

**Totalsynthese von Apicularen A sowie
strukturmodifizierter Analoga**

DISSERTATION

**der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften**

2005

vorgelegt von

Andreas Florian Petri

**Totalsynthese von Apicularen A sowie
strukturmodifizierter Analoga**

DISSERTATION

**der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften**

2005

vorgelegt von

Andreas Florian Petri

Tag der mündlichen Prüfung:

14. April 2005

Dekan:

Prof. Dr. S. Laufer

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. M. E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Th. Ziegler

3. Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. h.c. G. Höfle, Braunschweig

Die vorliegende Doktorarbeit wurde in der Zeit von November 2001 bis September 2004 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier für die Überlassung des interessanten Themas, die hervorragenden Arbeitsbedingungen sowie die sehr gute Betreuung mit zahlreichen Anregungen und Ratschlägen, die sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Sehr herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler für die Übernahme des Zweitgutachtens und bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c Gerhard Höfle für die Übernahme des Drittgutachtens.

Bei allen Kollegen, die mich während der Zeit im Arbeitskreis von Prof. Maier begleitet haben, im Besonderen bei Dr. Matthias Bauer, Dr. Alexander Bayer, Dr. Martin Eipert und Dr. Christian Herb bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit im Labor und für zahlreiche interessante Diskussionen. Bei Herrn Dr. Sven Kühnert bedanke ich mich für die hervorragende Vorarbeit auf dem Arbeitsgebiet und viele nützliche Ratschläge.

Mein Dank gilt ebenso Frau Maria Munari und Frau Ingrid Werner für das Aufbereiten der Lösungsmittel und die Verwaltung der Chemikalien.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Florenz Sasse für die Durchführung der biologischen Untersuchungen und Herrn Graeme Nicholson für die Messung der FT-ICR-Massenspektren. Ferner danke ich Herrn Dr. Roland Müller und Herrn Hans Bartholomä für die Aufnahme der übrigen Massenspektren. Für die gute Kooperation und Hilfe bei technischen Problemen möchte ich Herrn Eberhard Braun und Herrn Walter Schaal danken.

Über den Laboralltag hinaus danke ich meinen Eltern sehr herzlich für ihre moralische wie finanzielle Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung. Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei meiner Frau Aynur bedanken, die über all die Jahre volles Vertrauen in mich gelegt hat und mir stets zur Seite stand.

Für Aynur

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Publikationen:

A. F. Petri, S. M. Kühnert, F. Scheufler, M. E. Maier, Applications of Size-Selective Macrolactonizations to the Synthesis of Benzolactone-Enamide Core Structures. *Synthesis* **2003**, 940-955.

A. F. Petri, A. Bayer, M. E. Maier, Total Synthesis of Apicularen A through Transannular Pyran Formation. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5945-5947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5821-5823.

A. F. Petri, F. Sasse, M. E. Maier, Synthesis and Biological Evaluation of Apicularen A Analogues. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, im Druck.

Posterpräsentation:

A. F. Petri, A. Bayer, M. E. Maier, Total Synthesis of Apicularen A. International Symposium on Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry (ASCMC), Moskau, Russland, 5. bis 8. Mai **2004**.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund	6
2.1	Die biologische Aktivität von Apicularen A	6
2.2	Bisherige Totalsynthesen von Apicularen A	9
2.2.1	Totalsynthese nach J. K. De Brabander et al.	10
2.2.2	Totalsynthese nach K. C. Nicolaou et al.	14
2.2.3	Totalsynthese nach J. S. Panek et al.	18
2.3	Bisherige formale Totalsynthesen und Synthesestudien	23
2.3.1	Synthesestudie von M. E. Maier und S. M. Kühnert.....	23
2.3.2	Formale Totalsynthese von Rychnovsky et al.	27
2.3.3	Formale Totalsynthese nach Rizzacasa et al.	29
2.3.4	Synthesestudie von Taylor et al.	30
2.4	Schlüsselreaktionen und deren Mechanismen	31
2.4.1	Hydrolytische kinetische Racematspaltung nach Jacobsen.....	31
2.4.2	Die Smith-Tietze-Kupplung	32
2.4.3	Die Stille-Kupplung.....	34
2.4.4	Die Makrolactonisierung.....	36
2.4.4.1	Die Methode nach Yamaguchi et al.	37
2.4.4.2	Die Methode nach Trost et al.	38
2.4.4.3	Weitere Methoden zur Makrolactonisierung von seco-Säuren	39
2.4.5	Synthese von Enamiden	39
2.4.5.1	Enamid-Bildung aus Isocyanaten	39
2.4.5.2	Kupferkatalysierte Kreuzkupplung von Amidien und Vinyljodiden.....	41
2.4.5.3	Weitere Methoden zur Synthese von Enamiden.....	41
3	Aufgabenstellung	42
4	Ergebnisse und Diskussion	44
4.1	Synthese des Alkin-Fragments	44
4.1.1	Synthese des Epoxids 71	44
4.1.2	Synthese des TBDMS-Dithians (93).....	46
4.1.3	Synthese von (S)-Epichlorhydrin (116).....	47
4.1.4	Smith-Tietze-Kupplung zum Dithian 117	48
4.1.5	Addition der Dreifachbindung an das Epoxid 117	51
4.1.6	Benzyl-Schützung und TMS-Entschützung zum endständigen Alkin 123 ..	52
4.1.7	Hydrolyse des Dithians zum Keton 124	54
4.1.8	TBDMS-Abspaltung, <i>syn</i> -Reduktion und Acetalisierung.....	55
4.2	Synthese des Makrolactons	59
4.2.1	Versuche zur Stannylierung der Dreifachbindung	59
4.2.2	Versuche zur Hydroborierung und Suzuki-Kupplung.....	63
4.2.3	Selektive Stannylierung des Alkins 127	70
4.2.4	Die Stille-Kupplung und Entschützung zur Hydroxysäure 147	72
4.2.5	Die Makrolactonisierung	74

4.3	Weiterführung der Synthese zum Apicularen A	79
4.3.1	Transannulare Ringschlussreaktion.....	79
4.3.2	Abspaltung der Schutzgruppen und TBDMS-Schätzung	85
4.3.3	Selektive TBDMS-Spaltung und Oxidation zum Aldehyd.....	87
4.3.4	Die Einführung der Seitenkette durch Dr. A. Bayer	89
4.3.5	Komplette Entschätzung zum Apicularen A.....	93
4.4	Synthese und biologische Untersuchungen von Analoga des Naturstoffs Apicularen A	96
4.4.1	Synthese von Analoga des Naturstoffs Apicularen A.....	96
4.4.1.1	Synthese des 11-Desoxy-Apicularen (166)	98
4.4.1.2	Synthese des Offenen Apicularen-Analogas (167).....	99
4.4.1.3	Synthese des N-Methyl-Apicularen (168).....	101
4.4.1.4	Synthese des Oxim-Apicularen-Analogas (169).....	102
4.4.1.5	Synthese des Enin-Apicularen-Analogas (170).....	103
4.4.2	Biologische Untersuchung der Apicularen-Analoga.....	104
5	Zusammenfassung und Ausblick	109
6	Experimenteller Teil	112
6.1	Präparative Angaben	112
6.1.1	Arbeitstechniken.....	112
6.1.2	Chemikalien und Lösungsmittel.....	112
6.1.3	Präparative Chromatographie.....	112
6.2	Spektroskopie und Analytik	113
6.2.1	Analytische Chromatographie.....	113
6.2.2	Schmelzpunkte	114
6.2.3	Polarimetrie	114
6.2.4	IR-Spektroskopie.....	114
6.2.5	Kernresonanzspektroskopie	115
6.2.6	Massenspektrometrie.....	115
6.3	Arbeitsvorschriften	116
6.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	116
6.3.1.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift A: Oxidation eines primären Alkohols zum Aldehyd	116
6.3.1.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift B: Kupplung eines Amids mit einem Aldehyd zum Halbaminal.....	117
6.3.1.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift C: Dehydratisierung eines Halbaminals zum Enamid	117
6.3.1.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift D: Komplette TBDMS-Entschätzung... ..	117
6.3.2	Synthesen nach Literaturvorschriften.....	118
6.3.3	Arbeitsvorschriften neuer Verbindungen.....	121
7	Anhang	170
7.1	NMR-Spektren der wichtigsten Verbindungen	170
7.2	Literaturverzeichnis	191

Abkürzungen

abs.	absolutiert
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AIBN	Azoisobuttersäurenitril
arom.	aromatisch
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
BBN (9-)	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
benzyl.	benzylisch
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
br	breit (IR, NMR)
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
c	Konzentration
COSY	Correlation Spectroscopy
CSA	Camphersulfonsäure
CuTc	Kupfer-thiophen-2-carboxylat
δ	Chemische Verschiebung in ppm (NMR)
d	Dublett (NMR)
dba	<i>E,E</i> -Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCM	Dichlormethan
<i>de</i>	Diastereomeren-Überschuss
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomeren-Verhältnis
<i>E</i>	trans (entgegen)
<i>ee</i>	Enantiomeren-Überschuss
EI	Elektronenstoss-Ionisation

eq	molare Äquivalente
ESI	Elektrospray-Ionisation
et al.	und andere
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
FT-ICR	Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
ges.	gesättigt
gef.	gefunden
GC-MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
h	Stunde bzw. Stunden
HMPT	Hexamethyl-phosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
ID	Innendurchmesser
IR	Infrarot
IUPAC	international union of pure and applied chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LA	Lewis-Säure
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel / Laufmittel
m	mittel (IR)
m	Multiplett (NMR)
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
mdr	multi-drug resistant
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MOM	Methoxymethyl
<i>m/z</i>	Masse zu Ladungs-Verhältnis (MS)
NMO	N-Methylmorpholin-N-Oxid
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernmagnetische Resonanz-Spektroskopie

Abkürzungen

NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
N-PSP	N-Phenylselenophthalimid
$\tilde{\nu}$	Wellenzahlen (IR)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PhSeCl	Phenylselenenylchlorid
PG	Schutzgruppe
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -toluolsulfonat
Py	Pyridin
q	Quartett (NMR)
red.	reduziert
Rf	Retentionsfaktor (DC)
RT	Raumtemperatur (ca. 23 °C)
s	Singulett (NMR)
s	Sekunden
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
t	Triplett (NMR)
TASF	Tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilicat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TFP	Trifurylphosphin
THF	Tetrahydrofuran
TfO	Trifluormethansulfonat
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Triflat	Trifluormethansulfonat
UV	Ultraviolett
V-ATPase	vacuoläre ATPase
Z	cis (zusammen)

1 Einleitung

Die Menschen aller Kulturen haben schon seit jeher die vielseitigen Wirkungen der Pflanzen zur Heilung von Erkrankungen genutzt. Seit die Menschen zu mündlichen oder schriftlichen Überlieferungen fähig sind, ist das Wissen über die Wirksamkeit bestimmter Pflanzen von Generation zu Generation weitergegeben worden. So hat sich im Laufe der Zeit in fast allen Kulturen eine Naturheilkunde entwickelt, die zum Teil auch heute noch praktiziert wird. Die abendländische Heiltradition verfügt über einen Arzneyschatz von mehr als 250 Arzneipflanzen, von denen einige bereits auf eine Jahrtausende alte Anwendungstradition zurückblicken.

Nach der Erfindung des Buchdrucks erschienen in Europa im 16. und 17. Jahrhundert erstmals bebilderte „Kräuterbücher“, durch die das Wissen über die Pflanzenheilkunde erstmals wohlhabenden bürgerlichen Schichten zugänglich gemacht wurde. Wichtige Werke aus dieser Zeit sind das „Hortus Eystettensis“ des Nürnberger Apothekers Basilius Besler sowie das „New Kreutterbuch“ von Hieronymus Bock, genannt Tragus. Im Letzteren wurden die damals bekannten Arzneipflanzen aufgeführt, samt einer botanischen Beschreibung, einer Angabe der Fundorte und natürlich einer Schilderung der Heilwirkung der Pflanze. Desweiteren gibt es Auskunft über die Darreichungsformen, wie z. B. als Salben, Tees oder Umschläge. Das in diesen Werken zusammengetragene Wissen der damaligen Zeit basierte auf reinen Erfahrungswerten, weshalb man die Heilkunde dieser Zeit auch als Erfahrungsheilkunde bezeichnen kann. Die Heilkundigen von damals wussten nichts über die aktiven Inhaltsstoffe der Arzneipflanzen oder gar über ihren Wirkungsmechanismus.

Mit den wachsenden Errungenschaften der Chemie im beginnenden 19. Jahrhundert gelang auch die Isolierung der einzelnen Wirkstoffe aus den natürlichen Quellen. Im Jahre 1803 isolierte der Warburger Apotheker Wilhelm Adam Ferdinand Sertürner das Alkaloid Morphin (**1**) als erste definierte Einzelsubstanz aus Roh-Opium, dem getrockneten Saft des Schlafmohns. Er gab damit den Anstoß zur Auffindung vieler weiterer Alkaloide, die in der Heilkunde fortan eine wichtige Rolle spielen sollten und legte damit auch den Grundstein für die heutige Naturstoff-Forschung, die auf der Isolierung und Untersuchung von natürlich vorkommenden Substanzen basiert. Mit der raschen Entwicklung der

organischen Chemie wurden seitdem unzählige Verbindungen aus Pflanzen isoliert und auf ihren medizinischen Nutzen hin untersucht. Als Beispiel für einen pflanzlichen Naturstoff, der als Medikament zugelassen wurde, kann das Vincristin (**2**) genannt werden (siehe Abbildung 1). Es wurde in den 1960er Jahren zugelassen und wird zur Behandlung von Kinder-Leukämie verwendet. Vincristin wurde aus dem Madagaskar-Immergrün *Vinca rosea* isoliert.

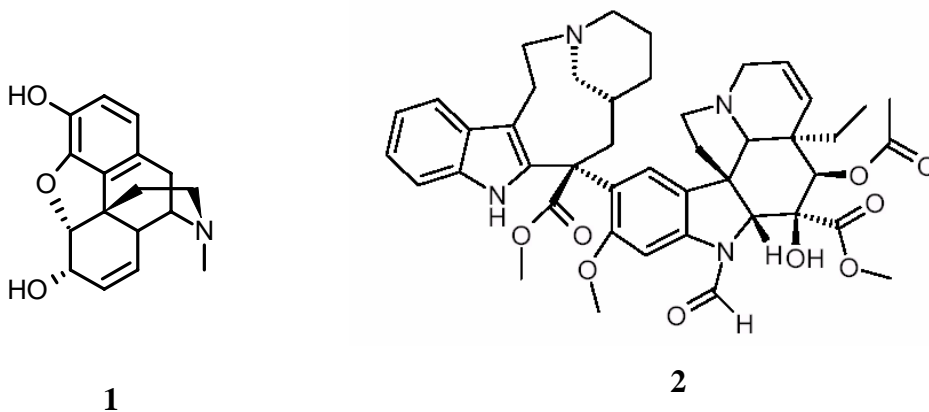


Abbildung 1: Pflanzliche Naturstoffe mit pharmakologischer Wirkung: Morphin (**1**), Vincristin (**2**).

Lange Zeit standen terrestrische Pflanzen im Mittelpunkt der Naturstoff-Forschung, wusste man doch durch die überlieferten Erkenntnisse der Pflanzenheilkunde bereits, welche Pflanzen interessante Ergebnisse versprachen. Doch das Pflanzenreich ist keineswegs die einzige Quelle für Arzneimittel natürlicher Herkunft. 1928 bemerkte der britische Mikrobiologe Sir Alexander Fleming, dass durch zufällige Kontamination einer Bakterienkultur mit dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* die dem Pilz benachbarten Bakterienkulturen abgetötet wurden.^[1] Ausgehend von dieser Entdeckung wurde in der darauffolgenden Zeit die Suche nach neuen Wirkstoffen systematisch auf das Reich der Mikroorganismen ausgeweitet. Das Antibiotikum Penicillin G (**3**), das aus dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* isoliert werden konnte, verhalf der damaligen Antibiotika-Forschung zum grossen Durchbruch (Abbildung 2). Mit Penicillin konnte man nun wirksam gegen bakterielle Infektionen vorgehen. Ein weiterer Naturstoff aus der Sphäre

der Mikroorganismen, der als Medikament zugelassen wurde, ist das Erythromycin (4). Dieses Makrolacton – ebenfalls ein Antibiotikum – wurde durch Fermentation des Bakteriums *Streptomyces erythraeus* gewonnen, ein Bakterienstamm, der in einer philippinischen Bodenprobe gefunden wurde.

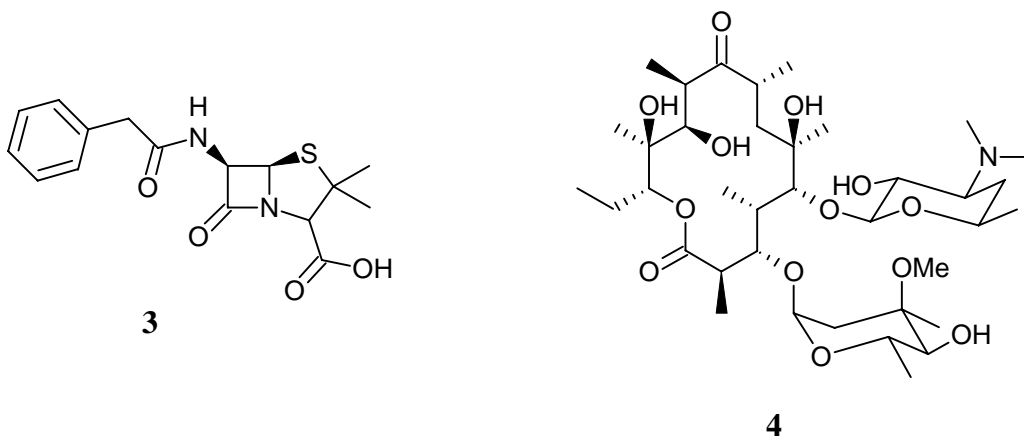


Abbildung 2: Arzneistoffe aus Mikroorganismen: Penicillin G (3), Erythromycin (4).

In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Naturstoffchemie durch die Ausweitung der Wirkstoffsuche auf Meeresorganismen eine wesentliche Erweiterung erfahren.^[2] Dieser Lebensraum ist erst spät ins Blickfeld der Forscher geraten, weil die Beschaffung des biologischen Materials vergleichsweise aufwändig und die Menge oft sehr limitiert ist. Da jedoch der Stoffwechsel der marinen Lebewesen eine andere Prägung als der terrestrischer Organismen hat, können hier Naturstoffe mit neuen Eigenschaften und Wirkmechanismen gefunden werden. Als Beispiele für vielversprechende biologisch aktive Substanzen, die aus Meeresorganismen isoliert wurden, seien hier das Salicylhalamid A (5) und das Discodermolid (6) genannt (Abbildung 3).

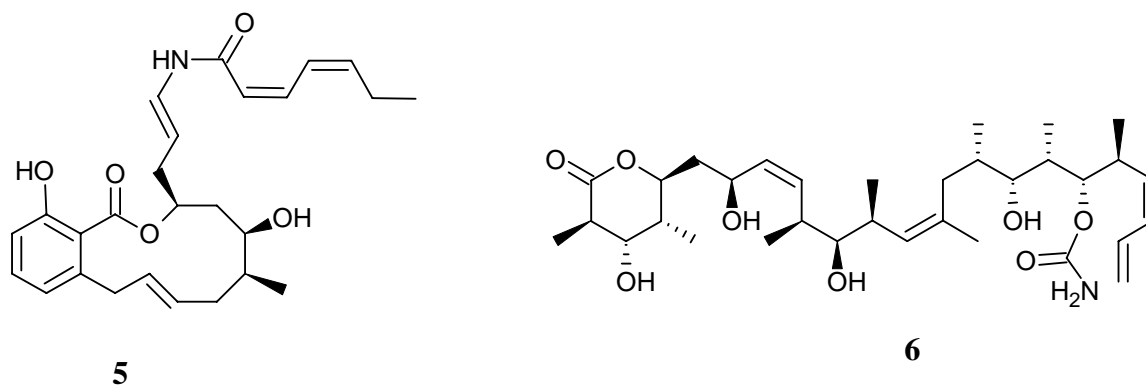


Abbildung 3: Die marinen Naturstoffe Salicylilhalamid A (5) und Discodermolid (6).

Das Potential an biologisch aktiven Naturstoffen unterschiedlichster Strukturtypen, welches die Natur durch jahrtausendelange Evolution und Selektion hervorgebracht hat, scheint schier endlos zu sein. Dies wird umso deutlicher, wenn man sich vor Augen führt, dass bis heute erst weniger als zehn Prozent der bekannten Tier- und Pflanzenwelt auf ihre biologische Aktivität hin untersucht worden sind.^[3] Viele weitere Naturstoffe warten noch darauf, entdeckt zu werden. Da zu ihrer Gewinnung aus den natürlichen Quellen teilweise sehr grosse Mengen an Biomasse erforderlich sind, erweist es sich oft als unausweichlich, Strategien zur Totalsynthese der Naturstoffe im Labor zu entwickeln. Ausser der Schonung der natürlich vorkommenden Ressourcen und der Naturräume bietet die Darstellung im Labor zusätzlich die Möglichkeit, Derivate der Naturstoffe darzustellen, um gegebenenfalls die biologische Aktivität zu steigern und die Struktur-Wirkungs-Beziehungen studieren zu können.

1998 wurde von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig aus einer Fermentationslösung des Myxobakteriums *Chondromyces robustus* der Naturstoff Apicularin A (7) isoliert und charakterisiert (Abbildung 4). Dieser Bakterienstamm wurde in einer Bodenprobe aus dem mexikanischen Bundesstaat Yucatan gefunden.^[4]

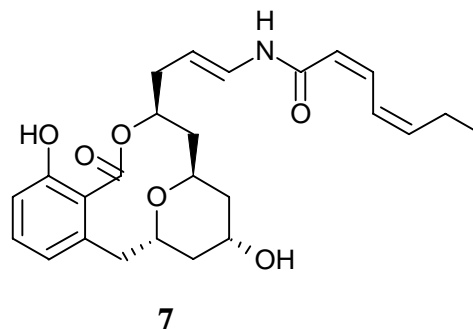


Abbildung 4: Struktur des Naturstoffs Apicularen A (7).

In biologischen Tests zeigte Apicularen A (7) eine sehr hohe Wirksamkeit gegen verschiedene Krebszelllinien, unter anderem auch gegen die bisher multi-drug resistente Linie KB-V1.^[5] Diese vielversprechenden Ergebnisse geben Anlass zur Hoffnung, dass Apicularen A in Zukunft seinen Teil zum Kampf gegen den Krebs beitragen könnte.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Die biologische Aktivität von Apicularen A

Bei der Fermentation des Myxobakterienstamms *Chondromyces robustus* konnte von G. Höfle, R. Jansen, B. Kunze und H. Reichenbach der Metabolit Apicularen A (**7**) und das entsprechende N-Acetyl- β -D-glucosamin-Glykosid Apicularen B (**8**) gewonnen werden (Abbildung 5).^[5] Bei Experimenten mit verschiedenen Fermentationsbedingungen lag die beste erreichte Ausbeute bei 2.4 mg/L für Apicularen A bzw. 1.4 mg/L für Apicularen B.^[4]

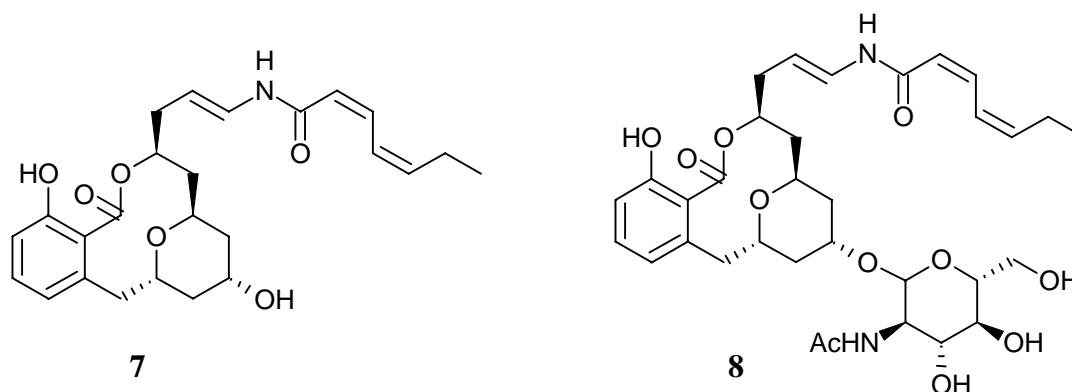


Abbildung 5: Strukturen von Apicularen A (**7**) und Apicularen B (**8**).

Die Strukturaufklärung ergab eine hohe Ähnlichkeit mit den kurz zuvor entdeckten Salicylhalamiden A und B.^[6] Diese Verbindungen gehören zu der Substanzklasse der sogenannten Benzolacton-Enamide. Ihr gemeinsames Merkmal ist eine Salicylsäure-Einheit, ein in Grösse und Sättigungsgrad variierender Makrolacton-Ring und eine mehrfach ungesättigte Enamid-Seitenkette. In den letzten Jahren wurde eine ganze Reihe von Naturstoffen entdeckt, die zu dieser Substanzklasse gehören und die alle eine hohe cytotoxische Wirkung aufweisen. Weitere Verbindungen aus dieser Gruppe sind die Lobatamide A bis F^[7], die Oximidine I, II und III^[8] sowie CJ-12,950 und CJ-13,357^[9] (Abbildung 6).

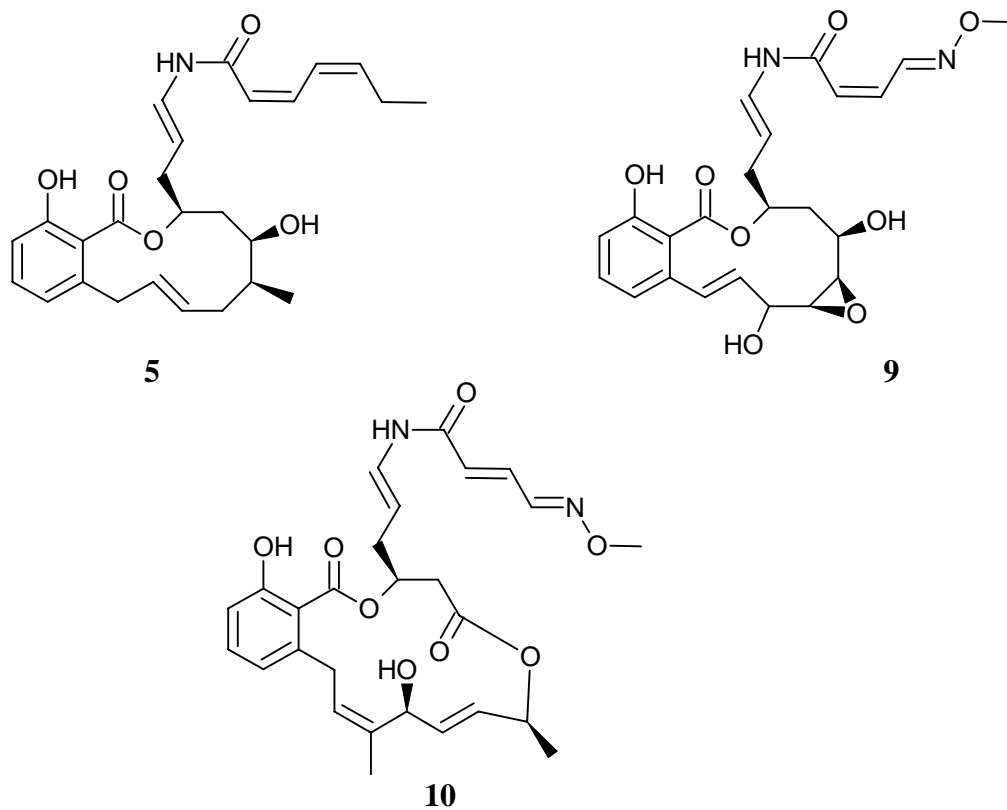


Abbildung 6: Bekannte Benzolacton-Enamide: Salicylhalamid A (**5**), CJ-12,950 (**9**) und Lobatamid C (**10**).

Die durch den Biologen F. Sasse durchgeführten biologischen Tests mit Apicularen A und Apicularen B ergaben, dass Apicularen A (**7**) stark cytotoxisch gegen Säugetier-Krebszellen ist, während Apicularen B weitaus weniger wirksam ist.^[4] Aus diesem Grund ist in der darauffolgenden Zeit die biologische Aktivität von Apicularen A intensiv untersucht worden.

Neben ihren strukturellen Gemeinsamkeiten zeigen alle Vertreter der Benzolacton-Enamid-Klasse auch eine starke cytotoxische Wirkung. Interessanterweise sind sie auch gegen multi-drug resistente Krebszellen wirksam, also gegen Zellen, die sich gegen verschiedenste Cytopharmaka resistent gezeigt und bisherige Chemotherapien überlebt haben, wie z. B. die Zelllinie KB-V1.^[4] Auffällig ist hier, dass alle diese Naturstoffe ein ähnliches, bisher unbekanntes Wirkungsprofil zeigen, obwohl sie aus verschiedenen Quellen, wie Meeresschwämmen, Bakterien oder Manteltieren stammen.^[10] Aufgefallen war dies an den Profilen der Benzolacton-Enamide im National Cancer Institute (NCI) 60

cell-screen. Bei diesem Test werden verschiedene Konzentrationen der Naturstoffe auf Hemmung des Wachstums von 60 verschiedenen Krebszellkulturen getestet.

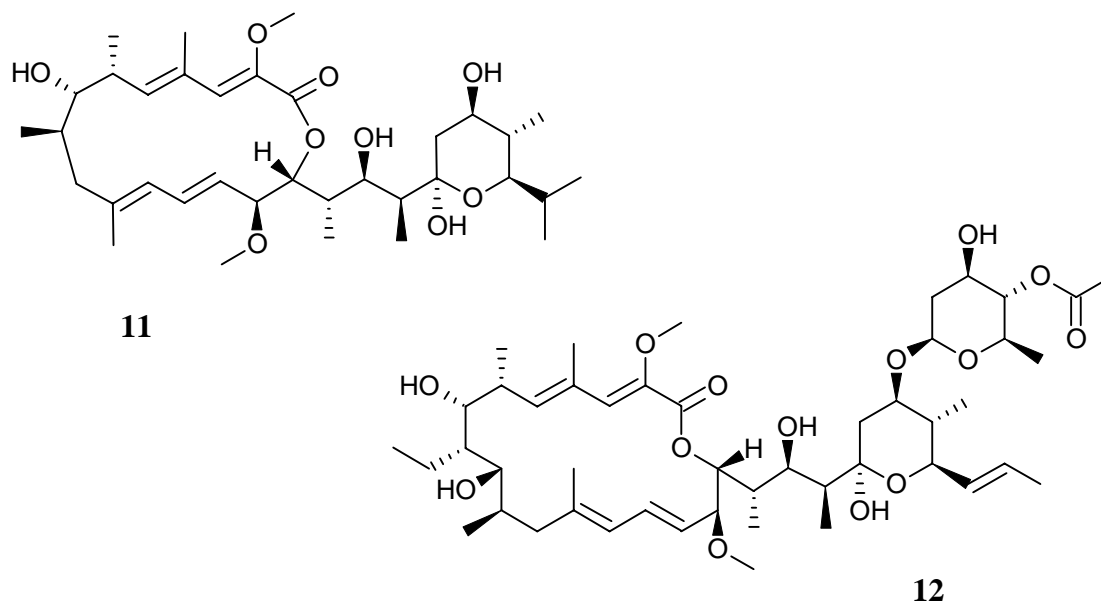


Abbildung 7: Strukturen von Bafilomycin A₁ (**11**) und Conacanamycin (**12**).

Um die bisher unbekannte Wirkungsweise der Benzolacton-Enamide genauer zu untersuchen, wurden die Profile des NCI 60 cell-screen mit den Profilen aller bisher getesteten Substanzen verglichen. Dabei zeigte sich eine sehr grosse Ähnlichkeit mit den Wirkungsprofilen von Bafilomycin A₁ (**11**) und Conacanamycin (**12**) (Abbildung 7).^[11] Diese beiden Substanzen sind als Inhibitoren der vacuolären (H⁺)-ATPase (V-ATPase) bekannt. Bei Untersuchungen zeigte sich, dass auch die Vertreter der Benzolacton-Enamid-Klasse als Inhibitoren der V-ATPasen wirken.^[12]

Die V-ATPasen sind Enzyme, die als Protonenpumpen wirken und die sich in den Membranen von Vacuolen, Lysosomen und weiteren Bestandteilen des endomembranen Systems finden.^[13,14] V-ATPasen sind in Eukaryonten weit verbreitet. Sie sind so angeordnet, dass sie Protonen aus dem Cytoplasma in die Organelle oder den Zellzwischenraum pumpen. Auf diese Weise kann der pH-Wert in der Zelle reguliert werden. Die schematische Wirkungsweise einer V-ATPase ist in Abbildung 8 dargestellt.^[15] Die Regulation des pH-Werts wird in Zusammenhang mit der Resistenz gegen Cytostatika gebracht. Das gezielte Ausschalten der V-ATPasen durch geeignete

bioaktive Substanzen führt letztendlich zum Zelltod. Desweiteren spielt die Regulierung des pH-Werts in der Umgebung der Skelettknochen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und der Bekämpfung von Osteoporose.^[15]

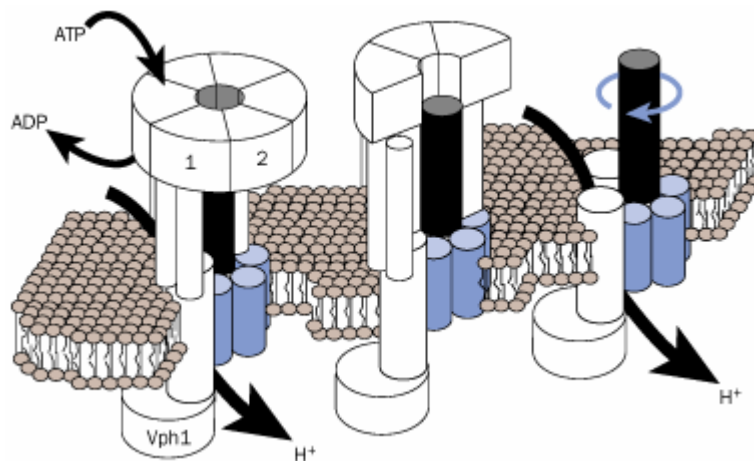


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Wirkungsweise einer V-ATPase.

Durch neuere Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Inhibition der V-ATPasen bei Salicylhalamid A nach einem anderen Mechanismus erfolgt als bei Bafilomycin A₁.^[12] Obwohl die Vermutung auf der Hand liegt, konnte bisher noch kein stichhaltiger Beweis für einen Zusammenhang zwischen der V-ATPase-Inhibition und der cytotoxischen Wirkung gefunden werden. Dies könnte jedoch in Zukunft durch weitere Forschungen mit den hier vorgestellten Substanzen gelingen.

2.2 Bisherige Totalsynthesen von Apicularen A

Bisher wurden von drei Arbeitsgruppen Totalsynthesen von Apicularen A veröffentlicht, und zwar von den Arbeitsgruppen um J. K. De Brabander, K. C. Nicolaou und J. S. Panek. In diesem Kapitel werden die bisher literaturbekannten Totalsynthesen von Apicularen A (7) mit den jeweiligen retrosynthetischen Schnitten und den zur Synthese verwendeten Molekülbausteinen und Reaktionsschritten vorgestellt.

2.2.1 Totalsynthese nach J. K. De Brabander et al.

Die Synthese von De Brabander et al. war die erste veröffentlichte Totalsynthese von Apicularen A (7). Im August 2000 wurde die Synthese des Apicularen-Grundgerüsts ohne Seitenkette publiziert^[16], im Dezember 2000 folgte dann die Veröffentlichung der Totalsynthese von Apicularen A und einiger Analoga.^[17] Die dabei angewandten Schlüsselschritte sind in Abbildung 9 dargestellt.

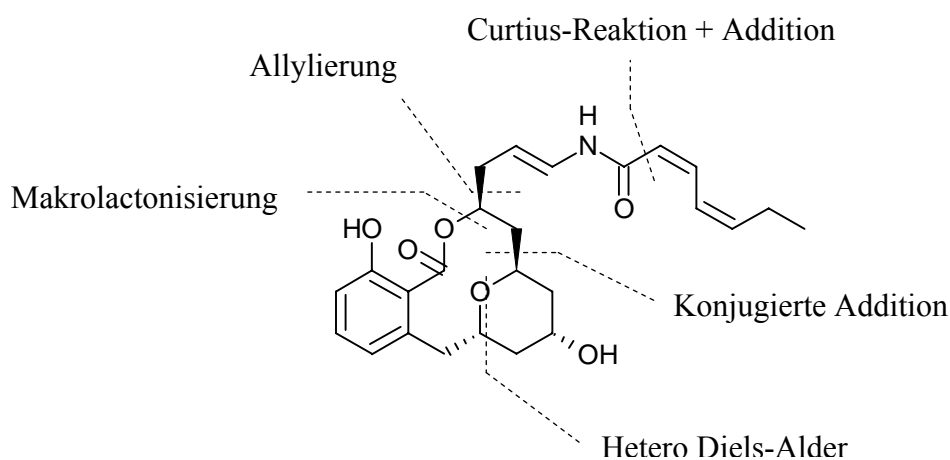


Abbildung 9: Schlüsselreaktionen der Totalsynthese nach De Brabander et al.

Die Vorgehensweise von De Brabander war es, zuerst den *trans*-Pyranring durch eine asymmetrisch katalysierte Hetero Diels-Alder Reaktion aufzubauen. Die Kette wurde erst durch eine konjugierte Addition an das Pyran und anschliessend durch eine Allylierung verlängert. Der Ringschluss zum 12-Ring wurde durch eine Makrolactonisierung realisiert. Als letzter Schlüsselschritt wurde die Seitenkette eingefügt, wobei die Arbeitsgruppe um De Brabander dabei erst eine Curtius-Umlagerung durchführte und dann an das gebildete Isocyanat einen lithiumorganischen Rest addierte. Die Synthese wird im Folgenden detaillierter vorgestellt.

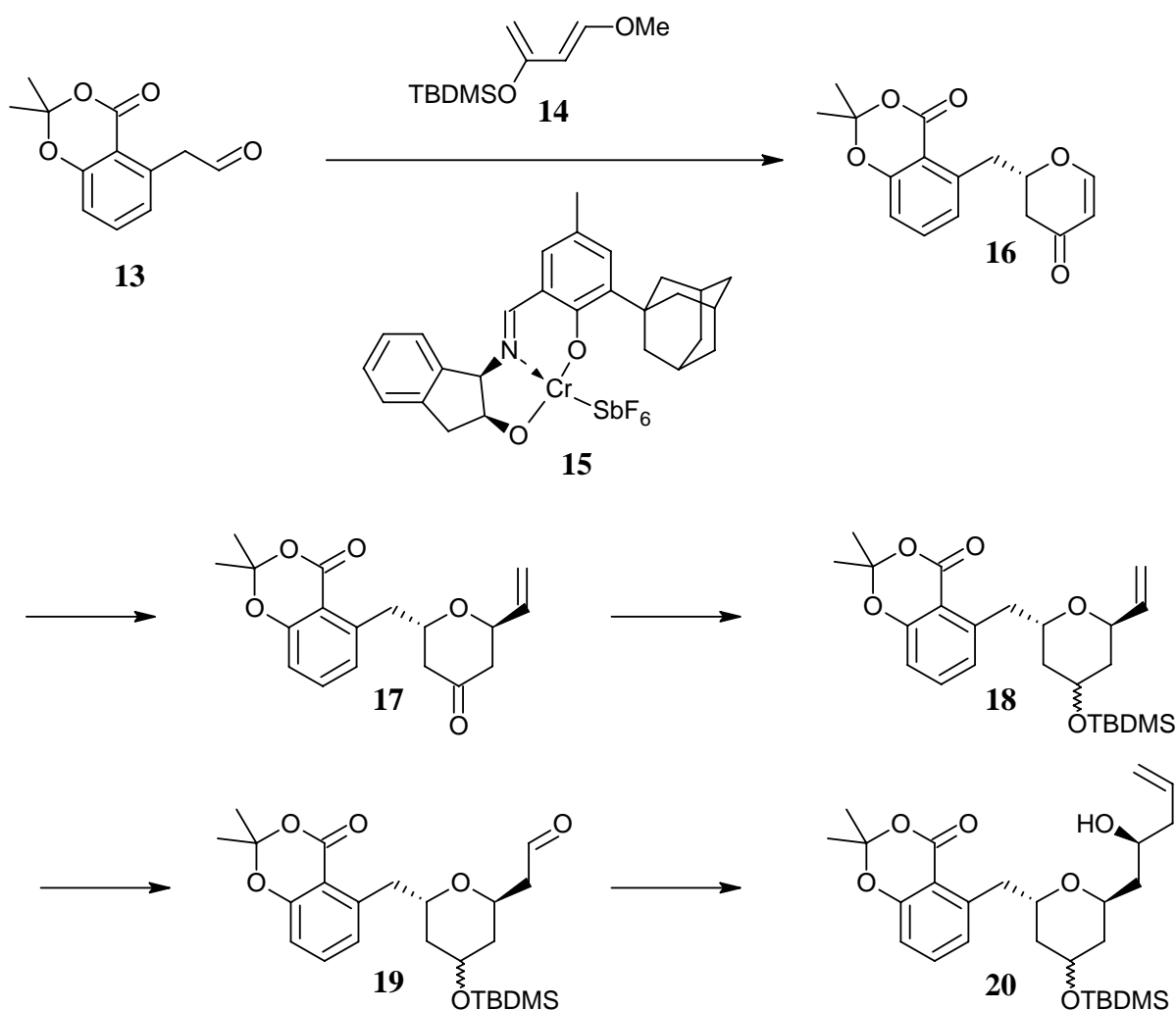


Abbildung 10: Beginn der Synthesesequenz nach De Brabander.

Die Synthese beginnt mit dem Salicylsäure-Baustein **13**, der in einer Hetero Diels-Alder Reaktion mit dem Danishefsky-Dien **14**^[18] zum chiralen Dihydropyranon **16** umgesetzt wird (Abbildung 10). Durch Verwendung des chiralen Katalysators **15** von Jacobsen^[19] gelang es, für diese Reaktion einen ee-Wert von 84% ee (> 99% nach Umkristallisation) zu erreichen. Der nächste Schritt war die konjugierte Addition^[20] von Vinylmagnesiumbromid, die vollständig diastereoselektiv zum gewünschten *trans*-Tetrahydropyranon **17** ablief. Unglücklicherweise ergaben alle Versuche, das Keton stereoselektiv zu reduzieren, nur 1:1 Mischungen der epimeren Alkohole. Deshalb musste die Synthese mit dem Gemisch fortgesetzt werden. Nach Schützen mit TBDMSCl wurde die Silylethermischung **18** erhalten.

Der Aldehyd **19** konnte aus der endständigen Doppelbindung durch Hydroborierung, Umsetzung mit H_2O_2 und darauffolgender Oxidation des primären Alkohols mit TPAP/NMO^[21] erhalten werden. Die Allylierung des Aldehyds **19** gelang mit Allyltrimethylsilan und TiCl_4 ^[22] und lieferte eine Diastereomeren-Mischung im Verhältnis 77:23 zugunsten des gewünschten Isomers **20**.^[23] Versuche mit einer Brown'schen Allylierung mit *B*-Allyldiisopinocampheylboran^[24] die Selektivität zu verbessern, ergaben das gleiche Diastereomeren-Verhältnis von 77:23, aber eine etwas geringere chemische Ausbeute.

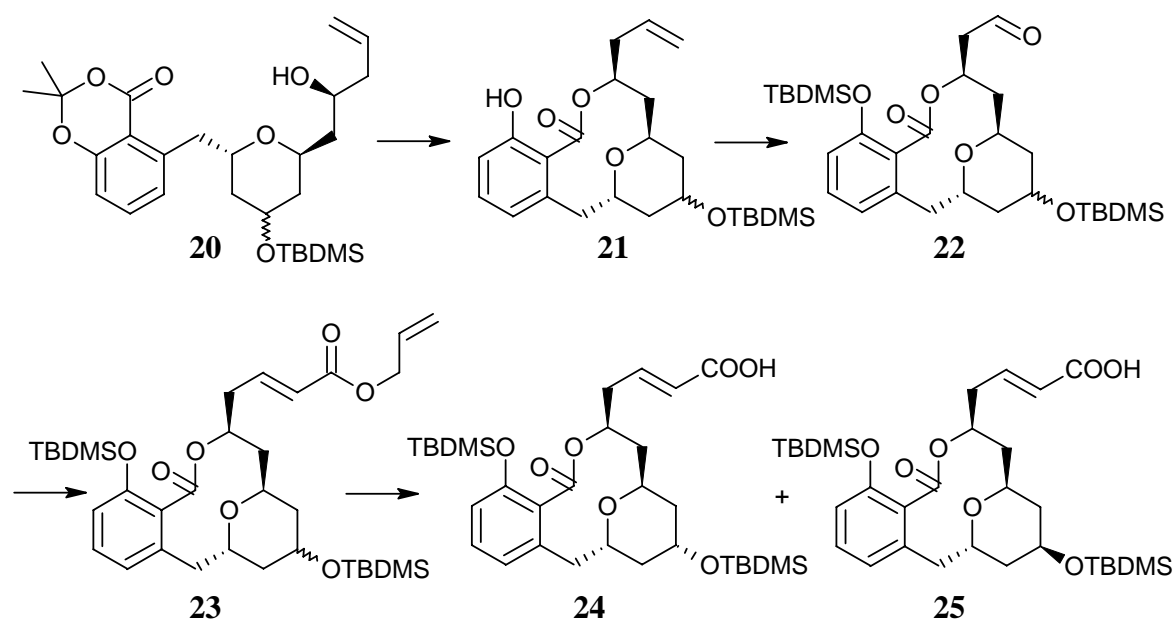


Abbildung 11: Fortführung der Synthesesequenz von De Brabander et al.

Als nächster Schritt in der Synthese des Apicularen A musste der Makrolacton-Ring geschlossen werden (Abbildung 11). Dazu wurde der Alkohol **20** (immer noch als Mischung der C-11-Epimere) mit NaH zum Makrolacton **21** in einer guten Ausbeute von 70% cyclisiert. Die dabei freigewordene phenolische OH-Funktion wurde als TBDMS-Ether geschützt. Nachdem nun der Makrolacton-Grundkörper des Apicularen A aufgebaut war, wurde die Einführung der Enamid-Seitenkette angegangen. Dazu wurde die endständige Doppelbindung des Lactons durch oxidative Spaltung zum Aldehyd **22** umgesetzt. Der erhaltene Aldehyd wurde mit Allyldiethylphosphonoacetat zum Allylester umgesetzt, wobei die Reaktion selektiv nur zum gewünschten *E*-Allylester **23** führte.^[25] Der Allylester wurde Pd-katalysiert zur freien Carbonsäure entschützt^[26], die immer noch

als Mischung der C-11-Epimere **24** und **25** vorlag. An dieser Stelle in der Synthesesequenz trennte nun die Arbeitsgruppe um De Brabander das Epimerengemisch und gewann so die gewünschte Carbonsäure **24** und das entsprechende C-11-Epimer **25**.

Die beiden so erhaltenen epimeren Carbonsäuren wurden nun in zwei parallelen Sequenzen zum Apicularen A (**7**) bzw. zum entsprechenden C-11-epimeren Analoga umgesetzt. Zur besseren Übersichtlichkeit wird hier nur die Sequenz zum Apicularen A dargestellt (Abbildung 12).

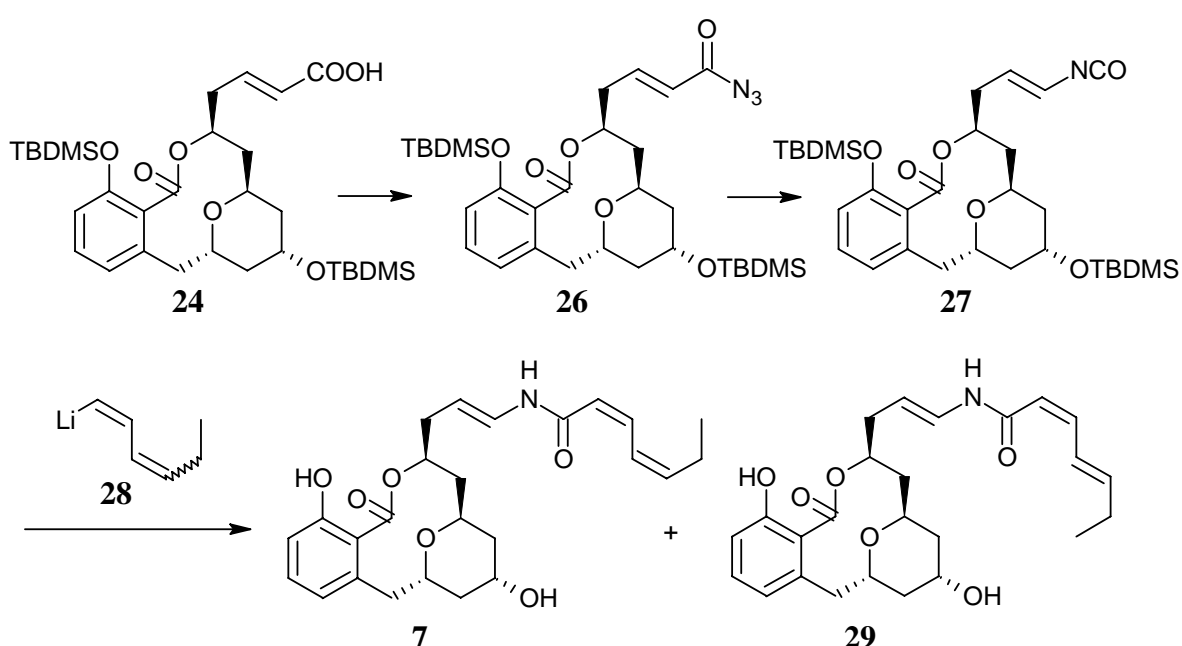


Abbildung 12: Abschluss der Apicularen A-Totalsynthese nach De Brabander et al.

Die Carbonsäure **24** wurde in das Acylazid **26** umgewandelt, das durch eine Curtius-Reaktion in das entsprechende Isocyanat **27** überführt wurde. Durch Addition der lithiumorganischen Seitenkette **28**^[27] (in situ generiert aus dem entsprechenden Bromid und *t*-BuLi) an das Isocyanat und TBDMS-Entschützung wurde schliesslich Apicularen A (**7**) und das entsprechende *Z,E*-Seitenketten-Isomer **29** im Verhältnis 1:1 erhalten.

2.2.2 Totalsynthese nach K. C. Nicolaou et al.

Die zweite literaturbekannte Totalsynthese wurde im Jahr 2002 von der Arbeitsgruppe um K. C. Nicolaou veröffentlicht.^[28] Im Jahr 2003 wurde dann eine weitere Publikation über die Synthese und biologische Untersuchung von einigen Apicularen-Analoga veröffentlicht.^[29] Die Idee von K. C. Nicolaou war es dabei, seine Synthese möglichst ähnlich der Biosynthese von Apicularen A zu gestalten. Die Biosynthese war von Höfle et al. untersucht worden, wobei sich herausstellte, dass 22 der 25 Kohlenstoff-Atome des Apicularen A aus Acetat-Einheiten stammen.^[5] Um diesen Aufbau aus C₂-Einheiten nachzuahmen, wiederholte die Arbeitsgruppe um Nicolaou zur Synthese von Apicularen A fünfmal die Sequenz Allylierung-Ozonolyse, wobei jede Sequenz formal dem Einbau einer C₂-Einheit entspricht. Die dabei angewendeten retrosynthetischen Schnitte sind sehr ähnlich wie bei der Totalsynthese von De Brabander und sind in Abbildung 13 dargestellt.

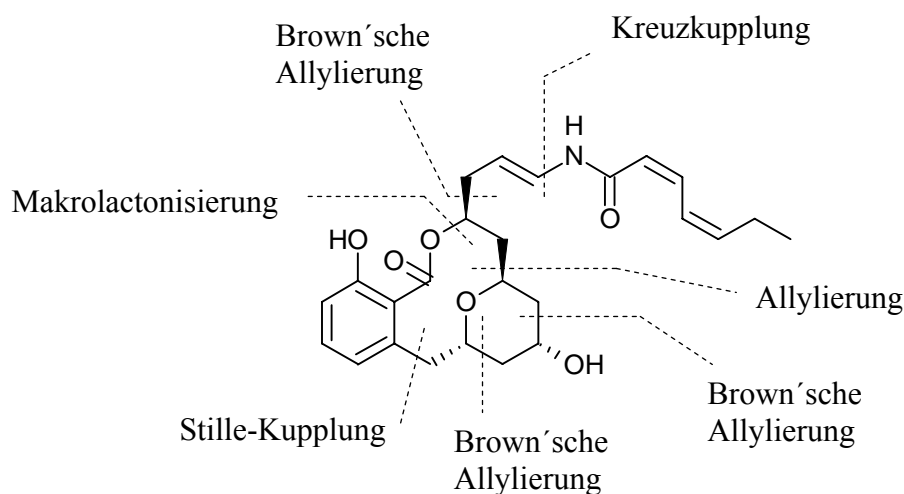


Abbildung 13: Retrosynthetische Schnitte der Totalsynthese von Nicolaou et al.

Durch fünfmalige Wiederholung der Allylierung-Ozonolyse-Sequenz wird das Grundgerüst des Apicularen A aufgebaut, der Pyran-Ring wird dabei durch Ring-Ketten-Tautomerie zwischen einem Hydroxyaldehyd und einem Halbacetal erhalten. Das Seitenketten-Amid wird an das noch offenkettige Gerüst gekuppelt, bevor schliesslich durch eine Makrolactonisierung der Naturstoff erhalten wird.

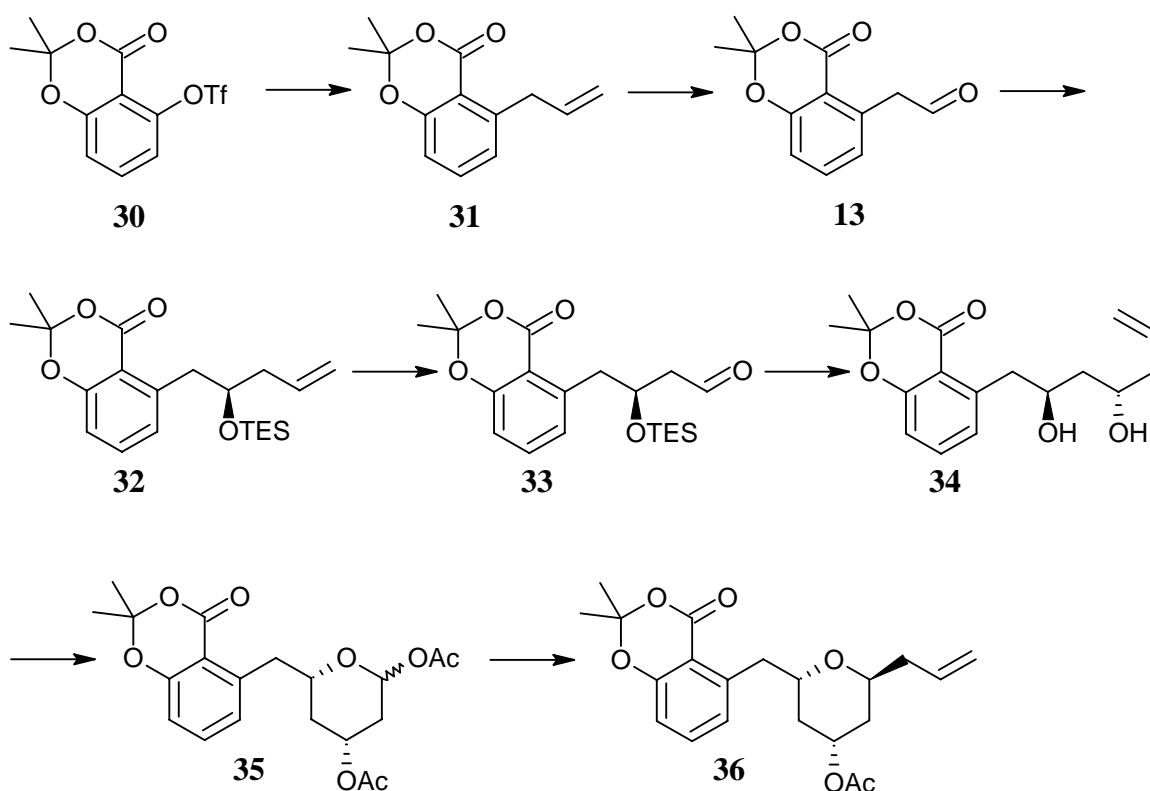


Abbildung 14: Beginn der Sequenz nach Nicolaou et al.

Als Ausgangssubstanz wurde das literaturbekannte Triflat **30**^[30] verwendet, das bereits von A. Fürstner et al.^[31,32] und B. Snider et al.^[33] für die Totalsynthese von Salicylhalamid A (**5**) verwendet worden war. Durch Stille-Kupplung mit Allyltributylstannan^[34] wurde das terminale Alken erhalten (Abbildung 14). Durch Ozonolyse wurde daraus der Aldehyd **13** erhalten, der auch schon von De Brabander als Ausgangssubstanz seiner Apicularen-Synthese angegeben worden war. Die Synthese wurde mit einer Brown'schen Allylierung und anschließender TES-Schätzung fortgeführt, die den gewünschten Silylether **32** mit 95% ee ergab. Durch Ozonolyse wurde der Aldehyd **33** erhalten, der daraufhin durch eine weitere Brown'sche Allylierung und anschließende Entschätzung zum *anti*-1,3-Diol **34** umgesetzt wurde. Die Arbeitsgruppe um Nicolaou führte daraufhin eine weitere Ozonolyse der terminalen Doppelbindung durch, wodurch der 3,5-Dihydroxyaldehyd erhalten wurde, der in einer Ring-Ketten-Tautomerie zum Hydroxylactol cyclisierte. Durch Acylierung mit Essigsäureanhydrid wurde schliesslich die Diacetylverbindung **35** als Mischung der Anomeren erhalten. Zur weiteren Kettenverlängerung wurde nun von Nicolaou et al. eine

anomere Allylierung^[35] mit Allyltrimethylsilan und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ benutzt, die stereoselektiv in sehr guter Ausbeute das terminale Alken **36** ergab.

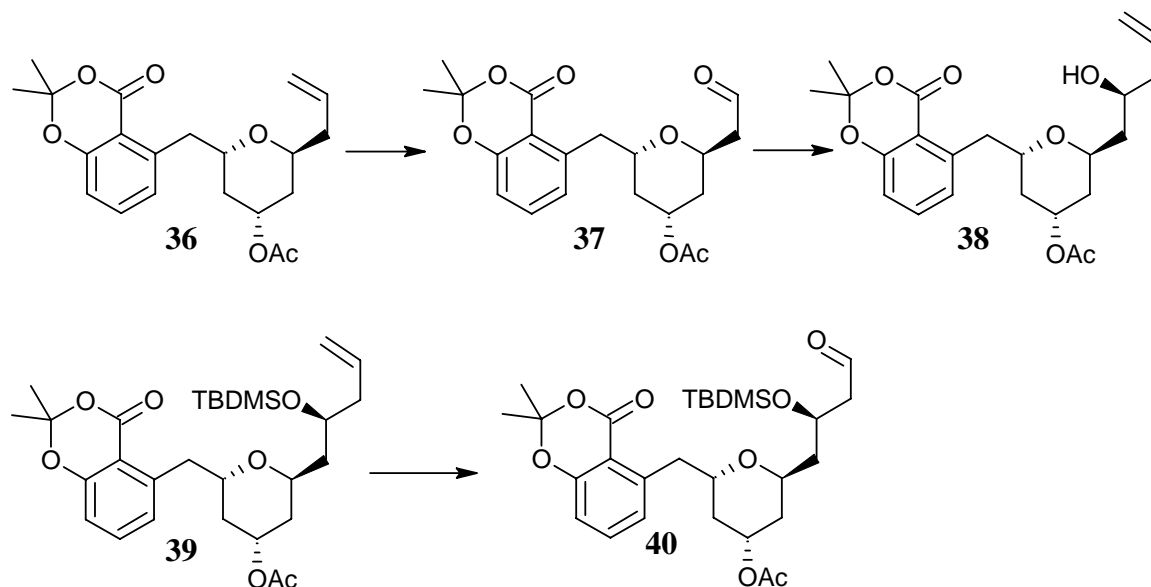


Abbildung 15: Fortführung der Synthesesequenz nach Nicolaou et al.

Zur Weiterführung der Synthese wurde das terminale Alken **36** durch Ozonolyse zum Aldehyd **37** umgesetzt (siehe Abbildung 15). Dieser Aldehyd **37** entspricht prinzipiell dem bei der Synthese von De Brabander besprochenen Aldehyd **19**, der jedoch eine TBDMS-Schutzgruppe anstatt einer Acetyl-Schutzgruppe trägt. Ein weiterer Unterschied ist, dass die Synthese von Nicolaou den Aldehyd in isomerenreiner Form ergibt, während er bei De Brabander als Epimerenmischung vorliegt.

Der sekundäre Alkohol **38** konnte aus dem Aldehyd **37** durch eine erneute Brown'sche Allylierung erhalten werden. Auch diese Substanz entspricht wieder prinzipiell dem Baustein **20**, der vom Arbeitskreis um De Brabander bei dessen Apicularen A-Total-synthese verwendet wurde. Auf dieser Stufe wurden von K. C. Nicolaou und seinen Mitarbeitern verschiedene Versuche unternommen, den sekundären Alkohol **38** zum Makrolacton zu cyclisieren und dann die Enamid-Funktion einzuführen. Dieses Vorgehen würde der von De Brabander verwendeten Strategie entsprechen und hätte den Vorteil gehabt, die empfindliche Dien-Seitenkette erst möglichst spät in das Molekül einzufügen.

Während die Makrolactonisierung ohne Probleme gelang, scheiterten unglücklicherweise alle Versuche, in das gebildete Makrolacton die Seitenkette einzufügen.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten entschied sich der Arbeitskreis um Nicolaou, das Seitenketten-Amid zuerst an das offenkettige Molekül zu koppeln und erst dann den Makrolacton-Ring zu schliessen. Es musste jetzt also der sekundäre Alkohol **38** für die Einführung der Seitenkette vorbereitet werden. Dazu wurde die Hydroxy-Funktion mit einer TBDMS-Schutzgruppe versehen, und der entstandene Silylether **39** wurde durch Ozonolyse zum Aldehyd **40** umgewandelt.

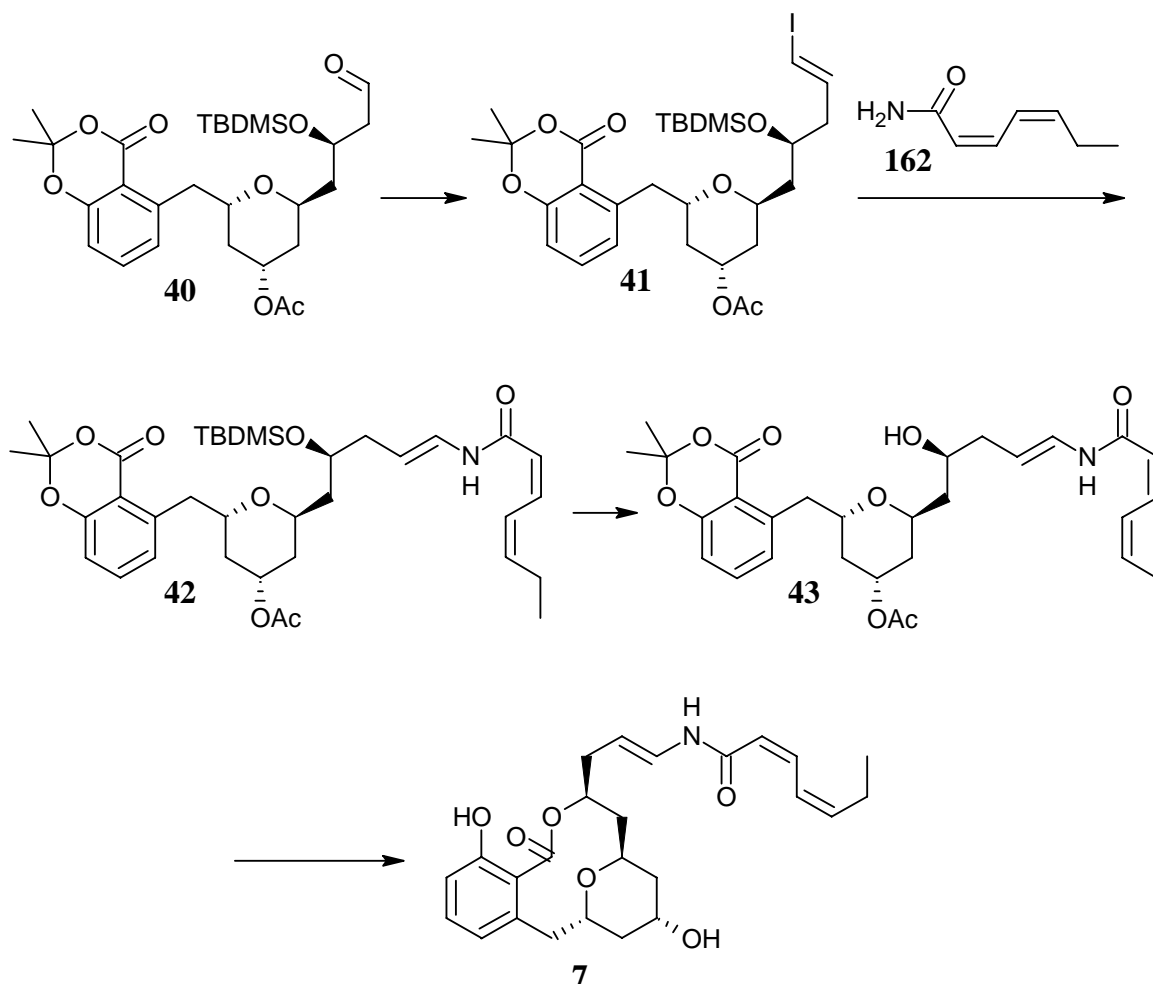


Abbildung 16: Abschluss der Apicularen-Totalsynthese nach Nicolaou et al.

Zur Einführung der Seitenkette wurde die von J. A. Porco, Jr.^[36] entwickelte Methode eingesetzt, bei der ein Vinyljodid unter Cu(I)-Thiophen-Carboxylat-Katalyse in Gegenwart

von Rb_2CO_3 mit einem Amid verknüpft wird. Um das benötigte Vinyljodid **41** zu generieren, entschied sich die Arbeitsgruppe um Nicolaou für eine Takai-Olefinierung.^[37] Dadurch konnte aus dem Aldehyd **40** das Vinyljodid **41** in 91 % chemischer Ausbeute gewonnen werden, wobei die Regioselektivität der Olefinierung mit $E:Z = 9:1$ als hoch anzusehen ist (Abbildung 16). Damit war der Weg frei für das Einfügen des Seitenketten-Amids **162**. Durch die von J. A. Porco, Jr. entwickelte Kupplungsreaktion wurde das offenkettige *E*-Enamid **42** erhalten, aus dem im nächsten Schritt durch TBDMS-Entschützung der Alkohol **43** gewonnen wurde. Zum Abschluss der Synthese musste nun noch der Makrolacton-Ring geschlossen werden. Dafür wurde die bereits von De Brabander et al. eingesetzte NaH-induzierte Makrolactonisierung gewählt. Nach erfolgter Lactonisierung wurde durch Zugabe von Wasser zur Reaktionslösung *in situ* Natriumhydroxid generiert, das die Acetylschutzgruppe abspaltete und so die Totalsynthese zum Apicularen A (**7**) vervollständigte.

2.2.3 Totalsynthese nach J. S. Panek et al.

Im Jahr 2004 wurde von James S. Panek und seinem Mitarbeiter Qibin Su die dritte literaturbekannte Totalsynthese von Apicularen A veröffentlicht.^[38] Die Synthese ergab sich aus einer systematischen Untersuchung über den stereospezifischen Verlauf von [4+2] Cycloadditionen. J. Panek untersuchte dabei die Reaktion von aliphatischen Aldehyden und chiralen Allylsilanen zu Dihydropyranen. Nachdem in Modellstudien geeignete Reaktionsbedingungen zur stereoselektiven Synthese von *trans*-substituierten Dihydropyranen gefunden worden waren, wurde mit den gewonnenen Erkenntnissen die Totalsynthese von Apicularen A (**7**) begonnen.

Wie auch bei allen bisher besprochenen Totalsynthesen von Apicularen A bauen auch Panek und Su zuerst den *trans*-Tetrahydropyran-Ring auf und schliessen dann erst den 12-Ring durch eine Makrolactonisierung. Nach erfolgreichem Aufbau des Grundkörpers wird am Ende der Synthesesequenz die Seitenkette eingefügt. Die retrosynthetischen Schnitte bei der Totalsynthese von J. Panek und Q. Su sind in Abbildung 17 dargestellt.

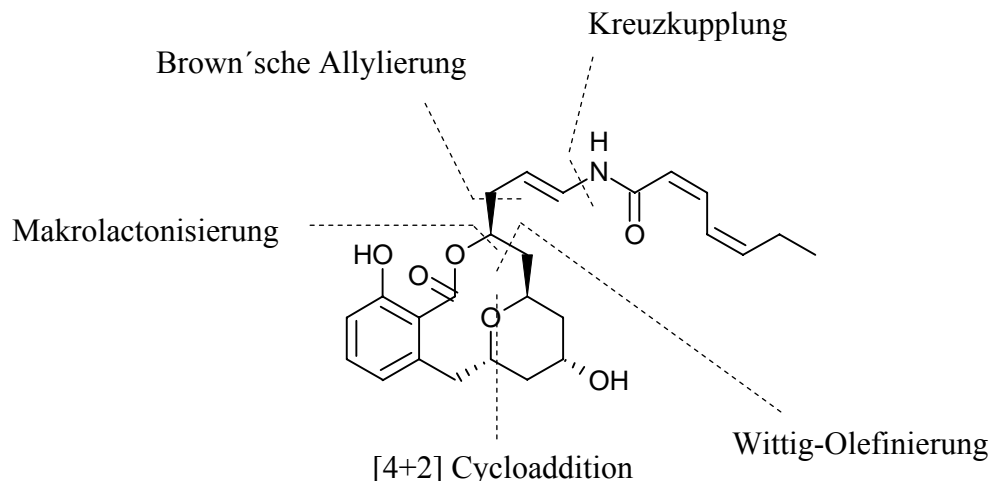


Abbildung 17: Retrosynthetische Schnitte der Totalsynthese nach Panek und Su.

Im Folgenden wird die Synthese näher erläutert. Die Synthese beginnt mit der Darstellung des chiralen Allylsilans **49**, die in Abbildung 18 dargestellt ist. Panek und Su gehen dabei von Propargylalkohol (**44**) aus, der durch eine Hydrosilylierung^[39] mit Dimethylphenylsilan regioselektiv zum *E*-Allylalkohol **45** umgesetzt wird. Das chirale Epoxid **46** wurde durch eine asymmetrische Epoxidierung nach Sharpless^[40] mit 97% ee erhalten.

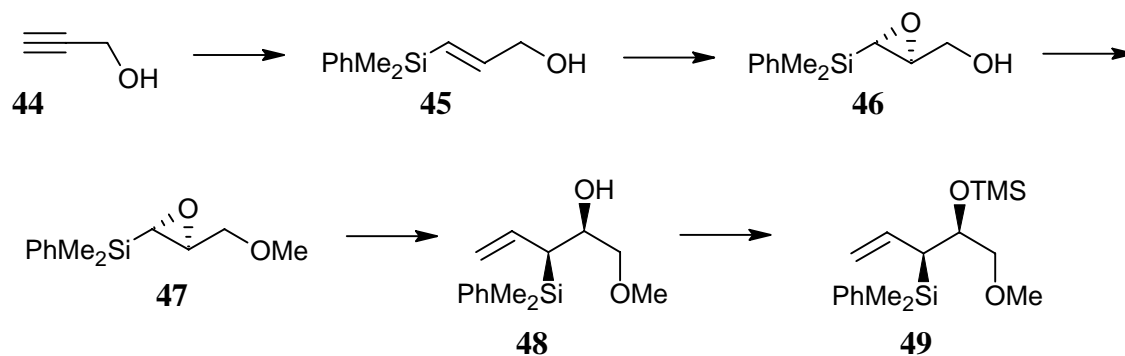


Abbildung 18: Darstellung des chiralen Allylsilans **49** nach Panek und Su.

Nach Schützung des freien Alkohols zum Methylether **47** wurde eine Cu(I)-katalysierte Addition von Vinylmagnesium durchgeführt, die stereo- und regioselektiv das Allylsilan **48** lieferte. Schliesslich wurde das geschützte Allylsilan **49** durch Schützen mit TMSCl

erhalten. Da alle Stufen mit sehr guter Ausbeute abliefen, gelang es Panek und Su, den Baustein **49** in 74% Ausbeute über 5 Stufen als ein einziges Stereoisomer darzustellen.

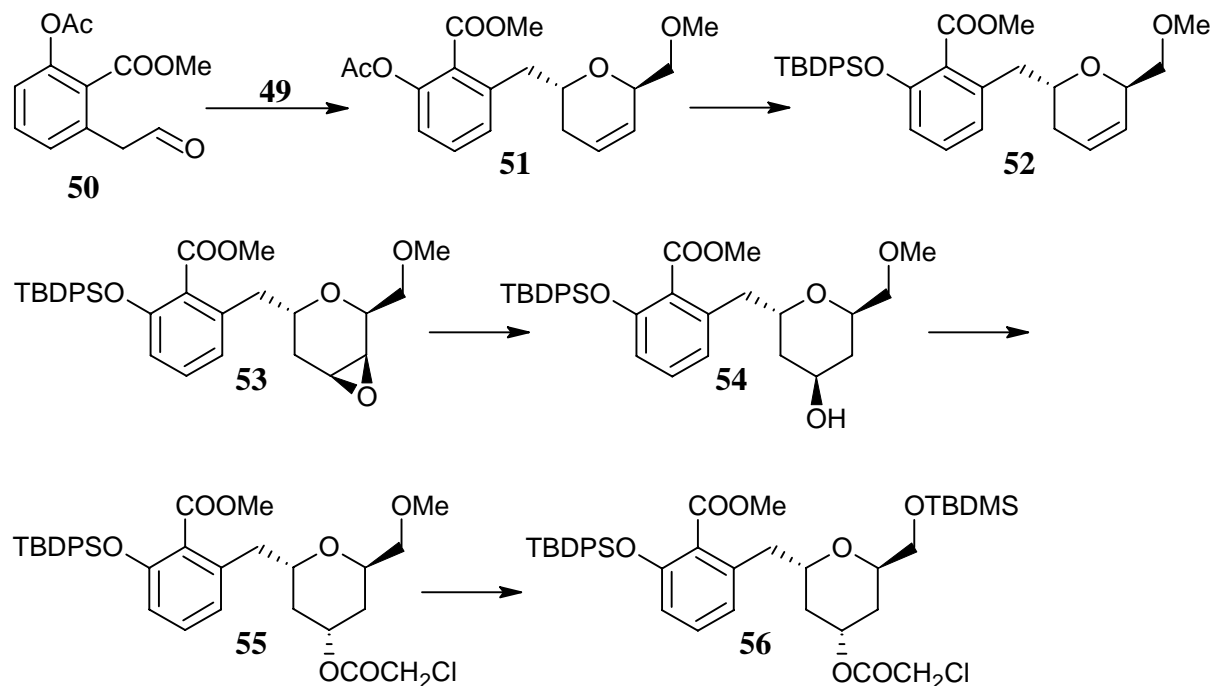


Abbildung 19: Aufbau des Tetrahydropyran-Ringes nach Panek und Su.

Das chirale Allylsilan **49** reagierte mit dem Aldehyd **50** in Gegenwart von TMSOTf in einer [4+2] Cycloaddition zum Dihydropyran **51**. Damit konnten Panek und Su das Ergebnis ihrer Modellstudien bestätigen und erhielten das Dihydropyran **51** selektiv in der benötigten *trans*-Konfiguration (Abbildung 19). Die Acetyl-Schutzgruppe wurde entfernt und die phenolische OH-Funktion mit TBDPSCl zum Silylether **52** geschützt. Die Epoxidierung der Doppelbindung am Pyran-Ring mit *m*-CPBA lief zwar in recht hoher Diastereoselektivität ab ($dr = 7.5 : 1$)^[41], lieferte aber leider das falsche Diastereomer **53** als Hauptprodukt. Der sekundäre Alkohol **54** wurde regioselektiv durch DIBAL-Reduktion des Epoxids **53** erhalten.^[42] Nun musste die Konfiguration am C-11-Kohlenstoff umgedreht werden, um die für das Apicularen A (**7**) benötigte Stereochemie zu erhalten. Dazu wurde von Panek und Su eine Mitsunobu-Veresterung^[43,44] in Gegenwart von Chloressigsäure durchgeführt, die unter Inversion der Konfiguration stattfand und den Chloressigsäureester **55** in der richtigen, dem Apicularen A entsprechenden Konfiguration

lieferte. Um die Synthese weiterzuführen, wurde nun der Methylether mit BBr_3 gespalten und der so entstandene freie Alkohol mit TBDMSOTf zum Silylether **56** geschützt.

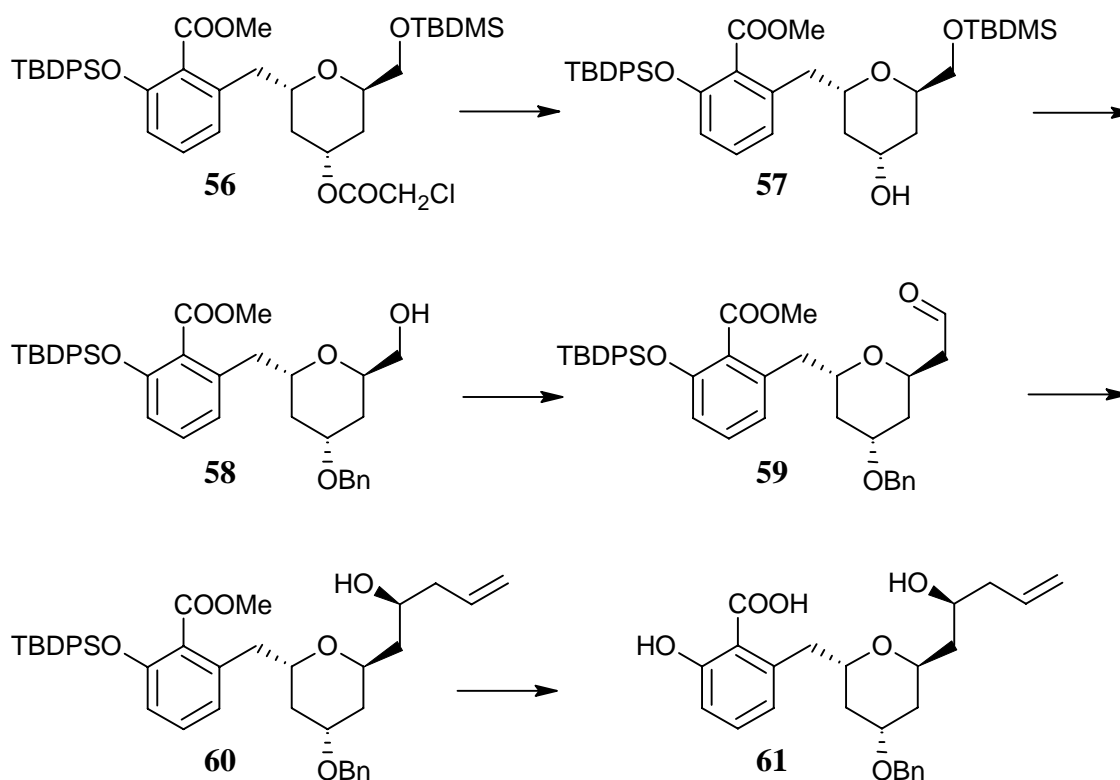


Abbildung 20: Weiterführung der Synthesesequenz nach Panek und Su

Bevor Panek und Su das Grundgerüst des Apicularen A weiter aufbauen konnten, mussten erst einige Schutzgruppen-Reaktionen durchgeführt werden. Der recht labile Chloressigsäureester in Substanz **56** musste durch eine stabilere Schutzgruppe ersetzt werden und wurde deshalb zum freien Alkohol **57** gespalten (Abbildung 20). Die freie Hydroxygruppe wurde als Benzylether geschützt und die TBDMS-Schutzgruppe entfernt. Mit dem so erhaltenen primären Alkohol **58** konnte nun die Kohlenstoff-Kette verlängert werden. Dazu wurde der Alkohol **58** zum Aldehyd oxidiert, der in einer Wittig-Reaktion mit Methoxymethylen-Triphenylphosphin^[45] zum Enolether umgesetzt wurde. Der Enolether wurde daraufhin zum Aldehyd **59** gespalten. Diese Sequenz ergab also die Homologisierung der Kette um ein Kohlenstoff-Atom. Durch eine Brown'sche Allylierung konnte Substanz **60** aus dem Aldehyd **59** erhalten werden. Um nun die Substanz für die Makrolactonisierung vorzubereiten, musste der aromatische Methylester **60** zur freien Säure verseift werden. Dies gelang durch die Einwirkung von wässrigem LiOH, wobei

jedoch auch die TBDPS-Gruppe abgespalten wurde und somit die Dihydroxysäure **61** erhalten wurde.

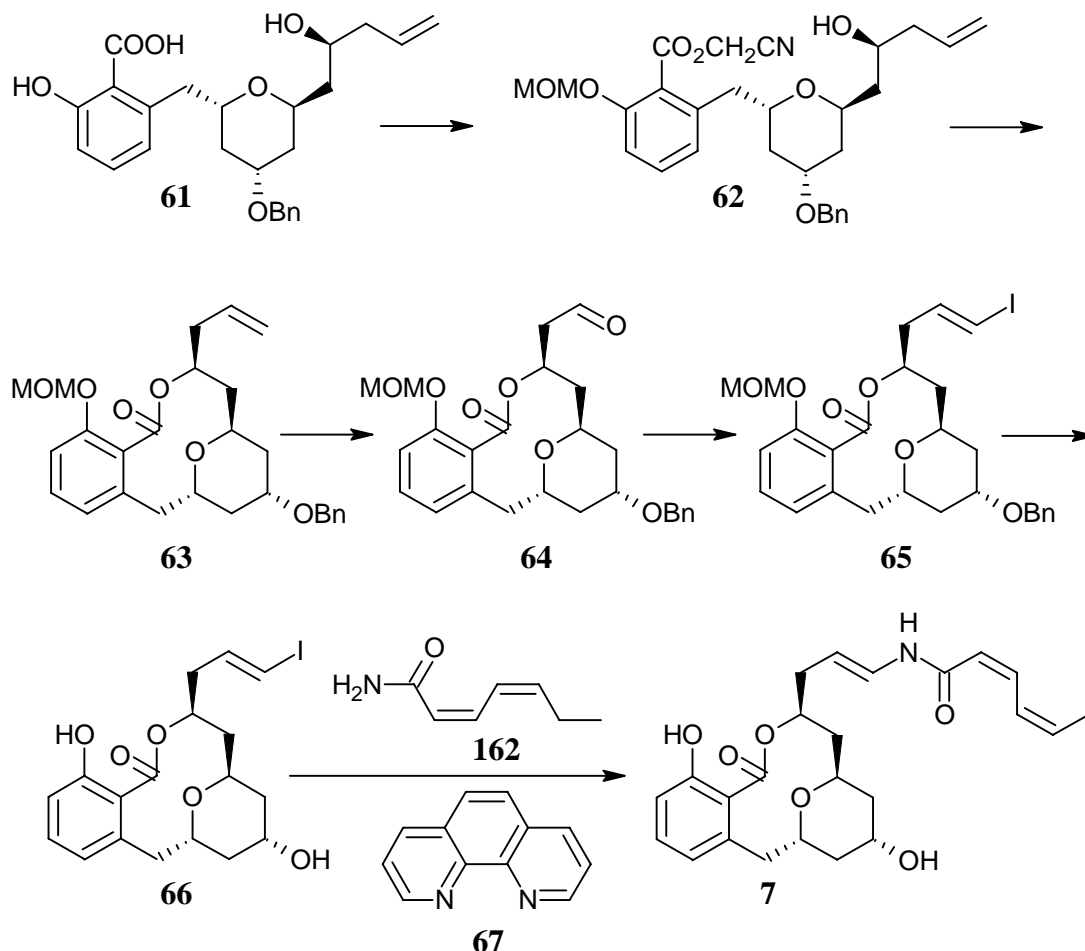


Abbildung 21: Abschluss der Totalsynthese von Apicularen A von Panek und Su.

Für die Makrolactonisierung entschieden sich Panek und Su für eine von Porco et al. entwickelte Methode, bei der die Carboxylfunktion als Cyanmethylester aktiviert wird, der dann durch eine baseninduzierte Umesterungsreaktion zum Lacton umgesetzt wird.^[46] Der entsprechende Cyanmethylester konnte aus der Dihydroxysäure **61** durch Umsetzung mit Chloracetonitril erhalten werden, wobei die beiden freien Hydroxyfunktionen erhalten blieben. Die phenolische OH-Gruppe wurde daraufhin selektiv als MOM-Ether geschützt.^[47] Aus der so erhaltenen aktivierten Hydroxysäure **62** wurde durch Einwirkung von NaH das Makrolacton **63** in 63% Ausbeute gewonnen (Abbildung 21). Die terminale Doppelbindung des Makrolactons **63** wurde durch eine oxidative Spaltung in den Aldehyd

64 umgewandelt. Durch Takai-Olefinierung wurde daraus das Vinyljodid **65** in einer Selektivität von $E:Z = 6:1$ gewonnen. Das komplett entschützte E -Vinyljodid **66** konnte durch Entschützung mit BCl_3 erhalten werden. Um die Totalsynthese abzuschliessen, blieb als letzter Schritt noch das Einfügen der Seitenkette in das bereits aufgebaute Grundgerüst. Dazu wurde von Panek und Su – ebenso wie auch schon von Nicolaou et al. – die Methode von J. A. Porco Jr. verwendet. Alle Versuche, das Vinyljodid **66** mit dem Seitenketten-Amid **162** in Gegenwart von CuTC und Rb_2CO_3 , jedoch in Abwesenheit eines Liganden zu verknüpfen scheiterten und resultierten lediglich in einer Zersetzung des Vinyljodids. Dies ist in Einklang mit den Erkenntnissen der Arbeitsgruppe um K. C. Nicolaou, der ebenfalls die Kupplung des Vinyljodids **66** und des Amids **162** in Gegenwart von CuTC und Rb_2CO_3 nicht gelang. Erst durch Zugabe des Diamin-Liganden *o*-Phenanthrolin (**67**) gelang Panek und Su die Kupplung des Vinyljodids **66** mit dem Seitenketten-Amid **162** in Gegenwart von CuTC und Rb_2CO_3 zum Apicularen A (**7**) in einer Ausbeute von 40%.

2.3 Bisherige formale Totalsynthesen und Synthesestudien

2.3.1 Synthesestudie von M. E. Maier und S. M. Kühnert

In der Arbeitsgruppe um M. E. Maier, in der auch diese Dissertation angefertigt wurde, wurde von dem ehemaligen Mitarbeiter S. M. Kühnert bereits eine Modellstudie durchgeführt, mit der die Realisierbarkeit der transannularen Pyranbildung untersucht werden sollte.^[14,48] In dieser Studie sollte untersucht werden, ob sich das Makrolacton **68** in einer transannularen Cyclisierung zum Pyran **69** umsetzen lässt (siehe Abbildung 22).

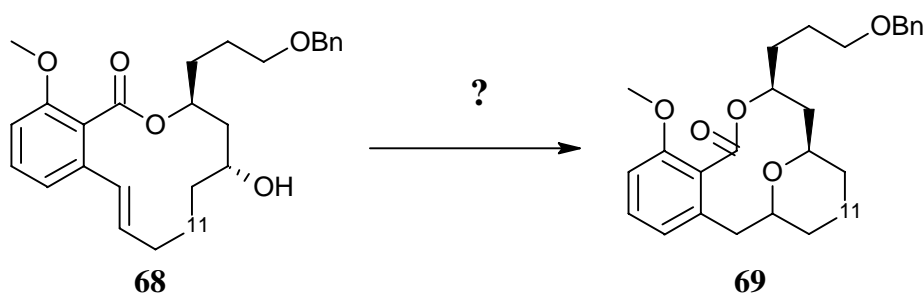


Abbildung 22: Aufgabenstellung der Synthesestudie von Maier und Kühnert.

Desweiteren sollte bei Gelingen der transannularen Cyclisierung die Stereochemie des entstandenen disubstituierten Pyrans untersucht werden, ob also vorwiegend das *trans*-Pyran oder das *cis*-Pyran entsteht. Dabei war das *trans*-Pyran die erwünschte Konfiguration, die der Konfiguration des Pyran-Ringes im Apicularen A (**7**) entspricht.

Wie aus Abbildung 22 ersichtlich ist, fehlt bei der Zielverbindung **69** die Hydroxyfunktion am C-11-Kohlenstoff-Atom, wie sie im Naturstoff enthalten ist. Durch das Weglassen dieser Hydroxyfunktion wurde die Synthese erheblich vereinfacht und verkürzt. Die Synthesestudie von Maier und Kühnert ist also als reine Modellstudie aufzufassen, eine Totalsynthese von Apicularen A ausgehend vom Pyran **69** wäre nicht möglich gewesen. Vielmehr war die Idee der Arbeitsgruppe um M. E. Maier, beim Gelingen dieser Modellstudie in einer separaten Synthesesequenz das Grundgerüst mit einer stereoselektiven Hydroxygruppe am C-11-Kohlenstoff-Atom aufzubauen. Aus dieser Sequenz könnte dann die Totalsynthese von Apicularen A (**7**) gelingen, wie sie in der hier vorliegenden Dissertation auch beschrieben ist. Die Synthese des Makrolactons **68**, mit dem die Versuche zur transannularen Pyran-Bildung durchgeführt wurden, wird im Folgenden vorgestellt.

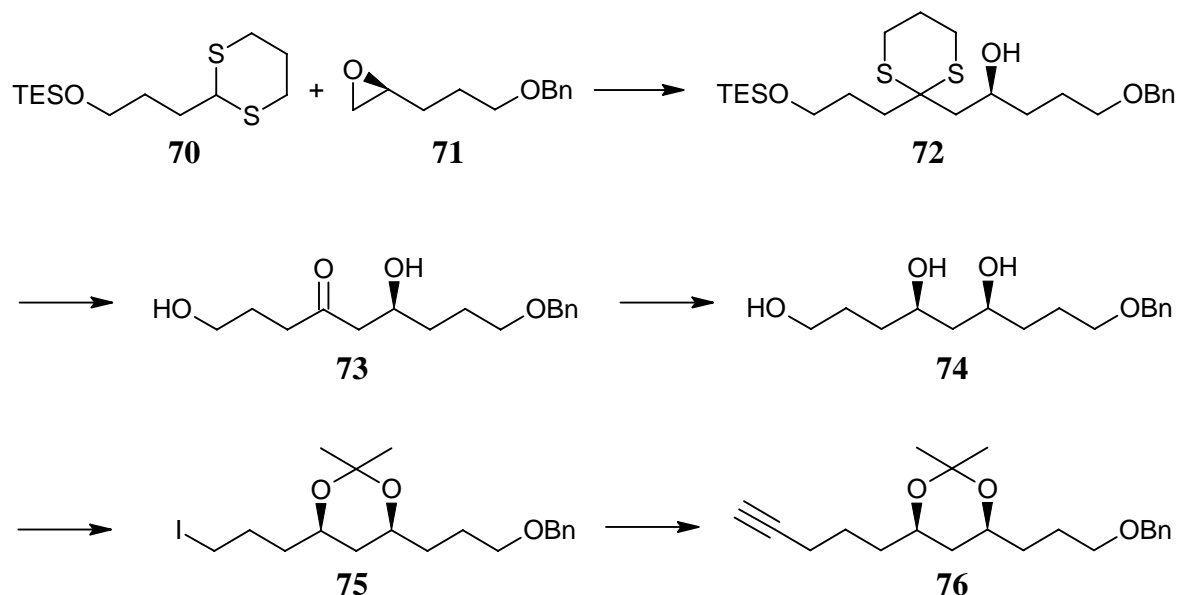


Abbildung 23: Synthese des Alkins **76** nach Maier und Kühnert.

Die Synthesesequenz begann mit dem Dithian **70**, das in zwei Stufen aus Dihydrofuran hergestellt wurde^[49], sowie mit dem Epoxid **71**, das über sechs Stufen aus L-Glutaminsäure hergestellt wurde. Alkylierung des Dithians **70** mit dem Epoxid **71** unter Verwendung von *t*-BuLi als Base ergab die Dithian-Verbindung **72** (Abbildung 23).^[50] Durch Hydrolyse des Dithians unter gleichzeitiger TES-Abspaltung wurde das Hydroxyketon **73** erhalten. Daraus konnte durch eine stereoselektive *syn*-Reduktion^[51] das Triol **74** gewonnen werden. Ausgehend vom Triol **74** wurde das Iodid **75** durch Schützen der Diol-Einheit als Acetal, Mesylierung der primären Hydroxygruppe^[52] und anschließende Iodierung^[53] erhalten. Die Einführung der terminalen Dreifachbindung erfolgte durch Umsetzung des Iodids **75** mit Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex. Dadurch konnte das Alkin **76** in 77% Ausbeute erhalten werden.

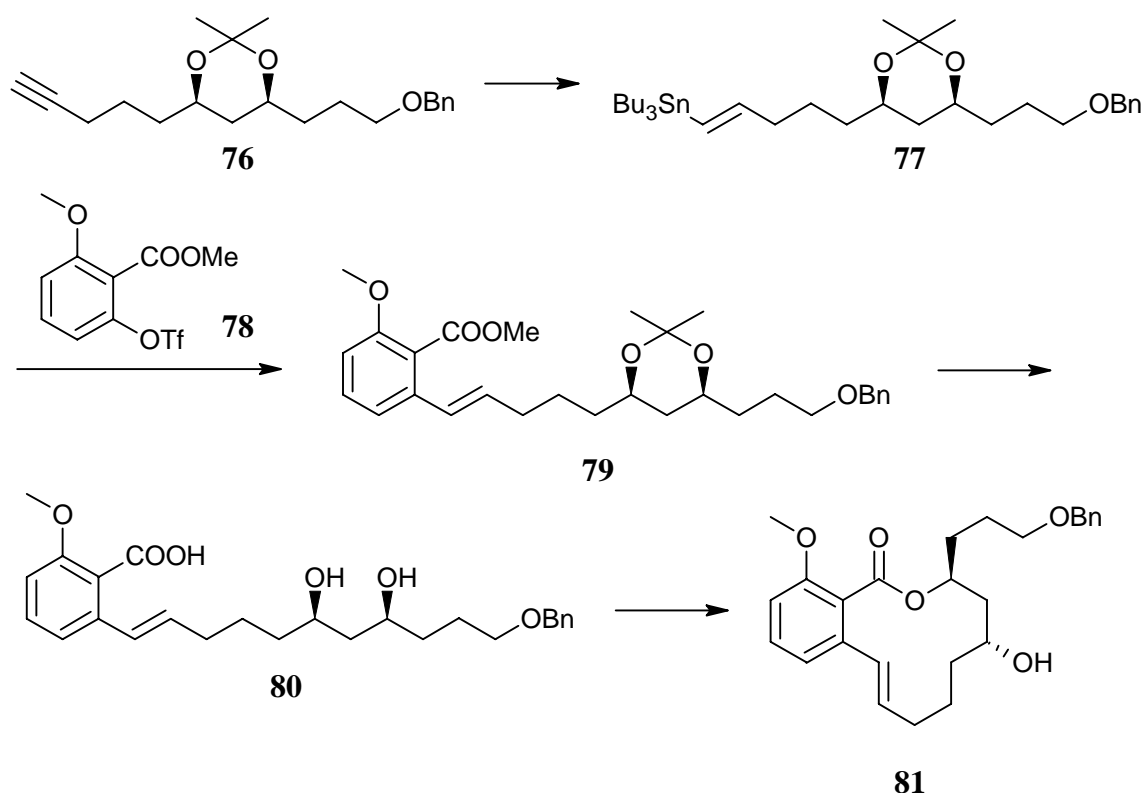


Abbildung 24: Synthese des Makrolactons **81** für die Modellstudie nach Maier und Kühnert.

Zur Weiterführung der Synthese musste nun das endständige Alkin **76** zum *E*-Stannan **77** umgesetzt werden. Maier und Kühnert entschieden sich dabei für eine radikalische

Hydrostannylierung mit AIBN und Tri-*n*-butylzinnhydrid, die das Stannan **77** in 91% chemischer Ausbeute ergab (Abbildung 24). Damit war der Weg frei für die Stille-Kupplung zwischen dem aromatischen Triflat **78** und dem Stannan **77**. Diese Kreuzkupplung ergab das Stryol **79** in einer guten Ausbeute von 85%. Durch Entschützung des Acetals und Verseifung des aromatischen Methylresters konnte die Dihydroxysäure **80** gewonnen werden. Die anschließende Makrolactonisierung nach der Methode von Yamaguchi^[54] ergab selektiv nur das 12-Ring-Lacton **81** in 50%iger Ausbeute, es konnte kein 10-Ring-Lacton isoliert werden.

Mit dem vorhandenen Makrolacton **81** konnten jetzt die Versuche zur transannularen Cyclisierung durchgeführt werden. Dazu wurde von Maier und Kühnert die Methode von Nicolaou et al.^[55] in Betracht gezogen, bei der N-Phenylselenophthalimid als elektrophiles Reagenz eingesetzt wird. Tatsächlich konnte unter diesen Bedingungen der Pyranring in 60% Ausbeute geschlossen werden. An dieser Stelle war die Frage, welche Konfiguration erhalten wurde. Dazu wurde ein NOESY-NMR-Spektrum aufgenommen. Mit Hilfe dieser Daten konnte die Entstehung des *trans*-Pyran **82** eindeutig bewiesen werden (Abbildung 25).

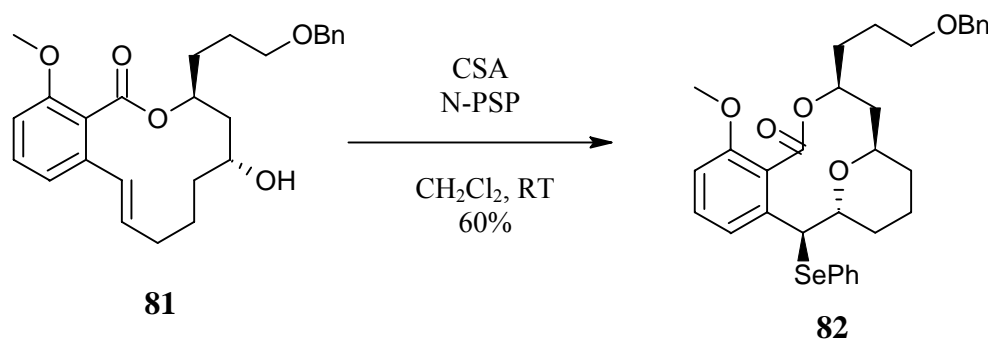


Abbildung 25: Bildung des *trans*-Pyrans **82** aus dem Makrolacton **81**.

Nachdem damit bewiesen war, dass die Bildung eines *trans*-Pyranrings mittels einer transannularen Cyclisierung möglich ist, war der wesentliche Teil der Modellstudie abgeschlossen. Um weitere Erkenntnisse zu erlangen, wurde dennoch mit der Synthese fortgeföhren.

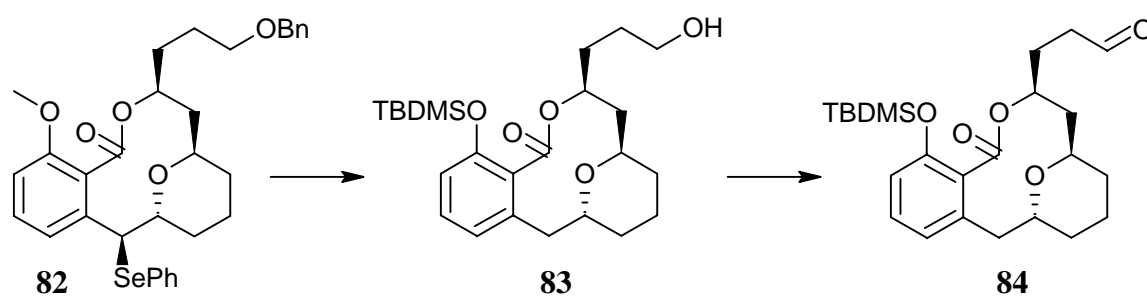


Abbildung 26: Fortsetzung der Modellstudie bis zum Aldehyd **84**.

Durch Abspaltung des Selens und verschiedene Schutzgruppen-Reaktionen konnte der primäre Alkohol **83** erhalten werden, der durch Dess-Martin-Oxidation^[56] zum Aldehyd **84** umgesetzt wurde (Abbildung 26). Als nächster Schritt wäre nun die Einführung der Seitenkette gekommen. Dazu wurde die Addition von Carbonsäurechloriden an Silylimine, die aus Aldehyden generiert wurden, an Dihydrozimtaldehyd als Modellsubstanz untersucht. Nach anfänglichen Schwierigkeiten wurden diese Untersuchungen jedoch nicht weiter verfolgt.

Durch diese erfolgreich durchgeführte Modellstudie wurde gezeigt, dass es möglich ist, einen Pyranring durch eine transannulare Cyclisierung innerhalb eines makrocyclischen Ringes aufzubauen. Ferner hat der so entstandene zweifach substituierte Pyranring die *trans*-Konfiguration, die für eine Totalsynthese von Apicularen A (**7**) erforderlich ist. Geht man nun davon aus, dass eine geschützte OH-Funktion am C-11-Kohlenstoff-Atom den Reaktionsverlauf nicht grundsätzlich verändert, so sollte mit dieser Strategie eine Totalsynthese von Apicularen A möglich sein. Ermutigt durch die positiven Ergebnisse dieser Modellstudie entschloss sich die Arbeitsgruppe um M. E. Maier, die Totalsynthese von Apicularen A durch eine transannulare Pyranbildung zu versuchen. Die Ergebnisse dieses Projektes werden in der vorliegenden Dissertation vorgestellt.

2.3.2 Formale Totalsynthese von Rychnovsky et al.

Im Jahr 2003 wurde von der Arbeitsgruppe um S. D. Rychnovsky eine formale Totalsynthese veröffentlicht.^[57] Die Arbeitsgruppe synthetisierte den Makrozyklus **85** ohne die Seitenkette, aus dem De Brabander et al.^[17] in 9 Stufen Apicularen A (**7**) synthetisieren

konnte. Die retrosynthetischen Schnitte der Synthese von Rychnovsky et al. sind in Abbildung 27 dargestellt.

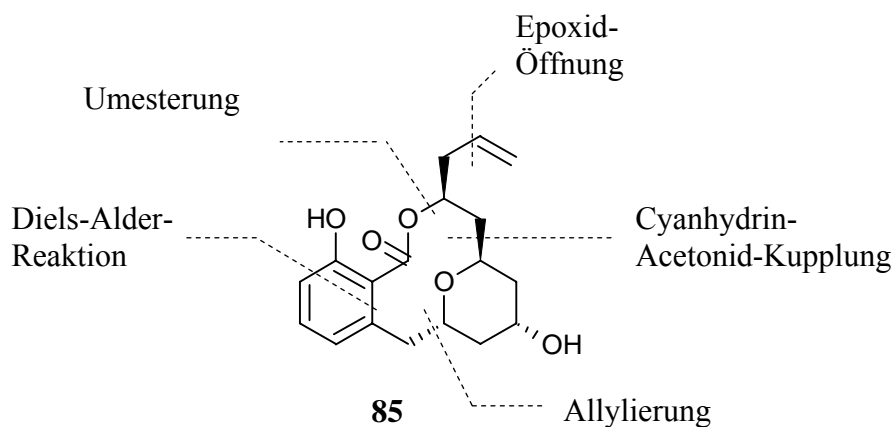


Abbildung 27: Retrosynthetische Schnitte der formalen Totalsynthese nach Rychnovsky et al.

Die Stereozentren wurden durch eine Noyori-Reduktion^[58], durch Verwendung von (S)-Epichlorhydrin, durch eine diastereoselektive Cyanhydrin-Acetonid-Kupplung^[59] und eine diastereoselektive Allylierung in das Molekül eingefügt. Der Pyran-Ring bildete sich durch Ring-Ketten-Tautomerie aus einem Hydroxyaldehyd.

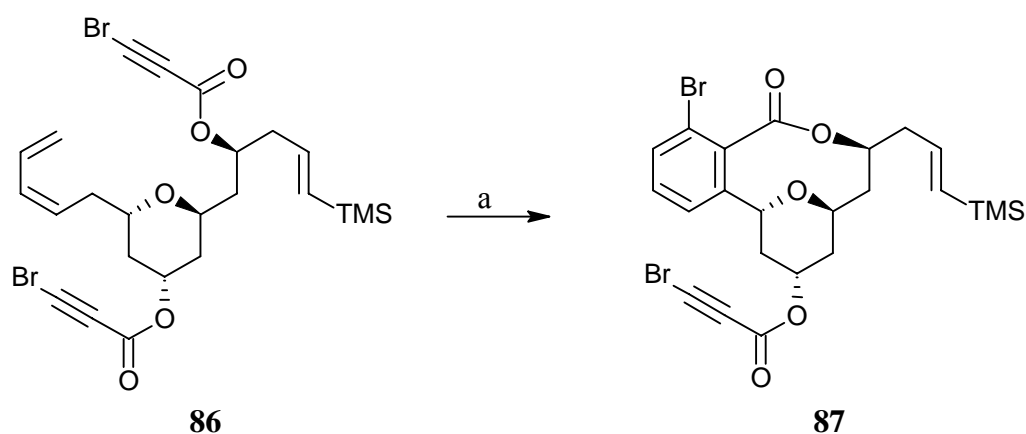


Abbildung 28: Diels-Alder-Schlüsselschritt der Synthese nach Rychnovsky et al. (a) DDQ, Toluol, 90 °C, 8 h, 78%.

Die Synthese von Rychnovsky ist die einzige aller bisher publizierten Synthesen, die den Lacton-Ring nicht durch eine Makrolactonisierung schliesst. Stattdessen wurde eine Diels-Alder-Reaktion durchgeführt, bei der unter oxidativen Bedingungen der Aromat und der Makrozyklus gleichzeitig aufgebaut wurden (Abbildung 28). Dabei liegt eine Konkurrenz-Situation vor, da die Diels-Alder-Reaktion mit beiden im Edukt **86** vorhandenen Dreifachbindungen ablaufen könnte. Es wurde aber selektiv nur der grössere Ring **87** erhalten, der dann weiter zu Verbindung **85** umgesetzt wurde.

2.3.3 Formale Totalsynthese nach Rizzacasa et al.

Von der australischen Arbeitsgruppe um M. A. Rizzacasa wurde im Jahr 2004 eine formale Totalsynthese publiziert^[60], in der der Diol-Makrozyklus **85** aus der Totalsynthese von De Brabander^[17] hergestellt wird. Die dabei angewandten synthetischen Schnitte sind in Abbildung 29 dargestellt.

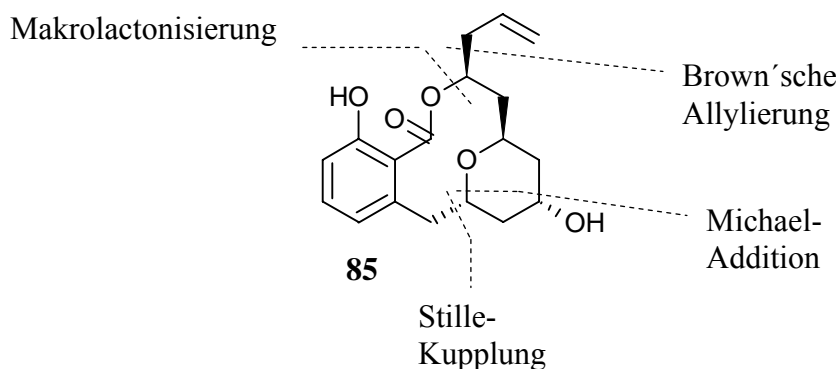


Abbildung 29: Retrosynthetische Schnitte der formalen Totalsynthese nach Rizzacasa et al.

In der formalen Totalsynthese von Rizzacasa et al. wurde zuerst der Makrolacton-Ring geschlossen, erst dann wurde der *trans*-Pyranring intramolekular geschlossen. Die durch Carbonylreaktionen aufgebaute Triol-Einheit wurde durch eine Stille-Kupplung an den Aromaten gekuppelt. Dann wurde der 12-Ring durch eine NaH-induzierte Makrolactonisierung^[16] geschlossen.

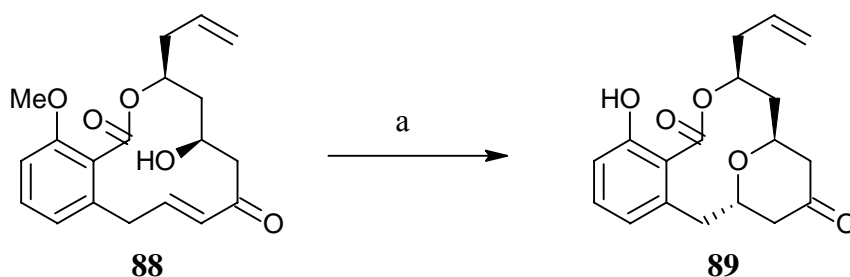


Abbildung 30: Bildung des *trans*-Pyrans nach Rizzacasa et al. (a) Amberlyst-15, CDCl_3 , Reflux, 18 h, 90%.

Nach Bildung des Makrozyklus **88** wurde der Pyranring durch eine transannulare Michael-Reaktion aufgebaut (Abbildung 30). Die Selektivität der Pyranbildung betrug dabei > 10:1 zugunsten des gewünschten *trans*-Pyrans **89**. Durch unselektive Reduktion der Keto-Gruppe, Mitsunobu-Inversion des unerwünschten Epimers und Spaltung des phenolischen Methylethers gelangte die Arbeitsgruppe um Rizzacasa zum Diol **85** und konnte so die formale Totalsynthese abschliessen.

2.3.4 Synthesestudie von Taylor et al.

Im Jahr 2001 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um R. J. K. Taylor eine Synthesestudie^[61], die einer formalen Totalsynthese von (+)-Apicularen A entspricht, also dem Enantiomer des natürlich vorkommenden (-)-Apicularen A (**7**). Taylor geht dabei von D-Glucal **90** aus, der Pyran-Ring wird also nicht erst im Lauf der Synthese aufgebaut, sondern ist bereits in der Ausgangssubstanz enthalten. Das Zielmolekül der Synthesestudie ist der Makrozyklus **91**, dessen Enantiomer von De Brabander et al. für die Totalsynthese des Naturstoffes (-)-Apicularen A (**7**) verwendet wurde. Die von Taylor et al. angewandten synthetischen Schnitte sind in Abbildung 31 dargestellt.

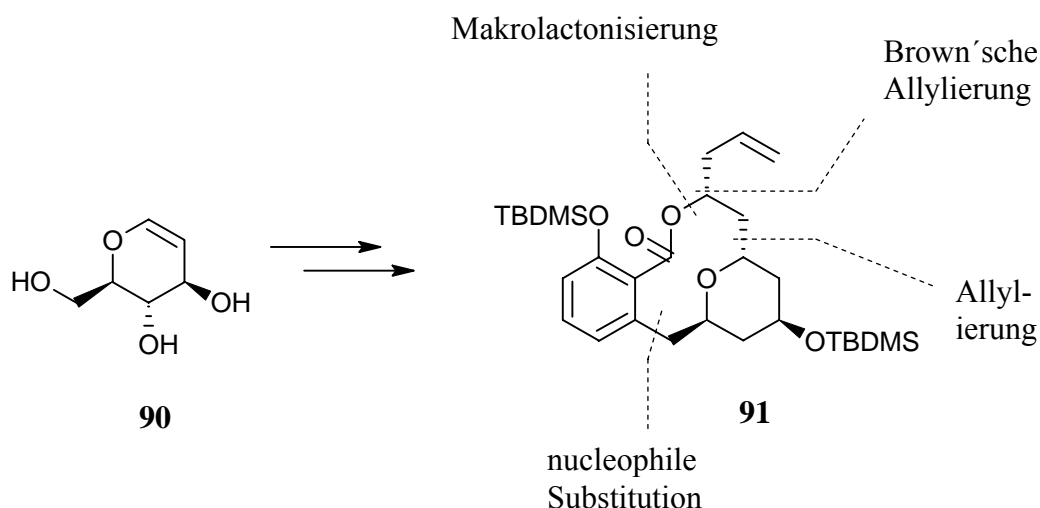


Abbildung 31: Synthesestudie nach Taylor et al. ausgehend von D-Glucal **90**.

2.4 Schlüsselreaktionen und deren Mechanismen

2.4.1 Hydrolytische kinetische Racematspaltung nach Jacobsen

Ein effektiver Zugang zu enantiomerenreinen terminalen Epoxiden und 1,2-Diolen ist durch die hydrolytische kinetische Racematspaltung nach Jacobsen möglich.^[62] Bei dieser Methode werden racemische Epoxide aus Ausgangsstoffe verwendet, die z. B. aus den entsprechenden Alkenen sehr leicht zugänglich sind. Dann wird unter Verwendung eines chiralen Katalysators und Zugabe von 0.55 eq. Wasser nur ein Enantiomer des Epoxids vollständig zum entsprechenden Diol hydrolisiert. Das andere Enantiomer des Epoxids reagiert nicht und bleibt deshalb völlig unverändert im Reaktionsgemisch erhalten. Nach Aufarbeitung kann das enantiomerenreine Epoxid durch den grossen Polaritätsunterschied sehr leicht von dem gebildeten 1,2-Diol abgetrennt werden. Die Methode kann auch zur Gewinnung von enantiomerenreinen 1,2-Diolen angewandt werden, in diesem Fall werden nur 0.45 eq. Wasser zugegeben, um eine hohe Enantiomerenreinheit des Diols zu gewährleisten. Als Katalysator hat sich der chirale Kobalt(III)-Komplex **92** etabliert. Der zur Herstellung des Katalysators benötigte Bis-Salicyliden-cyclohexandiamin-Ligand ist kommerziell erhältlich, kann jedoch auch problemlos selbst synthetisiert werden.^[63]

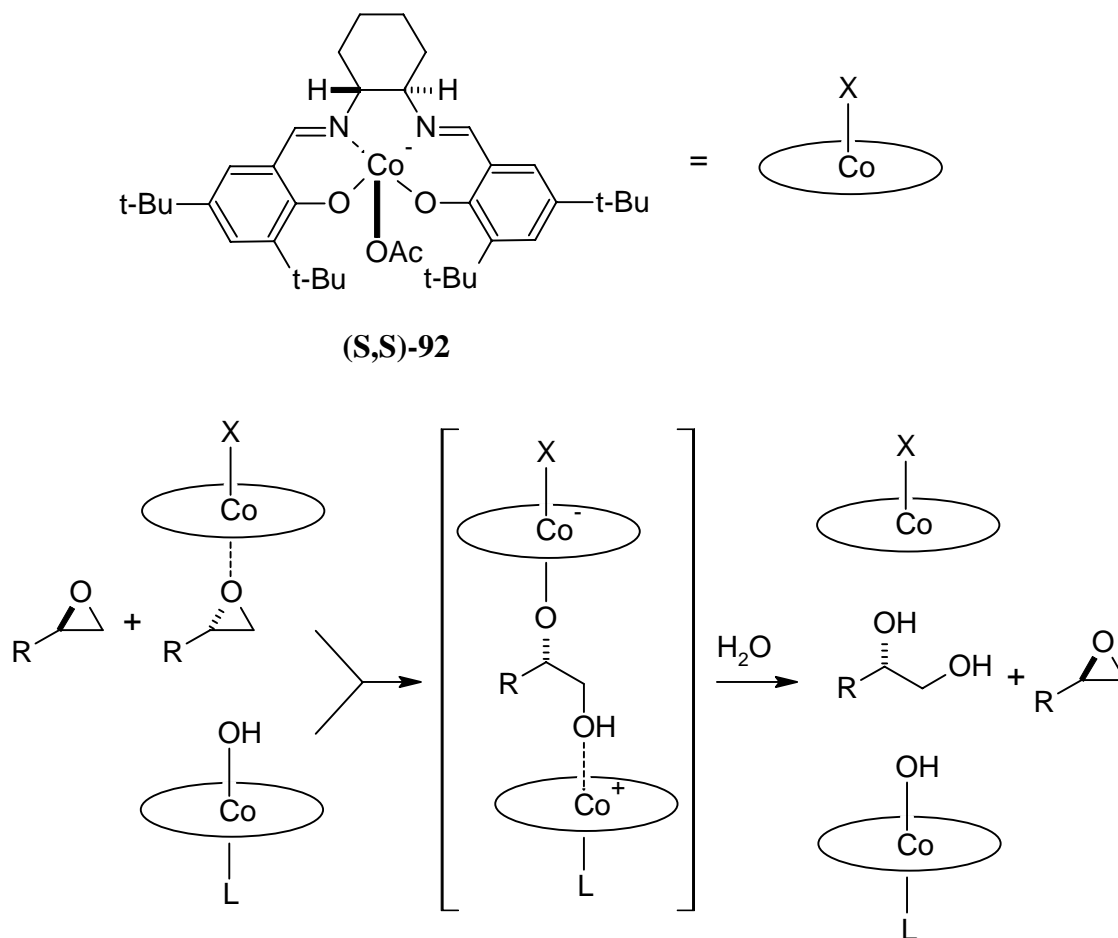


Abbildung 32: Die hydrolytische kinetische Racematspaltung nach Jacobsen et al.

Neueren Untersuchungen zufolge wird das Epoxid dabei von einem Katalysator-Molekül komplexiert, während ein zweites Molekül als OH-Lieferant fungiert (Abbildung 32).^[64] Aus leicht zugänglichen, racemischen Ausgangsstoffen können so wichtige Bausteine für die asymmetrische Synthese gewonnen werden, die auf alternativem Weg oft nur schwer darstellbar sind. Die Vorteile dieser Methode sind die breite Anwendbarkeit auf fast alle terminalen Epoxiden und die meist sehr hohen ee-Werte, die dabei erreicht werden.

2.4.2 Die Smith-Tietze-Kupplung

Als Smith-Tietze-Kupplung wird eine Mehrkomponenten-Kupplung aus zwei Elektrophilen und einem silylierten Dithian bezeichnet. Eine solche Kupplung wurde

anfänglich sowohl von A. Kirschning^[65] wie auch von L. F. Tietze^[66] beschrieben. Später wurde die Methode von A. B. Smith, III untersucht und verbessert^[50,67,68], so dass es möglich wurde, die Kupplung mit zwei verschiedenen Elektrophilen auszuführen, ohne dass dabei Produktgemische erhalten werden. Als Dithian-Komponente wird heute standardmässig das TBDMS-Dithian **93** verwendet. Ein schematischer Verlauf einer Smith-Tietze-Kupplung mit zwei unterschiedlichen Epoxiden als Elektrophile ist in Abbildung 33 dargestellt.

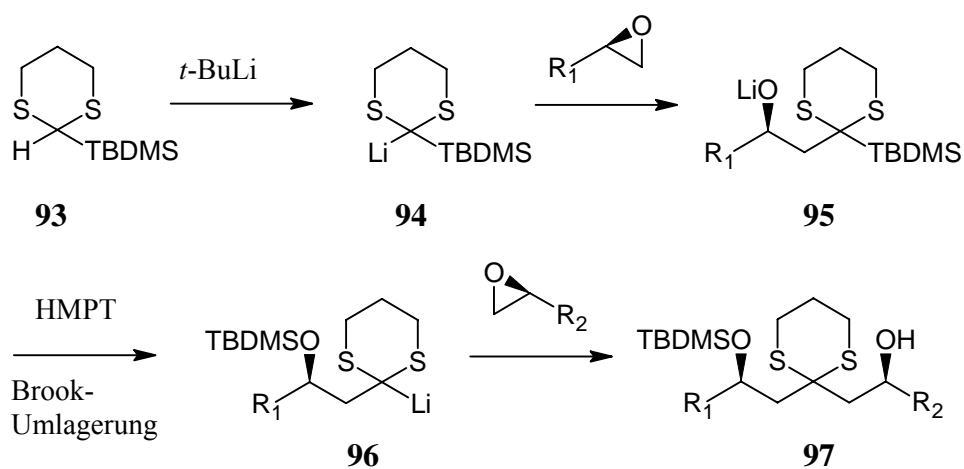


Abbildung 33: Schematischer Verlauf einer Smith-Tietze-Kupplung.

Das TBDMS-Dithian **93** wird durch $t\text{-BuLi}$ deprotoniert. Nachdem so die lithiierte Dithian-Verbindung **94** generiert wurde, wird das erste Epoxid R_1 zugegeben, das sich an das Dithian zum Lithium-Alkoholat **95** anlagert. Zu diesem Zeitpunkt kann sich kein weiteres Epoxid R_1 an das Dithian **95** addieren, da die 2-Position des Dithian-Rings durch die TBDMS-Gruppe blockiert ist. Erst nachdem alles in der Reaktionslösung vorhandene Epoxid R_1 vollständig zu Verbindung **95** abreagiert ist, wird durch Zugabe von HMPT eine Brook-Umlagerung^[69] induziert, durch die die TBDMS-Gruppe zum Sauerstoff wandert und die negative Ladung an der 2-Position des Dithians **96** generiert wird. Wird jetzt ein zweites Epoxid R_2 zugegeben, wird es sich an das Dithian addieren und man erhält das unsymmetrisch disubstituierte Dithian **97**. In der Praxis wird das zweite Epoxid R_2 zusammen mit dem HMPT zur Reaktionslösung zugegeben. Durch die kontrolliert eingeleitete Brook-Umlagerung ist so die gesteuerte Addition von zwei Elektrophilen an

ein Dithian möglich, ohne dass Mischungen verschiedener Produkte erhalten werden. Wenn chirale Epoxide als Elektrophile eingesetzt werden, ist damit das stereospezifische Einbringen von Hydroxyfunktionen in das Zielmolekül möglich. Durch Hydrolyse des Dithians zum Keton und darauffolgende stereoselektive Reduktion des Ketons zum Alkohol können so stereoselektiv 1,3,5-Triole erhalten werden.

2.4.3 Die Stille-Kupplung

Die Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion ist eine sehr wichtige Reaktion in der organischen Chemie geworden.^[70]

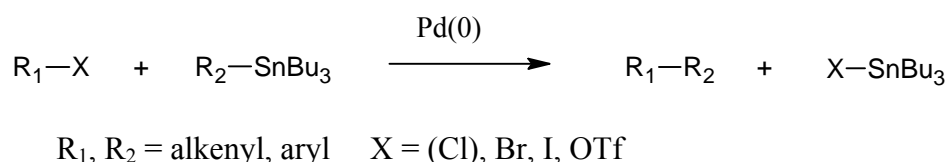


Abbildung 34: Die Stille-Kupplung: Umsetzung von zinnorganischen Verbindungen mit organischen Elektrophilen.

Ein essentielles Beispiel dazu ist die palladiumkatalysierte Kupplung^[71] von zinnorganischen Verbindungen mit organischen Elektrophilen (Arylhalogenide, Alkenylhalogenide bzw. die entsprechenden Triflate).^[72] Diese heute weit verbreitete C-C-Verknüpfungsreaktion wird als Stille-Kupplung bezeichnet (Abbildung 34).

Die Bedeutung dieser Reaktion liegt nicht zuletzt darin, dass die umzusetzenden Verbindungen eine Vielzahl an funktionellen Gruppen enthalten dürfen. Ein weiterer Vorteil ist die leichte Zugänglichkeit von Stannanen^[73], die ihrerseits wenig luft- oder feuchtigkeitsempfindlich sind.

Der mechanistische Ablauf der Reaktion ist noch nicht vollständig geklärt. Bekannte Schritte sind in Abbildung 35 dargestellt. Zuerst erfolgt eine oxidative Addition der Halogen- bzw. Triflat-Verbindung an die Palladium-Verbindung **1**. Zuletzt wird das

Produkt durch eine reduktive Eliminierung aus **5** erhalten. Diese beiden Prozesse finden recht schnell statt. Als geschwindigkeitsbestimmender Schritt bleibt nur die Transmetallierung übrig. Dabei haben Untersuchungen der Reaktion eine Abhängigkeit 1. Ordnung von der Stannan-Konzentration ergeben. Weiter wurde durch Versuche mit verschiedenen Liganden festgestellt, dass ein Schlüsselschritt bei der Transmetallierung die Ablösung eines Liganden L ist, die relativ langsam abläuft.

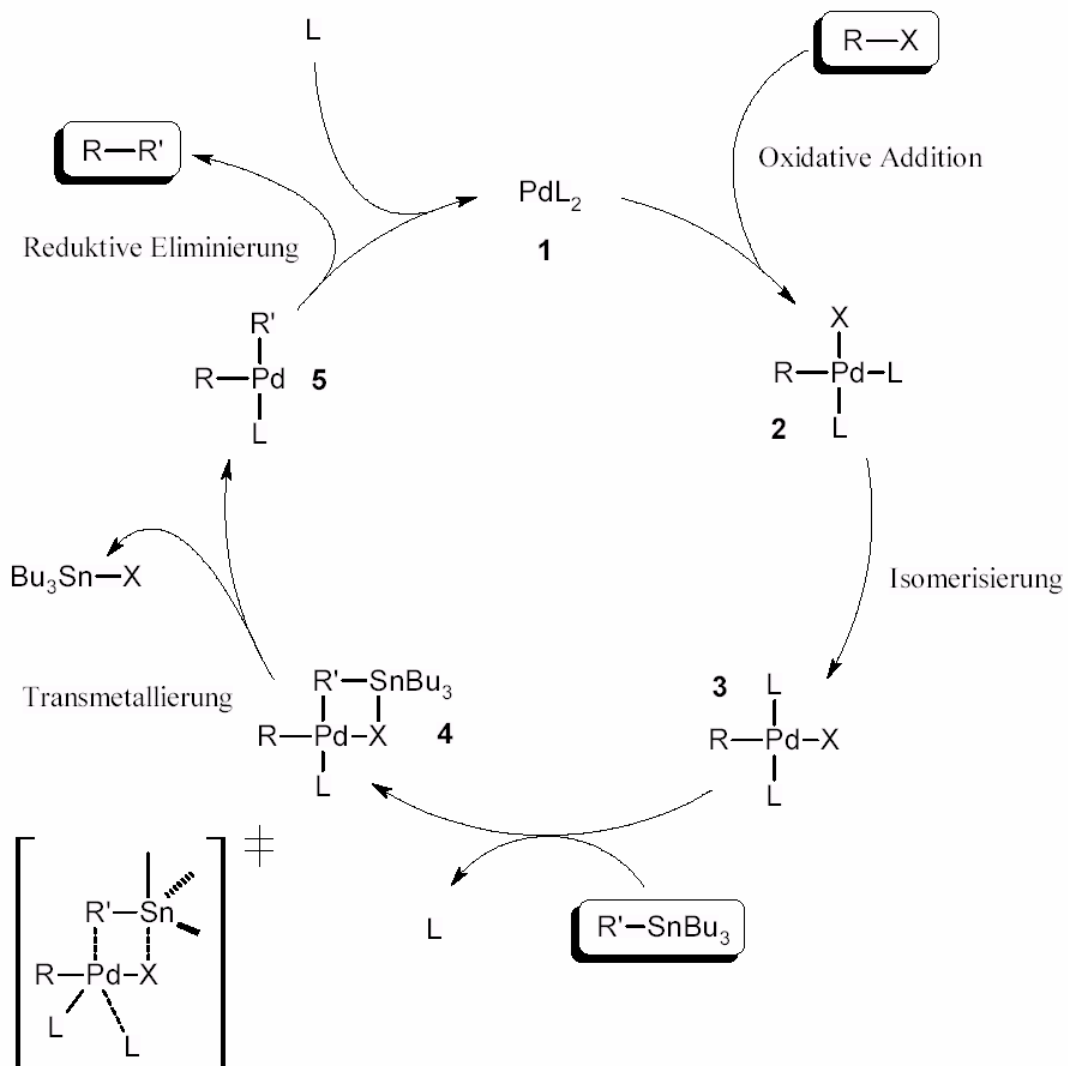


Abbildung 35: Zyklus der Stille-Kupplung mit Übergangszustand der Transmetallierung.

Ein wichtiger Faktor bei der Stille-Kupplung ist die Wahl des Lösungsmittels. Dabei hat sich gezeigt, dass protische Lösungsmittel den Reaktionsverlauf verlangsamen.

Andererseits müssen polare Lösungsmittel verwendet werden, um die vielen auftretenden Ionen zu solvatisieren und Anlagerungs- bzw. Abspaltprozesse zu ermöglichen. In Frage kommen z. B. THF, DMF oder Dioxan. Ein weiteres beliebtes Lösungsmittel ist N-Methyl-2-Pyrrolidon (NMP), das äusserst polar ist und so eine noch bessere Lösung der Komponenten gewährleistet. Ein weiterer Aspekt ist hier auch eine mögliche Koordination des Lösungsmittels an das Palladium.

Zum Abschluss muss noch ein Wort zur Umsetzung von Triflaten gesagt werden. Hier ist die Zugabe von LiCl dringend erforderlich. Dabei wird die Transmetallierung erst durch den Austausch von Triflat-Anionen am Palladium-Komplex durch Chlorid-Ionen ermöglicht (Abbildung 36). Ohne Zugabe von - üblicherweise 3 Äquivalenten - Lithiumchlorid findet keine Reaktion statt.

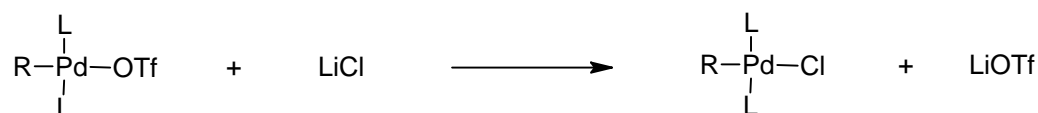


Abbildung 36: Zwingend notwendiger Austausch von Triflat gegen Chlorid.

Für eine erschöpfende Menge an Beispielreaktionen unter Einsatz diverser Katalysatoren und verschiedensten Bedingungen ist die Studie der angegebenen Literaturstellen zu empfehlen. Besonders ist auf J. K. Stille selbst zu verweisen^[74,75,76] als auch auf die Arbeiten von Farina et al.^[77,78] und die dort angegebenen Literaturstellen. Ein interessanter Artikel, der einen Einblick in die Entwicklung neuer Kreuzkupplungsmethoden gibt, wurde im Jahr 2004 von Fu et al. veröffentlicht.^[79]

2.4.4 Die Makrolactonisierung

Lactone finden sich in sehr vielen biologisch aktiven Naturstoffen. Bei deren Synthese im Labor spielt die Makrolactonisierung der entsprechenden seco-Säuren eine wichtige Rolle. Obwohl es sich bei einer Lactonisierung lediglich um eine intramolekulare Veresterung

handelt, war es noch vor 30 Jahren sehr schwierig, eine Makrolactonisierung zu höhergliedrigen Ringen (> 6) durchzuführen. Das Hauptproblem liegt darin, eine intramolekulare Reaktion zu erhalten und gleichzeitig eine Polymerbildung zu verhindern. Deshalb werden die Reaktionen meist in sehr hoher Verdünnung durchgeführt. Dadurch kommt es oft zu langen Reaktionszeiten. Im Besonderen für die schwer zu bildenden 8-13 gliedrigen Ringe ist es hier schwierig, hohe Ausbeuten an monomerem Lacton zu erzielen, statt dessen wird oft das thermodynamisch günstigere Dimer erhalten. Ausserdem sind meist drastische Bedingungen notwendig, um eine direkte säure- oder basenkatalysierte Makrolactonisierung zu erreichen.

Aus diesem Grund wurden von verschiedenen Wissenschaftlern nützliche Reagenzien entwickelt, welche die Makrolactonisierung über aktivierte Zwischenprodukte erleichtern. Die Methode von Yamaguchi et al. und die Methode von Trost et al. werden im Folgenden näher erläutert.

2.4.4.1 Die Methode nach Yamaguchi et al.

Bei der Yamaguchi-Methode^[80] wird aus der Carbonsäure ein gemischtes Anhydrid gebildet, welches dann intramolekular mit einer Alkoholfunktion zu einem Ester und einer freien Säure reagiert. Dabei gibt es zwei Möglichkeiten, welche Säure entsteht. Yamaguchi hat mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (**98**) ein Reagenz gefunden, das nach Bildung des gemischten Anhydrids **99** eine gute Abgangsgruppe darstellt und gleichzeitig sterisch gehindert ist. Dadurch wird das gemischte Anhydrid selektiv zu Trichlorbenzoesäure und dem gewünschten Makrolacton **100** gespalten (Abbildung 37).

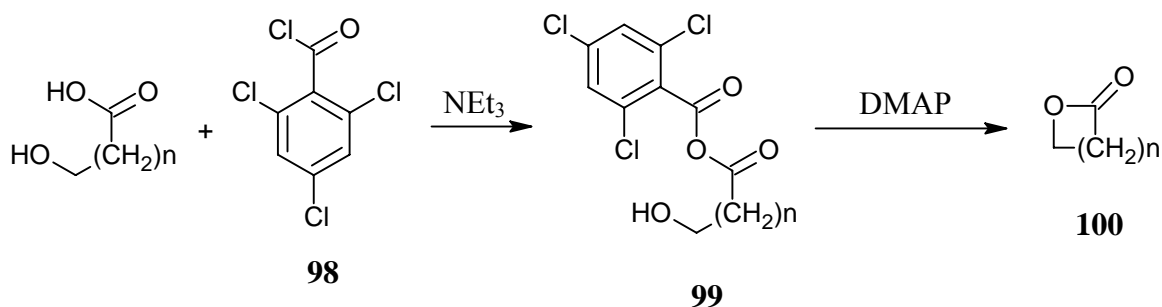


Abbildung 37: Yamaguchi-Lactonisierung mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (**98**).

Leider kann aber auch hier eine Dimerisierung oder gar Polymerisierung nicht direkt verhindert werden. Dies kann jedoch durch Arbeiten in hoher Verdünnung so weit wie möglich unterdrückt werden. Durch die hohe Reaktivität des Anhydrids und durch Basen-Zusatz (z. B. DMAP) kann auch bei hoher Verdünnung mit dennoch akzeptablen Reaktionszeiten gearbeitet werden.

Eine Weiterentwicklung der Yamaguchi-Methode wurde im Jahr 2004 von I. Shiina veröffentlicht.^[81] Dabei wird das gemischte Anhydrid durch Umsetzung der freien Carbonsäure mit 2-Methyl-6-Nitrobenzoesäureanhydrid erhalten. Diese Variante läuft unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur ab und liefert für die in der Publikation beschriebenen Lactonisierungen bessere Ausbeuten.

2.4.4.2 Die Methode nach Trost et al.

Die Makrolactonisierungs-Methode nach Trost et al.^[82] läuft unter Verwendung von katalytischen Mengen Camphersulfonsäure ab und ist somit insbesondere für basenempfindliche Substanzen geeignet, deren Lactonisierung mit anderen gängigen Methoden oft problematisch ist. Die im Jahr 2002 veröffentlichte Methode geht von einer Aktivierung der freien Carbonsäure als Ethoxyvinylester aus.

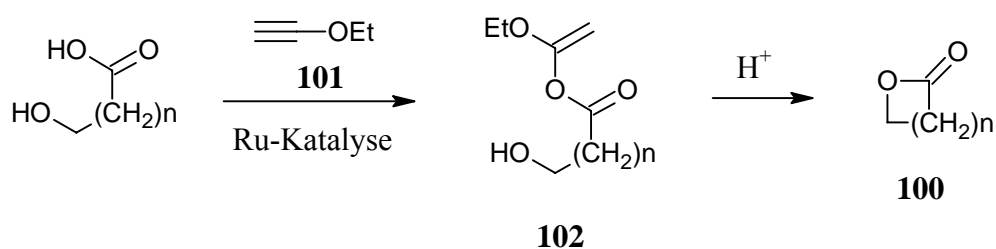


Abbildung 38: Schematische Darstellung der Trost-Makrolactonisierung.

Die Carbonsäure-Funktion der Hydroxycarbonsäure wird als Ethoxyvinylester **102** aktiviert, der durch Umsetzung mit Ethoxyacetylen **101** unter Ruthenium-Katalyse^[83] erhalten wird (Abbildung 38). Durch katalytische Mengen an Camphersulfonsäure wird der

Ethoxyvinylester dann zum gewünschten Makrolacton **100** cyclisiert. Der Mechanismus läuft über eine Protonierung der endständigen Doppelbindung des Ethoxyvinylesters, durch die Ethylacetat freigesetzt wird. Das so generierte Acylium-Ion reagiert intramolekular mit der freien Hydroxygruppe zum Makrolacton, wobei aus der Hydroxyfunktion wieder ein Proton freigesetzt wird. Diese Methode wurde von Trost et al. erfolgreich zur Lactonisierung von sehr empfindlichen Substraten in guten Ausbeuten eingesetzt.

2.4.4.3 Weitere Methoden zur Makrolactonisierung von seco-Säuren

Neben den beiden vorgestellten Methoden gibt es noch eine Reihe weiterer Methoden, die zur Synthese von Makrolacton-Ringen verwendet werden können. Genannt seien die Methode von Corey und Nicolaou^[84], die Methode nach Mukaiyama et al.^[85] und die Keck-Lactonisierung.^[86] Eine weitere Möglichkeit ist die Mitsunobu-Reaktion^[87], die unter einer Inversion der Stereochemie abläuft, wenn sie auf chirale, sekundäre Alkohole angewendet wird.

2.4.5 Synthese von Enamiden

Da in einer ganzen Reihe von biologisch aktiven Naturstoffen eine Enamid-Funktion vorkommt, haben sich bislang einige Arbeitskreise mit der Synthese von Enamiden befasst. Aufgrund dessen sind verschiedene Möglichkeiten zur Enamid-Synthese in der Literatur beschrieben worden. Die wichtigsten und am häufigsten angewandten Strategien werden nachfolgend näher erläutert.

2.4.5.1 Enamid-Bildung aus Isocyanaten

Eine Möglichkeit zur Synthese von Enamiden läuft über Isocyanate als reaktive Zwischenstufen ab. Die Synthese beginnt mit einer Alkensäure **103**, aus der durch Umsetzung mit Natriumazid die Verbindung **104** erhalten wird (Abbildung 39). Das

anschliessende Erhitzen des Säureazids induziert die Curtius-Umlagerung und liefert das Isocyanat **105**.

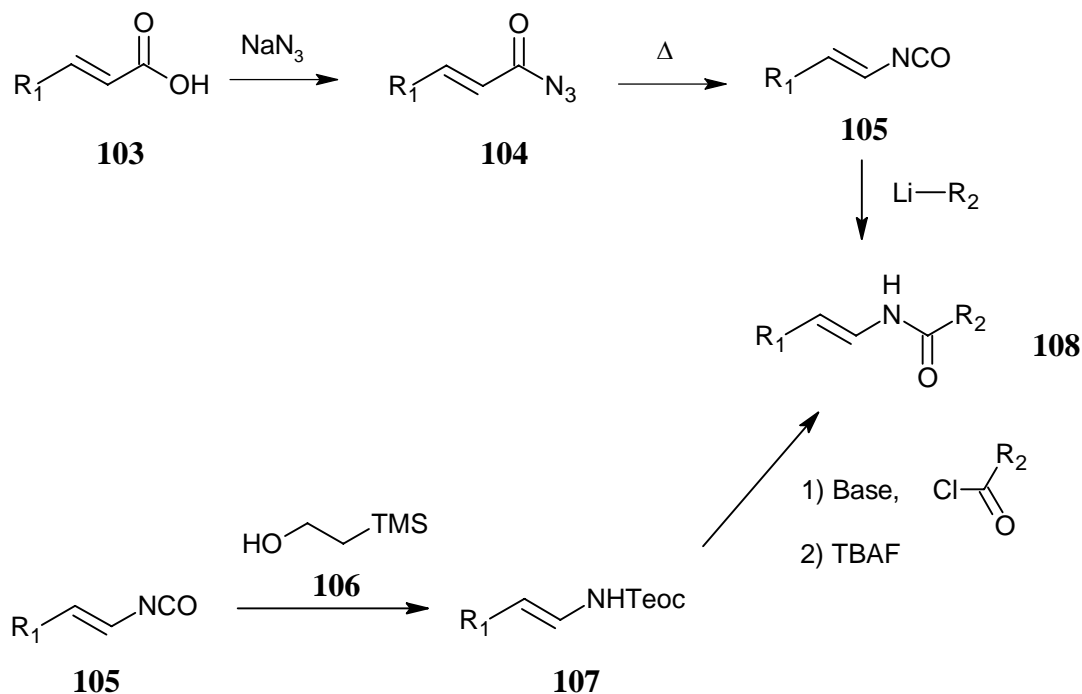


Abbildung 39: Zwei Möglichkeiten der Enamid-Synthese aus Isocyanaten.

Ausgehend von Isocyanat **105** gibt es zwei verschiedene Wege zum Enamid. Bei der einen, von De Brabander et al.^[88] und Snider et al.^[33] bei der Synthese von Salicylihalamid A (**5**) angewandten Methode, wird eine lithiumorganische Verbindung an das Isocyanat addiert und so das gewünschte Enamid **108** erhalten.

Eine Variante der obigen Methode, die weitaus bessere Ausbeuten liefert, wurde von Smith et al.^[89] ebenfalls zur Totalsynthese von Salicylihalamid A eingesetzt. Die Methode geht wieder vom Isocyanat **105** aus, das mit Trimethylsilylethanol (**106**) umgesetzt wird, wodurch zunächst das NH-acide Urethan **107** erhalten wird. Darauf folgend kann das so erhaltene Urethan **107** unter basischen Bedingungen durch ein Carbonsäurechlorid acyliert werden. Anschliessend wird der Teoc-Rest mit Tetrabutylammoniumfluorid wieder abgespalten und so das *E*-Enamid **108** erhalten.

2.4.5.2 Kupferkatalysierte Kreuzkupplung von Amidien und Vinyliodiden

Eine weitere Möglichkeit zur Enamid-Synthese geht den Weg über eine direkte Verknüpfung einer Doppelbindung in Form eines Vinyliodids mit einem Amid. Die von Porco et al. entwickelten Reaktionsbedingungen nutzen Kupfer(I)-thiophencarboxylat als Katalysator und Cäsiumcarbonat als Base in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur (Abbildung 40).^[36]

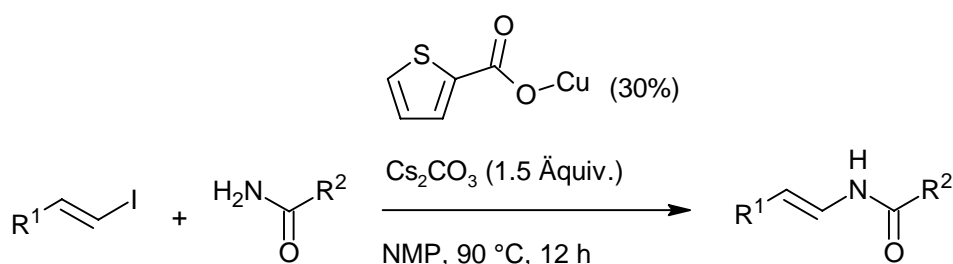


Abbildung 40: Kreuzkupplung eines Vinyliodids mit einem Amid.

Später wurde die Methode im Arbeitskreis von Porco verbessert, indem Rubidiumcarbonat als Base verwendet wurde und Diamine als zusätzliche Liganden zum Einsatz kamen, was sich insbesondere bei der Kupplung von Amidien mit einer Z-Doppelbindung in der α -Position positiv auswirkte.^[90] Die Methode der Kreuzkupplung zwischen einem Vinyliodid und einem Amid wurde von Nicolaou et al.^[29] und von Panek et al.^[38] erfolgreich bei der Totalsynthese von Apicularen A (**7**) eingesetzt. Die Ausbeuten dieser Kreuzkupplungsreaktion liegen typischerweise im Bereich von 40-50%.

2.4.5.3 Weitere Methoden zur Synthese von Enamiden

Neben den vorgestellten Methoden gibt es noch weitere Methoden, die zur Synthese von Enamiden eingesetzt werden können. Genannt seien hier die Palladium-katalysierte Umsetzung eines Vinyltriflats mit einem Amid^[91] und die oxidative Eliminierung von Seleniden.^[92] Eine weitere, von A. Fürstner entwickelte Synthesemethode läuft über eine Peterson-Eliminierung eines Vinylsilans ab.^[93]

3 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Dissertation war es, eine Totalsynthese von Apicularen A (**7**) ausgehend vom Naturstoff L-Glutaminsäure zu realisieren. Beim Gelingen dieser Totalsynthese sollte die synthetische Strategie dann zur Synthese verschiedener Analoga des Naturstoffs angewandt werden. Als grundlegender Unterschied zu den bereits bekannten Totalsynthesen von Apicularen A war es bei unserer Totalsynthese das Ziel, den *trans*-Pyranring durch eine transannulare Cyclisierung in einem bereits vorhandenen Makrolacton-Ring zu erhalten. Bei den anderen, in den vorherigen Kapiteln vorgestellten Totalsynthesen wurde zuerst der *trans*-Pyranring aufgebaut und dann der Makrolacton-Ring geschlossen. Durch die stark von den anderen bekannten Totalsynthesen abweichende Synthesesequenz wäre damit die Darstellung von neuen Analoga möglich, die nach den bisher publizierten Totalsynthesen nicht oder nur sehr umständlich zu erhalten wären. Die bei der hier vorgestellten Totalsynthese angewandten retrosynthetischen Schnitte sind in Abbildung 41 dargestellt.

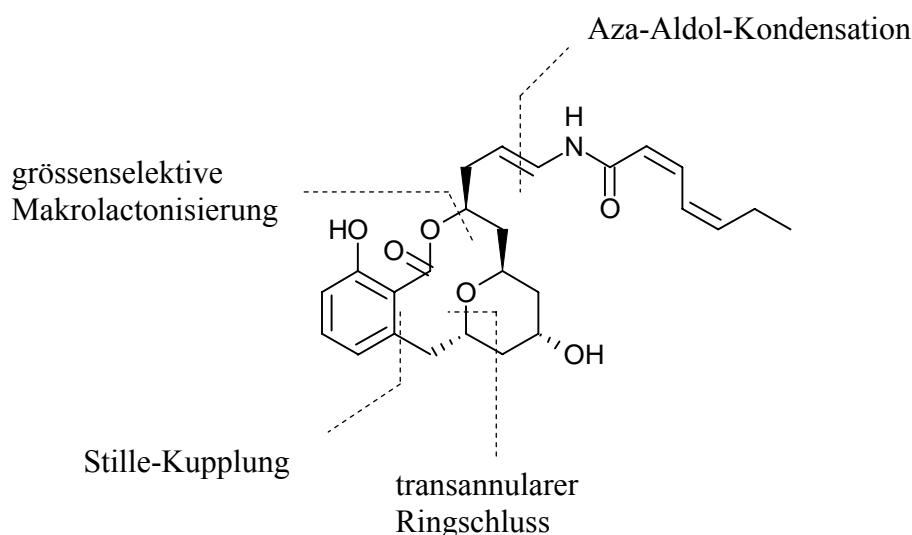


Abbildung 41: Retrosynthetische Schnitte der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Totalsynthese von Apicularen A (**7**).

Es war beabsichtigt, den Aufbau der *syn*-1,3,5-Triol-Einheit, die durch eine Stille-Kupplung an den Aromaten gekuppelt werden sollte, durch eine Dreikomponenten-Smith-Tietze-Kupplung zu realisieren. Die Lactonisierung war als grössenselektive Makrolactonisierung geplant, die selektiv den gewünschten 12-Ring ergibt. Nach dem Aufbau des Pyran-Rings durch transannulare Cyclisierung sollte schliesslich die Seitenkette in das Molekül eingefügt werden. Dazu war die Kupplung zwischen einem Amid-Anion und einem Aldehyd mit anschliessender Dehydratisierung (Aza-Aldol-Kondensation) beabsichtigt. Von den insgesamt vier Stereozentren, die Apicularen A (7) beinhaltet, sollten zwei durch Verwendung von chiralen Ausgangsstoffen (L-Glutaminsäure und (S)-Epichlorhydrin) in das Molekül eingebracht werden. Der Aufbau der anderen beiden Stereozentren im Molekül war mittels Induktion der bereits vorhandenen Stereozentren geplant.

Alle Details der durchgeführten Synthese sind im nachfolgenden Kapitel beschrieben. Die Synthesevorschriften sowie die Charakterisierung der neuen Substanzen sind im Kapitel 6 (Experimenteller Teil) aufgeführt. Desweiteren sind im Anhang die NMR-Spektren der wichtigsten Verbindungen abgebildet.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Synthese des Alkin-Fragments

4.1.1 Synthese des Epoxids 71

Als Ausgangsbasis für die gesamte Synthesesequenz musste zu Beginn das Epoxid **71** hergestellt werden. Dieses Epoxid ist ein wichtiger Baustein der geplanten Synthese und musste in ausreichenden Mengen zur Verfügung stehen. Mit der Benzyl-Schutzgruppe wurde eine sehr stabile Schutzgruppe gewählt, damit im Laufe der Synthesesequenz keine unbeabsichtigte Entschützung auftritt.

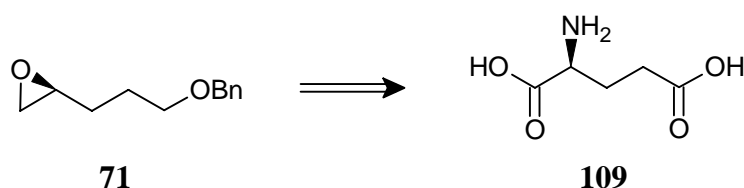


Abbildung 42: L-Glutaminsäure (**109**) als Ausgangsstoff für das Epoxid **71**.

Das Epoxid **71** wurde bereits von unserem ehemaligen Mitarbeiter Sven M. Kühnert für die Modellstudie zur transannularen Pyranbildung synthetisiert (siehe Kapitel 2.3.1), die Synthesesequenz ausgehend von L-Glutaminsäure war also bereits bekannt.^[48] Da sich diese Sequenz als sehr praktikabel erwiesen hat, wurde nach den gleichen Vorschriften gearbeitet, es wurden lediglich grössere Mengen synthetisiert. Da die Synthese von L-Glutaminsäure (**109**) als chiraalem Naturstoff ausgeht, handelt es sich um eine so genannte „chiral pool“-Synthese (Abbildung 42). Im Folgenden wird die Synthese vorgestellt.

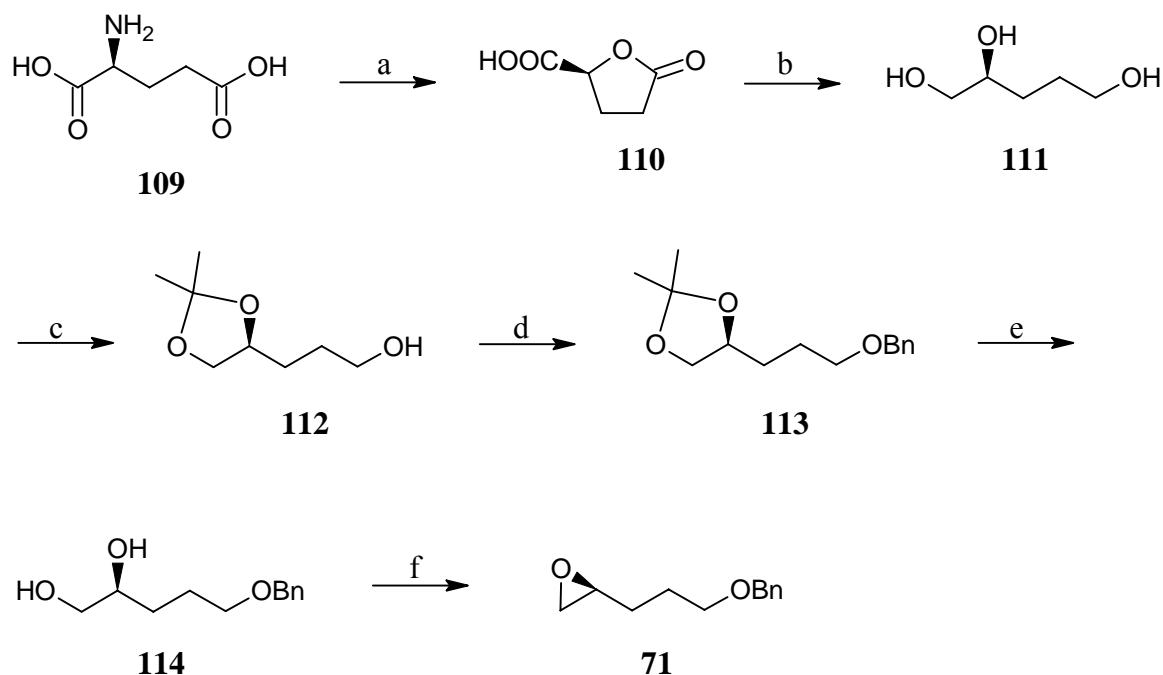


Abbildung 43: Synthese des Epoxids **71**: (a) HCl, NaNO₂, -10 °C → RT, 16 h, 60%; (b) LiAlH₄, THF, 80 °C, 20 h, 83%; (c) (i) (CH₃)₂C(OCH₃)₂, (±)-CSA, Aceton, 35 °C, 3 h; (ii) (±)-CSA, EtOAc, RT, 10 min, 91%; (d) BnBr, NaH, THF, RT, 16 h, 84%; (e) 80% AcOH, RT, 3 h, 93%; (f) (i) (MeO)₃CCH₃, kat. PPTS, DCM, RT, 20 min; (ii) AcBr, DCM, RT, 45 min; (iii) K₂CO₃, MeOH, RT, 2 h, 82%.

Durch eine Diazotierung mit Salzsäure und Natriumnitrit wird L-Glutaminsäure (**109**) in das (2S)-Butyrolacton **110** umgewandelt (Abbildung 43).^[94] Bedingt durch den Nachbargruppeneffekt (intermediäre Bildung eines α-Lactons) läuft diese Reaktion unter einer Netto-Retention der Konfiguration ab. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unter Standardbedingungen^[95] kann das Triol **111** erhalten werden. Um zwischen den drei freien Hydroxygruppen zu unterscheiden, wurden die beiden benachbarten Hydroxygruppen selektiv mit 2,2-Dimethoxypropan unter (±)-Camphersulfonsäure-Katalyse zum Acetonid **112** geschützt. Anschliessend wurde der primäre Alkohol mit Benzylbromid und Natriumhydrid in THF^[96] zum vollgeschützten Triol **113** umgesetzt. Im weiteren Verlauf stellte die selektive Spaltung des Acetonids gegenüber dem Benzylether, der unter allen Bedingungen deutlich stabiler ist, kein Problem dar. So konnte diese mit 80%iger Essigsäure bei Raumtemperatur durchgeführt und das Diol **114** erhalten werden. Die weitere Reaktion des Diols **114** zum Epoxid **71** erfolgte nach einer Methode von

Sharpless et al.^[97] Dabei wurde in einer Ein-Topf-Reaktion durch Umsetzung mit Trimethylorthoacetat unter PPTS-Katalyse, gefolgt von Acetylbromid und schliesslich K_2CO_3 in Methanol das Epoxid **71** erhalten.

Dieser Syntheseweg liefert das benötigte Epoxid **71** aus L-Glutaminsäure in einer guten Gesamtausbeute von 29% über sechs Stufen. Die Synthese ist insbesondere deshalb sehr praktikabel, weil nur nach der letzten Stufe das Produkt **71** durch eine Säulenchromatographie gereinigt werden muss. Das (2S)-Butyrolacton **110** kann durch Umkristallisation gereinigt werden, nach den anderen Stufen können die Produkte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden. Dadurch konnte mit relativ grossen Ansätzen gearbeitet werden und das Epoxid **71** in Mengen > 20 g erhalten werden.

Als Alternative zur durchgeführten Synthese des Epoxids **71** aus L-Glutaminsäure wäre auch eine Synthese mittels der hydrolytischen Racematspaltung nach Jacobsen^[62] denkbar. Dabei könnte als Ausgangsstoff das kommerziell erhältliche 5-Hexen-1-ol eingesetzt werden, das als Benzylether geschützt werden könnte. Durch Oxidation der Doppelbindung zum racemischen Epoxid zum Beispiel mit *meta*-Chlorperbenzoesäure^[98] und anschliessende Trennung des Racemats mit der Jacobsen-Methode könnte so das Epoxid **71** erhalten werden. Aufgrund der bereits vorhandenen Erfahrungen mit der Synthese aus L-Glutaminsäure wurde jedoch diesem Syntheseweg der Vorzug gegeben.

4.1.2 Synthese des TBDMS-Dithians (**93**)

Das 2-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-1,3-dithian **93** ist literaturbekannt und wurde nach der veröffentlichten Vorschrift^[99] aus dem 1,3-Dithian (**115**) hergestellt.

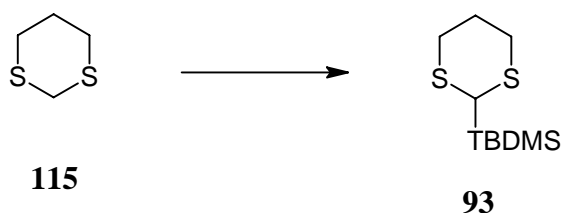


Abbildung 44: Synthese des TBDMS-Dithians **93** aus 1,3-Dithian (**115**): *n*-BuLi, -25 °C, THF, 90 min, dann TBDMSCl, -78 °C → RT, 3 h, 85%.

Das TBDMS-Dithian **93** wird durch Deprotonierung des 1,3-Dithians (**115**) mit *n*-BuLi und anschliessende Zugabe von TBDMS-Chlorid erhalten (Abbildung 44). Die Reinigung erfolgt durch Destillation im Vakuum, durch die das TBDMS-Dithian **93** in 85%iger Ausbeute erhalten werden kann. Durch diese Prozedur konnte aus günstigen Ausgangsmaterialien die Substanz **93** in ausreichend grossen Mengen hergestellt werden.

4.1.3 Synthese von (S)-Epichlorhydrin (**116**)

Epichlorhydrin ist ein sehr vielseitig einsetzbarer C₃-Baustein, der an beiden Seiten der C₃-Kette funktionelle Gruppen besitzt und daher sehr gut zum Aufbau von Kohlenstoff-Ketten geeignet ist. Ein weiterer Vorteil ist, dass Epichlorhydrin ein Chiralitätszentrum besitzt, so dass durch Verwendung von enantiomerenreinem Epichlorhydrin sehr leicht ein Stereozentrum in ein Molekül eingefügt werden kann. Während racemisches Epichlorhydrin sehr kostengünstig ist, kann enantiomerenreines Epichlorhydrin nur zu einem hohen Preis kommerziell erworben werden. Bei unserer Totalsynthese von Apicularen A (**7**) wurde enantiomerenreines (S)-Epichlorhydrin (**116**) in einem recht frühen Stadium der Synthesesequenz verwendet. Da es abzusehen war, dass relativ grosse Mengen an (S)-Epichlorhydrin benötigt werden und dies hohe Kosten verursacht hätte, entschlossen wir uns, das (S)-Epichlorhydrin selber herzustellen. Da es sich bei Epichlorhydrin um eine Flüssigkeit handelt, kann die Enantiomerenreinheit also nicht - wie bei vielen chiralen Feststoffen - durch Umkristallisation gesteigert werden. Deshalb ist es wichtig, dass das Epichlorhydrin schon durch die Synthese in einer sehr hohen Enantiomerenreinheit erhalten wird.

Die heutige Standardmethode zur Darstellung von enantiomerenreinem Epichlorhydrin ist die hydrolytische Racematspaltung nach E. N. Jacobsen. Der theoretische Hintergrund dieser Reaktion ist bereits im Kap. 2.4.1 besprochen worden. Der als Katalysator benötigte chirale Kobalt(II)-Komplex (**R,R**)-**92** wurde nach der literaturbekannten Vorschrift hergestellt.^[63]

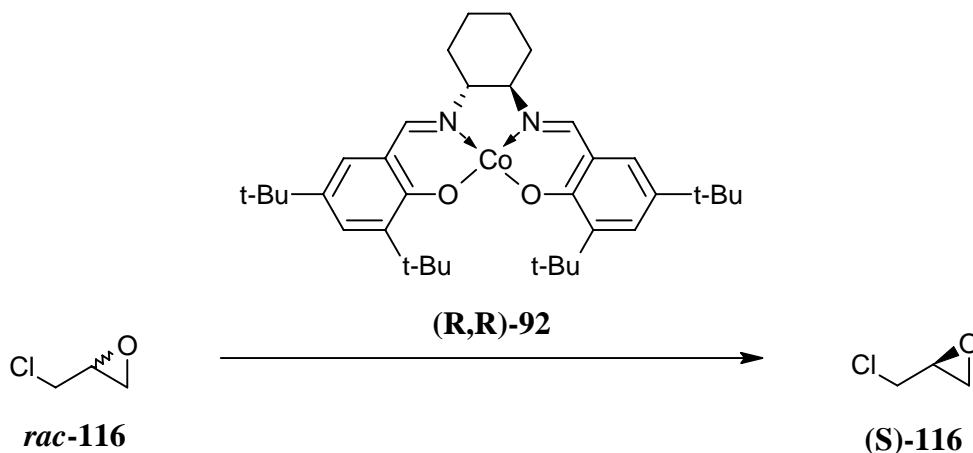


Abbildung 45: Darstellung von (S)-Epichlorhydrin (**116**) aus (±)-Epichlorhydrin: 0.5 mol-% (**(R,R)-92**), 0.55 eq. H₂O, 0 °C, THF, 16 h, 78%, > 99% ee.

Durch Umsetzung mit 0.55 eq. Wasser in Gegenwart des chiralen Katalysators (**(R,R)-92**) und anschliessender Destillation konnte (S)-Epichlorhydrin (**116**) in 78% chemischer Ausbeute und > 99% ee gewonnen werden (Abbildung 45).^[62] Der Enantiomerenüberschuss wurde durch GC-Analytik mit einer Chirasil-Nickel-Säule bestimmt. Bedingt durch die ähnlichen Siedepunkte war das so gewonnene (S)-Epichlorhydrin stets mit ~20% THF verunreinigt, was jedoch bei den nachfolgenden Reaktionen in keinsten Weise störte. Der genaue THF-Anteil wurde durch Integration des ¹H NMR-Spektrums berechnet und es wurde dann eine entsprechend grössere Menge des (S)-Epichlorhydrins im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Die hydrolytische Racematspaltung nach Jacobsen war also eine hervorragend geeignete Methode, durch die wir grosse Mengen an enantiomerenreinem (S)-Epichlorhydrin (**116**) aus günstigen Ausgangschemikalien gewinnen konnten.

4.1.4 Smith-Tietze-Kupplung zum Dithian 117

Nachdem nun alle benötigten Ausgangsstoffe hergestellt worden waren, wurde als eine der ersten Schlüsselreaktionen zur Synthese von Apicularen A (**7**) eine Dithian-Kupplung durchgeführt. Der theoretische Hintergrund der Dithian-Kupplung (Smith-Tietze-Kupplung) wurde bereits im Kapitel 2.4.2 näher erläutert. Als Elektrophile wurden bei

dieser Reaktion zwei Epoxide eingesetzt, die sich sequentiell an das formale Dithian-Dianion addieren.

Zunächst wurde die Smith-Tietze-Kupplung mit dem aus L-Glutaminsäure hergestellten Epoxid **71** sowie dem Epoxid **118** versucht (Abbildung 46). Das Epoxid **118** wurde über zwei Stufen aus (R)-Epichlorhydrin und Trimethylsilylacetylen hergestellt.^[100] Die Verwendung des Epoxids **118** hätte den Vorteil, dass die Dreifachbindung bereits bei der Dithian-Kupplung in das Molekül eingeführt wird, und nicht erst nach der Dithian-Kupplung in einem separaten Reaktionsschritt eingefügt wird. Leider funktionierte die Dithian-Kupplung in einem separaten Reaktionsschritt eingefügt wird. Leider funktionierte die Dithian-Kupplung mit dem Epoxid **118** zum erwünschten Produkt **121** nicht. Stattdessen wurde die Dithian-Verbindung **119** in 74% Ausbeute erhalten.

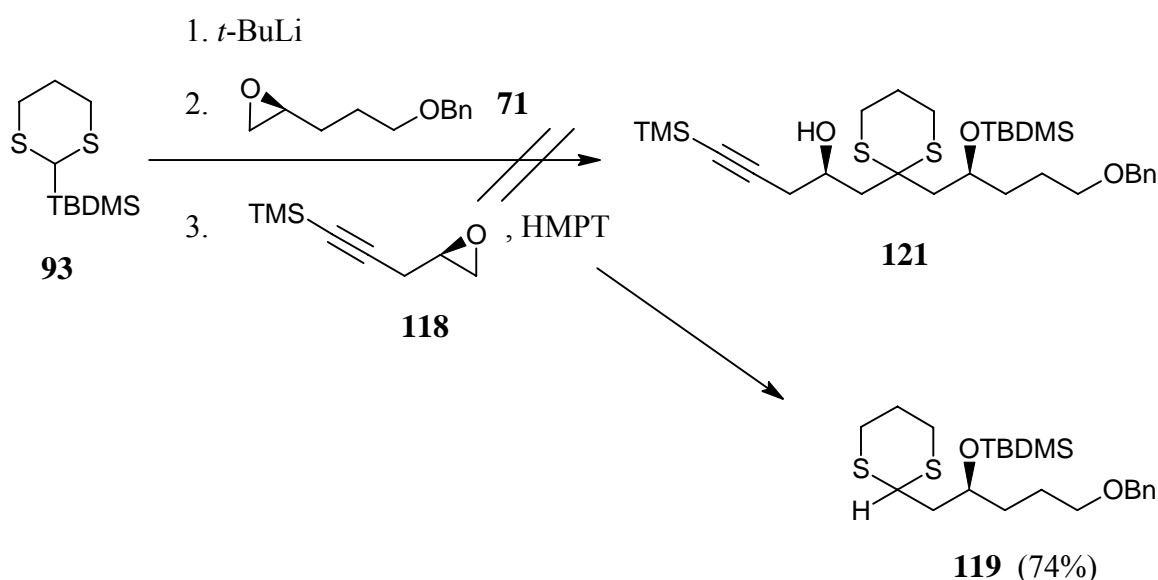


Abbildung 46: Gescheiterte Dithian-Kupplung mit dem Epoxid **118**.

Wie aus der Struktur des Dithians **119** zu erkennen ist, hat sich das zuerst zugegebene Epoxid **71** an das Dithian **93** addiert. Auch die HMPT-induzierte Brook-Umlagerung findet statt, das dadurch erhaltene Produkt **119** konnte auch in guter Ausbeute isoliert werden. Das zweite Epoxid **118** wird jedoch nicht an das Dithian addiert. Offensichtlich ist das Epoxid **118** als Kupplungspartner unter den Reaktionsbedingungen der Smith-Tietze-Kupplung ungeeignet.

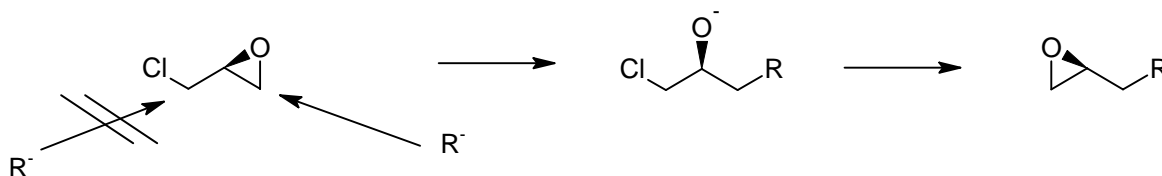


Abbildung 47: (S)-Epichlorhydrin **116** als Elektrophil in der Smith-Tietze-Kupplung.

Aufgrund dieser Erkenntnisse entschieden wir uns, bei ansonsten identischen Reaktionsbedingungen als zweites Epoxid (S)-Epichlorhydrin **116** anstatt des Epoxids **118** zu verwenden. In diesem Fall kann die Dreifachbindung dann in einem nachfolgenden Schritt in das Molekül eingebracht werden. Epichlorhydrin stellt als bifunktionales Molekül bei der Dithian-Kupplung einen Sonderfall dar. Der Angriff des Nucleophils am Epichlorhydrin erfolgt dabei ausschliesslich an der Seite des Epoxids^[67], das daraus resultierende α -Chlor-Lithiumalkoholat geht daraufhin eine intramolekulare S_N2 -Substitution ein, durch die wieder ein terminales Epoxid generiert wird. Für die korrekte Etablierung der Stereochemie im Molekül ist es wichtig zu berücksichtigen, dass der nucleophile Angriff an der Epoxid-Seite des Epichlorhydrins erfolgt (Abbildung 47). Würde das Dithian-Anion direkt das Chlor im Epichlorhydrin substituieren, würde man zwar auch ein terminales Epoxid erhalten, dieses hätte jedoch die umgekehrte stereochemische Konfiguration.

Durch Verwendung des Epoxids **71** und (S)-Epichlorhydrin **116** konnte nun das gewünschte Dithian **117** in einer Ausbeute von 61% erhalten werden (Abbildung 48).^[50] Damit war es gelungen, in einer Ein-Topf-Reaktion die zwei Epoxid-Bausteine und das Dithian **93** miteinander zu verknüpfen. Die dabei erreichte Ausbeute von 61% ist als sehr gut anzusehen, wenn man bedenkt, dass bei der Smith-Tietze-Kupplung drei Komponenten unter Wanderung einer Schutzgruppe miteinander verknüpft werden. Die Reaktion erwies sich als äusserst praktikabel und konnte in grossen Ansätzen durchgeführt werden, so dass aus einem Ansatz nach säulenchromatographischer Reinigung 8 g reines Dithian **117** erhalten werden konnten.

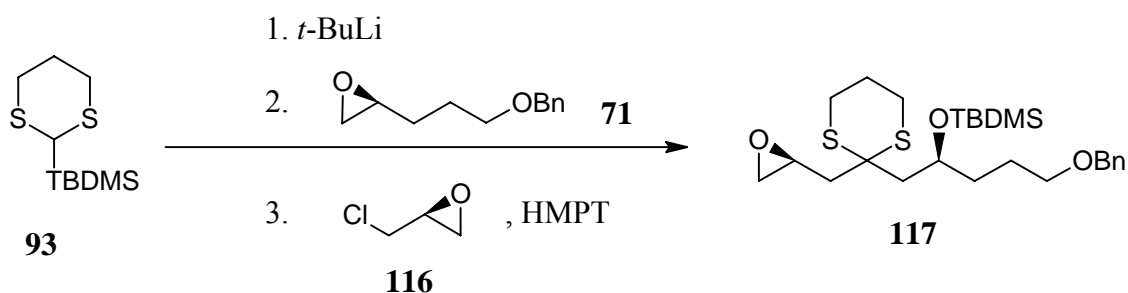


Abbildung 48: Smith-Tietze-Kupplung zum Produkt **117**: $t\text{-BuLi}$, Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -45\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, dann $-78\text{ }^\circ\text{C}$, **71**, Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -25\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, dann $-78\text{ }^\circ\text{C}$, **116**, 10% HMPT in THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h, 61%.

4.1.5 Addition der Dreifachbindung an das Epoxid **117**

An das Epoxid **117** musste nun die Dreifachbindung addiert werden. Für die Addition von terminalen Alkinen an Epoxide wurde von Yamaguchi et al. eine Vorschrift entwickelt, die unter sehr milden Bedingungen gute Ausbeuten liefert.^[101] Dabei wird das terminale Alkin durch Verwendung von $n\text{-BuLi}$ bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ deprotoniert, das gebildete Anion mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ aktiviert und dann das Epoxid zugegeben. Diese Methode ist heute die Standardmethode zur Verknüpfung von terminalen Alkinen und Epoxiden.^[102] In letzter Zeit wurden Berichte veröffentlicht, in denen bei Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ von einer besseren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse berichtet wird.^[103] Bei der hier durchgeführten Reaktion wurden jedoch gute Ergebnisse mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ erhalten (Abbildung 49).

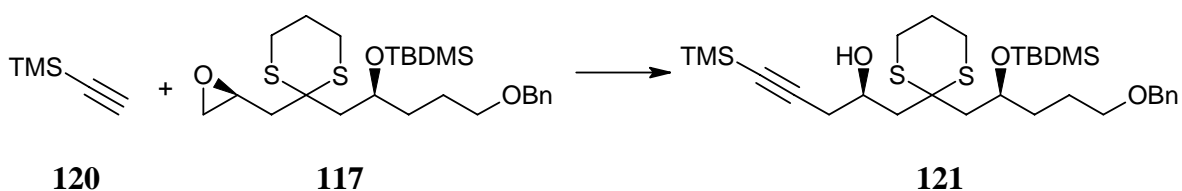


Abbildung 49: Epoxid-Öffnung mit Trimethylsilylacetylen: **120**, $n\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 20 min, dann $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 20 min, dann **117**, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -30\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 94%.

Die Addition von Trimethylsilylacetylen an das Epoxid gelang mit einer sehr guten Ausbeute von 94%. Der dabei gebildete sekundäre Alkohol **121** zersetzte sich bei längerer Lagerung selbst bei -25 °C langsam, er wurde deshalb nicht lange aufbewahrt sondern zügig in der nächsten Stufe eingesetzt.

4.1.6 Benzyl-Schätzung und TMS-Entschätzung zum endständigen Alkin **123**

Die freie Hydroxygruppe in **121**, die durch die Epoxid-Öffnung im vorherigen Schritt entstanden war, musste mit einer Schutzgruppe versehen werden. Damit bei den nachfolgenden Stufen keine unbeabsichtigte Entschätzung auftreten kann, fiel die Wahl auf die relativ stabile Benzyl-Schutzgruppe.

Eine der Möglichkeiten zur Einführung der Benzylschutzgruppe ist die Verwendung von Benzyl-Trichloracetimidat.^[104] Mit diesem Reagenz gelingt die Benzyl-Schätzung von Alkoholen unter milden, leicht sauren Bedingungen. Die Methode wird deshalb oft zur Schätzung von basenempfindlichen Substanzen eingesetzt und schien für den Alkohol **121** geeignet, da die TMS-Gruppe in dieser Substanz unter basischen Bedingungen abgespalten werden könnte. Alle Versuche, den sekundären Alkohol **121** mit dieser Methode als Benzylether zu schützen, scheiterten jedoch und es konnte lediglich wieder das Edukt **121** quantitativ zurückgewonnen werden.

Aus diesem Grund wurde die Benzylschätzung des Alkohols mit Natriumhydrid und Benzylbromid in THF untersucht.^[105] Erste Versuche unter diesen Reaktionsbedingungen zeigten zwar, dass die Methode prinzipiell geeignet ist, die Umsetzung war jedoch nicht vollständig und die Reproduzierbarkeit der Reaktion war schlecht. Dieses Problem konnte durch Zugabe von katalytischen Mengen Tetra-*n*-butylammoniumiodid (TBAI)^[106] gelöst werden. Durch TBAI kommt es zu einem Halogen-Austausch, durch den aus Benzylbromid in situ Benzyljodid generiert wird. Da Benzyljodid reaktiver als Benzylbromid ist, kann es schneller mit dem Alkoholat reagieren. Benzyljodid selber ist nicht lange haltbar und muss deshalb in situ hergestellt werden. Unter diesen Bedingungen konnte eine vollständige Schätzung des Alkohols **121** erreicht werden, wie sie in Abbildung 50 dargestellt ist.

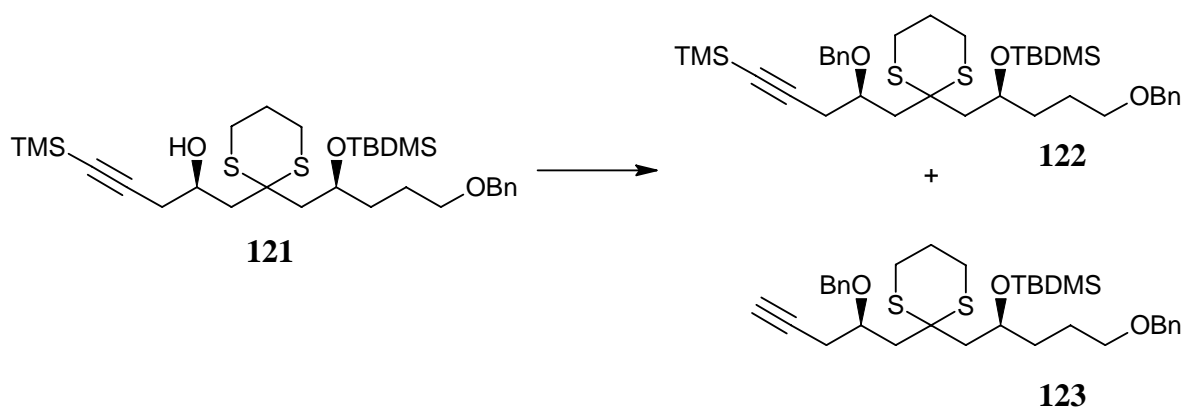


Abbildung 50: Einführung der Benzyl-Schutzgruppe: **121**, NaH, THF, RT, 30 min, dann BnBr, kat. TBAI, RT, 48 h, **122** : **123** = 8:9, vereinigte Ausbeute > 89%.

Unter den basischen Reaktionsbedingungen kam es zu einer teilweisen Abspaltung der TMS-Schutzgruppe an der Dreifachbindung. Die Benzylschützung lieferte also kein einheitliches Produkt, sondern eine Mischung des TMS-geschützten Produktes **122** und des TMS-entschützten Produktes **123** im Verhältnis 8:9 in einer Ausbeute von > 89%. An dieser Stelle überlegten wir uns, dass die TMS-Gruppe an der Dreifachbindung im weiteren Verlauf der Synthese nicht mehr benötigt wurde und deshalb im nächsten Schritt abgespalten werden konnte. Präparativ wurde dabei so vorgegangen, dass die aus der Benzylschützung erhaltene Produktmischung als Rohprodukt ohne chromatographische Reinigung für die nachfolgende TMS-Entschützung eingesetzt wurde. Auf diesem Wege konnte aus der Produktmischung der Benzylschützung durch den nachfolgenden, ohnehin nötigen Reaktionsschritt ein einheitliches Produkt erhalten werden.

Die Abspaltung der Trimethylsilylschutzgruppe an der endständigen Dreifachbindung erfolgte mit Kaliumcarbonat in absolutem Methanol.^[102] Diese Methode ist eine der Standardmethoden zur Entschützung von acetylenischen Silylschutzgruppen und lieferte hier sehr gute Ergebnisse (Abbildung 51).

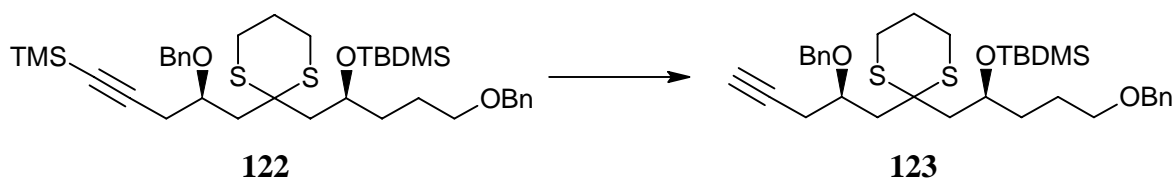


Abbildung 51: TMS-Abspaltung zu **123**: K_2CO_3 , MeOH, RT, 45 min, 89% über 2 Stufen.

Die Reaktion verlief glatt und die Entschützung war bereits nach 45 min bei Raumtemperatur abgeschlossen. Dabei war es wichtig, dass absolutes Methanol verwendet wurde, da sich sonst die Reaktionszeiten verlängerten. Wie bereits erwähnt, wurde die rohe Produktmischung aus der Benzyl-Schützung für die Reaktion eingesetzt, so dass durch die komplette TMS-Entschützung das einheitliche Produkt **123** erhalten werden konnte. Die Ausbeute war dabei mit 89% über zwei Stufen ausgehend vom Alkohol **121** sehr gut.

4.1.7 Hydrolyse des Dithians zum Keton **124**

Nachdem nun eine praktikable Möglichkeit gefunden war, um das endständige Alkin **123** in guter Ausbeute darzustellen, war es die nächste Aufgabe, das 1,3-Dithian zum Keton zu hydrolysieren. Ein gewisser Nachteil der Smith-Tietze-Kupplung ist, dass die Hydrolyse des Dithians meist für jedes Substrat optimiert werden muss. Ist in einer Dithian-Verbindung beispielsweise die β -Hydroxyfunktion nicht geschützt, so besteht die Gefahr, dass das bei der Hydrolyse entstehende β -Hydroxyketon unter Wasserabspaltung zum Enon weiterreagiert.^[48] Bei der hier durchzuführenden Hydrolyse der Dithian-Verbindung **123** waren jedoch beide β -Hydroxyfunktionen geschützt, so dass mit diesem Problem nicht zu rechnen war.

Eine der Standardmethoden zur Umsetzung eines 1,3-Dithians zum Keton läuft unter Verwendung von Quecksilber(II)-Salzen, wie z. B. Quecksilber(II)-perchlorat ab.^[107] Die Verwendung von Quecksilber-Salzen kam hier jedoch nicht in Frage, da hierbei Nebenreaktionen mit der endständigen Dreifachbindung zu erwarten waren. Deshalb wurde die Hydrolyse des Dithians mit Methyljodid und Calciumcarbonat in wässrigem Acetonitril untersucht.^[108] Dabei wirkt Methyljodid als Alkylierungsreagenz, das den

Schwefel alkyliert und somit zu einer besseren Abgangsgruppe macht. Im basischen Milieu wird das Dithian dadurch zum Keton umgewandelt.

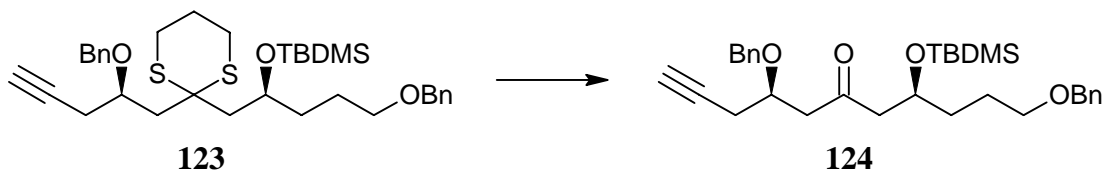


Abbildung 52: Hydrolyse des 1,3-Dithians in **123**: MeI, CaCO₃, 80% wässr. MeCN, RT, 48 h, 91%.

Diese Methode stellte sich als sehr geeignet heraus und lieferte das Keton **124** in einer sehr guten Ausbeute von 91% (Abbildung 52). Alle dabei verwendeten Reagenzien waren günstig erhältliche Standardchemikalien. Mit dem nun vorliegenden Keton **124** konnte der Weg zur *syn*-1,3,5-Trioleinheit weiter beschritten werden.

4.1.8 TBDMS-Abspaltung, *syn*-Reduktion und Acetalisierung

An dieser Stelle in der Synthesesequenz folgte die Einführung eines weiteren Stereozentrums. Die vorhandene Keto-Funktion sollte nun stereoselektiv zum sekundären Alkohol reduziert werden. Die Kontrolle der Stereochemie erfolgt dabei durch Induktion einer freien OH-Gruppe, die im Molekül vorhanden sein muss. Bevor also die stereoselektive *syn*-Reduktion durchgeführt werden konnte, musste zuerst die TBDMS-geschützte Hydroxyfunktion im Keton **124** entschützt werden. Bei dieser Entschützung musste bedacht werden, dass das entstehende Produkt ein β -Hydroxyketon ist, das leicht unter Abspaltung von Wasser zum α,β -ungesättigten Keton elimieren kann.

Zuerst wurde die TBDMS-Abspaltung mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) versucht. Leider zersetzte sich das Molekül unter den Reaktionsbedingungen komplett. Offenbar war TBAF als Entschützungsreagenz zu basisch für das entstehende,

empfindliche β -Hydroxyketon. Auf der Suche nach einem geeigneten Entschützungsreagenz wurde daraufhin wässrige HF in Acetonitril ausprobiert. Diese Methode hatte sich bereits bei der Entschützung von basenempfindlichen Substraten bewährt.^[109]

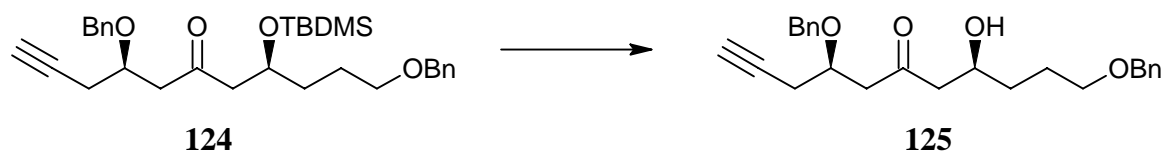


Abbildung 53: Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe zum β -Hydroxyketon **125**: 5% 48%ige HF in MeCN, RT, 1 h, quantitativ.

Die TBDMS-Abspaltung mit HF in Acetonitril verlief glatt und das entstehende β -Hydroxyketon **125** konnte quantitativ erhalten werden (Abbildung 53). Da das roh-NMR-Spektrum keinerlei Verunreinigungen zeigte, konnte auf eine säulenchromatographische Reinigung des Produktes verzichtet werden.

Damit konnte nun die stereoselektive Reduktion des Ketons zum *syn*-Diol durchgeführt werden. Dabei wurde nach der Methode von Shapiro et al.^[110] gearbeitet, bei der Diethylmethoxyboran als dirigierendes Reagenz verwendet wird. Dieses bildet mit der freien, sekundären OH-Gruppe einen Borinsäureester, der durch die Keto-Gruppe chelatisiert wird (Abbildung 54).

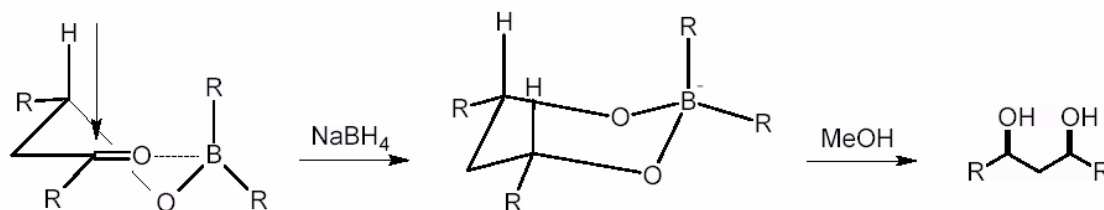


Abbildung 54: Übergangszustand und Produkt der selektiven Reduktion zum *syn*-1,3-Diol.

Die energetisch günstigste Anordnung ist dabei, dass die beiden Alkylreste jeweils äquatorial stehen. Bei der dann folgenden Reduktion mit Natriumborhydrid kann der Angriff des Hydrid-Ions dann nur noch von der markierten Seite her erfolgen, um einen sessel-ähnlichen, energetisch günstigen Übergangszustand zu erreichen. Dadurch wird als Produkt das *syn*-1,3-Diol erhalten. Die bei der Reaktion intermediär entstandenen Borsäureester wurden dabei durch mehrmaliges Aufnehmen in Methanol umgeestert. Der dabei gebildete Borsäuremethylester wurde dann jeweils im Vakuum aus dem Gleichgewicht entfernt.

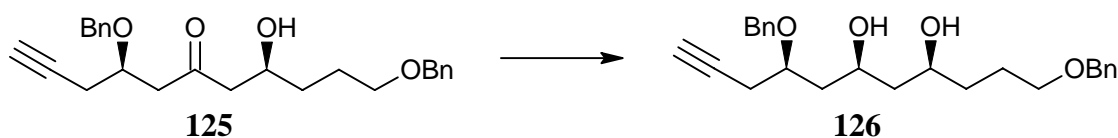


Abbildung 55: *syn*-Reduktion zum Diol **126**: (i) Et₂BOMe, NaBH₄, THF/MeOH (4:1), -78 °C, 2 h; (ii) MeOH, 35 °C, 20 min, 5 ×, 96%.

Die theoretischen Überlegungen zur *syn*-Reduktion wurden in der Praxis voll bestätigt. Bei der säulenchromatographischen Aufreinigung konnte das *syn*-Diol **126** in 96% Ausbeute erhalten werden, während das entsprechende *anti*-Diastereomer nicht gefunden werden konnte (Abbildung 55). Auch in den NMR-Spektren des *syn*-Diols **126** waren keine Signale enthalten, die auf eine Verunreinigung mit dem *anti*-Diastereomer schliessen lassen. Aufgrund dieser Gesichtspunkte kann für die stereoselektive *syn*-Reduktion ein sehr hoher Diastereomeren-Überschuss (de > 97%) angenommen werden.

Die nun folgende Acetalisierung zum Acetonid **127** gelang mit 2,2-Dimethoxypropan als reagierendes Lösungsmittel und katalytischen Mengen an (±)-Camphersulfonsäure (Abbildung 56).^[111]

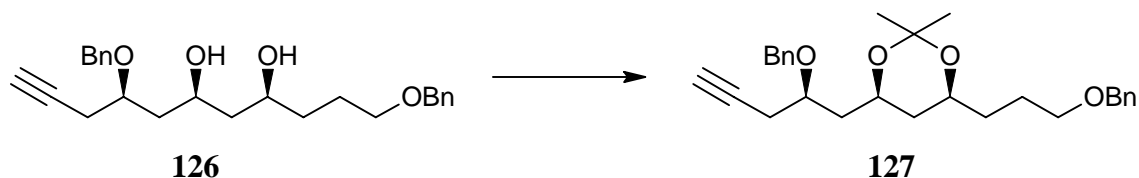


Abbildung 56: Acetal-Schützung des *syn*-Diols **126** zum Acetonid **127**: 2,2-Dimethoxypropan, kat. CSA, RT, 1h, 97%.

So konnte das Acetonid **127** in einer hervorragenden Ausbeute von 97% dargestellt werden. Ein Vorteil von Acetal-Schutzgruppen zur Schützung von 1,3-Diolen ist, dass aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum Informationen über die relative Stereochemie der beiden Hydroxygruppen erhalten werden können. Nach der Acetalisierung wurde im ^{13}C -NMR-Spektrum des Acetonids **127** für das Acetal-Kohlenstoffatom eine chemische Verschiebung von 98.4 ppm gefunden, was eindeutig für ein *syn*-Diol spricht. Bei einer *anti*-Konfiguration der beiden Hydroxygruppen müssten die Werte für das Acetal-Kohlenstoffatom bei über 100 ppm liegen.^[112]

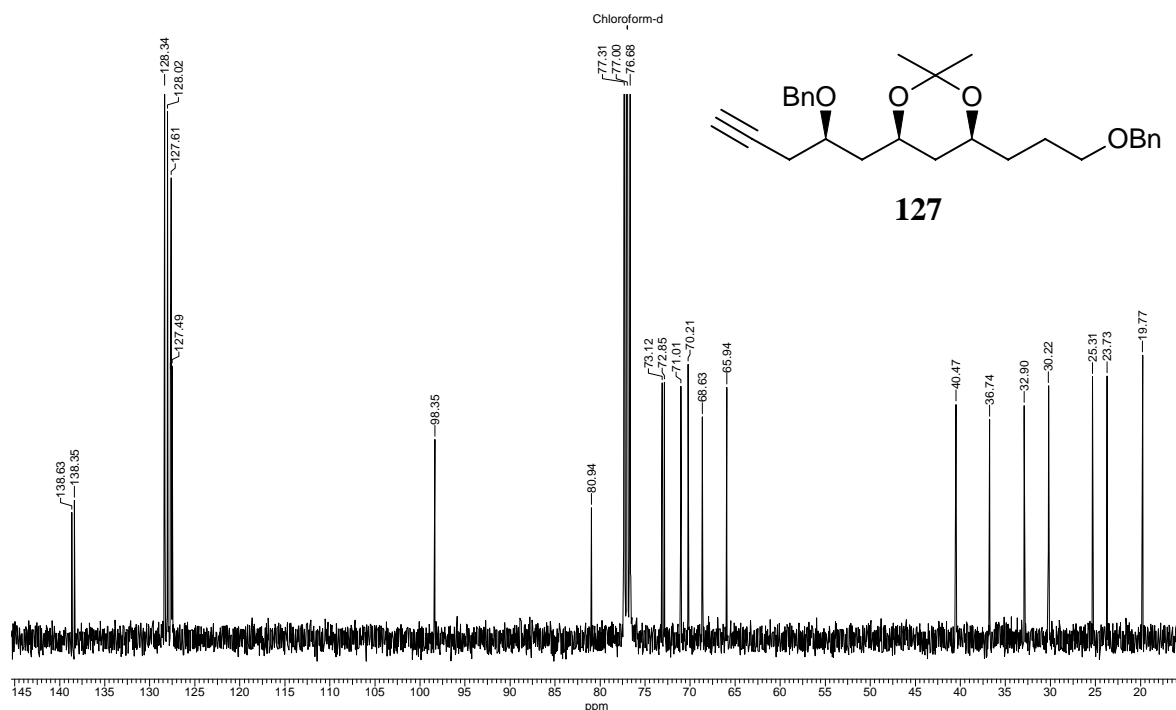


Abbildung 57: ^{13}C -NMR-Spektrum des Acetonids **127**.

Zur besseren Anschaulichkeit ist das ^{13}C -NMR-Spektrum des Acetonids **127** in Abbildung 57 dargestellt. Deutlich ist der Acetal-Peak mit einer chemischen Verschiebung unter 100 ppm zu sehen. Es ist auch zu sehen, dass das Spektrum keine Doppelpeaks aufgrund einer Verunreinigung durch ein Diastereomer enthält. Diese beiden Gesichtspunkte sprechen für die hohe *syn*-Selektivität der Reduktion.

4.2 Synthese des Makrolactons

4.2.1 Versuche zur Stannylierung der Dreifachbindung

Der nun hergestellte *syn*-1,3,5-Triol-Baustein sollte über eine Stille-Kupplung mit einem Aromaten verknüpft werden. Zuvor musste deshalb als nächster Schritt die Dreifachbindung in ein Vinylstannan umgewandelt werden. Dabei sollte in möglichst hoher Selektivität das *trans*-Vinylstannan generiert werden, da auch im Kupplungsprodukt der Stille-Kupplung die *trans*-Doppelbindung benötigt wurde.

Die Stannylierung des Alkins **127** zum *trans*-Vinylstannan stellte eine unerwartet grosse Herausforderung dar. Generell kann gesagt werden, dass es zwei Standardmethoden zur Darstellung von Vinylstannanen aus endständigen Alkinen gibt. Die eine Standardmethode ist die radikalische Stannylierung mit Tri-*n*-butylzinnhydrid und AIBN^[113], die andere Methode läuft Palladium-katalysiert ebenfalls unter Verwendung von Tri-*n*-butylzinnhydrid ab.^[114]

Die radikalische Stannylierungsmethode mit Tri-*n*-butylzinnhydrid und AIBN ergibt grundsätzlich eine Mischung aus *trans*- und *cis*-Vinylstannanen, die Bildung des *trans*-Stannans ist jedoch aufgrund sterischer Hinderung bevorzugt. Die Selektivität bei der radikalischen Stannylierung bewegt sich oftmals im Bereich von 3:1 zugunsten des *trans*-Isomers.^[14] Bei der hier vorgestellten Synthese wurden zuerst Versuche zur radikalischen Stannylierung des Alkins **127** durchgeführt.

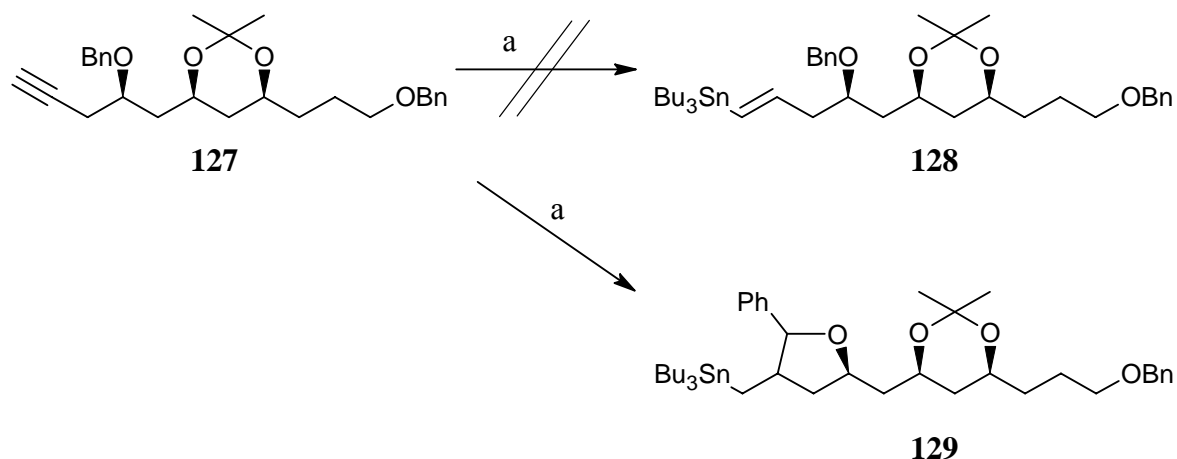


Abbildung 58: Fehlgeschlagene Stannylierung des Alkins **127** unter radikalischen Bedingungen: (a) Tri-*n*-butylzinnhydrid, AIBN, Toluol, reflux, 16 h, 56% **129**.

Wie in Abbildung 58 dargestellt ist, reagierte das Alkin **127** unter den radikalischen Stannylierungsbedingungen in einer unerwarteten Weise. Anstatt dem gewünschten *trans*-Vinylstannan **128** wurde die Tetrahydrofuran-Verbindung **129** erhalten. Offensichtlich wurde durch die radikalischen Bedingungen ein Benzyl-Radikal an der Benzyl-Schutzgruppe generiert, das dann mit der Doppelbindung zum fünfgliedrigen Ring cyclisierte. Während die Tetrahydrofuran-Verbindung **129** die gleiche Molekularmasse wie das gewünschte Vinylstannan **128** hat, so unterscheiden sich die NMR-Spektren der beiden Verbindungen beträchtlich voneinander. Durch eine genaue Auswertung der NMR-Spektren der Verbindung **129** konnte festgestellt werden, dass die Substanz als eine Mischung aus zwei Diastereomeren vorliegt. Die Bildung von Diastereomeren liesse sich durch die neu generierten Stereozentren im heterocyclischen Fünfring erklären. Alternativ dazu wäre auch eine radikalische Cyclisierung sowohl zum Fünfring als auch zum Sechsring denkbar. Diese Frage konnte nicht abschliessend geklärt werden, da sich die NMR-Spektren aufgrund der Isomerenmischung nicht eindeutig auswerten lassen. Das Fehlen der Doppelbindung ist jedoch klar zu erkennen. Desweiteren ist ersichtlich, dass in den beiden Diastereomeren jeweils nur eine benzyliche CH₂-Gruppe vorhanden ist.

Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 59 das DEPT-NMR-Spektrum der Verbindung **129** dargestellt. Dass die Verbindung als Mischung aus Diastereomeren vorliegt, wird auch durch die beiden Peaks bei 70.1 ppm und 68.6 ppm deutlich, die jeweils als Doppelpeaks vorliegen. Der Bereich dieser Peaks ist deshalb zusätzlich vergrössert abgebildet.

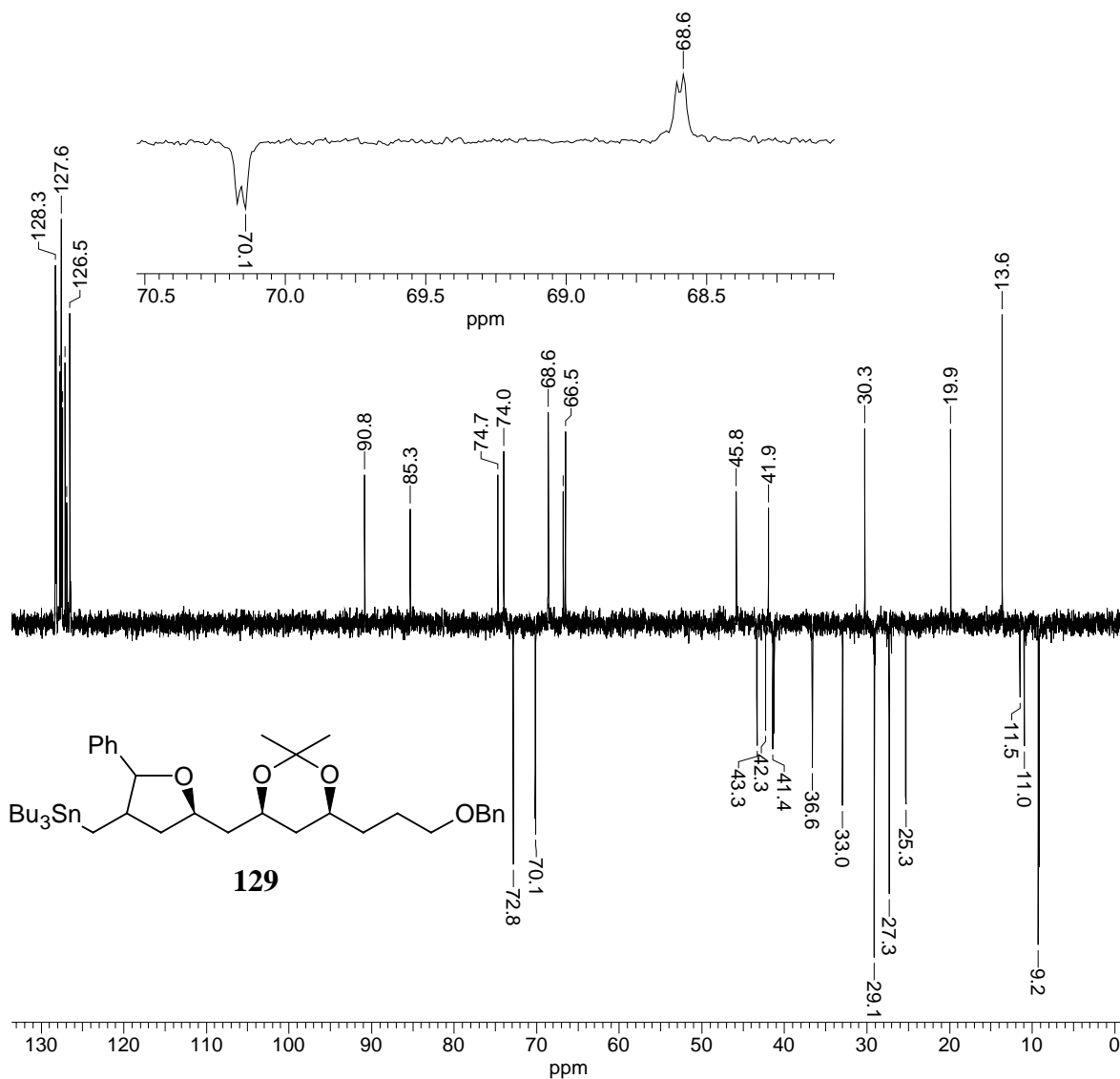


Abbildung 59: Das DEPT-NMR-Spektrum der Tetrahydrofuran-Verbindung **129**: Im vergrößerten Bereich sind deutlich die Doppelpeaks zu erkennen, die durch das Diastereomergemisch entstehen.

Da sich die radikalische Stannylierung somit als ungeeignet herausgestellt hatte, wurde daraufhin die Palladium-katalysierte Methode herangezogen. Die Palladium-katalysierte Stannylierung liefert grundsätzlich zwei Produkte, das gewünschte *trans*-Vinylstannan sowie das interne Stannan, in dem die Doppelbindung endständig ist (Abbildung 60). Meist ist dabei jedoch das *trans*-Vinylstannan das bevorzugt gebildete Produkt.

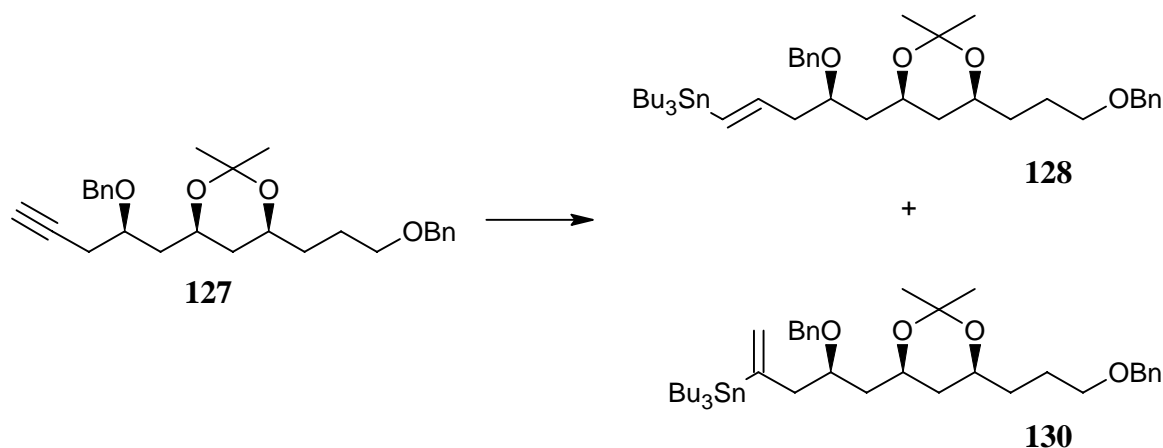


Abbildung 60: Palladium-katalysierte Stannylierung des Alkins **127**: Pd(PPh₃)₂Cl₂, Bu₃SnH, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min, 67%, **128:130** = 1:1.

Durch eine DC-Kontrolle der Reaktionslösung wurde festgestellt, dass die Palladium-katalysierte Stannylierung bereits nach 30 min komplett abgelaufen war. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Produkt in 67% Ausbeute erhalten. Bei einer genauen Analyse der NMR-Spektren des erhaltenen Produkts musste leider festgestellt werden, dass das Stannan als eine 1:1-Mischung des gewünschten *trans*-Stannans **128** und des internen Stannans **130** vorlag. Die Palladium-katalysierte Stannylierung des Alkins **127** zeigte also keinerlei Selektivität zugunsten des *trans*-Vinylstannans **128**. Berücksichtigt man die chemische Ausbeute von 67%, so kann durch diese Stannylierungsmethode das gewünschte *trans*-Stannan **128** in einer effektiven Ausbeute von nur 34% erhalten werden. Angesichts der Tatsache, dass das Alkin **127** bereits drei Stereozentren enthält und in einer aufwändigen Synthese hergestellt werden muss, erschien dieses Ergebnis als nicht akzeptabel.

Obwohl das Ergebnis nicht zufriedenstellend war, wurde mit der erhaltenen, nicht trennbaren Mischung der Stannane **128** und **130** eine Stille-Kupplung als Testreaktion durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass das interne Stannan nicht mit dem Aryltriflat reagierte. Das Kupplungsprodukt aus dem Aryltriflat und dem *trans*-Stannan konnte in einer hervorragenden Ausbeute von 98% (berechnet auf die eingesetzte Menge an *trans*-Stannan) erhalten werden.

Nachdem sich die beiden Standardmethoden zur Hydrostannylierung von **127** als ungeeignet erwiesen hatten, war der nächste Ansatz nun, anstatt einer Hydrostannylierung

eine Hydroborierung des Alkins durchzuführen. Dadurch könnte selektiv die *trans*-Vinylborverbindung erhalten werden. Diese Borverbindung sollte dann in einer Suzuki-Kupplung mit dem Aromaten verknüpft werden. Die Ergebnisse dieser Versuche sind im folgenden Kapitel beschrieben.

4.2.2 Versuche zur Hydroborierung und Suzuki-Kupplung

Nach den Schwierigkeiten, die bei der Hydrostannylierung des Alkins **127** auftraten, sollte nun durch eine Hydroborierung und anschliessende Suzuki-Kupplung die Verknüpfung mit dem Aromaten realisiert werden. Die Hydroborierung bietet gegenüber der Hydrostannylierung den Vorteil, dass sie hochgradig regio- und stereospezifisch abläuft. Die Bildung von Substanzgemischen, wie sie bei der im vorherigen Kapitel beschriebenen Hydrostannylierung auftrat, kann so vermieden werden. Wird die Hydroborierung mit endständigen Alkinen durchgeführt, so werden selektiv die *trans*-Vinylborverbindungen erhalten. Das Standardreagenz zur Hydroborierung von Dreifachbindungen ist das von H. C. Brown entwickelte Catecholboran **131**.^[115] Nach der Hydroborierung kann die dabei entstandene Catecholboran-Verbindung entweder direkt für die Suzuki-Kupplung eingesetzt werden, oder die Catecholboran-Verbindung wird durch Zusatz von Wasser (pH 7 Puffer) zur Vinylboronsäure hydrolysiert, die dann in der Suzuki-Kupplung eingesetzt wird.

Um Erfahrungen über die Hydroborierung von terminalen Alkinen und die nachfolgende Suzuki-Kupplung zu sammeln, wurde zunächst mit 1-Hexin **132** als Testsystem gearbeitet. Dadurch konnten grössere Substanzverluste des wertvollen Alkins **127** vermieden werden. Die Hydroborierung von 1-Hexin mit Catecholboran und die Hydrolyse zur *trans*-Vinylboronsäure sind in Abbildung 61 dargestellt.

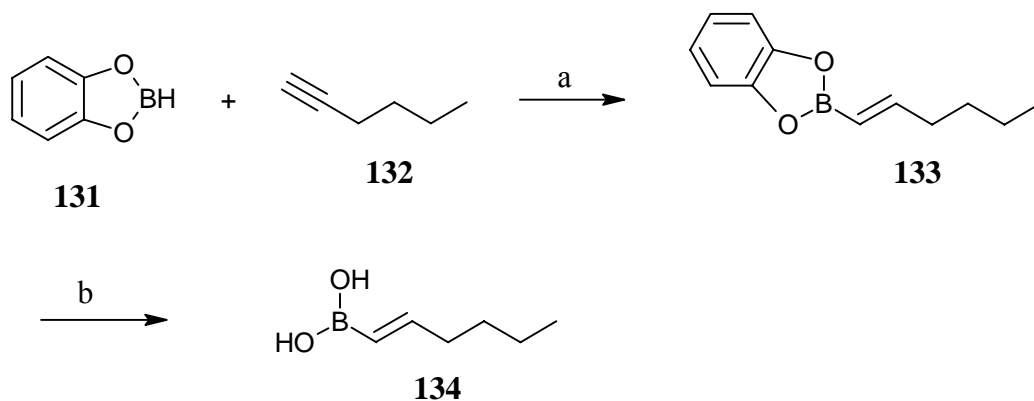


Abbildung 61: Hydroborierung von 1-Hexin **132** mit Catecholboran **131**: (a) 2 h, 60 °C, 70%; (b) pH 7 Puffer, 0 °C, 30 min → RT, 2 h, 87%.

Die Hydroborierung von 1-Hexin mit Catecholboran wird ohne Lösungsmittel bei einer Temperatur von 60 °C durchgeführt.^[116] Das dabei erhaltene, hydrolyseempfindliche *E*-1-Hexenyl-1,3,2-benzodioxaborol **133** wird direkt aus der Reaktionsmischung durch Vakuumdestillation isoliert. Diese Verbindung kann jetzt direkt für die Suzuki-Kupplung eingesetzt werden, oder sie wird mit pH 7 Puffer zur *E*-1-Hexenylboronsäure **134** umgesetzt.^[117] Die bei der Hydrolyse von *E*-1-Hexenyl-1,3,2-benzodioxaborol **133** entstehende *E*-1-Hexenylboronsäure **134** ist ein kristalliner Feststoff, der leicht und ohne Probleme durch Filtration isoliert werden konnte. Aus den NMR-Spektren der Substanzen **133** und **134** war klar ersichtlich, dass jeweils selektiv nur die *E*-Vinylborverbindung gebildet wurde, die Überlegungen zur Selektivität der Hydroborierung wurden also in der Praxis bestätigt.

Nachdem nun die beiden Borverbindungen **133** und **134** synthetisiert worden waren, wurde nach geeigneten Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Kupplung gesucht. Der Kupplungspartner bei der Suzuki-Kupplung war das literaturbekannte Aryltriflat **78**.^[48] Mit diesem Testsystem sollten die optimalen Bedingungen gefunden werden, um die Suzuki-Kupplung in möglichst hoher Ausbeute für die Synthese von Apicularen A einsetzen zu können.

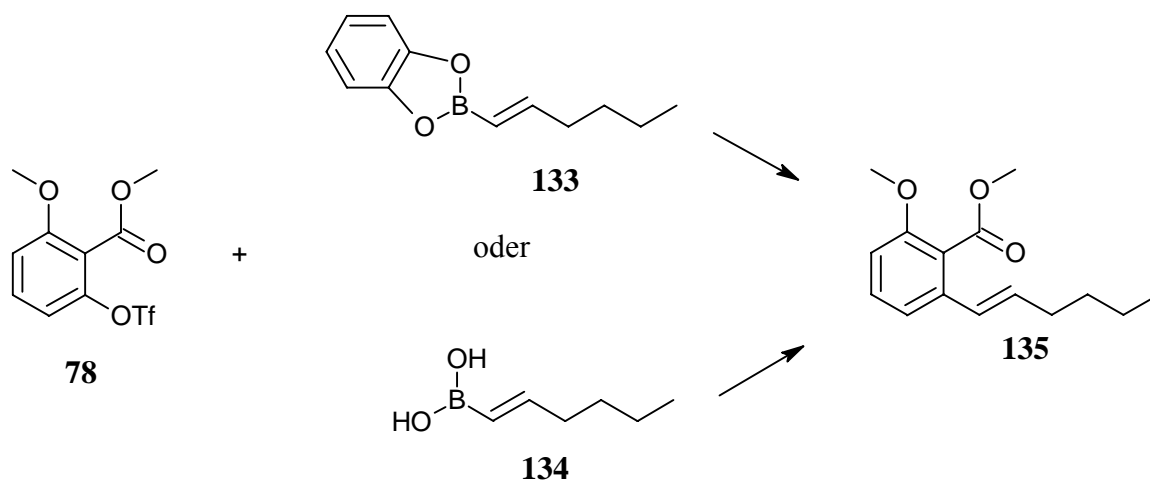


Abbildung 62: Als Testreaktion durchgeführte Suzuki-Kupplung zur Bestimmung der geeigneten Reaktionsbedingungen.

Die als Testreaktion durchgeführte Kupplung zum Kupplungsprodukt **135** ist schematisch in Abbildung 62 dargestellt. Da die Versuche zur Suzuki-Kupplung des Aryltriflats **78** zum Kupplungsprodukt **135** nicht gleich auf Anhieb erfolgreich waren, wurden verschiedene Reaktionsbedingungen ausgetestet, um die geeigneten Bedingungen für die Kupplung zu finden. Die veränderlichen Parameter bei der Suche nach den besten Reaktionsbedingungen waren die Art des eingesetzten Vinylborans (**133** oder **134**), die Palladiumquelle, der verwendete Ligand, die Base, das Lösungsmittel und die Reaktionstemperatur. Alle durchgeführten Testreaktionen und die dabei erzielte Ausbeute am Kupplungsprodukt **135** sind chronologisch nach ihrer Durchführung in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Durchgeführte Testreaktionen zur Suzuki-Kupplung mit dem Triflat **78**.

Nr.	Vinyl- boran	Pd- Quelle	Ligand	Salz	Base	Lösungs- mittel	Temp. [°C]	Ausbeute an 135
1 ^[118]	133	Pd(PPh) ₃	---	---	K ₃ PO ₄	Dioxan	85	27%
2 ^[119]	133	Pd(PPh) ₃	---	KBr	K ₃ PO ₄	Dioxan	85	9%
3 ^[118]	133	PdCl ₂	P(Cy) ₃	---	K ₃ PO ₄	Dioxan	85	3%
4 ^[118]	134	Pd(PPh) ₃	---	---	K ₃ PO ₄	Dioxan	85	54%
5^[120]	134	Pd(OAc)₂	P(Cy)₃	---	KF	THF	RT	86%

Tendenziell kann gesagt werden, dass mit der Vinylboronsäure **134** wesentlich bessere Ausbeuten erhalten werden als mit der Catecholboran-Verbindung **133**. Bei der Testreaktion Nr. 5 wurde schliesslich unter Verwendung von Pd(OAc)₂ als Palladium-Quelle und Tricyclohexylphosphin als Ligand eine sehr gute Ausbeute von 86% erhalten. Besonders positiv bei dieser von G. C. Fu^[120] entwickelten Methode war, dass die Reaktion unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur ablief. Damit wurde ein sehr gutes Ergebnis an dem Testsystem mit *E*-1-Hexenylboronsäure **134** erzielt. Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Vinylboronsäuren zu untersuchen, wurden noch zwei weitere Alkine als Testsubstanzen ausgewählt, die hydroboriert wurden. Die dadurch erhaltenen Vinylboronsäuren **136** und **137** sollten dann ebenfalls unter den Bedingungen von G. C. Fu an das Aryltriflat gekuppelt werden (Abbildung 63). Die Darstellung der Vinylboronsäuren **136** und **137** aus den entsprechenden Alkinen gelang ohne Probleme analog der Herstellung der *E*-1-Hexenylboronsäure **134**.



Abbildung 63: Weitere Testsubstanzen zur Suzuki-Kupplung mit dem Triflat **78**: Die Vinylboronsäure **136** lieferte gute Ausbeuten an Kupplungsprodukt, die Suzuki-Kupplung mit der Vinylboronsäure **137** gelang jedoch nicht.

Die Suzuki-Kupplung des Aryltriflats **78** mit der Vinylboronsäure **136** unter den Bedingungen von G. C. Fu verlief unproblematisch und gelang in guter Ausbeute (ermittelt durch HPLC-MS-Analytik). Eigenartigerweise ergaben Versuche zur Suzuki-Kupplung der Vinylboronsäure **137** mit dem Triflat **78** unter identischen Bedingungen wie zuvor keinerlei Ausbeute des Kupplungsproduktes. Durch dieses Ergebnis war die allgemeine Anwendbarkeit der gefundenen Reaktionsbedingungen nach G. C. Fu in Frage gestellt. Dennoch sollte die Möglichkeit untersucht werden, ob die Suzuki-Kupplung zur Synthese von Apicularen A (**7**) eingesetzt werden kann. Deshalb wurde nun die Hydroborierung des eigentlich zu kuppelnden Alkins **127** durchgeführt.

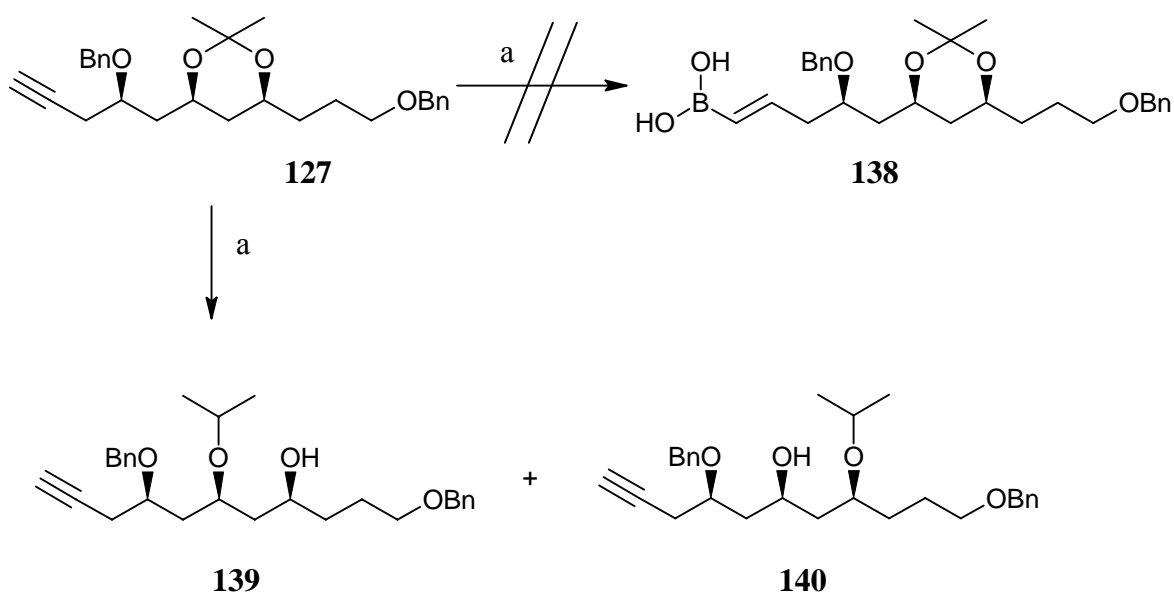


Abbildung 64: Fehlgeschlagene Hydroborierung des Alkins **127** mit Catecholboran: (a) Catecholboran, 2 h, 60 °C, dann pH 7 Puffer, 0 °C, 30 min → RT, 2 h.

Die Hydroborierung des Alkins **127** unter identischen Bedingungen wie bei den anderen Alkinen (Catecholboran, ohne Lösungsmittel, 60 °C) ergab jedoch nicht die erwünschte Vinylboronsäure **138** (Abbildung 64). Stattdessen wurden durch eine reduktive Öffnung des Acetals die beiden isomeren Isopropylether **139** und **140** erhalten. Die Hydroborierung der Dreifachbindung fand nur zu einem kleinen Teil durch überschüssig eingesetztes Catecholboran statt. Die Reduktion von Acetalen mit Metallhydriden (z. B. DIBAL) ist literaturbekannt.^[121] Die Reduktion von Acetalen durch Catecholboran wurde in der Literatur noch nicht beschrieben, sie wurde jedoch bei der hier durchgeführten Reaktion beobachtet.

Damit war klar, dass die Acetal-Schutzgruppe für das 1,3-Diol ungeeignet war. Aus diesem Grund wurde das 1,3-Diol nun mit einer besser geeigneten, nicht reduzierbaren Schutzgruppe geschützt. Die Wahl fiel dabei auf die Triethylsilyl-Schutzgruppe. Deshalb wurde das Triethylsilyl-geschützte Alkin **141** synthetisiert, mit dem die Hydroborierung erneut versucht wurde. Als Hydroborierungsmethode wurde diesmal eine mildere Methode gewählt, bei der die Hydroborierung in THF als Lösungsmittel durchgeführt wird.^[122] Bei dieser Methode wird ebenfalls mit Catecholboran als Hydroborierungs-Reagenz gearbeitet, durch Zugabe von katalytischen Mengen Dicyclohexylboran läuft die Reaktion jedoch unter milderen Bedingungen ab. Die Methode ist speziell für die Hydroborierung von empfindlichen Alkinen entwickelt worden und schien für die Hydroborierung des Alkins **141** sehr geeignet.^[123]

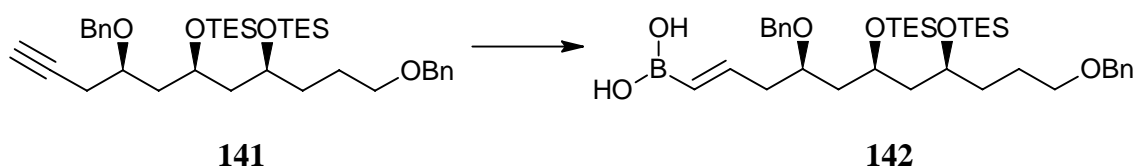


Abbildung 65: Hydroborierung des Alkins **141**: (i) Catecholboran, kat. Dicyclohexylboran, THF, 50 °C, 3 h; (ii) pH 7 Puffer, 0 °C, 30 min \rightarrow RT, 2 h, 57%.

Die Synthese der *E*-Vinylboronsäure **142** gelang aus dem Alkin **141** in einer Ausbeute von 57% nach säulenchromatoraphischer Reinigung (Abbildung 65). Dass die Ausbeute nicht höher ausfiel, ist vermutlich auf die schwierige Aufarbeitung der Reaktionsmischung und die säulenchromatographische Reinigung zurückzuführen. Diese war jedoch nötig, um das

bei der Hydrolyse gebildete Catechol vollständig abzutrennen, das sich durch Extrahieren mit Wasser oder wässriger Basenlösung nicht komplett entfernen liess. Nachdem nun die *E*-Vinylboronsäure **142** vorhanden war, wurden damit Versuche zur Suzuki-Kupplung mit dem Aryltriflat durchgeführt.

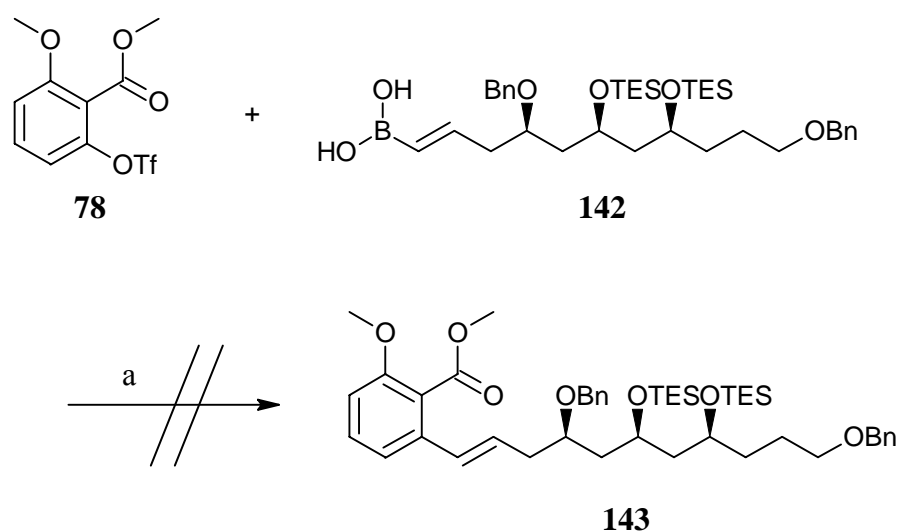


Abbildung 66: Fehlgeschlagene Suzuki-Kupplung mit der Vinylboronsäure **142**: (a) Pd(OAc)₂, P(Cy)₃, KF, THF, RT, 60 h, 0% Ausbeute.

Leider war das Ergebnis dieser Versuche, dass die Suzuki-Kupplung der Vinylboronsäure **142** und des Triflats **78** unter den Bedingungen von G. C. Fu nicht funktioniert (Abbildung 66). Es konnten keine Spuren des Produktes **143** gefunden werden, auch nicht bei einer HPLC-MS-Analyse der Reaktionsmischung. Um zu untersuchen, ob die eingesetzten Reagenzien wie Pd(OAc)₂ oder Tricyclohexylphosphin verunreinigt waren oder sich zersetzt hatten, wurde mit den gleichen Reagenzien eine Testreaktion des Triflats **78** mit der *E*-1-Hexenylboronsäure **134** angesetzt. In dieser Testreaktion konnte das Kupplungsprodukt **135** in der gewohnt hohen Ausbeute erhalten werden. Dadurch konnten die verwendeten Reagenzien als Fehlerquelle ausgeschlossen werden.

Die Gründe, warum die versuchte Suzuki-Kupplung mit der Vinylboronsäure **142** nicht funktioniert hat, sind nicht bekannt und wurden auch nicht weiter untersucht. Sicherlich wäre es möglich, dass durch weitere Testreihen mit verschiedenen Palladium-Quellen,

Liganden, Basen und Reaktionstemperaturen geeignete Reaktionsbedingungen gefunden worden wären, um die Suzuki-Kupplung zum gewünschten Produkt **143** zu realisieren. Dies hätte jedoch einen erheblichen Arbeits- und Zeitaufwand mit sich gebracht. Angesichts der nur mittelmässigen Ausbeute von 57%, mit der die Vinylboronsäure **142** erhalten werden konnte, erschien uns dieser Aufwand als nicht gerechtfertigt.

Wie bereits im Kapitel 4.2.1 erwähnt wurde, war zu diesem Zeitpunkt des Projekts bereits bekannt, dass die Stille-Kupplung zum Produkt **145** in hervorragender Ausbeute abläuft. Das Problem war lediglich die schlechte Regioselektivität der Stannylierung des Alkins **127**. Aus diesem Grund wurden weitere Anstrengungen unternommen, um die Stannylierungsreaktion des Alkins **127** zu optimieren.

4.2.3 Selektive Stannylierung des Alkins **127**

Im Kapitel 4.2.1 wurde bereits erwähnt, dass die radikalische Hydrostannylierung des Alkins **127** nicht das gewünschte Produkt ergab, während die Palladium-katalysierte Stannylierung durch ihre fehlende Regioselektivität eine schlechte Ausbeute des gewünschten *E*-Stannans **128** lieferte. Aus diesem Grund wurde eine umfangreiche Literaturrecherche nach anderen, alternativen Stannylierungsmethoden für Alkine unternommen. Dabei fiel eine Publikation von M. Hoshi auf, die die selektive Darstellung von *E*-Stannanen aus Alkinen beschreibt.^[124] Die endständigen Alkine werden dabei erst hydroboriert und die dabei entstandenen *E*-Vinylborverbindungen werden durch eine Kreuzkupplung mit Bu_3SnCl als Elektrophil zum gewünschten *E*-Stannan umgesetzt. Bei dieser Reaktion wird die Regio- und Stereospezifität alleine durch die Hydroborierung bestimmt. Da diese hochselektiv zur *E*-Vinylborverbindung abläuft, schien diese Methode optimal geeignet zu sein, um das erforderliche *E*-Stannan zu synthetisieren. Als Katalysator bei der Kreuzkupplung wird das günstig kommerziell erhältliche $\text{Cu}(\text{acac})_2$ verwendet. Da alle Reaktionsschritte in einer Ein-Topf-Reaktion ohne dazwischenliegende Aufarbeitung ablaufen, ist die Reaktion auch vom präparativen Gesichtspunkt her sehr praktikabel. Zur Hydroborierung des Alkins wurden von M. Hoshi verschiedenen Reagenzien wie Disiamylboran, Dithexylboran und Dicyclohexylboran verwendet. Da mit Dicyclohexylboran die besten Ausbeuten und Selektivitäten beschrieben werden, wurde auch bei der hier durchgeführten Stannylierungsreaktion mit Dicyclohexylboran gearbeitet.

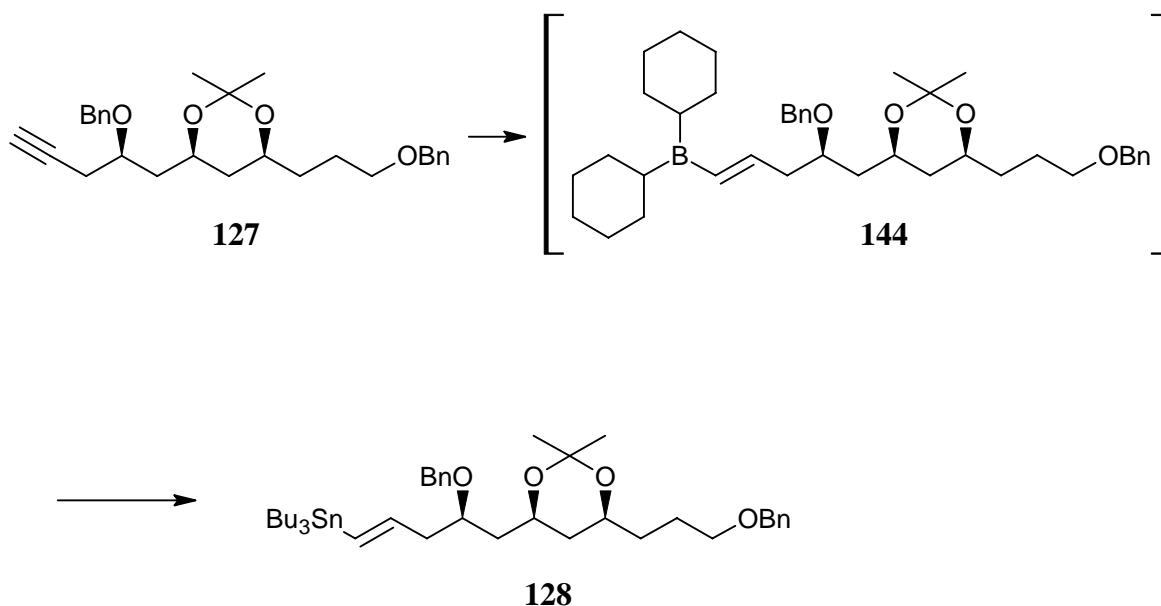


Abbildung 67: Hydrostannylierung des Alkins **127** zum *E*-Stannan **128**: (i) Dicyclohexylboran, THF, 0 °C, 1 h; (ii) wässr. NaOH, RT, 30 min; (iii) Cu(acac)₂, Bu₃SnCl, -15 °C → RT, 3 h, > 93%.

Die Hydroborierung des Alkins **127** mit Dicyclohexylboran verlief problemlos bei 0 °C. In diesem Fall trat auch keine Reduktion des Acetals auf, wie es mit Catecholboran beobachtet wurde. Die entstandene *E*-Vinylborverbindung **144** wurde nicht isoliert, sondern direkt im Reaktionskolben erst mit wässriger NaOH und dann mit dem Katalysator und Bu₃SnCl versetzt. Durch diese Prozedur konnte stereospezifisch das *E*-Stannan **128** in sehr guter Ausbeute erhalten werden (Abbildung 67). Weder bei der säulenchromatographischen Reinigung des Stannans noch bei der Auswertung der NMR-Spektren konnten Spuren des *Z*-Stannans gefunden werden. Deshalb kann eine ausgezeichnete *E*:*Z*-Selektivität angenommen werden. Die säulenchromatographische Reinigung des *E*-Stannans wurde nur einmal mit einer kleinen Menge des Stannans durchgeführt, um die analytischen Daten der Verbindung aufnehmen zu können. Ansonsten wurde das rohe Stannan direkt bei der nachfolgenden Stille-Kupplung eingesetzt, um Substanzverluste während der Säulenchromatographie zu vermeiden. Wie sich zeigte, störten die Verunreinigungen, die im Roh-Produkt enthalten waren, bei der Stille-Kupplung nicht. Wurde das rohe *E*-Stannan direkt für die Stille-Kupplung mit dem Triflat **78** eingesetzt, so konnte das Kupplungsprodukt in einer Ausbeute von 93% erhalten werden. Somit kann für die Stannylierung eine Ausbeute von > 93% angegeben werden.

Damit war nun endlich eine effektive Methode zur Stannylierung des Alkins **127** gefunden worden. Die Methode war der eigentlich geplanten radikalischen Stannylierung durch ihre vollständige Selektivität zugunsten des *E*-Stannans sogar noch überlegen. Auch im Bezug auf die Ausbeute hat sich die Methode von M. Hoshi als hervorragende Reaktion zur Darstellung von *E*-Stannanen aus Alkinen erwiesen.

4.2.4 Die Stille-Kupplung und Entschützung zur Hydroxysäure **147**

Nachdem nun eine Methode gefunden war, um die Stannylierung selektiv und in guter Ausbeute durchzuführen, war der nächste Schritt die Stille-Kupplung des Stannans mit dem Aryltriflat. Der theoretische Hintergrund der Stille-Kupplung ist bereits in Kapitel 2.4.3 besprochen worden. Diese Reaktion war einer der Schlüsselschritte der gesamten Synthesesequenz, weil dabei zwei wichtige Bausteine miteinander verknüpft werden, wodurch das konvergente Konzept der Synthese betont wird. Durch diese Reaktion wurden bereits alle Bestandteile des Grundkörpers von Apicularen A (**7**) in das Molekül eingefügt.

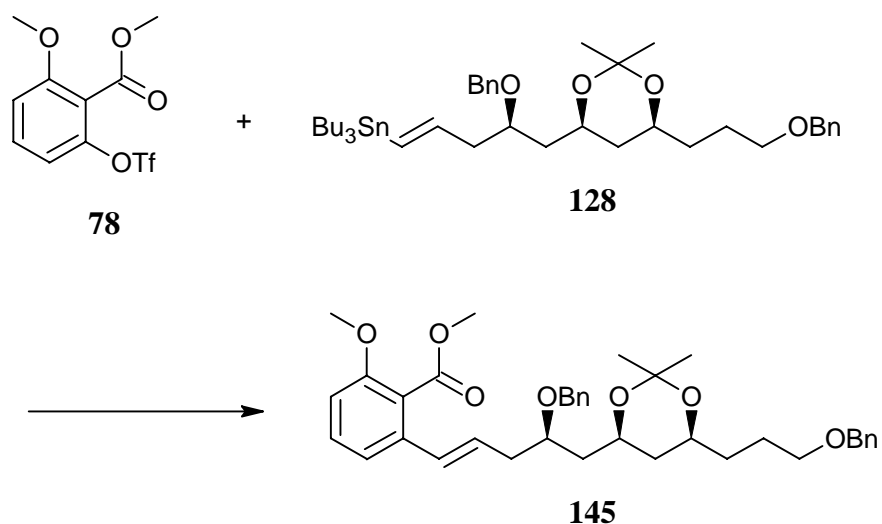


Abbildung 68: Stille-Kupplung zur Verbindung **145**: Pd₂dba₃, P(2-furyl)₃, LiCl, NMP, 60 °C, 48 h, 93% über 2 Stufen aus dem Alkin **127**.

Bei dieser Reaktion konnte auf Erfahrungen des ehemaligen Mitarbeiters im Arbeitskreis Dr. Sven M. Kühnert zurückgegriffen werden, der bereits eine Stille-Kupplung mit dem Aryltriflat **78** und einen *E*-Vinylstannan durchgeführt hatte. Er hatte dabei unter den von V. Farina^[78] veröffentlichten Bedingungen mit Pd₂dba₃ als Palladium-Quelle, Tri-2-furylphosphin als Ligand und NMP als Lösungsmittel sehr gute Ergebnisse erzielt.^[14] Deshalb wurden bei der hier durchzuführenden Stille-Kupplung auch diese Bedingungen untersucht. Das erfreuliche Ergebnis war, dass die Stille-Kupplung zwischen dem Aryltriflat **78** und dem *E*-Stannan **128** das Kupplungsprodukt **145** in einer ausgezeichneten Ausbeute von 98% lieferte. Gegenüber den damals verwendeten Reaktionsbedingungen von Dr. Kühnert war dafür jedoch eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 48 h nötig. Nachdem damit die optimalen Reaktionsbedingungen für die Stille-Kupplung gefunden worden waren, wurde für die nachfolgend durchgeführten Stille-Kupplungen das *E*-Stannan **128** als Rohprodukt eingesetzt. Damit konnte eine sehr gute Ausbeute des Kupplungsproduktes **145** von 93% über zwei Stufen (ausgehend vom Alkin **127**) erreicht werden.

Nach der erfolgreich durchgeführten Stille-Kupplung war die nächste Aufgabe das Schliessen des Makrolacton-Rings. Dazu mussten jedoch zuerst die Hydroxygruppen und die freie Carbonsäurefunktion im Molekül zugänglich gemacht werden. Die Schutzgruppen, mit denen diese Gruppen geschützt waren, mussten also entfernt werden. Zur Freisetzung der beiden freien OH-Gruppen wurde zuerst die Acetal-Schutzgruppe durch Umsetzung mit 80%iger Essigsäure abgespalten. Diese Reaktion gelang mit einer hervorragenden Ausbeute von 98%. Anschliessend sollte durch eine Spaltung des aromatischen Methylesters auch die Carbonsäure-Funktion freigesetzt werden. Durch Umsetzung mit wässrigem Lithiumhydroxid konnte diese Reaktion in nahezu quantitativer Ausbeute realisiert werden (Abbildung 69).

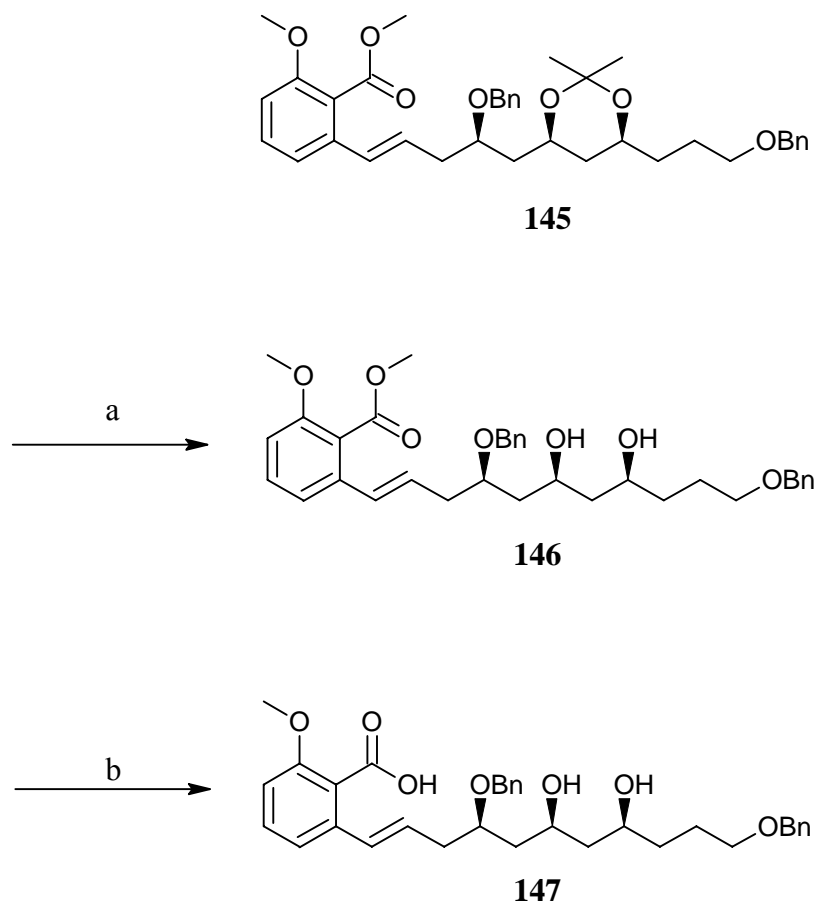


Abbildung 69: Synthese der Dihydroxysäure **147**: (a) 80% AcOH, RT, 80 min, 98%; (b) LiOH, MeOH/H₂O (2:1), 60 °C, 72 h, 99%.

Die säulenchromatographische Reinigung der stark polaren Dihydroxysäure **147** brachte einen erheblichen Substanzverlust mit sich, so dass die Dihydroxysäure **147** lediglich einmal für die Aufnahme der analytischen Daten gesäult wurde. Ansonsten wurde die Substanz als Rohprodukt bei der nachfolgenden Makrolactonisierung eingesetzt, was keinerlei Komplikationen verursachte.

4.2.5 Die Makrolactonisierung

Wie bereits im Kapitel 2.4.4 besprochen wurde, stehen für die Makrolactonisierung von Hydroxysäuren eine Vielzahl von geeigneten Synthesemethoden zur Verfügung. Die hier durchzuführende Makrolactonisierung stellt in gewisser Weise einen Sonderfall dar, weil

in der Hydroxysäure **147** zwei freie OH-Gruppen vorhanden sind. Damit ist im Prinzip also die Bildung von zwei verschiedenen Makrolactonen möglich. Es bestand dabei die Möglichkeit, dass sich entweder ein 10-Ring-Lacton oder ein 12-Ring-Lacton bildet. Dabei waren verschiedene Ringschlussgeschwindigkeiten zu erwarten und damit auch die bevorzugte Bildung eines dieser Produkte.

Die verschiedenen Ringschlussgeschwindigkeiten sollen hier anhand des Beispiels der Lactonisierung von ω -Bromalkancarboxylaten diskutiert werden.^[125] Die Ringschlussgeschwindigkeiten gegenüber der Ringgröße sind in Abbildung 70 dargestellt.

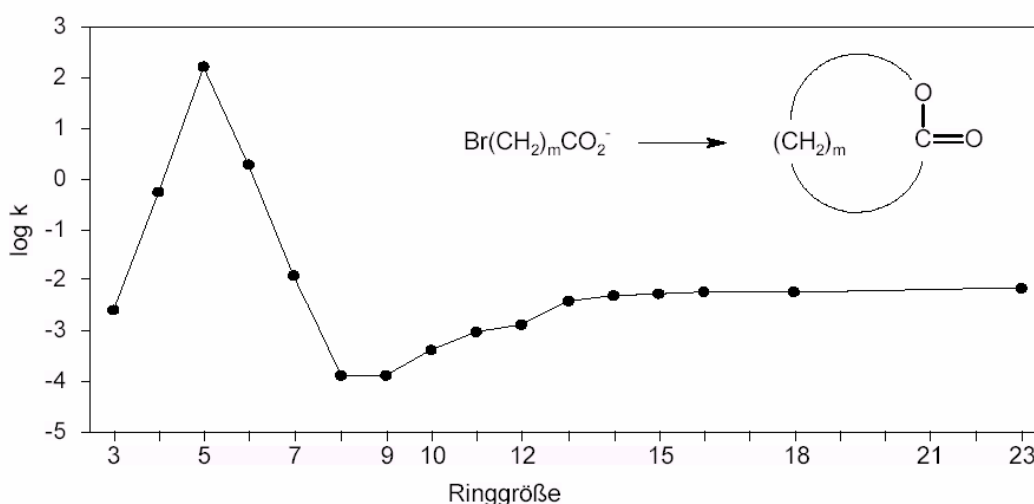


Abbildung 70: Ringschlussgeschwindigkeiten von ω -Bromalkancarboxylaten.

Aufgrund der stärkeren Ringspannung ist die Bildung von 3- und 4-Ringen gegenüber 5 und 6-Ringen benachteiligt. Von allen möglichen Ringgrößen sind generell 5- und 6-Ringe diejenigen Ringe, die am einfachsten zu bilden sind. Bei 8- und 9-Ringen ist die Bildung aufgrund transannularer Wechselwirkungen stark erschwert. Generell sind 8- und 9-Ringe diejenigen Ringe, deren Synthese am meisten Probleme bereitet. Größere Ringe sind aufgrund einer Zunahme der Flexibilität im Molekül wieder leichter zu bilden. Wie in Abbildung 70 ersichtlich ist, haben 12-Ringe eine höhere Ringschlussgeschwindigkeit als 10-Ringe, wobei für beide Ringgrößen die Reaktionsgeschwindigkeiten sehr langsam sind. Liegt nun innerhalb eines Moleküls eine Konkurrenzsituation zwischen der Bildung eines 10-Ringes und eines 12-Ringes vor, so sollte aufgrund der höheren

Ringschlussgeschwindigkeit die Bildung des 12-Ringes bevorzugt sein. Mit diesem Wissen wurde nun die Makrolactonisierung durchgeführt, in der Hoffnung, das 12-Ring-Lacton als stark überwiegendes Produkt zu erhalten.

Von den heute zur Verfügung stehenden Synthesemethoden zur Makrolactonisierung ist die Methode nach Yamaguchi die wohl am häufigsten angewandte.^[80] Deshalb wurde zuerst die Makrolactonisierung der Dihydroxysäure **147** nach dieser Methode durchgeführt. Dabei wurde das gewünschte 12-Ring-Lacton als einzig isolierbares Produkt in einer Ausbeute von 50% erhalten. Durch die Makrolactonisierung konnte also zwischen den beiden freien Hydroxyfunktionen in der Hydroxysäure unterschieden werden, und wie erwartet wurde das 12-Ring-Lacton als stark überwiegendes Produkt erhalten. Diese Art von Makrolactonisierung kann deshalb als grössenselektive Makrolactonisierung bezeichnet werden. Die Ergebnisse der Synthesesequenz bis zur Synthese des Makrolactons **149** nach der Yamaguchi-Methode wurden in einem Artikel in der Fachzeitschrift *Synthesis* veröffentlicht.^[126]

Die Ausbeute der Yamaguchi-Lactonisierung war mit 50% für ein 12-Ring-Lacton akzeptabel, es war jedoch durchaus möglich, dass die Ausbeute noch gesteigert werden könnte. Es stellte sich auch heraus, dass die Reaktion bei grösseren Reaktionsansätzen nicht gut reproduzierbar war, so dass dabei teilweise niedrigere Ausbeuten erhalten wurden. Deshalb wurde nach einer anderen Makrolactonisierungs-Methode gesucht. Dafür schien die Methode nach Trost^[82] geeignet, die deshalb eingehend untersucht wurde. Die Makrolactonisierung nach den Originalbedingungen von Trost et al. bei Raumtemperatur ergab eine Ausbeute von lediglich 30%, die Methode an sich schien jedoch durchaus geeignet zu sein. Deshalb wurde nach Möglichkeiten gesucht, die Ausbeute zu steigern. Die veränderbaren Parameter waren dabei die Konzentration des Katalysators Camphersulfonsäure, die Reaktionstemperatur und die Zugabedauer, die das Mass der Hochverdünnung bei der Reaktion beeinflusst. Die Ergebnisse der Versuchsreihe sind nachfolgend in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Versuchsreihe zur Makrolactonisierung nach der Trost-Methode.

Nr.	Equivalente CSA	Konzentration [mol/L]	Temp. [°C]	Zugabedauer [h]	Ausbeute %
1	0.1	0.003	RT	1	30
2	0.2	0.005	50	1	51
3	0.2	0.005	80	1	57
4	0.2	0.005	110	1	49
5	0.2	0.005	80	3	63

Wie sich bei den Versuchen zeigte, wurde bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur die Ausbeute gesteigert. Dabei wurde mit 80 °C ein Optimum gefunden. Bei einer weiteren Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 110 °C sank die Ausbeute wieder etwas. Durch eine Erhöhung der Zugabedauer, was einer höheren Verdünnung der Reaktionslösung gleichkommt, konnte eine weitere Steigerung der Ausbeute erreicht werden. Dadurch konnte mit 80 °C Reaktionstemperatur und 3 h Zugabedauer eine Ausbeute des Makrolactons **149** von 63% erzielt werden, was für ein 12-Ring-Lacton eine beachtliche Ausbeute darstellt.

Zur Makrolactonisierung wurde die Dihydroxysäure **147** unter Ruthenium-Katalyse mit Ethoxyacetylen **101** zum reaktiven Ethoxyvinylester **148** umgesetzt. Der Ethoxyvinylester wurde nicht isoliert, sondern als Rohprodukt durch katalytische Mengen an Camphersulfonsäure zum Makrolacton **149** cyclisiert (Abbildung 71).

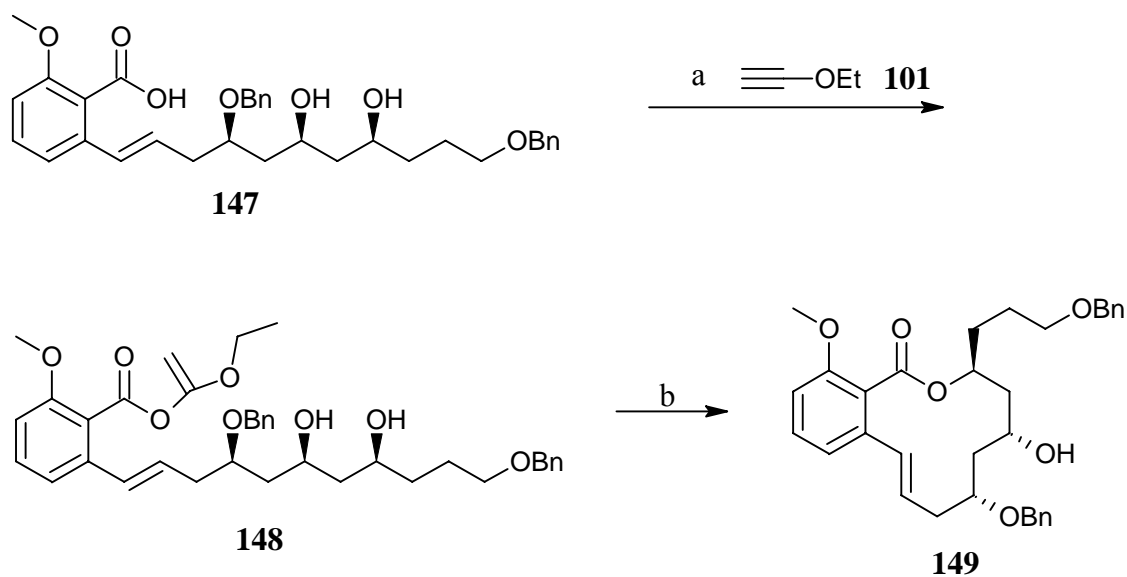


Abbildung 71: Synthese des Makrolactons **149** aus der Hydroxysäure **147**: (a) $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymol})]_2$, Ethoxyacetylen, Toluol, 0 °C, 30 min; (b) kat. CSA, Toluol, 80 °C, 3 h, 63%.

Die Bildung des 10-Ring-Lactons konnte nur per HPLC-MS-Analytik festgestellt werden, dieses wurde bei der säulenchromatographischen Reinigung des Makrolactons **149** jedoch nicht isoliert (Abbildung 72). Das dimere Produkt, das durch eine intermolekulare Veresterung entstehen könnte, oder Oligomere konnten ebenfalls nicht isoliert werden. Damit verlief die Makrolactonisierung den Erwartungen zur Synthese von 12-gliedrigen Ringen entsprechend.

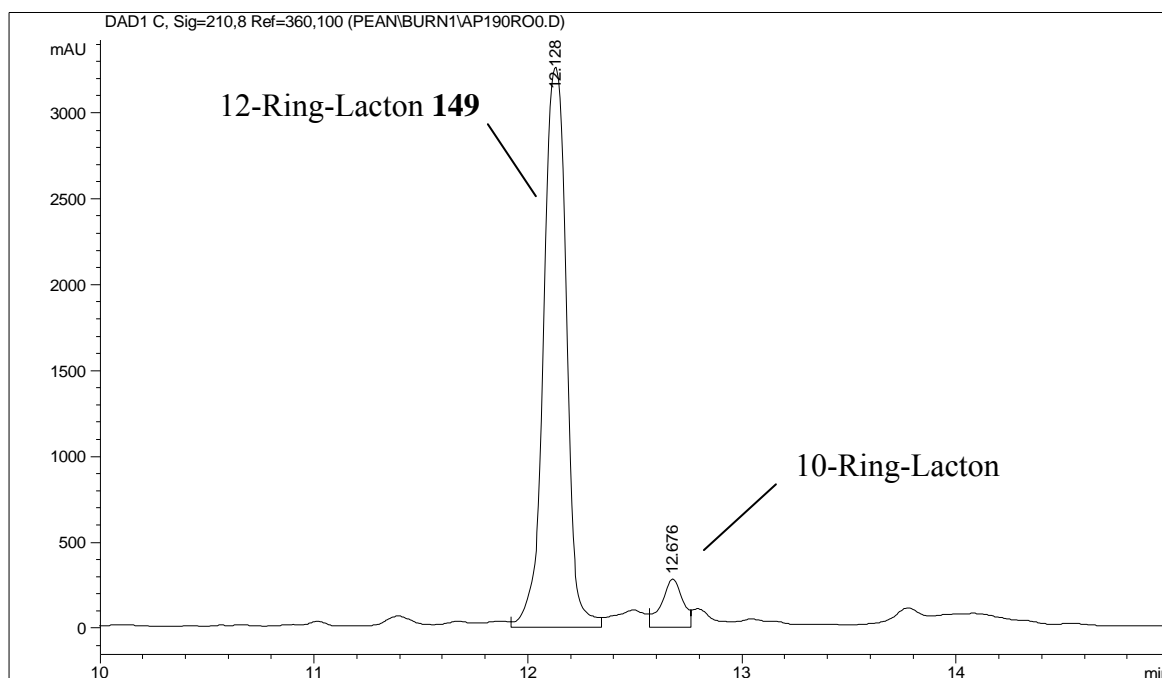


Abbildung 72: Analytisches HPLC-Chromatogramm des Rohproduktes der Makrolactonisierung. Man erkennt deutlich das 12-Ring-Lacton als stark überwiegendes Produkt gegenüber dem 10-Ring-Lacton. Dargestellt ist die UV-Absorption bei 210 nm, die Peaks wurden durch das nachgeschaltete Massenspektrometer zugeordnet.

4.3 Weiterführung der Synthese zum Apicularen A

4.3.1 Transannulare Ringschlussreaktion

Nachdem ein effizienter Zugang zum Makrolacton **149** gefunden war, bestand die nächste Herausforderung bei der Synthese von Apicularen A (**7**) aus der Bildung des Pyran-Rings innerhalb des Makrolacton-Rings. Es wurde davon ausgegangen, dass bei der Biosynthese von Apicularen A der Pyranring ebenfalls durch eine transannulare Ringschlussreaktion entsteht. Unter dieser Annahme wurde jetzt versucht, die Addition der freien OH-Gruppe im Makrolacton **149** an die *trans*-Doppelbindung zu erreichen. Weil dadurch ein neues Stereozentrum im Molekül generiert wird, war dabei auch die Frage, in welcher Konfiguration das gebildete Pyran vorliegen wird. Aufgrund der Synthesestudie von Maier et al.^[48] wurde dabei das der Natur entsprechende *trans*-Pyran erwartet.

Die ersten Versuche zur transannularen Cyclisierung wurden mit dem bereits bei der Modellstudie von Maier et al. erfolgreich eingesetzten N-Phenylselenophthalimid^[55] durchgeführt. Unter identischen Reaktionsbedingungen war dabei jedoch keine Reaktion zu beobachten. Es konnte lediglich das Edukt **149** wieder quantitativ zurückgewonnen werden. Deshalb wurde nach reaktiveren Reagenzien für die durchzuführende Cyclisierung gesucht. Ein stärker elektrophiles Selen-Reagenz, bei dem sich ebenfalls die Phenylselenyl-Gruppe an die Doppelbindung addiert, ist Phenylselenyltriflat.^[127]

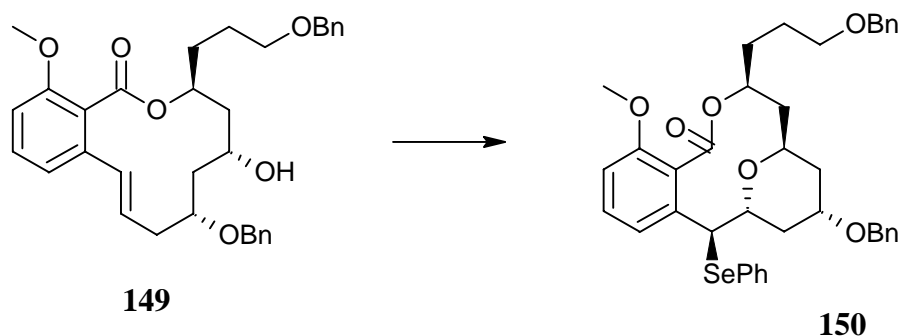


Abbildung 73: Cyclisierung mit Phenylselenyltriflat in unbefriedigender Ausbeute: PhSeCl, AgOTf, CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min, dann -78 °C, dann **149**, 1 h, 34%.

Mit Phenylselenyltriflat konnte zwar das Cyclisierungsprodukt **150** erhalten werden, bei etlichen durchgeführten Reaktionen unter verschiedenen Bedingungen konnte jedoch nur eine maximale Ausbeute von 34% erzielt werden (Abbildung 73). Vermutlich ist die niedrige Ausbeute darauf zurückzuführen, dass unter den Reaktionsbedingungen auch die Etherschutzgruppen im Makrolacton **149** teilweise abgespalten werden.^[127] Die Ausbeute von 34% war jedoch unbefriedigend, so dass nach besser geeigneten Reagenzien gesucht wurde.

Als wesentlich einfacheres Reagenz wurde jetzt die Cyclisierung mit elementarem Iod im Basischen angegangen.^[128] Leider konnte unter diesen Bedingungen keine Cyclisierung beobachtet werden, es wurde lediglich das Edukt **149** zurückgewonnen.

Nach diesen Schwierigkeiten wurde jetzt die transannulare Cyclisierung durch Quecksilber(II)-Salze in Betracht gezogen. Ein erster Versuch mit Quecksilber(II)-acetat in

THF ^[129] schlug fehl und ergab keine Reaktion. Daraufhin wurde ein Versuch mit dem stärker elektrophilen Quecksilber(II)-trifluoracetat durchgeführt.^[130] Das erstaunliche, erfreuliche Ergebnis war, dass mit diesem Reagenz die Cyclisierung innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur durchgeführt werden konnte (Abbildung 74).

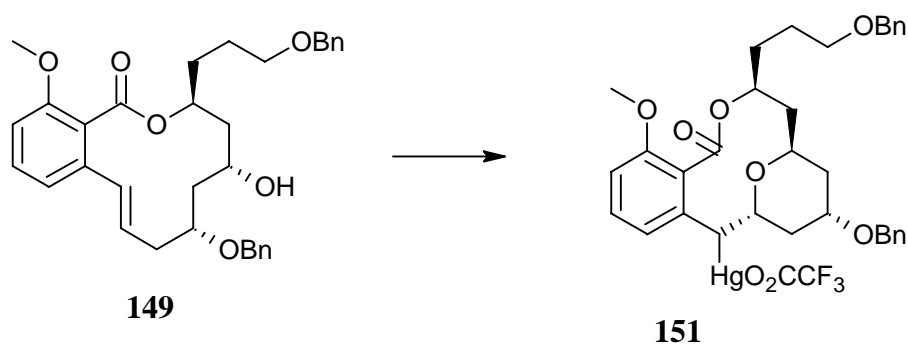


Abbildung 74: Transannulare Cyclisierung zur Quecksilber-Verbindung **151**:

$\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$, CH_2Cl_2 , RT, 30 min.

Die transannulare Cyclisierung mit $\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ in Dichlormethan lieferte die Organoquecksilber-Verbindung **151** in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel war dabei essentiell, da bei Verwendung von THF unter ansonsten identischen Bedingungen keine Reaktion eintrat.

Nach erfolgter Cyclisierung wird die Quecksilber-Gruppe in der Regel durch Reduktion mit NaBH_4 aus dem Molekül entfernt. Die Demercurierung wird in den meisten Fällen als Ein-Topf-Reaktion durchgeführt, indem eine NaBH_4 -Lösung nach Abschluss der Cyclisierung zur Reaktionslösung zugegeben wird. Wurde im hier vorliegenden Fall die Reaktionslösung nach der Cyclisierung zur Organoquecksilber-Verbindung **151** mit einer NaBH_4 -Lösung versetzt,^[131] so konnte dadurch die gewünschte Pyran-Verbindung **152** mit 65%iger Ausbeute erhalten werden. Diese Ausbeute war geringer als erwartet, da die Bildung der Organoquecksilber-Verbindung nahezu quantitativ verlief und für die Demercurierung mit NaBH_4 in der Literatur meist auch sehr gute Ausbeuten angegeben werden. Bei einer genauen Analyse des HPLC-MS-Chromatogramms des Rohproduktes wurde festgestellt, dass sich ein gewisser Teil der Organoquecksilber-Verbindung **151**

durch die Reduktion mit NaBH_4 wieder in das Makrolacton **149** umgewandelt hatte (Abbildung 75). Es trat also während der Demercurierung teilweise eine Rückreaktion der Cyclisierung ein. Im Zuge einer Literaturrecherche wurde festgestellt, dass dies ein bekanntes Phänomen ist, das bei der Demercurierung mit NaBH_4 auftreten kann.^[132]

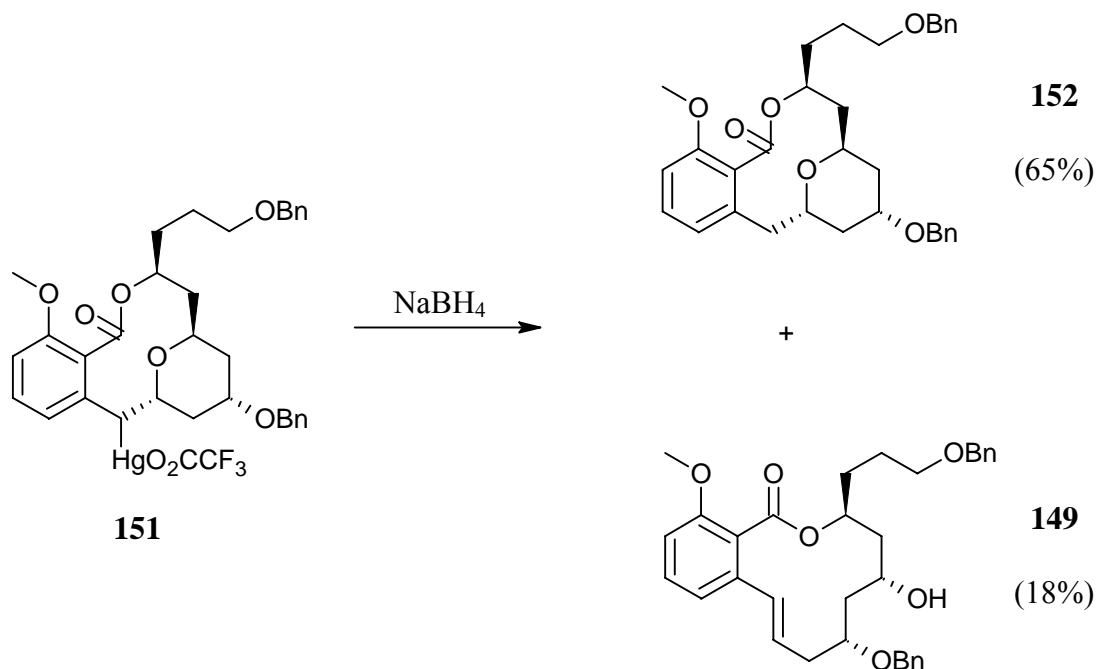


Abbildung 75: Unerwünschte Retro-Cyclisierung während der Demercurierung mit NaBH_4 .

Um diese störende Rückreaktion während der Demercurierung mit NaBH_4 zu unterdrücken, wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Methoden entwickelt. Ein Beispiel dafür ist die Methode von H. C. Brown, bei der die Quecksilber-Verbindung erst mit wässriger NaOH -Lösung versetzt wird, ehe mit alkalischer NaBH_4 -Lösung reduziert wird.^[133] Diese Methode ergab leider bei der Reduktion der Verbindung **151** dasselbe Ergebnis wie die Reduktion mit NaBH_4 alleine, die Rückreaktion konnte nicht unterdrückt werden. Deshalb wurde eine andere Methode in Betracht gezogen, bei der in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen an Et_3B mit LiBH_4 reduziert wird.^[134] Durch Anwendung dieser Methode in Dichlormethan konnte die Ausbeute des Pyrans **152** auf 70% gesteigert werden, es wurden aber immer noch 10% des Makrolactons **149** bei der Reduktion gebildet. Offensichtlich war Dichlormethan als Lösungsmittel für die Demercurierung nicht optimal

geeignet. Aus diesem Grund wurde ein Lösungsmittelwechsel nach der Cyclisierung von Dichlormethan nach THF durchgeführt. In THF gelang schliesslich die Demercurierung mit Et_3B und LiBH_4 in einer sehr guten Ausbeute unter kompletter Unterdrückung der unerwünschten Rückreaktion. Zum Wechseln des Lösungsmittels wurde die Organoquecksilber-Verbindung **151** durch Rühren mit gesättigter NaCl -Lösung in das stabilere Organoquecksilber-Chlorid **153** überführt^[135], dass dann als Rohprodukt isoliert wurde (Abbildung 76).

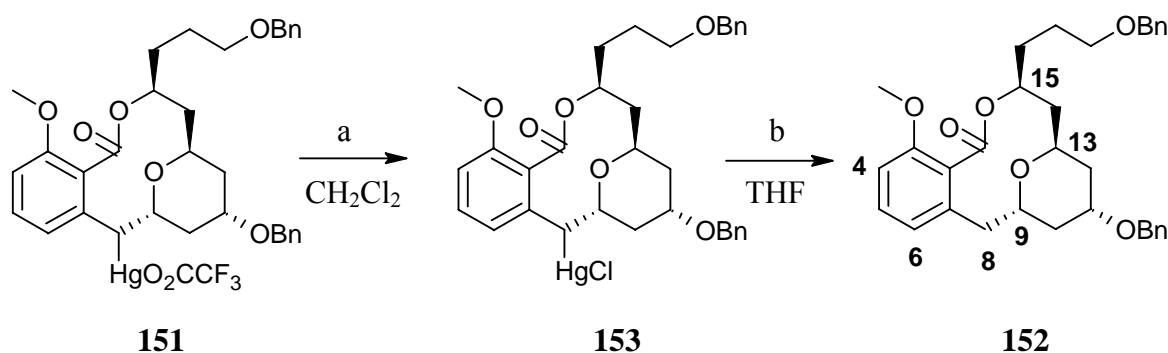


Abbildung 76: Lösungsmittelwechsel und reduktive Demercurierung zum *trans*-Pyran **152**: (a) ges. NaCl -Lösung, RT, 30 min (b) Et_3B , LiBH_4 , THF, -78°C , 1 h, 89% aus **149**.

Präparativ wurde dabei so vorgegangen, dass die Cyclisierung mit $\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ zu Verbindung **151** wie schon in Abbildung 74 dargestellt in Dichlormethan durchgeführt wurde. Nach 30 min Reaktionszeit wurde gesättigte NaCl -Lösung zugegeben und weitere 30 min intensiv gerührt. Danach wurde die organische Phase einrotiert und dadurch das rohe Organoquecksilber-Chlorid **153** erhalten. Dieses wurde in THF gelöst und wie beschrieben mit LiBH_4 in Gegenwart von Et_3B zum *trans*-Pyran **152** umgesetzt. Ausgehend vom Makrolacton **149** konnte durch diese Prozedur das *trans*-Pyran **152** in einer sehr guten Ausbeute von 89% erhalten werden.

An dieser Stelle war die Frage, wie die *trans*-Konfiguration des Pyranrings in der Pyranverbindung **152** bewiesen werden konnte. Dazu wurde ein NOESY-NMR-Spektrum aufgenommen (Abbildung 77).

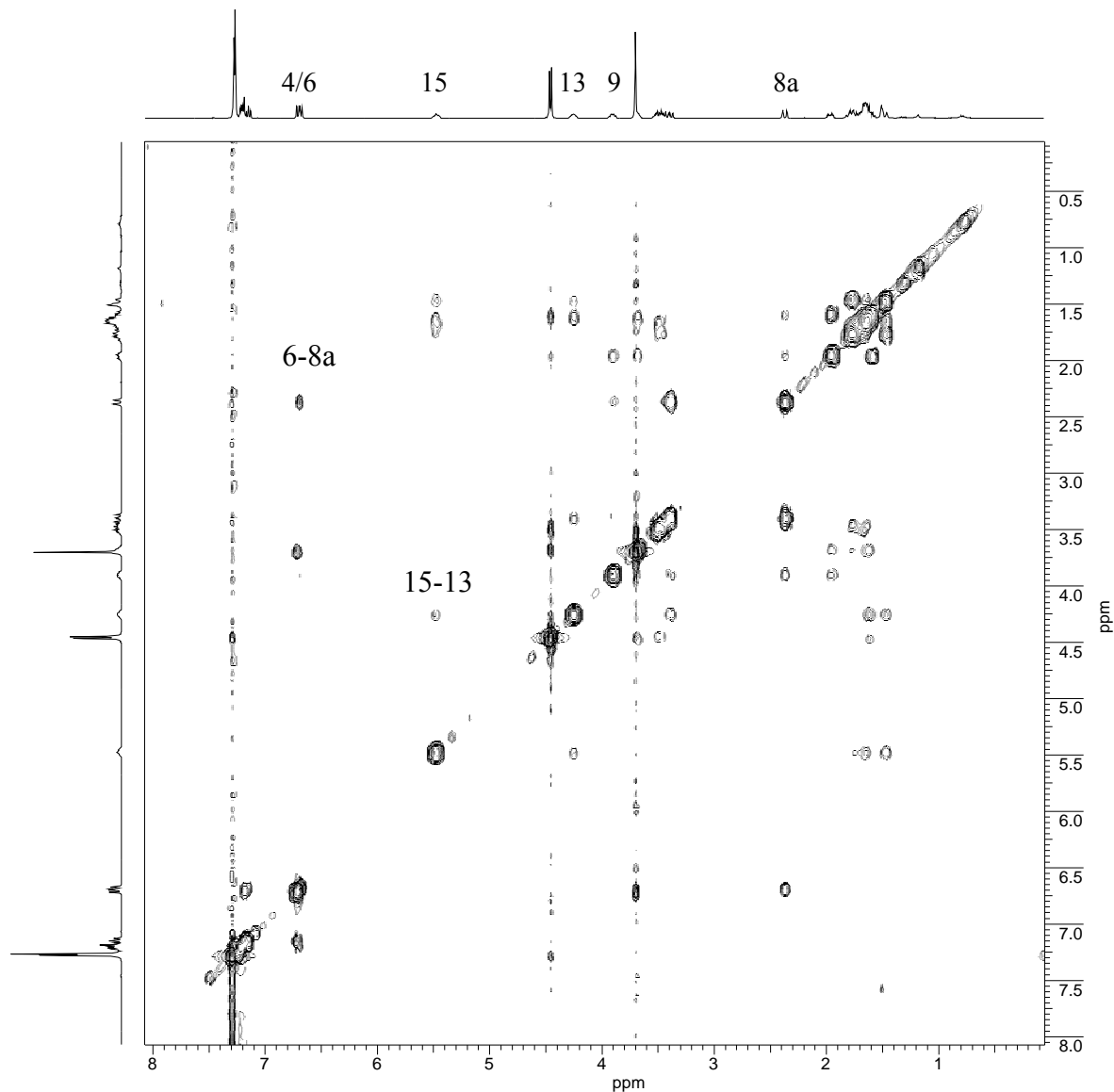


Abbildung 77: NOESY-NMR-Spektrum des *trans*-Pyrans **152**.

Die Numerierung des *trans*-Pyrans **152** ist in Abbildung 76 angegeben. Durch das NOESY-Spektrum konnte die *trans*-Konfiguration des Pyranrings eindeutig bewiesen werden. Bei der NOE-Spektroskopie können Wechselwirkungen von Protonen über den Raum hinweg untersucht werden. Haben zwei Protonen einen kleinen räumlichen Abstand zueinander, so ist im NOESY-Spektrum ein Kreuzpeak zu beobachten. Wie in dem Spektrum zu sehen ist, findet sich kein Kreuzpeak von H-9 und H-13. Dies lässt sich dadurch erklären, dass einer der Substituenten am Sechsring axial steht und der andere äquatorial, was einer *trans*-Anordnung entspricht. Bei einer *cis*-Konfiguration der Substituenten am Pyranring wären beide Substituenten äquatorial, so dass die H-Atome an

diesen Kohlenstoffen beide axial stehen müssten. Bei dieser Anordnung müsste zwischen H-9 und H-13 ein Kreuzpeak im NOESY-Spektrum zu sehen sein. Im dargestellten Spektrum ist ein Kreuzpeak zwischen H-13 und H-15 zu sehen, die im Makrolacton-Ring miteinander wechselwirken, obwohl sie nicht benachbart sind. Desweiteren ist ein Kreuzpeak zwischen dem aromatischen H-6 und dem benzylichen H-8a zu sehen. Neben den anderen Peaks sprechen diese Kreuzpeaks für die Güte des aufgenommenen NOESY-Spektrums. Somit ist es möglich, die relative Stereochemie am Pyranring der Verbindung **152** mit Hilfe der NOE-Spektroskopie zu analysieren.

Neben den 89% Ausbeute am *trans*-Pyran **152** wurden bei jedem Reaktionsansatz auch 3% Ausbeute des *cis*-Pyrans **154** erhalten (Abbildung 78). Dieses konnte durch säulen-chromatographische Reinigung vom gewünschten *trans*-Pyran **152** abgetrennt werden. Die Stereoselektivität der transannularen Pyranbildung beträgt also *trans*:*cis* = 26:1 und ist damit sehr hoch zugunsten des gewünschten *trans*-Produkts.

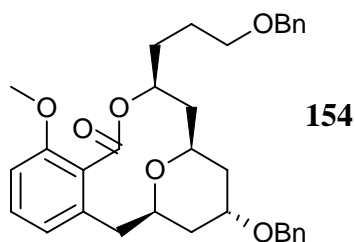


Abbildung 78: Struktur des *cis*-Pyrans **154**.

Nach der erfolgreichen Durchführung der transannularen Ringschlussreaktion zum *trans*-Pyran **152** war somit die Struktur des Grundkörpers von Apicularen A (**7**) fertiggestellt.

4.3.2 Abspaltung der Schutzgruppen und TBDMS-Schützung

Nachdem nun das Makrolacton-Grundgerüst von Apicularen A (**7**) vollständig aufgebaut war, konnte nun die Addition der Seitenkette an den Makrolacton-Grundkörper vorbereitet werden. Dazu mussten zuerst die beiden Benzylether und der phenolische Methylether

gespalten werden, weil für die Entschützung dieser Schutzgruppen relativ drastische Bedingungen nötig sind. Deshalb war es wichtig, diese Schutzgruppen vor Einführung der empfindlichen Seitenkette zu entfernen und gegen die leichter abzuspaltenden TBDMS-Schutzgruppen zu ersetzen. Der optimale Fall der Entschützung der drei Etherschutzgruppen wäre es, alle drei Schutzgruppen in einer Reaktion abzuspalten.

Bei dieser Reaktion konnte auf Erfahrungen unseres ehemaligen Mitarbeiters Dr. Kühnert zurückgegriffen werden, der eine komplette Entschützung eines ähnlichen Moleküls durchgeführt hatte, das allerdings nur zwei anstatt drei Etherschutzgruppen enthielt.^[48] Von ihm wurde dabei das Reagenz 9-Iod-9-BBN^[136] eingesetzt, das auch für die hier durchzuführende Reaktion geeignet schien. Deshalb wurde die komplette Entschützung des *trans*-Pyrans **152** mit 9-Iod-9-BBN angegangen. Das interessante Ergebnis war, dass bereits bei einer Reaktionszeit von 90 Sekunden bei Raumtemperatur eine fast vollständige Entschützung aller drei Etherschutzgruppen erreicht werden konnte. Das normalerweise durchgeführte Quenchen der Reaktion mit Ethanolamin erwies sich in diesem Fall als ungeeignet, da kein abfiltrierbarer Niederschlag erhalten werden konnte. Deshalb wurde die Reaktion mit Methanol gequencht, wodurch der im Zuge der Etherspaltung gebildete Borinsäureester gespalten wurde. Durch mehrmaliges Versetzen mit Methanol und entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnte das Gleichgewicht auf die Seite des freien Triols **155** verschoben werden. Das beim Quenchen mit Methanol gebildete 9-OMe-9-BBN^[137] konnte durch das angelegte Hochvakuum zu einem grossen Teil entfernt werden.

Versuche zur Isolierung des stark polaren Triols **155** über Säulenchromatographie resultierten in einem beträchtlichen Substanzverlust durch irreversible Adsorption auf dem Kieselgel. Aus diesem Grund wurde versucht, die als nächsten Schritt geplante TBDMS-Schützung aller drei Hydroxygruppen mit dem rohen Triol durchzuführen.

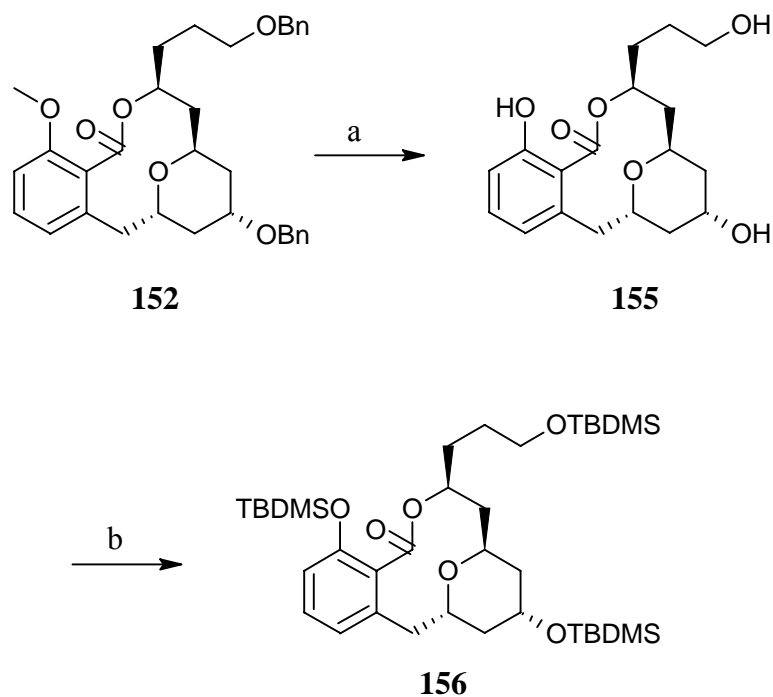


Abbildung 79: Komplette Entschützung und TBDMS-Schützung: (a) (i) 9-I-9-BBN, CH₂Cl₂, RT, 90 s; (ii) MeOH; (b) TBDMSCl, Imidazol, kat. DMAP, DMF, RT, 48 h, 72% über zwei Stufen aus **152**.

Bei einem ausreichend grossen Überschuss an eingesetztem TBDMS-Chlorid gelang die Dreifach-Schützung des als Rohprodukt eingesetzten Triols **155**, Substanzverluste durch eine Isolierung des Triols **155** konnten somit vermieden werden (Abbildung 79). Die Ausbeute der Sequenz aus kompletter Entschützung und kompletter TBDMS-Schützung beträgt dabei 72% über zwei Stufen aus dem *trans*-Pyran **152**. Somit wurde eine praktikable Methode gefunden, um den dreifachen Silylether **156** in guter Ausbeute herzustellen.

4.3.3 Selektive TBDMS-Spaltung und Oxidation zum Aldehyd

Zur Einbringung der Seitenkette musste die primäre Hydroxyfunktion im Makrolacton-Grundkörper zum Aldehyd oxidiert werden. Da in der vorangegangenen Stufe jedoch alle drei Hydroxyfunktionen im Makrolacton-Grundkörper als TBDMS-Ether geschützt

wurden, musste der primäre TBDMS-Ether selektiv entschützt werden, während die sekundäre und die phenolische OH-Funktion geschützt bleiben sollten. Da primäre Silylether labiler sind als sekundäre oder phenolische Silylether, sind in der Literatur etliche Methoden für solch eine selektive Entschützung beschrieben.^[138]

Die ersten Versuche zur selektiven TBDMS-Abspaltung mit neutralem Aluminiumoxid^[139] und HF in Acetonitril^[140] schlugen fehl, weil bei diesen Methoden sowohl die primäre OH-Funktion wie auch die phenolische OH-Gruppe entschützt wurden. Die Anwendung von PPTS in Ethanol^[141] ergab zwar den gewünschten primären Alkohol **157** als Hauptprodukt, jedoch wurde dabei auch die phenolische TBDMS-Gruppe teilweise abgespalten, so dass das entsprechende Diol in 20% Ausbeute als Nebenprodukt erhalten wurde.

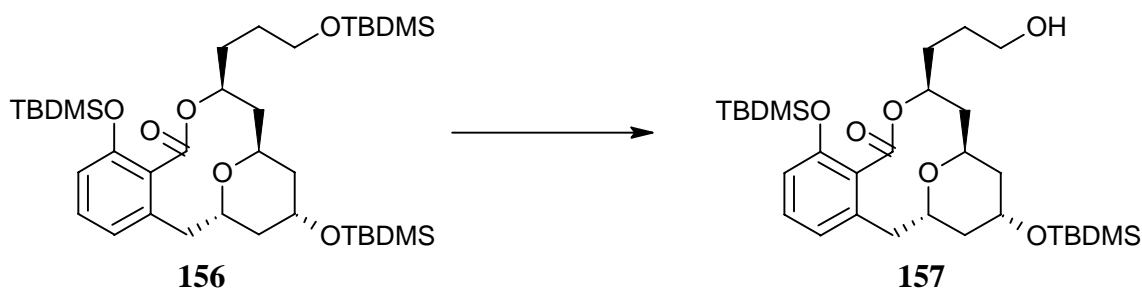


Abbildung 80: Selektive TBDMS-Abspaltung zum primären Alkohol **157**: kat. CSA, CH₂Cl₂/MeOH (2:1), 0 °C, 3 h, 85%.

Durch Anwendung von katalytischen Mengen Camphersulfonsäure in einem Dichlormethan - Methanol-Gemisch^[142] konnte schliesslich eine geeignete Methode zur selektiven Abspaltung der primären TBDMS-Gruppe gefunden werden (Abbildung 80). Dabei wurde eine gute Ausbeute des primären Alkohols **157** von 85% erreicht. Bei jedem Reaktionsansatz wurde auch eine kleine Menge von etwa 5% des polareren Diols erhalten, bei dem auch die phenolische TBDMS-Gruppe abgespalten wurde. Dieses wurde gesammelt und nach Abschluss aller Reaktionsansätze wurde das Diol durch komplette TBDMS-Schützung wieder zum dreifachen Silylether **156** umgesetzt. Daraus konnte dann durch die selektive TBDMS-Entschützung wieder der primäre Alkohol **157** gewonnen werden.

Bei der jetzt folgenden Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd konnte auf Erfahrungen der Arbeitsgruppe um K. C. Nicolaou zurückgegriffen werden, die im Laufe ihrer Totalsynthese von Apicularen A (**7**) ebenfalls den Aldehyd **158** synthetisiert hatte.^[29] Die Arbeitsgruppe um Nicolaou hatte den Aldehyd aus dem Alkohol **157** durch Oxidation mit Tetra-*n*-propylammonium-perruthenat (TPAP) und N-Methylmorpholinoxid (NMO)^[21,143] in sehr guter Ausbeute erhalten.

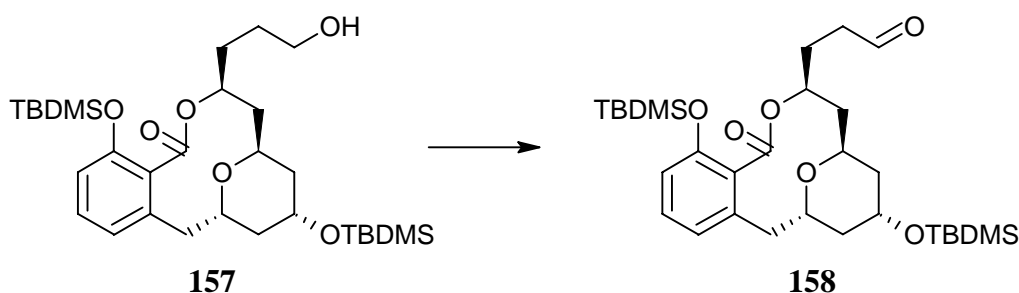


Abbildung 81: Oxidation des primären Alkohols **157** zum Aldehyd **158**: kat. TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 98%.

Diese Reaktion konnte in unserem Labor reproduziert werden, so dass der primäre Alkohol **157** in einer exzellenten Ausbeute von 98% zum Aldehyd **158** umgesetzt werden konnte (Abbildung 81). Die Reaktion lief unter milden Bedingungen und ohne Nebenreaktionen ab, so dass der erhaltene Aldehyd **158** als Rohprodukt in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt werden konnte. Es zeigte sich, dass sich der Aldehyd beim längeren Stehen bei Raumtemperatur langsam zersetzte, er konnte jedoch bei -25 °C gelagert werden. Mit dieser Synthesesequenz war nun ein effektiver Zugang zum Aldehyd **158** möglich. Damit war der Weg frei für die Einbringung der Enamid-Seitenkette in das Molekül.

4.3.4 Die Einführung der Seitenkette durch Dr. A. Bayer

Die Einführung der Seitenkette wurde von Herrn Dr. Alexander Bayer durchgeführt, der sich im Rahmen seiner Doktorarbeit mit der Synthese der Seitenkette und deren Addition

an Aldehyde beschäftigte.^[144] Das Seitenketten-Amid **162** wurde von Dr. A. Bayer ausgehend von 1,2-Dibrombutan (**159**) und Propiolsäuremethylester (**161**) synthetisiert (Abbildung 82). Das durch Eliminierung im Basischen erhältliche Brombutin **160** wurde in einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung mit einem Propiolamid verknüpft, das durch Aminolyse aus dem Ester **161** erhalten wurde. Das so erhaltene Diin-Molekül wurde schliesslich durch eine Lindlar-Reduktion selektiv zum *Z,Z*-Dienamid **162** umgesetzt, wobei aufgrund möglicher Überhydrierung der Wasserstoff-Verbrauch genau kontrolliert werden musste.

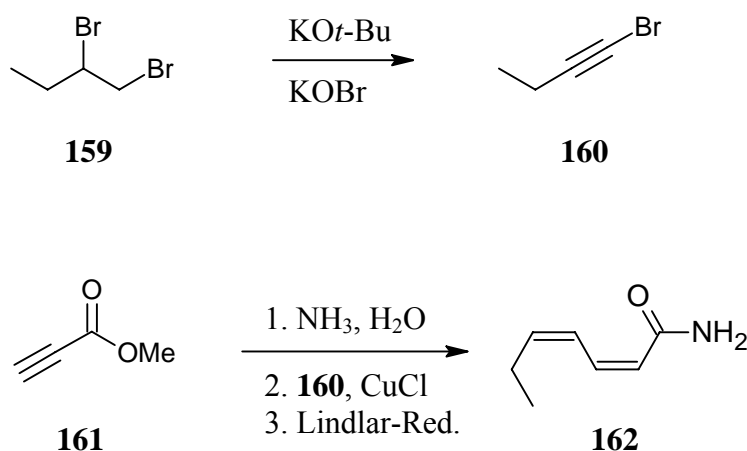


Abbildung 82: Synthese des Seitenketten-Amids durch Dr. A. Bayer.

Die Kupplung des Seitenketten-Amids an den Aldehyd sollte durch eine Deprotonierung des Amids und die Addition des Anions an den Aldehyd erfolgen. Das dadurch entstandene Halbaminol sollte dann durch eine formale Abspaltung von Wasser zum Enamid eliminiert werden. Die zweistufige Sequenz kann als Aza-Aldol-Kondensation bezeichnet werden. Diese Strategie zur Synthese von Enamiden wurde von Dr. A. Bayer im Rahmen seiner Dissertation ausgearbeitet und ergab mit Dihydrozimtaldehyd als Aldehyd-Komponente sehr gute Ergebnisse.^[145] Die Frage war nun, in wie weit sich die Ergebnisse dieses Testsystems auf die Synthese von Apicularen A (**7**) übertragen lassen.

Die Deprotonierung des Seitenketten-Amids **162** wurde von Dr. A. Bayer mit DIBAL durchgeführt. Anschliessende Zugabe des Aldehyds **158** zum Amid-Anion ergab das Halbaminol **163** in einer Ausbeute von 86% (Abbildung 83).^[146]

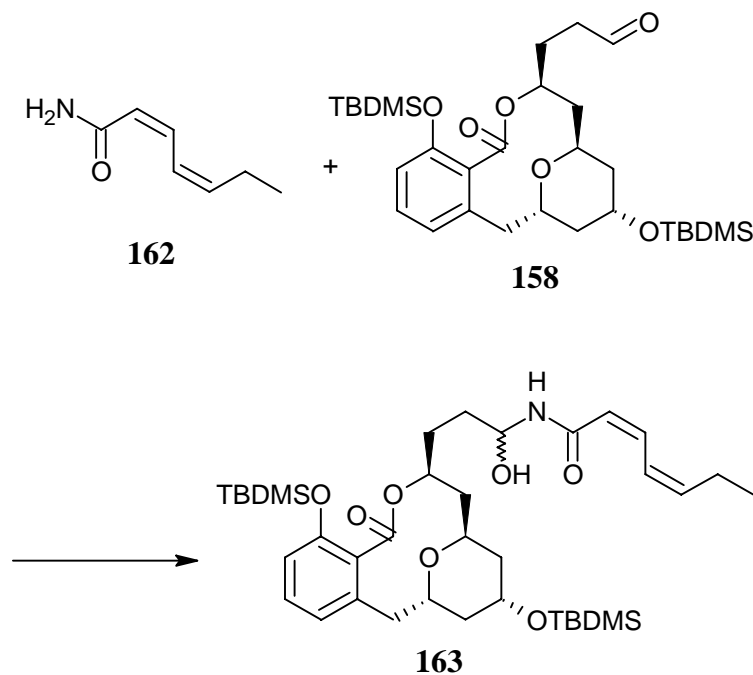


Abbildung 83: Kupplung des Seitenketten-Amids **162** mit dem Aldehyd **158**: **162**, DIBAL, THF, 0 °C, 30 min, dann **158**, THF, 0 °C, 16 h, 86%.

Die Addition des Amids an den Aldehyd erfolgte nicht stereoselektiv, das erhaltene Halbaminol **163** wurde also als Mischung zweier Diastereomere erhalten. Da jedoch die epimere OH-Gruppe im nächsten Schritt ohnehin eliminiert werden sollte, war dies für die Synthese ohne Belang. Damit war die Einbringung der Seitenkette in das Molekül in guter Ausbeute gelungen.

Die Eliminierung des Halbaminols wurde von A. Bayer durch eine Acylierung der freien OH-Funktion mit Essigsäureanhydrid und anschließender thermischer Eliminierung des gebildeten Esters durchgeführt (Abbildung 84). Dabei war zu erwarten, dass sich sowohl das *E*-Enamid wie auch das *Z*-Enamid bilden, wobei das gewünschte *E*-Enamid **164** das überwiegende Produkt sein müsste.

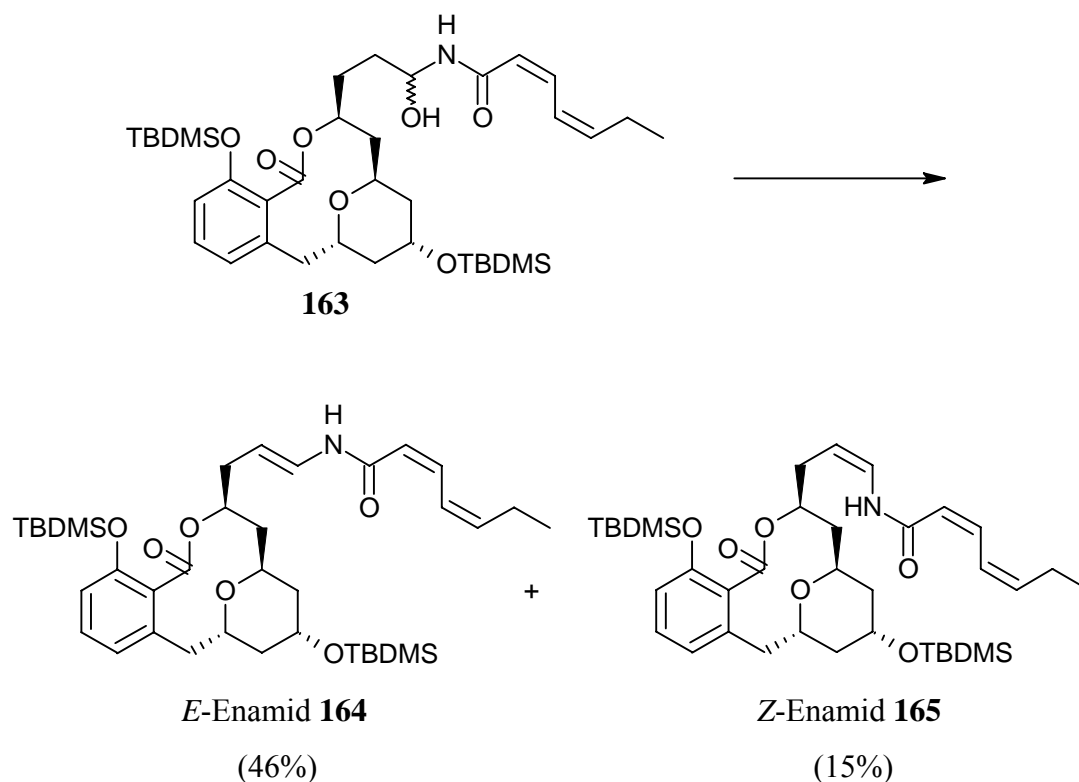


Abbildung 84: Eliminierung des Halbaminals **163** zum Enamid: Ac₂O, Pyridin, THF, RT, 40 h, dann reflux, 48 h, 46% **164** und 15% **165**.

Durch diese Reaktion konnte das Enamid in einem *E:Z*-Verhältnis von 3.1:1 erhalten werden. Die Ausbeute an dem gewünschten *E*-Enamid **164** betrug dabei 46%. Dieses Ergebnis entspricht damit den Erkenntnissen aus dem Testsystem von Dr. A. Bayer, was für die universelle Anwendbarkeit dieser Strategie zur Synthese von Enamiden spricht. Da durch die Eliminierung überwiegend das *E*-Enamid erhalten wird, läuft die Eliminierung offenbar über einen konzertierten Tschugaew-Mechanismus ab. Ein möglicher sechsgliedriger Übergangszustand dazu ist in Abbildung 85 dargestellt.

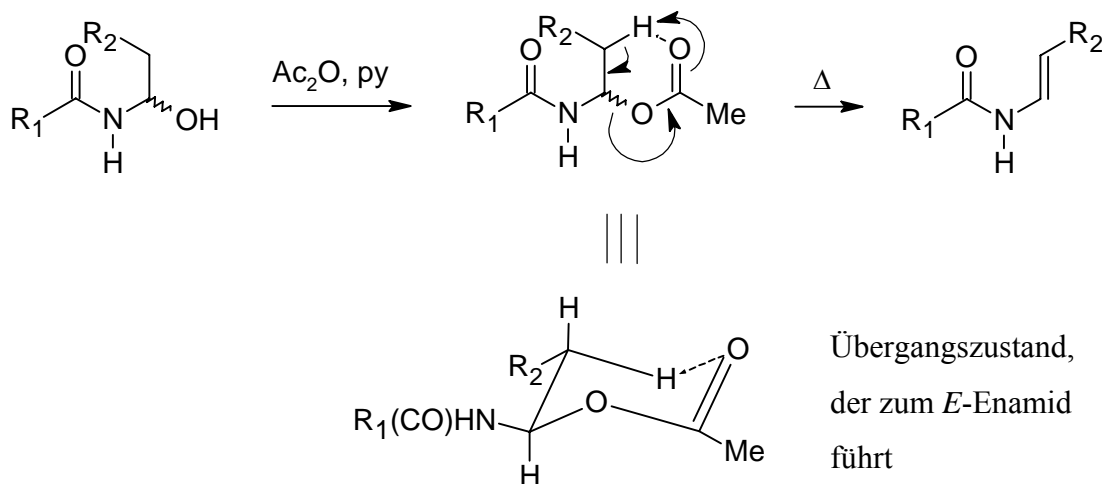


Abbildung 85: Mechanismus und möglicher Übergangszustand der Enamid-Bildung.

4.3.5 Komplette Entschützung zum Apicularen A

Nachdem nun das geschützte *E*-Enamid **164** vorhanden war, fehlte zum Abschluss der Totalsynthese lediglich noch die Abspaltung der TBDMS-Gruppen. Da die Dien-Einheit in der Seitenkette säureempfindlich ist und sich in der Seitenkette ein Michael-Akzeptor-System befindet, das empfindlich gegen starke Basen ist, mussten die Reaktionsbedingungen bei der TBDMS-Entschützung möglichst mild gehalten werden.

Ein erster Versuch zur Entschützung des Enamids **164** mit HF·Pyridin als Entschützensreagenz^[17] ergab kein zufriedenstellendes Ergebnis, weil selbst nach 40 h Reaktionszeit nur eine der beiden TBDMS-Gruppen abgespalten werden konnte. Ein zweiter Versuch unter Verwendung von TBAF^[29] führte zwar zu einer Abspaltung beider TBDMS-Schutzgruppen, eine Auswertung des NMR-Spektrums des Reaktionsproduktes ergab jedoch, dass eine der *Z*-Doppelbindungen in der Seitenkette dabei teilweise zur *E*-Doppelbindung isomerisiert war. Offenbar ist TBAF als Entschützensreagenz zu stark basisch für die empfindliche Struktur von Apicularen A (**7**).

Daraufhin wurde ein weiterer Versuch zur Entschützung der TBDMS-Gruppen mit TASF^[147] unternommen. TASF ist ein Entschützensreagenz, mit dem die Abspaltung von Silizium-Schutzgruppen unter sehr milden Bedingungen möglich ist. Aus diesem Grund ist

es in der Vergangenheit bereits mehrfach zur kompletten Entschützung bei der Synthese von komplexen, empfindlichen Naturstoffen eingesetzt worden.

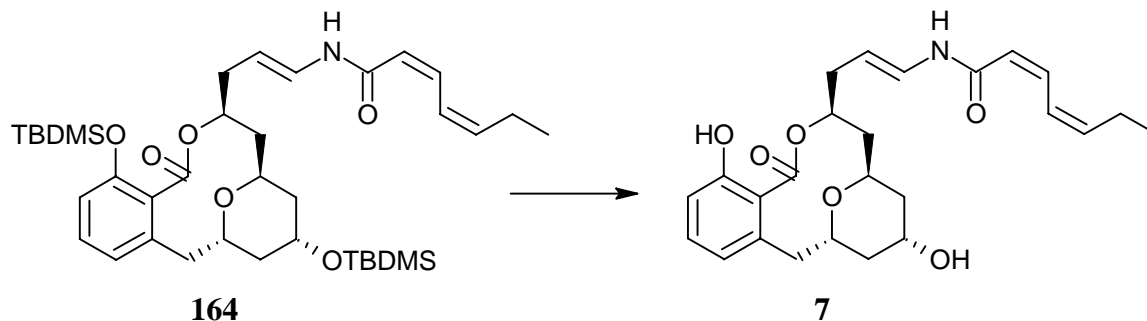


Abbildung 86: Komplette Entschützung zum Apicularen A (**7**): TASF, DMF, RT, 21 h, 75%.

Unter Verwendung von TASF gelang die Abspaltung beider TBDMS-Schutzgruppen, ohne dass eine Isomerisierung einer Doppelbindung auftrat (Abbildung 86). In mehreren Versuchen wurden die optimalen Reaktionsbedingungen mit 5 Äquivalenten TASF, DMF als Lösungsmittel und einer Reaktionszeit von 21 h bei Raumtemperatur gefunden. Dadurch konnte das synthetische Apicularen A (**7**) in einer Ausbeute von 75% erhalten werden. Die NMR-Spektren des synthetischen Apicularen A entsprachen exakt den in der Literatur veröffentlichten Daten.^[5,38] Auch die optische Rotation des synthetischen Apicularen A entsprach mit -33.1° ($c = 0.5$, MeCN) in etwa dem publizierten Wert des Naturstoffes von -36.1° ($c = 1$, MeCN). Auch die anderen analytischen Daten wie etwa das hochaufgelöste Massenspektrum passten zur Struktur von Apicularen A (**7**). Damit war eindeutig belegt, dass die Totalsynthese des Naturstoffes Apicularen A geglückt war. Die hier vorgestellte Totalsynthese ist somit die vierte literaturbekannte Totalsynthese von Apicularen A. Diese Totalsynthese wurde in einem Artikel in der Fachzeitschrift *Angewandte Chemie* veröffentlicht.^[148]

Im Zuge der hier vorgestellten Totalsynthese wurden etwa 20 mg synthetisches Apicularen A (**7**) hergestellt. Diese Menge war für die Aufnahme der kompletten analytischen Daten völlig ausreichend. Desweiteren wurde das synthetisch hergestellte Apicularen A auch biologisch getestet, um zu untersuchen, ob es dieselben biologischen Eigenschaften hat wie

das aus natürlichen Quellen isolierte Apicularen A. Die biologischen Tests wurden freundlicherweise von Dr. Florenz Sasse an der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH in Braunschweig durchgeführt.

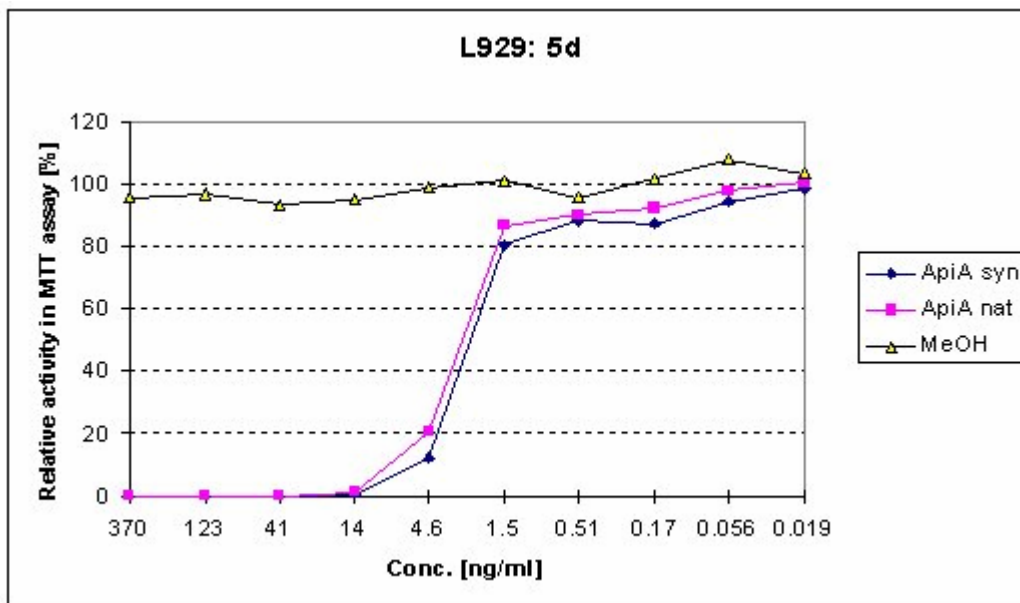


Abbildung 87: Ergebnis der biologischen Untersuchung des synthetisierten Apicularen A im Vergleich zum Naturstoff. Es ist kein Unterschied zwischen den beiden Kurven zu erkennen.

Bei dem Wachstumshemmtest wurde das synthetische Apicularen A gegen die Mausfibroblasten-Zelllinie L929 untersucht. Zum Vergleich wurde parallel dazu aus natürlichen Quellen isoliertes Apicularen A unter identischen Bedingungen vermessen. Desweiteren wurde ein Ansatz mit Methanol als Blindprobe durchgeführt. Das erfreuliche Ergebnis war, dass in der biologischen Untersuchung keinerlei Unterschied zwischen dem synthetischen Apicularen A und dem Naturstoff zu erkennen war (Abbildung 87).

Ausgehend von L-Glutaminsäure (**109**) bis zum Endprodukt, dem synthetischen Apicularen A (**7**), wurden insgesamt 27 aufeinanderfolgende Stufen unter Einführung verschiedener Bausteine realisiert. Die längste lineare Synthesesequenz geht dabei über acht Stufen vom Stille-Kupplungsprodukt **145** bis zum Aldehyd **158**. Die Gesamtausbeute

der Sequenz zum Apicularen A ausgehend von L-Glutaminsäure beträgt 0.78%, was einem hervorragenden Durchschnitt von 84% Ausbeute pro Einzelreaktion entspricht. Dies ergibt sich auch dadurch, dass viele der Schutzgruppen-Reaktionen mit annähernd quantitativer Ausbeute ablaufen. Insgesamt wurden für die Synthese des Makrolacton-Grundkörpers die im Handel erhältlichen Grundchemikalien L-Glutaminsäure, 1,3-Dithian, (\pm)-Epichlorhydrin, Trimethylsilylacetylen und Resorcin-monomethylether als Bausteine verwendet. Für die Synthese der Seitenkette wurden die Grundbausteine 1,2-Dibrombutan und Propiolsäuremethylester verwendet.

Mit dieser erfolgreich durchgeführten Totalsynthese von Apicularen A (**7**) war nun die Grundlage zur Synthese von verschiedenen Analoga des Naturstoffes geschaffen.

4.4 Synthese und biologische Untersuchungen von Analoga des Naturstoffs Apicularen A

4.4.1 Synthese von Analoga des Naturstoffs Apicularen A

Um die Wirkungsweise von Apicularen A (**7**) besser verstehen zu lernen und um möglicherweise eine aktivere bzw. selektiver wirkende Substanz zu erhalten, wurden fünf Analoga des Naturstoffes Apicularen A hergestellt. Die zur Synthese der Analoga angewandte synthetische Strategie war genau die gleiche, wie sie bei der Totalsynthese des Naturstoffes angewandt wurde. Es wurden also die gleichen Reaktionen verwendet, es wurden jedoch andere Bausteine durch diese Reaktionen miteinander verknüpft. Die Strukturen der fünf synthetisierten Analoga sind in Abbildung 88 dargestellt.

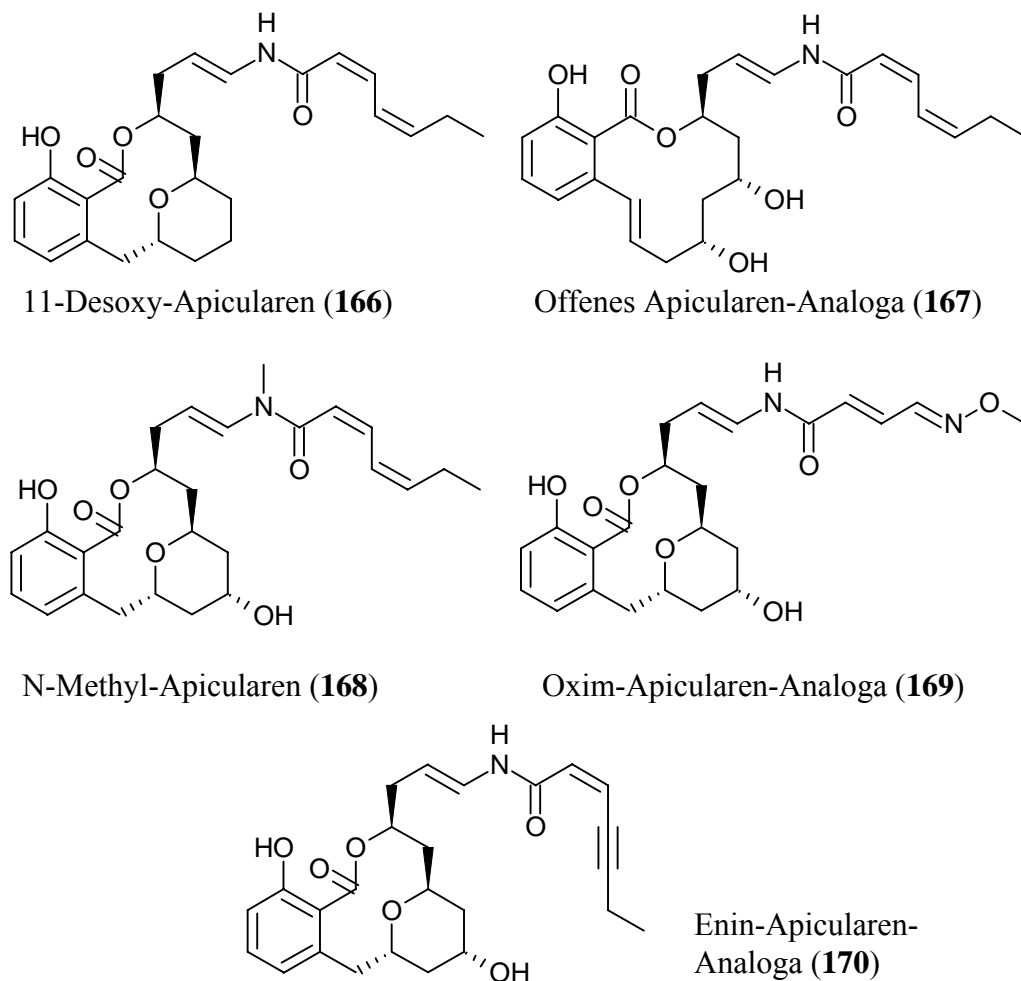


Abbildung 88: Die fünf im Rahmen der Dissertation synthetisierten Apicularen A-Analoga.

Wie zu sehen ist, unterscheiden sich die fünf synthetisierten Analoga entweder in der Struktur des Makrolacton-Grundkörpers (Analoga **166** und **167**) oder in der Struktur der Seitenkette (Analoga **168**, **169** und **170**) von der Struktur des Naturstoffes Apicularen A (**7**).

Zur Synthese der Analoga kann allgemein gesagt werden, dass während der Synthese keine unerwarteten Komplikationen auftraten. Die Synthesen konnten unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, wie sie bereits zur Totalsynthese von Apicularen A angewandt worden waren. Dies spricht für die universelle Anwendbarkeit der ausgearbeiteten Synthesestrategie. Die Synthese der einzelnen Analoga wird im Folgenden kurz vorgestellt.

4.4.1.1 Synthese des 11-Desoxy-Apicularens (**166**)

Verglichen mit der Struktur von Apicularen A (**7**) fehlt bei diesem Analoga die freie Hydroxygruppe am Pyran-Ring. Dadurch ist dieses Analoga sehr interessant, weil damit direkt der Einfluss dieser Hydroxyfunktion auf die biologische Aktivität untersucht werden kann. Der primäre Alkohol **83** wurde im Zuge der in Kapitel 2.3.1 besprochenen Modellstudie synthetisiert und wurde freundlicherweise von Dr. S. M. Kühnert zur Verfügung gestellt. Die Synthese des 11-Desoxy-Apicularens (**166**) ist im Folgenden dargestellt.

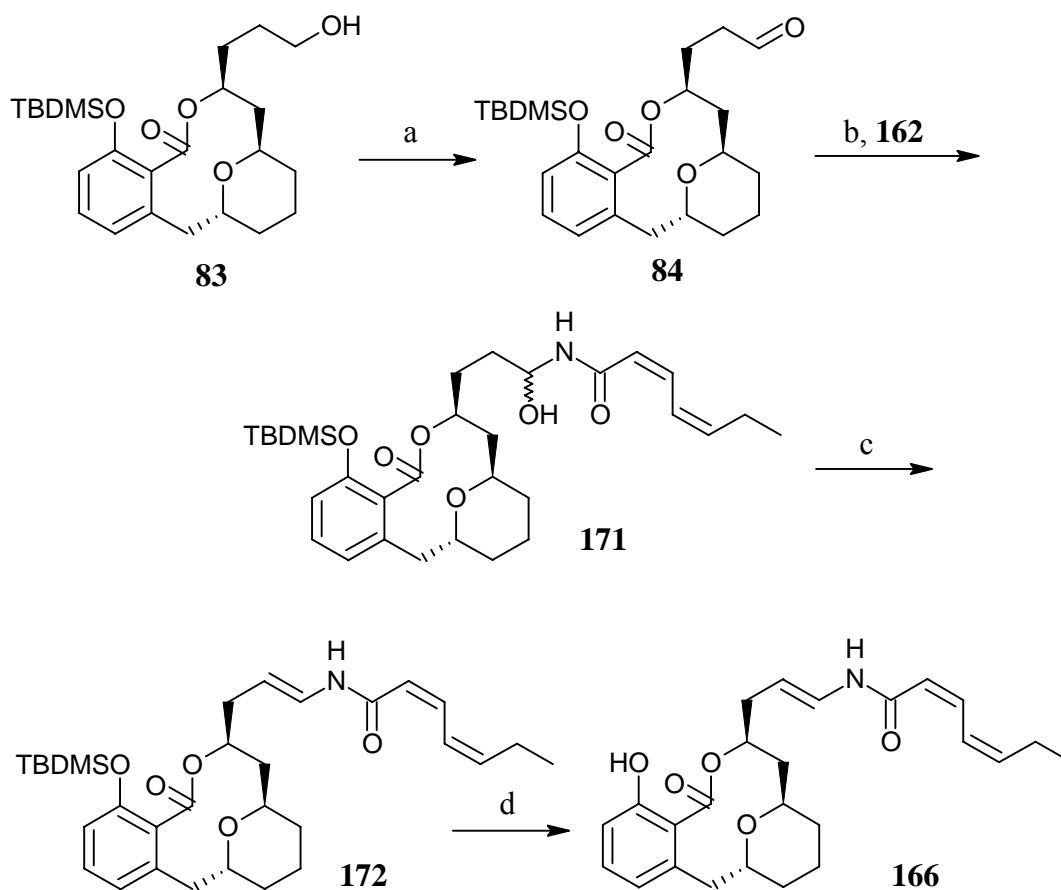


Abbildung 89: Synthese des 11-Desoxy-Apicularens (**166**): (a) kat. TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 95%; (b) **162**, DIBAL, THF, 0 °C, 30 min, dann **84**, THF, 0 °C, 16 h, 92%; (c) Ac₂O, Pyridin, THF, RT, 40 h, dann reflux, 48 h, 53%; (d) TASF, DMF, RT, 1 h, 92%.

Der erhaltene Aldehyd **84** wurde mit dem Seitenketten-Amid **162** verknüpft, das von Dr. A. Bayer freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde (Abbildung 89). Die gesamte Synthese verlief unproblematisch, die erzielten Ausbeuten bei den einzelnen Schritten liegen meist über den bei der Synthese von Apicularen A (**7**) erreichten Ausbeuten. Wie es scheint, wird durch das Fehlen der geschützten Hydroxyfunktion die Synthese vereinfacht, weil mögliche Nebenreaktionen wie z. B. die unbeabsichtigte TBDMS-Entschützung verringert werden.

4.4.1.2 Synthese des Offenen Apicularen-Analogas (**167**)

Das Offene Apicularen-Analoga (**167**) weist durch die *trans*-Doppelbindung im Makrolacton und den fehlenden Pyran-Ring eine strukturelle Verwandtschaft mit Salicylihalamid A (**5**) auf. Deshalb wollten wir untersuchen, ob es auch ähnliche biologische Eigenschaften aufweist. Die Synthese des Analogas **167** ist im Folgenden dargestellt.

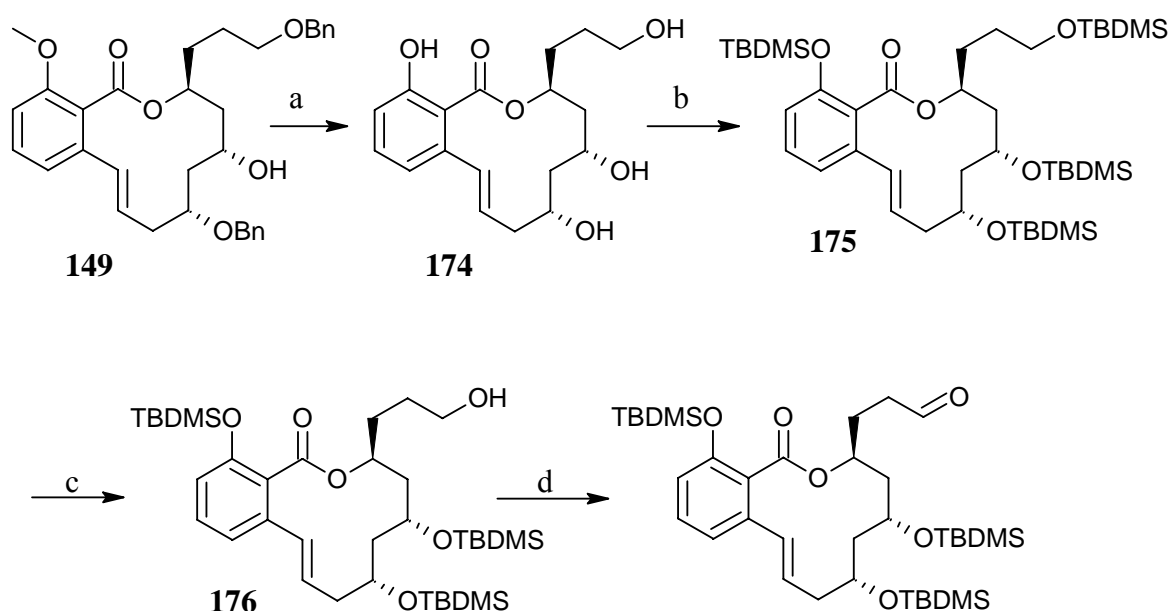


Abbildung 90: Synthese des Aldehyds **177**: (a) 9-I-9-BBN, CH₂Cl₂, RT, 150 s, dann MeOH; (b) TBDMS-Cl, Imidazol, kat. DMAP, DMF, RT, 72 h, 68% über 2 Stufen aus **149**; (c) kat. CSA, CH₂Cl₂/MeOH (2:1), 0 °C, 3 h, 70%; (d) kat. TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 98%.

Die Synthese ging von dem Makrolacton **149** aus, das im Zuge der Totalsynthese von Apicularen A (**7**) synthetisiert worden war (Abbildung 90). Bei der weiteren Synthese wurde jedoch die transannulare Ringschlussreaktion zum Pyran nicht durchgeführt, so dass die Hydroxygruppe und die *trans*-Doppelbindung im Molekül erhalten blieben. Der so erhaltene Aldehyd **177** wurde mit dem Seitenketten-Amid **162** verknüpft, das freundlicherweise von Dr. A. Bayer zur Verfügung gestellt wurde.

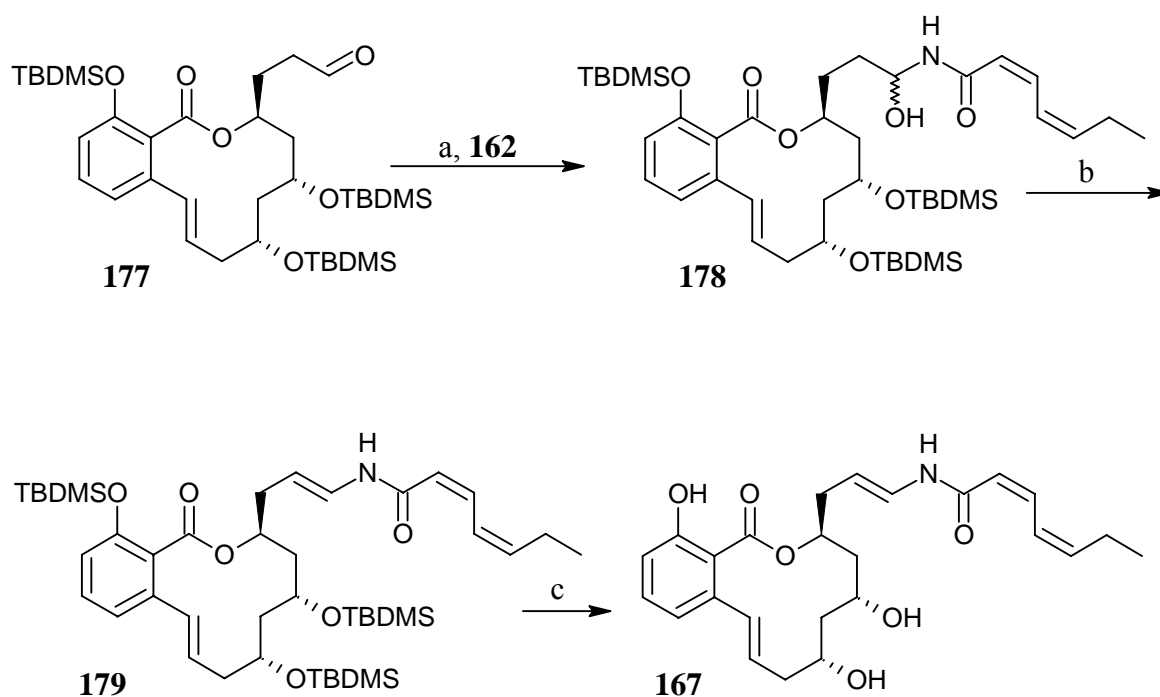


Abbildung 91: Synthese des Offenen Apicularen-Analogas **167**: (a) **162**, DIBAL, THF, 0 °C, 30 min, dann **177**, THF, 0 °C, 16 h, 57%; (b) Ac₂O, Pyridin, THF, RT, 40 h, dann reflux, 48 h, 38%; (c) TASF, DMF, RT, 36 h, 64%.

Das Offene Apicularen-Analog (**167**) hat drei freie Hydroxygruppen, also eine freie Hydroxygruppe mehr als Apicularen A (Abbildung 91). Da aufgrund der starken Polarität des Analogas Ausbeuteverluste beim Säulen über Kieselgel befürchtet wurden, wurde das Analog (**167**) nach Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppen durch präparative RP-HPLC isoliert.

4.4.1.3 Synthese des N-Methyl-Apicularens (**168**)

Wie der Name schon sagt, ist beim N-Methyl-Apicularen die NH-Funktion des Apicularen A (**7**) methyliert worden. Das N-Methyl-Apicularen (**168**) ist ein interessantes Analoga, weil damit der Einfluss der NH-Funktion der Amid-Gruppe im Apicularen A auf die biologische Aktivität untersucht werden kann. So ist im Apicularen A (**7**) die Ausbildung einer Wasserstoff-Brücke zwischen der NH-Funktion des Apicularen A und einem Rezeptor denkbar, während dies beim N-Methyl-Apicularen (**168**) nicht mehr möglich ist. Die N-Methylierung wurde an dem geschützten *E*-Enamid **164** durchgeführt, das im Zuge der Totalsynthese von Apicularen A erhalten wurde.

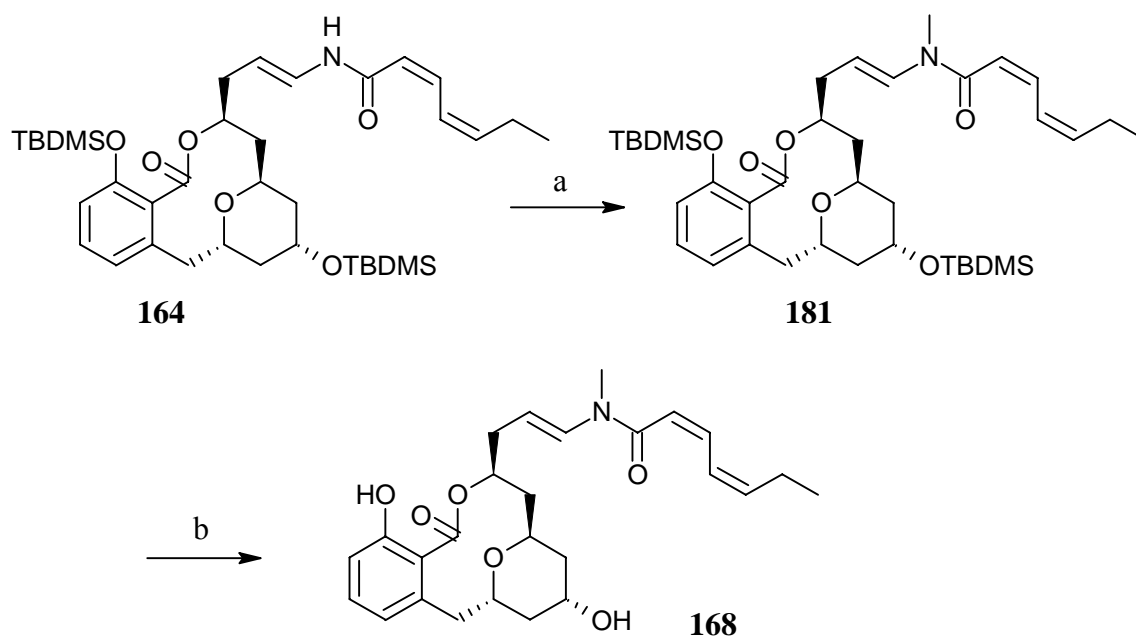


Abbildung 92: Synthese des N-Methyl-Apicularens (**168**): (a) NaH, THF, 0 °C, 1 h, dann MeI, RT, 16 h, 80%; (b) TASF, DMF, RT, 21 h, 75%.

Sowohl die N-Methylierung mit Natriumhydrid und Methyljodid^[144] als auch die TBDMS-Abspaltung verliefen ohne Komplikationen (Abbildung 92). Das N-Methyl-Apicularen (**168**) lag als ein Gemisch aus Rotameren im Verhältnis 7:3 vor, was durch Integration des ¹H NMR-Spektrums in D₆-Aceton ermittelt werden konnte.

4.4.1.4 Synthese des Oxim-Apicularen-Analoga (**169**)

Beim Oxim-Apicularen-Analoga (**169**) ist ein Oxim-Methylether in der Seitenkette vorhanden. Ein Oxim-Methylether als Strukturelement in der Seitenkette findet sich bei verschiedenen Vertretern der Benzolacton-Enamid-Klasse wie z. B. Lobatamid C (**10**) und Lobatamid F. Da von Lobatamid C (**10**) bekannt ist, dass es - wie Apicularen A auch - ein potenter Inhibitor der V-ATPasen ist^[149], wollten wir untersuchen, welchen Einfluss es auf die biologische Aktivität hat, wenn der Grundkörper von Apicularen A mit der Seitenkette von Lobatamid C kombiniert wird. Die Synthese des eingesetzten *E,E*-Oximether-Amids **182** ist literaturbekannt^[149], das Amid wurde freundlicherweise von Dr. F. Scheufler zur Verfügung gestellt. Das Amid **182** wurde mit dem bereits bei der Totalsynthese von Apicularen A eingesetzten Aldehyd **158** gekoppelt. Die Oximether-Funktion wurde dabei von dem eingesetzten DIBAL nicht angegriffen.

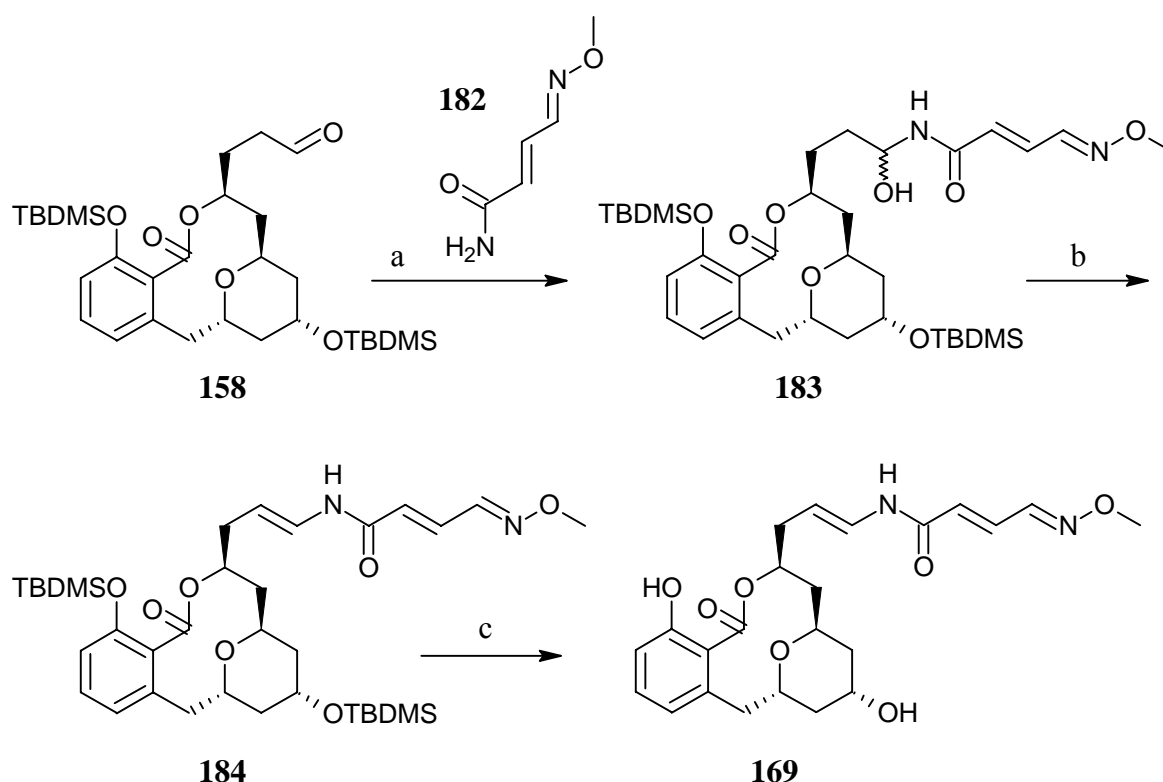


Abbildung 93: Synthese des Oxim-Apicularen-Analoga (**169**): (a) **182**, DIBAL, THF, 0 °C, 30 min, dann **158**, THF, 0 °C, 16 h, 82%; (b) Ac₂O, Pyridin, THF, RT, 40 h, dann reflux, 48 h, 37%; (c) TASF, DMF, RT, 21 h, 75%.

Auch die Synthese dieses Analogas verlief erwartungsgemäss ohne Komplikationen (Abbildung 93). Auffallend ist, dass bei der Dehydratisierung des Halbaminals **183** zu den Enamiden das *E:Z*-Verhältnis nur 1.3:1 beträgt und die Reaktion damit deutlich unselektiver als die anderen durchgeführten Dehydratisierungen ist.

4.4.1.5 Synthese des Enin-Apicularen-Analogas (**170**)

Bei dem Enin-Apicularen-Analoga (**170**) ist in der Seitenkette eine *Z*-Doppelbindung und eine Dreifachbindung vorhanden. Die räumliche Anordnung der Seitenkette ist also gegenüber der Seitenkette von Apicularen A (**7**) verändert worden, während die Länge der Seitenkette nicht verändert wurde. Mit diesem Analoga kann untersucht werden, welchen Einfluss eine Änderung der Seitenketten-Konformation auf die biologische Aktivität hat. Die Synthese ging vom Aldehyd **158** aus, der auch für die Synthese von Apicularen A verwendet worden war. Dieser Aldehyd wurde mit dem Amid **186** verknüpft, das freundlicherweise von Dr. A. Bayer zur Verfügung gestellt worden war (Abbildung 94).^[144]

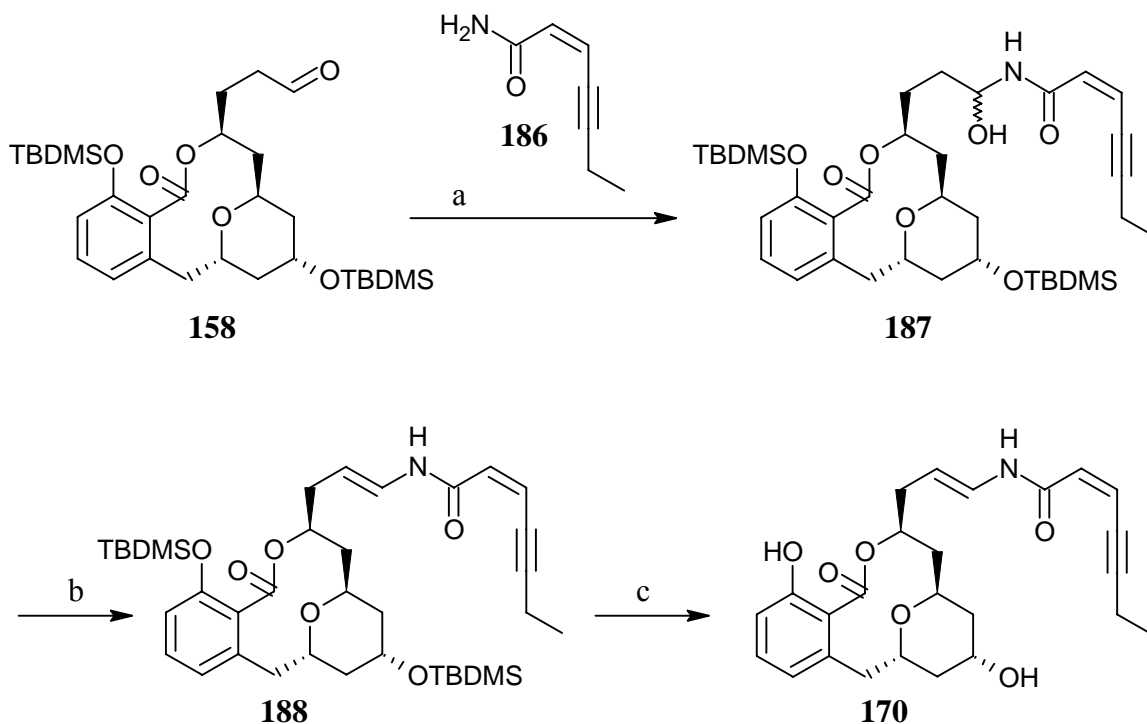


Abbildung 94: Synthese des Enin-Apicularen-Analogas (**170**): (a) **186**, DIBAL, THF, 0 °C, 30 min, dann **158**, THF, 0 °C, 16 h, 68%; (b) Ac₂O, Pyridin, THF, RT, 40 h, dann reflux, 48 h, 29%; (c) TASF, DMF, RT, 21 h, 58%.

Die Synthese des Enin-Apicularen-Analogas (**170**) gelang unter den Standard-Reaktionsbedingungen, wie sie auch bei der Totalsynthese von Apicularen A angewandt worden waren. Die dabei erzielten Ausbeuten waren jedoch etwas geringer als die bei der Synthese von Apicularen A (**7**) erreichten Ausbeuten. Wie es scheint, wird das Molekül durch das Vorhandensein der Dreifachbindung in der Seitenkette insgesamt etwas instabiler.

4.4.2 Biologische Untersuchung der Apicularen-Analoga

Im Zuge der bisher durchgeführten Studien über Apicularen A (**7**) wurden von den Arbeitsgruppen um J. K. de Brabander^[17] und K. C. Nicolaou^[29] auch einige strukturmodifizierte Analoga des Naturstoffes synthetisiert und untersucht. Das Ergebnis der damals durchgeführten biologischen Untersuchungen war, dass keines der Analoga von De Brabander oder Nicolaou stärker aktiv war als Apicularen A (**7**) selber. Da sich unsere Synthesestrategie signifikant von den Synthesen von De Brabander und Nicolaou unterscheidet, war durch unseren Syntheseweg auch die Synthese von neuen Analoga möglich, die sich deutlich von den bisher hergestellten Analoga unterscheiden.

Die biologischen Untersuchungen der fünf synthetisierten Apicularen-Analoga wurden freundlicherweise von Dr. F. Sasse von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Abteilung Naturstoffbiologie durchgeführt. Die dabei gemessenen IC₅₀-Werte (in Nanomol/L) der einzelnen Verbindungen gegen die verschiedenen Zelllinien sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Cytotoxische Daten (IC₅₀, nM) der untersuchten Apicularen-Verbindungen.

Zelllinie	Herkunft	Apicularen A (7)	11-Desoxy-Apicularen (166)	Offenes Apicularen-Analoga (167)	N-Methyl-Apicularen (168)	Oxim-Apicularen-Analoga (169)	Enin-Apicularen-Analoga (170)
L-929	Binde-gewebe (Maus)	6.8	19	200	770	1800	4550
3Y1	Binde-gewebe (Ratte)	2.3	8.2	200	770	900	910
KB-3-1	Gebär-mutterhals-Karzinom (Mensch)	2.3	7.1	180	660	1130	1820
KB-V1	Multidrug resistente Zelllinie (Mensch)	15.9	2.4	1360	1980	9000	9100
KB-V1	mdr Zelllinie (Mensch) + 11 µM Ver-apamil	6.8	3.5	910	1100	4500	2730

Bei der Mehrzahl der untersuchten Zelllinien lässt sich folgende Reihenfolge der Aktivität aufstellen: Am aktivsten ist der Naturstoff Apicularen A (7), gefolgt vom 11-Desoxy-Apicularen (166) und dem Offenen Apicularen-Analoga (167). Mit grösserem Abstand folgen dann das N-Methyl-Apicularen (168), das Oxim-Apicularen-Analoga (169) und schliesslich das Enin-Apicularen-Analoga (170).

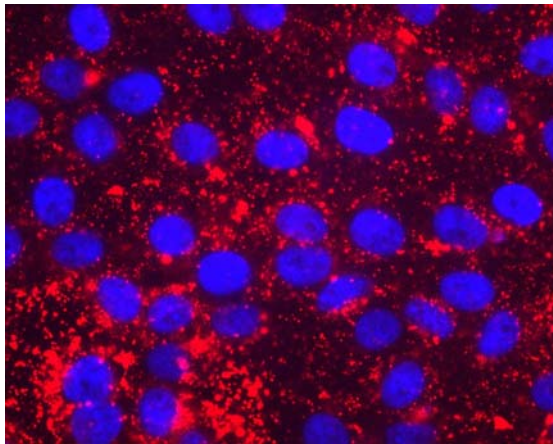
Ein hochinteressantes, erstaunliches Ergebnis konnte jedoch mit der multi-drug resistenten Zelllinie KB-V1 erhalten werden. Hier war das 11-Desoxy-Apicularen (166) mehr als sechsmal so wirksam wie der Naturstoff Apicularen A (7). Damit ist dieses Analoga eine sehr interessante Verbindung für weitergehende biologische Untersuchungen, die momentan von Dr. F. Sasse durchgeführt werden.

Allgemein lässt sich für die Wirksamkeit der Analoga folgender Trend beobachten: Wird die Struktur der Seitenkette gegenüber dem Naturstoff Apicularen A (7) verändert, so sinkt die Aktivität des Analogas rapide ab. Veränderungen am Makrolacton-Grundkörper

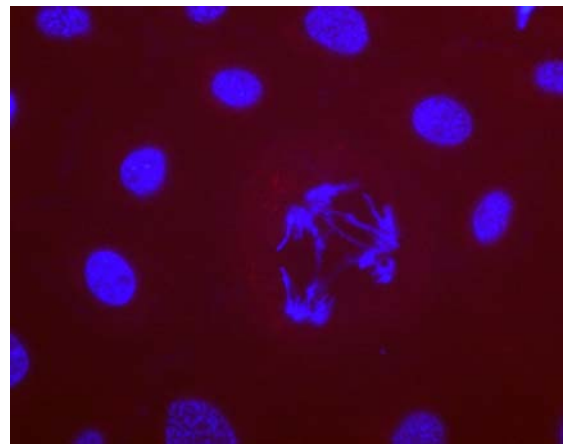
dagegen haben einen weit geringeren Einfluss auf die Aktivität des Analogas. Wie es scheint ist die *Z,Z*-Heptadienamid-Funktion als Seitenkette essentiell wichtig für die biologische Aktivität. Auch durch die N-Methylierung dieser Seitenketten-Funktion wurde die biologische Aktivität stark verringert. Als das interessanteste Analoga erwies sich das 11-Desoxy-Apicularen (**166**).

Der in der letzten Zeile von Tabelle 3 aufgeführte Wachstumshemmtest mit der Zelllinie KB-V1 in Gegenwart von Verapamil zeigt die Affinität der untersuchten Substanz zum P-Glycoprotein an. Ähnliche IC_{50} -Werte der Tests gegen die Zelllinie KB-V1 mit und ohne Verapamil zeigen eine geringe Affinität der Substanz zum P-Glycoprotein an. Beim 11-Desoxy-Apicularen (**166**) ist eine geringe Affinität zum P-Glycoprotein erkennbar. Offenbar wird dadurch die Substanz aktiver gegen die multi-drug resistente Zelllinie KB-V1, in der der P-Glycoprotein-Transporter überrepräsentiert ist.

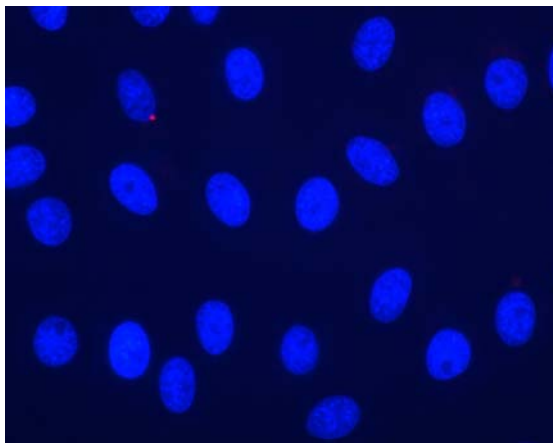
In einem weiteren biologischen Test wurde untersucht, ob die fünf synthetisierten Analoga auch als Inhibitoren der V-ATPasen wirken. Wie bereits im Kapitel 2.1 besprochen wurde, wirkt Apicularen A (**7**) als Inhibitor der V-ATPasen, also der Protonenpumpe der Zelle, die normalerweise für eine Ansäuerung der Lysosomen auf einen pH-Wert von etwa 5 sorgt. Um nun die Apicularen-Analoga auf die Inhibition der V-ATPasen hin zu untersuchen, wurden PtK2-Zellen (Nierenzellen der Beutelratte) 3.5 h lang mit den verschiedenen Apicularen-Derivaten inkubiert. Dann wurde für eine halbe Stunde ein azidotroper Farbstoff (LysoTracker von Molecular Probes) zugesetzt, der Lysosomen, wenn sie normal angesäuert sind, rot färbt. Nach dann insgesamt 4 h wurden die Zellen mit einem Fluoreszenzmikroskop untersucht und fotografiert. Zur Anfärbung der Zellkerne (blau) wurde zusammen mit dem LysoTracker auch der Hoechst-Farbstoff 33258 zugesetzt. Wurden auf dem aufgenommenen Bild nun rote und blaue Flecken beobachtet, so heisst das dass die Lysosomen normal angesäuert sind, die V-ATPasen sind also aktiv, das zugesetzte Apicularen-Derivat wirkt somit nicht als V-ATPase-Inhibitor. Wurden dagegen auf einem Bild lediglich blaue Flecken festgestellt, so heisst das dass die Lysosomen nicht normal angesäuert sind, weil die V-ATPasen nicht richtig funktionieren. Das zugesetzte Apicularen-Derivat wirkt in diesem Fall also als Inhibitor der V-ATPasen.



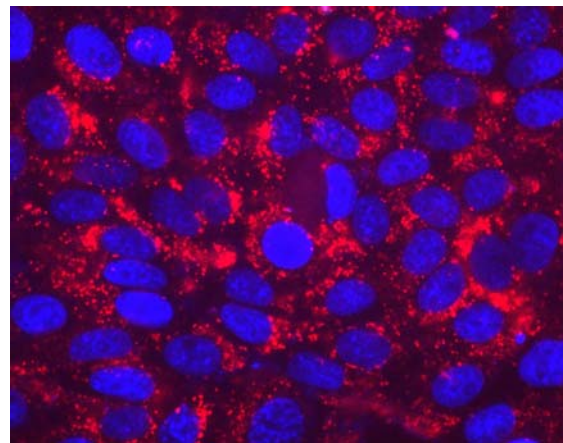
(a) Kontrollprobe ohne Substanz



(b) Apicularen A (7)



(c) Offenes Apicularen-Analoga (167)



(d) N-Methyl-Apicularen (168)

Abbildung 95: Einige Bilder aus den biologischen Untersuchungen zur Inhibition der V-ATPasen der Apicularen-Verbindungen. Die Bilder (a) und (d) zeigen keine Inhibition der V-ATPasen der Apicularen-Verbindungen. Die Bilder (b) und (c) zeigen eine komplette Inhibition der V-ATPasen.

Einige der mit dem Fluoreszenzmikroskop aufgenommenen Bilder sind in Abbildung 95 dargestellt. Im Bild (a), also den unbehandelten Kontrollzellen sieht man die Lysosomen als rote Flecken und dazu die blau gefärbten Zellkerne. Im Bild (b), also den mit Apicularen A (7) behandelten Zellen, sind keine roten Flecken zu sehen, es gibt nur einen diffusen roten Hintergrund, da Apicularen A die V-ATPasen hemmt. In der Mitte sieht man Chromosomen, die nach drei Richtungen auseinander gehen. Das deutet auf eine abnormale Mitose hin, etwas was schon früher bei Apicularen A (7) beobachtet wurde.^[150] Im Bild (c) sind ebenfalls keine roten Flecken zu erkennen, das Offene Apicularen-

Analoga (**167**) wirkt also auch als V-ATPase-Inhibitor. Das Bild (d) der mit den N-Methyl-Apicularen (**168**) behandelten Zellen sieht fast identisch aus wie das Bild (a) der unbehandelten Kontrollzellen, das N-Methyl-Apicularen (**168**) wirkt also nicht als Inhibitor der V-ATPasen. Insgesamt konnte beim Apicularen A (**7**) selber, beim 11-Desoxy-Apicularen (**166**) und beim Offenen Apicularen-Analoga (**167**) eine Inhibition der V-ATPasen beobachtet werden. Das N-Methyl-Apicularen (**168**), das Oxim-Apicularen-Analoga (**169**) und das Enin-Apicularen-Analoga (**170**) wirken dagegen nicht als V-ATPase-Inhibitoren.

Die Synthese der fünf Apicularen-Analoga und die Ergebnisse ihrer biologischen Untersuchung sollen in einer weiteren Publikation veröffentlicht werden, die bereits bei der Fachzeitschrift *European Journal of Organic Chemistry* im Druck ist.^[151]

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte eine effiziente Totalsynthese von Apicularen A (**7**) und fünf Analoga des Naturstoffes realisiert werden. Die Einführung der Stereochemie zur Totalsynthese von Apicularen A (**7**) erfolgte durch Verwendung der chiralen Bausteine L-Glutaminsäure (**109**) und (S)-Epichlorhydrin (**116**). Zwei weitere Stereozentren wurden durch Induktion der bereits vorhandenen Stereozentren in exzellenter Selektivität generiert.

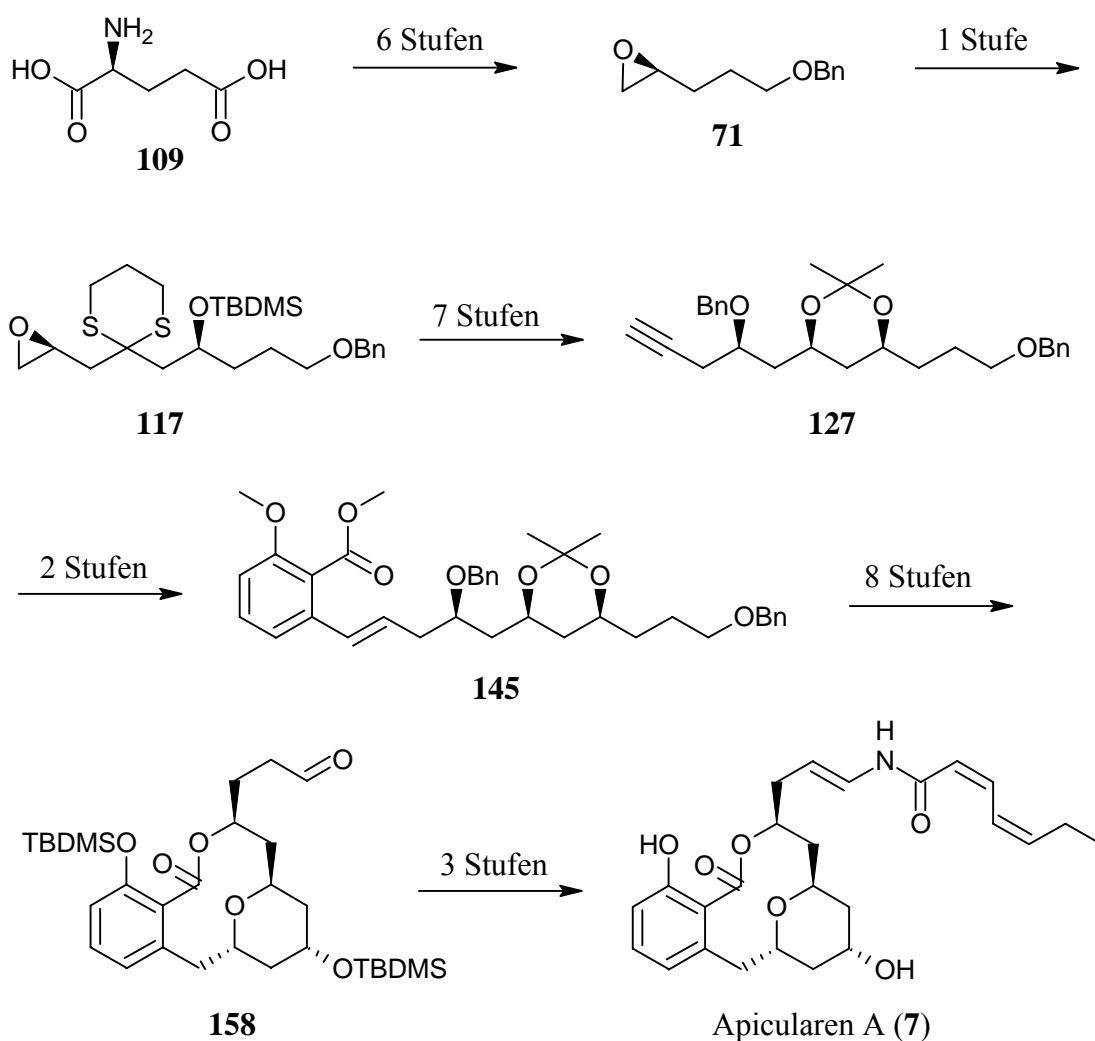


Abbildung 96: Zusammenfassung der Totalsynthese von Apicularen A (**7**).

Ausgehend von L-Glutaminsäure (**109**) geht die Totalsynthese von Apicularen A über 27 aufeinanderfolgende Stufen (Abbildung 96). Die längste lineare Sequenz geht über acht Stufen vom Stille-Kupplungsprodukt **145** bis zum Aldehyd **158**. Durch die grössenselektive Makrolactonisierung konnte eine elegante Methode zur Unterscheidung der beiden freien Hydroxyfunktionen gefunden werden. Die transannulare Cyclisierung zum *trans*-Pyranring erwies sich ebenfalls als eine elegante Reaktion, durch die auch die Hypothese der Biosynthese des Apicularen A (**7**) über eine transannulare Ringschlussreaktion gestützt wird. Die Einführung der Enamid-Seitenkette durch Dr. A. Bayer verdeutlichte die universelle Anwendbarkeit dieser zuvor erst an Modellsystemen entwickelten Methode.

Nach der Durchführung der Totalsynthese von Apicularen A (**7**) wurde die entwickelte Synthesestrategie zur Synthese von fünf Apicularen-Analoga eingesetzt (Abbildung 97).

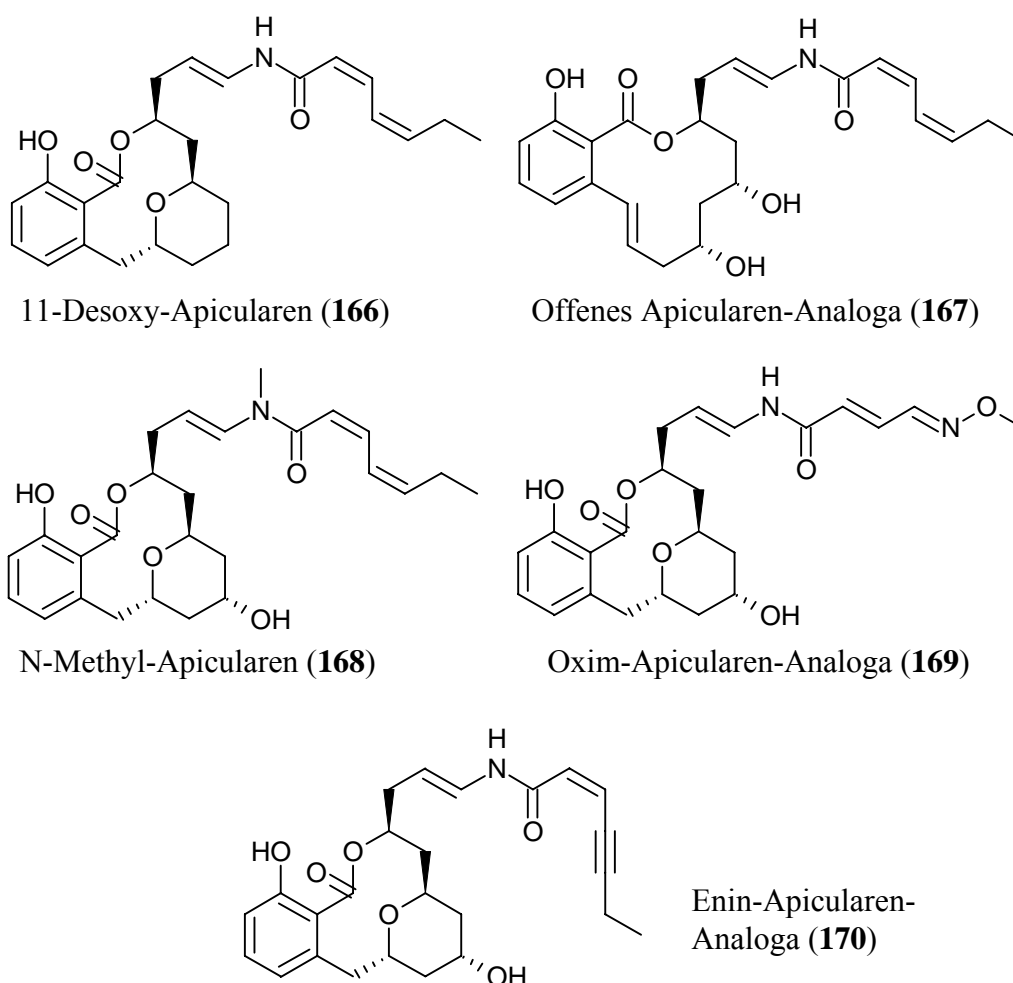


Abbildung 97: Die fünf synthetisierten Apicularen-Analoga.

Die Synthese der fünf Apicularen-Analoga unterstreicht die breite Anwendbarkeit der entwickelten Synthesestrategie. Durch die biologische Untersuchung der Analoga wurde deutlich, dass die *Z,Z*-Dienamid-Seitenkette eine sehr wichtige Rolle für die biologische Aktivität von Apicularen A (**7**) spielt.

Als Ausblick für die Zukunft und für eine eventuelle Weiterführung des Projekts kann die Synthese weiterer Apicularen-Analoga genannt werden. Ein sehr vielversprechender Ansatz dafür ist das 11-Desoxy-Apicularen (**166**), das gegen die multi-drug resistente Zelllinie KB-V1 wesentlich stärker wirksamer ist als der Naturstoff selber, obwohl die Struktur des Makrolacton-Rings vereinfacht ist. Da es ein Stereozentrum weniger besitzt als Apicularen A (**7**), wäre auch die Synthese dieses Analogas einfacher als die Synthese des Naturstoffes. Wir hoffen, dass die biologischen Untersuchungen dieses Analogas weitere Erkenntnisse über die Wirkungsweise der Apicularen-Verbindungen bringen werden. Bei der Suche nach Apicularen-Analoga, die eine einfachere Struktur, aber dennoch ähnliche biologische Eigenschaften wie Apicularen A (**7**) aufweisen, wäre sogar noch eine weitere Vereinfachung der Struktur des Makrolacton-Grundkörpers denkbar. Dies könnte durch die Synthese und biologische Untersuchung weiterer Apicularen-Analoga untersucht werden.

6 Experimenteller Teil

6.1 Präparative Angaben

6.1.1 Arbeitstechniken

Alle Reaktionen in nichtwässrigen Lösungsmitteln wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Die Gewährleistung einer Schutzgasatmosphäre wurde durch Evakuieren mit Hilfe einer Drehschieberölpumpe RV 5 der Firma EDWARDS und anschliessendem Fluten mit Stickstoff der Reinheit 5.0 erreicht. Bei besonders empfindlichen Reagenzien wurden die verwendeten Apparaturen mit einem Heissluftfön unter Hochvakuum ausgeheizt. Flüssigkeiten wurden über Spritzen durch Septen hindurch zugegeben. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Stickstoff-Gegenstrom.

6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Sämtliche verwendeten Feinchemikalien wurden von den Firmen ACROS, ALDRICH-CHEMIE, FLUKA, LANCASTER und MERCK bezogen. Sie wurden, wenn nicht anders erwähnt, ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Die benötigten Lösungsmittel wurden je nach erhaltener Qualität direkt verwendet oder vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach gängigen Methoden absolutiert.^[152] Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40 bis 60 °C.

6.1.3 Präparative Chromatographie

Die Reinigung der Substanzen durch Flash Chromatographie wurde mit Hilfe von Kieselgel (40-63 µm Korngrösse) der Firmen MACHEREY & NAGEL und MERCK unter 0.1 bis 0.5 bar Überdruck (Druckluft) durchgeführt. Die typische Säulenlänge betrug dabei

15 cm. Bei kleinen Substanzmengen (< 100 mg) wurden auch teilweise kürzere Säulen verwendet.

Präparative HPLC-Trennungen wurden an einem ProStar Chromatographen der Firma VARIAN mit nachgeschaltetem UV-Detektor Model UV-1 des Herstellers DYNAMAX realisiert.

6.2 Spektroskopie und Analytik

6.2.1 Analytische Chromatographie

Die zur Kontrolle eingesetzte Dünnschicht-Chromatographie erfolgte auf Fertigfolien SIL G/UV254 der Firma MACHEREY & NAGEL. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht mit 254 nm Wellenlänge und durch Entwicklung mit Permanganat- oder Molybdat-Lösung unter Einsatz eines Heissluftföns. Zur Herstellung der Permanganat-Lösung wurden 2.5 g Kaliumpermanganat und 12.5 g Kaliumcarbonat in 250 mL Wasser gelöst. Der Ansatz des Molybdat-Reagenz erfolgte aus 20 g Ammoniummolybdat, 0.4 g Cer(IV)sulfat und 400 mL 10%iger Schwefelsäure.

Analytische HPLC-MS-Trennungen erfolgten auf einem HP 1100 Series Chromatographen der Firma HEWLETT PACKARD, der mit einem ESI-Massenspektrometer G1946C der Firma AGILENT gekoppelt war. Reaktionskontrollen wurden über eine reversed-phase Kieselgelsäule (Nucleosil 100-5 C-18 HD, 5 µm, 70.3 mm ID) der Firma MACHEREY NAGEL unter Verwendung von 5 mM wässriger Natriumchlorid-Lsg. und Acetonitril durchgeführt. Dabei wurde ein Gradient von 0-10-15-17-20 min mit 20-80-80-99-99% Acetonitril in NaCl-Lösung gefahren. Die Flussrate betrug konstant 0.5 mL/min bei einer Säulentemperatur von 25 °C. Die Detektion mit dem ESI-Spektrometer erfolgte im Positiv-Modus mit einer Fragmentor-Spannung von 40 eV. Die Zerstäuberkammer wurde mit einem Stickstoff-Strom von 13 L/min betrieben. Unter diesen Bedingungen wurde im Massenspektrometer jeweils das $[M+Na]^+$ -Signal der Substanzen detektiert.

Gaschromatographische Untersuchungen wurden an einem CP 9000-Gerät der Firma CHROMPACK durchgeführt, das mit einem Flammenionisations-Detektor und Wasser-

stoff als Trägergas betrieben wurde. Zur GC-MS-gekoppelten Trennung kamen ein Gaschromatograph 6890 Series mit Injektor Series 7683 sowie ein Massenspektrometer 5973 Series der Firma HEWLETT PACKARD zum Einsatz, die im Elektronenstoss-Ionisations-Modus und mit Wasserstoff als Trägergas arbeiteten.

6.2.2 Schmelzpunkte

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte an einem B-540 Schmelzpunktsapparat der Firma BÜCHI. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

6.2.3 Polarimetrie

Chirale Substanzen wurden an einem Polarimeter *P*-1020 der Firma JASCO untersucht. Die detektierte optische Rotation α mit der Einheit [°] wurde in der Strahlung einer Natriumdampfampe mit 589 nm Wellenlänge gemessen. Sämtliche Aufnahmen erfolgten in einer Küvette von 10 cm Länge und sind auf die Konzentration c in [g/100 mL] bezogen.

6.2.4 IR-Spektroskopie

Zur Aufnahme der IR-Spektren wurde ein FT-IR-430-Spektrometer der Firma JASCO eingesetzt. Flüssigkeiten wurden im Transmissions-Verfahren zwischen Calciumfluorid- oder Kaliumbromid-Platten durchleuchtet. Die Messung der Feststoffe erfolgte als Kaliumbromid/Substanz-Pulvermischung unter Reflexion. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] angegeben.

6.2.5 Kernresonanzspektroskopie

Die Durchführung der NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgte an einem AVANCE 400 - Spektrometer der Firma BRUKER mit 400 MHz Aufnahme Frequenz für die Protonenspektren und 100 MHz bei der ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Chloroform, Benzol oder Aceton verwendet; zur Standardisierung dienten die Restsignale von Chloroform (7.25 und 77.0 ppm), Benzol (7.16 und 128.0 ppm) oder Aceton (2.04, 29.8 und 206.7 ppm). Chemische Verschiebungen δ sind in [ppm] und die Kopplungskonstanten J in [Hz] angegeben. Zur Beschreibung der Signalform bzw. -multiplizität dienten die Abkürzungen br (breit), s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett) und m (Multipllett) bzw. eine Kombination davon (bspw. ddt für Dublett von Dublett von Triplet); Sämtliche ^{13}C -NMR-Spektren wurden ^1H -breitbandenkoppelt aufgenommen. Zur Ermittlung der Multiplizitäten wurden DEPT-135- oder HSQC-Messungen aufgenommen. Die Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale wurde durch HSQC- und H, H-COSY-Aufnahmen verifiziert.

6.2.6 Massenspektrometrie

Sämtliche Elektronenstoss-Ionisations-(EI)-Massenspektren wurden an einem TSQ-70 Triple-Stage-Quadrupol-Massenspektrometer mit 70 eV Beschleunigungsspannung der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen. Hochaufgelöste (EI)-Spektren wurden an einem AMD-modifizierten 711 A - Gerät der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen. Empfindlichere Substanzen wurden per hochaufgelöster ESI-FT-ICR-Spektrometrie an einem Daltonic APEX 2 - Gerät der Firma BRUKER untersucht. Die bei der Arbeit am HPLC-MS-Gerät (siehe oben unter „Analytische Chromatographie“) erhaltenen Massenspektren werden als ESI-MS-Signale bezeichnet. Alle Signale sind als Masse zu Ladungsverhältnis (m/z) angegeben und spiegeln die Intensität relativ zum Basispeak (100%) wider.

6.3 Arbeitsvorschriften

Im Gegensatz zur Benennung der Verbindungen wurde die Numerierung der Strukturen nicht nach IUPAC-Regeln durchgeführt. Stattdessen wurden die Strukturen analog der Numerierung des Apicularen A (**7**) nach Höfle et al. numeriert (siehe Abbildung 98).^[5] Die Nummer eines Kohlenstoff-Atoms entspricht dabei seiner späteren Position im synthetisierten Apicularen A. Dies kommt einer übersichtlicheren NMR-Auswertung zugute.

Literaturbekannte Synthesen, die nicht unter diesem Kapitel aufgeführt sind, wurden anhand der publizierten Vorschriften durchgeführt.

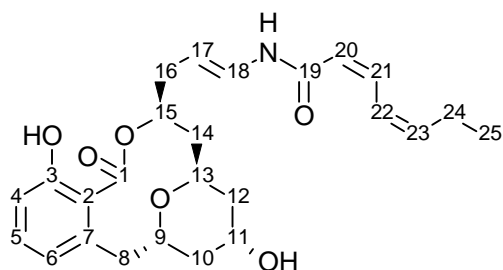


Abbildung 98: Numerierung des Apicularen A (**7**) nach Höfle et al.^[5]

6.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

6.3.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift A: Oxidation eines primären Alkohols zum Aldehyd

Zu einer Lösung des primären Alkohols (1.0 eq) in CH_2Cl_2 (0.01 M) werden bei 0 °C nacheinander NMO (1.5 eq), pulverisiertes Molekularsieb 4 Å (500 mg/mmol) und TPAP (0.15 eq) zugegeben. Man rührt eine Stunde bei dieser Temperatur und filtriert nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) über eine kurze Kieselgel-Säule, die mit PE/EtOAc = 1:1 eluiert wird. Das Eluat wird unter reduziertem Druck eingedampft und ergibt den rohen Aldehyd, der ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt wird. Für analytische Zwecke wird jeweils ein kleines Aliquot säulenchromatographisch gereinigt.

6.3.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift B: Kupplung eines Amids mit einem Aldehyd zum Halbaminal

Zu einer intensiv gerührten Lösung des Amids (2.4 eq) in THF (0.06 M) wird bei 0 °C langsam DIBAL (1.0 M in Hexan, 2.1 eq) zugetropft. Nachdem die Lösung 30 min bei 0 °C gerührt wurde wird eine Lösung des Aldehyds (1.0 eq) in THF (0.08 M) langsam zugetropft. Die resultierende Lösung wird 16 h lang bei 0 °C gerührt, bevor sie bei 0 °C mit pH 7 Puffer gequenchet und mit EtOAc verdünnt wird. Nach der Trennung der beiden Phasen wird die wässrige Phase viermal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes ergibt die Halbaminale als ein ca. 1:1 Gemisch von Diastereomeren.

6.3.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift C: Dehydratisierung eines Halbaminals zum Enamid

Zu einer gerührten Lösung des Halbaminals (1.0 eq) in THF (0.05 M) bei Raumtemperatur wird abs. Pyridin (30 eq) und abs. Essigsäureanhydrid (15 eq) gegeben. Nach dem Rühren der Mischung für 40 h bei Raumtemperatur wird 48 h lang unter Rückfluss (80 °C Ölbadtemperatur) erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen, verdünnt mit pH 7 Puffer und extrahiert die wässrige Phase viermal mit Et₂O. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und pH 7 Puffer gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rückstandes durch zügige Säulenchromatographie liefert die Enamide in unterschiedlichen Verhältnissen als trennbare *E/Z*-Isomere.

6.3.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift D: Komplettete TBDMS-Entschützung

Zu einer gerührten Lösung des TBDMS-geschützten Enamids (1.0 eq) in DMF (0.04 M) wird bei Raumtemperatur TASF (5.0 eq) zugegeben (Achtung: TASF ist stark hygroskopisch!). Die Reaktionsmischung wird 21 h lang bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie mit pH 7 Puffer versetzt wird. Die resultierende Mischung wird dreimal mit Et₂O

extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

6.3.2 Synthesen nach Literaturvorschriften

Methyl-2-methoxy-6-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]benzoat (78)

Die Darstellung erfolgte ausgehend von Resorcin-monomethylether nach den Vorschriften von S. M. Kühnert.^[14]

(2S)-1,2,5-Pentantriol (111)

Die Darstellung erfolgte aus dem (2S)-Butyrolacton **110** nach der Vorschrift von S. M. Kühnert.^[14]

(2S)-1,2-O-Isopropylidenpentan-1,2,5-triol (112)

Die Darstellung erfolgte aus dem Triol **111** nach der Vorschrift von Maier et al.^[48]

(2S)-1,2-O-Isopropyliden-5-O-benzylpentan-1,2,5-triol (113)

Die Darstellung erfolgte aus dem primären Alkohol **112** nach der Vorschrift von Maier et al.^[48]

(2S)-5-O-Benzylpentan-1,2,5-triol (114)

Die Darstellung erfolgte aus dem komplett geschützten Triol **113** nach der Vorschrift von Maier et al.^[48]

(2S)-1,2-Epoxy-5-benzyloxy-pentan (71)

Die Darstellung erfolgte aus dem Diol **114** nach der Vorschrift von Maier et al.^[48]

2-(tert-Butyldimethylsilyl)-1,3-dithian (93)

Die Darstellung erfolgte aus 1,3-Dithian (**115**) nach der Vorschrift von Silverman et al.^[99]

(R,R)-Jacobsen-Katalysator (R,R-92)

Die Darstellung des (R,R)-Jacobsen-Liganden [(R,R)-N,N'-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidin)-1,2-cyclohexandiamin] erfolgte ausgehend von (\pm)-*trans*-Diaminocyclohexan und 2,4-Di-*tert*-butylphenol nach der *Organic Syntheses*-Vorschrift von Jacobsen et al.^[63]

Der (R,R)-Jacobsen-Katalysator (R,R-**92**) wurde aus dem Liganden nach folgender Vorschrift^[62] dargestellt:

Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Lösung des (R,R)-Jacobsen-Liganden (5.75 g, 10.5 mmol) in CH₂Cl₂ (42 mL) wird über einen Teflonschlauch eine Lösung aus Co(OAc)₂·4H₂O (3.14 g, 12.6 mmol) in Methanol (42 mL) gegeben (durch Überschlauch-Technik von Kolben zu Kolben). Schon zu Beginn der Kobaltacetat-Zugabe fällt ein intensivroter Niederschlag aus. Der Rand des Reaktionskolbens wird mit Methanol (11 mL) gespült und die Suspension wird erst 15 min bei Raumtemperatur und anschliessend 30 min bei 0 °C gerührt. Der gebildete Niederschlag wird unter Stickstoff-Atmosphäre in einem Schlenk-Filter abfiltriert und der Filterkuchen wird mit 2 × 35 mL eiskaltem Methanol (0 °C) gewaschen. Der so erhaltene intensivrote Feststoff wird anschliessend im

Hochvakuum getrocknet. Der durch diese Prozedur gewonnene (R,R)-Jacobsen-Katalysator (R,R-**92**) (5.88 g, 93%) kann unter Stickstoff-Atmosphäre bei -25 °C problemlos über mehrere Monate hinweg aufbewahrt werden.

Bei der Darstellung des Katalysators ist darauf zu achten, dass die eingesetzten Lösungsmittel wirklich absolut sind und dass sorgfältig unter Schutzgas-Atmosphäre gearbeitet wird. Dann bereitet die Synthese des (R,R)-Jacobsen-Katalysators (R,R-**92**) normalerweise keine Probleme.

(S)-Epichlorhydrin (116)

Die Darstellung erfolgt aus (±)-Epichlorhydrin nach der Vorschrift von Jacobsen et al.:^[62] Zu einer Lösung des (R,R)-Jacobsen-Katalysators (R,R-**92**) (2.42 g, 4.0 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) wird Essigsäure (2.5 mL) zugegeben und der Kolbeninhalt wird an der offenen Luft 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Farbe der Lösung ändert sich dabei von orangerot hin zu dunkelbraun. Anschliessend wird der Kolbeninhalt am Rotationsverdampfer einrotiert und der Rückstand wird noch 20 min lang im Hochvakuum getrocknet. Der so erhaltene dunkelbraune Feststoff wird mit (±)-Epichlorhydrin (74.0 g, 800 mmol) und THF (8 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur wird unter Rühren tropfenweise destilliertes Wasser (8.0 mL, 444 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wird 16 h lang bei einer Temperatur von 0 °C gerührt. Anschliessend lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und destilliert das (S)-Epichlorhydrin durch Vakuumdestillation (25 °C, 2.5·10⁻¹ mbar) in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Kühlfalle ab. Das erhaltene Produkt wird daraufhin durch ein Kieselgel-Pad filtriert. Durch diese Prozedur wird das (S)-Epichlorhydrin (28.7 g, 78%) als farblose Flüssigkeit mit einem ee-Wert von > 99% erhalten.

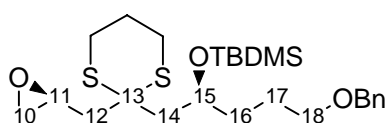
Bedingt durch die ähnlichen Siedepunkte ist das gewonnene (S)-Epichlorhydrin mit einem etwa 20%igen Anteil an THF verunreinigt. Der THF-Anteil stört jedoch bei den nachfolgenden Reaktionen in keinsten Weise. Durch Integration des ¹H NMR-Spektrums wird der genaue THF-Anteil berechnet und die einzusetzende Menge des mit THF verunreinigten (S)-Epichlorhydrins wird entsprechend umgerechnet.

Der Enantiomerenüberschuss wurde durch GC-Analytik mit einer chiralen Chirasil-Nickel 946-Säule (20m · 0.25mm) mit Wasserstoff als Trägergas (50 kPa Druck) bestimmt. (S)-

Epichlorhydrin (**116**) eluiert unter diesen Bedingungen bei 4.9 min, während (R)-Epichlorhydrin eine Retentionszeit von 5.5 min hat.

6.3.3 Arbeitsvorschriften neuer Verbindungen

(2S)-2-({2-[(2S)-5-(Benzyloxy)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxypentyl]-1,3-dithian-2-yl}methyl)oxiran (**117**)



Zu einer bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührten Lösung des Dithians **93** (3.60 g, 15.4 mmol) in Et_2O (36 mL) wird langsam *tert*-BuLi (1.5 M in Pentan, 10.7 mL, 16.1 mmol) zugetropft, und die resultierende Lösung wird im Laufe von 1 h auf $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktionslösung wird wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, und anschliessend wird eine Lösung des Epoxids **71** (2.70 g, 14.0 mmol) in Et_2O (12 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, 1 h lang bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung aus (S)-Epichlorhydrin (**116**) (1.30 g, 14.0 mmol) in einer HMPT-THF-Mischung (10% HMPT in THF, 15 mL, 8.25 mmol) langsam zugetropft. Die resultierende Lösung wird über einen Zeitraum von 3 h auf Raumtemperatur erwärmt, anschliessend mit ges. NH_4Cl -Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 19:1 gefolgt von PE/EtOAc, 5:1) liefert das Oxiran **117** (4.13 g, 61%) als leicht gelbliches Öl.

DC (PE/EtOAc, 4:1): $R_f = 0.61$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +5.9^{\circ}$ ($c = 0.60$, CH_2Cl_2);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3032, 2951, 2855, 1471, 1361, 1255, 1100, 938\text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29\text{--}7.15$ (m, 5H, arom. H), 4.42 (s, 2H, benzyl. H), 4.12–4.05 (m, 1H, H-15), 3.45–3.34 (m, 2H, H-18), 3.18–3.11 (m, 1H, H-11), 2.81–2.64 (m, 5H, H-10a, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.44 (dd, $J = 5.0, 2.7\text{ Hz}$, 1H, H-10b), 2.26–2.02 (m, 4H, H-

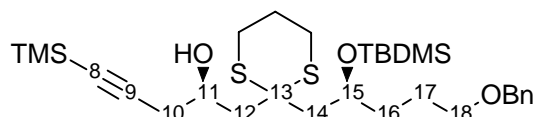
14, H-12), 1.90-1.81 (m, 2H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.69-1.49 (m, 4H, H-17, H-16), 0.80 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.01 ppm (d, $J = 7.6$ Hz, 6H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.5, 128.3, 127.5, 127.4, 72.8, 70.4, 69.4, 51.4, 49.1, 46.6, 45.6, 42.2, 35.4, 26.3, 26.1, 26.0, 24.8$ (zwei Signale), 18.0, -3.9 ppm (zwei Signale);

MS (EI): m/z (%) = 425 (4) [M-C(CH₃)₃]⁺, 325 (6), 291 (6), 247 (23), 189 (18) [C₈H₁₄OS₂]⁺, 145 (44), 91 (100) [C₇H₇]⁺, 75 (34);

HRMS (EI): [M-C(CH₃)₃]⁺ ber. für C₂₁H₃₃O₃S₂Si 425.164028, gef. 425.162898.

(2R)-1-[2-((2S)-5-(Benzyloxy)-2-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}pentyl)-1,3-dithian-2-yl]-5-(trimethylsilyl)pent-4-in-2-ol (121)



Zu einer bei -78 °C gerührten Lösung von Trimethylsilylacetylen (**120**) (1.03 g, 10.48 mmol) in THF (100 mL) wird tropfenweise *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 3.98 mL, 9.95 mmol) zugegeben. Die Lösung wird 20 min bei -78 °C gerührt und anschliessend wird langsam BF₃·Et₂O (1.49 g, 10.48 mmol) zugetropft. Die resultierende Lösung wird weitere 20 min bei -78 °C gerührt, bevor eine Lösung des Oxirans **117** (3.25 g, 6.73 mmol) in THF (30 mL) tropfenweise zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird 30 min lang bei -78 °C gerührt und anschliessend im Lauf von 1 h auf -30 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase noch dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (PE/EtOAc, 6:1) liefert den Alkohol **121** (3.69 g, 94%) als leicht gelbliches, zähes Öl.

DC (PE/EtOAc, 4:1): $R_f = 0.60$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -8.1^\circ$ ($c = 1.00$, CH₂Cl₂);

IR (film): $\tilde{\nu} = 2965, 2856, 2176, 1391, 1330, 1250, 1097, 1029, 910$ cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.30-7.14$ (m, 5H, arom. H), 4.42 (s, 2H, benzyl. H), 4.14-4.05 (m, 2H, H-11, H-15), 3.45-3.35 (m, 2H, H-18), 3.32 (s, 1H, OH), 2.93-2.61 (m,

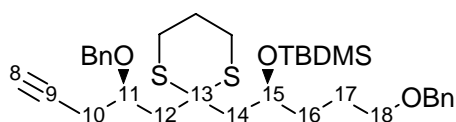
4H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.42-1.75 (m, 8H, H-10, H-14a, H-12a, H-14b, H-12b, SCH₂CH₂CH₂S), 1.68-1.48 (m, 4H, H-16, H-17), 0.80 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.02 ppm (d, *J* = 14.4 Hz, 6H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.6, 128.3, 127.6, 127.4, 103.4, 87.1, 72.8, 70.5, 69.2, 67.4, 51.3, 46.8, 44.9, 35.5, 29.0, 26.6, 26.1, 26.0, 24.8, 24.6, 18.0, 0.1, -3.8, -4.0 ppm;

MS (EI): *m/z* (%) = 523 (4) [M-C(CH₃)₃]⁺, 505 (4), 293 (11) [C₁₇H₂₉O₂Si]⁺, 187 (50), 145 (62), 91 (100) [C₇H₇]⁺, 73 (54) [Si(CH₃)₃]⁺;

HRMS (EI): [M-C(CH₃)₃]⁺ ber. für C₂₆H₄₃O₃S₂Si₂ 523.21922, gef. 523.22056.

2-[(2*S*)-5-(Benzyloxy)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]-2-[(2*R*)-2-(benzyloxy)pent-4-ynyl]-1,3-dithian (123)



Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Suspension aus NaH (0.21 g, 8.75 mmol) in THF (100 mL) wird über einen Zeitraum von 30 min eine Lösung des Alkohols **121** (3.69 g, 6.35 mmol) in THF (40 mL) zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wird weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt bevor eine Lösung aus Benzylbromid (1.50 g, 8.75 mmol) in THF (5 mL) langsam zugetropft wird. Dann wird Tetrabutylammoniumiodid (20 mg, 0.05 mmol) zur Reaktionsmischung gegeben und 48 h lang bei RT gerührt. Anschliessend wird die Reaktionsmischung mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und die wässrige Phase wird viermal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Diese Methode ergibt eine Mischung der TMS-geschützten Substanz **122** und der TMS-entschützten Substanz **123** (4.63 g, Verhältnis **122**:**123** = 8:9), die direkt für die nächste Stufe eingesetzt wird.

Die rohe Mischung aus der vorherigen Stufe wird in abs. MeOH (50 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit getrocknetem K₂CO₃ (1.0 g) versetzt. Die resultierende Suspension wird 45 min lang bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt wird. Die wässrige Phase wird viermal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Man engt

unter reduziertem Druck ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 12:1), wodurch das Dithian **123** (3.40 g, 89% über 2 Stufen) als leicht gelbliches Öl erhalten wird.

DC (PE/EtOAc, 9:1): $R_f = 0.41$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -14.6^\circ$ ($c = 0.84$, CH_2Cl_2);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3307, 3029, 2927, 2855, 2174, 1496, 1454, 1253, 1097, 907 \text{ cm}^{-1}$;

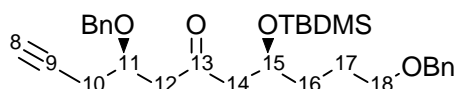
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26\text{-}7.08$ (m, 10H, arom. H), 4.45 (s, 2H, benzyl. H), 4.36 (s, 2H, benzyl. H), 4.09-4.02 (m, 1H, H-15), 3.85-3.78 (m, 1H, H-11), 3.37-3.24 (m, 2H, H-18), 2.82-2.16 (m, 8H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, H-10a, H-12, H-10b), 2.05-1.93 (m, 2H, H-14), 1.89 (t, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 1.90-1.75 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.67-1.38 (m, 4H, H-17, H-16), 0.80 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.00 ppm (s, 3H, SiCH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.7, 138.2, 128.3, 128.2, 128.0, 127.5, 127.4, 81.2, 75.8, 72.7, 71.5, 70.6, 70.3, 69.2, 51.9, 47.3, 44.5, 35.5, 26.6, 26.1, 24.9, 24.7, 24.5, 18.0, -3.8, -4.0 \text{ ppm}$;

MS (EI): m/z (%) = 541 (3) $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$, 363 (10), 293 (11) $[\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}]^+$, 187 (22), 145 (48), 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$ 541.22664, gef. 541.22862.

(4*R*,8*S*)-4,11-Bis(benzyloxy)-8- $\{[tert\text{-butyl}(\text{dimethyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ undec-1-in-6-on
(**124**)



Zu einer Lösung des Dithians **123** (4.81 g, 8.0 mmol) in 80%igem wässrigem Acetonitril (400 mL) wird CaCO_3 (2.01 g, 20.1 mmol) und Methyljodid (20.0 mL, 321 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung wird 48 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben und die Mischung wird mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird viermal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und die säulenchromatographische

Reinigung des Rückstands (PE/EtOAc, 9:1) ergibt das Keton **124** (3.72 g, 91%) als schwach gelbes, zähes Öl.

DC (PE/EtOAc, 9:1): $R_f = 0.25$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -10.5^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3308, 3031, 2928, 2856, 1715, 1455, 1362, 1254, 1097, 938 \text{ cm}^{-1}$;

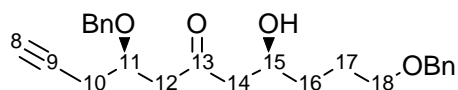
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{-}7.22$ (m, 10H, arom. H), 4.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, benzyl. H-a), 4.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, benzyl. H-b), 4.47 (s, 2H, benzyl. H), 4.22-4.15 (m, 1H, H-15), 4.10-4.02 (m, 1H, H-11), 3.47-3.39 (m, 2H, H-18), 2.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-12), 2.65-2.41 (m, 4H, H-14, H-10), 1.95 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-8), 1.64-1.52 (m, 2H, H-17), 1.51-1.39 (m, 2H, H-16), 0.80 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.01 (s, 3H, SiCH_3), -0.09 ppm (s, 3H, SiCH_3);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.4, 138.6, 138.0, 128.3$ (zwei Signale), 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 80.2, 73.0, 72.8, 71.7, 70.7, 70.3, 68.3, 51.0, 48.4, 34.1, 25.8, 25.3, 23.6, 18.0, -4.6, -4.7 ppm;

MS (EI): m/z (%) = 451 (10) $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$, 343 (6), 293 (11) $[\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}]^+$, 187 (19), 143 (10), 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Si}$ 451.23046, gef. 451.22934.

(4*R*,8*S*)-4,11-Bis(benzyloxy)-8-hydroxyundec-1-in-6-on (**125**)



Zu einer Lösung des Ketons **124** (1.23 g, 2.42 mmol) in Acetonitril (90 mL) in einem Polyethylen-Becherglas wird 48%ige wässrige HF (4.5 mL) langsam zugetropft und die Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird solange ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben bis kein CO_2 mehr freigesetzt wird (bei grösseren Ansätzen erst mit NaHCO_3 -Pulver, dann mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutralisieren). Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc verdünnt und die wässrige Phase wird viermal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt und man erhält das rohe β -Hydroxyketon **125** (0.95 g, 100% Rohausbeute) als schwach gelbes Öl,

das ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird. Für analytische Zwecke wurde ein kleines Aliquot säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 2:1).

DC (PE/EtOAc, 1:1): $R_f = 0.57$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -10.7^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3447, 3289, 3031, 2927, 2859, 2118, 1709, 1454, 1370, 1097, 915 \text{ cm}^{-1}$;

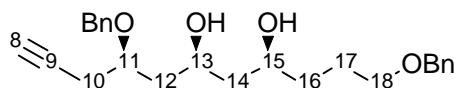
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21\text{-}7.07$ (m, 10 H, arom. H), 4.46 (d, $J = 11.4$ Hz, benzyl. H-b), 4.34 (s, 2H, benzyl. H), 4.33 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, benzyl. H-b), 3.96-3.83 (m, 2H, H-15, H-11), 3.33 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-18), 3.09 (s, br, 1H, OH), 2.73-2.55 (m, 2H, H-12), 2.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-14), 2.46-2.36 (m, 2H, H-10), 1.97 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-8), 1.75-1.55 (m, 2H, H-17), 1.54-1.39 ppm (m, 2H, H-16);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.7, 138.3, 137.7, 128.3$ (zwei Signale), 127.8 (zwei Signale), 127.6, 127.5, 80.1, 73.2, 72.9, 71.8, 70.9, 70.1, 67.4, 50.4, 47.7, 33.5, 25.8, 23.6 ppm;

MS (EI): m/z (%) = 179 (6) $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$, 107 (11) $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$, 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$;

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ 417.20363, gef. 417.20382.

(4*S*,6*S*,8*R*)-1,8-Bis(benzyloxy)undec-10-in-4,6-diol (**126**)



Das β -Hydroxyketon **125** (0.95 g, 2.41 mmol) wird in einer Mischung aus THF/MeOH (4:1, 50 mL) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird Diethylmethoxyboran (2.65 mL, 1.0 M in THF, 2.65 mmol) zugetropft und 30 min bei -78°C gerührt. Anschliessend wird NaBH_4 (110 mg, 2.91 mmol) zugegeben und weitere 2 h bei -78°C gerührt. Danach wird bei -78°C mit Wasser (30 mL) gequencht und auf Raumtemperatur erwärmt. Die resultierende Mischung wird mit EtOAc und Wasser verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in abs. MeOH (20 mL) gelöst, 20 min bei 35°C gerührt und wieder im Vakuum eingengt. Dieser Vorgang wird noch viermal wiederholt, um die Borsäureester, die als Zwischenprodukte auftreten

können, zu spalten. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) durchgeführt, die das Diol **126** (0.92 g, 96%) als schwach gelbes, zähes Öl ergibt.

DC (PE/EtOAc, 1:1): $R_f = 0.44$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -40.6^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3413, 3300, 3030, 2941, 2859, 2118, 1454, 1361, 1096 \text{ cm}^{-1}$;

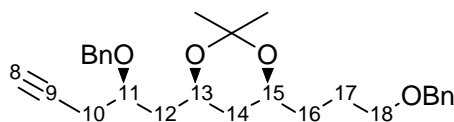
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30\text{--}7.16$ (m, 10H, arom. H), 4.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, benzyl. H-a), 4.43 (s, 2H, benzyl. H), 4.41 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, benzyl. H-b), 3.98–3.90 (m, 1H, H-13), 3.78–3.69 (m, 2H, H-15, H-11), 3.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H, H-18), 2.51–2.35 (m, 2H, H-10), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-8), 1.82–1.58 (m, 4H, H-12, H-17), 1.53–1.36 ppm (m, 4H, H-16, H-14);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.2, 137.5, 128.5, 128.4, 128.0, 127.7, 127.6, 80.3, 76.7, 72.9, 71.9, 71.5, 71.1, 70.7, 70.5, 43.3, 41.5, 34.9, 25.9, 23.6$ ppm;

MS (EI): m/z (%) = 205 (12), 107 (10) $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$, 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 57 (20);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ 419.21926, gef. 419.21896.

(4*R*,6*S*)-4-[(2*R*)-2-(Benzyloxy)pent-4-ynyl]-6-[3-(benzyloxy)propyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (127**)**



Das Diol **126** (67 mg, 0.17 mmol) wird in 2,2-Dimethoxypropan (2 mL) gelöst und mit (\pm)-Camphersulfonsäure (1.5 mg, 0.006 mmol) versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequencht und anschliessend viermal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 7:1) mit dem Rückstand ergibt das Acetal **127** (72 mg, 97%) als farbloses zähes Öl.

DC (PE/EtOAc, 4:1): $R_f = 0.52$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -26.3^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2);

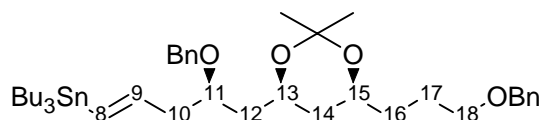
IR (film): $\tilde{\nu} = 3292, 3030, 2942, 2861, 2119, 1454, 1379, 1264, 1201, 1100, 936 \text{ cm}^{-1}$;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.15 (m, 10H, arom. H), 4.57 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, benzyl. H-a), 4.42 (s, 2H, benzyl. H), 4.40 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, benzyl. H-b), 3.91-3.82 (m, 1H, H-13), 3.67-3.54 (m, 2H, H-15, H-11), 3.43-3.34 (m, 2H, H-18), 2.47-2.33 (m, 2H, H-10), 1.93 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-8), 1.89-1.79 (m, 1H, H-12a), 1.69-1.47 (m, 3H, H-12b, H-17), 1.47-1.34 (m, 2H, H-16), 1.30 (s, 3H, Acetal-CH₃), 1.28 (s, 3H, Acetal-CH₃), 1.06-0.95 (m, 2H, H-14);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.6, 138.4, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 98.4, 80.9, 73.1, 72.9, 71.0, 70.2 (zwei Signale), 68.6, 65.9, 40.5, 36.7, 32.9, 30.2, 25.3, 23.7, 19.8 ppm;

HRMS (ESI-FT-ICR): [M+Na]⁺ ber. für C₂₈H₃₆O₄Na 459.25058, gef. 459.25005.

((1*E*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-5-{(4*R*,6*S*)-6-[3-(benzyloxy)propyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl}pent-1-enyl)(tributyl)stannan (128**)**



Bei der Herstellung von Dicyclohexylboran muss genau darauf geachtet werden, dass es ständig bei 0 °C im Eisbad gehalten wird! Auch das Entfernen des Lösungsmittels muss bei 0 °C im Eisbad erfolgen! Frisch hergestelltes Dicyclohexylboran^[153] (2.65 g, 14.9 mmol) wird in THF (9 mL) suspendiert und die Suspension wird auf 0 °C temperiert. Bei dieser Temperatur wird unter intensivem Rühren eine Lösung des Alkins **127** (4.3 g, 9.9 mmol) in THF (20 mL) langsam zugetropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C zeigt sich, dass die Hydroborierung abgeschlossen ist (das Verschwinden des Alkins **127** wird per DC kontrolliert). Die Reaktionsmischung wird vorsichtig mit NaOH (2.0 M wässrige Lösung, 7.45 mL, 14.9 mmol) bei 0 °C versetzt (Achtung: Schäumt!), anschliessend auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf -15 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur werden Cu(acac)₂ (130 mg, 0.5 mmol) und Bu₃SnCl (2.9 mL, 10.9 mmol) nacheinander zugegeben. Anschliessend lässt man im Lauf von 3 h auf Raumtemperatur erwärmen, verdünnt mit Wasser und *n*-Hexan und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit *n*-Hexan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird

im Vakuum entfernt. Man erhält das rohe Stannan **128** (10.3 g) als leicht gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird. Die Ausbeute dieser Reaktion liegt bei > 93% wie durch die nachfolgende Stille-Kupplung gezeigt wird. Für analytische Zwecke wurde ein kleines Aliquot des Stannans säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 15:1 + 1% NEt₃).

DC (PE/EtOAc, 9:1): R_f = 0.45;

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -14.8^{\circ}$ ($c = 0.92$, CH₂Cl₂);

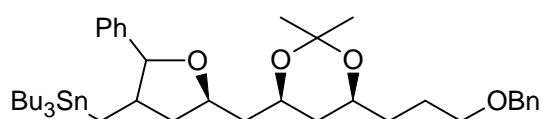
IR (film): $\tilde{\nu} = 2925, 2853, 1599, 1496, 1455, 1378, 1263, 1200, 1170, 1099, 1028 \text{ cm}^{-1}$;

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 7.37\text{-}7.29$ (m, 4H, arom. H), $7.23\text{-}7.14$ (m, 4H, arom. H), $7.13\text{-}7.07$ (m, 2H, arom. H), $6.38\text{-}6.14$ (m, 2H, H-8, H-9), 4.51 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, benzyl. H-a), 4.36 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, benzyl. H-b), 4.34 (s, 2H, benzyl. H), 4.01 (tt, $J = 7.0, 6.4$ Hz, 1H, H-13), 3.70 (tt, $J = 5.9, 5.8$ Hz, 1H, H-11), $3.65\text{-}3.57$ (m, 1H, H-15), $3.39\text{-}3.29$ (m, 2H, H-18), $2.64\text{-}2.49$ (m, 2H, H-10), 2.07 (dt, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H, H-12a), $1.87\text{-}1.74$ (m, 1H, H-17a), $1.72\text{-}1.46$ (m, 13H, H-17b, H-12b, H-16, H-2', Acetal-CH₃), 1.39 (tq, $J = 7.4, 7.3$ Hz, 6H, H-3'), 1.32 (s, 3H, Acetal-CH₃), $1.17\text{-}1.11$ (m, 2H, H-14), $1.03\text{-}0.92$ ppm (m, 15H, H-1', H-4');

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 146.2$ (C-9), 139.7 (arom. C), 139.5 (arom. C), 130.9 (C-8), 128.5 (zwei Signale, arom. C), 127.7 (arom. C), 127.6 (zwei Signale, arom. C), 98.4 (Acetal C), 75.1 (C-11), 72.9 (benzyl. C), 70.7 (benzyl. C), 70.4 (C-18), 68.9 (C-15), 66.3 (C-13), 42.8 (C-10), 41.0 (C-12), 37.6 (C-14), 33.6 (C-16), 30.6 (Acetal CH₃), 29.6 (C-2'), 27.7 (C-3'), 25.9 (C-17), 19.8 (Acetal CH₃), 14.0 (C-4'), 9.8 ppm (C-1');

HRMS (ESI-FT-ICR): $[M+Na]^+$ ber. für C₄₀H₆₄O₄Na¹¹⁶Sn 747.37142, gef. 747.37121.

Fehlgeschlagene radikalische Stannylierung des Alkins **127** zum Tetrahydrofuran-Derivat **129**



Das Alkin **127** (61 mg, 0.14 mmol) wird in Toluol (5 mL) gelöst und bei Raumtemperatur werden Tri-*n*-butylzinnhydrid (45 mg, 0.17 mmol) und AIBN (3.4 mg, 0.02 mmol)

zugegeben. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und bei dieser Temperatur 16 h lang unter Rückflusskühlung gerührt. Anschliessend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 19:1). Das Tetrahydrofuran-Derivat **129** (57 mg, 56%) wird als farbloses Öl erhalten. Die Auswertung der NMR-Spektren zeigt, dass die Verbindung **129** als Mischung aus zwei Diastereomeren vorliegt.

DC (PE/EtOAc, 9:1): $R_f = 0.30$;

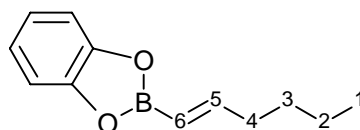
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , Daten für beide Diastereomere): $\delta = 7.40\text{--}7.23$ (m, 10H arom. H), 4.97 (d, $J = 7.8$ Hz), 4.52 (2xs, benzyl. H.), 4.32–4.23 (m, 1H), 4.21–4.07 (m, 2H), 3.91–3.81 (m, 1H), 3.56–3.45 (m, 2H), 2.78–2.65 (m), 2.24–1.93 (m), 1.83–1.64 (m), 1.63–1.53 (m), 1.46 (s), 1.45–1.38 (m), 1.28 (Sextett, $J = 7.4$ Hz), 0.89 (2xt, $J = 7.2$ Hz), 0.80 ppm (q, $J = 8.0$ Hz);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , Daten für beide Diastereomere): $\delta = 141.5, 141.0, 138.6, 128.3, 128.2, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 127.1, 126.9, 126.5, 98.3, 90.8, 85.3, 74.7, 74.0, 72.8, 70.2, 70.1, 68.6$ (zwei Signale), 66.8, 66.5, 45.8, 43.3, 42.3, 41.9, 41.4, 41.3, 36.6 (zwei Signale), 33.0, 30.3, 29.1, 27.3, 25.3, 19.9, 13.6, 11.5, 11.0, 9.2 ppm (zwei Signale);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{O}_4\text{Na}^{120}\text{Sn}$ 751.37188, gef. 751.37133.

Palladium-katalysierte Hydrostannylierung des Alkins **127**

Das Alkin **127** (71 mg, 0.16 mmol) wird in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und bei 0 °C wird $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (12 mg, 0.017 mmol) zugegeben und die resultierende Lösung wird 10 min bei 0 °C gerührt. Dann wird Tri-*n*-butylzinnhydrid (0.17 mL, 0.65 mmol) langsam zugegeben und die Reaktionsmischung wird 30 min lang bei 0 °C gerührt. Anschliessend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 7:1 + 1% NEt_3). Durch diese Prozedur wird das Stannan (79 mg, 67%) als farbloses Öl erhalten. Eine genaue Analyse des ^1H NMR-Spektrums ergab, dass das erhaltene Produkt als eine 1:1-Mischung aus dem *trans*-Stannan **128** und dem internen Stannan **130** vorliegt.

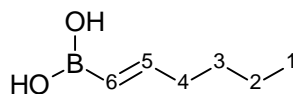
(E)-1-Hexenyl-1,3,2-benzodioxaborol (133)

In einem Kolben wird 1-Hexin (**132**) (1.54 g, 18.8 mmol) vorgelegt und bei Raumtemperatur wird Catecholboran (**131**) (2.25 g, 18.8 mmol) langsam zugetropft, so dass die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über 60 °C steigt (von Zeit zu Zeit mit einem Eisbad kühlen). Die exotherme Reaktion dauert ca. 30 min, dann kühlt die Lösung langsam ab und wird noch 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird die Reaktionsmischung 2 h lang bei 60 °C gerührt. Danach wird unter sorgfältigem Ausschluss von Luftfeuchtigkeit eine Destillationsbrücke auf den Reaktionskolben aufgesetzt und das (*E*)-1-Hexenyl-1,3,2-benzodioxaborol (**133**) wird durch Destillation im Hochvakuum isoliert (Siedepunkt 52 °C bei $6 \cdot 10^{-3}$ mbar). Durch diese Prozedur wird das (*E*)-1-Hexenyl-1,3,2-benzodioxaborol (**133**) (2.66 g, 70%) als farblose Flüssigkeit erhalten, die sorgfältig unter Stickstoff im Kühlschrank aufbewahrt wird.

IR (film): $\tilde{\nu} = 2958, 2929, 2872, 1638, 1474, 1374, 1334, 1236, 996 \text{ cm}^{-1}$;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.29\text{-}7.23$ (m, 2H, arom. H), 7.15-7.05 (m, 3H, arom. H, H-5), 5.84 (dt, $J = 18.1 \text{ Hz}, 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.38-2.31 (m, 2H, H-4), 1.59-1.49 (m, 2H, H-3), 1.48-1.38 (m, 2H, H-2), 0.98 ppm (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H, H-1);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 158.0$ (C-5), 148.3 (arom. C), 122.5 (arom. CH), 112.2 (arom. CH), 35.8 (C-4), 30.3 (C-3), 22.2 (C-2), 13.9 ppm (C-1); C-6 ist nicht sichtbar, vermutlich wegen der Nachbarschaft zum Bor.

(E)-1-Hexenylboronsäure (134)

(*E*)-1-Hexenyl-1,3,2-benzodioxaborol (**133**) (1.37 g, 6.8 mmol) wird in einem Kolben vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren werden 15 mL gekühlter pH 7 Puffer

zugegeben. Nachdem 10 min bei 0 °C gerührt wurde, wird 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Während dieser Zeit fällt die (*E*)-1-Hexenylboronsäure (**134**) als weisser Feststoff aus. Die Reaktionsmischung wird filtriert und der Filterkuchen wird zur Entfernung von Catechol mit 2 × 5 mL eiskaltem Wasser gewaschen. Der Filterkuchen wird in 20 mL Et₂O gelöst, die Lösung wird mit 1 × 5 mL ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt und die organische Phase wird über wenig MgSO₄ getrocknet. Nach Filtrieren wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer mit einem Vakuum von bis zu 200 mbar entfernt (kein stärkeres Vakuum anlegen, da sonst das Produkt **134** absublimiert). Die (*E*)-1-Hexenylboronsäure (**134**) (757 mg, 87%) wird als weisser, kristalliner Feststoff erhalten. In dem erhaltenen Produkt ist ein gewisser Anteil (ca. 20%) des dimeren Anhydrids enthalten, das jedoch bei der Suzuki-Kupplung auch reagiert und deshalb nicht stört.

DC (PE/EtOAc, 1:1): R_f = 0.28;

Die NMR-Spektren zeigten einen Anteil von ca. 20% des dimeren Anhydrids der Boronsäure. Der Einfachheit halber sind im Folgenden nur die Signale der monomeren Vinylboronsäure **134** angegeben:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.95 (dt, *J* = 17.7, 6.5 Hz, 1H, H-5), 5.52 (dt, *J* = 17.7, 1.5 Hz, 1H, H-6), 2.25-2.12 (m, 2H, H-4), 1.49-1.27 (m, 4H, H-3, H-2), 0.93-0.86 ppm (m, 3H, H-1);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.8 (C-5), 35.3 (C-4), 30.3 (C-3), 22.3 (C-2), 13.9 ppm (C-1); C-6 ist nicht sichtbar, vermutlich wegen der Nachbarschaft zum Bor.

Methyl 2-[(1*E*)-hex-1-enyl]-6-methoxybenzoat (**135**)

Das Triflat **78** (314 mg, 1.0 mmol), die Vinylboronsäure **134** (141 mg, 1.1 mmol) und Kaliumfluorid (192 mg, 3.3 mmol) werden in 1 mL THF gelöst. Bei Raumtemperatur werden Tricyclohexylphosphin (16.8 mg, 0.06 mmol, gelöst in 0.5 mL THF) und Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol, gelöst in 0.5 mL THF) zugegeben und die Reaktionsmischung wird bei RT gerührt. Nach 20 min ist eine Braunfärbung der Reaktionslösung zu beobachten. Die Reaktionslösung wird 60 h lang bei RT gerührt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet wird. Die resultierende Mischung wird dreimal mit Et₂O extrahiert, die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der

Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 12:1). Dadurch wird das Produkt **135** (213 mg, 86%) wird als farbloses Öl erhalten

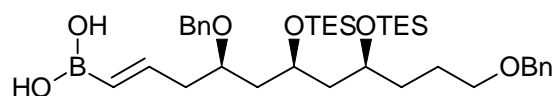
DC (PE/EtOAc, 4:1): $R_f = 0.62$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.19$ (dd, $J = 8.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.26-6.20 (m, 1H), 6.16-6.07 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40-1.22 (m, 4H), 0.84 ppm (t, $J = 6.8$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.7, 156.4, 136.7, 134.7, 130.2, 126.1, 122.3, 117.8, 109.2, 55.9, 52.2, 32.8, 31.2, 22.1, 13.8$ ppm;

MS (ESI-MS, 40 eV): m/z (%) = 271.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

(1*E*,4*R*,6*R*,8*S*)-4,11-Bis(benzyloxy)-6,8-bis[(triethylsilyl)oxy]undec-1-enylboronsäure (142**)**



Zu einer gerührten Lösung des Alkins **141** (148 mg, 0.237 mmol) in THF (1 mL) wird Catecholboran (33 μL , 0.308 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Nachdem 15 min bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird frisch hergestelltes Dicyclohexylboran^[153] (3.0 mg, 0.017 mmol, gelöst in 80 μL THF) zugegeben. Dann wird auf 50 °C erwärmt und 3 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Anschliessend wird die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und mit pH 7 Puffer (2 mL) versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 2 h lang bei Raumtemperatur. Die Mischung wird mit EtOAc verdünnt und die organische Phase wird mit 1 M NaOH-Lösung (4 \times 4 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc, 13:1, gefolgt von PE/EtOAc, 1:1) des Rückstands ergibt die *E*-Vinylboronsäure **142** (91 mg, 57%) als farbloses, zähes Öl.

DC (PE/EtOAc, 4:1): $R_f = 0.16$;

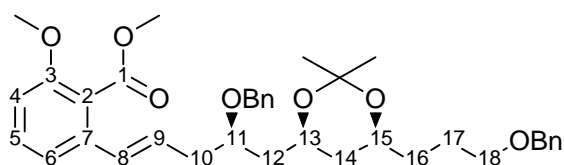
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ -7.16 (m, 10H), 6.95 (dt, $J = 17.7, 6.7$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.55-4.35 (m, 4H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.69-3.54

(m, 1H), 3.38 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.69-1.45 (m, 7H), 1.41-1.28 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 18H), 0.59-0.49 ppm (m, 12H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.3, 138.7, 138.6, 128.3, 128.2, 127.7, 127.6$ (zwei Signale), 127.5, 127.4, 75.3, 72.7, 70.9, 70.6, 69.2, 67.0, 45.1, 42.6, 40.8, 33.5, 25.3, 7.0, 6.9, 5.2, 5.1 ppm;

MS (ESI-MS, 40 eV): m/z (%) = 693.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

Methyl 2-((1*E*,4*R*)-4-(benzyloxy)-5-((4*R*,6*S*)-6-[3-(benzyloxy)propyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)pent-1-enyl)-6-methoxybenzoat (145)



Das Triflat **78** (28.4 mg, 90.4 μmol), getrocknetes LiCl (14 mg, 330 μmol), Tri-2-furylphosphin (2 mg, 8.6 μmol) und Pd_2dba_3 (1 mg, 1.1 μmol) werden in abs. NMP (5 mL) gelöst und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Stannan **128** (79 mg, 109 μmol), gelöst in abs. NMP (2 mL), zur Reaktionsmischung gegeben und das Gemisch wird 48 h lang bei 60 °C gerührt. Dann wird mit *n*-Hexan (50 mL), einer gesättigten KF-Lösung (10 mL) und Wasser (10 mL) verdünnt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 4:1) durchgeführt. Das Styrol **145** (53 mg, 98%) wird als leicht gelbliches, zähes Öl erhalten.

DC (PE/EtOAc, 4:1): $R_f = 0.27$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{29} = -13.5^\circ$ ($c = 0.80$, CH_2Cl_2);

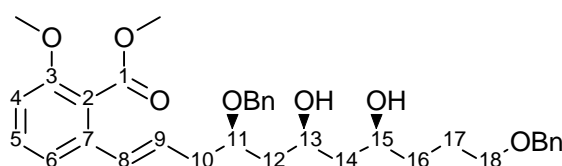
IR (film): $\tilde{\nu} = 3030, 2991, 2944, 2862, 1734, 1577, 1471, 1378, 1268, 1200, 1113, 1076$ cm^{-1} ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.30-7.13 (m, 11H, arom. H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, arom. H), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, arom. H), 6.30 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-8), 6.17 (dt, *J* = 15.7, 7.1 Hz, 1H, H-9), 4.52 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, benzyl. H-a), 4.42 (s, 2H, benzyl. H), 4.38 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, benzyl. H-b), 3.93-3.84 (m, 1H, H-13), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.68-3.51 (m, 2H, H-15, H-11), 3.42-3.33 (m, 2H, H-18), 2.56-2.24 (m, 2H, H-10), 1.86-1.76 (m, 1H, H-12a), 1.69-1.34 (m, 5H, H-17, H-12b, H-16), 1.31 (s, 3H, Acetal CH₃), 1.28 (s, 3H, Acetal CH₃), 1.25-1.15 (m, 1H, H-14a), 1.05-0.93 ppm (m, 1H, H-14b);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.6, 156.3, 138.6, 136.2, 130.3, 130.0, 128.7, 128.3, 128.0, 127.6, 127.5, 122.2, 117.8, 109.4, 98.3, 74.5, 72.8, 70.7, 70.2, 68.6, 66.0, 55.9, 52.3, 40.5, 37.5, 36.8, 32.9, 30.2, 25.3, 19.8 ppm;

HRMS (ESI-FT-ICR): [M+Na]⁺ ber. für C₃₇H₄₆O₇Na 625.31357, gef. 625.31325.

Methyl 2-[(1*E*,4*R*,6*S*,8*S*)-4,11-bis(benzyloxy)-6,8-dihydroxy-1-undecenyl]-6-methoxybenzoat (146**)**



Eine Lösung des Styrols **145** (32 mg, 32.1 μ mol) in 80%iger wässriger Essigsäure (3 mL) wird 80 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird mit 12 M NaOH (3 mL) unter Kühlen (Eisbad) gequench und mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) verdünnt. Die Reaktionslösung wird dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) unterzogen, die das Diol **146** (30 mg, 98%) als schwach gelbes Öl ergibt

DC (PE/EtOAc, 1:4): R_f = 0.67;

Drehwert: $[\alpha]_D^{29} = -29.2^\circ$ (*c* = 0.88, CH₂Cl₂);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3444, 3030, 2943, 2860, 1731, 1576, 1470, 1360, 1270, 1076 \text{ cm}^{-1}$;

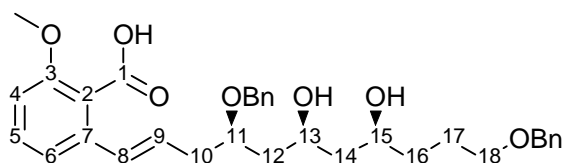
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.31-7.17 (m, 11H, arom. H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, arom. H), 6.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 6.33 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-8), 6.12 (dt, *J* = 15.7,

7.3 Hz, 1H, H-9), 4.63 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, benzyl. H-a), 4.43 (s, 2H, benzyl. H), 4.40 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, benzyl. H-b), 4.04 (s, 1H, OH), 3.98-3.87 (m, 2H, OH, H-13), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.79-3.70 (m, 5H, H-11, H-15, OCH₃), 3.42 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-18), 2.52-2.40 (m, 2H, H-10), 1.74-1.58 (m, 3H, H-12a, H-17), 1.57-1.49 (m, 1H, H-12b), 1.49-1.37 ppm (m, 4H, H-14, H-16);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.6, 156.4, 138.3, 137.7, 136.1, 130.4, 129.3, 129.1, 128.6, 128.4, 128.0 (zwei Signale), 127.7, 127.6, 122.2, 117.8, 109.6, 78.5, 72.9, 72.1, 71.9, 70.9, 70.5, 56.0, 52.4, 43.4, 41.5, 37.2, 34.9, 25.9 ppm;

HRMS (ESI-FT-ICR): $[M+Na]^+$ ber. für C₃₄H₄₂O₇Na 585.28227, gef. 585.28448.

2-[(1*E*,4*R*,6*S*,8*S*)-4,11-Bis(benzyloxy)-6,8-dihydroxy-1-undecenyl]-6-methoxybenzoesäure (147)



Der Methylester **146** (89 mg, 0.158 mmol) wird in 3.3 mL MeOH gelöst und zu dieser Lösung werden 1.7 mL Wasser gegeben (MeOH:H₂O = 2:1). Die Lösung wird mit Lithiumhydroxid-Monohydrat (252 mg, 6.0 mmol) behandelt und die Reaktionslösung wird 72 h bei 60 °C gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur wird mit 1 N HCl auf pH 3 angesäuert. Anschliessend werden CH₂Cl₂ und Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt die Hydroxysäure **147** (86 mg, 99%) als leicht gelbliches Wachs, das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Makrolactonisierung eingesetzt wird. Für analytische Zwecke wurde ein kleines Aliquot säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃/MeOH, 12:1), wodurch jedoch ein erheblicher Substanzverlust auftrat.

DC (CHCl₃/MeOH, 12:1): R_f = 0.33;

Drehwert: $[\alpha]_D^{29} = -29.4^\circ$ ($c = 0.74$, CH₂Cl₂);

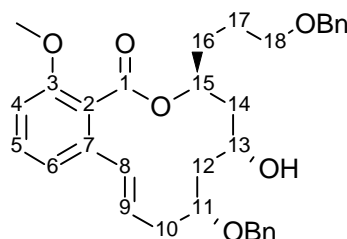
IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3413, 3031, 2940, 2864, 2621, 2247, 1723, 1577, 1470, 1360, 1268, 1079 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.30-7.15 (m, 11H, arom. H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H, arom. H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 6.59 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H-8), 6.05 (dt, J = 15.7, 6.9 Hz, 1H, H-9), 5.99 (br s, 3H, OH, COOH), 4.61 (d, J = 11.4 Hz, 1H, benzyl. H-a), 4.43 (s, 2H, benzyl. H), 4.40 (d, J = 11.4 Hz, 1H, benzyl. H-b), 4.01-3.91 (m, 1H, H-11), 3.83-3.69 (m, 5H, H-15, OCH_3 , H-11), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H, H-18), 2.55-2.36 (m, 2H, H-10), 1.73-1.56 (m, 4H, H-12, H-17), 1.55-1.37 ppm (m, 4H, H-14, H-16);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 169.6, 156.5, 138.0, 137.8, 137.4, 130.7, 130.3, 129.3, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8 (zwei Signale), 127.6, 119.0, 109.7, 78.4, 72.9, 71.4, 71.3, 70.8, 70.4, 56.1, 43.1, 40.8, 36.8, 34.8, 25.7 ppm;

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Na}$ 571.26662, gef. 571.26665.

(3*S*,5*R*,7*R*)-7-(Benzyloxy)-3-[3-(benzyloxy)propyl]-5-hydroxy-14-methoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (149)



Zu einer bei 0 °C gerührten Lösung der Hydroxysäure **147** (810 mg, 1.48 mmol) in Toluol (60 mL) werden $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymol})]_2$ (18 mg, 0.03 mmol) und Ethoxyacetylen (40%ige Lösung in Hexan, 0.53 mL, 2.21 mmol) gegeben. Nachdem die dunkelbraune Lösung 30 min bei 0 °C gerührt wurde, engt man im Vakuum ein und löst den dunkelbraunen Rückstand wieder in Toluol (50 mL). Die so erhaltene Lösung wurde per Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 3 h zu einer bei 80 °C gerührten Lösung aus (\pm)-Camphersulfonsäure (69 mg, 0.30 mmol) in Toluol (250 mL) zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wird die Reaktionslösung weitere 20 min bei 80 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zugabe von NEt_3 (1 mL) gequencht. Die Lösung wird ohne weitere Aufarbeitung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird

säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 3:1 gefolgt von PE/EtOAc, 2:1). Das Makrolacton **149** (493 mg, 63%) wird als farbloses, zähes Öl erhalten.

DC (PE/EtOAc, 1:1): $R_f = 0.48$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +83.2^\circ$ ($c = 0.50$, CH_2Cl_2);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3434, 3029, 2962, 1725, 1577, 1466, 1260, 1017, 911 \text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30\text{-}7.14$ (m, 11H, arom. H), 6.75-6.68 (m, 2H, arom. H), 6.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 5.79 (dt, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1H, H-9), 5.17-5.08 (m, 1H, H-15), 4.50 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, benzyl. H-a), 4.46 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, benzyl. H-b), 4.42 (s, 2H, benzyl. H), 3.91-3.79 (m, 1H, H-13), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.67-3.59 (m, 1H, H-11), 3.49-3.39 (m, 2H, H-18), 2.61-2.51 (m, 1H, H-10a), 2.47-2.36 (m, 1H, H-10b), 1.98-1.85 (m, 2H, H-14a, H-12a), 1.75-1.54 (m, 6H, H-12b, H-14b, H-17, H-16), 1.48 ppm (s, 1H, OH);

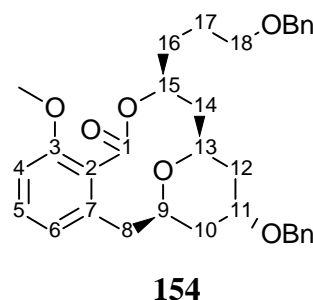
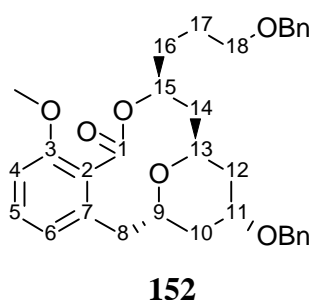
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.9$ (C-1), 155.7 (C-3), 138.7 (arom. C), 138.6 (arom. C), 137.3 (arom. C), 131.3 (C-8), 131.0 (C-9), 130.1 (arom. C), 128.4 (arom. C), 127.6 (zwei Signale, arom. C), 127.5 (zwei Signale, arom. C), 123.3 (arom. C), 120.1 (arom. C), 109.5 (arom. C), 74.6 (C-11), 72.8 (benzyl. C), 72.0 (C-15), 70.3 (benzyl. C), 70.0 (C-18), 66.2 (C-13), 55.8 (OCH_3), 42.4 (C-14), 39.5 (C-12), 37.9 (C-10), 32.3 (C-16), 25.2 ppm (C-17);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$ 553.25606, gef. 553.25642.

**(3*S*,5*R*,7*R*,9*S*)-7-(Benzyloxy)-3-[3-(benzyloxy)propyl]-14-methoxy-
3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on (152)**

und

**(3*S*,5*R*,7*R*,9*R*)-7-(Benzyloxy)-3-[3-(benzyloxy)propyl]-14-methoxy-
3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on (154)**



Zu einer Lösung des Makrolactons **149** (259 mg, 0.49 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird $\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ (292 mg, 0.68 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Man lässt 30 min bei Raumtemperatur rühren und gibt dann ges. wässrige NaCl-Lösung (8 mL) zu. Die resultierende zweiphasige Mischung wird 30 min lang intensiv bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt die rohe Organoquecksilber-Verbindung **151** als gelblichen Feststoff, die direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wird.

Die Organoquecksilber-Verbindung **151** wird in THF (20 mL) gelöst und die Lösung wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird BEt_3 (1.0 M in THF, 0.49 mL, 0.49 mmol) gefolgt von LiBH_4 (2.0 M in THF, 0.49 mL, 0.98 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor sie bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durch Zugabe von 10%iger wässriger Zitronensäure-Lösung (10 mL) gequencht wird. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen, verdünnt mit EtOAc und extrahiert die wässrige Phase noch zweimal mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 6:1 gefolgt von PE/EtOAc, 4:1). Man erhält das *cis*-Pyran **154** (9 mg, 3%) als farbloses Öl und das gewünschte *trans*-Pyran **152** (231 mg, 89%) als weissen Feststoff.

Hauptprodukt *trans*-Pyran **152**:

DC (PE/EtOAc, 2:1): $R_f = 0.40$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +2.3^\circ$ ($c = 1.76$, CH_2Cl_2);

Schmelzpunkt: 87-89 °C;

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3030, 2944, 2860, 1710, 1581, 1454, 1074 \text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29\text{-}7.16$ (m, 10H, arom. H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, arom. H), 6.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, arom. H), 5.50-5.41 (m, 1H, H-15), 4.45 (s, 2H, benzyl. H), 4.43 (s, 2H, benzyl. H), 4.28-4.20 (m, 1H, H-13), 3.93-3.84 (m, 1H, H-9), 3.71-3.63 (m, 4H, H-11, OCH_3), 3.54-3.43 (m, 2H, H-18), 3.38 (dd, $J = 14.7, 10.4$ Hz, 1H, H-8a), 2.35 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-8b), 1.99-1.91 (dt, $J = 13.1, 4.5$ Hz, 1H, H-10a), 1.82-1.54 (m, 8H, H-14a, H-17, H-16, H-12, H-10b), 1.52-1.47 ppm (m, 1H, H-14b);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.6$ (C-1), 155.8 (C-3), 138.6 (zwei Signale, arom. C), 129.9 (arom. C), 128.4 (arom. C), 128.3 (arom. C), 127.6 (arom. C), 127.5 (zwei Signale, arom. C), 127.4 (arom. C), 125.6 (arom. C), 122.7 (arom. C), 109.2 (arom. C), 73.4 (C-9), 73.3 (C-15), 72.7 (benzyl. C), 71.8 (C-11), 70.1 (benzyl. C), 69.7 (C-18), 66.7 (C-13), 55.8 (OCH_3), 39.4 (C-14), 39.1 (C-8), 36.3 (C-12), 35.0 (C-10), 31.4 (C-16), 25.5 ppm (C-17);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$ 553.25606, gef. 553.25582.

Nebenprodukt *cis*-Pyran **154**:

DC (PE/EtOAc, 2:1): $R_f = 0.59$;

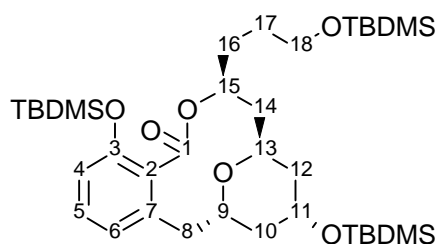
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.58\text{-}7.43$ (m, 4H, arom. H), 7.34-7.20 (m, 6H, arom. H), 7.10 (dd, $J = 8.5, 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, arom. H), 6.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, arom. H), 5.75-5.65 (m, 1H, H-15), 4.53-4.33 (m, 6H, 2×benzyl. H, H-13, H-11), 3.70-3.62 (m, 1H, H-9), 3.62-3.50 (m, 2H, H-18), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 3.01-2.86 (m, 2H, H-8), 2.09-1.90 (m, 2H, H-17a, H-17b), 1.80-1.56 (m, 5H, H-16a, H-10a, H-16b, H-10b, H-14a), 1.32-1.15 ppm (m, 3H, H-12, H-14b);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 169.1$ (C-1), 157.3 (C-3), 139.6 (zwei Signale, arom. C), 128.6 (arom. C), 128.5 (arom. C), 128.1 (arom. C), 127.9 (arom. C), 127.6 (zwei Signale, arom. C), 127.5 (arom. C), 127.4 (zwei Signale, arom. C), 124.1 (arom. C), 108.5 (arom. C), 72.9 (C-15), 72.2 (benzyl. C), 71.5 (C-9), 70.7 (C-11), 70.3 (benzyl. C), 70.0 (C-18),

68.8 (C-13), 55.5 (OCH₃), 41.0 (C-8), 40.1 (C-14), 35.8 (C-10), 35.5 (C-12), 31.9 (C-16), 26.2 ppm (C-17);

MS (ESI-MS, 40 eV): m/z (%) = 553.5 [M+Na]⁺ (100).

(3*S*,5*S*,7*R*,9*S*)-7,14-Bis[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(3-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on (156)



Zu einer Lösung des *trans*-Pyrans **152** (100 mg, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (7.5 mL) wird bei Raumtemperatur 9-Iod-9-BBN (1.0 M in Hexan, 1.13 mL, 1.13 mmol) schnell eingespritzt. Die Reaktionslösung wird 90 Sekunden bei Raumtemperatur gerührt und dann sofort durch Zugabe von MeOH (5 mL) gequencht.^[154] Die resultierende Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird wieder in MeOH (5 mL) aufgenommen, die Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur gelöst und anschliessend wieder im Vakuum eingeeengt. Diese Prozedur wird noch einmal wiederholt, bevor der verbleibende Rückstand 1 h lang im Hochvakuum getrocknet wird, um das gebildete 9-OMe-9-BBN zu entfernen. Diese Prozedur liefert das Triol **155** als braunes zähes Öl, das noch mit Resten von 9-OMe-9-BBN verunreinigt ist. Diese Substanz wird direkt für den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Das so erhaltene rohe Triol **155** wird in DMF (4 mL) gelöst und bei Raumtemperatur wird nacheinander Imidazol (135 mg, 1.98 mmol), DMAP (14 mg, 0.11 mmol) und TBDMS-Chlorid (256 mg, 1.70 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 48 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend wird mit Wasser (40 mL) verdünnt und zweimal mit *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 29:1) liefert den Silylether **156** (92 mg, 72% über 2 Stufen) als schwach gelbes Öl.

DC (PE/EtOAc, 9:1): $R_f = 0.46$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +31.7^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

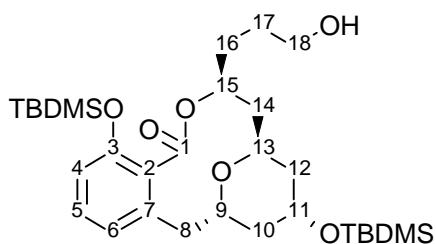
IR (film): $\tilde{\nu} = 2953, 2928, 2857, 1718, 1463, 1254, 1102 \text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.09$ (dd, $J = 8.1, 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 6.72 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, arom. H), 6.67 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, arom. H), 5.61-5.53 (m, 1H, H-15), 4.31 (td, $J = 9.3, 3.3 \text{ Hz}$, 1H, H-13), 4.09-4.01 (m, 1H, H-11), 3.96 (td, $J = 10.8, 5.5 \text{ Hz}$, 1H, H-9), 3.67-3.57 (m, 2H, H-18), 3.53 (dd, $J = 14.6, 10.8 \text{ Hz}$, 1H, H-8a), 2.35 (d, $J = 14.6 \text{ Hz}$, 1H, H-8b), 1.94-1.75 (m, 2H, H-10a, H-14a), 1.75-1.43 (m, 8H, H-16, H-12, H-17, H-14b, H-10b), 0.95 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.20 (s, 3H, SiCH_3), 0.18 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 6H, SiCH_3), 0.03 ppm (s, 6H, SiCH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.8$ (C-1), 151.7 (C-3), 139.6 (arom. C), 129.4 (C-5), 128.4 (arom. C), 122.9 (arom. C), 116.9 (arom. C), 74.1 (C-9), 73.9 (C-15), 65.5 (C-11), 65.3 (C-13), 62.8 (C-18), 39.6 (C-12), 39.2 (C-14), 39.0 (C-8), 38.1 (C-10), 31.4 (C-16), 28.6 (C-17), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 (zwei Signale, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.1 (SiCH_3), -4.2 (SiCH_3), -4.8 (zwei Signale, SiCH_3), -5.4 ppm (zwei Signale, SiCH_3);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber für $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Si}_3\text{Na}$ 701.40594, gef. 701.40616.

(3*S*,5*S*,7*R*,9*S*)-7,14-Bis{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(3-hydroxypropyl)-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on (157)



Zu einer bei 0°C gerührten Lösung des Silylethers **156** (281 mg, 0.41 mmol) in einer Mischung aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2:1, 28 mL) wird (\pm)-Camphersulfonsäure (19 mg, 0.08 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h bei 0°C gerührt, anschliessend bei 0°C mit ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL) versetzt und mit Et_2O verdünnt. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit Et_2O . Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl -Lösung

gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 8:1 gefolgt von PE/EtOAc, 4:1) ergibt den primären Alkohol **157** (199 mg, 85%) als farbloses Öl.

DC (PE/EtOAc, 2:1): $R_f = 0.43$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +38.2^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

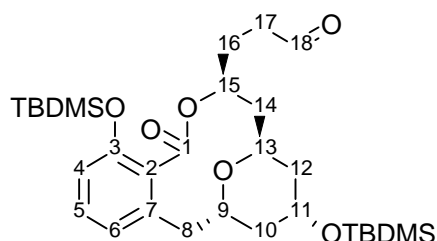
IR (film): $\tilde{\nu} = 3447, 2952, 2929, 2857, 1719, 1463, 1254, 1069 \text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.10$ (dd, $J = 8.3, 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 6.72 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, arom. H), 6.68 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, arom. H), 5.62-5.54 (m, 1H, H-15), 4.31 (td, $J = 9.3, 3.3 \text{ Hz}$, 1H, H-13), 4.07-4.01 (m, 1H, H-11), 3.96 (td, $J = 10.8, 5.5 \text{ Hz}$, 1H, H-9), 3.70-3.61 (m, 2H, H-18), 3.52 (dd, $J = 14.8, 10.8 \text{ Hz}$, 1H, H-8a), 2.35 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1H, H-8b), 1.93-1.79 (m, 2H, H-10a, H-14a), 1.78-1.37 (m, 8H, H-16, H-17, H-12, H-10b, H-14b), 0.95 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.20 (s, 3H, SiCH_3), 0.18 (s, 3H, SiCH_3), 0.04 ppm (s, 6H, SiCH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.8$ (C-1), 151.7 (C-3), 139.5 (arom. C), 129.4 (C-5), 128.3 (arom. C), 123.0 (arom. C), 117.0 (arom. C), 74.0 (C-9), 73.7 (C-15), 65.5 (zwei Signale, C-11, C-13), 62.6 (C-18), 39.6 (C-12), 39.0 (zwei Signale, C-14, C-8), 38.2 (C-10), 31.1 (C-16), 28.4 (C-17), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.1 (SiCH_3), -4.2 (SiCH_3), -4.8 ppm (zwei Signale, SiCH_3);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ 587.31946, gef. 587.31905.

3-((3*S*,5*S*,7*R*,9*S*)-7,14-Bis[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-oxo-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-3-yl)propanal (**158**)



Der primäre Alkohol **157** (99 mg, 0.18 mmol) wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift A zum Aldehyd **158** (97 mg, 98%) umgesetzt, der als farbloses, zähes Öl

erhalten wird. Der rohe Aldehyd wird direkt für die nächste Stufe eingesetzt, eine analytische Probe wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 4:1).

DC (PE/EtOAc, 2:1): $R_f = 0.64$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +33.0^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

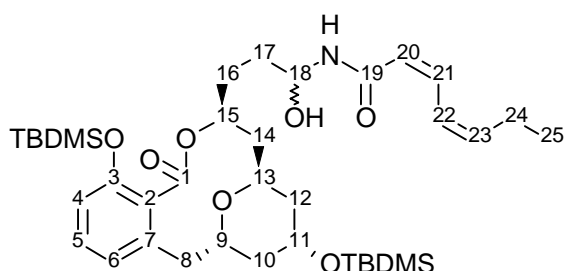
IR (film): $\tilde{\nu} = 3063, 2953, 2929, 2857, 2716, 1724, 1577, 1284, 1255, 1069 \text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 9.47$ (br s, 1H, H-18), 6.96 (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, arom. H), 6.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, arom. H), 5.55-5.46 (m, 1H, H-15), 4.29-4.21 (m, 1H, H-13), 3.96-3.89 (m, 1H, H-9), 3.87-3.80 (m, 1H, H-11), 3.65 (dd, $J = 14.8, 10.0$ Hz, 1H, H-8a), 2.25 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-8b), 2.23 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-17), 1.73-1.61 (m, 4H, H-16, H-14a, H-10a), 1.46-1.36 (m, 3H, H-12, H-10b), 1.01 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98-0.95 (m, 1H, H-14b), 0.18 (s, 3H, SiCH_3), 0.11 (s, 3H, SiCH_3), 0.06 (s, 3H, SiCH_3), 0.04 ppm (s, 3H, SiCH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 199.8$ (C-18), 169.0 (C-1), 152.4 (C-3), 140.1 (arom. C), 129.5 (arom. C), 129.3 (C-5), 123.6 (arom. C), 117.6 (arom. C), 73.0 (C-9), 72.5 (C-15), 66.7 (C-13), 66.0 (C-11), 40.1 (C-8), 39.9 (C-17), 39.7 (C-12), 39.3 (C-10), 38.4 (C-14), 27.2 (C-16), 26.0 (zwei Signale, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.0 (SiCH_3), -4.1 (SiCH_3), -4.6 ppm (zwei Signale, SiCH_3);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ 585.30381, gef. 585.30366.

Bis[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]apicularen-Halbaminal (**163**)



Das Amid **162** (49 mg, 0.39 mmol) wird mit dem Aldehyd **158** (92 mg, 0.163 mmol) analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift B umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc, 2:1) ergibt das Halbaminal **163** (96 mg, 86%) als farbloses Öl (ca. 1:1 Gemisch der Diastereomeren).

DC (PE/EtOAc, 2:1): $R_f = 0.33$;

IR (film): $\tilde{\nu} = 3320, 3058, 2955, 2930, 2858, 1719, 1658, 1594, 1578, 1524, 1463, 1389, 1362, 1282, 1255, 1216, 1106, 1085, 1069, 1037, 1006 \text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.98$ (dd, $J = 11.6, 11.3 \text{ Hz}$, 1H, H-22), 6.95 (dd, $J = 7.8, 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 6.73 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 6.65 (t, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1H, H-21), 6.58 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 6.29-6.26 (m, 0.5H, NH), 6.24-6.21 (m, 0.5H, NH), 5.69-5.62 (m, 1H, H-23), 5.62-5.58 (m, 1H, H-15), 5.52-5.49 (m, 1H, H-18), 5.48 (d, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 0.5H, H-20), 5.40 (d, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 0.5H, H-20), 4.27-4.23 (m, 1H, H-13), 4.10 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, 1H, OH), 3.97-3.92 (m, 1H, H-9), 3.86-3.81 (m, 1H, H-11), 3.69-3.56 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H, H-8b), 1.99 (dq, $J = 8.6, 7.6 \text{ Hz}$, 2H, H-24), 1.82-1.67 (m, 5H), 1.55-1.36 (m, 4H), 1.03 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.08-0.97 (m, 1H, H-14b), 0.79 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H, H-25), 0.25 (zwei Signale, s, 2 x 1.5H, SiCH_3), 0.15 (s, 1.5H, SiCH_3), 0.14 (s, 1.5H, SiCH_3), 0.07 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 ppm (zwei Signale, s, 2 x 1.5H, SiCH_3);

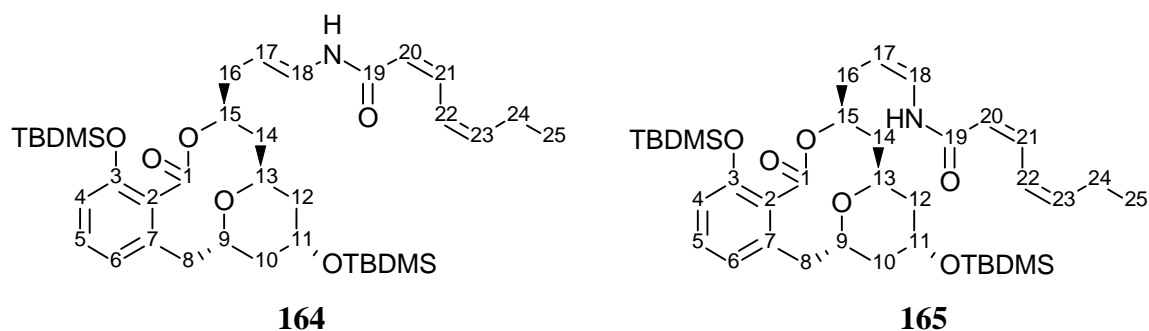
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 169.6$ (C-1), 169.5 (C-1), 167.3 (zwei Signale, C-19), 152.5 (zwei Signale, C-3), 141.4 (C-23), 141.3 (C-23), 140.0 (zwei Signale, C-7), 136.5 (zwei Signale, C-21), 129.3 (zwei Signale, C-5), 128.1 (C-2), 127.9 (C-2), 124.9 (C-22), 123.6 (C-6), 123.5 (C-6), 120.2 (zwei Signale, C-20), 117.7 (C-4), 117.6 (C-4), 75.4 (C-18), 74.7 (C-18), 74.0 (C-15), 73.6 (C-15), 72.9 (zwei Signale, C-9), 67.8, 67.4, 67.1, 66.0 (zwei Signale, C-11), 40.4, 40.3, 39.6 (zwei Signale), 39.5, 38.6, 38.3, 31.5, 30.5 (zwei Signale), 30.2, 26.1 (zwei Signale, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 (zwei Signale, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.7, 20.8 (C-24), 18.7 (zwei Signale, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 (zwei Signale, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.1 (C-25), -3.7 (SiCH_3), -3.8 (SiCH_3), -4.0 (SiCH_3), -4.1 (SiCH_3), -4.6 ppm (vier Signale, SiCH_3);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{61}\text{NNaO}_7\text{Si}_2$ 710.38788, gef. 710.38758.

Bis[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]apicularen (164**)**

und

Bis[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]- $\Delta^{17,18}$ -(*Z*)-apicularen (165**)**



Das Halbaminol **163** (96 mg, 0.4 mmol) wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Durch zügige Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 7:1 + 0.2% NEt₃) wird das *Z*-Enamid **165** (14 mg, 15%) als farbloser Feststoff und das gewünschte *E*-Enamid **164** (43 mg, 46%) als farbloses Öl erhalten.

Hauptprodukt *E*-Enamid **164**:

DC (PE/EtOAc, 4:1): $R_f = 0.43$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +40.2^\circ$ ($c = 0.50$, CH₃CN);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3298, 3192, 3062, 2951, 2929, 2857, 1717, 1683, 1657, 1593, 1578, 1518, 1463, 1362, 1282, 1256, 1214, 1105, 1084, 1061, 1006 \text{ cm}^{-1}$;

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 7.99$ (dd, $J = 11.9, 11.1$ Hz, 1H, H-22), 7.16-7.12 (m, 1H, H-18), 6.99 (dd, $J = 8.1, 7.8$ Hz, 1H, H-5), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 6.62 (dd, $J = 11.9, 11.4$ Hz, 1H, H-21), 6.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6), 6.28 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, NH), 5.74-5.70 (m, 1H, H-15), 5.66-5.59 (m, 1H, H-23), 5.10 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-20), 4.95 (ddd, $J = 14.7, 8.3, 6.6$ Hz, 1H, H-17), 4.45-4.39 (m, 1H, H-13), 3.99-3.92 (m, 1H, H-9), 3.89-3.86 (m, 1H, H-11), 3.83-3.79 (m, 1H, H-8a), 2.48-2.42 (m, 1H, H-16a), 2.28-2.21 (m, 1H, H-8b), 2.16-2.10 (m, 1H, H-16b), 2.00 (dq, $J = 8.6, 7.6$ Hz, 2H, H-24), 1.91-1.84 (m, 1H, H-14a), 1.73-1.67 (m, 1H, H-10a), 1.55-1.46 (m, 1H, H-12a), 1.44-1.39 (m, 1H, H-12b),

1.36-1.30 (m, 1H, H-10b), 1.08 (t, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-14b), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H-25), 0.20 (s, 3H, SiCH₃), 0.16 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 ppm (s, 3H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 169.3$ (C-1), 162.9 (C-19), 152.1 (C-3), 141.3 (C-23), 140.5 (C-7), 136.7 (C-21), 129.9 (C-2), 129.5 (C-5), 126.1 (C-18), 125.1 (C-22), 123.6 (C-6), 120.0 (C-20), 117.3 (C-4), 106.8 (C-17), 74.1 (C-9), 72.9 (C-15), 66.0 (C-11), 65.6 (C-13), 39.9 (C-12), 39.5 (C-8), 38.6 (C-10), 37.8 (C-14), 35.3 (C-16), 26.0 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 20.8 (C-24), 18.4 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 14.1 (C-25), -3.8 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃) -4.7 ppm (zwei Signale, SiCH₃);

HRMS (ESI-FT-ICR): [M+Na]⁺ ber. für C₃₇H₅₉NNaO₆Si₂ 692.37731, gef. 692.37720.

Nebenprodukt Z-Enamid **165**:

DC (PE/EtOAc, 4:1): R_f = 0.49;

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +33.9^\circ$ ($c = 0.50$, CH₂Cl₂);

Schmelzpunkt: 59-62 °C;

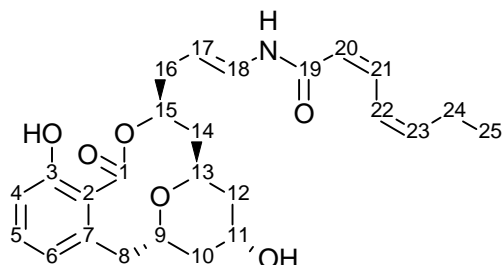
IR (film): $\tilde{\nu} = 3355, 3179, 3062, 2955, 2929, 2857, 1717, 1682, 1658, 1592, 1578, 1504, 1463, 1362, 1282, 1260, 1199, 1106, 1084, 1058$ cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 8.01$ (dd, $J = 11.9, 11.1$ Hz, 1H, H-22), 7.84 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, NH), 7.32 (dd, $J = 10.7, 9.6$ Hz, 1H, H-18), 6.99 (dd, $J = 8.1, 7.8$ Hz, 1H, H-5), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 6.65 (dd, $J = 11.9, 11.4$ Hz, 1H, H-21), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 5.69-5.64 (m, 1H, H-15), 5.64-5.57 (m, 1H, H-23), 5.38 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-20), 4.55 (dt, $J = 9.6, 7.6$ Hz, 1H, H-17), 4.34-4.29 (m, 1H, H-13), 3.95-3.90 (m, 1H, H-9), 3.85-3.80 (m, 1H, H-11), 3.69 (dd, $J = 14.7, 10.1$ Hz, 1H, H-8a), 2.32-2.24 (m, 1H, H-16a), 2.26-2.21 (m, 1H, H-8b), 2.21-2.14 (m, 1H, H-16b), 2.00 (dq, $J = 8.6, 7.6$ Hz, 2H, H-24), 1.91-1.82 (m, 1H, H-14a), 1.70-1.63 (m, 1H, H-10a), 1.48-1.39 (m, 2H, H-12), 1.40-1.36 (m, 1H, H-10b), 1.06-1.03 (m, 1H, H-14b), 1.01 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H-25), 0.16 (s, 6H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 ppm (s, 3H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 168.8$ (C-1), 163.1 (C-19), 152.3 (C-3), 141.2 (C-23), 140.5 (C-7), 136.8 (C-21), 129.6 (C-5), 129.4 (C-2), 125.1 (C-22), 124.9 (C-18), 123.7 (C-6), 120.2 (C-20), 117.5 (C-4), 103.7 (C-17), 73.3 (C-9), 73.2 (C-15), 66.3 (C-13), 65.9 (C-11), 40.0 (C-8), 39.6 (C-12), 39.0 (C-10), 37.6 (C-14), 31.8 (C-16), 26.0 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 20.8 (C-24), 18.4 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 14.0 (C-25), -3.9 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃), -4.7 ppm (zwei Signale, SiCH₃);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[M+Na]^+$ ber. für $C_{37}H_{59}NNaO_6Si_2$ 692.37731, gef. 692.37674.

Apicularen A (7)



Zu einer Lösung des *E*-Enamids **164** (32.8 mg, 0.049 mmol) in DMF (2.5 mL) wird bei Raumtemperatur TASF (135 mg, 0.49 mmol) zugegeben (Achtung! TASF ist stark hygroskopisch!). Bereits wenige Minuten nach der TASF-Zugabe ist eine Braunfärbung der Reaktionslösung zu beobachten. Die Reaktionslösung wird 21 h bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend wird mit pH 7 Puffer gequenchet und mit Et₂O verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 1:3). Man erhält das synthetische Apicularen A (**7**) (16.2 mg, 75%) als weissen, amorphen Feststoff.

DC (PE/EtOAc, 1:9): $R_f = 0.42$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -33.1^\circ$ ($c = 0.5$, CH₃CN);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3298, 3192, 3063, 2960, 2932, 1712, 1646, 1584, 1522, 1463, 1289, 1120$ cm⁻¹;

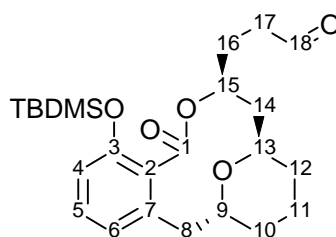
¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 9.13$ (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, NH), 8.48 (s, 1H, 3-OH), 7.50 (td, $J = 11.6, 1.3$ Hz, 1H, H-22), 7.09 (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.93-6.84 (m, 1H, H-18), 6.82 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-21), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4), 6.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 5.84-5.75 (m, 1H, H-23), 5.74 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-20), 5.46-5.37 (m, 1H, H-15), 5.24 (dt, $J = 14.4, 7.5$ Hz, 1H, H-17), 4.29-4.20 (m, 1H, H-13), 3.97 (qd, $J = 7.6, 4.1$ Hz, 1H, H-11), 3.90-3.82 (m, 2H, H-9, 11-OH), 3.31 (dd, $J = 14.7, 9.8$ Hz, 1H, H-8a), 2.42 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-8b), 2.32 (td, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 2H, H-16), 2.26 (qd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H, H-24), 1.97-1.86 (m, 1H, H-10a), 1.86-1.77 (m, 1H, H-14a), 1.72-1.63 (m, 1H, H-12a),

1.56 (dt, $J = 14.7, 2.2$ Hz, 1H, H-14b), 1.53-1.43 (m, 2H, H-12b, H-10b), 0.99 ppm (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-25);

^{13}C NMR (100 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 169.3$ (C-1), 163.6 (C-19), 154.3 (C-3), 141.5 (C-23), 140.1 (C-7), 136.8 (C-21), 130.2 (C-5), 126.2 (C-18), 125.4 (C-2), 125.3 (C-22), 122.2 (C-6), 120.8 (C-20), 114.4 (C-4), 108.1 (C-17), 74.2 (C-15), 73.6 (C-9), 68.0 (C-13), 64.8 (C-11), 40.2 (C-8), 39.8 (C-12), 39.6 (C-10), 38.8 (C-14), 36.4 (C-16), 21.0 (C-24), 14.3 ppm (C-25);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}$ 464.20436, gef. 464.20412.

3-((3*S*,5*R*,9*R*)-14-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-oxo-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-3-yl)propanal (84)



Der primäre Alkohol **83** (47 mg, 0.108 mmol) wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift A zum Aldehyd **84** (44 mg, 95%) umgesetzt, der als farbloses Öl erhalten wird und direkt für die nächste Stufe eingesetzt wird. Für analytische Zwecke wurde ein kleines Aliquot säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 4:1).

DC (PE/EtOAc, 4:1): $R_f = 0.40$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +43.6^\circ$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2);

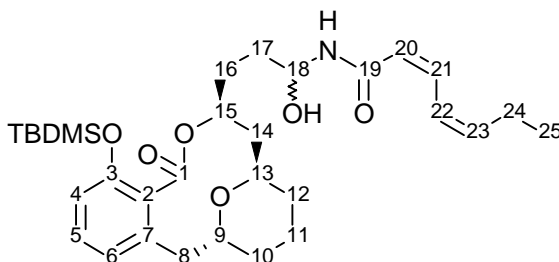
^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 9.48$ (s, 1H, H-18), 6.96 (dd, $J = 8.1, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, arom. H), 6.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, arom. H), 5.58-5.53 (m, 1H, H-15), 3.95-3.83 (m, 2H, H-13, H-9), 3.43 (dd, $J = 14.4, 10.1$ Hz, 1H, H-8a), 2.24 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H, H-17), 2.09 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-8b), 1.76-1.64 (m, 3H, H-16, H-14a), 1.47-1.13 (m, 5H, H-10, H-11, H-12a), 1.11-1.02 (m, 1H, H-12b), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95-0.85 (m, 1H, H-14b), 0.18 (s, 3H, SiCH_3), 0.12 ppm (s, 3H, SiCH_3);

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 199.9$ (C-18), 169.2 (C-1), 152.3 (C-3), 140.0 (arom. C), 129.4 (arom. C), 129.3 (C-5), 123.6 (arom. CH), 117.5 (arom. CH), 74.2 (C-9), 72.7 (C-15),

69.2 (C-13), 39.8 (C-17), 38.9 (C-8), 38.3 (C-14), 30.1 (zwei Signale, C-12, C-10), 27.3 (C-16), 25.9 (C(CH₃)₃), 19.9 (C-11), 18.6 (C(CH₃)₃), -4.0 (SiCH₃), -4.1 ppm (SiCH₃);

HRMS (ESI-FT-ICR): [M+Na]⁺ ber. für C₂₄H₃₆O₅SiNa 455.22242, gef. 455.22358.

11-Desoxy-Analoga-Halbaminal (171)



Das Amid **162** (30 mg, 0.24 mmol) wird mit dem Aldehyd **84** (43 mg, 0.10 mmol) analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift B umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc, 2:1) ergibt das Halbaminal **171** (51 mg, 92%) als leicht gelbliches Öl (ca. 1:1 Gemisch der Diastereomeren).

DC (PE/EtOAc, 2:1): R_f = 0.25;

IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3311, 2933, 2858, 1715, 1660, 1593, 1525, 1463, 1261, 1095 cm⁻¹;

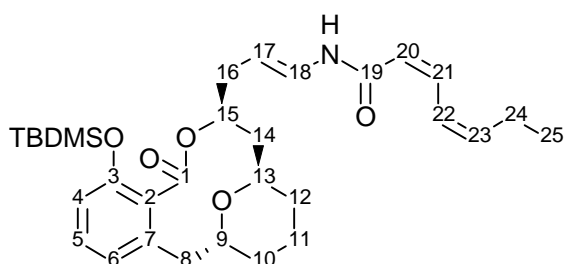
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.93 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-22), 6.97 (dd, *J* = 8.3, 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, arom. H), 6.71-6.62 (m, 2H, H-21, OH), 6.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, arom. H), 5.72-5.51 (m, 4H, H-23, H-15, H-18, H-20), 4.74 (2×d, *J* = 3.7 Hz, 1H, NH), 3.99-3.85 (m, 2H, H-13, H-9), 3.50-3.39 (m, 1H, H-8a), 2.12 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H-8b), 2.06-1.96 (m, 2H, H-24), 1.93-1.75 (m, 4H, H-11, H-14a, H-16a), 1.72-1.61 (m, 1H, H-16b), 1.46-1.27 (m, 4H, H-17, H-10a, H-12a), 1.24-1.08 (m, 3H, H-12b, H-10b, H-14b), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.81 (2×t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-25), 0.25 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 ppm (2×s, 3H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 169.8 (C-1), 167.3 (C-19), 167.2 (C-19), 152.5 (C-3), 152.4 (C-3), 141.3 (C-23), 141.2 (C-23), 140.0 (arom. C), 139.9 (arom. C), 136.4 (zwei Signale, C-21), 129.5 (arom. C), 129.4 (arom. C), 129.3 (zwei Signale, C-5), 125.0 (C-22), 123.6 (zwei Signale, arom. CH), 120.6 (C-20), 120.5 (C-20), 117.6 (arom. CH), 117.5 (arom. CH), 75.0 (C-18), 74.4 (C-15), 74.3 (C-15), 74.2 (zwei Signale, C-9), 73.8 (C-18), 69.6 (C-13), 69.4 (C-13), 39.1 (C-8), 38.9 (C-8), 38.6 (C-14), 38.2 (C-14), 31.6 (C-17),

31.0 (C-17), 30.7 (C-10), 30.6 (C-10), 30.2 (C-12), 30.1 (drei Signale, C-12, 2×C-16), 26.1 (zwei Signale, C(CH₃)₃), 20.8 (C-24), 20.0 (C-11), 18.7 (zwei Signale, C(CH₃)₃), 14.1 (C-25), -3.8 (zwei Signale, SiCH₃), -3.9 (SiCH₃), -4.0 ppm (SiCH₃);

HRMS (ESI-FT-ICR): [M+Na]⁺ ber. für C₃₁H₄₇NO₆SiNa 580.30649, gef. 580.30668.

11-Desoxy-Analoga-*E*-Enamid (**172**)



Das Halbaminol **171** (49 mg, 0.088 mmol) wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Durch zügige Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1 + 0.2% NEt₃) wird das *Z*-Enamid **173** (7.4 mg, 16%) als farbloses Wachs und das gewünschte *E*-Enamid **172** (25 mg, 53%) als farbloses, zähes Öl erhalten.

Hauptprodukt *E*-Enamid **172**:

DC (PE/EtOAc, 2:1): R_f = 0.60;

Drehwert: [α]_D²⁴ = +97.6° (c = 1.0, Aceton);

IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3293, 3064, 2933, 2858, 1715, 1654, 1593, 1517, 1463, 1362, 1262, 1058 cm⁻¹;

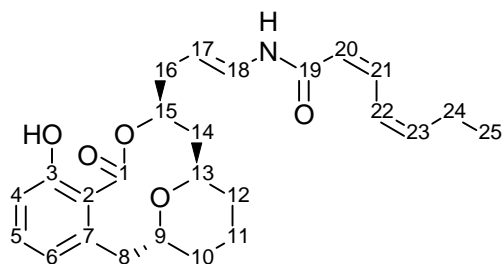
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 8.00 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H, H-22), 7.22-7.12 (m, 1H, H-18), 6.99 (dd, *J* = 8.1, 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.84 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, NH), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 6.63 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H, H-21), 6.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, arom. H), 5.78-5.70 (m, 1H, H-15), 5.67-5.59 (m, 1H, H-23), 5.24 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H-20), 5.05 (ddd, *J* = 14.6, 8.2, 6.3 Hz, 1H, H-17), 4.02-3.94 (m, 1H, H-13), 3.90-3.82 (m, 1H, H-9), 3.51 (dd, *J* = 14.5, 10.6 Hz, 1H, H-8a), 2.49 (dt, *J* = 14.5, 6.3 Hz, 1H, H-16a), 2.22-2.12 (m, 1H, H-16b), 2.06 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H-8b), 2.01 (qd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H, H-24), 1.96-1.84 (m, 1H, H-14a), 1.47-1.38 (m, 1H, H-10a), 1.37-1.22 (m, 3H, H-11, H-12a), 1.21-1.07 (m, 3H, H-10b,

H-12b, H-14b), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-25), 0.20 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 ppm (s, 3H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 169.4$ (C-1), 162.8 (C-19), 152.2 (C-3), 141.4 (C-23), 140.3 (arom. C), 136.7 (C-21), 129.8 (arom. C), 129.4 (C-5), 126.0 (C-18), 125.1 (C-22), 123.6 (arom. CH), 120.0 (C-20), 117.3 (arom. CH), 106.9 (C-17), 74.9 (C-15), 73.1 (C-9), 69.0 (C-13), 38.2 (C-8), 37.6 (C-14), 35.4 (C-16), 30.6 (C-12), 29.9 (C-10), 25.9 (C(CH₃)₃), 20.8 (C-24), 20.0 (C-11), 18.4 (C(CH₃)₃), 14.1 (C-25), -3.8 (SiCH₃), -4.6 ppm (SiCH₃);

HRMS (ESI-FT-ICR): [M+Na]⁺ ber. für C₃₁H₄₅NO₅SiNa 562.29592, gef. 562.29621.

11-Desoxy-Apicularen (166)



Das Enamid **172** (23.7 mg, 0.044 mmol) wird in einem Kolben vorgelegt und bei Raumtemperatur wird eine Lösung aus TASF (30 mg, 0.11 mmol) in DMF (550 μ L) zugegeben (Achtung! TASF ist stark hygroskopisch!). Die Reaktionslösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wird pH 7 Puffer (5 mL) zugegeben und mit Et₂O verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) ergibt das 11-Desoxy-Apicularen **166** (17.2 mg, 92%) als hochviskoses, farbloses Öl.

DC (PE/EtOAc, 1:1): $R_f = 0.45$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +1.6^\circ$ ($c = 1.0$, Aceton);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3285, 3064, 2935, 2871, 1713, 1643, 1585, 1522, 1464, 1363, 1289, 1216, 1065$ cm⁻¹;

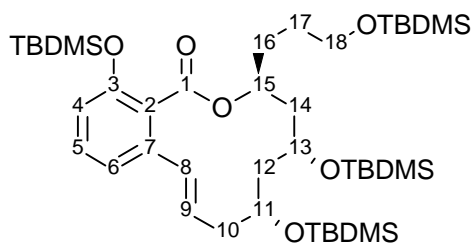
¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 9.12$ (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, NH), 8.48 (br s, 1H, OH), 7.50 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-22), 7.10 (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.88 (dd, $J = 14.4, 10.5$

Hz, 1H, H-18), 6.84 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-21), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, arom. H), 6.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, arom. H), 5.83-5.74 (m, 1H, H-23), 5.74 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-20), 5.47-5.38 (m, 1H, H-15), 5.24 (dt, $J = 14.4, 7.4$ Hz, 1H, H-17), 3.98-3.90 (m, 1H, H-13), 3.86-3.78 (m, 1H, H-9), 3.28 (dd, $J = 14.1, 10.7$ Hz, 1H, H-8a), 2.35-2.28 (m, 3H, H-16, H-8b), 2.26 (qd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H, H-24), 1.80-1.43 (m, 7H, H-14a, H-10a, H-11, H-12a, H-14b, H-10b), 1.33-1.23 (m, 1H, H-12b), 0.99 ppm (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-25);

^{13}C NMR (100 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 169.9$ (C-1), 163.6 (C-19), 154.1 (C-3), 141.5 (C-23), 140.3 (arom. C), 136.8 (C-21), 130.3 (C-5), 126.2 (C-18), 125.6 (arom. C), 125.3 (C-22), 122.2 (arom. CH), 120.8 (C-20), 114.4 (arom. CH), 108.1 (C-17), 75.8 (C-9), 74.4 (C-15), 69.2 (C-13), 39.7 (C-14), 38.1 (C-8), 36.2 (C-16), 31.0 (C-12), 30.4 (C-10), 21.0 (C-24), 20.3 (C-11), 14.3 ppm (C-25);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$ 448.20944, gef. 448.20943.

(3*S*,5*S*,7*R*)-5,7,14-Tris{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (175)



Zu einer Lösung des Makrolactons **149** (102 mg, 0.19 mmol) in CH_2Cl_2 (7.7 mL) wird bei Raumtemperatur 9-Iod-9-BBN (1.0 M in Hexan, 1.15 mL, 1.15 mmol) schnell eingespritzt. Die Reaktionslösung wird 150 Sekunden bei Raumtemperatur gerührt und dann sofort durch Zugabe von MeOH (5 mL) gequencht. Die resultierende Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird wieder in MeOH (5 mL) aufgenommen, die Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur gelöst und anschliessend wieder im Vakuum eingeengt. Diese Prozedur wird noch einmal wiederholt, bevor der verbleibende Rückstand 1 h lang im Hochvakuum getrocknet wird, um das gebildete 9-OMe-9-BBN zu entfernen. Diese Prozedur liefert das Tetraol **174** als

braunes zähes Öl, das noch mit Resten von 9-OMe-9-BBN verunreinigt ist. Diese Substanz wird direkt für den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Das so erhaltene rohe Tetraol **174** wird in DMF (4.3 mL) gelöst und bei Raumtemperatur wird nacheinander Imidazol (183 mg, 2.69 mmol), DMAP (19 mg, 0.15 mmol) und TBDMS-Chlorid (348 mg, 2.31 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 72 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend wird mit Wasser (40 mL) verdünnt und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 29:1) liefert den Silylether **175** (104 mg, 68% über 2 Stufen) als schwach gelbes Öl.

DC (PE/EtOAc, 29:1): $R_f = 0.46$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +73.3^\circ$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂);

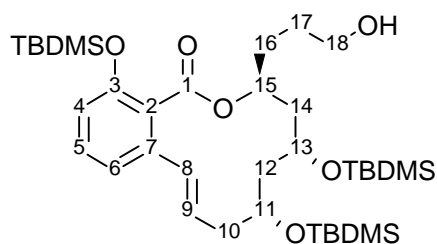
IR (film): $\tilde{\nu} = 2955, 2929, 2886, 2858, 1729, 1575, 1463, 1255, 1100 \text{ cm}^{-1}$;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.15$ (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, arom. H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, arom. H), 6.46 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 5.86 (ddd, $J = 15.9, 8.8, 5.8$ Hz, 1H, H-9), 5.25-5.15 (m, 1H, H-15), 4.04-3.88 (m, 2H, H-13, H-11), 3.65-3.52 (m, 2H, H-18), 2.52-2.42 (m, 1H, H-10a), 2.40-2.30 (m, 1H, H-10b), 1.95-1.83 (m, 2H, H-14a, H-12a), 1.76-1.48 (m, 6H, H-16, H-14b, H-17, H-12b), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.26 (s, 3H, SiCH₃), 0.23 (s, 3H, SiCH₃), 0.06-0.02 (m, 12H, SiCH₃), 0.01 (s, 3H, SiCH₃), 0.00 ppm (s, 3H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.6$ (C-1), 152.6 (C-3), 138.0 (arom. C), 131.2 (C-8), 131.1 (C-9), 129.6 (C-5), 125.9 (arom. C), 120.4 (arom. CH), 117.5 (arom. CH), 72.1 (C-15), 68.3 (C-11), 66.8 (C-13), 63.0 (C-18), 42.3 (C-12), 41.6 (C-14), 41.4 (C-10), 32.4 (C-16), 28.4 (C-17), 26.0 (C(CH₃)₃), 25.9 (zwei Signale, C(CH₃)₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.3 (zwei Signale, C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), -3.9 (SiCH₃), -4.1 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃), -5.3 ppm (zwei Signale, SiCH₃);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[M+Na]^+$ ber. für C₄₂H₈₀O₆Si₄Na 815.49242, gef. 815.49236.

**(3*S*,5*S*,7*R*)-5,7,14-Tris{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(3-hydroxypropyl)-
3,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (176)**



Zu einer bei 0 °C gerührten Lösung des Silylethers **175** (104 mg, 0.13 mmol) in einer Mischung aus CH₂Cl₂/MeOH (2:1, 8.7 mL) wird (±)-Camphersulfonsäure (6.1 mg, 0.026 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h bei 0 °C gerührt, anschliessend bei 0 °C mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) versetzt und mit Et₂O verdünnt. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit Et₂O. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 15:1) ergibt den primären Alkohol **176** (62 mg, 70%) als farbloses Öl.

DC (PE/EtOAc, 9:1): R_f = 0.29;

Drehwert: [α]_D²³ = +96.7° (c = 1.0, Aceton);

IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3480, 2954, 2929, 2858, 1728, 1575, 1464, 1292, 1256, 1061 cm⁻¹;

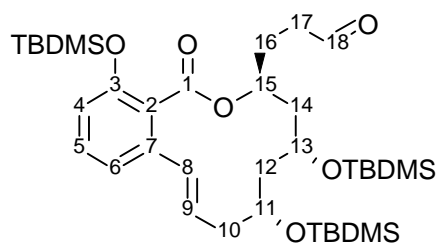
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16 (dd, J = 8.3, 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H, arom. H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H, arom. H), 6.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-8), 5.85 (ddd, J = 16.0, 8.8, 5.9 Hz, 1H, H-9), 5.25-5.15 (m, 1H, H-15), 4.02-3.88 (m, 2H, H-13, H-11), 3.68-3.61 (m, 2H, H-18), 2.51-2.42 (m, 1H, H-10a), 2.39-2.30 (m, 1H, H-10b), 1.95-1.83 (m, 2H, H-14a, H-12a), 1.82-1.74 (m, 1H, H-16a), 1.70-1.59 (m, 2H, H-16b, H-14b), 1.58-1.47 (m, 2H, H-17), 1.44-1.36 (m, 1H, H-12b), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.25 (s, 3H, SiCH₃), 0.23 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.00 ppm (s, 3H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.8 (C-1), 152.6 (C-3), 138.0 (arom. C), 131.2 (C-8), 131.1 (C-9), 129.7 (C-5), 125.6 (arom. C), 120.5 (arom. CH), 117.6 (arom. CH), 71.9 (C-15), 68.3 (C-11), 66.7 (C-13), 62.7 (C-18), 42.3 (C-12), 41.6 (C-14), 41.4 (C-10), 32.3 (C-16), 28.1 (C-17), 25.9 (C(CH₃)₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 25.7 (C(CH₃)₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 18.1

($C(CH_3)_3$), 18.0 ($C(CH_3)_3$), -3.9 (SiCH₃), -4.1 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), -4.7 ppm (zwei Signale, SiCH₃);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[M+Na]^+$ ber. für C₃₆H₆₆O₆Si₃Na 701.40594, gef. 701.40660.

3-((3*S*,5*S*,7*R*)-5,7,14-Tris[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-3-yl)propanal (177)



Der primäre Alkohol **176** (61 mg, 0.090 mmol) wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift A zum Aldehyd **177** (60 mg, 98%) umgesetzt, der als farbloses zähes Öl erhalten wird. Der rohe Aldehyd wird direkt für die nächste Stufe eingesetzt, für analytische Zwecke wird ein kleines Aliquot säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 20:1).

DC (PE/EtOAc, 9:1): $R_f = 0.65$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +98.5^\circ$ ($c = 1.0$, Aceton);

IR (film): $\tilde{\nu} = 2929, 2857, 2713, 2359, 1733, 1575, 1464, 1388, 1256, 1106 \text{ cm}^{-1}$;

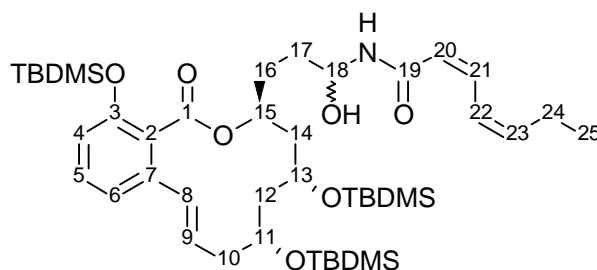
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 9.43$ (s, 1H, H-18), 6.96 (dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, arom. H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, arom. H), 6.55 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-8), 6.04 (ddd, $J = 15.9, 8.4, 6.2$ Hz, 1H, H-9), 5.30-5.21 (m, 1H, H-15), 4.20-4.04 (m, 2H, H-13, H-11), 2.56-2.46 (m, 1H, H-10a), 2.41-2.32 (m, 1H, H-10b), 2.20-2.12 (m, 2H, H-17), 2.10-2.02 (m, 1H, H-12a), 1.93-1.80 (m, 3H, H-14a, H-16), 1.79-1.70 (m, 1H, H-12b), 1.54-1.45 (m, 1H, H-14b), 1.01 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.23 (s, 3H, SiCH₃), 0.15 (s, 3H, SiCH₃), 0.13 (s, 3H, SiCH₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 ppm (s, 3H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 199.4$ (C-18), 167.7 (C-1), 153.0 (C-3), 138.4 (arom. C), 131.8 (C-8), 131.5 (C-9), 129.9 (C-5), 126.8 (arom. C), 120.8 (arom. CH), 118.2 (arom. CH), 71.2 (C-15), 68.7 (C-11), 67.1 (C-13), 43.2 (C-12), 42.2 (C-14), 41.9 (C-10), 39.8 (C-17), 28.4 (C-16), 26.1 (C(CH₃)₃), 26.0 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.5 (C(CH₃)₃), 18.2

(zwei Signale, $C(CH_3)_3$), -3.8 (SiCH₃), -4.2 (zwei Signale, SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃), -4.5 ppm (SiCH₃);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[M+Na]^+$ ber. für $C_{36}H_{64}O_6Si_3Na$ 699.39029, gef. 699.39067.

Offenes Analoga-Halbaminal (**178**)



Das Amid **162** (26 mg, 0.21 mmol) wird mit dem Aldehyd **177** (59 mg, 0.087 mmol) analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift B umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc, 9:1) ergibt das Halbaminal **178** (40 mg, 57%) als leicht gelbliches Öl (ca. 1:1 Gemisch der Diastereomeren).

DC (PE/EtOAc, 9:1): $R_f = 0.12$;

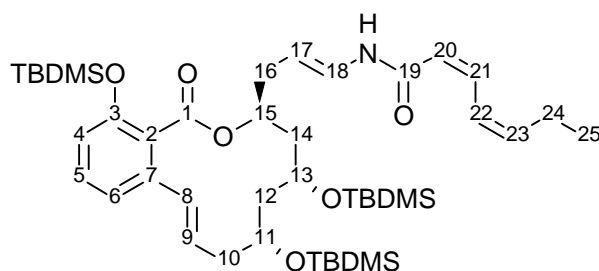
IR (film): $\tilde{\nu} = 3339, 2955, 2929, 2857, 1728, 1661, 1575, 1526, 1464, 1255, 1063 \text{ cm}^{-1}$;

¹H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.90$ (t, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-22), 6.97 (dd, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.75 (2×d, $J = 7.5$ Hz, 1H, arom. H), 6.71 (2×d, $J = 8.4$ Hz, 1H, arom. H), 6.65 (2×d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-21), 6.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-8), 6.29 (2×d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 6.10-5.99 (m, 1H, H-9), 5.71-5.63 (m, 1H, H-23), 5.57-5.48 (m, 1H, H-18), 5.41 (2×d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-20), 5.38-5.28 (m, 1H, H-15), 4.26 (br s, 1H, OH), 4.21-4.13 (m, 1H, H-13), 4.13-4.05 (m, 1H, H-11), 2.58-2.48 (m, 1H, H-10a), 2.43-2.33 (m, 1H, H-10b), 2.15-1.89 (m, 4H, H-12a, H-24, H-14a), 1.88-1.51 (m, 6H, H-16a, H-12b, H-17, H-14b, H-16b), 1.04 (2×s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.01 (2×s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.98 (2×s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-25), 0.31 (s, 1.5H, SiCH₃), 0.26 (s, 1.5H, SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.16 (s, 1.5H, SiCH₃), 0.15 (s, 1.5H, SiCH₃), 0.13 (s, 1.5H, SiCH₃), 0.12 (s, 1.5H, SiCH₃), 0.09 (s, 1.5H, SiCH₃), 0.07 (s, 1.5H, SiCH₃), 0.04 (s, 1.5H, SiCH₃), 0.03 ppm (s, 1.5H, SiCH₃);

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 168.3 (C-1), 168.2 (C-1), 167.2 (zwei Signale, C-19), 153.1 (C-3), 152.9 (C-3), 141.3 (zwei Signale, C-23), 138.5 (zwei Signale, arom. C), 136.5 (zwei Signale, C-21), 131.9 (zwei Signale, C-8), 131.5 (zwei Signale, C-9), 129.9 (C-5), 126.9 (arom. C), 126.8 (arom. C), 124.9 (C-22), 120.8 (arom. CH), 120.3 (zwei Signale, C-20), 118.3 (zwei Signale, arom. CH), 75.1 (C-18), 74.6 (C-18), 72.6 (C-15), 72.2 (C-15), 68.8 (C-11), 68.6 (C-11), 67.2 (C-13), 43.5 (C-12), 43.2 (C-12), 42.6 (C-14), 42.5 (C-14), 42.2 (C-10), 41.9 (C-10), 31.8 (C-17), 31.7 (C-17), 31.3 (C-16), 30.7 (C-16), 26.1 (drei Signale, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.8 (C-24), 18.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 (vier Signale, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.1 (C-25), -3.8 (zwei Signale, SiCH_3), -3.9 (SiCH_3), -4.1 (zwei Signale, SiCH_3), -4.2 (zwei Signale, SiCH_3), -4.3 (SiCH_3), -4.4 (zwei Signale, SiCH_3), -4.5 ppm (zwei Signale, SiCH_3);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{43}\text{H}_{75}\text{NO}_7\text{Si}_3\text{Na}$ 824.47435, gef. 824.47456.

Offenes Analoga-*E*-Enamid (179)



Das Halbaminal **178** (38 mg, 0.047 mmol) wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Durch zügige Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 16:1 + 0.2% NEt_3) wird das *Z*-Enamid **180** (1.1 mg, 3%) als farbloses Öl und das gewünschte *E*-Enamid **179** (14.1 mg, 38%) als farbloses, zähes Öl erhalten.

Hauptprodukt *E*-Enamid **179**:

DC (PE/EtOAc, 9:1): R_f = 0.40;

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +85.9^\circ$ ($c = 1.0$, Aceton);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3297, 2955, 2929, 2857, 1727, 1654, 1522, 1464, 1255, 1105, 1065 \text{ cm}^{-1}$;

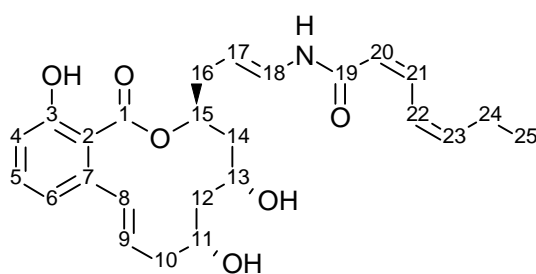
^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.94 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-22), 7.21-7.13 (m, 1H, H-18), 6.98 (dd, $J = 8.1, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, arom. H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz,

¹H, arom. H), 6.62 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-21), 6.57 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-8), 6.19 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, NH), 6.06 (ddd, $J = 15.5, 8.2, 6.7$ Hz, 1H, H-9), 5.66-5.58 (m, 1H, H-23), 5.42-5.32 (m, 1H, H-15), 5.04 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-20), 4.84 (dt, $J = 14.2, 7.6$ Hz, 1H, H-17), 4.24-4.15 (m, 1H, H-13), 4.13-4.05 (m, 1H, H-11), 2.57-2.43 (m, 3H, H-10a, H-16), 2.43-2.33 (m, 1H, H-10b), 2.17-2.09 (m, 1H, H-12a), 2.08-1.88 (m, 3H, H-14a, H-24), 1.83-1.74 (m, 1H, H-12b), 1.72-1.64 (m, 1H, H-14b), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-25), 0.26 (s, 3H, SiCH₃), 0.20 (s, 3H, SiCH₃), 0.15 (s, 3H, SiCH₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 ppm (s, 3H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 167.5$ (C-1), 162.3 (C-19), 153.1 (C-3), 141.6 (C-23), 138.5 (arom. C), 136.8 (C-21), 131.9 (C-8), 131.3 (C-9), 130.0 (C-5), 127.0 (arom. C), 126.0 (C-18), 125.0 (C-22), 120.9 (arom. CH), 119.6 (C-20), 118.1 (arom. CH), 106.2 (C-17), 71.8 (C-15), 68.9 (C-11), 67.4 (C-13), 43.4 (C-12), 42.1 (C-10), 41.1 (C-14), 36.5 (C-16), 26.1 (C(CH₃)₃), 26.0 (zwei Signale, C(CH₃)₃), 20.8 (C-24), 18.5 (C(CH₃)₃), 18.2 (zwei Signale, C(CH₃)₃), 14.0 (C-25), -3.8 (SiCH₃), -3.9 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (zwei Signale, SiCH₃), -4.5 ppm (SiCH₃);

HRMS (ESI-FT-ICR): [M+Na]⁺ ber. für C₄₃H₇₃NO₆Si₃Na 806.46379, gef. 806.46409.

Offenes Apicularen-Analoga (167)



Das *E*-Enamid **179** (12 mg, 0.015 mmol) wird in einem Kolben vorgelegt und bei Raumtemperatur wird eine Lösung aus TASF (42 mg, 0.15 mmol) in DMF (380 μ L) eingespritzt (Achtung! TASF ist stark hygroskopisch!). Bereits nach wenigen Minuten verfärbt sich die resultierende Lösung bräunlich. Die Reaktionslösung wird 36 h lang bei Raumtemperatur gerührt, bevor pH 7 Puffer (400 μ L) zugegeben wird. Die so erhaltene Mischung wird direkt ohne weitere Aufarbeitung in vier Portionen durch präparative RP-HPLC gereinigt (Säule Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 5 μ m, 250 · 10 mm ID, Eluent isokratisch

30% Acetonitril in Wasser, Flussrate 4 mL/min, UV-Detektion bei 210 nm). Das gewünschte Produkt **167** eluiert unter diesen Bedingungen zwischen 19-22 Minuten. Diese Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert, dadurch wird das Offene Apicularen-Analoga **167** (4.3 mg, 64%) als weisser Feststoff erhalten.

DC (CHCl₃/MeOH, 9:1): R_f = 0.42;

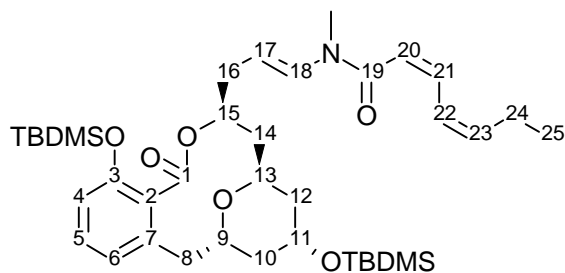
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -121.8^{\circ}$ ($c = 0.25$, Aceton);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3285, 2931, 1652, 1602, 1524, 1450, 1367, 1250, 1216, 1116, 1060 \text{ cm}^{-1}$;

¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 10.58$ (br s, 1H, OH), 9.18 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, NH), 7.47 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-22), 7.35 (dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.91 (dd, $J = 14.5, 10.4$ Hz, 1H, H-18), 6.87-6.80 (m, 1H, H-21), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, arom. H), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, arom. H), 6.81-6.75 (m, 1H, H-8), 5.83-5.68 (m, 3H, H-23, H-9, H-20), 5.28-5.17 (m, 2H, H-17, H-15), 4.17-4.06 (m, 2H, H-13, H-11), 3.81 (br s, 1H, OH), 3.66 (br s, 1H, OH), 2.66-2.60 (m, 1H, H-10a), 2.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-16), 2.47-2.39 (m, 1H, H-10b), 2.25 (qd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H, H-24), 2.02-1.94 (m, 1H, H-14a), 1.90-1.78 (m, 2H, H-12a, H-14b), 1.64-1.54 (m, 1H, H-12b), 0.98 ppm (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-25);

¹³C NMR (100 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 171.0$ (C-1), 163.7 (C-19), 161.2 (C-3), 142.5 (arom. C), 141.6 (C-23), 136.9 (C-21), 135.3 (C-8), 134.3 (C-5), 129.6 (C-9), 126.9 (C-18), 125.3 (C-22), 120.7 (C-20), 120.4 (arom. CH), 116.4 (arom. CH), 114.5 (arom. C), 107.3 (C-17), 75.0 (C-15), 68.5 (C-13), 65.1 (C-11), 44.9 (C-12), 41.6 (C-14), 39.6 (C-10), 35.3 (C-16), 21.0 (C-24), 14.3 ppm (C-25);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[M+Na]^+$ ber. für C₂₅H₃₁NO₆Na 464.20436, gef. 464.20433.

N-Methyl-Apicularen-*E*-Enamid (181)

Zu einer bei 0 °C gerührten Lösung des Enamids **164** (8.7 mg, 0.013 mmol) in THF (90 µL) wird NaH (0.33 mg, 0.014 mmol, suspendiert in 70 µL THF) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 1 h bei 0 °C gerührt, bevor Methyljodid (0.9 µL, 0.014 mmol) zugegeben wird. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 16 h lang bei Raumtemperatur. Daraufhin wird pH 7 Puffer (3 mL) zugegeben und mit Et₂O verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Reinigung des Rückstands durch zügige Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 9:1 + 0.2 NEt₃) wird das N-Methyl-Enamid **181** (7.1 mg, 80%) als farbloses Öl erhalten. ¹H NMR-Analytik in C₆D₆ zeigt, dass die Substanz **181** in einer 6:4 Mischung aus Rotameren vorliegt.

DC (PE/EtOAc, 4:1): R_f = 0.46;

Drehwert: [α]_D²⁵ = +46.1° (c = 0.5, Aceton);

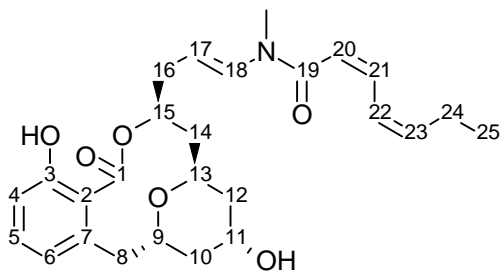
IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2857, 1716, 1644, 1578, 1463, 1381, 1286, 1254, 1102, 1061 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆, Signale des Haupt-Rotamers): δ = 7.23-7.04 (m, 1H, H-22), 7.00-6.93 (m, 1H, H-5), 6.74-6.66 (m, 2H, H-18, arom. H), 6.64-6.47 (m, 2H, H-21, arom. H), 5.85-5.74 (m, 2H, H-15, H-23), 5.58-5.48 (m, 1H, H-20), 4.68 (dt, J = 14.5, 7.7 Hz, 1H, H-17), 4.50-4.37 (m, 1H, H-13), 4.03-3.94 (m, 1H, H-9), 3.92-3.76 (m, 2H, H-11, H-8a), 2.39 (s, 3H, N-Methyl), 2.03-1.82 (m, 3H, H-16a, H-8b, H-16b), 1.74-1.65 (m, 1H, H-14a), 1.56-1.38 (m, 3H, H-10a, H-12a, H-12b), 1.36-1.19 (m, 2H, H-24), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.01 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.95-0.82 (m, 2H, H-10b, H-14b), 0.79 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-25), 0.18 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 ppm (s, 3H, SiCH₃);

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6 , Signale des Haupt-Rotamers): $\delta = 170.2$ (C-1), 169.3 (C-19), 152.2 (C-3), 140.5 (C-23), 140.0 (arom. C), 133.7 (C-21), 131.8 (arom. C), 129.4 (C-5), 127.3 (C-18), 125.0 (C-22), 123.5 (arom. CH), 120.3 (C-20), 117.3 (arom. CH), 104.6 (C-17), 73.9 (C-9), 73.1 (C-15), 66.0 (zwei Signale, C-11, C-13), 40.0 (C-12), 39.7 (C-8), 38.7 (C-10), 36.3 (C-14), 34.1 (C-16), 29.1 (N-Methyl), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.0 (C-24), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.1 (C-25), -3.9 (SiCH_3), -4.5 (SiCH_3), -4.7 ppm (zwei Signale, SiCH_3);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{NO}_6\text{Si}_2\text{Na}$ 706.39296, gef. 706.39392.

N-Methyl-Apicularen (168)



Das N-Methyl-Enamid **181** (5.4 mg, 0.008 mmol) wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift D umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc, 1:3) liefert das N-Methyl-Apicularen **168** (2.7 mg, 75%) als farbloses Wachs. ^1H NMR-Analytik in Aceton- d_6 zeigt, dass die Substanz **168** in einer 7:3 Mischung aus Rotameren vorliegt.

DC (PE/EtOAc, 1:9): $R_f = 0.32$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{29} = -31.6^\circ$ ($c = 0.22$, Aceton);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3286, 2924, 1714, 1634, 1582, 1463, 1387, 1289, 1098 \text{ cm}^{-1}$;

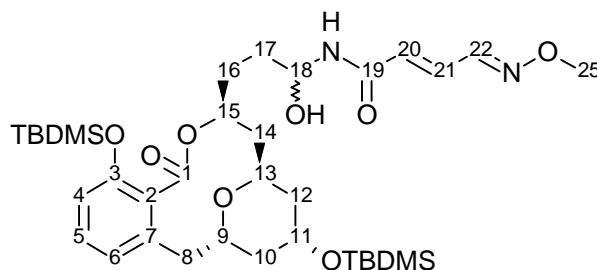
^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6 , Signale des Haupt-Rotamers): $\delta = 8.58$ (br s, 1H, OH), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 6.93 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-18), 6.86-6.74 (m, 2H, H-21, arom. H), 6.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, arom. H), 6.63 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-22), 6.16 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-20), 5.79-5.66 (m, 1H, H-23), 5.49-5.39 (m, 1H, H-15), 5.25-5.10 (m, 1H, H-17), 4.33-4.21 (m, 1H, H-13), 4.03-3.87 (m, 2H, H-11, H-9), 3.82 (br s, 1H, OH), 3.32-3.23 (m, 1H, H-8a), 3.05 (s, 3H, N-Methyl), 2.45 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-8b), 2.42-2.31 (m,

2H, H-16), 2.31-2.21 (m, 2H, H-24), 1.97-1.84 (m, 2H, H-10a, H-14a), 1.73-1.39 (m, 4H, H-12a, H-14b, H-12b, H-10b), 0.99 ppm (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-25);

^{13}C NMR (100 MHz, Aceton- d_6 , Signale des Haupt-Rotamers): $\delta = 169.0$ (C-1), 162.7 (C-19), 154.3 (C-3), 140.3 (C-23), 139.9 (arom. C), 133.8 (C-21), 131.8 (arom. C), 130.1 (C-5), 125.2 (C-18), 122.3 (zwei Signale, C-22, arom. CH), 121.3 (C-20), 114.3 (arom. CH), 107.0 (C-17), 74.2 (C-15), 73.1 (C-9), 68.9 (C-13), 64.8 (C-11), 40.7 (C-8), 40.2 (C-12), 39.7 (C-10), 38.4 (C-14), 36.5 (C-16), 29.1 (N-Methyl), 21.3 (C-24), 14.3 ppm (C-25);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Na}$ 478.22001, gef. 478.22017.

Oxim-Analoga-Halbaminal (183)



Das Oxim-Amid **182** (27 mg, 0.21 mmol) wird mit dem Aldehyd **158** (50 mg, 0.089 mmol) analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift B umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc, 2:1) ergibt das Halbaminal **183** (50 mg, 82%) als farbloses zähes Öl (ca. 1:1 Gemisch der Diastereomeren).

DC (PE/EtOAc, 1:1): $R_f = 0.48$;

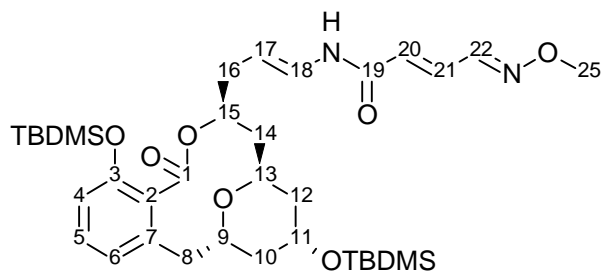
IR (film): $\tilde{\nu} = 3309, 3059, 2930, 2858, 2280, 1719, 1663, 1534, 1463, 1362, 1255, 1045$ cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.76$ - 7.55 (m, 2H, H-22, H-21), 7.01 - 6.85 (m, 2H, H-5, NH), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, arom. H), 6.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, arom. H), 5.87 (2 \times d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-20), 5.71 - 5.56 (m, 2H, H-18, H-15), 5.05 - 4.87 (m, 1H, OH), 4.35 - 4.26 (m, 1H, H-13), 4.00 - 3.91 (m, 1H, H-9), 3.90 - 3.81 (m, 1H, H-11), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.70 - 3.60 (m, 1H, H-8a), 2.27 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-8b), 1.98 - 1.76 (m, 4H, H-16a, H-17, H-14a), 1.76 - 1.57 (m, 2H, H-10a, H-16b), 1.54 - 1.37 (m, 3H, H-12, H-10b), 1.15 - 1.05 (m, 1H, H-14b), 1.05 - 0.99 (m, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.26 - 0.23 (m, 3H, SiCH_3), 0.18 - 0.14 (m, 3H, SiCH_3), 0.08 - 0.06 (m, 3H, SiCH_3), 0.06 - 0.04 ppm (m, 3H, SiCH_3);

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 169.7$ (C-1), 169.6 (C-1), 165.5 (zwei Signale, C-19), 152.5 (C-3), 152.4 (C-3), 148.1 (C-22), 140.0 (zwei Signale, arom. C), 134.7 (C-21), 134.6 (C-21), 130.0 (arom. C), 129.9 (arom. C) 129.5 (C-20), 129.4 (drei Signale, C-20, $2\times\text{C-5}$), 123.7 (arom. CH), 123.6 (arom. CH), 117.7 (zwei Signale, arom. CH), 75.1 (C-18), 74.5 (C-18), 74.1 (C-15), 73.8 (C-15), 73.1 (C-9), 73.0 (C-9), 67.1 (C-13), 66.0 (C-11), 62.2 (OCH_3), 40.2 (C-8), 39.6 (C-10), 39.4 (C-12), 38.6 (C-14), 38.4 (C-14), 31.6 (C-17), 31.0 (C-17), 30.5 (C-16), 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 (zwei Signale, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -3.7 (SiCH_3), -3.8 (SiCH_3), -4.0 (SiCH_3), -4.1 (SiCH_3), -4.6 ppm (zwei Signale, SiCH_3);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$ 713.36239, gef. 713.36206.

Oxim-Analoga-*E*-Enamid (184)



Das Halbaminal **183** (48 mg, 0.069 mmol) wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Durch zügige Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 6:1 + 0.2% NEt_3) wird das *Z*-Enamid **185** (13.7 mg, 29%) als leicht gelbliches Öl und das gewünschte *E*-Enamid **184** (17.3 mg, 37%) als leicht gelbliches Wachs erhalten.

Hauptprodukt *E*-Enamid **184**:

DC (PE/EtOAc, 2:1): $R_f = 0.51$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{27} = +61.2^\circ$ ($c = 1.0$, Aceton);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3286, 2930, 2857, 1716, 1657, 1525, 1463, 1360, 1254, 1105, 1044 \text{ cm}^{-1}$;

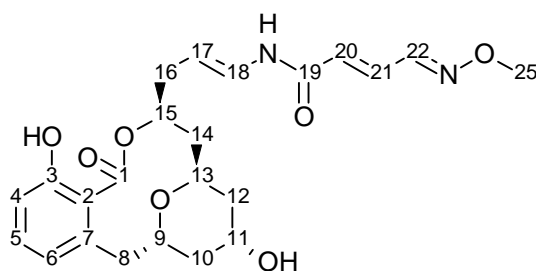
^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.64\text{-}7.52$ (m, 2H, H-22, H-21), 7.09 (dd, $J = 14.3, 10.6$ Hz, 1H, H-18), 6.99 (dd, $J = 8.1, 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, arom. H), 6.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, arom. H), 6.55 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, NH), 5.76-5.69 (m, 1H, H-15), 5.40 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-20), 5.09 (ddd, $J = 14.3, 8.3, 6.6$ Hz, 1H, H-17), 4.46-4.37 (m, 1H,

H-13), 3.98-3.84 (m, 2H, H-9, H-11), 3.80 (dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz, 1H, H-8a), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 2.50-2.41 (m, 1H, H-16a), 2.25 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-8b), 2.18-2.09 (m, 1H, H-16b), 1.94-1.82 (m, 1H, H-14a), 1.74-1.64 (m, 1H, H-10a), 1.55-1.37 (m, 3H, H-12a, H-10b, H-12b), 1.16-1.07 (m, 1H, H-14b), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.20 (s, 3H, SiCH₃), 0.15 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 ppm (s, 3H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 169.4$ (C-1), 161.1 (C-19), 152.1 (C-3), 148.0 (C-22), 140.5 (arom. C), 134.6 (C-21), 129.8 (arom. C), 129.6 (C-5), 129.3 (C-20), 125.8 (C-18), 123.6 (arom. CH), 117.4 (arom. CH), 108.0 (C-17), 74.1 (C-9), 72.8 (C-15), 65.9 (C-11), 65.5 (C-13), 62.2 (OCH₃), 39.9 (C-12), 39.5 (C-8), 38.5 (C-10), 37.9 (C-14), 35.1 (C-16), 26.0 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), -3.8 (SiCH₃), -4.7 ppm (drei Signale, SiCH₃);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[M+Na]^+$ ber. für C₃₅H₅₆N₂O₇Si₂Na 695.35183, gef. 695.35115.

Oxim-Apicularen-Analoga (169)



Das Enamid **184** (16.5 mg, 0.025 mmol) wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift D umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/Aceton, 2:1) liefert das Oxim-Apicularen-Analoga **169** (8.2 mg, 75%) als weissen Feststoff.

DC (CH₂Cl₂/Aceton, 1:1): R_f = 0.43;

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = -13.4^\circ$ ($c = 0.5$, Aceton);

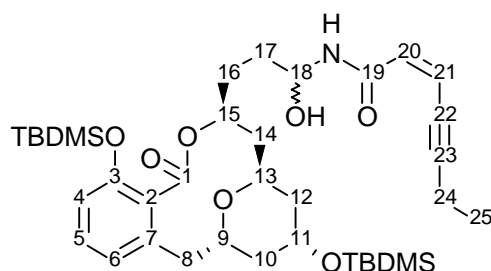
IR (film): $\tilde{\nu} = 3285, 2938, 1713, 1652, 1582, 1532, 1463, 1354, 1259, 1040$ cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 9.36$ (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, NH), 8.53 (br s, 1H, OH), 7.88 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-22), 7.14 (dd, $J = 15.5, 10.3$ Hz, 1H, H-21), 7.09 (dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.90 (dd, $J = 14.4, 10.3$ Hz, 1H, H-18), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, arom. H), 6.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, arom. H), 6.40 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-20), 5.46-5.38 (m, 1H, H-15), 5.33 (dt, $J = 14.4, 7.5$ Hz, 1H, H-17), 4.29-4.20 (m, 1H, H-13), 4.02-3.93 (m, 1H, H-

11), 3.92-3.82 (m, 5H, H-9, OCH₃, OH), 3.32 (dd, $J = 14.7, 9.9$ Hz, 1H, H-8a), 2.42 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-8b), 2.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-16), 1.95-1.87 (m, 1H, H-10a), 1.86-1.78 (m, 1H, H-14a), 1.71-1.63 (m, 1H, H-12a), 1.60-1.42 ppm (m, 3H, H-14b, H-12b, H-10b); ¹³C NMR (100 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 169.3$ (C-1), 162.2 (C-19), 154.3 (C-3), 149.1 (C-22), 140.1 (arom. C), 134.3 (C-21), 130.9 (C-20), 130.2 (C-5), 126.1 (C-18), 125.4 (arom. C), 122.2 (arom. CH), 114.4 (arom. CH), 109.5 (C-17), 74.1 (C-15), 73.6 (C-9), 68.1 (C-13), 64.8 (C-11), 62.5 (OCH₃), 40.3 (C-8), 39.8 (C-12), 39.6 (C-10), 38.8 (C-14), 36.3 ppm (C-16);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[M+Na]^+$ ber. für C₂₃H₂₈N₂O₇Na 467.17887, gef. 467.17883.

Enin-Analoga-Halbaminal (187)



Das Enin-Amid **186** (22 mg, 0.18 mmol) wird mit dem Aldehyd **158** (42 mg, 0.075 mmol) analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift B umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc, 3:1) ergibt das Halbaminal **187** (35 mg, 68%) als farbloses zähes Öl (ca. 1:1 Gemisch der Diastereomeren).

DC (PE/EtOAc, 1:1): $R_f = 0.71$;

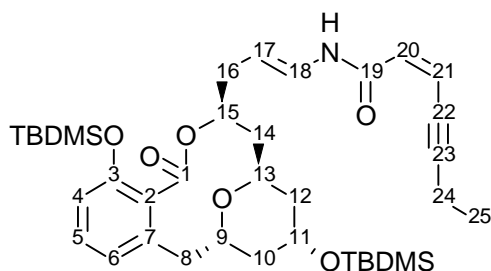
IR (film): $\tilde{\nu} = 3378, 2929, 2857, 2208, 1719, 1656, 1578, 1527, 1463, 1254, 1069$ cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 7.82$ (2×d, $J = 11.5$ Hz, 1H, NH), 6.96 (2×dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.69 (2×d, $J = 8.2$ Hz, 1H, arom. H), 6.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, arom. H), 5.98 (2×d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-20), 5.72-5.50 (m, 3H, H-18, H-21, H-15), 4.37-4.21 (m, 2H, H-13, OH), 3.97-3.88 (m, 1H, H-9), 3.88-3.80 (m, 1H, H-11), 3.69 (dd, $J = 14.7, 10.4$ Hz, 1H, H-8a), 2.25 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-8b), 2.18-1.93 (m, 3H, H-24, H-16a), 1.92-1.55 (m, 5H, H-16b, H-17, H-10a, H-14a), 1.47-1.36 (m, 3H, H-12, H-10b), 1.07-1.02 (m, 10H, H-14b, C(CH₃)₃), 1.01 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.91-0.83 (m, 3H, H-25), 0.26 (s, 1.5H, SiCH₃), 0.21 (s, 1.5H, SiCH₃), 0.13 (2×s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 ppm (s, 3H, SiCH₃);

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 169.3$ (C-1), 169.2 (C-1), 165.6 (C-19), 165.5 (C-19), 152.3 (C-3), 140.2 (zwei Signale, arom. C), 133.2 (zwei Signale, C-20), 129.8 (arom. C), 129.7 (arom. C), 129.2 (C-5), 123.5 (arom. CH), 117.7 (arom. CH), 117.6 (arom. CH), 117.0 (C-21), 105.4 (Alkin-C), 105.2 (Alkin-C), 77.0 (zwei Signale, Alkin-C), 74.9 (zwei Signale, C-18), 73.6 (C-9), 73.5 (C-9), 73.4 (C-15), 66.4 (C-13), 66.2 (C-13), 66.0 (C-11), 39.9 (zwei Signale, C-8), 39.7 (C-10), 39.2 (C-12), 39.1 (C-12), 39.0 (C-14), 38.9 (C-14), 32.2 (C-16), 31.5 (C-16), 31.0 (C-17), 30.1 (C-17), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 13.4 (C-24), 13.2 (zwei Signale, C-25), -3.7 (SiCH_3), -4.0 (SiCH_3), -4.1 (SiCH_3), -4.2 (SiCH_3), -4.6 (SiCH_3), -4.7 ppm (SiCH_3);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{NO}_7\text{Si}_2\text{Na}$ 708.37223, gef. 708.37261.

Enin-Analoga-*E*-Enamid (188)



Das Halbaminal **187** (33.6 mg, 0.049 mmol) wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Durch zügige Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 7:1 + 0.2% NEt_3) wird das *Z*-Enamid **189** (3.0 mg, 9%) als leicht gelbliches Öl und das gewünschte *E*-Enamid **188** (9.5 mg, 29%) als leicht gelbliches, zähes Öl erhalten.

Hauptprodukt *E*-Enamid **188**:

DC (PE/EtOAc, 2:1): $R_f = 0.57$;

Drehwert: $[\alpha]_D^{29} = +56.6^\circ$ ($c = 0.5$, Aceton);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3285, 2929, 2857, 2209, 1717, 1661, 1463, 1284, 1254, 1105, 1061 \text{ cm}^{-1}$;

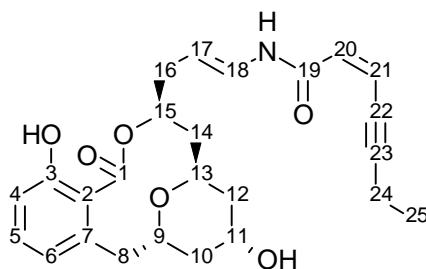
^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 8.38$ (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, NH), 7.25 (dd, $J = 14.3, 10.6$ Hz, 1H, H-18), 6.98 (dd, $J = 8.1, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, arom. H), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, arom. H), 5.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-20), 5.76-5.68 (m, 1H, H-15), 5.48 (dt, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H, H-21), 5.16 (ddd, $J = 14.3, 7.9, 6.5$ Hz, 1H, H-17), 4.40-4.32 (m, 1H,

H-13), 3.96-3.88 (m, 1H, H-9), 3.88-3.81 (m, 1H, H-11), 3.77 (dd, $J = 14.5, 10.6$ Hz, 1H, H-8a), 2.50-2.40 (m, 1H, H-16a), 2.28-2.17 (m, 2H, H-8b, H-16b), 1.94-1.83 (m, 3H, H-24, H-14a), 1.71-1.63 (m, 1H, H-10a), 1.49-1.34 (m, 3H, H-12, H-10b), 1.15-1.06 (m, 1H, H-14b), 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.01 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-25), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.15 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 ppm (s, 3H, SiCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 169.2$ (C-1), 161.3 (C-19), 152.2 (C-3), 140.5 (arom. C), 133.1 (C-20), 129.9 (arom. C), 129.4 (C-5), 125.7 (C-18), 123.5 (arom. CH), 117.3 (arom. CH), 116.6 (C-21), 107.2 (C-17), 104.7 (Alkin-C), 77.0 (Alkin-C), 73.7 (C-9), 72.9 (C-15), 66.0 (C-11), 65.8 (C-13), 39.8 (C-12), 39.7 (C-8), 38.7 (C-10), 38.0 (C-14), 35.4 (C-16), 26.0 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 13.3 (zwei Signale, C-24, C-25), -3.9 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃), -4.7 ppm (zwei Signale, SiCH₃);

HRMS (ESI-FT-ICR): [M+Na]⁺ ber. für C₃₇H₅₇NO₆Si₂Na 690.36166, gef. 690.36173.

Enin-Apicularen-Analoga (170)



Das Enamid **188** (7.9 mg, 0.012 mmol) wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift D umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc, 1:3) liefert das Enin-Apicularen-Analoga **170** (3.0 mg, 58%) als weissen Feststoff.

DC (CHCl₃/MeOH, 9:1): R_f = 0.42;

Drehwert: $[\alpha]_D^{29} = +5.3^\circ$ ($c = 0.2$, Aceton);

IR (film): $\tilde{\nu} = 3285, 2924, 2207, 1713, 1652, 1583, 1531, 1464, 1360, 1290, 1220, 1076$ cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 9.08$ (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, NH), 8.50 (br s, 1H, OH), 7.09 (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.88 (dd, $J = 14.4, 10.5$ Hz, 1H, H-18), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, arom. H), 6.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, arom. H), 6.13-6.04 (m, 2H, H-20, H-21), 5.48-5.38 (m, 1H, H-15), 5.31 (dt, $J = 14.4, 7.4$ Hz, 1H, H-17), 4.30-4.20 (m, 1H, H-13), 4.03-

3.93 (m, 1H, H-11), 3.90-3.80 (m, 2H, H-9, OH), 3.32 (dd, $J = 14.7, 9.8$ Hz, 1H, H-8a), 2.47-2.40 (m, 3H, H-24, H-8b), 2.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-16), 1.98-1.78 (m, 2H, H-10a, H-14a), 1.72-1.63 (m, 1H, H-12a), 1.62-1.42 (m, 3H, H-14b, H-12b, H-10b), 1.16 ppm (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-25);

^{13}C NMR (100 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 169.3$ (C-1), 161.8 (C-19), 154.3 (C-3), 140.2 (arom. C), 132.3 (C-21), 130.2 (C-5), 125.8 (C-18), 125.4 (arom. C), 122.2 (arom. CH), 119.4 (C-20), 114.4 (arom. CH), 108.7 (C-17), 104.5 (Alkin-C), 77.9 (Alkin-C), 74.1 (C-15), 73.6 (C-9), 68.1 (C-13), 64.8 (C-11), 40.3 (C-8), 39.9 (C-12), 39.6 (C-10), 38.8 (C-14), 36.3 (C-16), 13.9 (C-25), 13.8 ppm (C-24);

HRMS (ESI-FT-ICR): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$ 462.18871, gef. 462.18880.

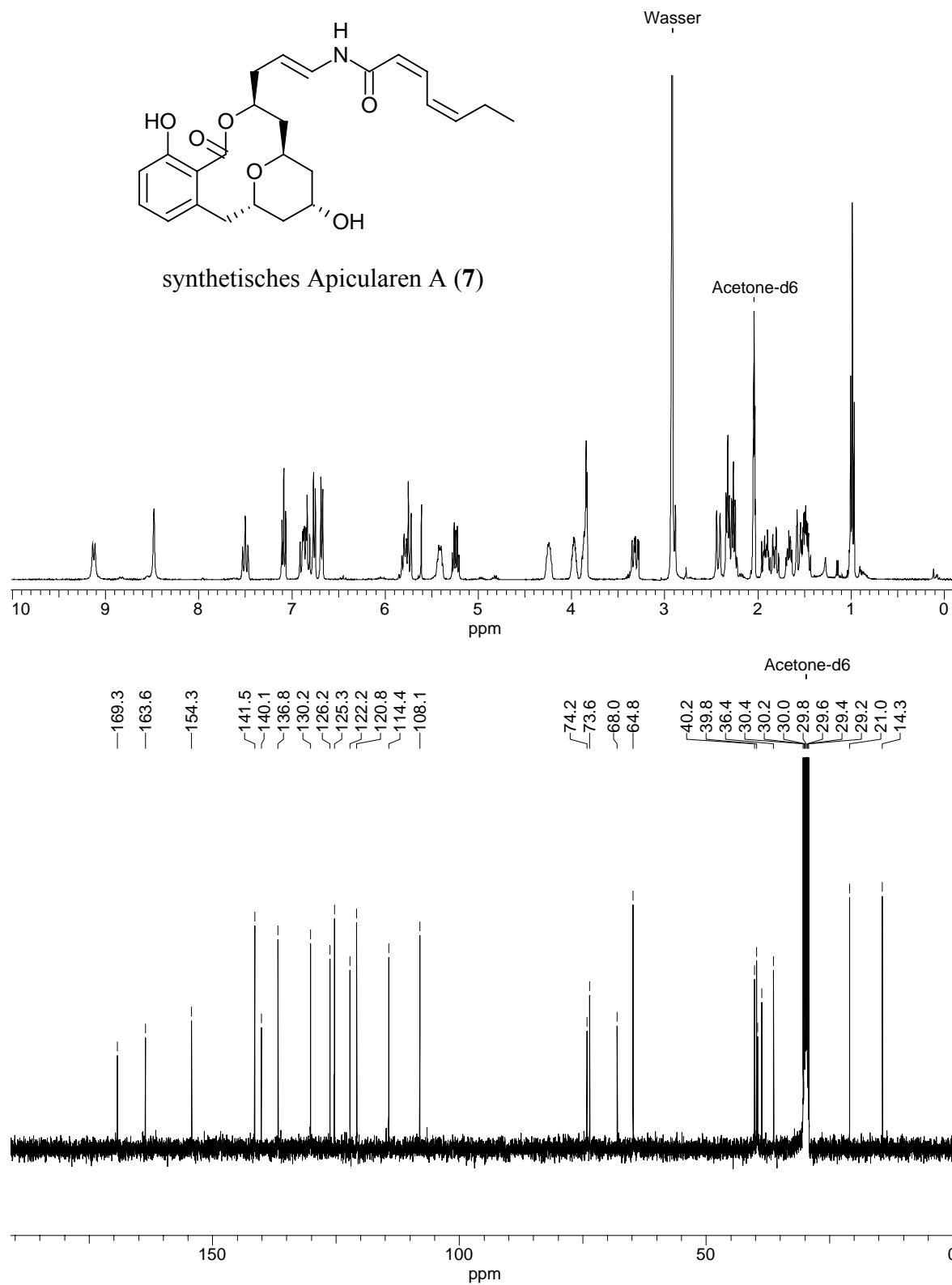
Durchführung der biologischen Untersuchungen

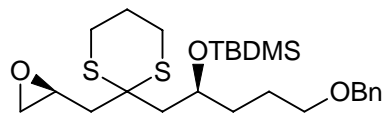
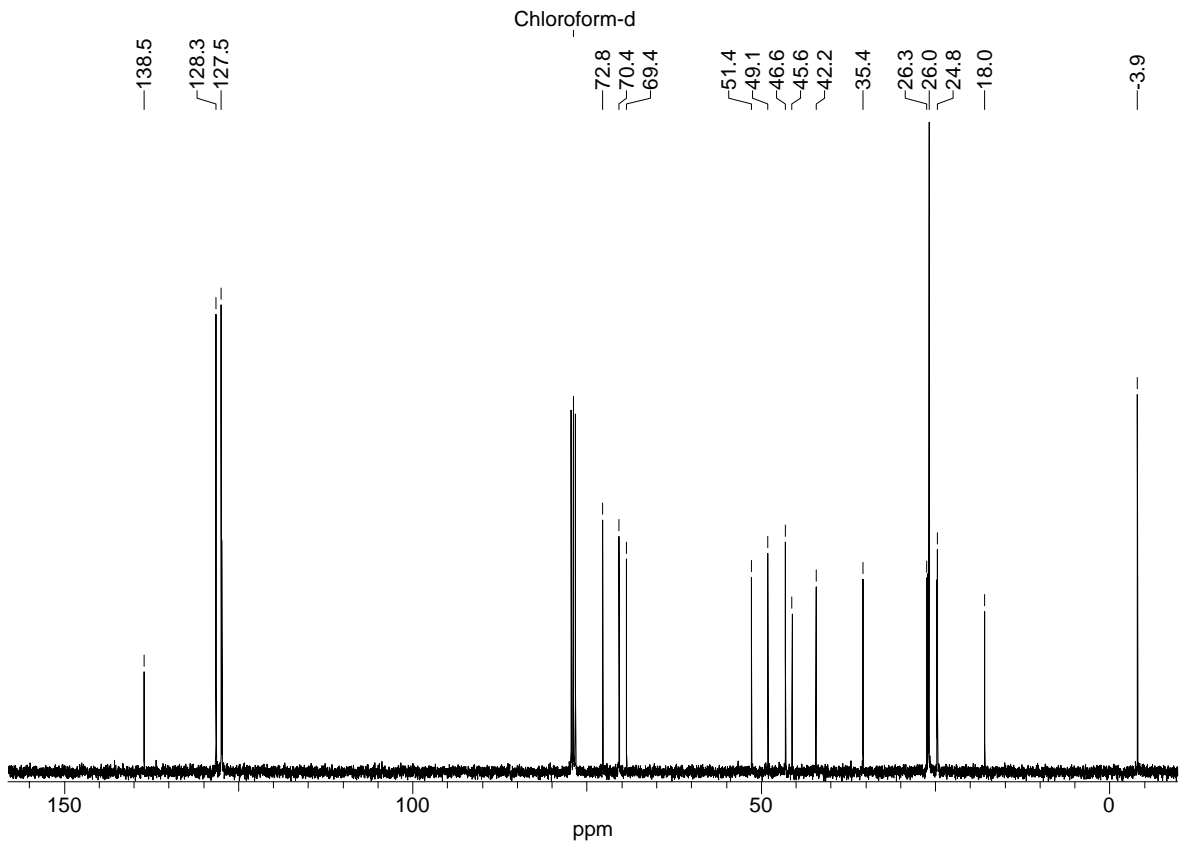
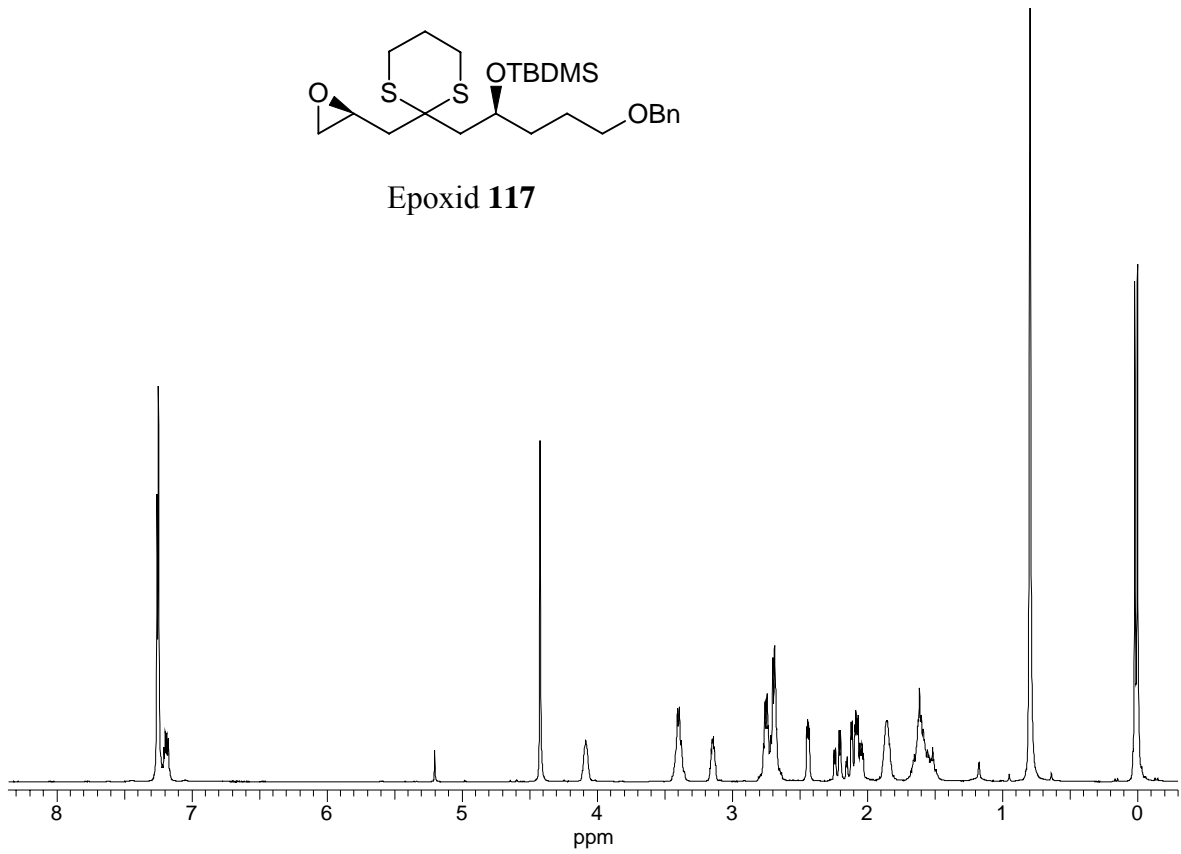
Die biologische Aktivität der Substanzen wurde mittels eines Wachstumshemmtests mit verschiedenen Säugetier-Zelllinien durchgeführt. Die Zelllinien stammen aus der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH in Braunschweig. Die Zelllinie 3Y1 wurde freundlicherweise von Dr. S. Miyamoto, Fukuoka, Japan zur Verfügung gestellt. Alle Zelllinien wurden in Dulbecos modifiziertem Eagle-Medium mit hohem Glucoseanteil und 10% Kalbsfötenserum kultiviert. Ein Aliquot von 120 μL der Zellsuspension (50000 Zellen/mL) wurde zu 60 μL der verdünnten Substanzlösung zugegeben. Nach fünf Tagen wurde die Reduktion von MTT (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) als Parameter für das Wachstum und die Stoffwechselaktivität der Zellen gemessen.

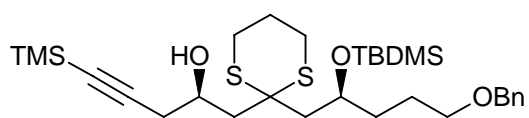
Als Farbstoff für die Bestimmung der V-ATPase-Inhibition wurde LysoTracker Red DND-99 der Fa. Molecular Probes verwendet.

7 Anhang

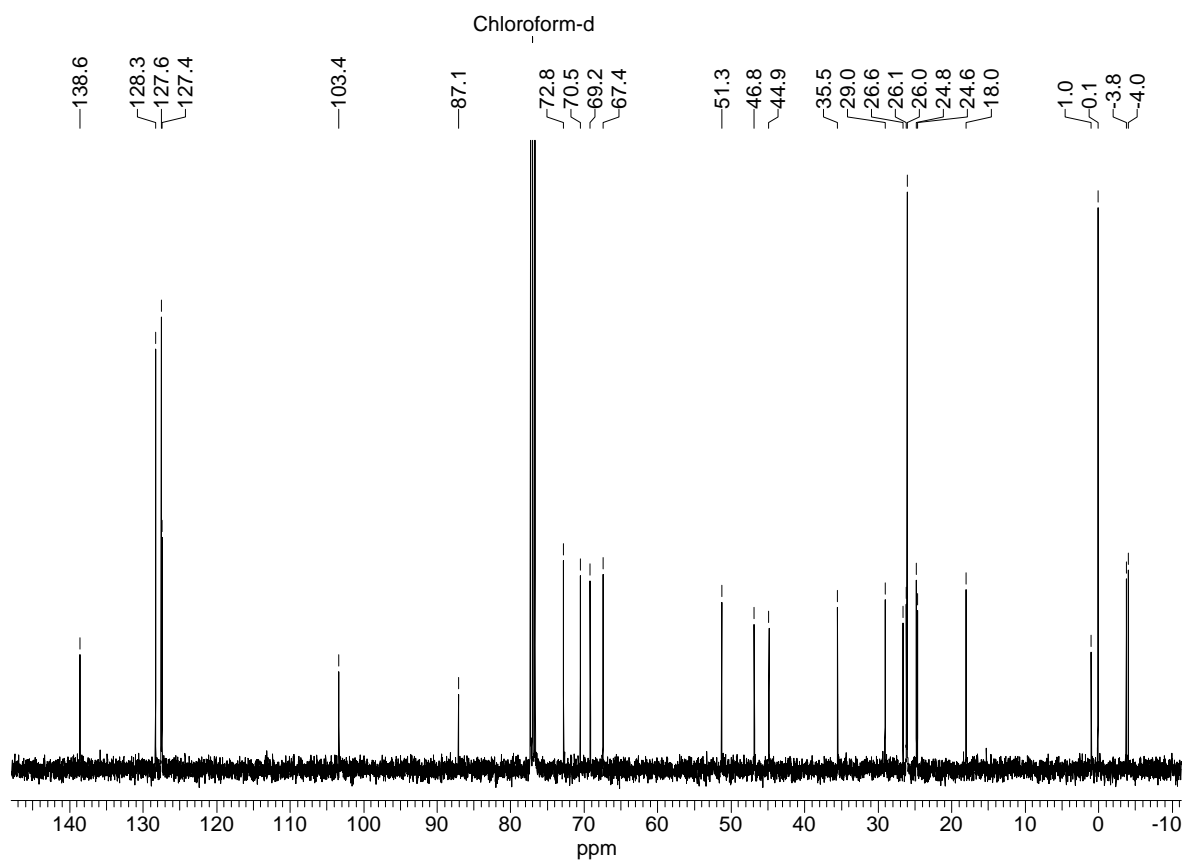
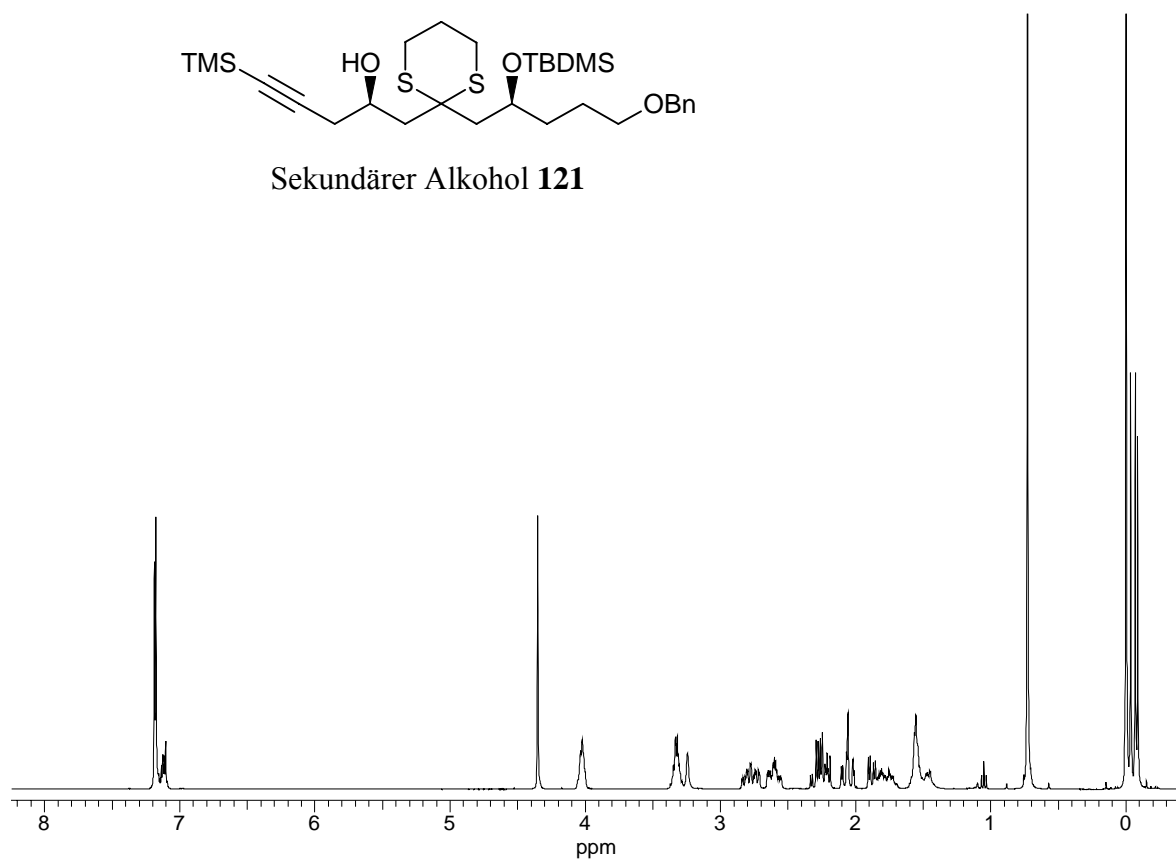
7.1 NMR-Spektren der wichtigsten Verbindungen

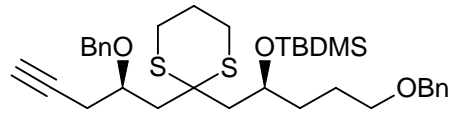


Epoxid **117**

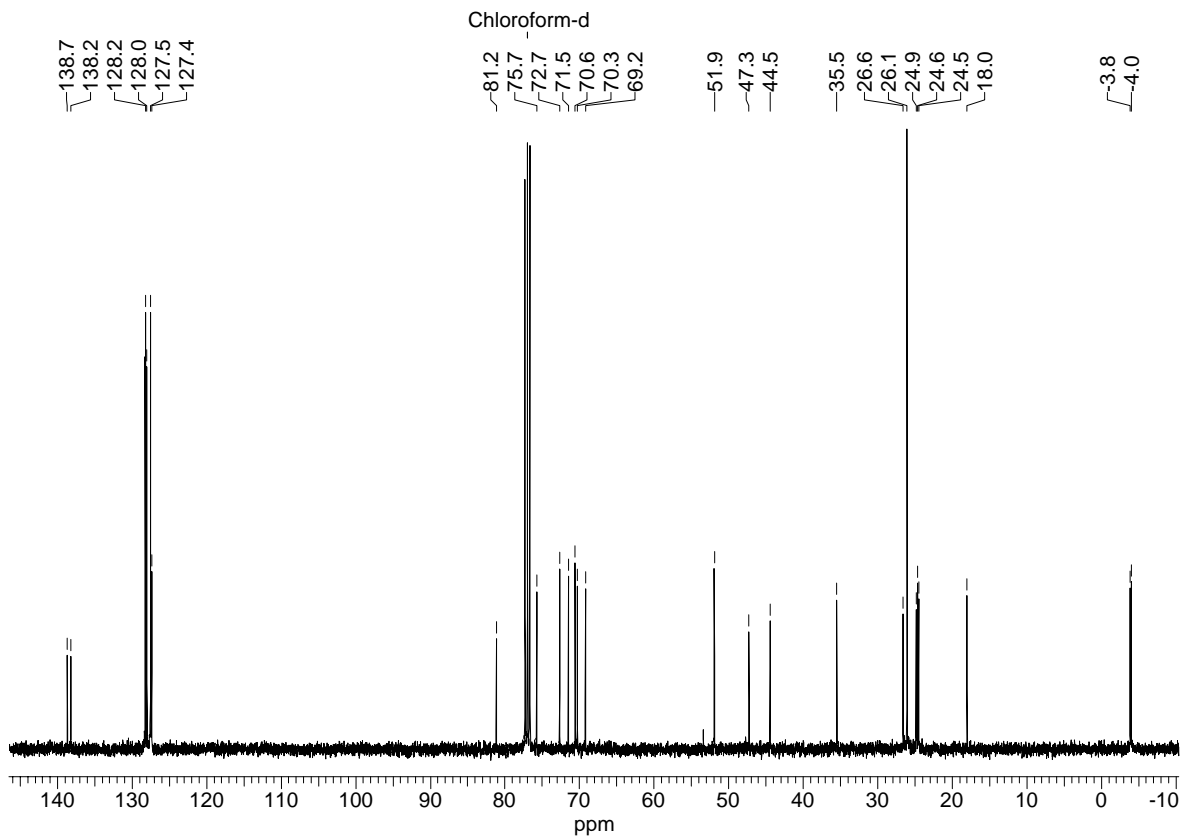
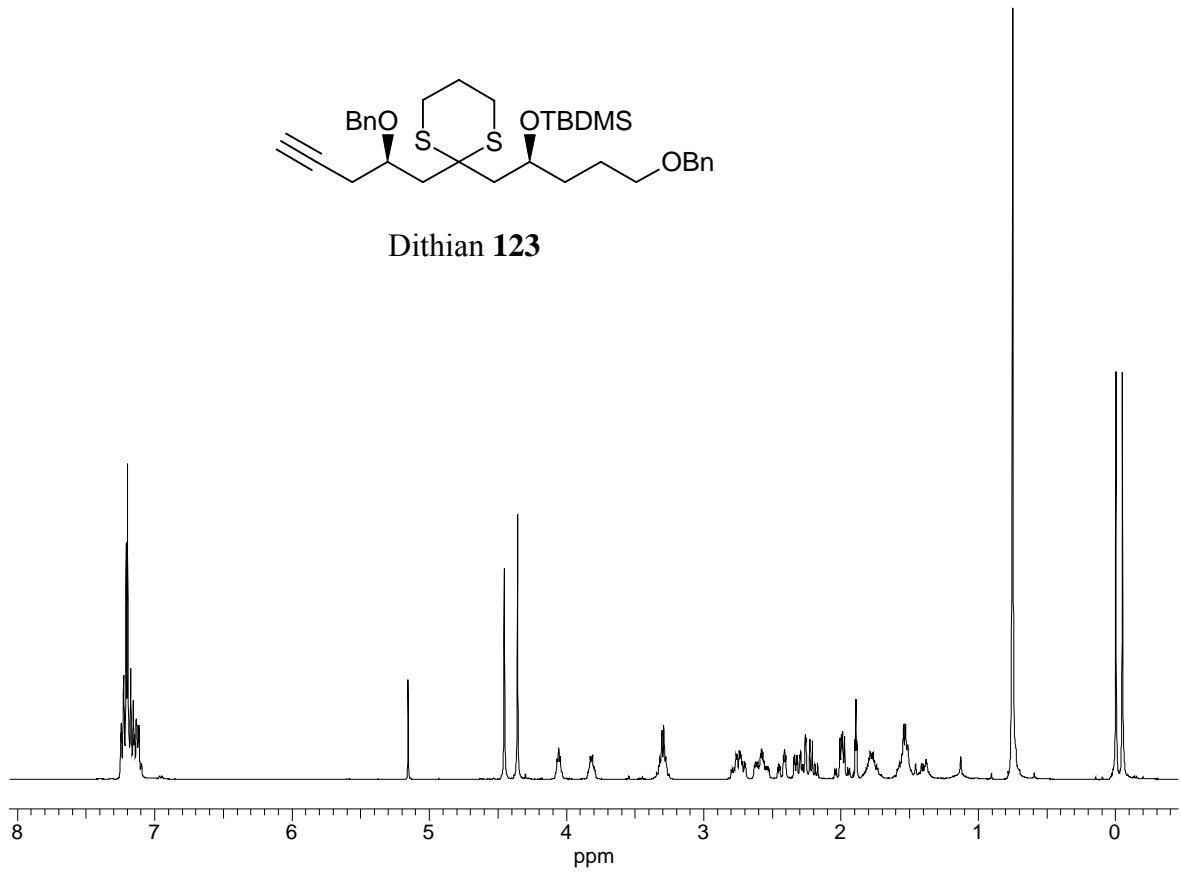


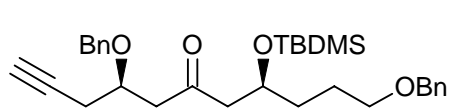
Sekundärer Alkohol 121



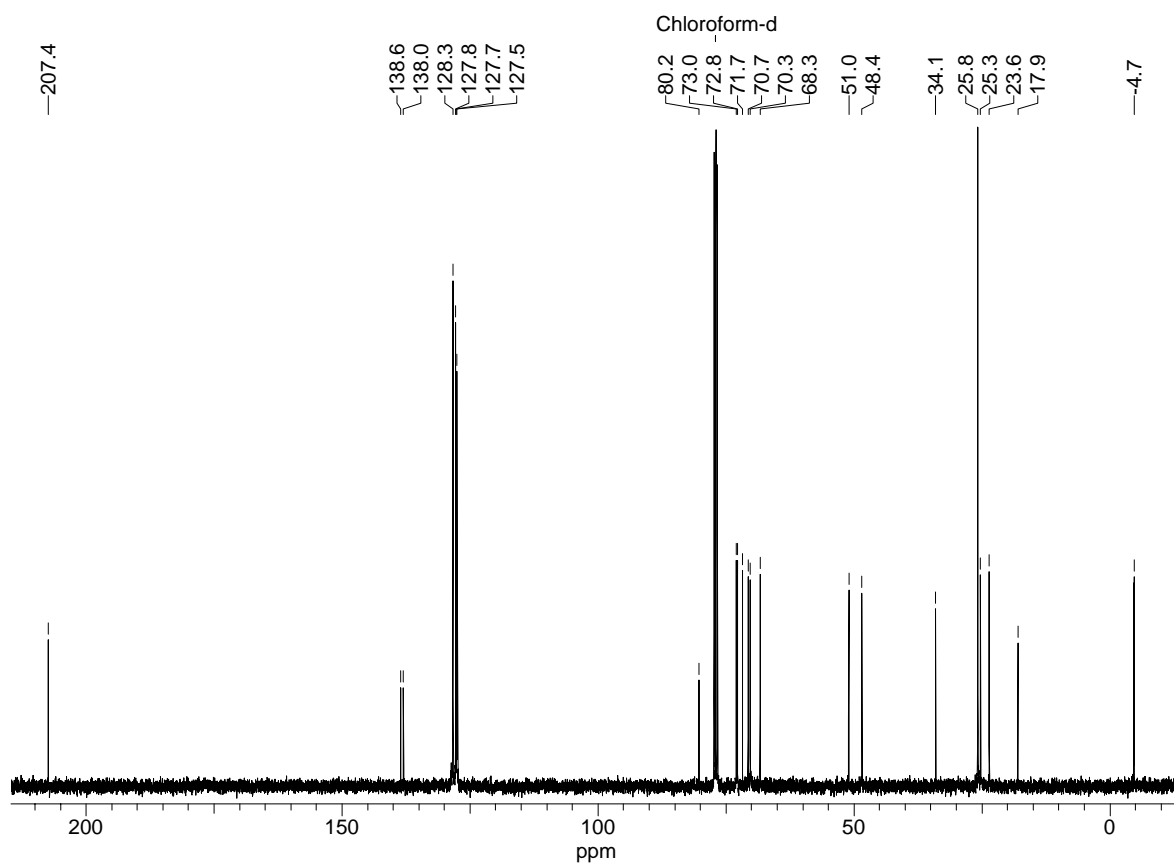
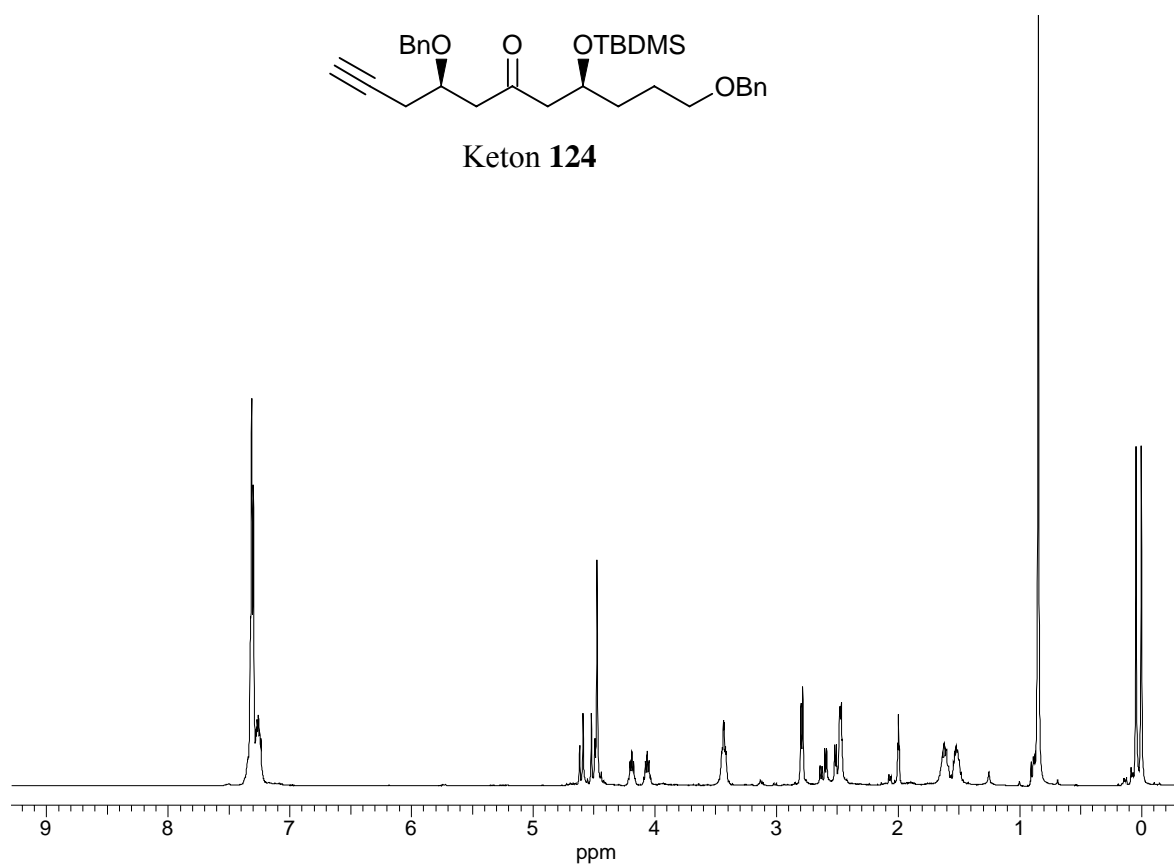


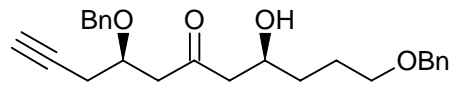
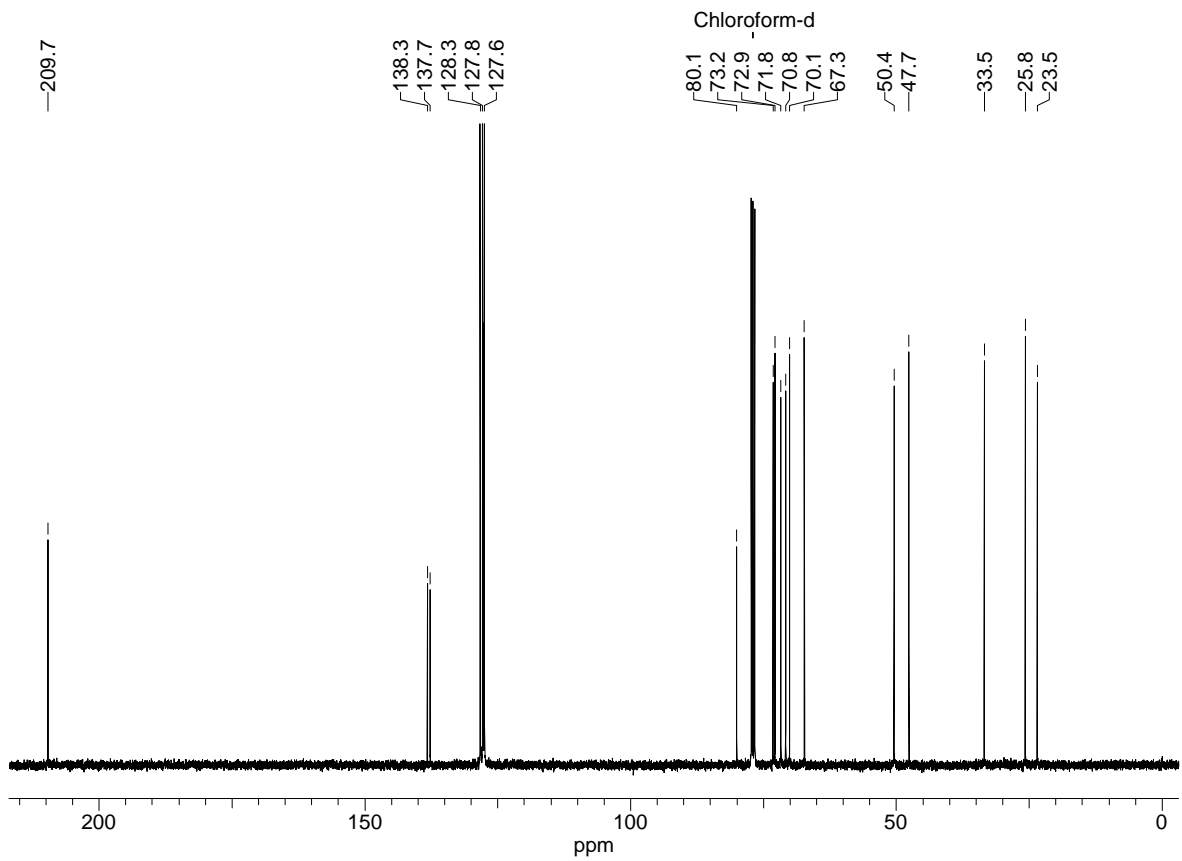
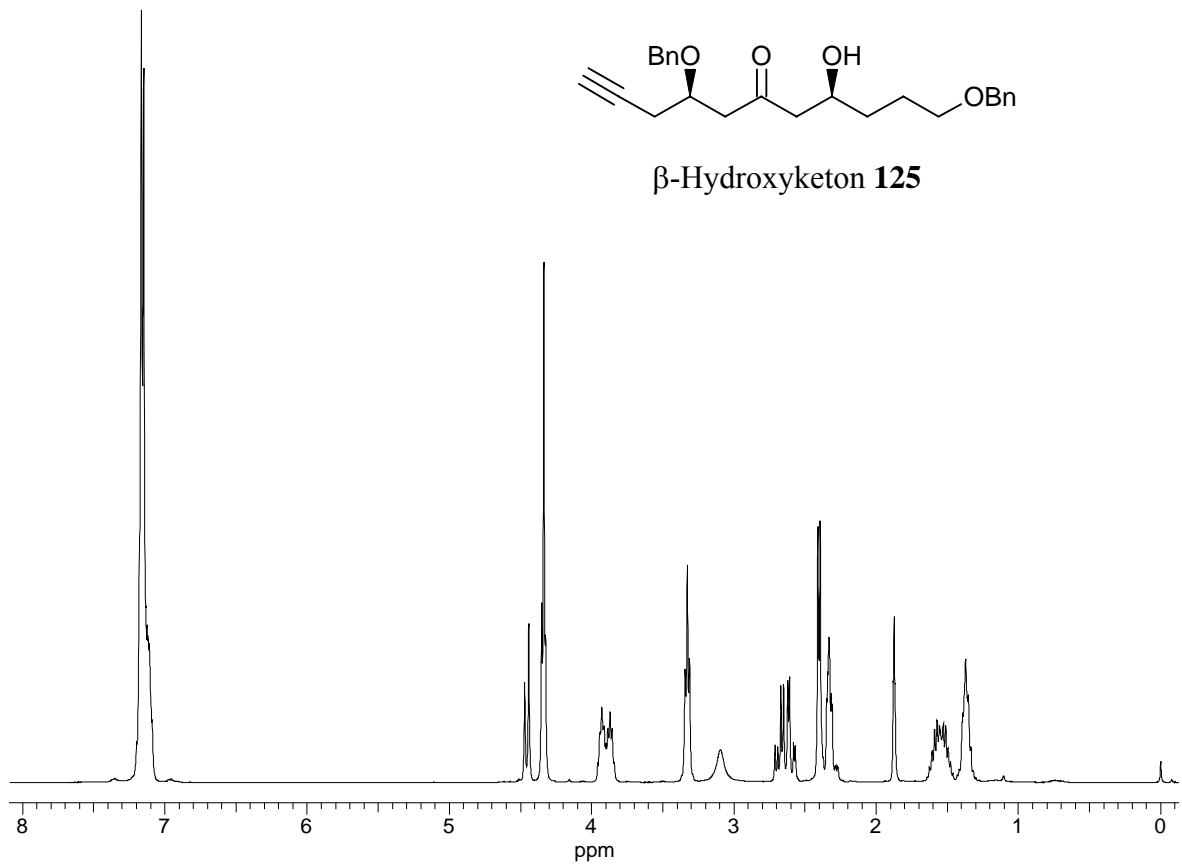
Dithian 123

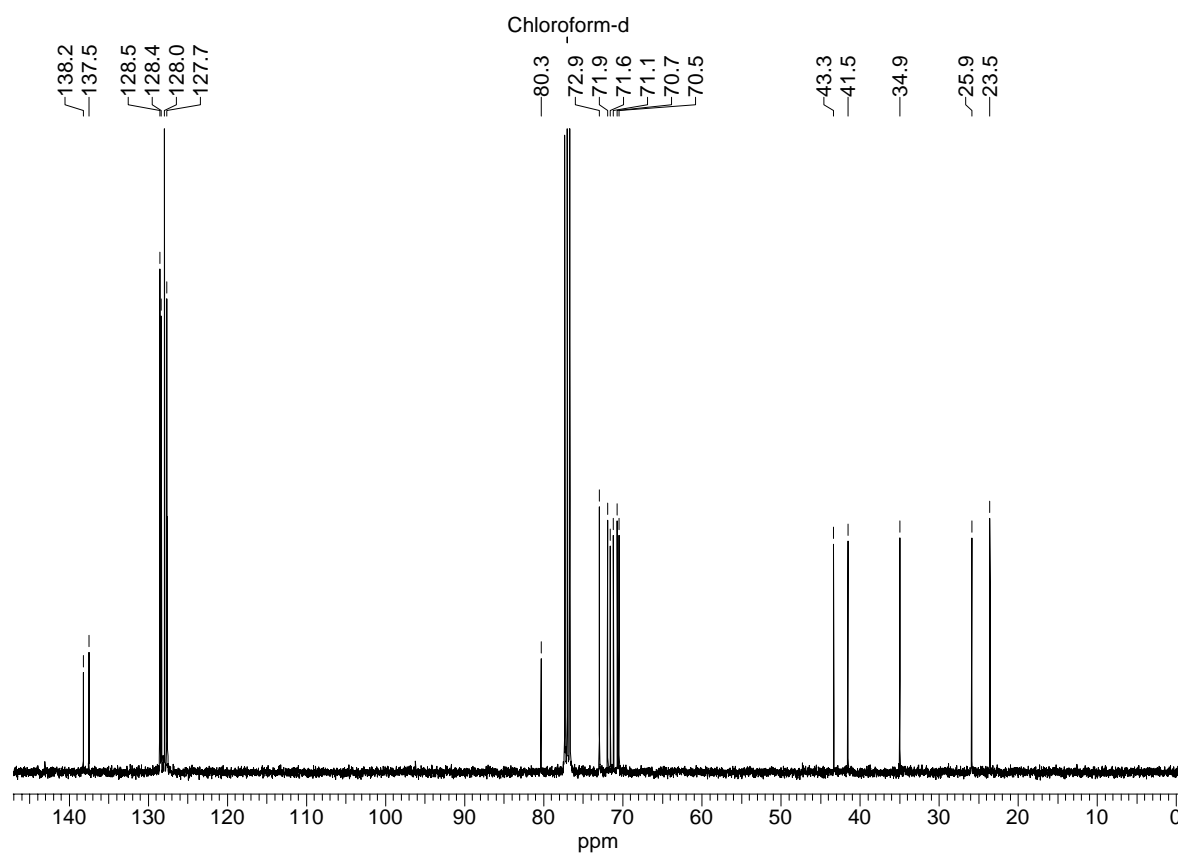
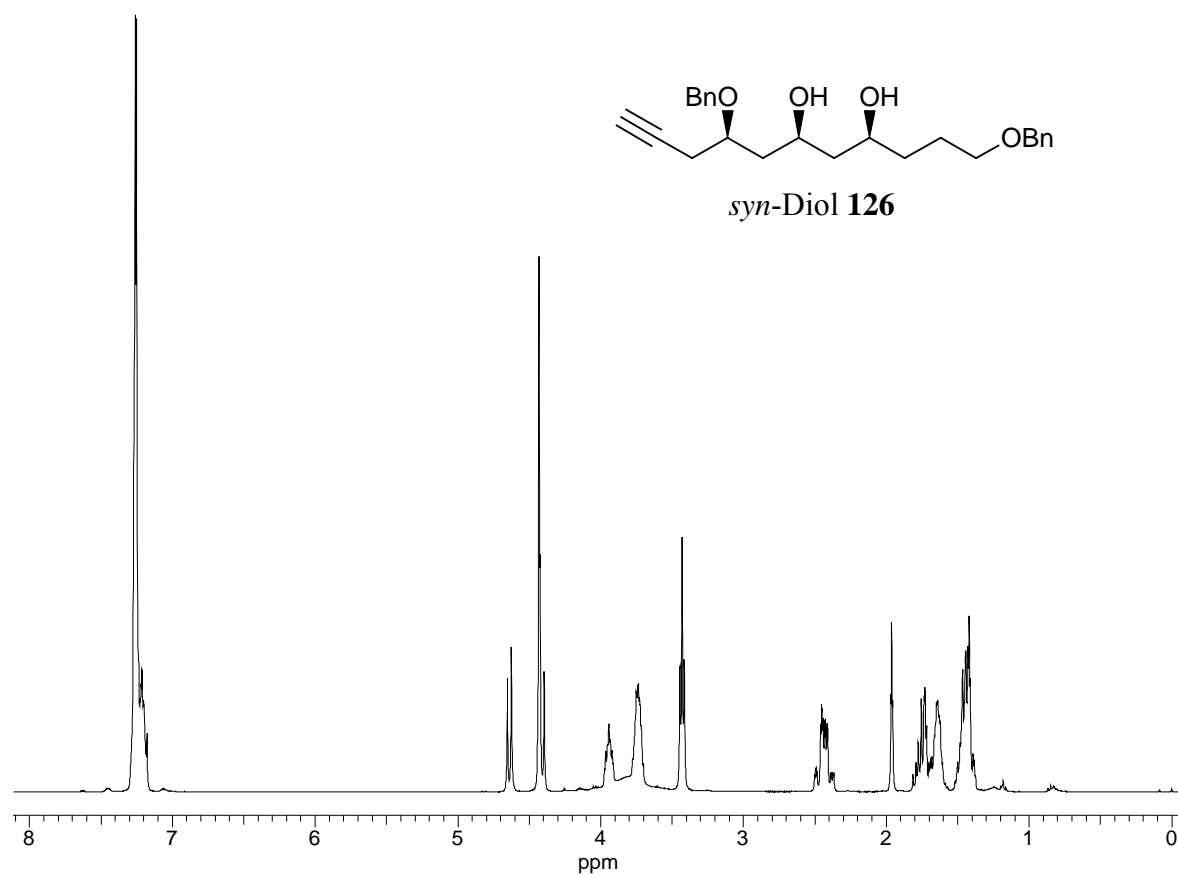


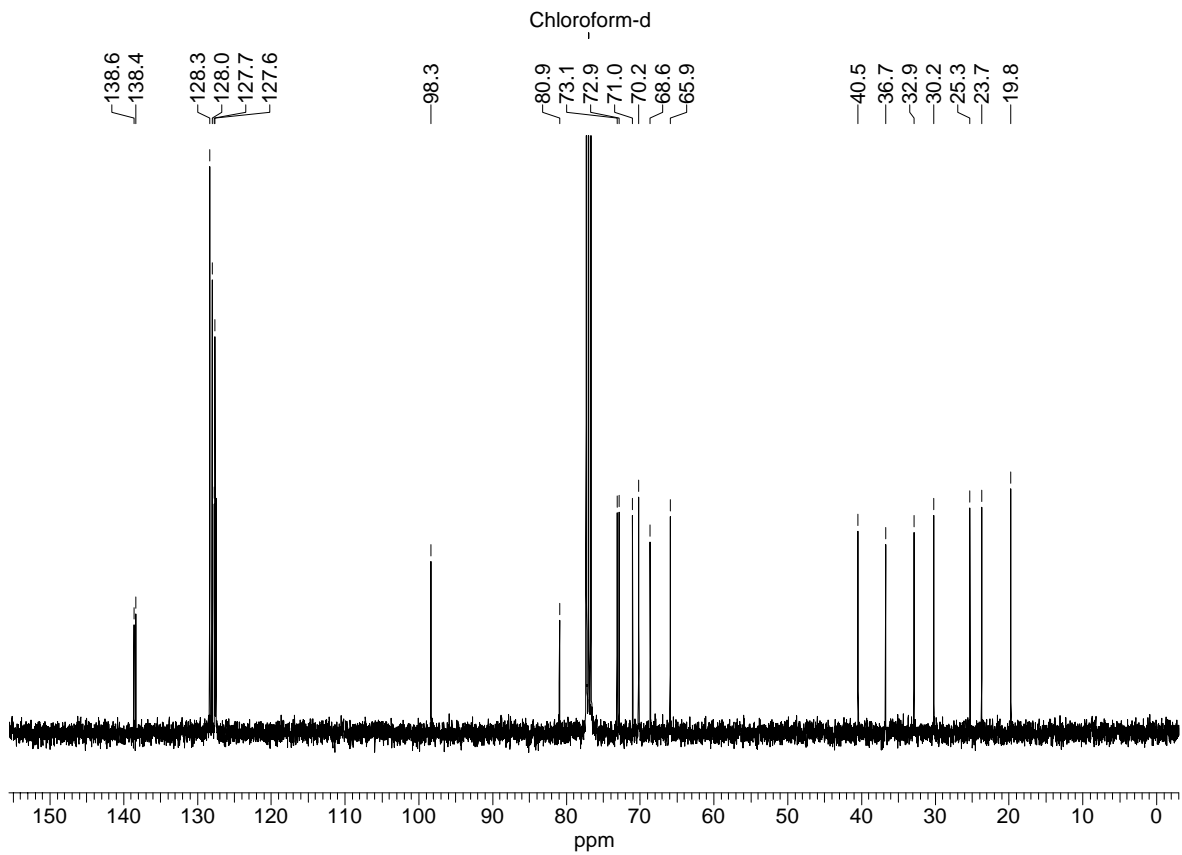
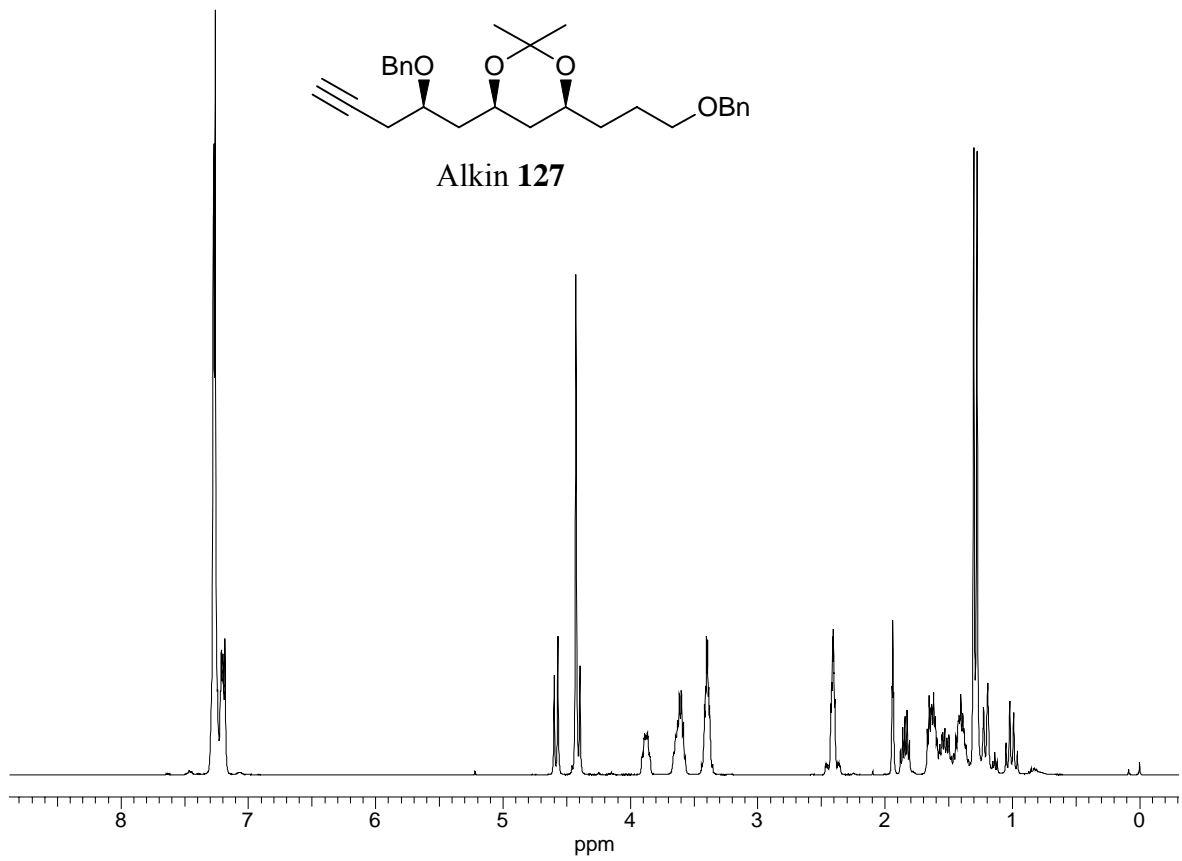


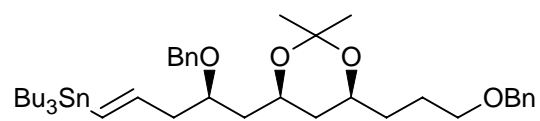
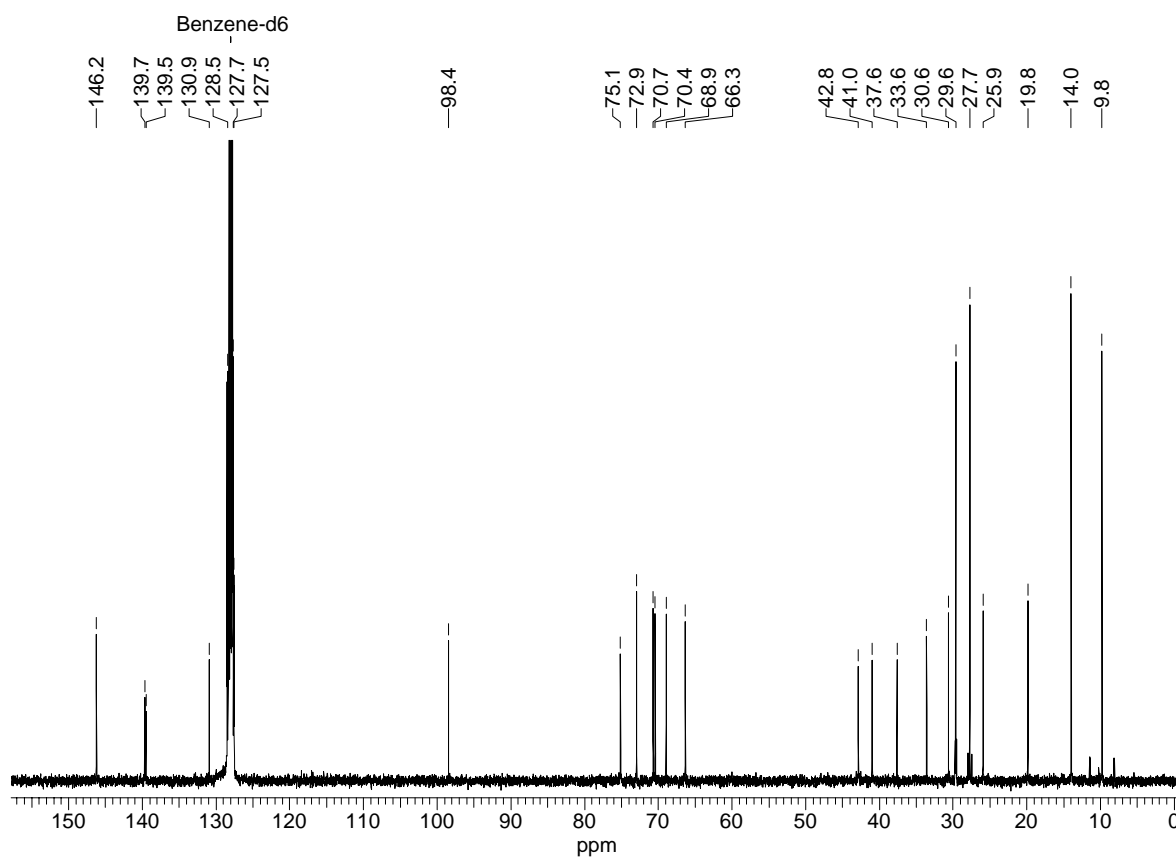
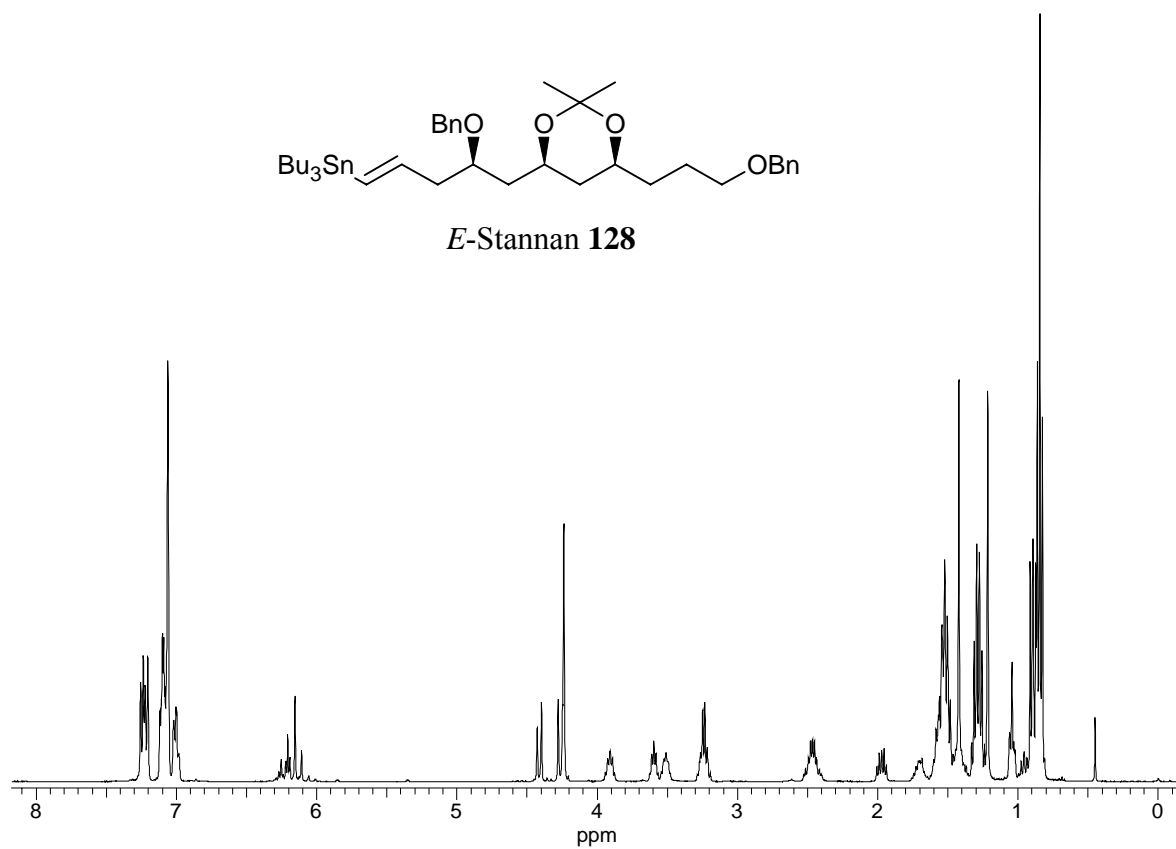
Keton 124

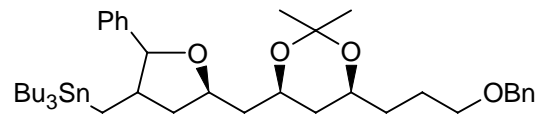


 β -Hydroxyketon **125**

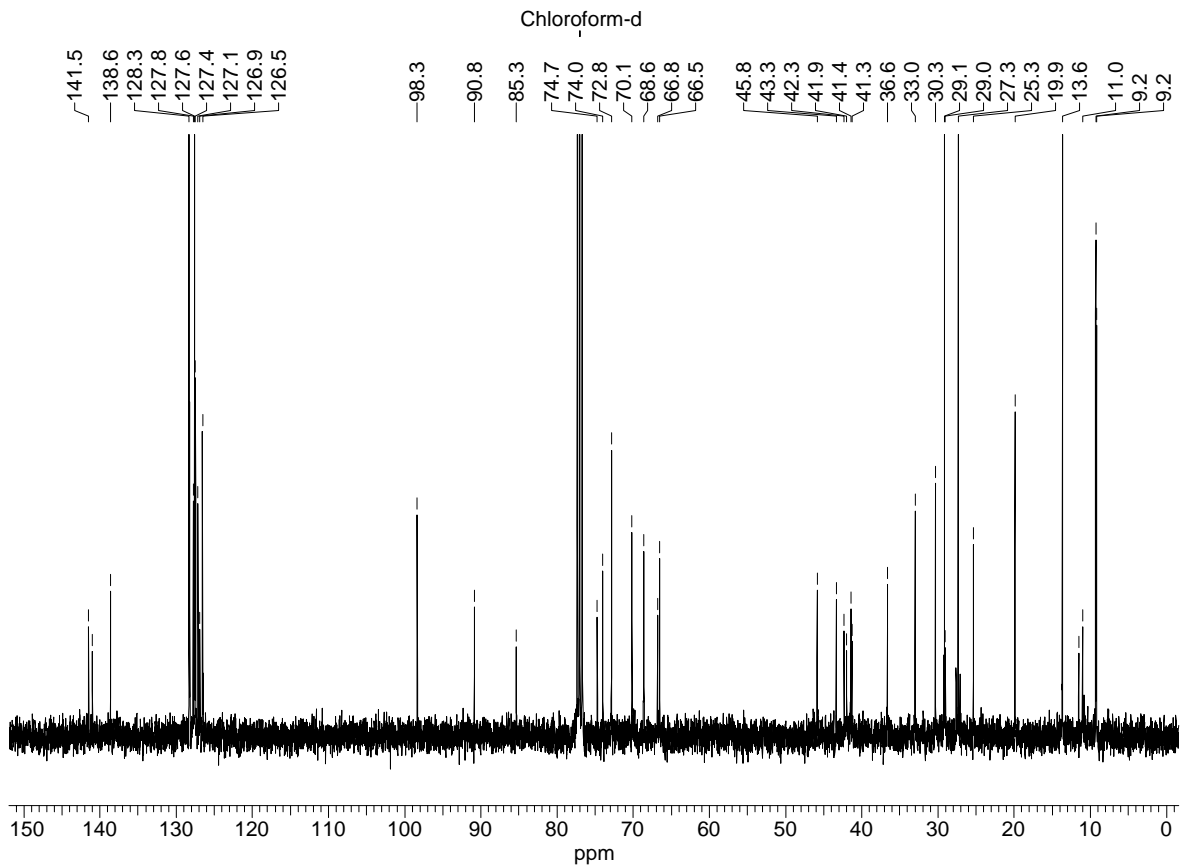
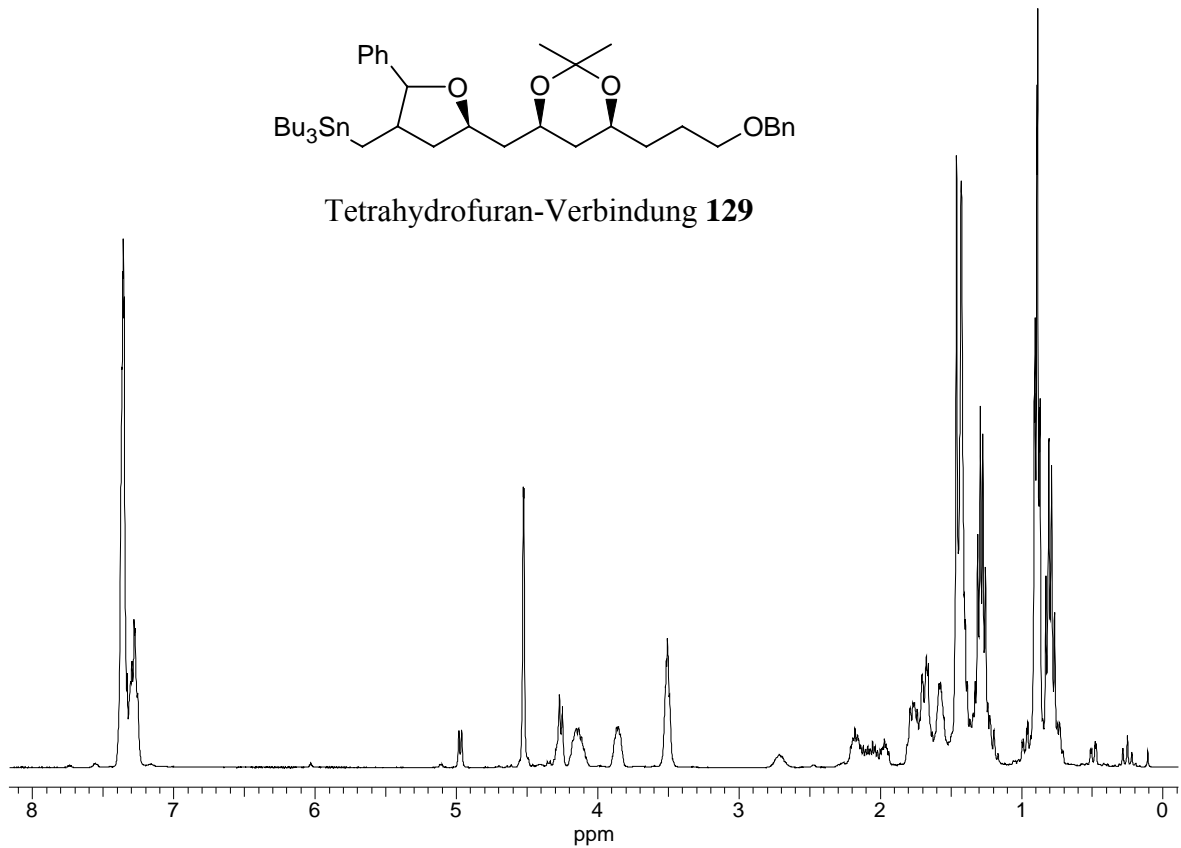


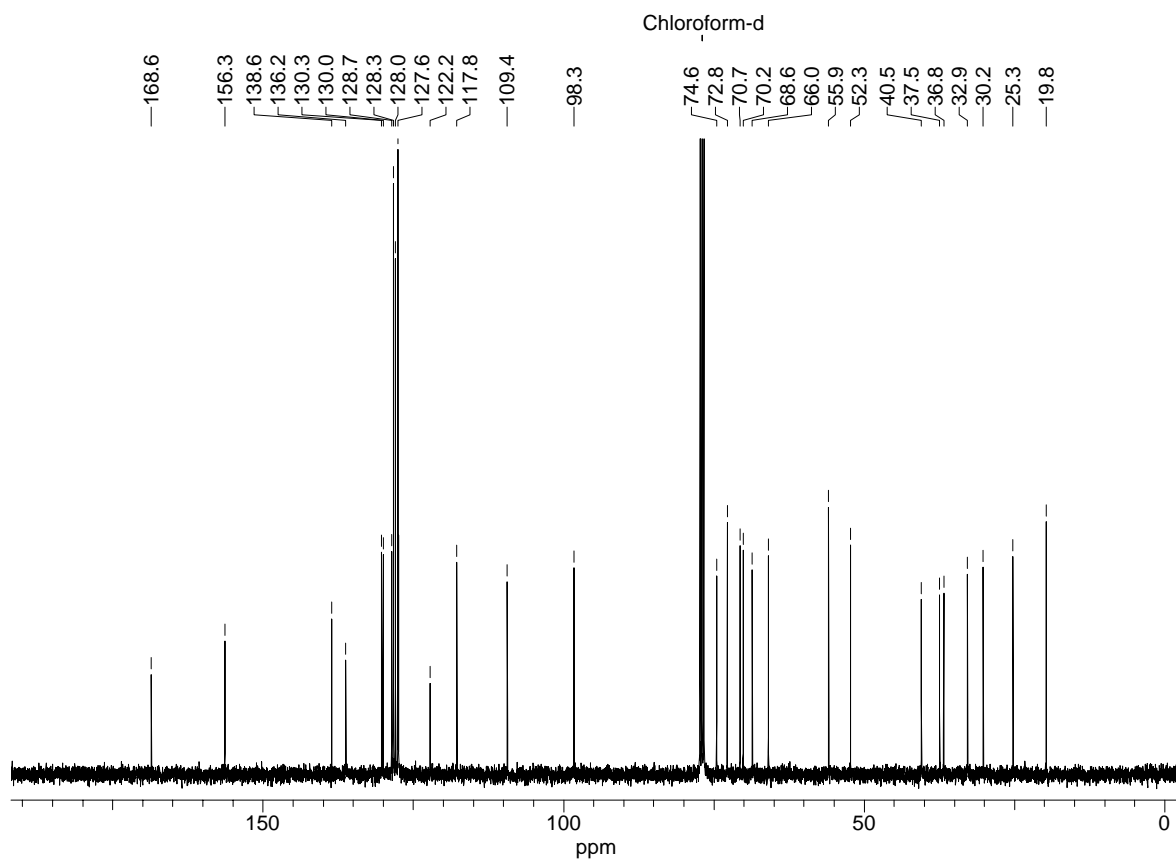
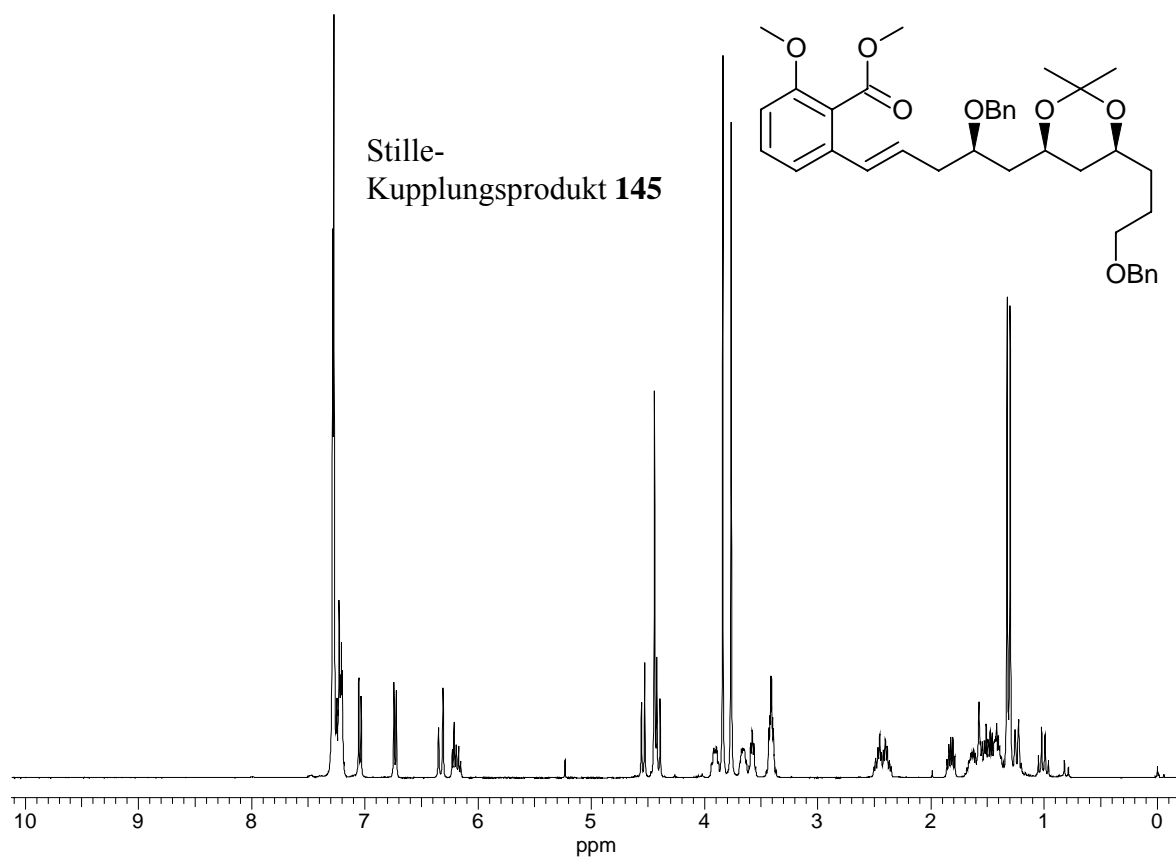


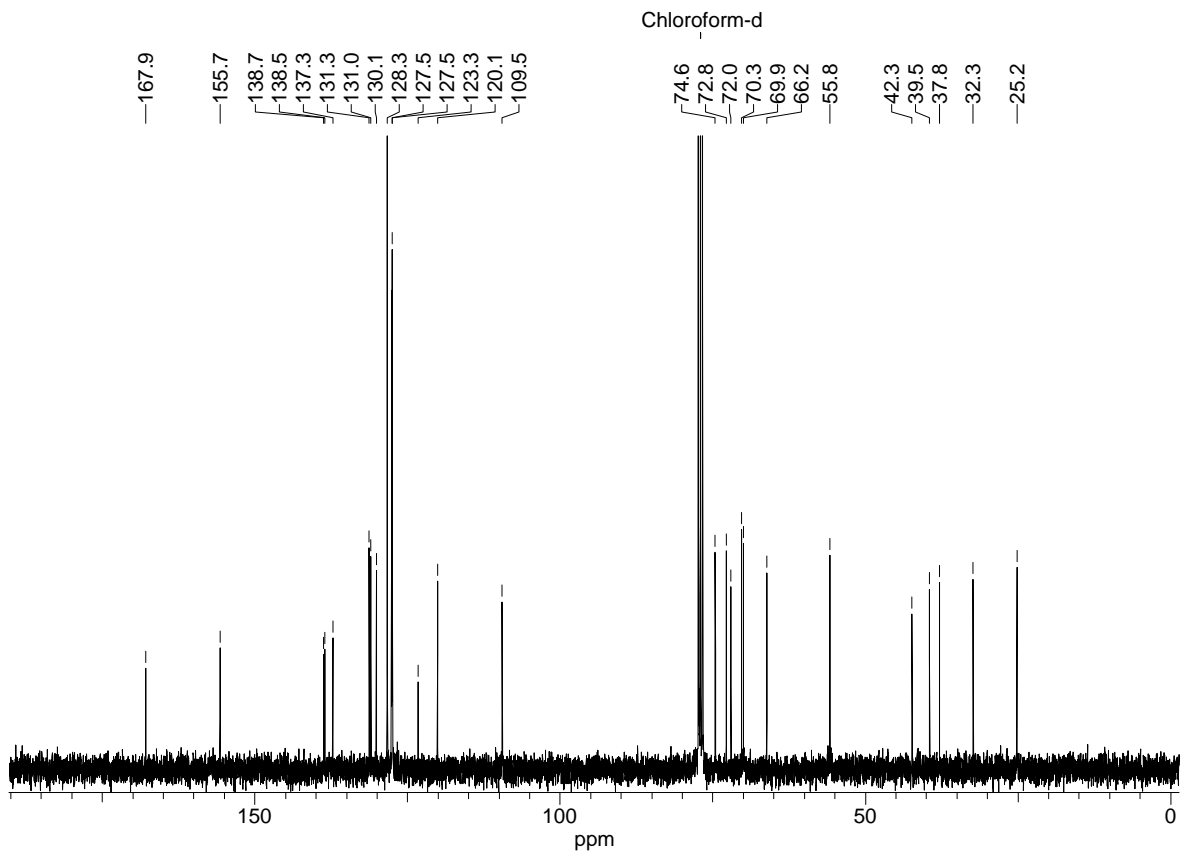
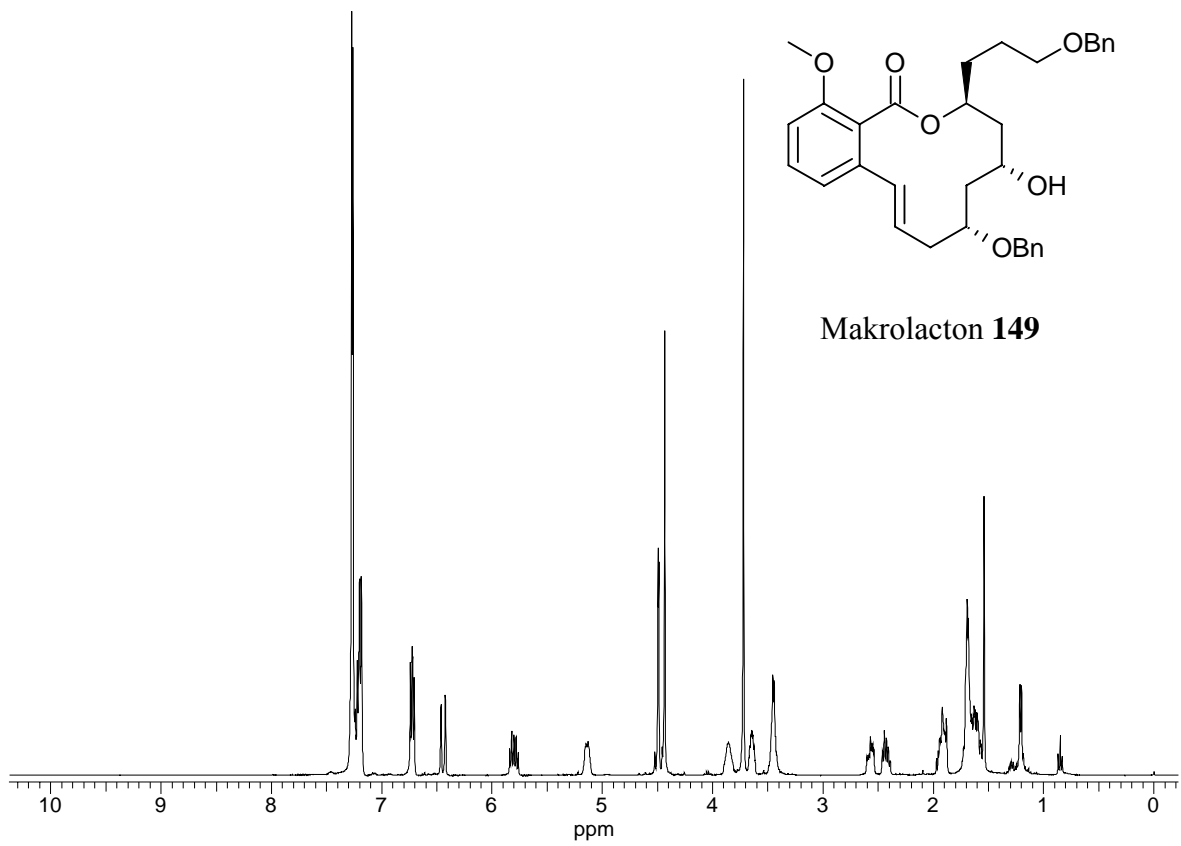
*E*-Stannan 128

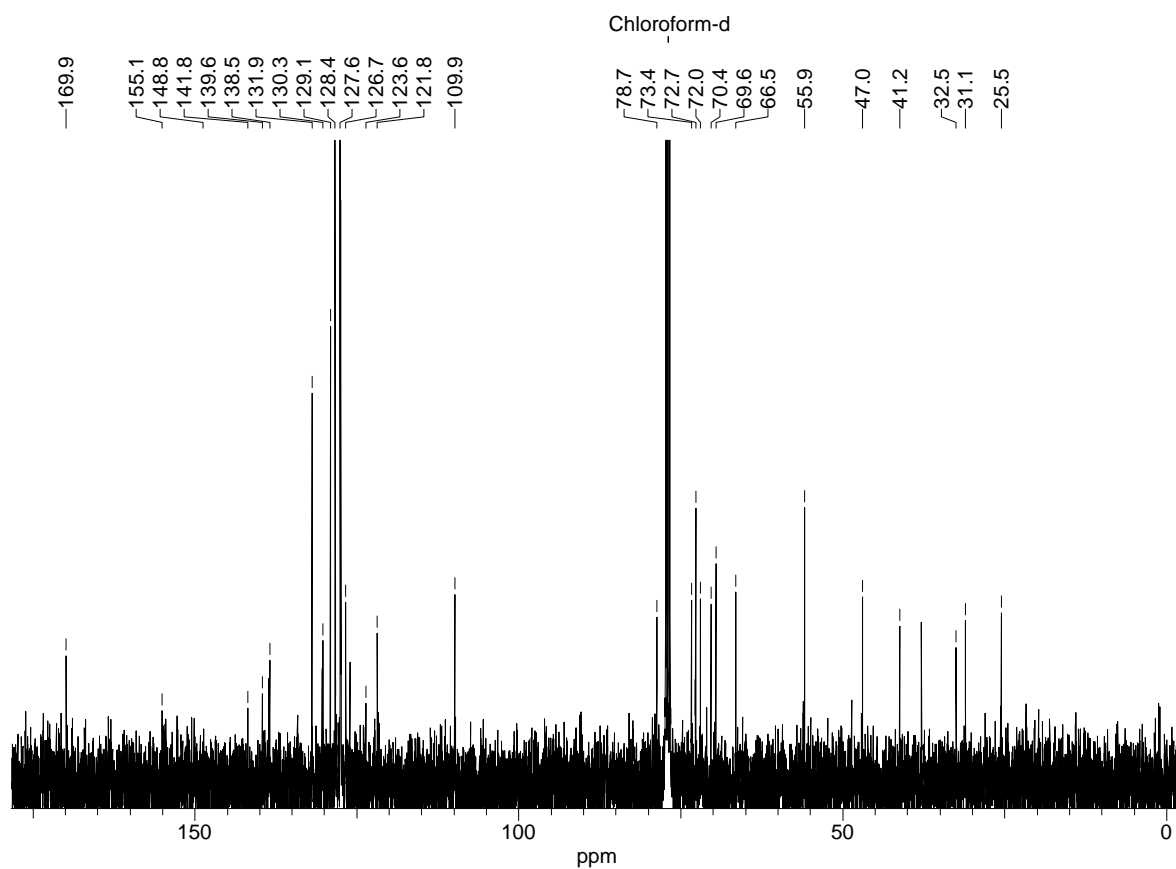
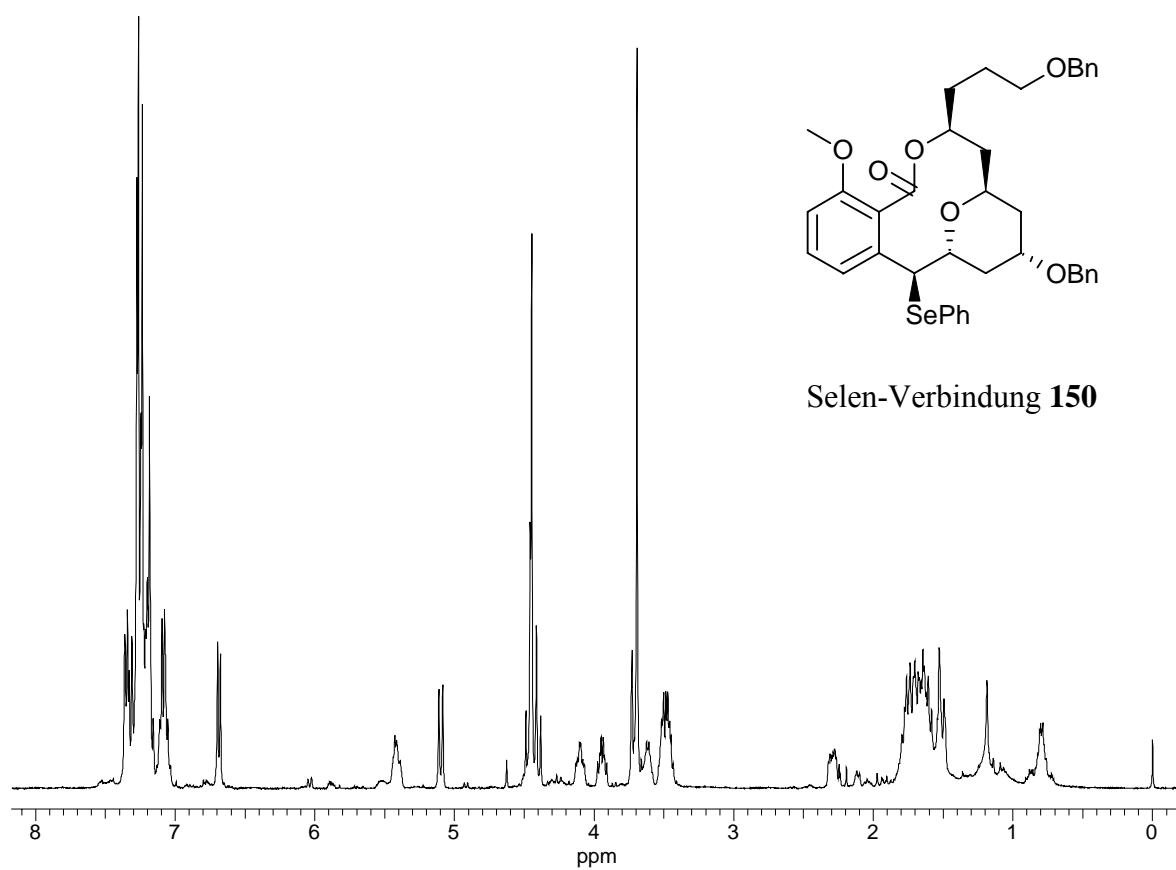


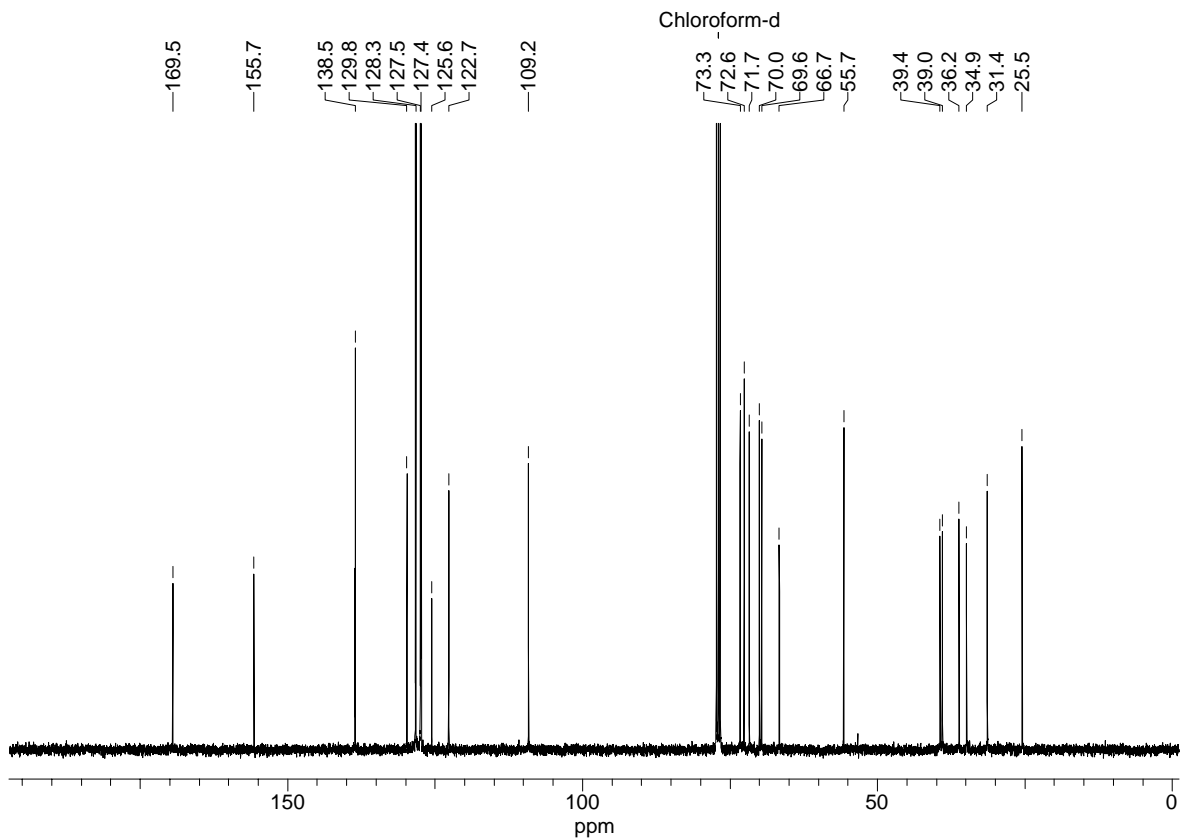
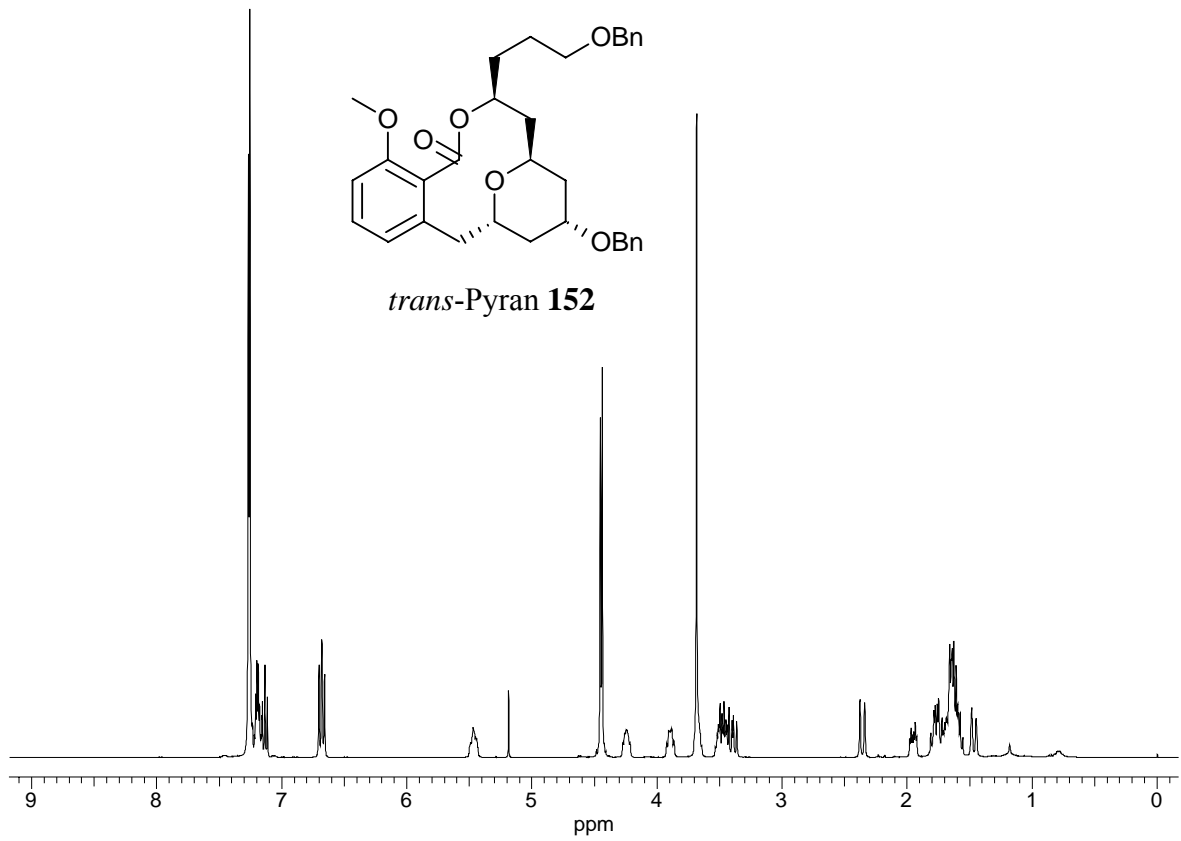
Tetrahydrofuran-Verbindung 129

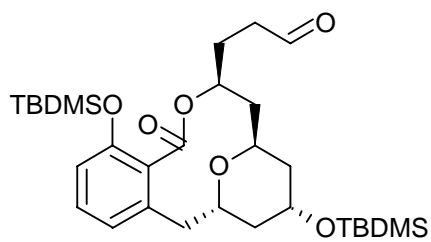




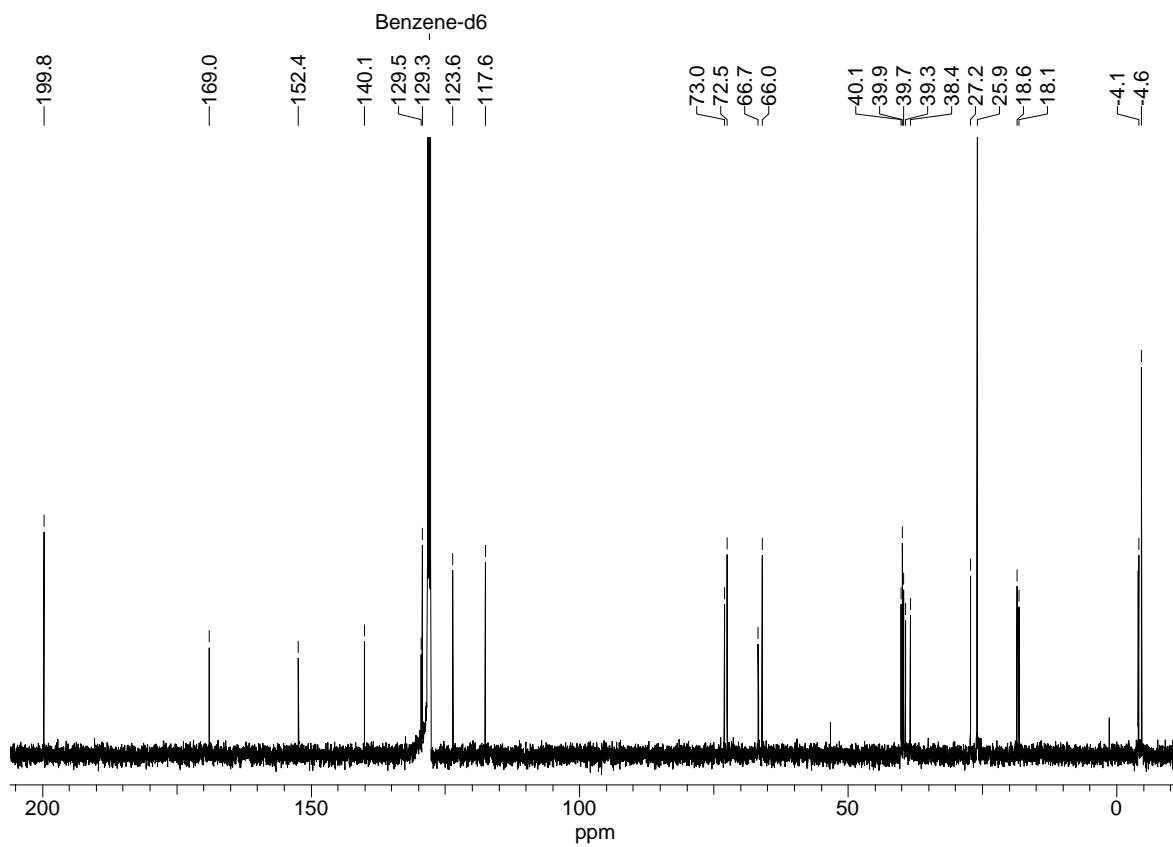
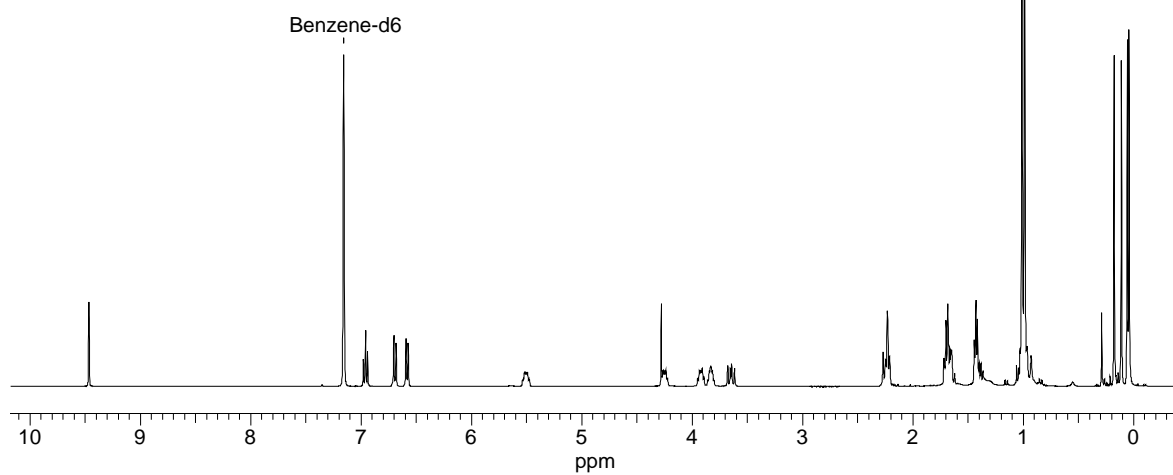


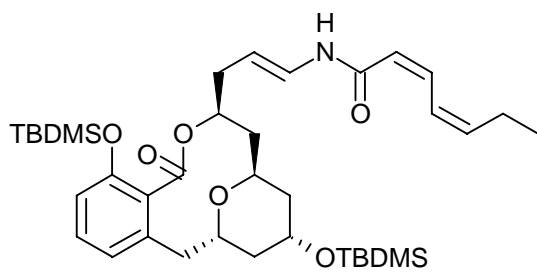
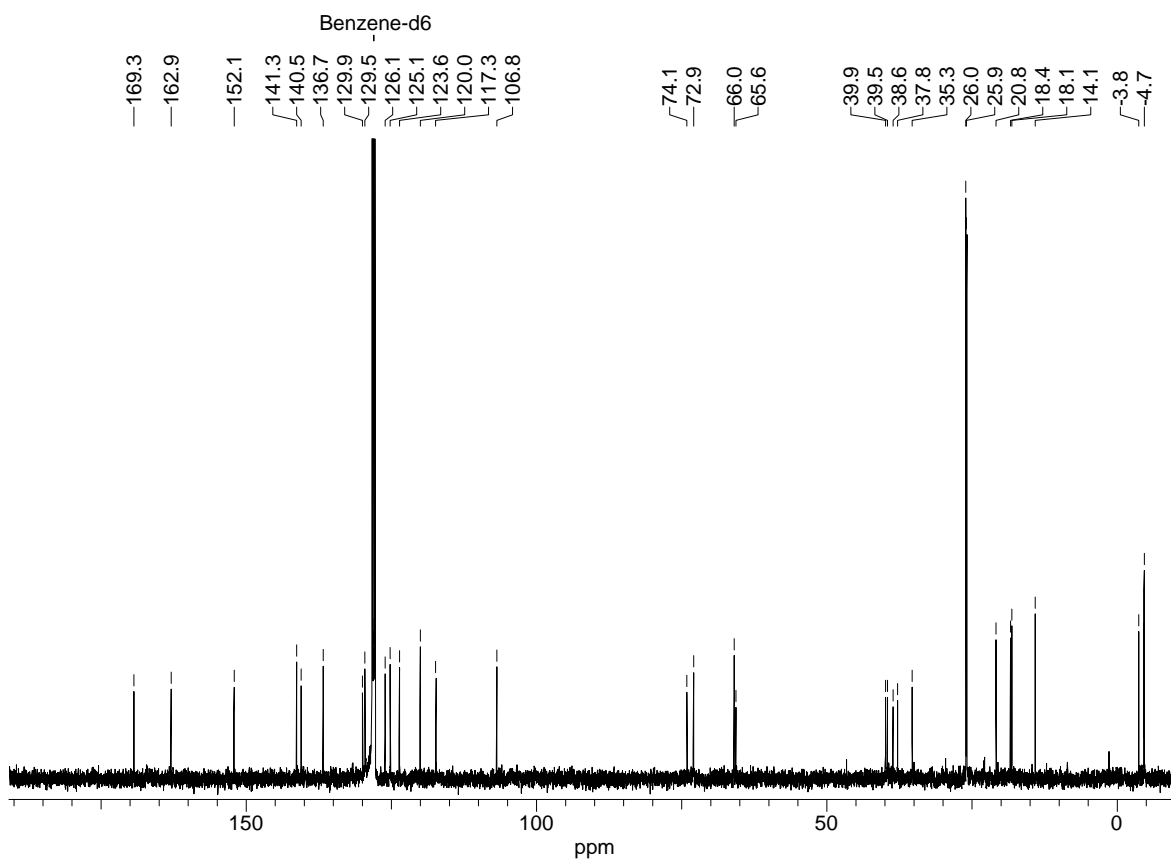
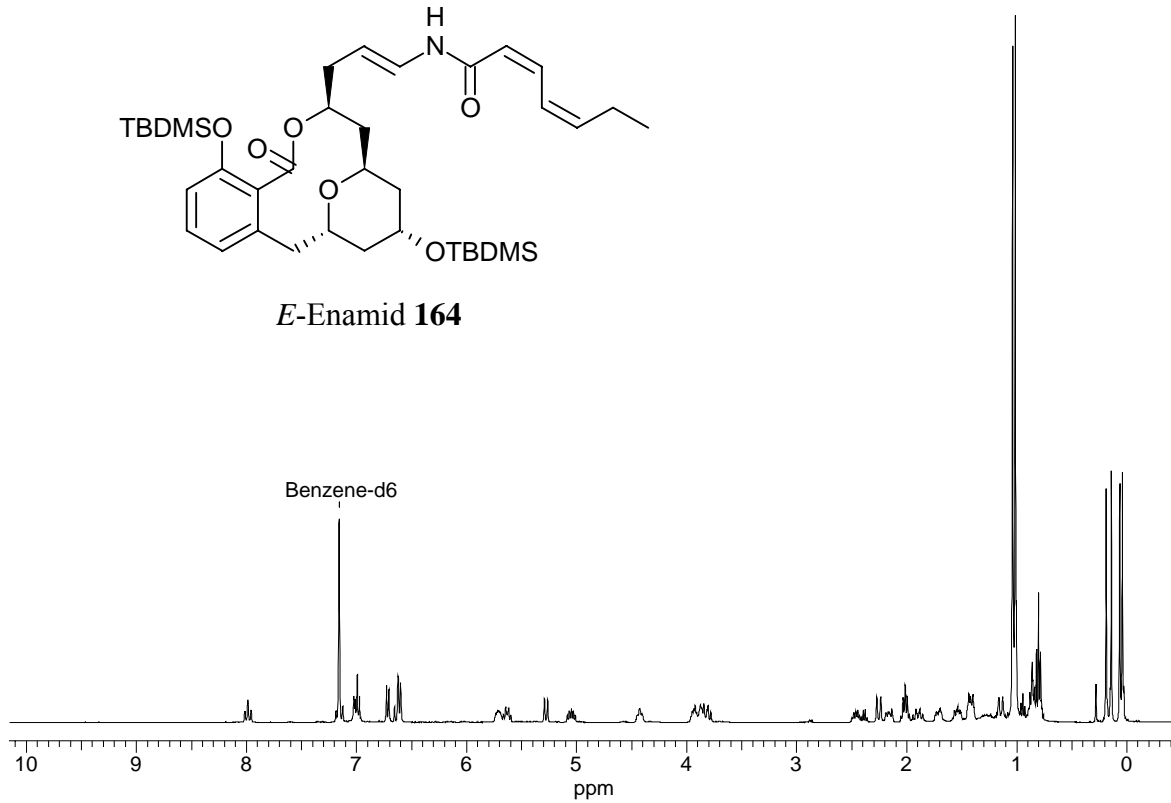


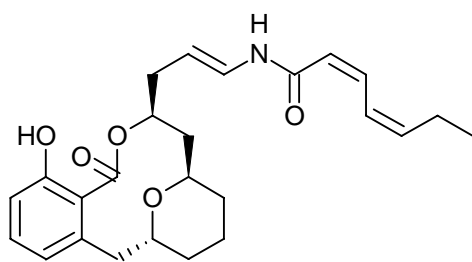
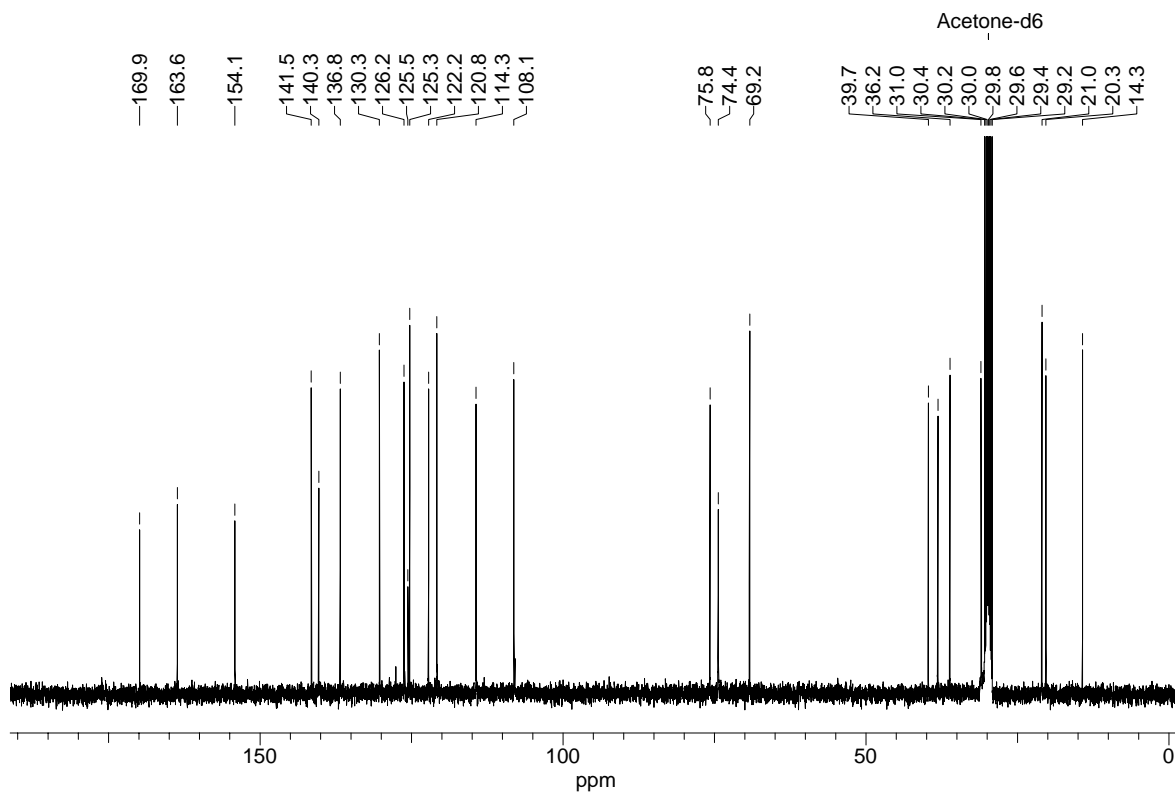
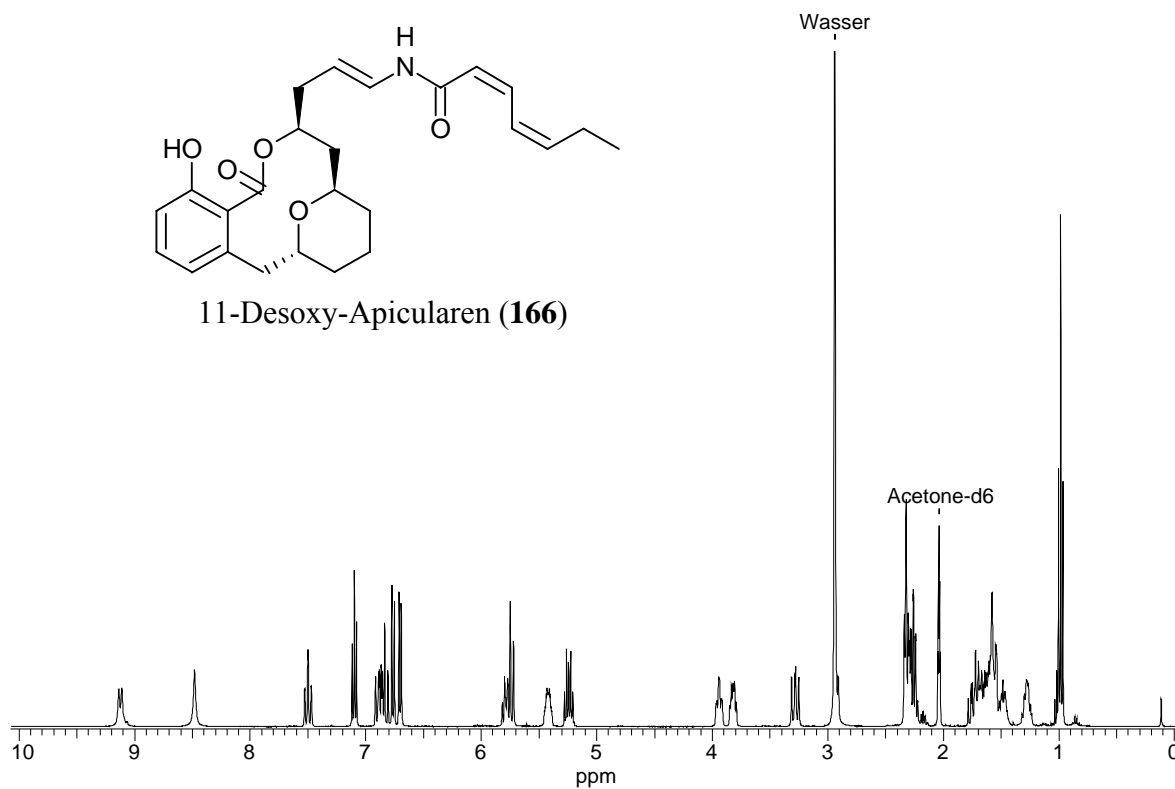


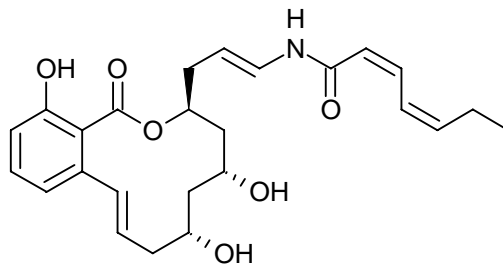
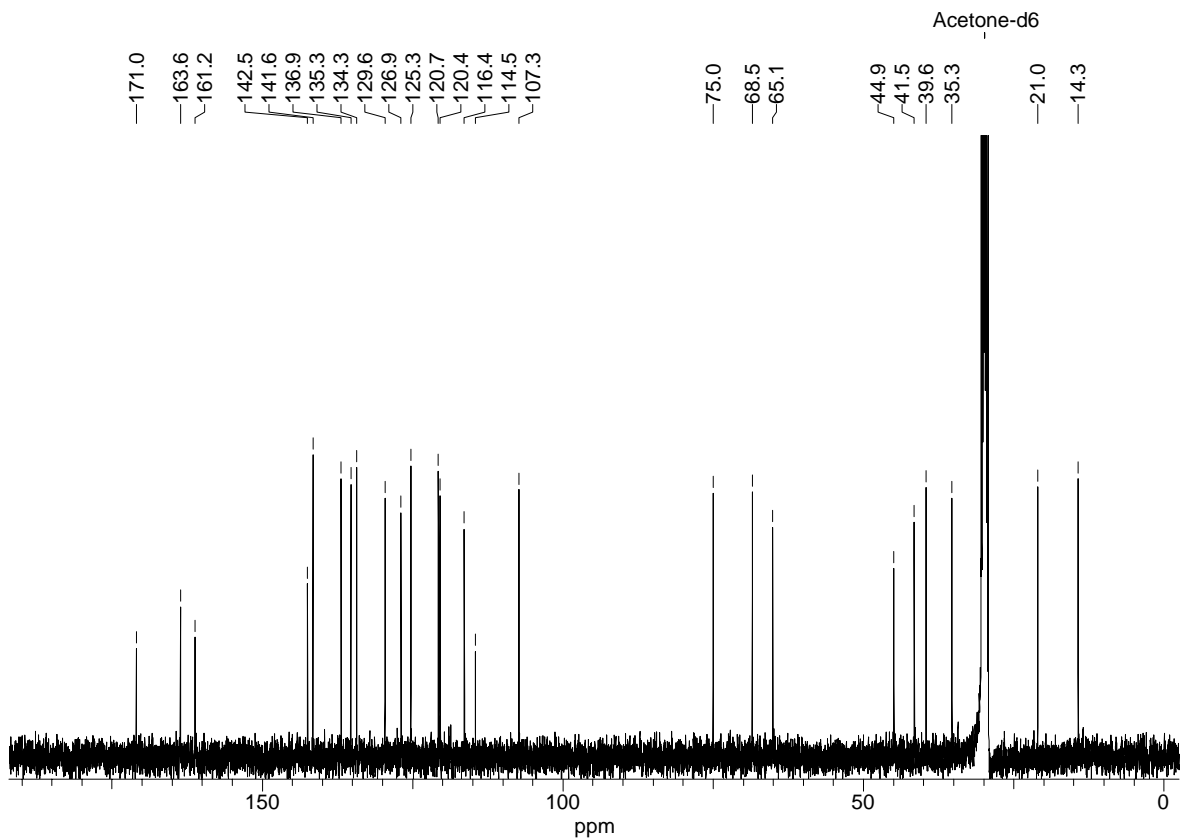
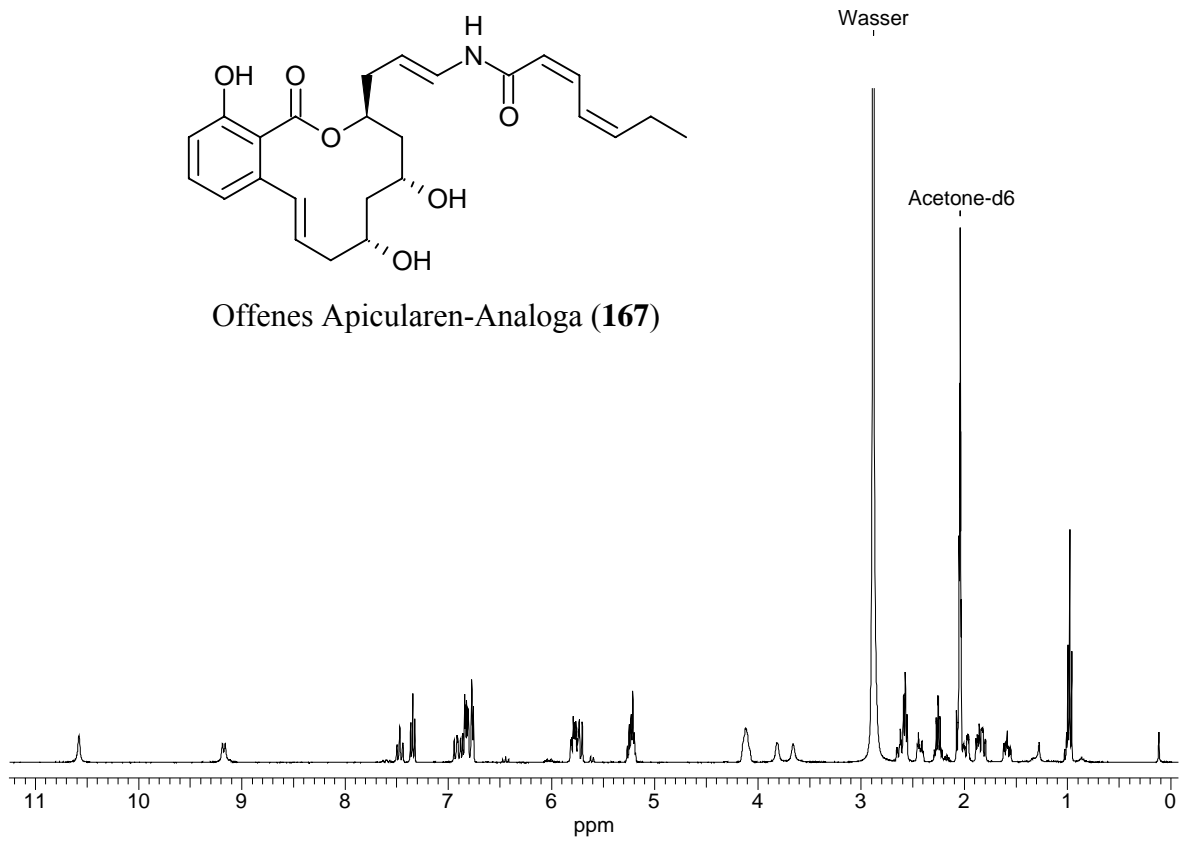


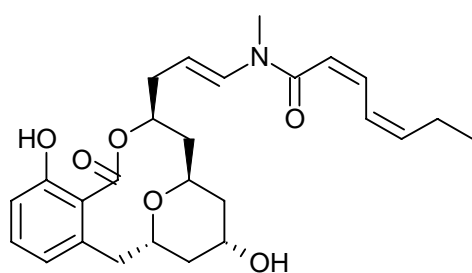
Aldehyd 158



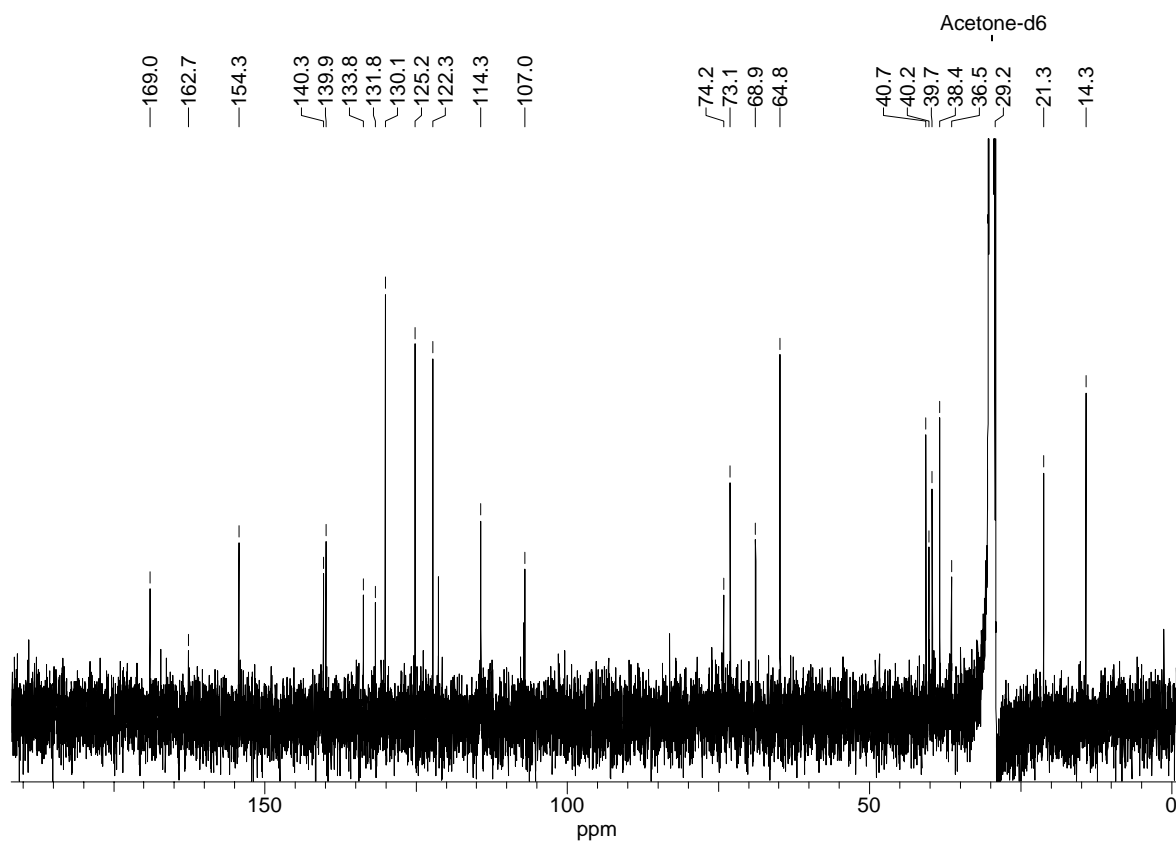
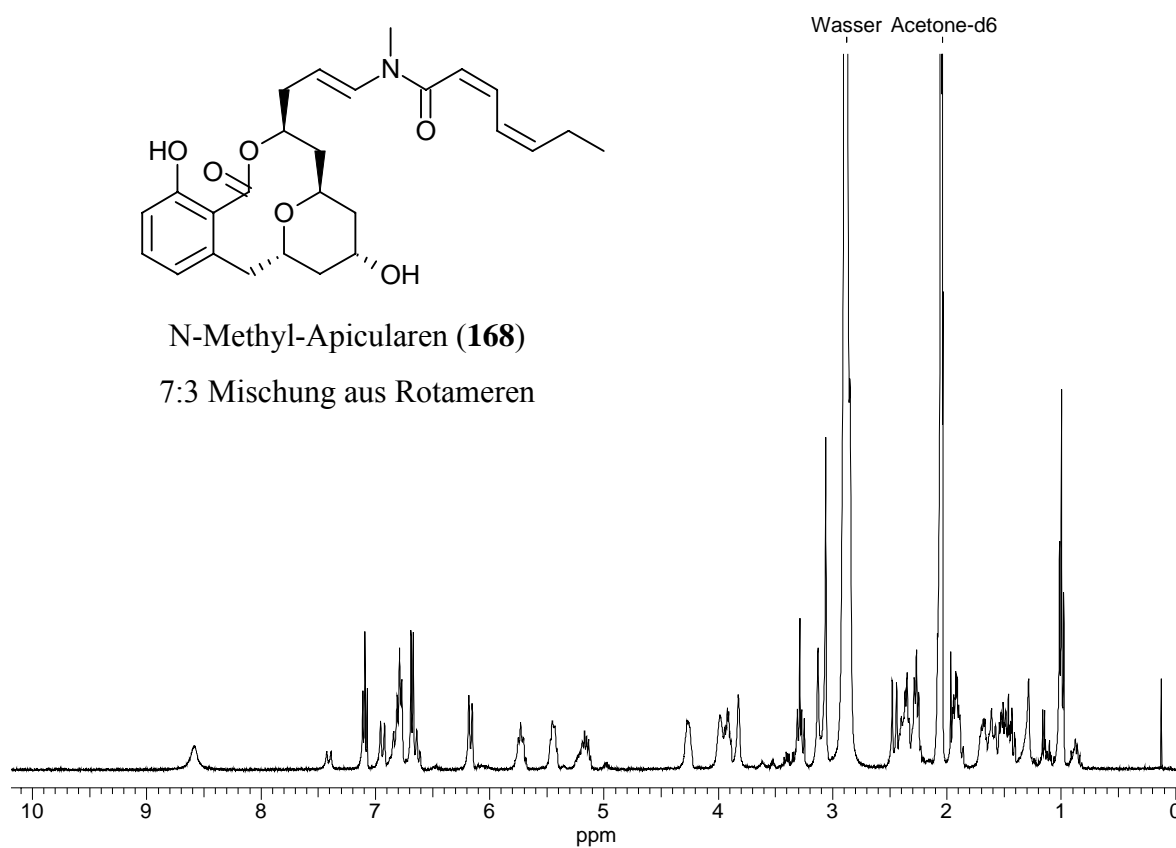
*E*-Enamid **164**

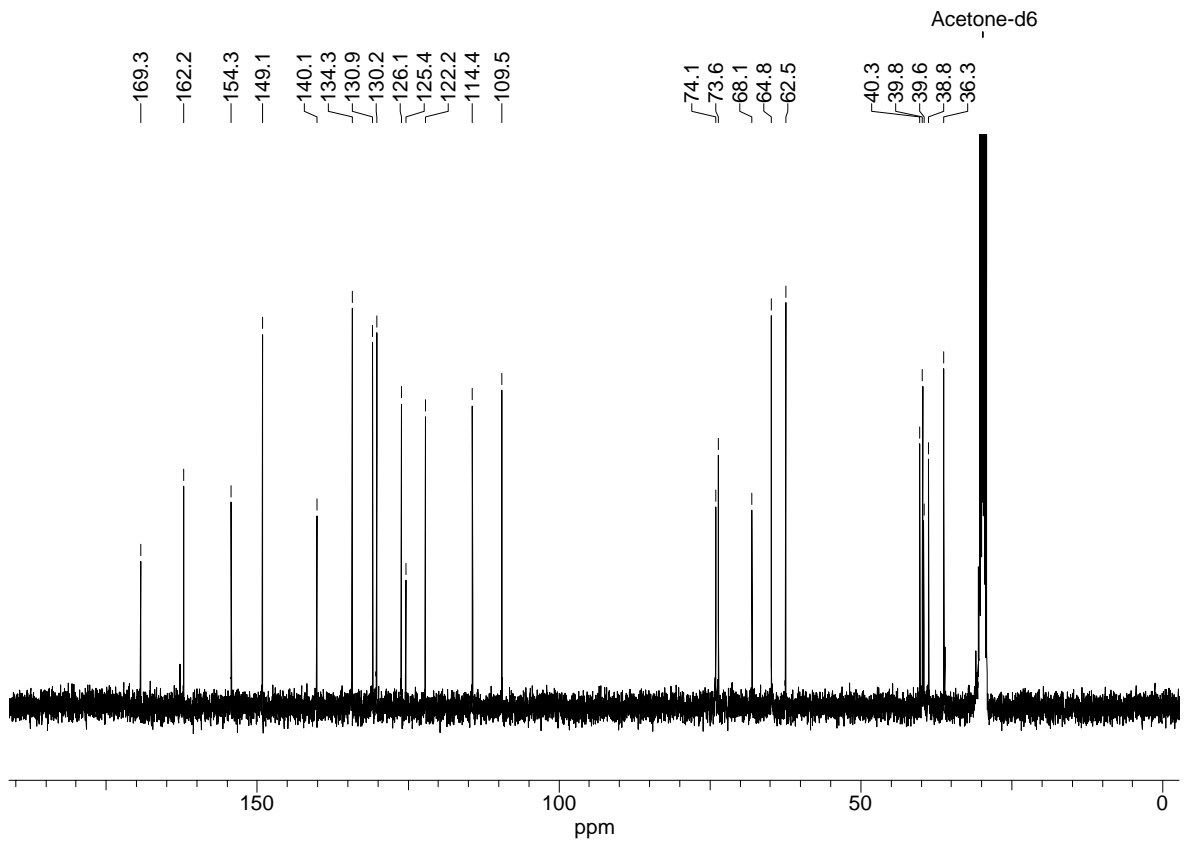
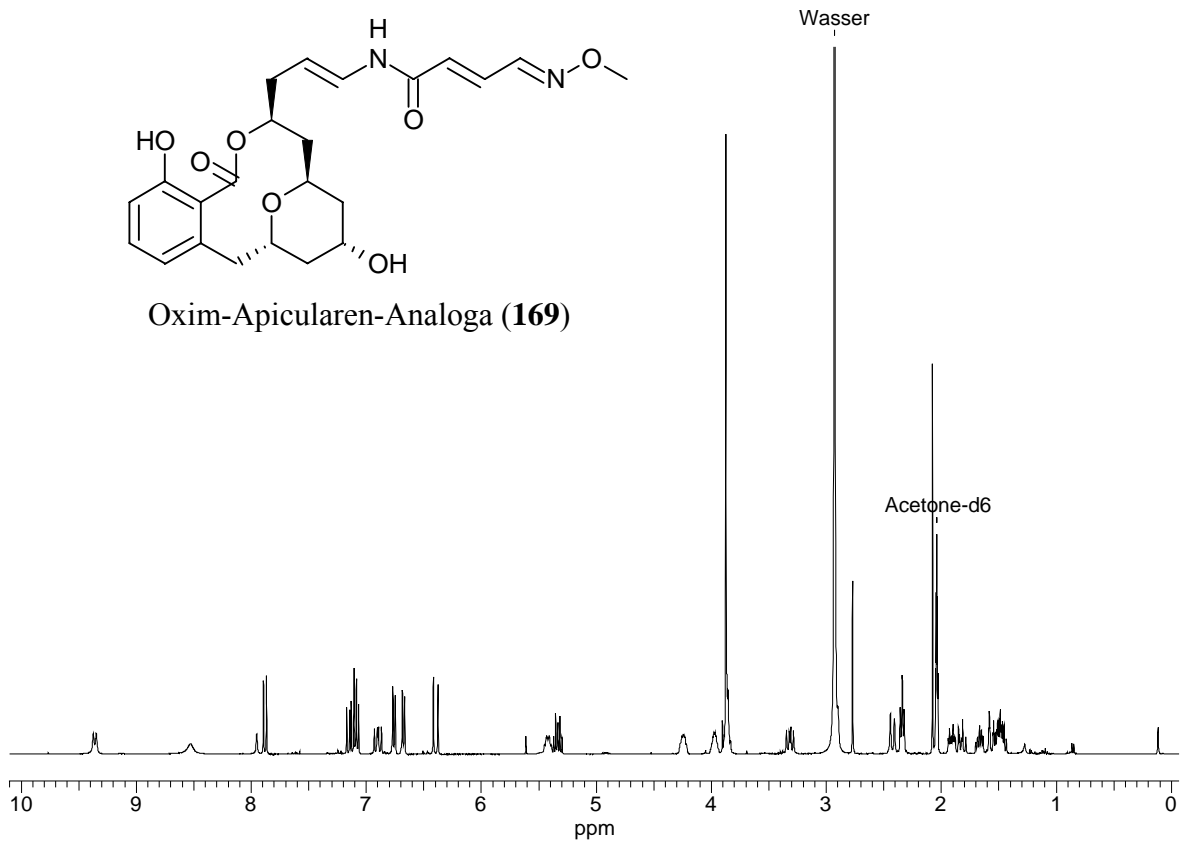
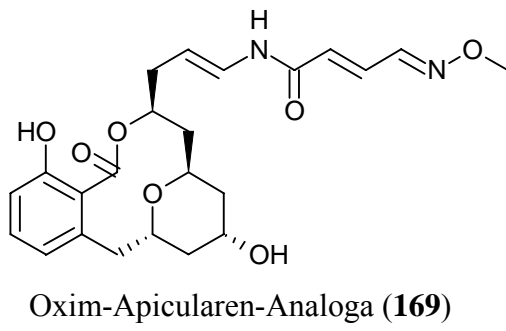
11-Desoxy-Apicularen (**166**)

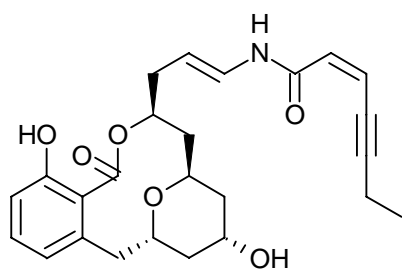
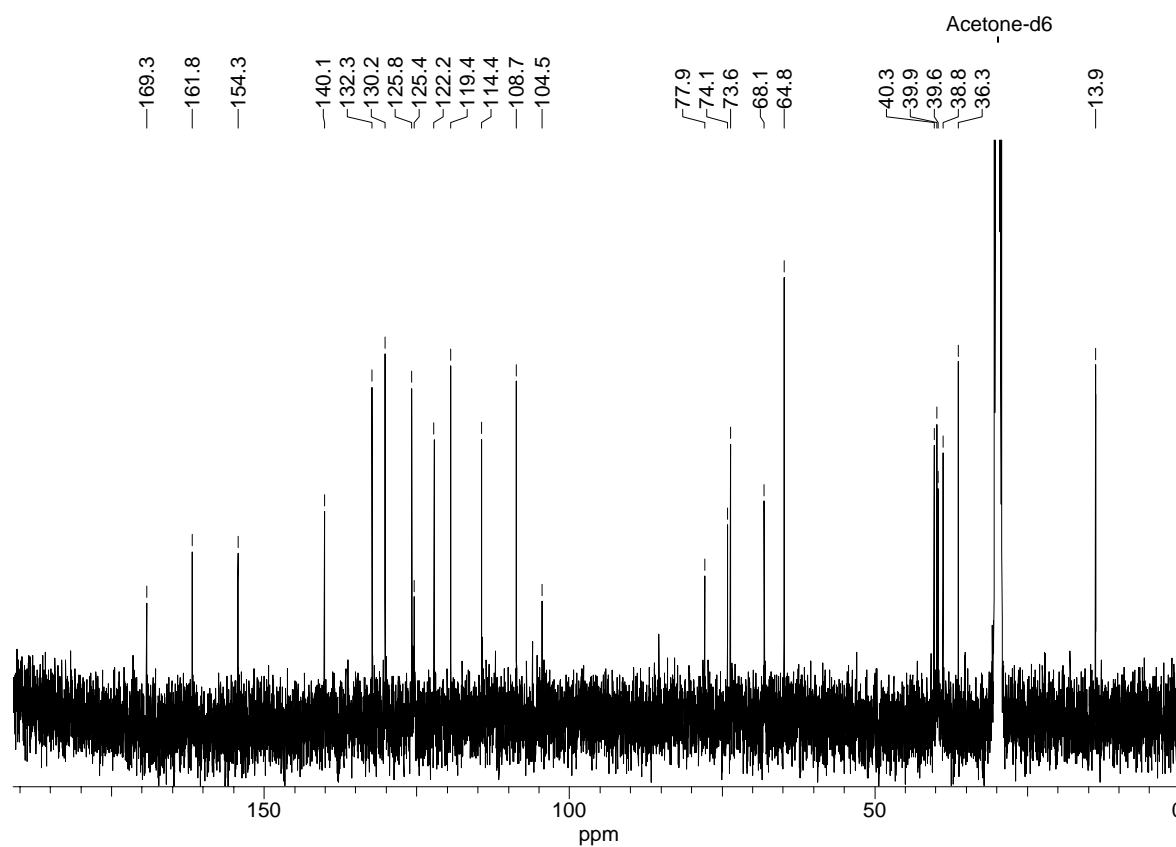
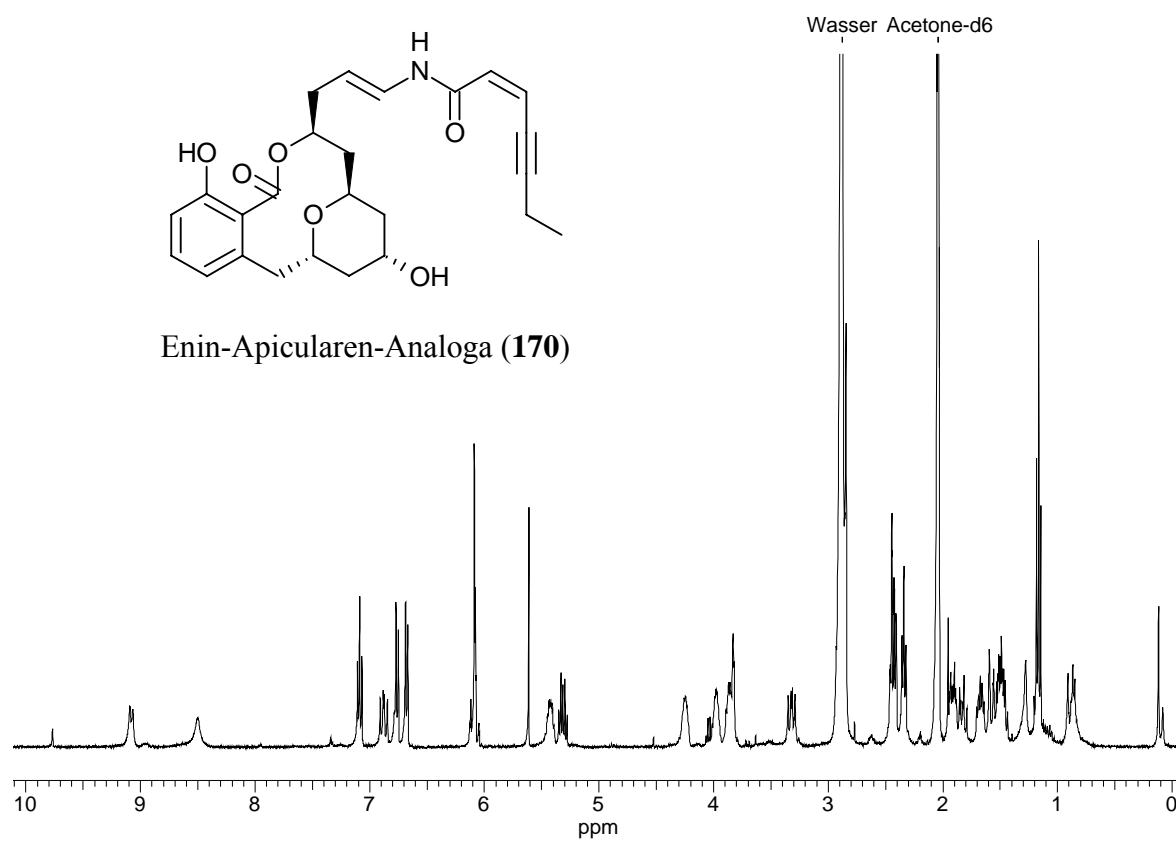
Offenes Apicularen-Analoga (**167**)

N-Methyl-Apicularin (**168**)

7:3 Mischung aus Rotameren





Enin-Apicularen-Analoga (**170**)

7.2 Literaturverzeichnis

- [1] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie* **1994**, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (Bundesrepublik Deutschland).
- [2] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 1-6.
- [3] A. Harvey, *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 294-300.
- [4] B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1075-1080.
- [5] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 913-919.
- [6] K. L. Erickson, J. A. Beutler, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8188-8192.
- [7] T. C. McKee, D. L. Galinis, L. K. Pannell, J. H. Cardellina, J. Laakso, C. M. Ireland, L. Murray, R. J. Capon, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7805-7810.
- [8] J. W. Kim, K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153-155.
- [9] K. A. Dekker, R. J. Aiello, H. Hirai, T. Inagaki, T. Sakakibara, Y. Suzuki, J. F. Thompson, Y. Yamauchi, N. Kojima, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 14-20.
- [10] L. Yet, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283-4306.
- [11] M. R. Boyd, C. Farina, P. Belfiore, S. Gagliardi, J. W. Kim, Y. Hayakawa, J. A. Beutler, T. C. McKee, B. J. Bowman, E. J. Bowman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *297*, 114-120.
- [12] X. S. Xie, D. Padron, X. Liao, J. Wang, M. G. Roth, J. K. De Brabander, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 19755-19763.
- [13] M. E. Finbow, M. A. Harrison, *J. Biochem.* **1997**, *324*, 697-712.
- [14] S. M. Kühnert, *Dissertation*, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen **2002**.
- [15] T. P. Kee, M. A. Harrison, *Education in Chemistry*, Januar **2001**.
- [16] A. Bhattacharjee, J. K. De Brabander, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8069-8073.
- [17] A. Bhattacharjee, O. R. Seguil, J. K. De Brabander, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1217-1220.
- [18] (a) S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400. (b) S. Danishefsky, *Chemtracts: Org. Chem.* **1989**, *2*, 273.
- [19] A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2398-2400.
- [20] A. B. Smith, P. R. Verhoest, K. P. Minbiole, J. Lim, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 909-912.

- [21] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.
- [22] G. E. Keck, S. Castellino, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847-3849.
- [23] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343.
- [24] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404.
- [25] Y. Wu, O. R. Seguil, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4241-4244.
- [26] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 71-72.
- [27] Y. Wu, L. Esser, J. K. De Brabander, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4308-4310.
- [28] K. C. Nicolaou, D. W. Kim, R. Baati, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3853-3856.
- [29] K. C. Nicolaou, D. W. Kim, R. Baati, A. O'Brate, P. Giannakakou, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6177-6191.
- [30] A. Fürstner, I. Konetski, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15071-15078.
- [31] A. Fürstner, O. R. Thiel, G. Blanda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731-3734.
- [32] A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298.
- [33] B. B. Snider, F. Song, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1817-1820.
- [34] A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557-1565.
- [35] H. Nakamura, K. Fujimaki, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3153-3156.
- [36] R. Shen, J. A. Porco, Jr. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333-1336.
- [37] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7409.
- [38] Q. Su, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2425-2430.
- [39] R. T. Beresis, J. S. Solomon, M. Yang, N. F. Jain, J. S. Panek, *Org. Synth.* **1997**, *75*, 78.
- [40] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- [41] H. Huang, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1693.
- [42] H. Hayakawa, K. Iida, M. Miyazawa, M. Miyashita, *Chem. Lett.* **1999**, 601.
- [43] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- [44] M. Saiah, M. Bessodes, K. Antonakis, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4317.
- [45] A. Maercker, *Org. React.* **1965**, *14*, 270.
- [46] R. Shen, C. T. Lin, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5650.
- [47] T. R. Kelly, C. T. Jagoe, Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4522.
- [48] S. M. Kühnert, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 643-646.
- [49] G. Solladié, I. Fernandez, C. Maestro, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 801-819.
- [50] (a) A. B. Smith III, S. M. Condon, J. A. McCauley, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 35-46. (b) A. B. Smith III, S. M. Pitram, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2001-2004.

- [51] K. M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 155-158.
- [52] J. D. Kahl, M. M. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 597-604.
- [53] H. Nagaoka, M. Iwashima, H. Abe, K. Iguchi, Y. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1742-1749.
- [54] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.
- [55] K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, W. E. Barnette, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3704-3706.
- [56] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4156-4158.
- [57] B. R. Graetz, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3357-3360.
- [58] M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkum, R. Noyori, *Org. Synth.* **1992**, 71, 1-13.
- [59] S. D. Rychnovsky, S. S. Swenson, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1333-1340.
- [60] (a) F. Hilli, J. M. White, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8507-8510. (b) F. Hilli, J. M. White, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1289-1292.
- [61] (a) A. Lewis, I. Stefanuti, S. A. Swain, S. A. Smith, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5549-5552. (b) A. Lewis, I. Stefanuti, S. A. Swain, S. A. Smith, R. J. K. Taylor, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 104-116.
- [62] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307-1315.
- [63] J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Org. Synth.* **1997**, 75, 1-11.
- [64] L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1360-1362.
- [65] M. R. Fischer, A. Kirschning, T. Michel, E. Schaumann, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 220; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 217.
- [66] L. F. Tietze, H. Geissler, J. A. Gewert, U. Jakobi, *Synlett* **1994**, 511.
- [67] (a) A. B. Smith III, S. M. Pitram, A. M. Boldi, M. J. Gaunt, C. Sfougataki, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14435-14445. (b) C. M. Adams, A. B. Smith III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 365-377.
- [68] A. B. Smith III, A. M. Boldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6925-6926.
- [69] (a) A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 77. (b) A. G. Brook, J. J. Chrusciel, *Organometallics* **1984**, 3, 1317.

- [70] J. P. Collmann, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry* **1987**, University Science Books, Mill Valley, Kalifornien (USA), 391-392.
- [71] (a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519. (b) I. P. Belatskaya, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 551-564.
- [72] (a) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1-652. (b) A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978-8985.
- [73] M. Pereyre, J. P. Quintard, A. Rahm, *Tin in Organic Synthesis* **1987**, Butterworths, London (Grossbritannien).
- [74] J. K. Stille, J. H. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2138-2152.
- [75] A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486.
- [76] A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557-1565.
- [77] V. Farina, S. R. Baker, D. A. Benigni, S. I. Hauck, C. Sapino Jr., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5833-5847.
- [78] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.
- [79] G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3245-3249.
- [80] M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7-9.
- [81] I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830.
- [82] B. M. Trost, J. D. Chisholm, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3743-3745.
- [83] C. Ruppin, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6323.
- [84] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616.
- [85] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49-50.
- [86] E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394-2395.
- [87] T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *28*, 2455-2458.
- [88] Y. Wu, J. K. De Brabander, X. Liao, X. S. Xie, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3245-3253.
- [89] A. B. Smith III, J. Zheng, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6455-6471.
- [90] R. Shen, C. T. Lin, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889-7901.
- [91] D. J. Wallace, D. J. Klauber, C. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4749-4752.
- [92] (a) U. Schmidt, J. Wild, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 996-998. (b) T. Laib, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7645-7649.
- [93] C. Brehm, Y. Cancho-Gran, A. Fürstner, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3955-3957.
- [94] A. G. Cole, J. Wilkie, D. Gani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2695-2707.

- [95] H. Brunner, H. J. Lautenschlager, *Synthesis* **1989**, 706-709.
- [96] J. Berninger, U. Koert, C. Eisenberg—Höhl, P. Knochel, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1021-1028.
- [97] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10515-10530.
- [98] B. R. Baker, I. F. Cottrell, P. D. Ravenscroft, C. J. Swain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2463-2468.
- [99] R. B. Silverman, X. Lu, G. M. Banik, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6617.
- [100] S. Takano, T. Kamikubo, T. Sugihara, M. Suzuki, K. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 201-204.
- [101] M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391-394.
- [102] S. Bräse, S. Schömenauer, G. McGaffin, A. Stolle, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 545-555.
- [103] M. J. Gaunt, D. F. Hook, H. R. Tanner, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4815-4818.
- [104] H. P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2247-2250.
- [105] C. Vargeese, E. Abushanab, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4400-4403.
- [106] K. Kanai, I. Sakamoto, S. Ogawa, T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1529-1531.
- [107] Y. Nagao, E. Fujita, K. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3743-3751.
- [108] Y. Mori, H. Kageyama, M. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2574-2576.
- [109] R. F. Newton, D. P. Reynolds, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *41*, 3981-3982.
- [110] K. M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155-158.
- [111] K. C. Nicolaou, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4672-4685.
- [112] (a) D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099-7100. (b) S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511-3515. (c) S. Higashibayashi, W. Czechtizky, Y. Kobayashi, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14379.
- [113] E. Lee, C. U. Hur, C. M. Park, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5039-5040.
- [114] A. N. Cuzzupe, C. A. Hutton, M. J. Lilly, R. K. Mann, K. J. McRae, S. C. Zammit, M. A. Rizzacasa, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2382-2393.
- [115] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249-5255.
- [116] N. Miyaura, A. Suzuki, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 130-136.

- [117] K. A. Scheidt, A. Tasaka, T. D. Bannister, M. D. Wendt, B. M. Savall, G. J. Fegley, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6981-6990.
- [118] T. Oh-e, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Synlett* **1990**, 221-223.
- [119] T. Oh-e, N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201-2208.
- [120] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
- [121] A. Mori, K. Ishihara, I. Arai, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 755-764.
- [122] A. Arase, M. Hoshi, A. Mijin, K. Nishi, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1957-1962.
- [123] D. A. Evans, J. T. Starr, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1865-1868.
- [124] M. Hoshi, K. Takahashi, A. Arase, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8049-8052.
- [125] G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95-98.
- [126] A. F. Petri, S. M. Kühnert, F. Scheufler, M. E. Maier, *Synthesis* **2003**, 940-955.
- [127] F. Bravo, S. Castillon, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 507-516.
- [128] V. Faivre, C. Lila, A. Saroli, A. Doutheau, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7765-7782.
- [129] A. B. Reitz, S. O. Nortey, B. E. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4191-4202.
- [130] R. D. Walkup, G. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1597-1603.
- [131] A. Sekine, N. Kumagai, K. Uotsu, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 509-513.
- [132] R. C. Griffith, R. J. Gentile, T. A. Davidson, F. L. Scott, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3580-3583.
- [133] H. C. Brown, P. Geoghegan Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1522-1524.
- [134] S. H. Kang, J. H. Lee, S. B. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 59-62.
- [135] D. B. Collum, W. C. Still, F. Mohamadi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2094-2096.
- [136] (a) M. V. Bhatt, *J. Organometal. Chem.* **1978**, *156*, 221-226. (b) A. Fürstner, G. Seidel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2332-2336. (c) C. Cox, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3493-3496.
- [137] H. C. Brown, S. U. Kulkarni, *J. Organometal. Chem.* **1979**, *168*, 281-293.
- [138] T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, 1031-1069.
- [139] J. Feixas, A. Capdevila, A. Guerrero, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8539-8550.
- [140] S. J. Danishefsky, D. M. Armistead, F. E. Wincott, H. G. Selnick, R. Hungate, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2967-2980.
- [141] H. Toshima, T. Suzuki, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6725-6728.
- [142] K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X. Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7935-7936.

- [143] W. P. Griffith, S. V. Ley, *Aldrichimica Acta* **1990**, 23, 13-19.
- [144] A. Bayer, M. E. Maier, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 60, 6665-6677.
- [145] A. Bayer, *Dissertation*, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen **2004**.
- [146] R. C. Hoye, M. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9576-9577.
- [147] K. A. Scheidt, H. Chen, B. C. Follows, S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6436-6437.
- [148] A. F. Petri, A. Bayer, M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5945-5947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5821-5823.
- [149] R. Shen, C. T. Lin, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7889-7901.
- [150] F. Sasse, persönliche Kommunikation mit M. E. Maier.
- [151] A. F. Petri, F. Sasse, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, im Druck.
- [152] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage, Pergamon Press, London **1980**.
- [153] A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, 79, 103-108.
- [154] H. C. Brown, S. U. Kulkarni, *J. Organometal. Chem.* **1979**, 168, 281-293.

Meine akademischen Lehrer waren:

K. Albert, J. Biermann, S. Blösl, S. Dieterich, P. Epple, D. Frahne, G. Grüninger, A. Grundei-
Blösl, G. Häfelinger, B. Herr, W. Honnen, R. W. Kessler, W. Kessler, U. Kokpol, D. Kratsch,
R. Kuhn, M. E. Maier, D. Mayer, G. Rösch, E. Scheerer, G. Schulz, G. Schwenke, R.
Steinbuch, M. Ulmet, J. Wurster, Th. Ziegler.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Andreas Florian Petri
Geburtsdatum: 24. Januar 1975
Geburtsort: Nürtingen
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet mit Aynur Axim-Petri, keine Kinder

Schulbildung:

08/1981 – 06/1985 Grundschule in Nürtingen-Neckarhausen
08/1985 – 06/1994 Hölderlin-Gymnasium Nürtingen
21. Juni 1994 Abschluss Abitur

Arbeitserfahrung:

07/1994 – 05/1995 Verschiedene befristete Beschäftigungen, u. a. als Fahrer und Lagerist
06/1995 – 09/1996 Produktionsarbeiter in der Hinterachsenmontage der Mercedes-Benz AG, Werk Esslingen-Mettingen
05/2001 – 09/2001 Beschäftigungen als Vertriebsingenieur (Schill & Seilacher AG, Böblingen) und Laborangestellter (Institut Berghof, Tübingen)

Hochschulausbildung:

10/1996 – 02/2001 Chemie-Studium an der Fachhochschule Reutlingen, Fachrichtung Allgemeine Chemie
18. Juli 1997 Vordiplom
03/1999 – 05/1999 Dreimonatiges Auslandspraktikum am North-West Institute of Textile Science and Technology in Xi'an, VR China
07/2000 – 01/2001 Diplomarbeit mit dem Thema „Bioactive compounds from *Centella asiatica* Linn.“ im Arbeitskreis von Prof. Udom Kokpol an der Chulalongkorn-Universität in Bangkok, Thailand als DAAD-Stipendiat
16. Februar 2001 Abschluss Diplom-Ingenieur (FH) Fachrichtung Allgemeine Chemie
11/2001 – 04/2005 Promotion mit dem Thema „Totalsynthese von Apicularen A sowie strukturmodifizierter Analoga“ im Arbeitskreis von Prof. M. E. Maier am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen
14. April 2005 Mündliche Promotionsprüfung

