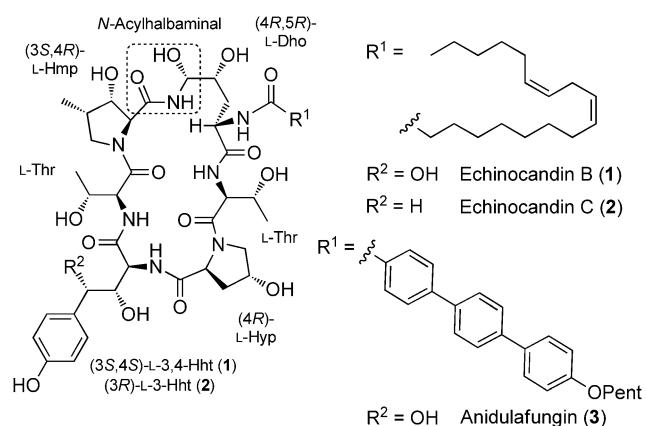


Totalsynthese des antifungalen Wirkstoffs Echinocandin C**

Frauke Messik und Markus Oberthür*

Invasive Pilzinfektionen sind aufgrund der geringen Anzahl verfügbarer Antimykotika nur schwer zu behandeln und stellen vor allem für Patienten mit geschwächtem Immunsystem in stationärer Behandlung eine große Gefahr dar.^[1] Dementsprechend war die Einführung der Echinocandine, einer neuen Wirkstoffklasse zur Behandlung von invasiven Candidosen und Aspergillosen, ein großer Fortschritt für Fälle, bei denen andere Medikationen versagen oder nicht vertragen werden.^[2] Die drei zugelassenen Echinocandin-Antimykotika Caspofungin, Micafungin und Anidulafungin (**3**) sind semisynthetische Derivate von natürlich vorkommenden, cyclischen Lipopeptiden, die von verschiedenen Pilzen produziert werden. Alle Echinocandine besitzen ein strukturell ähnlich aufgebautes Cyclopeptidgerüst, das aus sechs L-Aminosäuren besteht. Wie in Schema 1 für die namensgebenden Echinocandin B (**1**) und C (**2**)^[3] und für das von Echinocandin B abgeleitete Antimykotikum Anidulafungin (**3**) dargestellt, haben die meisten natürlichen Echinocandine sowie alle drei zugelassenen Medikamente zudem



Schema 1. Struktur von Echinocandin B (**1**), Echinocandin C (**2**), und des Antimykotikums Anidulafungin (**3**), einem semisynthetischen Derivat von **1**. Die N-Acylhalbaminal-Einheit ist durch einen gestrichelten Kasten hervorgehoben. Hmp = 3-Hydroxy-4-methylprolin, Dho = 4,5-Dihydroxyornithin, Hyp = 4-Hydroxyprolin, Hht = Hydroxyhomotyrosin.

[*] F. Messik, Dr. M. Oberthür^[†]

Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
E-Mail: oberthuer@chemie.uni-marburg.de

[†] Aktuelle Adresse: Deutsches Textilforschungszentrum Nord-West
Adlerstraße 1, 47798 Krefeld (Deutschland)
E-Mail: oberthuer@dtnw.de

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die finanzielle Unterstützung. Besonderer Dank gilt Michael Marsch (Philipps-Universität Marburg) für die Kristallstrukturanalyse.

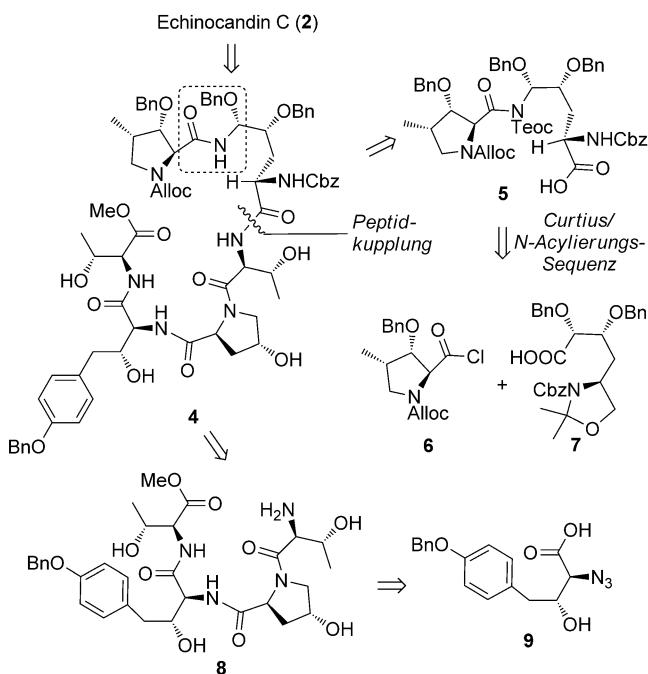
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301262> zu finden.

eine N-Acylhalbaminal-Verknüpfung zwischen einem hoch substituierten Prolin (Hmp) und einer Dihydroxyornithin-Einheit (Dho).^[4]

Trotz ihrer interessanten Struktur und ihrer klinischen Bedeutung wurde noch keine Totalsynthese von Echinocandinen mit einer N-Acylhalbaminal-Einheit veröffentlicht, sondern lediglich Cyclopeptide mit einer einfacher zugänglichen Amidbindung an dieser Position hergestellt, in denen eine L-Ornithin-Einheit das hydroxylierte Derivat ersetzt. Beispiele hierfür sind der Naturstoff Echinocandin D^[5] sowie verschiedene weiter vereinfachte Analoga, die für Struktur-Aktivitäts-Studien verwendet wurden.^[6] Ein möglicher biosynthetischer Zugang zu Echinocandinen mit N-Acylhalbaminal-Einheit ist ebenfalls noch nicht entwickelt.^[7] Demzufolge würde eine effiziente chemische Synthese von Cyclopeptiden mit diesem Strukturmotiv nicht nur weitere Aktivitätsstudien mit Analoga, die den zugelassenen Medikamenten ähnlicher sind, ermöglichen, sondern auch einen flexiblen Zugang zu funktionalisierten Derivaten für biologische Studien eröffnen. Dies ist vor allem deshalb wichtig, weil der Wirkmechanismus der Echinocandine, die als Inhibitoren der fungalen Zellwandbiosynthese agieren,^[8] noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Wir haben daher eine Totalsynthese von Echinocandin C (**2**) entwickelt, das im Vergleich zum 3,4-dihydroxierten Homotyrosin des Echinocandin B (**1**) die chemisch stabilere 3-Hydroxyhomotyrosin-Einheit enthält.^[3]

Studien der Arbeitsgruppe von Ohfune^[5c] hinsichtlich einer Synthese von **2** zeigten, dass sich die Cyclisierung eines linearen Hexapeptids mit Amid- und Aldehydgruppen an den beiden Termini nicht für die Generierung des N-Acylhalbaminals eignet. Im Gegensatz dazu konzentrierten wir unsere retrosynthetische Analyse auf die Einführung dieser Verknüpfung auf einer deutlich früheren Synthesestufe (Schema 2), was zu dem linearen Hexapeptid **4** mit N-Acylhalbaminal-Einheit als Vorläufer für Echinocandin C (**2**) führte. Zum Abschluss der Synthese sollten die Entschützung der C- und N-Termini von **4**, Cyclisierung zwischen Thr und Hmp, globale Abspaltung der Bn- und Cbz-Gruppen sowie eine abschließende α -NH-Acylierung der Dho-Einheit zu **2** oder anderen lipidierten Echinocandin-Derivaten führen.

Diese Strategie ist im Vergleich zu einer späten Halbaminalbildung wesentlich flexibler, wobei zu Beginn unserer Untersuchung jedoch nicht klar war, ob sich das Halbaminal während der restlichen Synthese als stabil erweisen würde. Daher versuchten wir die Anzahl der verbleibenden Reaktionsschritte nach Einführung des N-Acylhalbaminals möglichst gering zu halten und spalteten Hexapeptid **4** in das Hmp-Dho Dipeptid **5** und das Tetrapeptid Thr-(3-Hht)-Hyp-Thr **8**, wobei letzteres die Synthese des nicht-proteinogenen 3-Hydroxyhomotyrosin-Derivats **9** erforderte. Aufgrund einer Reihe von Modellstudien waren wir zuversichtlich, dass

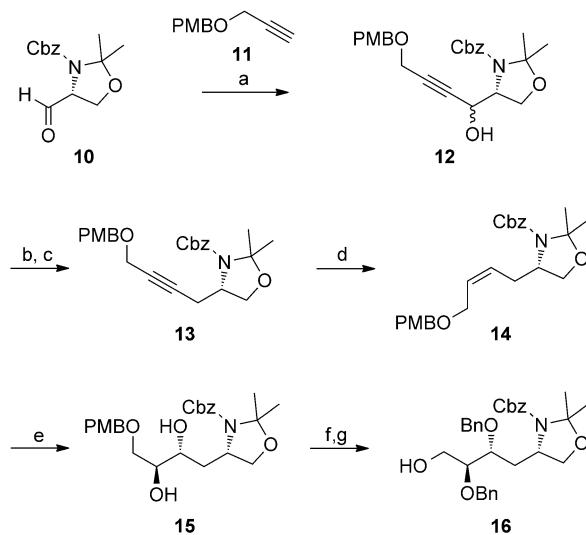


Schema 2. Retrosynthese von Echinocandin C (2). Alloc = Allyloxycarbonyl, Teoc = 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl.

sich der entscheidende *N*-Acylhalbaminal-Baustein **5** stereoselektiv über eine Curtius-Umlagerung aufbauen lässt. Hierzu sollte das aus Carbonsäure **7** erhaltene Acylazid nach erfolgreicher Umlagerung zum Teoc-geschützten Halbaminal mit Säurechlorid **6**^[9] acyliert werden und anschließend eine Oxidation des C-Terminus zur entsprechenden Carbonsäure erfolgen.

In Schema 3 ist die stereoselektive Synthese des primären Alkohols **16** gezeigt, welcher der direkte Vorläufer für das Substrat der Curtius-Umlagerung, Carbonsäure **7**, ist. Ausgehend von dem bekannten (*R*)-Cbz-Garner-Aldehyd **10**^[10] lieferte die Umsetzung mit dem aus Alkin **11**^[11] erhaltenen Lithiumacetylid zunächst Alkohol **12** (72 %, Verhältnis der Diastereomere ca. 7:1). Die Entfernung der epimeren Hydroxygruppen gelang anschließend in guten Ausbeuten (80 %) unter Verwendung bekannter Reaktionsbedingungen zur Desoxygenierung von Propargylalkoholen^[12] durch Überführung des Alkohols in ein Mesylat und anschließende Reduktion mit einer Kombination aus Ammoniumformiat und einem Pd⁰-Katalysator. Eine Z-selektive Hydrierung des Alkins **13** lieferte schließlich Olefin **14** im Multigramm-Maßstab (81 %).

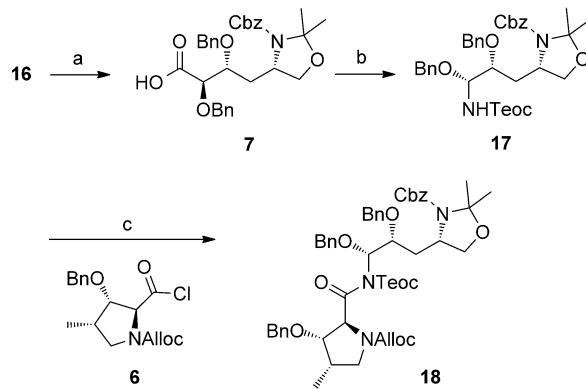
Die Z-Konfiguration des Olefins **14** ist notwendig, um die korrekte relative Konfiguration der zwei Hydroxygruppen des Diols **15** zu erhalten, welche über eine asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach Sharpless eingeführt werden. Z-Olefine sind schwierige Substrate für AD-Reaktionen,^[13] und der Reaktionsausgang ist selbst für einfache Substrate häufig schwierig vorherzusagen. Mit dem kommerziell erhältlichen AD-Mix- α -Reagens beobachteten wir eine Stereoselektivität entgegengesetzt zu den empirischen Regeln nach Sharpless^[14] und erhielten das benötigte Stereoisomer



Schema 3. Synthese des Z-Olefins **14**. a) **11**, nBuLi, THF, –78 °C, 72%; b) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, quant.; c) NH₄HCO₃, [Pd₂(dba)₃], PBU₃, Benzol, 80%; d) Lindlar-Katalysator, Chinolin, H₂ (1 bar), EtOAc, 81%; e) AD-Mix- α , CH₃SO₂NH₂, tBuOH/H₂O, 0°C, 73%; f) BnBr, Ag₂O, DMF, 76%; g) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O, 74%. PMB = p-Methoxybenzyl, dba = Di-benzylidenacetone, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon.

von **15** als Hauptprodukt (3.2:1 d.r., 73 % isoliertes Produkt **15**).^[15] Dessen absolute Konfiguration wurde durch die unabhängige Synthese von **15** bestätigt, bei der ein Vorläufer verwendet wurde, in dem die Konfiguration der zwei neu eingeführten Stereozentren eindeutig über eine Kristallstruktur bewiesen wurde.^[16] Durch Benzylierung der zwei Hydroxygruppen und oxidative Entfernung des PMB-Ethers wurde schließlich Alkohol **16** (56 %, 2 Stufen) erhalten.

Für die entscheidende Curtius-Umlagerung (Schema 4) wurde Alkohol **16** in einem Schritt zur Carbonsäure **7** oxidiert (TEMPO, NaOCl, NaClO₂).^[17] Behandlung von **7** mit Isobutylchlorformiat und direkte Umsetzung mit wässrigem NaN₃



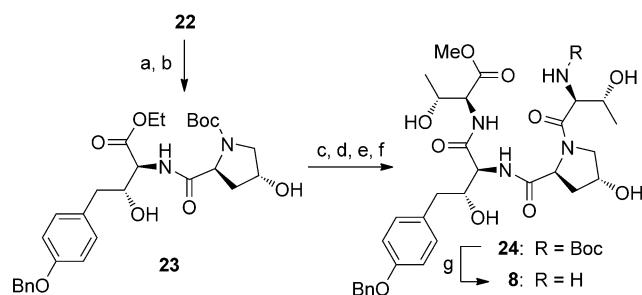
Schema 4. Synthese des N-Acylhalbaminal-verknüpften „Dipeptides“ **18** über eine Sequenz aus Curtius-Umlagerung und N-Acylierung.

a) TEMPO, NaOCl, NaClO₂, CH₃CN/pH 6.7-Puffer, 40°C; b) iBuO-C(O)Cl, DIPEA, THF, 0°C; aq. NaN₃, TMSCH₂CH₂OH, Toluol, 80°C, 71% (3 Stufen); c) LiHMDS, DMAP, THF, –78 °C; dann **6**, 70% + 7% reisoliertes **17**. DMAP = 4-N,N-Dimethylaminopyridin, DIPEA = N,N-Di-isopropylethylamin, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl.

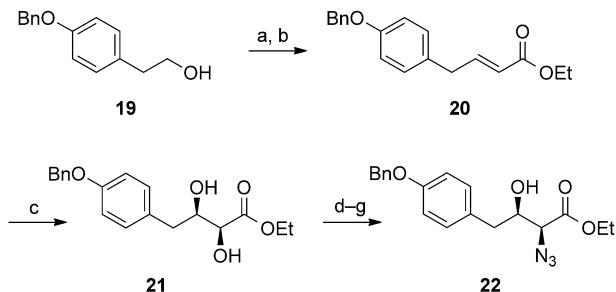
lieferte das entsprechende Acylazid, das durch Erhitzen in Anwesenheit von 2-(Trimethylsilyl)ethanol in einer guten Gesamtausbeute (71 %) in das Teoc-geschützte *N*-Acylhalbaminal **17** überführt wurde.

Ausgehend von **17** untersuchten wir die N-Acylierung des Halbaminals und konnten zeigen, dass sowohl die N-Deprotionierung mit LiHMDS als auch die anschließende Acylierung mit Säurechlorid **6**^[18] problemlos möglich sind. Das entsprechende *N*-Acylhalbaminal **18** wurde in 70 % Ausbeute erhalten.

Die Synthese des zweiten Bausteins, Tetrapeptid **8**, begann mit der Herstellung eines geeigneten (*R*)-3-Hydroxy-L-homotyrosin-Derivats.^[5,19] Dazu wurde der kommerziell erhältliche primäre Alkohol **19** zum entsprechenden Aldehyd oxidiert und dann über eine Wittig-Olefinition zum ungesättigten Ester **20**^[20] umgesetzt (81 %; Schema 5). Eine



Schema 6. Synthese des Tetrapeptids **8**. a) PPh_3 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, Rückfluss, 97%; b) Boc-L-Hyp , DEPBT, DIPEA, THF, 87%; c) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0 °C; d) Boc-L-Thr , DEPBT, DIPEA, THF, 92% (2 Stufen); e) aq. LiOH , THF, 0 °C; f) L-Thr-OMe , DEPBT, DIPEA, THF, 81% (2 Stufen); g) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0 °C, quant. DEPBT=3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on, TFA=Trifluoressigsäure.



Schema 5. Synthese des geschützten (*R*)-3-Hydroxyhomotyrosin-Derivats **22**. a) DMP, CH_2Cl_2 ; b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, THF, Rückfluss, 81 % (2 Stufen); c) AD-Mix- β , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, 0 °C, 92%; d) SOCl_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C; e) NaIO_4 , RuCl_3 (kat.), $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$; f) LiBr , THF, dann H_2SO_4 (20 %), Et_2O ; g) NaN_3 , DMSO, 65 % (4 Stufen). DMP=Dess-Martin-Periodinan.

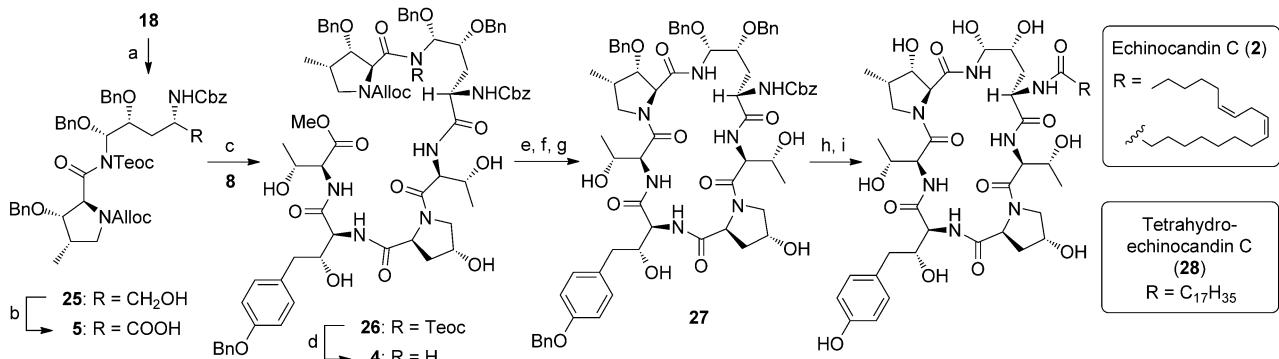
Sharpless-AD-Reaktion mit AD-Mix- β verlief unproblematisch und lieferte das 2,3-Diol **21** (92 %), welches in das entsprechende 2-Azido-Derivat **22** überführt wurde. Um dies unter Retention der C2-Konfiguration zu erreichen, wurde eine doppelte Inversionsstrategie angewendet, welche die Öffnung des entsprechenden cyclischen Sulfats mit LiBr und eine zweite Substitution des Bromids mit NaN_3 beinhaltete.^[21] Diese einfache Sequenz lieferte Azid **22** in einer guten Gesamtausbeute (65 %) und im Multigramm-Maßstab.

Nach einer Staudinger-Reduktion des Azids **22** (97 %, Schema 6) wurde das erhaltene Amin mit Boc-L-Hyp unter Aktivierung mit DEPBT^[22] gekuppelt und so das Dipeptid **23** generiert (87%). Die anschließende Kupplung mit entsprechend geschützten L-Thr-Derivaten, unter vorheriger Entfernung der jeweiligen N- bzw. C-terminalen Schutzgruppe, lieferte das geschützte Tetrapeptid **24** (jeweils Aktivierung mit DEPBT, 75 %, 4 Stufen). Abschließend wurde die N-terminalen Boc-Gruppen unter sauren Bedingungen entfernt, wodurch der Tetrapeptid-Baustein **8** erhalten wurde.

Der abschließende Aufbau des Echinocandin C-Cyclopeptids begann mit der C-terminalen Oxidation des Dipeptids **18** (Schema 7). Saure Abspaltung des *N,O*-Acetals (TsOH/MeOH) beeinträchtigte das *N*-Acylhalbaminal nicht und lieferte den primären Alkohol **25** in guter Ausbeute (87 %).

Direkte Oxidation (TEMPO, NaOCl , NaClO_2) zur entsprechenden Carbonsäure **5** und Kupplung mit Amin **8** führten zum linearen Hexapeptid **26** (87 %, 2 Stufen). Um eine effiziente Cyclisierung zu erreichen, erwies es sich als notwendig, die Teoc-Gruppe des *N*-Acylhalbaminals abzuspalten (TBAF, 98 %), wodurch Hexapeptid **4** generiert wurde. Durch anschließende Entfernung der Alloc-Gruppe (Pd^0 , Thiosalicylsäure, 90 %) am N-Terminus und eine C-terminale Esterhydrolyse mit LiOH in THF wurde schließlich die Cyclisierung vorbereitet. Die Aktivierung der Carbonsäure mit DEPBT in DMF und die Zugabe von festem NaHCO_3 als Base erwiesen sich als optimal, sodass Cyclopeptid **27** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten wurde (90 %, 2 Stufen). Diese erste Totalsynthese eines Echinocandin-Cyclopeptids mit *N*-Acylhalbaminal-Einheit (längste lineare Sequenz: 21 Stufen ausgehend von D-Serin, 4.2 % Gesamtausbeute) liefert **27** problemlos in Mengen (>200 mg), die eine nachfolgende Synthese von Echinocandin C (**2**) und verschiedener lipider Analogien ermöglichen.

Für die Entfernung der Bn- und Cbz-Gruppen wurden zunächst Standardbedingungen für Hydrierung (H_2 (1 bar, 10 bar oder 48 bar), Pd/C , MeOH oder Raney-Nickel, EtOH) und Transferhydrierung (NH_4HCO_3 , Pd/C , 40–60 °C, MeOH) untersucht. Die globale Entschützung verlief jedoch sehr langsam, was zu einer teilweisen Zersetzung des Cyclopeptids führte. Durch Verwendung von Cyclohexen als Wasserstoffquelle für eine Transferhydrierung (EtOH, 50 °C) konnte dieses Problem gelöst werden, da dieses die Entschützung entscheidend beschleunigte und so nach 24 h das entschützte Cyclopeptid als Hauptprodukt erhalten wurde (entsprechend der HPLC-Analyse des Reaktionsgemisches). Die nachfolgende Acylierung der α -Aminogruppe der Dho-Einheit wurde gemäß literaturbekannter Bedingungen für die Lipierung von ungeschützten Echinocandin-Cyclopeptiden durchgeführt.^[23] So lieferten die Reaktion des entschützten Cyclopeptids mit dem HOBT-Aktivester der Linolsäure und anschließende säulenchromatographische Aufreinigung an Silicagel Echinocandin C (**2**) als farblosen Feststoff, dessen Schmelzpunkt und Drehwert gut mit den publizierten Daten übereinstimmen.^[20] Zudem belegten die ^1H - und ^{13}C -Spektren in Kombination mit umfangreichen 2D-NMR-Experi-



Schema 7. Synthese von Echinocandin C (2) und Tetrahydroechinocandin C (28). a) TsOH, MeOH, 87%; b) TEMPO, NaOCl, NaClO₂, CH₃CN/pH 6.7-Puffer, 40°C; c) 8, DEPBT, DIPEA, THF, 87% (2 Stufen); d) TBAF, THF, 98%; e) [Pd(PPh₃)₄], Thiosalicylsäure, THF, 90%; f) aq. LiOH, THF, 0°C; g) DEPBT, NaHCO₃, DMF, 0°C → 8°C → RT, 6 Tage, 90% (2 Stufen); h) Pd/C, Cyclohexen, EtOH, 50°C; i) Linolsäure-HOBt-Ester (für 2) oder Stearinsäure-HOBt-Ester (für 28), KH₂PO₄, Aceton/H₂O, 50°C, 2: 28% (2 Stufen); 28: 26% (2 Stufen). TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol.

menten die korrekte Struktur des synthetischen Echinocandin C (2).

Auch wenn die Lipidierung von ungeschützten Echinocandinen mit anschließender chromatographischer Aufreinigung bekanntermaßen nur moderate Ausbeuten liefert,^[23] ermöglicht dieser hoch konvergente Weg einen einfachen und direkten Zugang zu verschiedenen lipidierten Derivaten. Wir konnten bereits problemlos ein zweites Echinocandin, das bekannte Tetrahydroderivat **28** des Echinocandin C, durch Entschützung von **27** und anschließende Acylierung mit dem HOEt-Aktivester der Stearinsäure herstellen (Schema 7). Die Daten des ¹³C-NMR-Spektrums stimmten vollständig mit den Literaturdaten überein.^[3b]

Abschließend lässt sich festhalten, dass wir eine effiziente Synthese für Echinocandin C (2) entwickelt haben, die sich durch eine frühe Einführung des N-Acylhalbaminals über eine Curtius-Umlagerung auszeichnet. Der Syntheseweg ist hoch konvergent und sollte einen einfachen Zugang zu strukturell modifizierten Echinocandinen mit intakter N-Acylhalbamin-Einheit eröffnen. Über die Synthese solcher Analoga und ihre antimykotische Aktivität wird zu gegebener Zeit berichtet.

Eingegangen am 12. Februar 2013
Online veröffentlicht am 22. April 2013

Stichwörter: Curtius-Umlagerung · Cyclopeptide · Fungizide · N-Acylhalbaminale · Totalsynthesen

- [1] a) B. P. Mathew, M. Nath, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 310–323; b) F. C. Odds, A. J. P. Brown, N. A. R. Gow, *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 272–279; c) M. A. Ghannoum, L. R. Rice, *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 501–517.
- [2] D. W. Denning, *Lancet* **2003**, *362*, 1142–1151.
- [3] Isolierung von Echinocandin B, C und D: a) F. Benz, F. Knüsel, J. Nüesch, H. Treichler, W. Voser, R. Nyfeler, W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2459–2477; b) R. Traber, C. Keller-Juslen, H.-R. Loosli, M. Kuhn, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1252–1267; es wurde kürzlich gezeigt, dass der Echinocandin produzierende *Aspergillus nidulans*-Stamm

zur *Emericella rugulosa*-Spezies gehört: V. Tóth, C. T. Nagy, M. Miskei, I. Pócsi, T. Emri, *Folia Microbiol.* **2011**, *56*, 381–388.

- [4] In Caspofungin wurde die N-Acylhalbamin-Gruppe chemisch weiter zu einem N-Alkyl-N-acylamin umgesetzt.
- [5] a) N. Kurokawa, Y. Ohfune, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6041–6043; b) N. Kurokawa, Y. Ohfune, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6043–6045; c) N. Kurokawa, Y. Ohfune, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6195–6222; d) D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151–7157.
- [6] a) R. A. Zambias, M. L. Hammond, J. V. Heck, K. Bartizal, C. Trainor, G. Abruzzo, D. M. Schmatz, K. M. Nollstadt, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2843–2855; b) L. L. Klein, et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1677–1696.
- [7] Erst kürzlich wurde über den Gencluster für Echinocandin B (**1**) aus *Emericella rugulosa* berichtet: a) R. A. Cacho, W. Jiang, Y.-H. Chooi, C. T. Walsh, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16781–16790; b) W. Jiang, R. A. Cacho, G. Chiou, N. K. Garg, Y. Tang, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4457–4466.
- [8] M. Debono, R. S. Gordee, *Annu. Rev. Microbiol.* **1994**, *48*, 471–497.
- [9] Beispiele zur Verwendung einer stereoselektiven Sequenz aus Curtius-Umlagerung und N-Acylierung, die unter Retention des α-Kohlenstoffs abläuft: a) W. R. Roush, L. A. Pfeifer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2062–2063; b) W. R. Roush, L. A. Pfeifer, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 859–862; c) N. Kagawa, M. Ihara, M. Toyota, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 875–878; d) J. J. Jewett, V. H. Rawal, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6622–6624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6502–6504; e) A. B. Smith III, J. A. Jurica, S. P. Walsh, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5625–5628; f) M. T. Crimmins, J. M. Stevens, G. M. Schaaf, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3990–3993.
- [10] Aldehyd **10** kann in 4 Stufen und 74% Ausbeute ausgehend von D-Serin hergestellt werden: a) A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, N. Lewis, *Synthesis* **1994**, 31–33; b) N. I. Martin, J. J. Woodward, M. B. Winter, M. A. Marletta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1758–1762.
- [11] a) Alkin **11**: A. Takemura, K. Fujiwara, K. Shimawaki, A. Murai, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7392–7419; b) eine ähnliche Acetylid-Addition: O. K. Karjalainen, A. M. P. Koskinen, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1231–1236.
- [12] a) G. A. Whitlock, E. M. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2007–2022; b) T. Mandai, T. Matsumoto, Y. Tsujiguchi, S. Matsuoka, J. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 343–352.
- [13] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [14] Für die Anwendung dieser Regel wurde angenommen, dass es sich bei dem das Oxazolidin enthaltenden Rest um den größeren

- der zwei Substituenten handelt. Es bleibt zu beachten, dass in der Originalstudie ein IND-Ligandensystem verwendet wurde: L. Wang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568–7570.
- [15] Mit AD-Mix- β lief die Reaktion nur sehr langsam ab und war nach 4 Tagen noch nicht abgeschlossen. Unter Upjohn-Bedingungen (OsO_4 (kat.), *N*-Methylmorpholin-N-oxid (stöch.)) wurde keine Diastereoselektivität beobachtet: V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
- [16] Siehe Hintergrundinformationen für experimentelle Details. CCDC 924095 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [17] M. M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. J. Song, D. M. Tschaen, *Org. Synth.* **2005**, *81*, 195–203.
- [18] Das geschützte Prolinchlorid **6** wurde ausgehend von (2*S*,3*S*,4*S*)-3-Hydroxy-4-methylprolinmethylester (Lit. [5d]) hergestellt wie in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [19] Eine zuvor bekannte Synthese dieser Aminosäure: Y. Pu, C. Lowe, M. Sailer, J. C. Vedera, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3642–3655.
- [20] Alken **20** wurde bereits zuvor unter Verwendung anderer Oxidations- und Olefinierungsbedingungen hergestellt: R. A. Fernandes, M. S. Bodas, P. Kumar, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1223–1227.
- [21] a) B. M. Kim, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 655–658; b) L. He, H.-S. Byun, R. Bittman, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2071–2074; c) C. Xiong, W. Wang, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3514–3517.
- [22] H. Li, X. Jiang, Y.-H. Ye, C. Fan, T. Romoff, M. Goodman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 91–94.
- [23] Für diese Art der Lipidierung wurden unter Verwendung unterschiedlicher Aktivester typischerweise Ausbeuten von 20–40% erhalten: a) M. Debono, et al., *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3271–3281; b) M. Tomishima, H. Ohki, A. Yamada, K. Maki, F. Ikeda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1474–1477.