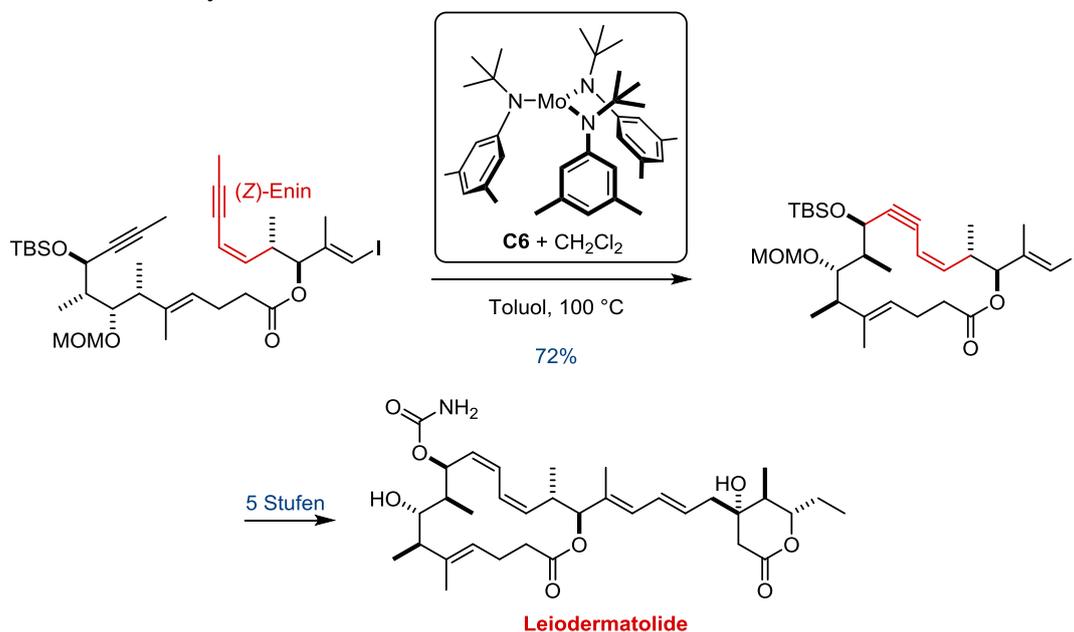


Konjugierte Alkene sind allgegenwärtige Motive in Naturstoffen marinen Ursprungs, die die pharmazeutische Industrie auch weiterhin mit Leitstrukturen für die Entwicklung von neuen Arzneimitteln versorgen. Solche mehrfach-ungesättigten Doppelbindungen in einem makrozyklischen Gerüst stellen den synthetischen Chemiker vor eine große Herausforderung, da der selektive Zugang per Alkenmetathese bis dato nicht möglich ist.

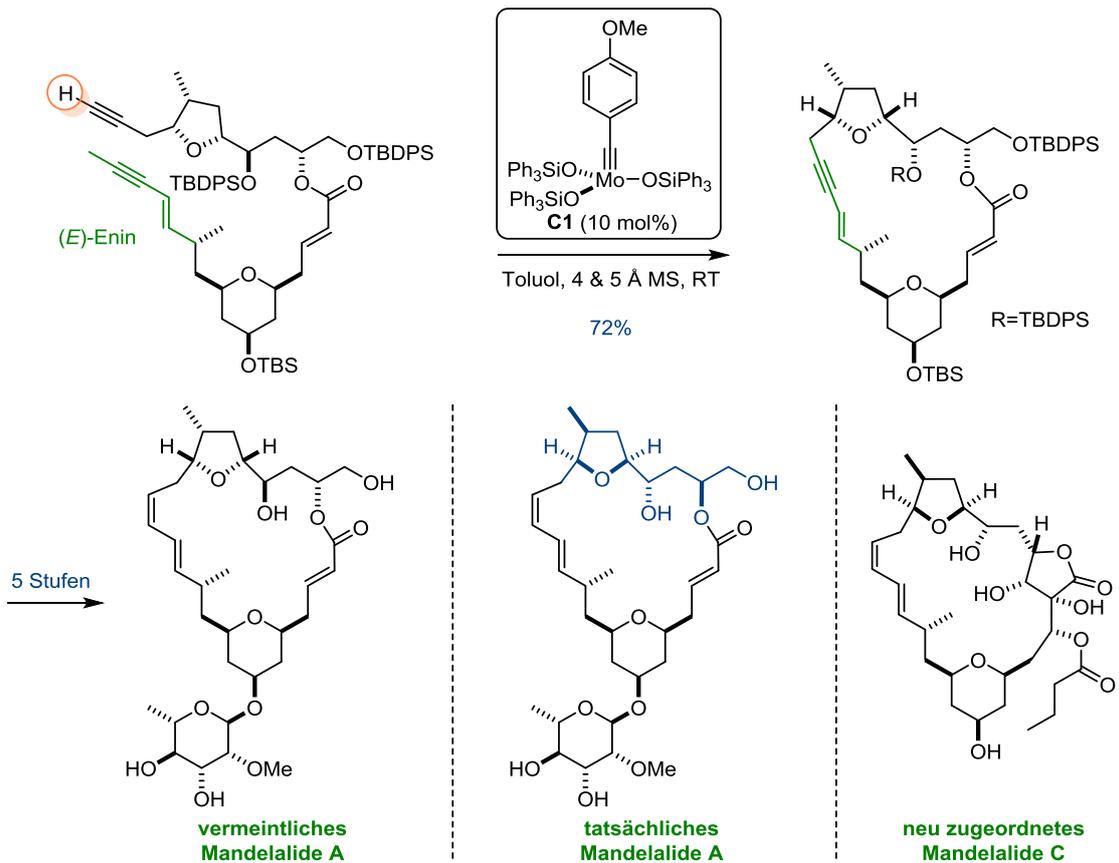
Die Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM) bietet eine nunmehr unverzichtbare Alternative, da sie nicht nur eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert, sondern auch strikt zwischen Alkinen und Alkenen zu unterscheiden vermag. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die RCAM mit der *syn*-selektiven Semihydrierung kombiniert, was als Schlüsselsequenz für die Synthese der makrozyklischen Naturstoffe Leiodermatolide und Mandelalide A diente.

Leiodermatolide, ein Naturstoff aus dem Tiefseeschwamm *Leiodermatium*, zeigte in ersten Studien hohe antimitotische Aktivität ohne mit isoliertem Tubulin zu wechselwirken, was einen neuen Wirkmechanismus verspricht. Obwohl die Struktur von Leiodermatolide nicht vollständig aufgeklärt war, wurde eine Totalsynthese initiiert.



Der Naturstoff konnte im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich synthetisiert werden; ebenso gelang die Strukturzuordnung. Eine überarbeitete Synthese wurde anschließend entwickelt um die verbleibenden Schwachstellen der ersten Generation auszumerzen. Mit dieser verbesserten Route konnten sowohl signifikante Mengen des Naturstoffs als auch einige Analoga hergestellt werden, die für eine eingehende biologische Untersuchung genutzt wurden. Die bisher erhaltenen Ergebnisse sprechen für einen neuartigen Wirkmechanismus via "centrosome declustering".

Im Anschluss wurde die Synthese des Naturstoffs Mandelalide A verfolgt. Neben der noch komplexeren Struktur war die vermeintlich hohe biologische Aktivität erneut ein ausschlaggebendes Auswahlkriterium.



Nach der erfolgreichen Synthese aller benötigten Fragmente und deren Kupplung konnte, zum ersten Mal im Rahmen einer Naturstoffsynthese, ein terminales Alkin in der RCAM erfolgreich umgesetzt werden, vorausgesetzt dass ein Molybdän-Alkylidin mit Triphenylsilyanol-Liganden als Katalysator eingesetzt wurde. Das gebildete zyklische Enin wurde im Anschluss semi-reduziert und weiter in die angestrebte Struktur umgewandelt. Es stellte sich heraus, dass die Struktur des Naturstoffs falsch zugeordnet worden war; durch die Synthese des Isomers mit invertiertem Nordfragment konnte die korrekte Stereochemie aufgeklärt werden. Leider konnte die biologische Aktivität mit dem synthetischen Material nicht bestätigt werden. Trotzdem wurde das Projekt um die Synthese des verwandten Naturstoffs Mandelalide C erweitert.