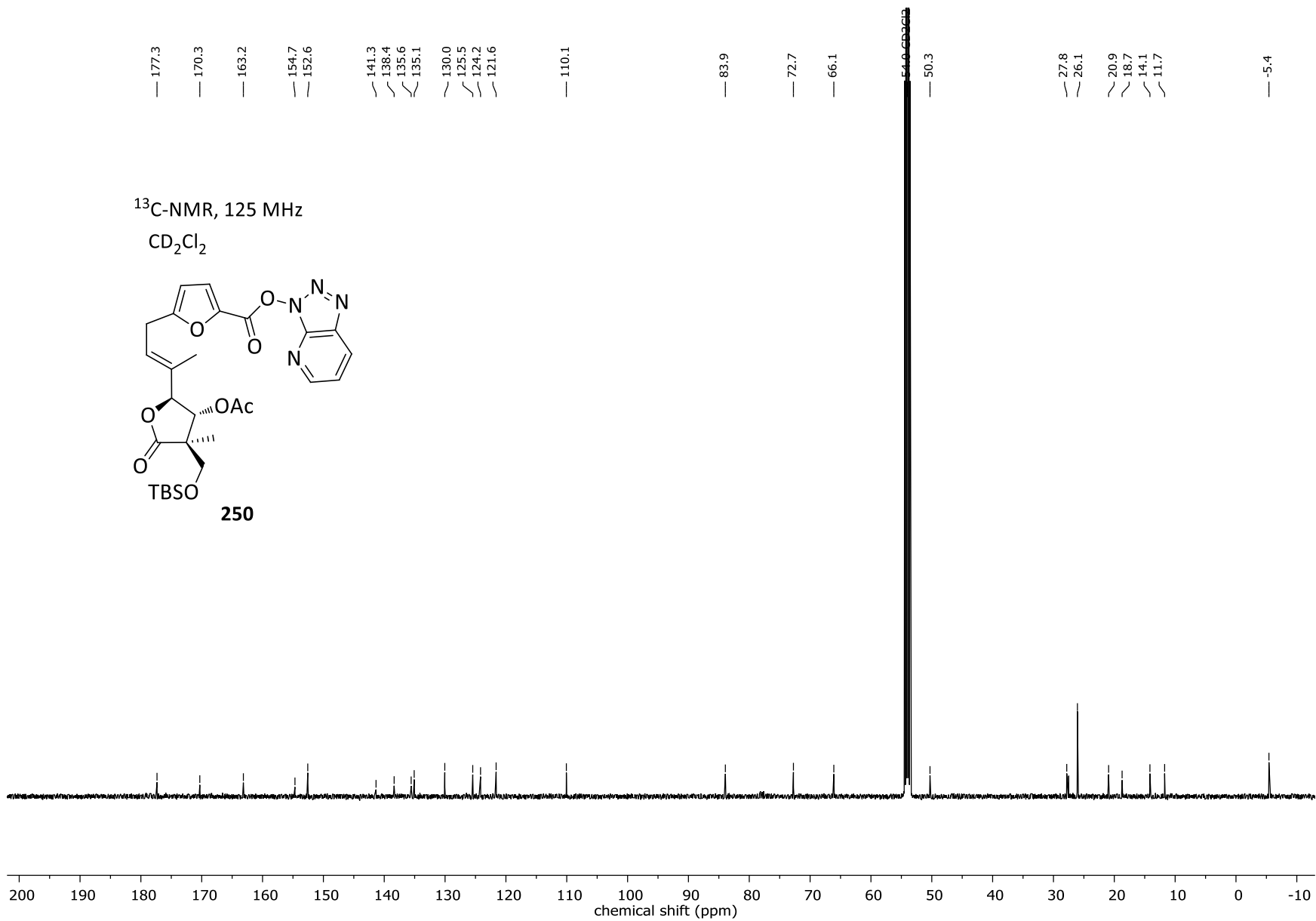


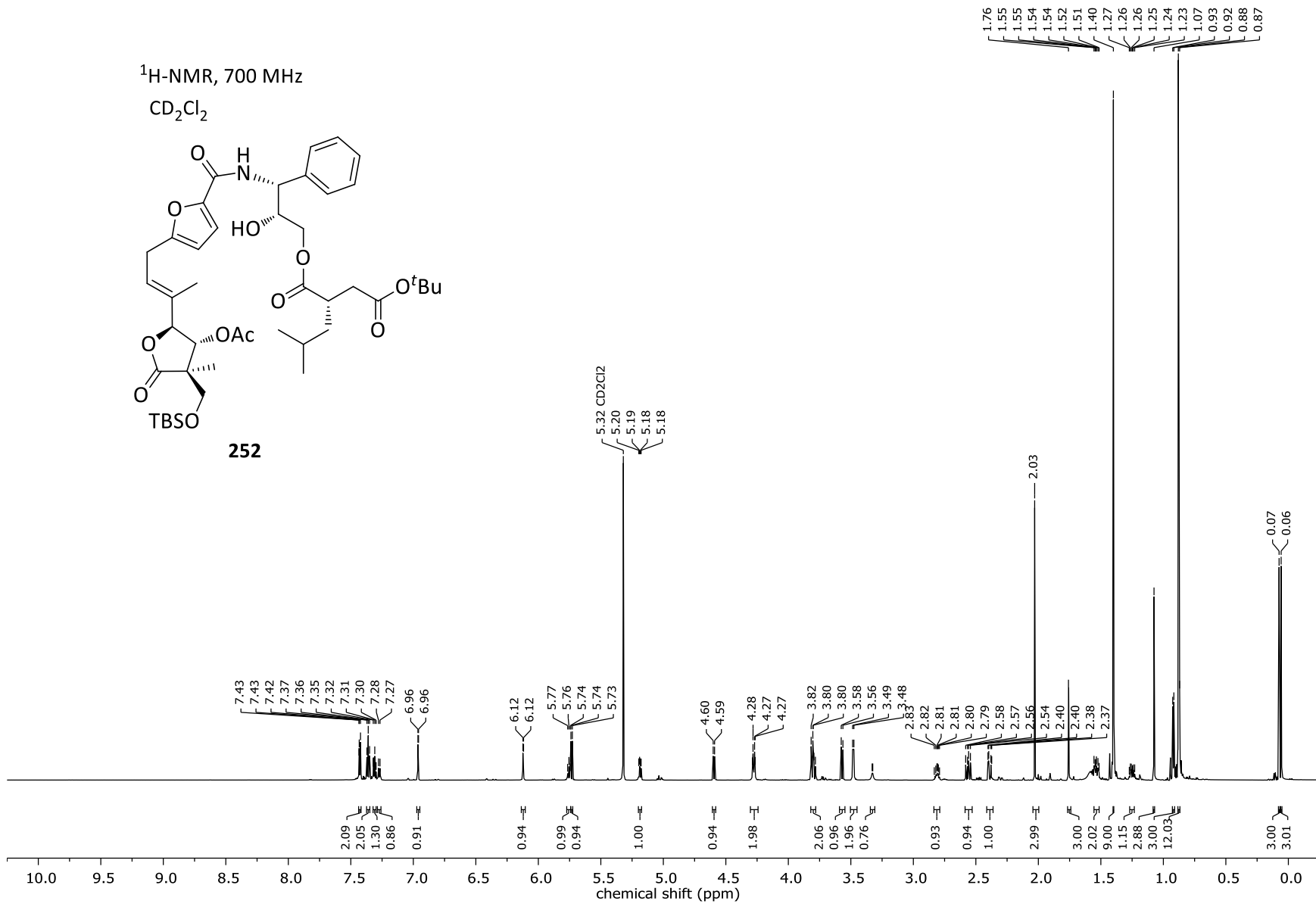
$^1\text{H-NMR}$, 300 MHz
MeOD-d4

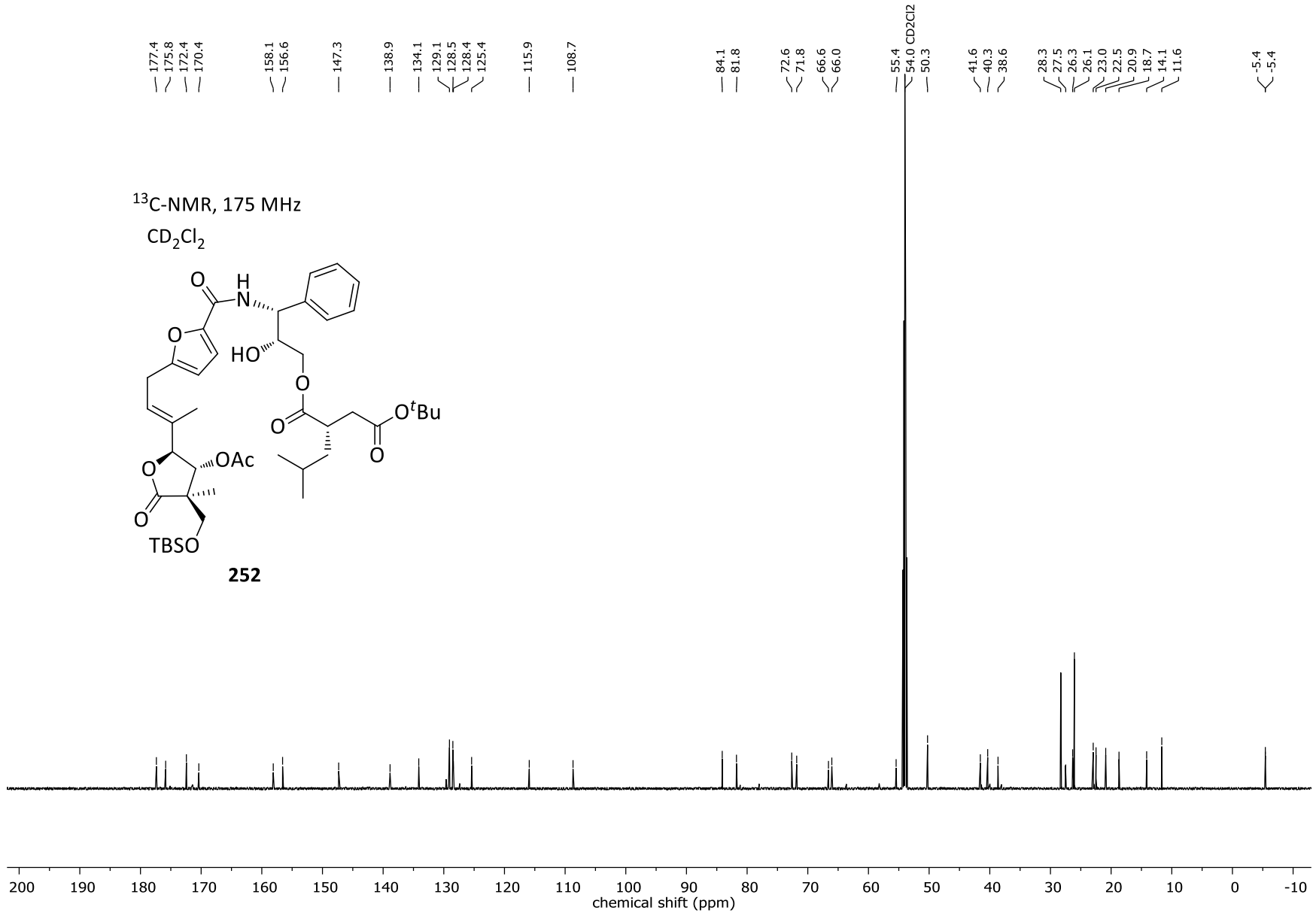


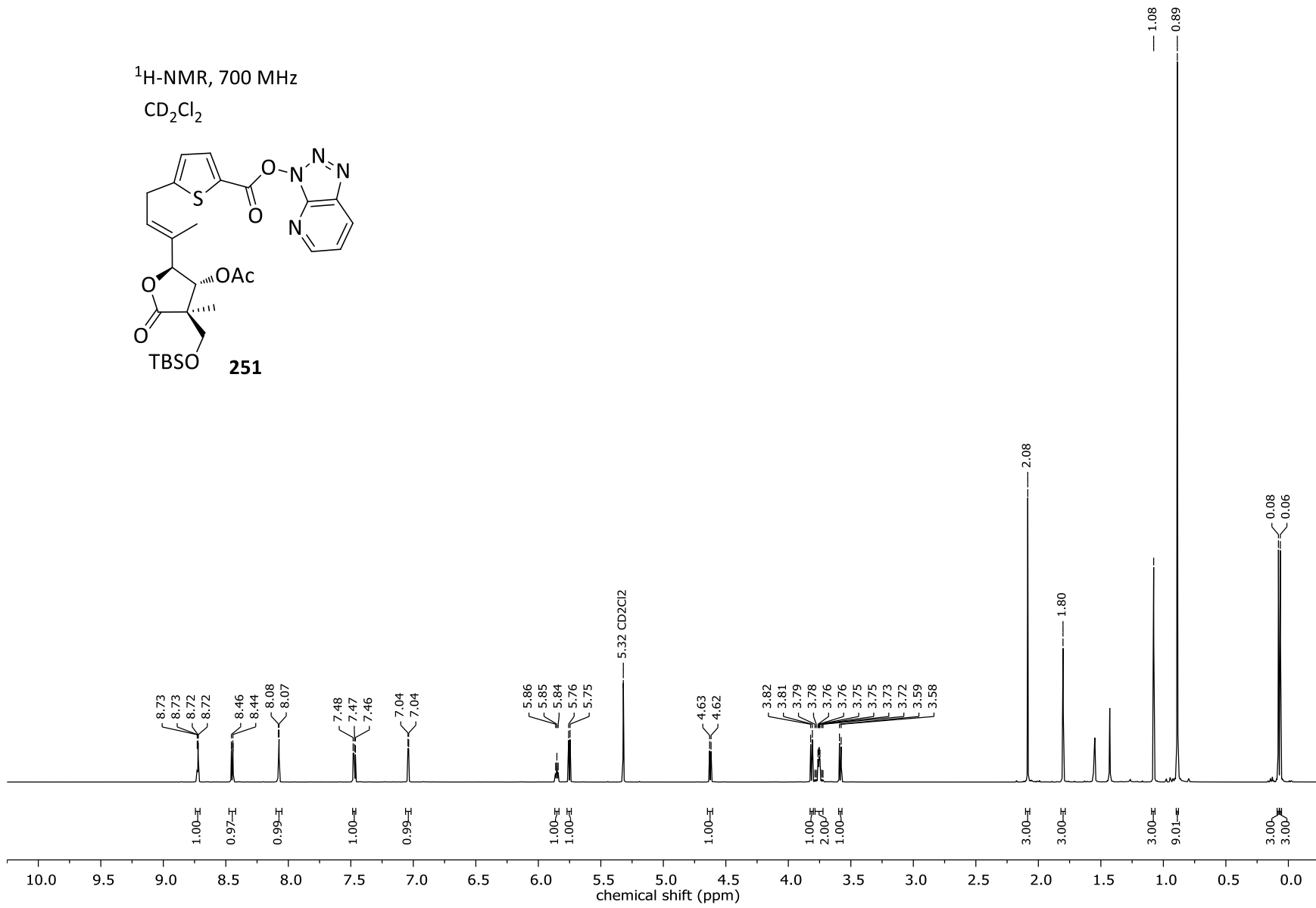


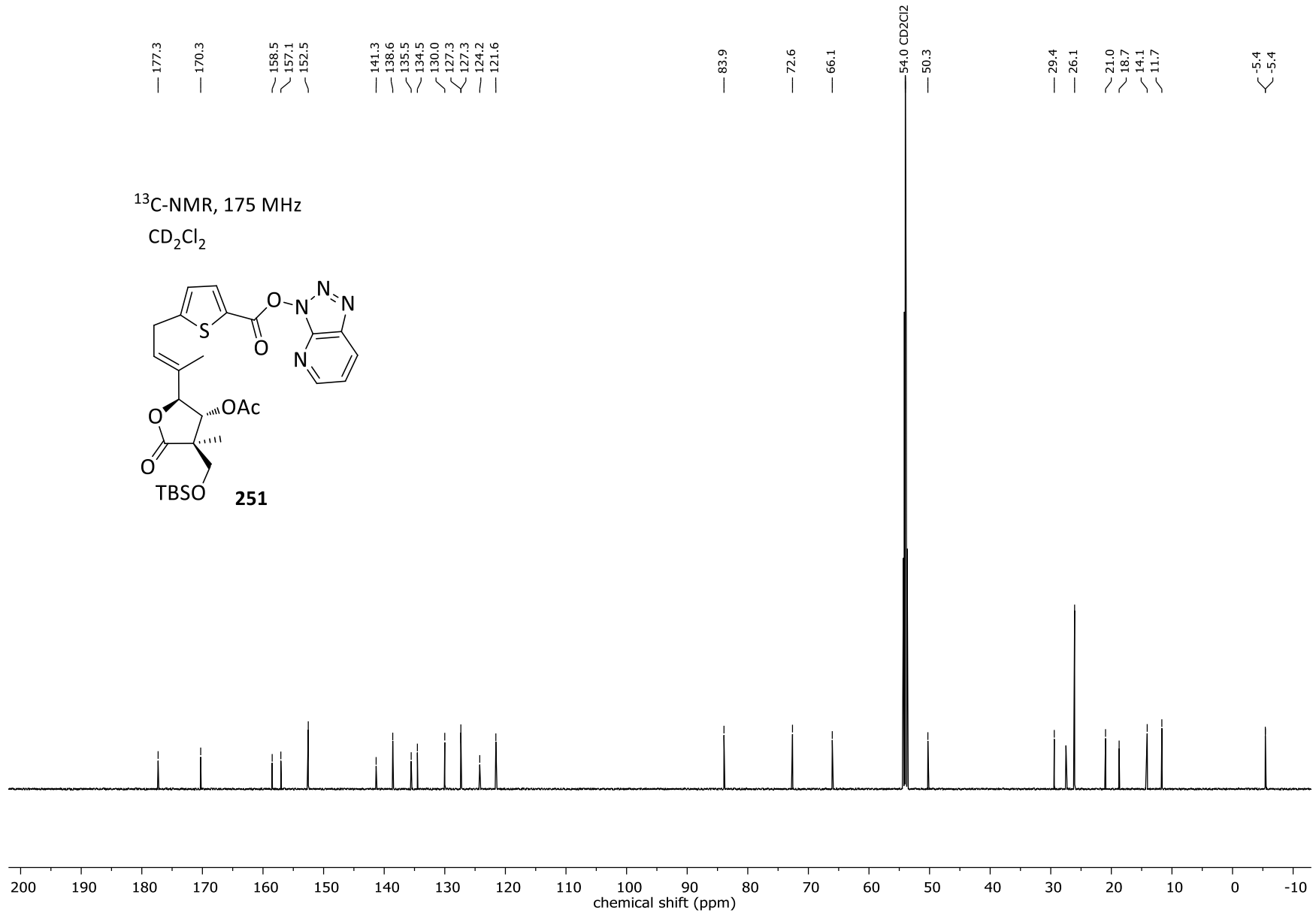


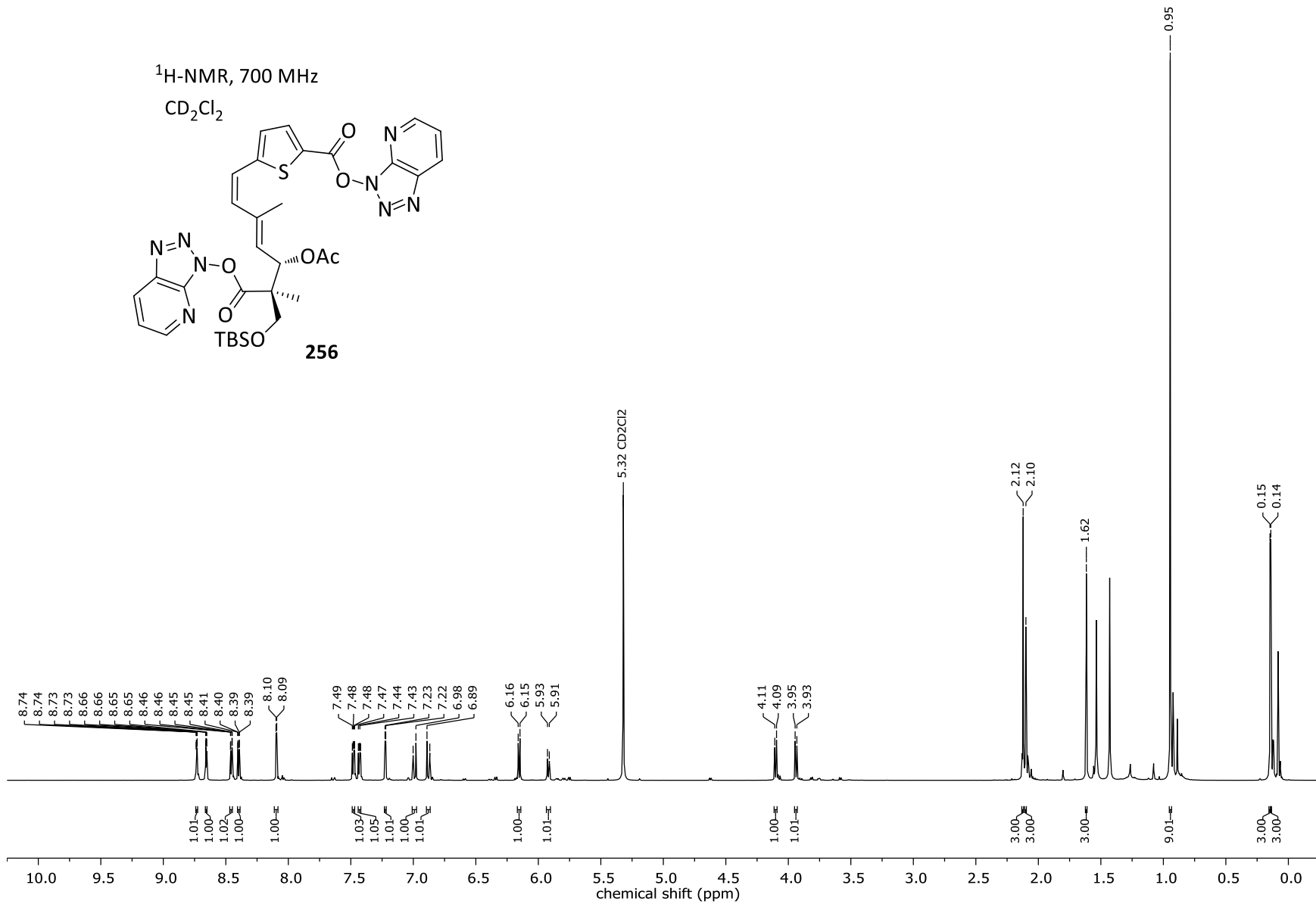


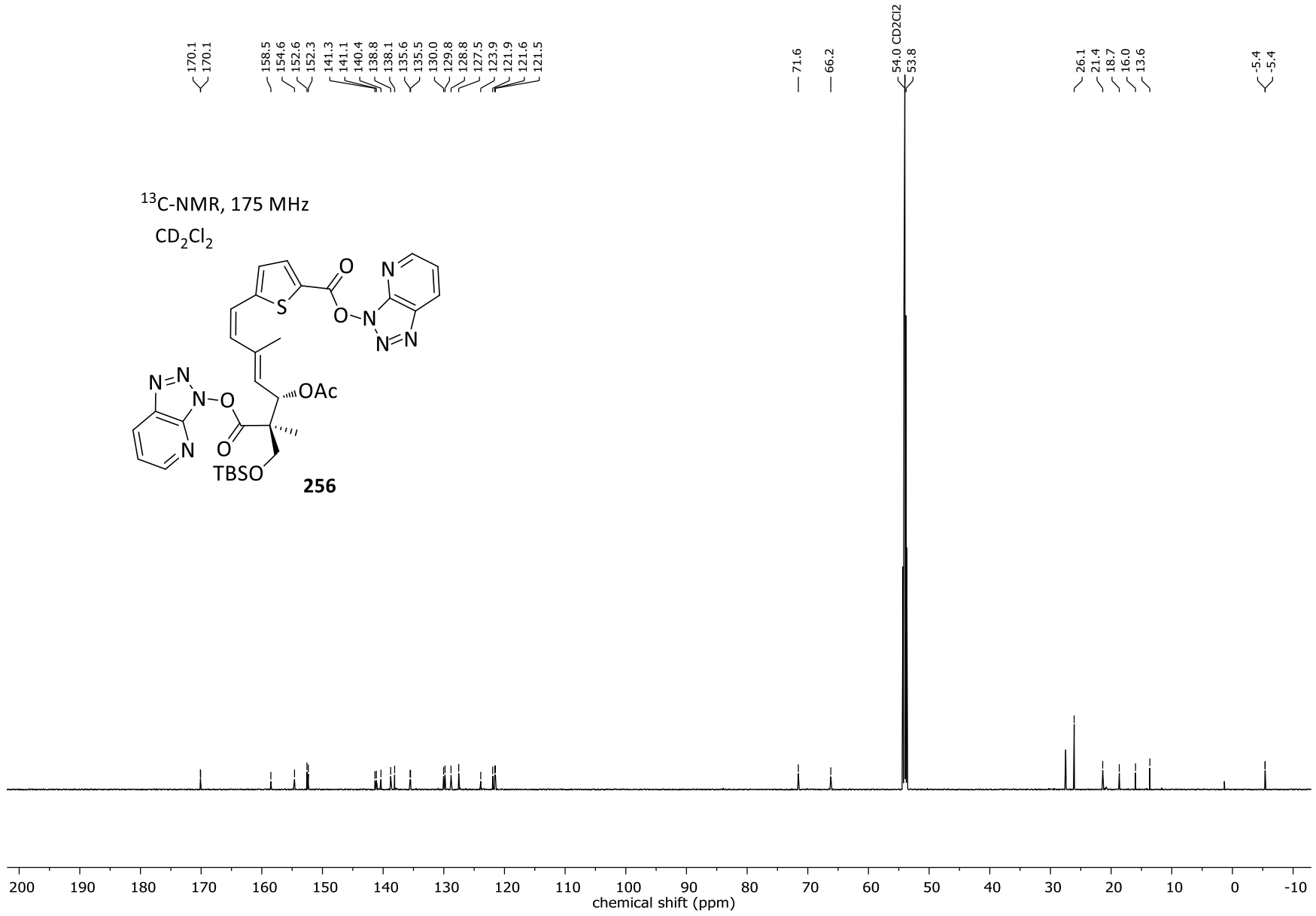


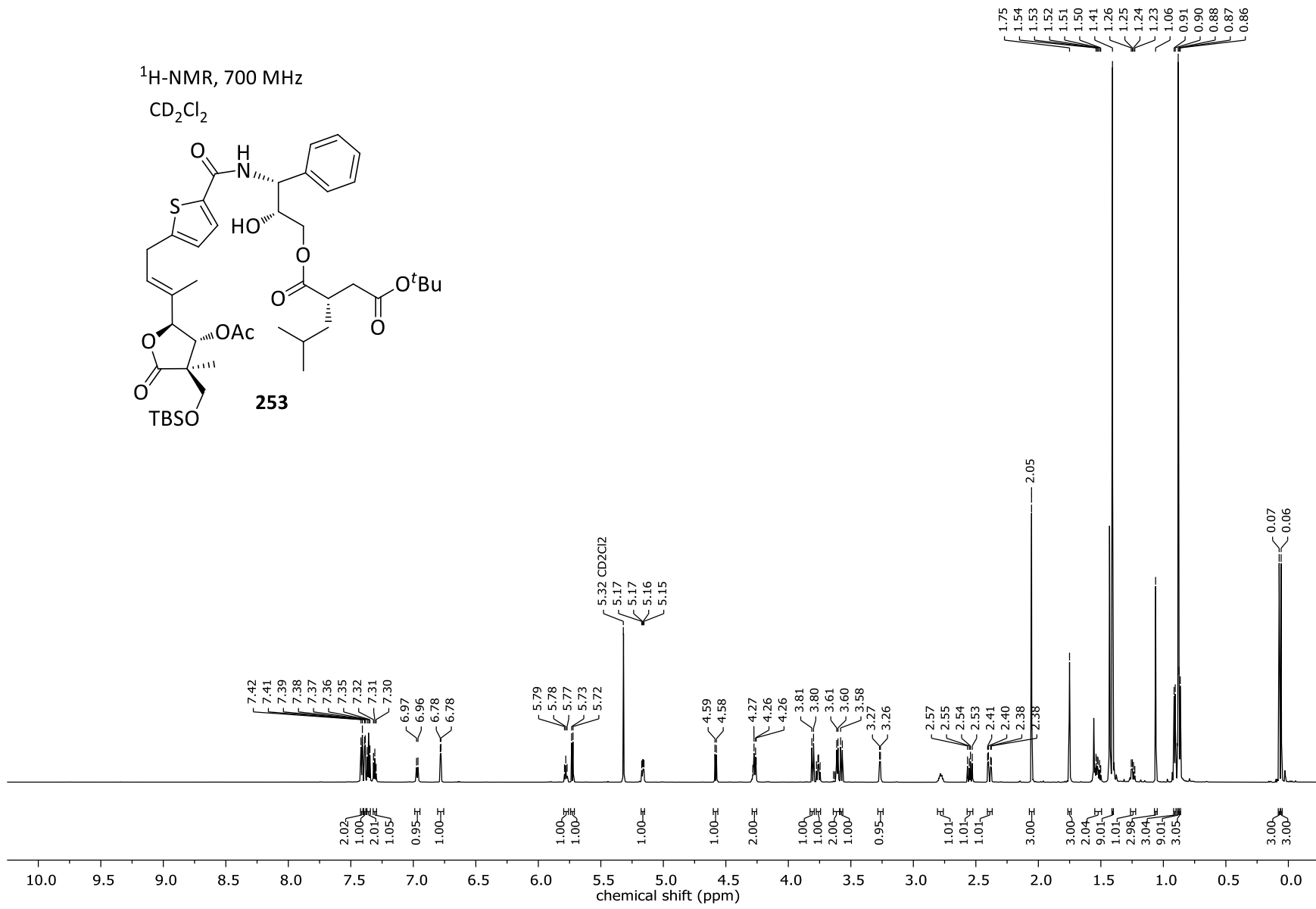


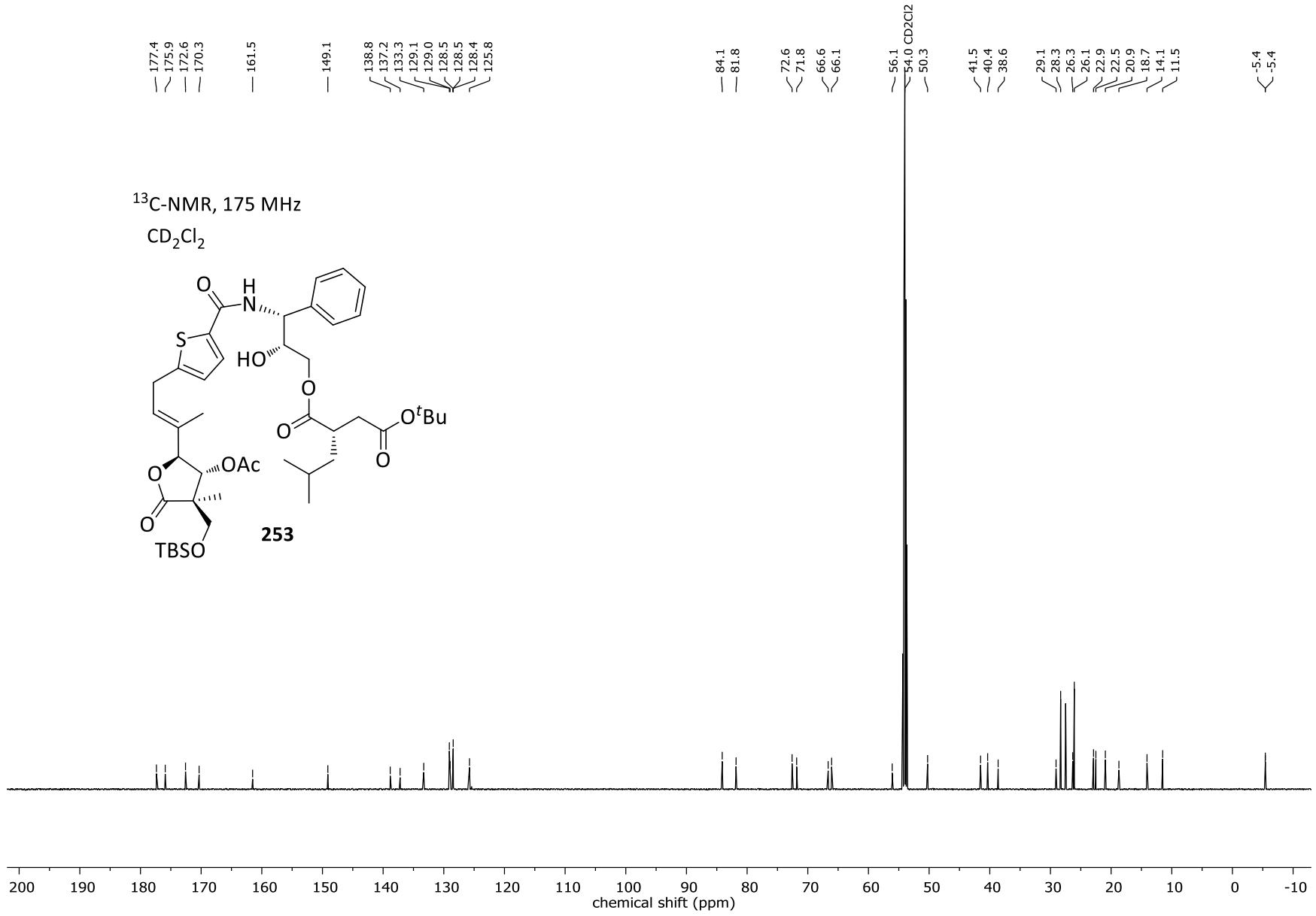


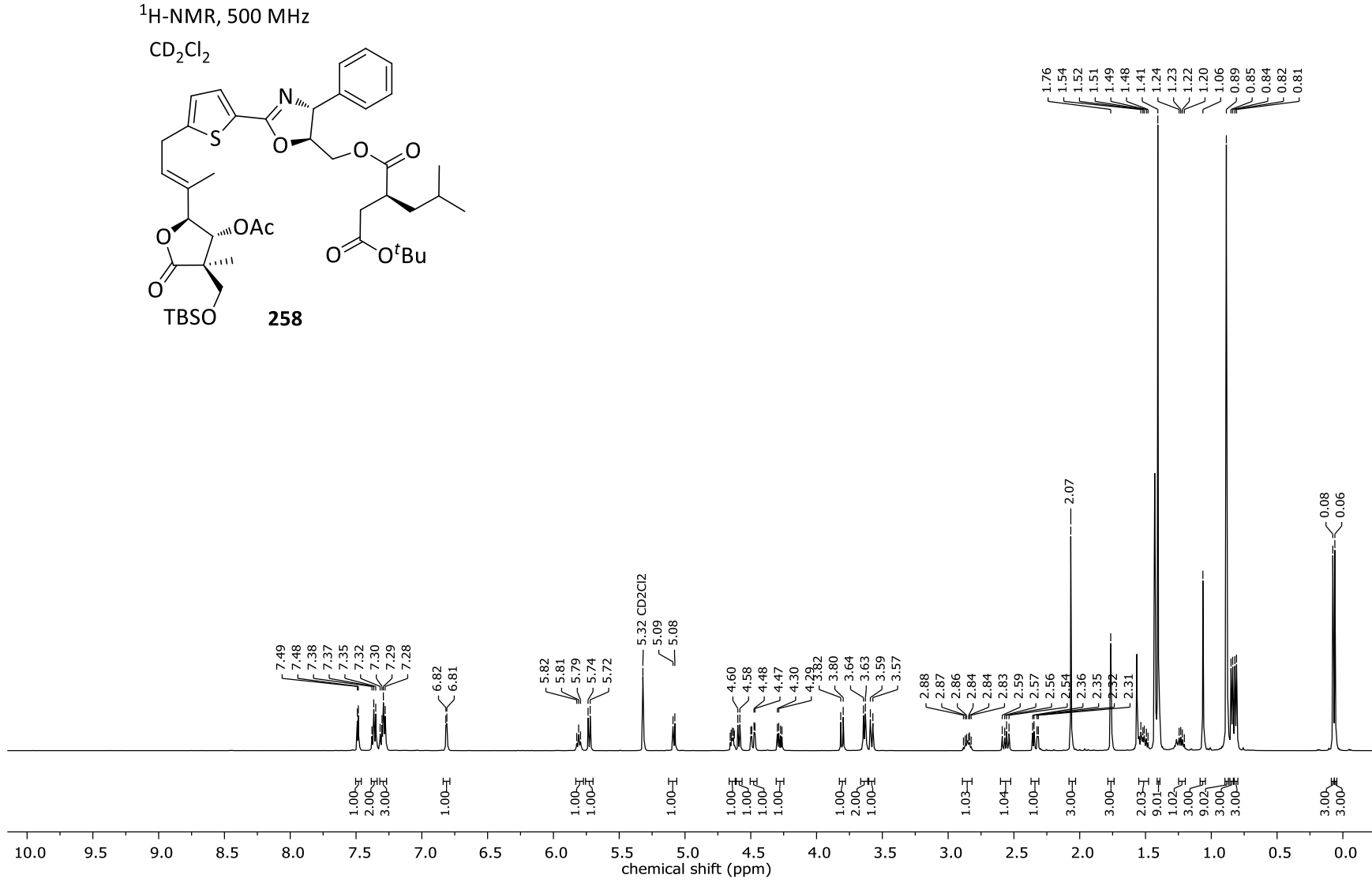


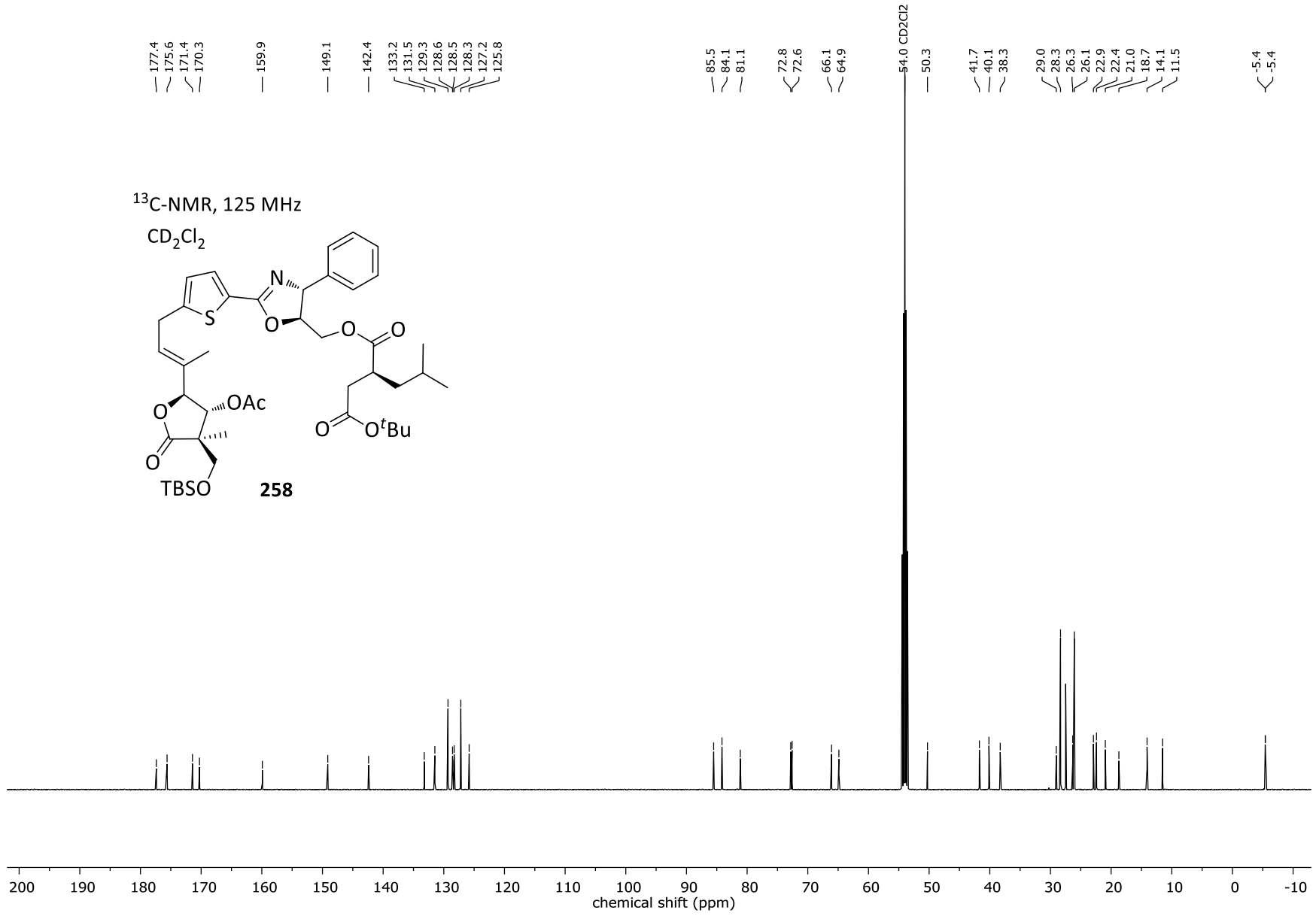


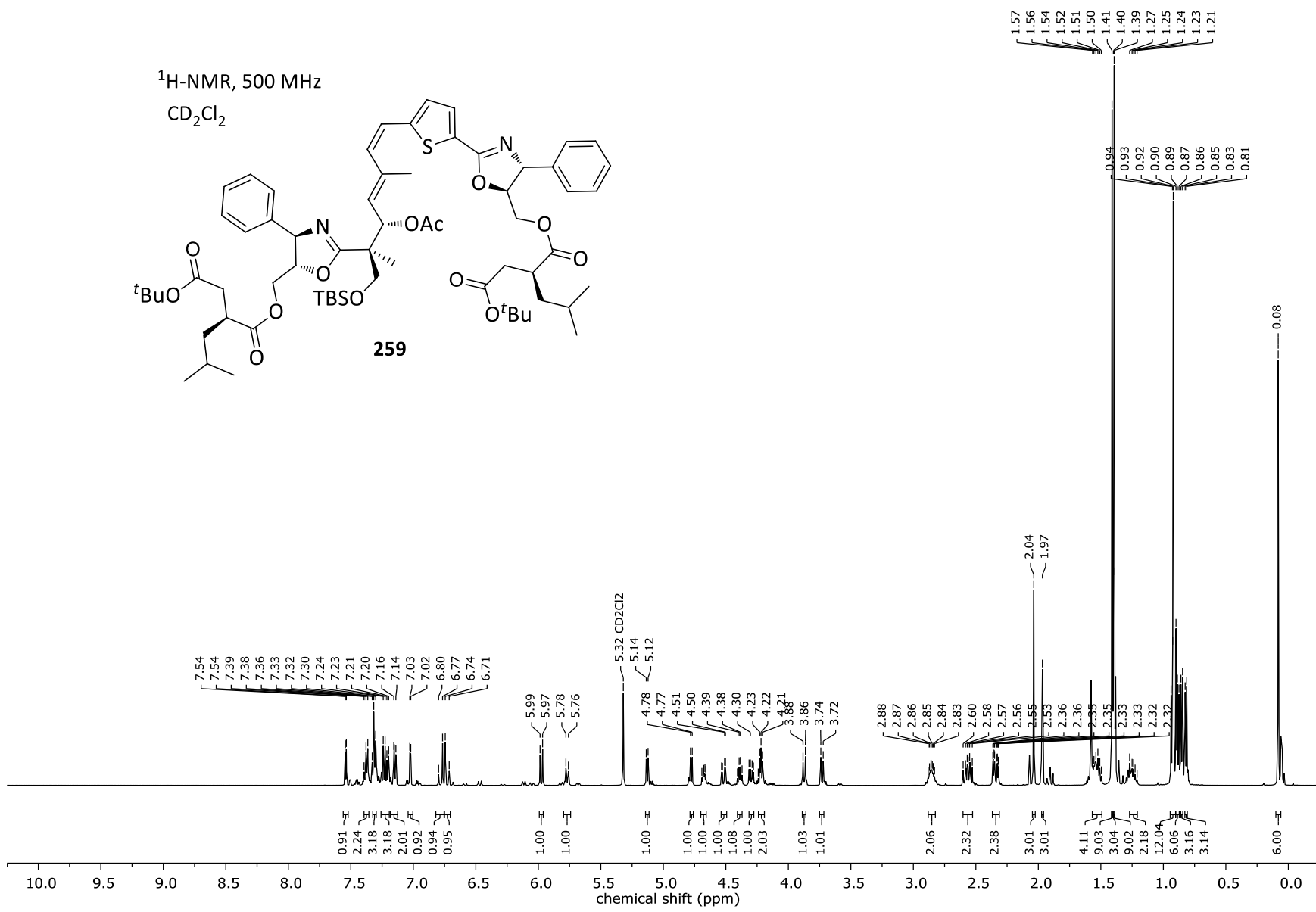


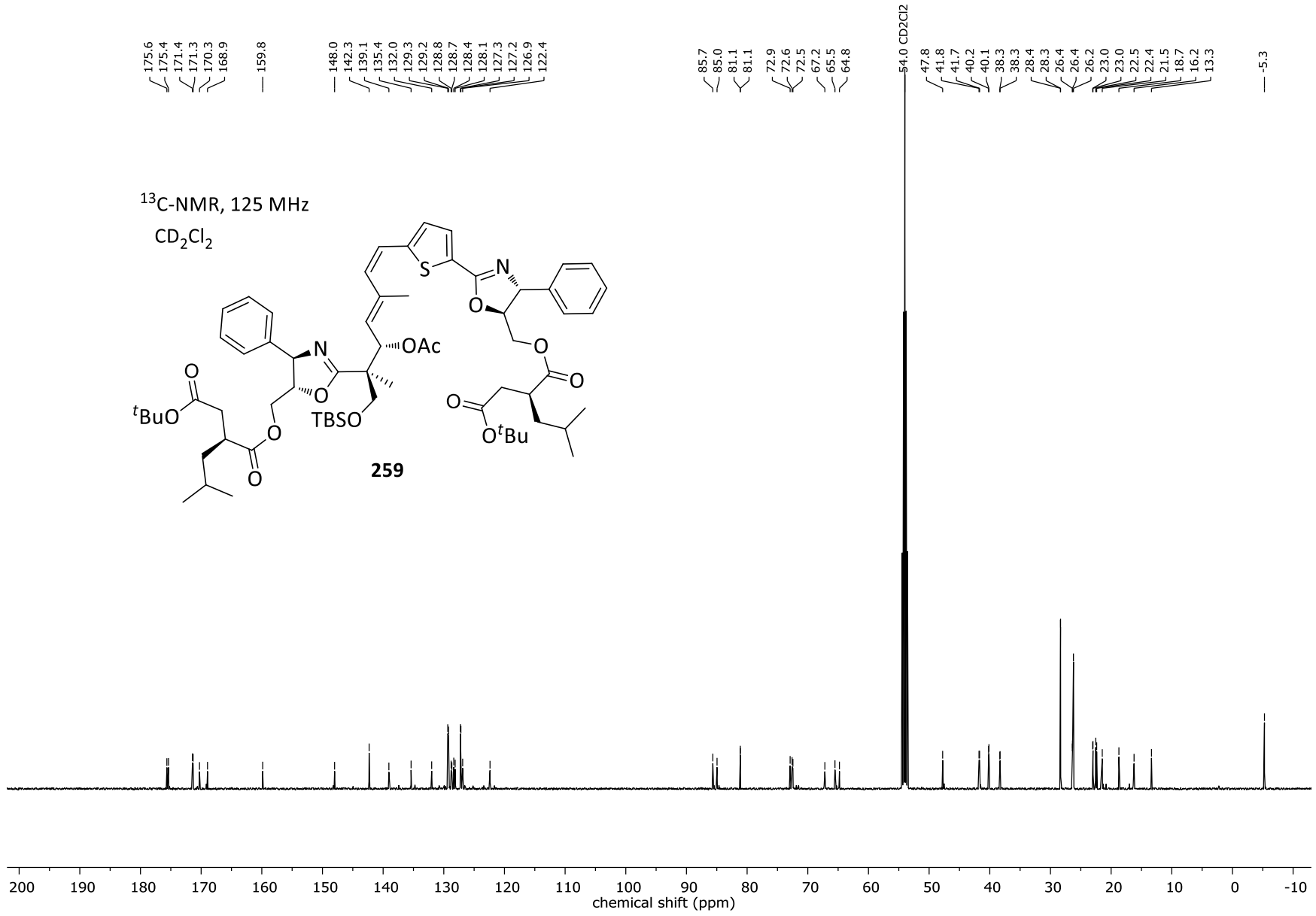






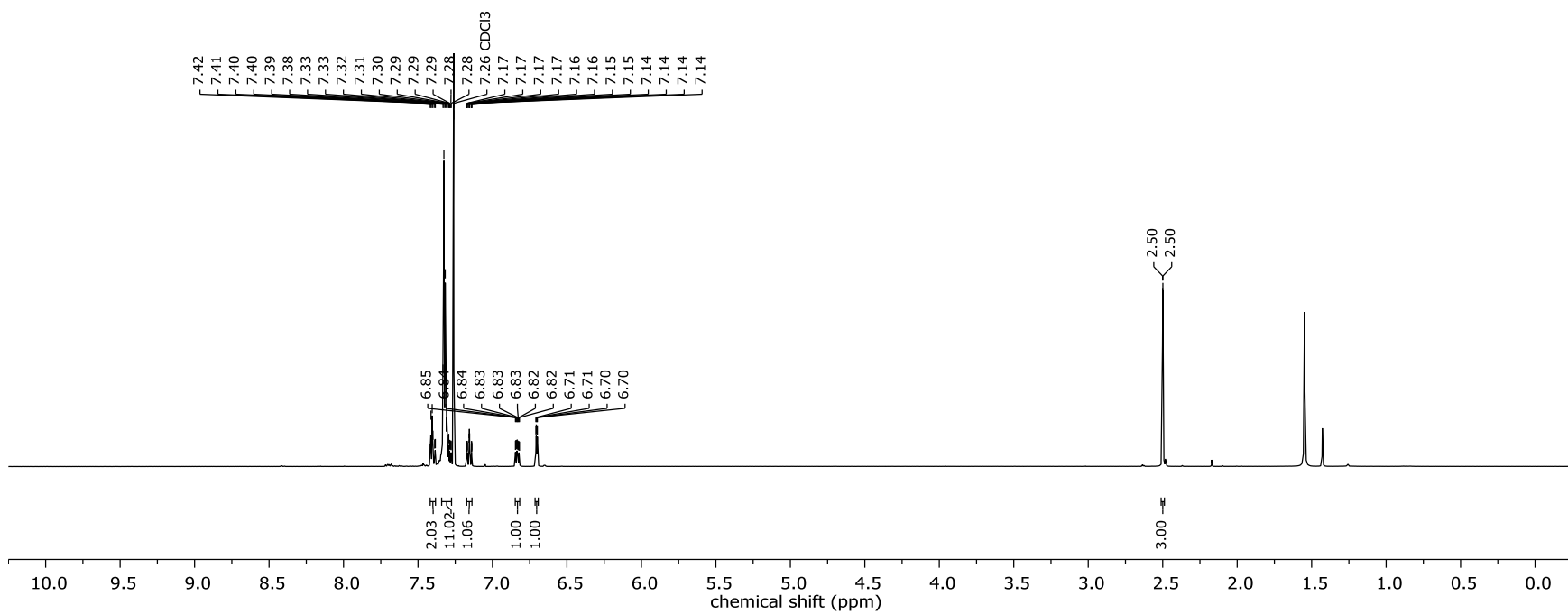
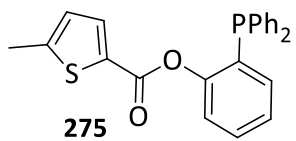


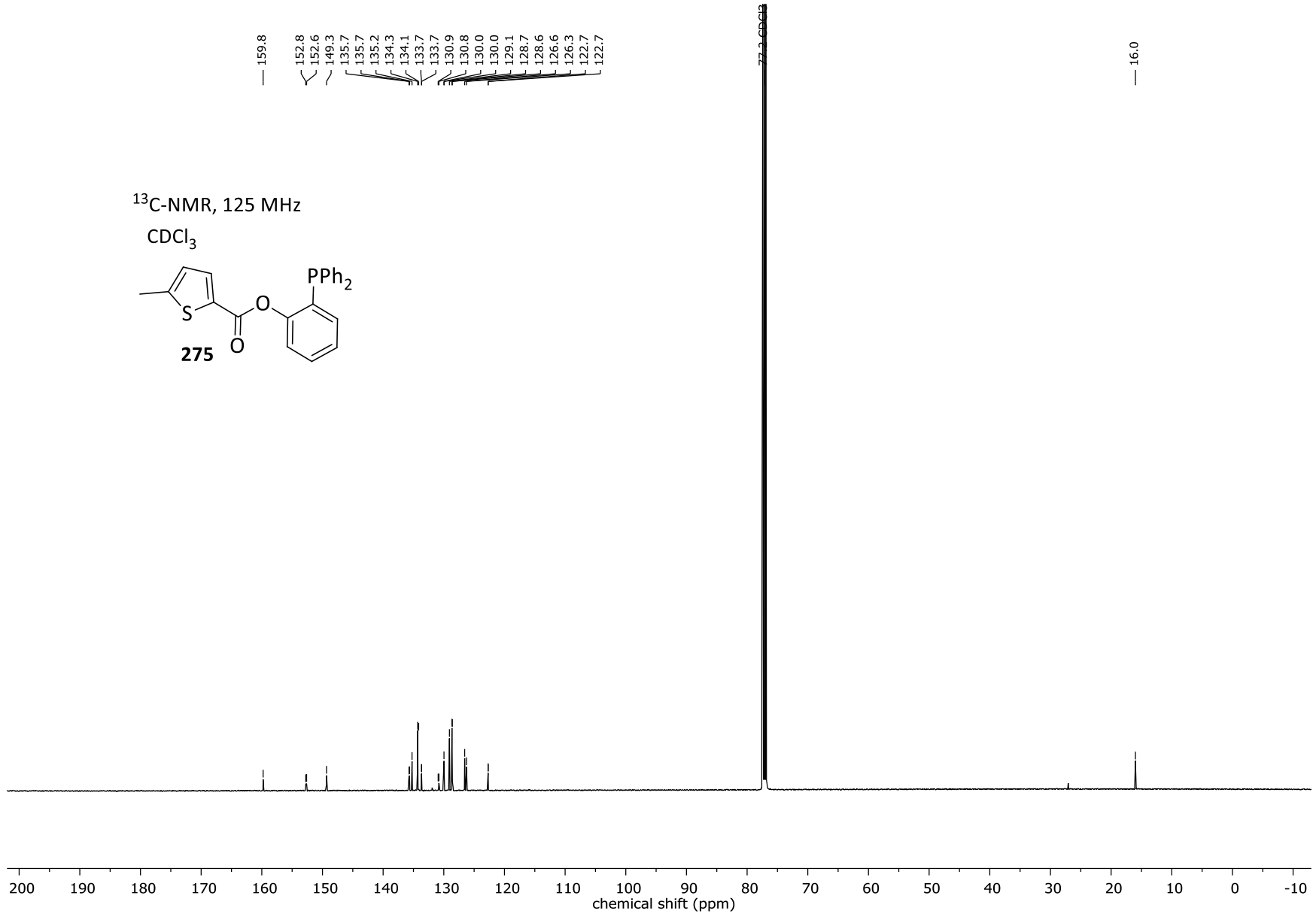




¹H-NMR, 500 MHz

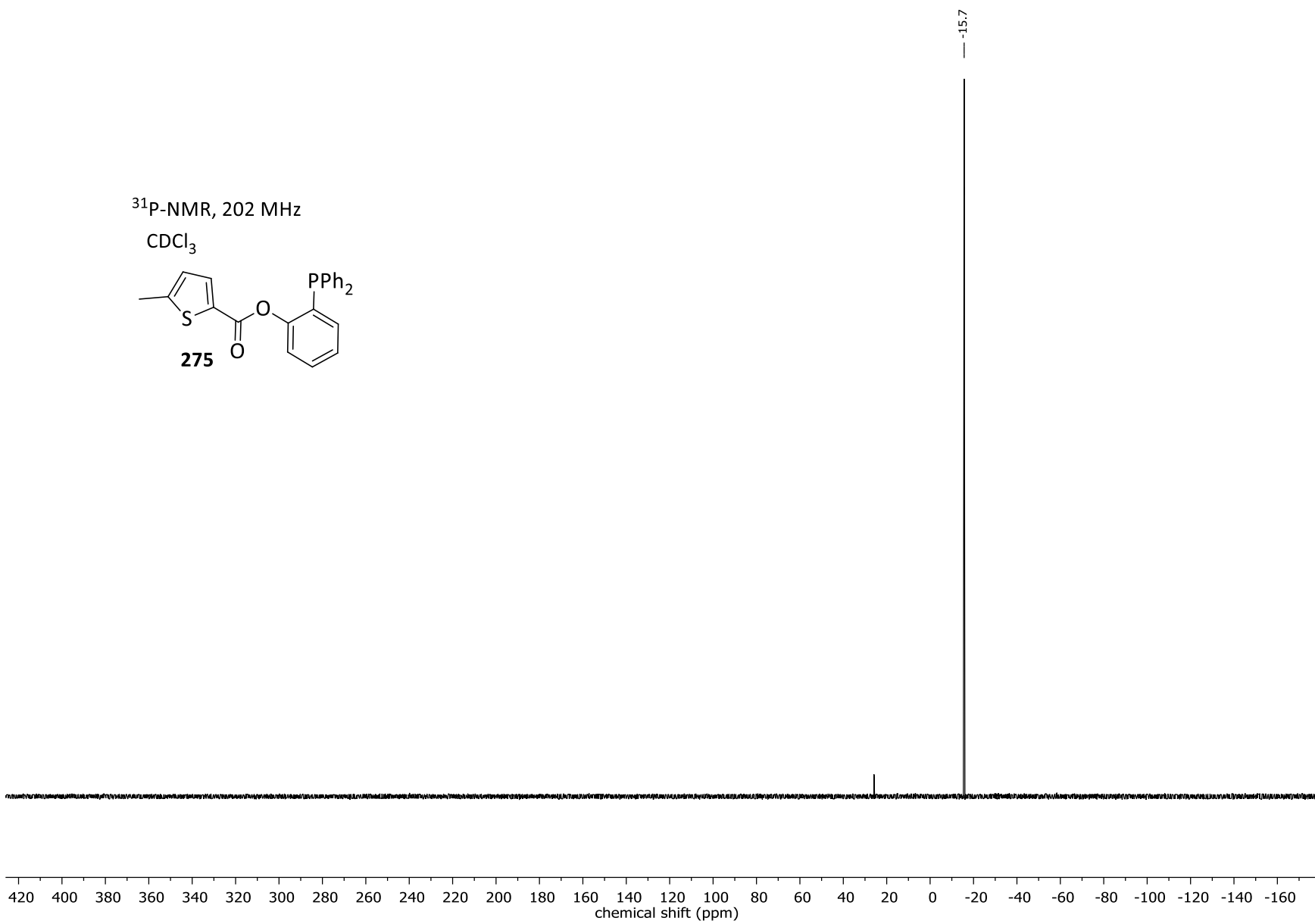
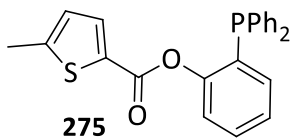
CDCl₃



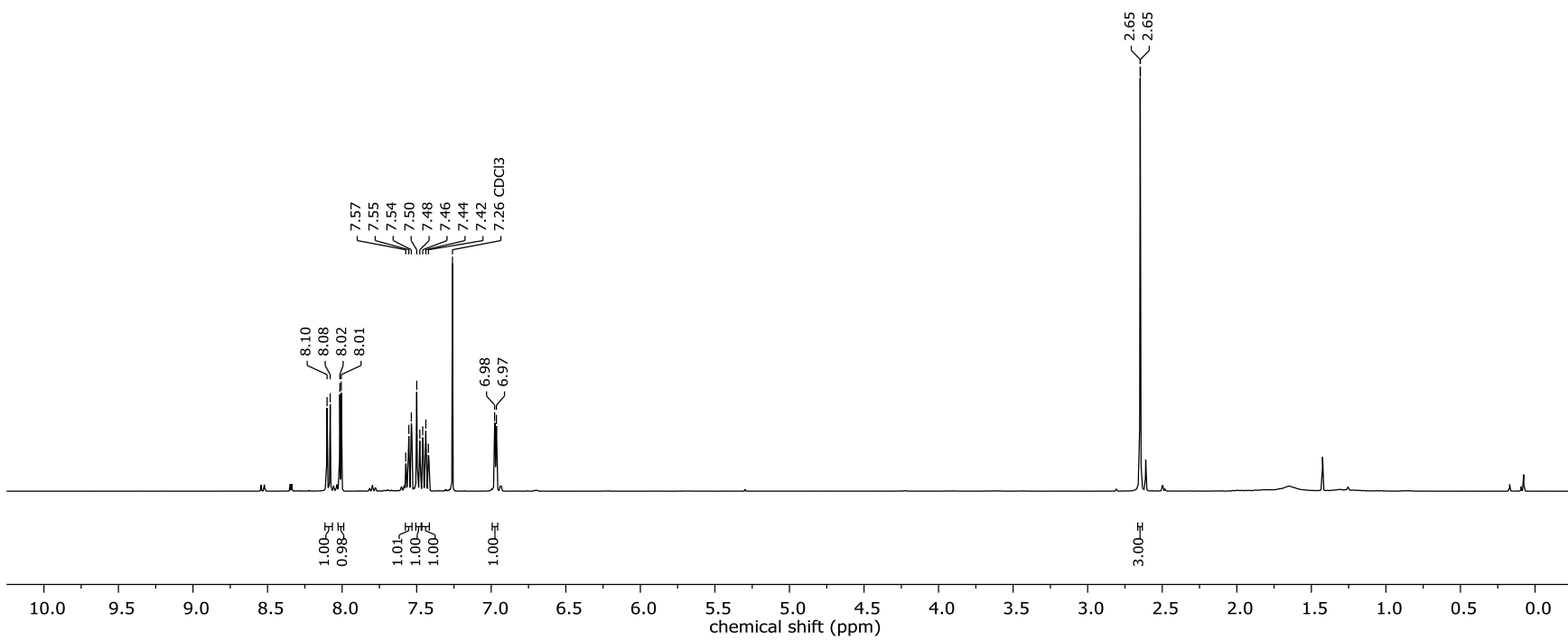
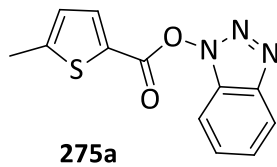


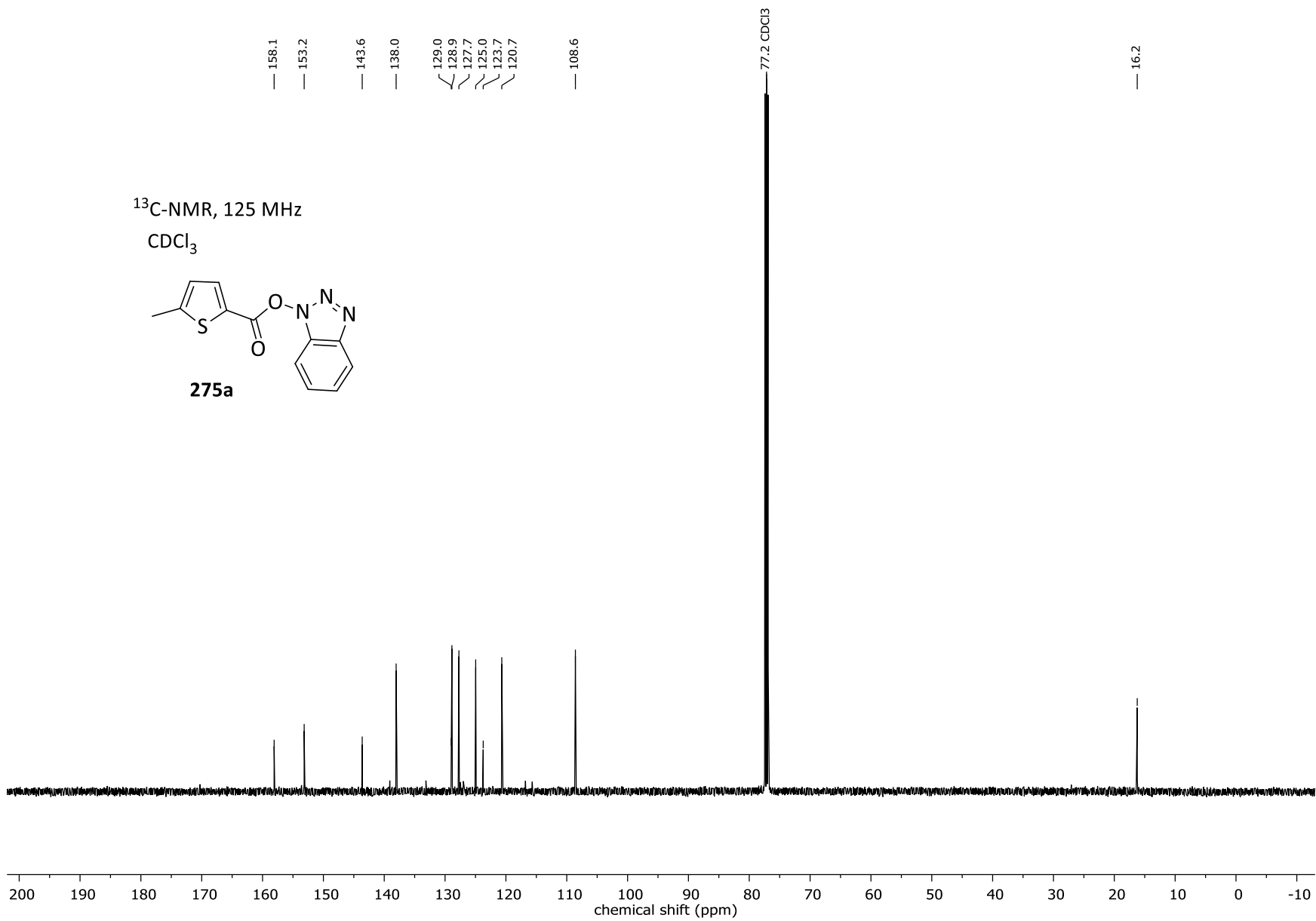
³¹P-NMR, 202 MHz

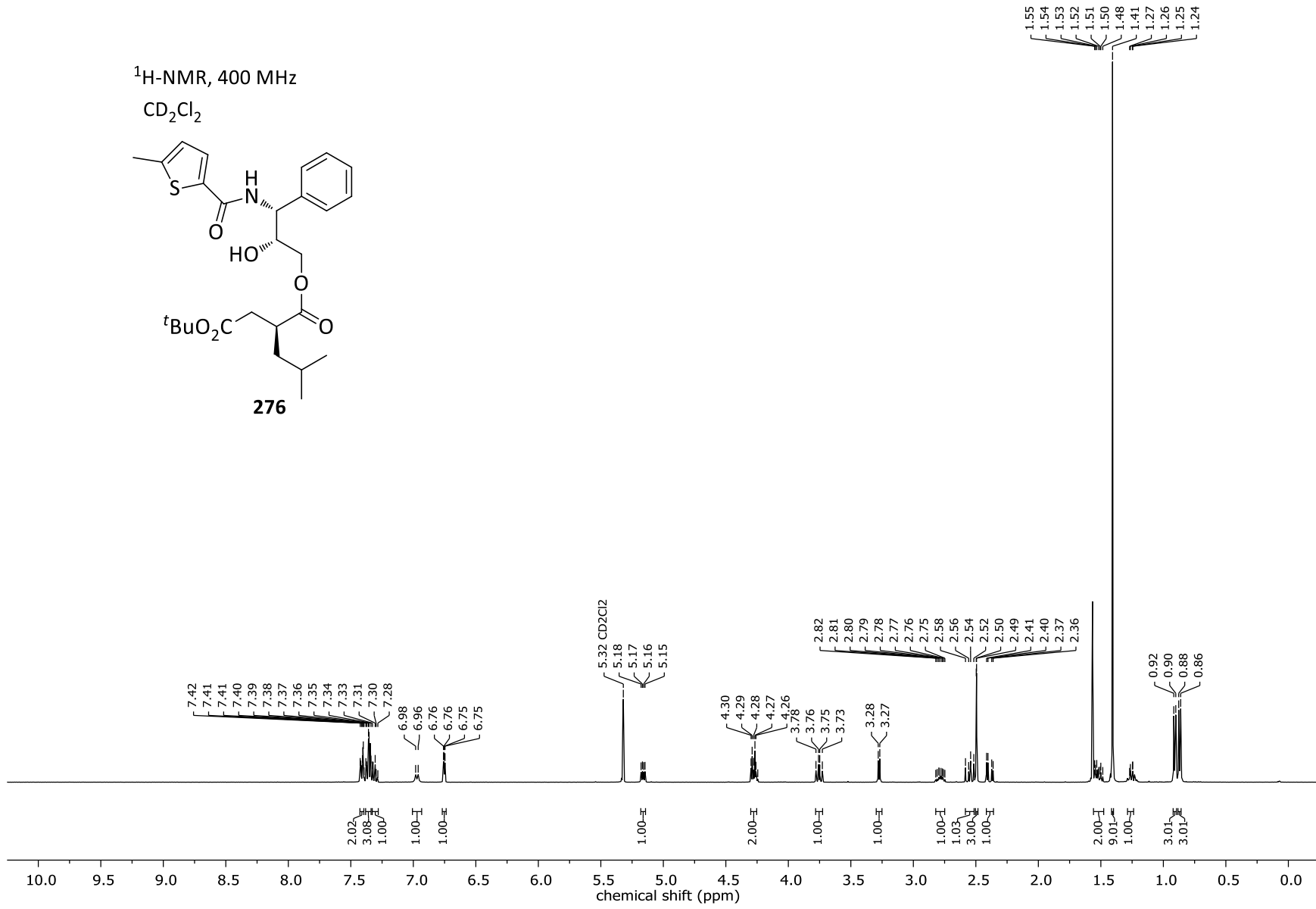
CDCl₃

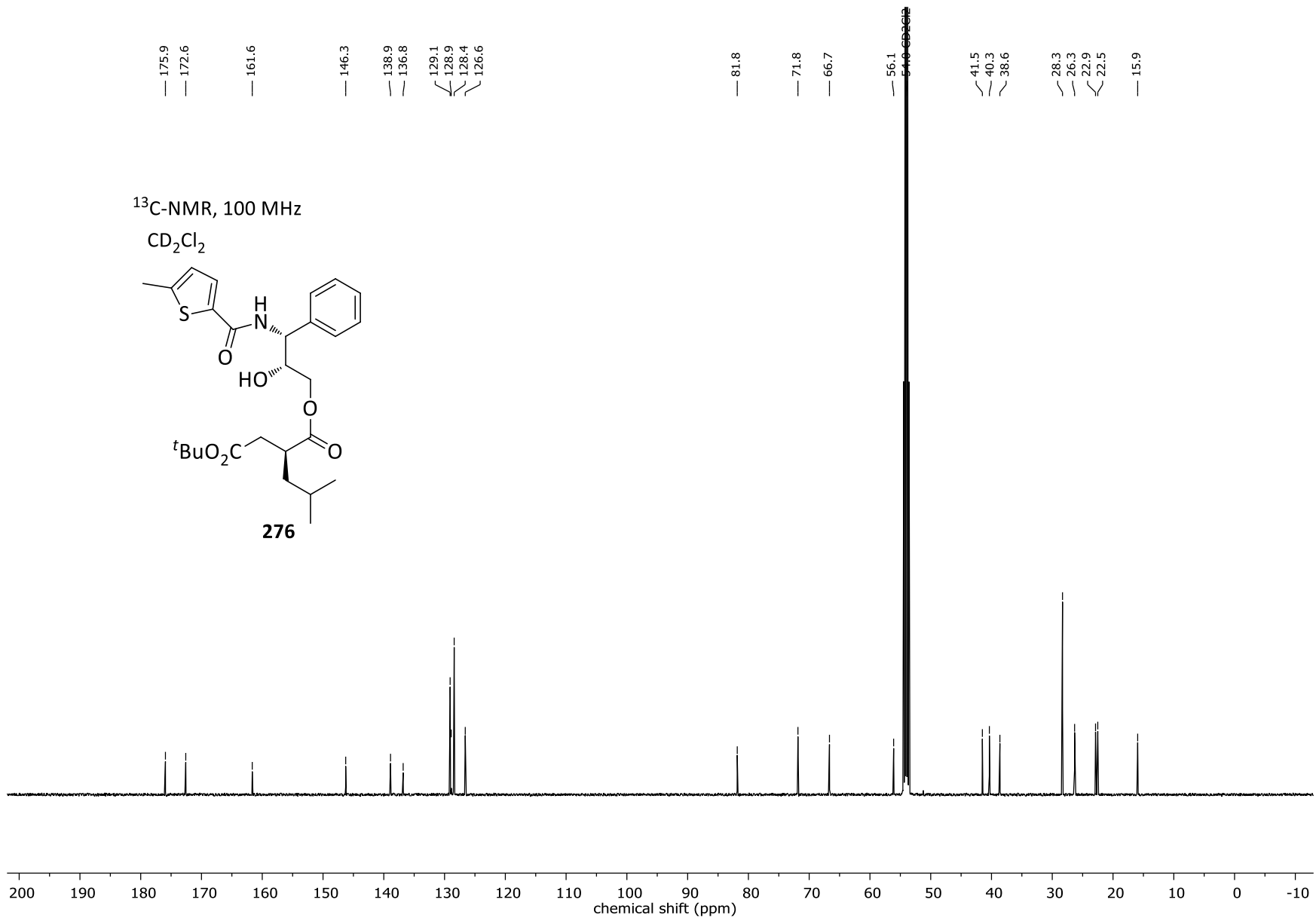


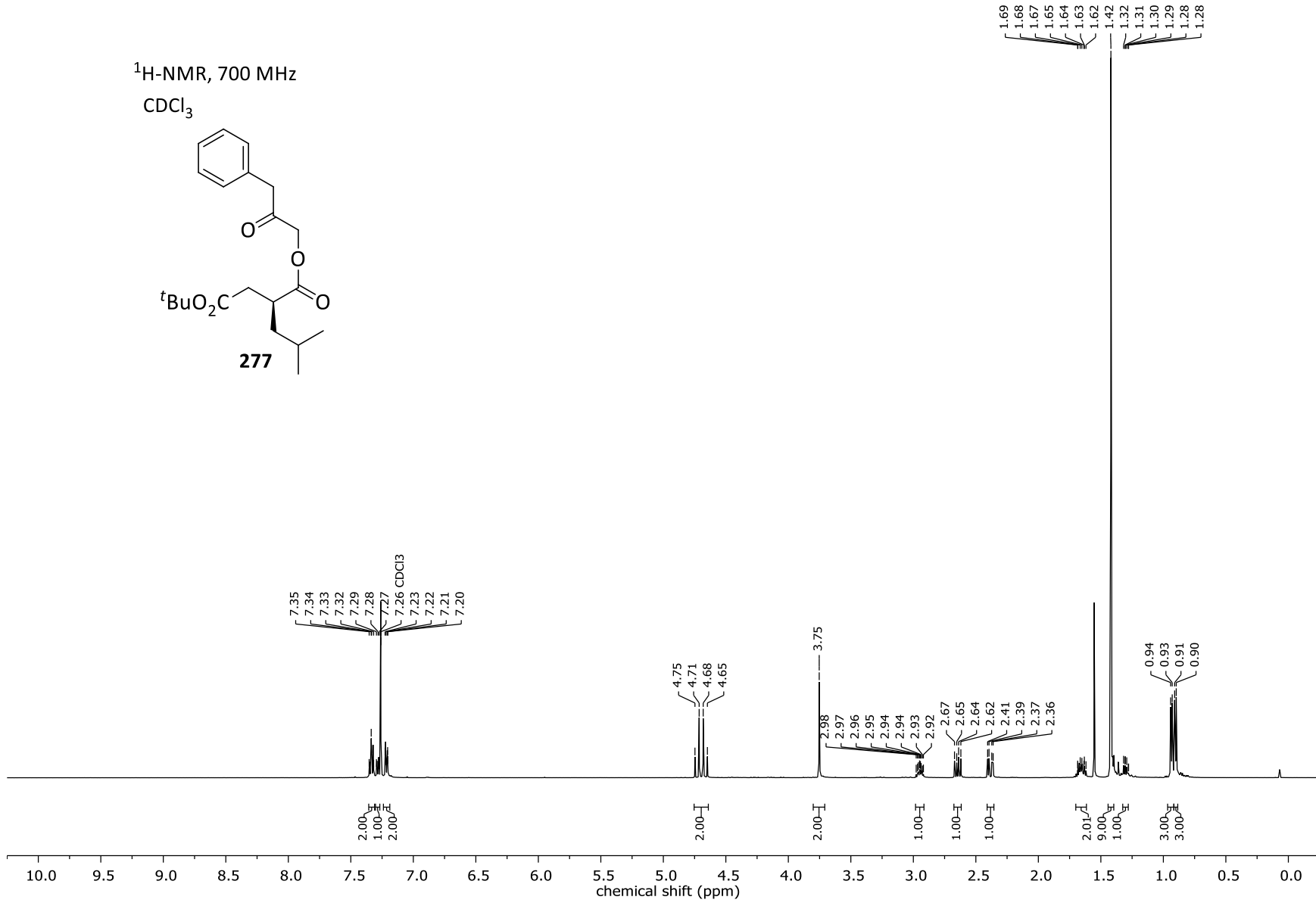
$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz
 CDCl_3

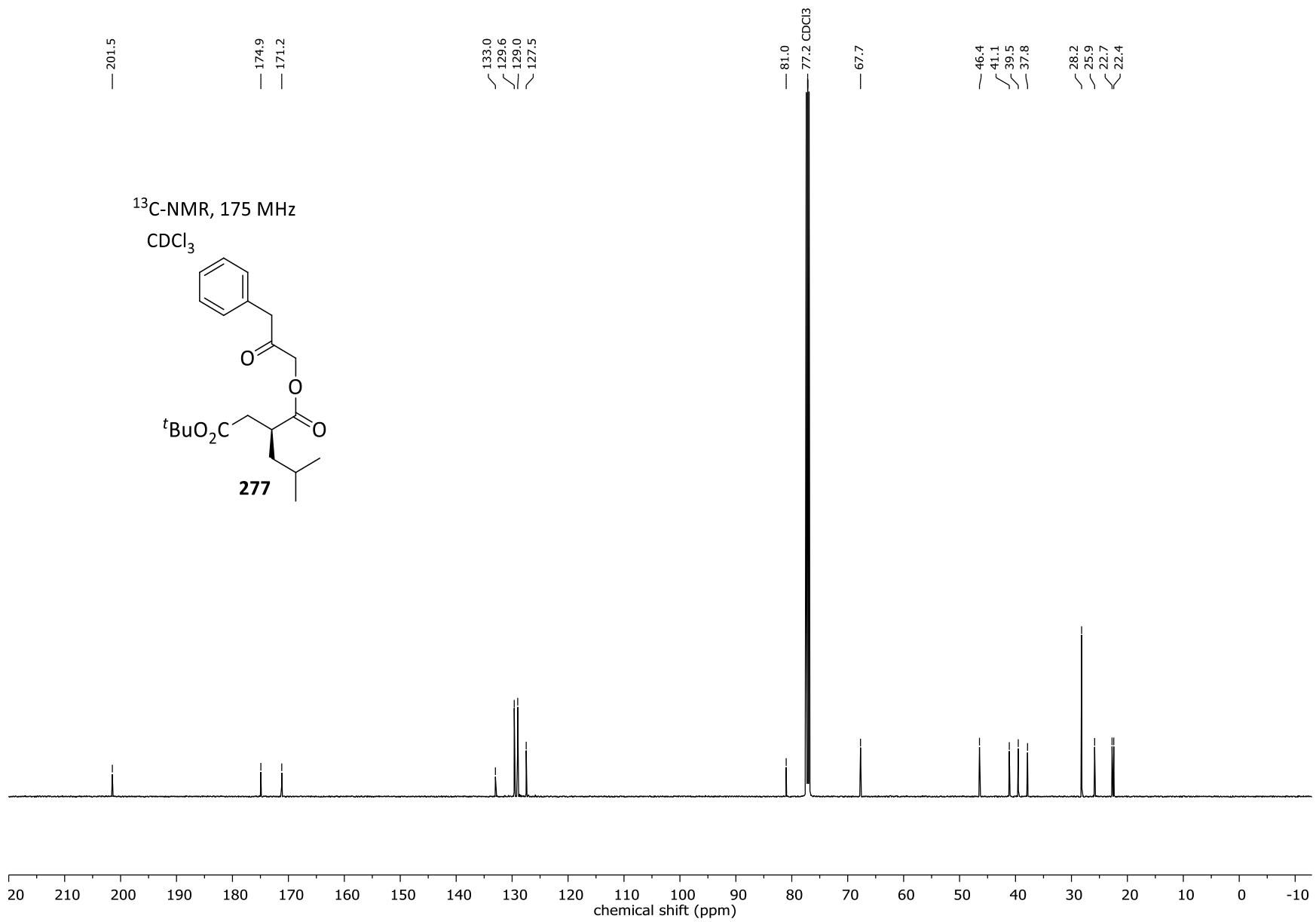


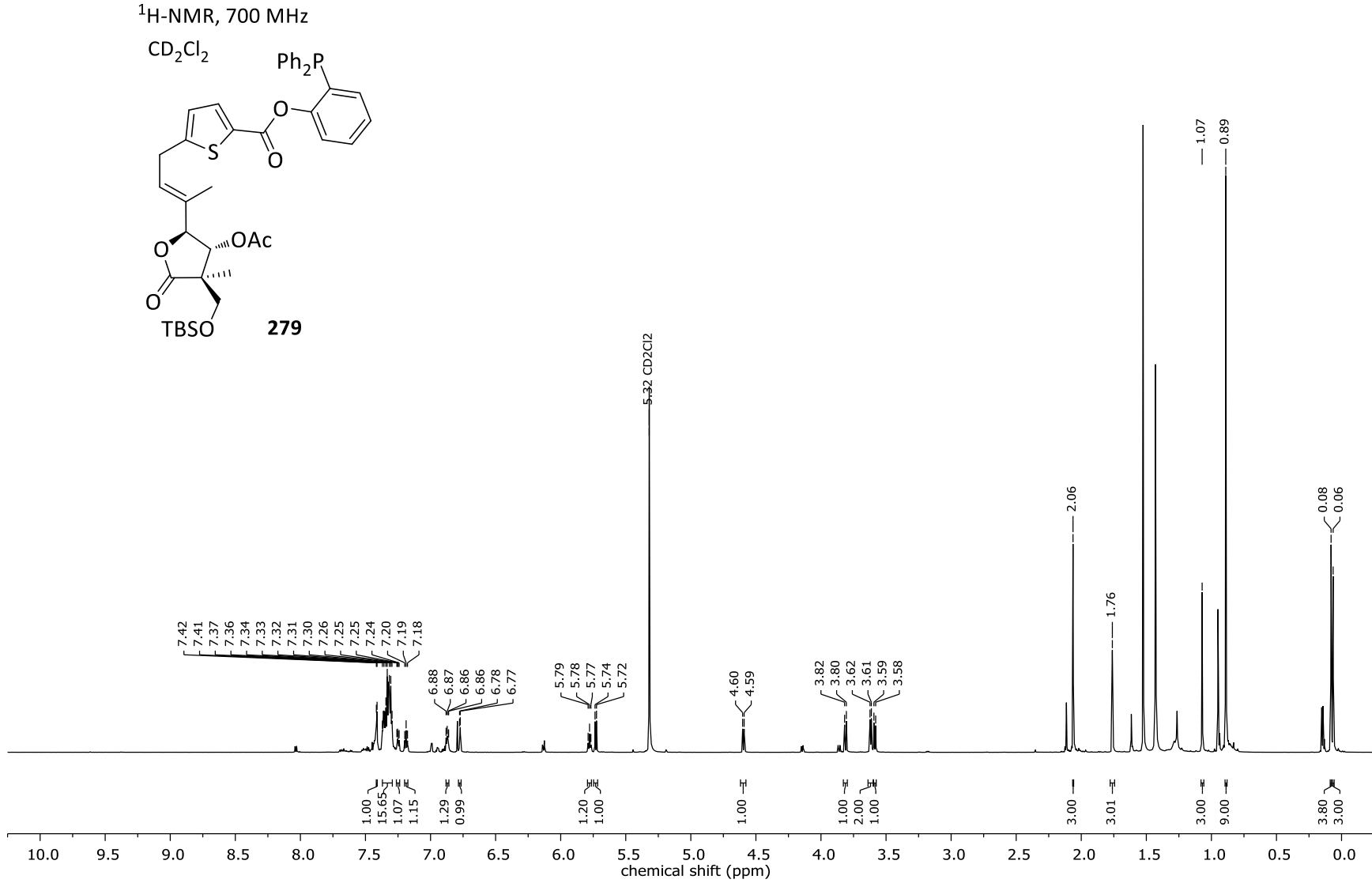


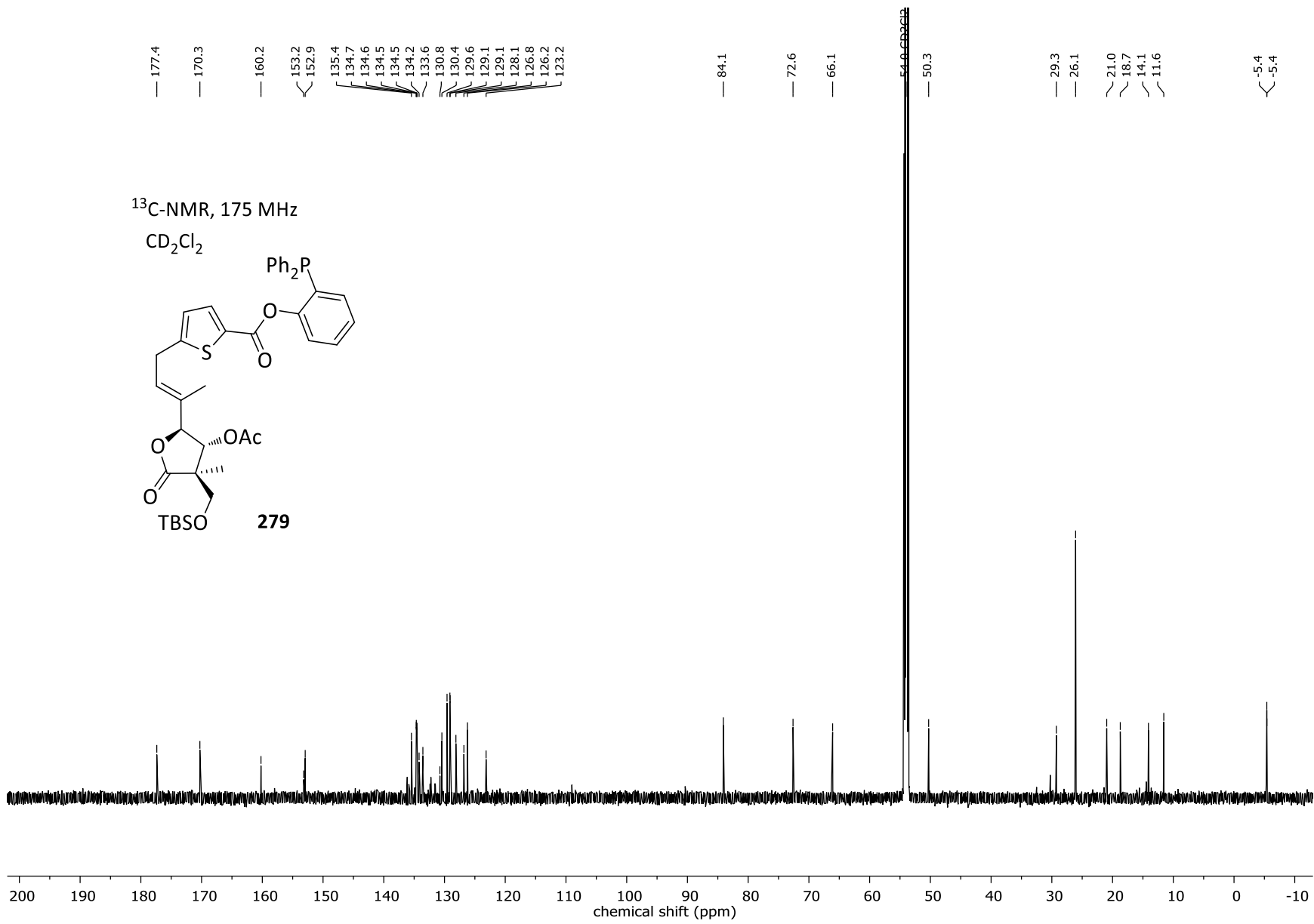


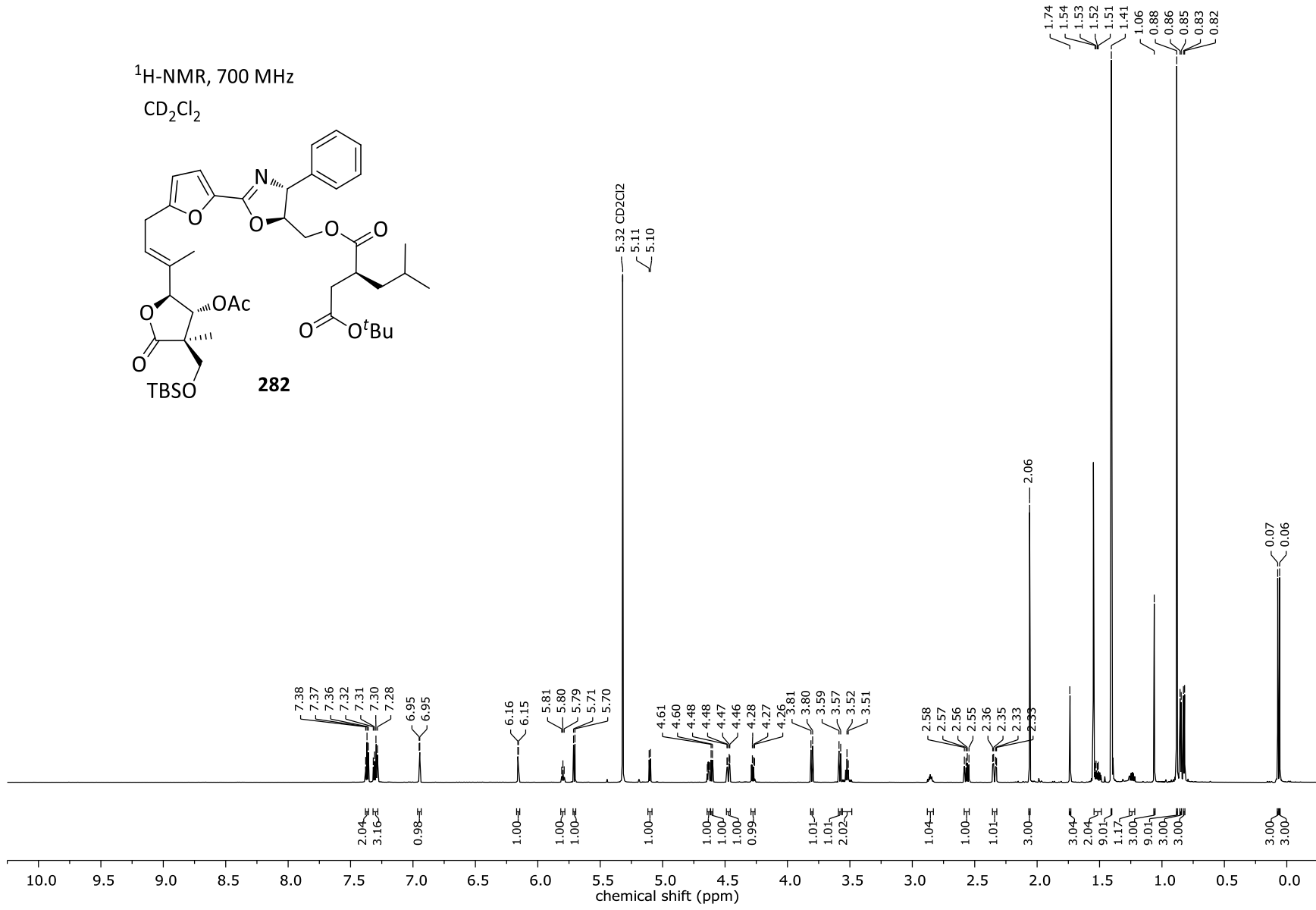


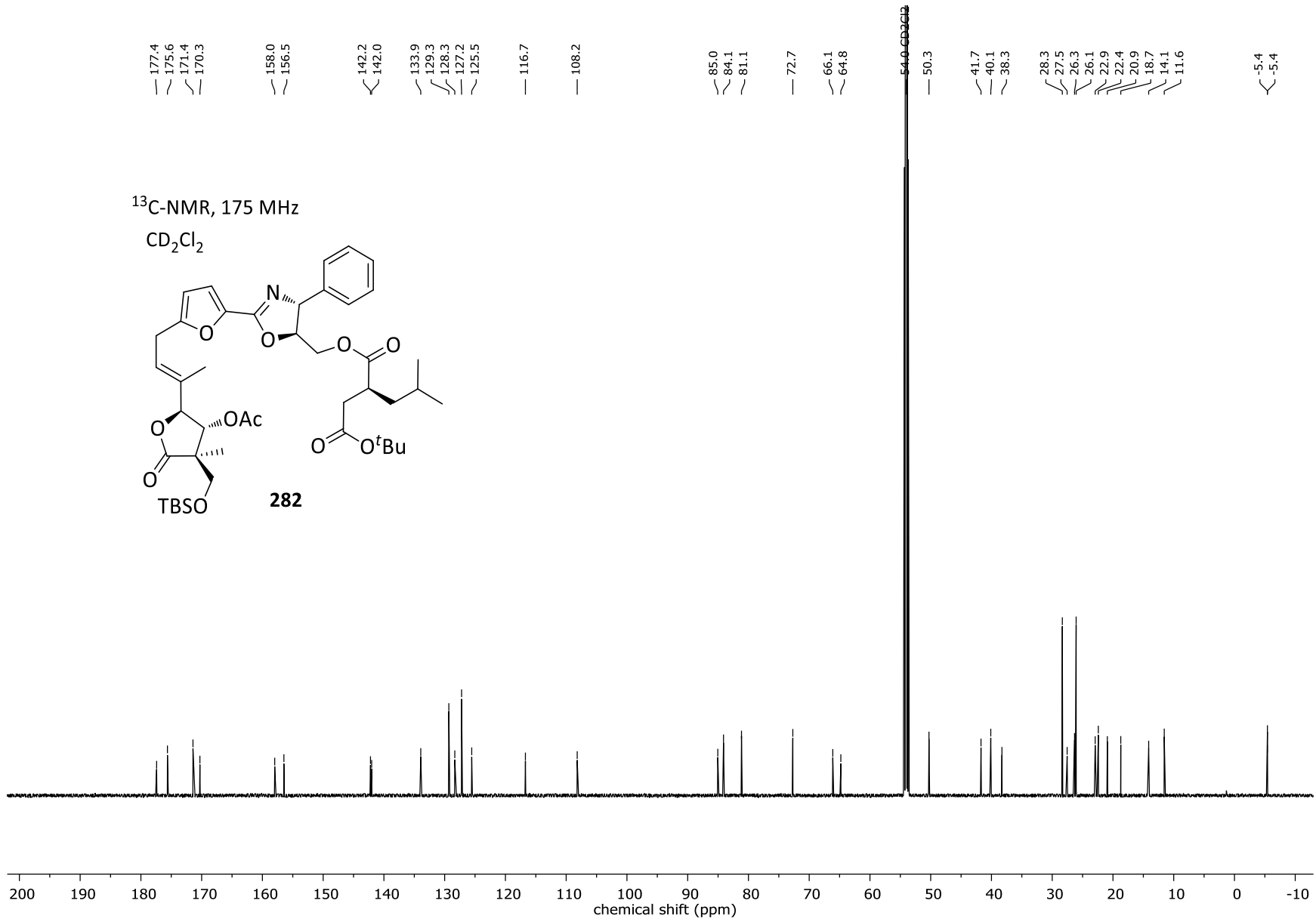


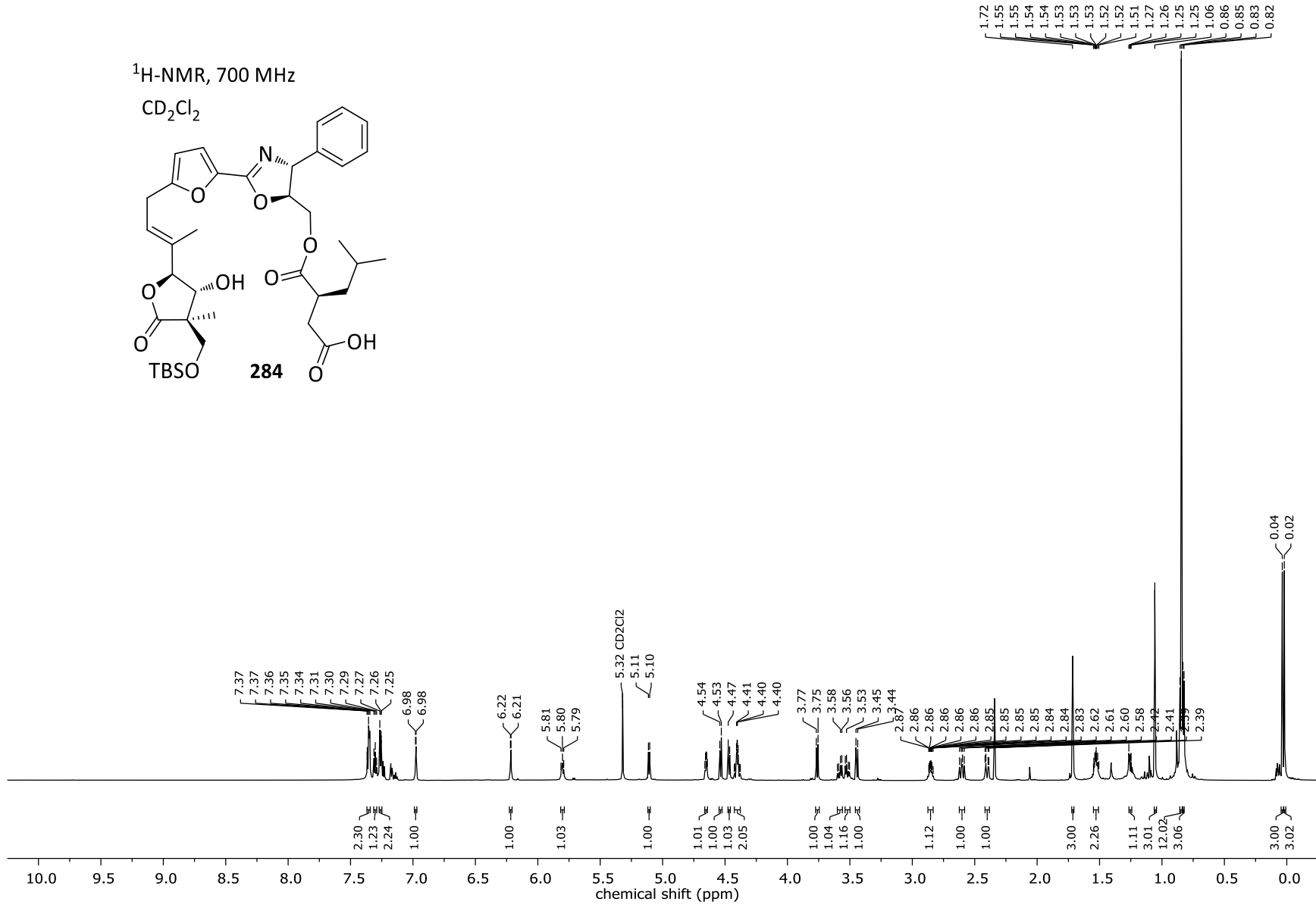


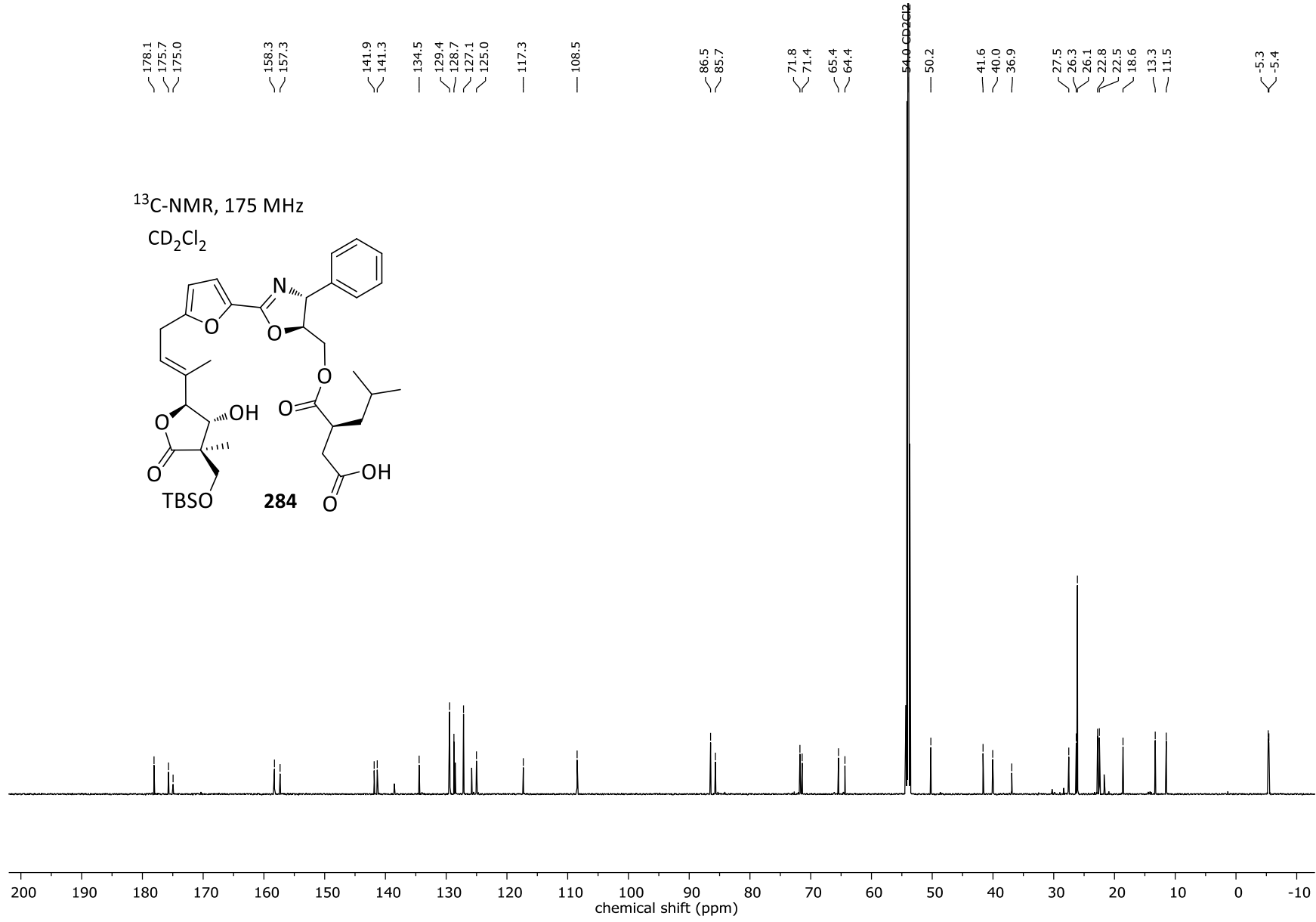


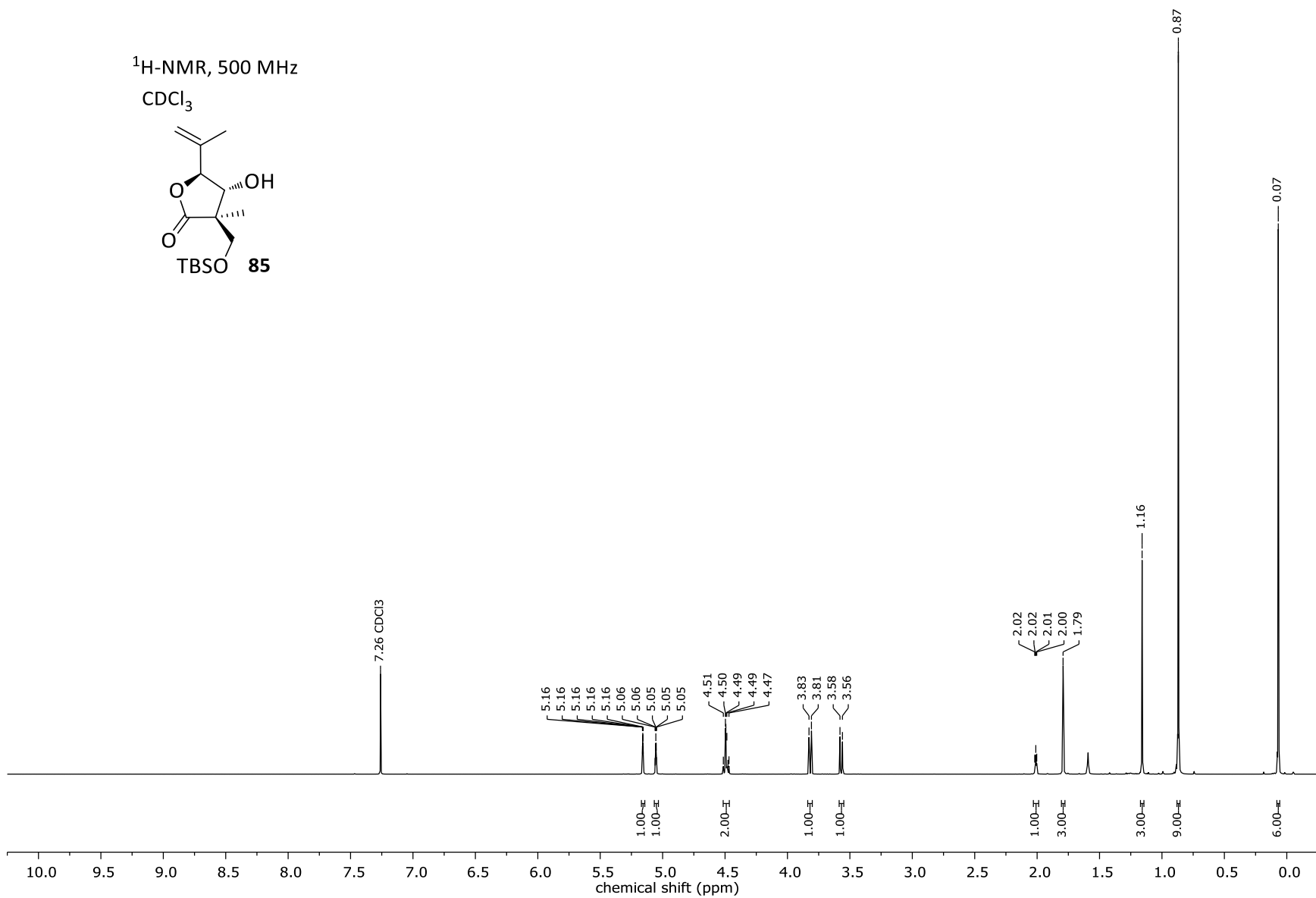
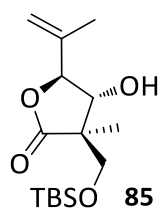


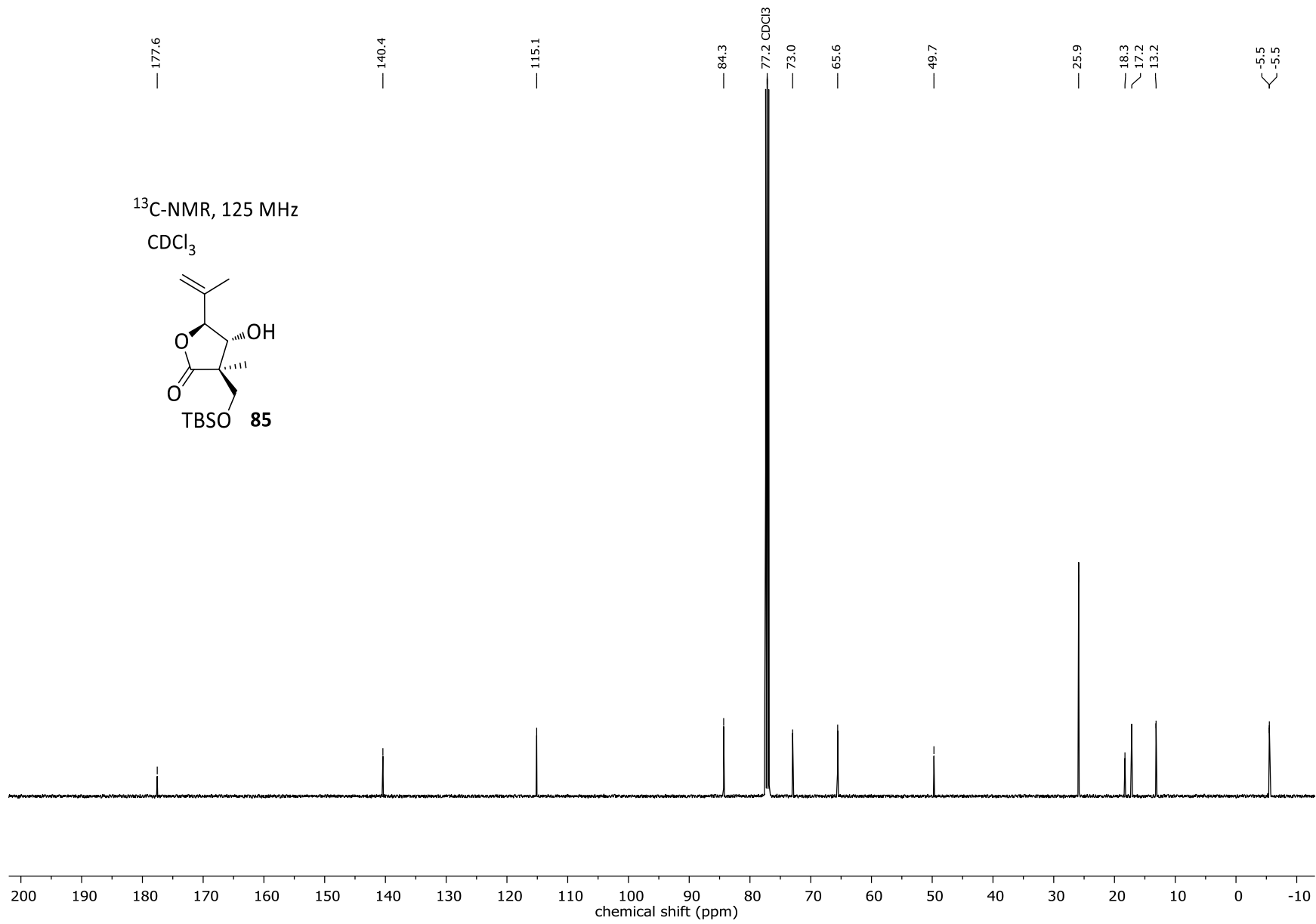


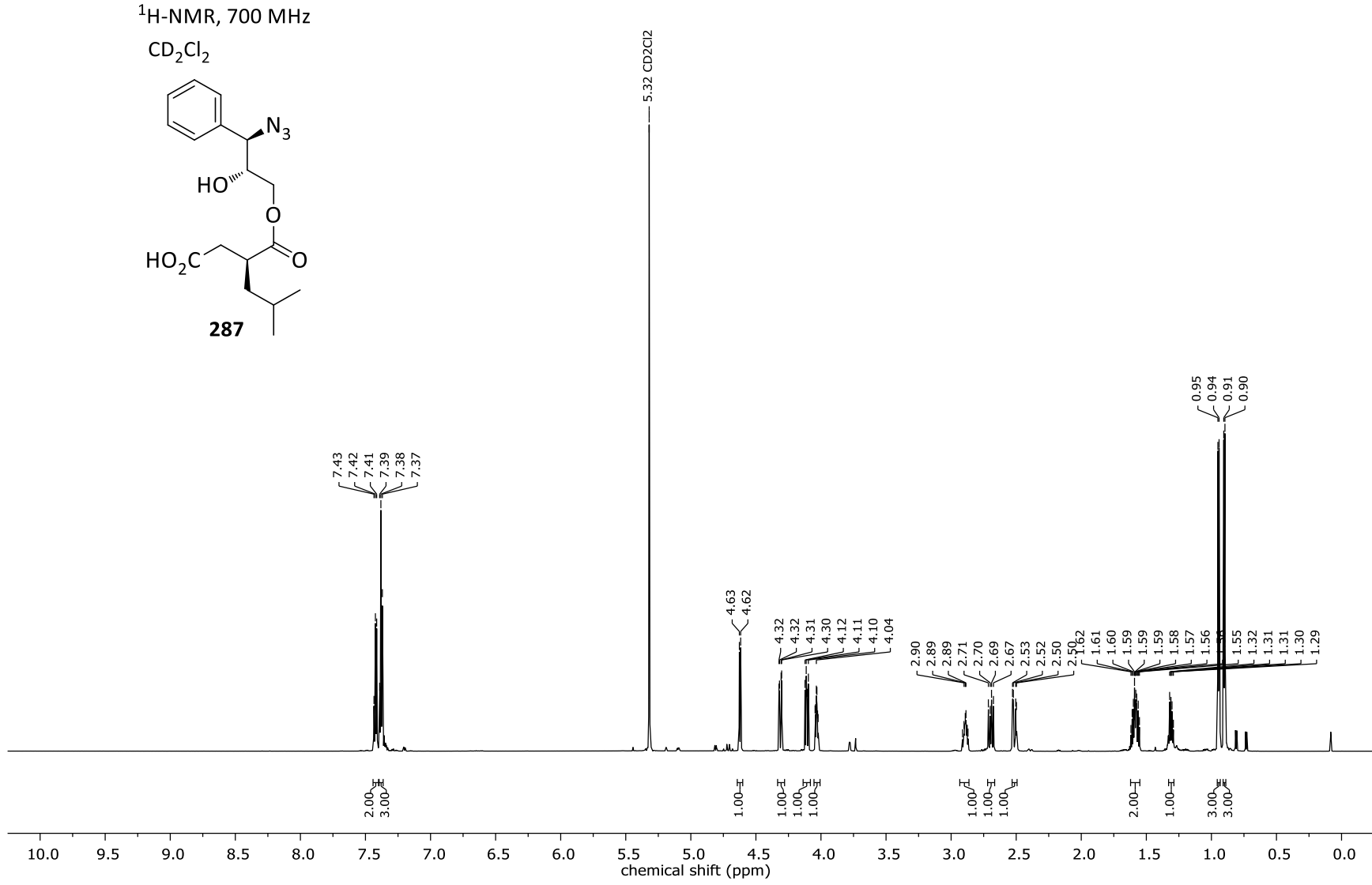


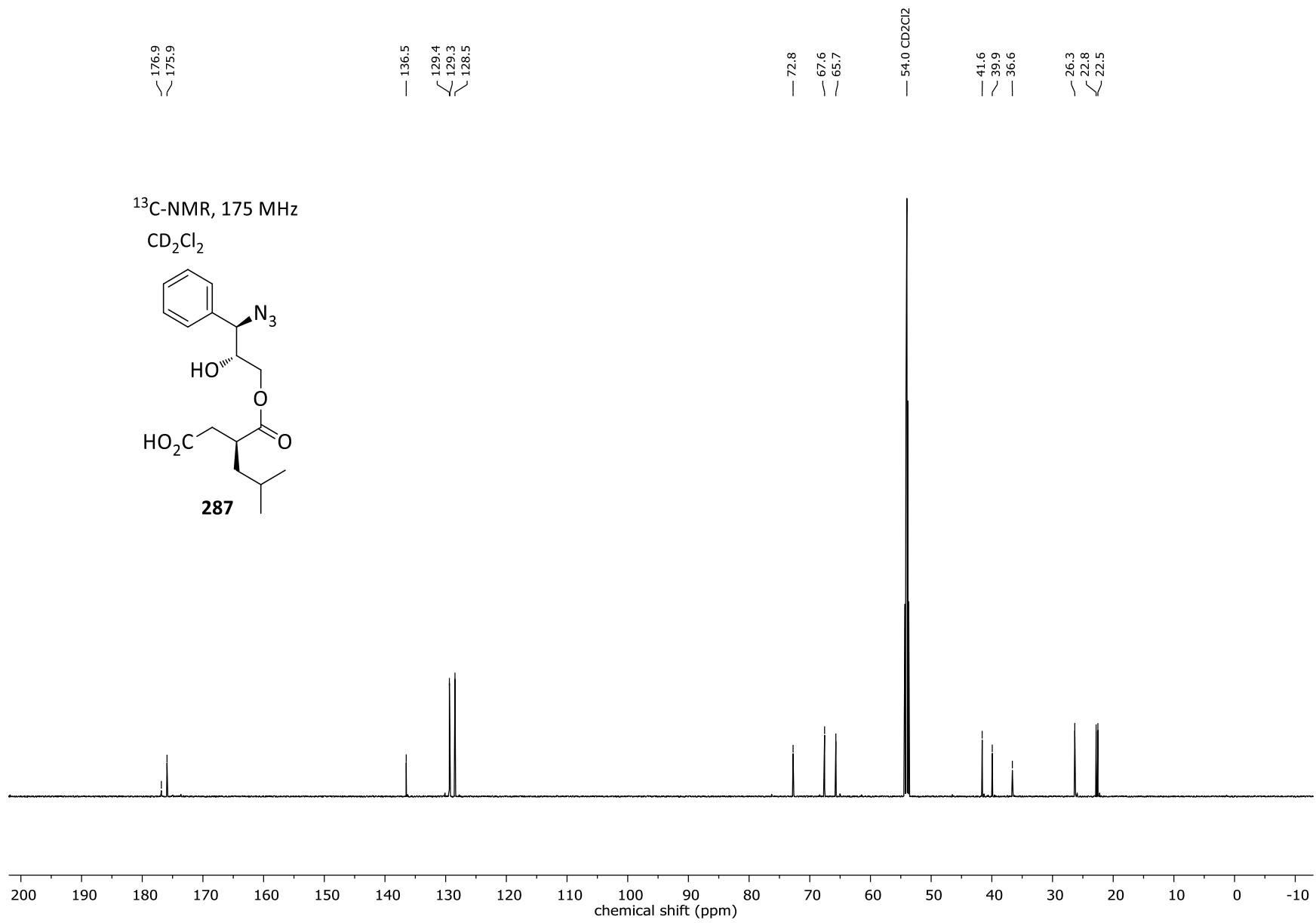


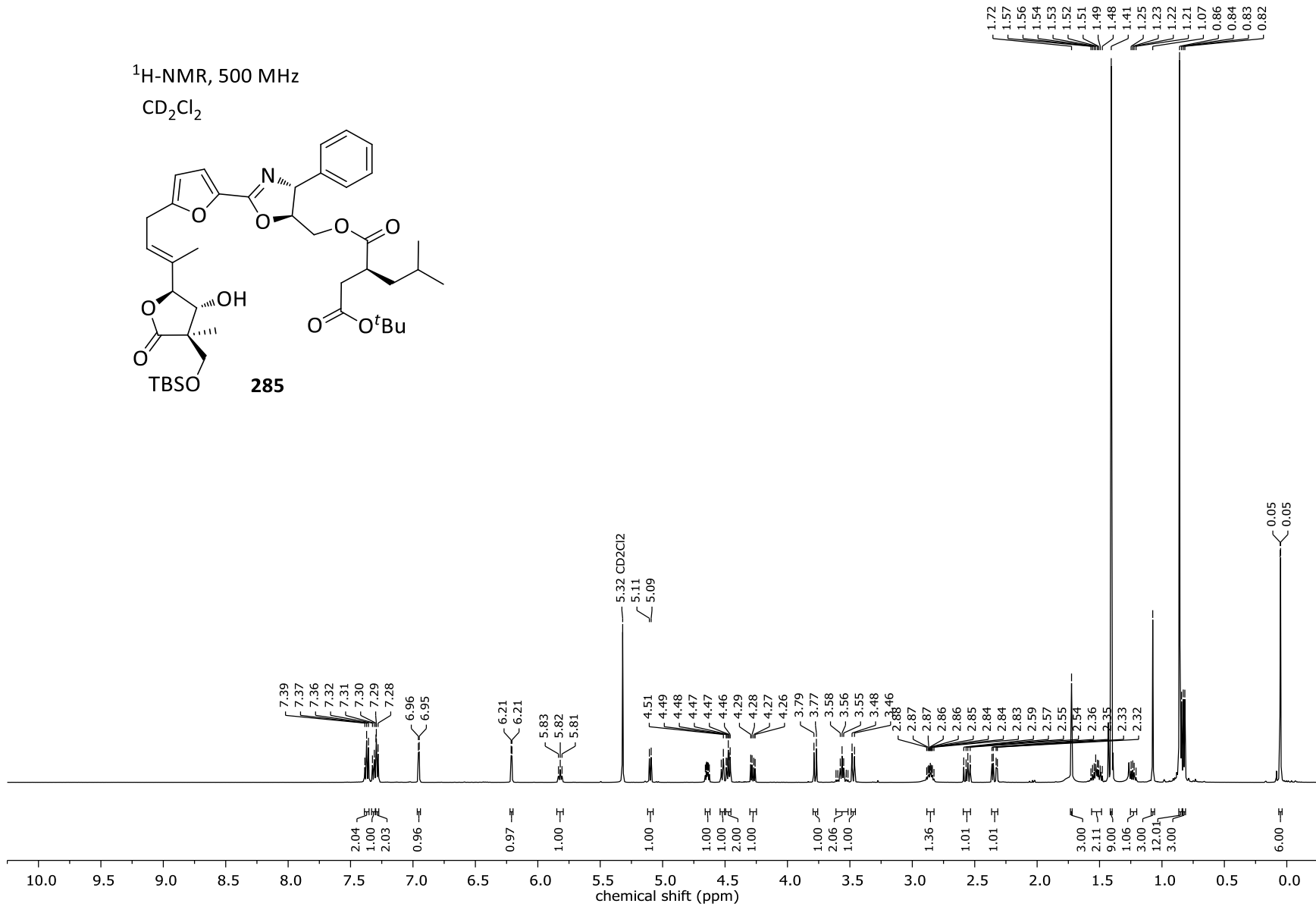


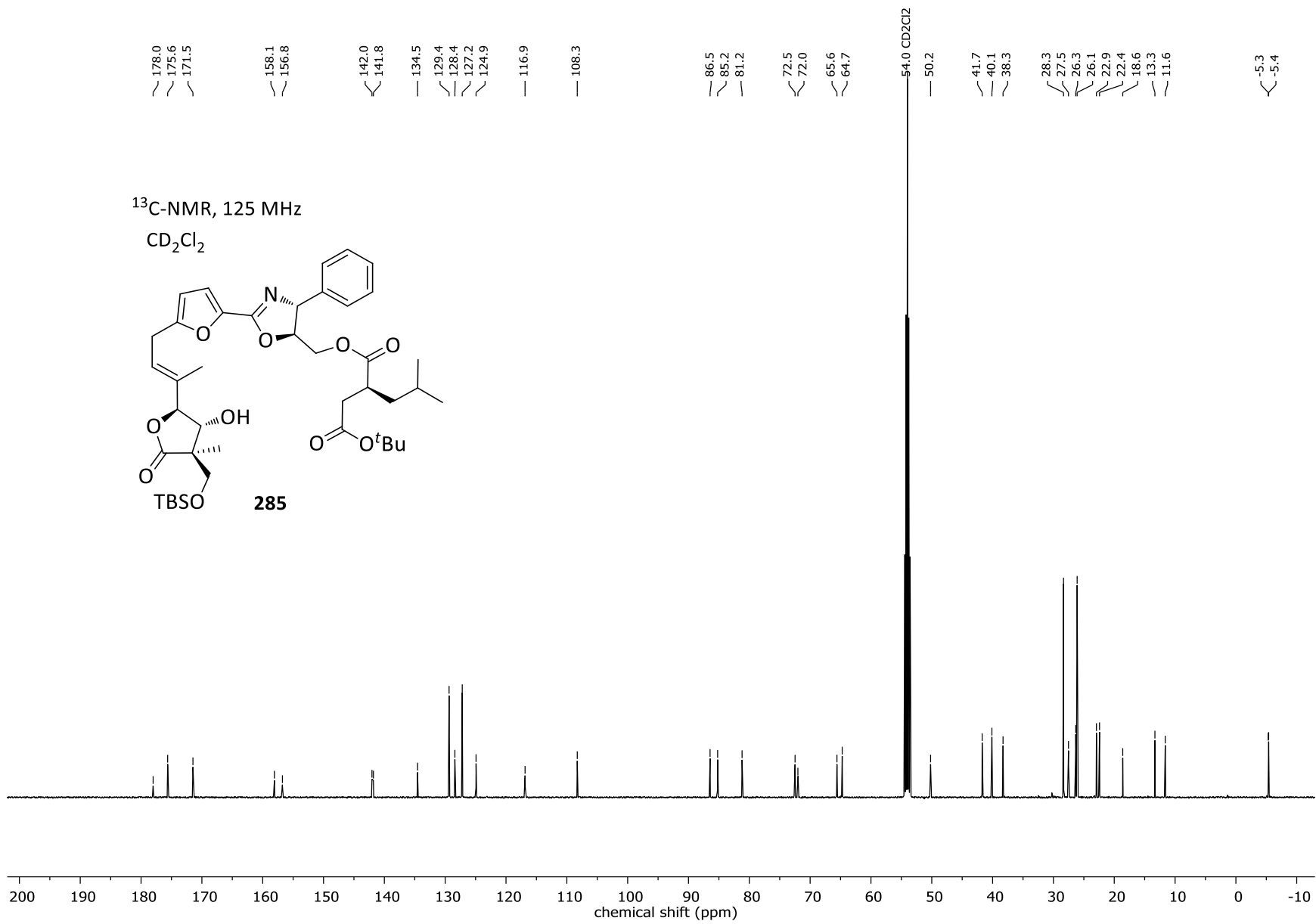
¹H-NMR, 500 MHzCDCl₃

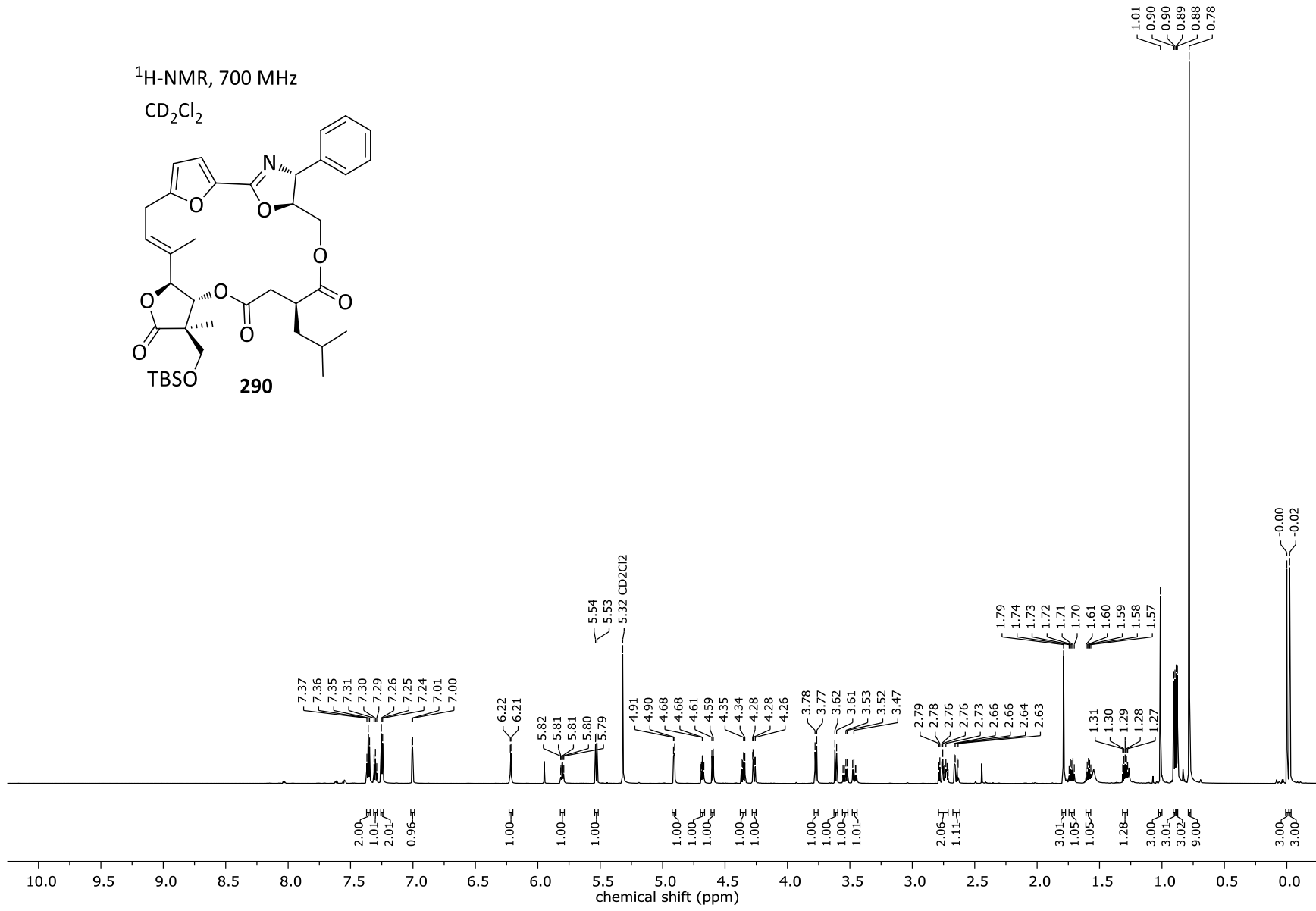


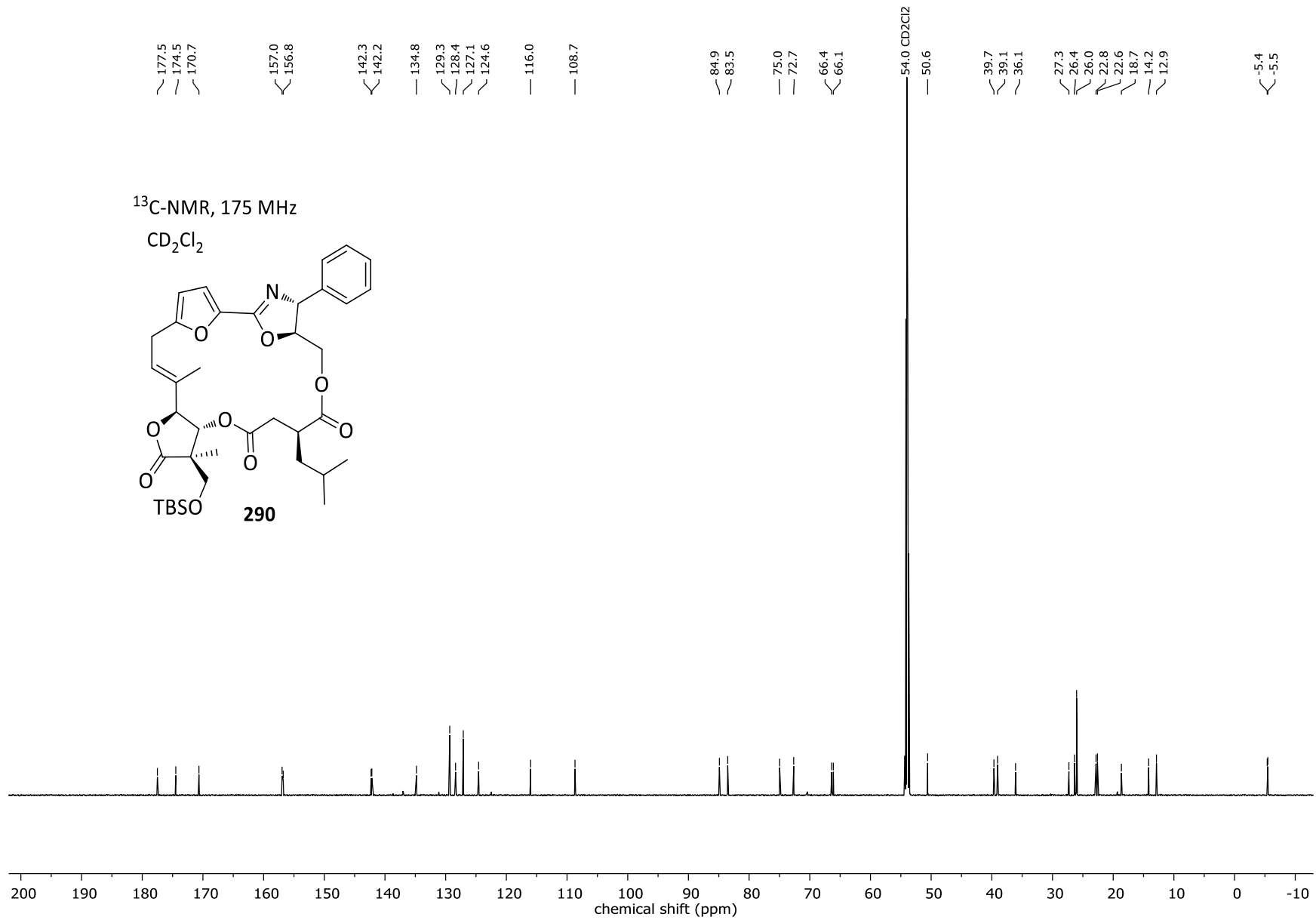


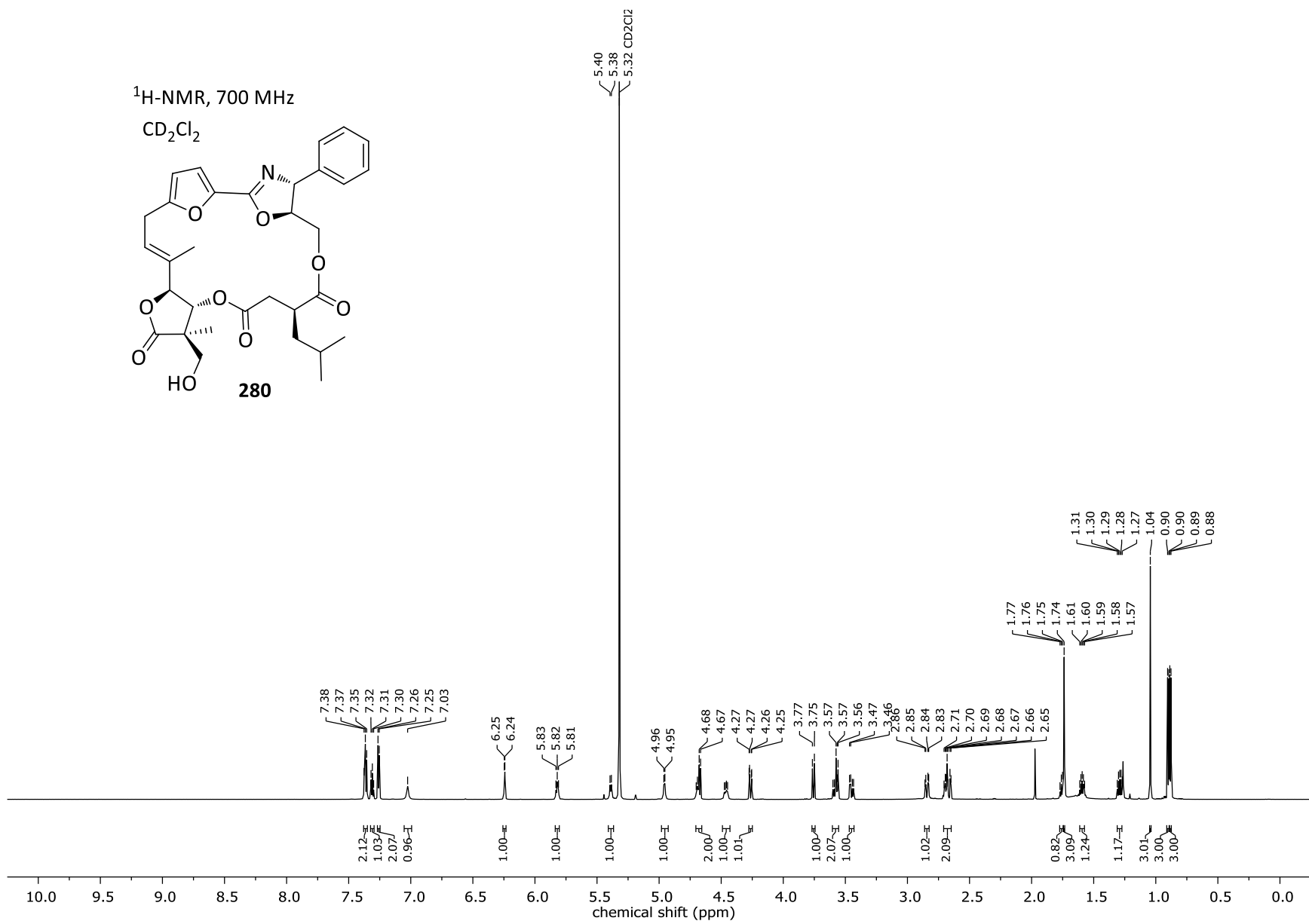


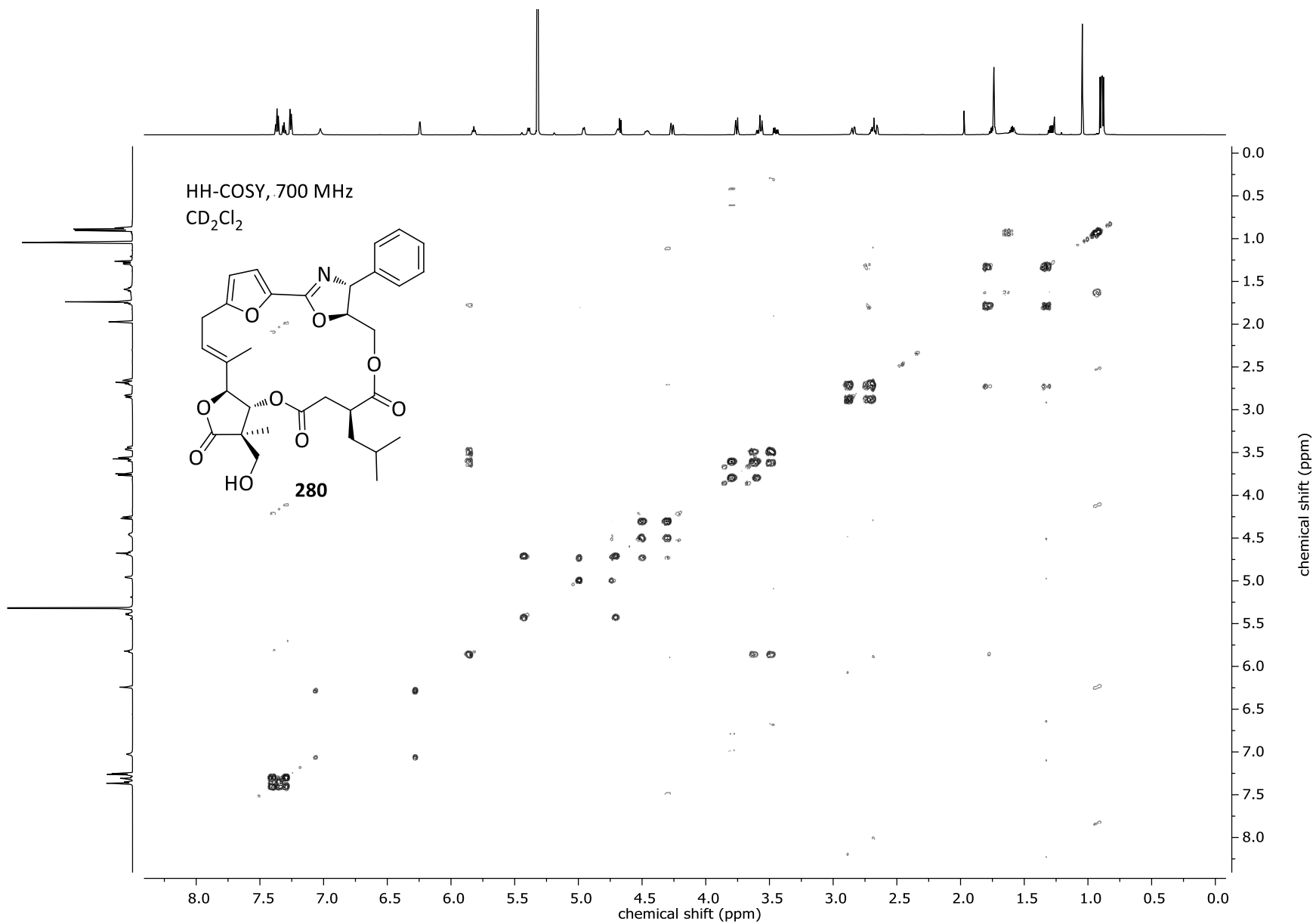


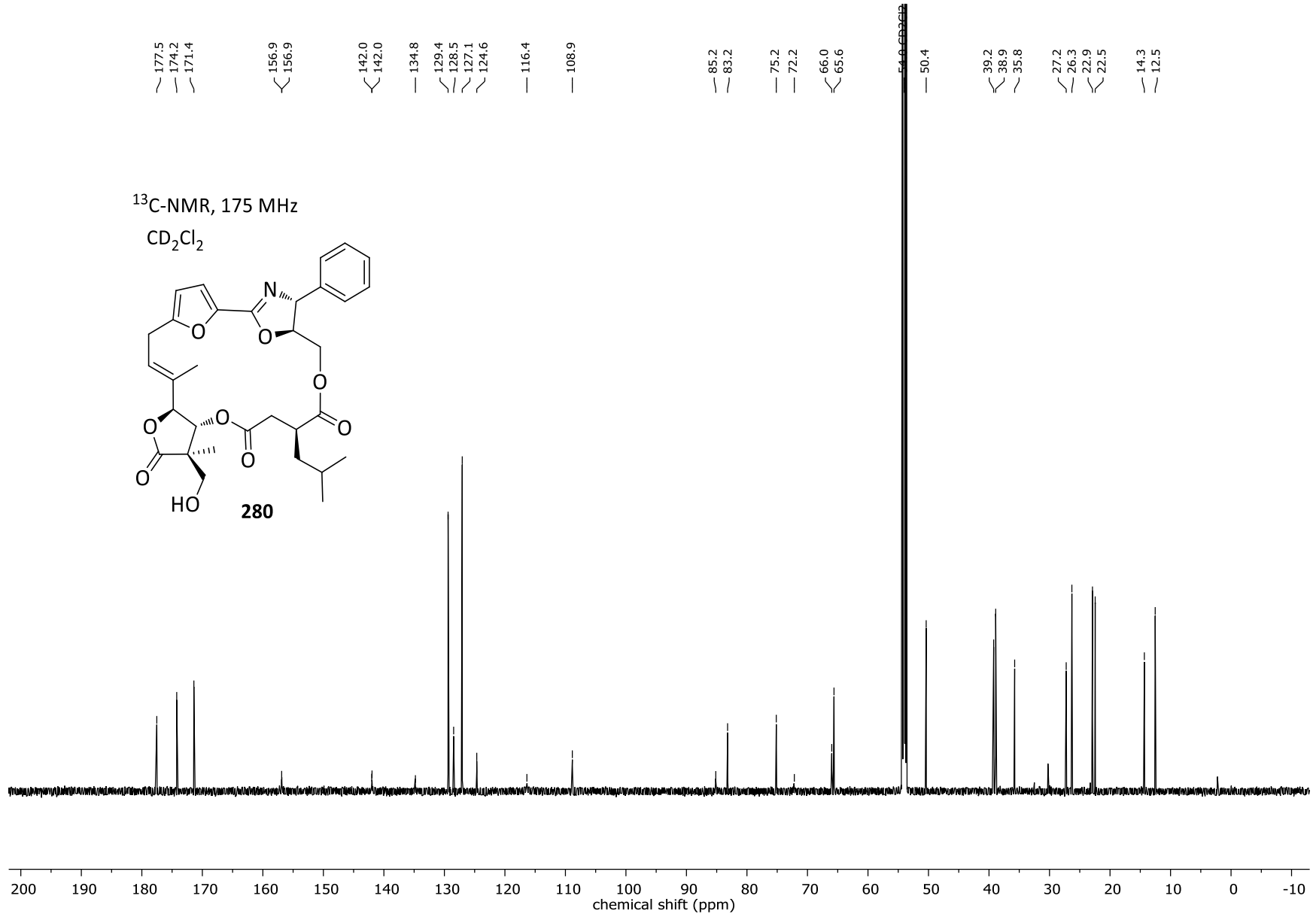


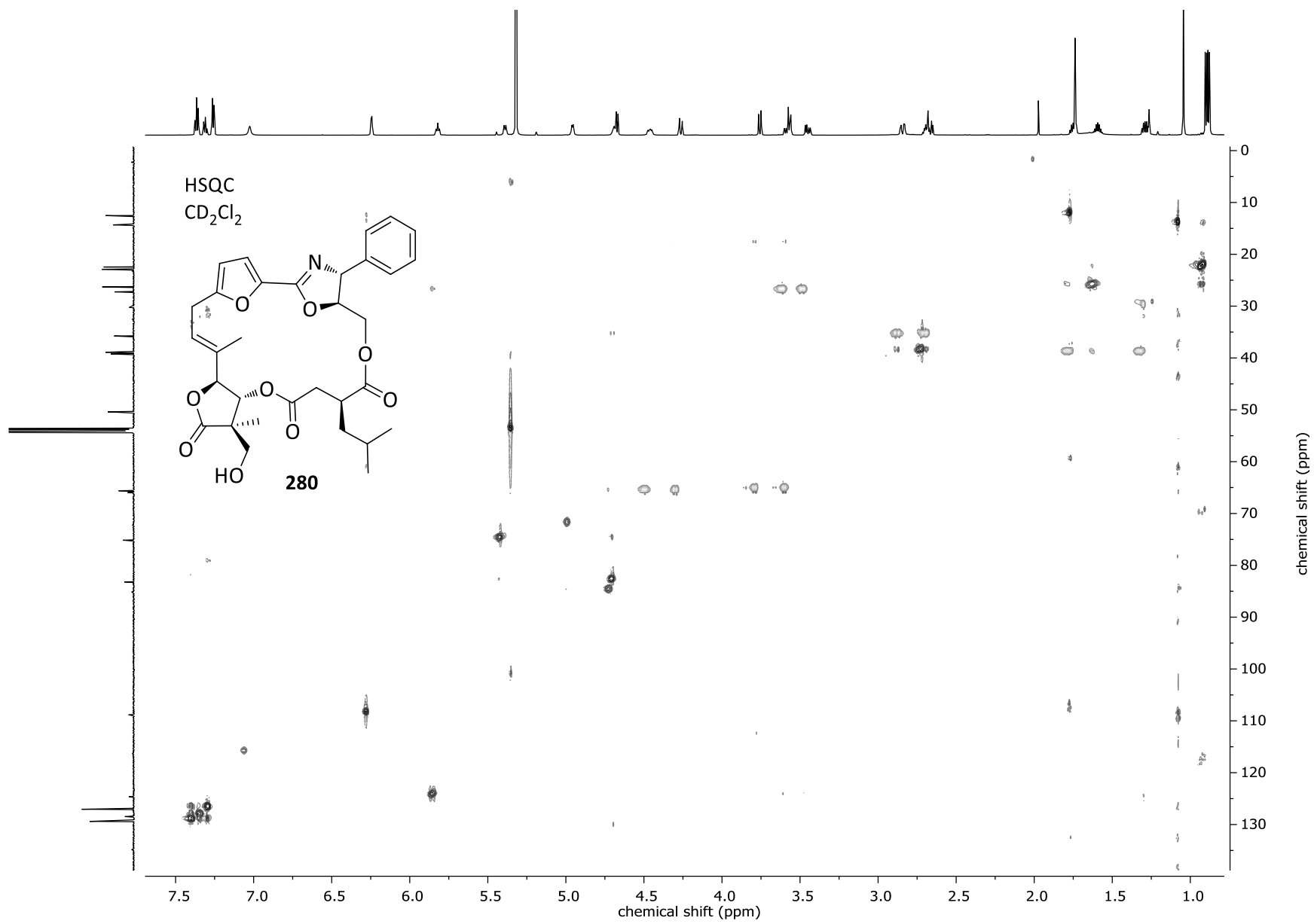


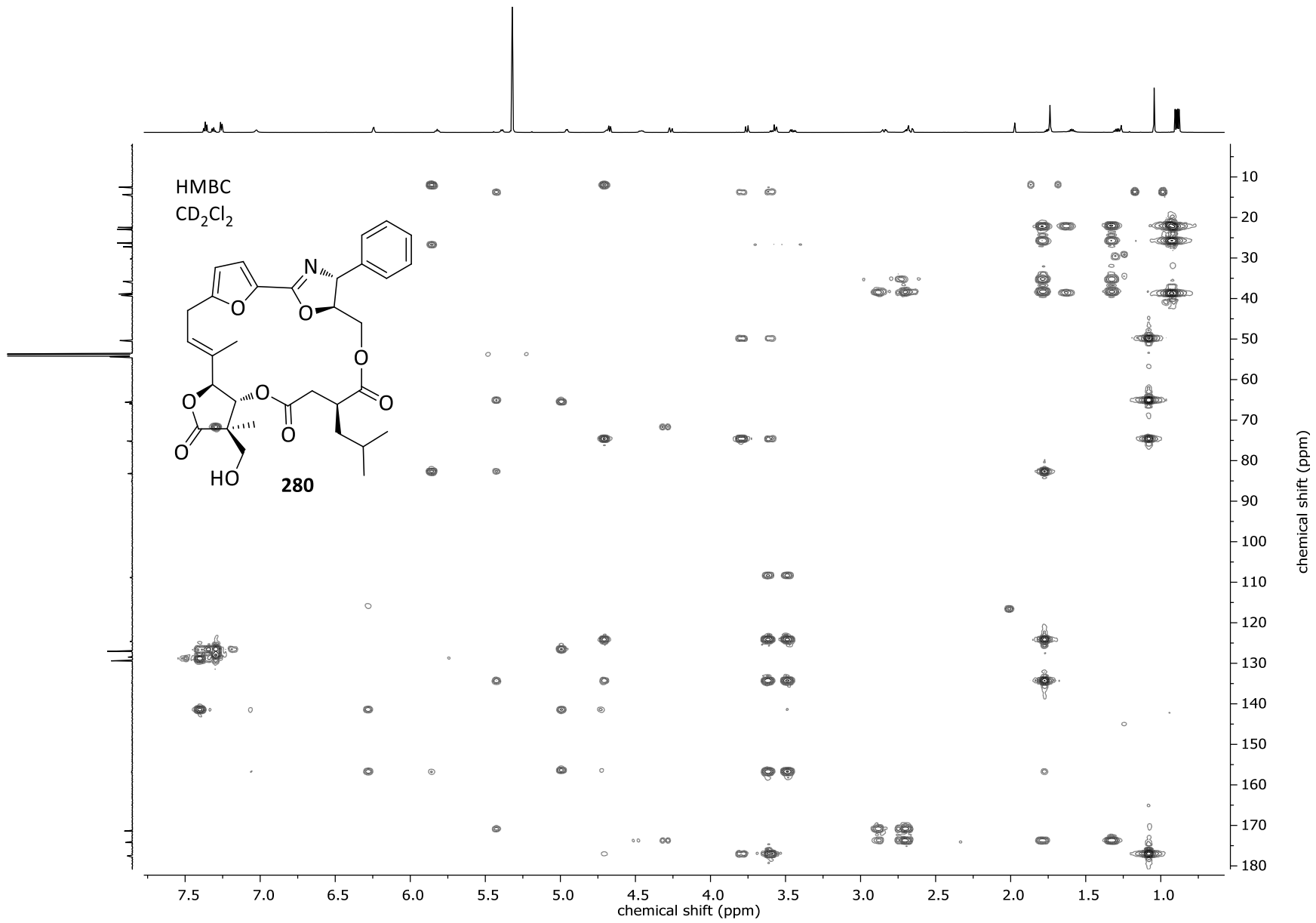




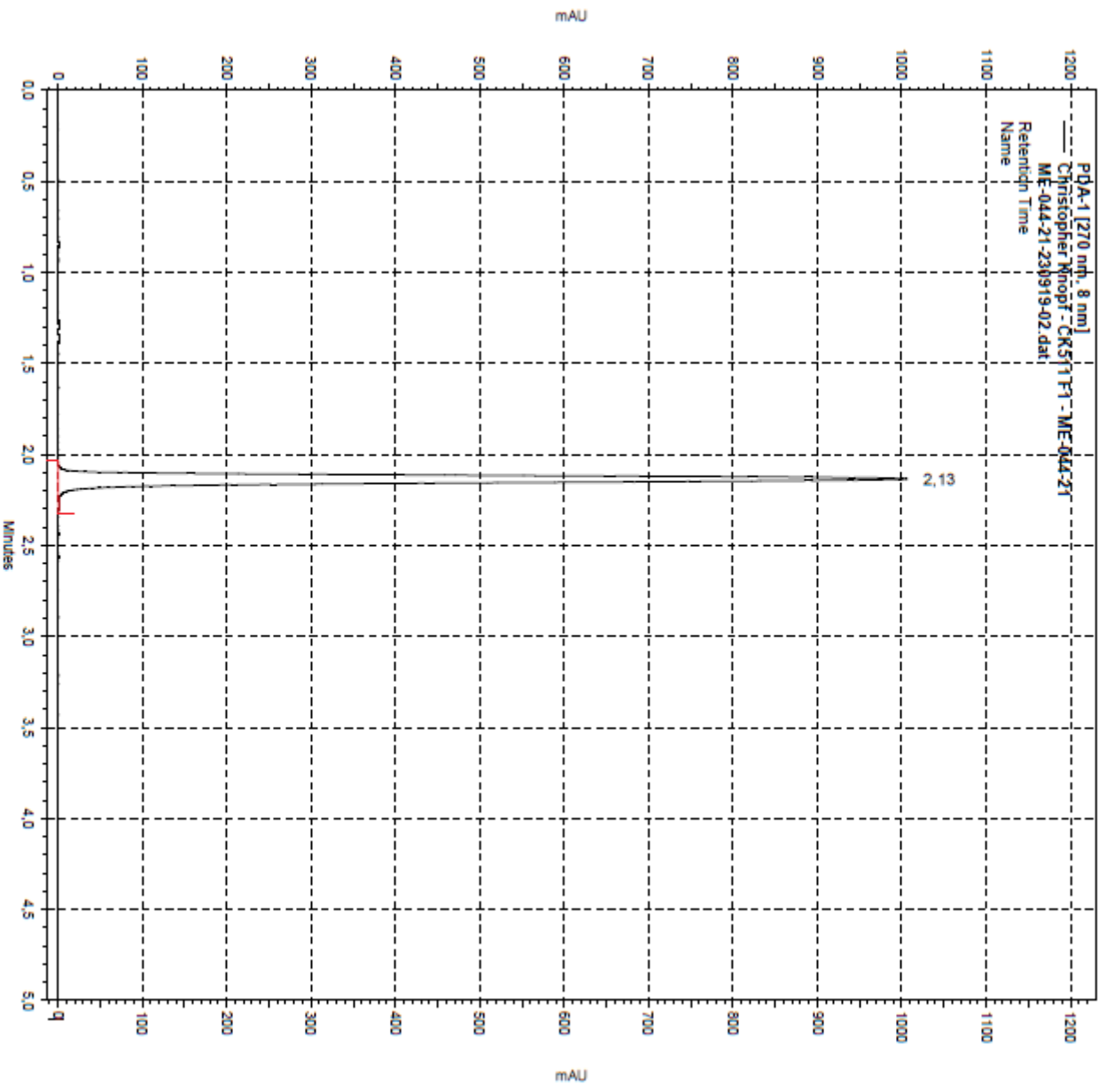


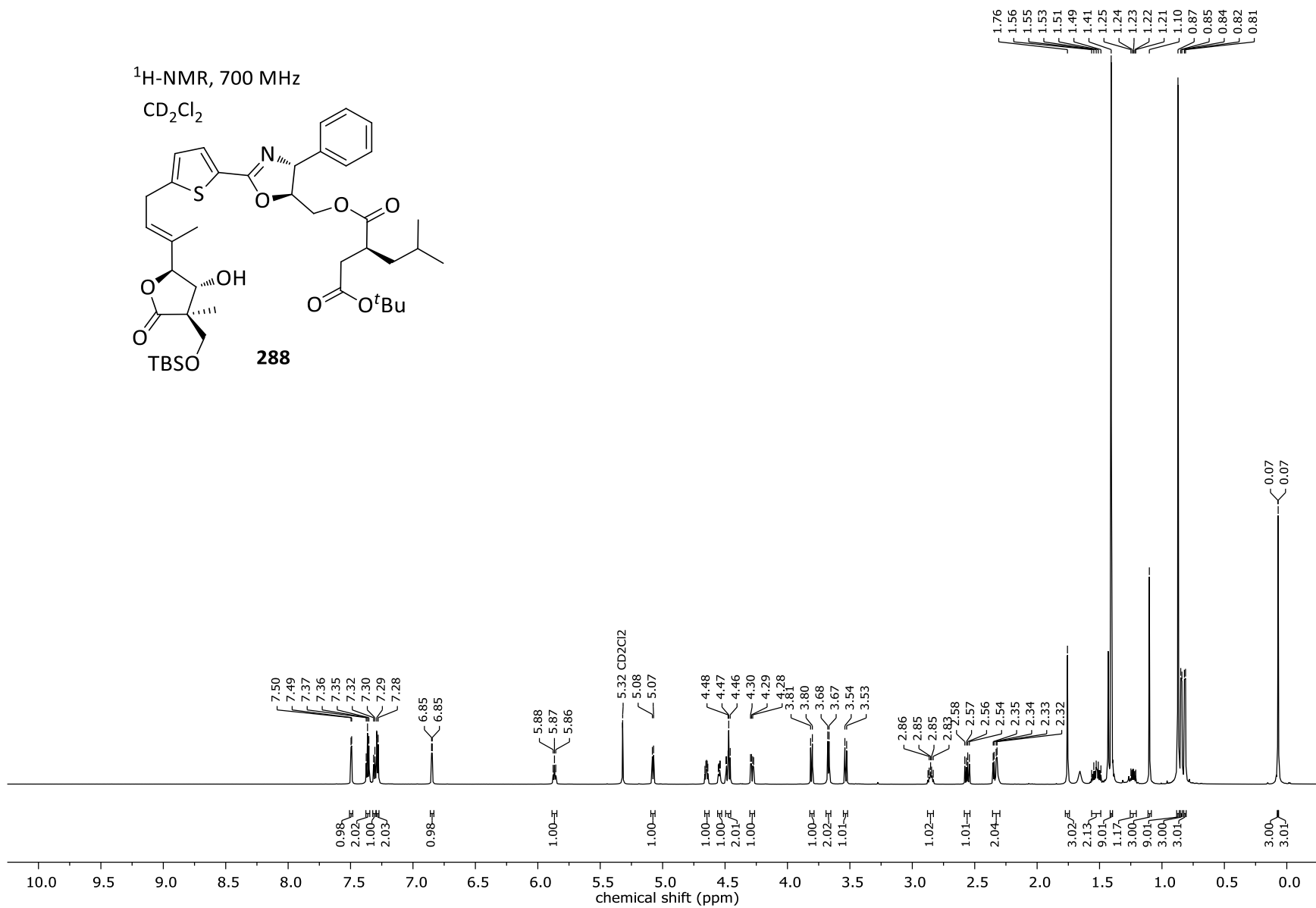


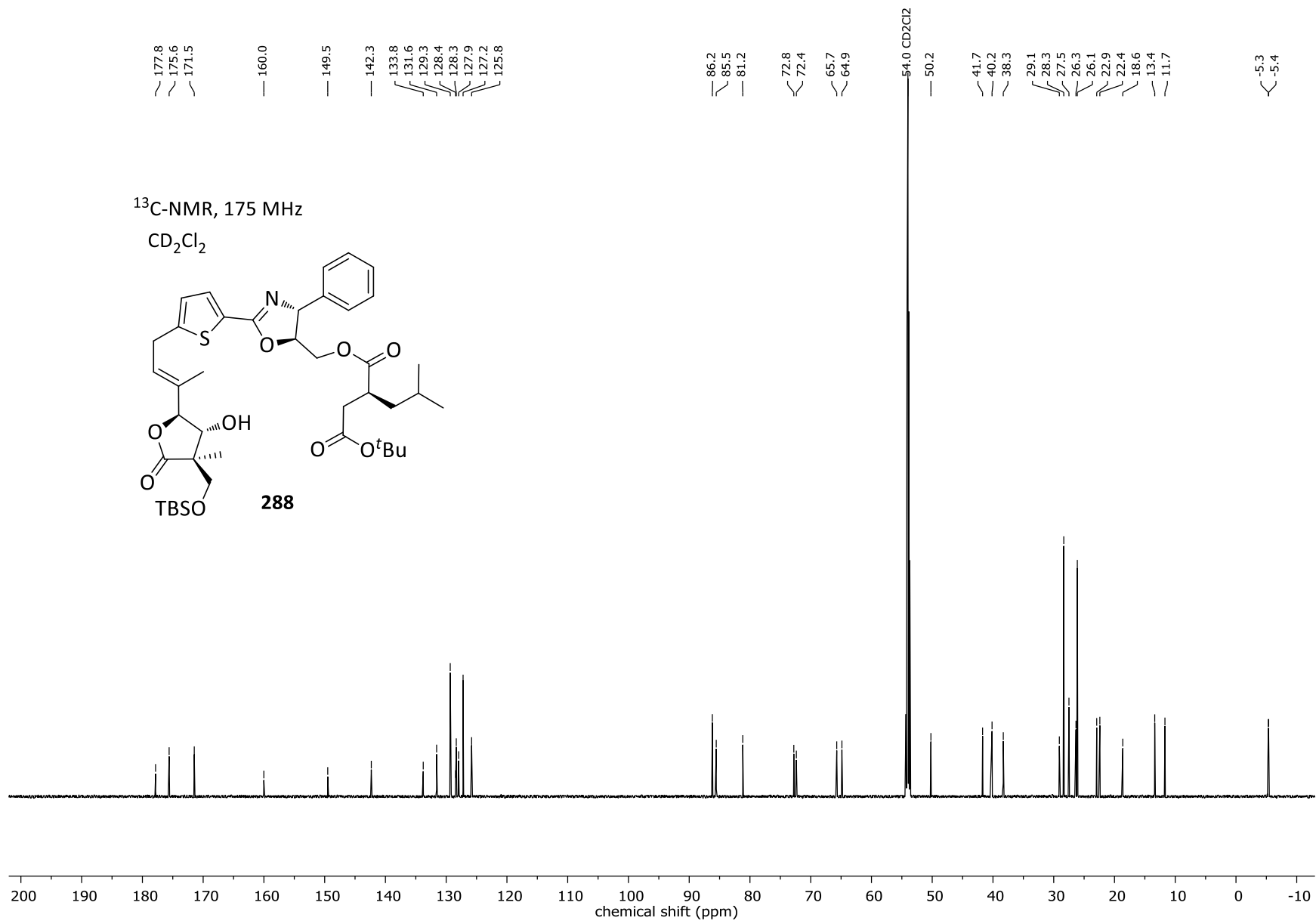


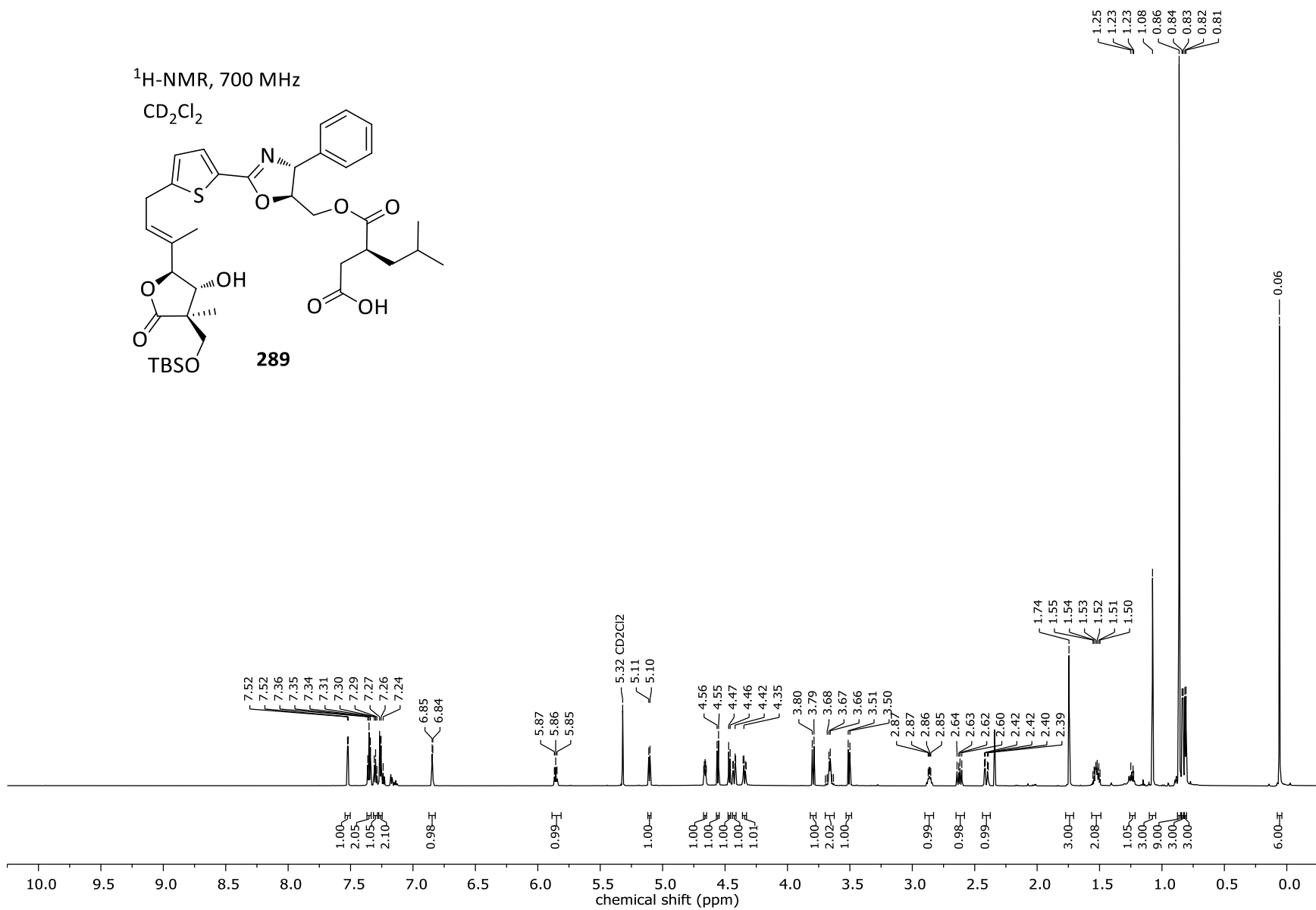


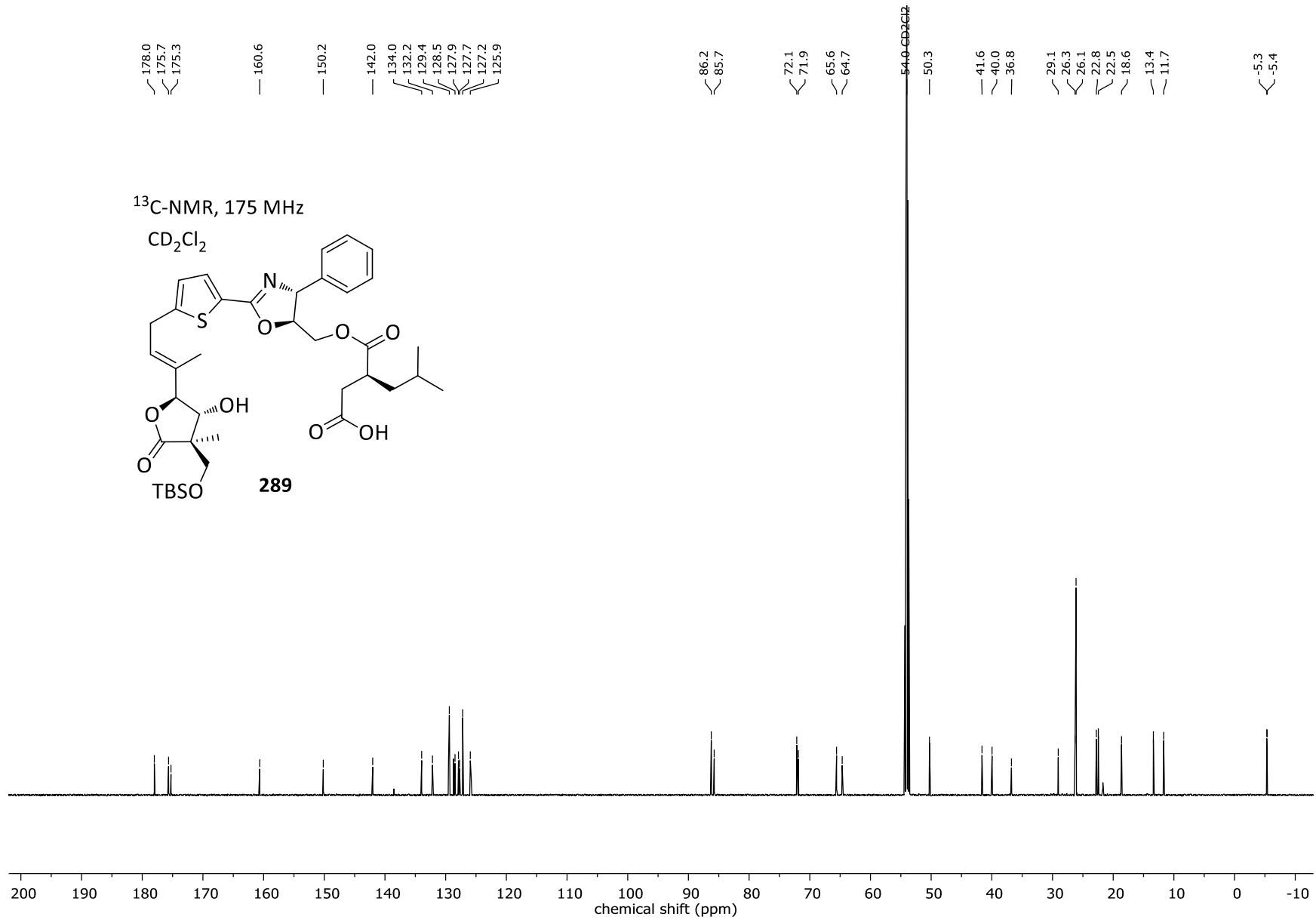
Christopher Knopf - CK 511-F1 - ME-044-21 auf MN Nucleodur 110-1,8 Gravity C18; 1,8µm; 2 x 100mm - 270 nm

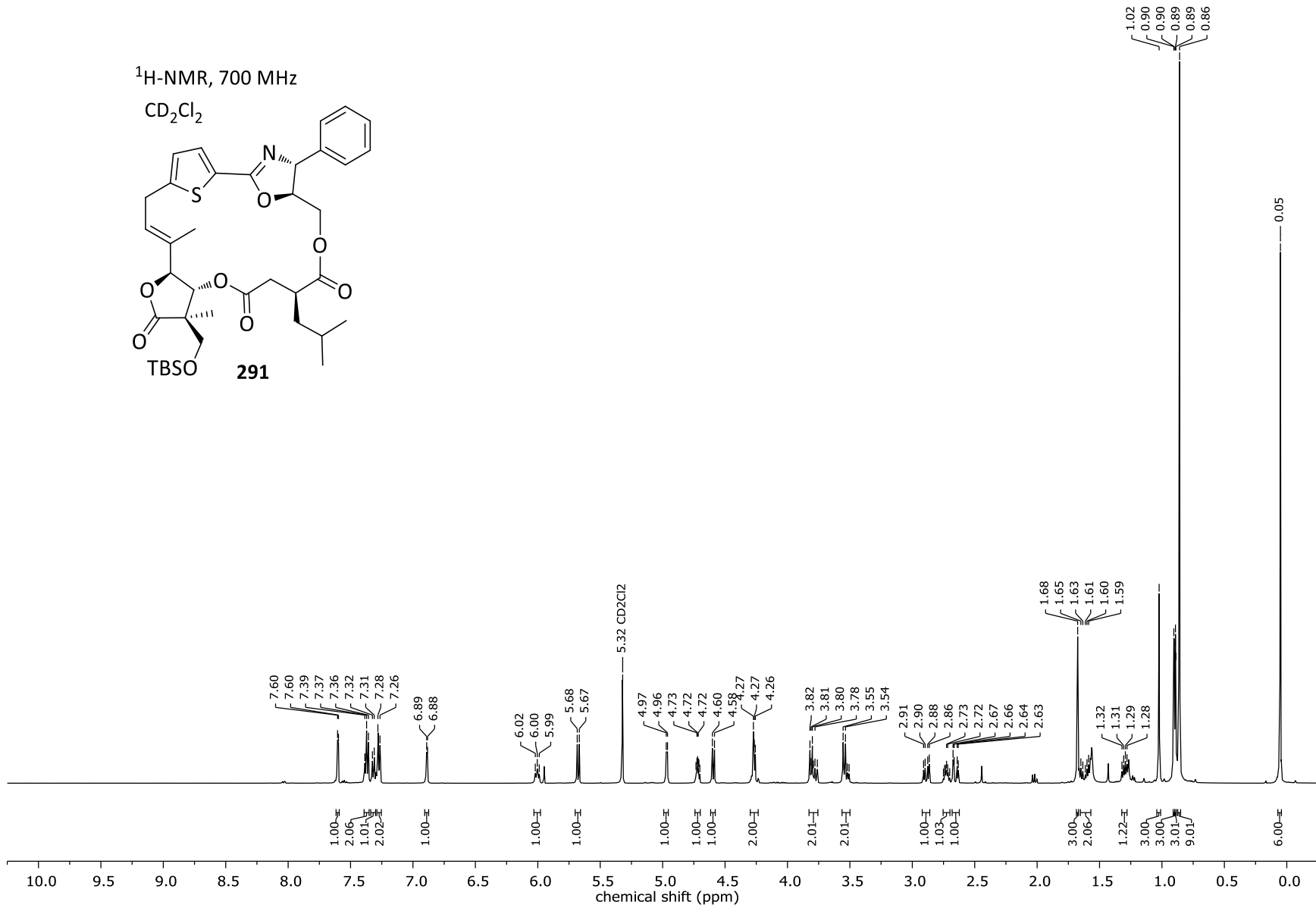


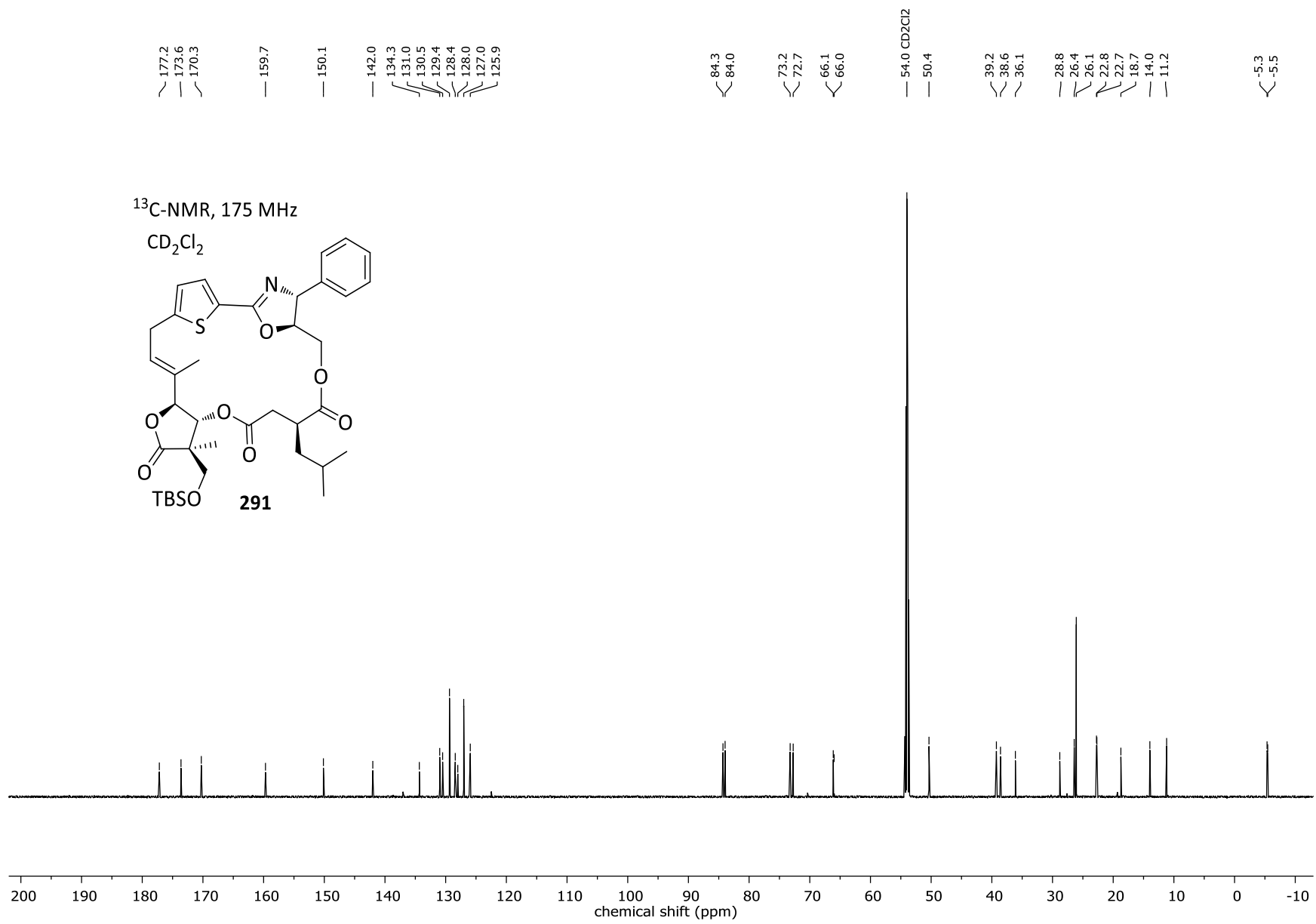


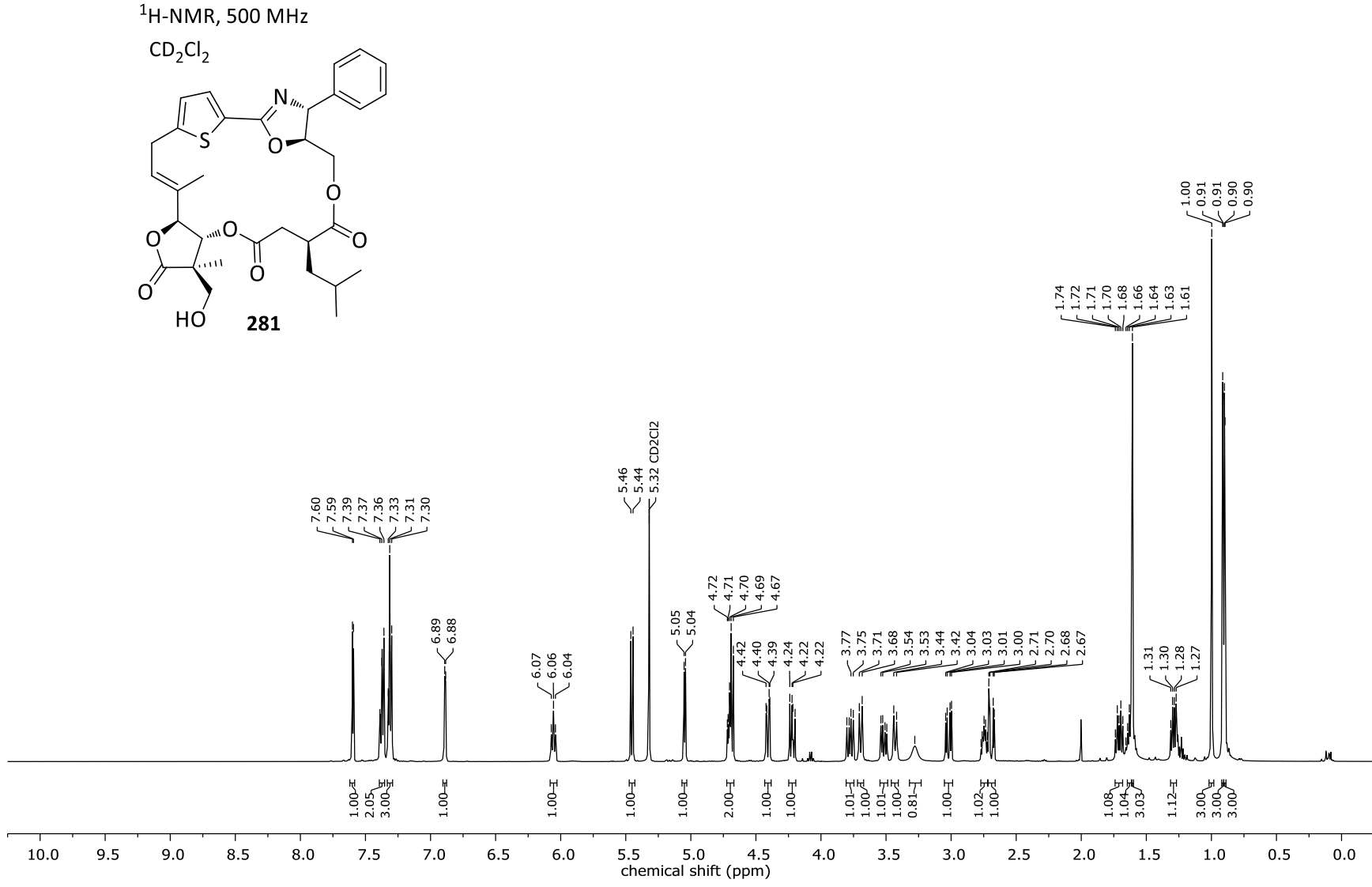


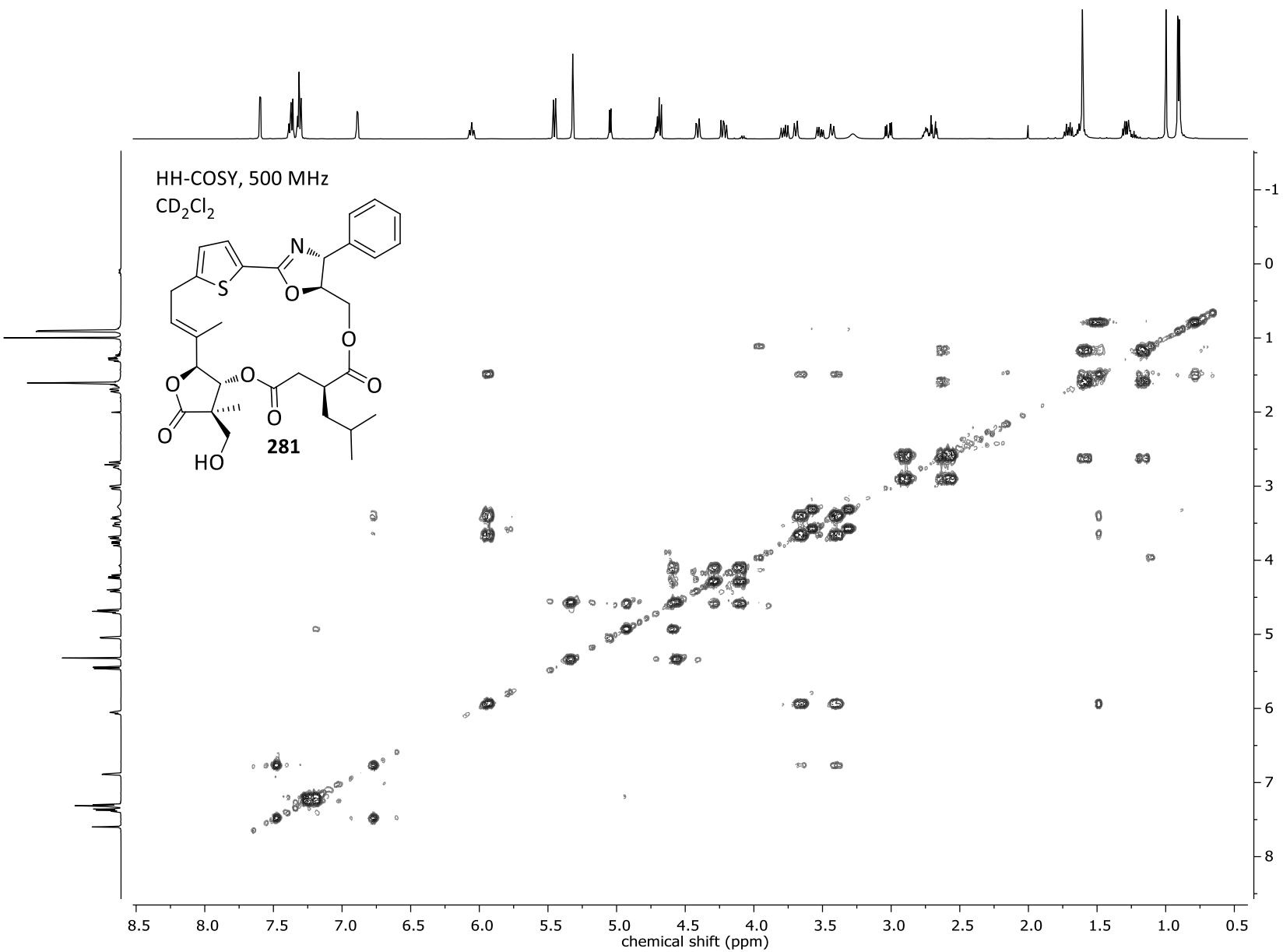


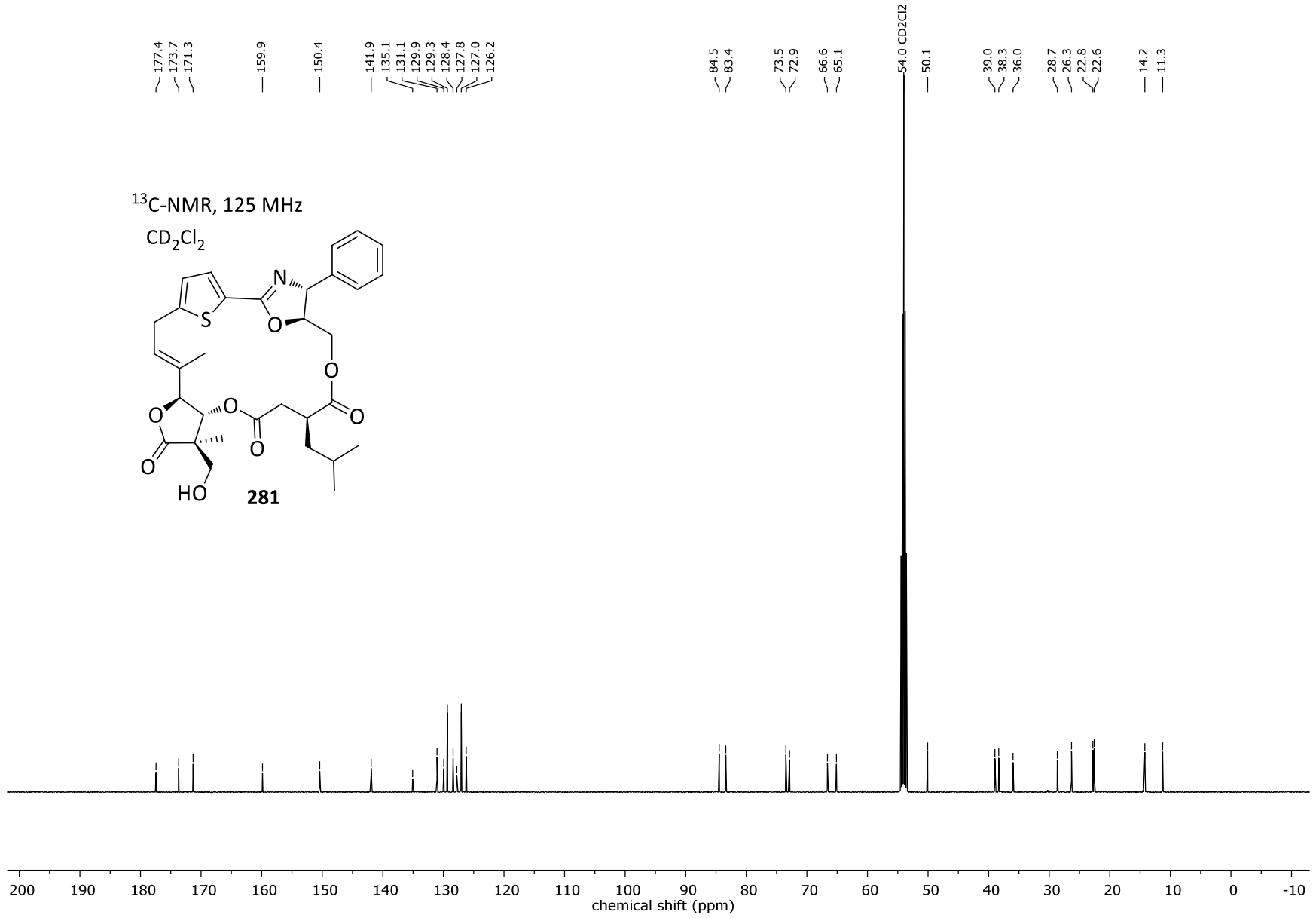


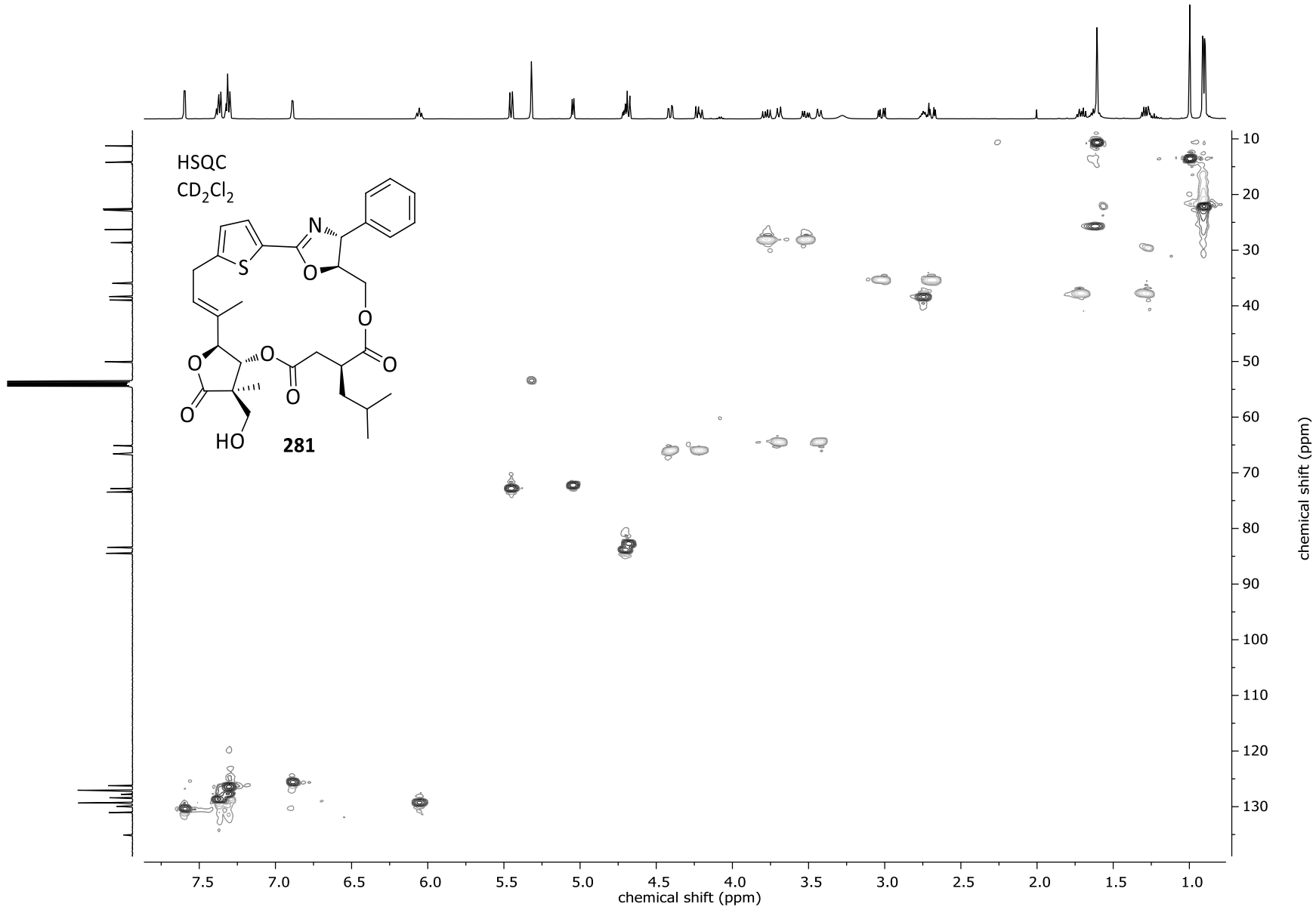


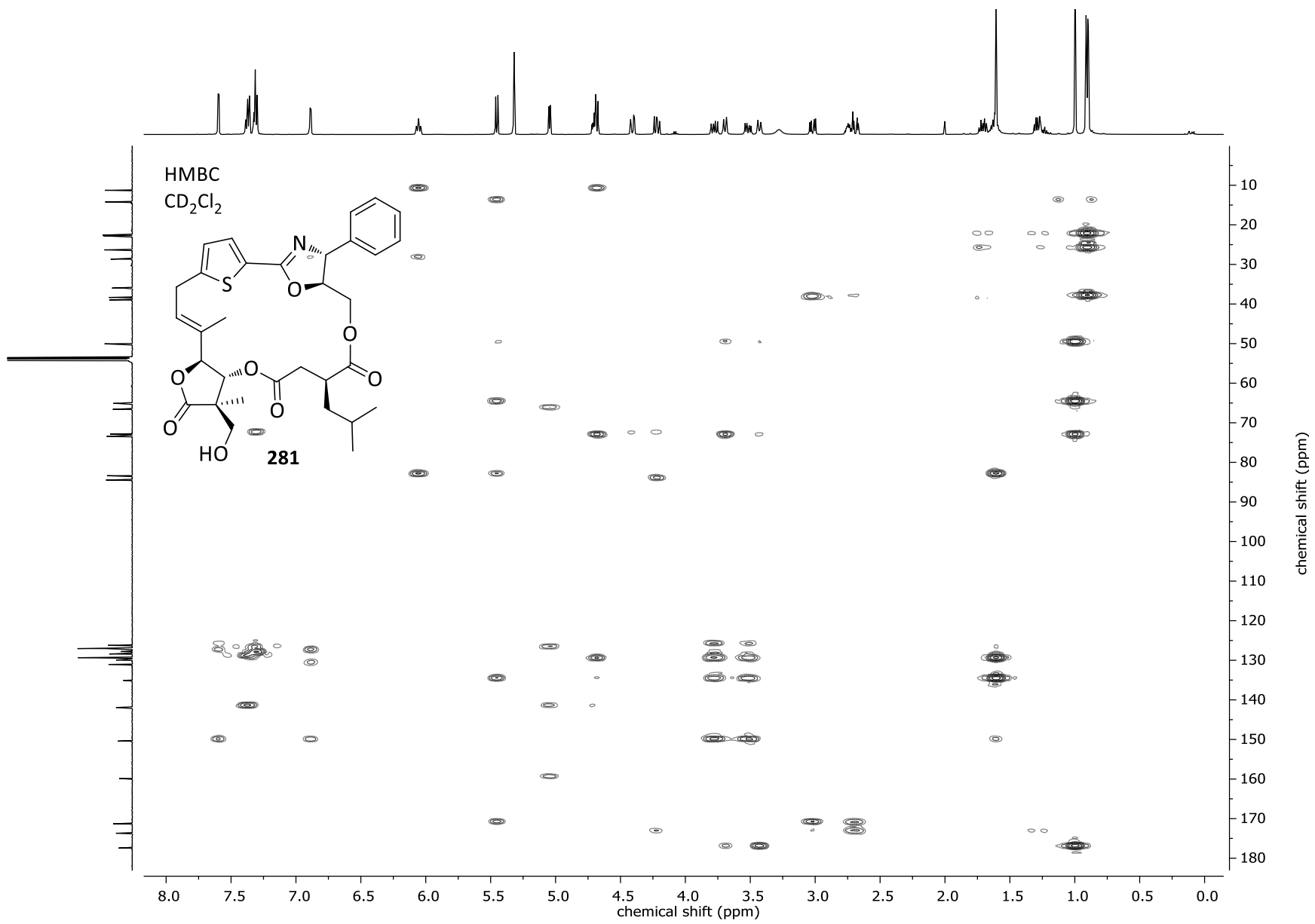




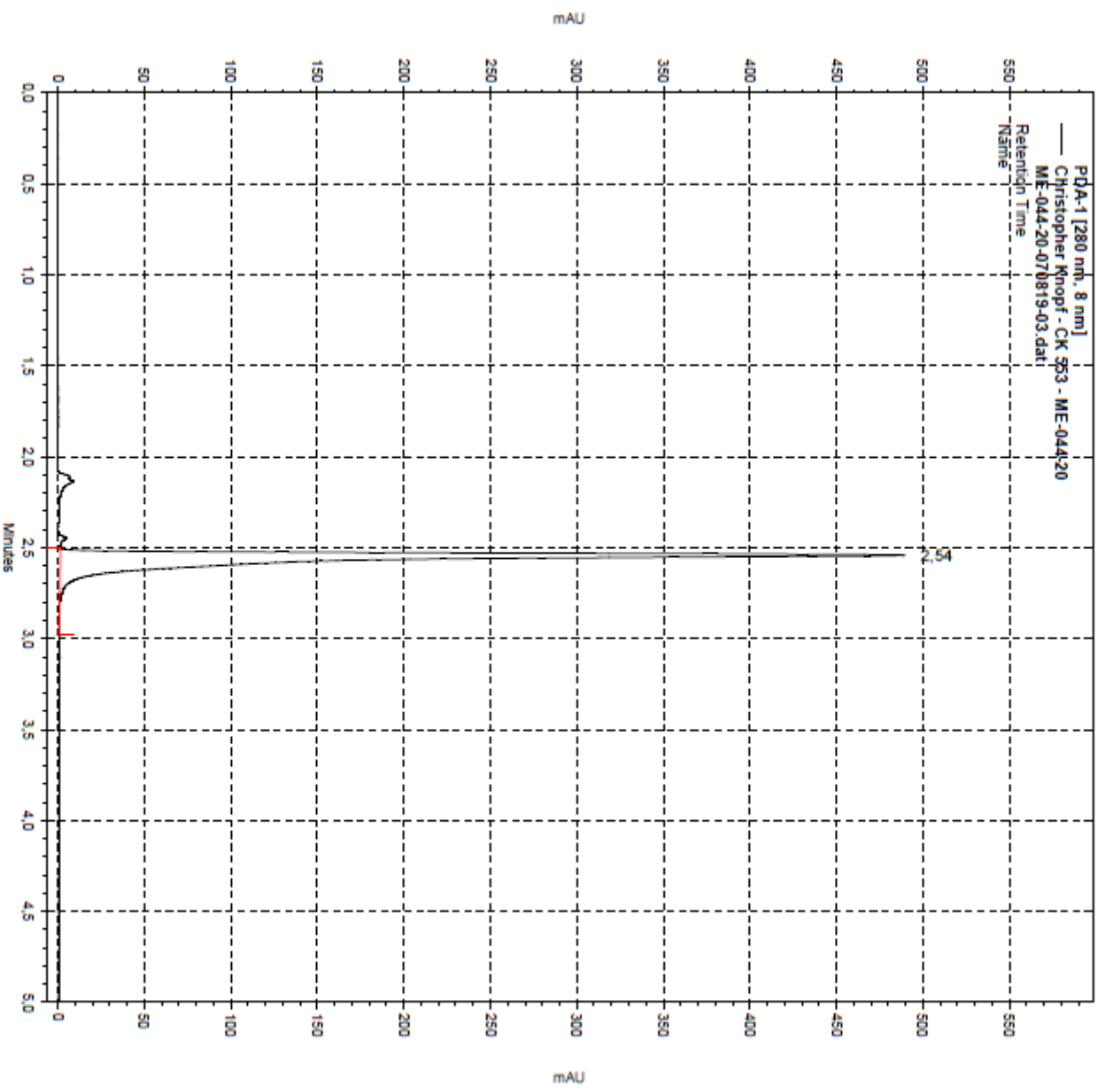








Christopher Knopf - CK-553 - ME-044-20 auf Knauer Eurospher II 100-2 C18P; 2µm; 2,0 x 100mm - 280nm



8 Literaturverzeichnis

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *88*, 253–256.
- [2] a) I. Shin, S. Hong, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14246–14249; b) P. S. Baran, C. A. Guerrero, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5628–5629; c) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634; d) A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* **1977**, *196*, 1410–1420; e) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145–178; f) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675–5677; g) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849; h) W. H. Perkin, *J. Chem. Soc., Trans.* **1904**, *85*, 654–671; i) E. Fischer, *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 799–805.
- [3] a) D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4985–4988; b) D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4898–4901.
- [4] a) N. T. Kenton, D. Adu-Ampratwum, A. A. Okumu, P. McCarron, J. Kilcoyne, F. Rise, A. L. Wilkins, C. O. Miles, C. J. Forsyth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 810–813; b) Z. Zhang, J. Wang, J. Li, F. Yang, G. Liu, W. Tang, W. He, J.-J. Fu, Y.-H. Shen, A. Li, W.-D. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5558–5567; c) U. Osorio-Nieto, L. Y. Vázquez-Amaya, H. Höpfl, L. Quintero, F. Sartillo-Piscil, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *16*, 77–88; d) M. E. Maier, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105–1124; e) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044.
- [5] O. Diels, K. Alder, *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.
- [6] G. Wittig, G. Geissler, *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57.
- [7] H. C. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694–5695.
- [8] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [9] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567–2568.
- [10] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
- [11] a) D. Roy, Y. Uozumi, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 602–625; b) A. Biffis, P. Centomo, A. Del Zotto, M. Zecca, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2249–2295.
- [12] a) O. M. Ogba, N. C. Warner, D. J. O'Leary, R. H. Grubbs, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4510–4544; b) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450.
- [13] a) S. Prévost, K. Thai, N. Schützenmeister, G. Coulthard, W. Erb, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 504–507; b) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167–178; c) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660; d) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716–4739; e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267–9331; f) M. J. Gaunt, C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8–27.

- [14] D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4177–4191.
- [15] D. H. R. Barton, *Experientia* **1950**, *6*, 316–320.
- [16] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781–853; b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797–869.
- [17] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [18] a) M. M. Zhang, Y. Wang, E. L. Ang, H. Zhao, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 963–987; b) Q.-W. Zhang, L.-G. Lin, W.-C. Ye, *Chin. Med.* **2018**, *13*, 20.
- [19] A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9592–9628.
- [20] A. Kossel, *Arch. Physiol.* **1891**, 181–186.
- [21] R. A. Maplestone, M. J. Stone, D. H. Williams, *Gene* **1992**, *115*, 151–157.
- [22] a) D. Camp, A. Garavelas, M. Campitelli, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1370–1382; b) D. A. Dias, S. Urban, U. Roessner, *Metabolites* **2012**, *2*, 303–336; c) B. B. Mishra, V. K. Tiwari, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4769–4807; d) G. M. Cragg, D. J. Newman, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 7–24; e) A. G. Atanasov, B. Waltenberger, E.-M. Pferschy-Wenzig, T. Linder, C. Wawrosch, P. Uhrin, V. Temml, L. Wang, S. Schwaiger, E. H. Heiss, J. M. Rollinger, D. Schuster, J. M. Breuss, V. Bochkov, M. D. Mihovilovic, B. Kopp, R. Bauer, V. M. Dirsch, H. Stuppner, *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 1582–1614; f) A. L. Harvey, *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 894–901.
- [23] a) Y. Yan, Q. Liu, S. E. Jacobsen, Y. Tang, *EMBO Rep.* **2018**, *19*; b) C. L. Cantrell, F. E. Dayan, S. O. Duke, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1231–1242; c) M. J. Rice, M. Legg, K. A. Powell, *Pestic. Sci.* **1998**, *52*, 184–188.
- [24] a) H. Reichenbach, G. Höfle in *Drug Discovery from Nature* (Eds.: S. Grabley, R. Thiericke), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, **2000**, pp. 149–179; b) H. Reichenbach, G. Höfle, *Biotechnol. Adv.* **1993**, *11*, 219–277; c) H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149–156.
- [25] B. Nan, D. R. Zusman, *Annual Review of Genetics* **2011**, *45*, 21–39.
- [26] H. Reichenbach, *Environ. Microbiol.* **1999**, *1*, 15–21.
- [27] M. Dworkin, *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 70–102.
- [28] H. Reichenbach, *Film C 893*, "Swarm Development and Morphogenesis in Myxobacteria - *Archangium*, *Myxococcus*, *Chondrococcus*, *Chondromyces*", Institut für den Wissenschaftlichen Film (Göttingen) (Ed.), **1965**, can be found under <https://doi.org/10.3203/IWF/C-893eng>. 14.10.2019 8:02 Uhr.
- [29] D. Kaiser, *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, *1*, 45–54.
- [30] a) J. Pérez, A. Castañeda-García, H. Jenke-Kodama, R. Müller, J. Muñoz-Dorado, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 15950–15955; b) S. Schneiker, O. Perlova, O. Kaiser, K. Gerth, A. Alici, M. O. Altmeyer, D. Bartels, T. Bekel, S. Beyer, E. Bode, H. B. Bode, C. J. Bolten, J. V. Choudhuri, S. Doss, Y. A. Elnakady, B. Frank, L. Gaigalat, A. Goesmann, C. Groeger, F. Gross, L. Jelsbak, L. Jelsbak, J.

- Kalinowski, C. Kegler, T. Knauber, S. Konietzny, M. Kopp, L. Krause, D. Krug, B. Linke, T. Mahmud, R. Martinez-Arias, A. C. McHardy, M. Merai, F. Meyer, S. Mormann, J. Muñoz-Dorado, J. Perez, S. Pradella, S. Rachid, G. Raddatz, F. Rosenau, C. Rückert, F. Sasse, M. Scharfe, S. C. Schuster, G. Suen, A. Treuner-Lange, G. J. Velicer, F.-J. Vorhölter, K. J. Weissman, R. D. Welch, S. C. Wenzel, D. E. Whitworth, S. Wilhelm, C. Wittmann, H. Blöcker, A. Pühler, R. Müller, *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 1281–1289.
- [31] a) E. V. Koonin, Y. I. Wolf, *Nucleic Acids Res.* **2008**, *36*, 6688–6719; b) K. T. Konstantinidis, J. M. Tiedje, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 3160–3165.
- [32] S. Huntley, K. Wuichet, L. Sjøgaard-Andersen in *Myxobacteria* (Ed.: Z. Yang), Caister Academic Press, Norfolk (UK), **2014**, pp. 31–50.
- [33] K. Han, Z.-f. Li, R. Peng, L.-p. Zhu, T. Zhou, L.-g. Wang, S.-g. Li, X.-b. Zhang, W. Hu, Z.-h. Wu, N. Qin, Y.-z. Li, *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 2101.
- [34] K. I. Mohr, *Microorganisms* **2018**, *6*, 84–107.
- [35] K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233–253.
- [36] H. B. Bode, H. Irschik, S. C. Wenzel, H. Reichenbach, R. Müller, G. Höfle, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1203–1206.
- [37] C. Fu, A. Sikandar, J. Donner, N. Zaburanyi, J. Herrmann, M. Reck, I. Wagner-Döbler, J. Koehnke, R. Müller, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1–9.
- [38] T. Schmidt, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1063–1066.
- [39] R. Jansen, H. Irschik, V. Huch, D. Schummer, H. Steinmetz, M. Bock, T. Schmidt, A. Kirschning, R. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 1284–1289.
- [40] J. Donner, M. Reck, S. Bergmann, A. Kirschning, R. Müller, I. Wagner-Döbler, *srep*, *6*, 29677.
- [41] D. B. Jump, M. Torres-Gonzales, L. K. Olsen, *Biochemical Pharmacology* **2011**, *81*, 649–660.
- [42] K. Gerth, N. Bedorf, H. Irschik, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 23–31.
- [43] S. Abel, D. Faber, O. Hüter, B. Giese, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2522–2523.
- [44] J. Held, T. Gebru, M. Kalesse, R. Jansen, K. Gerth, R. Müller, B. Mordmüller, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 6378–6384.
- [45] N. Rahn, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 597–599.
- [46] K. Gerth, H. Steinmetz, G. Höfle, R. Jansen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 600–602.
- [47] P. Li, J. Li, F. Arikan, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429–2444.
- [48] P. Li, J. Li, F. Arikan, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11678–11679.

- [49] D. Menche, J. Hassfeld, F. Arikan, R. Jansen, H. Irschik, WO 2008142046 A1, **2008**.
- [50] D. Menche, F. Arikan, O. Perlova, N. Horstmann, W. Ahlbrecht, S. C. Wenzel, R. Jansen, H. Irschik, R. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14234–14243.
- [51] H. Irschik, D. Schummer, G. Höfle, H. Reichenbach, H. Steinmetz, R. Jansen, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1060–1063.
- [52] G. Höfle, H. Reichenbach, H. Irschik, D. Schummer, DE 19630980 A1, **1996**.
- [53] M. R. Reboll, B. Ritter, F. Sasse, J. Niggemann, R. Frank, M. Nourbakhsh, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 409–415.
- [54] J. Niggemann, N. Bedorf, U. Flörke, H. Steinmetz, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 5013–5018.
- [55] L. Vetcher, H. G. Menzella, T. Kudo, T. Motoyama, L. Katz, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 3734–3736.
- [56] P. Knauth, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1182–1190.
- [57] G. Höfle, H. Steinmetz, K. Gerth, H. Reichenbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *1991*, 941–945.
- [58] a) K. J. Weissman, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1276–1295; b) J. Herrmann, A. A. Fayad, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 135–160; c) M. Nett, G. M. König, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1245–1261.
- [59] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [60] a) J. Diez, J. P. Martinez, J. Mestres, F. Sasse, R. Frank, A. Meyerhans, *Microb. Cell Fact.* **2012**, *11*, 1–3; b) E. Kellenberger, A. Hofmann, R. J. Quinn, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1483–1492.
- [61] S. Rizzo, H. Waldmann, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4621–4639.
- [62] H. van Hattum, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11853–11859.
- [63] S. Wetzal, R. S. Bon, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800–10826.
- [64] S. Wetzal, R. S. Bon, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10990–11018.
- [65] a) R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878; b) R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002; c) K. Grabowski, K.-H. Baringhaus, G. Schneider, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 892–904.
- [66] M. E. Maier, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5302–5343.
- [67] C. J. O' Connor, H. S. G. Beckmann, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444–4456.
- [68] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329–8351.
- [69] a) L. M. Lima, E. J. Barreiro, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23–49; b) G. A. Patani, E. J. LaVoie, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147–3176.

- [70] K. C. Morrison, P. J. Hergenrother, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 6–14.
- [71] a) D. Camp, R. A. Davis, M. Campitelli, J. Ebdon, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 72–81; b) I. D. Jenkins, F. Lacrampe, J. Ripper, L. Alcaraz, P. van Le, G. Nikolakopoulos, P. de Almeida Leone, R. H. White, R. J. Quinn, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1304–1313.
- [72] a) P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433–440; b) P. A. Wender, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7529–7550; c) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
- [73] a) D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325–2333; b) K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 560–563; c) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671–1673; d) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567–1569; e) K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014–2045.
- [74] a) R. L. Bai, K. D. Paull, C. L. Herald, L. Malspeis, G. R. Pettit, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 15882–15889; b) Y. Hirata, D. Uemura, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701–710.
- [75] F. Y. F. Lee, R. Borzilleri, C. R. Fairchild, A. Kamath, R. Smykla, R. Kramer, G. Vite, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, *63*, 157–166.
- [76] U. S. Food & Drug Administration, "Drug Approval Package: *Ixempra (Ixabepilone) Injection*", **2007**, can be found under https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022065TOC.cfm. 14.10.2109 8:01 Uhr.
- [77] a) Eisai Co. Ltd., *Pressemitteilung*, "Eisai announces Canadian approval of its anticancer agent *Halaven™*", **2011**, can be found under <https://www.eisai.com/news/news201179.html>. 14.10.2019 08:25 Uhr; b) European Medicines Agency, "European public assessment report (EPAR) for *Halaven*", **2011**, can be found under <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/halaven>. 14.10.2019 08:30 Uhr; c) U. S. Food & Drug Administration, "Drug Approval Package: *Halaven (eribulin mesylate) Injection*", **2010**, can be found under https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/201532s000_halaven_TOC.cfm. 14.10.2019 8:13 Uhr.
- [78] C. L. Osgood, M. K. Chuk, M. R. Theoret, L. Huang, K. He, L. Her, P. Keegan, R. Pazdur, *Clin. Cancer Res.* **2017**, *23*, 6384–6389.
- [79] S. Dreisigacker, *Dissertation*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2012**.
- [80] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
- [81] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat Protoc* **2007**, *2*, 2451–2458.
- [82] A. V. Afonin, I. A. Ushakov, D. V. Pavlov, A. V. Ivanov, A. I. Mikhaleva, *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, 685–692.

- [83] S. Thiede, P. R. Wosniok, D. Herkommer, T. Debnar, M. Tian, T. Wang, M. Schrempp, D. Menche, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3300–3320.
- [84] a) S. Thiede, P. R. Wosniok, D. Herkommer, A.-C. Schulz-Fincke, M. Gütschow, D. Menche, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3964–3967; b) D. Herkommer, S. Thiede, P. R. Wosniok, S. Dreisigacker, M. Tian, T. Debnar, H. Irschik, D. Menche, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4086–4089.
- [85] T. Debnar, *Dissertation*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2013**.
- [86] T. Debnar, T. Wang, D. Menche, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2774–2777.
- [87] T. Debnar, S. Dreisigacker, D. Menche, *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 725–727.
- [88] D. Herkommer, B. Schmalzbauer, D. Menche, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 456–467.
- [89] a) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 65–72; b) T. Takahashi, D. R. Swanson, E.-i. Negishi, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 623–626; c) E.-i. Negishi, F. E. Cederbaum, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829–2832; d) E. Negishi, S. J. Holmes, J. M. Tour, J. A. Miller, F. E. Cederbaum, D. R. Swanson, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3336–3346.
- [90] E. C. Shuter, H. Duong, C. A. Hutton, M. D. McLeod, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3183–3189.
- [91] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521–522.
- [92] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.
- [93] T. Wang, *Dissertation*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **2014**.
- [94] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.
- [95] S. Kiyooka, K. A. Shahid, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1537–1542.
- [96] a) M. Luyten, S. Müller, B. Herzog, R. Keese, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1250–1254; b) K. Prantz, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 485–506.
- [97] M. T. Crimmins, P. J. McDougall, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 591–594.
- [98] I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891–14899.
- [99] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486.
- [100] a) H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 448–451; b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547; c) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; d) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [101] a) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165–185; b) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660; c) S. L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4537–4538.
- [102] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [103] a) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812–2814; b) C. Hartmann, V. Meyer, *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1727–1732.

- [104] Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, I. Noda, N. Nakajima, N. Kakusawa, T. Hamada, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2184–2195.
- [105] a) D. J. Ager, *Synthesis* **1984**, 384–398; b) L. F. van Staden, D. Gravestock, D. J. Ager, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195–200.
- [106] a) Y. Du, X. Lu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6463–6465; b) J.-i. Hibino, T. Okazoe, K. Takai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5579–5580.
- [107] a) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613; b) S. H. Pine, R. J. Pettit, G. D. Geib, S. G. Cruz, C. H. Gallego, T. Tijerina, R. D. Pine, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212–1216.
- [108] a) K. Clauss, H. Bestian, *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1962**, *654*, 8–19; b) A. B. Smith, I. G. Safonov, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12426–12427; c) N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392–6394.
- [109] a) G. E. Keck, E. P. Boden, M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 896–906; b) J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067–1068.
- [110] M. J. Burk, F. Bienewald, M. Harris, A. Zanotti-Gerosa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1931–1933.
- [111] D. Herkommer, *Dissertation*, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2015**.
- [112] S. Thiede, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2017**.
- [113] P. R. Wosniok, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2018**.
- [114] a) S. Katukojvala, K. N. Barlett, S. D. Lotesta, L. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15348–15349; b) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807.
- [115] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- [116] a) Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780; b) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [117] U. M. Lindström, B. Olofsson, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9273–9276.
- [118] B. Olofsson, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8574–8583.
- [119] A. Paquet, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 976–980.
- [120] J.-C. Shi, X. Zeng, E.-i. Negishi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1825–1828.
- [121] C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719–2724.
- [122] T. Ishiyama, J. Takagi, Y. Yonekawa, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1103–1106.

- [123] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- [124] Z. J. Wang, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3006–3009.
- [125] T. P. Curran, M. T. Keaney, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9068–9069.
- [126] T. Ashkenazi, D. Pinkert, A. Nudelman, A. Widberg, B. Wexler, V. Wittenbach, D. Flint, A. Nudelman, *Pest. Manag. Sci.* **2007**, *63*, 974–1001.
- [127] M. S. Hoekstra, D. M. Sobieray, M. A. Schwindt, T. A. Mulhern, T. M. Grote, B. K. Huckabee, V. S. Hendrickson, L. C. Franklin, E. J. Granger, G. L. Karrick, *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 26–38.
- [128] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- [129] M. Tian, *Postdoktoraler Abschlussbericht*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2014**.
- [130] G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, L. Malpezzi, A. Mele, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3487–3489.
- [131] K. A. Scheidt, H. Chen, B. C. Follows, S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436–6437.
- [132] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397–4398.
- [133] J.-P. Lellouche, P. Lafargue, P. Guenot, *Heterocycles* **1995**, *41*, 947.
- [134] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [135] A. Trzeciak, W. Bannwarth, *Synthesis* **1996**, *1996*, 1433–1434.
- [136] I. Shiina, T. Katoh, S. Nagai, M. Hashizume, *Chem. Rec.* **2009**, *9*, 305–320.
- [137] I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535–7539.
- [138] I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822–1830.
- [139] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- [140] a) C. Wei, J. Ling, H. Shen, Q. Zhu, *Molecules* **2014**, *19*, 8067–8079; b) K. Venkatesan, K. V. Srinivasan, *Arkivoc* **2008**, 302; c) S. K. Cherian, P. Kumar, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 982–987.
- [141] A. Picó, A. Moyano, *Arkivoc* **2006**, *2007*, 132.
- [142] E. J. Corey, J. O. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906–1908.
- [143] Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353–1406.
- [144] E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297–368.

- [145] Y.G. Gololobov, I. N. Zhmurova, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437–472.
- [146] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646.
- [147] S. Higashibayashi, K. Shinko, T. Ishizu, K. Hashimoto, H. Shirahama, M. Nakata, *Synlett* **2000**, 1306–1308.
- [148] P. Bravo, V. Montanari, G. Resnati, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6093–6094.
- [149] M. Altuna-Urquijo, A. Gehre, S. P. Stanforth, B. Tarbit, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 975–984.
- [150] D. V. Trukhin, I. Y. Bagryanskaya, Y. V. Gatilov, T. V. Mikhalina, O. Y. Rogozhnikova, T. I. Troitskaya, V. M. Tormyshev, *Synlett* **2005**, 2072–2076.
- [151] R. C. Reid, M.-K. Yau, R. Singh, J. K. Hamidon, J. Lim, M. J. Stoermer, D. P. Fairlie, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8459–8470.
- [152] G. Theilig, *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 96–109.
- [153] J. P. Martinez, B. Hinkelmann, E. Fleta-Soriano, H. Steinmetz, R. Jansen, J. Diez, R. Frank, F. Sasse, A. Meyerhans, *Microb. Cell Fact.* **2013**, *12*, 1–9.
- [154] A. Aszalos, A. Bax, N. Burlinson, P. Roller, C. McNeal, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1699–1713.
- [155] a) P. Kleiner, W. Heydenreuter, M. Stahl, V. S. Korotkov, S. A. Sieber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1396–1401; b) H. Guo, Z. Li, *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 1585–1591; c) E. Smith, I. Collins, *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 159–183; d) L. Dubinsky, B. P. Krom, M. M. Meijler, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 554–570; e) J. Das, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4405–4417; f) A. Singh, E. R. Thornton, F. H. Westheimer, *J. Biol. Chem.* **1962**, *237*, PC3006-PC3008.
- [156] Z. Li, P. Hao, L. Li, C. Y. J. Tan, X. Cheng, G. Y. J. Chen, S. K. Sze, H.-M. Shen, S. Q. Yao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8551–8556.
- [157] A. Armstrong, I. Brackenridge, R. F.W. Jackson, J. M. Kirk, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2483–2486.
- [158] K. Takeda, A. Akiyama, H. Nakamura, S.-i. Takizawa, Y. Mizuno, H. Takayanagi, Y. Harigaya, *Synthesis* **1994**, 1063–1066.
- [159] a) K. Ziegler, G. Schenck, E. W. Krockow, A. Siebert, A. Wenz, H. Weber, *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1942**, *551*, 1–79; b) A. Wohl, *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1919**, *52*, 51–63.
- [160] C. Djerassi, *Chem. Rev.* **1948**, *43*, 271–317.
- [161] G. F. Bloomfield, *J. Chem. Soc.* **1944**, 114–120.
- [162] J. Adam, P. A. Gosselain, P. Goldfinger, *Nature* **1953**, *171*, 704–705.
- [163] a) S. Wolfe, D. V. C. Awang, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 1384–1400; b) J. H. Incremona, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 627–634; c) C. Walling, A. L. Rieger, D. D. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3129–3134; d) C. Walling, A. L. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3134–3136; e) G. A. Russell, K. M. Desmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3139–3141; f) G. A. Russell, C.

- DeBoer, K. M. Desmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 365–366; g) G. A. Russell, C. DeBoer, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3136–3139; h) R. E. Pearson, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 354–355.
- [164] a) D. R. Williams, P. D. Lowder, Y.-G. Gu, D. A. Brooks, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331–334; b) Y. Hori, Y. Nagano, H. Uchiyama, Y. Yamada, H. Taniguchi, *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 73–76.
- [165] a) A. J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M. J. Reno, D. R. Williams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165–1168; b) N. Zhao, Y.-L. Wang, J.-Y. Wang, *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, *52*, 535–538.
- [166] a) G. S. Minhas, D. S. Pilch, J. E. Kerrigan, E. J. LaVoie, J. E. Rice, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3891–3895; b) T. Doi, M. Yoshida, K. Shin-ya, T. Takahashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4165–4167.
- [167] S. K. Chattopadhyay, J. Kempson, A. McNeil, G. Pattenden, M. Reader, D. E. Rippon, D. Waite, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2415–2428.
- [168] H. Dehmlow, B. Kuhn, R. Masciadri, N. Panday, H. Ratni, M. Blake Wright, US 2005/0215577 A 1, **2005**.
- [169] M. Lewy, *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2192–2196.
- [170] M. Lewy, *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 2576–2580.
- [171] F. O. Blümlein, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2578–2581.
- [172] A. Hantzsch, J. H. Weber, *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 3118–3132.
- [173] a) J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, *J. Chem. Soc.* **1947**, 96–102; b) S. S. Minovici, *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 2097–2106; c) F. R. Japp, T. S. Murray, *J. Chem. Soc., Trans.* **1893**, *63*, 469–474.
- [174] J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, *J. Chem. Soc.* **1953**, 93.
- [175] D. Davidson, M. Weiss, M. Jelling, *J. Org. Chem.* **1937**, *02*, 328–334.
- [176] H. Brederbeck, G. Theilig, *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 88–96.
- [177] a) H. Brederbeck, R. Gompper, F. Reich, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 723–736; b) H. Brederbeck, R. Gompper, R. Bangert, H. Herlinger, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 269; c) H. Brederbeck, R. Gompper, H. Wild, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1351–1352.
- [178] I. J. Turchi, M. J. S. Dewar, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 389–437.
- [179] a) M. A. Honey, R. Pasceri, W. Lewis, C. J. Moody, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1396–1405; b) J. M. Fevig, D. J. Pinto, Q. Han, M. L. Quan, J. R. Pruitt, I. C. Jacobson, Galemme, Jr, Robert A., S. Wang, M. J. Orwat, L. L. Bostrom, R. M. Knabb, P. C. Wong, P. Y.S. Lam, R. R. Wexler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 641–645.
- [180] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- [181] G. A. Wiley, R. L. Hershkowitz, B. M. Rein, B. C. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 964–965.

- [182] F. Diederich, C. Baumgartner, L. Brändli, *Heterocycles* **2008**, *76*, 401.
- [183] a) M. J. Schnermann, F. A. Romero, I. Hwang, E. Nakamaru-Ogiso, T. Yagi, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11799–11807; b) L. A. Paquette, C. M. Rayner, A. M. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4078–4079.
- [184] a) B. Iddon, *Heterocycles* **1985**, *23*, 417; b) N. J. Curtis, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4038–4040.
- [185] D. J. Chadwick, R. I. Ngochindo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 481.
- [186] H. Giesemann, G. Hälschke, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 92–98.
- [187] K. L. Kirk, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4381–4383.
- [188] a) P. Sieber, B. Riniker, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6031–6034; b) G. Losse, U. Krychowski, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4121–4124.
- [189] Y. Zhou, Y. Gong, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6092–6099.
- [190] D. A. Shirley, P. W. Alley, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4922–4927.
- [191] J. M. Lázaro Martínez, P. N. Romasanta, A. K. Chattah, G. Y. Buldain, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3208–3213.
- [192] a) B. Zacharie, G. Attardo, N. Barriault, C. Penney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2925–2929; b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.
- [193] a) J. Luo, I. Larrosa, *ChemSusChem* **2017**, *10*, 3317–3332; b) Q. Liu, L. Wu, R. Jackstell, M. Beller, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5933.
- [194] S. F. Martin, P. W. Zinke, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6600–6606.
- [195] a) S. Sahli, B. Stump, T. Welti, W. B. Schweizer, F. Diederich, D. Blum-Kaelin, J. D. Aebi, H.-J. Böhm, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 707–730; b) J.-W. Kim, S. M. Abdelaal, L. Bauer, N. E. Heimer, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 611–620; c) A. J. Carpenter, D. J. Chadwick, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2351–2358; d) J. F. King, T. M.-L. Lee, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 356–361; e) J. Volkman, K. M. Nicholas, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3368–3376; f) J. Dong, S. Chen, R. Li, W. Cui, H. Jiang, Y. Ling, Z. Yang, W. Hu, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 605–615.
- [196] C. Madsen, A. A. Jensen, T. Liljefors, U. Kristiansen, B. Nielsen, C. P. Hansen, M. Larsen, B. Ebert, B. Bang-Andersen, P. Krogsgaard-Larsen, B. Frølund, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4147–4161.
- [197] G. Ferard, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 891–896.
- [198] a) E. Dalcanale, F. Montanari, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567–569; b) B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [199] a) B. Kusebauch, N. Brendel, H. Kirchner, H.-M. Dahse, C. Hertweck, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 2284–2288; b) T. L. Schneider, C. T. Walsh, S. E. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11272–11273.

- [200] R. J. W. Cremllyn, R. Hornby, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 120.
- [201] K. Konuki, H. Nagai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1581–1589.
- [202] a) H. Waldmann, T.-S. Hu, S. Renner, S. Menninger, R. Tannert, T. Oda, H.-D. Arndt, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6573–6577; b) H. Waldmann, T.-S. Hu, S. Renner, S. Menninger, R. Tannert, T. Oda, H.-D. Arndt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6473–6477; c) B. Nosse, A. Schall, W. B. Jeong, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1869–1874.
- [203] a) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554; b) S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414–7415.
- [204] a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [205] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [206] a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508–524; b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519.
- [207] a) E.-i. Negishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233–257; b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348.
- [208] a) H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013–2030; b) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910–3912; c) J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662–13663; d) J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945; e) M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099–10100.
- [209] C. L. McMullin, N. Fey, J. N. Harvey, *Dalton. Trans.* **2014**, *43*, 13545–13556.
- [210] F. Barrios-Landeros, B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8141–8154.
- [211] a) A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics* **1998**, *17*, 954–959; b) C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531–9541; c) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009–3013; d) C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375–8384; e) P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287–291.
- [212] C. Amatore, F. Pflüger, *Organometallics* **1990**, *9*, 2276–2282.
- [213] a) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1232–1233; b) J. M. Brown, P. J. Guiry, *Inorganica Chimica Acta* **1994**, *220*, 249–259; c) M. J. Calhorda, J. M. Brown, N. A. Cooley, *Organometallics* **1991**, *10*, 1431–1438; d) J. J. Low, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8321–8322; e) A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933–4941.
- [214] a) C. Liu, Q. Ni, F. Bao, J. Qiu, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1260; b) A. Suzuki, *Chem. Commun.* **2005**, 4759–4763; c) G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151–8156; d) T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207–210; e) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–519.
- [215] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539.

- [216] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.
- [217] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492–2503.
- [218] A. A. Thomas, S. E. Denmark, *Science* **2016**, *352*, 329–332.
- [219] a) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7506–7515; b) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362–7370.
- [220] a) M. A. Ortuño, A. Lledós, F. Maseras, G. Ujaque, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3132–3138; b) C. F. R. A. C. Lima, A. S. M. C. Rodrigues, V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, L. M. N. B. F. Santos, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1291–1302; c) C. M. Nunes, A. L. Monteiro, *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1443–1447; d) R. Glaser, N. Knotts, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 1295–1304; e) A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298–9307; f) K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470; g) T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034–5037; h) N. Miyaoura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Sato, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314–321.
- [221] a) C. Amatore, G. Le Duc, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082–10093; b) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1379–1382; c) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1408–1411; d) A. F. Schmidt, A. A. Kurokhtina, E. V. Larina, *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1573–1574; e) B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116–2119; f) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321; g) N. Miyaoura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972–980.
- [222] M. Shimizu, Y. Tomioka, I. Nagao, T. Hiyama, *Synlett* **2009**, 3147–3150.
- [223] M. Kuriyama, M. Shinozawa, N. Hamaguchi, S. Matsuo, O. Onomura, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5921–5928.
- [224] S. W. McDaniel, C. M. Keyari, K. C. Rider, N. R. Natale, P. Diaz, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5656–5658.
- [225] J. R. Schmink, M. T. Tudge, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 15–20.
- [226] a) A. Raghavanpillai, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 194–201; b) S. Langle, M. Abarbri, A. Duchêne, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9255–9258.
- [227] a) B. Tao, D. W. Boykin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4955–4957; b) Y. Hoshino, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3008–3010.
- [228] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555–1564.
- [229] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586–3587.
- [230] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387–3388.
- [231] F. Ozawa, T. Hidaka, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Journal of Organometallic Chemistry* **1987**, *330*, 253–263.

- [232] a) H. Yoshida, Y. Yamaryo, J. Ohshita, A. Kunai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1541–1544; b) J. P. Parrish, Y. C. Jung, R. J. Floyd, K. W. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7899–7902.
- [233] C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakmini, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829–6836.
- [234] a) F. Barrios-Landeros, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6944–6945; b) E. Galardon, S. Ramdeehul, J. M. Brown, A. Cowley, K. K. Hii, A. Jutand, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1838–1841; c) E. Galardon, S. Ramdeehul, J. M. Brown, A. Cowley, K. K. Hii, A. Jutand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1760–1763.
- [235] J. Hartwig, *Synlett* **2006**, 1283–1294.
- [236] W. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5575–5578.
- [237] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028.
- [238] a) M. W. Hooper, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2861–2873; b) R. Kuwano, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6479–6486.
- [239] a) N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 541–555; b) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473–1478.
- [240] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534.
- [241] Max Schönenbroicher, *Bachelorarbeit*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2018**.
- [242] H. Finkelstein, *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 1528–1532.
- [243] a) S. Ge, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12837–12841; b) D. Zhao, J. You, C. Hu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466–5492.
- [244] M. Schnürch, R. Flasik, A. F. Khan, M. Spina, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283–3307.
- [245] N. Primas, A. Bouillon, J.-C. Lancelot, H. El-Kashef, S. Rault, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5739–5746.
- [246] J. Tan, Y. Chen, H. Li, N. Yasuda, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8871–8876.
- [247] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473.
- [248] a) N. Marion, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440–1449; b) C. S. Linniger, E. Herdtweck, S. W. Hoffmann, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *J. Mol. Struct.* **2008**, *890*, 192–197; c) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195–15201; d) A. K. d. K. Lewis, S. Caddick, F. G. N. Cloke, N. C. Billingham, P. B. Hitchcock, J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10066–10073; e) R. Jackstell, M. Gómez Andreu, A. Frisch, K. Selvakumar, A. Zapf, H. Klein, A. Spannenberg, D. Röttger, O. Briel, R. Karch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1028–1031; f) R. Jackstell, M. Gómez Andreu, A. Frisch, K. Selvakumar, A. Zapf, H. Klein, A. Spannenberg, D. Röttger, O. Briel, R. Karch, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 986–989; g) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3690–

- 3693; h) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3818–3821.
- [249] M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686–6687.
- [250] a) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3236–3244; b) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2701–2716; c) F. Rataboul, A. Zapf, R. Jackstell, S. Harkal, T. Riermeier, A. Monsees, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2983–2990; d) A. Köllhofer, T. Pullmann, H. Plenio, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1086–1088; e) A. Köllhofer, T. Pullmann, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056–1058; f) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315–4317; g) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 4153–4155.
- [251] a) S. W. Hadebe, S. Sithebe, R. S. Robinson, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4277–4282; b) A. Cohen, M. D. Crozet, P. Rathelot, P. Vanelle, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1736; c) G. W. Kabalka, L.-L. Zhou, A. Naravane, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6887–6889; d) G. W. Kabalka, M. Al-Masum, A. R. Mereddy, E. Dadush, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1133–1136; e) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2973–2976; f) C. G. Blettner, W. A. König, W. Stenzel, T. Schotten, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3885–3890; g) M. Larhed, G. Lindeberg, A. Hallberg, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8219–8222; h) M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582–9584.
- [252] X. Ma, S. Liu, Y. Liu, G. Gu, C. Xia, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 25068.
- [253] a) S. S. van Berkel, M. B. van Eldijk, J. C. M. van Hest, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8968–8989; b) M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3168–3178.
- [254] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007–2010.
- [255] F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. van Halbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686–2695.
- [256] E. Saxon, J. I. Armstrong, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2141–2143.
- [257] B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1939–1941.
- [258] B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 9–12.
- [259] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788–798.
- [260] J. Morales-Serna, A. Vera, E. Paleo, E. García-Ríos, R. Gaviño, G. García de la Mora, J. Cárdenas, *Synthesis* **2010**, 4261–4267.
- [261] P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Somerset, Hoboken, New Jersey. 5th ed., **2014**.
- [262] R. Yanada, N. Negoro, K. Bessho, K. Yanada, *Synlett* **1995**, 1261–1263.
- [263] a) Y.-C. Xu, A. Bizuneh, C. Walker, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 455–458; b) Y.-C. Xu, A. Bizuneh, C. Walker, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9086–9089; c) T. J. Morley, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9430–9437.

- [264] a) B. C. Ranu, S. K. Guchhait, M. Saha, *J. Indian Chem. Soc.* **1999**, *76*, 547–550; b) N. J. Bennett, J. C. Procter, G. Pattenden, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6216–6231.
- [265] a) R. Kaul, Y. Brouillette, Z. Sajjadi, K. A. Hansford, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6131–6133; b) Y.-q. Wu, D. C. Limburg, D. E. Wilkinson, M. J. Vaal, G. S. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2847–2849.
- [266] P. Ruggli, *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1912**, *392*, 92–100.
- [267] K. Ziegler, H. Eberle, H. Ohlinger, *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1933**, *504*, 94–130.
- [268] a) A. Parenty, X. Moreau, G. Niel, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1–PR40; b) C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 251–253.
- [269] S. J. Miller, S.-H. Kim, Z.-R. Chen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108–2109.
- [270] a) P. J. Mohr, R. L. Halcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1712–1713; b) S. R. Chemler, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2695–2698.
- [271] X. Geng, M. L. Miller, S. Lin, I. Ojima, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3733–3736.
- [272] R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1912–1915.
- [273] a) D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100–6101; b) D. B. Werz, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6315–6318; c) A. E. Greene, C. Le Drian, P. Crabbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7583–7584; d) N. Finch, J. J. Fitt, I. H. Hsu, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 206–215.
- [274] P. A. Roethle, I. T. Chen, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960–8961.
- [275] S. Scheeff, D. Menche, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 271–274.
- [276] H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, *J. Prakt. Chem.* **1937**, *147*, 257–285.
- [277] H. Gohlke, G. Klebe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2644–2676.
- [278] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [279] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.