

**Asymmetrische Festphasensynthese
von Derivaten des Protein-Phosphatase-Inhibitors
Dysidiolid**

**Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
vom Fachbereich Chemie der
Universität Dortmund
angenommene**

DISSERTATION

**von
Diplom-Chemiker
Dirk Brohm
aus Pforzheim**

**1. Gutachter: Prof. Dr. H. Waldmann
2. Gutachter: Prof. Dr. P. Eilbracht
Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.2002**

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. H. Waldmann in der Zeit von November 1997 bis September 1999 am Institut für Organische Chemie der Universität Fridericiana zu Karlsruhe (TH) und in der Zeit von Oktober 1999 bis Dezember 2000 am Fachbereich Chemie der Universität Dortmund angefertigt.

Meiner Frau Gigi in Liebe gewidmet

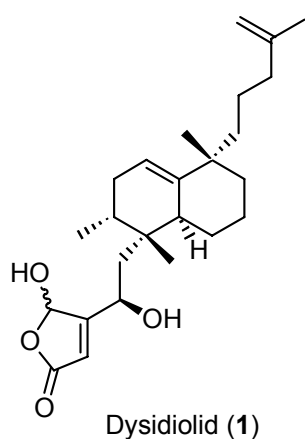
Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Allgemeiner Teil	2
2.1 Der Zellzyklus	2
2.1.1 Grundlagen des Zellzyklus	2
2.1.2 Regulation des Zellzyklus	4
2.2 Die Proteinphosphatasen der Familie Cdc25	7
2.2.1 Cdc25 und Krebs	7
2.2.2 Struktur und Funktionsweise von Cdc25	8
2.2.3 Inhibitoren von Cdc25	9
2.3 Synthesen von Dysidiolid	11
2.4 Festphasensynthese von Naturstoffen und Derivaten	16
2.5 Linker für die Festphasensynthese	20
2.5.1 Linker zur Synthese von Alkenen	21
3. Aufgabenstellung	24
4. Spezieller Teil	26
4.1 Retrosynthetische Analyse	26
4.2 Synthese der Bausteine in Lösung	28
4.2.1 Synthese des Linkers	28
4.2.2 Synthese des Diens	31
4.2.3 Modellreaktion des Linkers in Lösung	34
4.3 Modellsynthese in Lösung	37
4.4 Festphasensynthese von 6- <i>epi</i> -Dysidiolid	41
4.4.1 Kupplung des Linkers an Merrifield-Harz	41
4.4.2 Aktivierung des Linkers	44
4.4.3 Kupplung des Diens durch Wittig-Reaktion	46
4.4.4 Test des Linkers am Harz	46
4.4.5 Diels-Alder-Reaktion	47
4.4.6 Verlängerung des Aldehyds um eine Methylengruppe	51
4.4.7 Synthese der γ -Hydroxybutenolid-Einheit	53
4.4.8 Abspaltung durch Ringschluss-Olefinmetathese	55

4.4.9 Untersuchungen zur Olefin-Metathese	57
4.5 Synthese von Derivaten von 6- <i>epi</i> -Dysidiolid	62
4.5.1 Vorüberlegungen	62
4.5.2 Synthese des C ₁ -verkürzten Derivats	63
4.5.3 Synthese der 4-Oxo-Derivate	64
4.5.4 Synthese von Analoga durch Wittig-Reaktion	66
4.5.5 Synthese von Analoga durch Grignard-Reaktion	67
4.5.6 Versuche zur Synthese von Pinakol-Derivaten	68
4.5.7 Versuche zur Synthese von Analoga durch Aldolreaktion	68
4.6 Versuche zur Festphasensynthese von Dysidiolid	69
4.6.1 Synthese des Dienophils	70
4.6.2 Darstellung des Grundgerüsts von Dysidiolid	70
4.7 Biologische Untersuchungen	71
4.7.1 Cdc25C-Test	72
4.7.2 Cytotoxizitätstests	73
4.7.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen	75
4.8 Fazit	76
5. Zusammenfassung und Ausblick	78
5.1 Zusammenfassung	78
5.2 Ausblick	83
6. Experimenteller Teil	86
6.1 Meßgeräte und Hilfsmittel	86
6.2 Versuche zu Kapitel 4.2	88
6.3 Versuche zu Kapitel 4.3	101
6.4 Versuche zu Kapitel 4.4	106
6.5 Versuche zu Kapitel 4.5	126
6.6 Versuche zu Kapitel 4.6	141
6.7 Versuche zu Kapitel 4.7	144
7. Literaturverzeichnis	146
8. Anhang	154

1. Einleitung

Die abgeschlossene Sequenzierung des humanen Genoms und das schnell wachsende Verständnis der Funktionen einzelner Gene führt zur raschen Identifizierung neuer Proteine als Targets (engl., Ziele) für die Entwicklung von Wirkstoffen.¹ Der Bedarf an neuen Verbindungen zur gezielten Modulation vielversprechender Targets wächst daher ständig und erfordert effiziente Methoden zur Synthese einer großen Anzahl unterschiedlicher Substanzen. Als Schlüsseltechnologie zur Synthese von Substanzbibliotheken hat sich die kombinatorische Festphasensynthese im letzten Jahrzehnt rasant entwickelt und nimmt einen hohen Stellenwert in der Chemie ein.² Allein die Anzahl der synthetisierten Verbindungen garantiert aber noch keinen Erfolg auf der Suche nach neuen Leitstrukturen, sondern die richtige Auswahl der Grundstruktur ist entscheidend. Ein Ansatzpunkt für das Design von Substanzbibliotheken sind biologisch aktive Naturstoffe, da sie durch den Prozess der Evolution bereits für Wechselwirkungen mit Proteinen selektiert sind. Abgesehen von Biopolymeren, wie Peptiden oder Nucleinsäuren sind die meisten Naturstoffe allerdings aus komplexen Strukturen aufgebaut, die mehrstufige, anspruchsvolle Synthesen erfordern. Voraussetzung für die Festphasensynthese von Bibliotheken auf der Basis von Naturstoffen ist daher, dass zuverlässige und effiziente Methoden zur Verfügung stehen, die durch leistungsfähige und selektive Umsetzungen mehrstufige Synthesen erst ermöglichen. Die Entwicklung von neuen Methoden für die Synthese von Naturstoffen an der



festen Phase ist daher von großem Interesse für die kombinatorische und medizinische Chemie. Die Synthese von komplexen Naturstoffen und ihrer Analoga über mehrere Stufen an der festen Phase stellt eine besondere Herausforderung dar und wurde bisher erst in wenigen Fällen realisiert.³

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Festphasen-Synthese von Derivaten des Protein-Phosphatase Inhibitors Dysidiolid unter Verwendung eines neu entwickelten spurlosen Linkers.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Der Zellzyklus

2.1.1 Grundlagen des Zellzyklus⁴

In gesunden Zellen wird die Zellvermehrung durch exogene Wachstumssignale (Mitogene) eingeleitet, die über eine Signalkaskade ins Innere der Zelle den Zellzyklus in Gang setzen. Bei Krebszellen kann sowohl ein Defekt in der Signalkaskade vorliegen, als auch eine Fehlregulation des Zellzyklus. Bei den meisten Krebsformen sind jedoch mehrere Defekte zusammen für die Entartung verantwortlich. Um neue Ansätze für die Behandlung von Krebs entwickeln zu können, wird daher intensiv an den molekularen Grundlagen der Signaltransduktion und des Zellzyklus geforscht.

Der Ablauf des Zellzyklus wird in vier Phasen eingeteilt. In der G₁-Phase (engl. gap, Lücke) überprüft die Zelle ihren Zustand und entscheidet, ob sie einen neuen Zellzyklus startet oder in einen Ruhezustand übergeht, der als G₀-Phase bezeichnet wird. Gründe für den Übergang in die G₀-Phase sind beispielsweise das Fehlen von Wachstumsfaktoren, Nährstoffmangel, Kontaktinhibierung durch andere Zellen oder Schäden an der DNA, die zunächst repariert werden sollen. Am sog. Restriktionspunkt wird dann die irreversible Entscheidung für den Eintritt in den Zellzyklus gefällt und die Zelle beginnt mit der Vorbereitung auf die Replikation der DNA. Die Verdoppelung des Chromosomensatzes findet anschließend in der S-Phase (Synthese) statt. In der G₂-Phase wird überprüft, ob die DNA-Replikation vollständig und fehlerfrei abgelaufen ist und die Zelle bereitet sich auf die eigentliche Zellteilung vor. Die mikroskopisch sichtbare Kern- und Zellteilung wird als M-Phase oder *Mitose* bezeichnet und beendet den Zyklus mit der Bildung von zwei Tochterzellen. Anschließend können diese Zellen in einen neuen Zyklus oder in die Ruhephase G₀ übergehen.

Bei mehrzelligen Organismen müssen die einzelnen Phasen des Zellzyklus reguliert und zeitlich genau aufeinander abgestimmt werden, da sonst durch unvollständig oder fehlerhaft weitergegebene DNA mutierte Zellen entstehen und einen Tumor ausbilden können. Die Regulation des Zellzyklus findet durch ein komplexes Zusammenspiel von Protein-Kinasen und Protein-Phosphatasen statt, die durch den Phosphorylierungsgrad die Aktivität

von sich selbst, aber auch von Transkriptionsfaktoren und regulatorischen Proteinen steuern. Angetrieben wird der Zellzyklus hauptsächlich von Cyclin-abhängigen Kinasen (Cdks),⁵ die durch Phosphorylierung zahlreicher Proteine die verschiedenen Abläufe wie DNA-Replikation oder Zellteilung in Gang setzen und voran treiben (Abb. 1).

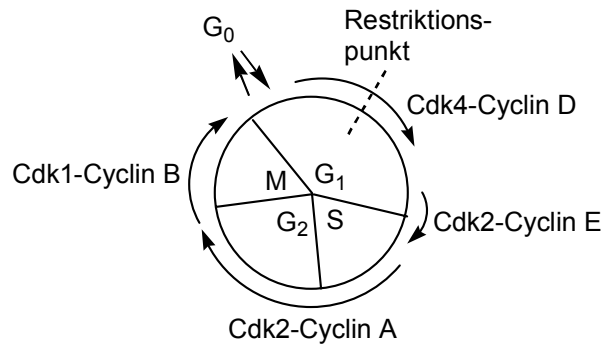


Abbildung 1: Cdk-Cyclin-Komplexe als Motoren des Zellzyklus

Die Konzentration der Cdks ändert sich während des gesamten Zellzyklus kaum. Die katalytische Einheit der Cdks ist allerdings erst im Komplex mit regulatorischen Untereinheiten, den Cyclinen, aktiv.⁶ Diese werden nur in bestimmten Abschnitten des Zellzyklus gebildet und anschließend schnell wieder abgebaut. Auf diese Weise wird die basale Aktivität der Cdks zeitlich gesteuert. Die Cycline weisen eine unterschiedliche Spezifität für Cdks und für die Substrate der Cdk-Cyclin-Komplexe auf. Außerdem sind für einige Cdk-Cyclin-Komplexe weitere Proteine zur Bildung oder Stabilisierung notwendig.⁷

Die volle Aktivität der Kinasen wird durch Phosphorylierung und Dephosphorylierung reguliert.⁵ So besitzen die meisten Cdks aktivierende und deaktivierende Phosphorylierungsstellen. Bei Cdk2 beispielsweise induziert die Phosphorylierung an Thr160 eine 80- bis 300-fache Aktivität, während die Phosphorylierungen an Thr14 und Tyr15 inhibierend wirken.⁵ Daher werden die Cdks erst nach Dephosphorylierung der inhibitorischen Phosphorylierungsstellen durch die Phosphatasen der Familie Cdc25 voll aktiv.⁸

Die Cdks können auch unabhängig durch Cdk-Inhibitoren (CKIs) reguliert werden, zu denen die Klasse der INK4-Proteine und die Klasse der CIP/KIP-Proteine gehören.⁹ Dabei inhibieren die INK4-Proteine p16^{INK4a}, p15^{INK4b}, p18^{INK4c} und p19^{INK4d} spezifisch Cdk4 und die eng verwandte Kinase Cdk6.¹⁰ Das Kip-Protein p27^{Kip1} inhibiert dagegen Cdk2-Cyclin E und bindet an Cdk4 und Cdk6 ohne Änderung deren Aktivität.¹¹ Das CIP-Protein

p21^{CIP1} wiederum, das bei DNA-Schäden durch Induktion des Tumor-Suppressor-Proteins p53 gebildet wird, inhibiert sowohl Cdk2 als auch Cdk4 und hält dadurch den Zellzyklus zur DNA-Reparatur an.¹²

2.1.2 Regulation des Zellzyklus

Bei detaillierter Betrachtung beginnt der Zellzyklus in der G₁-Phase mit Mitogen-induzierter Transkription von Cyclin D, das dann in Abwesenheit von INK4-Proteinen mit Cdk4 assoziiert (Abb. 2, 1.).^{6,13} Die Bildung des Cdk4-Cyclin D-Komplexes scheint dabei durch p27^{KIP1} unterstützt zu werden, ist aber nicht essenziell davon abhängig.^{7b,c} Die Aufgabe von Cdk4-Cyclin D besteht darin, das Retinoblastoma-Protein (pRb), das bei einem erblich bedingten Tumor der Augennetzhaut (Retina) entdeckt wurde, durch mehrfache Phosphorylierung zu desaktivieren (Abb. 2, 2.).¹⁴ Daraufhin wird der Transkriptionsfaktor E2F aus dem Komplex mit pRb freigegeben und aktiviert zahlreiche Gene von Proteinen, die zum Übergang in die S-Phase und für die DNA-Synthese benötigt werden (Abb. 2, 3.).¹⁵ Unter anderem aktiviert E2F seine eigene Bildung, wodurch eine Signalverstärkung erreicht wird.¹⁶

Im weiteren Verlauf ist zunächst die Bildung von Cyclin E wichtig, das mit freiem Cdk2 komplexiert (Abb. 2, 4.). Der Komplex wird anschließend dreifach phosphoryliert, wobei die Phosphorylierung an Thr160 der Cdk2 aktivierend wirkt.¹⁷ Diese Phosphorylierung wird von der Cdk-aktivierenden Kinase (CAK) durchgeführt, die aus dem Cdk7-Cyclin H-Mat1-Komplex besteht (Abb. 2, 5.).^{7a,18} Die Phosphorylierungen an Thr14 und Tyr15 hemmen dagegen den Komplex und verhindern eine vorzeitige Aktivierung. Die inhibitorischen Phosphate an Thr14 und Tyr15 können durch die Phosphatase Cdc25A gespalten werden,¹⁹ die transkriptional durch E2F oder aber durch den Transkriptionsfaktor c-Myc gebildet werden kann.^{20,21} Die Aktivierung von Cdc25A durch Phosphorylierung findet zunächst durch die Kinase Raf1 statt und kann damit vom Ras-Signalweg eingeleitet werden (Abb. 2, 6.).²² Anschließend wird Cdc25A auch vom eigenen Substrat Cdk2-Cyclin E phosphoryliert, wodurch eine Selbstverstärkungsschleife entsteht (Abb. 2, 7.).¹⁹ In seiner aktiven Form phosphoryliert Cdk2-Cyclin E auch pRb (Abb. 2, 8.), wodurch der Zyklus unabhängig von Wachstumsfaktoren und Cdk4-Cyclin D wird.²³ Außerdem wird der Ubiquitin-vermittelte Abbau des Cdk2-inhibierenden Proteins p27^{KIP1} durch

Phosphorylierung eingeleitet (Abb. 2, 9.), wodurch die Aktivität von Cdk2-Cyclin E in der Zelle weiter steigt.²⁴

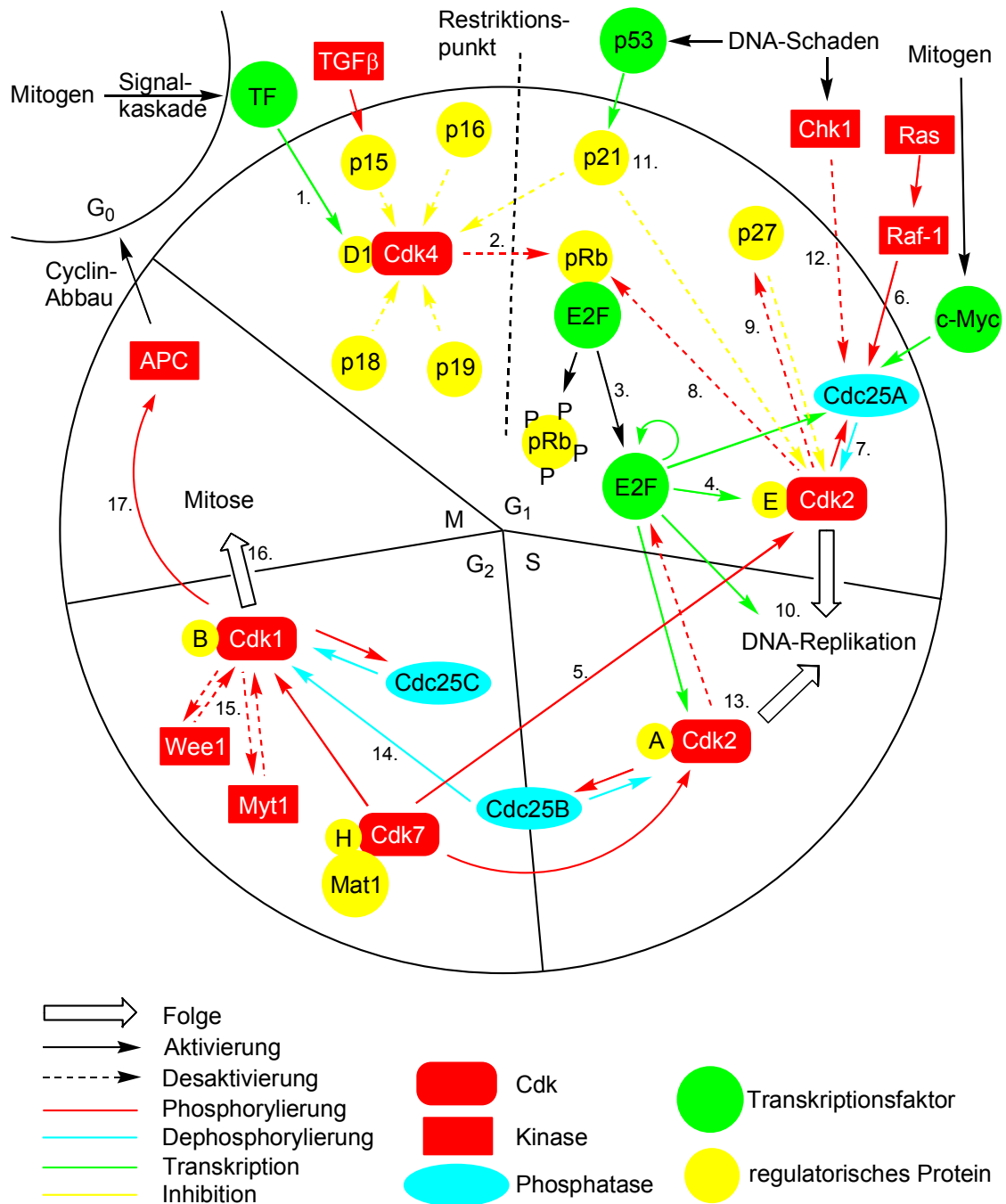


Abbildung 2: Regulation des Zellzyklus

Durch die verschiedenen Selbstverstärkungsschleifen wird schließlich ein sehr schneller Anstieg der Aktivität von E2F und Cdk2-Cyclin E erreicht. Der Übergang in die S-Phase

findet dann durch Transkription und posttranslationale Phosphorylierung verschiedener Proteine der DNA-Replikationsmaschine durch E2F bzw. Cdk2-Cyclin E statt (Abb. 2, 10.).²⁵

Der Übergang kann allerdings bei Schäden an der DNA noch durch Inhibition von Cdk2-Cyclin E gestoppt werden. Das Tumorsuppressor-Protein p53 erkennt Schäden an der DNA durch Konformationsänderungen und aktiviert transkriptional die Bildung des CKIs p21^{CIP1} (Abb. 2, 11.).²⁶ Sind beide Allele (Genkopien) von *p53* in einer Zelle defekt, so werden DNA-Mutationen ungehindert repliziert und an die Tochterzellen weitergegeben, die dann weiter entarten können. Das erklärt auch, weshalb *p53*-Mutationen zu den häufigsten bei Krebszellen gehören.²⁷

Ein weiteres Protein, das bei DNA-Schäden aktiviert wird, ist die Kinase Chk1, die Cdc25A phosphoryliert (Abb. 2, 12.). Daraufhin bindet das 14-3-3 Protein Rad24, das eine Kern-Export-Sequenz (NES) enthält, an Cdc25A und schleust es aus dem Zellkern, wodurch Cdk2-Cyclin E nicht mehr aktiviert werden kann.²⁸

Während der S-Phase ist der Cdk2-Cyclin A-Komplex aktiv, der die DNA-Replikation reguliert und den Transkriptionsfaktor E2F durch Phosphorylierung wieder abschaltet (Abb. 2, 13.).²⁹ Aktiviert wird Cdk2-Cyclin A durch CAK und die Phosphatase Cdc25B, die analog zu Cdc25A von ihrem Substrat phosphoryliert wird.

In der G₂-Phase ändert sich im hochphosphorylierten Zustand die Substratspezifität von Cdc25B. Die Phosphatase wirkt nun vermutlich als Starter für den Cdk1(Cdc2)-Cyclin B-Komplex,³⁰ der auch als *Mitosis-Promoting-Factor* (MPF) bezeichnet wird und die Zellteilung in der M-Phase reguliert (Abb. 2, 14.).³¹ Der Cdk1-Cyclin B-Komplex liegt nach der Bildung dreifach phosphoryliert in einer inaktiven Form vor.³² Die Phosphorylierung von Thr161 wird analog zu den anderen Cdks von CAK durchgeführt und wirkt aktivierend. Dagegen inhibieren die Phosphorylierungen an Thr14 und Tyr15 durch die Kinasen Myt1 und Wee1 den Komplex und verhindern den vorzeitigen Start der Mitose.³³ Die Dephosphorylierung von Thr14 und Tyr15 wird normalerweise von der Phosphatase Cdc25C durchgeführt,³⁴ die jedoch zunächst ebenfalls inaktiv vorliegt. Daher beginnt stellvertretend die Phosphatase Cdc25B mit der Dephosphorylierung von Cdk1-Cyclin B.³⁰ Die ersten aktiven Cdk1-Cyclin B-Komplexe aktivieren dann Cdc25C und deaktivieren ihre Gegenspieler Wee1 und Myt1 durch Phosphorylierung (Abb. 2, 15.).³⁵ Durch diese doppelte Selbstverstärkungsschleife wird MPF sehr schnell vollständig aktiviert und leitet

durch Phosphorylierung zahlreicher Proteine, wie z. B. Histon H1, die Mitose ein (Abb. 2, 16.).

Über die Regulation der Mitose durch den Cdk1-Cyclin B-Komplex ist bisher wenig bekannt. Nach einer Verzögerungszeit aktiviert er gegen Ende der Mitose den *Anaphase-Promoting Complex* (APC), der auch Cyclosom genannt wird, durch Phosphorylierung (Abb. 2, 17.). Daraufhin leitet APC den Abbau der Cycline und weiterer mitotischer Proteine durch Ubiquitinierung ein. Nach vollständiger Teilung (Cytokinese) kann die Zelle anschließend in die Ruhephase G_0 oder in einen neuen Zellzyklus übergehen.

2.2 Die Protein-Phosphatasen der Familie Cdc25

2.2.1 Cdc25 und Krebs

Die Protein-Phosphatasen der Familie Cdc25 haben essenzielle Funktionen bei der Regulation des Zellzyklus. Sie stehen daher unter Verdacht, bei der Entstehung von vielen Krebserkrankungen beteiligt zu sein. Das oncogene (krebsauslösende) Potenzial der Phosphatasen konnte durch Transfektion von Zellen mit Plasmiden, die die Gene von *Cdc25A*, *Cdc25B* oder *Cdc25C* enthielten, gezeigt werden.³⁶ Dabei führte die Kombination von *Cdc25A* oder *Cdc25B* mit der oncogenen H-Ras^{G12V}-Mutante direkt zur Entartung der transfizierten Zellen, die in Nacktmäusen hochgradige Tumore bildeten. Dagegen wurde mit *Cdc25C* und der H-Ras Mutante keine Bildung von Krebszellen beobachtet. Das gleiche Ergebnis wurde mit Zellen erhalten, die eine inaktive Form des pRb-Proteins enthielten. Dabei führten *Cdc25A* oder *Cdc25B* schon allein, nicht aber *Cdc25C*, zur Transformation der Zellen und Bildung von Tumoren in Nacktmäusen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Überexprimierung von Cdc25A oder Cdc25B in Zellen die Entstehung von Krebs unterstützt.

Tatsächlich wurde bei zahlreichen Untersuchungen an verschiedenen menschlichen Krebsarten eine verstärkte Expressierung von Cdc25A und/oder Cdc25B gefunden, so beispielsweise bei einer Studie von Kopf- und Nackenkarzinomen in mehr als der Hälfte der Fälle.³⁷ Dagegen wurde die verstärkte Expressierung von Cdc25C in Krebszellen selten beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Magenkrebs,³⁸ Dickdarmkrebs,³⁹ Lungenkrebs,⁴⁰ Eierstockkrebs,⁴¹ Brustkrebs³⁶ und Lymphdrüsenkrebs⁴² berichtet. In einigen

Fällen wurde außerdem eine deutliche Korrelation zwischen der verstärkten Expressierung von Cdc25A und/oder Cdc25B und der Aggressivität des Tumors, bzw. der mittleren Überlebensdauer der Patienten festgestellt.^{39a, 41}

2.2.2 Struktur und Funktionsweise von Cdc25

Protein-Phosphatasen werden in zwei Klassen unterteilt, die Protein-Serin/Threonin-Phosphatasen (PSPs), die Phosphoserin- und Phosphothreonin-Reste spalten, und die Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTPs). Die Klasse der PTPs wird nochmals in vier Familien unterteilt, wobei nur die Tyrosin-spezifischen und die niedermolekularen Protein-Phosphatasen ausschließlich Phosphotyrosine hydrolysieren. Dagegen sind die Phosphatasen der VH- und Cdc25-Familie dual-spezifische-Phosphatasen, die neben den Phosphotyrosinen auch Phosphoserine und Phosphothreonine spalten können.⁴³

Die PSPs unterscheiden sich von den PTPs vor allem durch die Struktur und den Katalysemechanismus. Während die PSPs die Hydrolyse der Phosphate mit Hilfe von Metallionen als Cofaktoren in einem einstufigen Mechanismus durchführen, findet die Reaktion bei den PTPs über ein Phosphocystein als Intermediat in einem zweistufigen Mechanismus statt. Das aktive Zentrum ist bei allen PTPs daher auch ähnlich und enthält ein Cys-(X)₅-Arg-Motiv in Form von einer Schleife (Abb. 3).⁴⁴ Bis auf diese Sequenz hat Cdc25 allerdings keine Ähnlichkeit mit anderen Phosphatasen und stellt eine unabhängige Familie dar.⁴⁵

Bei der Phosphat-Hydrolyse greift zunächst das Cystein aus dem Cys-(X)₅-Arg-Motiv den Phosphat-Rest des Substrats nukleophil an und bildet ein Phosphocystein-Intermediat (Abb. 3).⁴⁶ Dieses wird anschließend im zweiten Schritt der Reaktion von einem Wassermolekül hydrolysiert. Die Nukleophilie des Cysteins wird vermutlich durch benachbarte Serine erhöht, die die S-H-Bindung durch H-Brücken polarisieren.⁴⁵ Die essenzielle Funktion des Arginins besteht in der Stabilisierung des Übergangszustands durch Ladungsdelokalisierung und Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu den Sauerstoff-Atomen des Phosphatrestes.⁴⁷ Das Phosphat wird außerdem durch Wasserstoffbrücken zu den amidischen Protonen des Peptidrückgrats gebunden. Die meisten PTPs enthalten noch eine konservierte Asparaginsäure, die die Reaktion durch Protonierung des Sauerstoff-Atoms der Tyrosin-Austrittsgruppe unterstützt. Diese Säure konnte bei Cdc25 jedoch noch nicht

eindeutig identifiziert werden und wird möglicherweise vom Substrat selbst mitgebracht.⁴⁸ In der katalytischen Schleife von Cdc25 befinden sich zwei Glutaminsäuren. Diese scheinen jedoch nur die Struktur des aktiven Zentrums zu stabilisieren und nicht an der Katalyse beteiligt zu sein.⁴⁸ Die Cdc25-Familie enthält außerdem ein Phenylalanin im Cys-(X)₅-Arg-Motiv, das vermutlich die Erkennung von Phosphotyrosinen durch Wechselwirkungen der π -Systeme unterstützt.⁴⁵

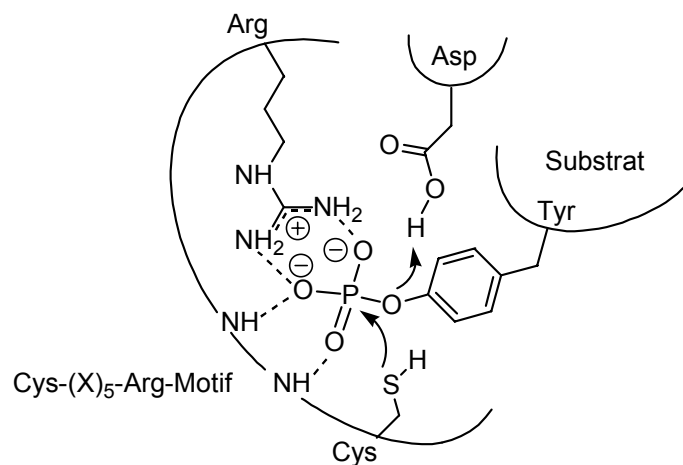


Abbildung 3: Schematische Darstellung des aktiven Zentrums und Katalysemechanismus von Protein-Tyrosin-Phosphatasen

2.2.3 Inhibitoren von Cdc25⁴⁹

Die Protein-Phosphatasen der Familie Cdc25 sind aufgrund zahlreicher Eigenschaften attraktive Targets zur Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen Krebs. Wie bereits dargestellt wurde, haben die Phosphatasen essenzielle Funktionen bei der Regulation des Zellzyklus und sind potenzielle Oncogene (*Cdc25A* und *Cdc25B*), die bei menschlichen Krebserkrankungen häufig verstärkt exprimiert werden. Cdc25A wird außerdem von den beiden oncogenen Proteinen Raf1 und c-Myc reguliert und ist an einem wichtigen Kontrollsystem für DNA-Schäden beteiligt. Schließlich sollte durch ihre hohe Substratspezifität und die geringe Ähnlichkeit mit anderen Phosphatasen die Entwicklung eines hochselektiven Inhibitors möglich sein.

Von den drei Phosphatasen ist Cdc25A durch die zentrale Rolle während der G₁-Phase zu Beginn des Zellzyklus besonders interessant als Target für die Wirkstoffentwicklung. Der erste selektive Inhibitor von Cdc25A war der Naturstoff Dysidiolid (**1**) aus dem marinen Schwamm *Dysidea etheria* de Laubenfels (Abb. 4).⁵⁰ Der Naturstoff inhibiert Cdc25A mit einem IC₅₀-Wert von 9.4 µM, während die Phosphatasen Calcineurin, CD45 und LAR selbst bei 12.4 µM nicht inhibiert werden.⁵⁰ Außerdem führte Dysidiolid bei verschiedenen Krebszelllinien zum Wachstumstopp und Arretierung in der G₁-Phase oder zur Apoptose.^{50,51}

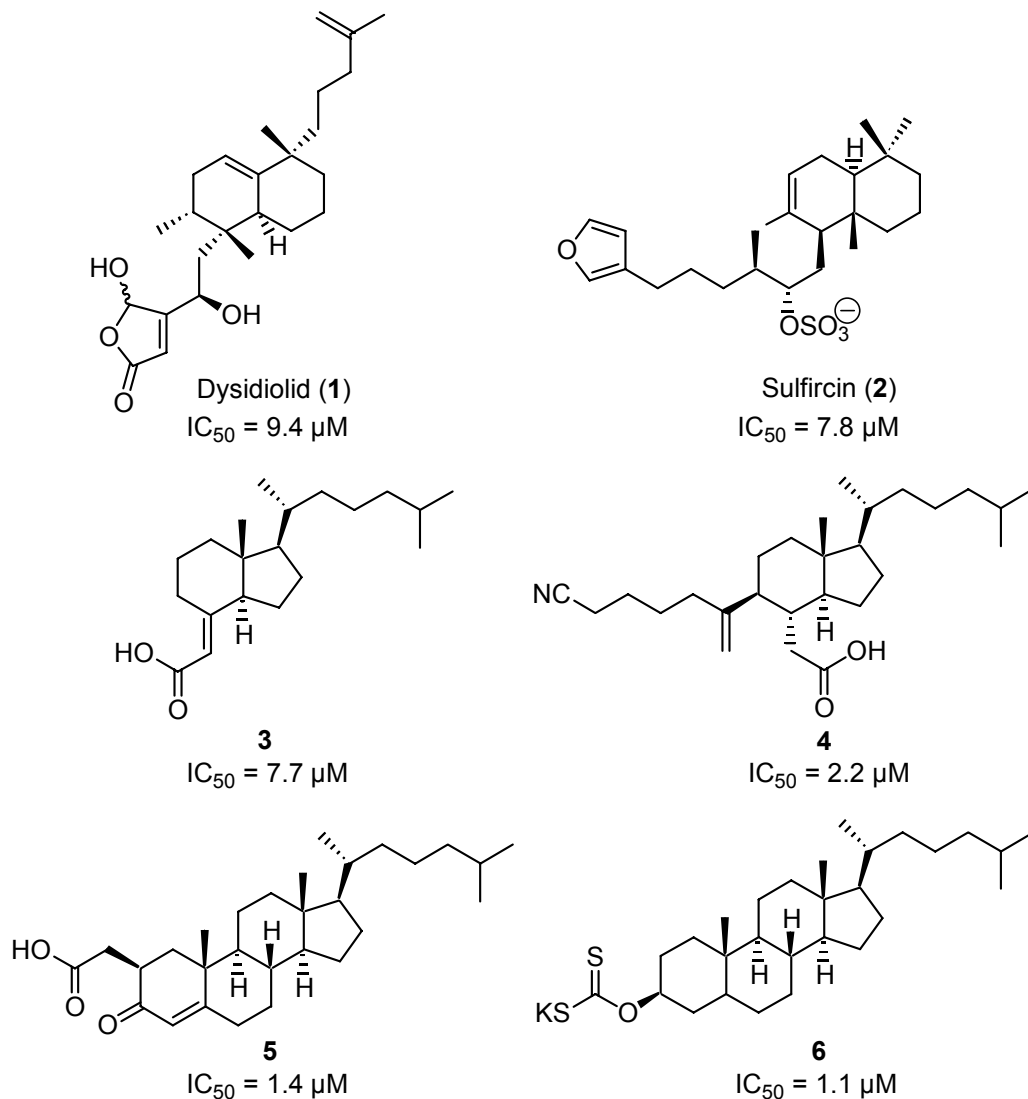


Abbildung 4: Inhibitoren von Cdc25A

Sulfircin (**2**), ein weiterer Naturstoff aus einem marinen Schwamm, inhibiert Cdc25A mit einem ähnlichem IC₅₀-Wert (7.8 µM), jedoch wurde auch eine Inhibition der Phosphatasen

PTP1B (29.8 μM) und VHR (4.7 μM) festgestellt.⁵² Desweiteren wurden durch Abbaureaktionen und verschiedene Syntheseschritte ausgehend von Vitamin D₃ und Steroiden eine Reihe von potenten Inhibitoren von Cdc25A gefunden (Abb. 4, **3-6**).⁵³ Alle diese Inhibitoren haben strukturell ein lipophiles Grundgerüst mit einer sauren Gruppe in einer Seitenkette gemeinsam. Vermutlich wirken diese sauren Gruppen als Phosphat-Mimetika und binden im aktiven Zentrum der Phosphatase. Unterstützt wird diese Hypothese durch die sehr geringe oder fehlende Aktivität verschiedener Ester der Verbindungen **3**, **5** und **6**.⁵³ Die lipophilen Grundgerüste scheinen dagegen in einer hydrophoben Tasche in der Nähe des aktiven Zentrums zu binden.

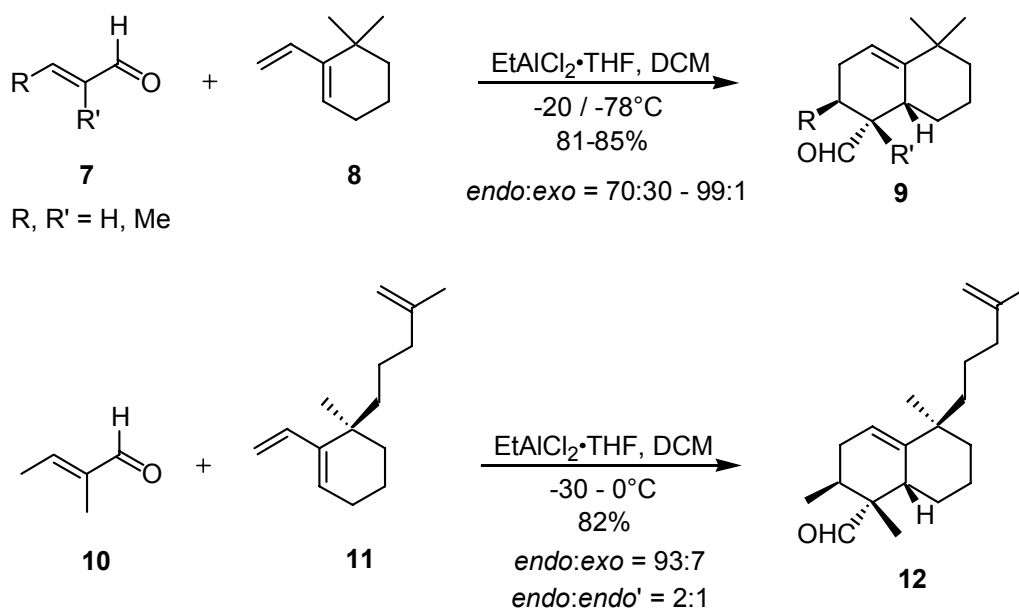
Außer diesen Verbindungen sind noch weitere Inhibitoren von Cdc25 bekannt, die alle bis auf Menadion (Vitamin K₃) eine Säure aufweisen, sich aber sonst strukturell nicht einordnen lassen.

2.3 Synthesen von Dysidiolid

Der Cdc25A-Inhibitor Dysidiolid (**1**) besitzt neben den bemerkenswerten biologischen Eigenschaften auch noch eine einzigartige Struktur (Abb. 4). Der Naturstoff ist ein Sesterterpen, das aus einem Dekalingrundgerüst und zwei parallel angeordneten Seitenketten aufgebaut ist. Dabei enthält die lipophile Seitenkette eine endständige Doppelbindung und die hydrophile Seitenkette eine Hydroxylgruppe und ein γ -Hydroxybutenolid. Dysidiolid besitzt sechs Stereozentren, wobei das Halbacetal der γ -Hydroxybutenolid-Gruppe sehr leicht epimerisiert und die entsprechenden Methin- und Hydroxylgruppen im NMR doppelt erscheinen. Aufgrund dieser strukturellen Besonderheiten besteht an dem Naturstoff nicht nur Interesse von Molekularbiologen und Pharmakologen, sondern auch besonders von Chemikern. So wurden seit der Entdeckung von Dysidiolid insgesamt fünf Totalsynthesen und zahlreiche Teilsynthesen veröffentlicht.⁵⁴

Noch vor der ersten Totalsynthese von Dysidiolid, die von E. J. Corey *et al* publiziert wurde,^{54a} konnten bereits erste Studien zur Synthese des Dekalingrundgerüsts von Dysidiolid im Rahmen meiner Diplomarbeit mit dem Titel „Synthese der Grundstruktur des Protein-Phosphatase Inhibitors Dysidiolid“ abgeschlossen werden.^{55,54d} Dabei wurde die Regio- und Diastereoselektivität von Diels-Alder-Reaktionen zum Aufbau des gewünschten Dekalingrundgerüsts anhand von Modellreaktionen untersucht.

Mit dem achiralen Dien **8** und verschiedenen α,β -ungesättigten Aldehyden **7** wurden die Reaktionsbedingungen und die Lewis-Säure optimiert (Schema 1). Am besten geeignet war dabei Ethylaluminiumdichlorid mit einem Äquivalent THF in DCM bei Temperaturen zwischen -20 und -78°C . Die Reaktionen verliefen unter diesen Bedingungen alle mit hoher Ausbeute und guter bis exzellenter Selektivität.



Schema 1: Modellreaktionen zur Synthese von Dysidiolid

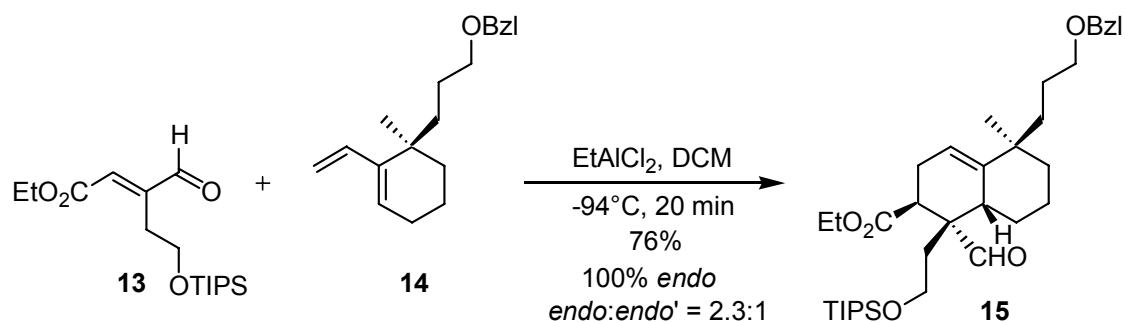
Anschließend wurde das chirale Trien **11** enantioselektiv dargestellt und mit Tiglinaldehyd **10** in einer Modellreaktion umgesetzt (Schema 1).^{*} Das gewünschte Dekalingerüst **12** von Dysidiolid wurde mit einer Gesamtausbeute von 82% und mit hoher *endo/exo*-Selektivität von 93:7 erhalten. Die beiden *endo*-Produkte wurden dabei in einem Verhältnis von 2:1 gebildet. Für die Synthese des Naturstoffs müsste jedoch die Methylgruppe an C-2 von Tiglinaldehyd funktionalisiert werden, um den Aufbau der Hydroxybutenolid-Seitenkette zu ermöglichen. Die Formylgruppe müsste dann nach der Diels-Alder Reaktion zu einer Methylgruppe desoxygeniert werden.

Nur kurze Zeit nach Beendigung der Diplomarbeit wurde durch zwei Totalsynthesen über ähnliche Diels-Alder-Reaktionen die entwickelte Strategie bestätigt. Boukouvalas *et al*

^{*} Die absolute Stereochemie von Dysidiolid wurde erst durch die Synthese von E. J. Corey *et al* aufgeklärt.⁵⁴

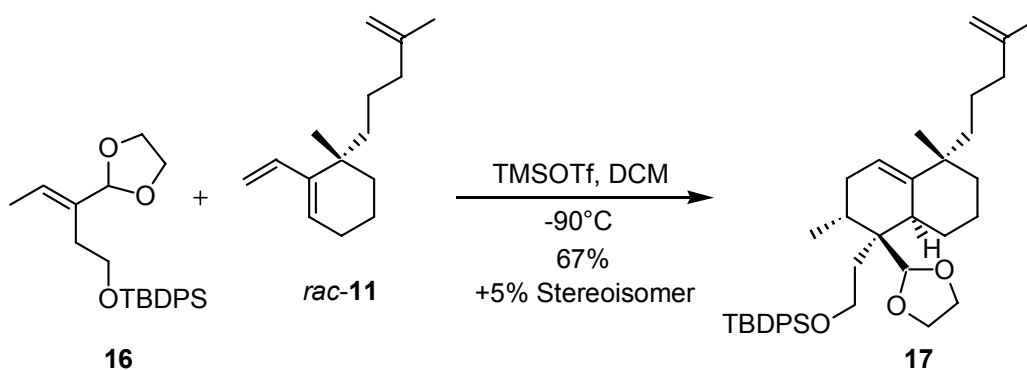
Bei der Synthese von Trien **11** wurde von der Struktur ausgegangen, die *ent*-**1** entspricht.

haben Dien **14** asymmetrisch synthetisiert und mit Dienophil **13** in einer Diels-Alder-Reaktion umgesetzt (Schema 2).^{54b} Als Lewis-Säure wurde dabei ebenfalls Ethylaluminiumdichlorid verwendet. Die Reaktion führte *endo*-selektiv zu einem Gemisch der beiden *endo*-Isomere im Verhältnis 2.3:1. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten der Diplomarbeit.⁵⁵ Anschließend wurden die Carboxyl- und die Formyl-Gruppe desoxygeniert und die Synthese der Seitenketten entsprechend vollendet.



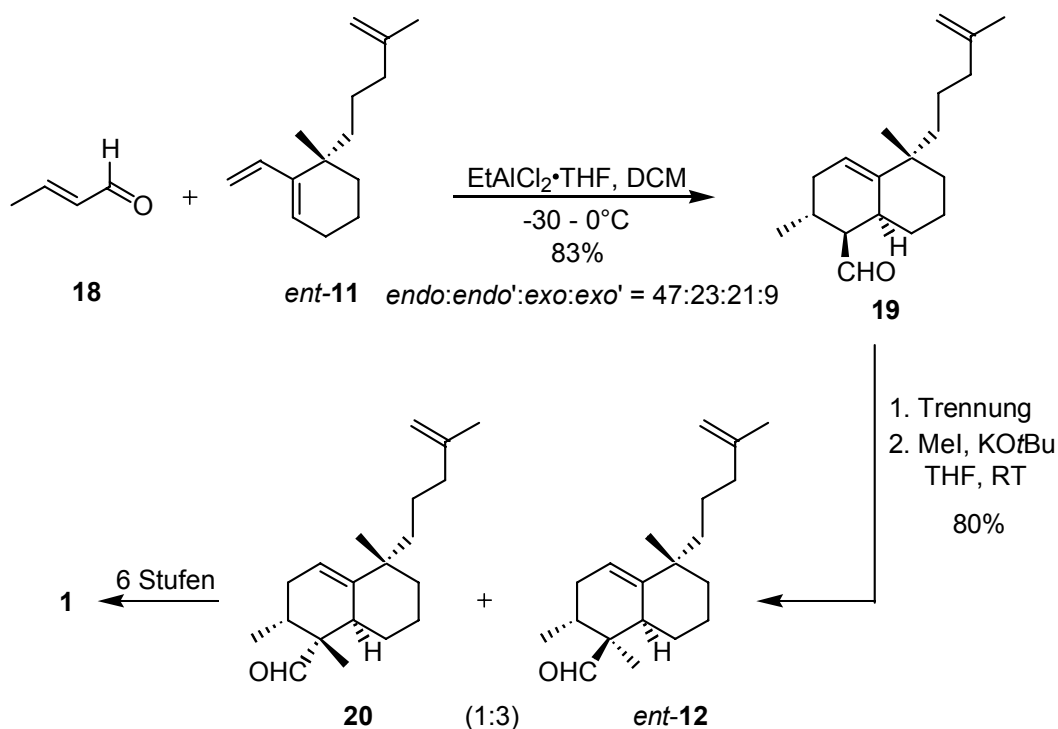
Schema 2: Schlüsselschritt der Totalsynthese von J. Boukouvalas *et al*⁵⁴

Bei der Synthese von S. J. Danishefsky *et al* wurde das Trien **11** racemisch dargestellt und mit dem α,β -ungesättigten Acetal **16** zur Reaktion gebracht (Schema 3).^{54c} Als Lewis-Säure wurde Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) bei -90°C verwendet. Unter diesen Bedingungen wurde das gewünschte Produkt **17** mit einer Selektivität von 93% und mit einer Gesamtausbeute von 72% erhalten. Im weiteren Verlauf der Synthese wurde das Acetal hydrolysiert und die erhaltene Formyl-Gruppe desoxygeniert. Anschließend wurde die Hydroxybutenolid-Seitenkette synthetisiert.



Schema 3: Schlüsselschritt der racemischen Synthese von S. J. Danishefsky *et al*⁵⁴

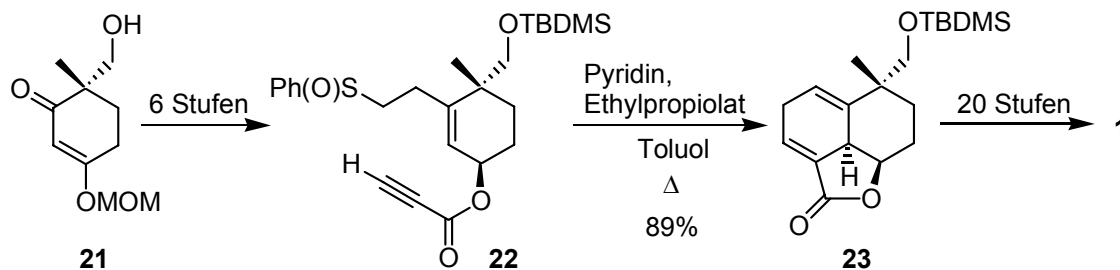
In einer weiteren Totalsynthese von R. Shirai *et al* wurde das Grundgerüst von Dysidiolid analog zu meiner Diplomarbeit aufgebaut.^{54f} Bei der Diels-Alder-Reaktion wurde jedoch Crotonaldehyd anstatt Tiglinaldehyd eingesetzt, wobei ein Gemisch von zwei *endo*- und zwei *exo*-Isomeren im Verhältnis 47:23:21:9 erhalten wurde. Nach Abtrennung des gewünschten Diastereomers wurde die fehlende Methylgruppe durch Alkylierung eingeführt (Schema 4). Das gewünschte Diastereomer **20** wurde allerdings nur mit geringer Selektivität (25%) erhalten, weshalb die Synthese sehr ineffizient ist. Die Hydroxybutenolid-Seitenkette wurde schließlich nach Verlängerung der Aldehyd-Funktion synthetisiert. Auf diesem Syntheseweg wurden außerdem einige Derivate von Dysidiolid dargestellt.⁵⁶



Schema 4: Asymmetrische Totalsynthese von R. Shirai *et al*⁵⁴

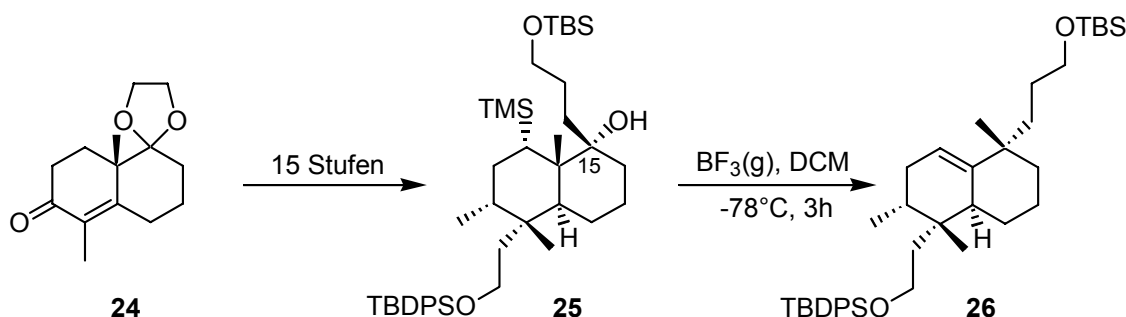
Eine intramolekulare Diels-Alder Reaktion wurde von Y. Yamada *et al* in einer racemischen und einer enantioselektiven Totalsynthese von Dysidiolid als Schlüsselschritt zum Aufbau der Dekalinstruktur durchgeführt.^{54e} Bei der asymmetrischen Synthese wurde das chirale Cyclohexanon **21**, das durch enzymatische Racematspaltung zugänglich ist, als Ausgangsverbindung eingesetzt. Beim Erhitzen von Verbindung **22** in Gegenwart von Pyridin eliminiert Phenylsulfoxid und das intermediär gebildete Dienin reagiert intra-

molekular zum Trizyklus **23**. Der Vorteil der selektiven Diels-Alder-Reaktion geht allerdings durch die lange und umständliche Synthese wieder verloren.



Schema 5: Asymmetrische Synthese von Y. Yamada *et al* über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion⁵⁴

Die erste Totalsynthese von Dysidiolid wurde allerdings nicht über eine Diels-Alder-Reaktion durchgeführt. Corey *et al* setzten das bekannte Wieland-Miescher Keton ein, das durch Robinson-Anellierung leicht zugänglich ist und regioselektiv als Acetal **24** geschützt werden kann (Schema 6).^{54a,57} Die richtige Stereochemie an C-15 von Dysidiolid wurde durch eine BF_3 -katalysierte Wagner-Meerwein Umlagerung und selektive Eliminierung von TMS^+ erreicht. Die Synthese wurde in insgesamt 23 Stufen durchgeführt und klärte die absolute Stereochemie des Naturstoffs auf.



Schema 6: Asymmetrische Dysidiolid-Synthese von E. J. Corey *et al*⁵⁴

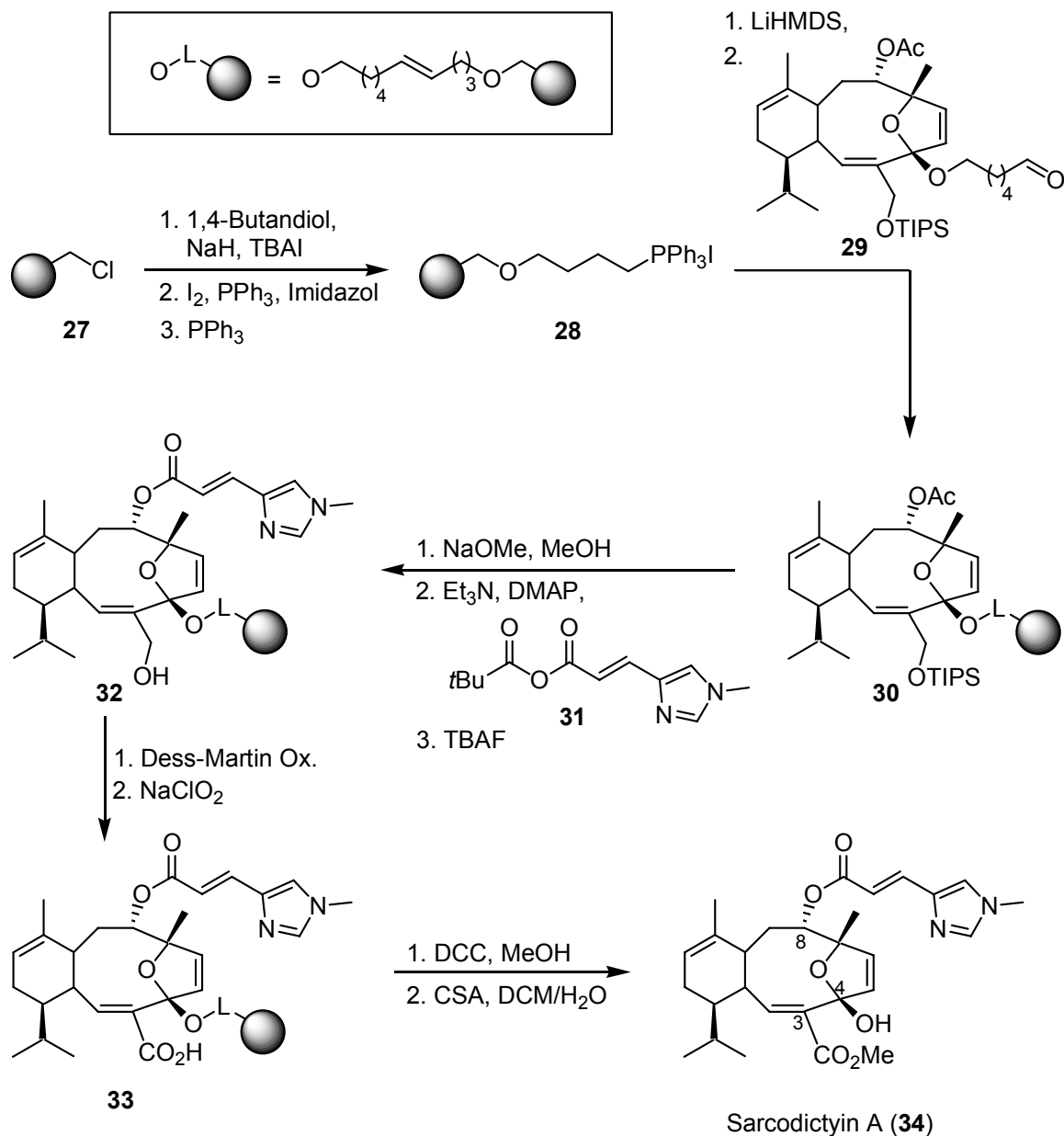
Weitere Teilsynthesen von Dysidiolid wurden über intramolekulare Aldolreaktionen,^{54g,h} die mit der Robinson-Anellierung verwandt sind oder Diels-Alder Reaktionen zum Aufbau des Dekalingerüsts durchgeführt.^{54i,j}

2.4 Festphasensynthese von Naturstoffen und Derivaten

Naturstoffe spielen eine wichtige Rolle in der Pharmaforschung und Molekularbiologie. So stammen die Hälfte aller Arzneimittel auf dem Markt von Naturstoffen ab.⁵⁸ Sie werden außerdem als molekulare Werkzeuge eingesetzt, um komplexe biologische Mechanismen zu untersuchen, wie beispielsweise die Signaltransduktion und den Zellzyklus. Viele biologisch aktive Naturstoffe eignen sich allerdings nicht zur direkten Verwendung als Pharmazeutika, sondern ihre Eigenschaften müssen zunächst optimiert werden. In den letzten Jahren hat sich die kombinatorische Chemie bei der Wirkstoffentwicklung als wertvolle Methode zur Synthese von Derivaten gefundener Leitstrukturen etabliert.⁵⁹ Die Festphasensynthese beschränkt sich dabei aber meistens auf einfach gebaute Moleküle, die in wenigen Schritten zugänglich sind. Dagegen wurde die Festphasensynthese von komplexen Naturstoffen bisher erst in wenigen Fällen realisiert.³

Viele Naturstoffe, wie beispielsweise Paclitaxel (Taxol[®]),⁶⁰ sind selbst in Lösung nur sehr schwer und über lange Synthesen darstellbar. Für solche Moleküle ist nur ein teilsynthetischer Ansatz zur kombinatorischen Festphasensynthese einer Bibliothek sinnvoll. Dabei wird das komplexe Grundgerüst zunächst in Lösung dargestellt und über einen Linker an den polymeren Träger geknüpft. Anschließend können funktionelle Gruppen oder Seitenketten mit verschiedenen Resten variiert werden. Die neuen Derivate werden dann von der festen Phase abgespalten und gegebenenfalls aufgereinigt.

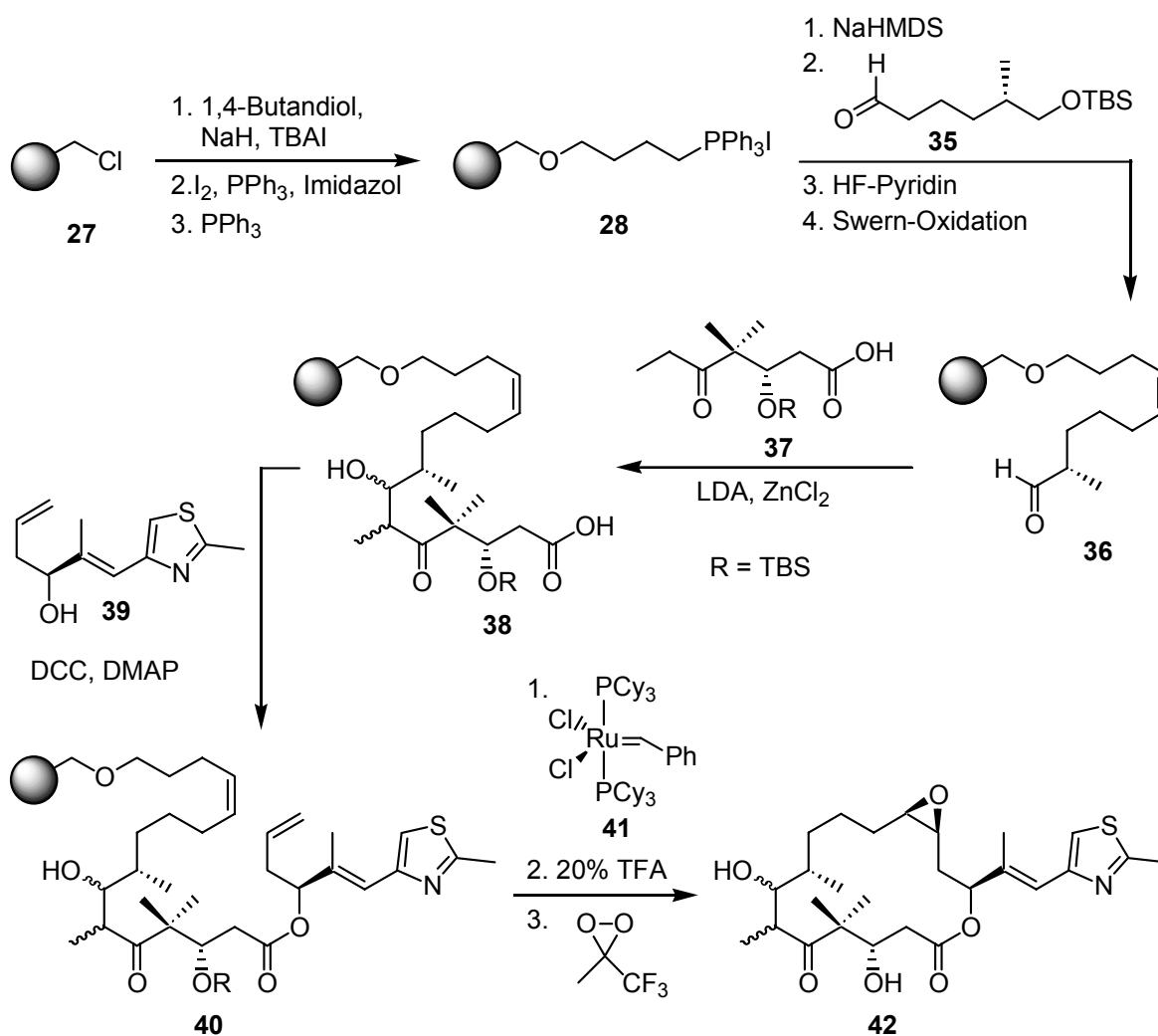
Die Festphasensynthese von Sarcodictyin A und einer Bibliothek von 65 Derivaten ist ein Beispiel für eine solche Strategie.⁶¹ Das trizyklische Grundgerüst **29** wurde in Lösung synthetisiert und durch Wittig-Reaktion mit dem Phosphonium-Harz **28** gekuppelt (Schema 7). Durch basische Hydrolyse des Acetates wurde der sekundäre Alkohol an C-8 freigesetzt und anschließend mit verschiedenen Elektrophilen zu Estern oder Urethanen umgesetzt. Danach wurde die Hydroxymethyl-Gruppe an C-3 entschützt und der primäre Alkohol **32** in zwei Stufen zur Säure **33** oxidiert. Diese konnte dann mit Alkoholen oder Aminen in die entsprechenden Ester oder Amide überführt werden. Alternativ wurde der Alkohol **32** aber auch direkt oder nach Umwandlung in das entsprechende Amin mit Säurechloriden, Anhydriden oder Isocyanaten umgesetzt. Die Abspaltung von der festen Phase erfolgte durch saure Hydrolyse mit Camphersulfonsäure und Wasser oder einem Alkohol, wodurch an C-4 ein Halbacetal oder ein Acetal erhalten wurde.



Scheme 7: Festphasensynthese von Sarcodictyin A (**34**)

Der Nachteil einer solchen Teilsynthese ist, dass die Struktur des Grundgerüsts während der Festphasensynthese festgelegt ist und nicht selbst kombinatorisch variiert werden kann. Dies ist nur bei der Totalsynthese einer Bibliothek möglich. Das komplexeste und am weitesten entwickelte Beispiel einer kombinatorischen Totalsynthese von Naturstoffderivaten ist die Synthese einer Epothilonbibliothek über zehn Stufen von Nicolaou *et al.*⁶² Dazu wurde Aldehyd **35** oder andere Aldehyde durch Wittig-Reaktion mit dem Phosphonium-Harz **28**, entsprechend der Synthese von Sarcodictyin, gekuppelt (Schema 8). Anschließend wurde der Harz-gebundene Alkohol entschützt und zum Aldehyd **36**

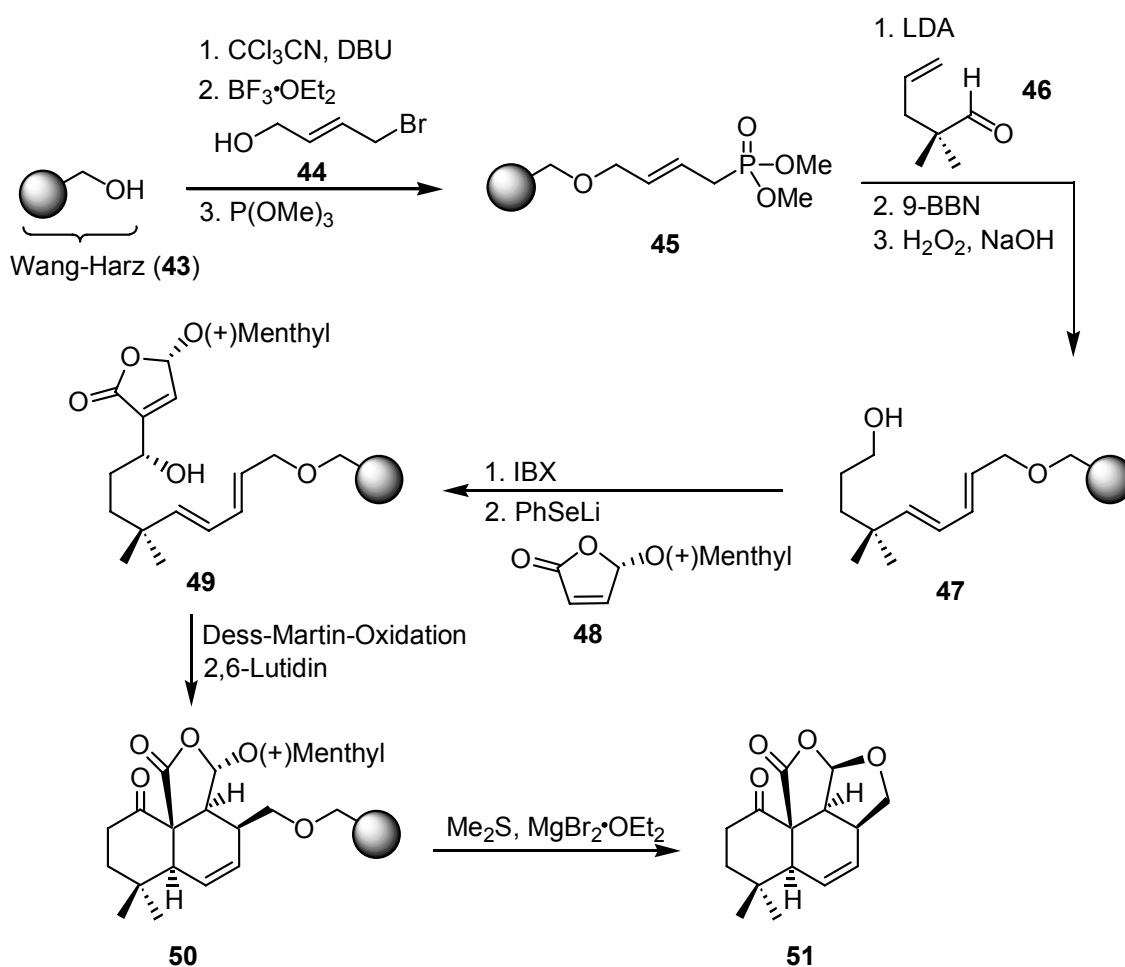
oxidiert. Die Aldolreaktion mit Keton **37** oder entsprechenden Ketonen führte dann zu den Carbonsäuren **38**, die schließlich mit Alkohol **39** oder anderen Alkoholen verestert wurden. Die Abspaltung der Syntheseprodukte wurde dann durch Ringschluss-Olefin-Metathese mit Grubbs-Katalysator **41** durchgeführt.⁶³ Der Vorteil dieser „Cyclorelease“-Strategie ist, dass Zwischenstufen der Synthese, die nicht vollständig umgesetzt wurden, auf dem Harz verbleiben und nur das Produkt abgespalten wird. Auf diese Weise wird die Aufreinigung der gewünschten Verbindungen stark vereinfacht. Bei der Synthese der Epothilonbibliothek wurden anschließend noch je ein Entschützungs- und Oxidations-Schritt in Lösung durchgeführt, um die vollständige Struktur zu erhalten.



Schema 8: Festphasensynthese von Epothilon A (**42**)

Außer der Festphasensynthese von Epothilonen ist mit ähnlicher Länge und Schwierigkeit bisher nur die Synthese des Marasmonderivats **51** bekannt (Schema 9).⁶⁴ Hierbei wurde der

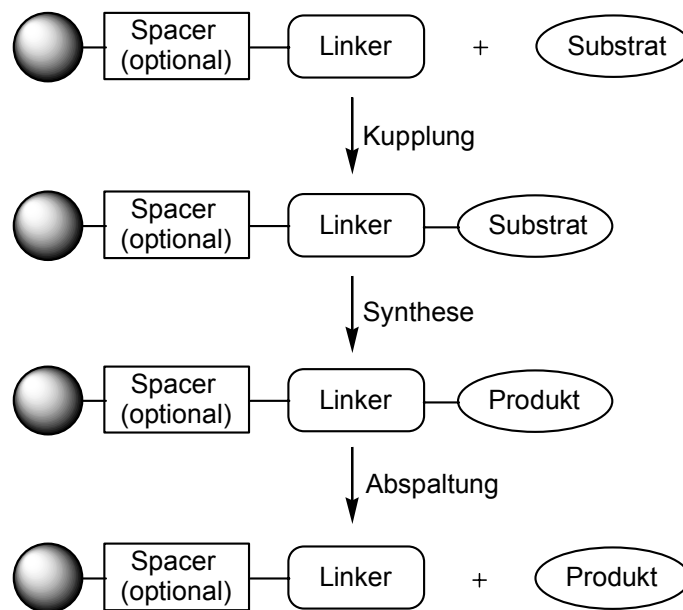
Alkohol **44** an Trichloracetimidat-Harz⁶⁵ gekuppelt und anschließend durch Michaelis-Arbuzov-Reaktion in das Phosphonat **45** überführt. Die Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion mit Aldehyd **46** und nachfolgende Hydroborierung führte dann zu Alkohol **47**. Dieser wurde mit *o*-Iodoxybenzoesäure (IBX) zum entsprechenden Aldehyd oxidiert und anschließend durch eine neue Variante der Baylis-Hillman-Reaktion⁶⁶ mit Feringa's Butenolid⁶⁷ (**48**) umgesetzt. Nach Oxidation des resultierenden Alkohols **49** findet bei Raumtemperatur ohne weitere Aktivierung eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion statt, wobei die trizyklische Struktur **50** erhalten wird. Die Abspaltung von der festen Phase unter Bildung des Marasmonderivats **51** erfolgte schließlich mit Dimethylsulfid und Magnesiumbromid als Lewis-Säure.



Schema 9: Festphasensynthese des Marasmonderivats **51**⁶⁴

2.5 Linker für die Festphasensynthese⁶⁸

Bei einer Festphasensynthese ist die richtige Wahl des Linkers ein erfolgsentscheidendes Kriterium. Der Linker ist das Bindeglied zwischen dem Substrat bzw. Produkt einer Synthese und dem festen Träger (Schema 10). Zwischen dem Linker und der festen Phase kann außerdem noch ein Spacer gesetzt werden, um den Abstand des Substrates zu erhöhen und es damit für Reagenzien besser zugänglich zu machen.



Schema 10: Schematische Darstellung der Funktionsweise von Linkern.

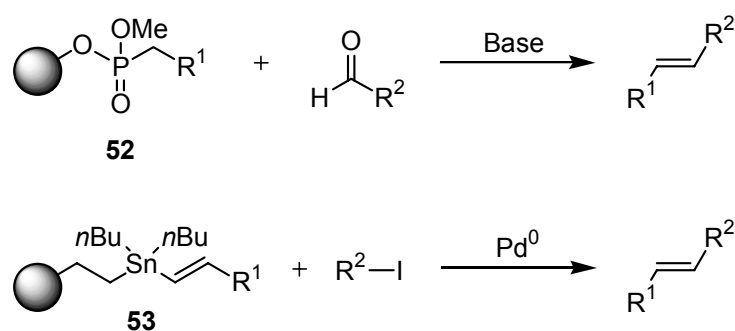
Ein idealer Linker sollte eine Reihe von Eigenschaften erfüllen:

- er sollte einfach und günstig herzustellen sein,
- er sollte mit hoher Ausbeute an die feste Phase gebunden werden können,
- das Substrat sollte mit hoher Ausbeute an den Linker gekuppelt werden können,
- der Linker und die Bindungen zur festen Phase sowie zum Substrat sollten während der geplanten Synthese stabil sein,
- das Produkt sollte am Ende der Synthese selektiv und mit hoher Ausbeute abgespalten werden können,
- die Abspaltungsmethode sollte keine Verunreinigungen einbringen, die schwer wieder zu entfernen sind.

Viele Linker wurden entwickelt, um Moleküle mit einer bestimmten funktionellen Gruppe, an den polymeren Träger binden zu können. Sie wurden daher oft von bekannten Schutzgruppen abgeleitet. Folglich bleibt nach Abspaltung des Produkts auch in der Regel eine funktionelle Gruppe zurück, die schon zu Beginn der Synthese vorhanden sein muss und an der keine Reaktionen durchgeführt werden können. Eine besondere Klasse von Linkern sind dagegen spurlose (engl. traceless) Linker.⁶⁹ Die verbreitetste Definition dieser Linker ist, dass sie nach der Abspaltung keine funktionelle Gruppe am Produkt hinterlassen, d. h. am Anknüpfungspunkt des Produktes entsteht nach der Abspaltung eine C-H oder C-C Bindung. Diese Linker eignen sich daher besonders zur Synthese von Alkanen, Alkenen, Alkinen oder Arenen.

2.5.1 Linker zur Synthese von Alkenen

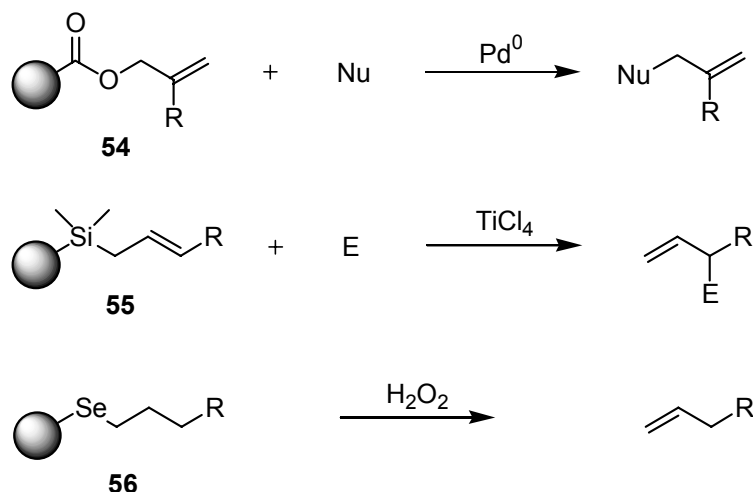
Ein Linker zur Synthese einer 1,2-disubstituierten Doppelbindung durch Olefin-Metathese wurde bei der Epothilonsynthese von Nicolaou *et al* verwendet (Kap. 2.4). Mittelständige Doppelbindungen lassen sich aber auch beispielsweise durch den Phosphonat-Linker **52** oder den Stannan-Linker **53** darstellen, die bei der Synthese einer Musconbibliothek⁷⁰ bzw. von Zearalenon⁷¹ verwendet wurden (Schema 11).



Schema 11: Phosphonat- und Stannan-Linker zur Synthese von Alkenen.

Die Bildung von terminalen (endständigen) Alkenen bei der Abspaltung von der festen Phase kann mit verschiedenen Linkern erreicht werden. So kann der Allylacetat-Linker **54** Palladium-katalysiert mit Nucleophilen gespalten werden (Schema 12).⁷² Dabei kann durch Kohlenstoff- oder Stickstoff-Nucleophile weitere Diversität eingeführt werden, oder

alternativ mit Lithiumborhydrid die entsprechende Methylgruppe erzeugt werden. Durch die Esterbindung ist der Linker allerdings unter stark nukleophilen, basischen oder sauren Synthesebedingungen nicht stabil und damit nur limitiert einsetzbar.



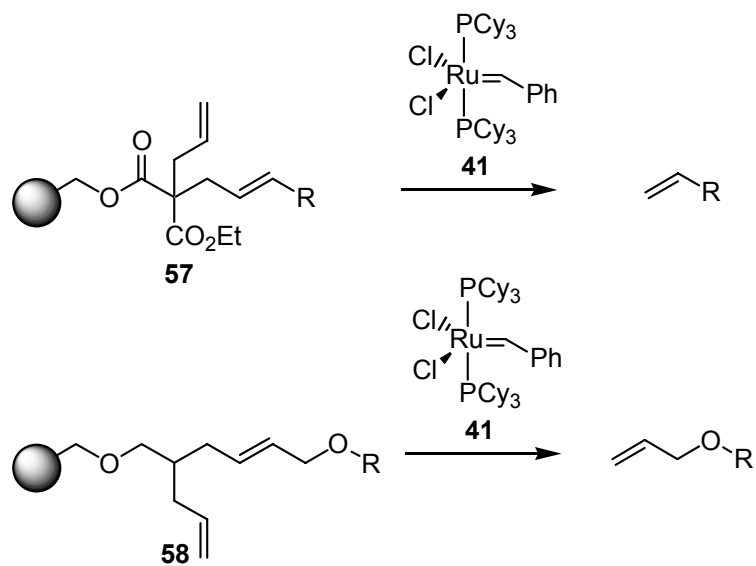
Schema 12: Linker zur Synthese von terminalen Alkenen

Der Allylsilan-Linker **55** kann durch Sakurai-Reaktion mit Elektrophilen und Titan-tetrachlorid oder mit 3% Trifluoressigsäure in CH_2Cl_2 gespalten werden (Schema 12).⁷³ Mit Hilfe des Selenium-Linkers **56** können Alkene durch Oxidation des Selens mit Wasserstoffperoxid und anschließender Eliminierung bei Raumtemperatur erhalten werden (Schema 12).⁷⁴ Dabei darf das gewünschte Syntheseprodukt jedoch nicht oxidationsempfindlich sein.

Die Olefin-Metathese-Linker **57** von Blechert *et al*⁷⁵ und **58** von Schmidt *et al*⁷⁶ führen sehr selektiv und unter milden Bedingungen (Grubbs Katalysator (**41**), Raumtemperatur) zur Abspaltung der Syntheseprodukte (Schema 13). Ein großer Nachteil des Linkers **57** ist allerdings die wenig stabile Esterbindung, die die Möglichkeiten der Syntheseführung einschränkt. Das Substrat muss außerdem zunächst in Lösung mit dem Linker gekuppelt werden, bevor beide zusammen an den festen Träger gebunden werden können. Dies ist bei einer kombinatorischen Synthese, bei der viele verschiedene Substrate verwendet werden sollen, sehr aufwendig.

Der Olefin-Metathese-Linker **58** ist dagegen über eine stabile Etherbindung an die feste Phase geknüpft. Aufgrund des Synthesewegs des Linkers können jedoch nur Allylether,

Allylester oder Allylacetale synthetisiert und abgepalten werden. Der Linker wurde bisher nur zur Synthese von Oligosacchariden in Form ihrer 1-*O*-Allyl-Derivate verwendet.⁷⁶



Schema 13: Olefinmetathese-Linker zur Synthese von terminalen Alkenen

3. Aufgabenstellung

Die Protein-Phosphatasen der Familie Cdc25 spielen eine entscheidende Rolle in der Regulation des Zellzyklus. Die verstärkte Expressierung oder Fehlfunktion der Phosphatasen steht in engem Zusammenhang mit der Entstehung von proliferativen Erkrankungen, wie Leukämie oder Krebs.³⁶⁻⁴² Spezifische niedermolekulare Inhibitoren dieser Phosphatasen sind daher wertvolle chemische Werkzeuge, um in die Regulation des Zellzyklus sowie in die Zellvermehrung einzugreifen und stellen somit potenzielle Wirkstoffe zur Behandlung von Krebs dar. Aus diesem Grund erfahren sie besondere Beachtung von Molekularbiologen, Chemikern und Pharmakologen.

Der erste spezifische Inhibitor der Protein-Phosphatase Cdc25A, war der Naturstoff Dysidiolid (**1**) aus dem marinen Schwamm *Dysidea etheria* de Laubenfels.⁵⁰ Zahlreiche Teil- und Totalsynthesen⁵⁴ sowie biologische Untersuchungen^{49,51} bestätigen das hohe interdisziplinäre Interesse an Dysidiolid. Um als Wirkstoff eingesetzt zu werden, ist die spezifische Aktivität von Dysidiolid jedoch zu gering und die unspezifische Toxizität zu hoch.⁵¹ Der Naturstoff stellt somit nur eine Leitstruktur für die Synthese neuer Derivate dar. Diese könnten zur Erstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen und schließlich zur Entwicklung einer Verbindung mit verbesserten biologischen und pharmakologischen Eigenschaften dienen.

Ziel der Arbeit war die Synthese und biologische Untersuchung solcher Derivate. Die Synthese sollte an der festen Phase durchgeführt werden, um dabei neue Methoden für die Festphasen-Synthese von komplexen Naturstoffen zu entwickeln. Außerdem sollte dadurch die Möglichkeit für einen kombinatorischen Ansatz geschaffen werden. Im Mittelpunkt des Interesses stand dabei das Naturstoff-Epimer 6-*epi*-Dysidiolid (**59**).⁵⁶ Die Inversion des Stereozentrums C-6 am bicyklischen Grundgerüst hat im Vergleich zu Dysidiolid (**1**) eine erhebliche Strukturänderung zur Folge und sollte wichtige Aussagen über die Rolle des lipophilen Rückgrats und die Affinität der Bindung an die Protein-Phosphatasen liefern (Abb. 5). Daher sollte zunächst eine Festphasen-Synthese von 6-*epi*-Dysidiolid (**59**) entwickelt und anschließend weitere Derivate basierend auf dieser Synthese dargestellt werden.

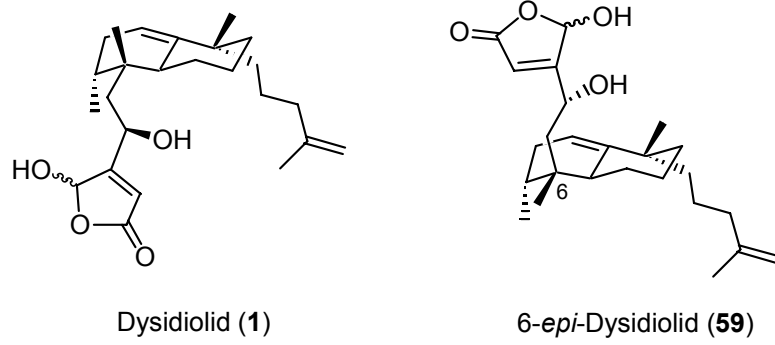


Abbildung 5: Räumliche Darstellung von Naturstoff Dysidiolid (1) und 6-*epi*-Dysidiolid (59) im Vergleich.

4. Spezieller Teil

4.1 Retrosynthetische Analyse

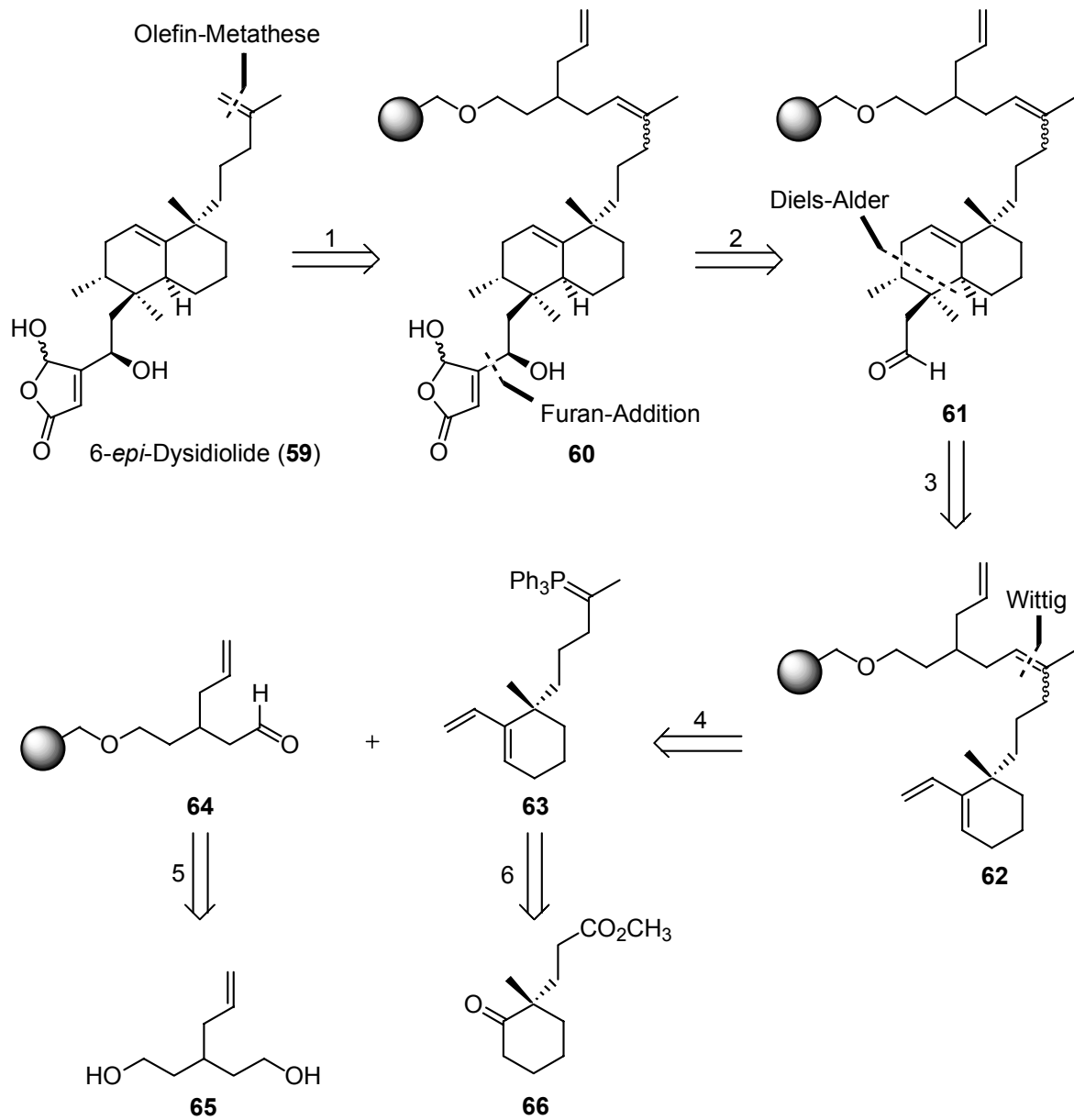
Das Grundgerüst von 6-*epi*-Dysidiolid (**59**) und weiteren Analoga sollte an der festen Phase über eine Diels-Alder-Reaktion analog zur Synthese von **12** in meiner Diplomarbeit aufgebaut werden (Schema 1, Kap. 2.3). Dazu war geplant, eine Ausgangsverbindung, die Trien **11** entspricht, mit der Alkenylseitenkette über einen Linker an die feste Phase zu binden. Dieser Linker sollte am Ende der Festphasensynthese die spurlose Abspaltung der Zielmoleküle unter milden Bedingungen ermöglichen, wobei die Alkenylseitenkette direkt erhalten werden soll. Außerdem muss der Linker chemisch sehr stabil sein, um den unterschiedlichsten Bedingungen einer organischen Synthese Stand zu halten. Ein Olefin-Metathese-Linker wie er in Schema 14 (Schritt 1) abgebildet ist, könnte diese Kriterien erfüllen. Es war beabsichtigt, die Alkenylseitenkette mit der gewünschten endständigen Doppelbindung durch Übergangsmetall-katalysierte Olefin-Metathese freizusetzen,^{63,77} wobei am polymeren Träger ein Cyclopenten gebildet wird.^{75,76} Die Verknüpfung des Linkers mit dem polymeren Träger über eine Etherbindung sollte dabei für ausreichende Stabilität während der Synthese sorgen.

Die γ -Hydroxybutenolid-Seitenkette war geplant, nach literaturbekannten Verfahren durch nukleophile Addition von 3-Lithiofuran an Aldehyd **61** und anschließende Oxidation mit Singulett-Sauerstoff zu synthetisieren (Schritt 2).⁵⁴

Die Diels-Alder-Reaktion von Dien **62** mit Tiglinaldehyd als Dienophil sollte zum bityklischen Grundgerüst von 6-*epi*-Dysidiolid (**59**) führen (Schritt 3, vgl. Schema 1, Kap. 2.3). Es war dann vorgesehen, Aldehyd **61** durch Verlängerung um eine Methylengruppe darzustellen.

In einer konvergenten Strategie war geplant, zunächst das Harz mit dem Linker zu beladen und anschließend das Substrat durch Wittig-Reaktion anzubinden (Schritt 4). Um eine hohe Umsetzung zu erzielen, sollte bei der Wittig-Reaktion das Ylid im Überschuss in Lösung vorgelegt werden und die Carbonyl-Funktion am Polymer gebunden sein. Der Linker muss daher die Carbonyl-Gruppe tragen und kann somit auf das symmetrisch gebaute Diol **65** zurückgeführt werden (Schritt 5).⁷⁸ Das chirale Dien **63** sollte ausgehend

von Ketoester **66** synthetisiert werden, der kommerziell erhältlich ist oder in zwei Stufen einfach dargestellt werden kann (Schritt 6).⁷⁹

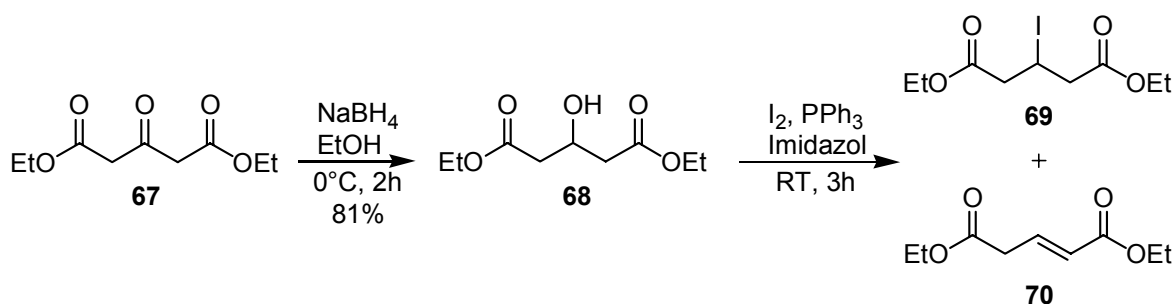


Schema 14: Retrosynthetische Analyse von 6-*epi*-Dysidiolid (**59**)

4.2 Synthese der Bausteine in Lösung

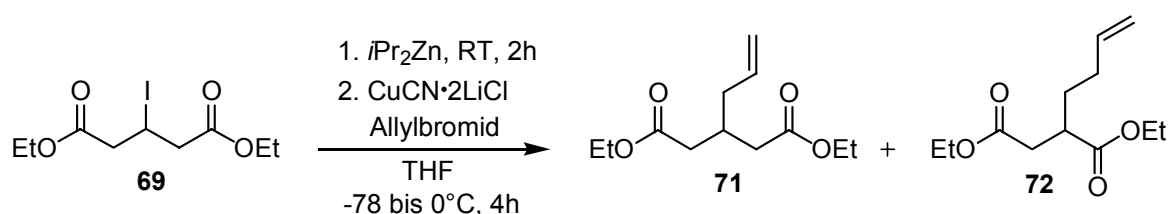
4.2.1 Synthese des Linkers

Die Synthese des Linkers wurde ausgehend von Acetondicarbonsäurediethylester (**67**) begonnen. Dabei wurde die Carbonylgruppe mit Natriumborhydrid in Ethanol selektiv reduziert und die erhaltene Hydroxyl-Gruppe mit Iod, Triphenylphosphin und Imidazol in das entsprechende sekundäre Alkyljodid **69** überführt (Schema 15).⁸⁰ Als Nebenreaktion wurde die Eliminierung zu Glutaconsäurediethylester (**70**) beobachtet. Dieser Ester konnte vom gewünschten Produkt nicht abgetrennt werden, bereitete aber bei der nachfolgenden Reaktion keine Probleme.



Schema 15: Synthese von 3-Iodglutarsäurediethylester (**69**)

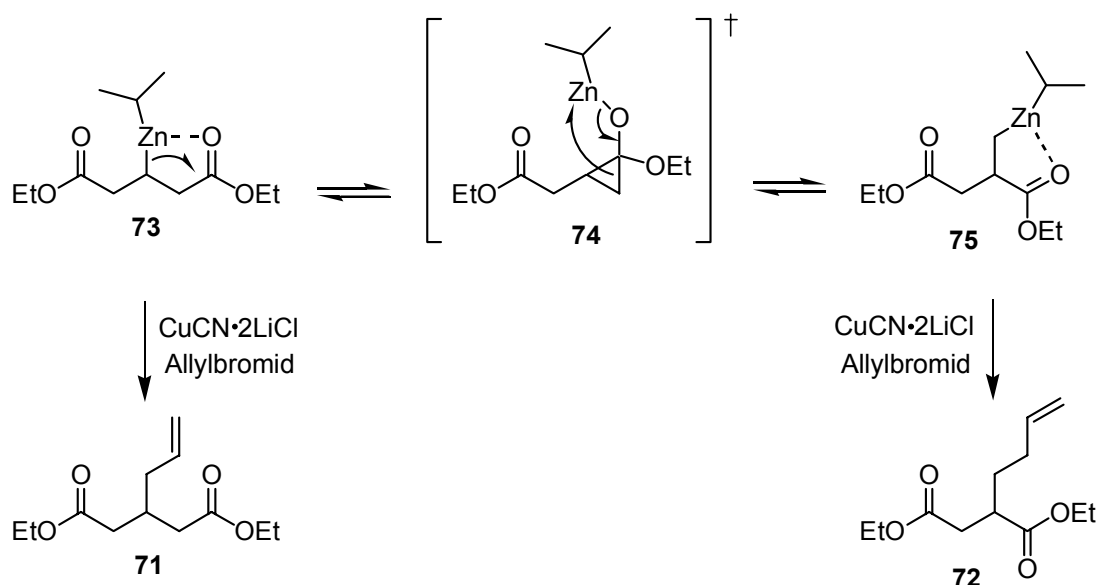
Anschließend wurde der 3-Iodglutarsäurediethylester nach einem Verfahren von P. Knochel *et al* mit Diisopropylzink in den entsprechenden β -Zinkester überführt und unter Kupfer-Katalyse mit Allylbromid umgesetzt (Schema 16).⁸¹



Schema 16: Kupplung mit Allylbromid

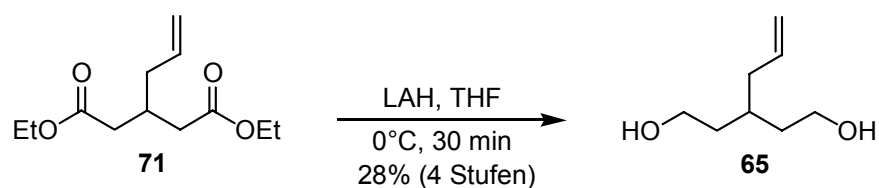
Dabei wurde ein Gemisch aus dem gewünschten 3-Allylglutarsäurediethylester (**71**) und dem Strukturisomer **72** erhalten, das sich chromatographisch nicht trennen ließ. Das Isomer **72** entsteht vermutlich durch die Umlagerung des sekundären β -Zinkesters **73** über

das Cyclopropyl-Intermediat **74** in das stabilere primäre Zinkorganyl **75** und anschließende Reaktion mit Allylbromid (Schema 17).



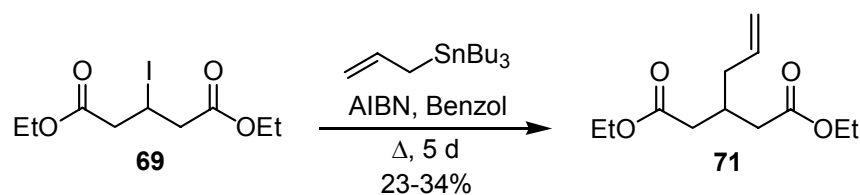
Schema 17: Umlagerung des β -Zinkesters

Erst nach Reduktion des Gemischs mit Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden Diolen konnte das ungewünschte Isomer unter erheblichem Aufwand chromatographisch abgetrennt werden. Der Linker **65** wurde mit einer Gesamtausbeute von 28% über vier Stufen erhalten (Schema 18).



Schema 18: Reduktion zum Linker **65**

Um die aufgetretene Umlagerung und die damit verbundene aufwendige Isomerentrennung zu vermeiden, wurde versucht, die Allyl-Gruppe durch eine radikalische Reaktion mit Allyltributylstannan in Gegenwart von AIBN einzuführen. Die Reaktion gelang, allerdings führte die Reaktionszeit von fünf Tagen und die Ausbeute von 24-34% zu keiner Verbesserung der Synthese (Schema 19). Außerdem sollte die Verwendung von Organozinnverbindungen in größerem Maßstab, wegen der hohen Toxizität, vermieden werden.

**Schema 19:** Radikalische Allylierung

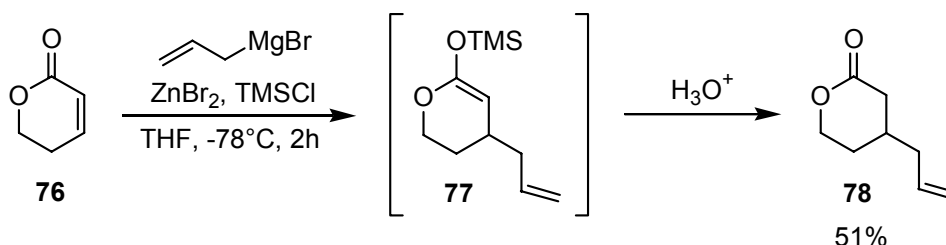
Aufgrund der geringen Ausbeute in Relation zu dem hohen Syntheseaufwand wurde nach weiteren Möglichkeiten für die effektive Synthese des Linkers gesucht. Als Ausgangsverbindung wurde das α,β -ungesättigte Lacton **76** verwendet, das nach 1,4-Allyladdition und Reduktion in nur zwei Stufen den Linker ergeben sollte. Zunächst wurde eine Kupferkatalysierte Grignard-Reaktion durchgeführt, die jedoch nur geringe Mengen Produkt ergab. Hauptsächlich wurde die Oligomerisierung des α,β -ungesättigten Lactons beobachtet, die vermutlich durch den nukleophilen Angriff der Allyl-Gruppe ausgelöst wird (Tab. 1).

Tabelle 1: Synthese von Allyllacton **78**

Nr.	Bedingungen	Ergebnis
1	AllylMgCl, CuI, THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 3h	Oligomerisierung
2	AllylMgCl, CuCN·2LiCl, TMSCl, THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15h	Oligomerisierung
3	Allyltrimethylsilan, TiCl ₄ , DCM, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 1h	Oligomerisierung
4	Allyltrimethylsilan, TBAF, DMPU, DMF, RT, 16h	Oligomerisierung
5	AllylMgCl, ZnBr ₂ , TMSCl, CuBr·SMe ₂ (5%), THF	51%
6	AllylMgCl, ZnBr ₂ , TMSCl, THF	51%

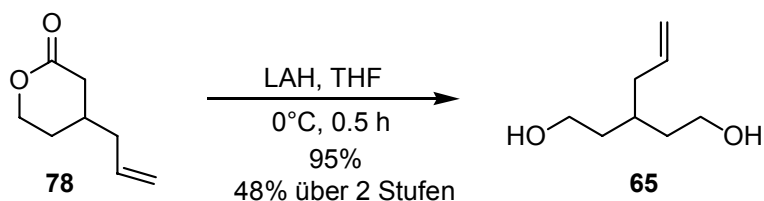
Auch die Sakurai-Reaktion mit Allyltrimethylsilan, die durch Lewis-Säure oder Fluorid katalysiert wurde,⁸² führte nicht zum gewünschten Erfolg. Erst durch den Einsatz von Diallylzink, das aus Allylmagnesiumchlorid und Zinkbromid *in situ* erzeugt wurde, konnte in Gegenwart von Chlortrimethylsilan (TMSCl) das gewünschte 1,4-Additionsprodukt dargestellt werden. Das TMSCl aktiviert dabei das Lacton und reduziert außerdem die Bildung von Oligomeren durch Abfangen des intermediär entstehenden Enolat-Ions. Bei der wässrigen Aufarbeitung mit 1N Salzsäure wird das Zwischenprodukt dann schließlich

zum Lacton **78** hydrolysiert (Schema 20). Die Reaktion wurde zunächst unter Zusatz von Kupfersalzen durchgeführt,⁸³ bis sich herausstellte, dass diese keinen katalytischen Einfluss haben. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte das Addukt mit einer Ausbeute von 51% im Multigramm-Maßstab dargestellt werden.



Schema 20: 1,4-Addition in Gegenwart von TMSCl

Die abschließende Reduktion des Lactons mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol **65** verlief problemlos mit fast quantitativer Ausbeute (Schema 21). Durch dieses Verfahren konnte die Synthese des Linkers **65** auf nur zwei Stufen reduziert und die Gesamtausbeute auf bis zu 48% gesteigert werden.

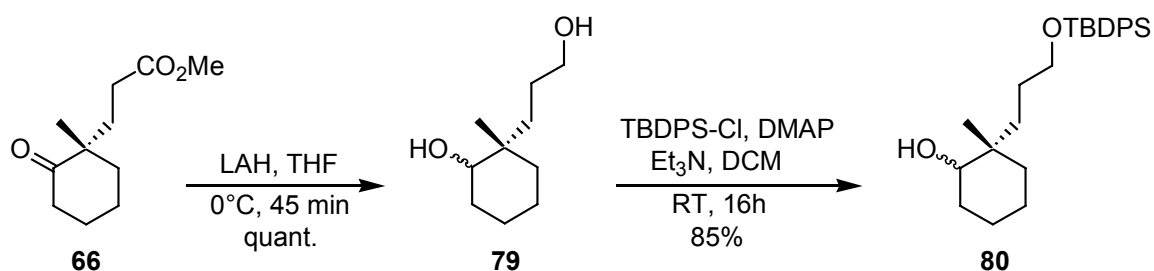


Schema 21: Reduktion zum Linker **65**

4.2.2 Synthese des Diens

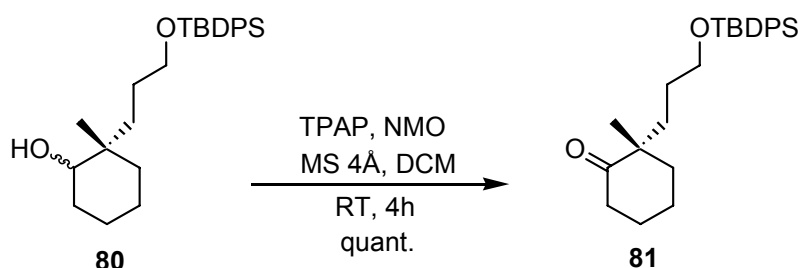
Für die asymmetrische Synthese des Diens wurde der chirale Ketoester **66**, analog wie in der Diplomarbeit, nach dem Verfahren von d'Angelo *et al* aus Phenylethylamin, 2-Methylcyclohexanon und Acrylsäuremethylester in zwei Stufen dargestellt.⁷⁹ Der Ketoester wurde dann mit Lithiumaluminiumhydrid quantitativ zu den diastereomeren Diolen **79** reduziert (Schema 22). Die selektive Schützung der primären Hydroxyl-Gruppe wurde durch

Umsetzung mit *tert.*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCl) in Gegenwart von Triethylamin und *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) in hoher Ausbeute erreicht (Schema 22). Die Abtrennung des *tert.*-Butyldiphenylsilanols, das bei der Aufarbeitung der Reaktion aus überschüssigem TBDPSCl entsteht, gelang allerdings nur unvollständig. Dieses sollte aber bei der nachfolgenden Oxidation keinen Einfluss haben.



Schema 22: Synthese von Cyclohexanol **80**

Die Oxidation der sekundären Hydroxylgruppen des Diastereomergemischs zum Cyclohexanon **81** wurde mit verschiedenen Reagenzien durchgeführt (Schema 23). Sowohl mit *N*-Methyl-morpholinoxid (NMO) und katalytischen Mengen Tetrapropylammoniumper-ruthenat (TPAP) als auch mit Pyridiniumdichromat wurde eine quantitative Umsetzung und Ausbeute des eingesetzten Alkohols **80** erreicht. Mit Pyridiniumchlorochromat war die Ausbeute von 94% nur geringfügig niedriger. Das als Verunreinigung noch vorhandene *tert.*-Butyldiphenylsilanol konnte auf dieser Stufe durch Säulenchromatographie an Kieselgel abgetrennt werden.

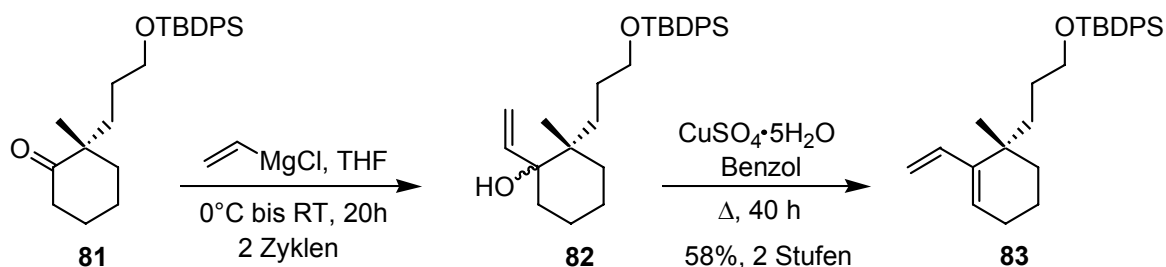


Schema 23: Oxidation zu Cyclohexanon **81**

Zur Synthese der Dien-Einheit wurde zunächst eine Grignard-Reaktion mit Vinylmagnesiumchlorid durchgeführt (Schema 24). Wegen der leichten Enolisierbarkeit der

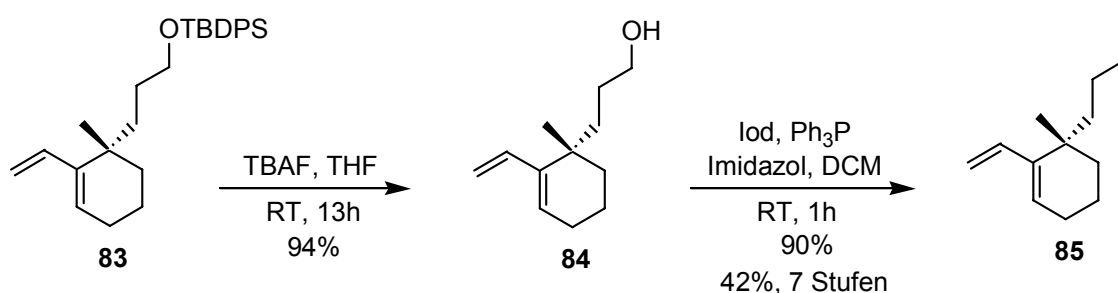
Carbonyl-Gruppe und der sterischen Abschirmung durch das quartäre Stereozentrum in Nachbarschaft konnte allerdings kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Auch der Zusatz von Certrichlorid in unterschiedlicher Reihenfolge,⁸⁴ oder ein Überschuss an Grignard-Reagenz (2.5 Äq) und lange Reaktionszeiten bis zu 18 h bei Raumtemperatur führten zu keiner Verbesserung. Daher wurde nach Aufarbeitung der Reaktion das Rohprodukt erneut mit Vinylmagnesiumchlorid umgesetzt, wodurch der Gesamtumsatz zwar gesteigert werden konnte, jedoch noch nicht vollständig war (GCMS-Kontrolle).

Die Trennung des gewünschten Vinylcarbinols **82** vom nicht umgesetzten Keton **81** durch Säulenchromatographie an Kieselgel war nicht möglich. Somit wurde die Eliminierungsreaktion zum Dien **83** mit dem erhaltenen Gemisch durchgeführt. Die Eliminierung wurde durch Kochen in Benzol am Wasserabscheider in Gegenwart von Kupfersulfat als milder Lewis-Säure erreicht (Schema 24).⁸⁵ Als Nebenreaktion findet die Polymerisation des entstehenden Diens statt. Daher muss der Umsatz der Reaktion ständig verfolgt und die Reaktionszeit so kurz wie möglich gehalten werden. Eine schnellere Eliminierungsreaktion ist mit Bortrifluorid in Benzol/THF = 4/1 unter Rückfluss möglich, allerdings wurde dabei auch die Umlagerung des Produkts als Nebenreaktion beobachtet.



Schema 24: Synthese der Dien-Einheit

Die Entschützung der Hydroxylgruppe war problemlos mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF mit sehr hoher Ausbeute von 94% möglich (Schema 25). Der erhaltene Alkohol **84** wurde schließlich durch Iod, Triphenylphosphin und Imidazol mit einer guten Ausbeute von 85% in das entsprechende Alkyljodid **85** überführt (Schema 25). Der Dien-Baustein **85** konnte damit in sieben Stufen, ausgehend von Ketoester **66**, mit einer Gesamtausbeute von 42% dargestellt werden.

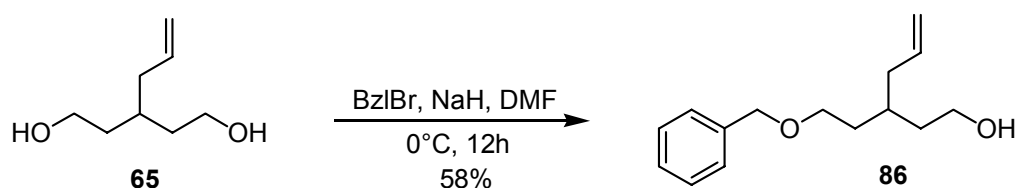


Schema 25: Überführung in das Alkyljodid **85**

4.2.3 Modellreaktion des Linkers in Lösung

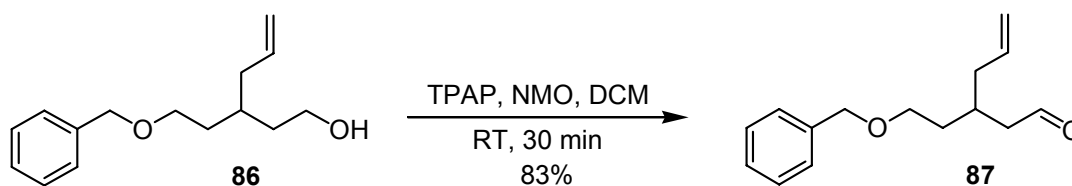
Nachdem der Linker und das Dien synthetisiert waren, sollte die Funktionstauglichkeit des Linkers überprüft werden. Dies wurde zunächst in Lösung durchgeführt, da die Reaktionsverläufe der Kupplungs- und Metathese-Reaktion dabei leichter beobachtet und die Ausbeuten einfacher bestimmt werden können.

Stellvertretend für das Polystyrol-Harz wurde der Linker mit Benzylbromid umgesetzt (Schema 26). Dabei wurden erwartungsgemäß neben dem gewünschten Monobenzylether **86** auch der Dibenzylether und nicht umgesetzter Linker **65** gefunden. An der festen Phase dagegen sollten die reaktiven Benzylchlorid-Einheiten von Merrifield-Harz räumlich weit genug von einander getrennt sein, so dass eine Quervernetzung durch die Reaktion beider Hydroxyl-Gruppen eines Linkermoleküls kaum oder gar nicht auftritt.



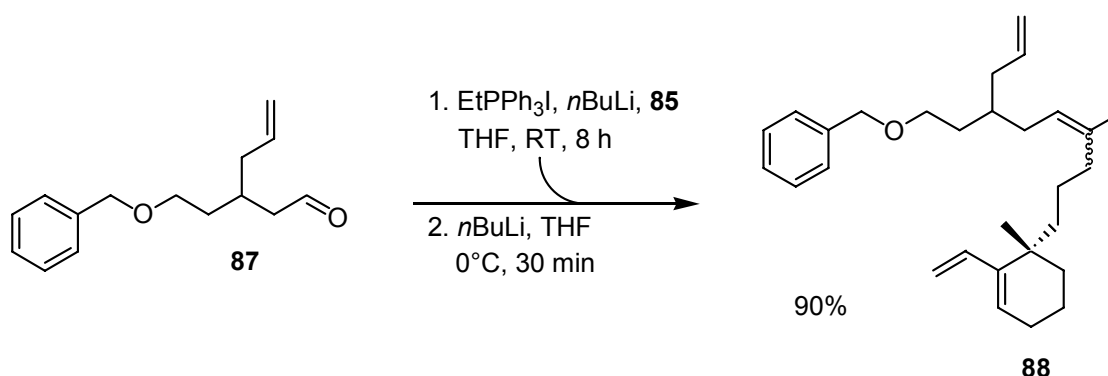
Schema 26: Darstellung des Monobenzylethers **86**

Anschließend wurde die freie Hydroxylgruppe des Monobenzylethers **86** mit TPAP und NMO zum Aldehyd **87** oxidiert (Schema 27), um den Linker für die Wittig-Reaktion zu aktivieren. An der festen Phase sollten dagegen andere Oxidationsmethoden verwendet werden, wie z.B. die Swern-Oxidation⁸⁶ oder das Dess-Martin-Periodinan Reagenz.⁸⁷



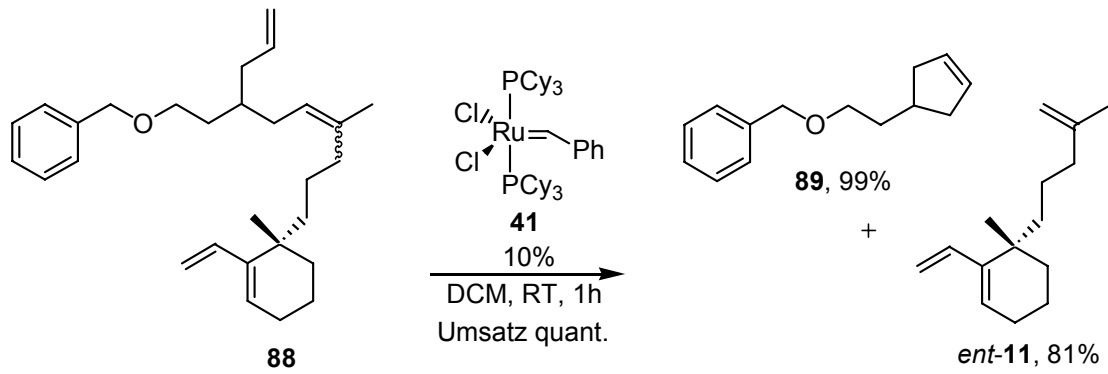
Schema 27: Oxidation zum Aldehyd **87**

Die Kupplung des Diens **85** mit Aldehyd **87** wurde in einem zweistufigen Eintopf-Verfahren durchgeführt. Zunächst wurde das Dien **85** mit dem Ylid, das aus Ethyl-triphenylphosphoniumiodid und *n*-Butyllithium erhalten wird, umgesetzt. Dabei entsteht durch nukleophile Substitution wiederum ein Phosphonium-Salz, das mit einem zweiten Äquivalent Base deprotoniert und dann in einer Wittig-Reaktion mit dem Aldehyd-Linker zur Reaktion gebracht wird (Schema 28). Die Reaktionen konnten dabei visuell durch die Bildung und Reaktion der ziegelrot bzw. schwarzrot gefärbten Ylide sehr gut verfolgt werden. Nach Aufarbeitung und Säulen-Chromatographie konnten die erwarteten *Z*- und *E*-Alkene als Gemisch mit einer Ausbeute von 90 % isoliert werden.

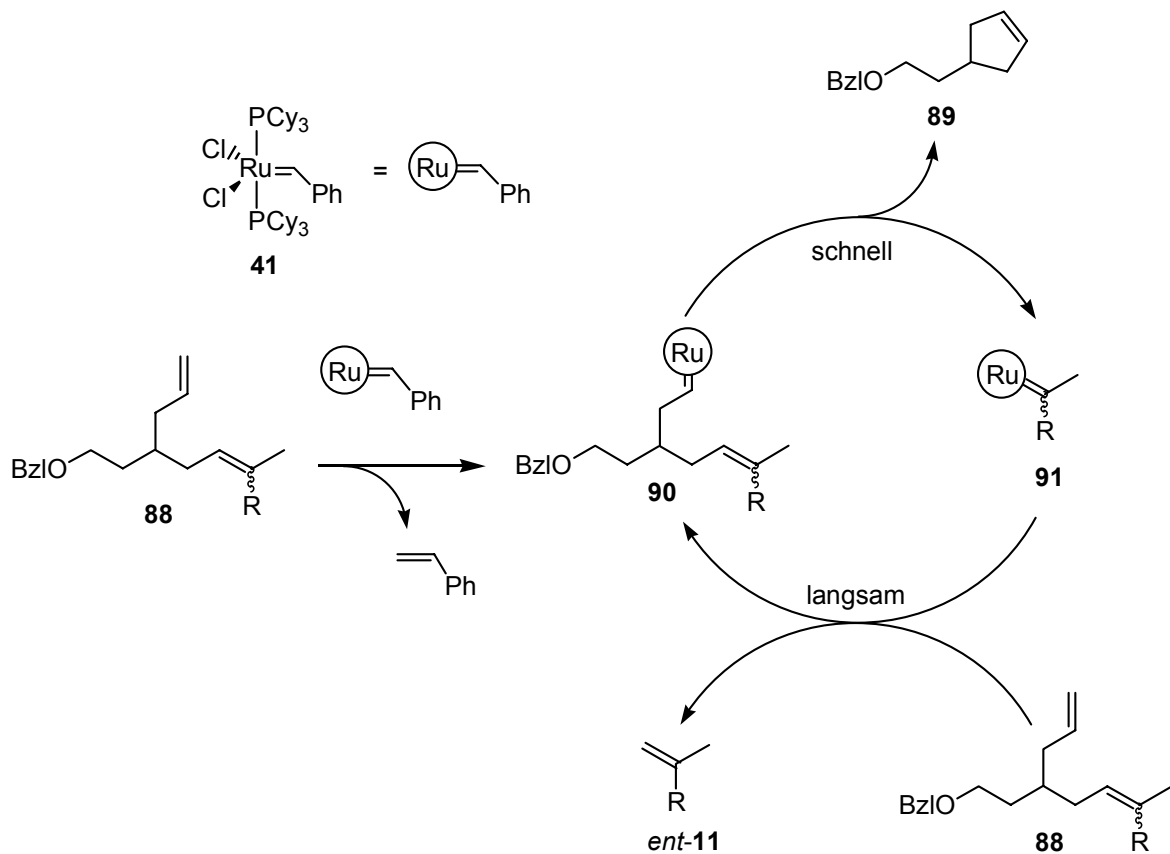


Schema 28: Kupplung von Aldehyd **87** mit Dien **85** durch Wittig-Reaktion

Die entscheidende Ringschluss-Olefinmetathese, unter Verwendung von 10 Mol% Grubbs Katalysator **41** (Benzyliden-bis-tricyclohexylphosphin-ruthenium(II)chlorid), führte selektiv und unter vollständigem Umsatz (GCMS-Kontrolle) nach einer Stunde zu dem erwarteten Cyclopenten **89** und dem Trien *ent*-**11** (Schema 29). Nach Aufarbeitung und Chromatographie wurde das Cyclopenten **89** nahezu quantitativ und das Trien *ent*-**11** mit einer Ausbeute von 81% isoliert.



Schema 29: Modellreaktion des Linkers in Lösung



Schema 30: Schematische Darstellung des Metathesezyklus

Nebenreaktionen mit der konjugierten Dien-Einheit oder mit Styrol, das aus dem Katalysator freigesetzt wird, wurden nicht beobachtet. Die geringere Ausbeute des Triens *ent*-**11** ist vermutlich auf eine unvollständige Umsetzung und Zersetzung des Metatheseintermediates **91** zurückzuführen (Schema 30).

Im letzten Zyklus der Metathese findet der Komplex **91** keinen Reaktionspartner mehr, da das Edukt schon vollständig verbraucht ist und Styrol eine zu geringe Reaktivität aufweist. Alkyliden-Komplexe, wie **91**, sind nicht lange stabil und zersetzen sich nach einiger Zeit.⁶³ Das Trien *ent*-**11** wird daher nicht vollständig gebildet. Die Reaktionsgeschwindigkeit und Umsetzung ist für diese Metathese-Reaktion, unter Beteiligung einer dreifach substituierten Doppelbindung, dennoch überraschend hoch.

Aufgrund der hohen Ausbeute bei der Kupplung des Diens durch Wittig-Reaktion sowie bei der Olefin-Metathese sollte der Linker für die organische Festphasensynthese von Verbindungen mit terminalen Alkengruppen sehr gut geeignet sein.

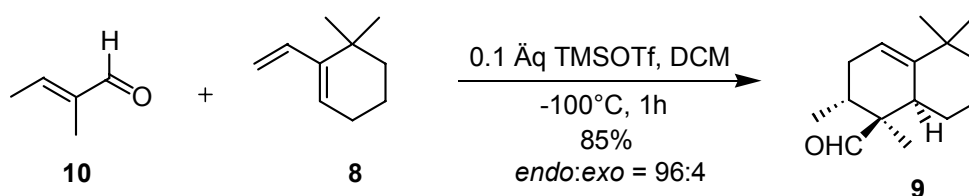
4.3 Modellsynthese in Lösung

Bevor die eigentliche Festphasensynthese von *6-epi*-Dysidiolid begonnen wurde, sollte zunächst eine Modellsynthese in Lösung durchgeführt werden. Der Vorteil bei der Synthese in Lösung ist, dass der Reaktionsverlauf direkt durch analytische Methoden wie GCMS, HPLC und NMR verfolgt werden kann, was bei der Festphasensynthese nur schwer möglich ist. Die idealen Reaktionsbedingungen sowie Lösungen zu Syntheseproblemen können daher schneller gefunden werden. Folglich sollte die Entwicklung einer geeigneten Synthese in Lösung schneller sein, solange die entsprechenden Methoden und Analyseverfahren am polymeren Träger noch nicht voll entwickelt sind.

Als Ausgangsverbindung für die Modellsynthese wurde das achirale Dien 6,6-Dimethyl-1-vinyl-1-cyclohexen (**8**) verwendet, das bereits in der Diplomarbeit synthetisiert und eingesetzt wurde.^{54d,55} Der Vorteil dieser Verbindung im Vergleich zu Dien **11** ist, dass durch das fehlende Stereozentrum im Verlauf der Synthese weniger Diastereomere entstehen. Somit können die Produkte einfacher charakterisiert werden.

Im Hinblick auf die Festphasensynthese sollte zunächst für die Diels-Alder-Reaktion eine andere Lewis-Säure als das in der Diplomarbeit eingesetzte Ethylaluminiumdichlorid gefunden werden. Bei der Aufarbeitung der Reaktion mit dieser Lewis-Säure entstehen

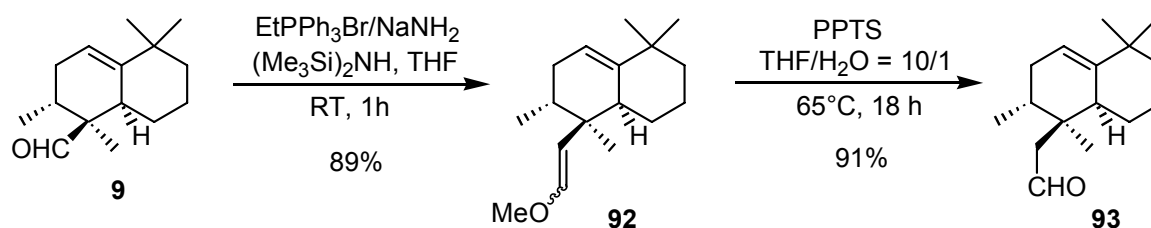
Aluminiumhydroxide bzw. Aluminium-Salze, die sich nur schwer vom Harz abtrennen lassen würden. Als neue Lewis-Säure wurde daher Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) eingesetzt. Dieses Reagenz benutzten auch Danishefsky *et al* bei der Diels-Alder Reaktion zwischen einem Dien und einem α,β -ungesättigten Acetal bei der Synthese von Dysidiolid.^{54c} Dabei zeigte TMSOTf mit einer Reaktionszeit von 1 h bei -100°C in katalytischer Menge (0.1 Äq) eine wesentlich höhere Aktivität als Ethylaluminiumdichlorid, das bei -20 bis 0°C eine Reaktionszeit von zwei Stunden für die vollständige Umsetzung der Reaktanden benötigte.^{54d,55} Die höhere Aktivität von TMSOTf ist, neben der einfacheren Abtrennung der Aufarbeitungsprodukte, ein zusätzlicher Vorteil gegenüber Ethylaluminiumdichlorid. Dadurch konnte das Verhältnis der Diastereomeren von 91:9 auf 96:4 gesteigert werden, während die Ausbeute gleich hoch blieb (Schema 31).



Schema 31: Diels-Alder Reaktion mit TMSOTf als Katalysator

Im nächsten Schritt sollte eine Verlängerung der erhaltenen Aldehyd-Funktion um eine Methylengruppe durchgeführt werden. Eines der effektivsten Verfahren zur C_1 -Verlängerung von Aldehyden besteht aus der Wittig-Reaktion mit dem Ylid von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid und anschließender saurer Hydrolyse des erhaltenen Methylenolethers. Andere Methoden, wie die Arndt-Eistert-Synthese, führen meistens zunächst zu den C_1 -verlängerten Säuren oder Estern, die dann erst noch in die entsprechenden Aldehyde überführt werden müssen.⁸⁸

Die Wittig-Reaktion von Aldehyd **9** wurde mit einem kommerziell erhältlichen „Ready-to-use-mix“, bestehend aus Methoxymethyltriphenylphosphoniumbromid und Natriumamid, durchgeführt. Beim Einsatz von mindestens zwei Äquivalenten des Mixes konnten der Z- und E-Enolether als Gemisch mit einer Ausbeute von bis zu 89% gewonnen werden (Schema 32).



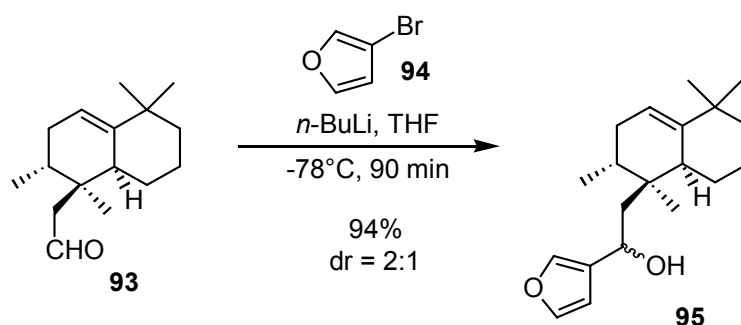
Schema 32: C₁-Verlängerung von Aldehyd **9**

Die Hydrolyse des Enolethers wurde mit verschiedenen Säuren durchgeführt. Dabei wurde neben der gewünschten Hydrolyse auch eine Umlagerung beobachtet, die selektiv zu einer neuen Verbindung führte. Die Struktur dieser Verbindung konnte allerdings nicht gelöst werden. Die Umlagerungsreaktion dominierte schon unter nicht allzu sauren Bedingungen über die eigentliche Hydrolyse (Tab. 2, Nr. 3+4), wobei mit starken Säuren ausschließlich das Umlagerungsprodukt entstand (Tab. 2, Nr. 1+2). Unter sehr schwach sauren Bedingungen war dagegen der Enolether stabil (Tab. 2, Nr. 7). Erst die richtige Kombination von Säure, Lösungsmittelgemisch und Temperatur führte zum gewünschten Aldehyd **93** in hoher Ausbeute (Tab. 2, Nr. 8; Schema 32).

Tabelle 2: Hydrolyse von Enolether **92**

Versuch Nr.	Säure	Lösungsmittel	Zeit [h]	Temp. [°C]	Ergebnis
1	1 N HCl	THF	0.5	20	Umlagerung
2	HClO ₄	THF/H ₂ O = 1/1	0.1	0	Umlagerung
3	10% HOAc	H ₂ O	16	20	Umlagerung
4	10% TFA	DCM	5	20	Umlagerung
5	10% TFA	THF/H ₂ O = 1/1	40	20	teilweise Umlagerung
6	PTSA	THF/H ₂ O = 10/1	15	20	teilweise Umlagerung
7	PPTS	THF/H ₂ O = 10/1	5	20	keine Reaktion
8	PPTS	THF/H ₂ O = 10/1	18	65	selektive Hydrolyse

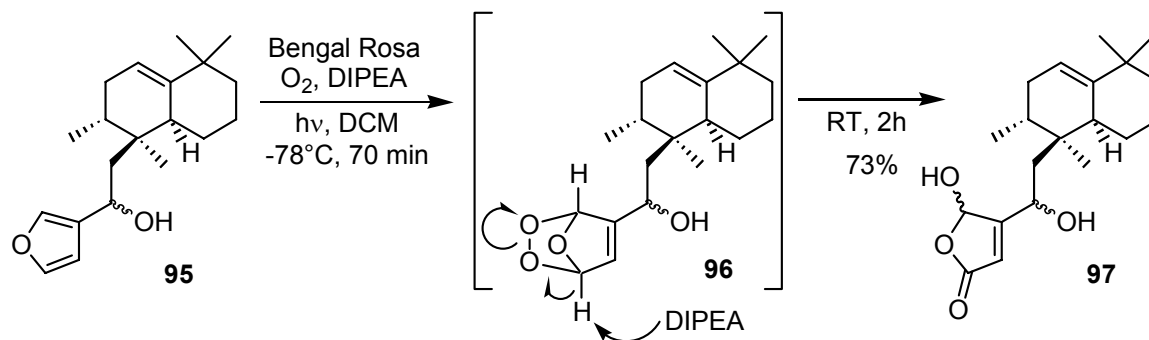
Für die Einführung des Furan-Rings wurde zunächst aus 3-Bromfuran (**94**) und *n*-Butyllithium durch Halogen-Metall-Austausch 3-Lithiofuran hergestellt und dann direkt in einer nukleophilen Addition mit Aldehyd **93** umgesetzt (Schema 33).⁵⁴ Die Temperatur musste während der gesamten Reaktionssequenz konstant bei -78°C gehalten werden, da sonst Nebenreaktionen beobachtet wurden. Außerdem musste bei der Lithiierung sowohl ein leichter Überschuss an 3-Bromfuran eingesetzt, als auch eine Reaktionsdauer von mindestens 30 min eingehalten werden, um eine vollständige Umsetzung von *n*-Butyllithium zu erreichen. Auf diese Weise wurde der Furylalkohol **95** mit einer Ausbeute von bis zu 94% als Epimerengemisch im Verhältnis 2:1 erhalten.



Schema 33: Darstellung von Furan **95**

Die Oxidation des Furans zum γ -Hydroxybutenolid wurde nach Standardverfahren mit Singulett-Sauerstoff in Gegenwart von Diisopropylethylamin (DIPEA) durchgeführt.^{89,54} Der Singulett-Sauerstoff wurde durch Anregung von „normalem“ Triplett-Sauerstoff hergestellt, indem die Reaktionslösung in Gegenwart des Farbstoffs Bengal Rosa mit einer 300W Wolfram-Lampe bestrahlt wurde. Bei der Oxidation findet zunächst eine [4+2]-Cycloaddition des Singulett-Sauerstoffs an das Furan statt. Anschließend wird das sterisch weniger gehinderte Proton von **96** durch die Base DIPEA abstrahiert, wobei unter Öffnung des Peroxids das gewünschte γ -Hydroxybutenolid gebildet wird (Schema 34).

Mit dieser Synthese wurde das erste Derivat von Dysidiolid als Diastereomerengemisch mit einer Gesamtausbeute von 47% erhalten. Die einzelnen Reaktionen sollten durch die ausgewählten Reagenzien und Reaktionsbedingungen gut auf eine Festphasensynthese übertragbar sein und durch die hohen Ausbeuten, die in Lösung erzielt wurden, auch an der festen Phase zum Ziel führen.



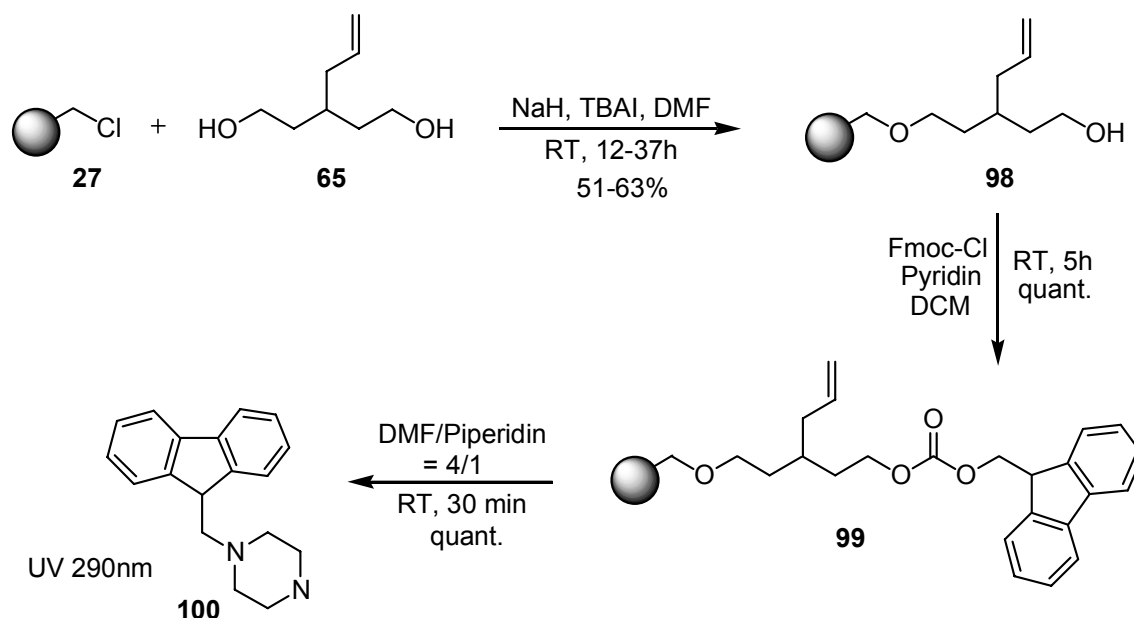
Schema 34: Oxidation mit Singulett Sauerstoff

4.4 Festphasensynthese von 6-*epi*-Dysidiolid

4.4.1 Kupplung des Linkers an Merrifield-Harz

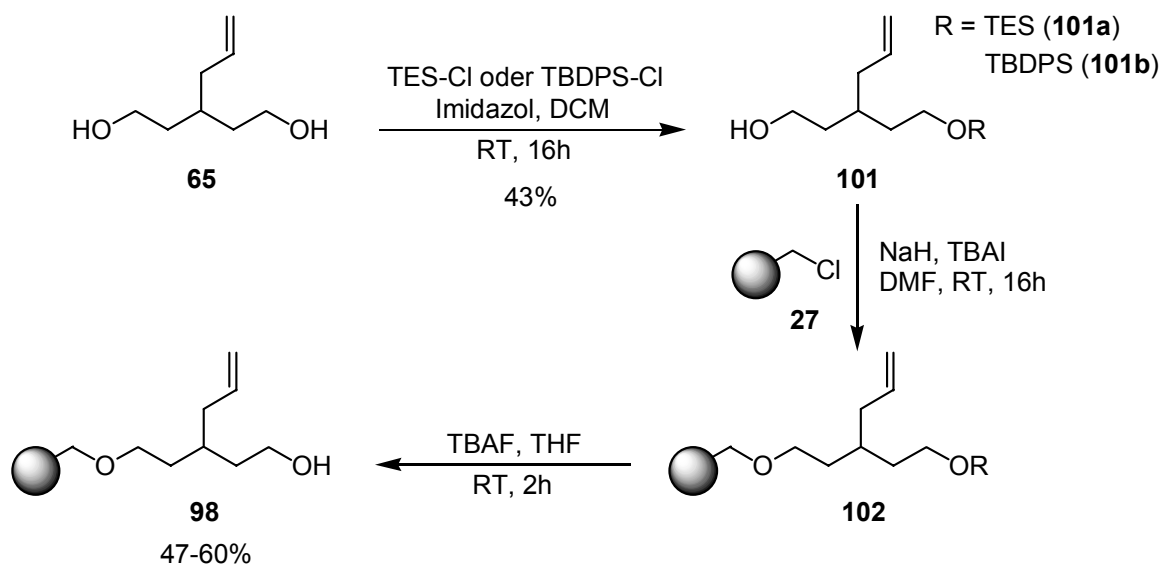
Für die Festphasensynthese von 6-*epi*-Dysidiolid sollte der Linker **65** über eine Etherbindung an Merrifield-Harz gebunden werden, um eine möglichst hohe chemische Stabilität zu erreichen. Die Reaktion wurde analog zu der literaturbekannten Anbindung von 1,4-Butandiol an Merrifield-Harz durchgeführt.^{61,62} Die Beladung des Harzes wurde anschließend durch die Fmoc-Methode bestimmt (Schema 35).⁹⁰ Dabei werden die freien Hydroxylgruppen am Harz mit Chlorameisensäurefluorenylmethylester (Fmoc-Cl) zum entsprechenden Carbonat umgesetzt und nach anschließender Abspaltung mit Piperidin das gebildete Fluorenylderivat **100** UV-spektroskopisch quantifiziert. Nach mehreren Reaktionen unter Variation der Temperatur, Menge und Beladung des Harzes konnten jedoch nur Ausbeuten von 51-63% ermittelt werden, während für die Umsetzung mit 1,4-Butandiol nahezu quantitative Ausbeuten bekannt sind.^{61,62} Die Gewichtszunahme des Harzes war allerdings höher, als über die ermittelte Ausbeute berechnet wurde. Daher wurde vermutet, dass eine Quervernetzung durch die Reaktion beider Hydroxyl-Gruppen der Linkermoleküle am Harz stattfindet. Dieser Verdacht konnte durch vergleichende Versuche mit 1,4-Butandiol und 1,5-Pentandiol verstärkt werden. Die Reaktion mit 1,4-Butandiol führte wie erwartet zu Ausbeuten von 94-100%, während mit 1,5-Pentandiol unter identischen Bedingungen nur 45% erreicht wurden. Die Quervernetzung sollte bei

1,5-Pentandiol durch die geringere sterische Hinderung und höheren Freiheitsgrade des Moleküls im Vergleich zum Linker noch leichter stattfinden.



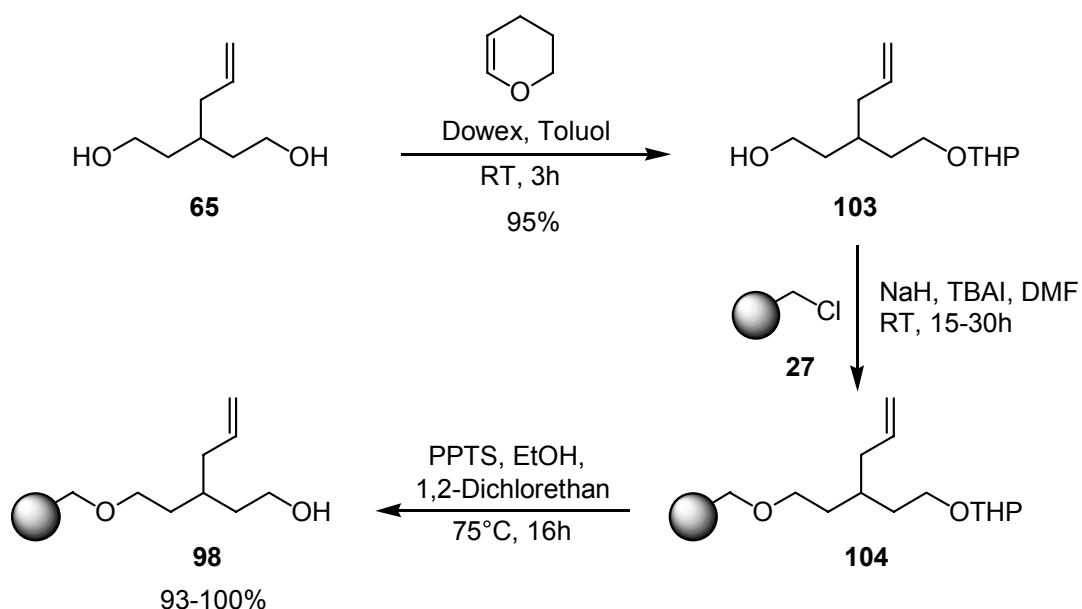
Schema 35: Anbindung von Linker **65** und Fmoc-Bestimmung der Beladung

Um eine Quervernetzung am Harz zu vermeiden und die Beladung mit aktiven Linkermolekülen zu erhöhen, sollte daher eine Hydroxylgruppe des Linkers **65** vor der Reaktion geschützt werden. Dazu wurden zunächst Silylschutzgruppen ausgewählt, die sich nach der Ankupplungsreaktion leicht mit TBAF wieder abspalten lassen sollten. Die gewünschten Triethylsilyl- (TES) und *tert.*-Butyldiphenylsilyl-Ether **101** wurden aus den jeweiligen Silylchloriden mit moderaten Ausbeuten von 43-45% dargestellt. Allerdings war keine der beiden Schutzgruppen unter den stark basischen Bedingungen der Ankupplungsreaktion stabil. Dies konnte durch das Auftauchen von OH-Banden im Infrarotspektrum der Harze beobachtet werden. Die Gesamtausbeute war nach abschließender Behandlung der Harze mit TBAF daher auch nicht höher, als bei der direkten Reaktion mit Linker-Diol **65** (Schema 36).



Schema 36: Anbindung von silylgeschützten Linkern **101**

Anschließend wurde die basenstabile Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe (THP) verwendet, die unter leicht sauren Bedingungen gespalten werden kann. Der einfach THP-geschützte Linker wurde neben geringen Mengen doppelt-geschütztem Linker durch Reaktion an saurem Ionenaustauscher mit einer Ausbeute von 95% erhalten (Schema 37).⁹¹



Schema 37: Anbindung von THP-geschütztem Linker **103**

Im Gegensatz zu den Silyl-geschützten Linkern war nach der Ankupplungsreaktion keine OH-Bande im IR-Spektrum des Harzes zu sehen. Die Hydrolyse der THP-Schutzgruppe wurde mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) in Ethanol/1,2-Dichlorethan = 1/1 unter Rückfluss erreicht. Ethanol wurde dabei als Nukleophil und Fänger für die THP-Gruppe und Dichlorethan als Cosolvenz zum besseren Quellen des Harzes eingesetzt. Die Bestimmung der Beladung des Harzes mit der Fmoc-Methode ergab schließlich Ausbeuten von 93-100%, wodurch die These der Quervernetzung bestätigt wurde.

4.4.2 Aktivierung des Linkers

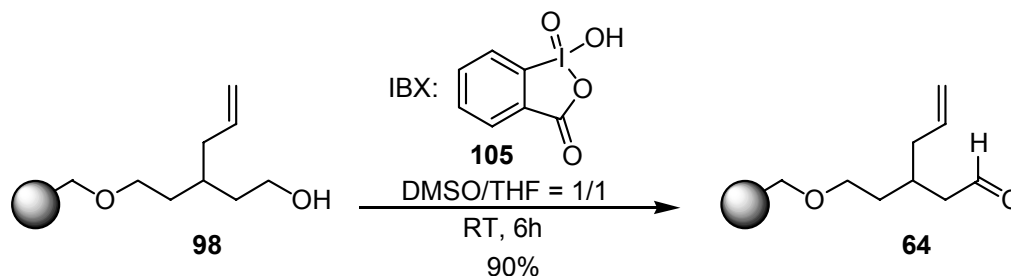
Bevor das Dien als Substrat durch Wittig-Reaktion angekuppelt werden konnte, musste zunächst noch die freie Hydroxylgruppe des Linkers in den entsprechenden Aldehyd überführt werden. Für die Oxidation wurden verschiedene Reagenzien verwendet. Dabei lieferte die hypervalente Iodverbindung *o*-Iodoxybenzoesäure (IBX, **105**) nicht nur die besten Ergebnisse, sondern war auch am einfachsten zu handhaben (Tab. 3, Nr. 4; Schema 38).⁹² Die Reaktion wurde in DMSO/THF = 1/1 durchgeführt und ist unempfindlich gegenüber Luft. Das schwerlösliche Reagenz ist nur in DMSO oder im Gemisch mit THF, das zum Quellen des Harzes benötigt wird, löslich.

Tabelle 3: Oxidation von Alkohol **98**

Nr.	Reagenz	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute
1	DMSO, Oxalylchlorid, Et ₃ N	DCM	-78 → 20	4	89%
2	DMSO, SO ₃ ·Pyridin	DCM	20	6	66-99%
3	Dess-Martin-Periodinan	DCM	20	6	72-93%
4	IBX	DMSO/THF	20	6	95-100%

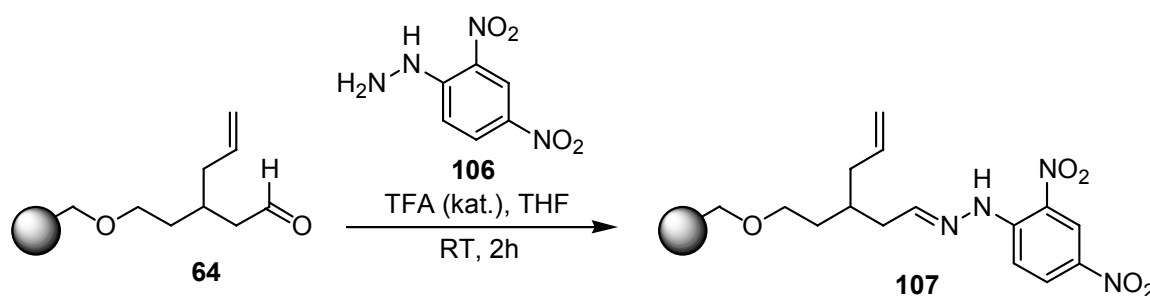
Das verwandte Dess-Martin-Periodinan-Reagenz (Tab. 3, Nr. 3) ist dagegen luftempfindlich und bildet schwerlösliche Reaktionsprodukte,⁸⁷ die bei der Aufarbeitung stören, indem sie die Filterfritte verstopfen und sich nicht vollständig aus dem Harz waschen lassen. Die

Swern-Oxidation und die Oxidation mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex⁹³ führten jeweils zu niedrigeren Ausbeuten (Tab. 3, Nr. 1+2).



Schema 38: Aktivierung des Linkers durch Oxidation

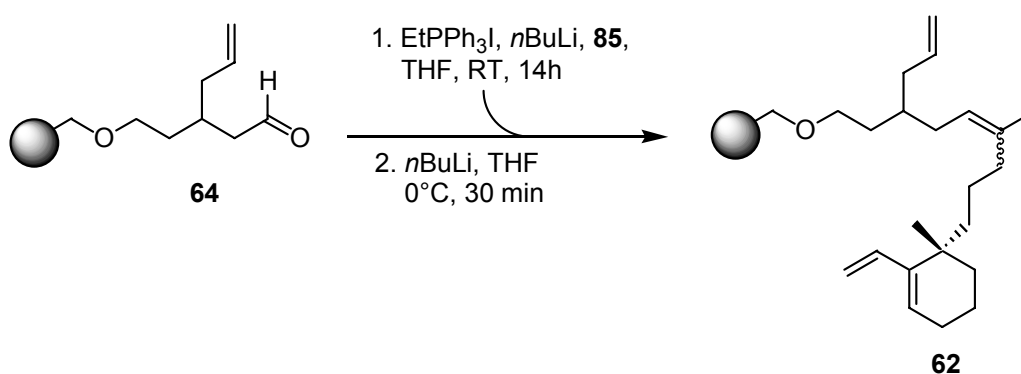
Um die Ausbeuten bei den Oxidations-Reaktionen bestimmen zu können, wurde eine neue Methode unter Verwendung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH) (**106**) entwickelt. Dabei wird eine genau eingewogene Menge Harz mit einer Standardlösung von DNPH in THF, deren Konzentration bekannt ist, unter Katalyse von Trifluoressigsäure umgesetzt. Die freien Aldehyd-Gruppen sollten dabei quantitativ zu den entsprechenden 2,4-Dinitrophenylhydrazonen **107** reagieren (Schema 39).⁹⁴ Anschließend wird über die UV-Absorption bei 350 nm durch Vergleich der Standard- und Reaktionslösung der DNPH-Verbrauch bestimmt, woraus dann die Beladung und Ausbeute der Oxidation berechnet werden kann. Voraussetzung der Methode ist allerdings, dass die Bildung der Hydrazone quantitativ verläuft und keine anderen funktionellen Gruppen am Harz vorhanden sind, die mit DNPH reagieren könnten.



Schema 39: Reaktion der Aldehyd-Gruppen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

4.4.3 Kupplung des Diens durch Wittig-Reaktion

Das Dien wurde mit dem Aldehyd-Harz analog zu der in Lösung durchgeführten Reaktion gekuppelt (Kap. 4.2.3). Dazu wurde Ethyltriphenylphosphoniumiodid mit *n*-Butyllithium zum Ylid deprotoniert und dann in einer Alkylierungsreaktion mit dem Alkyliodid **85** umgesetzt. Die Deprotonierung des neu gebildeten Phosphoniumsalzes mit einem weiteren Äquivalent *n*-Butyllithium wurde anschließend bei 0°C durchgeführt. Bei Raumtemperatur wurde die schnelle Zersetzung des stark destabilisierten Ylids beobachtet. Das gut getrocknete Aldehyd-Harz wurde dann direkt zugegeben und langsam bei 0°C gerührt (Schema 40). Um eine vollständige Umsetzung des harzgebundenen Aldehyds zu erreichen, wurde jedoch ein Überschuss von insgesamt 4-5 Äquivalenten des Ylids benötigt. Dies ist vermutlich auf Wasserreste im Harz zurückzuführen, die nur schwer zu entfernen sind und mit dem Ylid reagieren können. Außerdem musste bei der Herstellung des Ylids auf genau stöchiometrischen Einsatz oder geringen Unterschuss von *n*-Butyllithium geachtet werden, da dieses sonst als Nebenreaktion an den Aldehyd addiert. Die Verwendung von weniger nukleophilen Basen, wie Kalium-*tert.*-butylat, als Ersatz für *n*-Butyllithium war nicht möglich, da die Basizität nicht ausreichte, um das zweifach alkyl-substituierte Phosphoniumsalz zu deprotonieren.

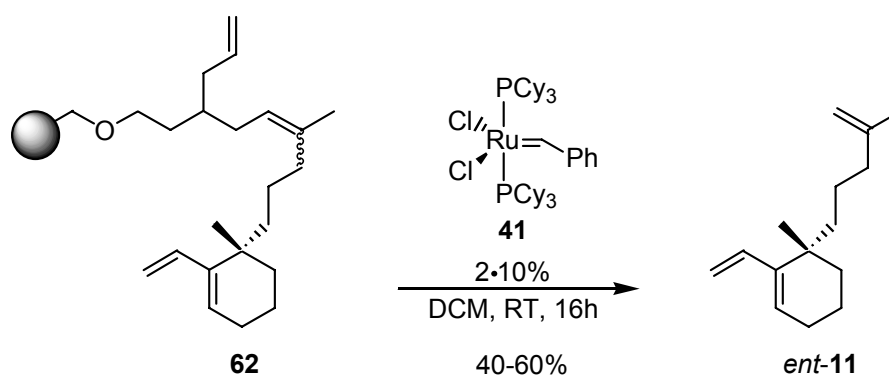


Schema 40: Kupplung des Diens an Harz **64**

4.4.4 Test des Linkers am Harz

Nachdem das Dien an das Harz gebunden war, konnte die Funktionsfähigkeit des Linkers auch am Harz überprüft werden. Zunächst wurde die Reaktion wie in Lösung mit 5%

Grubbs Katalysator durchgeführt, wobei nur geringe Mengen des gewünschten Triens detektiert wurden. Als Verunreinigungen wurden Zersetzungsprodukte des Katalysators, wie Tricyclohexylphosphin, Tricyclohexylphosphinoxid, Styrol und nicht näher bestimmte Rutheniumverbindungen beobachtet. Durch Erhöhung der Katalysator-Menge auf 20%, die in zwei Portionen im Abstand von 6-8h zugegeben wurden, konnte die Gesamtausbeute über die Ankupplung und Abspaltung auf 40-60% gesteigert werden (Schema 41).



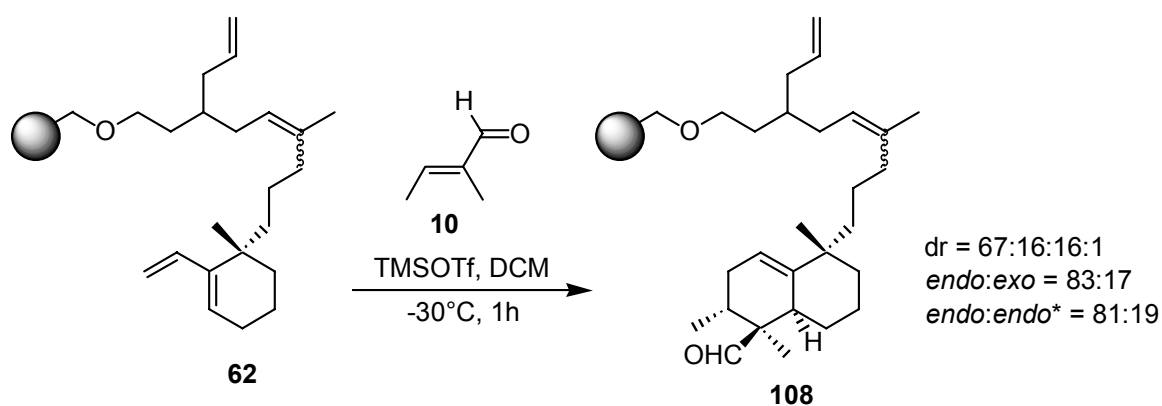
Schema 41: Testabspaltung durch Olefin-Metathese

Genauso hohe Ausbeuten wie in Lösung konnten allerdings in keinem Fall erreicht werden. Für die erfolgreiche Durchführung der geplanten Festphasensynthese von 6-*epi*-Dysidiolid und weiteren Analoga sollte diese Ausbeute jedoch ausreichend sein, weshalb mit der Synthese begonnen wurde. Weiterführende Untersuchungen zur Olefin-Metathese an der festen Phase wurden parallel dazu durchgeführt und werden im Kapitel 4.4.9 beschrieben.

4.4.5 Diels-Alder-Reaktion

Die Diels-Alder-Reaktion mit Dien-Harz **62** und Tiglinaldehyd (**10**) wurde ähnlich wie in Lösung mit 0.1 Äquivalenten TMSOTf bei -78°C durchgeführt. Allerdings wurde am Harz bei diesen Bedingungen nur ein geringer Umsatz beobachtet, der auch durch Erhöhung der Reaktionszeit auf fünf Stunden und der Katalysatormenge auf zwei Äquivalente nicht gesteigert werden konnte. Der Umsatz wurde qualitativ durch Abspaltung der Reaktionsprodukte einer Harz-Probe mit Grubbs-Katalysator und anschließender Analyse durch

GCMS verfolgt. Erst bei Erhöhung der Temperatur auf -30°C wurde nach 1h die quantitative Umsetzung des Diens festgestellt (Schema 42). Der Grund dafür ist wahrscheinlich, dass die Reaktion am Harz im Gegensatz zur Lösung diffusionskontrolliert abläuft. Die Diffusion der Reagenzien in das Innere des Harzes ist jedoch bei -78°C langsam, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit stark verringert wird.



Schema 42: Diels-Alder Reaktion mit Tiglylaldehyd

Nach Aufarbeitung der Diels-Alder-Reaktion wurde ein Diastereomergemisch im Verhältnis 67:16:16:1 erhalten, wobei das gewünschte *endo*-Isomer **108**, wie in Lösung, als Hauptprodukt entstanden war.* Das *endo/exo*-Verhältnis wurde damit auf 83:17 und das Verhältnis der beiden *endo*-Isomere zueinander auf 81:19 bestimmt. Im Vergleich dazu war in Lösung mit EtAlCl_2 das *endo/exo*-Verhältnis mit 93:7 höher, jedoch das Verhältnis der beiden *endo*-Isomere mit 67:33 niedriger.^{54d,55} Dies ist vermutlich auf den höheren sterischen Anspruch von TMSOTf zurückzuführen, wodurch der Angriff des Dienophils von der Seite des Diens begünstigt wird, die der langen Alkenylseitenkette abgewandt ist (Abb. 6).

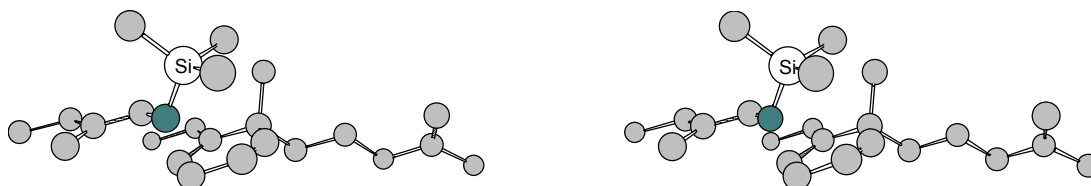
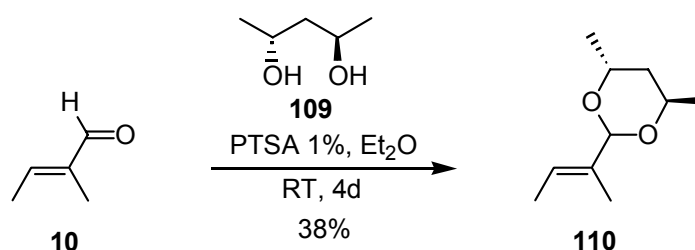


Abb. 6: Stereobild des *endo*-Übergangszustandes der Diels-Alder Reaktion

* Die Diastereomere wurden durch Vergleich der GCMS-Daten aus der Diplomarbeit zugeordnet.^{54d,55}

Um den Diastereomeren-Anteil des Hauptprodukts weiter zu steigern, wurden verschiedene Silyl-Triflate (TESOTf, TIPSOTf, TBDMSOTf) mit noch höherem sterischem Anspruch eingesetzt. Bei Versuchen in Lösung mit Dien *ent*-**11** konnte vor allem mit TIPSOTf und TBDMSOTf bei -78°C eine Verbesserung beobachtet werden.* Allerdings wurde am Harz bei -30°C kein Unterschied zu TMSOTf festgestellt. Der Selektivitätseffekt wird vermutlich erst bei sehr tiefen Temperaturen wirksam.

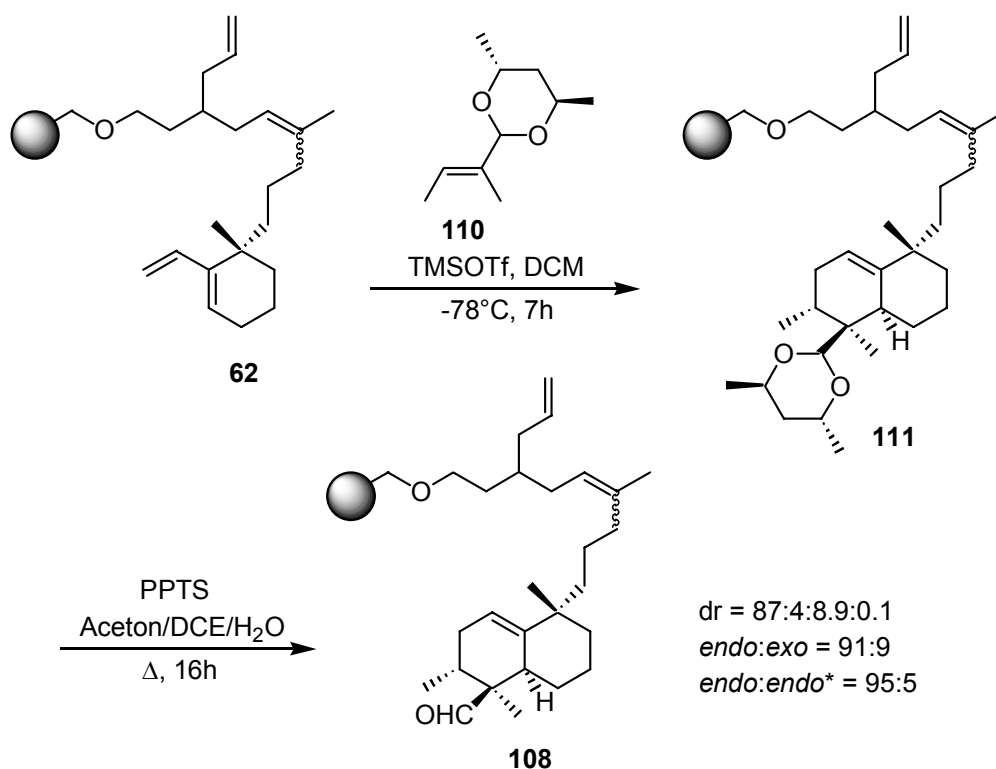
Eine andere Möglichkeit die Diastereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion zu erhöhen, ist die Verwendung chiraler ungesättigter Acetale anstatt Aldehyde als Dienophil.⁹⁵ Für diesen Zweck wurde aus Tiglinaldehyd und (*R,R*)-2,4-Pentandiol **109** das chirale Acetal **110** hergestellt (Schema 43). Bei der Reaktion konnte keine vollständige Umsetzung der Reaktanden erreicht werden, sondern es stellte sich ein Gleichgewicht ein. Das Acetal konnte jedoch durch Säulen-Chromatographie einfach abgetrennt werden.



Schema 43: Darstellung von chiralem Acetal **110**

Das Acetal **110** wurde dann analog zu Tiglinaldehyd in der Diels-Alder-Reaktion eingesetzt und anschließend die Acetal-Gruppe des Diels-Alder-Produkts **111** zu Aldehyd **108** hydrolysiert (Schema 44). Auf diese Weise wurde ein Diastereomerenmisch im Verhältnis 87:4:8.9:0.1 erhalten. Damit konnte der Anteil des Hauptprodukts am Diastereomerenmisch von 67% auf 87%, das *endo/exo*-Verhältnis auf 91:9 und das Verhältnis der *endo*-Isomere auf 95:5 gesteigert werden. Vor allem die Bildung des zweiten *endo*-Produkts wurde durch dieses Verfahren stark reduziert und somit die Reinheit der Hauptverbindung erhöht. Das zweite *exo*-Isomer konnte sogar nur noch durch GCMS detektiert werden, war aber im $^1\text{H-NMR}$ nicht mehr zu erkennen.

* Die relative Zusammensetzung der Diastereomerenmische wurde durch GCMS verglichen.



Schema 44: Diels-Alder Reaktion mit dem chiralem Acetal **110**

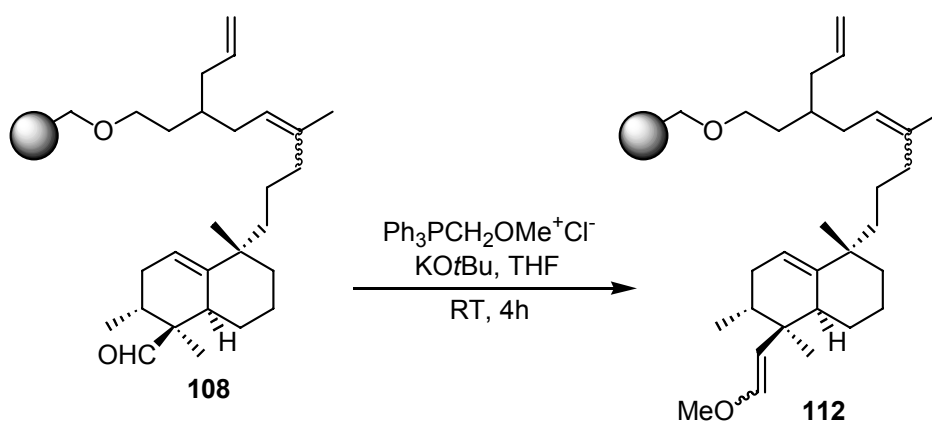
Eine besondere Schwierigkeit bei diesem Verfahren war die Hydrolyse des Acetals nach der Diels-Alder-Reaktion an der festen Phase. Bei der Reaktion musste mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) eine sehr milde Säure verwendet werden, da schon unter leicht sauren Bedingungen, wie z. B. mit *p*-Toluolsulfonsäure (PTSA), eine Umlagerung des gebildeten Aldehyds beobachtet wurde (Tab. 4, Nr. 1). Dabei war auch das eingesetzte Lösungsmittelgemisch entscheidend für den Erfolg der Reaktion. Beispielsweise konnte mit THF/Wasser-Gemischen keine Hydrolyse erreicht werden (Tab. 4, Nr. 2). Bei Verwendung von Aceton, das als Fänger für das Diol in einer Umacetalisierung reagiert und Zusatz von Wasser als Nukleophil konnte eine langsame Hydrolyse beobachtet werden. Allerdings verlief die Hydrolyse mit reinem Aceton/Wasser-Gemisch nur unvollständig ab, da das Harz in diesem Lösungsmittel nicht quellen kann (Tab. 4, Nr. 3). Erst der Zusatz von 1,2-Dichlorethan (DCE) zum Quellen des Harzes führte gezielt zum gewünschten Aldehyd (Tab. 4, Nr. 4).

Tabelle 4: Hydrolyse von Acetal **111**.

Versuch Nr.	Säure	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ergebnis
1	PTSA	THF/Wasser	54	6	Umlagerung
2	PPTS	THF/Wasser	54	14	Keine Reaktion
3	PPTS	Aceton/Wasser	56	15	Spuren Aldehyd
4	PPTS	Aceton/Wasser/DCE	56	16	Hydrolyse

4.4.6 Verlängerung des Aldehyds um eine Methylengruppe

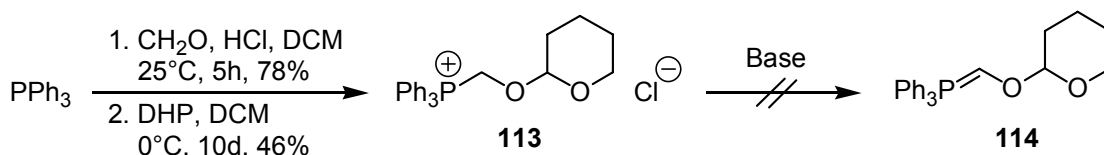
Die C₁-Verlängerung des Aldehyds wurde zunächst wie bei der Modellsynthese in Lösung (Kap. 4.3) mit dem Ready-to-use-Mix, bestehend aus Methoxymethyltriphenylphosphoniumbromid und Natriumamid, durchgeführt. Mit diesem Mix konnte allerdings an der festen Phase keine vollständige Umsetzung des Aldehyds **108** erreicht werden. Daher wurde dann das entsprechende Phosphoniumchlorid eingesetzt und mit Base deprotoniert. Bei Verwendung von *n*-Butyllithium als Base wurde als Nebenreaktion die Butyl-Addition an den Aldehyd **108** beobachtet, weshalb weitere Basen getestet wurden. Mit Kalium-*tert*-butylat konnte schließlich die vollständige Umsetzung des Aldehyds zum Z- und E- Enolether **112** in einer sauberen Reaktion erreicht werden (Schema 45).

**Schema 45:** Darstellung von Enolether **112**

Die nachfolgende Hydrolyse der erhaltenen Enolether gestaltete sich als Schlüsselreaktion der gesamten Synthese. Bereits bei der Modellsynthese in Lösung erwies sich diese Reaktion als besonders schwierig, da der gebildete Aldehyd unter zu stark sauren Bedingungen eine Umlagerung eingeht. Die aufwendig in Lösung optimierten Bedingungen mit 10% Wasser in THF und PPTS als Säure, führten allerdings an der festen Phase auch nach langer Reaktionszeit (24 h) nur zu geringer Umsetzung.

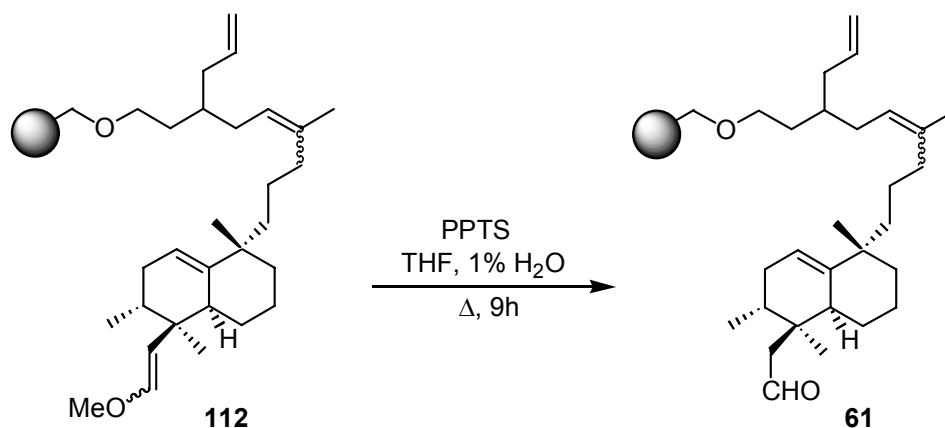
Daher wurde zunächst nach einfacher zu hydrolysierenden Enolethern gesucht. Zur Synthese der Ethylenolether wurde aus Ethyliodid und Triphenylphosphin das entsprechende Phosphonium-Salz dargestellt und mit dem Aldehyd **108** unter analogen Bedingungen umgesetzt. Die resultierenden Ethylenolether waren jedoch bei der sauren Hydrolyse noch stabiler als die Methylenolether.

In weiteren Untersuchungen wurde die Synthese des THP-Enolethers versucht. Das entsprechende Phosphonium-Salz **113** wurde nach Literaturverfahren in zwei Stufen dargestellt.⁹⁶ Allerdings konnte daraus auch unter Einsatz verschiedener Basen (KO^tBu, NaHMDS, *n*BuLi, PhLi) und Lösungsmitteln (THF, Benzol, Toluol) bei Temperaturen zwischen -30°C und 0°C kein stabiles Ylid erzeugt werden, so dass die Wittig-Reaktion nicht möglich war (Schema 46).



Schema 46: Darstellung von Phosphonium-Salz **113**

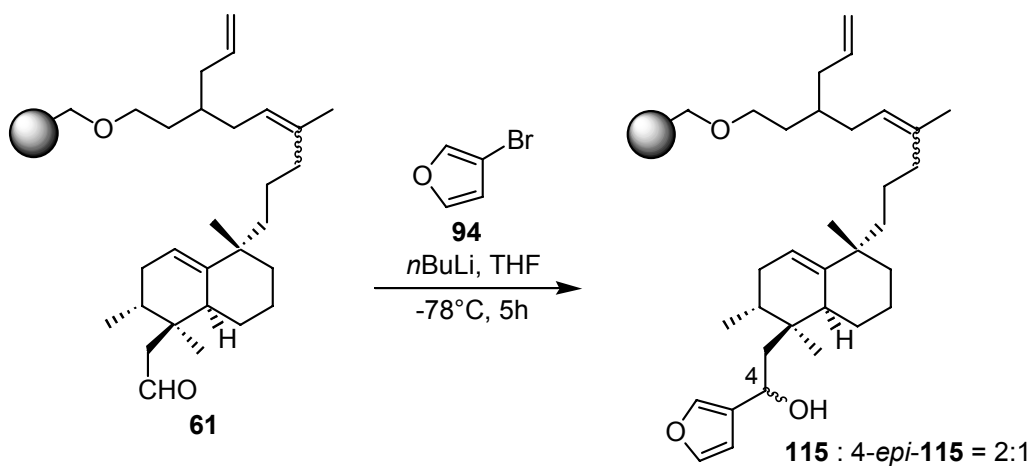
Schließlich wurde erneut die Optimierung der Hydrolysebedingungen des Methylenolethers **112** versucht. Bei der Reaktion wurde beobachtet, dass sich bei einem Wassergehalt von 10% ein zwei-Phasen System ausbildet, wobei sich das Harz in der organischen Phase und sich die Säure vermutlich in der wässrigen Phase befindet. Dadurch wird die Konzentration der Säure im Harz so gering, dass die Hydrolyse nicht mehr stattfinden kann. Durch Herabsetzung des Wassergehalts auf 1% konnte jedoch ein homogenes Gemisch wiederhergestellt und die Hydrolyse ermöglicht werden (Schema 47).



Schema 47: Hydrolyse zum Aldehyd **61**

4.4.7 Synthese der γ -Hydroxybutenolid-Einheit

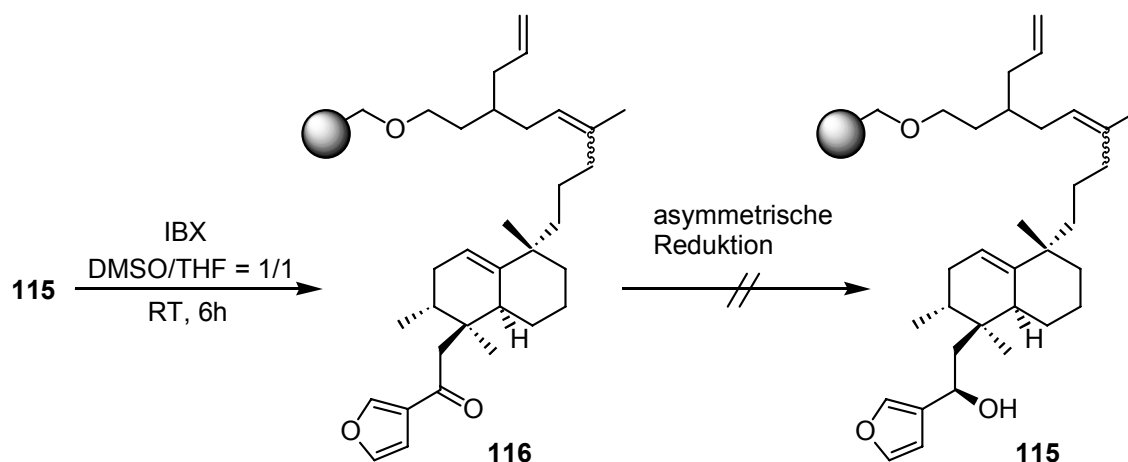
Die Synthese der γ -Hydroxybutenolid-Einheit wurde an der festen Phase analog zu der Modellsynthese in Lösung durchgeführt (Kap. 4.3). Bei der nukleophilen Addition von 3-Lithiofuran an den Harz-gebundenen Aldehyd **61** musste darauf geachtet werden, dass das Harz zunächst bei Raumtemperatur gequollen wird, da das Quellen bei tiefen Temperaturen nicht möglich ist. Die Reaktion wurde zur Erhöhung der Ausbeute jeweils zweimal durchgeführt, da sich der enolisierbare Aldehyd nicht vollständig umsetzen ließ. Die resultierenden sekundären Alkohole wurden auf diese Weise trotz der tiefen Temperaturen mit hoher Umsetzung als Diastereomergemisch im Verhältnis 2:1 erhalten (Schema 48). Allerdings gelang die Zuordnung der Diastereomere nicht.



Schema 48: Addition von 3-Lithiofuran

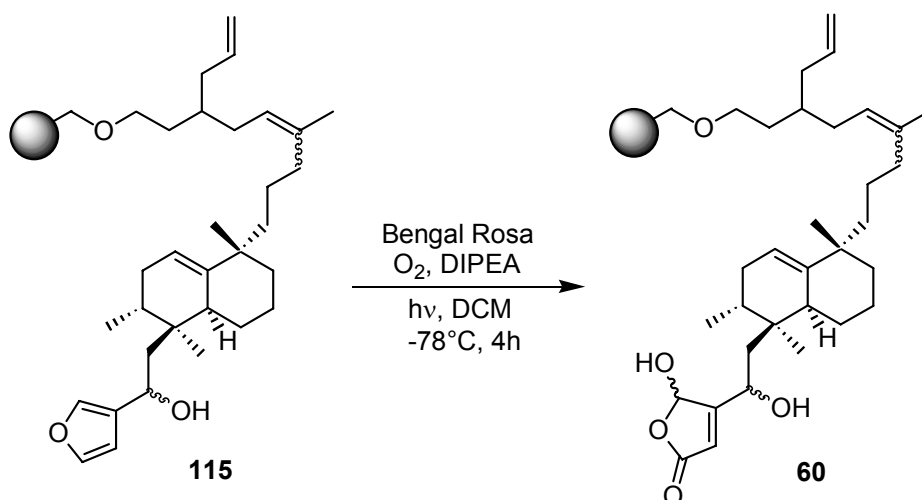
Im Hinblick auf eine stereoselektive Synthese wurden die diastereomeren Alkohole **115** mit IBX in DMSO/THF oxidiert und anschließend versucht, das resultierende Keton asymmetrisch zu reduzieren (Schema 49). Zur Reduktion wurden zunächst Catecholboran und Boran-Dimethylsulfid-Komplex ($\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$) in Gegenwart des chiralen CBS-Katalysators getestet,⁹⁷ der schon in Lösung zur Synthese von Dysidiolid erfolgreich eingesetzt worden war.^{54a} An der festen Phase wurde jedoch die Hydroborierung der allylischen Linkerseitenkette durch Verschwinden der Bande bei 1639 cm^{-1} im IR als Nebenreaktion beobachtet. Diese Reaktion dominierte über die gewünschte Reduktion auch bei Variation der Reaktionstemperatur.

Daher wurden als chirale Reduktionsmittel noch Chlorodiisopinocampheylboran⁹⁸ (DIP-Cl) und BINAL-H⁹⁹ eingesetzt. Allerdings konnte mit DIP-Cl keine Reduktion des Ketons erreicht werden und bei BINAL-H wurde ein Epimerengemisch der Alkohole erhalten. Weitere Versuche zur asymmetrischen Reduktion wurden nicht durchgeführt. Die Synthese von 6-*epi*-Dysidiolid wurde mit dem Diastereomerengemisch, das nach der Addition von 3-Lithiofuran erhalten wird, fortgesetzt.



Schema 49: Versuche zur asymmetrischen Reduktion

Die Oxidation des Furans zum γ -Hydroxybutenolid mit Singulett-Sauerstoff wurde ebenfalls wie in der Modellsynthese in Lösung durchgeführt (Schema 50). Der große Vorteil bei der Festphasensynthese ist die einfache Abtrennung des Farbstoffs Bengal Rosa durch Filtration und Waschen des Harzes. In Lösung lassen sich die erhaltenen Produkte nur sehr schwer chromatographisch vom Farbstoff trennen, so dass die Produkte immer leicht gefärbt bleiben.



Schema 50: Oxidation mit Singulett-Sauerstoff

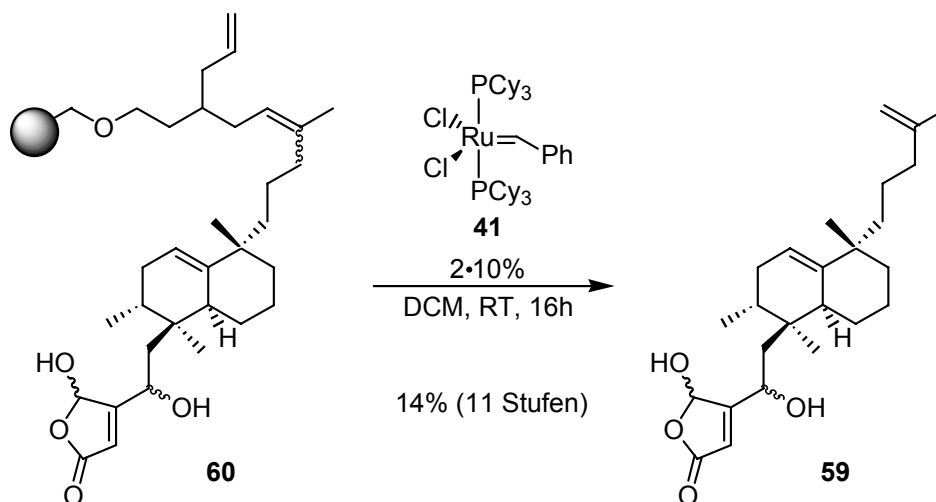
4.4.8 Abspaltung durch Ringschluss-Olefinmetathese

Die Olefin-Metathese wurde mit zweimal je 10% Grubbs-Katalysator **41** durchgeführt, der im Abstand von acht Stunden zum Harz in Dichlormethan gegeben wurde. Anschließend wurde das erhaltene Abspaltungsgemisch durch Säulen-Chromatographie an Kieselgel und mit Hilfe einer C-18 reversed-Phase-Kartusche aufgereinigt. Das gewünschte Naturstoff Derivat *6-epi*-Dysidiolid (**59**) und weitere Analoga wurden durch die beschriebene Festphasensynthese über eine asymmetrische Diels-Alder-Reaktion als zentralen Syntheseschritt schließlich mit einer Ausbeute von 20% über acht Stufen als Diastereomeren-gemisch erhalten. Über die gesamte Festphasen-Synthese von elf Stufen, ausgehend von Linker-Harz **64**, beträgt die Ausbeute 14%. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 84% pro Stufe (Schema 51).

Als Nebenprodukte wurden vor allem unvollständig umgesetzte Zwischenstufen, wie Enolether **112**, Aldehyd **61** und Furan **115**, identifiziert. Durch längere Reaktionszeiten oder Durchführung mehrerer Reaktionszyklen sollte sich die Ausbeute von *6-epi*-Dysidiolid (**59**) sogar noch steigern lassen.

Das erhaltene Diastereomeren-gemisch von Dysidiolid-Derivaten war in Einklang mit der Struktur und stimmte in den analytischen Daten, wie R_f -Wert, HRMS, IR und 1H -NMR bis auf geringe Abweichungen mit dem Naturstoff überein. Die Reinheit und Zusammensetzung wurde durch HPLC an Normalphase (250/4 Nucleosil 100-5, $nHex/iPrOH = 98/2$) bestimmt. Durch die unselektive Addition des Furans **94** an den Aldehyd **61** entstehen aus

den vier Produkten der Diels-Alder Reaktion theoretisch insgesamt acht Diastereomere. Das Stereozentrum am γ -Hydroxybutenolid muss dabei nicht berücksichtigt werden, da es in Lösung sehr schnell epimerisiert.



Schema 51: Abspaltung von 6-*epi*-Dysidiolid (**59**)

Von diesen acht Diastereomeren waren zwei Hauptprodukte im Verhältnis 2:1 und drei weitere Verbindungen in sehr kleinen Mengen durch HPLC zu erkennen. Drei Diastereomere konnten aufgrund der geringen Mengen nicht gefunden werden. Bei den Hauptprodukten handelte es sich um 6-*epi*-Dysidiolid und dessen C-4 Epimer, die aus der *endo*-Hauptverbindung der Diels-Alder Reaktion hervorgehen. Allerdings konnte nicht bestimmt werden, welches der beiden Isomere 6-*epi*-Dysidiolid ist.

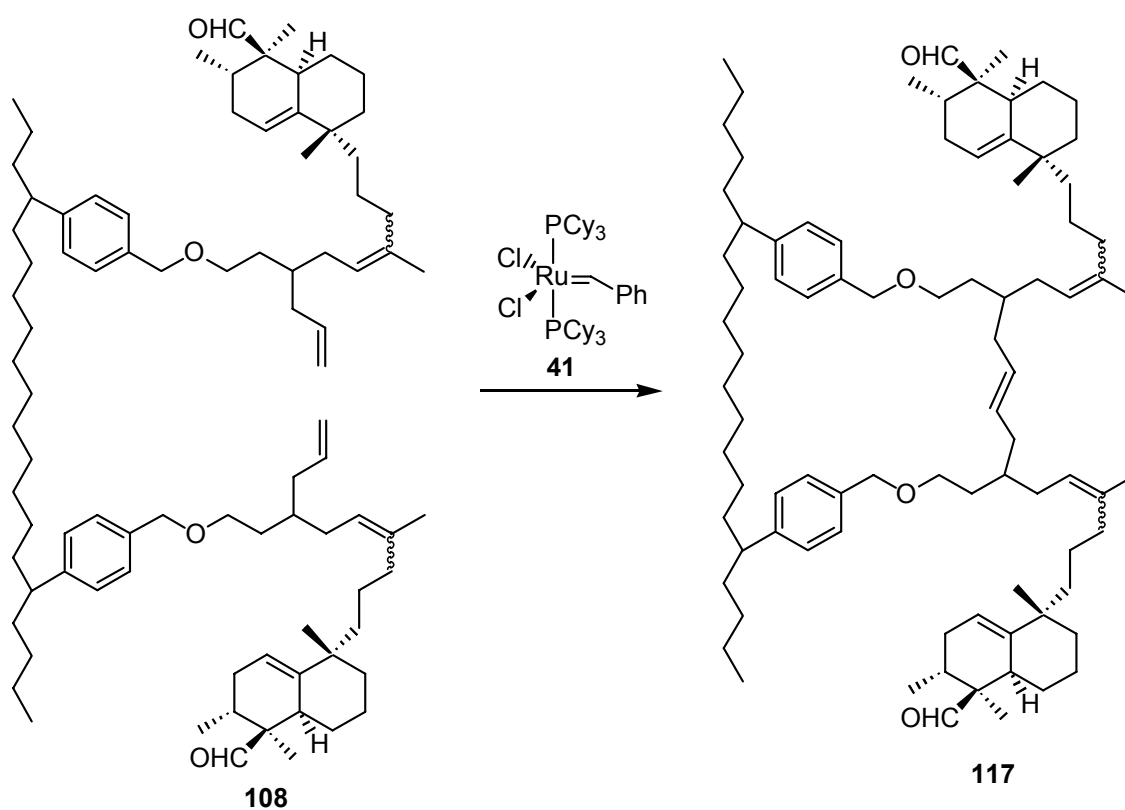
Wird bei der Synthese nicht das chirale Acetal **110**, sondern Tiglinaldehyd (**10**) verwendet, so sind neben den beiden Hauptverbindungen zwei weitere Diastereomere in größeren Mengen zu sehen. Dabei handelt es sich vermutlich um die beiden Derivate, die aus dem zweiten *endo*-Isomer hervorgehen. Bei der Diels-Alder-Reaktion mit Tiglinaldehyd wird dieses mit einem höheren Anteil gebildet als in der asymmetrischen Variante.

Durch semipräparative HPLC an Normalphase konnten schließlich alle fünf Diastereomere getrennt und für biologische Tests zur Verfügung gestellt werden.

4.4.9 Untersuchungen zur Olefin-Metathese

Beim Test des Linkers am Harz wurde im Gegensatz zur Olefin-Metathese in Lösung, die mit quantitativem Umsatz und 81% isolierter Ausbeute abläuft, nur eine Ausbeute von 40-60% bezüglich Ankupplung und Abspaltung des Triens *ent*-**11** erreicht. Auch im weiteren Verlauf der Synthese von 6-*epi*-Dysidiolid wurden bei Testabspaltungen von Intermediaten durch Olefin-Metathese geringere Ausbeuten erhalten, als theoretisch erwartet wurden.

Außerdem wurde nach der Abspaltung von Aldehyd **108** im IR-Spektrum des erhaltenen Harzes immer noch eine mittelstarke Aldehyd-Bande bei 1722 cm^{-1} beobachtet, während die allylische Bande des Linkers bei 1639 cm^{-1} fast vollständig verschwunden war. Durch erneute Umsetzung des Harzes mit Grubbs-Katalysator **41** wurde die Aldehyd-Bande nur noch leicht verkleinert und geringe Mengen des gewünschten Aldehyds abgespalten. Auch bei der Umsetzung des Aldehyd-Harzes **108** mit einem Äquivalent Katalysator **41** wurde eine Aldehyd-Bande am erhaltenen Harz beobachtet, während die allylische Bande des Linkers nicht mehr erkennbar war.



Schema 52: Vermutete Kreuzmetathese am Harz

Aus diesen Gründen wurde eine Kreuzmetathese der allylischen Seitenketten von räumlich benachbarten Linkern am Harz vermutet, wodurch diese deaktiviert werden und die Abspaltung der Zielverbindungen nicht mehr erfolgen kann (Schema 52). Eine ähnliche Kreuzmetathese wurde von S. L. Schreiber *et al* verwendet, um an der festen Phase gezielt Dimere zu synthetisieren.¹⁰⁰ Dabei wurden schon mit geringen Katalysatormengen (5%) hohe Ausbeuten von Dimeren erreicht.

Um die Kreuzmetathese zu unterdrücken, wurde die Reaktion, wie von Hoveyda *et al* beschrieben,¹⁰¹ unter Ethylen-Atmosphäre durchgeführt. Allerdings konnte die Ausbeute dadurch nicht gesteigert werden. Auch der Zusatz von Styrol, das bei Rutjes *et al* zur Erhöhung der Ausbeute führte,¹⁰² brachte keine Verbesserung. Außerdem entstand dabei Stilben, das vom gewünschten Produkt abgetrennt werden musste.

Eine weitere Möglichkeit zur Steigerung der Ausbeute bei der Olefin-Metathese sollte die Verwendung von aktiveren Katalysatoren sein, wie die gemischten Phosphin/Imidazolin-carben- und Dihydroimidazolincarben-Ruthenium-Komplexe **118** und **119** (Abb. 7).^{77c-e} Es sollte überprüft werden, ob diese Katalysatoren in der Lage sind, mögliche Kreuzmetatheseprodukte wieder zu öffnen, um anschließend durch Ringschluss die gewünschten Zielverbindungen freizusetzen und damit die Ausbeute zu steigern. Vor allem der Komplex **119** zeichnet sich durch seine hohe Reaktivität (Reaktionen mit 0.05 Mol-% Katalysator in Lösung) und ausgezeichnete Stabilität gegenüber Wasser und Sauerstoff aus,^{77e} weshalb er synthetisiert werden sollte.

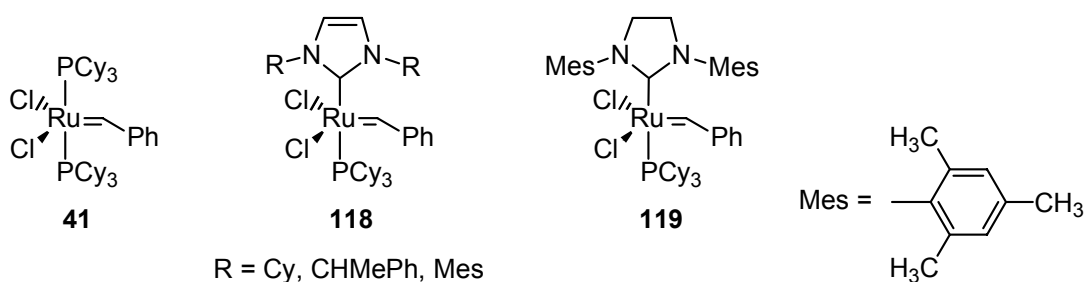
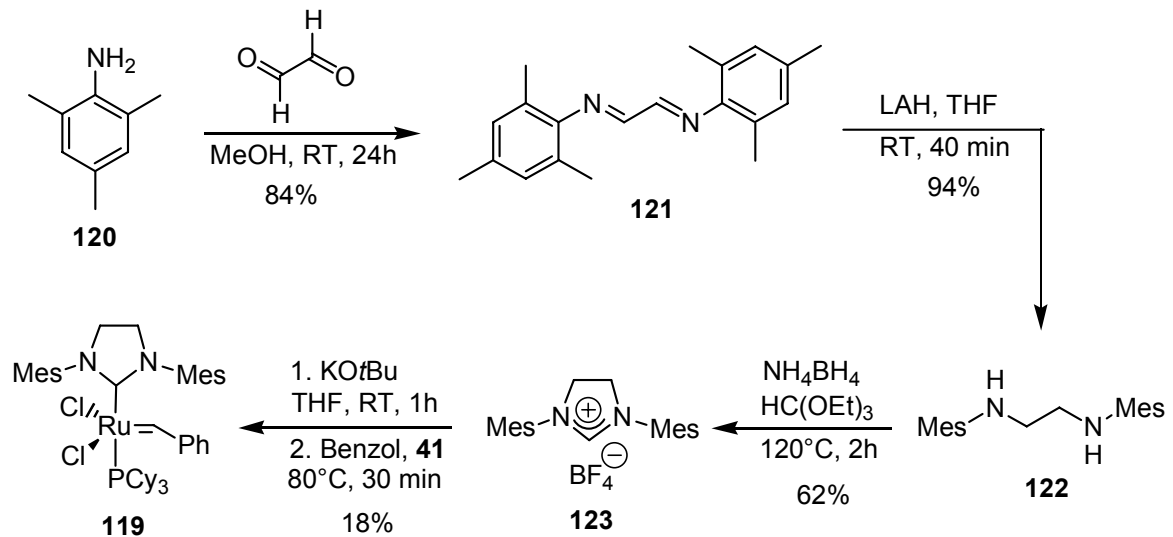


Abb. 7: Metathesekatalysatoren

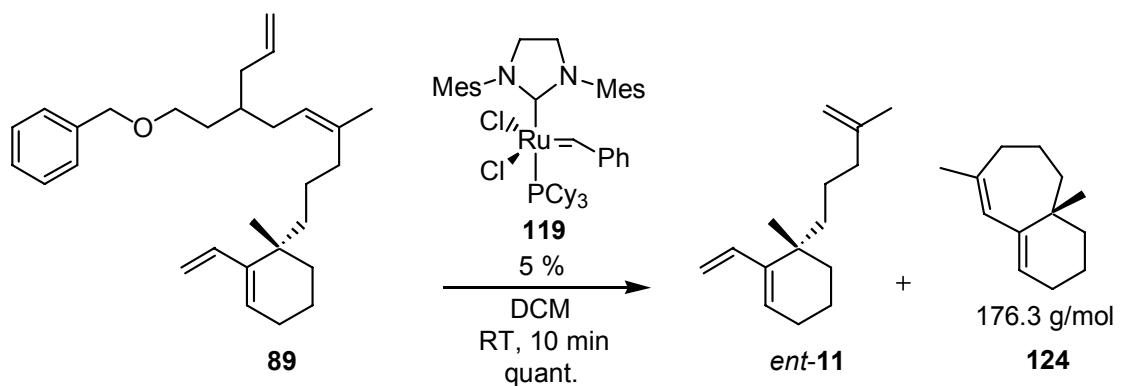
Zur Synthese des Dihydroimidazolin-Liganden **123** wurde 2,4,6-Trimethylanilin **120** mit Glyoxal zum Diimin **121** umgesetzt, das anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid in sehr guter Ausbeute zum Diamin **122** reduziert wurde. Die von Grubbs *et al* beschriebene Reduktion mit NaBH₃CN oder H₂/Pd-C führte dagegen zu komplexen Gemischen.^{77e} Nach

Reaktion mit Trimethylorthoformiat und Ammoniumtetrafluorborat wurde der Ligand **123** als kristalliner Feststoff erhalten (Schema 53). Die Synthese des gewünschten Ruthenium-Komplexes wurde dann, wie von Grubbs *et al* beschrieben, mit Kalium-*tert.*-butylat in THF-Benzol durchgeführt.



Schema 53: Synthese von Ruthenium-Komplex **119**

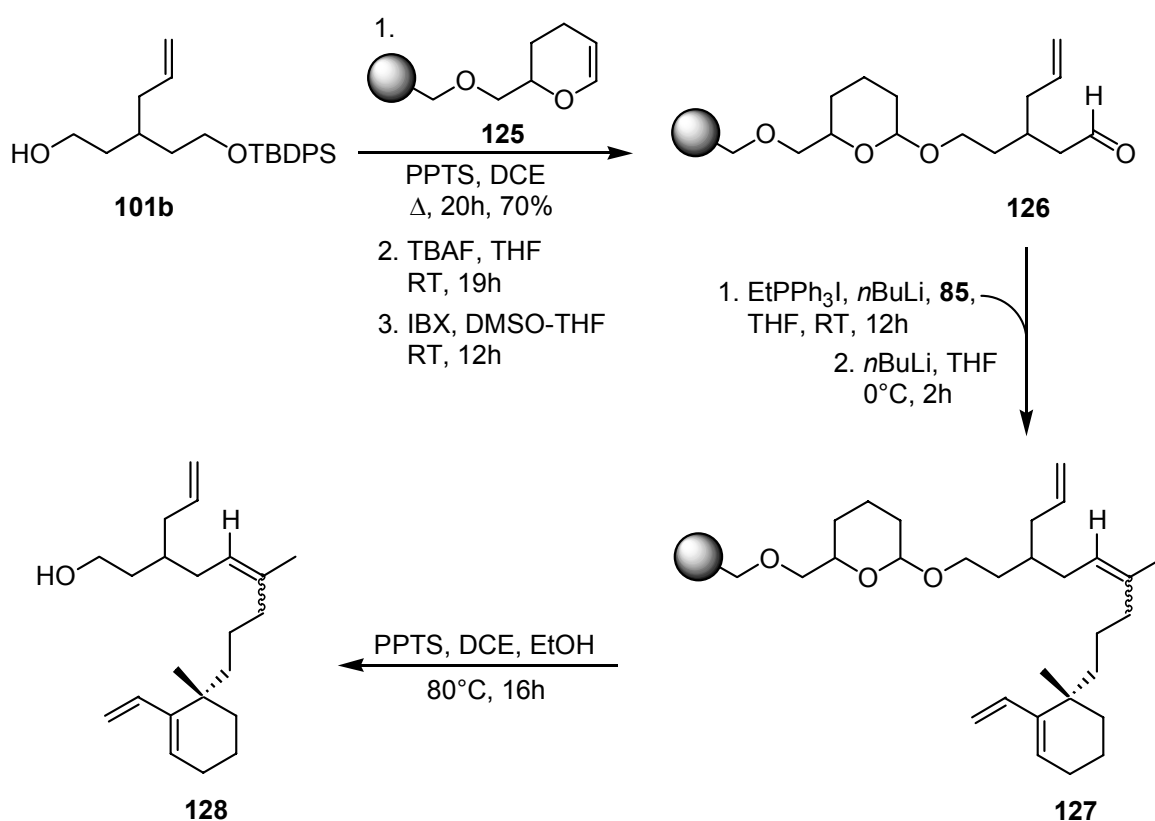
Der neue Katalysator wurde zunächst mit Modellverbindung **89** in Lösung umgesetzt. Mit 5 Mol% Katalysator wurde bereits nach 10 min eine quantitative Umsetzung des Linkers beobachtet, während mit herkömmlichen Grubbs Katalysator **41** dazu einige Stunden notwendig waren (Schema 54).



Schema 54: Nebenreaktion: Intramolekularer Ringschluss

Dies demonstriert eindrucksvoll die hohe Aktivität des neuen Katalysators. Als Nebenprodukt (< 10 %) wurde dabei erstmals eine Verbindung mit der Masse 176 durch GCMS detektiert, die allerdings nicht vom Trien *ent*-**11** abgetrennt werden konnte. Dabei handelt es sich vermutlich um Dien **124**, das durch intramolekulare Olefin-Metathese aus Trien *ent*-**11** entstehen könnte.

Bei Reaktion mit Dien-Harz **62** oder Aldehyd-Harz **108** lieferte der neue Katalysator **119** allerdings sogar etwas niedrigere Ausbeuten, als der bisher verwendete Katalysator. Vermutlich findet die Quervernetzung am Harz noch effektiver und entgegen der Hoffnung irreversibel statt. Wie in Lösung zuvor wurde auch bei der Reaktion mit dem Harz **62** das Nebenprodukt mit der Masse 176 beobachtet.

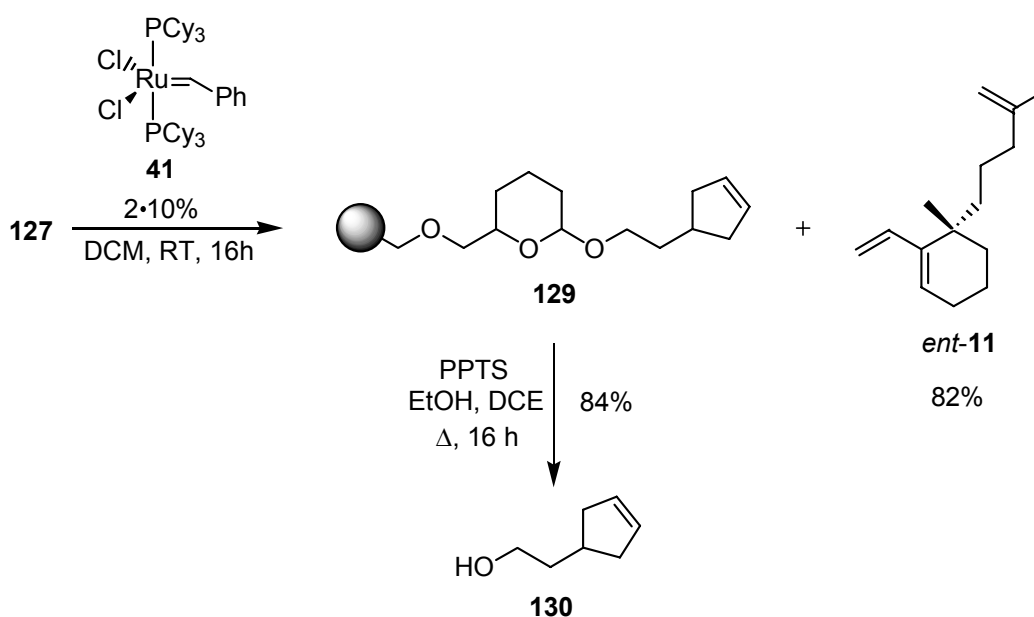


Schema 55: Synthese an DHP-Harz **125**

Um die Verbindungen, die nach der Olefin-Metathese auf dem Harz bleiben, abspalten und analysieren zu können, wurde die Festphasensynthese an Ellman's DHP-Harz durchgeführt (Schema 55).¹⁰³ Dieses Harz enthält eine Dihydropyran-Gruppe als säurelabilen Linker, der unter milden Bedingungen mit PPTS gespalten werden kann. Der Olefin-Metathese-

Linker wurde in Form des einseitig TBDPS-geschützten Alkohols **101b** unter saurer Katalyse an das Harz gebunden. Der Alkohol wurde dann mit TBAF selektiv entschützt und die freie Hydroxylgruppe mit IBX zu Aldehyd **126** oxidiert. Anschließend wurde das Dien **85** durch Wittig-Reaktion unter Standardbedingungen angekuppelt. Die Beladung von Harz **127** wurde durch Abspaltung von Alkohol **128** von einer Harzprobe und Auswiegen des Alkohols nach chromatographischer Aufreinigung bestimmt.

Mit dem restlichen Harz **127** wurde eine Olefin-Metathese unter Standardbedingungen durchgeführt. Dabei wurde das Trien *ent*-**11** mit einer sehr hohen Ausbeute von 82% isoliert. Diese Ausbeute war mit Merrifield-Harz nicht möglich. Das erhaltene Harz **129** wurde anschließend mit PPTS umgesetzt, um die zurückgebliebenen Verbindungen abzuspalten (Schema 56). Dabei wurde vor allem das erwartete Cyclopenten **130** mit einer Ausbeute von 84% isoliert. Außerdem wurden geringe Mengen Linker **65** und Alkohol **128** durch GCMS detektiert. Die postulierten Kreuzmetathese-Produkte konnte nicht nachgewiesen werden.



Schema 56: Abspaltung zurückgebliebener Verbindungen

Die Olefin-Metathese hat an diesem Harz erstaunlicherweise mit fast vollständiger Umsetzung und mit ähnlich hoher Ausbeute, wie in Lösung, stattgefunden. Im Vergleich zu Merrifield-Harz ist an Harz **127** der Abstand zwischen Olefin-Metathese Linker und Polymerrückgrat durch den Dihydropyranyllinker größer. Diese Ergebnisse führen zu dem

Schluss, dass bei Merrifield-Harz offenbar stellenweise eine sterische Hinderung des voluminösen Katalysator-Komplexes vorliegt, wodurch die Olefin-Metathese unvollständig abläuft. Diese sterische Hinderung sollte bei dem neuen Katalysator **119** durch die großen Mesityl-Reste des Dihydroimidazolincarben-Liganden noch stärker ausgeprägt sein, womit die geringere Ausbeute erklärt werden könnte. Ein chemisch stabiler Spacer zwischen Olefin-Metathese Linker und Polymerrückgrat sollte daher die Effektivität des Linkers und die Ausbeuten der Synthesen erhöhen.

4.5 Synthese von Derivaten von 6-*epi*-Dysidiolid

4.5.1 Vorüberlegungen

Nachdem die Synthese von 6-*epi*-Dysidiolid und verschiedenen Diastereomeren erfolgreich beendet wurde, sollten weitere Analoga von Dysidiolid hergestellt werden. Im Vergleich zum Naturstoff **1** wurde bisher nur die Stereochemie am bicyklischen Grundgerüst und an C-4 variiert. Im nächsten Schritt sollte der Bereich zwischen der γ -Hydroxybutenolid-Einheit, die vermutlich als Phosphat-Mimik wirkt, und dem lipophilen Dekalingerüst verändert werden (Abb. 8).

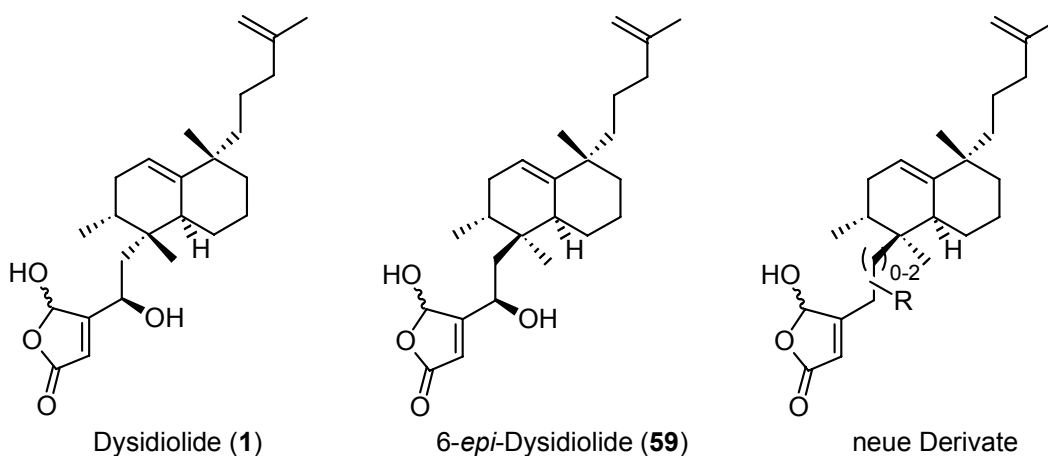
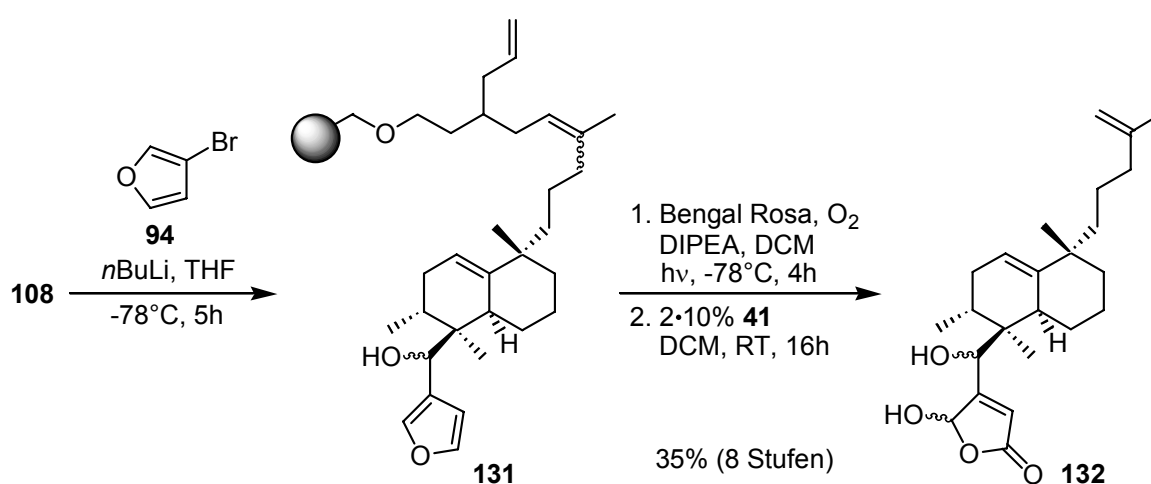


Abb. 8: Der Naturstoff und Analoga

Durch geeignete Analoga sollten Aussagen über die Bedeutung des Abstandes zwischen dem γ -Hydroxybutenolid und dem Grundgerüst sowie über die Rolle der C-4-Hydroxylgruppe erhalten werden. Als Ausgangspunkt für die Synthese der Derivate war geplant, die beiden bekannten Aldehyd-Intermediate **61** und **108** zu verwenden. Diese sollten jedoch nicht über die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit Acetal **110** dargestellt werden, sondern durch die Reaktion mit Tiglinaldehyd, um gezielt ein Diastereomeregemisch zu erhalten. Dadurch wird die Anzahl der synthetisierten Verbindungen und die Wahrscheinlichkeit aktive Analoga zu finden erhöht. Im weiteren Verlauf der Synthese sollten dann Furane durch verschiedene Reaktionen eingeführt werden, die als Vorläufer für die γ -Hydroxybutenolide dienen. Die Oxidation der Furane und die Abspaltung der Zielverbindungen sollte schließlich wie in der Synthese von 6-*epi*-Dysidiolid durchgeführt werden.

4.5.2 Synthese des C₁-verkürzten Derivates

Analog zur Synthese von 6-*epi*-Dysidiolid wurde durch Addition von 3-Lithiofuran an Aldehyd-Harz **108** ein Derivat hergestellt, das um eine Methylen-Gruppe verkürzt ist. Da der Aldehyd **108** nicht enolisieren kann, verlief die gewünschte Reaktion mit sehr hoher Umsetzung. Nach Oxidation des erhaltenen Furans **131** mit Singulett-Sauerstoff und



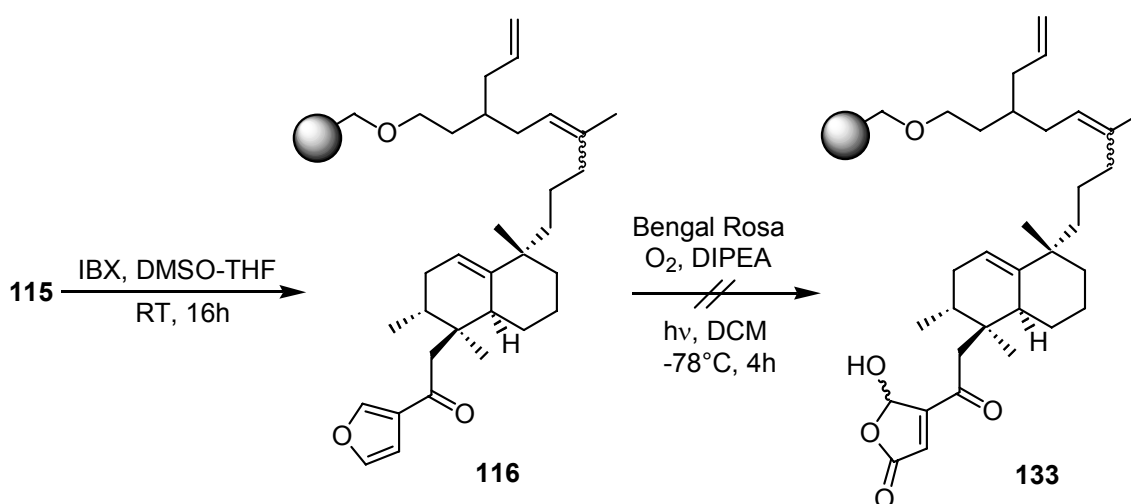
Schema 57: Darstellung von Derivat **132**

Abspaltung vom polymeren Träger durch Olefin-Metathese wurde Derivat **132** als Diastereomeregemisch mit einer ausgezeichneten Gesamtausbeute von 26% über acht Stufen erhalten (Schema 57). Die Auftrennung der einzelnen Diastereomere durch präparative HPLC, wie bei 6-*epi*-Dysidiolid, wurde nicht durchgeführt. Die Substanzen sollten als Gemisch in den biologischen Tests eingesetzt werden.

4.5.3 Synthese der 4-Oxo-Derivate

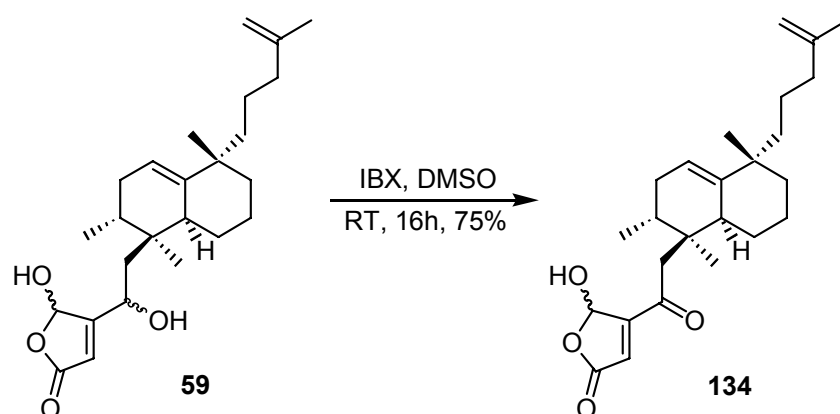
Das 4-Oxo-Derivat **134** sollte wichtige Aussagen über die Relevanz der C-4-Hydroxyl-Gruppe von Dysidiolid bei der Bindung an die Phosphatase liefern. Durch die Oxidation der Hydroxyl- zur Carbonyl-Gruppe wird ein Protonen-Donor zum Akzeptor umfunktionalisiert. Zudem wird das γ -Hydroxybutenolid durch die konjugierte Carbonylgruppe elektronenärmer.

Die Oxidation der C-4-Hydroxylgruppe zum Keton wurde vor der Oxidation des Furans mit Singulett-Sauerstoff durchgeführt, da sonst als Nebenreaktion die Oxidation des γ -Hydroxybutenolids zum Anhydrid befürchtet wurde. Das Keton **116** wurde nach Reaktion mit IBX mit hoher Umsetzung erhalten (GCMS-Kontrolle). Allerdings wird der Furan-Ring von **116** durch die konjugierte Carbonylgruppe so elektronenarm, dass die anschließende [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff nicht mehr möglich war (Schema 58).



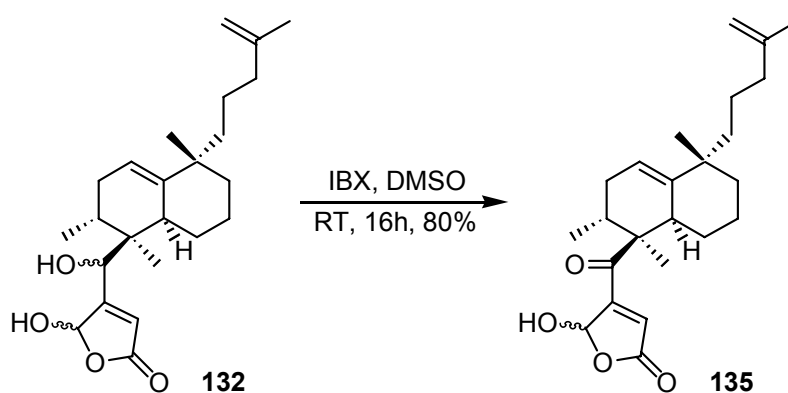
Schema 58: Versuch zur Darstellung von **133**

Daher wurde die Oxidation der gewünschten Hydroxylgruppe nach der Synthese des γ -Hydroxybutenolids durchgeführt. Die Konkurrenzreaktion, die Oxidation des γ -Hydroxybutenolids zum Anhydrid, wurde mit IBX in DMSO/THF nicht beobachtet. Nach Abspaltung von der festen Phase durch Olefin-Metathese konnte das gewünschte Produkt **134** allerdings nur in Spuren isoliert werden. Die Oxidation wurde deshalb in Lösung mit 6-*epi*-Dysidiolid wiederholt, wodurch schließlich die Darstellung des 4-Oxo-Derivats **134** mit einer hohen Ausbeute von 75% erreicht wurde (Schema 59).



Schema 59: Oxidation von 6-*epi*-Dysidiolid in Lösung

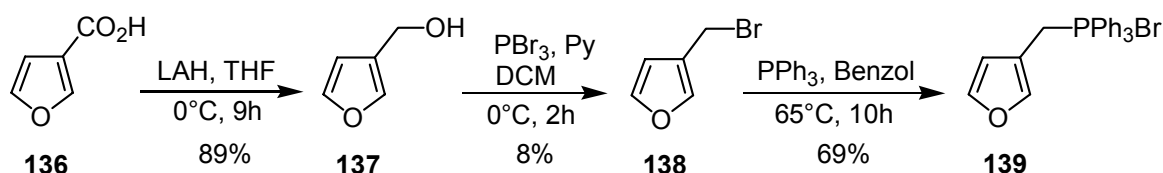
Die gleiche Oxidation wurde außerdem mit dem um eine Methylengruppe verkürzten Derivat **132** durchgeführt. Die 4-Oxo-Verbindung **135** wurde ebenfalls durch Reaktion in Lösung mit einer Ausbeute von 80% erhalten (Schema 60).



Schema 60: Darstellung von Derivat **135**

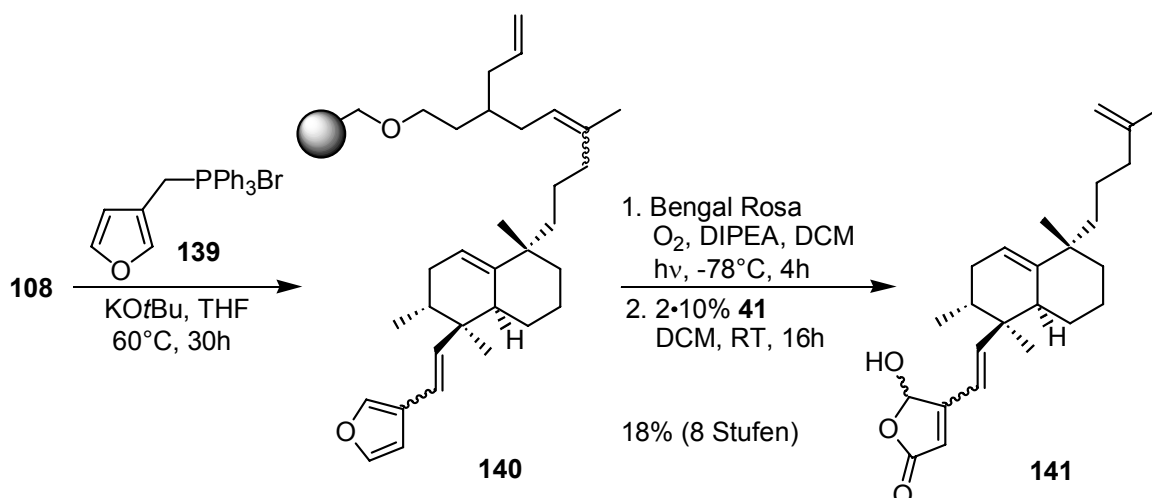
4.5.4 Synthese von Analoga durch Wittig-Reaktion

Durch Wittig-Reaktion mit den Aldehyden **61** und **108** sollten Analoga mit einer zum Hydroxybutenolid konjugierten Doppelbindung synthetisiert werden. Das dazu benötigte Phosphonium-Salz **139** wurde ausgehend von 3-Furancarbonsäure (**136**) dargestellt.¹⁰⁴ Die Säure wurde zunächst mit LAH reduziert und der erhaltene Alkohol **137** mit Phosphortribromid in 3-Brommethylfuran (**138**) überführt.¹⁰⁵ Dieses wurde mit Triphenylphosphin umgesetzt und führte zum gewünschten 3-Furylmethyltriphenylphosphoniumbromid (**139**) (Schema 61).



Schema 61: Synthese von Phosphonium-Bromid **139**

Die Deprotonierung des Phosphonium-Salzes gelang mit Kalium-*tert*-butylat in THF, wobei ein ziegelrotes Ylid erhalten wurde. Dieses reagierte bei Raumtemperatur allerdings nur sehr langsam mit den Aldehyd-Harzen **61** und **108**. Erst bei Erwärmung auf 50°C verlief die Reaktion mit ausreichender Geschwindigkeit und hoher Umsetzung zu den Z- und E-Olefinen. Das Ylid war unter diesen Bedingungen auch über einen Zeitraum von

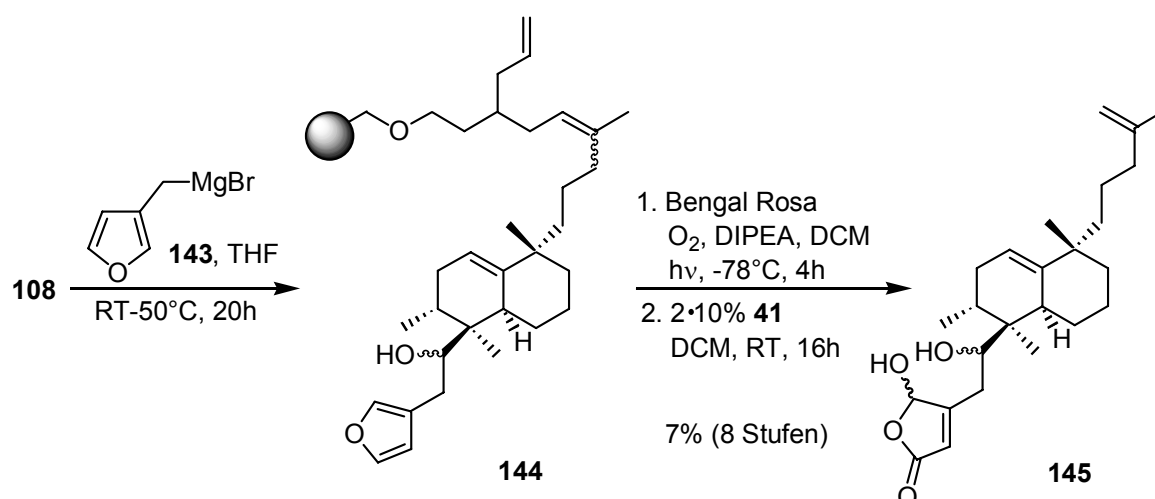


Schema 62: Darstellung von Derivat **141** (Derivat **142** analog)

12 h stabil. Nach Oxidation mit Singulett-Sauerstoff und Abspaltung durch Olefin-Metathese wurden die gewünschten Analoga als Diastereomeregemische mit sehr guten Gesamtausbeuten von 18% (**141**, 8 Stufen) und 27% (**142**, 10 Stufen) isoliert (Schema 62). Eine Auftrennung durch präparative HPLC wurde nicht durchgeführt. Die Substanzen sollten in biologischen Tests als Diastereomeregemische eingesetzt werden.

4.5.5 Synthese von Analoga durch Grignard-Reaktion

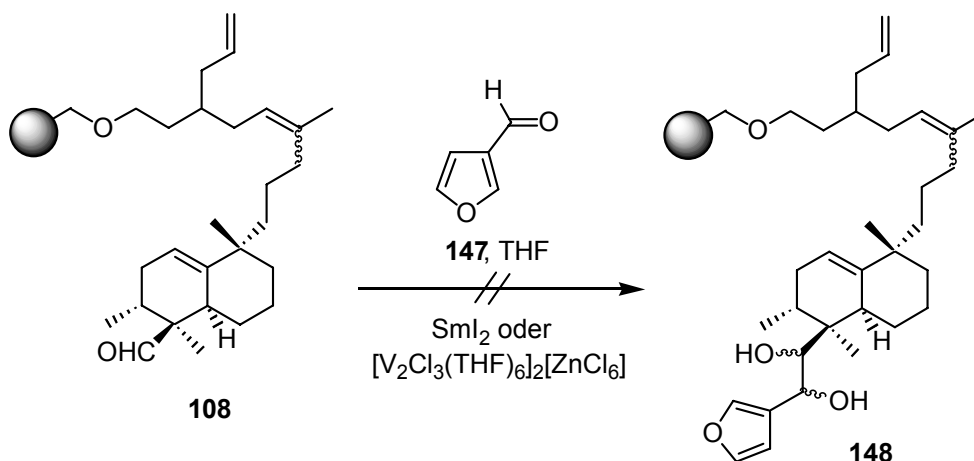
Derivate mit einer Hydroxylgruppe an C-5 statt an C-4 sollten durch Grignard-Reaktion erhalten werden. Das benötigte Grignard-Reagenz wurde aus 3-Brommethylfuran (**138**) und Magnesiumspänen in THF hergestellt und frisch mit den Aldehyd-Harzen **61** und **108** umgesetzt (Schema 63). Die Reaktion verlief in beiden Fällen allerdings nur mit geringer Umsetzung, die auch nicht durch hohe Reagenzüberschüsse (5 Äq), erhöhte Temperatur (50°C) und lange Reaktionszeiten gesteigert werden konnte. Die gewünschten Analoga wurden nach Oxidation mit Singulett-Sauerstoff und Abspaltung durch Olefin-Metathese mit Gesamtausbeuten von 7% (**145**, 8 Stufen) und 6% (**146**, 10 Stufen) erhalten. Da die absoluten Mengen für biologische Tests ausreichend waren, wurden keine weiteren Versuche unternommen, die Synthese zu optimieren.



Schema 63: Darstellung von Derivat **145** (Derivat **146** analog)

4.5.6 Versuche zur Synthese von Pinakol-Derivaten

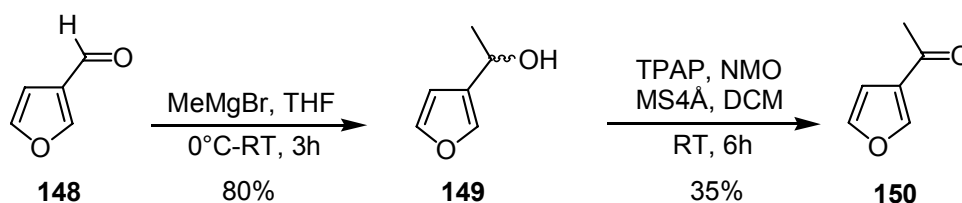
Durch Kreuzkupplungen der polymer-gebundenen Aldehyde **61** und **108** mit 3-Furancarbaldehyd (**147**) sollten Pinakol-Analoga **148** mit Hydroxylgruppen an C-4 und C-5 erhalten werden. Um die Reaktion an der festen Phase durchführen zu können, wird jedoch ein homogen lösliches, niedervalentes Metallreagenz benötigt. Für die Reaktion wurde daher Samarium(II)iodid und der in THF lösliche Vanadiumkomplex $[V_2Cl_3(THF)_6]_2[Zn_2Cl_6]$ eingesetzt.¹⁰⁶ Dabei wurden die niedervalenten Metallverbindungen zunächst mit dem Harz einige Minuten bis zwei Stunden inkubiert und anschließend der aromatische Aldehyd zugegeben. In allen Fällen konnte jedoch nur das Aldehyd-Harz **108** unverändert zurückgewonnen werden (Schema 64).



Schema 64: Versuche zur Synthese von Pinakolen

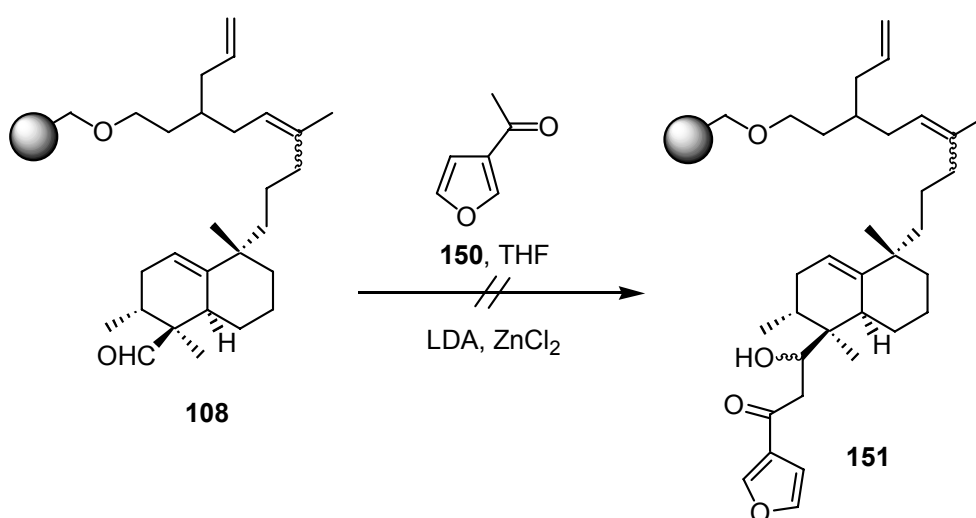
4.5.7 Versuche zur Synthese von Analoga durch Aldol-Reaktion

Durch Aldol-Reaktion sollten weitere Analoga von 6-*epi*-Dysidiolid erhalten werden. Dazu wurde 3-Furylmethylketon (**150**) aus 3-Furancarbaldehyd (**148**) durch Grignard-Reaktion mit Methylmagnesiumbromid und anschließender Oxidation des sekundären Alkohols **149** dargestellt (Schema 65).



Schema 65: Darstellung von Keton 150

Für die Durchführung der Aldol-Reaktion wurde das Keton mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotoniert und mit den Aldehyd-Harzen **61** und **108** in Gegenwart von trockenem Zinkchlorid umgesetzt (Schema 66).⁶² Allerdings konnte das gewünschte Reaktionsprodukt nach Abspaltung von Harzproben nicht gefunden werden. Auch nach Variieren der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Zeit, Reihenfolge der Zugabe, Menge des Zinkchlorids) wurde kein Produkt isoliert.



Schema 66: Versuche zur Aldolreaktion

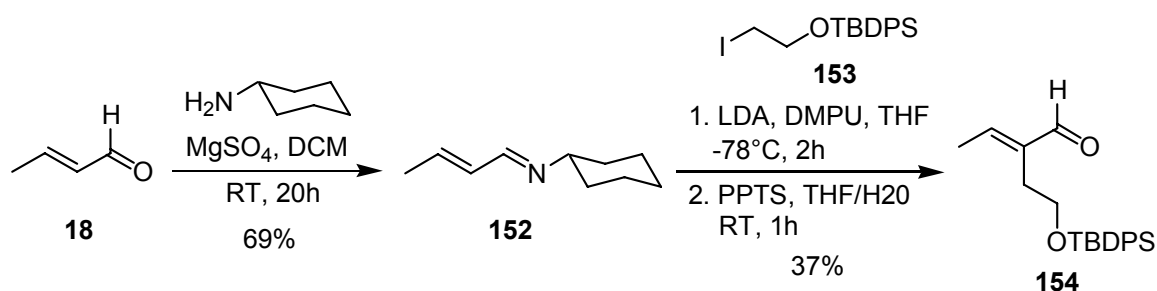
4.6 Versuche zur Festphasensynthese von Dysidiolid

In den vorstehend beschriebenen Synthesen wurden Moleküle aufgebaut, die alle das Grundgerüst von 6-*epi*-Dysidiolid aufweisen. In einem weiterführenden Schritt sollte außerdem das Grundgerüst des Naturstoffs Dysidiolid an der festen Phase dargestellt werden. Für diese Aufgabe muss bei der Diels-Alder Reaktion ein Dienophil mit der

Struktur von Aldehyd **154** eingesetzt werden (Schema 67). Die Aldehyd-Funktion dient dabei zur Aktivierung der Doppelbindung des Dienophils und muss nach der Diels-Alder Reaktion durch Desoxygenierung in eine Methylgruppe überführt werden. Die geschützte Seitenkette dient anschließend zur Synthese des γ -Hydroxybutenolids. Auf diese Weise wird das Stereozentrum an C-6 im Vergleich zur bisherigen Synthese invertiert und die Grundstruktur des Naturstoffs erhalten.

4.6.1 Synthese des Dienophils

Für die Darstellung des Dienophils über eine kürzere Synthese, als sie bereits für Dienophile aus Totalsynthesen von Dysidiolid bekannt sind,^{54b,c} wurde Crotonaldehyd mit Cyclohexylamin zum entsprechenden Imin umgesetzt, das selektiv nach Deprotonierung mit LDA an C-2 alkyliert werden kann.¹⁰⁷ Für die Alkylierung wurde Alkyljodid **153** eingesetzt, das aus 2-Iodethanol durch Schützung mit TBDPS-Cl dargestellt wurde. Das Dienophil **154** wurde schließlich nach der Alkylierung durch saure Hydrolyse des resultierenden Imins mit einer Gesamtausbeute von 25% über drei Stufen erhalten (Schema 67).

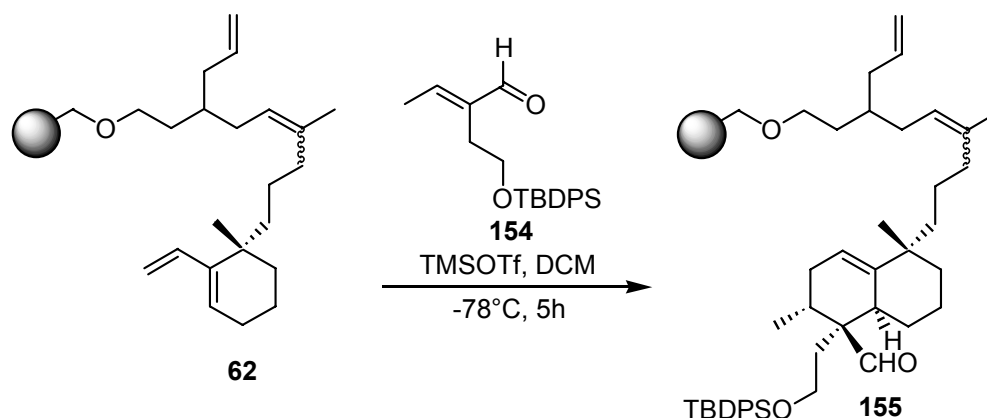


Schema 67: Darstellung von Dienophil **154**

4.6.2 Darstellung des Grundgerüsts von Dysidiolid

Das Dienophil **154** wurde dann in einer Diels-Alder-Reaktion mit Harz **62** umgesetzt. Unter den üblichen Bedingungen bei -30°C fand allerdings die Zersetzung des Dienophils statt. Daraufhin wurde die Reaktion bei -78°C durchgeführt, wobei das gewünschte Diels-Alder-Produkt mit der molekularen Grundstruktur von Dysidiolid erhalten wurde

(Schema 68). Im Gegensatz zur Reaktion mit Tiglinaldehyd (Kap. 4.4.5) wurde hier bei -78°C das Dien vollständig umgesetzt (GCMS-Kontrolle nach Abspaltung).



Schema 68: Diels-Alder Reaktion mit Dienophil **154**

Um die Festphasensynthese von Dysidiolid (**1**) fortzusetzen, müsste als nächstes die Formyl- zur Methyl-Gruppe desoxygeniert werden. Dies könnte beispielsweise durch eine milde Variante der Wolf-Kishner Reduktion mit Hydrazin und Kalium-*tert*-butylat in DMSO bei Raumtemperatur durchgeführt werden,¹⁰⁸ oder durch Reduktion des entsprechenden *p*-Tosylhydrazons mit Tetrabutylammoniumborhydrid.¹⁰⁹

Anschließend sollte der Silylether mit TBAF zum Alkohol entschützt und mit IBX zum Aldehyd oxidiert werden. Dieser Aldehyd wäre ein Epimer von Aldehyd **61**, so dass die Synthese von Dysidiolid analog zur Synthese von 6-*epi*-Dysidiolid beendet werden könnte.

4.7 Biologische Untersuchungen

Um die biologische Aktivität der erhaltenen Derivate des Naturstoffs Dysidiolid zu untersuchen, wurden die Substanzen in Kooperation mit der Firma Bayer AG von Frau Dr. Susanne Metzger in Monheim auf Inhibition der Phosphatase Cdc25C getestet.¹¹⁰ Da 6-*epi*-Dysidiolid bereits als Inhibitor von Cdc25A und Cdc25B untersucht wurde,⁵⁶ sollten dadurch Aussagen zur Selektivität der Verbindung auf die einzelnen Phosphatasen der Familie Cdc25 möglich werden.

Außerdem wurden verschiedene Cytotoxizitätstests an Tumorzellen durchgeführt, um die Aktivität *in vivo* zu testen. Damit sollte die Membrangängigkeit und der Effekt der Inhibitoren auf Tumorzellen geprüft werden. Der primäre Cytotoxizitätstest wurde mit Dickdarmtumorzellen SW480 in Zusammenarbeit mit Dr. Oliver Müller am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund durchgeführt.¹¹¹ Weitere Tests mit Dickdarmtumorzellen HCT116, Prostata tumorzellen PC3 und Brustkrebstumorzellen MDA-MB231 wurden von Herrn Dr. Ajay Bhargava der Firma Bayer AG in West Haven (USA) durchgeführt.¹¹²

4.7.1 Cdc25C-Test

Die Ergebnisse des Cdc25C-Tests zeigen (Tab. 5), dass alle Derivate der Festphasensynthese die Phosphatase Cdc25C im niedrigen mikromolaren Bereich inhibieren ($IC_{50} = 0.8-16 \mu\text{M}$). Das in Lösung dargestellte Derivat **97** mit der geminalen Methylgruppe an C-15 ist dagegen nur ein schwacher Inhibitor ($IC_{50} = >50 \mu\text{M}$).

Tabelle 5: Ergebnisse des Cdc25C-Tests und der Cytotoxizitätstests

Verbindung	Cdc25C $IC_{50}[\mu\text{M}]$	SW480 $IC_{50}[\mu\text{M}]$	HCT116 $IC_{50}[\mu\text{M}]$	PC3 $IC_{50}[\mu\text{M}]$	MDA-MB231 $IC_{50}[\mu\text{M}]$
59	5.1	4	1.2	1.0	1.6
132	16	1			
134	0.8	>33	15	>20	>10
135	1.5	20	11	13	>10
141	6.8	4			
142	2.4	2			
145	6.1	>33			
146	9	>33			
97	>50	8			

Insbesondere ist der IC_{50} -Wert von 6-*epi*-Dysidiolid (**59**) mit 5.1 μM für Cdc25C niedriger als die Werte, die für Cdc25A ($IC_{50} = 13 \mu\text{M}$) und Cdc25B ($IC_{50} = 18 \mu\text{M}$) veröffentlicht wurden. Dieses Ergebnis zeigt, dass sich eine Selektivität zwischen den drei Phosphatasen der Cdc25 Familie erreichen lässt, die durch weitere Derivate möglicherweise noch erhöht werden kann.

Die höchste Aktivität im Cdc25C-Test zeigten die beiden Oxo-Verbindungen **134** ($IC_{50} = 0.8 \mu\text{M}$) und **135** ($IC_{50} = 1.5 \mu\text{M}$), wobei **134** der bisher aktivste Inhibitor einer Phosphatase der Familie Cdc25 ist.

4.7.2 Cytotoxizitätstests

Für den primären Cytotoxizitätstest wurden Dickdarmtumorzellen SW480 mit den einzelnen Substanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 – 100 μM) 2-3 Tage inkubiert. Anschließend wurden die Konzentration der noch lebenden Zellen photometrisch durch Anfärbung mit dem Vitalfarbstoff MTT bestimmt.¹¹³

Zunächst wurden die fünf Diastereomere von 6-*epi*-Dysidiolid, die durch HPLC getrennt wurden, untersucht. Dabei zeigten alle fünf Dysidiolid-Analoga eine sehr ähnliche Cytotoxizität mit einem sehr steilen Kurvenverlauf, d. h. einem schnellen Wirkungseintritt zwischen 2-8 μM (Abb. 9). Während die Zellen bei 2 μM nur schwach im Wachstum inhibiert wurden, konnte bereits bei 4 μM eine starke Wachstumsinhibition und beginnendes Zellsterben beobachtet werden. Bei 8 μM überlebten nur wenige Zellen die Inkubationsdauer von 48 Stunden und bei höheren Konzentrationen wurden nach 48 Stunden keine lebenden Tumorzellen mehr gefunden. Im Vergleich der fünf Isomere war Diastereomer 1 bei 4 und 8 μM etwa um den Faktor 2 aktiver. Zwischen den anderen vier Isomeren konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Insgesamt ist der IC_{50} -Wert für die anti-Tumor Aktivität von 6-*epi*-Dysidiolid im Zelltest etwa genauso hoch wie der Wert für die Inhibition von Cdc25C. Dies lässt auf eine hervorragende Membrangängigkeit der Substanz schließen. Des Weiteren sind die Dysidiolid-Epimere etwas cytotoxischer als das synthetische Naturstoff-Racemat, das von Danishefsky *et al* an vergleichbaren Zell-Linien getestet wurde.⁵¹ Die Stereochemie am Dekalingerüst und an der Hydroxylgruppe an C-4 hat somit einen geringen Einfluss auf die cytotoxischen Eigenschaften der Verbindungen.

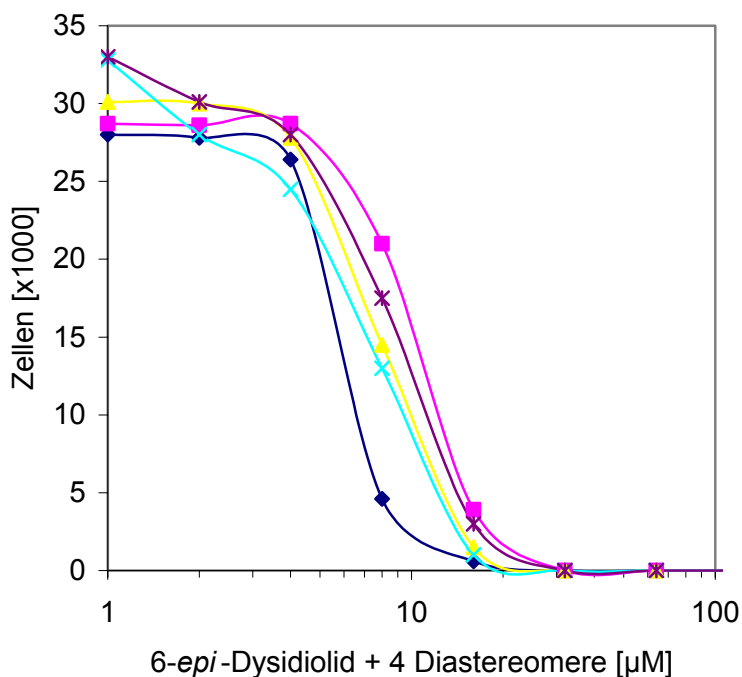


Abbildung 9: Cytotoxizitätstest von 6-*epi*-Dysidiolid und Diastereomeren

In weiteren Untersuchungen wurden die acht synthetisierten Derivate von 6-*epi*-Dysidiolid auf ihre cytotoxische Wirksamkeit geprüft. Alle Verbindungen zeigten nach 72 Stunden wiederum einen steilen Kurvenverlauf, jedoch wurden nun große Unterschiede in der Cytotoxizität zwischen den einzelnen Substanzen festgestellt (Abb. 10). Einige Verbindungen waren im Zell-Test wesentlich weniger aktiv als im Phosphatase-Test (Tab. 5), was eine schlechte Membranpermeabilität als Ursache haben kann. So waren nicht nur die beiden durch Grignard-Reaktion erhaltenen Derivate **145** und **146**, sondern auch die bisher aktivsten Inhibitoren **134** und **135** in der Zelle nur noch schwach aktiv. Erstaunlicherweise war auch umgekehrt der zuvor schwächste Inhibitor **132** ($IC_{50} = 16 \mu\text{M}$) im Zell-Test die aktivste Verbindung ($IC_{50} = 1 \mu\text{M}$). Die hohe Aktivitätssteigerung ist vermutlich auf zusätzliche toxische Wirkungen zurückzuführen. Die restlichen drei Analoga (**141**, **142**, **97**) korrelierten in ihrer Aktivität mit den IC_{50} -Werten vom Phosphatase-Test und lagen damit im Bereich von 6-*epi*-Dysidiolid.

Zusätzlich wurde nochmals 6-*epi*-Dysidiolid und die im Phosphatase-Test aktivsten Derivate **134** und **135** auf drei weitere Zelllinien (HCT116, PC3, MDA-MB231) untersucht. Dabei zeigte 6-*epi*-Dysidiolid sogar eine noch höhere Aktivität ($IC_{50} = 1\text{-}1.5$

μM) als bei SW480 (Tab. 5). Dagegen waren die Verbindungen **134** und **135** wie zuvor nur schwach aktiv.

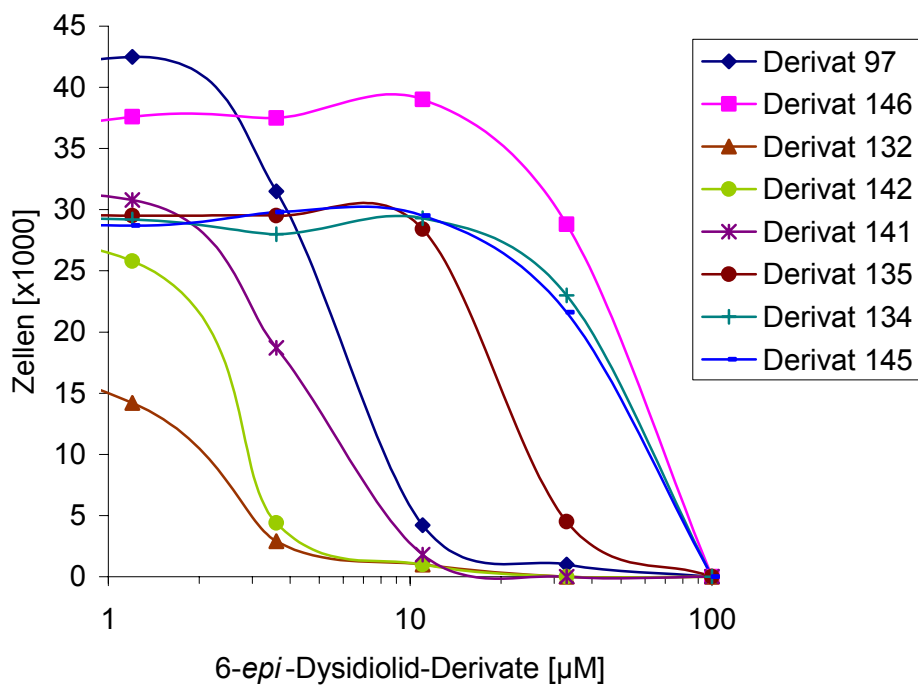


Abbildung 10: Cytotoxizitätstest von 6-*epi*-Dysidiolid-Derivaten

4.7.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Ergebnisse aus den biologischen Untersuchungen zeigen, dass der Bereich zwischen der γ -Hydroxybutenolid-Einheit und dem Dekalingerüst von großer Bedeutung für die Aktivität der Verbindungen sowohl im Phosphatase-Test als auch im Cytotoxizitätstest ist. Dabei scheint die Stereochemie eine untergeordnete Rolle zu spielen, da alle fünf Diastereomere von 6-*epi*-Dysidiolid ähnliche Aktivitäten in der Zelle aufweisen. Der Abstand zwischen der γ -Hydroxybutenolid-Einheit und dem Dekalingerüst darf offenbar flexibel sein, da auch das verlängerte Derivat **142** und das um eine Methylengruppe verkürzte Derivat **132** in der Zelle sehr wirksam sind. Wie die olefinischen Analoga **141** und **142** verdeutlichen, ist die C4-Hydroxylgruppe von 6-*epi*-Dysidiolid zwar nicht

essenziell, jedoch führt das Verschieben der Hydroxylgruppe nach C-5 (Analoge **145**, **146**), oder deren Oxidation (Analoge **134**, **135**) zu einem starken Aktivitätsverlust in der Zelle. Das Derivat **97** zeigt, dass die Länge der olefinischen Seitenkette wichtig für die Inhibition der Phosphatasen und die cytotoxische Wirksamkeit ist. Vermutlich bindet diese Seitenkette in einer lipophilen Tasche.

Insgesamt läßt sich folgern, dass die Inhibitoren hauptsächlich lipophile Wechselwirkungen mit den Phosphatasen eingehen. Außerdem scheint die γ -Hydroxybutenolid-Einheit als Phosphat-Mimik über Wasserstoff-Brücken oder kovalent als Thioacetal im aktiven Zentrum zu binden. Dies könnte beispielsweise durch eine Cokristallisation weiter untersucht werden.

4.8 Fazit

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine komplexe organische Synthese eines Naturstoffderivats über mehr als zehn Stufen an der festen Phase möglich ist. Das Naturstoff-Epimer 6-*epi*-Dysidiolid wurde als Diastereomeregemisch mit einer ausgezeichneten Gesamtausbeute von 14% über elf Stufen und einer durchschnittlichen Ausbeute von 84% pro Stufe erhalten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden außerdem verschiedene neue Methoden für die Festphasensynthese entwickelt. So wurde zunächst ein neuer spurloser Linker für die Festphasensynthese von Molekülen mit terminalen Alkenen als Strukturelement entwickelt. Der Linker zeichnet sich durch seine hohe chemische Stabilität aus und sollte in der kombinatorischen Chemie allgemein einsetzbar sein.

Für die Bestimmung der Beladung von Harzen mit Aldehyd-Gruppen wurde eine neue Methode entwickelt. Dazu wird der quantitative Umsatz des Harzes mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ermittelt.

Des Weiteren wurde die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion unter Katalyse von Lewis-Säure an der festen Phase zur Synthese von Naturstoff-Derivaten etabliert. Die C₁-Verlängerung von Aldehyden sowie die Oxidation mit Singulett-Sauerstoff wurden erstmalig an der festen Phase erfolgreich durchgeführt und damit das Methodenarsenal der kombinatorischen Chemie erweitert.

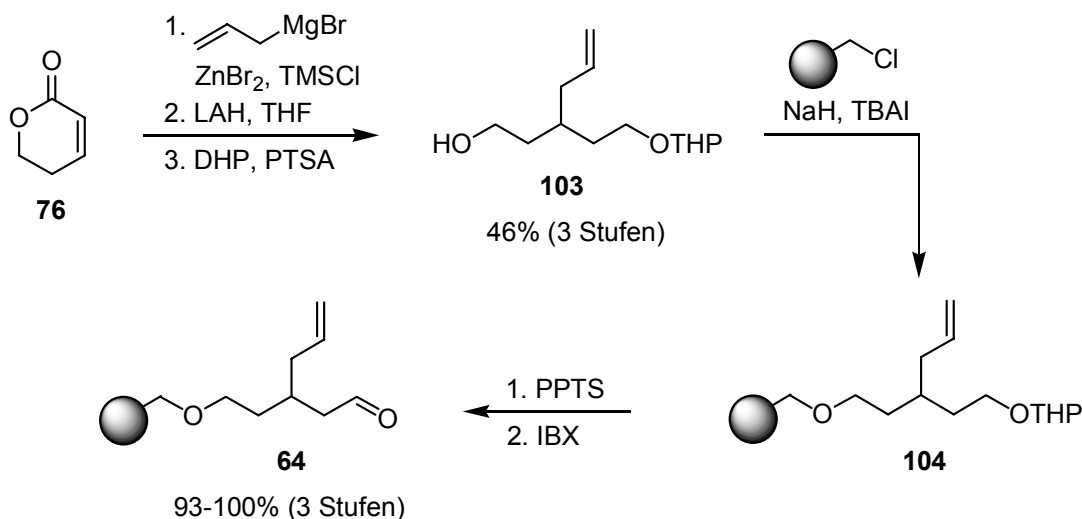
Darüber hinaus ermöglichten die synthetisierten Derivate von 6-*epi*-Dysidiolid nach biologischen Untersuchungen die Erstellung von ersten Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Für die Aktivität der Inhibitoren scheint demnach die γ -Hydroxybutenolid-Einheit und ein lipophiler Rest wichtig zu sein. Die Stereochemie sowohl am bityklischen Grundgerüst als auch an der C-4 Hydroxylgruppe hat nur einen geringen Einfluss auf die Aktivität. Aufgrund dieser Befunde scheinen die Inhibitoren vor allem über lipophile Wechselwirkungen und über Wasserstoffbrücken der γ -Hydroxybutenolid-Einheit an die Phosphatasen zu binden. Das γ -Hydroxybutenolid könnte außerdem mit dem Cystein im aktiven Zentrum ein Thioacetal bilden.

5. Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die asymmetrische Festphasensynthese von Derivaten des Protein-Phosphatase-Inhibitors Dysidiolid über bis zu elf Stufen am polymeren Träger erreicht. Die synthetisierten Naturstoff-Analoga inhibieren die Phosphatase Cdc25C im niedrigen mikromolaren Bereich und wirken cytotoxisch auf verschiedene Tumorzelllinien. Basierend auf den biologischen Ergebnissen konnten außerdem Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet werden.

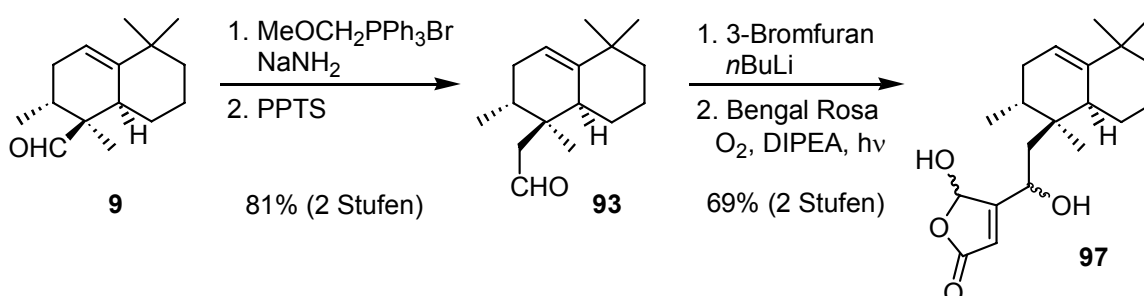
Für die Synthese der Naturstoff-Derivate an der festen Phase wurde zunächst der neue Olefin-Metathese-Linker **64** entwickelt. Der Linker dient zur spurlosen Abspaltung von Syntheseprodukten, die ein endständiges Olefin als Strukturelement enthalten. Der Linker kann ausgehend von kommerziell erhältlichem 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**76**) in drei Stufen mit einer Ausbeute von 46% in Lösung dargestellt werden. In weiteren drei Stufen wird der Linker dann mit einer Gesamtausbeute von 93-100% an die feste Phase gebunden und aktiviert (Schema 69). Die Substrate können anschließend durch Wittig-Reaktion mit hoher Ausbeute an den Linker gekuppelt und am Ende der Synthese durch Olefin-Metathese mit Grubbs-Katalysator wieder abgespalten werden.



Schema 69: Synthese von Olefin-Metathese-Linkers **64**

Der Oelfin-Metathese-Linker hat sich während allen Synthesen als sehr robust und zuverlässig erwiesen. Er ist unter stark basischen ($n\text{-BuLi}$, $\text{KO}t\text{Bu}$), sauren (TMSOTf , PTSA), nukleophilen (R-Li , R-MgBr) und oxidativen (IBX , Singulett-Sauerstoff) Bedingungen stabil und lässt sich unter milden Bedingungen selektiv spalten. Die Abspaltung der polymer gebundenen Zielmoleküle erfolgt allerdings nicht vollständig, da vermutlich der voluminöse Katalysator im Harz stellenweise sterisch gehindert wird. Ein Spacer zwischen Linker und Polymerrückgrat könnte dabei die Effektivität des Linkers und die Ausbeuten der Synthesen erhöhen.

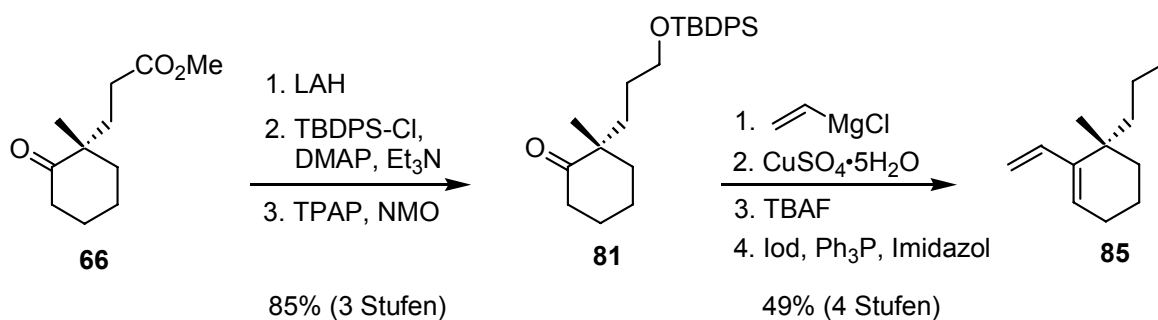
Vor Beginn der Festphasensynthese von 6-*epi*-Dysidiolid wurde zunächst eine Modellsynthese in Lösung durchgeführt, um den geplanten Syntheseweg zu testen. Das bicyklische Grundgerüst **9** wurde analog zur Diplomarbeit in einer Diels-Alder-Reaktion mit Tiglinaldehyd aufgebaut. Dabei wurde als neue Lewis-Säure TMSOTf verwendet, das sich bei einer Festphasensynthese leichter vom Harz abtrennen lassen sollte und eine höhere katalytische Aktivität zeigte, als das bisher eingesetzte Ethylaluminiumdichlorid (Schema 70).



Schema 70: Modell-Synthese von Derivat **97** in Lösung

Nach Verlängerung von Aldehyd **9** um eine Methylengruppe, Addition von 3-Lithiofuran und nachfolgende Oxidation mit Singulett-Sauerstoff wurde das Naturstoff-Derivat **97** mit einer Gesamtausbeute von 56% über vier Stufen gewonnen. Die einzelnen Stufen verliefen alle mit hoher Selektivität und Ausbeute und waren geeignet, um an die feste Phase übertragen zu werden.

Für die Festphasensynthese von 6-*epi*-Dysidiolid wurde zunächst Dien **85** in Lösung ausgehend von Ketoester **66** in sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 42% synthetisiert (Schema 71).



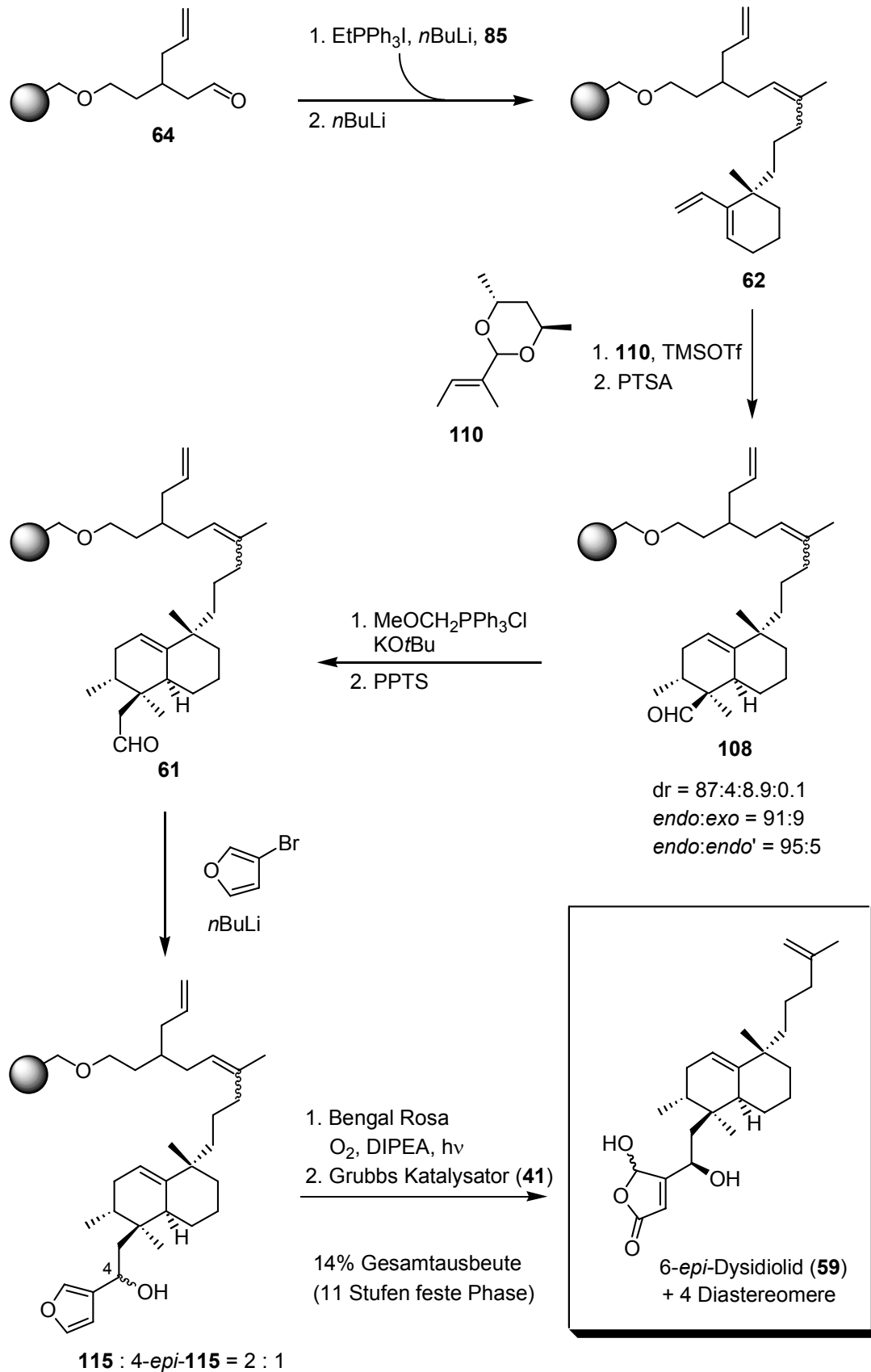
Schema 71: Synthese von Dien **85** in Lösung

Das Dien **85** wurde dann an das zuvor hergestellte Linker-Harz **64** durch ein zweistufiges Eintopf-Verfahren gekuppelt und mit dem chiralen Acetal **110** unter Katalyse von TMSOTf in einer asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion umgesetzt (Schema 72). Das bicyklische Grundgerüst wurde dabei mit hoher Diastereoselektivität (endo:exo = 91:9, endo:endo' = 95:5, endo:endo':exo:exo' = 87:4:8.9:0.1) bei quantitativer Umsetzung des Diens erhalten.

Nach saurer Hydrolyse des erhaltenen Acetals wurde Aldehyd **108** analog zur Modellsynthese in Lösung durch Wittig-Reaktion mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid und Hydrolyse des erhaltenen Methylenolethers um eine Methylen-Gruppe verlängert. Die Reaktionsbedingungen, wie z. B. die Base bei der Wittig-Reaktion oder das Lösungsmittelgemisch bei der Hydrolyse mussten jedoch optimiert werden, um auch an der festen Phase eine hohe Ausbeute zu erzielen.

Der Furan-Ring wurde durch nukleophile Addition von 3-Lithiofuran an Aldehyd **61** eingeführt, wobei ein 2:1 Gemisch der epimeren Alkohole **115** erhalten wurde. Die Stereochemie der Epimere konnte allerdings nicht zugeordnet werden. Die Oxidation der Furane mit Singulett-Sauerstoff führte dann zu den gewünschten γ -Hydroxybutenoliden, die schließlich durch Olefin-Metathese mit Grubbs-Katalysator wie geplant abgespalten wurden.

Das Naturstoff-Derivat 6-*epi*-Dysidiolid und vier weitere Analoga konnten nach Flash-Chromatographie mit einer Gesamtausbeute von 14 % über elf Stufen an der festen Phase und einer durchschnittlichen Ausbeute von 84 % pro Stufe isoliert werden. Die Trennung der Diastereomere konnte durch semi-präparative HPLC an Kieselgel erreicht werden. Die analytischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$, IR, HRMS) der neuen Analoga waren in Einklang mit der Struktur und sehr ähnlich zu den Daten des Naturstoffs selbst.



Schema 72: Festphasensynthese von 6-*epi*-Dysidiol (59)

Basierend auf der Synthese von 6-*epi*-Dysidiolid wurden anschließend weitere Analoga ausgehend von den Aldehyden **61** und **108** dargestellt (Abb. 11). Zunächst wurde das um eine Methylengruppe verkürzte Derivat **132** durch Addition von 3-Lithiofuran an Aldehyd **108** und anschließende Oxidation des Furans mit Singulett-Sauerstoff synthetisiert. Die Ketone **134** und **135** wurden durch Oxidation der C-4 Hydroxylgruppen von 6-*epi*-Dysidiolid und **132** mit IBX erhalten. Diese Reaktionen wurden in Lösung durchgeführt, da nach Oxidation an der festen Phase und Abspaltung vom Harz nur Spuren der Verbindungen isoliert werden konnten.

Die olefinischen Analoga **141** und **142** wurden durch Wittig-Reaktion mit dem Ylid von Furan-3-ylmethyltriphenylphosphoniumbromid und anschließender Oxidation der Furane dargestellt. Analog dazu wurden die Derivate **145** und **146** durch Grignard-Reaktion mit Furan-3-ylmethylmagnesiumbromid und nachfolgender Oxidation synthetisiert. Verschiedene Versuche, weitere Derivate durch Aldol-Reaktion oder Pinakolisierung darzustellen, waren nicht erfolgreich.

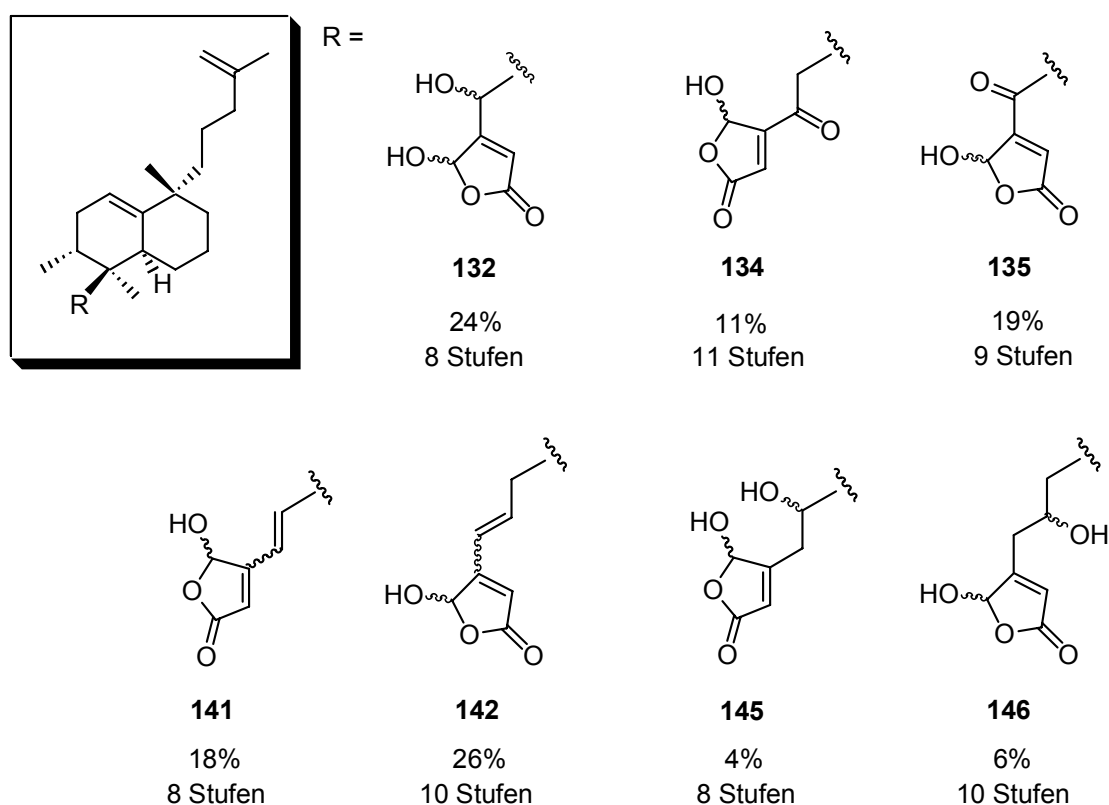


Abbildung 11: Synthetisierte Dysidiolid-Analoga

Um die biologische Aktivität der neuen Dysidiolid-Analoga zu testen, wurden Untersuchungen mit der Phosphatase Cdc25C und verschiedenen Tumorzelllinien durchgeführt. Dabei inhibierten alle Verbindungen, bis auf das in Lösung synthetisierte Derivat **97**, die Phosphatase im niedrigen mikromolaren Bereich. Der IC₅₀-Wert von 6-*epi*-Dysidiolid ist mit 5.1 µM für die Inhibition von Cdc25C außerdem niedriger als die Werte, die für Cdc25A (13 µM) und Cdc25B (18 µM) bekannt sind und lässt eine leichte Selektivität erkennen. Desweiteren wurde mit 6-*epi*-4-Oxo-dysidiolid (**134**) (IC₅₀ = 800 nM) der bisher potenteste Inhibitor einer Cdc25-Phosphatase gefunden.

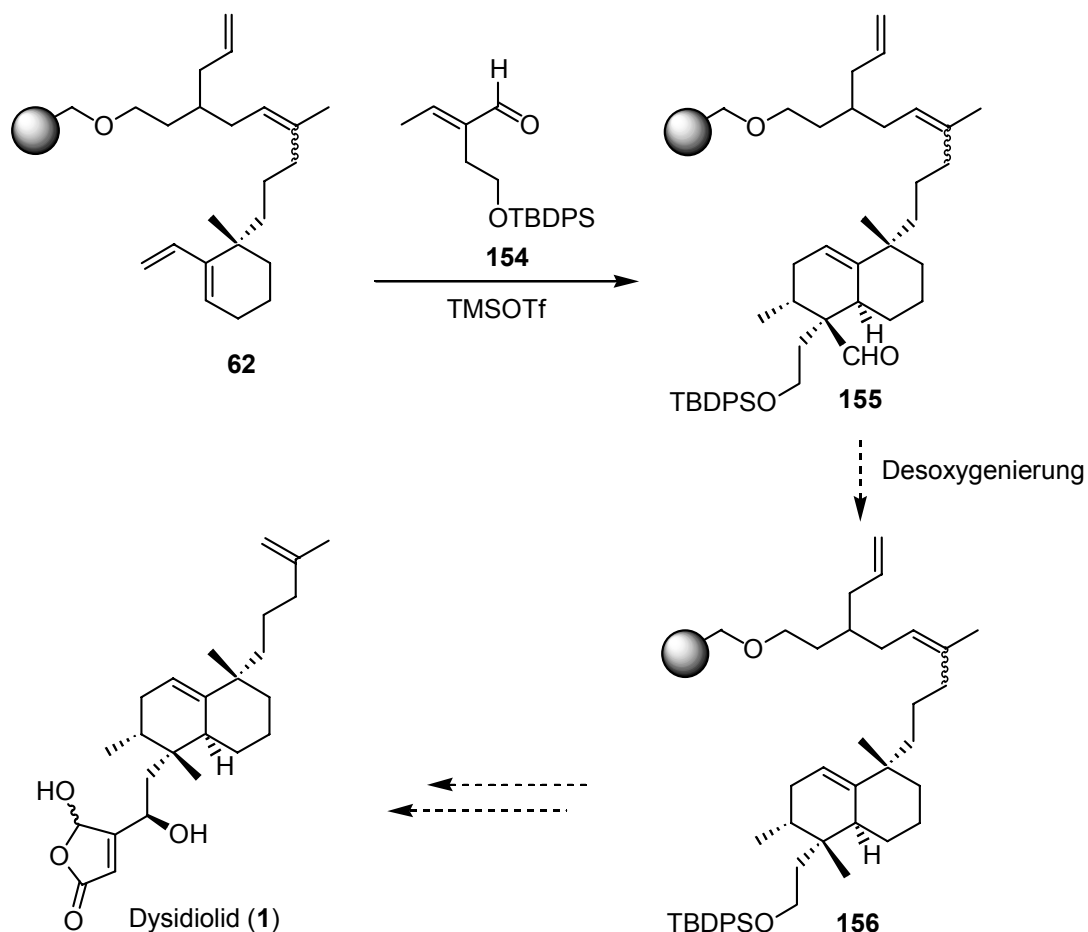
Bei den Cytotoxizitäts-Versuchen mit verschiedenen Tumorzelllinien (SW480, HCT116, PC3, MDA-MB231) zeigten vor allem 6-*epi*-Dysidiolid (**59**) und das um eine Methylengruppe verkürzte Derivat **132** die höchsten Aktivitäten im Bereich von 1 µM. Nur etwas schwächer aktiv waren die olefinischen Analoga **141** und **142**, während die restlichen Derivate deutlich weniger cytotoxisch waren. So war der beste Inhibitor von Cdc25C, das 4-Oxo-Derivat **134**, im Zelltest nur noch moderat aktiv.

Anhand von Struktur-Wirkungs-Beziehungen lässt sich erkennen, dass vor allem lipophile Wechselwirkungen und vermutlich die γ -Hydroxybutenolid-Einheit als Phosphat-Mimetikum die Inhibition der Phosphatasen bewirken.

5.2 Ausblick

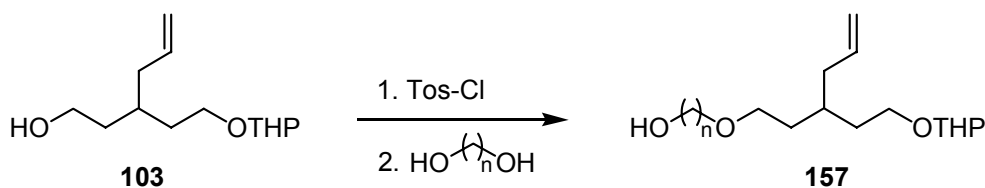
Bisher wurden nur Derivate des Naturstoffs Dysidiolid an der festen Phase dargestellt. Für die Synthese des Naturstoffs selbst wurde in weiterführenden Arbeiten bereits das dazu benötigte Dienophil **154** synthetisiert und an der festen Phase erfolgreich in einer Diels-Alder-Reaktion mit Dien-Harz **62** zum gewünschten Grundgerüst **155** umgesetzt (Schema 73). Die Beendigung dieser Synthese sollte nun in wenigen Schritten möglich sein. Kritisch wird vor allem die bisher noch nie an der festen Phase durchgeführte Desoxygenierung einer Aldehydgruppe zur entsprechenden Methylgruppe sein. Eine Wolff-Kishner Reduktion unter milden Bedingungen mit Kalium-*tert*-butylat als Base in DMSO bei Raumtemperatur könnte hierfür erfolgreich sein oder die Reduktion des *p*-Tosylhydrazons von Aldehyd **155** mit Tetrabutylammoniumborhydrid. Anschließend müsste dann der Alkohol in der Seitenkette entschützt und beispielsweise mit IBX zum Aldehyd

oxidiert werden. Dieser Aldehyd ist dann zu Aldehyd **61** epimer und sollte analog zur Synthese von 6-*epi*-Dysidiolid in drei Stufen zum Naturstoff führen.



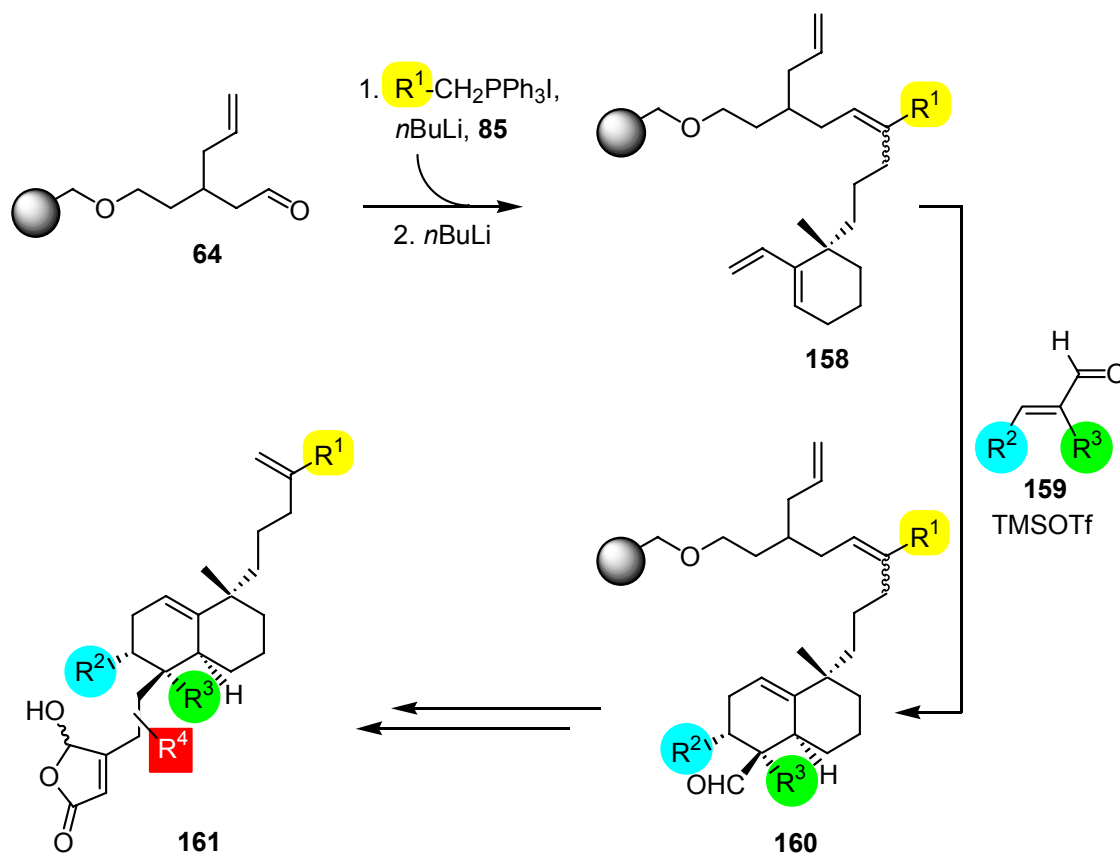
Schema 73: Vorschlag für die Festphasensynthese von Dysidiolid (**1**)

Bei der Abspaltung der Syntheseprodukte von der festen Phase durch Olefin-Metathese lieferte der Linker bisher nur moderate Ausbeuten. Wie in Kapitel 4.4.9 gezeigt wurde, könnte ein Spacer zwischen dem Linker und der festen Phase die Ausbeuten und damit die Effektivität des Linkers erhöhen. Hierzu könnte beispielsweise der Linker **103** zunächst in Lösung tosyliert und dann mit Diolen umgesetzt werden (Schema 74). Die mit einem Diol als Spacer verlängerten Linker **157** sollten dann analog zu **103** in der Synthese einsetzbar sein. Die Eigenschaften und die Ausbeuten der erhaltenen Linker sollten dabei durch Variation der Kettenlänge der Dirole optimiert werden können.



Schema 74: Verlängerung von Linker **103** mit einem Spacer

Außerdem wäre eine kombinatorische Synthese weiterer Derivate mit höherer Diversität interessant. Dabei könnten beispielsweise Diene **158** mit unterschiedlichen Seitenketten als Startpunkte dienen, die mit einer Anzahl verschiedener Dienophile **159** in Diels-Alder-Reaktionen umgesetzt werden (Schema 75). Abschließend sollten dann Hydroxybutenolide unter Einsatz der in dieser Arbeit entwickelten Methoden eingeführt werden. Auf diese Weise sollte eine größere Bibliothek von Phosphatase-Inhibitoren **161** zugänglich sein, die zu einem hochselektiven und -aktiven Wirkstoff führen könnte.



Schema 75: Kombinatorische Synthese einer Dysidiolid-Bibliothek

6. Experimenteller Teil

6.1 Meßgeräte und Hilfsmittel

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden auf folgenden Geräten gemessen:

Bruker AC 250: 250 MHz ^1H -NMR

Bruker AM 400: 400 MHz ^1H -NMR und 100.5 MHz ^{13}C -NMR

Bruker DRX 400: 400 MHz ^1H -NMR und 100.5 MHz ^{13}C -NMR

Bruker DRX 500: 500 MHz ^1H -NMR und 125.7 MHz ^{13}C -NMR

Die chemischen Verschiebungen werden in ppm angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, dt = Doppeltriplett, q = Quartett, qn = Quintett, m = Multipllett, br = verbreiteres Signal. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben.

GC-Massenspektrometrie (GC-MS)

Die GCMS-Messungen wurden mit einem Gerät von Hewlett-Packard (Agilent), bestehend aus Gaschromatograph 6890 Series, Kapillarsäule HP-5TA (0.33 μm , 25m x 0.2 mm ID) und einem Massendetektor 5973 Series durchgeführt.

ESI-Massenspektrometrie (ESI-MS)

Die ESI-MS-Messungen wurden mit einem Finnigan LCQ Massenspektrometer durchgeführt.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS)

Die EI-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT MS 70 und einem Finnigan MAT 8200 gemessen.

Infrarot-Spektroskopie

FT-Infrarotspektren wurden mit den Spektrometern IFS 88 und Vektor 22 der Firma Bruker mit einer Diffusen Reflektionseinheit A527 der Firma Spectra Tech aufgenommen. Die Signalintensitäten werden wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = verbreitertes Signal.

UV/VIS-Spektroskopie

Die UV/VIS-Spektren wurden mit einem Cary50 UV/VIS-Spektrometer der Firma Varian aufgenommen.

Optische Rotation

Die Spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ wurden mit einem Polarimeter 241 von Perkin Elmer gemessen. Sie beziehen sich auf die Natrium D-Linie. Die Lösungsmittel und die Konzentrationen (g /100 ml) sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Chromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Aluminiumfertigplatten, beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄, der Firma Merck verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurde UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und folgende Anfärbereagenzien verwendet:

Reagenz A: 2.5 g Molybdätophosphorsäure, 1 g Cer(IV)sulfat, 6 ml konz.
Schwefelsäure, 94 ml Wasser

Reagenz B: Kaliumpermanganat-Lösung (0.5%)

Zur säulenchromatographischen Trennung wurde Flash-Kieselgel der Firma Baker mit einer Korngröße von 40-60 µm verwendet.

Analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie wurde mit einem Gerät von Merck-Hitachi und einer 250/4 Nukleosil 100-5 Säule von Macherey-Nagel durchgeführt. Für präparative Trennungen wurde eine entsprechende 250/10 Nukleosil 100-5 Säule von Macherey-Nagel verwendet. Als Laufmittel wurde *n*-Hexan/*i*-Propanol = 98/2 (v/v) verwendet.

Chemikalien

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach den in der Literatur beschriebenen Verfahren getrocknet.

Falls unter Schutzgas gearbeitet wurde, ist das an entsprechender Stelle vermerkt. Das verwendete Argon wurde über Sicapent der Firma Merck getrocknet.

6.2 Versuche zu Kapitel 4.2

3-Hydroxy-glutarsäurediethylester (68)¹¹⁴

Zu einer Lösung von 374 mg (9.88 mmol) Natriumborhydrid in 30 ml Ethanol werden 5 g (24.7 mmol) Acetondicarbonsäurediethylester, gelöst in 10 ml Ethanol, bei 0°C langsam getropft und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit 1 N HCl vorsichtig versetzt, bis eine klare Lösung entsteht. Das Gemisch wird dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit *n*-Hexan/Aceton = 3/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 4.1 g (20 mmol, 81%), farbloses Öl.

R_f = 0.16 (*n*-Hexan/Aceton = 3/1 (v/v)).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 6H, CH₃), 2.57 (d, *J* = 7 Hz, 4H, 2-H, 4-H), 3.5 (d, *J* = 4 Hz, 1H, OH), 4.19 (q, *J* = 7 Hz, 4H, CH₂CH₃), 4.48 (qn, *J* = 7 Hz, 1H, 3-H).

C₉H₁₆O₅, 204.22 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁴

3-Iod-glutarsäurediethylester (69)¹¹⁵

Zu einer Lösung von 2.18 g (32 mmol) Imidazol und 3.93 g (15 mmol) Triphenylphosphin in 130 ml trockenem Diethylether/Acetonitril = 3/1 (v/v) werden bei Raumtemperatur unter Argon 4.06 g (16 mmol) gepulvertes Iod in kleinen Portionen unter starkem Rühren gegeben. Nach 1 h werden zu der gelben Suspension 2.04 g (10 mmol) 3-Hydroxy-glutarsäurediethylester (68) gelöst in 20 ml Diethylether/Acetonitril = 3/1 (v/v) langsam getropft. Nach 3 h werden 10 ml Ethanol zugegeben und weitere 20 min gerührt. Das Gemisch wird mit 250 ml *n*-Hexan versetzt, die untere Phase abgetrennt und nochmals mit 50 ml *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigten *n*-Hexan-Phasen werden mit 1 N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und durch 2 cm Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet, der Rückstand mit

n-Hexan aufgenommen und nochmals filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit *n*-Hexan/Aceton = 3/1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2.6 g, farbloses Öl, enthält 22% Glutaconsäurediethylester (**70**) (bestimmt durch ¹H-NMR).

R_f = 0.4 (*n*-Hexan/Aceton = 3/1 (v/v)).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (t, *J* = 7 Hz, 6H, CH₃), 3.08 (dd, *J* = 7 Hz, 4H, 2-H, 4-H), 4.2 (q, *J* = 7 Hz, 4H, CH₂CH₃), 4.63 (qn, *J* = 7 Hz, 1H, 3-H).

C₉H₁₅IO₄, 314.12 g/mol.

Glutaconsäurediethylester (**70**)¹¹⁶

R_f = 0.4 (*n*-Hexan /Aceton = 3/1 (v/v)).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 6H, CH₃), 3.25 (d, *J* = 7 Hz, 2H, 4-H), 4.19 (q, *J* = 7 Hz, 4H, CH₂CH₃), 5.95 (d, *J* = 15 Hz, 1H, 2-H), 7.02 (dt, *J* = 7 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, 3-H).

C₉H₁₄O₄, 186.21 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁶

3-Allylglutarsäurediethylester (**71**)

Variante A:

Zu einer gerührten Lösung von 1.69 g (7.5 mmol) Zinkbromid in 18 ml abs. THF werden unter Argon bei Raumtemperatur 7.5 ml (15 mmol) einer 2 M Lösung von *i*-Propylmagnesiumchlorid in THF gegeben. Nach 25 min werden 1.57 g (4 mmol) Alkyljodid **69** zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird auf -78°C gekühlt und 10 ml einer 1 M Lösung von CuCN*2LiCl in THF sowie 1.82 g (15 mmol) Allylbromid zugegeben. Das Gemisch wird in 4 h auf 0°C erwärmt, anschließend mit je 10 ml Wasser und 1 N HCl versetzt und zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die

organische Phase wird mit 1 N HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit *n*-Hexan/Essigester = 10/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 555 mg, farbloses Öl, enthält 40% Isomer **72** (bestimmt durch ¹H-NMR).

Variante B:

Eine Lösung von 2.57 g (7 mmol) Alkyljodid **69**, 2.2 g (6.6 mmol) Allyltributylstannan und 543 mg (3.3 mmol) AIBN in 50 ml Benzol wird unter Rückfluss erhitzt und alle 3 h mit weiteren 100 mg (0.61 mmol) AIBN versetzt. Nach 5 Tagen wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 40 ml Dichlormethan gelöst, mit 40 ml ges. Kaliumfluorid-Lösung versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden durch Kieselgel filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit *n*-Hexan/Essigester = 20/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 363 mg (1.59 mmol, 23%), farbloses Öl.

R_f = 0.3 (*n*-Hexan/Essigester = 5/1 (v/v)).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 6H, CH₃), 2.15 (t, *J* = 6 Hz, 2H, 1'-H), 2.35 (d, *J* = 6 Hz, 4H, 2-H, 4-H), 2.35-2.55 (m, 1H, 3-H), 4.14 (q, *J* = 7 Hz, 4H, CH₂CH₃), 5.05 (d, *J* = 15 Hz, 1H, 3'-H_{trans}), 5.06 (d, *J* = 11 Hz, 1H, 3'-H_{cis}), 5.75 (dt, *J* = 11 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, 2'-H).

C₁₂H₂₀O₄, 228.28 g/mol.

4-Allyl-tetrahydro-pyran-2-on (**78**)¹¹⁷

Zu einer gerührten Lösung von 2.75 g (12.2 mmol) Zinkbromid in 50 ml THF werden bei 0°C unter Argon 12.2 ml (24.4 mmol) einer 2 M Lösung von Allylmagnesiumchlorid in THF gegeben. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt, mit 5.3 g (48.8 mmol) Chlortrimethylsilan versetzt und anschließend eine Lösung von 1 g 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on

(10.2 mmol) in 20 ml THF langsam innerhalb einer Stunde unter kräftigem Rühren zugegeben. Nach 1 h werden 10 ml Wasser zugegeben und mit 1 N HCl auf pH 1 angesäuert. Die Lösung wird dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase mit 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit *n*-Hexan/Essigester = 5/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 728 mg (5.2 mmol, 51%), farbloses Öl.

R_f = 0.19 (*n*-Hexan/Essigester = 2/1 (v/v)).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.52-1.6 (m, 1H, 5-H_a), 1.93-1.99 (m, 1H, 5-H_b), 2.02-2.11 (m, 1H, 4-H), 2.13 (t, *J* = 7 Hz, 2H, 1'-H), 2.19 (dd, *J* = 17 Hz, *J* = 10 Hz, 1H, 3-H_a), 2.68 (dd, *J* = 17 Hz, *J* = 5 Hz, 1H, 3-H_b), 4.27 (dt, *J* = 3 Hz, *J* = 9 Hz, 1H, 6-H_a), 4.42 (dt, *J* = 9 Hz, *J* = 3 Hz, 1H, 6-H_b), 5.09 (d, *J* = 15 Hz, 1H, 3'-H_{trans}), 5.1 (d, *J* = 8 Hz, 1H, 3'-H_{cis}), 5.69-5.78 (m, 1H, 2'-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.4 (C-4), 31.2 (C-3), 36.1 (C-2), 40.2 (C-1'), 68.5 (C-5), 117.8 (C-3'), 134.6 (C-2'), 171.3 (C-1).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1739 (s, C=O), 1642 (w, CH=CH₂).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₈H₁₂O₂ [M]⁺: 140.0837, gef.: 140.0829.

m/z (rel. Int. %): 140 (10) [M]⁺, 125 (2), 112 (11), 97 (22), 83 (52), 67 (41), 55 (100).

C₈H₁₂O₂, 140.18 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁷

3-Allyl-pentan-1,5-diol (65)¹¹⁸

Zu einer Suspension von 956 mg (25.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml THF wird bei 0°C unter Argon eine Lösung von 3.53 g (25.2 mmol) Lacton **78** in 50 ml THF langsam getropft. Nach 30 min wird tropfenweise THF/Wasser = 5/1 zugegeben, bis sich kein Gas mehr entwickelt. Anschließend werden 5 ml einer wässrigen KOH-Lösung (15%) zugegeben und bei 1 h Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird mit 20 g MgSO₄ versetzt, nach 30 min filtriert und der Filterkuchen mehrmals mit Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit *n*-Hexan/Aceton = 2/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 3.44 g (23.9 mmol, 95%), farbloses Harz.

R_f = 0.25 (*n*-Hexan/Aceton = 1/1 (v/v)).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.48-1.68 (m, 4H, 2-H, 4-H), 1.7-1.88 (m, 1H, 3-H), 2.1 (t, *J* = 8 Hz, 2H, 1'-H), 3.1 (br, 2H, OH), 3.59-3.78 (m, 4H, 1-H, 5-H), 5.03 (d, *J* = 11 Hz, 1H, 3'-H_{cis}), 5.04 (d, *J* = 15 Hz, 1H, 3'-H_{trans}), 5.68-5.87 (m, 1H, 2'-H).

¹³C-NMR (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 30.9 (C-3), 36.3 (2C, C-2, C-4), 38.8 (C-1'), 60.7 (2C, C-1, C-5), 116.5 (C-3'), 136.6 (C-2').

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3310 (br, OH), 1640 (w, CH=CH₂).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₈H₁₄O [M-H₂O]⁺: 126.1044, gef.: 126.1059.

m/z (rel. Int. %): 126 (4) [M-H₂O]⁺, 108 (9), 97 (60), 93 (100), 83 (87), 81 (80), 79 (40).

C₈H₁₆O₂, 144.21 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁸

(1*RS*,2*S*)-2-(3-Hydroxy-propyl)-2-methyl-cyclohexanol (79)¹¹⁹

Zu einer Suspension von 2.2 g (58 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml THF wird bei 0°C unter Argon eine Lösung von 7.65 g (38.6 mmol) (*S*)-3-(1-Methyl-2-oxocyclohexyl)-propionsäuremethylester in 50 ml THF langsam getropft. Nach 45 min bei Raumtemperatur wird tropfenweise THF/Wasser = 5/1 zugegeben, bis sich kein Gas mehr entwickelt. Anschließend werden 10 ml einer wässrigen KOH-Lösung (15%) zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird mit 30 g MgSO₄ versetzt, nach 30 min filtriert und der Filterkuchen mehrmals mit Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit *n*-Hexan/Aceton = 1/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 6.64 g (38.6 mmol, 100%), farbloses Harz.

R_f = 0.33 (*n*-Hexan/Aceton = 1/1 (v/v)).

Diastereomer A

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (s, 3H, CH₃), 0.99-1.78 (m, 12H, CH₂), 3.36-3.56 (m, 1H, CHOH), 3.6-3.7 (m, 2H, CH₂OH).

Diastereomer B

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (s, 3H, CH₃), 0.99-1.78 (m, 12H, CH₂), 3.36-3.56 (m, 1H, CHOH), 3.6-3.7 (m, 2H, CH₂OH).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 154 (5) [M-H₂O]⁺, 142 (19), 129 (24), 111 (24), 95 (100), 82 (94), 69 (67), 55 (70).

C₁₀H₂₀O₂, 172.26 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁹

(1*RS*,2*S*)-2-[3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-propyl]-2-methyl-cyclohexanol (80)

Zu einer gerührten Lösung von 6.64 g (38.6 mmol) Alkohol **79** in 100 ml Dichlormethan werden unter Argon bei Raumtemperatur 4.73 g (46.7 mmol) Triethylamin, 4.76 mg DMAP (3.9 mmol) und 12.85 g (46.7 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid gegeben. Nach 16 h werden 20 ml Wasser und 50 ml 1 N HCl zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit *n*-Hexan/EE = 5/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 16.6 g (32.7 mmol, 85%), farbloses Öl, enthält 19% *tert*-Butyldiphenylsilanol (bestimmt durch ¹H-NMR).

R_f = 0.3 (*n*-Hexan/Essigester = 5/1 (v/v)).

Diastereomer A

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 9H, *t*Bu), 1.21-1.78 (m, 12H, CH₂), 3.3-3.42 (m, 1H, CHOH), 3.6-3.7 (m, 2H, CH₂OTBDPS), 7.32-7.46 (m, 6H, arom. CH), 7.65-7.78 (m, 4H, arom. CH).

Diastereomer B

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.9 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 9H, *t*Bu), 1.21-1.78 (m, 12H, CH₂), 3.3-3.42 (m, 1H, CHOH), 3.6-3.7 (m, 2H, CH₂OTBDPS), 7.32-7.46 (m, 6H, arom.CH), 7.65-7.78 (m, 4H, arom. CH).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₂₂H₂₉O₂Si [M-*t*Bu]⁺: 353.1937, gef.: 353.1949.

m/z (rel. Int. %): 353 (0.1) [M-*t*Bu]⁺, 256 (5), 217 (4), 199 (100), 137 (3), 77 (5), 45 (2).

C₂₆H₃₈O₂Si, 410.66 g/mol.

(S)-2-[3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-propyl]-2-methyl-cyclohexanon (81)

Zu einer Lösung von 5 g (9.9 mmol, Reinheit 81%) Cyclohexanol **80** und 2.14 g (18.3 mmol) *N*-Methyl-morpholinoxid in 80 ml Dichlormethan werden unter Argon 5 g Molsieb 4Å gegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 90 mg (0.256 mmol) Tetrapropylammoniumperruthenat zugegeben und weitere 4 Stunden gerührt. Anschließend wird durch 3 cm Kieselgel filtriert und dreimal mit je 30 ml Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit *n*-Hexan/Aceton = 10/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 4.04 g (9.9 mmol, quant.), farbloses Öl.

R_f = 0.28 (*n*-Hexan/Aceton = 10/1 (v/v)).

[α]_D²⁰ = -35.7 (c = 1.0, EtOH)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.26-1.96 (m, 10H, CH₂), 2.24-2.48 (m, 2H, CH₂CO), 3.6-3.68 (m, 2H, CH₂OTBDPS), 7.32-7.46 (m, 6H, arom. CH), 7.65-7.7 (m, 4H, arom. CH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (quart. *t*Bu), 21.0 (CH₂), 22.4 (CH₃), 26.8 (CH₃ *t*Bu), 26.9 (CH₂), 27.6 (CH₂), 33.6 (CH₂), 38.8 (CH₂), 39.5 (CH₂), 48.4 (C-2), 64.1 (CH₂), 127.6 (arom. CH), 129.6 (arom. CH), 133.9 (quart. arom.), 135.5 (arom. CH), 216.1 (CO).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1707 (s, C=O).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für $C_{22}H_{27}O_2Si$ $[M-tBu]^+$: 351.1780, gef.: 351.1769.

m/z (rel. Int. %): 351 (100) $[M-tBu]^+$, 241 (4), 227 (9), 183 (9), 135 (4), 109 (2), 77 (4).

$C_{26}H_{36}O_2Si$, 408.65 g/mol.

(S)-6-[3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-propyl]-6-methyl-1-vinyl-cyclohexen (82)

Zu einer Lösung von 5.4 g (13.2 mmol) Cyclohexanon **81** in 50 ml THF werden bei 0°C unter Argon 16.8 ml (28.6 mmol) einer 1.7 M Lösung von Vinylmagnesiumchlorid in THF getropft. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur werden 30 ml Diethylether und 50 ml Wasser zugegeben. Das Gemisch wird mit 1 N Salzsäure auf pH 1 angesäuert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 10 ml 1 N Salzsäure, ges. $NaHCO_3$ -Lösung sowie ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt nochmals auf die gleiche Weise umgesetzt.

Anschließend wird das erhaltene Vinylcyclohexanol **82** in 150 ml Benzol gelöst, mit 10 g Kupfersulfat versetzt und 40 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 50 ml Wasser zugegeben, die org. Phase abgetrennt, mit ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit *n*-Hexan/Essigester = 30/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 3.19 g (7.62 mmol, 58% über 2 Stufen), farbloses Öl.

R_f = 0.18 (*n*-Hexan/Essigester = 200/1 (v/v)).

$[\alpha]_D^{20}$ = 6.4 (c = 1.05, $CHCl_3$).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.02 (s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.26-1.63 (m, 8H, CH_2), 1.98-2.04 (m, 2H, CH_2CH), 3.62 (t, J = 6 Hz, 2H, $CH_2OTBDPS$), 4.87 (dd, 2J = 2 Hz, 3J = 11 Hz, 1H, CH: CH_{2cis}), 5.25 (dd, 2J = 2 Hz, 3J = 19 Hz, 1H, CH: CH_{2trans}), 5.82 (t, J = 4 Hz, 1H, CH_2CH), 6.25 (dd, J_{cis} = 11 Hz, J_{trans} = 18 Hz, 1H, CH: CH_2), 7.35-7.42 (m, 6H, arom. CH), 7.66 (d, J = 8 Hz, 4H, arom. CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.0$ (CH_2), 19.2 (quart. *t*Bu), 26.0 (CH_2), 26.8 (CH_3 *t*Bu), 26.9 (CH_3), 27.3 (CH_2), 34.9 (CH_2), 35.9 (CCH_3), 36.4 (CH_2), 64.6 (CH_2OTBDPS), 112.8 (vinyl. CH_2), 124.2 (vinyl. CH), 127.5 (arom. CH), 129.5 (arom. CH), 133.8 (arom. quart.), 135.6 (arom. CH), 137.1 (C-2), 143.8 (C-1).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{OSi}$ $[\text{M-}t\text{Bu}]^+$: 361.1987, gef.: 361.1973

m/z (rel. Int. %): 361 (11) $[\text{M-}t\text{Bu}]^+$, 283 (11), 241 (4), 227 (10), 199 (100), 183 (10).

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{OSi}$, 418.69 g/mol.

(S)-6-(3-Hydroxypropyl)-6-methyl-1-vinyl-cyclohexen (84)

Zu einer Lösung von 3.1 g (7.42 mmol) TBDPS-Ether **83** in 150 ml THF werden 8.9 ml (8.9 mmol) einer 1 M Lösung von TBAF in THF gegeben und 13 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 10 ml ges. NH_4Cl -Lösung sowie 50 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit *n*-Hexan/Essigester = 5/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 1.25 g (6.94 mmol, 94%), farbloses Harz.

$R_f = 0.14$ (*n*-Hexan/Essigester = 5/1 (v/v)).

$[\alpha]_D^{20} = 19.5$ ($c = 1.05$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, 3H, CH_3), 1.25-1.67 (m, 8H, CH_2), 1.95-2.1 (m, 2H, CH_2CH), 3.58 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OTBDPS), 4.9 (dd, $^2J = 2$ Hz, $^3J = 11$ Hz, 1H, CH: $\text{CH}_{2\text{cis}}$), 5.27 (dd, $^2J = 2$ Hz, $^3J = 19$ Hz, 1H, CH: $\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.85 (t, $J = 4$ Hz, 1H, CH_2CH), 6.27 (dd, $J_{\text{cis}} = 11$ Hz, $J_{\text{trans}} = 18$ Hz, 1H, CH: CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.0$ (CH_2), 26.1 (CH_2), 26.9 (CH_3), 27.5 (CH_2), 35.0 (CH_2), 36.0 (CCH_3), 36.4 (CH_2), 63.7 (CH_2OH), 112.9 (vinyl. CH_2), 124.6 (vinyl. CH), 137.1 (C-2), 143.5 (C-1).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3340 (br, OH).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 180.1514, gef.: 180.1521

m/z (rel. Int. %): 180 (12) $[\text{M}]^+$, 165 (7), 151 (5), 135 (8), 121 (100), 105(11), 93 (27).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$, 180.29 g/mol.

(S)-6-(3-Iodpropyl)-6-methyl-1-vinyl-cyclohexen (85)

Zu einer Lösung von 2.42 g (35.6 mmol) Imidazol und 4.66 g (17.8 mmol) Triphenylphosphin in 300 ml trockenem Diethylether/Acetonitril = 3/1 (v/v) werden bei Raumtemperatur unter Argon 4.23 g (16.7 mmol) gepulvertes Iod in kleinen Portionen unter starkem Rühren gegeben. Nach 1 h werden zu der gelben Suspension 2 g (11.1 mmol) Alkohol **84** gelöst in 80 ml Diethylether/Acetonitril = 3/1 (v/v) langsam getropft. Das Gemisch wird nach 1 h mit 10 ml Ethanol versetzt und mit 500 ml *n*-Pentan extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit *n*-Hexan an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2.9 g (10 mmol, 90%), farbloses Öl.

R_f = 0.42 (*n*-Hexan).

[α]_D²⁰ = 17.28 (c = 1.0, EtOH).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (s, 3H, CH₃), 1.32-1.43 (m, 2H, CH₂), 1.53-1.63 (m, 4H, CH₂), 1.65-1.73 (m, 1H, CH_{2a}), 1.73-1.83 (m, 1H, CH_{2b}), 1.97-2.09 (m, 2H, CH₂), 3.1 (dt, *J* = 2 Hz, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂I), 4.92 (dd, ²*J* = 2 Hz, ³*J* = 12 Hz, 1H, CH:CH_{2cis}), 5.27 (dd, ²*J* = 2 Hz, ³*J* = 18 Hz, 1H, CH:CH_{2trans}), 5.85 (t, *J* = 4 Hz, 1H, CH₂CH), 6.27 (dd, *J*_{cis} = 12 Hz, *J*_{trans} = 18 Hz, 1H, CH:CH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (CH₂I), 18.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.9 (CH₃), 28.6 (CH₂), 35.1 (CH₂), 36.0 (CCH₃), 41.4 (CH₂), 113.1 (vinyl. CH₂), 124.8 (vinyl. CH), 137.8 (C-2), 143.1 (C-1).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₁₂H₁₉I [M]⁺: 290.0530, gef.: 290.0557

m/z (rel. Int. %): 290 (23) [M]⁺, 163 (15), 121 (100), 93 (25), 79 (20).

C₁₂H₁₉I, 290.18 g/mol.

3-(2-Benzoyloxy-ethyl)-hex-5-enol (86)

Zu einer Lösung von 500 mg (3.47 mmol) Diol **65** in 15 ml trockenem DMF unter Argon werden 167 mg (60% Dispersion in Mineralöl, 4.18 mmol) Natriumhydrid bei 0°C unter Rühren gegeben. Nach 1 h werden 594 mg (3.47 mmol) Benzylbromid bei 0°C zugegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 10 ml Wasser versetzt und

das Gemisch dreimal mit je 15 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit *n*-Hexan/Essigester = 5/1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 475 mg (2.03 mmol, 58%), farbloses Öl.

R_f = 0.09 (Cyclohexan/Essigester = 5/1 (v/v)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38-1.59 (m, 4H, CH₂CHCH₂), 1.62-1.73m, 1H, 3-H), 1.99 (t, *J* = 8 Hz, 2H, 4-H), 3.4-3.5 (m, 2H, 2'-H), 3.51-3.63 (m, 2H, 1-H), 4.42 (s, 2H, benzyl. CH₂), 4.93 (d, *J* = 12 Hz, 2H, 6-H), 5.62-5.73 (m, 1H, 5-H), 7.18-7.31 (m, 5H, arom. CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 31.4 (C-3), 33.2 (C-1'), 36.1 (C-2), 38.5 (C-4), 60.7 (C-1), 68.4 (C-2'), 72.9 (benzyl. CH₂), 116.4 (C-6), 127.5 (arom. CH), 127.6 (arom. CH), 128.3 (arom. CH), 136.5 (quart. arom.), 138.3 (C-5).

GCMS, *m/z* (rel. Int. %): 234 (0.9) [M]⁺, 187 (1), 143 (7), 133 (4), 125 (8), 107 (72), 91 (100), 81 (34), 65 (27).

C₁₅H₂₂O₂, 234.33 g/mol.

3-(2-Benzoyloxy-ethyl)-hex-5-enal (87)¹²⁰

Zu einer Lösung von 450 mg (1.9 mmol) Alkohol **86** und 1 g Molsieb 4Å in 15 ml Dichlormethan unter Argon werden 55 mg (0.16 mmol) Tetrapropylammoniumperuthenat und 340 mg (2.9 mmol) *N*-Methyl-morpholinoxid gegeben. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird durch 3 cm Kieselgel filtriert, der Filterkuchen mehrmals mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt.

Ausbeute: 370 mg (1.6 mmol, 83%), farbloses Öl.

R_f = 0.32 (Cyclohexan/Essigester = 5/1 (v/v))

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46-1.57 (m, 1H, 1'-H_a), 1.59-1.68 (m, 1H, 1'-H_b), 1.92-2.02 (m, 1H, 2-H_a), 2.04-2.13 (m, 1H, 2-H_b), 2.15-2.27 (m, 1H, 3-H), 2.31 (d, *J* = 6 Hz, 2H, 4-H), 3.42 (t, *J* = 8 Hz, 2H, 2'-H), 4.39 (s, 2H, benzyl. CH₂), 4.92-5.0 (m, 2H, 6-H), 5.58-5.71 (m, 1H, 5-H), 7.18-7.29 (m, 5H, arom. CH), 9.65 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.4$ (C-3), 34.3 (C-1'), 39.1 (C-4), 48.3 (C-2), 68.3 (C-2'), 73.3 (benzyl. CH_2), 117.7 (C-6), 128.0 (arom. CH), 128.1 (arom. CH), 128.8 (arom. CH), 136.3 (C-5), 138.8 (quart. arom.), 203.0 (CHO).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 232 (1) $[\text{M}]^+$, 191 (3), 159 (3), 141 (8), 123 (11), 107 (62), 91 (100), 79 (42), 65 (42).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 232.32 g/mol.

[3-Allyl-6-methyl-9-(1-methyl-2-vinyl-cyclohex-2-enyl)-non-5-enyl]-benzylether (**88**)

Zu einer Suspension von 1.35 g (3.2 mmol) Ethyltriphenylphosphoniumiodid in 50 ml THF wird bei Raumtemperatur unter Argon eine 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft (ca. 1.3 ml, 3.2 mmol), bis sich der Feststoff gelöst hat. Zu der klaren roten Lösung wird dann eine Lösung von 928 mg (3.2 mmol) Alkyljodid **85** in 5 ml THF gegeben. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur werden zu der hellgelben Suspension 1.3 ml einer 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan bei 0°C getropft. Anschließend werden 246 mg (1.06 mmol) Aldehyd **87** in 5 ml THF zu der dunkelroten Lösung gegeben. Das Gemisch wird 1 h bei 0°C gerührt, dann mit 10 ml Methanol und 100 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Cyclohexan/Essigester = 100/1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 386 mg (0.95 mmol, 90%), farbloses Öl.

$R_f = 0.22$ (Cyclohexan/Essigester = 100/1 (v/v)).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (s, 3H, 6- CH_3), 1.11-1.42 (m, 6H, 3* CH_2), 1.45-1.62 (m, 9H, 3* CH_2 , CH_3), 1.84, 2.05 (m, 7H, CH, 3* CH_2), 3.42-3.48 (m, 2H, 1-H), 4.41 (s, 2H, benzyl. CH_2), 4.83 (d, $J = \text{Hz}$, 1H, vinyl. $\text{CH}_{2\text{cis}}$), 4.93 (d, $J = \text{Hz}$, 2H, allyl. CH_2), 5.03 (t, $J = \text{Hz}$, 1H, 5-H), 5.19 (d, $J = \text{Hz}$, 1H, vinyl. $\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.64-5.75 (m, 1H, allyl. CH), 5.75 (t, $J = \text{Hz}$, 1H, 3'-H), 6.18 (dd, $J = \text{Hz}$, $J = \text{Hz}$, vinyl. CH), 7.18-7.31 (m, 5H, arom. CH).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₂₉H₄₂O [M]⁺: 406.3236, gef.: 406.3242

m/z (rel. Int. %): 406 (0.5) [M]⁺, 365 (0.7), 315 (13), 215 (2), 189 (4), 161 (11), 147 (8), 133 (10), 123 (32), 107 (17), 91 (100), 79 (26).

C₂₉H₄₂O, 406.64 g/mol.

(S)-6-Methyl-6-(4-methyl-pent-4-enyl)-1-vinyl-cyclohexen (*ent*-11)^{54c,d,f,55} und (2-Cyclopent-3-enyl-ethyl)-benzylether (89)

Eine Lösung von 120 mg (0.296 mmol) Tetraen **88** und 24 mg (0.29 mmol) Benzyliden-bis-tricyclohexylphosphin-ruthenium-dichlorid (Grubbs Katalysator) in 10 ml trockenem Dichlormethan wird unter Argon 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Cyclohexan/Essigester = 30/1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 49 mg (0.24 mmol, 81 %) *ent*-**11**, farbloses Öl.

R_f = 0.56 (Cyclohexan/Essigester = 100/1 (v/v)).

[α]_D²⁰ = 16.2 (c = 1.0, EtOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 3H, 6-CH₃), 1.22-1.5 (m, 6H, 3*CH₂), 1.5-1.68 (m, 5H, 2.5*CH₂), 1.68 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.92-2.07 (m, 3H, 1.5*CH₂), 4.65 (s, 1H, 5'-CH_{2a}), 4.68 (s, 1H, 5'-CH_{2b}), 4.88 (d, *J* = 11 Hz, 1H, vinyl. CH_{2cis}), 5.26 (d, *J* = 14 Hz, 1H, vinyl. CH_{2trans}), 5.82 (t, *J* = 4 Hz, 1H, 2-H), 6.25 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 14 Hz, vinyl. CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.0 (CH₂), 21.9 (CH₂), 22.3 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.9 (CH₃), 35.0 (CH₂), 36.2 (C-6), 38.5 (CH₂), 40.0 (CH₂), 109.7 (C-5'), 112.7 (vinyl. CH₂), 124.1 (C-2), 137.1 (vinyl. CH), 143.9 (C-1), 146.1 (C-4').

GCMS, m/z (rel. Int. %): 204 (8) [M]⁺, 189 (39), 175 (4), 161 (29), 148 (12), 133 (18), 121 (100), 105 (34), 93 (91), 79 (53).

C₁₅H₂₄O, 204.35 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁵

Ausbeute: 59 mg (0.292 mmol, 99 %) **89**, farbloses Öl.

R_f = 0.14 (Cyclohexan/Essigester = 100/1 (v/v)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 (q, *J* = 7 Hz, 2H, 2-H), 1.87-1.98 (m, 2H, 2'-H), 2.26-2.37 (m, 1H, 1'-H), 2.38-2.46 (m, 2H, 5'-H), 3.43 (t, *J* = 7 Hz, 2H, 1-H), 4.44 (s, 2H, benzyl. CH₂), 5.59 (s, 2H, vinyl. CH), 7.19-7.29 (m, 5H, arom. CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 34.4 (C-1'), 36.3 (C-2), 38.9 (C-2'), 69.5 (C-1), 72.9 (benzyl. CH₂), 127.5 (vinyl. CH), 127.6 (arom. CH), 128.3 (arom. CH), 129.8 (arom. CH), 138.6 (arom. quart.).

GCMS, *m/z* (rel. Int. %): 202 (1) [M]⁺, 184 (4), 169 (1), 156 (2), 143 (1), 129 (1), 111 (74), 91 (100), 77 (58), 67 (69).

C₁₄H₁₈O, 202.29 g/mol.

6.3 Versuche zu Kapitel 4.3

1,2,5,5-Tetramethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-carbaldehyd (**9**)^{54d,55}

Eine Lösung von 300 mg (2.21 mmol) Dien **8** und 375 mg (4.44 mmol) Tiglinaldehyd (**10**) in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei -100°C unter Argon mit 48 mg (0.22 mmol) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird 1 ml ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben, mit Wasser verdünnt und das Gemisch zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Cyclohexan/Essigester = 20/1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 413 mg (1.88 mmol, 85%), farbloses Öl.

Diastereomerenverhältnis: 96:4 (bestimmt durch ¹H-NMR).

R_f = 0.38 (Hexan/Essigester = 20/1 (v/v)).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.96 (s, 3H, 1-CH₃), 1.04 (s, 3H, 5-CH_{3a}), 1.08 (s, 3H, 5-CH_{3b}), 1.13-1.40 (m, 2H, CH₂), 1.42-1.53 (m, 1H, 0.5*CH₂), 1.54-1.67 (m, 2H, CH₂), 1.67-1.80 (m, 2H, CH₂), 2.01-2.28 (m, 3H, 2*CH, CH₂), 5.38-5.42 (m, 1H, 4-H), 9.69 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3): δ = 14.4 (1- CH_3), 16.0 (2- CH_3), 22.6 (CH_2), 25.9 (5- CH_{3a}), 28.9 (C-2), 29.5 (5- CH_{3b}), 30.3 (CH_2), 36.7 (C-5), 41.9 (CH_2), 42.5 (C-8a), 50.2 (C-1), 115.0 (C-4), 145.2 (C-4a), 209.8 (CHO).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 1726 (s, C=O), 1662 (w, C=C).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 220.1827, gef.: 220.1818

m/z (rel. Int. %): 220 (61) $[\text{M}]^+$, 205 (11), 191 (100), 177 (65), 163 (15), 149 (18), 136 (30), 121 (48), 109 (33).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$, 220.35 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{54d,55}

5-(2-Methoxy-vinyl)-1,1,5,6-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7,-octahydro-naphthalin (92)

Zu einer Lösung von 15 mg (0.09 mmol) Hexamethyldisilazan (HMDS) in 20 ml THF werden bei Raumtemperatur unter Argon 791 mg (1.82 mmol) einer äquimolaren Mischung aus Methoxymethyltriphenylphosphoniumbromid und Natriumamid gegeben. Nach 20 min Rühren wird eine Lösung von 200 mg (0.91 mmol) Aldehyd **9** in 2 ml THF zu der roten Suspension getropft. Das Gemisch wird nach 1 h mit 20 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 20 ml Pentan extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit *n*-Hexan an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 200 mg (0.81 mmol, 89%), farbloses Öl. Gemisch des E- und Z-Enolethers im Verhältnis 1:1 (bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$).

E-Enolether

R_f = 0.28 (*n*-Hexan).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.78 (d, J = 7 Hz, 3H, 6- CH_3), 0.89 (s, 3H, 5- CH_3), 1.0 (s, 3H, 1- CH_{3a}), 1.04 (s, 3H, 1- CH_{3b}), 1.05-1.24 (m, 2H, CH_2), 1.4-1.45 (m, 1H, 0.5* CH_2), 1.53-1.62 (m, 2H, CH_2), 1.65-1.72 (m, 1H, 0.5* CH_2), 1.81-1.89 (m, 2H, CH_2), 2.1-2.18 (m, 2H, 2*CH), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 4.83 (d, J = 13 Hz, CHCHOMe), 5.32 (t, J = 4 Hz, 8-H), 6.19 (d, J = 13 Hz, CHCHOMe).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (5-CH₃), 18.2 (6-CH₃), 22.9 (CH₂), 26.2 (1-CH_{3a}), 29.5 (1-CH_{3b}), 30.5 (CH₂), 31.6 (CH₂), 33.6 (C-6), 36.7 (C-5), 37.9 (C-1), 42.3 (CH₂), 45.7 (C-4a), 56.1 (OMe), 112.8 (CHCHOMe), 114.2 (C-8), 145.3 (CHCHOMe), 146.9 (C-8a).

Z-Enolether

R_f = 0.44 (*n*-Hexan).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (d, J = 7 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.02 (s, 3H, 5-CH₃), 1.04 (s, 3H, 1-CH_{3a}), 1.07 (s, 3H, 1-CH_{3b}), 1.09-1.23 (m, 2H, CH₂), 1.41-1.46 (m, 1H, 0.5*CH₂), 1.55-1.61 (m, 2H, CH₂), 1.61-1.69 (m, 1H, 0.5*CH₂), 1.75-1.85 (m, 1H, 0.5*CH₂), 1.86-1.91 (m, 1H, 0.5*CH₂), 2.04-2.15 (m, 2H, 2*CH), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (d, J = 7 Hz, CHCHOMe), 5.29 (t, J = 3.5 Hz, 8-H), 5.76 (d, J = 7 Hz, CHCHOMe).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (5-CH₃), 19.9 (6-CH₃), 23.1 (CH₂), 26.5 (1-CH_{3a}), 29.5 (1-CH_{3b}), 30.4 (CH₂), 31.6 (CH₂), 32.2 (C-6), 36.7 (C-5), 39.9 (C-1), 42.4 (CH₂), 43.7 (C-4a), 59.5 (OMe), 113.6 (CHCHOMe), 114.2 (C-8), 145.3 (CHCHOMe), 146.7 (C-8a).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1658 (w, C=COME).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₁₇H₂₈O [M]⁺: 248.2140, gef.: 248.2149

m/z (rel. Int. %): 248 (5) [M]⁺, 206 (1), 112 (100), 97 (6), 58 (3), 43 (8).

C₁₇H₂₈O, 248.40 g/mol.

(1,2,5,5-Tetramethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl)-acetaldehyd (93)

Eine Lösung von 192 mg (0.77 mmol) Enolether **92** und 387 mg (1.54 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in 11 ml THF/Wasser = 10/1 (v/v) wird 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit 20 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit *n*-Hexan/Essigester = 100/1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 165 mg (0.7 mmol, 91%), farbloses Öl.

R_f = 0.15 (*n*-Hexan/Essigester = 100/1 (v/v)).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (d, *J* = 7 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.02 (s, 3H, 1-CH₃), 1.06 (s, 6H, 5-CH₃), 1.08-1.23 (m, 2H, CH₂), 1.42-1.49 (m, 1H, 0.5*CH₂), 1.53-1.67 (m, 2H, CH₂), 1.67-1.81 (m, 2H, CH₂), 2.03-2.13 (m, 2H, CH, CH₂), 2.29 (dd, *J* = 2.5 Hz, *J* = 16 Hz, 1H, CH_{2a}CHO), 2.37 (dd, *J* = 2.5 Hz, *J* = 16 Hz, 1H, CH_{2b}CHO), 5.33-5.37 (m, 1H, 4-H), 9.95 (t, *J* = 3 Hz, 1H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.1 (2-CH₃), 20.0 (2-CH₃), 22.8 (CH₂), 26.3 (5-CH_{3a}), 29.4 (5-CH_{3b}), 29.7 (CH₂), 31.1 (CH₂), 32.4 (C-2), 36.7 (C-1), 37.7 (C-5), 42.0 (CH₂), 43.2 (C-8a), 51.1 (CH₂), 114.5 (C-4), 146.2 (C-4a), 204.6 (CHO).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2729 (w, CHO), 1719 (s, C=O).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₁₆H₂₆O [M]⁺: 234.1984, gef.: 234.1995

m/z (rel. Int. %): 234 (99) [M]⁺, 219 (54), 201 (47), 190 (81), 175 (64), 147 (25), 136 (79), 119 (100), 105 (56), 80 (97).

C₁₆H₂₆O, 234.38 g/mol.

1-Furan-3-yl-2-(1,2,5,5-Tetramethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl)-ethanol (95)

Zu einer Lösung von 292 mg (2 mmol) 3-Bromfuran (**94**) in 10 ml THF werden bei -78°C unter Argon 0.8 ml (2 mmol) einer 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft. Nach 30 min Rühren wird eine auf -78°C gekühlte Lösung von 152 mg (0.65 mmol) Aldehyd **93** in 5 ml THF zugegeben und das Gemisch 90 min bei -78°C gerührt. Anschließend wird mit 5 ml ges. NH₄Cl-Lösung versetzt, mit 20 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit *n*-Hexan/Essigester = 10/1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 184 mg (0.61 mmol, 94%), farbloses Öl.

R_f = 0.17 (*n*-Hexan/Essigester = 10/1 (v/v)).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (d, *J* = 7 Hz, 3H, 2'-CH₃), 0.92 (s, 3H, 1'-CH₃), 1.05 (s, 6H, 5'-CH₃), 1.06-1.3 (m, 2H, CH₂), 1.4-1.52 (m, 1H, 0.5*CH₂), 1.53-1.82 (m, 6H,

CH₂), 1.83-1.97 (m, 1H, CH), 1.98-2.2 (m, 2H, CH, 0.5*CH₂), 4.83-4.92 (m, 1H, CHOH), 5.27-5.35 (m, 1H, 4'-H), 6.45 (s, 1H, furyl. CH), 7.39 (s, 2H, furyl. CH).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3371 (br, OH).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₂₀H₃₀O₂ [M]⁺: 302.2246, gef.: 302.2234

m/z (rel. Int. %): 302 (0.4) [M]⁺, 284 (1), 190 (1), 148 (0.5), 136 (0.7), 119 (1), 97 (0.8), 74 (74), 59 (100), 45 (56).

C₂₀H₃₀O₂, 302.45 g/mol.

6-*epi*-15,15-Dimethyl-dysidiolid (97)

Eine Lösung von 46 mg (0.15 mmol) Furan **95**, 196 mg (1.5 mmol) DIPEA und 4 mg Bengal Rosa Bistriethylammoniumsalz in 20 ml Dichlormethan wird bei -78°C unter Sauerstoff 70 min mit einer 300 W Wolfram-Lampe bestrahlt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, 2 ml ges. Oxalsäure-Lösung zugegeben und 2 h gerührt. Das Gemisch wird mit 30 ml 1 N HCl versetzt und zweimal mit je 50 ml Dichlormethan/Methanol = 3/1 extrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit *n*-Hexan/Essigester = 5/4 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 37 mg (0.11 mmol, 73%), rosaroter harzartiger Feststoff.

R_f = 0.25 (*n*-Hexan/Essigester = 5/4 (v/v)).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 0.73-0.89 (m, 3H, 7-CH₃), 0.88-0.92 (m, 3H, 6-CH₃), 0.98-1.03 (m, 6H, 2*15-CH₃), 1.06-1.19 (m, 2H, CH₂), 1.37-1.82 (m, 8H, CH₂), 2.0-2.16 (m, 2H, CH₂), 4.38-4.62 (m, 1H, 4-H), 5.21-5.27 (m, 1H, 9-H), 5.28-5.32 (m, 1H, 4-OH), 5.95-6.05 (m, 1H, 2-H), 6.05-6.15 (m, 1H, 20-H), 7.78-7.92 (m, 1H, 20-OH).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3371 (br, OH), 1748 (s, C=O).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₂₀H₃₀O₄ [M]⁺: 334.2144, gef.: 334.2167

m/z (rel. Int. %): 334 (0.03) [M]⁺, 316 (2) [M-H₂O]⁺, 192 (0.7), 166 (0.5), 136 (2), 74 (56), 59 (100), 45 (48).

C₂₀H₃₀O₄, 334.45 g/mol.

6.4 Versuche zu Kapitel 4.4

[3-(2-Hydroxyethyl)-hex-5-enyloxymethyl]-polystyrol (98) (Vorschrift A)

Zu einer Lösung von 179 mg (1.24 mmol) Diol **65** in 5 ml trockenem DMF werden bei 0°C unter Argon 50 mg (1.25 mmol) Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) gegeben. Nach 2 h Rühren bei 0°C werden 200 mg Chlormethylpolystyrol-Harz (0.25 mmol, $c_B = 1.24$ mmol/g) und 9 mg (24 μ mol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Das Gemisch wird 37 h bei Raumtemperatur geschüttelt, dann mit 10 ml Wasser versetzt und filtriert. Das Harz wird dreimal mit DMF/Wasser = 1/1, zweimal mit DMF sowie fünfmal mit THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 233 mg (0.135 mmol, 53%), cremefarbenes Harz.

$c_B = 0.58$ mmol/g.

Die Beladung wurde durch die Fmoc-Methode (s. unten) bestimmt. Die Ausbeute wurde aus der Beladung berechnet.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 3433 (br, OH), 1639 (w, C=C).

Bestimmung der Beladung von Alkohol-Harzen (Fmoc-Methode):⁹⁰

Zu einer Suspension von 30 mg (15-30 μ mol) Alkohol-Harz in 5 ml Dichlormethan werden 55 mg (0.21 mmol) Fmoc-Cl und 17 mg (0.22 mmol) Pyridin gegeben. Das Gemisch wird 5 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird fünfmal mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 1750 (s, C=O), 1639 (w, C=C).

Eine Suspension von 10 mg des oben hergestellten Fluorenyl-Harzes wird in 6 ml DMF/Piperidin = 4/1 30 min geschüttelt. Anschließend wird von der überstehenden Lösung die UV-Absorption A bei 290 nm in einer 1 mm Quarz-Küvette gemessen. Die Beladung c_B des Harzes mit Fluorenyl-Gruppen ergibt sich dann aus folgender Formel:

Lambert-Beer: $A = c_V d \varepsilon$

$c_V = n/V$ (Konz.), d = Küvettenlänge, ε = Extinktionsfaktor

Beladung: $c_B = n/m$

$$\Rightarrow A = m V^{-1} c_B d \varepsilon$$

$$\Rightarrow c_B = V m^{-1} d^{-1} \varepsilon^{-1} A$$

$$V = 6 \text{ ml}, m = 10 \text{ mg}, d = 1 \text{ mm}, \varepsilon (290 \text{ nm}) = 4950 \text{ cm}^2$$

$$\Rightarrow c_B(\text{Fmoc}) = A / 0.825 \text{ [mmol/g]}$$

Aus diesem Wert läßt sich die Beladung des Harzes mit freien Alkohol-Gruppen vor der Umsetzung mit Fmoc-Cl berechnen, wobei die Änderung der Beladung bei der Reaktion mit Fmoc-Cl durch die Gewichtszunahme des Harzes berücksichtigt werden muß. Bei der Reaktion von Alkohol-Harzen mit Fmoc-Cl erhöht sich das Molekulargewicht um 222.2 mg/mmol. Daraus ergibt sich folgende Formel:

$$c_B(\text{OH}) = c_B(\text{Fmoc}) / (1 - 0.2222 c_B(\text{Fmoc}))$$

$$c_B(\text{OH}) = A / (0.825 - 0.2222 A) \text{ [mmol/g]}$$

3-(2-Triethylsilyloxy-ethyl)-hex-5-en-1-ol (101a)

Zu einer Lösung von 500 mg (3.47 mmol) Diol **65** und 260 mg (3.82 mmol) Imidazol in 10 ml Dichlormethan werden bei 0°C 523 mg (3.47 mmol) Chlortriethylsilan gegeben. Das Gemisch wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch 2 cm Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wird mit Dichlormethan gewaschen, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand mit *n*-Hexan/Essigester = 5/1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 382 mg (1.48 mmol, 43%), farbloses Öl.

$R_f = 0.21$ (*n*-Hexan/Essigester = 5/1 (v/v)).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.61$ (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH_2), 0.96 (t, $J = 8$ Hz, 9H, CH_3), 1.48-1.62 (m, 4H, 2-H, 1'-H), 1.68-1.81 (m, 1H, 3-H), 1.9 (br, 2H, OH), 2.1 (t, $J = 8$

Hz, 2H, 4-H), 3.59-3.78 (m, 4H, 1-H, 2'-H), 5.0 (d, $J = 11$ Hz, 1H, 6-H_{cis}), 5.02 (d, $J = 13$ Hz, 1H, 6-H_{trans}), 5.68-5.88 (m, 1H, 5-H).

GCMS m/z (rel. Int. %): 259 (0.3) [M+H]⁺, 229 (3), 199 (6), 169 (2), 141 (4), 129 (10), 117 (16), 109 (99), 105 (100).

C₁₄H₃₀O₂Si, 258.47 g/mol.

3-[2-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-ethyl]-hex-5-en-1-ol (101b)

Zu einer Lösung von 720 mg (5 mmol) Diol **65**, 61 mg (0.5 mmol) DMAP und 607 mg (6 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan werden bei 0°C 1.374 g (5 mmol) *tert*-Butylchlor-diphenylsilan gegeben. Das Gemisch wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 30 ml Diethylether verdünnt und anschließend durch 3 cm Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wird mit Diethylether gewaschen, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit *n*-Hexan/Essigester = 10/1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 750 mg (1.96 mmol, 39%), farbloses Öl.

R_f = 0.09 (*n*-Hexan/Essigester = 10/1 (v/v)).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.06$ (s, 9H, 3*CH₃), 1.40-1.62 (m, 4H, 2-H, 1'-H), 1.68-1.82 (m, 1H, 3-H), 2.04 (t, $J = 8$ Hz, 2H, 4-H), 3.6-3.78 (m, 4H, 1-H, 2'-H), 4.98 (d, $J = 13$ Hz, 1H, 6-H_{trans}), 4.99 (d, $J = 11$ Hz, 1H, 6-H_{cis}), 5.63-5.81 (m, 1H, 5-H), 7.35-7.48 (m, 6H, arom. CH), 7.15-7.21 (m, 4H, arom. CH).

GCMS m/z (rel. Int. %): 383 (0.01) [M]⁺, 325 (7), 295 (4), 247 (5), 229 (26), 211 (16), 199 (100), 181 (32), 139 (33).

C₂₄H₃₄O₂Si, 382.61 g/mol.

3-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-hex-5-en-1-ol (103)

Zu einer Lösung von 576 mg (4 mmol) Diol **65** in 20 ml Toluol werden 1 ml 3,4-Dihydropyran und 800 mg Dowex 50WX2 gegeben. Das Gemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wird unter

vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Cyclohexan/Essigester = 5/1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 960 mg (4.21 mmol, 95%), farbloses Öl.

R_f = 0.09 (Cyclohexan/Essigester = 4/1 (v/v)).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (m, 11H, 2-H, 3-H, 1'-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 2.1 (t, *J* = 8 Hz, 2H, 4-H), 3.39-3.58 (m, 2H, 6''-H), 3.63-3.93 (m, 4H, 1-H, 2'-H), 4.55-4.61 (m, 1H, 2''-H), 5.01 (d, *J* = 13 Hz, 1H, 6-H_{cis}), 5.02 (d, *J* = 11 Hz, 1H, 6-H_{trans}), 5.69-5.88 (m, 1H, 5-H).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3310 (br, OH), 1639 (w, CH=CH₂).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₁₃H₂₄O₃ [M]⁺: 228.1725, gef.: 228.1732.

m/z (rel. Int. %): 228 (0.1) [M]⁺, 210 (0.1), 183 (0.5), 169 (0.2), 155 (2), 143 (2), 127 (24), 109 (35), 101 (23), 85 (100), 67 (54).

C₁₃H₂₄O₃, 228.23 g/mol.

{3-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-hex-5-en-1-yloxymethyl}-polystyrol (104)

Zu einer Lösung von 5.2 g (22.8 mmol) Alkohol **103** in 50 ml trockenem DMF werden bei 0°C unter Argon 912 mg (22.8 mmol) Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) gegeben. Nach 2 h Rühren bei 0°C werden 5.51 g Chlormethylpolystyrol-Harz (6.06 mmol, c_B = 1.1 mmol/g) und 215 mg (0.61 mmol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Das Gemisch wird 20 h bei Raumtemperatur geschüttelt, dann mit 20 ml Wasser versetzt und filtriert. Das Harz wird je dreimal mit Wasser, DMF/Wasser = 1/1, DMF, THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.79 g (6.06 mmol, quant.), cremefarbenes Harz.

c_B = 0.91 mmol/g.

Die Ausbeute und Beladung wurden aus der Massendifferenz berechnet.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 1639 (w, C=C).

[3-(2-Hydroxyethyl)-hex-5-enyloxymethyl]-polystyrol (98) (Vorschrift B)

Eine Suspension von 6.72 g (6.05 mmol) THP-Harz **104** und 3.04 mg (12.1 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in 60 ml 1,2-Dichlorethan/Ethanol = 1/1 wird 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Harz filtriert, je dreimal mit THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.21 g (6.05 mmol, quant.), cremefarbenes Harz.

$c_B = 0.98$ mmol/g.

Die Ausbeute und Beladung wurden aus der Massendifferenz berechnet.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 3459 (br, OH), 1639 (w, C=C).

[3-(2-Oxoethyl)-hex-5-enyloxymethyl]-polystyrol (64)

Zu einer Suspension von 5.6 g (5.5 mmol) Alkohol-Harz **98** in 40 ml THF wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 7.7 g (27.5 mmol) IBX in 40 ml DMSO gegeben. Das Gemisch wird 8 h geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird je dreimal mit DMSO/THF = 1/1 (v/v), THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.6 g (5.08 mmol, 92%), cremefarbenes Harz.

$c_B = 0.91$ mmol/g.

Die Beladung wurde durch die DNP-Methode (s. unten) bestimmt. Die Ausbeute wurde aus der Beladung berechnet.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 2718 (w, CHO), 1724 (s, C=O), 1639 (w, C=C).

Bestimmung der Beladung von Aldehyd-Harzen (DNP-Methode):

Für die Bestimmung werden 100 ml einer Maßlösung aus 100 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH, **106**) und THF hergestellt. 1 ml dieser Maßlösung wird mit THF auf 10 ml verdünnt und die UV-Absorption A_0 der Lösung mit der Konzentration c_0 in einer 1 mm Quarz-Küvette bei 350 nm gemessen.

Anschließend werden 10 ml der Maßlösung mit genau 20 mg Aldehyd-Harz und 5 Tropfen TFA bei Raumtemperatur 2 h geschüttelt. Von der überstehenden Lösung wird 1 ml entnommen und wie zuvor mit THF auf 10 ml verdünnt. Die UV-Absorption A_1 dieser Lösung bei 350 nm führt über folgende Berechnung zur Aldehyd-Beladung c_B des Harzes:

$$\text{Lambert-Beer: } A_0 = c_0 d \varepsilon \quad \text{bzw.} \quad A_1 = c_1 d \varepsilon$$

$$\Rightarrow A_0 / A_1 = c_0 / c_1 \quad \text{oder} \quad c_1 = c_0 A_1 / A_0$$

Die Menge n der umgesetzten DNP-Moleküle ist:

$$n = n_0 - n_1 = V c_0 - V c_1 = V (c_0 - c_1); \quad c = n / V$$

$$\text{Beladung} \quad c_B = n / m$$

$$\Rightarrow c_B = V (c_0 - c_1) / m = V (c_0 - c_0 A_1 / A_0) / m$$

$$\Rightarrow c_B = V c_0 (1 - A_1 / A_0) / m$$

$$V = 10 \cdot 10 \text{ ml}, \quad m = 0.02 \text{ g}, \quad c_0 = 5.047 \cdot 10^{-4} \text{ mmol/ml}$$

$$\Rightarrow c_B = 2.524 (1 - A_1 / A_0)$$

[3-Allyl-6-methyl-9-(1-methyl-2-vinyl-cyclohex-2-enyl)-non-5-enyloxymethyl]-polystyrol (62)

Zu einer Suspension von 6.692 g (16 mmol) Ethyltriphenylphosphoniumiodid in 120 ml THF wird bei 0°C unter Argon eine 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft (6.4 ml, 16 mmol), bis sich der Feststoff gelöst hat. Zu der klaren roten Lösung wird dann eine Lösung von 4.64 g (16 mmol) Alkylidiodid **85** in 30 ml THF gegeben. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird zu der gelben Suspension bei 0°C 6.4 ml einer 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft und anschließend 5.58 g (5.06 mmol) Aldehyd-Harz **64** zugegeben. Das Gemisch wird 2 h bei 0°C langsam gerührt und dann filtriert. Das Harz wird je dreimal mit Methanol, DMF, THF und DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.38 g (4.6 mmol, 91%), cremefarbenes Harz.

$$c_B = 0.72 \text{ mmol/g.}$$

Die Ausbeute und Beladung wurden aus der Massendifferenz berechnet.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 1639 (w, C=C).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung von der festen Phase durch Olefin-Metathese (AV1):

Eine Suspension von Harz und 0.1 Äq Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)-rutheniumdichlorid (Grubbs-Katalysator) in trockenem Dichlormethan wird 8 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann werden weitere 0.1 Äq Grubbs-Katalysator zugegeben und nochmals 8 h geschüttelt. Anschließend wird filtriert und das Harz dreimal mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

(S)-6-Methyl-6-(4-methyl-pent-4-enyl)-1-vinyl-cyclohexen (*ent*-11)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 100 mg Dien-Harz **62** umgesetzt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan chromatographiert.

Ausbeute: 8.4 mg (41 μ mol, 49%, 5 Stufen), farbloses Öl.

R_f = 0.56 (Cyclohexan/Essigester = 100/1)

[α]_D²⁰ = 16.2 (c = 1.1, EtOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 3H, 6-CH₃), 1.22-1.5 (m, 6H, 3*CH₂), 1.5-1.68 (m, 5H, 2.5*CH₂), 1.68 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.92-2.07 (m, 3H, 1.5*CH₂), 4.66 (d, *J* = 10 Hz, 2H, 5'-CH₂), 4.88 (d, *J* = 11 Hz, 1H, vinyl. CH₂_{cis}), 5.26 (d, *J* = 14 Hz, 1H, vinyl. CH₂_{trans}), 5.82 (t, *J* = 4 Hz, 1H, 2-H), 6.25 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 14 Hz, vinyl. CH).

GCMS, *m/z* (rel. Int. %): 204 (8) [M]⁺, 189 (39), 175 (4), 161 (29), 148 (12), 133 (18), 121 (100), 105 (34), 93 (91), 79 (53).

C₁₅H₂₄O, 204.35 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁵

[3-Allyl-9-(5-formyl-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl)-6-methyl-non-5-enyloxymethyl]-polystyrol (108)

Zu einer Suspension von 6.282 g (4.52 mmol) Dien-Harz (**62**) und 3.78 g (45 mmol) Tiglinaldehyd in 120 ml trockenem Dichlormethan werden bei -30°C unter Argon 1 g (45

mmol) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat getropft. Das Gemisch wird 1 h bei -30°C gerührt und anschließend filtriert. Das Harz wird je dreimal mit Methanol, DMF, THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.63 g, gelbliches Harz.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 2718 (w, CHO), 1725 (s, C=O), 1639 (w, C=C).

1,2,5-Trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-carbaldehyd (X)^{54d,f,55}

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 280 mg Aldehyd-Harz **108** umgesetzt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 30/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 23 mg (80 μmol , 36%, 6 Stufen), gelbliches Öl.

Diastereomeren-Verhältnis: 67:16:16:1 (bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$).

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Essigester = 30/1 (v/v)).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.83-0.90 (m, 3H, 2- CH_3), 0.92-1.02 (m, 6H, 1- CH_3 , 5- CH_3), 1.02-2.2 (m, 16H, 2* CH , 7* CH_2), 1.68-1.7 (m, 3H, 4'- CH_3), 4.64 (s, 1H, 5'- CH_{2a}), 4.68 (s, 1H, 5'- CH_{2b}), 5.24-5.38 (m, 1H, 4-H), 9.65-9.75 (m, 1H, CHO).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 288 (11) $[\text{M}]^+$, 259 (93), 206 (44), 187 (18), 177 (100), 161 (19), 147 (17), 135 (15), 121 (32), 105 (33).

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}$, 288.48 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{54d,f,55}

(4*R*,6*R*)-4,6-Dimethyl-2-(1-methyl-propenyl)-[1,3]dioxan (110)

Eine Lösung von 2 g (23.8 mmol) Tiglinaldehyd (**10**), 1g (9.62 mmol) (*R,R*)-2,4-Pentandiol (**109**), 17 mg (0.1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure und 1 g Molsieb 4Å in 20 ml Diethylether wird 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 1 ml Triethylamin versetzt, das Gemisch durch 2 cm Kieselgel filtriert und mit Diethylether

gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Cyclohexan/Essigester = 10/1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 620 mg (3.64 mmol, 38%), farbloses Öl.

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Essigester = 10/1 (v/v)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, *J* = 6 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.30-1.35 (m, 1H, 5-H_a), 1.38 (d, *J* = 7 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.62 (d, *J* = 7 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.67 (s, 3H, 1'-CH₃), 1.80-1.89 (m, 1H, 5-H_b), 3.97-4.06 (m, 1H, 4-H), 4.29-4.37 (m, 1H, 6-H), 5.12 (s, 1H, 1-H), 5.65-5.72 (q, *J* = 3 Hz, 1H, 2'-H).

GCMS, *m/z* (rel. Int. %): 170 (15) [M]⁺, 155 (100), 115 (17), 85 (58), 69 (73).

C₁₀H₁₈O₂, 170.25 g/mol.

{3-Allyl-9-[5-(4,6-dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl]-6-methyl-non-5-enyloxymethyl}-polystyrol (111)

Zu einer Suspension von 1 g (0.47 mmol) Dien-Harz **62** und 550 mg (3.23 mmol) Acetal **110** in 15 ml trockenem Dichlormethan werden bei -78°C unter Argon 104 mg (0.47 mmol) Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat getropft. Das Gemisch wird 7 h bei -78°C gerührt und anschließend filtriert. Das Harz wird je dreimal mit Methanol, DMF, THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.071 g, gelbliches Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 1639 (w, C=C).

4,6-Dimethyl-2-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-[1,3]dioxan

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 110 mg Acetal-Harz **111** umgesetzt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 100/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 11 mg (29 μmol , 36%, 6 Stufen), gelbliches Öl.

R_f = 0.16 (Cyclohexan/Essigester = 100/1 (v/v)).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.73 (s, 3H, 1- CH_3), 0.81 (s, 3H, 2- CH_3), 0.93 (s, 3H, 5- CH_3), 1.06-2.02 (m, 18H, 2* CH , 8* CH_2), 1.15 (d, J = 6 Hz, 3H, 4- CH_3), 1.33 (d, J = 7 Hz, 3H, 6- CH_3), 1.68 (s, 3H, 4''- CH_3), 3.73-3.82 (m, 1H, 4-H), 4.28-4.37 (m, 1H, 6-H), 4.61 (s, 1H, 1-H), 4.63 (s, 1H, 5''- CH_{2a}), 4.67 (s, 1H, 5''- CH_{2b}), 5.19-5.22 (m, 1H, 4-H).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 374 (8) $[\text{M}]^+$, 359 (1), 291 (1), 259 (2), 230 (15), 169 (62), 147 (19), 115 (100), 69 (50).

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_2$, 374.60 g/mol.

[3-Allyl-9-(5-formyl-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl)-6-methyl-non-5-enyloxymethyl]-polystyrol (108)

Eine Suspension von 1.05 g (0.41 mmol) Acetal-Harz **111** und 93 mg (0.54 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure wird in Aceton/DCE/Wasser = 20/10/1 (v/v/v) 18 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Harz filtriert und je dreimal mit THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.02 g, cremefarbenes Harz.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 2718 (w, CHO), 1725 (s, C=O), 1639 (w, C=C).

1,2,5-Trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-carbaldehyd^{54d,f,55}

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 20 mg Aldehyd-Harz **108** umgesetzt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 30/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 1.5 mg (5.6 μmol , 33%, 7 Stufen), gelbliches Öl.

Diastereomeren-Verhältnis: 87:4:8.9:0.1 (bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$).

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Essigester = 30/1 (v/v)).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (d, J = 5 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.94 (s, 3H, 1-CH₃), 0.98 (s, 3H, 5-CH₃), 1.02-2.2 (m, 16H, 2*CH, 7*CH₂), 1.68 (s, 3H, 4'-CH₃), 4.63 (s, 1H, 5'-CH_{2a}), 4.66 (s, 1H, 5'-CH_{2b}), 5.34-5.38 (m, 1H, 4-H), 9.66 (s, 1H, CHO).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 288 (11) [M]⁺, 259 (93), 206 (44), 187 (18), 177 (100), 161 (19), 147 (17), 135 (15), 121 (32), 105 (33).

C₂₀H₃₂O, 288.48 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{54d,f,55}

{3-Allyl-9-[5-(2-methoxy-vinyl)-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl]-6-methyl-non-5-enyloxymethyl}-polystyrol (112)

Eine Suspension von 1.37 g (4 mmol) Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid und 449 mg (4 mmol) Kalium-*tert*-butylat wird in 20 ml trockenem THF 30 min unter Argon gerührt und dann zu einer Suspension von 1 g (0.4 mmol) Aldehyd-Harz **108** in 10 ml THF gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 4 h unter Argon geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird je dreimal mit Wasser, DMF/Wasser = 1/1 (v/v), THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.01 g, cremefarbenes Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 1651 (s, C=COMe).

5-(2-Methoxy-vinyl)-1,5,6-trimethyl-1-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 100 mg Enolether-Harz **112** umgesetzt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan chromatographiert.

Ausbeute: 6.5 mg, (21 μ mol, 27%, 8 Stufen), gelbliches Öl.

E-Enolether

$R_f = 0.19$ (Cyclohexan).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.78$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, 6- CH_3), 0.89 (s, 3H, 5- CH_3), 1.0 (s, 3H, 1- CH_3), 1.05-2.2 (m, 16H, 2*CH, 7* CH_2), 1.7 (s, 3H, 4'- CH_3), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 4.63 (s, 1H, 5'- CH_{2a}), 4.66 (s, 1H, 5'- CH_{2b}), 4.75 (d, $J = 13$ Hz, CHCHOMe), 5.26-5.28 (m, 1H, 8-H), 6.2 (d, $J = 13$ Hz, CHCHOMe).

Z-Enolether

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, 6- CH_3), 0.98 (s, 3H, 5- CH_3), 1.05 (s, 3H, 1- CH_3), 1.09-2.2 (m, 16H, 2*CH, 7* CH_2), 1.68 (s, 3H, 4'- CH_3), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 4.12 (d, $J = 7$ Hz, CHCHOMe), 4.65 (s, 1H, 5'- CH_{2a}), 4.68 (s, 1H, 5'- CH_{2b}), 5.23-5.26 (m, 1H, 8-H), 5.78 (d, $J = 7$ Hz, CHCHOMe).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 316 (0.4) $[\text{M}]^+$, 274 (0.4), 233 (0.8), 201 (2), 175 (2), 159 (2), 145 (2), 131 (2), 119 (3), 112 (100), 97 (12).

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}$, 316.52 g/mol.

{3-Allyl-6-methyl-9-[1,5,6-trimethyl-5-(2-oxo-ethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl]-non-5-enyloxymethyl}-polystyrol (61)

Eine Suspension von 920 mg Enolether-Harz **112** und 502 mg (2 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in 20 ml Dioxan/THF/Wasser = 50/50/1 (v/v/v) wird 9 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Harz filtriert und je dreimal mit THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 911 mg, gelbliches Harz.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 2728 (w, CHO), 1718 (s, C=O), 1639 (w, C=C).

[1,2,5-Trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-acetaldehyd^{54f}

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 100 mg Enolether-Harz **61** umgesetzt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 10/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 4.9 mg (16.3 μmol , 21%, 9 Stufen), gelbliches Öl.

R_f = 0.53 (Cyclohexan/Essigester = 10/1, (v/v)).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, J = 7 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.96 (s, 3H, 1-CH₃), 0.98 (s, 3H, 5-CH₃), 1.06-2.2 (m, 16H, 2*CH, 7*CH₂), 2.2-2.4 (m, 2H, CH₂CHO), 1.68 (s, 3H, 4'-CH₃), 4.63 (s, 1H, 5'-CH_{2a}), 4.67 (s, 1H, 5'-CH_{2b}), 5.34-5.38 (m, 1H, 4-H), 9.93 (t, J = 3Hz, 1H, CHO).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 302 (0.5) [M]⁺, 287 (4), 219 (100), 201 (83), 175 (78), 159 (32), 145 (20), 133 (19), 119 (56), 105 (25).

C₂₁H₃₄O, 302.49 g/mol.

{3-Allyl-9-[5-(2-furan-3-yl-2-hydroxy-ethyl)-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl]-6-methyl-non-5-enyloxymethyl}-polystyrol (115)

Zu einer Lösung von 662 mg (4.5 mmol) 3-Bromfuran in 4 ml THF werden bei -78°C unter Argon 1.6 ml (4 mmol) einer 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft. Nach 30 min Rühren wird die Lösung zu einer Suspension von 911 mg Aldehyd-Harz **61** in 10 ml THF bei -78°C gegeben und das Gemisch 5 h bei dieser Temperatur langsam gerührt. Anschließend wird mit 5 ml Methanol und Wasser versetzt, das Harz filtriert und je dreimal mit Wasser, DMF/Wasser = 1/1 (v/v), THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Harz wird nochmals auf die gleiche Weise umgesetzt.

Ausbeute: 931 mg, gelb-braunes Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 3444 (br, OH), 1639 (w, C=C).

1-Furan-3-yl-2-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-ethanol^{54f}

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 100 mg Furanyl-Harz **115** umgesetzt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 10/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 4.6 mg (12.5 μ mol, 17%, 10 Stufen), bräunliches Öl.

R_f = 0.3 (Cyclohexan/Essigester = 10/1, (v/v)).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, J = 7 Hz, 3H, 2'-CH₃), 0.94 (s, 3H, 1'-CH₃), 0.97 (s, 3H, 5'-CH₃), 1.05-2.1 (m, 18H, 2*CH, 8*CH₂), 1.69 (s, 3H, 4''-CH₃), 4.62-4.71 (m, 2H, 5''-CH₂), 4.83-4.91 (m, 1H, 1-H), 5.23-5.31 (m, 1H, 4-H), 6.44 (s, 1H, furyl. CH), 7.38 (s, 2H, furyl. CH).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 370 (20) [M]⁺, 352 (15), 269 (87), 257 (21), 213 (27), 189 (28), 176 (100), 161 (48), 148 (34), 133 (41), 119 (75).

C₂₅H₃₈O₂, 370.57 g/mol.

(3-Allyl-9-{5-[2-hydroxy-2-(2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-3-yl)-ethyl]-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl}-6-methyl-non-5-enyloxymethyl)-polystyrol (60)

Eine Suspension von 300 mg Furanyl-Harz **115**, 1 ml Diisopropylethylamin (DIPEA) und 3 mg Bengal Rosa Bistriethylammoniumsalz in 15 ml Dichlormethan wird bei -78°C unter Durchleitung von Sauerstoff 4 h mit einer 300 W Wolfram-Lampe bestrahlt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, das Harz filtriert, je fünfmal mit THF, MeOH sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 310 mg, hellrosanes Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 3380 (br, OH), 1765 (s, C=O), 1638 (w, C=C).

6-*epi*-Dysidiolid (59)^{54f}

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 294 mg Hydroxybutenolid-Harz **60** umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 100/1 bis 2/1 (v/v) chromatographiert. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch Filtration durch eine C18-RP Kartusche (Eluens: Acetonitril).

Ausbeute: 12 mg (0.03 mmol, 14%, 11 Stufen), farbloser harzartiger Feststoff.

R_f = 0.16 (Cyclohexan/Essigester = 2/1, (v/v)).

Durch semipräparative HPLC wurde das Diastereomerenmischung in fünf Fraktionen aufgeteilt (Macherey Nagel 250/10 Nucleosil 100-5, 2% *i*PrOH, 98% *n*-Hexan, 10 ml/min).

Hauptfraktion: $t_R = 24-28$ min,

Durch das äquilibrierende Stereozentrum des Hydroxybutenolids (C-25) sind die ¹H-NMR-Signale teilweise verdoppelt.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): $\delta = 0.8$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, 7-CH₃), 0.97 (s, 3H, 6-CH₃), 1.0 (s, 3H, 15-CH₃), 1.0-1.1 (m, 2H, CH₂), 1.12-1.21 (m, 2H, CH₂), 1.22-1.32 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.68 (m, 6H, CH₂), 1.69 (s, 3H, 19-CH₃), 1.7-1.9 (m, 2H, CH₂), 1.93-2.14 (m, 2H, CH₂), 4.46 + 4.56 (t, $J = 5$ Hz, 1H, 4-H), 4.67 (s, 1H, 20-H_a), 4.71 (s, 1H, 20-H_b), 5.24 (s, 1H, 9-H), 5.27 + 5.34 (d, $J = 5$ Hz, 1H, 4-OH), 6.0 + 6.15 (s, 1H, 2-H), 6.28 (d, $J = 5$ Hz, 1H, 25-H), 7.88 + 7.95 (d, $J = 5$ Hz, 1H, 25-OH).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3381 (br, OH), 1748 (s, C=O), 1649 (w, C=C).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₂₅H₃₈O₄ [M]⁺: 402.2770, gef.: 402.2770

m/z (rel. Int. %): 402 (6) [M]⁺, 384 (46), 318 (18), 301 (18), 259 (30), 217 (66), 176 (100), 159 (80), 147 (49).

C₂₅H₃₈O₄, 402.57 g/mol.

Glyoxal-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-imin (121)¹²¹

Eine Lösung von 13.5 g (100 mmol) 2,4,6-Trimethylanilin und 7.26 g (50 mmol) Glyoxal (40% in Wasser) in 100 ml Methanol wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit 20 ml Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 12.3 g (42.2 mmol, 84%), gelber, kristalliner Feststoff.

Smp.: 157°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.17 (s, 12H, 4*CH₃), 2.29 (s, 6H, 2*CH₃), 6.92 (s, 4H, arom. CH), 8.11 (s, 2H, CHN).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.4 (CH₃), 21.0 (CH₃), 126.7 (arom. quart.), 129.0 (arom. CH), 134.4 (arom. quart.), 147.3 (arom. quart.), 163.5 (CHN).

C₂₀H₂₄N₂, 292.42 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹²¹

***N,N'*-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethan-1,2-diamin (122)¹²¹**

Zu einer Suspension von 1.56 g (41 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem THF werden bei 0°C unter Argon 12 g (41 mmol) Diimin **121** in kleinen Portionen gegeben. Nach vollständiger Zugabe wird 40 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 10 ml THF/Wasser = 5/1 vorsichtig hydrolysiert. Das Gemisch wird mit 30 ml konz. Kalilauge versetzt und dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 20 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 11.4 g (38.5 mmol, 94%), farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.29 (s, 6H, 2*CH₃), 2.34 (s, 12H, 4*CH₃), 3.24 (s, 4H, 2*CH₂), 3.24 (br, 2H, NH), 6.88 (s, 4H, arom. CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.4 (CH₃), 20.5 (CH₃), 49.1 (CH₂), 129.5 (arom. CH), 129.7 (arom. quart.), 131.4 (arom. quart.), 143.4 (arom. quart.).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 296 (50) [M]⁺, 149 (100), 134 (20), 119 (23), 105 (7), 91 (23).

C₂₀H₂₈N₂, 296.45 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹²¹

1,3-Dimesityl-4,5-dihydro-1*H*-imidazolium-tetrafluoroborat (123)^{77e}

Eine Lösung von 6 g (20.2 mmol) Diamin **122** und 2.12 g (20.2 mmol) Ammoniumtetrafluoroborat in 50 ml Triethylorthoformiat wird 2 h auf 120°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird filtriert und der Kristallbrei mit Diethylether gewaschen. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril/Diethylether umkristallisiert und anschließend im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 4.97 g (12.6 mmol, 62%), farblose Kristalle.

Smp.: 295°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 2.28 (s, 6H, 2*CH₃), 2.33 (s, 12H, 4*CH₃), 4.43 (s, 4H, 2*CH₂), 7.08 (s, 4H, arom. CH), 8.97 (s, 1H, NCHN).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (CH₃), 21.1 (CH₃), 37.0 (NCHN), 51.3 (CH₂), 129.8 (arom. CH), 131.3 (arom. quart.), 135.8 (arom. quart.), 140.2 (arom. quart.).

C₂₁H₂₇BF₄N₂, 394.26 g/mol

Benzylden-(1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-yliden)-(tricyclohexylphosphin)-ruthenium-dichlorid (119)^{77e}

Zu einer Suspension von 670 mg (1.7 mmol) Imidazolium-Salz **123** in 20 ml trockenem THF wird bei Raumtemperatur unter Argon eine Lösung von 208 mg (1.7 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 40 ml THF langsam getropft. Die milchig-gelbe Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zu einer Lösung von 1 g (1.22 mmol) Grubbs Katalysator **41** in 80 ml Benzol unter Argon überführt. Das Gemisch wird 30 min bei 80°C gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Methanol gewaschen.

Ausbeute: 180 mg (21.2 mmol, 17 %), ziegelroter Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.7-2.9 (m, 51H, Cy), 3.97 (br, 4H, 2*CH₂), 6.7-7.4 (m, 9H, arom. CH), 19.1 (s, 1H, RuCH).

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 30.21 (s, PCy₃)

C₄₅H₆₅Cl₂N₂PRu, 848.33 g/mol

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{77e}

(6-{3-[2-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyl]-hex-5-enyloxy}-tetrahydro-pyran-2-ylmethoxymethyl)-polystyrol

Eine Suspension von 1.176 g (1.12 mmol) DHP-Harz **125**, 1.15 g (3 mmol) Alkohol **101b** und 416 mg (1.65 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in 30 ml DCE wird bei 80°C 20 h langsam gerührt. Anschließend wird das Harz abfiltriert, sechsmal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.643 g, gelbliches Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 1638 (s, C=C).

{6-[3-(2-Hydroxy-ethyl)-hex-5-enyloxy]-tetrahydro-pyran-2-ylmethoxymethyl}-polystyrol

Eine Suspension von 1.615 g (1.2 mmol) des oben hergestellten TBDPS-Harzes in 30 ml THF wird mit 2 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF versetzt und 19 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz abfiltriert, je viermal mit THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.406 g, gelbliches Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 3483 (br, OH), 1638 (s, C=C).

**{6-[3-(2-Oxo-ethyl)-hex-5-enyloxy]-tetrahydro-pyran-2-ylmethoxymethyl}-polystyrol
(126)**

Zu einer Suspension von 1.381 g des oben hergestellten Alkohol-Harzes in 15 ml THF wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 1.232 g (4.4 mmol) IBX in 15 ml DMSO

gegeben. Das Gemisch wird 12 h geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird je dreimal mit DMSO/THF = 1/1 (v/v), THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.312 g, cremefarbenes Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 2717 (m, CHO), 1719 (s, C=O), 1638 (s, C=C).

{6-[3-Allyl-6-methyl-9-(1-methyl-2-vinyl-cyclohex-2-enyl)-non-5-enyloxy]-tetrahydro-pyran-2-ylmethoxymethyl}-polystyrol (127)

Zu einer Suspension von 1.506 g (3.6 mmol) Ethyltriphenylphosphoniumiodid in 30 ml THF wird bei 0°C unter Argon eine 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft (1.44 ml, 3.6 mmol), bis sich der Feststoff gelöst hat. Zu der klaren roten Lösung wird dann eine Lösung von 1.044 g (3.6 mmol) Alkylidiodid **85** in 3 ml THF gegeben. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird zu der hellgelben Lösung bei 0°C 1.44 ml (3.6 mmol) einer 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft und anschließend 1.277 g Aldehyd-Harz **126** zugegeben. Das Gemisch wird 2 h bei 0°C gerührt und dann filtriert. Das Harz wird je dreimal mit Methanol, DMF, THF und DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.488 g, cremefarbenes Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 1638 (s, C=C).

3-Allyl-6-methyl-9-(1-methyl-2-vinyl-cyclohex-2-enyl)-non-5-en-1-ol (128)

Eine Suspension von 403 mg Tetraen-Harz **127** und 273 mg (1.08 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in 30 ml DCE/EtOH = 1/1 (v/v) wird 18 h bei 80°C langsam gerührt. Anschließend wird das Harz filtriert und fünfmal mit DCM gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand in 30 ml EE gelöst. Die Lösung wird mit je 30 ml 1 N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesium-

sulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 30/1 bis 10/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 86 mg (0.27 mmol, 92%), gelbliches Öl.

R_f = 0.45 (Cyclohexan/Essigester = 2/1, (v/v)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (s, 3H, 1'-CH₃), 1.11-1.45 (m, 6H, 3*CH₂), 1.45-1.72 (m, 9H, 3*CH₂, CH₃), 1.9- 2.11 (m, 7H, CH, 3*CH₂), 3.65-3.72 (m, 2H, 1-H), 4.88 (d, *J* = Hz, 1H, vinyl. CH₂_{cis}), 5.00 (d, *J* = Hz, 1H, allyl. CH₂_a), 5.01 (d, *J* = Hz, 1H, allyl. CH₂_b), 5.10 (t, *J* = Hz, 1H, 5-H), 5.25 (d, *J* = Hz, 1H, vinyl. CH₂_{trans}), 5.7-5.85 (m, 1H, allyl. CH), 5.81 (t, *J* = Hz, 1H, 3'-H), 6.24 (dd, *J* = Hz, *J* = Hz, vinyl. CH).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₂₂H₃₆O [M]⁺: 316.2766, gef.: 316.2775

m/z (rel. Int. %): 316 (2) [M]⁺, 301 (3), 287 (2), 275 (3), 231 (2), 215 (5), 189 (13), 175 (5), 161 (23), 133 (18), 121 (97), 105 (35), 93 (100).

C₂₂H₃₆O, 316.52 g/mol.

[6-(2-Cyclopent-3-enyl-ethoxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethoxymethyl]-polystyrol (129) und (*S*)-6-Methyl-6-(4-methyl-pent-4-enyl)-1-vinyl-cyclohexen (*ent*-11)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 wird 1 g Tetraen-Harz **127** umgesetzt. Das Harz wird im Vakuum getrocknet und das Filtrat an Kieselgel mit Cyclohexan chromatographiert.

Ausbeute: 885 mg **129**, braunschwarzes Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 1638 (w, C=C).

Ausbeute: 112 mg (0.55 mmol, 82 %) *ent*-**11**, farbloses Öl.

R_f = 0.5 (Cyclohexan)

[α]_D²⁰ = 16.2 (c = 1.0, EtOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 3H, 6-CH₃), 1.22-1.5 (m, 6H, 3*CH₂), 1.5-1.68 (m, 5H, 2.5*CH₂), 1.68 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.92-2.07 (m, 3H, 1.5*CH₂), 4.66 (d, *J* = 10 Hz, 2H, 5'-CH₂), 4.88 (d, *J* = 11 Hz, 1H, vinyl. CH₂_{cis}), 5.26 (d, *J* = 14 Hz, 1H, vinyl. CH₂_{trans}), 5.82 (t, *J* = 4 Hz, 1H, 2-H), 6.25 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 14 Hz, vinyl. CH).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 204 (8) [M], 189 (39), 175 (4), 161 (29), 148 (12), 133 (18), 121 (100), 105 (34), 93 (91), 79 (53).

$C_{15}H_{24}O$, 204.35 g/mol.

2-Cyclopent-3-enyl-ethanol (130)¹²²

Eine Suspension von 861 mg Cyclopenten-Harz **129** und 351 mg (1.4 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in 30 ml DCE/EtOH = 1/1 (v/v) wird 20 h bei 80°C langsam gerührt. Anschließend wird das Harz filtriert und fünfmal mit DCM gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand in 30 ml Essigester gelöst. Die Lösung wird mit je 30 ml 1 N HCl, ges. $NaHCO_3$ -Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 30/1 bis 10/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 51 mg (0.46 mmol, 84%), farbloses Öl.

R_f = 0.3 (Cyclohexan/Essigester = 2/1 (v/v)).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.68 (q, J = 7 Hz, 2H, 2-H), 1.99 (dd, J = 7 Hz, 2H, 2'-H), 2.28-2.39 (m, 1H, 1'-H), 2.46-2.52 (dd, J = 7 Hz, 2H, 5'-H), 3.67 (t, J = 7 Hz, 2H, 1-H), 5.66 (s, 2H, vinyl. CH).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 112 (1) [M], 94 (65), 91 (12), 79 (96), 77 (41), 66 (100).

$C_7H_{12}O$, 112.17 g/mol.

6.5 Versuche zu Kapitel 4.5

{3-Allyl-9-[5-(furan-3-yl-hydroxy-methyl)-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydronaphthalin-1-yl]-6-methyl-non-5-enyloxymethyl}-polystyrol (131)

Zu einer Lösung von 485 mg (3.3 mmol) 3-Bromfuran in 5 ml THF werden bei -78°C unter Argon 1.2 ml (3 mmol) einer 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft. Nach 30 min Rühren wird die Lösung zu einer Suspension von 500 mg Aldehyd-Harz **108**

in 10 ml THF bei -78°C gegeben und das Gemisch 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit 5 ml Methanol und Wasser versetzt, das Harz filtriert und je dreimal mit Wasser, DMF/Wasser = 1/1, THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 521 mg, gelbliches Harz.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 3564 (br, OH), 1638 (w, C=C).

Furan-3-yl-2-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-methanol

Zur GCMS-Analyse werden die Reaktionsprodukte von 10 mg Furanyl-Harz **131** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 abgespalten.

R_f = 0.39 (Cyclohexan/Essigester = 10/1, (v/v)).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 356 (24) $[\text{M}]^+$, 338 (5), 274 (6), 259 (27), 232 (11), 203 (13), 189 (21), 177 (100), 151 (51), 95 (62).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_2$, 356.54 g/mol.

(3-Allyl-9-{5-[hydroxy-2-(2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-3-yl)-methyl]-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl}-6-methyl-non-5-enyloxymethyl)-polystyrol

Eine Suspension von 444 mg Furanyl-Harz **131**, 1 ml DIPEA und 5 mg Bengal Rosa Bistriethylammoniumsalz in 15 ml Dichlormethan wird bei -78°C unter Durchleitung von Sauerstoff 4 h mit einer 200 W Wolfram-Lampe bestrahlt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, das Harz filtriert, je fünfmal mit THF, MeOH sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 440 mg, hellrosanes Harz.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 3378 (br, OH), 1763 (s, C=O), 1638 (w, C=C).

5-Hydroxy-4-{hydroxy-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-methyl}-5H-furan-2-on (132)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 384 mg des oben hergestellten Hydroxybutenolid-Harzes umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 100/1 bis 5/1 (v/v) chromatographiert. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch Filtration durch eine C18-RP Kartusche (Eluens: Acetonitril).

Ausbeute: 28 mg (72 μ mol, 26%, 8 Stufen), farbloser harzartiger Feststoff.

R_f = 0.2 (Cyclohexan/Essigester = 2/1, (v/v)).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 0.7-0.92 (m, 9H, 3*CH₃), 0.93-2.2 (m, 16H, 7*CH₂, 2*CH), 1.61-1.68 (m, 3H, CH₃), 4.19-4.37 (m, 1H, 4-H), 4.57-4.7 (m, 2H, vinyl. CH₂), 5.1-5.34 (m, 1H, 4-OH), 5.16-5.25 (m, 1H, 8-H), 5.97-6.18 (m, 2H, 2-H, 24-H), 7.8-8.15 (m, 1H, 24-OH).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3400 (br, OH), 1744 (s, C=O), 1648 (w, C=C).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₂₄H₃₄O₃ [M-H₂O]⁺: 370.2508, gef.: 370.2509

m/z (rel. Int. %): 388 (0.1) [M]⁺, 370 (26) [M-H₂O]⁺, 306 (6), 287 (10), 259 (38), 214 (50), 177 (24), 133 (36).

C₂₄H₃₆O₄, 388.54 g/mol.

{3-Allyl-9-[5-(2-furan-3-yl-2-oxo-ethyl)-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl]-6-methyl-non-5-enyloxymethyl}-polystyrol (116)

Zu einer Suspension von 400 mg Alkohol-Harz **115** in 8 ml THF wird eine Lösung von 420 mg (1.5 mmol) *o*-Iodoxybenzoesäure (IBX) in 8 ml DMSO gegeben. Das Gemisch wird 10 h bei Raumtemperatur geschüttelt, anschließend das Harz filtriert, je dreimal mit DMSO/THF = 1/1, THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 402 mg, gelbliches Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 1682 (s, C=O), 1639 (w, C=C).

1-Furan-3-yl-2-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-ethanon

Zur GCMS-Analyse werden die Reaktionsprodukte von 10 mg Furanon-Harz **116** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 abgespalten.

$R_f = 0.5$ (Cyclohexan/Essigester = 10/1, (v/v)).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 368 (3) $[M]^+$, 311 (2), 258 (30), 243 (16), 176 (100), 161 (18), 145 (9), 132 (22), 119(44), 105 (16), 95 (36).

$C_{25}H_{36}O_2$, 368.55 g/mol.

5-Hydroxy-4-{2-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-acetyl}-5H-furan-2-on (134)

Eine Lösung von 84 mg (0.3 mmol) *o*-Iodoxybenzoesäure (IBX) und 12 mg (30 μ mol) 6-*epi*-Dysidiolid (**59**) in 5 ml DMSO wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 20 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 30/1 bis 5/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 9 mg (23 μ mol, 75%), farbloser Feststoff.

$R_f = 0.33$ (Cyclohexan/Essigester = 2/1, (v/v)).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, 7- CH_3), 0.95-1.03 (m, 6H, 6- CH_3 , 15- CH_3), 1.05-2.05 (m, 16H, 2*CH, 7* CH_2), 1.7 (s, 3H, 19- CH_3), 2.76-2.96 (m, 2H, 5-H), 4.68 (s, 1H, 20- H_a), 4.72 (s, 1H, 20- H_b), 5.25-5.30 (m, 1H, 9-H), 6.43 (t, $J = 9$ Hz, 1H, 25-H), 7.07 (s, 1H, 2-H), 7.94 (t, $J = 9$ Hz, 1H, 25-H).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3338 (br, OH), 1768 (s, C=O), 1692 (m, C=O), 1648 (w, C=C).

ESI-MS, m/z (neg. Ionisierung): 399.2 $[M^-]$, 799.1 $[M_2^-]$.

$C_{25}H_{36}O_4$, 400.55 g/mol.

5-Hydroxy-4-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-carbonyl]-5H-furan-2-on (135)

Eine Lösung von 73 mg (0.26 mmol) *o*-Iodoxybenzoesäure (IBX) und 10 mg (26 μ mol) Hydroxybutenolid **132** in 4 ml DMSO wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 20 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 30/1 bis 5/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 8 mg (21 μ mol, 80%), farbloser Feststoff.

R_f = 0.47 (Cyclohexan/Essigester = 2/1, (v/v)).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.75-0.86 (m, 3H, 6-CH₃), 1.01 (s, 6H, 5-CH₃, 14-CH₃), 1.02-2.35 (m, 16H, 2*CH, 7*CH₂), 1.72 (s, 3H, 18-CH₃), 4.69 (s, 1H, 19-H_a), 4.73 (s, 1H, 19-H_b), 5.28-5.36 (m, 1H, 8-H), 6.42-6.49 (m, 1H, 24-H), 6.66 (s, 1H, 2-H), 8.11-8.20 (m, 1H, 24-H).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₂₄H₃₄O₄ [M]⁺: 386.2457, gef.: 386.2451.

m/z (rel. Int. %): 386 (1) [M]⁺, 368 (5), 285 (10), 249 (15), 231 (100), 203 (49), 149 (51).

C₂₄H₃₄O₄, 386.52 g/mol.

Furan-3-yl-methanol (137)¹²³

Zu einer Suspension von 4.2 g (111 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 80 ml THF wird bei 0°C eine Lösung von 10 g (89.2 mmol) 3-Furancarbonsäure in 120 ml THF langsam getropft. Das Gemisch wird 9 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend tropfenweise mit 10 ml Methanol versetzt. Dann wird Wasser zugegeben und mit 10% Schwefelsäure angesäuert. Die Lösung wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 1/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 7.79 g (79.4 mmol, 89%), farbloses Öl.

R_f = 0.45 (Cyclohexan/Essigester = 1/1, (v/v)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.9 (s, 1H, OH), 4.5 (s, 2H, CH₂), 6.42 (s, 1H, 4-H), 7.38 (s, 1H, 2-H), 7.4 (s, 1H, 5-H).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 98 (100) [M]⁺, 81 (31), 69 (46), 53 (25), 41 (52).

C₅H₆O₂, 98.10 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹²³

3-Bromomethyl-furan (138)¹⁰⁵

Zu einer Lösung von 3 g (30.6 mmol) Furan-3-yl-methanol (**137**) in 15 ml trockenem THF werden bei 0°C unter Argon 1.5 ml (15.7 mmol) Phosphortribromid und 2.5 ml (31.4 mmol) Pyridin gegeben. Die Lösung wird 2 h bei 0°C gerührt, anschließend mit Wasser versetzt und dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 100/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 410 mg (2.55 mmol, 8%), farbloses Öl.

R_f = 0.12 (Cyclohexan/Essigester = 100/1, (v/v)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.37 (s, 2H, CH₂), 6.44 (s, 1H, 4-H), 7.39 (s, 1H, 2-H), 7.47 (s, 1H, 5-H).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 162 (16) [M]⁺, 160 (16), 131 (0.4), 117 (0.1), 105 (0.3), 93 (0.2), 81 (100), 66 (0.3), 53 (34).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁵

C₅H₅BrO, 161.00 g/mol.

Furan-3-ylmethyl-triphenyl-phosphoniumbromid (131)¹⁰⁴

Eine Lösung von 1.61 g (10 mmol) 3-Bromomethylfuran **138** und 3.14 g (12 mmol), Triphenylphosphin in 50 ml Benzol wird 10 h auf 65 °C erhitzt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert, mit Benzol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.93 g (6.93 mmol, 69%), farbloser Feststoff.

Smp.: 275-280°C Lit.:¹⁰⁴ 280°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.09 (d, $^2J_{\text{H,P}}$ = 15 Hz, 2H, CH₂), 5.90 (s, 1H, furanyl. CH), 7.40 (s, 1H, furanyl. CH), 7.62 (s, 1H, furanyl. CH), 7.72 (m, 12H, arom. CH), 7.88-7.97 (m, 3H, arom. CH).

C₂₃H₂₀BrOP, 423.28 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁴

{3-Allyl-9-[5-(2-furan-3-yl-vinyl)-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl]-6-methyl-non-5-enyloxymethyl}-polystyrol (140)

Eine Suspension von 761 mg (1.8 mmol) Phosphoniumbromid **139** und 202 mg (1.8 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 15 ml trockenem THF wird unter Argon 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu der ziegelroten Lösung werden 300 mg Aldehyd-Harz **108** gegeben und das Gemisch 30 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt, das Harz abfiltriert und je dreimal mit DMF/Wasser = 1/1 (v/v), DMF, THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 318 mg, gelb-braunes Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 1639 (w, C=C).

3-{2-[1,2,5-Trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-vinyl}-furan

Zur GCMS-Analyse werden die Reaktionsprodukte von 10 mg Furanyl-Harz **140** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 abgespalten.

$R_f = 0.46$ (Cyclohexan/Essigester = 100/1, (v/v)).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 352 (3) $[M]^+$, 310 (1), 269 (2), 257 (3), 217 (4), 173 (5), 148 (100), 133 (17), 119 (34), 205 (10).

$C_{25}H_{36}O$, 352.55 g/mol.

(3-Allyl-9-{5-[2-(2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-3-yl)-vinyl]-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl}-6-methyl-non-5-enyloxymethyl)-polystyrol

Eine Suspension von 235 mg Furanyl-Harz **140**, 1 ml DIPEA und 5 mg Bengal Rosa Bistriethylammoniumsalz in 15 ml Dichlormethan wird bei -78°C unter Durchleitung von Sauerstoff 4.5 h mit einer 200 W Wolfram-Lampe bestrahlt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, das Harz filtriert, je fünfmal mit THF, MeOH sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 247 mg, hellrosanes Harz.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 3272 (br, OH), 1771 (s, C=O), 1640 (w, C=C).

5-Hydroxy-4-{2-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-vinyl}-5H-furan-2-on (141)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 247 mg des oben hergestellten Hydroxybutenolid-Harzes umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 100/1 bis 5/1 (v/v) chromatographiert. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch Filtration durch eine C18-RP Kartusche (Eluens: Acetonitril).

Ausbeute: 12.5 mg (34 μmol , 18 %, 8 Stufen), farbloser harzartiger Feststoff.

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Essigester = 2/1, (v/v)).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 0.76-0.90 (m, 3H, 7-CH₃), 0.95-1.05 (m, 6H, 6-CH₃, 15-CH₃), 1.05-2.2 (m, 16H, 7*CH₂, 2*CH), 1.65-1.72 (m, 3H, CH₃), 4.68 (s, 1H, 19-H_a), 4.72 (s, 1H, 19-H_b), 5.27-5.36 (m, 1H, 9-H), 5.82-6.6 (m, 4H, 2-H, 4-H, 5-H, 25-H), 7.75-8.05 (m, 1H, 25-OH).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3380 (br, OH), 1749 (s, C=O), 1648 (w, C=C).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für C₂₅H₃₆O₃ [M]⁺: 384.2665, gef.: 384.2661

m/z (rel. Int. %): 384 (24) [M]⁺, 342 (6), 301 (22), 283 (11), 232 (23), 217 (99), 189 (51), 162 (55), 121 (100).

C₂₅H₃₆O₃, 384.55 g/mol.

{3-Allyl-9-[5-(3-furan-3-yl-allyl)-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl]-6-methyl-non-5-enyloxymethyl}-polystyrol

Eine Suspension von 761 mg (1.8 mmol) Phosphoniumbromid **139** und 202 mg (1.8 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 15 ml trockenem THF wird unter Argon 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu der ziegelroten Lösung werden 300 mg Aldehyd-Harz **61** gegeben und das Gemisch 30 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt, das Harz abfiltriert und je dreimal mit DMF/Wasser = 1/1, DMF, THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 325 mg, gelbliches Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 1638 (w, C=C).

3-{3-[1,2,5-Trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-propenyl}-furan

Zur GCMS-Analyse werden die Reaktionsprodukte von 10 mg des oben hergestellten Furanyl-Harzes nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 abgespalten.

$R_f = 0.5$ (Cyclohexan/Essigester = 100/1, (v/v)).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 366 (29) $[M]^+$, 283 (100), 259 (16), 227 (4), 213 (5), 201 (16), 189 (24), 177 (58), 161 (26), 147 (43), 133 (33), 119 (62).

$C_{26}H_{38}O$, 366.58 g/mol.

(3-Allyl-9-{5-[3-(2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-3-yl)-allyl]-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl}-6-methyl-non-5-enyloxymethyl)-polystyrol

Eine Suspension von 234 mg des oben hergestellten Furanyl-Harzes, 1 ml DIPEA und 5 mg Bengal Rosa Bistriethylammoniumsalz in 20 ml Dichlormethan wird bei -78°C unter Durchleitung von Sauerstoff 5 h mit einer 200 W Wolfram-Lampe bestrahlt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, das Harz filtriert, je fünfmal mit THF, MeOH sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 253 mg, hellrosanes Harz.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 3270 (br, OH), 1768 (s, C=O), 1643 (w, C=C).

5-Hydroxy-4-{3-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-propenyl}-5H-furan-2-on (142)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 240 mg des oben hergestellten Hydroxybutenolid-Harzes umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 100/1 bis 5/1 (v/v) chromatographiert. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch Filtration durch eine C18-RP Kartusche (Eluens: Acetonitril).

Ausbeute: 18.8 mg (47 μmol , 27 %, 10 Stufen), farbloser harzartiger Feststoff.

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Essigester = 2/1, (v/v)).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): $\delta = 0.78\text{-}0.88$ (m, 3H, 8- CH_3), $0.99\text{-}1.04$ (m, 6H, 7- CH_3 , 16- CH_3), $1.05\text{-}2.15$ (m, 16H, 7* CH_2 , 2* CH), $1.68\text{-}1.73$ (m, 3H, CH_3), $2.16\text{-}2.45$ (m, 2H, 6-

H), 4.66-4.75 (m, 2H, 20-H), 5.28-5.32 (m, 1H, 10-H), 6.07-6.63 (m, 4H, 2-H, 4-H, 5-H, 26-H), 7.75-8.05 (m, 1H, 26-OH).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3388 (br, OH), 1750 (s, C=O), 1649 (w, C=C).

HRMS (EI, 70 eV): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 398.2821, gef.: 398.2820

m/z (rel. Int. %): 398 (34) $[\text{M}]^+$, 374 (13), 315 (100), 297 (34), 259 (36), 189 (31), 175 (47), 121 (72).

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3$, 398.58 g/mol.

{3-Allyl-9-[5-(2-furan-3-yl-1-hydroxy-ethyl)-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl]-6-methyl-non-5-enyloxymethyl}-polystyrol (144)

Unter Argon werden 50 mg (2 mmol) Magnesiumspäne, die zuvor in einem Mörser gerieben wurden, mit 5 mg Iod erhitzt. Anschließend wird kurz unter Vakuum erhitzt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur das aktivierte Magnesium mit 3 ml THF überschichtet. Dann werden 150 mg (0.93 mmol) 3-Bromomethylfuran **138** gelöst in 1 ml THF zugetropft und das Gemisch kurz bis zum Starten der Reaktion auf Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und dann 10 min auf Rückfluss erhitzt. Die erhaltene braune Grignard-Lösung wird bei 0°C unter Argon zu einer Suspension von 150 mg Aldehyd-Harz **108** in 3 ml THF getropft. Das Gemisch wird 22 h bei Raumtemperatur geschüttelt und 1 h auf 40°C erwärmt. Anschließend wird mit Methanol versetzt und mit 1 N HCl angesäuert. Das Harz wird filtriert, je dreimal mit THF/1 N HCl = 1/1 (v/v), THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 164 mg, hellbraunes Harz.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 3397 (br, OH).

2-Furan-3-yl-1-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-ethanol

Zur GCMS-Analyse werden die Reaktionsprodukte von 10 mg Furanyl-Harz **144** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 abgespalten.

$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/Essigester = 10/1, (v/v)).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 370 (1) $[M]^+$, 352 (20), 259 (17), 203 (7), 189 (13), 177 (83), 161 (13), 149 (21), 135 (17), 121 (25), 111 (100), 95 (26).

$C_{25}H_{38}O_2$, 370.57 g/mol.

(3-Allyl-9-{5-[1-hydroxy-2-(2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-3-yl)-ethyl]-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl}-6-methyl-non-5-enyloxy-methyl)-polystyrol

Eine Suspension von 412 mg Furanyl-Harz **144**, 1 ml DIPEA und 5 mg Bengal Rosa Bistriethylammoniumsalz in 20 ml Dichlormethan wird bei -78°C unter Durchleitung von Sauerstoff 4 h mit einer 200 W Wolfram-Lampe bestrahlt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, das Harz filtriert, je fünfmal mit THF, MeOH sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 430 mg, rosanes Harz.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 3417 (br, OH), 1764 (s, C=O).

5-Hydroxy-4-{2-hydroxy-2-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-ethyl}-5H-furan-2-on (145)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 402 mg des oben hergestellten Hydroxybutenolid-Harzes umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 100/1 bis 2/1 (v/v) chromatographiert. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch Filtration durch eine C18-RP Kartusche (Eluens: Acetonitril).

Ausbeute: 8 mg (20 μmol , 7 %, 8 Stufen), farbloser harzartiger Feststoff.

$R_f = 0.15$ (Cyclohexan/Essigester = 2/1, (v/v)).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): $\delta = 0.73\text{-}0.78$ (m, 3H, 7- CH_3), $0.96\text{-}1.06$ (m, 6H, 6- CH_3 , 15- CH_3), $1.06\text{-}2.35$ (m, 18H, 8* CH_2 , 2*CH), $1.68\text{-}1.74$ (m, 3H, 19- CH_3), $4.0\text{-}4.08$ (m, 1H,

5-H), 4.68-4.77 (m, 3H, 20-H, 5-OH), 5.23-5.32 (m, 1H, 9-H), 5.81-5.93 (m, 1H, 25-H), 7.02-7.18 (m, 1H, 25-OH).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3390 (br, OH), 1749 (s, C=O), 1648 (w, C=C).

ESI-MS, m/z (neg. Ionisierung): 401.1 [M^-], 803.0 [M_2^-].

$C_{25}H_{38}O_4$, 402.57 g/mol.

{3-Allyl-9-[5-(3-furan-3-yl-2-hydroxy-propyl)-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalen-1-yl]-6-methyl-non-5-enyloxymethyl}-polystyrol

Unter Argon werden 50 mg (2 mmol) Magnesiumspäne, die zuvor in einem Mörser gerieben wurden, mit 5 mg Iod erhitzt. Anschließend wird kurz unter Vakuum erhitzt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur das aktivierte Magnesium mit 3 ml THF überschichtet. Dann werden 161 mg (1 mmol) 3-Bromomethylfuran **138** gelöst in 1 ml THF zugetropft und das Gemisch kurz bis zum Starten der Reaktion auf Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und dann 10 min auf Rückfluss erhitzt. Die erhaltene braune Grignard-Lösung wird bei 0°C unter Argon zu einer Suspension von 300 mg Aldehyd-Harz **61** in 3 ml THF getropft. Das Gemisch wird 22 h bei Raumtemperatur geschüttelt und 1 h auf 40°C erwärmt. Anschließend wird mit Methanol versetzt und mit 1 N HCl angesäuert. Das Harz wird filtriert, je dreimal mit THF/1 N HCl = 1/1, THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 347 mg, gelb-braunes Harz.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 3418 (br, OH).

1-Furan-3-yl-3-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalen-1-yl]-propan-2-ol

Zur GCMS-Analyse werden die Reaktionsprodukte von 10 mg des oben hergestellten Furanyl-Harzes nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 abgespalten.

$R_f = 0.26$ (Cyclohexan/Essigester = 10/1, (v/v)).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 384 (2) $[M]^+$, 366 (7), 283 (11), 258 (9), 176 (70), 162 (26), 147 (24), 132 (27), 119 (27), 119 (37), 111 (100), 95 (23).

$C_{26}H_{40}O_2$, 384.59 g/mol.

(3-Allyl-9-{5-[2-hydroxy-3-(2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-3-yl)-propyl]-1,5,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalen-1-yl}-6-methyl-non-5-enyloxy-methyl)-polystyrol

Eine Suspension von 280 mg des oben hergestellten Furanyl-Harzes, 1 ml DIPEA und 5 mg Bengal Rosa Bistriethylammoniumsalz in 20 ml Dichlormethan wird bei -78°C unter Durchleitung von Sauerstoff 4 h mit einer 200 W Wolfram-Lampe bestrahlt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, das Harz filtriert, je fünfmal mit THF, MeOH sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 276 mg, rosanes Harz.

IR (SiC): ν (cm^{-1}) = 3389 (br, OH), 1769 (s, C=O).

5-Hydroxy-4-{2-hydroxy-3-[1,2,5-trimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalen-1-yl]-propyl}-5H-furan-2-one (146)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 256 mg des oben hergestellten Hydroxybutenolid-Harzes umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 100/1 bis 2/1 (v/v) chromatographiert. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch Filtration durch eine C18-RP Kartusche (Eluens: Acetonitril).

Ausbeute: 4.6 mg (11 μmol , 6 %, 10 Stufen), farbloser harzartiger Feststoff.

$R_f = 0.19$ (Cyclohexan/Essigester = 2/1, (v/v)).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): $\delta = 0.78-0.85$ (m, 3H, 8- CH_3), 0.88-1.04 (m, 6H, 7- CH_3 , 16- CH_3), 1.05-2.15 (m, 20H, 9* CH_2 , 2*CH), 1.68-1.74 (m, 3H, 20- CH_3), 3.75-3.88 (m,

^1H , 5-H), 4.68 (m, 1H, 21-H_a), 4.72 (m, 1H, 21-H_b), 4.7-4.8 (m, 1H, 5-OH), 5.21-5.30 (m, 1H, 10-H), 5.92-6.01 (m, 1H, 26-H), 7.31-7.48 (m, 1H, 26-OH).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3380 (br, OH), 1750 (s, C=O), 1648 (w, C=C).

ESI-MS, m/z (neg. Ionisierung): 415.2 [M^-], 831.1 [M_2^-].

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4$, 416.59 g/mol.

1-Furan-3-yl-ethanol (**149**)¹²⁴

Zu einer Lösung von 15.5 mmol Methylmagnesiumbromid in 40 ml THF wird bei 0°C unter Argon eine Lösung von 1 g (10.4 mmol) Furan-3-carbaldehyd (**148**) in 5 ml THF getropft. Das Gemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Methanol sowie ges. NH_4Cl -Lösung versetzt und dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N HCl, ges. NaHCO_3 -Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 2/1 (v/v) chromatographiert.

Ausbeute: 931 mg (8.31 mmol, 80 %), farbloses Öl.

R_f = 0.25 (Cyclohexan/Essigester = 2/1, (v/v)).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.36 (d, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2.45 (br, 1H, OH), 4.72 (q, J = 7 Hz, 1H, CHOH), 6.31 (s, 1H, furanyl. CH), 7.26 (s, 1H, furanyl. CH), 7.28 (s, 1H, furanyl. CH).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 112 (59) [M^+], 97 (100), 84 (5), 69 (49), 41 (36).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$, 112.13 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹²⁴

1-Furan-3-yl-ethanon (**150**)

Zu einer Lösung von 910 mg (8.1 mmol) Alkohol **149** und 1.17 g (10 mmol) *N*-Methylmorpholinoxid in 15 ml Dichlormethan werden 141 mg (0.4 mmol) Tetrapropylammoniumperruthenat und 1 g Molsieb 4Å gegeben. Nach 6 h Rühren bei Raum-

temperatur wird durch 3 cm Kieselgel filtriert, der Filterkuchen mehrmals mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird in warmen Pentan gelöst, von Verunreinigungen abgetrennt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 310 mg (2.82 mmol, 35%).

R_f = 0.29 (Cyclohexan/Essigester = 5/1, (v/v)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.41 (s, 3H, CH₃), 6.74 (s, 1H, furanyl. CH), 7.42 (s, 1H, furanyl. CH), 8.00 (s, 1H, furanyl. CH).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 110 (92) [M]⁺, 95 (100), 81 (2), 67 (34), 50 (12).

C₆H₆O₂, 110.11 g/mol.

6.6 Versuche zu Kapitel 4.6

But-2-enyliden-cyclohexyl-amin (**152**)¹⁰⁷

Eine Suspension von 14 g (0.2 mol) Crotonaldehyd (**18**), 19.8 g (0.2 mol) Cyclohexylamin und 24 g Magnesiumsulfat in 100 ml Dichlormethan wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird bei 10 mbar fraktioniert destilliert (Badtemperatur 100-130°C).

Ausbeute: 21.0 g (139 mmol, 69%)

Sdp.: 70°C (10 mbar) Lit.¹⁰⁷: **Sdp.:** 75°C (5 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.0-1.4 (m, 3H, CH₂), 1.4-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.6-1.71 (m, 3H, CH₂), 1.75-1.83 (m, 2H, CH₂), 1.88 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃), 2.9-3.0 (m, 1H, NCH), 6.1-6.28 (m, 2H, vinyl. CH), 7.87 (d, *J* = 9 Hz, 1H, N=CH).

GCMS, m/z (rel. Int. %): 151 (31) [M]⁺, 150 (38), 136 (100), 122 (64), 108 (85), 94 (62), 80 (52), 68 (66), 55 (52).

C₁₀H₁₇N, 151.25 g/mol.

***tert*-Butyl-(2-iodo-ethoxy)-diphenyl-silan (153)**

Zu einer Lösung von 1 g (5.81 mmol) 2-Iodethanol, 791 mg (11.6 mmol) Imidazol und 71 mg (0.58 mmol) DMAP in 30 ml Dichlormethan werden 1.76 g (6.4 mmol) *tert*-Butylchlorodiphenylsilan bei 0°C getropft. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wird zweimal mit je 20 ml 1 N HCl sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan chromatographiert.

Ausbeute: 1.78 g (4.3 mmol, 75%), farbloses Öl.

R_f = 0.26 (Cyclohexan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.1 (s, 9H, *t*Bu), 3.25 (d, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂I), 3.89 (d, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂O), 7.4-7.48 (m, 6H, arom. CH), 7.7 (d, *J* = 8 Hz, 4H, arom. CH).

GCMS, *m/z* (rel. Int. %): 353 (97) [M-*t*Bu]⁺, 309 (100), 249 (40), 225 (10), 197 (45), 181 (46), 152 (12), 135 (7), 121 (12), 105 (22).

C₁₈H₂₃IOSi, 410.36 g/mol.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

2-[2-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyl]-but-2-enal (154)

Zu einer Lösung von 1.01 g (10 mmol) Diisopropylamin in 100 ml THF werden bei 0°C unter Argon 4 ml (10 mmol) einer 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft. Nach 30 min Rühren werden bei 0°C 1.28 g (10 mmol) DMPU und 1.51 g (10 mmol) Imin **152** zugetropft. Nach 10 min Rühren wird auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von 4.1 g Alkyljodid **153** in 10 ml THF zugetropft. Das Gemisch wird 2 h bei -78°C gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt und mit einer Lösung von 2.51 g (10 mmol) PPTS in 10 ml Wasser versetzt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur werden 100 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester = 50/1 chromatographiert.

Ausbeute: 1.29 g (3.66 mmol, 37%), farbloses Öl.

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Essigester = 10/1 (v/v)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 9H, CH₃), 1.91 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃), 2.55 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 3.66 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 6.61 (d, *J* = 7 Hz, 1H, CHCH₃), 7.32-7.43 (m, 6H, arom. CH), 7.63 (d, *J* = 6 Hz, 4H, arom. CH), 9.31 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.6 (CH₃), 21.0 (quart., *t*Bu), 28.3 (CH₃, *t*Bu), 28.6 (CH₂), 63.6 (CH₂), 129.1 (arom. CH), 131.1 (arom. CH), 135.2 (quart. arom.), 137.1 (arom. CH), 142.8 (C-2), 153.1 (CH), 196.2 (CHO).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1647 (m, C=C), 1686 (s, C=O), 2712 (m, CHO).

GCMS, *m/z* (rel. Int. %): 295 (100) [M-*t*Bu]⁺, 277 (7), 251 (55), 217 (10), 199 (68), 189 (82), 155 (34), 135 (26), 105 (20).

C₂₂H₂₈O₂Si, 352.54 g/mol.

(3-Allyl-9-{5-[2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyl]-5-formyl-1,6-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin-1-yl}-6-methyl-non-5-enyloxymethyl)-polystyrol (155)

Zu einer Suspension von 300 mg Dien-Harz **62** und 493 mg (1.4 mmol) Aldehyd **154** in 10 ml trockenem Dichlormethan werden bei -78°C unter Argon 31 mg (0.14 mmol) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat getropft. Das Gemisch wird 5 h bei -78°C gerührt, anschließend mit 5 ml Methanol versetzt und filtriert. Das Harz wird je dreimal mit Methanol, DMF, THF sowie DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 342 mg, cremefarbenes Harz.

IR (SiC): ν (cm⁻¹) = 2720 (w, CHO), 1719 (s, C=O), 1638 (w, C=C).

1-[2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyl]-2,5-dimethyl-5-(4-methyl-pent-4-enyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-carbaldehyd

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV1 werden 330 mg Harz **155** umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Cyclohexan chromatographiert.

Ausbeute: 32 mg (57.4 μmol , 27 %, 6 Stufen), farbloses Öl.

R_f = 0.1 (Cyclohexan/Essigester = 100/1, (v/v)).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 0.75-0.88 (m, 3H, 2-CH₃), 0.96 (s, 3H, 1-CH₃), 1.01 (s, 3H, 5-CH₃), 1.03 (s, 9H, *t*Bu), 1.05-2.25 (m, 18H, 8*CH₂, 2*CH), 1.64 (s, 3H, 4''-CH₃), 3.75 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂O), 4.57-4.71 (m, 2H, 5''-H), 5.29-5.51 (m, 1H, 4-H), 7.35-7.46 (m, 6H, arom. CH), 7.64-7.7 (m, 4H, arom. CH), 9.69 (s, 1H, CHO).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1726 (s, C=O), 1649 (w, CH=CH₂).

GCMS, *m/z* (rel. Int. %): 499 (67) [M-*t*Bu]⁺, 321 (8), 295 (100), 255 (31), 217 (48), 199 (88), 189 (49), 159 (16), 135 (23).

C₃₇H₅₂O₂Si, 556.89 g/mol.

6.7 Versuche zu Kapitel 4.7

Cdc25C-Test¹¹⁰

In einer Mikrotiterplatte werden 5 μl einer Lösung von Dysidiolid-Derivaten in DMSO zu 0.2 μg rekombinanter Phosphatase Cdc25C in 85 μl Puffer (50 mM TRIS-HCl, pH 8.0, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mM EDTA, 10% DMSO) gegeben. Nach Inkubation von 30 min bei 30°C wird das Substrat Fluorescein-diphosphat (FDP) zugegeben, so dass eine Konzentration von 1 μM erreicht wird. Nach 30 min Reaktionszeit wird die Mikrotiterplatte am Plattenphotometer bei 485 nm gegen 535 nm als Referenz gemessen. Als Referenzsubstanz wird Natrium-ortho-vanadat (IC₅₀ = 0.1 μM) verwendet.

Zytotoxizitätstest A (MTT-Test)¹¹¹

In einer 96-Loch Mikrotiterplatte (300µl, flacher Boden) werden Dickdarmtumorzellen SW480 mit einer Dichte von 10^4 Zellen/100 µl PBS mit Dysidiolid-Derivaten in Konzentrationen von 0-100 µM 48 h bei 37°C inkubiert (Die Testsubstanzen werden gelöst in DMSO zugegeben, Endkonzentration DMSO in PBS: 0.5%). Anschließend werden je 20 µl MTT-Lösung (500 mg 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid/100 ml PBS) zugegeben und die Zellen weitere 2 h bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von je 150 µL 0.04 N HCl in Isopropanol werden die Zellen lysiert und die Lösungen mit der Mehrkanalpipette gut durchmischt. Die Mikrotiterplatte wird 1 h geschüttelt und danach am Plattenphotometer bei 570 nm gegen 630 nm als Referenz gemessen.

Zytotoxizitätstest B¹¹²

Der Test wurde mit dem CytoTox 96 Cytotoxicity Assay Kit von Promega Corporation, USA, durchgeführt. In einer 96-Loch Mikrotiterplatte mit flachem Boden werden 3000 Tumorzellen (HCT116, PC3, oder MDA-MB231) pro Loch mit Dysidiolid-Derivaten in Konzentrationen von 33 nM bis 10 µM 72 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden die Zellen lysiert und die zelluläre Dehydrogenase-Aktivität gemessen.

7. Literaturverzeichnis

1. a) J. C. Venter *et al*, *Science* **2001**, *291*, 1304-1351; b) Y. Baba, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *13*, 3-4.
2. a) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 5-600; b) K. Burgess, *Solid-Phase Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2000**.
3. a) L. A. Wessjohann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 303-309; b) D. G. Hall, S. Manku, F. Wang, *J. Com. Chem.* **2001**, *3*, 125-150.
4. a) J. Darnell, H. Lodish, D. Baltimore, *Molekulare Zellbiologie*, 2. Aufl. (Übers.: L. Träger), de Gruyter, Berlin, **1996**, S. 1231-1275; b) B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson, *Molekularbiologie der Zelle*, 2. Aufl. (Übers.: L. Jaenicke), VCH, Weinheim, **1990**, S. 867-880; c) H. Plattner, J. Hentschel, *Taschenlehrbuch Zellbiologie*, Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**, S. 387-402.
5. a) D. O. Morgan, *Nature* **1995**, *374*, 131-134; b) D. O. Morgan, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **1997**, *13*, 261-291.
6. a) C. J. Sherr, *Cell* **1993**, *73*, 1059-1065; b) T. Hunter, J. Pines, *Cell* **1994**, *79*, 573-582.
7. a) E. A. Nigg, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1996**, *8*, 312-317; b) J. LaBaer, M. D. Garrett, L. F. Stevenson, J. M. Slingerland, C. Sandhu, H. S. Chou, A. Fattaey, E. Harlow, *Genes Dev.* **1997**, *11*, 847-862; c) M. Cheng, P. Olivier, J. Diehl, M. Fero, M. F. Roussel, J. M. Roberts, C. J. Sherr, *EMBO J.* **1999**, *18*, 1571-1583.
8. G. Draetta, J. Eckstein, *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, *1332*, M53-M63.
9. C. J. Sherr, J. M. Roberts, *Genes Dev.* **1995**, *9*, 1149-1163.
10. C. J. Sherr, J. M. Roberts, *Genes Dev.* **1999**, *13*, 1501-1512.
11. H. Toyoshima, T. Hunter, *Cell* **1994**, *78*, 67-74.
12. a) Y. Xiong, G. J. Hannon, H. Zhang, D. Casso, R. Kobayashi, D. Beach, *Nature* **1993**, *366*, 701-704; b) V. Dulic, E. K. Kaufmann, S. J. Wilson, T. D. Tlsy, E. Lees, J. W. Harper, S. J. Elledge, S. I. Reed, *Cell* **1994**, *76*, 1013-1023.
13. a) C. J. Sherr, *Trends Biochem. Sci.* **1995**, *20*, 187-190; b) Y. Xiong, T. Conolly, B. Futcher, D. Beach, *Cell*, **1991**, *65*, 691-699.
14. a) M. E. Ewen, H. Sluss, C. J. Sherr, H. Matsushime, J. Kato, D. M. Livingston, *Cell* **1993**, *73*, 487-497; b) J. Kato, H. Matsushime, S. W. Hiebert, M. E. Ewen, C. J.

- Sherr, *Genes Dev.* **1993**, *7*, 331-342; c) M. Hatakeyama, J. A. Brill, G. R. Fink, R. A. Weinberg, *Genes Dev.* **1994**, *8*, 1759-1771; d) M. Ohtsubo, J. M. Roberts, *Science* **1993**, *259*, 1908-1912; e) R. A. Weinberg, *Cell* **1995**, *81*, 323-330; f) L. Connell-Crowley, J. W. Harper, D. W. Goodrich, *Mol. Biol. Cell* **1997**, *8*, 287-301.
15. a) J. E. Slansky, P. J. Farnham, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **1996**, *208*, 1-30; b) K. Helin, *Curr. Opin. Genet. Dev.* **1998**, *8*, 28-35.
16. a) E. Neuman, E. K. Flemington, W. R. Sellers, W. G. Kaelin Jr., *Mol. Cell. Biol.* **1994**, *14*, 6607-6615; b) I. Sanchez, B. Dynlacht, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1996**, *8*, 318-324.
17. a) Y. Gu, J. Rosenblatt, D. O. Morgan, *EMBO J.* **1992**, *11*, 3995-4005; b) A. Koff, A. Giodano, D. Desai, K. Yamashita, J. W. Harper, S. Elledge, T. Nichimoto, D. O. Morgan, B. R. Franza, J. M. Roberts, *Science* **1992**, *257*, 1689-1694.
18. a) M. J. Solomon, *Trends Biochem. Sci.* **1994**, *19*, 496-500; b) J. C. Labbe, A.-M. Martinez, D. Fesdquet, J.-P. Capony, J.-M. Darbon, J. Derancourt, A. Devault, N. Morin, J.-C. Cavadore, M. Doree, *EMBO J.* **1994**, *13*, 5155-5164; c) R. Y. C. Poon, K. Yamashita, M. Howell, M. A. Ershler, A. Belyavsky, T. Hunt, *J. Cell Sci.* **1994**, *107*, 2789-2799.
19. I. Hoffmann, G. Draetta, E. Karsenti, *EMBO J.* **1994**, *13*, 4302-4310.
20. E. Vigo, H. Müller, E. Prosperini, G. Hateboer, P. Cartwright, M. C. Moroni, K. Helin, *Mol. Cell. Biol.* **1999**, *19*, 6379-6395.
21. K. Galaktionov, X. Chen, D. Beach, *Nature* **1996**, *382*, 511-517.
22. K. Galaktionov, C. Jesus, D. Beach, *Genes Dev.* **1995**, *9*, 1046-1058.
23. A. S. Lundberg, R. A. Weinberg, *Mol. Cell. Biol.* **1998**, *18*, 753-761.
24. a) R. Sheaff, M. Groudine, M. Gordon, J. Roberts, B. Clurman, *Genes Dev.* **1997**, *11*, 1464-1478; b) J. Vlach, S. Hennecke, B. Amati, *EMBO J.* **1997**, *16*, 5334-5344; c) A. Motagnoli, F. Fiore, E. Eytan, A. C. Carrano, G. F. Draetta, A. Hershko, M. Pagano, *Genes Dev.* **1999**, *13*, 1181-1189.
25. a) J. R. Nevins, *Cell Growth Differ.* **1998**, *9*, 585-593; b) T. Krude, M. Jackman, J. Pines, R. A. Laskey, *Cell*, **1997**, *88*, 109-119.
26. W. S. El-Deiry, T. Tokino, V. E. Velculescu, D. B. Levy, R. Parsons, J. M. Trent, D. Lin, E. Mercer, K. W. Kinzler, B. Vogelstein, *Cell* **1993**, *75*, 817-825.
27. a) L. J. Ko, C. Prives, *Genes Dev.* **1996**, *10*, 1054-1072; b) A. J. Levine, *Cell* **1997**, *88*, 323-331.

28. J. Pines, *Nature* **1999**, 397, 104-105.
29. a) W. Krek, M. E. Ewen, S. Shirodar, Z. Arany, W. G. Kaelin Jr., D. M. Livingston, *Cell* **1994**, 78, 161-172; b) B. D. Dynlacht, O. Flores, J. A. Lees, E. Harlow, *Genes Dev.* **1994**, 8, 1772; c) W. Krek, G. Xu, D. M. Livingston, *Cell* **1995**, 83, 1149-1158.
30. C. Lammer, S. Wagner, R. Saffrich, D. Mertens, W. Ansorge, I. Hoffmann, *J. Cell. Science* **1998**, 111, 2445-2453.
31. a) W. G. Dunphy, L. Brizuela, D. Beach, J. Newport, *Cell*, **1988**, 54, 423-431 ; b) J. Gautier, J. Minshull, M. Lohka, M. Glotzer, T. Hunt, J. L. Maller, *Cell* **1990**, 60, 487-494.
32. a) W. Krek, E. A. Nigg, *EMBO J.* **1991**, 10, 305-316; b) W. Krek, E. A. Nigg, *EMBO J.* **1991**, 10, 3331-3341; c) W. Krek, E. A. Nigg, *New Biol.* **1992**, 4, 323-329; d) C. Norbury, P. Nurse, *EMBO J.* **1991**, 10, 3321-3329; e) M. J. Solomon, T. Lee, M. W. Kirschner, *Mol. Biol. Cell* **1992**, 3, 13-27.
33. a) M. Igarashi, A. Nagata, S. Jinno, K. Suto, H. Okayama, *Nature* **1991**, 353, 80-83 ; b) D. Lew, S. Kornbluth, *Curr. Opin. Cell. Biol.* **1996**, 8, 795-804 ; c) R. Booher, P. S. Holman, A. Fattaey, *J. Biol. Chem.* **1997**, 22300-22306; d) F. Liu, J. J. Stanton, Z. Wu, H. Piwnica-Worms, *Mol. Cell. Biol.* **1997**, 17, 571-583 ; e) P. R. Mueller, T. R. Coleman, A. Kumagai, W. G. Dunphy, *Science* **1995**, 270, 86-90.
34. a) K. Sadhu, S. Reed, H. Richardson, P. Russell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 5139-5143; b) A. Nagata, M. Igarashi, S. Jinno, K. Suto, H. Okayama, *New Biol.* **1991**, 3, 959-968; c) K. Galaktionov, D. Beach, *Cell* **1991**, 67, 1181-1194.
35. a) T. Guadagno, J. W. Newport, *Cell* **1996**, 84, 73-82; b) I. Hoffmann, P. R. Clarke, M. J. Marcote, E. Karsenti, G. Draetta, *EMBO J.* **1993**, 12, 53-63.
36. K. Galaktionov, A. K. Lee, J. Eckstein, G. Draetta, J. Meckler, M. Loda, D. Beach, *Science* **1995**, 269, 1575-1577.
37. D. Gasparotto, R. Maestro, S. Piccinin, T. Vukosavljevic, L. Barzan, S. Sulfaro, M. Boiocchi, *Cancer Res.* **1997**, 57, 2366-2368.
38. Y. Kudo, W. Yasui, T. Ue, S. Yamamoto, H. Yokozaki, H. Nikai, E. Tahara, *Jpn. J. Cancer Res.* **1997**, 88, 947-952.
39. a) I. Takemasa, H. Yamamoto, M. Sekimoto, M. Ohue, S. Noura, Y. Miyake, T. Matsumoto, T. Tomohiko, N. Tomita, Y. Tamaki, I. Sakita, N. Kikkawa, N. Matsuura, H. Shiozaki, M. Monden, *Cancer Res.* **2000**, 60, 3043-3050; b) D. Dixon, T. Moyana, M. J. King, *Exp. Cell Res.* **1998**, 240, 236-243.

40. W. Wu, Y. H. Fan, B. L. Kemp, G. Walsh, L. Mao, *Cancer Res.* **1998**, *58*, 4082-4085.
41. M. Broggin, G. Buraggi, A. Brenna, L. Riva, A. M. Codegoni, V. Torri, A. A. Lissoni, C. Mangoioni, M. D'Incaclci, *Anticancer Res.* **2000**, *20*, 4835-4840.
42. S. Hernandez, L. Hernandez, S. Bea, M. Cazorla, P. L. Fernandez, A. Nadal, J. Muntane, C. Mallofre, E. Montserrat, A. Cardesa, E. Campo, *Cancer Res.* **1998**, *58*, 1762-1767.
43. T. Hunter, *Cell* **1995**, *80*, 225-236.
44. a) Z.-Y. Zhang, Y. Wang, L. Wu, E. B. Fauman, J. A. Stuckey, H. L. Schubert, M. A. Saper, J. E. Dixon, *Biochemistry* **1994**, *33*, 15266-15270; b) J. W. Eckstein, P. Beer-Romero, I. Berdo, *Protein Science* **1996**, *5*, 5-12.
45. E. B. Fauman, J. P. Cogswell, B. Lovejoy, W. J. Rocque, W. Holmes, V. G. Montana, H. Piwnica-Worms, M. J. Rink, M. A. Saper, *Cell* **1998**, *93*, 617-625.
46. E. B. Gottlin, X. Xu, D. M. Epstein, S. P. Burke, J. W. Eckstein, D. P. Ballou, J. E. Dixon, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 27445-27449.
47. R. A. Reynolds, A. W. Yem, C. L. Wolfe, M. R. Deibel Jr., C. G. Chidester, K. D. Watenpaugh, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 559-568.
48. W. Chen, M. Wilborn, J. Rudolph, *Biochemistry* **2000**, *39*, 10781-10789.
49. J. W. Eckstein, *Investigational New Drugs* **2000**, *18*, 149-156.
50. S. P. Gunasekera, P. J. McCarthy, M. Kelly-Borges, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759-8760.
51. S. Danishefsky, S. R. Magnuson, N. Rosen, Patent WO 99/40079, **1999**.
52. R. E. Cebula, J. L. Blanchard, M. D. Boisclair, K. Pal, N. Bockovich, *Biorog. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2015-2020.
53. a) K. Dodo, M. Takahashi, Y. Yamada, Y. Sugimoto, Y. Hashimoto, R. Shirai, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 615-617; b) H. Peng, L. H. Zalkow, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4677-4680; c) H. Peng, W. Xie, D.-I. Kim, L. H. Zalkow, G. Powis, D. M. Otterness, R. T. Abraham, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 299-306; d) H. Peng, D. M. Otterness, R. T. Abraham, L. H. Zalkow, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1891-1896.
54. a) E. J. Corey, B. E. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425-12431; b) J. Boukouvalas, Y.-X. Cheng, J. Robichaud, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 228-229; c) S. R. Magnuson, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615-1616; d) D. Brohm, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*,

- 3995-3998; e) H. Miyaoka, Y. Kajiwara, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 911-914; f) M. Takahashi, K. Dodo, Y. Hashimoto, R. Shirai, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2111-2114; g) E. Piers, S. Caillé, G. Chen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2483-2486; h) D. Demeke, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3177-3179; i) R. Paczkowski, C. Maichle-Mössmer, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3967-3969; j) M. E. Jung, N. Nishimura, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2113, 2115.
55. D. Brohm, Diplomarbeit, Universität Fridericiana zu Karlsruhe (TH), **1997**.
56. M. Takahashi, K. Dodo, Y. Sugimoto, Y. Aoyagi, Y. Yamada, Y. Hashimoto, R. Shirai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2571-2574.
57. H. Hagiwara, H. Uda, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2308-2311.
58. F. Grifo, D. Newman, A. S. Faifield, B. Bhattacharya, J. T. Grupenhoff, *The Origins of Prescription Drugs*, Island Press, Washington, **1997**, S. 131 ff.
59. R. E. Dolle, *J. Com. Chem.* **2000**, *2*, 384-433.
60. K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 28-69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15-44.
61. K. C. Nicolaou, N. Winssinger, D. Vourloumis, T. Oshima, S. Kim, J. Pfefferkorn, J.-Y. Xu, T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10814-10826.
62. a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268-272; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. Ray, V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181-2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2097-2103.
63. P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179-2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-2041.
64. U. Reisser, J. Jauch, *Synlett* **2001**, 90-92.
65. S. Hanessian, F. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 733-736.
66. E. Ciganek, *Organic Reactions, Vol. 51* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1997**, S. 201.
67. B. L. Feringa, J. C. de Jong, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, *101*, 627-640.
68. a) I. W. James, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855-4946; b) F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091-2157.
69. a) S. Bräse, S. Dahmen, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1899-1905; b) A. C. Comely, S. E.

- Gibson, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1042-1063; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1012-1032.
70. K. C. Nicolaou, J. Pastor, N. Winssinger, F. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5132-5133.
71. K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. Murphy, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2677-2680; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2534-2537.
72. a) S. C. Schürer, S. Blechert, *Synlett* **1998**, 166-168 ;b) R. C. D. Brown, M. Fisher, *Chem. Commun.* **1999**, 1547-1548.
73. a) M. Schuster, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2295-2298; b) M. Schuster, N. Lucas, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, 823-824.
74. a) T. Ruhland, K. Andersen, H. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9204; b) K. C. Nicolaou, J. Pastor, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **1998**, 1947-1948.
75. J.-U. Peters, S. Blechert, *Synlett* **1997**, 348-350.
76. L. Knerr, R. R. Schmidt, *Synlett* **1999**, 1802-1804.
77. a) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Di Mare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886; b) S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975; c) T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2631-2633; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2490-2493; d) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Hermann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790; e) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
78. E. Samu, P. Huszthy, L. Somogyi, M. Hollósi, *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 2775-2795.
79. a) M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273-274; b) J. d'Angelo, D. Desmaele, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron Asym.* **1992**, *3*, 459-505.
80. a) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 2866-2869; b) E. J. Corey, S. G. Pyne, W. Su, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4883-4886.
81. L. Micouin, P. Knochel, *Synlett* **1997**, 327-328.
82. A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673-1675.
83. E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3368-3370.
84. T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392-4398.

85. S. P. Tanis, Y. M. Abdallah, *Synth. Comm.* **1986**, *16*, 251-259.
86. A. J. Mancuso, S.-L.Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
87. D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
88. a) F. Arndt, B. Eistert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, *68*, 200; b) C. J. Kowalski, H. S. Haque, K. W. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1429-1430.
89. G. C. M. Lee, E. T. Syage, D. A. Harcourt, J. M. Holmes, M. E. Garst, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7001-7014.
90. M. F. Gordeev, G. W. Luehr, C. H. Hui, E. M. Gordon, D. V. Patel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15879-15890.
91. T. Nishiguchi, M. Kuroda, M. Saitoh, A. Nishida, S. Fujisaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2491-2492.
92. a) M. Figerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022 ; b) M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276.
93. J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.
94. Quantifizierung von Aldehyden durch RP-HPLC: K. Koivusalmi, E. Haatainen, A. Root, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 88-91.
95. T. Sammakia, M. A. Berliner, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6890-6891.
96. H. Schlude, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 89-92.
97. E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611-614.
98. H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539-1546.
99. R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709-6716.
100. H. E. Blackwell, P. A. Clemons, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2001**, *8*, 1185-1188.
101. J. P. Harrity, D. S. La, D. R. Cefalo, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343-2351.
102. F. P. J. T. Rutjes, J. J. N. Veerman, J. H. van Maarseveen, G. M. Visser, C. G. Kruse, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2583-2589.
103. L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9333-9336.
104. M. Okabe, H. Tamagawa, M. Tada, *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 373-378.
105. A. F. Mateos, A. M. Lopez-Barba, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3580-3585.
106. a) J. L. Namy, J. Soupe, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765-766; b) P.

- M. Takahara, J. H. Freudenberger, A. W. Konradi, S. F. Pedersen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7177-7180.
107. a) G. R. Kieczkowski, R. H. Schlessinger, R. B. Susky, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *8*, 597-600; b) T. Kametani, Y. Suzuki, H. Furuyama, T. Honda, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 31-33.
108. D. J. Cram, M. R. Sahyun, G. R. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1734-1735.
109. a) S. Cacchi, L. Caglioti, G. Paolucci, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2323-2324; b) S. Kim, C. H. Oh, J. S. Ko, K. H. Ahn, Y. J. Kim, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927-1932.
110. Dr. Susanne Metzger, Bayer AG, Pharma Forschung, PH-R LSC-NP, Geb. 6200, D-40789 Monheim.
111. Dr. Oliver Müller, Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Otto-Hahn-Str. 11, 44227 Dortmund.
112. Ajay Bhargava, Bayer Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06525, USA.
113. T. Mosman, *J. Immunol. Meth.* **1983**, *65*, 55-63.
114. W. J. Feast, L. M. Hamilton, L. J. Hobson, S. P. Rannard, *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 1121-1125.
115. P. Grundmann, *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 186.
116. M. P. Doyle, R. L. Dorow, W. H. Tamblin, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4059-4068.
117. M. M. Kayser, G. Chen, J. D. Stewart, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7103-7106.
118. E. Samu, P. Huszthy, L. Somogyi, M. Hollosi, *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 2775-2796.
119. A. Kroeniger, D. M. S. Wheeler, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 255-266.
120. J. A. Lafontaine, J. W. Leahy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6029-6032.
121. A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523-14534.
122. a) P. D. Bartlett, S. Bank, R. J. Crawford, G. H. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1288-1297; b) J. W. Wilt, S. N. Massie, R. B. Dabek, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2803-2806.
123. a) E. Sherman, E. D. Amstutz, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2195-2198; b) E. S. Wang, Y. M. Choy, H. N. C. Wong, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12137-12158.
124. P. G. Sammes, D. Thetford, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 111-123.

8. Anhang

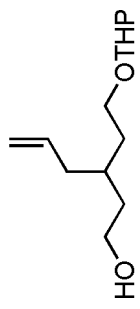
Verwendete Abkürzungen

AIBN	α,α' -Azo-isobutyronitril
APC	Anaphase-Promoting-Komplex
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BINAL-H	Binaphthylethoxyaluminiumhydrid
CAK	Cdk-aktivierende Kinase
Cdk	Cyclin-abhängige Kinase
CKI	Cdk-inhibierende Kinase
CSA	Campher-10-sulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en(1,5-5)
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIP-Cl	<i>B</i> -Chlordiisopinocampheylboran (Ipc_2BCl)
DIPEA	Diisopropylethylamin, Hünig's Base
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
GCMS	Gaschromatograph-Massenspektrometer
EE	Essigsäureethylester
Fmoc	9- <i>H</i> -Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl
ges.	gesättigt
Hex	Hexan
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure

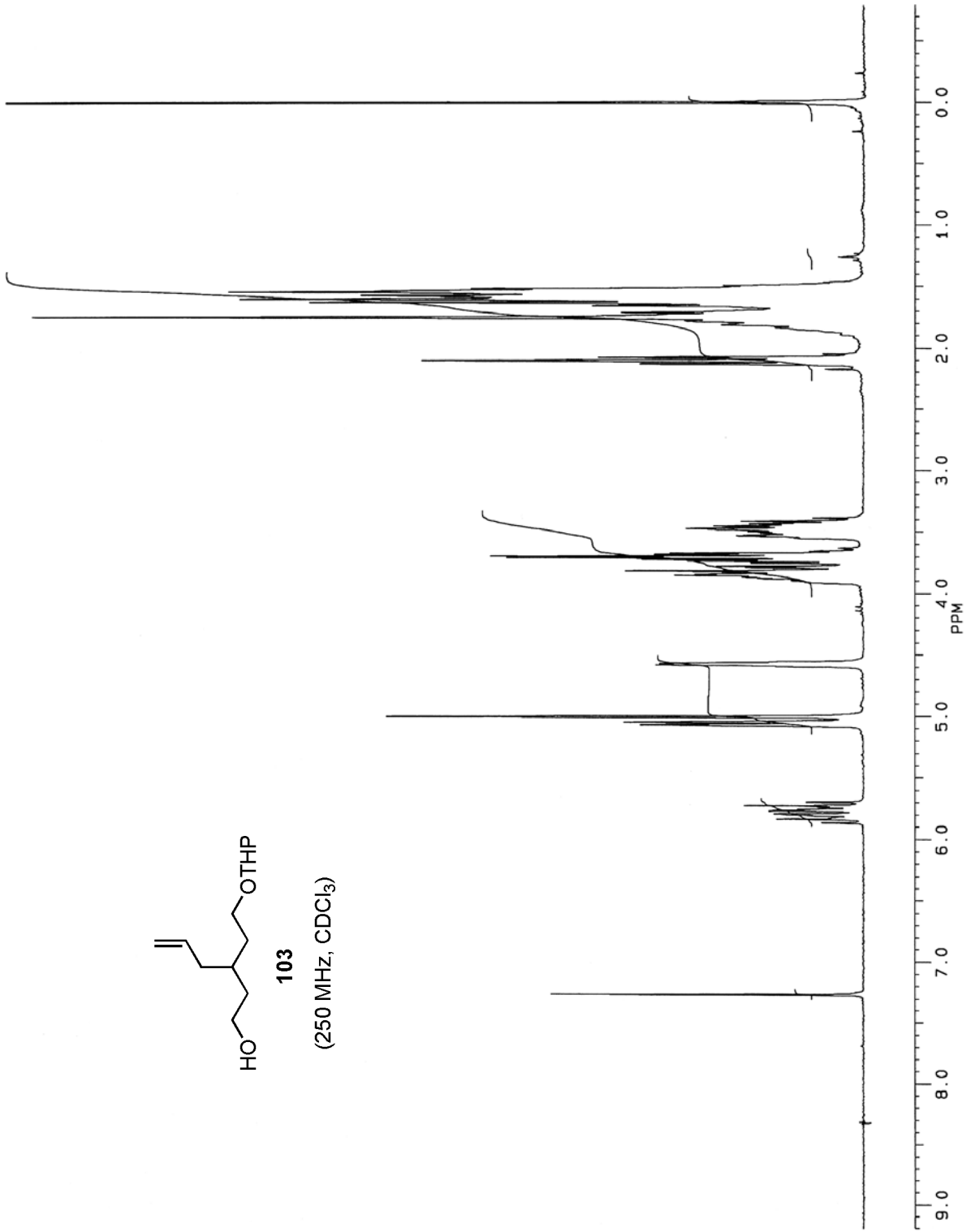
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Mes	Mesityl; 2,4,6-Trimethylphenyl
MPF	Mitosis-Promoting-Factor
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
pRb	Retinoblastoma-Protein
PSP	Protein-Serin/Threonin-Phosphatase
PTP	Protein-Tyrosin-Phosphatase
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphenylsilyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat

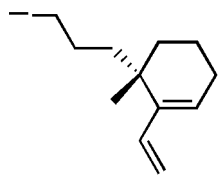
Spektren

Der Anhang enthält ^1H -NMR-Spektren einiger ausgewählter Verbindungen, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisiert wurden. Außerdem sind die ^1H -NMR-Spektren von natürlichem und synthetischem Dysidiolid abgebildet.

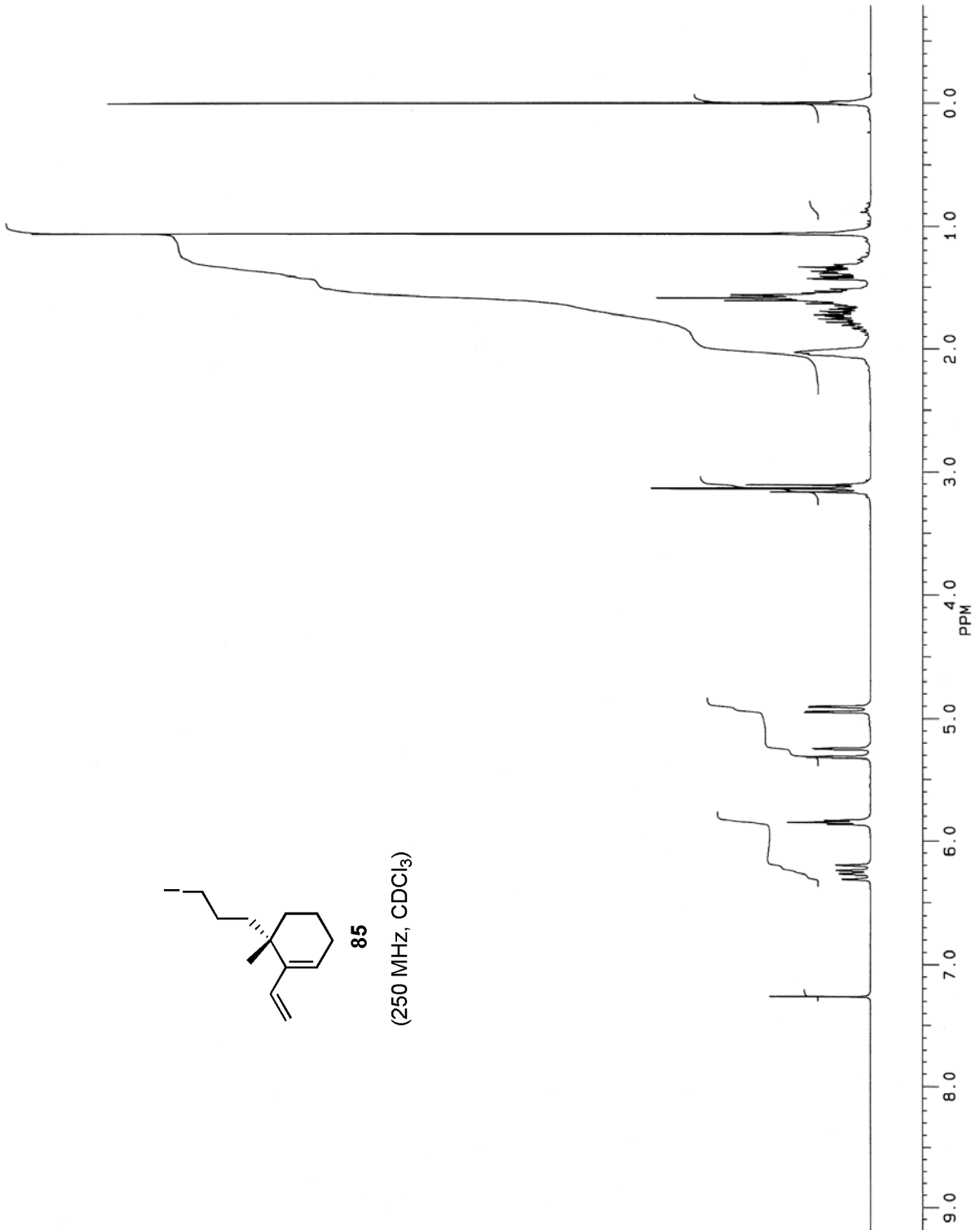


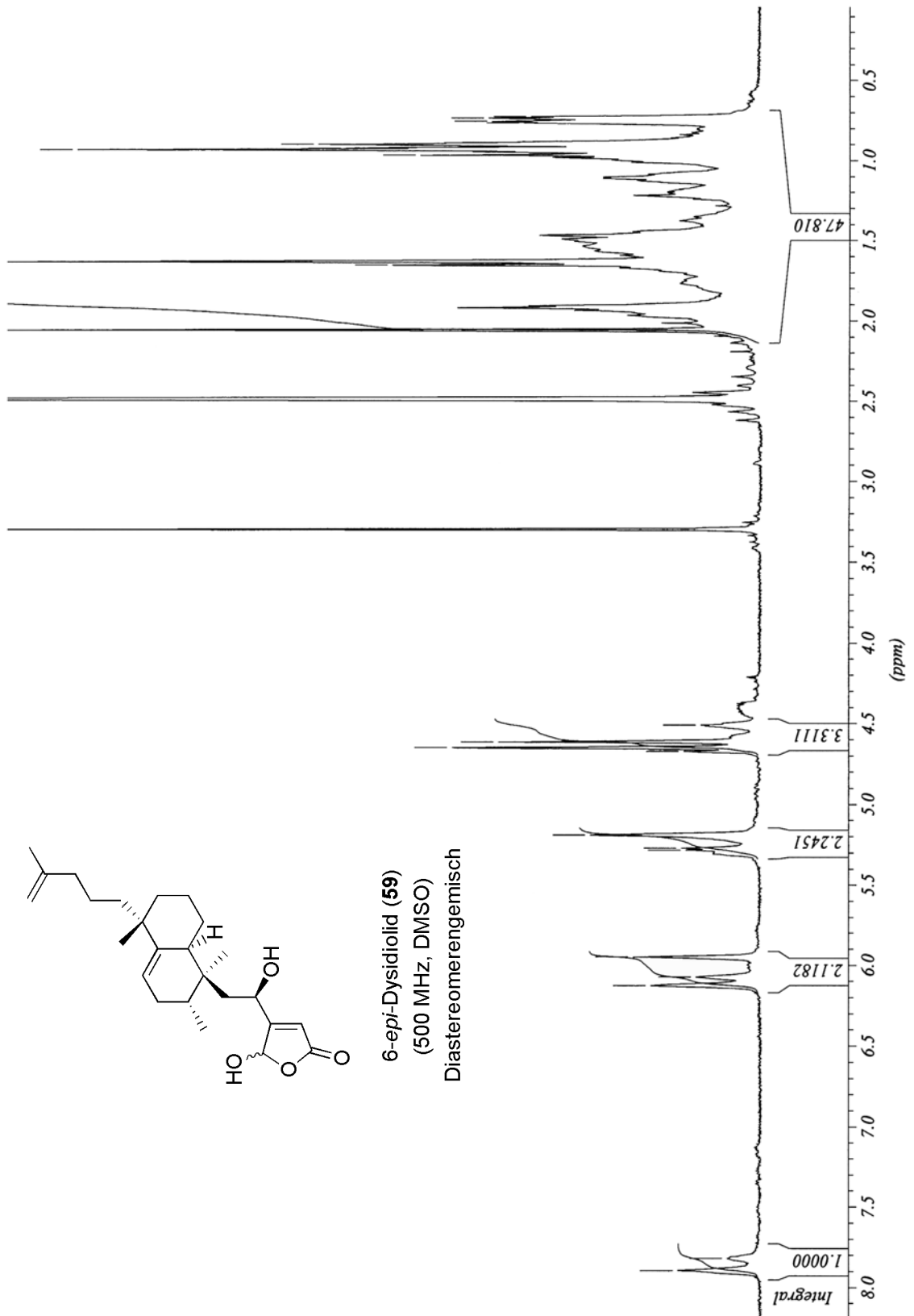
103

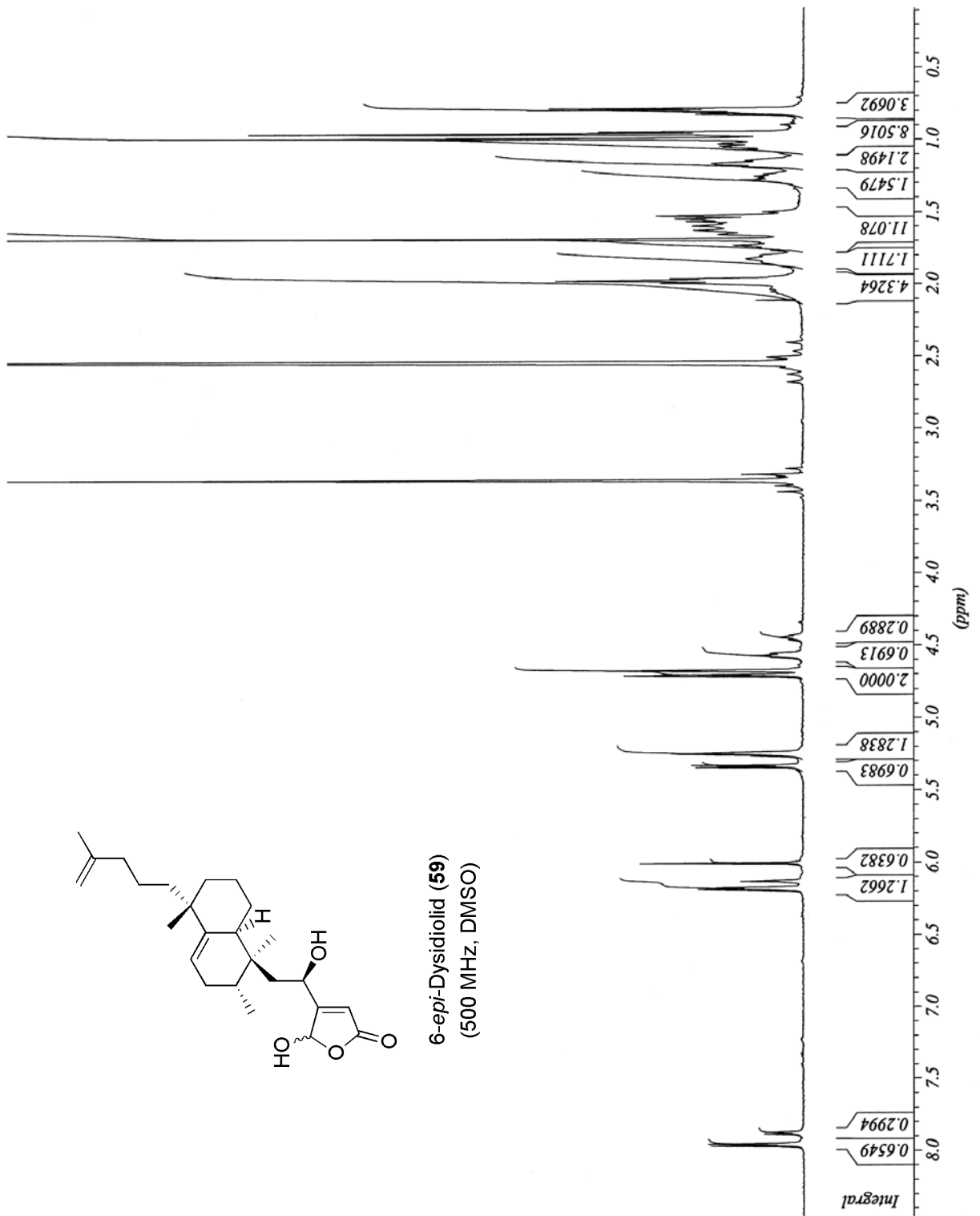
(250 MHz, CDCl₃)

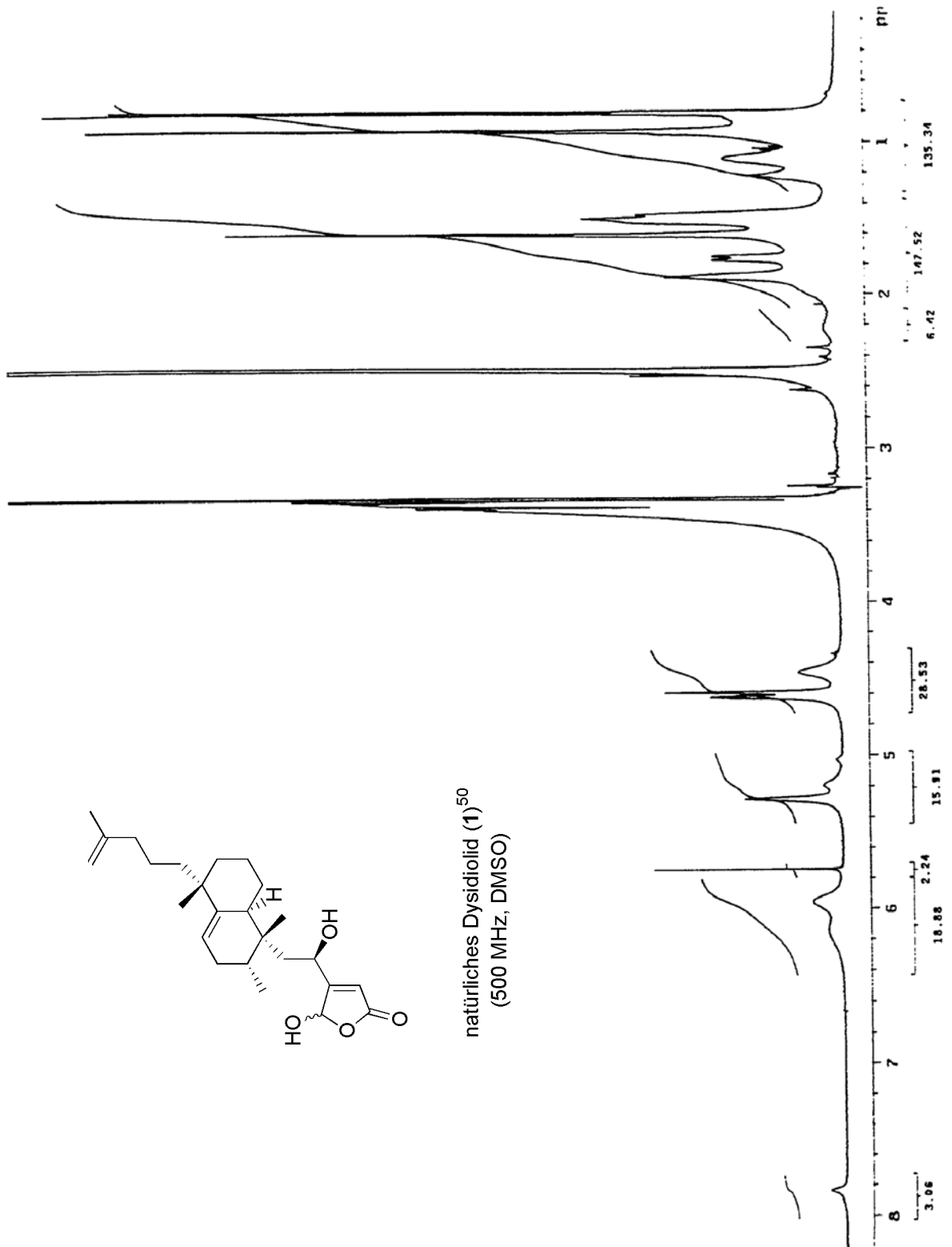


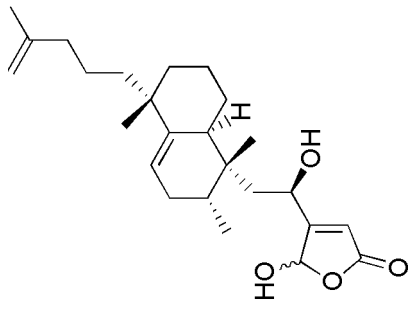
85

(250 MHz, CDCl₃)

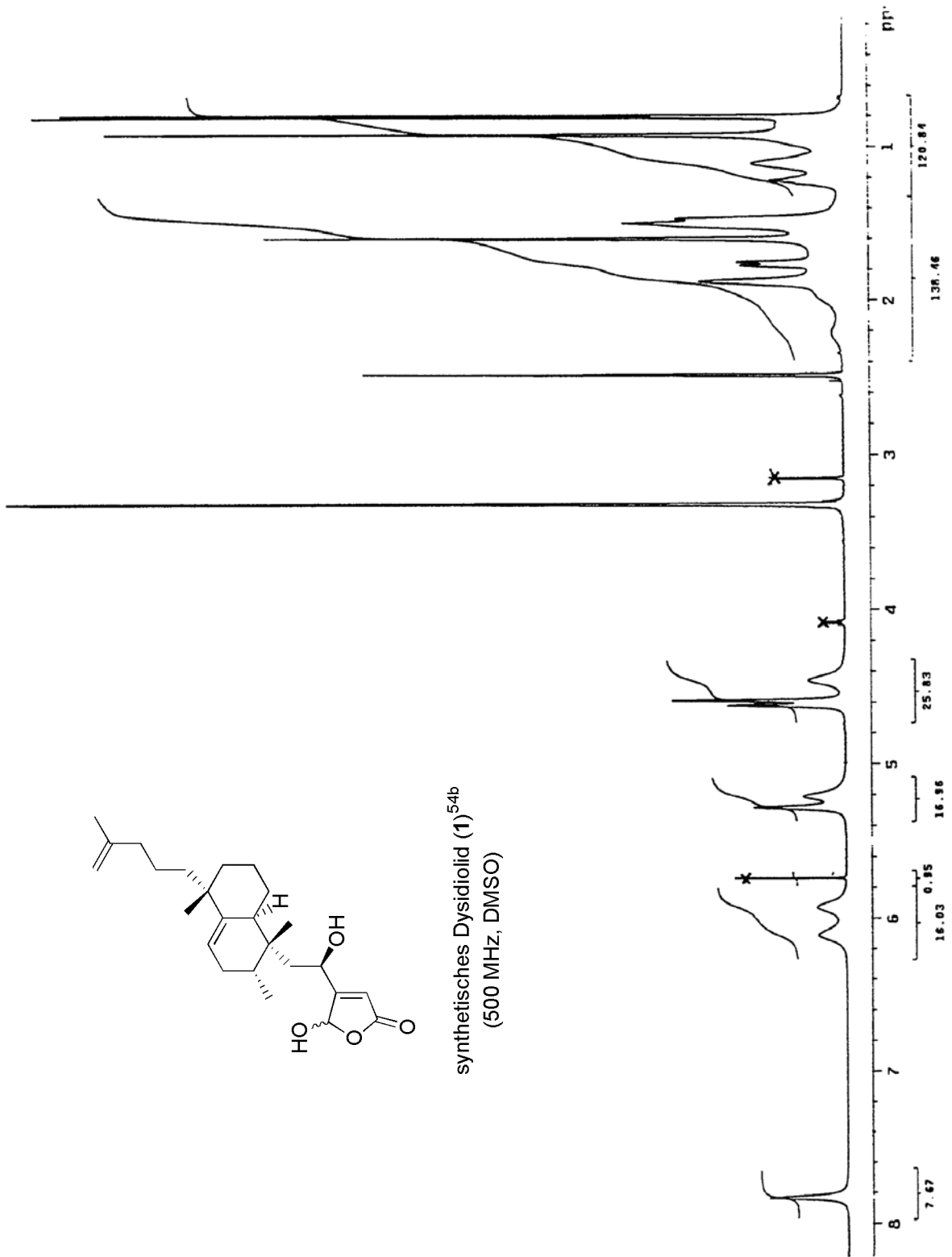








synthetisches Dysidiolid (1)^{54b}
(500 MHz, DMSO)



Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Waldmann danke ich für die interessante Themenstellung, die Unterstützung meiner Arbeit und für seine stete Diskussionsbereitschaft.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die freundliche Arbeitsatmosphäre. Mein besonderer Dank gilt Frau Dipl.-Chem. Jantje Gerdes, Frau Dipl.-Chem. Ines Heinemann, Herrn Dipl.-Chem. Reinhard Reents und Herrn Dipl.-Chem. Lars Wittenberg für die Durchsicht des Manuskripts. Frau Sasikala Thavam danke ich für die tatkräftige Unterstützung im Labor.

Den analytischen Abteilungen des Instituts für Organische Chemie der Universität Fridericiana zu Karlsruhe (TH), des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund und des Max-Planck-Instituts für Molekulare Physiologie Dortmund danke ich für die Durchführung der Analysen und die Aufnahme von Spektren. Besonders danke ich Herrn Dr. Oliver Müller und Frau Anette Langerak vom Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie Dortmund für die Unterstützung bei der Durchführung der Cytotoxizitätstests.

Dem Land Baden-Württemberg danke ich für die finanzielle Unterstützung meiner Promotion durch ein Stipendium.

Der Firma Bayer AG danke ich für die Unterstützung meiner Arbeit im Rahmen einer Kooperation. Besonders danke ich Herrn Dr. Volker Lieb für seine stete Hilfsbereitschaft, Frau Dr. Susanne Metzger und Herrn Dr. Ajay Bhargava für die Messung biologischer Daten, sowie Herrn Dr. Gerhard Heßler für die Durchführung von Molecular Modelling-Studien.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Frau Gigi für ihre große Geduld, Rücksichtnahme und Unterstützung.

Lebenslauf

Name Dirk Brohm
Geburtsdatum/-ort 20.09.1971 in Pforzheim
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand verheiratet mit Gertrud Brohm-Raab, 20.10.2000

Schulbildung

1978-1982 Nordstadtschule III, Pforzheim
1982-1991 Theodor-Heuss-Gymnasium, Pforzheim
11.06.1991 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

09.1991 - 10.1992 Arbeiter-Samariter-Bund, Pforzheim

Hochschulbildung

10.1992 - 03.1997 Studium der Chemie (Diplom) an der Universität Fridericiana zu Karlsruhe (TH)
03.1997 - 09.1997 Diplomarbeit unter der Betreuung von Prof. Dr. H. Waldmann: „Synthese der Grundstruktur des Protein-Phosphatase-Inhibitors Dysidiolid“
17.09.1997 Diplom

Promotion

11.1997 - 12.2000 Doktorarbeit am Institut für Organische Chemie der Universität Fridericiana zu Karlsruhe (TH) und am Fachbereich Chemie der Universität Dortmund unter der Betreuung von Prof. Dr. H. Waldmann: „Asymmetrische Festphasensynthese von Derivaten des Protein-Phosphatase-Inhibitors Dysidiolid“

Berufserfahrung

seit 01.2001 Anstellung als Medizinischer Chemiker bei Semaia Pharmaceuticals GmbH & Co. KG, Dortmund