

Totalsynthese von Amphidinolid X und Y

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund

vorgelegt von
Egmont Kattnig
aus Graz (Österreich)

2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürstner
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Krause

Tag der mündlichen Prüfung:

Die vorliegende Arbeit entstand unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von April 2004 bis Mai 2007.

für meine Eltern

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Betreuer und Mentor, Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner, für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die vielen lehrreichen und unterstützenden Diskussionen sowie das entgegengebrachte Vertrauen und die gewährte wissenschaftliche Freiheit bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Norbert Krause, Universität Dortmund, danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Für die erfolgreiche Zusammenarbeit bei der Synthese des Amphidinolids X möchte ich mich aufrichtig bei Dr. Olivier Lepage bedanken.

Meiner österreichischen Unterstützung, Bernhard Fasching und Philipp Buchgraber, bin ich nicht nur für das sorgfältige Korrigieren der Arbeit, sondern vor allem für die standhafte Freundschaft dankbar.

Frau Lickfeld danke ich für die große Hilfe bei organisatorischen Angelegenheiten.

Dem technischen Personal, namentlich Helga Krause, Günter Seidel, Daniel Laurich, Karin Radkowski und Sigrid Holle sei für ihr unermüdliches Engagement im Arbeitskreis sowie für zahlreiche Hilfestellungen im Laboralltag herzlich gedankt.

Den Mitarbeitern aller Serviceabteilungen danke ich für die zuverlässige Durchführung und Auswertung zahlreicher Analysen. Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Richard Mynott, Frau Philipps und Frau Wirtz aus der NMR-Abteilung bedanken.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Fürstner danke ich für das angenehme Arbeitsklima, die gute Zusammenarbeit und ihre große Hilfsbereitschaft.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Synthese von Amphidinolid X und Y	3
2.1	Isolierung und strukturelle Eigenschaften	3
2.2	Retrosynthetische Analyse	5
2.3	Synthese des gemeinsamen Tetrahydrofuranfragments	7
2.4	Synthese von Amphidinolid X	13
2.4.1	Fragment C und D	13
2.4.2	Kupplung der Fragmente und Abschluss der Synthese	16
2.5	Synthese von Amphidinolid Y	21
2.5.1	Methylketon G	21
2.5.2	Aldehyd H	26
2.5.3	Aldolreaktion der Fragmente G und H	28
2.5.4	Aufbau des tertiären Alkohols	32
2.5.5	Fertigstellung des Fragments E	35
2.5.6	Suzuki-Kupplung und Abschluss der Synthese	40
3	Synthese der Naturstoffanaloga	43
3.1	Allgemeine Überlegungen	43
3.2	Synthese der modifizierten Fragmente	46
3.2.1	Tetrahydrofuranfragment	46
3.2.2	Vinyljodidfragment und Disäurefragmente	50
3.3	Synthese des Analogons von Amphidinolid Y	54
3.4	Synthese der Analoga von Amphidinolid X	56

4	Zusammenfassung	63
5	Experimenteller Teil	70
5.1	Allgemeine Hinweise	70
5.2	Darstellung des Tetrahydrofuranfragments	71
5.3	Darstellung von Amphidinolid X	78
5.4	Darstellung von Amphidinolid Y	89
5.5	Darstellung der Naturstoffanaloga	113
6	Literaturverzeichnis	142
7	Anhang - NMR Spektren ausgewählter Verbindungen	150

Abkürzungsverzeichnis

[α]	spezifischer Drehwert	HMDS	Hexamethyldisilazan
Ac	Acetyl	HRMS	exakte Massenbestimmung
acac	Acetylacetonat	HPLC	Hochdruckchromatographie
AIBN	Azoisobutyronitril	IPC	Isopinochampheyl
Anal.	Elementaranalyse	IR	Infrarotspektroskopie
BBN	Borabicyclo[3.3.1]nonan	kat.	katalytisch
binap	2,2'-(Diphenylphosphin)-1,1'-binaphthyl	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Bu	Butyl	Me	Methyl
CI	chemische Ionisation	MS	Massenspektroskopie, Molekularsieb
Cp	Cyclopentadienyl	Ms	Mesyl
CSA	Camphersulfonsäure	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
Cy	Cyclohexyl	NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0,]-undecen	NMR	Kernresonanzspektroskopie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-benzoquinon	NOE	Kern-Overhauser-Effekt
DET	Diethyltartrat	Ph	Phenyl
DibalH	Diisobutylaluminiumhydrid	Pr	Propyl
DIP	Diisopinochampheylboran	PDC	Pyridiniumdichromat
DIPT	Diisopropyltartrat	PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin	PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
DMB	3,4-Dimethoxybenzyl	rel.	relativ
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	RT	Raumtemperatur
DMM	Dimethoxymethan	Smp.	Schmelzpunkt
DMSO	Dimethylsulfoxid	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
dr	Diastereomerenverhältnis	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
ee	Enantiomerenüberschuss	TES	Triethylsilyl
EI	Elektronenstoß-Ionisation	Tf	Trifluormethansulfonyl
ESI	Elektrospray-Ionisation	THF	Tetrahydrofuran
Et	Ethyl	TIPS	Triisopropylsilyl
ETDA	Ethyldiaminotetraacetat	TMS	Trimethylsilyl
GC	Gaschromatographie	TPAP	Tetrapropylammonium-perruthenat
		wässr.	wässrig

1 Einleitung

In den letzten Jahren wurde eine bemerkenswerte Vielfalt an strukturell unterschiedlichen, bioaktiven Sekundärmetaboliten aus verschiedenen Meereslebewesen wie Fischen, Korallen, Algenblüten, Manteltieren oder Schwämmen isoliert.¹ Viele dieser neuen Substanzen werden in Wirklichkeit von Mikroorganismen wie Bakterien oder Dinoflagellaten produziert, die mit dem höher entwickelten Organismus in Symbiose leben.² Zu diesen Symbionten zählen auch die Dinoflagellaten der Gattung *Amphidinium*, welche aus dem Gewebe der Plattwürmer *Amphiscolops spp.* isoliert wurden. Diese Meereswürmer gehören zur allgemeinen Klasse der Strudelwürmer (Turbellaria) und sind im Seegrass der Korallenriffe vor der Küste Okinawas beheimatet.

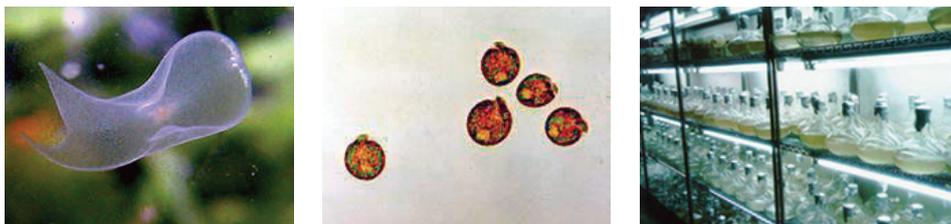


Abbildung 1 Plattwurm *Amphiscolops sp.*, Dinoflagellaten *Amphidinium spp.* und die Kultivierung dieser symbiotischen Mikroorganismen.

Extrakte der Dinoflagellaten zeigten bei ersten biologischen Tests eine erhebliche Cytotoxizität gegen verschiedene Krebszelllinien. Auf der Suche nach diesen bioaktiven Substanzen wurden die Dinoflagellaten von der Arbeitsgruppe um Kobayashi im Labor kultiviert und die isolierten Sekundärmetaboliten analysiert.^{3,4} Dadurch konnten bis heute mehr als 30 bioaktive Makrozyklen - die Amphidinolide - identifiziert werden. Neben diesen zyklischen Sekundärmetaboliten wurden aus den diversen *Amphidinium*-Stämmen weitere offenkettige Verbindungen, bekannt unter den Namen Amphidinole, Colopsinole und Luteophanole isoliert und charakterisiert.³

Trotz ihres gemeinsamen Ursprungs unterscheiden sich die einzelnen Amphidinolide deutlich in ihrem strukturellen Aufbau. Das makrolidische Grundgerüst variiert vor allem in seiner Größe und kann 12 bis 29 Atome umfassen. Im Gegensatz zu Makroliden terrestrischen Ursprungs überwiegen bei dieser Naturstoffklasse Strukturen mit einer ungeraden Anzahl von Ringatomen. Diese Besonderheit deutet auf eine nichtlineare Polyketid-Synthese hin, die von

Kobayashi et al. durch Fütterungsexperimente mit ^{13}C -markierten Acetat-Einheiten bestätigt wurde.³ Die ungewöhnlichen Makrolid-Grundgerüste der meisten Amphidinolide sind zusätzlich mit charakteristischen Strukturelementen wie vicinalen C_1 -Verzweigungen, *exo*-Methylen-Gruppen und 1,3-Dien-Einheiten dekoriert.

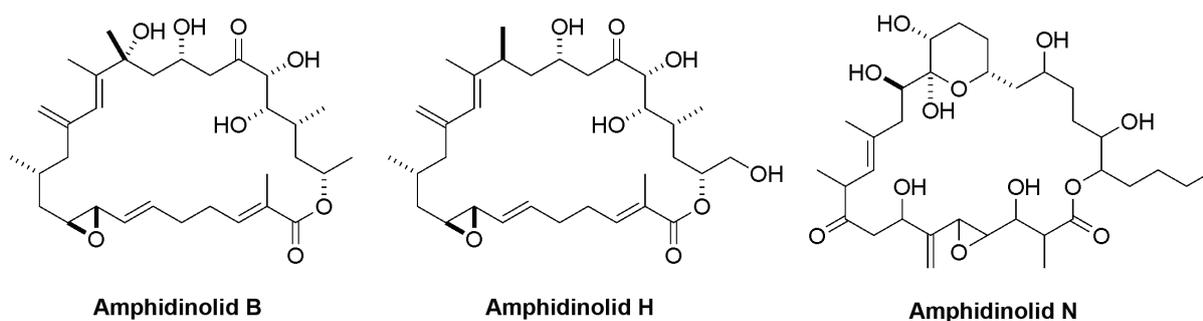


Abbildung 2 Typische Vertreter der Amphidinolide.³

Neben den einzigartigen Strukturen weisen die Amphidinolide *in vitro* zum Teil signifikante Cytotoxizitäten gegen verschiedene Krebszelllinien auf. Vor allem die Amphidinolide B, H und N verfügen über eine außergewöhnlich hohe biologische Aktivität ($\text{IC}_{50} < 1 \text{ nM}$), vergleichbar mit jener der Spongistatine.³ Damit reihen sich diese Amphidinolide unter die potentesten Verbindungen mit antineoplastischen Wirkungen, die bis heute bekannt sind. Ausführlichere biologische Untersuchungen zeigten außerdem individuelle Wirkungsprofile dieser Naturstoffe. Bemerkenswert ist vor allem die Fähigkeit von Amphidinolid H, kovalent an F-Actin zu binden, und dieses dadurch zu stabilisieren.⁵ Amphidinolid B kann hingegen die Actomyosin-ATPase-Aktivität erhöhen und dadurch Muskelkontraktionen auslösen.³ Diese unterschiedlichen biologischen Profile spiegeln die strukturelle Diversität der Amphidinolide wider und sollten Anlass für weitere systematische Untersuchungen sein.

Die Kombination aus interessanter chemischer Architektur, viel versprechenden biologischen Eigenschaften und eingeschränkter Verfügbarkeit der Naturstoffe führte zu Totalsynthesen der Amphidinolide A,⁶ E,⁷ J,⁸ K,⁹ P,¹⁰ T¹¹ und W,¹² zahlreichen Teilsynthesen^{13,14} sowie zu Synthesen von nicht natürlichen Derivaten¹⁵ der Amphidinolide.

2 Synthese von Amphidinolid X und Y

2.1 Isolierung und strukturelle Eigenschaften

Amphidinolid X (**1**) wurde 2003 von Kobayashi et al. zusammen mit Amphidinolid Y (**2**) und drei weiteren bereits bekannten Amphidinoliden aus dem Stamm *Amphidinium* Y-42 isoliert. Dieser Stamm wurde in einem Plattwurm der Gattung *Amphiscolops* vor der Küste von Sunabe/Okinawa gefunden.

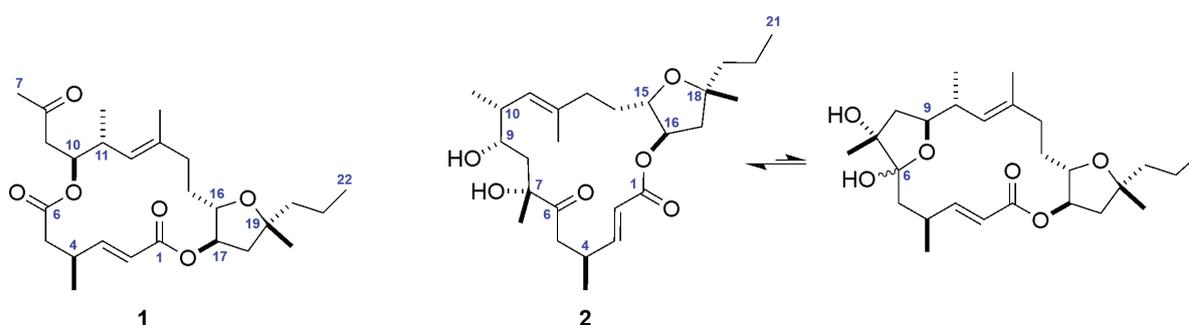


Abbildung 3 Amphidinolid X (**1**) und Amphidinolid Y (**2**).

Die Struktur und die relative Stereochemie von Amphidinolid X (**1**)¹⁶ wurden mit Hilfe von verschiedenen NMR-spektroskopischen und massenspektroskopischen Techniken aufgeklärt. Die absolute Stereochemie an C.10 und C.17 konnte durch modifizierte Mosher-Analysen bestimmt werden. **1** ist das einzige Amphidinolid mit einem 16-gliedrigen Macrodiolid-Grundgerüst. Der makrozyklische Ring wird dabei nicht aus zwei Hydroxysäuren,¹⁷ sondern aus einer polyketiden Disäure (C.1-C.6) und einer polyketiden Diol-Einheit (C.7-C.22) aufgebaut. Neben diesem in der Natur einzigartigen Diolidring besitzt **1** einen trisubstituierten Tetrahydrofuranring (C.16-C.19). Charakteristische *exo*-Methylengruppen oder vicinale C₁-Verzweigungen sind bei diesem Amphidinolid nicht vorhanden. Amphidinolid X (**1**) weist insgesamt sechs Stereozentren sowie zwei isolierte Doppelbindungen auf.

Amphidinolid Y (**2**) ist mit Amphidinolid X (**1**) offensichtlich strukturell verwandt, obwohl sein Grundgerüst durch einen 17-gliedrigen Macrolidring anstelle des 16-gliedrigen Macrodiolidrings aufgebaut wird.¹⁸ Neben dem Tetrahydrofuranring können sechs der sieben Stereozentren, sowie die beiden isolierten Doppelbindungen von Amphidinolid Y (**2**) auch in

Amphidinolid X (**1**) wiedergefunden werden. Das zusätzliche, tetrasubstituierte Chiralitätszentrum von **2** befindet sich in α -Position zum C.6-Keton; charakteristische *exo*-Methylengruppen oder vicinale C₁-Verzweigungen fehlen ebenfalls.

Von Amphidinolid Y (**2**) sind zwei Gleichgewichtsformen bekannt – gelöst in CDCl₃ dominiert die 6-Ketoform über der 6(9)-Hemiacetalform (5:1-9:1). Die Struktur von **2** konnte mit Hilfe von verschiedenen NMR-spektroskopischen und massenspektroskopischen Techniken aufgeklärt werden. Die absolute Stereochemie wurde durch eine modifizierte Mosher-Analyse an C.9 sowie durch oxidativen Abbau von Amphidinolid Y (**2**) zu Amphidinolid X (**1**) bewiesen. Bei dieser Reaktion wurde die C.6-C.7-Bindung der 6(9)-Hemiacetalform von **2** mit Pb(OAc)₄ selektiv gespalten, wodurch Verbindung **1** erhalten wurde. Diese oxidative Umwandlung sowie Ergebnisse aus Fütterungsexperimenten mit ¹³C-markierten Acetat-Einheiten legten nahe, dass Amphidinolid Y (**2**) die biogenetische Vorstufe von Amphidinolid X (**1**) ist.¹⁸

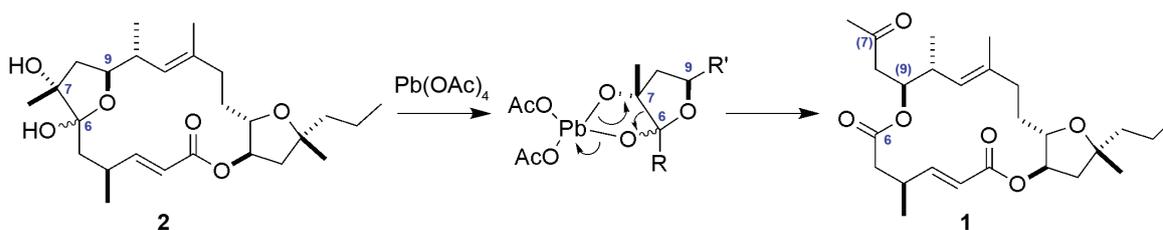


Abbildung 4 Oxidative Spaltung von Amphidinolid Y (**2**) unter Bildung von Amphidinolid X (**1**) (Amphidinolid Y Nummerierung bei **1**).

Amphidinolid X (**1**) und Y (**2**) zeigten bei biologischen Tests Cytotoxizitäten gegen Maus-Lymphomazellen L1210 (IC₅₀: 0.6 bzw. 0.8 μ g/mL) und gegen humane Hautkrebszellen KB (IC₅₀: 7.5 bzw. 8.0 μ g/mL).³ Weitere detaillierte Untersuchungen zur biologischen Aktivität oder Wirkungsweise von **1** und **2** sind bislang nicht bekannt.

Die eingeschränkte Verfügbarkeit dieser Naturstoffe und ihre herausfordernde chemische Architektur gaben Anlass ein effizientes und konvergentes Synthesekonzept zu entwickeln. Dieses Konzept sollte außerdem die Herstellung von Naturstoffderivaten mit überlegten Strukturmodifikationen ermöglichen. Dadurch könnten detaillierte Informationen über die viel versprechende Cytotoxizität der Naturstoffe gewonnen werden.

2.2 Retrosynthetische Analyse

Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft von **1** und **2** sollte es möglich sein, beide Moleküle durch idente Schlüsselreaktionen aufzubauen. Eine finale Macrolactonisierung für die Bildung der Esterbindung zwischen C.1 und dem Alkohol an C.17 (Amphidinolid X) bzw. C.1 und dem Alkohol an C.16 (Amphidinolid Y) bietet sich zum Aufbau der Grundgerüste an. Derartige Zyklisierungsreaktionen sind für die Bildung unterschiedlich großer Macrolidringe bekannt und in der Naturstoffsynthese gut etabliert.¹⁹

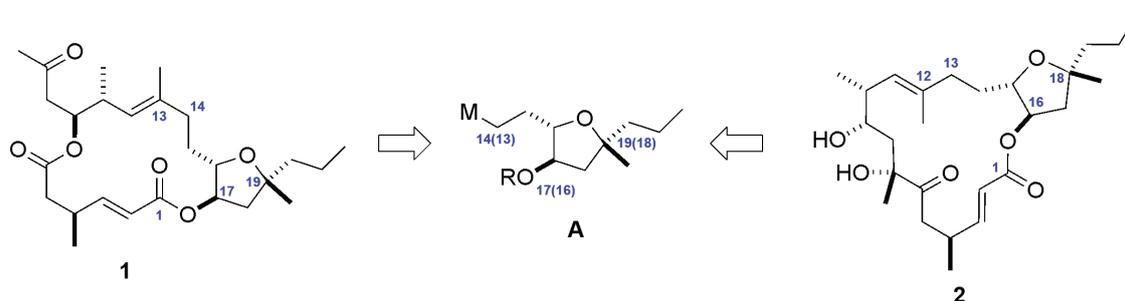


Abbildung 5 Retrosynthetische Überlegungen zu Amphidinolid X (**1**) und Y (**2**).

Durch die retrosynthetische Trennung der C.13-C.14-Bindung von Amphidinolid X (**1**) bzw. der C.12-C.13-Bindung von Amphidinolid Y (**2**) können beide Naturstoffe über ein gemeinsames Tetrahydrofuranfragment **A** aufgebaut werden (Abbildung 5). Durch die Nutzung eines zentralen Schlüsselfragments würde sich die Gesamtzahl der Syntheseschritte drastisch verringern. Außerdem kann dadurch das diffizile, tetrasubstituierte Chiralitätszentrum an C.19(18) möglichst früh in der Synthesesequenz aufgebaut werden. Für die Bildung der sp^2 - sp^3 -Bindungen zwischen C.13 und C.14 bei Amphidinolid X bzw. zwischen C.12 und C.13 bei Amphidinolid Y können metallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen herangezogen werden.

Das C.1-C.13-Segment **B** von Amphidinolid X (**1**) ist durch eine intermolekulare Veresterung zwischen Fragment **C** und Disäurefragment **D** zugänglich (Abbildung 6). Durch diesen retrosynthetischen Schnitt kann Amphidinolid X aus drei Fragmenten (**A**, **C** und **D**) vergleichbarer Größe und Komplexität aufgebaut werden. Dieser konvergente und flexible Syntheseplan sollte somit nicht nur einen schnellen Zugang zu **1**, sondern auch eine effiziente Synthese von Amphidinolid X Analoga ermöglichen.

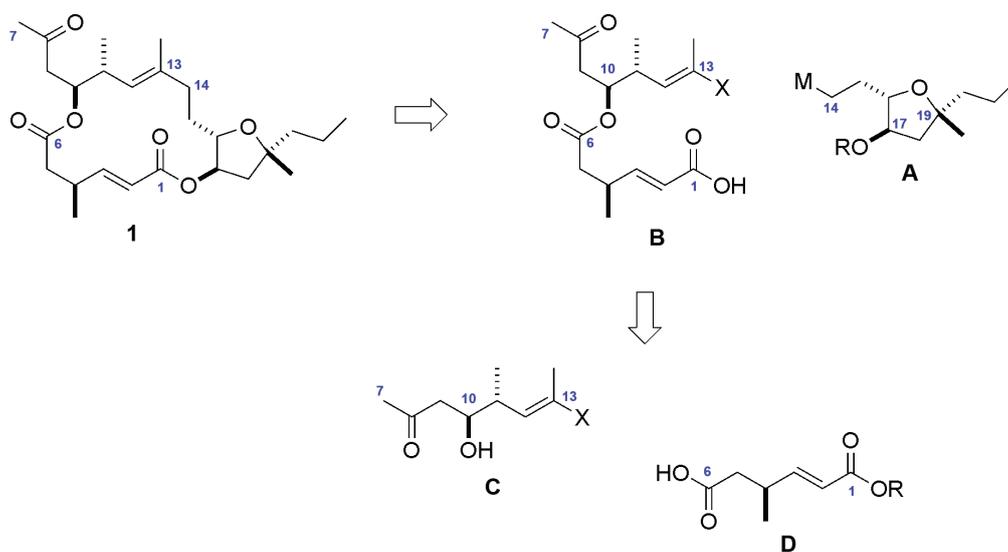


Abbildung 6 Aufbau von Amphidinolid X (1) über die Veresterung des Disäurefragments D und Alkohol C als Primärschritt.

Das C.1-C.12 Fragment E von Amphidinolid Y (2) sollte über eine Aldolreaktion zwischen Methylketon G und Aldehyd H zugänglich sein (Abbildung 7). Durch die Addition eines geeigneten Methyl donors an das entstehende Keton F könnte dann der chirale, tertiäre Alkohol an C.7 aufgebaut werden.

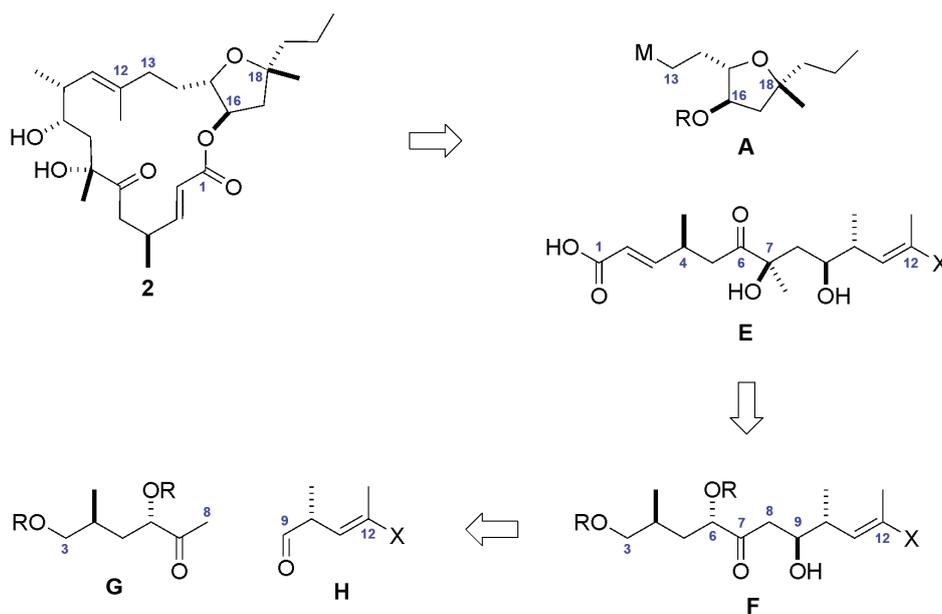


Abbildung 7 Aufbau von Amphidinolid Y (2) über eine Aldolreaktion der Fragmente G und H gefolgt von einer Methyladdition an Keton F.

Bei dieser Reaktion sollen die entsprechend geschützten α - und β -Hydroxygruppen als dirigierende Einheiten fungieren. Eine späte Installierung der α,β -ungesättigten Säureeinheit (C.1-C.3) soll eine potentielle Racemisierung der chiralen Methylgruppe an C.4 während der Synthesesequenz vermeiden. Das Strukturelement kann schließlich durch eine Olefinierungsreaktion des entsprechenden Vorläufers aufgebaut werden. Diese retrosynthetischen Schritte würden wiederum einen effizienten und konvergenten Zugang zu Amphidinolid Y (**2**) garantieren.

2.3 Synthese des gemeinsamen Tetrahydrofuranfragments

Das Schlüsselfragment **A** von Amphidinolid X (**1**) und Y (**2**) sollte durch eine stereoselektive, eisenkatalysierte Substitutionsreaktion an einem propargylichen Epoxid aufgebaut werden (Abbildung 8). Bei dieser von Fürstner et al. entwickelten Reaktion wird Propargylepoxid **K** in Gegenwart eines einfachen Eisensalzes mit einem geeigneten Grignardreagenz zu Allenol **J** umgesetzt.^{20,21} Durch einen *syn*-selektiven Angriff des Nucleophils wird dabei die zentrale Chiralität des Epoxides in die axiale Chiralität des Allenols **J** transformiert. Die *syn*-Selektivität dieser Reaktion kann durch eine Präkoordination des oxophilen Katalysators oder einer oxophilen, reaktiven Spezies erklärt werden. Damit ergänzt diese Methodik die bekannten, *anti*-selektiven Allenolbildungen durch kupferkatalysierte Substitutionsreaktionen.²²

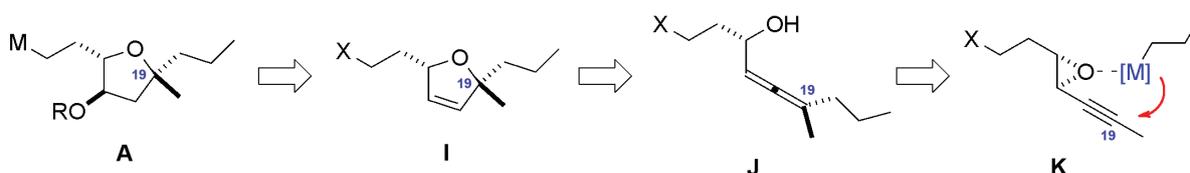


Abbildung 8 Aufbau des C.19-Chiralitätszentrums von **A** ausgehend von einem propargylichen Epoxid **K** über ein chirales Allen **J** (C.19: Amphidinolid X Nummerierung).

Eine silber-²³ oder goldvermittelte²⁴ Zyklisierungsreaktion kann dann Allenol **J** unter Erhalt der Stereoinformation in ein Dihydrofuran **I** überführen. Somit wird die Chiralität des Epoxides über die axiale Chiralität von **J** auf das vierfach substituierte, chirale sp^3 -Zentrum (C.19) des Tetrahydrofurans **A** übertragen.

Um das Vorhaben in die Tat umzusetzen, wurde ein effizienter Weg zum Aufbau von Propargylepoxid **7** ausgearbeitet. Die Synthese begann mit der Monosilylierung von Propan-1,3-diol (**3**) gefolgt von einer Oxidation des freien Alkohols zum entsprechenden Aldehyd (Abbildung 9). Anschließende Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung und Reduktion des entstandenen Esters mit DibalH lieferte selektiv den *E*-konfigurierten Allylalkohol **4** mit einer Gesamtausbeute von 68% über vier Stufen.²⁵ Sharpless-Epoxidierung²⁶ von **4** mit katalytischen Mengen an $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ und L-(+)-DET generierte das gewünschte Epoxid **5**²⁵ in 97% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 83%. Die moderate Enantioselectivität der Reaktion konnte durch Verwendung katalytischer Mengen an $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ und L-(+)-DIPT (ee = 79%) oder stöchiometrischen Mengen an $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ und L-(+)-DET (ee = 86%) nicht bzw. nicht hinreichend verbessert werden. Nach Swern-Oxidation wurde der entstandene Aldehyd mit dem Ohira-Bestmann-Reagenz²⁷ in Alkin **6** überführt und dieses endständig mit LiHMDS und MeOTf bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ methyliert. Das propargylische Epoxid **7** konnte dadurch in 64% Ausbeute über die letzten drei Stufen isoliert werden.

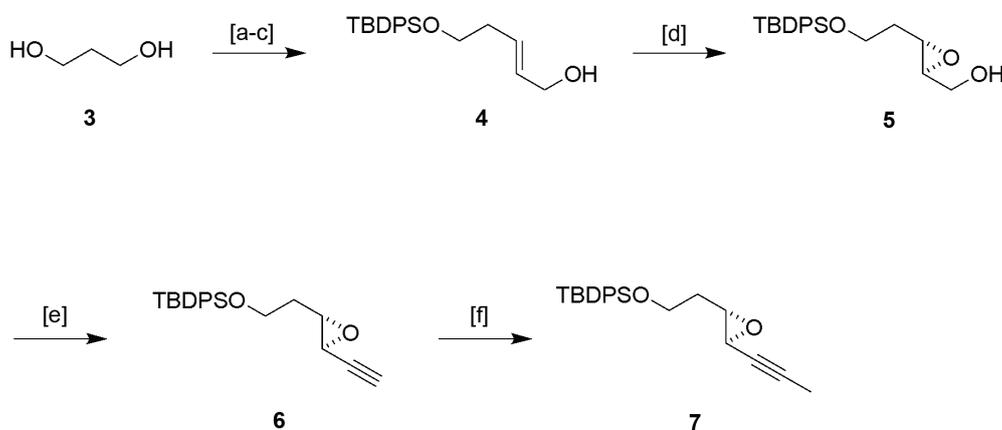


Abbildung 9 Reagenzien und Bedingungen: [a] TBDPSCI, Et₃N, CH₂Cl₂, 92%; [b] (i) Oxalylchlorid, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂; (ii) MeOOCCH₂P(O)(OEt)₂, NaH, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 85% (über 2 Stufen); [c] DibalH, Et₂O, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf $0\text{ }^\circ\text{C}$, 86%; [d] $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ kat., L-(+)-DET kat., *t*-BuOOH, MS 4 Å, CH₂Cl₂, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 97% (ee = 83%); [e] (i) Oxalylchlorid, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂; (ii) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{C}(\text{N}_2)\text{COMe}$, K₂CO₃, MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$ auf RT, 67%; [f] LiHMDS, MeOTf, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 95%.

Ausgehend von Epoxyalkohol **5** konnte **7** auch durch eine Corey-Fuchs-Sequenz²⁸ hergestellt werden, sofern das Dibromid **8** bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ mit NaHMDS²⁹ erst in das entsprechende Alkinylbromid **9** überführt wurde (Abbildung 10). Die direkte Eliminierung zur Alkynyl-Lithium-Spezies mit zwei Äquivalenten *n*-BuLi war in Gegenwart der labilen Epoxidgruppe nur in geringer Ausbeute möglich. Nach der Umsetzung des Alkinylbromids mit *n*-BuLi und

MeOTf bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte wiederum Propargylepoxid **7** in 61% Ausbeute über die vier Stufen isoliert werden. Letztendlich wurde aber die Synthesesequenz über die Ohira-Bestmann-Reaktion aufgrund der höheren Gesamtausbeute und des geringeren präparativen Aufwands bevorzugt.

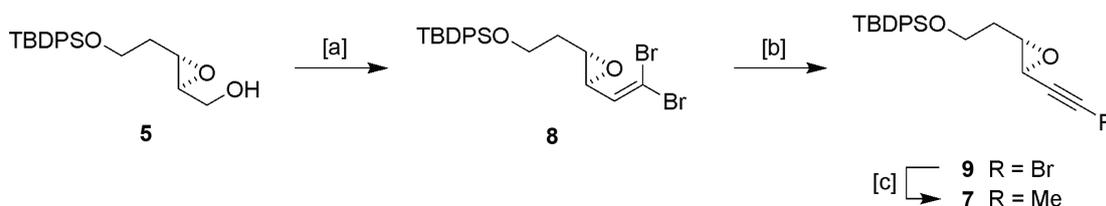


Abbildung 10 Reagenzien und Bedingungen: [a] (i) Oxalylchlorid, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂; (ii) CBr₄, PPh₃, Et₃N, CH₂Cl₂, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 74% (über 2 Stufen); [b] NaHMDS, THF, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 91%; [c] *n*-BuLi, MeOTf, THF, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 92%.

Für die Synthese des propargylischen Epoxids **7** wurde zusätzlich eine alternative Strategie, basierend auf einer Kreuzmetathese-Reaktion³⁰, untersucht (Abbildung 11). Dazu wurde der PMB-geschützte Homoallylkohol **10** in Gegenwart von Katalysator **11**³¹ mit einem Überschuss an Acrolein selektiv zum *E*-konfigurierten Aldehyd **12** umgesetzt. Nach einer Corey-Fuchs-Sequenz²⁸ wurde das methylierte Alkin **13** in Gegenwart des D-Fructose-Derivates **14**³² epoxidiert. Propargylepoxid **15** konnte so mit einem Enantiomerenüberschuss von 83%, aber maximal in 33% Ausbeute, isoliert werden.

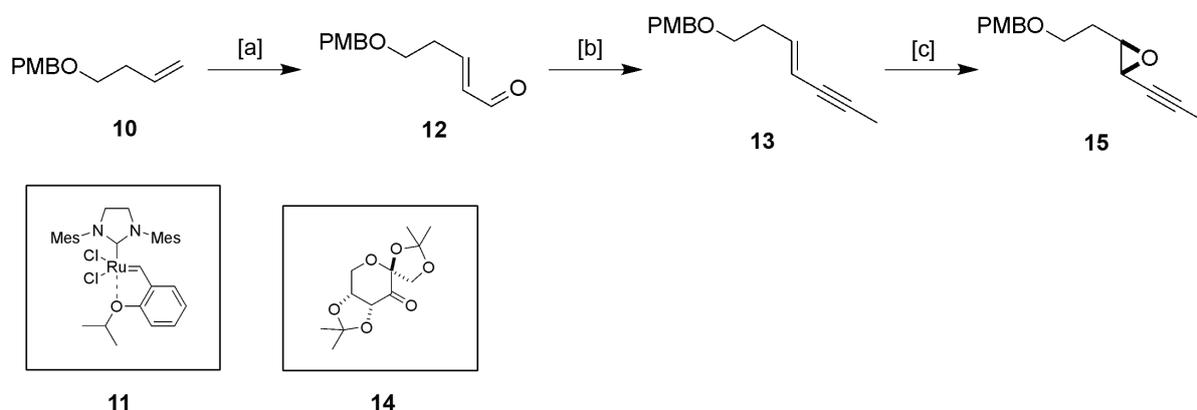
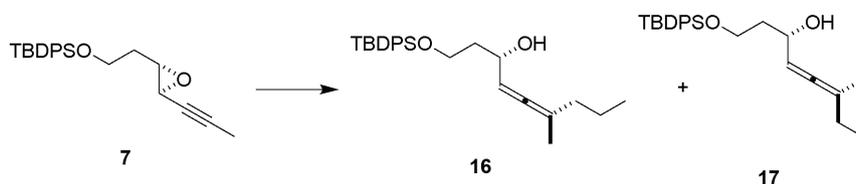


Abbildung 11 Reagenzien und Bedingungen: [a] Katalysator **11** (5 mol%), Acrolein, CH₂Cl₂, 64%; [b] (i) CBr₄, PPh₃, Et₃N, CH₂Cl₂; (ii) *n*-BuLi, MeI, THF, 66% (über 2 Stufen); [c] Keton **14** (25 mol%), Bu₄NHSO₄ kat., wässr. K₂CO₃, Oxone[®], Na₂ETDA, MeCN/DMM, 33% (ee = 83%).

Das benötigte Enantiomer von **15** wäre zwar durch die Verwendung eines Derivates aus der unnatürlichen L-Fructose zugänglich, die geringe Ausbeute der Epoxidierung sprach aber gegen die Nutzung dieser Synthesestrategie.

Mit Propargylepoxid **7** in Händen, konnte die eisenkatalysierte Schlüsselreaktion zum Aufbau des chiralen Allens untersucht werden. In Gegenwart von 5 mol% Fe(acac)₃ reagierte **7** mit *n*-PrMgCl bei -5 °C zu den beiden diastereomeren Allenolen **16** und **17**. Die Reaktion ist außergewöhnlich schnell und in einem ersten Versuch konnte nach nur 5 Minuten das *syn*-konfigurierte Allenol **16** zusammen mit seinem *anti*-konfigurierten Isomer **17** in einem Verhältnis von 3:1 mit 45% Ausbeute isoliert werden (Tabelle 1, Eintrag 1). Ausbeute und Stereoselektivität der Reaktion erhöhten sich, wenn der Präkatalysator vor der Zugabe zum Reaktionsgemisch aufgelöst wurde (Eintrag 2). Durch diese einfache Modifikation wurden unerwünschte Nebenreaktionen des labilen Oxirans minimiert, die während des Lösevorgangs von Fe(acac)₃ auftreten können. Eine signifikante Erhöhung der Diastereoselektivität konnte schließlich bei hoher Verdünnung durch langsame Zugabe der Grignardverbindung erreicht werden.

Tabelle 1 Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion von **7** und *n*-PrMgCl.



Eintrag	Reagenzien und Bedingungen ^a	16:17	Ausbeute ^b
1	Fe(acac) ₃ (s), 0.04 M ^c , -5 °C, 5 min	3.0:1	45%
2	Fe(acac) ₃ -Lösung, 0.04 M, -5 °C, 5 min	4.5:1	59%
3	Fe(acac) ₃ -Lösung, 0.09 M, -5 °C, 5 min	4.3:1	63%
4	Fe(acac) ₃ -Lösung, 0.02 M, -5 °C, 5 min	8.0:1	62%
5	Fe(acac) ₃ -Lösung, 0.04 M, -20 °C, 30 min	2.5:1	50%
6	Fe(acac) ₃ -Lösung, 0.04 M, -40 °C, 30 min	1.8:1	27%

^a 5 mol% Präkatalysator, *n*-PrMgCl, Toluol. ^b Gesamtausbeute beider Isomere.

^c Konzentration von **7**.

Die Konzentrationsabhängigkeit dieser Reaktion (Einträge 2-4) wurde nicht weiter untersucht, vermutlich spielen aber unkatalysierte Nebenreaktionen eine Rolle. Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf -20 °C oder -40 °C führten bei etwas verlängerten Reaktionszeiten

zu einer drastischen Verringerung der Selektivität und Ausbeute (Einträge 5 und 6). Dieser ungewöhnliche Temperatureffekt ist bereits bekannt, seine Ursache jedoch noch nicht vollständig geklärt.²⁰ Durch die optimierten Reaktionsbedingungen (Eintrag 4) konnten die isomeren Allene **16** und **17** im großen Maßstab (> 7 mmol) reproduzierbar mit einer Ausbeute von 62% und einem Isomerenverhältnis von 8:1 hergestellt werden.

Da die Isomere **16** und **17** säulenchromatographisch nicht trennbar waren, wurde das Gemisch mit AgNO₃/CaCO₃ in wässrigem Aceton zu den entsprechenden Dihydrofuranen (**18**) zyklisiert. Die axiale Chiralität der Allene wurde bei dieser Reaktion verlustfrei auf das C.19-Chiralitätszentrum übertragen und die beiden Epimere wieder als ein 8:1 Gemisch isoliert.

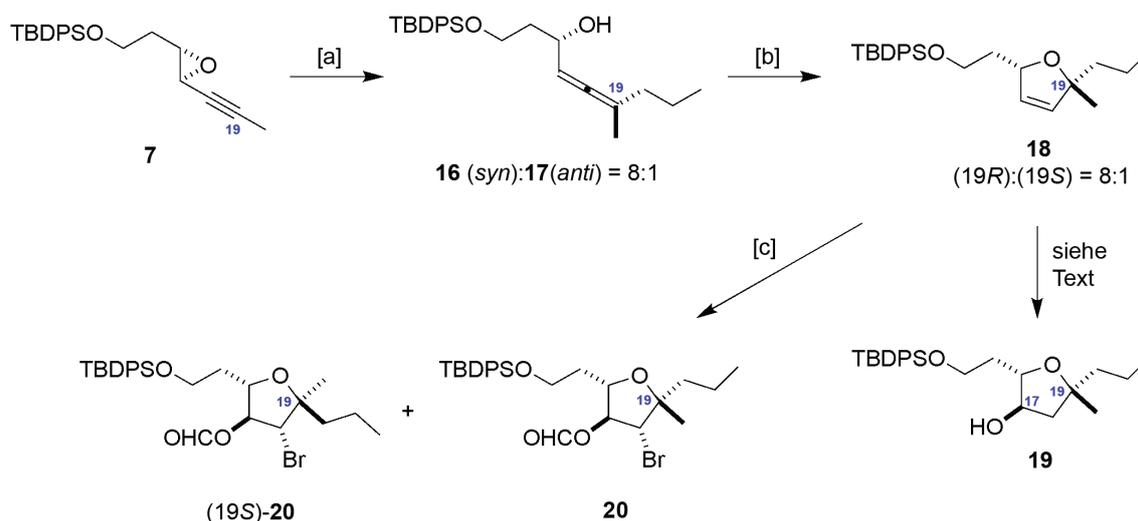


Abbildung 12 Reagenzien und Bedingungen: [a] *n*-PrMgCl, Fe(acac)₃ kat., Toluol, -5 °C, 62% (*syn:anti* = 8:1); [b] AgNO₃, CaCO₃, wässr. Aceton, 90%; [c] NBS, DMF/H₂O, -5 °C, 65%.

Mittels Hydroborierung sollte anschließend die fehlende Hydroxyfunktionalität an C.17 eingeführt werden (Abbildung 12). Trotz zahlreicher Versuche konnte durch diese Reaktion der erwünschte Alkohol **19** jedoch nur im Gemisch mit mehreren Isomeren in geringer Ausbeute (< 40%) isoliert werden. Versuche, die Hydroxygruppe durch eine Wacker-Oxidation des Olefins und anschließende Reduktion des Ketons aufzubauen, scheiterten ebenso. Eine befriedigende Alternative zum Aufbau von **19** wurde in einer Bromoesterifizierungs-Dehalogenierungs-Sequenz gefunden. Das untrennbare Gemisch der Dihydrofurane **18** reagierte mit NBS³³ in wässrigem DMF bei -5 °C regio- und stereospezifisch zu den entsprechenden Bromohydrinen **20** und **(19S)-20**. Neben dieser

bemerkenswerten Selektivität der Reaktion wird darauf hingewiesen, dass auf dieser Stufe die beiden Epimere erstmals säulenchromatographisch trennbar waren. Die relative Stereochemie der beiden Tetrahydrofurane wurde dann durch NOE-Experimente bestätigt (siehe Experimenteller Teil, Seite 75).

Die Fertigstellung des kuppelfähigen Fragments ist in Abbildung 13 zusammengefasst. Dehalogenierung von **20** mit $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ und AIBN³⁴ in Toluol und Verseifung des Formiatesters mit NaHCO_3 in MeOH lieferte Tetrahydrofuran **19** in 90% Ausbeute über beide Stufen. Die Einführung der PMB-Schutzgruppe gelang mit *p*-Methoxybenzyltrichloroacetimidat³⁵ und PPTS in einem Gemisch aus CH_2Cl_2 und Cyclohexan. Die Reaktion war allerdings äußerst langsam und benötigte für einen vollständigen Umsatz einen großen Überschuss an Reagenz. Die Verwendung von stärkeren Säuren führte zu einer deutlich geringeren Ausbeute. Versuche, die PMB-Gruppe mit NaH und PMBCl einzuführen, scheiterten ebenso aufgrund erheblicher Umsatzprobleme. Nach der Spaltung des Silylethers mit TBAF in THF konnte Alkohol **22** mit Iod, PPh_3 und Imidazol in Iodid **23**, das Äquivalent für Fragment A,³⁶ überführt werden.

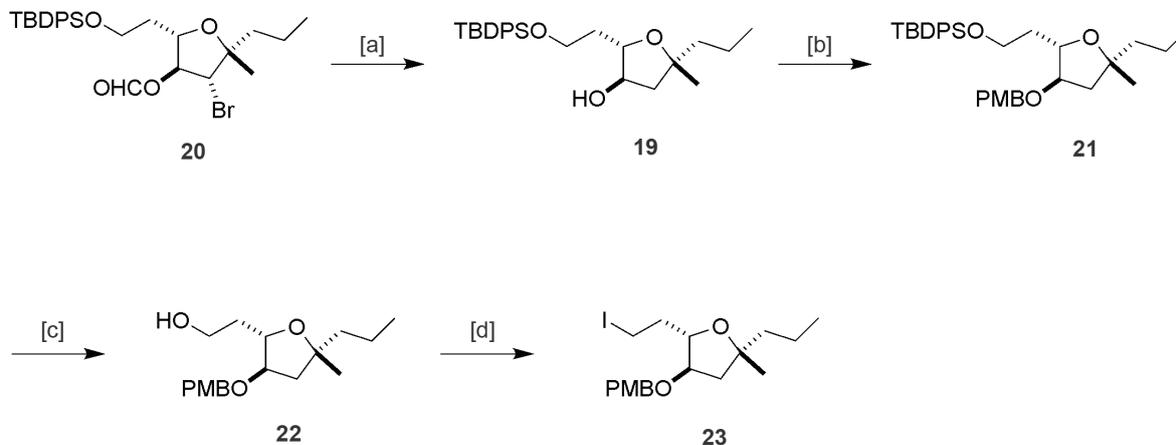


Abbildung 13 Reagenzien und Bedingungen: [a] (i) $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, AIBN, Toluol, 80 °C; (ii) NaHCO_3 , MeOH, 90% (über beide Stufen); [b] $\text{PMBOC}(\text{=NH})\text{CCl}_3$, PPTS, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{H}_{12}$; 76%; [c] TBAF, THF, 97%; [d] I_2 , PPh_3 , Imidazol, $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 92%.

In Analogie zu der beschriebenen Synthesesequenz konnte auch aus dem C.19 Epimer (19*S*)-**20** ein kuppelfähiges Alkyljodid ((19*S*)-**23**) hergestellt werden (Abbildung 14). Die (19*S*)-Konfiguration des Stereoisomers resultiert aus der Zyklisierung des *anti*-konfigurierten Allenols **17**, welches als Nebenprodukt bei der eisenkatalysierten Kreuzkupplung angefallen war. Dehalogenierung und Verseifung des Formiatesters von (19*S*)-**20** erfolgten auch bei dem

Epimer problemlos. Bei der Veretherung traten erneut Umsatzprobleme auf, sodass der PMB-geschützte Alkohol nur in 54% Ausbeute isoliert werden konnte. Die verbleibenden Manipulationen verliefen wieder erwartungsgemäß gut und Alkyljodid (19*S*)-**23** wurde in 85% Ausbeute über die beiden letzten Stufen erhalten. Dieses Stereoisomer führte in weiterer Folge zum ersten vollsynthetischen Analogon von Amphidinolid X (**1**) (siehe Kapitel 3).

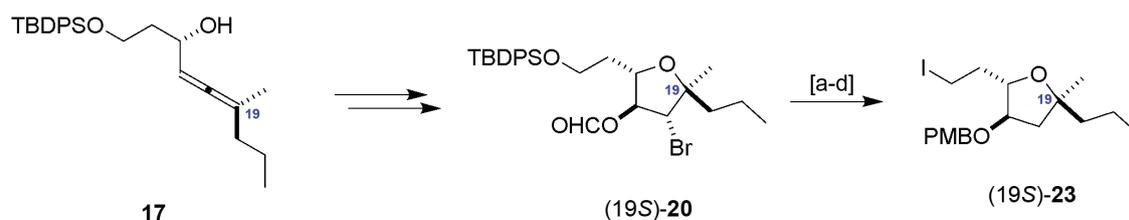


Abbildung 14 Reagenzien und Bedingungen: [a] (i) $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, AIBN, Toluol, 80 °C; (ii) NaHCO_3 , MeOH, 87% (über beide Stufen); [b] PMBOC(=NH)CCl_3 , PPTS, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{H}_{12}$; 54%; [c] TBAF, THF, 96%; [d] I_2 , PPh_3 , Imidazol, $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 89%.

2.4 Synthese von Amphidinolid X

Für die Synthese von Amphidinolid X (**1**) musste noch das C.1-C.13-Segment des Naturstoffs hergestellt werden. Der Aufbau dieses Segments erfolgte über die Fragmente **C** und **D**, dessen „bifunktionelle“ Natur eine flexible Herstellung des Grundgerüsts von Amphidinolid X (**1**) erlauben sollte.

2.4.1 Fragment C und D

Fragment **C** sollte durch eine stereoselektive Additionsreaktion einer chiralen Allenylzinkverbindung **M** an einen geeigneten Aldehyd aufgebaut werden. Bei einer von Marshall et al. entwickelten Methodik³⁷ wird das Allenylmetall-Reagenz *in situ* aus einem propargylischen Sulfonsäureester **N** in Gegenwart eines Palladiumkatalysators gebildet.

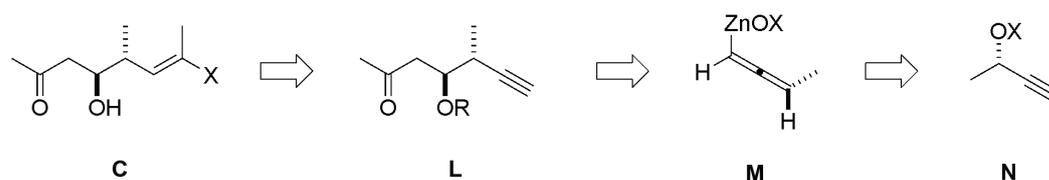


Abbildung 15 Aufbau von Fragment **C** durch die Additionsreaktion einer *in situ* hergestellten chiralen Allenylzinkverbindung **M**.

Die Chiralität des sp^3 -Zentrums von **N** wird bei dieser Reaktion in die chirale Achse der Allenylzinkverbindung **M** transferiert. Bei dem anschließenden Additionsschritt an den Aldehyd kann diese stereochemische Information verlustfrei auf die sp^3 -Chiralitätszentren des entstehenden Alkohols **L** übertragen werden. Nach endständiger Methylierung könnte das Alkin durch eine regioselektive Hydrometallierungs/Halogenierungs-Sequenz in ein Vinylhalogenid überführt werden. Dafür eignen sich vor allem Hydrozirkonierungsreaktionen mit dem Schwartz-Reagenz ($Cp_2Zr(H)Cl$),³⁸ die auch bei internen Alkinen höchst regioselektiv sein können.³⁹

Demgemäß wurde aus Acetylacetat (**24**) der literaturbekannte Aldehyd **25**⁴⁰ in zwei Stufen und in einer Gesamtausbeute von 54% synthetisiert (Abbildung 16). Die Reduktion mit DibalH führte dabei direkt zu Aldehyd **25** und nicht, wie in der Literatur beschrieben, zu dem entsprechenden Alkohol. Das ebenfalls literaturbekannte Mesylat **27**³⁷ konnte aus kommerziell erhältlichem (2*S*)-But-3-in-2-ol (**26**) hergestellt werden. Oxidative Insertion von Pd^0 und anschließende Transmetallierung mit Et_2Zn lieferte in situ die chirale Allenylzinkverbindung **28**. Die Addition dieser reaktiven Spezies an Aldehyd **25** führte mit einer Diastereoselektivität von 4.5:1 bevorzugt zum *anti*-Produkt **29**. Die Diastereomeren konnten auf dieser Stufe säulenchromatographisch getrennt werden und die optische Reinheit von **29** (ee = 94%) bestätigte, dass keine nennenswerte Racemisierung eingetreten war. Die *anti*-Selektivität dieser Reaktion kann durch einen zyklischen Übergangszustand und durch Berücksichtigung sterischer Wechselwirkungen erklärt werden.³⁷

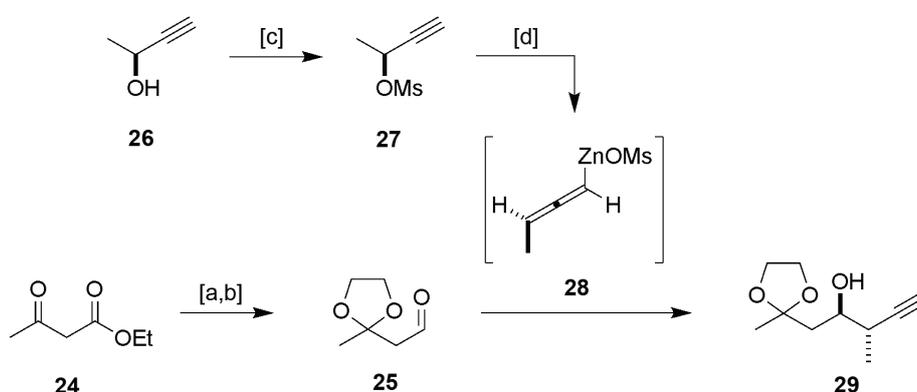


Abbildung 16 Reagenzien und Bedingungen: [a] Ethylenglykol, PTSA kat., Benzol, 80 °C; [b] DibalH, Et_2O , 54% (über beide Stufen); [c] MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 95%; [d] Et_2Zn , $Pd(OAc)_2$ kat., PPh_3 kat., THF, -78 °C auf -20 °C, 65% (*anti:syn* = 4.5:1).

Der freie Alkohol in **29** musste für die regioselektive Hydrozirkonierung noch PMB-geschützt und das Alkin endständig methyliert werden (Abbildung 17). Beide Reaktionen erfolgten unter Standardbedingungen mit einer Gesamtausbeute von 89%. Die folgende Hydrozirkonierungs/Iodierungs-Sequenz verlangte allerdings eine intensive Optimierung der Reaktionsbedingungen. Für eine hohe Regioselektivität war bei der Hydrozirkonierung mit $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ die Verwendung von Benzol als Lösungsmittel und eine Reaktionstemperatur von 45 °C essentiell.³⁹

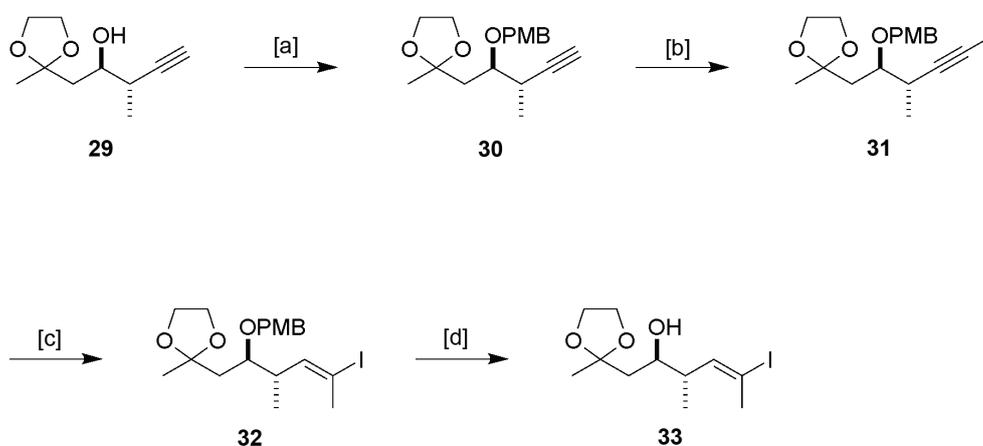


Abbildung 17 Reagenzien und Bedingungen: [a] PMBCl, NaH, TBAI, DMF, 94%; [b] LiHMDS, MeI, THF, -78 °C auf RT, 95%; [c] (i) $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$, C_6H_6 , 45 °C; (ii) I_2 , CH_2Cl_2 , -15 °C, 61%; [d] DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH-7-Puffer}$, 89%.

Der Metall-Iod Austausch wurde dann nach Verdünnen mit CH_2Cl_2 bei -15 °C durchgeführt. Erst dadurch konnte das gewünschte Vinyliodid **32** als einziges Regioisomer in einer reproduzierbaren Ausbeute von 61% isoliert werden. Die Verwendung von CH_2Cl_2 als Lösungsmittel bei der Hydrozirkonierung führte zu einem 6:1 Gemisch zweier Regioisomere (siehe auch Tabelle 6, Seite 51). Erfolgte die Zugabe von Iod bei Temperaturen über -15 °C wurde **32** in deutlich geringeren und nicht reproduzierbaren Ausbeuten erhalten. Die PMB-Gruppe von **32** konnte anschließend mit DDQ ⁴¹ in einem zweiphasigen Gemisch aus CH_2Cl_2 und wässrigem pH-7-Puffer wieder abgespalten werden.

Das dritte Fragment (**D**) von Amphidinolid X (**1**) wurde über eine Myers-Alkylierungs-Reaktion⁴² ausgehend vom (*R,R*)-Pseudoephedrin-Derivat **34** und Alkyliodid **35** in insgesamt 7 Stufen synthetisiert (Abbildung 18). Der bekannte Aldehyd **36**⁴³ wurde dabei entsprechend der Literatur mit einem Enantiomerenüberschuss von > 95% und einer Gesamtausbeute von

70% erhalten. Durch eine Olefinierungsreaktion unter Masamune-Roush-Bedingungen⁴⁴ konnte daraus stereoselektiv der (*E*)-konfigurierte Ester **37** hergestellt werden.

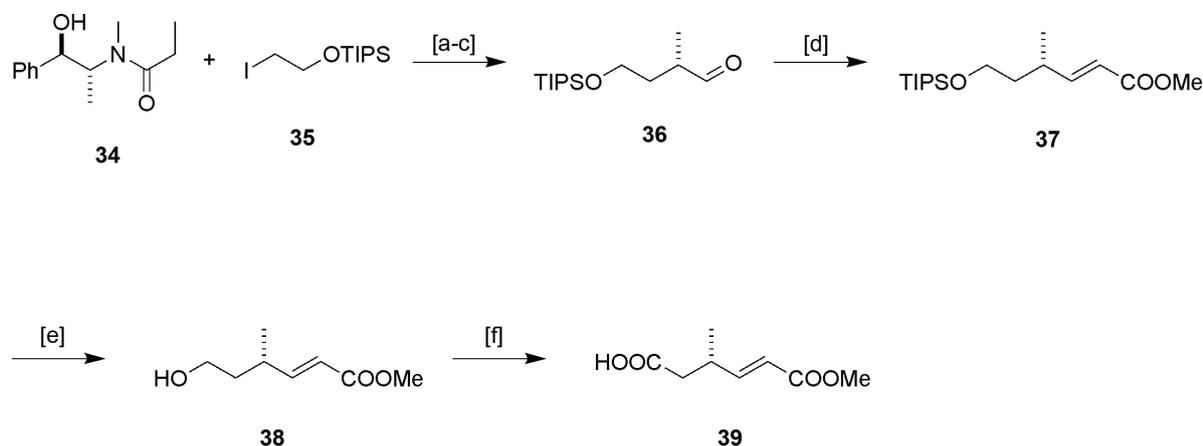


Abbildung 18 Reagenzien und Bedingungen: [a] LDA, LiCl, THF, dann **35**, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 89%; [b] $\text{BH}_3\cdot\text{NH}_3$, LDA, THF, 90%; [c] TPAP kat., NMO, 4 Å MS, CH_2Cl_2 , 87%; [d] $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe}$, LiCl, DBU, MeCN, 94%; [e] HF·Pyridin, MeCN, quant.; [f] (i) Oxalylchlorid, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (ii) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_3$, *t*-BuOH, 92%.

Anschließende Silylether-Spaltung mit HF·Pyridin lieferte quantitativ Alkohol **38**, welcher schrittweise zu Säure **39** oxidiert wurde.⁴⁵ Die direkte Oxidation mit PDC in DMF ⁴⁶ lieferte ebenfalls die entsprechende Säure, allerdings in einer etwas geringeren Ausbeute.

2.4.2 Kupplung der Fragmente und Abschluss der Synthese

Für die Verknüpfung der Fragmente von Amphidinolid X (**1**) können prinzipiell drei unterschiedliche Kupplungs-Szenarien in Betracht gezogen werden. Eine Veresterung zwischen Fragment **A** und **D** würde zu einer späten Kreuzkupplungsreaktion mit dem komplexen Alkylidiodid **AD** führen. Eine derartige Transformation wäre durch eine direkte Insertion von Zink in die C.14-Iodbindung und anschließende Negishi-Kreuzkupplungsreaktion⁴⁷ möglich. Eine vorgezogene Kreuzkupplungsreaktion zwischen Fragment **A** und **C** würde hingegen zum Diol **AC** führen. Die anschließende intermolekulare Veresterung könnte prinzipiell an beiden Seiten erfolgen. Die Labilität von β -Hydroxyketonen unter sauren wie auch basischen Bedingungen spricht aber gegen eine späte Manipulation am C.10-Alkohol. Eine anfängliche Veresterung zwischen Fragment **C** und **D** würde außerdem eine späte Einführung des wertvollen Tetrahydrofuranfragmentes **A** ermöglichen. Aus diesen Gründen erschien die skizzierte Route **CD+A** weniger riskant als die Route **AC+D**.

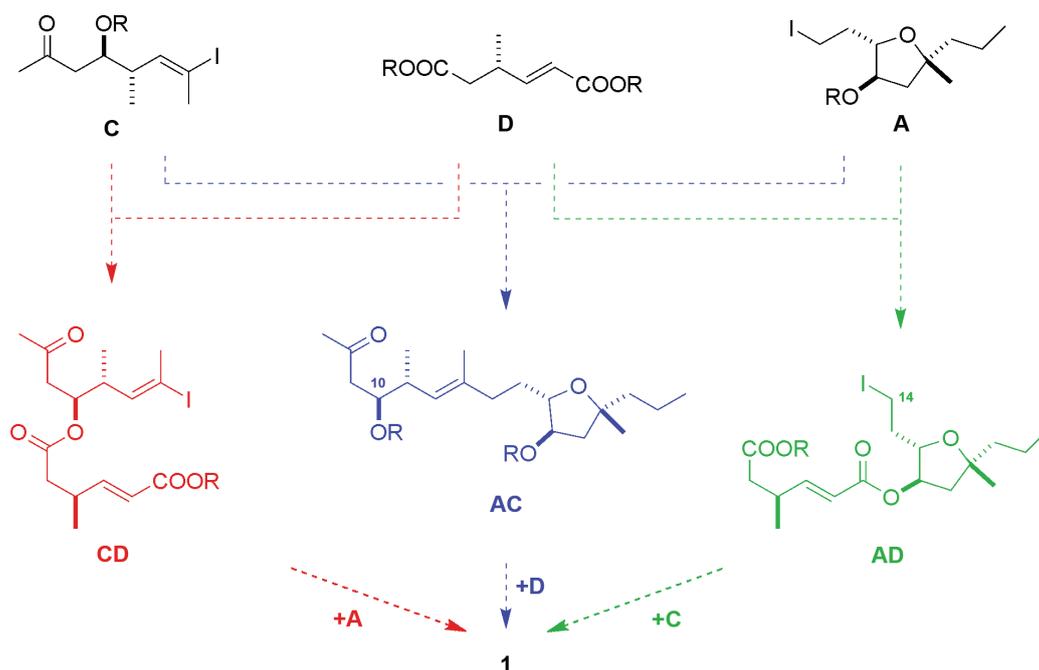


Abbildung 19 Mögliche Kupplungs-Szenarien für die Synthese von Amphidinolid X (1).

Nach diesen allgemeinen Überlegungen wurden die ersten Kupplungsversuche zur Evaluierung der einzelnen Synthesestrategien unternommen. Dazu wurde Ester **37** mit LiOH in wässrigem THF quantitativ in Säure **40** überführt, und diese entsprechend der Route **CD+A** mit Alkohol **41** unter Yamaguchi Bedingungen⁴⁸ verestert.

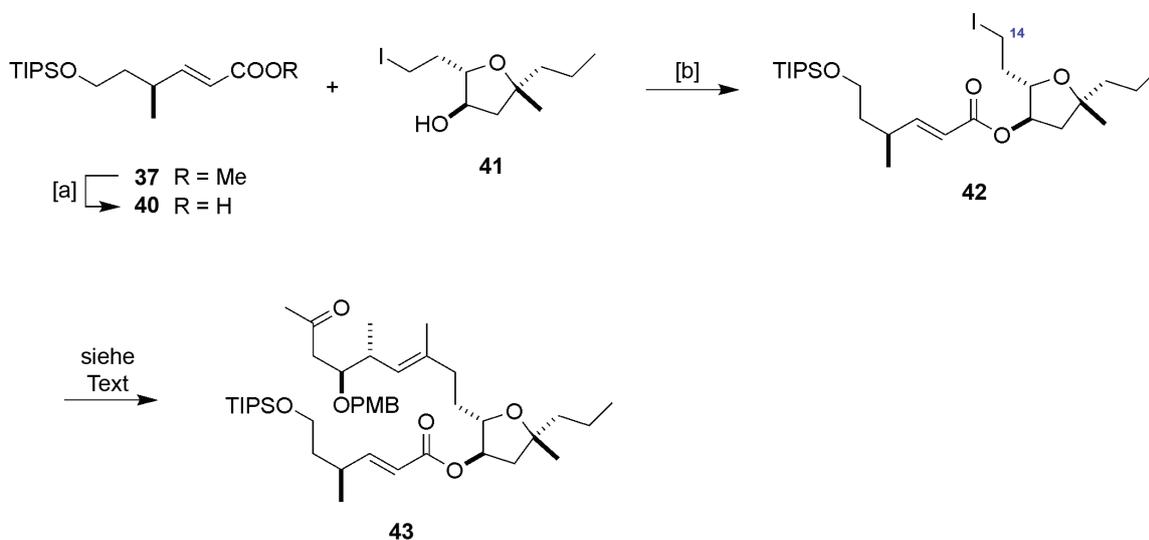


Abbildung 20 Route **AD+C** über eine Negishi-Reaktion. Reagenzien und Bedingungen: [a] LiOH, wässr. THF, quant.; [b] Säure **38**, 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, Toluol, dann **39**, DMAP, 87%.

Alkyliodid **42** wurde dadurch in 87% Ausbeute erhalten. Die ersten Versuche der Negishi-Kreuzkupplungsreaktion⁴⁷ waren allerdings wenig Erfolg versprechend und das gewünschte Produkt **43** konnte, wenn überhaupt, nur in Spuren isoliert werden. Vor allem die Insertion von Zink in die C.14-Iod-Bindung erwies sich bei dieser Reaktion als problematisch. Auch bei der Verwendung der reaktiveren Zn/Cu-Legierung oder bei Zugabe unterschiedlicher Aktivierungsreagenzien wie Dibromethan und TMSCl wurde das Kreuzkupplungsprodukt nur in geringen Mengen (< 5%) erhalten. Da die Überführung des komplexen Alkyliodids **42** in ein geeignetes Nukleophil durch die funktionellen Gruppen stark limitiert ist, wurde die Route zugunsten einer produktiveren Suzuki-Route verworfen.

Für die geplante Alkyl-Suzuki-Kreuzkupplung^{49,50} bietet sich vor allem die 9-MeO-9-BBN-Variante⁵¹ der Reaktion an. Dabei wird die reaktive Boratspezies aus einem Lithiumorganyl oder aus einer anderen polaren metallorganischen Verbindung M-R und 9-MeO-9-BBN gebildet. Die benötigte Organolithium-Verbindung kann auch in situ durch einen Metall-Halogen-Austausch hergestellt werden.⁵² Bei der konventionellen Suzuki-Reaktion bildet sich der gleiche reaktive Boratkomplex aus der Organoboran-Verbindung und einer Base wie M-OMe (Abbildung 21).

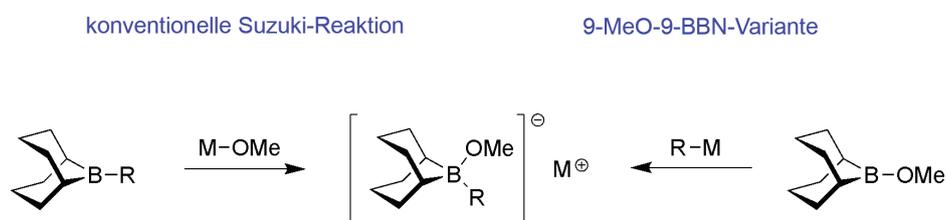


Abbildung 21 Bildung des reaktiven Boratkomplexes bei einer konventionellen Suzuki-Reaktion sowie bei der 9-MeO-9-BBN Variante.

Diese Variante der Suzuki-Reaktion könnte in den Routen **CD+A** und **AC+D** zum Erfolg führen. Die benötigte Organolithium-Verbindung kann durch einen einfachen Lithium-Iod-Austausch aus Alkyliodid **23** mit *t*-BuLi hergestellt werden. Aus den bereits erwähnten Gründen erschien eine primäre Veresterung von Fragment **D** mit Fragment **C** entlang der Route **CD+A** weniger riskant als die Route **AC+D**.

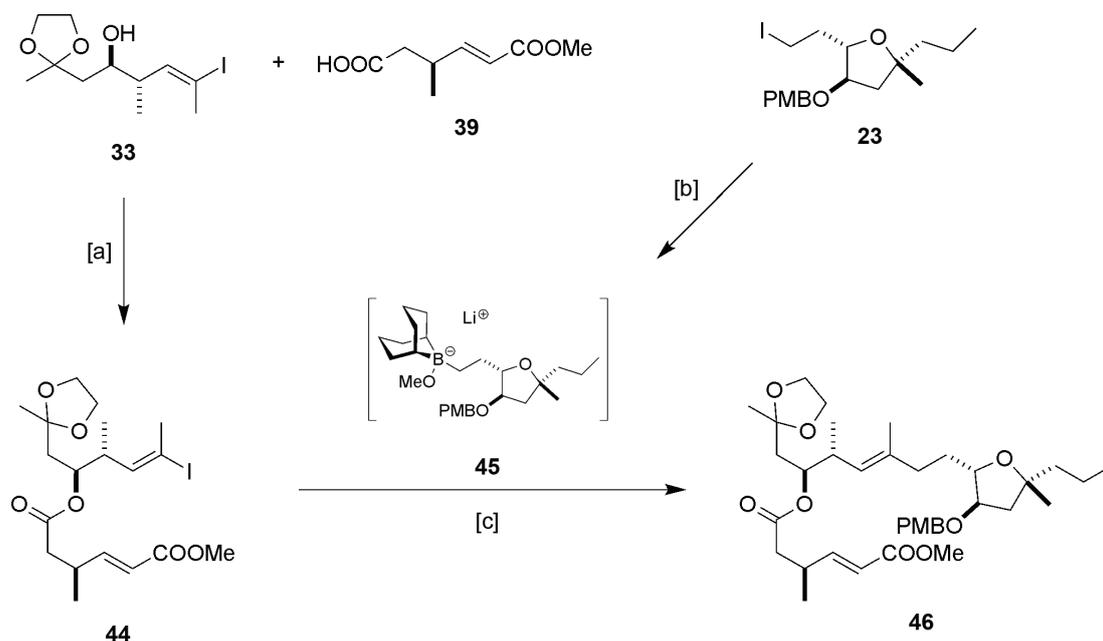


Abbildung 22 Route **CD+A** über eine Alkyl-Suzuki-Reaktion. Reagenzien und Bedingungen: [a] Säure **39**, 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, Toluol; dann **33**, DMAP, 96%; [b] *t*-BuLi, Et₂O/THF, dann 9-MeO-9-BBN, -78 °C auf RT; [c] (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ kat., AsPh₃ kat., wässr. K₃PO₄, DMF, 74%.

Entsprechend diesen Überlegungen wurde Säure **39** mit Alkohol **33** unter Yamaguchi Bedingungen⁴⁸ in 96% Ausbeute verestert (Abbildung 22). Für die Suzuki-Reaktion wurde Alkylidiod **23** bei -78 °C mit *t*-BuLi erst in die entsprechende Organolithium-Verbindung und anschließend mit 9-MeO-9-BBN in den Boratkomplex **45** überführt. Nach Zugabe von Vinylidiod **44** und katalytischer Mengen (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂/AsPh₃ in wässrigem DMF bildete sich das Kreuzkupplungsprodukt **46** in 74% Ausbeute. Durch die Verwendung eines großen Überschusses an *t*-BuLi und 9-MeO-9-BBN können bei dieser Reaktion die beiden Reaktionspartner in einem 1:1-Verhältnis eingesetzt werden. Dadurch eignen sich diese optimierten Bedingungen vor allem für das Kuppeln zweier wertvoller Fragmente spät in der Synthesesequenz.

Der Methylester von **46** wurde dann mit LiI in siedendem Pyridin⁵³ selektiv neben dem C.6-Ester gespalten. Die Verwendung von LiOH in wässrigem THF führte hingegen in Abhängigkeit der verwendeten Äquivalente entweder zu keiner Reaktion oder zur simultanen Hydrolyse beider Ester. Die anschließende Acetalspaltung erwies sich, nicht unerwartet, als diffizil, da acylierte β -Hydroxyketone wie in Produkt **48** überaus säurelabil sein können. Die Verwendung von PPTS in wässrigem Aceton oder wässriger HCl in THF zeigte bei

Raumtemperatur keine Reaktion, bei erhöhten Temperaturen wurden hingegen komplexe Produktgemische erhalten.

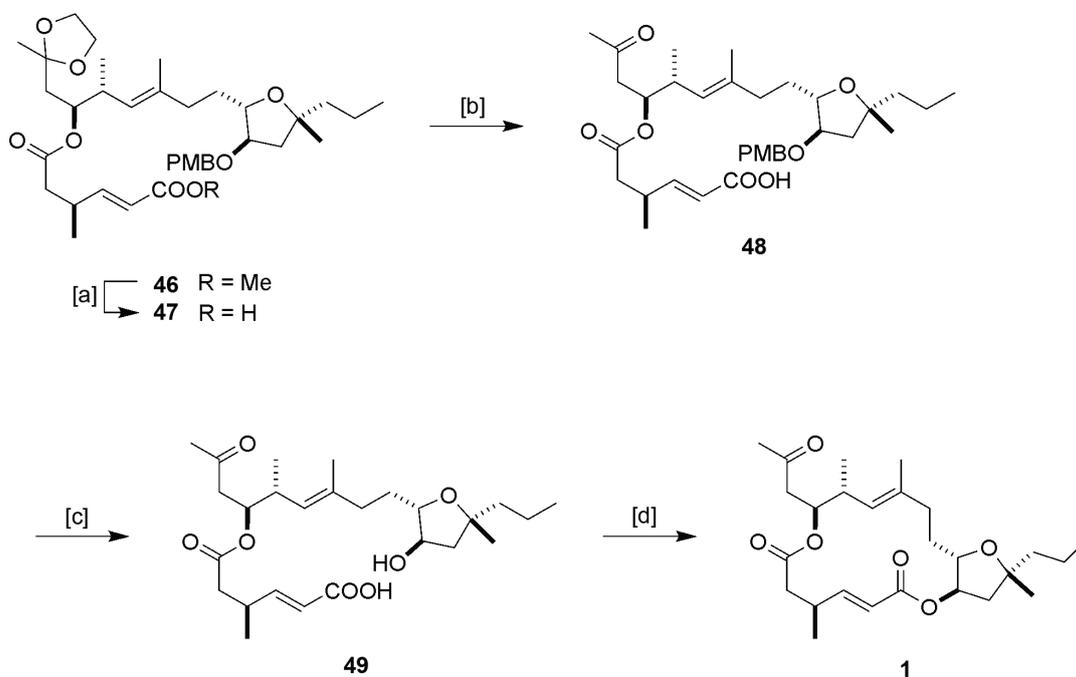


Abbildung 23 Reagenzien und Bedingungen: [a] Lil, Pyridin, 125 °C; [b] wässr. HOAc, 65 °C, 53% (über beide Stufen); [c] DDQ, CH₂Cl₂/pH-7-Puffer, 84%; [d] 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, THF; dann DMAP, Toluol, 62%.

Allerdings konnte das Acetal mit verdünnter Essigsäure bei 65 °C erfolgreich hydrolysiert werden. Dabei war es essentiell, die Temperatur während der Reaktion konstant zwischen 65-70 °C zu halten. Bei niedrigeren Temperaturen wurde stets Startmaterial reisoliert, höhere Temperaturen führten zur Eliminierung des acylierten Alkohols. Ausgehend von Ester **46** wurde **48** in 53% Ausbeute über die beiden Stufen erhalten. Die verbleibende PMB-Gruppe wurde mit DDQ⁴¹ in pH-7-gepuffertem CH₂Cl₂ gespalten und Secosäure **49** unter Yamaguchi-Bedingungen⁴⁸ zyklisiert. Die Zyklisierung erfolgte in einer akzeptablen Ausbeute von 62% und lieferte erstmals synthetisches Amphidinolid X (**1**), dessen spektroskopische Daten ausgezeichnet mit den publizierten Daten des Naturstoffs¹⁶ übereinstimmten. Der spezifische Drehwerte der synthetischen Verbindung stimmte nur im Vorzeichen überein, sein Absolutbetrag war deutlich größer als beim isolierten Naturstoff [[α]_D¹⁷ = -25.6 (c = 1.00, CHCl₃); Lit.¹⁶: [α]_D¹⁷ = -12 (c = 1.00, CHCl₃)]. Die übereinstimmenden NMR-Daten bestätigten jedoch zweifelsfrei die Synthese von Amphidinolid X (**1**).^{54,55}

2.5 Synthese von Amphidinolid Y

Die Schlüsselreaktionen aus der Amphidinolid X Synthese sollten auch auf die Synthese des strukturell verwandten Amphidinolid Y (**2**) angewendet werden. Vor allem die bewährte 9-MeO-9-BBN-Variante⁵¹ der Alkyl-Suzuki-Reaktion würde sich wieder für eine späte Verknüpfung des Tetrahydrofuranfragmentes **23** mit dem C.1-C.12-Fragment von **2** anbieten. **23** könnte dadurch ohne jegliche Adaption für diese Synthese verwendet werden. Der Aufbau des Kupplungspartners, Fragment **E**, war über eine Aldolreaktion zwischen Fragment **G** und **H** geplant. Bei dieser Reaktion sollte der chirale Alkohol des Methylketons **G** seine stereochemische Information über eine 1,4-Induktion auf den entstehenden Alkohol (C.9) übertragen. Das gleiche Chiralitätszentrum könnte dann den nukleophilen Angriff eines Methyl donors zum Aufbau des tertiären Alkohols an C.7 steuern. Anschließend sollte dieser sekundäre Alkohol zum C.6-Keton von Amphidinolid Y (**2**) oxidiert werden. Dieses stereochemische „Relay“ für den Aufbau der chiralen Alkohole an C.7 und C.9 ist in Abbildung 24 gezeigt.

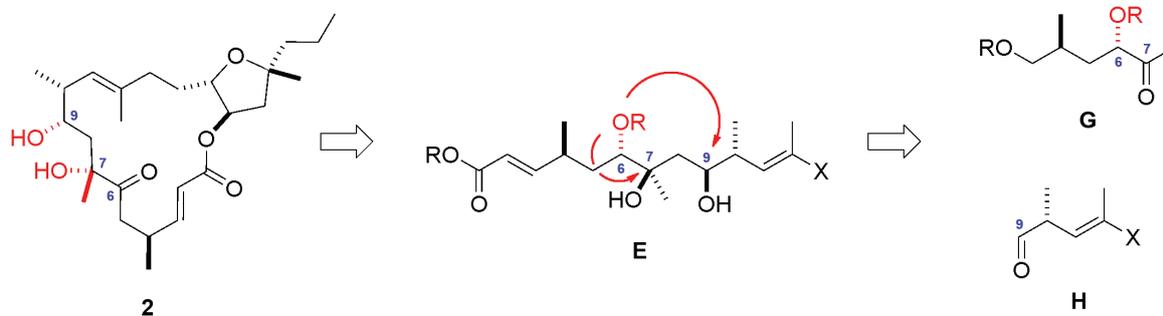


Abbildung 24 Geplantes stereochemisches „Relay“ zum Aufbau der Chiralitätszentren an C.9 und C.7 über eine Aldolreaktion bzw. eine Methyladdition an das Keton

2.5.1 Methylketon G

Das Keton **G** sollte durch eine Methyladdition an ein entsprechendes Säurederivat **O** zugänglich sein. Das erforderliche C.6-Chiralitätszentrum könnte dann durch eine regio- und diastereoselektive Reduktion des α -Ketoesters **P** aufgebaut werden. Aus Selektivitätsgründen bietet sich dafür eine asymmetrische Hydrierung an. Obwohl diastereoselektive Hydrierungen von α -Ketoestern weitaus weniger verbreitet sind als die analogen Reduktionen von

β -Ketoestern, sollte diese Reaktion mit einer hohen Selektivität die benötigte (*S*)-Konfiguration des C.6-Chiralitätszentrums liefern.^{56,57}

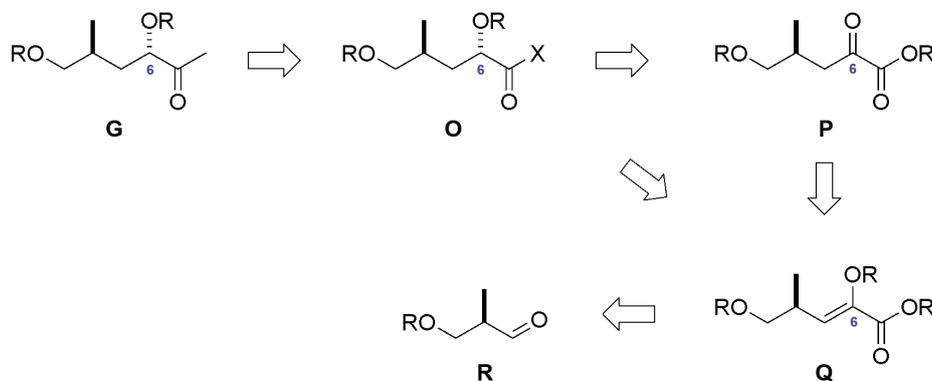


Abbildung 25 Aufbau von Methylketon **G** über eine asymmetrische Hydrierung eines α -Ketoesters **P** oder eines Enolesters **Q**.

Der α -Ketoester **P** wäre über die Hydrolyse eines Enolethers **Q** zugänglich, welcher zuvor durch eine Olefinierungsreaktion aus dem chiralen Aldehyd **R** aufgebaut werden kann. Alternativ zu dieser α -Ketoester-Route könnte das C.6-Chiralitätszentrum auch direkt durch eine asymmetrische Hydrierung des Enolethers **Q** aufgebaut werden. Dadurch würde sich die Synthesesequenz zur Herstellung von Methylketon **G** verkürzen.

Die α -Keto-Route zum Aufbau des adäquat geschützten Methylketons **61** ist in den Abbildungen 26 und 27 zusammengefasst. Der O-TBDPS-geschützte Aldehyd **52** wurde nach Literaturangaben in zwei Stufen aus kommerziell erhältlichen (*2R*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat **50** hergestellt.⁵⁸ Durch die Umsetzung mit Phosphonat **53**⁵⁹ wurde daraus der Acetylenolether **54** in 91% Ausbeute als *E:Z*-Gemisch von 6:1 zu Gunsten des gezeigten *E*-konfigurierten Isomers erzeugt. Die anschließende Hydrolyse zum α -Ketoester **55** war nicht trivial, und einige Optimierungsversuche mussten unternommen werden, um eine befriedigende Ausbeute zu erhalten. Klassische Hydrolysebedingungen, wie die Verwendung von K_2CO_3 , katalytischer Mengen NaOMe oder DMAP in MeOH, lieferten bei 0 °C oder Raumtemperatur **55** nur in Ausbeuten < 50%. Niedrigere Temperaturen führten zwar zu einer Minimierung der Nebenreaktionen, gleichzeitig jedoch zu Umsatzproblemen. Allerdings konnte mit einem Überschuss an NaOMe der α -Ketoester in 86% Ausbeute erhalten werden, sofern die Reaktionstemperatur bei -40 °C gehalten wurde.

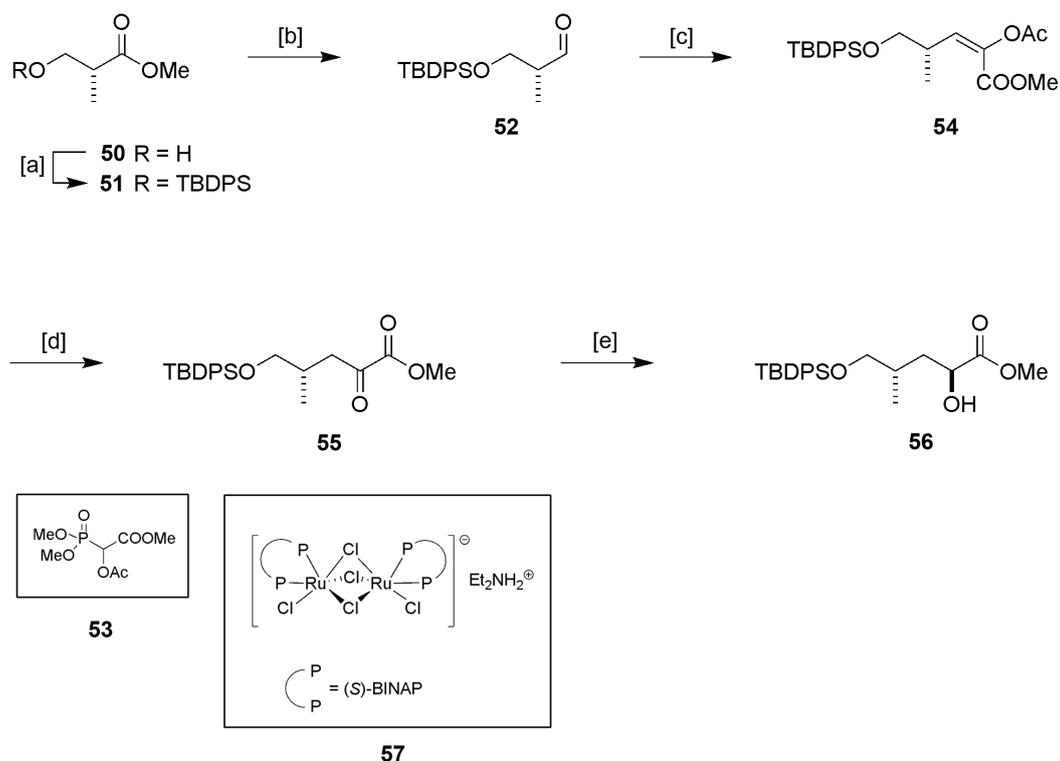
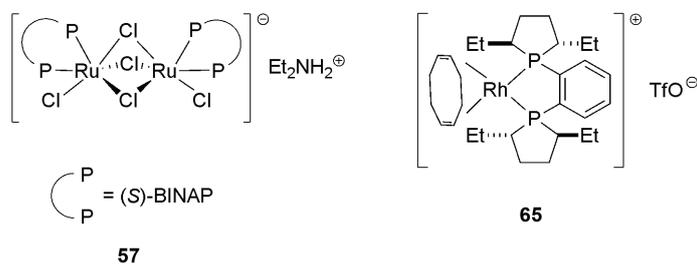


Abbildung 26 Reagenzien und Bedingungen: [a] TBDPSCI, Imidazol, DMAP kat., CH_2Cl_2 , 90%; [b] DibalH, Hexan, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 79%; [c] Phosphonat **53**, LiHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf RT, 91% ($E:Z = 6:1$); [d] NaOMe, MeOH, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 86%; [e] Katalysator **57**, HCl kat., H_2 (20 bar), MeOH, 92% ($dr \geq 23:1$), siehe Tabelle 2.

Die ersten Hydrierungsreaktion bestätigten das Potential der asymmetrischen Hydrierung: In Gegenwart von Katalysator **57**⁶⁰ wurde bei Raumtemperatur und 80 bar Wasserstoffdruck der gewünschte α -Hydroxyester **56** in 80% Ausbeute mit einer Diastereoselektivität von 96:4 erhalten (Tabelle 2, Eintrag 1).⁶¹ Durch die Zugabe katalytischer Mengen HCl konnte der Wasserstoffdruck auf 20 bar und die Reaktionszeit auf 2.5 h reduziert werden.⁶² Die Ausbeute erhöhte sich dadurch bei gleich bleibender Selektivität auf 92% (Eintrag 3). Diese Reaktion konnte mit 2.5 mol% des Katalysators **57** auch problemlos im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden. Eine Erhöhung der Temperatur auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ führte zu einer deutlichen Verringerung der Ausbeute und konnte somit den zusätzlichen Selektivitätsgewinn nicht rechtfertigen (Einträge 2 und 4).

Tabelle 2 Asymmetrische Hydrierungen zum Aufbau des C.6-Chiralitätszentrums.

Eintrag	Substrat	Reagenzien und Bedingungen ^a	dr ^b	Ausbeute ^c
1	55	57 , 80 bar H ₂ , RT, 20 h	96:4	80%
2		57 , 80 bar H ₂ , 50 °C 20 h	98:2	63%
3		57 , 20 bar H ₂ , HCl kat., RT 2.5 h	96:4	92%
4		57 , 20 bar H ₂ , HCl kat., 50 °C 4 h	97:3	65%
5	64	57 , 20 bar H ₂ , Et ₃ N, RT, 20 h	62:38	93%
6		65 , 20 bar H ₂ , Et ₃ N, RT, 20 h	32:68	94%

^a 2.5 mol% Katalysator, in Methanol. ^b (6S):(6R). ^c Gesamtausbeute beider Isomere.

Eine Analyse der Mosher-Ester⁶³ von **56** bestätigt die erwartete (*S*)-Konfiguration des gebildeten Alkohols (siehe Experimenteller Teil, Seite 92). Für das in Abbildung 24 skizzierte, stereochemische Konzept zum Aufbau der Chiralität an C.7 und C.9 musste dieser Alkohol aber noch adäquat geschützt werden. Die Schutzgruppe sollte nicht nur unter basischen Bedingungen und in Gegenwart von metallorganischen Reagenzien stabil sein, sondern auch Donoreigenschaften besitzen. Eine PMB-Gruppe besitzt diese Eigenschaften, kann aber unter oxidativen Bedingungen orthogonal zu diversen anderen Schutzgruppen abgespalten werden. Demgemäß wurde Alkohol **56** mit *p*-Methoxybenzyltrichloroacetimidat³⁵ bei 0 °C in Gegenwart von BF₃·OEt₂ verethert (Abbildung 27). Unter diesen Bedingungen konnte **58** ohne Racemisierung des α-Chiralitätszentrums mit einer Ausbeute von 84% isoliert werden. BF₃·OEt₂ war bei dieser Reaktion Brönsted-Säuren wie PPTS, CSA oder TfOH hinsichtlich der Ausbeute deutlich überlegen. Unter basischen Bedingungen (NaH, PMBBr) zersetzte sich **56** vollständig. Die Fertigstellung des Methylketons erfolgte dann über das Weinreb-Amid **60**, welches in einer Zweistufensequenz mit einer Gesamtausbeute von 86% hergestellt werden konnte. Die direkte Umsetzung des Esters **58** mit AlMe₃ und HN(OMe)Me·HCl gelang nicht, die Verwendung von *i*-PrMgCl und HN(OMe)Me·HCl führte nur in Ausbeuten < 50% zum gewünschten Produkt. Nach der Addition von MeMgBr an **60**

wurde das Methylketon **61** in 91% Ausbeute als diastereomerenreine Verbindung ($dr \geq 23:1$) erhalten.

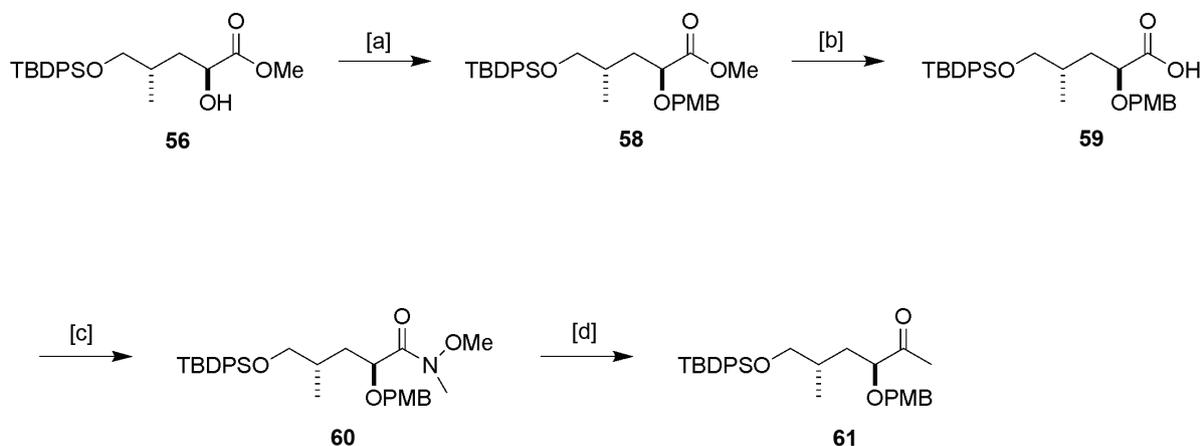


Abbildung 27 Reagenzien und Bedingungen: [a] PMBOC(=NH)CCl₃, BF₃·Et₂O kat., CH₂Cl₂/C₆H₁₂, 0 °C, 84%; [b] LiOH, MeOH/THF/H₂O (4:1:1); [c] HN(OMe)Me·HCl, DCC, EtN(*i*-Pr)₂, DMAP kat., CH₂Cl₂, 86% (über beide Stufen); [d] MeMgBr, THF, 0 °C, 91%

Alternativ zu dieser Weinreb-Amid-Sequenz wurde versucht das Methylketon auch über eine eisenkatalysierte Additionsreaktion⁶⁴ von MeMgBr an das entsprechende Säurechlorid aufzubauen. Die Umsetzung von **59** mit SOCl₂ lieferte das benötigte Säurechlorid, welches in Gegenwart von Fe(acac)₃ mit MeMgBr reagierte. Allerdings bildete sich unter diesen Bedingungen neben dem Methylketon **61** auch der entsprechende tertiäre Alkohol. Da diese Folgereaktion nicht vollständig unterdrückt werden konnte, wurde die oben beschriebene Synthesesequenz über das Weinreb-Amid bevorzugt.

Wie eingangs erwähnt, sollte das C.6-Chiralitätszentrum auch durch die asymmetrische Hydrierung eines Enolethers von Typ **Q** zugänglich sein. Bei der Reduktion eines PMB-Enolethers könnte dadurch direkt Verbindung **61** erhalten werden. In Gegensatz zu den weit verbreiteten Hydrierungen von Enoaten mit Acetylamido- oder Acetat-Gruppen in α -Position zur Carboxylgruppe,⁵⁶ sind nur wenige Hydrierungen von α -Alkoxy-Acrylsäuren oder α -Alkoxy-Acrylsäureester bekannt.⁶⁵ Die Synthese der benötigten α -PMBO-Acrylsäure **64** ist in Abbildung 28 zusammengefasst. In Analogie zur α -Ketoester-Route wurde der O-TBDPS-geschützte Aldehyd **52** mit Phosphonat **62** umgesetzt und der entstandene Methylester **63** mit LiOH zur α -PMBO-Acrylsäure **64** verseift. **64** konnte durch diese zweistufige Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 91% und mit einem *E:Z*-Verhältnis von $\geq 15:1$ hergestellt werden.

Die anschließende asymmetrische Hydrierung der α -Alkoxy-Acrylsäure **64** war, wie erwartet, nicht trivial. In einer ersten Versuchsreihe konnte die gesättigte Verbindung zwar in guten Ausbeuten aber nur mit geringer Stereoselektivität erhalten werden (siehe Seite 24, Tabelle 2, Einträge 5 und 6). In Gegenwart des Ruthenium-Katalysators **57** und Et_3N wurde bei 20 bar Wasserstoffdruck ein Diastereomerenverhältnis von 1.6:1 erzielt.

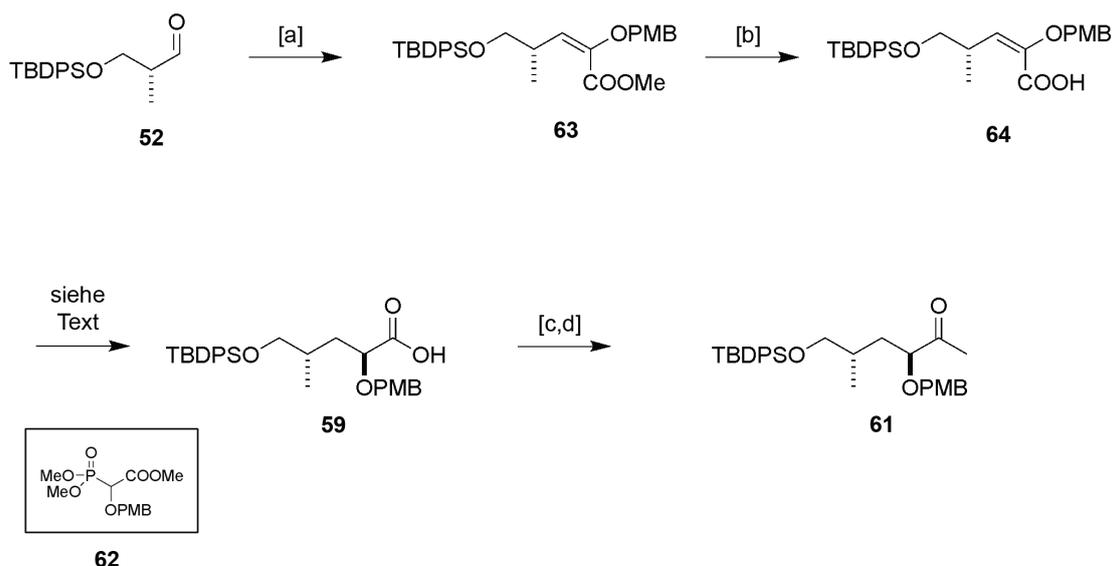


Abbildung 28 Reagenzien und Bedingungen: [a] Phosphonat **62**, LiHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf RT, 91% ($E:Z \geq 15:1$); [b] LiOH, MeOH/THF/ H_2O (4:1:1), quant. [c] $\text{HN}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$, DCC, $\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$, DMAP kat., CH_2Cl_2 , 86%; [d] MeMgBr , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 91%

Der kommerziell erhältliche (*S,S*)-Et-Duphos-Rhodium-Komplex **65** führte unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu einem Verhältnis von 1:2.1 zu Gunsten des (*R*)-konfigurierten Ethers. Da für den weiteren Syntheseverlauf eine diastereomerenreine Verbindung benötigt wurde, die entstanden Diastereomere aber säulenchromatographisch nicht trennbar waren und über die Reduktion des α -Ketoesters **55** bereits eine hoch selektiver Aufbau des C.6-Chiralitätszentrums zur Verfügung stand, wurde diese kürzere Route nicht weiter verfolgt.

2.5.2 Aldehyd H

Der Aldol-Kupplungspartner, Fragment **H**, sollte wieder über ein internes Alkin **S** aufgebaut werden. Eine regioselektive Hydrometallierungs/Halogenierungs-Sequenz könnte auch bei diesem Fragment das *E*-konfigurierte Vinylhalogenid liefern. Das dafür benötigte Alkin **S**

wäre aus kommerziell erhältlichem (2*S*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat (*ent*-**50**) einfach zugänglich (Abbildung 29).

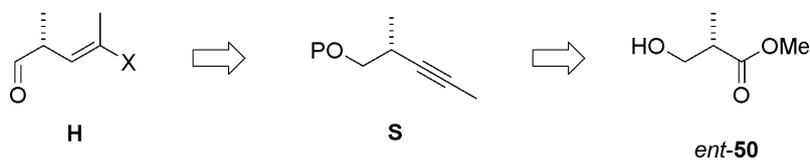


Abbildung 29 Aufbau von Fragment **H** über ein internes Alkin **S**.

Die Synthese des Aldehydfragments ist in den Abbildungen 30 und 31 dargestellt. Der freie Alkohol von *ent*-**50** wurde in CH_2Cl_2 mit *p*-Methoxybenzyltrichloroacetimidat³⁵ verethert, anschließend der Ester mit DibalH in CH_2Cl_2 reduziert und der gebildete Aldehyd **67** über eine Corey-Fuchs-Reaktion²⁸ in das Dibromid **68** überführt. Dessen Behandlung mit *n*-BuLi/Mel lieferte das interne Alkin **69**⁶⁶ mit einer Gesamtausbeute von 54% über vier Stufen. Dieses wurde mit dem Schwartz-Reagenz³⁸ hydrozirkoniert und mit Iod in THF stereoselektiv in Vinyljodid **70** überführt. Die oxidative Spaltung der PMB-Gruppe mit DDQ⁴¹ führte dann zum entsprechenden Alkohol. Allerdings war dieser auf Grund seiner Flüchtigkeit nur in geringer Ausbeute isolierbar, der durch eine Dess-Martin-Oxidation⁶⁷ entstandene Aldehyd **71** konnte schließlich nicht mehr isoliert werden.

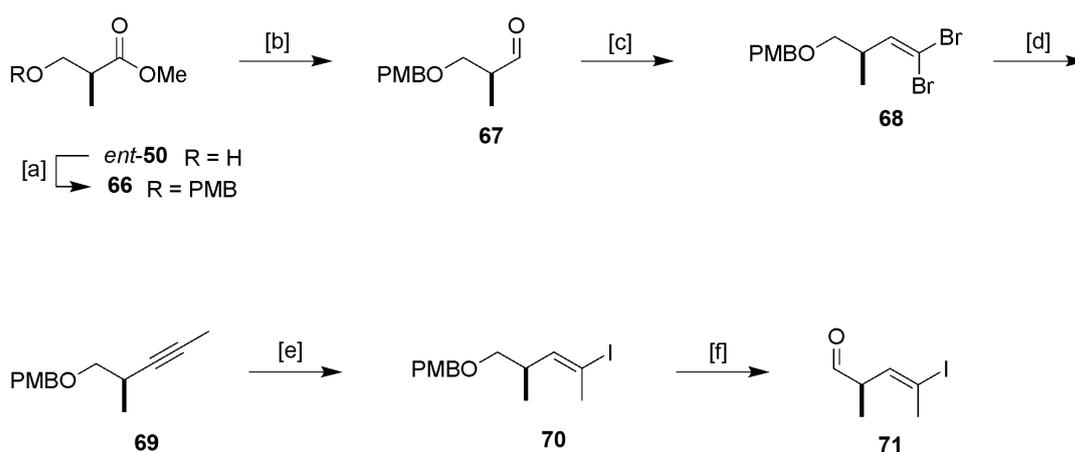


Abbildung 30 Reagenzien und Bedingungen: [a] PMBOC(=NH)CCl₃, PPTS kat., CH_2Cl_2 , 84%; [b] DibalH, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 78%; [c] CBr₄, PPh₃, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 90%; [d] *n*-BuLi, Mel, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf RT, 91%; [e] Cp₂ZrHCl, THF, $65\text{ }^\circ\text{C}$ dann I₂, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 66%; [f] (i) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH-7-Puffer}$; (ii) Dess-Martin Periodinan, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, siehe Text.

Da sich die Verbindungen außerdem äußerst empfindlich gegenüber Säure- und Basenspuren erwiesen, wurde nach einem alternativen Kupplungsfragment gesucht. Die Einführung eines Vinylsilans sollte nicht nur die Flüchtigkeit der Verbindungen reduzieren, sondern dieses wäre in späterer Folge auch leicht in das benötigte Vinyljodid überführbar. Da Vinylsilane über eine Silyl-Cuprat-Addition⁶⁸ hochselektiv aufgebaut werden können, wurde auf diesen Substituent zurückgegriffen.

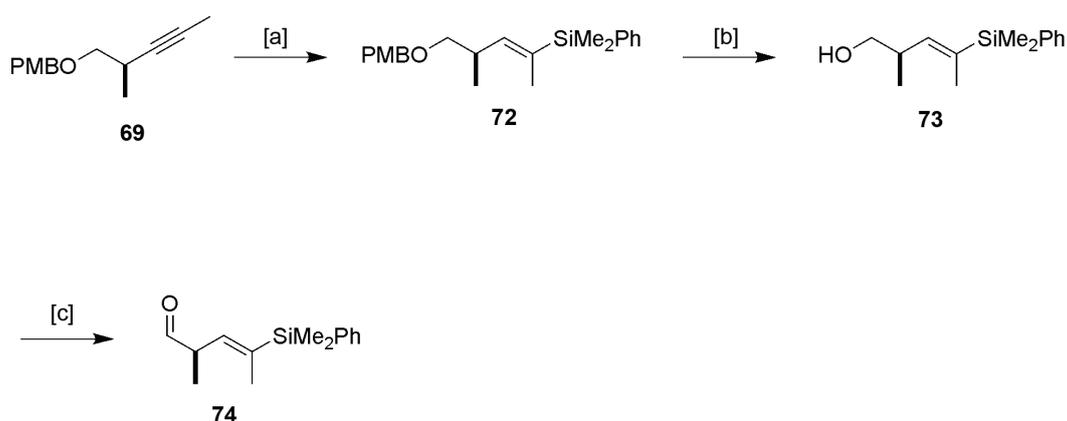


Abbildung 31 Reagenzien und Bedingungen: [a] $(\text{Me}_2\text{PhSi})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf $0\text{ }^\circ\text{C}$, 92%; [b] DDQ, CH_2Cl_2 /pH-7-Puffer, dann NaBH_4 , MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$ auf RT, 92%; [c] Dess-Martin Periodinan, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 92%.

Alkin **69** konnte im Multigramm-Maßstab mit $(\text{Me}_2\text{PhSi})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ ⁶⁸ in 92% Ausbeute regioselektiv silyliert werden. Nach der oxidativen Spaltung der PMB-Schutzgruppe fiel der gewünschte Alkohol **73** als Gemisch mit dem nur schwer abtrennbaren Anisaldehyd an. Dieser wurde mit NaBH_4 in MeOH zum *p*-Methoxybenzylalkohol reduziert, der sich säulen-chromatographisch leicht abtrennen ließ. Auf diese Weise wurde der reine Alkohol **73** in 92% Ausbeute erhalten. Eine Oxidation mit Dess-Martin Periodinan⁶⁷ komplettierte dann die Synthese des benötigten Aldehyds **74**. Obwohl auch dieser Aldehyd empfindlich gegenüber Säure- und Basenspuren war, konnte die Verbindung problemlos isoliert und für längere Zeit bei tieferen Temperaturen gelagert werden.

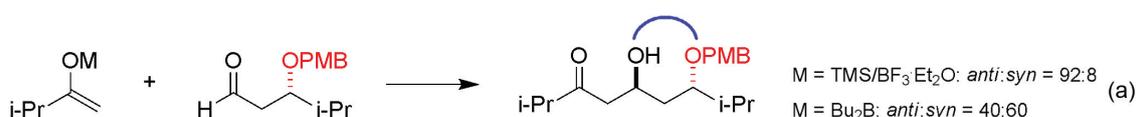
2.5.3 Aldolreaktion der Fragmente G und H

Die chirale α -PMBO-Gruppe des Methylketons **61** sollte bei der folgenden Aldolreaktion mit Aldehyd **74** über eine 1,4-Induktion die Stereochemie des entstehenden Aldolalkohols bestimmen. Über diesen 1,4-Effekt ist bei Aldolreaktionen von *Methylketonen* nur wenig

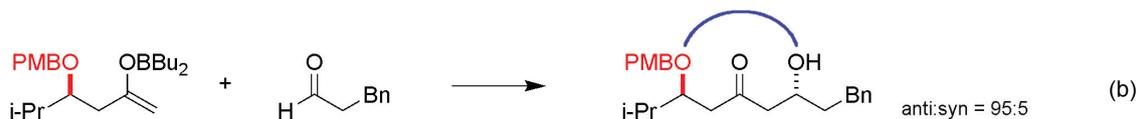
bekannt. Die analogen 1,3- bzw. 1,5-Induktionen von Alkoxysubstituenten sind im Gegensatz dazu gut untersucht:

Der 1,3-Effekt kann vor allem bei Additionsreaktionen von Silylenolethern in Gegenwart von Lewisäuren ausgeprägt sein.^{69,70} Bei diesem Effekt wird die stereochemische Information von β -Alkoxygruppen auf der Aldehydseite über elektrostatische⁷⁰ oder chelatisierende⁷¹ Einflüsse 1,3-*anti*-selektiv übertragen. Diese Induktion spielt bei Reaktionen von Borenolaten nur eine untergeordnete Rolle (Abbildung 32a).⁷²

1,3-Induktion



1,5-Induktion



1,4-Induktion

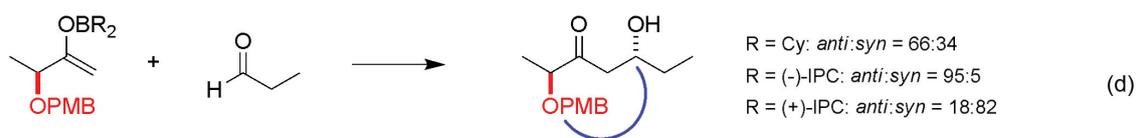


Abbildung 32 Literaturbekannte Aldolreaktionen von Methylketonen: 1,3-Induktion bei Silylenolethern (a).⁷⁰ 1,5-Induktion bei Bor-Aldolreaktionen und der Einfluss von Schutzgruppen (b und c).⁷² 1,4-Induktion bei Bor-Aldolreaktionen (d).⁷⁴

Bei Bor-Aldolreaktionen können hingegen β -Alkoxysubstituenten auf der Methylketonseite einen starken Einfluss auf die Stereoselektivität haben.^{72,73} Dieser 1,5-Effekt kann durch die Wahl einer geeigneten Schutzgruppe am β -Hydroxysubstituenten teilweise forciert oder neutralisiert werden.⁷² Eine hohe 1,5-*anti*-Selektivität wird vor allem durch elektronenreiche β -Substituenten wie PMBO-Gruppen induziert. Sterisch anspruchsvolle β -Silylether können dahingegen diesen Effekt vollständig aufheben (Abbildung 32; vergleiche b und c).

Neben diesem 1,5-Effekt berichteten Evans et al. auch über eine 1,4-*anti*-Selektivität bei Bor-Aldolreaktionen von Methylketonen mit einem chiralen α -Alkoxy substituenten.⁷⁴ (Abbildung 32, d). Obwohl die Stereoinduktion bei der Verwendung von Cy_2BCl gering war konnte, eine beachtliche Selektivität mit Hilfe der chiralen IPC-Borenolate⁷⁵ erzielt werden. Abgesehen von diesem Beispiel sind unseres Wissens bis dato keine weiteren Aldolreaktionen von Methylketonen bekannt, bei denen die stereochemische Information ausschließlich über eine 1,4-Induktion übertragen wird. Es sind jedoch einige Reaktionen in der Literatur beschrieben, worin eine 1,4-Induktion einen untergeordneten Effekt neben einer dominanten 1,5-Induktion haben könnte.⁷⁶

Basierend auf diesen Daten über Aldolreaktionen von Methylketonen wurde die Verknüpfung von Keton **61** mit Aldehyd **74** geplant. Entsprechend Evans et al.⁷⁴ sollte das erwünschte (9*S*)-konfigurierte Aldolprodukt **75** bei einer Bor-Aldolreaktion⁷⁷ bevorzugt gebildet werden. Die α -chirale PMBO-Gruppe des Methylketons **61** sollte dabei über eine 1,4-*anti*-Induktion die absolute Konfiguration des entstehenden Alkohols bestimmen (Abbildung 33). Die chirale α -Methylgruppe des Aldehyds würde bei der Addition eines Borenolats nur eine untergeordnete Rolle spielen.

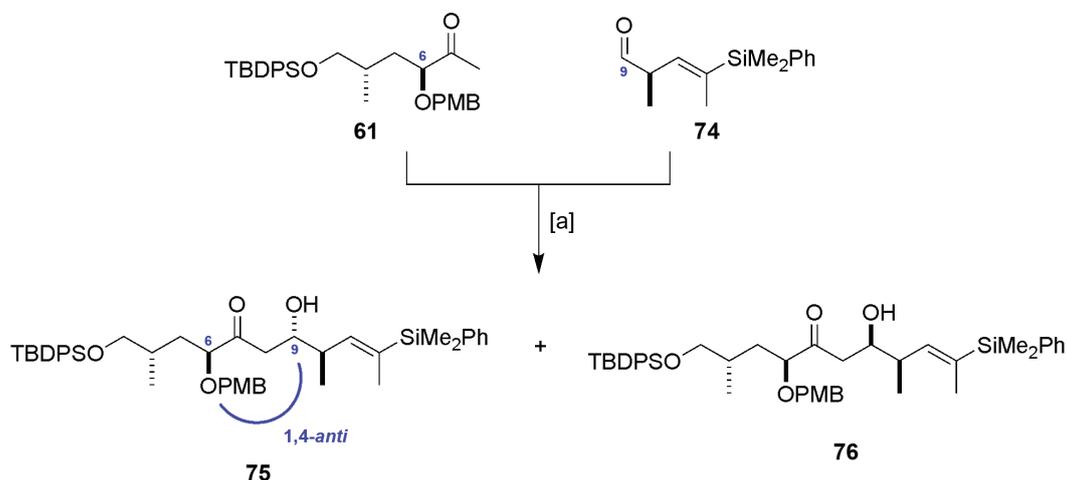


Abbildung 33 Aldolreaktion von Methylketon **61** und Aldehyd **74**. Reagenzien und Bedingungen: [a] **61**, Et_2BOTf , $\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$, Toluol, -78°C , dann **74**, -90°C , 84% (dr = 4:1), siehe auch Tabelle 3.

In Gegenwart von Cy_2BCl und $\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$ reagierte Keton **61** mit Aldehyd **74** bevorzugt zu dem 1,4-*anti*-konfigurierten Aldol **75**. Allerdings war die Diastereoselektivität bei dieser

Reaktion gering (Tabelle 3, Einträge 1-3). Gemäß der Lösungsmittelpolarität konnte die höchste Selektivität von 2.4:1 in Toluol als apolarstem Medium erzielt werden.

Um die Selektivität der Reaktion zu erhöhen wurde auf die chiralen IPC-Borenolate von Paterson und Brown zurückgegriffen.⁷⁵ Mit (+)-DIPCl als Enolisierungsreagenz stieg die Diastereoselektivität zu Gunsten von **75** auf 4.3:1-4.7:1, beide Isomere konnten jedoch aufgrund von Umsatzproblemen nur in maximal 44% Gesamtausbeute isoliert werden. Auch die Verwendung des reaktiveren (+)-DIPOTf führte zu keiner Steigerung der Ausbeute, sondern lediglich zu einem vermehrten Auftreten von Zersetzungsprodukten. (-)-DIPCl lieferte nicht unerwartet für diesen „mismatched“ Fall, bevorzugt das 1,4-*syn*-konfigurierte Produkt **76** in geringer Selektivität und Ausbeute (Einträge 4-7).

Tabelle 3 Aldolkupplung von Methylketon **61** und Aldehyd **74**.

Eintrag	Reagenzien	LM ^a	T	75:76	Ausbeute ^b
1	Cy ₂ BCl, EtN(<i>i</i> -Pr) ₂	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	2.0:1	71%
2		Et ₂ O	-78 °C	2.0:1	46%
3		Toluol	-78 °C	2.4:1	41%
4	(+)-DIPCl, EtN(<i>i</i> -Pr) ₂	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	4.3:1	41% ^c
5		Toluol	-78 °C	4.7:1	44% ^c
6	(+)-DIPOTf, EtN(<i>i</i> -Pr) ₂	Toluol	-78 °C	- ^d	44%
7	(-)-DIPCl, EtN(<i>i</i> -Pr) ₂	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	1:3.0	18% ^c
8	Bu ₂ BOTf, EtN(<i>i</i> -Pr) ₂	Toluol	-78 °C	3.0:1	38%
9	Et ₂ BOTf, EtN(<i>i</i> -Pr) ₂	Toluol	-78 °C	3.3:1	69%
10		Toluol	-90 °C	4.0:1	84%
11		Pentan	-110 °C	5.5:1	32% ^c
12	(i) TMSCl, Et ₃ N, LiHMDS (ii) BF ₃ ·Et ₂ O	THF	-78 °C	1:30 ^e	65%
13	LiHMDS	THF	-78 °C	1.5:1	75%
14	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	78 °C	-	- ^f

^a LM: Lösungsmittel. ^b Gesamtausbeute beider Diastereomere. ^c kein vollständiger Umsatz. ^d Zersetzungsprodukte erschweren eine genaue Angabe. ^e NMR der Rohprodukte weist auf ein zusätzliches, nicht näher charakterisiertes, Produkt hin. ^f Zersetzung der Startmaterialien.

Das 1,4-*syn*-konfigurierte Diastereomer **76** wurde auch unter Mukaiyama-Aldol-Bedingungen bevorzugt. Allerdings bildete sich unter den in Eintrag 12 angeführten Bedingungen noch ein weiteres, nicht näher charakterisiertes, Aldolprodukt. Die Addition des Lithiumenolats von **61** an Aldehyd **74** verlief wiederum mit einer geringen Selektivität zugunsten des 1,4-*anti*-konfigurierten Aldols **75** (Eintrag 13). In Gegenwart von TiCl₄ zersetzten sich beide Kupplungspartner, die Bildung eines Aldolprodukts wurde nicht beobachtet (Eintrag 14).

Eine zufriedenstellende Lösung in Bezug auf Selektivität und Ausbeute konnte für diese Aldolreaktion schließlich durch die Verwendung von Enolisierungsreagenzien mit kleinen Alkylgruppen am Bor gefunden werden. Wurde Bu_2BOTf oder Et_2BuOTf anstelle des sterisch anspruchsvolleren Cy_2BCl eingesetzt, stieg die Selektivität von 2.4:1 auf 3.0:1 bzw. 3.3:1. (Einträge 2, 8 und 9). Der Einfluss der Borliganden auf die Stereoselektivität von Methylketon-Aldolreaktionen ist bekannt,^{78,79} dessen Ursache aber noch nicht restlos geklärt. Berechnungen zeigten, dass Übergangszustände mit einer Twist-Boat-Konformation bei diesen Aldolreaktionen eine wichtige Rolle spielen.⁸⁰ Derartige Übergangszustände könnten durch kleinere Liganden am Bor bevorzugt werden und dadurch die höhere Stereoselektivität erklären.⁷⁸

Durch eine Erniedrigung der Temperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf bis zu $-110\text{ }^\circ\text{C}$ konnte die Diastereoselektivität schließlich nochmals erhöht werden (Einträge 9-11). Der zusätzliche Selektivitätsgewinn bei $-110\text{ }^\circ\text{C}$ in Pentan musste allerdings mit erheblichen Umsatzeinbußen bezahlt werden. Die optimale Reaktionstemperatur lag daher bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$. Erfolgte die Kupplung von Methylketon **61** und Aldehyd **74** bei dieser Temperatur mit Et_2BOTf als Enolisierungsreagenz und Toluol als Lösungsmittel, so konnten die Aldolprodukte **75** und **76** reproduzierbar in 84% Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von $\geq 4.0:1$ erhalten werden. Obwohl die beiden Isomere säulenchromatographisch nicht trennbar waren, konnte die absolute Konfiguration des neu aufgebauten Chiralitätszentrums (C.9) durch eine Mosher-Analyse⁶³ eindeutig bestätigt werden (siehe Experimenteller Teil, Seite 99).

2.5.4 Aufbau des tertiären Alkohols

Der chirale, tertiäre Alkohol von Amphidinolid Y (**2**) sollte durch die diastereoselektive Addition eines geeigneten Methyl donors an das C.7-Keton aufgebaut werden. Die Stereoselektivität wird bei derartigen Reaktionen hauptsächlich von den Substituenten in α - und β -Position sowie von den Eigenschaften des eingesetzten Methyl donors bestimmt. Bei der Verwendung eines Methylmagnesiumhalogenids würde die elektronenreiche PMBO-Gruppe in α -Position zum Keton die Bildung des gewünschten 1,2-*anti*-Produkts über einen Chelat-Übergangszustand begünstigen.^{71,81} Die Addition von Methyl donoren mit einer weniger komplexierenden Metallkation wie Li^+ sollte dahingegen über einen polaren Felkin-Ahn-Übergangszustand das 1,2-*syn*-Produkt liefern.^{82,83}

Für die geplante *Methylgrignardaddition* musste allerdings noch der freie Alkohol in β -Position (C.9) mit einer adäquaten Schutzgruppe versehen werden. Prinzipiell würden sterisch

anspruchsvolle Silylether, wie auch elektronenreiche Alkoxygruppen in β -Position des Ketons die Bildung des 1,2-*anti*-1,3-*syn*-Produkts unterstützen.

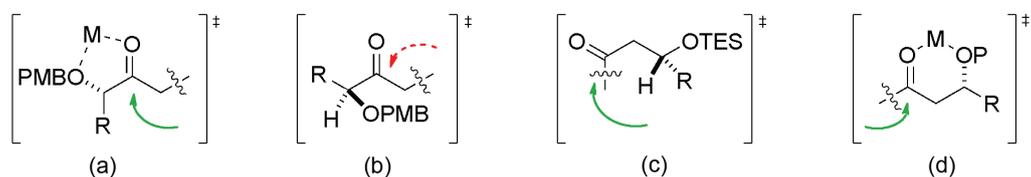


Abbildung 34 Mögliche Übergangszustände für den nukleophilen Angriff an das C.7-Keton: (a) 1,2-Chelat-Übergangszustand⁷¹, (b) polar-Felkin-Ahn-Übergangszustand⁸², (c) 1,3-dipolarer-Übergangszustand⁷⁰, (d) 1,3-Chelat-Übergangszustand⁷¹.

Silylether sind schlechte Liganden für das Lewis-saure Metallkation Mg^{2+} und würden einen chelatisierenden Einfluss der β -Hydroxygruppe unterbinden. Die Addition sollte dann unter Minimierung des Dipolmomentes erfolgen und dabei bevorzugt das gewünschte 1,3-*syn*-konfigurierte Diastereomer liefern.^{70,84} Dieser 1,3-Dipolareffekt sollte synergetisch mit dem Chelat-Übergangszustand der α -PMBO-Gruppe wirken, und dadurch eine hohe Stereoselektivität induzieren (Abbildung 35). Zusätzlich wäre eine Silylschutzgruppe unter schwach sauren Bedingungen wieder spaltbar, was für den weiteren Verlauf der Synthese vorteilhaft wäre.

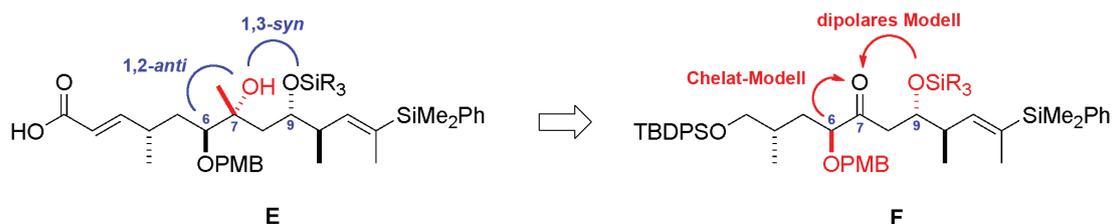


Abbildung 35 Schutzgruppen-Strategie für den Aufbau des tertiären Alkohols (C.7) durch die Addition einer Methylgrignardverbindung.

Chelatisierende β -Substituenten würden über einen sechsgliedrigen 1,3-Chelat-Übergangszustand⁷¹ ebenfalls die Bildung des 1,3-*syn*-Produktes favorisieren. Dieser Übergangszustand kann aber aus elektronischen Gründen nicht gleichzeitig mit einem 1,2-Chelat-Übergangszustand auftreten. Die beiden Übergangszustände müssten also miteinander konkurrieren, ein synergetischer Effekt und damit ein zusätzlicher Selektivitätsgewinn wären

ausgeschlossen. Somit sprechen diese Übergangszustände (Abbildung 34) deutlich für die Verwendung einer Silylschutzgruppe.

Dementsprechend wurde das untrennbare 1,4-*anti*/1,4-*syn* Aldolgemisch (**75** und **76**) mit TESCOI und Imidazol umgesetzt. Da die geschützten Alkohole ebenfalls säulenchromatographisch nicht trennbar waren, musste die geplante Additionsreaktion mit dem Diastereomergemisch durchgeführt werden. Die Reaktion mit MeMgBr in Et₂O lieferte bei -78 °C nur drei der vier möglichen Isomere in einem Verhältnis von 15:2.6:1 (Abbildung 36). Obwohl auf dieser Stufe die Stereochemie der einzelnen Isomere nicht restlos aufgeklärt werden konnte, ist eine einfache Erklärung des Ergebnisses naheliegend: Das TES-geschützte Hauptisomer der Aldolreaktion **77** sollte entsprechend der Schutzgruppenstrategie mit einer hohen Selektivität den erwünschten Alkohol **79** liefern.

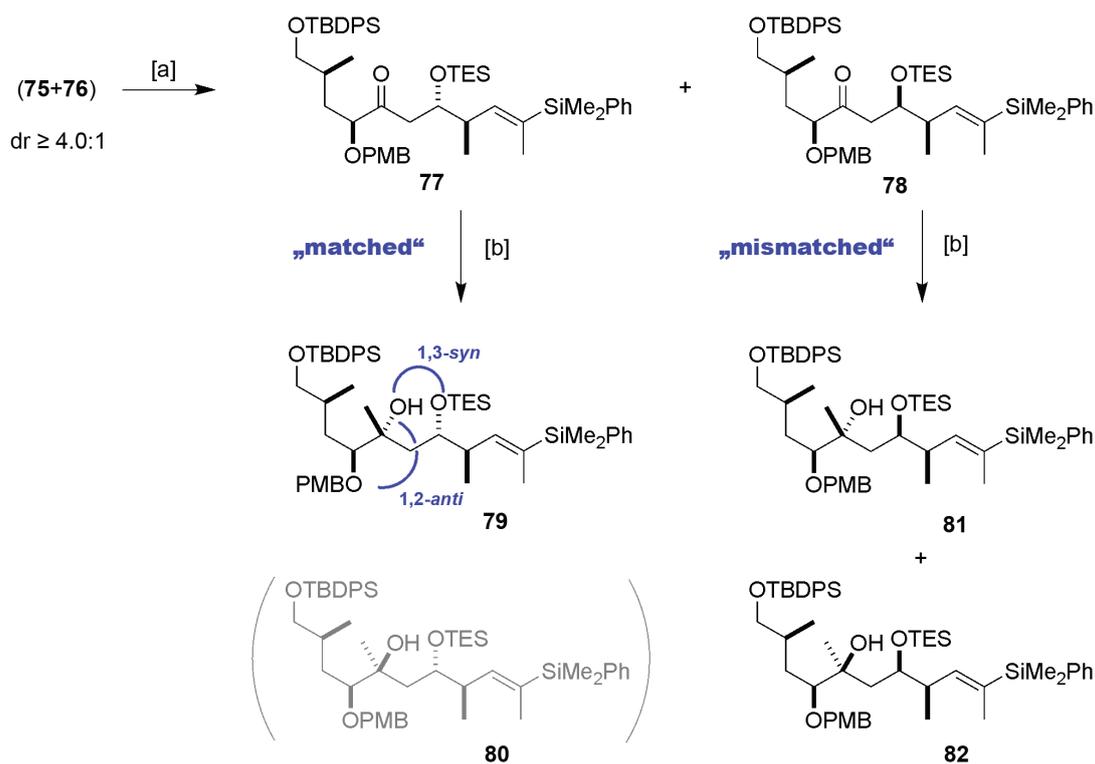


Abbildung 36 Reagenzien und Bedingungen: [a] TESCOI, Imidazol, CH₂Cl₂, 91%; [b] MeMgBr, Et₂O, -78 °C, 96% (dr = 15:2.6:1) siehe Text.

Die beiden Alkoxy substituenten des C.9-epimeren Ketons **78** dirigieren den nukleophilen Angriff der Grignardverbindung in unterschiedliche Richtungen. Durch diese „mismatched“-Anordnung sollte die Addition an **78** mit einer deutlich geringeren Selektivität erfolgen.

Keton **77** wurde also selektiv in Alkohol **79** überführt, aus **78** bilden sich hingegen die beiden Diastereomere **81** und **82**. Entsprechend dieser Interpretation spiegelt sich auch das Diastereomerenverhältnis des Startmaterials in der Isomerenverteilung der Produkte wider ($dr \geq 4:1$; $15:(2.6+1) \approx 4.2:1$).

Um die theoretischen Überlegungen experimentell zu untermauern, wurde das Aldolgemisch (**75:76** = 2.3:1) auch mit MeLi in Et₂O bei -78 °C umgesetzt. Wie erwartet, bildete sich bei dieser Reaktion hauptsächlich das zuvor nicht beobachtete polar-Felkin-Ahn-Produkt **80**, begleitet von den drei übrigen Diastereomeren (72% Ausbeute, $dr = 1:11:2.7:2.1$). Wie bereits bei der Addition der Methylgrignardverbindung findet sich auch hier das Diastereomerenverhältnis des Startmaterials in der Isomerenaufteilung der Produkte wieder ($dr \geq 2:3$; $(1+11):(2.7+2.1) \approx 2.5:1$).

2.5.5 Fertigstellung des Fragments E

Obwohl durch diese Reaktionssequenz die komplette Stereochemie des C.1-C.12-Segmentes von Amphidinolid Y (**2**) aufgebaut werden konnte, gefährdeten die nicht abtrennbaren Diastereomere die Praktikabilität der Synthese. Außerdem verhinderte die Anwesenheit dieser Isomere einen ausstehenden spektroskopischen Beweis für die Stereochemie des tertiären Alkohols an C.7. Mit dem Anliegen die Diastereomere zu trennen, sollte **79** in eine zyklische Verbindung überführt werden. Der dadurch erwartete Polaritätsunterschied zwischen den einzelnen Diastereomeren könnte eine säulenchromatographische Trennung vereinfachen. Gleichzeitig wären durch die in Abbildung 37 gezeigten Strategien die sekundären Alkohole für die weiterführende Synthese adäquat geschützt.

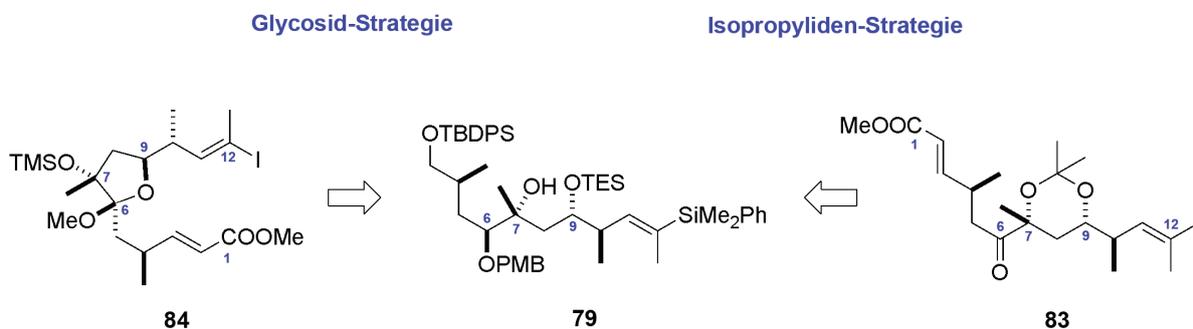


Abbildung 37 Synthese-Strategien zum Aufbau eines kuppelfähigen C.1-C.12-Fragmentes von **2**.

In der „Isopropyliden-Route“ könnte die Trennung des Isomerengemisches (**79**, **81** und **82**) durch die Bildung eines zyklischen Acetals vereinfacht werden. Das Vinyliodid **83** wäre dann in nur sechs Stufen ausgehend von **79** aufbaubar.

Alternativ dazu sollte Verbindung **79** auch in ein zyklisches Methylglycosid **84** überführt werden. Da der anomere Effekt bei fünfgliedrigen Heterozyklen allerdings schwächer ausgeprägt ist als bei analogen sechsgliedrigen Ringen, musste bei dieser Route durch das Auftreten der möglichen α/β -Anomere mit bis zu sechs Diastereomeren gerechnet werden. Ungeachtet dessen wäre bei dieser „Glycosid-Strategie“ zusätzlich das oxidationsempfindliche α -Hydroxyketon (C.7) von Amphidinolid Y (**2**) geschützt. Wie sich später herausstellte, war diese Schutzgruppe für den erfolgreichen Verlauf der abschließenden Synthesesequenz von großer Bedeutung.

Zur Realisierung der „Isopropyliden-Route“ wurde Verbindung **79** mit 2,2-Dimethoxypropan und CSA in Gegenwart von MS 4 Å in das zyklische Acetal **85** überführt (Abbildung 38). Auf dieser Stufe konnte allerdings nur eines der beiden mitgeführten Diastereomere abgetrennt werden. Darüber hinaus war die anschließende Abspaltung der PMB-Gruppe äußerst problematisch.

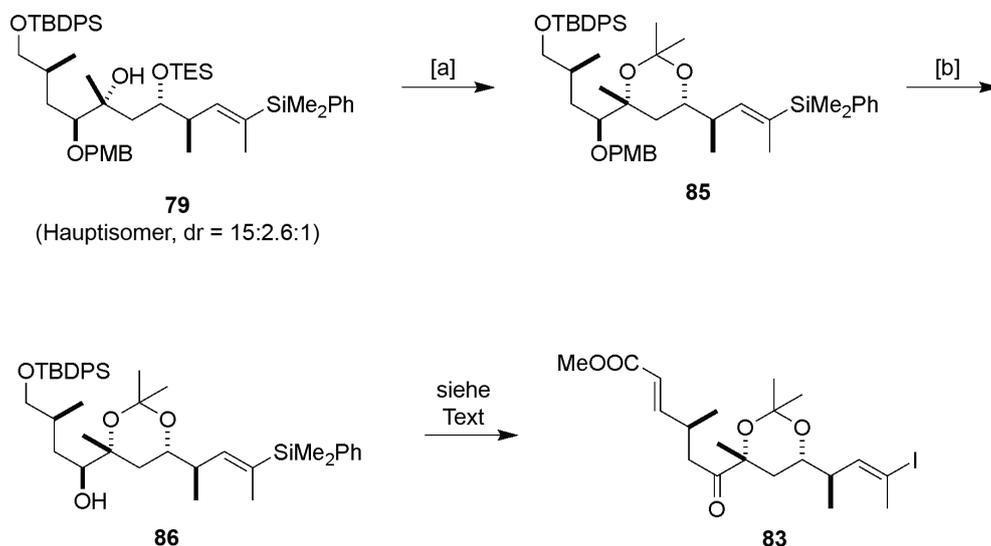


Abbildung 38 Reagenzien und Bedingungen: [a] 2,2-Dimethoxypropan, CSA kat., MS 4 Å, Aceton, 79%; [b] DDQ, aq. NaHCO₃, CH₂Cl₂, 20-50%, siehe Text.

Trotz zahlreicher Versuche konnte die Schutzgruppe in Gegenwart des Isopropyliden-Acetals nicht selektiv oder nur in geringen Ausbeuten gespalten werden. Lediglich DDQ⁴¹ in

Gegenwart von wässrigem NaHCO_3 lieferte den gewünschten Alkohol **86** in 20-50% Ausbeute. Aufgrund der geringen und noch dazu schlecht reproduzierbaren Ausbeute dieser Reaktion, wurde dieser kurze Weg zu Gunsten der Glycosid-Route verworfen.

Für die Methylglycosidbildung musste der PMB-Ether von **79** gespalten und anschließend der freie Alkohol zum Keton oxidiert werden. Da trotz zahlreicher Versuche eine direkte Spaltung der PMB-Gruppe neben dem freien α -Alkohol nicht produktiv war, wurde dieser erst als TES-Ether geschützt (Abbildung 39). Die folgende oxidative Spaltung mit DDQ⁴¹ verlief glatt und ergab Alkohol **88** in 85% Ausbeute über beide Stufen. Nach der Oxidation mit Dess-Martin Periodinan⁶⁷ konnte schließlich die Zyklisierung des Ketons **89** untersucht werden. In Gegenwart katalytischer Mengen Säure⁸⁵ bildeten sich alle sechs möglichen, diastereomeren Methylglycoside. Das Hauptisomer, Verbindung **90**, konnte jedoch ohne Schwierigkeiten säulenchromatographisch abgetrennt werden. Da die restlichen Diastereomere, darunter das β -Anomer von **90**, untereinander nur geringe Polaritätsunterschiede aufwiesen, wurde das Gemisch direkt mit PPTS in MeOH equilibriert. Dadurch konnte aus dem β -Anomer eine weitere Fraktion des thermodynamisch stabileren α -Anomers **90** gewonnen werden.

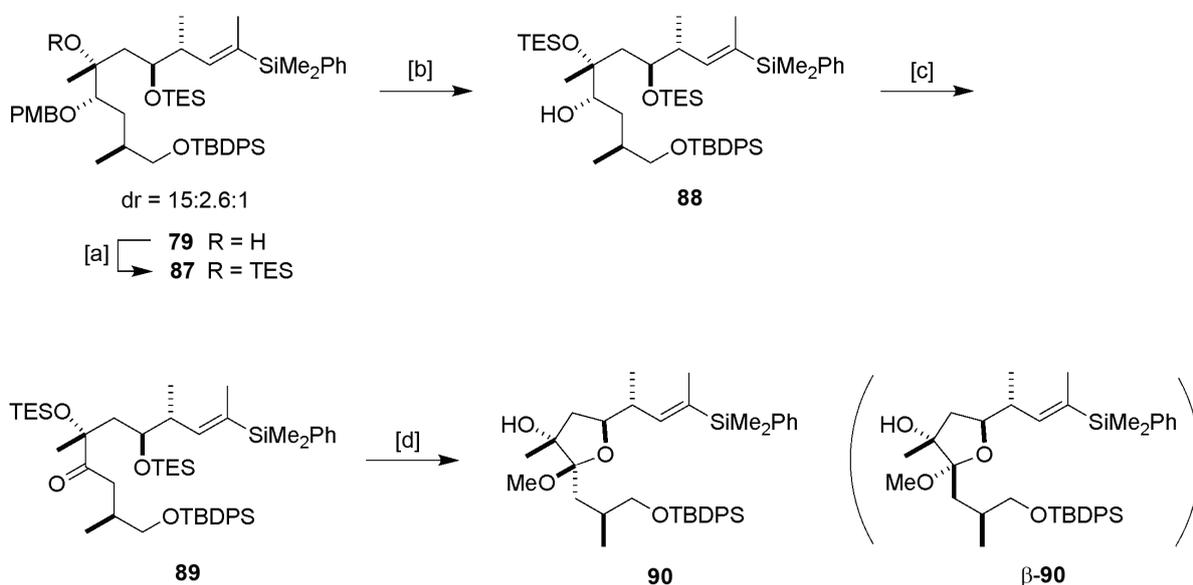


Abbildung 39 Reagenzien und Bedingungen: [a] TESOTf, 2,6-Lutidin, 92%; [b] DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH-7}$ -Puffer, 0 °C, 92%; [c] Dess-Martin Periodinan, Pyridin, CH_2Cl_2 , 93%; [d] CSA kat., MeOH/THF, 0 °C, 65% ($\alpha:\beta = 3:1$); Abtrennung von **90** und Equilibrierung von β -**90** mit PPTS kat., MeOH, 86%.

Die Ausbeute der Zyklisierungsreaktion betrug bei der Verwendung katalytischer Mengen an CSA als Säure 65%, sofern die Reaktionstemperatur bei 0 °C gehalten wurde. Höhere

Temperaturen führten zu etwas geringeren Ausbeuten (Tabelle 4, Einträge 1 und 2). Aufgrund der geringen Löslichkeit von **89** in MeOH, war bei diesen Reaktionen die Verwendung von THF als zusätzliches Lösungsmittel vorteilhaft. Wurde PPTS als Säure zugesetzt, musste das Reaktionsgemisch auf 60 °C erwärmt werden um vollständigen Umsatz zu erzielen. Unter diesen Bedingungen konnten die zyklisierten Diastereomere mit einer Gesamtausbeute von 51% erhalten werden (Eintrag 3). Mit HF·Pyridin wurde der primäre TBDPS-Ether ebenfalls zu einem beträchtlichen Anteil gespalten. In dem resultierenden Produktgemisch waren die gewünschten Methylglycoside lediglich in 11% Ausbeute enthalten (Eintrag 4). Die Equilibrierung des β -Anomers von **90** erfolgte mit katalytischen Mengen an PPTS in MeOH. Unter diesen Reaktionsbedingungen lag das thermodynamische Gleichgewicht zugunsten des α -Anomers bei 3:1 (Eintrag 5).

Tabelle 4 Methylglycosidbildung in Gegenwart von Säuren.

Eintrag	Substrat	Reagenzien und Bedingungen	Ausbeute ^a
1	89	CSA, MeOH, 0 °C auf RT	45%
2		CSA, MeOH/THF (5:1), 0 °C	65%
3		PPTS, MeOH/THF (5:1), 60 °C	51%
4		HF·Pyridin, MeOH/THF, RT (5:1)	11%
5	90	PPTS, MeOH, RT (Equilibrierung)	87%

^a Gesamtausbeute aller Diastereomere.

Nach diesen Schutzgruppen-Manipulationen konnte schließlich das Vinylsilan in das benötigte Vinyljodid überführt werden. Die Umsetzung von **90** mit NIS⁸⁶ in MeCN ergab unter Lichtausschluss bei 0 °C regioselektiv **91**. Da das methylglycosidische Segment recht säurelabil war, wurde auf eine säulenchromatographische Reinigung dieser Verbindung verzichtet und das Rohprodukt direkt mit TBAF in THF in Diol **92** überführt. Die anschließenden Oxidationsversuche des primären Alkohols scheiterten jedoch an der spontanen Zyklisierung des Hydroxyaldehyds zum Sechsring-Lactol **93** und den unvermeidbaren Folgereaktionen dieser Gleichgewichtsform (Abbildung 40). So konnte unter Swern-Bedingungen lediglich Enolether **94** isoliert werden, welcher durch eine Eliminierungsreaktion aus dem Lactol entsteht. Dess-Martin Periodinan⁶⁷ oxidierte das Lactol in situ zum entsprechenden Lacton **95**. Obwohl die Zuordnung dieser Strukturen lediglich auf ¹H NMR-Spektren beruhte, war es naheliegend, dass der freie tertiäre Alkohol intermediär geschützt werden musste.

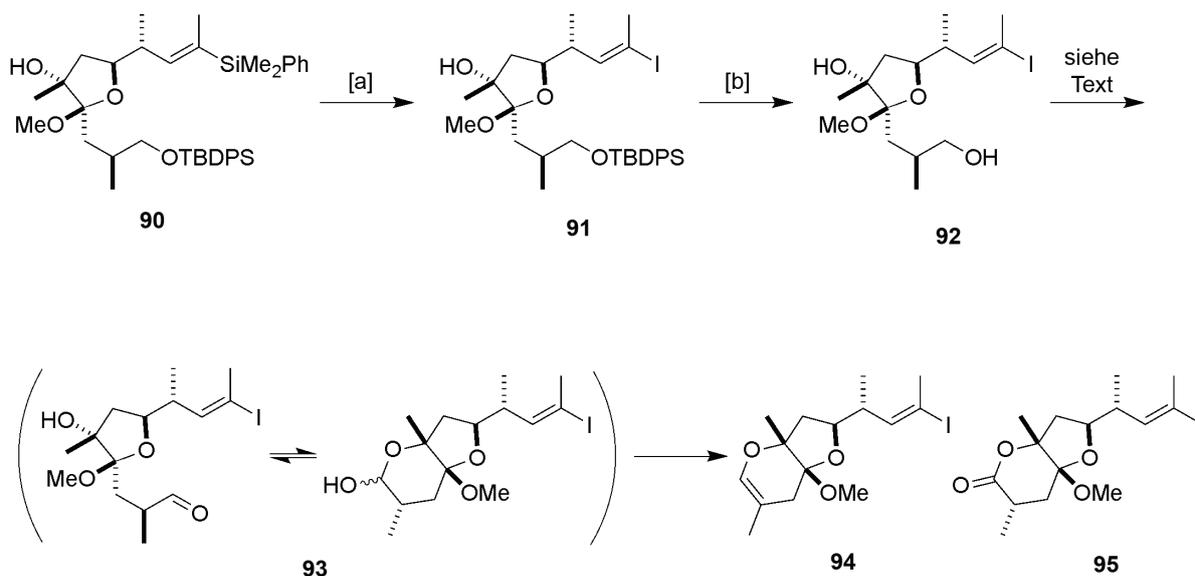


Abbildung 40 Reagenzien und Bedingungen: [a] NIS, MeCN, 0 °C; [b] TBAF, THF, 72% (über beide Stufen).

Demgemäß wurde Diol **92** mit TMSCl und Imidazol in CH₂Cl₂ umgesetzt; nach Säulenchromatographie konnten 84% des Bis-Silylethers **96** neben 11% des primär entschützten Alkohols **97** isoliert werden (Abbildung 41).

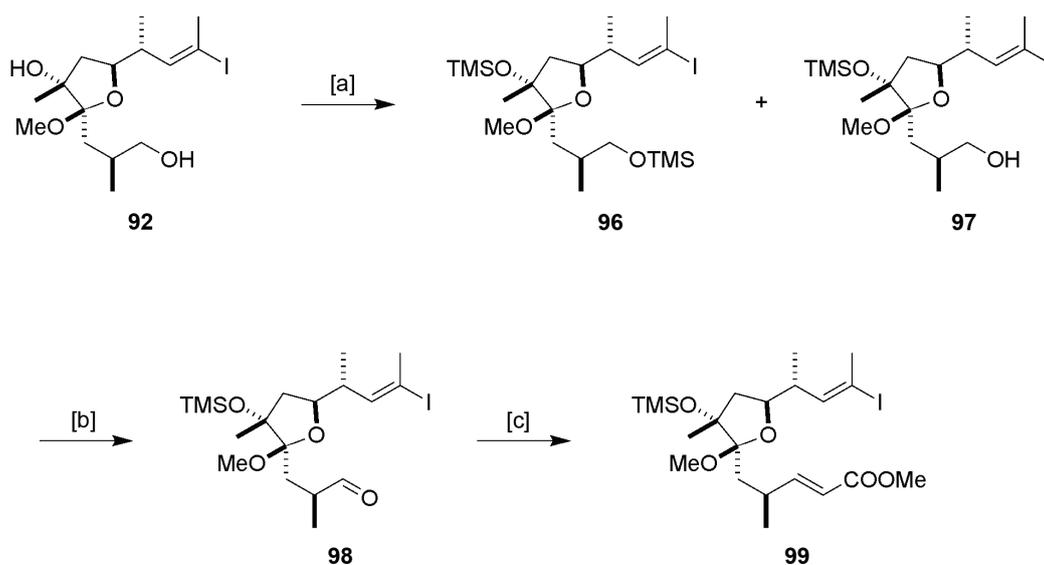


Abbildung 41 Reagenzien und Bedingungen: [a] TMSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, 94%; [b] Oxalylchlorid, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂; [c] LiHMDS, (EtO)₂P(=O)CH₂COOMe, THF, -78 °C auf 0 °C, 76% (über beide Stufen).

Die anschließende Swern-Oxidation verlief wie erwartet problemlos und Honer-Wadsworth-Emmons-Olefinierung des gebildeten Aldehyds **98** ergab das kuppelfähige C.1-C.12-Segment **99** als einziges Isomer in 76% Ausbeute über die beiden genannten Reaktionen.

2.5.6 Suzuki-Kupplung und Abschluss der Synthese

Die Kupplung des Vinyljodidfragments **99** mit dem Tetrahydrofuranfragment **23**, welches auch bei der Synthese von Amphidinolid X (**1**) eingesetzt wurde, erfolgte wieder über die bewährte 9-MeO-9-BBN-Variante⁵¹ der Alkyl-Suzuki Reaktion. In Gegenwart von (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ und AsPh₃ reagierte der Boratkomplex **45** mit Vinyljodid **99** in einer Ausbeute von 79% zum Kreuzkupplungsprodukt **100**. Die beiden Fragmente wurden exakt in einem 1:1 Verhältnis eingesetzt und die Reaktionsbedingungen der Amphidinolid-X-Synthese konnten dafür ohne weitere Optimierung übernommen werden (Abbildung 42).

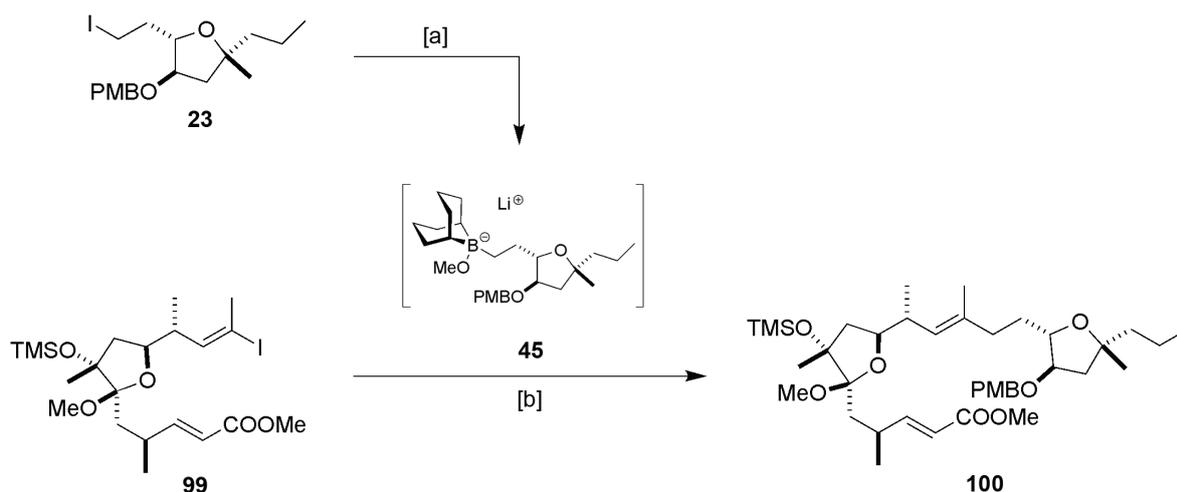


Abbildung 42 Alkyl-Suzuki Kupplung der Fragmente **23** und **99**. Reagenzien und Bedingungen: [a] *t*-BuLi, Et₂O/THF, dann 9-MeO-9-BBN, -78 °C auf RT; [b] (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ kat., AsPh₃ kat., K₃PO₄, wässr. DMF, 79%.

Die anschließende oxidative Spaltung der PMB-Gruppe mit DDQ⁴¹ war diffizil, da eine gleichzeitige Hydrolyse des Methylglycosides zu unvermeidbaren Zersetzungsreaktionen des entstehenden Hydroxyketons führte. Trotz der Verwendung eines wässrigen pH-7-Puffers konnte diese Nebenreaktion nicht immer unterdrückt werden, wodurch die Ausbeute des Alkohols **101** zwischen 51-75% rangierte.

Die Relevanz der glycosidischen Schutzgruppe zeigte sich ebenfalls bei dem Versuch einer finalen Yamaguchi-Macrolactonisierung⁴⁸ (Abbildung 43). Verseifung von **101** mit LiOH

ergab nach der Aufarbeitung mit wässriger HCl oder Zitronensäure direkt Hydroxyketon **102**, welches mit wässriger Essigsäure in THF in das komplett entschützte Triol überführt wurde. Dadurch konnte Secosäure **103** in einer Gesamtausbeute von 61% erhalten werden. Die abschließende Yamaguchi-Macrozyklisierung führte jedoch nicht zu Amphidinolid Y (**2**), vielmehr addierten unter den basischen Reaktionsbedingungen die freien Hydroxygruppen intramolekular an die als Michael-Akzeptor fungierende α,β -ungesättigte Säuregruppierung.

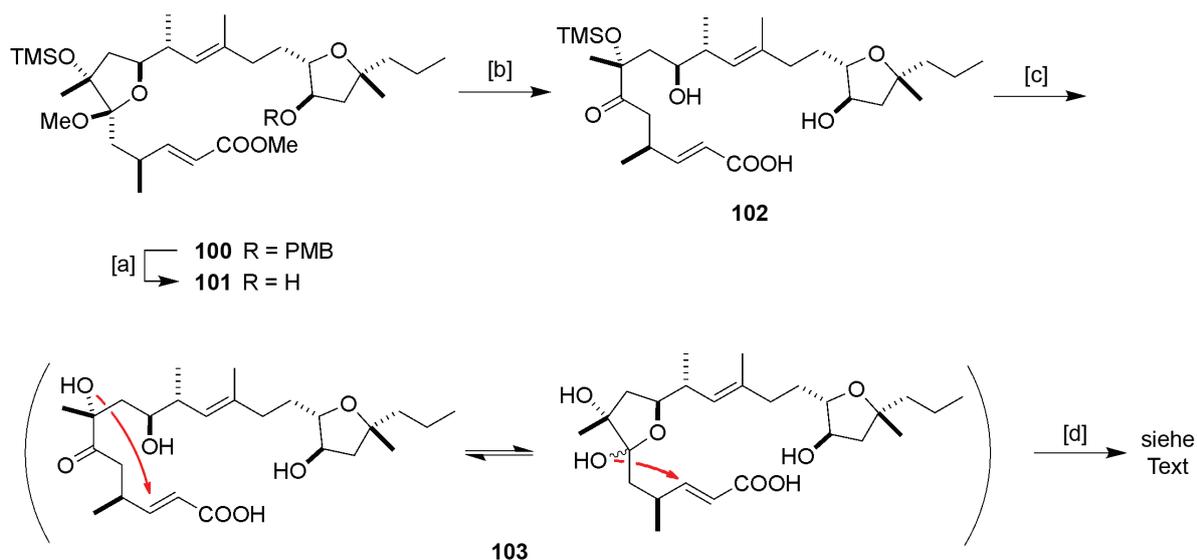


Abbildung 43 Reagenzien und Bedingungen: [a] DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH-7-Puffer}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 51-75%, siehe Text; [b] LiOH, MeOH/THF/ H_2O (4:1:1), dann 2 N HCl; [c] HOAc/THF/ H_2O (4:1:1), 61% (über beide Stufen); [d] 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et_3N , THF; dann DMAP, Toluol, siehe Text.

Die 1,4-Addition erfolgte vermutlich über das aktivierte, gemischte Anhydrid aus **103** und 2,4,6-Trichlorobenzoesäure. Der nukleophile Angriff des tertiären Alkohols, wie auch die nukleophilen Angriffe der im Gleichgewicht vorhandenen Lactole würden zu stabilen sechs- bzw. fünfgliedrigen Ringen führen. Aufgrund der begrenzten Substanzmenge konnte jedoch das entstandene Produktgemisch nicht vollständig charakterisiert werden.

Dieses Ergebnis legte nahe, dass sowohl das Methylglycosid als auch der TMS-Ether erst nach erfolgter Makrozyklisierung hydrolysiert werden sollten. Die Verseifung von Ester **101** mit LiOH war für die Stabilität der Schutzgruppen per se unproblematisch, das Methylglycosid aber während der Aufarbeitung mit wässriger HCl oder Zitronensäure instabil. In Gegenwart von wässrigem NH_4Cl blieb die glycosidische Struktur jedoch intakt. Wurde außerdem die organische Phase vor dem Einengen mit Et_3N gepuffert, konnte die

äußerst empfindliche Hydroxysäure in Form ihres Triethylammonium-Salzes **104** isoliert werden (Abbildung 44).

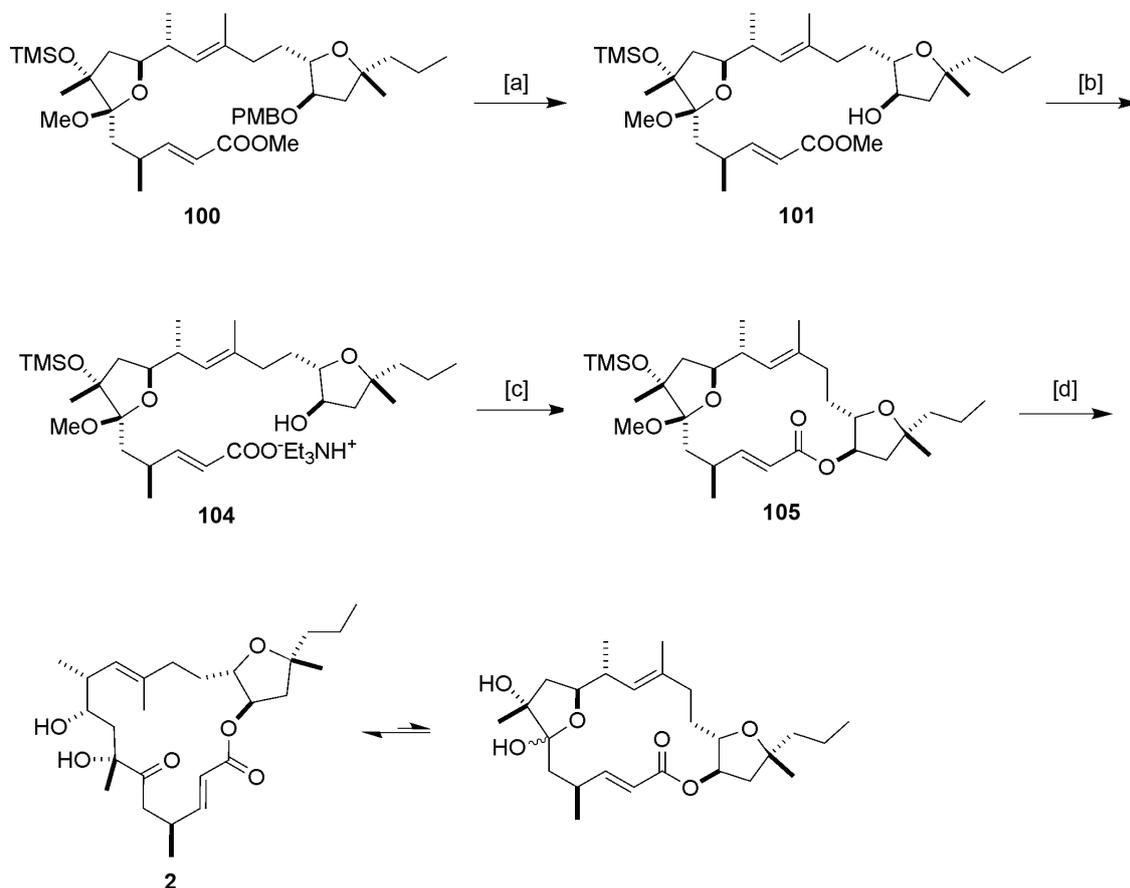


Abbildung 44 Reagenzien und Bedingungen: [a] DDQ, CH₂Cl₂/pH-7-Puffer, 0 °C, 51-75%, siehe Text; [b] LiOH, MeOH/THF/H₂O (4:1:1), dann Et₃N; [c] 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, THF; dann DMAP, Toluol, siehe Text. [d] HOAc/THF/H₂O (4:1:1), 56% (über die drei Stufen).

Sofortige Makrozyklisierung dieses ebenfalls labilen Salzes unter modifizierten Yamaguchi-Bedingungen⁸⁷ führte schließlich zu Lacton **105**. Bei dieser Modifikation für säurelabile Verbindungen werden nach der Bildung des gemischten Anhydrids die leicht sauren Ammoniumsalze abfiltriert. Erst anschließend wurde das Filtrat aufkonzentriert.

Die abschließende Hydrolyse der Schutzgruppen mit wässriger Essigsäure in THF vollendete die Synthese von Amphidinolid Y (**2**) in gut reproduzierbaren 56% Ausbeute über die letzten drei Stufen. Die spektroskopischen und analytischen Daten des so erstmalig synthetisierten Naturstoffs stimmten ausgezeichnet mit den publizierten Daten der natürlichen Verbindung¹⁸ überein.⁵⁵

3 Synthese der Naturstoffanaloga

3.1 Allgemeine Überlegungen

Über die biologische Wirkungsweise der Amphidinolide ist nur wenig bekannt.^{3,4} Kobayashi et al. konnten durch Derivatisierungsreaktionen zeigen, dass die Allylepoxyd-Einheit und die *S-cis*-Dien-Einheit von Amphidinolid H für eine hohe Cytotoxizität entscheidend sind.³ Darüber hinaus ist bekannt, dass einzelne Amphidinolide individuelle biologische Eigenschaften besitzen. So kann Amphidinolid B die Actomyosin-ATPase-Aktivität erhöhen,³ Amphidinolid H hingegen mit dem Actin-Cytoskelett wechselwirken⁵. Derart detaillierte Studien über die biologischen Eigenschaften von Amphidinolid X (**1**) und Y (**2**) sind dahingehend noch ausständig. Für eine umfassende Studie der biologischen Eigenschaften von **1** und **2** sollten die Naturstoffanaloga **106-112** synthetisiert werden (Abbildung 45). Biologische Tests der modifizierten Verbindungen würden erste Aussagen über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zulassen, und könnten darüber hinaus weitere Informationen über den Wirkungsmechanismus der Naturstoffe liefern.

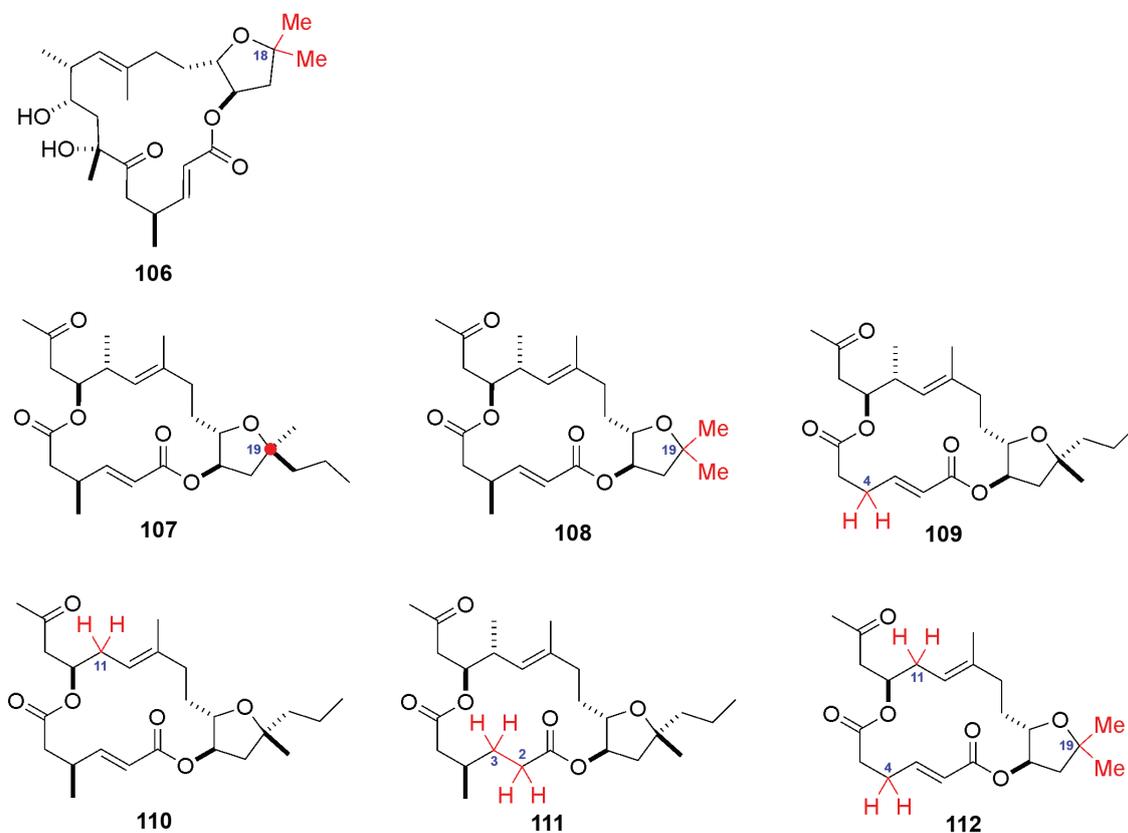


Abbildung 45 Synthetische Analoga von Amphidinolid X (**107-112**) und Y (**106**).

106 ist das einzige Derivat mit einem Amphidinolid-Y-Grundgerüst. Das C.18-Atom des Tetrahydrofuransegments ist bei diesem Derivat symmetrisch mit zwei Methylgruppen substituiert. Durch diese Modifikation soll der Einfluss des ursprünglich *n*-Propyl/Methyl substituierten Chiralitätszentrums untersucht werden. Das gleiche, vereinfachte THF-Motiv findet sich auch in den beiden Amphidinolid X Analoga **108** und **112** wieder. Ein weiteres Analogon mit einem modifizierten Tetrahydrofuransegment ist das C.19-Epimer **107**. Wie bereits erwähnt, resultiert die (19*S*)-Konfiguration des epimeren Tetrahydrofurans aus der Zyklisierung des *anti*-Allenols **17**, welches als Nebenprodukt bei der eisenkatalysierten Kreuzkupplung²⁰ von Propargylepoxid **7** mit *n*-PrMgCl gebildet wurde (siehe Seite 13).

In **109** wurde das Disäuresegment von **1** durch (*E*)-2-Hexendisäure ersetzt. Durch das Fehlen der chiralen Methylgruppe an C.4 sind potentielle Wechselwirkungen mit dem benachbarten, α,β -ungesättigten Ester erleichtert. Die mögliche Beteiligung dieses Micheal-Akzeptors am biologischen Wirkungsmechanismus soll auch durch die Synthese des entsprechenden gesättigten Derivats **111** überprüft werden. Ein signifikanter Einfluss dieser Modifikationen auf die Cytotoxizität würde für einen Wirkungsmechanismus sprechen, bei dem eine reversible oder irreversible Addition an das Enoat involviert ist.

Der Einfluss des Methylsubstituenten an C.11 soll schließlich durch die Synthese von Derivat **110** ersichtlich werden. Bei den sechs Analoga **106-111** wurde immer nur eine charakteristische Struktureinheit verändert um den unmittelbaren Einfluss der einzelnen Modifikationen zu beobachten.

Neben diesen biologischen Aspekten ist die Wahl der Strukturmodifikationen auch aus synthetischer Sicht begründet: Bei Analogon **106** sowie **108-110** wurde jeweils ein Chiralitätszentrum (C.4, C.11 bzw. C.19(18)) des entsprechenden Naturstoffes abgebaut. Die für den Aufbau benötigten Fragmente sollten dadurch in kürzeren und deutlich effizienteren Synthesesequenzen zugänglich sein. In Verbindung **112** sind drei vereinfachte Fragmente miteinander verknüpft. Bei konservierten biologischen Eigenschaften könnte dieses „einfache“ Macrodiolid auch für eine Synthese im größeren Maßstab attraktiv sein.

Die Herstellung der ausgewählten Naturstoffderivate erfolgte über die erprobten Syntheserouten von Amphidinolid X (**1**) bzw. Amphidinolid Y (**2**). Zur Verknüpfung der einzelnen Fragmente kamen also wieder die 9-MeO-9-BBN-Variante⁵¹ der Alkyl-Suzuki-Reaktion und die Yamaguchi-Macrolactonisierung⁴⁸ zum Einsatz. Entsprechend diesen

retrosynthetischen Schnitten waren sämtliche Derivate aus den in Abbildung 46 und 47 gezeigten Fragmenten zugänglich.

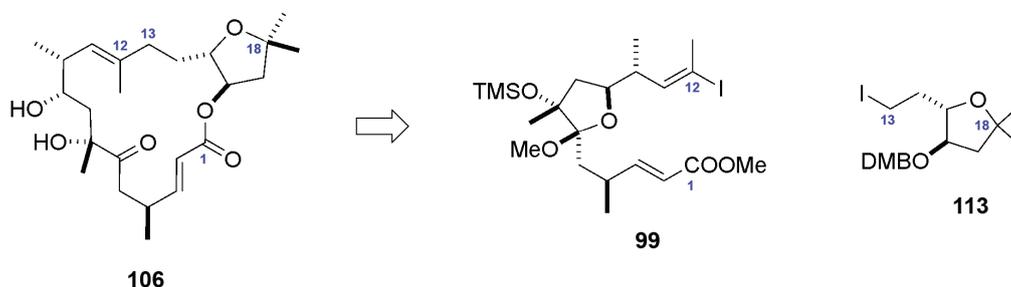


Abbildung 46 Aufbau von Analogon **106** aus dem Amphidinolid-Y-Fragment **99** und dem vereinfachten Tetrahydrofuranfragment **113**.

Verbindung **23**, **33** und **39** sind die Originalfragmente des Amphidinolids X (**1**) und **99** das bereits bekannte Vinyljodid aus der Amphidinolid-Y-Synthese. Dementsprechend musste noch das vereinfachte THF-Fragment **113**, das vereinfachte Vinyljodid-Fragment **114** und die beiden Disäure-Fragmente **115** und **116** hergestellt werden. Die Synthese des epimeren THF-Fragments (*19S*)-**23** wurde bereits auf Seite 13 vorgestellt.

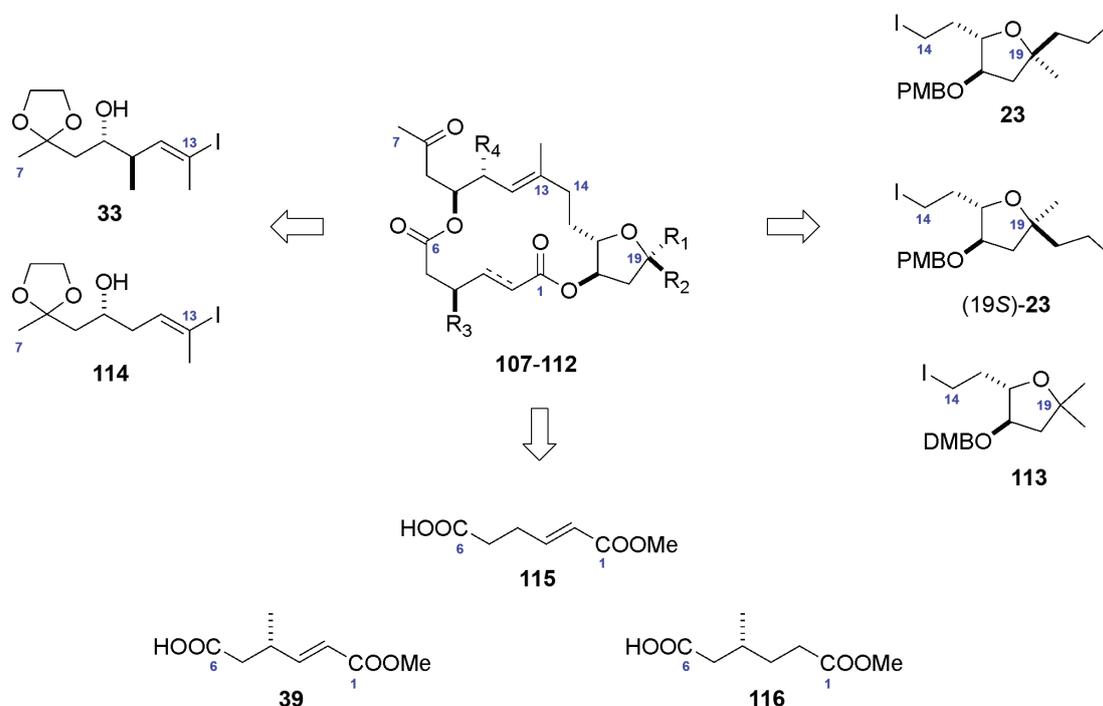


Abbildung 47 Aufbau der Amphidinolid X Analoga **107-112** und die benötigten Fragmente.

3.2 Synthese der modifizierten Fragmente

3.2.1 Tetrahydrofuranfragment

Das vereinfachte Tetrahydrofuranfragment **113** sollte durch eine Iodzyklisierungsreaktion aus einem γ,δ -ungesättigten Alkohol **T** aufgebaut werden (Abbildung 48). Die benötigte 1,2-*anti*-Konfiguration könnte durch eine regio- und diastereoselektive Reduktion des β -Ketoesters **U** festgelegt werden. Dieser β -Ketoester wäre über eine gekreuzte Claisen-Kondensation aus einem adäquat geschützten α -Hydroxyester **V** zugänglich. Die PMB-Schutzgruppe des Tetrahydrofuranfragments **23** sollte bei diesem Fragment durch die 3,4-Dimethoxybenzyl-Gruppe (DMB-Gruppe) ersetzt werden. In der Amphidinolid **Y** Synthese war das Abspalten der PMB-Gruppe nur in variablen Ausbeuten möglich. Die DMB-Gruppe ist aufgrund ihres niedrigeren Oxidationspotentials oxidativ leichter abspaltbar und sollte somit dem möglichen Reproduzierbarkeitsproblem bei der Synthese von **106** entgegenwirken.

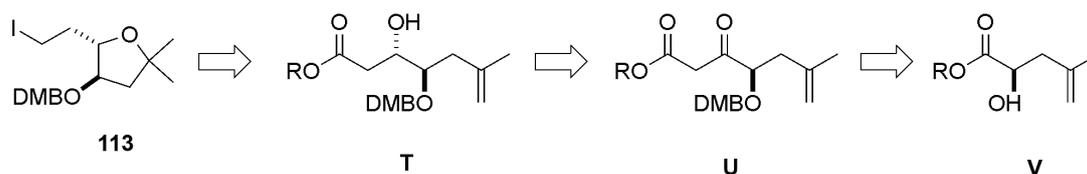


Abbildung 48 Aufbau des THF-Fragmentes **113** über eine Iodozyklisierung und eine diastereoselektive Reduktion des β -Ketoesters **U**.

Die Herstellung des Tetrahydrofuranfragments **113** ist in den Abbildungen 49 und 50 gezeigt. Der chirale α -Hydroxyester **120** wurde durch eine enantioselective Carbonyl-En-Reaktion aus Ethylglyoxalat (**117**) und Isobuten (**118**) in Gegenwart katalytischer Mengen des C_2 -symmetrischen Kupferkomplexes **119** hergestellt.⁸⁸ Entsprechend den Literaturangaben konnte bei dieser Reaktion Verbindung **120** in 90% Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 92% isoliert werden. Die anschließende Einführung der DMB-Schutzgruppe war allerdings unerwartet problematisch. Alkohol **120** reagierte mit $DMBOC(=NH)CCl_3$ unter sauren Bedingungen nur in geringen Ausbeuten (< 20%) zu Verbindung **121**. In Gegenwart von KH, $DMBBBr$ und TBAI konnte die Ausbeute auf 82% gesteigert werden, der benötigte Überschuss an Base führte jedoch zu einer Racemisierung des Chiralitätszentrums ($ee < 28\%$). Erfolgte die Umsetzung mit schwächeren, heterogenen Basen wie Cs_2CO_3 oder Ag_2O konnte das Produkt wiederum nur in geringen Ausbeuten (< 38%) isoliert werden. Die

Racemisierung des Alkohols konnte jedoch durch die Verwendung equimolarer Mengen an KH teilweise eingeschränkt werden. Wurde zusätzlich die Reaktionstemperatur unter $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten, so konnte schließlich **121** in akzeptabler Ausbeute mit nur geringen Einbußen an optischer Reinheit erhalten werden (62%, ee = 83%). Die Umsetzung mit dem Lithiumenolat von *tert*-Butylacetat führte dann in 96% Ausbeute zu β -Ketoester **122**.

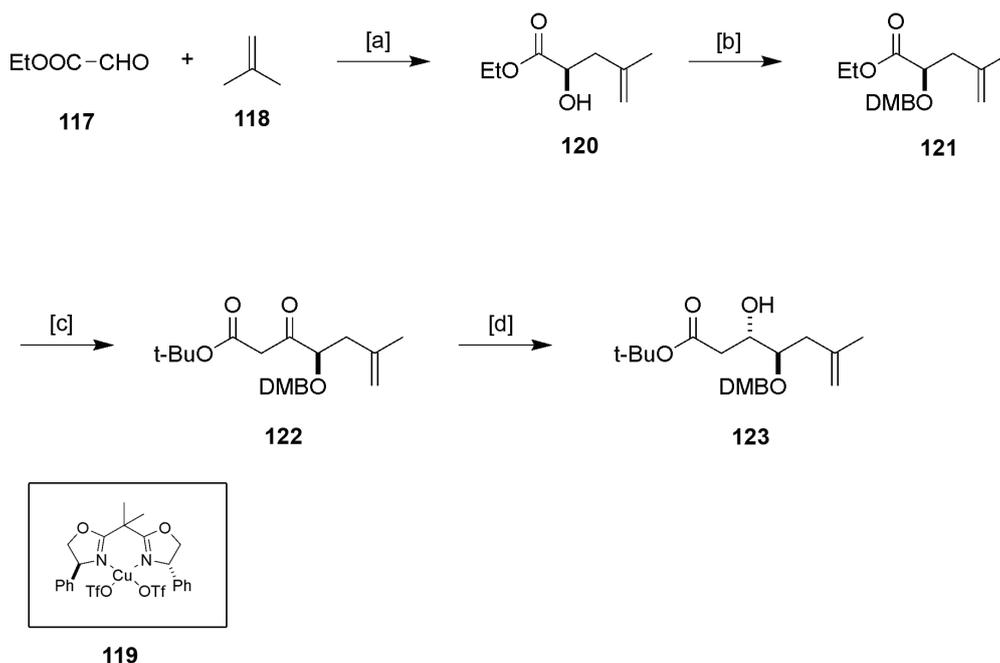
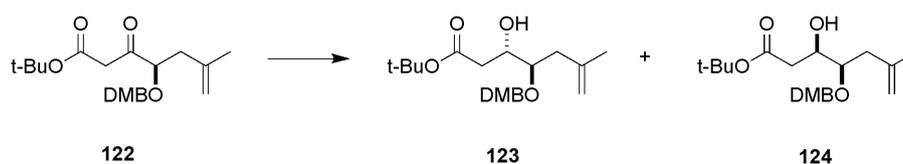


Abbildung 49 Reagenzien und Bedingungen: [a] CH_2Cl_2 , **119**, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90% (ee = 92%); [b] DMBBr, KH, TBAI, THF, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 62% (ee = 83%); [c] *t*-BuOAc, LiHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 96%; [d] NaBH_4 , L-(+)-Weinsäure, THF, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 65% (dr = 7:1, ee \geq 99%).

Die spätere *trans*-Konfiguration des Tetrahydrofuranfragments **113** sollte über eine regio- und diastereoselektive Reduktion von β -Ketoester **122** fixiert werden. Aus Regioselektivitätsgründen wurden dazu vorrangig Metallhydride untersucht. Die α -DMBO-Gruppe des Ketons sollte hierbei den nukleophilen Angriff des Hydrids dirigieren. Über einen 1,2-Chelatübergangszustand⁷¹ wäre die Bildung des gewünschten 1,2-*anti*-Produkts⁸⁹ **123** bevorzugt. Sterisch anspruchsvolle, nicht chelatisierende Hydridendonoren sollten dahingegen überwiegend zum 1,2-*syn*-Produkt⁹⁰ **124** führen. Allerdings war bei derartigen Reduktionen der Einfluss der Estergruppe in β -Position des Ketons ungewiss.⁹¹

122 reagierte sowohl mit chelatisierenden Metallhydriden ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ oder LiAlH_4) als auch mit dem sterisch anspruchsvollen K-Selectride bevorzugt zu dem gleichen Diastereomer (Tabelle 5, Eintrag 1-3). Ausführliche NOE-Messungen der zyklisierten Verbindung **126** bescheinigten, dass bei diesen Reduktionen das Hauptprodukt 1,2-*syn*-konfiguriert war. $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ und LiAlH_4 reagierten demzufolge nicht über einen 1,2-Chelatübergangszustand zu dem erwünschten 1,2-*anti*-Produkt. Vermutlich interferierte die β -Estergruppe des Ketons mit dem chelatisierenden 1,2-Effekt der α -DMB-Gruppe, wodurch über einen alternativen Übergangszustand die Bildung des 1,2-*syn*-konfigurierten Produkts **124** bevorzugt wurde. Die Diastereoselektivität dieser Reaktionen lag zwischen 1:3.5 und 1:4, die mäßigen Ausbeuten von < 58% waren überwiegend auf unvollständigen Umsatz zurückzuführen.

Tabelle 5 Reduktion von Keton **122** mit unterschiedlichen Metallhydriden.



Eintrag	Reagenzien und Bedingungen	123:124	ee ^a	Ausbeute ^b
1	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$	1:4	- ^c	58% (85%)
2	LiAlH_4 , Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$	1:3.5	-	55% (79%)
3	K-Selectride, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	1:5	-	21% (60%)
4	NaBH_4 , MeOH, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	1.5:1	-	83%
5	KBH_4 , MeOH, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	1.6:1	-	78%
6	NaBH_4 , L-(+)-Weinsäure, THF, $-20\text{ }^\circ\text{C}$	7:1	> 99%	65% (77%)
7	NaBH_4 , D-(-)-Weinsäure, THF, $-20\text{ }^\circ\text{C}$	1:6	$\geq 98\%$	65% (72%)
8	$\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$, (S)-3,3-Diphenyl-1-methylpyrrolidino-[1,2-c]-1,3,2-oxazaborol, Toluol, $-15\text{ }^\circ\text{C}$	1:1.1	-	40%

^a Enantiomerenüberschuss des Hauptisomers. ^b Gesamtausbeute beider Diastereomere (Ausbeute basierend auf reisolirtetes Startmaterial). ^c nicht bestimmt; (**122**: ee $\leq 83\%$).

NaBH_4 bzw. KBH_4 zeigten bei der Reduktion von **122** in MeOH eine schwache Präferenz für das 1,2-*anti*-konfigurierte Produkt. In diesem protischen Lösungsmittel konnten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ein vollständiger Umsatz und Ausbeuten bis zu 83% erzielt werden (Eintrag 4 und 5). Obwohl die Diastereomere säulenchromatographisch trennbar waren und in MeOH akzeptable Ausbeuten erreicht wurden, schmälerten die geringen Selektivitäten die Effizienz dieses Vorgehens. Für eine höhere Selektivität wurde somit auf chirale Metallhydride zurückgegriffen. In Gegenwart von L-(+)-Weinsäure^{92,93} konnte Keton **122** mit NaBH_4 in

THF bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 65% Ausbeute und mit einer Selektivität von 7:1 zum *anti*-konfigurierten Produkt **123** reduziert werden. Darüber hinaus wurde bei dieser Reaktion das (3*S*,4*R*)-Enantiomer angereichert und **123** mit einem Enantiomerenüberschuss von $> 99\%$ erhalten (Eintrag 6). Die Reduktion mit D-(-)-Weinsäure/ NaBH_4 führte erwartungsgemäß zum 1,2-*syn*-Produkt **124** mit einer Selektivität von 6:1. Ausgehend von Ester **121** mit einer optischen Reinheit von $\leq 83\%$ (ee) wurde auch hierbei das entsprechende Enantiomer angereichert und **124** mit einem Enantiomerenüberschuss von $\geq 98\%$ isoliert (Eintrag 7). Die Reduktion von **122** mit $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ in Gegenwart des chiralen Liganden (*S*)-3,3-Diphenyl-1-methylpyrrolidino[1,2-*c*]-1,3,2-oxazaborol⁹⁴ war dahingehend wieder unselektiv (Eintrag 8).

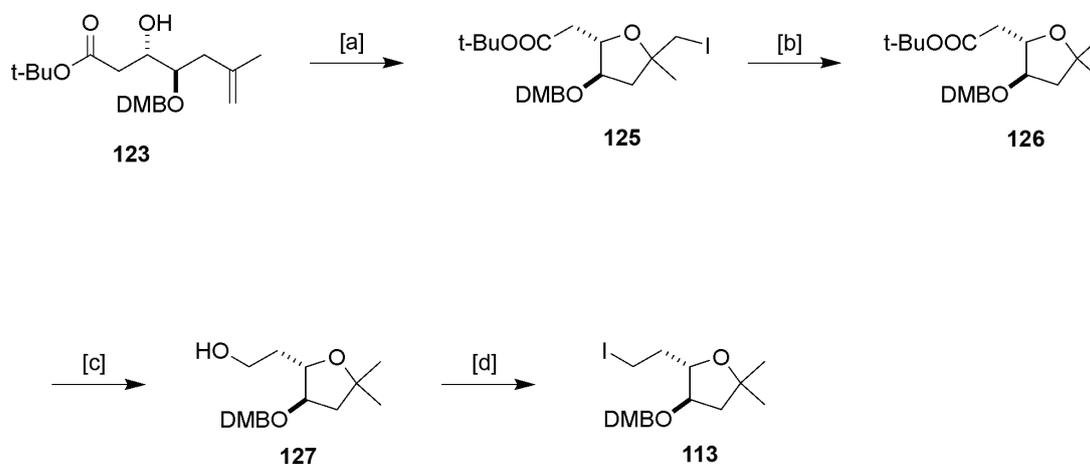


Abbildung 50 Reagenzien und Bedingungen: [a] I_2 , NaHCO_3 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 89% (dr = 2.2:1); [b] NaBH_4 , InCl_3 kat., MeCN , 88%; [c] DibalH , CH_2Cl_2 , $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 85%; [d] I_2 , PPh_3 , Imidazol, $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 89%.

Der diastereomeren- und enantiomerenreine Alkohol **123** wurde mit Iod^{95} und NaHCO_3 zu Verbindung **125** zyklisiert. Die anschließende Dehalogenierung gelang mit NaBH_4 in Gegenwart katalytischer Mengen InCl_3^{96} oder InBr_3 . Tetrahydrofuran **126** konnte dadurch in einer Gesamtausbeute von 78% isoliert werden. Konventionellere Dehalogenierungsbedingungen wie $(\text{TMS})_3\text{SiH}/\text{AIBN}^{34}$ in Toluol führten bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur gleichzeitigen Spaltung der DMB-Gruppe und dadurch zu einer deutlich geringeren Ausbeute. Die Reduktion des *tert*-Butylesters mit DibalH in CH_2Cl_2 und anschließende Iodierung des primären Alkohols mit PPh_3 , Iod und Imidazol in einem $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$ -Gemisch vervollständigte die Synthese des benötigten Tetrahydrofurans **113**. Dieses Fragment wurde ausgehend von Ethylglyoxalat und Isobuten in insgesamt 8 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 18% aufgebaut. Damit erfüllte diese Synthesesequenz das Ziel, ein vereinfachtes Tetrahydrofuransegment über eine kurze und effiziente Route bereitzustellen.

3.2.2 Vinyljodidfragment und Disäurefragmente

Vinyljodid **114** sollte in Analogie zum Amphidinolid-X-Fragment **33** über eine Hydrozirkonierungs/Iodierungs-Sequenz aus einem internen Alkin **W** aufgebaut werden (Abbildung 51). Obwohl die sterische Diskriminierung durch das Fehlen des Methylsubstituenten in α -Position des Alkins erschwert ist, könnte die Umsetzung mit $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}^{38}$ dennoch regioselektiv erfolgen. Das interne Alkin sollte durch eine Propinaddition gefolgt von notwendigen Schutzgruppen-Manipulationen aus dem bekannten Epoxid **130** hergestellt werden.

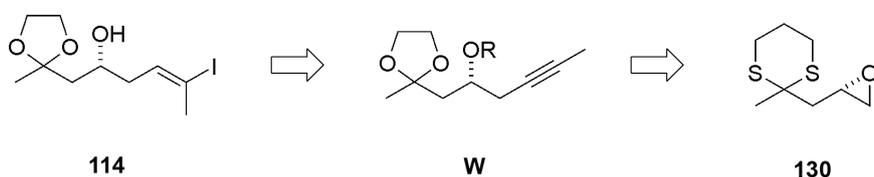


Abbildung 51 Aufbau von Vinyljodid **112** über ein internes Alkin **W**.

Die Synthesesequenz zur Herstellung des vereinfachten Vinyljodids **114** ist in den Abbildungen 52 und 53 zusammengefasst. Epoxid **130** wurde analog einer Literaturvorschrift aus 2-Methyl-1,3-dithian (**128**) und (*S*)-Epichlorhydrin (**129**) in 86% Ausbeute hergestellt.⁹⁷ Die Addition von Propinylolithium erfolgte in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ regioselektiv und ergab Alkohol **131** in 91% Ausbeute. Über die optischen Reinheit dieser Verbindung ($ee = 98\%$) konnte zusätzlich bestätigt werden, dass auch die erste nukleophile Substitution vollständig selektiv erfolgt war. Bei dieser Reaktion hätte eine partielle Substitution des Alkylchlorids das enantiomere Epoxid geliefert und somit schließlich zu einem teilweise racemisierten Alkohol führen können. Die Umsetzung von **131** mit Iod⁹⁸ ergab in Gegenwart von Ethylenglykol Dioxolan **132** in 64% Ausbeute. $(\text{CF}_3\text{COO})_2\text{IC}_6\text{H}_5$ in MeCN/Ethylenglykol⁹⁹ oder NBS in CH_2Cl_2 /Ethylenglykol¹⁰⁰ lieferten das geschützte Keton in geringeren Ausbeuten von 53% bzw. 25%. Versuche, **132** in zwei Stufen über das freie Keton aufzubauen, scheiterten an der Säurelabilität des β -Alkohols. Nach Schützen mit NaH, PMBCl und TBAI konnte die kritische Installierung des Vinyljodids untersucht werden.

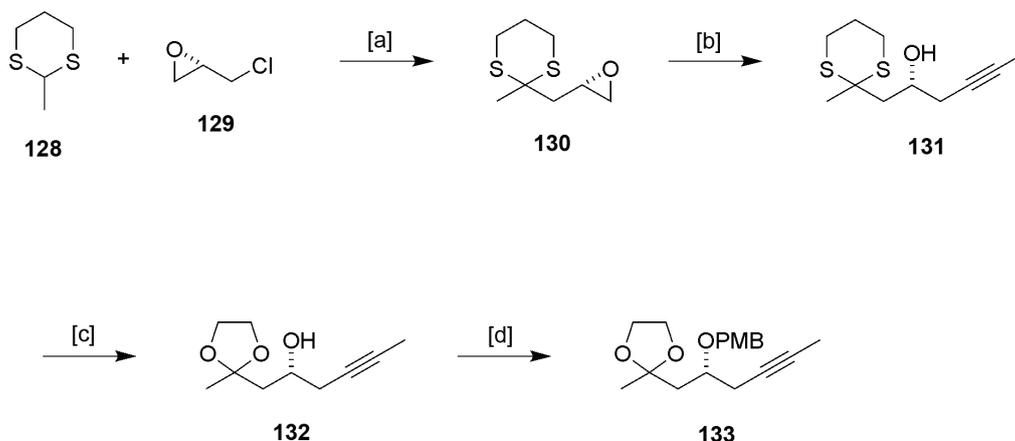
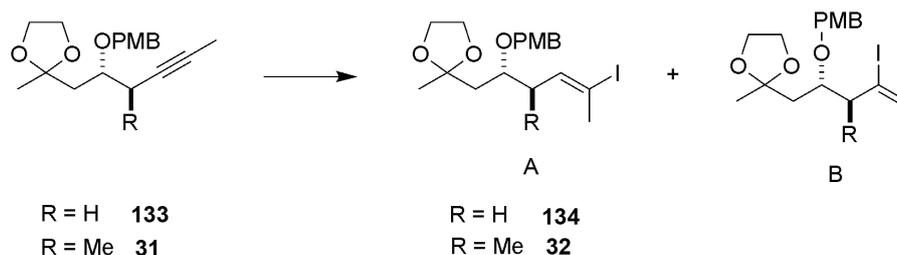


Abbildung 52 Reagenzien und Bedingungen: [a] **126**, *n*-BuLi, THF, RT; dann **129**, -40 °C auf RT, 86%; [b] Propin, *n*-BuLi, BF₃·OEt₂, THF, -78 °C, 91% (ee = 98%); [c] I₂, Ethylenglykol, MeCN, 0 °C, 64%; [d] NaH, PMBCl, TBAI, DMF, 81%.

Die Hydrozirkonierung mit Cp₂Zr(H)Cl erfolgte in Benzol bei 45 °C völlig regioselektiv,³⁹ allerdings konnte nach dem Metall-Iod-Austausch Vinyljodid **134** nur in geringen Ausbeuten isoliert werden. Selbst die optimierten Bedingungen der Amphidinolid-X-Synthese lieferten **134** nur in einer Ausbeute von 27%. (Tabelle 6, vergleiche Einträge 1 und 7).

Tabelle 6 Hydrozirkonierung/Iodierung von Alkin **131** und **31** mit Cp₂Zr(H)Cl und I₂



Eintrag	Substrat	Reagenzien und Bedingungen ^a	A:B ^b	Ausbeute ^c
1	133	Benzol, 45 °C; dann I ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -15 °C	100:-	27%
2		CH ₂ Cl ₂ , 40 °C; dann I ₂ , -20 °C	56:44	67%
3		THF, 45 °C; dann I ₂ , -78 °C	100:-	42%
4		THF, RT; dann I ₂ , -78 °C	83:17	57%
5		THF, 35 °C, 140 min; dann I ₂ , -78 °C	94:6	60%
6		THF, 35 °C, 210 min; dann I ₂ , -78 °C	96:4	51%
7	31	Benzol, 45 °C; dann I ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -15 °C	100:-	62%
8		CH ₂ Cl ₂ , RT; dann I ₂ , 0 °C	86:14	65%

^a Cp₂Zr(H)Cl. ^b Das Verhältnis wurde durch Integration von ¹H NMR-Signalen bestimmt. ^c Gesamtausbeute beider Isomere.

Wurde die Hydrozirkonierung in CH_2Cl_2 durchgeführt, so stieg die Ausbeute auf 67%. Die Addition erfolgte jedoch unselektiv und die beiden Regioisomere wurden in einem Verhältnis von 56:44 erhalten (Eintrag 2). Erwartungsgemäß erfolgte die Umsetzung des α -methylierten Alkins **31** unter vergleichbaren Bedingungen deutlich selektiver. Bei der Umsetzung dieses Alkins wurde selbst bei Raumtemperatur eine Selektivität von 86:14 erzielt (Eintrag 8).

Die Hydrozirkonierung von Alkin **133** gelang in THF erneut regioselektiv und Vinyljodid **134** wurde als einziges Isomer in 42% Ausbeute erhalten, sofern die Reaktionstemperatur zwischen 45 °C und 50 °C gehalten wurde. Eine Erniedrigung der Temperatur führte zu einem Selektivitätsverlust, aber gleichzeitig zu einer höheren Gesamtausbeute (Einträge 3-5). Bei Raumtemperatur wurden die Isomere in einem Verhältnis von 83:17 und einer Ausbeute von 57% erhalten. Eine gelinde Temperaturerhöhung auf 30 °C – 35 °C verschob das Verhältnis auf 94:6. Bei dieser Temperatur konnte eine Ausbeute von 60% erzielt werden, sofern die Hydrozirkonierung nach 140 Minuten mit Iod gequenchet wurde. Längere Reaktionszeiten verbesserten das Regioisomerenverhältnis leicht (96:4), führten aber wieder zu einem Ausbeuteverlust (Eintrag 6). Die geringeren Ausbeuten bei erhöhten Temperaturen und/oder längeren Reaktionszeiten können auf die Sensibilität der Dioxolangruppe gegenüber dem schwach lewissauren Schwartzreagenz zurückgeführt werden. Für regioselektive Hydrozirkonierungen von internen Alkinen sind jedoch zumeist thermodynamischen Reaktionsbedingungen notwendig.^{38,39}

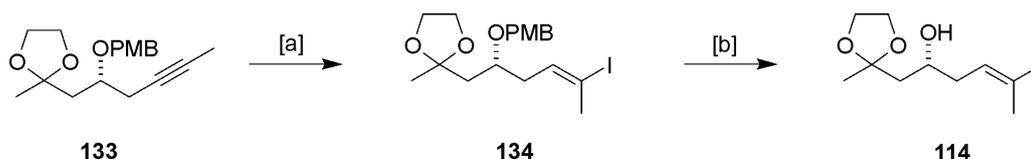


Abbildung 53 Reagenzien und Bedingungen: [a] $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, THF, 35 °C; dann I_2 , -78 °C, 60% (A:B = 94:6) siehe Tabelle 6; [b] DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH-7-Puffer}$, 91%.

Alkin **133** wurde schließlich durch einen Kompromiss zwischen Ausbeute und Selektivität in einer akzeptablen Gesamtausbeute erhalten (60%, 94:6 - siehe Tabelle 6, Eintrag 5). Das angefallene Regioisomer konnte nach dem Abspalten der PMB-Gruppe säulenchromatographisch abgetrennt werden. Diese Umsetzung erfolgte mit DDQ^{41} in pH-7-gepuffertem CH_2Cl_2 und führte schließlich zum vereinfachten Vinyljodid **114** (Abbildung 53). Das Fragment war somit in 6 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 21% zugänglich.

Das Disäure-Fragment **115**¹⁰¹ konnte durch eine Kreuzmetathese-Reaktion³⁰ mit dem Hoveyda-Katalysator **11**³¹ aus 4-Pentensäure (**135**) und Methylacrylat (**136**) hergestellt werden (Abbildung 54). **115** wurde dadurch *E*-selektiv in 69% Ausbeute erhalten. Die Verwendung des Grubbs-Katalysators **137**¹⁰² ergab die Verbindung ebenfalls als einziges Isomer in vergleichbarer Ausbeute.

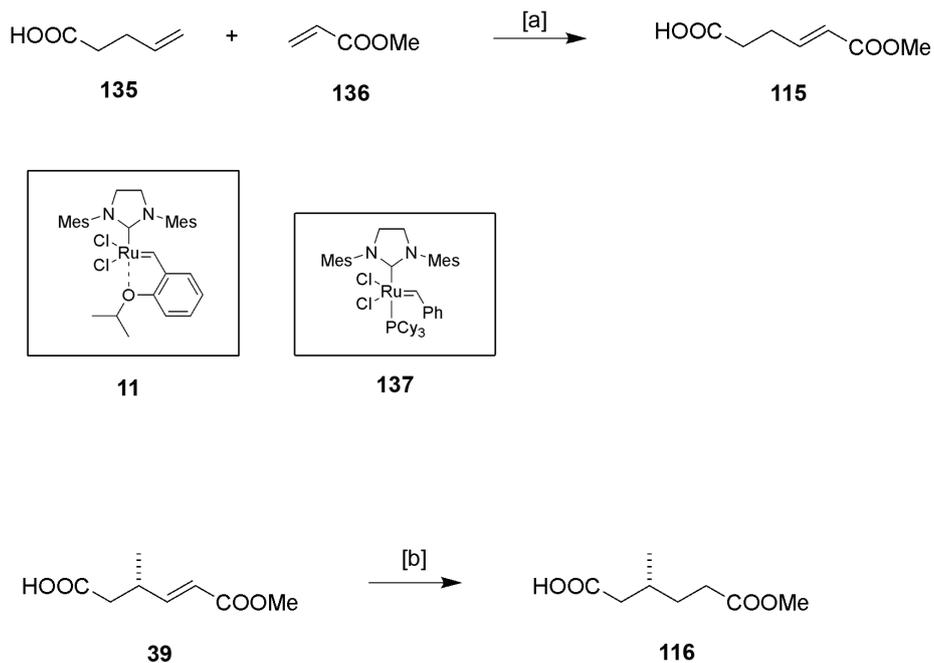


Abbildung 54 Reagenzien und Bedingungen: [a] **11** kat.; CH₂Cl₂, RT, 69%; [b] Pd-C kat., H₂ (1 atm), MeOH, 94%.

Das gesättigte Disäure-Fragment **116** wurde aus dem Amphidinolid-X-Fragment **39** durch eine heterogene Hydrierung der Doppelbindung hergestellt. Die Reduktion erfolgte in MeOH mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle als Katalysator, wodurch Säure **116** in 94% Ausbeute zugänglich war.

3.3 Synthese des Analogons von Amphidinolid Y

In Analogie zur Amphidinolid-Y-Synthese konnte nun das entsprechend vereinfachte Tetrahydrofuranfragment **113** mit dem Vinyljodidfragment **99** gekuppelt werden. Dazu wurde **113** mit *t*-BuLi und 9-MeO-9-BBN⁵¹ wieder in einen aktivierten Boratkomplex überführt und dieser mit **99** in Gegenwart von (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ und AsPh₃ umgesetzt (Abbildung 55). Die Reaktion verlief auch mit diesem Tetrahydrofuranfragment problemlos, **138** konnte aber säulenchromatographisch nicht von Zersetzungsprodukten des 9-MeO-9-BBNs abgetrennt werden.

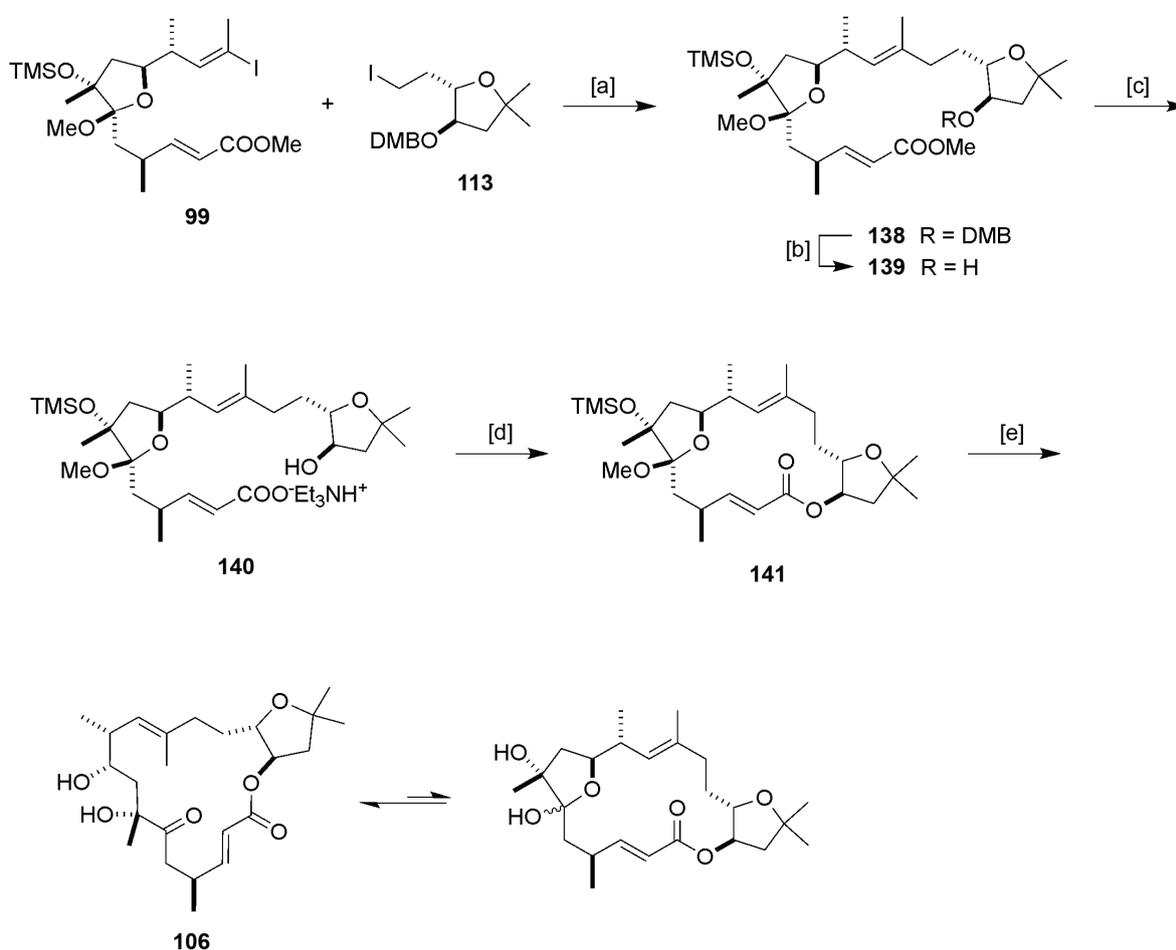


Abbildung 55 Reagenzien und Bedingungen: [a] **113**, *t*-BuLi, Et₂O/THF, dann 9-MeO-9-BBN, -78 °C auf RT, dann **99**, (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ kat., AsPh₃ kat., K₃PO₄, wässr. DMF; [b] DDQ, CH₂Cl₂/pH-7-Puffer, 0 °C, 45% (über beide Stufen); [c] LiOH, MeOH/THF/H₂O (4:1:1), dann Et₃N; [d] 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, THF; dann DMAP, Toluol; [e] HOAc/THF/H₂O (4:1:1), 43% (über die drei Stufen).

Die kritische Abspaltung der benzylichen Schutzgruppe gelang erneut mit DDQ⁴¹ in CH₂Cl₂ und wässrigem pH-7-Puffer. Die oxidationsempfindlichere DMB-Gruppe konnte erwartungsgemäß leichter als der PMB-Ether in der Amphidinolid-Y-Synthese gespalten werden; ein vollständiger Umsatz wurde bereits nach 3 h bei 0 °C erzielt. Trotzdem konnten auch hierbei die Nebenreaktionen durch die Hydrolyse des Methylglycosids nicht vollständig vermieden werden. Alkohol **139** wurde somit in einer Gesamtausbeute von 45% über die Alkyl-Suzuki-Reaktion und die Etherspaltung erhalten. Die Verseifung des Methylesters mit LiOH lieferte nach der optimierten Aufarbeitung mit wässrigem NH₄Cl und Et₃N das Triethylammoniumsalz der Säure (**140**). Unter diesen Bedingungen war das Methylglycosid stabil und konnte weiterhin als benötigte Schutzgruppe für den C.9-Alkohol fungieren. Der Makrozyklus wurde dann unter modifizierten Yamaguchi-Bedingungen⁸⁷ geschlossen und die Schutzgruppen abschließend mit wässriger Essigsäure in THF gespalten. Das erste synthetische Analogon von Amphidinolid Y (**106**) konnte dadurch in einer Gesamtausbeute von 43% über die letzten drei Stufen erhalten werden. Wie auch beim natürlichen Amphidinolid Y existieren von **106** zwei Gleichgewichtsformen – gelöst in CDCl₃ dominierte ebenfalls die 6-Ketoform über die 6(9)-Hemiacetalform (4.8:1).

3.4 Synthese der Analoga von Amphidinolid X

Die Verknüpfung der Fragmente für die Synthese der folgenden sechs Analoga **107-112** erfolgte entlang der Syntheseroute von Amphidinolid X (**1**). Als Schlüsselreaktionen kamen wieder die 9-MeO-9-BBN-Variante⁵¹ der Alkyl-Suzuki-Reaktion und die finale Yamaguchi-Makrolactonisierung⁴⁸ zum Einsatz. Bis auf wenige Ausnahmen konnten bei dem gesamten Projekt vergleichbare Ausbeuten für die jeweiligen Reaktionen erzielt werden. Dieser Umstand sicherte nicht nur die erfolgreiche Darstellung der Derivate, sondern demonstrierte ebenso die Zuverlässigkeit des synthetischen Konzepts.

19-*epi*-Amphidinolid X. Die Synthese des C.19-epimeren Analogons **107** begann mit der Alkyl-Suzuki-Reaktion von Alkyljodid (1*S*)-**23** und dem Amphidinolid-X-Fragment **44** (Abbildung 56). Das Kreuzkupplungsprodukt **142** wurde bei dieser Reaktion in einer Ausbeute von 43% erhalten.

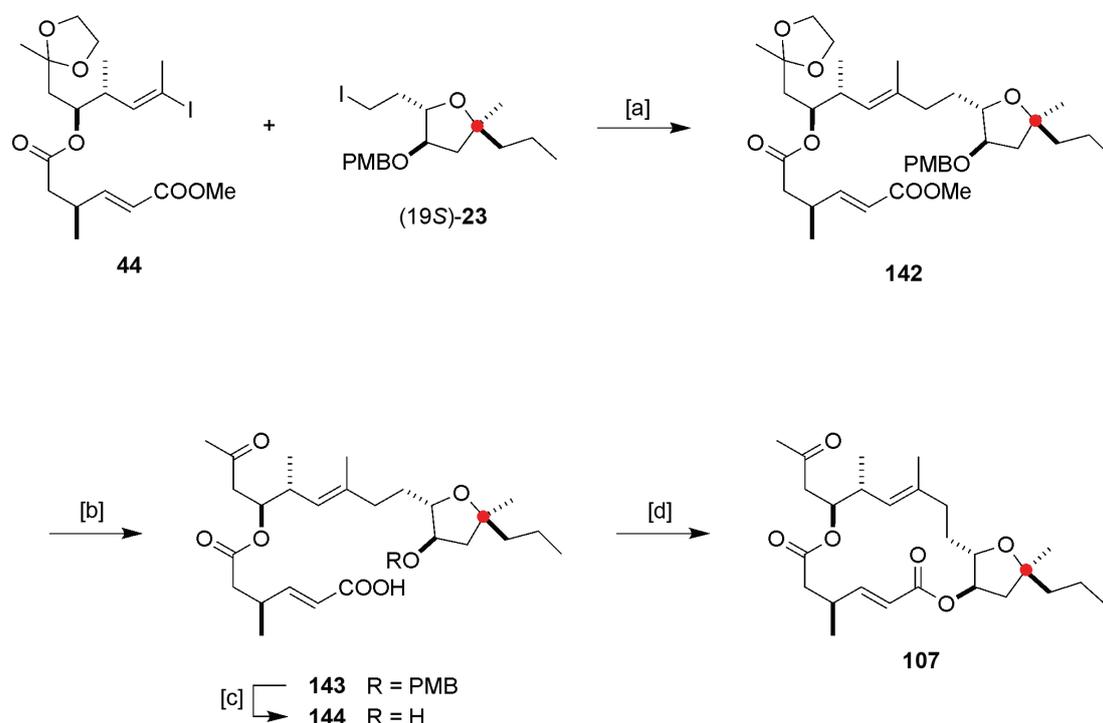


Abbildung 56 Reagenzien und Bedingungen: [a] (1*S*)-**23** *t*-BuLi, Et₂O/THF, dann 9-MeO-9-BBN, dann **44**, (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ kat., AsPh₃ kat., wässr. K₃PO₄, DMF, 43%. [b] (i) Lil, Pyridin; (ii) wässr. HOAc, 58% (über beide Stufen); [c] DDQ, CH₂Cl₂/pH-7-Puffer; [d] 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, THF; dann DMAP, Toluol, 39% (über beide Stufen).

Die geringe Ausbeute beruhte vermutlich auf suboptimale experimentelle Gegebenheiten, eine genauere Untersuchung konnte jedoch aufgrund der limitierten Substanzmenge nicht unternommen werden. Die anschließende Methylesterspaltung mit LiI in siedendem Pyridin⁵³ und die Hydrolyse der Dioxolangruppe erfolgten in einer Gesamtausbeute von 58%. Nach der Spaltung der PMB-Gruppe wurde **144** unter Yamaguchi-Bedingungen⁴⁸ zu 19-*epi*-Amphidinolid X (**107**) zyklisiert.

Analogon 108. Der Aufbau dieses Analogons gelang problemlos über die Alkyl-Suzuki-Kupplung von Alkyljodid **113** und Vinyljodid **44** (Abbildung 57). Das symmetrisch substituierte THF-Fragment wurde bereits in der Synthese des Amphidinolid-Y-Analogons **106** erfolgreich eingebaut. Nach den Schutzgruppen-Spaltungen unter den gezeigten Bedingungen ließ sich der Makrozyklus von **108** in 56% Ausbeute schließen.

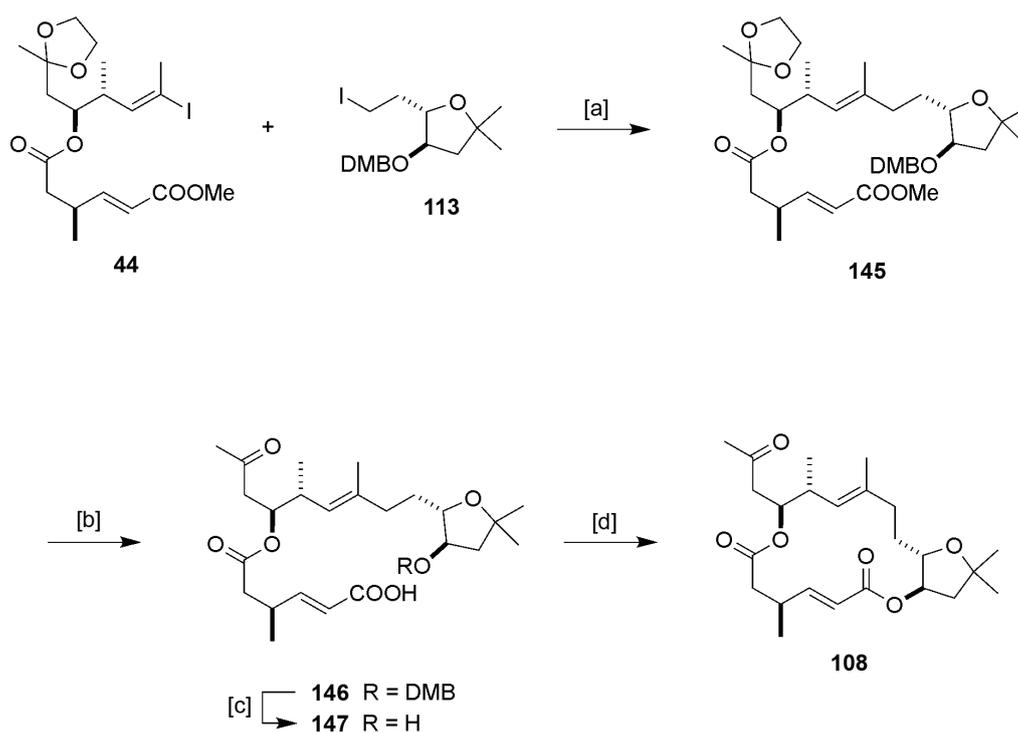


Abbildung 57 Reagenzien und Bedingungen: [a] **113**, *t*-BuLi, Et₂O/THF, dann 9-MeO-9-BBN, dann **44**, (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ kat., AsPh₃ kat., wässrig. K₃PO₄, DMF, 68%. [b] (i) LiI, Pyridin; (ii) wässr. HOAc, 58% (über beide Stufen); [c] DDQ, CH₂Cl₂/pH-7-Puffer, 81%; [d] 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, THF; dann DMAP, Toluol, 56%.

Analogon 109. Für die Synthese dieses Analogons musste erst Säure **115** mit Alkohol **33** verestert werden (Abbildung 58). Die Reaktion erfolgte wiederum unter Yamaguchi-Bedingungen⁴⁸ und lieferte das neue C.1-C.12-Fragment **148** in 86% Ausbeute. Anschließende Alkyl-Suzuki-Reaktion mit dem aktivierten Boratkomplex aus Alkyljodid **23** führte zu Verbindung **149**, welche in einer Ausbeute von 63% erhalten wurde. Nach der Methylesterspaltung mit LiI in siedendem Pyridin⁵³ wurde das Acetal unter leicht modifizierten Reaktionsbedingungen gespalten. Aus präparativen Gründen wurde die Essigsäure zusätzlich mit THF verdünnt und nach erfolgter Reaktion auf eine wässrige Aufarbeitung verzichtet. Diese Abänderung hatte keinen Einfluss auf die Ausbeute, erwies sich aber vor allem beim Isolieren der polaren Säuren als vorteilhaft. Nach dem oxidativen Abspalten der PMB-Gruppe konnte **151** durch eine Yamaguchi-Makrolactonisierung⁴⁸ in Derivat **109** überführt werden.

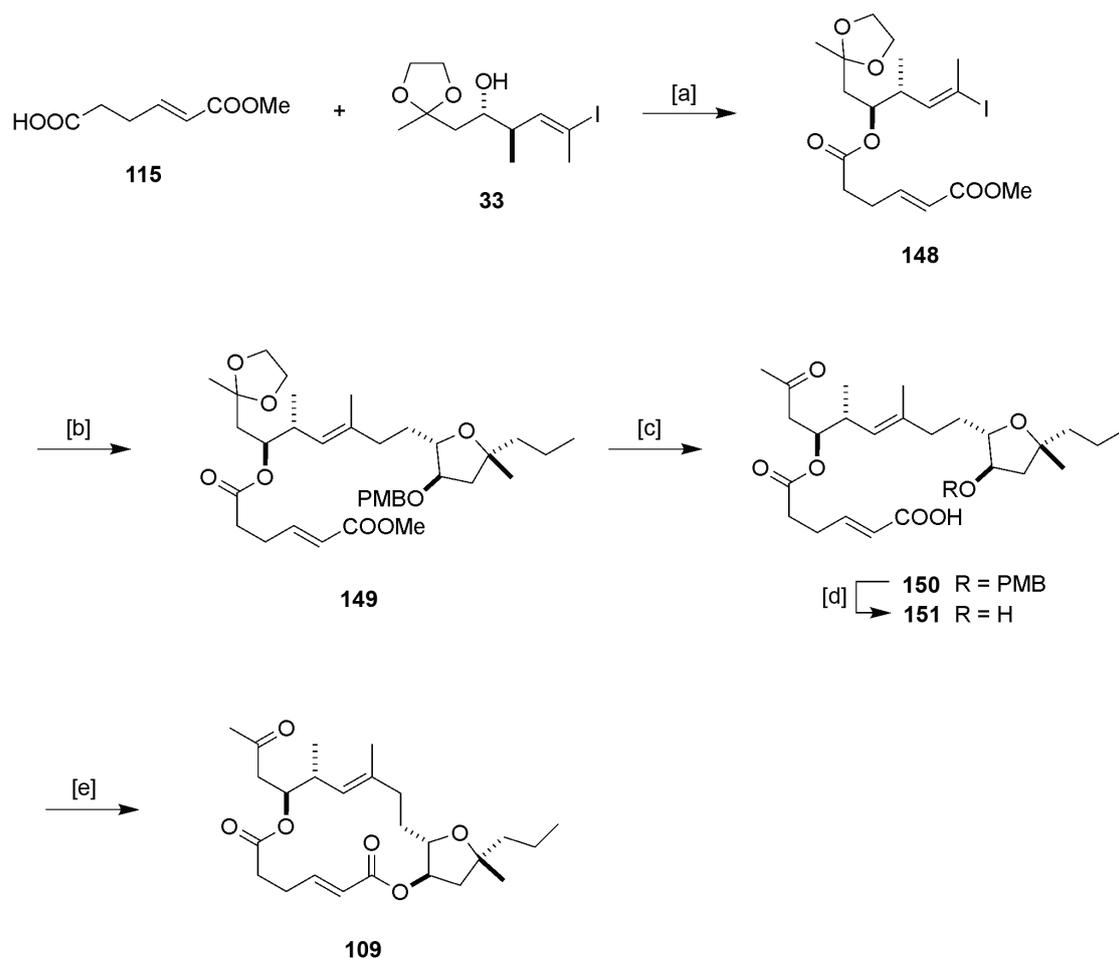


Abbildung 58 Reagenzien und Bedingungen: [a] Säure **115**, 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, Toluol; dann **33**, DMAP kat., 86%; [b] **23**, *t*-BuLi, Et₂O/THF, dann 9-MeO-9-BBN, dann **148**, (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ kat., AsPh₃ kat., wässr. K₃PO₄, DMF, 63%. [c] (i) LiI, Pyridin; (ii) wässr. HOAc, THF, 65 °C, 52% (über beide Stufen); [d] DDQ, CH₂Cl₂/pH-7-Puffer, 81%; [e] 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, THF; dann DMAP, Toluol, 58%.

Analogon 110. Das C.1-C.13-Segment dieses Analogons war über die Veresterung des Amphidinolid-X-Fragments **39** mit dem vereinfachten Alkohol **116** zugänglich (Abbildung 59). Die Reaktion führte in einer Ausbeute von 91% zu Vinyljodid **152**, welches mit Alkyljodid **23** gekuppelt wurde. Das Produkt **153** ließ sich in 79% Ausbeute isolieren und wurde unter den beschriebenen Bedingungen in Säure **154** überführt. Allerdings war diese Verbindung, wie auch die nachfolgende Secosäure **155**, deutlich instabiler als die analogen Säuren mit einem C.11-Methylsubstituenten. Das gleiche Stabilitätsproblem wurde auch bei den Säuren **162** und **163** beobachtet, deren Grundgerüst an der C.11 Position ebenfalls unsubstituiert war (siehe Analogon 112, Seite 61). Diese empfindlichen Säuren neigten in Lösung zur Eliminierung des acylierten β -Ketoalkohols und mussten entsprechend zügig charakterisiert und weiter umgesetzt werden.

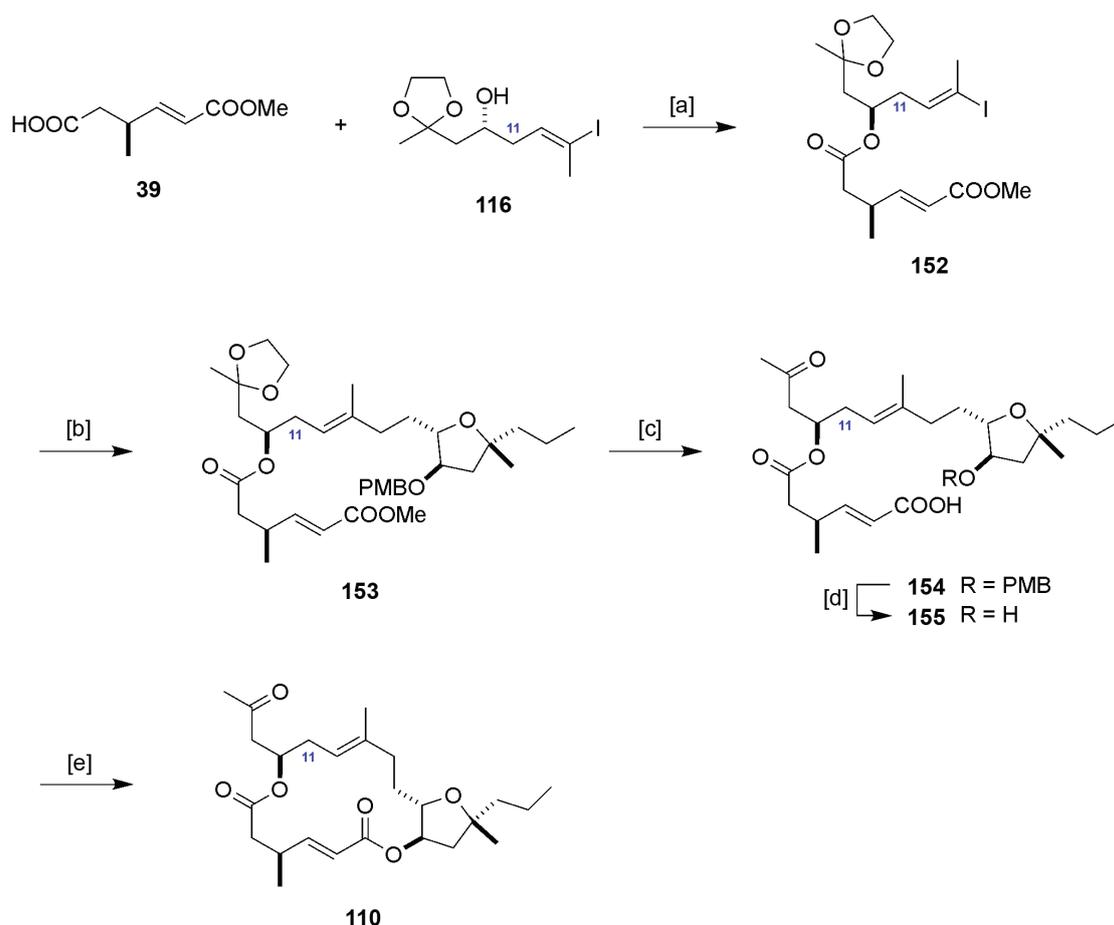


Abbildung 59 Reagenzien und Bedingungen: [a] Säure **39**, 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et_3N , Toluol; dann **116**, DMAP kat., 91%; [b] **23**, *t*-BuLi, $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$, dann 9-MeO-9-BBN, dann **152**, (dppf) $\text{PdCl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ kat., AsPh_3 kat., wässr. K_3PO_4 , DMF, 79%. [c] (i) LiI, Pyridin; (ii) wässr. HOAc, THF, 65 °C, 54% (über beide Stufen); [d] DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH-7-Puffer}$, 71%; [e] 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et_3N , THF; dann DMAP, Toluol, 32%.

Die Spaltung des PMB-Ethers von Säure **154** gelang mit DDQ⁴¹ in Gegenwart von wässrigem pH-7-Puffer und ergab Secosäure **155** in einer Ausbeute von 71%, welche unter Yamaguchi-Bedingungen⁴⁸ zu Analogon **110** zyklisiert wurde. Dieses Diolid zersetzte sich jedoch während der säulenchromatographischen Reinigung auf dem verwendeten Kieselgel. Nur durch eine optimierte Reaktionsaufarbeitung, bei der lange Verweilzeiten auf dem sauren Kieselgel vermieden wurden, konnte **110** dennoch in 32% Ausbeute isoliert werden.

Der C.11-Methylsubstituent von Amphidinolid X (**1**) ist offensichtlich für eine erhöhte Stabilität des makrozyklischen Grundgerüsts verantwortlich. In Abwesenheit dieser Gruppe werden vermutlich Konformationen begünstigt, welche eine Eliminierung des acylierten β -Ketoalkohols erleichtern.

Analogon 111. Die Synthese dieses Analogons begann mit der Veresterung der gesättigten Säure **116** mit Alkohol **33** (Abbildung 60).

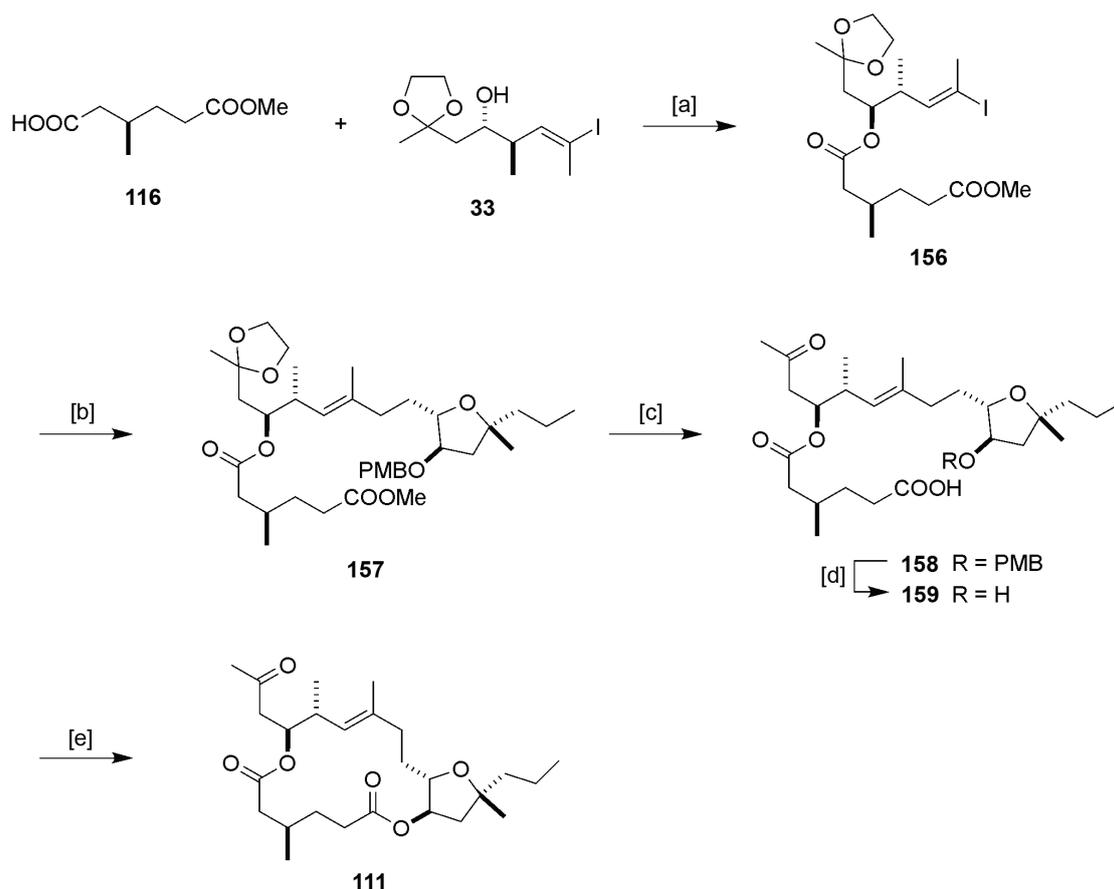


Abbildung 60 Reagenzien und Bedingungen: [a] Säure **116**, 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, Toluol; dann **33**, DMAP kat., 92%; [b] **23**, *t*-BuLi, Et₂O/THF, dann 9-MeO-9-BBN, dann **156**, (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ kat., AsPh₃ kat., wässrig. K₃PO₄, DMF, 73%. [c] (i) LiI, Pyridin; (ii) wässr. HOAc, THF, 65 °C, 68% (über beide Stufen); [d] DDQ, CH₂Cl₂/pH-7-Puffer, 71%; [e] 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, THF; dann DMAP, Toluol, 59%.

Die anschließende Suzuki-Reaktion mit Alkyljodid **23** verlief wie erwartet gut und lieferte **157** in einer Ausbeute von 73%. LiI in siedendem Pyridin⁵³ spaltete den gesättigten Methylester ebenfalls selektiv, sodass nach den weiteren Schutzgruppen-Spaltungen Secosäure **159** in einer akzeptablen Gesamtausbeute erhalten wurde. Die Zyklisierung erfolgte erneut unter Yamaguchi-Bedingungen⁴⁸ und führte zu Analogon **111**, welches erwartungsgemäß stabil und problemlos in einer Ausbeute von 59% isolierbar war.

Analogon 112. Die Verknüpfung der drei Fragmente **113**, **114** und **115** führte schließlich zu der stark vereinfachten Makrodiolid-Struktur **112** (Abbildung 61). Entsprechend der skizzierten Synthesen konnte diese Verbindung in nur 21 Stufen, 13 davon in der längsten linearen Sequenz, hergestellt werden. Allerdings verringern erneute Stabilitätsprobleme der Endverbindung die Effizienz der Synthese.

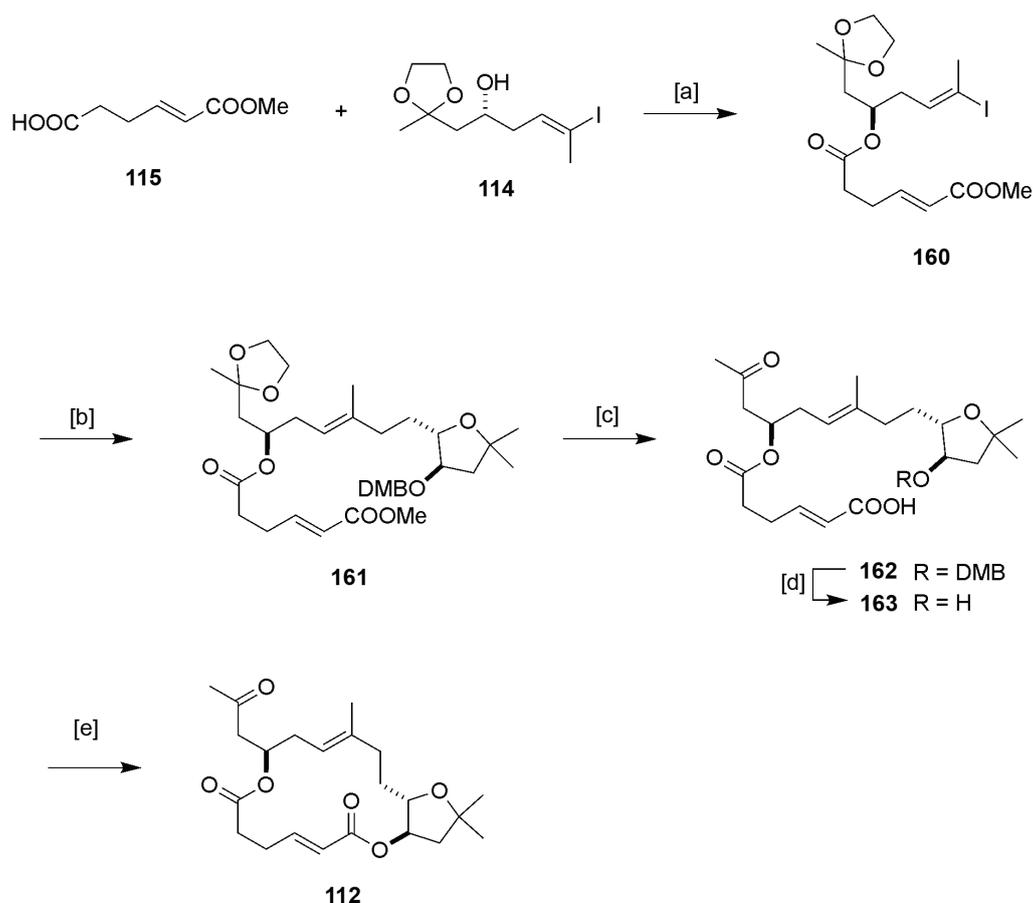


Abbildung 61 Reagenzien und Bedingungen: [a] Säure **115**, 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, Toluol, dann **114**, DMAP kat., 85%; [b] **113**, *t*-BuLi, Et₂O/THF, dann 9-MeO-9-BBN, dann **160**, (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ kat., AsPh₃ kat., wässr. K₃PO₄, DMF, 67%. [c] (i) LiI, Pyridin; (ii) wässr. HOAc, THF, 65 °C, 56% (über beide Stufen); [d] DDQ, CH₂Cl₂/pH-7-Puffer, 82%; [e] 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et₃N, THF; dann DMAP, Toluol, 16%.

Die Veresterung der unsubstituierten Säure **115** mit Alkohol **114** gelang in einer Ausbeute von 85%. Nach der zuverlässigen Kreuzkupplung von Vinyljodid **160** mit Alkyljodid **113** wurden die Schutzgruppen von **161** unter den bewährten Bedingungen abgespalten. Die finale Zyklisierung erfolgte dann wie geplant unter Yamaguchi-Bedingungen⁴⁸, allerdings konnte nach dieser Reaktion das Diolid **112** maximal in 16% Ausbeute isoliert werden. Diese Verbindung zersetzte sich unvermeidbar in Gegenwart von Säuren- wie auch Basenspuren, welche bei den notwendigen Reinigungsoperationen nicht vermieden werden konnten. Der Einfluss des C.11-Substituenten auf die Stabilität des Amphidinolid-X-Gerüsts wurde dadurch erneut bestätigt. Ungeachtet dieses Stabilitätsproblems konnte auch von diesem „einfachen“ Isomer eine hinreichende Menge für die Evaluierungen ihrer Cytotoxizität bereitgestellt werden.

Eingehende Untersuchungen der Cytotoxizitäts-Profile von Amphidinolid X (**1**), Amphidinolid Y (**2**) und den Naturstoffanaloga **106-112** werden zurzeit extern durchgeführt. Über die Ergebnisse wird gesondert berichtet werden.

4 Zusammenfassung

Amphidinolid X (**1**)¹⁶ und Y (**2**)¹⁸ sind zwei biogenetisch verwandte Macrolide, welche aus kultivierten Dinoflagellaten der Gattung *Amphidinium* isoliert wurden (Abbildung 62). Ihre einzigartige chemische Architektur, sowie ihre signifikanten Cytotoxizitäten gegen zwei Krebszelllinien begründeten die Entwicklung eines effizienten und konvergenten Synthesekonzepts für die Herstellung der beiden Naturstoffe^{54,55} und ausgewählter Derivate.

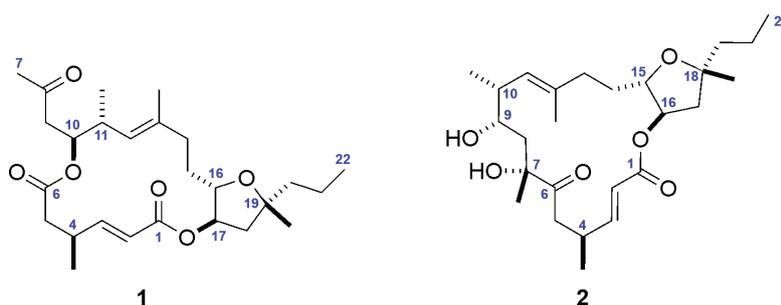


Abbildung 62 Amphidinolid X (**1**) und Y (**2**).

Der Aufbau des gemeinsamen Tetrahydrofuransegments erfolgte durch eine eisenkatalysierte Allenolbildung aus einem propargylischen Epoxid (Abbildung 63).^{20,21} Das dafür benötigte Propargylepoxid **7** war in einer effizienten Synthesesequenz aus dem literaturbekannten Allylalkohol **4**²⁵ zugänglich. Die Umsetzung des Propargylepoxids mit *n*-PrMgCl lieferte in Gegenwart katalytischer Mengen Fe(acac)₃ das *syn*-konfigurierte Allenol **16** in guter Ausbeute und mit einer Diastereomere Selektivität von 8:1.

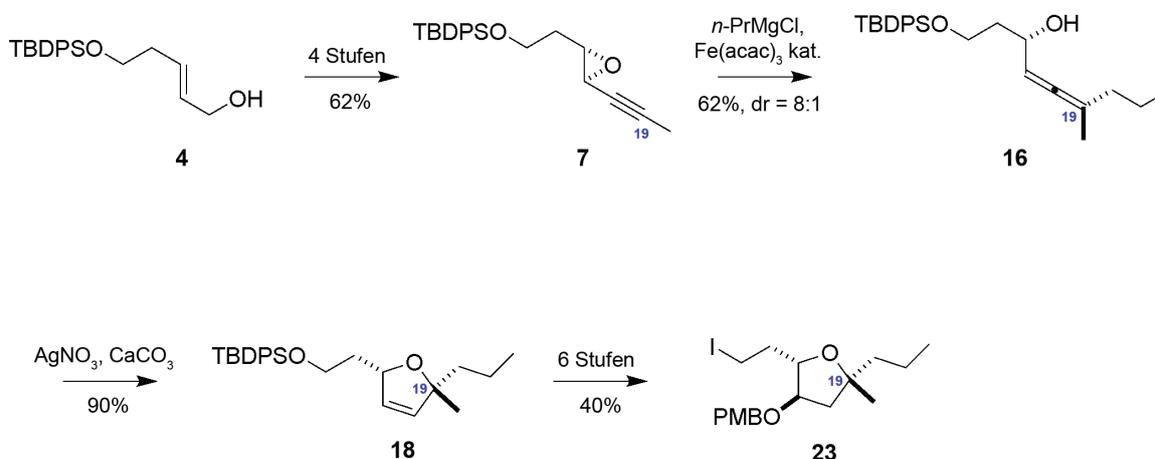


Abbildung 63 Aufbau des gemeinsamen Tetrahydrofuranfragments.

Bei dieser Reaktion wurde die zentrale Chiralität des Epoxides durch einen *syn*-selektiven Angriff des Nukleophils in die axiale Chiralität des entstandenen Allenols transformiert.²⁰ Die anschließende silbervermittelte Zyklisierung²³ überführte das Allenol unter Erhalt der Stereoinformation in das entsprechende Dihydrofuran, welches in weiterer Folge zu Alkyljodid **23** umgesetzt wurde. Die zentrale Chiralität des Epoxides konnte somit über die axiale Chiralität von **16** auf das vierfach substituierte, chirale sp^3 -Zentrum (C.19) des Tetrahydrofuranrings übertragen werden.

Der Aufbau des C.7-C.13-Fragments **33** von Amphidinolid X (**1**) gelang ebenfalls über ein chirales Allen, welches in diesem Fall in situ aus Propargylmesylat **27**³⁷ gebildet wurde. In Gegenwart eines Palladiumkatalysators formierte sich aus **27** und Diethylzink eine reaktive Allenylzinkverbindung (**28**). Deren Umsetzung mit Aldehyd **25**⁴⁰ ergab das Additionsprodukt **29** mit einer guten Diastereoselektivität zugunsten des *anti*-konfigurierten Produkts (*dr* = 4.5:1). Die absolute Konfiguration des Mesylats wurde bei dieser Reaktion zuverlässig über die axiale Chiralität der intermediären Allenylzinkverbindung auf die Chiralitätszentren von **29** übertragen. Vinyljodid **33** war anschließend in einer vierstufigen Sequenz unter der Nutzung einer regioselektiven Hydrozirkonierung³⁸ zugänglich.

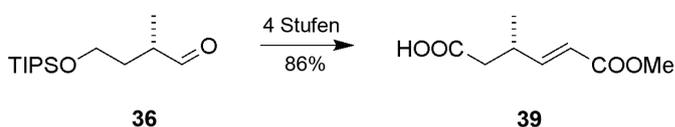
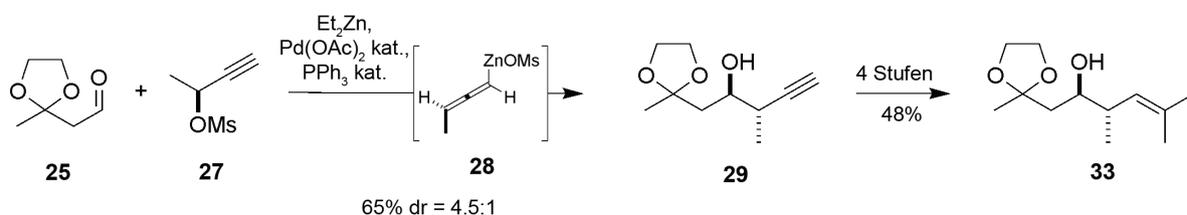


Abbildung 64 Aufbau des C.7-C.13-Fragments **33** und des Disäurefragments **39**.

Das verbleibende Fragment für die Synthese von Amphidinolid X (**1**), Disäure **39**, wurde ausgehend von dem literaturbekannten Aldehyd **36**⁴³ in ebenfalls vier Stufen mit einer hervorragenden Gesamtausbeute von 86% hergestellt.

Zur Fertigstellung von Amphidinolid X (**1**) wurde zunächst die Disäure **39** mit Alkohol **33** unter Yamaguchi-Bedingungen⁴⁸ verestert. Die Umsetzung führte in einer ausgezeichneten Ausbeute zu dem C.1-C.13-Fragment **42** von Amphidinolid X (**1**), welches dann mittels der 9-MeO-9-BBN-Variante⁵¹ der Alkyl-Suzuki-Reaktion mit Alkyljodid **23** gekuppelt wurde. Dazu wurde Alkyljodid **23** mit *t*-BuLi erst in die entsprechende Organolithium-Verbindung und anschließend mit 9-MeO-9-BBN in den reaktiven Boratkomplex **45** überführt. In Gegenwart des Palladiumkatalysators (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ und AsPh₃ reagierte dieser Komplex mit Vinyljodid **44** in guter Ausbeute zu dem entsprechenden Kreuzkupplungsprodukt **46**. Nach der selektiven Spaltung des Methylresters mit LiI in siedendem Pyridin⁵³ konnte das Acetal sauer hydrolysiert und der PMB-Alkohol oxidativ entschützt werden. Eine abschließende Yamaguchi-Macroactonisierung⁴⁸ führte in einer akzeptablen Ausbeute von 62% erstmals zu synthetischem Amphidinolid X (**1**).^{54,55}

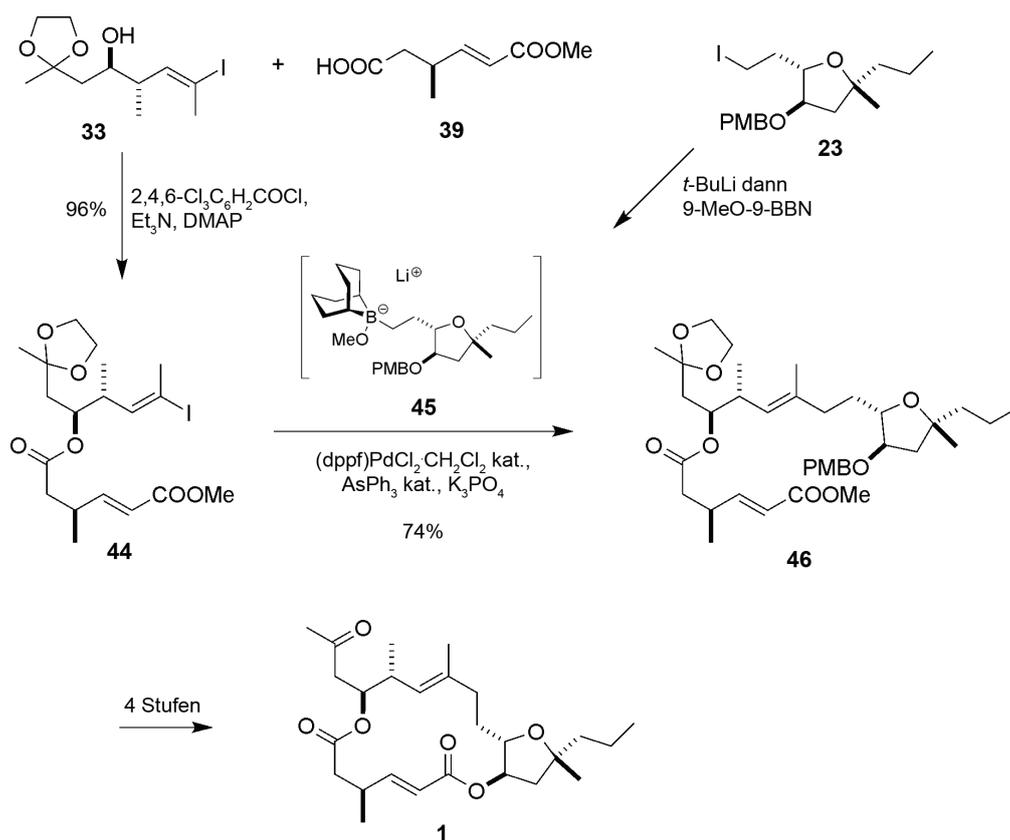


Abbildung 65 Fragmentkupplungen und Fertigstellung von Amphidinolid X (**1**).

Die erprobten Kupplungsreaktionen aus der Amphidinolid-X-Synthese bildeten die Grundlage für die Synthese des strukturell verwandten Amphidinolid Y (**2**). Das gemeinsame Tetrahydrofuranfragment **23** konnte dementsprechend ohne jegliche Adaption für diese

Synthese verwendet werden. Der Aufbau des benötigten C.1-C.12-Segments gelang über eine diastereoselektive Aldolreaktion zwischen Methylketon **61** und Aldehyd **74**.

Das Methylketon war in einer kurzen Synthesesequenz ausgehend von kommerziell erhältlichem (2*R*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat (**50**) zugänglich. Der sekundäre Alkohol des Fragments wurde über eine asymmetrische Hydrierung stereoselektiv aufgebaut. Dieser Alkohol sollte letztendlich zum C.6-Keton von Amphidinolid Y (**2**) oxidiert werden, seine Chiralität war aber für den Verlauf der Synthese von großer Bedeutung. Bei der folgenden Aldolreaktion fungierte das Chiralitätszentrum als stereochemischer Induktor und übertrug seine chirale Information 1,4-*anti*-selektiv⁷⁴ auf den entstehenden Aldolalkohol. Das gleiche Chiralitätszentrum steuerte dann den nukleophilen Angriff der Methylgringnardverbindung^{71,81} zum Aufbau des chiralen, tertiären Alkohols von Amphidinolid Y (**2**).

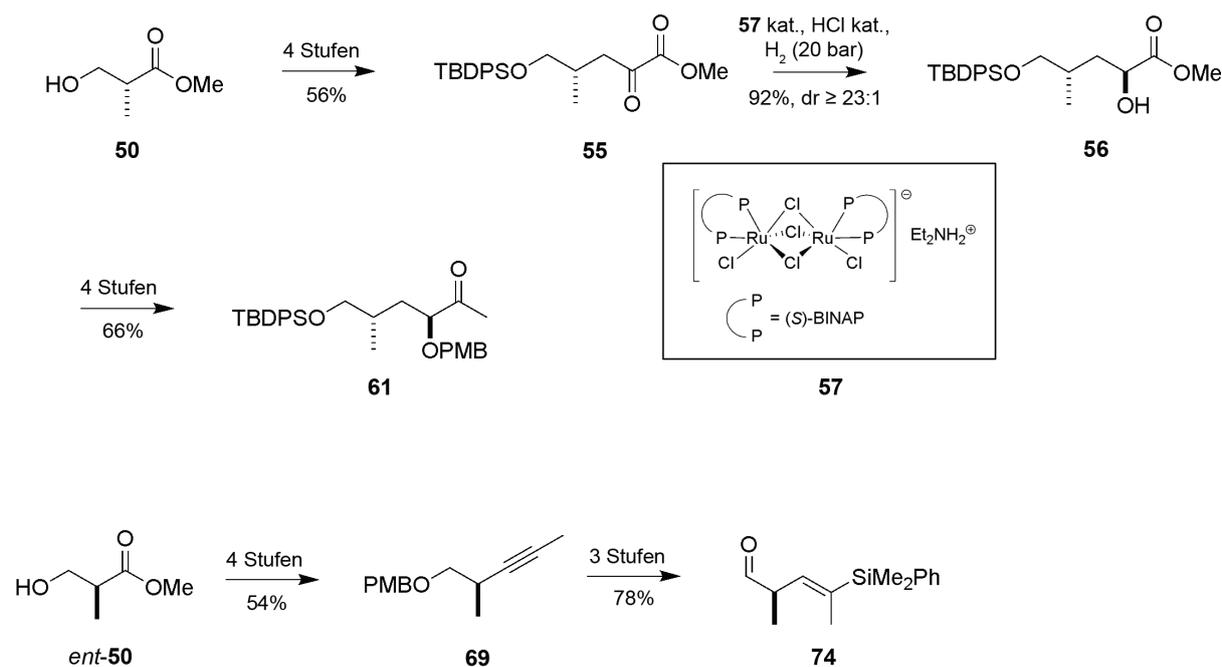


Abbildung 66 Aufbau des Methylketons **61** und des Aldehyds **74**.

Die asymmetrische Hydrierung^{56,57} von α -Ketoester **55** erfolgte in Gegenwart von [Et₂NH₂][Ru₂Cl₅((*S*)-binap)₂]⁶⁰ (**57**) als Katalysator und lieferte den (*S*)-konfigurierten Alkohol **56** in einem exzellenten Diastereomerenverhältnis (dr ≥ 23:1), welcher mit einer PMB-Gruppe noch adäquat geschützt und anschließend über das Weinreb-Amid in Methylketon **61** überführt wurde. Der Aldolpartner, Aldehyd **74**, konnte aus *ent*-**50** in einer

siebenstufigen Sequenz mit einer ausgezeichneten Gesamtausbeute von 42% hergestellt werden. Der Aufbau des Vinylsilans erfolgte über eine regioselektive Silylcuprierung von Alkin **69** mit $(\text{Me}_2\text{PhSi})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ ⁶⁸. Dieses Vinylsilan wurde aus Stabilitätsgründen als Substituent für ein Vinylhalogenid eingeführt. In späterer Folge konnte dieser Substituent mit NIS ⁸⁶ in das für die Kreuzkupplung benötigte Vinyljodid überführt werden.

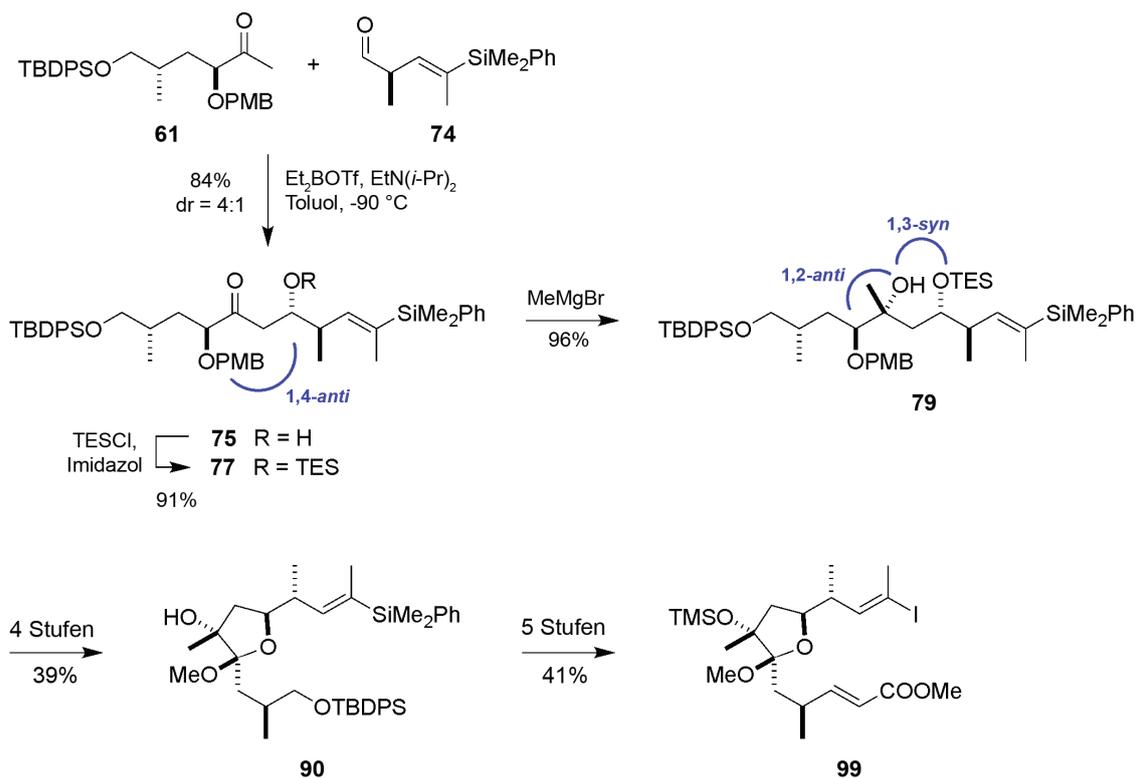


Abbildung 67 Aldolreaktion und Aufbau des C.1-C.12-Fragments von Amphidinolid Y (**2**).

Für die Aldolreaktion wurde das Methylketon **61** zunächst bei -78°C mit Et_2BOTf und $\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$ enolisiert und dann bei -90°C mit Aldehyd **74** umgesetzt. Erwartungsgemäß bildete sich bevorzugt die 1,4-*anti*-konfigurierte⁷⁴ Verbindung **75**, welche zusammen mit ihrem *syn*-Isomer in einer exzellenten Ausbeute isoliert wurde (84%, dr = 4:1) (Abbildung 67). Nach dem TES-Schützen des freien Alkohols folgte der Aufbau des tertiären Alkohols von Amphidinolid Y (**2**). Als elektronenreicher Substituent begünstigte die PMB-Gruppe in α -Position zum Keton über einen Chelat-Übergangszustand die Bildung des 1,2-*anti*-Produkts.^{71,81} Die stereochemische Induktion wurde zusätzlich durch einen 1,3-*syn*-selektiven Dipoleffekt^{70,84} des Silyl-geschützten Alkohols in β -Position unterstützt. Diese „matched“-Situation der dirigierenden Substituenten garantierte den stereoselektiven Aufbau des tertiären

Alkohols bei Keton **77**. Durch die Überführung von Verbindung **79** in das zyklische Methylglycosid⁸⁵ **90** konnten dann die Aldol-Diastereomere ohne Schwierigkeiten säulenchromatographisch abgetrennt werden. Zusätzlich war das α -Hydroxyketon des Fragmentes für die folgenden Syntheseschritte adäquat geschützt. Fünf weitere Manipulationen waren notwendig, um den vollständigen C.1-C.12-Synthesebaustein **99** als diastereomerenreine Verbindung zu isolieren.

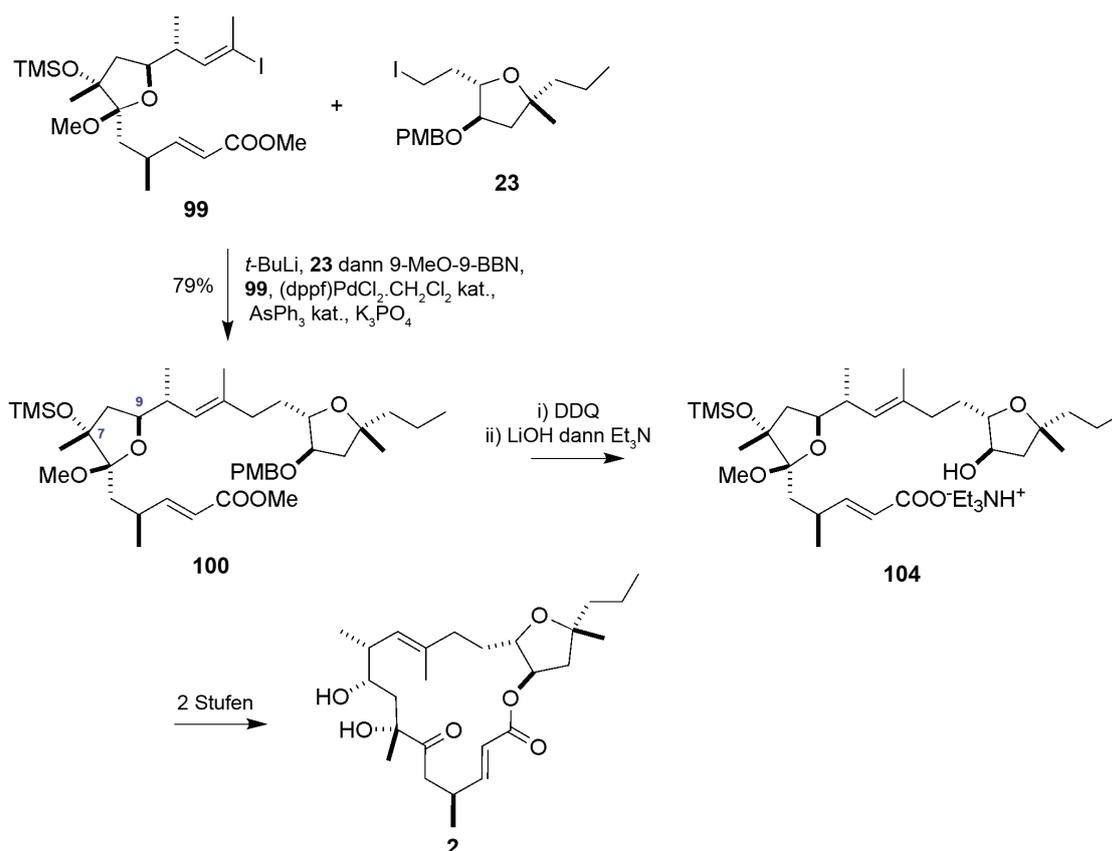


Abbildung 68 Alkyl-Suzuki-Kupplung und Fertigstellung von Amphidinolid Y (**2**).

Die nachfolgende Kupplung mit dem Tetrahydrofuranfragment **23** erfolgte wieder über die 9-MeO-9-BBN-Variante⁵¹ der Alkyl-Suzuki Reaktion und führte in einer beachtlichen Ausbeute von 79% zu dem Kreuzkupplungsprodukt **100** (Abbildung 68). Die anschließende oxidative Spaltung der PMB-Gruppe gelang mit DDQ⁴¹ nur in Gegenwart von wässrigem pH-7-Puffer, da eine gleichzeitige Hydrolyse des Methylglycosides zu unvermeidbaren Zersetzungsreaktionen des Hydroxyketons führte. Die Empfindlichkeit dieser notwendigen Schutzgruppe musste auch bei der abschließenden Synthese berücksichtigt werden. Für eine erfolgreiche Yamaguchi-Macrolactonisierung⁴⁸ mussten die beiden Alkohole an C.7 und C.9 geschützt

bleiben, das Methylglycosid war in Gegenwart von Säuren aber nur kurzzeitig stabil. Nach der Verseifung mit LiOH wurde daher die äußerst empfindliche Hydroxysäure in Form ihres Triethylammonium-Salzes **104** isoliert. Die Makrozyklisierung dieses ebenfalls labilen Salzes unter modifizierten Yamaguchi-Bedingungen⁸⁷ führte schließlich zu Lacton **105**, welches dann mit wässriger Essigsäure in THF zu Amphidinolid Y (**2**) hydrolysiert werden konnte.⁵⁵

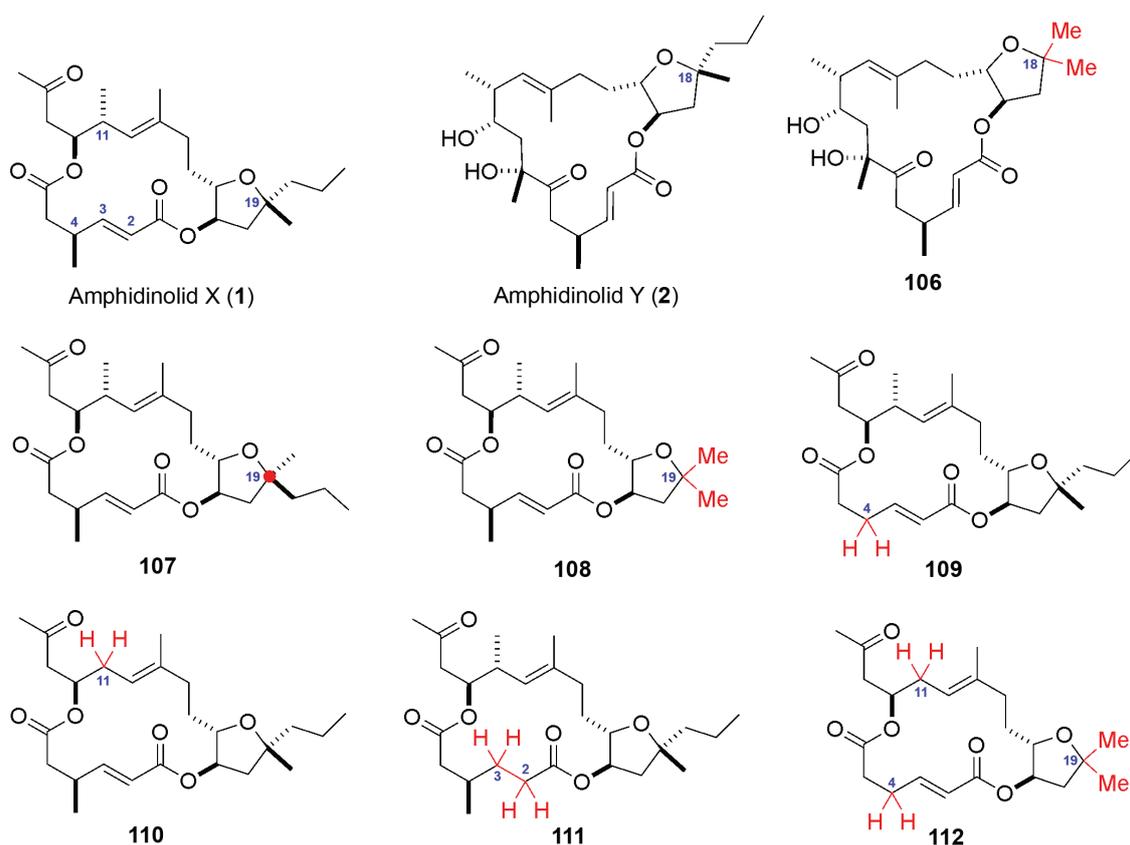


Abbildung 69 Die beiden Naturstoffe und die Naturstoffanaloga **106-112**.

Das konvergente und flexible Synthesekonzept ermöglichte nicht nur die schnelle Herstellung der beiden Naturstoffe,^{54,55} sondern eröffnete auch einen effizienten Zugang zu Analoga von Amphidinolid X und Y. In Summe wurden nicht weniger als sieben Derivate synthetisiert (Abbildung 69). **106** ist das einzige Derivat mit einem Amphidinolid Y (**2**) Grundgerüst, die restlichen Analoga (**107-112**) besitzen das makrodiolidische Grundgerüst von Amphidinolid X (**1**). Biologische Tests der modifizierten Verbindungen sollen erste Aussagen über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zulassen, und könnten darüber hinaus weitere Informationen über den Wirkungsmechanismus der Naturstoffe liefern. Diese Untersuchungen werden zurzeit extern durchgeführt. Über die Ergebnisse wird gesondert berichtet werden.

5 Experimenteller Teil

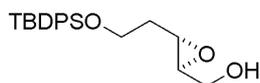
Die vollständigen experimentellen Beschreibungen sowie spektroskopische und analytische Daten der unbekanntenen Verbindungen aus der Synthese von Amphidinolid X (**1**), Amphidinolid Y (**2**) sowie der Analoga **106-112** sind angeführt. Verbindungen **1**, **29-39** und **44-49** wurden von Dr. Olivier Lepage synthetisiert.

5.1 Allgemeine Hinweise

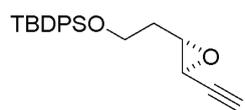
Oxidations- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über folgenden Reagenzien getrocknet und unter Argon aufbewahrt: THF, Et₂O (Mg-Anthracen); CHCl₃ (P₄O₁₀); CH₂Cl₂, MeCN, DMSO, Et₃N, Pyridin (CaH₂); DMF (Desmodur[®], Dibutylzinn-dilaurat); MeOH (Mg); Hexan, Pentan, Cyclohexan, Toluol, Benzol (Na/K). Für die Dünnschichtchromatographie wurden folgende Fertigfolien verwendet: Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄ oder Polygram[®] ALOX N/UV₂₅₄ (Marcherey-Nagel). Bei säulenchromatographischen Trennungen wurde Kieselgel Typ 9385, 230-400 mesh, 60 Å Porendurchmesser (Merck) als stationäre Phase verwendet. NMR-Spektren wurden auf DPX 300 (¹H: 300.1 MHz, ¹³C: 75.5 MHz), AV 400 (¹H: 400.1 MHz, ¹³C: 100.6 MHz) oder DMX 600 (¹H: 600.2 MHz, ¹³C: 150.9 MHz) Spektrometern (Bruker) in dem angegebenen Lösungsmittel aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm relativ zu TMS und Kopplungskonstanten (J) in Hertz (Hz) angegeben. Als Referenzpeak wurden die entsprechenden Lösungsmittelsignale verwendet (CDCl₃: δ_C 77.1 ppm, δ_H 7.26 ppm; CD₂Cl₂: δ_C 54.0 ppm, δ_H 5.32 ppm; C₆D₆: δ_C 128.1 ppm, δ_H 7.16 ppm). Die Signalmultiplizitäten sind durch folgende Abkürzungen beschrieben: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplett; q: Quartruplett, m: Multipllett. IR-Spektren wurden auf einem Nicolet FT-7199 Spektrometer aufgezeichnet. Die charakteristischen Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben. EI-Massenspektren wurden auf einen Finnigan MAT 8200 (70 eV), ESI-Massenspektren auf einen Finnigan MAT 95 Spektrometer aufgenommen. Für exakte Massenbestimmungen (HRMS) wurde ein Bruker APEX III FT-MS (7 T Magnet) oder ein Finnigan MAT 95 Spektrometer verwendet. Schmelzpunkte wurden mittels Büchi Schmelzpunktapparat B-540 gemessen und sind korrigiert. Drehwerte wurden mit einem Digital Polarimeter 343 plus (Perkin-Elmer) aufgenommen. Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor H. Kolbe, Mülheim a. d. Ruhr durchgeführt.

5.2 Darstellung des Tetrahydrofuranfragments

((2*S*,3*S*)-3-(2-((*tert*-Butyl(diphenyl)silyloxy)ethyl)oxiran-2-yl)-methanol (5).

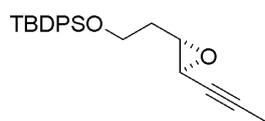


L(+)-Diethyltartrat (310 mg, 1.5 mmol) und $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ (360 mg, 1.3 mmol) wurden bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ in CH_2Cl_2 (32 mL) gelöst und 30 min über 4 \AA Molekularsieb (100 mg/mmol) getrocknet. Eine Lösung von *t*-BuOOH in Decan (5 M, 5.0 mL, 25.0 mmol) wurde zugetropft und das Gemisch weitere 30 min bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Allylkohols **4**²⁵ (4.3 g, 12.5 mmol) in CH_2Cl_2 (24 mL) (getrocknet über 4 \AA Molekularsieb) mittels Pumpenspritze langsam zugetropft und das resultierende Reaktionsgemisch 18 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde mit einer wässrigen Lösung aus Zitronensäure und $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (20 mL, 2.0 g Zitronensäure und 6.6 g $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gequench und die wässrige Phase dreimal mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer wässrigen NaOH-Lösung (30%ig, 50 mL, gesättigt mit NaCl) versetzt und 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ intensiv gerührt. Nach wiederholter Extraktion mit Methyl-*tert*-butylether wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 5/1) lieferte Epoxid **5** (4.4 g, 97%) als farbloses Öl. Der Enantiomerenüberschuss (ee = 83%) wurde mittels HPLC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt (250 mm Chiralcel OD-H, Ø 4.6 mm, *n*-Heptan/2-Propanol = 90/10, 0.5 mL/min, 3.2 MPa, 298 K, UV, 220 nm). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.66 (4H, m), 7.46-7.37 (6H, m), 3.91 (1H, ddd, $J = 12.5, 5.1, 2.5$ Hz), 3.83 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.81 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.62 (1H, ddd, $J = 12.5, 6.9, 4.5$ Hz), 3.13 (1H, dt, $J = 5.7, 2.3$ Hz), 2.98 (1H, dt, $J = 4.5, 2.5$ Hz), 1.82 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 1.74 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.07 (9H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 133.7, 129.8, 127.8, 61.8, 60.9, 58.7, 53.9, 35.0, 27.0, 19.3. IR: 3433, 3071, 2957, 2930, 2857, 1472, 1428, 1111, 823, 739, 703 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 299 ($[\text{M-}^t\text{Bu}]^+$, <0.2), 269 (32), 225 (9), 199 (100). HRMS (ESI): *berechnet für* ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}$): 379.1705, *gefunden* 379.1701 (M+Na). Anal. *berechnet für* $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$: C 70.74, H 7.92, *gefunden* C 70.67, H 8.04. Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit bereits publizierten Daten überein.²⁵

***tert*-Butyl(2-((2*S*,3*S*)-3-ethinyloxiran-2-yl)ethoxy)diphenylsilan (6).**

Oxalylchlorid (2.3 mL, 26 mmol) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung von DMSO (2.8 mL, 39 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) getropft. Nach 5 min wurde eine Lösung von Epoxyalkohol **5** (4.6 g, 13 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) zugetropft und die Reaktionslösung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde Et_3N (7.2 mL, 52 mmol) zugegeben, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NaCl -Lösung (60 mL) gequench und die organische Phase mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Filtrat eingengt und der so erhaltene Aldehyd (4.6 g) ohne weiteren Reinigungsschritt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

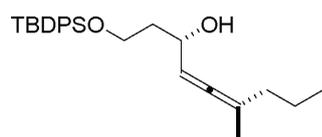
Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat (3.0 g, 16 mmol) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam zu einer Lösung des Aldehyds in MeOH (200 mL) und getrocknetem K_2CO_3 (3.6 g, 26 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dann weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (150 mL) gequench und die wässrige Lösung wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 20/1) wurde Alkin **6** (3.0 g, 67% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.1$ ($c = 1.50$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.66 (4H, m), 7.46-7.37 (6H, m), 3.82-3.78 (2H, m), 3.30 (1H, dt, $J = 5.7, 2.1$ Hz), 3.19 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 2.33 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.83-1.76 (2H, m), 1.07 (9H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 133.6, 129.9, 127.9, 80.7, 72.0, 60.5, 58.4, 45.3, 35.0, 27.0, 19.3. IR: 3288, 3071, 2957, 2931, 2858, 2126, 1472, 1428, 1112, 823, 703 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 293 ($[\text{M}^{\text{tBu}}]^+$, 53), 263 (68), 249 (22), 237 (10), 225 (30), 221 (100). HRMS (CI): *berechnet für* ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}+\text{H}$): 351.1780, *gefunden* 351.1779 (MH^+). Anal. *berechnet für* $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$: C 75.38, H 7.48, *gefunden* C 75.48, H 7.39.

***tert*-Butyl(diphenyl)(2-((2*S*,3*S*)-3-prop-1-inyloxiran-2-yl)-ethoxy)silan (7).**

Eine Lösung von Alkin **6** (3.2 g, 9.0 mmol) in THF (230 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ portionsweise mit LiHMDS (1.8 g, 11 mmol) versetzt. Nach 1 h wurde dem Reaktionsgemisch bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ MeOTf (1.2 mL, 11 mmol) zugetropft und dieses innerhalb 1 h langsam auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktion wurde bei dieser Temperatur mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequench, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 20/1) wurde Verbindung **7** (3.1 g, 95%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.0$ ($c = 1.20$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.66 (4H, m), 7.46-7.37 (6H, m), 3.81-3.78 (2H, m), 3.23 (1H, dt, $J = 5.7, 2.2$ Hz), 3.15-3.14 (1H, m), 1.86 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 1.79-1.75 (2H, m), 1.07 (9H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 133.7, 129.8, 127.8, 80.5, 76.2, 60.6, 58.5, 45.2, 35.1, 27.0, 19.3, 3.8. IR: 3071, 2957, 2930, 2857, 2244, 1472, 1428, 1112, 823, 702 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 307 ($[\text{M}^{\text{tBu}}]^+$, 100). HRMS (CI): *berechnet für* ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}+\text{H}$): 365.1937, *gefunden* 365.1938 (MH^+). Anal. *berechnet für* $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$: C 75.78, H 7.74, *gefunden* C 75.69, H 7.62.

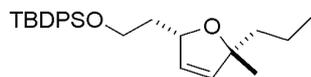
(3*S*,4*R*)-1-((*tert*-Butyl(diphenyl)silyloxy)-6-methylnona-4,5-dien-3-ol (16**).**



Eine Lösung von Propargylepoxid **7** (2.5 g, 6.9 mmol) in Toluol (280 mL) wurde bei -5 °C mit einer Lösung von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (120 mg, 0.34 mmol) in Toluol (30 mL) versetzt. Nach 5 min wurde eine Lösung von $n\text{-PrMgCl}$ in Et_2O (2 M, 4.5 mL, 8.9 mmol) über 10 min zugetropft und anschließend das Reaktionsgemisch weitere 5 min gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (150 mL) gequench und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 25/1) und das *syn*-konfigurierte Allenol **16** zusammen mit dem nicht abtrennbaren *anti*-Isomer **17** (*syn:anti* = 8:1, 1.7 g, 62%) als hellgelbes Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.8$ ($c = 1.20$, CHCl_3). NMR-Daten des *syn*-konfigurierten Allenols **16**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.67 (4H, m), 7.46-7.37 (6H, m), 5.19 (1H, o, $J = 2.8$ Hz), 4.43-4.40 (1H, m), 3.91 (1H, dt, $J = 10.4, 5.7$ Hz), 3.84 (1H, dt, $J = 10.4, 6.0$ Hz), 2.70 (1H, bs), 1.96-1.91 (2H, m), 1.81 (2H, q, $J = 5.9$ Hz), 1.67 (3H, d, $J = 2.8$ Hz), 1.44 (2H, h, $J = 7.4$ Hz), 1.06 (9H, s), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 199.6, 135.7, 133.5, 129.9, 127.9, 102.8, 94.9, 69.3, 62.4, 39.4, 36.3, 27.0, 20.9, 19.3, 19.2, 13.9. IR: 3435, 3071, 2958, 2931, 2858, 1964, 1472, 1428, 1112, 823, 702 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 351 ($[\text{M}^{\text{tBu}}]^+$, 5), 333 (10), 229 (12), 211 (9), 199 (100). HRMS (ESI): *berechnet für* ($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}+\text{Na}$): 431.2382, *gefunden* 431.2385 ($\text{M}+\text{Na}$). Anal. *berechnet für* $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$: C 76.42, H 8.88, *gefunden* C 76.26, H 8.98.

Charakteristische NMR-Signale des *anti*-konfigurierten Allenols **17**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz).

***tert*-Butyl 2-((2*S*,5*R*)-5-methyl-5-propyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)ethoxydiphenylsilan (**18**).**



Eine Lösung der Allenole **16** und **17** (1.6 g, 4.0 mmol) in Aceton/ H_2O (4/1, 110 mL) wurde mit AgNO_3 (750 mg, 4.4 mmol) und CaCO_3 (800 mg, 8.0 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch 15 h unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit H_2O (30 mL) verdünnt, das Aceton unter vermindertem Druck entfernt und die verbleibende wässrige Lösung wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 30/1) und Dihydrofuran **18** zusammen mit dem nicht abtrennbaren (1*S*)-Isomer (1*S*)-**18** (dr = 8:1, 1.5 g, 90%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3). NMR-Daten von Verbindung **18**: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.82-7.78 (4H, m), 7.24-7.22 (6H, m), 5.52 (1H, dd, $J = 6.0, 1.3$ Hz), 5.40 (1H, dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz), 5.03-4.99 (1H, m), 3.97-3.85 (2H, m), 1.92-1.77 (2H, m), 1.57-1.22 (5H, m), 1.23 (3H, s), 1.18 (9H, s), 0.87 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 136.1, 136.0, 134.50, 134.0, 129.9, 129.5, 83.1, 82.0, 61.7, 44.2, 40.1, 27.2, 26.6, 19.5, 18.4, 14.9. IR: 3071, 2959, 2931, 2858, 1472, 1428, 1112, 823, 702 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 408 (M^+ , 0.7), 351 (31), 199 (82), 183 (19), 154 (22) 135 (100). HRMS (ESI): *berechnet* für ($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}+\text{Na}$): 431.2382, *gefunden* 431.2380 ($\text{M}+\text{Na}$). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$: C 76.42, H 8.88, *gefunden* C 76.28, H 8.94.

Charakteristische NMR-Signale des (1*S*)-Isomers: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 5.37 (dd, $J = 6.0, 2.3$ Hz).

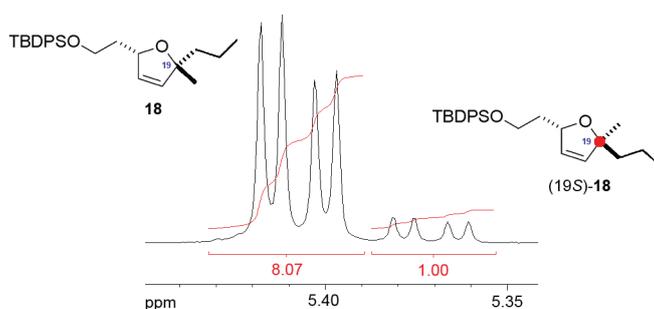
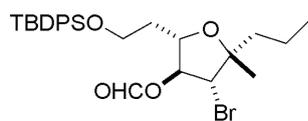


Abbildung 70 Ausschnitt aus dem ^1H NMR-Spektrum (400 MHz, C_6D_6) von Verbindung **18** und dem (1*S*)-Diastereomer.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-Bromo-2-(2-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)-oxy)-ethyl)-5-methyl-5-propyl-tetrahydrofuran-3-yl formiat (20**).** Eine Lösung der Dihydrofurane



18 und (19*S*)-**18** (1.5 g, 3.7 mmol) in DMF/H₂O (15/1, 38 mL) wurde bei -5 °C portionsweise mit NBS (1.9 g, 10 mmol) versetzt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur 6 h unter Lichtausschluss gerührt, anschließend mit H₂O verdünnt und wiederholt mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Die Diastereomere konnten auf dieser Stufe getrennt werden; nach Säulenchromatographie (Hexan/Essigester, 50/1) wurden (19*R*)-Bromoformiat **20** (1.1 g, 58 %) und (19*S*)-Bromoformiat (19*S*)-**20** (140 mg, 7%) als hellgelbe Öle erhalten. Analytische und spektroskopische Daten von **20**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.3$ ($c = 1.00$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1H, s), 7.69-7.65 (4H, m), 7.44-7.35 (6H, m), 5.44 (1H, dt, $J = 4.5, 0.8$ Hz), 4.14 (1H, dt, $J = 9.4, 4.8$ Hz), 4.09 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.85-3.75 (2H, m), 2.09-2.01 (1H, m), 1.90 (1H, ddt, $J = 14.0, 9.0, 5.2$ Hz), 1.73-1.32 (4H, m), 1.36 (3H, s), 1.05 (9H, s), 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 135.7, 133.9, 129.7, 127.8, 84.3, 83.8, 77.3, 60.6, 59.1, 42.4, 37.7, 27.0, 23.2, 19.4, 17.6, 14.6. IR: 3071, 2959, 2931, 2858, 1733, 1472, 1428, 1159, 1112, 823, 702 cm⁻¹. MS (EI) m/z (rel. Intensität): 477 and 475 ([M-^tBu]⁺, 7), 431 (45) and 429 (43), 349 (68), 255 (98), 227 (37), 199 (96), 183 (31), 151 (100). HRMS (ESI): *berechnet* für (C₂₇H₃₇BrO₄Si+Na): 555.1542, *gefunden* 555.1545 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₂₇H₃₇BrO₄Si: C 60.78, H 6.99, Br 14.98, Si 5.26, *gefunden* C 60.83, H 6.85, Br 14.87, Si 5.30. Die relative Stereochemie von Verbindung **20** und (19*S*)-**20** wurden durch NOE-Messungen (400 MHz, C₆D₆) bestätigt (Abbildung 71). Analytische und spektroskopische Daten von (19*S*)-**20**: siehe Seite 113.

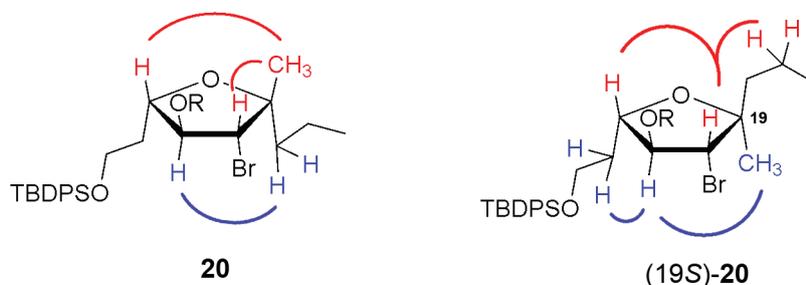
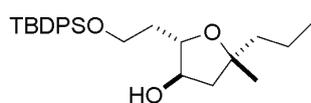
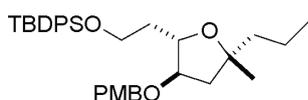


Abbildung 71 Charakteristische NOE-Signale der Bromoformiate **20** und (19*S*)-**20** (R = CHO).

(2*S*,3*R*,5*R*)-2-(2-((*tert*-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)ethyl)-5-methyl-5-propyltetrahydrofuran-

3-ol (19). Eine Lösung von Bromoformiat **20** (980 mg, 1.8 mmol) in Toluol (90 mL) wurde mit (TMS)₃SiH (850 μ L, 2.8 mmol) und AIBN (30 mg, 0.2 mmol) versetzt und auf 80 °C erhitzt. Nach 4 h

wurde die Reaktionslösung eingeeengt, der Rückstand in MeOH (100 mL) gelöst und eine gesättigte NaHCO₃-Lösung (12 mL) zugetropft. Dieses Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H₂O (25 mL) verdünnt und das MeOH unter vermindertem Druck entfernt. Die wässrige Lösung wurde wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 8/1) wurde Alkohol **19** (705 mg, 90%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -18.1$ ($c = 1.00$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.67 (4H, m), 7.47-7.38 (6H, m), 4.05 (1H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.84 (2H, dd, $J = 7.1, 4.1$ Hz), 3.79 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.1, 4.7$ Hz), 3.52 (1H, bs), 2.24 (1H, dd, $J = 12.4, 8.1$ Hz), 1.90-1.73 (3H, m), 1.48-1.33 (4H, m), 1.31 (3H, s), 1.07 (9H, s), 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.7, 133.1, 130.0, 128.0, 82.8, 81.8, 76.6, 62.3, 45.4, 44.9, 36.8, 27.6, 27.0, 19.2, 17.9, 14.8. IR: 3438, 3071, 2959, 2932, 1613, 1513, 1428, 1249, 1111, 1087, 1038, 822, 703 cm⁻¹. MS (EI) m/z (rel. Intensität): 369 ([M-^tBu]⁺, 9), 351 (100). HRMS (ESI): *berechnet* für (C₂₆H₃₈O₃Si+Na): 449.2488, *gefunden* 449.2493 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₂₆H₃₈O₃Si: C 73.19, H 8.98, *gefunden* C 72.98, H 9.06.

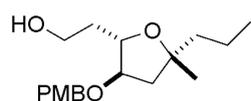
***tert*-Butyl(2-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-methyl-5-propyltetrahydrofuran-2-**

yl)ethoxy)diphenylsilan (21). Eine Lösung von Alkohol **19** (200 mg, 0.47 mmol) in CH₂Cl₂/Cyclohexan (1/2, 6.0 mL) wurde bei 0 °C mit *p*-Methoxybenzyltrichloroacetimidat (800 mg, 2.8

mmol) und PPTS (29 mg, 0.12 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend durch Celite[®] filtriert und das Filtrat eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 40/1) wurde Verbindung **21** (196 mg, 76%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -19.9$ ($c = 1.00$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.67 (4H, m), 7.43-7.34 (6H, m), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.11 (1H, dt, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.81-3.76 (3H, m), 1.94 (1H, dd, $J = 13.1, 7.3$ Hz), 1.88-1.74 (3H, m), 1.46-1.27 (4H, m), 1.28 (3H, s), 1.05 (9H, s), 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 135.8, 134.2, 130.7, 129.6, 129.2, 127.7, 114.0, 84.2, 82.8, 79.6, 71.3,

61.3, 55.4, 45.5, 42.7, 37.9, 27.0, 26.4, 19.3, 18.0, 14.8. IR: 3070, 2958, 2931, 1613, 1428, 1112, 1086, 1038, 702 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 489 ($[\text{M}^{\text{-tBu}}]^+$, 0.3), 351 (6), 199 (4), 121 (100). HRMS (ESI): *berechnet* für ($\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}+\text{Na}$): 569.3063, *gefunden* 569.3064 ($\text{M}+\text{Na}$). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$: C 74.68, H 8.48, *gefunden* C 74.53, H 8.42.

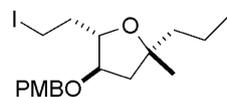
2-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-5-methyl-5-propyl-tetrahydrofuran-2-yl)-



ethanol (22). Eine Lösung von TBAF in THF (1.0 M, 990 μL , 0.99 mmol) wurde zu einer Lösung von Silylether **21** (180 mg, 0.33 mmol) in THF (9.5 mL) getropft und das Reaktionsgemisch 3 h bei

Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (10 mL) gequencht und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 2/1) wurde Alkohol **22** (98 mg, 97%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.06 (1H, ddd, $J = 8.0, 5.7, 4.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.80-3.74 (3H, m), 2.49 (1H, bs), 2.04 (1H, dd, $J = 12.9, 7.6$ Hz), 1.90-1.71 (2H, m), 1.77 (1H, dd, $J = 12.9, 5.1$ Hz), 1.50-1.28 (3H, m), 1.30 (3H, s), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 130.2, 129.4, 114.1, 83.7, 83.5, 82.3, 71.7, 61.6, 55.4, 45.3, 42.6, 36.3, 26.5, 18.0, 14.7. IR: 3444, 2959, 2933, 1613, 1514, 1249, 1173, 1084, 1036, 821 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 308 (M^+ , 6), 137 (7), 121 (100). HRMS (ESI): *berechnet* für ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4+\text{Na}$): 331.1885, *gefunden* 331.1884 ($\text{M}+\text{Na}$).

(2*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-Iodoethyl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methyl-2-propyltetrahydrofuran



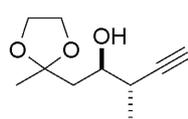
(23). PPh_3 (98 mg, 0.38 mmol), Imidazol (31 mg, 0.50 mmol) und Alkohol **22** (77 mg, 0.25 mmol) wurden in $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (3/1, 2.6 mL) gelöst, eine Lösung von Iod (95 mg, 0.38 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (3/1, 0.65 mL)

zutropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (3 mL) gequencht und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 25/1) wurde Iodid **23** (96 mg, 92%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.89

(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.95 (1H, dt, $J = 8.3, 4.6$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, dt, $J = 7.5, 4.6$ Hz), 3.26-3.15 (2H, m), 2.16-1.94 (3H, m), 1.79 (1H, dd, $J = 13.1, 4.2$ Hz), 1.47-1.26 (4H, m), 1.29 (3H, s), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 130.4, 129.3, 114.1, 83.3, 83.2, 82.2, 71.5, 55.5, 45.4, 42.7, 39.4, 26.5, 18.0, 14.8, 1.9. IR: 2958, 2932, 2870, 1613, 1513, 1249, 1173, 1037, 821 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 418 (M^+ , 7), 375 (5), 233 (4), 137 (4), 121 (100). HRMS (ESI): *berechnet* für ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{IO}_3+\text{Na}$): 441.0903, *gefunden* 441.0899 ($\text{M}+\text{Na}$). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{IO}_3$: C 51.68, H 6.51, *gefunden* C 51.64, H 6.43.

5.3 Darstellung von Amphidinolid X

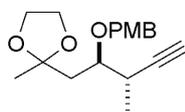
(2*S*,3*R*)-3-Methyl-1-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)pent-4-in-2-ol (**29**).



Eine Lösung von PPh_3 (50 mg, 0.20 mmol) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 mg, 0.20 mmol) in THF (40 mL) wurde bei -78 °C erst mit Mesylat **27**³⁷ (855 mg, 5.77 mmol) und dann mit Aldehyd **25**⁴⁰ (500 mg, 3.84 mmol) versetzt. Eine Lösung von Et_2Zn in Hexan (1.0 M, 11.5 mL, 11.5 mmol) wurde über 10 min zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere 10 min bei -78 °C und schließlich 16 h bei -20 °C gerührt. Die Reaktion wurde vorsichtig mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung gequench und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 4/1 + 1% Et_3N) wurde der *anti*-konfigurierte Alkohol (**29**) zusammen mit dem *syn*-Isomer (*anti:syn* = 4.5:1, 460 mg, 65%) als farbloses Öl isoliert. Die Isomere konnten auf dieser Stufe säulenchromatographisch getrennt werden (Hexan/Essigester, 10/1 + 1% Et_3N). Der Enantiomerenüberschuss von **29** ($ee = 94\%$) wurde mittels HPLC durch Vergleich mit dem Enantiomer bestimmt (250 mm Chiralpak AD, *n*-Heptan/2-Propanol = 99/1, 0.5 mL/min, 0.7 mPa, RI, $E = 32$). Analytische und spektroskopische Daten von **29**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.1$ ($c = 1.10$, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 4.00-3.95 (1H, m), 3.40-3.26 (5H, m), 2.59-2.53 (1H, m), 2.02 (1H, dd, $J = 14.5, 9.6$ Hz), 1.95 (1H, dd, $J = 14.5, 2.3$ Hz), 1.86 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 1.31 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.21 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 110.4, 86.0, 70.5, 70.1, 64.6, 64.2, 42.3, 32.8, 24.2, 16.1. IR: 3515, 3290, 2983, 2887, 2112, 1379, 1257, 1220, 1156, 1109, 1042, 983, 949, 822 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 169 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 4), 87 (100), 43

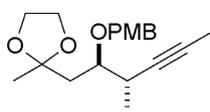
(46). HRMS (ESI): *berechnet* für (C₁₀H₁₆O₃+Na): 207.0997, *gefunden* 207.0997 (M+Na).
Anal. *berechnet* für C₁₀H₁₆O₃: C 65.19, H 8.75, *gefunden* C 65.08, H 8.71.

2-((2*S*,3*R*)-2-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-methylpent-4-ynyl)-2-methyl-1,3-dioxolane (30).



Eine Lösung von Alkohol **29** (1.00 g, 5.43 mmol) in DMF (54 mL) wurde bei 0 °C portionsweise mit NaH (391 mg, 16.3 mmol) versetzt und das resultierende Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zugabe von *p*-Methoxybenzylchlorid (1.58 mL, 10.9 mmol) und Tetra-*n*-butylammoniumiodid (199 mg, 0.543 mmol) wurde das Gemisch 1 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gequench und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 10/1 + 1% Et₃N) wurde Verbindung **30** (1.55 g, 94 %) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -5.4$ (c = 0.85, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.23 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.78 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.37 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.78-3.74 (1H, m), 3.63-3.53 (4H, m), 2.90-2.86 (1H, m), 2.29 (1H, dd, *J* = 14.6, 3.5 Hz), 2.07 (1H, dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz), 1.89 (3H, d, *J* = 2.5 Hz), 1.46 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 159.7, 131.1, 129.5, 114.0, 109.6, 86.5, 78.0, 71.2, 70.2, 64.5, 64.4, 54.8, 40.2, 29.9, 25.0, 15.3. IR: 3289, 2982, 2882, 2111, 1613, 1514, 1249, 1052, 821 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 304 (M⁺, 1), 121 (100), 115 (19), 87 (23), 43 (13). HRMS (ESI): *berechnet* für (C₁₈H₂₄O₄+Na): 327.1572, *gefunden* 327.1578 (M+Na).
Anal. *berechnet* für C₁₈H₂₄O₄: C 71.03, H 7.95, *gefunden* C 70.89, H 7.86.

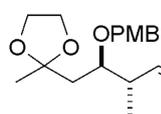
2-((2*S*,3*R*)-2-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-methylhex-4-ynyl)-2-methyl-1,3-dioxolane (31).



Eine Lösung von Alkin **30** (1.21 g, 3.98 mmol) in THF (40 mL) wurde bei -78 °C mit LiHMDS (2.00 g, 11.9 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch 1 h bei -78 °C, sowie 30 min bei -20 °C gerührt. Anschließend wurde wieder auf -78 °C gekühlt und MeI (1.24 mL, 19.9 mmol) zugetropft. Dieses Reaktionsgemisch wurde während 16 h langsam auf 5 °C erwärmt, die Reaktion mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequench und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 15/1 + 1% Et₃N) wurde Verbindung **31** (1.20 g, 95 %) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -12.1$ (c = 1.00, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.25 (2H, d,

$J = 8.6$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.82-3.78 (1H, m), 3.64-3.54 (4H, m), 3.31 (3H, s), 2.96-2.93 (1H, m), 2.36 (1H, dd, $J = 14.5$, 3.0 Hz), 2.11 (1H, dd, $J = 14.5$, 7.3 Hz), 1.55 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.50 (3H, s), 1.24 (3H, d, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 159.6, 131.5, 129.5, 113.9, 109.8, 81.6, 78.5, 77.1, 71.1, 64.4, 64.3, 54.7, 40.2, 30.1, 25.0, 15.6, 3.4. IR: 3306, 2980, 2881, 1613, 1514, 1249, 1052, 822 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 318 (M^+ , 0.4), 121 (100), 87 (15). HRMS (ESI): *berechnet* für ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4 + \text{Na}$): 341.1729, *gefunden* 341.1726 ($\text{M} + \text{Na}$). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$: C 71.67, H 8.23, *gefunden* C 71.48, H 8.20.

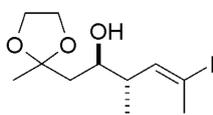
2-((2*S*,3*R*,4*E*)-5-Iodo-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhex-4-enyl)-2-methyl-1,3-



dioxolan (32). Eine Lösung von Alkin **31** (294 mg, 0.923 mmol) in Benzol (16 mL) wurde unter Argon zu einer Suspension von $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (595 mg, 2.31 mmol) in Benzol (2 mL) transferiert und das Reaktionsgemisch 4 h

bei 50 °C unter Lichtausschluss gerührt. Dieses Gemisch wurde dann mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt, auf -15 °C gekühlt und eine gesättigte Lösung von Iod in CH_2Cl_2 zugetropft bis sich die Suspension violett verfärbte. Daraufhin wurde das überschüssige Iod mit einer gesättigten $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung reduziert und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 15/1 + 1% Et_3N) wurde Vinyljodid **32** (251 mg, 61 %) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.0$ ($c = 1.00$, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.27 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J = 9.9$, 1.4 Hz), 4.50 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.52-3.33 (4H, m), 3.32 (3H, s), 2.72-2.67 (1H, m), 2.24 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 1.97 (1H, dd, $J = 14.8$, 4.9 Hz), 1.86 (1H, dd, $J = 14.8$, 5.6 Hz), 1.30 (3H, s), 0.95 (3H, d, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7, 143.7, 131.5, 129.7, 114.1, 109.4, 94.6, 78.4, 71.3, 64.6, 64.4, 54.8, 41.1, 40.2, 28.3, 24.9, 16.7. IR: 2958, 2877, 1612, 1514, 1248, 1038, 821 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 431 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 0.2), 121 (100), 87 (18). HRMS (ESI): *berechnet* für ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{I} + \text{Na}$): 469.0852, *gefunden* 469.0849 ($\text{M} + \text{Na}$).

(2*S*,3*R*,4*E*)-5-Iodo-3-methyl-1-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)hex-4-en-2-ol (33).

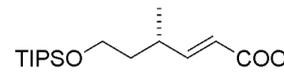


DDQ (584 mg, 2.57 mmol) wurde bei 0 °C in mehreren Portionen zu einem zweiphasigen Gemisch aus Verbindung **32** (287 mg, 0.643 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) und wässrigem Phosphatbuffer (pH = 7, 3.0 mL) gegeben.

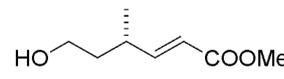
Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur intensiv gerührt, dann mit H_2O und

CH₂Cl₂ verdünnt und die wässrige Phase wiederholt mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 10/1 + 1% Et₃N) und Alkohol **33** (187 mg, 89 %) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = +32.0$ (c = 1.00, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 6.50 (1H, qd, *J* = 1.5, 9.9 Hz), 3.77 (1H, dd, *J* = 10.3, 3.7 Hz), 3.45 (1H, s), 3.39-3.32 (4H, m), 2.24-2.18 (1H, m), 2.16 (3H, d, *J* = 1.5 Hz), 1.75 (1H, dd, *J* = 14.5, 10.3 Hz), 1.58 (1H, dd, *J* = 14.5, 1.6 Hz), 1.14 (3H, s), 1.01 (3H, d, *J* = 6.9 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 143.4, 110.4, 94.0, 70.9, 64.6, 64.1, 43.3, 41.8, 27.9, 24.2, 16.9. IR: 3520, 2979, 2882, 1634, 1378, 1040 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 311 ([M-CH₃]⁺, 2), 131 (16), 87 (100), 43 (35). HRMS (ESI): *berechnet* für (C₁₁H₁₉O₃I+Na): 349.0277, *gefunden* 349.0274 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₁₁H₁₉O₃I: C 40.51, H 5.87, *gefunden* C 40.63, H 5.95.

Methyl (2*E*,4*S*)-4-methyl-6-((triisopropylsilyl)oxy)hex-2-enoat (**37**).

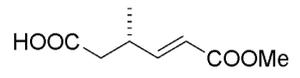

 DBU (570 μL, 3.8 mmol) und Methyl-diethylphosphonoacetat (800 μL, 4.4 mmol) wurden zu einer Suspension von getrocknetem LiCl (190 mg, 4.4 mmol) in MeCN (36 mL) gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von Aldehyd **36**⁴³ (940 mg, 3.7 mmol) in MeCN (36 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequenchet und die wässrige Lösung wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 15/1) wurde Ester **37** (1.08 g, 94 %) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +39.5$ (c = 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (1H, dd, *J* = 15.7, 7.8 Hz), 5.79 (1H, dd, *J* = 15.7, 1.1, Hz), 3.72 (3H, s), 3.68 (1H, td, *J* = 6.3, 1.8 Hz), 2.60-2.51 (1H, m), 1.64-1.53 (2H, m), 1.09-1.00 (24 H, m). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 154.8, 119.4, 61.1, 51.5, 39.1, 33.2, 19.4, 18.1, 12.1. IR: 2944, 2867, 1729, 1657, 1463, 1107, 883, 681 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 299 ([M-CH₃]⁺, < 0.07), 271 ([M-^tPr]⁺, 100), 145 (25), 133 (13), 117 (14), 109 (17), 89 (10), 81 (29), 75 (17). HRMS (ESI): *berechnet* für (C₁₇H₃₄O₃Si+Na): 337.2175, *gefunden* 337.2177 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₁₇H₃₄O₃Si: C 64.92, H 10.90, *gefunden* C 64.99, H 10.93.

Methyl (2*E*,4*S*)-6-hydroxy-4-methylhex-2-enoate (**38**).


 Eine Lösung von Verbindung **37** (400 mg, 1.27 mmol) in MeCN (13 mL) wurde bei Raumtemperatur mit einem Überschuss von HF·Pyridin (1.0 mL) 1.5 h in einem Kunststoffgefäß gerührt. Die Reaktion wurde vorsichtig

mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gequench und die wässrige Lösung wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Pentan/Et₂O, 1/1) und Alkohol **38** (202 mg, quant.) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = +45.0$ (*c* = 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (1H, dd, *J* = 15.7, 8.0, Hz), 5.77 (1H, dd, *J* = 15.7, 1.2, Hz), 3.68 (3H, s), 3.62-3.56 (2H, m), 2.51-2.44 (1H, m), 2.17 (1H, s), 1.59 (2H, q, *J* = 6.7 Hz), 1.04 (3H, d, *J* = 6.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 154.3, 119.6, 60.4, 51.5, 38.6, 33.2, 19.4. IR: 3430, 2955, 1725, 1656, 1436, 1275. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 158 (M⁺, 10), 127 (71), 81 (100), 55 (64), 41 (75). HRMS (EI): *berechnet* für (C₈H₁₄O₃): 158.0943, *gefunden* 158.0944 (M). Anal. *berechnet* für C₈H₁₄O₃: C 60.74, H 8.92, *gefunden* C 60.83, H 9.06.

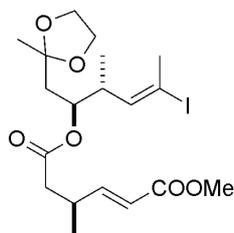
(3*S*,4*E*)-6-Methoxy-3-methyl-6-oxohex-4-ensäure (39).

 Oxalylchlorid (150 μL, 1.7 mmol) wurde bei -78 °C zu einer Lösung von DMSO (180 μL, 2.6 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) getropft. Nach 5 min wurde eine Lösung von Alkohol **38** (140 mg, 0.86 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Et₃N (480 μL, 3.4 mmol) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und das Reaktionsgemisch für 1 h weitergerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gequench und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der so erhaltene Aldehyd wurde ohne weiteren Reinigungsschritt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Eine Lösung des Aldehyds in *t*-BuOH (15 mL) wurde sukzessive mit einer wässrigen Lösung von NaH₂PO₄ (0.76 M, 3.4 mL, 2.6 mmol), 2-Methylbut-2-en (2.0 mL) und NaClO₂ (230 mg, 2.6 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eingengt und der Rückstand in Essigester und wässriger HCl (2 M) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde wiederholt mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 1/1 → Essigester) wurde Säure **39** (136 mg, 92 % über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +24.8$ (*c* = 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (1H, dd, *J* = 15.8, 7.2 Hz), 5.85 (1H, dd, *J* = 15.8, 1.4 Hz), 3.73 (3H, s), 2.90-2.83 (1H, m), 2.48 (1H, dd, *J* = 15.8, 7.0 Hz), 2.39 (1H, dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz), 1.15 (3H, d, *J* = 6.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 167.1, 151.8, 120.4, 51.7, 40.0, 32.8, 19.2. IR: 3100, 2967, 2674, 1723, 1657, 1278. MS (EI)

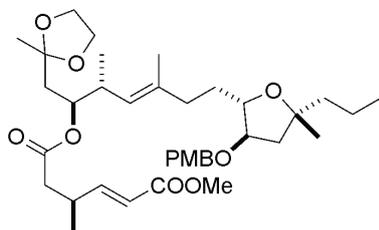
m/z (rel. Intensität): 172 (M^+ , 2), 154 (44), 140 (50), 122 (100), 95 (59), 94 (56), 71 (58), 67 (58), 41 (58). HRMS (ESI): *berechnet* für ($C_8H_{12}O_4+Na$): 195.0633, *gefunden* 195.0634 ($M+Na$). Anal. *berechnet* für $C_8H_{12}O_4$: C 55.81, H 7.02, *gefunden* C 55.74, 7.12.

Ester 44. Et₃N (180 μ L, 1.29 mmol) und 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (68 μ L, 0.43 mmol) wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Säure **39** (74 mg, 0.43 mmol) in Toluol (4.0 mL) getropft. Nach 1 h wurde dem Reaktionsgemisch eine Lösung von Alkohol **33** (128 mg, 0.39 mmol) in Toluol (4.0 mL) und DMAP (48 mg, 0.39 mmol) zugegeben. Dieses Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 4/1 + 1% Et₃N).



Ester **44** (200 mg, 96 %) wurde als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +17.4$ ($c = 1.00$, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 6.96 (1H, dd, $J = 15.7, 7.1$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J = 9.9, 1.5$ Hz), 5.83 (1H, dd, $J = 15.7, 1.4$ Hz), 5.26-5.22 (1H, m), 3.59-3.45 (4H, m), 3.43 (3H, s), 2.69-2.62 (1H, m), 2.50-2.44 (1H, m), 2.18 (3H, d, 1.5 Hz), 2.09 (1H, dd, $J = 15.5, 7.0$ Hz), 2.00 (1H, dd, $J = 15.5, 7.2$ Hz), 1.93 (1H, dd, $J = 14.8, 7.9$ Hz), 1.72 (1H, dd, $J = 14.8, 3.2$ Hz), 1.24 (3H, s), 0.83 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.79 (3H, d, $J = 6.9$ Hz). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 170.9, 166.6, 152.3, 142.1, 120.5, 109.0, 95.7, 72.5, 64.6, 64.5, 51.0, 41.3, 40.5, 40.1, 33.1, 28.0, 24.4, 19.0, 16.3. IR: 2968, 1727, 1657, 1273, 1173, 1041, 987. MS (EI) m/z (rel. Intensität): 480 (M^+ , 0.03), 87 (100), 43 (15). HRMS (ESI): *berechnet* für ($C_{19}H_{29}O_6I+Na$): 503.0907, *gefunden* 503.0907 ($M+Na$).

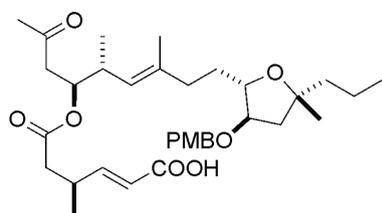
Verbindung 46. Eine Lösung von Alkyljodid **23** (52 mg, 0.12 mmol) in THF (3.5 mL) wurde bei -78 °C zu einer Mischung von *t*-BuLi in Pentan (1.7 M, 440 μ L, 0.74 mmol), Et₂O (580 μ L) und THF (580 μ L) getropft. Nach 5 min wurde 9-MeO-9-BBN (130 μ L, 0.74 mmol) zugetropft, das Reaktionsgemisch weitere 10 min bei -78 °C und schließlich 1 h bei Raumtemperatur gerührt.



Anschließend wurden nacheinander eine wässrige K₃PO₄-Lösung (3 M, 250 μ L, 0.74 mmol), eine Lösung von Vinyljodid **44** (60 mg, 0.12 mmol) in DMF (4.0 mL), sowie eine Suspension von Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4.5 mg, 6.2 μ mol) und AsPh₃ (3.8 mg, 12 μ mol) in DMF (500 μ L) zugegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Hexan/Essigester (4/1 + 1% Et₃N, 4 mL) verdünnt und durch einen Kieselgelpolster filtriert, welches mit Hexan/Essigester (4/1 + 1% Et₃N) gründlich gespült wurde. Das Filtrat

wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, gesättigter NH₄Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 15/1 + 1% Et₃N → 6/1 + 1% Et₃N) wurde Verbindung **46** (59 mg, 74%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -13.5$ (c = 1.00, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.25 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 15.8, 7.1 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.86 (1H, dd, *J* = 15.8, 1.4 Hz), 5.45-5.41 (1H, m), 5.27 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.14 (1H, td, *J* = 7.4, 5.0 Hz), 3.70-3.49 (5H, m), 3.42 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.75-2.67 (2H, m), 2.33-2.23 (1H, m), 2.23-2.16 (2H, m), 2.12-2.03 (2H, m), 1.90 (1H, dd, *J* = 14.9, 2.4 Hz), 1.82-1.70 (4H, m), 1.65 (3H, d, *J* = 1.1 Hz), 1.51-1.33 (4H, m), 1.38 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.00 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.90 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.86 (3H, d, *J* = 6.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 171.0, 166.6, 159.8, 152.5, 137.0, 131.2, 129.4, 126.0, 120.4, 114.2, 109.3, 84.5, 82.4, 82.2, 73.5, 71.5, 64.61, 64.58, 54.9, 51.0, 45.7, 43.2, 41.0, 40.8, 37.4, 36.5, 33.9, 33.2, 26.4, 24.6, 19.0, 18.2, 16.9, 16.6, 14.9. IR: 2960, 2870, 1727, 1514, 1249, 1172, 1036. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 644 (M⁺, 0.4), 140 (39), 122 (11), 121 (100), 87 (68). HRMS (ESI): *berechnet* für (C₃₇H₅₆O₉+Na): 667.3822, *gefunden* 667.3819 (M+Na).

Verbindung 48. Eine Lösung von Ester **46** (33 mg, 51 μmol) in Pyridin (2.0 mL) wurde zu



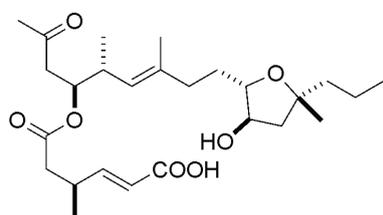
getrocknetem LiI (273 mg, 2.04 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch 30 h auf 125 °C erhitzt. Danach wurde das Gemisch auf 0 °C gekühlt, mit CH₂Cl₂ (10 mL) verdünnt und mit wässriger HCl (2 M, ca. 12 mL) bis pH 2 angesäuert. Die

wässrige Phase wurde wiederholt mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 1/1 + 1% HOAc) wurde Säure **47** zusammen mit Spuren von **48** erhalten.

Dieses Gemisch wurde mit verdünnter Essigsäure aufgenommen (2.0 mL, HOAc/H₂O, 1/1) und die Lösung 15 min bei 65 °C gerührt. Anschließend wurde mit H₂O verdünnt und die wässrige Phase wiederholt mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 4/1 + 1% HOAc) lieferte Säure **48** (16 mg, 53% über 2 Stufen) als farbloses Öl. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 15.7, 7.1 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.80 (1H, dd, *J* = 15.7, 1.3 Hz), 5.25-5.22 (1H, m), 4.99 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.38 (1H, d, *J* = 11.4 Hz),

3.94-3.87 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.76-3.72 (1H, m), 3.14-3.07 (1H, m), 2.87-2.79 (1H, m), 2.72-2.49 (1H, m), 2.62 (1H, dd, $J = 16.6, 7.6$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 16.6, 5.3$ Hz), 2.41-2.31 (1H, m), 2.13-1.96 (3H, m), 2.11 (3H, s), 1.78 (1H, dd, $J = 13.0, 4.2$ Hz), 1.63-1.26 (6H, m), 1.59 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 1.31 (3H, s), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.9, 171.2, 169.8, 159.4, 154.1, 137.4, 130.5, 129.4, 124.9, 120.1, 114.0, 83.6, 83.2, 81.9, 73.8, 71.4, 55.4, 45.6, 45.2, 42.6, 40.8, 35.9, 35.6, 33.3, 33.0, 30.4, 26.3, 19.0, 18.0, 17.1, 16.5, 14.8. IR: 2961, 1723, 1699, 1514, 1248, 1171, 1036. MS (EI) m/z (rel. Intensität): 428 (3), 140 (22), 122 (12), 121 (100), 43 (14). HRMS (ESI): *berechnet* für $(\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_8+\text{Na})$: 609.3403, *gefunden* 609.3407 (M+Na).

Secosäure 49. DDQ (23 mg, 0.10 mmol) wurde bei 0 °C in mehreren Portionen zu einem



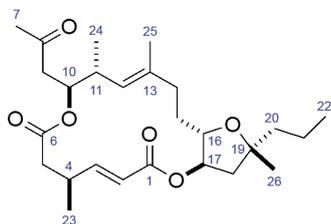
zweiphasigen Gemisch aus Säure **48** (15 mg, 26 μmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) und wässrigem Phosphatbuffer (pH = 7, 1.0 mL) gegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 5 h intensiv gerührt, anschließend mit H_2O

und CH_2Cl_2 verdünnt und die wässrige Phase wiederholt mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 4/1 + 1% HOAc \rightarrow 2/1 + 1% HOAc) wurde Secosäure **49** (10 mg, 84%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -19.5$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (1H, dd, $J = 15.7, 7.5$ Hz), 5.80 (1H, dd, $J = 15.7, 1.2$ Hz), 5.26-5.20 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.04 (1H, td, $J = 7.4, 5.1$ Hz), 3.80-3.75 (1H, m), 3.15-2.99 (1H, m), 2.88-2.77 (1H, m), 2.70-2.50 (4H, m), 2.43-2.31 (2H, m), 2.17-2.03 (4H, m), 2.12 (3H, s), 1.75-1.25 (5H, m), 1.59 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.33 (3H, s), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.0, 169.4, 154.9, 137.1, 125.2, 120.3, 83.7, 83.0, 73.8, 46.2, 45.8, 45.5, 41.1, 36.0, 35.7, 33.5, 32.3, 30.4, 26.9, 19.3, 18.0, 17.5, 16.4, 14.7 (zwei Signale überlagern sich). IR: 3427, 2964, 1718, 1656, 1451, 1379, 1264, 1162, 1081, 988. MS (EI) m/z (rel. Intensität): 466 (M^+ , 1), 308 (14), 156 (67), 107 (26), 95 (33), 84 (31), 71 (40), 55 (25), 43 (100). HRMS (ESI): *berechnet* für $(\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_7+\text{Na})$: 489.2828, *gefunden* 489.2827 (M+Na).

Amphidinolid X (1). Et_3N (11 μL , 81 μmol) und 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (3.8 μL , 24 μmol) wurden nacheinander zu einer Lösung von Säure **47** (7.5 mg, 16 μmol) in THF (2.0 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im

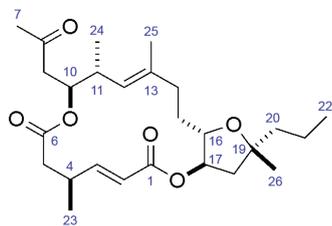
Argonstrom eingeengt. Der Rückstand wurde in Toluol (5.0 mL) gelöst und über 2 h mittels Spritzenpumpe zu einer Lösung von DMAP (39 mg, 0.32 mmol) in Toluol (20 mL) getropft. Nach erfolgter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 10/1 → 6/1). Amphidinolid X (**1**) (4.5 mg, 62 %) wurde als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{17} = -25.6$ (c = 1.00, CHCl₃) [Lit.¹⁶: $[\alpha]_D^{17} = -12$ (c = 1.00, CHCl₃)]. ¹H NMR (siehe Tabelle 7). ¹³C NMR (siehe Tabelle 8) IR: 2963, 1721, 1451, 1262, 1185, 1079 cm⁻¹.

Tabelle 7: Vergleich der ^1H NMR Spektren von natürlichem (600 MHz, CDCl_3) und synthetischem (600 MHz, CDCl_3) Amphidinolid X (**1**).



Position	natürliches Amphidinolid X	synthetisches Amphidinolid X	$\Delta\delta$
	δ (Multiplizität, J in Hz)	δ (Multiplizität, J in Hz)	
2	5.79 (d, 15.8)	5.79 (d, 15.8)	0.00
3	7.12 (dd, 7.2, 15.8)	7.12 (dd, 7.2, 15.8)	0.00
4	2.79 (m)	2.78 (m)	-0.01
5a	2.58 (dd, 3.7, 13.4)	2.58 (dd, 3.6, 13.4)	0.00
5b	2.41 (dd, 6.3, 13.4)	2.41 (dd, 6.4, 13.4)	0.00
7	2.14 (s)	2.14 (s)	0.00
9a	2.69 (dd, 6.0, 16.5)	2.69 dd, (6.0, 16.5)	0.00
9b	2.57 (dd, 8.2, 16.5)	2.58 dd, (7.2, 16.5)	+0.01
10	5.21 (m)	5.20 (m)	-0.01
11	2.69 (m)	2.69 (m)	0.00
12	4.95 (d, 10.3)	4.96 d, (10.3)	+0.01
14a	2.18 (m)	2.17 (m)	-0.01
14b	2.11 (brt, 9.4)	2.12 (m)	+0.01
15a	1.95 (tt, 2.9, 13.4)	1.95 tt, (3.2, 13.5)	0.00
15b	1.54 (m)	1.54 (m)	0.00
16	3.97 (dt, 11.1, 3.6)	3.97 (dt, 11.3, 3.6)	0.00
17	5.19 (m)	5.21 (m)	+0.02
18a	2.16 (m)	2.18 (m)	+0.02
18b	1.75 (dd, 2.4, 13.8)	1.75 (dd, 2.5, 13.9)	0.00
20	1.50 (m)	1,51 (m)	+0.01
21	1.34 (m)	1.35 (m)	+0.01
22	0.92 (t, 7.4)	0.93 (t, 7.3)	+0.01
23	1.14 (d, 6.8)	1.15 (d, 6.9)	+0.01
24	0.92 (d, 6.8)	0.93 (d, 6.9)	+0.01
25	1.55 (s)	1,55 (s)	0.00
26	1.30 (s)	1,30 (s)	0.00

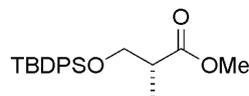
Tabelle 8: Vergleich der ^{13}C NMR Spektren von natürlichem (150 MHz, CDCl_3) und synthetischem (150 MHz, CDCl_3) Amphidinolid X (**1**).



Position	natürliches Amphidinolid X	synthetisches Amphidinolid X	$\Delta\delta$
	δ	δ	
1	165.7	165.8	+0.1
2	120.2	120.4	+0.2
3	153.2	153.2	0.0
4	33.1	33.2	+0.1
5	41.4	41.6	+0.2
6	170.7	170.8	+0.1
7	30.4	30.5	+0.1
8	205.5	205.4	-0.1
9	47.1	47.3	+0.2
10	74.2	74.4	+0.2
11	35.5	35.7	+0.2
12	126.0	126.1	+0.1
13	135.5	135.6	+0.1
14	35.3	35.5	+0.2
15	30.4	30.5	+0.1
16	80.5	80.6	+0.1
17	78.4	78.6	+0.2
18	43.5	43.7	+0.2
19	82.9	83.0	+0.1
20	44.2	44.4	+0.2
21	17.8	17.9	+0.1
22	14.6	14.7	+0.1
23	17.5	17.7	+0.2
24	18.1	18.2	+0.1
25	15.4	15.5	+0.1
26	24.5	24.7	+0.2

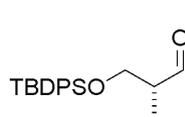
5.4 Darstellung von Amphidinolid Y

Methyl-(2*R*)-3-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)-2-methylpropanoat (**51**).



TBDPSCl (24 g, 87 mmol) wurde zu einer Lösung von (2*R*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropanoat (**50**) (8.5 g, 72 mmol), Imidazol (7.4 g, 110 mmol) und DMAP (0.40 g, 3.6 mmol) in CH₂Cl₂ (240 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktion mit H₂O gequench und die organische Phase mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die Lösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 60/1). Verbindung **51** (23.1 g, 90%) wurde als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -17.8$ ($c = 1.16$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.64 (4H, m), 7.45-7.36 (6H, m), 3.83 (1H, dd, $J = 9.8, 6.9$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz), 3.69 (3H, s), 2.72 (1H, h, $J = 7.0$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.03 (9H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 135.7, 133.7, 129.8, 127.8, 66.1, 51.7, 42.6, 26.9, 19.4, 13.6. IR: 3071, 2932, 1742, 1472, 1428, 1199, 1112 cm⁻¹. MS (EI) m/z (rel. Intensität): 325 ([M-OMe]⁺, 4), 299 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₂₁H₂₈O₃SiNa): 379.1700, *gefunden* 379.1698 (M+Na). Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit bereits publizierten Daten überein.⁵⁸

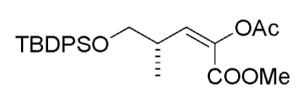
(2*R*)-3-((*tert*-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)-2-methylpropanal (**52**).



Eine Lösung von DibalH in Hexan (1.0 M, 69 mL, 69 mmol) wurde bei -78 °C über 15 min zu einer Lösung von Ester **51** (21.8 g, 61 mmol) in Hexan (430 mL) getropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die kalte Lösung in eine wässrige Kalium-Natriumtartrat-Lösung (1 M, 550 ml) geschüttet und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt bis Phasentrennung eintrat. Die wässrige Phase wurde wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 60/1) wurde Aldehyd **52** (15.7 g, 79%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -21.5$ ($c = 1.44$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.66-7.64 (4H, m), 7.46-7.37 (6H, m), 3.90 (1H, dd, $J = 10.3, 5.1$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J = 10.3, 6.3$ Hz), 2.61-2.53 (1H, m), 1.10 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.05 (9H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.5, 135.7, 133.4, 130.0, 127.9, 64.3, 49.0, 26.9, 19.4, 10.5. IR: 3071, 2932, 2714, 1737, 1472, 1428, 1112 cm⁻¹. MS (EI) m/z

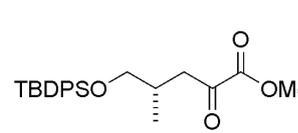
(rel. Intensität): 269 (83), 239 (82), 199 (25), 191 (70), 183 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₂₀H₂₆O₂SiNa): 349.1594, *gefunden* 349.1593 (M+Na). Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit bereits publizierten Daten überein.⁵⁸

Methyl-(2*E*,4*S*)-2-(acetyloxy)-5-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)-oxy)-4-methylpent-2-enoat

 **(54)**. LiHMDS (6.8 g, 40 mmol) wurde bei -78 °C zu einer Lösung von Methyl-2-(acetyloxy)-2-(dimethoxyphosphoryl)acetat (**53**) (9.7 g, 40 mmol) in THF (145 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Eine Lösung von Aldehyd **52** (11.0g, 34 mmol) in THF (25 mL) wurde über 10 min zugetropft und das Gemisch erst 1 h bei -78 °C dann 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit H₂O gequencht und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands wurde ein nicht trennbares *E/Z*-Isomerengemisch der Alkene (**54**) (*E:Z* = 6:1, 13.5 g, 91%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +22.0$ (c = 1.46, CHCl₃). NMR-Daten des *E*-Isomers: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.63 (4H, m), 7.44-7.35 (6H, m), 5.85 (1H, d, *J* = 10.1 Hz), 3.75 (3H, s), 3.63-3.48 (3H, m), 2.19 (3H, s), 1.10 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.04 (9H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 162.5, 137.3, 136.8, 135.7, 133.7, 129.8, 127.8, 68.0, 52.2, 34.3, 27.0, 20.6, 19.4, 17.1. IR: 3071, 2932, 1762, 1733, 1662, 1472, 1428, 1229, 1112 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 409 ([M-OMe]⁺, 3), 383 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₂₅H₃₂O₅SiNa): 463.1911, *gefunden* 463.1907 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₂₅H₃₂O₅Si: C 68.15, H 7.32, *gefunden* C 67.96, H 7.28.

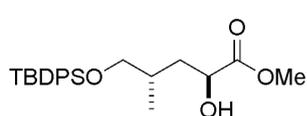
Charakteristische NMR-Signale des *Z*-Isomers: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.19 (1H, d, *J* = 10.1 Hz), 3.77 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.05 (9H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 162.5, 137.3, 136.8, 135.8, 134.3, 129.8, 127.8, 67.3, 52.5, 34.3, 27.0, 20.5, 19.4, 17.1.

Methyl-(4*S*)-5-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)-4-methyl-2-oxo-pentanoat (55**).**

 NaOMe (1.5 g, 28 mmol) wurde bei -40 °C zu einer Lösung von Verbindung **54** (10.2 g, 23 mmol) in MeOH (230 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (40 mL) gequencht, das MeOH unter vermindertem Druck entfernt und der wässrige Rückstand wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes

(Hexan/Essigester, 30/1) lieferte Ketoester **55** (7.9 g, 86%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -10.1$ ($c = 1.02$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.63 (4H, m), 7.45-7.36 (6H, m), 3.84 (3H, s), 3.57 (1H, dd, $J = 10.0, 5.1$ Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 10.0, 7.0$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 17.1, 5.8$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 17.1, 7.6$ Hz), 2.42-2.30 (1H, m), 1.05 (9H, s), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 193.9, 161.7, 135.7, 133.7, 129.8, 127.8, 68.3, 53.0, 43.4, 32.1, 27.0, 19.4, 16.8. IR: 3071, 2932, 1754, 1731, 1472, 1428, 1263, 1112 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 341 (53), 313 (20), 281 (6), 235 (15), 213 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für $(\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SiNa})$: 421.1806, *gefunden* 421.1803 (M+Na). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$: C 69.24, H 7.51, *gefunden* C 69.26, H 7.46.

Methyl-(2*S*,4*S*)-5-((*tert*-butyl(diphenyl)silyloxy)-2-hydroxy-4-methylpentanoat (56**).**



Eine Lösung des Ketoesters **55** (7.5 g, 19 mmol) in entgastem MeOH (94 mL) wurde unter Argon in einen Autoklaven (200 mL) transferiert. Nach Zugabe von $[\text{Et}_2\text{NH}_2][\text{Ru}_2\text{Cl}_5((S)\text{-binap})_2]$ (**57**)⁶⁰ (400 mg, 0.24 mmol) und einer Lösung von HCl in MeOH (14 mM, 1.3 mL, 18 μmol), wurde der Autoklav viermal mit Wasserstoff gespült und dann die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 2.5 h unter 20 bar Wasserstoffdruck gerührt. Nach erfolgter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch einen Celite[®]-Polster filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester, 10/1). Hydroxyester **57** ($\text{dr} \geq 23:1$, 6.9 g, 92%) wurde als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -6.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.67 (4H, m), 7.46-7.37 (6H, m), 4.28 (1H, dd, $J = 9.2, 1.3$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.54-3.52 (2H, m), 3.04 (1H, s), 2.07-1.96 (1H, m), 1.78 (1H, ddd, $J = 14.0, 10.0, 4.7$ Hz), 1.64 (1H, ddd, $J = 13.9, 8.9, 3.3$ Hz), 1.07 (9H, s), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.1 135.7, 133.7, 129.7, 127.8 69.3, 69.2, 52.6 38.8, 32.8 27.0, 19.4, 16.4. IR: 3496, 3071, 2931, 1738, 1472, 1428, 1218, 1112, 1086 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 311 (1), 283 (7), 265 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für $(\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SiNa})$: 423.1962, *gefunden* 423.1958 (M+Na). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$: C 68.96, H 8.05, *gefunden* C 68.91, H 7.94.

Charakteristisches NMR-Signal des (2*R*)-Isomers: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (3H, s).

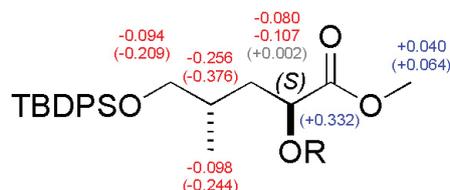
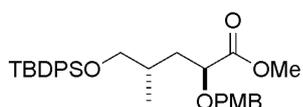


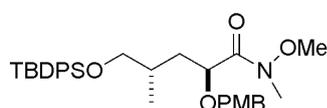
Abbildung 72 Mosher-Analyse von Alkohol **56**. Die $\Delta\delta^{\text{RS}}$ Werte der ^1H (und ^{13}C) NMR-Signale der entsprechenden Mosher-Ester sind in ppm angegeben.

Methyl-(2S,4S)-5-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyl-



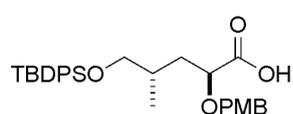
pentanoat (58). $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (6.9 μL , 55 μmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Hydroxyester **56** (8.8 g, 22 mmol) und *p*-Methoxybenzyltrichloroacetimidat (8.6 g, 33 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexan}$ (1/2, 70 mL) getropft. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend durch einen Celite®-Polster filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 30/1). Verbindung **58** (9.6 g, 84%) wurde als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.6$ ($c = 1.04$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.63 (4H, m), 7.44-7.34 (6H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.30 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J = 9.7, 3.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J = 9.9, 5.4$ Hz), 3.45 (1H, dd, $J = 9.9, 5.9$ Hz), 1.97-1.87 (2H, m), 1.55-1.48 (1H, m), 1.04 (9H, s), 0.86 (3H, d, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.0, 159.5, 135.8, 134.0, 129.9, 129.7, 129.7, 127.7, 113.9, 76.1, 72.0, 69.1, 55.4, 52.0, 36.7, 32.3, 27.0, 19.5, 16.2. IR: 3071, 2932, 1751, 1737, 1613, 1514, 1471, 1428, 1249, 1201, 1112 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 463 ($[\text{M}-^t\text{Bu}]^+$, 0.4), 213 (2), 199 (4), 183 (2), 121 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für $(\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa})$: 543.2537, *gefunden* 543.2537 (M+Na). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$: C 71.50, H 7.74, *gefunden* C 71.44, H 7.65. Charakteristische NMR-Signale des (2*R*)-Isomers: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

(2S,4S)-5-((*tert*-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)-*N*-methoxy-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-*N*,4-



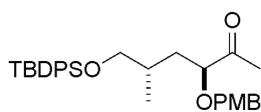
dimethylpentanamid (60). Eine Lösung von Ester **58** (8.1 g, 16 mmol) in $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (4/1/1, 160 mL) wurde mit LiOH (940 mg, 41 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch 24 h bei

Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit wässriger HCl (2 M, 35 mL) gequenchet und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Die so erhaltene Säure wurde ohne weiteren Reinigungsschritt in der nächsten Reaktion eingesetzt.



Analytische und spektroskopische Daten einer gereinigten Probe der Säure **59**: $[\alpha]_D^{20} = -28.3$ ($c = 1.06$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.64 (H, m), 7.44-7.35 (6H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.05-4.02 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.54-3.46 (2H, m), 2.01-1.92 (2H, m), 1.64-1.57 (1H, m), 1.05 (9H, s), 0.87 (3H, d, $J = 6.6$ Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.0, 159.7, 135.7, 133.9, 130.0, 129.7, 129.2, 127.8, 114.0, 75.7, 72.4, 69.0, 55.4, 36.6, 32.3, 27.0, 19.4, 16.2. IR: 3071, 2957, 1718, 1612, 1514, 1471, 1428, 1249, 1112, cm⁻¹. MS (EI) m/z (rel. Intensität): 311 (<0.1), 199 (4), 121 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₃₂H₄₃O₅SiNa): 529.23813, *gefunden* 529.2380 (M+Na).

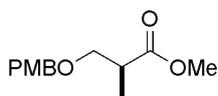
EtN(*i*-Pr)₂ (3.3 mL, 19 mmol), *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (1.8 g, 19 mmol), DCC (3.4 g, 16 mmol) und DMAP (95 mg, 0.78 mmol) wurden bei 0 °C nacheinander zu einer Lösung der Säure (**59**) in CH₂Cl₂ (100 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 0 °C und schließlich 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat mit H₂O versetzt und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 4/1) wurde Weinreb-Amid **60** (7.4 g, 86% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -37.9$ ($c = 1.09$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.64 (4H, m), 7.44-7.35 (6H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.32-4.29 (1H, m), 4.27 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.59-3.55 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.46 (1H, dd, $J = 9.8, 6.2$ Hz), 3.20 (3H, s), 2.03-1.95 (1H, m), 1.90 (1H, ddd, $J = 13.9, 10.0, 4.0$ Hz), 1.45, (1H, ddd, $J = 13.9, 9.8, 3.0$ Hz), 1.05 (9H, s), 0.89 (3H, d, $J = 6.7$ Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 159.4, 135.7, 134.0, 130.1, 129.8, 129.6, 127.7, 113.8, 73.4, 71.1, 69.3, 61.3, 55.4, 35.9, 32.6, 32.4, 27.0, 19.4, 16.1. IR: 3070, 2932, 1677, 1612, 1513, 1489, 1428, 1112, 999 cm⁻¹. MS (EI) m/z (rel. Intensität): 492 ([M-^tBu]⁺, 2), 413 (5), 275 (14), 199 (9), 121 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₃₂H₄₃O₅SiNa): 572.2803, *gefunden* 572.2800 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₃₂H₄₃O₅Si: C 69.91, H 7.88, N 2.55, *gefunden* C 69.79, H 7.69, N 2.45.

(3*S*,5*S*)-6-((*tert*-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-methylhexan-2-on

(61). Eine Lösung von MeMgBr in Et₂O (3.0 M, 11.8 mL, 35.4 mmol)

wurde bei 0 °C über 10 min zu einer Lösung von Weinreb-Amid **60** (6.5 g, 11.8 mmol) in THF (45 mL) getropft und das Reaktionsgemisch

1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde vorsichtig mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (15 mL) gequencht und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 30/1) und Methylketon **61** (5.4 g, 91%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -36.2$ (c = 1.42, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.63 (4H, m), 7.44-7.34 (6H, m), 7.22 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.49, (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 3.81-3.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.52 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.8 Hz), 3.47 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.9 Hz), 2.15 (3H, s), 1.99-1.88 (1H, m), 1.81 (1H, ddd, *J* = 13.9, 10.0, 4.2 Hz), 1.33 (1H, ddd, *J* = 13.9, 9.5, 3.7 Hz), 1.05 (9H, s), 0.87 (3H, d, *J* = 6.7 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 212.2, 159.5, 135.8, 134.0, 129.9, 129.8, 129.7, 127.7, 114.0, 83.2, 72.3, 69.1, 55.4, 35.8, 32.3, 27.0, 25.2, 19.5, 16.3. IR: 3071, 2932, 1714, 1612, 1514, 1471, 1428, 1249, 1112 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 447 ([M-^tBu]⁺, 0.1), 199 (6), 121 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₃₁H₄₀O₄SiNa): 527.2588, *gefunden* 527.2587 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₃₁H₄₀O₄Si: C 73.77, H 7.99, *gefunden* C 73.62, H 7.86.

Methyl-(2*S*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpropanoate (66).

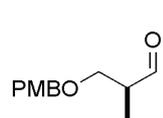
Eine Lösung von (2*S*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat (*ent*-**50**)

(7.0 g, 59 mmol) in CH₂Cl₂ (120 mL) wurde mit *p*-Methoxybenzyl-trichloroacetimidat (23 g, 83 mmol) und PPTS (1.5 g, 5.9 mmol) versetzt

und das Reaktionsgemisch 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit CH₂Cl₂ (80 mL) verdünnt und die Reaktion mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (40 mL) gequencht. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 25/1) wurde Methyl-(2*S*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpropanoat (**66**) (11.8 g, 84%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +8.7$ (c = 1.25, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.45 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.63 (1H, dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz), 3.46 (1H, dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz), 2.77 (1H, h, *J* = 7.1 Hz), 1.17 (3H, d,

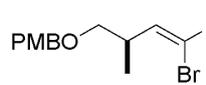
$J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 159.4, 130.5, 129.3, 113.9, 72.9, 71.8, 55.4, 51.8, 40.4, 14.2. IR: 1739, 1612, 1586, 1514, 1248, 1091 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 238 (M^+ , 12), 137 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$): 261.1097, *gefunden* 261.1097 ($\text{M}+\text{Na}$).

(2S)-3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methylpropanal (67).



Eine Lösung von DibalH in Hexan (1.0 M, 67 mL, 67 mmol) wurde bei -78 °C über 15 min zu einer Lösung von Ester **66** (14.3 g, 60 mmol) in CH_2Cl_2 (430 mL) getropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die kalte Lösung in eine Kalium-Natriumtartrat-Lösung (1 M, 500 ml) geschüttet und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt bis Phasentrennung eintrat. Die wässrige Phase wurde wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 60/1) wurde Aldehyd **67** (9.8 g, 78%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.8$ ($c = 1.85$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.58 (2H, dd, $J = 9.4, 6.7$ Hz), 3.53 (2H, $J = \text{dd}, 9.4, 5.3$ Hz), 2.61-2.53 (1H, m), 1.05 (3H, d, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.0, 159.5, 130.1, 129.4, 114.0, 73.1, 70.0, 55.4, 46.9, 10.9. IR: 2724, 1724, 1612, 1586, 1514, 1248, 1095 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 208 (M^+ , 11), 137 (76), 121 (100). HRMS (EI): *berechnet* für ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$): 208.1099, *gefunden* 208.1100 (M).

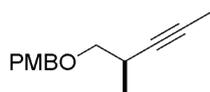
1-(((2R)-4,4-dibromo-2-methylbut-3-ynyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzol (68).



PPh_3 (33 g, 130 mmol) wurde bei 0 °C in mehreren Portionen zu einer Lösung von CBr_4 (21 g, 63 mmol) in CH_2Cl_2 (270 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die braune Suspension auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von Aldehyd **67** (8.7 g, 42 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL) über 30 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt und dann unter gutem Rühren in Hexan (700 mL) geschüttet. Der dabei entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 60/1). Dibromid **68** (13.6 g, 90%) wurde als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.3$ ($c = 1.05$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.30 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.48-4.41 (2H, m), 3.81 (3H,

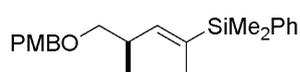
s), 3.39-3.31 (2H, m), 2.82-2.72 (1H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 141.4, 130.5, 129.3, 114.0, 88.9, 72.9, 72.8, 55.4, 38.9, 16.0. IR: 1612, 1586, 1514, 1248, 1095 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 366, 364, and 362 (M^+ , 2, 4, 2), 136 (16), 121 (100). HRMS (EI(DE)): *berechnet* für ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_2$): 361.9517, *gefunden* 361.9522 (M).

Methoxy-4-(((2*R*)-2-methylpent-3-ynyl)oxy)methyl)benzol (**69**).



Eine Lösung von *n*-BuLi in Hexan (1.7 M, 46 mL) wurde bei -78 °C über 15 min zu einer Lösung von Dibromid **68** (13 g, 36 mmol) in THF (300 mL) getropft. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde auf -20 °C erwärmt, bei dieser Temperatur 1 h gerührt und anschließend wieder auf -78 °C abgekühlt. MeI (6.8 mL, 109 mmol) wurde zugetropft, das Reaktionsgemisch dann auf Raumtemperatur gebracht und 15 h gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (80 mL) gequench und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 60/1) wurde Alkin **69** (7.2 g, 91%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.2$ ($c = 0.95$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.46 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 3.29 (1H, dd, $J = 9.1, 7.5$ Hz), 2.72-2.62 (1H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 130.7, 129.4, 113.9, 81.4, 76.6, 74.3, 72.8, 55.4, 26.9, 18.3, 3.7. IR: 1612, 1586, 1513, 1248, 1092 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 218 (M^+ , 2), 203 (9), 176 (19), 135 (10), 121 (100). HRMS (EI): *berechnet* für ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$): 218.1307, *gefunden* 218.1310 (M). Die analytischen und spektroskopischen Daten des Enantiomers sind publiziert.⁶⁶

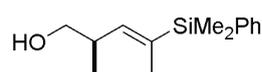
((1*E*,3*R*)-4-((4-Methoxybenzyl)oxy)-1,3-dimethylbut-1-enyl)-(dimethyl)phenylsilan (**72**).



Eine Lösung von zuvor hergestelltem LiSiMe_2Ph ⁶⁸ in THF (0.36 M, 160 mL, 56 mmol) wurde bei 0 °C zu trockenem CuCN (2.5 g, 28 mmol) transferiert und das Gemisch 30 min gerührt. Die dunkelrote Lösung wurde bei -78 °C zu einer Lösung von Alkin **69** (4.1 g, 19 mmol) in THF (20 mL) getropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur sowie 15 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (80 mL) gequench, die organische Phase mit H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 25/1) wurde

Vinylsilan **72** (6.1 g, 92%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -12.8$ ($c = 1.45$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.48 (2H, m), 7.35-7.31 (3H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 4.44 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.33 (1H, dd, $J = 9.1, 6.4$ Hz), 3.27 (1H, dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz), 2.99-2.88 (1H, m), 1.69 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 1.00 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.32 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 144.2, 138.9, 134.5, 134.1, 131.0, 129.2, 128.9, 127.8, 113.9, 74.9, 72.7, 55.4, 33.4, 17.5, 15.1, -3.2, -3.2. IR: 2957, 1427, 1247, 1110 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 354 (M^+ , 1), 202 (12), 161 (6), 135 (22), 121 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für $(\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa})$: 377.1907, *gefunden* 377.1909 ($\text{M}+\text{Na}$). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C 74.53, H 8.53, *gefunden* C 74.42, H 8.50.

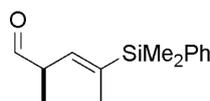
(2R,3E)-4-(Dimethyl(phenyl)silyl)-2-methylpent-3-en-1-ol (73).



DDQ (4.6 g, 20 mmol) wurde bei 0 °C in mehreren Portionen zu einem zweiphasigen Gemisch aus Verbindung **72** (6.0 g, 17 mmol) in CH_2Cl_2 (130 mL) und wässrigem Phosphatbuffer (pH = 7, 13 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h intensiv gerührt, die Reaktion mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (40 mL) gequenchet und die wässrige Phase wiederholt mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Da der entstandene Anisaldehyd säulenchromatographisch nur schwer abtrennbar war, wurde dieser zum *p*-Methoxybenzylalkohol reduziert. Dazu wurde der erhaltene Rückstand in MeOH (125 mL) gelöst, bei 0 °C mit NaBH_4 (700 mg, 19 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (50 mL) gequenchet, das MeOH unter vermindertem Druck entfernt und die verbleibende, wässrige Lösung wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 10/1) und Alkohol **73** (3.6 g, 92%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = +20.9$ ($c = 1.19$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.48 (2H, m), 7.36-7.33 (3H, m), 5.57 (1H, dq, $J = 9.1, 1.7$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 3.40 (1H, dd, $J = 10.4, 7.8$ Hz), 2.91-2.80 (1H, m), 1.72 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 1.38 (1H, bs), 0.97 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.34 (6H, d, $J = 0.9$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.4, 138.5, 137.0, 134.0, 129.0, 127.9, 67.7, 35.8, 16.7, 15.4, -3.3. IR: 3341, 3068, 1618, 1428, 1248 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 219 ($[\text{M}-\text{Me}]^+$, 27), 203 (6), 177 (26), 157 (20), 135

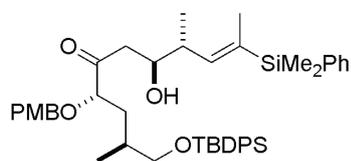
(100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₁₄H₂₂OSiNa): 257.1332, *gefunden* 257.1334 (M+Na).
 Anal. *berechnet* für C₁₄H₂₂OSi: C 71.73, H 9.46, *gefunden* C 71.87, H 9.54.

(2*R*,3*E*)-4-(Dimethyl(phenyl)silyl)-2-methylpent-3-enal (74).



Eine Lösung von Alkohol **73** (1.2 g, 5.1 mmol) in CH₂Cl₂ (130 mL) wurde bei 0 °C mit Dess-Martin Periodinan (3.3 g, 7.7 mmol) versetzt, das Reaktionsgemisch 4 h bei dieser Temperatur gerührt und die Reaktion anschließend mit einer Mischung aus gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung (1/1, 45 mL) gequenchet. Das zweiphasige Gemisch wurde weitere 10 min bei 0 °C gerührt, dann die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und das Filtrat auf 10 mL eingengt. Diese Lösung wurde durch ein kurzes Kieselgelpolster filtriert. Nach Einengen des Filtrates wurde der empfindliche Aldehyd **74** (1.1 g, 92%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -140.8$ (c = 1.13, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 9.25 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.48-7.45 (2H, m), 7.24-7.19 (3H, m), 5.60 (1H, dq, *J* = 8.5, 1,7 Hz), 3.13-3.05 (1H, m), 1.55 (3H, d, *J* = 1.7 Hz), 0.93 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.27 (6H, s). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 199.1, 140.4, 137.9, 136.8, 134.3, 129.5, 128.2, 46.9, 15.7, 13.7, -3.5, -3.5. IR: 2808, 2710, 1723, 1610, 1428, 1249 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 232 (M⁺, 2), 217 (16), 177 (5), 155 (15), 135 (100). HRMS (EI(Fe)): *berechnet* für (C₁₄H₂₀OSi): 232.1283, *gefunden* 232.1279 (M). Anal. *berechnet* für C₁₄H₂₀OSi: C 72.36, H 8.67, *gefunden* C 72.30, H 8.62.

Verbindung 75. Eine Lösung von Keton **61** (2.2 g, 4.4 mmol) in Toluol (6.5 mL) wurde



bei -78 °C zu einer Lösung von Et₂BOTf (0.93 g, 4.3 mmol) und EtN(*i*-Pr)₂ (0.75 mL, 4.3 mmol) in Toluol (13 mL) getropft und das Reaktionsgemisch 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde bei -90 °C eine Lösung von Aldehyd **74** (0.85 g, 3.7 mmol) in Toluol (6.5 mL) über 30 min zugetropft, das Reaktionsgemisch weitere 90 min bei -90 °C gerührt und schließlich die Reaktion mit einer Mischung aus wässrigem Phosphatbuffer (pH = 7, 5 mL) und MeOH (5 mL) gequenchet. Nach Erwärmen auf 0 °C wurde eine Lösung von wässrigem H₂O₂ (30%ig, 2.2 mL) in MeOH (4.4 mL) zugetropft, das Gemisch weitere 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit H₂O (15 mL) und Methyl-*tert*-butylether (10 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands

(Hexan/Essigester, 15/1 → 10/1) wurde ein nicht trennbares Gemisch von Aldol **75** und Aldol **76** (dr = 4:1, 2.27 g, 84%) als farbloses Öl isoliert. NMR-Daten von Verbindung **75**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.63 (4H, m), 7.48-7.28 (11H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J = 9.3, 1.7$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.97-3.93 (1H, m), 3.83-3.77 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 9.9, 5.7$ Hz), 3.45 (1H, dd, $J = 9.9, 6.1$ Hz), 2.75-2.51 (3H, m), 1.96-1.88 (1H, m), 1.80-1.73 (1H, m), 1.68 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 1.56 (1H, bs), 1.36-1.29 (1H, m), 1.04 (9H, s), 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.86 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.33 (6H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 215.0, 159.6, 142.3, 138.6, 136.5, 135.8, 134.0, 134.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.0, 127.9, 127.7, 114.0, 83.0, 72.3, 71.2, 69.0, 55.4, 41.6, 38.2, 35.8, 32.4, 27.0, 19.5, 16.7, 16.3, 15.4, -3.2. IR: 3519, 3069, 2931, 1711, 1613, 1514, 1471, 1428, 1249, 1111 cm^{-1} . MS (ESIpos) m/z : 775 ($[\text{M}+\text{K}]^+$), 759 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). HRMS (ESIpos): *berechnet* für $(\text{C}_{45}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na})$: 759.3871, *gefunden* 759.3872 ($\text{M}+\text{Na}$). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{45}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2$: C 73.32, H 8.20, *gefunden* C 73.18, H 8.16. Charakteristische NMR-Signale des (9*R*)-Isomers **76**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.61-5.57 (1H, m), 0.31 (3H, d, $J = 1.4$ Hz).

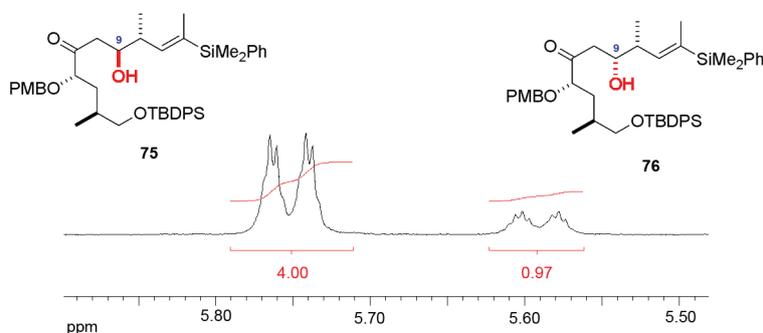


Abbildung 73 Ausschnitt aus dem ^1H NMR Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von Verbindung **75** und dem (9*R*)-Diastereomer **76**.

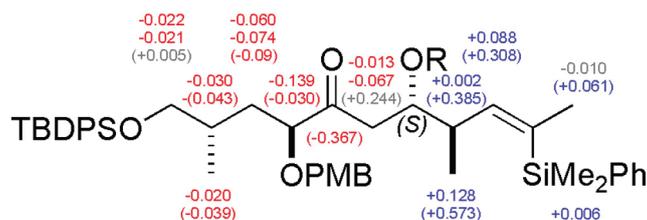
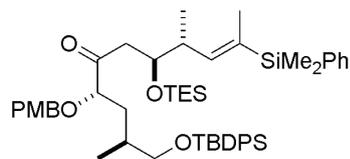


Abbildung 74 Mosher-Analyse von Aldol **75**. Die $\Delta\delta^{\text{RS}}$ Werte der ^1H (und ^{13}C) NMR-Signale der entsprechenden Mosher-Ester sind in ppm angegeben.

Verbindung 77. TESCOI (0.85 mL, 5.1 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung der Alkohole **75** und **76** (2.5 g, 3.4 mmol) und Imidazol (0.46 g, 6.7 mmol) in

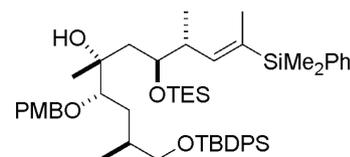


CH₂Cl₂ (35 mL) getropft. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde erst 30 min bei 0 °C dann 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit H₂O gequencht, die organische

Phase mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 25/1) wurde Verbindung **77** zusammen mit dem nicht abtrennbaren (9*R*)-Diastereomer **78** (dr = 4:1, 2.6 g, 91%) als farbloses Öl erhalten. NMR-Daten der Verbindung **77**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.62 (4H, m), 7.48-7.27 (11H, m), 7.21 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.68 (1H, dd, *J* = 9.1, 1.7 Hz), 4.52 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.27-4.22 (1H, m), 4.18 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 3.79 (3H, s), 3.79-3.74 (1H, m), 3.51 (1H, dd, *J* = 9.8, 5.3 Hz), 3.41 (1H, dd, *J* = 9.8, 6.3 Hz), 2.85 (1H, dd, *J* = 17.7, 7.4 Hz), 2.79-2.59 (1H, m), 2.36 (1H, dd, *J* = 17.7, 4.7 Hz), 1.95-1.86 (1H, m), 1.77-1.64 (1H, m), 1.65 (3H, d, *J* = 1.7 Hz), 1.35-1.25 (1H, m), 1.03 (9H, s), 0.98 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.93 (9H, t, *J* = 7.8 Hz), 0.86 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.59 (6H, q, *J* = 7.8 Hz), 0.29 (6H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 212.6, 159.5, 143.0, 135.8, 135.2, 134.0, 129.9, 129.8, 129.7, 128.9, 127.8, 127.7, 114.0, 83.3, 72.1, 70.7, 69.1, 55.4, 41.9, 38.3, 35.8, 32.5, 27.0, 19.5, 16.3, 16.0, 15.3, 7.1, 5.3, -3.2, -3.3 (zwei Signal überlagern sich). IR: 3069, 2933, 1716, 1613, 1514, 1462, 1428, 1249, 1111 cm⁻¹. MS (ESIpos) *m/z*: 889 ([M+K]⁺), 873 ([M+Na]⁺). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₅₁H₇₄O₅Si₃Na): 873.4736, *gefunden* 873.4739 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₅₁H₇₄O₅Si₃: C 71.95, H 8.76, *gefunden* C 72.08, H 8.73.

Charakteristische ¹H NMR-Signale des (9*R*)-Isomers **75**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.72-5.69 (1H, m), 1.67 (3H, d, *J* = 1.5 Hz), 0.30 (3H, s).

Verbindung 79. Eine Lösung von MeMgBr in Et₂O (1.0 M, 6.0 mL, 6.0 mmol) wurde bei -78 °C über 10 min zu einer Lösung der Ketone **75** und **76**



(2.6 g, 3.0 mmol) in Et₂O (30 mL) getropft und die Reaktionslösung 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (10

mL) gequencht, die organische Phase mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 25/1) wurde ein nicht trennbares Gemisch von Alkohol **79** zusammen mit zwei weiteren Diastereomeren (**81** und **82**) (dr = 15:2.6:1, 2.5 g, 96%) als

farbloses Öl isoliert. NMR-Daten der Verbindung **79**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.64 (4H, m), 7.49-7.25 (11H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.49 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 4.72 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.11-4.02 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.55 (1H, dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz), 3.33-3.30 (1H, m), 2.87-2.79 (1H, m), 1.98-1.89 (1H, m), 1.79 (1H, dd, $J = 14.4, 10.5$ Hz), 1.71 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 1.59-1.11 (4H, m), 1.09 (3H, s), 1.05 (9H, s), 1.01-0.97 (12H, m), 0.86 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.69 (6H, q, $J = 7.8$ Hz), 0.27 (6H, d, $J = 5.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 143.5, 138.4, 135.8, 135.6, 134.2, 133.9, 131.7, 129.6, 129.4, 129.0, 127.8, 127.7, 113.8, 84.8, 75.9, 74.6, 73.3, 69.9, 55.4, 41.5, 39.3, 36.4, 34.3, 33.1, 22.9, 19.5, 16.6, 15.5, 13.4, 7.1, 5.6, -3.3, -3.4. IR: 3504, 3069, 2934, 1613, 1514, 1428, 1248, 1112 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 395 (9), 347 (2), 273 (13), 213 (8), 135 (13), 121 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für $(\text{C}_{52}\text{H}_{78}\text{O}_5\text{Si}_3\text{Na})$: 889.5049, *gefunden* 889.5051 (M+Na). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{52}\text{H}_{78}\text{O}_5\text{Si}_3$: C 72.00, H 9.06, *gefunden* C 71.86, H 8.97.

Charakteristische NMR-Signale eines Isomers (dr = 15:2.6:1): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 3.77 (3H, s), 0.32 (6H, s).

Charakteristische NMR-Signale des zweiten Isomers (dr = 15:2.6:1): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.88 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 3.79 (3H, s), 0.31 (6H, s).

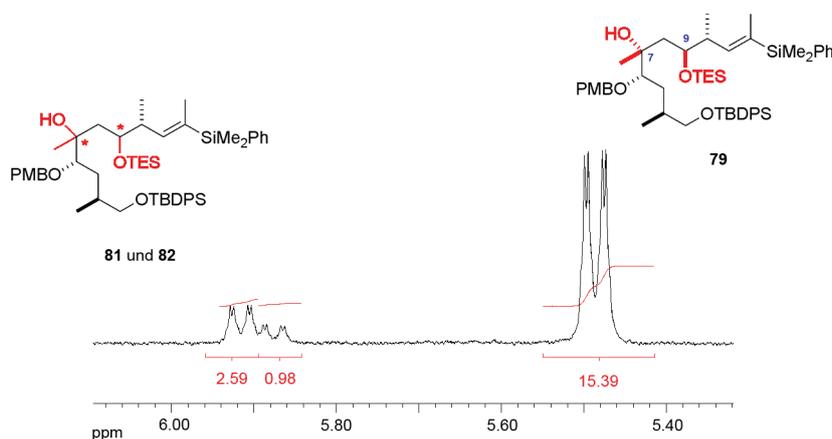
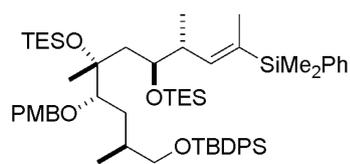


Abbildung 75 Ausschnitt aus dem ^1H NMR Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von Verbindung **79** und den beiden Diastereomeren **81** und **82**.

Verbindung 87. TESOTf (0.97 mL, 4.3 mmol) wurde bei -78 °C zu einer Lösung von

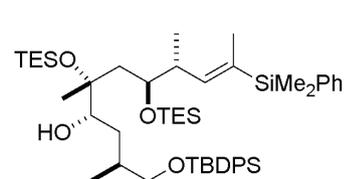


Alkohol **79** (2.5 g, 3.4 mmol) und 2,6-Lutidin (0.66 mL, 5.7 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) getropft und das Reaktionsgemisch erst 30 min bei -78 °C dann 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion

wurde mit H₂O gequencht, die organische Phase mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 60/1) wurde Verbindung **87** zusammen mit den beiden nicht abtrennbaren Diastereomeren (dr = 15:2.6:1, 2.58 g, 92%) als farbloses Öl isoliert. NMR-Daten von Verbindung **87**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.65 (4H, m), 7.50-7.29 (11H, m), 7.23 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.82 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.75 (1H, dd, *J* = 9.0, 1.6 Hz), 4.77 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.04-4.01 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.61 (1H, dd, *J* = 10.1, 1.3 Hz), 3.53 (1H, dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz), 3.45 (1H, dd, *J* = 9.7, 6.5 Hz), 2.82-2.74 (1H, m), 1.97-1.92 (2H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.68 (3H, d, *J* = 1.6 Hz), 1.40-1.09 (2H, m), 1.23 (3H, s), 1.05 (9H, s), 0.99-0.86 (24H, m), 0.69-0.55 (12H, m), 0.30 (6H, d, *J* = 1.7 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 143.9, 138.8, 135.8, 134.2, 134.1, 134.0, 132.1, 129.6, 129.0, 128.9, 127.8, 127.7, 113.7, 82.4, 78.3, 73.5, 71.9, 70.1, 55.4, 42.3, 39.6, 34.5, 33.2, 27.0, 25.6, 19.5, 16.9, 15.4, 15.2, 7.6, 7.4, 7.3, 5.7, -3.1, -3.4. IR: 3069, 2955, 1614, 1514, 1428, 1247, 1112 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 655 (2), 519 (4), 347 (58), 189 (5), 135 (18), 121 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₅₈H₉₂O₅Si₄Na): 1003.5914, *gefunden* 1003.5916 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₅₈H₉₂O₅Si₄: C 70.96, H 9.45, *gefunden* C 70.87, H 9.41.

Die ¹H NMR-Signale der beiden Isomere überlagern sich; nur charakteristische Signale sind angegeben: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.96-5.93 (1H, m), 3.80 (3H, s), 1.65 (3H, d, *J* = 1.7 Hz), 1.27 (3H, s), 0.31 (6H, s).

Verbindung 88. DDQ (0.89 g, 3.9 mmol) wurde bei 0 °C in mehreren Portionen zu einem



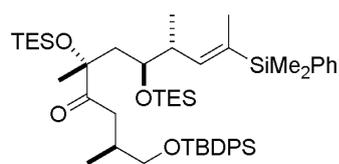
zweiphasigen Gemisch aus Verbindung **87** (2.6 g, 2.6 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) und wässrigem Phosphatbuffer (pH = 7, 50 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C 5 h intensiv gerührt und anschließend mit H₂O (30 mL) und CH₂Cl₂ (75 mL)

verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 100/1) wurde Alkohol **88** zusammen mit den beiden nicht abtrennbaren Isomeren (dr = 15:2.6:1, 2.1 g, 92%) als farbloses Öl isoliert. NMR-Daten von

Verbindung **88**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.67 (4H, m), 7.50-7.30 (11H, m), 5.63 (1H, dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J = 8.6, 3.3$ Hz), 3.61-3.48 (3H, m), 3.26 (1H, dd, $J = 4.1, 1.4$ Hz), 2.90-2.79 (1H, m), 2.00-1.92 (1H, m), 1.86 (1H, dd, $J = 14.8, 9.8$ Hz), 1.71 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 1.46-1.24 (3H, m), 1.14 (3H, s), 1.06 (9H, s), 1.01-0.83 (24H, m), 0.73-0.53 (12H, m), 0.33 (6H, d, $J = 6.4$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.2, 138.6, 135.8, 135.2, 134.3, 134.0, 129.5, 129.0, 127.8, 127.7, 77.4, 73.4, 71.3, 70.2, 42.1, 39.6, 34.4, 32.9, 27.0, 24.2, 19.5, 16.6, 15.6, 13.9, 7.5, 7.2, 7.1, 5.5, -3.2, -3.6. IR: 3510, 2957, 1613, 1428, 1247, 1112 cm^{-1} . MS (ESIpos) m/z : 883 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{50}\text{H}_{84}\text{O}_4\text{Si}_4$: C 69.70, H 9.83, *gefunden* C 69.78, H 9.81.

Die ^1H -NMR-Signale der beiden Isomere überlagern sich; nur charakteristische Signale sind angegeben: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (1H, dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz), 3.15 (1H, m), 1.67 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 1.18 (3H, s), 0.32 (6H, d, $J = 5.8$ Hz).

Verbindung 89. Dess-Martin Periodinan (1.5 g, 3.6 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung

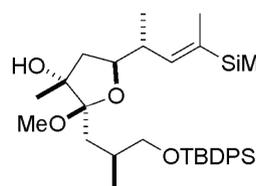


von Alkohol **88** (2.1 g, 2.4 mmol) und Pyridin (0.96 mL, 12 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) gegeben und die Lösung erst 30 min bei 0 °C dann 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit einer Mischung aus gesättigter NaHCO_3 -Lösung und

gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1/1, 15 mL) gequenchet und dieses Gemisch weitere 10 min gerührt. Die organische Phase wurde dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 60/1) wurde Keton **86** zusammen mit den beiden nicht abtrennbaren Isomeren (dr = 15:2.6:1, 1.9 g, 93%) als farbloses Öl isoliert. NMR-Daten von Verbindung **89**: ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.68-7.64 (4H, m), 7.49-7.29 (11H, m), 5.67 (1H, dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 3.90-3.86 (1H, m), 3.51 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.89-2.73 (1H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 17.4, 4.5$ Hz), 2.36 (1H, dd, $J = 17.4, 8.8$ Hz), 2.30-2.23 (1H, m), 1.93 (1H, dd, $J = 14.1, 8.4$ Hz), 1.68 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 1.57 (1H, dd, $J = 14.1, 3.1$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.05 (9H, s), 1.00-0.83 (24H, m), 0.71-0.53 (12H, m), 0.31 (6H, d, $J = 3.3$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 212.4, 144.0, 139.2, 136.1, 135.2, 134.5, 134.5, 130.1, 129.3, 128.2, 128.1, 81.5, 71.5, 69.1, 44.4, 41.2, 39.4, 32.0, 27.3, 27.2, 19.7, 17.3, 15.6, 14.8, 7.7, 7.5, 7.4, 5.8, -3.0, -3.3. IR: 2956, 1719, 1615, 1428, 1246, 1112 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 801 ($[\text{M}^t\text{Bu}]^+$, 0.6), 655 (14), 523 (7), 441 (7), 391 (6), 347 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für $(\text{C}_{50}\text{H}_{82}\text{O}_4\text{Si}_4\text{Na})$: 881.5182, *gefunden* 881.5180 (M+Na). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{50}\text{H}_{82}\text{O}_4\text{Si}_4$: C 69.87, H 9.62, *gefunden* C 69.75, H 9.55.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale der beiden Isomere überlagern sich; nur charakteristische Signale sind angegeben: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 5.88 (1H, d, $J = 9.0, 1.7$ Hz), 3.73-3.69 (1H, m), 1.66 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 1.37 (3H, s), 0.30 (6H, s).

Verbindung 90. Eine Lösung von Keton **89** (1.45 g, 1.69 mmol) in MeOH/THF (5/1, 21 mL)



wurde bei 0 °C mit CSA (98 mg, 0.42 mmol) versetzt und die Reaktionslösung 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit H_2O (5 mL) gequench und die wässrige Lösung wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 40/1 + 1% Et_3N) wurde die erwünschte, diastereomerenreine Verbindung **90** (440 mg) sowie eine Mischung der übrigen Diastereomere (266 mg, zusammen 65%) erhalten.

Diese Mischung wurde erneut in MeOH (3.5 mL) gelöst und das Isomerengemisch bei Raumtemperatur in Gegenwart von PPTS (4.2 mg, 17 μmol) 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend durch einen Kieselgelpolster filtriert und das Filtrat eingengt. Nach erneuter säulenchromatographischer Trennung der Diastereomere konnte eine zweite Fraktion der diastereomerenreinen Verbindung **90** (105 mg) isoliert werden (Gesamtausbeute des Methylglycosids **90** über die Zyklisierungs-Equilibrierungs-Sequenz: 50%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.5$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.72-7.69 (4H, m), 7.56-7.32 (11H, m), 5.82 (1H, dd, $J = 9.0, 1.7$ Hz), 4.04 (1H, q, $J = 7.9$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz), 3.44 (1H, dd, $J = 9.7, 7.7$ Hz), 3.19 (3H, s), 2.72-2.63 (1H, m), 2.38 (1H, bs), 2.13-2.02 (1H, m), 2.01 (1H, dd, $J = 15.2, 3.0$ Hz), 1.90 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 1.73 (1H, dd, $J = 15.2, 8.1$ Hz), 1.68 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 1.40 (3H, s), 1.07 (9H, s), 0.96 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.34 (6H, d, $J = 8.1$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 145.5, 139.5, 136.2, 134.6, 134.1, 133.5, 130.2, 129.3, 128.2, 128.2, 110.3, 82.6, 81.8, 71.0, 49.0, 44.6, 39.5, 33.3, 31.7, 27.2, 23.1, 19.6, 18.1, 16.8, 15.2, -2.8, -3.2. IR: 3458, 2958, 1620, 1428, 1247, 1112 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 587 ($[\text{M}-^1\text{Bu}]^+$, 2), 555 (28), 441 (20), 423 (28), 371 (14), 339 (10), 293 (32), 213 (25), 199 (31), 185 (46), 135 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$): 667.3609, *gefunden* 667.3606 (M+Na). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2$: C 72.62, H 8.75, *gefunden* C 72.68, H 8.71.

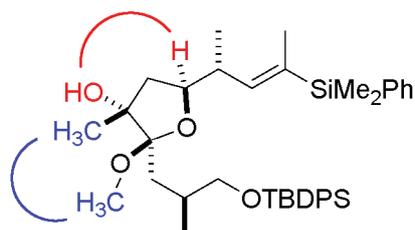
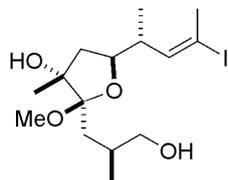


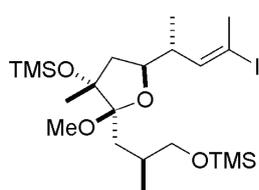
Abbildung 76 Charakteristische NOE-Signale des Methylglycosids **90**.

Verbindung 92. Eine Lösung von Vinylsilan **90** (590 mg, 0.92 mmol) in MeCN (11 mL) wurde bei 0 °C portionsweise mit NIS (1.0 g, 4.6 mmol) versetzt und das resultierende Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur 5 h unter Lichtausschluss gerührt. Das Gemisch wurde anschließend durch einen Polster aus basischem Aluminiumoxid filtriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand ohne weiteren Reinigungsschritt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

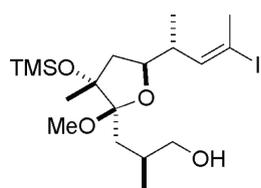


Der Rückstand wurde in THF (10 mL) gelöst und bei 0 °C eine Lösung von TBAF in THF (1.0 M, 2.8 mL, 2.8 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt, die Reaktion mit H₂O (3.0 mL) gequencht und die wässrige Phase wiederholt mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester, 2/1 + 1% Et₃N) und Diol **92** (262 mg, 72% über 2 Stufen) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = +5.8$ (c = 1.00, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 6.09 (1H, dd, *J* = 9.7, 1.5 Hz), 3.94 (1H, ddd, *J* = 9.8, 7.8, 6.3 Hz), 3.60-3.54 (1H, m), 3.34-3.23 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.47-2.39 (2H, m), 2.39 (3H, d, *J* = 1.5 Hz), 2.05-1.95 (1H, m), 1.91 (1H, dd, *J* = 15.5, 4.4 Hz), 1.89-1.80 (2H, m), 1.75 (1H, dd, *J* = 15.5, 5.3 Hz), 1.38 (3H, s), 0.92 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.89 (3H, d, *J* = 6.9 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 145.2, 110.6, 93.9, 82.3, 81.4, 70.0, 49.0, 44.6, 42.4, 34.3, 30.6, 28.3, 22.9, 18.9, 16.8. IR: 3347, 2958, 1638, 1066, 1019 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 367 ([M-OMe]⁺, 1), 325 (3), 265 (5), 208 (13), 203 (2), 171 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₁₅H₂₇IO₄Na): 421.0846, *gefunden* 421.0844 (M+Na).

Verbindung 96. TMSCl (410 μ L, 3.2 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Diol **91** (260 mg, 0.64 mmol) und Imidazol (310 mg, 4.5 mmol) in CH₂Cl₂

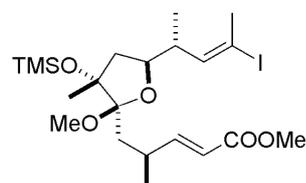


(6.4 mL) getropft und das Reaktionsgemisch erst 30 min bei 0 °C dann 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit H₂O (2.0 mL) gequenchet, die organische Phase mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 10/1 + 1% Et₃N) wurde das zweifach geschützte Diol **96** (290 mg, 83%) und eine zweite Fraktion des primären Alkohols **97** (32 mg, 11%) jeweils als farbloses Öl isoliert. Analytische und spektroskopische Daten von Verbindung **96**: $[\alpha]_D^{20} = -7.7$ ($c = 1.10$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 6.00 (1H, dd, $J = 9.8, 1.5$ Hz), 3.82, (1H, ddd, $J = 10.2, 7.7, 5.8$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 9.6, 5.1$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J = 9.6, 7.5$ Hz), 3.06 (3H, s), 2.34-2.29 (1H, m), 2.29 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.84-1.76 (2H, m), 1.68 (1H, dd, $J = 12.5, 10.2$ Hz), 1.60 (1H, dd, $J = 14.8, 4.8$ Hz), 1.39 (1H, dd, $J = 14.8, 7.4$ Hz), 1.27 (3H, s), 0.84 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.80 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.05 (9H, s), 0.00 (9H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 145.4, 111.3, 93.7, 85.5, 81.5, 69.3, 48.6, 44.1, 42.3, 32.8, 32.0, 28.3, 22.6, 17.6, 16.9, 2.5, -0.2. IR: 2957, 2875, 1638, 1250, 1143, 1019 cm⁻¹. MS (EI) m/z (rel. Intensität):): 542 (M⁺, <0.6), 347 (21), 329 (13), 303 (8), 277 (31), 257 (8), 225 (14), 208 (66), 143 (100) HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₂₁H₄₃IO₄Si₂Na): 565.1637, *gefunden* 565.1638 (M+Na).



NMR-Daten von Verbindung **97**: ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 5.99 (1H, dd, $J = 9.8, 1.5$ Hz), 3.90 (1H, ddd, $J = 10.4, 7.7, 5.6$ Hz), 3.38-3.33 (1H), 3.23-3.17 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.72 (1H, bs), 2.40-2.32 (1H, m), 2.30 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.96-1.88 (1H, m), 1.84 (1H, dd, $J = 12.5, 5.6$ Hz), 1.71 (1H, dd, $J = 12.5, 10.4$ Hz), 1.67 (1H, dd, $J = 15.1, 6.7$ Hz), 1.52 (1H, dd, $J = 15.1, 4.4$ Hz), 1.26 (3H, s), 0.83 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.82 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.07 (9H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 144.8, 110.8, 94.2, 86.1, 82.4, 70.2, 48.6, 43.4, 42.0, 34.8, 32.3, 28.3, 22.3, 18.8, 16.8, 2.4.

Verbindung 99. DMSO (196 μ L, 2.76 mmol) wurde bei -78 °C zu einer Lösung von Oxalylchlorid (121 μ L, 1.38 mmol) in CH₂Cl₂ (2.30 mL) getropft.

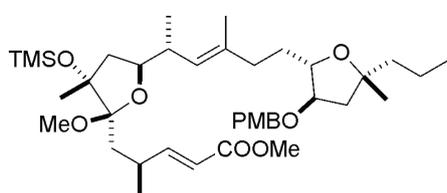


Nach 10 min wurde eine Lösung von Verbindung **96** (250 mg, 0.461 mmol) in CH₂Cl₂ (2.30 mL) zuge tropft und die Reaktionslösung 1 h bei -78 °C gerührt. Et₃N (7.20 mL, 51.9 mmol) wurde zugegeben und die Lösung weitere 15 min bei -78 °C sowie 15 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde

mit gesättigter NaCl-Lösung (1.0 mL) gequenchet, die organische Phase zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der so erhaltene Aldehyd (**98**) wurde ohne weiteren Reinigungsschritt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

LiHMDS (116 mg, 0.692 mmol) wurde bei -78 °C zu einer Lösung von Methyl-diethylphosphonoacetat (145 mg, 0.692 mmol) in THF (2.10 mL) gegeben und die Reaktionslösung 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Eine Lösung des Aldehyds **98** in THF (2.50 mL) wurde über 10 min zugetropft, das Reaktionsgemisch 1 h bei -78 °C und dann 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit H₂O (1.0 mL) gequenchet, die organische Phase mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 40/1 + 1% Et₃N) wurde Ester **99** (190 mg, 76% über beide Stufen) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = +0.4$ (c = 1.00, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 6.98 (1H, dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz), 6.07 (1H, dd, *J* = 9.7, 1.5 Hz), 5.75 (1H, dd, *J* = 15.8, 1.3 Hz), 3.92 (1H, ddd, *J* = 10.4, 7.3, 5.6 Hz), 3.69 (3H, s), 3.16 (3H, s), 2.70-2.60 (1H, m), 2.46-2.39 (1H, m), 2.38 (3H, d, *J* = 1.5 Hz), 1.89 (1H, dd, *J* = 12.6, 5.6 Hz), 1.84 (1H, dd, *J* = 14.9, 6.3 Hz), 1.79-1.73 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.08 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.90 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.15 (9H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 167.8, 156.9, 145.1, 118.7, 110.7, 93.8, 85.6, 81.7, 51.7, 48.7, 43.9, 41.9, 35.9, 32.7, 28.3, 22.6, 20.4, 16.9, 2.5. IR: 2960, 2875, 1725, 1251 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 524 (M⁺, 0.7), 493 (5), 397 (3), 329 (62), 297 (11), 259 (50), 239 (9), 208 (64), 143 (100) HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₂₁H₃₇IO₅SiNa): 547.1347, *gefunden* 547.1350 (M+Na).

Verbindung 100. Eine Lösung von Alkylidid **23** (47 mg, 0.11 mmol) in THF (920 μL)

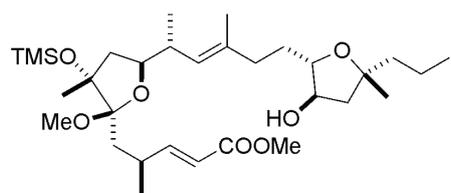


wurde bei -78 °C zu einer Mischung von *t*-BuLi in Pentan (2.1 M, 320 μL, 0.67 mmol), Et₂O (140 μL) und THF (140 μL) getropft. Nach 5 min wurde 9-MeO-9-BBN (93 μL, 0.67 mmol) zugetropft, das Reaktions-

gemisch weitere 5 min bei -78 °C und schließlich 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden nacheinander eine wässrige K₃PO₄-Lösung (3.0 M, 230 μL, 0.67 mmol), eine Lösung von Vinylidid **99** (61 mg, 0.11 mmol) in DMF (920 μL), sowie eine Suspension von Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4.1 mg, 5.6 μmol) und AsPh₃ (3.4 mg, 11 μmol) in DMF (180 μL) zugegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde weitere 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Hexan/Essigester (10/1, 3 mL) verdünnt und durch einen

Polster aus basischem Aluminiumoxid filtriert (Hexan/Essigester, 10/1 wurde zum Nachwaschen verwendet). Das Filtrat wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, gesättigter NH₄Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 20/1 + 1% Et₃N) wurde Verbindung **100** (61 mg, 79%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -35.4$ (c = 1.03, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.25 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.98 (1H, dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.74 (1H, dd, *J* = 15.8, 1.3 Hz), 5.05 (1H, dd, *J* = 9.3, 1.1 Hz), 4.43 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.97-3.85 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.76-3.72 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.15 (3H, s), 2.69-2.60 (1H, m), 2.51-2.36 (1H, m), 2.12-1.94 (2H, m), 1.97 (1H, dd, *J* = 13.1, 7.3 Hz), 1.87 (1H, dd, *J* = 12.5, 5.5 Hz), 1.84-1.71 (4H, m), 1.64-1.29 (6H, m), 1.61 (3H, d, *J* = 1.1 Hz), 1.34 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.08 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.91 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 0.85 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.15 (9H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 167.8, 159.7, 157.1, 135.1, 131.3, 129.7, 128.5, 118.6, 114.2, 110.5, 85.7, 84.7, 82.9, 82.6, 82.5, 71.7, 55.8, 51.6, 48.7, 45.9, 43.6, 43.1, 38.6, 36.4, 36.0, 34.0, 32.7, 26.5, 22.8, 20.3, 18.4, 17.4, 16.7, 15.0, 2.5. IR: 2958, 2872, 1725, 1655, 1613, 1514, 1251 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 657 ([M-OMe]⁺, 1), 567 (1), 535 (4), 329 (36), 297 (11), 259 (5), 239 (9), 207 (6), 143 (57), 121 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₃₉H₆₄O₈SiNa): 711.4263, *gefunden* 711.4265 (M+Na).

Verbindung 101. DDQ (16 mg, 70 μmol) wurde bei 0 °C in mehreren Portionen zu einem



schnell gerührten, zweiphasigen Gemisch aus Verbindung **100** (24 mg, 35 μmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) und wässrigem Phosphatbuffer (pH = 7, 1.8 mL) gegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0 °C

und 6 h bei Raumtemperatur schnell gerührt. Während dieser Zeit wurde zusätzliches DDQ (24 mg, 104 μmol) portionsweise zugegeben um einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Nach erfolgter Reaktion wurde das Gemisch mit H₂O (2.5 mL) und CH₂Cl₂ (3.0 mL) verdünnt und die wässrige Phase wiederholt mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 15/1 + 1% Et₃N → 6/1 + 1% Et₃N) wurde Alkohol **101** (10 mg, 51%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -29.3$ (c = 1.00, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.00 (1H, dd, *J* = 15.8, 7.2 Hz), 5.74 (1H, dd, *J* = 15.8, 1.2 Hz), 5.09 (1H, dd, *J* = 9.2, 1.1 Hz), 4.07-4.01 (1H, m), 3.90 (1H, ddd, *J* =

10.2, 8.2, 5.6 Hz), 3.73-3.68 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.68-2.61 (1H, m), 2.43 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 2.39-2.33 (1H, m), 2.18-2.05 (2H, m), 2.02 (1H, dd, $J = 13.0, 7.3$ Hz), 1.94 (1H, dd, $J = 12.6, 5.6$ Hz), 1.84-1.72 (3H, m), 1.68-1.52 (3H, m), 1.6 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.45-1.29 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.07 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.82 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.15 (9H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 168.0, 157.3, 134.7, 129.2, 118.5, 110.7, 85.7, 84.8, 82.8, 82.6, 76.7, 51.7, 48.6, 46.0, 45.7, 44.2, 39.5, 36.3, 35.8, 32.7, 32.3, 27.1, 22.7, 20.4, 18.4, 17.4, 16.4, 15.0, 2.8. IR: 3429, 2958, 2872, 1725, 1654, 1251 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 537 ($[\text{M-OMe}]^+$, 2), 446 (8), 329 (59), 297 (17), 259 (11), 252 (11), 239 (13), 207 (9), 179 (8), 143 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{SiNa}$): 591.3687, *gefunden* 591.3685 (M+Na).

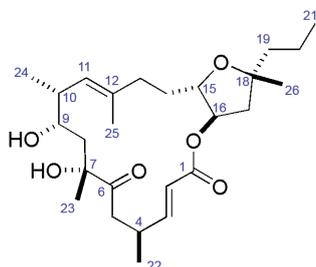
Amphidinolid Y (2). Eine Lösung von LiOH (11 mg, 48 μmol) in MeOH (360 μL) wurde zu einer Lösung von Methyl ester **101** (9 mg, 16 μmol) in THF/ H_2O (1/1, 180 μL) getropft und die Reaktionslösung 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung bei 0 °C mit Methyl-*tert*-butylether (2.0 mL) verdünnt und die Reaktion mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (300 μL) gequenchet. Die wässrige Phase wurde *schnell* mehrmals mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Et_3N (6.6 μL , 48 μmol) wurde vor dem Einengen des Filtrates zugegeben und das daraus resultierende, empfindliche Triethylammoniumsalz der Säure **104** ohne weiteren Reinigungsschritt unmittelbar in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Eine Lösung von **104** in THF (1.6 mL) wurde erst mit Et_3N (11 μL , 79 μmol) und dann mit 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (3.7 μL , 24 μmol) versetzt. Dieses Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Argon durch einen Celite[®]-Polster, welcher zuvor mit trockenem THF konditioniert wurde, filtriert. Der Celite[®]-Polster wurde mit THF gewaschen und das Filtrat im Argonstrom eingengt. Der Rückstand wurde in Toluol (4.5 mL) aufgelöst und über 2 h mittels Spritzenpumpe zu einer Lösung von DMAP (39 mg, 0.32 mmol) in Toluol (20 mL) getropft. Nach erfolgter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann die Reaktion mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet. Die organische Phase wurde zweimal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde durch ein kurzes Kieselgelpolster (Hexan/Essigester, 10/1 + 1% Et_3N) filtriert und der verunreinigte Makrozyklus **105** direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Eine Lösung von **105** in HOAc/THF/ H_2O (4/1/1, 240 μL) wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt und anschließend mit Methyl-*tert*-butylether (500 μL) verdünnt. Die Reaktion wurde

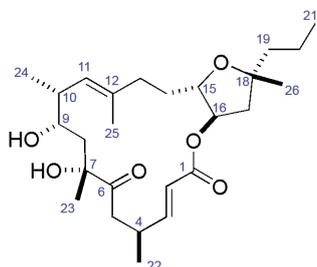
mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gequench und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 4/1) wurde Amphidinolid Y (**2**) (4 mg, 56% über 3 Stufen) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{17} = -28.0$ (c = 1.00, CHCl₃) [Lit.¹⁸: $[\alpha]_D^{17} = -33$ (c = 1.00, CHCl₃)]. C.6-Keto-C.6(9)-Hemiacetal-Gleichgewicht in CDCl₃: 5:1. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) siehe Tabelle 9. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) siehe Tabelle 10.

Tabelle 9: Vergleich der ^1H NMR Spektren von natürlichem (600 MHz, CDCl_3) und synthetischem (600 MHz, CDCl_3) Amphidinolid Y (**2**).



Position	natürliches Amphidinolid Y	synthetisches Amphidinolid Y	$\Delta\delta$
	δ (Multiplizität, J in Hz)	δ (Multiplizität, J in Hz)	
2	5.78 (d, 15.6)	5.78 (d, 15.7)	0.00
3	6.59 (dd, 15.6, 9.5)	6.60 (dd, 15.7, 9.4)	0.01
4	3.06 (m)	3.06 (m)	0.00
5a	2.94 (dd, 17.8, 11.5)	2.94 (dd, 17.6, 11.4)	0.00
5b	2.38 (dd, 17.8, 2.1)	2.37 (dd, 17.6, 2.2)	-0.01
8a	1.97 (d, 14.5)	1.97 (d, 13.6)	0.00
8b	1.76 (dd, 14.5, 9.0)	1.76 (dd, 14.5, 9.1)	0.00
9	3.11 (t, 9.0)	3.11 (t, 9.0)	0.00
10	2.25 (m)	2.26 (m)	0.01
11	4.86 (m)	4.87 (m)	0.01
13	2.13 (m)	2.13 (m)	0.00
14a	1.86 (m)	1.85 (m)	-0.01
14b	1.48 (m)	1.48 (m)	0.00
15	3.92 (dt, 11.0, 4.1)	3.92 (dt, 7.0, 4.1)	0.00
16	4.87 (m)	4.87 (m)	0.00
17a	2.10 (dd, 14.3, 7.4)	2.11 (dd, 13.8, 7.4)	0.01
17b	1.76 (dd, 14.3, 2.4)	1.77 (dd, 14.0, 2.5)	0.01
19	1.47 (m)	1.48 (m)	0.01
20	1.32 (m)	1.31 (m)	-0.01
21	0.91 (t, 7.0)	0.91 (t, 7.2)	0.00
22	1.10 (d, 6.7)	1.10 (d, 6.8)	0.00
23	1.35 (s)	1.36 (s)	0.01
24	0.87 (d, 6.5)	0.87 (d, 6.7)	0.00
25	1.70 (brs)	1.70 (brs)	0.00
26	1.23 (s)	1.24 (s)	0.01

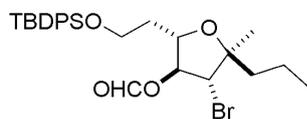
Tabelle 10: Vergleich der ^{13}C NMR Spektren von natürlichem (150 MHz, CDCl_3) und synthetischem (100 MHz, CDCl_3) Amphidinolid Y (**2**).



Position	natürliches Amphidinolid Y	synthetisches Amphidinolid Y	$\Delta\delta$
	δ	δ	
1	165.81	165.93	0.12
2	120.05	120.17	0.12
3	153.56	153.72	0.16
4	32.07	32.24	0.17
5	42.60	42.74	0.12
6	211.09	211.23	0.14
7	77.26	77.38	0.12
8	44.94	45.08	0.14
9	71.01	71.14	0.13
10	39.23	39.38	0.15
11	128.61	128.74	0.13
12	138.21	138.37	0.16
13	34.74	34.90	0.16
14	33.97	34.08	0.11
15	79.99	80.11	0.12
16	78.67	78.82	0.15
17	42.67	42.81	0.14
18	82.96	83.09	0.13
19	44.85	45.00	0.15
20	17.82	17.99	0.17
21	14.55	14.73	0.18
22	19.89	20.07	0.18
23	26.58	26.75	0.17
24	16.84	17.00	0.16
25	17.51	17.66	0.15
26	25.74	25.91	0.17

5.5 Darstellung der Naturstoffanaloge

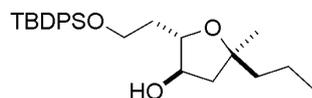
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-Bromo-2-(2-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)-oxy)-ethyl)-5-methyl-5-propyl-tetrahydrofuran-3-yl formiat ((19*S*)-20**).** Die Isolierung der



Verbindung erfolgte nach der Bromoesterifizierungsreaktion von Verbindung **18** (siehe Seite 75). $[\alpha]_D^{20} = -5.5$ ($c = 1.07$, CHCl_3).

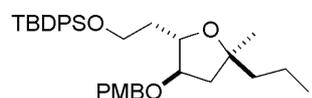
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (1H, s), 7.68-7.65 (4H, m), 7.44-7.35 (6H, m), 5.45 (1H, dt, $J = 6.4, 0.8$ Hz), 4.13 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.04 (1H, ddd, $J = 9.0, 6.5, 4.0$ Hz), 3.84-3.73 (2H, m), 2.05-1.96 (1H, m), 1.84 (1H, ddt, $J = 13.9, 9.1, 5.1$ Hz), 1.70-1.35 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.04 (9H, s), 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 135.7, 133.9, 129.7, 127.7, 83.5, 83.3, 76.4, 60.4, 56.9, 41.5, 37.6, 27.0, 25.7, 19.4, 17.3, 14.6. IR: 3071, 2959, 2932, 2858, 1735, 1472, 1428, 1162, 1112, 823, 703 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 477 and 475 ($[\text{M}-\text{tBu}]^+$, 13), 431 (46) and 429 (46), 349 (65), 255 (99), 227 (38), 199 (100). HRMS (ESI): *berechnet* für ($\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{BrO}_4\text{Si}+\text{Na}$): 555.1542, *gefunden* 555.1546 (M+Na).

(2*S*,3*R*,5*S*)-2-(2-((*tert*-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)ethyl)-5-methyl-5-propyltetrahydrofuran-3-ol ((19*S*)-19**).** Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **19** aus



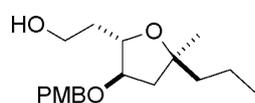
Bromoformiat ((19*S*)-**20**) (105 mg, 0.197 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde Alkohol ((19*S*)-**22**) (73 mg, 87%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -13.4$ ($c = 1.00$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.66 (4H, m), 7.47-7.38 (6H, m), 4.12 (1H, q, $J = 7.8$ Hz), 3.84-3.81 (2H, m), 3.73 (1H, ddd, $J = 4.4, 7.5, 8.4$ Hz), 3.68 (1H, bs), 2.11 (1H, dd, $J = 12.5, 7.7$ Hz), 1.92-1.73 (3H, m), 1.65-1.30 (4H, m), 1.21 (3H, s), 1.07 (9H, s), 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 132.9, 130.1, 128.0, 83.5, 81.6, 76.2, 62.4, 45.1, 44.9, 37.1, 28.2, 26.9, 19.2, 17.9, 14.8. IR: 3435, 3071, 2959, 2932, 1589, 1472, 1428, 1112, 1086, , 738, 702 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 369 ($[\text{M}-\text{tBu}]^+$, 10), 351 (100). HRMS (ESI): *berechnet* für ($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}$): 449.2488, *gefunden* 449.2491 (M+Na).

***tert*-Butyl-(2-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-methyl-5-propyltetrahydrofuran-2-yl)ethoxy)diphenylsilan ((19*S*)-**21**).** Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **21** aus Alkohol ((19*S*)-**19**) (70 mg, 0.164 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 8/1)



wurde Verbindung (19*S*)-**21** (48 mg, 54%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -17.9$ ($c = 0.97$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.67 (4H, m), 7.43-7.34 (6H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.02 (1H, dt, $J = 7.3, 5.3$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.84-3.75 (3H, m), 1.88 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.91-1.76 (3H, m), 1.67-1.23 (4H, m), 1.15 (3H, s), 1.05 (9H, s), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 135.8, 134.2, 130.7, 129.6, 129.2, 127.7, 113.9, 84.0, 82.5, 79.5, 71.4, 61.2, 55.4, 43.6, 43.1, 38.1, 27.7, 22.8, 19.4, 18.0, 14.8. IR: 2958, 2932, 1613, 1428, 1111, 1084, 1037, 702 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 489 ($[\text{M}^+\text{Bu}]^+$, 0.3), 351 (5), 199 (4), 121 (100). HRMS (CI): *berechnet* für $(\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}+\text{H})$: 547.3241, *gefunden* 547.3244.

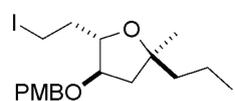
2-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-5-methyl-5-propyl-tetra-hydrofuran-2-yl)-



ethanol ((19*S*)-22**).** Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **22** aus Verbindung (19*S*)-**21** (35 mg, 64 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 2/1) wurde Alkohol (19*S*)-**22** (19 mg, 96%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -43.5$ ($c = 0.97$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.96 (1H, ddd, $J = 7.6, 6.6, 4.7$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J = 13.7, 6.5$), 3.81 (3H, s), 3.76-3.73 (2H, m), 2.94 (1H, bs), 1.99 (1H, dd, $J = 12.6, 7.4$ Hz), 1.92-1.26 (7H, m), 1.20 (3H, s), 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 129.5, 130.1, 114.1, 83.3, 83.1, 82.6, 71.9, 61.6, 55.4, 43.8, 42.9, 36.4, 27.7, 17.9, 14.7. IR: 3444, 2959, 2933, 1613, 1514, 1249, 1173, 1084, 1036, 821 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 308 (M^+ , 7), 137 (8), 121 (100). HRMS (EI): *berechnet* für $(\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4)$: 308.1988, *gefunden* 308.1987 (M^+).

(2*S*,4*R*,5*S*)-5-(2-Iodoethyl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methyl-2-propyltetrahydrofuran

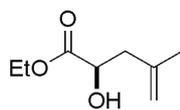


((19*S*)-23**).** Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **23** aus Alkohol (19*S*)-**22** (19 mg, 61 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 25/1) wurde Iodid (19*S*)-**23** (23 mg, 89%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -32.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.85 (1H, ddd, $J = 8.0, 5.9, 4.1$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.77 (1H, dd, $J = 12.8, 5.9$ Hz), 3.27-3.15 (2H, m), 2.19-1.86 (3H, m), 1.90 (1H, dd, $J = 6.4, 3.6$ Hz), 1.67-1.26 (4H, m), 1.17 (3H, s), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 130.3, 129.3, 114.0, 82.9, 82.8, 82.2, 71.6, 55.5, 43.6, 43.2, 39.4, 27.7, 18.0, 14.8, 2.0. IR: 2958, 2932, 2870, 1613, 1513, 1249, 1173,

1037, 821 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 418 (M^+ , 8), 375 (6), 233 (5), 137 (4), 121 (100). HRMS (ESI): *berechnet* für ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{IO}_3+\text{Na}$): 441.0903, *gefunden* 441.0903 ($\text{M}+\text{Na}$).

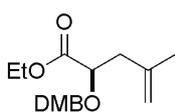
Ethyl-(2*R*)-2-hydroxy-4-methyl-4-pentenoat (**120**).



Getrocknetes (-)-2,2'-Isopropylidenbis[(4*S*)-4-phenyl-2-oxazolin] (290 mg, 0.87 mmol) und getrocknetes $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (315 mg, 0.87 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (26 mL) gelöst und die trübe, leuchtend grüne Lösung bei Raumtemperatur 4 h schnell gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, wodurch sich die heterogenen Verbindungen absetzten. Die überstehende, klare grünblaue Lösung des Katalysators **119** wurde direkt für die Carbonyl-En-Reaktion verwendet.

Die Katalysator-Lösung wurde unter Argon zu einer Lösung von Isobuten in CH_2Cl_2 (1.1 M, 6.70 mL, 7.25 mmol) und frisch destilliertem Ethylglyoxalat (Mischung von Ethylglyoxalat:Toluol = 1.5:1, 3.6 mL, 21.8 mmol) transferiert. Die grünblaue Lösung wurde 18 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, anschließend auf 10 mL eingengt und auf eine Kieselgelsäule aufgebracht. Durch Elution mit Pentan/ Et_2O (3/1) wurde Verbindung **120** (1.03 g, 90%) als farblose Flüssigkeit isoliert. Der Enantiomerenüberschuss ($ee = 92\%$) wurde mittels GC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt (25 m Lipodex G G 399, $220\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 bar H_2). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.3$ ($c = 5.57$, Et_2O). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.89 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 4.32 (1H, dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.68 (1H, bs), 2.53 (1H, dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 14.2, 8.3$ Hz), 1.79 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 140.9, 114.0, 69.1, 61.7, 42.7, 22.5, 14.2. IR: 3476, 3077, 1736, 1649, 1205, 1100, 893 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 158 (M^+ , 14), 140 (68), 125 (6), 112 (49), 97 (10), 95 (12), 85 (62), 42 (75), 67 (17) 57 (77), 41 (73), 29 (100). HRMS (EI (FE)): *berechnet* für ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$): 158.0943, *gefunden* 158.0942 (M). Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit bereits publizierten Daten überein.⁸⁸

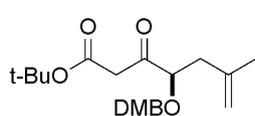
Ethyl-(2*R*)-2-((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)-4-methyl-4-pentenoat (**121**).



KH (332 mg, 8.28 mmol) wurde bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ über 5 min in mehreren Portionen zu einer Lösung von Alkohol **120** (1.31 g, 8.28 mmol), *p*-Methoxybenzylbromid (3.81 g, 16.6 mmol) und Tetra-*n*-butylammoniumiodid (611 mg, 1.66 mmol) in THF (100 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über 2 h langsam auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (40 mL) gequench und die wässrige Phase wiederholt

mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 15/1) wurde Verbindung **121** (1.57 g, 62%) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss (ee = 83%) wurde mittels HPLC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt (250 mm Chiralpak AS-H, Ø 4.6 mm, *n*-Heptan/2-Propanol = 98/2, 0.5 mL/min, 2.4 MPa, 298 K, UV, 220 nm). $[\alpha]_D^{20} = +53.6$ (c = 1.37, Et₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz), 6.81, (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 4.82-4.81 (1H, m), 4.79-4.78 (1H, m), 4.64 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.37 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.20 (2H, dq, *J* = 7.1, 1.3 Hz), 4.06 (1H, dd, *J* = 7.7, 5.7 Hz), 3.87 (3H, s), 3.87 (3H, s), 2.47 (2H, m), 1.72 (3H, s), 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 149.0, 148.7, 141.0, 130.0, 120.6, 113.5, 111.3, 110.8, 76.7, 72.1, 60.8, 55.9, 55.8, 41.2, 22.5, 14.3. IR: 3076, 1746, 1500, 1265, 1109, 893 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 308 (M⁺, 21), 208 (5), 167 (38), 151 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₁₇H₂₄O₅Na): 331.1516, *gefunden* 331.1515 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₁₇H₂₄O₅: C 66.21, H 7.84, *gefunden* C 66.15, H 7.80.

***tert*-Butyl (4*R*)-4-((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)-6-methyl-3-oxo-6-heptenoat (122).**

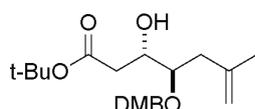


Eine Lösung von *tert*-Butylacetat (1.90 mL, 14.1 mmol) in THF (7.0 mL) wurde bei -78 °C über 15 min zu einer Lösung von LiHMDS (2.36 g, 14.1 mmol) in THF (38 mL) getropft. Nach 30 min wurde eine Lösung von Ester **121** (1.45 g, 4.70 mmol) in THF (7 mL) zugegeben und dieses Reaktionsgemisch weitere 4 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (20 mL) gequencht und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographische gereinigt (Hexan/Essigester, 10/1) und β-Ketoester **122** (1.71 g, 96%) als farbloses Öl isoliert. Keto-Enol Gleichgewicht in CDCl₃ ≈ 5.6:1. $[\alpha]_D^{20} = +41.6$ (c = 1.12, CHCl₃). NMR-Daten der Keto-Form: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.77-6.74 (1H, m), 6.71-6.65 (2H, m), 4.70-4.69 (1H, m), 4.65-4.64 (1H, m), 4.41 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.26 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 3.87 (1H, dd, *J* = 7.8, 5.3 Hz), 3.73 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.38 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.29 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 2.33-2.20 (2H, m), 1.56 (3H, s), 1.30 (9H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.4, 166.4, 149.0, 148.9, 140.8, 129.7, 120.6, 114.0, 111.3, 110.9, 82.8, 81.9, 72.6, 55.9, 55.8, 46.0, 40.1, 28.0, 22.5. IR: 3076, 1742, 1717, 1593, 1517, 1368, 1264, 1159, 895 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 378 (M⁺,

4), 238 (5), 167 (9), 156 (9), 151 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₂₁H₃₀O₆Na): 401.1934, *gefunden* 401.1931 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₂₁H₃₀O₆: C 66.65, H 7.99, *gefunden* C 66.57, H 8.08.

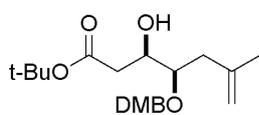
¹H NMR-Daten der Enol-Form: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.00 (1H, bs), 5.05 (1H, s), 6.77-6.65 (3H, m), 4.66 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.45 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.18 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 3.92-3.86 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.72 (3H, s), 2.33-2.20 (2H, m), 1.53 (3H, s), 1.36 (9H, s).

***tert*-Butyl-(3*S*,4*R*)-4-((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)-3-hydroxy-6-methyl-6-heptenoat (**123**).**



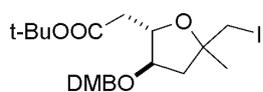
NaBH₄ (720 mg, 19 mmol) wurde in mehreren Portionen einer Lösung von L-(+)-Weinsäure (2.9 g, 19 mmol) in THF (35 mL) zugegeben und die Suspension 4 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf -20 °C abgekühlt, eine Lösung von Verbindung **122** (1.2 g, 3.2 mmol) in THF (25 mL) über 30 min zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (40 mL) gequench und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 5/1) wurden der *anti*-konfigurierte Alkohol **123** zusammen mit dem *syn*-konfiguriertem Isomer **124** (*anti:syn* = 7:1, 780 mg, 65%) sowie eine zweite Fraktion des Startmaterials **122** (190 mg, 16%) isoliert. Die Diastereomere konnten auf dieser Stufe säulenchromatographisch getrennt werden (Hexan/Essigester, 8/1), und es wurden der *anti*-konfigurierte Alkohol **123** (600 mg, 50%) sowie der *syn*-konfigurierte Alkohol **124** (100 mg, 8%) als jeweils farbloses Öl isoliert. Der Enantiomerenüberschuss des *anti*-konfigurierten Alkohols **123** (ee > 99%) wurden mittels HPLC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt (250 mm Chiralpak AD, Ø 4.6 mm, *n*-Heptan/2-Propanol = 90/10, 0.5 mL/min, 1.7 MPa, 298 K, UV, 220 nm). Analytische und spektroskopische Daten des *anti*-konfigurierten Alkohols **123**: [α]_D²⁰ = -31.4 (c = 1.03, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 4.83 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.09-4.04 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.62 (1H, dt, *J* = 7.7, 4.7 Hz), 3.11 (1H, bs), 2.50 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 2.49 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 2.34 (1H, dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz), 2.24 (1H, dd, *J* = 14.2, 4.8), 1.76 (3H, s), 1.45 (9H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 148.9, 148.6, 142.5, 131.0, 120.3, 113.2, 111.3, 110.8, 81.2, 79.3, 72.4, 70.0, 55.9, 55.8, 39.1, 37.7, 28.1, 22.8. IR: 3530, 3074, 1726, 1517, 1368, 1264, 1156, 889 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 380 (M⁺, 3), 323 (7), 235 (3), 205 (7), 167 (20), 151 (100), 57 (11). HRMS (EI): *berechnet* für

(C₂₁H₃₂O₆): 380.2199, *gefunden* 380.2201 (M). Anal. *berechnet* für C₂₁H₃₂O₆: C 66.29, H 8.48, *gefunden* C 66.19, H 8.42.



Analytische und spektroskopische Daten des *syn*-konfigurierten Alkohols **124**. Der Enantiomerenüberschuss (ee = 98%) wurde von einer Probe bestimmt die durch eine analoge Reduktion von Verbindung **122** mit D-(+)-Weinsäure anstatt L-(+)-Weinsäure durchgeführt wurde. $[\alpha]_D^{20} = +1.6$ (c = 2.90, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 4.84 (2H, s), 4.59 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.06-4.02 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.52 (1H, dt, *J* = 6.5, 3.5 Hz), 2.75 (1H, bs), 2.48 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 2.45 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 2.40 (1H, dd, *J* = 13.7, 6.1 Hz), 2.30 (1H, dd, *J* = 13.9, 6.8), 1.76 (3H, s), 1.44 (9H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 149.0, 148.7, 142.3, 130.8, 120.5, 113.4, 111.4, 110.9, 81.0, 78.3, 72.1, 68.9, 55.9, 55.8, 39.4, 38.4, 28.1, 22.8.

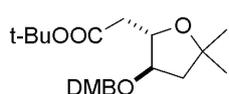
***tert*-Butyl-((2*S*,3*R*,5*RS*)-3-((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-(iodo-methyl)-5-methyltetra-**



hydro-2-furanyl)acetat (125). Eine Lösung von Iod (700 mg, 2.8 mmol) in Et₂O wurde bei 0 °C über 25 min zu einer Lösung von Alkohol **123** (520 mg, 1.4 mmol) und NaHCO₃ (460 mg, 5.5 mmol) in MeCN (10 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion anschließend mit einem Gemisch aus gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung und NaHCO₃-Lösung (1/1, 10 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wurde wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 8/1) wurde ein Gemisch der C.5-diastereomeren Tetrahydrofurane **125** (dr = 2.2:1, 619 mg, 89%) als farbloses Öl isoliert. NMR-Daten des Hauptisomers: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90-6.82 (3H, m), 4.49-4.38 (3H, m), 4.02-3.96 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.55 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 3.39 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 2.49-2.37 (4H, m), 1.44 (12H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 149.0, 148.6, 130.4, 120.2, 111.1, 110.9, 83.3, 83.0, 81.0, 80.5, 71.5, 55.9, 40.9, 40.5, 28.1, 27.6, 17.0. IR: 2975, 2933, 1727, 1517, 1367, 1264, 1158 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 506 (M⁺, 8), 449 (24), 283 (13), 265 (6), 223 (8), 205 (8), 167 (78), 151 (100), 57 (9). HRMS (EI): *berechnet* für (C₂₁H₃₁O₆I): 506.1165, *gefunden* 506.1165 (M). Anal. *berechnet* für C₂₁H₃₁O₆I: C 49.81, H 6.17, *gefunden* C 49.54, H 6.31.

NMR-Daten des Nebenisomers: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90-6.82 (3H, m), 4.49-4.38 (3H, m), 4.02-3.96 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.26 (1H, s), 3.25 (1H, s), 2.22 (1H, dd, $J = 13.5, 7.0$ Hz), 2.01-1.94 (3H, m), 1.59 (3H, s), 1.44 (9H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 149.0, 148.6, 130.4, 120.2, 111.1, 110.9, 83.0, 81.8, 80.8, 80.8, 71.6, 55.8, 42.5, 40.5, 28.1, 26.2, 18.4.

***tert*-Butyl-((2*S*,3*R*)-3-((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5,5-dimethyl-tetra-hydro-2-furanyl)-**



acetat (126). NaBH_4 (50 mg, 1.3 mmol) wurde bei -40 °C zu einer Suspension von getrocknetem InCl_3 (17 mg, 79 μmol) in MeCN (1.0 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch erst 5 min bei -40 °C, dann weitere 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Verbindung **125** (266 mg, 0.53 mmol) in MeCN (4.2 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit H_2O (2.0 mL) gequench und die wässrige Lösung wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 8/1) wurde Verbindung **126** (176 mg, 88%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.8$ ($c = 1.45$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.44 (2H, s), 4.32 (1H, dt, $J = 6.3, 4.2$ Hz), 3.97 (1H, dt, $J = 6.9, 3.9$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.87 (3H, s), 2.50-2.40 (2H, m), 1.96 (1H, dd, $J = 13.1, 6.8$ Hz), 1.89 (1H, dd, $J = 13.1, 3.8$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.35 (3H, s), 1.26 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 149.0, 148.6, 130.9, 120.1, 111.0, 110.9, 83.5, 80.9, 80.6, 79.5, 71.5, 55.9, 55.8, 44.0, 40.7, 30.0, 28.4, 28.1. IR: 2972, 2934, 1729, 1517, 1367, 1263, 1158 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 380 (M^+ , 8), 324 (16), 235 (6), 167 (67), 151 (100), 57 (16). HRMS (EI): *berechnet* für $(\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_6)$: 380.2199, *gefunden* 380.2197 (M). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_6$: C 66.29, H 8.48, *gefunden* C 66.20, H 8.56. Die relative Stereochemie wurde durch NOE-Messungen (400 MHz, C_6D_6) und durch den Vergleich der ^{13}C -Spektren (100 MHz, CDCl_3) von Verbindung **126** mit seinem *syn*-konfigurierten Diastereomer (*syn*-**126**) bestätigt. Eine γ -Wechselwirkung bei dem *syn*-konfigurierten Diastereomer führt zu einer charakteristischen Hochfeldverschiebung des ^{13}C NMR-Signals von Kohlenstoffatom C.15 (Abbildung 77, Amphidinolid X Nummerierung bei **126** und *syn*-**126**).

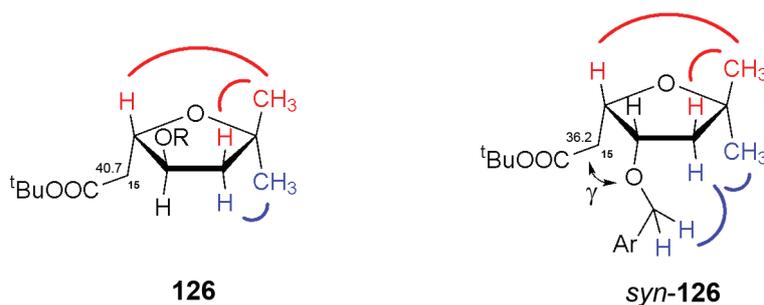
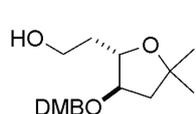


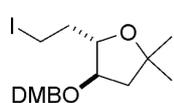
Abbildung 77 Charakteristische NMR-Signale der Tetrahydrofurane **126** und *syn*-**126** (R = DMB, Ar = 2,4-Dimethoxyphenyl).

2-((2*S*,3*R*)-3-((3,4-Dimethoxybenzyl)oxy)-5,5-dimethyltetrahydro-2-furanyl)ethanol



(127). Eine Lösung von DibalH in Hexan (1.0 M, 1.8 mL, 1.8 mmol) wurde bei -15 °C über 20 min zu einer Lösung von Ester **126** (135 mg, 0.34 mmol) in CH₂Cl₂ (2.7 mL) getropft und die Reaktionslösung erst 2 h bei -15 °C und dann 4 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit wässriger Natrium-Kaliumtartrat-Lösung (1.0 M, 2.7 mL) gequenchet und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt bis Phasentrennung eintrat. Die wässrige Phase wurde wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 1/1) und Alkohol **127** (94 mg, 85%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -50.2$ (c = 1.02, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87-6.81 (3H, m), 4.47 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.39 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.11-4.06 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.88-3.83 (1H, m), 3.77-3.74 (2H, m), 2.26 (1H, bs), 2.01 (1H, dd, *J* = 12.9, 7.4 Hz), 1.87 (1H, dd, *J* = 12.9, 4.9 Hz), 1.90-1.72 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.27 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.0, 148.7, 130.4, 120.2, 111.1, 111.0, 83.7, 82.5, 80.9, 71.8, 61.3, 55.9, 55.8, 44.0, 36.3, 30.0, 28.3. IR: 3442, 2967, 1593, 1517, 1465, 1265, 1158 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 310 (M⁺, 19), 235 (3), 167 (5), 151 (100). HRMS (EI): *berechnet* für (C₁₇H₂₆O₅): 310.1780, *gefunden* 310.1783 (M). Anal. *berechnet* für C₁₇H₂₆O₅: C 65.78, H 8.44, *gefunden* C 65.70, H 8.38.

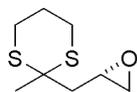
(4*R*,5*S*)-4-((3,4-Dimethoxybenzyl)oxy)-5-(2-iodoethyl)-2,2-dimethyl-tetrahydrofuran



(113). PPh₃ (130 mg, 0.49 mmol), Imidazol (44 mg, 0.65 mmol) und Alkohol **127** (101 mg, 0.25 mmol) wurden in Et₂O/MeCN (1/1, 2.8 mL) gelöst. Eine Lösung von Iod (125 mg, 0.49 mmol) in Et₂O (1.4 mL) wurde bei 0 °C zugetropft und das

Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (3 mL) gequench und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 12/1) wurde Iodid **113** (122 mg, 89%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -43.0$ (c = 1.04, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 6.86-6.82 (3H, m), 4.44 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.94 (1H, dt, *J* = 8.4, 4.4 Hz), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.79 (1H, dt, *J* = 7.0, 4.5 Hz), 3.28-3.17 (2H, m), 2.13-2.04 (1H, m), 2.00-1.92 (2H, m), 1.88 (1H, dd, *J* = 13.1, 4.2 Hz), 1.31 (3H, s), 1.22 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 149.8, 149.4, 131.4, 120.7, 112.0, 111.8, 84.2, 83.0, 81.2, 72.0, 56.4, 56.3, 44.7, 39.9, 30.3, 28.6, 2.9. IR: 2967, 2930, 1593, 1516, 1464, 1264, 1158 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 420 (M⁺, 27), 235 (2), 166 (3), 151 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₁₇H₂₅O₄INa): 443.0690, *gefunden* 443.0685 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₁₇H₂₅O₄I: C 48.58, H 6.00, *gefunden* C 48.60, H 6.08.

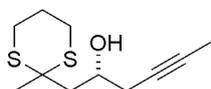
(2*S*)-2-((2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl)oxiran (130).



Eine Lösung von *n*-BuLi in Hexan (1.6 M, 13 mL, 21 mmol) wurde über 5 min zu einer Lösung von 2-Methyl-1,3-dithian (**128**) (2.8 g, 21 mmol) in THF (35 mL) getropft (exotherme Reaktion!). Die Reaktionslösung wurde weitere 3 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -40 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von (*S*)-Epichlorohydrin (**129**) (1.9 g, 21 mmol) in THF (10 mL) zugetropft und die Reaktionslösung erst 20 min bei -40 °C sowie 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 mL) gequench und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 6/1) wurde Epoxid **130** (3.40 g, 86%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{22} = -6.4$ (c = 4.2, CH₂Cl₂) [Lit.⁹⁸: $[\alpha]_D^{22} = -4.9$ (c = 4.7, CH₂Cl₂)]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.20-3.16 (1H, m), 2.95-2.79 (5H, m), 2.52 (1H, dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz), 2.23 (1H, dd, *J* = 14.7, 4.8 Hz), 2.10 (1H, dd, *J* = 14.7, 6.3 Hz), 2.06-1.87 (2H, m), 1.71 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 48.7, 47.4, 46.3, 44.0, 28.1, 26.3, 26.2, 24.6. IR: 3045, 2920, 1446, 1422, 1277, 1258, 864 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 190 (M⁺, 41), 133 (100). HRMS (EI): *berechnet* für (C₈H₁₄OS₂): 190.0486,

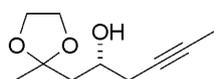
gefunden 190.0488 (M). Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit Ausnahme des spezifischen Drehwertes mit bereits publizierten Daten überein.⁹⁷

(2R)-1-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-hexin-2-ol (131).



Ein Überschuss an Propin wurde bei -78 °C in THF (120 mL) kondensiert, eine Lösung von *n*-BuLi in Hexan (1.6 M, 13 mL, 21 mmol) zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min gerührt. Nach Zugabe von BF₃·OEt₂ (2.7 mL, 21 mmol) wurde das Gemisch weitere 20 min bei -78 °C gerührt und anschließend eine Lösung von Epoxid **130** (3.1 g, 16 mmol) in THF (25 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei -78 °C gerührt, die Reaktion mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 mL) gequenchet und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 10/1) wurde Alkohol **131** (3.4 g, 91%) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss (ee = 98%) wurde mittels GC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt (30 m G-TA G/436, T: 220/80 °C 1/min, 180 °C 15 min, iso 320 °C, 0.9 bar H₂). [α]_D²⁰ = -76.4 (c = 1.29, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.04-3.99 (1H, m), 3.26 (1H, bs), 3.03-2.92 (2H, m), 2.79-2.73 (2H, m), 2.40-2.26 (3H, m), 2.12 (1H, dd, *J* = 15.0, 1.8 Hz), 2.07-1.99 (1H, m), 1.92-1.82 (1H, m), 1.78 (3H, t, *J* = 2.6 Hz), 1.64 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 78.1, 75.2, 67.9, 47.6, 46.3, 28.4, 28.0, 26.7, 26.5, 24.6, 3.5. IR: 3439, 2916, 2231, 1439, 1423, 1276, 1102, 867 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 230 (M⁺, 24), 177 (7), 156 (53), 133 (100), 53 (25). HRMS (EI): *berechnet* für (C₁₁H₁₈OS₂): 230.0799, *gefunden* 230.0798 (M). Anal. *berechnet* für C₁₁H₁₈OS₂: C 57.35, H 7.87, *gefunden* C 57.42, H 7.81.

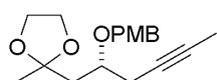
(2R)-1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-hexin-2-ol (132).



Iod (2.4 g, 9.6 mmol) wurde bei 0 °C über 5 min in mehreren Portionen zu einer Lösung von Dithian **131** (740 mg, 3.2 mmol) und Ethylenglykol (1.0 mL, 18 mmol) in MeCN (15 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei 0 °C gerührt und in eine schnell gerührte Mischung aus gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung (1/1, 50 mL) geschüttet. Die wässrige Phase wurde wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 8/1) wurde Dioxolan **132** (380 mg, 64%) als farbloses Öl

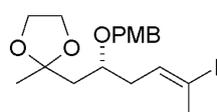
erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -8.8$ ($c = 1.21$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 4.00-3.89 (5H, m), 3.44 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 2.35-2.15 (2H, m), 1.99 (1H, dd, $J = 14.6, 2.0$ Hz), 1.82-1.74 (1H, m), 1.77 (3H, t, $J = 2.6$ Hz), 1.35 (3H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 110.7, 77.9, 76.1, 67.6, 65.3, 64.9, 44.5, 27.9, 24.5, 3.7. IR: 3512, 2920, 2234, 1219, 1106, 1054, 949, 820 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 169 ($[\text{M-Me}]^+$, 4), 131 (7), 87 (100), 53 (4). HRMS (CI): *berechnet* für ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$): 185.1178, *gefunden* 185.1180 (M+H). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C 65.19, H 8.75, *gefunden* C 65.07, H 8.64.

2-((2R)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-hexynyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (133).



NaH (39 mg, 1.6 mmol) wurde bei 0 °C in mehreren Portionen zu einer Lösung von Alkohol **132** (250 mg, 1.4 mmol) in DMF (9.0 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch 10 min bei 0 °C sowie 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von *p*-Methoxybenzylchlorid (235 μL , 1.6 mmol) und Tetra-*n*-butylammonium-iodid (50 mg, 0.14 mmol) wurde das Reaktionsgemisch 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (20 mL) gequenchet und die wässrige Phase wiederholt mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeignet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 12/1 + 1% Et_3N) und Verbindung **133** (334 mg, 81%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -26.6$ ($c = 1.24$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.97-3.89 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.70-3.64 (1H, m), 2.44-2.40 (2H, m), 2.01-1.99 (2H, m), 1.79 (3H, t, $J = 2.5$ Hz), 1.37 (3H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 130.7, 129.4, 113.7, 109.1, 77.1, 75.9, 74.3, 70.8, 64.4, 64.4, 55.3, 42.8, 25.0, 24.5, 3.6. IR: 2984, 2920, 2233, 1514, 1253, 1053, 820 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 304 (M^+ , 0.6), 202 (6), 121 (100), 87 (22). HRMS (ESIpos) *berechnet* für ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$): 327.1567, *gefunden* 327.1563 (M+Na).

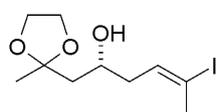
2-((2R,4E)-2-((4-Ethylbenzyl)oxy)-5-iodo-4-hexenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (134).



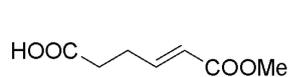
$\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ (595 mg, 2.31 mmol) wurde unter Argon zu einer Lösung von Alkin **133** (292 mg, 1.13 mmol) in THF (4.8 mL) gegeben, das Reaktionsgemisch unter Lichtausschluss 140 min bei 30-35 °C gerührt und anschließend auf -78 °C abgekühlt. Eine Lösung von Iod (288 mg, 1.13 mmol) in THF (2.0 mL) wurde zugetropft und die Reaktionslösung 5 min bei dieser Temperatur gerührt.

Nach Verdünnen mit Methyl-*tert*-butylether (10 mL) wurde die kalte Lösung in eine gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 mL) geschüttet, die organische Phase mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Essigester, 15/1 + 2% Et₃N) wurde ein nicht trennbares Gemisch aus Vinyliodid **134** und seinem Regioisomer (A:B = 96:4, 117 mg, 60%) als hellgelbes Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -2.7$ (c = 3.30, CHCl₃). NMR-Daten von **134**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.22 (1H, dt, *J* = 7.4, 1.5 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 4.42 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 3.98-3.85 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.62-3.56 (1H, m), 2.38-2.23 (2H, m), 2.36 (3H, d, *J* = 1.6 Hz), 1.99 (1H, dd, *J* = 14.7, 5.6 Hz), 1.78 (1H, dd, *J* = 14.7, 5.4 Hz), 1.35 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 137.6, 130.6, 129.4, 113.8, 109.0, 95.2, 74.3, 70.6, 64.5, 64.4, 55.3, 43.1, 36.2, 27.8, 24.5. IR: 2957, 2876, 1514, 1249, 1039, 820 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 417 ([M-Me]⁺, 0.3), 305 (4), 121 (100), 87 (25). HRMS (ESIpos) *berechnet* für (C₁₈H₂₅O₄INa): 455.0690, *gefunden* 455.0691 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₁₈H₂₅O₄I: C 50.01, H 5.83, *gefunden* C 49.86, H 5.72.

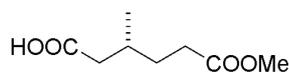
2-((2*R*,4*E*)-2-((4-ethylbenzyl)oxy)-5-iodo-4-hexenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**114**).



DDQ (210 mg, 0.92 mmol) wurde bei 0 °C in mehreren Portionen zu einem zweiphasigen Gemisch aus Verbindung **134** (265 mg, 0.61 mmol) in CH₂Cl₂ (6.6 mL) und wässrigem Phosphatbuffer (pH = 7, 6.6 mL) gegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 14 h gerührt, die Reaktion mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gequench und die wässrige Phase wiederholt mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 12/1 + 1% Et₃N) und Alkohol **114** (174 mg, 91%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = +4.1$ (c = 2.95, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 6.24 (1H, tq, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 4.02-3.89 (5H, m), 3.46 (1H, bs), 2.38 (3H, d, *J* = 1.4 Hz), 2.22-2.10 (2H, m), 1.81 (1H, dd, *J* = 14.6, 2.3 Hz), 1.74 (1H, dd, *J* = 14.6, 9.4 Hz), 1.33 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 138.2, 110.7, 95.8, 67.6, 65.3, 64.9, 44.9, 38.8, 28.2, 24.5. IR: 3518, 2982, 2885, 1636, 1377, 1053, 818 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 312 (M⁺, 0.2), 297 (3), 181 (1), 131 (10), 87 (100). HRMS (ESIpos) *berechnet* für (C₁₀H₁₇O₃INa): 335.0117, *gefunden* 335.0115 (M+Na). Anal. *berechnet* für C₁₀H₁₇O₃I: C 38.48, H 5.49, *gefunden* C 38.39, H 5.43.

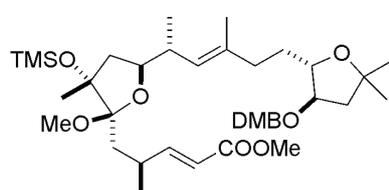
(4E)-6-Methoxy-6-oxo-4-hexensäure (115).

Katalysator **11** (62 mg, 0.10 mmol) wurde einer Lösung von 4-Pentensäure (**135**) (500 mg, 5.0 mmol) und Methylacrylat (**136**) (2.3 mL, 25 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) zugegeben, die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch einen Kieselgelpolster filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 4/1 → 2/1). Säure **115** (540 mg, 69%) wurde als farbloser Feststoff isoliert. Smp. = 39-40 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (1H, bs), 6.98-6.91 (1H, m), 5.86 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.71 (3H, s), 2.52-2.51 (4H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.0, 166.8, 146.6, 121.9, 51.5, 32.1, 26.8. IR: 3007, 2956, 2626, 1713, 1700, 1660, 1319, 1157 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 158 (M⁺, 0.2), 140 (34), 127 (32), 113 (18), 108 (100), 99 (29), 81 (75), 45 (22). HRMS (CI): *berechnet* für (C₇H₁₁O₄): 159.0657, *gefunden* 159.0655 (M+H). Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit bereits publizierten Daten überein.¹⁰²

(3R)-6-Methoxy-3-methyl-6-oxohexansäure (116).

Wasserstoff wurde 5 min durch eine Suspension von Palladium auf Aktivkohle (10 wt%, 6 mg) und Olefin **39** (61 mg, 0.35 mmol) in MeOH (3.5 mL) geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h unter einer H₂-Atmosphäre (1 atm) gerührt und anschließend auf eine Kieselgelsäule aufgebracht. Die Säure **116** wurde mit Essigester eluiert und nach dem Einengen der Lösung als farbloses Öl (58 mg, 94%) erhalten. [α]_D²⁰ = +4.7 (c = 1.21, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (1H, bs), 3.66 (3H, s), 2.40-2.27 (3H, m), 2.16 (1H, dd, *J* = 15.1, 7.7 Hz), 2.01-1.92 (1H, m), 1.77-1.68 (1H, m), 1.57-1.48 (1H, m), 0.96 (3H, d, *J* = 6.7 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.8, 174.1, 51.6, 41.7, 31.6, 31.4, 29.7, 19.3. IR: 3010, 2957, 2933, 1732, 1707 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 175 ([M+H]⁺, 0.2), 143 (35), 128 (54), 115 (81), 101 (6), 96 (20), 87 (36), 83 (47), 74 (63), 69 (49), 59 (48), 55 (100). HRMS (CI) *berechnet* für (C₈H₁₅O₄): 175.0970, *gefunden* 175.0968 (M+H). Anal. *berechnet* für C₈H₁₄O₄: C 55.16, H 8.10, *gefunden* C 55.23, H 8.15.

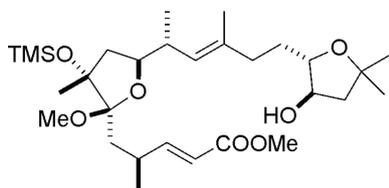
Verbindung 138. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **100** aus Alkylidid **113**



(30 mg, 71 μmol) und Vinylidid **99** (35 mg, 65 μmol). Nach Säulenchromatographie (Hexan/Essigester, 15/1 + 1% Et₃N) wurde Verbindung **138** verunreinigt mit nicht abtrennbaren Zersetzungsprodukten des 9-MeO-9-BBNs als farbloses Öl isoliert und ohne weiteren Reinigungsschritt in der nächsten Reaktion eingesetzt. IR: 2965,

2930, 1724, 1654, 1593, 1516, 1453, 1263, 1158, 841 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 690 (M^+ , 0.5), 361 (1), 329 (22), 207 (6), 151 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($C_{38}H_{62}O_9SiNa$): 713.4055, *gefunden* 713.4060 ($M+Na$).

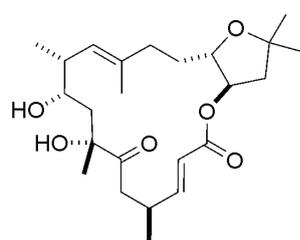
Verbindung 139. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **101** aus der verunreinigten



Verbindung **138**. Ein vollständiger Umsatz wurde bei dieser Reaktion bereits nach 3 h Rühren bei 0 °C erreicht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 25/1 + 1% Et_3N \rightarrow 5/1 + 1% Et_3N) wurde Alkohol **139**

(11 mg, 45% über 2 Stufen) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -36.5$ ($c = 0.84$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.00 (1H, dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J = 15.8, 1.3$ Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 9.3, 1.2$ Hz), 4.12-4.07 (1H, m), 3.94-3.88 (1H, m), 3.74-3.68 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.70-2.60 (1H, m), 2.45 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.41-2.31 (1H, m), 2.18-2.04 (2H, m), 1.99 (1H, dd, $J = 13.0, 7.2$ Hz), 1.94 (1H, dd, $J = 12.8, 5.7$ Hz), 1.84-1.72 (4H, m), 1.70-1.54 (2H, m), 1.63 (3H, d, $J = 1.3$ Hz), 1.34 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.07 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.83 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.19 (9H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 168.1, 157.3, 134.7, 129.3, 118.6, 110.7, 85.8, 85.3, 82.8, 80.3, 76.9, 51.7, 48.7, 47.6, 44.2, 39.5, 36.3, 35.8, 32.7, 32.6, 30.6, 29.0, 22.7, 20.4, 17.4, 16.4, 2.5. IR: 3454, 2965, 2930, 1726, 1654, 1251, 841 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 420 (M^+ , 27), 235 (2), 166 (3), 151 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($C_{29}H_{52}O_7SiNa$): 563.3374, *gefunden* 563.3371 ($M+Na$).

Analogon 106. Die Darstellung erfolgte analog Amphidinolid Y (**2**) aus Verbindung **139**.

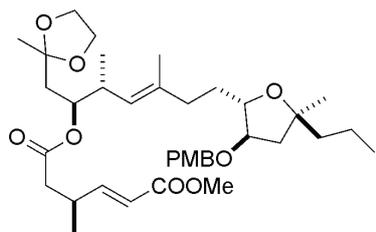


Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 4/1) wurde Analogon **106** (2.7 mg, 43% über 3 Stufen) als farbloses Öl isoliert. 6-Keto-6(9)-Hemiacetal Gleichgewicht in $\text{CDCl}_3 \approx 4.8:1$. $[\alpha]_D^{20} = -36.7$ ($c = 0.56$, CHCl_3). NMR-Daten der Keto-Form:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.60 (1H, dd, $J = 15.7, 9.4$ Hz), 5.78 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 4.93-4.89 (1H, m), 4.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.35 (1H, s), 3.92 (1H, dt, $J = 6.9, 3.9$ Hz), 3.11 (1H, dt, $J = 9.1, 1.3$ Hz), 3.08-3.03 (1H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 17.6, 11.4$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 17.6, 2.4$ Hz), 2.26 (1H, dt, $J = 9.3, 6.7$ Hz), 2.16-2.13 (2H, m), 2.08 (1H, dd, $J = 14.0, 7.4$ Hz), 2.03-1.95 (2H, m), 1.93-1.81 (1H, m), 1.86 (1H, dd, $J = 14.0, 2.6$ Hz), 1.77 (1H, dd, $J = 14.7, 9.0$ Hz), 1.71 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.66-1.49 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.10 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.87 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 211.3, 166.0, 153.8, 138.3, 128.8, 120.2, 80.7, 80.6, 79.1, 77.4, 71.2, 45.1, 44.8, 42.8, 39.4, 34.9, 34.3, 32.2, 29.8, 27.7, 26.8, 20.0, 17.7, 17.0. IR: 3491, 2970, 2929, 1717 cm^{-1} . HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$): 445.2561, *gefunden* 445.2563 (M+Na).

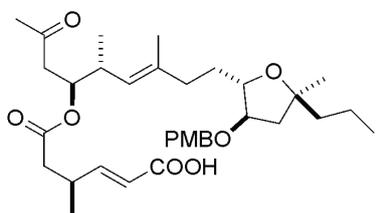
Verbindung 142. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **46** aus Alkyliodid (19*S*)-**23**



(21 mg, 50 μmol) und Vinyljodid **44** (24 mg, 50 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 15/1 + 1% Et_3N \rightarrow 6/1 + 1% Et_3N) wurde Verbindung **142** (14 mg, 43%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.9$ ($c = 1.00$, MeOH).

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 7.1, 15.7$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J = 1.3, 15.7$ Hz), 5.43 (1H, ddd, $J = 8.3, 4.3, 2.5$ Hz), 5.27 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.28 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.06 (1H, dt, $J = 7.6, 5.2$ Hz), 3.73 (1H, dt, $J = 7.3, 5.3$ Hz), 3.68-3.49 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.78-2.66 (2H, m), 2.37-2.29 (1H, m), 2.25-2.16 (2H, m), 2.12-2.03 (2H, m), 1.89 (1H, dd, $J = 2.4, 15.0$ Hz), 1.87-1.71 (4H, m), 1.65 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 1.51-1.33 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.00 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.86 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 171.0, 166.6, 159.8, 152.5, 137.0, 131.2, 129.4, 126.0, 120.4, 114.2, 109.3, 84.2, 82.3, 82.1, 73.5, 71.7, 64.62, 64.59, 54.9, 51.0, 43.8, 40.9, 40.8, 37.4, 36.5, 34.1, 33.2, 27.8, 24.6, 19.0, 18.2, 16.9, 16.6, 15.0 (zwei Signale überlagern sich).

Verbindung 143. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **48** aus Ester **142** (13 mg,

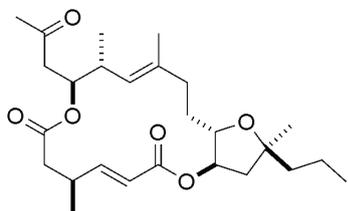


20 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 4/1 + 1% HOAc) wurde Säure **143** (6.5 mg, 57 % über 2 Stufen) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 15.7, 7.0$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 5.25-5.20 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.92-3.76 (2H, m), 3.81 (3H, s), 2.85-2.79 (1H, m), 2.70-2.59 (1H, m), 2.62 (1H, dd, $J = 16.4, 7.5$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 16.7, 5.6$ Hz), 2.47-2.34 (2H, m), 2.16-1.86 (4H, m), 2.11 (3H, s), 1.72-1.51 (4H, m), 1.56 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 1.42-1.24 (2H, m), 1.24 (3H, s), 1.12 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.94-0.91 (6H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.0, 171.2,

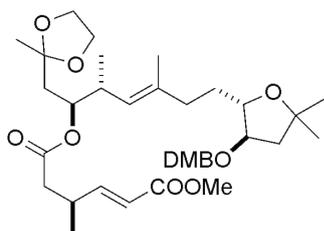
169.8, 159.4, 153.7, 137.3, 130.4, 129.4, 124.8, 120.2, 114.0, 83.1, 82.8, 82.1, 73.9, 71.7, 55.4, 47.0, 43.4, 43.2, 41.1, 36.0, 35.6, 33.3, 32.9, 30.5, 27.3, 19.0, 17.9, 17.4, 16.4, 14.8.

19-*epi*-Amphidinolid X (107). Die Darstellung der Secosäure **144** erfolgte analog Verbindung **49** aus Säure **143** (5.0 mg, 8.5 μmol). Nach dem Entschützen wurde die Secosäure **144** zusammen mit Verunreinigungen isoliert und ohne weiteren Reinigungsschritt in der nächsten Reaktion eingesetzt. **144** wurde analog der



Synthese von Amphidinolid X (**1**) mit Et_3N (4.5 μL , 32 μmol), 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (2.0 μL , 13 μmol) und DMAP (16 mg, 130 μmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 10/1) wurde 19-*epi*-Amphidinolid X (**107**) (1.5 mg, 39% über 2 Stufen) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{17} = -17$ ($c = 0.15$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (1H, dd, $J = 15.8, 7.5$ Hz), 5.79 (1H, dd, $J = 15.8, 1.3$ Hz), 5.21 (2H, m), 4.96 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.93 (1H, dt, $J = 10.5, 4.2$ Hz), 2.77 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 16.2, 5.8$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 16.5, 7.1$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 13.1, 3.5$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 13.4, 6.5$ Hz), 2.19 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.11 (2H, m), 1.97 (1H, tt, $J = 13.3, 3.2$ Hz), 1.90 (1H, dd, $J = 13.7, 3.4$ Hz), 1.61-1.32 (5H, m), 1.55 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.15 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 205.3, 170.8, 165.7, 153.2, 135.6, 126.0, 120.4, 82.9, 80.7, 78.8, 74.4, 47.2, 44.7, 44.2, 41.9, 35.7, 35.4, 33.2, 30.9, 30.4, 18.0, 14.9.

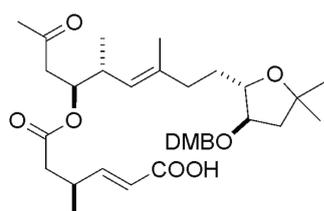
Verbindung 145. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **46** aus Alkyljodid **113** (43 mg,



100 μmol) und Vinyljodid **44** (45 mg, 94 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 4/1 + 1% Et_3N) wurde Verbindung **145** (41 mg, 68%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -20.0$ ($c = 1.03$, CH_2Cl_2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6.91 (1H, dd, $J = 15.8, 7.1$ Hz), 6.87-6.82 (3H, m), 5.82 (1H, dd, $J = 15.8, 1.4$ Hz), 5.07-5.03 (1H, m), 5.01 (1H, dd, $J = 9.4, 1.1$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.90-3.76 (6H, m), 3.82 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.68 (3H, s), 2.88-2.78 (1H, m), 2.65-2.56 (1H, m), 2.39 (1H, dd, $J = 15.4, 6.8$ Hz), 2.28 (1H, dd, $J = 15.4, 7.4$ Hz), 2.13-2.06 (1H, m), 2.04-1.98 (1H, m), 1.94 (1H, dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz), 1.88-1.82 (2H, m), 1.75 (1H, dd, $J = 15.0, 2.7$ Hz), 1.63 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.65-1.55 (2H, m), 1.30 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.88 (3H, d, $J = 6.9$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 171.7, 167.4, 153.0, 149.7, 149.3, 137.2, 131.7, 125.8, 120.6, 120.3, 112.0, 111.8, 109.5,

84.8, 83.0, 80.6, 74.0, 71.9, 65.0, 64.9, 56.4, 56.3, 51.8, 44.8, 41.2, 40.6, 37.4, 36.5, 34.1, 33.5, 30.4, 28.5, 24.5, 19.4, 16.9, 16.7. IR: 2967, 2933, 1727, 1657, 1517, 1453, 1266, 1158 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 646 (M^+ , 4), 474 (5), 151 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($C_{36}H_{54}O_{10}Na$): 669.3609, *gefunden* 669.3611 ($M+Na$).

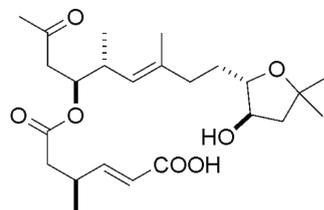
Verbindung 146. Hergestellt analog Verbindung **48** aus Ester **145** (42 mg, 64.5 μmol). Für



die Acetalspaltung wurde das Reaktionsgemisch 30 min bei 65 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 2/1 + 1% HOAc) wurde Säure **146** (22 mg, 58% über 2 Stufen) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -30.2$

($c = 1.05$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6.99 (1H, dd, $J = 15.7, 7.2$ Hz), 6.87-6.82 (3H, m), 5.78 (1H, dd, $J = 15.7, 1.3$ Hz), 5.21-5.16 (1H, m), 5.01 (1H, dd, $J = 9.7, 1.0$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 11.3$ Hz) 3.93-3.87 (1H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.13-3.07 (1H, m), 3.13-3.07 (1H, m), 2.87-2.78 (1H, m), 2.68-2.49 (3H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 16.8, 5.0$ Hz), 2.36 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.14-2.01 (1H, m), 2.08 (3H, s), 1.97 (1H, dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz), 1.88 (1H, dd, $J = 13.0, 4.0$ Hz), 1.68-1.56 (2H, m), 1.59 (3H, d, $J = 1.3$ Hz), 1.33 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 206.4, 177.6, 171.5, 155.1, 149.7, 149.4, 137.8, 132.0, 125.4, 120.7, 120.3, 112.0, 111.8, 84.6, 83.0, 81.1, 74.0, 71.9, 56.4, 56.3, 45.8, 44.7, 41.1, 36.4, 36.2, 33.8, 30.7, 30.2, 28.5, 21.1, 19.2, 17.1, 16.7. IR: 3422, 2968, 2933, 1716, 1654, 1515, 1260, 1157 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 588 (M^+ , <0.5), 430 (8), 151 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($C_{33}H_{48}O_9Na$): 611.3191, *gefunden* 611.3196 ($M+Na$).

Verbindung 147. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **49** aus Verbindung **146**

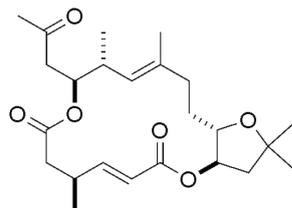


(20 mg, 34 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 2/1 + 1% HOAc \rightarrow 1/1 + 1% HOAc) wurde Secosäure **147** (12 mg, 81%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -25.8$

($c = 0.55$, CH_2Cl_2) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (1H, dd, $J = 15.7, 7.4$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 5.36-5.22 (1H, m), 5.93 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.72 (2H, bs), 4.12-4.08 (1H, m), 3.83-3.73 (1H, m), 3.14-3.01 (1H, m), 2.86-2.79 (1H, m), 2.67-2.31 (4H, m), 2.15-2.06 (3H, m), 2.12 (3H, s), 1.83-1.79 (1H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.59 (3H, d, $J = 0.8$ Hz), 1.37 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.9, 171.1, 169.2, 153.8, 136.8, 125.1, 120.3,

84.1, 84.0, 80.5, 73.7, 47.3, 46.0, 41.0, 35.9, 35.6, 33.3, 32.3, 30.3, 30.2, 28.7, 19.2, 17.4, 16.3. IR: 3384, 2969, 2933, 1715, 1652 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 438 (M^+ , <0.5), 280 (10), 128 (76), 97 (30), 71 (40), 55 (22), 43 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{Na}$): 461.2510, *gefunden* 461.2510 ($\text{M}+\text{Na}$).

Analogon 108. Die Darstellung erfolgte analog Amphidinolid X (**1**) aus Secosäure **147**



(9.0 mg, 21 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung

(Hexan/Essigester, 7/1) wurde das Amphidinolid X Analogon **108** (4.8

mg, 56%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.4$ ($c = 0.52$, CHCl_3). ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (1H, dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz), 5.78 (1H,

d, $J = 15.8$ Hz), 5.26-5.19 (2H, m), 4.96 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.97 (1H, dt, $J = 11.0, 3.7$ Hz),

2.81-2.66 (2H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 16.1, 6.0$ Hz), 2.61-2.55 (2H, m), 2.41 (1H, dd, $J = 13.3,$

6.4 Hz), 2.20-2.08 (3H, m), 2.14 (3H, s), 2.00-1.92 (1H, m), 1.85 (1H, dd, $J = 13.8, 1.4$ Hz),

1.55 (3H, s), 1.60-1.52 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.15 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.92 (3H,

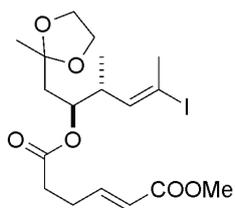
d, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.3, 170.6, 165.7, 153.1, 135.4, 126.1, 120.2,

81.0, 80.4, 78.7, 74.3, 47.2, 45.5, 41.5, 35.6, 35.3, 33.1, 30.6, 30.3, 28.8, 26.4, 18.1, 17.5,

15.4. IR: 2966, 2928, 1735, 1365 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 420 (M^+ , 29), 255 (31),

141 (14), 110 (51), 95 (32), 59 (38), 43 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$):

443.2404, *gefunden* 443.2407 ($\text{M}+\text{Na}$).



Verbindung 148. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **44** aus

Säure **115** (25 mg, 0.16 mmol) und Alkohol **33** (47 mg, 0.14 mmol). Nach

säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 10/1 + 1%

Et_3N) wurde Ester **148** (58 mg, 86%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.9$

($c = 0.95$, CH_3OH). ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 6.94 (1H, dt, $J = 15.7,$

6.4 Hz), 6.05 (1H, dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz), 5.86 (1H, dt, $J = 15.7, 1.5$ Hz), 5.08-5.03 (1H, m),

3.93-3.82 (4H, m), 3.69 (3H, s), 2.72-2.60 (1H, m), 2.56-2.41 (4H, m), 2.40 (3H, d, $J = 1.5$

Hz), 1.89 (1H, dd, $J = 14.9, 8.0$ Hz), 1.77 (1H, dd, $J = 14.9, 3.3$ Hz), 1.27 (3H, s), 0.94 (3H, d,

$J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 172.2, 167.1, 147.7, 142.3, 122.2, 109.2, 95.9,

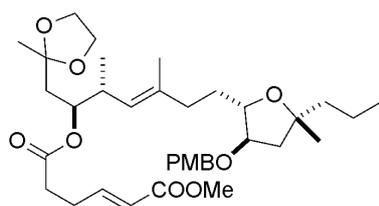
73.0, 65.1, 65.0, 51.8, 41.2, 40.4, 33.2, 28.4, 27.8, 24.5, 16.6. IR: 2976, 1726, 1659, 1267,

1152 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 451 ($[\text{M}-\text{Me}]^+$, 0.5), 293 (5), 185 (7), 113 (11), 109

(7), 87 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{Na}$): 489.0745, *gefunden* 489.0749

($\text{M}+\text{Na}$). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_6$: C 46.36, H 5.84, *gefunden* C 46.28, H 5.76.

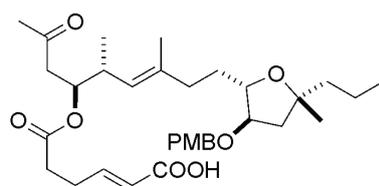
Verbindung 149. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **46** aus Alkyljodid **23** (48 mg,



0.116 mmol) und Vinyljodid **148** (54 mg, 0.116 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 4/1 + 1% Et₃N) wurde Verbindung **149** (46 mg, 63%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -26.8$ (c = 1.12, CH₂Cl₂). ¹H NMR

(400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.25 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.95 (1H, dt, *J* = 15.7, 6.4 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.85 (1H, dt, *J* = 15.7, 1.6 Hz), 5.07 (1H, ddd, *J* = 8.5, 4.5, 2.6 Hz), 5.01 (1H, dd, *J* = 9.4, 1.3 Hz), 4.44 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.91-3.81 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.75-3.71 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.65-2.56 (1H, m), 2.53-2.47 (2H, m), 2.47-2.40 (2H, m), 2.13-1.94 (2H, m), 1.97 (1H, dd, *J* = 13.1, 7.3 Hz), 1.87 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.6 Hz), 1.79-1.74 (2H, m), 1.64 (3H, d, *J* = 1.3 Hz), 1.62-1.49 (2H, m), 1.48-1.42 (2H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.27 (3H, s), 1.26 (3H, s), 0.92 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.90 (3H, d, *J* = 6.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 172.2, 167.2, 159.8, 147.867, 137.3, 131.3, 129.8, 125.8, 122.2, 114.2, 109.5, 84.7, 83.0, 82.5, 74.1, 71.7, 65.1, 64.9, 55.8, 51.8, 45.9, 43.1, 40.7, 37.5, 36.5, 34.0, 33.4, 27.9, 26.6, 24.5, 18.4, 17.0, 16.8, 15.1. IR: 2959, 2932, 1726, 1660, 1514, 1248 1267, 1152 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 615 ([M-Me]⁺, 0.2), 140 (39), 121 (100), 87 (56). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₃₆H₅₄O₉Na): 653.3660, *gefunden* 653.3665 (M+Na).

Verbindung 150. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **48** aus Ester **149** (35 mg,

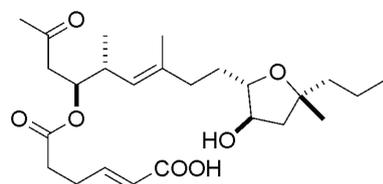


55 μmol). Für die Acetalspaltung wurde die Säure 35 min bei 65 °C in HOAc/THF/H₂O (2.4 mL, 4/1/1) gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 4/1 + 1% HOAc → 2/1 + 1% HOAc) wurde Säure **150** (25 mg,

52% über 2 Stufen) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -28.3$ (c = 0.95, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.25 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.02 (1H, dt, *J* = 15.7, 6.4 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.83 (1H, dt, *J* = 15.7, 1.5 Hz), 5.22-5.18 (1H, m), 5.01 (1H, dd, *J* = 9.4, 0.8 Hz), 4.44 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.93-3.83 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.77-3.72 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.70-2.41 (6H, m), 2.12-1.96 (2H, m), 2.08 (3H, s), 1.78 (1H, d, *J* = 13.0, 4.0 Hz), 1.61 (3H, d, *J* = 1.2 Hz), 1.66-1.44 (4H, m), 1.38-1.26 (2H, m), 1.27 (3H, s), 0.93 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 206.3, 172.1, 170.2, 159.9, 149.9, 137.9, 131.2, 129.8, 125.4, 122.0, 114.3, 84.5, 83.4, 82.5, 74.0, 71.8, 55.8, 45.9, 45.8, 43.0, 36.5, 36.3, 33.7, 33.2, 30.7, 28.1, 26.5, 18.5, 17.2, 16.7, 15.0. IR: 2959, 2933, 1720, 1654, 1514, 1248 1267, 1172 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 428 (3),

140 (24), 121 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₃₃H₄₈O₈Na): 595.3241, *gefunden* 595.3238 (M+Na).

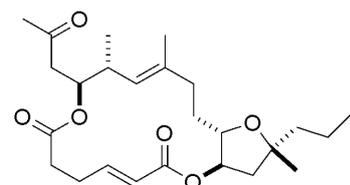
Verbindung 151. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **49** aus Verbindung **150**



(22 mg, 38 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 2/1 + 1% HOAc → 1/1 + 1% HOAc) wurde Secosäure **151** (14 mg, 81%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -28.2$ (c = 0.88, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.02 (1H, dt, *J* = 15.7, 6.4 Hz), 5.84 (1H, dt, *J* = 15.7, 1.3 Hz), 5.22-5.18 (1H, m), 5.02 (1H, dd, *J* = 9.7, 1.0 Hz), 4.04-3.96 (1H, m), 3.72-3.68 (1H, m), 2.69-2.42 (7H, m), 2.17-2.01 (3H, m), 2.10 (3H, s), 1.69-1.55 (4H, m), 1.62 (3H, d, *J* = 1.1 Hz), 1.48-1.27 (5H, m), 1.28 (3H, s), 0.93 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.91 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 206.4, 172.2, 169.9, 149.8, 137.7, 125.6, 122.2, 84.2, 82.9, 77.2, 74.2, 46.2, 46.2, 45.9, 36.5, 36.4, 33.3, 32.9, 30.7, 28.0, 27.1, 18.4, 17.4, 16.7, 15.0. IR: 2961, 2932, 1715, 1656, 1256, 1154 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 452 (M⁺, <0.9), 308 (20), 247 (6), 211 (7), 177 (9), 156 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₂₅H₄₀O₇Na): 475.2666, *gefunden* 475.2672 (M+Na).

CD₂Cl₂) δ 7.02 (1H, dt, *J* = 15.7, 6.4 Hz), 5.84 (1H, dt, *J* = 15.7, 1.3 Hz), 5.22-5.18 (1H, m), 5.02 (1H, dd, *J* = 9.7, 1.0 Hz), 4.04-3.96 (1H, m), 3.72-3.68 (1H, m), 2.69-2.42 (7H, m), 2.17-2.01 (3H, m), 2.10 (3H, s), 1.69-1.55 (4H, m), 1.62 (3H, d, *J* = 1.1 Hz), 1.48-1.27 (5H, m), 1.28 (3H, s), 0.93 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.91 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 206.4, 172.2, 169.9, 149.8, 137.7, 125.6, 122.2, 84.2, 82.9, 77.2, 74.2, 46.2, 46.2, 45.9, 36.5, 36.4, 33.3, 32.9, 30.7, 28.0, 27.1, 18.4, 17.4, 16.7, 15.0. IR: 2961, 2932, 1715, 1656, 1256, 1154 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 452 (M⁺, <0.9), 308 (20), 247 (6), 211 (7), 177 (9), 156 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für (C₂₅H₄₀O₇Na): 475.2666, *gefunden* 475.2672 (M+Na).

Analogon 109. Die Darstellung erfolgte analog Amphidinolid X (**1**) aus Secosäure **151** (10.5

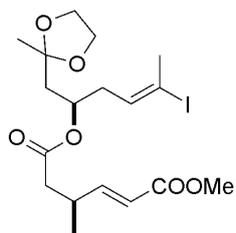


mg, 23 μmol) mit Et₃N (9.7 μL, 70 μmol), 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (4.4 μL, 28 μmol) und DMAP (57 mg, 0.46 mmol). Nach erfolgter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch einen Kieselgelpolster filtriert, welches

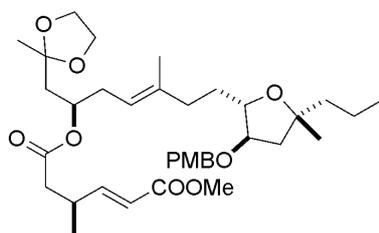
mit Hexan/Essigester, 4/1 gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 8/1). Analogon **109** (5.8 mg, 58%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -29.4$ (c = 0.62, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.05 (1H, m), 5.85 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 5.23-5.19 (1H, m), 5.16-5.13 (1H, m), 4.97 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.94 (1H, dt, *J* = 11.0, 3.7 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* = 16.4, 6.0 Hz), 2.74-2.66 (1H, m), 2.58 (1H, dd, *J* = 16.4, 7.2 Hz), 2.54-2.38 (3H, m), 2.22-2.08 (3H, m), 2.14 (3H, s), 1.95 (1H, tt, *J* = 13.1, 3.3 Hz), 1.74 (1H, dd, *J* = 13.9, 2.5 Hz), 1.57-1.30 (6H, m), 1.55 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.94 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.93 (3H, t, *J* = 7.3 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.6, 172.2, 165.6, 148.1, 135.7, 126.1, 123.0, 83.0, 80.7, 78.5, 74.7, 47.0, 44.4, 43.7, 35.7, 35.5, 34.5, 30.6, 30.5, 28.5, 24.7, 18.2, 17.9, 15.4, 14.7. IR: 2960, 2931,

1719, 1659 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 434 (M^+ , 83), 308 (14), 290 (13), 269 (36), 247 (13), 193 (16), 153 (25), 138 (66), 125 (30), 107 (29), 95 (66), 82 (16), 67 (19), 55 (35), 43 (100). HRMS (ESIpos): *berechnet* für ($\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$): 457.2561, *gefunden* 457.2557 ($\text{M}+\text{Na}$)

Verbindung 152. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **44** aus Säure **39** (43 mg, 0.25 mmol) und Alkohol **116** (65 mg, 0.21 mmol) mit Et_3N (87 μL , 0.63 mmol), 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (39 μL , 0.25 mmol) und DMAP (2.5 mg, 21 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 10/1 + 1% Et_3N) wurde Ester **152** (88 mg, 91%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.24$ ($c = 3.60$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6.90 (1H, dd, $J = 15.7, 7.1$ Hz), 6.13 (1H, tq, $J = 7.5, 1.4$ Hz), 5.83 (1H, dd, $J = 15.7, 1.4$ Hz), 5.14-5.08 (1H, m), 3.92-3.85 (4H, m), 3.70 (3H, s), 2.88-2.77 (1H, m), 2.39 (1H, dd, $J = 15.4, 6.8$ Hz), 2.37 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 15.4, 7.3$ Hz), 2.33-2.30 (2H, m), 1.96 (1H, dd, $J = 14.8, 7.3$ Hz), 1.82 (1H, dd, $J = 14.8, 4.4$ Hz), 1.29 (3H, s), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 171.4, 167.3, 152.7, 136.7, 120.5, 109.0, 96.8, 69.9, 65.1, 65.0, 51.9, 42.6, 41.1, 36.4, 33.5, 28.2, 24.6, 19.5. IR: 2955, 1725, 1656, 1272, 1153, 1053, cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 451 ($[\text{M}-\text{Me}]^+$, 0.8), 364 (2), 294 (4), 279 (9), 210 (5), 155 (1), 123 (6), 87 (100). HRMS (ESIpos) *berechnet* für ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{INa}$): 489.0745, *gefunden* 489.0747 ($\text{M}+\text{Na}$). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{I}$: C 46.36, H 5.84, *gefunden* C 46.30, H 5.78.



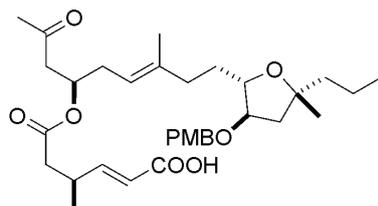
Verbindung 153. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **46** aus Alkylidiodid **23** (60 mg, 0.14 mmol) und Vinylidiodid **152** (67 mg, 0.14 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 8/1 + 1% Et_3N) wurde Verbindung **153** (71 mg, 79%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.3$ ($c = 1.07$, CH_2Cl_2).



^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 15.8, 8.7$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.81 (1H, dd, $J = 15.8, 1.3$ Hz), 5.14-5.06 (2H, m), 4.43 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.90-3.82 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.75-3.71 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.85-2.78 (1H, m), 2.37 (1H, dd, $J = 15.4, 6.7$ Hz), 2.29-2.23 (3H, m), 2.12-1.90 (3H, m), 1.92 (1H, dd, $J = 15.4, 7.8$ Hz), 1.83 (1H, dd, $J = 14.8, 3.5$ Hz), 1.77 (1H, dd, $J = 13.1, 3.8$ Hz), 1.60 (3H, s), 1.60-1.30 (6H, m), 1.28 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.10 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 171.5,

167.4, 159.8, 152.9, 138.8, 131.3, 129.8, 120.3, 119.4, 114.2, 109.3, 84.7, 83.0, 82.6, 71.7, 71.2, 65.0, 65.0, 55.8, 51.8, 45.9, 43.1, 42.6, 41.2, 36.5, 34.3, 33.9, 33.5, 26.6, 24.6, 19.4, 18.4, 16.7, 15.1. IR: 2960, 2932, 1726, 1656, 1613, 1514, 1248, 1173, 1036, cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 630 (M^+ , 0.3), 140 (41), 121 (100), 87 (83). HRMS (ESIpos) *berechnet* für ($\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{O}_9\text{Na}$): 653.3660, *gefunden* 653.3662 ($\text{M}+\text{Na}$).

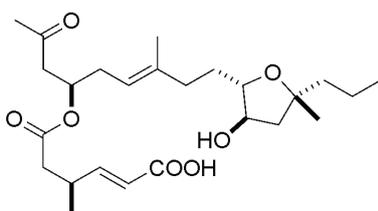
Verbindung 154. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **48** aus Ester **153** (59 mg,



94 μmol). Für die Acetalspaltung wurde die Säure 40 min bei 65 °C in HOAc/THF/ H_2O (2.4 mL, 4/1/1) gerührt, die Reaktionslösung anschließend eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 4/1

+ 1% HOAc). Die empfindliche Säure **154** (29 mg, 54% über 2 Stufen) wurde als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.3$ ($c = 1.38$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.25 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 15.7, 7.4$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J = 15.7, 1.3$ Hz), 5.25-5.19 (1H, m), 5.12-5.09 (1H, m), 4.44 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 3.91-3.85 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.76-3.72 (1H, m), 2.86-2.79 (1H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 16.7, 7.7$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 16.7, 5.1$ Hz), 2.34-2.24 (3H, m), 2.13-2.01 (3H, m), 2.10 (3H, s), 1.99 (1H, dd, $J = 13.1, 7.3$ Hz), 1.79 (1H, dd, $J = 13.1, 4.0$ Hz), 1.65-1.25 (6H, m), 1.60 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 206.0, 171.5, 170.0, 159.9, 154.3, 139.3, 131.2, 129.8, 120.5, 118.9, 114.3, 84.4, 83.6, 82.5, 71.7, 70.9, 55.8, 47.5, 45.8, 43.0, 41.2, 36.3, 34.0, 33.5, 32.9, 30.7, 26.6, 19.4, 18.5, 16.6, 15.0. IR: 3150, 2959, 2931, 1718, 1698, 1656, 1613, 1513, 1455, 1247 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 414 (3), 190 (2), 140 (17), 121 (100). HRMS (ESIpos) *berechnet* für ($\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{Na}$): 595.3241, *gefunden* 595.3238 ($\text{M}+\text{Na}$).

Verbindung 155. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **49** aus Verbindung **154**

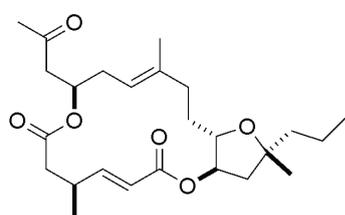


(25 mg, 44 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 1/1 + 1% HOAc) wurde die empfindliche Secosäure **155** (14 mg, 71%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.6$ ($c = 1.05$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz,

CD_2Cl_2) δ 6.91 (1H, dd, $J = 15.7, 7.7$ Hz), 5.79 (1H, dd, $J = 15.7, 1.2$ Hz), 5.28-5.22 (1H, m), 5.14-5.10 (1H, m), 4.01 (1H, dt, $J = 7.4, 5.1$ Hz), 3.74 (1H, dt, $J = 7.7, 4.9$ Hz), 2.87-2.80 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 16.7, 7.5$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 16.7, 5.4$ Hz), 2.40-2.27 (4H, m),

2.15-2.06 (3H, m), 2.11 (3H, s), 1.69 (1H, dd, $J = 13.1, 5.0$ Hz), 1.66-1.42 (4H, m), 1.60 (3H, s), 1.37-1.27 (3H, m), 1.30 (3H, s), 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 206.2, 171.8 (2C), 154.2, 139.1, 120.9, 119.4, 84.5, 83.6, 77.4, 71.0, 47.8, 46.4, 46.2, 41.6, 36.5, 34.3, 33.1, 32.9, 30.9, 27.3, 19.8, 18.6, 16.7, 15.2. IR: 3439, 2964, 2930, 1717, 1654, 1264 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 452 (M^+ , 0.7), 294 (16), 233 (6), 181 (8), 163 (10), 156 (89), 122 (30), 95 (53), 84 (56), 71 (52), 55 (30), 43 (100). HRMS (ESIpos) *berechnet* für ($\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Na}$): 475.2666, *gefunden* 475.2664 ($\text{M}+\text{Na}$).

Analogon 110. Die Darstellung erfolgte analog Amphidinolid X (**1**) aus Secosäure **155** (15.5

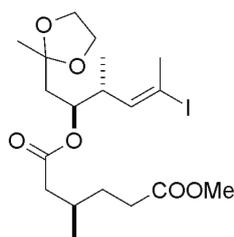


mg, 34 μmol) mit Et_3N (14 μL , 0.10 mol), 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (6.4 μL , 41 μmol) und DMAP (84 mg, 0.69 mmol). Nach erfolgter Reaktion wurde Essigester (8.0 mL) und Et_3N (200 μL) zugegeben und das Reaktionsgemisch schnell durch ein kurzes Kieselgelpolster filtriert (Toluol/Essigester, 4/1

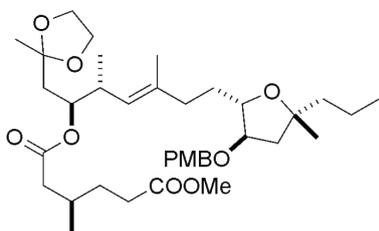
+ 1% Et_3N). Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 5/1 + 0.5% Et_3N). *Die Verbindung zersetzt sich auf Kieselgel, die Säulenchromatographie sollte daher so schnell wie möglich durchgeführt werden!* Analogon **110** (4.8 mg, 32%) wurde als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.4$ ($c = 0.84$, C_6H_6).

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.00 (1H, dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz), 5.92 (1H, dd, $J = 15.8, 1.1$ Hz), 5.47-5.41 (1H, m), 5.27-5.19 (2H, m), 4.14 (1H, ddd, $J = 10.4, 5.3, 3.1$ Hz), 2.50-2.37 (1H, m), 2.44 (1H, dd, $J = 16.1, 6.9$ Hz), 2.22-2.19 (2H, m), 2.14-1.99 (7H, m), 1.69 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J = 13.6, 3.9$ Hz), 1.53-1.25 (5H, m), 1.38 (3H, s), 1.23 (3H, s), 0.85 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.70 (3H, d, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 203.6, 170.7, 165.2, 151.8, 136.3, 121.3, 121.0, 82.2, 80.3, 78.8, 70.3, 47.5, 44.8, 44.4, 41.0, 35.5, 33.9, 32.5, 31.2, 29.7, 25.4, 19.1, 18.0, 15.5, 14.8. IR: 2961, 2932, 1717, 1654, 1268 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 434 (M^+ , 62), 309 (7), 294 (36), 283 (17), 233 (9), 181 (8), 151 (16), 138 (100), 123 (25), 113 (25), 95 (82), 81 (24), 55 (25), 43 (93). HRMS (ESIpos) *berechnet* für ($\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$): 457.2561, *gefunden* 457.2560 ($\text{M}+\text{Na}$).

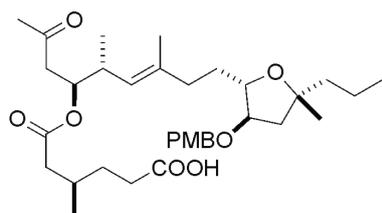
Verbindung 156. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **44** aus Säure **116** (19 mg, 110 μmol) und Alkohol **33** (30 mg, 92 μmol) mit Et_3N (38 μL , 0.28 mmol), 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (17 μL , 0.11 mmol) und DMAP (1.1 mg, 9.2 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 10/1 + 1% Et_3N) wurde Ester **156** (41 mg, 92%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.4$ ($c = 0.90$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 6.25 (1H, dd, $J = 9.9, 1.5$ Hz), 5.30-5.26 (1H, m), 3.61-3.44 (4H, m), 3.36 (3H, s), 2.51 (1H, ddd, $J = 9.9, 6.9, 4.3$ Hz), 2.20 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.14-2.09 (3H, m), 2.00-1.94 (3H, m), 1.76 (1H, dd, $J = 14.9, 3.3$ Hz), 1.71-1.62 (1H, m), 1.48-1.39 (1H, m), 1.27 (3H, s), 0.84 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.82 (3H, d, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 173.2, 171.8, 142.3, 109.0, 95.6, 72.2, 64.6, 64.6, 51.0, 41.7, 41.3, 40.2, 31.8 (2C), 30.0, 28.0, 24.5, 19.5, 16.4. IR: 2960, 2879, 1732, 1258, 1154, 1041 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 482 (M^+ , 0.2), 380 (0.3), 293 (9), 201 (4), 157 (47), 125 (37), 97 (6), 87 (100). HRMS (ESIpos) *berechnet* für ($\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{INa}$): 505.1058, *gefunden* 505.1059 (M+Na).



Verbindung 157. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **46** aus Alkyljodid **23** (38 mg, 91 μmol) und Vinyljodid **156** (40 mg, 83 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 6/1 + 1% Et_3N) wurde Verbindung **157** (39 mg, 73%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.2$ ($c = 1.90$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.43 (1H, ddd, $J = 7.1, 4.4, 2.6$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 9.3, 1.0$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.29 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.14 (1H, dt, $J = 7.4, 5.0$ Hz), 3.70-3.61 (3H, m), 3.56-3.49 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.77-2.69 (1H, m), 2.34-1.98 (8H, m), 1.91 (1H, dd, $J = 14.9, 2.5$ Hz), 1.80-1.57 (3H, m), 1.79 (1H, dd, $J = 13.0, 7.3$ Hz), 1.72 (1H, dd, $J = 13.0, 4.1$ Hz), 1.66 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.51-1.33 (5H, m), 1.38 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.01 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.86 (3H, d, $J = 6.4$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 173.3, 171.9, 159.8, 136.9, 131.2, 129.4, 126.2, 114.2, 109.4, 84.5, 82.4, 82.2, 73.2, 71.5, 64.6, 64.6, 54.9, 51.0, 45.7, 43.2, 41.9, 41.0, 37.4, 36.5, 33.9, 31.9, 31.9, 30.0, 26.4, 24.6, 19.5, 18.2, 17.0, 16.6, 15.0. IR: 2959, 2932, 1734, 1514, 1452, 1249, 1171 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 646 (M^+ , 0.3), 472 (6), 370 (4), 157 (11), 140 (36), 121 (100). HRMS (ESIpos) *berechnet* für ($\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{O}_9\text{Na}$): 669.3973, *gefunden* 669.3969 (M+Na).



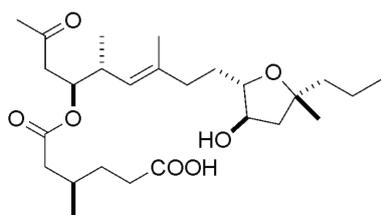
Verbindung 158. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **48** aus Ester **157** (37 mg,



57 μmol). Für die Acetalspaltung wurde die Säure 45 min bei 65 °C in HOAc/THF/H₂O (3.3 mL, 4/1/1) gerührt, die Reaktionslösung anschließend eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 2/1 +

1% HOAc \rightarrow 1/1 + 1% HOAc). Säure **158** (23 mg, 68% über 2 Stufen) wurde als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.5$ ($c = 1.10$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.24 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.46-5.42 (1H, m), 5.21 (1H, dd, $J = 9.6, 1.1$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 11.5$, Hz), 4.26 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.17-4.13 (1H, m), 3.70-3.65 (1H, m), 3.34 (3H, s), 2.76 (1H, ddd, $J = 9.6, 6.9, 4.3$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 16.3, 7.7$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 16.3, 5.4$ Hz), 2.26-1.87 (7H, m), 1.82-1.48 (7H, m), 1.74 (3H, s), 1.60 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.40-1.31 (4H, m), 1.37 (3H, s), 0.96 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.80 (3H, d, $J = 6.4$ Hz). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 204.3, 177.7, 171.7, 159.9, 137.3, 131.0, 129.5, 125.8, 114.2, 84.2, 83.0, 82.2, 73.5, 71.5, 54.9, 45.7, 45.5, 43.0, 41.6, 36.3, 36.1, 33.5, 31.7, 31.6, 30.0, 29.8, 26.3, 19.4, 18.2, 17.2, 16.7, 14.9. IR: 3114, 2961, 2932, 1731, 1711, 1514, 1456, 1248, 1172 cm⁻¹. MS (EI) m/z (rel. Intensität): 428 (3), 331 (2), 190 (3), 140 (23), 121 (100). HRMS (ESIpos) *berechnet* für (C₃₄H₅₂O₈Na): 611.3554, *gefunden* 611.3560 (M+Na).

Verbindung 159. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **49** aus Verbindung **158**

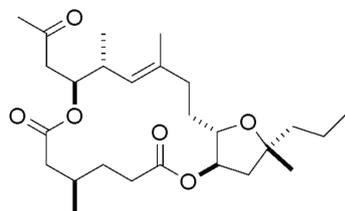


(22 mg, 37 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 2/1 + 1% HOAc \rightarrow 1/1 + 1% HOAc) wurde Secosäure **159** (12.5 mg, 71%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.2$ ($c = 1.05$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz,

C₆D₆) δ 5.43 (1H, dt, $J = 7.2, 5.2$ Hz), 5.29 (2H, bs), 5.23 (1H, dd, $J = 9.6, 1.0$ Hz), 3.91-3.85 (2H, m), 2.75-2.64 (1H, m), 2.49 (1H, dd, $J = 16.3, 7.5$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 16.3, 5.4$ Hz), 2.25-2.08 (5H, m), 2.02-1.88 (3H, m), 1.81-1.57 (4H, m), 1.75 (3H, s), 1.59 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 1.49-1.25 (5H, m), 1.35 (3H, s), 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.87 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.80 (3H, d, $J = 6.2$ Hz). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 204.8 177.4, 172.1, 137.4, 125.8, 84.0, 82.6, 77.2, 73.9, 46.4, 46.2, 45.8, 41.9, 36.6, 36.4, 32.9, 32.1, 31.8, 30.1, 30.1, 27.2, 19.7, 18.4, 17.8, 17.1, 15.1. IR: 3421, 2961, 2932, 1723, 1713, 1154 cm⁻¹. MS (EI) m/z (rel. Intensität): 308 (17), 247 (5), 211 (5), 177 (7), 156 (87), 137 (13), 107 (35), 101 (27), 84 (59),

71 (37), 55 (47), 43 (100). HRMS (ESIpos) *berechnet* für (C₂₆H₄₄O₇Na): 491.2979, *gefunden* 491.2981 (M+Na).

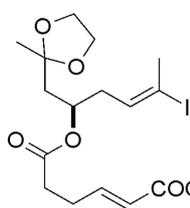
Analogon 111. Die Darstellung erfolgte analog Amphidinolid X (**1**) aus Secosäure **159**



(10 mg, 21 μmol) mit Et₃N (8.9 μL, 64 μmol), 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (4.0 μL, 26 μmol) und DMAP (52 mg, 0.43 mmol). Nach erfolgter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch einen Kieselgelpolster filtriert (Hexan/Essigester,

4/1), das Filtrat eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 8/1). Analogon **111** (5.7 mg, 59%) wurde als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -25.2$ (c = 0.82, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.18 (1H, ddd, *J* = 7.6, 5.6, 2.3 Hz), 5.05 (1H, ddd, *J* = 7.3, 6.5, 2.9 Hz), 5.00 (1H, dd, *J* = 10.2, 0.7 Hz), 4.05 (1H, ddd, *J* = 8.9, 5.7, 3.9 Hz), 2.72 (1H, dd, *J* = 16.7, 5.5 Hz), 2.75-2.66 (1H, m), 2.61 (1H, dd, *J* = 16.7, 7.5 Hz), 2.51-2.43 (1H, m), 2.40-2.33 (1H, m), 2.28-1.99 (5H, m), 2.25 (1H, dd, *J* = 6.3, 3.5 Hz), 2.14 (3H, s), 1.83-1.61 (4H, m), 1.71 (1H, dd, *J* = 13.8, 2.5 Hz), 1.57 (3H, s), 1.54-1.44 (2H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.27 (3H, s), 1.02 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.93 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.6, 172.6, 171.7, 135.0, 125.7, 82.9, 80.3, 79.1, 74.4, 46.8, 45.0, 43.0, 41.2, 35.5, 34.7, 32.5, 31.5, 31.1, 30.4, 29.6, 25.7, 20.1, 18.4, 17.9, 16.6, 14.6. IR: 2960, 2929, 1731, 1256 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität): 450 (M⁺, 61), 392 (10), 311 (11), 308 (11), 290 (22), 285 (90), 247 (17), 198 (22), 138 (100), 125 (70), 107 (48), 95 (54), 82 (26), 69 (25), 43 (88). HRMS (ESIpos) *berechnet* für (C₂₆H₄₂O₆Na): 473.2874, *gefunden* 473.2876 (M+Na).

Verbindung 160. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **44** aus Säure **115** (36 mg,

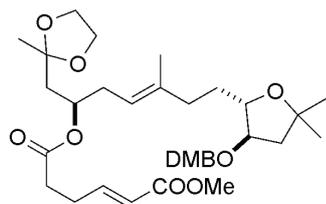


0.23 mmol) und Alkohol **114** (59 mg, 0.19 mmol) mit Et₃N (80 μL, 0.58 mmol), 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (36 μL, 0.23 mmol) und DMAP (2.3 mg, 0.019 mmol). Nach säulenchromatographischer

Reinigung (Hexan/Essigester, 10/1 + 1% Et₃N) wurde Ester **160** (74 mg, 85%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -14.1$ (c = 2.45, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 6.94 (1H, dt, *J* = 15.7, 6.4 Hz), 6.14 (1H, dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 5.86 (1H, dt, *J* = 15.7, 1.6 Hz), 5.15-5.09 (1H, m), 3.93-3.83 (4H, m), 3.69 (3H, s), 2.54-2.48 (2H, m), 2.44 (1H, dd, *J* = 6.5, 1.0 Hz), 2.42 (1H, dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz), 2.37 (3H, d, *J* = 1.4 Hz), 2.33-2.30 (2H, m), 1.96 (1H, dd, *J* = 14.8, 7.5 Hz), 1.82 (1H, dd, *J* = 14.8, 4.2 Hz), 1.29 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz,

CD_2Cl_2) δ 172.0, 167.1, 147.6, 136.6, 122.3, 109.1, 96.8, 69.9, 65.1, 65.1, 51.8, 42.6, 36.4, 33.3, 28.2, 27.8, 24.6. IR: 2949, 1724, 1659, 1267, 1151, 1041, cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 437 ($[\text{M}-\text{Me}]^+$, 0.8), 350 (2), 294 (4), 279 (9), 210 (6), 171 (3), 141 (1), 109 (5), 87 (100). HRMS (ESIpos) *berechnet* für $(\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{INa})$: 475.0588, *gefunden* 475.0590 (M+Na). Anal. *berechnet* für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{I}$: C 45.14, H 5.57, *gefunden* C 45.19, H 5.64.

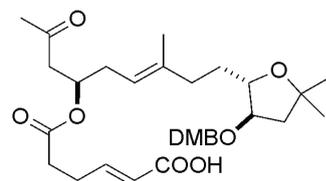
Verbindung 161. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **46** aus Alkyljodid **113** (53 mg,



0.13 mmol) und Vinyljodid **160** (57 mg, 0.13 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 4/1 + 1% Et_3N \rightarrow 2/1 + 1% Et_3N) wurde Verbindung **161** (52 mg, 67%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.3$ ($c = 0.90$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 6.96 (1H, dt, $J = 15.7, 6.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.81 (1H, dt, $J = 15.7, 1.5$ Hz), 5.48-5.42 (1H, m), 5.32 (1H, dt, $J = 7.2, 1.0$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 4.32$), 4.16 (1H, dt, $J = 7.6, 4.9$ Hz), 3.74 (1H, dt, $J = 7.2, 4.2$ Hz), 3.62-3.48 (4H, m), 3.53 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.41 (3H, s), 2.34-2.11 (8H, m), 2.05 (1H, dd, $J = 14.8, 8.0$ Hz), 1.89 (1H, dd, $J = 14.8, 3.4$ Hz), 1.82 (1H, dd, $J = 12.9, 3.9$ Hz), 1.78-1.68 (3H, m), 1.58 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.25 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 171.3, 166.4, 150.4, 150.0, 147.3, 138.3, 131.7, 122.1, 120.4, 119.7, 112.5, 112.3, 109.1, 84.7, 82.7, 80.1, 71.7, 70.7, 64.6 (2C), 55.8, 55.8, 50.9, 44.8, 42.9, 36.5, 34.3, 34.1, 33.0, 30.3, 28.4, 27.5, 24.6, 16.5. IR: 2934, 1725, 1659, 1593, 1516, 1263, 1155, 1030, cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 618 (M^+ , 5), 573 (2), 460 (2), 207 (3), 151 (100), 112 (42), 87 (75). HRMS (ESIpos) *berechnet* für $(\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Na})$: 641.3296, *gefunden* 641.3299 (M+Na).

Verbindung 162. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **47** aus Ester **161** (43 mg, 70

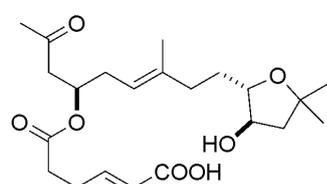


μmol). Für die Acetalspaltung wurde die Säure 40 min bei 65 °C in HOAc/THF/ H_2O (3.3 mL, 4/1/1) gerührt, die Reaktionslösung anschließend eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 2/1 + 1% HOAc \rightarrow 1/1 + 1% HOAc). Die empfindliche Säure **162** (22 mg, 56% über 2 Stufen) wurde als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.9$ ($c = 1.15$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.00 (1H, dt, $J = 15.7, 6.5$ Hz), 6.87-6.82 (3H, m), 5.83 (1H, dt, $J = 15.7, 1.5$ Hz), 5.26-5.20 (1H, m), 5.12 (1H, dt, $J = 7.4, 1.1$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.92-3.77 (2H,

m), 3.82 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 16.7, 7.7$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 16.7, 5.0$ Hz), 2.53-2.23 (6H, m), 2.13-1.99 (2H, m), 2.01 (3H, s), 1.95 (1H, dd, $J = 13.0, 6.9$ Hz), 1.87 (1H, dd, $J = 13.0, 4.0$ Hz), 1.66-1.53 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.25 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 206.1, 172.0, 170.3, 149.8, 149.7, 149.4, 139., 131.7, 122.1, 120.8, 118.8, 112.1, 111.9, 84.6, 83.0, 81.0, 72.0, 71.0, 56.4, 56.3, 47.5, 44.8, 36.4, 33.8, 33.1, 32.9, 30.7, 30.3, 28.6, 28.0, 16.6. IR: 2968, 2934, 1716, 1656, 1593, 1515, 1420, 1260, 1156 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 560 (M^+ , <0.4), 416 (6), 151 (100).

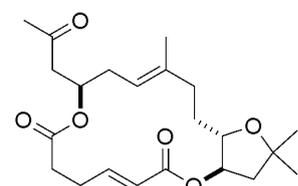
Verbindung 163. Die Darstellung erfolgte analog Verbindung **49** aus Verbindung **162**



(20 mg, 36 μmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester, 1/2 + 1% HOAc) wurde die empfindliche Secosäure **163** (12 mg, 82%) als farbloses Öl isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.7$ ($c = 1.05, \text{CH}_2\text{Cl}_2$). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.00 (1H, dt,

$J = 15.7, 6.4$ Hz), 5.83 (1H, dt, $J = 15.7, 1.5$ Hz), 5.28-5.22 (1H, m), 5.13 (1H, dt, $J = 15.7, 1.2$ Hz), 4.53 (1H, bs), 4.05 (1H, dt, $J = 7.3, 5.2$ Hz), 3.71 (1H, dt, $J = 7.3, 5.2$ Hz), 2.72 (1H, dd, $J = 16.7, 7.6$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J = 16.7, 5.2$ Hz), 2.53-2.42 (4H, m), 2.31-2.28 (2H, m), 2.17-2.01 (3H, m), 2.12 (3H, s), 1.76 (1H, dd, $J = 12.9, 5.1$ Hz), 1.68-1.53 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.24 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 206.1, 172.1 (2C), 149.4, 139.2, 122.2, 119.1, 84.9, 80.6, 77.4, 71.0, 47.9, 47.7, 36.4, 33.3, 33.0, 33.0, 30.8, 30.5, 29.1, 28.0, 16.6. IR: 3413, 2972, 2930, 1716, 1655, 1159 cm^{-1} . MS (EI) m/z (rel. Intensität): 410 (M^+ , <0.4), 266 (11), 248 (3), 205 (5), 181 (7), 163 (8), 115 (6), 145 (8), 137 (8), 128 (100). HRMS (ESIpos) berechnet für ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Na}$): 433.2197, gefunden 433.2197 ($\text{M}+\text{Na}$).

Analogon 112. Die Darstellung erfolgte analog Amphidinolid X (**1**) aus Secosäure **163**



(6.0 mg, 14.6 μmol) mit Et_3N (6.1 μL , 43.8 μmol), 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (2.7 μL , 17.5 μmol) und DMAP (36 mg, 0.292 mmol). Nach erfolgter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch einen Celite[®]-Polster filtriert, das Filtrat eingengt und der

Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester, 4/1 + 1% Et_3N). Die Verbindung zersetzte sich auf Kieselgel, die Säulenchromatographie sollte daher so schnell wie möglich durchgeführt werden! Analogon **112** (0.9 mg, 16%) wurde als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24$ ($c = 0.33, \text{C}_6\text{H}_6$). ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 6.96 (1H, dt, $J = 15.8, 6.5$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 5.37 (1H, dq, $J = 6.4, 4.2$ Hz), 5.27 (1H, ddd, $J = 8.6, 5.1,$

3.7 Hz), 5.17 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.09 (1H, ddd, $J = 8.2, 5.1, 3.1$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 16.2, 6.6$ Hz), 2.23-2.20 (2H, m), 2.14-1.92 (9H, m), 1.72-1.64 (1H, m), 1.68 (3H, s), 1.50-1.42 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.17 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 203.6, 171.2, 165.0, 147.2, 136.2, 123.1, 121.0, 80.6, 79.9, 78.8, 70.6, 47.3, 45.9, 35.4, 33.4, 32.3, 31.3, 29.7, 29.2, 27.7, 27.1, 15.2. HRMS (ESIpos) *berechnet* für ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$): 415.2091, *gefunden* 415.2091 (M+Na).

6 Literaturverzeichnis

- [1] Eine Übersicht bietet: Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 15 und zitierte Literatur.
- [2] (a) Shimizu, Y. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1685. (b) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1753.
- [3] Eine aktuelle Übersicht über Amphidinolide bietet: (a) Kobayashi, J.; Tsuda, M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77. (b) Kobayashi, J.; Kubota, T. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 451.
- [4] Weitere Übersichten über Amphidinolide bieten: Ishibashi, M.; Kobayashi, J. *Heterocycles* **1997**, *44*, 543. (c) Chakraborty, T. K.; Das, S. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 131. (d) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. In *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Mori, K., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1999; Vol. 8; pp 415-649.
- [5] (a) Usui, T.; Kazami, S.; Dohmae, N.; Mashimo, Y.; Kondo, H.; Tsuda, M.; Terasaki, A. G.; Ohashi, K.; Kobayashi, J.; Osada, H. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1269. (b) Saito, S.; Feng, J.; Kira, A.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *320*, 961.
- [6] (a) Lam, H. W.; Pattenden, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 508. (b) Maleczka, R. E., Jr.; Terrell, L. R.; Geng, F.; Ward, J. S., III *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2841. (c) Trost, B. M.; Chisholm, J. D.; Wroblewski, S. J.; Jung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420. (d) Trost, B. M.; Harrington, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5028. (e) Trost, B. M.; Wroblewski, S. T.; Chisholm, J. D.; Harrington, P. E.; Jung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13589. (f) Trost, B. M.; Harrington, P. E.; Chisholm, J. D.; Wroblewski, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13598.
- [7] (a) Kim, C. H.; An, H. J.; Shin, W. K.; Yu, W.; Woo, S. K.; Jung, S. K.; Eun Lee, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8019. (b) Va, P.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15960.
- [8] Williams, D. R.; Kissel, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11198.
- [9] Williams, D. R.; Meyer, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765.
- [10] (a) Williams, D. R.; Myers, B. J.; Mi, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 945. (b) Trost, B. M.; Papillon, J. P. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13618. (c) Trost, B. M.; Papillon, J. P. N.; Nussbaumer, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17921.
- [11] (a) Fürstner, A.; Aissa, C.; Riveiros, R.; Ragot, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4763. (b) Aissa, C.; Riveiros, R.; Ragot, J.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*,

15512. (c) Ghosh, A. K.; Liu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2374. (d) Ghosh, A. K.; Liu, C. *Strategies Tactics Org. Synth.* **2004**, *5*, 255. (e) Colby, E. A.; O'Brien, K. C.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 998. (f) Colby, E. A.; O'Brien, K. C.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4297. (g) O'Brien, K. C.; Colby, E. A.; Jamison, T. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6243. (h) Deng, L.-S.; Huang, X.-P.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4625.
- [12] (a) Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3704. (b) Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1085.
- [13] (a) Deng, L.; Ma, Z.; Zhang, Y.; Zhao, G. *Synlett* **2007**, 87. (b) Gopalarathnam, A.; Nelson, S. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 7. (c) Formentiín, P.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 2938. (d) Liesener F. P.; Janssen, U.; Kalesse, M. *Synthesis* **2006**, 2590. (e) Jang, M.-Y.; Kim, F.-W.; Lee, D.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1497. (f) Marshall, J. A.; Schaaf G.; Nolting A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5331. (g) Liesener F. P.; Kalesse M. *Synlett* **2005**, 2236. (h) Andreaoa, T.; Costa, A. M.; Esteban, L.; Gonzalez, L.; Mas, G.; Vilarrasa J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4083. (i) Zhang, W.; Carter R. G.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4209. (j) Mandal, A. K.; Schneekloth, J. S.; Crews, C. M.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3645. (k) O'Brien, K.C.; Colby, E. A.; Jamison, T. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6243. (l) Gurjar, M. K.; Mohapatra, S.; Phalgune, U. D.; Puranik V. G.; Mohapatra, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7899. (m) Shotwell, B. J.; Roush W.R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3865. (n) Zhang, W.; Carter R. G.; Yokochi, A. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2569. (o) Pang, J.-H.; Ham, Y.-J.; Lee, D.-Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 891. (p) Kubota, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1613. (q) Pang J.-H.; Lee, D.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1173. (r) Chakraborty, T. K. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3387. (s) Cid M. B.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7373. (t) Lee, D.-H.; Rho, M.-D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2573. (u) Chakraborty T. K.; Das, S. *Chem. Lett.* **2000**, 80. (v) Williams D. R.; Meyer, K. G. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1303. (w) Ohi, K.; Nishiyama, S. *Synlett*, **1999**, 573. (x) Ohi K.; Nishiyama, S. *Synlett* **1999**, 571. (y) Ishiyama, H.; Takemura, T.; Tsuda M.; Kobayashi, J. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1163. (z) Ishiyama, H.; Takemura, T.; Tsuda M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4583.
- [14] (a) Terrell L. R.; Ward, J. S.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3097. (b) Eng H. M.; Myles, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2275. (c) Eng H. M.; Myles, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2279. (d) Chakraborty T. K.; Thippeswamy, D. *Synlett*, **1999**, 150. (e) Chakraborty T. K.; Suresh, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9109. (f) Chakraborty T.

- K.; Suresh, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7775. (g) Ohi, K.; Shima, K.; Hamada, K.; Saito, Y.; Yamada, N.; Ohba, S.; Nishiyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2433. (h) Cid B. M.; Pattenden, G. *Synlett* **1998**, 540. (i) Lee D.-H.; Rho, M.-D. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 386. (j) Hollingworth G. J.; Pattenden G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 703. (k) Kobayashi J.; Hatakeyama A.; Tsuda, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 697. (l) Tsuda, M.; Hatakeyama A.; Kobayashi, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1998**, 149. (m) Lee D.-H.; Lee, S.-K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 7909. (n) Chakraborty, T. K.; Suresh, V. R. *Chem. Lett.* **1997**, 565. (o) Chakraborty, T. K., Thippeswamy, D.; Suresh V. R.; Jayaprakash, S. *Chem. Lett.* **1997**, 563. (p) Ishiyama, H.; Ishibashi M.; Kobayashi, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1819. (q) Boden C.; Pattenden, G. *Synlett* **1994**, 181. (r) O'Conner S. J.; Williard, P.G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4637.
- [15] (a) Va, P.; Roush, W.R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 307. (b) Nicolaou, K.C.; Brenzovich, W.E.; Bulger, P. G.; Francis, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2119. (c) Nicolaou, K.C.; Bulger, P. G.; Brenzovich, W.E. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2158. (d) siehe auch Referenz 6a-d.
- [16] Tsuda, M.; Izui, N.; Shimbo, K.; Sato, M.; Fukushi, E.; Kawabata, J.; Katsumata, K.; Horiguchi, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5339.
- [17] Eine aktuelle Übersicht über Macrodilide bietet: Kang, E. J.; Lee, E. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4348.
- [18] Tsuda, M.; Izui, N.; Shimbo, K.; Sato, M.; Fukushi, E.; Kawabata, J.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9109.
- [19] Eine aktuelle Übersicht bietet: Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911.
- [20] Fürstner, A.; Méndez, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5355.
- [21] Für weitere ausgewählte, eisenkatalysierte Reaktionen siehe: (14) (a) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624. (b) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856. (c) Martin, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955. (d) Seidel, G.; Laurich, D.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3950. (e) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 609. (f) Fürstner, A.; Martin, R.; Majima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236. (g) Plietker, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469. (h) Plietker, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6053. (i) Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487. (j) S. M. Neumann, Kochi, J. K., *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599. (k) Cahiez, G.; Avedissian,

- H., *Synthesis* **1998**, 1199. (l) Cahiez, G.; Marquais, S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 53. (m) siehe auch Referenz 64.
- [22] Eine Übersicht bietet: Krause, N.; Hoffmann-Röder, N. A., in *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N. Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 2002, pp. 145–166 und Zitate darin.
- [23] Marshall, J. A.; Pinney, K. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7180.
- [24] Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537.
- [25] Nacro, K.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14013.
- [26] Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. In *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd ed.*; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; pp 231-280.
- [27] (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561. (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521.
- [28] Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
- [29] Grandjean, D.; Pale, P.; Chuche, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3529.
- [30] (a) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (b) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (c) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592. (d) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900.
- [31] Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8.
- [32] Wang, Z.-X.; Cao, G.-A.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7646.
- [33] Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1675.
- [34] Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188.
- [35] Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139.
- [36] Für später publizierte, alternative Synthesen des Tetrahydrofuransegmentes siehe: (a) Chen, Y.; Jin, J.; Wu, J.; Dai, W.-M. *Synlett*, **2006**, 1177. (b) Rodríguez-Escrich, C.; Olivella, A.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 989.
- [37] (a) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163. (b) Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201. (c) Marshall, J. A.; Schaaf, G. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7825.
- [38] (a) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333. (b) Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115.
- [39] Hu, T.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11368.

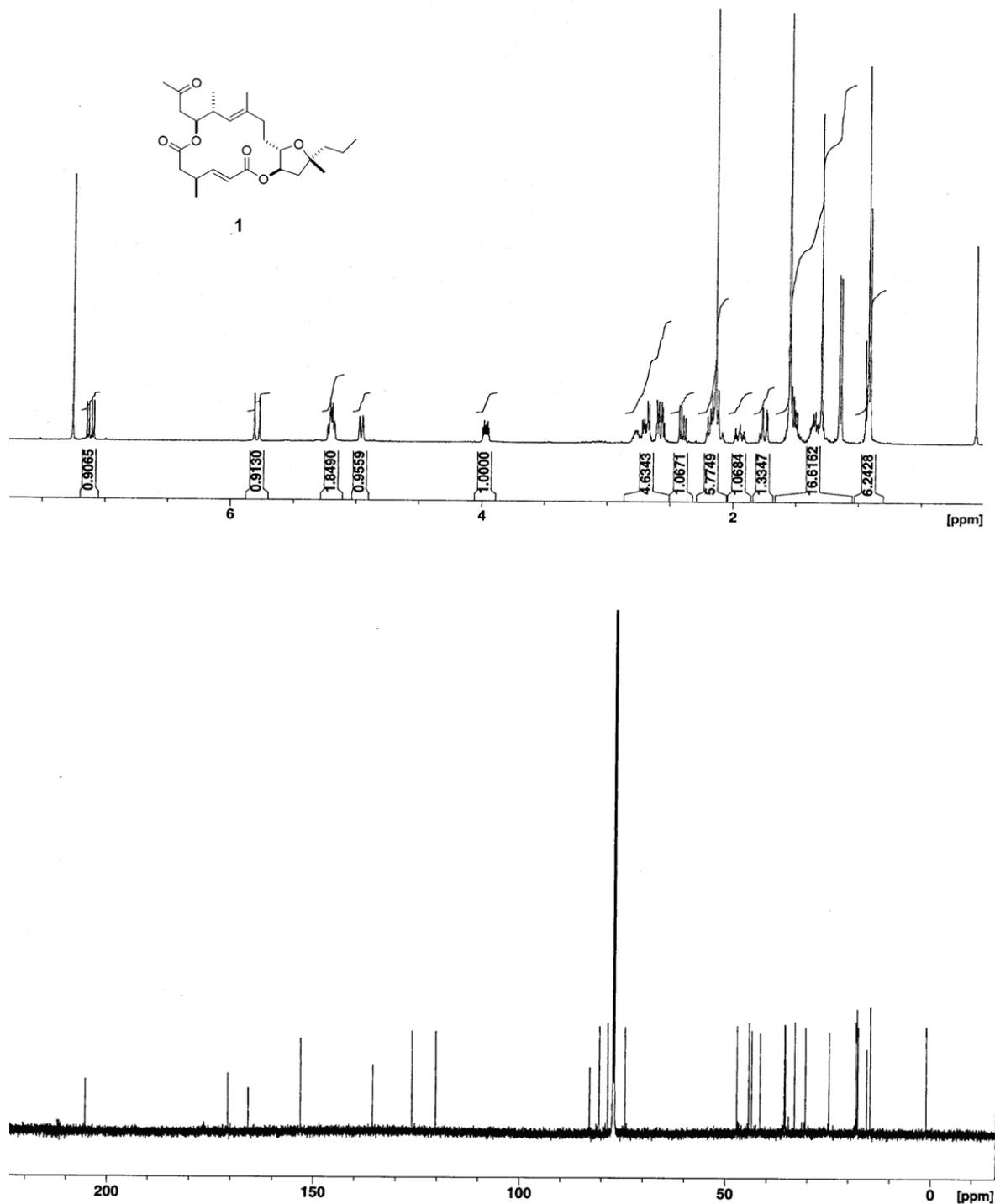
- [40] Langer, P.; Freifeld, I. *Synlett* **2001**, 523.
- [41] Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885.
- [42] (a) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. *L. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511. (b) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H. *Org. Synth.* **1999**, *77*, 22.
- [43] Bode, J. W.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410.
- [44] Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.
- [45] (a) Bal, B. S.; Childers, W. E., Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091. (b) Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175.
- [46] Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399.
- [47] Eine Übersicht bietet: (a) Negishi, E.; Liu, F. In *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; pp 1-47. (b) Sugihara, T. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, pp 635-647.
- [48] (a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989. (b) Hikota, M.; Sakurai, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6367.
- [49] Einen allgemeinen Übersicht über Suzuki-Reaktionen bietet: (a) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- [50] Ein Übersicht über Alkyl-Suzuki-Reaktionen und deren Anwendungen in Totalsynthesen bietet: (a) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544. (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
- [51] (a) Fürstner, A.; Seidel, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165. (b) Fürstner, A.; Leitner, A. *Synlett* **2001**, 290. (c) Fürstner, A.; Nikolakis, K. *Liebigs Ann.* **1996**, 2107. (d) Fürstner, A.; Seidel, G. *Synlett* **1998**, 161. (e) Soderquist, J. A.; Matos, K.; Rane, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401.
- [52] (a) Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885. (b) Mickel, S. J. et al. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 113-121. (c) Yuan, Y.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720
- [53] Hunter, T. J.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4447.
- [54] Lepage, O.; Kattinig, E.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970.

- [55] Fürstner A.; Kattnig, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194.
- [56] Eine Übersicht bietet: (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994. (b) Ohkuma, T.; Noyori, R. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 1; pp 199-246. (c) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (d) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
- [57] Für enantioselektive Hydrierungen von α -Ketoester mit Ru-Katalysatoren siehe: (a) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629. (b) Mashima, K.; Kusano, K.; Sato, N.; Matsumura, Y.; Nozaki, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064. (c) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P.; Champion, N.; Dellis, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.* **2004**, *101*, 5799. (d) Benincori, T.; Piccolo, O.; Rizzo, S.; Sannicolo, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8340. (e) Transferhydrierungen: Sýterk, D.; Stephan, M. S.; Mohar, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 535.
- [58] Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348.
- [59] (a) Nakamura, E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 663. (b) Schmidt, U.; Langner, J.; Kirschbaum, B.; Braun, C. *Synthesis* **1994**, 1138.
- [60] Für die Herstellung des Katalysators siehe: King, S. A.; Keller, J. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 178.
- [61] Für eine diastereoselektive Hydrierung eines α -Ketoesters siehe: Gao, Y.; Lane-Bell, P.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2133.
- [62] King, S. A.; Thompson, A. S.; A. O.; Verhoeven T. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6689.
- [63] Eine Übersicht über absolute Konfigurationsbestimmungen mittels NMR bietet: Seco, J. M.; Quinoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.
- [64] (a) Scheiper, B.; Bonnekessel, M.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943. (b) Fürstner, A.; De Souza, D.; Parra-Rapado, L.; Jensen J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358.
- [65] (a) Houpis, I. N.; Patterson, L. E.; Alt, C. A.; John R. Rizzo, J. R., Zhang, T. Z.; Haurez M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1947. (b) Bulliard, M.; Laboue, B.; Lastanet, J.; Roussiase, S. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 438.
- [66] Das Enantiomer ist bekannt, siehe: Organ, M. G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5568.

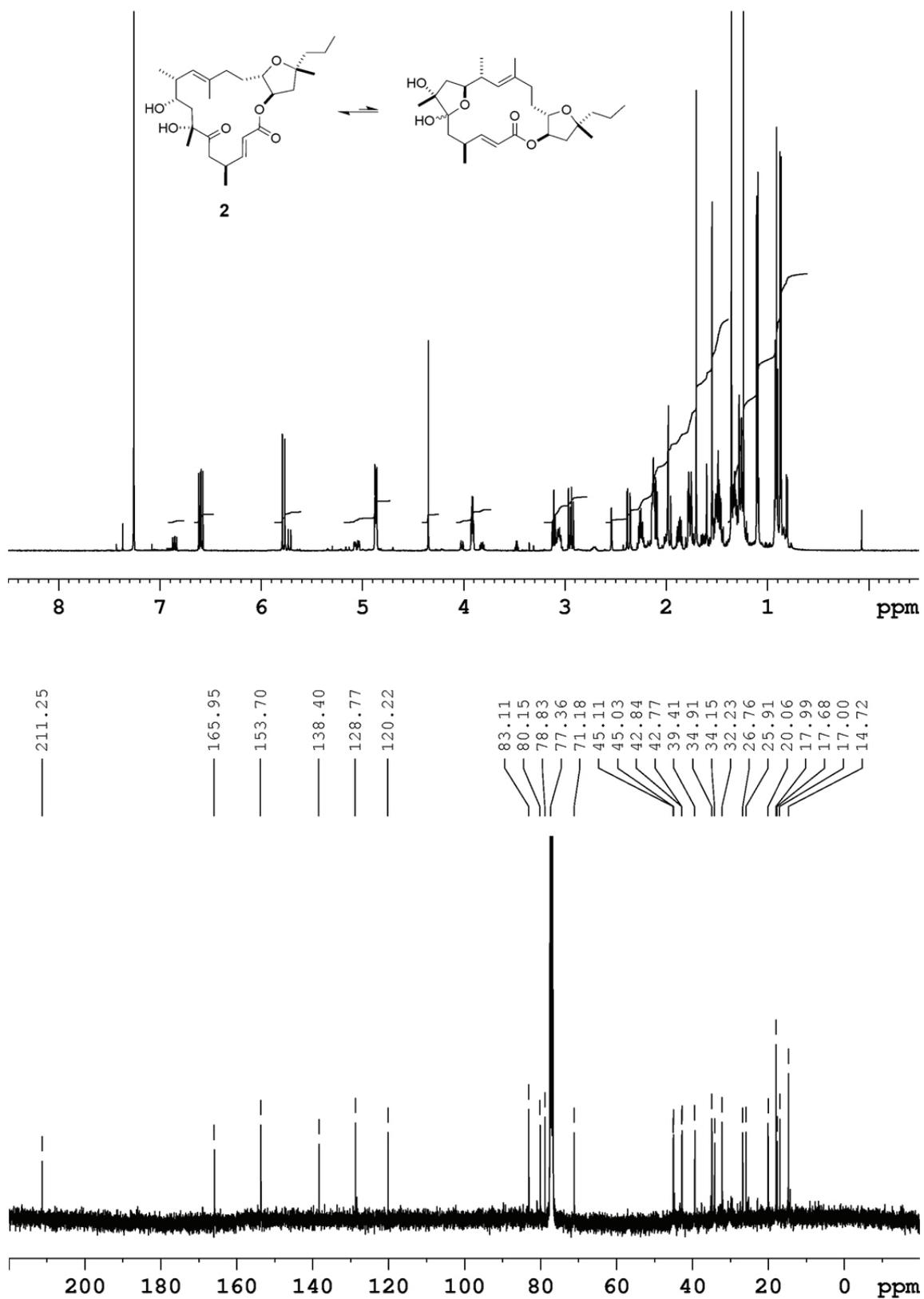
- [67] (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. (b) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549. (c) Boeckman, R. K., Jr.; Shao, P.; Mullins, J. *J. Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.
- [68] Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessler, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2527.
- [69] Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537.
- [70] Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.
- [71] Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462 und zitierte Literatur.
- [72] Evans, D. A.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10893.
- [73] (a) Gustin, D. J.; VanNieuwenhze, M. S.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3443. (b) Paterson, I.; Collett, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1187. (c) Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; Jablonowski, J. A.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275
- [74] Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.
- [75] (a) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663. (b) Ramachandran, P. V.; Xu, W.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4911.
- [76] (a) Crimmins, M. T.; Katz, J. D.; McAtee, L. C.; Tabet, E. A.; Kirincich, S. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 949. (b) Paterson, I.; Coster, M. J.; Chen, D. Y.-K.; Aceña, J. L.; Bach, J.; Keown, L. E.; Trieselmann, T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2420.
- [77] Eine Übersicht bietet: Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1.
- [78] Bhattacharjee, A.; Soltani, O.; De Brabander, J. K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 481.
- [79] Gustin, D. J.; VanNieuwenhze, M. S.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3443.
- [80] (a) Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585. (b) Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 481. (c) Bernardi, A.; Capelli, A. M.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3576. (d) Bernardi, F.; Robb, M. A.; Suzzi-Valli, G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6472.
- [81] Für ein Beispiel siehe: (a) Nakamura, S.; Inagaki, J.; Sugimoto, T.; Kudo, M.; Nakajima, M.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4075. (b) Nakamura, S.; Inagaki, J.; Kudo, M.; Sugimoto, T.; Obara, K.; Nakajima, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10353.

- [82] Cee, J.; Cramer, C. J.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920.
- [83] Für ein Beispiel siehe: Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 9.
- [84] Für ein Beispiel siehe: Ukaji, Y.; Kanda, H.; Yamamoto, K.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 597.
- [85] Trost, B. M.; Ball, Z. T.; Laemmerhold, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10028.
- [86] Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8647.
- [87] Evans, D. A.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899.
- [88] Evans, D. A.; Tregay, S. W.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7936.
- [89] Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 338.
- [90] (a) Larcheveque, M.; Lalanov, J. *Chem. Commun.* **1985**, 83. (b) Ghosh, A. K.; Wang, Y.; Kim, J, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8973
- [91] (a) Gao, X.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5517. (b) Saito, S.; Harunari, T.; Shimamura, N.; Asahara, M.; Moriwake, T. *Synlett*, **1992**, 325.
- [92] Yatagai, M.; Ohnuki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1826.
- [93] Für eine diastereoselektive Reduktion siehe: Johnson, D. V.; Fischer R.; Griengl, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9289.
- [94] (a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551. (b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925. Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
- [95] Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963.
- [96] Inoue, K.; Sawada, A.; Shibata, I.; Baba A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 906.
- [97] Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Berliner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924.
- [98] Nicolaou, K. C.; Bunnage, M. E.; McGarry, D. G.; Shi, S.; Somers, P. K.; Wallace, P. A.; Chu, X.-J.; Agrios, K. A.; Gunzner, J. L.; Yang, Z. *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 599.
- [99] Stork, G. Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287.
- [100] Karimi, B.; Seradj, H.; Maleki, J. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4513.
- [101] Basak, A.; Bhattacharya, G.; Sunanda, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2509.
- [102] (a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953. (b) siehe auch: Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674. (c) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787. (d) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H.-J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204.

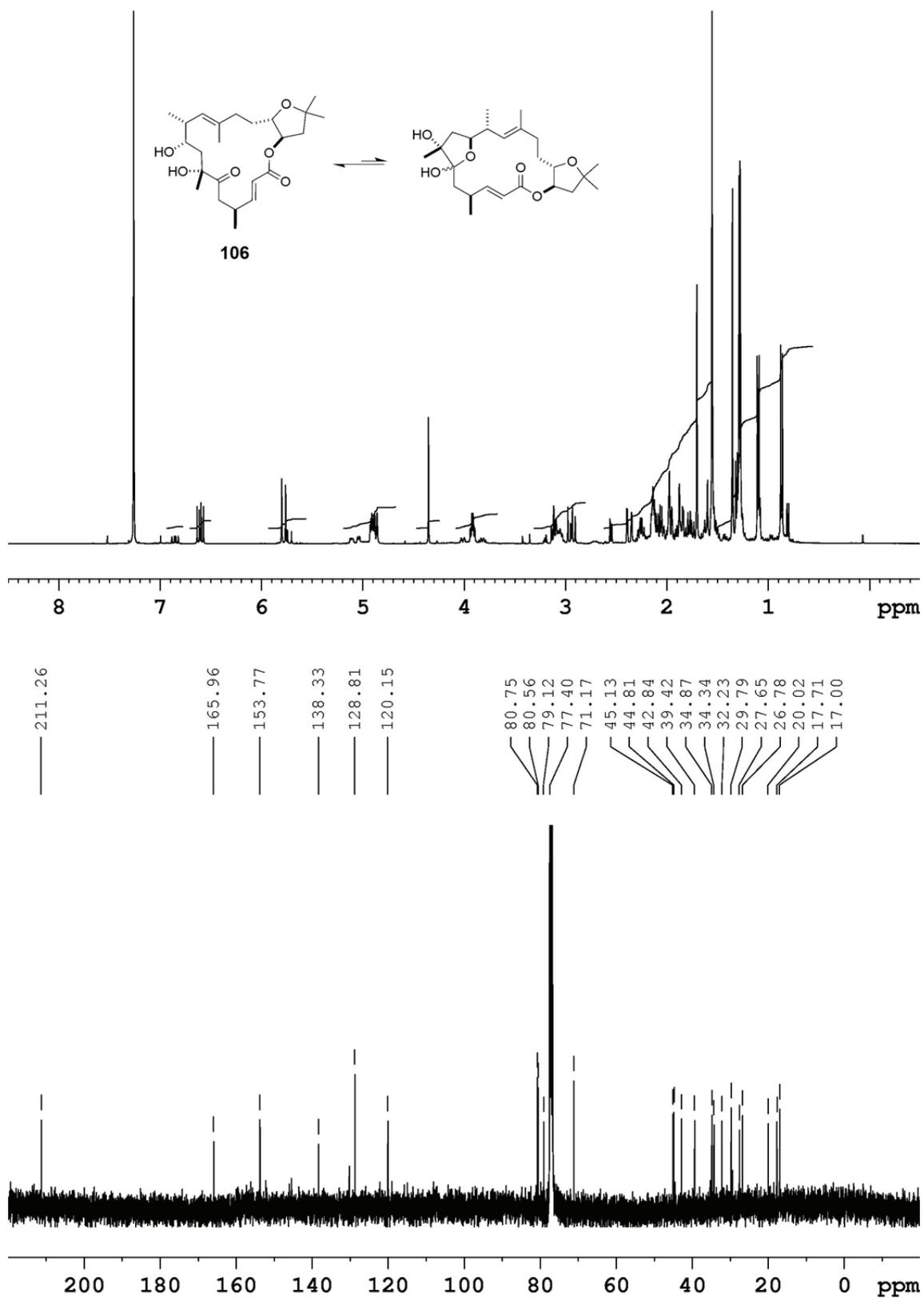
7 Anhang - NMR Spektren ausgewählter Verbindungen



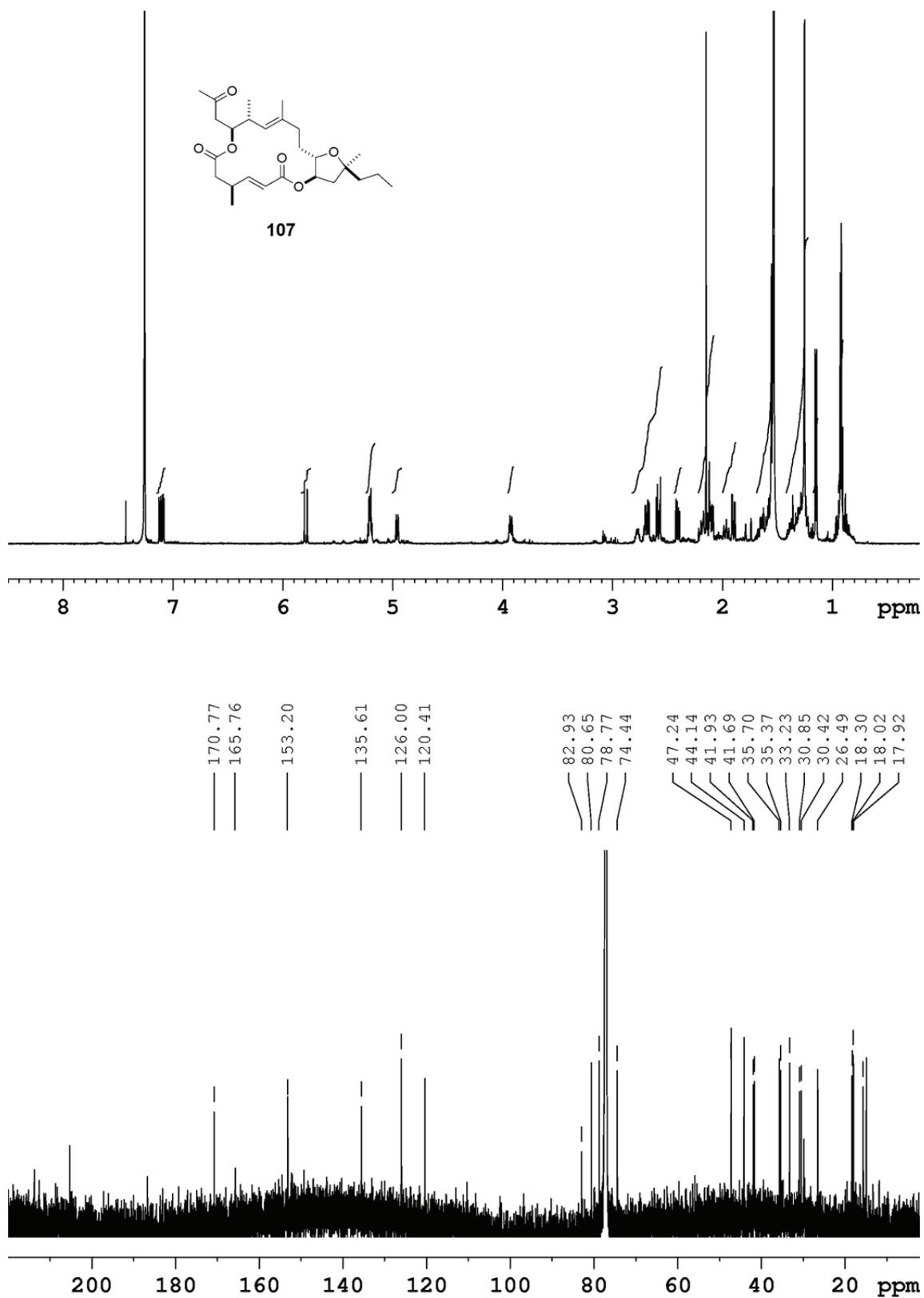
¹H (600 MHz) und ¹³C (150 MHz) NMR-Spektren von Amphidinolide X (1) in CDCl₃.



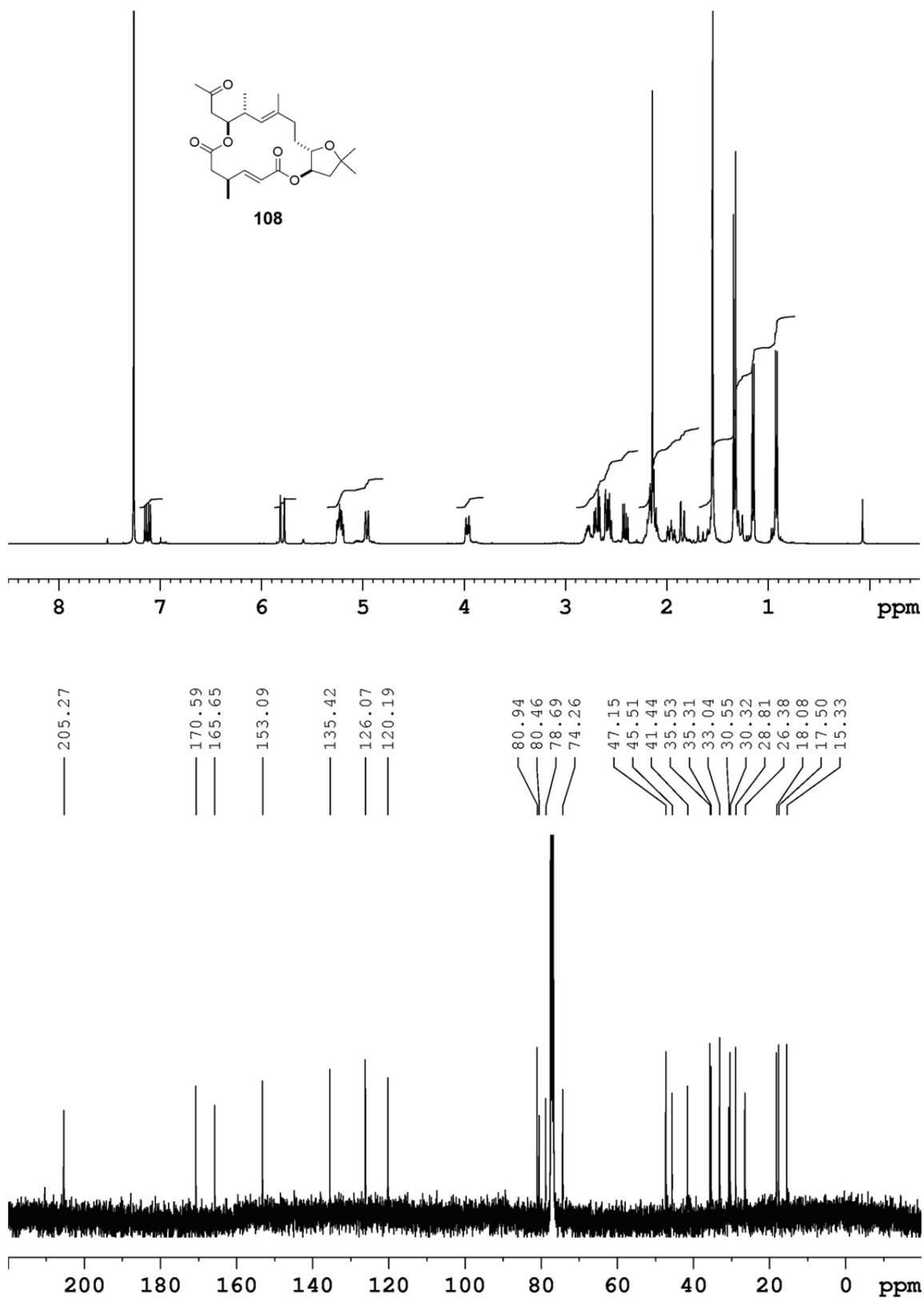
¹H (600 MHz) und ¹³C (100 MHz) NMR- Spektren von Amphidinolid Y (2) in CDCl₃.



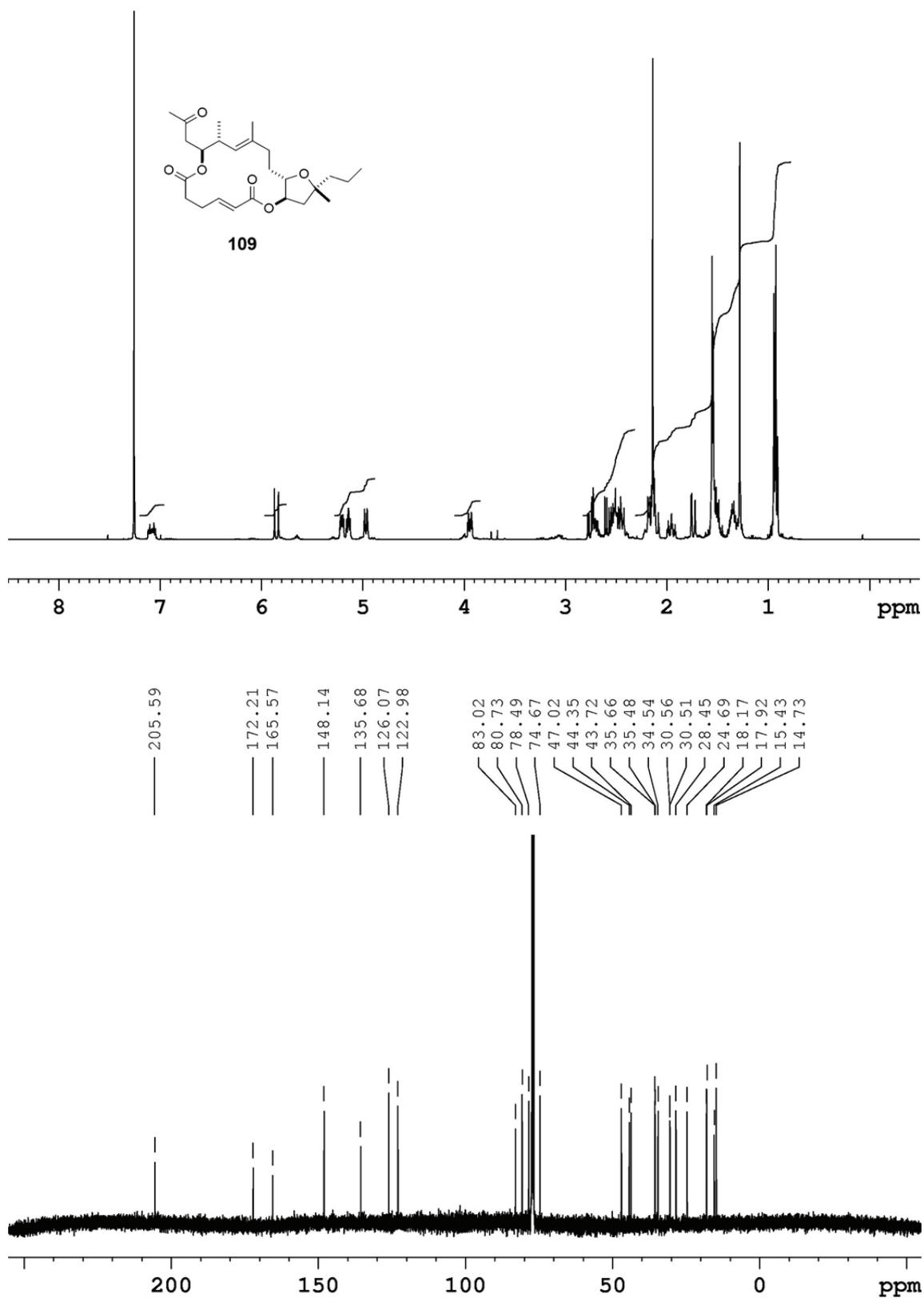
^1H (400 MHz) und ^{13}C (100 MHz) NMR- Spektren des Analogons **106** in CDCl_3 .



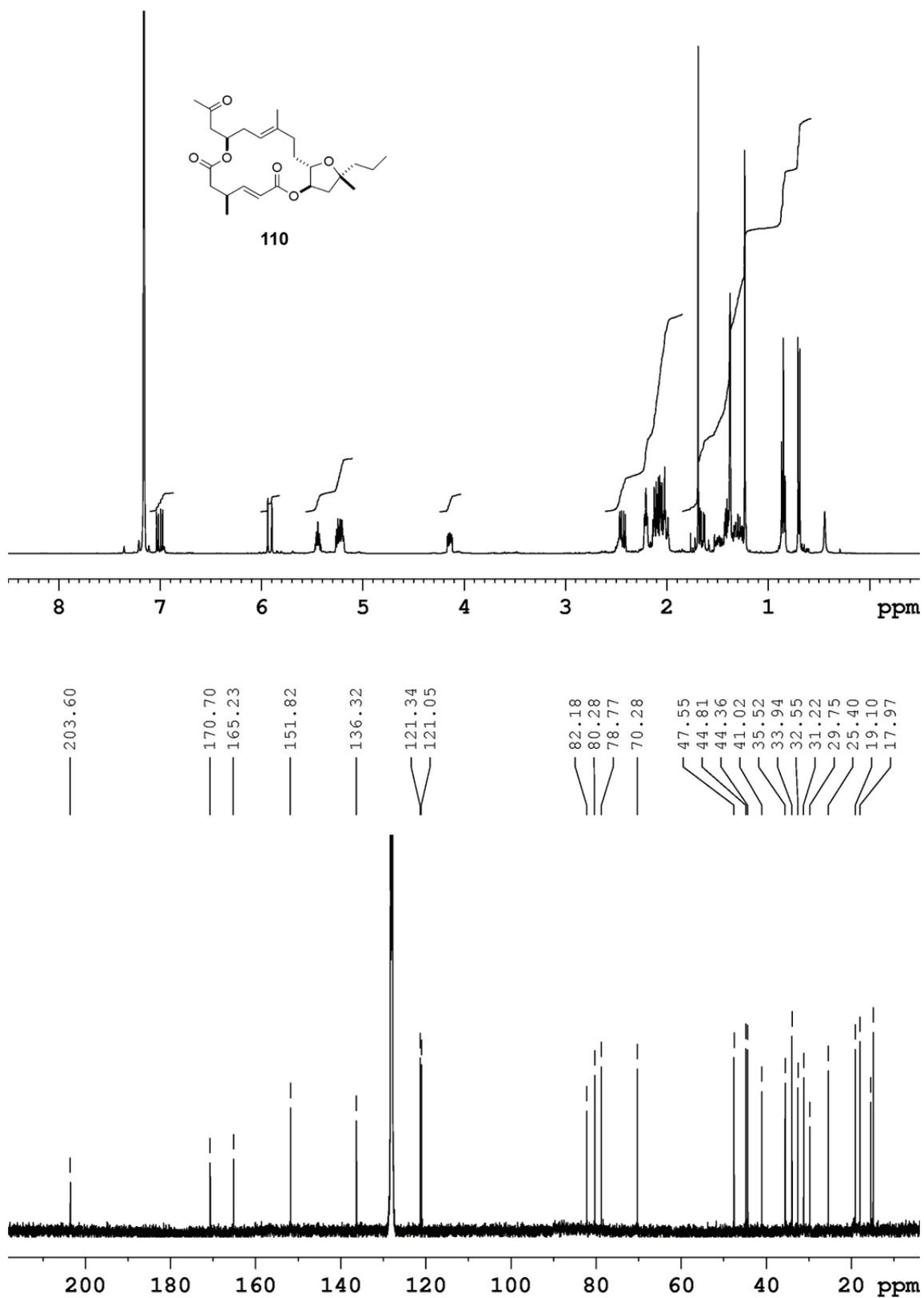
^1H (600 MHz) und ^{13}C NMR (150 MHz) NMR- Spektren des Analogons **107** in CDCl_3 .



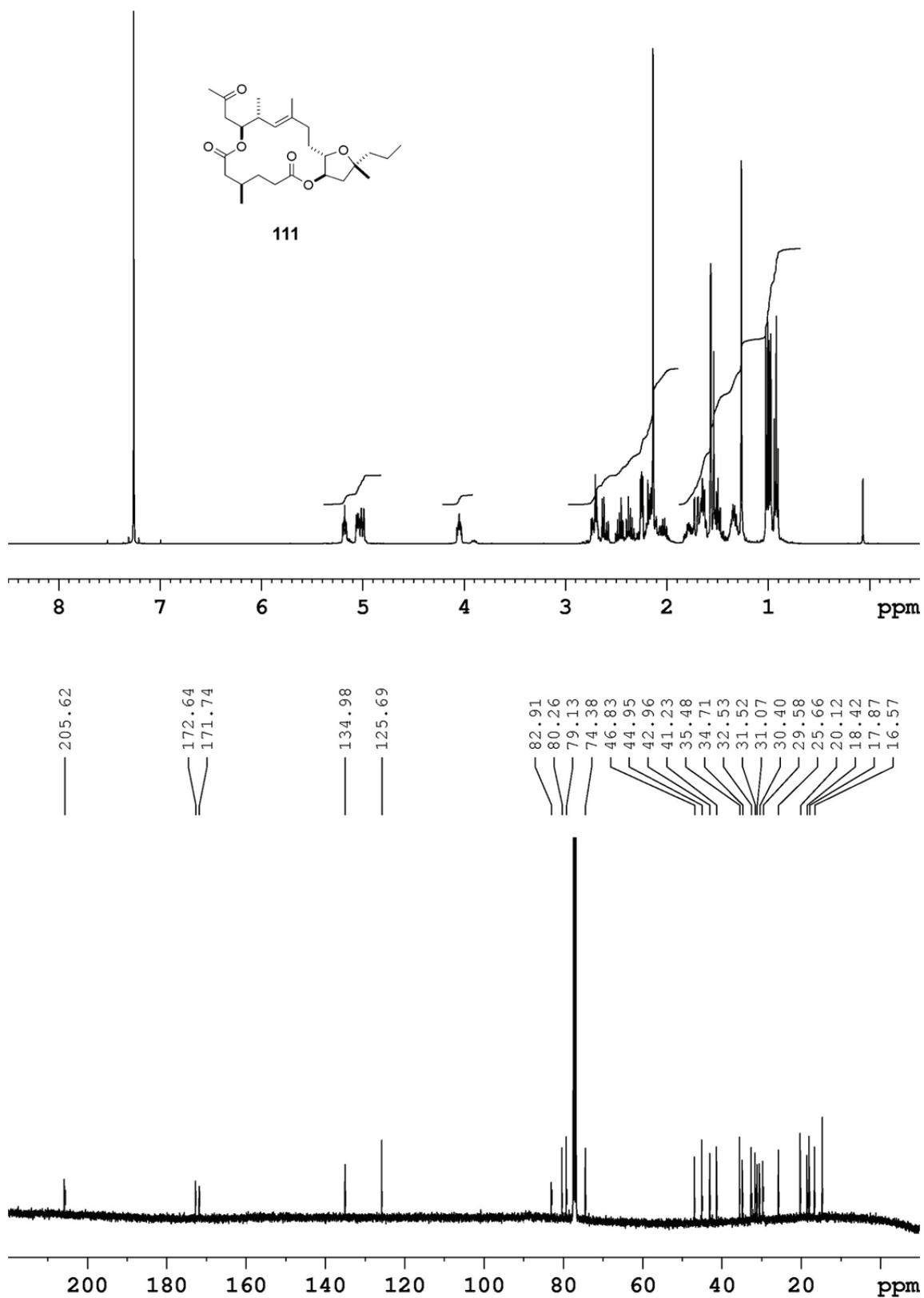
¹H (400 MHz) und ¹³C (100 MHz) NMR- Spektren des Analogons **108** in CDCl₃.



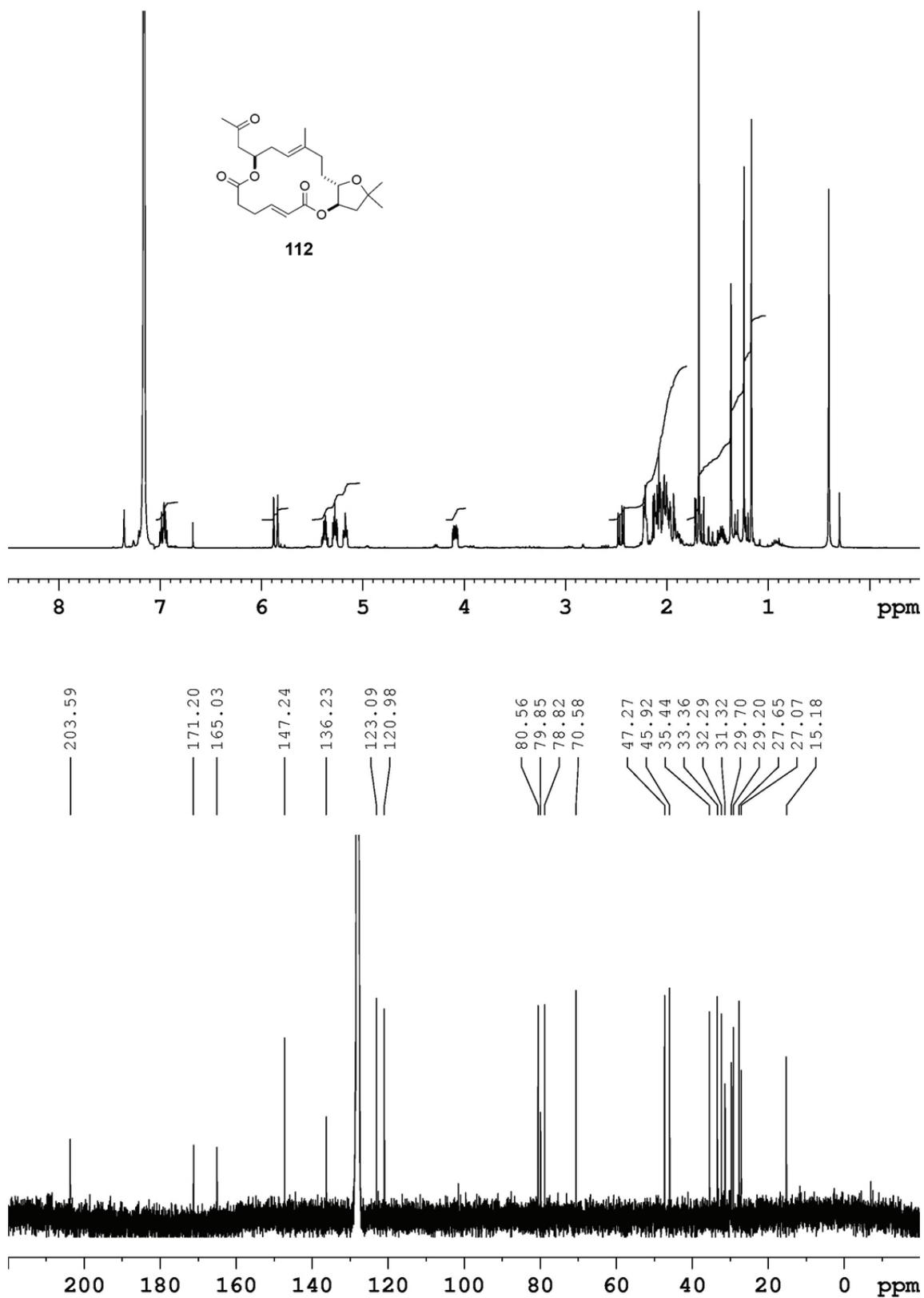
^1H (400 MHz) und ^{13}C (100 MHz) NMR- Spektren des Analogons **109** in CDCl_3 .



^1H (400 MHz) und ^{13}C (100 MHz) NMR- Spektren des Analogons **110** in C_6D_6 .



^1H (400 MHz) und ^{13}C (100 MHz) NMR- Spektren des Analogons **111** in CDCl_3 .



¹H (400 MHz) und ¹³C (100 MHz) NMR- Spektren des Analogons **112** in C₆D₆.