

Studien zur Totalsynthese von Amphidinolid H2

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemikerin Ulrike Jansen

geboren am 23. 06. 1975

in Mannheim

2006

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 01. 09. 2006

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen zu haben. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

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

Hannover, den 29. 06. 2006

Ulrike Jannsen

Kurzfassung

Ulrike Jannsen

Studien zur Totalsynthese von Amphidinolid H2

Schlagworte: Amphidinolide, Totalsynthese, JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung, Enin-Metathese, SUZUKI-Kupplung

Die Amphidinolide sind eine Gruppe von Makroliden, die aus dem symbiotisch lebenden Dinoflagellaten *amphidinium* sp. isoliert wurden. Bislang sind 38 Vertreter dieser Naturstoffklasse bekannt, wobei alle signifikante biologische Aktivität zeigen.

Amphidinolid H2 gehört zur H-Familie der Amphidinolide. Im Jahr 2002 wurde es aus dem *amphidinium* sp.-Stamm Y42 isoliert und seine Struktur aufgeklärt. Bei ersten Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen stellten KOBAYASHI *et al.* fest, dass für die Cytotoxizität der Amphidinolide der H-Klasse eine Allylepoxid-Einheit, ein *S-cis*-konfiguriertes 1,3-Dien, sowie ein Keton am Kohlenstoffatom C20 notwendig sind. Für Amphidinolid H, das C16,C18-Epimer von Amphidinolid H2, wurde bei Untersuchungen zur Wirkungsweise eine von dem Naturstoff verursachte Actin-Stabilisierung mit einem neuartigen Mechanismus ermittelt.

Retrosynthetisch wurde Amphidinolid H2 in eine nördliche und eine südliche Hemisphäre zerlegt, wobei eine Veresterung und eine Enin-Ringschlussmetathese zur Verknüpfung der Fragmente vorgesehen waren. Der Aufbau der südlichen Hemisphäre, dem C1-C13-Fragment, erfolgte durch eine JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung, wobei die Doppelbindung in direkter Nachbarschaft zur Epoxid-Funktion generiert wurde. Zur Synthese der beiden benötigten Reaktionspartner konnten effiziente Routen ausgehend von kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien mit reproduzierbar sehr guten Ausbeuten erarbeitet werden. Dabei wurde unter anderem eine enzymatische Desymmetrisierung zur Erzeugung des Stereozentrums an C11 genutzt. Nach Optimierung lieferte die JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung das Allylepoxid mit guter *E/Z*-Selektivität. Nach erfolglosen Versuchen, einen Ethylester zu verseifen, wurde als Alternative ein Trimethylethylsilylester dargestellt, dessen Verseifung quantitativ zum gewünschten C1-C13-Fragment führte.

Daneben konnten ein C14-C18- sowie ein C14-C19-Fragment dargestellt werden, wobei ein Intermediat der Synthese der südlichen Hemisphäre bei beiden als Ausgangsstoff diente.

Bei Untersuchungen zur Enin-Metathese an einem aus der südlichen Hemisphäre und dem C14-C18-Fragment generierten Ester wurde unter den verwendeten Bedingungen keine Bildung des gewünschten Produkts beobachtet. Als Alternativen wurden palladiumkatalysierte Kupplungen als Methode zur Verknüpfung der Fragmente unter Erzeugung des 1,3-Dien-Systems evaluiert. Während Untersuchungen zur HECK-Reaktion dabei nicht erfolgreich verliefen, konnte an einem Modellsystem gezeigt werden, dass eine SUZUKI-Kupplung zu diesem Zweck geeignet ist.

Abstract

Ulrike Janssen

Towards the Total Synthesis of Amphidinolide H2

Keywords: amphidinolides, total synthesis, JULIA-KOCIEŃSKI olefination, enyne-metathesis, SUZUKI-coupling

The amphidinolides are a group of cytotoxic macrolides isolated from the symbiotic dinoflagellate *Amphidinium* sp. So far 38 members of this family are known, all of them show significant biological activity.

Amphidinolide H2 belongs to the H-group of the amphidinolides. It was isolated from *Amphidinium* sp. strain Y42 in 2002 and its structure was elucidated in the same year. First studies towards structure activity relationships revealed the allyl epoxide, the *S-cis* configured 1,3-diene and the keto function at C20 to be important for the cytotoxicity of the H-type amphidinolides. Investigations of the mode of action of amphidinolide H, the C16,C18-epimer of amphidinolide H2, showed a novel kind of actin-stabilisation upon treatment with this compound.

Amphidinolide H2 was dissected retrosynthetically into a northern and a southern hemisphere. An esterification and a ring closing enyne metathesis were considered as methods for connecting the fragments. JULIA-KOCIEŃSKI olefination was employed for the assembly of the southern hemisphere (C1-C13 fragment). The new double bond was generated next to the epoxide. The two necessary building blocks could efficiently be synthesised from commercially available substrates in reproducible high yields. One of the applied transformations was an enzymatic desymmetrisation in order to create the C11 stereocenter. After optimisation, the JULIA-KOCIEŃSKI olefination delivered the desired allyl epoxide with good *E/Z* selectivity. While several attempts to saponificate an ethyl ester failed, a trimethylethylsilyl ester, synthesised as an alternative, could be transformed quantitatively into the desired C1-C13 fragment.

Additionally, the C14-C18 and the C14-C19 fragment could be synthesised from an intermediate of the synthesis of the southern hemisphere.

Investigations towards the planned enyne metathesis were performed on an ester derived from the southern hemisphere and the C14-C18 fragment. However, no product formation could be observed under the employed conditions. As an alternative, a palladium catalysed cross-coupling was considered as a possibility to assemble the fragments constructing the 1,3-diene moiety. HECK reaction did not lead to positive results in this case. However, employing the SUZUKI coupling on a suitable model system showed the applicability of this reaction for the desired transformation.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse von März 2003 bis August 2003 am Institut für Chemie/Organische Chemie der Freien Universität Berlin und von September 2003 bis Juni 2006 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover angefertigt.

Für die Bereitstellung des interessanten Themas, die gute Betreuung während meiner Doktorarbeit, die stete Bereitschaft zur Diskussion und viele Denkanstöße danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Kalesse.

Für die Übernahme des Korreferats danke ich Prof. Dr. Andreas Kirschning.

Außerdem möchte ich mich besonders bedanken bei:

- Dr. Florian Liesener, meinem Projektpartner, für die hervorragende Zusammenarbeit, aber auch und vor allem für seine Freundschaft.
- meinen Laborkollegen:
Havar Stellfeld, der besten Laborkollegin der Welt, für die schöne Zeit in 33.06!
Dr. Ghislaine Marlyse Okala Amombo, meiner Mitstreiterin in Labor 239.
Michael (Mischa) Lorenz, der nach längerer Einsamkeit wieder Leben in die Bude (239) gebracht hat!
- allen ehemaligen und gegenwärtigen Mitgliedern des AK Kalesse, besonders Timo, Jorma, Gunnar, Andriy, Ulrike, Nicola, Dom & Gerry, Katrin, Barbara und Titin, sowie Mike als „Anhängsel“ des AKs, für sehr schöne drei Jahre.
- Prof. Dr. Hartmut Meyer für viele interessante Diskussionen und für so manches aufmunternde Wort.

Meinen F-Praktikanten habe ich es zu verdanken, dass mir meistens Nachmaterial zur Verfügung stand! Danke an Brenda, Tomomi, Carsten, Romy, Friederike, Zeynep, Szymon, Anastasie, Svetlana, Annika, Florian, Carola, Oliver, Hannah und Leila. Schön, dass einige von Euch mittlerweile den AK Kalesse verstärken!

Den Mitarbeitern der Spektroskopie in Berlin und Hannover danke ich für das Messen zahlreicher Spektren, auch bei kleineren Mengen. Speziell möchte ich Monika Rettstadt und Dagmar Körtje erwähnen, die immer unglaublich hilfsbereit und nie schlecht gelaunt waren! Des Weiteren danke ich Frau Rottmann und Herrn Reineke von der Solvay GmbH für die Anfertigung einiger Massenspektren.

Vielen Dank auch an Dr. Florian Liesener, Gerald Wardenga und Dr. Norbert Pleuß für die trotz Zeitdrucks sehr sorgfältige Korrektur dieses Manuskripts. Dominic Janssen danke ich für die Durchsicht des englischsprachigen Abstracts.

Dr. Regina Bogendorfer danke ich ganz besonders für ihre Unterstützung und viel Aufbauarbeit („Du schaffst das“).

Meinen Eltern und meiner Schwester Sabine plus Georg, Christian, Maximilian, Simon-Fabian und Felix-Julian danke ich für ihr Verständnis, ihre Geduld und ihren Beistand während meines gesamten Studiums und der Promotion.

in Erinnerung an Tante Erika

Dr. med. Erika Janssen
(1910-1999)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Die Naturstoffklasse der Amphidinolide	2
1.2	Die Amphidinolide der H-Reihe und strukturverwandte Amphidinolide	3
1.2.1	<i>Isolierung und Struktur</i>	3
1.2.2	<i>Vergleich der biologischen Aktivitäten</i>	6
1.3	Bemerkungen zur Biosynthese	9
2.	Stand der Forschung	11
2.1	Die Amphidinolide als Ziele in der Totalsynthese	11
2.2	Synthetische Studien zu Amphidinolid B (10) und verwandten Amphidinoliden	11
2.2.1	<i>Arbeiten von CHAKRABORTY et al.</i>	11
2.2.2	<i>Arbeiten von NISHIYAMA et al.</i>	14
2.2.3	<i>Arbeiten von CREWS et al.</i>	15
2.2.4	<i>Arbeiten von NELSON et al.</i>	17
2.2.5	<i>Arbeiten von PATTENDEN et al.</i>	18
3.	Aufgabenstellung	21
4.	Retrosynthese	22
4.1	Retrosynthese der südlichen Hemisphäre (72)	23
4.2	Retrosynthese der nördlichen Hemisphäre (71)	24
4.3	Synthese des C19-C26-Methylketons 79	25
5.	Synthetischer Teil	28
5.1	Synthese einer südlichen Hemisphäre von Amphidinolid H2 (1)	28
5.1.1	<i>Arbeiten zur Synthese des Epoxyaldehyds 73</i>	28
5.1.2	<i>Arbeiten zur Synthese des Sulfons 123</i>	32
5.1.3	<i>Abschluss der Synthese der südlichen Hemisphäre (72)</i>	35
5.1.3.1	Arbeiten zur JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung zur Darstellung des Allylepoxids 139	35
5.1.3.2	Versuche zur Verseifung des Ethylesters 139	39
5.1.3.3	Synthese von alternativen Kupplungspartnern für die JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung	40
5.1.3.4	Fertigstellung der Synthese des C1-C13-Fragments 72	42

5.2	Zur Synthese einer nördlichen Hemisphäre von Amphidinolid H2 (1)	44
5.2.1	<i>Darstellung eines C14-C18-Fragments</i>	44
5.2.2	<i>Studien zur Aldolreaktion</i>	46
5.3	Zur Darstellung des 1,3-Dien-Systems	50
5.3.1	<i>Untersuchungen zur Enin-Metathese</i>	50
5.3.2	<i>Untersuchungen zur HECK-Reaktion</i>	58
5.3.3	<i>Untersuchungen zur SUZUKI-Kupplung</i>	61
6.	Zusammenfassung und Ausblick	67
7.	Experimenteller Teil	71
7.1	Vorbemerkungen	71
7.2	Experimente zur Darstellung der südlichen Hemisphäre (72)	76
7.2.1	<i>Experimente zur Synthese des Epoxyaldehyds 73</i>	76
7.2.2	<i>Experimente zur Synthese des Sulfons 123</i>	96
7.2.3	<i>Experimente zur Fertigstellung der südlichen Hemisphäre (72)</i>	106
7.3	Experimente zur Synthese einer nördlichen Hemisphäre	117
7.3.1	<i>Experimente zur Synthese des C14-C18-Fragments</i>	117
7.3.2	<i>Experimente zur Synthese des C14-C19-Methylketons</i>	123
7.4	Experimente zur Darstellung des 1,3-Dien-Systems	130
8.	Literaturverzeichnis	142
9.	Spektren	149

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström (100 pm)	ent	Enantiomer
Ac	Acetyl	eq	Äquivalente
AD	asymmetrische Dihydroxylierung	ESI	Elektrospray Ionisation (<i>electrospray ionisation</i>)
ATP	Adenosintriphosphat	Et	Ethyl
ATR	<i>attenuated total reflection</i>	<i>et al.</i>	<i>et alias</i>
BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	fu	Furyl
Bn	Benzyl	GC	Gaschromatographie
BOM	Benzyloxymethyl	GG	<i>Golden Gate</i>
Bu	Butyl	HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
Bz	Benzoyl	HMDS	Hexamethyldisilazid
bzw.	beziehungsweise	HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
<i>c</i>	Konzentration [g/100 mL]	HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie (<i>high resolution mass spectroscopy</i>)
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>	HSQC	<i>heteronuclear single quantum correlation</i>
Cp	Cyclopentadienyl	IBCF	Isobutylchloroformiat
CSA	D,L-Camphersulfonsäure (<i>D,L-camphor sulfonic acid</i>)	IBX	<i>ortho</i> -Iodoxybenzoesäure
Cy	Cyclohexyl	IC ₅₀	50% Inhibierungskonzentration (<i>inhibition concentration</i>)
Δ	ungesättigt	Ipc	Isopinocampheyl
D	dimensional	<i>i</i> -Pr	Isopropyl
d.r.	Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>)	IR	Infrarot
dba	Dibenzylidenaceton	IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
DBU	1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en	L	Liter
DC	Dünnschichtchromatographie	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	M	mol/L
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano- 1,4-benzochinon (<i>2,3-dichloro-5,6-dicyano 1,4-benzoquinone</i>)	MCPBA	<i>meta</i> -Chlor-perbenzoesäure
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester	Me	Methyl
DET	Weinsäurediethylester	Mes	Mesitylen
DHQ	Dihydrochinin (<i>dihydroquinine</i>)	MOM	Methoxymethyl
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester	Ms	Methansulfonyl
DiBAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid	MS	Molekularsieb
DIPEA	Diisopropylethylamin	MS	Massenspektrometrie
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
DME	1,2-Dimethoxyethan	n	beliebige Zahl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan	NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
DMPI	DESS-MARTIN-Periodinan	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylenharnstoff	NMR	Kernresonanz (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
DMSO	Dimethylsulfoxid	NOESY	<i>nuclear OVERHAUSER-effect spectroscopy</i>
DNA	Desoxyribonucleinsäure (<i>desoxyribonucleic acid</i>)	<i>o</i> -tol	<i>ortho</i> -Tolyl
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen	PG	Schutzgruppe (<i>protecting group</i>)
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid	Ph	Phenyl
EI	Elektronenstoß-Ionisation	PHAL	Phthalazin
pin	Pinacolato		

PLE	Schweineleberesterase (<i>porcine liver esterase</i>)	TCBC	1,3,5-Trichlorbenzoesäurechlorid
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	TES	Triethylsilyl
PPY	4-Pyrrolidinopyridin	Tf	Trifluormethansulfonyl
<i>p</i> -Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl	THF	Tetrahydrofuran
Py	Pyridin	THP	Tetrahydropyranyl
quant.	quantitativ	TIPS	Triisopropylsilyl
Red-Al [®]	Natrium-bis-2-methoxy-ethoxy- aluminiumdihydrid	T _m	Schmelzpunkt
RF	Rückfluss	TMS	Trimethylsilyl
R _f	Retentionsfaktor	TMSE	Trimethylsilylethyl
RP	<i>reverse phase</i>	TOCSY	<i>total correlated spectroscopy</i>
RT	Raumtemperatur	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
sp.	Spezies	TPPB	Tris(pentafluorphenyl)boran
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid	t _r	Retentionszeit
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl	Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	UV	Ultraviolett
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl	vgl.	vergleiche
		VMAR	vinylloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion
		z. B.	zum Beispiel

Vorbemerkung

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Begriff „Amphidinolid“ bezieht sich auf die in der englischsprachigen Originalliteratur als „*amphidinolide*“ bezeichneten Verbindungen. Dabei wird zur Angleichung an die deutsche Schreibweise von „Makrolid“ (engl. *macrolide*) und Polyketid (engl. *polyketide*) im Singular von „Amphidinolid“ und im Plural von „Amphidinolide“ gesprochen.

Die Nummerierung der Atome in den Molekülen, die dem Aufbau der Amphidinolide dienen, entspricht der Position des Zentrums im jeweiligen Naturstoff und folgt nicht den IUPAC-Regeln.

Konventionen zur Stereochemie in Formelbildern

Zur Darstellung von Bindungen, die über bzw. unter die Papierebene weisen, werden Keile verwendet, wenn die absolute Konfiguration gemeint ist, während Balken die relative Konfiguration beschreiben.



1. EINLEITUNG

Auf die Frage, was die Faszination der Naturstoffsynthese ausmacht, gibt es zahlreiche Antworten. Unter Naturstoffen versteht man im engeren Sinn Sekundärmetaboliten, die aus Tieren, Pflanzen oder Mikroorganismen gewonnen werden können. Dabei liefern uns diese Quellen eine schier unendliche Vielfalt an Strukturen in immer neuen Variationen. Die meisten der so erhaltenen Stoffe sind biologisch aktiv. Nicht selten werden bei Untersuchungen zur Wirkungsweise ganz neue Mechanismen und bisher unbekannte Rezeptoren entdeckt bzw. entschlüsselt. Aufgrund ihrer Eigenschaften spielen Naturstoffe traditionell eine wichtige Rolle bei der Auffindung neuer pharmakologisch wirksamer Substanzen durch die forschende pharmazeutische Industrie.^[1] Auch wenn dort heute teilweise vermehrt auf die kombinatorische Chemie gesetzt wird, bleiben Naturstoffe doch ein wichtiger Bestandteil dieser Suche, da ihre strukturelle Vielfalt nicht durch Kombinatorik reproduziert werden kann.^[2] So enthalten 49% der in den Jahren 1981 bis 2002 auf Basis kleiner Moleküle neu zugelassenen Medikamente (NCEs / *new chemical entities*) Naturstoffe oder von Naturstoffen abgeleitete Substanzen.^[3]

Die größte mit der Forschung an Naturstoffen verbundene Schwierigkeit ist deren teilweise extrem geringe Verfügbarkeit. Auch wenn diese mit modernen biotechnologischen Methoden bisweilen enorm verbessert werden kann, ist die organische Synthese doch häufig die einzige Möglichkeit, ausreichende Mengen für die nähere Untersuchung solcher Verbindungen bereitzustellen.

Dies ist jedoch nicht der einzige Grund für das starke Interesse der synthetisch arbeitenden Chemiker an Naturstoffen. Immer wieder lassen sich die Strukturen der Verbindungen, insbesondere die Konfiguration von Stereozentren, nur durch Totalsynthese endgültig bestätigen. In erster Linie verlangt jedoch die Totalsynthese von Naturstoffen immer wieder die Entwicklung neuer synthetischer Methoden und die Verbesserung der bekannten Transformationen. Dies gilt insbesondere für Strategien zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und für die asymmetrische Synthese.

Nicht zuletzt stellt die Herausforderung, einen komplexen Naturstoff zunächst gedanklich in einfache Bausteine zu zerlegen und dieses intellektuelle Herangehen in der praktischen Durchführung zu erproben, einen Anreiz für die Beschäftigung mit der Naturstoffsynthese dar.^[4]

1.1 Die Naturstoffklasse der Amphidinolide

Zu den interessantesten marinen Quellen für Sekundärmetaboliten gehören die Dinoflagellaten, bei denen es sich ihrem Namen entsprechend um gepanzerte Geißeltierchen handelt. Bekannte, aus Dinoflagellaten isolierte Naturstoffe sind Toxine wie Brevetoxin B, Maitotoxin oder Okadasäure (*Okadaic Acid*).^[5]

Der japanische Naturstoffforscher JUN'ICHI KOBAYASHI hat sich mit seiner Arbeitsgruppe insbesondere einer symbiotisch lebenden Art von Dinoflagellaten angenommen, nämlich den Spezies der Art *amphidinium*.^[6, 7]



Abbildung 1.1 Kultivierung von Dinoflagellaten im Labor der Gruppe von KOBAYASHI (links) und Dinoflagellaten der Art *amphidinium* (Stamm Y42) (rechts, lichtmikroskopische Aufnahme in 200-facher Vergrößerung).^[8]

Diese konnten aus dem Inneren des auf Korallenriffen nahe der japanischen Insel Okinawa lebenden Plattwurms *amphiscolops* sp. gewonnen werden. Nach Kultivierung der Organismen im Labor, wobei bis zu 1.0 g/L Zellen geerntet werden konnten, wurde ein Toluol/Methanol-Extrakt der Ernte mehreren chromatographischen Trennungen an Kieselgel sowie RP18-Material unterzogen.^[7]

Auf diese Weise konnte die Arbeitsgruppe in den letzten zwanzig Jahren aus unterschiedlichen Stämmen 36 verschiedene Makrolide isolieren. Nach ihrer Herkunft sind sie als Amphidinolide bezeichnet worden, das erste war 1986 Amphidinolid A,^[9] zuletzt sind im Jahr 2005 die Amphidinolide B4 und B5 isoliert worden.^[10] Die weiteren Amphidinolide B2 und B3 sind die einzigen der Reihe, die aus freischwimmenden Dinoflagellaten der Art *amphidinium* stammen, welche in der Umgebung der U.S. Virgin Islands gefunden wurden. Die Arbeiten zur Isolierung und Strukturaufklärung dieser beiden Makrolide wurden von SHIMIZU und Mitarbeitern durchgeführt.^[11]

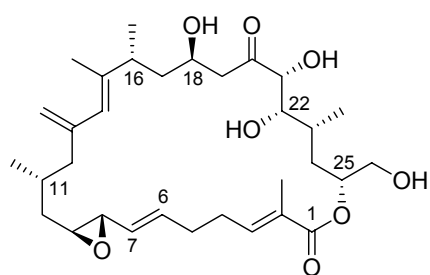
Alle 38 Amphidinolide weisen eine signifikante Cytotoxizität auf, einige gehören zu den aktivsten bekannten Sekundärmetaboliten.^[12] Die Makrolactone unterscheiden sich zum Teil stark in ihrer Struktur. Die Ringgrößen variieren von zwölf (Amphidinolide Q und W) bis zu 29 Gliedern (Amphidinolid M). Unterschiede bestehen außerdem in der Zahl und Geometrie der Doppelbindungen, den weiteren funktionellen Gruppen und Stereozentren.

Diese beiden Gesichtspunkte sind für die anhaltende Aufmerksamkeit der Synthesechemiker und chemischen Biologen für diese Naturstoffklasse verantwortlich, welche sich in der beachtlichen Anzahl von Publikationen ausdrückt, die zu diesem Thema erschienen sind.^[7, 13]

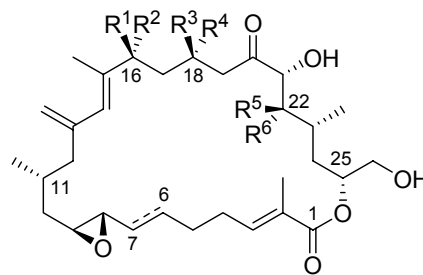
1.2 Die Amphidinolide der H-Reihe und strukturverwandte Amphidinolide

1.2.1 Isolierung und Struktur

Der im Rahmen dieser Arbeit betrachtete Naturstoff Amphidinolid H2 (**1**) gehört zur H-Reihe der Amphidinolide und ist das C16- und C18-Epimer von Amphidinolid H (**2**) (Abbildung 1.2). Es handelt sich um 26-gliedrige Makrolactone, die als besondere strukturelle Merkmale ein Allylepoxyd, ein 1,3-Diensystem mit exocyclischer Methylengruppe sowie neun Stereozentren enthalten.



Amphidinolid H2
(1)



Amphidinolid H (**2**): R¹ = Me, R², R³, R⁵ = H, R⁴, R⁶ = OH, Δ^{6,7}
 Amphidinolid H3 (**3**): R¹ = Me, R², R³, R⁶ = H, R⁴, R⁵ = OH, Δ^{6,7}
 Amphidinolid H4 (**4**): R¹ = Me, R², R³, R⁵ = H, R⁴, R⁶ = OH, 6,7-dihydro
 Amphidinolid H5 (**5**): R² = Me, R¹, R⁴, R⁵ = H, R³, R⁶ = OH, 6,7-dihydro

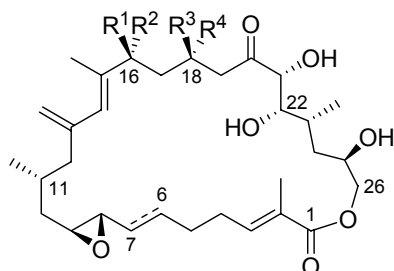
Abbildung 1.2 Die Amphidinolide der H-Reihe.

Amphidinolid H (**2**) wurde erstmals 1991 aus dem *amphidinium* sp. Stamm Y25 isoliert, welcher aus dem Plattwurm *amphiscolops breviviridis* gewonnen worden war.^[14] Nach Isolierung einer größeren Menge der Verbindung aus einem anderen Stamm (Y72) im Jahr 2000 konnten KOBAYASHI *et al.* die absolute Stereochemie des Makrolactons durch Röntgenstrukturanalyse sowie durch Untersuchung eines Abbauproduktes und dessen Synthese bestimmen.^[15]

Aus den beiden genannten Stämmen war auch das strukturverwandte Amphidinolid G (**6**) gewonnen worden (Abbildung 1.3). Dabei handelt es sich um ein Regioisomer von **2**, bei dem das Makrolacton über den primären Alkohol an C26 gebildet wird.^[14, 15]

Im Jahr 2002 führte die Untersuchung eines weiteren *amphidinium* sp. Stammes (Y42) zur Entdeckung mehrerer mit **2** und **6** verwandter Makrolide, nämlich den Amphidinoliden H2 (**1**), H3 bis H5 (**3-5**) sowie G2 (**7**) und G3 (**8**).^[16]

Dabei konnte Amphidinolid H2 (**1**) in einer Ausbeute von 0.0003% (bezogen auf die Feuchtmasse an geernteten Zellen) gewonnen werden, was einer Menge von 330 μg entspricht.

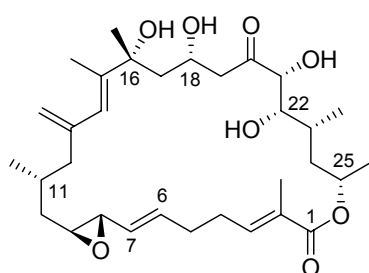


Amphidinolid G (**6**): $R^1 = \text{Me}$, R^2 , $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{OH}$, $\Delta^{6,7}$
 Amphidinolid G2 (**7**): $R^2 = \text{Me}$, R^1 , $R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{OH}$, $\Delta^{6,7}$
 Amphidinolid G3 (**8**): $R^1 = \text{Me}$, R^2 , $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{OH}$, 6,7-dihydro

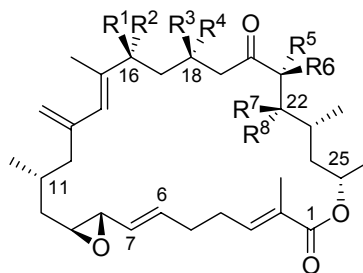
Abbildung 1.3 Die Amphidinolide der G-Reihe.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde auch die absolute Konfiguration analysiert. Dazu wurden insbesondere moderne zweidimensionale NMR-Methoden (^1H , ^1H -COSY, NOESY, TOCSY, HSQC, HMBC) verwendet. Durch Vergleich mit Strukturdaten von Amphidinolid H (**2**) sowie vergleichende Analyse eines Abbauproduktes mit der äquivalenten, aus **2** gewonnenen Verbindung, wurde den Stereozentren von Amphidinolid H2 (**1**) die Konfigurationen $8S$, $9S$, $11R$, $16R$, $18R$, $21R$, $22S$, $23R$ und $25R$ zugeordnet.^[16]

Eng mit den H-Amphidinoliden verwandt sind auch Amphidinolid D (**9**), sowie die Amphidinolide der B-Reihe (**10-14**) (Abbildung 1.4).¹



Amphidinolid B
(**10**)



Amphidinolid D (**9**): $R^1 = \text{Me}$, R^3 , R^5 , $R^7 = \text{H}$, R^2 , R^4 , R^6 , $R^8 = \text{OH}$
 Amphidinolid B2 (**11**): $R^1 = \text{Me}$, R^4 , R^6 , $R^7 = \text{H}$, R^2 , R^3 , R^5 , $R^8 = \text{OH}$
 Amphidinolid B3 (**12**): $R^1 = \text{Me}$, R^3 , R^5 , $R^8 = \text{H}$, R^2 , R^4 , R^6 , $R^7 = \text{OH}$
 Amphidinolid B4 (**13**): $R^1 = \text{Me}$, R^2 , R^3 , R^6 , $R^7 = \text{H}$, R^4 , R^5 , $R^8 = \text{OH}$
 Amphidinolid B5 (**14**): $R^2 = \text{Me}$, R^1 , R^4 , R^6 , $R^7 = \text{H}$, R^3 , R^5 , $R^8 = \text{OH}$

Abbildung 1.4 Amphidinolid D und die Amphidinolide der B-Reihe.

¹ Nach Untersuchungen von KOBAYASHI *et al.* weisen NMR-Studien darauf hin, dass es sich bei Amphidinolid D (**9**) um die gleiche Verbindung wie Amphidinolid B2 (**11**) handelt.^[7]

Strukturelle Unterschiede bestehen lediglich durch eine Hydroxygruppe, die an C16 statt an C26 sitzt. Die Amphidinolide B4 (**13**) und B5 (**14**) besitzen weder an C16 noch an C26 eine Hydroxygruppe.

Amphidinolid B (**10**) war schon 1987 aus dem *amphidinium* sp. Stamm Y5 isoliert worden.^[17] Die Aufklärung der absoluten Konfiguration gelang dagegen erst 1994.^[18, 19] Im gleichen Jahr isolierten SHIMIZU *et al.* die Amphidinolide B1 bis B3 (**10-12**).^[11] Die Gruppe um KOBAYASHI wies allerdings durch Vergleich von HPLC- und NMR-Daten die Identität von Amphidinolid B1 mit dem bekannten Amphidinolid B (**10**) nach.^[19] 1989 wurde die Entdeckung von Amphidinolid D (**9**), ebenfalls aus dem Stamm Y5, veröffentlicht.^[18] Die Amphidinolide B4 (**13**) und B5 (**14**) schließlich sind 2005 aus dem Stamm Y100 gewonnen worden, ihre Struktur wurde auf Basis von 2D-NMR-Methoden entschlüsselt.^[10]

Die strukturelle Verwandtschaft der in diesem Abschnitt vorgestellten Moleküle ist deutlich erkennbar. Ein Vergleich der Röntgenstrukturen von Amphidinolid H (**2**) und B (**10**) unterstützt diese Aussage. In einer Veröffentlichung von 2005 zeigten KOBAYASHI *et al.* die übereinander gelegten Strukturen, wobei anschaulich wird, dass nur sehr geringe Unterschiede bestehen (Abbildung 1.5).^[20]

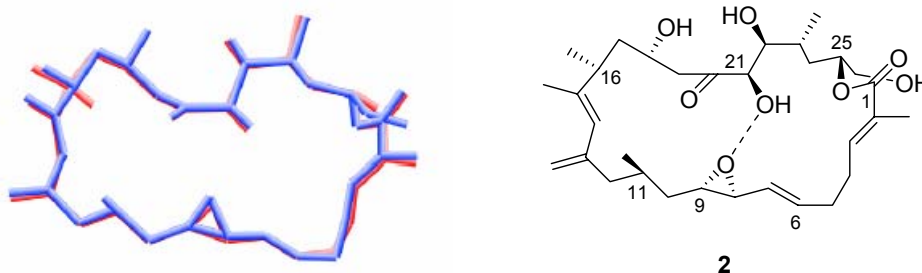


Abbildung 1.5 Übereinander gelegte Röntgenstrukturen von Amphidinolid H (**2**, blau) und Amphidinolid B (**10**, rot).^[21]

Für beide konnte eine intramolekulare Wasserstoffbrücke der Hydroxygruppe an C21 zum Sauerstoffatom des Epoxids gefunden werden.^[11, 15, 20]

In diesem Zusammenhang wurden auch die energetisch günstigsten Konformationen von Amphidinolid H (**2**) in Lösung berechnet. Dabei kam die Gruppe zu dem Ergebnis, dass in deuteriertem Chloroform die Konformation nur wenig von der Struktur im Kristall abweicht. Auch das energetische Minimum von Amphidinolid H2 (**1**) in deuteriertem Chloroform wurde ermittelt, wobei ein Vergleich mit den Resultaten für **2** nur geringe Unterschiede aufzeigte (Abbildung 1.6).

Inwiefern die Ähnlichkeiten in der Struktur der dargestellten Makrolide sich in ihren Eigenschaften bemerkbar macht, soll im Folgenden erörtert werden.

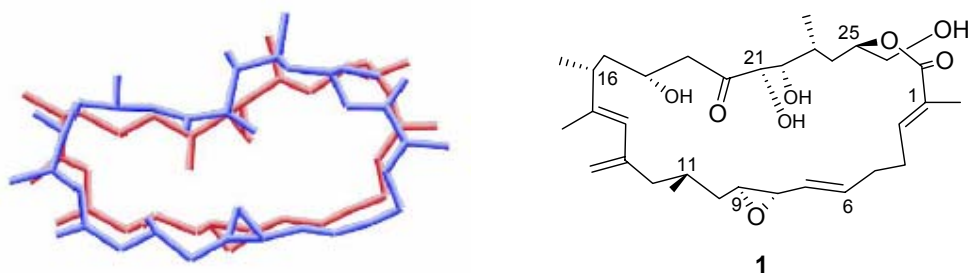


Abbildung 1.6 Übereinandergelegte, berechnete Konformationen von Amphidinolid H (2, blau) und Amphidinolid H2 (1, rot) in deuteriertem Chloroform.^[22]

1.2.2 Vergleich der biologischen Aktivitäten

Die Amphidinolide sind von KOBAYASHI und Mitarbeitern standardmäßig auf Aktivität gegen die Maus-Lymphom-Zelllinie L1210 und die humane Hautkrebszelllinie KB getestet worden. Dabei ist für Amphidinolid B (10) eine der stärksten Aktivitäten aller Amphidinolide nachgewiesen worden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen für die oben vorgestellten Verbindungen sind in Tabelle 1.1 zusammengefasst.²

Tabelle 1.1 Biologische Aktivitäten der Amphidinolide der H-, B- und G-Familien

<i>Amphidinolid</i>	<i>IC₅₀ (µg/mL)</i>	
	<i>L1210^a</i>	<i>KB^b</i>
H (2)	0.00048	0.00052
H2 (1)	0.06	0.06
H3 (3)	0.002	0.022
H4 (4)	0.18	0.23
H5 (5)	0.2	0.6
B (10)	0.00014	0.0042
D (9)	0.019	0.08
B4 (13)	0.00012	0.001
B5 (14)	0.0014	0.004
G (6)	0.0054	0.0046
G2 (7)	0.3	0.8
G3 (8)	0.72	1.3

^a Maus-Lymphom-Zelllinie

^b humane Hautkrebszelllinie

² Die von der Gruppe um SHIMIZU isolierten Verbindungen Amphidinolid B2 (11) und B3 (12) sind bisher nicht auf Wirkung gegen die oben angegebenen Zelllinien getestet worden. Für sie liegen Daten für IC₅₀-Konzentrationen gegen die humane Dickdarmkrebszelllinie HCT116 vor (11: 7.5 µg/mL, 12: 0.206 µg/mL).^[11]

Anhand dieser Daten und der gemessenen Aktivitäten einiger Derivate von Amphidinolid H (**2**) sind durch KOBAYASHI *et al.* erste Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen durchgeführt worden.^[16] Dabei wurde festgestellt, dass für die Aktivität der Amphidinolide dieses Typs das Vorhandensein des Allylepoxyds, eine Ketofunktionalität an C20, sowie die *S-cis*-konfigurierte Dien-Einheit essenziell sind.

Die Cytotoxizität von Amphidinolid H2 (**1**) liegt unter den betrachteten Verbindungen etwa im mittleren Bereich. Die Aktivität von **1** gegen die untersuchten Zelllinien ist etwa 100-mal geringer als die seines C16,C18-Epimers Amphidinolid H (**2**). Wie in Abbildung 1.6 gezeigt worden war, weichen die Konformationen der beiden Verbindungen in Lösung jedoch nur wenig voneinander ab. Für den Unterschied in der Aktivität müssen also andere Gründe verantwortlich sein. Dazu liegen zum heutigen Zeitpunkt allerdings noch keine Untersuchungen vor.

Für die Amphidinolide B (**10**) und H (**2**) existieren des Weiteren genauere Studien zu ihrer Wirkungsweise. Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Amphidinolid H2 (**1**) sollen diese hier kurz betrachtet werden.

Im Fall von Amphidinolid B (**10**) wurde ein Einfluss auf die Muskelkontraktion festgestellt.^[23] Bei dieser wird chemische in mechanische Energie umgewandelt, wobei die Wechselwirkung der Proteine Actin und Myosin eine wichtige Rolle spielt. Die Bindungsstellen ihrer Interaktion sind zwar ebenso wie die Struktur des Actin-Myosin-Komplexes bekannt,^[24] es fehlen jedoch genauere Informationen über die Interaktion von Actin und Myosin und den Einfluss von Konformationsänderungen. So sind diese weiterhin der Gegenstand detaillierter Untersuchungen.

KOBAYASHI *et al.* fanden eine erhöhte Actomyosin-ATPase-Aktivität unter der Wirkung von Amphidinolid B (**10**), was sich in einer erhöhten Kontraktion äußert. Es scheint eine direkte Aktivierung der Actin-Myosin-Interaktion vorzuliegen. Amphidinolid B (**10**) könnte demnach ein wertvolles Werkzeug bei der weiteren Untersuchung dieser Fragestellung sein.

Dagegen wurde bei Amphidinolid H (**2**) ein Effekt auf das Actin-Cytoskelett nachgewiesen.^[25, 26] Das Cytoskelett besteht aus drei Hauptkomponenten, den Mikrotubuli, den intermediären Filamenten und den Mikrofilamenten, wobei letztere aus Actin-Molekülen aufgebaut sind. Das Actin-Cytoskelett spielt eine wichtige Rolle für die Bewegungsfähigkeit von Zellen und ist damit essenziell wichtig für ihr Überleben.^[27] Eine Störung dieses Systems kann pathologische Folgen haben. Unter anderem tragen Veränderungen des Actin-Cytoskeletts zur Metastasenbildung von Tumoren bei.^[28]

Moleküle, die eine Wirkung auf das Actin-Cytoskelett haben, sind dementsprechend interessante Kandidaten für Anti-Krebs-Therapeutika. Dabei kann man die bekannten Stoffe in zwei Klassen unterteilen, nämlich Actin-Filamente stabilisierende und destabilisierende Substanzen.^[25] Actin-Strukturen werden in einem reversiblen Prozess immer wieder auf- und

abgebaut, wobei das Gleichgewicht zwischen monomerem, globulären G-Actin und filamentärem F-Actin besteht.^[29]

Bei Behandlung von Zellen mit Amphidinolid H (**2**) wurde die Bildung von Zellen mit mehreren Zellkernen beobachtet (polyploide Zellen), was ein typisches Kennzeichen für Präparate ist, die mit dem Actin-Cytoskelett wechselwirken.^[25] Daraufhin wurden die Bestandteile des Zellskeletts mit verschiedenen Farbstoffen sichtbar gemacht, um diese Wechselwirkung nachzuweisen (Abbildung 1.7). Nach sechs Stunden wurde die Bildung von unregelmäßigen Aggregaten von Actin beobachtet, während das Tubulin-Cytoskelett unbeeinflusst blieb.

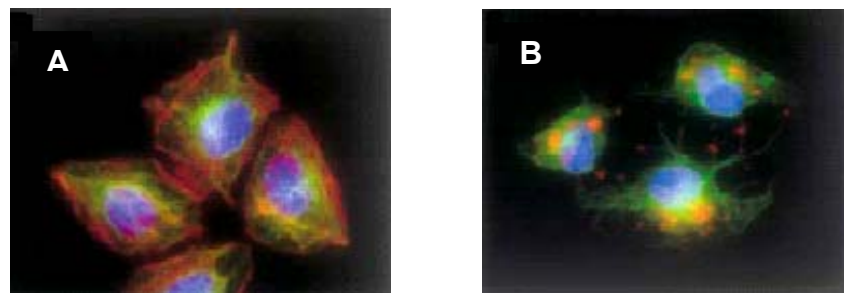


Abbildung 1.7 Einfluss von Amphidinolid H (2**) auf das Actin- bzw. Tubulin-Cytoskelett.** Behandlung von Zellen des Typs 3Y1 mit 30 nM **2** (A: vor der Behandlung, B: nach sechs Stunden). Anfärbung des Actin-Cytoskeletts mit Rhodamin-Phalloidin (rot), des Tubulin-Cytoskeletts mit anti- β -Tubulin-Antikörpern (grün) und der DNA mit Hoechst 33258 (blau).^[30]

Die weiteren Untersuchungen zeigten, dass Amphidinolid H (**2**) die Actin-Polymerisation stimuliert und gleichzeitig das polymere F-Actin stabilisiert.^[25, 26] Ferner konnte durch massenspektrometrische Studien der genaue Bindungsort ermittelt werden. Im Unterschied zu anderen F-Actin-Stabilisatoren bindet **2** interessanterweise kovalent an Actin. Dabei wird vermutet, dass die Bindung über die Epoxid-Einheit erfolgt.^[25]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Amphidinolid H (**2**) ein Actin-Stabilisator mit einem neuartigen Wirkmechanismus ist. Es kann daher als interessantes Hilfsmittel zur Erforschung von mit Actin verbundenen Zellmechanismen dienen.

Zu Amphidinolid H2 (**1**) sind bisher keine derartigen Untersuchungen zu seiner Wirkungsweise veröffentlicht worden. Seine cytotoxische Aktivität ist jedoch bemerkenswert und stellt zusammen mit den anspruchsvollen Strukturmerkmalen einen Anreiz für die Totalsynthese dar.

1.3 Bemerkungen zur Biosynthese

Zum Abschluss dieser Einführung soll ein kurzer Überblick über die bisher gewonnenen Erkenntnisse zur Biosynthese der Amphidinolide gegeben werden.

Amphidinolide sind interessante Studienobjekte für Untersuchungen zur Biosynthese, da einige im Gegensatz zu den meisten natürlich vorkommenden Makroliden eine ungeradzahlige Anzahl von Ringgliedern haben, wie es beispielsweise bei den Amphidinoliden der G-Familie der Fall ist (siehe Abbildung 1.3). Eine weitere Besonderheit stellen die vicinal benachbarten Ein-Kohlenstoff-Verzweigungen dar, bei den Amphidinoliden der H-Klasse sind dies die Methylgruppen an C15 und C16 (siehe Abbildung 1.2). Diese Faktoren sind Hinweise darauf, dass bei den Amphidinoliden nicht der gewöhnliche Biosyntheseweg von Polyketiden beschritten wird. KOBAYASHI *et al.* haben zu einer Reihe von Amphidinoliden biosynthetische Studien durchgeführt, wobei Fütterungsexperimente mit ^{13}C -markierten Acetateinheiten vorgenommen wurden.^[31, 32] Aus den dabei erhaltenen Ergebnissen folgerten sie den biosynthetischen Aufbau der betrachteten Amphidinolide aus mehreren Untereinheiten, was eine Erklärung für die zum Teil ungeradzahligen Makrolactone liefern könnte.

Im Fall von Amphidinolid H (2) – das allerdings eine gerade Anzahl von Ringatomen besitzt – wurde auf drei solche Untereinheiten geschlossen, nämlich eine C3-C14-, eine C17-C20- und eine C23-C26-Kette, die jeweils normale Polyketid-Stränge darstellen (Abbildung 1.8).^[32] Die C_1 -Verzweigungen (C27, C28, C29, C30, C31 und C32) entstammen Methyleneinheiten von Acetatbausteinen, aus denen die Carbonylgruppe abgespalten wurde.^[32]

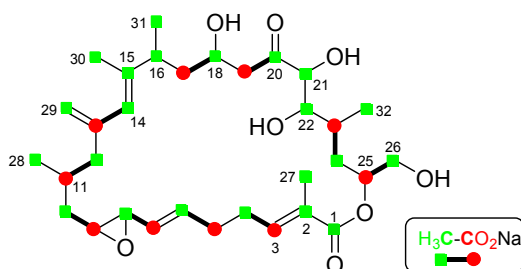


Abbildung 1.8 Ergebnis der Fütterungsexperimente mit ^{13}C -markiertem Acetat für Amphidinolid H (2) von KOBAYASHI *et al.*^[32] Legende: grün = Methylgruppe einer Acetateinheit; rot = Carbonylgruppe einer Acetateinheit; dicke Bindung = intakte Acetateinheit.

Daneben sind drei ungewöhnliche, nur aus den Methylgruppen einer Acetateinheit bestehende Einheiten gefunden worden (C1-C2, C15-C16 und C21-C22). Bemerkenswert ist auch, dass mehrere oxygenierte Kohlenstoffatome (C1, C18, C20, C21, C22 und C26) ebenfalls aus den Methyl- und nicht aus den Carbonyleinheiten gebildet werden.^[32]

Für das mechanistische Zustandekommen dieser Strukturen gibt es bisher keine experimentellen Beweise. Der Aufbau von Polyketiden wird generell über eine Gruppe von Enzymen gesteuert, die sogenannten Polyketid-Synthasen. Die Aufklärung der Polyketid-Synthese des Dinoflagellaten *amphidinium* sp. würde demnach einen bedeutenden Anteil zum Verständnis

der Biosynthese der Amphidinolide leisten. Dies ist jedoch eine anspruchsvolle Aufgabe, da das Genom von Dinoflagellaten sehr groß ist.^[7, 33]

Die Aufklärung der Polyketid-Synthese könnte außerdem hilfreich sein, um gezielt die Produktivität an Sekundärmetaboliten zu erhöhen. Die bisher isolierten Mengen lassen für einige Amphidinolide wie beispielsweise Amphidinolid H2 (**1**) keine tiefergehenden Studien zu. So ist hier die organische Chemie gefordert, mittels eines totalsynthetischen Zugangs einen Weg zur Darstellung dieser Naturstoffe zu finden und so die Möglichkeit zur Untersuchung und gegebenenfalls Nutzung derselben zu eröffnen.

2. STAND DER FORSCHUNG

2.1 Die Amphidinolide als Ziele in der Totalsynthese

Die vielfältigen komplexen Strukturen der Amphidinolide und ihre interessanten Eigenschaften haben viele organische Synthesechemiker zur Forschung auf diesem Gebiet angeregt. Die erste Veröffentlichung über synthetische Studien zu einem Amphidinolid erschien bereits 1989,^[34] seitdem sind etwa fünfzig weitere Publikationen über Teilsynthesen hinzugekommen, und von zehn Amphidinoliden sind Totalsynthesen erzielt worden.^[35]

Zu den am intensivsten bearbeiteten Mitgliedern der Amphidinolid-Familie zählt Amphidinolid B (**10**), sowie die strukturell verwandten Amphidinolide B2 (**11**), B3 (**12**), G (**6**), H (**2**) und L. Mit der Synthese von Fragmenten dieser Makrolide sind seit 1997 eine ganze Reihe von Gruppen beschäftigt,^[36-47] eine Totalsynthese ist jedoch bisher nicht gelungen.

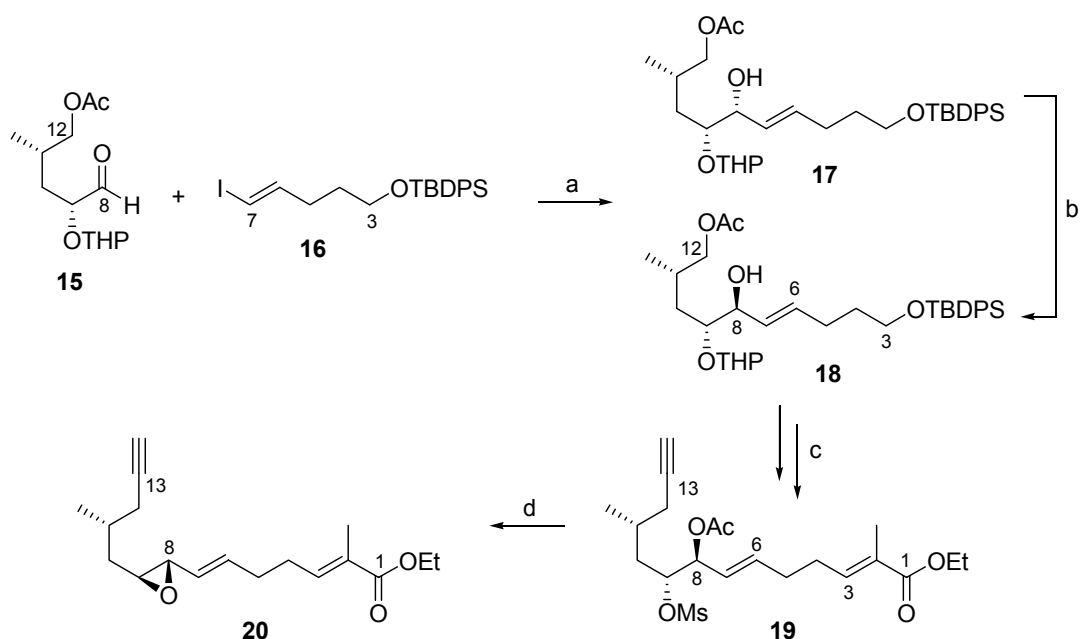
Zu Amphidinolid H2 (**1**) gibt es neben den Arbeiten der Gruppe von KALESSE^[48, 49] keine weiteren Veröffentlichungen über synthetische Studien.

2.2 Synthetische Studien zu Amphidinolid B (**10**) und verwandten Amphidinoliden

Die Makrolide der B- und H-Familie besitzen das gleiche Grundgerüst und unterscheiden sich lediglich in der Stellung von Hydroxygruppen und der Konfiguration der Stereozentren (vgl. Kapitel 1.2). Daher sind bei der retrosynthetischen Zerlegung dieser Moleküle meist ähnliche Ansätze erwogen worden. Im Mittelpunkt der Überlegungen stehen häufig der Aufbau des Allylepoxids sowie des 1,3-Dien-Systems unter Verknüpfung verschiedener Fragmente.

2.2.1 Arbeiten von CHAKRABORTY *et al.*

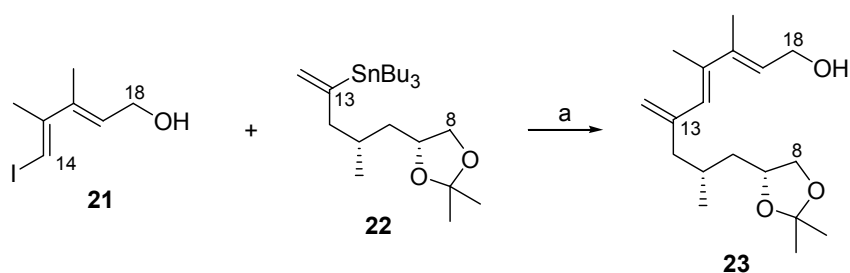
Die Gruppe um TUSHAR K. CHAKRABORTY gehörte zu den ersten, die sich mit der Totalsynthese von Amphidinolid B (**10**) befasste.^[36, 37] Bei ihren Arbeiten von 1997 zur Synthese eines C1-C13-Fragments **20** gelang es ihnen nicht, eine *E*-Doppelbindung in Nachbarschaft des Epoxids zu etablieren, weshalb sie mit dem *anti*-Diol **18** als Synthon arbeiteten.^[37] Dieses wurde durch eine NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion des Aldehyds **15** mit dem Vinyliodid **16** dargestellt (Schema 2.1). Dabei wurde eine Stereoselektivität von 7:3 zugunsten des gewünschten *anti*-Diastereoisomers erzielt. Das *syn*-Produkt **17** konnte durch Oxidation des freien Alkohols zum Keton und diastereoselektive Reduktion mit Zinkborhydrid in **18** umgewandelt werden.



Schema 2.1 Darstellung des C1-C13-Fragments **20** nach CHAKRABORTY *et al.* Bedingungen: (a) CrCl_2 (0.1% NiCl_2 enthaltend), DMSO, 25 °C, 80%, d.r. 7:3; (b) 1. DMPI, CH_2Cl_2 , 2. $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, Et_2O , -20 °C, 84% über 2 Stufen, d.r. 95:5; (c) 15 Stufen, Ausbeuten nicht durchgängig angegeben; (d) K_2CO_3 , MeOH, 0 °C, 71%.

Einer relativ langwierigen Sequenz aus Schutzgruppentransformationen, für die zum Teil keine Ausbeuten veröffentlicht wurden, sowie der Einführung des terminalen Alkins unter Verwendung des COREY-FUCHS-Protokolls und einer WITTIG-Reaktion zur Darstellung des α,β -ungesättigten Esters folgte schließlich die Umwandlung des Diols in das Epoxid **20**.

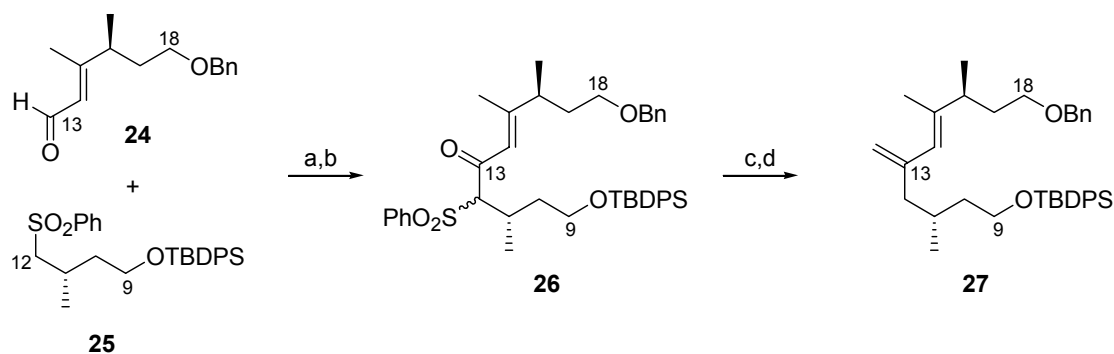
In einer späteren Veröffentlichung berichtete CHAKRABORTY über die Synthese des 1,3-Dien-Systems durch STILLE-Kupplung (Schema 2.2).^[42]



Schema 2.2 Darstellung des 1,3-Diens **23** nach CHAKRABORTY *et al.* Bedingungen: (a) $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, DIPEA, DMF, 25 °C, 60%.

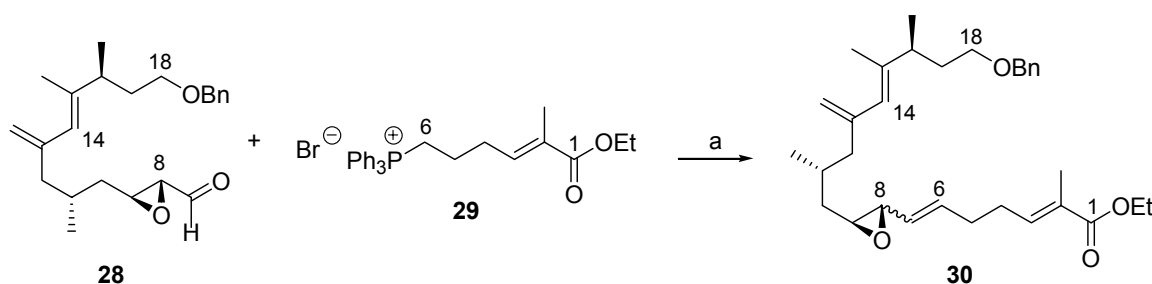
Über SHARPLESS-Epoxidierung des Allylalkohols und regioselektive Öffnung des Epoxids mit Red-Al[®] konnte ein C8-C18-Fragment von Amphidinolid B (**10**) generiert werden.

1998 veröffentlichte die Gruppe im Rahmen von Studien zur Totalsynthese der Amphidinolide G (**6**), H (**2**) und L ein C1-C18-Fragment **30**.^[39] Dabei bauten sie zunächst das 1,3-Dien unter Kupplung des Sulfons **25** mit dem Aldehyd **24** auf (Schema 2.3). Nach Oxidation des entstandenen Allylkohols wurde mit Lithiumnaphthalid das Phenylsulfon entfernt und anschließend das Keton aus Verbindung **26** durch WITTIG-Reaktion in die *exo*-Methylenengruppe umgewandelt.



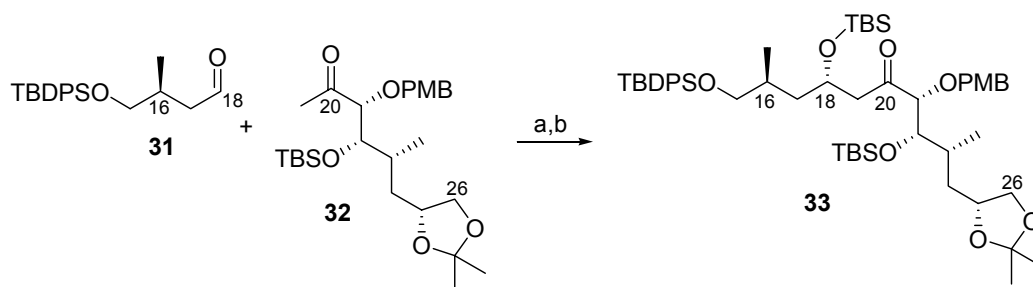
Schema 2.3 Darstellung des 1,3-Diens **27** nach CHAKRABORTY *et al.* Bedingungen: (a) *n*-BuLi, THF, -78 °C → 0 °C; (b) IBX, DMSO, 25 °C, 80% über 2 Stufen; (c) Lithiumnaphthalid, THF, -78 °C, 60%; (d) Ph₃P=CH₂, Et₂O, 0 °C, 88%.

Aus **27** wurde in sechs Stufen der Epoxyaldehyd **28** dargestellt. Dieser wurde mit dem aus dem entsprechenden Bromid generierten Ylid **29** in einer WITTIG-Reaktion umgesetzt, wobei *E*- und *Z*-Isomer im Verhältnis 55:45 entstanden, sich aber trennen ließen. (Schema 2.4).



Schema 2.4 Darstellung des C1-C18-Fragments **30** nach CHAKRABORTY *et al.* Bedingungen: (a) 1. **29**, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 2. **28**, THF, -78 °C → 25 °C, 80%, *E/Z* = 55:45.

Im gleichen Jahr berichtete die Gruppe von ihren Bemühungen, das C15-C26-Fragment **33** der Amphidinolide G (**6**) und H (**2**) durch Aldolreaktion des Aldehyds **31** mit Methylketon **32** darzustellen (Schema 2.5).^[40]

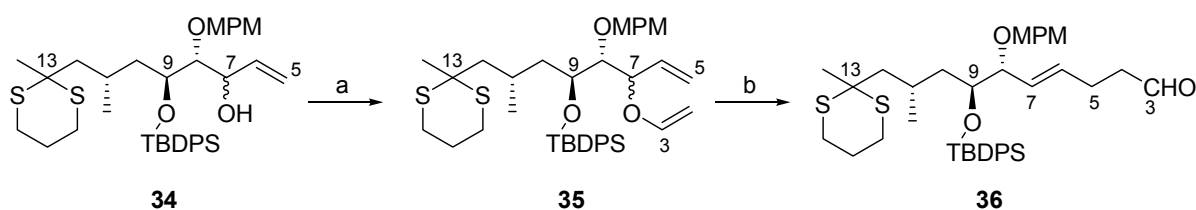


Schema 2.5 Darstellung des C15-C26-Fragments **33** nach CHAKRABORTY *et al.* Bedingungen: (a) 1. **32**, LDA, THF, -78 °C, 2. **31**; (b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 80% über 2 Stufen.

Dies gelang in einer Ausbeute von 80% über zwei Stufen, wobei ausschließlich das gewünschte Diastereoisomer beobachtet wurde. Diese Selektivität wurde auf eine 1,3-Induktion durch die Methylgruppe an C16 zurückgeführt. Die zur Begründung angeführten Literaturstellen weisen jedoch eine solche Steuerung als sehr gering aus.^[50]

2.2.2 Arbeiten von NISHIYAMA *et al.*

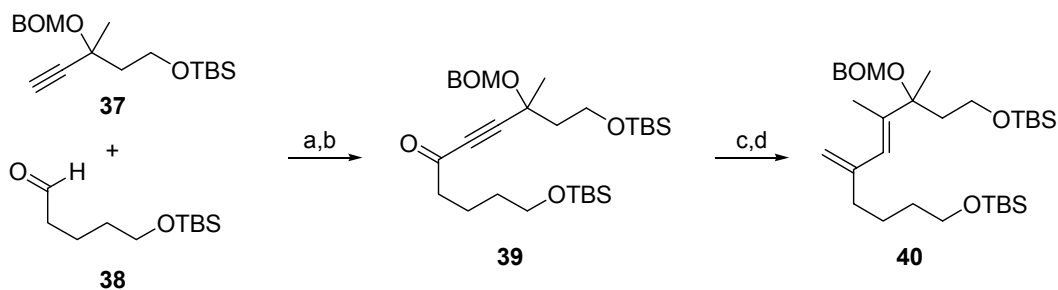
Eine andere Strategie zur Darstellung der Allylepoxyd-Einheit verfolgte die Arbeitsgruppe von SHIGERU NISHIYAMA bei ihren Studien zur Totalsynthese von Amphidinolid B (**10**).^[41] Sie verwendeten ebenfalls ein *anti*-Diol als Syntheseäquivalent für das benötigte Epoxid und generierten die benachbarte Doppelbindung durch eine CLAISEN-Umlagerung. Dazu wurde Allylvinylether **35** aus Verbindung **34** durch Reaktion mit Ethylvinylether in Gegenwart von Quecksilber(II)acetat gewonnen (Schema 2.6). Die niedrige Ausbeute erklären die Autoren durch die Affinität von Quecksilber zu der Thioacetalgruppierung. Nach Erhitzen in Decalin konnte Aldehyd **36** isoliert werden.



Schema 2.6 Darstellung von Aldehyd **36** nach NISHIYAMA *et al.* Bedingungen: (a) Ethylvinylether, Hg(OAc)₂, RF, 22%; (b) Decalin, 200 °C, 50%.

Eine WITTIG-Reaktion mit 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäuremethylester führte zum angestrebten C1-C13-Fragment. Diese zwar elegante Methode ist mit teils sehr niedrigen Ausbeuten behaftet. Optimierungsstudien sind bisher nicht veröffentlicht worden.

In einer weiteren Publikation stellt die Gruppe eine Strategie zum Aufbau des 1,3-Dien-Systems von Amphidinolid B (**10**) an einem Modellsystem vor.^[43] Sie stellten zunächst durch eine Kupplung des geschützten Propargylalkohols **37** mit Aldehyd **38** einen sekundären Alkohol her, der unter Einwirkung von Mangan(IV)oxid zum Keton **39** oxidiert wurde (Schema 2.7). Unter MICHAEL-Addition eines Methylcuprats bildete sich ein α,β -ungesättigtes Keton. Umsetzung mit dem TEBBE-Reagenz bewirkte die Bildung der *exo*-Methylengruppe und damit die Etablierung der gewünschten 1,3-Dien-Einheit.

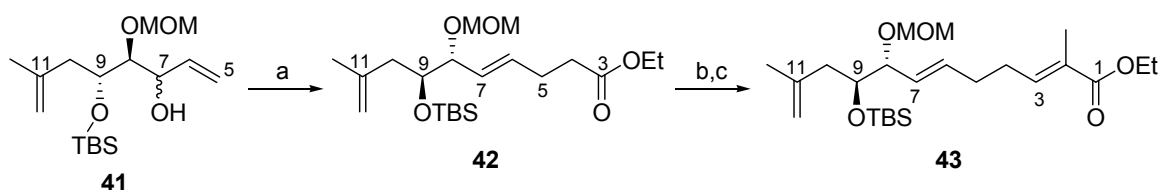


Schema 2.7 Darstellung eines Modell-1,3-Diens nach NISHIYAMA *et al.* Bedingungen: (a) 1. **37**, *n*-BuLi, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2. **38**, 96%; (b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 85%; (c) Me_2CuLi , Et_2O , $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$, 55%; (d) TEBBE-Reagenz, THF, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 81%.

Bei dieser vierstufigen Sequenz wurde eine Gesamtausbeute von 36% erhalten, wobei insbesondere der MICHAEL-Additionsschritt mit niedrigen Ausbeuten einhergeht.

2.2.3 Arbeiten von CREWS *et al.*

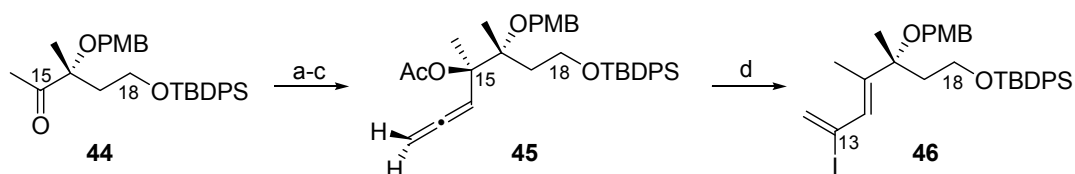
In den Jahren 2005 und 2006 veröffentlichte die Arbeitsgruppe von CRAIG M. CREWS eine neue Strategie zur Darstellung von Amphidinolid B (**10**) und in diesem Zusammenhang auch die Synthese mehrerer Fragmente.^[45, 47] Ein C3-C12-Fragment **43** wurde, wiederum unter Verwendung eines *anti*-Diols als Syntheseäquivalent für das Epoxid, durch eine CLAISEN-JOHNSON-Umlagerung gewonnen.^[47] Dazu wurde Allylalkohol **41** mit Orthoessigsäuretriethylester und katalytischen Mengen Propionsäure umgesetzt, wobei ausschließlich das *E*-Isomer des Produkts **42** erhalten wurde (Schema 2.8).



Schema 2.8 Darstellung des C1-C12-Fragments **43** nach CREWS *et al.* Bedingungen: (a) $\text{MeC}(\text{OEt})_3$, kat. EtCO_2H , Toluol, RF, 80%; (b) DiBAL-H , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 95%; (c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , 87%.

Der Ethylester wurde in sehr guter Ausbeute selektiv zum Aldehyd reduziert und in einer WITTIG-Reaktion zum gewünschten C1-C12-Fragment **43** umgesetzt. Dieses Verfahren weist Ähnlichkeiten zur Methode von NISHIYAMA auf (vgl. Schema 2.6), hier wurde jedoch über drei Stufen eine Ausbeute von 66% erzielt. Über die weitere Umsetzung zum benötigten Allylepoxyd wurde allerdings nicht berichtet.

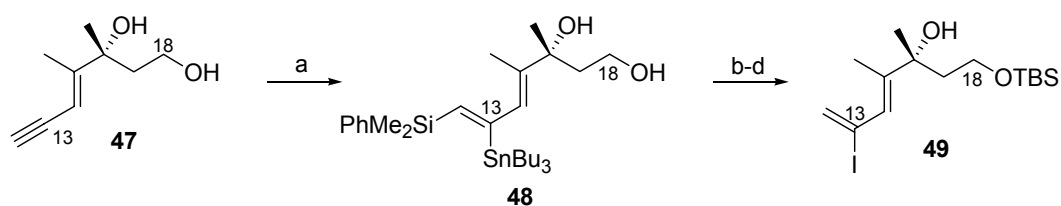
Bei der vorgestellten Strategie wurde ein retrosynthetischer Schnitt zwischen C12 und C13 angesetzt, die Verknüpfung sollte hier über eine SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung eines 1,3-Dienyliodids **46** mit einem Alkylboran erfolgen.^[45] Die Synthese erfolgte ausgehend von Methylketon **44** durch Addition von Ethynylmagnesiumbromid und anschließende Homologisierung zum Allenylalkohol durch Anwendung von Paraformaldehyd, Kupfer(I)bromid und Diisopropylamin in kochendem 1,4-Dioxan. Darauf folgte die Acetylierung des Alkohols zum Erhalt von Verbindung **45** (Schema 2.9). Bei Behandlung des Allenylacetats **45** mit Essigsäure und Lithiumiodid wurde schließlich das gewünschte Iodid **46** erhalten, wobei ausschließlich das *E*-Isomer erhalten wurde.



Schema 2.9 Darstellung von C13-C18-Fragment **46** nach CREWS *et al.* Bedingungen: (a) Ethynylmagnesiumbromid, Et₂O, RF, 89%, d.r. 9:1; (b) (CH₂O)_n, CuBr, *i*-Pr₂NH, 1,4-Dioxan, RF, 70%; (c) Ac₂O, PPY, Py, 40 °C, 50%; (d) LiI, AcOH, 40 °C, 96%.

Eine Modellreaktion mit einem aus Styrol erhaltenen Alkylboran verlief erfolgreich, mit einer allerdings nur moderaten Ausbeute von 59%. Auch von der direkten Umsetzung des Allenylacetats **45** mit dem Modell-Alkylboran unter Palladiumkatalyse wurde berichtet, dies lieferte das Produkt in einer Ausbeute von 47%.^[45]

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese eines Dienyliodids stellte die Gruppe 2006 vor.^[47] Dabei wurde das terminale Alkin aus Verbindung **47** einer regio- und stereoselektiven Silylstannylierung unterzogen (Schema 2.10). Unter Behandlung mit Tetra-*n*-ammoniumfluorid wurde die Dimethylphenylsilylgruppe abgespalten. Das Iodid **49** wurde nach Umsetzung mit Iod und anschließender Schützung der primären Hydroxygruppe erhalten.



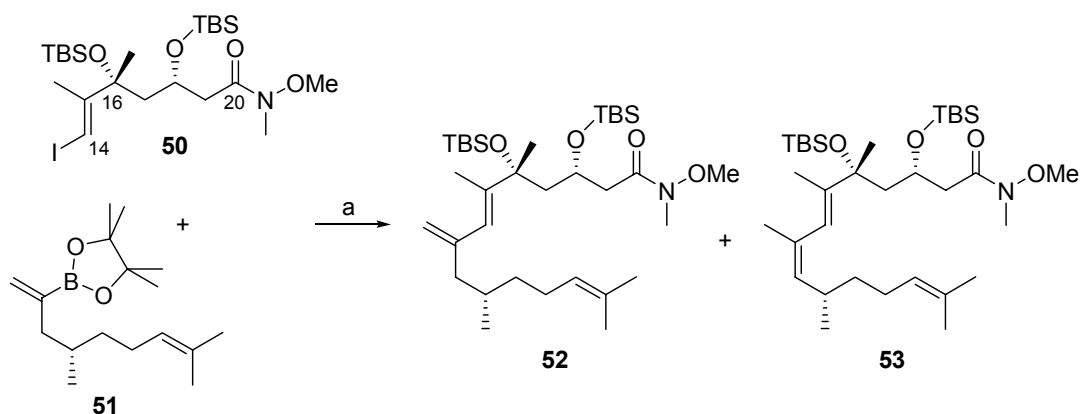
Schema 2.10 Darstellung von C13-C18-Fragment 49 nach CREWS *et al.* Bedingungen: (a) $\text{PhMe}_2\text{Si-SnBu}_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, 70 °C, 76%; (b) TBAF, THF-DMF (1:1), 70 °C, 51%; (c) I_2 , CH_2Cl_2 , 0 °C, 85%; (d) TBSCl, Imidazol, CH_2Cl_2 , 93%.

Auf beiden Routen kann das für die SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung benötigte Iodid nur in moderaten Ausbeuten gewonnen werden.

2.2.4 Arbeiten von NELSON *et al.*

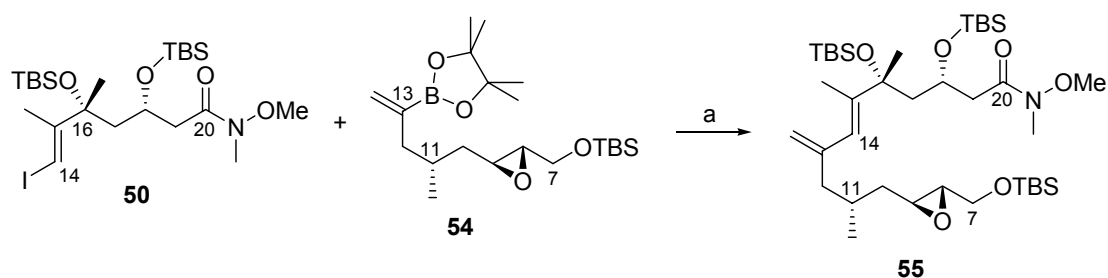
Anfang 2006 veröffentlichte die Gruppe von SCOTT G. NELSON eine Studie zur Darstellung eines C7-C20-Fragments von Amphidinol B (**10**).^[46] Sie führten einen retrosynthetischen Schnitt zwischen C13 und C14 durch, wobei die Verknüpfung über eine SUZUKI-Kupplung erfolgen sollte.

Ein C14-C20-Fragment **50** wurde dazu zunächst mit dem aus Citronellal gewonnenen Modellboronsäureester **51** umgesetzt, um geeignete Reaktionsbedingungen zu evaluieren (Schema 2.11).



Schema 2.11 Modellstudien zur SUZUKI-Kupplung von NELSON *et al.* Bedingungen: $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_3PO_4 , DMF, 45 °C, **52/53** = 2:3.

Dabei wurde unter Anwendung der Base Kaliumphosphat als Hauptprodukt das interne Dien **53** gebildet. Bei Verwendung von Cäsiumcarbonat entstand es sogar ausschließlich. Schließlich wurde mit Bariumhydroxid ein geeignetes Reagenz gefunden, bei dem die Bildung von **53** nicht beobachtet wurde. Diese Bedingungen wurden auf die Kupplung des Iodids **50** mit einem C7-C13-Fragment **54** angewendet und das gewünschte Dien **55** entstand in einer Ausbeute von 80% (Schema 2.12).



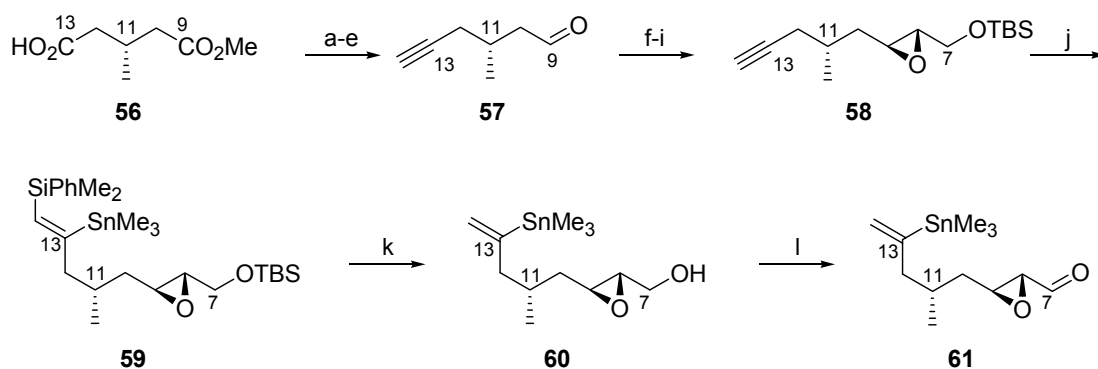
Schema 2.12 Darstellung des C7-C20-Fragments **55** nach NELSON *et al.* Bedingungen: (a) PdCl₂(dppf), Ba(OH)₂, DMF, 45 °C, 80%.

Über das geplante weitere Vorgehen zur Totalsynthese von Amphidinolid B (**10**) wurden keine Angaben gemacht.

2.2.5 Arbeiten von PATTENDEN *et al.*

Zum Abschluss der vorgestellten Strategien soll an dieser Stelle auf eine von GERALD PATTENDEN veröffentlichte Studie zur Totalsynthese von Amphidinolid B (**10**)^[44] besonders eingegangen werden, da sich unsere retrosynthetischen Überlegungen zur südlichen Hemisphäre zum Teil daran anlehnen.

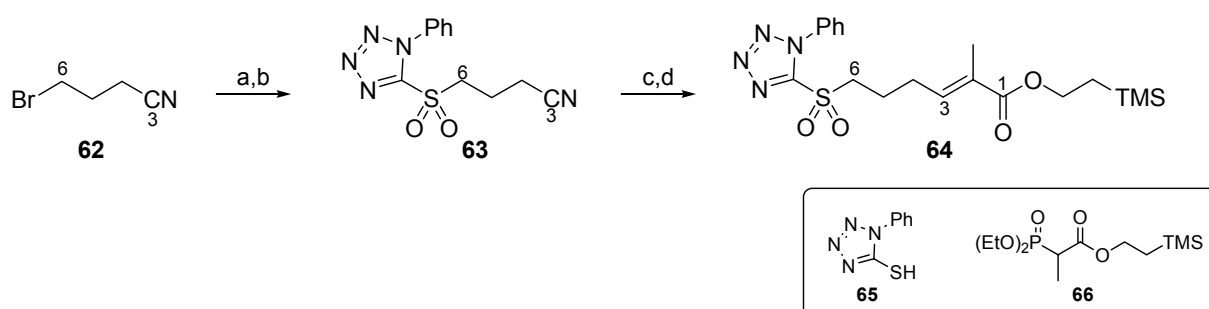
PATTENDEN *et al.* beabsichtigten, eine Makrocyclisierung über eine STILLE-Kupplung zu realisieren. Die Synthese des dafür benötigten C1-C13-Fragments **68** ging von (*R*)-3-Methylglutarsäuremethylester (**56**) aus. Über eine fünfstufige Sequenz, bestehend aus mehreren Reduktions- und Oxidationsschritten sowie einer OHIRA-BESTMANN-Reaktion zur Generierung des terminalen Alkins wurde Verbindung **57** dargestellt (Schema 2.13).



Schema 2.13 Synthese des Epoxyaldehyds **61** nach PATTENDEN *et al.* Bedingungen: (a) BH₃·SMe₂, -20 °C → RT, 95%; (b) TPAP, NMO, MS 4Å, RT, 70%; (c) MeCOC(N₂)P(O)(OMe)₂, K₂CO₃, MeOH, RT, 71%; (d) DiBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 75%; (e) 1. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -60 °C, 2. NEt₃, -60 °C → 0 °C; (f) Ph₃P=CHCO₂Me, RT, 90% über 2 Stufen; (g) DiBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 80%; (h) (+)-DET, Ti(Oi-Pr)₄, *t*-BuOOH, MS 4Å, -20 °C, 62%; (i) TBSOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 86%; (j) PhMe₂Si-SnMe₃, DME, Pd(OAc)₂, PPh₃, 30 °C, 83%; (k) TBAF, DMSO, 80 °C → RT, 35-70%; (l) TPAP, NMO, MS 4Å, RT, 80%.

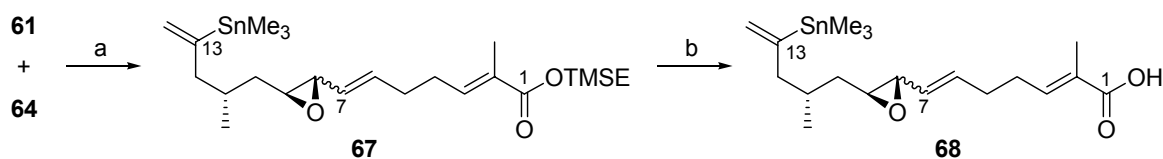
Der Aldehyd **57** wurde im nächsten Schritt in einer WITTIG-Reaktion umgesetzt. Die Reduktion des entstandenen α,β -ungesättigten Esters mit Diisobutylaluminiumhydrid führte zu einem Allylalkohol, der in einer asymmetrischen SHARPLESS-Epoxidierung eingesetzt wurde. Anschließend wurde der primäre Alkohol zu Silylether **58** geschützt. Diese Verbindung wurde dann einer Silylstannylierung unterzogen. Die nachfolgende Abspaltung der Silylgruppen erfolgte unter schwankenden Ausbeuten. Der Vinylstannan-alkohol **60** wurde schließlich mit TPAP zum benötigten Epoxyaldehyd **61** oxidiert, wobei über 12 Stufen eine Gesamtausbeute von 3-6% erhalten wurde.

Das Kupplungsreagenz **64** wurde aus 4-Brom-butyronitril (**62**) in vier Schritten gewonnen (Schema 2.14). Dabei wurde eine Gesamtausbeute von 8% erzielt.



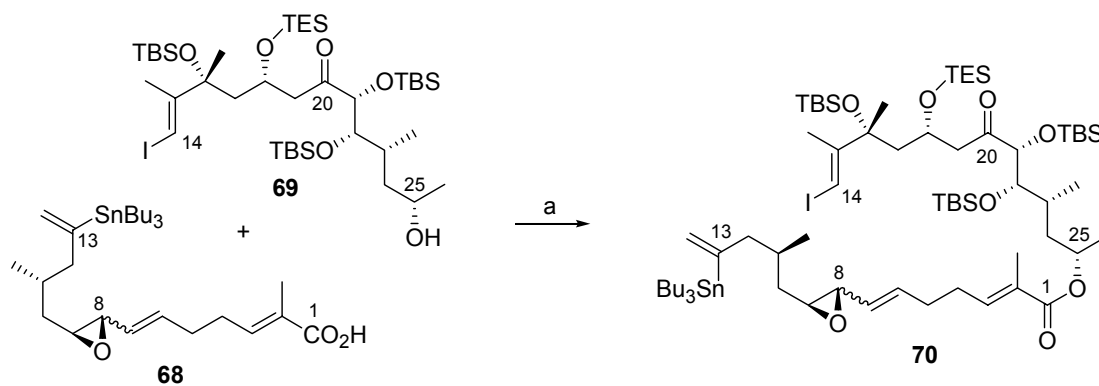
Schema 2.14 Synthese des Sulfons **64** nach PATTENDEN *et al.* Bedingungen: (a) **65**, K_2CO_3 , 1,4-Dioxan, RF; (b) MCPBA, RT, 60% über 2 Stufen; (c) 1. DiBAI-H, Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$, 2. MeOH, H_2O , SiO_2 , EtOAc, $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 50%; (d) **66**, LiCl, DIPEA, MeCN, RT, 26%.

Bei der JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung der beiden Kupplungspartner **61** und **64** wurde Allylepoxyd **67** als eine 3:1 Mischung von *E*- und *Z*-Isomer erhalten (Schema 2.15). Durch anschließende Verseifung des Trimethylsilylethylesters mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid konnte die C1-Carbonsäure freigesetzt werden.



Schema 2.15 Synthese eines C1-C13-Fragments zur Synthese von Amphidinolid B (**10**) nach PATTENDEN *et al.* Bedingungen: (a) KHMDS, DME, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 65%, *E/Z* = 3:1; (b) TBAF, THF, 95%.

PATTENDEN *et al.* stellten außerdem ein C14-C26-Fragment **69** dar, welches sie mit der Carbonsäure **68** über eine YAMAGUCHI-Veresterung verknüpften (Schema 2.16).



Schema 2.16 Darstellung des Esters **70** nach PATTENDEN *et al.* Bedingungen: (a) 1. **68**, TCBC, NEt_3 , 2. **69**, DMAP, 40°C , 70%.

Die zum Ringschluss geplante STILLE-Kupplung gelang jedoch nicht, es wurde stattdessen ein Dimer von **70** isoliert.^[44]

3. AUFGABENSTELLUNG

Amphidinolid H2 (**1**) ist ein komplexer Naturstoff, der aus Dinoflagellaten der Art *amphidinium* sp. gewonnen wurde. Es handelt sich um einen 26-gliedriges Makrolacton, das als besondere Strukturmerkmale ein Allylepoxid, eine 1,3-Dien-Einheit mit einer *exo*-Methylengruppe sowie neun Stereozentren enthält.

Daneben handelt es sich um eine Verbindung mit bemerkenswerter biologischer Aktivität. Wie auch andere Amphidinolide ist **1** aus seiner natürlichen Quelle nur in geringem Umfang erhältlich, weshalb sein möglicher Nutzen bei der Aufklärung biologischer Prozesse oder auch als pharmazeutisch wirksame Komponente nicht ausgeschöpft werden kann. Aus diesen Gründen ist eine Bereitstellung der Verbindung über organische Synthese wünschenswert. Darüber hinaus könnten durch einen geeigneten totalsynthetischen Zugang auch Derivate des Naturstoffs dargestellt werden, wodurch ein tieferer Einblick in Struktur-Wirkungs-Beziehungen möglich wäre.

Im Rahmen eines Projekts, das die Totalsynthese des Makrolids **1** zum Ziel hatte, sollte in der vorliegenden Arbeit ein effektiver Zugang zu Teilfragmenten ermittelt und Studien zur Kupplung der Bausteine durchgeführt werden.

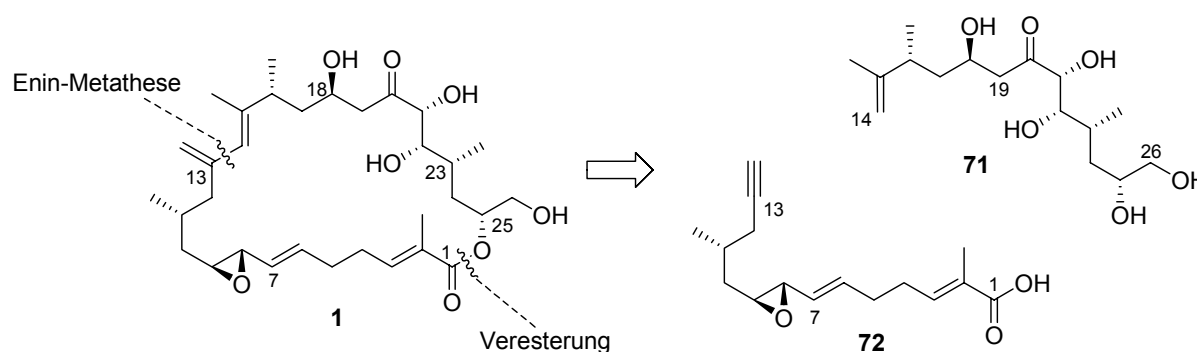
Der erste Schwerpunkt der Untersuchungen lag auf der Synthese eines C1-C13-Fragments. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf dem effizienten Aufbau der anspruchsvollen Allylepoxid-Einheit. Hierzu sollte ein möglichst konvergenter Ansatz gewählt werden. Des Weiteren sollte ein geeigneter Weg zur Darstellung eines C14-C18-Fragments evaluiert werden.

Ferner war ein wichtiges Ziel dieser Dissertation, Möglichkeiten zur Verknüpfung von nördlicher und südlicher Hemisphäre des Naturstoffs zu untersuchen. Dabei stand der Aufbau des komplexen 1,3-Diens im Vordergrund.

Die Studien sollten zu einem Synthesepan führen, durch den nicht nur die Totalsynthese von Amphidinolid H2 (**1**), sondern auch die von verwandten Makroliden wie Amphidinolid H (**2**) und B (**10**) ermöglicht würde.

4. RETROSYNTHESE

Die retrosynthetische Zerlegung des Naturstoffs Amphidinolid H2 (**1**) sollte den Makrocyclus auf möglichst vielseitig zu kuppelnde und aus einfachen Bausteinen aufzubauende Untereinheiten zurückführen. Zu diesem Zweck wurde das Molekül zunächst in eine nördliche (**71**) und eine südliche Hemisphäre (**72**) zerlegt (Schema 4.1).



Schema 4.1 Retrosynthese des Makrolids Amphidinolid H2 (**1**).

Dabei war eine Veresterung zur Verknüpfung der C1-Carbonsäure mit dem sekundären Alkohol an C25 vorgesehen. Zur Darstellung des 1,3-Dien-Systems wurde eine Enin-Metathese in Betracht gezogen. Daher wurden die Fragmente **71** und **72** mit einer terminalen Doppel- bzw. Dreifachbindung konzipiert.

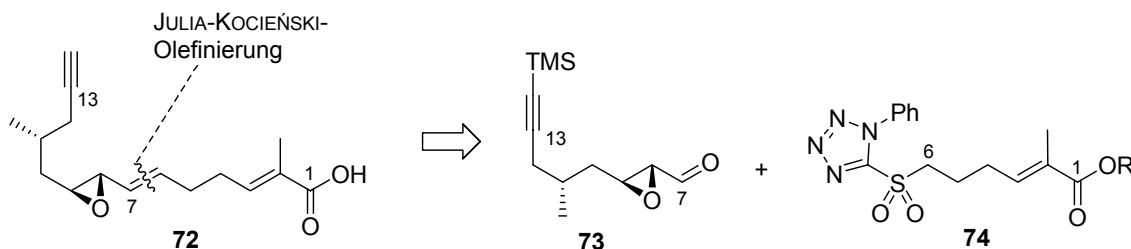
Beide Reaktionen kommen für den Ringschluss zum gewünschten Makrocyclus in Frage, so dass für die Synthese sowohl eine Veresterung mit anschließender intramolekularer Enin-Metathese, wie auch eine Cross-Metathese und folgende Makrolactonisierung als Möglichkeiten zur Verfügung stehen.

Dieser konvergente Ansatz zur Totalsynthese ermöglicht den Aufbau der komplexen, voll funktionalisierten Bausteine und ihre Kupplung am Ende der Totalsynthese. Auch die Darstellung von Derivaten des Naturstoffs **1**, sowie von weiteren Amphidinoliden ist durch dieses Synthesekonzept realisierbar. Das C1-C13-Fragment **72** ist für die Amphidinolide B (**10**), B2 bis B5 (**11-14**), D(**9**)³, G (**6**), G2 (**7**), H (**2**), H2 (**1**), H3 (**3**) und L einheitlich. Bei Amphidinolid G2 (**7**) ist im Unterschied zum Naturstoff **1** das Makrolacton über die primäre Hydroxy-Gruppe an C26 gebildet, wofür durch unseren Ansatz ebenfalls ein Zugang geschaffen ist. Durch Variation der Stereozentren könnten weitere strukturverwandte Verbindungen erschlossen werden. So ist Amphidinolid H (**2**) das C16,C18-Epimer von **1**.

³ Nach Untersuchungen von KOBAYASHI *et al.* weisen NMR-Studien darauf hin, dass es sich bei Amphidinolid D (**9**) um die gleiche Verbindung wie Amphidinolid B2 (**11**) handelt.^[7]

4.1 Retrosynthese der südlichen Hemisphäre (72)

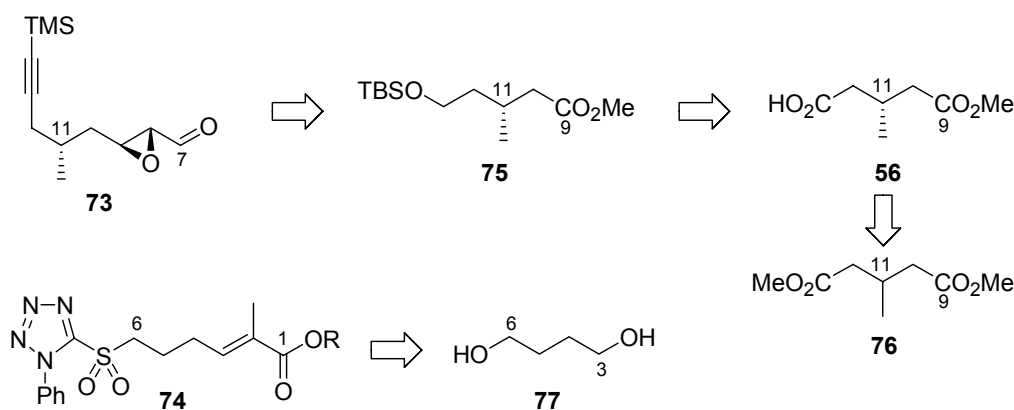
Das südliche C1-C13-Fragment **72** sollte durch eine JULIA-KOCIEŃSKI-Reaktion des Epoxyaldehyds **73** mit dem 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl-sulfon **74** dargestellt werden (Schema 4.2).



Schema 4.2 Retrosynthese der südlichen Hemisphäre (72).

Unsere Route lehnt sich, wie bereits in Kapitel 2.2.5 angedeutet, an den von PATTENDEN *et al.* 2000 im Rahmen der Studien zur Totalsynthese von Amphidinolid B (**10**) beschriebenen Weg an.^[44]

Da hier zur Verknüpfung der Nord- und Südhalfte des Makrolids eine andere Strategie verfolgt wurde, unterscheidet sich Epoxyaldehyd **73** strukturell von dem von PATTENDEN verwendeten Baustein **61** (vgl. Schema 2.13, S. 18). Daher wurde die Retrosynthese dieses Fragments variiert, allerdings wurde **73** ebenfalls auf (*R*)-3-Methylglutarsäuremethylester (**56**) zurückgeführt (Schema 4.3). Die Verbindung **56** sollte durch enzymatische Desymmetrisierung aus 3-Methylglutarsäuredimethylester (**76**) gewonnen werden.

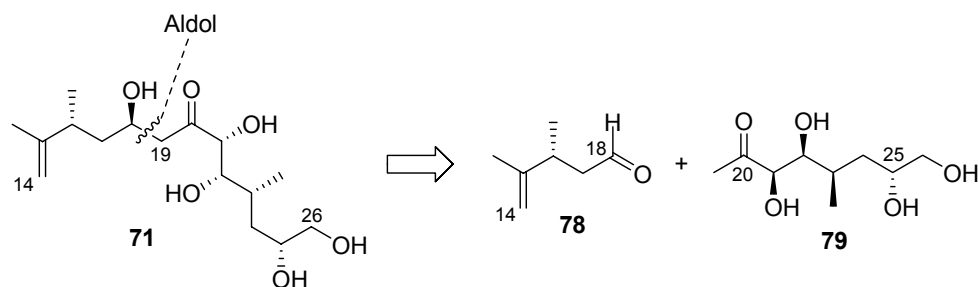


Schema 4.3 Retrosynthese für die Fragmente 73 und 74.

Bei der Synthese des Sulfons **74** wurde als Ausgangsverbindung 1,4-Butandiol (**77**) gewählt. Daraus sollte die Verbindung **74** durch einfache Transformationen darstellbar sein.

4.2 Retrosynthese der nördlichen Hemisphäre (71)

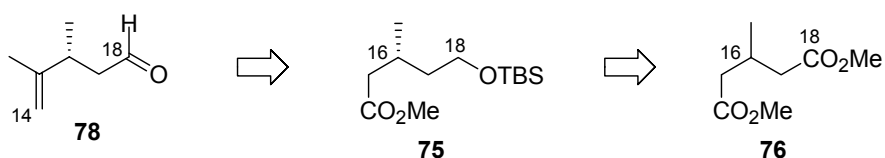
Für das C14-C26-Fragment **71** wurde ein weiterer retrosynthetischer Schnitt an der C18/C19-Bindung durchgeführt. Dabei war für die Knüpfung dieser Bindung eine stereoselektive Acetat-Aldol-Reaktion vorgesehen, die das Stereozentrum der C18-Hydroxy-Gruppe generieren sollte. Dies erforderte die Aldehyd-Funktionalität sowie das Methylketon an den beiden Substraten **78** und **79** (Schema 4.4).



Schema 4.4 Retrosynthese der nördlichen Hemisphäre (71).

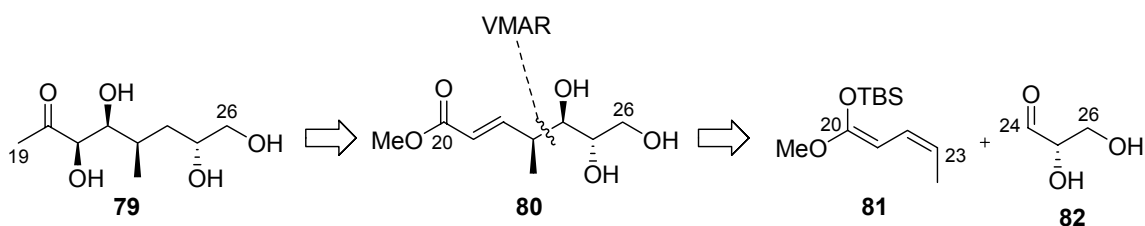
Für diesen Syntheseschritt sollten Studien hinsichtlich der Stereoselektivität durchgeführt werden. Dabei sollte zuerst eine intrinsische Induktion untersucht werden. Falls diese zum unerwünschten Diastereoisomer führen sollte, waren Versuche zur Steuerung durch chirale Enolate oder chirale LEWIS-Säuren geplant.

Der benötigte Aldehyd **78** kann wie Epoxyaldehyd **73** von dem Ester **75** abgeleitet werden (Schema 4.5). Dies hat den Vorteil, dass sowohl das Stereozentrum an C11 wie auch das an C16 durch die enzymatische Desymmetrisierung der *meso*-Verbindung **76** zugänglich sind.



Schema 4.5 Retrosynthese des Aldehyds 78.

Das C19-C26-Methylketon **79** kann auf den α,β -ungesättigten Ester **80** zurückgeführt werden, der durch eine vinyloge MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion (VMAR) zugänglich sein sollte (Schema 4.6).



Schema 4.6 Retrosynthese des C19-C26-Fragments **79**.

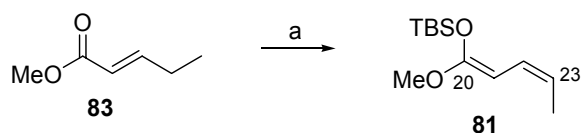
Mit Hilfe dieses Schlüsselschritts soll aus dem leicht zugänglichen Ketenacetal **81** und L-Glycerinaldehyd (**82**) das C20-C26-Kohlenstoffgerüst der nördlichen Hemisphäre in einer Stufe diastereoselektiv aufgebaut werden.

4.3 Synthese des C19-C26-Methylketons **79**

Die Arbeiten zur Synthese des Bausteins **79** wurden von FLORIAN LIESENER durchgeführt und sollen im Folgenden zusammengefasst werden.^[48, 49, 51]

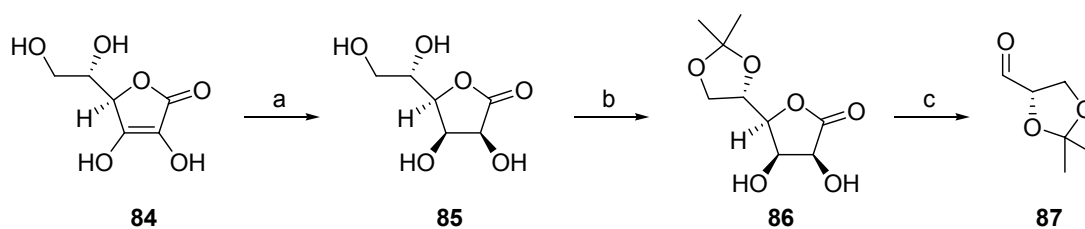
Die für die vinyloge MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion (VMAR) benötigten Substrate sind durch literaturbekannte Transformationen aus kommerziell erhältlichen Ausgangsstoffen erhältlich.

Für das Ketenacetal **81** stand eine im Arbeitskreis KALESSE optimierte Methode zur Verfügung, um es aus *trans*-2-Pentensäuremethylester (**83**) zu gewinnen (Schema 4.7).^[52]



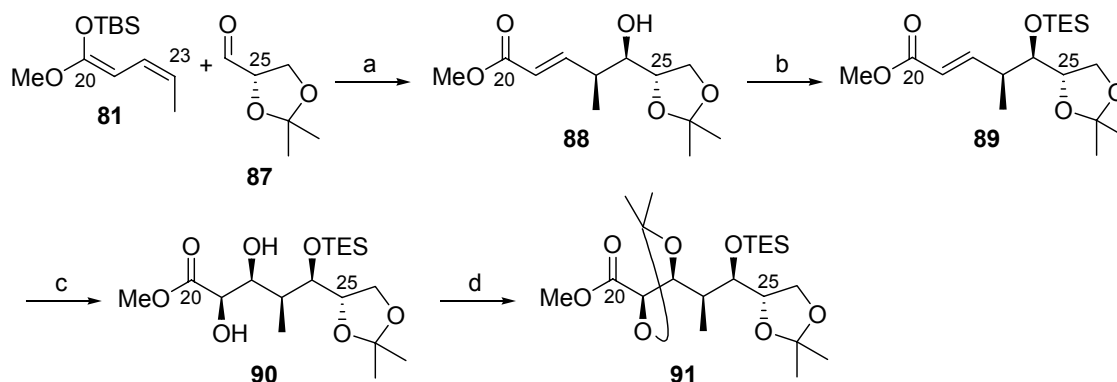
Schema 4.7 Darstellung von Ketenacetal **81** (FLORIAN LIESENER). Bedingungen: (a) LDA, DMPU, TBSCl, THF, -78 °C, 87%, 20,21 *Z/E* = 8:1, 22,23 *Z/E* = >20:1.

Der Aldehyd **82** sollte in der Kupplungsreaktion als geschützter L-2,3-*O*-Isopropylidenglycerinaldehyd (**87**) eingesetzt werden. Diese Verbindung wurde in drei Schritten aus L-Ascorbinsäure (**84**) hergestellt (Schema 4.8).^[53]



Schema 4.8 **Synthese des Aldehyds 87 aus L-Ascorbinsäure (84) (FLORIAN LIESENER).** *Bedingungen:* (a) H₂, Pd/C, H₂O, 50 °C, 68%; (b) 2,2-DMP, SnCl₂, Aceton, RF, 62%; (c) NaIO₄, NaOH, H₂O, pH 5.5, 0 °C, 52%.

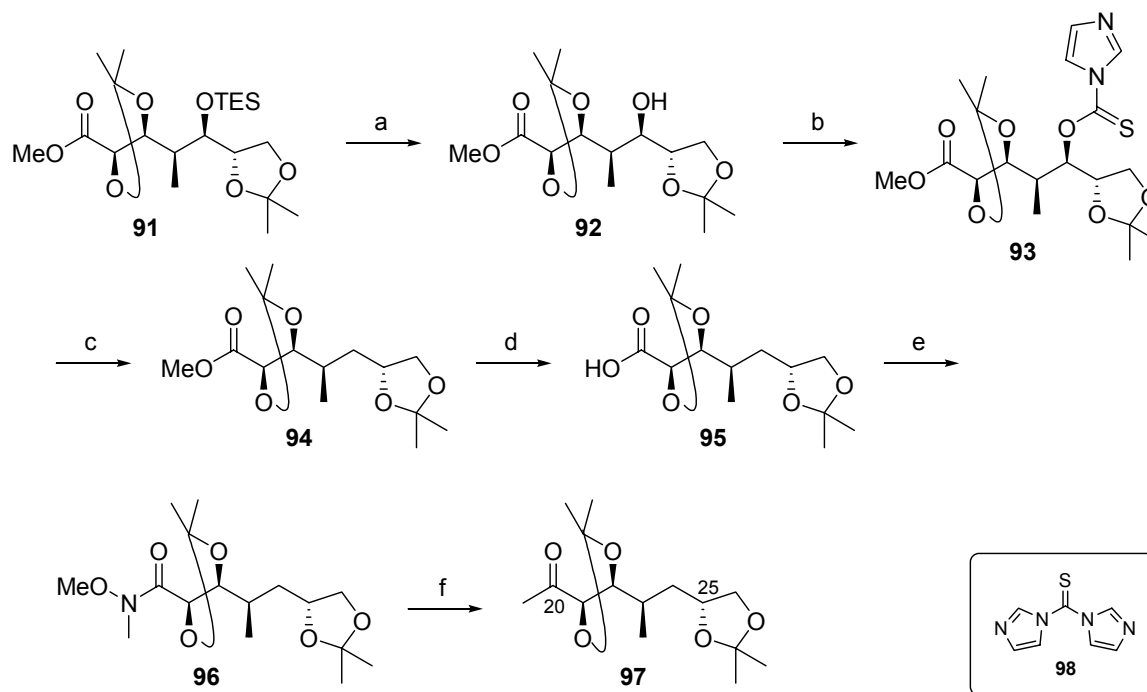
Die beiden Substrate wurden dann in der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion eingesetzt. Dabei wurde sich an vorhergehenden Arbeiten von KALESSE *et al.* orientiert.^[52, 54] Die Umsetzung wurde von FLORIAN LIESENER eingehend untersucht, wobei Parameter wie Zugabegeschwindigkeit, Temperatur und insbesondere Menge an eingesetzter LEWIS-Säure variiert wurden. Dabei zeigte sich, dass bei der verwendeten LEWIS-Säure Tris(pentafluor)-phenylboran-Monohydrat (TPPB·H₂O) bereits mit katalytischen Mengen eine sehr gute Stereoselektivität erzielt werden kann.^[48, 49, 51] Das Produkt, der sekundäre Alkohol **88**, wurde auf diese Weise in einer Ausbeute von 61% und mit einem Diastereomerenverhältnis von 14:1:1 erhalten (Schema 4.9), wobei die Reaktion auch im Multi-Gramm-Maßstab durchführbar war. Nach Einführung einer Silyl-Schutzgruppe wurde die Doppelbindung asymmetrisch dihydroxiliert, wobei sich *super* AD-mix β ^[55] als geeignetes Reagenz erwiesen hat. Das eingeführte Diol wurde anschließend als Acetonid zu **91** geschützt.



Schema 4.9 **Synthese des geschützten Pentaols 91 (FLORIAN LIESENER).** *Bedingungen:* (a) 1. **87**, TPPB·H₂O, Et₂O, -50 °C, 2. **81**, *i*-PrOH, Et₂O, -50 °C → RT, 61%, d.r. 14:1:1; (b) TESCl, Imidazol, DMAP, DMF, 0 °C, 77%; (c) (DHQ)₂PHAL, OsO₄·*t*-BuOH, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, CH₃SO₂NH₂, *t*-BuOH-H₂O (1:1), 0 °C, 92%, d.r. 19:1; (d) 2,2-DMP, CSA, CH₂Cl₂, RT, 81%.

Um die im Naturstoff **1** nicht vorliegende Hydroxygruppe an C24 zu entfernen, wurde nach dem Entschützen des Triethylsilyl ethers das entsprechende Thiocarbonylimidazolid^[56] **93** gebildet, welches im Anschluss unter zinnfreien Bedingungen radikalisch eliminiert^[57] wurde. Methyl ester **94** wurde dann mit Natronlauge verseift und nach Überführung in einen Aktivester ins WEINREB-Amid^[58, 59] **96** umgewandelt. Daraus konnte durch Umsetzung mit

dem GRIGNARD-Reagenz Methylmagnesiumchlorid^[60] das benötigte Methylketon **97** gewonnen werden (Schema 4.10). Diese dreistufige Sequenz war gewählt worden, da die direkte Umwandlung des Esters **94** in das Methylketon nicht zum Erfolg führte. Auch die einstufige Darstellung des WEINREB-Amids **96** aus **94** war nicht gelungen.



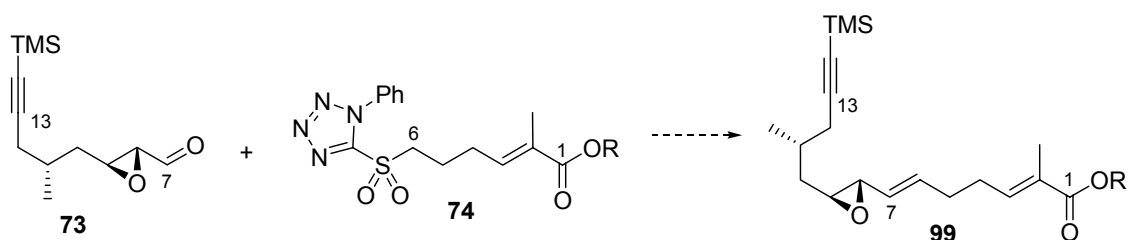
Schema 4.10 Synthese eines geschützten C19-C26-Fragments **97** (FLORIAN LIESENER). *Bedingungen:* (a) HF·Py, THF·Py (1:1), RT, 95%; (b) **98**, DMAP, Toluol, 120 °C, 92%; (c) Bz₂O₂, Et₃SiH, RF, 78%; (d) NaOH, H₂O-THF (1:1), RT, quant.; (e) 1. IBCF, NMM, THF, -20 °C, 2. MeON(Me)H·HCl, NMM, -20 °C → 0 °C, 77%; (f) MeMgCl, THF, 0 °C, 85%.

Auf dieser Route konnte das geschützte C19-C26-Fragment **97** ausgehend von L-2,3-O-Isopropyliden-glyceraldehyd (**87**) in zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16% erhalten werden.

5. SYNTHETISCHER TEIL

5.1 Synthese einer südlichen Hemisphäre von Amphidinolid H2 (1)

Der Schlüsselschritt in unserer Route zum C1-C13-Fragment **72** von Amphidinolid H2 ist eine JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung zur Darstellung der C6,C7-*E*-Doppelbindung in direkter Nachbarschaft des Epoxids (Schema 5.1).

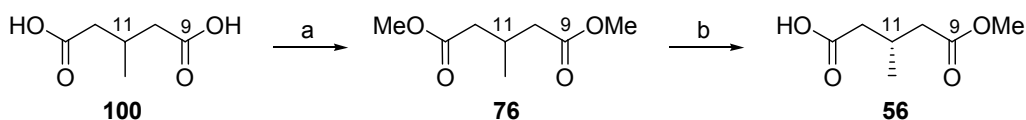


Schema 5.1 Geplante JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung.

In den folgenden Abschnitten soll zunächst auf die Synthese der beiden Kupplungspartner eingegangen werden.

5.1.1 Arbeiten zur Synthese des Epoxyaldehyds **73**

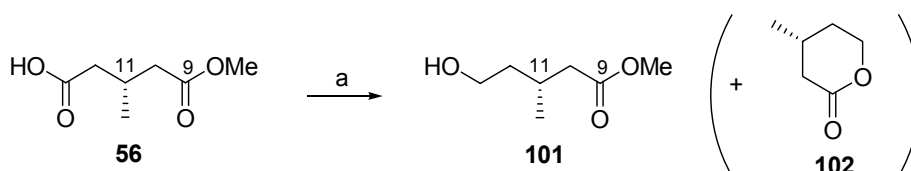
Die literaturbekannte Desymmetrisierung der *meso*-Verbindung 3-Methyl-glutarsäuredimethylester (**76**) durch Mono-Verseifung mit Schweineleberesterase (*porcine liver esterase* PLE, E.C. 3.1.1.1) ist der Ausgangspunkt für die Synthese der Verbindung **73**.^[61, 62] Die Nutzung von Enzymen in der asymmetrischen Synthese ist inzwischen weit verbreitet, da durch sie ein einfacher und kostengünstiger Weg zu einer Vielzahl von chiralen Synthons realisierbar ist.^[63] Die Nutzung von *meso*-Verbindungen ist dabei besonders vorteilhaft, da prinzipiell eine Ausbeute von 100% möglich ist. So ist die Darstellung der Monocarbonsäure **56** durch Hydrolyse des Diesters **76** auch im Multi-Gramm-Maßstab in sehr guten Ausbeuten möglich. Die Ausgangssubstanz wurde zunächst aus der kommerziell erhältlichen 3-Methylglutarsäure (**100**) durch Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan in Methanol hergestellt (Schema 5.2).^[64]



Schema 5.2 Darstellung von (*R*)-3-Methylglutaräuremethylester (**56**). Bedingungen: (a) 2,2-DMP, *p*-TsOH, MeOH, 45 °C, 94%; (b), PLE, NaOH, pH7-Puffer, MeOH, RT, 95%.

Für die Funktionsweise des Enzyms ist ein konstanter pH-Wert von 7 essenziell. Da bei der Reaktion eine Säure entsteht, muss der Reaktionsmischung kontinuierlich Natronlauge zugegeben werden. Dies erfolgte durch eine automatische Titrierhilfe mit pH-Regelung.

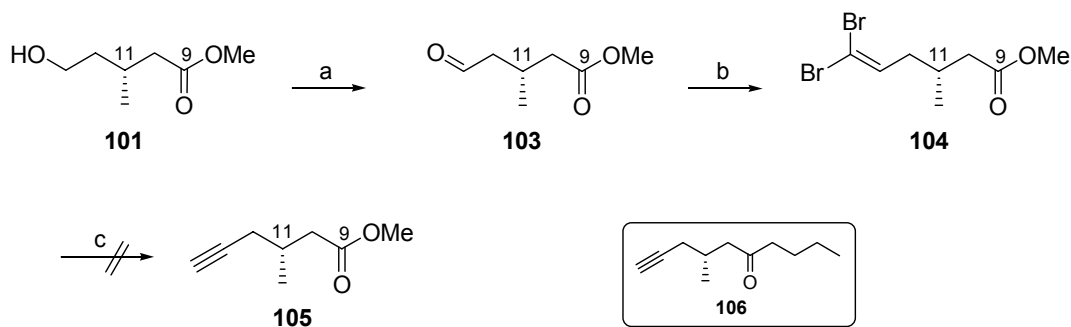
Im nächsten Schritt wurde **56** durch selektive Reduktion der freien Säure mit Boran-Dimethylsulfidkomplex zum Alkohol **101** umgesetzt.^[61] Bei dieser Reaktion kann sich als Nebenprodukt in signifikanten Mengen das Lacton **102** bilden, was sich durch geeignete Wahl der Aufarbeitungsbedingungen jedoch vermeiden lässt. Dabei muss insbesondere auf die Abwesenheit von LEWIS-Säuren geachtet werden.



Schema 5.3 Darstellung von Alkohol **101**. Bedingungen: (a) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF, 0 °C → RT, 75%.

Als nächster Schritt war die Einführung des terminalen Alkins geplant. Dazu sollte nach Oxidation zum Aldehyd **103** eine Sequenz aus Bildung des Dibromolefins **104** und Umsetzung zum Alkin **105** nach COREY-FUCHS erfolgen (Schema 5.4).^[65]

Dabei konnte die Zwischenstufe **104** jedoch nur in sehr unbefriedigenden Ausbeuten erhalten werden.



Schema 5.4 Versuch der Darstellung des Alkins **105**. Bedingungen: (a) TPAP, NMO, MS 4Å, MeCN, RT; (b) CBr_4 , PPh_3 , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C, 13% über zwei Stufen; (c) siehe Tabelle 5.1.

Die anschließende Umsetzung zum Alkin **105** gelang nicht (Tabelle 5.1). Unter den üblichen Bedingungen, mit einem Überschuss von *n*-Butyllithium, wurde das Keton **106** beobachtet, welches durch nucleophilen Angriff auf das Ester-Kohlenstoffatom gebildet wird (Eintrag 1). Auch die Verwendung von stöchiometrischen Mengen der Base führte ausschließlich zu diesem Produkt (Eintrag 2). Daraufhin wurde Lithiumdiisopropylamid^[66] als Base getestet, dieses Reagenz führte allerdings zur Zersetzung (Eintrag 3). Mit Magnesium^[67] erfolgte keine Umsetzung (Eintrag 4).

Tabelle 5.1 Bedingungen für die Versuche zur Darstellung von Alkin **105**.

Eintrag Nr.	Bedingungen	Ausbeute
1	<i>n</i> -BuLi (3 eq), THF, -78 °C	— ^a
2	<i>n</i> -BuLi (2 eq), THF, -78 °C	— ^a
3	LDA, THF, -78 °C	— ^b
4	Mg, THF, RF	— ^c

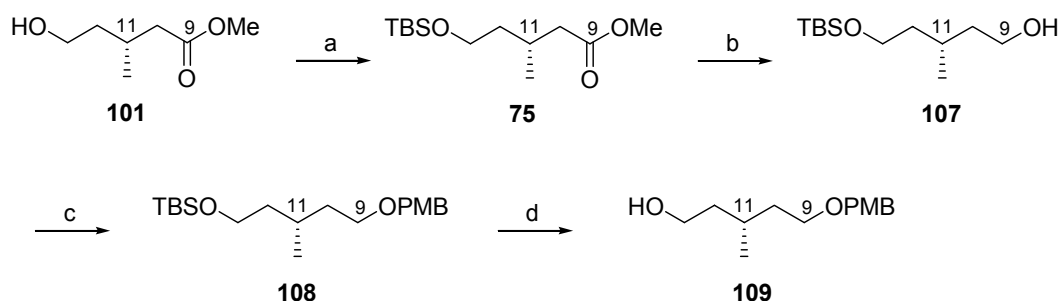
^a Bildung von **106**.

^b Zersetzung.

^c keine Reaktion.

Aufgrund dieser Ergebnisse und der Tatsache, dass auch die Darstellung des Aldehyds **103** nur in schlechten Ausbeuten gelang, wurde diese Route zugunsten einer anderen verworfen. Dabei wurde eine zwar durch einige Schutzgruppentransformationen um einige Schritte längere, aber praktisch sehr gut handhabbare Sequenz untersucht.

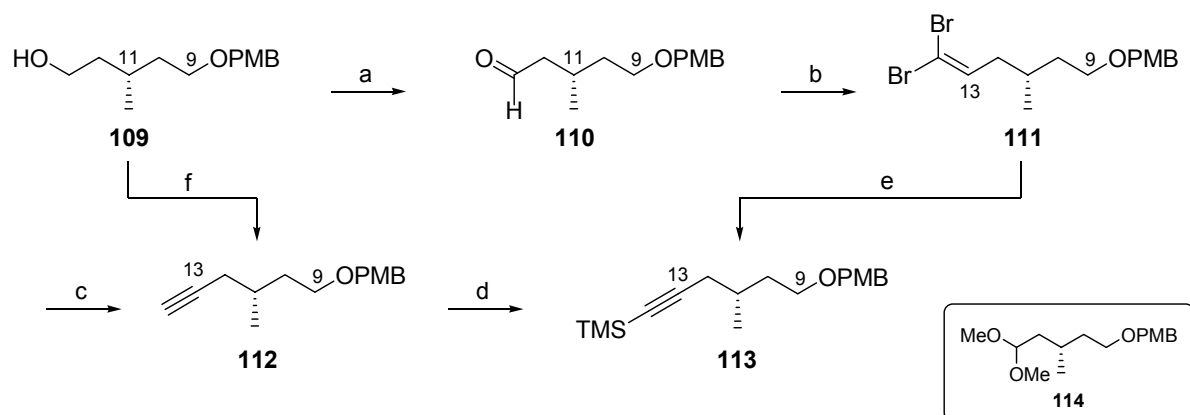
Der primäre Alkohol wurde als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt^[61] und war in dieser Form (Verbindung **75**) in größeren Mengen und über längere Zeit stabil. Anschließend wurde mit Diisobutylaluminiumhydrid der Methylester reduziert und die neu entstandene Hydroxygruppe in den *para*-Methoxybenzylether **108** umgewandelt. Unter Zugabe von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid wurde der Silylether wieder gespalten (Schema 5.5).



Schema 5.5 Synthese der Verbindung **109**. Bedingungen: (a) TBSCl, Imidazol, DMAP, DMF, 0 °C → RT, 88%; (b) DiBAL-H, THF, -78 °C, 97%; (c) PMBCl, NaH, 0 °C → RT, 87%; (d) TBAF, THF, RT, 90%.

Nach Oxidation zum Aldehyd **110** unter SWERN-Bedingungen wurde dieser zum Dibromolefin **111** umgesetzt. Die Reaktion zum terminalen Alkin **112** durch *n*-Butyllithium erfolgte mit

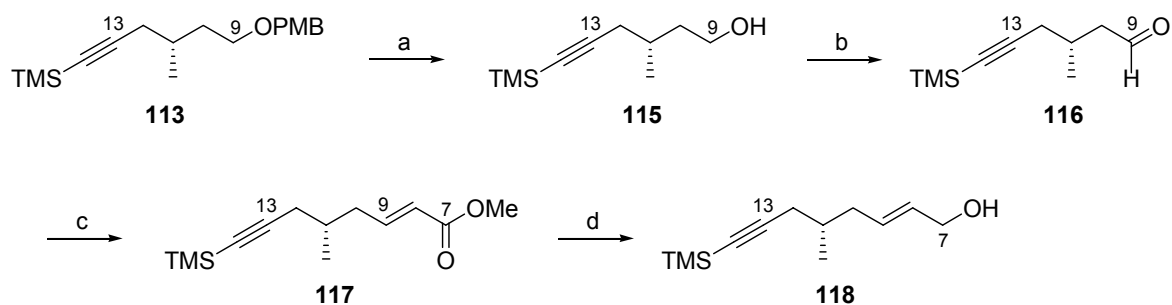
diesem Substrat glatt und es wurde eine Ausbeute von 70% über drei Stufen erhalten (Schema 5.6).



Schema 5.6 Darstellung von Verbindung **113**. Bedingungen: (a) 1. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 2. NEt₃, -78 °C → RT, 89%; (b) CBr₄, PPh₃, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 99%; (c) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 80%; (d) *n*-BuLi, TMSCl, THF, -78 °C, 93%; (e) *n*-BuLi, TMSCl, THF, -78 °C, 82%; (f) 1. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 2. NEt₃, -78 °C → RT, 3. MeCOC(N₂)P(O)(OMe)₂, K₂CO₃, MeOH, RT, 89% über 2 Stufen.

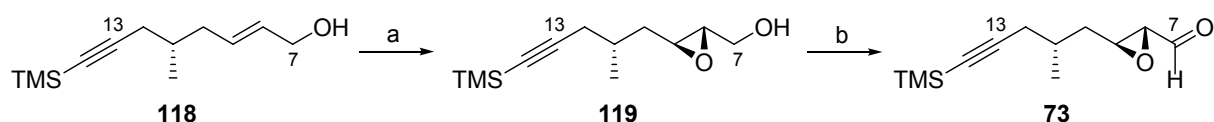
Zur besseren Handhabung im weiteren Verlauf der Synthese wurde das Alkin mit einer Trimethylsilylgruppe geschützt (Verbindung **113**). Auch die direkte Überführung des Dibromolefins **111** in **113** war möglich, indem das bei der Reaktion entstehende Alkinyl-Anion mit Trimethylsilylchlorid abgefangen wurde. Des Weiteren wurden auch Untersuchungen zur Darstellung des Alkins **112** über eine OHIRA-BESTMANN-Reaktion^[68] durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine Variante der SEYFERTH-Methode zur Transformation von Aldehyden in terminale Alkine.^[69] Der praktische Vorteil dabei ist, dass man die Reaktionsmischung der SWERN-Oxidation in einem Eintopf-Verfahren direkt verwenden kann, wobei allerdings ein großer Überschuss von Kaliumcarbonat benötigt wird (15 Äquivalente). Setzt man den aufgearbeiteten Aldehyd **110** unter den gleichen Bedingungen ein, wird als Hauptprodukt das Dimethylacetal **114** gebildet. In diesem Fall sollten weniger Äquivalente von Kaliumcarbonat zugegeben werden.

Nachdem auf der nächsten Stufe der *para*-Methoxybenzylether mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon durch oxidative Spaltung entschützt worden war, wurde, wiederum unter SWERN-Bedingungen, zum Aldehyd **116** oxidiert. Eine WITTIG-Reaktion mit (Triphenylphosphoranyliden)essigsäuremethylester führte in guten Ausbeuten und einer *E/Z*-Selektivität von 20:1 zum α,β -ungesättigten Ester **117** (Schema 5.7). Das *Z*-Isomer konnte säulenchromatographisch abgetrennt werden. Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid lieferte schließlich Allylalkohol **118**.



Schema 5.7 Darstellung des Allylalkohols **118**. Bedingungen: (a) DDQ, CH₂Cl₂-pH7-Puffer (10:1), 0 °C, 98%; (b) 1. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 2. NEt₃, -78 °C → RT; (c) Ph₃P=CHCO₂Me, Toluol, 70 °C, 71% über 2 Stufen, *E/Z* = 20:1; (d) DiBAL-H, THF, -78 °C, 98%.

Bei der folgenden stereoselektiven SHARPLESS-Epoxidierung^[70] mit 0.18 Äquivalenten (+)-Weinsäurediethylester und 0.15 Äquivalenten Tetra-isopropoxy-titan (IV) wurde Verbindung **119** in 96% Ausbeute und mit einem Diastereomerenverhältnis von 7:1 gewonnen. Zum Abschluss der Synthese des C7-C13-Fragments wurde mit DESS-MARTIN-Periodinan zum gewünschten Epoxyaldehyd **73** umgesetzt (Schema 5.8).



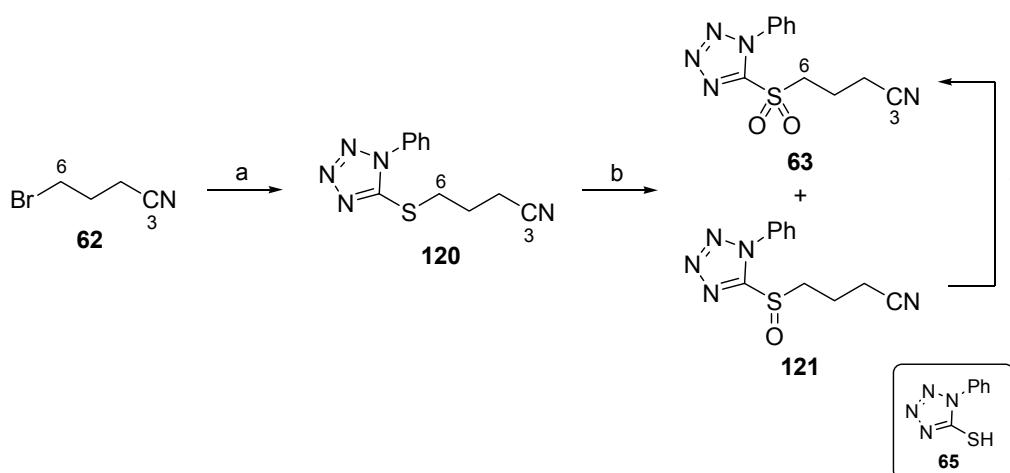
Schema 5.8 Darstellung des Epoxyaldehyds **73**. Bedingungen: (a) (+)-DET, Ti(Oi-Pr)₄, *t*-BuOOH, MS 4Å, CH₂Cl₂, -20 °C, 96%, d.r. 7:1; (b) DMPI, CH₂Cl₂, RT, 83%.

Auf diesem Weg stand die benötigte Verbindung, ausgehend von 3-Methylglutarsäuredimethylester (**76**), in 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 19% zur Verfügung.

5.1.2 Arbeiten zur Synthese des Sulfons **123**

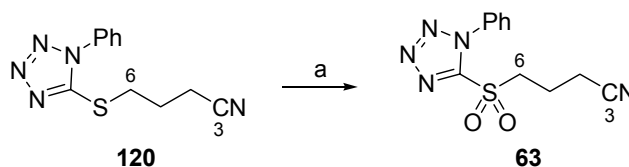
Das für die JULIA-KOCIEŃSKI-Kupplung benötigte Sulfon **123** sollte ursprünglich in Anlehnung an den von PATTENDEN *et al.* vorgestellten Weg ausgehend von 4-Brom-butynitril (**62**) dargestellt werden (siehe Schema 2.14, Seite 19).^[44]

Nach PATTENDEN wurde zunächst 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**65**) mit dem Bromid **62** alkyliert und das entstandene Sulfid **120** dann mit *meta*-Chlor-perbenzoesäure zum Sulfon **63** oxidiert. In den eigenen Arbeiten wurde festgestellt, dass bei der Oxidation mit *meta*-Chlor-perbenzoesäure stets ein Gemisch des Produkts **63** mit dem Sulfoxid **121** entsteht (Schema 5.9). Letzteres konnte zwar durch erneute Umsetzung mit MCPBA auch zu **63** oxidiert werden, das Verfahren war jedoch insgesamt unbefriedigend.



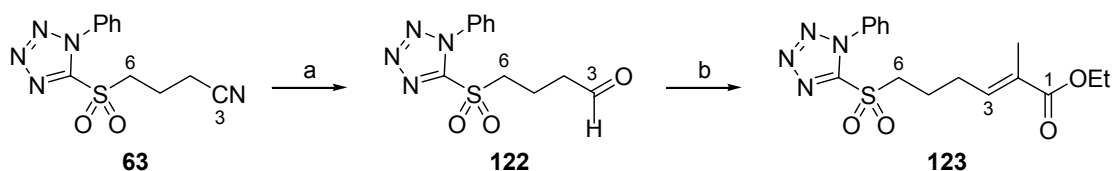
Schema 5.9 Darstellung des Sulfons **63**. Bedingungen: (a) **65**, K_2CO_3 , 1,4-Dioxan, RT, 89%; (b) MCPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , RT, 57% **63**, 42% **121**; (c) MCPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , RT, 83%.

Daraufhin wurde als alternatives Oxidationsmittel Oxon (Kaliummonopersulfat Tripelsalz $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) gewählt, welches in 83%-iger Ausbeute ausschließlich zum Produkt **63** führte (Schema 5.10). Die beiden Verbindungen **120** und **63** wurden als kristalline Feststoffe isoliert.



Schema 5.10 Darstellung des Sulfons **63** mit Oxon. Bedingungen: (a) Oxon, MeOH, RT, 83%.

Bei der nun folgenden Reduktion des Nitrils zum Aldehyd mit Diisobutylaluminiumhydrid traten größere Schwierigkeiten auf, da sich ein großer Teil des Substrates bei der Reaktion zersetzte (Schema 5.11). Hierzu wurden verschiedene Bedingungen untersucht (Tabelle 5.2).



Schema 5.11 Synthese von Ethylester **123**. Bedingungen: (a) siehe Tabelle 5.2; (b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$, Toluol, 80°C , 31%, *E/Z* = 25:1.

Trotz eingehender Bemühungen zur Optimierung konnten die Ausbeuten jedoch nicht reproduzierbar gesteigert werden. Toluol und Tetrahydrofuran erwiesen sich als ungeeignete Lösungsmittel für die Umsetzung (Einträge 1 und 5). In Dichlormethan führte der Einsatz von zwei Äquivalenten an Diisobutylaluminiumhydrid zu den besten Ergebnissen (Einträge 2 und 6). Weiterhin war die Vorgehensweise bei der Aufarbeitung wichtig. Dabei wurde mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung und gesättigter, wässriger ROCHELLE-Salzlösung sowie Zugabe von Kieselgel gearbeitet (Einträge 6 und 7).

Tabelle 5.2 Bedingungen für die Darstellung von Aldehyd 122.

Eintrag Nr.	Lösungsmittel	DiBAL-H	Aufarbeitung	Ausbeute
1	Toluol	1.5 eq	<i>i</i> -PrOH, H ₂ O, SiO ₂	5%
2	CH ₂ Cl ₂	2 eq	<i>i</i> -PrOH, H ₂ O, SiO ₂	26%
3	CH ₂ Cl ₂	3 eq	<i>i</i> -PrOH, H ₂ O, SiO ₂	19%
4	CH ₂ Cl ₂	1.1 eq ^a	<i>i</i> -PrOH, H ₂ O, SiO ₂	5%
5	THF	2.5 eq ^a	Weinsäure, Hexan	12%
6	CH ₂ Cl ₂	2 eq ^a	NH ₄ Cl _{aq} , ROCHELLE-Salz _{aq} , SiO ₂	73% ^b
7	CH ₂ Cl ₂	1.8 eq ^a	NH ₄ Cl _{aq} , ROCHELLE-Salz _{aq} , SiO ₂	22% ^c

^a Verwendung einer Spritzenpumpe.

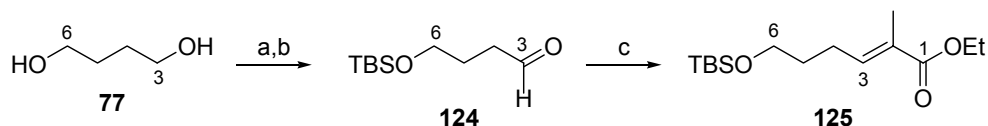
^b Maßstab: 103 mg.

^c Maßstab: 1.59 g.

Es zeigte sich, dass eine sehr langsame Zugabe des Reagenzes (0.75 mL/h) sich besonders positiv auf die Ausbeute auswirkt. Dadurch konnte im 100 mg-Maßstab eine Ausbeute von 73% erreicht werden (Eintrag 6). Bei größeren Mengen erwies sich diese Vorgehensweise jedoch als nicht praktikabel (Eintrag 7). Außerdem konnte der Aldehyd **122** nicht in zufriedenstellender Reinheit gewonnen werden. Aufgrund dessen wurden auch in der nachfolgenden WITTIG-Reaktion nur mäßige Ausbeuten erzielt. Bestenfalls konnte auf diesem Weg eine Gesamtausbeute von 17% über vier Stufen erreicht werden.

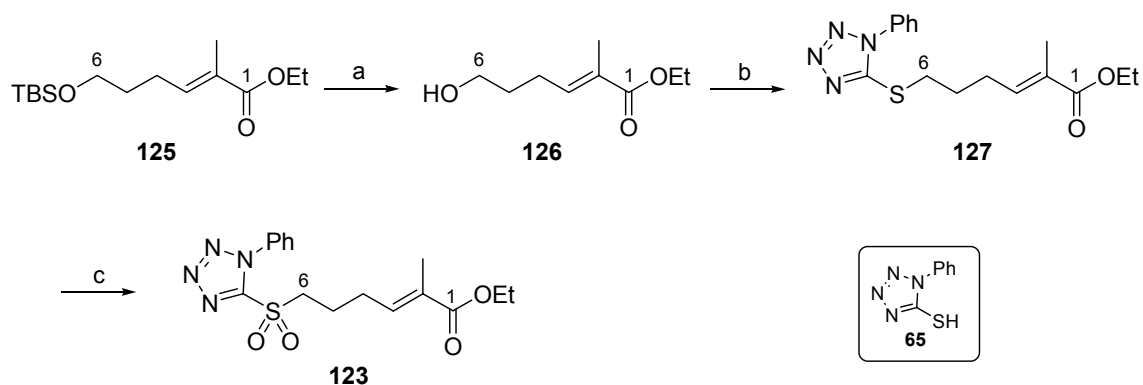
Dies übertrifft zwar die Ergebnisse von PATTENDEN *et al.* (vgl. Kapitel 2.2.5), dennoch war die bisherige Vorgehensweise insgesamt unbefriedigend, und es wurde aufgrund dessen eine alternative Route erarbeitet, die von dem sehr kostengünstig erhältlichen 1,4-Butandiol (**77**) ausgehen sollte.

Dabei wurde zunächst eine der Hydroxygruppen als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt,^[71] die andere anschließend nach SWERN zum Aldehyd **124** oxidiert und durch eine WITTIG-Reaktion mit 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäureethylester der Ethylester **125** dargestellt (Schema 5.12).^[72]



Schema 5.12 **Synthese von Ethylester 126.** *Bedingungen:* (a) TBSCl, NaH, THF, 0 °C, 93%; (b) 1. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 2. NEt₃, -78 °C → RT; (c) Ph₃P=C(Me)CO₂Et, Toluol, 70 °C, 58% über 2 Stufen, *E/Z* = 25:1.

Bei der anschließenden Spaltung des Silylethers ergaben sich unter Anwendung von Hydrogenfluorid-Pyridin-Komplex deutlich höhere Ausbeuten als mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid. Die Reaktion des Alkohols mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**65**) erfolgte unter MITSUNOBU-Bedingungen,^[73] für die Oxidation des Sulfids **127** erwies sich in diesem Fall Ammoniummolybdat/Wasserstoffperoxid im Vergleich zu Oxon als überlegenes Oxidationsmittel (Schema 5.13).



Schema 5.13 **Synthese des Sulfons 123.** *Bedingungen:* (a) HF·Py, THF·Py (5:1), RT, 97%; (b) **65**, PPh₃, DEAD, THF, RT, 98%; (c) (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, H₂O₂, EtOH, RT, 99%.

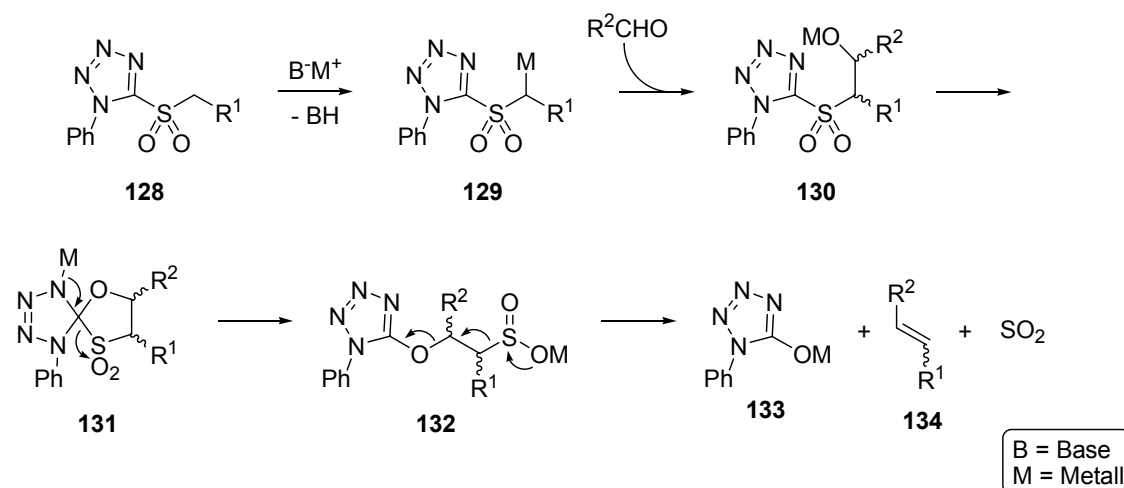
Das für die JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung benötigte Sulfon **123** stand auf diesem Weg in sechs Stufen zur Verfügung. Die Gesamtausbeute von 51% drückt die klare Überlegenheit gegenüber der anfänglich beschriebenen Methode aus.

5.1.3 Abschluss der Synthese der südlichen Hemisphäre (72)

5.1.3.1 Arbeiten zur JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung zur Darstellung des Allylepoxyds **139**

Die Etablierung von Doppelbindungen mit definierter Geometrie gehört zu den Schlüsselaufgaben in der organischen Synthesechemie. Eine Reihe von Methoden sind zu diesem Zweck entwickelt worden, dazu zählen die WITTIG-Reaktion,^[74] die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion,^[75] die PETERSON-Olefinierung,^[76] die MCMURRY-Reaktion^[77] und die von MARC JULIA *et al.* eingeführte klassische JULIA-Reaktion.^[78] Bei letzterer

wird ein Phenylsulfon mit einer Carbonylverbindung zur Reaktion gebracht, das dabei entstehende β -Hydroxysulfon wird isoliert. In einem zweiten Schritt wird acyliert und mit Ein-Elektronen-Donoren (Natriumamalgam, Samariumdiodid) zum gewünschten Olefin reaktiv eliminiert. Da dieser Prozess relativ aufwendig ist, wurde 1991 von SYLVESTRE JULIA eine einstufige Variante eingeführt, bei der Benzothiazol-2-yl-sulfone eingesetzt werden.^[79] Diese modifizierte JULIA-Olefinierung ist von PHILIP KOCIEŃSKI *et al.* maßgeblich weiterentwickelt worden, wobei insbesondere der stereochemische Einfluss des dem Sulfon benachbarten Heterocyclus untersucht wurde.^[80, 81] Die heute gebräuchlichsten heterocyclischen Aktivatoren sind Benzothiazol-2-yl, Pyridin-2-yl, 1-*tert*-Butyl-1*H*-tetrazol-5-yl und 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl. Allen gemeinsam ist der prinzipielle Mechanismus der JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung, der am Beispiel eines 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl-sulfons **128** erläutert werden soll (Schema 5.14).

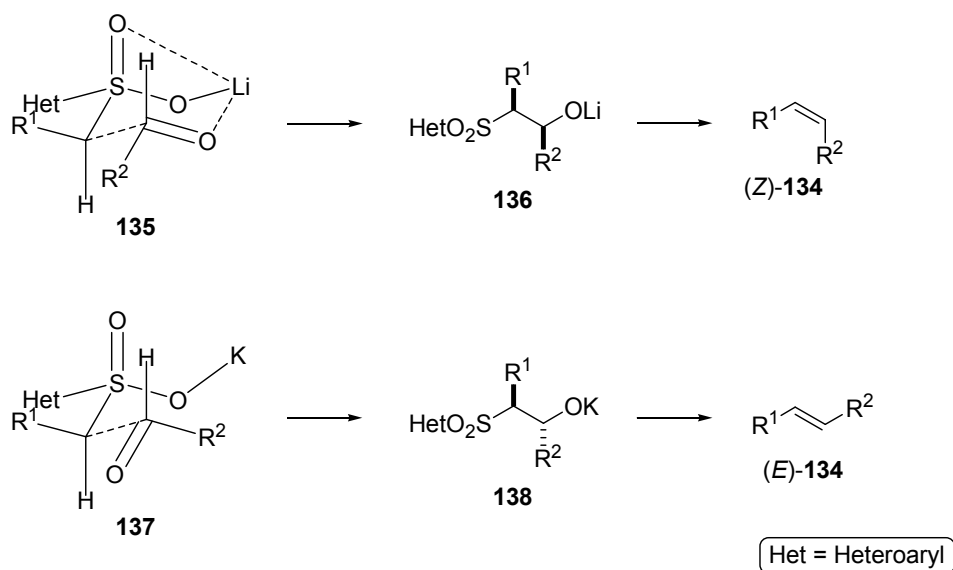


Schema 5.14 Mechanismus der JULIA-KOCIEŃSKI-Reaktion.

Zunächst wird das Sulfon in α -Stellung metalliert (**129**). Beim Angriff eines Aldehyds bildet sich das β -Hydroxysulfon **130**. Bis zu diesem Schritt gleicht der Mechanismus der klassischen JULIA-Reaktion, jedoch ist Verbindung **130** weit instabiler und unterliegt einer SMILES-Umlagerung^[82] über Spirocyclus **131** zu Verbindung **132**. Letztere eliminiert spontan Schwefeldioxid und Metallo-1-Phenyl-1*H*-tetrazolon (**133**), wobei das Olefin **134** erzeugt wird.

Die Geometrie des entstandenen Olefins hängt dabei von der Stellung der Reste R^1 und R^2 ab, die durch den Angriff der Carbonylverbindung auf das metallierte Sulfon zustande kommt. Eine *syn*-Stellung liefert dabei das entsprechende *Z*-Alken, stehen die Reste *anti* zueinander, so ergibt sich ein *E*-Olefin. Untersuchungen von KOCIEŃSKI *et al.* zeigten eine starke Abhängigkeit des *E/Z*-Verhältnisses vom Lösungsmittel und dem Gegenion der Base.^[80] Dabei gilt, je größer das Gegenion (in der Reihe Li, Na, K) und je polarer das Lösungsmittel ist, desto höher ist die Ausbeute an *E*-Isomer. Eine mögliche Erklärung dafür besteht in der

jeweiligen Bevorzugung eines geschlossenen bzw. offenen Übergangszustandes beim Angriff der Carbonylverbindung (Schema 5.15).

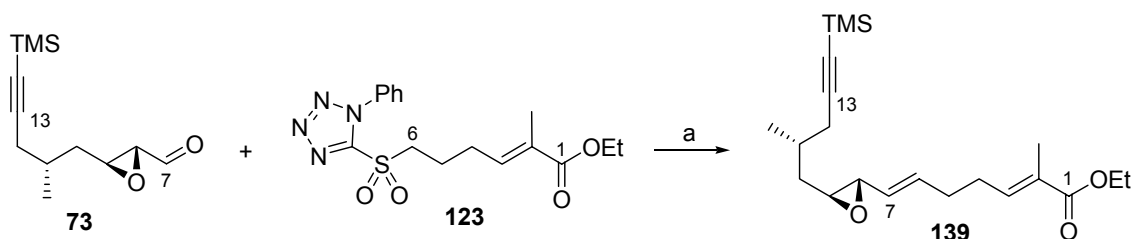


Schema 5.15 Übergangszustände für die JULIA-KOCIEŃSKI-Reaktion.

Dabei sollte durch ein unpolares Lösungsmittel wie Toluol und ein kleineres Kation wie Li^+ ein chelatartiger Übergangszustand wie **135** favorisiert werden, wodurch die *syn*-Zwischenstufe **136** gebildet wird. Polare Lösungsmittel wie z. B. 1,2-Dimethoxyethan und K^+ als Gegenion sollten hingegen den offenen Übergangszustand **137** begünstigen. Letzterer würde zur *anti*-Zwischenstufe **138** und damit zum *E*-Produkt (*E*)-**134** führen.

Weiterhin haben die Studien von KOCIEŃSKI *et al.* ergeben, dass mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl als Heterocyclus die besten *E*-Selektivitäten und Ausbeuten erzielt werden, da sie im Gegensatz zu den Benzothiazol-2-yl-Derivaten nicht zur Selbstkondensation neigen.

Daher wurde für dieses Projekt ein 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl-sulfon als Kupplungsreagenz hergestellt und damit Untersuchungen zur JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung durchgeführt (Schema 5.16, Tabelle 5.3).



Schema 5.16 JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung zur Darstellung von Allylepoxyd **139**. Bedingungen: (a) siehe Tabelle 5.3.

Beim Vergleich der *E/Z*-Selektivitäten unter Verwendung der Gegenionen Li⁺, Na⁺ und K⁺ wurde die berichtete Tendenz bestätigt (Einträge 1 bis 3), allerdings war beim Einsatz von Lithiumhexamethyldisilazid in Gegenwart von Lithiumchlorid eine vergleichsweise gute Ausbeute erreicht worden. Um einen offenen Übergangszustand noch stärker zu begünstigen wurde der Reaktionsmischung *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff (Eintrag 4) und 18-Krone-6 (Einträge 5-8) zugesetzt, wobei letzteres einen positiven Effekt hatte. Das Komplexbildungsreagenz darf allerdings kein Wasser enthalten, da dies zu schlechteren Ausbeuten führt (Einträge 6 und 7).

Tabelle 5.3 Bedingungen für die Darstellung von Allylepoxid **139**.

Eintrag Nr.	Base	Zugabezeit	Zusatz	Ausbeute	<i>E/Z</i> ^a
1	LiHMDS	^b	LiCl	57%	1.9:1
2	NaHMDS	^b		21%	2.1:1
3	KHMDS	^b		41%	2.9:1
4	KHMDS	^b	DMPU	27%	1.9:1
5	KHMDS	^b	18-Krone-6	58%	3.3:1
6	KHMDS	^b	18-Krone-6 ^c	12%	3.2:1
7	KHMDS	15 min	18-Krone-6 ^c	31%	3.5:1
8	KHMDS	20 min ^d	18-Krone-6	60%	4.2:1

Bedingungen: **73** (1.0 eq) und **123** (1.0 eq) wurden gemeinsam in DME vorgelegt, mit 18-Krone-6 (1.1 eq) versetzt, auf -60 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur langsam mit MHMDS (1.1 eq, M = Li, Na, K) versetzt. Nach weiteren 40 min. Rührens unter langsamem Auftauen auf -30°C wurde mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt, mit MTBE extrahiert und säulenchromatographisch gereinigt.

^a bestimmt über die Integrale der C6-C7-olefinischen Protonen im ¹H-NMR-Spektrum.

^b keine Kontrolle der Zugabezeit.

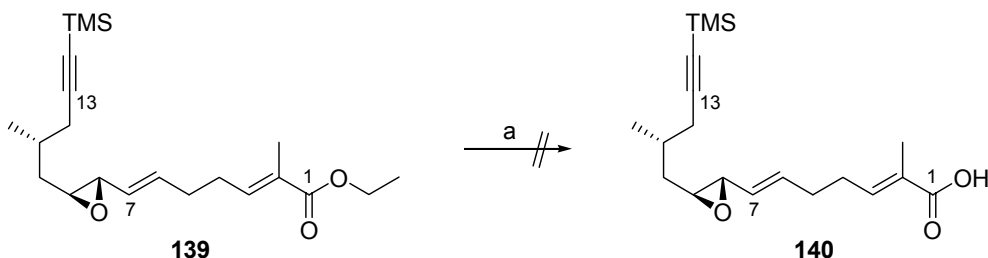
^c Reagenz enthielt Wasser.

^d Temperatur wurde bei -60 °C±2 °C gehalten.

Schließlich wurde beobachtet, dass bei möglichst langsamer Zugabe der Base die Selektivität gesteigert wird (Einträge 7 und 8) und dass es für die Ausbeute förderlich ist, wenn die Temperatur während der Zugabe in einem engen Bereich um -60 °C konstant gehalten wird (Eintrag 8). Unter diesen Reaktionsbedingungen war das Resultat reproduzierbar, Allylepoxid **139** wurde in 60% Ausbeute und mit einer *E*-Selektivität von 4.2:1 gewonnen, wobei eine Trennung der Isomere nicht erreicht werden konnte. Dies ist, insbesondere im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen Methoden zur Einführung der Doppelbindung in Nachbarschaft des Epoxids (vgl. Kapitel 2.2), ein gutes Ergebnis.

5.1.3.2 Versuche zur Verseifung des Ethylesters **139**

Im nächsten Schritt sollte nun die Carbonsäure an C1 freigesetzt werden (Schema 5.17). Zur Verseifung von Alkylestern sind eine ganze Reihe von Methoden bekannt, standardmäßig setzt man eine Alkalibase ein.



Schema 5.17 Versuch der Verseifung des Ethylesters **139**. Bedingungen: (a) siehe Tabelle 5.4.

So wurde auch bei Verbindung **139** zunächst Lithiumhydroxid getestet (Tabelle 5.4). Nach zwei Stunden Reaktionszeit trat noch keine Reaktion ein (Eintrag 1). Nach 24 Stunden wurde dünnschichtchromatographisch ein neuer Spot beobachtet, der allerdings nicht mit dem auf Carbonsäuren spezifischen Reagenz Bromkresolgrün anfärbte und auch einen für Carbonsäuren untypisch hohen R_f -Wert hatte. Es wurde vermutet, dass es sich um das am Alkin trimethylsilyl-entschützte Produkt handelte. Allerdings trat beim Aufarbeiten auch unter vorsichtigem Ansäuern stets Zersetzung auf, so dass dieses Produkt nicht isoliert werden konnte (Eintrag 2). Bei Verwendung von Natriumhydroxid wurde derselbe Effekt beobachtet (Eintrag 4). Beim Einsatz von mehr Äquivalenten an Lithiumhydroxid und längerer Reaktionszeit trat ebenfalls Zersetzung auf (Eintrag 3).

Tabelle 5.4 Bedingungen für die Versuche zur Darstellung von Carbonsäure **140**.

Eintrag Nr.	Reagenz	Lösungsmittel	Rkt-zeit	Temperatur	Ausbeute
1	LiOH (5 eq)	THF-H ₂ O-MeOH (3:1:1)	2 h	RT	— ^a
2	LiOH (5 eq)	THF-H ₂ O-MeOH (3:1:1)	24 h	RT	— ^b
3	LiOH (10 eq)	THF-H ₂ O (2:1)	8 d	RT	— ^c
4	NaOH (7 eq)	MeOH	21 h	RT	— ^b
5	KOTMS (2 eq)	Et ₂ O-THF (10:1)	16 h	RT	— ^a
6	KOTMS (13 eq)	Et ₂ O-THF (10:1)	4 d	RT	— ^a
7	LiI (10 eq)	Pyridin	8 d	120 °C	— ^a
8	Ba(OH) ₂ (10 eq)	MeOH	20 h	RT	— ^c

^a keine Reaktion.

^b polarerer Spot erscheint (vermutlich TMS-Entschützung), bei Aufarbeitung Zersetzung.

^c Zersetzung.

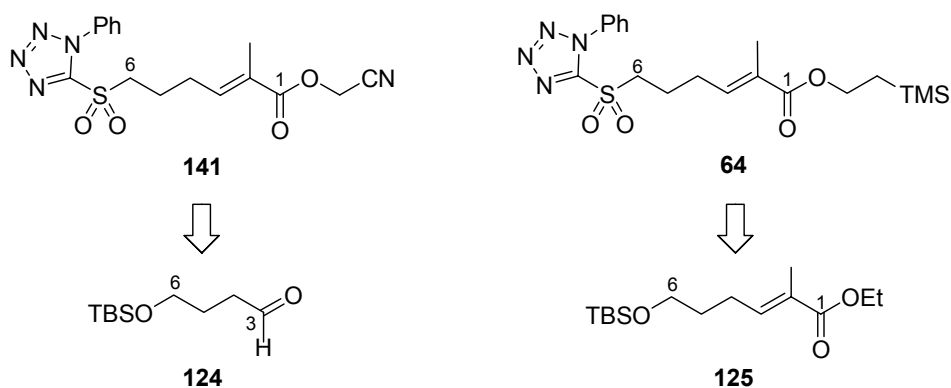
Auch Kaliumtrimethylsilanolat kann zur Verseifung von Alkylestern eingesetzt werden.^[83] Allerdings wurde auch nach vier Tagen noch keine Reaktion beobachtet (Einträge 5 und 6). Auch Einwirkung von Lithiumiodid in Pyridin^[84] führte nach mehreren Tagen bei 120 °C zu keiner Reaktion. Bei Behandlung mit Bariumhydroxid in Methanol^[85] zersetzte sich das Substrat.

An dieser Stelle wurden die Bemühungen zur Spaltung des Ethylesters abgebrochen. Stattdessen sollten andere Ester zum Einsatz gebracht werden. Zu diesem Zweck musste die Synthese des für die JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung benötigten Sulfons umgestellt werden.

5.1.3.3 Synthese von alternativen Kupplungspartnern für die JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung

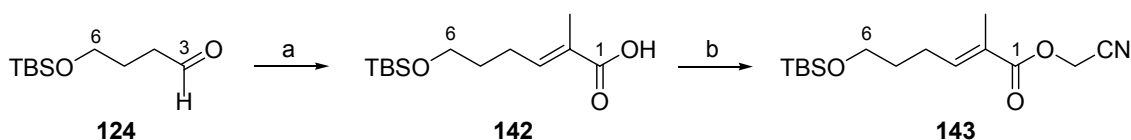
Als alternative Schutzgruppen für die Carbonsäurefunktion wurden eine Cyanomethylfunktion (Verbindung **141**) sowie ein Trimethylsilylethylester (Verbindung **64**) in Betracht gezogen (Schema 5.18). Letzterer wurde auch in der Synthese des C1-C13-Fragments von Amphidinolid B (**10**) von PATTENDEN *et al.* verwendet (vgl. Kapitel 2.2.5).^[44]

Cyanomethylester werden wie Alkylester durch Hydroxybasen gespalten, während die Trimethylsilylethylgruppe bei Behandlung mit Fluorid-Reagenzien unter Fragmentierung reagiert.^[86] Dabei entstehen Ethen, Trimethylsilylfluorid und das Salz der Carbonsäure, welche bei der Aufarbeitung unter Ansäuern freigesetzt wird. Die Darstellung beider Verbindungen sollte ausgehend von Intermediaten aus der Synthese des Ethylesters möglich sein.



Schema 5.18 Mögliche Kupplungsreagenzien für die JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung mit alternativen Esterfunktionen und ihre Retrosynthese.

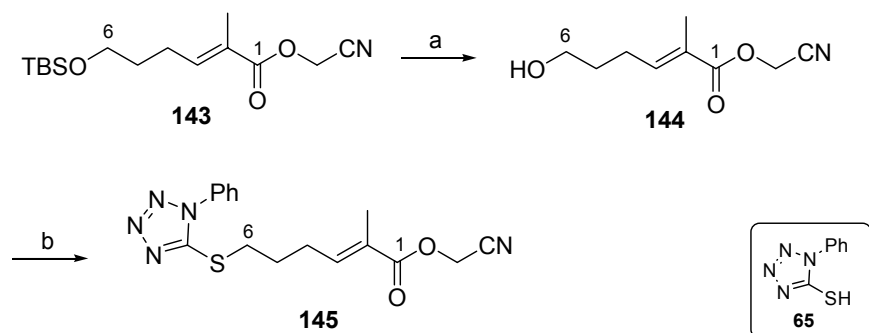
Dabei startete die Synthese von Cyanomethylester **141** mit einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion des Aldehyds **124** mit 2-(Diethylphosphono)propionsäure (Schema 5.19). Die gebildete Carbonsäure **142** wurde dann durch Umsetzung mit Chloracetonitril^[87] und Triethylamin in den Cyanomethylester **143** umgewandelt.



Schema 5.19 Darstellung von Cyanomethylester **143**. Bedingungen: (a) NaH, (EtO)₂P(O)CH(Me)CO₂H, THF, 0 °C, 71%, *E/Z* = 17:1; (b) ClCH₂CN, NEt₃, THF, 0 °C → RT, 95%.

Die weiteren Schritte sollten aus der Route zur Darstellung des Sulfons **123** beibehalten werden, um möglichst schnell vorgehen zu können.

So erfolgte die Entschützung der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe mit Hydrogenfluorid-Pyridin-Komplex, wobei eine gute Ausbeute von 83% erreicht wurde. Bei der Einführung der 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl-sulfid-Gruppe unter MITSUNOBU-Bedingungen^[73] zersetzte sich jedoch ein großer Teil des Substrates (Schema 5.20).

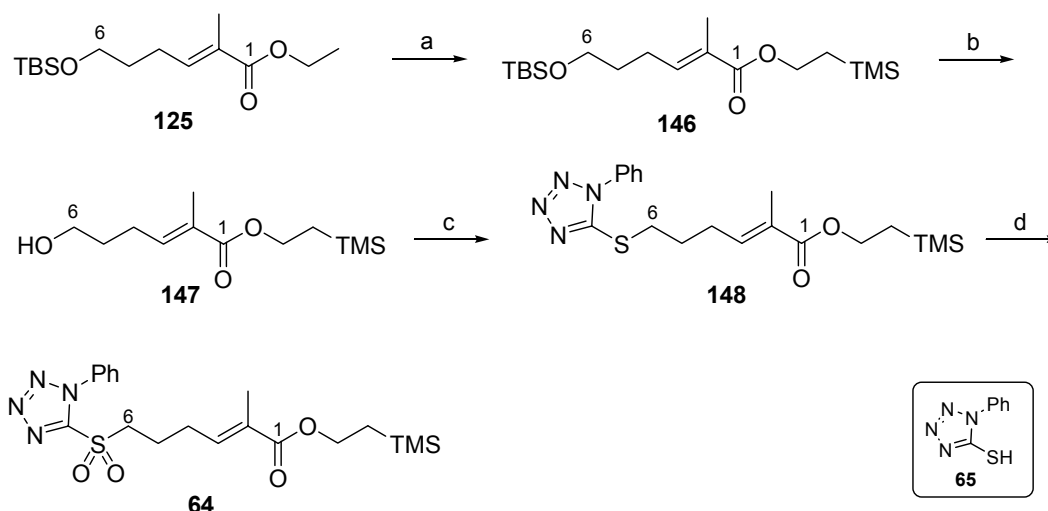


Schema 5.20 Synthese von Sulfid **145**. Bedingungen: (a) HF·Py, THF-Py (6:1), RT, 83%; (b) **65**, PPh₃, DEAD, THF, RT, 21%.

Es ist anzunehmen, dass die Cyanomethylgruppe unter diesen Bedingungen nicht stabil ist und ebenfalls reagiert. Es konnten aber keine definierten Nebenprodukte isoliert werden.

Da es nicht sinnvoll erschien, an dieser Stelle größeren Optimierungsaufwand zu betreiben, sollte zunächst geprüft werden, ob die Synthese des Trimethylsilylesters **64** besser gelingt und ob dessen Verseifung möglich ist.

Auch hier sollte die bewährte Route möglichst beibehalten werden. Dazu wurde Ethylester **125** mit Hilfe von Dibutylzinnoxid als Katalysator und mit Trimethylsilylethanol im Überschuss einer Umesterung unterworfen.^[88] Diese Umsetzung gelang vollständig und in guter Ausbeute (Schema 5.21).



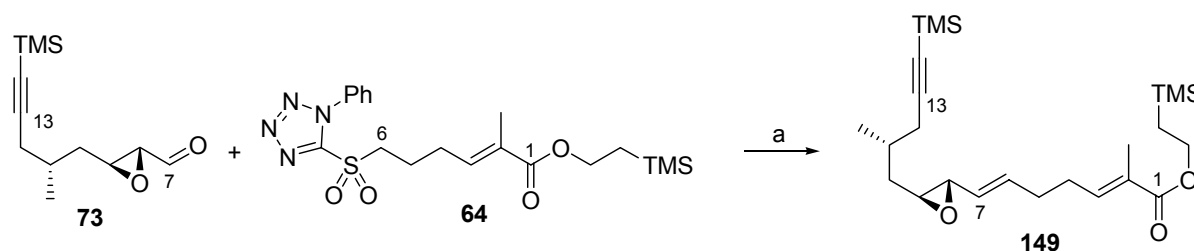
Schema 5.21 **Synthese von Sulfon 64.** *Bedingungen:* (a) HO(CH₂)₂TMS, Bu₂SnO, Toluol, RT, 86%; (b) HF·Py, THF·Py (5:1), THF, RT, 96%; (c) **65**, PPh₃, DEAD, THF, RT, 86%; (d) (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, H₂O₂, EtOH, RT, 95%.

Die übrigen Schritte, bestehend aus Spaltung des Silylethers, Umsetzung zum Sulfid **148** und Oxidation zum gewünschten Sulfon **64**, verliefen problemlos und ebenfalls in sehr guten Ausbeuten.

Verbindung **64** stand somit ausgehend von 1,4-Butandiol (**77**) in sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 36% zur Verfügung.

5.1.3.4 Fertigstellung der Synthese des C1-C13-Fragments **72**

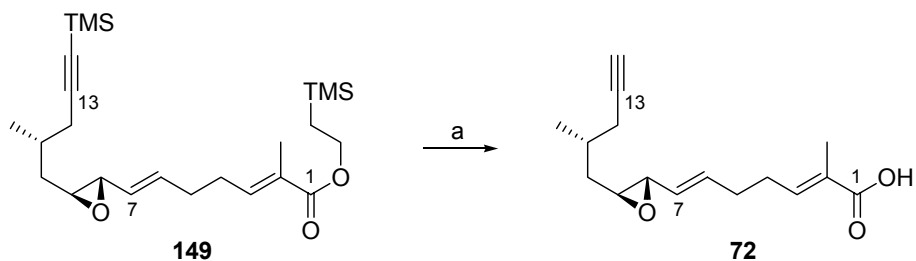
Die in Kapitel 5.1.3.1 vorgestellten optimierten Bedingungen für die JULIA-KOCIEŃSKI-Reaktion wurden nun auf das Sulfon **64** angewandt. Dabei wurde bei vergleichbarer Ausbeute ein noch verbessertes *E/Z*-Verhältnis von 5.4:1 erreicht (Schema 5.22).



Schema 5.22 **JULIA-KOCIEŃSKI-Reaktion mit Sulfon 64.** *Bedingungen:* (a) KHMDS, 18-Krone-6, DME, -60 °C, 58%, *E/Z* = 5.4:1.

Trimethylsilylethylester werden standardmäßig mit Fluorid-Reagenzien wie Tetra-*n*-butylammoniumfluorid gespalten. Dieses Reagenz ist außerdem auch zur Entschützung von Trimethylsilylgruppen an Alkinen geeignet.^[89]

So konnte aus Verbindung **149** durch Behandlung mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid in einem Schritt die südliche Hemisphäre von Amphidinolid H2 (**1**), das C1-C13-Fragment **72** gewonnen werden (Schema 5.23).

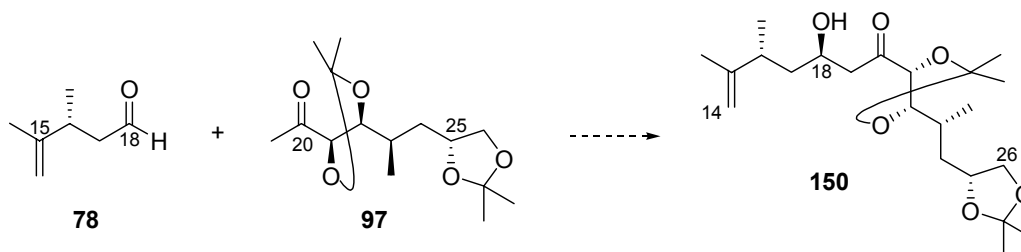


Schema 5.23 Darstellung der südlichen Hemisphäre (**72**). Bedingungen: (a) TBAF, THF, RT, quant.

Damit ist ein konvergenter Zugang zu dieser Untereinheit des Naturstoffs geschaffen. Die längste lineare Sequenz dieses Synthesewegs zur Darstellung des C1-C13-Fragments **72** enthält ausgehend von 3-Methylglutarsäuredimethylester (**76**) 17 Schritte, wobei eine Gesamtausbeute von 11% erreicht wurde.

5.2 Zur Synthese einer nördlichen Hemisphäre von Amphidinolid H2 (1)

Wie in Kapitel 4.2 beschrieben, sollte als Schlüsselreaktion in der Synthese des C14-C26-Fragments **71** eine stereoselektive Aldolreaktion dienen (Schema 5.24).



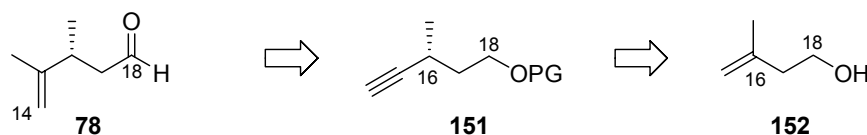
Schema 5.24 Geplante Aldolreaktion zur Darstellung des geschützten C14-C26-Fragments **150**.

Die von FLORIAN LIESENER entwickelte Synthese des Methylketons **97** wurde in Kapitel 4.3 vorgestellt.

An dieser Stelle soll auf die Arbeiten bezüglich des C14-C18-Fragments **78** eingegangen werden.

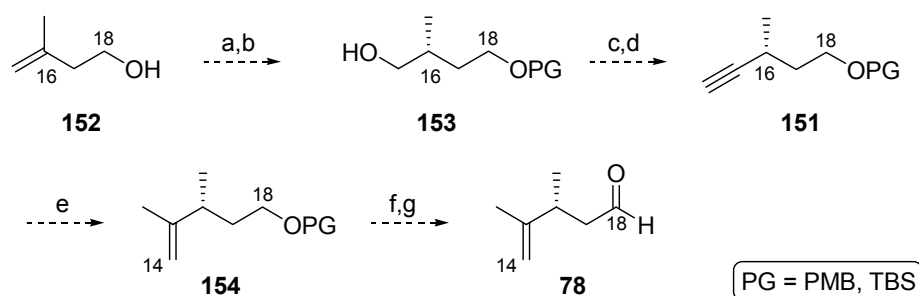
5.2.1 Darstellung eines C14-C18-Fragments

Erste Überlegungen zu einer Synthesemöglichkeit für Verbindung **78** ergaben als mögliche Ausgangsverbindung das Terpen 3-Methyl-3-buten-1-ol (**152**) (Schema 5.25).



Schema 5.25 Ursprüngliche Retrosynthese für Fragment **78**.

Dieses sollte nach Einführung einer Schutzgruppe durch asymmetrische Hydroborierung mit (+)-Diisopinocampheylboran in den entsprechenden chiralen Alkohol **153** überführt werden (Schema 5.26). Nach Oxidation sollte eine Umsetzung, beispielsweise nach COREY-FUCHS, zum Alkin **151** erfolgen. Zur gewünschten Spezies **78** sollte eine Carbozirconierung und Oxidation nach Entfernung der Schutzgruppe führen.

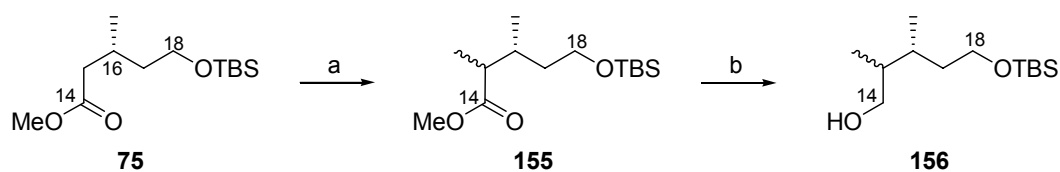


Schema 5.26 Überlegungen zur Synthese von Aldehyd **78** ausgehend von **152**. Bedingungen: (a) PG; (b) 1. (+)-(Ipc)₂BH, 2. NaBO₃; (c) Oxidation; (d) 1. CBr₄, PPh₃, NEt₃, 2. *n*-BuLi; (e) Cp₂ZrCl₂, Me₃Al, H₂O; (f) – PG; (g) Oxidation.

Verschiedene Versuche zur Hydroborierung des an der Hydroxy-Gruppe geschützten Terpens führten jedoch nicht zum gewünschten Produkt **153**. Obwohl derartige Umsetzungen bekannt sind,^[90] wird in der Literatur grundsätzlich angegeben, dass die asymmetrische Hydroborierung bei 2-Methyl-1-alkenen keine guten Ergebnisse liefert.^[91]

Eine alternative Überlegung war, das bei der Synthese des Epoxyaldehyds **73** vorkommende Intermediat **75** als C₅-Baustein zu nutzen, da diese Verbindung bereits das benötigte Stereozentrum an C16 enthält (vgl. Schema 5.5, Seite 31).

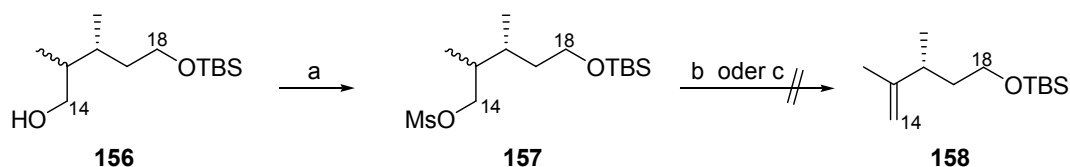
Zur Etablierung des benötigten Kohlenstoffgerüsts wurde der Ester **75** zunächst durch Reaktion mit Lithiumdiisopropylamid und Methyljodid in α -Stellung methyliert, wobei ein Gemisch aus zwei Diastereomeren **155** gebildet wird (Schema 5.27). Auf eine Trennung der Isomere wurde verzichtet, da das hier erzeugte Stereozentrum im weiteren Verlauf wieder beseitigt werden sollte.



Schema 5.27 Darstellung von Alkohol **156**. Bedingungen: (a) LDA, MeI, THF, -78 °C; (b) DiBAL-H, THF, -78 °C, 97% über 2 Stufen.

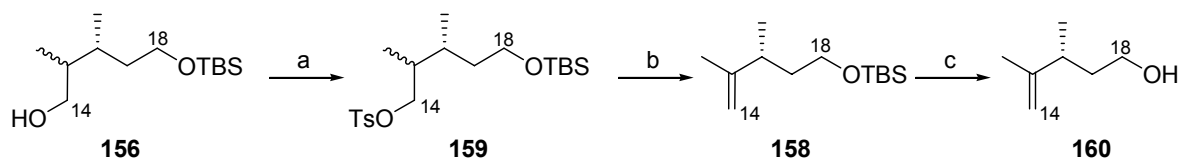
Reduktion des Esters mit Diisobutylaluminiumhydrid lieferte Alkohol **156**. Zur Einführung der terminalen Doppelbindung sollte die Hydroxy-Gruppe in eine gute Abgangsgruppe überführt und dann eliminiert werden.

Zu diesem Zweck wurde zunächst Mesylat **157** erzeugt, welches allerdings unter Einwirkung von 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en keine Reaktion zeigte und sich mit Kalium-*tert*-butylat vollständig zersetzte (Schema 5.28).



Schema 5.28 Versuch der Darstellung von Olefin **158**. Bedingungen: (a) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 85%; (b) DBU, THF, RT, keine Reaktion; (c) KO^t-Bu, THF, 0 °C, Zersetzung.

Das entsprechende Tosylat **159** jedoch, in sehr guter Ausbeute aus Alkohol **156** erhältlich, ließ sich in 1,2-Dimethoxyethan unter Rückfluss über das *in situ* gebildete Iodid mit 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en eliminieren (Schema 5.29).^[92] Entschützung des Silyl-ethers erfolgte schließlich mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid unter Freisetzung des Alkohols **160**.



Schema 5.29 Darstellung von Alkohol **160**. Bedingungen: (a) TsCl, Py, RT, 97%; (b) NaI, DBU, DME, RF, 66%; (c) TBAF, THF, 0 °C, 93%.

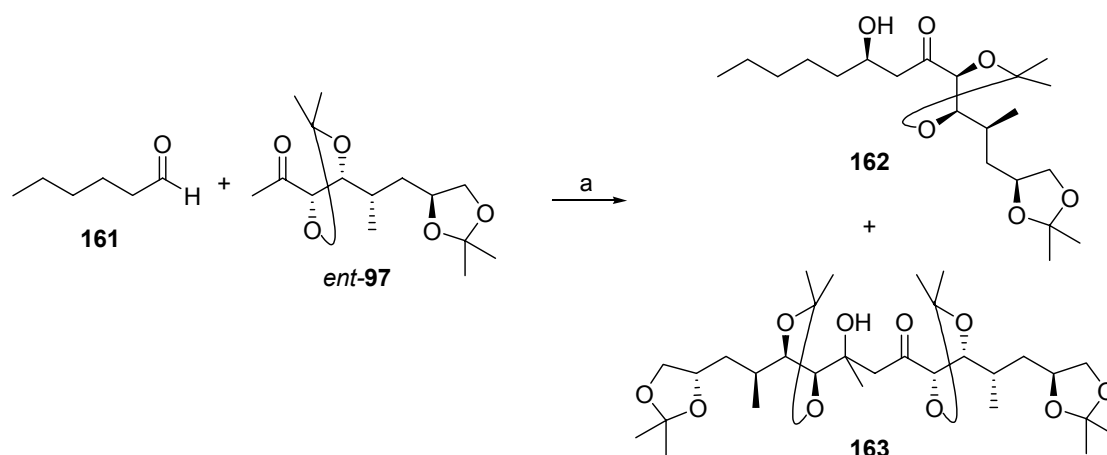
Damit stand ein direkter Vorläufer für den Aldehyd **78** zur Verfügung, welcher ausgehend von 3-Methylglutarsäuredimethylester (**76**) in acht Stufen gewonnen werden konnte (Gesamtausbeute 36%).

5.2.2 Studien zur Aldolreaktion

Aldolreaktionen gehören zu den wohl bekanntesten Methoden zur C-C-Verknüpfung in der synthetischen organischen Chemie. Dabei sind durch eine große Vielfalt an Bedingungen auch verschiedenste Anwendungen möglich.

Besonderes Augenmerk gilt dabei im Allgemeinen der Frage der Stereoselektivität. Zu ihrer Kontrolle sind eine Vielzahl von Methoden entwickelt worden. Als in dieser Hinsicht generell schwierig zu kontrollieren gelten jedoch die sogenannten Acetat-Aldolreaktionen, bei denen ein Aldehyd mit einem Methylketon reagiert.^[93]

Daher sollte zunächst die Stereoselektivität der hier geplanten Acetat-Aldolreaktion genauer untersucht werden. Dazu wurden von FLORIAN LIESENER Modell-Studien durchgeführt, wobei das in größeren Mengen vorliegende Methylketon *ent*-**97** und *n*-Hexanal (**161**) als Modell-Substrate zur Verwendung kamen (Schema 5.30).^[48, 51]

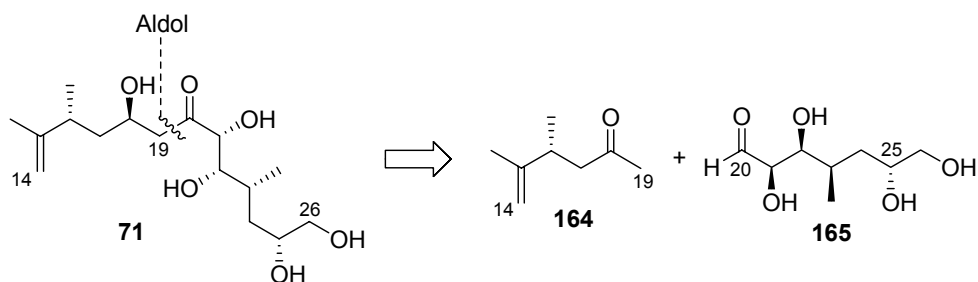


Schema 5.30 Modell-Aldolreaktion (FLORIAN LIESENER). *Bedingungen:* (a) LiHMDS, THF, -78 °C, 35% **162**, d.r. 2:1, 28% **163**.

Das Aldolprodukt **162** konnte dabei nur in moderaten Ausbeuten und geringem Diastereomerenüberschuss gewonnen werden, weiterhin wurde unter den verwendeten Bedingungen stets auch das Homodimer des Methylketons **163** gebildet. Es stellte sich zudem heraus, dass es sich bei dem im Überschuss gebildeten Diastereoisomer um das unerwünschte Produkt handelt. Unterschiedliche Reaktionszeiten und Temperaturen änderten nichts an der Zusammensetzung des Produktgemischs, die Verwendung einer Reihe von verschiedenen Basen (Kaliumhexamethyldisilazid, Natriumhexamethyldisilazid, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumdiisopropylamid in Kombination mit Hexamethylphosphortriamid, SCHWESINGER-Base^[94]) führten ebenfalls nicht zu einer Verbesserung.

Zur Übersteuerung der intrinsischen Stereoinduktion wurden außerdem Bor-Aldol-Reaktionen^[95] unter verschiedenen Bedingungen untersucht, diese führten jedoch zu keinem Umsatz. Bei Verwendung von Di-isopinocampheylboran^[96] wurde Zersetzung beobachtet. Auch eine MUKAIYAMA-Aldolreaktion führte nicht zum gewünschten Resultat, es wurde lediglich ein Gemisch aus Trimethylsilyl-Enolat und Edukt isoliert.

Diese Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die bis dorthin geplante Vorgehensweise nicht oder nur unzureichend zum Ziel führen würde. Daher wurde als Alternative ein versetzter retrosynthetischer Schnitt für die nördliche Hemisphäre **71** für sinnvoll erachtet (Schema 5.31).

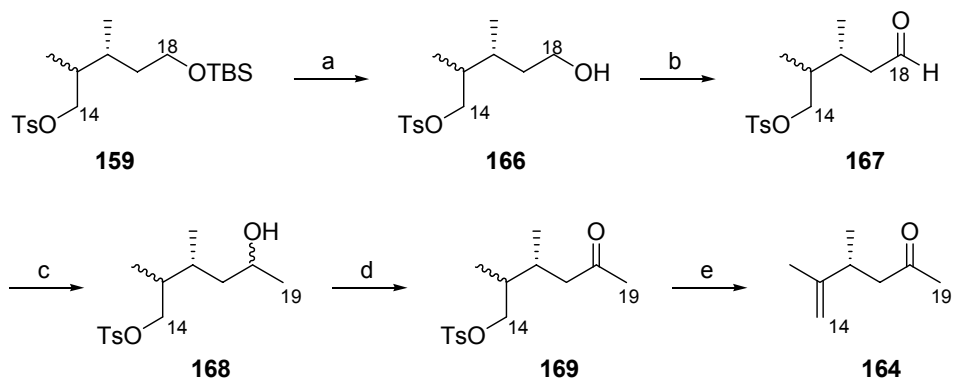


Schema 5.31 Alternative retrosynthetische Zerlegung der nördlichen Hemisphäre **71**.

Dabei sollte unter Umkehrung der reagierenden Funktionalitäten ein C20-C26-Aldehyd **165** mit C14-C19-Methylketon **164** umgesetzt werden.

Das benötigte Methylketon **164** war über eine Variation der zu Verbindung **160** führenden Route zugänglich (siehe Schemata 5.27 und 5.29).

Dazu wurde mit dem Tosylat **159** weitergearbeitet und zunächst der Silylether zu Alkohol **166** gespalten (Schema 5.32). Während dabei mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid nur unvollständiger Umsatz beobachtet wurde, konnte unter Verwendung von Hydrogenfluorid-Pyridin-Komplex eine sehr gute Ausbeute erzielt werden. Einer SWERN-Oxidation zu Aldehyd **167** folgte die Umsetzung mit dem GRIGNARD-Reagenz Methylmagnesiumchlorid.

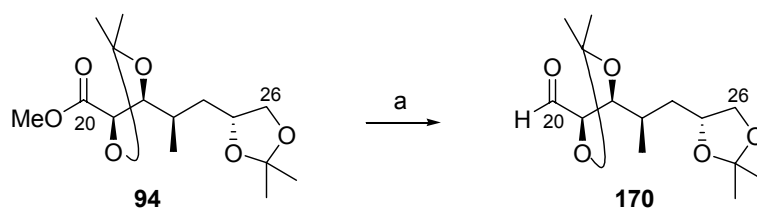


Schema 5.32 Darstellung von Methylketon **164**. Bedingungen: (a) HF·Py, THF·Py (4:1), RT, 94%; (b) 1. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 2. NEt₃, -78 °C → RT; (c) MeMgCl, THF, -78 °C, 89% über 2 Stufen; (d) 1. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 2. NEt₃, -78 °C → RT, 79%; (e) NaI, DBU, DMF, 100 °C, 40%.

Der entstandene sekundäre Alkohol **168** lag als Gemisch von vier Diastereomeren vor. Eine weitere Oxidation nach SWERN führte zu Methylketon **169**, welches anschließend zu Olefin **164**, dem benötigten Produkt, eliminiert wurde. Diese Verbindung ist sehr leicht flüchtig und dadurch schwierig aufzuarbeiten, wodurch die moderate Ausbeute zu erklären ist. Bei Verwendung größerer Mengen wäre eine destillative Aufreinigung vermutlich besser geeignet.

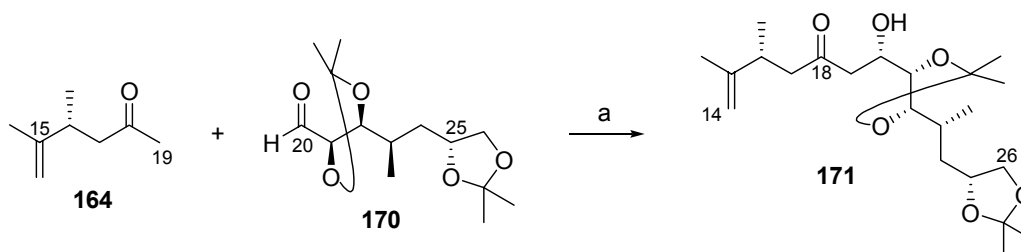
Die abschließenden Schritte wurden von FLORIAN LIESENER untersucht, wobei die Ergebnisse hier kurz dargestellt werden sollen.

Aus dem Methylester **94**, einem Intermediat aus der Synthese des C19-C26-Methylketons **97** (siehe Schema 4.10, Seite 27) ließ sich durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid der Aldehyd **170** darstellen (Schema 5.33).



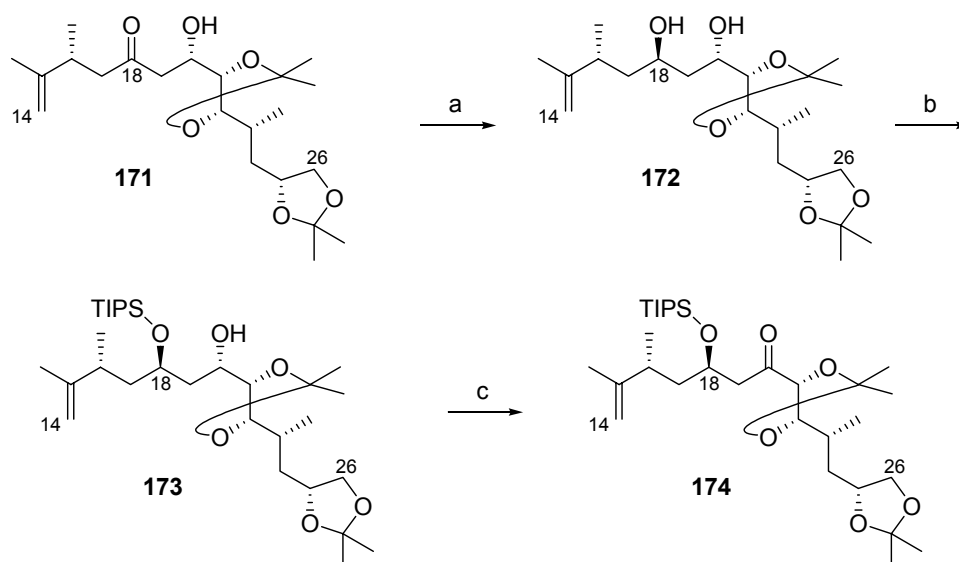
Schema 5.33 Darstellung von Aldehyd **170** (FLORIAN LIESENER). Bedingungen: (a) DiBAL-H, Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 74%.

Eine mit den beiden Substraten **164** und **170** durchgeführte Aldolreaktion mit Lithiumhexamethyldisilazid als Base lieferte den sekundären Alkohol **171** (Schema 5.34). Dabei wurde in einer Ausbeute von 50% eine sehr gute Diastereoselektivität von 15:1 erzielt. Die Konfiguration des neu gewonnenen Stereozentrums wurde über die MOSHER-Ester-Methode bestimmt.^[97]



Schema 5.34 Darstellung von Aldolprodukt **171** (FLORIAN LIESENER). Bedingungen: (a) LiHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 50%, d.r. 15:1.

Zur Etablierung des Stereozentrums an C18 wurde eine 1,3-*anti*-Reduktion mit Tetramethylammonium-trisacetoxyborhydrid nach EVANS genutzt,^[98] wobei in 66% Ausbeute ein Diastereomenverhältnis von 19:1 erreicht wurde (Schema 5.35). Um den Alkohol an C18 selektiv zu schützen, wurde die sterisch anspruchsvolle Triisopropylsilyl-Schutzgruppe verwendet. Die Wahl der Schutzgruppe geschah auch im Hinblick auf die geplante weitere Synthese zum Naturstoff **1**. Diese sollte bei einer Entschützung des terminalen Acetonids unter sauren Bedingungen stabil sein, was der Triisopropylsilylether erfüllt. Schließlich wurde die verbleibende Hydroxygruppe an C20 zum Keton oxidiert und damit als Produkt eine geschützte nördliche Hemisphäre **174** gewonnen.



Schema 5.35 Darstellung einer geschützten nördlichen Hemisphäre von Amphidinolid H2 (**1**) (FLORIAN LIESENER). *Bedingungen:* (a) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, HOAc-MeCN (1:1), $-35\text{ }^\circ\text{C}$, 66%, d.r. 19:1; (b) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, quant., (c) TPAP, NMO, MS 4 \AA , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 28%.

Somit liegt ein konvergenter Zugang zu einem C14-C26-Fragment vor, der auch die Darstellung von Derivaten zulässt. Da das α -chirale Keton epimerisierungsgefährdet ist, kann für den weiteren Syntheseweg zu Amphidinolid H2 (**1**) auch der Alkohol **173** verwendet werden.

Sowohl das Methylketon **164** wie auch die ursprünglich für die weitere Umsetzung zum C14-C18-Aldehyd **78** vorgesehene Verbindung **160** konnten durch wenige einfache Transformationen gewonnen werden, wobei das gleiche Ausgangsmaterial wie für die Synthese des C7-C13-Epoxyaldehyds **73** verwendet werden konnte. Um das jeweilige Enantiomer dieser Verbindungen zu erzeugen, wie es beispielsweise in Amphidinolid H (**2**) vorliegt, könnte unter anderem eine andere enzymatische Stereodifferenzierung genutzt werden.^[63, 99]

5.3 Zur Darstellung des 1,3-Dien-Systems

Nach der erfolgreichen Synthese der beiden Hauptfragmente von Amphidinolid H2 (**1**) sollten nun Untersuchungen zu ihrer Kupplung durchgeführt werden.

Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die Darstellung des 1,3-Dien-Systems mit der *exo*-Methylengruppe an C13 gelegt.

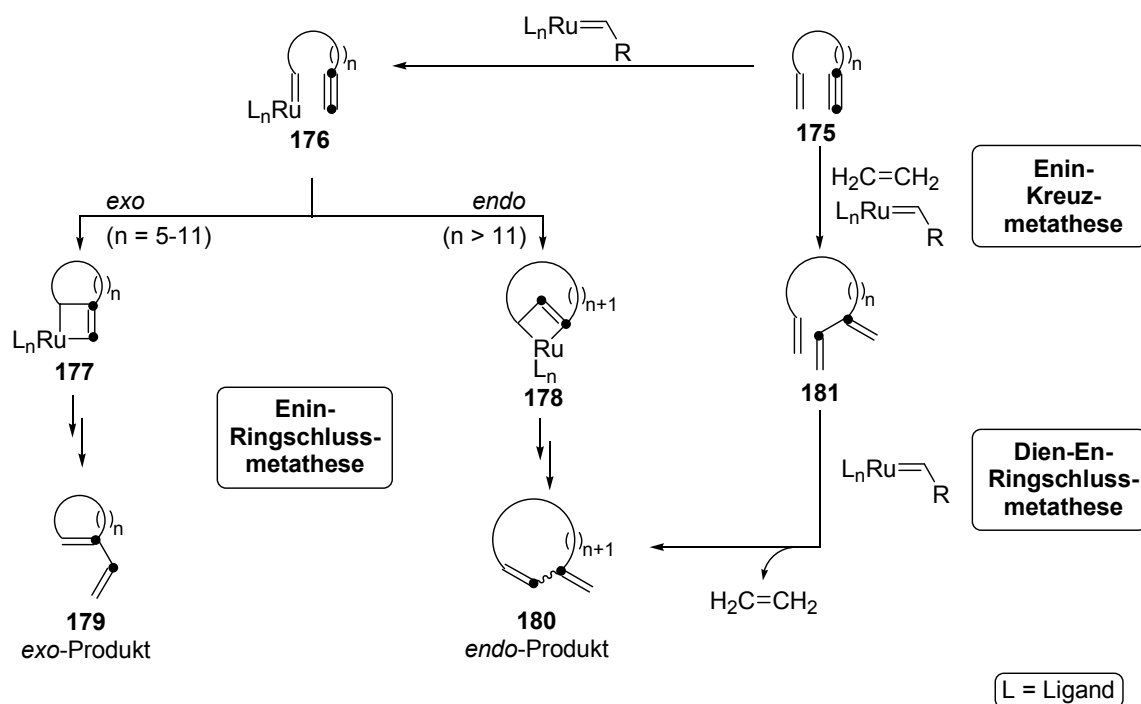
5.3.1 Untersuchungen zur Enin-Metathese

Bei unseren retrosynthetischen Betrachtungen hatten wir die Verknüpfung der beiden Fragmente über die Umsetzung des terminalen Alkins an Verbindung **72** mit der endständigen Doppelbindung der nördlichen Hemisphäre **71** in einer Enin-Metathese erwogen (siehe Kapitel 4).

Obwohl ihre Entwicklung noch nicht lange zurückliegt, gehört die Metathese mit ihren Varianten zu den vielseitigsten Transformationen in der organischen Chemie im Allgemeinen und der Totalsynthese von Naturstoffen im Besonderen.^[100-102] Der Bedeutung dieser Methode wurde im Jahr 2005 durch die Verleihung des Nobelpreises an ROBERT H. GRUBBS, RICHARD R. SCHROCK und YVES CHAUVIN („for the development of the metathesis method in organic synthesis“) Rechnung getragen.^[103]

Während bei der klassischen Alken-Metathese stets ein in der Regel flüchtiges Olefin als Nebenprodukt entsteht, worin auch die Triebkraft begründet ist, handelt es sich bei der 1985 von KATZ *et al.* erstmals beschriebenen Enin-Variante^[104] um eine vollständig atomökonomische Umsetzung. Hier wird die Reaktion durch die Bildung eines konjugierten Diens vorangetrieben. Auch dieser Methode wird zunehmend Aufmerksamkeit zuteil, was sich in zahlreichen Publikationen ausdrückt, die zu diesem Thema in den letzten Jahren erschienen sind.^[101, 102, 105-107]

Eine Enin-Ringschluss-Metathese kann grundsätzlich zwei unterschiedliche Regioisomere liefern, das *exo*- oder das *endo*-Produkt (Schema 5.36). Über die Selektivität wurden von HANSEN und LEE umfangreiche Untersuchungen angestellt,^[108] wobei sie den maßgeblichen Einfluss der Ringgröße des entstehenden Cyclus feststellten. In kleinen bis mittleren Ringen ($n = 5-11$) wird das *exo*-Produkt **179** bevorzugt, während bei größeren Ringen ($n > 11$) hauptsächlich das *endo*-Produkt **180** beobachtet wird. Eine Erklärung kann der postulierte Mechanismus, wie er in Schema 5.36 dargestellt ist, liefern.



Schema 5.36 Postulierte Mechanismen der Enin-Ringschluss-Metathese.^[101, 108]

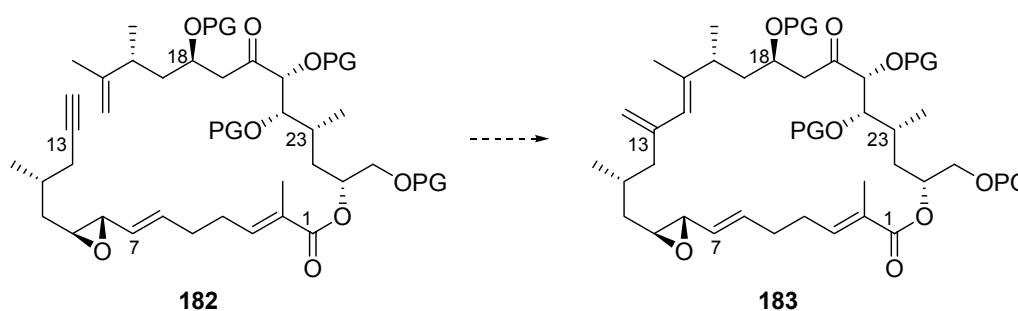
Entgegen früheren Annahmen, wonach der Rutheniumkatalysator zunächst an der Dreifachbindung angreift,^[107] ergaben die Untersuchungen von HANSEN und LEE einen bevorzugten Angriff an der Alkeneinheit, wobei das Intermediat **176** entsteht. An dieser Stelle kann entweder ein *exo*-Ringschluss zum Metallacyclobuten **177** oder die entsprechende *endo*-Cyclisierung zur Spezies **178** führen, welche jeweils zu den Produkten **179** bzw. dem ein Kohlenstoffatom mehr im Ring besitzenden **180** weiterreagieren. Bei elf oder weniger Ringgliedern kann nun angenommen werden, dass die Brücke nicht flexibel genug ist, um den Reaktionsweg über **178** zu beschreiten, so dass in diesen Fällen meist ein *exo*-Ringschluss beobachtet wird. Große Ringe dagegen, wie auch im Fall von Amphidinolid H2 (**1**) vorliegend, liefern das für unseren totalsynthetischen Ansatz benötigte *endo*-Produkt. Einen weiteren Aspekt entdeckten MIWAKO MORI *et al.* bei ihren Arbeiten zur Enin-Ringschlussmetathese. Dabei stellten sie fest, dass sich eine Ethenatmosphäre bei Makrocyclisierungen dieser Art positiv auf Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute auswirkt.^[109] Unter diesen Bedingungen wird vermutlich ein veränderter Mechanismus durchlaufen, indem zunächst eine Kreuzmetathese von Ethen mit der Dreifachbindung unter Bildung des Diens **181** erfolgt, welches dann in einer Dien-En-Ringschlussmetathese das Produkt **180** liefert. Dabei erfolgt die Reaktion stets an der sterisch weniger gehinderten Doppelbindung, so dass in jedem Fall das *endo*-Produkt beobachtet wird. Nach Untersuchungen von LLOYD-JONES *et al.* gibt es jedoch Hinweise darauf, dass bei einer Enin-Metathese unter Ethen-Atmosphäre zuerst die Doppelbindung mit dem Katalysator reagiert.^[110]

Grundsätzlich sollte angemerkt werden, dass für den Mechanismus der Enin-Metathese noch keine endgültigen Beweise existieren. Es ist sogar wahrscheinlich, dass verschiedene

Reaktionspfade existieren und die Substratstruktur einen starken Einfluss auf den jeweils eingeschlagenen Weg hat.^[105]

Bisher wurde ein Beispiel für einen totalsynthetischen Ansatz, der eine Enin-Ringschlussmetathese eines Makrocyclus beinhaltet, in der Literatur beschrieben, nämlich die biomimetische Synthese von (-)-Longithoron A von SHAIR *et al.*^[111]

Die von uns geplante Enin-Ringschlussmetathese zur Totalsynthese von Amphidinolid H2 (**1**) ist in Schema 5.37 dargestellt.



Schema 5.37 geplante Makrocyclisierung über Enin-Metathese.

Bei der Enin-Kreuzmetathese, die bisher vergleichsweise wenig bearbeitet wurde, ist als Hauptkomplikation die Bildung von Produktgemischen zu bedenken. Obwohl es einige Publikationen zur Lösung dieser Problematik gibt,^[112] lassen sich letztlich keine Voraussagen über Ergebnisse solcher Reaktionen treffen und das Resultat ist stark substratabhängig. Prinzipiell ist aber auch im Falle von Amphidinolid H2 (**1**) die Verknüpfung von nördlicher und südlicher Hemisphäre über eine Enin-Kreuzmetathese denkbar.

Um eine Enin-Ringschlussmetathese als Methode für die geplante Synthese zu evaluieren, sollte zunächst an einem Modellsystem gearbeitet werden. Dazu bot sich ein verkürzter Ester **184** an, der sich aus dem C1-C13-Fragment **72** und Alkohol **160** gewinnen lassen sollte (Abbildung 5.1, Schema 5.38).

Um einen Hinweis auf die prinzipielle Möglichkeit eines Ringschlusses bei diesem Molekül zu erhalten, wurden Modellrechnungen mit dem Programm MacroModel 7.2^[113] durchgeführt. Die Strukturen wurden mit dem MMFFs-Kraftfeld minimiert und dienten anschließend als Startpunkt für eine MonteCarlo-Suche^[114] ohne Solvensmodell. Dabei ergaben sich energiearme Konformationen, bei denen das Enin **184** in einer günstigen Position für diese Transformation vorliegt (Abbildung 5.1).

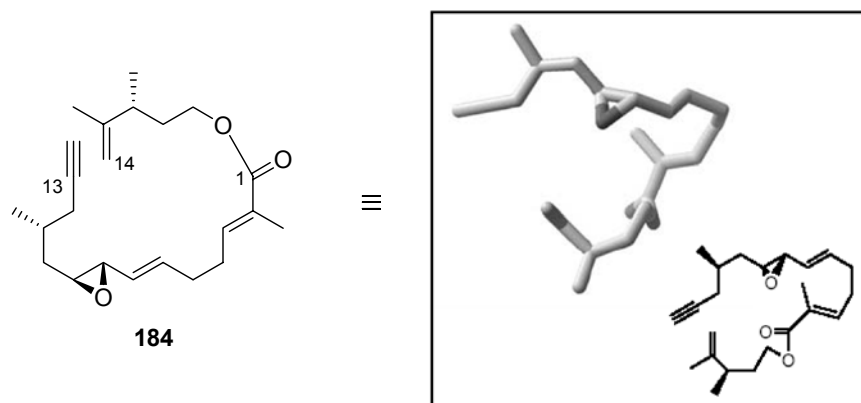
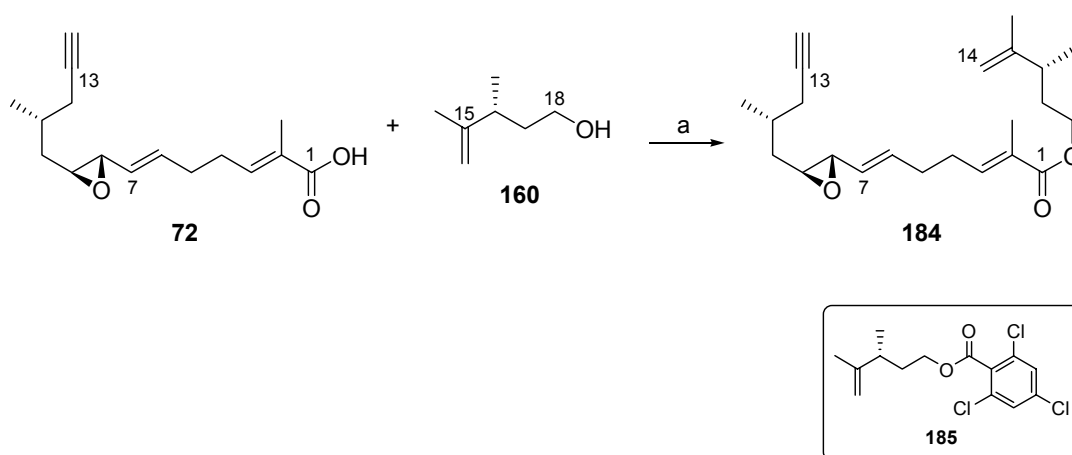


Abbildung 5.1 Berechnete energiearme Konformation von Enin **184**.

Das Enin **184** wurde durch Veresterung der C1-C13-Carbonsäure **72** mit dem Alkohol **160** dargestellt (Schema 5.38).



Schema 5.38 Darstellung von Modell-Enin **184**. Bedingungen: (a) siehe Tabelle 5.6.

Zur Veresterung der Carbonsäure **72** wurden verschiedene Methoden untersucht, die Resultate sind in Tabelle 5.6 zusammengefasst.

Aktivierung der Carbonsäure durch Umsetzung unter STEGLICH-Bedingungen,^[115] unter Verwendung des Kupplungsreagenzes *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethyl-carbodiimid sowie durch Einsatz von Isobutylchloroformiat^[58] führten jeweils nur zur Zersetzung (Einträge 1, 6 und 7). Die Reaktionsbedingungen nach MITSUNOBU^[73] lieferten neben einer Reihe von nicht isolierten Nebenprodukten auch den Ester **184** in mäßiger Ausbeute (Eintrag 2). Dabei konnte das Ergebnis weder durch Verwendung von Azodicarbonsäure-diisopropylester anstelle des Ethylesters (Eintrag 3), noch durch veränderte Zugabereihenfolge (Einträge 4 und 5) merklich verbessert werden. Auch das von MUKAIYAMA eingeführte Reagenz 1-Methyl-2-chloro-pyridiniumiodid^[116] lieferte nur in 24% Ausbeute das gewünschte Produkt **184** (Eintrag 8).

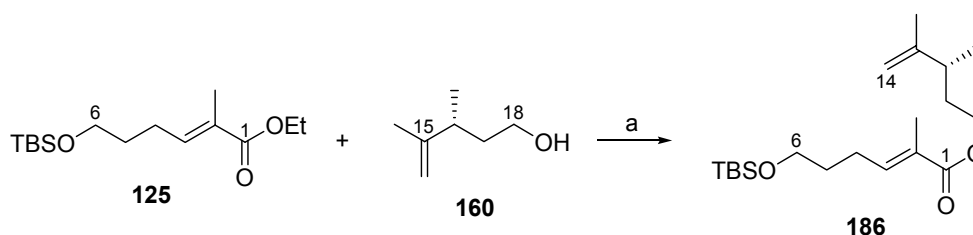
Tabelle 5.6 Bedingungen für die Veresterung zu Verbindung 184.

<i>Eintrag Nr.</i>	<i>Bedingungen</i>	<i>Ausbeute</i>
1	DCC, DMAP	– ^a
2	PPh ₃ , DEAD ^b	17%
3	PPh ₃ , DIAD ^b	15%
4	PPh ₃ , DEAD ^c	20%
5	PPh ₃ , DEAD ^d	21%
6	EDCI·HCl, DMAP	– ^a
7	IBCF, NMM	– ^a
8	1-Methyl-2-chloro-pyridiniumiodid, NEt ₃	24%
9	TCBC, NEt ₃ , DMAP	40% ^e

^a Zersetzung^b **72**, **160** und PPh₃ wurden vorgelegt, DEAD zugetropft.^c PPh₃ und DEAD wurden vorgelegt, **160** und **72** nacheinander zugetropft.^d **72** wurde vorgelegt, Mischung aus **160**, PPh₃ und DEAD zugetropft.^e Isolierung von **185** als Nebenprodukt (27%).

Bei Umwandlung der Carbonsäure **72** mit 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid in das entsprechende gemischte Anhydrid und anschließende Umsetzung mit dem Alkohol **160** unter Katalyse von *N,N*-Dimethylaminopyridin nach YAMAGUCHI^[117] konnte **184** in 40% Ausbeute gewonnen werden, wobei nur ein Nebenprodukt beobachtet wurde, nämlich der Ester **185** (Schema 5.38). Diese Nebenreaktion ist bekannt und tritt bei sterisch wenig gehinderten Alkoholen auf.^[117] Es kann daher postuliert werden, dass bei Veresterung mit der sekundären C25-Hydroxygruppe der nördlichen Hemisphäre **71** eine höhere Ausbeute an Ester erzielt werden kann.

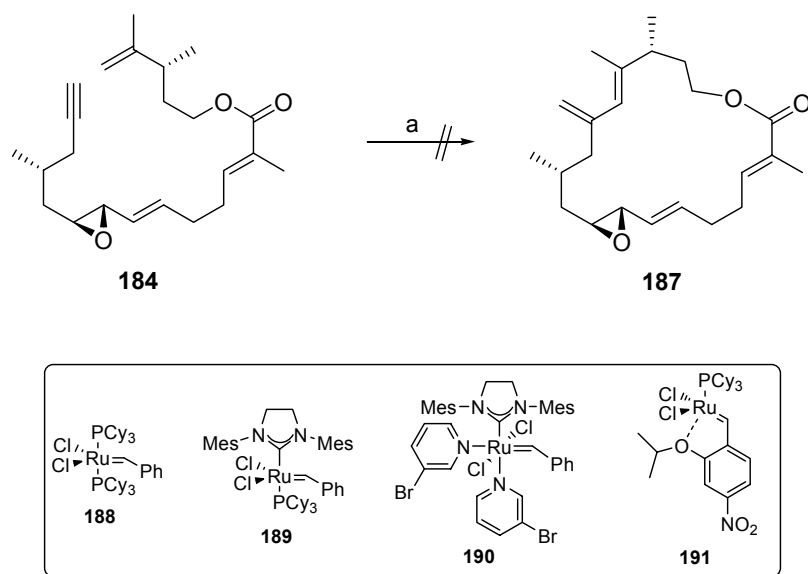
Aufgrund der nur mäßigen Ergebnisse dieser Veresterungsstudien wurde in diesem Zusammenhang auch ein anderer Ansatz geprüft. Dabei sollte der Alkohol **160** schon vor der JULIA-KOCIEŃSKI-Reaktion durch Umesterung eingeführt werden (Schema 5.39).

**Schema 5.39** Umesterung zu Verbindung 186. *Bedingungen:* (a) Bu₂SnO, Toluol, RF, 33%.

Allerdings wurde auch hier keine befriedigende Ausbeute erzielt. Eine Erklärung könnte der nur geringe Überschuss (1.5 eq) an eingesetztem Alkohol **160** sein. Für ein gutes Umesterungsergebnis sollten deutlich mehr Äquivalente vorliegen, dies erschien allerdings aufgrund der aufwendigen Synthese von Verbindung **160** nicht sinnvoll.

Es wurde an dieser Stelle auf weitere Bemühungen zur Optimierung der Veresterung verzichtet und mit den vorhandenen Mengen an Verbindung **184** Untersuchungen zur Enin-Ringschlussmetathese durchgeführt.

Dazu wurde das Enin **184** mit verschiedenen bekannten Metathesekatalysatoren und unter unterschiedlichen Bedingungen umgesetzt (Schema 5.40).



Schema 5.40 Versuch der Darstellung von Makrocyclus **187**. Bedingungen: (a) siehe Tabelle 5.7.

Die Versuche führten jedoch durchweg nicht zum erfolgreichen Ringschluss. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.7 zusammengefasst.

Tabelle 5.7 Bedingungen für die Versuche zur Enin-Ringschlussmetathese.

Eintrag Nr.	Katalysator	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1	188	RT	24 h	– ^a
2	188	50 °C	24 h	– ^a
3	189	RT	22 h	– ^b
4	189^c	50 °C	1 h	– ^d
5	190	RT	10 min	– ^e
6	190	50 °C	1.5 h	– ^d
7	191	RT → 50 °C	24 h	– ^a

Bedingungen: Unter Ethenatmosphäre wurde **184** in Dichlormethan in einer Konzentration von 0.001 mol·L⁻¹ vorgelegt, mit dem entsprechenden Katalysator versetzt und bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Zeit gerührt.

^a keine Reaktion.

^b Bildung von **192**.

^c keine Ethenatmosphäre.

^d Zersetzung.

^e Bildung von **193**.

Mit dem GRUBBS-Katalysator der ersten Generation **188**^[118] war weder bei Raumtemperatur noch unter Rückfluss eine Reaktion zu beobachten (Einträge 1 und 2). Bei Verwendung des reaktiveren GRUBBS-Carbenkomplexes der zweiten Generation^[119] wurde bei Raumtemperatur nach einiger Zeit dünnschichtchromatographisch ein neuer Spot nachgewiesen (Eintrag 3). Die NMR-Daten weisen auf Verbindung **192** hin (Abbildung 5.2), eine genaue Analytik konnte aufgrund von sehr geringen Substanzmengen nicht erhalten werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen scheint die C6,C7-Doppelbindung reaktiver zu sein als die terminale C14,C15-Doppelbindung oder die Dreifachbindung. Um die Nebenreaktion zu verhindern wurde versuchsweise ohne Ethen gearbeitet (Eintrag 4), dabei zersetzte sich das Substrat allerdings nach einer Stunde Reaktionszeit.

Spezies **190**, die dritte Generation der GRUBBS-Katalysatoren, ist zwar etwas weniger stabil als ihre Vorläufer, bietet aber eine weitere Steigerung der Reaktivität.^[120] Bei Verwendung dieser Verbindung war in kürzester Zeit ein Farbumschlag von grün nach dunkelbraun zu beobachten (Eintrag 5). Die Aufarbeitung lieferte eine Verbindung, bei der es sich nach NMR-Daten um Verbindung **193** handeln sollte. Auch hier war eine vollständige Strukturaufklärung aufgrund geringer Mengen nicht möglich. Es scheint, dass, in Übereinstimmung mit dem in Schema 5.36 vorgestellten Mechanismus, zunächst eine Enin-Kreuzmetathese der Dreifachbindung mit Ethen stattgefunden hat, die Reaktion jedoch auf dieser Stufe stehen blieb. Längere Reaktionszeiten und höhere Temperaturen führten dagegen zu Zersetzung (Eintrag 6).

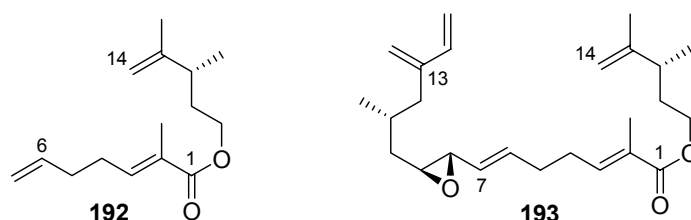
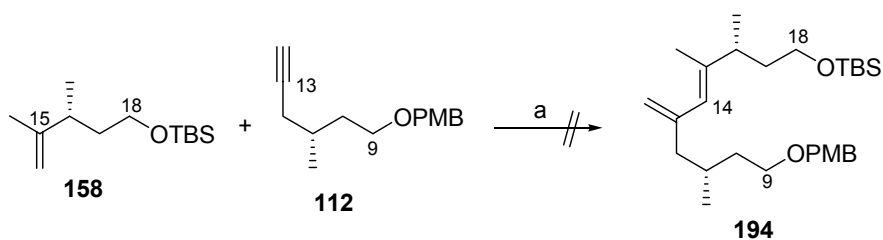


Abbildung 5.2 Vermutete Reaktionsprodukte aus den Versuchen zur Enin-Ringschlussmetathese.

Die Gruppe um KAROL GRELA beschäftigt sich ebenfalls mit Katalysatoren für die Metathese. Sie entwickelten ein 5-Nitro-substituiertes Analogon **191** zum von HOVEYDA eingeführten Katalysator,^[121] das eine gesteigerte Reaktivität aufweist.^[122] Auch unter Anwendung dieses Initiators war jedoch keine Reaktion erkennbar (Eintrag 7).

Um festzustellen, ob die Enin-Metathese mit den hier benötigten Substraten prinzipiell funktioniert, wurde der Versuch einer Kreuzmetathese gemacht (Schema 5.41). Dazu wurden das Olefin **158** und das terminale Alkin **112** mit dem GRUBBS-Katalysator der dritten Generation **190** unter Ethenatmosphäre umgesetzt.



Schema 5.41 Versuch zur Enin-Kreuzmetathese. Bedingungen: (a) **190**, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$, CH_2Cl_2 , RT.

Auch hier konnte keine Produktbildung beobachtet werden.

Es schien also ein grundsätzliches Problem vorzuliegen. Am wahrscheinlichsten ist die Erklärung bei dem sterisch gehinderten 1,1-disubstituierten C14,C15-Olefin zu suchen. Mit einem solchen Substrat sind nur wenige Beispiele für Enin-Metathesen beschrieben, wobei dann allerdings Alkine mit aktivierenden Substituenten in Propargylstellung verwendet wurden.^[123]

Daraufhin wurden die Bemühungen zur Enin-Metathese eingestellt und andere Wege zur Darstellung des 1,3-Dien-Systems gesucht.

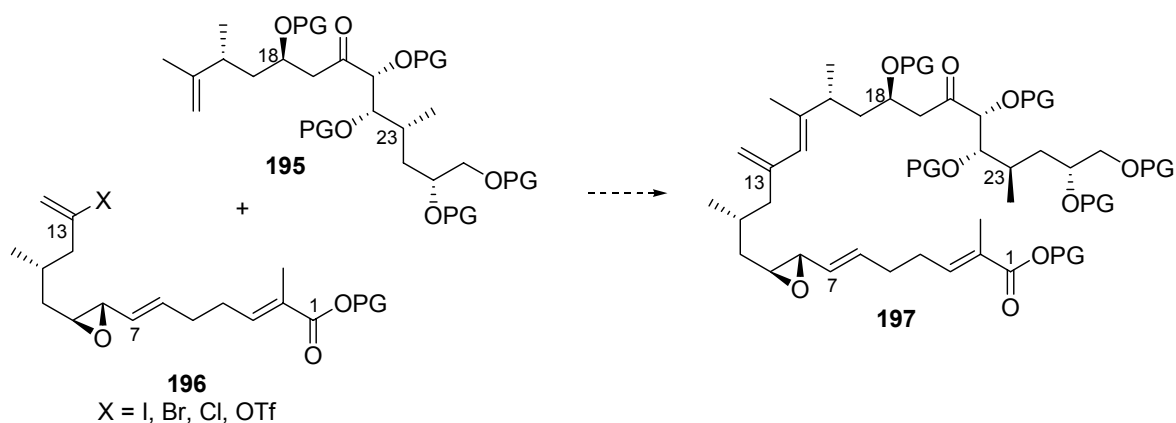
5.3.2 Untersuchungen zur HECK-Reaktion

Eine weitere verbreitete Möglichkeit zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen sind übergangsmetallkatalysierte Kupplungen, wobei insbesondere die durch Palladium katalysierten Verknüpfungen große Bedeutung erlangt haben.

MIZOROKI *et al.* sowie RICHARD F. HECK und Mitarbeiter entdeckten Anfang der 1970er Jahre unabhängig voneinander eine palladiumkatalysierte Arylierung von Olefinen mit Arylhalogeniden in Gegenwart eines Amins.^[124] Diese Umsetzung wurde in den folgenden Jahrzehnten optimiert und ihr Anwendungsbereich stark erweitert und findet heute als HECK-Reaktion vielseitigen Einsatz.^[125, 126]

Es sind sowohl intra- als auch intermolekulare Beispiele mit ungesättigten und gesättigten Halogeniden und Triflaten, einer Reihe von Basen und verschiedenen Liganden für den Palladiumkatalysator bekannt. Es ist daher schwierig, eine Vorhersage über geeignete Reaktionsbedingungen zu treffen.

Es sollte hier eine HECK-Reaktion zur Knüpfung C13,C14-Bindung evaluiert werden (Schema 5.42). Die nördliche Hemisphäre könnte dazu unverändert eingesetzt werden, das terminale Alkin müsste in ein Vinylhalogenid oder -triflat umgewandelt werden.



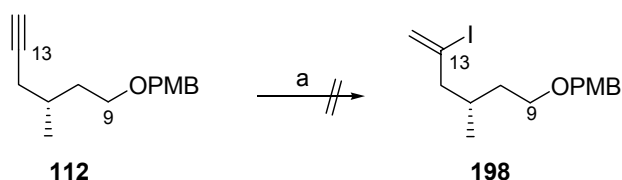
Schema 5.42 Geplante HECK-Reaktion zur Darstellung des 1,3-Diensystems.

Auch hier sollten zunächst Modellstudien über die Durchführbarkeit dieser Reaktion Auskunft geben.

Als Olefinkomponente wurde dabei auf das C14-C18-Fragment **158** zurückgegriffen, das Vinylhalogenid sollte aus dem Alkin **112** dargestellt werden.

Zur Umwandlung von terminalen Alkinen in die korrespondierenden *E*-Alkenyliodide gibt es die literaturbekannte Methode der Addition von Hydrogeniodid gemäß der Regel von MARKOVNIKOV. Das Reagenz wird *in situ* aus Trimethylsilylchlorid, Natriumiodid und Wasser generiert.^[127]

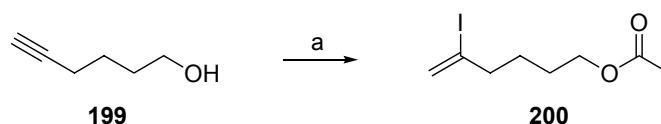
Die Anwendung dieses Verfahrens auf Verbindung **112** führte allerdings zu Zersetzung (Schema 5.43).



Schema 5.43 Versuch der Darstellung von Vinyljodid **198**. Bedingungen: (a) NaI, TMSCl, H₂O, MeCN, RT.

Vermutlich ist die *para*-Methoxybenzylschutzgruppe unter diesen Bedingungen nicht stabil, da das intermediär entstehende Trimethylsilyliodid auch ein Reagenz zur Spaltung dieses Ethers ist.^[89a] Bevor jedoch an dieser Stelle eine veränderte Schutzgruppenstrategie entworfen werden musste, wurde zunächst mit einem anderen Modellsystem gearbeitet.

In der Literatur ist die obige Umsetzung mit 5-Hexin-1-ol (**199**) beschrieben, wobei das entsprechende 5-Iod-hex-5-en-1-ol in guter Ausbeute entstehen soll.^[128] Isoliert werden konnte allerdings trotz genauem Nachvollziehen der Vorschrift nur das *O*-acetylierte Derivat **200** neben einer Reihe von Zersetzungsprodukten (Schema 5.44).

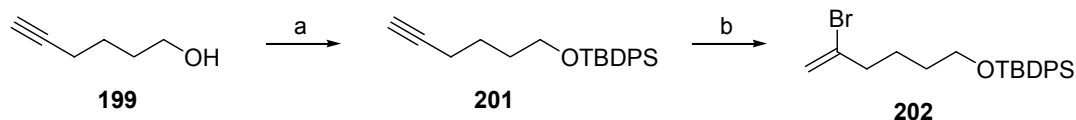


Schema 5.44 Darstellung von Vinyljodid **200**. Bedingungen: (a) NaI, TMSCl, H₂O, MeCN, RT, 16%.

Es ist anzunehmen, dass unter diesen Bedingungen (wässriges Hydrogeniodid) das Lösungsmittel Acetonitril zu Essigsäure reagiert, welche dann den Alkohol acetyliert.

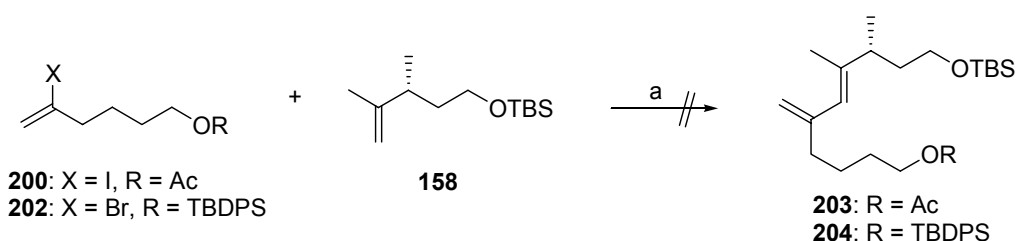
Zur Darstellung von Vinylbromiden aus terminalen Alkinen ist *B*-Brom-9-borabicyclononan ein geeignetes Reagenz.^[129] Dies ist nicht kommerziell erhältlich, kann aber aus *B*-Methoxy-9-borabicyclononan durch Umsetzung mit Bortribromid in einer Stufe gewonnen werden.^[130]

Auch hier sollte 5-Hexin-1-ol (**199**) als Ausgangsmaterial für ein Modell verwendet werden (Schema 5.45).



Schema 5.45 Darstellung von Vinylbromid **202**. Bedingungen: (a) TBDPSCl, Imidazol, THF, RT, 95%; (b) 1. *B*-Br-9-BBN, CH₂Cl₂, 0 °C, 2. AcOH, 3. NaOH, H₂O₂, 81%.

Die beiden Substrate **200** und **202** wurden nun mit Verbindung **158** als Olefinkomponente in HECK-Kupplungen unter verschiedenen Bedingungen eingesetzt (Schema 5.46, Tabelle 5.8).



Schema 5.46 Versuche zur HECK-Reaktion. Bedingungen: siehe Tabelle 5.8.

Es wurden unterschiedliche Katalysatoren eingesetzt, dabei wurden phosphinfreie Bedingungen ebenso getestet wie auch der Zusatz von Tri(*ortho*-tolyl)phosphin, wobei jedoch in keinem Fall Produktbildung nachgewiesen werden konnte. Der Einsatz von JEFFERY's Protokoll zur HECK-Reaktion unter Phasentransferkatalyse^[131] (Einträge 1, 3 und 5) führte ebensowenig zum Erfolg wie der Wechsel des Lösungsmittels oder die Durchführung der Reaktion bei verschiedenen Temperaturen. Das Vinyljodid **200** zersetzte sich in allen

Versuchen (Einträge 1 bis 4), während das Olefin **158** stets unverändert aus den Reaktionen hervorging und vollständig zurückgewonnen werden konnte (Einträge 1 bis 6). Das etwas trägere Vinylbromid **202** blieb bei Raumtemperatur ohne Reaktion (Eintrag 5), bei 45 °C zersetzte es sich allerdings ebenfalls (Eintrag 6).

Tabelle 5.8 Bedingungen für die Versuche zur HECK-Reaktion.

<i>Eintrag Nr.</i>	<i>Vinylhalogenid</i>	<i>Bedingungen</i>	<i>Ausbeute</i>
1	200	Pd(OAc) ₂ , Bu ₄ NBr, Cs ₂ CO ₃ , NEt ₃ , DMF, RT	– ^a
2	200	Pd(OAc) ₂ , P(<i>o</i> -tol) ₃ , NEt ₃ , MeCN, 70 °C	– ^a
3	200	Pd(OAc) ₂ , P(<i>o</i> -tol) ₃ , Bu ₄ NBr, K ₂ CO ₃ , DMF, 45 °C	– ^a
4	200	Pd(PPh ₃) ₄ , NEt ₃ , MeCN, 45 °C	– ^a
5	202	Pd(OAc) ₂ , P(<i>o</i> -tol) ₃ , K ₂ CO ₃ , Bu ₄ NBr, DMF, RT	– ^b
6	202	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , NEt ₃ , MeCN, 45 °C	– ^c

^a Zersetzung von **200**, Reisolierung von **158**.

^b keine Reaktion.

^c Zersetzung von **202**, Reisolierung von **158**.

Da kein Ansatzpunkt für ein Gelingen dieser Umsetzung zu erkennen war, erschien eine eingehendere Untersuchung hierzu nicht sinnvoll. Stattdessen sollte eine nochmals veränderte Strategie zur Darstellung des 1,3-Diensystems verfolgt werden.

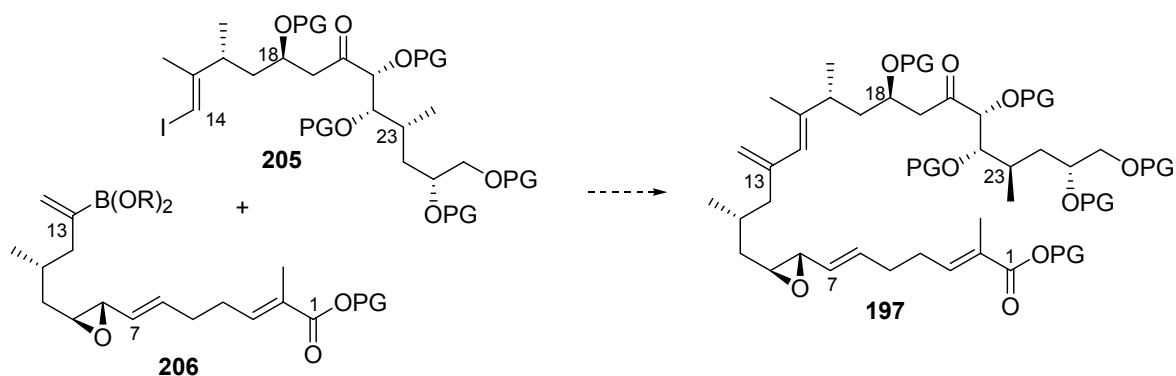
5.3.3 Untersuchungen zur SUZUKI-Kupplung⁴

Die 1979 erstmals von SUZUKI und MIYAURA vorgestellte Verknüpfung^[132] von Organoborverbindungen mit organischen Elektrophilen, wie Aryl- oder Vinylhalogeniden oder -triflaten in Gegenwart einer Base zählt heute zu den wichtigsten palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen.^[125, 133, 134] Die Vorteile der SUZUKI-Kupplung liegen insbesondere in den milden Reaktionsbedingungen und der hohen Toleranz gegenüber zahlreichen funktionellen Gruppen. Sie ermöglicht nicht nur den stereoselektiven Aufbau von konjugierten Dienen und Polyenen, daneben sind auch die Darstellung von Biarylen sowie Verknüpfungen von gesättigten Kohlenstoffzentren bekannt.^[135]

Neben der Wahl des Katalysators ist für den Erfolg der Umsetzung insbesondere die verwendete Base von Bedeutung. Letztere dient dazu, die Borverbindung – häufig handelt es sich um Boronsäuren oder Boronsäureester – in einen korrespondierenden „At“-Komplex umzuwandeln, welcher den Transmetallierungsschritt eingeht.^[133] Aber auch andere Faktoren, wie das Lösungsmittel, die Reaktionstemperatur oder die Art der Liganden am Palladium spielen eine Rolle.

⁴ Gemeinhin wird die Kupplung von aromatischen oder vinylischen Halogeniden mit aromatischen oder vinylischen Boronsäure(estern) als SUZUKI-Kupplung, die mit Alkylboranen als SUZUKI-MIYAURA-Kupplung bezeichnet. Eine strikte Differenzierung hat sich in der Literatur allerdings bisher nicht durchgesetzt.

Eine SUZUKI-Kupplung sollte es ermöglichen, das 1,3-Diensystem von Amphidinolid H2 (**1**) durch Reaktion eines Vinyliodids **205** mit einer Alkenylborverbindung **206** darzustellen (Schema 5.47).

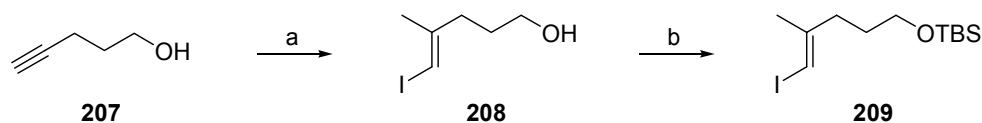


Schema 5.47 geplante SUZUKI-Kupplung zur Darstellung des 1,3-Diensystems.

Zur Gewinnung des Iodids **205** muss die Synthese des C14-C19-Bausteins umgestellt werden, die Strategie zur Darstellung der nördlichen Hemisphäre sollte jedoch beibehalten werden können (vgl. Kapitel 5.2). Der Boronsäureester **206** sollte aus Intermediaten der bekannten Route zur Synthese der südlichen Hemisphäre gewinnbar sein.

Um die Effektivität einer SUZUKI-Kupplung für diese Transformation zu evaluieren, wurde ein weiteres Mal auf ein Modellsystem zurückgegriffen.

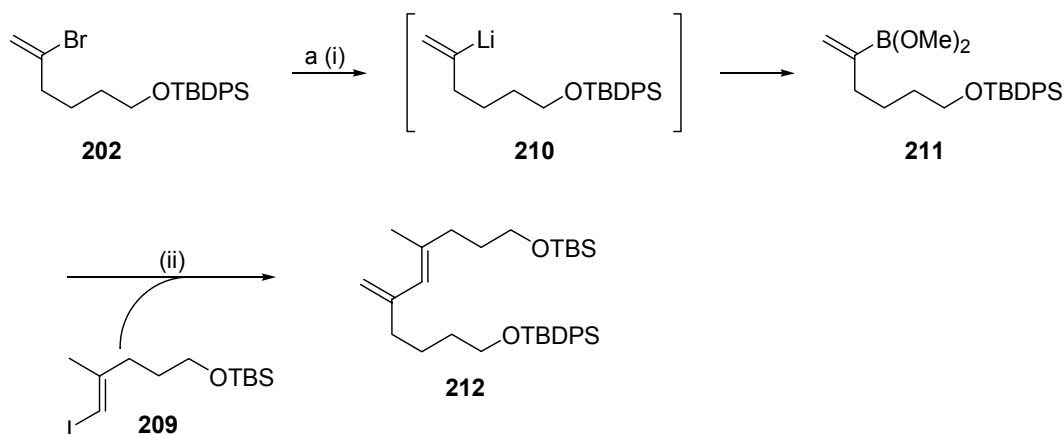
Ein geeignetes Vinyliodid **209** ließ sich in zwei Stufen aus 5-Pentin-1-ol (**207**) erzeugen (Schema 5.48).^[136]



Schema 5.48 Darstellung von Vinyliodid **209**. Bedingungen: (a) 1. Cp_2ZrCl_2 , AlMe_3 , CH_2Cl_2 , RT, 2. I_2 , THF, $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 89%; (b) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 60%.

Zur Darstellung der für die SUZUKI-Kupplung benötigten Borverbindungen gibt es zahlreiche Möglichkeiten.^[133] Zunächst ist sicherlich die Hydroborierung zu nennen, doch auch Transmetallierung aus Organolithium- oder -magnesiumverbindungen wird häufig genutzt und auch andere Prozesse wie beispielsweise Olefin-Metathese kommen zum Einsatz.^[137] Um zu 1-Alkenylborverbindungen zu gelangen, wie sie in diesem Fall benötigt werden, ist ein Hydroborierungsprotokoll allerdings nicht geeignet, da diese Reaktion nach *anti*-MARKOVNIKOV abläuft und so aus einem terminalen Alkin das ungewünschte Regioisomer entstehen würde.

Ein aus einem terminalen Alkin gebildetes Vinylbromid wie Verbindung **202** (siehe Kapitel 5.3.2) sollte dagegen geeignet sein, um durch *in situ* Lithiierung und Transmetallierung mit Trimethylborat den Dimethylboronsäureester **211** zu gewinnen. Dieser sollte in einer Eintopfreaktion direkt mit dem Iodid **209** umgesetzt werden (Schema 5.49).



Schema 5.49 Darstellung von 1,3-Dien **212**. Bedingungen: siehe Tabelle 5.9.

Als Reagenz für den Lithium-Brom-Austausch wurde zunächst *n*-Butyllithium geprüft (Eintrag 1), dies ist jedoch zu schwach basisch, so dass keine Umsetzung stattfand. Unter den gleichen Bedingungen wurde bei Einsatz von *tert*-Butyllithium Zersetzung beobachtet (Eintrag 2). Daran änderte auch eine Variation der Bedingungen für den zweiten Schritt, die eigentliche SUZUKI-Reaktion, nichts (Eintrag 3). Dabei wurde als Katalysator der luftstabile Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0)-Chloroform-Komplex verwendet, der mit Trifurylphosphin *in situ* zu der aktiven Spezies reagiert. Eine Suspension von Silber(I)oxid in Wasser sollte als Base dienen. Da allerdings der gleiche Verlauf wie im vorhergehenden Versuch beobachtet wurde, schien die Schwierigkeit beim Transmetallierungsschritt zu liegen, der daraufhin nochmals modifiziert wurde.

Der im Lösungsmittel Tetrahydrofuran dem Ether-Sauerstoffatom benachbarte Wasserstoff ist so acide, dass *tert*-Butyllithium als sehr reaktive Verbindung und starke Base angreifen kann. Die dabei entstehende Spezies zersetzt sich im weiteren Verlauf zu Ethen und dem Enolat von Acetaldehyd. Möglicherweise fand diese Nebenreaktion hier statt, was eine Erklärung für die fehlgeschlagene Transmetallierung sein könnte. Als alternatives Lösungsmittel wurde daraufhin auf Diethylether ausgewichen. Außerdem wurde ein größerer Überschuss an *tert*-Butyllithium eingesetzt (Eintrag 4). Des weiteren wurden auch die Bedingungen für den zweiten Schritt nochmals verändert. Die Kombination von [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloropalladium(II) als Katalysator und Kaliumphosphat-Monohydrat als Base in *N,N*-Dimethylformamid ist für ähnliche Systeme beschrieben.^[138] Diese Maßnahmen führten schließlich zum Erfolg. Das 1,3-Dien **212** konnte in einer Ausbeute von 65% gewonnen werden.

Tabelle 5.9 Bedingungen für die Darstellung von 1,3-Dien **212**

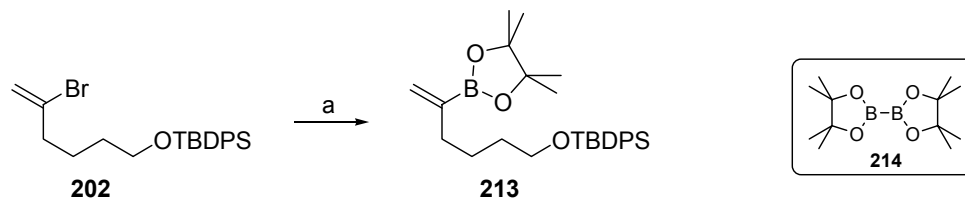
Eintrag Nr.	Schritt i	Schritt ii	Ausbeute
1	<i>n</i> -BuLi (1.2 eq) B(OMe) ₃ (1.3 eq) THF, -90 °C → RT	Pd(PPh ₃) ₄ (0.1 eq) Cs ₂ CO ₃ (2.5 eq) THF, RT	– ^a
2	<i>t</i> -BuLi (1.2 eq) B(OMe) ₃ (1.3 eq) THF, -90 °C → RT	Pd(PPh ₃) ₄ (0.1 eq) Cs ₂ CO ₃ (2.5 eq) THF, RT	– ^b
3	<i>t</i> -BuLi (1.2 eq) B(OMe) ₃ (1.3 eq) THF, -90 °C → -5 °C	Pd ₂ dba ₃ ·CHCl ₃ (0.1 eq), P(fu) ₃ (0.8 eq) Ag ₂ O in H ₂ O (4.0 eq) THF, -5 °C → RT	– ^b
4	<i>t</i> -BuLi (2.5 eq) B(OMe) ₃ (1.3 eq) Et ₂ O, -90 °C → RT	PdCl ₂ (dppf) (0.1 eq) K ₃ PO ₄ ·H ₂ O (3.0 eq) DMF, RT	65%

Bedingungen: (i) Vinylbromid **202** wurde in dem angegebenen Lösungsmittel vorgelegt, auf die angegebene Temperatur abgekühlt und mit *n*-BuLi bzw. *t*-BuLi versetzt. Nach zehn Minuten Rührens wurde Trimethylborat zugegeben und unter Erwärmung auf die angegebene Temperatur für weitere 75 Minuten gerührt. (ii) Der Katalysator, die Base und eine Lösung von Vinyljodid **209** in dem angegebenen Lösungsmittel wurden der Mischung aus (i) zugegeben und es wurde bei der angegebenen Temperatur für 12 Stunden gerührt.

^a keine Reaktion.

^b Zersetzung.

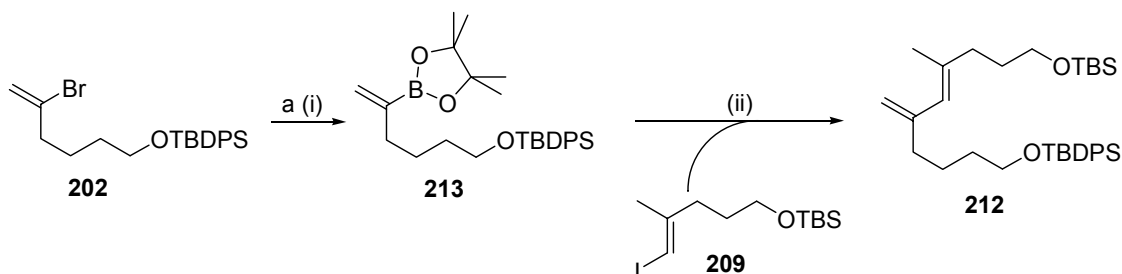
Als Alternative zu diesem Vorgehen sollte eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung zur Darstellung des Boronsäureesters ebenfalls geprüft werden. Dabei wird ein organisches Elektrophil wie das 1-Alkenylbromid **202** mit einem Metall-Nucleophil umgesetzt, Tetra(alkoxy)diboron-Verbindungen sind als geeignete Bor-Nucleophile beschrieben.^[139] Umsetzungen dieses Typs sind von ISHIYAMA und MIYAUURA untersucht worden,^[138, 140] die von ihnen und ihren Mitarbeitern ausgearbeiteten Bedingungen wurden auf den vorliegenden Fall angewendet (Schema 5.50).



Schema 5.50 Darstellung von Boronsäureester **213**. *Bedingungen:* (a) **214**, PdCl₂(PPh₃)₂, PPh₃, PhOK, Toluol, 50 °C, 72%.

Dabei lieferte die Mischung von Bis(triphenylphosphino)dichloro-palladium (II), Triphenylphosphin und der Base Kaliumphenolat für die Kupplung des Vinylbromids **202** mit Bis(pinacolato)diboron (**214**) den gewünschten Boronsäureester **213** in 72% Ausbeute.

ISHIYAMA und MIYAURA beschrieben auch eine Eintopfreaktion, die unter Ausnutzung dieser Reaktion und anschließender Kupplung mit einem Vinyltriflat zu unsymmetrisch substituierten 1,3-Dienen führt.^[138] Dies sollte mit dem Vinyljodid **209** nachvollzogen werden (Schema 5.51).

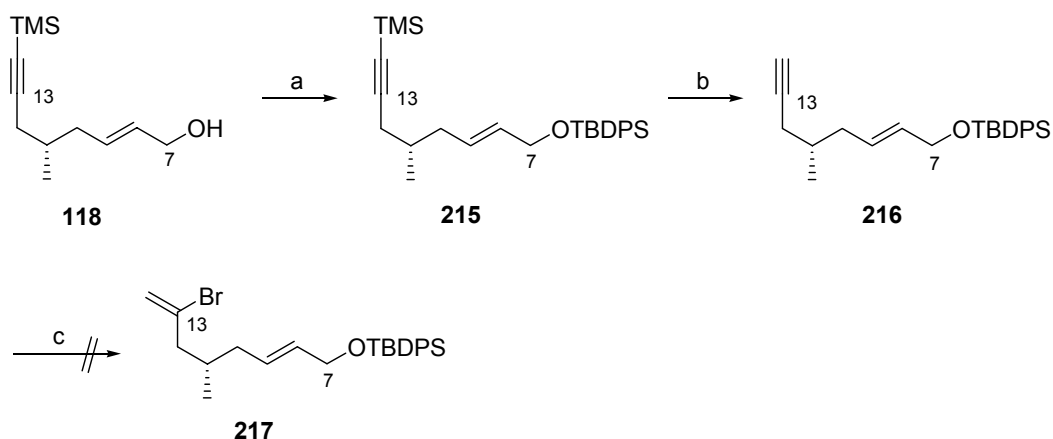


Schema 5.51 Darstellung von 1,3-Dien **212** über Boronsäureester **213**. Bedingungen: (a) (i) **214**, PdCl₂(PPh₃)₂, PPh₃, PhOK, Toluol, 50 °C → RT, (ii) **209**, PdCl₂(dppf), K₃PO₄·H₂O, DMF, RT, 63%.

Die Umsetzung gelang in vergleichbarer Ausbeute wie bei der zuerst erarbeiteten Route. Kurz nachdem diese Ergebnisse erzielt worden waren, erschien eine Veröffentlichung von NELSON *et al.*, in der von der erfolgreichen Anwendung einer SUZUKI-Kupplung bei Studien zu Totalsynthese von Amphidinolid B (**10**) berichtet wurde (vgl. Kapitel 2.2.4)^[46]. Ein durch Umlagerung entstandenes internes Dien, wie dort beschrieben (siehe Schema 2.11, Seite 17), wurde hier allerdings nicht beobachtet.

Es stehen damit zwei Protokolle zur Verfügung, die zur Bildung des benötigten Strukturelements von Amphidinolid H2 (**1**) herangezogen werden können.

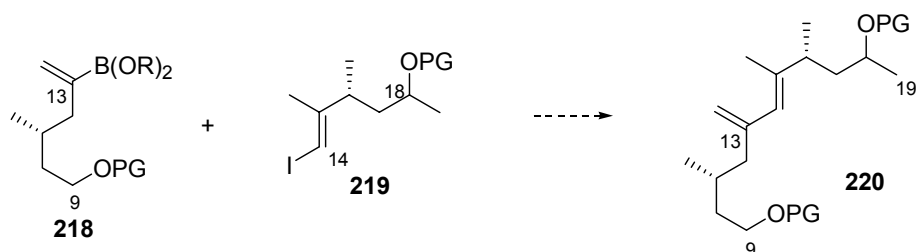
Die Kupplung sollte nun mit einem Intermediat aus der Synthese der südlichen Hemisphäre durchgeführt werden. Dazu sollte das C7-C13-Fragment **118** in ein zur Umwandlung in einen Boronsäureester geeignetes Vinylbromid umgewandelt werden. Zunächst wurde der Allylalkohol als *tert*-Butyldiphenylsilylether geschützt, anschließend durch Behandlung mit Kaliumcarbonat in Methanol das terminale Alkin freigesetzt (Schema 5.52). Verbindung **216** sollte unter den bewährten Bedingungen zum 1-Alkenylbromid **217** umgesetzt werden. Diese Reaktion gelang jedoch nicht, es fand Zersetzung statt. Dabei wurde bei der normalerweise farblosen Reaktionsmischung eine Farbänderung zuerst nach rosa, dann dunkelbraun beobachtet, wenn das Alkin **216** zu der Lösung aus *B*-Bromo-9-borabicyclononan getropft wurde. Eine umgekehrte Zugabereihenfolge führte ebensowenig zum Erfolg, bereits bei Zutropfen einer substöchiometrischen Menge des Reagenzes trat die Verfärbung ein. Auch nach sehr kurzer Reaktionszeit konnte keinerlei Produkt isoliert werden.



Schema 5.52 Versuch der Darstellung von 1-Alkenylbromid **217**. Bedingungen: (a) TBDPSCl, Imidazol, THF, RT, 98%; (b) K_2CO_3 , MeOH, RT, 90%; (c) 1. *B*-Br-9-BBN, CH_2Cl_2 , 0 °C, 2. AcOH, 3. NaOH, H_2O_2 .

In der Literatur ist die erfolgreiche Anwendung von *B*-Bromo-9-borabicyclononan auch bei Anwesenheit von Doppelbindungen im Molekül beschrieben.^[128, 141] Im Gegensatz dazu scheint eine Doppelbindung mit allylständiger Hydroxyfunktion problematisch zu sein. Auf dieser Stufe ist die Einführung des Vinylbromids also ungünstig.

Eine mögliche veränderte Syntheseroute stellt Schema 5.53 vor. Dabei würde die Kupplung auf einer früheren Stufe erfolgen.



Schema 5.53 Darstellung eines möglichen C9-C19-Fragments **220**.

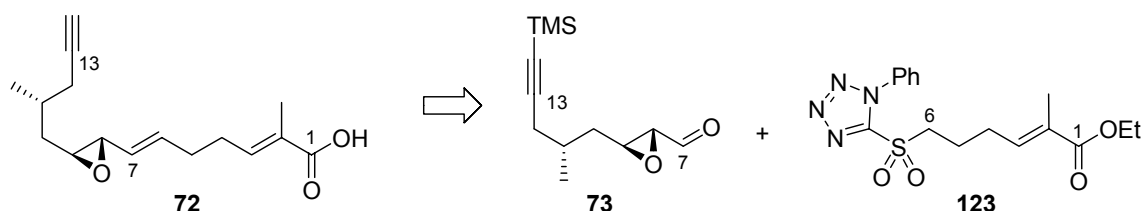
Bei einem solchen Vorgehen müsste die ursprüngliche Retrosynthese verändert werden. Prinzipiell sollten aber die Schlüsselschritte – stereoselektive Aldolreaktion, JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung und abschließende Makrolactonisierung – beibehalten werden können. Mit der untersuchten SUZUKI-Kupplung ist grundsätzlich eine leistungsfähige Möglichkeit zur Darstellung des anspruchsvollen 1,3-Dien-Strukturelements geschaffen.

Untersuchungen zur Umstellung der bekannten Syntheserouten, um zu den veränderten Fragmenten zu gelangen und weitere Experimente auf dem Weg zur Fertigstellung der Totalsynthese von Amphidinolid H2 (**1**) konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

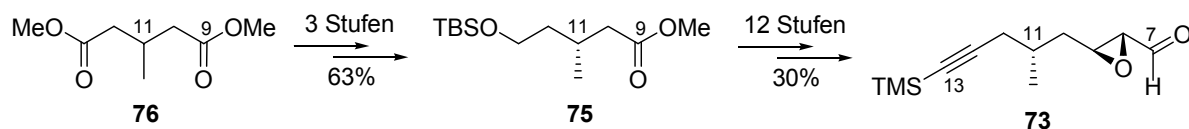
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Studien zur Totalsynthese des marinen Naturstoffs Amphidinolid H2 (**1**) durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde eine retrosynthetische Zerlegung des Makrolids **1** in eine nördliche (**71**) und eine südliche Hemisphäre (**72**) vorgenommen.

Die konvergente Synthese des südlichen C1-C13-Fragments war das erste in dieser Arbeit verfolgte Ziel (Schema 6.1). Dazu wurden effiziente Syntheserouten für die beiden benötigten Bausteine, den Epoxyaldehyd **73** und das Sulfon **123**, erarbeitet.



Schema 6.1 Die südliche Hemisphäre von Amphidinolid H2 und die Bausteine **73** und **123**.

Die Synthese des C7-C13-Fragments **73** ging von 3-Methylglutarsäuredimethylester (**76**) aus. Zur Einführung des Stereozentrums an C11 wurde eine enzymatische Desymmetrisierung mit Schweineleberesterase genutzt. Nach selektiver Reduktion und Bildung des Silylethers wurde Verbindung **75** erhalten, wobei auch Multi-Gramm-Mengen des Esters **75** auf diese Weise zugänglich waren (Schema 6.2).

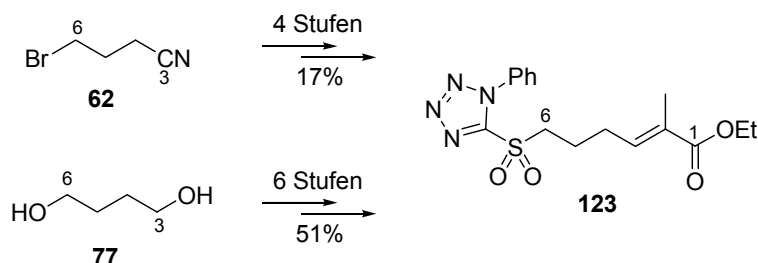


Schema 6.2 Synthese von Epoxyaldehyd **73**.

Die weitere Synthese lieferte in zwölf folgenden Reaktionsschritten den Epoxyaldehyd **73**. Zur Einführung der terminalen Dreifachbindung wurden sowohl das COREY-FUCHS-Protokoll wie auch die OHIRA-BESTMANN-Reaktion evaluiert. Beide lieferten vergleichbare Resultate. Das Epoxid wurde durch eine asymmetrische SHARPLESS-Epoxidierung eingeführt. Die Route lieferte das Produkt in reproduzierbar guten Ausbeuten, wobei eine Gesamtausbeute von 19% über 15 Stufen erreicht wurde.

Zur Darstellung des Sulfons **123** wurde zunächst eine vierstufige Route ausgehend von 4-Brom-butyronitril (**62**) untersucht. Die Reduktion des Nitrils zum Aldehyd konnte jedoch

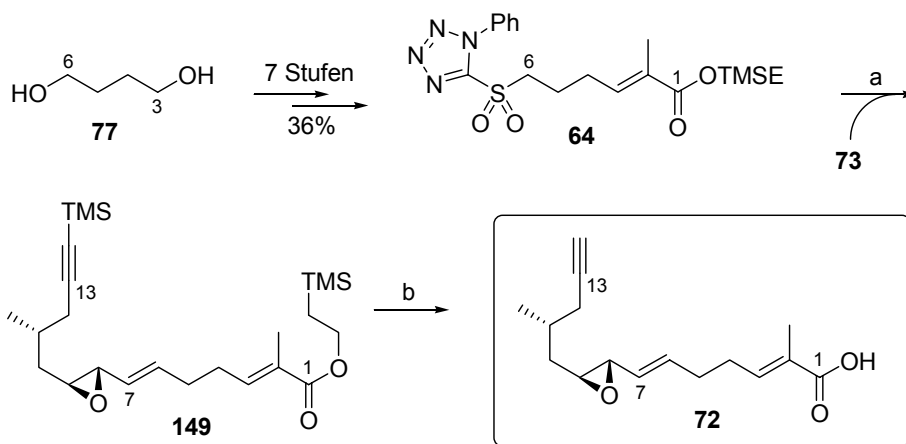
nicht optimiert werden, so dass aufgrund der niedrigen Ausbeuten ein anderer Weg erarbeitet wurde. Beginnend bei 1,4-Butandiol (**77**) konnte so in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 51% das Sulfon **123** gewonnen werden (Schema 6.3).



Schema 6.3 Syntheserouten zu Sulfon **123**.

Die JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung zur Kupplung der beiden Fragmente lieferte nach intensiver Optimierung eine reproduzierbare Ausbeute von 60% des gewünschten Allylepxids und dabei eine *E/Z*-Selektivität von 4.2:1.

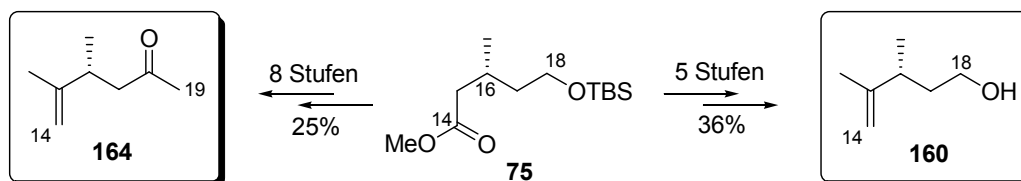
Die Verseifung des entstandenen Ethylesters gelang hingegen trotz eingehender Bemühungen nicht. Daraufhin wurde als alternatives Kupplungsreagenz der Trimethylethylsilylester **64** dargestellt, wobei die zu dem Sulfon **123** führenden Schritte grundsätzlich beibehalten werden konnten (Schema 6.4).



Schema 6.4 Synthese der südlichen Hemisphäre **72**. Bedingungen: (a) KHMDS, 18-Krone-6, DME, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 58%, *E/Z* = 5.4:1; (b) TBAF, THF, quant.

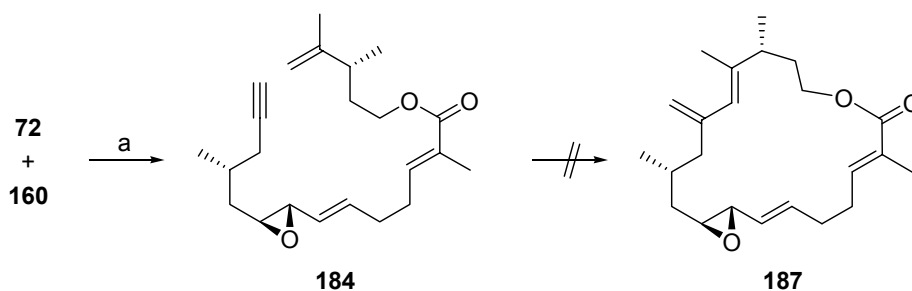
Die JULIA-KOCIEŃSKI-Reaktion gelang mit dem Sulfon **64** in vergleichbarer Ausbeute und mit einer noch verbesserten *E/Z*-Selektivität von 5.4:1. Durch abschließende Spaltung der Silylschutzgruppen wurde das gewünschte C1-C13-Fragment **72** erhalten. Insgesamt wurde über die längste lineare Synthesekette von 17 Stufen eine Ausbeute von 11% erzielt. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 89% pro Stufe.

Der Ester **75** konnte auch zur Synthese des C14-C18-Fragments **160** eingesetzt werden (Schema 6.5). Durch Variation der Route konnte außerdem das C14-C19-Methylketon **164** generiert werden, welches im weiteren Verlauf zur Darstellung der nördlichen Hemisphäre genutzt wurde.



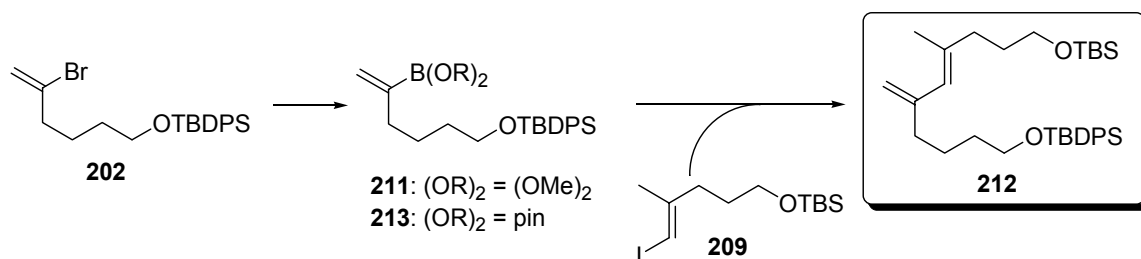
Schema 6.5 Synthese des C14-C18-Fragments **160** und des C14-C19-Fragments **164**.

Eine weitere Zielsetzung der vorliegenden Arbeit bestand darin, einen effizienten Zugang für das 1,3-Dien-System zu evaluieren. Dabei war bei der ursprünglichen Retrosynthese von **1** eine Enin-Metathese vorgesehen. Bei Untersuchungen hierzu, die unter Nutzung des Modell-Enins **184** durchgeführt wurden, konnte jedoch unter den unterschiedlichen verwendeten Bedingungen keine Bildung des Makrocyclus **187** beobachtet werden (Schema 6.6). Auch Versuche zur Enin-Kreuzmetathese verliefen nicht erfolgreich.



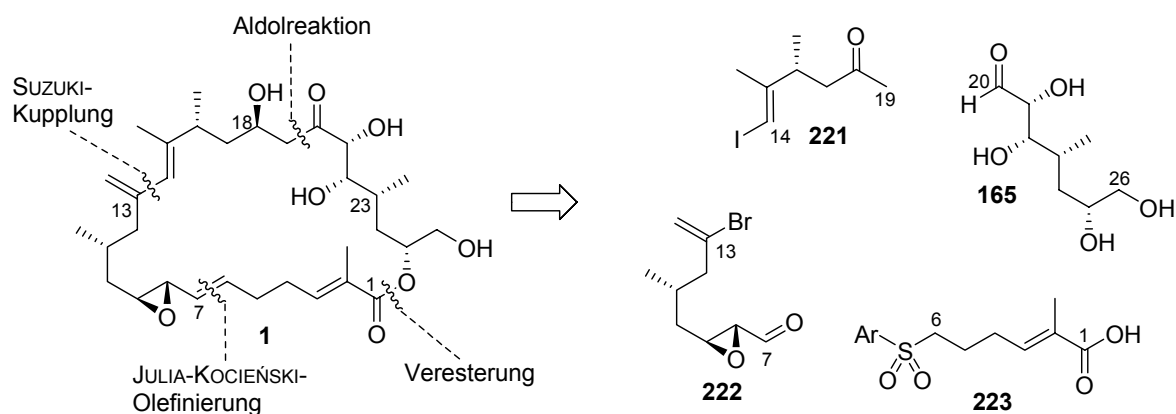
Schema 6.6 Untersuchungen zur Enin-Metathese an dem Modellsystem **184**. Bedingungen: (a) 1. **72**, TCBC, NEt_3 , THF, 2. **160**, DMAP, C_6H_6 , RT, 40%.

Als Alternativen wurden palladiumkatalysierte Kupplungen in Betracht gezogen. Während Versuche zur HECK-Reaktion keine positiven Ergebnisse lieferten, konnte mit den Modellverbindungen **202** und **209** durch eine SUZUKI-Kupplung im Eintopfverfahren das 1,3-Dien **212** erfolgreich dargestellt werden, wobei ohne Optimierung der Bedingungen Ausbeuten von 65% bzw. 63% erzielt wurden (Schema 6.7).



Schema 6.7 Gelungene Darstellung des 1,3-Dien-Systems durch SUZUKI-Reaktion am Modellsystem.

Mit der JULIA-KOCIEŃSKI-Olefinierung zur Generierung des Allylepoxyds und der SUZUKI-Reaktion zur Kupplung zweier Fragmente unter Bildung des 1,3-Diens stehen zwei wichtige Verknüpfungsmöglichkeiten für die Totalsynthese von Amphidinolid H2 (**1**) zur Verfügung. Gemeinsam mit der von FLORIAN LIESENER untersuchten Aldolreaktion^[51] und einer Veresterungsmethode, wie beispielsweise dem YAMAGUCHI-Protokoll, kann eine alternative retrosynthetische Zerlegung des Naturstoffs **1** vorgenommen werden (Schema 6.8).



Schema 6.8 Alternative retrosynthetische Zerlegung von Amphidinolid H2 (**1**).

Untersuchungen zur Umstellung der vorgestellten Syntheserouten, um zu den Bausteinen **221** und **222** zu gelangen, sind ebenso der Gegenstand zukünftiger Studien wie die Verknüpfung der Fragmente und damit die Fertigstellung der Totalsynthese von Amphidinolid H2 (**1**).

7. EXPERIMENTELLER TEIL

7.1 Vorbemerkungen

Allgemeines

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in ausgeheizten Apparaturen in einer Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) durchgeführt.

Die bei Vakuumdestillationen angegebenen Drücke entsprechen den Enddrücken der verwendeten Ölpumpe. Sie sind nicht um den in den Vakuumleitungen auftretenden Druckverlust korrigiert. Siedetemperaturen sind ebenfalls nicht korrigiert.

Lösungsmittel und Reagenzien

Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Absolute Lösungsmittel wurden wie folgt verwendet:

Dichlormethan wurde unter Argonatmosphäre über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert.

Tetrahydrofuran und *Diethylether* wurden unter Argonatmosphäre über Natrium refluxiert und abdestilliert.

Acetonitril, *1,2-Dimethoxyethan*, *N,N-Dimethylformamid*, *Methanol*, *Ethanol*, *Pyridin* und *Toluol* wurden von Acros oder Aldrich kommerziell erworben und wie erhalten eingesetzt.

Teilweise wurden *Dichlormethan*, *Tetrahydrofuran*, *Diethylether*, *N,N-Dimethylformamid*, und *Toluol* einem Solvent Purification System (MB SPS) der Firma M. Braun entnommen.

Triethylamin und *Diisopropylamin* wurden über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert.

Kommerziell erhältliches *Tetrabrommethan* wurde im Hochvakuum bei 80 °C sublimiert.

2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäureethylester

Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (30.2 g, 115 mmol) in Toluol (20 mL) wurde eine Lösung von D,L-2-Brompropionsäureethylester (15.0 mL, 115 mmol) in Toluol (50 mL) getropft. Die Mischung wurde auf 80 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für 14 Stunden gerührt, wobei ein gelber Niederschlag ausfiel. Nach dem Abkühlen wurde der Feststoff abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde er in Dichlormethan gelöst (200 mL) und mit Natronlauge (1 M, 100 mL) in einem Scheidetrichter gemischt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan (je 50 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückbleibende gelbe Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.30 (m, 15H), 3.74 (br s, 2H), 1.61 (d, $^3J_{P,H} = 14.1$ Hz, 3H), 0.46 (br s, 3H).

(Triphenylphosphoranyliden)essigsäuremethylester

Eine Lösung von Triphenylphosphin (28.8 g, 108 mmol) in Essigsäureethylester (200 mL) wurde tropfenweise mit einer Lösung von Bromessigsäuremethylester (10.0 mL, 108 mmol) in Essigsäureethylester (40 mL) versetzt und bei Raumtemperatur für 19 Stunden gerührt, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde er in Dichlormethan gelöst (200 mL) und mit Natronlauge (1 M, 160 mL) in einem Scheidetrichter gemischt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan (je 80 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückbleibende weiße Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.41 (m, 15H), 3.55 (br s, 3H), 2.90 (br s, 1H).

(1-Diazo-2-oxo-propyl)phosphonsäuredimethylester

(2-Oxo-propyl)phosphonsäuredimethylester^[142]

Eine Lösung von Kaliumiodid (43 g, 0.26 mol) in Aceton (72 mL) und Acetonitril (60 mL) wurde mit Chloraceton (21 mL, 0.25 mol) und Trimethylphosphit (31 mL, 0.26 mol) versetzt und bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Anschließend wurde auf 50 °C erhitzt und bei dieser Temperatur weitere vier Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert (Siedepunkt 90 °C, 1 mbar). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (7.05 g, 42.5 mmol, 17%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (d, $^3J_{P,H} = 11.3$ Hz, 6H), 3.10 (d, $^2J_{P,H} = 22.5$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

p-Toluolsulfonylazid

Eine Lösung von *p*-Toluolsulfonylchlorid (10.9 g, 57.1 mmol) in Aceton (30 mL) und Wasser (20 mL) wurde portionsweise mit Natriumazid (4.08 g, 62.8 mmol) versetzt. Die Mischung wurde für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend weitere vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (20 mL) wurde zweimal mit 1,2-Dichlorethan extrahiert (je 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser (je 30 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, zurück blieb das Produkt als farbloses Öl, das keiner weiteren Reinigung unterzogen wurde.

(1-Diazo-2-oxo-propyl)phosphonsäuredimethylester

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 1.78 g, 44.6 mmol) in Benzol (30 mL) und Tetrahydrofuran (45 mL) wurde bei 0 °C (2-Oxo-propyl)phosphonsäuredi-

methylester (7.05 g, 42.5 mmol), gelöst in Benzol (30 mL), gegeben. Nach einer Stunde Rührens bei dieser Temperatur wurde *p*-Toluolsulfonylazid (8.78 g, 44.6 mmol), gelöst in Benzol (20 mL), zutropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die nun gelbe Lösung weitere zwei Stunden gerührt, bevor die Mischung mit Celite abfiltriert wurde. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1). Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten (6.02 g, 31.3 mmol, 74%) und bei -20 °C unter Argonatmosphäre aufbewahrt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (d, $^3J_{P,H} = 11.9$ Hz, 6H), 2.26 (s, 3H).

B-Brom-9-borabicyclononan^[130]

Eine Lösung von *B*-Methoxy-9-borabicyclononan in Hexan (1 M, 20 mL, 20 mmol) wurde bei Raumtemperatur mit Bortribromid (0.8 mL, 8.0 mmol) versetzt. Die Mischung wurde auf 40 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für zwei Stunden gerührt. Zur Beseitigung von Spuren unumgesetzten Substrates wurde nochmals Bortribromid (0.2 mL, 2.0 mmol) zugegeben, bevor auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Hexan und Trimethylborat wurden unter Argonatmosphäre abdestilliert, anschließend wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert (Siedepunkt 45 °C, 0.5 mbar). Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten und unter Argonatmosphäre bei -25 °C aufbewahrt.

2-(Diethylphosphono)propionsäure

Zu einer Lösung von Triethyl-2-phosphonopropionat (1.3 g, 5.3 mmol) in Tetrahydrofuran (16 mL) wurde bei Raumtemperatur Natronlauge (1 M, 6.3 mL, 6.3 mmol) gegeben. Nach 19 Stunden Rührens wurde die nun trübe Lösung mit Salzsäure (2 M) auf einen pH-Wert von 1 gebracht, wobei sich die Trübung wieder auflöste. Beim Absättigen der Mischung mit Natriumchlorid bildeten sich zwei Phasen aus, die voneinander getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert (je 15 mL), die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten, das keiner weiteren Reinigung unterzogen wurde (1.1 g, 5.2 mmol, 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (br s, 1H), 4.28-4.10 (m, 4H), 3.06 (dq, $^2J_{P,H} = 24.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, 1H), 1.43 (dd, $^2J_{P,H} = 18.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

Kaliumphenolat^[143]

Eine Lösung von Phenol (4.50 g, 47.8 mmol) in Methanol (4.5 mL) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von Kaliumhydroxid (2.63 g, 46.9 mmol) in wässrigem Methanol (85%, 6 mL) versetzt und für zwei Stunden gerührt. Anschließend wurde die Mischung am Rotationsverdampfer eingengt und der zurückbleibende Rückstand mit einem Mörser fein gemahlen. Das hellbraune Pulver wurde für zwanzig Stunden bei 60 °C im Hochvakuum getrocknet und bei 4 °C aufbewahrt.

pH7-Phosphatpuffer

Kaliumdihydrogenphosphat (1.87 g) und Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (3.48 g) wurden in Wasser gelöst, wobei auf ein Volumen von 500 mL aufgefüllt wurde.

Chromatographie

Dünnschichtchromatographien wurden auf DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glasträger mit Fluoreszenzindikator F-254 der Firma Merck durchgeführt. Die Chromatogramme wurden durch Bestrahlen mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) sichtbar gemacht. Zum Anfärben wurde in eine der folgenden Lösungen eingetaucht und anschließend mit einem Heißluftgebläse erhitzt.

Anisaldehyd-Lösung

p-Anisaldehyd (10 mL) wurde in Ethanol (100 mL) gelöst und zu einer Lösung von konzentrierter Schwefelsäure (10 mL) in Ethanol (100 mL) gegeben.

Cer(IV)-haltige Lösung von Molybdato-phosphorsäure

Molybdato-phosphorsäure (6.25 g), Cer(IV)-sulfat (2.50 g) und konzentrierte Schwefelsäure (12 mL) wurden in Wasser (235 mL) gelöst.

Kaliumpermanganat-Lösung

Kaliumpermanganat (2 g) wurde in Wasser (200 mL) gelöst.

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-60 μm) der Firma Merck bzw. J. T. Baker verwendet. Säulendurchmesser und Füllhöhe der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die von STILL^[144] beschriebenen Empfehlungen gewählt. Während der Elution wurde ein leichter Überdruck angelegt (Flash-Chromatographie).

Kernresonanzspektroskopie

¹H- und ¹³C-Kernresonanzspektren wurden an der Freien Universität Berlin an den Geräten AMX-250 der Firma Bruker und ECP-500 der Firma Jeol und an der Universität Hannover an den Geräten DPX-200, DPX-400, AVANCE-400 sowie DRX-500 der Firma Bruker bei Raumtemperatur erstellt. Die chemischen Verschiebungen δ sind in [ppm] angegeben und wurden im ¹H-NMR auf den Restprotonengehalt des Lösungsmittels (Deuteriochloroform CDCl₃: $\delta = 7.26$ ppm; Aceton-d₆: $\delta = 2.05$ ppm) bezogen. Im ¹³C-NMR-Spektrum diente das deuteriumgekoppelte Signal des Lösungsmittels (Deuteriochloroform: $\delta = 77.0$ ppm; Aceton-d₆: $\delta = 29.84$ ppm) als Bezug.

Die Spektren wurden computergestützt mit den Programmen WinNMR und TopSpin der Firma Bruker ausgewertet. Zur Beschreibung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sext = Sextett, m = Multipllett, p = pseudo, br = breites Signal, J = Kopplungskonstante, nJ = Kopplungskonstante über n Bindungen (nur bei ${}^{31}\text{P}$ -gekoppelten Signalen).

Massenspektrometrie

Massenspektren unter Verwendung des Elektronenstoß-Ionisationsverfahrens (EI) wurden mit dem Gerät Autospec der Firma VG gemessen. Für das Elektrospray-Verfahren (ESI) wurde das Gerät Micromass LCT von Waters verwendet.

Des weiteren wurden Massenspektren bei der Firma Solvay GmbH in Hannover im Elektrospray-Verfahren (ESI) am Gerät Micromass Q-TOF1 aufgenommen. Die Injektionen für die ESI-Messungen erfolgten in beiden Fällen im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

Es werden jeweils die m/z -Verhältnisse angeführt, wobei die jeweiligen Intensitäten in % des Basispeaks angegeben sind.

Infrarot-Spektroskopie

Infrarot-Spektren wurden mit dem Gerät Vektor 22 der Firma Bruker nach der Golden-Gate ATR-Methode aufgenommen. Die Banden sind in Wellenzahlen ν [cm^{-1}] angegeben, wobei folgende Abkürzungen zur Beschreibung verwendet werden:

w = schwach, m = mittel, s = stark, br = breit.

Gaschromatographie

Gaschromatogramme wurden mit dem Gerät HP6890 der Firma Agilent aufgenommen. Als stationäre Phase diente eine Optima 5-Säule der Firma Macherey & Nagel (0.32 mm Innendurchmesser, 0.25 μm Filmdicke, 30 m Länge). Die Detektion erfolgte mit einem Flammenionisator, als Trägergas wurde Stickstoff verwendet. Es wurde ein Standardprogramm mit folgendem Temperaturprofil gefahren: eine Temperatur von 50 °C wurde für eine Minute gehalten, dann wurde mit einem Gradienten von 25 °C/min auf 300 °C aufgeheizt und diese Temperatur noch neun Minuten gehalten.

Drehwerte

Die Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 341 der Firma Perkin-Elmer bestimmt. Es wurde absolutes Chloroform (Uvasol[®]) verwendet und bei Raumtemperatur (23 °C) bei einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natriumlampe) in einer 1 mL Quarzglaszelle gemessen. Die Drehwerte $[\alpha]$ sind in $[\text{°}\cdot\text{mL}/(\text{g}\cdot\text{dm})]$ und die Konzentrationen c in $[\text{g}/100 \text{ mL}]$ angegeben.

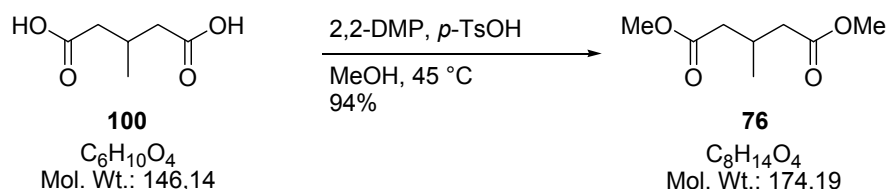
Schmelzpunkte

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit dem Gerät IA9200 der Firma Electrothermal.

7.2 Experimente zur Darstellung der südlichen Hemisphäre (72)

7.2.1 Experimente zur Synthese des Epoxyaldehyds 73

Darstellung von 3-Methyl-glutarsäuredimethylester (76)



Zu einer Lösung von 3-Methylglutarsäure (**100**) (25.0 g, 0.171 mol) in Methanol (17 mL) wurden bei Raumtemperatur *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.40 g, 2.1 mmol) und 2,2-Dimethoxypropan (46.1 mL, 0.376 mol) gegeben. Diese Mischung wurde 19 Stunden bei 45 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Produkt durch Destillation am Hochvakuum gereinigt. Der Dimethylester **76** wurde als farbloses Öl erhalten (27.8 g, 0.160 mol, 94%, Siedepunkt 65 °C / 0.5 mbar).

GC t_R = 6.9 min;

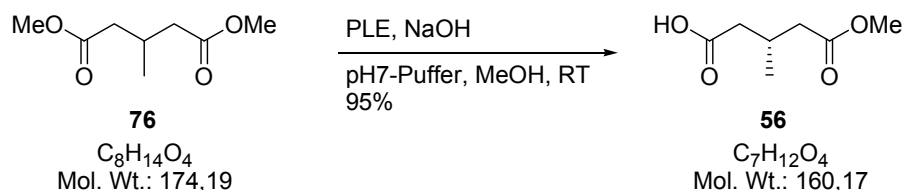
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.64 (s, 6H), 2.44 (p sext, J = 6.7 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 15.2, 6.1 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 15.3, 7.1 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 172.7 (2C), 51.4 (2C), 40.5 (2C), 27.4, 19.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[145]

Darstellung von (R)-3-Methyl-glutarsäuremethylester (56)

Eine Emulsion von 3-Methyl-glutarsäuredimethylester (**76**) (19.9 g, 0.114 mmol), in pH7-Phosphatpuffer (400 mL) und Methanol (100 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Schweineleberesterase (lyophilisiertes Pulver, 140 mg, 5740 units) versetzt. Durch kontinuierliche Zugabe von Natronlauge (0.5 M) wurde der pH-Wert bei 7.5 konstant gehalten. Die Kontrolle und Zugabe der Lauge erfolgte durch die automatische Titrationshilfe 716 DMS Titrimo der Firma Metrohm. Nach 17 Stunden war ein Äquivalent der Base verbraucht und die Reaktion beendet. Zur Abtrennung von nicht abreagiertem Edukt wurde der pH-Wert mit Hilfe von 1 M Natronlauge auf 11 eingestellt und viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden anschließend mit Salzsäure (2 M) auf einen pH-Wert von 1 gebracht und anschließend viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Säure **56** wurde ohne weitere Reinigung in ausreichender Reinheit als farbloses Öl erhalten (17.2 g, 0.108 mol, 95%).

$$[\alpha]_D^{23} = +0.73 (c 1.09, \text{CHCl}_3);$$

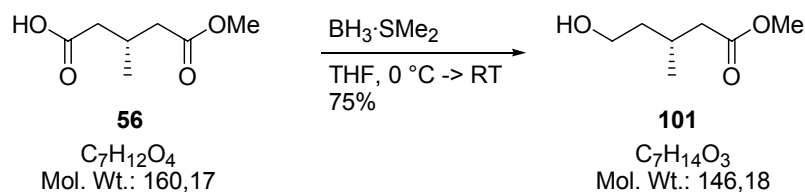
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 10.74 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.51-2.38 (m, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 178.5, 172.8, 51.5, 40.48, 40.46, 27.1, 19.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[146]

Darstellung von Alkohol 101

Eine Lösung der Säure **56** (22.4 g, 0.140 mol) in Tetrahydrofuran (140 mL) wurde bei 0 °C mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex (95%ige Lösung in Dimethylsulfid, 18.2 mL, 0.182 mol) versetzt und unter langsamem Auftauen auf Raumtemperatur für 13 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (8.3 mL, 0.46 mol) beendet. Nach Verdünnen mit Essigsäureethylester (80 mL) wurde die Mischung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1) ergab den Alkohol **101** als farbloses Öl (15.4 g, 0.105 mol, 75%).

$R_f = 0.28$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = +3.1$ (c 1.48, CHCl_3);

GC $t_R = 13.8$ min;

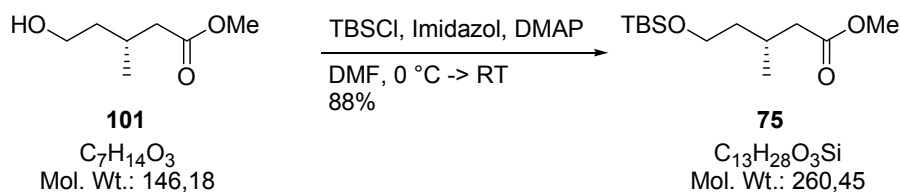
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.62 (s, 3H), 3.61 (td, $J = 6.6, 2.6$ Hz, 2H), 2.39 (br s, 1H), 2.30 (dd, $J = 14.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H), 2.09 (p sext, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.53 (ddt, $J = 13.5, 6.5, 6.6$ Hz, 1H), 1.44 (ddt, $J = 13.5, 6.9, 6.6$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 173.7, 60.3, 51.4, 41.3, 39.3, 26.9, 19.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[147]

Darstellung von Silylether 75

Der Alkohol **101** (15.1 g, 0.104 mol) wurde in *N,N*-Dimethylformamid (150 mL) gelöst und bei 0 °C nacheinander mit Imidazol (15.5 g, 0.228 mol), *N,N*-Dimethylaminopyridin (127 mg, 1.04 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (23.4 g, 0.155 mol) versetzt. Unter langsamem Auftauen auf Raumtemperatur wurde für 15 Stunden gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von Wasser (80 mL) beendet. Nach dreimaliger Extraktion mit *tert*-Butylmethylether (je 80 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 20:1) wurde der Silylether **75** als farbloses Öl erhalten (23.9 g, 91.6 mmol, 88%).

$R_f = 0.77$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

$[\alpha]_D^{23} = +1.8$ (c 1.73, CHCl_3);

GC $t_R = 8.8$ min;

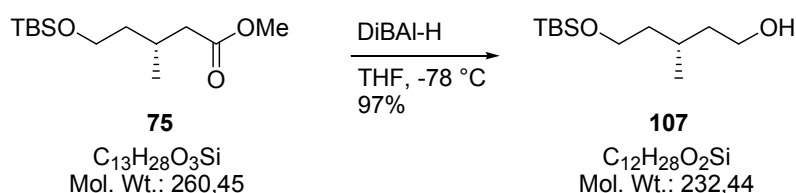
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.65 (s, 3H), 3.63 (dt, $J = 6.6, 4.4$ Hz, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.55 (ddt, $J = 13.6, 5.7, 6.6$ Hz, 1H), 1.40 (ddt, $J = 13.6, 7.2, 6.6$ Hz, 1H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 173.5, 61.0, 51.3, 41.5, 39.4, 27.3, 25.9 (3C), 19.7, 18.2, -5.37, -5.39.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[61]

Darstellung von Alkohol 107

Eine Lösung des Esters **75** (14.99 g, 57.55 mmol) in THF (150 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Diisobutylaluminiumhydrid (1.5 M Lösung in Toluol, 115.0 mL, 172.7 mmol) versetzt und bei dieser Temperatur für zwei Stunden gerührt. Anschließend wurde durch Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) und gesättigter, wässriger ROCHELLE-Salz-Lösung (100 mL) die Reaktion beendet. Nach Verdünnung mit Essigsäureethylester (100 mL) wurde langsam auf Raumtemperatur aufgetaut. Anschließend wurde dreimal mit Essigsäureethylester (je 50 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1) lieferte den Alkohol **107** als farbloses Öl (12.99 g, 55.89 mmol, 97%).

$R_f = 0.44$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = +2.88$ (*c* 1.18, CHCl_3);

GC $t_R = 8.6$ min;

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

δ 3.70-3.59 (m, 4H), 1.74 (br s, 1H), 1.70 (p sext, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.36 (dddd, $J = 13.5, 7.7, 6.6, 5.9$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 61.3, 61.0, 39.8, 39.7, 26.5, 25.9 (3C), 19.9, 18.3, -5.33, -5.34;

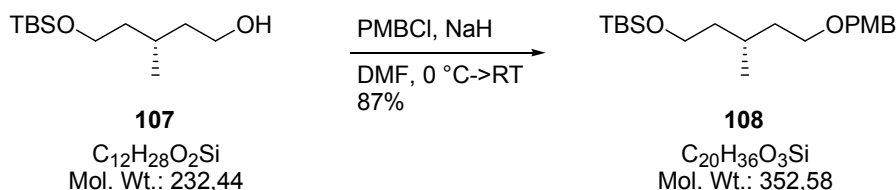
IR (GG/ATR)

ν 3348 (br), 2955 (m), 2929 (m), 2858 (m), 1462 (w), 1254 (m), 1093 (s), 1006 (w), 833 (s), 773 (s);

MS (EI)

m/z 233 (22), 215 (25), 175 (49), 157 (30), 145 (24), 129 (56), 101 (100), 89 (64), 83 (86), 75 (92);

HRMS (EI, $\text{C}_{12}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$ [$M+H$] $^+$) berechnet: 233.1937; gefunden: 233.1938.

Darstellung von *para*-Methoxy-benzylether 108

Eine Lösung des Alkohols **107** (9.90 g, 42.6 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (45 mL) wurde bei 0 °C portionsweise mit Natriumhydrid (95% in Paraffin, 1.61 g, 63.9 mmol) versetzt und bei dieser Temperatur eine Stunde lang gerührt. Anschließend wurde *para*-Methoxy-benzylchlorid (8.70 mL, 63.9 mmol) zugetropft und unter langsamem Auftauen auf Raumtemperatur weitere 14 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (25 mL) beendet. Nach dreimaliger Extraktion der Reaktionslösung mit Hexan (je 40 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 20:1) lieferte den *para*-Methoxy-benzylether **108** als farbloses Öl (13.0 g, 37.0 mmol, 87%).

$R_f = 0.63$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

$[\alpha]_D^{23} = -0.59$ (*c* 2.05, CHCl_3);

GC $t_R = 13.0$ min;

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

δ 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 1.74 (p sext, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.66 (dtd, $J = 13.0, 6.8, 6.1$ Hz, 1H), 1.58 (dtd, $J = 13.4, 7.1, 5.8$ Hz, 1H), 1.44 (dtd, $J = 13.0, 7.2, 6.1$ Hz, 1H), 1.36 (dtd, $J = 13.4, 7.5, 5.9$ Hz), 0.90 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.05 (s, 6H);

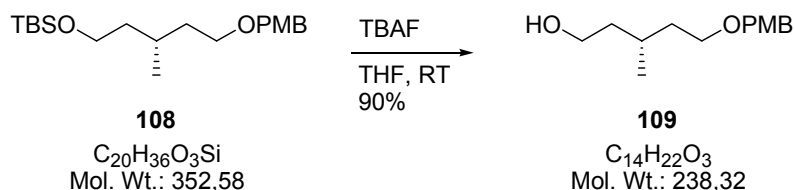
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 159.1, 130.8, 129.2 (2C), 113.7 (2C), 72.5, 68.3, 61.3, 55.2, 40.0, 36.8, 26.8, 25.9 (3C), 19.7, 18.3, -5.30, -5.32;

IR (GG/ATR)

ν 2953 (m), 2928 (m), 2856 (m), 1609 (w), 1512 (m), 1462 (w), 1247 (s), 1090 (s), 1036 (m), 1006 (w), 832 (s), 773 (s);

HRMS (ESI, $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}$] $^+$) berechnet: 375.2331; gefunden: 375.2337.

Darstellung von Alkohol 109

Eine Lösung des Silylethers **108** (13.1 g, 37.2 mmol) in Tetrahydrofuran (70 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (1M Lösung in Tetrahydrofuran, 44.7 mL, 44.7 mmol) versetzt und für 13 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 → 1:1) lieferte den Alkohol **109** als farbloses Öl (8.01 g, 33.6 mmol, 90%).

$R_f = 0.18$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = -3.7$ (c 1.29, CHCl_3);

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

δ 7.26 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.51 (ddd, $J=9.3, 6.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.47 (dt, $J=9.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.75 (p sext, $J=6.7$ Hz, 1H), 1.67 (dtd, $J=13.7, 6.9, 5.5$, 1H), 1.59 (dtd, $J=13.7, 6.9, 5.8$ Hz, 1H), 1.49-1.39 (m, 3H), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 159.1, 130.5, 129.2 (2C), 113.7 (2C), 72.6, 68.1, 60.7, 55.2, 39.8, 36.5, 26.7, 19.8;

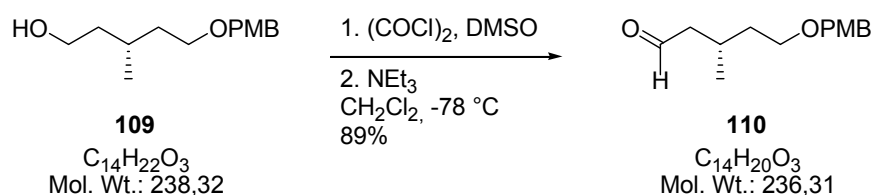
IR (GG/ATR)

ν 3376 (br), 2928 (m), 2866 (m), 1611 (w), 1512 (s), 1462 (w), 1364 (w), 1245 (s), 1171 (m), 1088 (m), 1032 (s), 819 (m);

MS (EI)

m/z 238 (29), 137 (78), 121 (100);

HRMS (EI, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$ [M] $^+$) berechnet: 238.1569; gefunden: 238.1570.

Darstellung von Aldehyd 110

Eine Lösung von Oxalylchlorid (0.55 mL, 6.3 mmol) in Dichlormethan (7 mL) wurde bei -78 °C mit Dimethylsulfoxid (0.60 mL, 8.4 mmol) versetzt. Nach 30 Minuten Rührens bei dieser Temperatur wurde Alkohol **109** (1.00 g, 4.20 mmol), gelöst in Dichlormethan (3 mL) zugegeben. Nach weiterem Rühren bei -78 °C für eine Stunde wurde Triethylamin (2.9 mL, 21 mmol) zugetropft und anschließend innerhalb von 1.5 Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wurde gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung (15 mL) zugegeben und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Aldehyd **110** lag in ausreichender Reinheit vor, um in der Folgereaktion eingesetzt zu werden. Zum Erhalt von analytischen Daten konnte säulenchromatographisch gereinigt werden (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 10:1 → 3:1), wobei der Aldehyd **110** als hellgelbes Öl erhalten wurde (884 mg, 3.74 mmol, 89%).

$R_f = 0.45$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = -8.5$ (*c* 4.13, CHCl₃);

GC $t_R = 11.2$ min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 9.72 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.63 (ddt, *J* = 13.9, 6.5, 6.3 Hz, 1H), 1.53 (ddt, *J* = 13.9, 7.5, 6.3 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H);

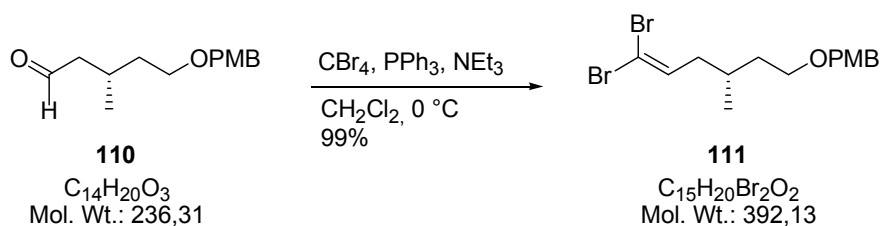
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 202.7, 159.1, 130.4, 129.2 (2C), 113.7 (2C), 72.5, 67.5, 55.2, 50.8, 36.4, 25.3, 20.0;

MS (EI)

m/z 236 (8), 137 (69), 121 (100);

HRMS (EI, C₁₄H₂₀O₃ [*M*]⁺) berechnet: 236.1412; gefunden: 236.1412.

Darstellung von Dibromolefin 111

Zu einer Lösung von Tetrabrommethan (4.41 g, 13.3 mmol) in Dichlormethan (30 mL) wurde bei 0 °C portionsweise Triphenylphosphin (6.97 g, 26.6 mmol) gegeben. Anschließend wurde die gelbe Mischung bei dieser Temperatur für eine Stunde gerührt, bevor Triethylamin (3.70 mL, 26.6 mmol) zugetropft wurde, wobei sich die Farbe nach rot änderte. Nach weiteren 30 Minuten Rührens bei 0 °C wurde der Aldehyd **110** (700 mg, 2.66 mmol), gelöst in Dichlormethan (5 mL), zugetropft. Danach wurde für 2.5 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (30 mL) abgebrochen. Die Mischung wurde dreimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das hochviskose Öl wurde auf Kieselgel (20 g) aufgezogen und anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 10:1). Dabei wurde das Dibromolefin **111** als hellgelbes Öl erhalten (1.03 g, 2.63 mmol, 99%).

$R_f = 0.60$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

$[\alpha]_D^{23} = +6.1$ (*c* 2.62, CHCl_3);

GC $t_R = 13.6$ min;

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

δ 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (dt, $J = 9.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.47 (dt, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.11 (ddd, $J = 14.6, 7.1, 5.9$ Hz, 1H), 1.99 (dt, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H), 1.81 (p sext, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.66 (ddt, $J = 13.6, 6.6, 6.8$ Hz, 1H), 1.46 (ddt, $J = 13.6, 7.7, 6.3$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 159.1, 137.4, 130.6, 129.2 (2C), 113.7 (2C), 89.1, 72.6, 67.8, 55.2, 40.1, 36.2, 29.5, 19.5;

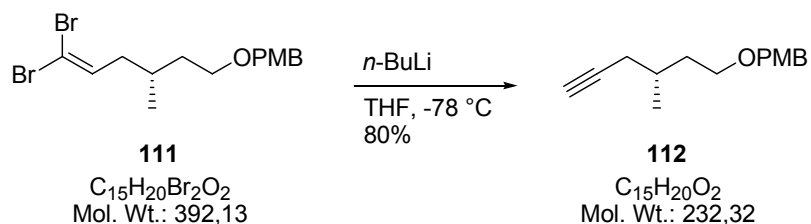
IR (GG/ATR)

ν 2928 (m), 2856 (m), 1612 (m), 1511 (s), 1457 (m), 1364 (w), 1301 (w), 1245 (s), 1172 (m), 1090 (s), 1034 (s), 819 (m), 778 (m);

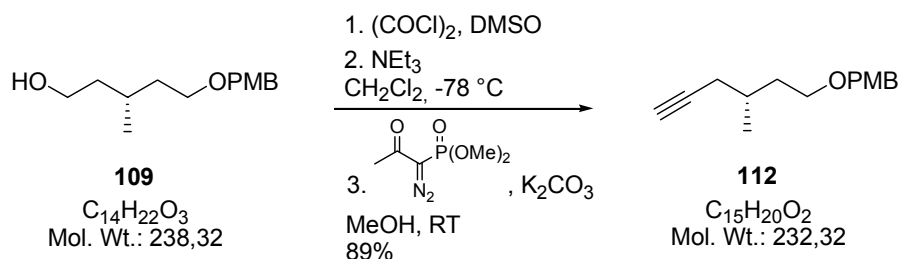
MS (EI)

m/z 394 (0.3), 392 (0.5), 390 (0.3), 312 (2), 310 (2), 136 (13), 121 (100);

HRMS (EI, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Br}_2$ $[M]^+$) berechnet: 389.9830; gefunden: 389.9831.

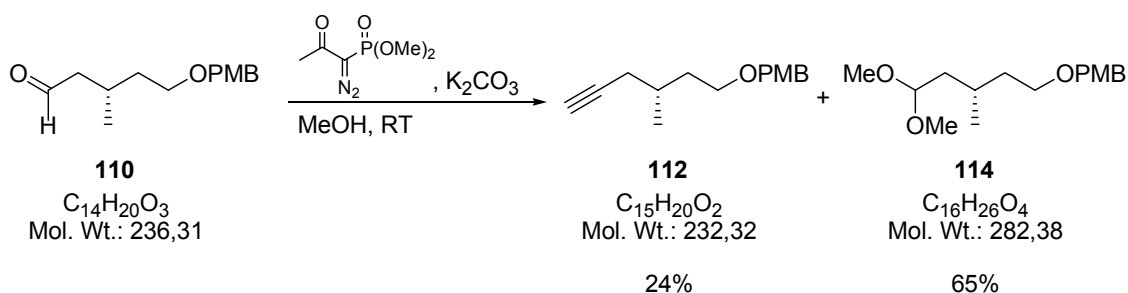
Darstellung von Alkin 112

Eine Lösung von Dibromolefin **111** (3.15 g, 8.03 mmol) in Tetrahydrofuran (50 mL) wurde bei -78°C mit einer Lösung von *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 15.1 mL, 24.1 mmol) versetzt und bei dieser Temperatur für 2.5 Stunden gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (10 mL) versetzt und die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 30:1) ergab das Alkin **112** als farbloses Öl (1.50 g, 6.46 mmol, 80%).



Eine Lösung von Oxalylchlorid (1.19 mL, 13.7 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei -78°C mit Dimethylsulfoxid (1.28 mL, 18.2 mmol) versetzt. Nach 45 Minuten Rührens bei dieser Temperatur wurde Alkohol **109** (2.17 g, 9.11 mmol), gelöst in Dichlormethan (5 mL) zugegeben. Nach weiterem Rühren bei -78°C für eine Stunde wurde Triethylamin (6.35 mL, 45.5 mmol) zugetropft und anschließend innerhalb von zwei Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmt. In einem zweiten Gefäß wurde eine Lösung von Kaliumcarbonat (9.02 g, 91.1 mmol) in Methanol (60 mL) bei Raumtemperatur mit einer Lösung von OHIRA-BESTMANN-Reagenz (2.62 g, 13.7 mmol) in Methanol (10 mL) versetzt und 20 Minuten gerührt. Die Mischung mit Aldehyd **110** wurde zur Auflösung von ausgefallenen Salzen mit Methanol (20 mL) versetzt und anschließend in das zweite Reaktionsgefäß überführt. Danach wurde weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da der Umsatz noch nicht vollständig war, wurde weiteres Kaliumcarbonat (9.02 g, 91.1 mmol) zugegeben und nochmals vier Stunden gerührt. Anschließend wurde mit *tert*-Butylmethylether (30 mL) verdünnt und mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (30 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer

entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 10:1) ergab das Alkin **112** als farbloses Öl (1.88 g, 8.09 mmol, 89%).



Eine Lösung von Kaliumcarbonat (27.7 g, 280 mmol) in Methanol (150 mL) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von OHIRA-BESTMANN-Reagenz (5.37 g, 28.0 mmol) in Methanol (15 mL) versetzt und 15 Minuten gerührt. Aldehyd **110** (4.40 g, 18.6 mmol), gelöst in Methanol (15 mL) wurde zugegeben und weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit *tert*-Butylmethylether (40 mL) verdünnt und mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (30 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 10:1) ergab das gewünschte Alkin **112** als farbloses Öl (1.03 g, 4.43 mmol, 24%), sowie als Hauptprodukt das Dimethylacetal **114** (3.47 g, 12.3 mmol, 66%).

Alkin **112**

$R_f = 0.48$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 6:1);

$[\alpha]_D^{23} = +5.1$ (c 3.85, CHCl_3)

GC $t_R = 10.7$ min.

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

δ 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.20 (ddd, $J = 16.7, 5.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.10 (ddd, $J = 16.7, 6.7, 2.7$ Hz, 1H), 1.95 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.87 (p sext, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.75 (ddt, $J = 13.7, 6.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.52 (ddt, $J = 13.7, 7.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 159.1, 130.6, 129.1 (2C), 113.7 (2C), 82.9, 72.5, 69.3, 67.9, 55.2, 35.5, 29.3, 25.6, 19.3;

MS (EI)

m/z 232 (32), 217 (16), 201 (17), 135 (64), 121 (100);

HRMS (EI, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[M]^+$) berechnet: 232.1463; gefunden: 232.1462;

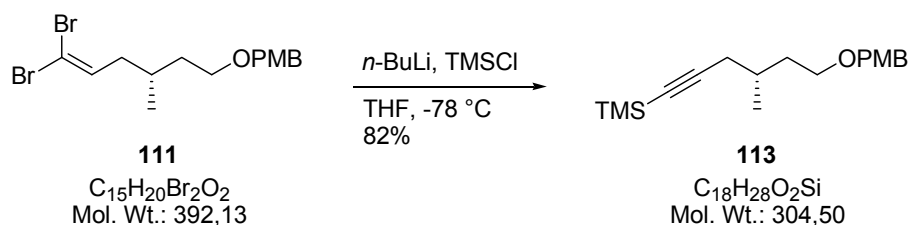
Dimethylacetal 114 $R_f = 0.45$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1); $[\alpha]_D^{23} = -4.4$ (*c* 3.61, CHCl₃);GC $t_R = 11.9$ min.¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.46 (dd, $J = 6.5, 5.2$ Hz, 1H), 4.42-4.41 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (ddd, $J = 9.3, 7.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J = 9.3, 6.9, 6.8$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.76 (p sext, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.48 (dddd, $J = 13.6, 7.6, 7.2, 6.2$ Hz, 1H), 1.41 (ddd, $J = 13.9, 8.3, 5.2$ Hz, 1H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H);

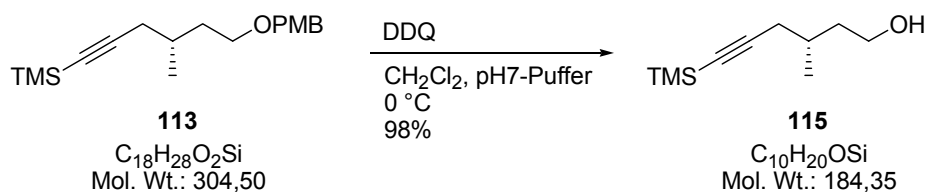
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 159.0, 130.6, 129.2 (2C), 113.7 (2C), 102.9, 72.5, 68.0, 55.2, 52.7, 52.1, 39.4, 36.8, 26.3, 19.8;

MS (EI)

 m/z 282 (0.5), 250 (49), 218 (21), 191 (8), 161 (44), 136 (82), 121 (100);HRMS (EI, C₁₆H₂₆O₄ [M]⁺) berechnet: 282.1831; gefunden: 282.1844.**Darstellung von Trimethylsilyl-alkin 113**

Zu einer Lösung von Dibromolefin **111** (3.00 g, 7.65 mmol) in Tetrahydrofuran (40 mL) wurde bei -78°C eine Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 9.20 mL, 23.0 mmol) gegeben und die Mischung bei dieser Temperatur für vier Stunden gerührt. Anschließend wurde Trimethylsilylchlorid (1.40 mL, 11.5 mmol) zugetropft und weitere zwei Stunden gerührt, wobei die Temperatur auf -20°C erhöht wurde. Nach Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (15 mL) wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 10:1) ergab Trimethylsilyl-alkin **113** als farbloses Öl (1.90 g, 6.24 mmol, 82%).

Darstellung von Alkohol 115

para-Methoxybenzylalkohol **113** (3.37 g, 11.1 mmol) wurde in Dichlormethan (100 mL) und pH7-Phosphatpuffer (10 mL) vorgelegt und bei 0 °C portionsweise mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (4.60 g, 16.6 mmol) versetzt. Nach vier Stunden Rührens bei dieser Temperatur wurde gesättigte, wässrige Natriumcarbonatlösung (100 mL) zugegeben und unter langsamem Aufwärmen auf Raumtemperatur eine weitere Stunde gerührt. Nach Zugabe von Wasser (150 mL) wurde fünfmal mit Dichlormethan (je 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser (je 50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 10:1 → 3:1) ergab den entschützten Alkohol **115** als farblose Flüssigkeit (1.99 g, 10.8 mmol, 98%).

$R_f = 0.26$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

$[\alpha]_D^{23} = +6.4$ (*c* 2.37, CHCl_3);

GC $t_R = 7.5$ min;

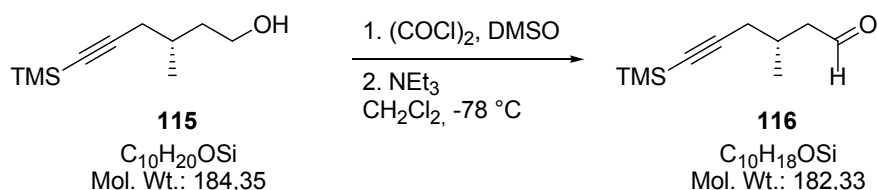
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.71 (dt, $J = 10.7, 6.6$ Hz, 1H), 3.66 (dt, $J = 10.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 16.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 16.8, 6.4$ Hz, 1H), 1.84 (p sext, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.67 (p dq, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H), 1.58 (br s, 1H), 1.48 (ddt, $J = 13.6, 7.4, 6.5$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.13 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 105.9, 85.8, 60.8, 38.8, 29.4, 27.1, 19.6, 0.11 (3C).

MS nicht messbar.

Darstellung von Aldehyd 116

Eine Lösung von Oxalylchlorid (0.710 mL, 8.13 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei -78°C mit Dimethylsulfoxid (0.770 mL, 10.8 mmol) versetzt. Nach 30 Minuten Rührens bei dieser Temperatur wurde Alkohol **115** (1.00 g, 5.42 mmol), gelöst in Dichlormethan (5 mL), zugegeben. Anschließend wurde weitere 100 Minuten bei -78°C gerührt, bevor Triethylamin (3.80 mL, 27.1 mmol) zugetropft und daraufhin innerhalb von einer Stunde langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Es wurde gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung (15 mL) zugegeben und die Mischung dreimal mit Dichlormethan (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Aldehyd **116** lag in ausreichender Reinheit vor, um in der Folgereaktion eingesetzt zu werden. Zum Erhalt von analytischen Daten wurde ein Teil des Produkts säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 20:1 \rightarrow 8:1), wobei Aldehyd **116** als hellgelbe Flüssigkeit erhalten wurde.

$R_f = 0.59$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

$[\alpha]_D^{23} = +11.2$ (c 1.91, CHCl_3);

GC $t_R = 7.0$ min;

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

δ 9.78 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.35-2.16 (m, 4H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.14 (s, 9H);

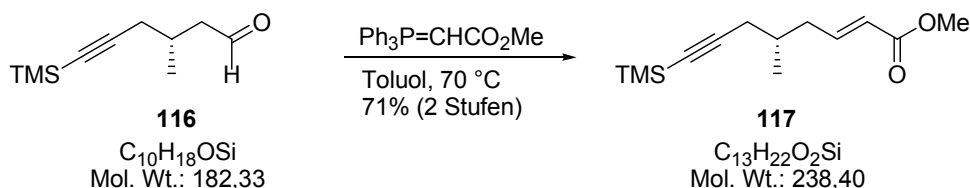
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 201.9, 104.6, 86.8, 49.7, 27.5, 27.0, 19.7, 0.03 (3C);

MS (EI)

m/z 183 (15), 182 (1), 167 (44), 140 (24), 123 (45), 97 (49), 75 (100);

HRMS (EI, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{OSi} [M-\text{CH}_3]^+$) berechnet: 167.0892; gefunden: 167.0892.

Darstellung von Ester 117

Eine Lösung von Aldehyd **116** (0.98 g, 5.4 mmol) in Toluol (55 mL) wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit (Triphenylphosphoranyliden)essigsäuremethylester (5.42 g, 16.2 mmol) versetzt. Anschließend wurde auf 70 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für 17 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der zurückbleibende Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit Kieselgel (20 g) suspendiert. Das Lösungsmittel wurde wiederum unter vermindertem Druck entfernt und anschließend wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 20:1). Dabei konnte das gewünschte *E*-Produkt **117** vom *Z*-Isomer getrennt werden und es wurde als farbloses Öl erhalten (0.92 g, 3.8 mmol, 71% über zwei Stufen, Ausbeute des *Z*-Isomers: 45 mg, 0.19 mmol, 3.5%).

E-Isomer **117**:

$R_f = 0.55$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 8:1);

$[\alpha]_D^{23} = +14.9$ (*c* 2.79, CHCl_3);

GC $t_R = 9.2$ min;

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

δ 6.92 (dt, $J = 15.5, 7.7$ Hz, 1H), 5.84 (dt, $J = 15.5, 1.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.33 (dddd, $J = 14.1, 7.7, 6.3, 1.3$ Hz, 1H), 2.22-2.08 (m, 3H), 1.84 (p sext, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.14 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 166.9, 147.4, 122.5, 105.1, 86.3, 51.4, 38.3, 32.1, 26.7, 19.3, 0.08 (3C);

MS (EI)

m/z 238 (2), 223 (33), 207 (10), 165 (39), 134 (27), 89 (100), 73 (69);

HRMS (EI, $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$ [M] $^+$) berechnet: 238.1389; gefunden: 238.1382.

Z-Isomer:

$R_f = 0.58$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 8:1);

$[\alpha]_D^{23} = -15.3$ (*c* 2.03, CHCl_3);

GC t_R = 8.1 min;

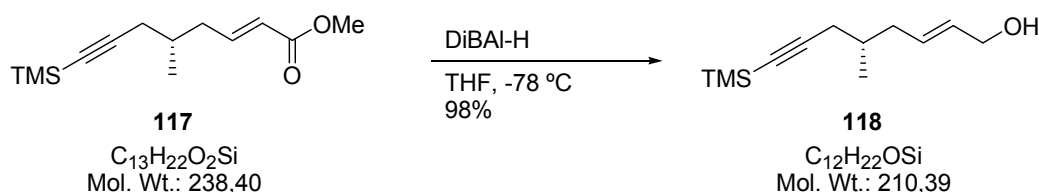
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 6.24 (dt, J = 11.6, 7.5 Hz, 1H); 5.82 (dt, J = 11.6, 1.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.71 (dddd, J = 15.0, 7.5, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 2.63 (dtd, J = 15.0, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 16.8, 6.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 16.8, 7.2 Hz, 1H), 1.83 (p sext, J = 6.8 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.13 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 166.7, 148.6, 120.4, 105.7, 85.9, 51.0, 35.1, 33.1, 27.0, 19.3, 0.09 (3C).

Darstellung von Allylkohol 118



Eine Lösung des α,β -ungesättigten Esters **117** (1.00 g, 4.19 mmol) in Tetrahydrofuran (40 mL) wurde bei -78°C mit einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (1.2 M in Toluol, 10.5 mL, 12.6 mmol) versetzt und anschließend bei dieser Temperatur für zwei Stunden gerührt. Nach Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (1 mL) und gesättigter, wässriger ROCHELLE-Salzlösung (25 mL) wurde innerhalb von 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde viermal mit Essigsäureethylester (je 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 6:1 \rightarrow 3:1) ergab Allylkohol **118** als farbloses Öl (860 mg, 4.09 mmol, 98%).

R_f = 0.34 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

$[\alpha]_D^{23} = +8.2$ (c 1.97, CHCl_3);

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

δ 5.66-5.64 (m, 2H), 4.09-4.08 (m, 2H), 2.19 (dd, J = 16.8, 6.0 Hz, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 2.09 (dd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.72 (p sext, J = 6.5 Hz, 1H), 1.49 (br s, 1H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.14 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

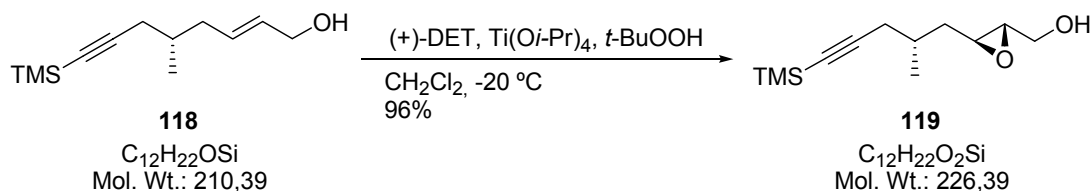
δ 130.85, 130.83, 106.0, 85.7, 63.6, 38.5, 32.6, 26.6, 19.2, 0.13 (3C);

MS (EI)

m/z 210 (3), 209 (9), 195 (33), 177 (15), 168 (17), 119 (43), 105 (53), 98 (45), 81 (65), 75 (100);

HRMS (EI, $C_{11}H_{19}OSi [M-CH_3]^+$) berechnet: 195.1205; gefunden: 195.1201.

Darstellung von Epoxid 119



Zu einer Mischung von Molekularsieb 4 Å (240 mg) und (+)-Diethyltartrat (70 μL , 83 mg, 0.41 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wurde bei Raumtemperatur Titan-tetraisopropoxid (0.10 mL, 0.34 mmol) gegeben. Dann wurde auf -20°C abgekühlt und eine Lösung von Allylalkohol **118** (473 mg, 2.25 mmol) in Dichlormethan (5 mL) wurde zugetropft. Nach 45 Minuten Rührens bei -20°C wurde *tert*-Butylhydroperoxid (5.5 M in Decan, 0.82 mL, 4.5 mmol) zugegeben und weitere 16 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumsulfitlösung (15 mL) wurde innerhalb von einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurden die ausgefallenen Salze mit Celite abfiltriert. Das Filtrat wurde dreimal mit Essigsäureethylester (je 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1), wobei das Epoxid **119** als farbloses Öl erhalten wurde (489 mg, 2.16 mmol, 96%, d.r. 7:1).

Haupt- und Minderdiastereoisomer konnten chromatographisch nicht getrennt werden. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Im ^1H -NMR-Spektrum konnte nur beim Dublett der Methylgruppe ein doppelter Signalsatz beobachtet werden. Drehwert, Infrarot- und Massenspektren wurden von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

$R_f = 0.21$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} = -23.6$ (c 1.01, CHCl_3);

IR (GG/ATR)

ν 3409 (br), 2959 (m), 2173 (m), 1747 (w), 1426 (w), 1249 (s), 1095 (w), 1034 (m), 838 (s), 759 (m);

HRMS (ESI, $C_{12}H_{22}O_2Si [M]^+$) berechnet: 226.1389; gefunden: 226.1386;

Hauptdiastereoisomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.90 (ddd, $J = 12.5, 4.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.62 (ddd, $J = 12.5, 6.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.99 (ddd, $J = 6.5, 5.5, 2.4$ Hz, 1H), 1.90 (dt, $J = 4.3, 2.4$ Hz, 1H), 2.26 (dd, 16.9, 6.2 Hz, 2H), 2.06 (br t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.68 (ddd, $J = 13.9, 6.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.45 (ddd, $J = 13.9, 8.4, 5.5$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.13 (s, 9H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

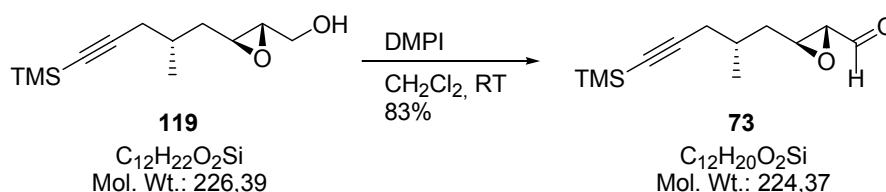
δ 105.4, 86.1, 61.5, 58.7, 54.3, 37.7, 30.6, 27.4, 19.3, 0.09 (3C);

*Minderdiastereoisomer:***¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃)

δ 3.90 (ddd, $J = 12.5, 4.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.62 (ddd, $J = 12.5, 6.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.99 (ddd, $J = 6.5, 5.5, 2.4$ Hz, 1H), 1.90 (dt, $J = 4.3, 2.4$ Hz, 1H), 2.26 (dd, 16.9, 6.2 Hz, 2H), 2.06 (br t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.68 (ddd, $J = 13.9, 6.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.45 (ddd, $J = 13.9, 8.4, 5.5$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.13 (s, 9H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 105.2, 86.2, 62.4, 58.4, 54.6, 37.6, 30.9, 26.8, 19.9, 0.09 (3C).

Darstellung von Epoxyaldehyd 73

Eine Lösung von Alkohol **119** (220 mg, 972 μmol) in mit Wasser gesättigtem Dichlormethan (22 mL) wurde bei Raumtemperatur mit DESS-MARTIN-Periodinan (1.24 g, 2.92 mmol) versetzt und für 15 Stunden gerührt. Dann wurde eine Lösung von Natriumthiosulfat (10% in gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, 30 mL) zugegeben und für 45 Minuten gerührt, bis die Lösung klar war. Anschließend wurde viermal mit Dichlormethan (je 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1), wobei Epoxyaldehyd **73** als farbloses Öl erhalten wurde (182 mg, 811 μmol , 83%).

Das aus der vorhergehenden Reaktion erhaltene Diastereomergemisch blieb erhalten. Haupt- und Minderdiastereoisomer konnten chromatographisch nicht getrennt werden. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Im ¹H-NMR-Spektrum konnte nur beim Dublett der Methylgruppe ein doppelter Signalsatz

beobachtet werden. Der Drehwert wurde von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

$R_f = 0.41$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

$[\alpha]_D^{23} = +32.6$ (*c* 1.29, CHCl₃);

HRMS (ESI, C₁₃H₂₀NNaO₂Si [M+Na+CH₃CN-CH₃]⁺) berechnet: 273.1161; gefunden: 273.1153;

Hauptdiastereoisomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 9.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 6.7, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 6.3, 1.9 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 16.9, 6.4 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 16.9, 6.3 Hz, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 14.2, 6.7, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (ddd, *J* = 14.2, 8.1, 5.0 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.14 (s, 9H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 198.2, 104.8, 86.5, 59.3, 55.2, 37.3, 30.6, 27.3, 19.3, 0.07 (3C);

Minderdiastereoisomer:

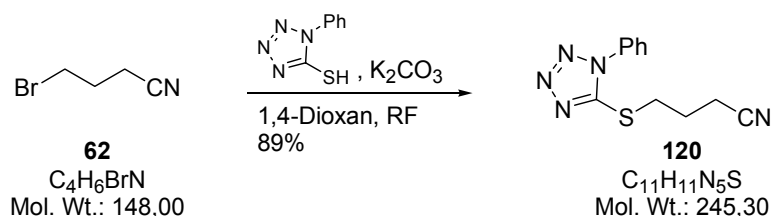
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 9.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 6.7, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 6.3, 1.9 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 16.9, 6.4 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 16.9, 6.3 Hz, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 14.2, 6.7, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (ddd, *J* = 14.2, 8.1, 5.0 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.14 (s, 9H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 198.2, 104.6, 86.7, 59.0, 55.5, 37.3, 30.9, 26.9, 19.8, 0.07 (3C).

7.2.2 Experimente zur Synthese des Sulfons 123

Darstellung von Sulfid 120

Zu einer Suspension von Kaliumcarbonat (4.30 g, 30.9 mmol) in 1,4-Dioxan (120 mL) wurde 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (5.00 g, 28.1 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Die Mischung wurde für eine Stunde bei 101 °C unter Rückfluss erhitzt, bevor 4-Brombutyronitril (**62**) (3.10 mL, 30.9 mmol) zugetropft wurde. Anschließend wurde für weitere 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der verbliebene weiße Niederschlag in Wasser gelöst und dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 40 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden je zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (je 15 mL) sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (je 15 mL) gewaschen, anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Feststoff wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei das gewünschte Sulfid **120** in hellgelben Nadeln erhalten wurde (6.11 g, 24.9 mmol, 89%).

$R_f = 0.57$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:5);

Schmelzpunkt $T_m = 67$ °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.60-7.54 (m, 5H); 3.49 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); 2.55 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); 2.29 (p quin, $J = 7.0$ Hz, 2H);

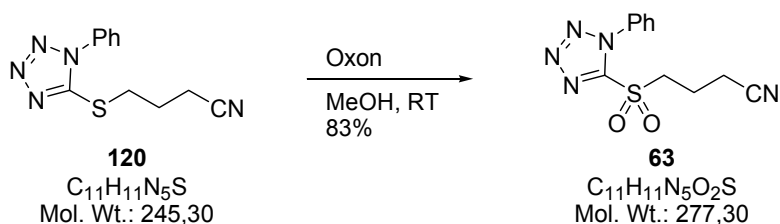
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 153.3, 133.4, 130.3, 129.9 (2C), 123.7 (2C), 118.5, 31.5, 25.0, 16.1;

MS (EI)

m/z 246 (13), 245 (0.5), 217 (48), 163 (34), 150 (15), 118 (100) 91 (31), 77 (44), 65 (32);

HRMS (EI, C₁₁H₁₂N₅S [$M+H$]⁺) berechnet: 246.0813; gefunden: 246.0812.

Darstellung von Sulfon **63**

Zu einer Lösung von Sulfid **120** (5.00 g, 20.4 mmol) in Methanol (200 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von Oxon (37.6 g, 61.2 mmol) in Wasser (200 mL) gegeben, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Das Gemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend weitere vier Stunden bei 50 °C gerührt. Die Mischung wurde mit *tert*-Butylmethylether (100 mL) verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit *tert*-Butylmethylether (je 75 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösungsmittel befreit.

Der verbleibende Feststoff wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei das Produkt in weißen Nadeln erhalten wurde (4.69 g, 16.9 mmol, 83%).

$R_f = 0.58$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:5);

Schmelzpunkt $T_m = 71$ °C;

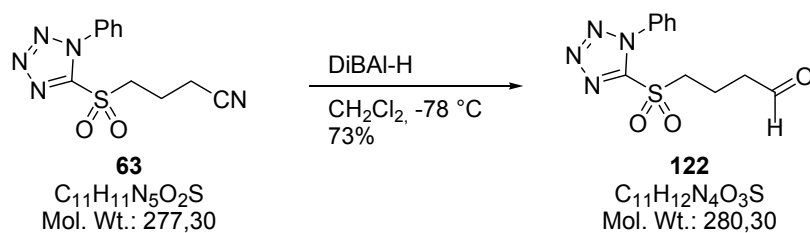
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.69-7.66 (m, 2H); 7.64-7.59 (m, 3H), 3.92-3.87 (m, 2H), 2.68-63 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 153.1, 132.7, 131.6 (2C), 129.8 (2C), 125.9, 117.6, 54.2, 19.0, 16.0;

HRMS (ESI, C₁₁H₁₀N₅O₂S [*M-H*]⁺) berechnet: 276.0555; gefunden: 276.0561.

Darstellung von Aldehyd 122

Zu einer Lösung des Nitrils **63** (103 mg, 371 μmol) in Dichlormethan (3.5 mL) wurde innerhalb von einer Stunde bei -78 °C eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Hexan, 0.75 mL, 0.75 mmol) zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Rührens bei gleicher Temperatur wurden je einige Tropfen gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung und gesättigte, wässrige ROCHELLE-Salzlösung sowie Kieselgel (3 g) zugefügt. Diese Mischung wurde während weiteren 30 Minuten Rührens auf Raumtemperatur aufgetaut und danach filtriert und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1), wobei das Produkt **122** als gelbes Öl erhalten wurde (76.0 mg, 271 μmol , 73%).

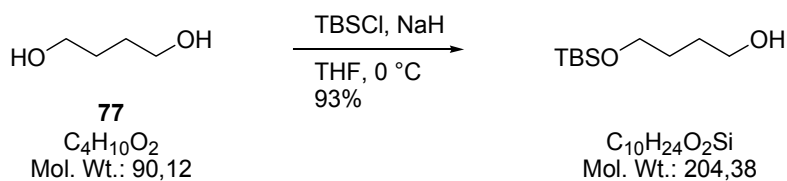
$R_f = 0.41$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

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

δ 9.76 (s, 1H); 7.63-7.57 (m, 5H); 3.82-3.78 (m, 2H); 2.77 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H); 2.27 (p quin, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 199.7, 153.2, 132.9, 131.5, 129.7 (2C), 125.7 (2C), 54.8, 41.3, 15.1.

Darstellung von 4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-butan-1-ol

Eine Suspension von Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 2.30 g, 58.3 mmol) in Tetrahydrofuran (100 mL) wurde bei Raumtemperatur mit 1,4-Butandiol (**77**) (4.93 mL, 55.5 mmol) versetzt, wobei ein dichter weißer Schaum entstand. Nach einer Stunde Rührens wurde die Mischung auf 0 °C abgekühlt und portionsweise *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (9.22 g, 61.1 mmol) zugegeben, wobei sich der Schaum wieder auflöste und sich eine milchige Lösung bildete. Diese wurde bei 0 °C für drei Stunden gerührt, bevor mit *tert*-Butylmethylether (250 mL) verdünnt wurde. Die Mischung wurde nacheinander je zweimal mit Kaliumcarbonatlösung (50% in Wasser, je 50 mL) und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (je 50 mL) gewaschen, die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und danach am Rotationsverdampfer von Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde durch Destillation gereinigt (Siedepunkt 78 °C, 1 mbar), wobei 4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-butan-1-ol als farblose Flüssigkeit isoliert wurde (10.6 g, 51.8 mmol, 93%).

$R_f = 0.32$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

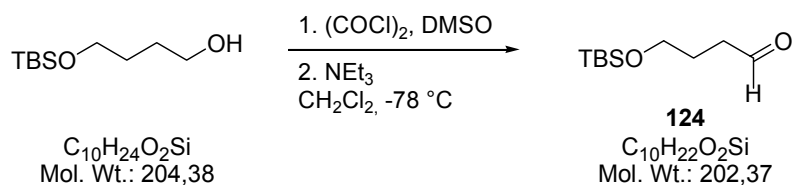
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.65 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.73 (br s, 1H), 1.67-1.59 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 63.3, 62.7, 30.1, 29.8, 25.9 (3C), 18.3, -5.4 (2C).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[148]

Darstellung von Aldehyd 124

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (2.60 mL, 29.4 mmol) in Dichlormethan (50 mL) wurde bei -78°C vorsichtig Dimethylsulfoxid (4.20 mL, 58.8 mmol) getropft. Nach 45 Minuten Rührens bei -78°C wurde eine Lösung von 4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-butan-1-ol (5.00 g, 24.5 mmol) in Dichlormethan (10 mL) hinzugegeben. Nach weiteren 75 Minuten Rührens bei gleicher Temperatur wurde Triethylamin (15.7 mL, 113 mmol) zugefügt. Danach wurde die Mischung während 30 Minuten langsam aufgetaut. Anschließend wurde mit *tert*-Butylmethylether verdünnt (60 mL) und nacheinander mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (25 mL), gesättigter, wässriger Natriumcarbonatlösung (20 mL) sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Aldehyd **124** lag in ausreichender Reinheit vor, um in der Folgereaktion eingesetzt zu werden. Zum Erhalt von analytischen Daten wurde ein Teil des Produkts säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 10:1), wobei Aldehyd **124** als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

$R_f = 0.58$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

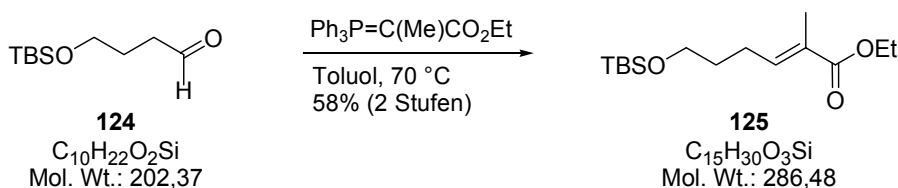
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 9.76 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.48 (td, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 2H), 1.83 (tt, $J = 7.1, 6.0$ Hz, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 202.5, 62.0, 40.7, 25.8 (3C), 25.4, 18.2, -5.5 (2C).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[148]

Darstellung von Ester 125

Eine Lösung von Aldehyd **124** (700 mg, 3.46 mmol) in Toluol (35 mL) wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäureethylester (3.76 g, 10.4 mmol) versetzt. Anschließend wurde auf 70 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für 17 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der zurückbleibende Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit 10 g Kieselgel suspendiert. Das Lösungsmittel wurde wiederum unter vermindertem Druck entfernt und anschließend wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 25:1). Der α,β -ungesättigte Ester **125** wurde als farbloses Öl erhalten (570 mg, 1.99 mmol, 58% über zwei Stufen, *E/Z* = 25:1).

R_f = 0.60 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 6:1);

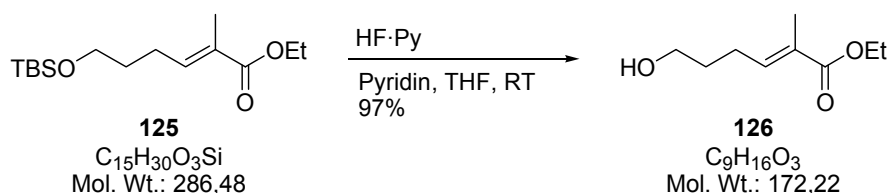
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 6.75 (tq, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (dtq, J = 7.6, 7.5, 0.9 Hz, 2H), 1.82 (dt, J = 1.5, 0.9 Hz, 3H), 1.63 (tt, J = 7.5, 6.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 168.2, 141.8, 128.0, 62.3, 60.3, 31.6, 25.9 (3C), 25.1, 18.2, 14.2, 12.3, -5.4 (2C).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[72]

Darstellung von Alkohol 126

Eine Lösung von Silylether **125** (496 mg, 1.73 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) und Pyridin (1.0 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex (~30% Fluorwasserstoff, ~70% Pyridin, 0.45 mL, 17.3 mmol) versetzt und für drei Stunden gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1) und der Alkohol **126** als farblose Flüssigkeit erhalten (289 mg, 1.68 mmol, 97%).

$R_f = 0.20$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

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

δ 6.74 (tq, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.25 (p q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.76 (br s, 1H), 1.69 (p quin, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

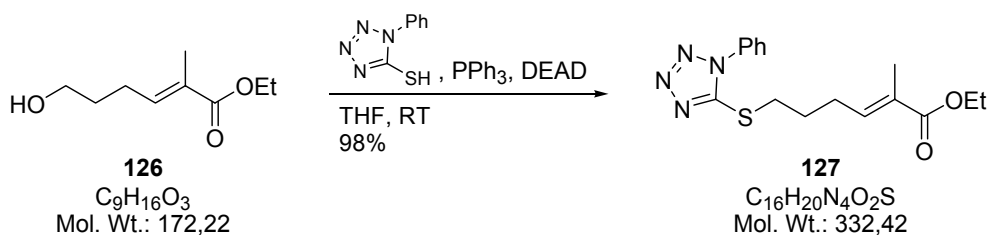
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 168.2, 141.3, 128.3, 62.1, 60.4, 31.4, 24.9, 14.2, 12.3;

MS (EI)

m/z 172 (17), 141 (14), 126 (100), 111 (58), 95 (45), 81 (71);

HRMS (EI, $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ [M] $^+$) berechnet: 172.1099; gefunden: 172.1098.

Darstellung von Sulfid 127

Zu einer Lösung des Alkohols **126** (183 mg, 1.06 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) wurden bei Raumtemperatur portionsweise 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (208 mg, 1.17 mmol) und Triphenylphosphin (307 mg, 1.17 mmol) gegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe von Azodicarbonsäurediethylester (184 μL , 204 mg, 1.17 mmol), wobei nach jedem Tropfen Entfärbung abgewartet wurde. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 19 Stunden gerührt und dann mit Essigsäureethylester (15 mL) verdünnt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Die Mischung wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und anschließend mit Celite filtriert. Es wurde mit Essigsäureethylester gespült und das Filtrat mit Kieselgel (5 g) suspendiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1), wobei das Sulfid **127** als hellgelbes Öl erhalten wurde (345 mg, 1.04 mmol, 98%).

$R_f = 0.39$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

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

δ 7.58-7.54 (m, 5H), 6.71 (tq, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.34 (p q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.00 (p quin, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.82 (dt, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

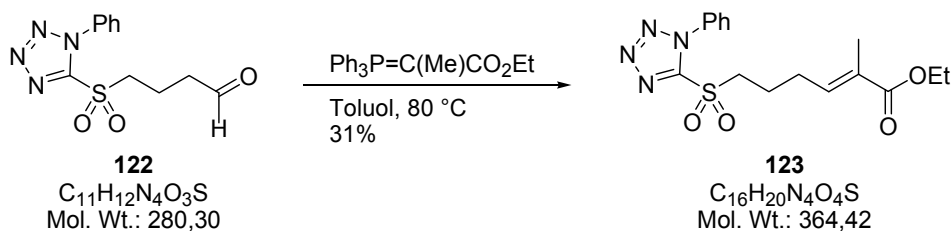
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 167.8, 154.0, 139.6, 133.6, 130.1, 129.7 (2C), 129.1, 123.8 (2C), 60.5, 32.7, 28.0, 27.4, 14.2, 12.4;

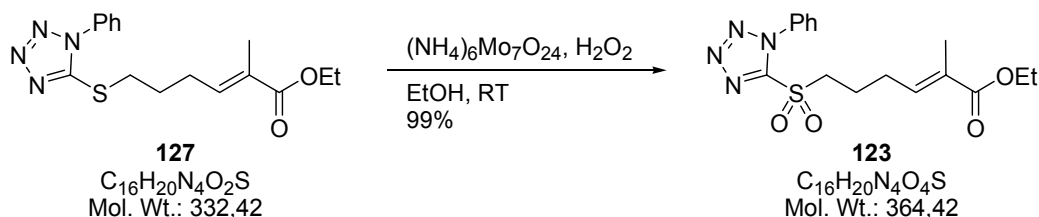
MS (EI)

m/z 332 (47), 287 (23), 271 (14), 259 (21), 231 (24), 190 (23), 171 (22), 135 (40), 113 (100);

HRMS (EI, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [M] $^+$) berechnet: 332.1307; gefunden: 332.1306.

Darstellung von Sulfon 123

Zu einer Lösung des ungereinigten Aldehyds **122** (1.73 g, 6.17 mmol) in Toluol (20 mL) wurde bei Raumtemperatur portionsweise 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäureethylester (4.47 g, 12.3 mmol) gegeben. Diese Mischung wurde für fünf Stunden auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der feste Rückstand in wenig Dichlormethan gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 10:1). Dabei wurde Ester **123** als hellgelbes, viskoses Öl erhalten (691 mg, 1.90 mmol, 31%, *E/Z* = 25:1).



Zu einer Lösung des Sulfids **127** (209 mg, 0.629 mmol) in Ethanol (10 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von Ammoniummolybdat-Tetrahydrat (85 mg, 69 μmol) und Wasserstoffperoxid (30% in Wasser, 0.80 mL, 6.9 mmol) in Ethanol (3 mL) getropft. Anschließend wurde die Mischung bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt, bevor gesättigte, wässrige Natriumthiosulfatlösung (5 mL) zugegeben wurde. Es wurde dreimal mit Dichlormethan (je 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1), wobei das Sulfon **123** als hellgelbes, viskoses Öl erhalten wurde (225 mg, 0.621 mmol, 99%).

$R_f = 0.51$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

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

δ 7.69-7.67 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 3H), 6.67 (tq, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.76-3.73 (m, 2H), 2.41 (p q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.14 (p quin, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.85 (dt, $J = 1.5, 1.0$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

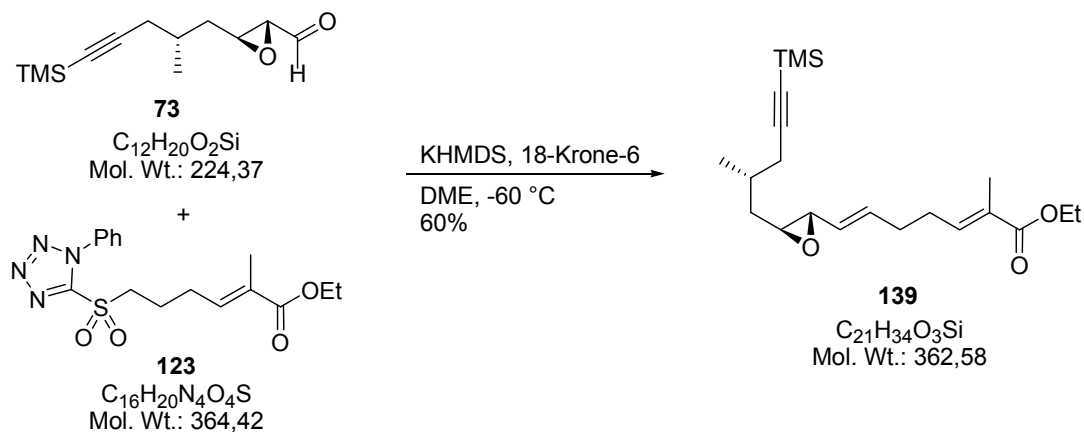
δ 167.6, 153.4, 138.0, 133.0, 131.5, 130.3, 129.7 (2C), 125.0 (2C), 60.7, 55.3, 26.8, 21.3, 14.2, 12.5;

MS (EI)

m/z 365 (18), 364 (2), 319 (45), 291 (29), 272 (46), 226 (13), 198 (34), 169 (56), 117 (58), 81 (100);

HRMS (ESI, C₁₆H₂₁N₄O₄S [*M+H*]⁺) berechnet: 365.1284; gefunden: 365.1294.

7.2.3 Experimente zur Fertigstellung der südlichen Hemisphäre (72)

Darstellung von Allylepoxid 139

Aldehyd **73** (27.0 mg, 0.125 mmol) und Sulfon **123** (45.0 mg, 0.125 mmol) wurden in 1,2-Dimethoxyethan (3 mL) gelöst, mit 18-Krone-6 (43.0 mg, 0.162 mmol) versetzt und auf -60 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von Kaliumhexamethyldisilazid (0.5 M in Toluol, 320 μ L, 0.162 mmol) innerhalb von 20 Minuten zugetropft, wobei eine Temperatur von -60 °C \pm 2 °C gehalten wurde. Nach weiteren 40 Minuten Röhrens, innerhalb deren die Temperatur auf -30 °C erhöht wurde, wurde mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (5 mL) versetzt und danach auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 20:1) als farbloses Öl erhalten (27 mg, 74 μ mol, 60%, *E/Z* = 4.2:1).

Haupt- und Minderdiastereoisomer konnten chromatographisch nicht getrennt werden. Nebenprodukt aus dem Minderdiastereoisomer des Epoxyaldehyds **73** wurde nicht beobachtet. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Auf die Bestimmung des Drehwerts wurde an dieser Stelle verzichtet. Das Massenspektrum wurde von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

R_f = 0.64 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

GC t_R = 13.2 min;

HRMS (ESI, $C_{21}H_{35}O_3Si$ [$M+H$]⁺) berechnet: 363.2355; gefunden: 363.2346;

Hauptdiastereoisomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 6.71 (tq, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.89 (dt, $J = 15.5, 6.3$ Hz, 1H), 5.21 (ddt, $J = 15.5, 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.04 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz, 1H), 2.82 (p td, $J = 6.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 16.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.30-2.16 (m, 4H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.81 (dt, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 3H), 1.70 (ddd, $J = 13.9, 6.2, 5.3$ Hz, 1H), 1.41 (ddd, $J = 13.9, 8.4, 5.7$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.13 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 168.0, 140.6, 134.8, 128.5, 128.4, 105.4, 86.0, 60.4, 58.80, 58.77, 38.2, 31.1, 30.6, 28.0, 27.5, 19.3, 14.2, 12.2, 0.1 (3C);

Minderdiastereoisomer:

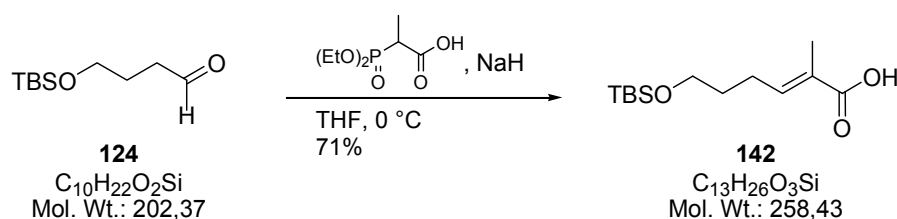
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 6.71 (tq, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.68 (dt, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1H), 5.09 (ddt, $J = 10.7, 9.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.31 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 4H), 2.25 (dd, $J = 16.9, 6.4$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 16.9, 6.6$ Hz, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.83 (dt, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 3H), 1.71 (ddd, $J = 13.7, 7.2, 5.3$ Hz, 1H), 1.44 (ddd, $J = 13.7, 8.3, 5.7$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.13 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 168.0, 140.4, 134.7, 128.7, 128.1, 105.4, 86.0, 60.4, 58.4, 54.5, 38.1, 30.6, 28.7, 27.4, 26.7, 19.3, 14.2, 12.4, 0.1 (3C).

Darstellung von Carbonsäure 142



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 502 mg, 12.6 mmol) in Tetrahydrofuran (35 mL) wurde bei 0 °C innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 2-(Diethylphosphono)propionsäure (1.20 g, 5.71 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) getropft. Nach 45 Minuten anschließenden Rührens bei 0 °C wurde eine Lösung des Aldehyds **124** (231 mg, 1.14 mmol) in Tetrahydrofuran (25 mL) innerhalb von zehn Minuten zugetropft. Es wurde weitere 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt, bevor mit einem Wasserbad auf 40 °C erhitzt wurde. Innerhalb von 30 Minuten bei dieser Temperatur entstand eine gelartige Masse, die in *tert*-Butylmethylether (40 mL) gelöst und mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (40 mL) versetzt wurde. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit

tert-Butylmethylether (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 5:1 → 3:1) lieferte die Carbonsäure **142** als farbloses Öl (209 mg, 0.809 mmol, 71%, *E:Z* = 17:1).

$R_f = 0.67$ (*n*-Hexan/Aceton 1:2);

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

δ 6.93 (tq, $J = 7.5$, 1.4 Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.28 (p q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.66 (p quin, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);

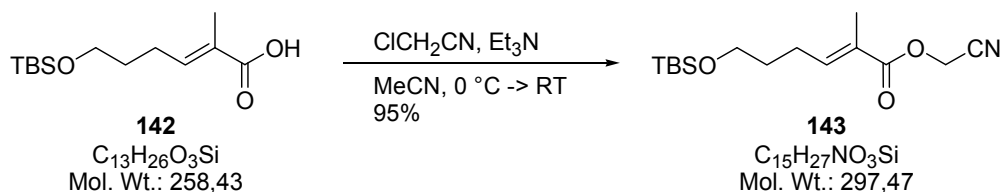
Das Proton der Carbonsäurefunktion ist nicht erkennbar.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 173.7, 144.8, 127.3, 62.2, 31.5, 25.9 (3C), 25.3, 18.3, 11.9, -5.4 (2C);

HRMS (ESI, $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$M-H+\text{Na}$] $^+$) berechnet: 257.1573; gefunden: 257.1575.

Darstellung von Cyanomethylester **143**



Eine Lösung der Carbonsäure **142** (173 mg, 0.67 mmol) in Acetonitril (7 mL) wurde bei 0 °C mit Triethylamin (3.70 mL, 26.8 mmol) und Chloracetonitril (1.90 mL, 29.5 mmol) versetzt und anschließend für 15 Stunden gerührt. Dann wurde die Mischung mit *tert*-Butylmethylether (20 mL) verdünnt und pH7-Phosphatpuffer (20 mL) zugegeben. Nach dreimaliger Extraktion mit *tert*-Butylmethylether (je 10 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1) ergab den Cyanomethylester **143** als farblose Flüssigkeit (189 mg, 0.64 mmol, 95%).

$R_f = 0.63$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

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

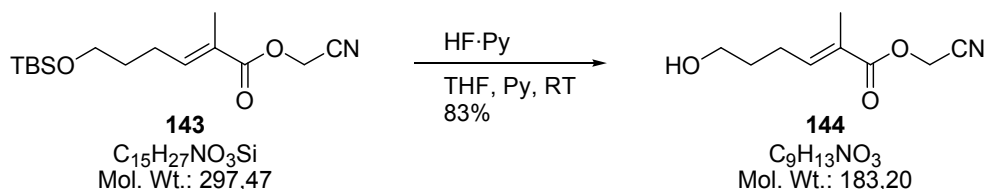
δ 6.91 (tq, $J = 7.6$, 1.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.29 (dtq, $J = 7.6$, 7.5, 1.0 Hz, 2H), 1.86 (dt, $J = 1.4$, 1.0 Hz, 3H), 1.66 (tt, $J = 7.5$, 6.1 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 166.2, 145.7, 126.1, 114.7, 62.2, 48.4, 31.4, 25.9 (3C), 25.4, 18.3, 12.2, -5.4 (2C);

HRMS (ESI, $C_{15}H_{28}NO_3Si$ [$M+H$] $^+$) berechnet: 298.1838; gefunden: 298.1846.

Darstellung von Alkohol 144



Eine Lösung des Silyl ethers **143** (640 mg, 2.15 mmol) in Tetrahydrofuran (40 mL) und Pyridin (6 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex (~30% Fluorwasserstoff, ~70% Pyridin, 2.80 mL, 46.2 mmol) versetzt und anschließend für 19 Stunden gerührt. Dann erfolgte sehr vorsichtige Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (80 mL) und dreimalige Extraktion mit *tert*-Butylmethylether (je 40 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 → 1:1) lieferte den Alkohol **144** als farblose Flüssigkeit (325 mg, 1.77 mmol, 83%).

$R_f = 0.31$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

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

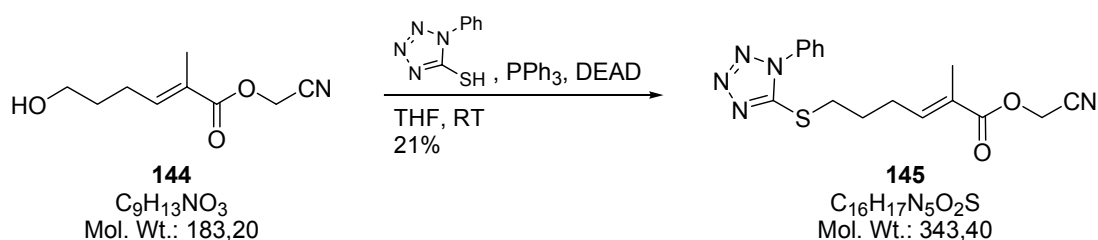
δ 6.88 (tq, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.31 (p q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.86 (dt, $J = 1.4, 0.8$ Hz, 3H), 1.71 (tt, $J = 7.5, 6.3$ Hz, 2H), 1.65 (br s, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 166.1, 145.1, 126.4, 114.7, 61.9, 48.5, 31.1, 25.2, 12.2;

MS nicht messbar.

Darstellung von Sulfid 145



Einer Lösung des Alkohols **144** (139 mg, 0.759 mmol) in Tetrahydrofuran (7.5 mL) wurde bei Raumtemperatur portionsweise Triphenylphosphin (219 mg, 0.835 mmol) und 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (149 mg, 0.835 mmol) hinzugefügt. Anschließend erfolgte innerhalb von 20 Minuten die Zugabe von Azodicarbonsäurediethylester (131 μ L, 145 g, 0.835 mmol), wobei nach jedem Tropfen Entfärbung abgewartet wurde. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt und dann mit Essigsäureethylester (10 mL) verdünnt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Die Mischung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und anschließend mit Celite filtriert. Es wurde mit Essigsäureethylester gespült und das Filtrat mit Kieselgel (3 g) suspendiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde durch Säulenchromatographie aufgereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 6:1 \rightarrow 3:1), wobei das Sulfid **145** als hellgelbes Öl erhalten wurde (56.0 mg, 0.163 mmol, 21%).

R_f = 0.53 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:2);

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

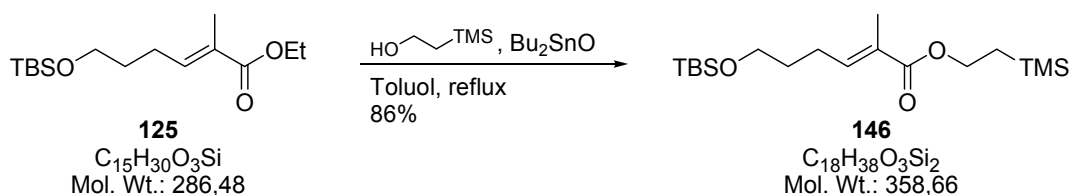
δ 7.57-7.54 (m, 5H), 6.84 (tq, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.37 (p q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.02 (p quin, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 165.8, 153.9, 143.3, 133.5, 130.1, 129.8 (2C), 127.2, 123.7 (2C), 114.6, 48.5, 32.5, 27.8, 27.6, 12.3;

HRMS (ESI, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ [$M+H$] $^+$) berechnet: 344.1181; gefunden: 344.1190.

Darstellung von Trimethylsilylethylester **146**



Eine Lösung des Ethylesters **125** (2.49 g, 8.69 mmol) in Toluol (90 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Trimethylsilylethanol (6.30 mL, 43.5 mmol) und Dibutylzinnoxid (433 mg, 1.74 mmol) versetzt und anschließend bis zum Rückfluss erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde die Mischung für 42 Stunden gerührt, bevor wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Es wurde gesättigte, wässrige Natriumcarbonatlösung zugegeben (40 mL) und die Mischung fünfmal mit Essigsäureethylester extrahiert (je 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Celite filtriert, das Filtrat über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische

Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 15:1) ergab Trimethylsilylethylester **146** als farblose Flüssigkeit (2.68 g, 7.47 mmol, 86%).

$R_f = 0.72$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1);

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

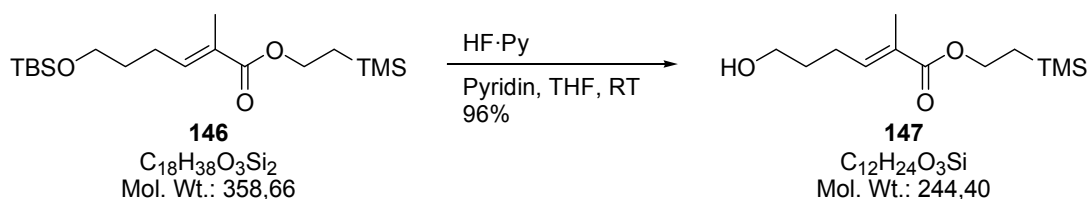
δ 6.75 (tq, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.61 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.23 (p q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.82 (dt, $J = 1.4, 0.9$ Hz, 3H), 1.64 (tt, $J = 7.4, 6.2$ Hz, 2H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 9H), 0.03 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 168.4, 141.7, 128.2, 62.5, 62.3, 31.6, 25.9 (3C), 25.0, 18.3, 17.3, 12.3, -1.5 (3C), -5.4 (2C);

HRMS (ESI, $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$) berechnet: 381.2257; gefunden: 381.2243.

Darstellung von Alkohol 147



Zu einer Lösung von Silylether **146** (2.68 g, 7.47 mmol) in Tetrahydrofuran (15 mL) und Pyridin (3 mL) wurde bei Raumtemperatur Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex (~30% Fluorwasserstoff, ~70% Pyridin, 1.40 mL, 74.7 mmol) getropft. Nach 15 Stunden Rührens bei Raumtemperatur wurde vorsichtig gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) zugegeben und dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1) lieferte den gewünschten Alkohol **147** als farblose Flüssigkeit (1.75 g, 7.16 mmol, 96%).

$R_f = 0.28$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

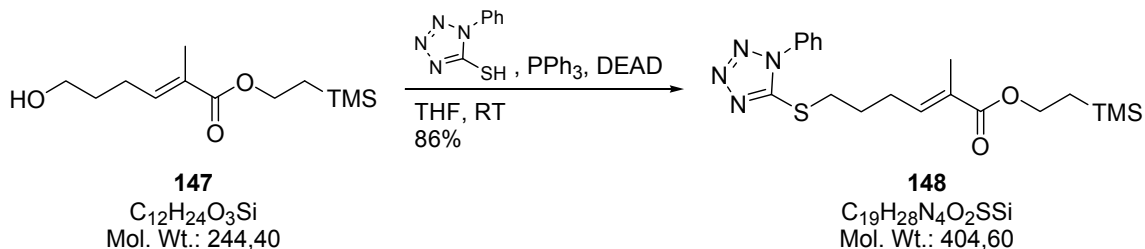
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 6.73 (tq, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.23 (dtq, $J = 7.5, 7.4, 0.9$ Hz, 2H), 1.81 (dt, $J = 1.4, 0.9$ Hz, 3H), 1.79 (br s, 1H), 1.69 (tt, $J = 7.4, 6.4$ Hz, 2H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.02 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 168.3, 141.2, 128.4, 62.6, 62.1, 31.4, 24.9, 17.3, 12.3, -1.5 (3C);

HRMS (ESI, $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SiNa}$ [$M+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}$] $^+$) berechnet: 308.1658; gefunden: 308.1647.

Darstellung von Sulfid 148

Eine Lösung des Alkohols **147** (1.44 g, 5.89 mmol) in Tetrahydrofuran (60 mL) wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (1.16 g, 6.48 mmol) und Triphenylphosphin (1.70 g, 6.48 mmol) versetzt. Anschließend erfolgte innerhalb von 20 Minuten die Zugabe von Azodicarbonsäure-diethylester (1.0 mL, 6.48 mmol), wobei nach jedem Tropfen Entfärbung abgewartet wurde. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt und dann mit Essigsäureethylester (50 mL) verdünnt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Die Mischung wurde am Rotationsverdampfer eingedunstet und anschließend mit Celite filtriert. Es wurde mit Essigsäureethylester gespült und das Filtrat mit Kieselgel (20 g) suspendiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1), wobei das Sulfid **148** als hellgelbes Öl erhalten wurde (2.04 g, 5.04 mmol, 86%).

$R_f = 0.58$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

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

δ 7.57-7.54 (m, 5H), 6.69 (tq, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.33 (p q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.99 (p quin, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.03-0.99 (m, 2H), 0.03 (s, 9H);

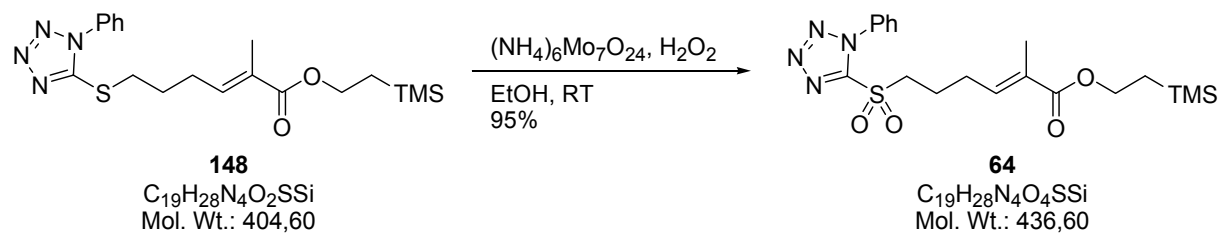
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 168.0, 154.0, 139.5, 133.6, 130.1, 129.8 (2C), 129.3, 123.8 (2C), 62.7, 32.7, 28.0, 27.4, 17.3, 12.5, -1.5 (3C);

MS (EI)

m/z 404 (43), 371 (12), 361 (26), 245 (26), 183 (46), 175 (54), 135 (54), 118 (58), 73 (100);

HRMS (EI, $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{SSi}$ [M] $^+$) berechnet: 404.1702; gefunden: 404.1701.

Darstellung von Sulfon 64

Zu einer Lösung des Sulfids **148** (1.54 g, 3.81 mmol) in Ethanol (35 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von Ammoniummolybdat-Tetrahydrat (517 mg, 0.419 mmol) und Wasserstoffperoxid (30% in Wasser, 4.80 mL, 41.9 mmol) in Ethanol (5 mL) getropft. Anschließend wurde die Mischung bei Raumtemperatur für elf Stunden gerührt, bevor gesättigte, wässrige Natriumthiosulfatlösung (15 mL) zugegeben wurde. Es wurde dreimal mit Dichlormethan (je 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1), wobei das Sulfon **64** als gelbes, viskoses Öl erhalten wurde (1.58 g, 3.62 mmol, 95%).

$R_f = 0.58$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

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

δ 7.70-7.67 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 3H), 6.66 (tq, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 2.41 (p q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.14 (p quin, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.84 (dt, $J = 1.5, 0.7$ Hz, 3H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.05 (s, 9H);

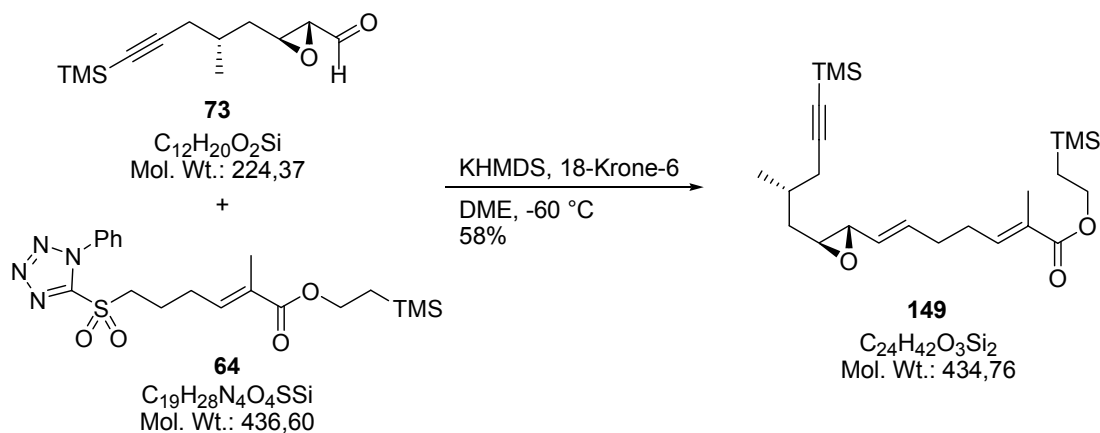
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 167.8, 153.3, 137.9, 132.9, 131.5, 130.4, 129.7 (2C), 125.0 (2C), 62.9, 55.3, 26.8, 21.3, 17.3, 12.6, -1.5 (3C);

MS (EI)

m/z 436 (5), 393 (11), 316 (66), 245 (20), 226 (21), 198 (27), 185 (60), 175 (67), 156 (57), 145 (21), 117 (83), 81 (77), 73 (100);

HRMS (ESI, $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSi}$ [M] $^+$) berechnet: 436.1601; gefunden: 436.1602.

Darstellung von Allylepoxyd 149

Eine Mischung von Aldehyd **73** (213 mg, 0.949 mmol) und Sulfon **64** (414 mg, 0.949 mmol) wurde in 1,2-Dimethoxyethan (20 mL) gelöst und mit 18-Krone-6 (326 mg, 1.23 mmol) versetzt. Nach Abkühlen auf -60 °C wurde eine Lösung von Kaliumhexamethyldisilazid (0.5 M in Toluol, 2.50 mL, 1.25 mmol) innerhalb von 40 Minuten zugetropft. Dabei musste die Temperatur stets im Bereich von -60 °C ± 2 °C gehalten werden. Anschließend wurde noch weitere 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (10 mL) wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 20:1 → 10:1) ergab das Produkt als farbloses Öl (238 mg, 0.547 mmol, 58%, *E/Z* = 5.4:1).

Haupt- und Minderdiastereoisomer konnten chromatographisch nicht getrennt werden. Nebenprodukt aus dem Minderdiastereoisomer des Epoxyaldehyds **73** wurde nicht beobachtet. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Drehwert und Massenspektren wurden von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

$R_f = 0.68$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

$[\alpha]_D^{23} = -12.3$ (*c* 2.65, $CHCl_3$);

MS (EI)

m/z 434 (0.5), 391 (18), 333 (20), 235 (56), 221 (42), 207 (18), 181 (57), 151 (69), 133 (30), 97 (52), 75 (100), 59 (57);

HRMS (ESI, $C_{24}H_{42}O_3Si_2Na$ [$M+Na$]⁺) berechnet: 457.2570; gefunden: 457.2592;

Hauptdiastereoisomer:

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 6.71 (tq, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.90 (dt, $J = 15.5, 6.4$ Hz, 1H), 5.22 (ddt, $J = 15.5, 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.05 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.83 (p td, $J = 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 16.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 16.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.28-2.15 (m, 4H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.70 (ddd, $J = 13.9, 6.1, 5.5$ Hz, 1H), 1.43 (ddd, $J = 13.9, 8.3, 5.7$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.14 (s, 9H), 0.05 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 168.2, 140.6, 134.9, 128.6, 128.4, 105.4, 86.0, 62.6, 58.84, 58.82, 38.2, 31.2, 30.6, 28.1, 27.5, 19.3, 17.3, 12.4, 0.1 (3C), -1.5 (3C);

Minderdiastereoisomer:

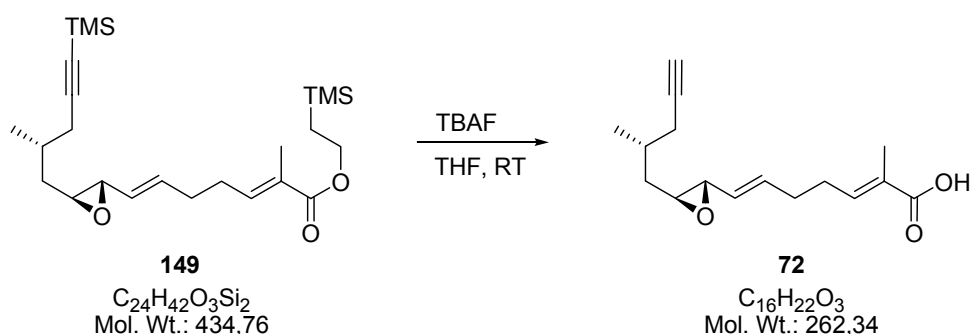
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 6.74 (tq, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.69 (dt, $J = 10.9, 7.0$ Hz, 1H), 5.09 (ddt, $J = 10.9, 9.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.32 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.27 (dd, $J = 16.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.28-2.15 (m, 4H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.65 (ddd, $J = 14.0, 7.3, 5.5$ Hz, 1H), 1.46 (ddd, $J = 14.0, 8.3, 5.7$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.15 (s, 9H), 0.05 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 168.2, 140.4, 134.8, 128.8, 128.0, 105.4, 86.0, 62.7, 58.5, 54.6, 38.2, 30.6, 28.7, 27.4, 26.7, 19.4, 17.3, 12.5, 0.1 (3C), -1.5 (3C).

Darstellung von Carbonsäure 72



Eine Lösung des Trimethylsilylesters **149** (129 mg, 0.297 mmol) in Tetrahydrofuran (13 mL) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 0.45 mL, 0.45 mmol) versetzt. Nach zwölf Stunden Rührens wurde gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung (5 mL) zugegeben und anschließend fünfmal mit *tert*-Butylmethylether (je 5 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde die Carbonsäure **72** als farbloses Öl erhalten. Das Produkt lag in ausreichender Reinheit vor, um in der Folgereaktion eingesetzt zu werden. Zum Erhalt von analytischen Daten wurde ein

Teil des Produkts säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 3:1), dabei wurde die Carbonsäure **72** als farbloses Öl erhalten.

Das aus der vorhergehenden Reaktion erhaltene Diastereomergemisch blieb erhalten. Haupt- und Minderdiastereoisomer konnten chromatographisch nicht getrennt werden. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Auf die Bestimmung des Drehwerts wurde an dieser Stelle verzichtet. Das Massenspektrum wurde von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

$R_f = 0.58$ (*n*-Hexan/Aceton 1:2);

HRMS (ESI, $C_{16}H_{21}O_3$ [$M-H$]⁺) berechnet: 261.1491; gefunden: 261.1496;

Hauptdiastereoisomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 6.87 (tq, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.89 (dt, $J = 15.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.23 (ddt, $J = 15.4, 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 2.84 (ddd, $J = 6.6, 5.5, 2.1$ Hz, 1H), 2.35-2.19 (m, 4H), 2.23 (ddd, $J = 16.7, 6.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.16 (ddd, $J = 16.7, 6.5, 2.6$ Hz, 1H), 1.97 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.68 (ddd, $J = 14.0, 6.6, 5.4$ Hz, 1H), 1.48 (ddd, $J = 14.0, 8.4, 5.5$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H);

Das Proton der Carbonsäurefunktion ist nicht erkennbar.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 173.4, 143.7, 134.7, 128.5, 127.7, 82.5, 69.6, 58.9, 58.7, 38.1, 31.0, 30.4, 28.2, 26.0, 19.3, 12.0;

Minderdiastereoisomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 6.89 (tq, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.69 (dt, $J = 11.1, 7.2$ Hz, 1H), 5.10 (ddt, $J = 11.1, 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 3.33 (ddd, $J = 8.8, 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.44-2.27 (m, 4H), 2.24 (ddd, $J = 16.9, 6.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.97 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.70 (ddd, $J = 13.8, 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.52 (ddd, $J = 13.8, 8.3, 5.5$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H);

Das Proton der Carbonsäurefunktion ist nicht erkennbar.

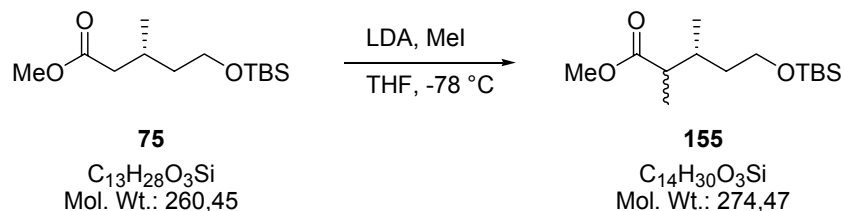
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 173.4, 143.4, 134.6, 128.2, 127.9, 82.4, 69.8, 58.5, 54.4, 37.8, 30.53, 30.47, 28.8, 26.5, 19.8, 12.1.

7.3 Experimente zur Synthese einer nördlichen Hemisphäre

7.3.1 Experimente zur Synthese des C14-C18-Fragments

Darstellung von Ester 155



Eine Lösung von Diisopropylamin (4.60 mL, 32.7 mmol) in Tetrahydrofuran (40 mL) wurde bei 0 °C mit *n*-Butyllithium (2.5 M Lösung in Hexan, 13.1 mL, 32.7 mmol) versetzt und für 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde auf -78 °C abgekühlt und Ester **75** (7.09 g, 27.2 mmol), gelöst in Tetrahydrofuran (20 mL), wurde zugetropft. Nach zweistündigem Rühren wurde Methyljodid (2.00 mL, 32.7 mmol) zugegeben. Das Kühlbad wurde nach 20 Minuten entfernt, und es wurde noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit *tert*-Butylmethylether (50 mL) verdünnt und nacheinander je zweimal mit Salzsäure (2 M, je 20 mL), gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung (je 20 mL), Wasser (je 20 mL) und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (je 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Ester **155** lag in ausreichender Reinheit vor, um in der Folgereaktion eingesetzt zu werden. Zum Erhalt von analytischen Daten wurde ein Teil des Produkts säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 30:1), wobei der Ester **155** als farbloses Öl erhalten wurde (d.r. 1.8:1).

Haupt- und Minderdiastereoisomer wurden nicht getrennt. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Auf die Bestimmung des Drehwerts wurde an dieser Stelle verzichtet. Das Massenspektrum wurde von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

$R_f = 0.65$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 3:1);

MS (EI)

m/z 274 (0.2), 259 (11), 243 (31), 217 (100), 185 (39), 159 (50), 143 (17), 119 (46), 89 (81);

HRMS (EI, $C_{13}H_{27}O_3Si$ [$M-CH_3$] $^+$) berechnet: 259.1729; gefunden: 259.1728;

Hauptdiastereoisomer:

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

δ 3.65 (s, 3H), 3.64-3.57 (m, 2H), 2.41 (ddd, $J = 14.0, 7.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.56 (dtd, $J = 13.6, 7.2, 5.0$ Hz, 1H), 1.35 (dddd, $J = 13.6, 8.7, 6.7, 5.6$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.03 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 176.6, 61.3, 51.3, 44.1, 37.5, 32.2, 25.9 (3C), 18.3, 15.8, 12.2, -5.3 (2C);

Minderdiastereoisomer:

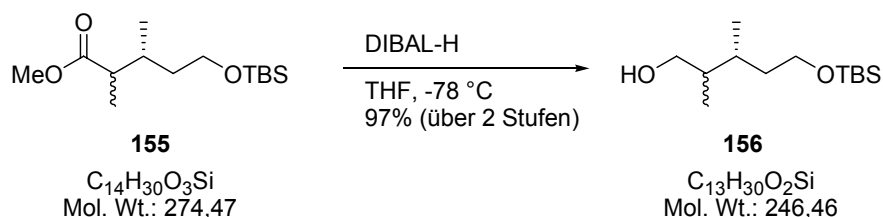
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.69-3.62 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.38 (ddd, $J = 13.9, 7.0, 5.8$ Hz, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.64 (dtd, $J = 13.5, 7.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.31 (dddd, $J = 13.5, 9.2, 6.6, 5.5$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 176.4, 61.1, 51.2, 44.5, 36.4, 32.8, 25.9 (3C), 18.3, 17.0, 13.9, -5.36, -5.37.

Darstellung von Alkohol 156



Eine Lösung des Esters **155** (7.21 g, 26.3 mmol) in Tetrahydrofuran (79 mL) wurde bei -78 °C mit Diisobutylaluminiumhydrid (1.5 M Lösung in Toluol, 44.0 mL, 65.7 mmol) versetzt. Nach 2.5 Stunden Rührens bei dieser Temperatur, wurden gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung (10 mL), gesättigte, wässrige ROCHELLE-Salzlösung (100 mL) und Essigsäureethylester (50 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester (je 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1) wurde der gewünschte Alkohol **156** als farbloses Öl erhalten (6.31 g, 25.6 mmol, 97% über zwei Stufen).

Das aus der vorhergehenden Reaktion erhaltene Diastereomergemisch blieb erhalten. Haupt- und Minderdiastereoisomer wurden nicht getrennt. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Auf die Bestimmung des Drehwerts wurde an dieser Stelle verzichtet. Das Massenspektrum wurde von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

$R_f = 0.43$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

MS (EI)

m/z 246 (1), 245 (3), 187 (8), 171 (5), 157 (14), 143 (8), 115 (16), 105 (73), 97 (91), 89 (24), 75 (100), 69 (58), 55 (89);

HRMS (ESI, $C_{13}H_{31}O_2Si$ $[M+H]^+$) berechnet: 247.2093; gefunden: 247.2101;

Hauptdiastereoisomer:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 3.67-3.58 (m, 2H), 3.57-3.42 (m, 2H), 1.89 (br s, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.38 (dddd, $J = 13.5, 8.0, 7.0, 5.6$ Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.04 (s, 6H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ 66.7, 61.7, 39.8, 37.8, 30.1, 25.9 (3C), 18.3, 14.7, 11.8, -5.31, -5.33;

Minderdiastereoisomer:

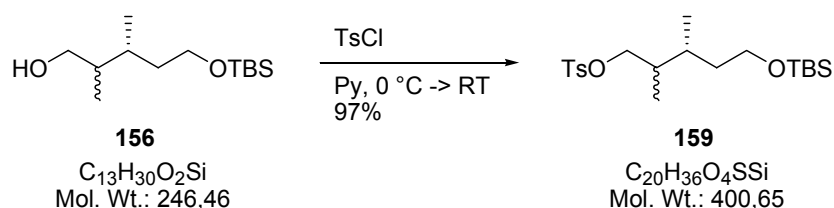
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 3.72-3.66 (m, 2H), 3.57-3.42 (m, 2H), 1.89 (br s, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.22 (dddd, $J = 13.7, 8.9, 6.1, 4.8$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.05 (s, 6H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ 66.0, 62.0, 40.3, 34.9, 30.4, 25.9 (3C), 18.3, 17.5, 12.7, -5.35, -5.37.

Darstellung von Tosylat 159



Eine Lösung des Alkohols **156** (6.31 g, 25.6 mmol) in Pyridin (50 mL) wurde bei 0 °C mit einer Lösung von *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (14.6 g, 76.8 mmol) in Pyridin (20 mL) versetzt und unter langsamem Auftauen auf Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Wasser (40 mL) wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander je zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumcarbonatlösung (je 30 mL), Salzsäure (2 M, je 30 mL) und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (je 30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 8:1) ergab das gewünschte Tosylat **159** als farbloses Öl (9.95 g, 24.8 mmol, 97%).

Das aus der vorhergehenden Reaktion erhaltene Diastereomergemisch blieb erhalten. Haupt- und Minderdiastereoisomer wurden nicht getrennt. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Auf die Bestimmung des Drehwerts wurde an dieser Stelle verzichtet. Das Massenspektrum wurde von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

$R_f = 0.64$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

MS (EI)

m/z 401 (26), 400 (2), 271 (34), 247 (42), 229 (100), 213 (6), 165 (31), 149 (53), 115 (34), 97 (75), 75 (66);

HRMS (EI, $C_{20}H_{37}O_4SSi$ $[M+H]^+$) berechnet: 401.2182; gefunden: 401.2181;

Hauptdiastereoisomer:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 3.98-3.81 (m, 2H), 3.64-3.49 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.30 (dddd, $J = 13.2, 8.6, 7.0, 5.9$ Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.02 (s, 6H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ 144.6, 133.1, 129.8 (2C), 127.9 (2C), 73.7, 61.2, 37.3, 36.5, 29.9, 25.9 (3C), 21.6, 18.2, 14.2, 11.3, -5.36, -5.39;

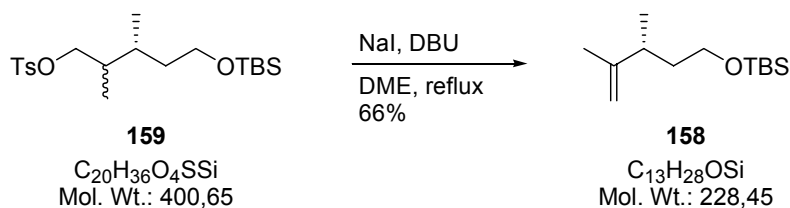
Minderdiastereoisomer:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 3.98-3.81 (m, 2H), 3.64-3.49 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.21 (dddd, $J = 13.1, 9.6, 7.1, 5.7$ Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.02 (s, 6H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ 144.6, 133.1, 129.8 (2C), 127.8 (2C), 73.4, 61.3, 37.5, 35.7, 31.0, 25.9 (3C), 21.6, 18.3, 16.6, 13.5, -5.37, -5.39.

Darstellung von Olefin 158

Einer Lösung des Tosylats **159** (2.12 g, 5.29 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (50 mL) wurde portionsweise Natriumiodid (1.98 g, 13.2 mmol) zugegeben. Anschließend wurde 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en zugetropft und danach zum Rückfluss erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde für 3.5 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit *tert*-Butylmethylether (30 mL) verdünnt. Die Mischung wurde nacheinander je zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (je 15 mL), Salzsäure (2 M, je 10 mL) und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (je 15 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und anschließend der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan), wobei das Olefin **158** als leichtbewegliche, farblose Flüssigkeit erhalten wurde (800 mg, 3.50 mmol, 66%).

$R_f = 0.77$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1)

$[\alpha]_D^{23} -1.0$ (c 1.23, CHCl_3);

GC $t_R = 7.1$ min;

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

δ 4.68-4.67 (m, 2H), 3.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.30 (p sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.66 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.62 (ddt, $J = 13.5, 7.8, 6.6$ Hz, 1H), 1.49 (ddt, $J = 13.5, 6.9, 6.8$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 149.7, 109.4, 61.5, 37.9, 37.5, 26.0 (3C), 19.7, 19.0, 18.3, -5.29, -5.31;

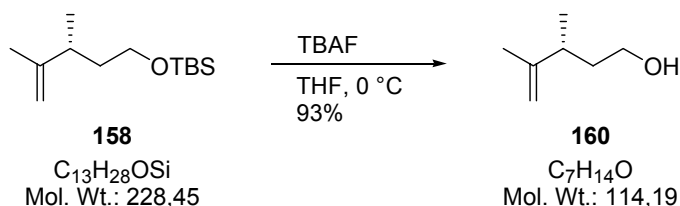
IR (GG/ATR)

ν 3073 (w), 2957 (m), 2930 (m), 2858 (m), 1645 (w), 1462 (m), 1254 (m), 1101 (s), 1005 (w), 889 (s), 833 (s), 773 (s);

MS (EI)

m/z 228 (3), 171 (46), 141 (21), 123 (26), 111 (46), 97 (100), 83 (64), 69 (77), 57 (95);

HRMS (EI, $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{OSi}$ [$M - t\text{-Bu}$] $^+$) berechnet: 171.1205; gefunden: 171.1212.

Darstellung von Alkohol 160

Eine Lösung von Silylether **158** (260 mg, 1.14 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) wurde bei 0 °C mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 1.7 mL, 1.7 mmol) versetzt und bei dieser Temperatur für vier Stunden gerührt. Dann wurde mit Wasser (2 mL) verdünnt und die Mischung viermal mit Diethylether (je 5 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel sehr vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt (>600 mbar, Wasserbad 30 °C). Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan/Diethylether 10:1 → 3:1), wobei der Alkohol **160** als farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit erhalten wurde. Aufgrund des niedrigen Siedepunktes konnte das Produkt nicht vollständig von Diethylether befreit werden, die Ausbeute wurde mit Hilfe der Integrale im ¹H-NMR-Spektrum bestimmt (121 mg, 1.06 mmol, 93%).

$R_f = 0.35$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1);

$[\alpha]_D^{23} -1.9$ (*c* 1.80, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

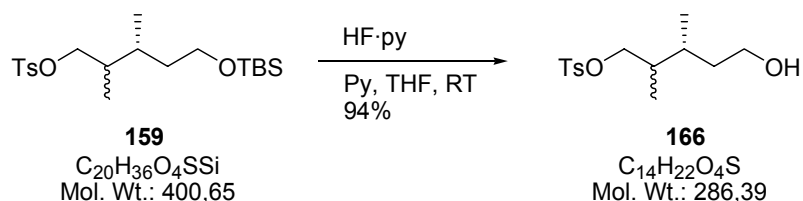
δ 4.72 (dq, *J* = 3.0, 0.8 Hz, 1H), 4.69 (dq, *J* = 2.1, 1.5 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.66 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 3H), 1.65 (ddt, *J* = 13.7, 8.3, 6.5 Hz, 1H), 1.54 (ddt, *J* = 13.7, 6.1, 6.8 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 149.9, 109.8, 61.4, 38.1, 37.5, 19.7, 18.7;

MS nicht messbar.

7.3.2 Experimente zur Synthese des C14-C19-Fragments

Darstellung von Alkohol 166

Zu einer Lösung des Silylethers **159** (8.00 g, 20.0 mmol) in Tetrahydrofuran (40 mL) und Pyridin (11.4 mL) wurde bei Raumtemperatur Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex (70% Fluorwasserstoff, 30% Pyridin, 5.2 mL, 0.20 mol) gegeben. Nach 14 Stunden Rührens wurde vorsichtig gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (100 mL) zugegeben, bis ein pH-Wert von 7 eingestellt war. Die Mischung wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 70 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (40 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1) lieferte Alkohol **166** als farbloses Öl (5.40 g, 18.9 mmol, 94%).

Das aus der vorhergehenden Reaktion erhaltene Diastereomergemisch blieb erhalten. Haupt- und Minderdiastereoisomer wurden nicht getrennt. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Auf die Bestimmung des Drehwerts wurde an dieser Stelle verzichtet. Das Massenspektrum wurde von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

$R_f = 0.28$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

MS (EI)

m/z 287 (29), 286 (3), 243 (7), 173 (71), 155 (68), 139 (16), 131 (21), 115 (73), 107 (66), 91 (100), 65 (86);

HRMS (EI, $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}$ [$M+H$] $^+$) berechnet: 287.1317; gefunden: 287.1314;

Hauptdiastereoisomer:

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

δ 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.90 (dd, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.68-3.51 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 1H); 1.36 (dddd, $J = 13.5, 8.7, 7.2, 6.0$ Hz, 1H), 0.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 144.7, 132.9, 129.8 (2C), 127.8 (2C), 73.6, 60.8, 37.2, 36.5, 29.6, 21.6, 14.0, 11.2;

Minderdiastereoisomer:

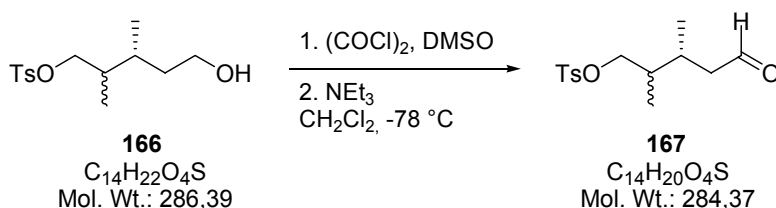
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.96 (dd, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.68-3.51 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.26 (dddd, $J = 13.5, 9.9, 7.0, 5.1$ Hz, 1H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 144.7, 132.9, 129.8 (2C), 127.8 (2C), 73.1, 60.9, 37.4, 35.3, 30.7, 21.6, 16.5, 13.1.

Darstellung von Aldehyd 167



Eine Lösung von Oxalylchlorid (2.30 mL, 26.4 mmol) in Dichlormethan (50 mL) wurde bei -78°C mit Dimethylsulfoxid (2.50 mL, 35.3 mmol) versetzt und die Mischung bei dieser Temperatur für 45 Minuten gerührt. Danach wurde Alkohol **166** (5.05 g, 17.6 mmol), gelöst in Dichlormethan (40 mL), zugegeben und für weitere 1.5 Stunden gerührt, bevor Triethylamin (12.3 mL, 88.2 mmol) zugetropft wurde. Unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde eine weitere Stunde gerührt, bevor mit Wasser (100 mL) verdünnt wurde. Die Mischung wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 70 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aldehyd **167** wurde als gelbliches Öl erhalten, das in ausreichender Reinheit vorlag, um in der nächsten Reaktion eingesetzt zu werden.

Das aus der vorhergehenden Reaktion erhaltene Diastereomergemisch blieb erhalten. Haupt- und Minderdiastereoisomer wurden nicht getrennt. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Auf die Bestimmung des Drehwerts wurde an dieser Stelle verzichtet. Das Massenspektrum wurde von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

$R_f = 0.22$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

HRMS (ESI, $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SNa}$ [$M+\text{Na}+\text{MeCN}$] $^+$) berechnet: 348.1245; gefunden: 348.1248;

Hauptdiastereoisomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 9.67 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.90-3.87 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39-2.12 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 201.7, 144.8, 132.8, 129.8 (2C), 127.8 (2C), 72.8, 48.6, 36.5, 28.1, 21.6, 14.6, 11.5;

Minderdiastereoisomer:

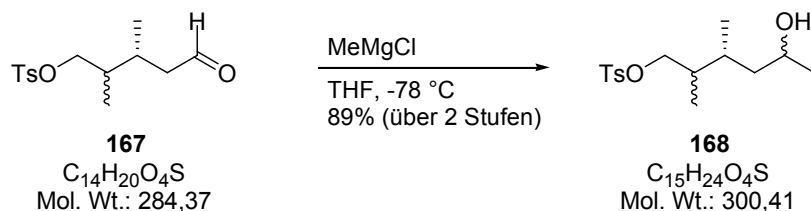
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 9.66 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.93-3.84 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39-2.12 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 201.9, 144.9, 132.8, 129.9 (2C), 127.8 (2C), 72.5, 47.1, 37.1, 29.0, 21.6, 17.2, 13.3.

Darstellung von Alkohol 168



Zu einer Lösung von Methylmagnesiumchlorid (22% in Tetrahydrofuran, 30.8 mL, 88.0 mmol) in Tetrahydrofuran (50 mL) wurde bei -78 °C eine Lösung von Aldehyd **167** (5.00 g, 17.6 mmol) in Tetrahydrofuran (40 mL) getropft. Während langsamem Erwärmen auf -50 °C wurde 3.5 Stunden gerührt. Anschließend wurde gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung (60 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1) lieferte den gewünschten sekundären Alkohol **168** als hellgelbes Öl (4.69 g, 15.6 mmol, 89% über zwei Stufen).

Es lag eine Mischung von vier Diastereomeren vor, die nicht aufgetrennt wurde. Das ¹H-NMR-Spektrum wird für alle Diastereomeren gemeinsam beschrieben, für das ¹³C-NMR-Spektrum werden die vier Signalsätze getrennt voneinander angegeben. Auf die Bestimmung

des Drehwerts wurde an dieser Stelle verzichtet. Das Massenspektrum wurde von der Mischung der Verbindungen gemessen.

$R_f = 0.40$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

MS (EI)

m/z 301 (33), 300 (0.5), 283 (26), 173 (86), 155 (78), 139 (11), 129 (64), 111 (100), 91 (96), 84 (86), 69 (83);

HRMS (EI, $C_{15}H_{25}O_4S$ [$M+H$]⁺) berechnet: 301.1474; gefunden: 301.1471.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Mischung von vier Diastereomeren)

δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 4.01-3.77 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.93-1.59 (m, 3H), 1.39-1.07 (m, 5H), 0.86-0.71 (m, 6H);

Diastereoisomer 1:

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 144.7, 133.0, 129.8 (2C), 127.9 (2C), 73.6, 65.6, 44.0, 37.0, 29.7, 24.4, 21.6, 14.0, 11.4;

Diastereoisomer 2:

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 144.7, 133.0, 129.8 (2C), 127.8 (2C), 73.7, 66.0, 43.9, 35.9, 29.8, 23.6, 21.6, 14.4, 10.9;

Diastereoisomer 3:

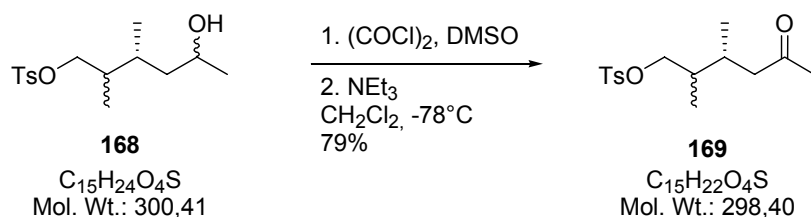
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 144.7, 133.0, 129.8 (2C), 127.8 (2C), 72.9, 66.6, 42.1, 37.2, 31.5, 23.3, 21.6, 16.9, 13.4;

Diastereoisomer 4:

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 144.7, 133.0, 129.8 (2C), 127.9 (2C), 73.1, 65.5, 42.0, 37.7, 30.4, 24.6, 21.6, 16.4, 13.0;

Darstellung von Methylketon 169

Eine Lösung von Oxalylchlorid (1.90 mL, 22.2 mmol) in Dichlormethan (40 mL) wurde bei -78°C mit Dimethylsulfoxid (2.10 mL, 29.6 mmol) versetzt. Die Mischung wurde bei dieser Temperatur für 1.5 Stunden gerührt, bevor der sekundäre Alkohol **168** (4.45 g, 14.8 mmol), gelöst in Dichlormethan (35 mL), zugetropft wurde. Nach weiteren 1.5 Stunden Rührens bei -78°C wurde mit Triethylamin (10.3 mL, 74.1 mmol) versetzt. Nachdem die Mischung während 45 Minuten langsam auf Raumtemperatur erwärmt worden war, wurde mit Wasser (50 mL) verdünnt. Es wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1) lieferte das gewünschte Methylketon **169** als gelbes Öl (3.48 g, 11.7 mmol, 79%). Das Produkt ist bei Raumtemperatur nicht stabil und wurde unter Schutzgas bei -25°C aufbewahrt.

Das aus der Darstellung von Ester **155** ursprünglich vorhandene Diastereomergemisch blieb erhalten. Haupt- und Minderdiastereoisomer wurden nicht getrennt. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Auf die Bestimmung des Drehwerts wurde verzichtet. Das Massenspektrum wurde von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

$R_f = 0.50$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1);

HRMS (ESI, $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$) berechnet: 299.1317; gefunden: 299.1312;

Hauptdiastereoisomer:

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

δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 9.7, 6.5$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41-2.20 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 207.9, 144.7, 132.9, 129.8 (2C), 127.8 (2C), 73.2, 48.4, 36.4, 30.3, 29.5, 21.6, 14.7, 11.7;

Minderdiastereoisomer:

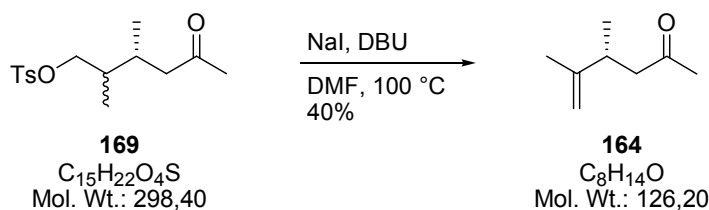
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 9.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 9.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41-2.20 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 208.1, 144.8, 132.8, 129.8 (2C), 127.8 (2C), 72.7, 47.0, 36.9, 30.3, 30.2, 21.6, 16.7, 13.5.

Darstellung von Olefin 164



Eine Lösung von Tosylat **169** (2.14 g, 7.17 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (70 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Natriumiodid (2.69 g, 17.9 mmol) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (5.40 mL, 35.9 mmol) versetzt. Dann wurde auf 100 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für 2.5 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit Diethylether (25 mL) und Wasser (10 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether (je 30 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen wurden nacheinander je zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (je 20 mL), Salzsäure (2 M, je 10 mL) und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (je 30 mL) gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde sehr vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt (>550 mbar, Wasserbad 30 °C) und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Pentan/Diethylether 10:1), wobei das Olefin **164** als farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit erhalten wurde. Das Produkt konnte nicht vollständig von Diethylether befreit werden, die Bestimmung der Ausbeute erfolgte über die Integrale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (430 mg, 3.41 mmol, 40%).

$R_f = 0.54$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1)

$[\alpha]_D^{23} +13.7$ (c 0.68, CHCl_3);

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

δ 4.65 (s, 2H), 2.64 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 15.9, 8.0$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 208.0, 148.8, 109.4, 49.3, 36.5, 30.1, 19.8, 19.4;

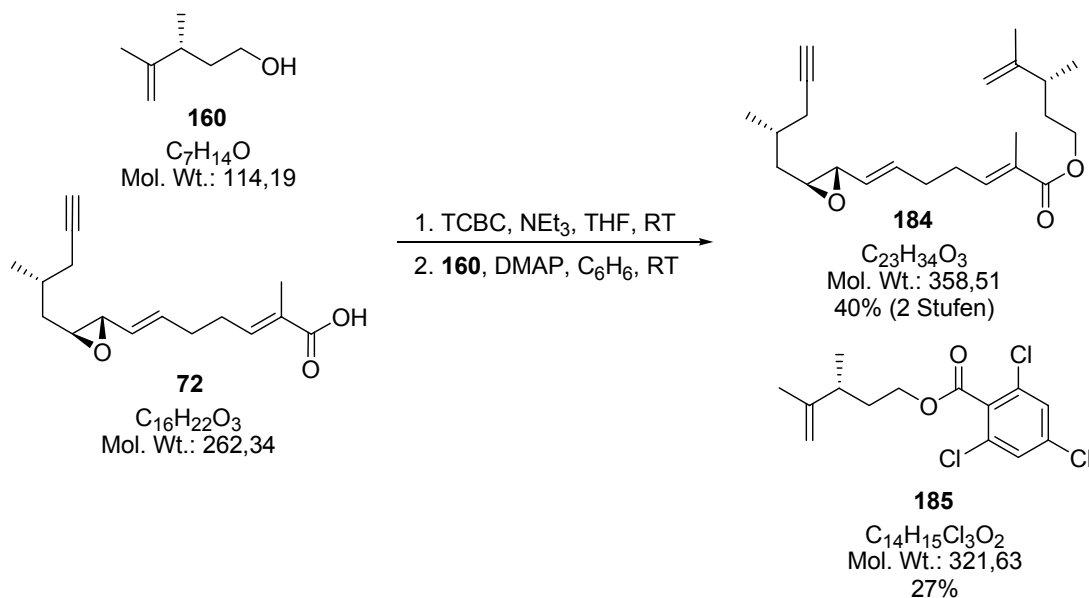
MS (EI)

m/z 126 (15), 111 (79), 83 (99), 69 (67), 55 (100);

HRMS (EI, C₈H₁₄O [M]⁺) berechnet: 126.1045; gefunden: 126.1045.

7.4 Experimente zur Darstellung des 1,3-Dien-Systems

Darstellung von Ester 184



Eine Lösung der Carbonsäure **72** (42 mg, 0.16 mmol) in Tetrahydrofuran (2 mL) wurde bei Raumtemperatur mit 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (25 μ L, 39 mg, 0.16 mmol) und Triethylamin (22 μ L, 16 mg, 0.16 mmol) versetzt und für 1.5 Stunden gerührt. Dann wurde das Tetrahydrofuran durch Anlegen von Vakuum entfernt und der Rückstand in Benzol (1.5 mL) gelöst. In einem zweiten Gefäß wurde Alkohol **160** (18 mg, 0.16 mmol) in Benzol (1.5 mL) gelöst und mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (20 mg, 10 μ mol) versetzt. Diese Mischung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend innerhalb von fünf Minuten zu der ersten Lösung getropft. Nach 21 Stunden Rührens bei Raumtemperatur wurde mit *tert*-Butylmethylether (2 mL) verdünnt und nacheinander je zweimal mit Salzsäure (0.5 M, je 3 mL), Wasser (je 3 mL) und gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (je 3 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 15:1) lieferte den Ester **184** als farbloses Öl (23 mg, 64 μ mol, 40% über zwei Stufen). Als Nebenprodukt wurde Ester **185** isoliert (14 mg, 43 μ mol, 27%).

Im Hauptprodukt blieb das aus der vorhergehenden Reaktion erhaltene Diastereomergemisch erhalten. Haupt- und Minderdiastereoisomer konnten chromatographisch nicht getrennt werden. Die doppelten Signalsätze in den NMR-Spektren werden hier getrennt voneinander beschrieben. Auf die Bestimmung des Drehwerts wurde an

dieser Stelle verzichtet. Das Massenspektrum wurde von der Mischung der beiden Verbindungen gemessen.

Hauptprodukt 184:

$R_f = 0.51$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1);

HRMS (ESI, $C_{23}H_{34}O_3Na$ [$M+Na$] $^+$) berechnet: 381.2406; gefunden: 381.2408;

Hauptdiastereoisomer:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 6.73 (tq, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.90 (dt, $J = 15.3, 6.3$ Hz, 1H), 5.25 (ddt, $J = 15.3, 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.71 (p d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.08 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J = 6.6, 5.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.35-2.13 (m, 7H), 2.00 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.84 (dt, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.67 (p t, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.51 (ddd, $J = 13.9, 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ 168.1, 148.8, 140.7, 135.0, 128.4, 128.3, 110.1, 82.5, 69.6, 63.1, 58.8, 58.7, 38.1, 38.0, 33.5, 31.2, 30.4, 28.0, 26.0, 19.7, 19.3, 18.8, 12.4;

Minderdiastereoisomer:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 6.76 (tq, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.69 (dt, $J = 11.1, 7.0$ Hz, 1H), 5.11 (ddt, $J = 11.1, 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.71 (p d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.35 (ddd, $J = 8.9, 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.41-2.13 (m, 7H), 2.00 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.86 (dt, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.67 (p t, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.51 (ddd, $J = 13.6, 8.3, 5.3$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ 168.0, 148.8, 140.5, 134.8, 128.6, 128.0, 110.1, 82.5, 69.7, 63.2, 58.5, 54.4, 38.1, 37.9, 33.5, 30.6, 30.5, 28.7, 26.7, 19.8, 19.3, 18.8, 12.5;

Nebenprodukt 185:

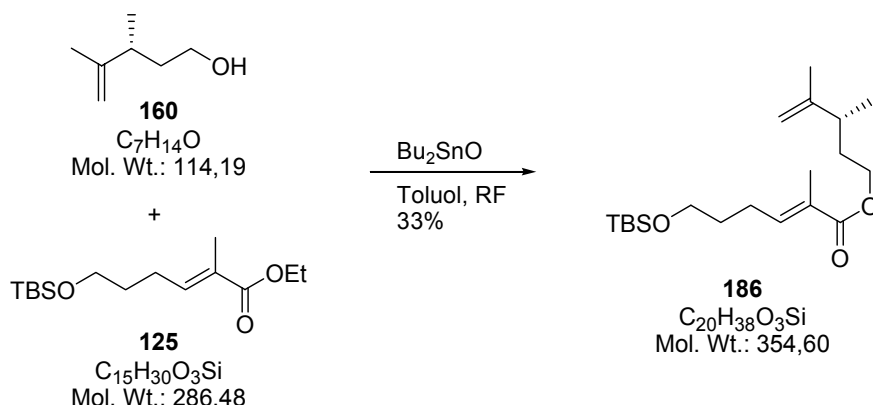
$R_f = 0.65$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 7.35 (s, 2H), 4.76-4.75 (m, 2H), 4.37 (ddd, $J = 10.9, 6.7, 6.4$ Hz, 1H), 4.32 (dp t, $J = 10.9, 7.0$ Hz, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.85 (dddd, $J = 14.1, 8.1, 6.7, 6.0$ Hz, 1H), 1.75 (dp td, $J = 14.1, 7.1, 6.3$ Hz, 1H), 1.69 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ 164.1, 148.4, 136.0, 132.6 (2C), 132.4, 128.0 (2C), 110.6, 65.1, 37.7, 33.2, 19.5, 18.7.

Darstellung von Ester **186**

Eine Lösung von Ethylester **125** (64.0 mg, 223 μmol) und Alkohol **160** (38.0 mg, 335 μmol) in Toluol (2 mL) wurde mit Dibutylzinnoxid (11 mg, 45 μmol) versetzt und anschließend zum Rückfluss erhitzt. Nach 70 Stunden Rührens unter Rückfluss wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (3 mL) zugegeben. Es wurde fünfmal mit Essigsäureethylester (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 10:1) wurde das Produkt **186** als farbloses Öl erhalten (26 mg, 73 μmol , 33%).

$R_f = 0.61$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 4:1);

$[\alpha]_D^{23} = -2.9$ (c 2.20, $CHCl_3$);

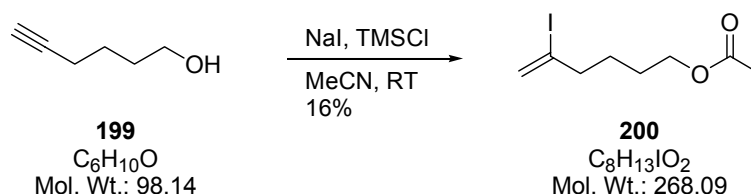
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 6.75 (tq, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.72-4.69 (m, 2H), 4.12 (ddd, $J = 10.9, 7.2, 6.1$ Hz, 1H), 4.06 (dt, $J = 10.9, 7.0$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.24 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.83 (td, $J = 1.2, 1.1$ Hz, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.68 (t, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.67-1.61 (m, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ 168.2, 148.8, 141.8, 128.0, 110.1, 63.0, 62.3, 38.0, 33.6, 31.6, 25.9, 25.1, 19.7, 18.8, 18.3, 12.3, -5.3;

HRMS (ESI, $C_{20}H_{39}O_3Si$ [$M+H$] $^+$) berechnet: 355.2668; gefunden: 355.2662.

Darstellung von Iodid 200

Eine Lösung von Natriumiodid (2.07 g, 13.8 mmol) in Acetonitril (30 mL) wurde mit Trimethylsilylchlorid (1.76 mL, 13.8 mmol) und Wasser (0.12 mL, 6.9 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur für 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde 5-Hexin-1-ol (**199**) (0.50 mL, 4.6 mmol) zugegeben und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung (je 15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 10:1) lieferte das Iodid **200** als gelbe Flüssigkeit (197 mg, 0.735 mmol, 16%). Das Produkt ist äußerst instabil gegenüber Säuren und zersetzt sich bei Raumtemperatur langsam. Daher erfolgte die Lagerung unter Argon bei -25 °C.

$R_f = 0.73$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6)

δ 6.15 (p q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.72 (dt, $J = 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.45 (tdd, $J = 7.1, 1.4, 0.7$ Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.64-1.56 (m, 4H);

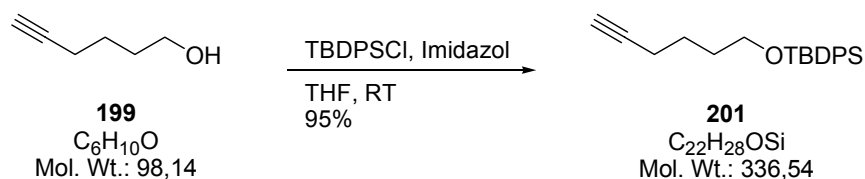
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6)

δ 170.9, 126.7, 112.8, 64.3, 45.3, 27.8, 26.2, 20.8;

MS (EI)

m/z 269 (27), 268 (0.1), 209 (100), 181 (46), 128 (19), 99 (31), 82 (91), 67 (55);

HRMS (EI, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{I} [M-\text{CH}_3\text{COO}]^+$) berechnet: 208.9827; gefunden: 208.9826.

Darstellung von Silylether 201

Eine Lösung von 5-Hexin-1-ol (**199**) (0.28 mL, 2.6 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Imidazol (0.64 g, 9.4 mmol) und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (0.96 mL, 3.8 mmol) versetzt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Die Mischung wurde für 19 Stunden gerührt, über etwas Kieselgel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:0 → 10:1) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten (817 mg, 2.43 mmol, 95%).

$R_f = 0.78$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1)

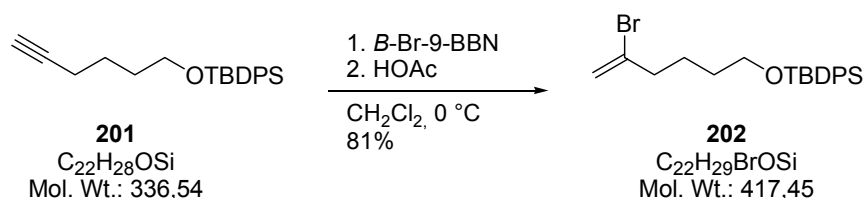
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.71-7.68 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 3.71 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.22 (dt, $J = 6.9, 2.6$ Hz, 2H), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.08 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 135.5 (4C), 134.0 (2C), 129.5 (2C), 127.6 (4C), 84.5, 68.3, 63.3, 31.5, 26.8 (3C), 24.9, 19.2, 18.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[149]

Darstellung von Vinylbromid 202

Zu einer Lösung von *B*-Brom-9-borabicyclononan (Überschuss, ~2 mmol) in Dichlormethan (8 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von Alkin **201** (164 mg, 0.487 mmol) in Dichlormethan (2 mL) gegeben und bei dieser Temperatur für 2.5 Stunden gerührt. Dann wurde Eisessig (400 μL , 409 mg, 6.81 mmol) zugetropft und weitere 45 Minuten gerührt. Nach Zugabe von

Natronlauge (1 M, 10 mL) und Wasserstoffperoxid (30% in Wasser, 0.3 mL) wurde innerhalb von 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde viermal mit *n*-Hexan (je 10 mL) extrahiert, die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 20:1) wurde das Vinylbromid **202** als farbloses Öl erhalten (164 mg, 0.393 mmol, 81%).

$R_f = 0.60$ (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 10:1)

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

δ 7.71-7.68 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 5.54 (p q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.43 (td, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 2H), 1.72-1.55 (m, 4H), 1.08 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

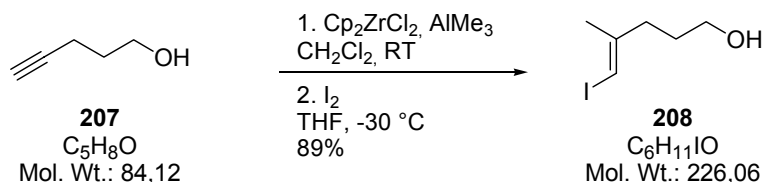
δ 135.6 (4C), 134.6, 134.0 (2C), 129.5 (2C), 127.6 (4C), 116.4, 63.4, 41.0, 31.2, 26.9 (3C), 24.2, 19.2.

MS (EI)

m/z 361 (33), 359 (32), 263 (55), 261 (54), 201 (100), 199 (84), 181 (55), 81 (86);

HRMS (EI, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrOSi}$ [$M - t\text{-Bu}$] $^+$) berechnet: 359.0467; gefunden: 359.0466.

Darstellung von Iodid 208



Zu einer Lösung von Zirconocendichlorid (340 mg, 1.16 mmol) in Dichlormethan (8 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von Trimethylaluminium (2 M in Heptan, 5.3 mL, 10.6 mmol) zugetropft. Nachdem während 45 Minuten Rührens langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde, erfolgte die Zugabe von 4-Pentin-1-ol (0.330 mL, 3.52 mmol), gelöst in Dichlormethan (2 mL). Es wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -30 °C abgekühlt. Eine Lösung von Iod (1.34 g, 5.28 mmol) in Tetrahydrofuran (6 mL) wurde innerhalb von 20 Minuten vorsichtig zugetropft. Dann wurde während zwei Stunden Rührens auf 0 °C erwärmt und nach Entfernung des Kältebads noch weitere 30 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde vorsichtig mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) versetzt. Durch Zugabe von Salzsäure (2 M, 5 mL) wurden ausgefallene Aluminiumsalze in Lösung gebracht. Anschließend wurde zweimal mit *tert*-Butylmethylether (je 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (je 15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter

vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 10:1 → 2:1) lieferte das Iodid **208** als gelbe Flüssigkeit (708 mg, 3.13 mmol, 89%). Das Produkt ist instabil gegenüber Säuren und zersetzt sich bei Raumtemperatur langsam. Daher erfolgte die Lagerung bei -25 °C.

$R_f = 0.23$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6)

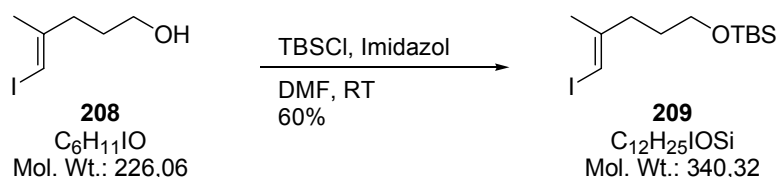
δ 6.00-5.99 (m, 1H), 3.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.20 (br s, 1H), 2.32 (dt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.64 (tt, $J = 7.7, 6.4$ Hz, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6)

δ 148.9, 75.0, 61.5, 36.4, 31.7, 24.0;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[136]

Darstellung von Silylether 209



Eine Lösung des Alkohols **208** (300 mg, 1.33 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (5 mL) wurde bei Raumtemperatur mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (240 mg, 1.59 mmol) und Imidazol (226 mg, 3.32 mmol) versetzt und für sieben Stunden gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (5 mL) versetzt und die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether (je 10 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 1:0 → 10:1) lieferte den Silylether **209** als hellgelbes Öl (270 mg, 0.793 mmol, 60%).

$R_f = 0.78$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6)

δ 6.00-5.99 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.33 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.66 (tt, $J = 7.5, 6.1$ Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);

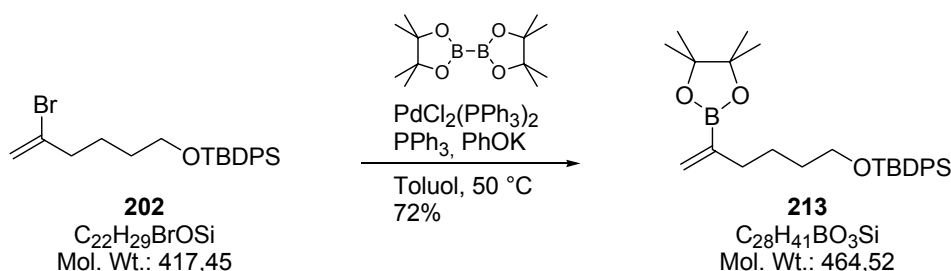
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6)

δ 148.7, 75.1, 62.6, 36.3, 31.5, 26.3 (3C), 24.0, 18.8, -5.2 (2C);

MS (EI)

m/z 325 (7), 283 (100), 255 (54), 185 (80), 155 (62), 141 (26), 125 (35), 89 (53), 75 (98).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[136]

Darstellung von Boronsäureester 213

Zu einer Suspension von Bis-pinacolato-diboron (59.0 mg, 232 μ mol), Bis-(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (4.7 mg, 6.7 μ mol), Triphenylphosphin (3.4 mg, 13 μ mol) und Kaliumphenolat (42.0 mg, 316 μ mol) in Toluol (0.7 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Vinylbromids **202** (88.0 mg, 211 μ mol) in Toluol (0.8 mL) getropft und danach auf 50 °C erwärmt. Nach 6.5 Stunden Rührens wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und Wasser (2 mL) zugegeben. Das Gemisch wurde viermal mit *n*-Hexan (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (je 5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 10:1) aufgereinigt, wobei der Boronsäureester **213** als farbloses Öl erhalten wurde (71.0 mg, 153 μ mol, 71%).

$R_f = 0.58$ (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 5:1)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 7.69-7.66 (m, 4H), 7.44-7.35 (m, 6H), 5.77 (p d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.59-5.58 (m, 1H), 3.66 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.26 (s, 12H), 1.05 (s, 9H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ 135.6 (4C), 134.2 (2C), 129.4 (2C), 128.9, 127.5 (4C), 83.3 (2C), 63.9, 35.1, 32.3, 26.9 (3C), 25.5, 24.7 (4C), 19.2;

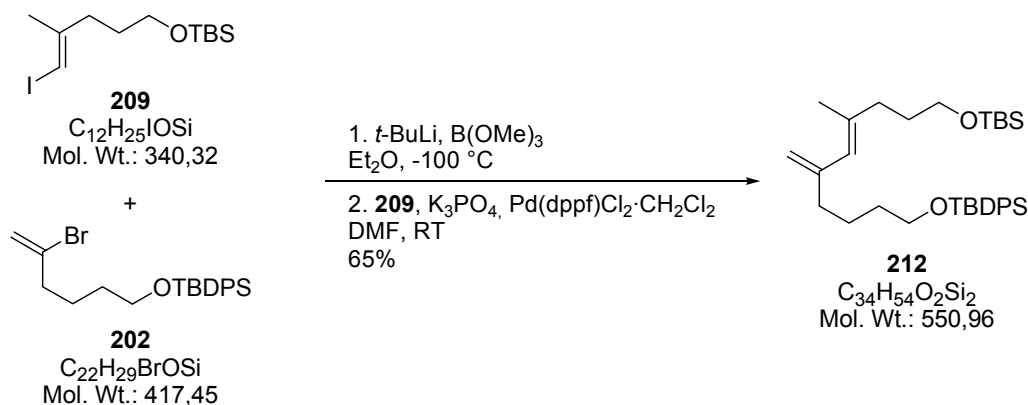
Das Signal des dem Boratom benachbarten Kohlenstoffatoms ist im Spektrum nicht erkennbar.

MS (EI)

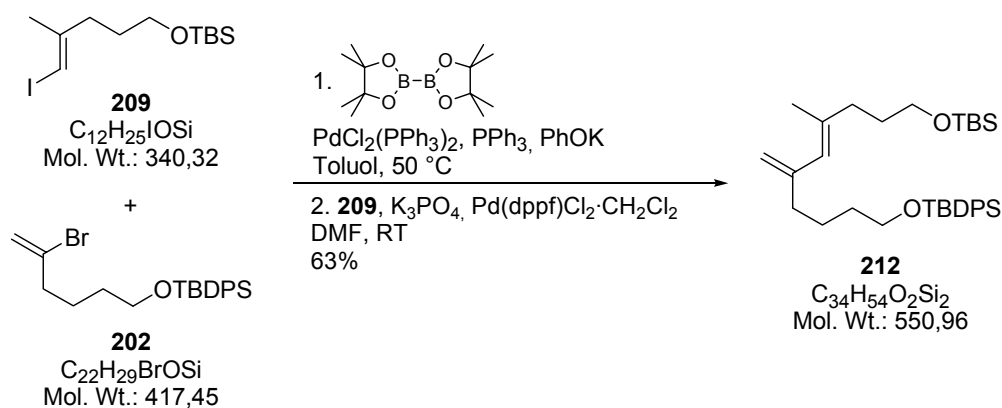
m/z 464 (0.1), 407 (28), 349 (5), 307 (100), 289 (28), 225 (60), 199 (88), 185 (42), 161 (29), 135 (43), 123 (49), 81 (58);

HRMS (EI, $C_{24}H_{32}BO_3Si$ [$M - t-Bu$] $^+$) berechnet: 407.2214; gefunden: 407.2214.

Darstellung von Dien 212



Eine Lösung von Vinylbromid **202** (43.0 mg, 103 μmol) in Diethylether (1.0 mL) wurde bei $-100\text{ }^\circ C$ mit einer Lösung von *tert*-Butyllithium (1.55 M in Pentan, 0.170 mL, 258 μmol) versetzt und unter Aufwärmen auf $-80\text{ }^\circ C$ für zehn Minuten gerührt. Nach Zugabe von Trimethylborat (15 μL , 14 mg, 0.13 mmol) wurde während 45 Minuten Rührens auf $-30\text{ }^\circ C$ erwärmt, dann nach Entfernung des Kältebads noch weitere 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-dichlorid-Dichlormethan-Komplex (8.4 mg, 10 μmol) und Kaliumphosphat-Monohydrat (71.0 mg, 309 μmol), sowie eine Lösung des Vinyljodids **209** (35.0 mg, 103 μmol) in *N,N*-Dimethylformamid (0.5 mL) zugegeben. Diese Mischung wurde bei Raumtemperatur für 11.5 Stunden gerührt, dann mit Wasser (2 mL) versetzt und viermal mit *n*-Hexan (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 1:0 \rightarrow 20:1) wurde Dien **212** als gelbes Öl erhalten (37 mg, 67 μmol , 65%).



Zu einer Suspension von Bis-pinacolato-diboron (31.0 mg, 121 μ mol), Bis-(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (4.6 mg, 6.6 μ mol), Triphenylphosphin (3.5 mg, 13 μ mol) und Kaliumphenolat (22.0 mg, 165 μ mol) in Toluol (1.0 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Vinylbromids **202** (46.0 mg, 110 μ mol) in Toluol (1.0 mL) getropft und danach auf 50 °C erwärmt. Nach fünf Stunden Rührens wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wurden [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-palladium(II)-dichlorid-Dichlormethan-Komplex (4.5 mg, 5.5 μ mol) und Kaliumphosphat-Monohydrat (76 mg, 331 μ mol), sowie eine Lösung des Vinyljodids **209** (38 mg, 110 μ mol) in *N,N*-Dimethylformamid (1.5 mL) zugegeben. Diese Mischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt, dann mit Wasser (2 mL) versetzt und fünfmal mit *n*-Hexan (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (je 5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 1:0 \rightarrow 10:1) wurde Dien **212** als gelbes Öl erhalten (38 mg, 69 μ mol, 63%).

$R_f = 0.55$ (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether 10:1)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 7.69-7.66 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 5.59-5.58 (m, 1H), 4.94 (dt, $J = 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.75 (dt, 1.2, 1.1 Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.09 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.66 (tt, $J = 7.7, 6.3$ Hz, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H);

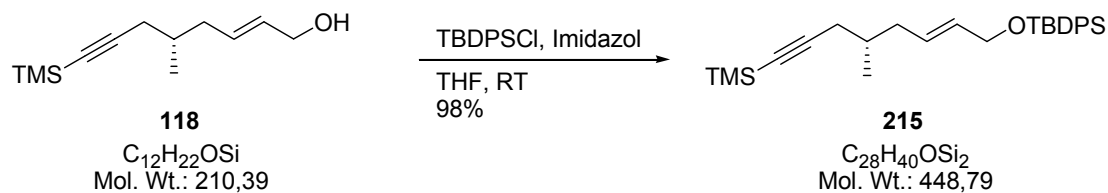
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ 146.2, 138.0, 135.6 (4C), 134.1 (2C), 129.5 (2C), 127.6 (4C), 125.9, 112.6, 63.8, 62.8, 37.4, 36.6, 32.1, 31.2, 26.9 (3C), 26.0 (3C), 24.5, 19.2, 18.4, 17.9, -5.3 (2C);

MS (EI)

m/z 493 (21), 426 (6), 357 (20), 337 (8), 313 (10), 281 (63), 199 (100), 183 (55), 163 (81), 135 (99), 121 (47), 107 (63), 93 (54), 81 (81);

HRMS (EI, $C_{30}H_{45}O_2Si_2 [M - t-Bu]^+$) berechnet: 493.2958; gefunden: 493.2958.

Darstellung von Silylether 215

Eine Lösung des Alkohols **118** (350 mg, 1.66 mmol) in Tetrahydrofuran (7 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Imidazol (283 mg, 4.16 mmol) und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (0.64 mL, 2.5 mmol) versetzt, wobei eine Trübung auftrat. Die Mischung wurde anschließend für 20 Stunden gerührt, dann über etwas Kieselgel abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:0 → 40:1) lieferte Silylether **215** als farbloses Öl (730 mg, 1.63 mmol, 98%).

$R_f = 0.68$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1);

$[\alpha]_D^{23} = +5.6$ (*c* 2.60, CHCl_3);

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

δ 7.72-7.69 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 6H), 5.68-5.55 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.21 (dd, $J = 17.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.14 (p quin, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 17.0, 6.7$ Hz, 1H), 1.98 (p quin, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.73 (p sext, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.17 (s, 9H);

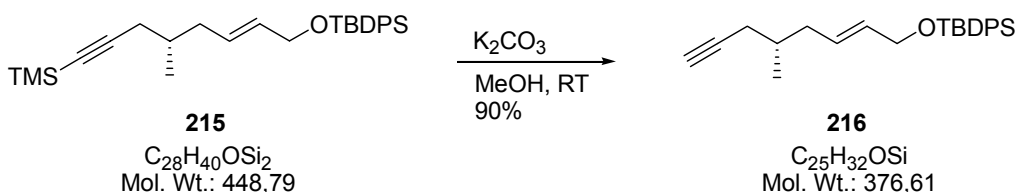
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 135.5 (4C), 133.9 (2C), 130.7, 129.6 (2C), 128.8, 127.6 (4C), 106.2, 85.5, 64.5, 38.6, 32.8, 26.8, 26.6 (3C), 19.22, 19.19, 0.19 (3C);

MS (EI)

m/z 448 (1), 391 (39), 317 (66), 271 (85), 241 (98), 199 (100), 135 (78), 73 (83);

HRMS (EI, $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{OSi}_2$ [$M - t\text{-Bu}$] $^+$) berechnet: 391.1913; gefunden: 391.1911.

Darstellung von Alkin 216

Eine Lösung von Trimethylsilyl-Alkin **215** (421 mg, 0.938 mmol) in Methanol (15 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Kaliumcarbonat (139 mg, 1.42 mmol) versetzt und für 22 Stunden gerührt. Anschließend wurde Salzsäure (2 M, 3 mL) zugegeben und die Mischung viermal mit *tert*-Butylmethylether (je 10 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 25:1) lieferte das entschützte Alkin **216** als farbloses Öl (320 mg, 0.850 mmol, 90%).

$R_f = 0.58$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 15:1);

$[\alpha]_D^{23} = +3.8$ (*c* 2.16, CHCl_3);

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

δ 7.72-7.70 (m, 4H), 7.46-7.38 (m, 6H), 5.69-5.57 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 2.19 (ddd, $J = 16.6, 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.07 (ddd, $J = 16.6, 6.8, 2.6$ Hz, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.98 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.75 (p sext, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.08 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 135.5 (4C), 133.9 (2C), 130.8, 129.6 (2C), 128.6, 127.6 (4C), 83.2, 69.2, 64.4, 38.5, 32.6, 26.8 (3C), 25.2, 19.2, 19.1;

MS (EI)

m/z 376 (0.5), 319 (37), 289 (18), 275 (11), 241 (78), 213 (74), 199 (100), 183 (63), 135 (49), 119 (36), 105 (47), 77 (55);

HRMS (EI, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{OSi}$ [$M - t\text{-Bu}$] $^+$) berechnet: 319.1518; gefunden: 319.1519.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] (a) F. E. Koehn, G. T. Carter, *Nature Reviews Drug Discovery* **2005**, *4*, 206; (b) H. Müller, O. Brackhagen, R. Brunne, T. Henkel, F. Reichel in *The Role of Natural Products in Drug Discovery*, (Hrsg.: J. Mulzer, R. Bohlmann), Springer-Verlag Berlin **2000**, 205; (c) S. Grabley, R. Thiericke, I. Sattler in *The Role of Natural Products in Drug Discovery*, (Hrsg.: J. Mulzer, R. Bohlmann), Springer-Verlag Berlin **2000**, 217.
- [2] T. Henkel, R. M. Brunne, H. Müller, F. Reichel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 688.
- [3] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.
- [4] (a) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46; (b) K. C. Nicolaou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7007.
- [5] (a) J. Kobayashi, M. Ishibashi, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1753; (b) Y. Shimizu, *Annu. Rev. Microbiol.* **1996**, *50*, 431.
- [6] (a) M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Heterocycles* **1997**, *44*, 543; (b) J. Kobayashi, M. Tsuda, *Phytochem. Rev.* **2005**, *3*, 267 ; (c) J. Kobayashi, K. Shimbo, T. Kubota, M. Tsuda, *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 337; (d) J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 225; (e) T. K. Chakraborty, S. Das, *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 131.
- [7] J. Kobayashi, M. Tsuda, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77.
- [8] Die abgedruckten Fotos sind urheberrechtlich geschützt. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Japan (alle Rechte vorbehalten).
Reprinted by permission of Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Japan (all rights reserved worldwide)
- [9] J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, T. Yamasu, T. Sasaki, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5755.
- [10] M. Tsuda, Y. Kariya, R. Iwamoto, E. Fukushi, J. Kawabata, J. Kobayashi, *Marine Drugs* **2005**, *3*, 1.
- [11] I. Bauer, L. Maranda, Y. Shimizu, R. W. Peterson, L. Cornell, J. R. Steiner, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2657.
- [12] M. Ishibashi, N. Yamaguchi, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 1455.
- [13] (a) M. Hiersemann, *Nachrichten aus der Chemie* **2006**, *54*, 534; (b) G. M. Nicholas, A. J. Phillips, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 79.
- [14] J. Kobayashi, H. Shigemori, M. Ishibashi, T. Yamasu, H. Hirota, T. Sasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5221.
- [15] J. Kobayashi, K. Shimbo, M. Sato, M. Shiro, M. Tsuda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2805.
- [16] J. Kobayashi, K. Shimbo, M. Sato, M. Tsuda, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6585.
- [17] M. Ishibashi, Y. Ohizumi, M. Hamashima, H. Nakamura, Y. Hirata, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1127.
- [18] J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1036.

- [19] M. Ishibashi, H. Ishiyama, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8241.
- [20] K. Shimbo, K. Nozawa, M. Tsuda, J. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5066–5071.
- [21] Abbildung entnommen aus: K. Shimbo, K. Nozawa, M. Tsuda, J. Kobayashi „Solution Conformations of Amphidinolide H“, *Bioorg. Med Chem* 2005, 13, 5066. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Japan (alle Rechte vorbehalten).
Reprinted by permission of Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Japan (all rights reserved worldwide)
- [22] Abbildung entnommen aus: K. Shimbo, K. Nozawa, M. Tsuda, J. Kobayashi „Solution Conformations of Amphidinolide H“, *Bioorg. Med Chem* 2005, 13, 5066. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Japan (alle Rechte vorbehalten).
Reprinted by permission of Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Japan (all rights reserved worldwide)
- [23] K. Matsunaga, K. Nakatani, M. Ishibashi, J. Kobayashi, Y. Ohizumi, *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, 1427, 24.
- [24] (a) I. Rayment, H. M. Holden, M. Whittaker, C. B. Yohn, M. Lorenz, K. C. Holmes, R. A. Millingan, *Science* **1993**, 261, 58; (b) I. Rayment, W. R. Rypniewski, K. Schmidt-Base, R. Smith, D. R. Tomchick, M. M. Benning, D. A. Winkelmann, G. Wesenberg, H. M. Holden, *Science* **1993**, 261, 50.
- [25] T. Usui, S. Kazami, N. Dohmae, Y. Mashimo, H. Kondo, M. Tsuda, A. G. Terasaki, K. Ohashi, J. Kobayashi, H. Osada, *Chem. Biol.* **2004**, 11, 1269.
- [26] S. Saito, J. Feng, A. Kira, J. Kobayashi, Y. Ohizumi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, 320, 961.
- [27] C. Ampe, J. Vandekerckhove in *Encyclopedia of Life Sciences*, John Wiley & Sons Chichester **2005**, <http://www.els.net> [doi: 10.1038/npg.els.0003945].
- [28] A. Lambrechts, M. van Troys, C. Ampe, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2004**, 36, 1890.
- [29] K.-S. Yeung, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4826.
- [30] Abbildung entnommen aus: T. Usui, S. Kazami, N. Dohmae, Y. Mashimo, H. Kondo, M. Tsuda, A. G. Terasaki, K. Ohashi, J. Kobayashi, H. Osada „Amphidinolide H, a Potent Cytotoxic Macrolide, Covalently Binds on Actin Subdomain 4 and Stabilizes Actin Filament“, *Chem. Biol.* 2004, 11, 1269. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Japan (alle Rechte vorbehalten).
Reprinted by permission of Masashi Tsuda, PhD, Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Japan (all rights reserved worldwide)
- [31] (a) M. Tsuda, T. Kubota, Y. Sakuma, J. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1366; (b) T. Kubota, M. Tsuda, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5975; (c) J. Kobayashi, M. Takahashi, M. Ishibashi, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 1639; (d) J. Kobayashi, T. Kubota, T. Endo, M. Tsuda, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 134; (e) M. Tsuda, N. Izui, M. Sato, J. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 976; (f) M. Tsuda, N. Izui, K. Shimbo, M. Sato, E. Fukushi, J. Kawabata, J. Kobayashi, *J. Org.*

- Chem.* **2003**, *68*, 9109; (g) M. Tsuda, N. Izui, K. Shimbo, M. Sato, E. Fukushi, J. Kawabata, K. Katsumata, T. Horiguchi, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5339.
- [32] M. Sato, K. Shimbo, M. Tsuda, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 503.
- [33] R. V. Snyder, P. D. L. Gibbs, A. Palacios, L. Abiy, R. Dickey, J. V. Lopez, K. S. Rein, *Marine Biotechnology* **2002**, *05*, 1.
- [34] S. J. O'Connor, P. G. Williard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4637.
- [35] (a) C. Aissa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15512; (b) D. R. Williams, K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765; (c) D. R. Williams, B. J. Myers, L. Mi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 945; (d) A. K. Ghosh, G. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3704; (e) E. A. Colby, K. C. O'Brien, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 998; (f) B. M. Trost, P. E. Harrington, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5028; (g) D. R. Williams, W. S. Kissel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11198; (h) A. Fürstner, C. Aissa, R. Riveiros, J. Ragot, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4958; (i) A. K. Ghosh, C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2374; (j) B. M. Trost, J. P. N. Papillon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13618; (k) O. Lepage, E. Kattinig, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970; (l) E. A. Colby, K. C. O'Brien, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4297; (m) B. M. Trost, S. T. Wroblewski, J. D. Chisholm, P. E. Harrington, M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13589; (n) B. M. Trost, P. E. Harrington, J. D. Chisholm, S. T. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13598; (o) B. M. Trost, J. P. N. Papillon, T. Nussbaumer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17921; (p) A. K. Ghosh, G. Gong, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1085; (q) A. Fürstner, E. Kattinig, O. Lepage, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, ASAP (*published on web 24.06.2006*).
- [36] T. K. Chakraborty, D. Thippeswamy, V. R. Suresh, S. Jayaprakash, *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 563.
- [37] T. K. Chakraborty, V. R. Suresh, *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 565.
- [38] (a) H. Ishiyama, T. Takemura, M. Tsuda, J. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1163; (b) H. Ishiyama, T. Takemura, M. Tsuda, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4583; (c) J. Kobayashi, A. Hatakeyama, M. Tsuda, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 697; (d) H. M. Eng, D. C. Myles, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2275; (e) D.-H. Lee, S.-W. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7909; (f) M. B. Cid, G. Pattenden, *Synlett* **1998**, 540; (g) K. Ohi, S. Nishiyama, *Synlett* **1999**, 573; (h) W. Zhang, R. G. Carter, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4209; (i) W. Zhang, R. G. Carter, A. F. T. Yokochi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2569; (j) D.-H. Lee, M.-D. Rho, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2573; (k) H. M. Eng, D. C. Myles, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2279; (l) D.-H. Lee, M.-D. Rho, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 386; (m) M. Tsuda, A. Hatakeyama, J. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 149; (n) T. K. Chakraborty, D. Thippeswamy, S. Jayaprakash, *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, *75*, 741.
- [39] T. K. Chakraborty, V. R. Suresh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9109.
- [40] T. K. Chakraborty, V. R. Suresh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7775.
- [41] K. Ohi, K. Shima, K. Hamada, Y. Saito, N. Yamada, S. Ohba, S. Nishiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2433.
- [42] T. K. Chakraborty, D. Thippeswamy, *Synlett* **1999**, 150.
- [43] K. Ohi, S. Nishiyama, *Synlett* **1999**, 571.

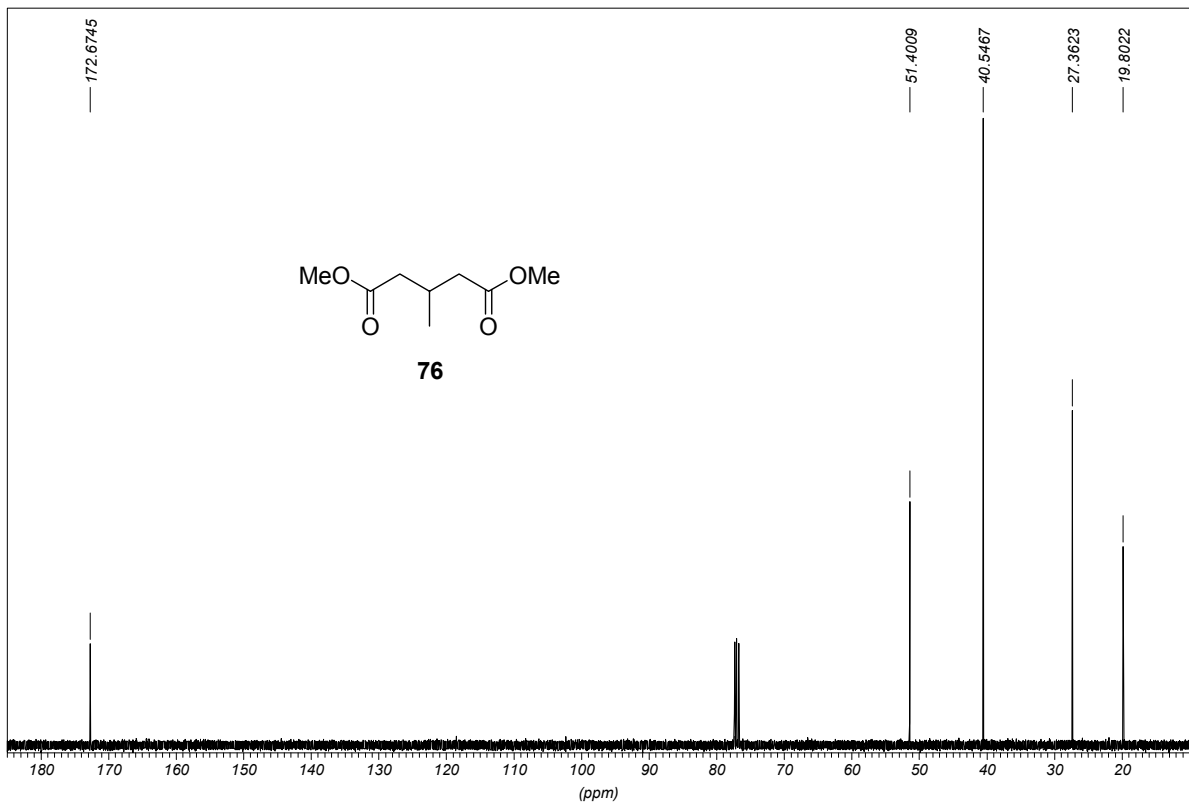
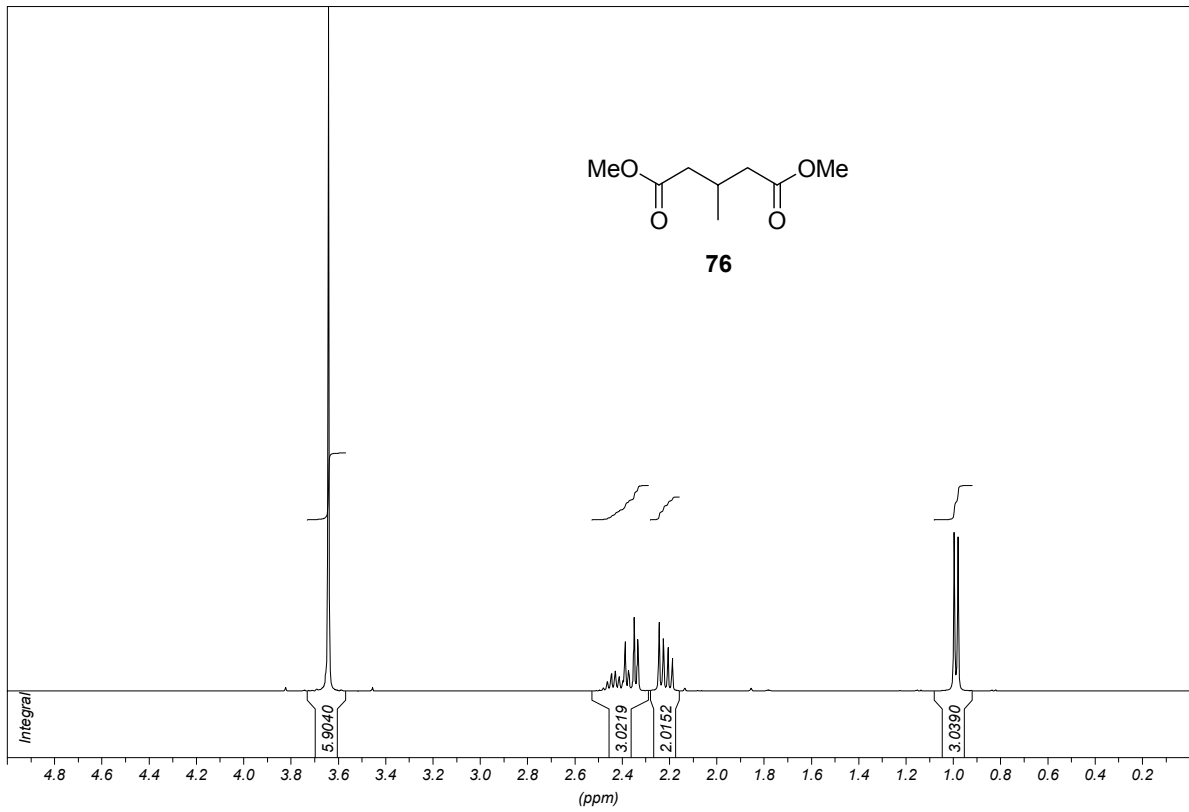
- [44] M. B. Cid, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7373.
- [45] A. K. Mandal, J. S. Schneekloth, C. M. Crews, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3645.
- [46] A. Gopalarathnam, S. G. Nelson, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 7.
- [47] A. K. Mandal, J. S. Schneekloth, K. Kuramochi, C. M. Crews, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 427.
- [48] F. P. Liesener, U. Janssen, M. Kalesse, *Synthesis* **2006**, im Druck.
- [49] F. P. Liesener, M. Kalesse, *Synlett* **2005**, 2236.
- [50] (a) D. A. Evans, J. L. Duffy, M. J. Dart, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537; (b) A. Bernadi, C. Scolastico, *Chemtracts Org. Chem.* **1995**, *8*, 246.
- [51] F. P. Liesener *Dissertation*, Universität Hannover **2006**.
- [52] J. Hassfeld, M. Christmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3561.
- [53] (a) G. C. Andrews, T. C. Crawford, B. E. Bacon, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2976; (b) C. Hubschwerlen, *Synthesis* **1986**, 962.
- [54] (a) M. Kalesse in *Topics in Current Chemistry, Vol. 244*, (Hrsg.: J. Mulzer), Springer Verlag Berlin **2005**, 43; (b) J. Hassfeld, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5093.
- [55] S. A. Hermitage, A. Murphy, P. Nielsen, S. M. Roberts, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13185.
- [56] J. R. Rasmussen, C. J. Slinger, R. J. Kordish, D. D. Newman-Evans, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4843.
- [57] A. J. Boydell, M. J. Jeffery, E. Bürkstümmer, B. Linclau, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8252.
- [58] P. M. Pihko, A. M. P. Koskinen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 92.
- [59] M. Bodanszky, A. Bodanszky *The Practice of Peptide Synthesis*, 1. Auflage, Springer-Verlag Heidelberg **1984**.
- [60] S. Lemaire-Audoire, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3346.
- [61] P. Herold, P. Mohr, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 744.
- [62] L. K. P. Lam, R. A. H. F. Hui, J. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2047.
- [63] U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas *Hydrolases in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Weinheim **1999**.
- [64] D. Armspach, E. C. Constable, F. Diederich, C. E. Housecroft, J.-F. Nierengarten, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 723.
- [65] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
- [66] S. Takano, T. Sato, K. Inomata, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 462.
- [67] L. van Hijfte, M. Kolb, P. Witz, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3655.
- [68] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521.
- [69] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997.
- [70] Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- [71] P. G. McDougal, J. G. Rico, Y.-I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.
- [72] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, C. K. Hwang, M. E. Duggan, C. A. Veale, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5321.
- [73] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- [74] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.
- [75] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.

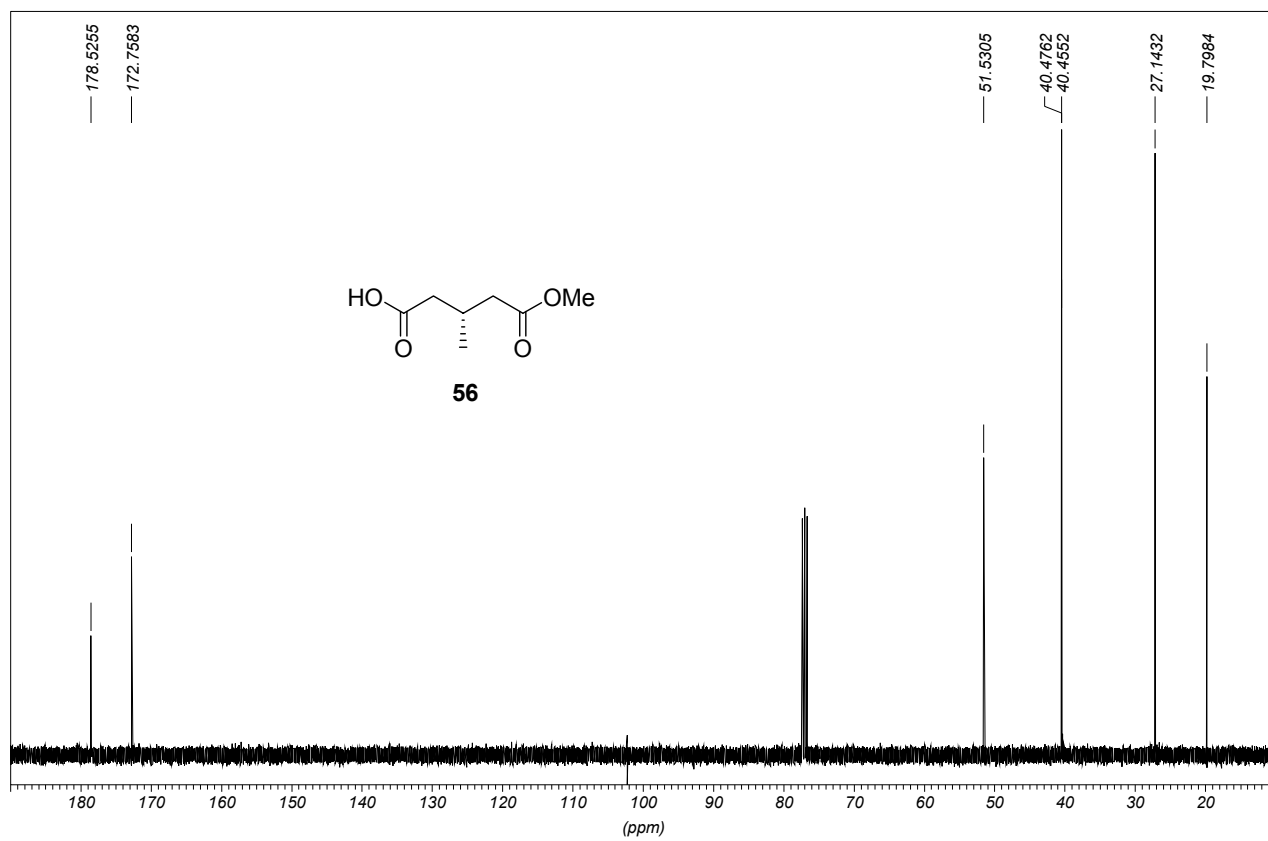
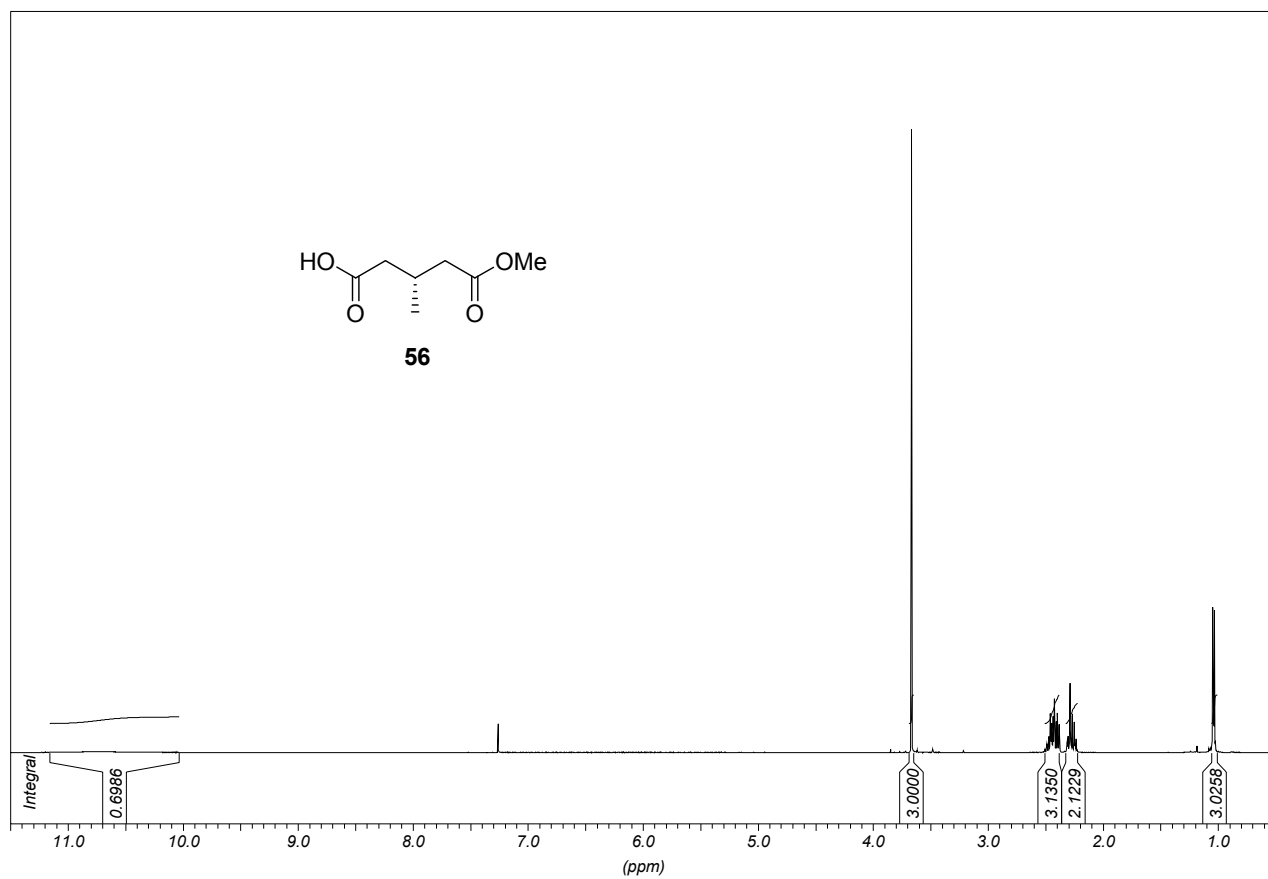
- [76] D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780.
- [77] J. E. Mc Murry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708.
- [78] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833.
- [79] J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175.
- [80] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26.
- [81] P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.
- [82] A. A. Levy, H. C. Rains, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264.
- [83] E. D. Laganis, B. L. Chenard, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831.
- [84] A. B. Smith, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer, J. W. Leahy, R. E. Maleczka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 962.
- [85] I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cumming, S. Lambole, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9467.
- [86] P. J. Kocienski *Protecting Groups*, 2. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart **2004**.
- [87] U. Koert, *schriftliche Mitteilung* **2005**.
- [88] P. Baumhof, R. Mazitschek, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3784.
- [89] (a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage, John Wiley & Sons **1999**; (b) C. Cai, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 732.
- [90] M. Valluri, R. M. Hindupur, P. Bijoy, G. Labadie, J.-C. Jung, M. A. Avery, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3607.
- [91] H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1.
- [92] S. Wolff, M. E. Hucas, W. C. Agosta, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4358.
- [93] (a) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65; (b) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36.
- [94] R. Schwesinger, C. Hasenfratz, H. Schlemper, L. Walz, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1420.
- [95] I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663.
- [96] J. Mulzer, M. Berger, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 891.
- [97] (a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512; (b) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092; (c) J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17; (d) G. R. Sullivan, J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143.
- [98] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
- [99] G. Mehta, U. K. Kundu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5569.
- [100] (a) D. Astruc, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42; (b) *Handbook of Metathesis, Vol. 1-3*, (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH Weinheim **2003**.
- [101] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564.
- [102] J. Mulzer, E. Öhler in *Top. Organomet. Chem., Vol. 13*, (Hrsg.: K. H. Dötz), Springer-Verlag Berlin **2004**, 269.
- [103] Nobelprize.org **2005**, <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2005/index.html>, 13.05.2006.
- [104] T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737.

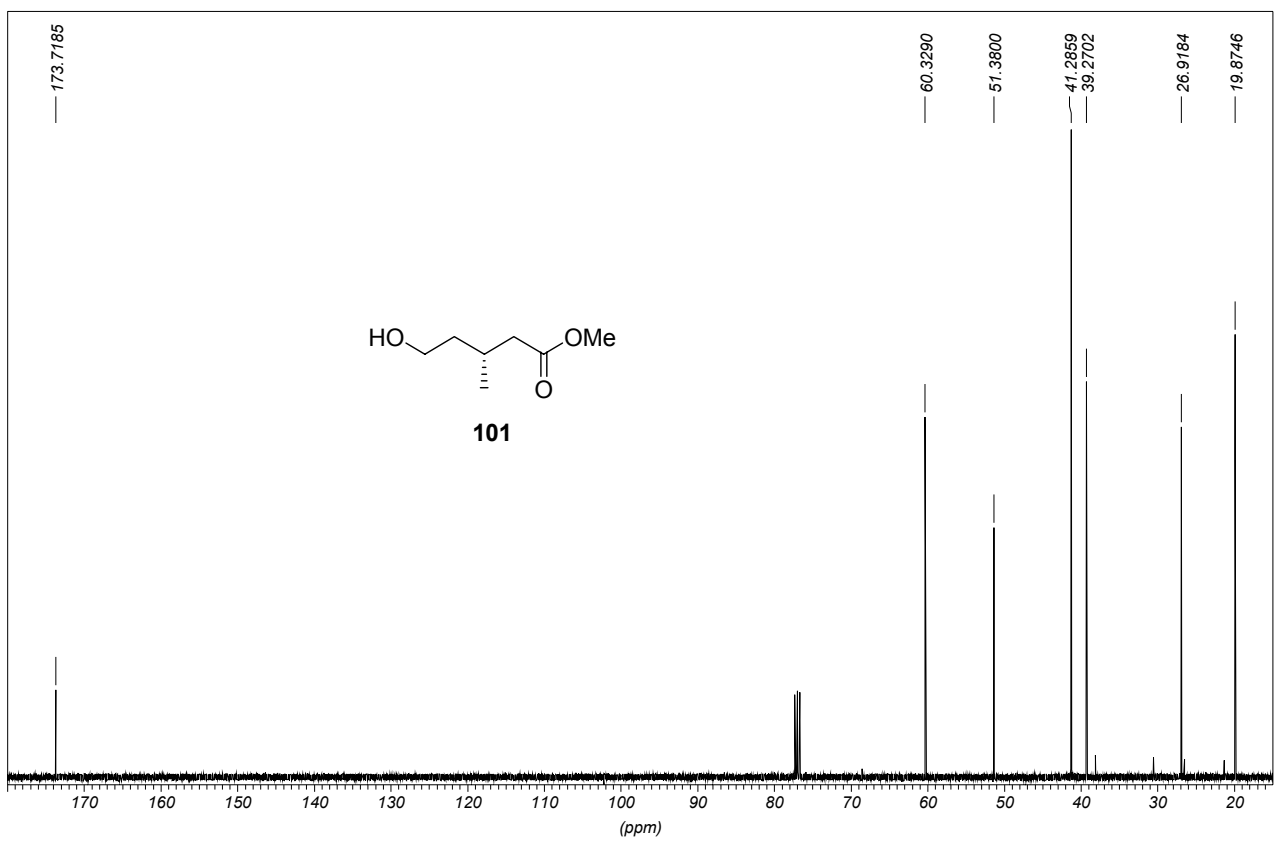
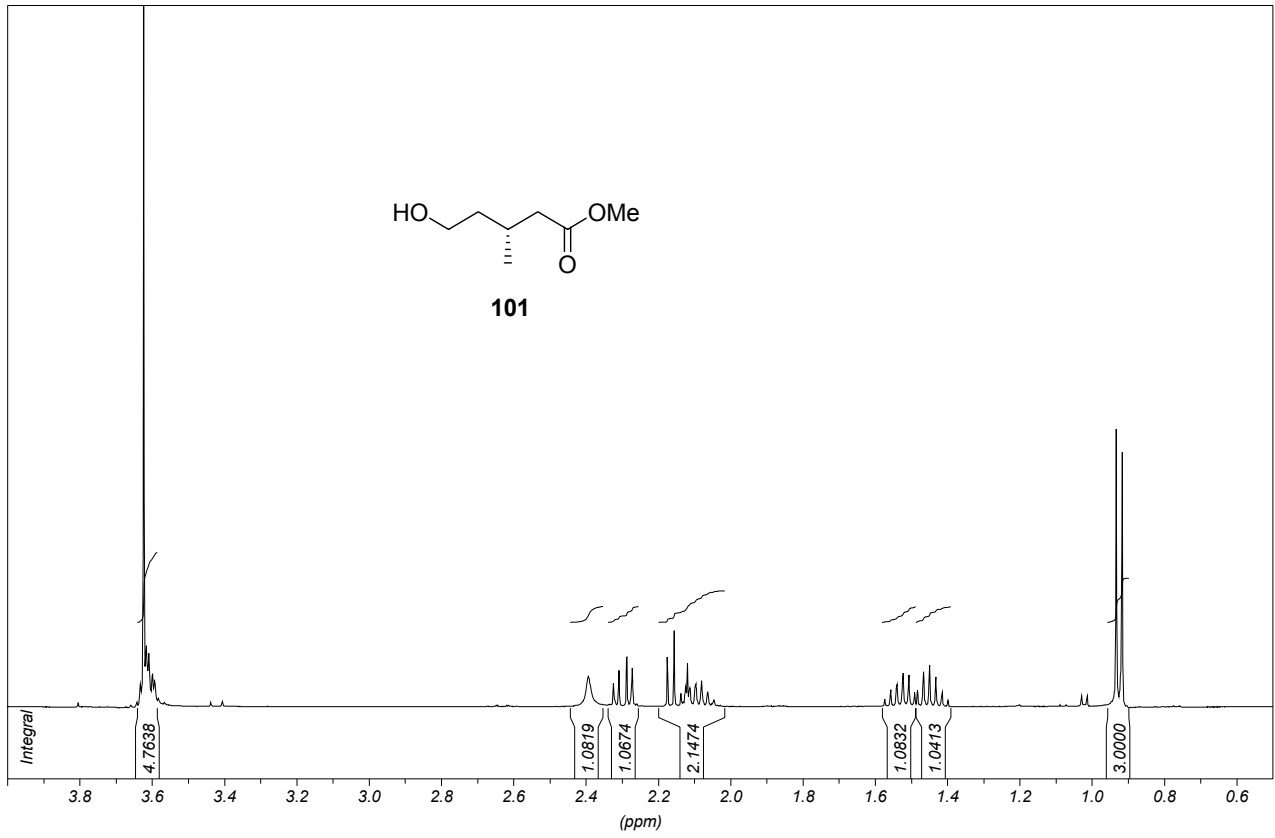
- [105] S. J. Connon, S. Blechert in *Top. Organomet. Chem.*, Vol. 11, (Hrsg.: C. Bruneau, P. H. Dixneuf), Springer-Verlag Berlin **2004**, 93.
- [106] S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1317.
- [107] M. Mori in *Top. Organomet. Chem.*, Vol. 1, Springer-Verlag Berlin **1998**, 133.
- [108] E. C. Hansen, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15074.
- [109] M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6082.
- [110] G. C. Lloyd-Jones, R. G. Margue, J. G. de Vries, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7608.
- [111] M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 773.
- [112] (a) H.-Y. Lee, B. G. Kim, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1855; (b) R. Stragies, M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2628; (c) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Synthesis* **2003**, 466; (d) A. J. Giessert, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **2005**.
- [113] F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comp. Chem.* **1990**, 11, 440.
- [114] H. Senderowitz, F. Guarnieri, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8211.
- [115] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 556.
- [116] (a) T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1975**, 1045; (b) T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 798.
- [117] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.
- [118] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100.
- [119] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953.
- [120] J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4207.
- [121] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 791.
- [122] (a) R. Bujok, M. Bieniek, M. Masnyk, A. Michrowska, A. Sarosiek, H. Stepowska, D. Arlt, K. Grela, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6894; (b) A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9318; (c) K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4210.
- [123] T. Kitamura, Y. Sato, M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 678.
- [124] (a) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320; (b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.
- [125] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4516.
- [126] (a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009; (b) G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427; (c) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473; (d) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945.
- [127] N. Kamiya, Y. Chikami, Y. Ishii, *Synlett* **1990**, 675.
- [128] G. D. Harris, R. J. Herr, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5452.
- [129] S. Hara, H. Dojo, S. Takinami, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 731.
- [130] H. C. Brown, S. U. Kulkarni, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 168, 281.
- [131] T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 1287.
- [132] (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 866; (b) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437.
- [133] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

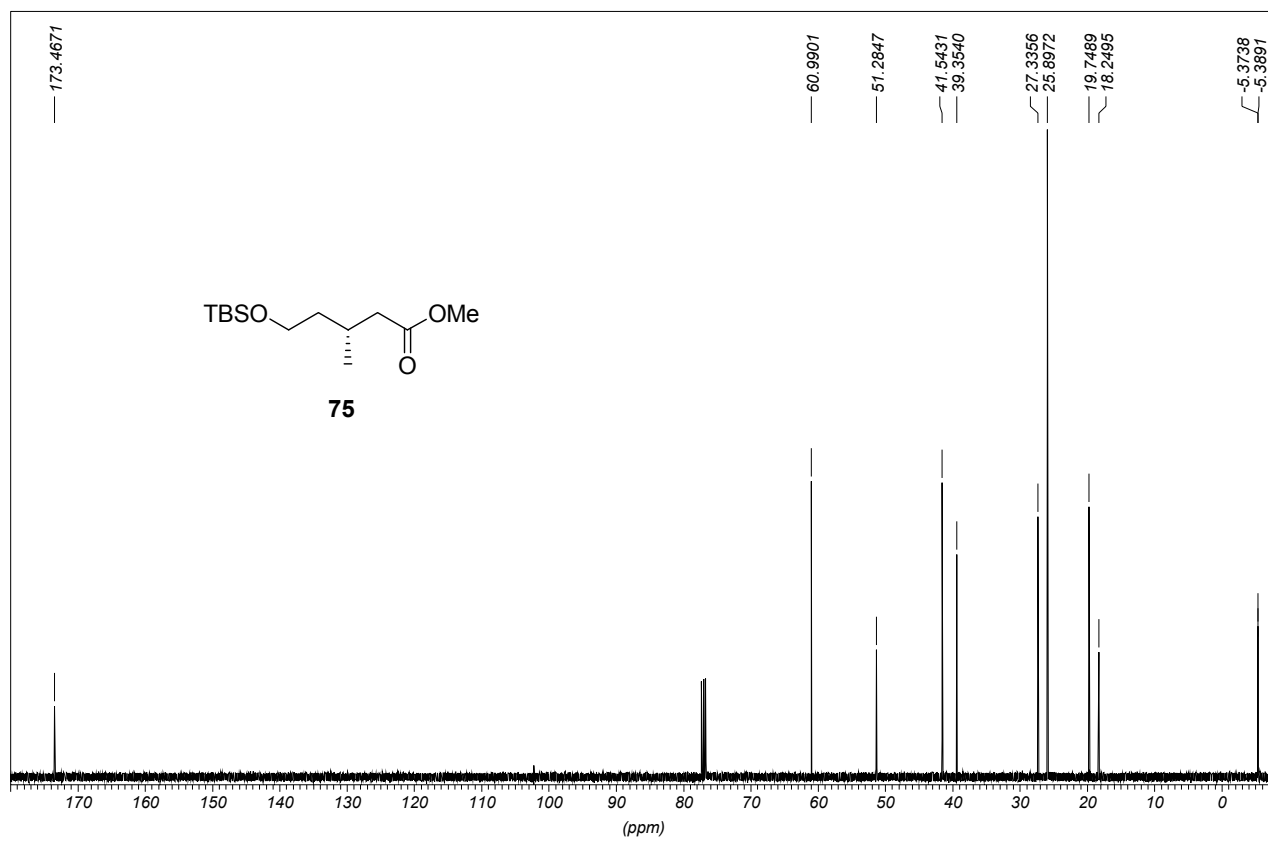
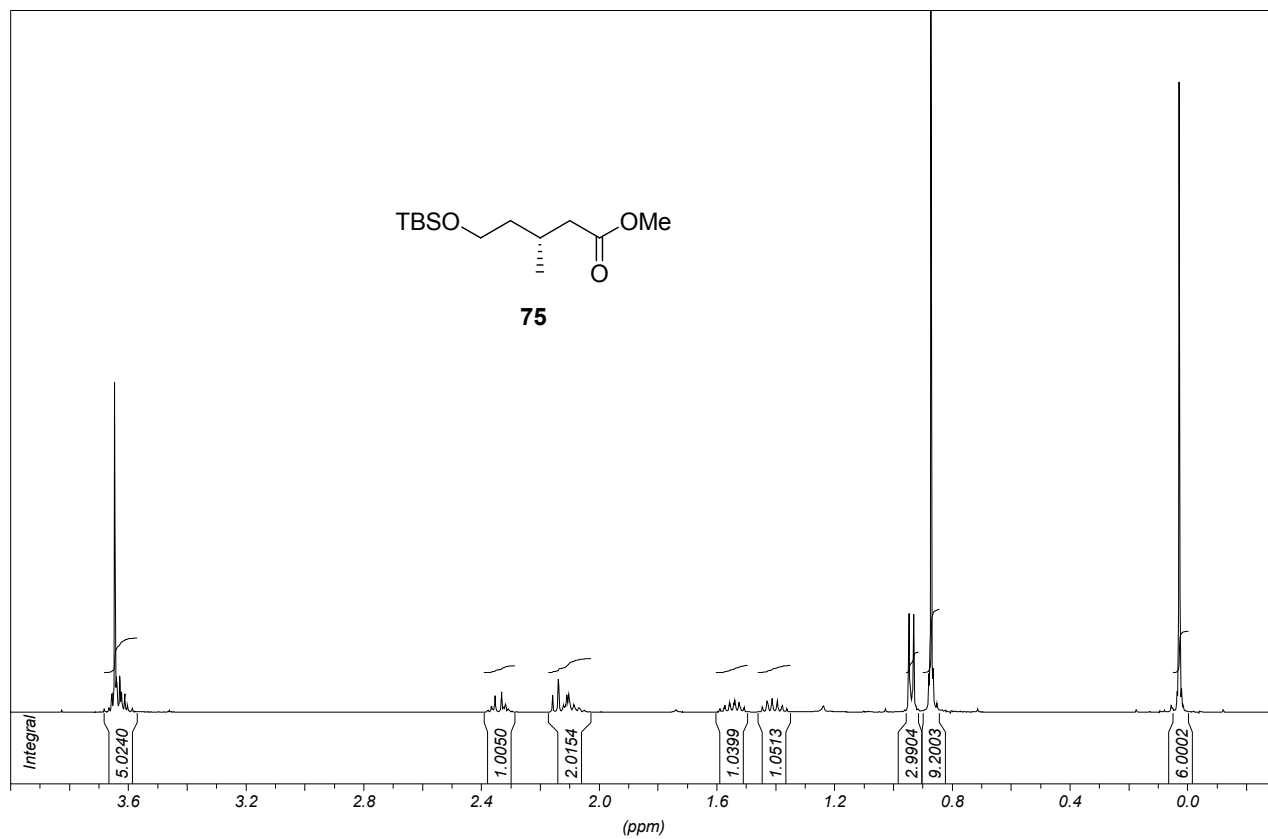
- [134] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.
- [135] J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1340.
- [136] U. Groth, N. Richter, A. Kalogerakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4634.
- [137] C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6031.
- [138] J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8001.
- [139] T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 611, 392.
- [140] K. Takahashi, J. Takagi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2000**, 29, 126.
- [141] C. S. Nylund, D. T. Smith, J. M. Klopp, S. M. Weinreb, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9301.
- [142] M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2931.
- [143] N. Kornblum, A. P. Lurie, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2705.
- [144] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- [145] A. Bashir-Hashemi, J. R. Hardee, N. Gelber, L. Qi, T. Axenrod, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2132.
- [146] T. Konoike, Y. Araki, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7849.
- [147] (a) J. Ackermann, N. Waespe-Sarcevic, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 254; (b) B.-C. Hong, F.-L. Chen, S.-H. Chen, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2005**, 7, 557.
- [148] S. Mann, S. Carillon, O. Breyne, A. Marquet, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 439.
- [149] D. d. Oliveira Imbroisi, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1815.

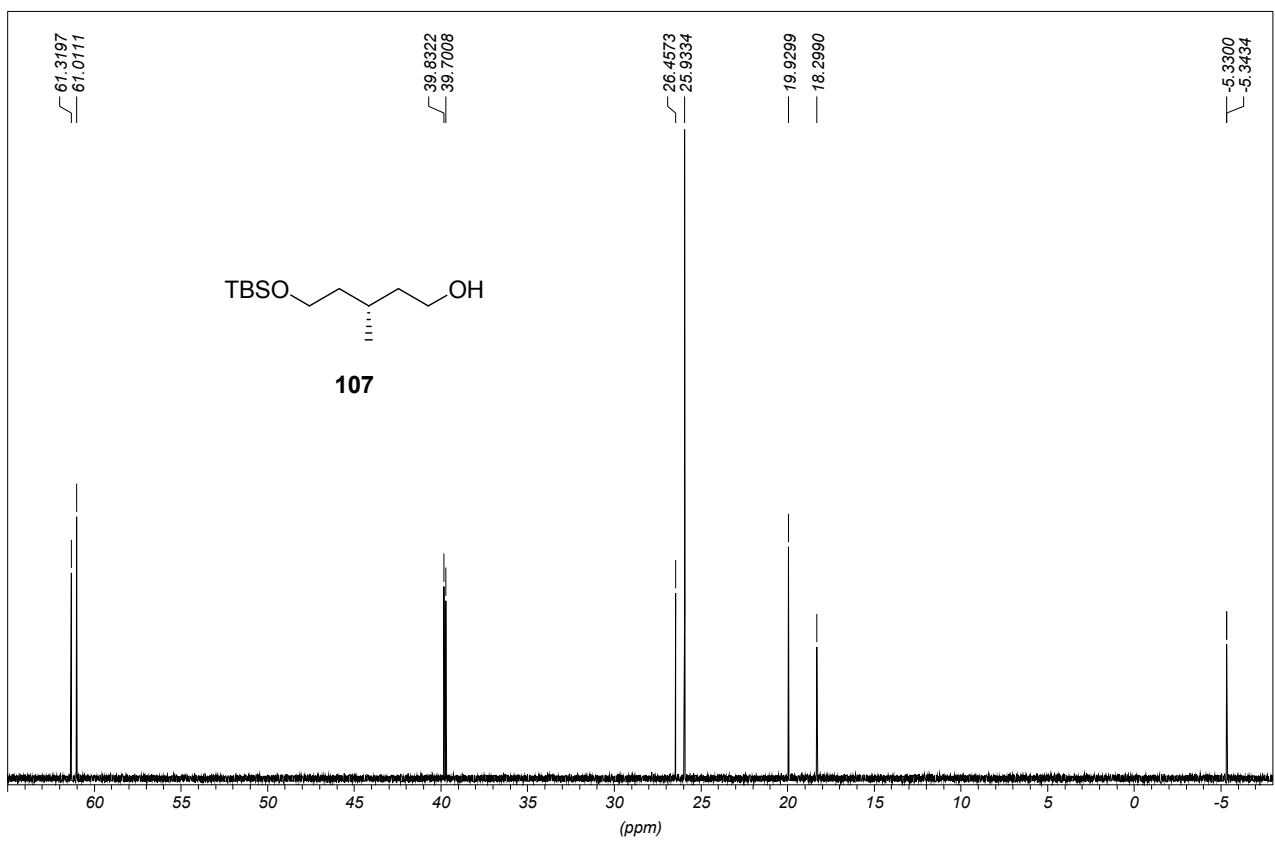
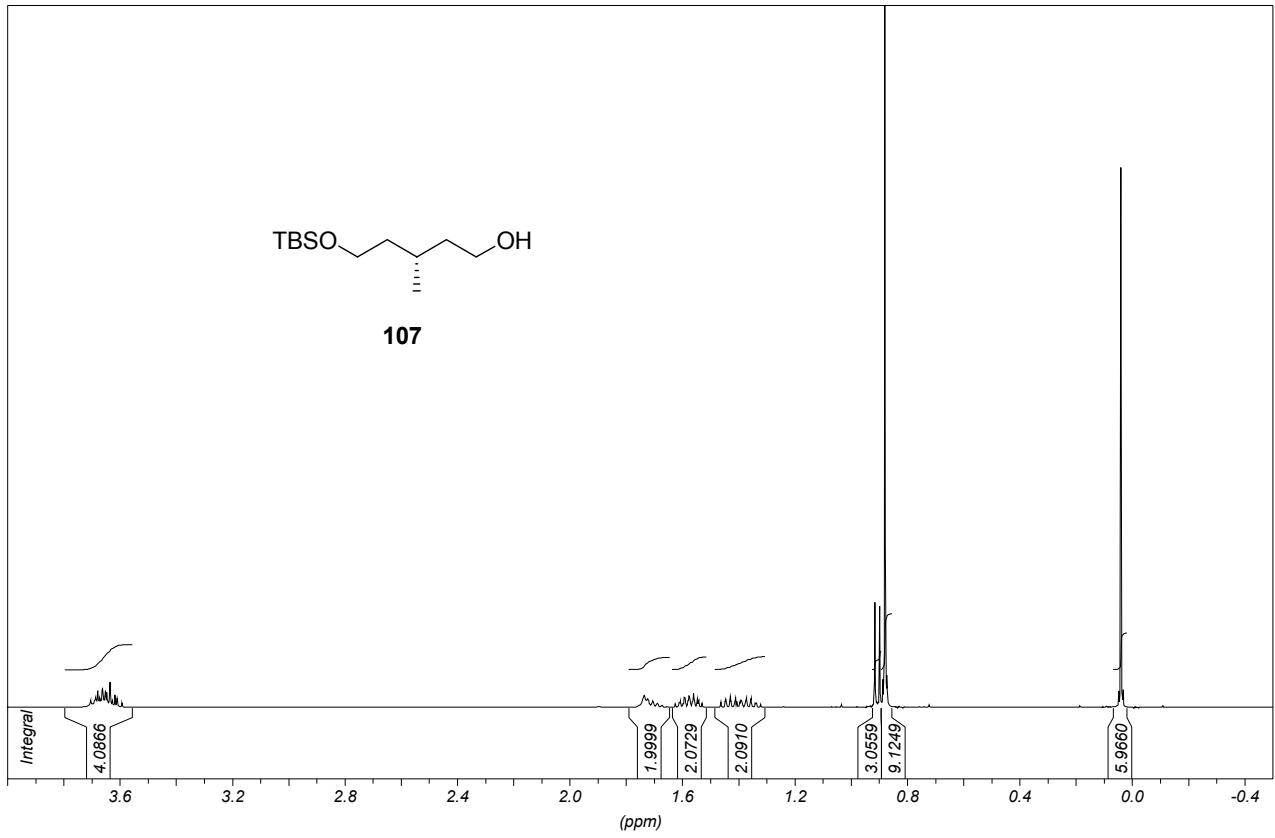
9. SPEKTREN

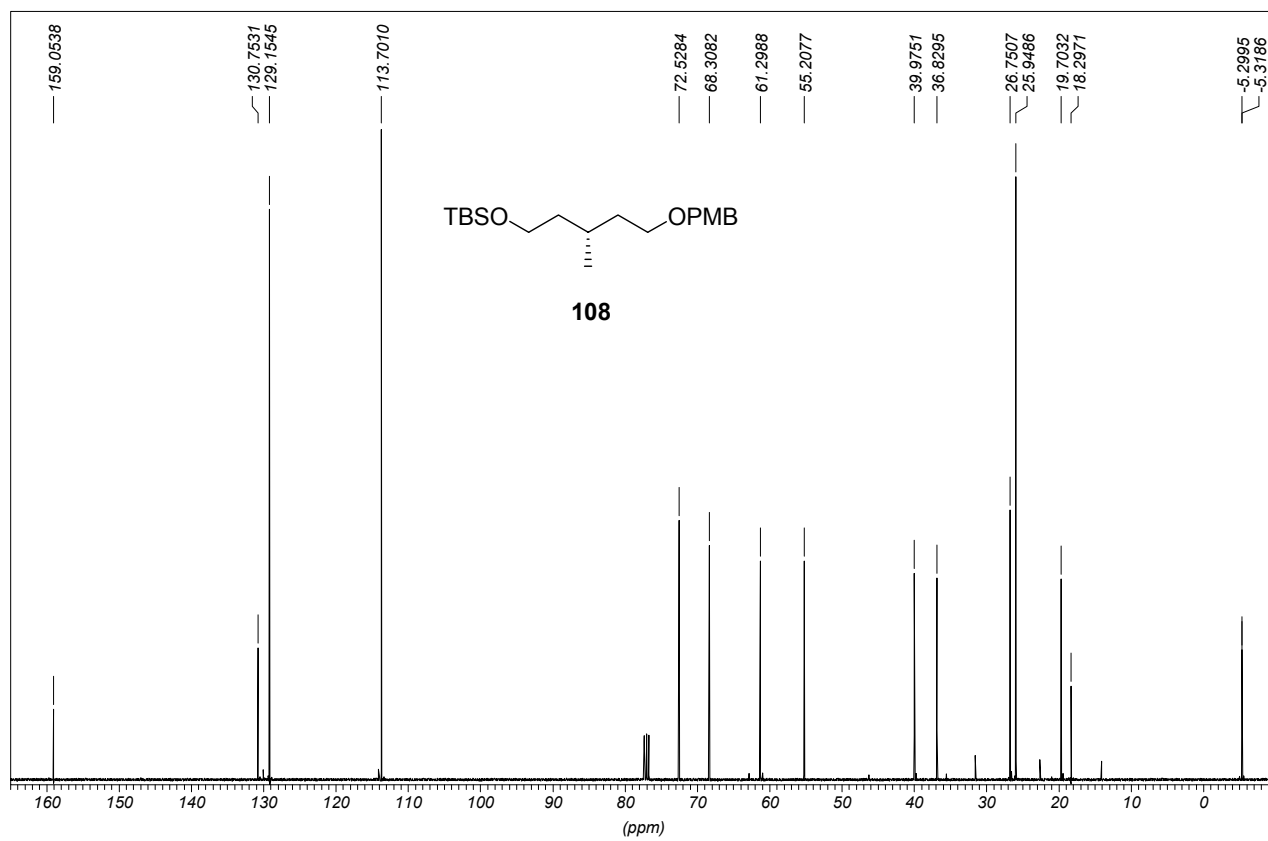
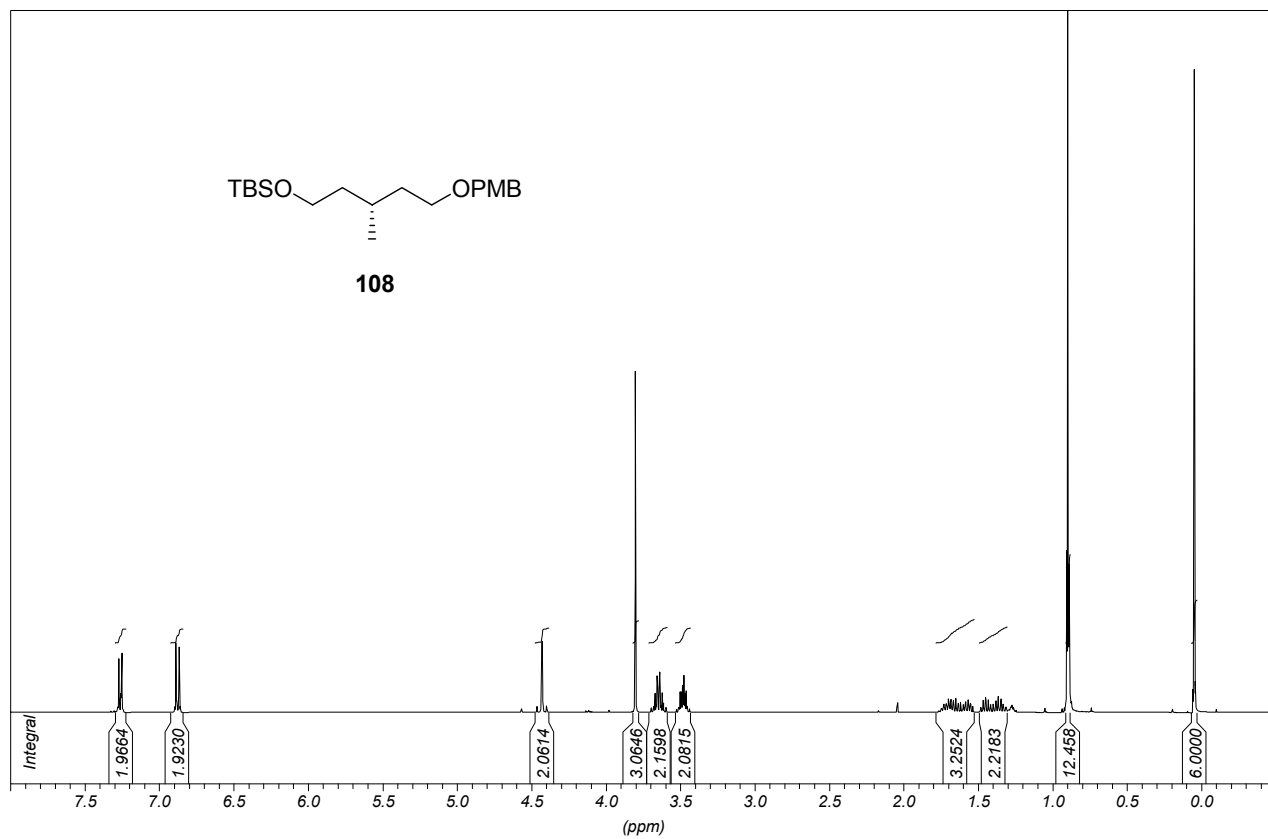


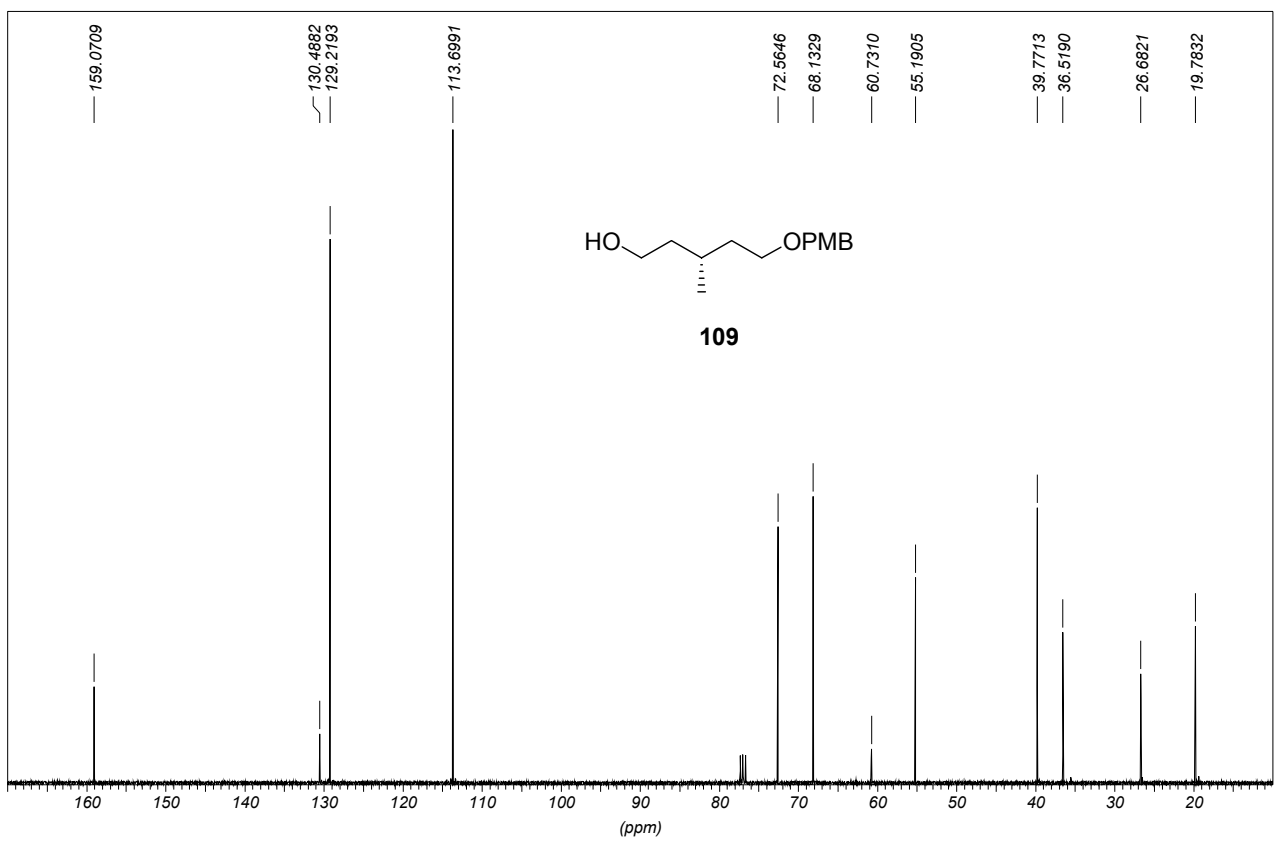
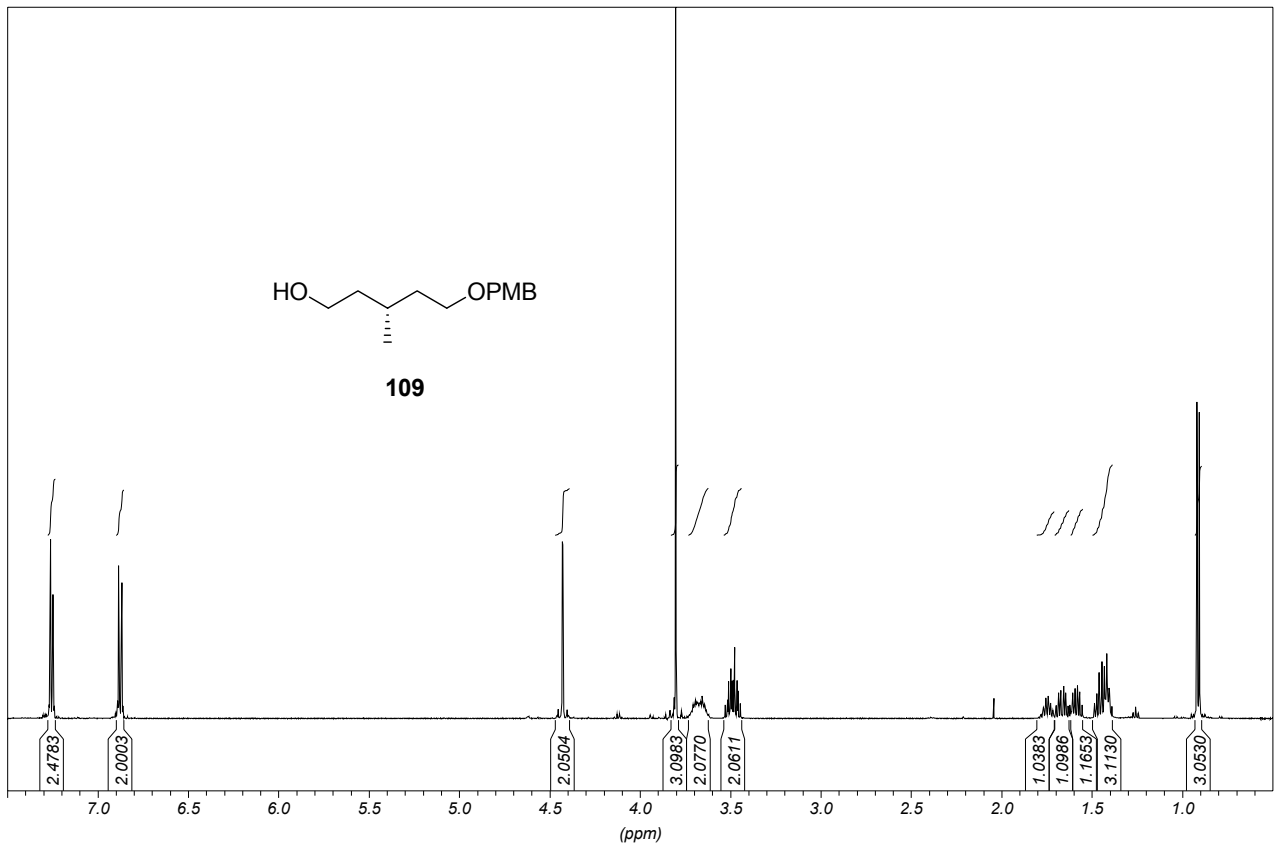


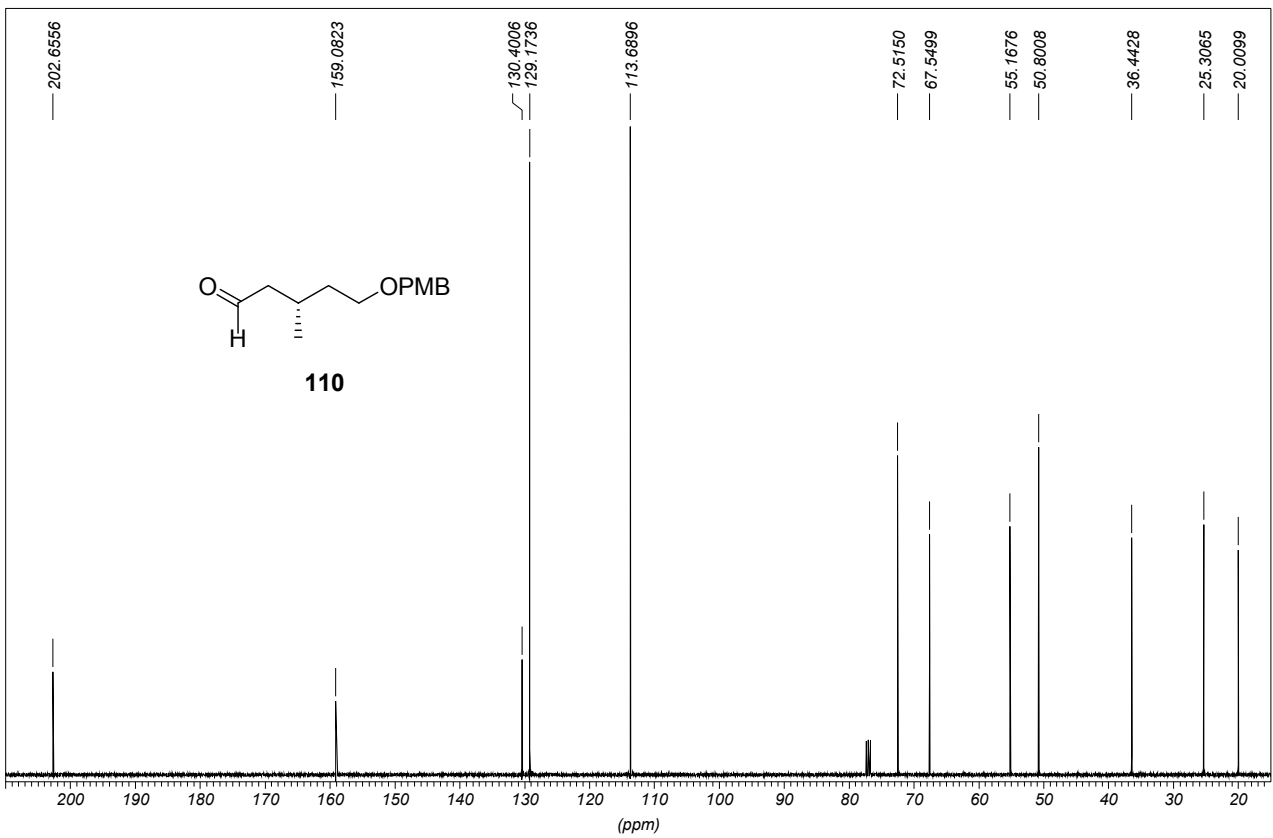
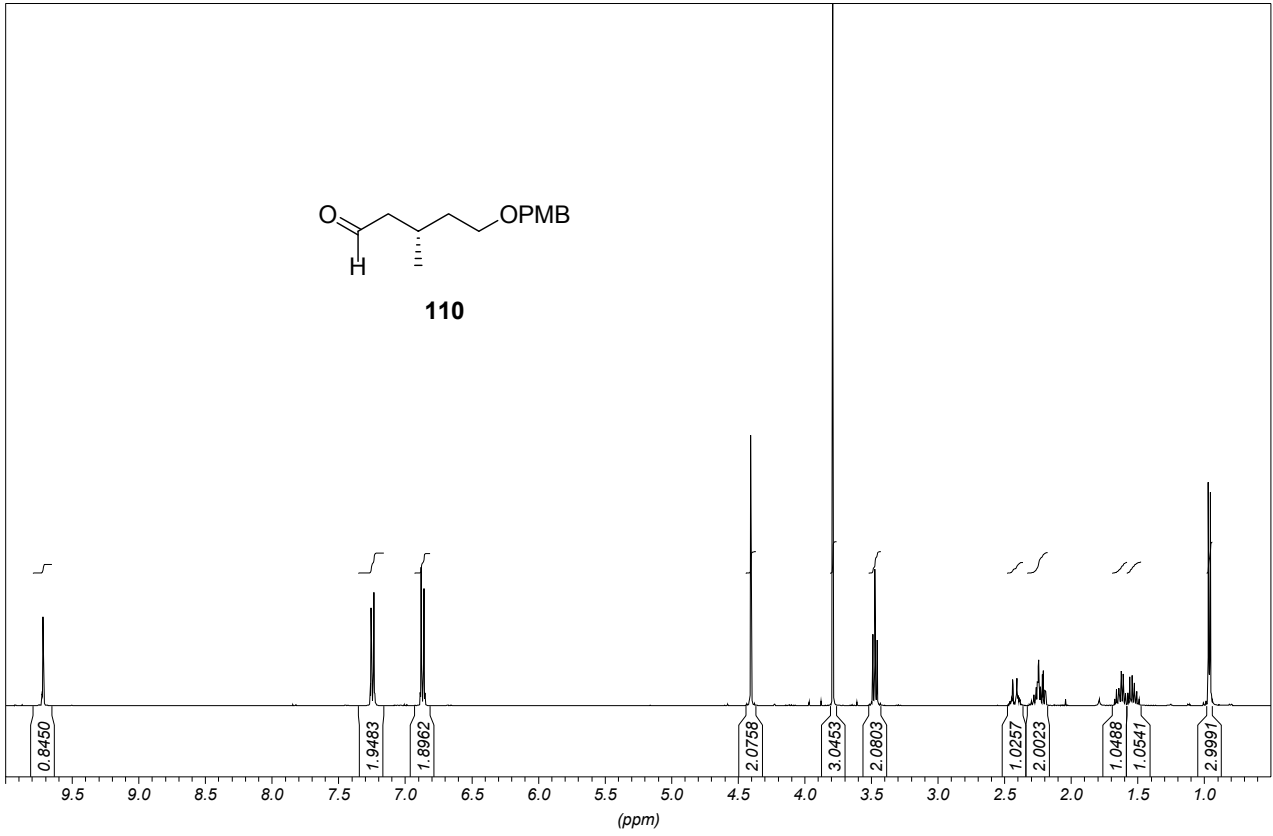


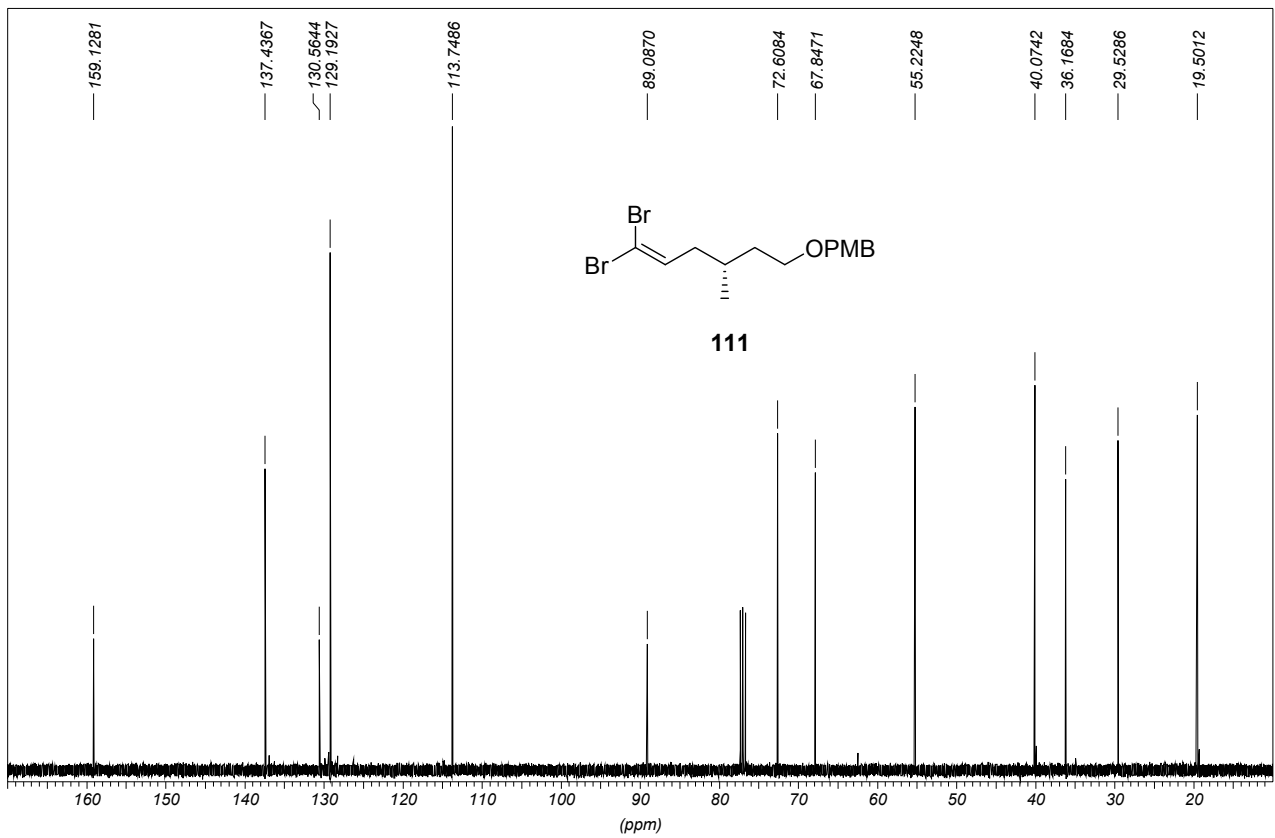
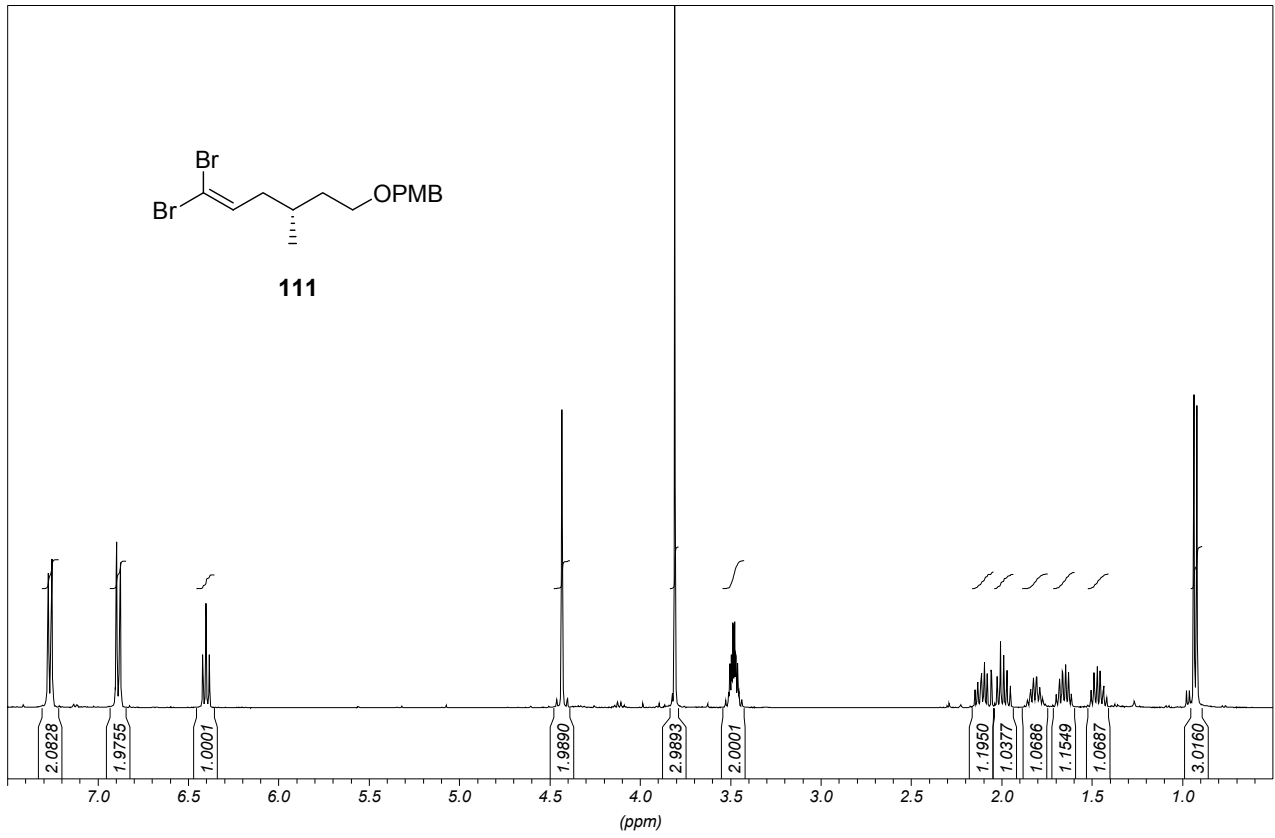


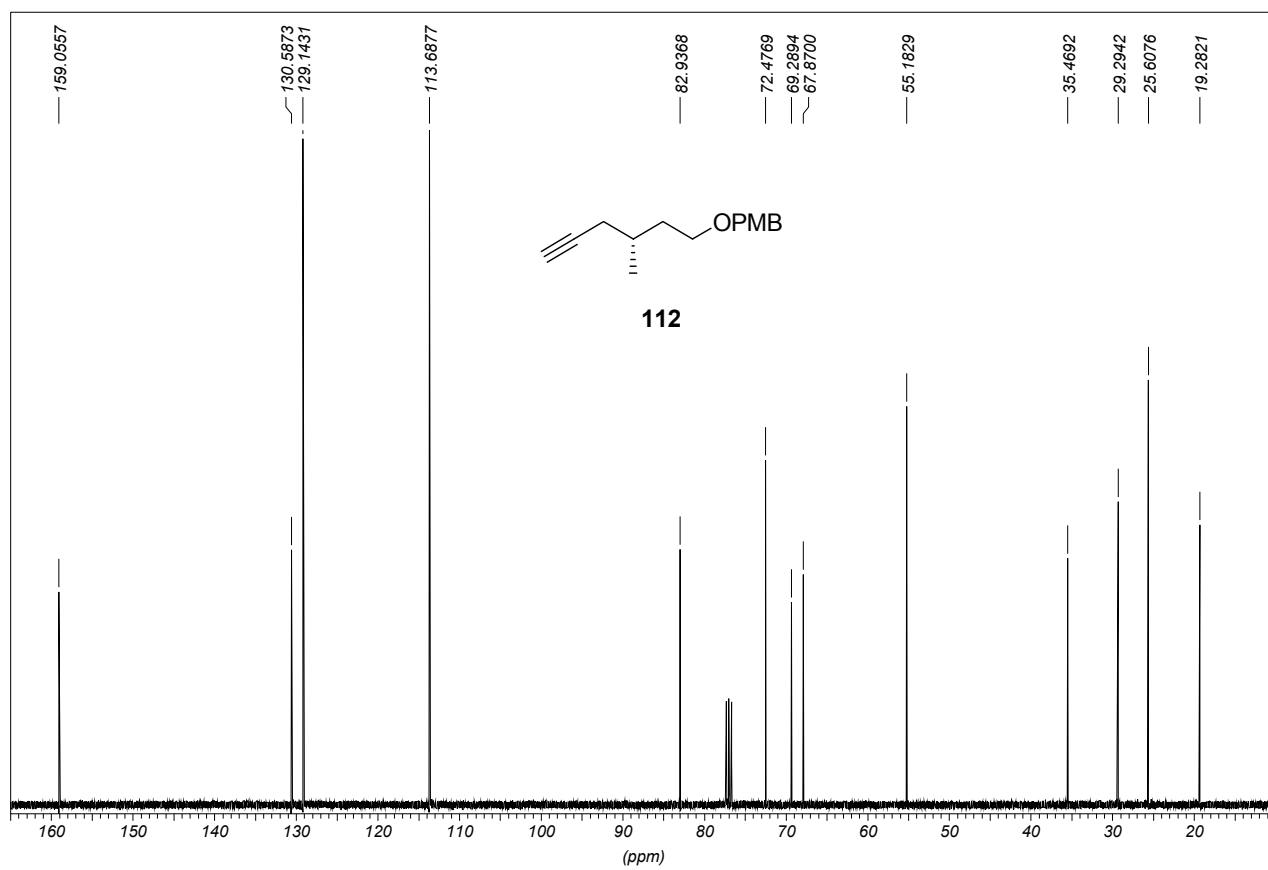
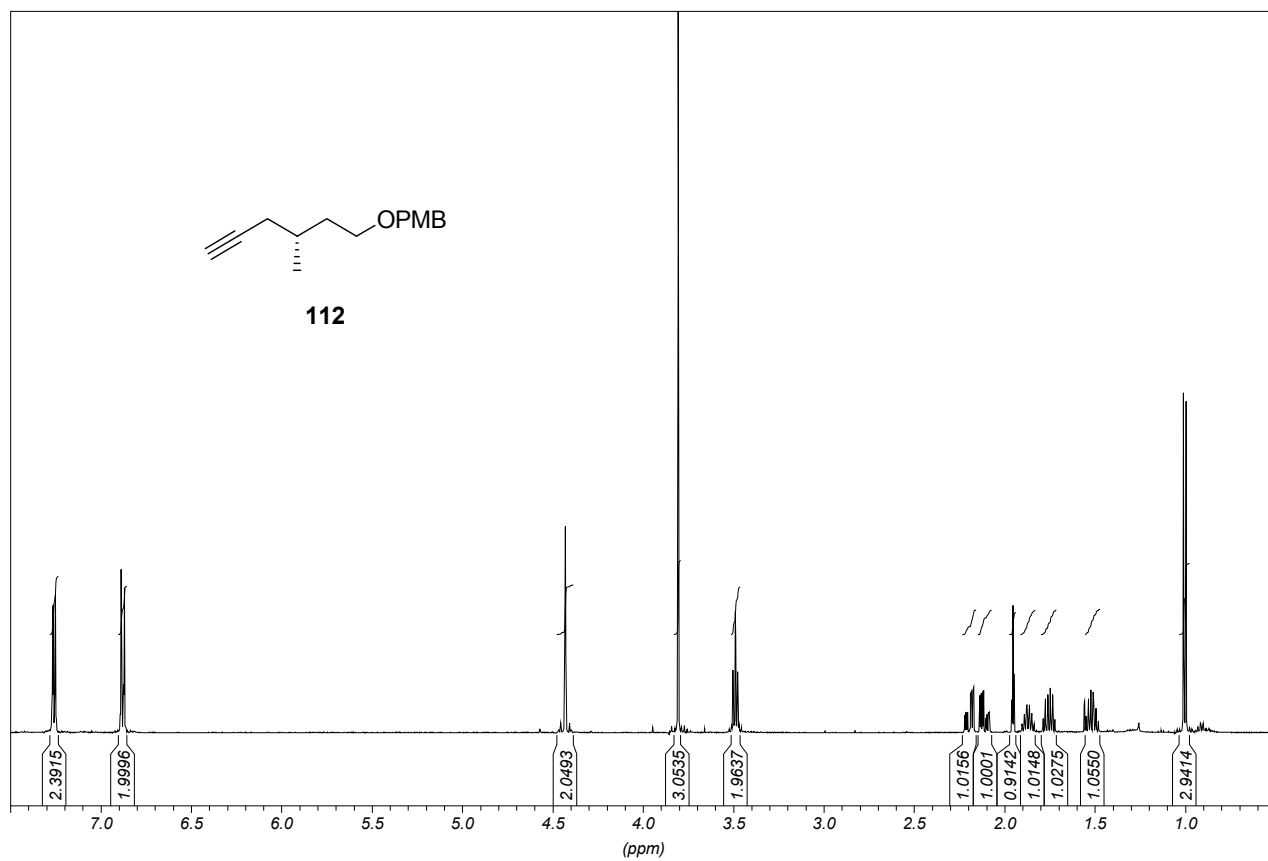


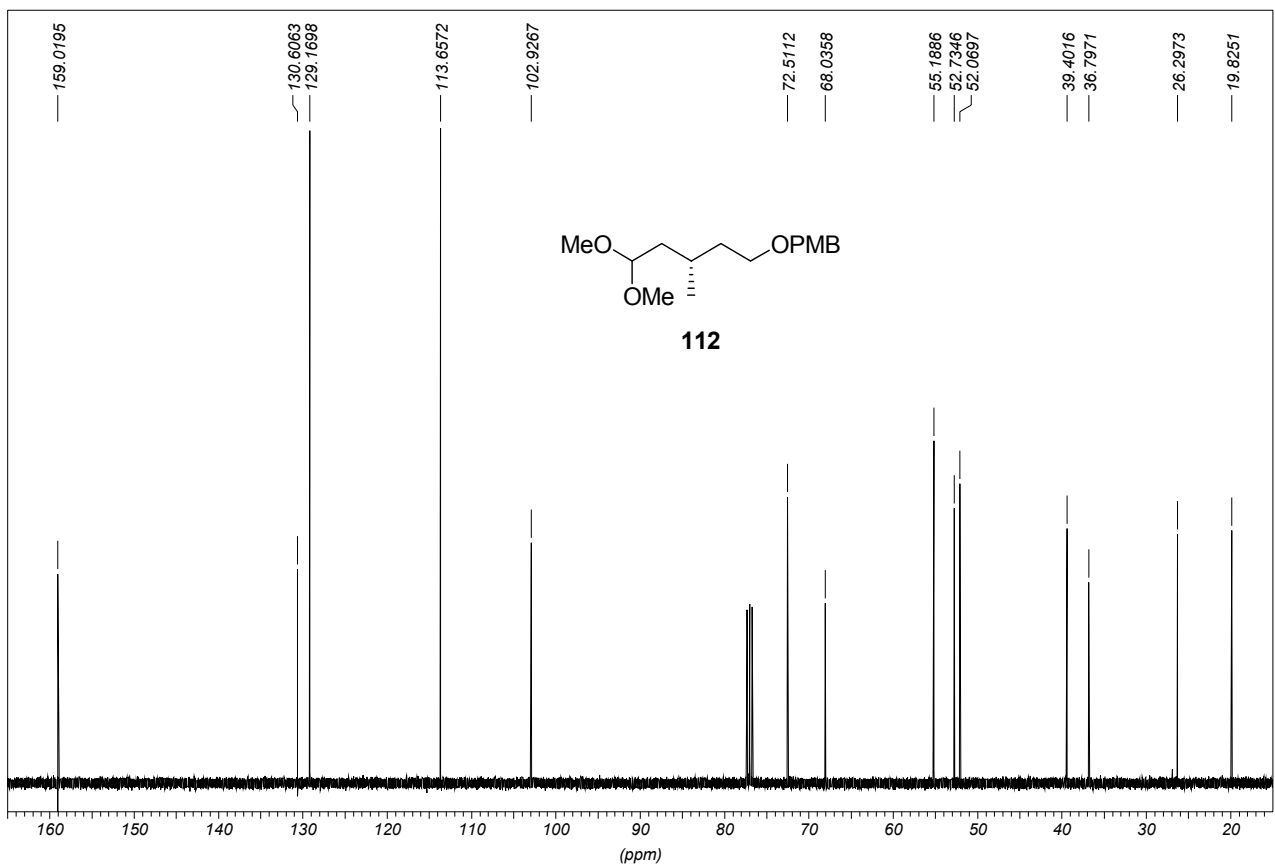
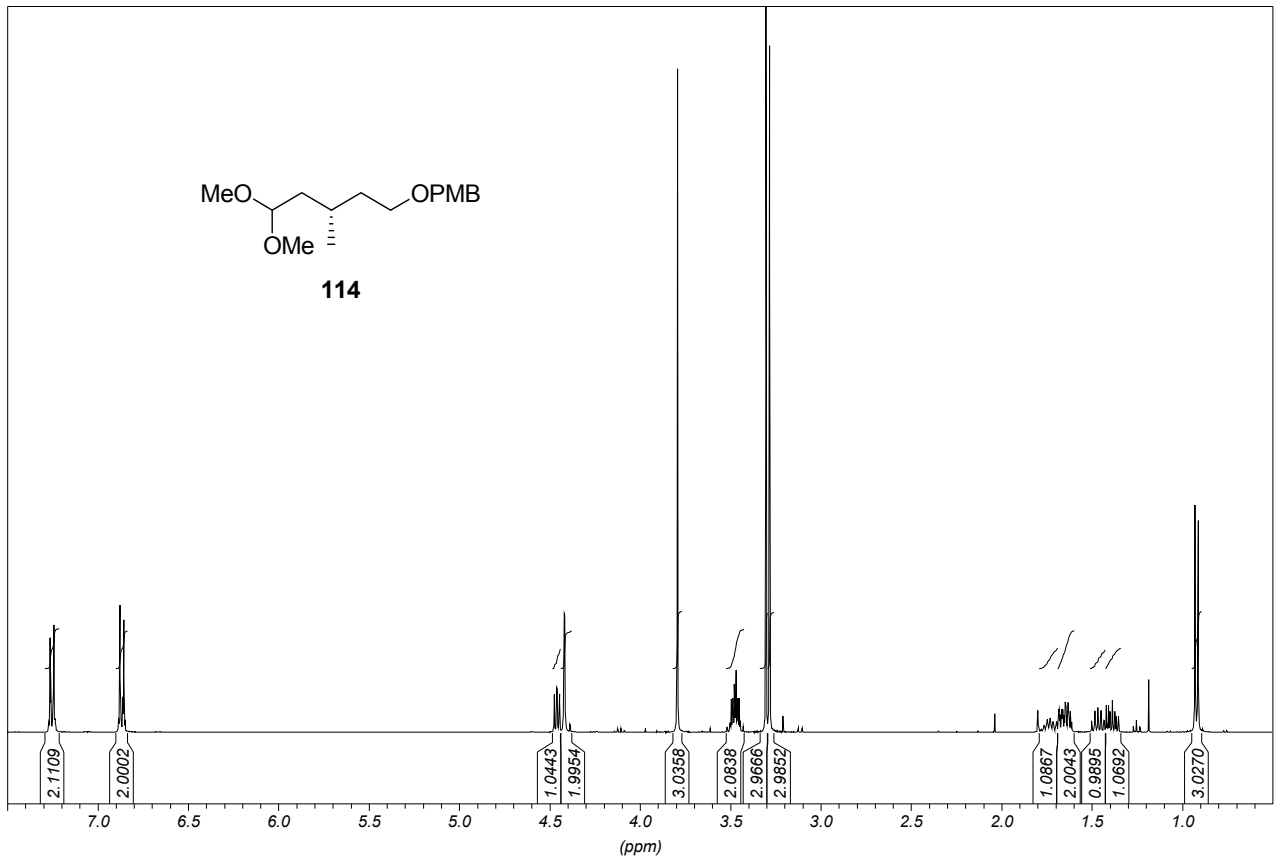


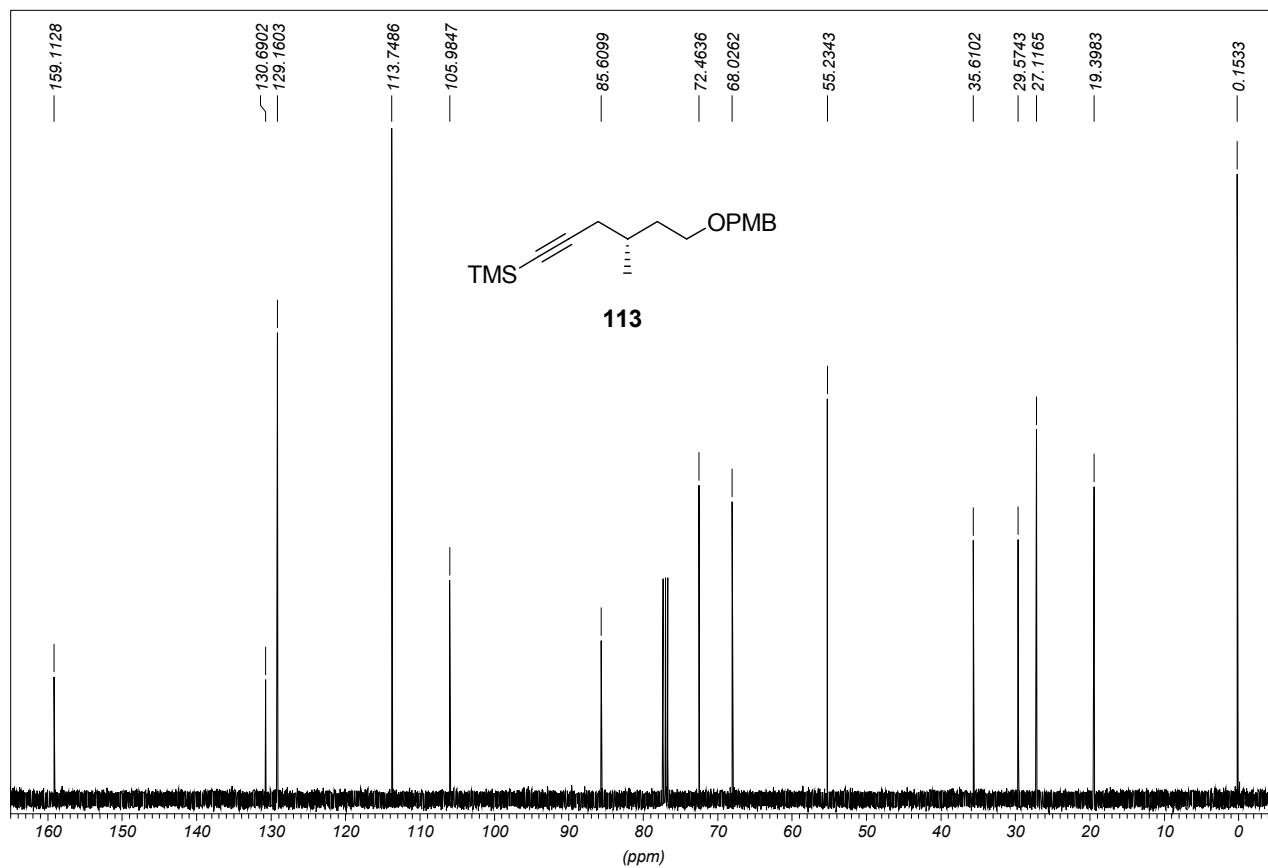
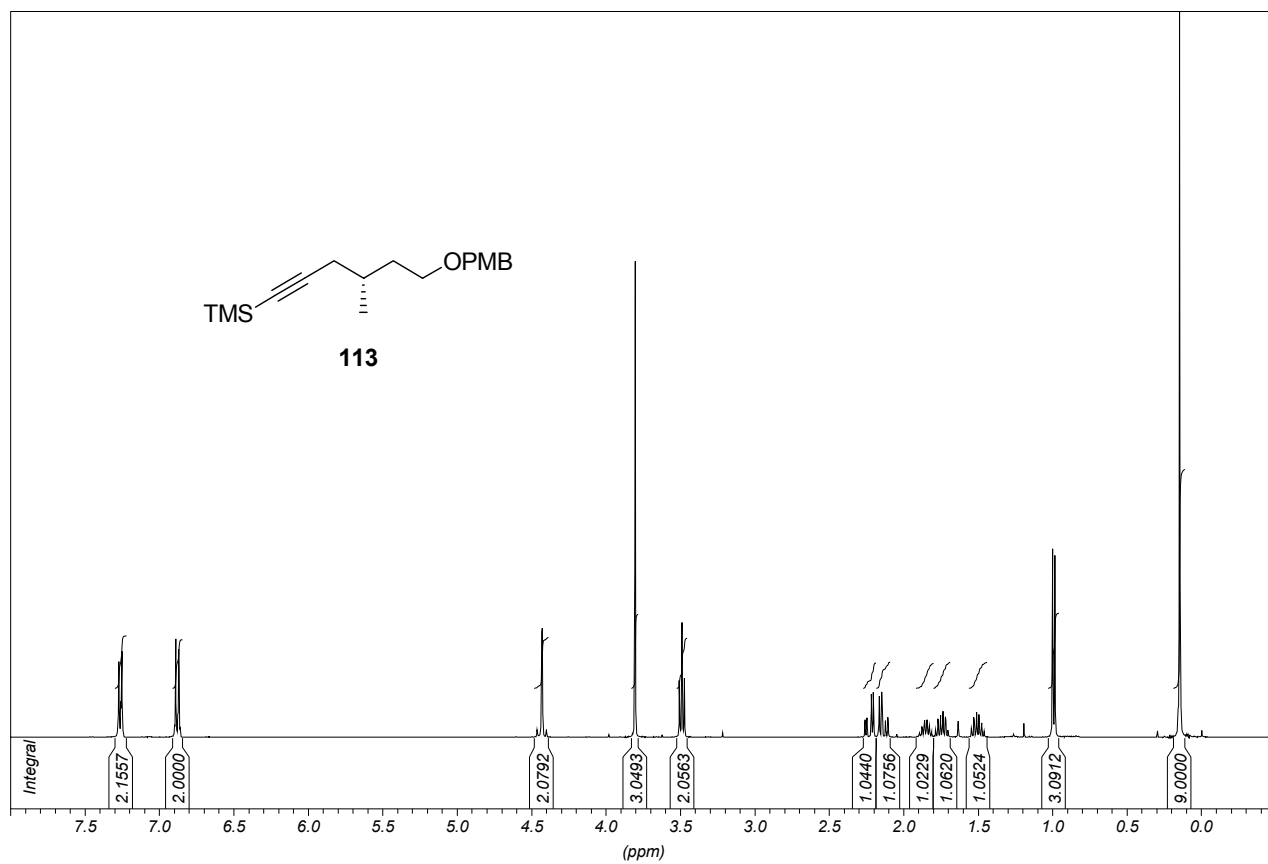


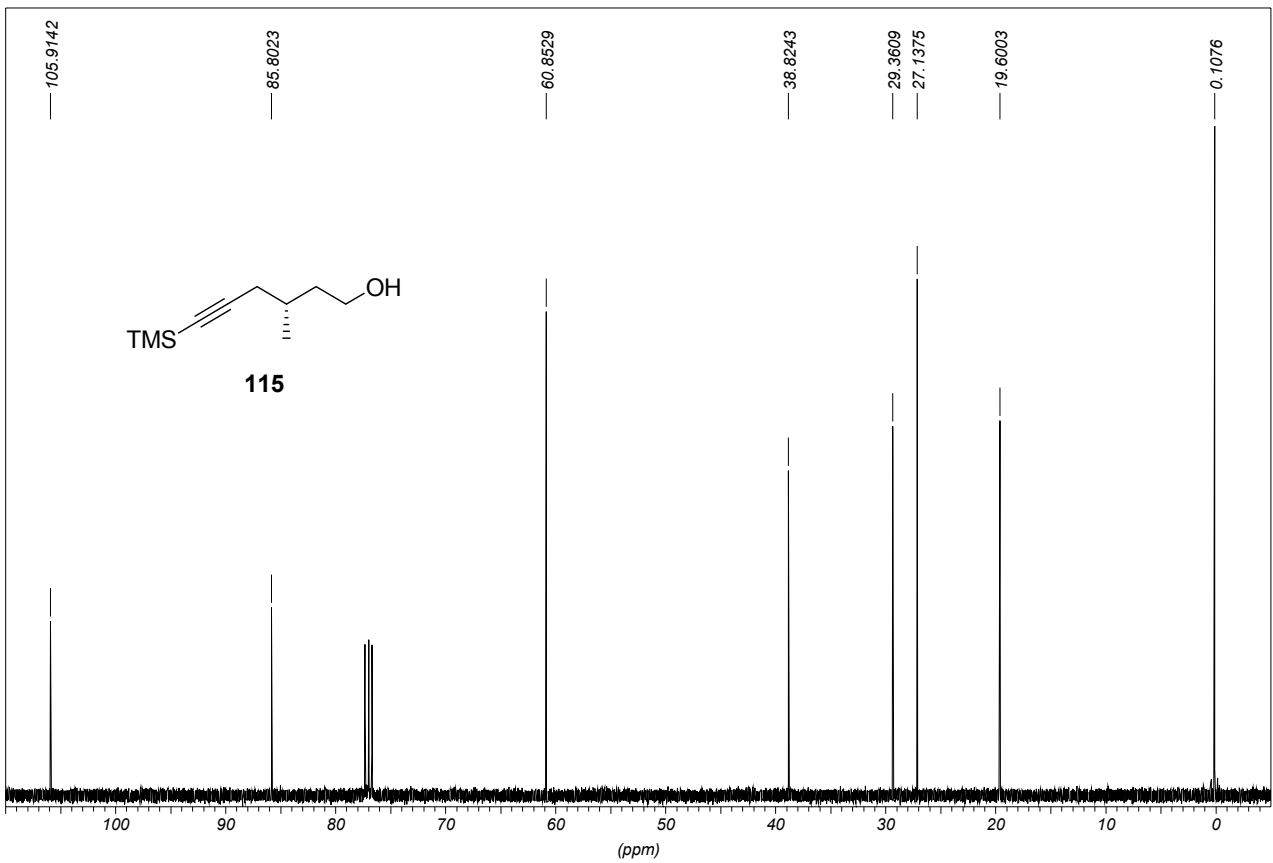
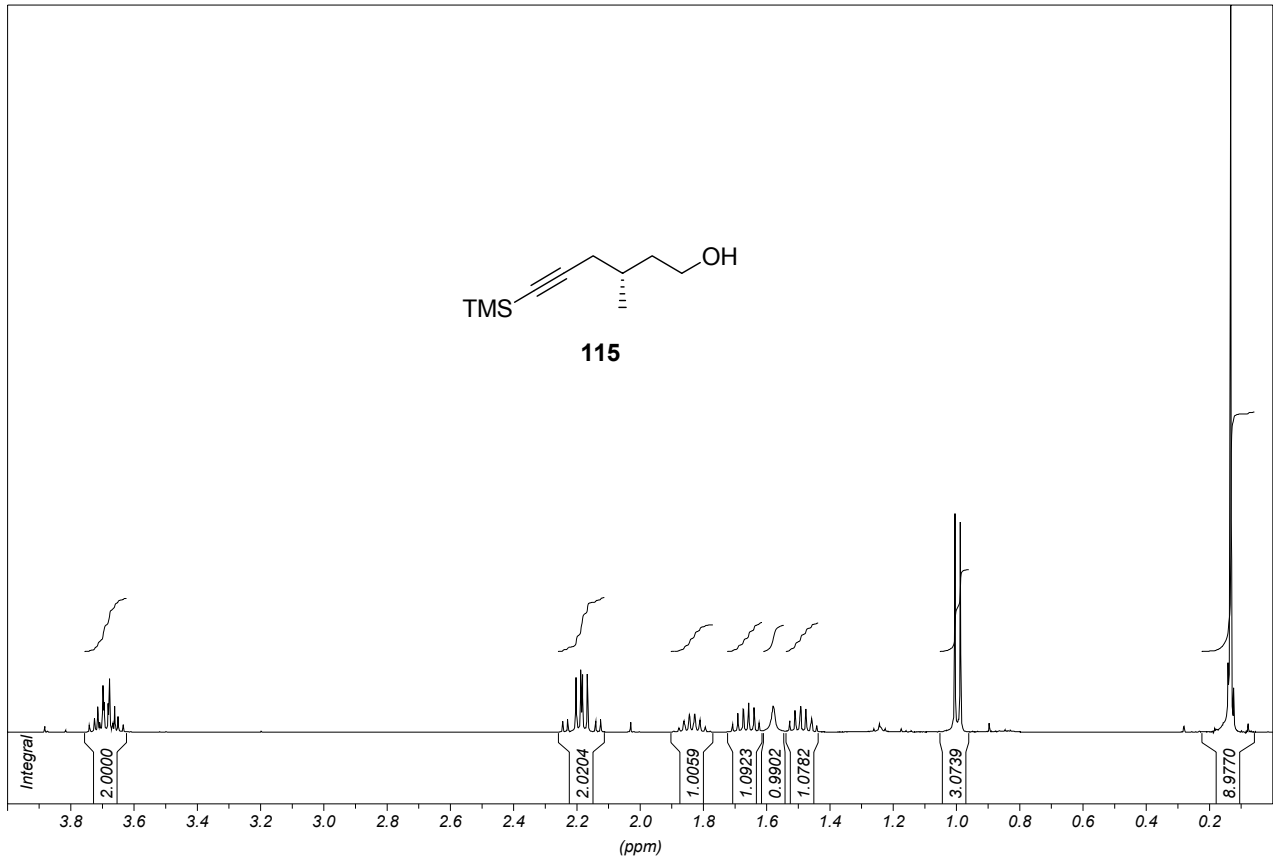


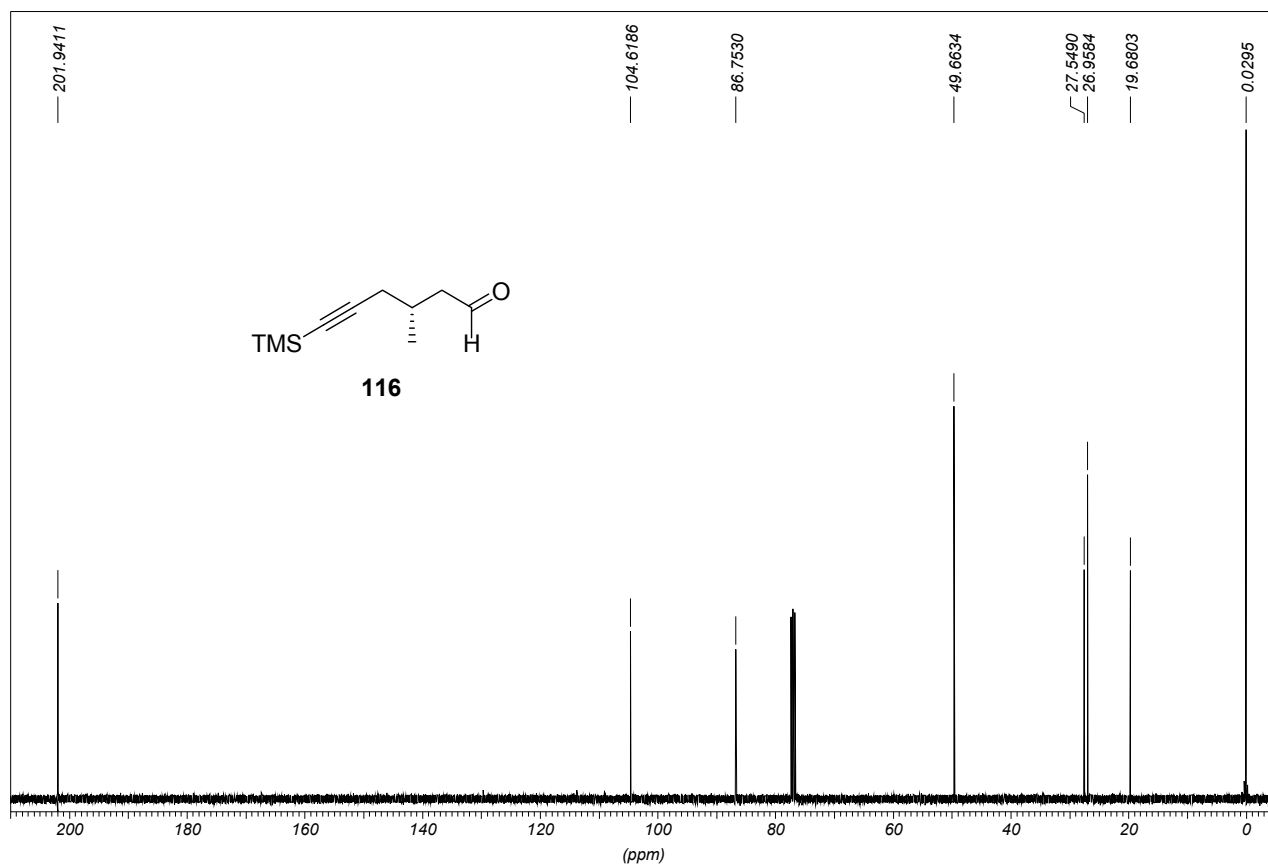
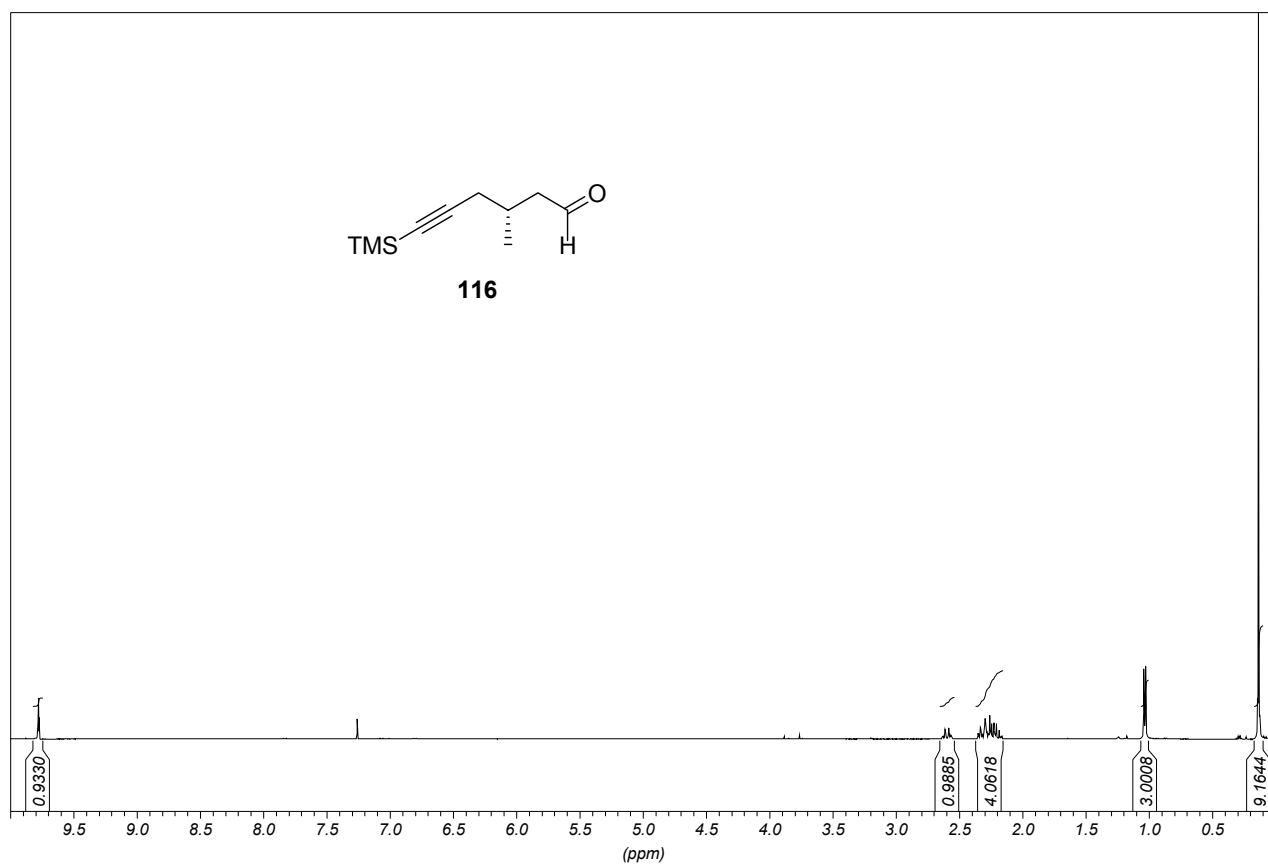


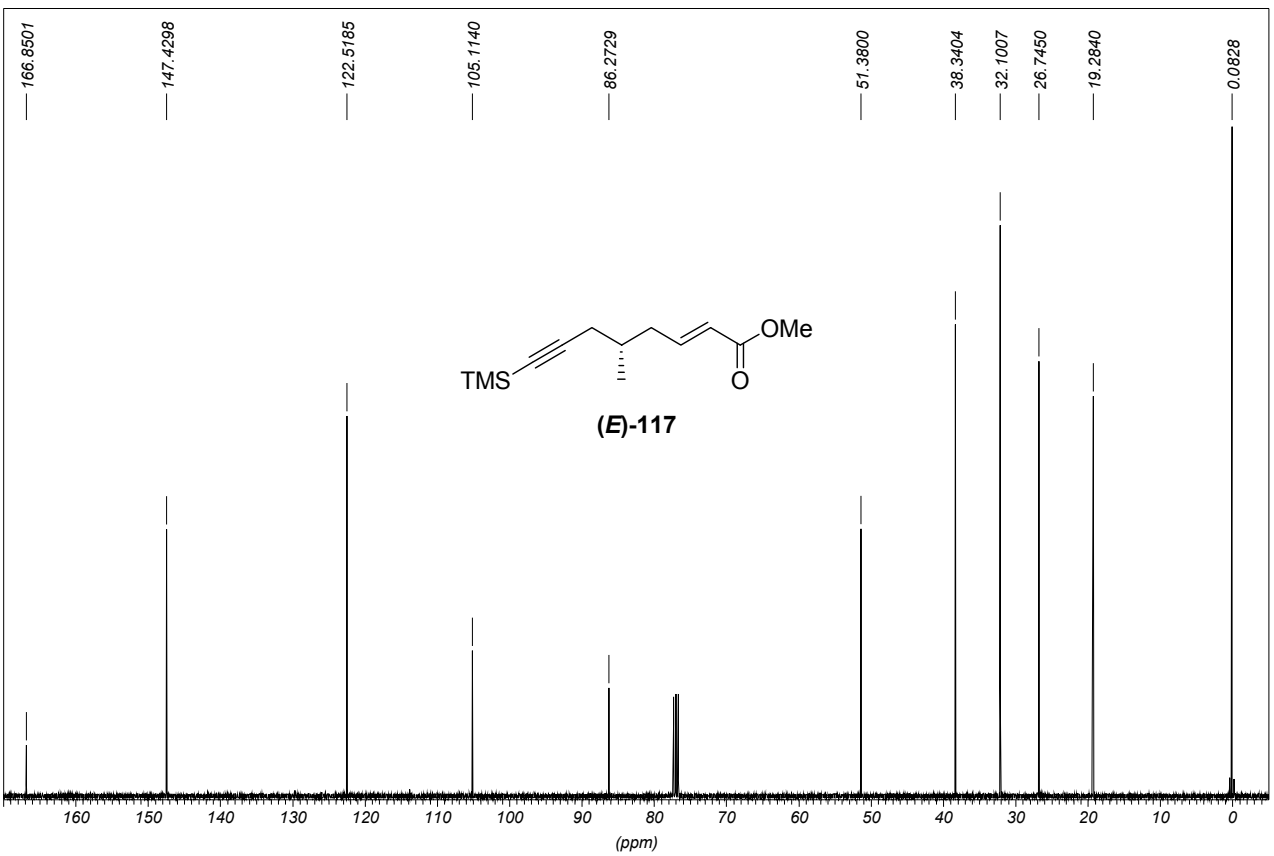
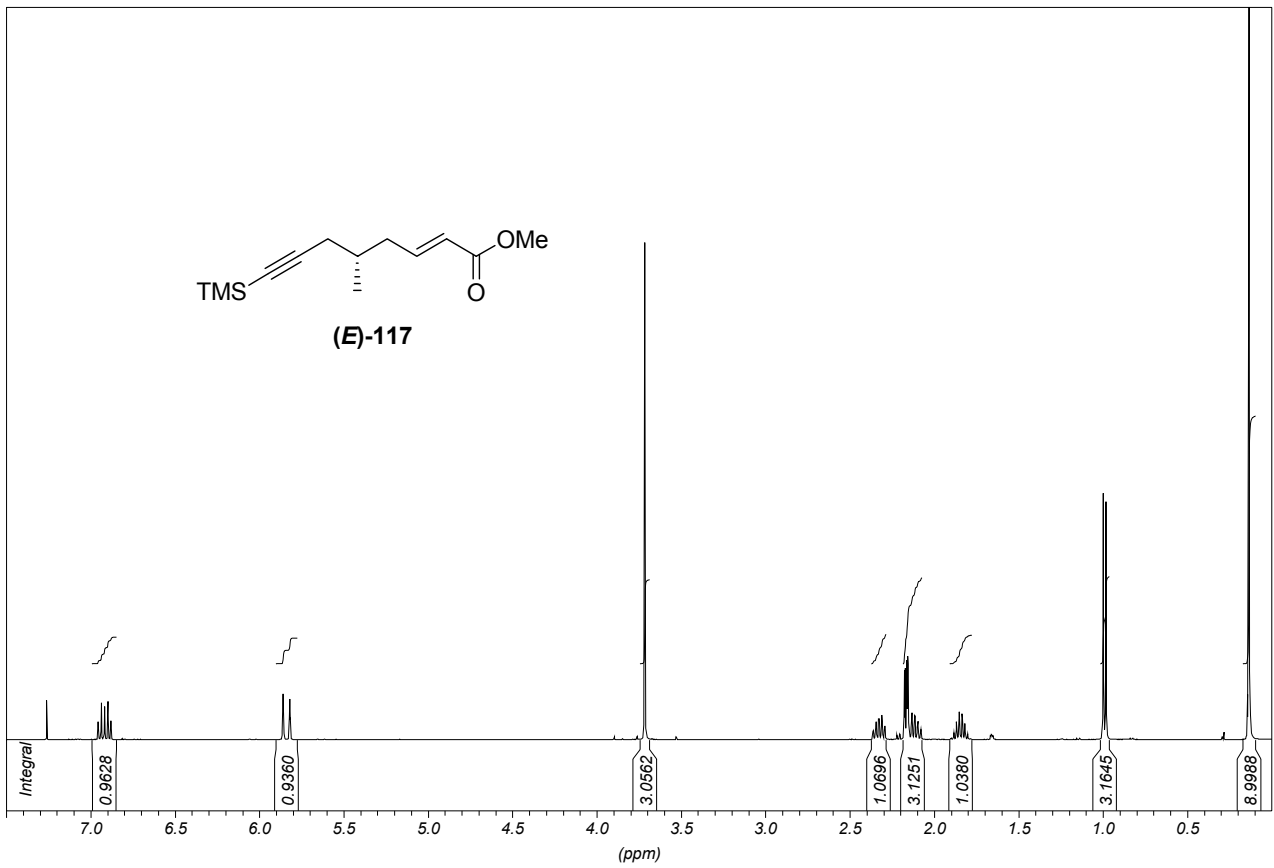


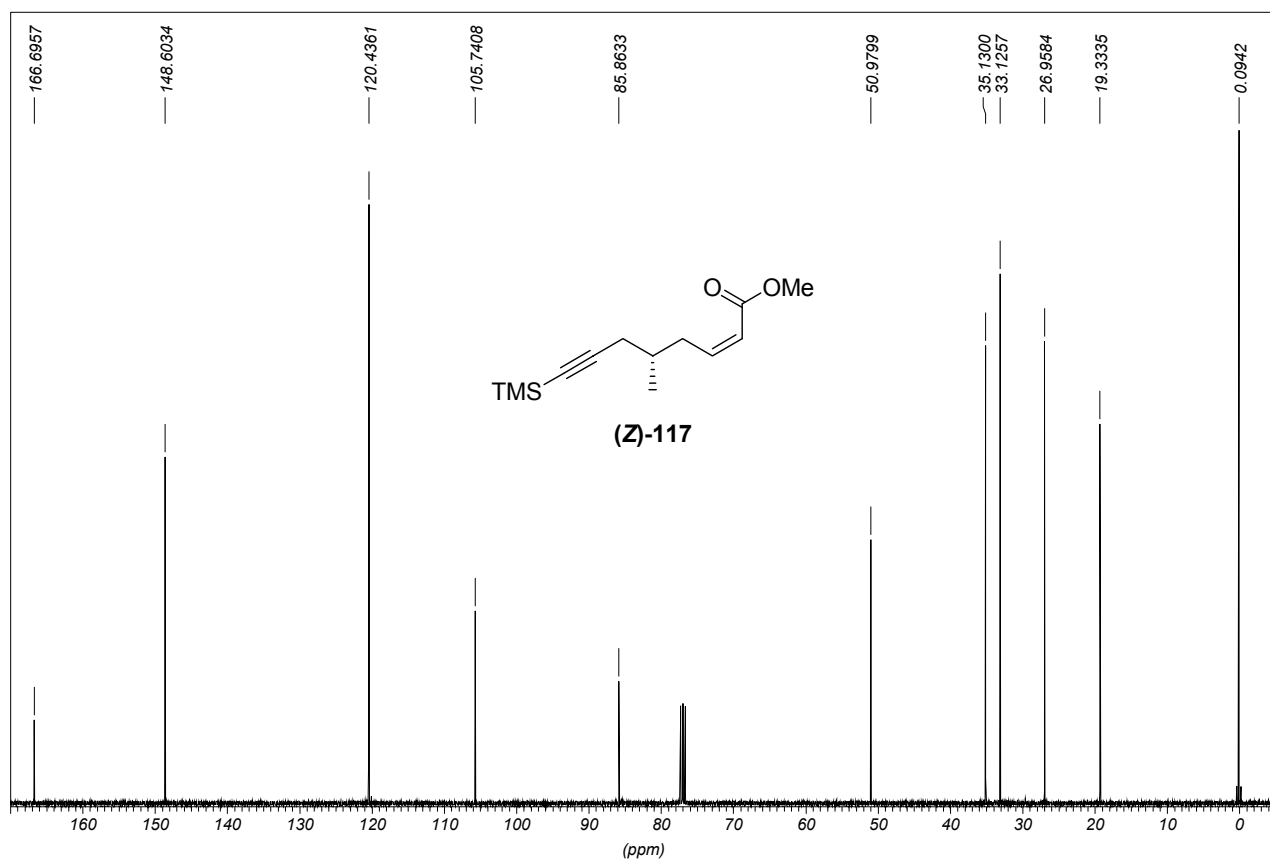
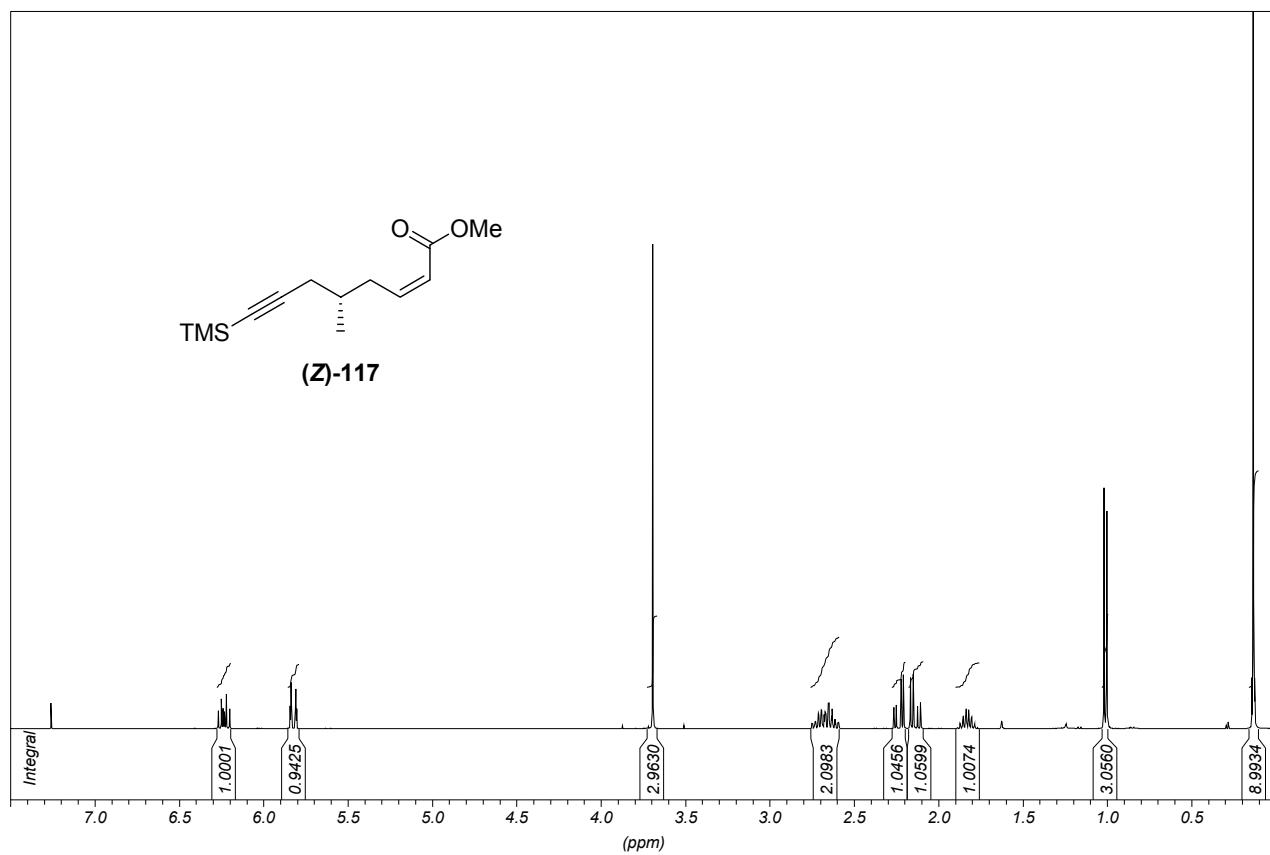


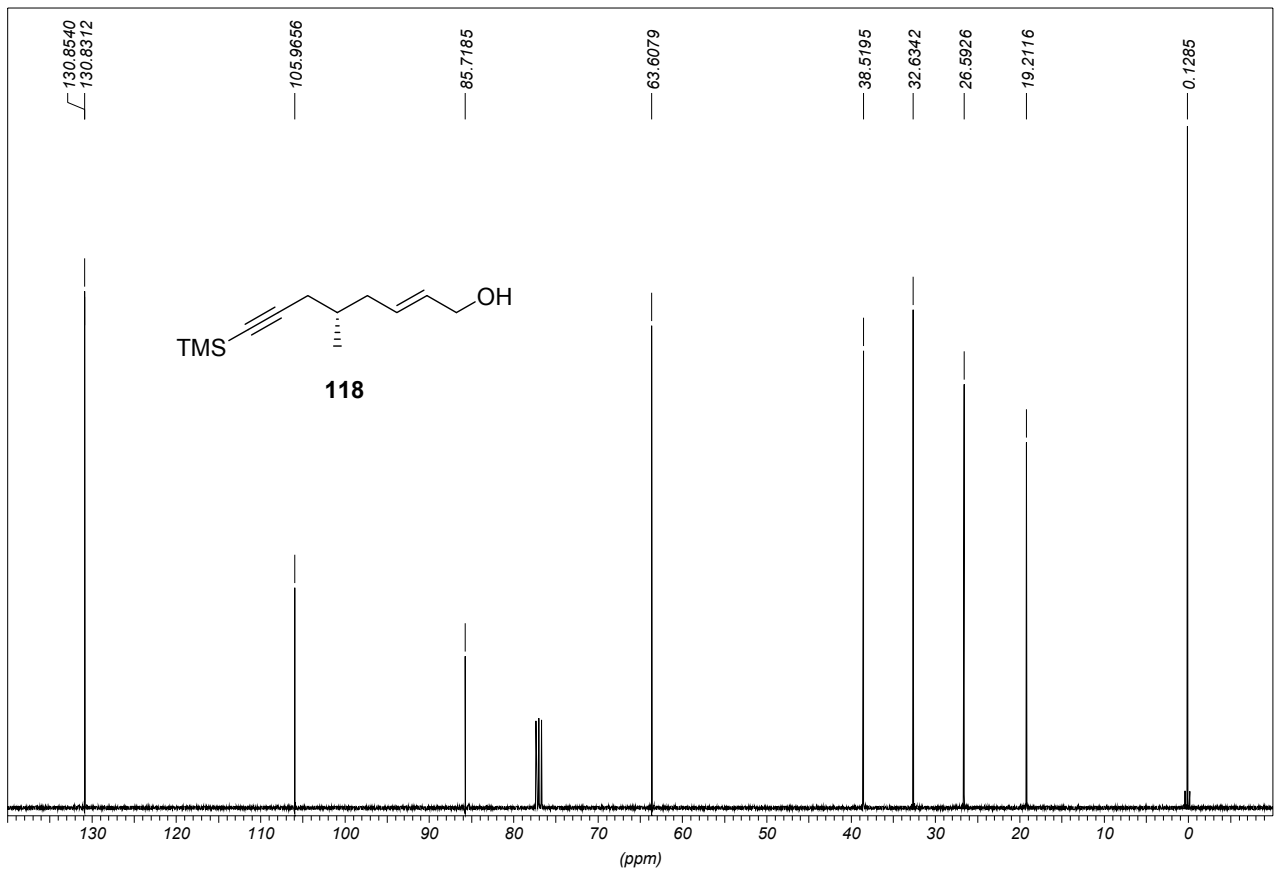
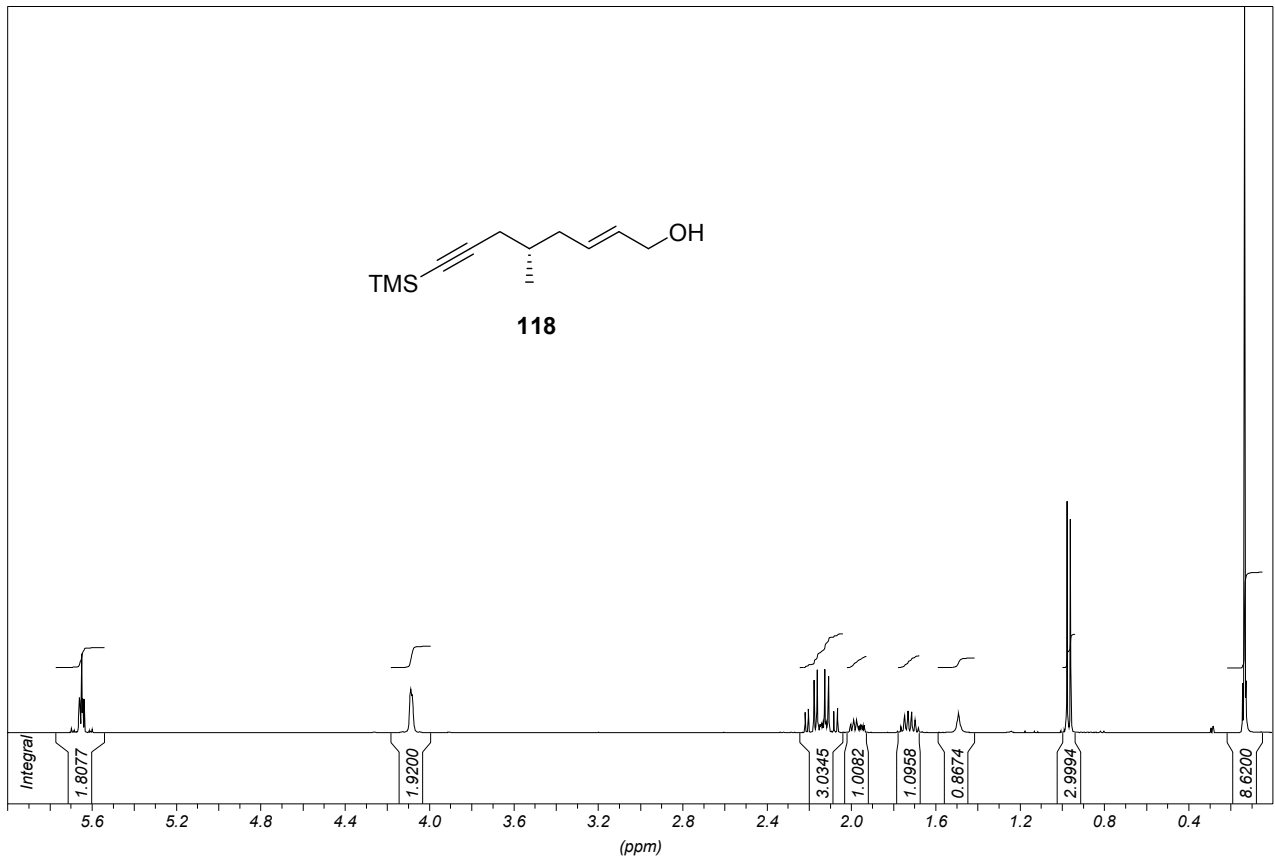


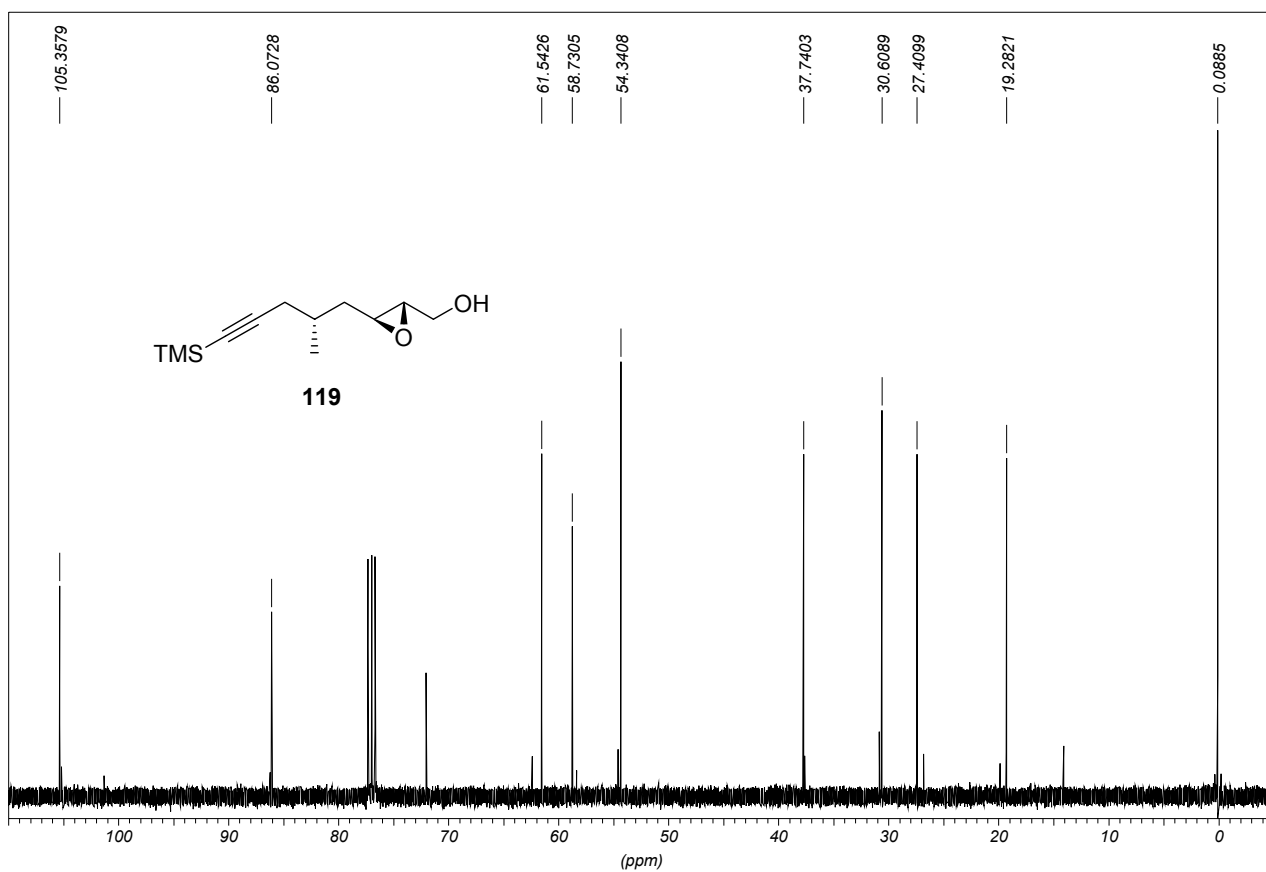
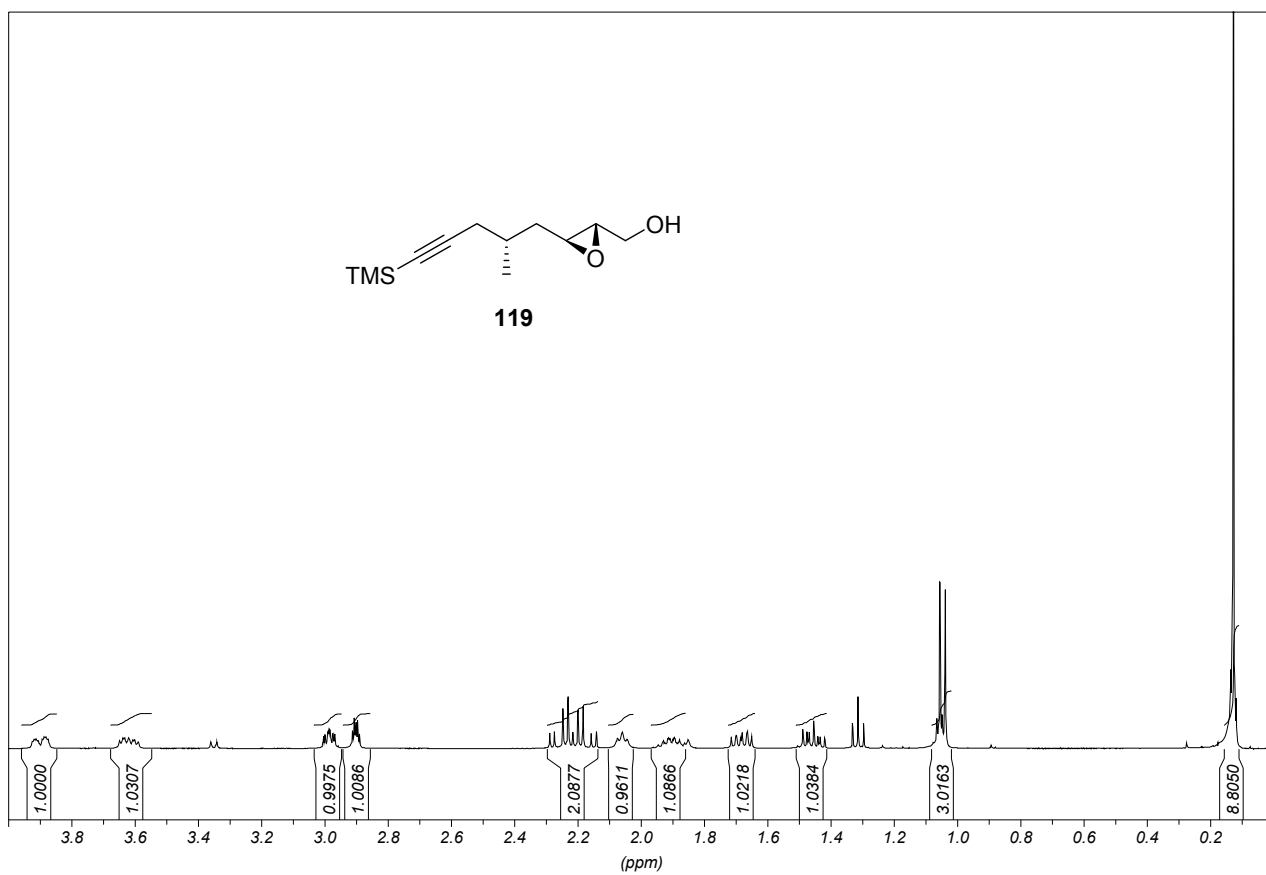


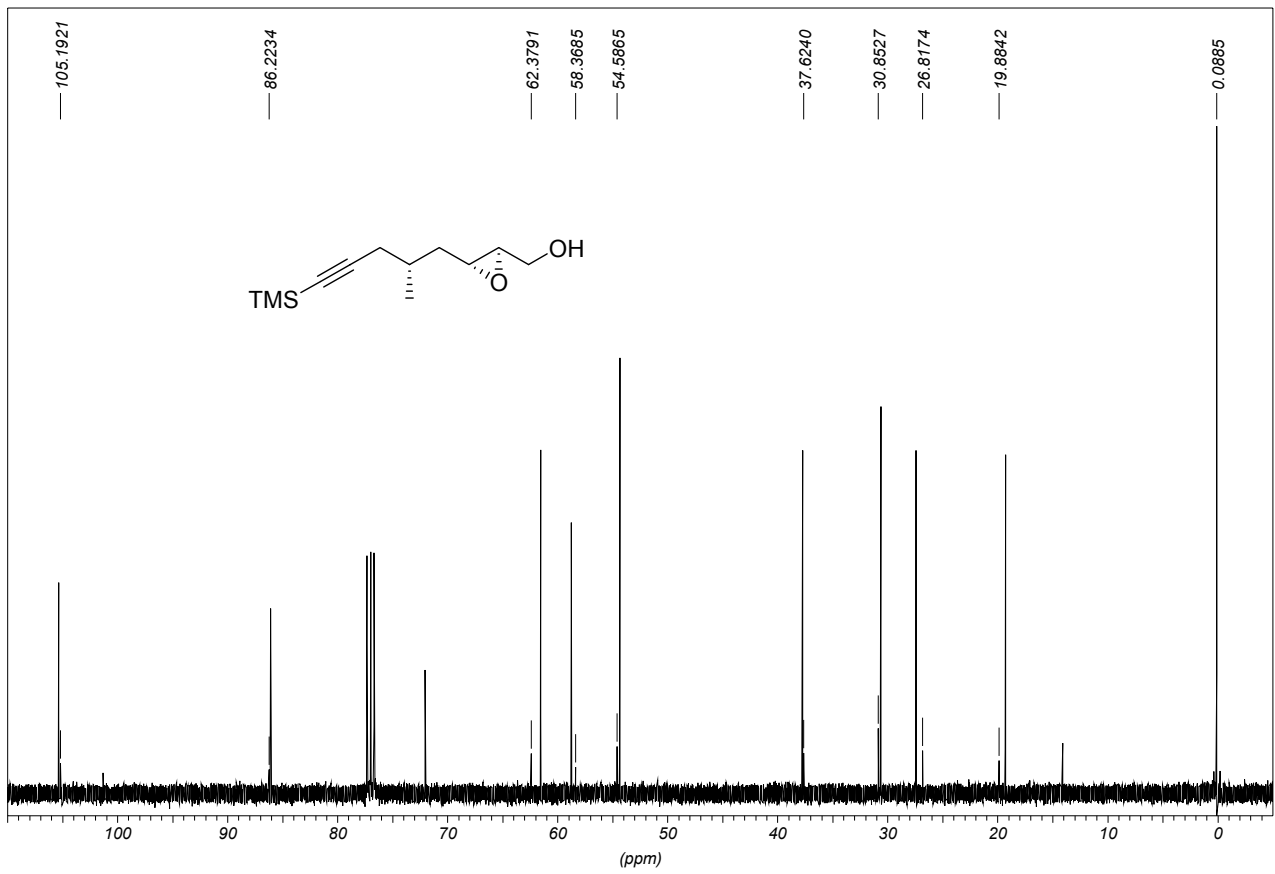
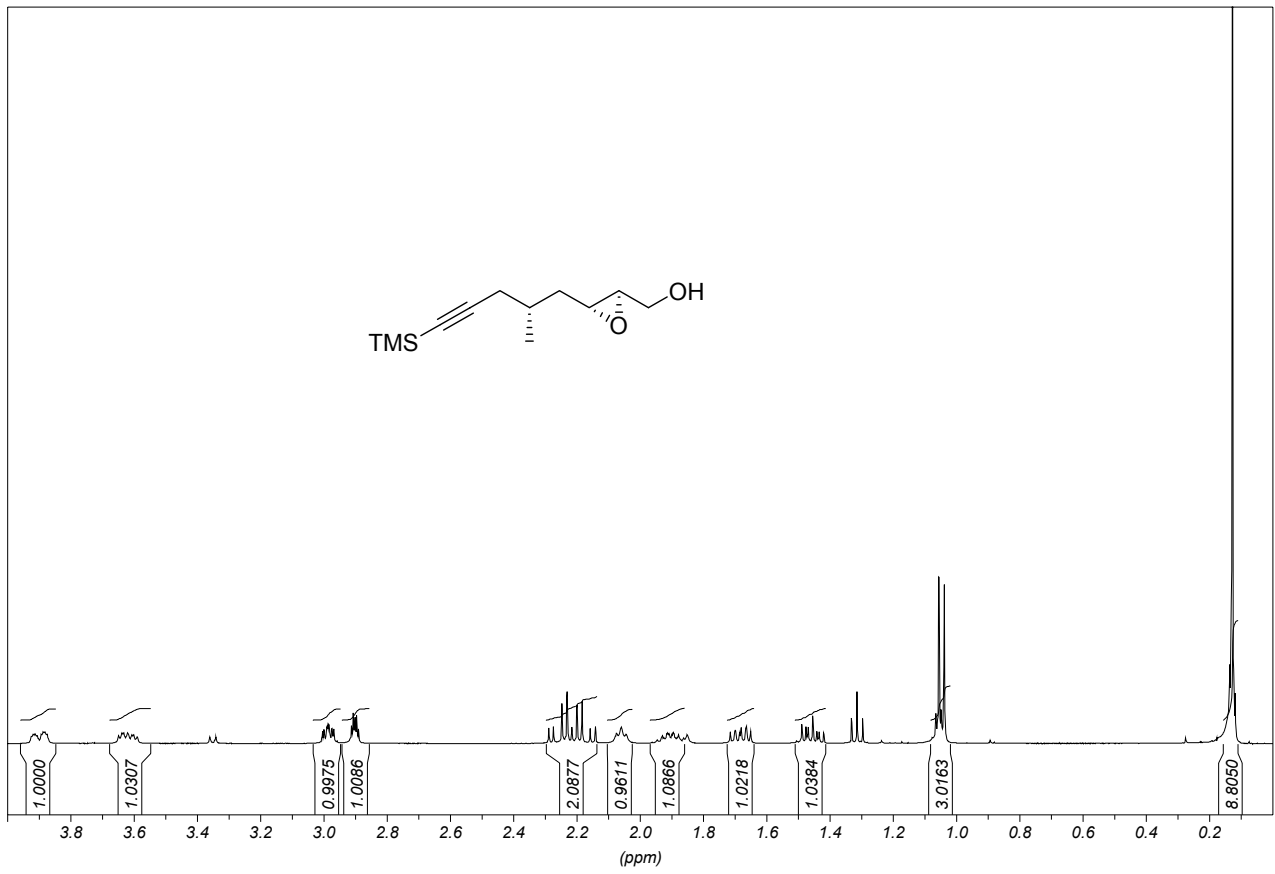


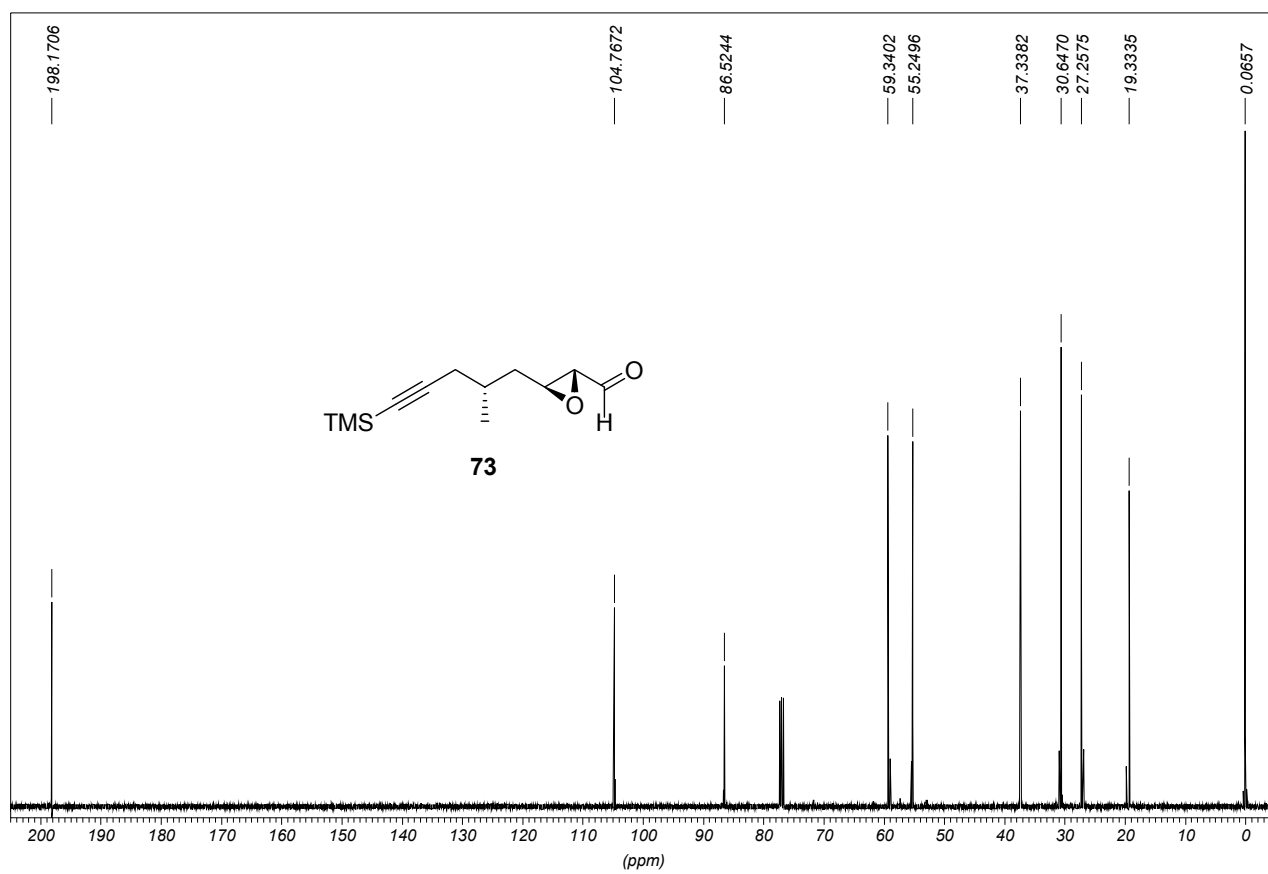
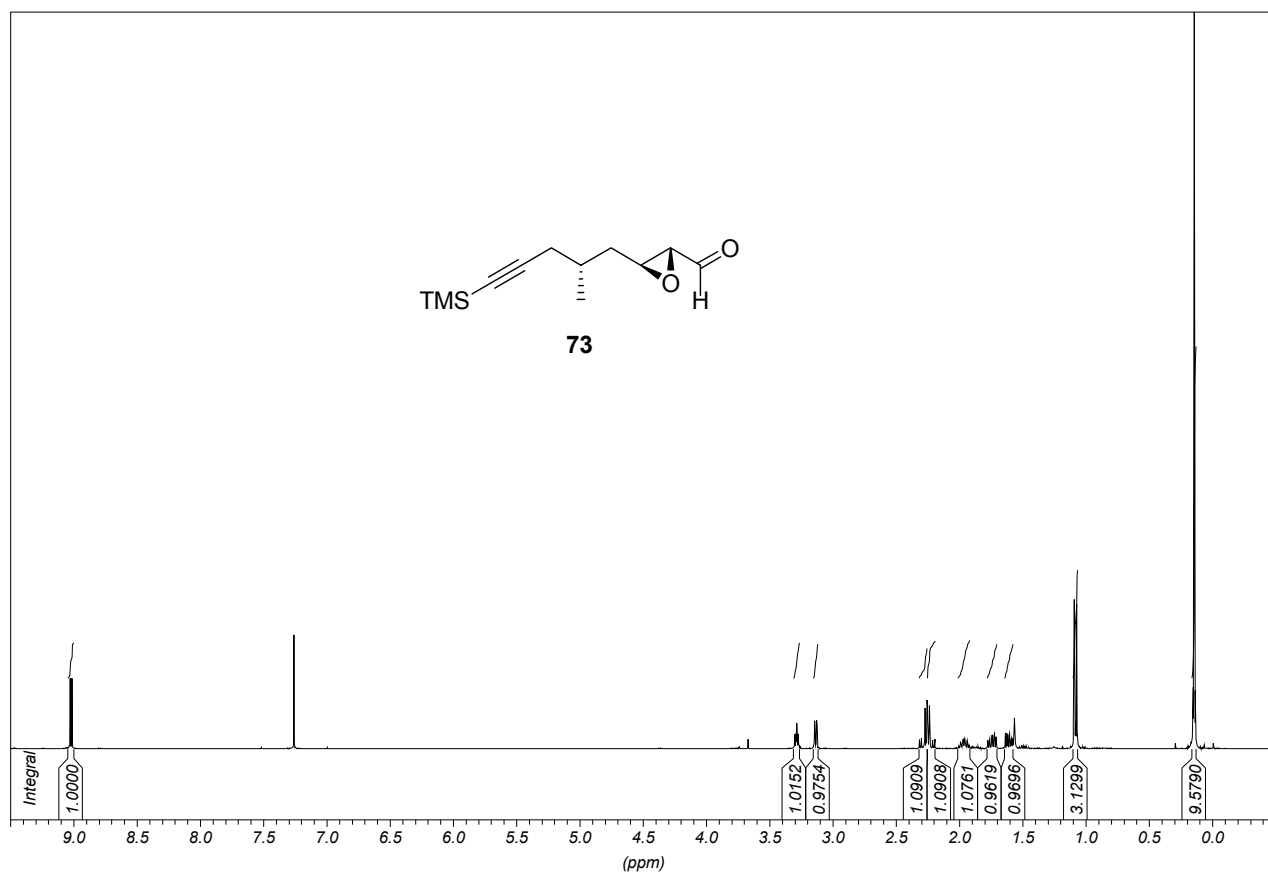


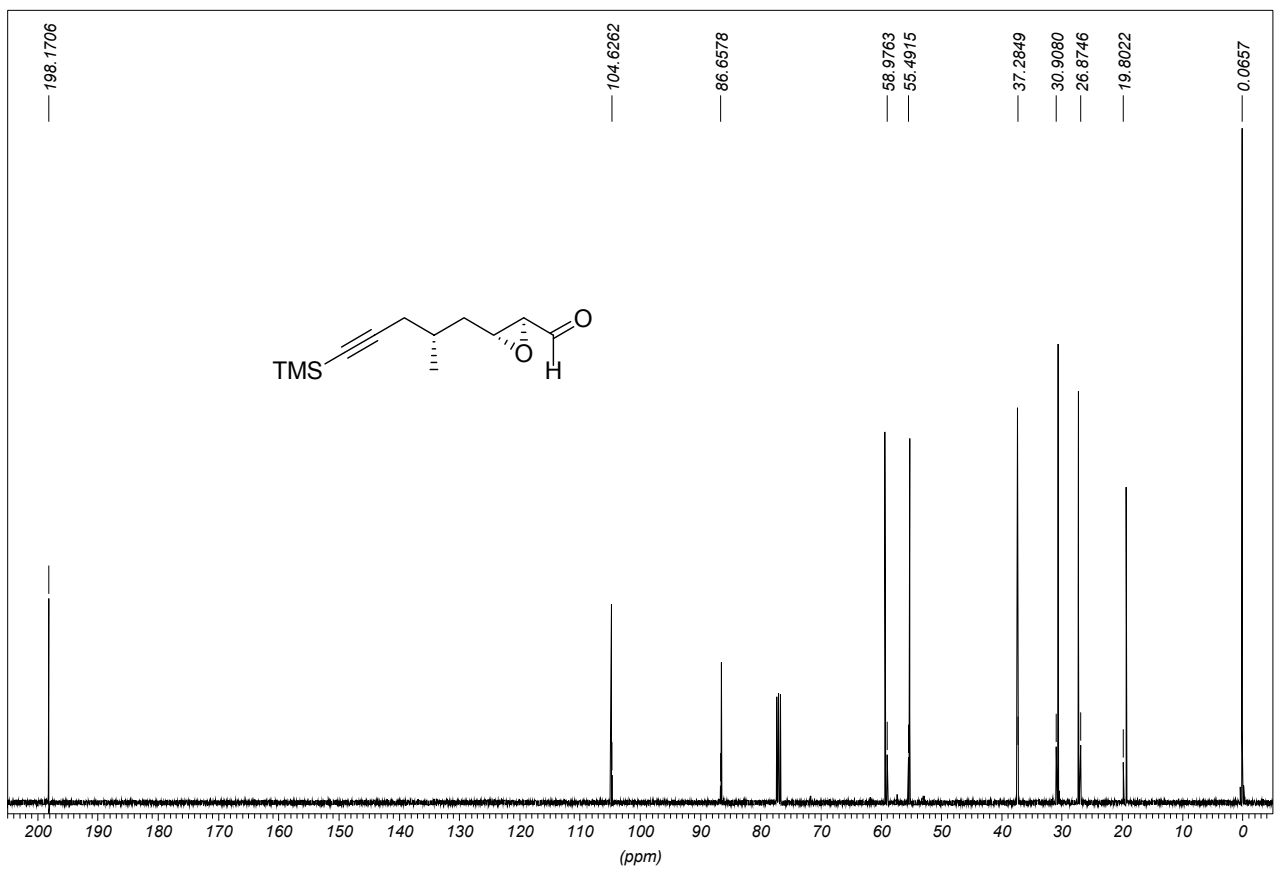
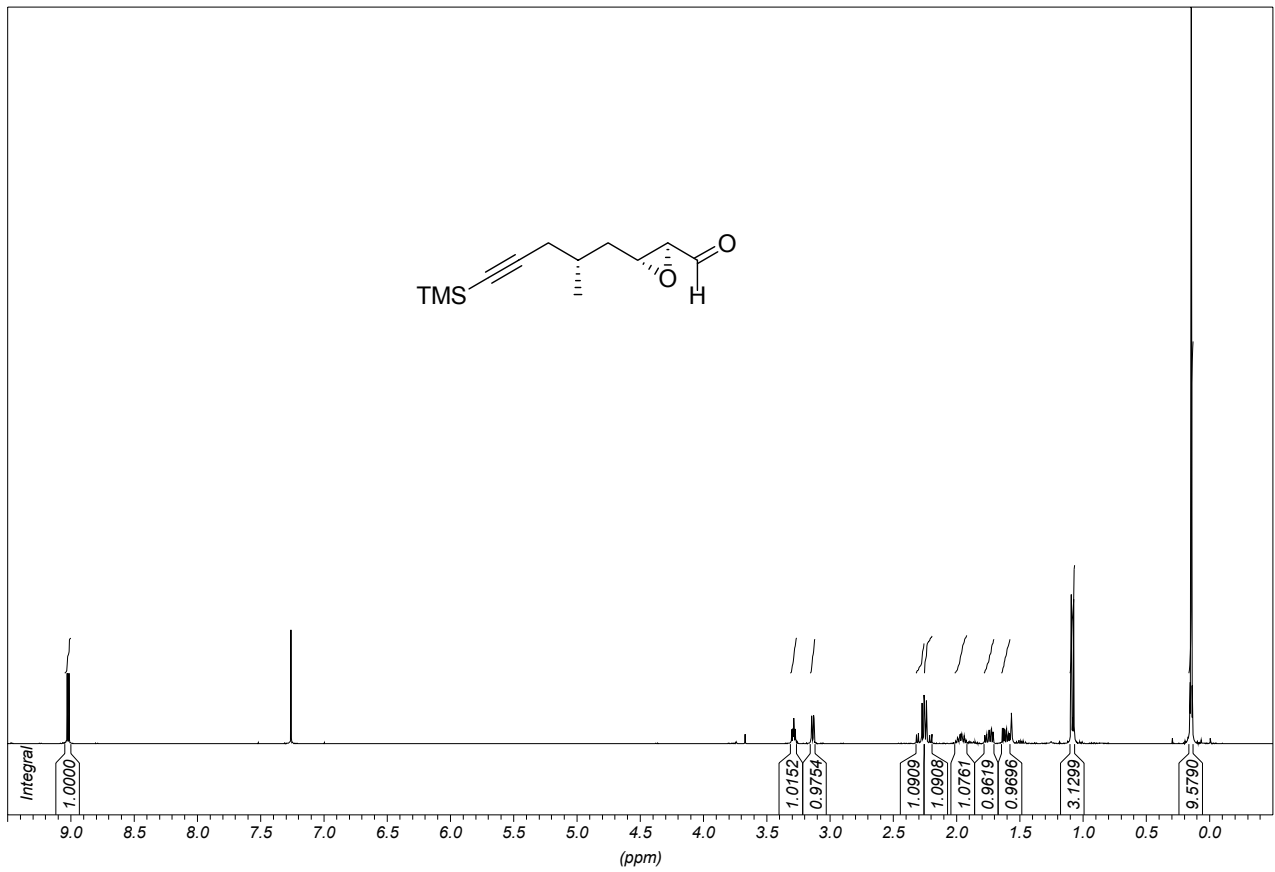


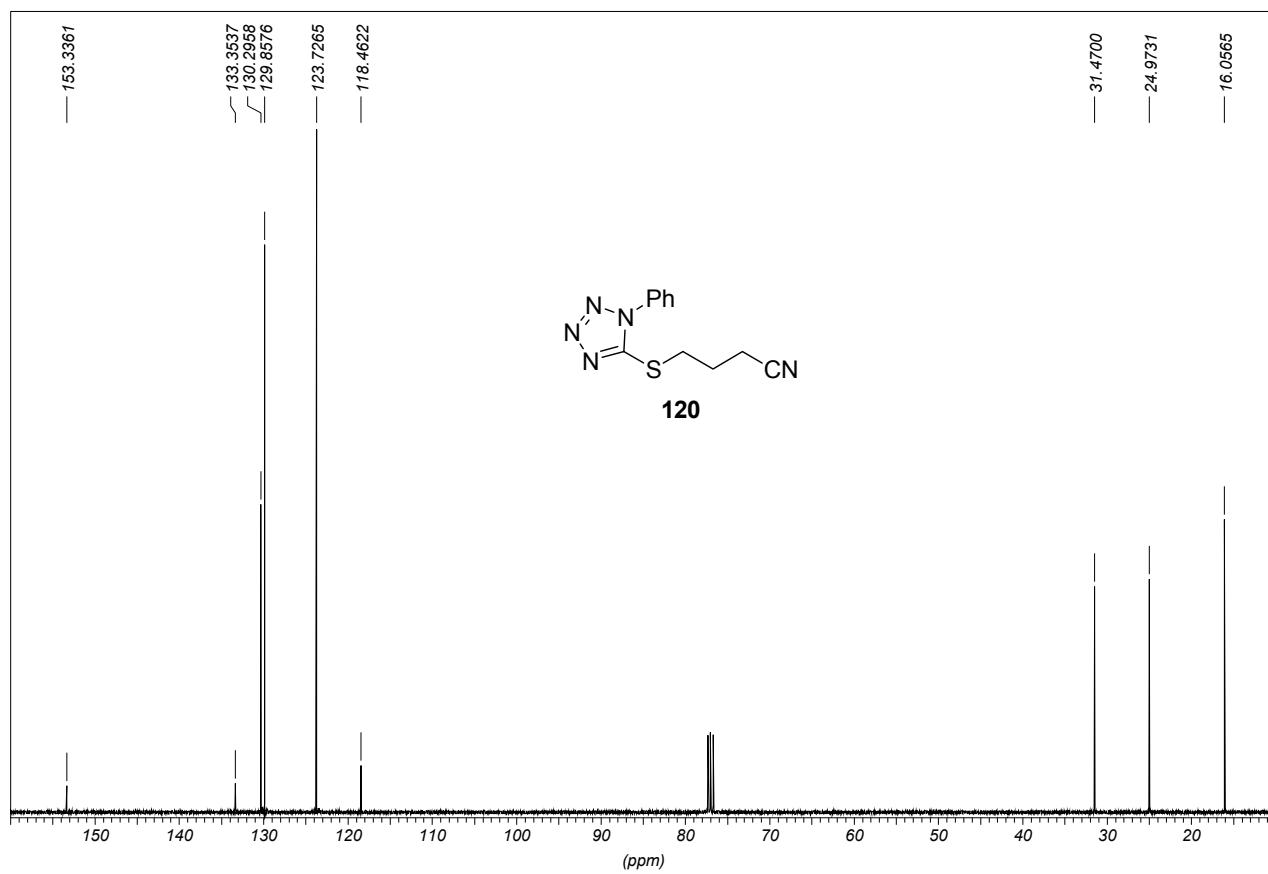
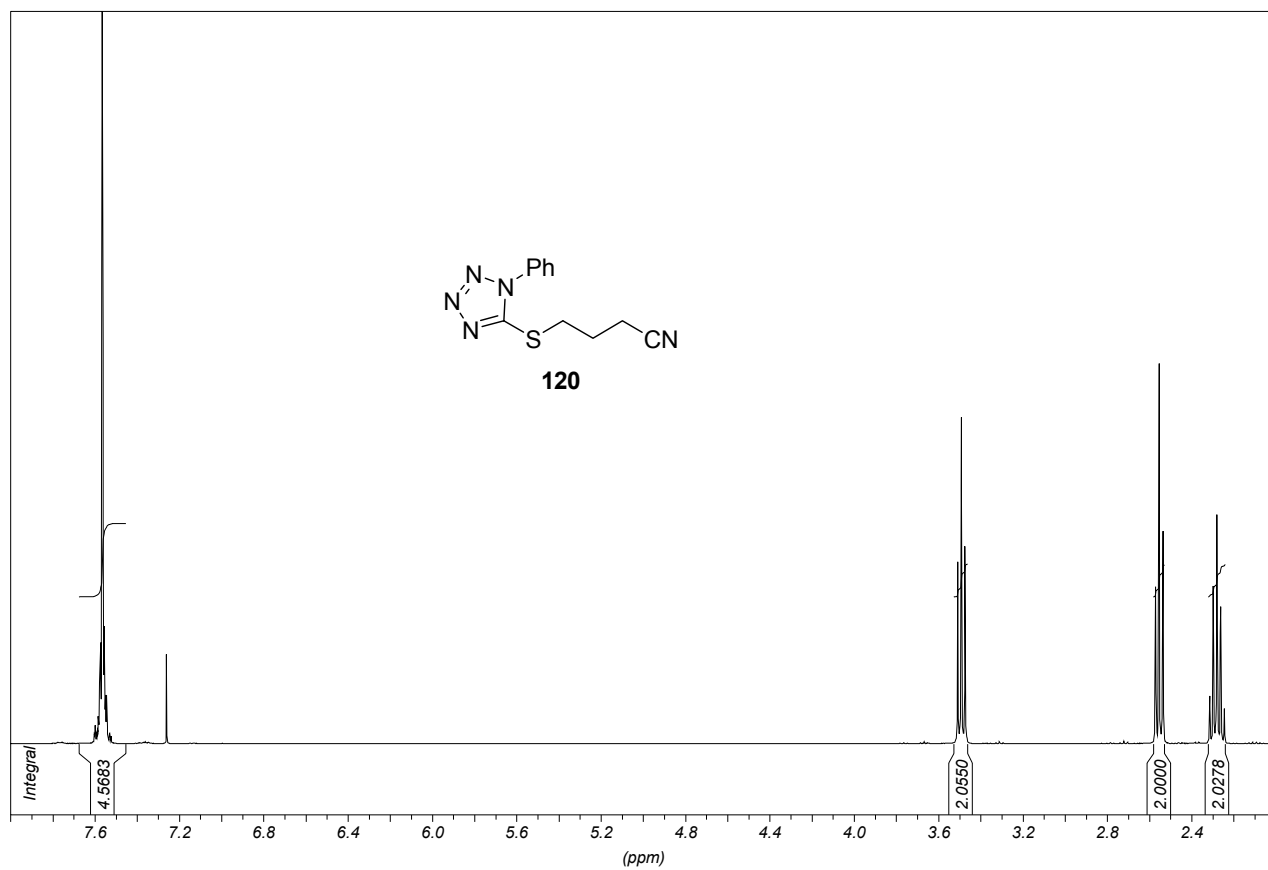


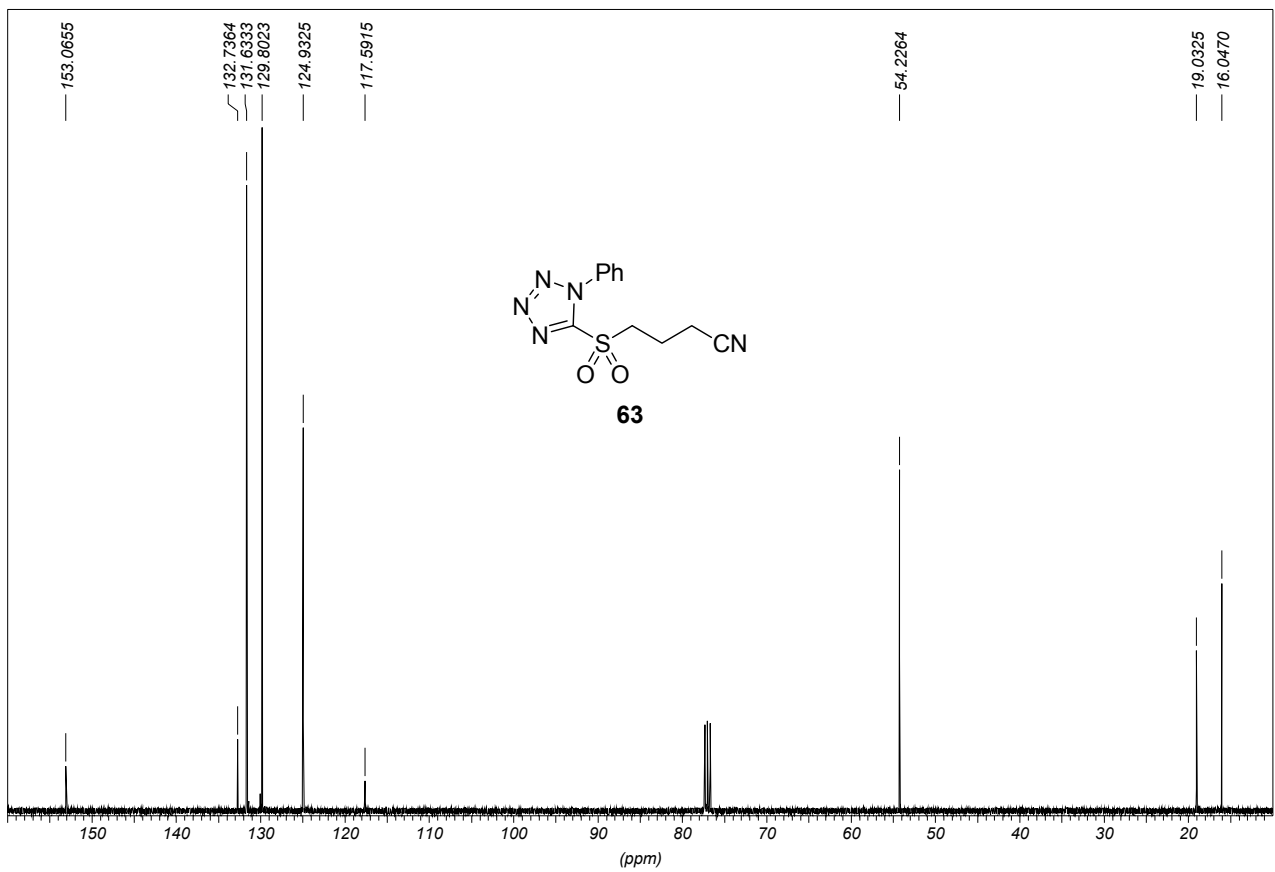
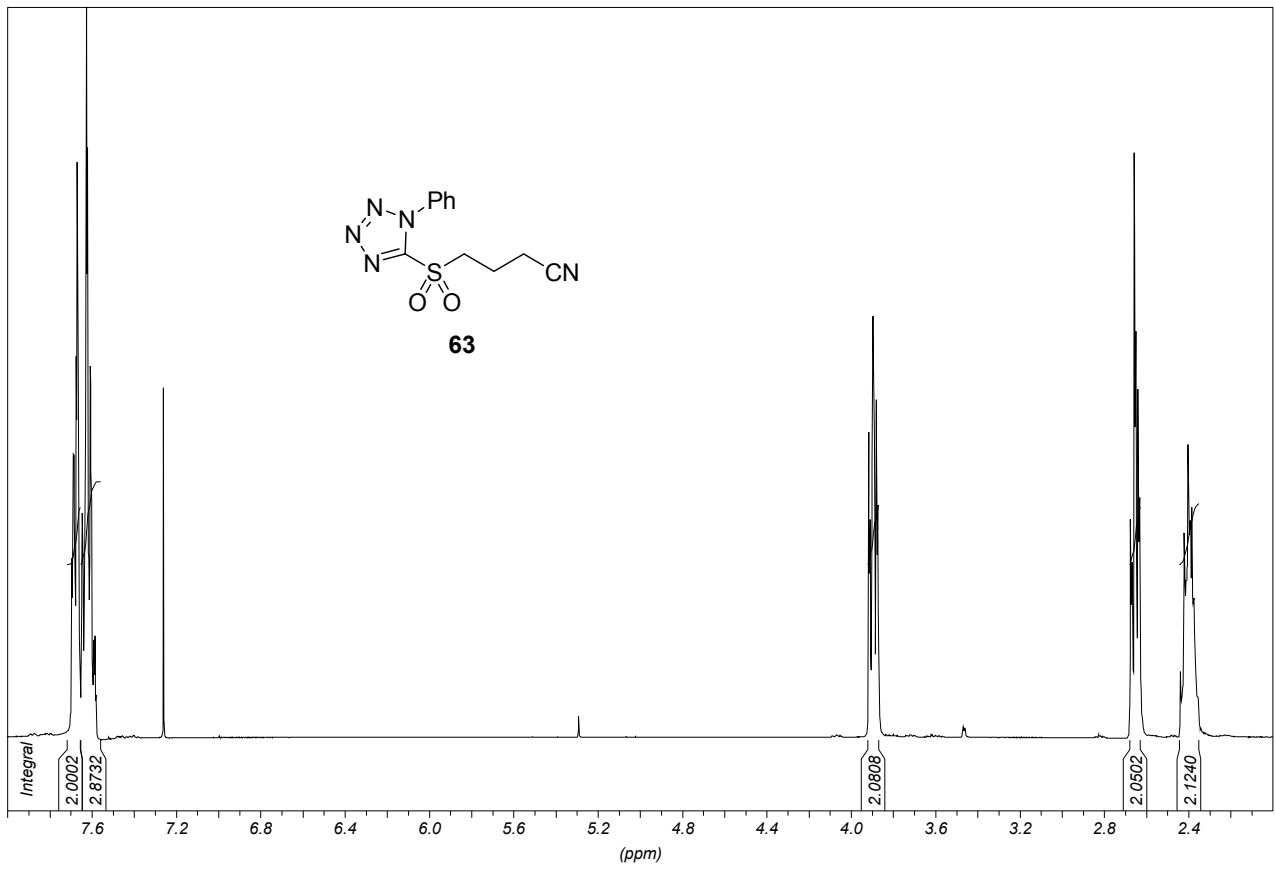


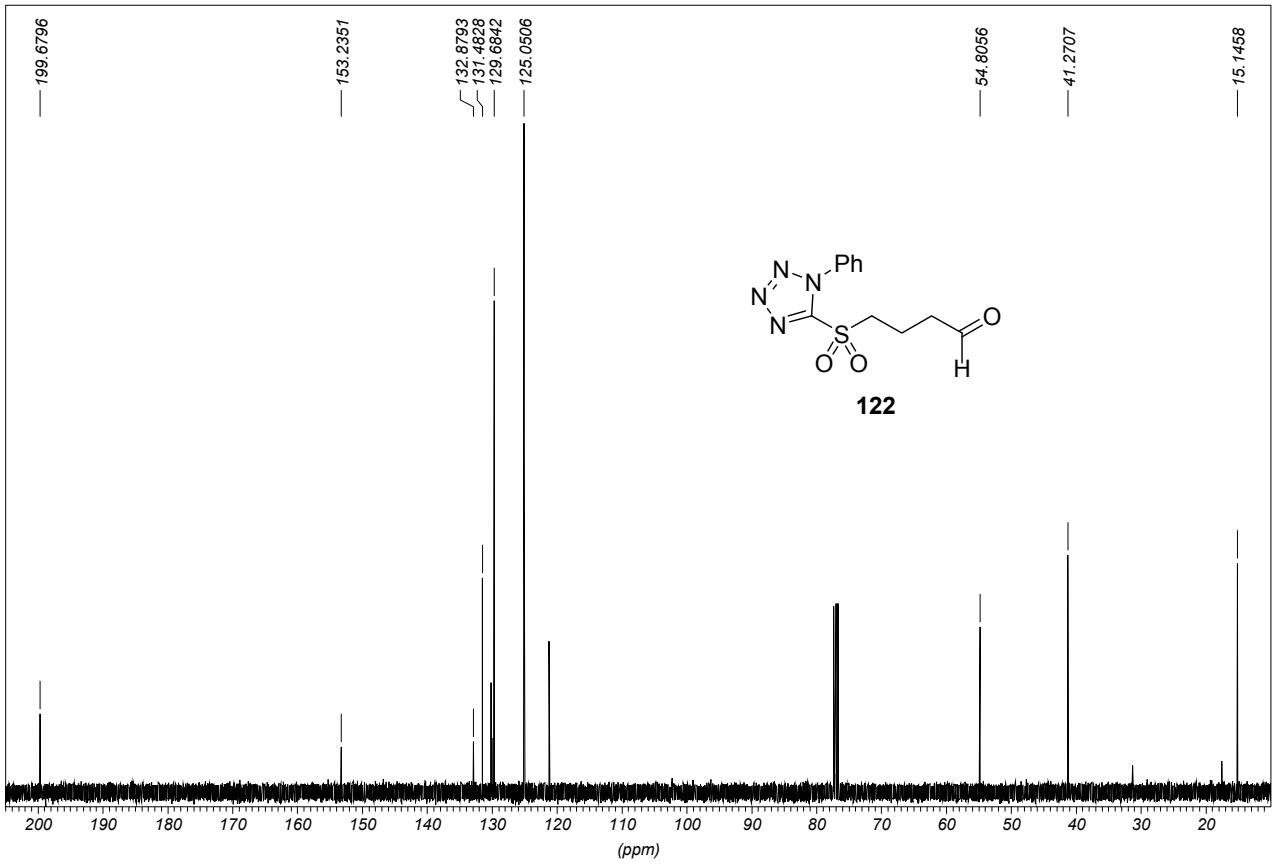
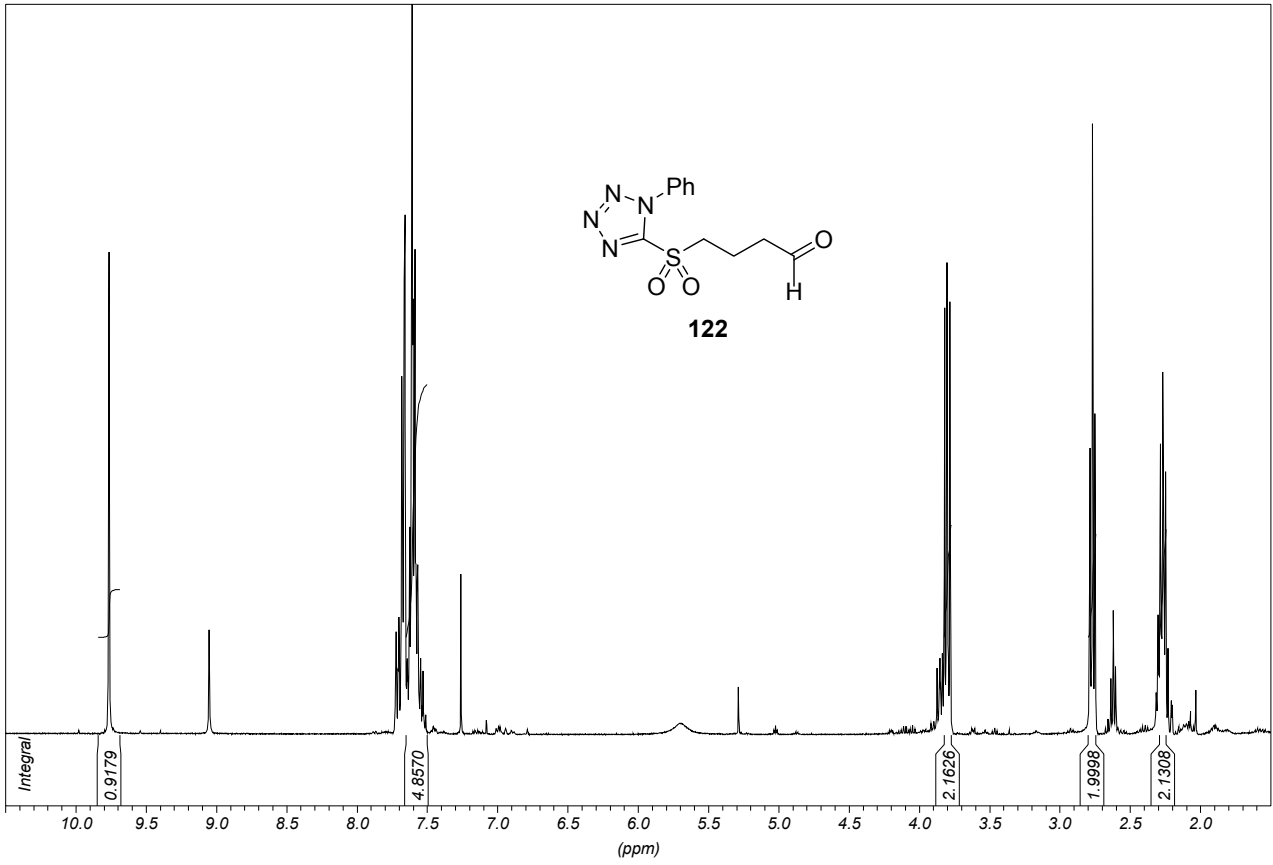


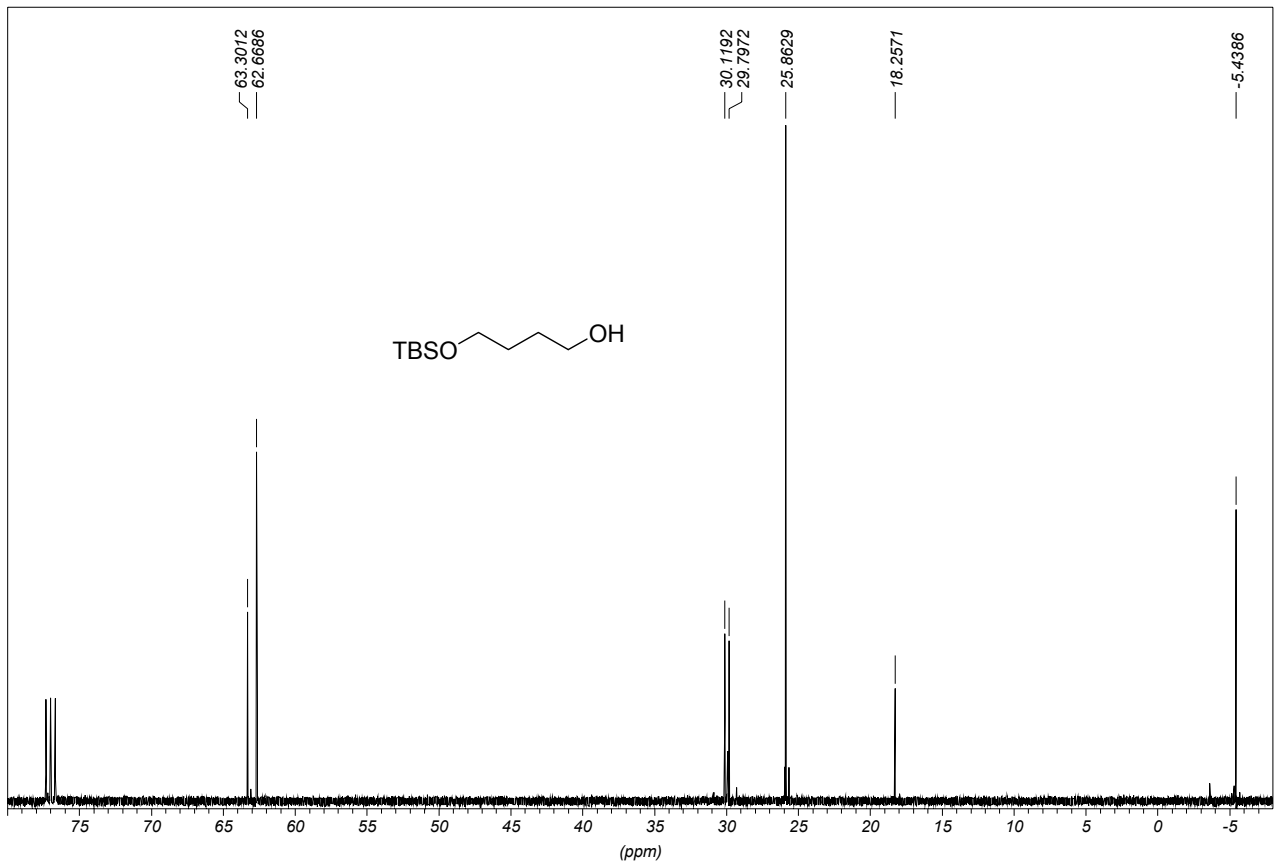
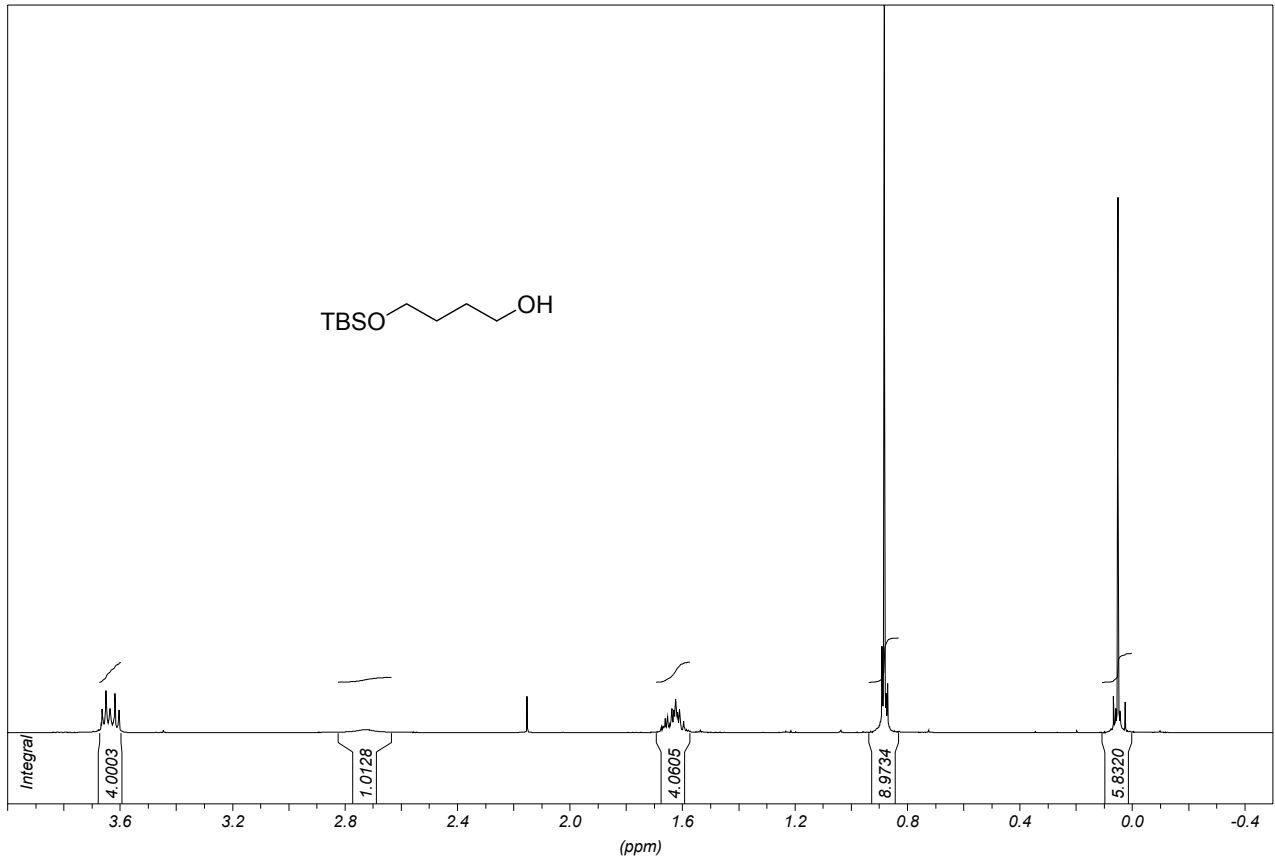


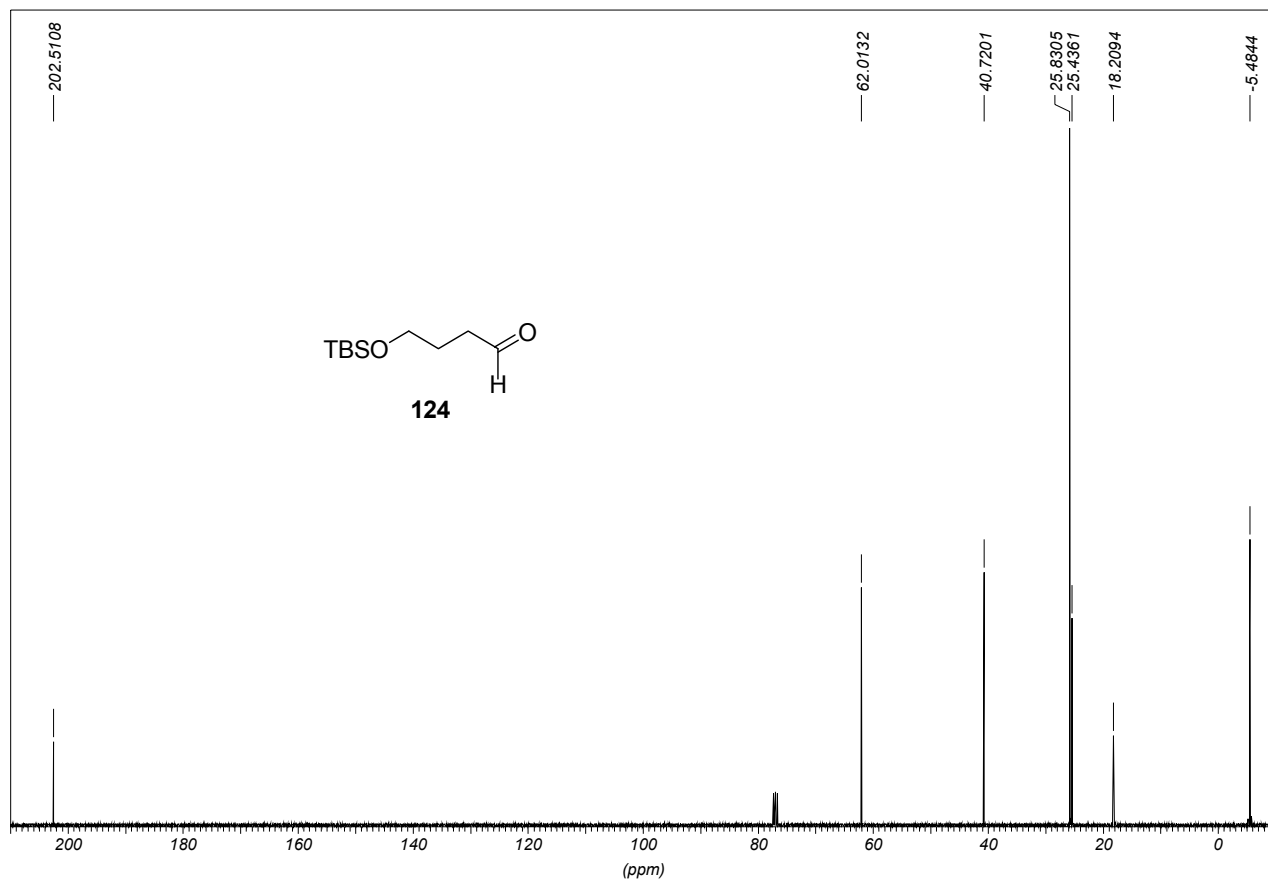
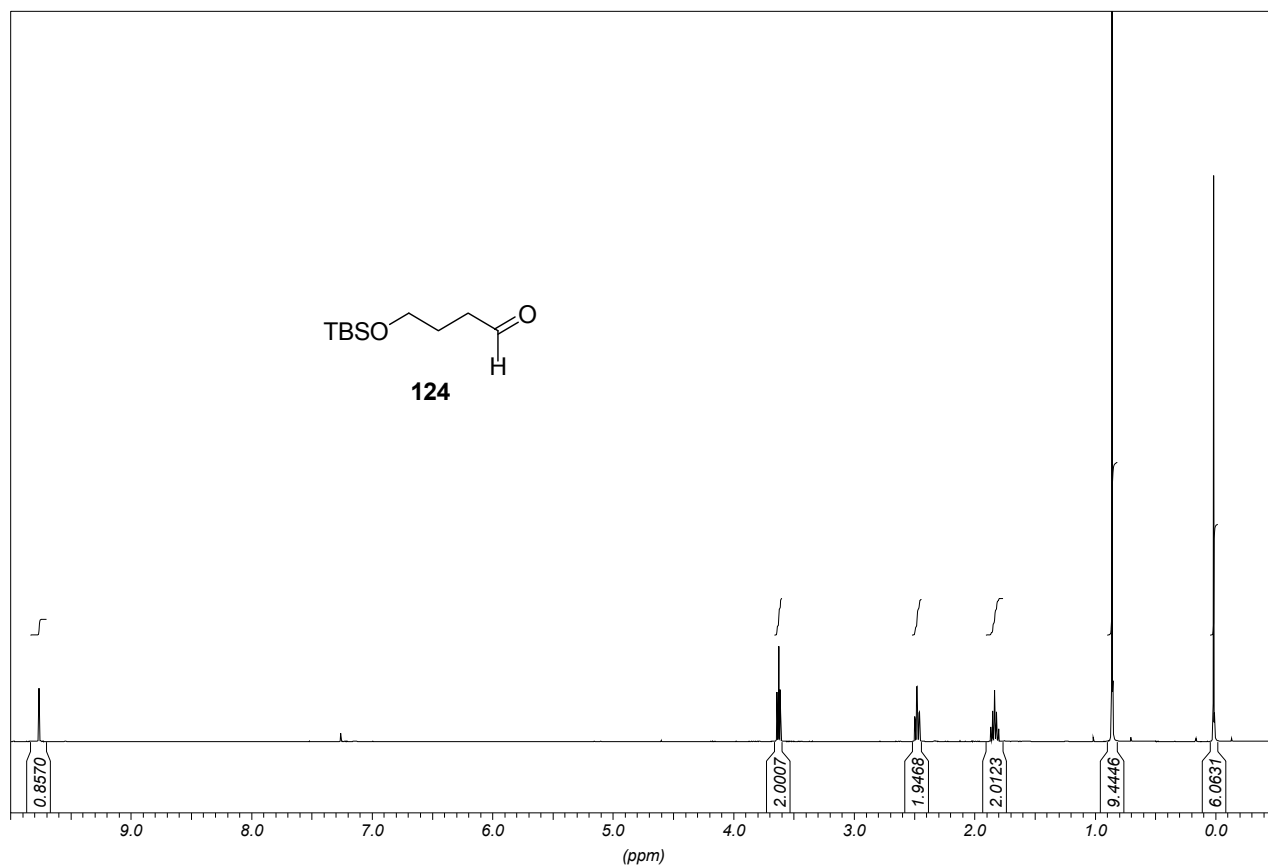


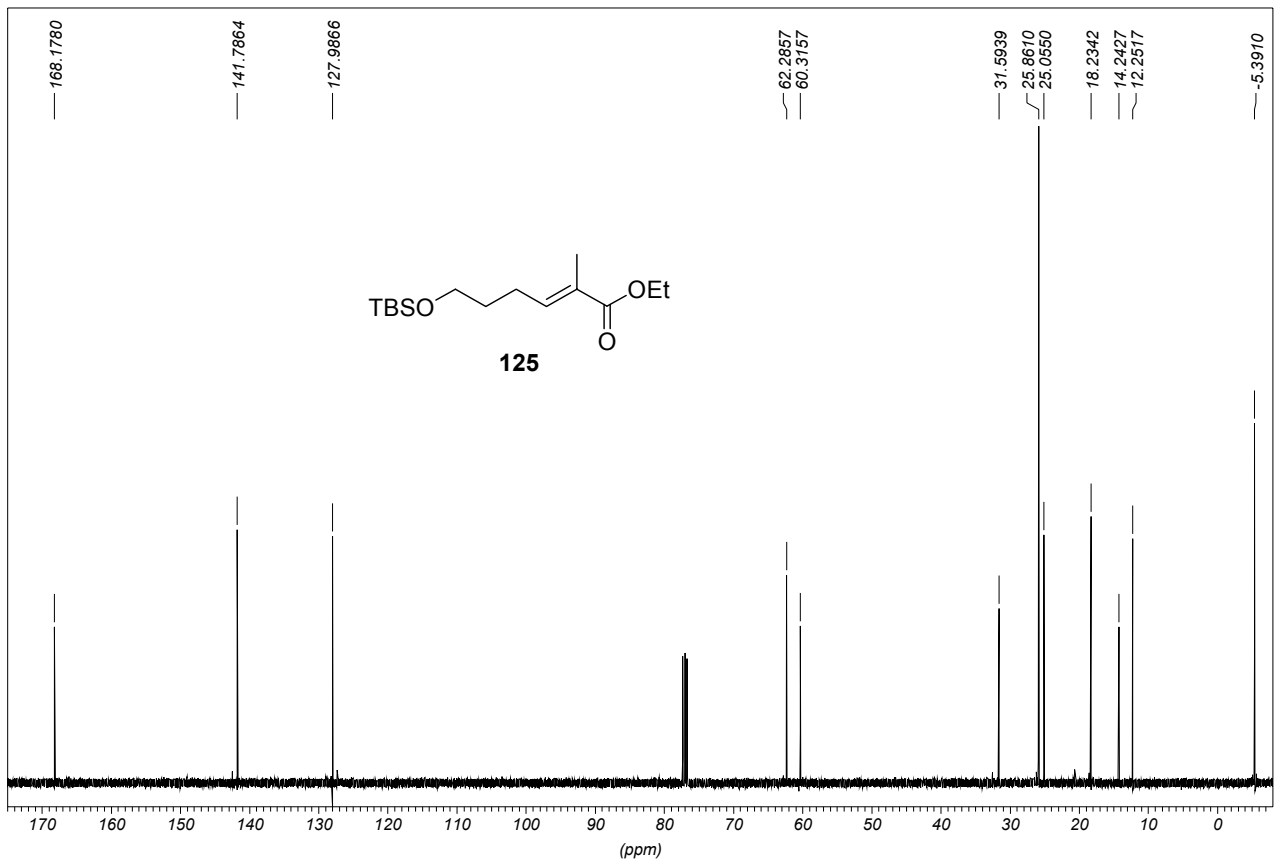
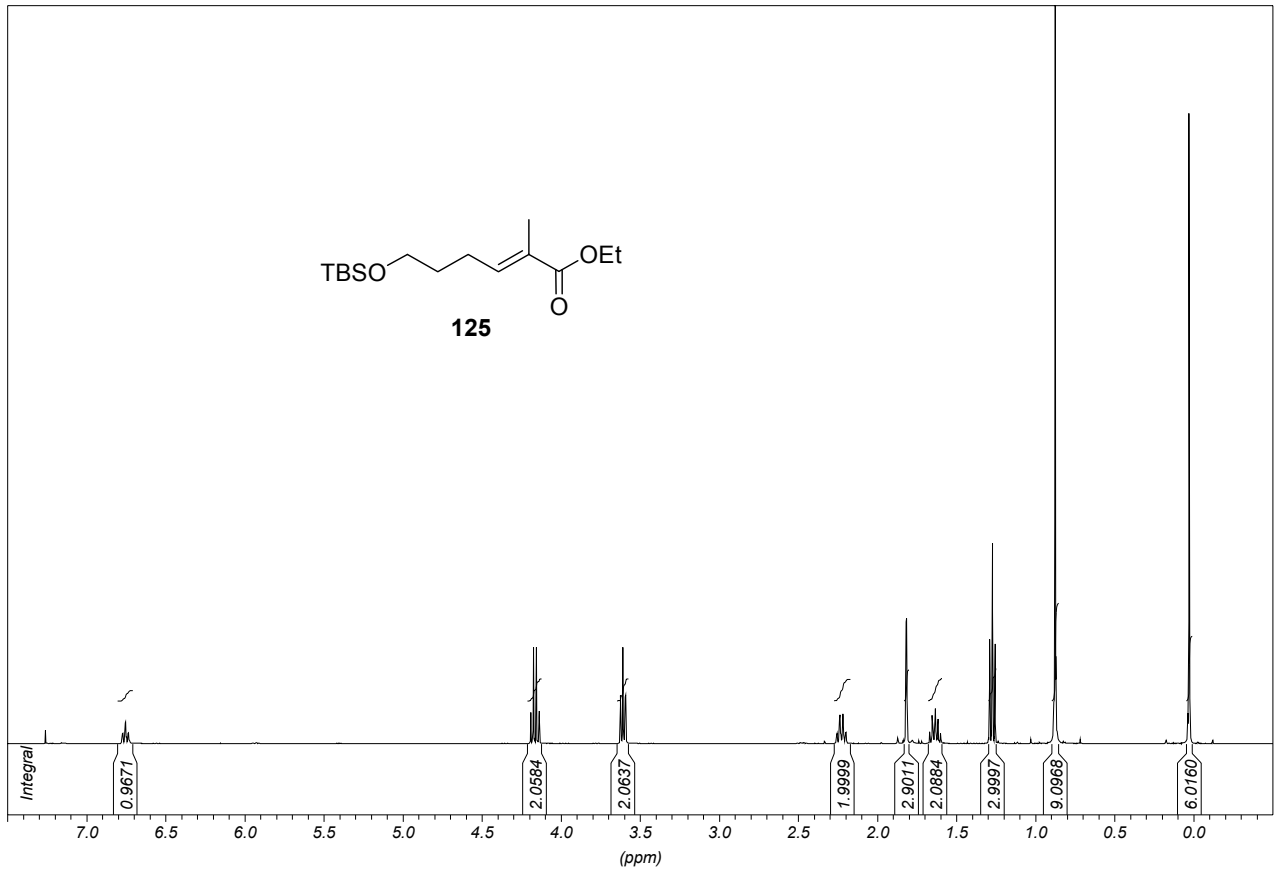


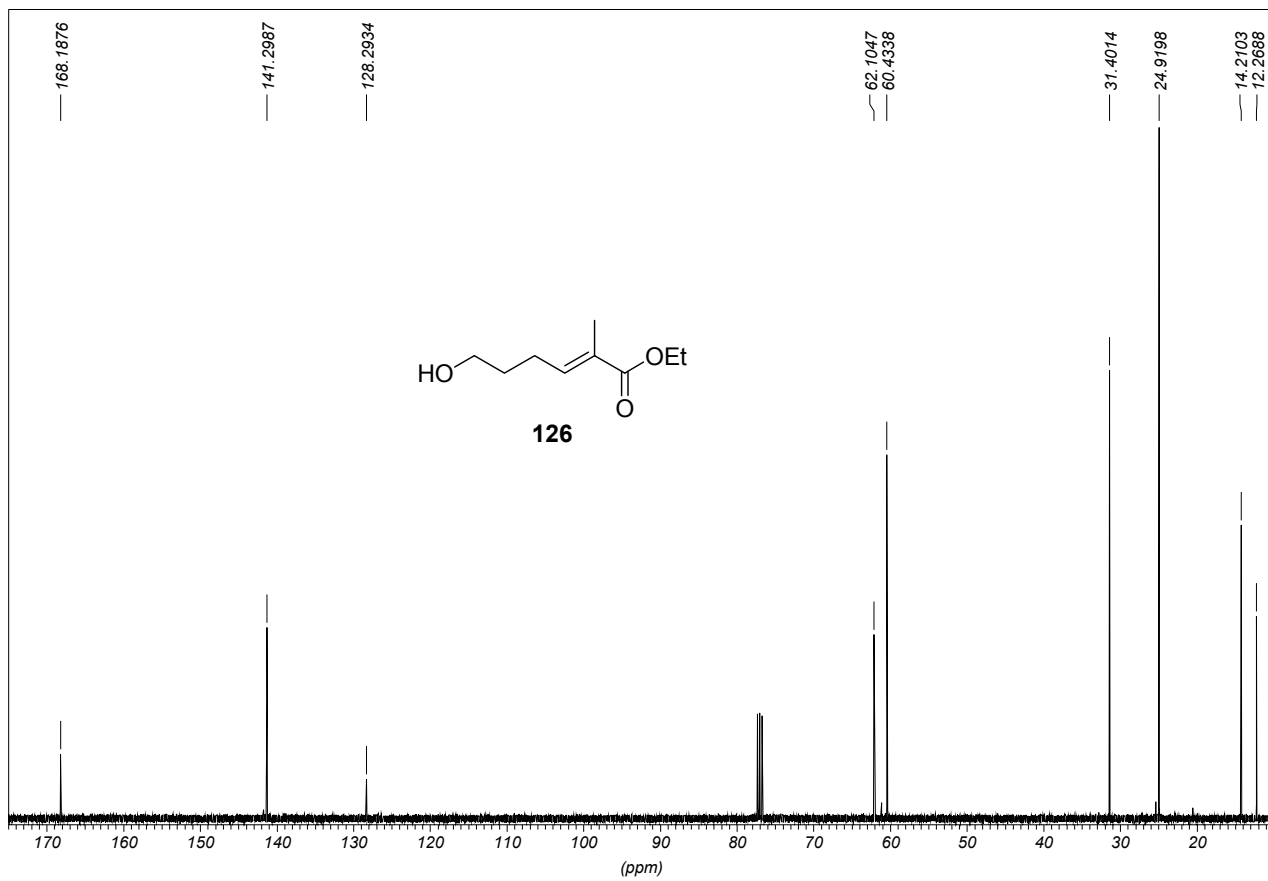
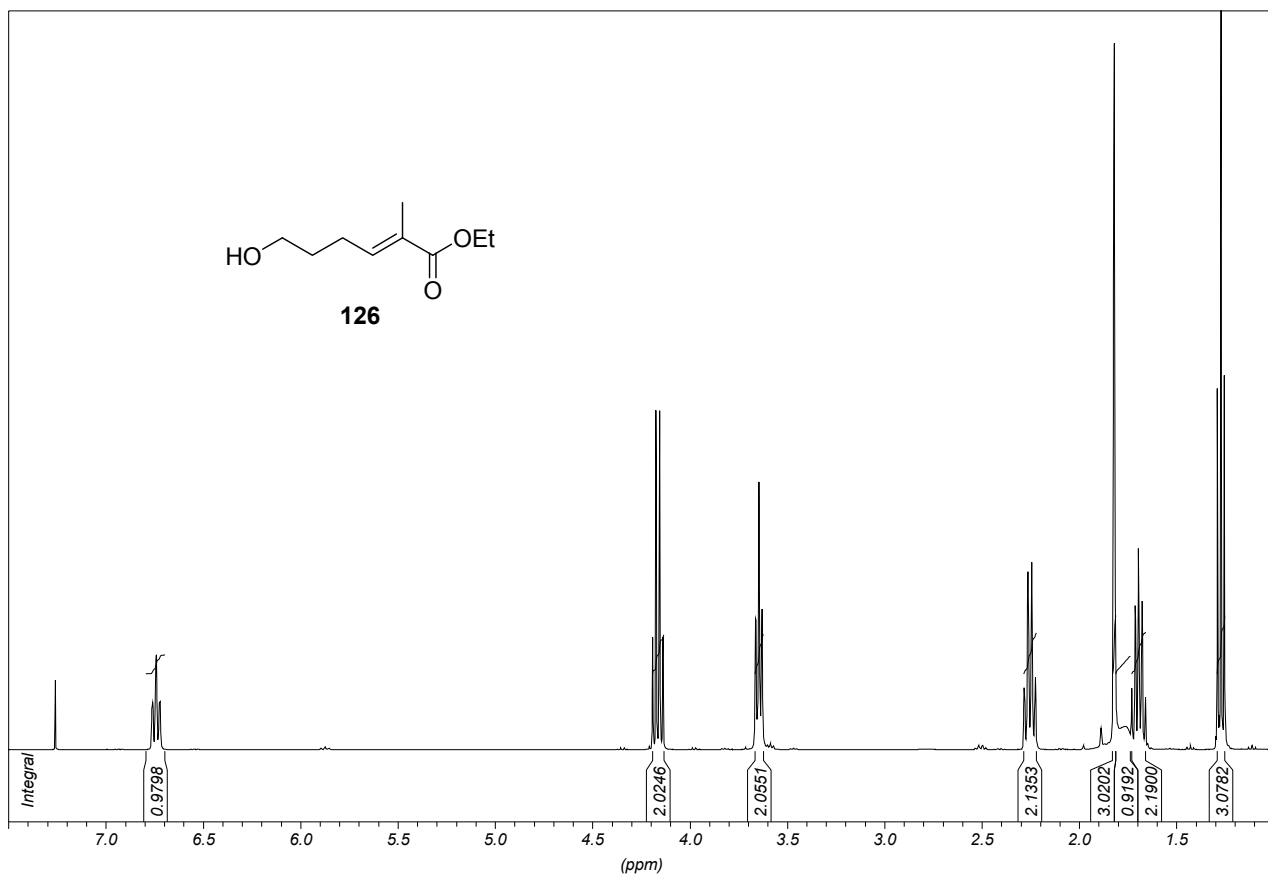


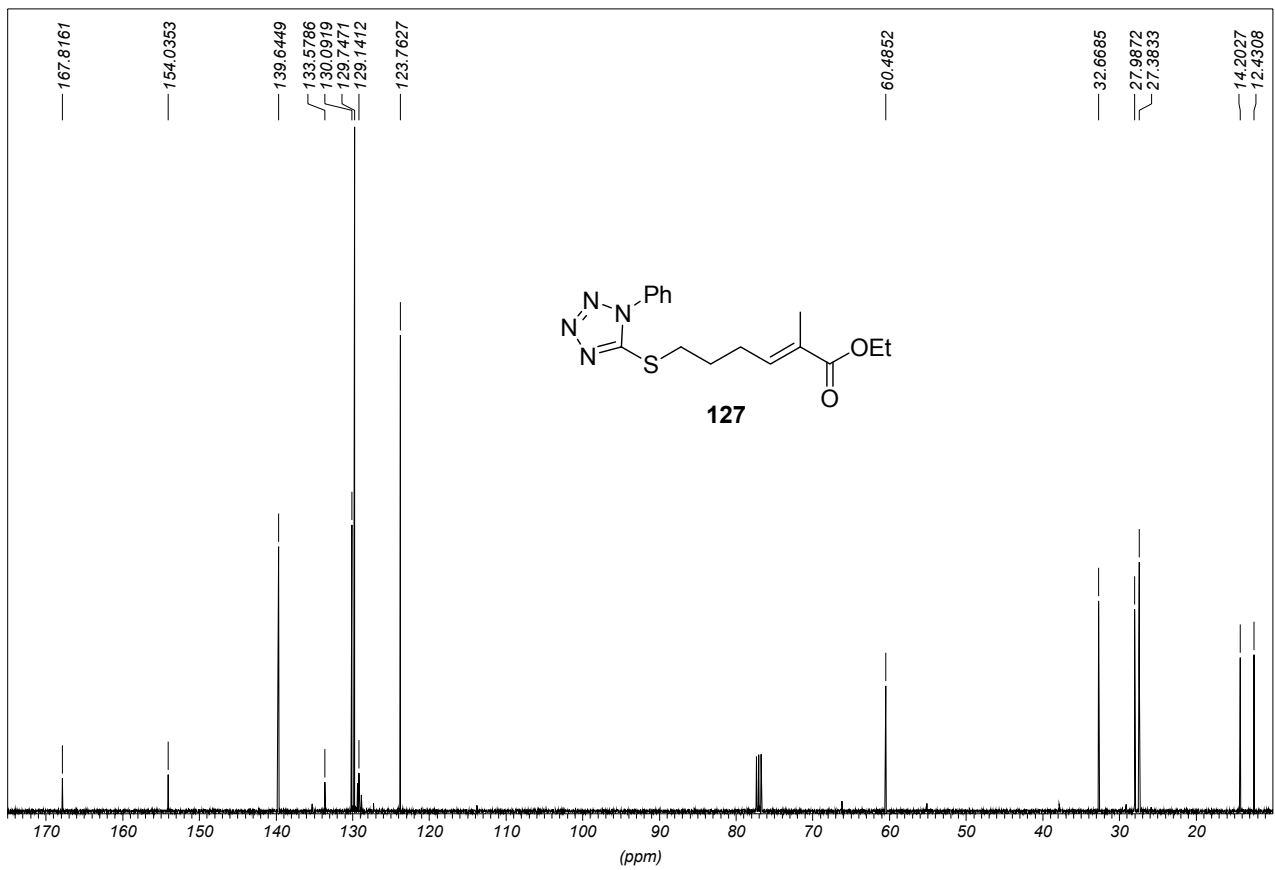
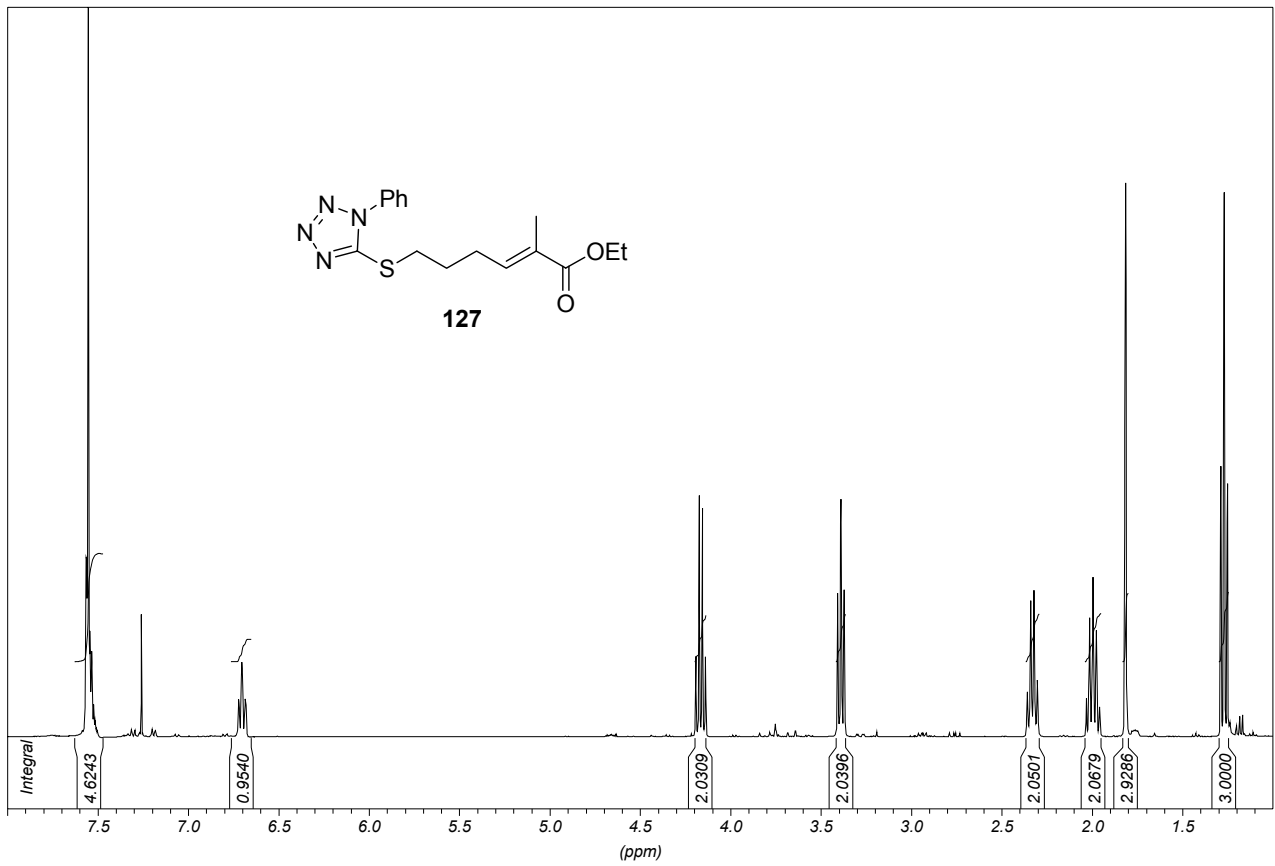


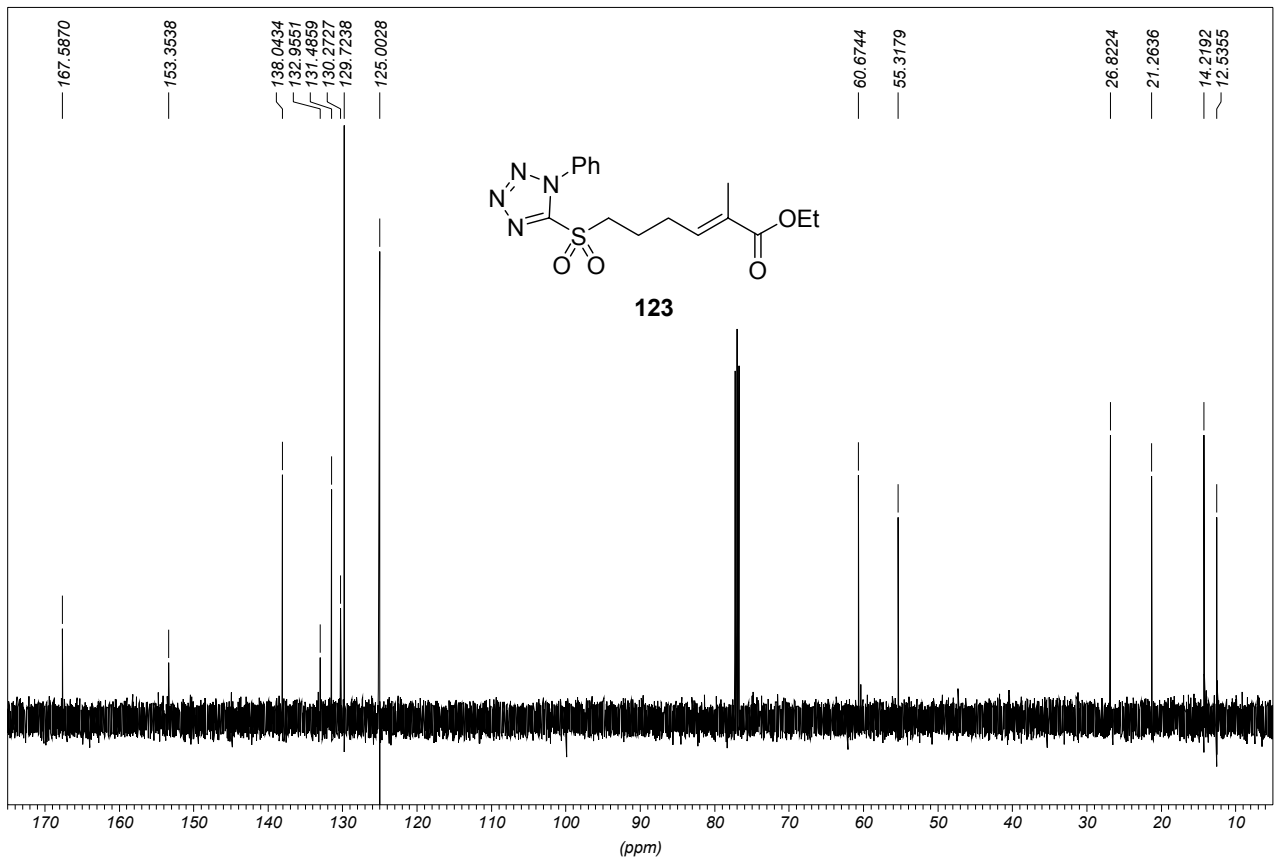
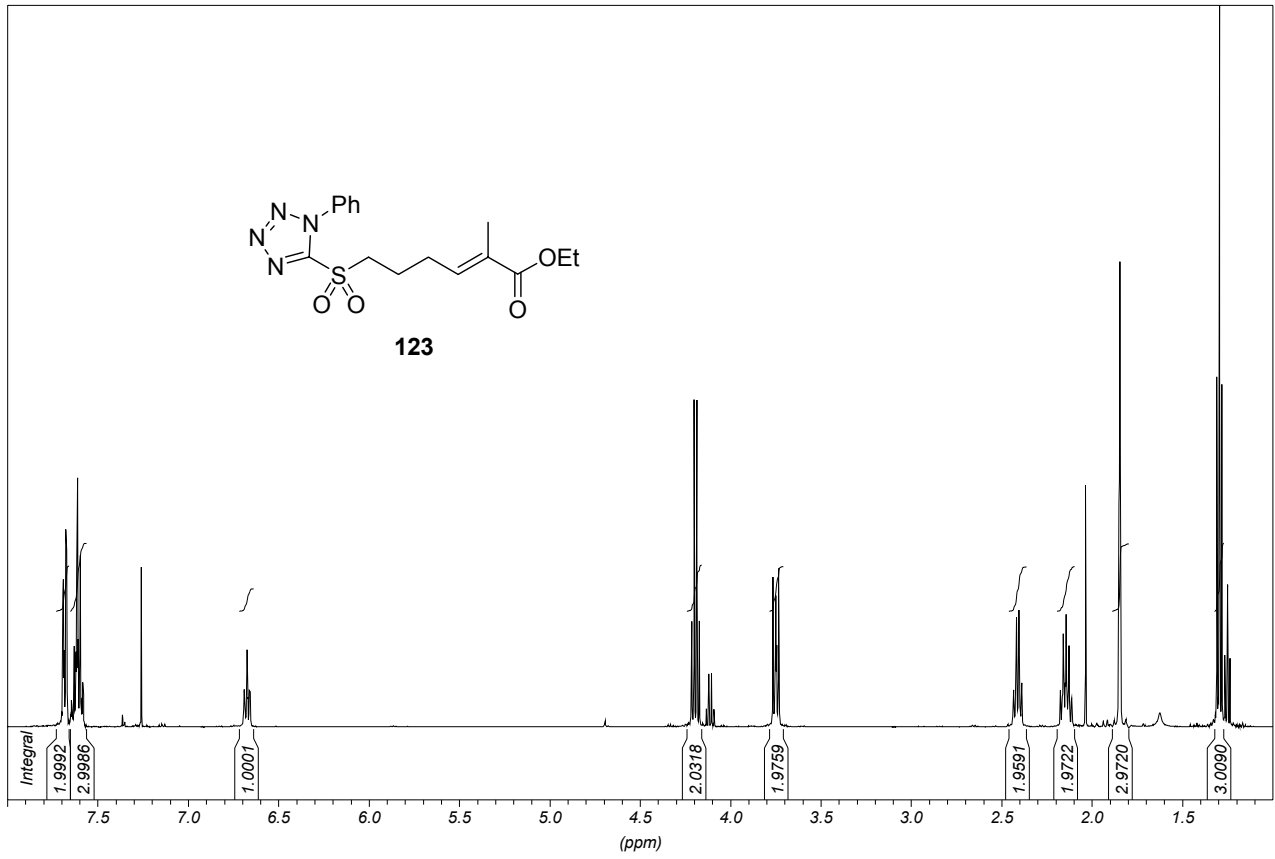


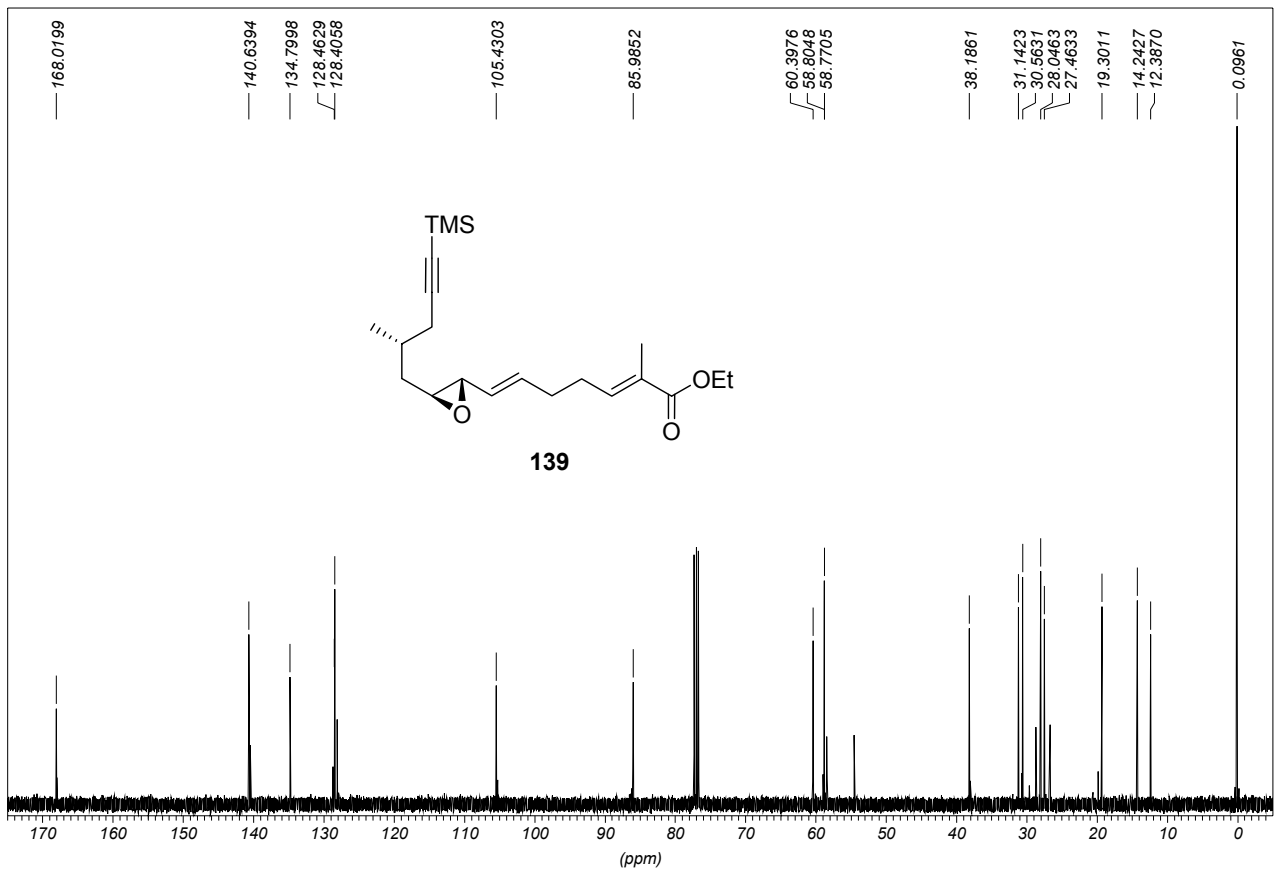
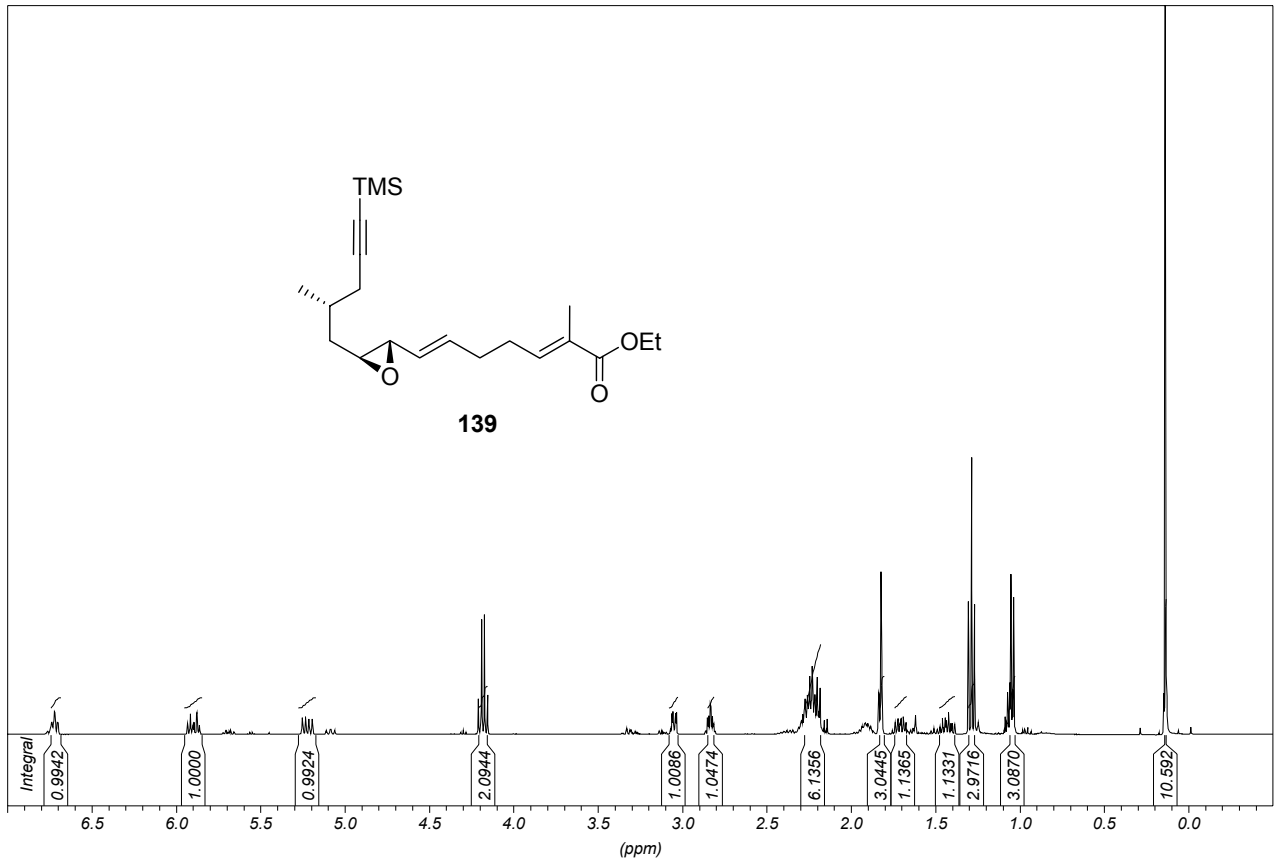


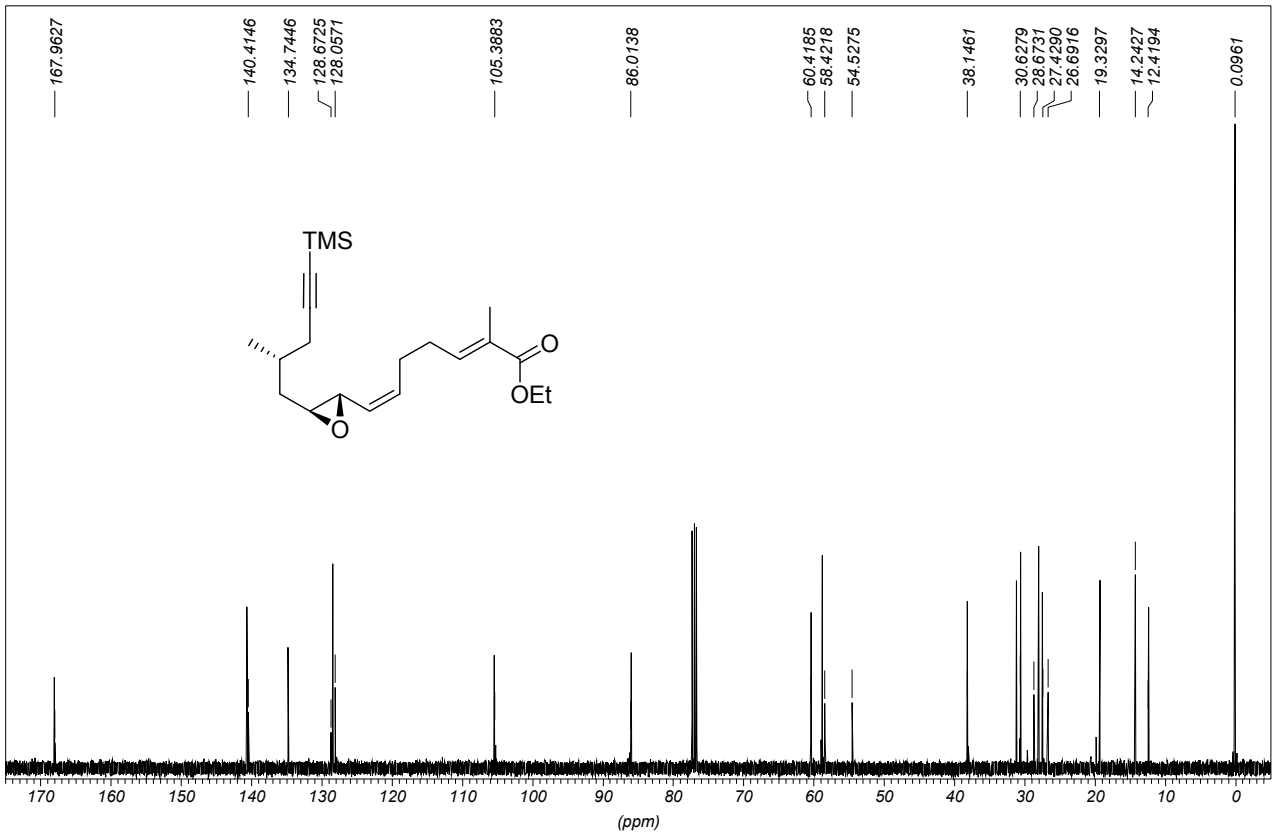
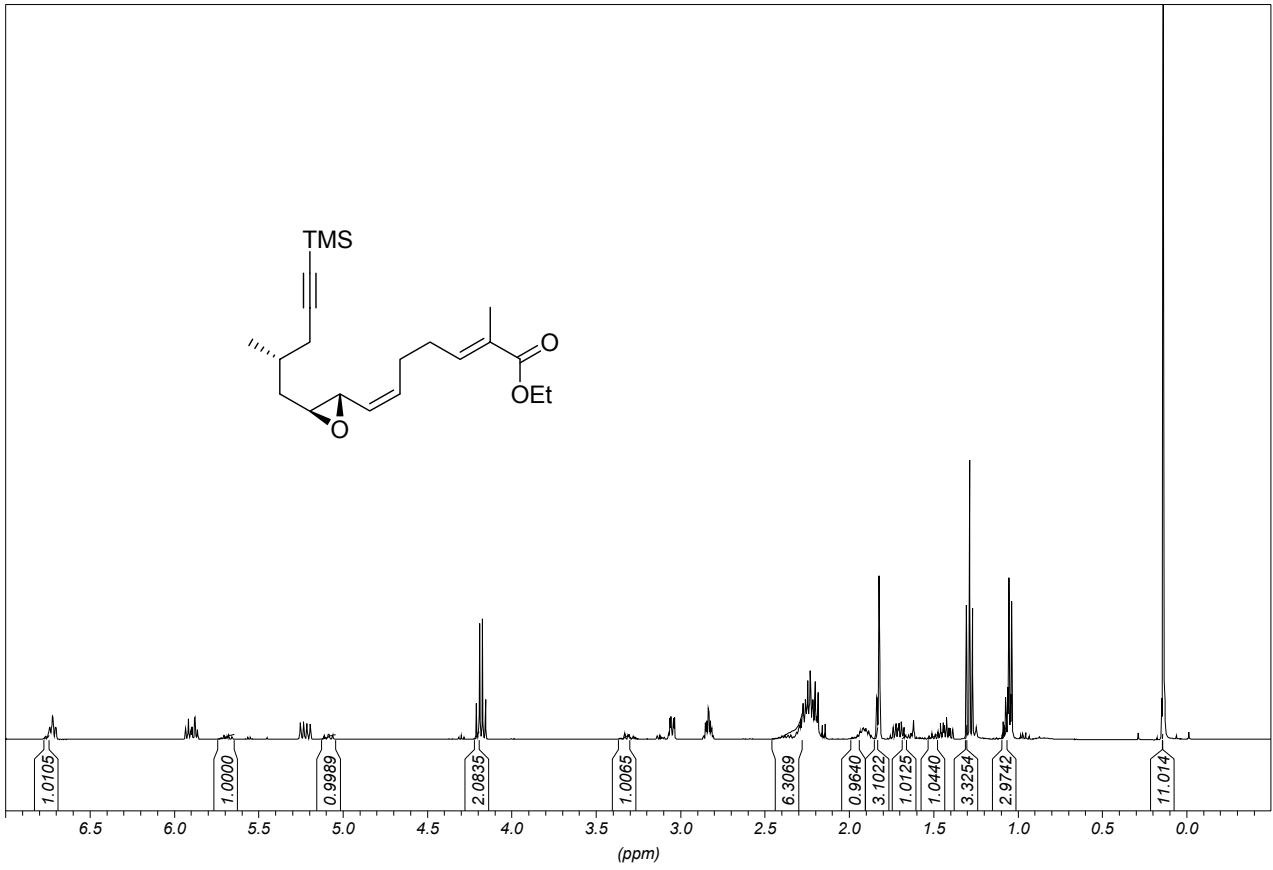


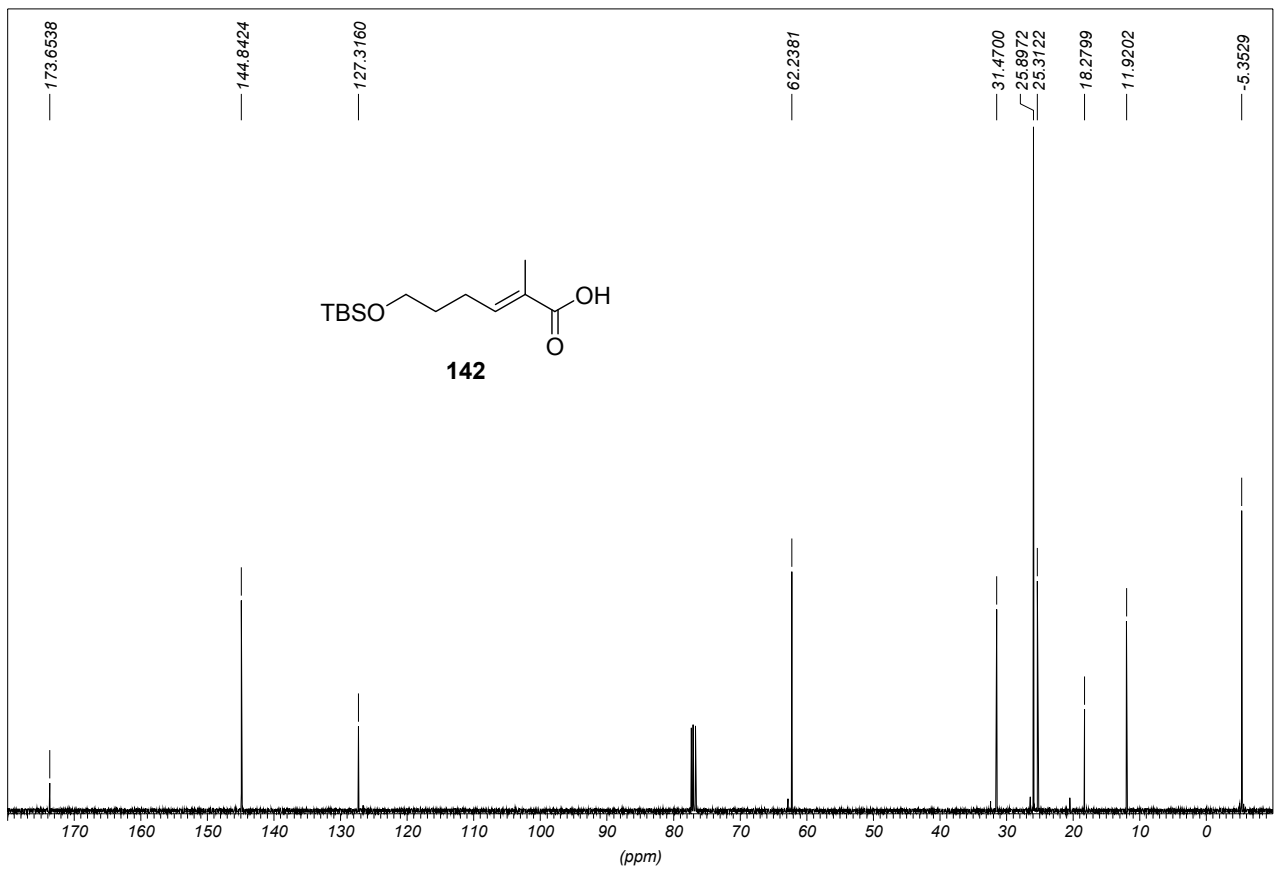
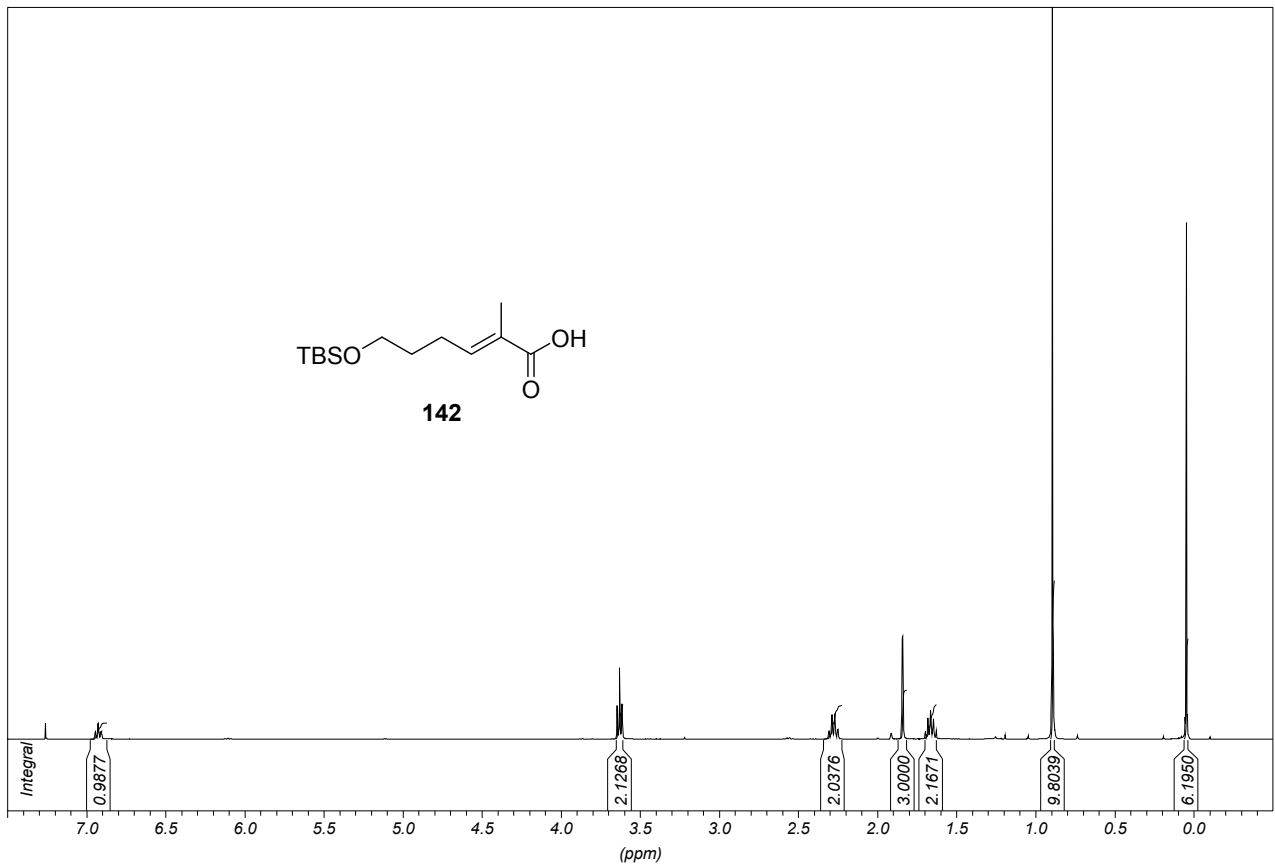


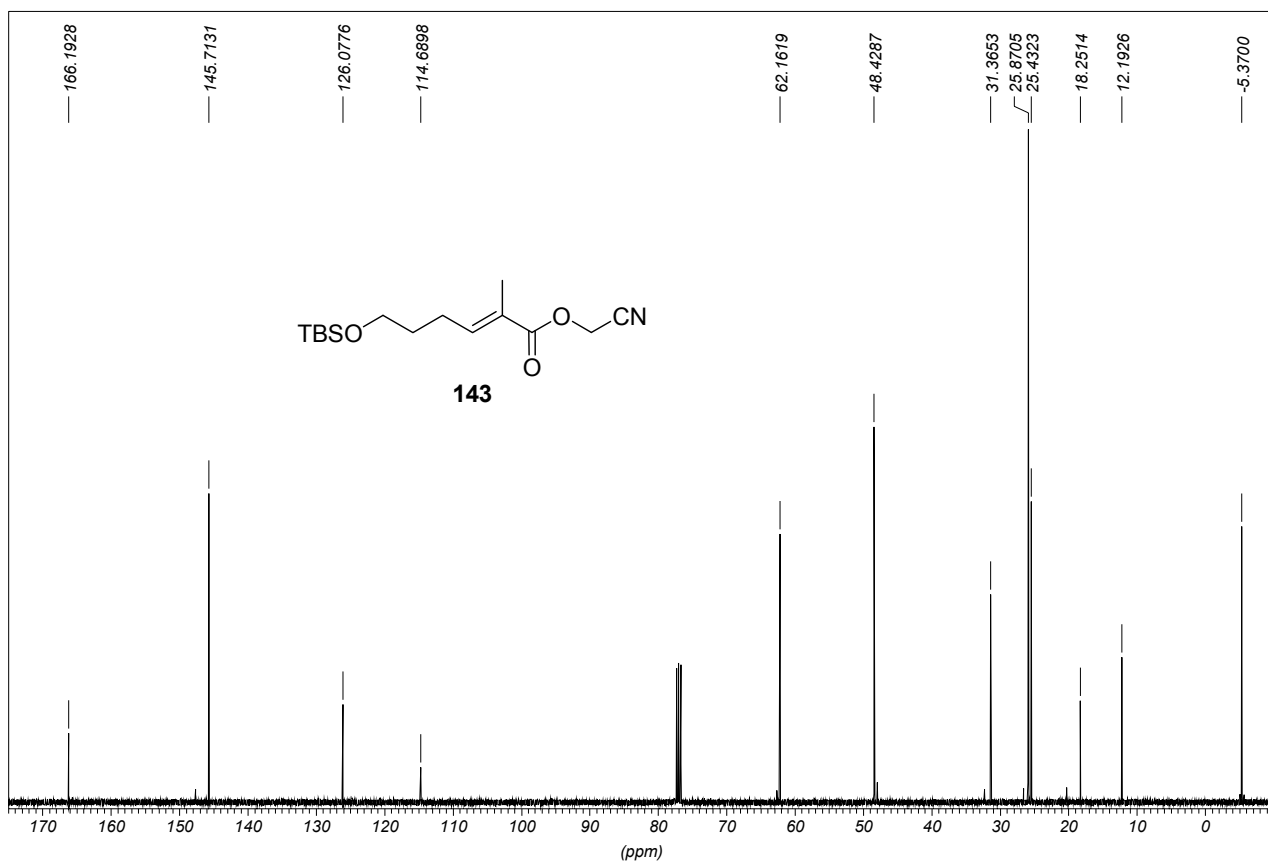
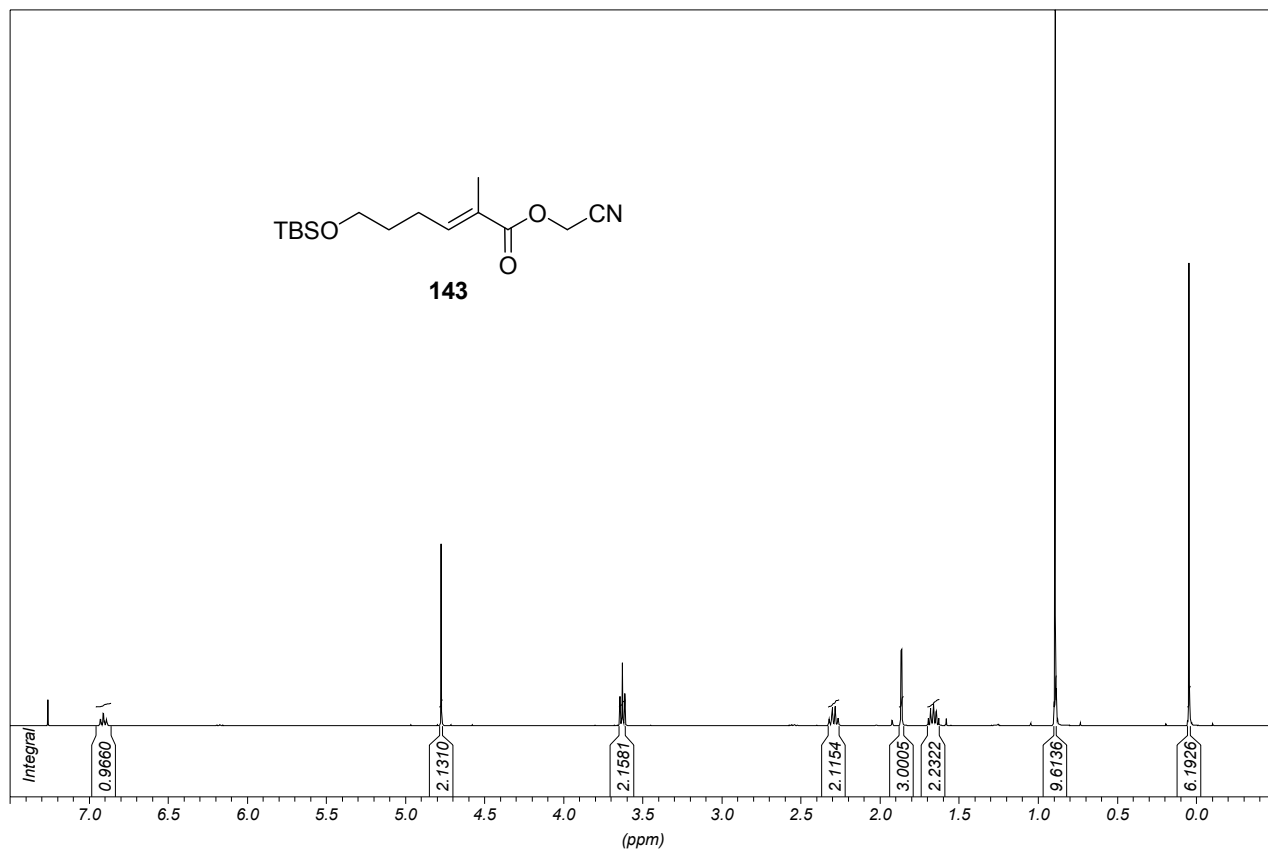


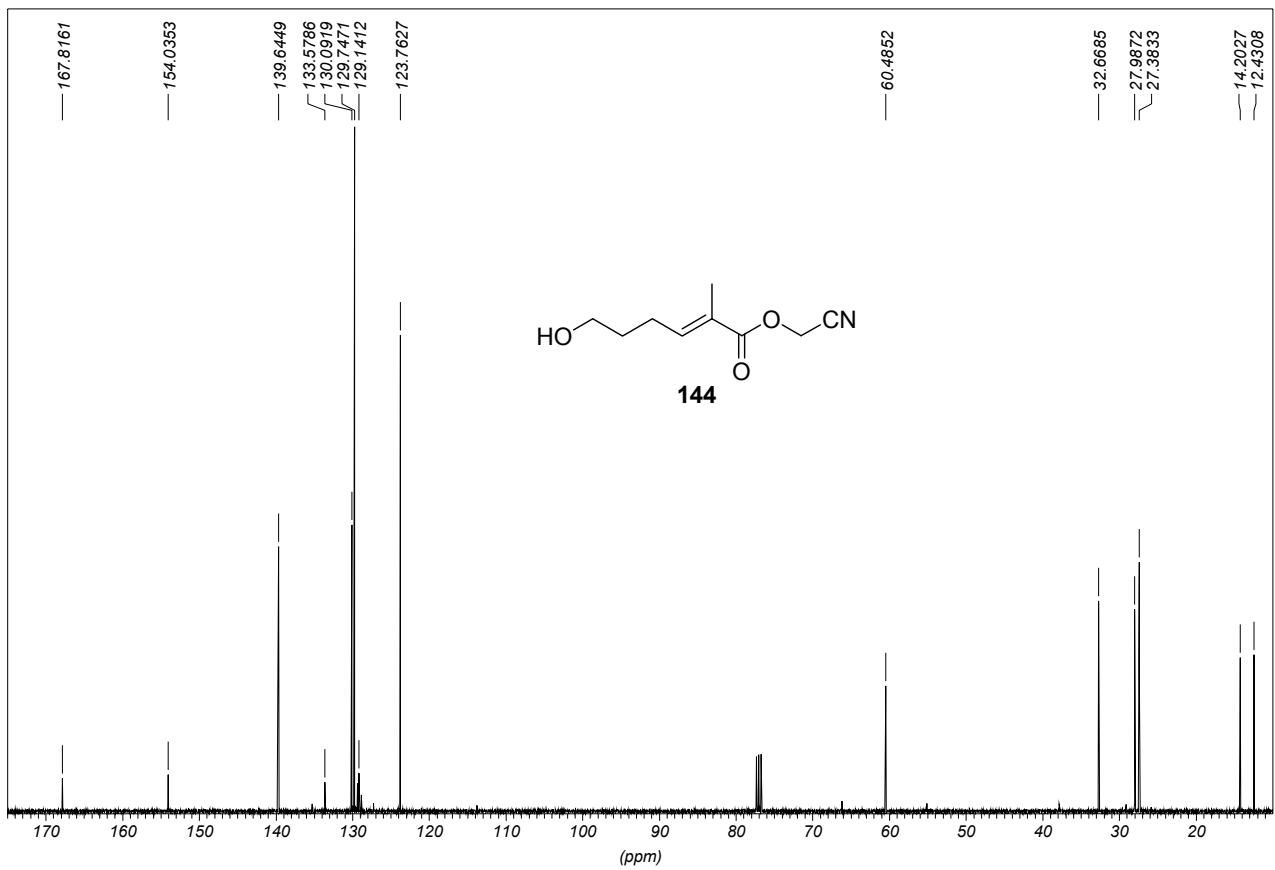
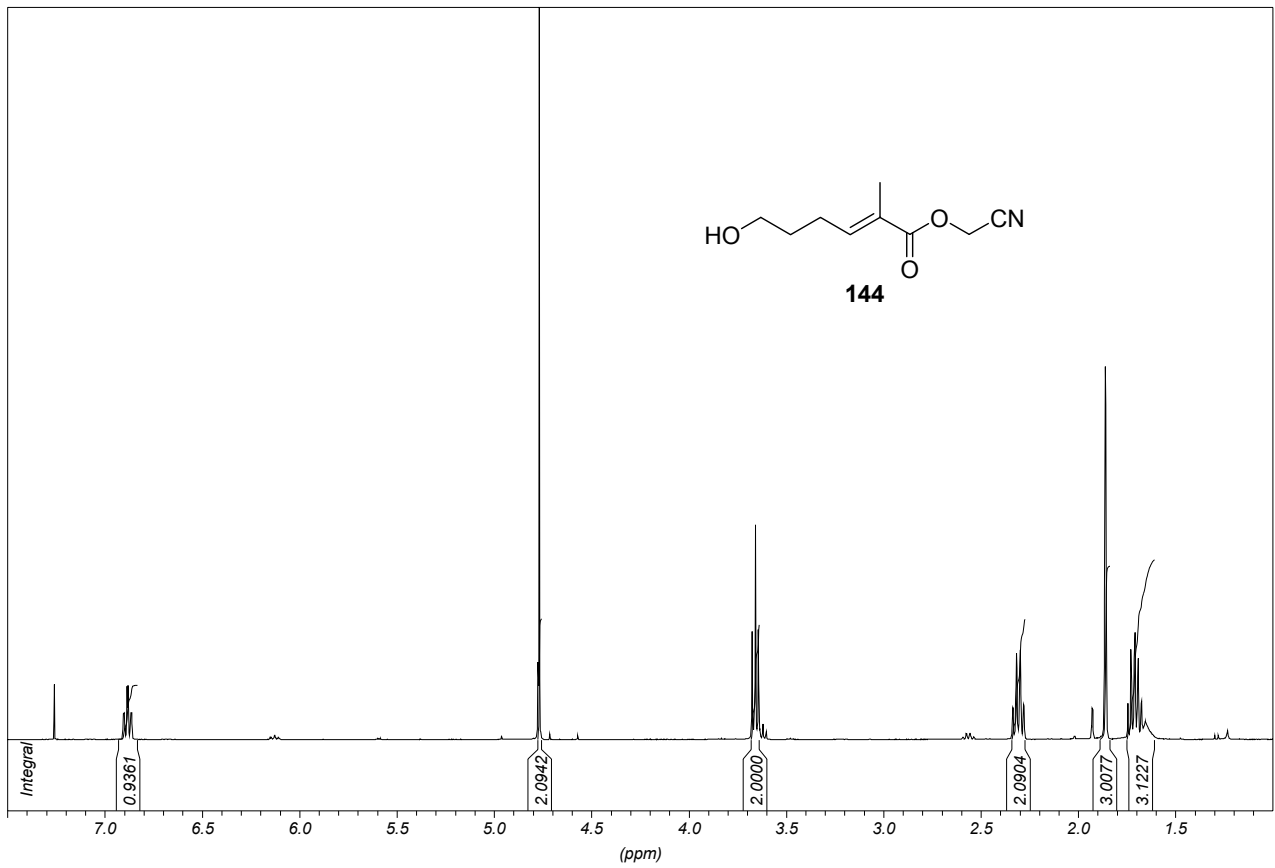


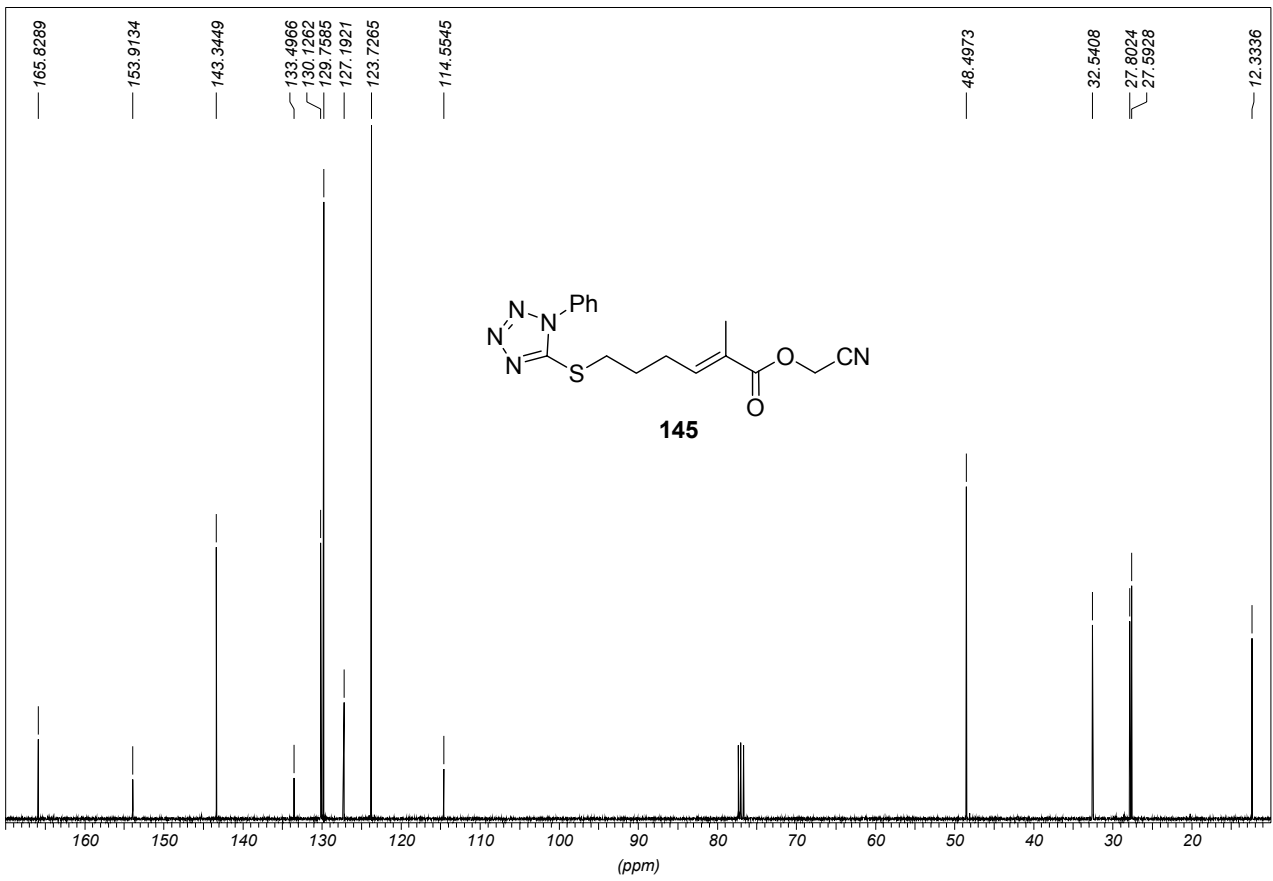
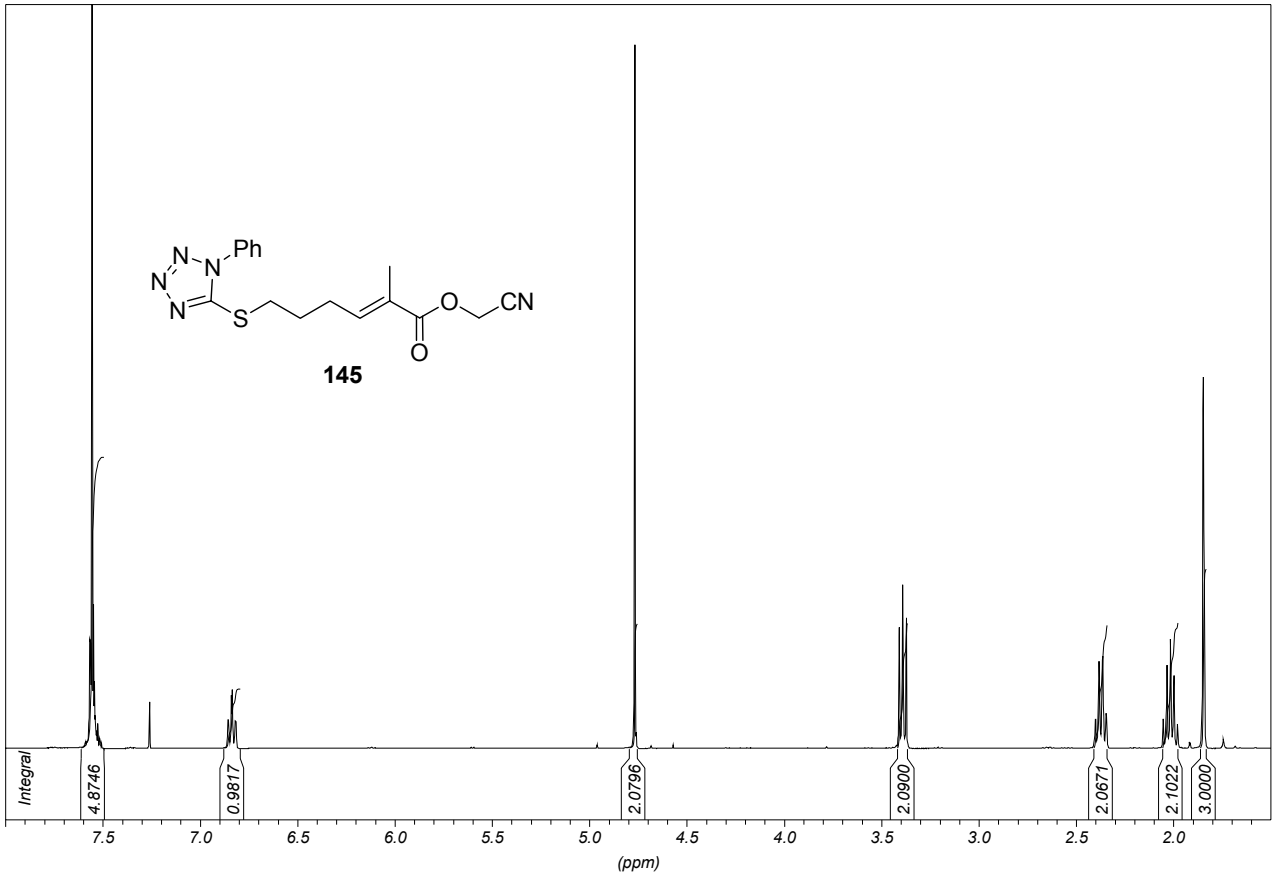


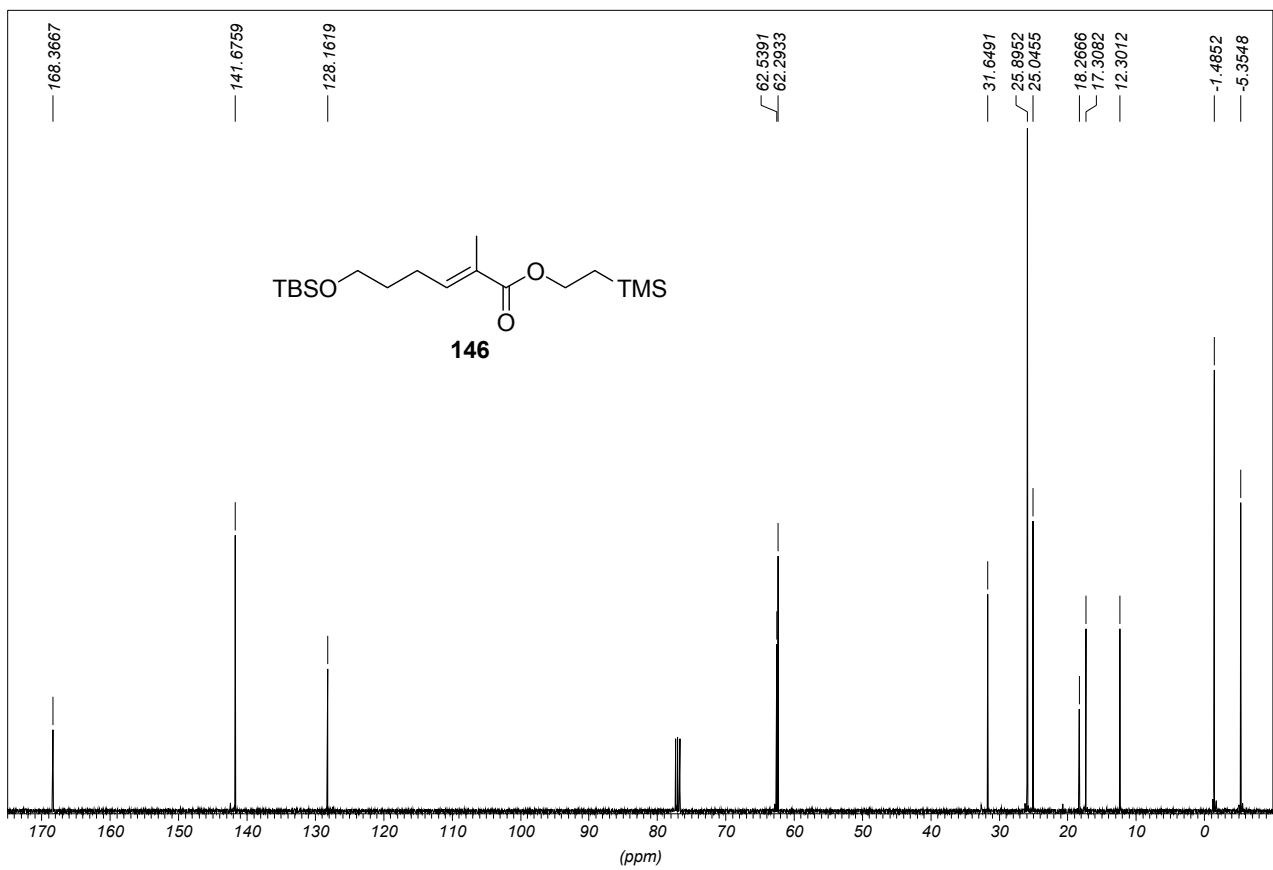
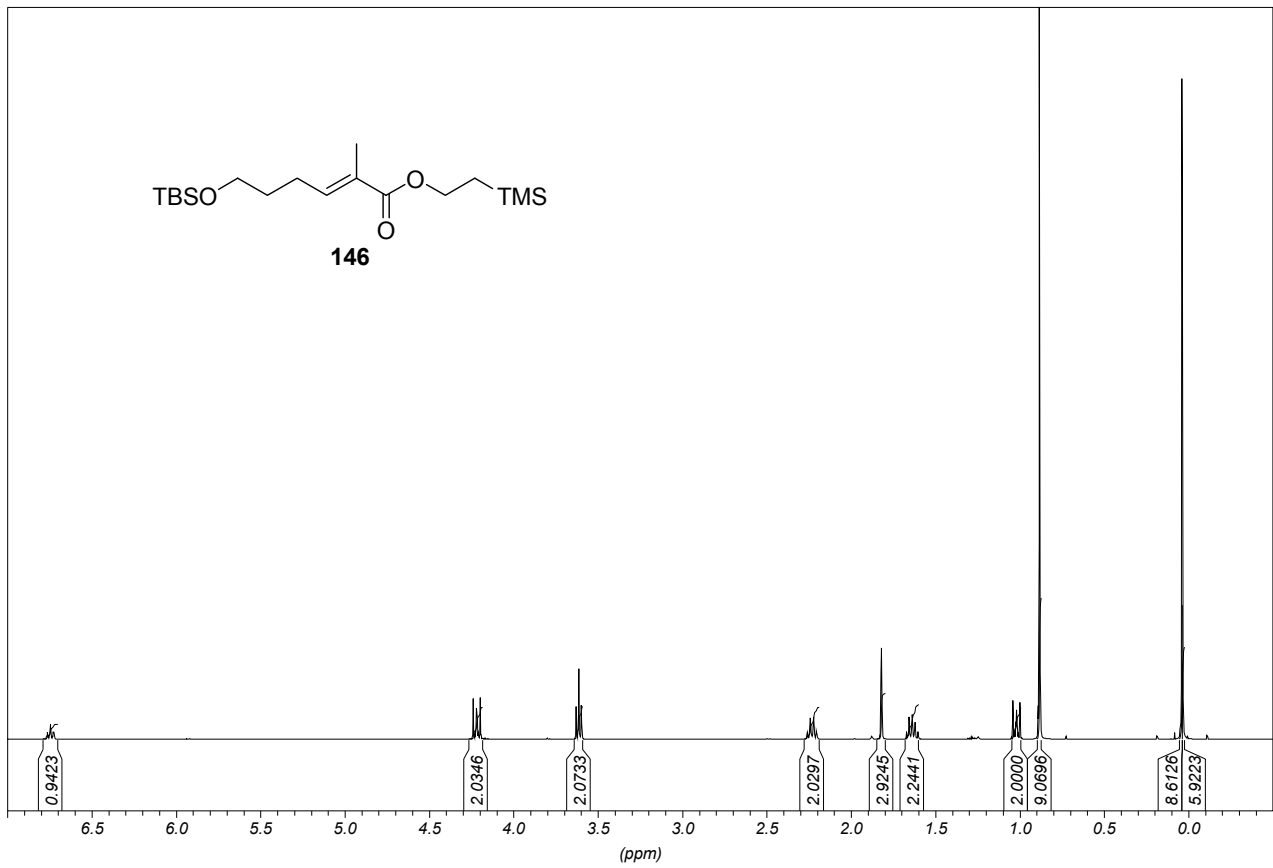


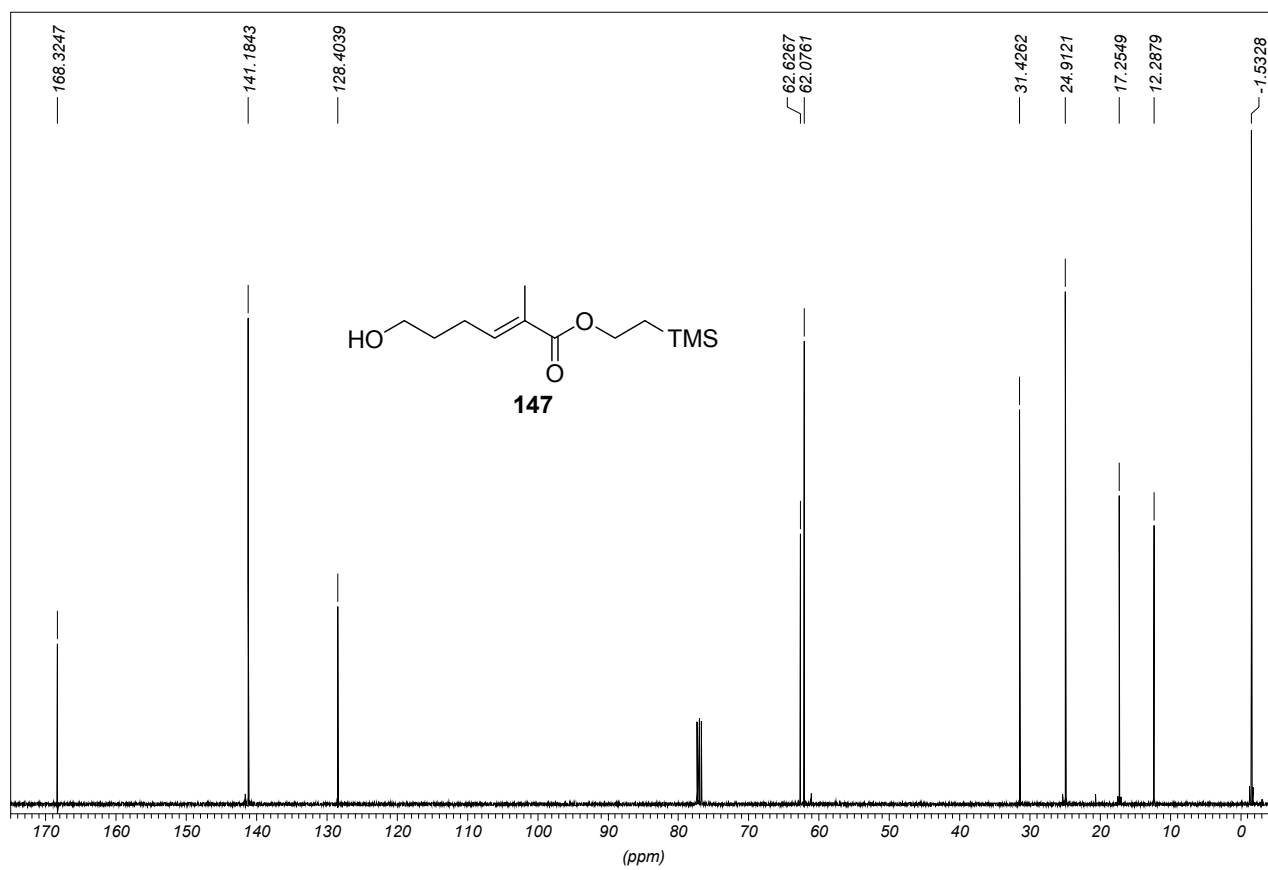
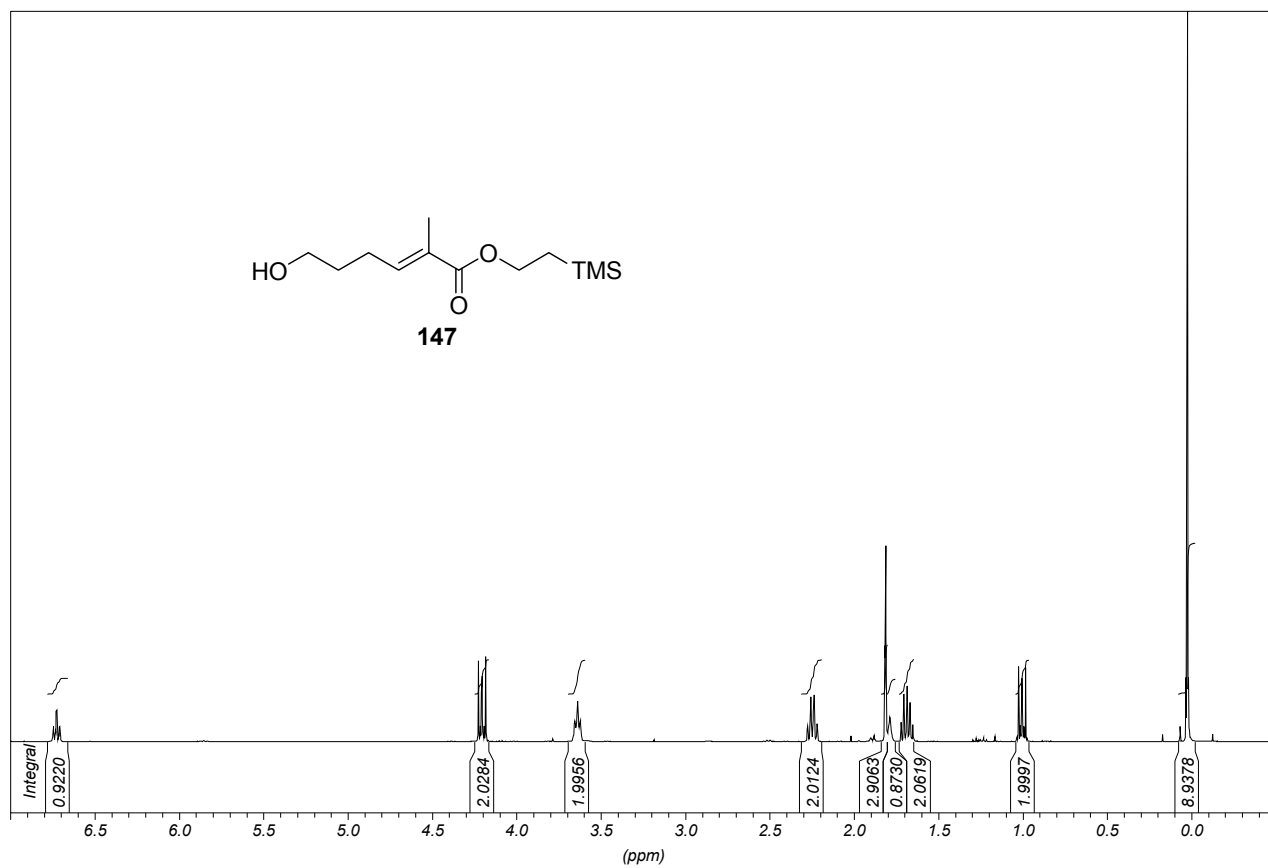


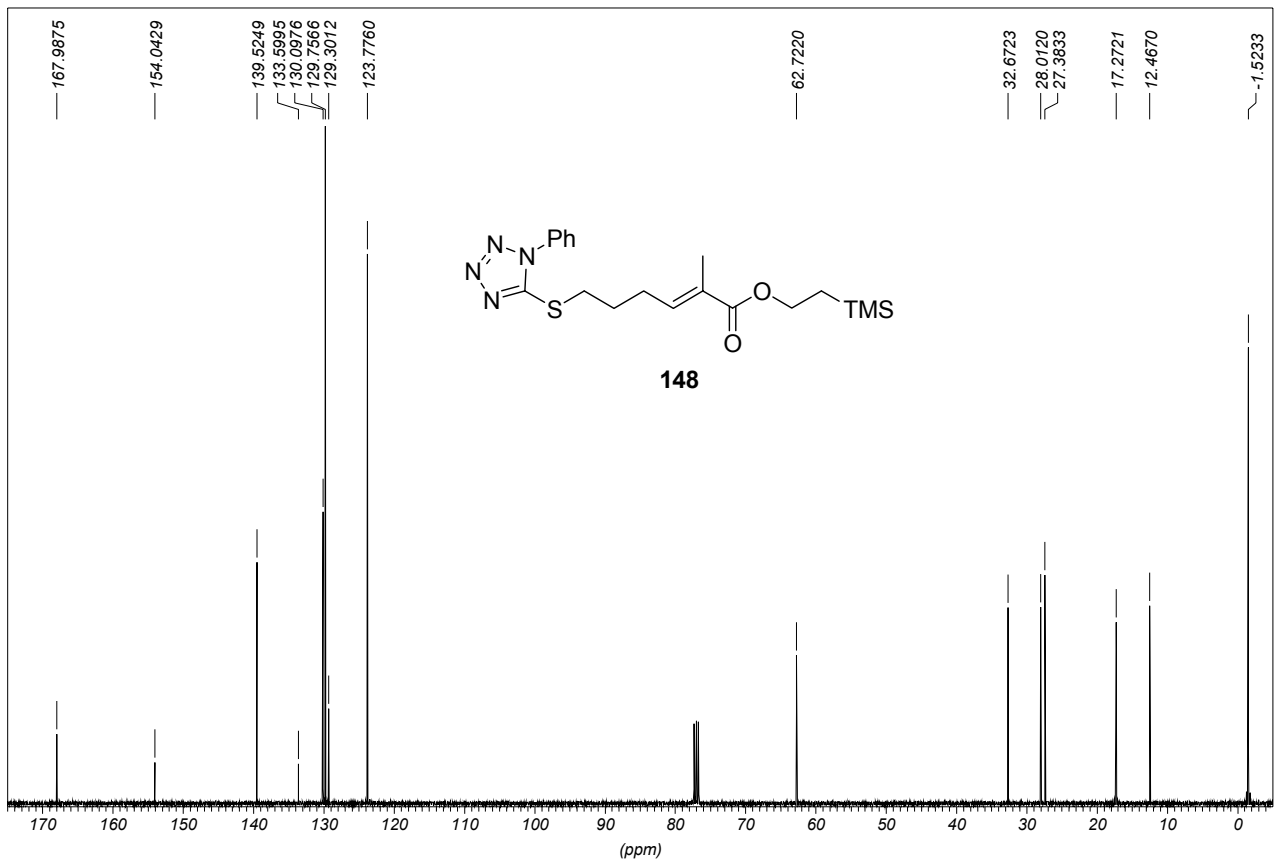
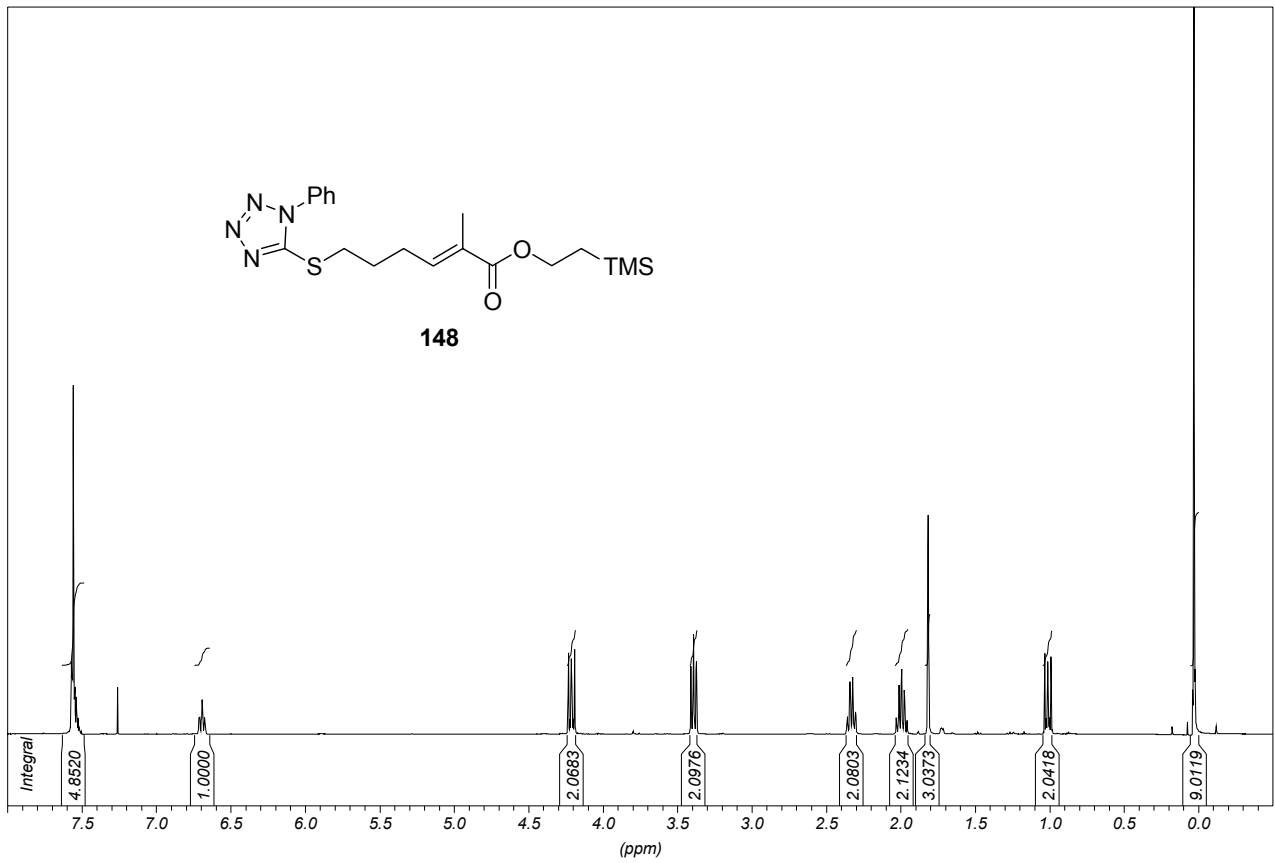


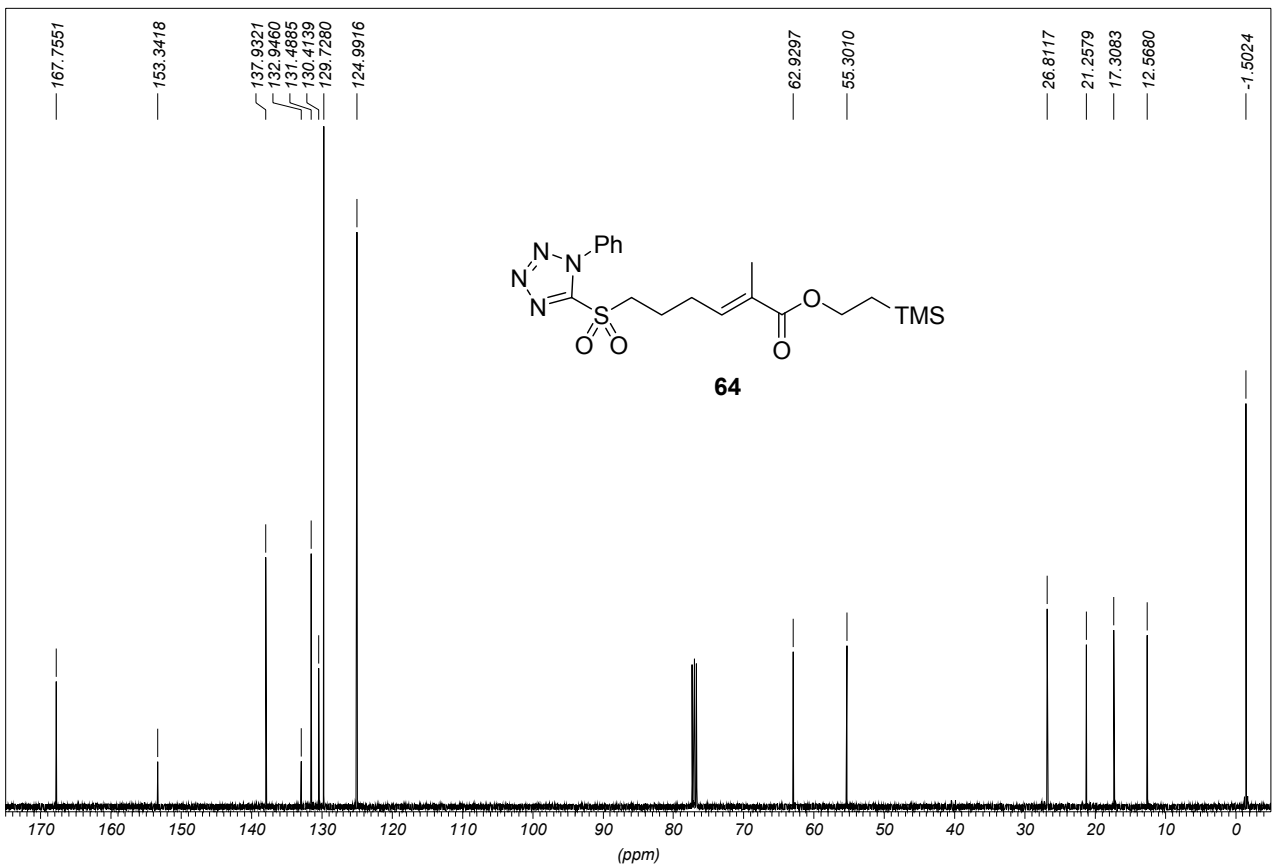
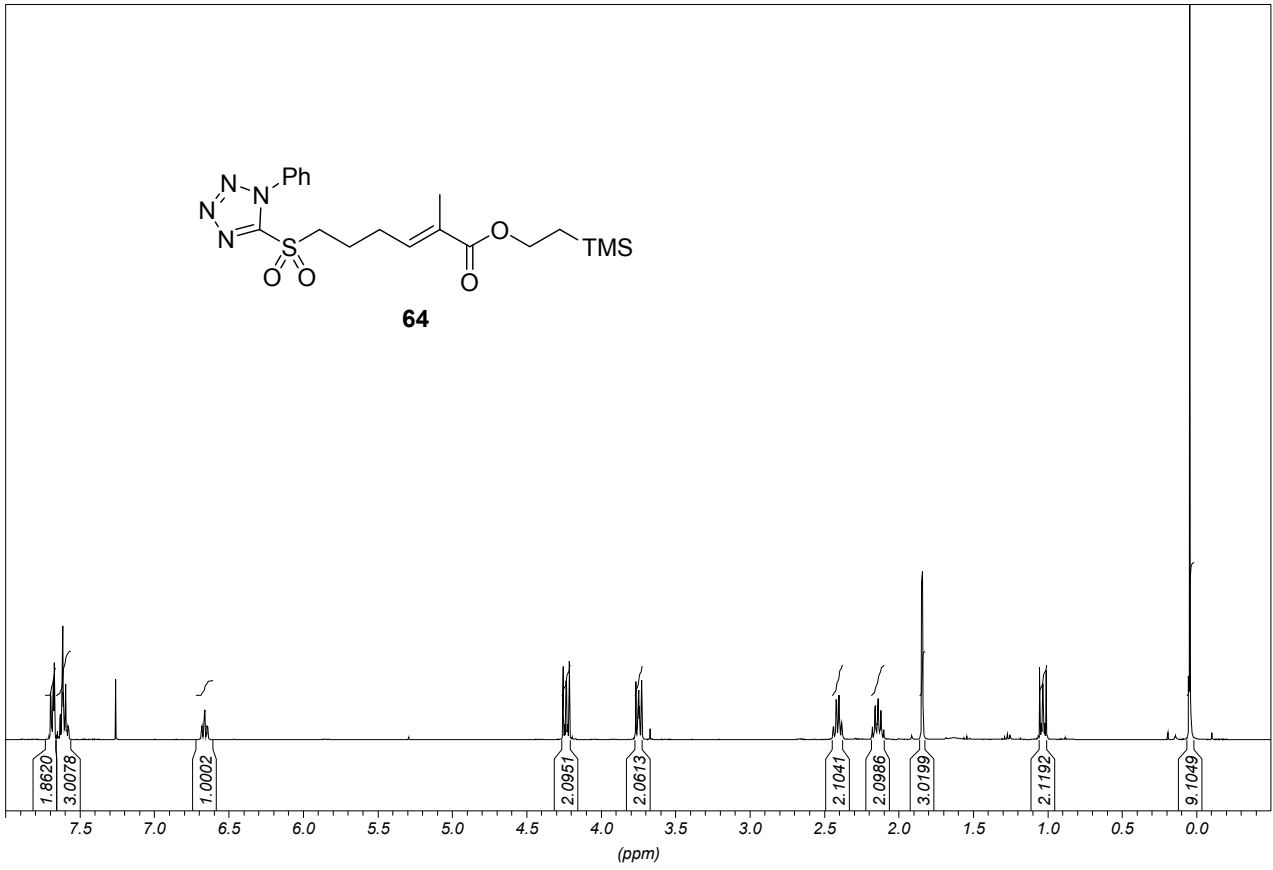


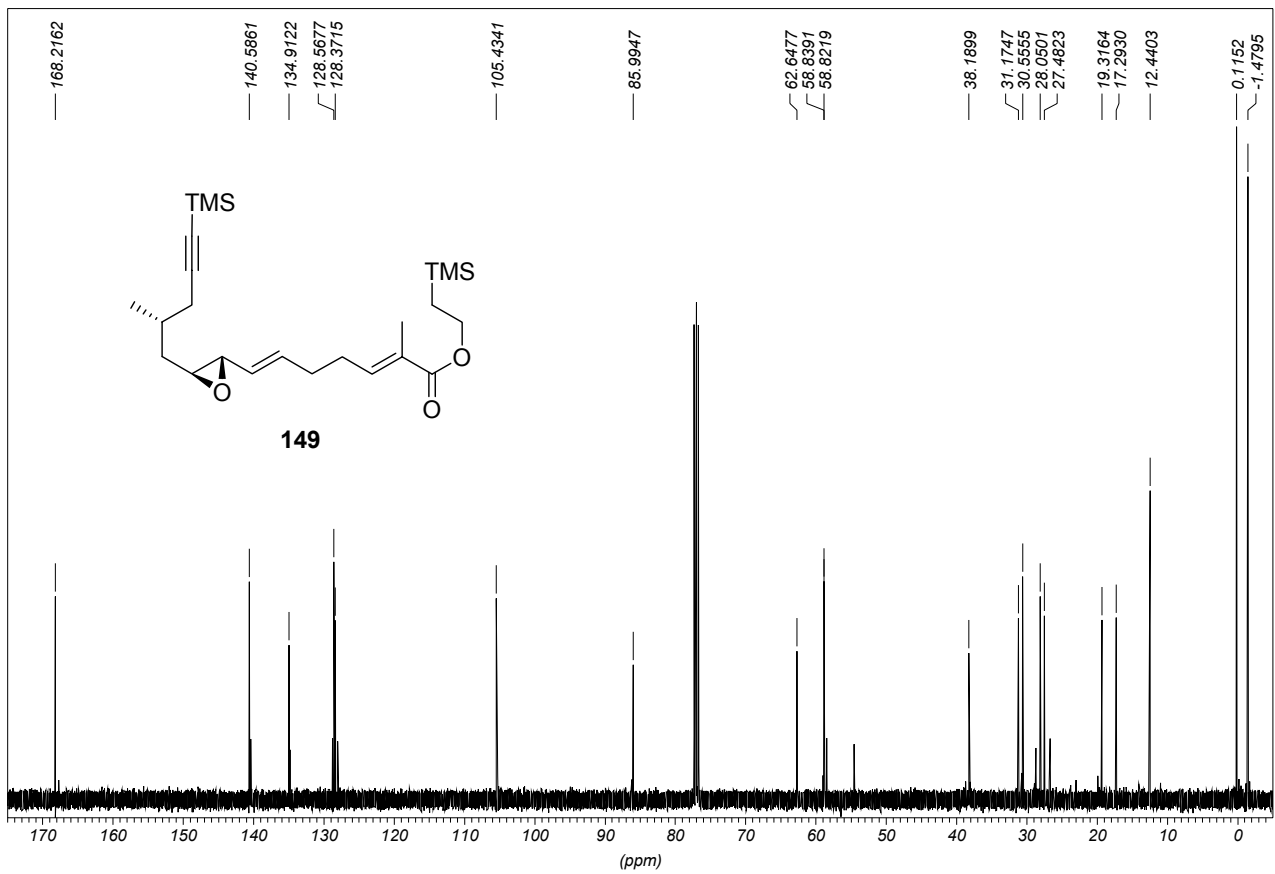
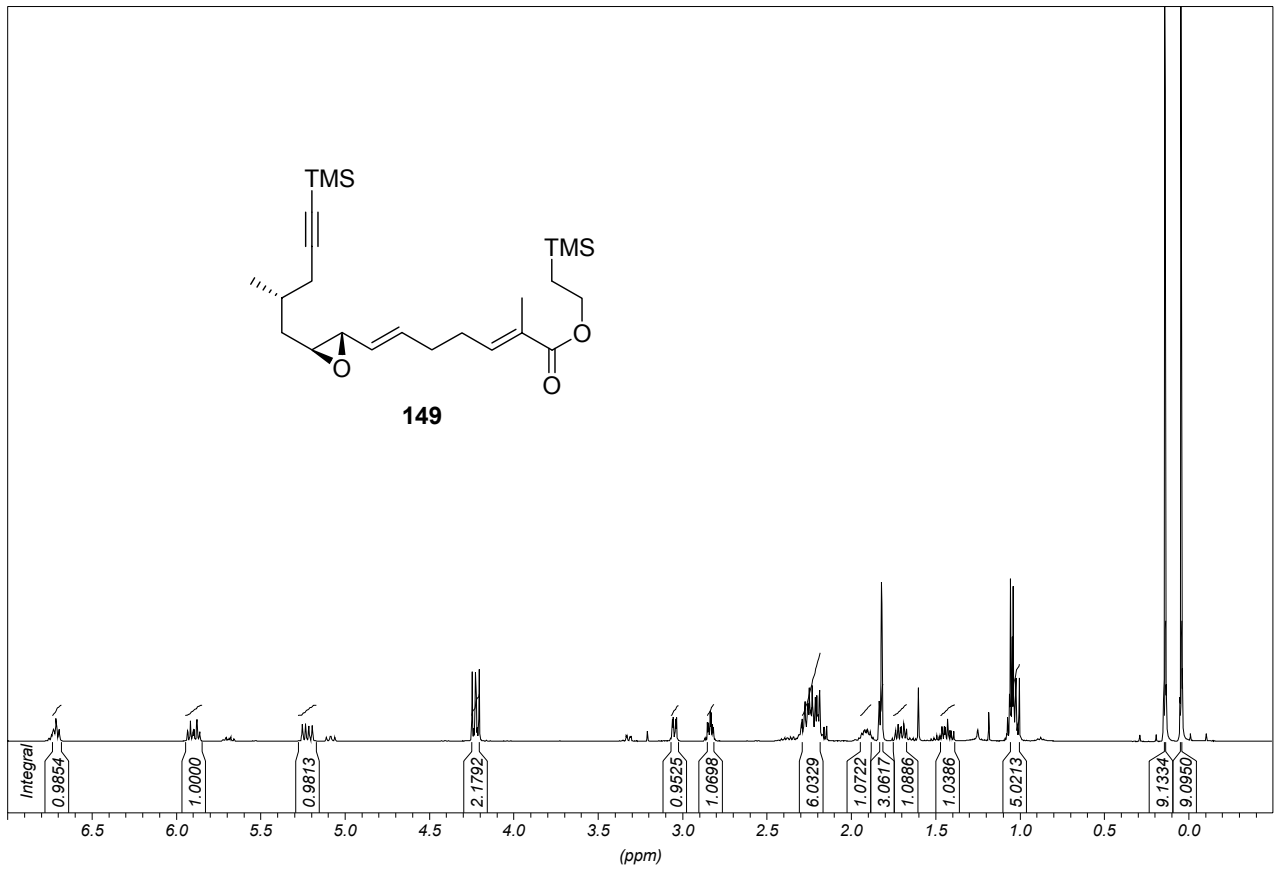


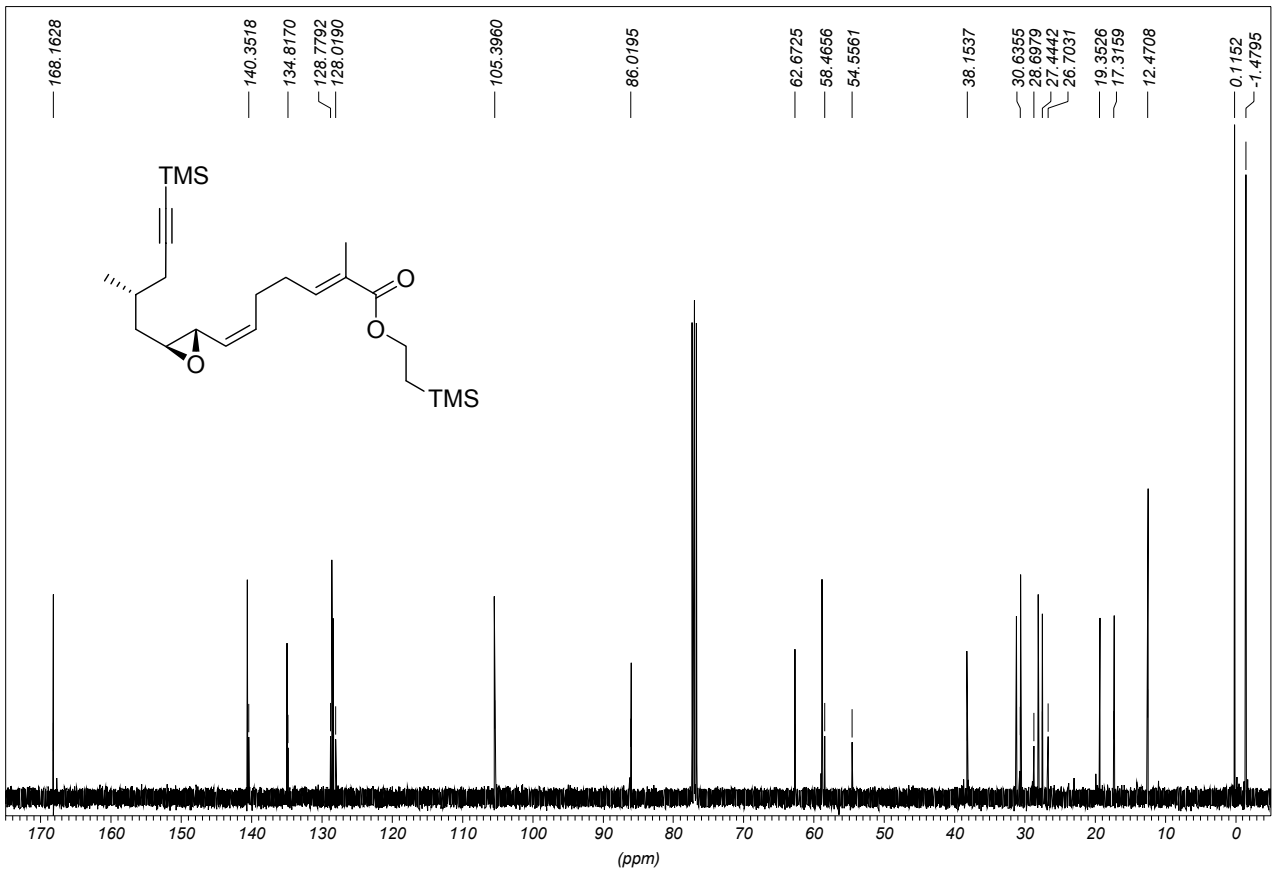
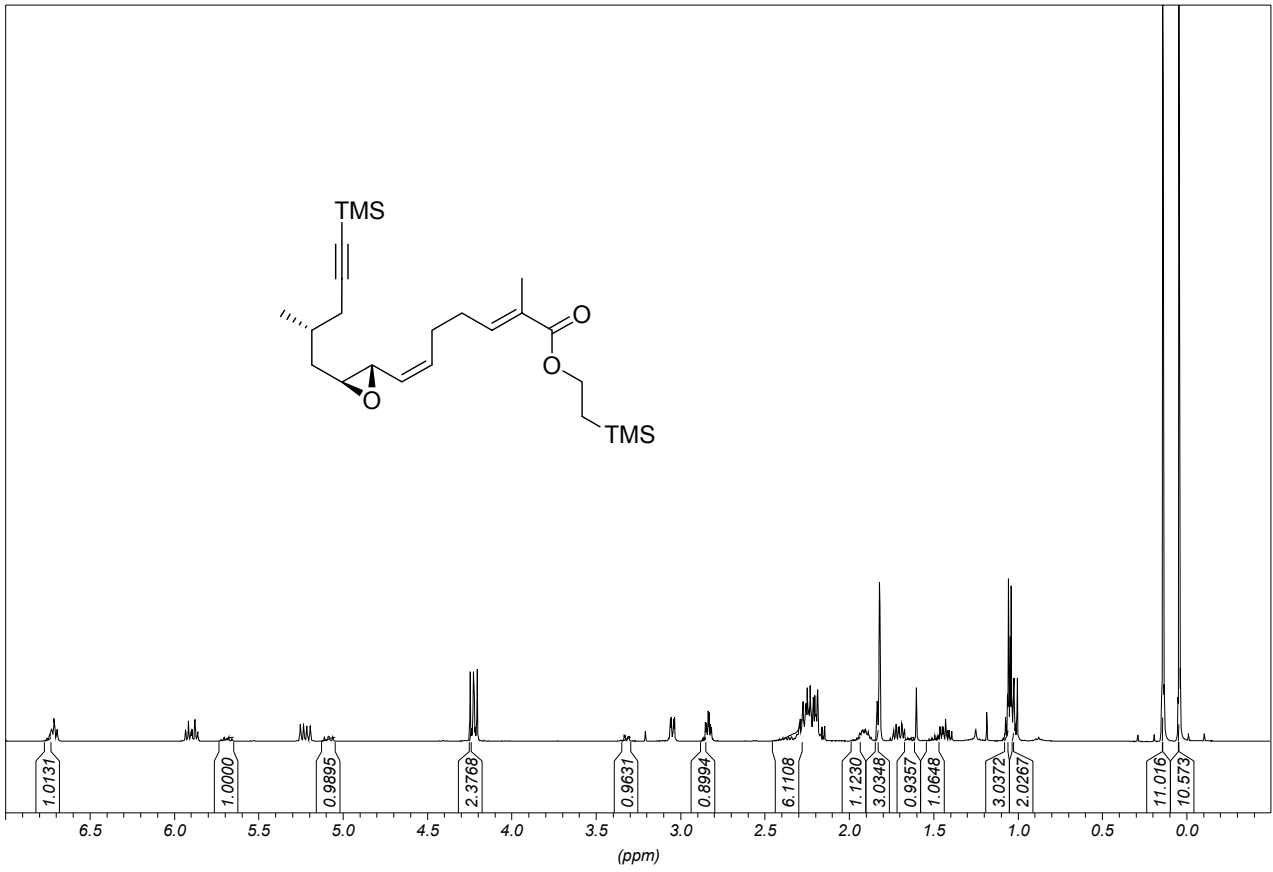


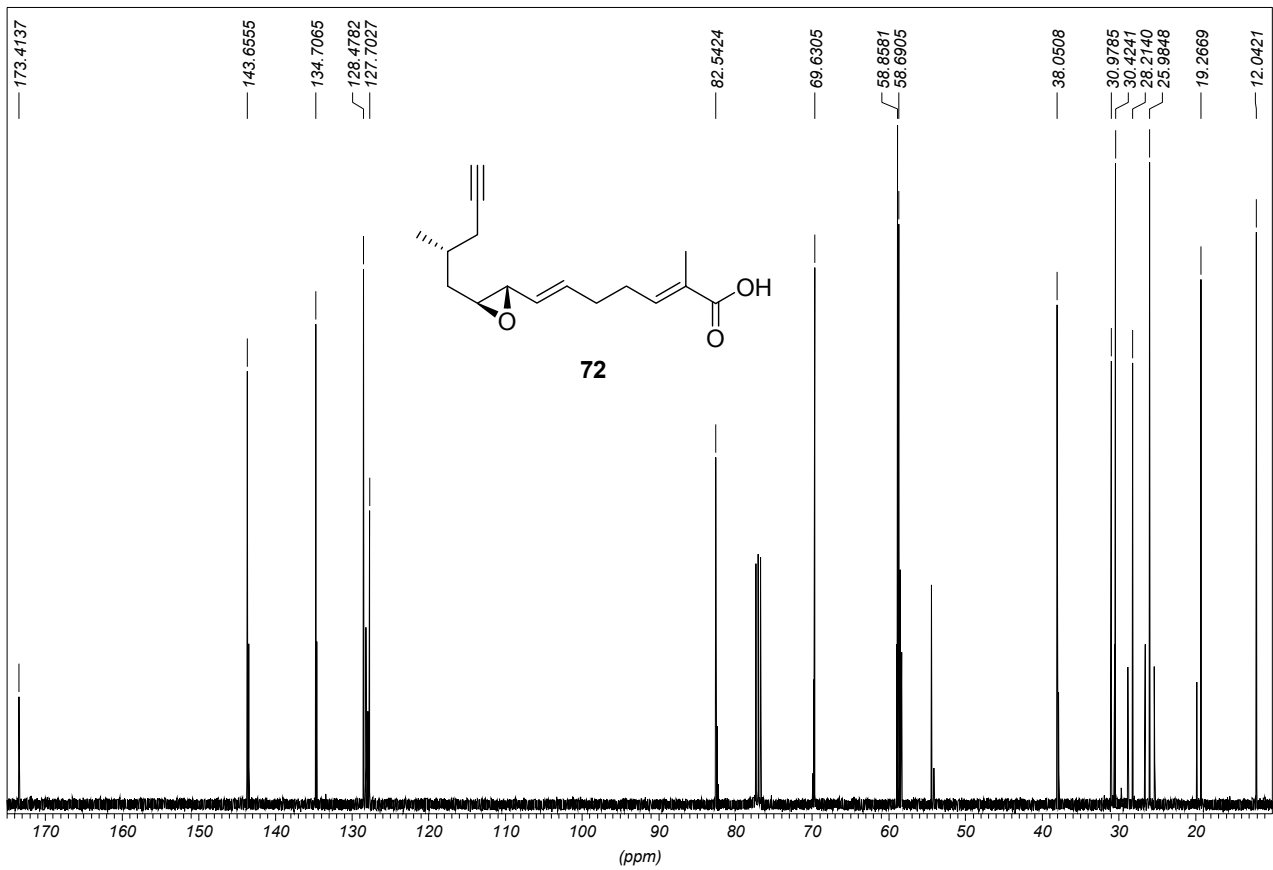
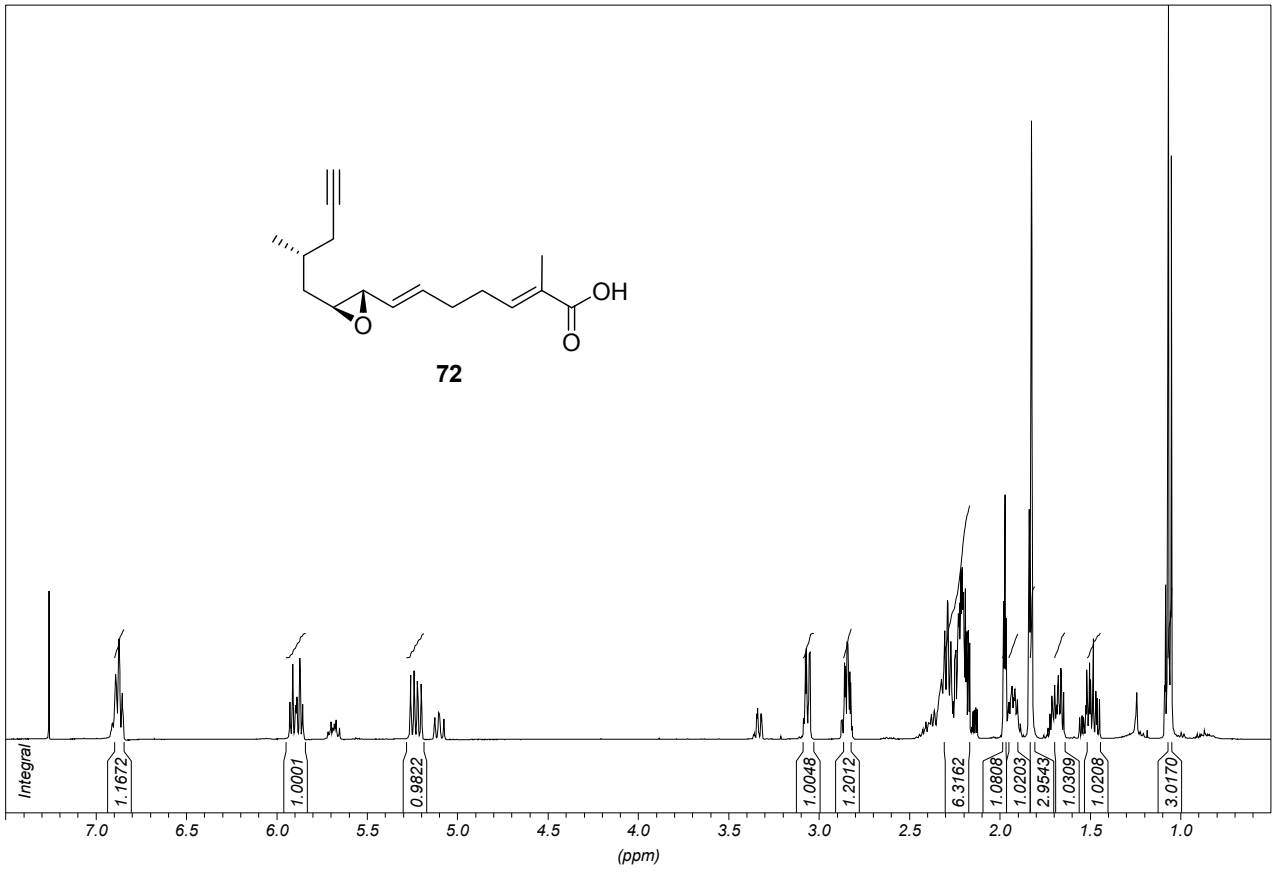


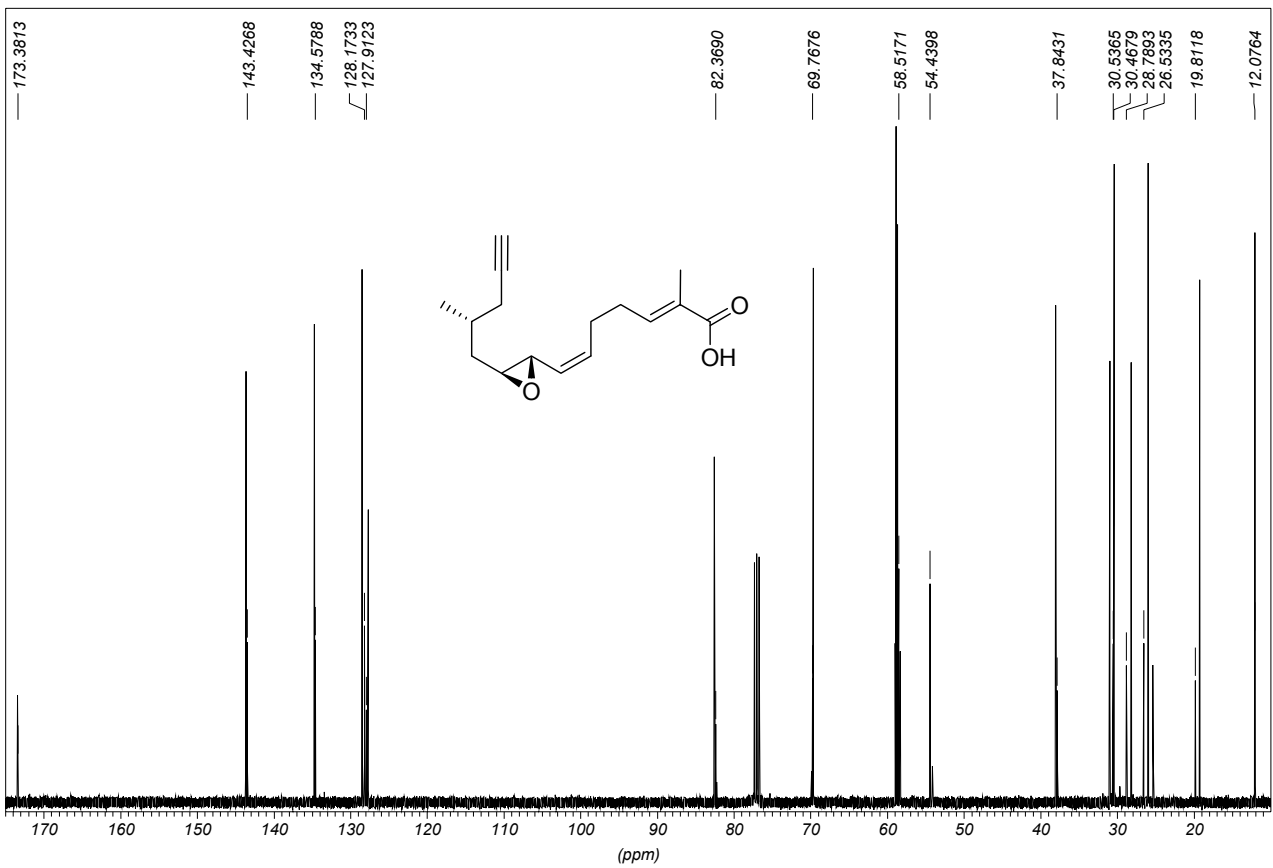
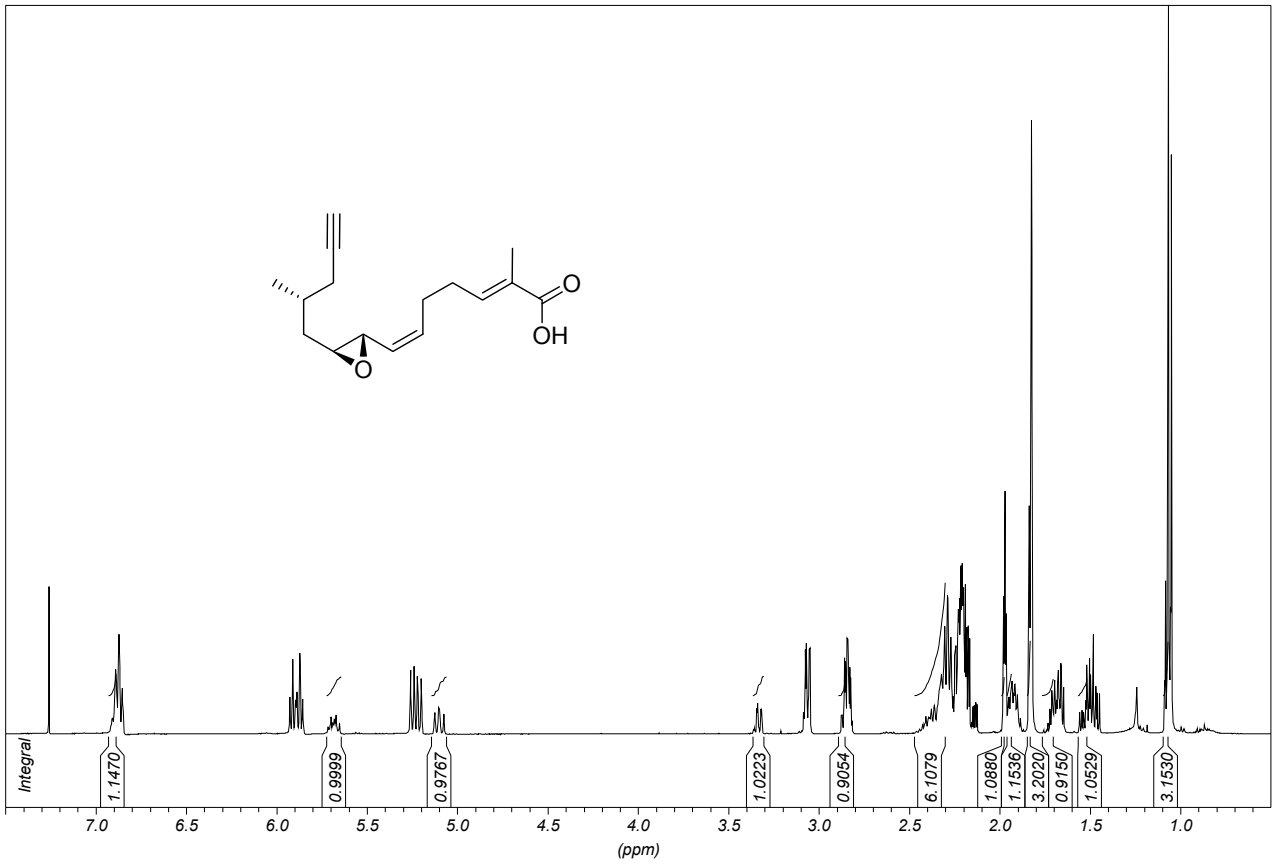


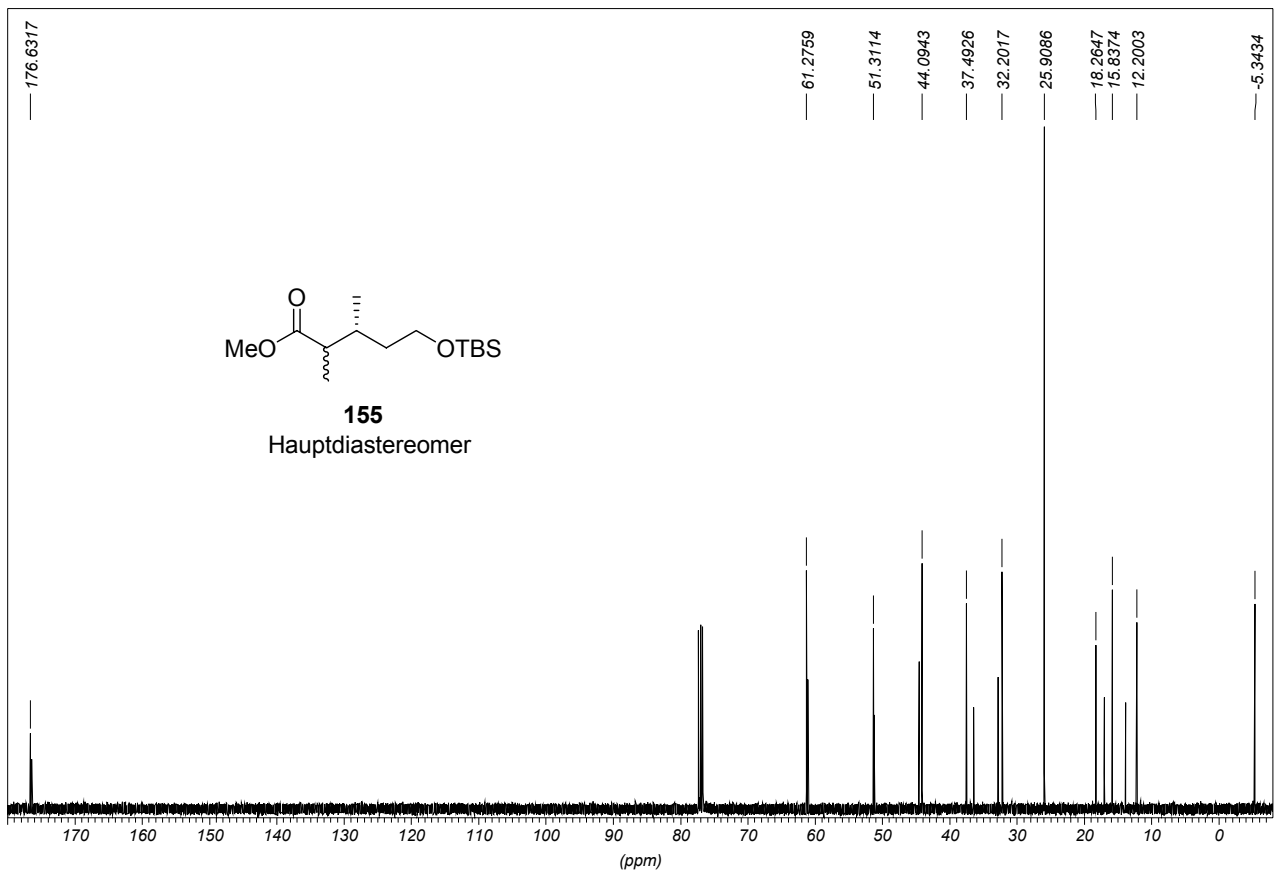
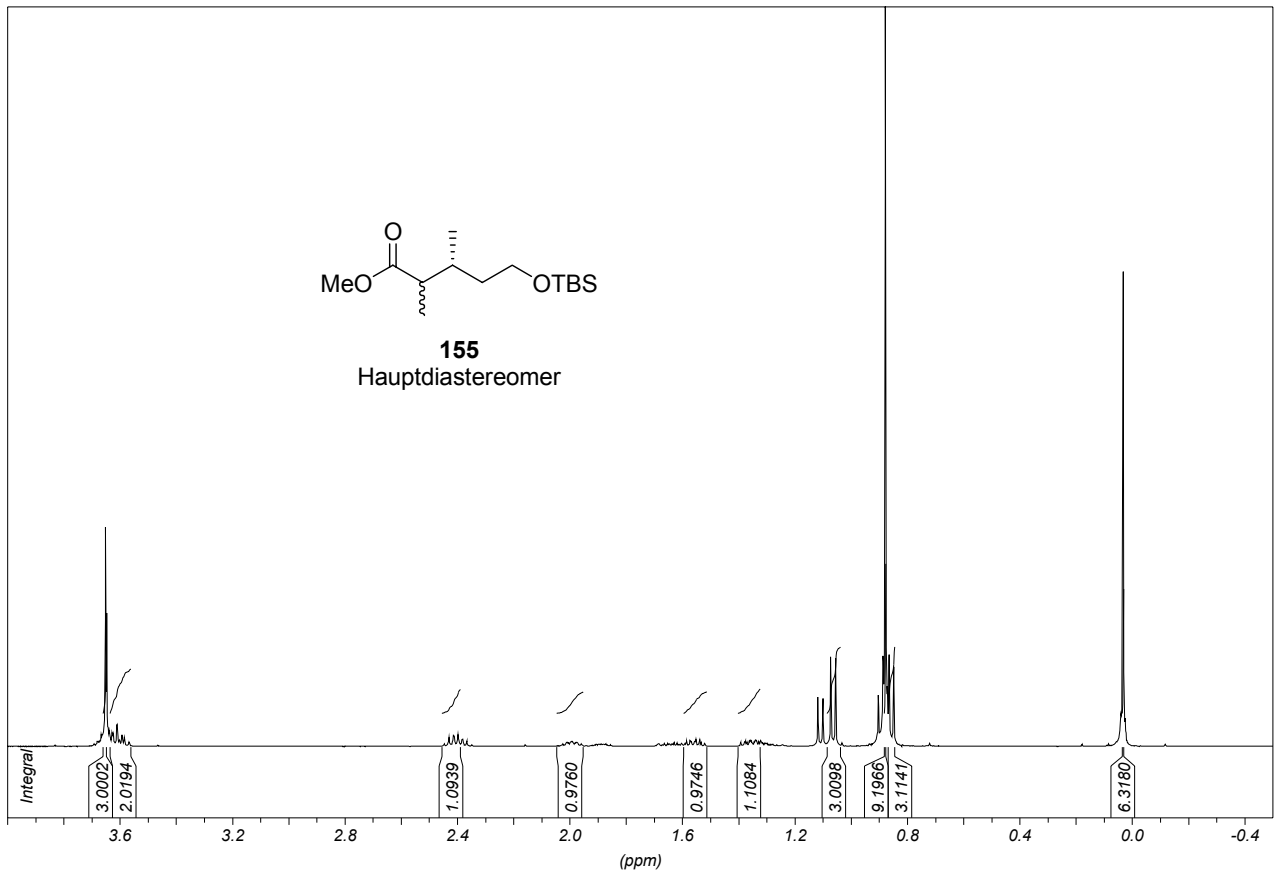


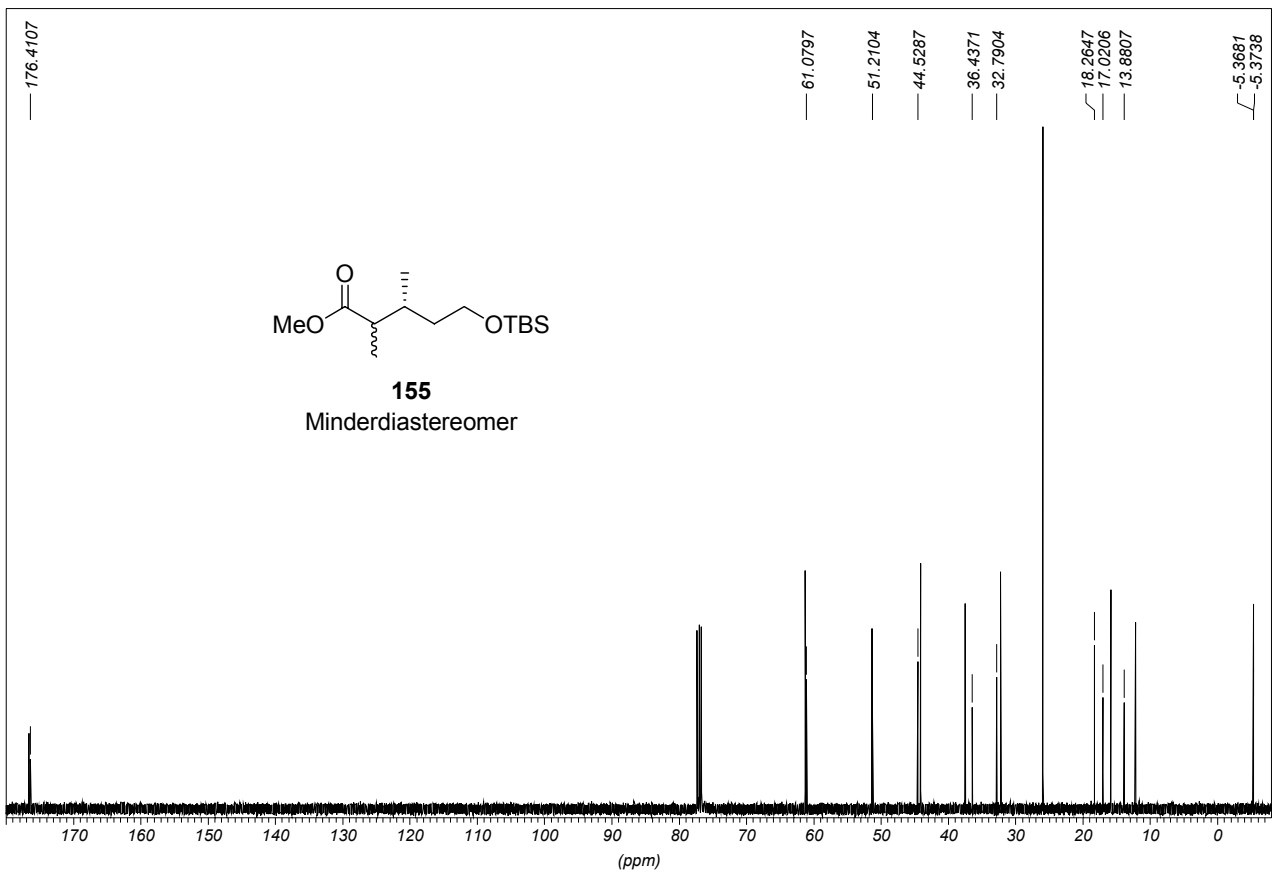
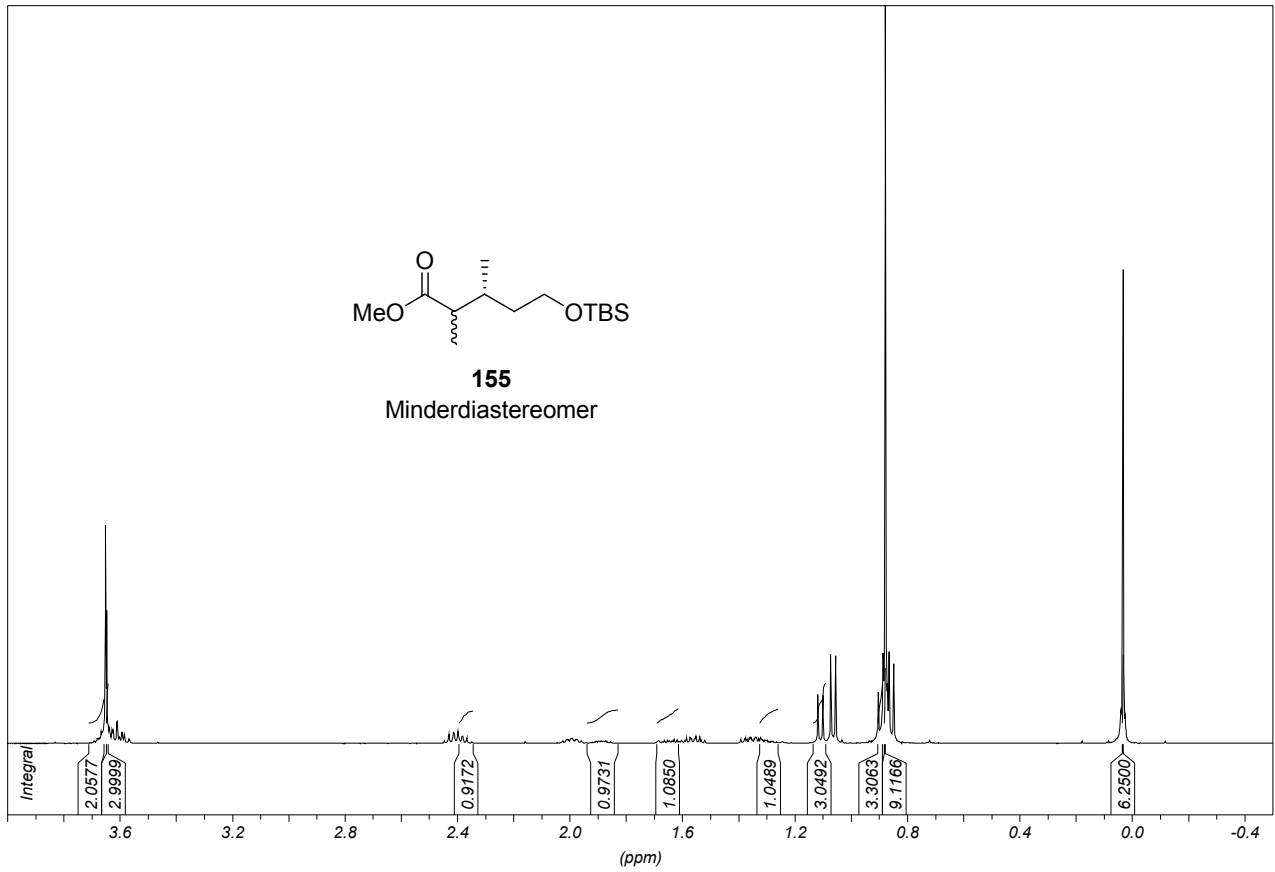


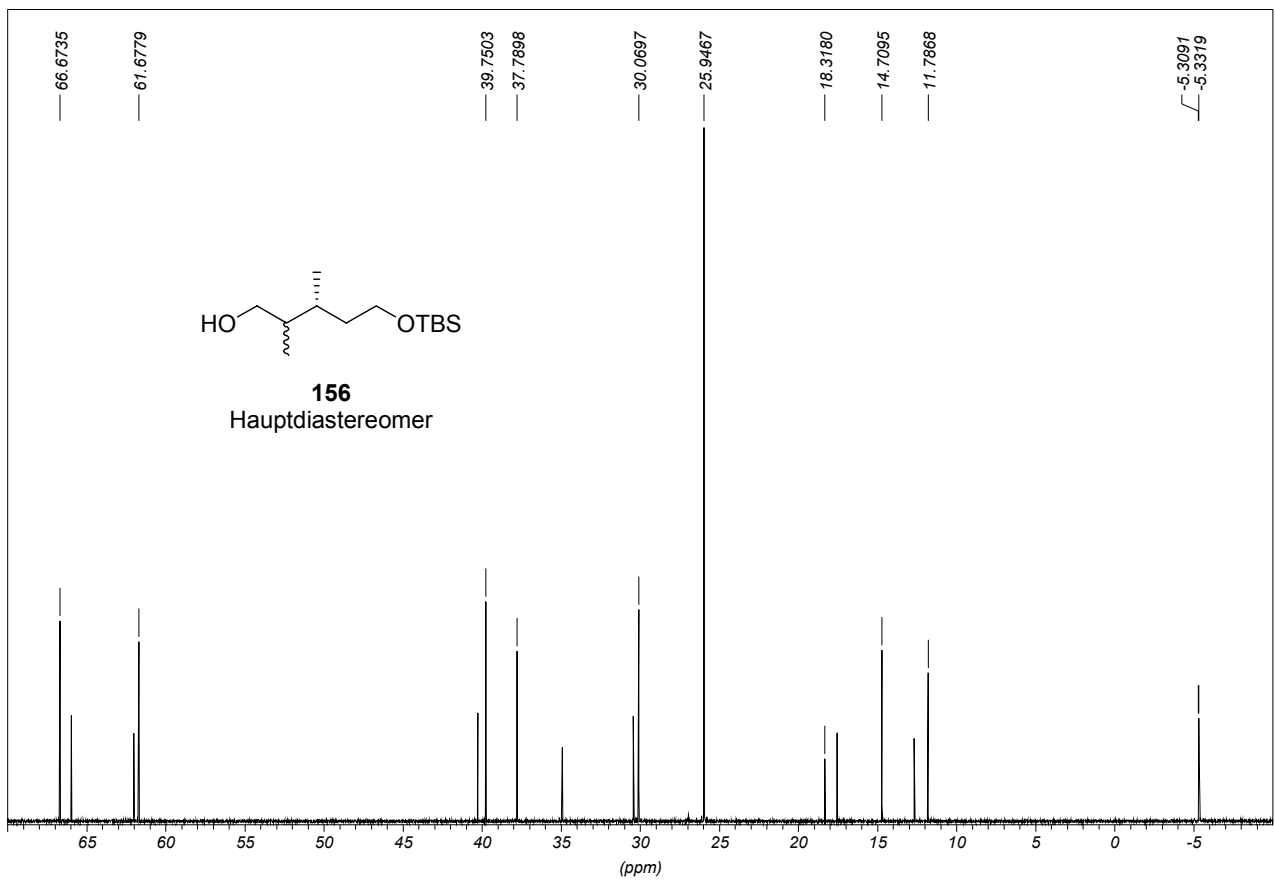
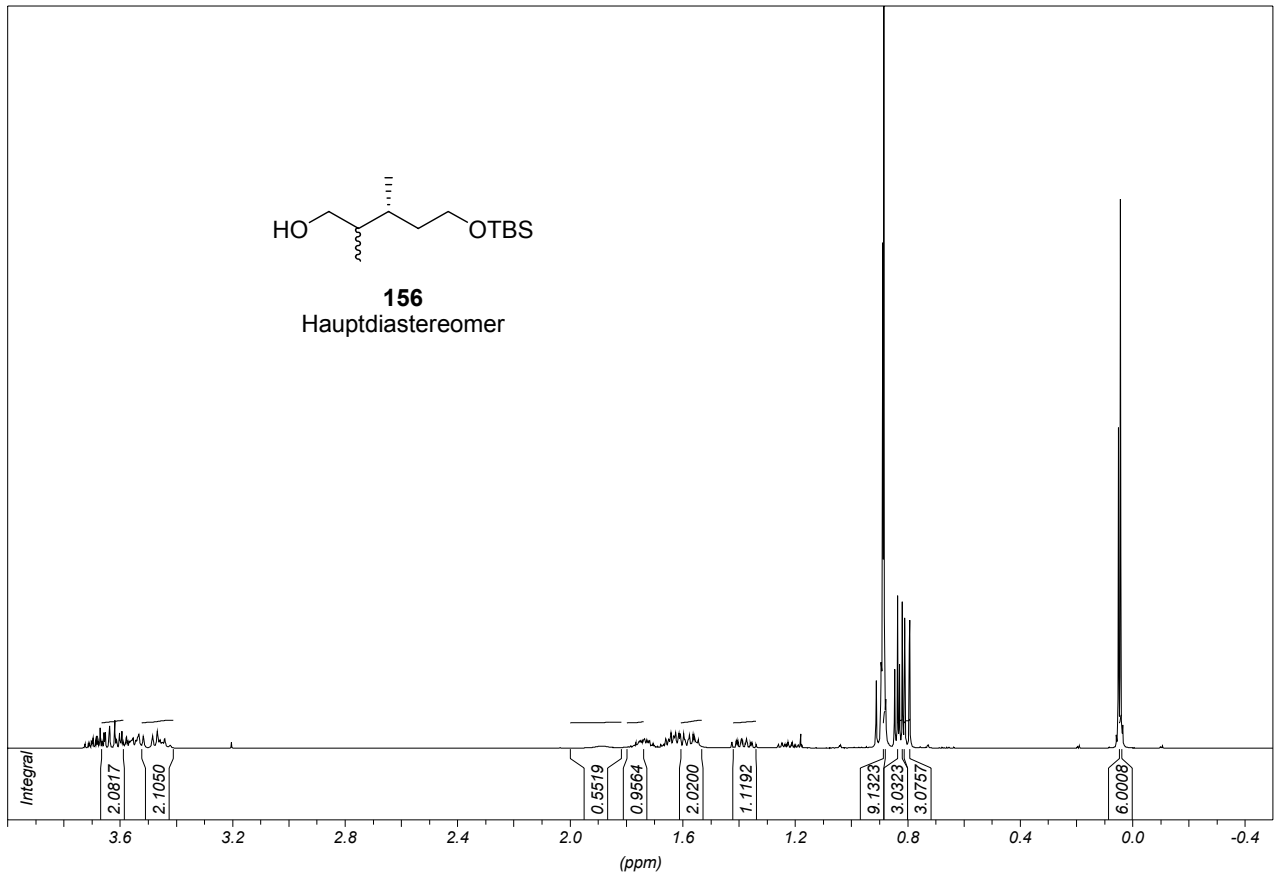


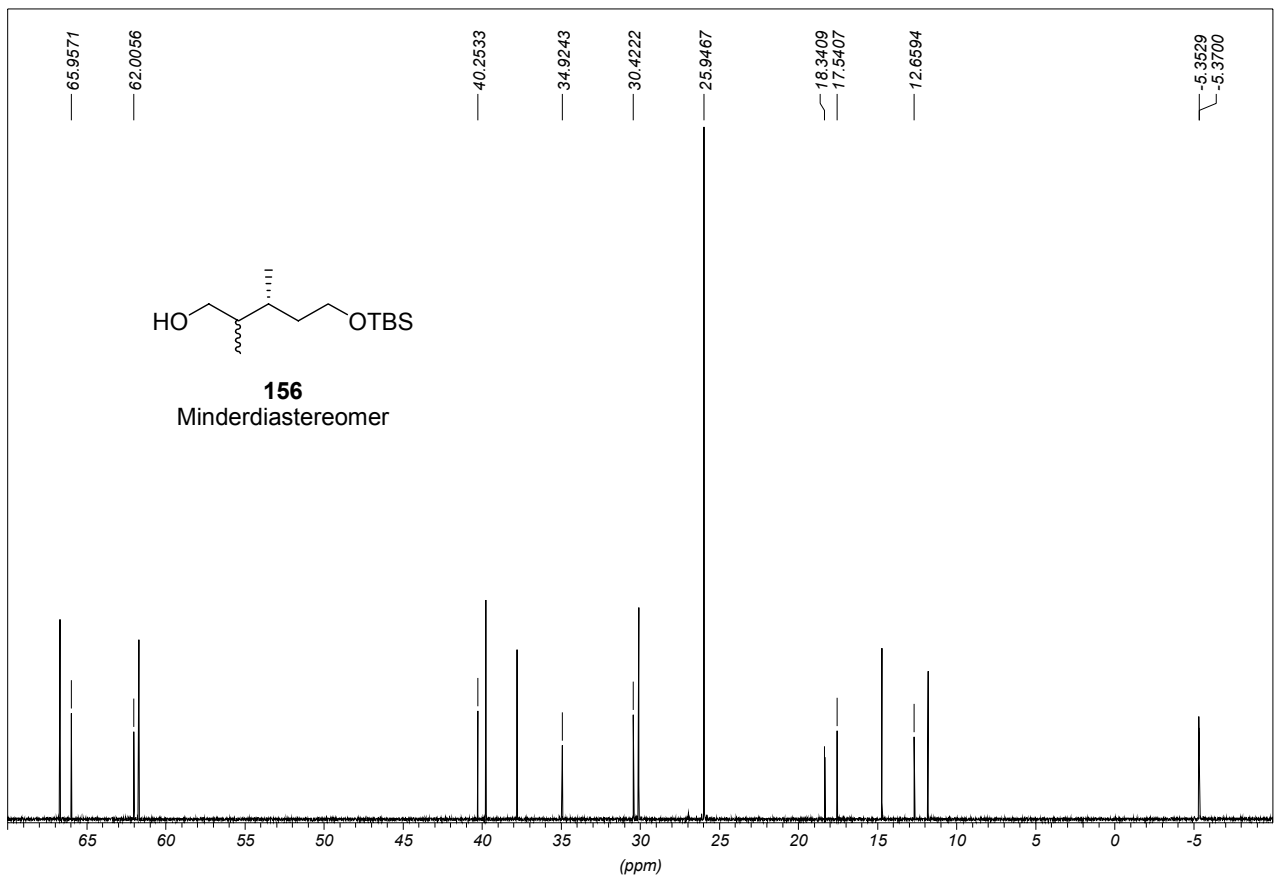
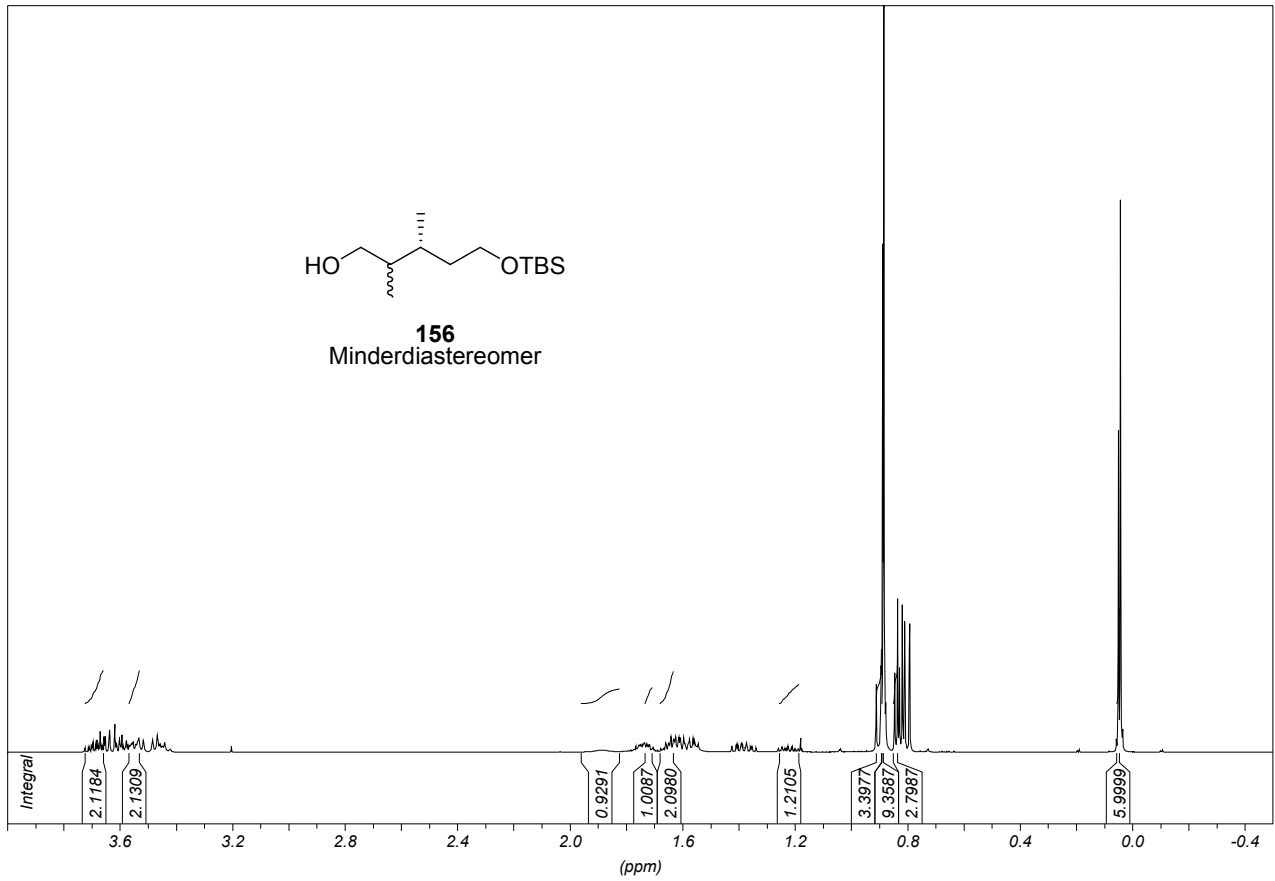


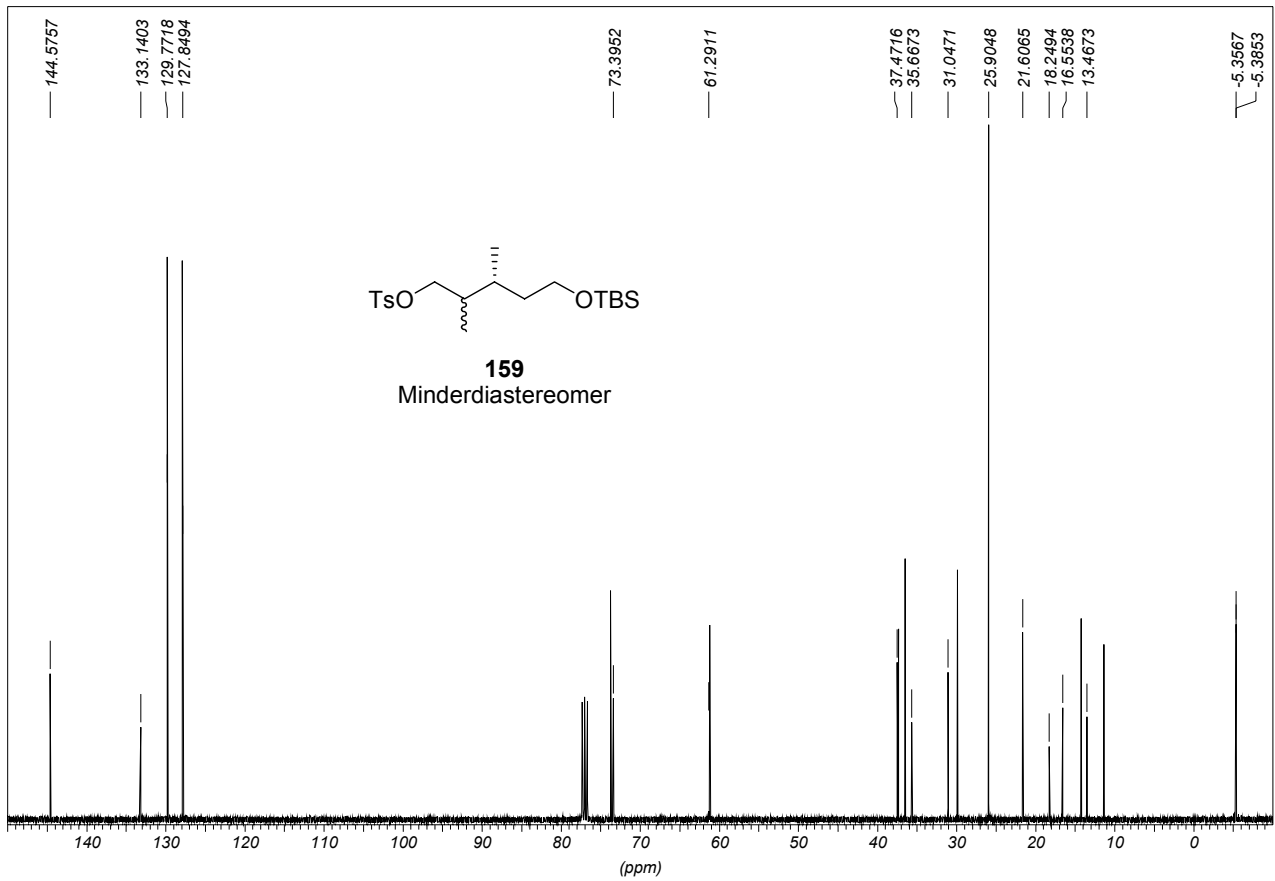
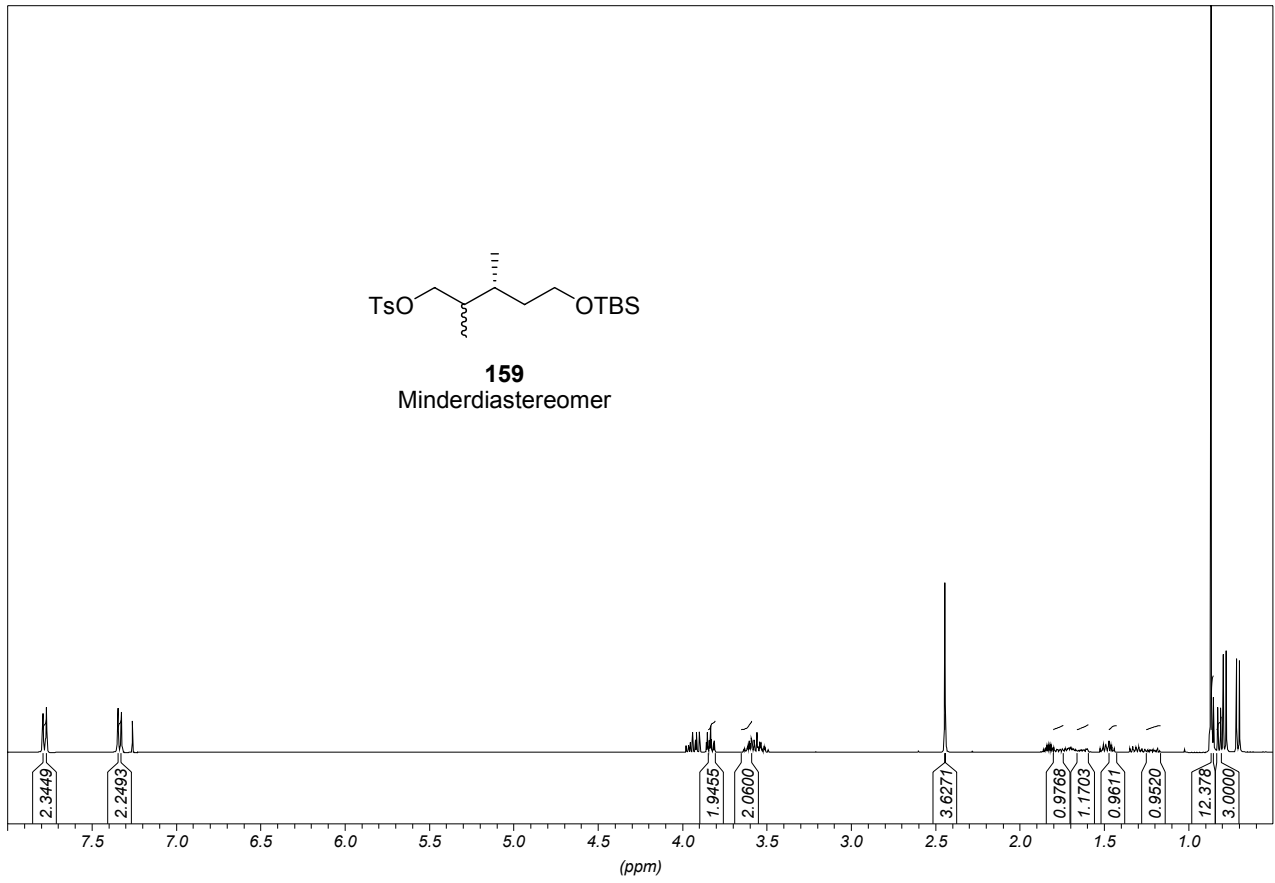


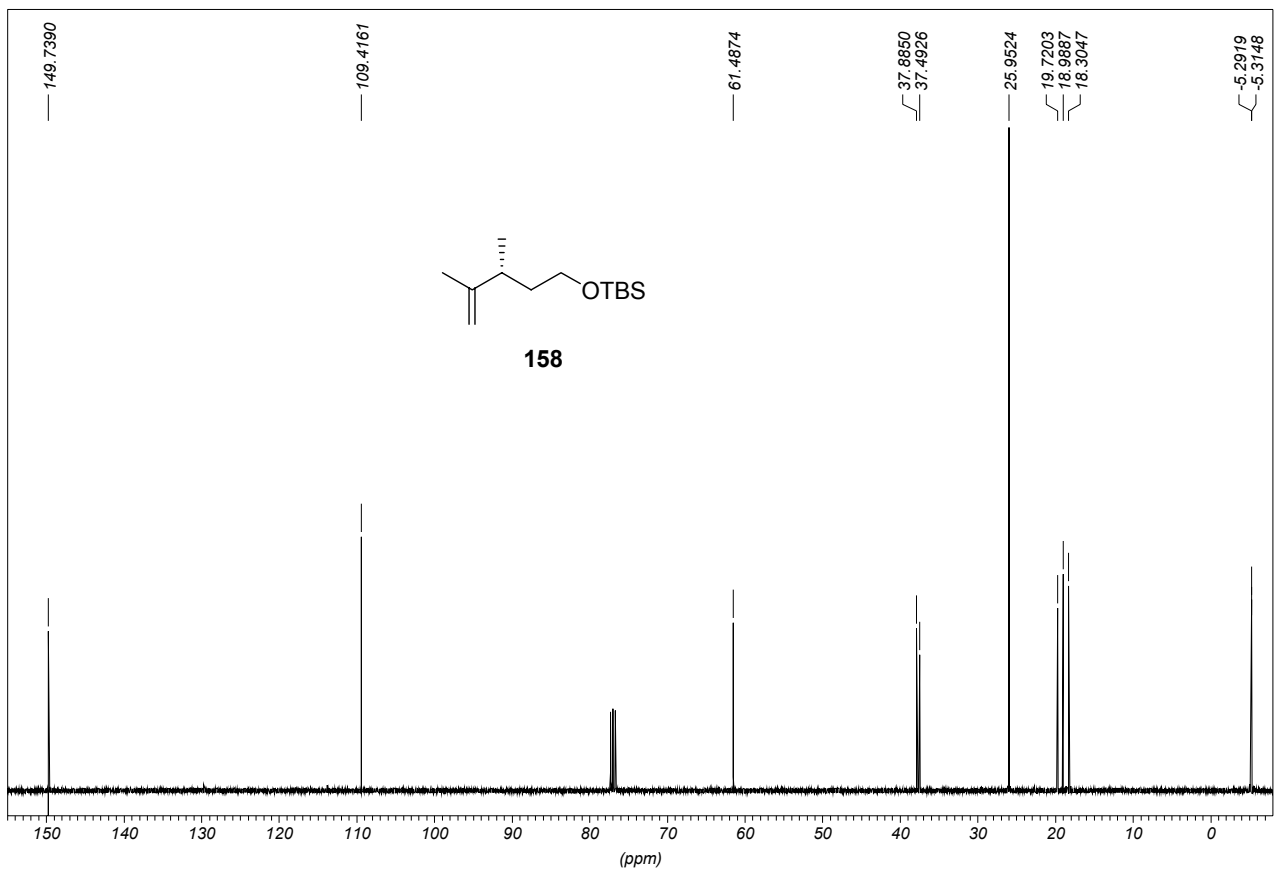
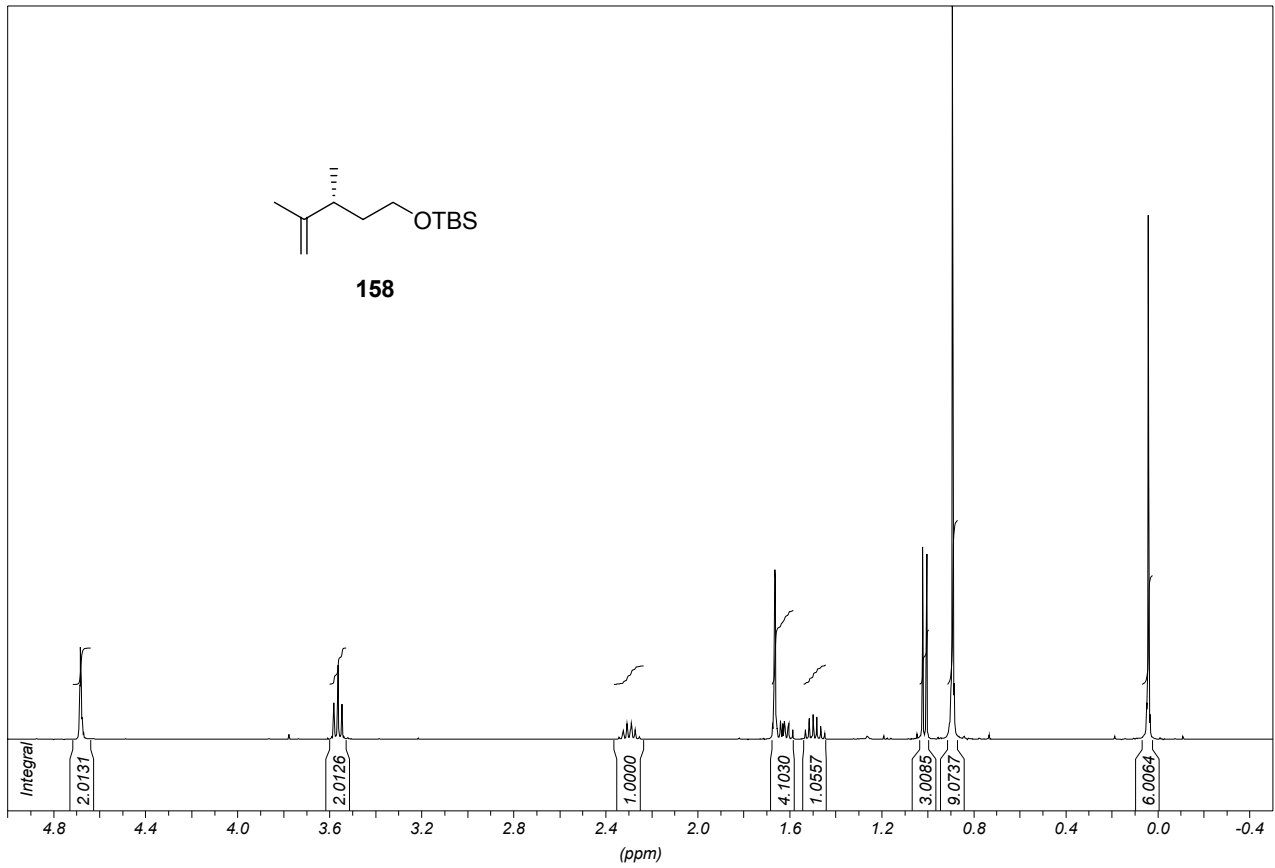


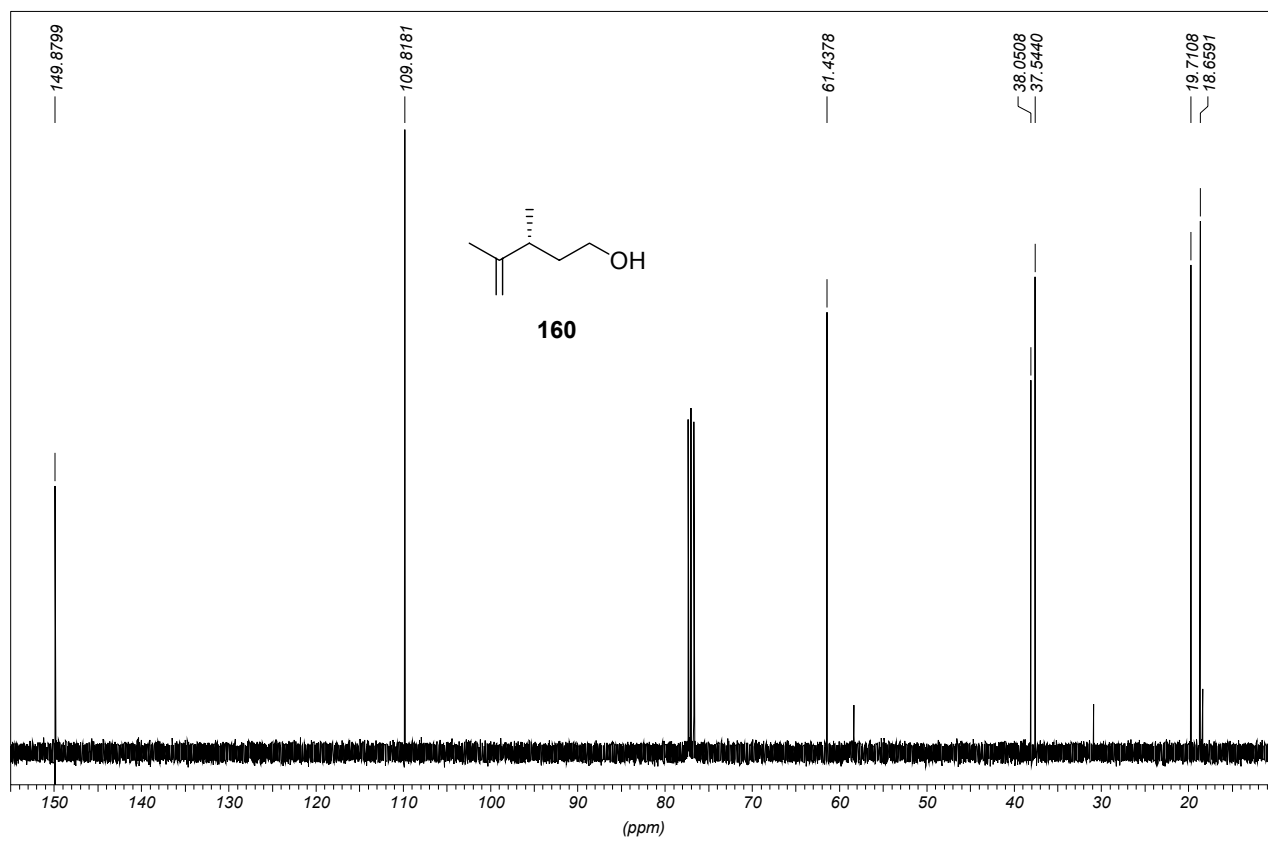
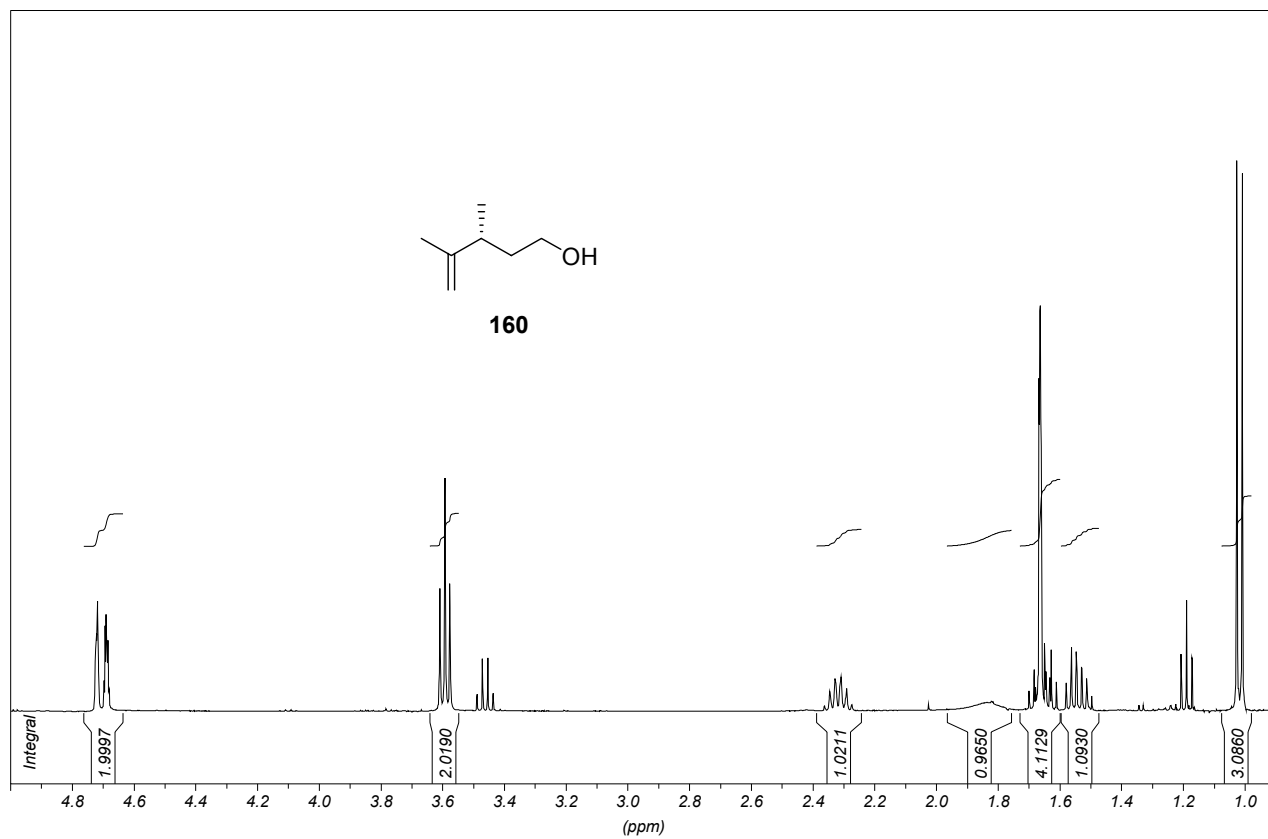


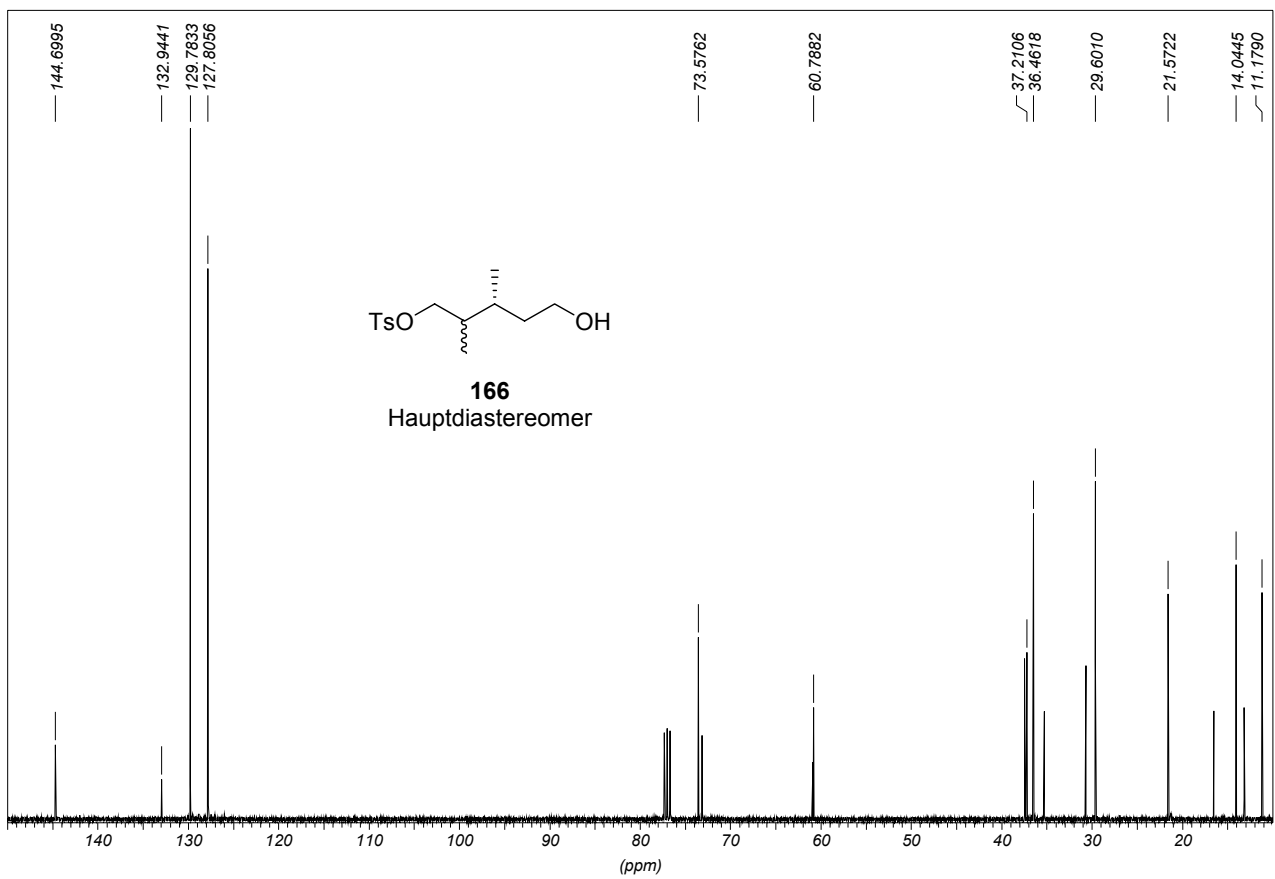
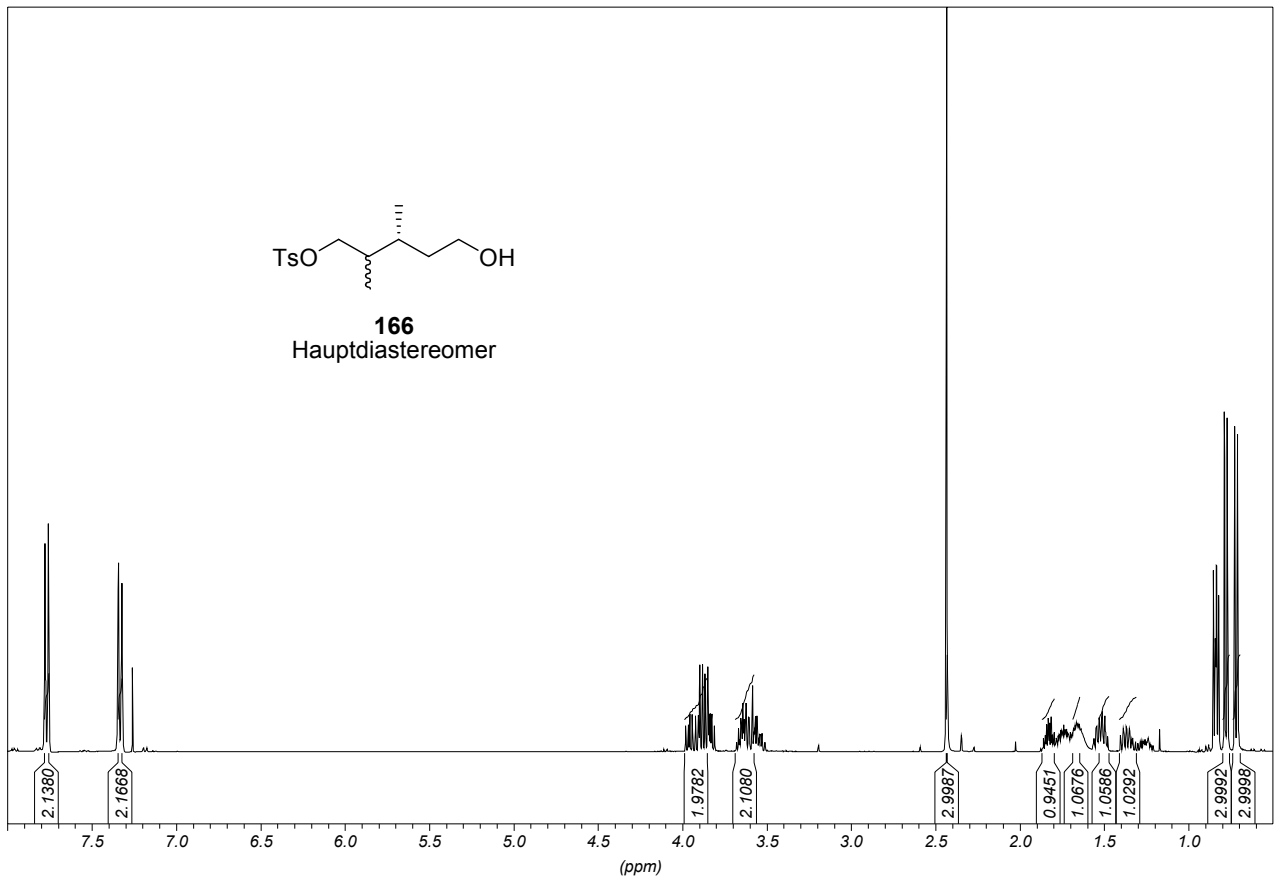


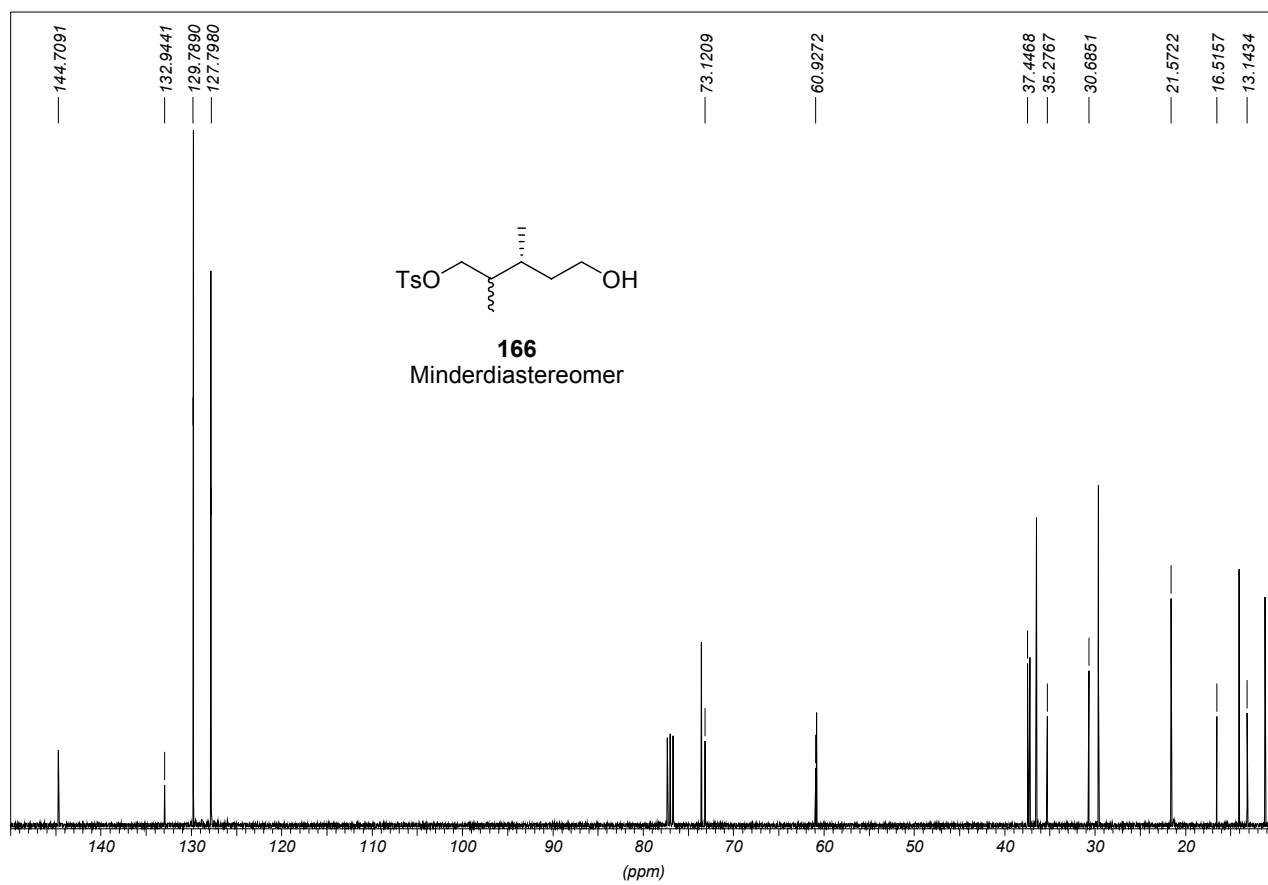
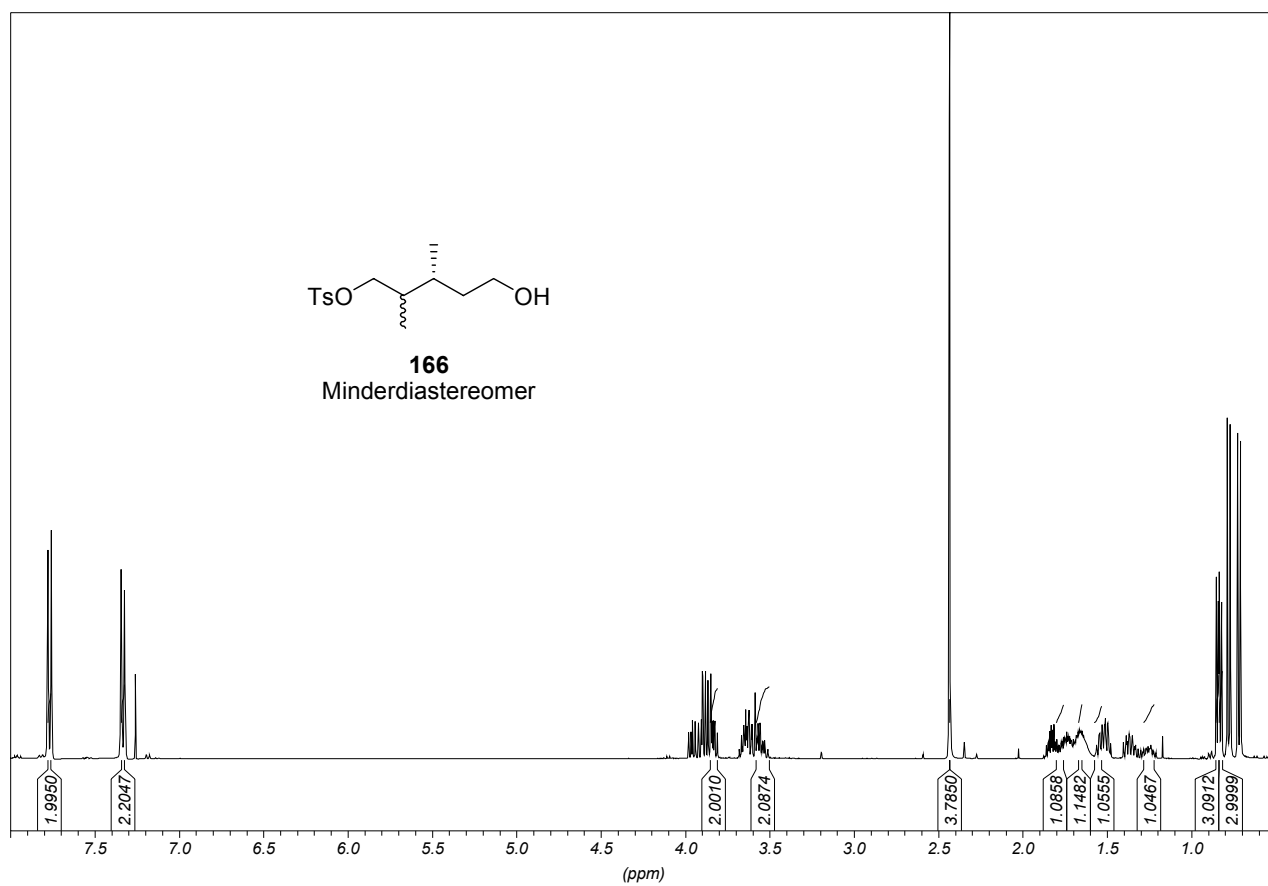


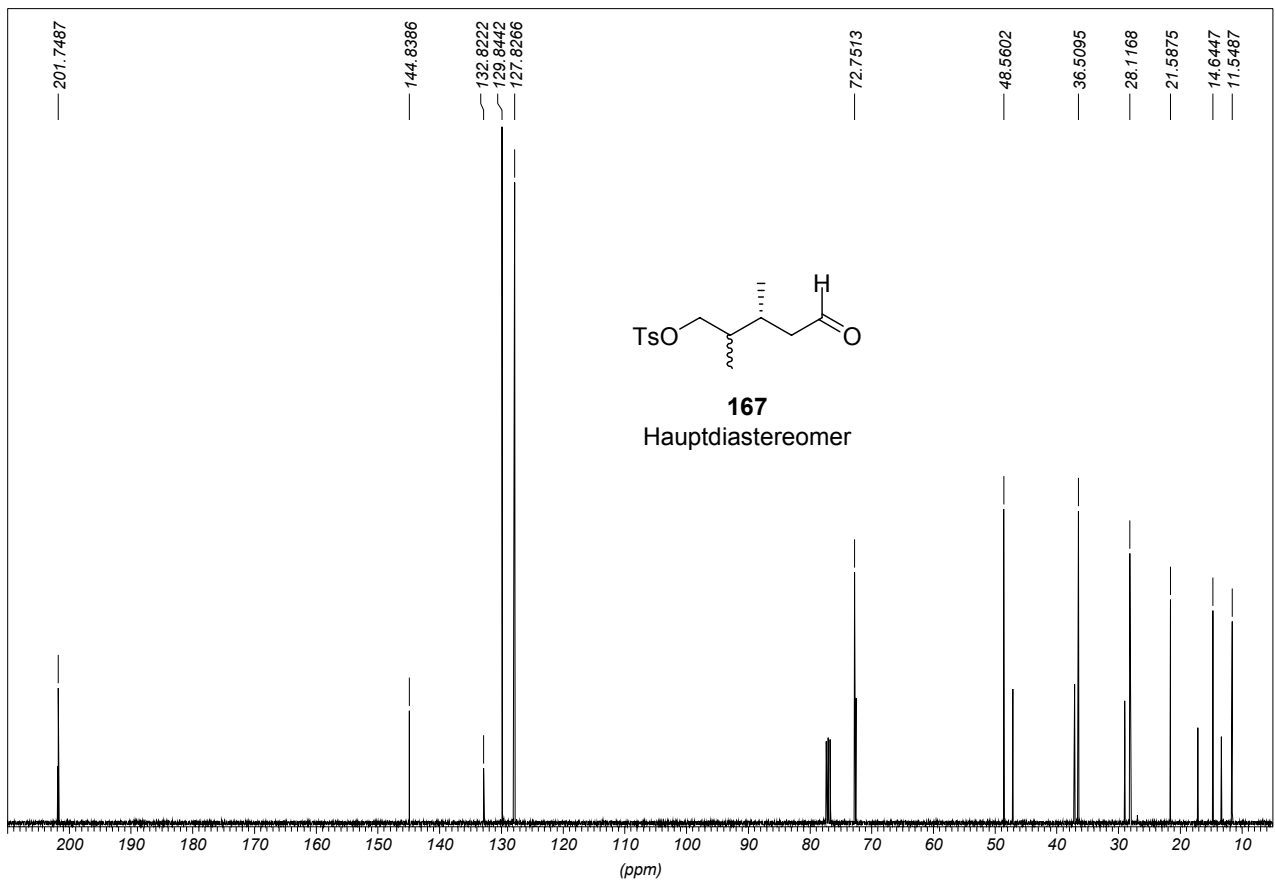
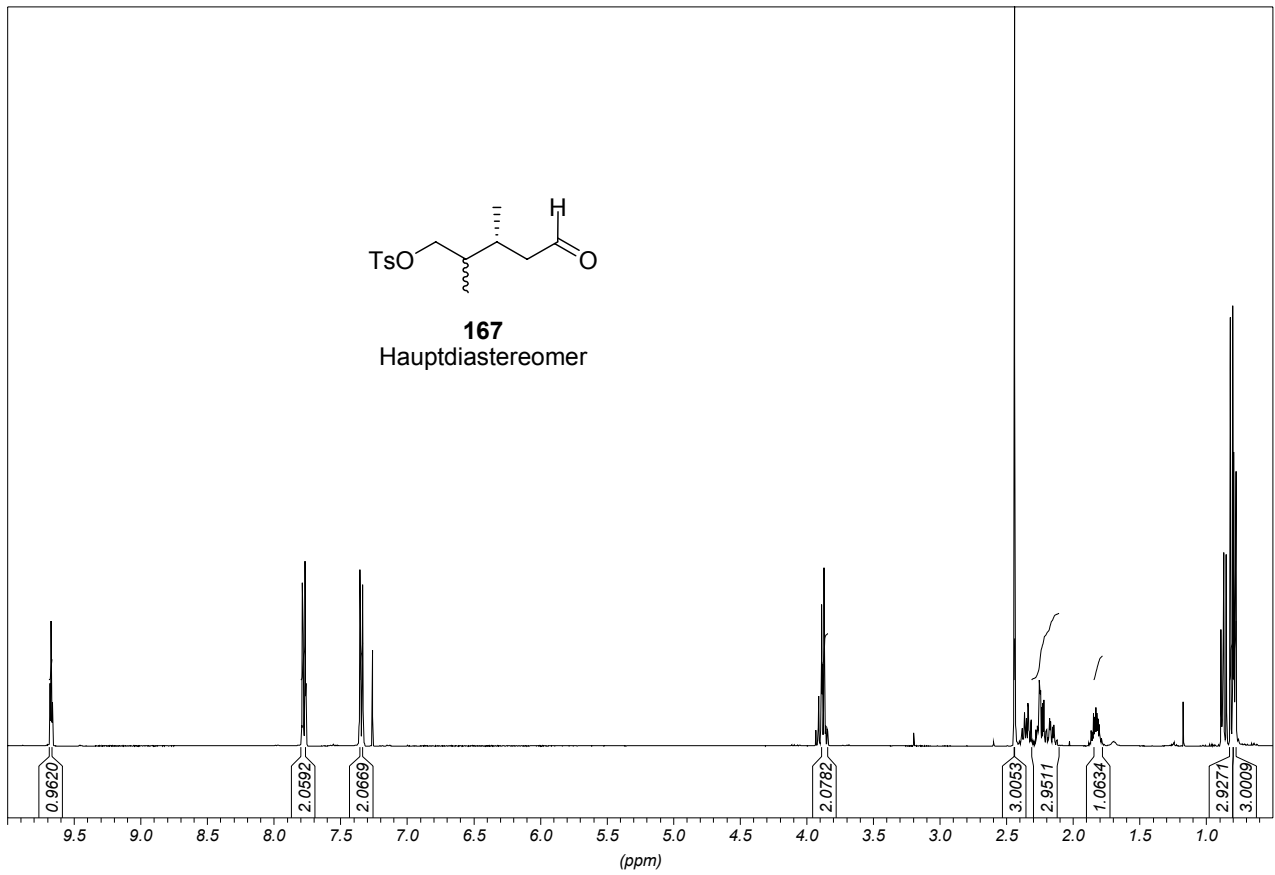


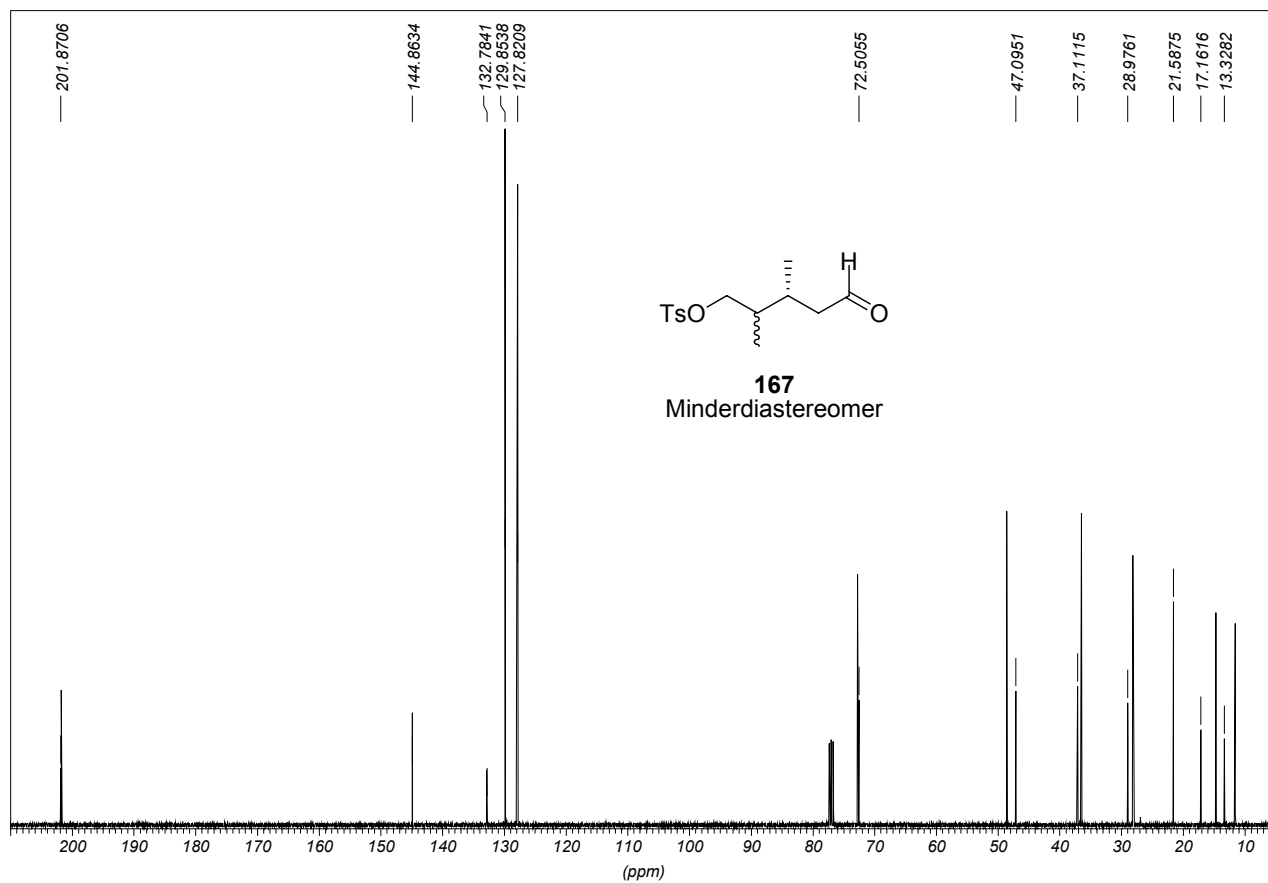
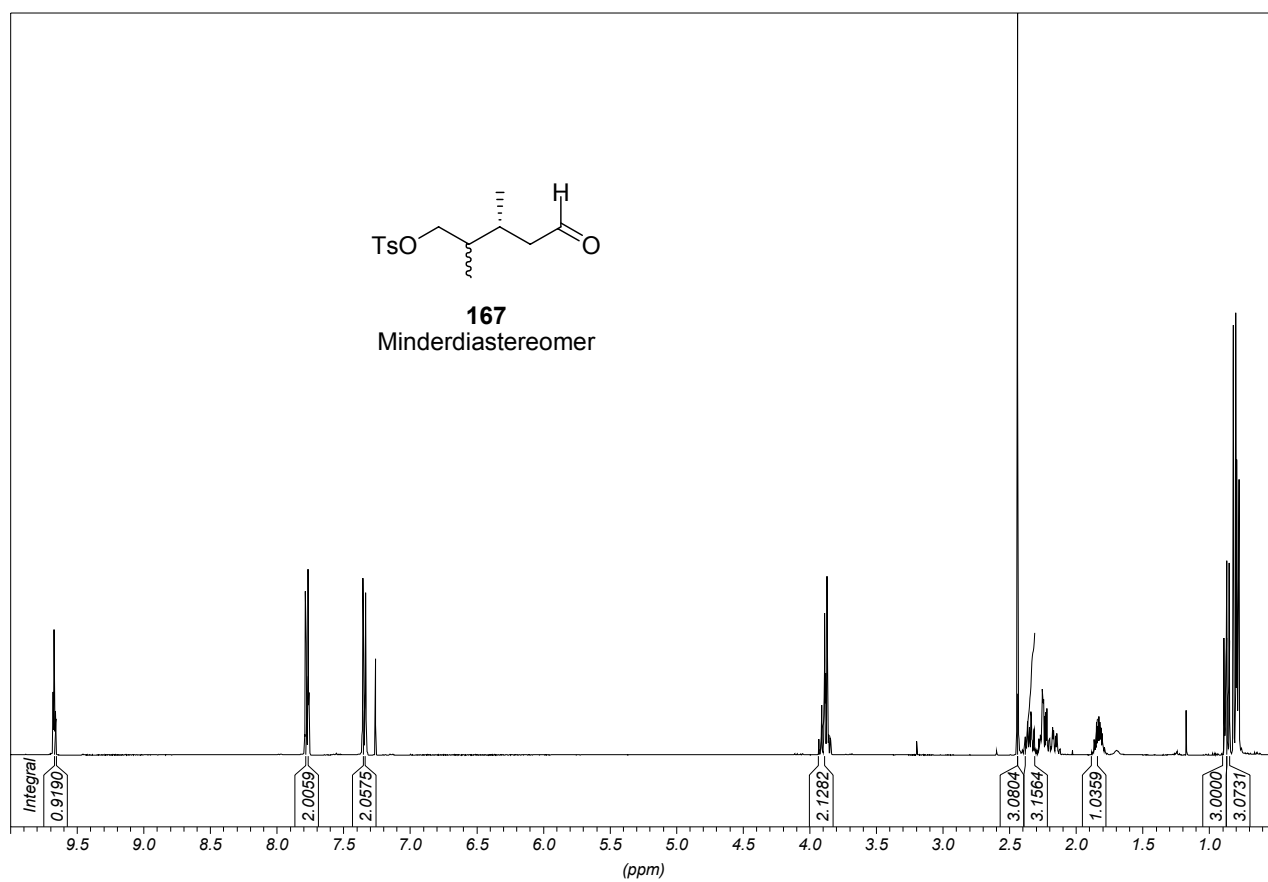


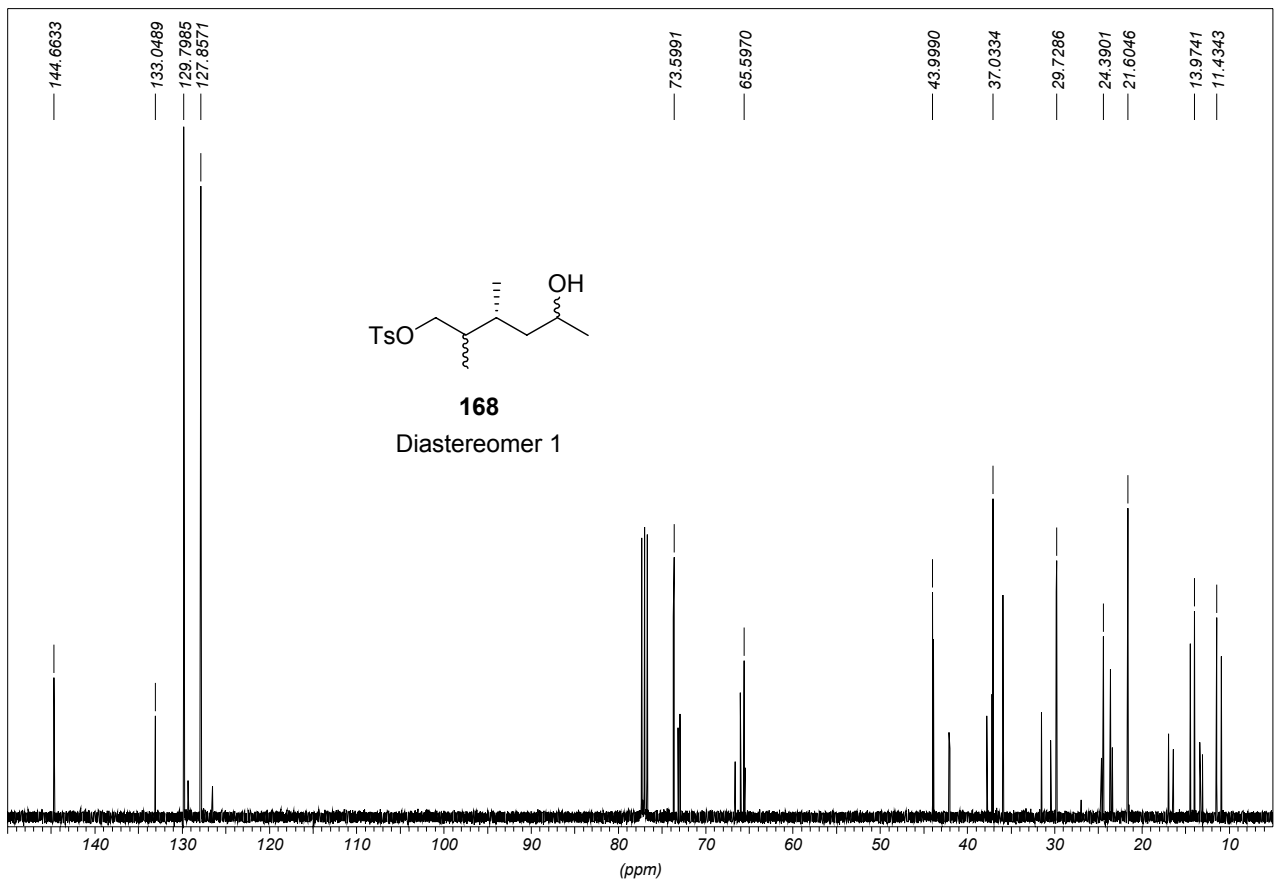
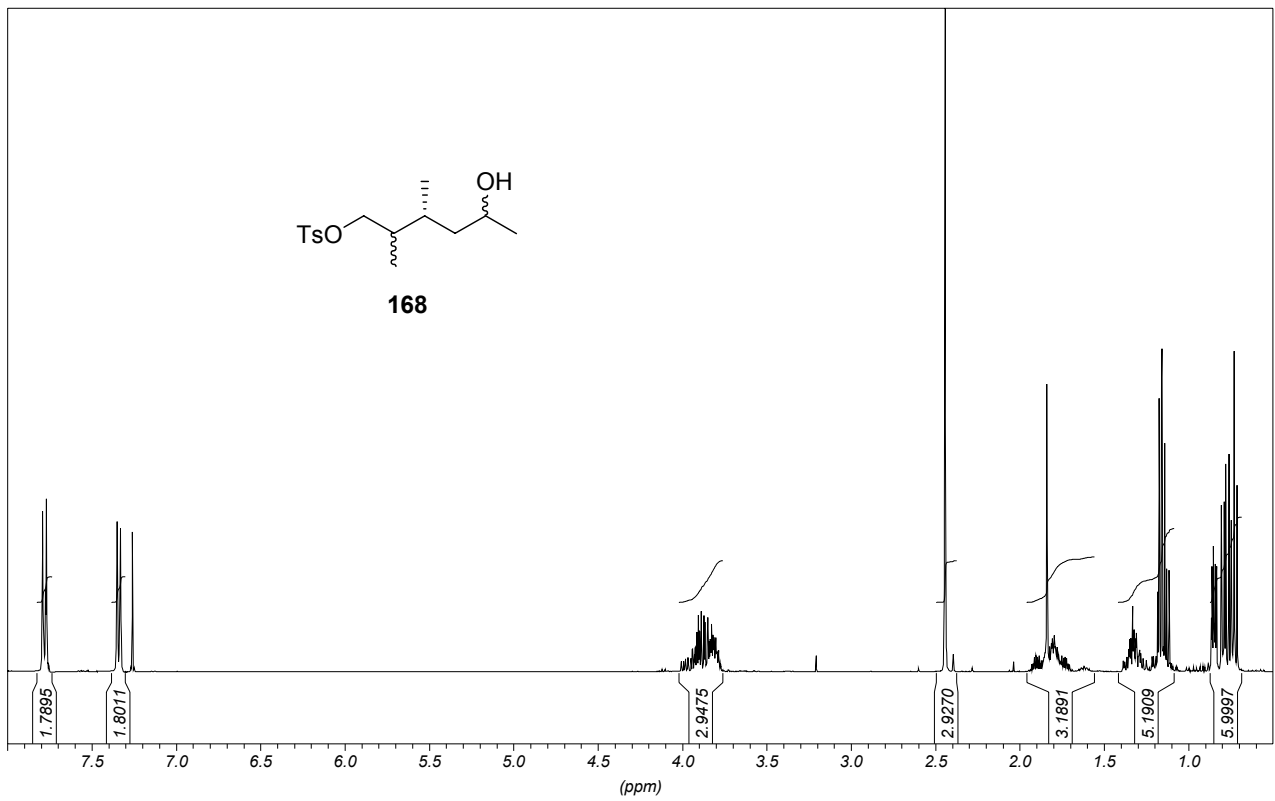


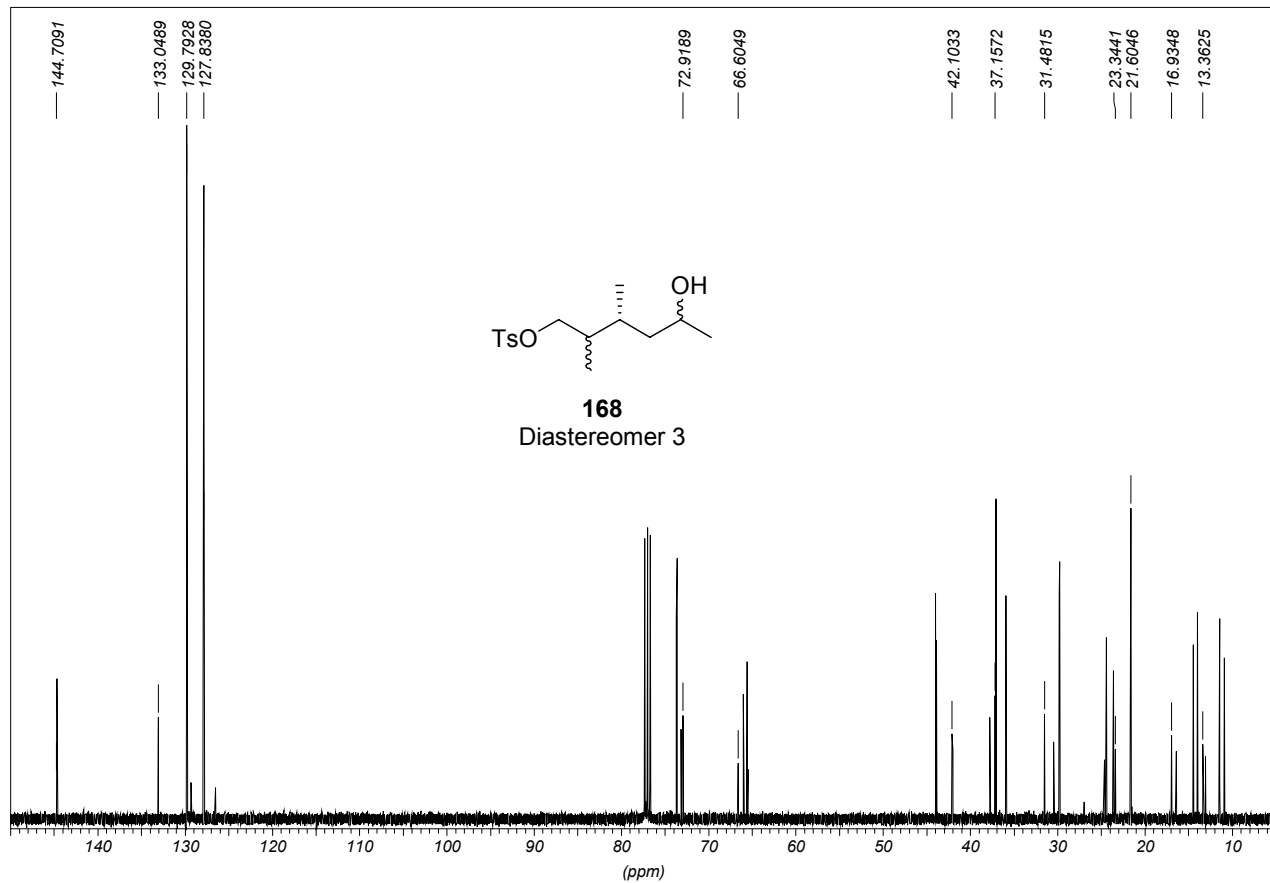
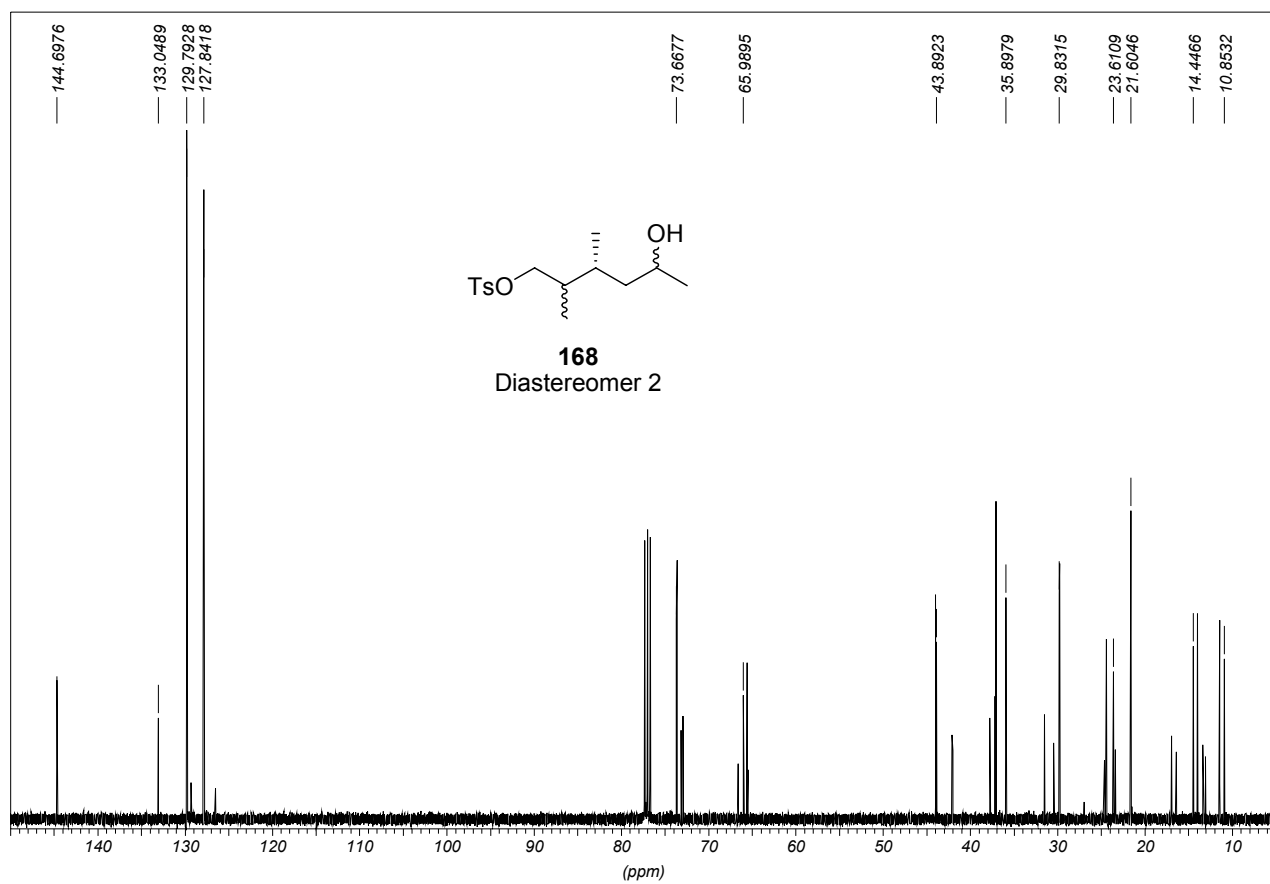


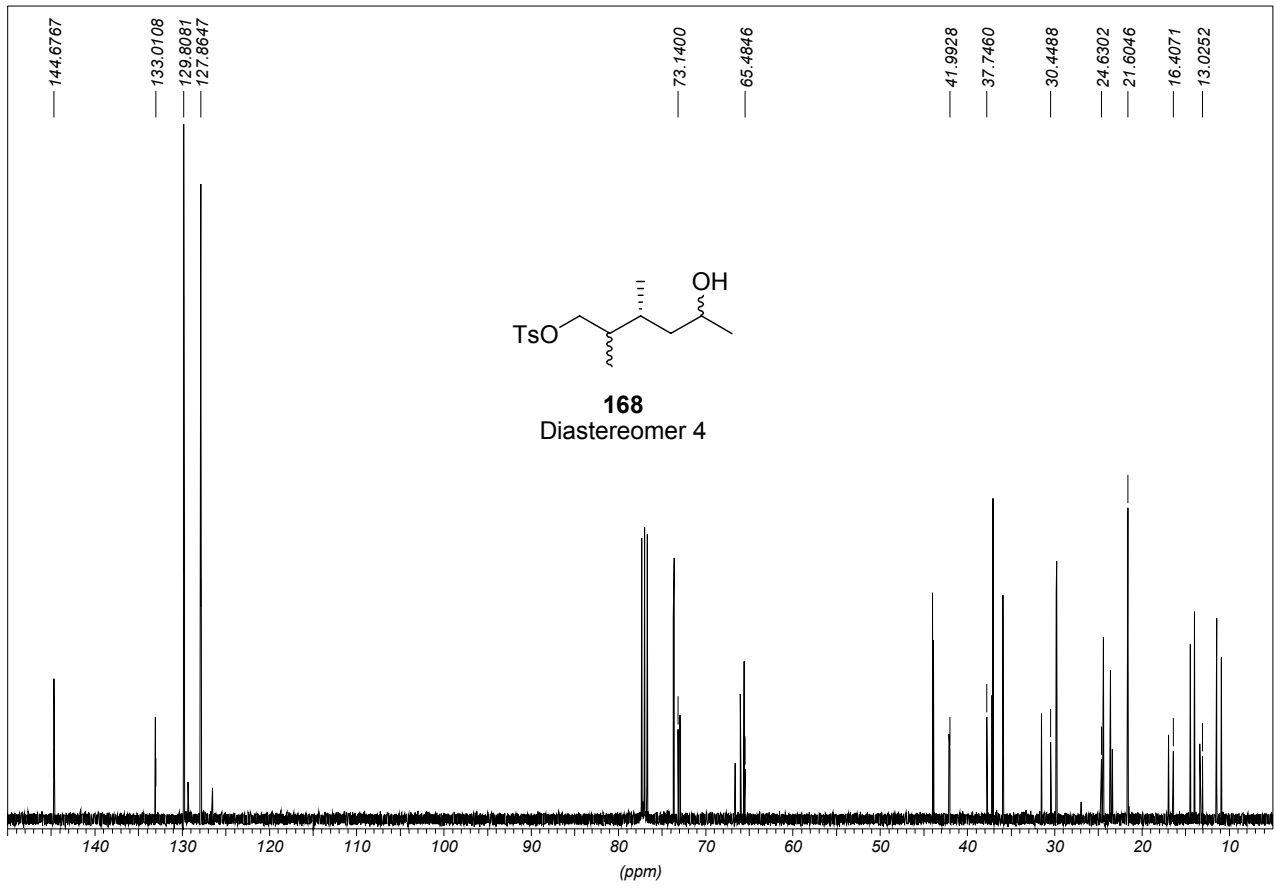


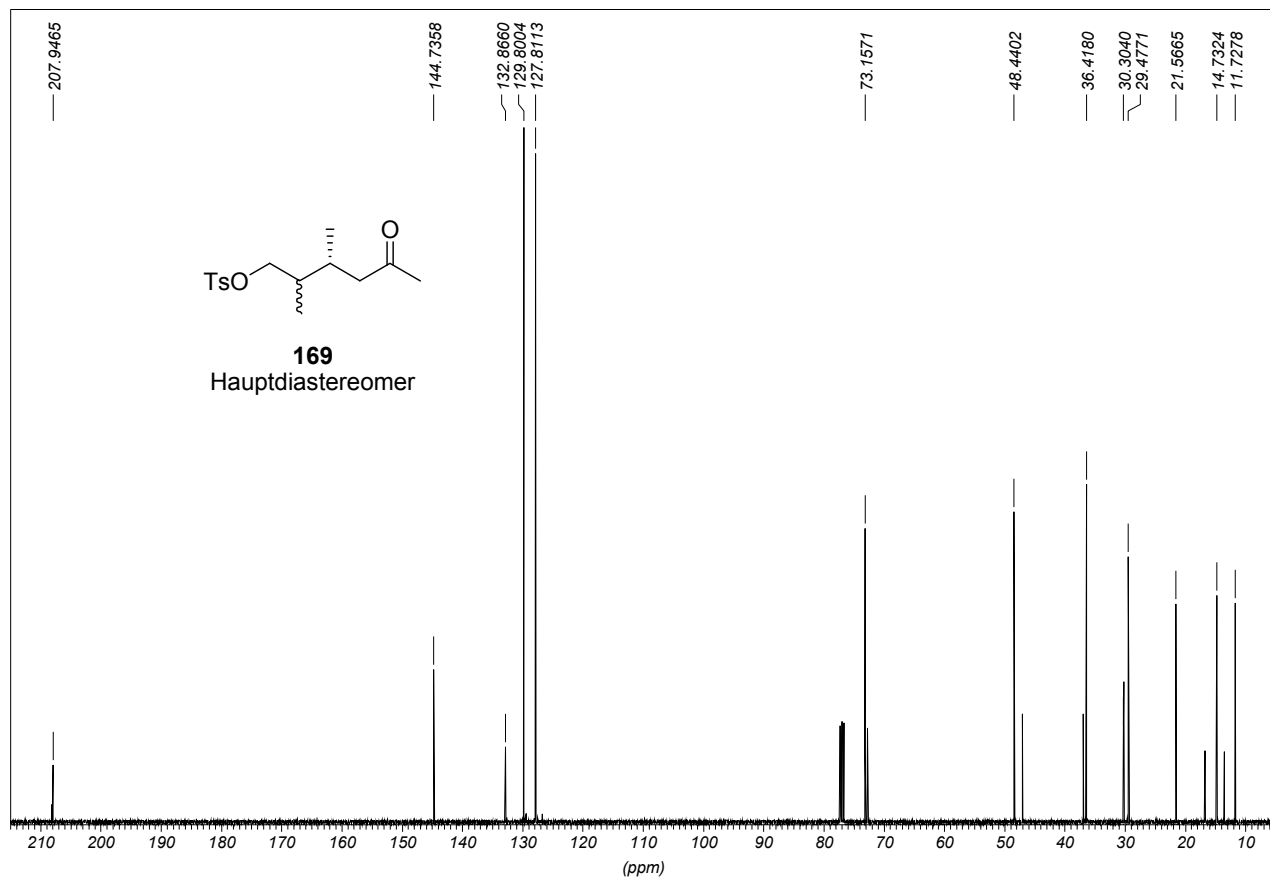
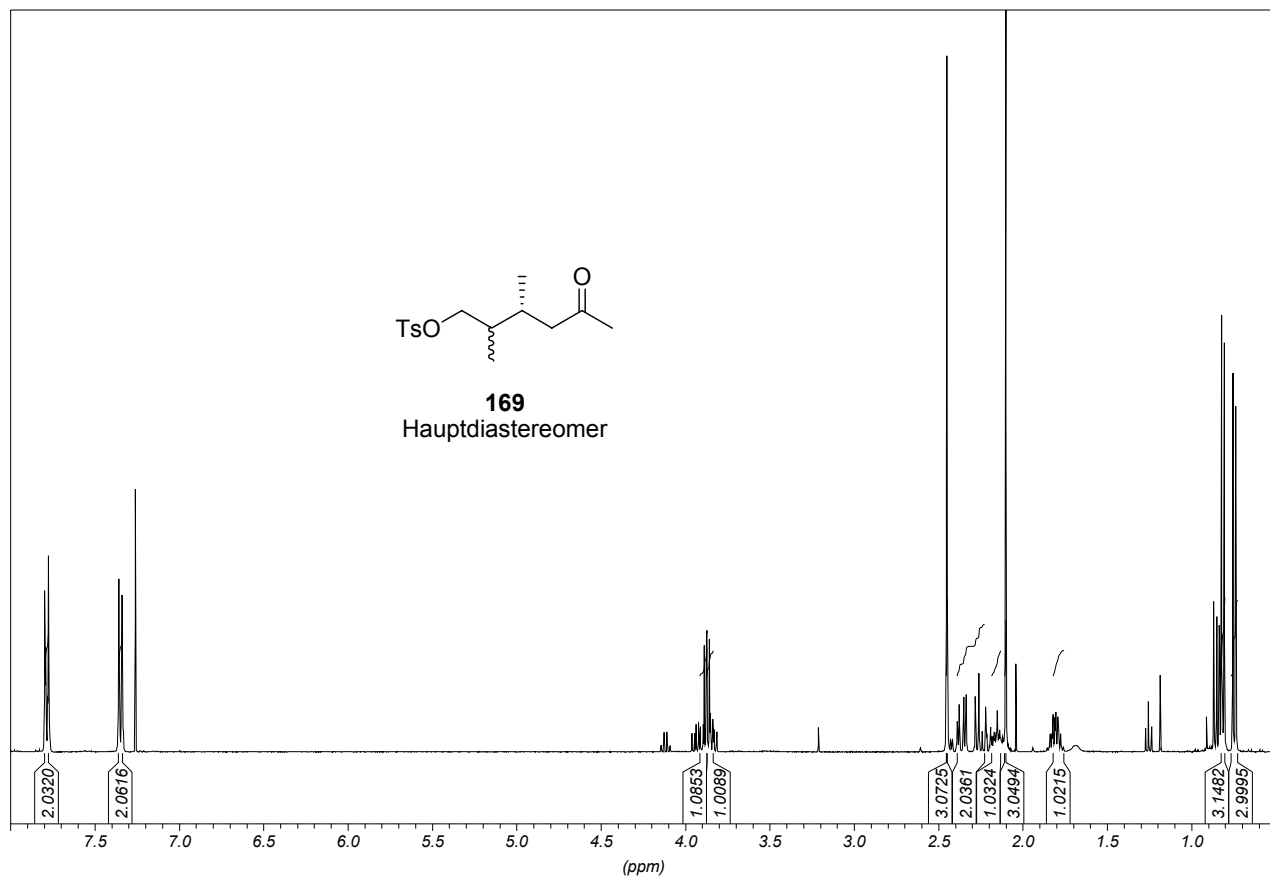


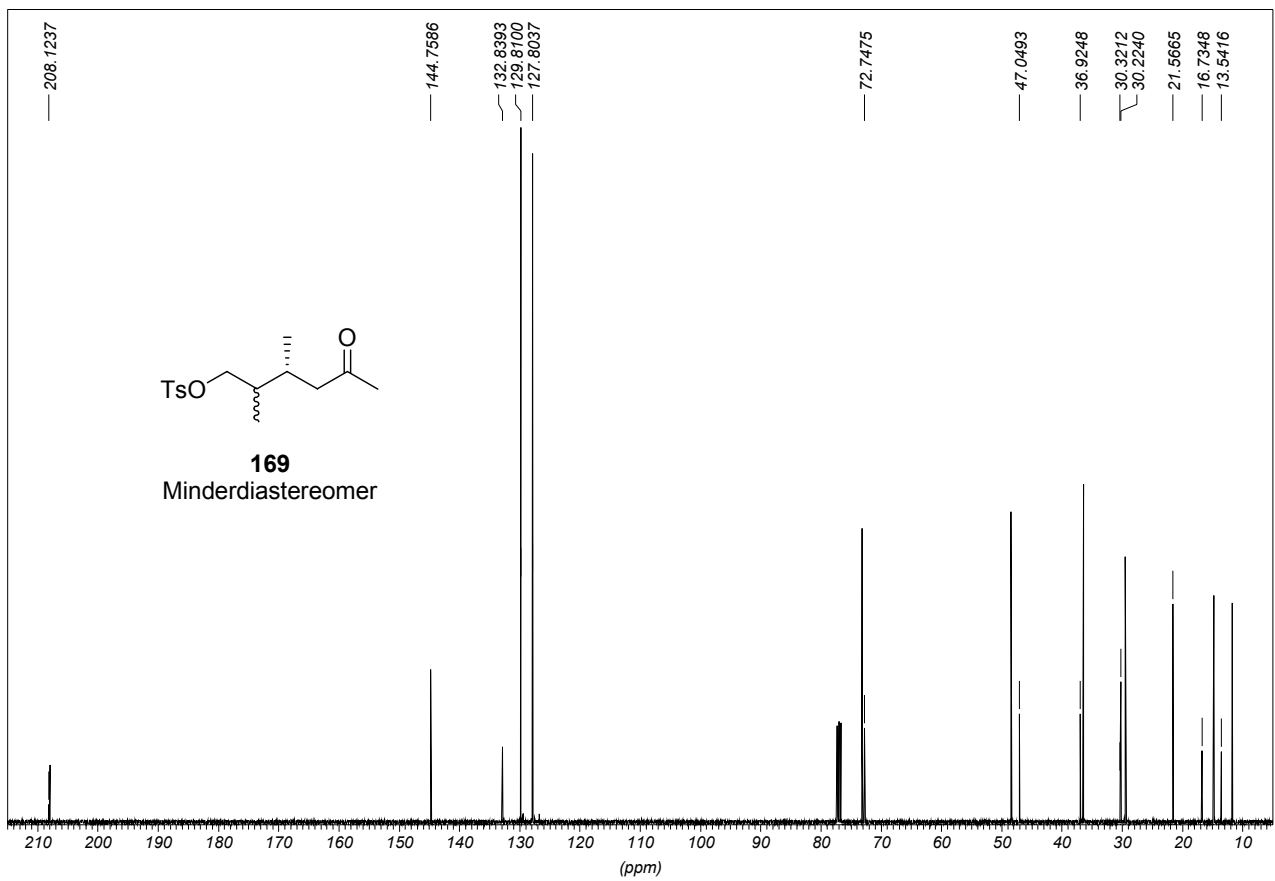
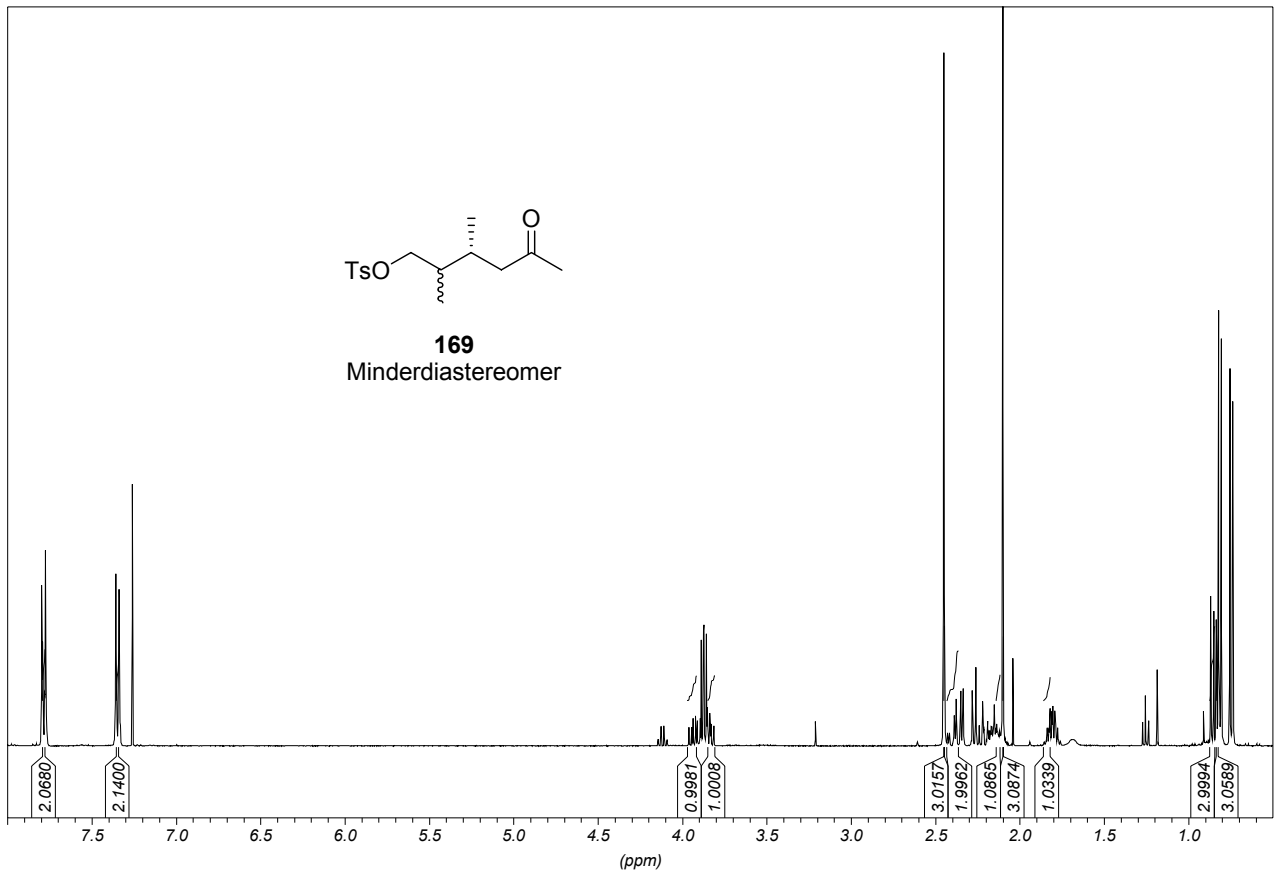


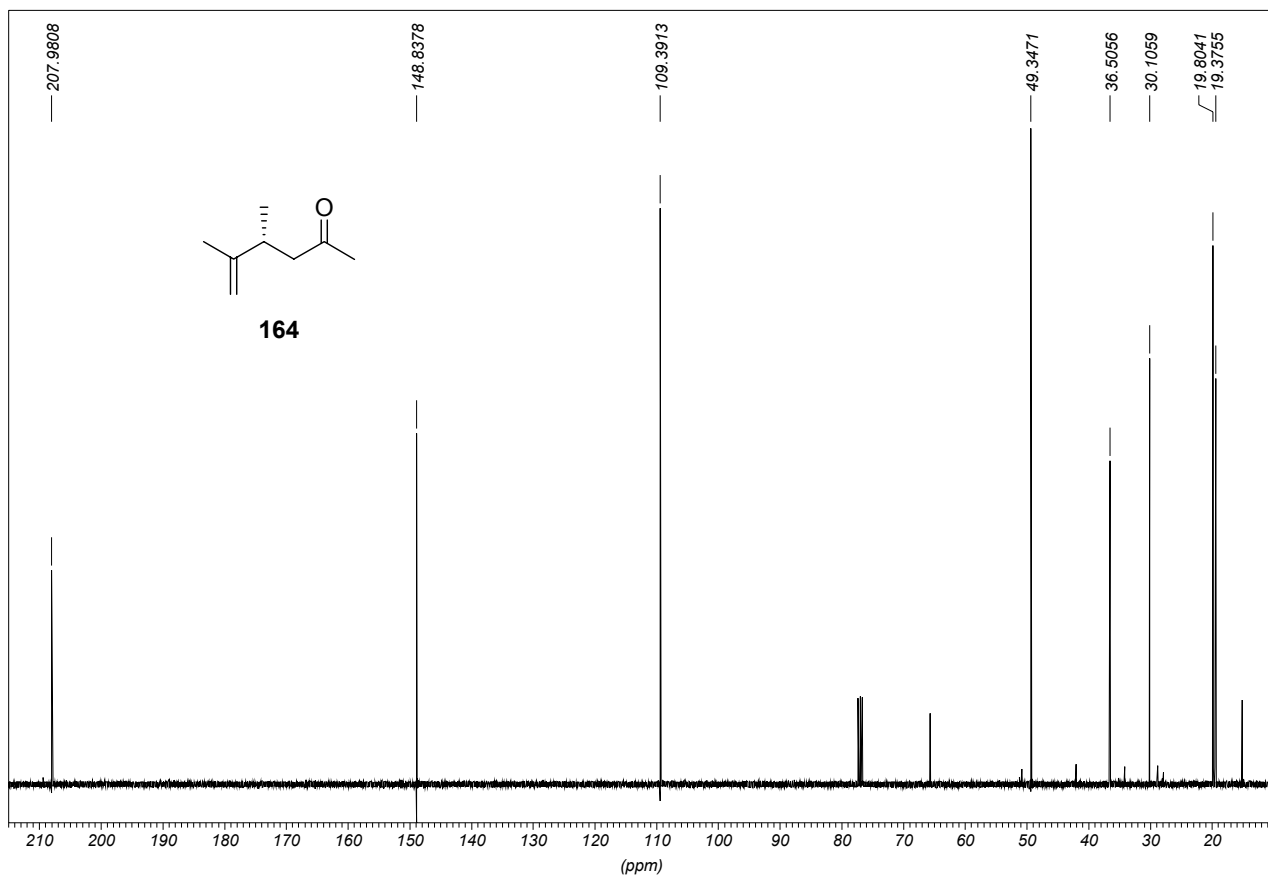
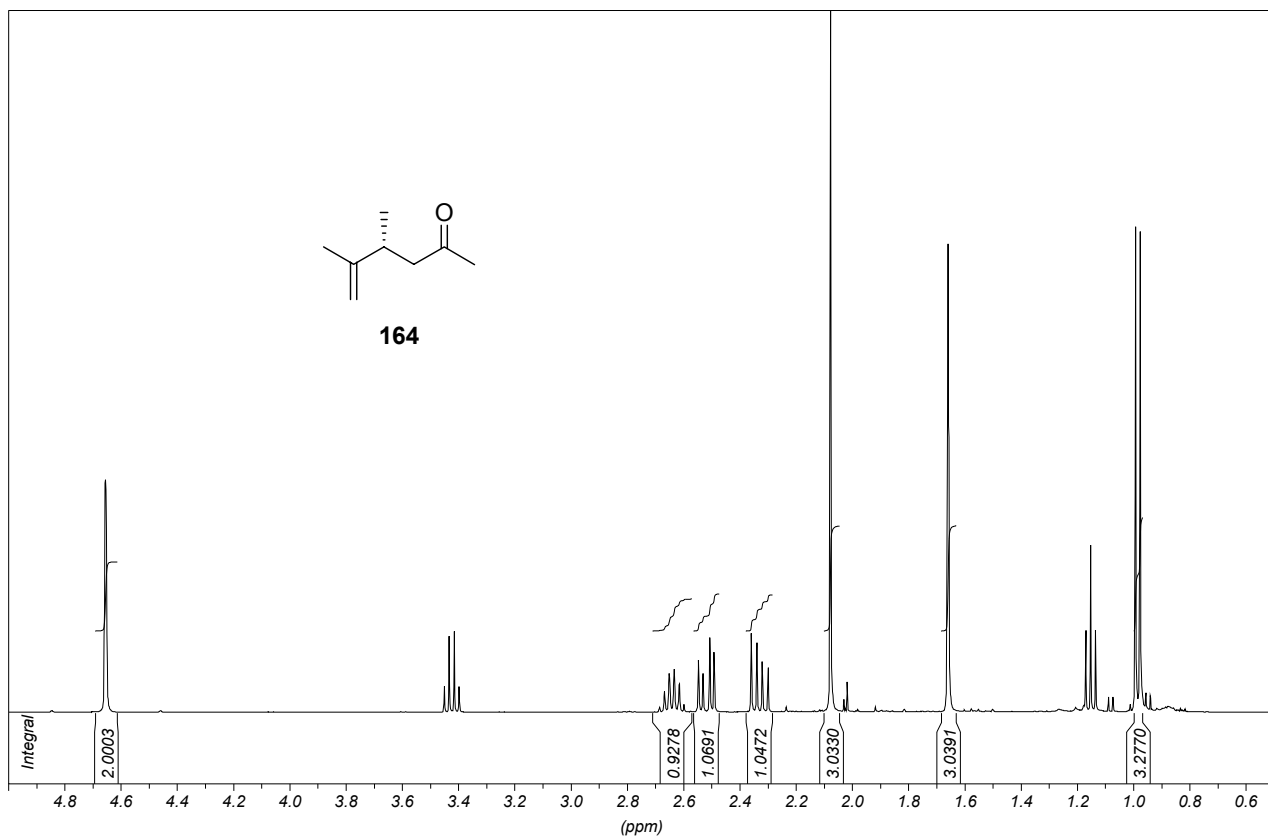


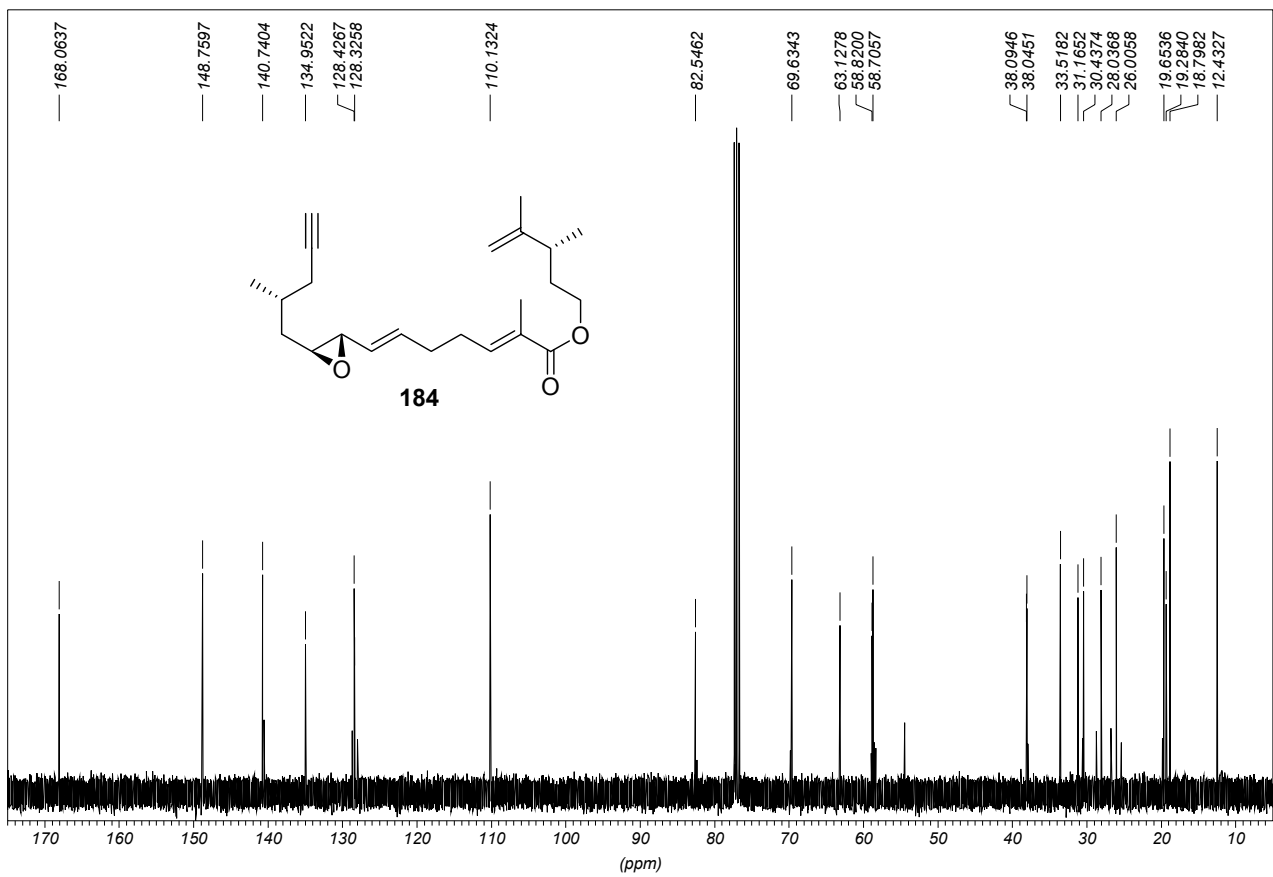
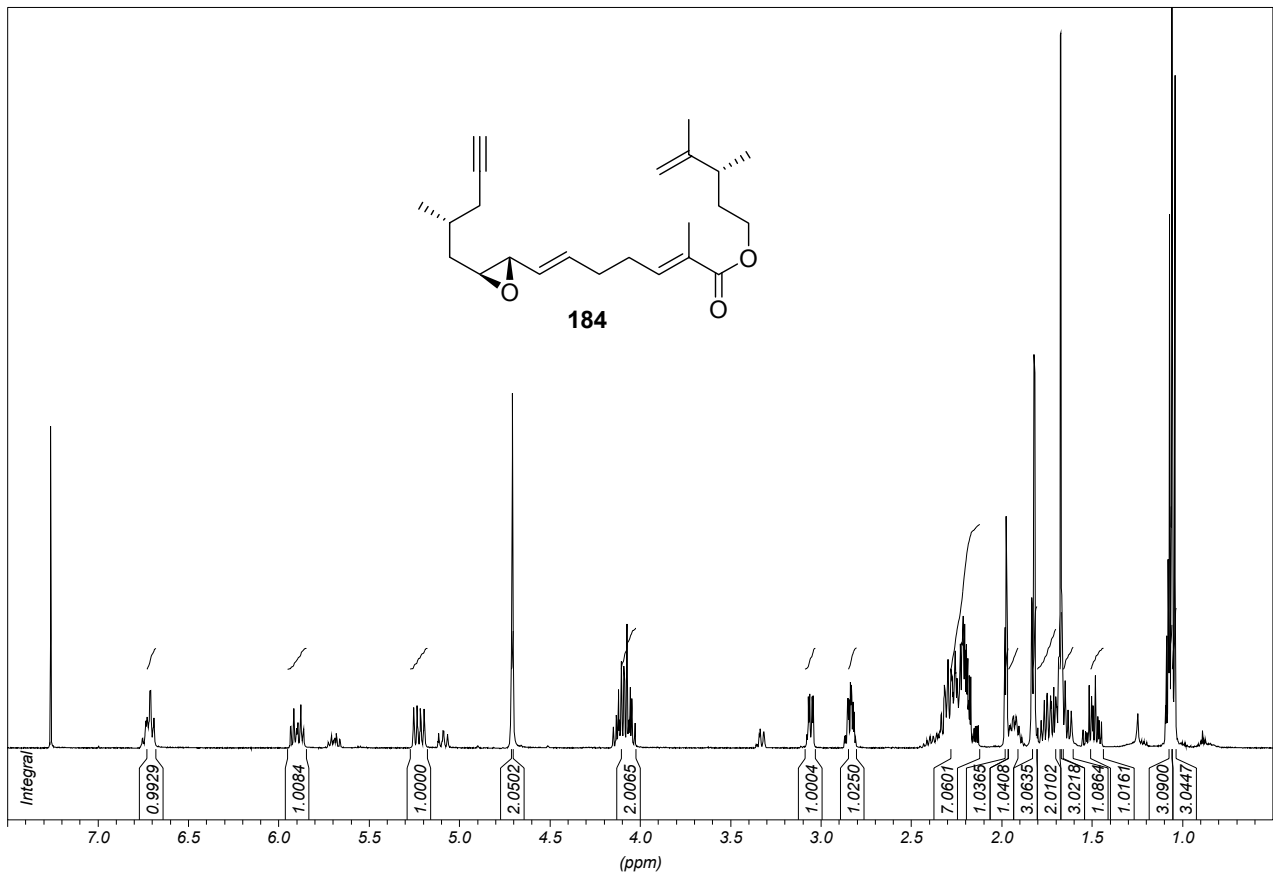


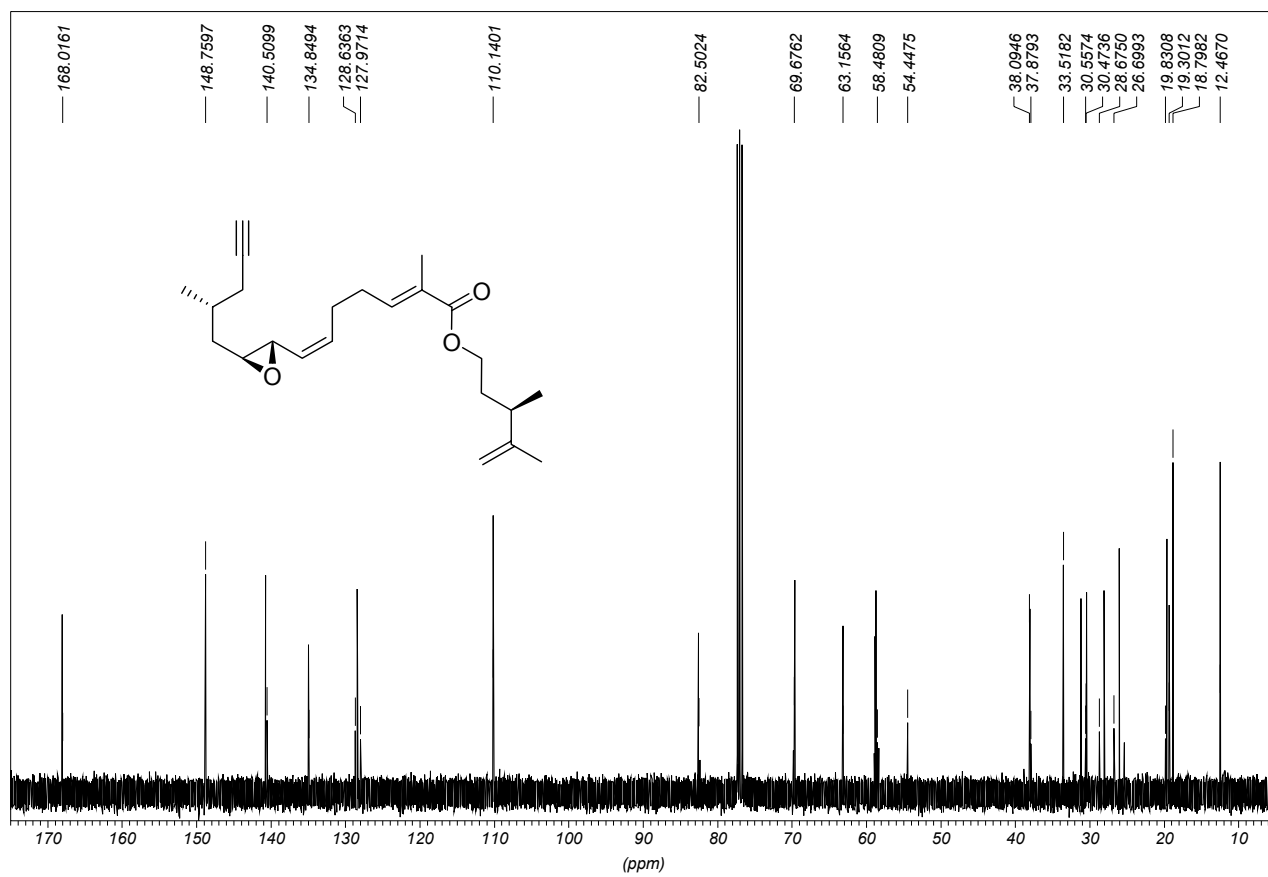
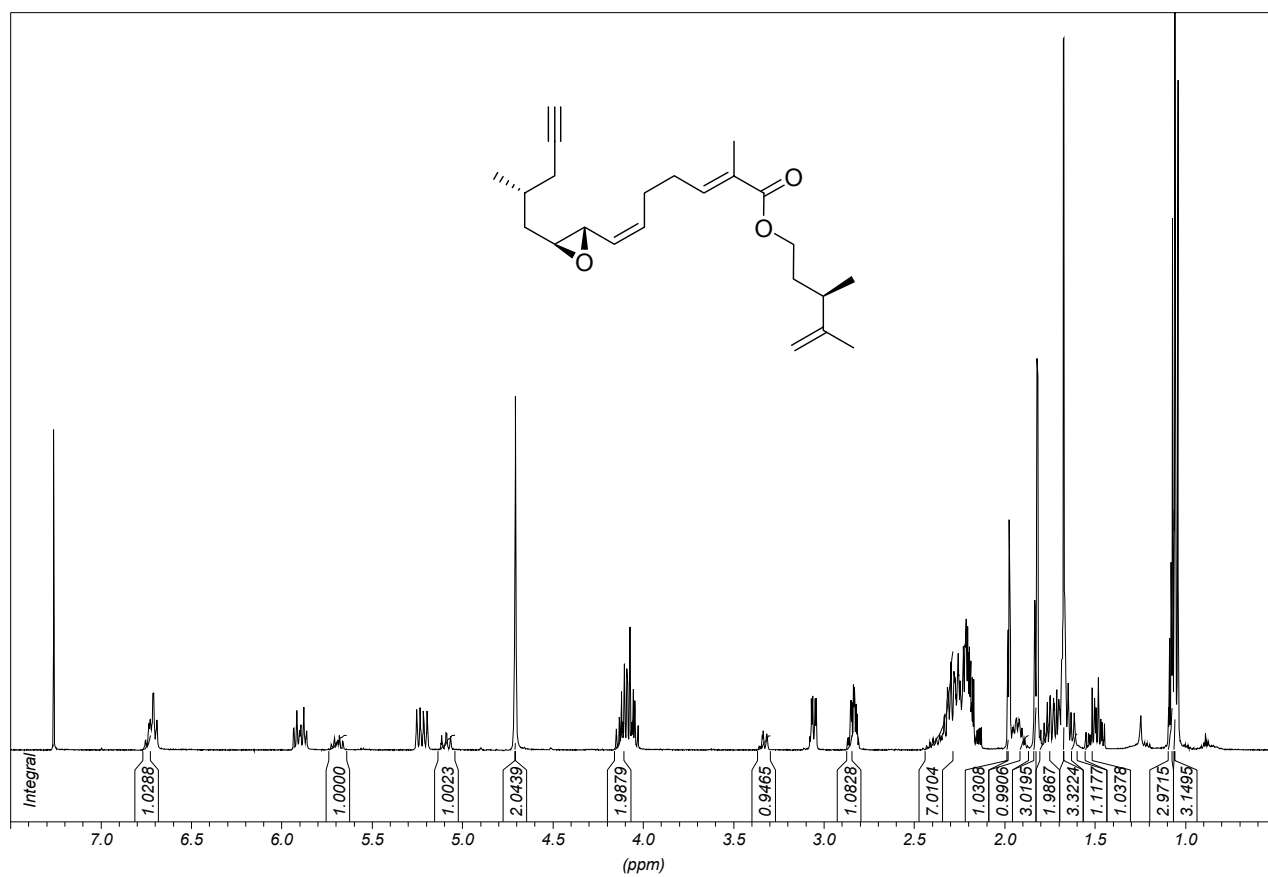


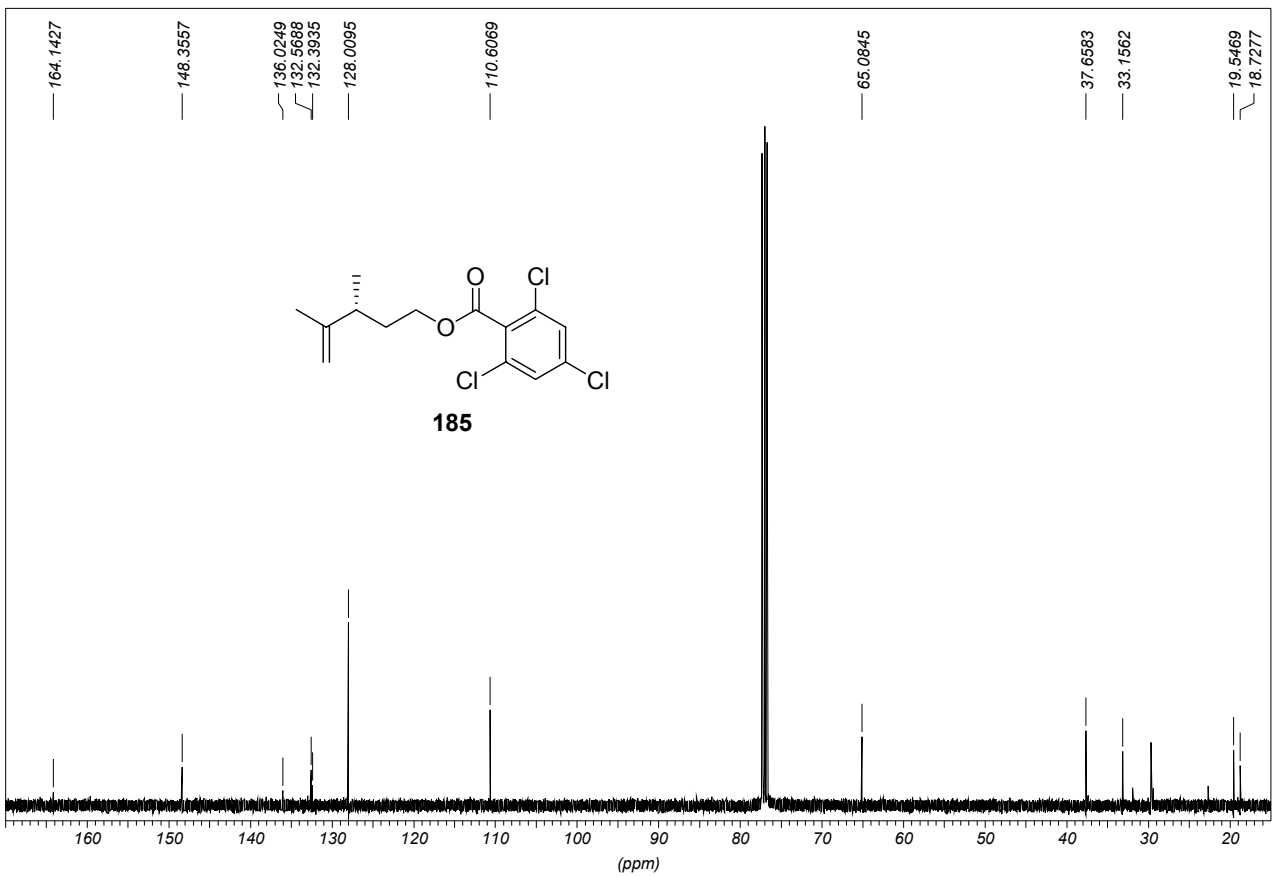
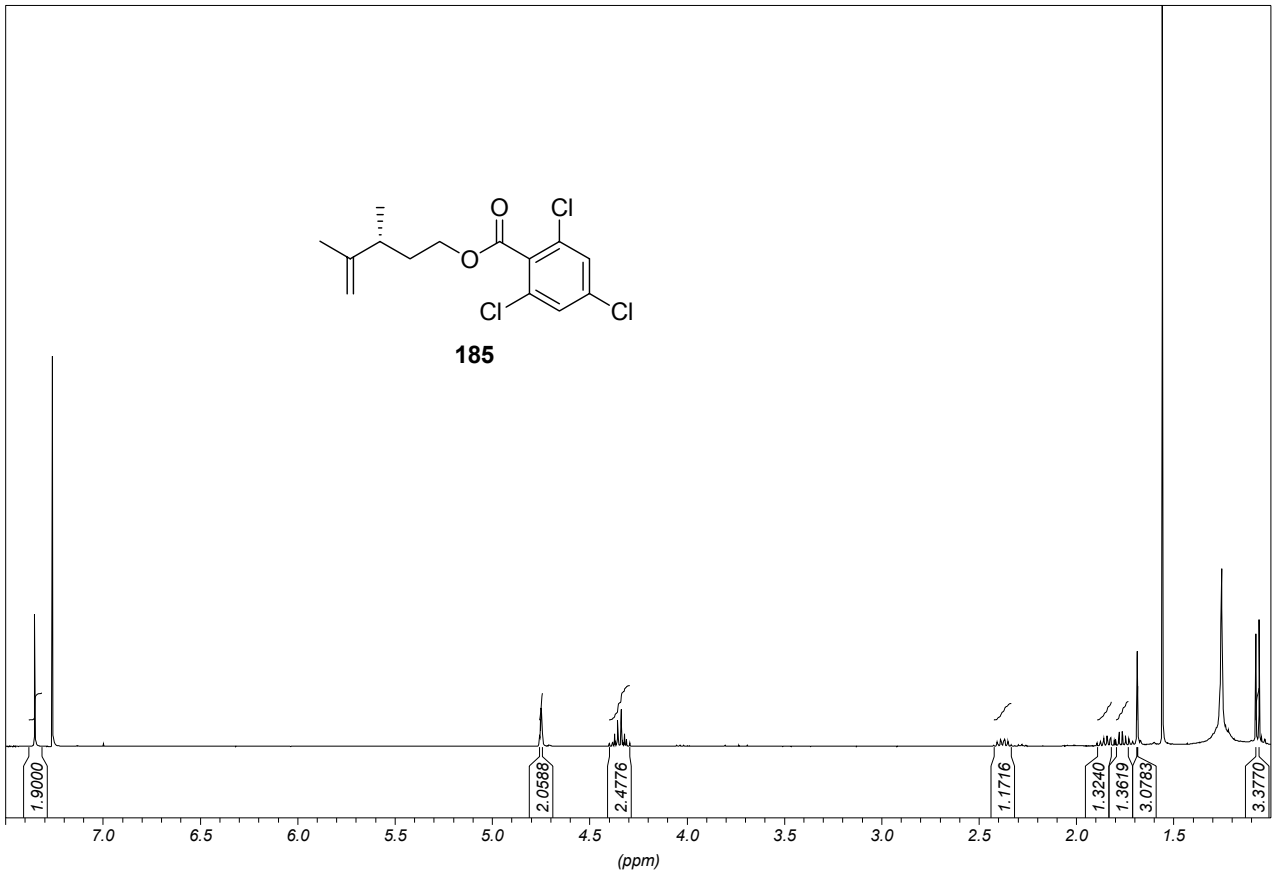


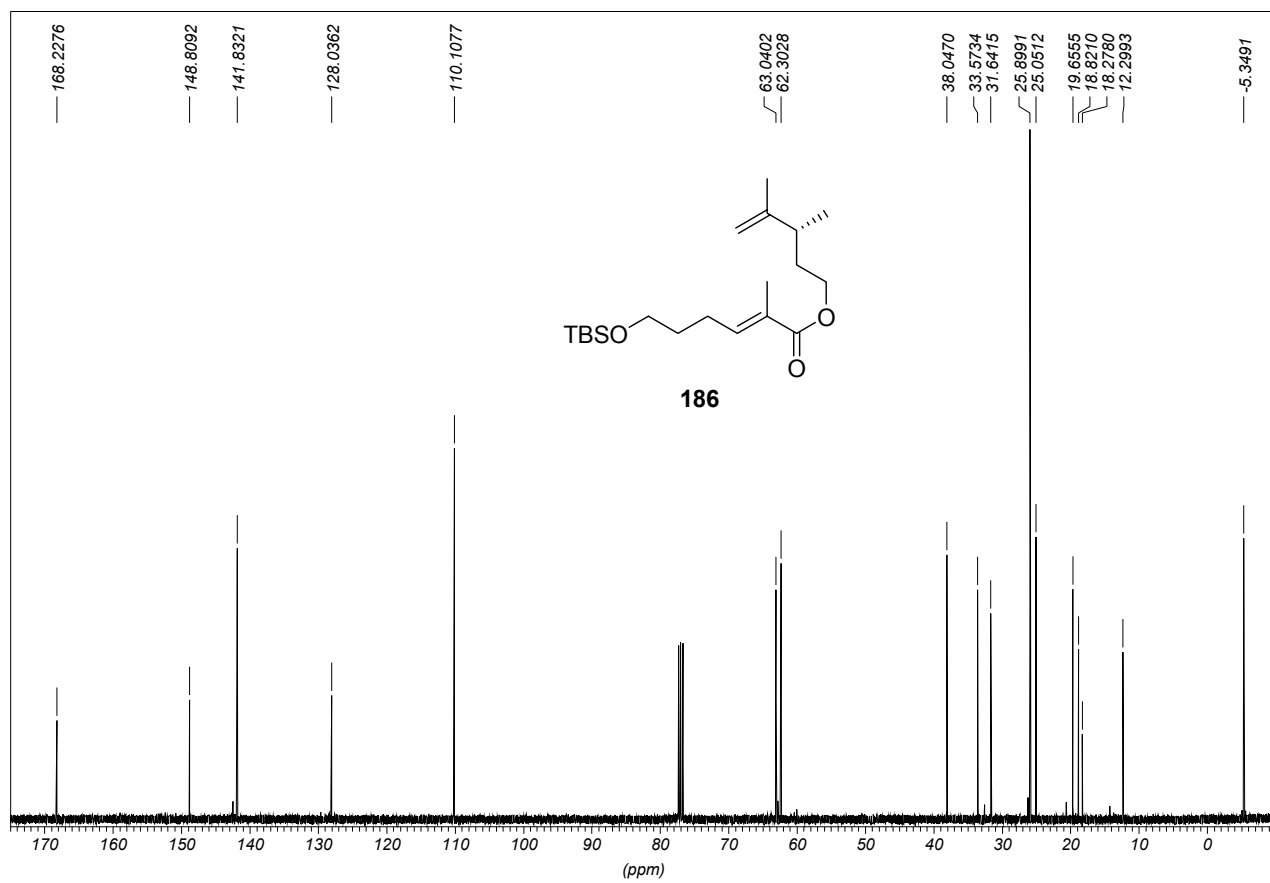
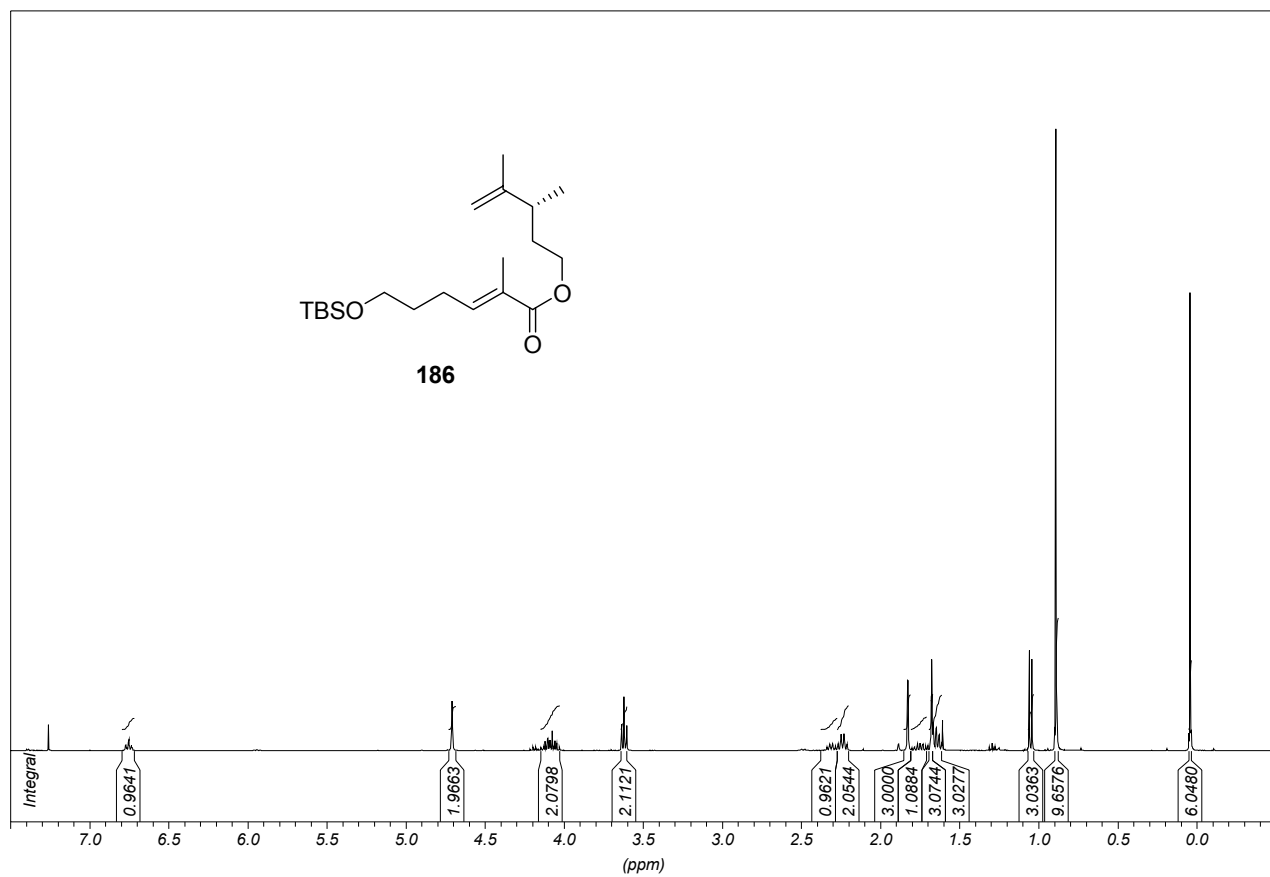


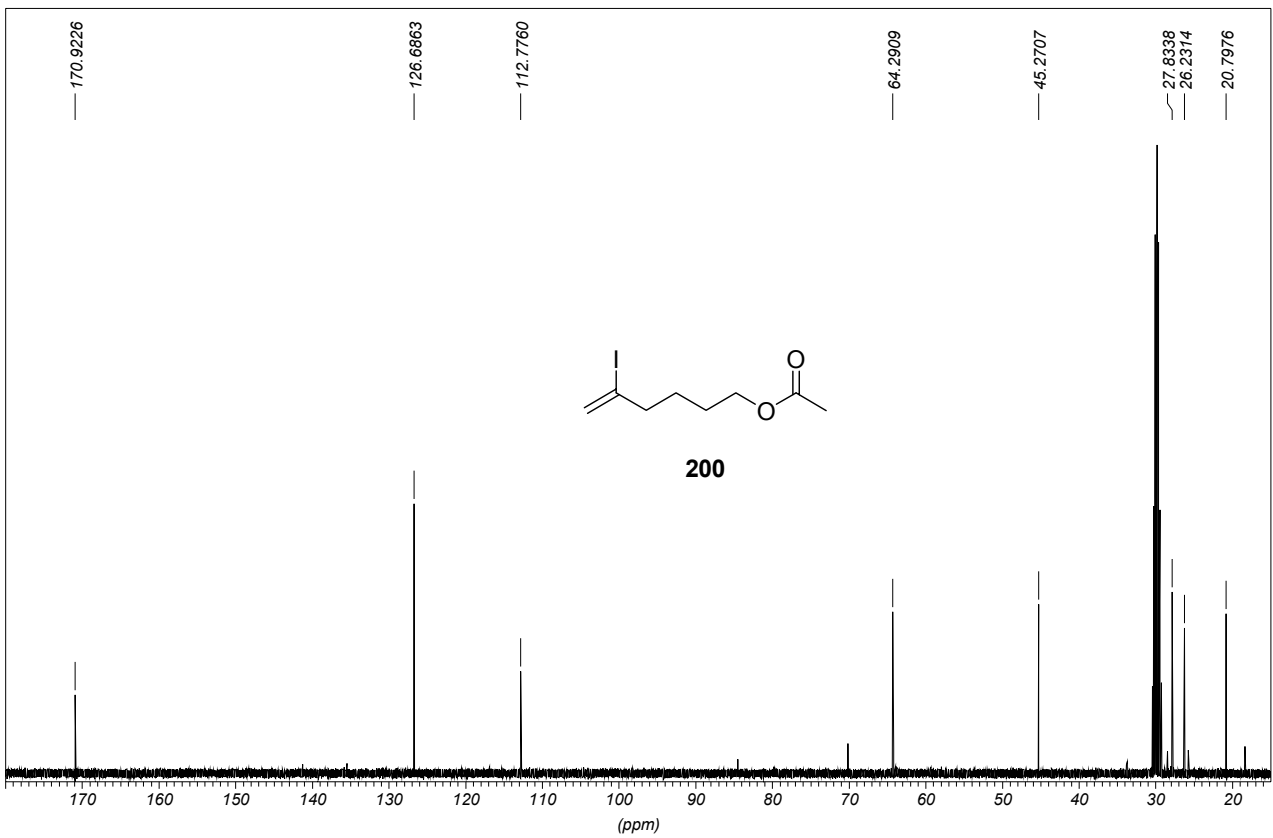
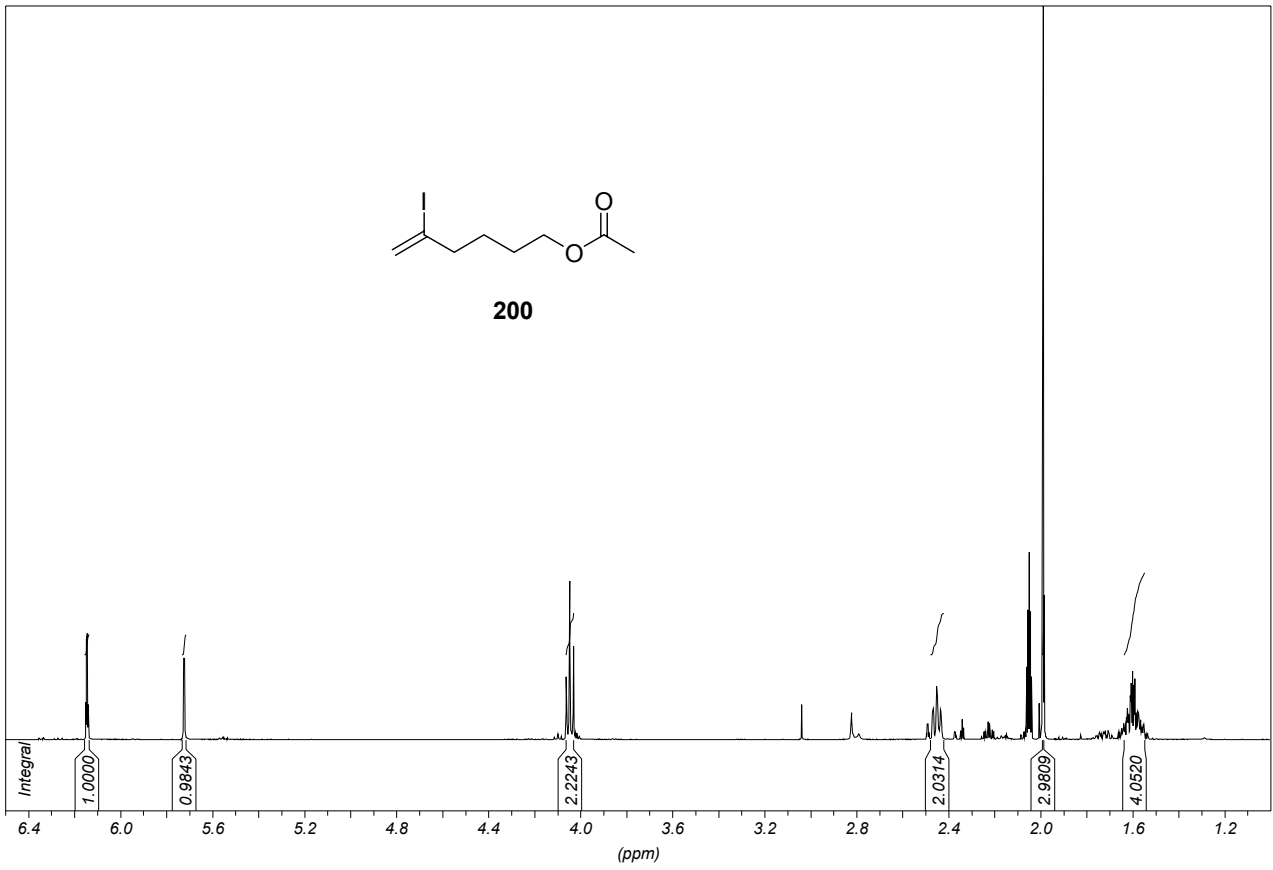


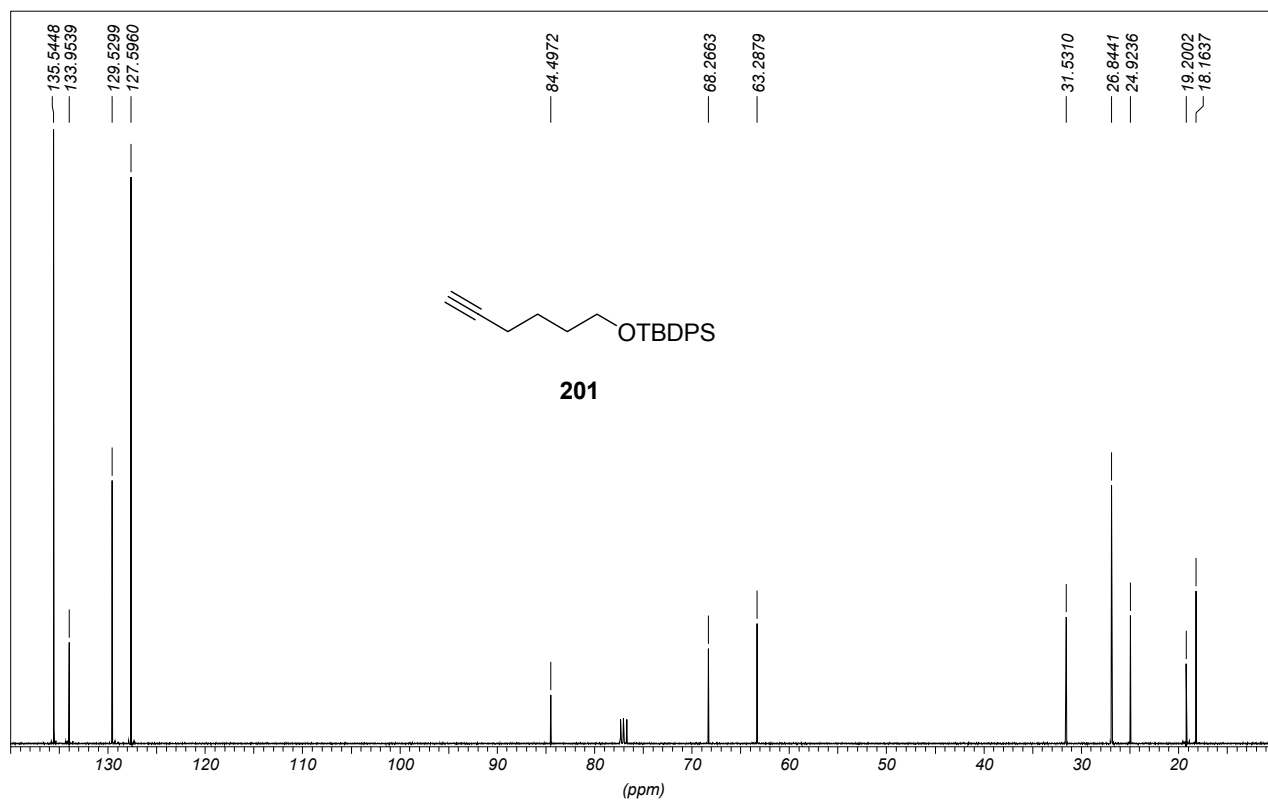
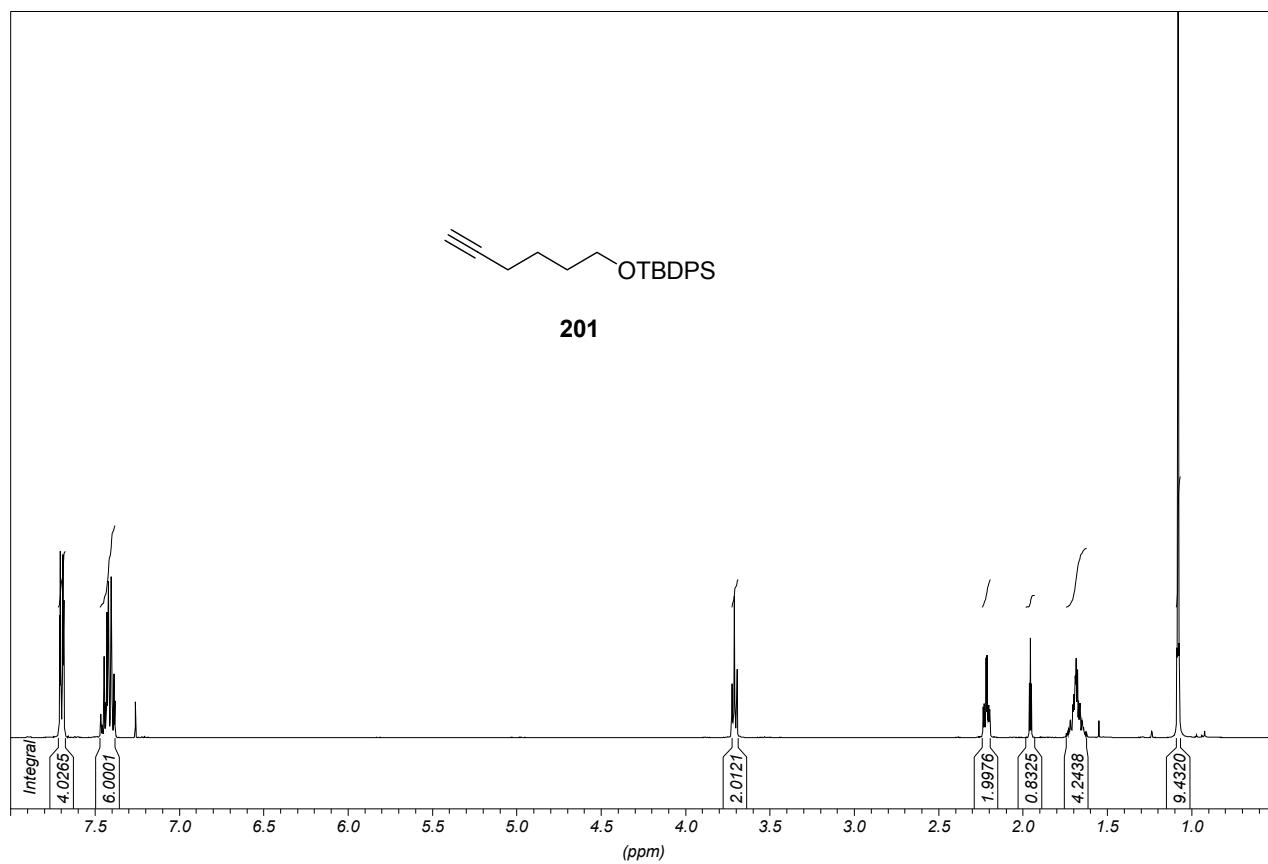


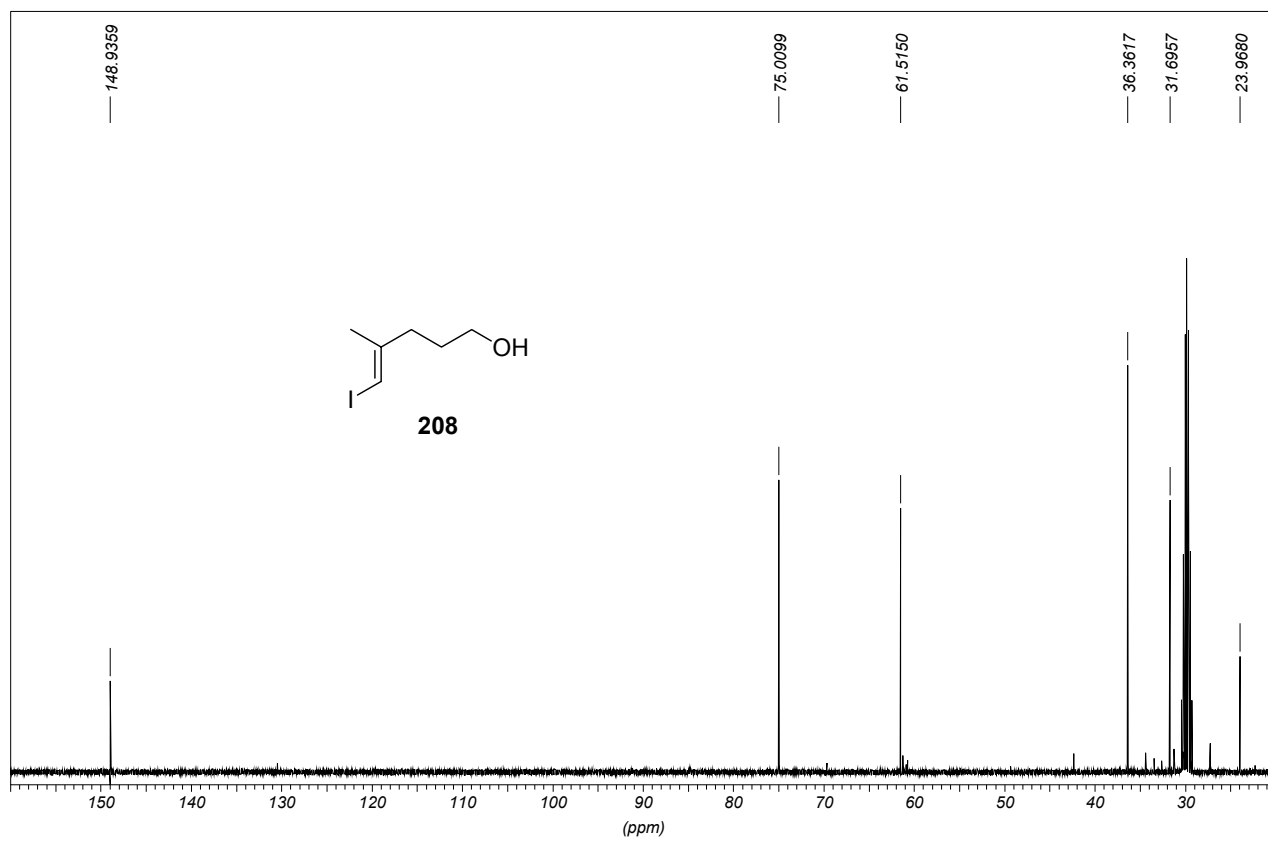
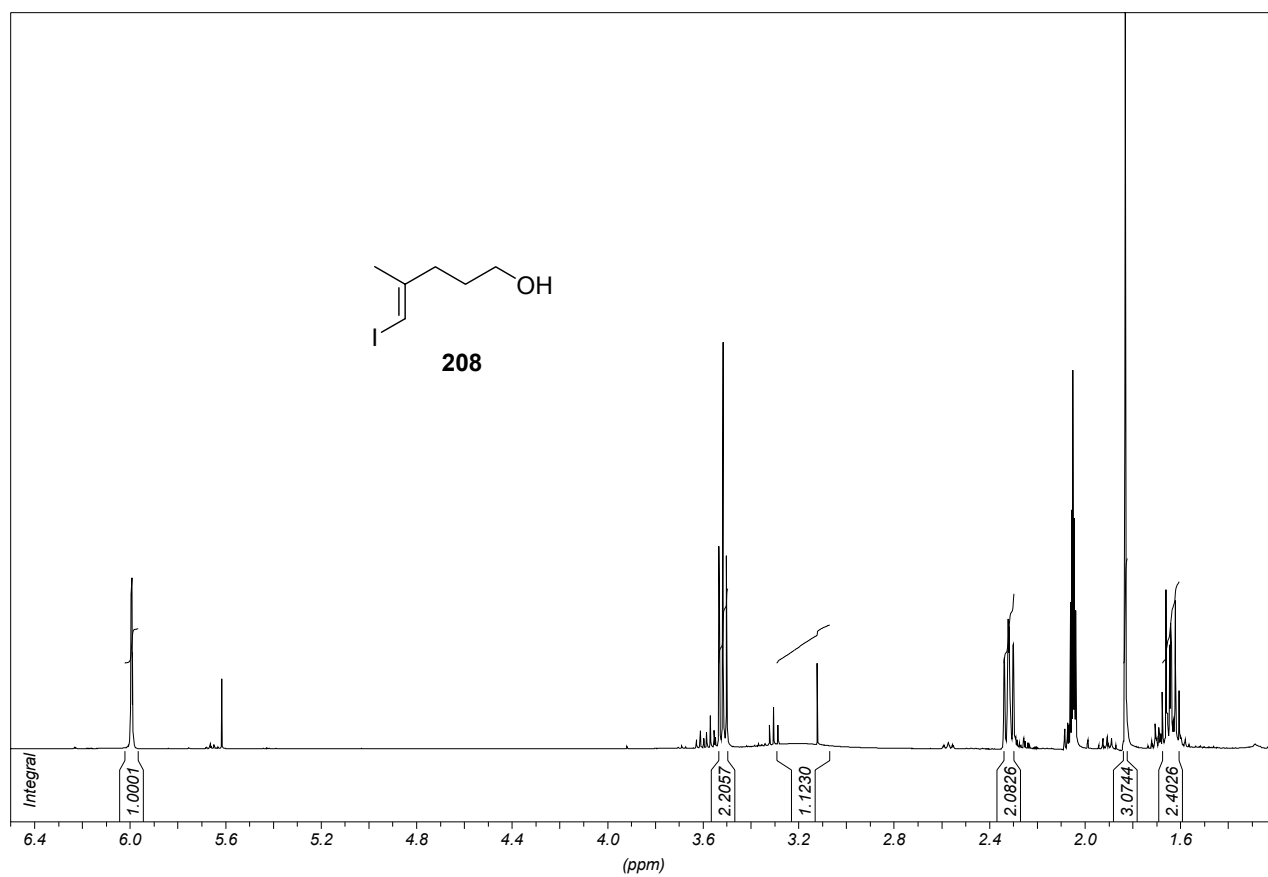


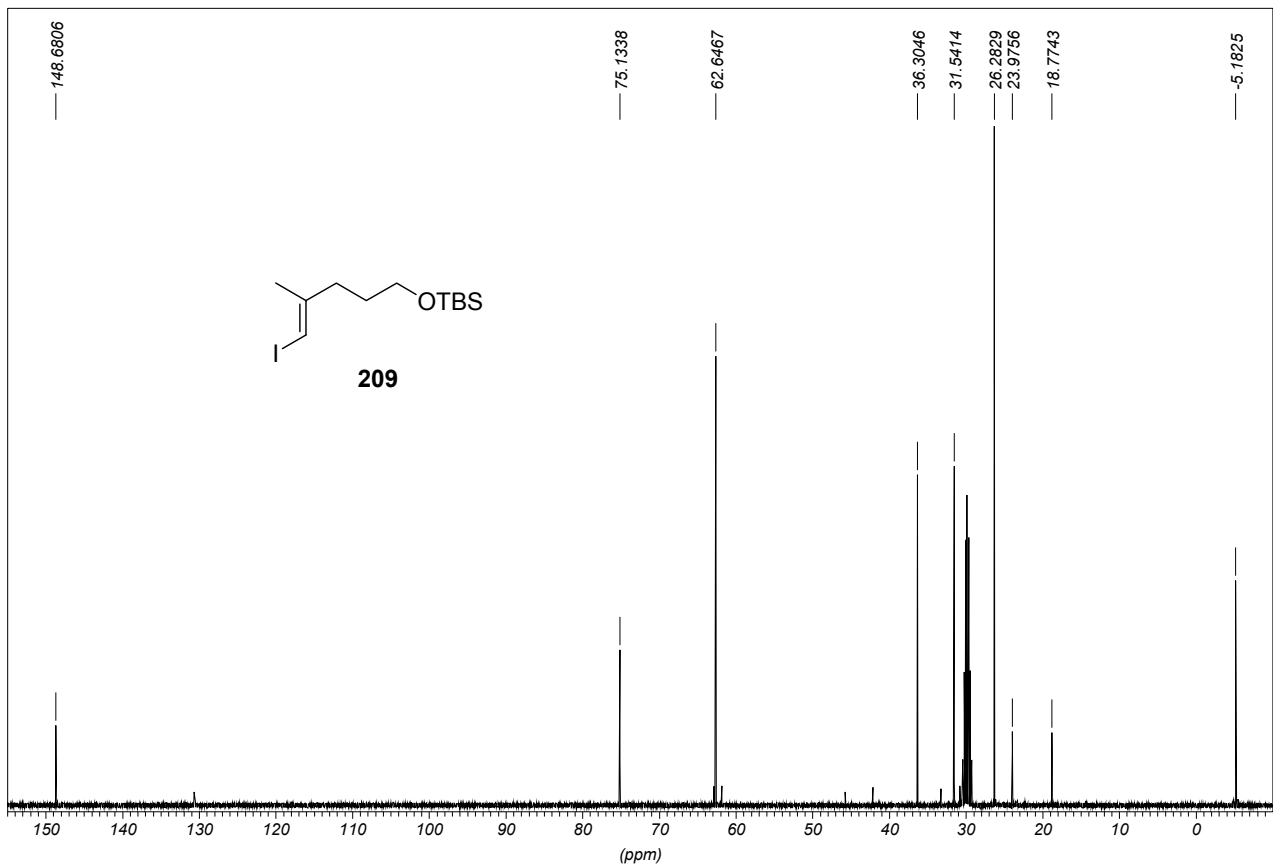
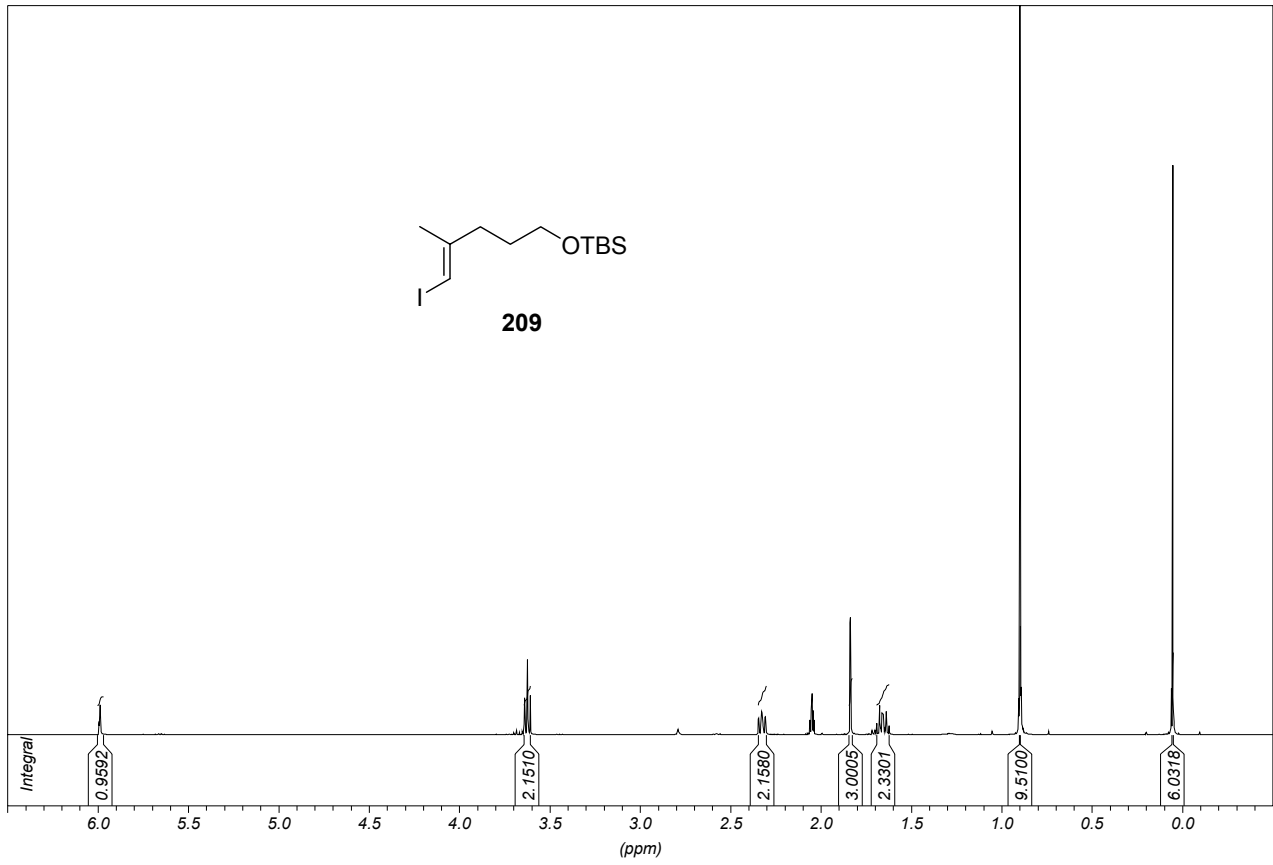


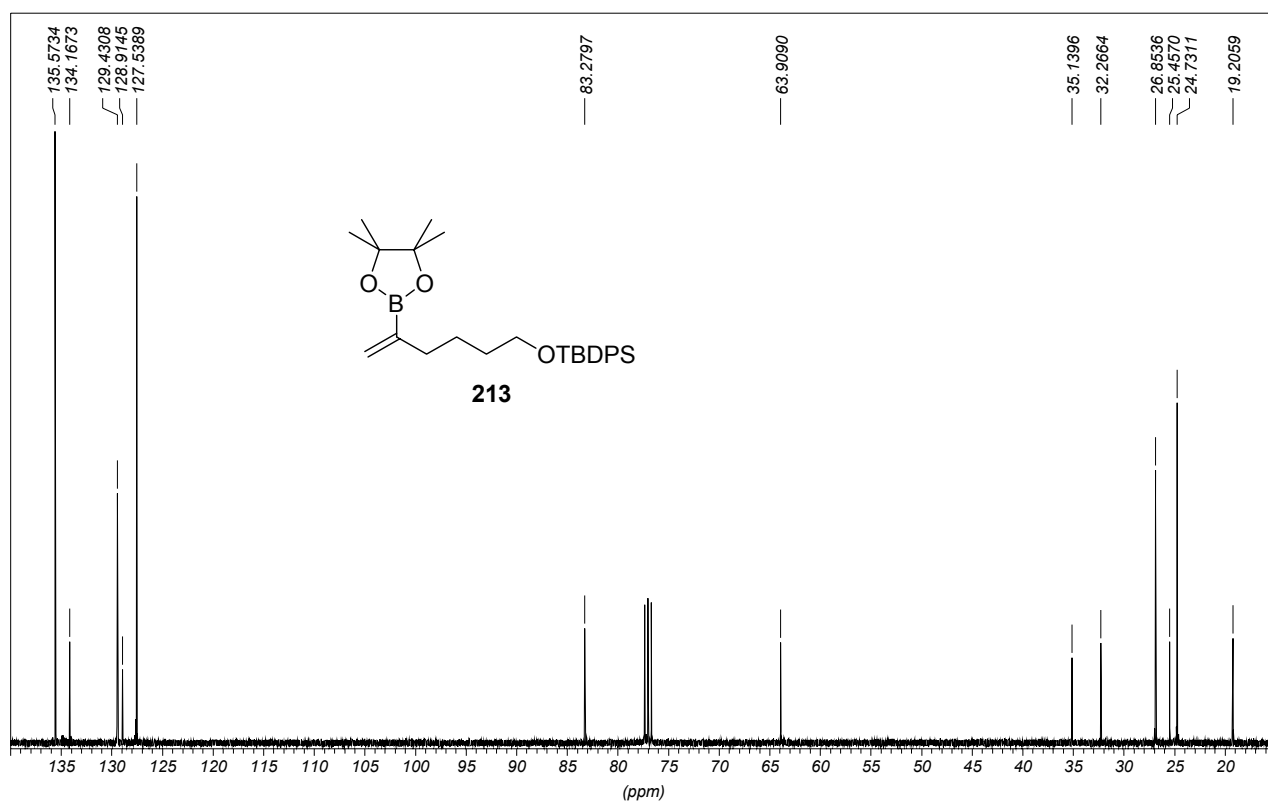
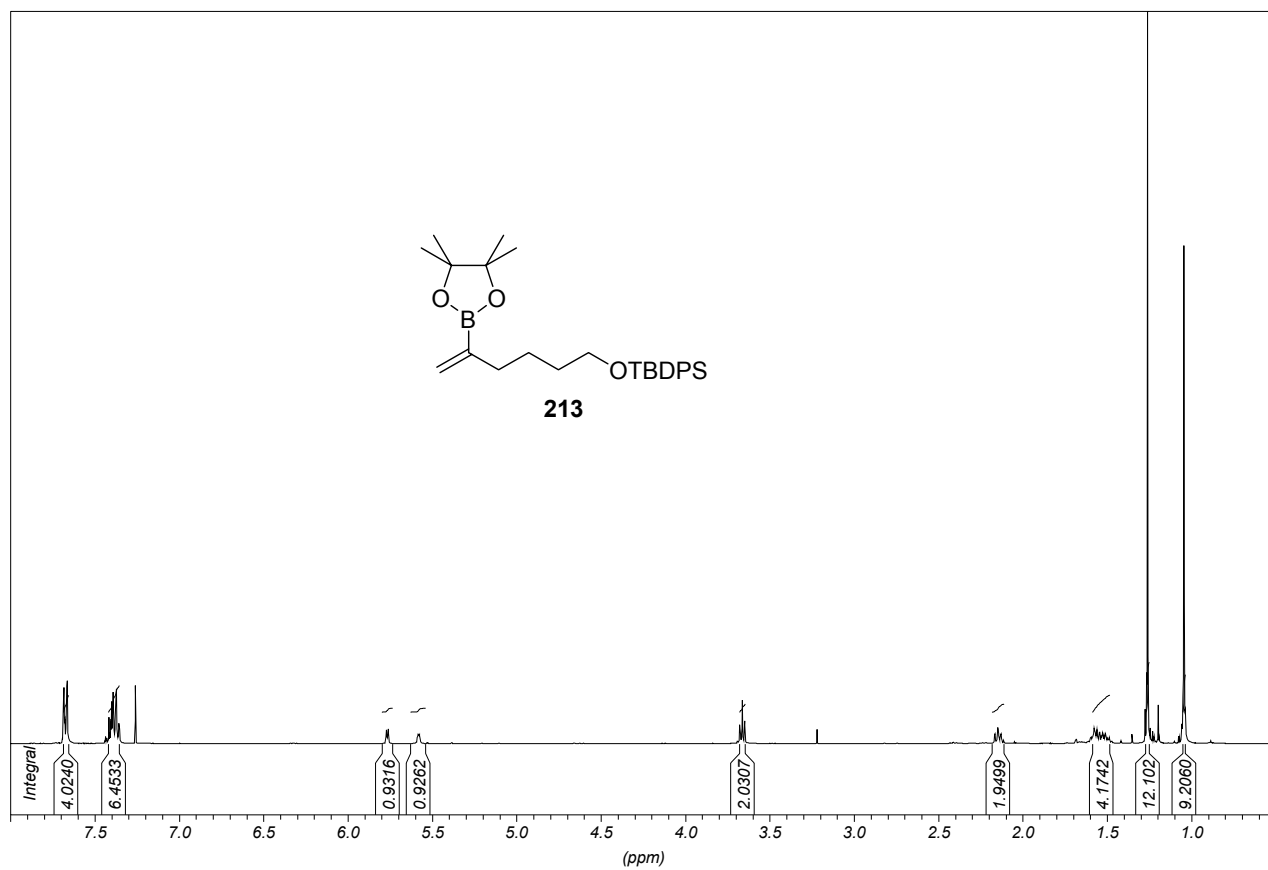


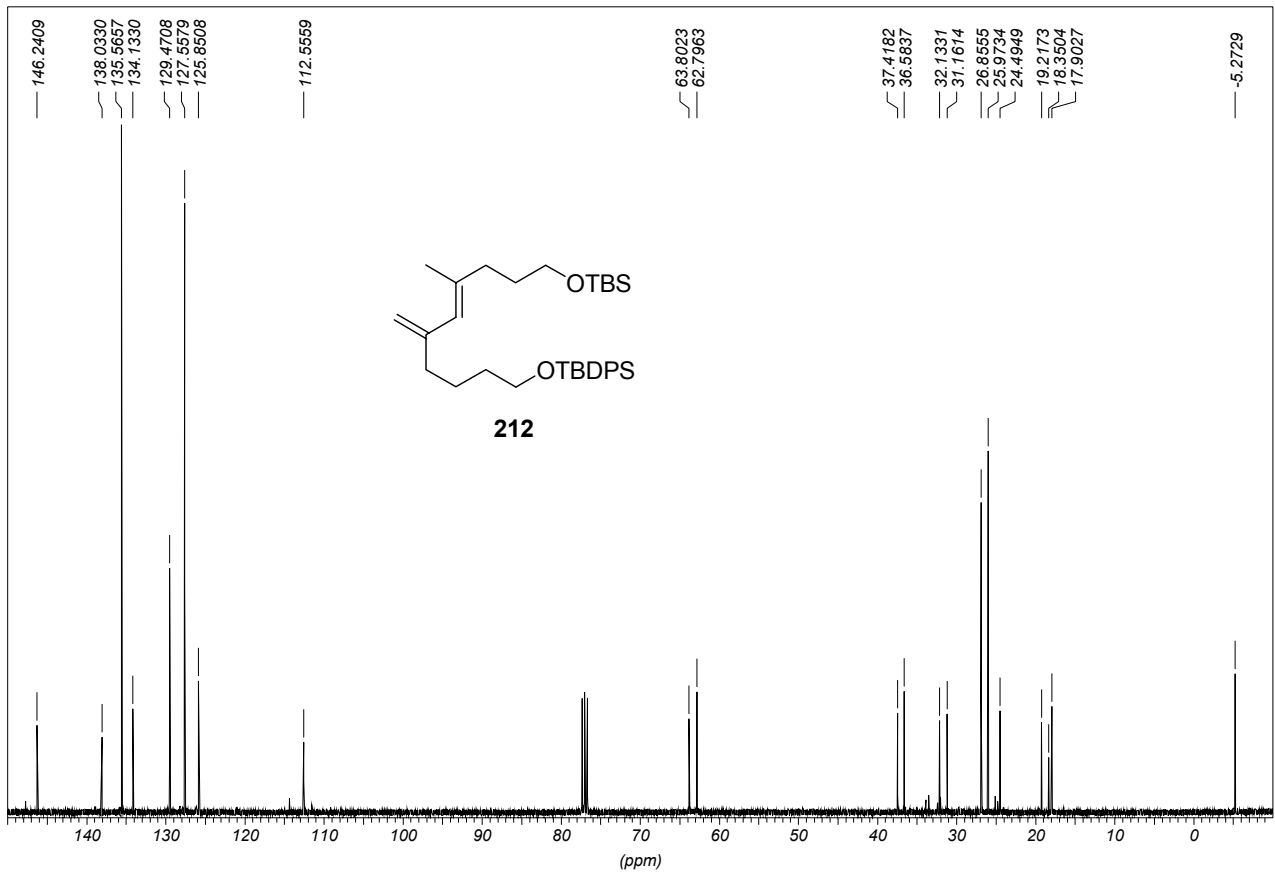
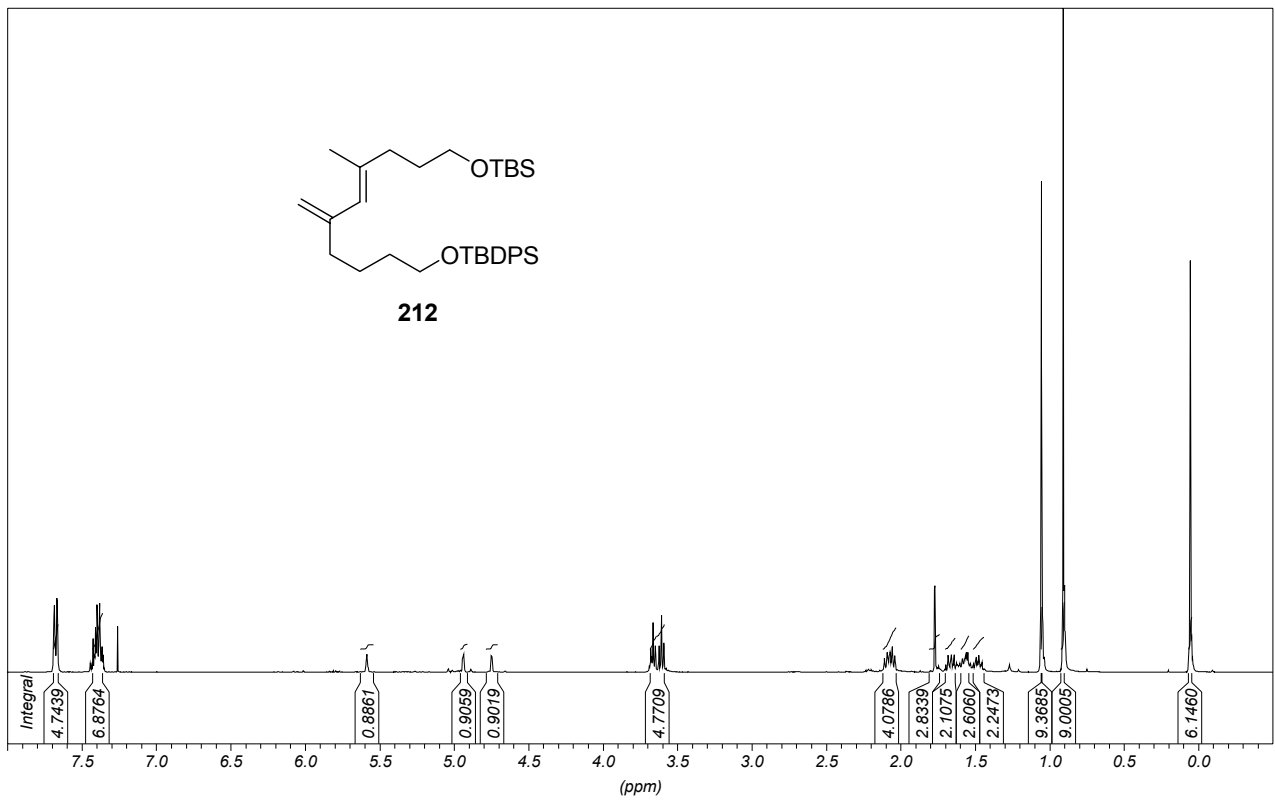


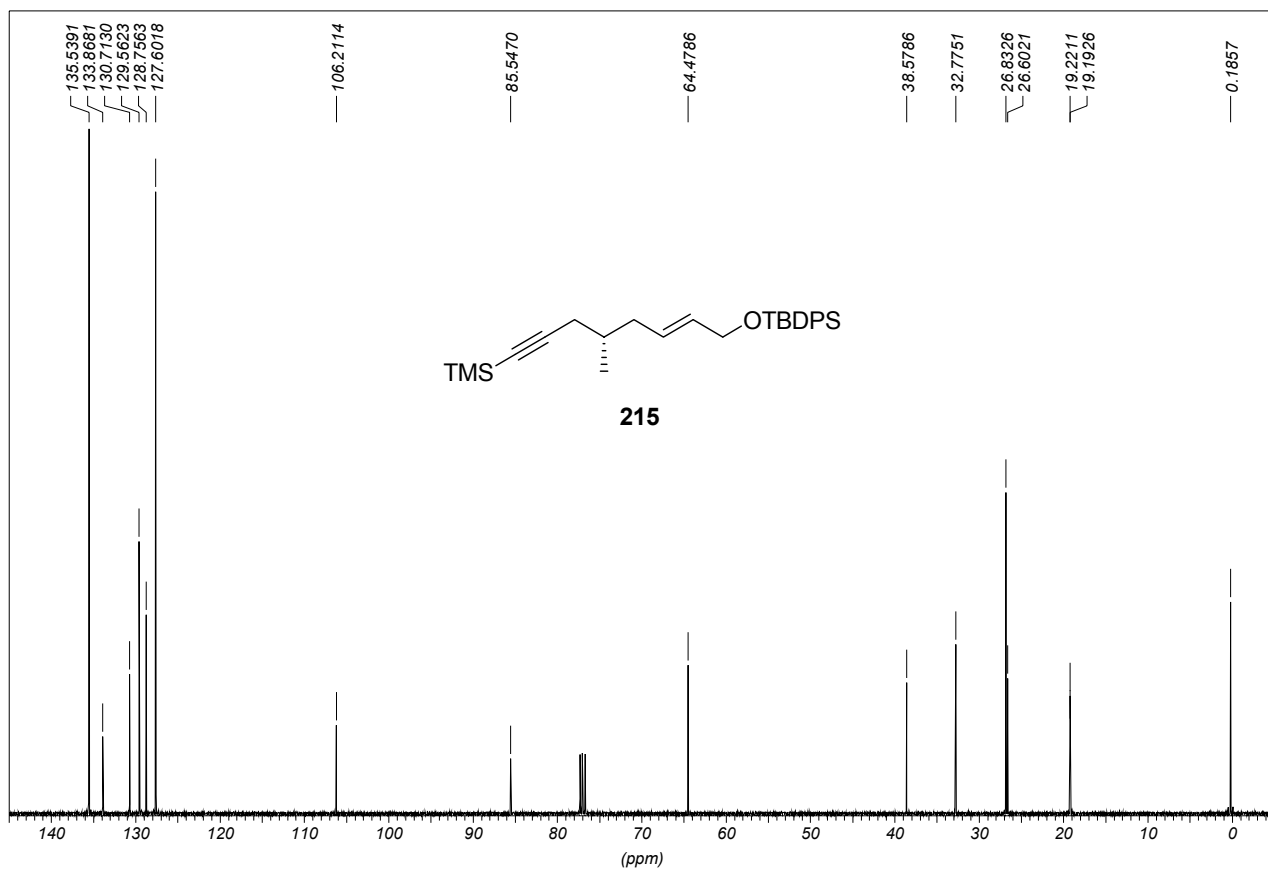
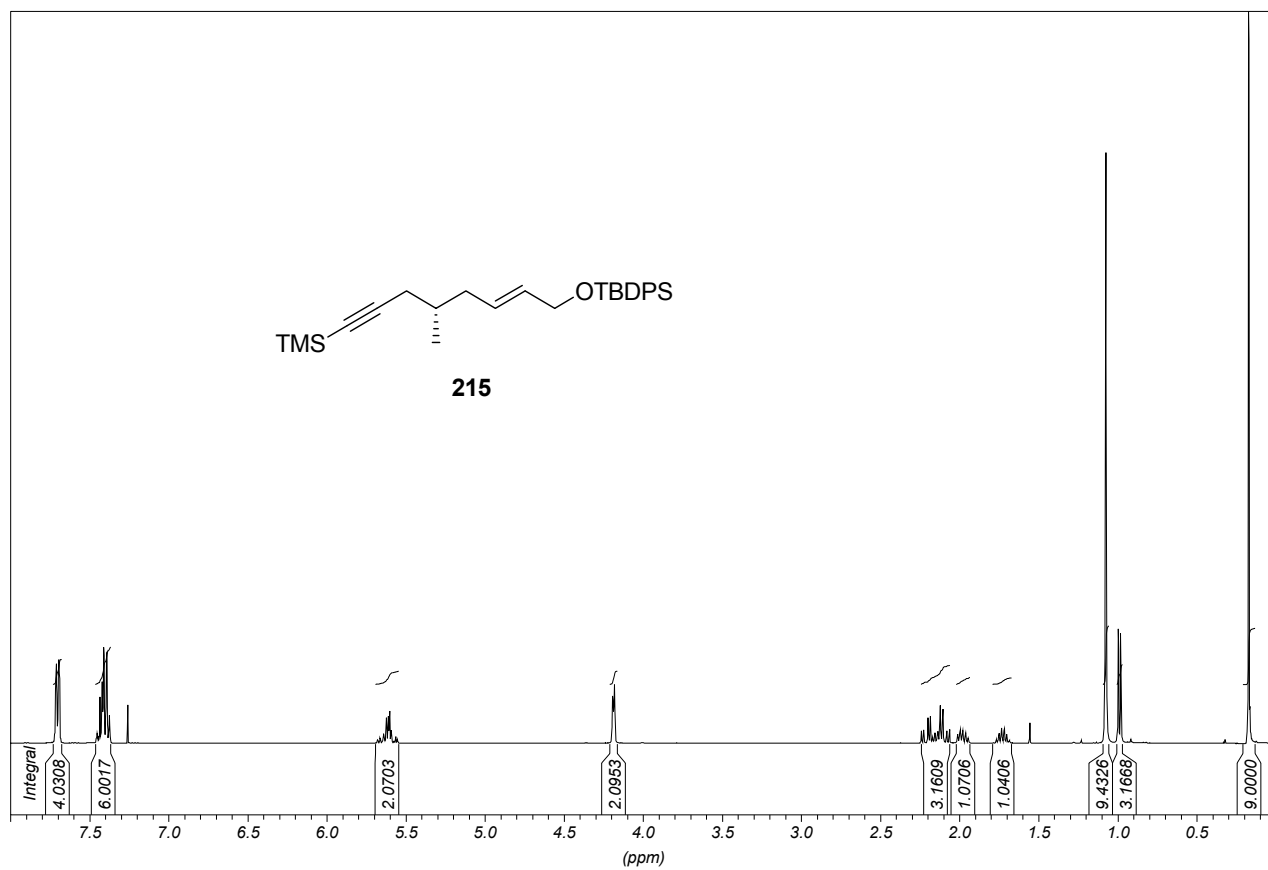


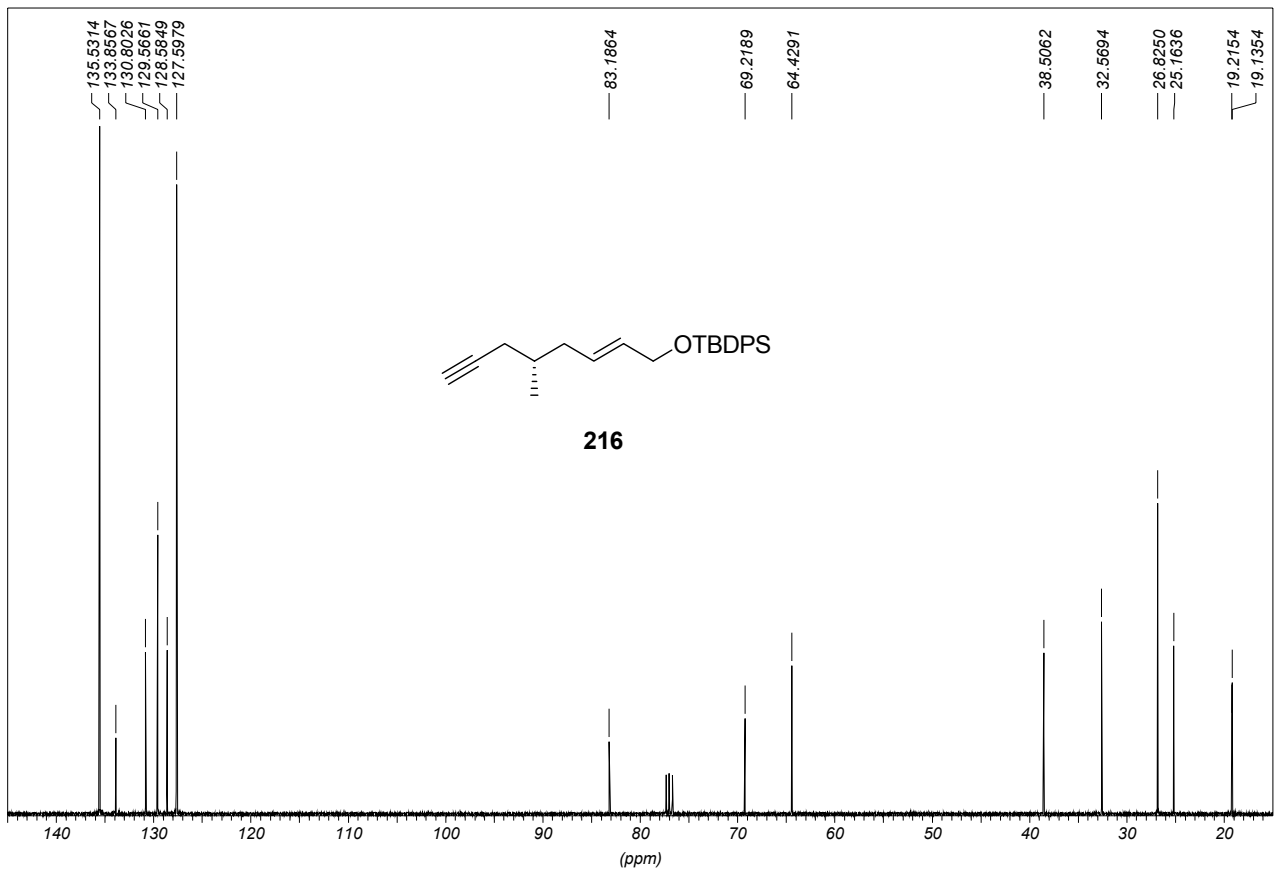
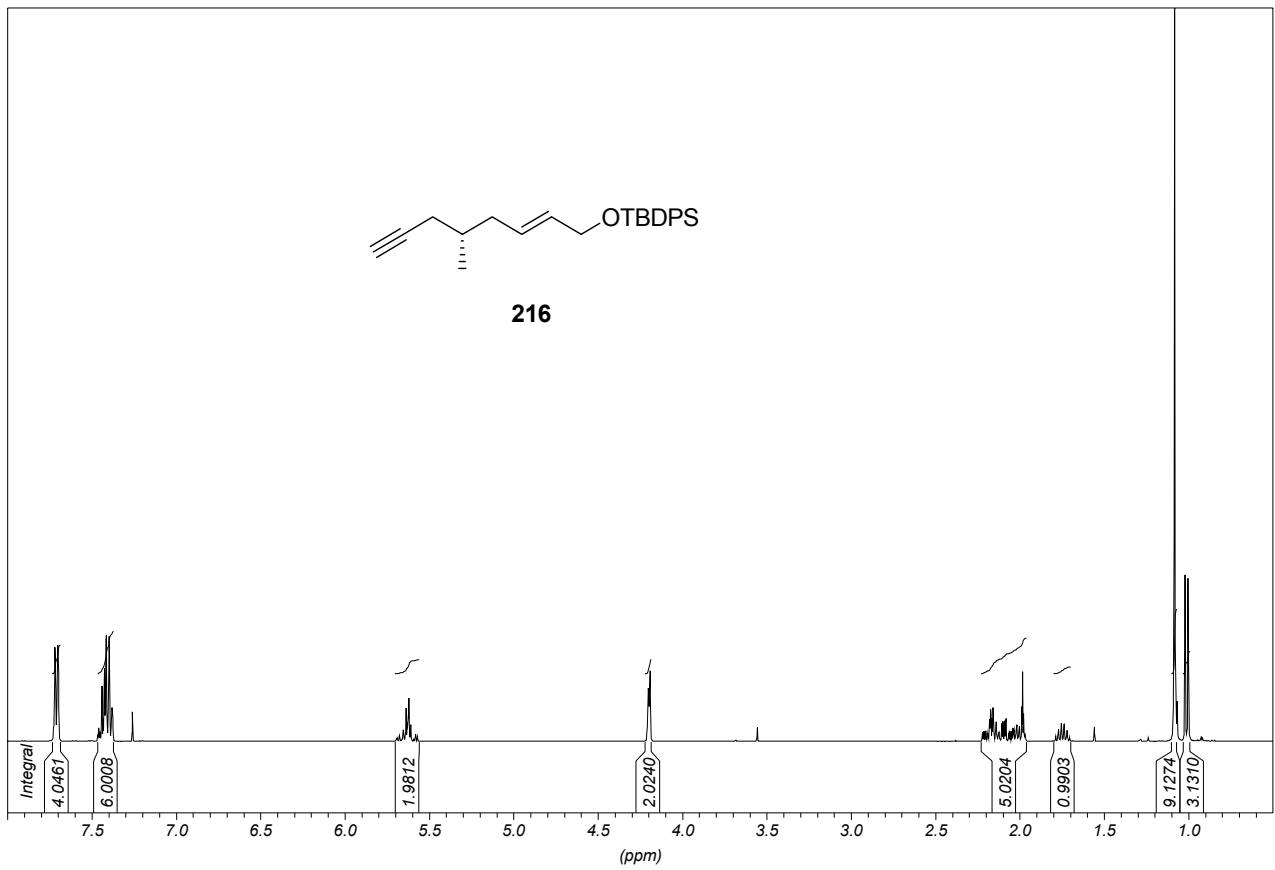












LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Ulrike Janssen

geboren am 23.06.1975 in Mannheim

deutsch, ledig

Schulbildung

1981-1985 Gemeinschaftsgrundschule Ricarda-Huch-Straße, Köln

1985-1988 Gymnasium Düsseldorfer Straße, Köln

1988-1989 Hölderlin-Gymnasium, Köln

1989-1994 Wilhelm-Löhe-Schule, Nürnberg

1994 Allgemeine Hochschulreife

Studium

1994-2001 Studium Diplom-Chemie an der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen

03/1997 Vordiplom

01-10/2001 Diplomarbeit an der Friedrich-Alexander-Universität unter der Leitung von Dr. Norbert Jux
„Synthese und Charakterisierung von *meso*-Tetraphenylporphyrinen mit *ortho*-ständigen Stickstoff-Funktionalitäten“

10/2001 Diplom

1997-2001 Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes

Auslandsaufenthalt

2001-2002 Postgraduierten-Forschungsaufenthalt am RIKEN (*The Institute of Physical and Chemical Research*), Saitama, Japan, im Synthetic Organic Chemistry Laboratory unter der Leitung von Prof. Dr. Tadashi Nakata (gefördert durch die Studienstiftung des deutschen Volkes)

Promotion

2003-2006 Doktorarbeit an der Freien Universität Berlin (03-08/2003) und der Universität Hannover (09/2003-06/2006) unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse
„Studien zur Totalsynthese von Amphidinolid H2“

2003-2005 Stipendium der Schering-Stiftung

wissenschaftliche Publikationen

“Introducing the Staudinger phosphazene reaction to porphyrin chemistry”

Nga Hoang Huyen, Ulrike Jannsen, Hanaa Mansour, Norbert Jux, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanins* **2004**, 8, 1356-1365.

“Cu(II)-mediated Stereoselective Michael Addition of a Methyl Group to an α,β -Unsaturated Ester as the C2-Side Chain in 3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)tetrahydropyrans”

Keisuke Suzuki, Ulrike Jannsen, Hiroko Matsukura, Tadashi Nakata, *Heterocycles* **2005**, 66, 111-117.

“Synthesis of a Northern Hemisphere of Amphidinolide H2”

Florian P. Liesener, Ulrike Jannsen, Markus Kalesse, *Synthesis* **2006**, im Druck.

wissenschaftliche Vorträge

“Towards the Total Synthesis of Amphidinolide H2”

3rd Polish-German Workshop, Rydzyna, Polen **2004**.

“Towards the Total Synthesis of Amphidinolide H2”

Schering-Stiftung Fellows Meeting, Berlin **2005**.

Posterbeiträge

“Towards the Total Synthesis of Amphidinolide H2”

Ulrike Jannsen, Florian Liesener, Markus Kalesse, 1st German-Hungarian Workshop, Hannover **2005**.

“Synthesis of the C1-C13 and the C14-C18 fragment of Amphidinolide H2”

Ulrike Jannsen, Florian Liesener, Markus Kalesse, Schering-Stiftung Fellows Meeting, Berlin **2005**.

“Synthesis of the C1-C13 and the C14-C18 fragment of Amphidinolide H2”

Ulrike Jannsen, Florian Liesener, Markus Kalesse, 9. International SFB-Symposium, Aachen **2005**.