

Neue Synthesen von Oxa[1.n]metaparacyclophanen der Combretastatin D Familie

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

an der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften

vorgelegt von

MARINA HARRAS

geboren in Bayreuth

Bayreuth, 2016

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2012 bis Mai 2015 in Bayreuth am Lehrstuhl Organische Chemie I unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Rainer Schobert angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat).

Dissertation eingereicht am: 11.10.2016

Zulassung durch die Promotionskommission: 19.10.2016

Wissenschaftliches Kolloquium: 21.12.2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Stefan Schuster

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Erstgutachter)

Prof. Dr. Karlheinz Seifert (Zweitgutachter)

Prof. Dr. Peter Strohriegl (Vorsitz)

Prof. Dr. Matthias Ullmann

Für meine Familie und Thomas

*„Der Weg zum Erfolg wäre kürzer, wenn es unterwegs
nicht so viele reizvolle Aufenthalte gäbe.“*

Sacha Guitry

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

δ	chemische Verschiebung
λ	Wellenlänge
ν	Wellenzahl
$[\alpha]_D^{\vartheta}$	Drehwert bei Temperatur ϑ und Na-D-Linie
AD-mix- β	<i>asymmetric dihydroxylation mixture</i> β
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	Azo-bis-(<i>isobutyronitril</i>)
Ar	Aryl
ATR	<i>Attenuated Total Reflection</i>
Äq	Äquivalent
Bn	Benzyl
br	breit
Bu	Butyl
C ^q	quartäres C-Atom
CD	Circulardichroismus
c-Hexan	Cyclohexan
d	Dublett
DAEH	Diaryletherheptanoid
DAEP	Diaryletherpentanoid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
dd	dupliziertes Duplett
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DHU	Dicyclohexylisoharnstoff
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	2,2-Dimethoxypropan

DMSO	Dimethylsulfoxid
dq	dupliziertes Quartett
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> ; Enantiomerenüberschuss
ED ₅₀	<i>Effective Dose</i> ; mittlere effektive Dosis
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EI	Elektronenionisation
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
et. al.	<i>et alias</i>
eV	Elektronenvolt
FVP	Flash-Vakuum-Pyrolyse
GC	Gaschromatographie
Gew. %	Gewichtsprozent
HMDS	Hexamethyldisilazan
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IC ₅₀	<i>Inhibitory Concentration</i> ; mittlere inhibierende Konzentration
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
Kap.	Kapitel
kat.	katalytisch
LC	<i>Liquid Chromatography</i>
Lit.	Literatur
M	Molmasse
M	Molar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MIC	<i>Minimal Inhibitory Concentration</i> ; Minimale Hemm-Konzentration
Me	Methyl
Mes	Mesyl, Methansulfonyl
MS	Massenspektrometrie
MTPA	<i>α-Methoxy-α-trifluoromethylphenylacetic acid</i>
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid

NCI	<i>National Cancer Institut</i>
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
OTf	Triflat, Trifluormethansulfonyl
<i>p</i>	<i>para</i>
p. a.	<i>per analysis</i>
PEG	Polyethylenglycol
PG	<i>Protecting Group</i>
Ph	Phenyl
ppm	<i>parts per million</i>
Piv	Pivaloyl
PMHS	Polymethylhydrosiloxan
Py	Pyridin
q	Quartett
quant.	quantitativ
RBR	Ramberg-Bäcklund-Reaktion
RCM	<i>Ring-Closing-Metathesis</i> , Ringschluss-Metathese
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
TMS	Trimethylsilyl
TIPS	Triisopropylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett

ü. N.

über Nacht

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	1
2. ALLGEMEINER TEIL	3
2.1. Combretastatine	3
2.2. Isolation und Strukturaufklärung von Combretastatin D-1 und D-2.....	4
2.3. Biosynthese der D-Combretastatine	5
2.4. Bisherige Totalsynthesen von Combretastatin D-1 und D-2.....	6
2.4.1. Bisherige Synthesen von Combretastatin D-2.....	6
2.4.1.1. Synthese nach Boger <i>et al.</i>	6
2.4.1.2. Synthese nach Deshpande <i>et al.</i>	7
2.4.1.3. Synthese nach Couladouros <i>et al.</i>	8
2.4.1.4. Synthese nach Cousin <i>et al.</i>	9
2.4.1.5. Weitere synthetische Ansätze zu Combretastatin D-2.....	11
2.4.2. Bisherige Totalsynthesen von Combretastatin D-1	12
2.4.2.1. Synthese nach Rychnovsky <i>et al.</i>	12
2.4.2.2. Synthese nach Couladouros <i>et al.</i>	14
2.5. Isolierung und Strukturaufklärung von Combretastatin D-3 und D-4.....	16
2.6. Bisherige Totalsynthesen von Combretastatin D-4	17
2.6.1. Synthese nach Uno <i>et al.</i>	17
2.6.2. Synthese nach Pettit <i>et al.</i>	18
2.6.3. Synthese nach Raut <i>et al.</i>	19
2.7. Beiträge der Arbeitsgruppe Schobert.....	20
3. SPEZIELLER TEIL	22
3.1. Motivation der Arbeit	22
3.2. Cyclisierungsversuche mit ungeschütztem Triol.....	25
3.3. Cyclisierungsversuche am gesättigten Alkohol.....	27
3.4. Cyclisierungsversuche via Metathese.....	30

3.5. Totalsynthesen von 11- <i>O</i> -Methylcorniculatolid A und Combretastatin D-4.....	32
3.5.1. Ramberg-Bäcklund-Reaktion.....	32
3.5.1.1. Strategie	32
3.5.1.2. Synthese und Optimierung der Cyclisierungsvorstufen	33
3.5.1.3. Cyclisierungsversuche am Benzylbromid	35
3.5.1.4. Cyclisierungsversuche am Benzylalkohol.....	37
3.5.1.5. Cyclisierungsversuche am Thiol.....	37
3.5.1.6. Versuche zur Ramberg-Bäcklund-Reaktion	41
3.5.2. Sulfonypyrolyse	45
3.5.2.1. Strategie	46
3.5.2.2. Darstellung von 11- <i>O</i> -Methyl Corniculatolid A via FVP	47
3.5.2.3. Darstellung von Combretastatin D-4.....	49
3.6. Formale Synthese von Combretastatin D-1	49
3.6.1. Retrosynthese	49
3.6.2. Synthese der Cyclisierungsvorstufen	50
3.6.3. Cyclisierung und Darstellung des Combretastatin D-1-Diols via FVP	53
3.6.4. Versuche zur Epoxidierung.....	55
3.7. Totalsynthese von Combretastatin D-2	57
3.7.1. Retrosynthese	57
3.7.2. Synthese des <i>Z</i> -Alkens	58
3.7.3. Synthese der Cyclisierungsvorstufen	61
3.7.4. Darstellung des Combretastatin D-2 Methylethers via FVP.....	62
3.7.5. Darstellung von Combretastatin D-2	66
4. ZUSAMMENFASSUNG	67
5. SUMMARY	73
6. EXPERIMENTELLER TEIL	79
6.1. Allgemeine Methoden	79
6.2. Darstellung der verwendeten Reagenzien	82

6.3. Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	84
6.4. Synthesevorschriften.....	88
6.4.1. Synthese des gesättigten Dimers	88
6.4.2. Verbindungen für die Makrocyclisierungsversuche.....	98
6.4.3. Synthese von Combretastatin D-4	103
6.4.4. Synthese von Combretastatin D-1-Diol.....	118
6.4.5. Synthese von Combretastatin D-2	142
7. LITERATURVERZEICHNIS	154
8. ANHANG	161
8.1. HPLC-Spektren zur Bestimmung des <i>ee</i> von Diol-(<i>R,R</i>)- 169	161
8.2. Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von (11 <i>Z</i>)-4-Methoxy-2-oxatricyclo[11.2.2.1 ^{3,7}]octadeca-1(15),3(18),4,6,11,13,16-heptaen (212)	162
9. PUBLIKATIONSLISTE.....	168
10. DANKSAGUNG	169

1. EINLEITUNG

Makrolactone sind Lactone mit 12 oder mehr Ringatomen.¹ Ihre Produzenten sind vor allem Pflanzen, Pilze und Bakterien, aber auch marine Organismen und Insekten sind natürliche Quellen dieser Sekundärmetabolite. Ihr Anwendungspotential erstreckt sich von Parfümen über Phytotoxine bis hin zu Pheromonen und Insektiziden. In der Medizin nutzt man besonders ihre antibiotischen, cytostatischen und antiangiogenen Eigenschaften.^{2,3}

Die ersten Makrolactone, Exaltolid® (1) und Ambrettolid (2), wurden 1927 von Kerschbaum aus Angelikawurzeln und dem Öl des indischen Hibiskus isoliert (Abb. 1). Bis heute finden sie als Moschusduftstoffe in der Parfümindustrie Anwendung.⁴ Das Interesse der Pharmaindustrie an Makrolactonen stieg erst 1950 mit der Entdeckung von Pikromycin (3), dem ersten Makrolid-Antibiotikum.⁵ In den folgenden Jahren wurden eine Vielzahl weiterer Makrolide isoliert, unter anderem Erythromycin A (4), welches auch heute noch als effizientes Antibiotikum zur Therapie von bakteriellen Infektionen mit grampositiven Keimen eingesetzt wird.²

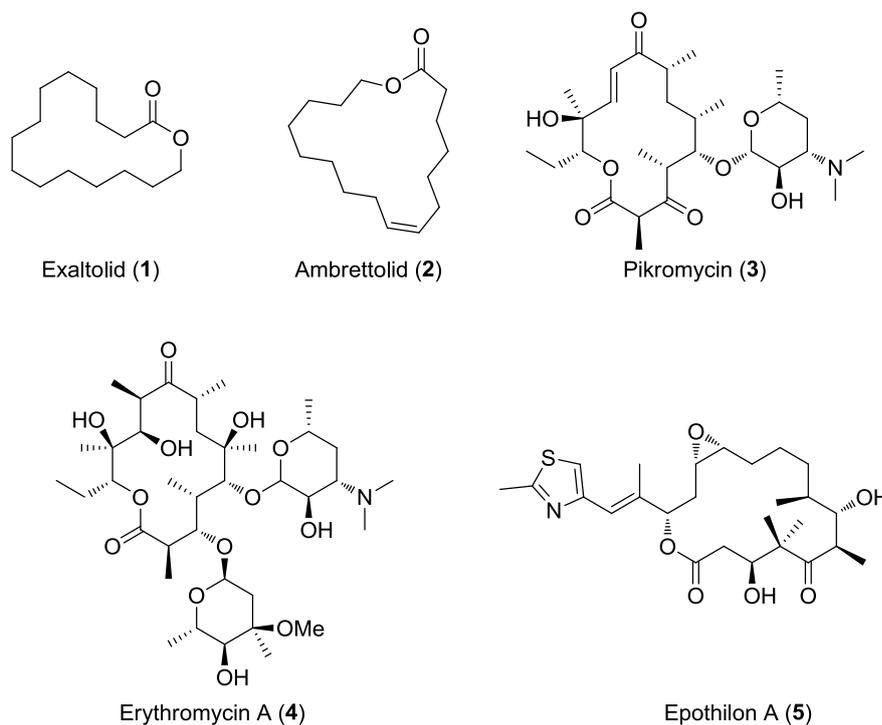


Abb. 1: Strukturen von Exaltolid® (1), Ambrettolid (2), Pikromycin (3), Erythromycin A (4) und Epothilon A (5).

Aufgrund der komplexen Struktur des Lactons mit 10 Stereozentren an das zwei Kohlenhydrate *O*-glycosidisch gebunden sind, war Erythromycin (4) das Ziel vieler synthetischer Bemühungen.⁶ Die erste Totalsynthese von 4 geht auf Woodward *et al.*⁷ (1981) sowie den

Vorarbeiten von Corey *et al.*⁸ (1979) zurück und gilt als Meilenstein der organischen Synthesechemie.^{6,9}

Neben ihrer antibiotischen Wirkung gibt es eine Vielzahl isolierter Makrolide, die cytostatische Eigenschaften besitzen und damit potentielle Kandidaten für die Krebstherapie sind. Ein hierfür bekannter Vertreter ist Epothilon A (**5**).²

Da derartige Makrolide oder sonstige makrocyclische Systeme in der Natur meist nur in sehr geringen Mengen vorkommen, versuchen Forscher Totalsynthesen für diese zu entwickeln. Nicht nur aufgrund der biologischen Aktivität ist die Totalsynthese solcher Naturstoffe für den Synthetiker von großer Bedeutung, sondern auch aufgrund der synthetischen Herausforderung, die solche komplexen Moleküle mit sich bringen. So besitzen diese oftmals mehrere Stereozentren oder ungewöhnliche Verknüpfungspunkte.

Besonders interessant ist dabei die Darstellung des makrocyclischen Rings, für die im Wesentlichen drei Methoden bekannt sind: Ringexpansion, Ringkontraktion oder der intramolekulare Ringschluss.^{3,10} Wenngleich für die beiden ersten Methoden nur wenige Beispiele in der Literatur existieren, gibt es für den intramolekularen Ringschluss zahlreiche Beispiele. Neben den Kreuzkupplungen, der Ringschlussmetathese und verschiedenen Varianten der Horner-Wadsworth-Emmons-(HWE)-Reaktion, ist die Lactonisierung der entsprechenden *seco*-Säuren die bis heute am häufigsten angewandte Darstellungsform von Makrocyclen.²

Wie bei vielen intramolekularen Reaktionen gilt auch beim Ringschluss das Prinzip der Hochverdünnung.³ Um eine eventuell auftretende Polymerisation möglichst gering zu halten, sollte die Konzentration der Lösung bei 1–3 mM liegen.^{11,12} Daraus resultiert jedoch das Problem, dass bei größeren Ansätzen ein sehr großes Lösungsmittelvolumen benötigt wird, wodurch die praktische Durchführung an ihre Grenzen kommt. Um dieses Problem zu lösen, hat sich die Methode der kontinuierlichen Zugabe bewährt. Dazu wird das Edukt über einen langen Zeitraum langsam in die Reaktionslösung getropft, so dass im Idealfall mit Eintropfen des Substrats, die Cyclisierung stattfindet. Durch diese Art der Reaktionsführung lassen sich viele intramolekulare Reaktionen auch in größerem Maßstab durchführen.^{11,13}

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1. Combretastatine

Combretastatine sind Naturstoffe die in den verschiedenen Pflanzenteilen der südafrikanischen Buschweide *Combretum caffrum* vorkommen. *Combretum caffrum* gehört zur Familie der *Combretaceae*. Vertreter der Gattung *Combretum*, von der mehr als 250 Spezies bekannt sind, werden schon lange in der traditionellen Medizin afrikanischer und indischer Volksstämme zur Behandlung gegen Parasiten, Herzkrankheiten, Infektionen und verschiedenen Krebsleiden verwendet.^{14,15}

1979 untersuchten Forscher der Arbeitsgruppe um G. R. Pettit in Kooperation mit dem *National Cancer Institut* (NCI) die Inhaltsstoffe von *Combretum caffrum* auf cytotoxische Eigenschaften. Es konnten eine Reihe an biologisch aktiven Phenanthrenen, Stilbenen und Dihydrostilbenen isoliert und charakterisiert werden.^{14,15} Das Bibenzyl Combretastatin (**6**) war die erste isolierte Verbindung (Abb. 2). Biochemische Assays zeigten, dass **6** einen Rückgang der Astrozyten in Astrozytomen auslöst, die Tubulinpolymerisation inhibiert und cytostatisch auf die murine P-388 Leukämiezelllinie ($ED_{50} = 32,90 \text{ nM}$) wirkt.¹⁴

In den darauffolgenden Jahren konnten Pettit *et al.* weitere aktive Derivate isolieren und charakterisieren. Die Combretastatine A-1–A-6, B-1–B-4 und C-1 zeigen bis auf A-5 und A-6 alle Wirkung auf die murine P-388 Leukämiezelllinie und inhibieren die Tubulinpolymerisation.^{16–20} Es wurden Studien zur Struktur-Wirkungs-Beziehung verschiedener natürlicher und synthetischer Combretastatin Derivate zur Tubulinpolymerisation, sowie zur Cytotoxizität an 60 humanen Krebszelllinien des NCI durchgeführt.^{21,22} Dabei stellte sich Combretastatin A-4 (**7**) als aktivste Verbindung mit einem ED_{50} -Wert von 10,75 nM heraus. Gefolgt von den Combretastatinen A-1 und A-2 welche etwa ein Fünftel bzw. ein Zehntel geringere Aktivität aufweisen als A-4 (**7**). Die Combretastatine A-5 und A-6 zeigten in der Studie keine Aktivität. Jedoch konnte sowohl für die Combretastatine A-5 und A-6, als auch für A-4 (**7**) eine antibakterielle und fungizide Aktivität gegen *Neisseria gonorrhoeae* nachgewiesen werden.²²

Die antiproliferative Wirksamkeit der Combretastatine A-1, A-2 und A-4 (**7**) ist auf ihre strukturelle Ähnlichkeit zu Colchizin (**8**) zurückzuführen (vgl. Abb. 2). Aufgrund der schnellen Bindung dieser Verbindungen an die Colchizin-Bindungsstelle der β -Untereinheit im Tubulin sind sie effektive Antimitotika.^{21,23} Klinisch besonders interessant ist jedoch, dass

Combretastatin A-4 (**7**) zusätzlich die Permeabilität der Tumorgefäße erhöht und somit selektiv die tumoralen Blutgefäße zerstören kann.^{15,24}

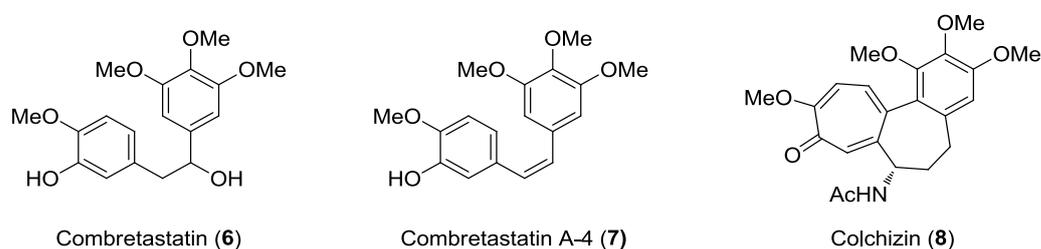


Abb. 2: Strukturen von Combretastatin (**6**), Combretastatin A-4 (**7**) und Colchizin (**8**).

2.2. Isolation und Strukturaufklärung von Combretastatin D-1 und D-2

1988 bzw. 1990 konnten Pettit *et al.* aus der südafrikanischen Buschweide *Combretum caffrum* zwei neue Derivate isolieren und deren Struktur aufklären. Die Makrolactone Combretastatin D-1 (**9**) und D-2 (**10**, Abb. 3).^{25,26} Wie die offenkettigen Combretastatine zeigen sowohl **9** als auch **10** cytotoxische Wirkung auf die P-388 Leukämiezelllinie ($ED_{50} = 10,57 \mu\text{M}$ bzw. $ED_{50} = 17,55 \mu\text{M}$). Ihr Wirkmechanismus scheint jedoch ein anderer zu sein. 1999 konnten Couladouros *et al.* zeigen, dass die D-Combretastatine den gleichen Angriffspunkt, nämlich das β -Tubulin, wie auch Colchizin (**8**) oder die Combretastatine der A-Reihe haben. Im Gegensatz zu diesen inhibieren sie aber nicht die Polymerisation von Tubulin, sondern bewirken die Stabilisierung von Mikrotubuli, ähnlich der Wirkungsweise von Taxol.²⁷

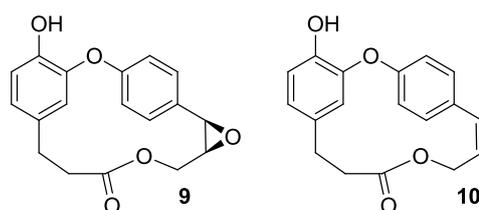


Abb. 3: Strukturen von (-)-Combretastatin D-1 (**9**) und Combretastatin D-2 (**10**).

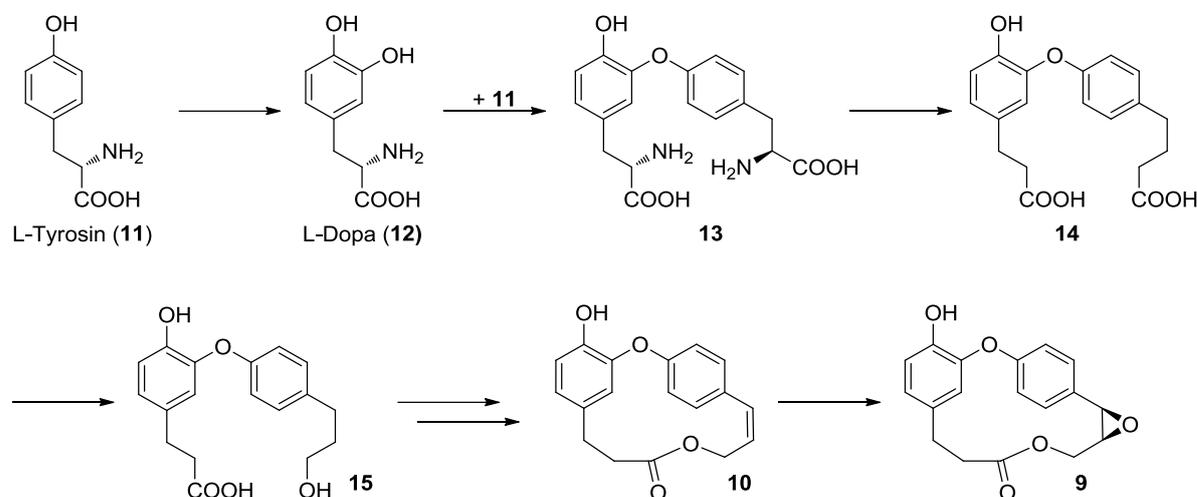
Die Strukturen der Combretastatine D-1 (**9**) und D-2 (**10**) wurden durch NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchungen bestimmt und durch eine röntgenkristallographische Analyse von **9** bestätigt.^{25,26} Die gemeinsame Struktureinheit ist der Caffranring, ein 15-gliedriges Makrolacton mit einer Diarylether-Einheit. Die charakteristischen *meta*- und *para*-Cyclophan-Untereinheiten sowie der Diarylether sind Motive vieler Naturstoffe, wie z. B. der Retipolide, Riccardine, Pterocarin sowie Piperazinomycin.²⁸⁻³¹ Naturstoffe mit sieben Kohlenstoffen in der Kette, wie Pterocarin, werden in der Literatur als Diarylether Heptanoide

(DAEH) bezeichnet und besitzen ein Oxa[1.7]metaparacyclophan Grundgerüst.³² Die Combretastatine der D-Reihe bilden aufgrund ihrer Lactongruppe eine Unterklasse dieser cyclischen Diarylether Heptanoide (DAEH).

Der einzige strukturelle Unterschied beider Makrolactone ist der Epoxid-Ring von **9**, wohingegen bei **10** an dieser Stelle eine Doppelbindung zu finden ist. 1988 wurde von Pettit *et al.* die absolute Konfiguration von **9** mittels CD-Spektroskopie vorerst zu (3*R*,4*S*) festgelegt, nachdem die Aufklärung anhand der Röntgenkristallstruktur nicht möglich war.²⁵ Diese Konfiguration wurde 1994 von Rychnovsky *et al.* zu 3*S*,4*R* korrigiert und später von Couladouros *et al.* endgültig bestätigt (vgl. Kapitel 2.4.2).^{33,34}

2.3. Biosynthese der D-Combretastatine

Die Biosynthese der D-Combretastatine ist bis heute nicht vollständig verstanden. Es wird vermutet, dass die natürliche Aminosäure L-Tyrosin (**11**) daran beteiligt ist.^{25,26} Der mögliche Verlauf der Biosynthese der beiden Naturstoffe (-)-Combretastatin D-1 (**9**) und D-2 (**10**) ist in Schema 1 gezeigt.



Schema 1: mögliche Biosynthese von Combretastatin D-2 (**10**) und D-1 (**9**).

L-Tyrosin (**11**) wird durch Oxidation in L-Dopa (**12**) überführt. Eine anschließende *ortho*-Phenol Kupplung mit einer weiteren Einheit L-Tyrosin (**11**) führt zum Diarylether **13**, aus welchem durch doppelte Desaminierung (\rightarrow **14**) und selektiver Reduktion einer Säurefunktion die *seco*-Säure **15** erhalten wird. Diese wird nach Lactonisierung und Oxidation zu Combretastatin D-2 (**10**) geschlossen. Ausgehend von **10** wird durch eine stereoselektive Epoxidierung der Dreiring aufgebaut und damit (-)-Combretastatin D-1 (**9**) dargestellt.

Die Biosynthese der weiteren Derivate der Combretastatin-D Reihe erfolgt vermutlich analog, mit entsprechenden Modifikationen der funktionellen Gruppen.

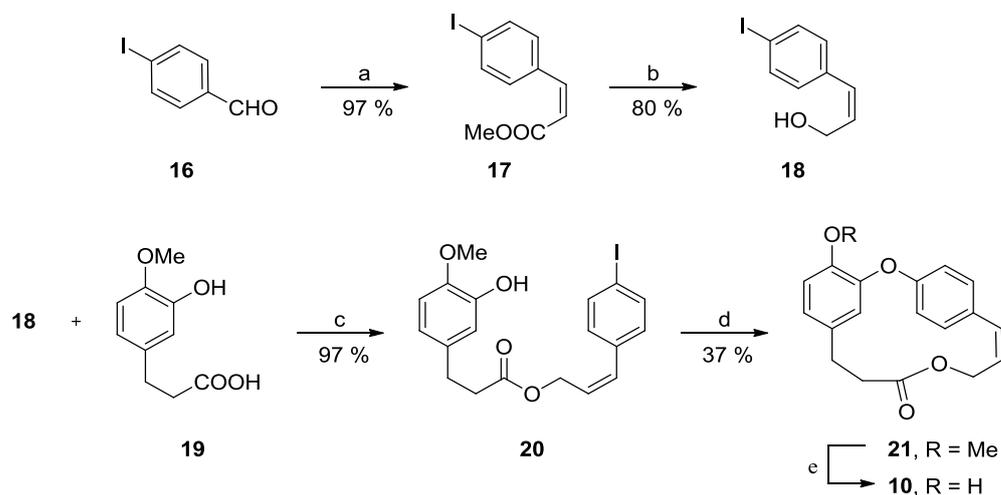
2.4. Bisherige Totalsynthesen von Combretastatin D-1 und D-2

Seit ihrer Isolation 1989 bzw. 1990 durch Pettit *et al.*^{25,26} sind mehrere Totalsynthesen der Combretastatine D-1 (**9**) und D-2 (**10**) veröffentlicht worden. Die größte Herausforderung der Synthesen waren die Bildung des Diarylether Fragments sowie die Synthese des makrocyclischen Rings. Im Folgenden werden zunächst die bisherigen Totalsynthesen von **10** und anschließend von **9** dargestellt, da **10** vermutlich ein biosynthetischer Precursor von **9** ist.²⁶

2.4.1. Bisherige Synthesen von Combretastatin D-2

2.4.1.1. Synthese nach Boger *et al.*

1991 gelang Boger *et al.* die erste Totalsynthese von Combretastatin D-2 (**10**).³⁵ Schlüsselschritt der Synthese ist der Ringschluss, welcher durch eine intramolekulare Ullmann-Kupplung realisiert wurde, nachdem vorhergehende Versuche den Ring über Makro-lactonisierung zu schließen gescheitert waren (Schema 2).



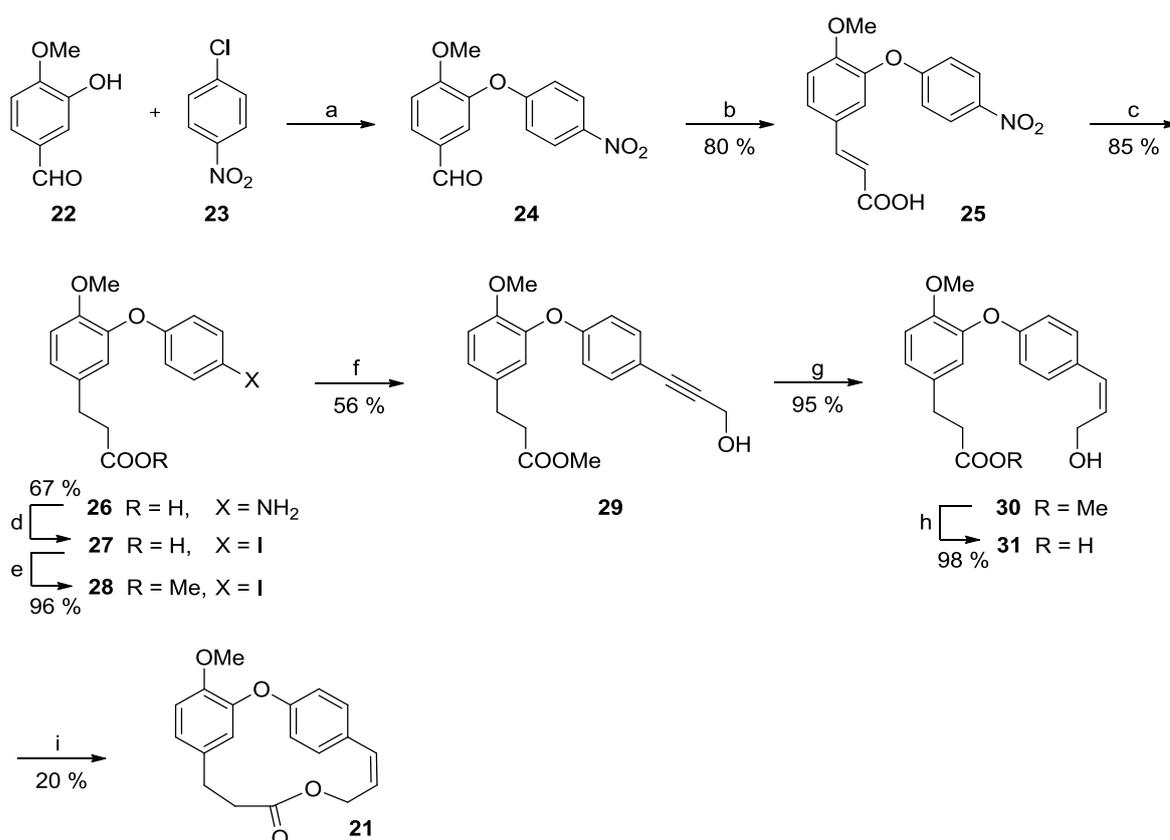
Schema 2: Totalsynthese nach Boger *et al.*³⁵ Reagenzien und Bedingungen: a) $(CF_3CH_2O)_2P(O)CH_2CO_2Me$, KHMDS, 18-Krone-6, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 97 %; b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min, 80 %; c) PPh_3 , DEAD, THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 52 h, 97 %; d) $CuCH_3$, $116\text{ }^\circ\text{C}$, Py, 24,5 h, 37 %; e) BI_3 , Me_2NPh , C_6H_6 , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h.

Ausgehend von *p*-Iodbenzaldehyd (**16**) wurde durch die Still-Gennari-Variante der HWE-Reaktion das *Z*-Cinnamat **17** erhalten, welches durch anschließende Reduktion in den

Z-Zimtalkohol **18** überführt wurde. Verbindung **18** wurde unter Mitsunobu-Bedingungen mit der Carbonsäure **19** zum Ester **20** umgesetzt. Nach Cyclisierung von **20** zu Combretastatin D-2 Methylether (**21**) durch intramolekulare Ullmann-Kupplung und finaler Entschützung der phenolischen Hydroxygruppe konnte Combretastatin D-2 (**10**) erhalten werden.

2.4.1.2. Synthese nach Deshpande *et al.*

Ein Jahr später veröffentlichten Deshpande *et al.* eine Totalsynthese für Combretastatin D-2 Methylether (**21**).³⁶ Entgegen der Synthese von Boger *et al.* war es ihnen möglich **21** durch eine modifizierte Mitsunobu-Reaktion im finalen Schritt zu cyclisieren. Voraussetzung für den Ringschluss war eine größere Hochverdünnung, als sie bei Standardbedingungen üblich ist. Auf diese Weise konnte eine Dimerisierung, die bei vorher durchgeführten Versuchen beobachtet wurde, vermieden und das Monolid **21** in einer sehr moderaten Ausbeute von 20 % erhalten werden (Schema 3).



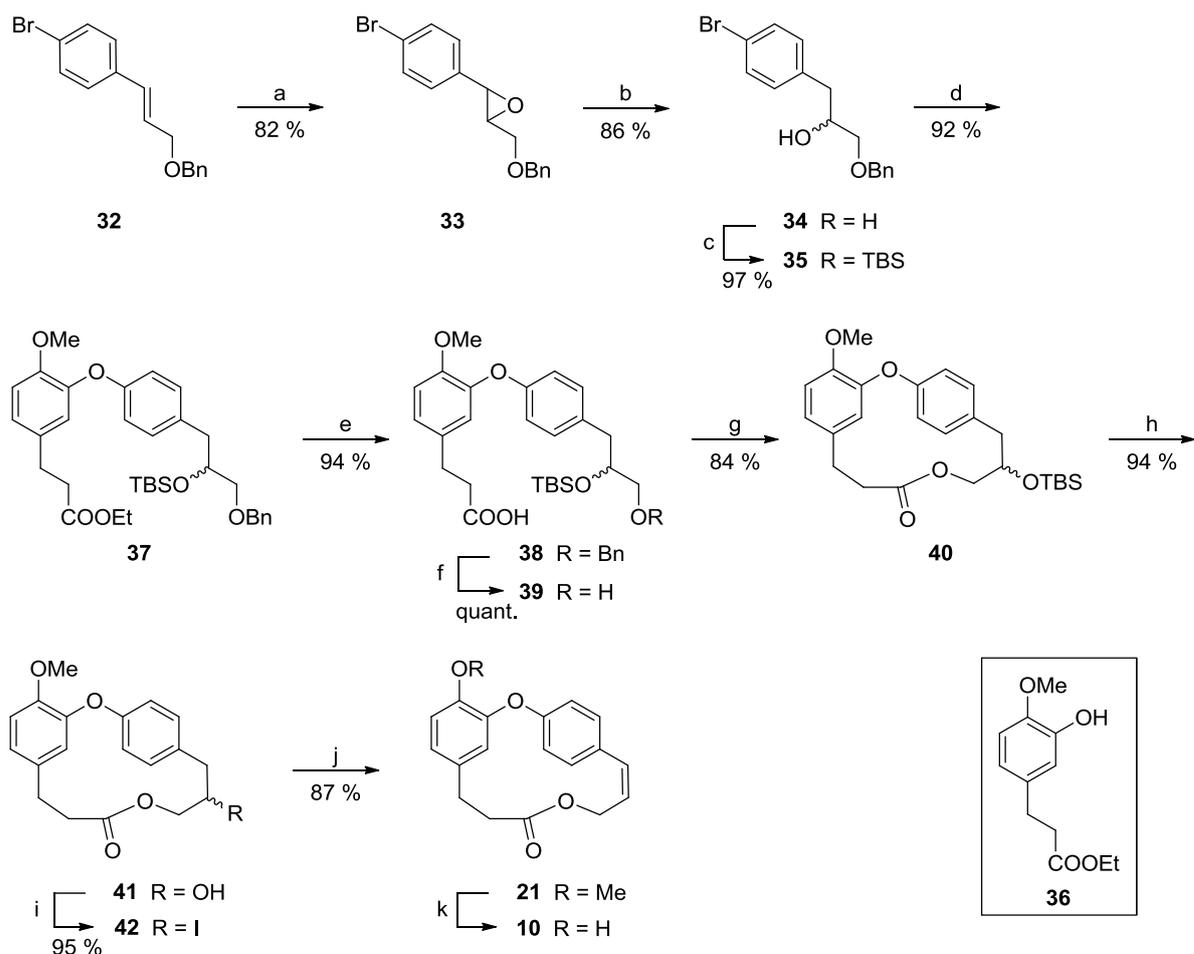
Schema 3: Totalsynthese von Combretastatin D-2 Methylether (**21**) nach Deshpande *et al.*³⁶ Reagenzien und Bedingungen: a) CuO, K₂CO₃, Py; b) CH₂(COOH)₂, Py, Piperidin, 80 %; c) H₂, 10 % Pd/C, 85 %; d) H₂SO₄, NaNO₂, 50 °C, dann KI, 67 %; e) DMS, K₂CO₃, Me₂CO, 96 %; f) HC≡C-CH₂OH, (PPh₃)₂PdCl₂, CuI, Et₃N, 56 %; g) H₂, Pd-CaCO₃, 95 %; h) 10 % aq. methanolische KOH, 98 %; i) DEAD, PPh₃, PhMe, 8 h, 20 %.

Ausgehend von Isovanillin (**22**) und 4-Chlornitrobenzol (**23**) wurde in einer Ullmann-Kupplung der Diarylether **24** dargestellt, welcher nach der Doebner-Modifikation der Knoevenagel-Kondensation mit Malonsäure zur Zimtsäure **25** umgesetzt wurde. Nach Reduktion der Doppelbindung und der Nitrogruppe wurde das Anilin **26** zunächst diazotiert und schließlich mit KI zu **27** iodiert. Verbindung **27** wurde mit Dimethylsulfat und K_2CO_3 zum Methylester **28** verestert. Eine anschließende Sonogashira-Kupplung mit Propargylalkohol führte zum Alkin **29**, welches im nachfolgenden Schritt mit Hilfe von vergiftetem Lindlar-Katalysator zum *cis*-Allylalkohol **30** reduziert wurde. Nach Verseifung des Esters von **30** konnte Combretastatin D-2 Methylether (**21**) durch eine modifizierte Mitsunobu-Reaktion erhalten werden.

2.4.1.3. Synthese nach Couladouros *et al.*

Eine weitere Totalsynthese für Combretastatin D-2 (**10**) wurde 1994 von der Arbeitsgruppe um Couladouros veröffentlicht.³⁷ Schlüsselschritt der Synthese war wie bei den vorherigen Arbeiten die Cyclisierung (vgl. Kapitel 1.5.1.1 und 1.5.1.2). Couladouros *et al.* vermuteten, dass die niedrigen bis moderaten Ausbeuten bei der Cyclisierung, die Boger *et al.*³⁵ und Deshpande *et al.*³⁶ in ihren Synthesen erzielt hatten, von der großen Ringspannung herrührten. MM3 Berechnungen haben gezeigt, dass der Unterschied der Pitzer-Spannung zwischen dem ungesättigten und dem gesättigten System (**21**, **41**) 28 kJ/mol beträgt. Aus diesem Grund führten sie die Doppelbindung durch Dehydrohalogenierung erst am Ende der Synthese ein und konnten somit eine Ausbeute von 84 % für den Ringschluss erreichen.

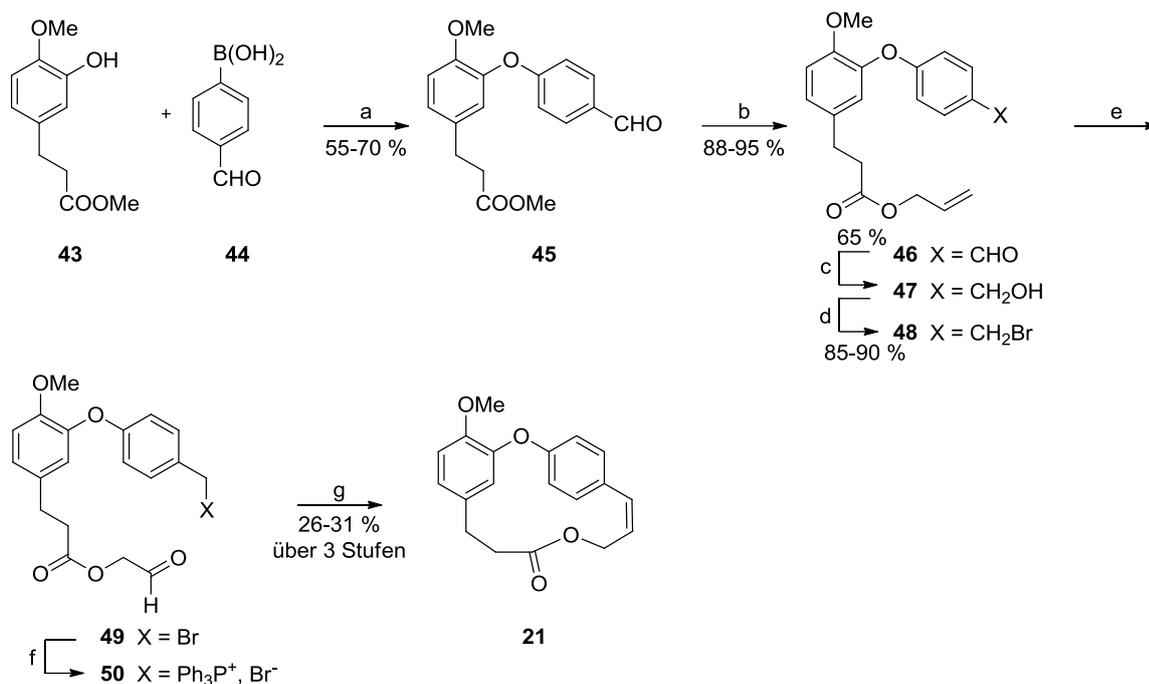
In Schema 4 ist die Totalsynthese von Combretastatin D-2 (**10**) ausgehend vom geschützten *E*-Zimtalkohol **32** gezeigt. Dieser wurde zunächst mit *m*CPBA zum Epoxid **33** oxidiert, welches anschließend mit DIBAL-H regioselektiv zum Alkohol **34** geöffnet werden konnte. Der TBS-geschützte Alkohol **35** wurde mit **36** in einer Ullmann-Kupplung zum Diarylether **37** umgesetzt. Nach Esterverseifung (\rightarrow **38**) und Entschützung der terminalen Hydroxyfunktion (\rightarrow **39**) erfolgte die Darstellung des Lactons **40** durch eine modifizierte Mitsunobu-Reaktion. Eine Abspaltung des Silylethers lieferte Alkohol **41**. Nachdem die direkte Dehydratisierung zum Combretastatin D-2 Methylether (**21**) unter verschiedenen Bedingungen nicht erfolgreich war, entschieden sich Couladouros *et al.* für eine zweistufige Sequenz. Hierfür wurde **41** selektiv in das Iodid **42** überführt, aus welchem im nächsten Schritt durch Dehydrohalogenierung der Combretastatin D-2 Methylether (**21**) erhalten werden konnte. Combretastatin D-2 (**10**) konnte abschließend nach dem Protokoll von Boger *et al.* aus **21** dargestellt werden.³⁵



Scheme 4: Totalsynthese nach Couladouros *et al.*³⁷ Reagenzien und Bedingungen: a) *m*CPBA, CH₂Cl₂, RT, 4 h, 82 %; b) DIBAL-H, PhMe, 0 °C, 30 min, 86 %; c) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 3 h, 97 %; d) **36**, CuBr·Me₂S, K₂CO₃, Py, 6 h, 140 °C, 92 %; e) 3 N LiOH/THF/MeOH 1:1:1, 0 °C → RT, 2 h, 94 %; f) 10 % Pd/C (kat.), H₂, EtOAc, RT, 4 h, quant.; g) DEAD, PPh₃, PhMe 2,5 mM Endkonzentration, 45 °C, Zugabe über 5 h, 84 %; h) TBAF, THF, RT, 30 min, 94 %; i) I₂, PPh₃, Imidazol, PhMe, 80 °C, 30 min, 95 %; j) KF, DMSO 0,15 M, 115 °C, 4 h, 87 %; k) BI₃, Me₂NPh, C₆H₆, 25 °C, 1 h.

2.4.1.4. Synthese nach Cousin *et al.*

Cousin *et al.* publizierten 2006 eine neue Totalsynthese für Combretastatin D-2 Methylether (**21**).³⁸ Im Gegensatz zu den bereits vorgestellten Synthesen bedienten sich Cousin *et al.* der Wittig-Reaktion als Ringschlussmethode (Schema 5).

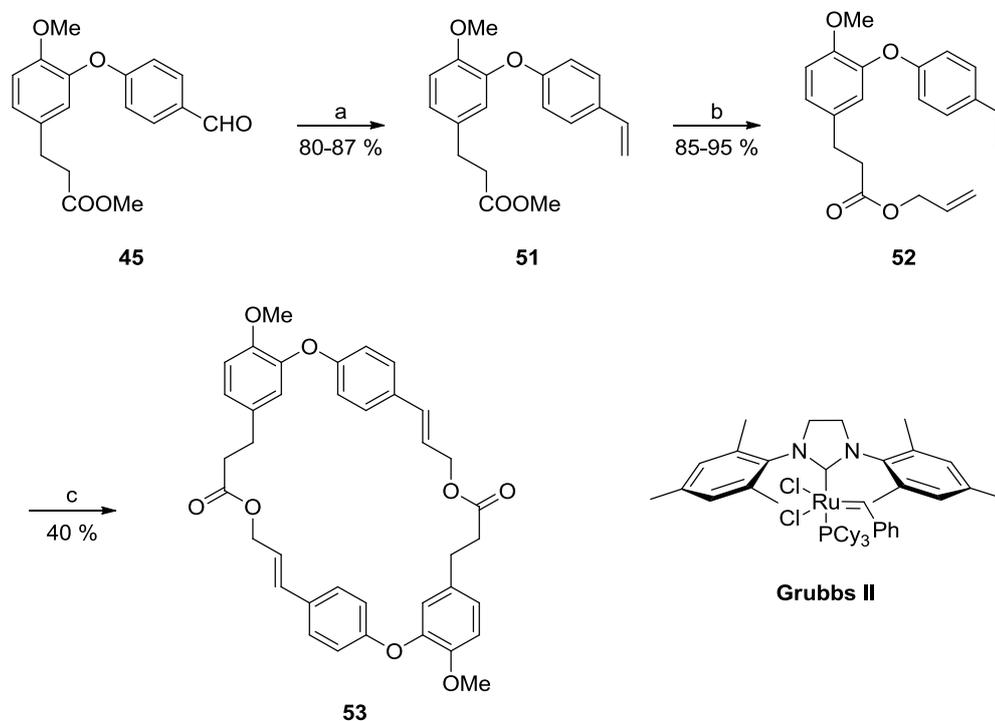


Schema 5: Totalsynthese von Combretastatin D-2 Methyleneether (**21**) nach Cousin *et al.*³⁸ Reagenzien und Bedingungen: a) Et₃N, Cu(OAc)₂, CH₂Cl₂, Molsieb 4 Å, RT, 18 h, 55–70 %; b) Allylalkohol, Bu₂SnO, RF, 20 h, 88–95 %; c) NaBH₄, MeOH, RT, 3 h, 65 %; d) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 85–90 %; e) O₃, CH₂Cl₂, –78 °C, dann Me₂S, CH₂Cl₂, –78 °C → RT, 4 h; f) PPh₃, MeCN, RT, 2 d; g) K₂CO₃, 18-Krone-6, CH₂Cl₂, langsame Zugabe von **50**, 20 °C, ü. N., 26–31 % bezogen auf **48**.

Ausgehend von den Bausteinen **43** und **44** wurde der Diarylether **45** durch eine Chan-Lam-Kupplung erhalten. Umesterung von **45** mit Allylalkohol und Dibutylzinnoxid lieferte den Allylester **46**, dessen Aldehyd zunächst zum Benzylalkohol **47** reduziert und in einer Appel-Reaktion zum Benzylbromid **48** umgesetzt wurde. Durch Ozonolyse mit folgender Ozonid-Spaltung konnte der Aldehyd **49** erhalten werden. Aus Benzylbromid **49** wurde das Phosphoniumbromid **50** erzeugt, welches in einer intramolekularen Wittig-Reaktion mit Hilfe von K₂CO₃ und 18-Krone-6 zu **21** geschlossen werden konnte. Die Ausbeute der Wittig-Reaktion betrug lediglich 30 % und konnte auch durch Einsatz anderer Basen, Lösungsmittel und Reagenzien und Bedingungen nicht gesteigert werden. Biochemische Untersuchungen der selben Arbeitsgruppe zeigten, dass **21** cytotoxische Aktivität gegen die Brustkrebszelllinie (MCF-7), die Darmkrebszelllinie (RKO) und der humanen Nabelschnur-Endothelzellen (CRL 1730) mit IC₅₀-Werten im Bereich von 5–10 μM aufweist.³⁸

Neben der Wittig-Reaktion verfolgten Cousin *et al.* die Ringschlussmetathese als weitere Möglichkeit um **21** darzustellen (Schema 6). Dazu wurde der Aldehyd **45** in das Styrollderivat **51** überführt, aus welchem nach Umesterung mit Allylalkohol und Dibutylzinnoxid das Dien **52**

erhalten wurde. Das Produkt der Metathese mit Grubbs II-Katalysator unter verschiedenen Reagenzien und Bedingungen war jedoch nicht das gewünschte Monolid **21** sondern das Dimer **53**.



Schema 6: Alternativer Ansatz via Ringschlussmetathese nach Cousin *et al.*³⁸ Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{PPh}_3^+\text{CH}_3\text{Br}^-$, NaHMDS, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h, 80–87 %; b) Allylalkohol, Bu_2SnO , $97\text{ }^\circ\text{C}$, 20 h, 85–95 %; c) Grubbs II, PhMe, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 40 %.

2.4.1.5. Weitere synthetische Ansätze zu Combretastatin D-2

Neben den hier gezeigten Synthesen für Combretastatin D-2 (**10**) konnten weitere Arbeitsgruppen Totalsynthesen bzw. Teilsynthesen von **10** veröffentlichen. 1994 publizierten Rychnovsky *et al.* die erste Totalsynthese für (\pm)-Combretastatin D-1 (**9**) ausgehend von **10** (siehe Kapitel 2.4.2.1).³⁹ Wie bei Couladouros *et al.*³⁷ wurde hier die Doppelbindung erst im letzten Schritt der Synthese eingefügt um eine höhere Ausbeute im Makrocyclisierungsschritt zu erhalten.

Die Arbeiten von Blase *et al.* 1995 und Gangakhedkar *et al.* 1996 konzentrierten sich auf die Synthese von offenkettigen Vorstufen wie **30** bzw. **31**.^{40,41} Die hierbei verwendeten Schlüsselschritte waren, ähnlich der Synthese von Deshpande *et al.*, die Ullmann-Kupplung und eine selektive Reduktion eines Alkins.³⁶

Pettit *et al.* veröffentlichten 2009 die letzte bekannte Totalsynthese für **10**.⁴² Die Synthese unterscheidet sich kaum von der die 1991 von Boger *et al.* publiziert wurde.³⁵ Anstelle von *p*-Iodbenzaldehyd (**16**) verwendeten sie das entsprechende Bromid **89**. Außerdem versuchten sie durch Austausch der Schutzgruppe am Phenol und Variation der Bedingungen für die Ullmann-Kupplung die Ausbeuten zu steigern, was Ihnen jedoch nicht gelang.⁴²

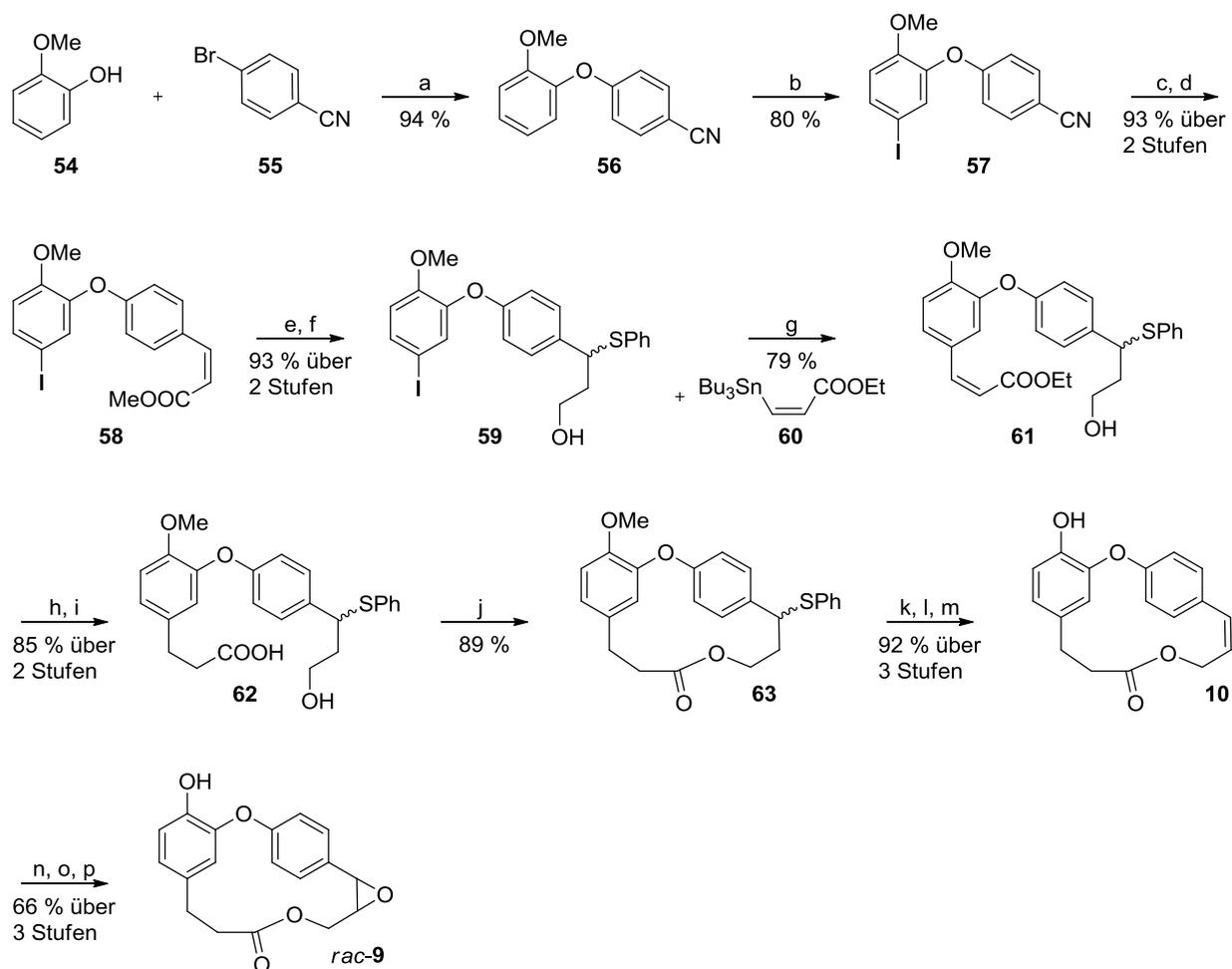
2.4.2. Bisherige Totalsynthesen von Combretastatin D-1

2.4.2.1. Synthese nach Rychnovsky *et al.*

Die erste Totalsynthese für racemisches Combretastatin D-1 (**9**) wurde 1994 von Rychnovsky *et al.* beschrieben.³⁹ Ausgehend von Combretastatin D-2 (**10**), welches in 13 Stufen in einer Gesamtausbeute von 36 % synthetisiert werden konnte, konnte **9** in 66 % Ausbeute bezogen auf **10** über eine Prileschajew-Oxidation racemisch dargestellt werden (Schema 7). Die Cyclisierung wurde wie bei Couladouros *et al.* durch eine abgewandelte Mitsunobu-Reaktion am gesättigten System durchgeführt und die Doppelbindung erst im letzten Schritt der Synthese aufgebaut. Dadurch konnten sie für die Lactonisierung eine sehr gute Ausbeute von 89 % erreichen.

Ausgehend von Guajacol (**54**) und 4-Brombenzonnitril (**55**) wurde in einer Ullmann-Kupplung der Diarylether **56** dargestellt, welcher durch selektive Iodierung in *para*-Position zur Methoxygruppe in das Aryliodid **57** überführt wurde. Nach Reduktion von **57** zum Benzaldehyd konnte durch die Still-Gennari-Variante der HWE-Reaktion das *Z*-Cinnamat **58** erhalten werden. Dieses wurde durch Michael-Addition von Thiophenol und Reduktion des Esters zum primären Alkohol **59** umgesetzt. Anschließend wurde das Aryliodid **59** in einer modifizierten Stille-Kupplung mit **60** zum *Z*-Cinnamat **61** verlängert, welches nach Reduktion der Doppelbindung und Verseifung zur Carbonsäure **62** in einer modifizierten Mitsunobu-Reaktion zum Makrolacton **63** geschlossen wurde. Nach Demethylierung und Eliminierung des Sulfoxids wurde Combretastatin D-2 (**10**) erhalten.

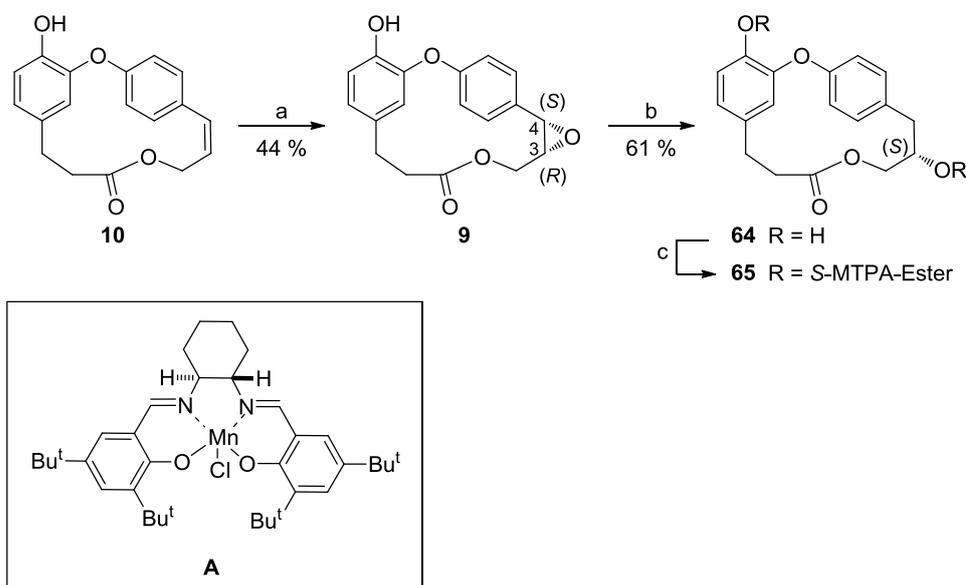
Für die Darstellung von (\pm)-Combretastatin D-1 (**9**) wurde **10** zunächst als Acetat geschützt um dann durch eine Prileschajew-Oxidation das Epoxid racemisch aufzubauen. Durch finale Entschützung konnte *rac*-**9** erfolgreich erhalten werden.



Schema 7: Totalsynthese von (\pm)-Combretastatin D-1 (**9**) nach Rychnovsky *et al.*³⁹ Reagenzien und Bedingungen: a) CuO, K₂CO₃, Py, 120 °C, 21 h, 94 %; b) H₅IO₆, I₂, H₂SO₄, AcOH, 90 °C, 2 h, 80 %; c) DIBAL-H, Et₂O, -78 °C, 7 h, 99 %; d) (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂CO₂Me, KN(TMS)₂, 18-Krone-6, THF, -78 °C, 10 h, 94 %; e) PhSH, DBU, THF, 30 h, 94 %; f) DIBAL-H, Et₂O, -78 °C, 2 h, 99 %; g) Pd(OAc)₂, **60**, NMP, RT, 40 h, 79 %; h) Mg, MeOH, RT, 22 h, 88 %; i) NaOH, MeOH, RT, 3 h, 97 %; j) PPh₃, DEAD, PhMe, RT, 23.6 h, 89 %; k) AlBr₃, EtSH, 0 °C, 1 h, 94 %; l) Oxone[®], MeOH, RT, 15 min; m) PhMe, 110°C, 98 % über 2 Stufen; n) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 7 h, 97 %; o) *m*CPBA, CH₂Cl₂, RT, 4 d, 72 %; p) NH₃, MeOH, RT, ü. N., 94 %.

Die gleiche Arbeitsgruppe um Rychnovsky *et al.* veröffentlichten ein Jahr später die erste enantioselektive Synthese für Combretastatin D-1 (**9**) Ausgehend von Combretastatin D-2 (**10**) konnte **9** durch eine Epoxidierung mit dem Jacobsen-Katalysator (**A**) mit mäßiger Enantioselektivität ($ee = 35\%$) dargestellt werden (Schema 8).³³ Eine Abweichung des Drehwertes des synthetisierten Combretastatin D-1 (**9**) $[\alpha]_D^{24} = +36,9$ ($c = 0,55$; CHCl₃) im Gegensatz zu dem von natürlichen Combretastatin D-1 (**9**) $[\alpha]_D = -100$ ($c = 0,015$; CHCl₃) veranlasste Rychnovsky *et al.* die absolute Konfiguration mit Hilfe der Mosher-Ester-Methode zu untersuchen. Es stellte sich heraus, dass sie (+)-Combretastatin D-1 (**9**) mit einer Konfiguration von 3*R*,4*S* synthetisiert hatten. Aus diesem Grund revidierten sie die anfangs von

Pettit *et al.* durch CD-Spektroskopie festgelegte Konfiguration von 3*R*,4*S* für natürliches (–)-Combretastatin D-1 (**9**) zu 3*S*,4*R*.^{25,33}



Schema 8: Enantioselektive Synthese von (+)-Combretastatin D-1 (**9**) nach Rychnovsky *et al.*³³ Reagenzien und Bedingungen: a) **A**, NaOCl, CH₂Cl₂, 4 °C, 3 d, 44 %; b) H₂, Pd/C 5 %, EtOAc, MeOH, 61 %; c) *R*-MTPA-Cl, DMAP, CH₂Cl₂.

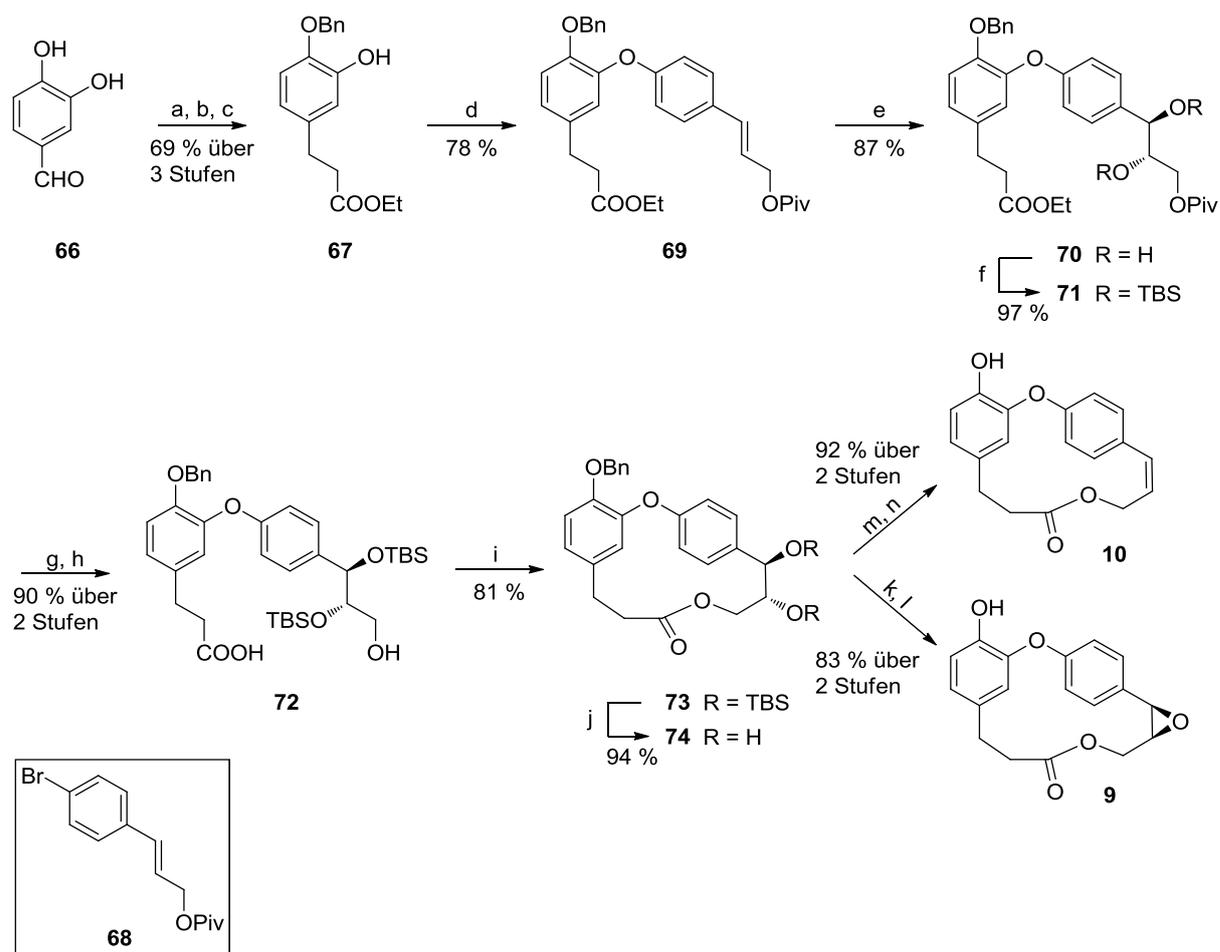
2.4.2.2. Synthese nach Couladouros *et al.*

Mit dem Fokus auf die von Pettit *et al.* festgelegte Konfiguration von 3*R*,4*S* entwickelten Couladouros *et al* eine enantioselektive Totalsynthese für Combretastatin D-1 (**9**) (Schema 9).^{25,34,43}

Untersuchungen zur absoluten Konfiguration des Syntheseprodukts **9** bestätigten die Aussage von Rychnovsky *et al.*, dass die Konfiguration von natürlichem (–)-Combretastatin D-1 (**9**) 3*S*,4*R* sein muss.^{33,34} Ein weiterer Anhaltspunkt ist die Übereinstimmung des Drehwertes des Syntheseprodukts **9** mit dem von natürlichem (–)-Combretastatin D-1 (**9**).³³

Protocatechualdehyd (**66**) wurde nach regioselektiver Monobenzilylierung in einer Wittig-Reaktion zum Cinnamat verlängert, welches nach Hydrierung der Doppelbindung (→**67**) in einer Ullmann-Kupplung mit geschütztem 4-Bromzimtalkohol (**68**) zum Diarylether **69** umgesetzt wurde. Dieser konnte durch eine enantioselektive Sharpless-Dihydroxylierung und nachfolgender Silylschätzung mit einem *ee*-Wert von 95 % in das geschützte (*R,R*)-Diol **71** überführt werden. Anschließende Esterverseifung und reduktive Abspaltung des Pivalats führten zur *seco*-Säure **72**, die in einer Mitsunobu-Reaktion zum Makrolacton **73** geschlossen

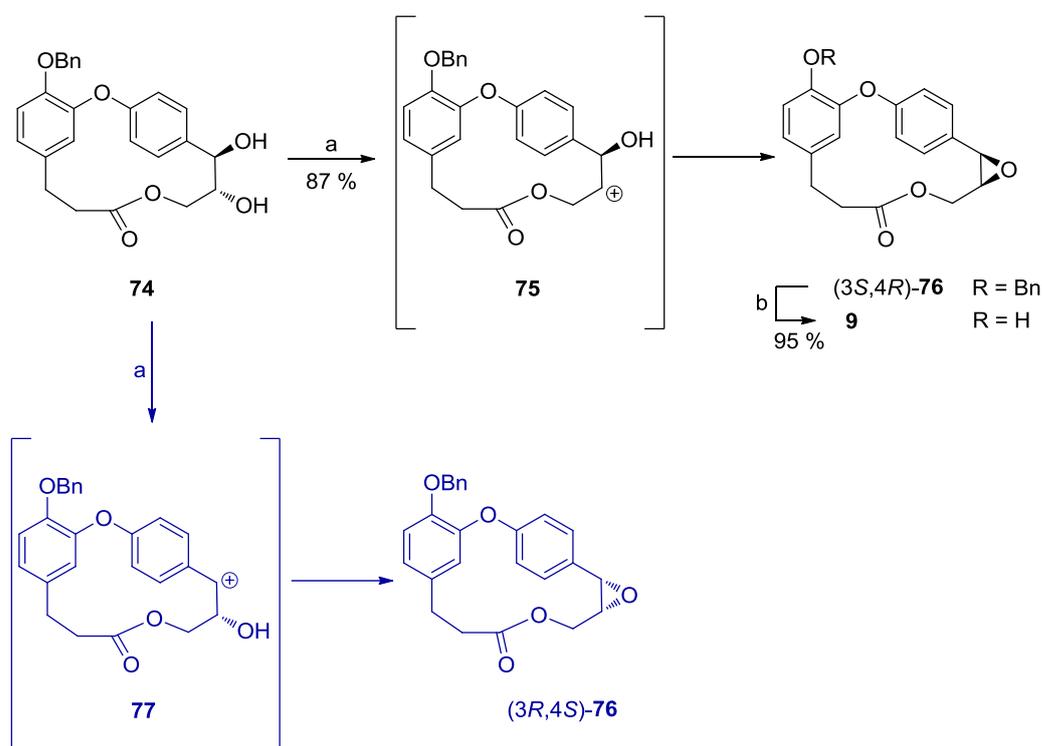
wurde. Verbindung **73** diente als Ausgangsstoff für die Synthese der beiden Combretastatine, D-1 (**9**) und D-2 (**10**). D-2 (**10**) konnte nach hydrogenolytischer Entfernung der Benzylschutzgruppe und Dehydroxylierung des 1,2-Diols erhalten werden, während der Epoxidring nach Entfernung der TBS Schutzgruppe in einer Cyclodehydratisierung zum (-)-Combretastatin D-1 (**9**) geschlossen werden konnte.



Schema 9: Totalsynthese von (-)-Combretastatin D-1 (**9**) und D-2 (**10**) nach Couladouros *et al.*^{43,34} Reagenzien und Bedingungen: a) DMF, K_2CO_3 , 60 °C, 4 h, dann BnBr, RT, 12 h, 76 %; b) $Ph_3P=CHCOOEt$, C_6H_6 , RT, 24 h, 93 %; c) H_2 , 5 % Pd/C, C_6H_6 , RT, 5 h, 97 %; d) $CuBr \cdot Me_2S$, **68**, K_2CO_3 , Py, 6 h, 140 °C, 78 %; e) $K_3[Fe(CN)_6]$, K_2CO_3 , $K_2[OsO_2(OH)_4]$, $(DHQD)_2PHAL$, $t\text{-BuOH:H}_2O$ 1:1, 0 °C, 12 h, 87 %; f) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 3 h, 97 %; g) 3 N LiOH, THF, MeOH, 0 °C \rightarrow RT, 2 h, 94 %; h) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78 °C, 10 min, 96 %; i) DEAD, PPh_3 , PhMe 2,5 mM Endkonzentration, 45 °C, 6 h, 81 %; j) TBAF, THF, RT, 30 min, 94 %; k) DEAD, PPh_3 , DMF, 145 °C, 40 min, 87 %; l) H_2 , 10% Pd/C, EtOAc, RT, 3 h, 95 %; m) 10 % Pd/C, EtOAc, RT, 5 h, 98 %; n) $Cl_2C=CCl_2$, PPh_3 , Triimidazol, Imidazol, 140 °C, 30 min, 94 %.

Der vorgeschlagene Mechanismus der Cyclodehydratisierung ist in Schema 10 gezeigt. Couladouros *et al.* vermuteten, dass sich nach formaler Abspaltung von Hydroxid das stabilere Benzylkation **77** bildet, wodurch nachfolgend der Combretastatin D-1 Benzylether (**76**) in

hoher optischer Reinheit entstehen würde. Jedoch konnte eine abschließende Untersuchung der absoluten Konfiguration des (*S*)-(+)-*O*-Acetyl-Mandelesters von Combretastatin D-1 (**9**) zeigen, dass die Konfiguration nicht wie ursprünglich angenommen *3R,4S* sondern *3S,4R* ist.^{34,43} Demnach musste der zuerst angenommene Mechanismus falsch sein. Nach Aussagen von Rychnovsky kommt es nicht zu Bildung eines stabilen Benzylkations, da der Winkel zwischen den Orbitalen des Benzylkations und des π -Elektronensystems des Aromaten ungünstig ist. Aufgrund dessen wurde angenommen, dass der Mechanismus der Cyclodehydratisierung über das Carbokation **75** verläuft.³⁴



Schema 10: Verlauf der Cyclodehydratisierung nach Couladouros *et al.*³⁴ Blau: ursprünglich vermuteter Verlauf; Schwarz: wahrscheinlicher Verlauf. Reagenzien und Bedingungen: a) 4 equiv DEAD, 4 equiv PPh₃, DMF, 145 °C, 40 min, 87 %; b) H₂, 10% Pd/C, EtOAc, RT, 3 h, 95 %.

2.5. Isolierung und Strukturaufklärung von Combretastatin D-3 und D-4

Die Combretastatine D-3 (**78**) und D-4 (**79**) konnten 2004 erstmals von der Arbeitsgruppe um Vongvanich als weitere Vertreter der D-Reihe aus dem Stamm von *Getonia floribunda* (*Combretaceae*), einer hölzernen Kletterpflanze, isoliert und charakterisiert werden (Abb. 4).⁴⁴ Die Wurzeln von „Nguang-Chum“ oder „Duang-Sum“, wie sie in der Volksmedizin Thailands bekannt sind, werden traditionell gegen Venenleiden verwendet. Biochemische Untersuchungen zeigten, dass Combretastatin D-3 (**78**) cytotoxische Aktivität gegen die kleinzellige

Lungenkarzinom-Zelllinie (NCI-H187, $IC_{50} = 40,08 \mu M$), sowie eine leichte antituberkulöse Aktivität ($MIC = 308,3 \mu M$) aufweist.⁴⁴

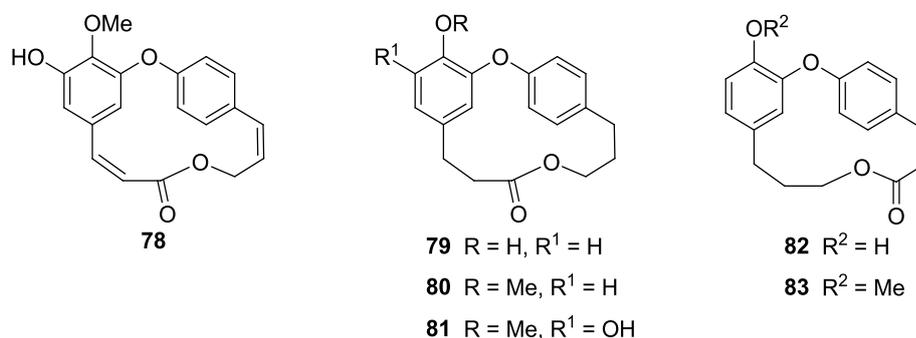


Abb. 4: Strukturen von Combretastatin D-3 (**78**) und Combretastatin D-4/Corniculatolid A (**79**), 11-*O*-Methylcorniculatolid A (**80**), 12-Hydroxy-11-*O*-Methylcorniculatolid A (**81**), Isocorniculatolid A (**82**) und 11-*O*-Methylisocorniculatolid A (**83**).

Combretastatin D-4 (**79**) hingegen zeigte keine antituberkulöse, antiplasmodische oder fungizide Wirkung und war gegen eine große Zahl der untersuchten Krebszelllinien und Bakterienstämme inaktiv.^{44,42} In einer späteren Studie konnte jedoch eine cytotoxische Aktivität ($ED_{50} = 61,68 \mu M$) gegen die resistente Darmkrebszelllinie (HT-29) beobachtet werden.⁴⁵

Ponnappalli *et al.* konnten 2012 aus der Rinde des Mangrovengewächses *Aegeceras corniculatum* neben **79** eine Reihe weiterer strukturverwandter Makrocyclen isolieren, weshalb Combretastatin D-4 (**79**) auch Corniculatolid A genannt wird.⁴⁶

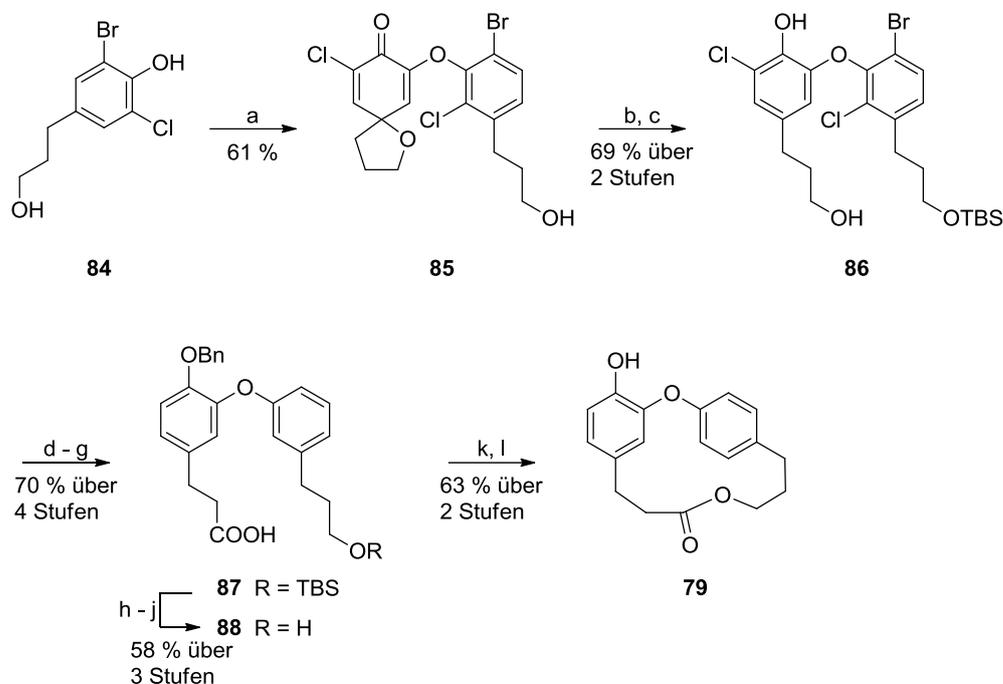
2.6. Bisherige Totalsynthesen von Combretastatin D-4

Während für Combretastatin D-3 (**78**) bis heute keine Totalsynthese bekannt ist, konnte Combretastatin D-4 (**79**) bereits mehrmalig synthetisiert werden. Die Totalsynthesen werden im Folgenden vorgestellt.

2.6.1. Synthese nach Uno *et al.*

Die Erstsynthese von Combretastatin D-4 (**79**) wurde 2008 von Uno *et al.* publiziert.⁴⁵ Als Alternative zur Ullmann-Kupplung setzten sie die anodische Oxidation zur Dimerisierung des Phenols **84** ein. Das erhaltene Dimer **85** wurde anschließend TBS geschützt und zum Diarylether **86** reduziert. Nach Dehalogenierung und Benzylierung der phenolischen Hydroxygruppe wurde die primäre Hydroxyfunktion zur Säure **87** oxidiert. Vor Entfernung der

Silylschutzgruppe wurde aus der Säure zunächst der Methylester gebildet, welcher nach Hydrolyse zur *seco*-Säure **88** umgesetzt wurde. Der finale Ringschluss konnte nach dem bereits bekannten Mitsunobu-Protokoll durchgeführt werden. Nach hydrogenolytischer Spaltung des Benzylethers konnte Combretastatin D-4 (**79**) erhalten werden.



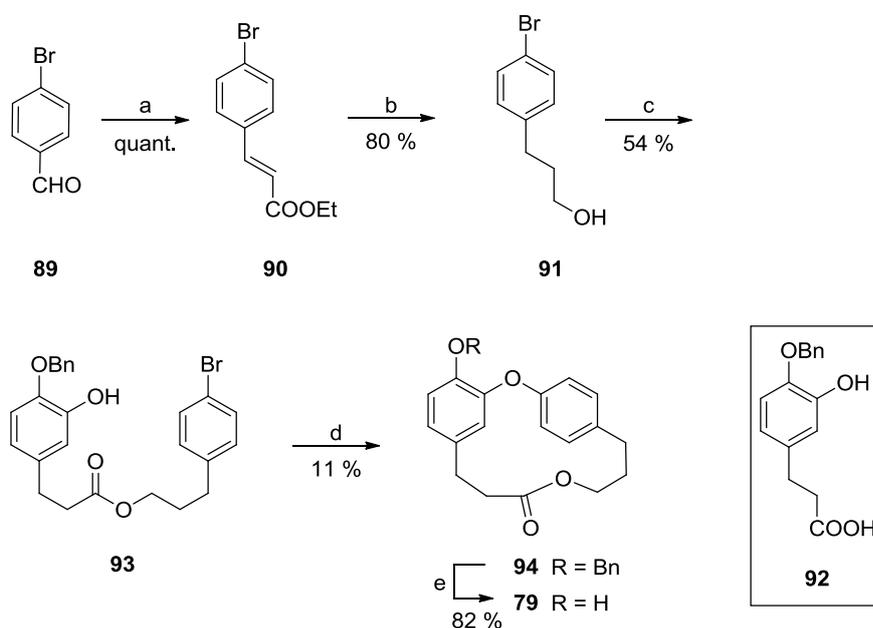
Schema 11: Erstsynthese von Combretastatin D-4 (**79**) nach Uno *et al.*⁴⁵ Reagenzien und Bedingungen: a) Anode: Pt; Kathode: Pt, NaOH, CF₃CH₂OH, 61 %; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 80 %; c) Zn-AcOH, THF, 86 %; d) 10 % Pd/C, HCOONH₄, EtOH, 60 °C, 86%; e) BnBr, K₂CO₃, DMF, quant.; f) SO₃·Py, Et₃N, DMSO, CH₂Cl₂, 83%; g) NaClO₂, 2-Methyl-2-buten, NaHPO₄, *t*-BuOH, H₂O, 98 %; h) MeI, K₂CO₃, DMF, 70 %; i) TBAF, THF, 87 %; j) 1 M NaOH, MeOH, 95 %; k) PPh₃, DEAD, PhMe, 71 %; l) 10 % Pd/C, HCO₂NH₄, EtOH, 60 °C, 89 %.

2.6.2. Synthese nach Pettit *et al.*

Die Arbeitsgruppe um Pettit *et al.* konnte 2009 eine weitere Totalsynthese für Combretastatin D-4 (**79**) entwickeln.⁴² Die Synthese startete ausgehend von *p*-Brombenzaldehyd (**89**), welcher in einer Wittig Reaktion zum Cinnamat **90** verlängert und nach Reduktion zum Alkohol **91** umgesetzt wurde. Durch Mitsunobu-Reaktion mit der Säure **92** konnte schließlich der Ester **93** dargestellt werden. Die intramolekulare Ullmann-Kupplung führte nach hydrogenolytischer Spaltung des Benzylethers zum Combretastatin D-4 (**79**).

Die Cyclisierung war auch hier Schlüsselschritt der Synthese und konnte durch eine intramolekulare Ullmann-Kupplung erreicht werden. Die Ausbeute der Kupplung war mit 11 %

nicht sehr hoch, was bereits Boger *et al.*³⁵ während der Darstellung von Combretastatin D-2 (**10**) beobachten konnten (vgl. Kapitel 2.4.1.1).

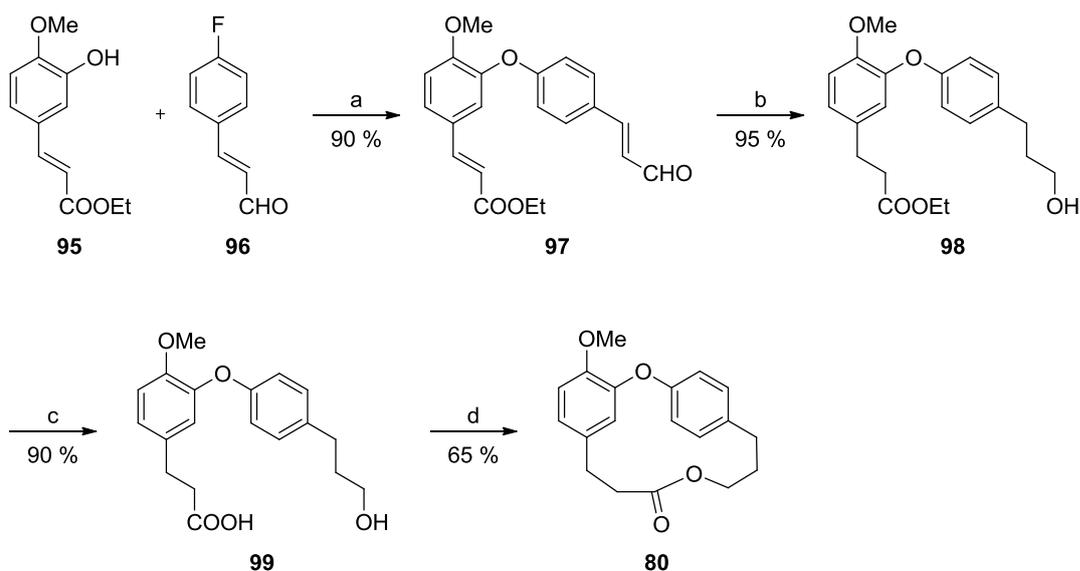


Schema 12: Totalsynthese von Combretastatin D-4 (**79**) nach Pettit *et al.*⁴² Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$, PhMe, RT, 24 h, quant.; b) NaBH_4 , PEG 400, 80 °C, 16,5 h, 80 %; c) **92**, PPh_3 , DEAD, THF, RT, 63 h, 54 %; d) $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$, K_2CO_3 , Pyridin, 115 °C, 11 %; e) H_2 , 5 % Pd/C, EtOH, EtOAc, RT, 82 %.

2.6.3. Synthese nach Raut *et al.*

Die neuste Synthesestrategie für 11-*O*-Methylcorniculatolid A (**80**), sowie für die Isocorniculatolide **82** und **83**, wurde 2012 von Raut *et al.* veröffentlicht (Schema 13).⁴⁷ Das Cinnamat **95** wurde zunächst mit *p*-Fluorzimtaldehyd (**96**) zum Diarylether **97** gekuppelt, welcher anschließend zur Verbindung **98** hydriert werden konnte. Nach Hydrolyse des Ethylesters, konnte die *seco*-Säure **99** unter Mitsunobu-Bedingungen zum Methylcorniculatolid A (**80**) geschlossen werden. Für den Ringschluss waren auch hier eine sehr starke Hochverdünnung sowie eine langsame Zugabe von *seco*-Säure **99** über 24 h entscheidend.

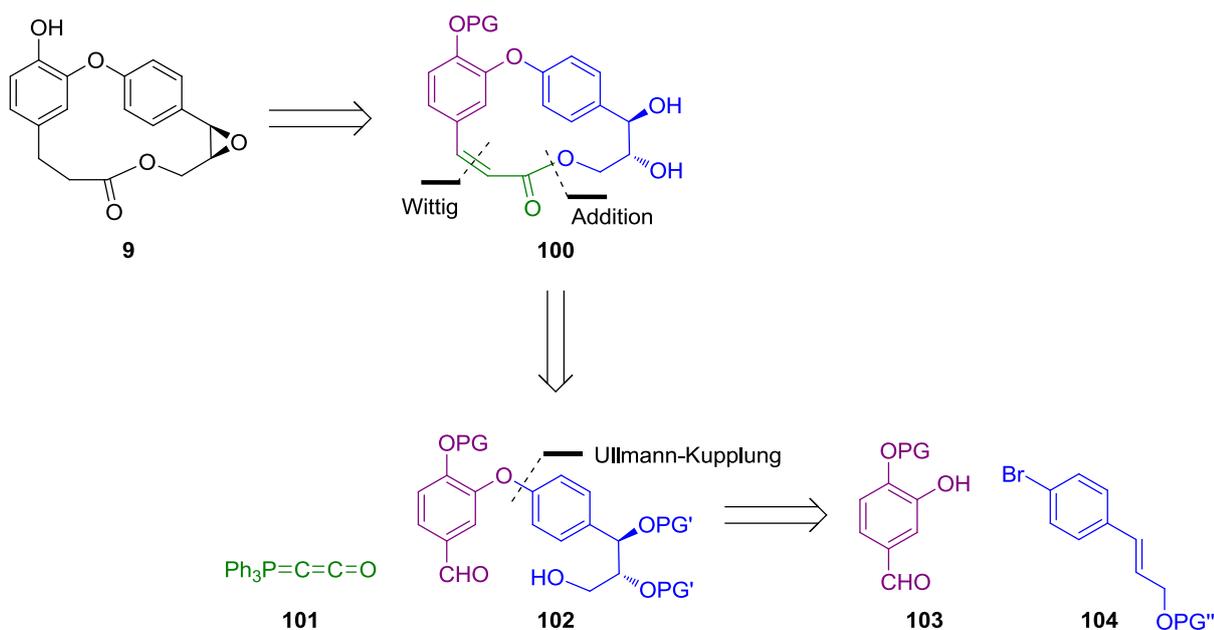
Die dargestellten Naturstoffe **80**, **81** und **82** zeigten in den durchgeführten biochemischen Assays keine antituberkulöse Aktivität.⁴⁷



Schema 13: Totalsynthese von 11-*O*-Methylcorniculatolid A (**80**) nach Raut *et al.*⁴⁷ Reagenzien und Bedingungen: a) Cs₂CO₃, DMSO, 120 °C, 8 h, 90 %; b) H₂, 10 % Pd/C, EtOAc, RT, 4 h, 95 %; c) aq. NaOH, THF, MeOH, 0 °C, 3 h, 90 %; d) PPh₃, DIAD, PhMe, 65 %.

2.7. Beiträge der Arbeitsgruppe Schobert

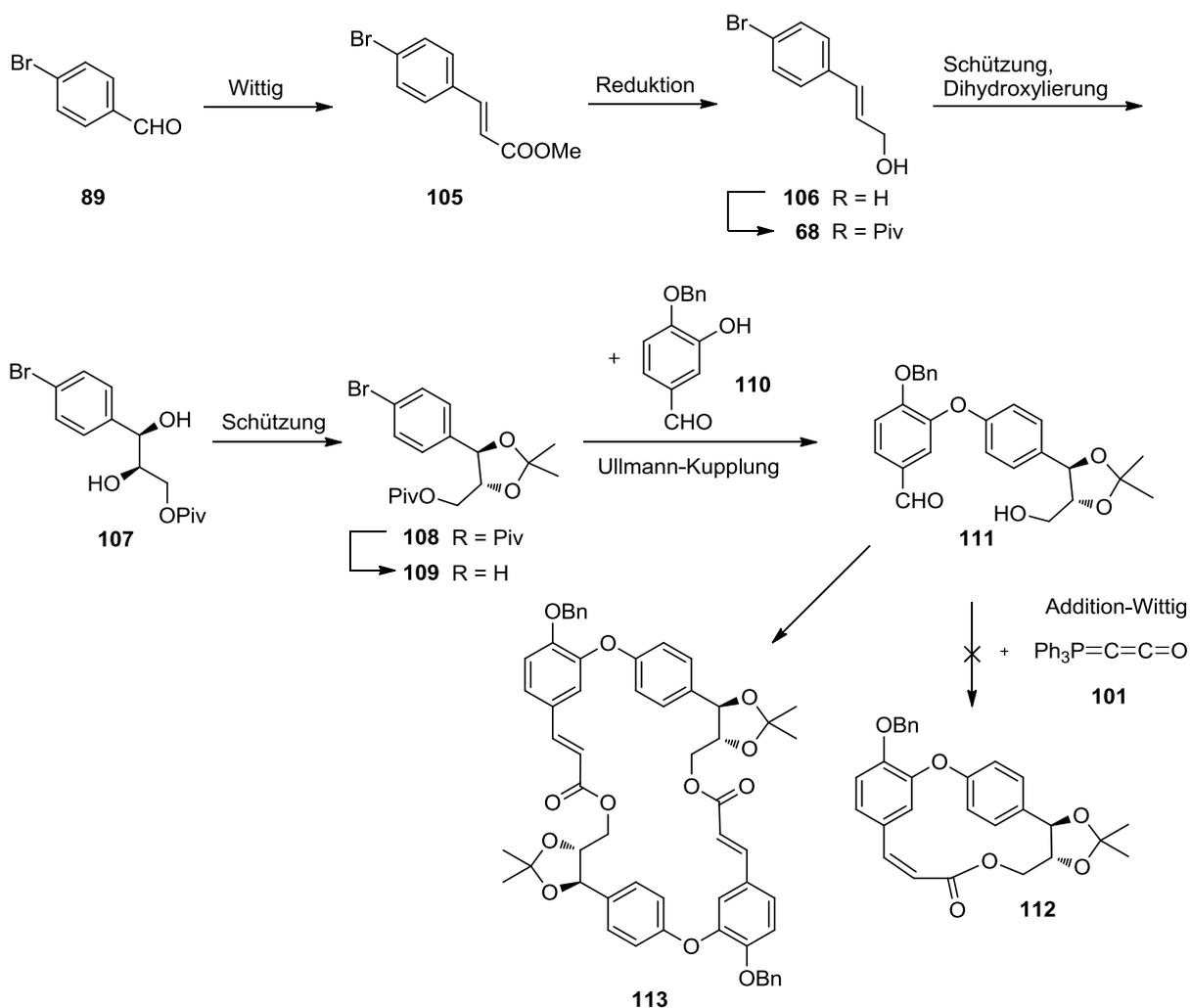
Auch der Arbeitskreis Schobert befasste sich mit einer enantioselektiven Synthese von Combretastatin D-1 (**9**). Die von Tamara Ackermann erarbeitete Retrosynthese von **9** ist in Schema 14 dargestellt.⁴⁸



Schema 14: Retrosynthetische Analyse von (-)-Combretastatin D-1 (**9**) nach Ackermann.⁴⁸

(-)-Combretastatin D-1 (**9**) kann retrosynthetisch betrachtet nach Epoxidöffnung auf das *syn*-(*R,R*)-Diol **100** zurückgeführt werden. Durch Ringöffnung von **100** ergibt sich Ketenylidetriphenylphosphoran (**101**) und der offenkettige ω -Hydroxyaldehyd **102**, welcher aus dem geschütztem Phenol **103** und dem Arylbromid **104** durch Ullmann-Kupplung zugänglich sein sollte. Die Stereoinformation von **102** sollte zu einem frühen Zeitpunkt der Synthese eingebracht werden.

Die in Schema 15 gezeigte Synthesestrategie wurde von Ackermann entwickelt und konnte bis zur offenkettigen Verbindung **111** erfolgreich umgesetzt werden. Die folgende Cyclisierung zum Makrolacton **112** bereitete jedoch große Probleme. Erst eine bestimmte Kombination aus verwendeter Konzentration und Zutropfgeschwindigkeit führten zu einem cyclischen Produkt, das für den Makrocyclus **112** gehalten wurde. Dies wurde allerdings im Rahmen dieser Arbeit widerlegt, da tatsächlich das Dimer **113** synthetisiert wurde (vgl. Kap.3.1).

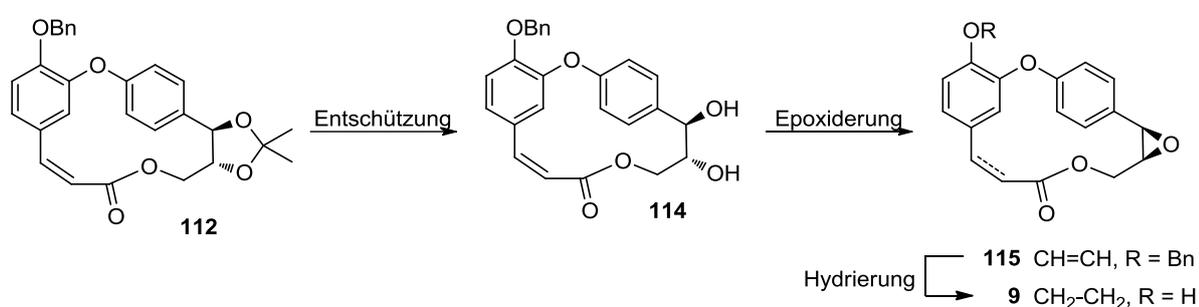


Schema 15: Etablierte Synthesestrategie nach Ackermann.⁴⁸

3. SPEZIELLER TEIL

3.1. Motivation der Arbeit

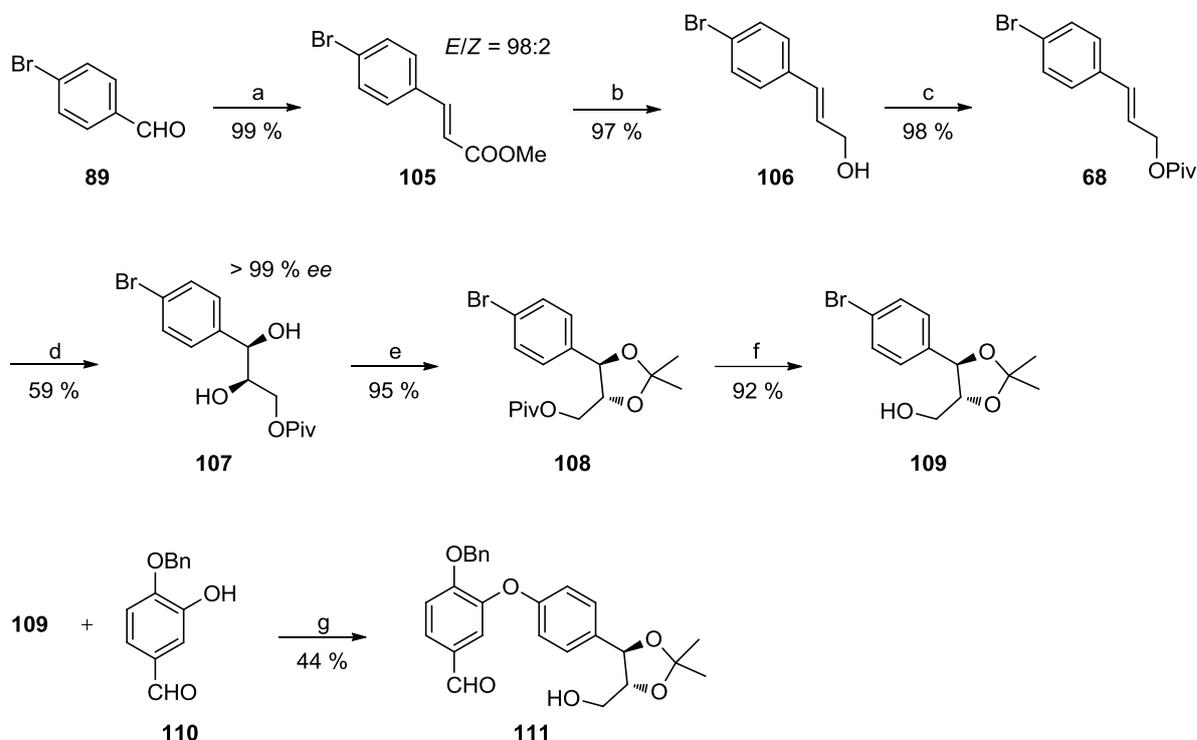
Ziel der vorliegenden Dissertation war anhand der geplanten Synthese und bereits durchgeführten Vorarbeiten von Tamara Ackermann die Totalsynthese zum (-)-Combretastatin D-1 (**9**) erfolgreich fertigzustellen. Die Synthese sollte den Makrocyclus **112** (vgl. Kap. 2.7, Schema 15) liefern, der nach Entschützung der Acetonidschutzgruppe \rightarrow **114**, über eine Kolb-Sharpless-Epoxidierung in das Epoxid **115** überführt werden sollte. Dieses sollte schließlich nach Hydrierung der Doppelbindung bei gleichzeitiger Entschützung der Benzylschutzgruppe zum Naturstoff (-) Combretastatin D-1 (**9**) führen (Schema 16).



Schema 16: geplante Synthese von Combretastatin D-1 (**9**) ausgehend von Makrocyclus **112**.

Die geplante Synthese wurde von Peter Kolb, M.Sc., im Rahmen seiner Bachelorarbeit bis zum offenkettigen ω -Hydroxyaldehyd **111** erfolgreich durchgeführt (Schema 17). Die Synthese beginnt ausgehend von *p*-Brombenzaldehyd (**89**), welches in Anlehnung an Couladouros *et al.* mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ in einer Wittig-Reaktion zum *p*-Bromzimtsäuremethylester (**105**) umgesetzt wurde.³⁴ Die Reaktion verlief in 99 % Ausbeute mit einem Isomerenverhältnis von *E/Z* = 98:2 gemäß GC-Analyse. Nachfolgende Esterreduktion mit DIBAL-H lieferte den *p*-Bromzimtalkohol (**106**) nach modifiziertem Protokoll in 97 % Ausbeute.³⁴ Das unerwünschte *Z*-Produkt konnte auf dieser Stufe durch Säulenchromatographie abgetrennt werden. Nach einem Standardprotokoll wurde **106** mit PivCl in Pyridin quantitativ in das Pivalat **68** überführt.⁴⁹ Die erforderliche Stereoinformation wurde durch asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung mit einem *ee*-Wert von >99 % in 59 % Ausbeute eingebracht.⁵⁰ Der *ee*-Wert wurde nach Derivatisierung mit 2-Formylphenylboronsäure und (*S*)- α -Methylbenzylamin aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.⁵¹ Das *syn*-(*R,R*)-Diol **107** wurde mit 2,2-Dimethoxypropan (DMP) in 95 % Ausbeute zum Acetonid **108** geschützt⁵² und der Pivaloyl ester anschließend mit DIBAL-H in 92 % Ausbeute reaktiv gespalten.³⁴ Das Arylbromid **109** wurde in einer

Ullmann-Kupplung mit dem Phenol **110** zum Diarylether **111** umgesetzt.⁵³ Die Ausbeute der Ullmann-Kupplung betrug lediglich 44 %, was auf die schwierige Extraktion des Rohproduktes aus der Reaktionslösung zurückzuführen war.



Schema 17: Synthese von Ringvorstufe **111** nach Ackermann.⁴⁸ Reagenzien und Bedingungen:

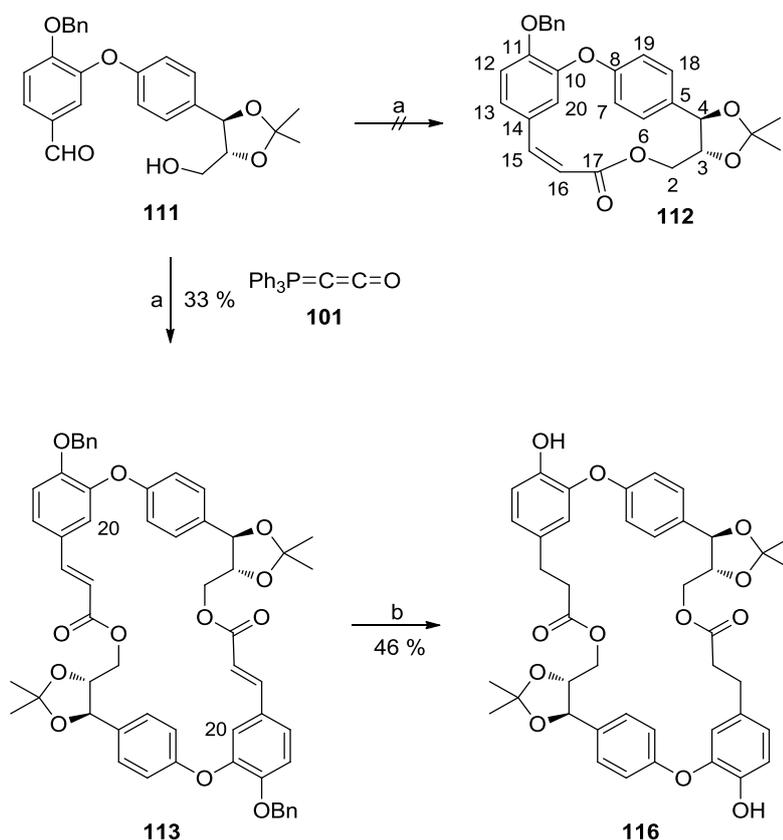
a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 99 %; b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h, 97 %; c) PivCl, Pyridin, CH_2Cl_2 , 50°C , 17 h, 98 %; d) AD-mix- β , MeSO_2NH_2 , $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1, 3°C , 2 d, 59 %; e) DMP, PPTS, CH_2Cl_2 , 40°C , 24 h, 95 %; f) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h, 92 %; g) CuBr, K_2CO_3 , Pyridin, 115°C , 4 d, 44 %.

Ausgehend von **111** wurde die Makrocyclisierung zunächst analog zur Synthesestrategie von Ackermann versucht (Schema 18).⁴⁸ Als Ergebnis wurde ein Produkt erhalten, das nach Betrachtung der NMR-Spektren vermuten ließ, das Monolid **112** zu sein. Vergleicht man jedoch die ^1H -NMR-Spektren anderer geschlossener Combretastatin D Derivate fällt auf, dass das Signal des aromatischen Methinprotons (H-20, Schema 18) drastisch ins Hochfeld verschoben ist, typischerweise im Bereich zwischen $\delta = 4.94\text{--}5.31$ ppm.^{25,34} Das ^1H -NMR-Spektrum des Syntheseprodukts zeigt keine Hochfeldverschiebung für das Methinproton H-20, das Signal liegt bei $\delta = 7.09$ ppm. Diese außergewöhnliche Abschirmung kann durch die Ringspannung des Caffran-Systems erklärt werden. Im gespannten System liegt das Methinproton H-20 im Einflussbereich des zweiten Aromaten und erfährt durch dessen Ringstromeffekt eine starke Abschirmung, womit das Signal im höheren Feld erscheint.²⁵ Dieser Effekt ist im ^1H -NMR-Spektrum des Syntheseprodukts nicht zu erkennen. Aufgrund der

2D-Experimente ist zwar davon auszugehen, dass der Ring geschlossen ist, jedoch unter Dimerisierung oder Oligomerisierung.

Zusätzlich zum NMR Befund konnte durch hochauflösende Massenspektrometrie die Summenformel von **113** bestätigt werden und damit bewiesen werden, dass es sich tatsächlich um das Dimer **113** handeln muss.

Mit dem Diarylether **111** wurden an dieser Stelle weitere Cyclisierungsversuche unternommen. Jedoch konnte weder durch Variation der Reaktionstemperatur in verschiedenen Lösungsmitteln, der Konzentration noch der Zutropfgeschwindigkeit eine Dimerisierung bzw. Oligomerisierung verhindert werden. Eine Erklärung hierfür könnte die konformativ stark restringierende Acetalschutzgruppe sein, da diese die Ringspannung im Monomer **112** nochmals erhöhen würde, so dass die Bildung des Dimers **113** energetisch bevorzugt ist.



Schema 18: Makrocyclisierung von **111** mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**101**). Reagenzien und Bedingungen: a) **101**, PhMe, 110 °C, 17 h, 33 %; b) H₂, 5 % Pd/C, AcOH, 14 h, 46 %.

Obleich das Monomer **112** nicht dargestellt werden konnte, wurden die noch ausstehenden Reaktionen am Dimer **113** untersucht, die später auf das richtige Molekül übertragbar sein sollten. Eine zunächst durchgeführte Hydrierung verlief erfolgreich zum gesättigten Dimer **116**.

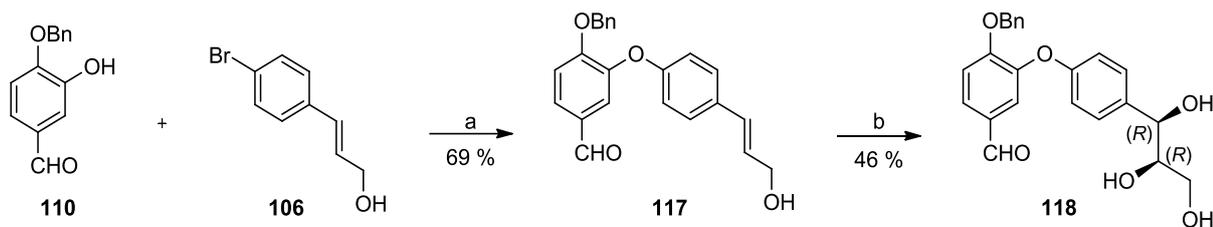
Bei der nachfolgenden Entschützung der 1,2-Diole zeigte sich die Acetalschutzgruppe ein weiteres Mal als hinderlich. Sowohl für Standardmethoden, wie die saure Hydrolyse, als auch durch den Einsatz verschiedener Lewissäuren konnte entweder keine Reaktion oder eine Zersetzung des Moleküls beobachtet werden.^{54,55} Dieses Problem wurde bereits von Tamara Ackermann erkannt, die dazu ebenfalls zahlreiche Versuche unternahm.⁴⁸

3.2. Cyclisierungsversuche mit ungeschütztem Triol

Da sich die Acetonid-Schutzgruppe als ungeeignet erwies, sollte in einem weiteren Versuch auf eine Schutzgruppe verzichtet werden und die Makrocyclisierung ausgehend vom *syn*-(*R,R*)-Triol **118** in Analogie zur ursprünglichen Cyclisierungsstrategie mit Hilfe von Ketenylidentriphenylphosphoran (**101**) realisiert werden. Da bekannt ist, dass **101** bevorzugt an primäre Alkohole addiert, sollte die Addition an die primäre Hydroxyfunktion von **118** problemlos erfolgen.⁵⁶

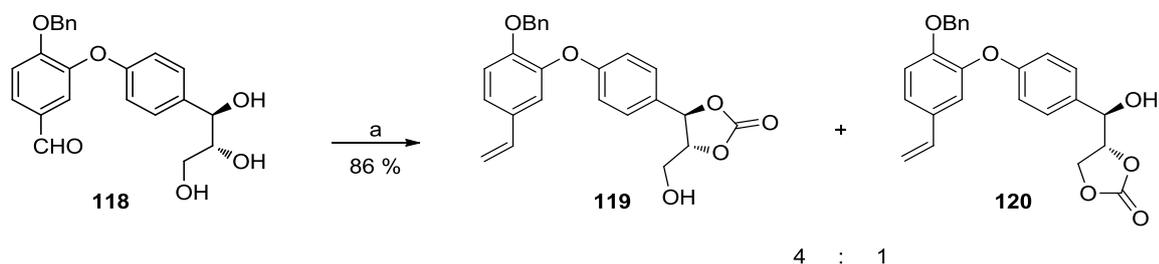
Für die Synthese des freien Triols **118** wurde zunächst der Diarylether **117** in einer kupferkatalysierten Ullmann-Kupplung nach Ma *et al.* aus den bereits bekannten Bausteinen **110** und **106** dargestellt (Schema 19).⁵⁷ Der Vorteil dieser Methode ist, dass die gewöhnlich hohen Reaktionstemperaturen und äquimolaren Mengen an Kupfersalzen, durch Verwendung von *N,N*-Dimethylglycin und Cs₂CO₃ vermieden werden können. Verbindung **117** konnte somit bei 90 °C und einer katalytischen Menge an CuI (10 mol%) in einer guten Ausbeute von 69 % dargestellt werden.

Die Einführung der Stereoinformation erfolgte durch asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung von **117** mit AD-mix-β.^{50,58} Bei disubstituierten Olefinen wird üblicherweise Methansulfonamid zugesetzt um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen. Bei der Aufreinigung stellte sich heraus, dass eine Abtrennung vom Produkt **118** weder durch Waschen mit 2 M NaOH-Lösung noch durch Säulenchromatographie oder Kristallisation möglich war. Deswegen wurde die Dihydroxylierung ohne Zusatz von Methansulfonamid erneut versucht und das *syn*-Triol **118** nach Umkristallisation aus EtOAc in 46 % Ausbeute erhalten. Die moderate Ausbeute ist auf eine Überoxidation der benzylicischen Hydroxygruppe von **118** zurückzuführen, was jedoch nicht verhindert werden konnte. Auf eine Überprüfung der Enantioselektivität wurde an dieser Stelle verzichtet, da erst die weiteren Reaktionsschritte geprüft werden sollten.



Schema 19: Synthese des Triols **118**. Reagenzien und Bedingungen: a) 10 mol% CuI, *N,N*-Dimethylglycin·HCl, Cs₂CO₃, 1,4-Dioxan, 90 °C, 24 h, 69 %; b) AD-mix-β, *t*-BuOH/H₂O 1:1, 2 d, 3 °C, 46 %.

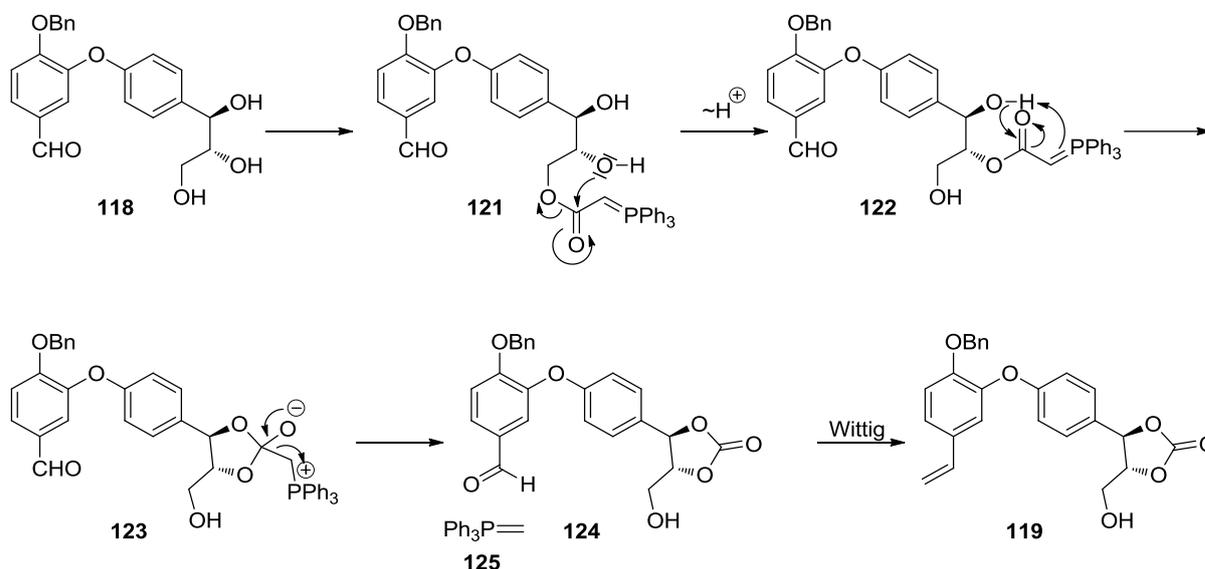
Der Cyclisierungsversuch erfolgte durch Eintropfen von **118** in eine siedende Lösung von **101** in Toluol. Der Reaktionsverlauf wurde mittels ¹H- und ³¹P-NMR-, sowie durch IR-Spektroskopie verfolgt. Während der Reaktion konnte im IR-Absorbitionsspektrum zunächst eine Abnahme der charakteristischen Bande für **101** bei 2099 cm⁻¹ beobachtet werden. Im weiteren Verlauf kam es erwartungsgemäß zu einer Abnahme der Carbonyl-Banden des Aldehyds bei 1690 cm⁻¹. Zeitgleich kam es aber zu einer Zunahme einer neuen Bande bei 1801 cm⁻¹, welche charakteristisch für Anhydride oder Carbonate ist. Nach 17 h Reaktionszeit zeigte das ³¹P-NMR-Spektrum ausschließlich Signale die auf Ph₃P=O und damit auf eine vollständige Wittig-Reaktion hinwiesen. Daraufhin wurde die Reaktion abgebrochen und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Das Produkt zeigte im ¹H-NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz unterschiedlicher Intensität. Die beiden Reaktionsprodukte konnten durch präparative HPLC aufgetrennt und deren Strukturen mit Hilfe von 2D-NMR-Experimenten sowie der massenspektrometrischen Analyse aufgeklärt werden (Schema 20). Es stellte sich heraus, dass es bei der Reaktion tatsächlich die Carbonate **119** und **120** in einem Verhältnis von ca. 4:1 gebildet wurden.



Schema 20: Cyclisierungsversuch von **118** mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**101**). Reagenzien und Bedingungen: a) **101**, PhMe, 110 °C, 17 h, 86 %.

Aufgrund der experimentellen Befunde wurde der in Schema 21 gezeigte Mechanismus postuliert. Die Addition von **101** an die primäre Hydroxyfunktion erfolgte vermutlich direkt nach Zugabe von **118** unter Bildung des Ylides **121**. Im Verlauf der Reaktion kam es jedoch nicht zur gewollten Cyclisierung sondern zu einem *O*-Acylshift des Ylides an die benachbarte

sekundäre Hydroxyfunktion von **121**. Durch nukleophilen Angriff der zweiten sekundären Hydroxygruppe kam es dann zur Abspaltung von Metylen(triphenyl)phosphoran (**125**) unter Bildung eines Carbonats **124**. Das äußerst reaktive Metylenylid **125** reagierte abschließend mit dem Benzaldehyd zum Styrolderivat **119**.



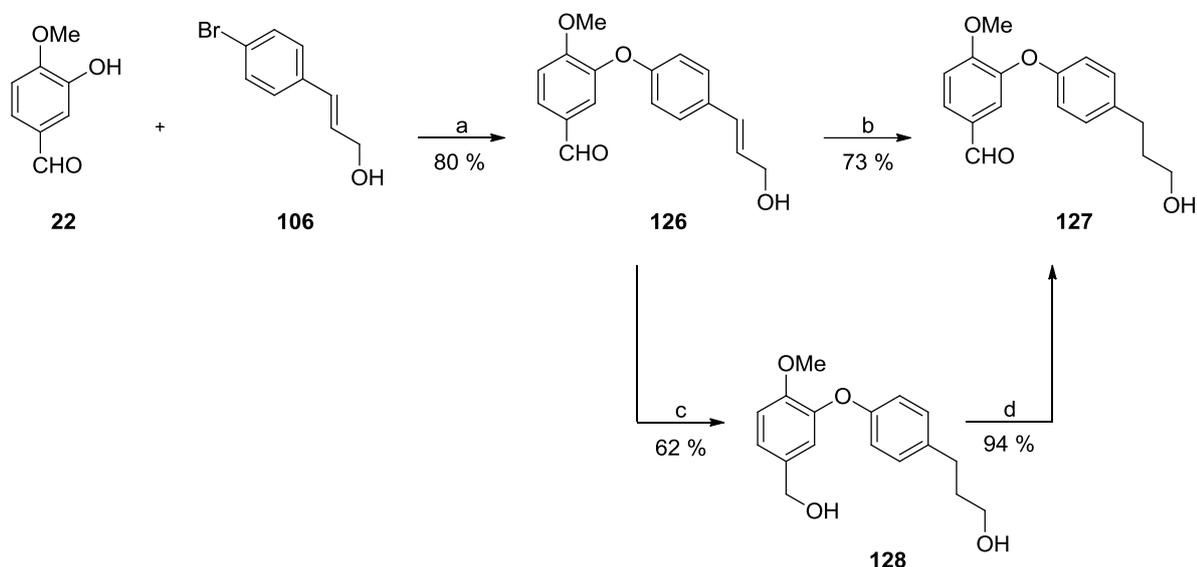
Schema 21: Postulierter Mechanismus der Bildung des Carbonats **119**.

Die Bildung des Hydroxycarbonats **119** und der ungewöhnliche Mechanismus geben Grund zur Annahme, dass die direkte Cyclisierung von **118** nach Addition von **101** energetisch so ungünstig ist, dass die Bildung eines Carbonats und die darauffolgende Freisetzung von Metylenylid **125** möglich ist.

3.3. Cyclisierungsversuche am gesättigten Alkohol

Aufgrund der Probleme, die sich aus den bisher durchgeführten Makrocyclisierungen ergaben, sollte zunächst an einem einfachen Modellsystem untersucht werden, inwieweit die Darstellung eines Monomers durch intramolekulare Addition-Wittig-Reaktion mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**101**) möglich ist. Das in Kapitel 2.4 aufgezeigte Combretastatin D-4 (**79**), welches je nach Ursprungsorganismus auch Corniculatolide A (**79**) genannt wird, stellt den einfachsten Vertreter der Combretastatin D Reihe dar.^{46,44} Combretastatin D-4 (**79**) ist damit das ideale Modellsystem für (-)-Combretastatin D-1 (**9**), da es bis auf das Epoxid die gleiche Struktur besitzt.

Um Studien zur Makrocyclisierung durchzuführen, musste zunächst der gesättigte Diarylether **127** synthetisiert werden (Schema 22). Ausgehend von kommerziell erhältlichem Iovanillin (**22**) und Arylbromid **106** konnte der Diarylether **126** durch Ullmann-Kupplung in 80 % Ausbeute erhalten werden.⁵⁷



Schema 22: Synthese des gesättigten Alkohols **127**. Reagenzien und Bedingungen: a) 10 mol% CuI, *N,N*-Dimethylglycin·HCl, Cs₂CO₃, 1,4-Dioxan, 101 °C, 24 h, 80 %; b) Variante 1: H₂, Pd/C, MeOH, RT, 10 min, 66 %; Variante 2: H₂, PtO₂, MeOH, RT, 15 min, 73 %; c) H₂, 5 % Pd/C, MeOH, RT, 3 h, 62 %; d) MnO₂, CH₃Cl, RT, 17 h, 94 %.

Die nachfolgende Hydrierung der Doppelbindung mit 5 % Pd/C stellte eine unerwartete Herausforderung dar. In Abhängigkeit von der Pd/C-Charge, der Ansatzgröße und der Reaktionszeit wurden verschiedene Produkte erhalten. Während bei ersten Versuchen nach 3 h selektiv das Diol **128** erhalten wurde, erhielt man bei gleichen Reagenzien und Bedingungen in späteren Versuchen verschiedene Nebenprodukte (Abb. 5). Der Grund dafür war eine neue Charge an Pd/C. Das isolierte Diol **128** wurde durch selektive Oxidation des Benzylalkohols mit aktiviertem MnO₂ in sehr guten Ausbeuten in den Benzaldehyd **127** überführt.⁵⁹

Mit einer frischen Charge an Pd/C konnten, durch Verkürzung der Reaktionszeit auf 10 min, die Nebenreaktionen deutlich reduziert werden und der gesättigte Alkohol **127** in 66 % Ausbeute erhalten werden. Bei Wiederholung des Versuchs im größeren Maßstab konnten neben **127** jedoch wieder deutlich mehr Nebenprodukte isoliert werden, so dass eine Reproduzierbarkeit nicht gewährleistet ist.

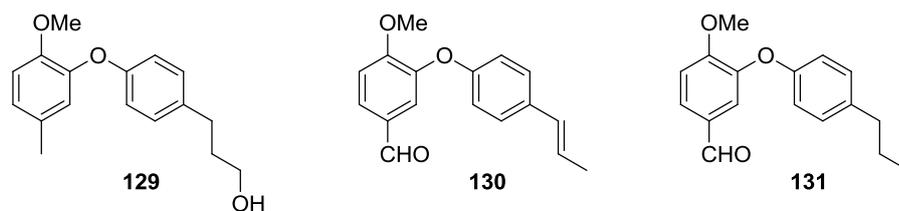


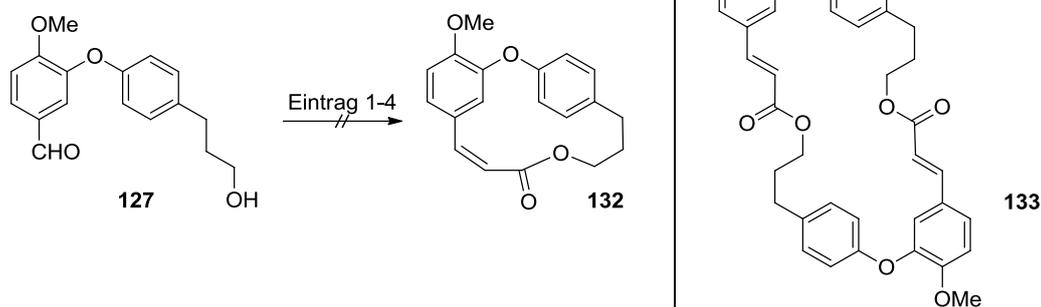
Abb. 5: Nebenprodukte der Hydrierung von **126** mit Pd/C.

Als Alternative wurde PtO₂ (Adams-Katalysator) zur Hydrierung von **126** getestet. Der Allylalkohol **126** konnte mit PtO₂ in MeOH unter H₂-Atmosphäre in 15 min direkt zum gesättigten Alkohol **127** reduziert werden. Insgesamt wurde die Hydrierung in drei verschiedenen Ansatzgrößen durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der Reaktion zu gewährleisten. Unabhängig von der Ansatzgröße konnte **127** reproduzierbar in einer Ausbeute zwischen 70 und 75 % erhalten werden.

Mit dem gesättigten Alkohol **127** sollte die Makrocyclisierung erneut mit Ketenylditriphenylphosphoran (**101**) untersucht werden. Im Rahmen der Forschungsarbeit von Markus Petermichl, M.Sc., wurde die intramolekulare Wittig-Olefinierung unter verschiedenen Reagenzien und Bedingungen versucht (vgl. Tabelle 1).

Alle Versuche wurden in Hochverdünnung (Endkonzentration: 2–3 mM) durchgeführt um eine mögliche Dimerisierung bzw. Oligomerisierung zu vermeiden. Durch kontinuierliches Eintropfen des Alkohols **127** über 5 h in eine siedende Lösung von Ylid **101** in Toluol konnte laut DC-Kontrolle nur ein Produkt gebildet werden, dass sich nach NMR-spektroskopischer Analyse als das dimere Produkt **133** herausstellte (Eintrag 1).

Da die Cyclisierung zu **133** scheinbar sehr schnell ablief, sollte aus **127** mit **101** zunächst bei RT das entsprechende Ylid generiert werden, welches dann bei Siedehitze eine intramolekulare Wittig-Reaktion eingehen sollte (Eintrag 2). Doch auch hier scheiterten alle Versuche durch die Entstehung diverser Oligomere, die durch LC-ESI-MS Messungen bestätigt werden konnten.

Tabelle 1: Cyclisierungsversuch von **127** mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**101**).

Nr.	Lösungsmittel ^[a]	Zutropfgeschwindigkeit	Zeit	Temperatur	Ergebnis ^[c]
1	Toluol	4 mL/h	23 h	110 °C	Dimer 133
2	Toluol	---	24 h	RT → 110 °C	Oligomerisierung
3	<i>n</i> -Bu ₂ O/1,4-Dioxan ^[b]	17 mL/h	22 h	140 °C	127 + Zersetzung
4	<i>n</i> -Bu ₂ O/1,4-Dioxan ^[b]	---	24 h	RT → 140 °C	Zersetzung

^[a] Alle Reaktionen wurden in Hochverdünnung (2–3 mM) durchgeführt. ^[b] Der Alkohol **127** wurde in wenigen mL in 1,4-Dioxan gelöst, da er in *n*-Bu₂O nicht löslich war. ^[c] Es wurden keine Ausbeuten bestimmt.

Da bei Cyclisierungsreaktionen in Hochverdünnung meist sehr hohe Temperaturen nötig sind, wurde die Cyclisierung in *n*-Bu₂O erneut versucht. Der Alkohol **127** wurde in 1,4-Dioxan vorgelöst und dann zu **101** in siedendem *n*-Bu₂O getropft. Nach 22 h Reaktionszeit stellte sich heraus, dass der Alkohol **127** nicht umgesetzt wurde, das Keten **101** aber vollständig zersetzt wurde (Eintrag 3). Um die Zersetzung von **101** zu vermeiden, wurde **127** zunächst bei RT zu **101** getropft und das dabei gebildete Ylid anschließend in die siedende *n*-Bu₂O-Lösung getropft. Analyse des Rohproduktes zeigte auch hier nicht das gewünschte Ergebnis, es konnten nur Zersetzungsprodukte gefunden werden (Eintrag 4).

Trotz zahlreicher Versuche gelang die als Schlüsselschritt der Synthese geplante intramolekulare Wittig-Reaktion mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**101**) nicht. Infolgedessen wurde diese Synthesestrategie verworfen.

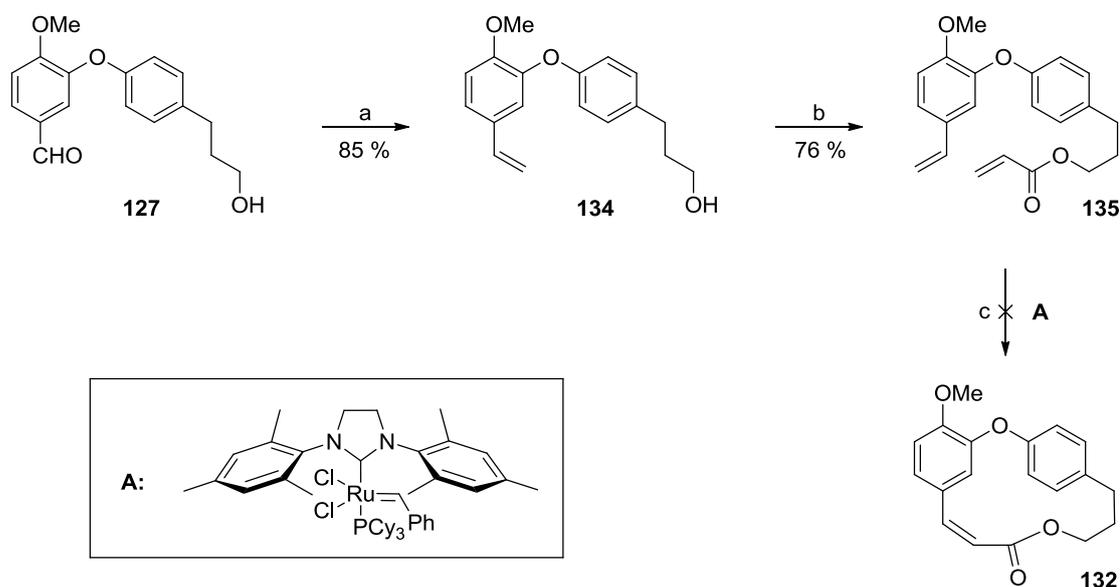
3.4. Cyclisierungsversuche via Metathese

Als alternative Cyclisierungsmethode sollte die Ringschlussmetathese (RCM) untersucht werden, welche in den letzten Jahren, bei der Synthese mittlerer und großer Ringe, zunehmend

an Bedeutung gewann.⁶⁰ Besonders durch die Entwicklung neuer Katalysatoren, welche eine breite Toleranz gegen viele funktionelle Gruppen aufweisen und sich durch größere Stabilität gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit auszeichnen.⁶¹ Zu den wichtigsten gehören die Rutheniumcarbenkomplexe von Grubbs *et al.*⁶²

Die Synthese des Diens **135** erfolgte ausgehend vom Alkohol **127** (Schema 23). Hierzu wurde **127** zunächst in einer Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in 85 % Ausbeute zum Styrolderivat **134** umgesetzt.⁶³ Nachfolgende Veresterung von **134** mit Acrylsäurechlorid lieferte **135** in 76 % Ausbeute.⁶⁴

An **135** wurde die RCM zum α,β -ungesättigten Lacton **132** unter Einsatz von 2–10 mol% des Grubbs-Katalysators (**A**) in CH_2Cl_2 sowohl bei RT als auch in der Siedehitze getestet.⁶⁴ Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt, jedoch konnte kaum eine Umsetzung beobachtet werden. NMR-Analyse der einzelnen Fraktionen, die aus der säulenchromatographischen Auftrennung erhalten wurden, zeigten, neben Spuren des Kreuzmetatheseprodukts eine Mischung verschiedener Oligomere, die vermutlich aus der versuchten RCM hervorgingen.



Schema 23: Cyclisierungsversuch von **127** via RCM. Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$, KO^tBu , THF, RT, 18 h, 85 %; b) Acrylsäurechlorid, DIPEA, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 76 %; c) **A**, CH_2Cl_2 , RT \rightarrow 40 °C, 24 h.

Das gewünschte Makrolacton **132** konnte unter den getesteten Bedingungen nicht erhalten werden. Als Alternative könnte die Reaktion unter Einsatz anderer Katalysatoren erneut versucht werden.⁶⁵ Neben den ebenfalls stabilen Ruthenium-Katalysatoren von Hoveyda,⁶⁶ die bereits bei ähnlich anspruchsvollen Substraten gute Erfolge zeigten,^{67,68} würden sich noch die Molybdän-Katalysatoren von Schrock anbieten.^{69,70} Der Vorteil dieser Katalysatoren ist, dass

diese sehr reaktiv sind und auch bei sterisch gehinderten Substraten oder bei Verbindungen die mit den Grubbs-Katalysatoren der 2. Generation keinen Umsatz liefern, sich als äußerst effektiv erwiesen.^{71,72} Der Nachteil dieser Katalysatoren ist ihre hohe Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff, weswegen sie nur in sauerstofffreier Umgebung gehandhabt werden können. Der Einsatz dieser Katalysatoren wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

3.5. Totalsynthesen von 11-*O*-Methylcorniculatolid A und Combretastatin D-4

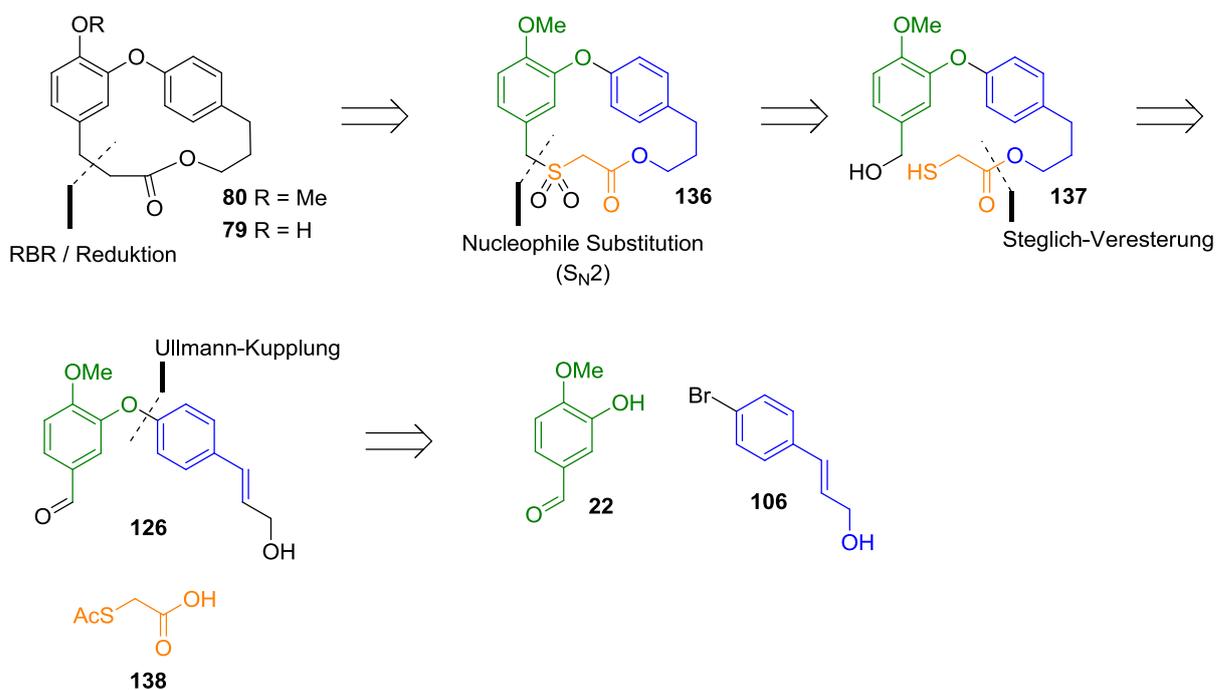
Da eine Cyclisierung zum gewünschten Makrolacton **132** weder durch intramolekulare Wittig-Reaktion noch durch Olefin-Metathese erreicht werden konnte, wurde die Synthesestrategie komplett überdacht.

Ein möglicher Ansatz wäre zunächst einen größeren Ring zu erzeugen, um dann durch Ringkontraktion den gewünschten Makrocyclus zu erhalten. In der Literatur gibt es für solche Ringkontraktionen nur sehr wenige Beispiele. Darunter die Favorskii-⁷³ und die Ramberg-Bäcklund-Umlagerung⁷⁴ sowie verschiedene Pyrolyse-Methoden, welche häufig bei Cyclophanen Anwendung finden.⁷⁵ In dieser Arbeit sollte zunächst die Ramberg-Bäcklund-Umlagerung, welche oft auch als Ramberg-Bäcklund-Reaktion (RBR) bezeichnet wird, herangezogen werden.

3.5.1. Ramberg-Bäcklund-Reaktion

3.5.1.1. Strategie

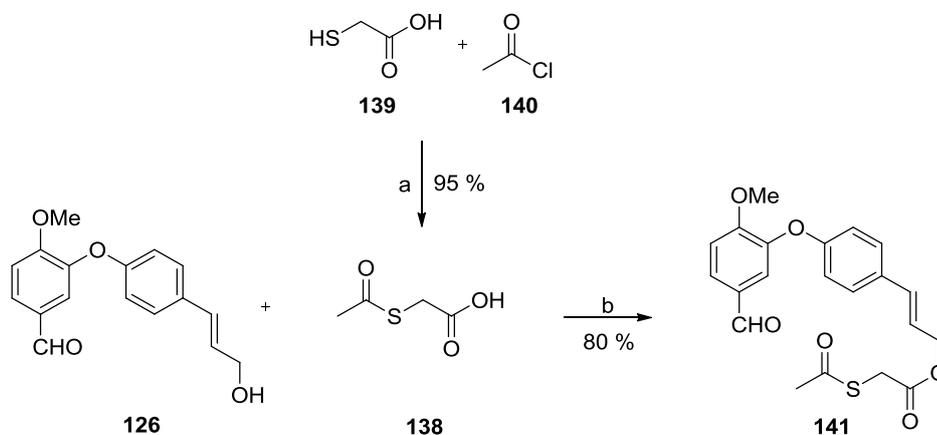
Retrosynthetisch betrachtet kann Combretastatin D-4 (**79**) nach Demethylierung aus 11-*O*-Methylcorniculatolide A (**80**) erhalten werden (Schema 24). Verbindung **80** kann durch RBR auf das Sulfon **136** zurückgeführt werden, welches sich retrosynthetisch zum Thiol **137** öffnen lässt. Dieses sollte durch eine Steglich-Veresterung aus Acetylmercaptoessigsäure (**138**) und dem Diarylether **126** zugänglich sein, welcher aus Isovanillin (**22**) und *p*-Bromzimtalkohol (**106**) durch Ullmann-Kupplung dargestellt werden kann (vgl. Kap. 3.3.).



Schema 24: Retrosynthetische Analyse von 11-*O*-Methylcorniculatolid A (**80**) und Combretastatin D-4 (**79**) via RBR.

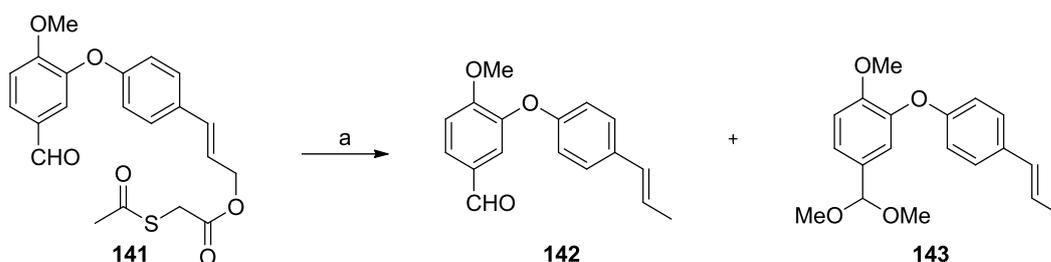
3.5.1.2. Synthese und Optimierung der Cyclisierungsvorstufen

Ausgangspunkt der Synthese war der bereits in Kapitel 3.3. durch Ullmann-Kupplung dargestellte Diarylether **126**. Dieser wurde in einer Steglich-Veresterung mit Acetylmercaptoessigsäure (**138**) in einer Ausbeute von 80 % zum α,β -ungesättigten Ester **141** umgesetzt (Schema 25).⁷⁶ Da **138** kommerziell nicht erhältlich ist, wurde diese nach einer Vorschrift von Benary aus Mercaptoessigsäure (**139**) und Acetylchlorid (**140**) hergestellt.⁷⁷



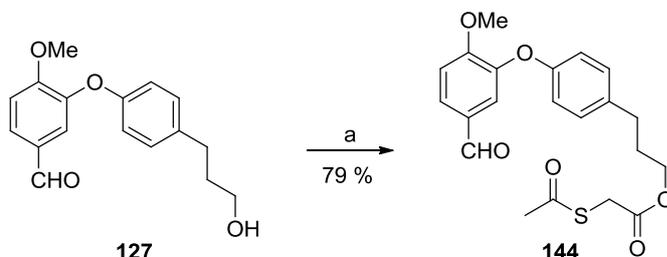
Schema 25: Darstellung des α,β -ungesättigten Esters **141**. Reagenzien und Bedingungen: a) **139**, **140**, 0–70 °C, 30 min, 95 %; b) **138**, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 2,5 h, 80 %.

Die anschließende Hydrierung des α,β -ungesättigten Esters **141** mit Pd/C verursachte jedoch erneut Probleme. Der Reaktionsverlauf wurde durch DC und NMR Spektroskopie verfolgt. Erst nach 12 h Rühren unter H_2 -Atmosphäre konnte eine Reaktion beobachtet werden. Es stellte sich heraus, dass nicht die Doppelbindung reduziert, sondern die Esterfunktion reaktiv abgespalten wurde (\rightarrow **142**). Zudem kam es zu einer partiellen Acetalisierung des Aldehyds (\rightarrow **143**, Schema 26).



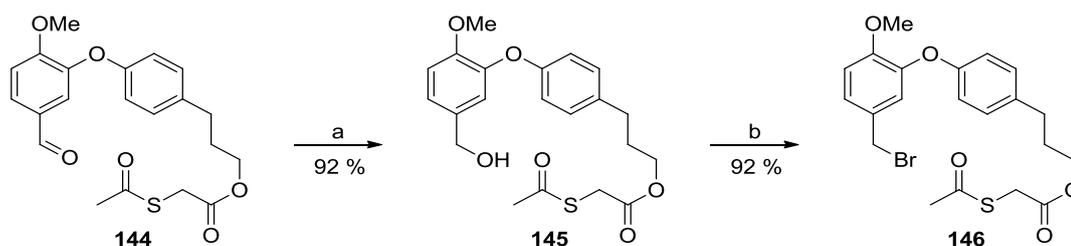
Schema 26: Versuchte Hydrierung der allylischen Doppelbindung von **141**. Reagenzien und Bedingungen: a) H_2 , 5 % Pd/C, MeOH, RT, 12 h.

Da dieser Weg nicht zielführend war, wurde der gesättigte Diarylether **127** (vgl. Kap. 3.3) mit **138** verestert (Schema 27). Diesmal unter modifizierten Steglich-Bedingungen nach Hosseini *et al.*, da sich die Verwendung von EDC anstelle von DCC als vorteilhaft erwies.⁷⁸ Der Ester **144** konnte nach chromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 79 % erhalten werden.



Schema 27: Synthese des gesättigten Esters **144**. Reagenzien und Bedingungen: a) **138**, EDC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 3 h, 79 %.

Für die geplante Appel-Reaktion wurde **144** zunächst in den Benzylalkohol **145** überführt (Schema 28). Die Reduktion wurde nach einem Protokoll von Naumov *et al.* mit $NaBH_4$ in einer 1:1 Mischung aus THF und 20 %-iger wässriger MeOH-Lösung durchgeführt.⁷⁹ Mittels DC konnte nach 5 min eine vollständige Umsetzung von **145** beobachtet werden. Längere Reaktionszeiten führten teilweise zu einer Abspaltung der Acetatschutzgruppe am Thiol, bzw. einer Übertragung der Acetatgruppe auf den neu gebildeten Alkohol. Der Benzylalkohol **145** konnte schließlich in sehr guten Ausbeuten von 92 % erhalten werden.



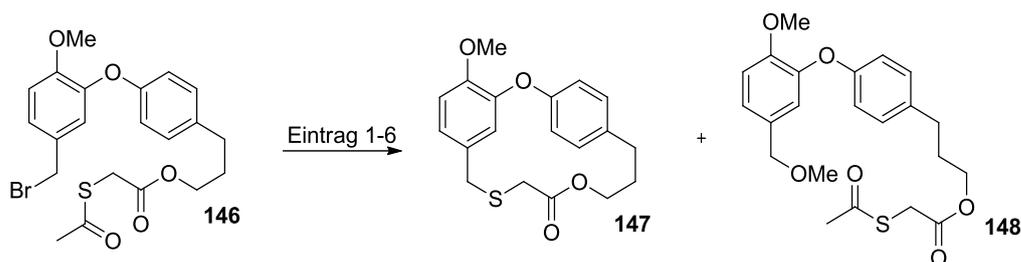
Schema 28: Synthese des Benzylbromids **146**. Reagenzien und Bedingungen: a) NaBH₄, THF/H₂O/MeOH 5:4:1, RT, 5 min, 92 %; b) PPh₃, CBr₄, RT, 1,5 h, 92 %.

Die Appel-Reaktion lieferte selektiv das gewünschte Benzylbromid **146**, welches nach säulenchromatographischen Aufreinigung in 92 % Ausbeute isoliert werden konnte.^{80,81} Der Verlust ist darauf zurückzuführen, dass das Bromid auf dem sauren Kieselgel leicht hydrolysiert. Die Verbindung lässt sich im Gefrierschrank 1–3 Tage lagern, ohne dass Zersetzung eintritt.

3.5.1.3. Cyclisierungsversuche am Benzylbromid

Ausgehend vom Benzylbromid **146** sollte die Cyclisierung zum Thioether **147** untersucht werden (Tabelle 2). Die Cyclisierung sollte nach Abspaltung der Acetatgruppe durch nukleophilen Angriff des Thiols am benzylicem Kohlenstoff unter Abspaltung des Bromids erfolgen. Zur Vermeidung einer möglichen Dimerisierung wurden sämtliche Reaktionen in Hochverdünnung durchgeführt. Im ersten Ansatz sollte das Thioacetat **146** methanolytisch gespalten werden und das freigesetzte Thiolat *in situ* das Benzylbromid angreifen (Eintrag 1).⁸² Nach 24 h Reaktionszeit konnte nach wässriger Aufarbeitung eine Verbindung isoliert werden, die sich als Methylether **148** herausstellte. Demzufolge wurde bei der Methanolyse nicht das Thioacetat angegriffen, sondern es hat eine unerwünschte nukleophile Substitution der benzylicen Bromidfunktionalität stattgefunden.

Da sich starke nukleophile Basen als Entschützungsverfahren offensichtlich nicht eignen, musste eine Alternative gefunden werden. Um die Deaktivierung des Benzylbromids durch Substitution auszuschließen, wurde die Cyclisierung mit TBAB und TBAI untersucht, jedoch konnte weder bei RT noch bei höheren Temperaturen eine Reaktion beobachtet werden (Eintrag 2, 3).

Tabelle 2: Reagenzien und Bedingungen der Cyclisierungsversuche von Benzylbromid **146**.

Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel ^[a]	Zeit	Temperatur	Ergebnis ^[b]
1	NaOMe	MeOH/THF 1:1	24 h	RT	84 % 148
2	TBAB	THF abs.	17 h	RT → 66 °C	kein Umsatz
3	TBAI	THF abs.	19 h	RT → 66 °C	kein Umsatz
4	NaBH ₄	THF abs. (18 mM)	3 d	RT	30 % 147
5	NaBH ₄	THF abs. (3 mM)	3 d	RT → 66 °C	31 % 147
6	TiCl ₄ /Zn	CH ₂ Cl ₂ abs.	17 h	RT → 40 °C	Zersetzung

^[a] alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt bei einer Konzentration von 2 mM durchgeführt. ^[b] Die Ausbeuten wurden nach säulenchromatographischer Auftrennung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

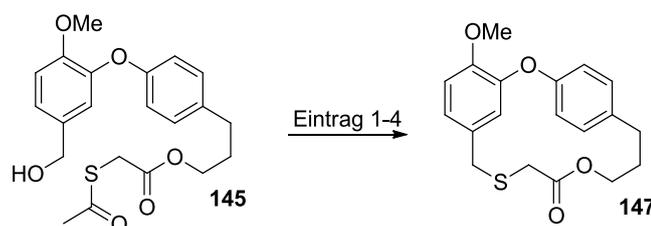
Während der Reduktion von Benzaldehyd **144** mit NaBH₄ (vgl. Schema 28) konnte bei längerer Reaktionszeit als Nebenreaktion eine Entschützung des Thiols beobachtet werden, aufgrund dessen sollte die Cyclisierung unter diesen Bedingungen getestet werden. Die Reaktion wurde in trockenem THF (c = 18 mM) mit 0,5 Äq NaBH₄ durchgeführt. Da nach 18 h Reaktionszeit kaum Umsatz zu erkennen war, wurde die Reaktion übers Wochenende gerührt. Nach 3 d war das Edukt vollständig abreagiert und nach Aufreinigung des Rohproduktes an Kieselgel konnte der Thioether **147** in 30 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 4).

Aufgrund der niedrigen Ausbeuten wurde in einem weiteren Versuch die Konzentration der Lösung erniedrigt, um eventuelle Oligomerisierungen, welche als Nebenreaktionen in Frage kommen würden, zu verringern und somit die Ausbeute zu erhöhen. Aber weder eine Erniedrigung der Konzentration (c = 3 mM) noch eine Erhöhung der Temperatur führten zu einer Optimierung der Reaktion (Eintrag 5). Schließlich wurde eine weitere Cyclisierungsmethode getestet, bei der mit Hilfe von TiCl₄ und Zink das Thioacetat selektiv abgespalten werden soll.⁸³ Die Reaktionsmischung wurde in CH₂Cl₂ zunächst bei RT gerührt. Durch NMR-Spektroskopie konnte die Freisetzung des Thiols beobachtet werden, jedoch keine Cyclisierung. Nach Erhöhung der Temperatur auf 40 °C kam es schließlich zu Zersetzung (Eintrag 6).

3.5.1.4. Cyclisierungsversuche am Benzylalkohol

Neben den Cyclisierungsversuchen am Benzylbromid **146** wurden parallel am Benzylalkohol **145** verschiedene Lewissäuren zur Cyclisierung untersucht. Auch hier wurden alle Reaktionen in Hochverdünnung durchgeführt, um Oligomerisierungen zu vermeiden. Alle getesteten Reagenzien erwiesen sich als ungeeignet. Es kam entweder zu Zersetzungsreaktionen oder zur Produktbildung in geringen Mengen von 9–15 % (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Reagenzien und Bedingungen der Cyclisierungsversuche von Benzylalkohol **145**.

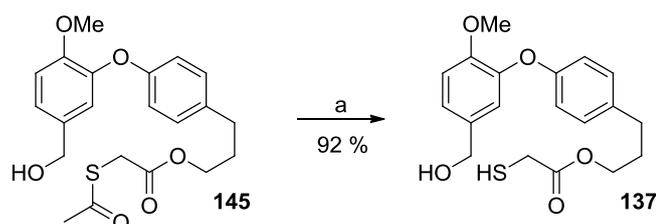


Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel ^[a]	Zeit	Temperatur	Ergebnis ^[b]
1	ZnI ₂	CH ₂ Cl ₂ abs.	3 h	40 °C	9 % 147
2	TiCl ₄ /Zn	CH ₂ Cl ₂ abs.	2 h	0 °C → RT	Zersetzung
3	ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂ abs.	6 h	RT → 40 °C	15 % 147
4	Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂ abs.	2 h	40 °C	Zersetzung

^[a] alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, bei einer Konzentration von 5 mM durchgeführt. ^[b] Die Ausbeuten wurden nach säulenchromatographischer Auftrennung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

3.5.1.5. Cyclisierungsversuche am Thiol

Da die bisher durchgeführten Cyclisierungsversuche wenig effizient waren, sollte als letzte Möglichkeit die Cyclisierung ausgehend vom Thiol **137** untersucht werden. Die Darstellung von **137** erfolgte durch selektive Abspaltung der Thioacetatschutzgruppe von **145** mit Hydrazinhydrat (Schema 29).⁸⁴ Das Thiol **137** konnte in einer Ausbeute von 92 % erhalten werden.

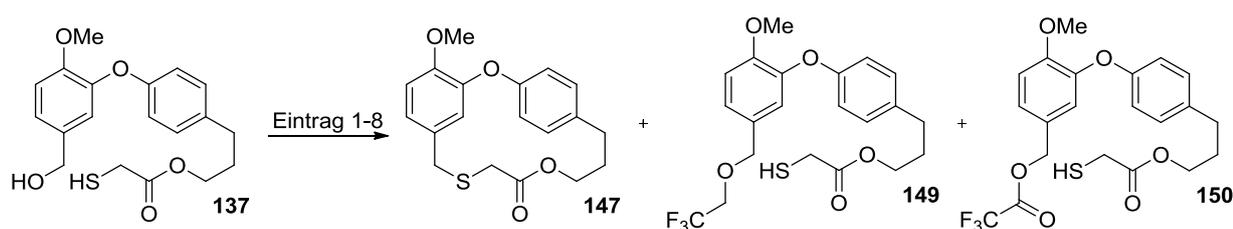


Schema 29: Entschützung des Thioacetats **145**. Reagenzien und Bedingungen: a) N₂H₄, MeCN, 2 h, RT, 92 %.

Mit dem freiem Thiol **137** wurde die Cyclisierung in einem ersten Ansatz mit TFA in Trifluorethanol untersucht (Tabelle 4, Eintrag 1).⁸⁴ Neben dem gewünschten Thioether **147** wurde etwa die Hälfte des Edukts mit Trifluorethanol verethert (\rightarrow **149**). Um diese Reaktion zu vermeiden wurde das Lösungsmittel gegen CH_2Cl_2 ausgetauscht (Eintrag 2).⁸⁵ Diese Reaktion lieferte unerwartet eine 1:1 Mischung des gewünschten Thioethers **147** und des Esters aus **137** mit TFA (\rightarrow **150**).

Nach den bisherigen Untersuchungen schien es trotz der unerwünschten Nebenreaktionen weiterhin sinnvoll, die säurekatalysierte Cyclisierung zum Thioether **147** an dem Thiol **137** zu testen. Dafür wurde für die folgende Reaktion H_2SO_4 anstelle von TFA verwendet. Das Thiol **137**, gelöst in CH_2Cl_2 , wurde langsam in eine 3 mM schwefelsaure CH_2Cl_2 -Lösung getropft. Schon nach Zugabe einiger Tropfen **137** bildete sich ein schwarzer Film auf dem Boden, der nach DC-Kontrolle eine Zersetzung von **137** vermuten ließ (Eintrag 3).

Tabelle 4: Reagenzien und Bedingungen der Cyclisierungsversuche von Thiol **137**.

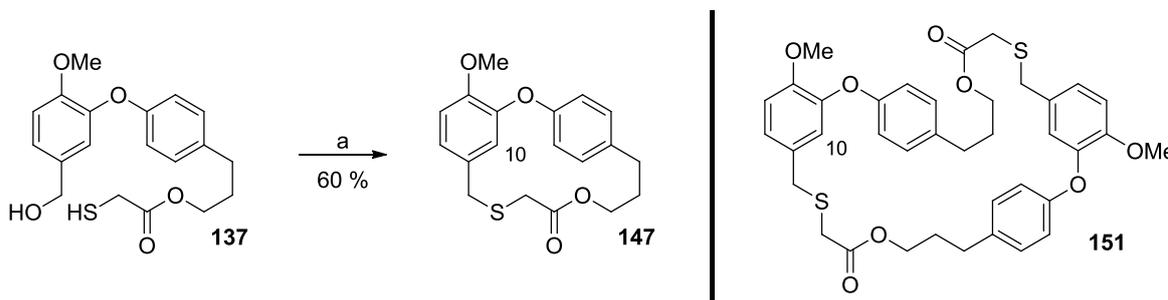


Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel ^[a]	Zeit	Temperatur	Ergebnis
1	TFA	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	1,5 h	RT	Ether 149 ^[b]
2	TFA/MS 4 Å	CH_2Cl_2 abs.	21 h	RT	Ester 150 ^[b]
3	H_2SO_4	CH_2Cl_2 abs.	10 min	RT	Zersetzung
4	H_2SO_4	THF abs.	2 h	0 °C \rightarrow RT	kein Umsatz
5	H_2SO_4	MeCN abs.	1 h	0 °C	60 % 147 ^[c]
6	<i>p</i> -TosOH/MS 4 Å	MeCN abs.	21 h	RT	59 % 147 ^[c]
7	HCl in Dioxan/MS 4 Å	MeCN abs.	2 h	RT	kein Umsatz
8	ZnI_2	CH_2Cl_2 abs.	2 h	RT	Zersetzung

^[a] alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, bei einer Konzentration von 5 mM durchgeführt. ^[b] Es wurden keine Ausbeuten bestimmt. ^[c] Die Ausbeuten wurden nach säulenchromatographischer Auftrennung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

Parallel zu diesem Reaktionsansatz wurde der Versuch bei 0 °C in THF und MeCN durchgeführt (Eintrag 4). In THF fand keine Reaktion statt. In MeCN konnte bereits nach Zugabe von **137** eine vollständige Umsetzung mit Hilfe der DC beobachtet werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte der Thioether **147** in 60 % Ausbeute erhalten werden (Eintrag 5, Schema 30). Die geringe Ausbeute lässt sich zum einen damit erklären, dass neben dem gewünschten Produkt **147** auch etwas an dimerem Thioether **151** entstanden ist und zum anderen damit, dass durch die harschen Reagenzien und Bedingungen ein Teil des gebildeten Produkts **147** wieder zersetzt wird. Eine Verringerung der Konzentration führte zwar zu weniger Dimerisierung, jedoch dauerte die Reaktion dann deutlich länger, wodurch es zu mehr Zersetzung kam.

Auch die Verwendung anderer Säuren führte nicht zu einer Optimierung der Reaktion. Bei der Cyclisierung mit *p*-TosOH konnte eine ähnliche hohe Ausbeute bei deutlich höherer Reaktionszeit beobachtet werden (Eintrag 6), während beim Einsatz von HCl in Dioxan keine Reaktion zu beobachten war (Eintrag 7). Lewisäuren wie ZnI₂ führten zu Zersetzungsreaktionen (Eintrag 8).



Schema 30: Cyclisierung zum Thioether **147**. Reagenzien und Bedingungen: a) H₂SO₄, MeCN, 1 h, 0 °C, 60 %.

Eine NMR-spektroskopische Analyse bestätigte den gewünschten Thioether **147** (Abb. 6). Sowohl die ungewöhnliche Hochfeldverschiebung des Methinprotons H-10 bei $\delta = 5,83$ ppm (vgl. Kap. 3.1.) als auch eine anschließende massenspektrometrische Untersuchung bewiesen das Vorliegen des Monolids **147**. Zum Vergleich ist in Abb. 7 das ¹H-NMR-Spektrum des entsprechenden Dimers **151** abgebildet. Das charakteristische Methinproton H-10 liegt hier bei $\delta = 6,84$ ppm.

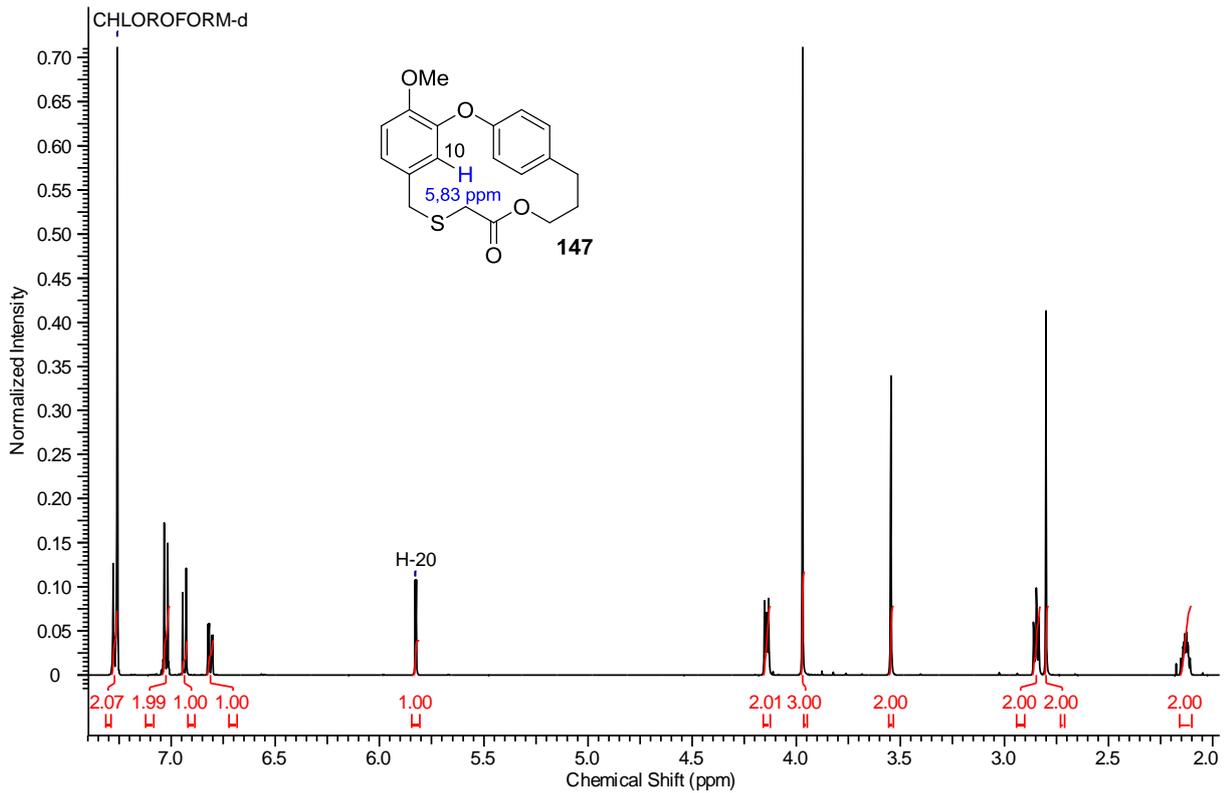


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 500 MHz) von Thioether **147**.

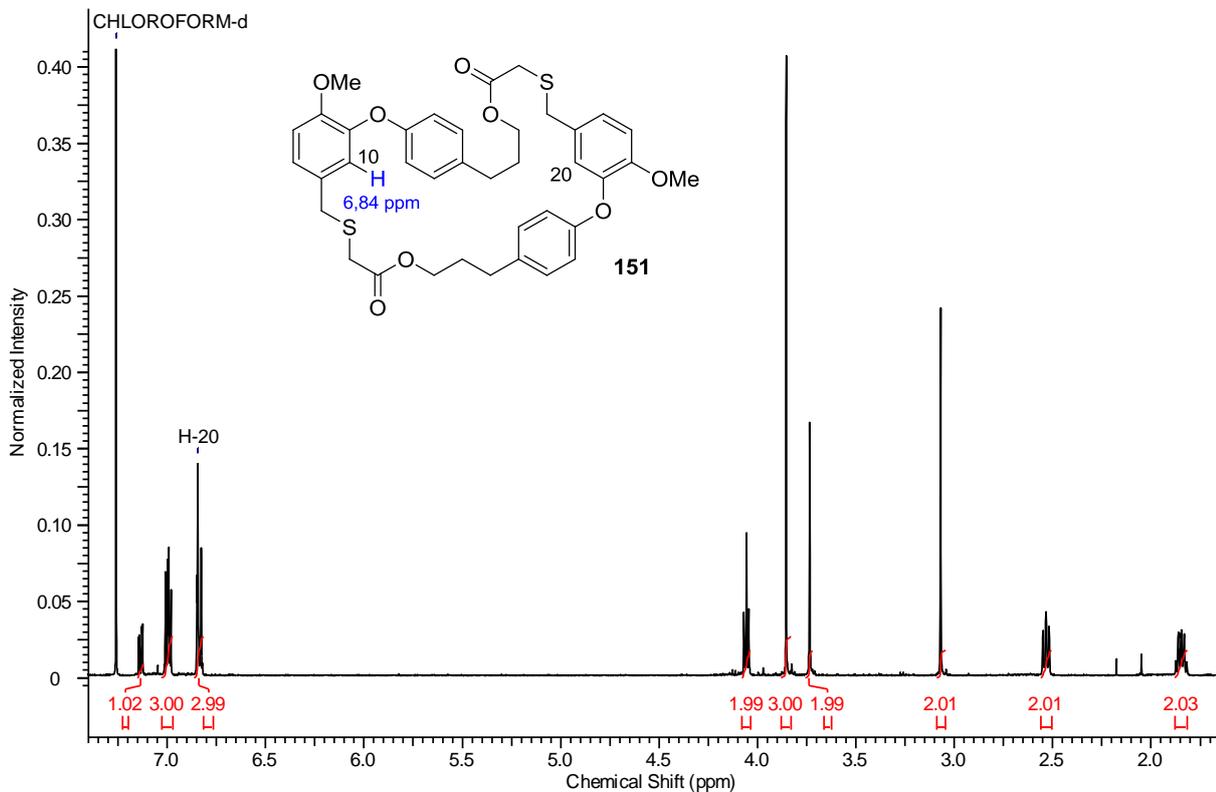
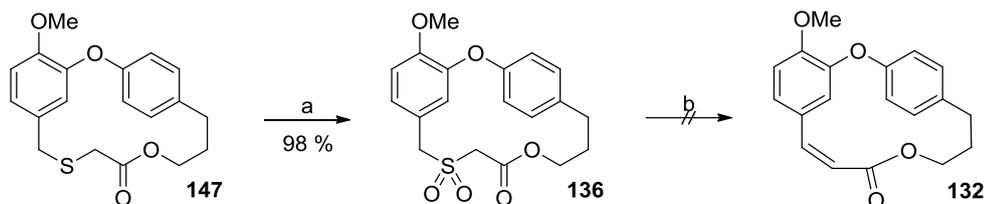


Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 500 MHz) von dimeren Thioether **151**.

3.5.1.6. Versuche zur Ramberg-Bäcklund-Reaktion

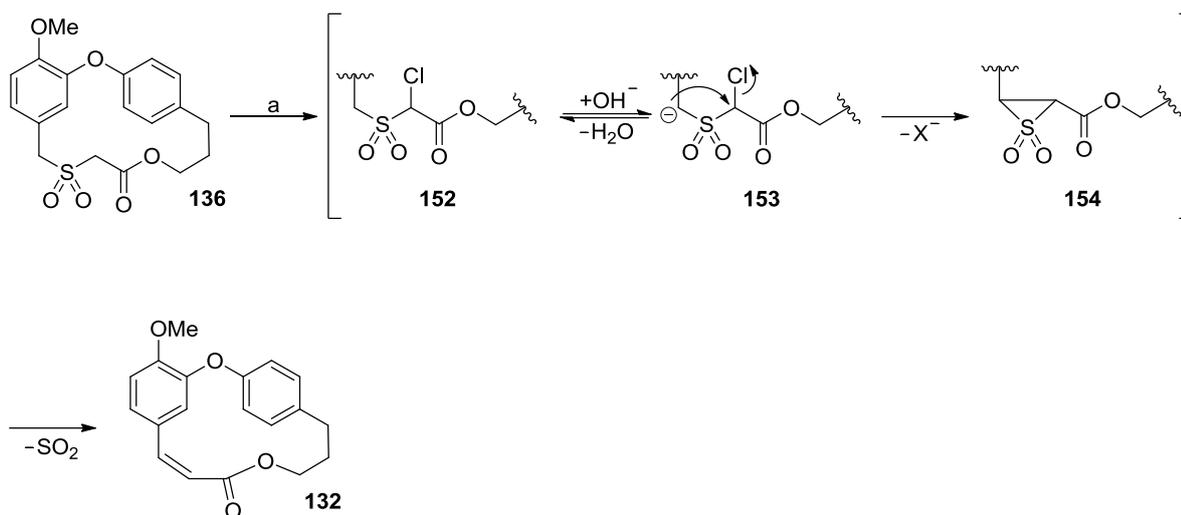
Der Schlüsselschritt zur Darstellung von 11-*O*-Methyl-Corniculatolid A (**80**) sollte, wie geplant, eine RBR sein (vgl. Kap. 3.5.1.). Ausgangsverbindungen für die *in situ* RBR sind Sulfone. Die Oxidation des Thioethers **147** zum entsprechenden Sulfon **136** wurde nach einem Standardverfahren mit *m*CPBA durchgeführt (Schema 31),⁸⁶ wobei das Sulfon **136** in sehr guter Ausbeute von 98 % erhalten wurde.



Schema 31: Darstellung von Sulfon **136** und anschließender Versuch der *in situ* RBR zu **132**. Reagenzien und Bedingungen: a) *m*CPBA, CH₂Cl₂, 2 h, 0 °C → RT, 98 %; b) KOH, CCl₄, *t*-BuOH, 1 h, RT.

Das vorliegende Sulfon **136** ist strukturell sehr interessant, da es über zwei unterschiedlich acide Methylengruppen verfügt. Aufgrund der höheren Acidität der Methylengruppe in α -Position zum Ester wird im Rahmen einer *in situ* RBR eine Deprotonierung mit nachfolgender Halogenierung bevorzugt an dieser Stelle stattfinden. Für diesen Fall gibt es in der Literatur keine vergleichbare Anwendung der RBR.

Die *in situ* RBR wurde zunächst in der Meyers-Variante⁸⁷ nach einem Protokoll von Baird *et al.* durchgeführt.⁸⁶ Hierzu wurde das Sulfon **136** mit KOH und CCl₄ umgesetzt, um *in situ* das α -Chlorsulfon **152** zu bilden, welches dann über Bildung von Episulfon **154** und darauffolgender Extrusion von SO₂ zum entsprechen Alken **132** umlagert (Schema 32).⁸⁸ Die Reaktion lieferte keinen Umsatz. Weder eine Erhöhung der Temperatur auf 40 °C noch eine Erhöhung der Äquivalente der Reaktanten führte zu einer Reaktion. Nach 17 h Reaktionszeit konnte die Zersetzung des Edukts **136** beobachtet werden.

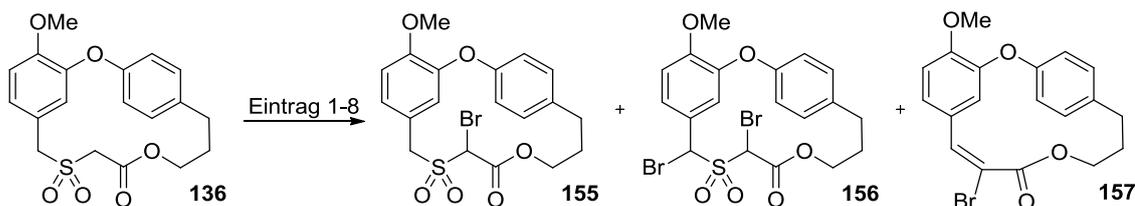


Schema 32: Mechanismus der *in situ* RBR am Beispiel von Sulfon **136**. Reagenzien und Bedingungen: a) KOH, CCl_4 , *t*-BuOH, CH_2Cl_2 , 17 h, RT \rightarrow 40 °C.

Für die *in situ* RBR sind eine Vielzahl weiterer Reaktionsvarianten bekannt, u. a. die Modifizierung nach Chan, bei der anstelle von CCl_4 , CBr_2F_2 als Halogenierungsmittel verwendet wird.⁸⁹ CBr_2F_2 wurde in der Vergangenheit bei vielen Synthesen erfolgreich angewendet und ist auch zur Darstellung hochsubstituierter, elektronenreicher Alkene geeignet.⁹⁰ Der Nachteil ist, dass es extrem flüchtig (Sdp. 23 °C) und sehr teuer ist, zudem sollte aufgrund seiner ozonschichtschädigenden Wirkung darauf verzichtet werden.⁹¹ Söderman *et al.* veröffentlichten 2012 mit $\text{C}_2\text{Br}_2\text{F}_4$ ein alternatives Halogenierungsmittel für die *in situ* RBR, welches als Feststoff leicht zu handhaben und außerdem sehr günstig zu erwerben ist.⁹² Ferner steht es nicht auf der Liste der ozonschichtschädigenden Substanzen.⁹¹

Das Sulfon **136** wurde nach Söderman *et al.* mit $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$ und $\text{KOH}/\text{Al}_2\text{O}_3$ in einer 4:1 Mischung *t*-BuOH/THF umgesetzt.⁹² In Abhängigkeit der Äquivalente an KOH und $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$ kam es zur Bildung unterschiedlicher Produkte (Tabelle 5). Für die Umsetzung von **136** nach Literaturvorschrift konnte das α -Bromsulfon **155** als auch das dibromierte Sulfon **156** erhalten werden. Eine sich anschließende RBR konnte, auch nach längerer Reaktionszeit und Erhöhung der Temperatur auf 50 °C, nicht beobachtet werden (Eintrag 1).

Durch Herabsetzung der Äquivalente an Bromierungsmittel konnte neben dem Sulfon **136** lediglich Bromsulfon **155** isoliert werden (Eintrag 2). Eine Erhöhung der Äquivalente an KOH führte zu vollständigem Umsatz zu **155**, eine RBR konnte aber trotz noch höherem Überschuss an Base nicht festgestellt werden (Eintrag 4,5).

Tabelle 5: Versuche zur RBR nach Söderman *et al.*

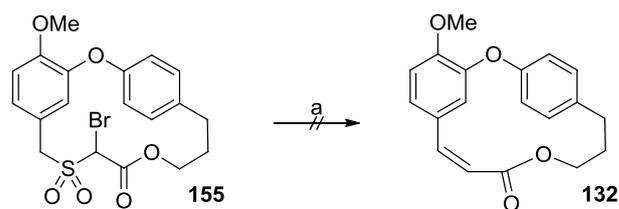
Eintrag	5-10% KOH/Al ₂ O ₃ (Äq)	C ₂ Br ₂ Cl ₄ (Äq)	Zeit	Temperatur	Ergebnis ^[a]
1	1-2	1,8	24 h	RT→50 °C	155/156
2	1-2	1	45 min	RT	136/155
3	2-4	1,8	45 min	RT	155
4	5-10	1,1	1 h	RT	155
5	15-30	1,8	2 h	RT	155 + Zersetzung
6	2-4	2	45 min	RT	156/157
7	4-8	2	1,5 h	RT	156/157
8	5-10	3	6 h	RT	156/157

^[a] Es wurden keine Ausbeuten bestimmt.

In einem weiteren Experiment sollte untersucht werden, inwieweit es möglich ist, selektiv das dibromierte Sulfon **156** zu erzeugen, welches dann durch RBR zum Bromalken **157** umlagern sollte. Durch Erhöhung der Äquivalente an Bromierungsreagenz konnte neben **156** auch Spuren von **157** gefunden werden (Eintrag 6), demnach musste eine RBR stattgefunden haben. Der Umsatz der Reaktion war laut ¹H-NMR Spektrum sehr gering. Zudem besitzen **156** und **157** den gleichen *R_f* Wert, weshalb eine Trennung nicht möglich war. Die Ausbeuten an Bromalken **157** konnten auch durch Änderungen der Reagenzien und Bedingungen nicht erhöht werden (Eintrag 7 und 8).

Da eine *in situ* RBR nicht zum gewünschten Erfolg führte, sollte im Folgenden das aus der obigen Reaktion erhaltene α -Bromsulfon **155** unter Einsatz von NaHMDS oder KO*t*Bu in einer klassischen RBR umgesetzt werden (Schema 33).⁷⁴

Beide Reaktionen scheiterten. Während KO*t*Bu in THF bei 0 °C das Lacton **155** unter nukleophilem Angriff zum *t*-Butylester öffnete, wurde bei der Reaktion mit NaHMDS in THF bei -78 °C das ursprüngliche Sulfon **136** zurückgebildet.



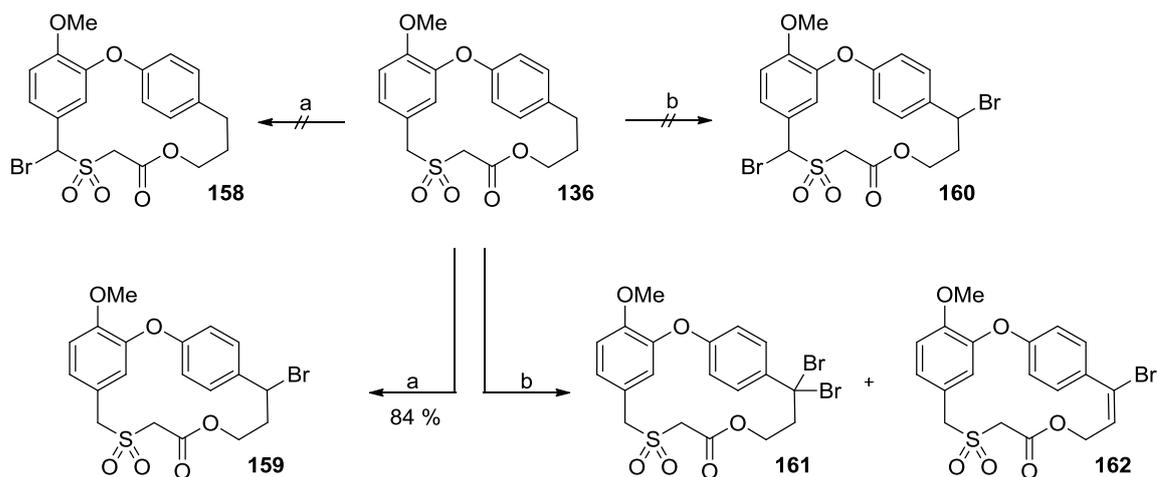
Schema 33: Versuchte RBR ausgehend von α -Bromsulfon **155**. a) KO t Bu, THF, 0 °C \rightarrow RT, 24 h oder NaHMDS, THF, 78 °C \rightarrow RT, 5 h.

Da auch die klassische RBR ausgehend von α -Bromsulfon **155** nicht zielführend war, kann angenommen werden, dass Verbindungen mit dem Strukturmotiv von **155** für eine erfolgreiche RBR ungeeignet sind. Der Grund hierfür sind vermutlich die ungünstigen Aciditätsverhältnisse. Eine Deprotonierung findet bevorzugt am α -H-Atom zwischen Sulfon und der Estergruppe statt, da dieses über eine um fast zehn Größenordnungen höhere Acidität ($pK_S \approx 12$) gegenüber dem Benzylsulfon ($pK_S \approx 23$) verfügt.^{93,94} Ein weiteres Indiz ist die Tatsache, dass es in der Literatur kein Beispiel der RBR für komplexere Ester oder Lactone gibt.

Aufgrund dieser Annahme sollte eine alternative Möglichkeit gefunden werden, die Methylengruppe zwischen dem Aromaten und dem Sulfon selektiv zu bromieren.

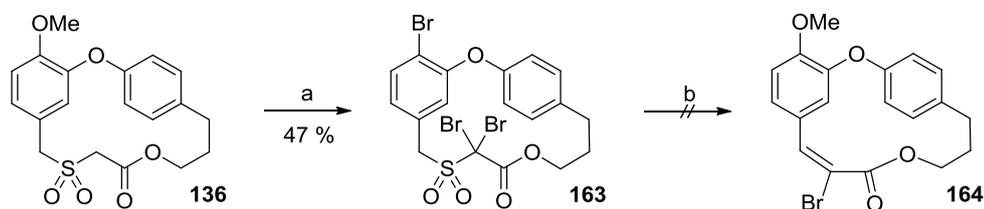
Als Standardmethode für die Einführung von Brom in die Benzylposition eignet sich die radikalische Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in CCl₄⁹⁵ oder die direkte Bromierung mit Brom.⁹⁶ Das Problem radikalischer Bromierungen ist häufig die Regioselektivität.⁹⁷ Da **136** über zwei benzyliche Angriffspunkte verfügt, sind theoretisch beide Produkte denkbar. Praktisch gesehen ist die Bromierung der Methylengruppe neben der Sulfongruppe jedoch ungünstig, da diese aufgrund des $-I$ -Effekts destabilisierend auf das während der Reaktion gebildete Radikal wirkt.⁹⁸ Die Umsetzung von **136** erfolgte mit NBS und AIBN bei 90 °C in Chlorbenzol, da **136** in CCl₄ nicht löslich war.⁹⁹ Die Bromierung verlief in 84 % Ausbeute mit falscher Regioselektivität zum Bromid **159** (Schema 34).

Ein alternativer Ansatz wäre zunächst das dibromierte Produkt **160** herzustellen und das ungewollte Bromatom nach erfolgter RBR reaktiv zu entfernen. Dazu wurde die Reaktion erneut mit 2 Äquivalenten NBS durchgeführt. Aber entgegen der Annahme wurde die falsche benzyliche Position doppelt bromiert (\rightarrow **161**, Schema 34). Zusätzliches NBS (2 Äq.) führten nicht zu weiteren Bromierungen, jedoch kam es nach längerer Reaktionszeit unter Eliminierung von HBr zur Bildung von Alken **162**. Die Ausbeuten der Reaktionen wurden nicht bestimmt.



Schema 34: Radikalische Bromierung von **136** mit NBS und AIBN. Reagenzien und Bedingungen: a) NBS (1 Äq), AIBN (0.1 Äq), PhCl, 90 °C, 1,5 h, 84 %; b) NBS (2 Äq), AIBN (0,1 Äq), PhCl, 90 °C → 100 °C, 18 h.

Beim folgenden Versuch wurde aus dem Sulfon **136** mit K_2CO_3 und elementarem Brom das dibromierte Sulfon **163** erzeugt (Schema 35).¹⁰⁰ Im nächsten Schritt sollte mit Base eine Deprotonierung an der nun acideren benzyllischen Methylengruppe erfolgen und damit die RBR zum Bromalken **164** möglich sein. Dafür wurde **163** mit NaHMDS bei -78 °C umgesetzt. Als Produkte wurden neben etwas monobromiertem Sulfon **155** auch das Sulfon **136** zurückerhalten. Eine RBR konnte nicht beobachtet werden.



Schema 35: Bromierung von **132** mit Brom und K_2CO_3 . Reagenzien und Bedingungen: a) Br_2 , K_2CO_3 , CH_3Cl , RT, 20 min, 47 %; b) NaHMDS, THF, -78 °C , 30 min.

3.5.2. Sulfonylolyse

Da die Ringverengung im Zuge einer RBR nicht realisiert werden konnte, sollten weitere Möglichkeiten für die SO_2 -Extrusion gefunden werden. In der Literatur gibt es hierzu zwei weitere Ansätze: die photochemische oder die thermische Extrusion von SO_2 .¹⁰¹ Letztere erfährt besondere Bedeutung in der Synthese von Cyclophanen und anderen gespannten Ringsystemen.^{12,102,75}

Auf die photochemische Abspaltung wird hier nicht weiter eingegangen, da lediglich eine Reaktion durchgeführt wurde, bei der das Sulfon **136** in MeCN 1 h bei 150 Watt mit einer Quecksilber Tauchlampe belichtet wurde. Die Belichtung führte zu keinerlei Umsetzung.

Die Auswertung der massenspektrometrischen Daten (EI, 70 eV) von Sulfon **136** brachte hervor, dass das Fragment 312 ($M-SO_2$) den größten Anteil des Massenspektrums ausmacht (siehe Abb. 8). Der Peak bei $m/z = 312$ entspricht vermutlich 11-*O*-Methyl-Corniculatolid A (**80**). Nach J. Grütze und F. Vögtle ist das Vorliegen von deutlichen $M-SO_2$ -Peaks im Massenspektrum ein gutes Indiz für eine erfolgreiche Sulfonpyrolyse.¹⁰³

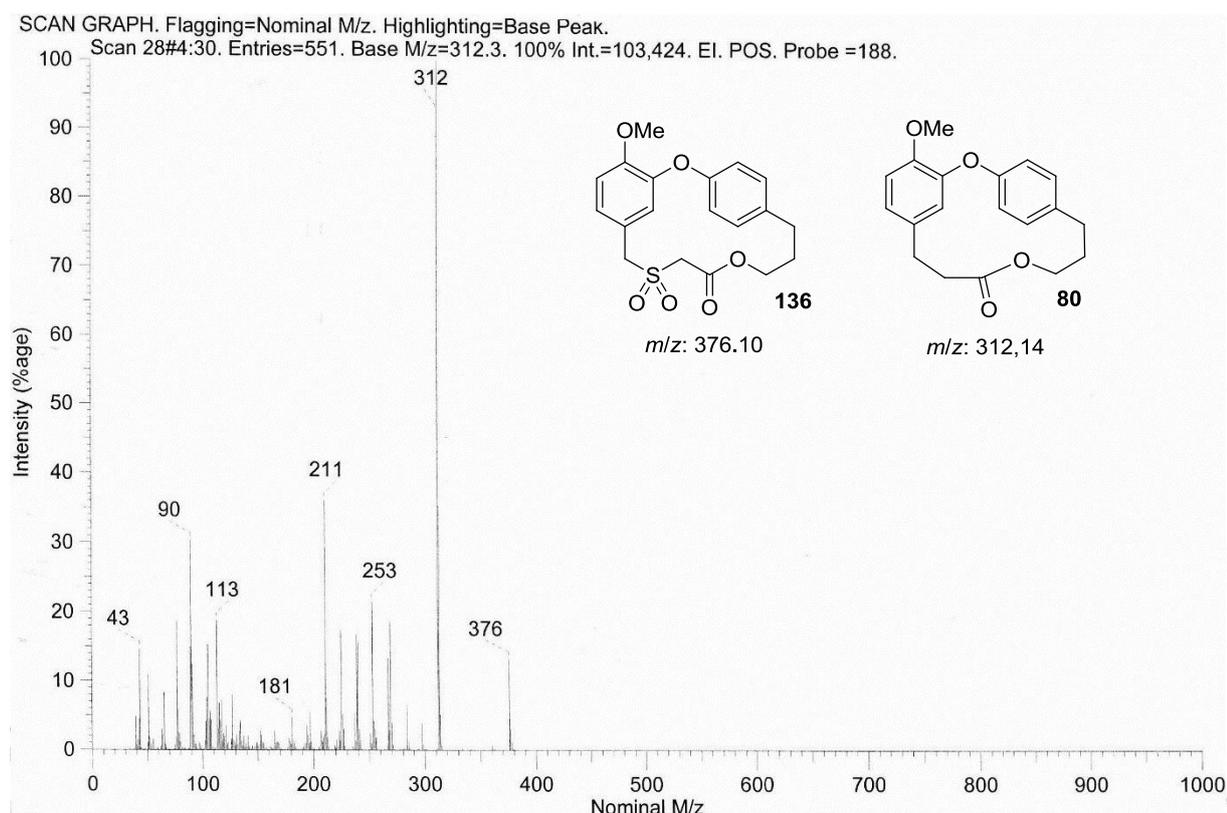
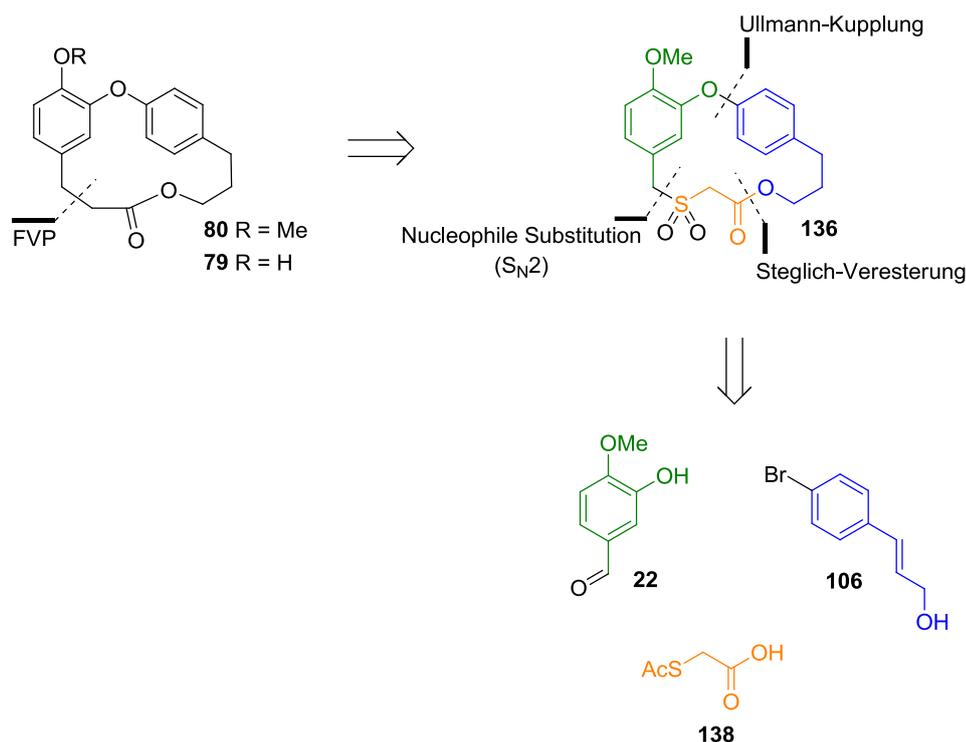


Abb. 8: EI-Massenspektrum von Sulfon **136** mit Fragment $m/z = 312$ als Basispeak. Das Massenspektrum wurde unter EI Bedingungen (70 eV) aufgenommen.

3.5.2.1. Strategie

Combretastatin D-4 (**79**) sollte sich durch Demethylierung aus 11-*O*-Methyl-Corniculatolid A (**80**) darstellen lassen, welches durch Sulfonpyrolyse auf das Sulfon **136** zurückgeführt werden kann (Schema 36). Die Synthese des Sulfons **136** sollte analog zur bisher ausgearbeiteten Strategie erfolgen (vgl. Kap. 3.5.1.).



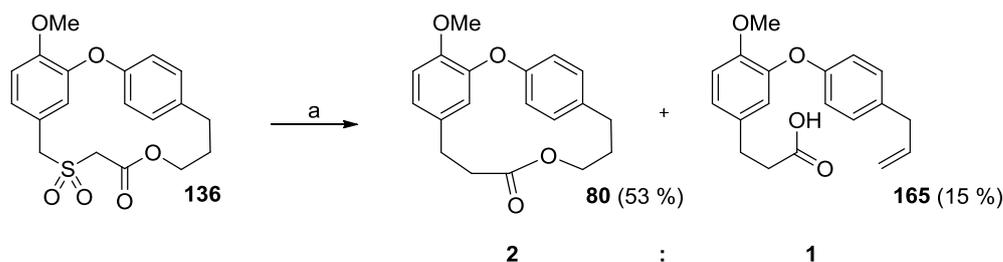
Schema 36: Retrosynthetische Analyse von 11-*O*-Methyl-Corniculatolid A (**80**) und Combretastatin D-4 (**79**) via Sulfonylpyrolyse.

3.5.2.2. Darstellung von 11-*O*-Methyl Corniculatolid A via FVP

Zunächst wurde im Labor untersucht, inwieweit sich das Sulfon **136** pyrolysieren lässt. Mit Hilfe einer Sublimationsapparatur wurde **136** langsam in einem Ölbad erhitzt. Bei einer Temperatur von 200 °C begann **136** zu sublimieren und schied sich als farblose Kristalle am Kühlfinger der Sublimationsapparatur ab. Auch Versuche unter Zuhilfenahme einer Heißluftpistole scheiterten vermutlich aufgrund eines zu hohen Temperaturgradienten im Kolben. Somit konnte auch hier hauptsächlich Sublimation beobachtet werden.

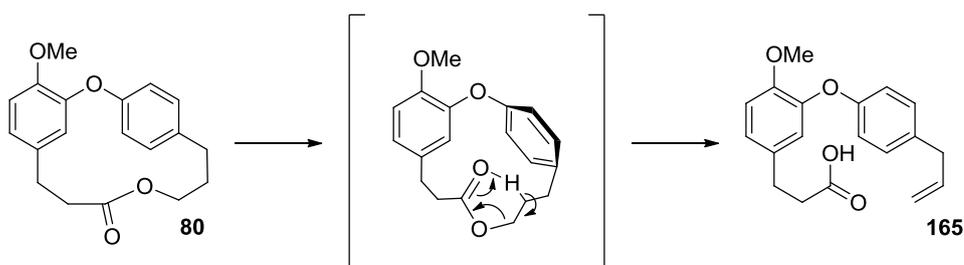
Für die Pyrolyse von **136** schienen hohe Temperaturen erforderlich zu sein, welche z. B. mit der Flash Vakuum Pyrolyse (FVP) erreicht werden können. Da an der Universität Bayreuth keine entsprechende Apparatur zur Verfügung steht, wurden die Proben nach Schottland an die Universität von St. Andrews geschickt und dort von Dr. Alan Aitken mittels FVP pyrolysiert (vgl. Kap.6.1.).^{104,105}

Dr. Aitken konnte das Sulfon **136** bereits im ersten Versuch vollständig pyrolysieren. Neben dem Naturstoff 11-*O*-Methylcorniculatolid A (**80**) erhielt er das Eliminierungsprodukt **165** als weiteres Pyrolyseprodukt (Schema 37).



Schema 37: FVP von **136**. Reagenzien und Bedingungen: 600 °C, 0,04–0,08 mbar, **80** (53 %): **165** (15 %).

Ein möglicher Mechanismus, der zur Bildung des Eliminierungsproduktes **165** führte, ist in Schema 38 gezeigt. Durch H-Übertragung in einem 6-gliedrigen Übergangszustand könnte das Lacton **80** unter Eliminierung zu **165** geöffnet werden. Diese Lacton-Pyrolyse, die gewöhnlich bei Temperaturen zwischen 520–590 °C stattfindet, ist normalerweise nur bei Substraten möglich, welche keine Ringspannung aufweisen. Daher sollte **80** eine relativ geringe Ringspannung besitzen.¹⁰⁶



Schema 38: Möglicher Mechanismus der Lacton-Pyrolyse zur Bildung von **165**.

Um die Bildung des Eliminierungsproduktes **165** zu vermeiden, wurde die Pyrolyse zunächst bei 550 °C und anschließend bei 575 °C untersucht. Die Erniedrigung der Temperatur führte jedoch nicht zu einem besseren Umsatz des gewünschten Produkts **80**, sondern dazu, dass das Sulfon **136** nicht vollständig umgesetzt wurde. Daher wurde die Pyrolyse bei 600 °C als bestes Ergebnis angenommen.

Tabelle 6: Optimierung der Pyrolysebedingungen. Alle Pyrolysen wurden mit Hilfe der FVP bei 0,04–0,08 mbar durchgeführt. Die Umsätze wurden vor Aufreinigung mit Hilfe des ¹H-NMR Spektrums bestimmt.

Temperatur	Produkt 80	Produkt 165	Edukt 136
600 °C	71 % (53 %) ^a	29 % (15%) ^a	0 %
575 °C	63 %	12 %	24 %
550 °C	62 %	22 %	16 %

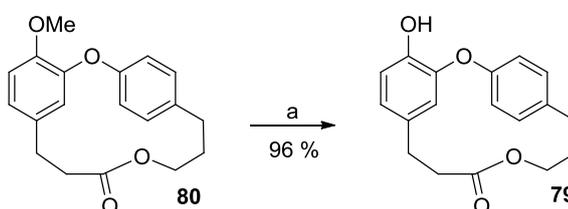
^a die Ausbeuten in Klammern wurden nach säulenchromatographischer Aufreinigung bestimmt.

Die Produkte aus der Pyrolyse wurden anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt. Es konnte **80** mit einer Ausbeute von 53 % und **165** in 15 % Ausbeute erhalten werden.

3.5.2.3. Darstellung von Combretastatin D-4

Ausgehend von 11-*O*-Methyl Corniculatolid A (**80**) sollte im finalen Schritt der Synthese die Demethylierung untersucht werden. Für die Demethylierung von aromatischen Methylethern sind in der Literatur zahlreiche Reaktionen bekannt.^{107,108} Eine bekannte Methode ist die Dealkylierung mit AlCl₃, welche an vergleichbaren Systemen oft erfolgreich eingesetzt werden konnte.^{109–111} Dazu wurde **80** mit AlCl₃ bei 40 °C zum gewünschten Naturstoff Combretastatin D-4 (**79**) in 58 % Ausbeute umgesetzt (Schema 39). Aufgrund der moderaten Ausbeute, die auf Zersetzungsreaktionen zurückzuführen war, sollte nach einer schonenderen Alternative gesucht werden.

Als effektive Methode zur Spaltung von Methylethern hat sich die Kombination einer harten Lewissäure und einem weichen Nukleophil bewährt.¹¹² Aus diesem Grund wurde **80** mit AlCl₃ in Gegenwart von EtSH in CH₂Cl₂ bei -17 °C umgesetzt.³⁹ Mit dieser Methode konnte Combretastatin D-4 (**79**) in 96 % Ausbeute erfolgreich dargestellt werden.



Schema 39: Demethylierung von **80**. Reagenzien und Bedingungen: a) AlCl₃, EtSH, CH₂Cl₂, -17 °C, 1 h, 96 %.

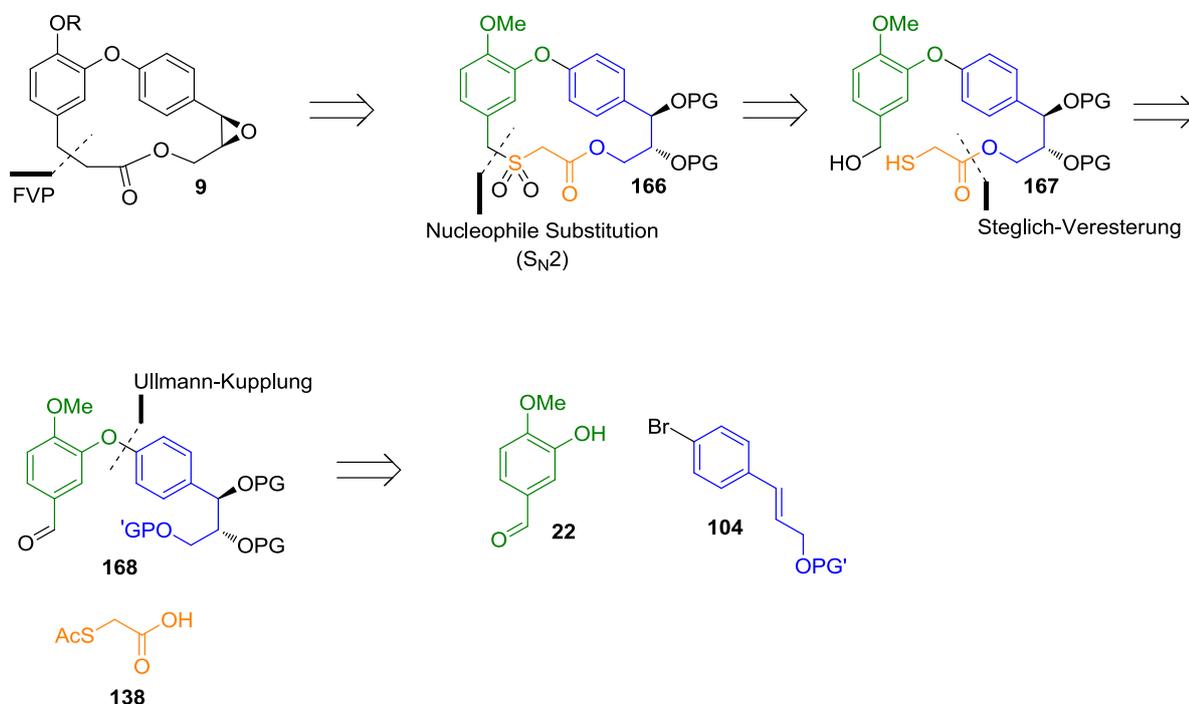
Die spektroskopischen und analytischen Daten von synthetisiertem 11-*O*-Methylcorniculatolid A (**80**) und von Combretastatin D-4 (**79**) stimmen mit denen der isolierten Naturstoffe sehr gut überein.^{46,44}

3.6. Formale Synthese von Combretastatin D-1

3.6.1. Retrosynthese

Nachdem die Syntheseroute für den einfachsten Vertreter der Combretastatin D-Reihe fertiggestellt war, sollte die Strategie zur Synthese des komplexeren (-)-Combretastatin D-1 (**9**)

angewendet werden. (-)-Combretastatin D-1 (**9**) unterscheidet sich von D-4 (**79**) nur durch ein Epoxid in der Seitenkette.²⁵ Bei der Syntheseplanung musste daher die Einführung der Stereozentren an geeigneter Stelle beachtet werden.



Schema 40: Retrosynthetische Analyse von (-)-Combretastatin D-1 (**9**).

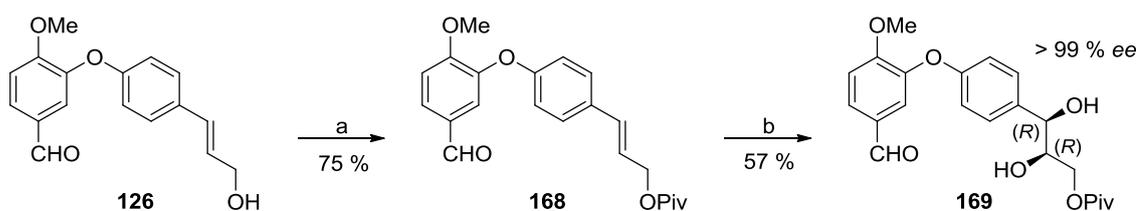
(-)-Combretastatin D-1 (**9**) sollte nach Epoxidöffnung durch FVP aus dem geschützten Sulfon **166** zugänglich sein, welches sich retrosynthetisch zum geschützten Thiol **167** öffnen lässt. Dieses sollte durch eine Steglich-Veresterung aus Acetylmercaptoessigsäure (**138**) und dem geschütztem *syn*-(*R,R*)-Triol **168** zugänglich sein, welches aus Isovanillin (**22**) und dem geschütztem *E*-Zimtalkohol **104** durch Ullmann-Kupplung dargestellt werden kann (vgl. Kap. 3.3.). Die Stereoinformation sollte in einem frühen Schritt der Synthese eingeführt werden (Schema 40).

3.6.2. Synthese der Cyclisierungsvorstufen

Als Ausgangsverbindung für die Synthese von (-)-Combretastatin D-1 (**9**) wurde erneut der Diarylether **126** verwendet, welcher aus einer Ullmann-Kupplung von Isovanillin (**22**) und *p*-Bromzimtalkohol (**106**) erhalten wurde (vgl. Kap. 3.3.). Die primäre Hydroxyfunktion von **126** wurde zunächst nach einem Standardprotokoll mit Pyridin und PivCl in 75 % Ausbeute als Pivalylester **168** geschützt.⁴⁹ Die stereoselektive Einführung der beiden Hydroxygruppen

erfolgte durch asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless (Schema 41).^{34,50} Diese wurde zunächst in einem kleineren Testansatz mit dem kommerziell erhältliche AD-mix- β durchgeführt. Dazu wurde der Pivalylester **168** in *t*-BuOH vorgelöst und anschließend bei 0 °C zu einer Suspension von AD-mix- β und Methansulfonamid in einer 1:1 Mischung *t*-BuOH/H₂O getropft. Nach 24 h konnte das *syn*-(*R,R*)-Diol **169** in 59 % Ausbeute isoliert werden. Die moderate Ausbeute der Reaktion ist auf eine Überoxidation der benzylicischen Hydroxygruppe von **169** zurückzuführen. Diese Überoxidation konnte leider nicht verhindert werden, da sie vermutlich auf der schlechten Löslichkeit des Pivalylesters **168** im Reaktionsmedium beruht.

Da für einen großen Ansatz das kommerzielle AD-mix- β zu teuer ist, wurde für die folgende Dihydroxylierung AD-mix- β aus den einzelnen Komponenten K₂OsO₂(OH)₄, K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆ und dem chiralen Liganden (DHQD)₂PHAL selbst zubereitet. Der Ansatz wurde unter gleichen Bedingungen wie oben, bei deutlich kürzer Reaktionszeit von 2 d bei 3 °C im Kühlschrank durchgeführt. Nach Aufreinigung konnte **169** in einer Ausbeute von 57 % isoliert werden, was der gleichen Größenordnung wie beim kommerziellen AD-mix- β entspricht. Die Enantioselektivität der Dihydroxylierung wurde mittels HPLC an chiraler Amylose Phase bestimmt. Die Methode zur Trennung der Enantiomere wurde zunächst mit der racemischen Mischung von (*rac*)-**169**¹¹³ evaluiert und dann für die eigentliche Trennung von **169** angewendet. Damit konnte für **169** ein *ee*-Wert von >99 % erreicht werden (vgl. Anhang 1). Couladouros *et al.* gaben für Ihre Synthese einen *ee*-Wert von >95 % an.³⁴



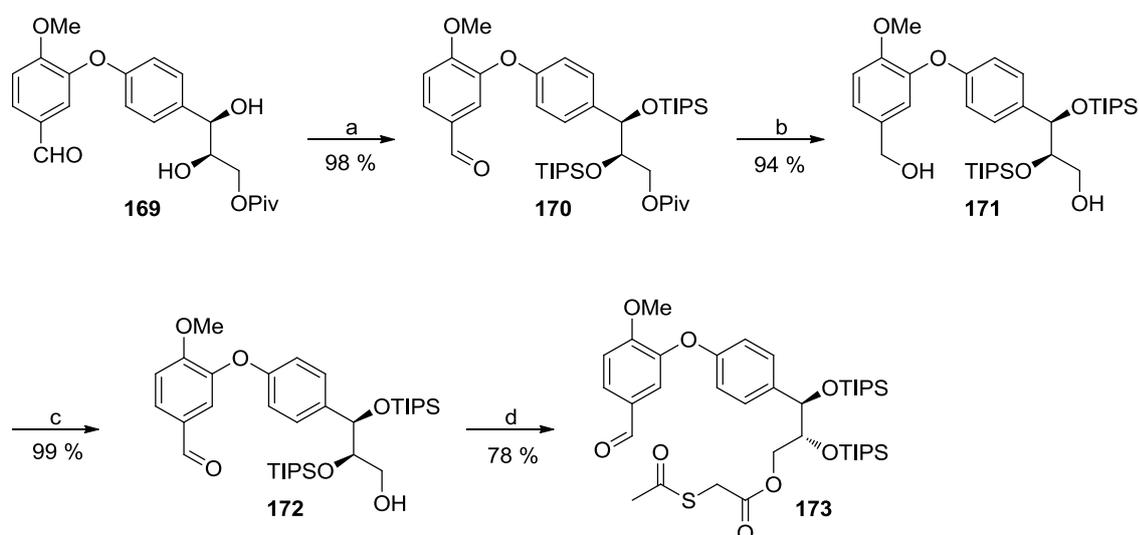
Schema 41: Dihydroxylierung von **168** nach Sharpless *et al.* Reagenzien und Bedingungen: a) PivCl, Pyridin, CH₂Cl₂, 40 °C, 20 h, 75 %; b) Variante 1: AD-mix- β , MeSO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O 1:1, 3 °C, 24 h, 59 %; Variante 2: K₂OsO₂(OH)₄, K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, (DHQD)₂PHAL, MeSO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O 1:1, 3 °C, 2 d, 57 %, > 99 % *ee*.

Für das enantiomerenreine Diol **169** sollte im nächsten Schritt eine geeignete Schutzgruppe gefunden werden. Die Anforderungen an die Schutzgruppe sind sehr hoch. So muss diese sowohl stabil gegenüber Reduktionsmitteln und Säuren sein. Außerdem schien Ester als Schutzgruppe aus, da diese später neben dem Lacton verseift werden müssten. Demzufolge schienen Silylschutzgruppen, wie sie bereits Couladouros *et al.* verwendet hatte, am besten geeignet.³⁴

In zwei parallelen Ansätzen wurden sowohl die Triisopropylsilyl (TIPS)- als auch die *tert*-Butyldimethylsilyl-(TBS)-Schutzgruppe für die vorliegende Synthesestrategie untersucht.

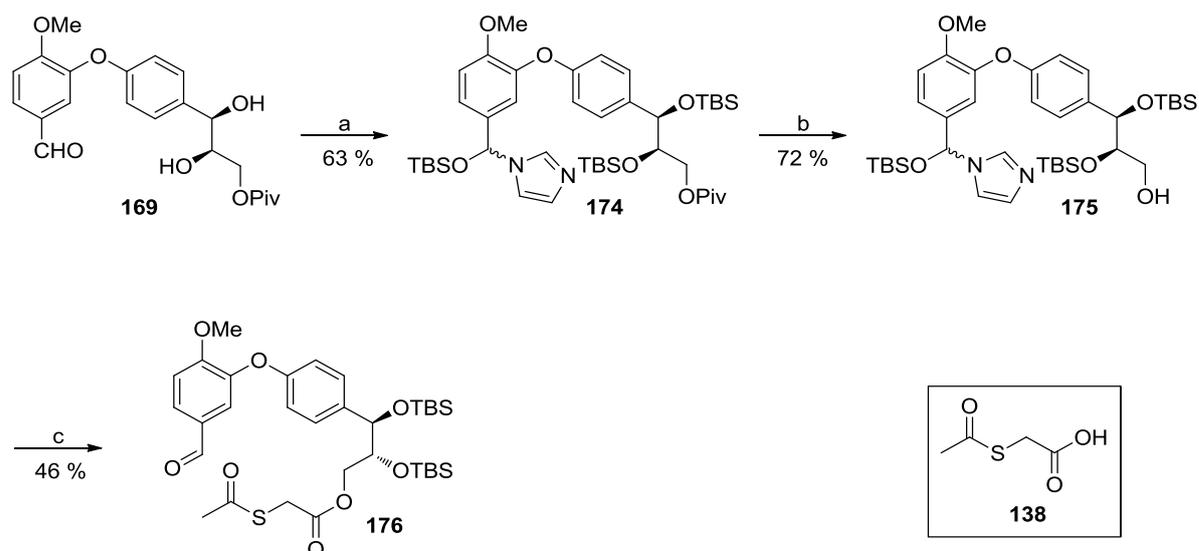
Im Falle der TIPS-Schutzgruppe erfolgte die Schützung der sekundären Alkohole von **169** durch Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat (TIPS-OTf) in Gegenwart von 2,6-Lutidin in DMF bei 60 °C nach einer modifizierten Literaturvorschrift.¹¹⁴ Nach 27 h wurde der Bissilyl-ether **170** in 98 % Ausbeute nach säulenchromatographischer Aufreinigung erhalten (Schema 42).

Reduktive Spaltung des Pivaloylestere **170** mit DIBAL-H lieferte das Diol **171** in sehr guten Ausbeuten von 94 %.³⁴ Der bei der Reaktion ebenfalls reduzierte Aldehyd wurde mit MnO₂ selektiv neben der primären Hydroxyfunktion in nahezu quantitativer Ausbeute oxidiert (→ **172**).⁵⁹ Nach Umsetzung des primären Alkohols **172** mit Acetylmercaptoessigsäure **138** in einer modifizierten Steglich-Veresterung wurde Thioacetat **173** in 78 % Ausbeute isoliert.⁷⁸



Schema 42: Synthese des TIPS-Thioacetats **173**. Reagenzien und Bedingungen: a) TIPS-OTf, 2,6-Lutidin, DMF, 60 °C, 27 h, 98 %; b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, 94 %; c) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 22 h, 99 %; d) **138**, EDC, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 18 h, 78 %.

Im Falle der TBS-Schützung sollte neben den beiden sekundären Alkoholen auch der Aldehyd geschützt werden. Dadurch kann eine Reoxidation des Benzylalkohols nach der Esterreduktion vermieden werden. Dies gelang durch Umsetzung des Diols **169** mit TBSCl, Imidazol zum *N,O*-Silylacetal **174** (Schema 43).^{115,116}



Schema 43: Synthese des TBS geschützten Thioacetats **176**. Reagenzien und Bedingungen: a) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 23 h, 63 %; b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, 72 %; c) **138**, EDC, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 18 h, 46 %.

Nach reduktiver Spaltung des Pivalylesters **174** mit DIBAL-H wurde der erhaltene Alkohol **175** mit Acetylmercaptoessigsäure (**138**) verestert.^{34,78} Während der sauren Aufarbeitung mit Zitronensäure wurde der Aldehyd regeneriert und somit das Thioacetat **176** in 46 % Ausbeute direkt dargestellt. Durch die Schützung des Aldehyds konnte somit ein Schritt in der Synthese eingespart werden.

3.6.3. Cyclisierung und Darstellung des Combretastatin D-1-Diols via FVP

Die nachfolgenden Reaktionen bis zu den freien Thiolen **179** und **180** wurden nach der erarbeiteten Synthesestrategie für Combretastatin D-4 (**79**) durchgeführt (vgl. Kap. 3.5.1.). Die NaBH₄ Reduktion des Benzaldehyds verlief im Fall des TIPS-Derivats **173** in 99 % Ausbeute und für das TBS-Derivat **176** in 62 % Ausbeute. Die selektive Freisetzung der Thiole **179** und **180** erfolgte ausgehend von den silylgeschützten Thioacetaten **177** bzw. **178** in beiden Fällen mit sehr guten Ausbeuten von 94 % bzw. 90 % (Schema 44).

Die anschließende Cyclisierung zu den jeweiligen Thioethern **181** und **182** bereitete erneut Probleme. Sowohl die TBS- als auch die TIPS-Schutzgruppen konnten den sauren Bedingungen der Cyclisierung nicht standhalten, daher musste an dieser Stelle die Ringschlussstrategie erneut geändert werden.

Da die Cyclisierung eine nukleophile Substitution darstellt, wäre ein möglicher Ansatz die benzyliche Hydroxygruppe in eine bessere Abgangsgruppe umzuwandeln. Eine bewährte

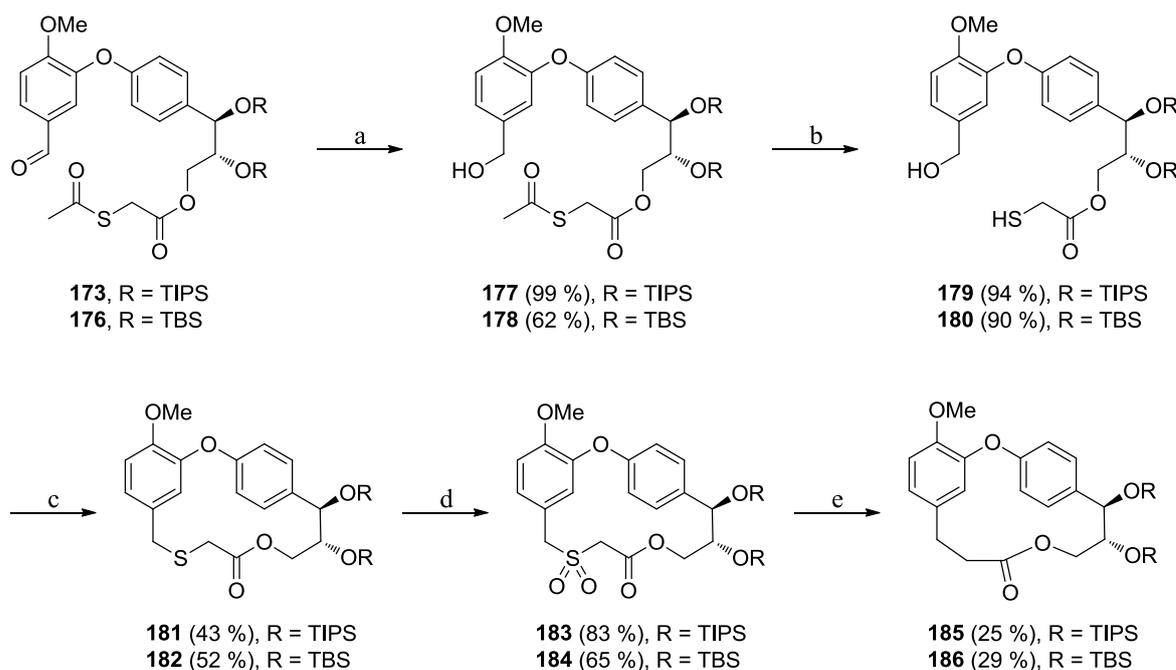
Methode, Alkohole in bessere Abgangsgruppen zu überführen ist die Ausbildung von Sulfonsäureestern.¹¹⁷ Dazu wurde das TIPS geschützte Thiol **179** mit Methansulfonsäurechlorid (Mes-Cl) und Et₃N umgesetzt, um das entsprechende Mesylat zu erhalten.¹¹⁸ Es stellte sich heraus, dass die Mesylierung der Hydroxygruppe zwar erfolgreich war, aber beide TIPS-Gruppen während der Reaktion mit Mes-Cl abgespalten wurden.

Eine alternative Möglichkeit zur Darstellung von Sulfonsäureestern wäre die Sulfatierung der Hydroxygruppe mit SO₃-Pyridin-Komplex (SO₃·Py).^{119,120} Dazu wurde **179** bei RT in eine Lösung von SO₃·Py in Toluol getropft und der Verlauf der Sulfatierung mit Hilfe der DC kontrolliert. Da nach vollständiger Zugabe keine Reaktion beobachtet werden konnte, wurde der Ansatz zunächst auf 60 °C erwärmt und schließlich auf 110 °C erhitzt. Erst in der Siedehitze kam es zur Reaktion, aus der der gewünschte Thioether **181** nach 1 h in 43 % Ausbeute erhalten wurde. Die erfolgreiche Übertragung der Cyclisierung auf das TBS-Thiol **180** lieferte den gewünschten Thioether **182** nach 1 h Reaktionszeit in 52 % Ausbeute.

Durch Verwendung von SO₃·Py als Kondensationsmittel wurde eine neue milde Makrocyclisierungsmethode entwickelt, mit der sich Thioether darstellen lassen, die nach Oxidation zu den entsprechenden Sulfonen pyrolysiert oder aber in einer RBR umgesetzt werden können.

Beide Thioether **181** und **182** wurden nach dem bekannten Protokoll zu den entsprechenden Sulfonen **183** und **184** mit *m*CPBA oxidiert.⁸⁶ Die Oxidation erfolgte in guten Ausbeuten von 83 % für das TIPS-Sulfon **183** und 65 % für das TBS-Sulfon **184**.

Bei der anschließenden Sulfonpyrolyse, die von Dr. Alan Aitken durchgeführt wurde, zeigte sich, dass die Silylderivate **183** und **184** schwer flüchtig waren und deshalb schwierig zu sublimieren. Dennoch gelang die vollständige Pyrolyse zu den gewünschten Makrolactonen **185** und **186** bei 600 °C. Die Pyrolyse verlief selektiv ohne Bildung von Nebenprodukten. Aufgrund der schwierigen Pyrolysebedingungen waren die Ausbeuten für **185** und **186** nach säulenchromatographischer Aufreinigung wesentlich geringer als bei der Sulfonpyrolyse zum 11-*O*-Methyl Corniculatolid A (**80**) (vgl. Kap. 3.5.2.2.). So konnte für **185** eine Ausbeute von 25 % und für **186** eine Ausbeute von 29 % erreicht werden.



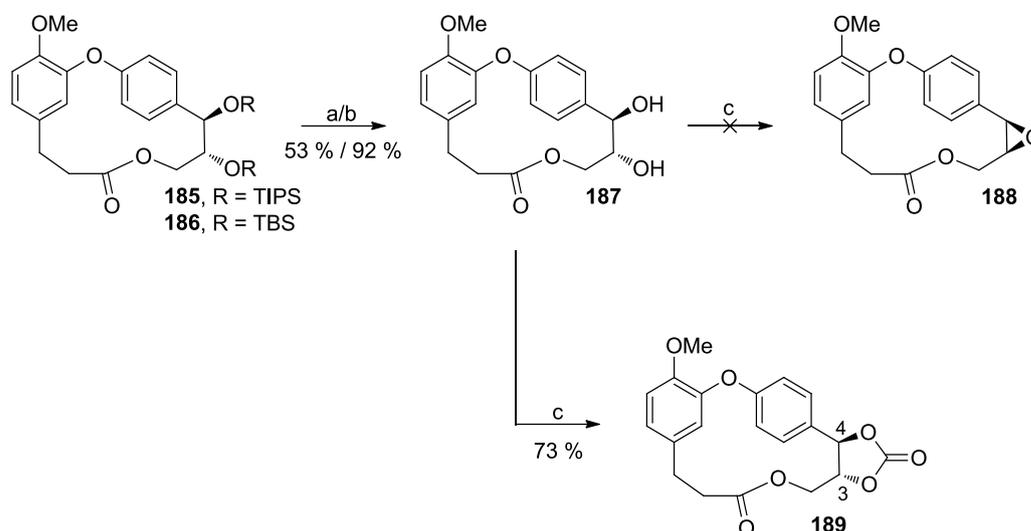
Schema 44: Synthese der silylgeschützten Lactone **185** und **186**. Synthese von **185**: Reagenzien und Bedingungen: a) NaBH₄, THF/H₂O/MeOH 5:4:1, RT, 10 min, 99 %; b) N₂H₄, MeCN, RT, 2 h, 94 %; c) SO₃·Py, PhMe, 110 °C, 8 h, 43 %; d) *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 83 %; e) FVP, 600 °C, 0,04–0,08 mbar, 25 %. Synthese von **186**: Reagenzien und Bedingungen: a) NaBH₄, THF/H₂O/MeOH 5:4:1, RT, 10 min, 62 %; b) N₂H₄, MeCN, RT, 2 h, 90 %; c) SO₃·Py, PhMe, 110 °C, 17 h, 52 %; d) *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 65 %; e) FVP, 600 °C, 0,04–0,08 mbar, 29 %.

3.6.4. Versuche zur Epoxidierung

Die Entschützungen der Bissilylether wurden mit wässriger HF durchgeführt. Im Falle des TBS-Ethers **186** gelang die Entschützung in MeCN nach 17 h in sehr guter Ausbeute von 92 %. Die Desilylierung des TIPS-Ethers **185** gestaltete sich hingegen schwierig. Da **185** in MeCN nicht löslich war, wurde die Reaktion in THF versucht. Nach 4 d waren ca. 50 % des Eduktes **185** zu Diol **187** entschützt. Das restliche Edukt wurde erneut in konzentrierterer Lösung angesetzt und 1 Woche bei RT gerührt. Die Umsetzung war auch hier nicht vollständig. Insgesamt konnte das Diol **187** in einer Ausbeute von 53 % isoliert werden, wobei 21 % des Ausgangsproduktes **185** reisoliert wurden. Es traten keine Nebenreaktionen auf.

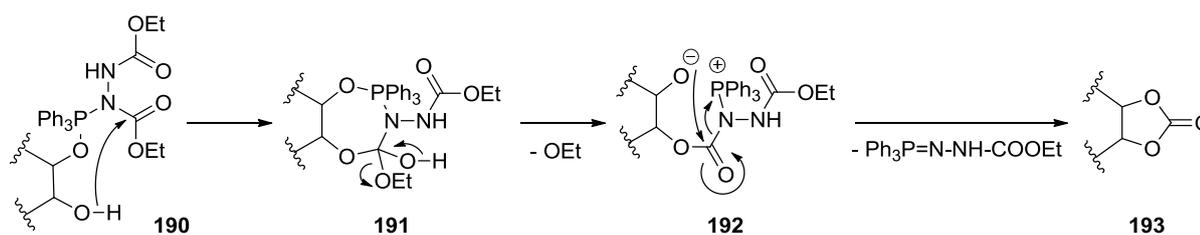
Für die finalen Schritte der Synthese von (–)-Combretastatin D-1 (**9**) wurden die Chargen der beiden Diole **187** vereinigt. Die Epoxidierung von **187** sollte nach der Vorschrift von Couladouros *et al.* über den bekannten Dehydratisierungsmechanismus (Vgl. Kap. 2.4.2.2) mit DEAD und PPh₃ erfolgen.³⁴ Dazu wurde sich akribisch an die vorliegende

Versuchsbeschreibung gehalten. Nach 40 min Reaktionszeit war mittels DC nur ein Produkt erkennbar, welches nach säulenchromatographischer Reinigung aus *n*-Hexan/Aceton kristallisiert wurde. Das reine Produkt konnte mittels NMR- und IR-Spektroskopie als das Carbonat **189** identifiziert werden (Schema 45).



Schema 45: Entschützung der Silylether **185** und **186** und versuchte Darstellung des Epoxids **188** nach Couladouros *et al.*³⁴ Reagenzien und Bedingungen: a) HF_(aq), THF, 11 d, 53 %; b) HF_(aq), MeCN, 17 h, 92 %; c) 0,4 Äq. PPh₃, 4 Äq. DEAD, DMF, 150 °C, 40 min, 73 %.

Charakteristisch dafür waren die Verschiebungen der Methinprotonen H-4 ($\delta = 5,35$ ppm) und H-3 ($\delta = 4,81$ ppm) im ¹H-NMR-Spektrum und die starke Bande der Carbonylschwingung bei 1800 cm⁻¹ im IR-Absorbtionsspektrum. Die Entstehung des Carbonats **189** anstelle des gewünschten Epoxids **188** ist auf fehlendes PPh₃ in der Reaktion zurückzuführen, da Couladouros *et al.* in ihrer Versuchsbeschreibung anstelle von 4 Äq. DEAD und 4 Äq. PPh₃ nur 4 Äq. DEAD und 0,4 Äq. PPh₃ angegeben hatten. Die Reagenzien müssten aber äquimolar eingesetzt werden, was die Arbeitsgruppe von Couladouros im Schema des Fließtextes auch beschreibt. Ein möglicher Mechanismus der zur Bildung des Carbonats **189** führte wird von Zbiral und Schmidt vorgeschlagen, die selbst bei äquimolaren Stoffmengen der beiden Reagenzien die Carbonatbildung beobachten konnten (Schema 46).¹²¹



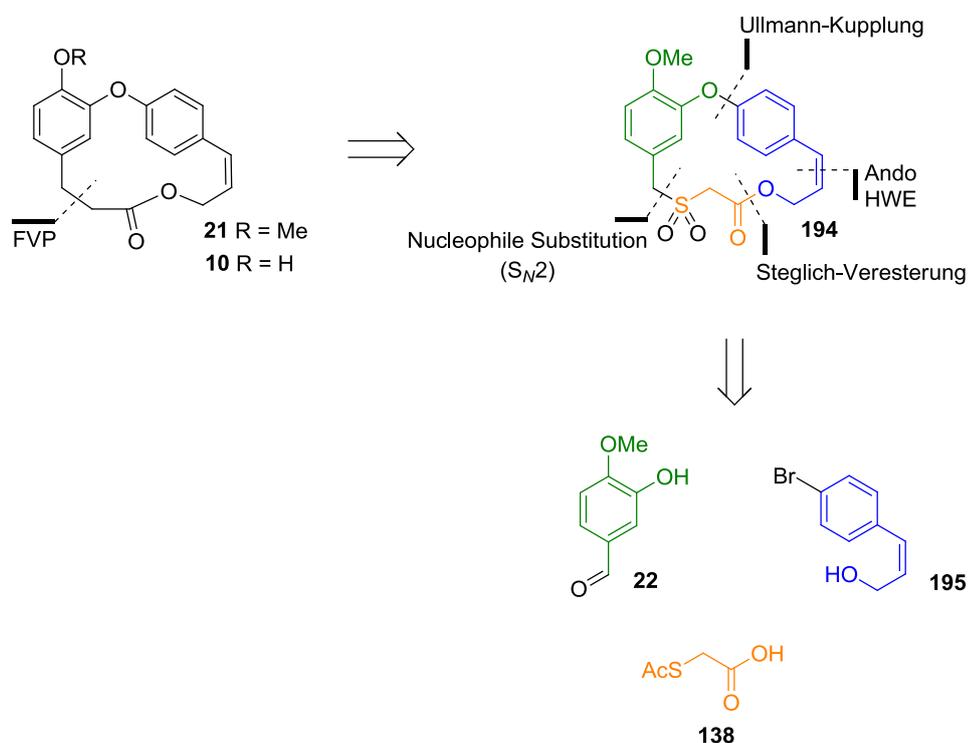
Schema 46: Mechanismus der Carbonatbildung nach Zbiral und Schmidt.¹²¹

Da für diesen letzten Schritt lediglich 10 mg Substanz zur Verfügung standen, war es umso ärgerlicher, dass das Epoxid **188** nicht dargestellt werden konnte und somit der letzte Schritt der Synthese, nämlich die Demethylierung zum Phenol ebenfalls nicht mehr überprüft werden konnte. Für den Fall, dass die Demethylierung mit $\text{AlCl}_3/\text{EtSH}$ aufgrund des Epoxids Probleme bereiten würde, könnte die Synthesestrategie erneut mit einem Benzylether als Schutzgruppe durchgeführt werden, welcher über alle Stufen stabil sein sollte.

3.7. Totalsynthese von Combretastatin D-2

3.7.1. Retrosynthese

Neben den bereits gezeigten Synthesen für Combretastatin D-4 (**79**) und D-1 (**9**) sollte die neue Synthesestrategie zur Synthese von Combretastatin D-2 (**10**), ein drittes Derivat der D-Reihe der Combretastatine, angewendet werden (Schema 47). Combretastatin D-2 (**10**) besitzt als Strukturmerkmal eine *cis*-Doppelbindung im Makrocyclus, welche bereits zur Beginn der Synthese eingeführt werden sollte. Die weiteren Schritte sollten analog der Synthese von D-4 (**79**) erfolgen (vgl. Kap. 3.5.) Einzig für die Oxidation des Thioethers **210** zum Sulfon **194** sollte eine alternative Oxidationsmethode herangezogen werden, falls sich das Sulfid neben der Doppelbindung mit *m*CPBA nicht selektiv oxidieren lässt.

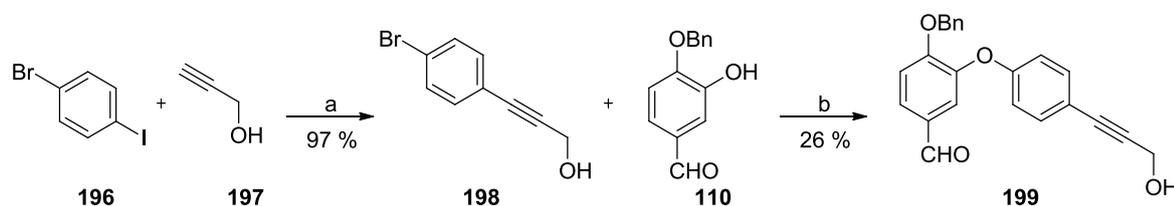


Schema 47: Retrosynthetische Analyse von Combretastatin D-2 (**10**).

3.7.2. Synthese des Z-Alkens

Für Die Darstellung einer *cis*-Doppelbindung gibt es in der Literatur verschiedene Möglichkeiten.¹²² Alexander Bär sollte im Rahmen seiner Forschungsarbeit die selektive Hydrierung eines Alkins zum *cis*-Alken untersuchen.

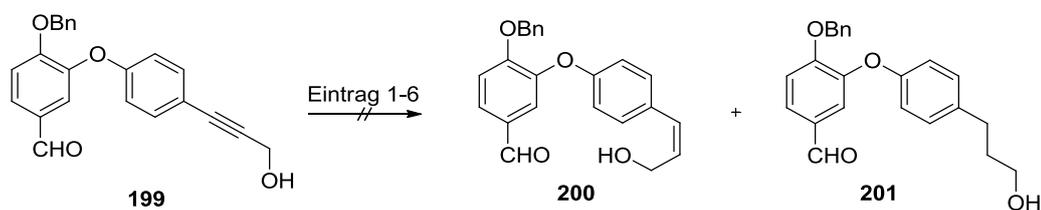
Das Alkin **198** konnte durch eine Sonogashira-Kupplung aus 1-Brom-4-iodbenzol (**196**) und Propargylalkohol (**197**) erhalten werden (Schema 48).¹²³ Die Reaktion verlief chemoselektiv am Iodsubstituenten mit einer Ausbeute von 97 %. Bei der anschließenden Ullmann-Kupplung wurde der monobenzylierte Protocatechualdehyd (**110**) verwendet, der aus vorherigen Arbeiten zur Verfügung stand. Die Ullmann-Kupplung von **197** und **110** lieferte lediglich 26 %, da die Extraktion des gewünschten Produktes **199** aus dem Reaktionsrückstand sehr schwierig war.



Schema 48: Synthese des Alkins **199**. Reagenzien und Bedingungen: a) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, Piperidin, 35 °C, 2 h, 97 %; b) 10 mol% CuI, *N,N*-Dimethylglycin-HCl, Cs_2CO_3 , 1,4-Dioxan, 21 h, 26 %.

Das Alkin **199** sollte durch selektive Hydrierung unter Verwendung des Lindlar-Katalysators in das *Z*-Alken **200** überführt werden.⁴⁰ Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht (Tabelle 7). Umsetzung von **199** mit H_2 und Lindlar-Katalysator lieferte praktisch quantitativ den gesättigten Alkohol **201** (Eintrag 1). Um die Reaktivität des Katalysators zu senken, wurde Chinolin als zusätzliches Katalysatorgift verwendet.⁴⁰ Damit wurde zwar die Reaktionsgeschwindigkeit verlangsamt und das gewünschte *Z*-Alken **200** konnte gebildet werden, jedoch konnte die Entstehung von **201** nicht verhindert werden (Eintrag 2,3,4). Dies war insofern problematisch, da sowohl das gewünschte *Z*-Alken **200** als auch das Alkan **201** den gleichen R_f -Wert besitzen und somit durch Säulenchromatographie nicht getrennt werden konnten. Auch bei Verwendung großer Mengen an Chinolin und geringeren Mengen an Katalysator konnte die Bildung von **201** nicht vermieden werden, zudem wurde **199** nicht vollständig umgesetzt (Eintrag 5,6).

Tabelle 7: Versuchte Hydrierung von **199** unter Verwendung des Lindlar-Katalysators. Reagenzien und Bedingungen und mittels $^1\text{H-NMR}$ bestimmte Produktzusammensetzungen in %.



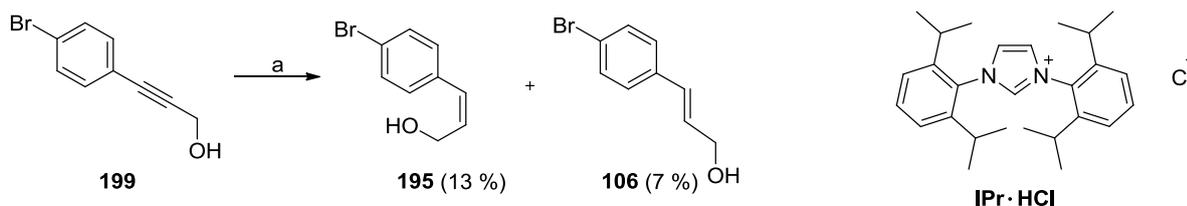
Eintrag	Gew.% Kat.	Mol% Chinolin	Reaktionszeit (min)	Verhältnis ^[a] 199/200/201
1	30	---	90	0:0:100
2	30	7	60	0:30:70
3	30	14	15	53:40:7
4	30	30	5	70:25:5
5	15	30	5	48:48:4
6	7,5	50	15	73:23:4

^[a] Das Verhältnis der Produkte wurde aus den jeweiligen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Rohprodukte nach der Hydrierung bestimmt.

Da eine selektive Hydrierung des Alkins **199** nicht möglich war, wurde an dieser Stelle eine weitere Möglichkeit gesucht, **200** darzustellen.

Wang *et al.* veröffentlichten 2014 eine neue Methode zur kupferkatalysierten Semihydrierung von Alkinen zu *Z*-Alkenen mittels Hydrosilanen.¹²⁴ Dabei konnten sie das Alkin **198** in Ausbeute von 92 % mit einem Isomerenverhältnis von $E/Z = 1:99$ zum *Z*-Zimtalkohol **195** umsetzen.

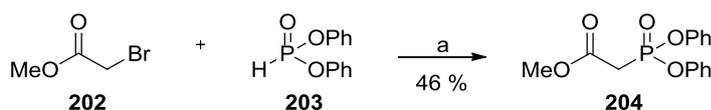
Zunächst wurde das für die Reaktion nötige NHC-Imidazoliumsalz (IPr·HCl) nach einer Vorschrift von Tang *et al.* dargestellt.¹²⁵ Die Umsetzung von **198** nach Literaturvorschrift mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{IPr}\cdot\text{HCl}$, KOtBu und PMHS lieferte den *Z*-Zimtalkohol **195** in nur 13 % Ausbeute neben 7 % des *E*-Zimtalkohols **106** (Schema 49).



Schema 49: Synthese des *Z*-Alkens **195** nach Wang *et al.*¹²⁴ Reagenzien und Bedingungen: a) Cu(OAc)₂, IPr·HCl, PMHS, KO^tBu, PhMe, 50 °C, 1 h, dann RT, 0,5 h, dann *t*-BuOH, RT, 6 h, **195** (13 %): **106** (7 %).

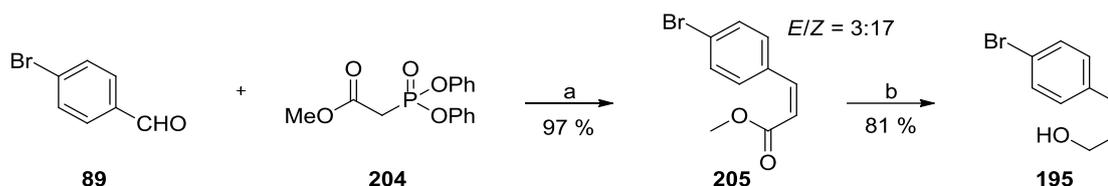
Der *Z*-Zimtalkohol **195** konnte nach dieser Literaturvorschrift weder in ausreichender Ausbeute noch in einem zufriedenstellenden Isomerenverhältnis dargestellt werden. Die Ursache konnte nicht geklärt werden. Es könnte jedoch sein, dass diese Methode bei größeren Ansätzen Probleme verursacht, da Wang *et al.* alle Synthesen nur im unteren mmol Maßstab getestet hatten.¹²⁴ Weil **195** den ersten Baustein der Synthese von Combretastatin D-2 (**10**) darstellt, musste dieser Syntheseweg aufgrund des Ergebnisses aufgegeben werden.

Eine weitere Methode zum stereoselektivem Aufbau von *Z*-Alkenen wurde von Dr. Matthias Göhl vorgeschlagen, der die Ando-Variante der HWE-Reaktion erfolgreich bei der Synthese eines Δ^1 -Piperideinalkaloids aus Stenus-Käfern ausnutzte.¹²⁶ Der Vorteil dieser Methode ist, dass sich das elektronenarme Phosphonat **204** im Gegensatz zum Still-Gennari-Reagenz, welches ebenfalls stereoselektiv zu *Z*-Alkenen führt, aus günstigen Ausgangsverbindungen darstellen lässt (vgl. Kap. 2.4.1.1).¹²⁷ Die Synthese des Andoesters **204** erfolgte aus Bromessigsäuremethylester (**202**) und Diphenylphosphit (**203**) in 46 % Ausbeute (Schema 50).¹²⁸



Schema 50: Darstellung des Phosphonats **204** nach Ando *et al.*¹²⁸ Reagenzien und Bedingungen: a) Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 1 h, 46 %.

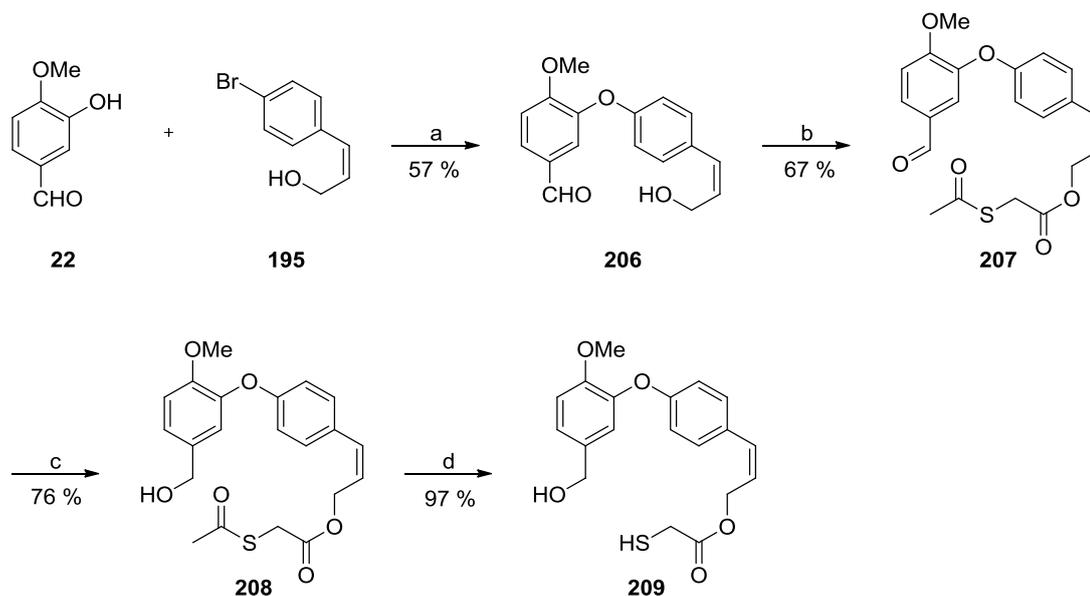
Mit dem Phosphonat **204** wurde die HWE-Reaktion in Anlehnung an die Literaturvorschrift von Ando *et al.* in Gegenwart von KO^tBu durchgeführt (Schema 51).¹²⁹ Das *Z*-Cinnamat **205** konnte in 97 % Ausbeute und einer Selektivität von *E/Z* = 3:17 erhalten werden. Die nachfolgende Reduktion zum *Z*-Zimtalkohol **195** mit DIBAL-H gelang in sehr guten Ausbeuten von 81 %.³⁴ An dieser Stelle konnte der restliche *E*-Allylalkohol **106**, welcher aus der HWE-Reaktion hervorging vollständig durch Säulenchromatographie abgetrennt werden.



Schema 51: Synthese des *Z*-Zimtalkohols **195**. Reagenzien und Bedingungen: a) KO t Bu, THF, -78 °C, 2 h, 97 %; b) DIBAL-H, CH $_2$ Cl $_2$, -78 °C, 1 h, 81 %.

3.7.3. Synthese der Cyclisierungsvorstufen

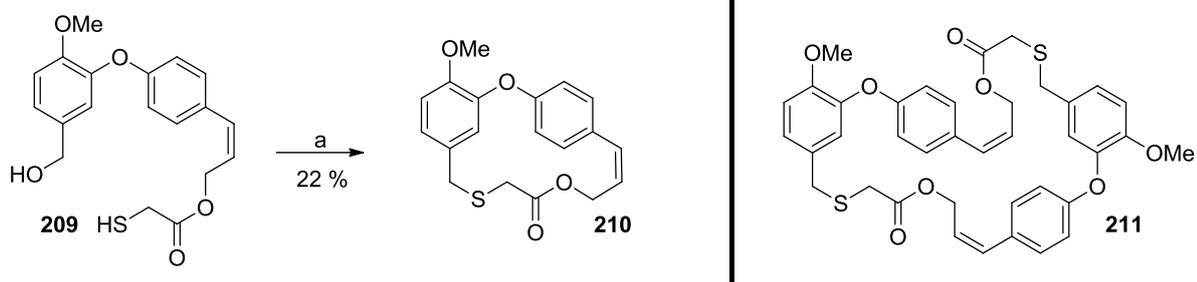
Die Synthese bis zum *Z*-konfigurierten Thiol **209** erfolgte analog der optimierten Syntheseroute ohne Schwierigkeiten (Schema 52). Der Diarylether **206** konnte nach Ullmann-Kupplung von Isovanillin (**22**) und *Z*-Zimtalkohol **195** in 57 % Ausbeute dargestellt werden. Die Veresterung mit Acetylmercaptoessigsäure (**138**) lieferte das Thioacetat **207** in 76 %. Verbindung **207** konnte durch Reduktion mit NaBH $_4$ in 76 % zunächst zum Benzylalkohol **208** und anschließend durch Hydrazinolyse zum *Z*-konfigurierten Thiol **209** in 97 % Ausbeute umgesetzt werden.



Schema 52: Synthese des *Z*-konfigurierten Thiols **209**. Reagenzien und Bedingungen: a) CuI, *N,N*-Dimethylglycin, Cs $_2$ CO $_3$, 1,4-Dioxan, 101 °C, 24 h, 57 %; b) **138**, EDC, DMAP, CH $_2$ Cl $_2$, RT, 3 h, 67 %; c) NaBH $_4$, THF/H $_2$ O/MeOH 5:4:1, RT, 5 min, 76 %; d) N $_2$ H $_4$, MeCN, RT, 2 h, 97 %.

Für die Cyclisierung musste wieder auf die ursprüngliche Variante mit H $_2$ SO $_4$ zurückgegriffen werden, da die Cyclisierung mit SO $_3$ ·Py zu Zersetzungsprodukten am ungesättigten System **209** führte (Schema 53). Leider verlief die Cyclisierung mit H $_2$ SO $_4$ zum Thioether **210** nur in 22 % Ausbeute, wobei 44 % des Eduktes reisoliert werden konnten. Aufgrund der höheren Ring-

spannung, kam es zu mehr Dimerisierung (\rightarrow **211**), was auch durch weitere Verdünnung nicht verhindert werden konnte.

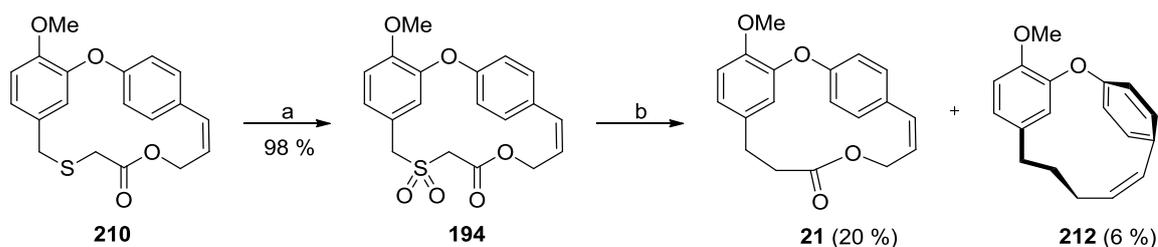


Schema 53: Cyclisierung von **209** zum Thioether **210**. Reagenzien und Bedingungen: a) H_2SO_4 , MeCN, 0°C , 1 h, 22 %.

3.7.4. Darstellung des Combretastatin D-2 Methylethers via FVP

Als Standardreagenz zur Oxidation von Sulfiden in ihre entsprechenden Sulfone wird *m*CPBA verwendet. Der Thioether **210** verfügt neben dem Sulfid jedoch über eine Doppelbindung, welche mit *m*CPBA ebenfalls zum Epoxid oxidiert werden könnte. Als Alternative Oxidationsmittel zur selektiven Oxidation des Sulfids könnte sich ein Katalysatorsystem aus H_2O_2 und einem Metalloxid wie Na_2WO_4 oder LiNbMoO_6 eignen.¹³⁰ Dennoch wurde die Reaktion zunächst mit *m*CPBA unter den bekannten Bedingungen getestet.⁸⁶ Tatsächlich konnte der Thioether **210** selektiv zum Sulfon **194** oxidiert werden, eine Reaktion an der Doppelbindung blieb aus (Schema 54). Der Grund ist, dass Schwefel die größere Oxophilie besitzt und die Reaktion sofort nach vollständiger Oxidation des Sulfids abgebrochen wurde. Das Sulfon **194** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 98 % dargestellt werden.

Die Sulfonylpyrolyse von **194** wurde erneut von Dr. Alan Aitken an der Universität von St. Andrews durchgeführt. Das Ergebnis war diesmal überraschend. Zwar konnte der gewünschte Combretastatin D-2 Methylester (**21**) erhalten werden, jedoch ging aus der Pyrolyse noch ein weiteres Produkt **212** hervor. Bei dem Produkt **212** handelt es sich um einen Makrocyclus, bei dem sowohl SO_2 als auch CO_2 während der Pyrolyse extruiert wurden.



Schema 54: Darstellung des Sulfons **194** und anschließende FVP. Reagenzien und Bedingungen: a) *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C, 1,5 h, 98 %; b) 600 °C, 0,04–0,08 mbar, **21** (20 %), **212** (6 %).

Nach säulenchromatographischer Trennung konnte **21** in 20 % und **212** mit 6 % Ausbeute erhalten werden. Die geringe Ausbeute für **212** kann damit begründet werden, dass Dr. Aitken die Pyrolysebedingungen so wählte, dass hauptsächlich das gewünschte Produkt **21** gebildet wurde.

Interessant ist der Mechanismus der zur Bildung von **212** führte. Nach Aussagen von Dr. Alan Aitken ist dafür ein zweistufiger-Mechanismus am wahrscheinlichsten. Es wird angenommen, dass die Restschwingungsenergie der SO₂ Extrusion für die Extrusion von CO₂ verantwortlich ist. Es ist unwahrscheinlich, dass beide Gase simultan extruieren, da sonst die dazwischenliegende Methylengruppe ebenfalls extruiert worden wäre.

Die Annahme eines zweistufigen Mechanismus deckt sich auch mit bekannten Synthesen der Literatur.^{102,131} Für die Extrusion zweier unterschiedlicher Gase gibt es nur sehr wenige Beispiele, z. B. die Extrusion von SO₂ und N₂ aus 1,3,4-Thiadiazolin-1,1-dioxid.^{132,133} Die Extrusion zweier SO₂ Fragmente hingegen ist in der Cyclophan-Chemie weit verbreitet.¹⁰²

Für den Beweis der angenommenen Struktur wurde **212** aus einem *n*-Hexan/Pentan-Gemisch kristallisiert. Die gezogenen Kristalle wurden von Dr. Milius am Lehrstuhl AC I der Universität Bayreuth einer Röntgenkristallstrukturanalyse unterzogen. Die gemessene Kristallstruktur von **212** ist in Abb. 9 gezeigt. Die Kristallstrukturdaten sind im Anhang 2 tabellarisch zusammengefasst.

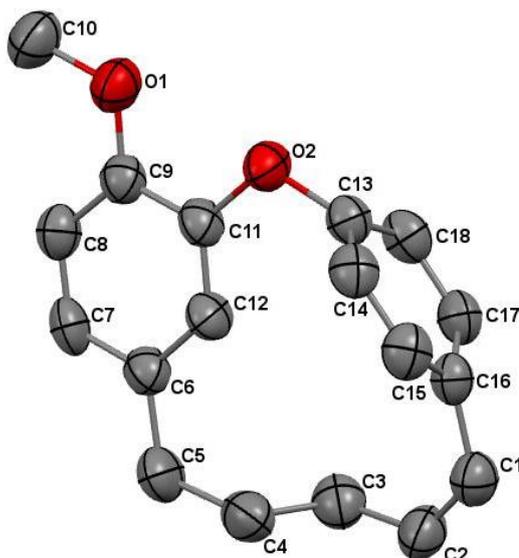


Abb. 9: ORTEP Darstellung der Kristallstruktur des Oxa[1.5]metaparacyclophan **212**, CCDC 1505171. Die Ellipsoide entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 35 %. Wasserstoffatome sind für eine bessere Übersicht nicht abgebildet worden. Ausgewählte Bindungslängen [\AA] und -Winkel [$^\circ$]: O2–C11 1,408(6), O2–C13 1,426(6), C1–C2 1,330(9), C1–C16 1,492(8), C5–C6 1,515(7), O2–C11–C9 117,6(4), O2–C11–C12 123,6(4), C5–C6–C12 121,3(4), O2–C13–C14 117,9(5), O2–C13–C18 118,3(5), O2–C13–C18–C17 151,6(5), O2–C13–C14–C15 151,4(5), C1–C16–C17–C18 $-154,2(5)$, C16–C1–C2–C3 $-2,1(9)$, C1–C2–C3–C4 94,6(7).

Bemerkenswert ist der Abstand zwischen dem aromatischen Methinproton an C-12 und dem benachbarten Aromaten. Aus der Röntgenstruktur lässt sich ein intramolekularer Abstand von 2,28 \AA ermitteln (Abb. 11). Da beide Aromaten fast senkrecht zueinander stehen, liegt H-12 sehr nahe über dem Ring des zweiten Aromaten und wird bei Anlegen eines äußeren magnetischen Felds durch den Ringstrom stark abgeschirmt. Damit kann durch den geringen Abstand die ungewöhnliche Hochfeldverschiebung dieses Methinprotons bei $\delta = 4,08$ ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erklärt werden (Abb. 10).

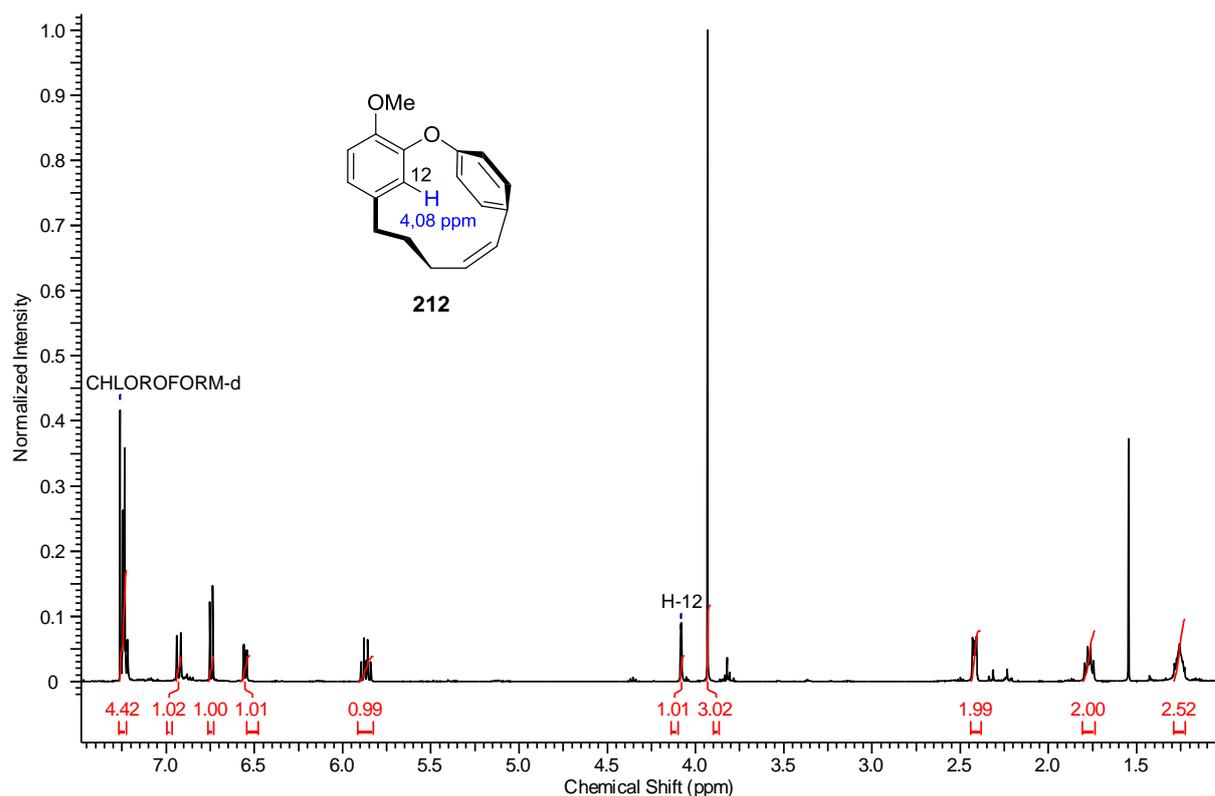


Abb. 10: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 500 Mhz) von **212**.

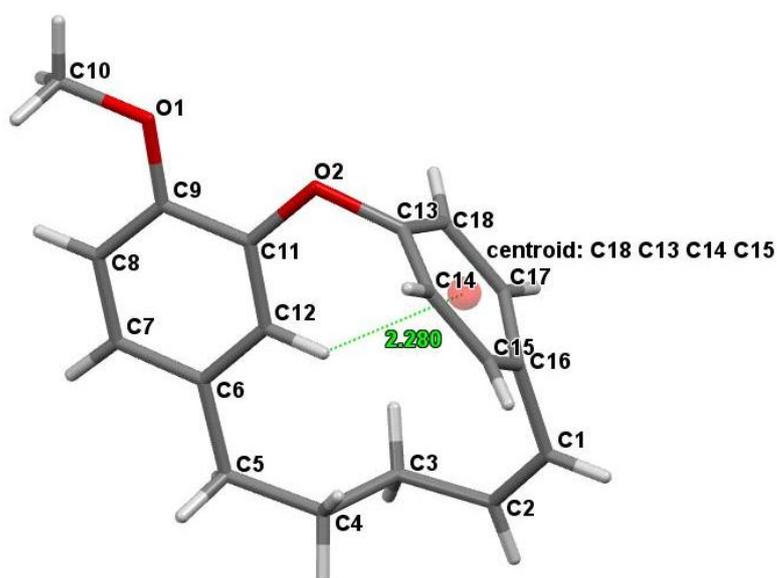


Abb. 11: Darstellung der Kristallstruktur von **212**.

Eine Literaturrecherche von Makrocyclen mit ähnlicher Struktur wie **212** war erfolglos. Den einzigen Treffer für einen cyclischen Diarylether mit fünf Kohlenstoffen in der Kette führte zu einer Publikation von Shen *et al.*, welche **213** bei Studien zur intramolekularen Ullmann-Kupplungen synthetisierten (Abb. 12).¹³⁴ Jedoch sind die Aromaten zweifach *meta* substituiert

entgegen der *para* und *meta* Verknüpfung von **212**. Oxa[1.7]metaparacyclophane mit sieben C's in der Kette sind dagegen in vielen Naturstoffen als Strukturmotiv zu finden, darunter beispielsweise Acerogenin A (**214**) und Tedaren A (**215**).^{135,136} Solche Makrocyclen werden als cyclische Diarylether Heptanoide (DAEH) bezeichnet.^{137,138} Nach dieser Nomenklatur könnte man den Makrocyclus **212** als Diarylether Pentanoid (DAEP) bezeichnen, welches demnach der erste Vertreter dieser Klasse mit einem Oxa[1.5]metaparacyclophan Gerüst wäre.

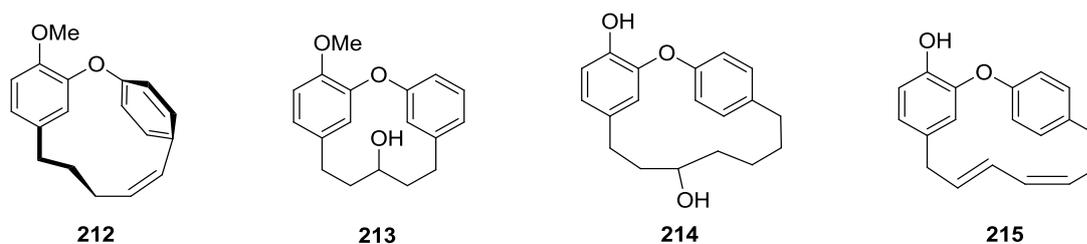
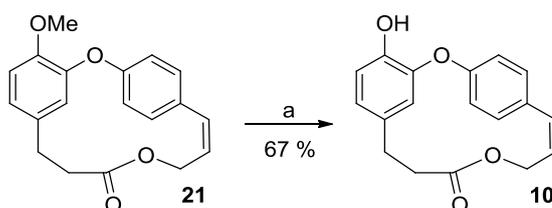


Abb. 12: Strukturen von DAEP **212**, Diarylether **213**, Acerogenin A (**214**) und Tedaren A (**215**).

3.7.5. Darstellung von Combretastatin D-2

Für die finale Darstellung von Combretastatin D-2 (**10**) wurde die gleiche Vorschrift verwendet, die bereits bei Combretastatin D-4 (**79**) zu sehr guten Ausbeuten führte (vgl. Kap. 3.5.2.3.).³⁹ Aufgrund der reaktiven Doppelbindung war dies keineswegs zu erwarten, dennoch konnte der Combretastatin D-2 Methylether (**21**) mit AlCl_3 und EtSH bei 0 °C in guten Ausbeute von 67 % in Combretastatin D-2 (**10**) überführt werden (Schema 55).

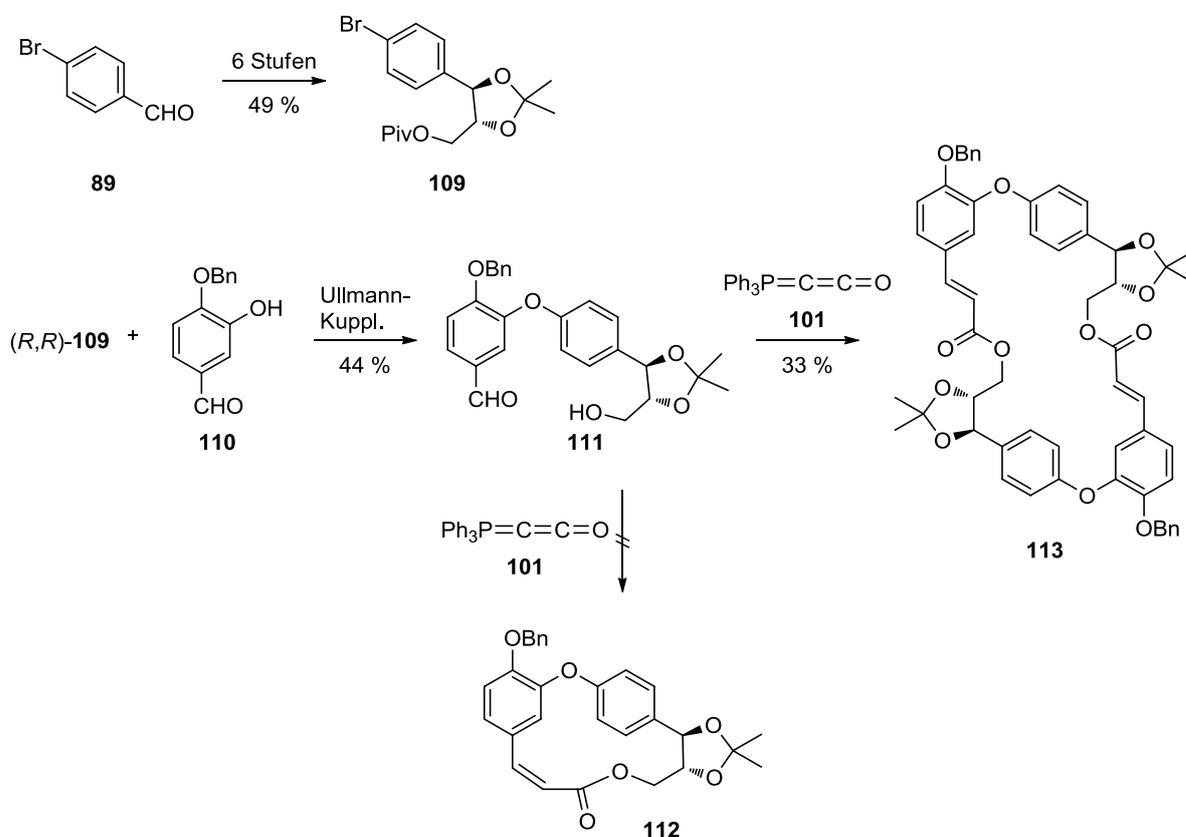


Schema 55: Darstellung von Combretastatin D-2 (**10**) aus Combretastatin D-2 Methylether (**21**). Reagenzien und Bedingungen: a) AlCl_3 , EtSH, CH_2Cl_2 , -17 °C, 1 h, 67 %.

Die spektroskopischen und physikalischen Daten für das synthetisierte Combretastatin D-2 (**10**) stimmen sehr gut mit den Daten des isolierten Naturstoffs überein.²⁶

4. ZUSAMMENFASSUNG

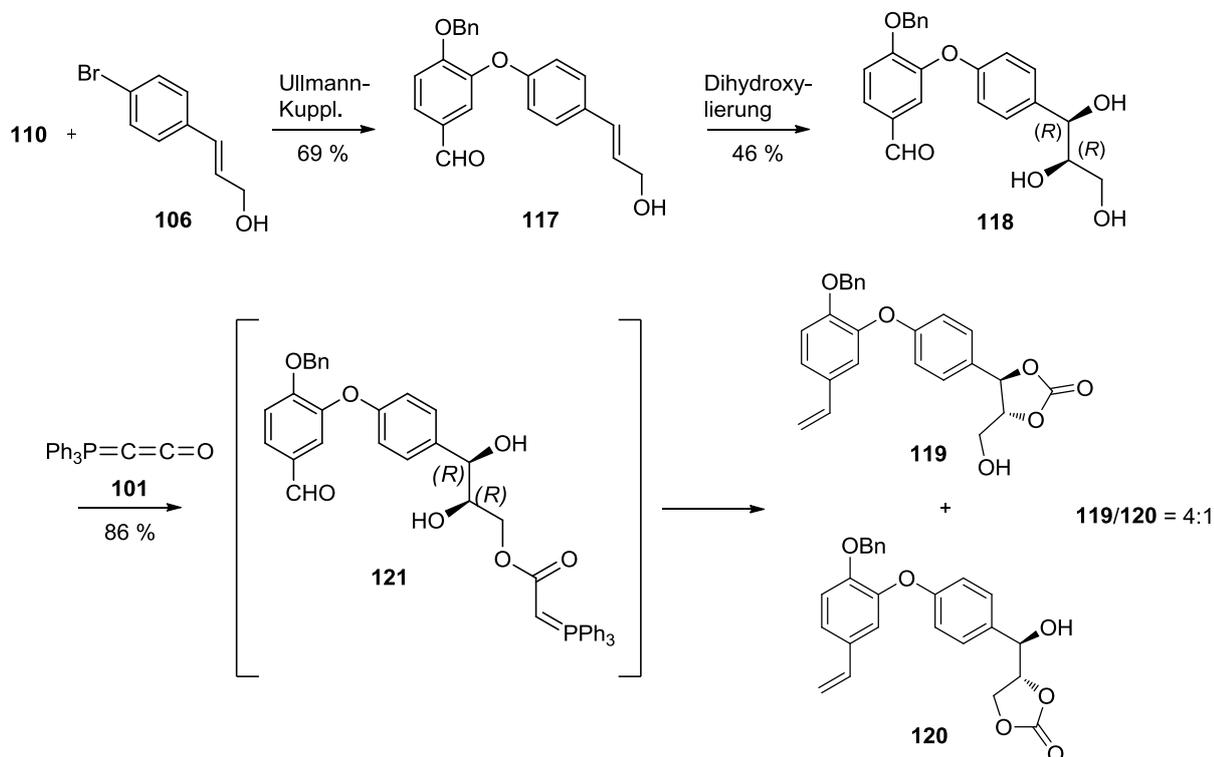
Die Motivation der vorliegenden Arbeit ergab sich aus den Vorarbeiten zur Totalsynthese von (-)-Combretastatin D-1 (**9**) am Arbeitskreis Schobert (vgl. Kap. 3.1). Der Schlüsselschritt der Synthese von **9**, ist der Ringschluss. Dieser sollte durch eine intramolekulare Addition-Wittig-Reaktion der Cyclisierungsvorstufe **111** mit Ketenylditriphenylphosphoran (**101**) zum Makrolacton **112** erfolgen (Schema 56). Es stellte sich heraus, dass die Cyclisierung zu **112** nicht erreicht werden konnte, stattdessen das entsprechende Dimer **113** gebildet wurde. Dieses Ergebnis wurde durch NMR-spektroskopische Analyse und hochauflösende Massenspektrometrie bewiesen.



Schema 56: Synthese des ungesättigten Dimers **113**.

Ein weiterer Cyclisierungsversuch wurde ausgehend vom *syn*-(*R,R*)-Triol **118** unternommen. Dieser wurde durch Ullmann-Kupplung der beiden Bausteine **110** und **106** und nachfolgender asymmetrischer Sharpless-Dihydroxylierung mit AD-mix- β in 32 % Ausbeute über 2 Stufen erhalten. Bei der Umsetzung von **118** mit **101** kam es zu einem Acylshift des gebildeten Ylides **121** mit nachfolgender intramolekularer Carbonatbildung unter Abspaltung von Methyltriphenylphosphoran, welches im Zuge einer Wittig-Reaktion mit dem Aldehyd in

86 % Ausbeute in einem Verhältnis von 4:1 zu den Styrolen **119** und **120** abreagierte (Schema 57).



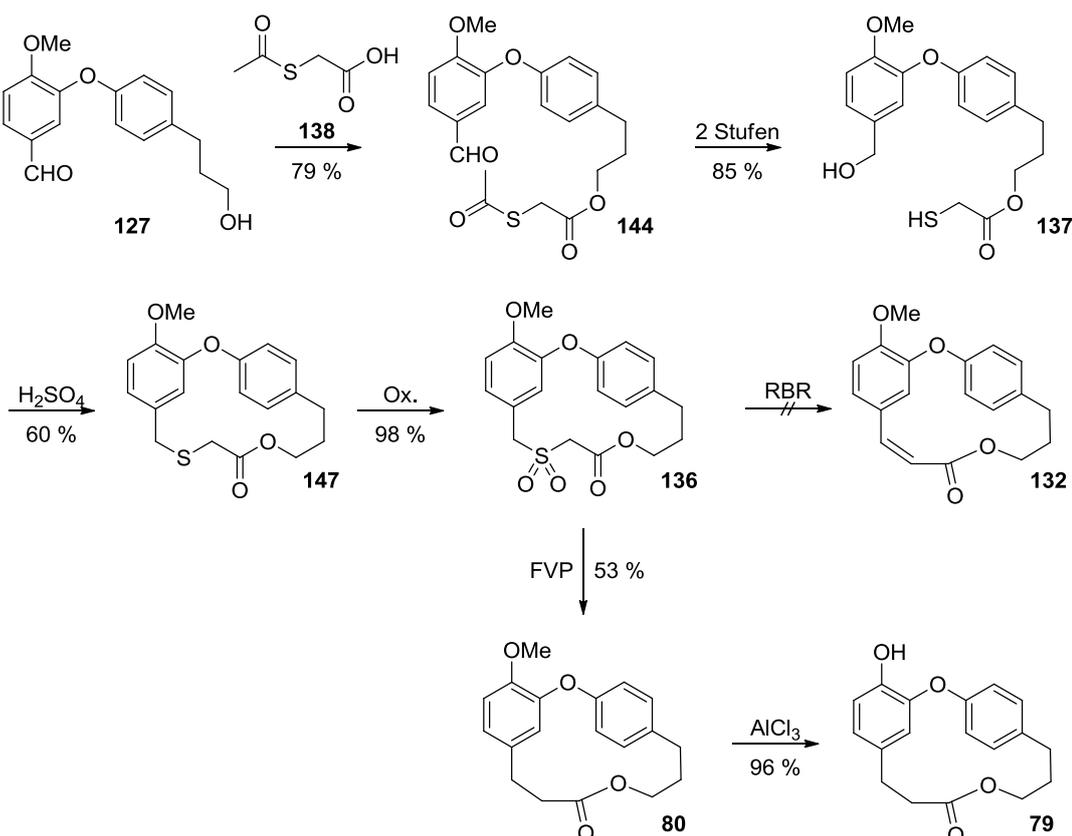
Schema 57: Cyclisierungsversuch des ungeschützten Triols **118**.

An dieser Stelle rückte die Synthese von Combretastatin D-4 (**79**), dem einfachsten Vertreter der D-Combretastatine in den Mittelpunkt dieser Arbeit. Nachdem Cyclisierungsversuche via Wittig-Reaktion oder Metathese gescheitert waren, wurde geplant, einen größeren Ring zu erzeugen, um dann durch Ringkontraktion den gewünschten Makrocyclus zu erhalten. Dazu wurde die Ramberg-Bäcklund-Reaktion (RBR) ausgehend von Sulfon **136** untersucht.

Die Synthese des Sulfons **136** ist in Schema 58 gezeigt. Der Diarylether **127** wurde in einer modifizierten Steglich-Veresterung mit Acetylmercaptoessigsäure (**138**) zum Thioacetat **144** verlängert. Durch selektive Reduktion des Aldehyds **144** mit NaBH_4 zu **145** und anschließender Entschützung der Thiofunktion mit N_2H_2 wurde das Thiol **137** durch säurekatalysierte nukleophile Substitution in den Thioether **147** überführt. Oxidation des Sulfids mit *m*CPBA lieferte das Sulfon **136** in 39 % Ausbeute über 5 Stufen ausgehend von **127**.

Die RBR von **136** wurde unter verschiedenen Reagenzien und Bedingungen, sowohl in der klassischen 2-stufigen Variante als auch in der *in situ* Variante, ausgeführt. Trotz zahlreicher Versuche gelang die Darstellung von **132** auf diesem Weg nicht. Daher wurde eine weitere

Möglichkeit zur Ringkontraktion untersucht. Die Darstellung von 11-*O*-Methyl Corniculatolid A (**80**) wurde erfolgreich durch Sulfonylpyrolyse realisiert. Die Sulfonylpyrolyse wurden von Dr. Alan Aitken an der Universität von St. Andrews durchgeführt. Ein optimiertes Verfahren zur finalen Spaltung des Methylethers lieferte Combretastatin D-4 (**79**) in 97 % Ausbeute. Die Gesamtausbeute der Synthese von Combretastatin D-4 (**79**) betrug damit 20 % über 7 Stufen ausgehend von **127**.

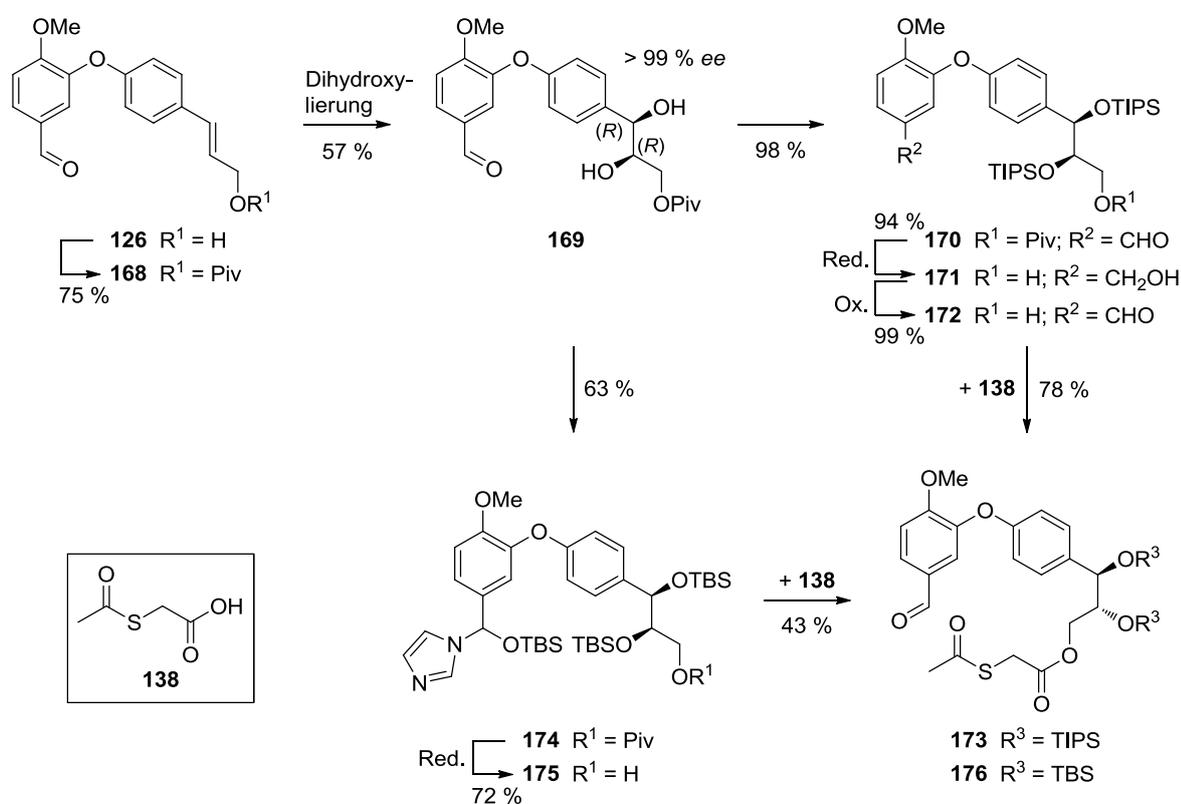


Schema 58: Totalsynthese von 11-*O*-Methylcorniculatolid A (**80**) und Combretastatin D-4 (**79**) via Sulfonylpyrolyse.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde erfolgreich gezeigt, dass die Synthesestrategie via Sulfonylpyrolyse auch auf weitere Combretastatine der D-Reihe übertragbar ist. Neben der Totalsynthese für 11-*O*-Methyl-Corniculatolid A (**80**) und Combretastatin D-4 (**79**) gelang mit dieser Strategie eine enantioselektive Formalsynthese für (–)-Combretastatin D-1 (**9**), sowie die Totalsynthese von Combretastatin D-2 (**10**).

Der Diarylether **126** war Ausgangsverbindung der Synthese von (–)-Combretastatin D-1 (**9**). Nach Schützung der primären Hydroxyfunktion (\rightarrow **168**), wurden die beiden sekundären Hydroxygruppen durch asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung mit einem Enantiomerenüberschuss >99 % und einer Ausbeute von 43 % über 2 Stufen eingeführt. Das

syn-(*R,R*)-Diol **169** wurde im nächsten Schritt als Bissilylether geschützt. Dabei wurde sowohl die TIPS- als auch die TBS-Schutzgruppe für die neue Synthesestrategie untersucht. Ausgehend vom geschützten Diol **169** wurde das Thioacetat **173** in 4 Stufen mit 71 % Ausbeute dargestellt. Im Zuge der TBS-Schätzung wurde neben den beiden Hydroxygruppen der Aldehyd zum *N,O*-TBS-Acetal umgesetzt. Dieses fungierte als Schutzgruppe für den Aldehyd während der reduktiven Spaltung des Pivaloylestere **174**. Der Aldehyd konnte während der Aufarbeitung der Veresterung *in situ* regeneriert werden (\rightarrow **175**), so dass eine Stufe in der Synthese eingespart wurde. Damit wurde Thioacetat **176** in 3 Stufen in 20 % Ausbeute ausgehend von **169** erhalten (Schema 59).

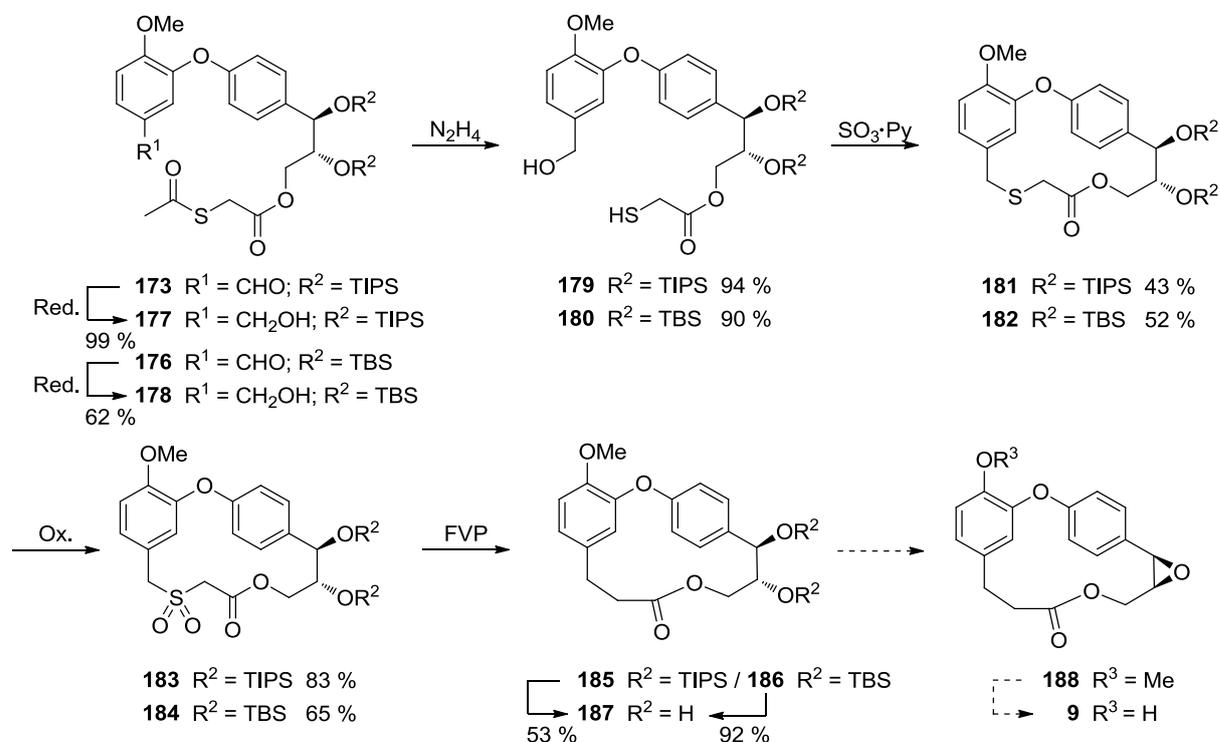


Schema 59: Synthese der silylgeschützten Thioacetate **173** und **176**.

Ausgehend von **173** und **176** wurden die nächsten Schritte erfolgreich bis zu den Thiolen **179** und **180** durchgeführt. Die Cyclisierung wurde mit $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ realisiert, nachdem Versuche mit H_2SO_4 aufgrund der relativ säurelabilen Silylschutzgruppen nicht erfolgreich waren. Mit $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ als Kondensationsmittel, wurde eine neue Makrocyclisierungsmethode entwickelt, die erstmals in dieser Arbeit beschrieben wird.

Nach Oxidation der Thioether **181** und **182** zu den entsprechenden Sulfonen **183** und **184**, wurde die FVP von Dr. Aitken durchgeführt. Nach einigen Problemen bei der Desilylierung

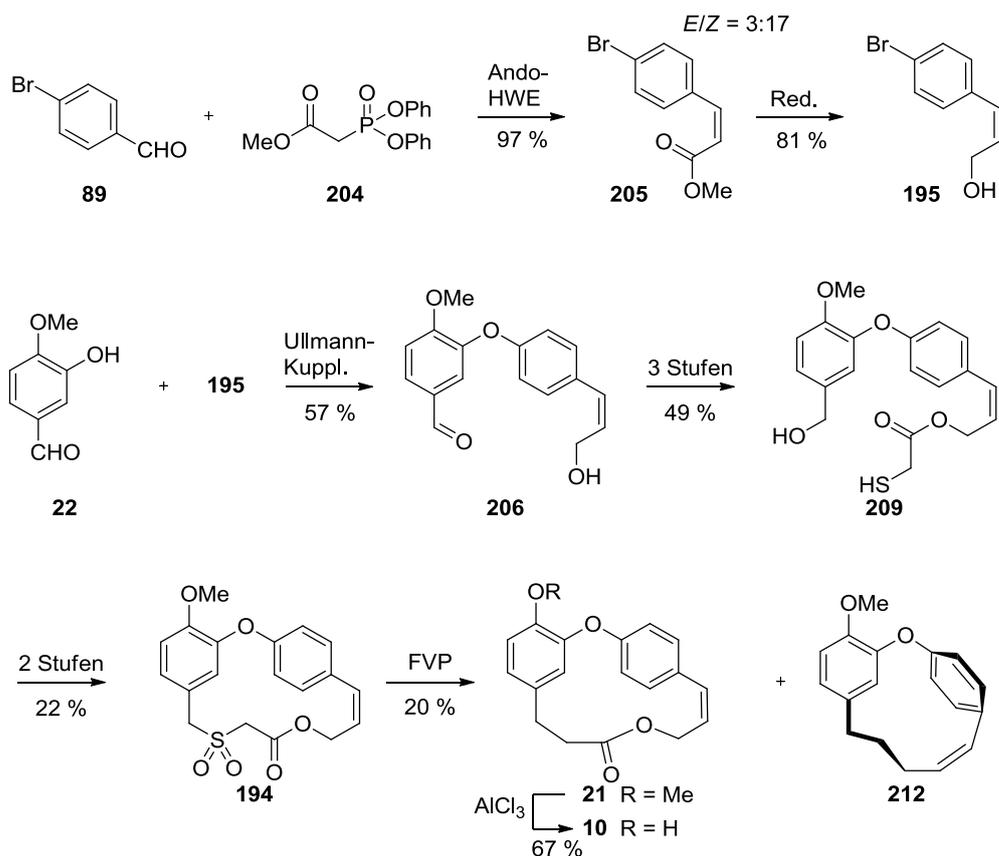
mit wässriger HF, wurde das Diol **187** ausgehend von **126** in einer Gesamtausbeute von 1,3 % über 12 Stufen und im Fall der TBS-Strategie in 0,4 % Ausbeute über 11 Stufen erhalten (Schema 60). Die Darstellung des Epoxides **188** sowie die nachfolgende Demethylierung wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt.



Schema 60: Formale Synthese von (-)-Combretastatin D-1 (**9**) bis zum Diol **187**.

Der letzte Teil dieser Arbeit beschreibt die Totalsynthese von Combretastatin D-2 (**10**). Das Strukturmerkmal von **10** ist die *cis*-ständige Doppelbindung, die bereits zu Beginn der Synthese eingeführt werden sollte. Das *Z*-Cinnamat **205** wurde durch eine Ando-HWE-Reaktion aus *p*-Brombenzaldehyd (**89**) und dem Phosphonat **204** mit einem Isomerenverhältnis von *E/Z* = 3:17 erhalten. Nach Reduktion des Esters von **205**, konnte der entsprechende *Z*-Zimtalkohol **195** über 2 Stufen in 79 % Ausbeute erhalten werden.

Die nachfolgenden Schritte wurden, analog der entwickelten Synthesestrategie, bis zum Sulfon **194** erfolgreich durchgeführt. Durch Sulfonpyrolyse wurde Methyl-Combretastatin D-2 (**21**) erzeugt, aus welchem nach finaler Demethylierung Combretastatin D-2 (**10**) erfolgreich dargestellt wurde (Schema 61). Die Gesamtausbeute der Totalsynthese über 10 Stufen beträgt 0,6 %.

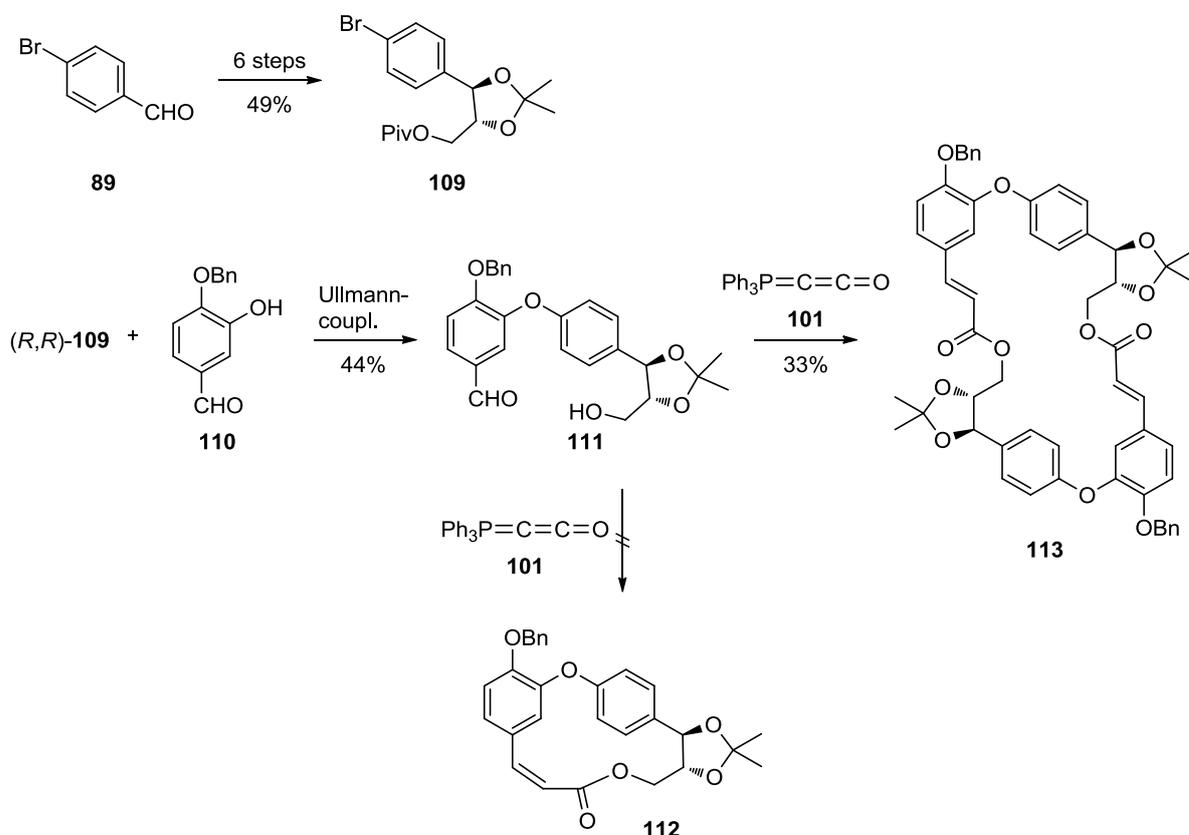


Schema 61: Totalsynthese von Combretastatin D-2 (**10**).

Die Sulfonylpyrolyse von **194** lieferte neben der Zielverbindung **21** ein weiteres Pyrolyseprodukt **212**, dessen Struktur nach röntgenkristallographischer Analyse zweifelsfrei bestätigt wurde. Für derartige cyclische Diarylether, mit fünf Kohlenstoffen in der Kette, gibt es in der Literatur keine vergleichbare Verbindung. Wohingegen entsprechende Makrocyclen mit sieben Kohlenstoffen in der Kette zu genüge bekannt sind und in der Literatur als Diarylether-Heptanoide (DAEH) bezeichnet werden. Demnach wäre **212** das erste Diarylether-Pentanoid (DAEP) mit einem Oxa[1.5]metaparacyclophan Gerüst..

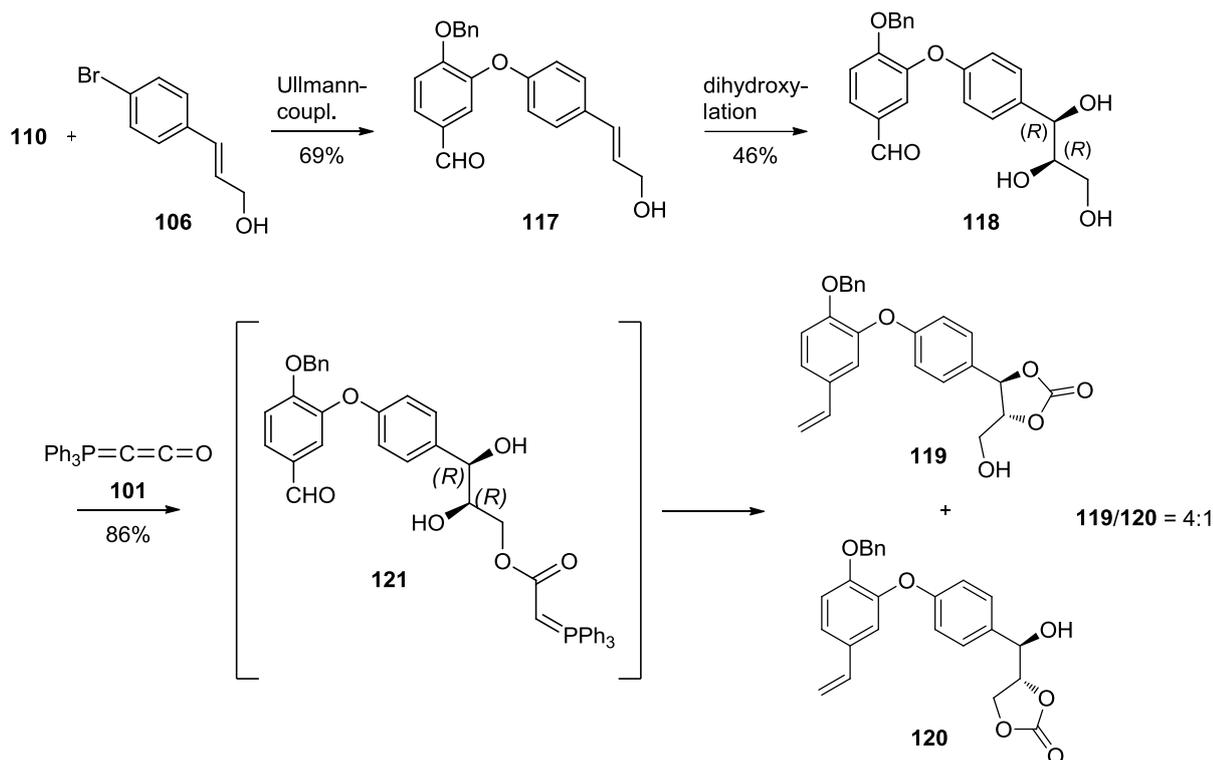
5. SUMMARY

The motivation of this thesis arose from preliminary investigations of the total synthesis of (-)-combretastatin D-1 (**9**) by the Schoberth's group (see section 3.1). The cyclisation of **111** remains the key step for synthesis of **9**. Diarylether **111** should be cyclized to macrolactone **112** by an intramolecular addition-Wittig-cascade with ketenylidetriphenylphosphorane (**101**) (scheme 62). Unfortunately, numerous attempts only furnished the unwanted dimer **113** and no trace of the desired compound **112** was observed. This result has been proved by NMR-spectroscopy and high resolution mass spectrometry.



Scheme 62: Synthesis of the unsaturated dimer **113**.

So another cyclization approach relying on triol **118** was considered. This compound was prepared by Ullmann-coupling of the building blocks **110** and **106** followed by a subsequent asymmetric Sharpless-dihydroxylation with AD-mix- β over two steps in 32% yield. During the reaction of **118** with **101** an acylshift of the intermediate formed ylide **121** took place accompanied by an intramolecular formation of a carbonate functionality by elimination of methylene-triphenylphosphorane. The released ylide reacted with the aldehyde moiety to finally led to the isomeric styrenes **119** and **120** in a ratio of 4:1 (scheme 63).



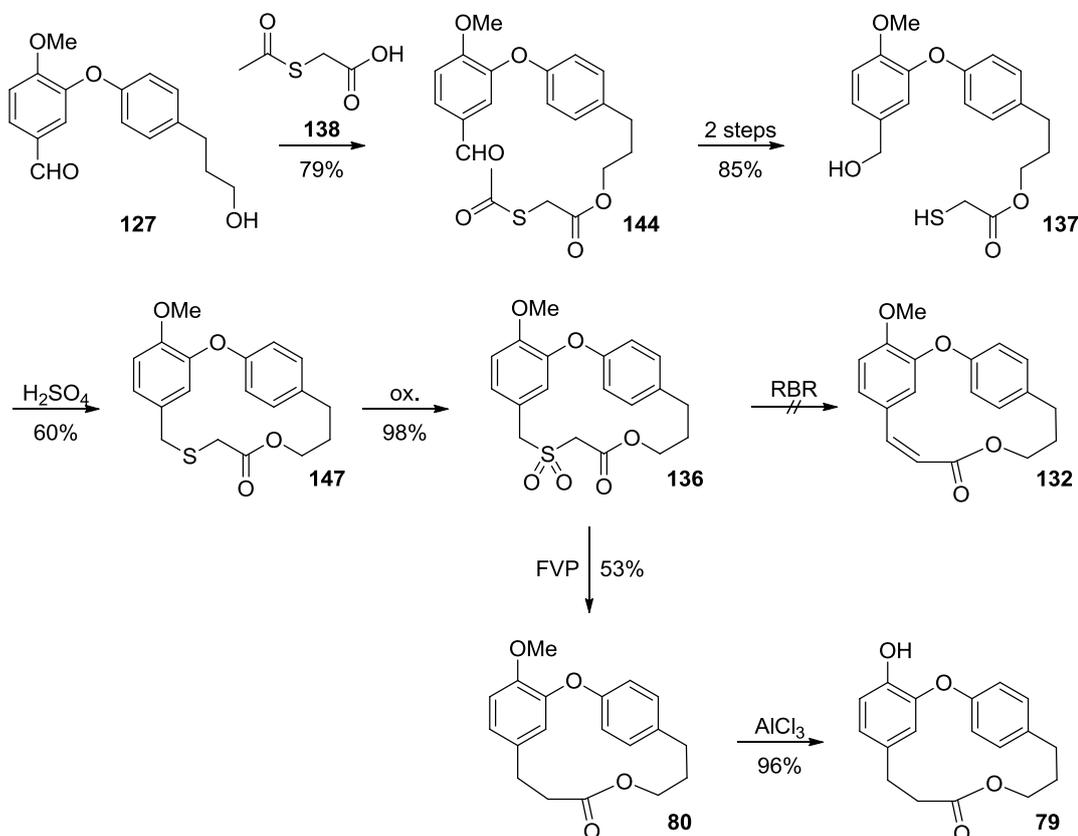
Scheme 63: Attempt to cyclize the unprotected triol **118**.

At this point of the thesis the synthesis of the simplest congener of the combretastatins D, combretastatin D-4 (**79**), was focused. As neither the intramolecular Wittig-reaction nor a RCM approach was successful, a completely new synthetic strategy was considered. This new strategy relies on obtaining **132** by ring contraction of a larger cycle. Therefore the Ramberg-Bäcklund reaction (RBR) was performed by sulfone **136**, which was derived from diarylether **127** (scheme 64).

Initially the diarylether **127** was reacted with acetylmercaptoacetic acid (**138**) in a Steglich-esterification to furnish thioacetate **144**. Selective reduction of the aldehyde moiety of **144** with NaBH_4 released **145**, which was treated with N_2H_4 to obtain the thiol **137**. Intramolecular acid catalyzed nucleophilic substitution of the benzyl alcohol with the sulfide moiety in **137** provided the desired macrocyclic sulfide **147**. Oxidation of sulfide **147** with *m*CPBA delivered the sulfone **136** over 5 steps in 39% yield starting from **127**.

The RBR of **136** was tried under various reaction conditions. Neither the classic two-step process nor the *in situ* variation of this key transformation provided the ring-contracted compound **132** after numerous efforts. So another approach for the ring contraction of the sulfone **136** was necessary. The preparation of 11-*O*-methyl corniculatolide A (**80**) was

successfully realized by sulfone pyrolysis which was performed by Alan Aitken at the University of St. Andrews. The procedure for the final demethylation step was optimized to reveal combretastatin D-4 (**79**) in 97% yield. Combretastatin D-4 (**79**) could be synthesized in a straightforward fashion from **127** over seven steps in 20% overall yield.

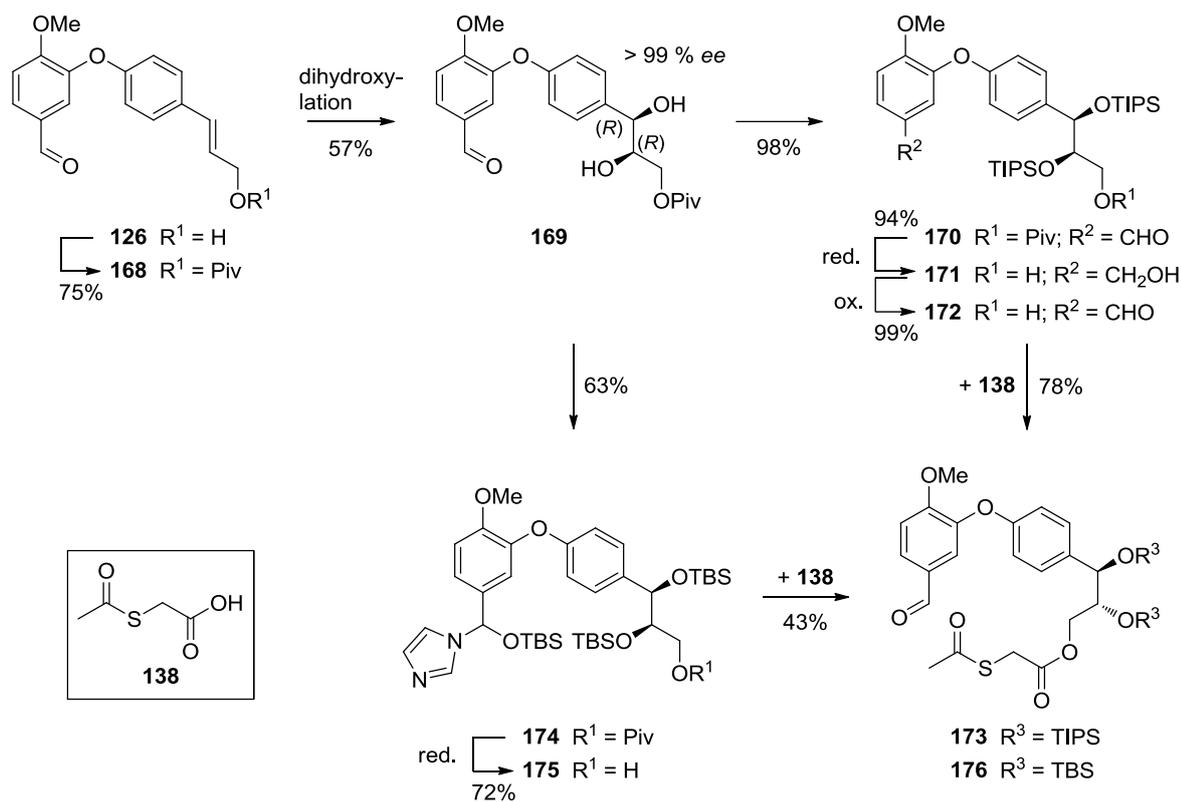


Scheme 64: Total synthesis of 11-*O*-Methylcorniculatolid A (**80**) and Combretastatin D-4 (**79**) via sulfone pyrolysis.

In the course of this thesis it has appeared that the sulfone pyrolysis approach has a great capability in the straightforward synthesis of other natural products of the combretastatin D family. In addition to the total synthesis of 11-*O*-methyl corniculatolide A (**80**) and combretastatin D-4 (**79**), an enantioselective formal synthesis for (-)-combretastatin D-1 (**9**) as well as the total synthesis for combretastatin D-2 (**10**) was accomplished using this approach.

The synthesis of (-)-combretastatin D-1 (**9**) starts with pivaloyl protection of the diarylether **126** to furnish **168** (scheme 66). Subsequent asymmetric Sharpless-dihydroxylation with AD-mix- β provided the *syn*-(*R,R*)-diol **169** with an *ee* >99% and 43% yield based on **126**. The so obtained glycol **169** was protected as bissilyl ether and for certainty purposes the TBS- as well as the TIPS-protecting group were examined. Starting from the TIPS-protected diol **170** thioacetate **173** was obtained over four steps in 71% yield. In case of TBS protection the

benzaldehyde moiety was also protected as *N,O*-TBS-acetal to provide compound **174**. As the TBS-protected semiaminal keeps the masked benzaldehyde from reduction to the corresponding benzyl alcohol during the reductive cleavage of the pivaloyl moiety the reoxidation step to the required benzaldehyde can be omitted. The aldehyde was *in situ* regenerated during the work up of the esterification (\rightarrow **175**). So the thioacetate **176** could be prepared from diol (*R,R*)-**169** over three steps in 20% yield (scheme 65).

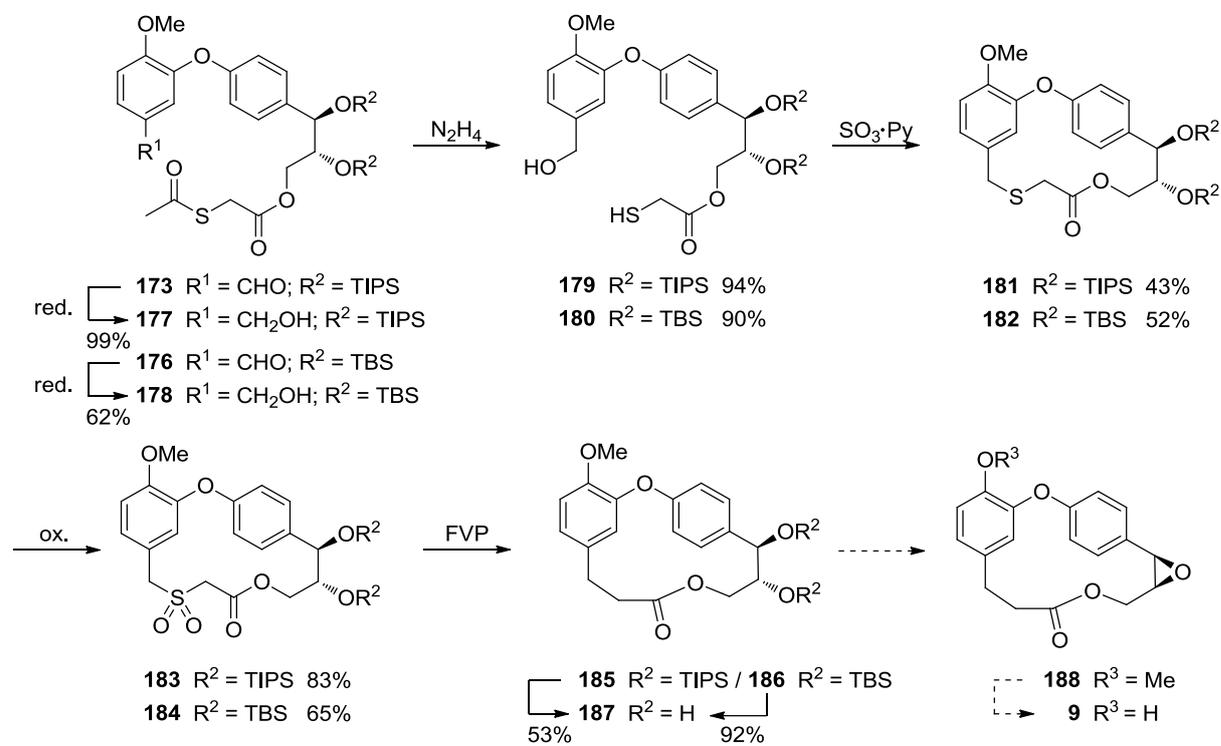


Scheme 65: Synthesis of TIPS-protected thioacetate **173** and TBS-protected thioacetate **176**.

The two thiols **179** and **180** were easily prepared from benzaldehydes **173** and **176** employing the previously established procedures. Attempts to cyclize the thiols with H_2SO_4 were unsuccessful due to the relatively acid-labile silyl protecting groups. So after various failed endeavors a mild and novel macrocyclization protocol employing $SO_3 \cdot py$ was developed, which is described for the first time in this work.

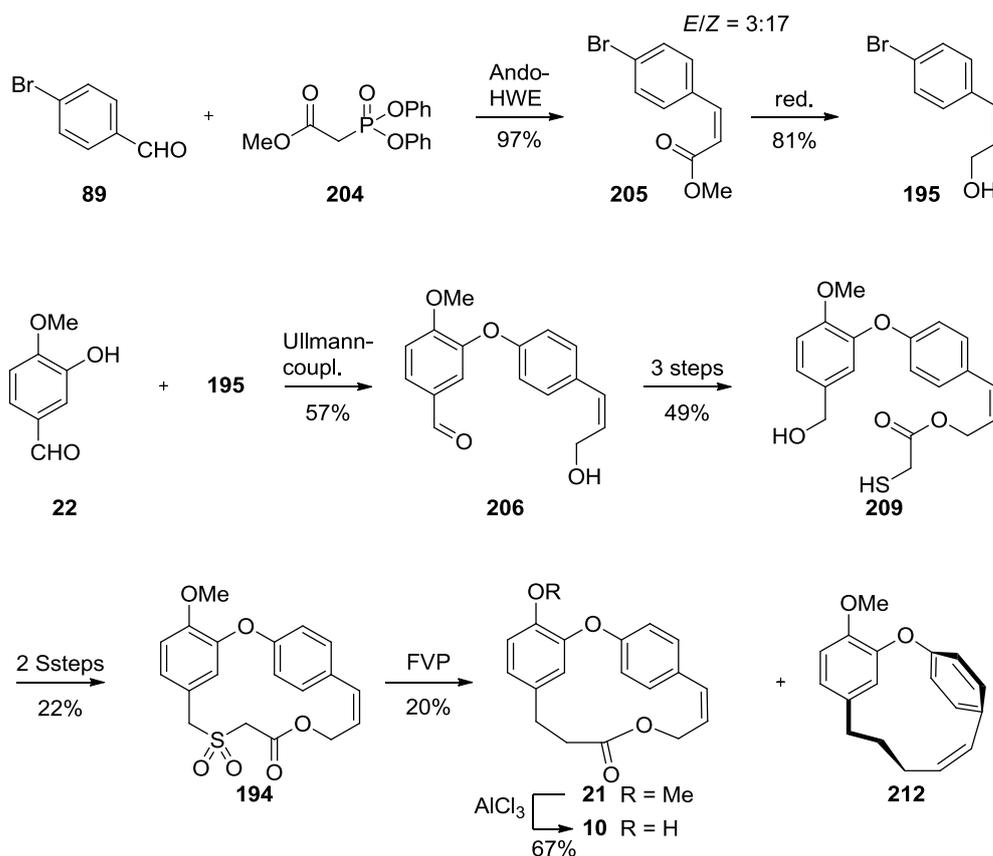
Thioethers **181** and **182** were oxidized to the corresponding sulfones **183** and **184** by means of *m*CPBA and subsequently subjected to FVP by Dr. Aitken. After some problems with the desilylation of **185** and **186**, the diol **187** could be revealed by treatment with $HF_{(aq)}$ in MeCN. So the advanced diol **187** could be obtained over twelve steps in 1.3% yield based on **126** via the TIPS route, respectively over eleven steps in 0.4% yield applying the TBS approach (scheme 66). The formation of the epoxide **188** should work analog to the synthesis of

Couladouros *et al.* However this transformation as well as the final demethylation step couldn't carried out within this work.



Scheme 66 Formal Synthesis of (-)-Combretastatin D-1 (**9**) up to Diol **187**.

The final part of this thesis describes the total synthesis of combretastatin D-2 (**10**). The decisive structural motif of **10** is the *cis* double bond, which should be implemented at the beginning of the synthesis. The required *Z*-cinnamate **205** was prepared by Ando-HWE-reaction of *p*-bromobenzaldehyde (**89**) and phosphonate **204** in an isomeric ratio of *E/Z* = 3:17. Subsequent reduction of the ester **205** furnished the *Z*-cinnamyl alcohol **195** over two steps in 79% yield. The following steps up to sulfone **194** were accomplished according to the already established synthetic strategy. Sulfone pyrolysis of **194** yielded methylcombretastatin D-2 (**21**), which could be converted to combretastatin D-2 (**10**) by a final demethylation (scheme 67). So this interesting natural product could be synthesized from **89** over ten steps in 0.6% overall yield.



Scheme 67: Total synthesis of Combretastatin D-2 (**10**).

Beside the desired *O*-methyl-combretastatin D-2 (**21**) the sulfone pyrolysis also led to the interesting byproduct **212** via further CO₂ extrusion. The structure of this novel compound was doubtlessly confirmed by x-ray crystallographic analysis. No comparable cyclic diarylethers of this type consisting of five carbons in the alicyclic chain are known to date, while analogous diarylethers with seven carbons in the alicyclic fragment are well known and referred as diarylheptanoide (DAEH). So the new compound **212** is very interesting as it represents the first diarylpentanoide (DAEP) with an oxa[1.5]metaparacyclophane scaffold.

6. EXPERIMENTELLER TEIL

6.1. Allgemeine Methoden

Bei allen luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Chemikalien, sowie absoluten Lösungsmitteln wurde unter Ausschluss von Wasser und Sauerstoff gearbeitet, hierzu diente über KOH und Molekularsieb getrocknetes Argon der Reinheit 4.8 als Inertgas.

Lösungsmittel: Alle technischen Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Absolute Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren getrocknet und anschließend bis zur Verwendung unter Argonatmosphäre gelagert.¹³⁹ 1,4-Dioxan, Toluol, *o*-Xylol und THF wurden über Natrium-Benzophenon Ketyl destilliert und über Molekularsieb 3 Å gelagert. CH₂Cl₂, CH₃Cl und MeCN wurden über CaH₂ destilliert. *n*-Bu₂O wurde über Alox filtriert. Das Filtrat wurde über Natrium destilliert und über Molekularsieb 3 Å gelagert. Lösungsmittel die dem Reinheitsgrad p. a. entsprachen wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Chemikalien: Die verwendeten kommerziellen Chemikalien stammen von den Firmen *ABCR*, *Acros*, *Alfa Aesar*, *AppliChem*, *Carbolution Chemicals*, *Fischer Scientific*, *Fluka*, *Grüssing*, *Machery-Nagel*, *Merck*, *Riessner Gase*, *S³ Chemicals*, *Sigma-Aldrich*, *TCI* und *VWR* und wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Dünnschichtchromatographie: Zur Kontrolle von Reaktionen und zur Detektion bei säulenchromatographischen Aufreinigungen dienten *DC*-Aluminiumplatten 60 F₂₅₄ der Firma *Merck*. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) bzw. durch Erhitzen nach Eintauchen in Anfärbereagenz. Als Anfärbereagenzien wurde entweder eine wässrige Molybdato-phosphorsäure-Lösung (100 mL mit 1 g CeSO₄, 2,5 g 12MoO₃·H₃PO₄·28H₂O und 6 mL konz. H₂SO₄) oder eine wässrige KMnO₄-Lösung (100 mL H₂O, 2 g Na₂CO₃, 1 g KMnO₄) verwendet.

Säulenchromatographie: Für die säulenchromatographischen Trennungen wurde *MN Kieselgel-60* mit den Korngrößen von 63–200 µm, 40–63 µm oder 25–40 µm der Firma *Machery-Nagel* als stationäre Phase verwendet.

NMR-Spektroskopie: NMR-Spektren wurden entweder an einem *Bruker DRX-300-Spektrometer* (300,13 MHz für ¹H-NMR, 75,85 MHz für ¹³C-NMR, 121,5 MHz für ³¹P-NMR) bei 27 °C gemessen oder einem *Bruker Avance III HD500-Spektrometer* (500,13 MHz für ¹H-NMR, 125 MHz für ¹³C-NMR, 202 MHz für ³¹P-NMR). Als Lösungsmittel wurden CDCl₃ ($\delta =$

(¹H) 7,26; (¹³C) 77,0 ppm), MeOD ($\delta = (^1\text{H}) 3,31; (^{13}\text{C}) 49,0$ ppm) oder Aceton-d₆ ($\delta = (^1\text{H}) 2,09; (^{13}\text{C}) 30,6$ ppm) verwendet. Die Kopplungskonstanten (*J*) sind in Hertz (Hz) angegeben. Eine genaue Zuordnung der Signale erfolgte durch zusätzliche Standard 2D-Experimente (HSQC, HMBC, NOESY, COSY). Die Nummerierung der Strukturen dient zur einfacheren Zuordnung der Signale und steht ohne einen Bezug auf die IUPAC Nummerierung.

IR-Spektroskopie: IR-Spektren wurden mit einem Spektrum *100 FT-IR Spektrometer* der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Die Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben.

Massenspektrometrie: Die Massenspektren wurden unter EI-Bedingungen (70 eV) entweder durch Direkteinlass (DIP-MS) an einem *Thermo Finnigan MS 8500* mit Datensystem *Maspec 3.2* oder mit einer vorgeschalteten GC-Einheit (GC-MS) an einem *Thermo Finnigan MAT95* mit gekoppelter GC-Einheit (*Hewlett Packard 5890 Series II*) aufgenommen. Die relativen Signalintensitäten, bezogen auf den Basispeak (100%), wurden in Klammern in Prozent angegeben.

Hochauflösende Massenspektrometrie: HRMS-Analysen wurden an einem UPLC/Orbitrap MS der Firma *Thermo Fisher Scientific* durchgeführt. Alle Massenspektren wurden im ESI⁺ Modus aufgenommen.

HPLC: Analytische HPLC wurde an einem *Beckmann System Gold* mit dem Pumpenmodul 126 und dem *Dioden-Array-Detektor-Modul 168* durchgeführt. Für Standard HPLC-Analysen wurde eine *Phenomenex Kinetex 5 μm C-18 RP Säule* (250 \times 4,6 mm). Für die enantiomeren-Trennungen wurde eine chirale *LUX 5 μm Amylose-1 Säule* (150 \times 4,6 mm) von *Phenomenex* verwendet.

Gaschromatographie: Zur Aufnahme der Gaschromatogramme wurde ein *Carlo Erba HRGC 5160* mit einer *Optima-5-MS Säule* (l ~ 25 m und \varnothing 0,25 mm) von *Macherey-Nagel* oder einer *HP-5 Säule* (l ~ 30 m und \varnothing 0,32 mm) von *Agilent J&W* verwendet.

Programm 0 (80 °C \rightarrow 280 °C; Programmlänge: 1 h; Aufheizrate: 5 °C/min), Programm 4 (150 °C \rightarrow 280 °C; Programmlänge: 1 h; Aufheizrate: 8 °C/min) und Programm 7 (50 °C \rightarrow 280 °C; Programmlänge: 1 h; Aufheizrate: 5 °C/min bzw. 10 °C/min)

Drehwerte: Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem *Perkin Elmer Polarimeter 241* in einer 1 ml Küvette bei einem Strahlendurchgang von 10 cm gemessen. Alle Messungen wurden bei Raumtemperatur und einer Wellenlänge $\lambda = 589$ nm (Na-D-Linie) gemessen.

Schmelzpunktbestimmung: Alle Schmelzpunkte wurden mit einem *Büchi Melting Point M-565* bei einer Heizrate von 2 °C/min bestimmt und sind nicht korrigiert.

Flash Vakuum Pyrolyse (FVP): Die Pyrolysen wurden von Dr. Alan Aitken an der Universität von St. Andrews durchgeführt. Die Probe wurde in einem horizontalen Einlassrohr verflüchtigt, das über eine externe Wärmequelle erwärmt wurde. Die verflüchtigte Probe gelangte durch ein 30 × 2,5 cm Quarzrohr, welches in einem *Carbolite Eurotherm Rohrofen MTF-12 / 38A* bei einer Temperatur zwischen 400 und 700 °C erhitzt wurde. Die Temperatur wurde mit einem Pt / Pt-13 % Rh-Thermoelement gemessen, welches sich in der Mitte des Ofens befindet. Die nicht flüchtigen Produkte wurden am Ofenausgang und die flüchtigen Produkte in einer U-förmigen Kühlfalle in flüssigem Stickstoff gesammelt. Das gesamte System wurde durch eine Hochleistungs-Rotationsölpumpe von *Edwards Modell E2M5* bei einem Druck zwischen 0,1333 und 0,0133 mbar gehalten. Der Druck wurde mit einem Pirani-Manometer, welches sich zwischen der Falle und der Pumpe befindet, gemessen. Unter diesen Bedingungen wurde die Kontaktzeit in der heißen Zone auf ungefähr 10 ms geschätzt. Nach der Pyrolyse wurde das System von der Pumpe getrennt. Die Produkte wurden mit CH₂Cl₂ herausgelöst, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt einer chromatographischen Reinigung und Charakterisierung unterzogen.

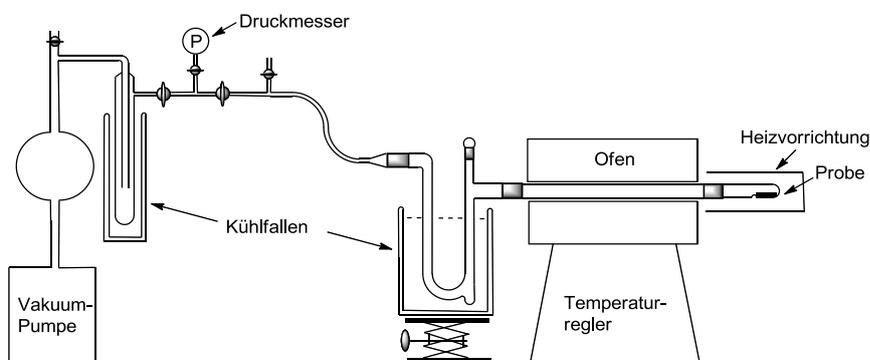


Abb. 13: Schematischer Aufbau der verwendeten FVP-Apparatur.

Röntgenstrukturanalyse: Die Bestimmung der Elementarzelle und die Sammlung der Messdaten von Verbindung **208** wurden von Dr. W. Milius am Lehrstuhl Anorganische Chemie I der Universität Bayreuth mit einem *STOE IPDS I* Einkristall-Diffraktometer durchgeführt. Die Messung erfolgte mit Mo-K_α-Strahlung (Graphit-Monochromator). Die Strukturlösung und -verfeinerung erfolgte mit dem Programmpaket SHELXTL V5.1.

6.2. Darstellung der verwendeten Reagenzien

6.2.1. Synthese von Carbomethoxymethyltriphenylphosphoran¹⁴⁰

Carbomethoxymethyltriphenylphosphoniumbromid (230 g, 0,56 mol) wird in H₂O (2600 mL) unter Rühren (KPG-Rührer) gelöst und auf 4 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird innerhalb von 30 min 2 M NaOH-Lösung (250 mL, 0,50 mol) zugetropft, bis ein pH-Wert von 7 erreicht ist. Der erhaltene Niederschlag wird 3 h bei 4 °C gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und mit H₂O (300 mL) nachgewaschen. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (1000 mL) aufgenommen und in einen Schütteltrichter überführt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 172 g (0,51 mol) Carbomethoxymethyltriphenylphosphoran in einer Ausbeute von 51 %.

6.2.2. Synthese von Ketenylidentriphenylphosphoran (**101**)¹⁴¹

Unter Argonatmosphäre wird NaNH₂ (19,5 g, 0,50 mol) in Toluol abs. (1300 mL) suspendiert und vorsichtig mit HMDS (100 mL, 0,48 mol) versetzt. Der Ansatz wird 3 h bei 70 °C gerührt. Der bei der Reaktion gebildete Ammoniak entweicht über einen Hg-Blasenzähler. Nach Abkühlung der Reaktion auf 40 °C wird portionsweise Carbomethoxymethyltriphenylphosphoran (172 g, 0,51 mol) hinzugegeben und die Mischung 24 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird der Ansatz über eine auf 50 °C beheizte Fritte, gefüllt mit Alox B/Akt. III, unter Argongegenstrom heiß abfiltriert und mehrmals mit Toluol abs. nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und unter Argon über Nacht bei 4 °C das gewünschte Produkt auskristallisiert. Das kristalline Ketenylidentriphenylphosphoran (**101**) wird abfiltriert und mit trockenem Diethylether nachgewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Hochvakuum erhält man fahlgelbe Kristalle von **101** (7,18 g, 39,9 mmol, 71 %).

6.2.3. Synthese von *N,N*-Dimethylglycin·HCl¹⁴²

Dimethylamin·HCl (10,0 g, 0,12 mol) wird in H₂O (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Diethylether (80 mL) wird die organische Phase mit K₂CO₃ versetzt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird mit Methylbromacetat (1,83 mL, 19,6 mmol) versetzt und 20 h bei RT stehen gelassen. Danach wird das ausgefallene Dimethylamin·HBr abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird vakuumdestilliert (50 °C, 20 mbar). Als Produkt wird *N,N*-Dimethylglycinmethylester (1,45 g, 12,4 mmol) als farbloses Öl

erhalten. Der Ester wird anschließend mit 11 M HCl-Lösung (10 mL) 24 h unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernung aller flüchtigen Bestandteile erhält man *N,N*-Dimethylglycin·HCl (1,73 g, 12,4 mmol, 62 %) als weißen Feststoff.

6.2.4. Synthese von Acetylmercaptoessigsäure (**138**)⁷⁷

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Mercaptoessigsäure (10,0 mL, 0,14 mol) wird vorsichtig Acetylchlorid (10,3 mL, 0,14 mol) getropft und der Ansatz anschließend 30 min bei 70 °C unter einem Rückflusskühler erwärmt. Das Rohprodukt wird im Vakuum destilliert (147 °C, 10 mbar). Acetylmercaptoessigsäure **138** konnte als leicht gelbliches Öl (16,2 g, 0,13 mol, 95 %) erhalten werden.

6.2.5. Synthese von *N,N'*-1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid (IPr·HCl)¹²⁵

2,6-Diisopropylanillin (22,8 mL, 0,11 mol) und Essigsäure p. a. (0,11 mL, 3,85 mmol) werden in MeOH p. a. (25 mL) vorgelegt und auf 50 °C erwärmt. Nach Zugabe von Glyoxal (6,34 mL, 56,0 mmol) wird die Lösung zunächst 15 min bei 50 °C und anschließend 10 h bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wird filtriert und der Rückstand mit MeOH (3 × 10 mL) gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittel im Vakuum erhält man *N,N'*-1,4-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-1,4-diaza-butadien (14,8 g, 39,3 mmol, 70 %) als gelben Feststoff.

N,N'-1,4-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-1,4-diaza-butadien (13,3 g, 35,4 mmol) wird in EtOAc (314 mL) gelöst und mit Paraformaldehyd (1,1 g, 36,5 mmol) versetzt. Der Ansatz wird auf 70 °C erwärmt und eine Lösung von TMSCl (4,64 mL, 36,5 mmol) in EtOAc (4,70 mL) innerhalb von 45 min zugetropft. Die Lösung wird 2 h bei 70 °C gerührt und dann auf 10 °C abgekühlt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird filtriert und der Rückstand mit EtOAc (3 × 40 mL) gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittel im Vakuum erhält man *N,N'*-1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid (14,6 g, 34,4 mmol, 97 %) als weißen Feststoff.

6.2.6. Synthese von Methyl-(diphenoxyphosphoryl)acetat (**204**)¹²⁸

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Diphenylphosphit (6,75 mL, 35,2 mmol) in CH₂Cl₂ p. a. (30 mL) wird Methylbromacetat (3,48 mL, 36,9 mmol) und Et₃N (5,91 mL, 42,6 mmol)

gegeben und der Ansatz zunächst 15 min bei 0 °C, dann 1 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von H₂O (5 mL) wird die Reaktion beendet. Nach Extraktion mit c-Hexan/EtOAc 3:1 (10 mL), wird die organische Phase mit H₂O (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Auftrennung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 5:1 → 3:1) erhält man das Phosphonat **200** (4,20 g, 13,7 mmol, 46 %) als farbloses Öl.

6.3. Allgemeine Arbeitsvorschriften

6.3.1. AAV1: Esterreduktion mit DIBAL-H

Die Esterreduktion wird anhand eines modifizierten Literaturprotokolls durchgeführt.³⁴ Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung des Esters (1 Äq) in CH₂Cl₂ abs. wird unter Argonatmosphäre langsam DIBAL-H (1 M in Hexan, 2,2 Äq) getropft und der Ansatz 1 h bei -78 °C gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von MeOH (0,5 mL/mmol) wird die Reaktion beendet und anschließend auf RT erwärmt. Der entstandene Niederschlag wird durch Zugabe von 1 M-HCl-Lösung (2,61 mL/mmol) aufgelöst. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 2,61 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2,61 mL/mmol) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird entweder umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt.

6.3.2. AAV2: Sharpless-Dihydroxylierung

Entsprechend einem Protokoll nach Sharpless *et al.*⁵⁰ werden AD-mix-β (1,4 g/mmol) und Methansulfonamid (95 mg/mmol) in einer 1:1 Mischung von H₂O/*t*-Butanol (je 5 mL/mmol) suspendiert, auf 0 °C gekühlt und mit dem entsprechenden Olefin (1 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wird 2 d bei 3 °C im Kühlschrank stark gerührt. Durch Zugabe von Na₂SO₃ (1,5 g/mmol) wird die Reaktion nach 30 min Rühren unter Eisbadkühlung abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zunächst mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (20 mL/mmol) angesäuert und dann mit EtOAc extrahiert (3 × 20 mL/mmol). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (40 mL/mmol) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird entweder umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt.

6.3.3. AAV3: Ullmann-Kupplung

Entsprechend einem Protokoll von Ma *et al.*⁵⁷ werden das Arylbromid (1 Äq) und das Phenol (1,5 Äq) in 1,4-Dioxan abs. (0,8 mL/mmol) gelöst und mit Cs₂CO₃ (2 Äq) versetzt. Nach 5 min werden CuI (0,1 Äq) und *N,N*-Dimethylglycin·HCl (0,3 Äq) zugegeben und die Suspension 24 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf RT abgekühlt, mit EtOAc (3 mL/mmol) verdünnt und mit ges. NaCl-Lösung (3 mL/mmol) gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 3 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

6.3.4. AAV4: Veresterung mit Acetylmercaptoessigsäure

Für die Veresterung wird ein modifiziertes Literaturprotokoll verwendet.⁷⁶ Der Alkohol (1 Äq) wird in CH₂Cl₂ abs. (10 mL/mmol) vorgelegt und mit Acetylmercaptoessigsäure (**138**) (1 Äq), EDC (1,1 Äq) und DMAP (0,5 Äq) versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit 0,1 M Zitronensäure (5 mL/mmol) und ges. NaCl-Lösung (5 mL/mmol) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

6.3.5. AAV5: NaBH₄-Reduktion der Benzaldehyde

Entsprechend einem Protokoll von Naumov *et al.*⁷⁹ wird der Aldehyd (1 Äq) in einer 1:1 Mischung aus THF p. a. (6,81 mL/mmol) und einer 20 %-igen methanolischen Lösung in H₂O (6,81 mL/mmol) gelöst. Nach Zugabe von NaBH₄ (0,5 Äq) wird der Ansatz 5 min bei RT gerührt. Durch Zugabe von H₂O (15 mL/mmol) wird die Reaktion abgebrochen. Es wird mit EtOAc (2 × 30 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL/mmol) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird ggf. säulenchromatographisch gereinigt oder direkt weiter umgesetzt.

6.3.6. AAV6: Entschützung der Thioacetate

Entsprechend einem Protokoll von Endo *et al.*⁸⁴ wird das Thioacetat (1 Äq) in MeCN (30 mL/mmol) gelöst und mit Hydrazin-Lösung (obere Phase einer 1:3 Mischung von Hydrazin

Monohydrat und MeCN, 1.08 mL/mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird CH₃Cl (20 mL/mmol) zugeben und mit 1 M-HCl-Lösung (20 mL/mmol), ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL/mmol) und ges. NaCl-Lösung (20 mL/mmol) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird entweder säulenchromatographisch gereinigt oder direkt weiter umgesetzt.

6.3.7. AAV7: Makrocyclisierung via H₂SO₄

Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung des Thiols (1 Äq) in MeCN abs. (10 mL/mmol), unter starkem Rühren zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von H₂SO₄ (7 Äq) in MeCN abs. (333 mL/mmol) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (15 mL/h) getropft. Die Endkonzentration der Lösung beträgt 3 mM. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung 30 min bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (150 mL/mmol) wird die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum zur Hälfte eingengt und der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ (200 mL/mmol) und H₂O (200 mL/mmol) verteilt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige mit CH₂Cl₂ (2 × 250 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (500 mL/mmol) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

6.3.8. AAV8: Makrocyclisierung via SO₃·Pyridin

Unter Argonatmosphäre wird der Thiol (1 Äq), gelöst in Toluol abs. (333 mL/mmol), mit SO₃·Pyridin Komplex (1 Äq) versetzt und bis zum Sieden erhitzt. Nach 2 h wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

6.3.9. AAV9: *m*CPBA Oxidation

Entsprechend einem Protokoll nach Beird *et al.*⁸⁶ wird der Thioether (1 Äq) in CH₂Cl₂ (40 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von *m*CPBA (70–77 %ig, 3,2 Äq) wird der Ansatz 2 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Na₂SO₃-Lösung (20 mL/mmol) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionslösung wird zwischen H₂O (80 mL/mmol) und CH₂Cl₂ (80 mL/mmol) verteilt. Nach Phasentrennung wird die wässrige

Phase mit CH_2Cl_2 ($2 \times 80 \text{ mL/mmol}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung (166 mL/mmol) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird entweder umkristallisiert oder säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

6.3.10. AAV10: Pyrolyse

Die Flash Vakuum Pyrolyse (FVP) wird bei $600 \text{ }^\circ\text{C}$ bei einem Druck zwischen $0,053\text{--}0,08 \text{ mbar}$ durchgeführt. Nach der Pyrolyse wird das System von der Pumpe entfernt und die Produkte werden mit CH_2Cl_2 herausgelöst. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

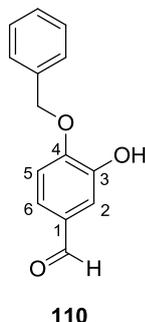
6.3.11. AAV11: Demethylierung

In Anlehnung einem Protokoll von Rychnovsky *et. al.*³⁹ werden AlCl_3 (8 Äq.) und EtSH (100 Äq.) in CH_2Cl_2 p. a. (50 mL/mmol) unter Argonatmosphäre bei $-17 \text{ }^\circ\text{C}$ (NaCl -Eisbad) vorgelegt. Zu dieser Suspension wird der entsprechende Arylmethylether (1 Äq.) langsam zutropft und der Ansatz 1 h bei $-17 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Durch Zugabe von H_2O (70 mL/mmol) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($2 \times 70 \text{ mL/mmol}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung (200 mL/mmol) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und gegebenenfalls umkristallisiert.

6.4. Synthesevorschriften

6.4.1. Synthese des gesättigten Dimers

6.4.1.1. 4-Benzyloxy-3-hydroxybenzaldehyd (**110**)



$C_{14}H_{12}O_3$

M : 228,24 g/mol

Smp.: 119 °C; [Lit.¹⁴³ 118,5–119,5 °C]

$R_f = 0,17$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 5:1)

In Anlehnung der Literaturvorschrift von Pez *et al.*¹⁴⁴ werden zu einer Lösung von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**66**) (4,90 g, 35,5 mmol) in Aceton p. a. (350 mL) K_2CO_3 (7,40 g, 53,2 mmol) und Benzylbromid (4,21 mL, 35,5 mmol) gegeben und der Ansatz 12 h unter Rückfluss gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 3,98 g (17,4 mmol, 49 %), farblose Kristalle.

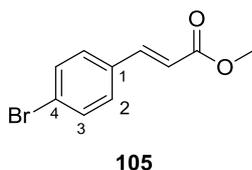
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.20 (s, 2H, CH_2), 5.85 (s, 1H, OH), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5), 7.35–7.47 (m, 7H, H-2, H-6, H^{Ar}), 9.83 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 71.4 (CH_2), 111.7 (C-5), 114.6 (C-2), 124.5 (C-6), 128.1 (C^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 129.1 (C^{Ar}), 131.1 (C-1), 135.4 (C^{Ar}), 146.5 (C-3), 150.9 (C-4), 191.2 (CHO).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 3192 (w, br), 2872 (w), 1670 (s), 1604 (m), 1576 (m), 1511 (m), 1453 (m), 1389 (m), 1343 (m), 1281 (s), 1258 (s), 1224 (m), 1165 (m), 1115 (s), 1016 (s), 1008 (s), 962 (m), 908 (m), 873 (m), 841 (w), 811 (m), 793 (w), 785 (s), 737 (s), 698 (s).

MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 228 [M]⁺ (5), 91 (100), 81 (3), 65 (16), 63 (3), 51 (3).

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.¹⁴³

6.4.1.2. (*E*)-Methyl 3-(4-bromphenyl)acrylat (**105**)³⁴C₁₀H₉BrO₂

M : 241,08 g/mol

Smp.: 88 °C [Lit.¹⁴⁵ 88 °C]R_f = 0,56 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 4:1)

In Anlehnung der Literaturvorschrift von Couladouros *et al.*³⁴ wird zu einer Lösung von Ph₃P=CHCOOMe (6,51 g, 19,5 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (30 mL) der *p*-Brombenzaldehyd (**89**) (3,00 g, 16,2 mol) gegeben und 1 h bei RT unter Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 3,87 g (16,1 mmol, 99 %), weißer Feststoff.

Isomerenverhältnis (GC-Analyse): *E/Z* = 98:2

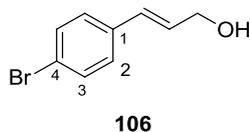
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.78 (s, 3H, OMe), 6.39 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, ArCH=CH), 7.31–7.37 (m, 2H, H-2), 7.44–7.51 (m, 2H, H-3), 7.59 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, ArCH=CH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 51.7 (OMe), 118.4 (ArCH=CH), 124.4 (C-4), 129.3 (C-2), 132.0 (C-3), 133.2 (C-1), 143.3 (ArCH=CH), 167.0 (C=O).

IR (ATR): ν_{max} (cm⁻¹) = 2948 (w), 1704 (s), 1630 (s), 1586 (m), 1488 (s), 1431 (s), 1404 (w), 1313 (s), 1205 (s), 1192 (s), 1166 (s), 1111 (w), 1071 (s), 1000 (s), 935 (m), 834 (s), 816 (s), 727 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 243 (18), 242 (80), 241 (31) [M]⁺, 240 (80), 239 (17), 212 (23), 211 (96), 210 (24), 209 (95), 183 (38), 182 (24), 181 (41), 130 (10), 118 (16), 103 (27), 102 (100), 101 (38), 76 (42), 75 (46), 74 (21), 63 (17), 51 (39), 50 (31).

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.¹⁴⁵

6.4.1.3. (*E*)-3-(4-Bromophenyl)prop-2-en-1-ol (**106**)³⁴C₉H₉BrO

M: 213,07 g/mol

Smp.: 68 °C [Lit.³⁴ 68–69 °C]R_f = 0,43 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1)

Gemäß AAV1 werden (*E*)-Zimtsäuremethylester **105** (10,0 g, 41,5 mmol) und DIBAL-H (1 M in Hexan, 91,3 mL, 91,3 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (150 mL) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Pentan wird der (*E*)-Zimtalkohol **106** erhalten.

Ausbeute: 8,61 g (40,4 mmol, 97 %), weißer kristalliner Feststoff.

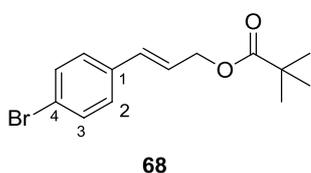
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.53 (br. s, 1H, OH), 4.25 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 6.26 (dt, *J* = 16.0, 5.5 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, ArCH=CH), 7.09–7.17 (m, 2H, H-2), 7.34–7.40 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 62.9 (CH₂), 121.1 (C-4), 127.7 (C-2), 129.1 (ArCH=CH), 129.2 (ArCH=CH), 131.4 (C-3), 135.4 (C-1).

IR (ATR): ν_{max} (cm⁻¹) = 3241 (w, br), 2867 (w), 1585 (w), 1484 (m), 1455 (m), 1399 (m), 1350 (m), 1288 (w), 1178 (w), 1102 (w), 1090 (m), 1071 (s), 1007 (s), 972 (s), 921 (m), 839 (s), 798 (s), 778 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 214 (72), 212 (74) [M]⁺, 195 (10), 193 (10), 171 (70), 169 (71), 158 (38), 156 (40), 133 (100), 116 (50), 115 (85), 105 (56), 104 (55), 103 (54), 102 (57), 91 (78), 77 (70), 55 (51), 51 (46).

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.³⁴

6.4.1.4. (*E*)-3-(4-Bromophenyl)allylpivalat (**68**)⁴⁹C₁₄H₁₇BrO₂

M: 297,19 g/mol

R_f = 0,70 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 5:1)

In Anlehnung der Literaturvorschrift von Nicolaou *et al.*⁴⁹ wird unter Argonatmosphäre zu einer Lösung von *E*-Zimtalkohol **104** (7,80 g, 36,6 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (150 mL) Pyridin abs. (5,20 mL) und Pivaloylchlorid (6,80 mL, 54,9 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 17 h bei 50 °C Ölbadtemperatur unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird mit 1 M HCl-Lösung (100 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) und ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 10,6 g (35,7 mmol, 98 %), farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.23 (s, 9H, *t*Bu), 4.69 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 2H, CH₂), 6.25 (dt, $J = 16.0, 6.1$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.55 (dt, $J = 16.0, 1.4$ Hz, 1H, ArCH=CH), 7.18–7.25 (m, 2H, H-2), 7.38–7.45 (m, 2H, H-3).

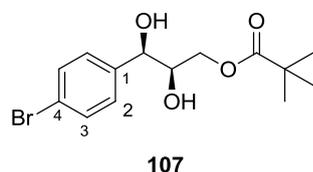
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.1 (*t*Bu), 38.7 (CMe₃), 64.5 (CH₂), 121.6 (C-4), 124.3 (ArCH=CH), 127.9 (C-2), 131.5 (C-3), 132.0 (ArCH=CH), 135.1 (C-1), 178.0 (C=O).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2970 (w), 1723 (s), 1588 (w), 1486 (m), 1458 (m), 1395 (w), 1365 (w), 1277 (s), 1145 (s), 1070 (m), 1031 (m), 1008 (s), 975 (s), 952 (m), 850 (s), 806 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298 (7), 296 (8) [M]⁺, 214 (2), 212 (3), 197 (8), 195 (9), 116 (71), 115 (47), 85 (13), 57 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.³⁴

6.4.1.5. (2*R*,3*R*)-3-(4-Bromophenyl)-2,3-dihydroxypropylpivalat (**107**)



C₁₄H₁₉BrO₄

M: 331,20 g/mol

Smp.: 110 °C

R_f = 0,28 (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 5:1)

AD-mix- β (14,1 g) und Methansulfonamid (0,96 g) werden gemäß AAV2 in einer 1:1 Mischung H₂O/*t*-BuOH (101 mL) mit Pivaloylester **68** (3,00 g, 10,1 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 5:1) wird das Diol (*R,R*)-**107** erhalten.

Ausbeute: 1,98 g (5,98 mmol, 59 %), weißer perlmuttartiger Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.18 (s, 9H, *t*Bu), 3.24 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, OH), 3.47 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, OH), 3.75–3.84 (m, 1H, ArCHCH), 3.88 (dd, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 1H, CH₂^a), 4.10 (dd, $J = 11.7, 3.9$ Hz, 1H, CH₂^b), 4.51–4.57 (m, 1H, ArCHCH), 7.15–7.22 (m, 2H, H-2), 7.42–7.49 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.1 (*t*Bu), 38.8 (CMe₃), 64.8 (CH₂), 73.7 (ArCHCH), 73.9 (ArCHCH), 122.0 (C-4), 128.3 (C-2), 131.6 (C-3), 139.1 (C-1), 178.9 (C=O).

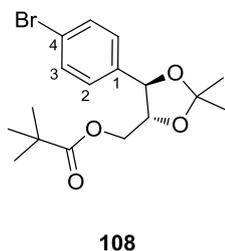
IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3488 (w, br), 2964 (w), 1701 (s), 1482 (m), 1398 (w), 1346 (w), 1320 (w), 1288 (s), 1243 (w), 1177 (s), 1086 (m), 1067 (m), 1046 (m), 1009 (s), 978 (m), 884 (m), 837 (s), 823 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 289 (2), 287 (3) [M–Me₃]⁺, 272 (4), 270 (4) [M–*t*Bu]⁺, 230 (2), 228 (3), 200 (4), 198 (4), 187 (42), 185 (35), 171 (9), 169 (10), 159 (5), 157 (6), 103 (17), 85 (32), 57 (100).

HRMS (ESI): m/z [M–H₂O+H]⁺ berechnet für C₁₄H₁₈O₃Br⁺: 313,0434; gefunden: 313,0435.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +7,7$ (c = 1, CHCl₃).

6.4.1.6. ((4*R*,5*R*)-5-(4-Bromphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylpivalat (108)



C₁₇H₂₃BrO₄

M: 371,27 g/mol

Smp.: 68 °C

R_f = 0,70 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

In Anlehnung an die Literaturvorschrift von Kim *et al.*⁵² wird zu Diol (*R,R*)-**107** (5,27 g, 15,9 mmol), gelöst in CH₂Cl₂ abs. (100 mL), 2,2-Dimethoxypropan (7,90 mL, 63,7 mmol) und eine katalytische Menge an PPTS gegeben und die Reaktionsmischung 24 h unter Rückfluss gerührt. Durch Zugabe von 1 M NaOH-Lösung (100 mL) wird die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 5,62 g (15,1 mmol, 95 %), weißer Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.11 (s, 9H, *t*Bu), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 3.85 (dt, $J = 8.5, 3.9$ Hz, 1H, ArCHCH), 4.11 (dd, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 1H, CH_2^{a}), 4.24 (dd, $J = 12.2, 3.8$ Hz, 1H, CH_2^{b}), 4.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArCHCH), 7.16–7.21 (m, 2H, H-2), 7.38–7.44 (m, 2H, H-3).

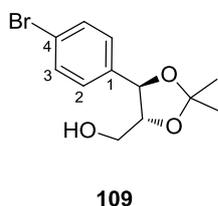
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 26.29 (CH_3), 26.32 (CH_3), 26.4 (*t*Bu), 38.0 (CMe_3), 61.1 (CH_2), 78.3 (ArCHCH), 80.3 (ArCHCH), 108.8 (CMe_2), 121.5 (C-4), 127.6 (C-2), 131.0 (C-3), 135.9 (C-1), 177.0 (C=O).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 2984 (w), 2908 (w), 1720 (s), 1484 (w), 1377 (w), 1368 (w), 1250 (m), 1212 (m), 1168 (m), 1148 (s), 1116 (m), 1095 (s), 1073 (m), 1055 (s), 1011 (s), 938 (m), 893 (m), 814 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 357 (5), 355 (5) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 314 (8), 312 (7), 228 (18), 226 (18), 214 (21), 213 (22), 212 (22), 211 (21), 185 (11), 183 (10), 171 (8), 169 (8), 147 (34), 132 (18), 85 (51), 57 (100).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +1,9$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

6.4.1.7. [(4*R*,5*R*)-5-(4-Bromphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methanol (**109**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$

M: 287,15 g/mol

$R_f = 0,32$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß AAV1 werden Pivalylester **107** (1,22 g, 3,28 mmol) und DIBAL-H (1 M in Hexan, 7,3 mL, 7,21 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (20 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1) wird der Alkohol **109** erhalten.

Ausbeute: 0,86 g (3,02 mmol, 92 %), farbloses Gel.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 2.04 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H, OH), 3.34–3.44 (m, 1H, CH₂^a), 3.54–3.67 (m, 2H, CH₂^b, ArCHCH), 4.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArCHCH), 7.02–7.08 (m, 2H, H-2), 7.24–7.30 (m, 2H, H-3).

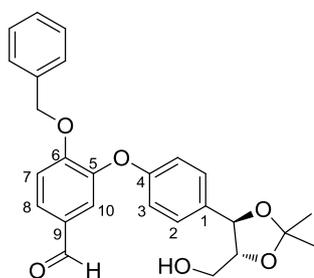
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.0 (2 × CH₃), 60.1 (CH₂), 77.9 (ArCHCH), 83.4 (ArCHCH), 109.4 (CMe₂), 122.1 (C-4), 128.1 (C-2), 131.7 (C-3), 136.8 (C-1).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3438 (w, br), 2985 (w), 2934 (w), 1595 (w), 1488 (m), 1371 (m), 1218 (m), 1164 (m), 1113 (m), 1059 (s), 1009 (s), 903 (m), 870 (m), 851 (m), 817 (s), 731 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 273 (5), 271 (5) [M-CH₃]⁺, 230 (8), 228 (19), 213 (8), 211 (7), 199 (8), 197 (7), 185 (16), 171 (19), 169 (21), 147 (22), 132 (16), 118 (19), 101 (11), 89 (33), 77 (10), 59 (100).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3,8$ (c = 1, Aceton).

6.4.1.8. 4-(Benzyloxy)-3-{4-[(4*R*,5*R*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]phenoxy}benzaldehyd (**111**)



111

C₂₆H₂₆O₆

M: 434,48 g/mol

R_f = 0,42 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1)

In Anlehnung der Literaturvorschrift von Evans *et al.*⁵³ wird das Arylbromid **107** (1.43 g, 4.97 mmol) in Pyridin abs. (10 mL) vorgelegt und mit dem geschützten Dihydroxybenzaldehyd **108** (1.3 g, 5.96 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird zunächst bei RT gerührt bis **108** vollständig gelöst ist. Nach Zugabe von K₂CO₃ (4.12 g, 29.7 mmol) wird nach 10 min CuBr (2.04 g, 9.93 mmol) zugeben und die Reaktionsmischung 4 d unter Rückfluss gerührt. Nach Abbruch der Reaktion wird die Pyridinlösung mit EtOAc (100 mL) verdünnt und anschließend solange mit 1 M HCl-Lösung gewaschen, bis die wässrige Phase klar ist. Die vereinigten

organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.94 g (2.17 mmol, 44 %), fahlgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.57 (s, 3H, CH_3), 2.59 (br. s, 1H, OH), 3.57–3.68 (m, 1H, CHCH_2OH), 3.79–3.88 (m, 1H, CHCH_2OH), 3.82–3.90 (m, 1H, ArCHCH), 4.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, ArCHCH), 5.14 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 6.91–7.01 (m, 2H, H-3), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.15–7.21 (m, 2H, H^{Ar}), 7.24–7.31 (m, 3H, H^{Ar}), 7.32–7.38 (m, 2H, H-2), 7.53 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-10), 7.61 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, H-8), 9.78 (s, 1H, CHO).

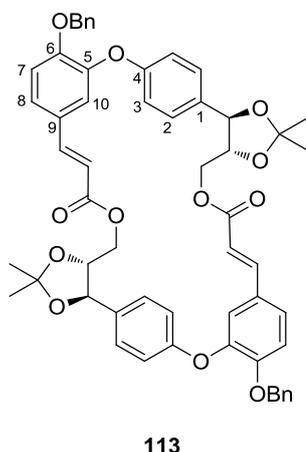
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 27.0 ($2 \times \text{CH}_3$), 60.2 (CHCH_2OH), 70.5 ($-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 78.1 (CHCHCH_2), 83.4 (CHCHCH_2), 109.0 (CMe_2), 113.8 (C-7), 117.4 (C-3), 120.9 (C-10), 126.8 ($2 \times \text{CH}^{\text{Ar}}$), 127.88 (C-2), 127.94 (C-8), 128.1 (CH^{Ar}), 128.4 ($2 \times \text{CH}^{\text{Ar}}$), 130.2 (C-9), 132.2 (C-1), 135.5 (C^{Ar}), 145.7 (C-5), 155.4 (C-6), 157.3 (C-4), 190.1 (CHO).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 3458 (w, br), 2933 (w), 1688 (s), 1599 (m), 1578 (m), 1505 (s), 1454 (m), 1434 (m), 1379 (m), 1273 (s), 1220 (s), 1164 (m), 1117 (s), 1057 (s), 1012 (s), 797 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 434 (13) $[\text{M}]^+$, 376 (6), 333 (44), 283 (7), 227 (6), 91 (100), 59 (35).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +4,9$ ($c = 0,7$, CHCl_3).

6.4.1.9. (13*R*,17*R*,33*R*,37*R*)-4,24-dibenzyloxy-15,15,35,35-tetramethyl-2,11,14,16,22,31,34,36-octaoxaheptacyclo[36.2.2.2(18,21).1(3,7).1(23,27).0(13,17).0(33,37)]hexatetraconta-1(40),3,5,7(45),8,19,21(43),44(18),23,25,27(46),28,38,41-tetradecaen-10,30-dion (**113**)



$C_{56}H_{52}O_{12}$

M: 917,00 g/mol

Smp.: 142 °C

$R_f = 0,73$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1)

Unter Argonatmosphäre wird Ketenylidetriphenylphosphoran (**101**) (253 mg, 0,84 mmol) in Toluol abs. (107 mL) vorgelegt und bis zum Sieden erhitzt. Zu der Lösung wird der Aldehyd **111** (330 mg, 0,76 mmol), gelöst in Toluol abs. (45 mL), langsam zugetropft und der Ansatz 17 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 115 mg (0,13 mmol, 33 %), weißer Feststoff.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.60 (s, 3H, CH_3), 4.09 (dt, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 1H, ArCHCH CH_2), 4.30 (dd, $J = 11.3, 5.8$ Hz, 1H, ArCHCH CH_2^a), 4.47 (dd, $J = 11.3, 6.3$ Hz, 1H, ArCHCH CH_2^b), 4.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArCHCH CH_2), 5.14 (s, 2H, $-OCH_2Ar$), 6.12 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.93–7.04 (m, 4H, H-3, H-7, H-10), 7.17 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, ArCH=CH), 7.21–7.38 (m, 8H, H-2, H-8, H^{Ar}).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 26.9 (CH_3), 27.0 (CH_3), 64.7 (ArCHCH CH_2), 70.6 ($-OCH_2Ar$), 80.4 (ArCHCH CH_2), 81.6 (ArCHCH CH_2), 109.8 (CMe_2), 114.6 (C-7), 115.8 (ArCH=CH), 117.6 (C-3), 120.7 (C-10), 124.5 (C-8), 126.9 ($2 \times CH^{Ar}$), 127.7 (C-9), 127.8 (CH^{Ar}), 128.1 (C-2), 128.4 ($2 \times CH^{Ar}$), 132.1 (C-1), 136.0 (C^{Ar}), 144.2 (ArCH=CH), 145.7 (C-6), 151.9 (C-5), 157.5 (C-4), 166.0 ($COOCH_2$).

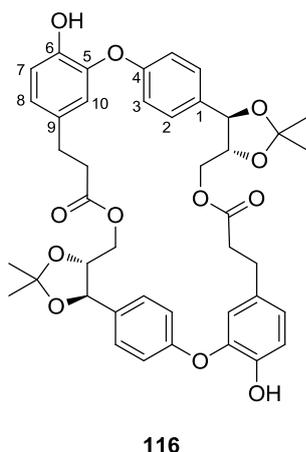
IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2964 (w), 1708 (s), 1611 (m), 1508 (s), 1371 (m), 1260 (s), 1235 (s), 1163 (s), 1119 (s), 1095 (s), 1070 (s), 1043 (s), 1011 (s), 857 (m), 800 (s), 737 (m), 695 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 916 (2) [M]⁺, 858 (12), 767 (15), 709 (13), 457 (6), 383 (18), 357 (15), 293 (19), 267 (17), 91 (100).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₅₆H₅₃O₁₂⁺: 917,3532; gefunden: 917,3533.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +14,9$ (c = 1, CHCl₃).

6.4.1.10. (13*R*,17*R*,33*R*,37*R*)-4,24-dihydroxy-15,15,35,35-tetramethyl-2,11,14,16,22,31,34,36-octaoxaheptacyclo[36.2.2.2(18,21).1(3,7).1(23,27).0(13,17).0(33,37)]hexatetraconta-1(40),3,5,7(45),19,21(43),44(18),23,25,27(46),38,41-dodecaen-10,30-dion (**116**)



C₄₂H₄₄O₁₂

M: 740,79 g/mol

Smp.: 106 °C

R_f = 0,18 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

Eine Lösung des ungesättigten Dimers **113** (220 mg, 0,24 mmol) in AcOH (25 mL), wird mit 5 % Pd auf Aktivkohle (110 mg, 5 Gew.%) versetzt und 20 h unter H₂-Atmosphäre (1 bar) bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert und mit 1 M Na₂CO₃-Lösung auf pH = 6 eingestellt. Anschließend wird die wässrige Lösung mit CH₂Cl₂ (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (c-Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 151 mg (0,20 mmol, 85 %) weißer Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 2.42–2.61 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.64–2.81 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 3.96 (dt, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H, ArCHCHCH₂), 4.21 (d, J = 4.8 Hz, 2H, ArCHCHCH₂), 4.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H, ArCHCHCH₂), 5.71 (br. s, 1H, OH), 6.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-10), 6.81 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H, H-8), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7), 6.93–7.00 (m, 2H, H-3), 7.25–7.32 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.9 (CH₃), 27.0 (CH₃), 30.1 (ArCH₂CH₂), 36.0 (ArCH₂CH₂), 63.6 (ArCHCHCH₂), 79.4 (ArCHCHCH₂), 81.0 (ArCHCHCH₂), 110.0 (CMe₂), 116.2 (C-7), 117.7 (C-10), 118.8 (C-3), 124.1 (C-8), 128.2 (C-2), 132.4 (C-1), 132.6 (C-9), 143.7 (C-5), 145.6 (C-6), 156.6 (C-4), 172.4 (COOCH₂).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3395 (w, br), 2926 (w), 1729 (s), 1506 (s), 1371 (m), 1273 (s), 1219 (s), 1161 (s), 1107 (s), 1089 (s), 1050 (s), 819 (s).

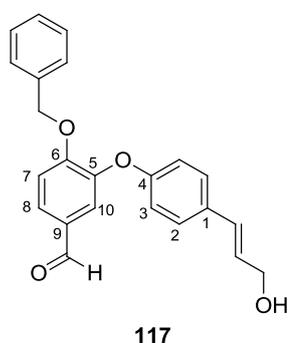
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 740 (20) [M]⁺, 682 (17), 624 (100), 581 (13), 312 (36), 295 (21), 253 (23), 227 (29), 132 (9), 85 (15).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₄₂H₄₄O₁₂Na⁺: 763,2725; gefunden: 763,2716.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -8,0$ (c = 0,14, CHCl₃).

6.4.2. Verbindungen für die Makrocyclisierungsversuche

6.4.2.1. (*E*)-4-(Benzyloxy)-3-[4-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)phenoxy]benzaldehyd (**117**)



C₂₃H₂₀O₄

M: 360,40 g/mol

R_f = 0,17 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß AAV3 werden *p*-Brom-(*E*)-Zimtalkohol (*E*)-(**106**) (1,53 g, 7,16 mmol) und 4-Benzyloxy-3-hydroxybenzaldehyd (**110**) (2,45 g, 10,7 mmol) in 1,4-Dioxan abs. (11 mL) mit

Cs_2CO_3 (4,66 g, 14,3 mmol), CuI (0,14 g, 0,72 mmol) und *N,N*-Dimethylglycin-HCl (0,22 g, 2,15 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 2:1) erhält man den Diarylether **117**.

Ausbeute: 1,79 g (4,97 mmol, 69 %), fahlgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.07 (br. s, 1H, OH), 4.27 (dd, , $J = 5.6, 1.3$ Hz 2H, CH_2OH), 5.08 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 6.24 (dt, $J = 15.9, 5.6$ Hz, 1H, $\text{ArCH}=\text{CH}$), 6.55 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $\text{ArCH}=\text{CH}$), 6.85–6.92 (m, 2H, H-3), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.12–7.35 (m, 7H, H-2, H^{Ar}), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-10), 7.59 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, H-8), 9.75 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 63.0 (CH_2OH), 70.3 ($-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 113.6 (C-7), 117.1 (C-3), 120.7 (C-10), 126.7 (CH^{Ar}), 127.4 (C-2), 127.6 ($\text{ArCH}=\text{CH}$), 127.8 (CH^{Ar}), 128.0 (C-8), 128.2 (CHAr); 129.5 ($\text{ArCH}=\text{CH}$), 130.0 (C-9), 131.7 (C-1), 135.3 (C^{Ar}), 145.6 (C-5), 155.2 (C-6), 156.6 (C-4), 190.2 (CHO).

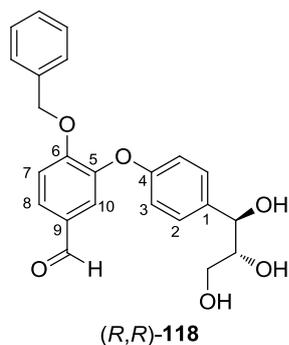
IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 3389 (w, br), 1685 (m), 1598 (m), 1578 (m), 1503 (s), 1433 (m), 1273 (s), 1218 (s), 1167 (m), 1118 (s), 1010 (m), 974 (m), 810 (s), 735 (s), 695 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 360 (88) [M^+], 342 (20), 330 (11), 269 (13), 252 (25), 225 (18), 115 (36), 91 (100).

HRMS (ESI): m/z [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_3^+$: 343,1329; gefunden: 343,1331.

6.4.2.2. 4-(Benzyloxy)-3-{4-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl]phenoxy}benzaldehyd

(*R,R*)-(118)



$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6$

M: 394,42 g/mol

Smp.: 114 °C

$R_f = 0,15$ (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 1:3)

AD-mix- β (4,54 g) wird gemäß AAV2, jedoch ohne Methansulfonamid, in einer 1:1 Mischung aus H₂O/*t*-Butanol (32,6 mL) mit dem Diarylether **117** (1,17 g, 3,25 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus EtOAc erhält man den Triol (*R,R*)-**118**.

Ausbeute: 590 mg (1,50 mmol, 46 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ (ppm) = 3.37 (dd, $J = 11.3, 6.3$ Hz, 1H, CH₂^aOH), 3.52 (dd, $J = 11.3$ Hz, 4.1 Hz, 1H, CH₂^bOH), 3.69 (td, $J = 6.0, 4.1$ Hz, 1H, ArCHCH), 4.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ArCHCH), 5.19 (s, 2H, -OCH₂Ar), 6.87 – 6.92 (m, 2H, H-3), 7.21 – 7.38 (m, 8H, H-2, H-7, H^{Ar}), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-10), 7.74 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.9 Hz, 1H, H-8), 9.81 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, MeOD): δ (ppm) = 64.3 (CH₂OH), 71.9 (-OCH₂Ar), 75.0 (ArCHCH), 77.6 (ArCHCH), 115.6 (C-7), 117.9 (C-3), 122.2 (C-10), 128.5 (CH^{Ar}), 129.2 (CH^{Ar}), 129.5 (C-2), 129.7 (CH^{Ar}), 130.1 (C-8), 132.1 (C-9), 137.6 (C^{Ar}), 138.3 (C-1), 147.3 (C-5), 157.5 (C-6), 158.8 (C-4), 192.5 (CHO).

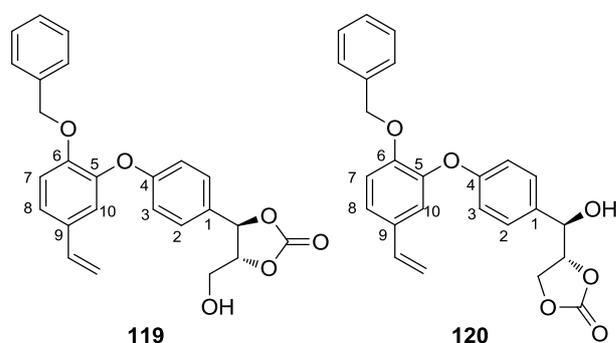
IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3431 (w, br), 2934 (w), 2855 (w), 1678 (s), 1602 (m), 1506 (s), 1437 (m), 1278 (s), 1262 (s), 1220 (s), 1122 (s), 1095 (m), 1079 (m), 1048 (m), 1022 (s), 1012 (s), 826 (s), 807 (s), 739 (s), 695 (s), 648 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 394 (0,5) [M⁺], 333 (99), 241 (27), 227 (44), 91 (100)

HRMS (ESI): m/z [M-H₂O+H]⁺ berechnet für C₂₃H₂₁O₅⁺: 377,1383; gefunden: 377,1390.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -11,6$ (c = 1, Aceton).

6.4.2.3. (4*R*,5*R*)-4-{4-[2-(Benzyloxy)-5-vinylphenoxy]phenyl}-5-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-2-on (**119**) und (*R*)-4{(*R*)-{4-[2-(Benzyloxy)-5-vinylphenoxy]phenyl}}-(hydroxy)methyl}-1,3-dioxolan-2-on (**120**)



$C_{25}H_{22}O_6$

M: 418,44 g/mol

$R_f = 0,56$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1)

Unter Argonatmosphäre wird der *syn*-(*R,R*)-Triol (*R,R*)-**118** (340 mg, 0,86 mmol) in 1,4-Dioxan abs. (260 mL) vorgelegt und bis zum Sieden erhitzt. Zu der Lösung wird mit Hilfe einer Spritzenpumpe eine Lösung von Ketenylidetriphenylphosphoran (**101**) (339 mg, 1,12 mmol), in 1,4-Dioxan abs. (40 mL) zugetropft (15 mL/h) und der Ansatz 18 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt. Als Produkt wurde ein Gemisch der beiden Carbonate X und X in einer Gesamtausbeute von 360 mg (0,72 mmol, 82 %) erhalten. 80 mg des erhaltenen Produktgemisches wurden mittels präoperativer HPLC (55:45 MeCN/H₂O nach 15 min in 2 min auf 60:40 MeCN/H₂O und nach 7 min in 3 min auf 100 % MeCN) aufgetrennt.

Ausbeute: Für **119**: 46 mg (0,11 mmol, 13 %), farbloses Öl.

Für **120**: 12 mg (0,03 mmol, 3 %), farbloses Öl.

Analytische Daten von **119**:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.74 (dd, $J = 13.0$ Hz; 2.9 Hz, 1H, CH₂^aOH), 4.04 (dd, $J = 13.0$, 2.9 Hz, 1H, CH₂^bOH), 4.56 (dt, $J = 7.2$, 2.0 Hz, 1H, ArCHCH), 5.05 (s, 2H, -OCH₂Ar), 5.18 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, ArCH=CH₂^a), 5.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArCHCH), 5.60 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, ArCH=CH₂^b), 6.62 (dd, $J = 17.6$, 10.9 Hz, 1H, ArCH=CH₂), 6.94 – 7.03 (m,

3H, H-3, H-7), 7.08 – 7.15 (m, 2H, H^{Ar}), 7.15 - 7.21 (m, 2H, H-8, H-10), 7.22 – 7.33 (m, 2H, H-2, H^{Ar}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 60.6 (CH₂OH), 70.7 (-OCH₂Ar), 79.0 (ArCHCH), 83.7 (ArCHCH), 113.0 (ArCH=CH₂), 115.0 (C-7), 117.0 (C-3), 119.8 (C-10), 123.9 (C-8), 126.9 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 128.4 (C-2), 129.0 (C-1), 131.9 (C-9), 135.5 (ArCH=CH₂), 136.4 (C_q^{Ar}), 144.2 (C-5), 150.2 (C-6), 154.2 (C=O), 159.6 (C-4).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3480 (w, br), 2925 (w), 1797 (s), 1614 (w), 1508 (s), 1455 (w), 1429 (w), 1379 (w), 1271 (s), 1223 (s), 1169 (s), 1051 (s), 1011 (s), 815 (m), 742 (m), 697 (m).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₂₅H₂₃O₆⁺: 419,1489; gefunden: 419,1490.

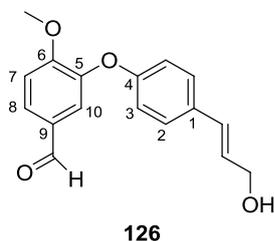
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +21,6$ (c = 1, Aceton).

Analytische Daten von 120:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.65 (br. s, 1H, OH), 4.18 – 4.30 (m, 2H, CHCHCH₂^a), 4.68 – 4.88 (m, 2H, CHCHCH₂^a), 5.06 (s, 2H, -OCH₂Ar), 5.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, ArCH=CH₂^a), 5.59 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, ArCH=CH₂^b), 6.61 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, ArCH=CH₂), 6.91 – 7.04 (m, 3H, H-3, H-7), 7.10 – 7.35 (m, 9H, H-2, H-8, H-9, H-10, H^{Ar}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 65.9 (CH₂OH), 70.7 (-OCH₂Ar), 74.1 (ArCHCH), 79.1 (ArCHCH), 112.9 (ArCH=CH₂), 115.0 (C-7), 116.9 (C-3), 119.8 (C-10), 123.7 (C-8), 126.9 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 128.2 (C-2), 128.4 (C-2), 130.5 (C-1), 131.9 (C-9), 135.5 (ArCH=CH₂), 136.6 (C_q^{Ar}), 144.5 (C-5), 150.2 (C-6), 154.6 (C=O), 159.2 (C-4).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3474 (w, br), 2925 (w), 1790 (s), 1721 (s), 1601 (m), 1506 (s), 1433 (w), 1379 (w), 1273 (s), 1218 (s), 1166 (s), 1121 (s), 1075 (s), 818 (m), 747 (s), 697 (m).

6.4.3. Synthese von Combretastatin D-4 (**79**)6.4.3.1. (*E*)-3-[4-(3-Hydroxyprop-1-en-1-yl)phenoxy]-4-methoxybenzaldehyd (**126**)C₁₇H₁₆O₄

M: 284,31 g/mol

Smp.: 80 °C

R_f = 0,12 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

p-Brom-(*E*)-zimtalkohol (*E*)-(**106**) (5,61 g, 26,3 mmol) und Isovanillin (**22**) (6,00 g, 39,4 mmol) werden gemäß AAV3 in 1,4-Dioxan abs. (21 mL) mit Cs₂CO₃ (17,1 g, 52,6 mmol), CuI (0,50 g, 2,63 mmol) und *N,N*-Dimethylglycin·HCl (0,82 g, 7,88 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1→1:1) erhält man den Diarylether **126**.

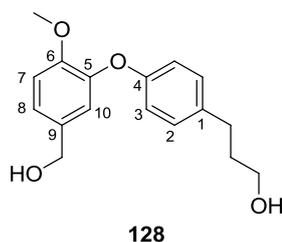
Ausbeute: 5,94 g (20,89 mmol, 80 %), weißer Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, OH), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.32 (td, *J* = 5.9 Hz, 1.4 Hz, 2H, CH₂), 6.29 (dt, *J* = 15.9 Hz, 5.8 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.59 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.90 – 6.96 (m, 2H, H-3), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.34 – 7.37 (m, 2H, H-2), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-10), 7.67 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H, H-8), 9.82 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 56.3 (OMe), 63.8 (CH₂), 112.0 (C-7), 118.2 (C-3), 119.5 (C-10), 127.7 (ArCH=CH), 127.9 (C-2), 128.2 (C-8); 130.1 (C-9), 130.3 (ArCH=CH), 132.2 (C-1), 146.1 (C-5), 156.2 (C-6), 156.3 (C-4), 190.4 (CHO).

IR (ATR): ν_{max} (cm⁻¹) = 3502 (w, br), 2843 (w), 1671 (s), 1598 (m), 1580 (m), 1506 (s), 1435 (s), 1402 (m), 1264 (s), 1228 (s), 1172 (s), 1123 (s), 1088 (m), 1012 (s), 966 (s), 854 (s), 813 (s), 790 (m), 641 (s), 632 (s).

HRMS (ESI): *m/z* [M–H₂O+H]⁺ berechnet für C₁₇H₁₅O₃⁺: 267,1016; gefunden: 267,1014.

6.4.3.2. 3-{4-[5-(Hydroxymethyl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}propan-1-ol (**128**)C₁₇H₂₀O₄

M: 288,34 g/mol

Smp.: 92 °C

R_f = 0,17 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1)

Diarylether **122** (193 mg, 0,68 mmol) wird in MeOH p. a. (5 mL) gelöst und mit 5 % Pd auf Aktivkohle (5 Gew. %, 9,7 mg) versetzt. Die Reaktion wird 3 h unter Wasserstoffatmosphäre (~1 bar) bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Celite[®] filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1) gereinigt.

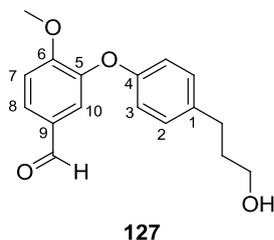
Ausbeute: 122 mg (0,42 mmol, 62 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton d⁶): δ (ppm) = 1.74–1.83 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.61–2.67 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 3.53–3.58 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 3.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.25 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 4.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, ArCH₂OH), 6.75–6.81 (m, 2H, H-3), 7.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-10), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.10–7.18 (m, 3H, H-8, H-2).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton d⁶): δ (ppm) = 32.0 (ArCH₂CH₂), 35.7 (ArCH₂CH₂), 56.2 (OMe), 61.7 (CH₂CH₂OH), 64.0 (ArCH₂OH), 113.7 (C-7), 117.2 (C-3), 120.9 (C-10), 124.1 (C-8), 130.3 (C-2), 136.5 (C-9), 137.0 (C-1), 145.4 (C-5), 151.6 (C-6), 157.4 (C-4).

IR (ATR): ν_{max} (cm⁻¹) = 3287 (m), 2938 (m), 1609 (w), 1505 (s), 1438 (m), 1425 (m), 1341 (m), 1310 (m), 1264 (s), 1219 (s), 1207 (s), 1171 (s), 1127 (s), 1056 (s), 1014 (s), 956 (m), 886 (s), 848 (m), 812 (s), 787 (s), 769 (m), 692 (s).

HRMS (ESI): *m/z* [M–H₂O+H]⁺ berechnet für C₁₇H₁₉O₃⁺: 271,1329; gefunden: 271,1327.

6.4.3.3. 3-[4-(3-Hydroxypropyl)phenoxy]-4-methoxybenzaldehyd (**127**)C₁₇H₁₈O₄

M: 286,32 g/mol

R_f = 0,33 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1)

Variante1:

Diarylether **126** (0,75 g, 0,68 mmol) wird in MeOH p. a. (15 mL) gelöst und mit 5 % Pd/C (5 Gew. %, 37,5 mg) versetzt. Die Reaktion wird 10 min unter Wasserstoffatmosphäre (~1 bar) bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Celite[®] filtriert und mit ausreichend CH₂Cl₂ nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 503 mg (1,76 mmol, 66 %), farbloses Öl.

Variante2:

Diarylether **126** (2,50 g, 8,79 mmol) wird in MeOH p. a. (75 mL) gelöst und mit PtO₂ (40,0 mg, 0,18 mmol) versetzt. Die Reaktion wird 15 min unter Wasserstoffatmosphäre (~1 bar) bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Celite[®] und mit ausreichend CH₂Cl₂ nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,83 g (6,38 mmol, 73 %), farbloses Öl.

Vorgehen bei Überreduktion:

Unter Argonatmosphäre wird der Benzylalkohol **128** (0,71 g, 2,47 mmol) in CHCl₃ abs. (27 mL) gelöst und mit aktiviertem MnO₂ (3,21 g, 36,9 mmol) versetzt. Nach 17 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch über Celite[®] filtriert und mit ausreichend CH₂Cl₂ nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,66 g (2,32 mmol, 94 %), farbloses Öl.

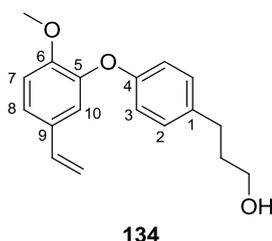
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.36 (br. s, 1H, OH), 1.84–1.94 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.65–2.75 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 3.65–3.73 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 3.97 (s, 3H, OMe), 6.87–6.96 (m, 2H, H-3), 7.10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-7), 7.13–7.21 (m, 2H, H-2), 7.40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-10), 7.63 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H, H-8), 9.80 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 31.2 (ArCH₂CH₂), 34.2 (ArCH₂CH₂), 56.3 (OMe), 62.2 (CH₂CH₂OH), 111.8 (C-7), 118.45 (C-3), 118.54 (C-10), 127.8 (C-8), 129.7 (C-2), 130.1 (C-9), 137.2 (C-1), 146.9 (C-5), 154.5 (C-4), 156.0 (C-6), 190.5 (CHO).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3386 (w, br), 2936 (w), 2848 (w), 1685 (s), 1598 (m), 1579 (m), 1504 (s), 1432 (m), 1271 (s), 1222 (s), 1167 (m), 1120 (s), 1111 (s), 1015 (s), 813 (s), 637 (m).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₇H₁₉O₄⁺: 287,1278; gefunden: 287,1277.

6.4.3.4. 3-[4-(2-Methoxy-5-vinylphenoxy)phenyl]propan-1-ol (**134**)



C₁₈H₂₀O₃

M: 284,35 g/mol

R_f = 0,28 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Unter Argonatmosphäre wird Methyltriphenylphosphoniumbromid (2,49 g, 6,99 mmol) in THF abs. (6,7 mL) suspendiert. Dann wird bei RT langsam KO^tBu (1 M-Lösung in THF abs., 5 mL) zugetropft und 1 h gerührt. Anschließend wird die gelbe Suspension über einen Zeitraum von 5 min zu einer Lösung von Aldehyd **127** (1,10 g, 3,84 mmol) in THF abs. (18 mL) getropft und die Reaktionslösung 18 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die Wässrige mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 925 mg (3,25 mmol, 85 %), farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.71 (br. s, 1H, OH), 1.82–1.93 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.62–2.72 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 3.62–3.71 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 3.83 (s, 3H, OMe), 5.12 (dd, $J = 10.9, 0.8$ Hz, 1H, ArCH=CH₂^a), 5.54 (dd, $J = 17.5, 0.8$ Hz, 1H, ArCH=CH₂^b), 6.59 (dd, $J = 17.7, 10.9$ Hz, 1H, ArCH=CH₂), 6.85–6.91 (m, 2H, H-3), 6.94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-7), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-10), 7.09–7.18 (m, 3H, H-2, H-8).

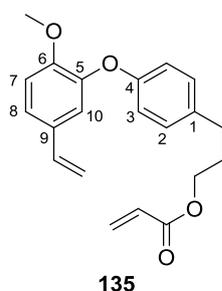
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 31,2 (ArCH₂CH₂), 34.2 (ArCH₂CH₂), 56.0 (OMe), 62.1 (CH₂CH₂OH), 112.4 (ArCH=CH₂), 112.5 (C-7), 117.1 (C-3), 118.1 (C-10), 122.7 (C-8), 129.3 (C-2), 131.1 (C-9), 135.7 (ArCH=CH₂), 135.9 (C-1), 145.2 (C-5), 151.0 (C-6), 154.8 (C-4).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3344 (w, br), 2930 (w), 2868 (w), 1504 (s), 1266 (s), 1223 (s), 1168 (m), 1129 (m), 1121 (s), 1022 (s), 891 (m), 814 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 284 (83) [M⁺], 239 (100), 223 (14), 91 (12), 77 (11).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₂₁O₃⁺: 285,1485; gefunden: 285,1484.

6.4.3.5. 3-[4-(2-Methoxy-5-vinylphenoxy)phenyl]propylacrylat (**135**)



C₂₁H₂₂O₄

M: 338,4 g/mol

R_f = 0,74 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Unter Argonatmosphäre werden zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Styrols **134** (845 mg, 2,97 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (30 mL) langsam DIPEA (2,03 mL, 11,9 mmol) und Acrylsäurechlorid (483 μ l, 5,94 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird anschließend 2 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (30 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 767 mg (2,27 mmol, 76 %), farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.94–2.04 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.64–2.73 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂CH₂OH), 5.12 (dd, J = 10.9, 0.8 Hz, 1H, ArCH=CH₂^a), 5.54 (dd, J = 17.6, 0.8 Hz, 1H, ArCH=CH₂^b), 5.82 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H, C(O)-CH=CH₂^a), 6.14 (dd, J = 17.3, 10.4 Hz, 1H, C(O)-CH=CH₂), 6.41 (dd, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H, C(O)-CH=CH₂^b), 6.59 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, ArCH=CH₂), 6.85–6.91 (m, 2H, H-3), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-10), 7.09–7.18 (m, 3H, H-2, H-8).

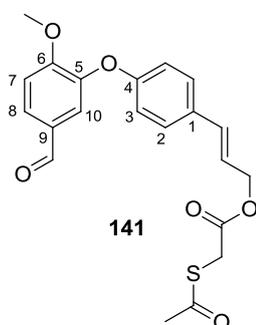
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 30.2 (ArCH₂CH₂), 31.3 (ArCH₂CH₂), 56.0 (OMe), 63.7 (CH₂CH₂O-C(O)), 112.4 (ArCH=CH₂), 112.5 (C-7), 117.1 (C-3), 118.2 (C-10), 122.8 (C-8), 128.4 (C(O)-CH=CH₂), 129.3 (C-2), 130.5 (C(O)-CH=CH₂), 131.1 (C-9), 135.1 (C-1), 135.7 (ArCH=CH₂), 145.2 (C-5), 151.1 (C-6), 156.0 (C-4), 166.1 (O-C(O)).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2960 (w), 1720 (s), 1504 (s), 1407 (m), 1295 (m), 1267 (s), 1223 (s), 1184 (s), 1168 (s), 1130 (m), 1121 (m), 1023 (m), 985 (m), 892 (m), 809 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 338 (95) [M⁺], 266 (100), 239 (60), 223 (29), 150 (13), 133 (10), 117 (45), 77 (12), 55 (18).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₂₁H₂₃O₄⁺: 339,1591; gefunden: 285,1592.

6.4.3.6. (Z)-3-[4-(5-Formyl-2-methoxyphenoxy)phenyl]allyl 2-(acetylthio)acetat (141)



C₂₁H₂₀O₆S

M: 400,44 g/mol

R_f = 0,27 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Der Diarylether **126** (200 mg, 0,70 mmol) und Acetylmercaptoessigsäure **138** (104 mg, 0,77 mmol) werden unter Argonatmosphäre in CH₂Cl₂ abs. (10 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von

DCC (160 mg, 0,77 mmol) und DMAP (43 mg, 0,35 mmol) wird die Lösung 2,5 h bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz über Celite® filtriert, mit ausreichend CH₂Cl₂ nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 226 mg (0,56 mmol, 80 %), farbloses Öl.

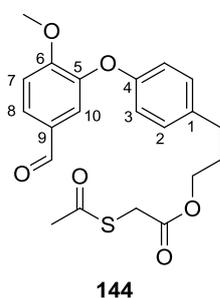
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.36 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 2H, CH₂SAc), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.75 (dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 2H, CH₂CH₂O-), 6.16 (dt, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.87–6.92 (m, 2H, H-3), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.30–7.35 (m, 2H, H-2), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-10), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-8), 9.79 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 30.0 (CH₃), 31.4 (CH₂SAc), 56.1 (OMe), 66.3 (CH₂O-C(O)-), 112.0 (C-7), 117.8 (C-3), 119.7 (C-10), 121.4 (ArCH=CH), 128.0 (C-2), 128.2 (C-8), 130.0 (C-9), 131.3 (C-1), 133.9 (ArCH=CH), 145.7 (C-5), 156.1 (C-6), 156.7 (C-4), 168.4 (CH₂-OC(O)-), 190.2 (CHO), 193.7 (C=O).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2935 (w), 2845 (w), 1739 (m), 1687 (s), 1599 (m), 1578 (m), 1505 (s), 1432 (m), 1273 (s), 1223 (s), 1156 (s), 1119 (s), 1016 (m), 959 (s), 812 (s), 623 (s).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₂₁H₂₀NaO₆S⁺: 423,0873; gefunden: 423,0869.

6.4.3.7. 3-[4-(5-Formyl-2-methoxyphenoxy)phenyl]propyl 2-(acetylthio)acetat (**144**)



C₂₁H₂₂O₆S

M: 402,46 g/mol

R_f = 0,60 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1)

Gemäß AAV4 wird der Alkohol **127** (750 mg, 2,62 mmol) mit Acetylmercaptoessigsäure **138** (351 mg, 2,62 mmol), EDC (552 mg, 2,88 mmol) und DMAP (160 mg, 1,31 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (50 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1) wird der Ester **144** erhalten.

Ausbeute: 832 mg (2,07 mmol, 79 %), farbloses Öl.

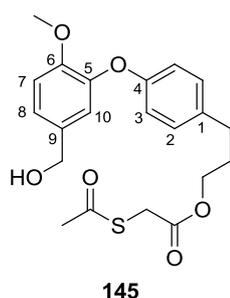
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.90–2.10 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.60–2.73 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 3.69 (s, 2H, CH₂SAc), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.15 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂CH₂O-), 6.88–6.95 (m, 2H, H-3), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.12–7.16 (m, 2H, H 2), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-10), 7.63 (dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H, H-8), 9.79 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 30.0 (ArCH₂CH₂), 30.1 (CH₃), 31.2 (ArCH₂CH₂), 31.4 (CH₂SAc), 56.2 (OMe), 65.0 (CH₂O-C(O)-), 111.8 (C-7), 118.3 (C-3), 118.8 (C-10), 127.8 (C-8), 129.7 (C-2), 130.0 (C-9), 136.3 (C-1), 146.6 (C-5), 154.7 (C-4), 156.0 (C-6), 168.7 (CH₂-OC(O)-), 190.4 (CHO), 193.8 (C=O).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2933 (w, br), 1733 (m), 1688 (s), 1599 (m), 1579 (m), 1505 (s), 1432 (m), 1271 (s), 1222 (s), 1163 (s), 1120 (s), 1110 (s), 1013 (s), 959 (m), 815 (m), 625 (s).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₂₁H₂₂NaO₆S⁺: 425,1029; gefunden: 425,1026.

6.4.3.8. 3-{4-[5-(Hydroxymethyl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}propyl} 2-(acetylthio)acetat (**145**)



C₂₁H₂₄O₆S

M: 404,48 g/mol

R_f = 0,48 (Kieselgel, c-Hexan/ EtOAc 1:1)

Gemäß AAV5 wird der Benzaldehyd **144** (710 mg, 1,76 mmol) mit NaBH₄ (33,0 mg, 0,88 mmol) in einer 1:1 Mischung THF p. a. und 20 %iger methanolischer Lösung in H₂O (24 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1) wird der Benzylalkohol **145** erhalten.

Ausbeute: 654 mg (1,62 mmol, 92 %), farbloses Öl.

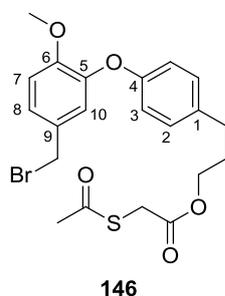
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.90–1.98 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H, ArCH₂CH₂), 3.68 (s, 2H, CH₂SAc), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂OC(O)-), 4.53 (br. s, 2H, CH₂OH), 6.83–6.89 (m, 2H, H-3), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-10), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.05–7.12 (m, 3H, H-8, H-2).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 30.0 (ArCH₂CH₂), 30.1 (CH₃), 31.1 (ArCH₂CH₂), 31.4 (CH₂SAc), 56.0 (OMe), 64.5 (CH₂OH), 65.0 (CH₂O-C(O)-), 112.4 (C-7), 117.5 (C-3), 119.3 (C-10), 123.0 (C-8), 129.4 (C-2), 133.9 (C-9), 135.2 (C-1), 145.3 (C-5), 150.1 (C-6), 155.7 (C-4), 168.7 (CH₂-OC(O)-), 193.9 (C=O).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3499 (w, br), 2939 (w), 1733 (m), 1694 (s), 1505 (s), 1425 (m), 1266 (s), 1217 (s), 1166 (s), 1122 (s), 1016 (s), 959 (m), 813 (m), 625 (s).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₂₁H₂₄NaO₆S⁺: 427,1186; gefunden: 427,1182.

6.4.3.9. 3-{4-[5-(Brommethyl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}propyl 2-(acetylthio)acetat (**146**)



C₂₁H₂₃BrO₅S

M: 467,37 g/mol

R_f = 0,57 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Der Benzylalkohol **145** (192 mg, 0,47 mmol) wird in CH₂Cl₂ abs. (8 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt und mit PPh₃ (249 mg, 0,95 mmol) und CBr₄ (472 mg, 1,42 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1,5 h bei RT gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 7:1) gereinigt.

Ausbeute: 201 mg (0,43 mmol, 92 %), farbloses Öl.

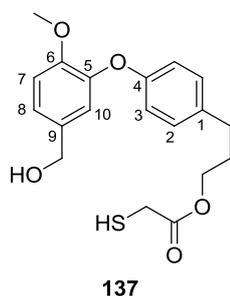
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.92 – 1.99 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H, ArCH₂CH₂), 3.69 (s, 2H, CH₂SAc), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.15 (t, J =

6.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OC(O)-}$), 4.41 (s, 2H, CH_2Br), 6.86 – 6.90 (m, 2H, H-3), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 6.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-10), 7.09 – 7.14 (m, 3H, H-8, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 29.98 (ArCH_2CH_2), 30.04 (CH_3), 31.1 (ArCH_2CH_2), 31.4 (CH_2SAc), 33.4 (CH_2Br), 55.9 (OMe), 64.9 ($\text{CH}_2\text{O-C(O)-}$), 112.4 (C-7), 117.5 (C-3), 120.9 (C-10), 125.1 (C-8), 129.4 (C-2), 130.4 (C-9), 135.4 (C-1), 145.3 (C-5), 151.1 (C-6), 155.4 (C-4), 168.6 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$), 193.8 (C=O).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 2955 (w), 1736 (m), 1694 (s), 1607 (w), 1505 (s), 1442 (m), 1426 (m), 1268 (s), 1217 (s), 1166 (s), 1129 (s), 1023 (s), 965 (m), 813 (m), 624 (s).

6.4.3.10. 3-{4-[5-(Hydroxymethyl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}propyl 2-mercaptoacetat (**137**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$

M: 362,44 g/mol

$R_f = 0,27$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß der AAV6 wird **145** (1,60 g, 3,95 mmol) mit Hydrazinhydrat (4,3 mL) in MeCN (100 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1) wird der Thiol **137** erhalten.

Ausbeute: 1,32 g (3,65 mmol, 92 %), farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, OH), 1.92–2.01 (m, 2H, ArCH_2CH_2), 2.00 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, SH), 2.64–2.69 (m, 2H, ArCH_2CH_2), 3.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, CH_2SH), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$), 4.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2OH), 6.85–6.91 (m, 2H, H-3), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-10), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.08–7.12 (m, 3H, H-2, H-8).

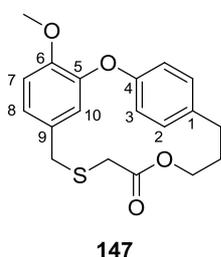
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 26.5 (CH_2SH), 30.1 (ArCH_2CH_2), 31.2 (ArCH_2CH_2), 56.0 (OMe), 64.7 (CH_2OH), 64.9 ($\text{CH}_2\text{O-C(O)-}$), 112.5 (C-7), 117.6 (C-3), 119.3 (C-10), 123.1

(C-8), 129.4 (C-2), 133.8 (C-9), 135.2 (C-1), 145.4 (C-5), 150.6 (C-6), 155.8 (C-4), 170.9 (CH₂-OC(O)-).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3427 (w, br), 2936 (w), 1729 (m), 1505 (s), 1442 (m), 1424 (m), 1267 (s), 1217 (s), 1167 (s), 1122 (s), 1022 (s), 812 (m).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₂₂NaO₅S⁺: 385,1080; gefunden: 385,1079.

6.4.3.11. 4-Methoxy-2,12-dioxa-9-thiatricyclo[14.2.2.1^{3,7}]henicosa-1(18),3(21),4,6,16,19-hexaen-11-on (**147**)



C₁₉H₂₀O₄S

M: 344,43 g/mol

Smp.: 127,0 °C

R_f = 0,56 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß der AAV7 wird der Thiol **137** (220 mg, 0,61 mmol) mit H₂SO₄ (227 µl, 4,25 mmol) und MeCN (200 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 7:1) und Umkristallisation aus n-Hexan/CH₂Cl₂ 4:1 erhält man das Macrolacton **147**.

Ausbeute: 126 g (0,37 mmol, 60 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.10–2.16 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.80 (s, 2H, ArCH₂SO₂CH₂), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H, ArCH₂CH₂), 3.55 (s, 2H, ArCH₂SO₂CH₂), 3.97 (s, 3H, OMe), 4.12–4.16 (m, 2H, CH₂OC(O)-), 5.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-10), 6.81 (dd, J = 8.2 Hz, 2.1 Hz, 1H, H-8), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7), 6.99–7.06 (m, 2H, H-3), 7.24–7.29 (m, 2H, H-2).

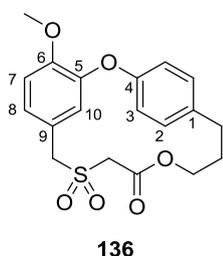
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.4 (ArCH₂CH₂), 31.1 (ArCH₂SO₂CH₂), 33.9 (ArCH₂SO₂CH₂), 34.0 (ArCH₂CH₂), 56.2 (OMe), 65.8 (CH₂OC(O)-), 113.1 (C-7), 117.5 (C-10), 121.6 (C-8), 122.6 (C-3), 129.5 (C-9), 131.0 (C-2), 137.6 (C-1), 147.8 (C-6), 149.8 (C-5), 154.7 (C-4), 169.4 (CH₂OC(O)-).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2934 (w), 2915 (w), 2840 (w), 1733 (s), 1513 (s), 1505 (s), 1439 (m), 1420 (m), 1284 (m), 1254 (s), 1224 (s), 1206 (s), 1170 (s), 1151 (s), 1127 (s), 1106 (s), 1030 (m), 988 (m), 973 (m), 953 (m), 834 (m), 808 (s), 705 (m), 676 (m), 614 (m), 605 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 344 (100) [M]⁺, 284 (35), 269 (28), 257 (20), 211 (41), 139 (15), 117 (17), 113 (24), 90 (30), 77 (16).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₂₁O₄S⁺: 345,1155; gefunden: 345,1161.

6.4.3.12. 4-Methoxy-2,12-dioxa-9-thiatricyclo[14.2.2.1^{3,7}]henicosa-1(18),3(21),4,6,16,19-hexaen-11-on 9,9-dioxid (**136**)



C₁₉H₂₀O₆S

M: 376,42 g/mol

Smp.: 208 °C

R_f = 0,28 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß der AAV9 wird der Thioether **147** (130 mg, 0,38 mmol) mit *m*CPBA (287 mg, 1,66 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (30 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1) und Umkristallisation aus n-Hexan/CH₂Cl₂ 4:1 erhält man das Sulfon **136**.

Ausbeute: 140 mg (0,37 mmol, 98 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.16–2.23 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, ArCH₂CH₂), 3.44 (s, 2H, ArCH₂SCH₂), 3.98 (s, 3H, OMe), 4.21–4.27 (m, 2H, CH₂OC(O)-), 4.32 (s, 2H, ArCH₂SCH₂), 6.06 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-10), 6.96–6.98 (m, 2H, H-8, H-7), 6.98–7.02 (m, 2H, H-3), 7.24–7.28 (m, 2H, H-2).

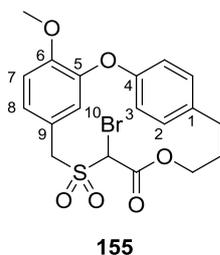
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.4 (ArCH₂CH₂), 33.2 (ArCH₂CH₂), 51.5 (ArCH₂SCH₂), 56.1 (OMe), 59.1 (CH₂OC(O)-), 65.6 (ArCH₂SCH₂), 112.8 (C-7), 117.6 (C-10), 120.5 (C-9), 122.5 (C-3), 125.1 (C-8), 131.3 (C-2), 136.9 (C-1), 149.6 (C-6), 150.7 (C-5), 154.9 (C-4), 163.1 (CH₂OC(O)-).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2971 (w), 2931 (w), 1724 (s), 1506 (s), 1460 (m), 1312 (s), 1304 (s), 1265 (s), 1250 (m), 1214 (m), 1196 (m), 1161 (m), 1114 (s), 1032 (m), 972 (m), 880 (m), 871 (m), 825 (m), 818 (m), 621 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 376 (13) [M]⁺, 312 (100) [M-SO₂]⁺, 269 (19), 253 (22), 211 (136), 113 (119), 90 (30), 77 (19).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₂₀O₆NaS⁺: 399,0873; gefunden: 399,0878.

6.4.3.13. 10-Brom-4-methoxy-2,12-dioxa-9-thiatricyclo[14.2.2.1^{3,7}]henicosa-1(18),
3(21),4,6,16,19-hexaen-11-on 9,9-dioxid (**155**)



C₁₉H₁₉BrO₆S

M: 455,32 g/mol

R_f = 0,37 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Zu einer Lösung von Sulfon **136** (30 mg, 0,08 mmol) in THF abs. (0,65 mL) wird *t*-BuOH (1,95 mL) gegeben. Nach Zugabe von KOH/Al₂O₃ (85 mg, 1,51 mmol) wird C₂Br₂Cl₄ (47 mg, 0,14 mmol), gelöst in THF abs. (0,5 mL), langsam zu der Suspension getropft und 40 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite[®] filtriert und säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 13 mg (0,03 mmol, 36 %), weißer Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.18–2.24 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.70 (ddd, J = 14.3, 10.0, 6.5 Hz, 1H, ArCH₂^aCH₂), 3.02 (dt, J = 14.3, 4.7 Hz, 1H, ArCH₂^bCH₂), 3.99 (s, 3H, OMe), 4.11–4.16 (m, 1H, CH₂^aOC(O)-), 4.30 (d, J = 14.6 Hz, 1H, ArCH₂^aSO₂), 4.39–4.45 (m, 1H, CH₂^bOC(O)-), 4.70 (s, 1H, SO₂CHBr), 4.73 (d, J = 14.6 Hz, 1H, ArCH₂^bSO₂), 6.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-10), 6.85 (dd, J = 8.4 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-3a), 6.95–6.97 (m, 2H, H-7, H-8), 7.16 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H, H-3b), 7.23–7.27 (m, 1H, H-2a), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H, H-2b).

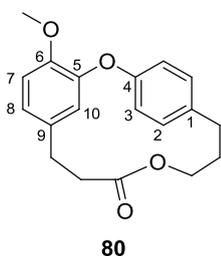
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.8 (ArCH₂CH₂), 33.2 (ArCH₂CH₂), 53.2 (SO₂CHBr), 56.1 (OMe), 58.4 (ArCH₂SO₂), 67.6 (CH₂OC(O)-), 113.0 (C-7), 117.6 (C-10),

119.4 (C-9), 121.5 (C-3a), 123.2 (C-3b), 125.5 (C-8), 131.2 (C-2a/C-2b), 137.3 (C-1), 150.0 (C-6), 150.9 (C-5), 155.4 (C-4), 162.1 (CH₂OC(O)-).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2938 (w), 1726 (m), 1505 (s), 1464 (w), 1335 (s), 1254 (s), 1226 (s), 1204 (s), 1131 (s), 1026 (m), 973 (m), 887 (m), 843 (m), 623 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 456 (8), 454 (8) [M⁺], 392 (17), 390 (18), 311 (100), 293 (56), 283 (31), 211 (40), 133 (40), 113 (44), 90 (35).

6.4.3.14. 11-*O*-Methyl-Corniculatolid A (**80**)



C₁₉H₂₀O₄

M: 312,36 g/mol

Smp.: 142 °C; [Lit.⁴⁶ 142-145 °C]

R_f = 0,44 (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 3:1)

Gemäß der AAV10 wird das Sulfon **136** (200 mg, 0,53 mmol) einer FVP (600 °C, 0,080 mbar) unterzogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 88 mg (0,28 mmol, 53 %), weißer Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.06–2.13 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂), 2.23–2.28 (m, 2H, ArCH₂CH₂C(O)), 2.81 (t, J = 6.6 Hz, 2H, ArCH₂CH₂CH₂), 2.83–2.87 (m, 2H, ArCH₂CH₂C(O)), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.05–4.10 (m, 2H, CH₂OC(O)-), 5.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-10), 6.63–6.67 (m, 1H, H-8), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7), 7.01–7.06 (m, 2H, H-3), 7.27–7.32 (m, 2H, H-2).

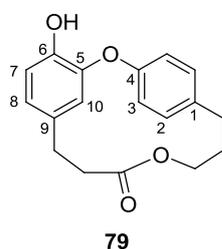
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.9 (ArCH₂CH₂C(O)), 28.6 (ArCH₂CH₂CH₂), 32.7 (ArCH₂CH₂C(O)), 34.0 (ArCH₂CH₂CH₂), 56.2 (OMe), 64.0 (CH₂OC(O)-), 111.8 (C-7), 113.3 (C-10), 120.8 (C-8), 123.6 (C-3), 131.0 (C-2), 133.2 (C-9), 137.4 (C-1), 146.1 (C-6), 151.2 (C-5), 154.5 (C-4), 173.8 (CH₂OC(O)-).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2925 (w), 1727 (s), 1586 (m), 1516 (s), 1505 (s), 1465 (m), 1435 (m), 1414 (m), 1358 (m), 1263 (s), 1212 (s), 1149 (s), 1127 (s), 1029 (m), 1008 (m), 978 (m), 906 (m), 891 (m), 867 (m), 830 (m), 799 (m), 727 (s), 701 (m).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₂₁O₄⁺: 313,1434; gefunden: 313,1433.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{46,47}

6.4.3.15. Combretastatin D-4 (**79**)



C₁₈H₁₈O₄

M: 298,33 g/mol

Smp.: 155 °C; [Lit.⁴⁴ 155,4–156,3]

R_f = 0,32 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

Gemäß der AAV11 wird 11-*O*-Methyl-Corniculatolid A (**80**) (22 mg, 0,070 mmol) mit AlCl₃ (75 mg, 0,56 mmol) und EtSH (0,52 mL, 7,04 mmol) in CH₂Cl₂ (3,5 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1) und Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton 4:1 wird Combretastatin D-4 (**79**) erhalten.

Ausbeute: 20 mg (0,067 mmol, 96 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.07–2.12 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂), 2.24–2.27 (m, 2H, ArCH₂CH₂C(O)), 2.79–2.85 (m, 4H, ArCH₂CH₂CH₂, ArCH₂CH₂C(O)), 4.04–4.08 (m, 2H, CH₂OC(O)-), 5.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-10), 5.50 (br.s, 1H, OH), 6.60 (dd, J = 8.1, 2.1, Hz, 1H, H-8), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-7), 6.99–7.04 (m, 2H, H-3), 7.29–7.32 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.0 (ArCH₂CH₂C(O)), 28.7 (ArCH₂CH₂CH₂), 32.7 (ArCH₂CH₂C(O)), 34.0 (ArCH₂CH₂CH₂), 63.9 (CH₂OC(O)-), 112.6 (C-10), 114.9 (C-7), 121.5 (C-8), 123,5 (C-3), 131.1 (C-2), 132.6 (C-9), 137.9 (C-1), 142.5 (C-6), 149.0 (C-5), 154.2 (C 4), 173.9 (CH₂OC(O)-).

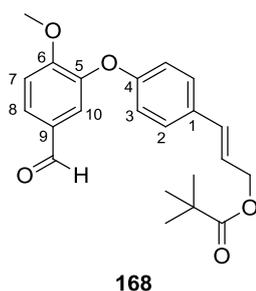
IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3416 (w, br), 2938 (w), 1701 (s), 1595 (m), 1518 (s), 1504 (s), 1448 (w), 1359 (m), 1243 (m), 1219 (s), 1190 (s), 1160 (s), 1115 (m), 942 (m), 912 (m), 870 (m), 884 (m), 805 (m), 602 (m).

HRMS (ESI): m/z $[M-H+Na]^+$ berechnet für $C_{18}H_{17}NaO_4^+$: 320,1019; gefunden: 320,1017.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{46,44}

6.4.4. Synthese von Combretastatin D-1-Diol (**187**)

6.4.4.1. (*E*)-3-[4-(5-Formyl-2-methoxyphenoxy)phenyl]allyl pivalat (**168**)



$C_{22}H_{24}O_5$

M: 368,42 g/mol

$R_f = 0,29$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

Zu einer Lösung von Allylalkohol **126** (1,00 g, 3,52 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (15 mL) wird Pyridin abs. (0,5 mL) und Pivaloylchlorid (0,65 mL, 5,28 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 20 h bei 40 °C unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird mit 1 M HCl-Lösung (50 mL), ges. $NaHCO_3$ -Lösung (50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,97 g (2,64 mmol, 75 %), fahlgelbes Öl.

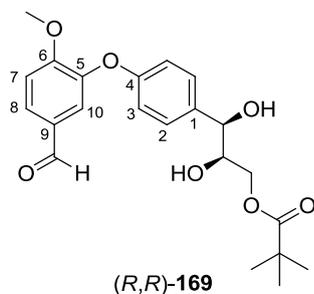
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.23 (s, 9H, *t*Bu), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.71 (dd, $J = 6.4, 1.1$ Hz, 2H, CH_2), 6.20 (dt, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.61 (brd, $J = 15.9$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.89–6.95 (m, 2H, H-3), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.33–7.38 (m, 2H, H-2), 7.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-10), 7.67 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H, H-8), 9.82 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 27.2 (*t*Bu), 38.8 (CMe_3), 56.3 (OMe), 65.0 (CH_2), 112.1 (C-7), 118.1 (C-3), 119.7 (C-10), 122.8 (ArCH=CH), 128.1 (C-2), 128.2 (C-8), 130.2 (C-9), 131.8 (C-1), 132.9 (ArCH=CH), 146.1 (C-5), 156.3 (C-6), 156.7 (C-4), 178.3 ($CH_2OC(O)-$), 190.3 (CHO).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 2969 (w), 1722 (m), 1688 (s), 1599 (m), 1579 (m), 1505 (s), 1433 (m), 1274 (s), 1224 (s), 1147 (s), 1119 (s), 1019 (m), 960 (m), 812 (m), 769 (m), 636 (m).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{22}H_{24}O_5Na^+$: 391,1516; gefunden: 391,1509.

6.4.4.2. (2*R*,3*R*)-3-[4-(5-Formyl-2-methoxyphenoxy)phenyl]-2,3-dihydroxypropyl pivalat ((*R,R*)-**169**)



$C_{22}H_{26}O_7$

M: 402,44 g/mol

$R_f = 0,20$ (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 1:1)

Variante 1:

AD-mix- β (3,43 g) und Methansulfonamid (233 mg) werden gemäß AAV2 in einer 1:1 Mischung H_2O/t -Butanol (je 15,3 mL) mit Pivaloylester **168** (902 mg, 2,45 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 1:1) wird das Diol (*R,R*)-**169** erhalten.

Ausbeute: 575 mg (1,44 mmol, 59 %), fahlgelbes Öl.

Variante 2:

In einem 2l-Rundkolben wird fein gemörseres $K_3Fe(CN)_6$ (61,67 g, 187,29 mmol) und K_2CO_3 (25,89 g, 187,29 mmol) in einer 1:1 Mischung aus H_2O/t -Butanol (500 mL) vorgelegt und mit $(DHQD)_2PHAL$ (0,49 g, 0,62 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 45 min bei RT gerührt bis alle Komponenten gelöst sind. Anschließend wird bei 0 °C $K_2OsO_2(OH)_4$ (46 mg, 0,13 mmol) zugegeben und weitere 10 min gerührt. Der Pivaloylester **168** (23,00 g, 62,43 mmol) wird parallel dazu in *t*-BuOH (62 mL) gelöst und dann zu der Reaktionslösung getropft. Nach Zugabe von H_2O (62 mL) und Methansulfonamid (5,93 g, 62,34 mmol) wird der Ansatz 2 d bei 3 °C im Kühlschrank stark gerührt. Durch Zugabe von Na_2SO_3 (124 g, 2 g/mmol Substanz) wird die Reaktion nach 30 min Rühren unter Eisbadkühlung abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 \times 150 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 3:2) gereinigt.

Ausbeute: 14,2 g (35,44 mmol, 57 %), fahlgelbes Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.19 (s, 9H, *t*Bu), 3.14 (br. s. 2H, 2 \times OH), 3.85–3.95 (m, 2H, ArCHCH, CH₂^a), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.14 (dd, J = 11.6, 3.5 Hz, 1H, CH₂^b), 4.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H, ArCHCH), 6.90–6.94 (m, 2H, H-3), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.27–7.31 (m, 2H, H-2), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-10), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-8), 9.77 (s, 1H, CHO).

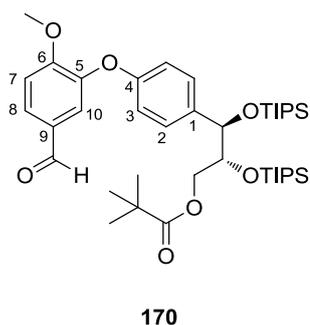
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.1 (*t*Bu), 38.8 (CMe₃), 56.2 (OMe), 65.0 (CH₂), 73.8 (ArCHCH), 74.1 (ArCHCH), 112.1 (C-7), 117.7 (C-3), 120.0 (C-10), 128.1 (C-2), 128.3 (C-8), 130.0 (C-9), 135.1 (C-1), 145.7 (C-5), 156.4 (C-6), 156.8 (C-4), 178.8 (CH₂OC(O)-), 190.5 (CHO).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3481 (w, br), 2970 (w), 1727 (m), 1690 (m), 1600 (m), 1507 (s), 1435 (m), 1397 (w), 1277 (s), 1225 (s), 1161 (s), 1121 (m), 1023 (m), 816 (w).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -9,4$ (c = 1, Aceton).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₂₆O₇Na⁺: 425,1571; gefunden: 425,1568.

6.4.4.3. (2*R*,3*R*)-3-[4-(5-Formyl-2-methoxyphenoxy)phenyl]-2,3-bis[(triisopropylsilyl)oxy]-propyl pivalat (**170**)



C₄₀H₆₆O₇Si₂

M: 715,12 g/mol

R_f = 0,43 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

Unter Argonatmosphäre werden das Diol (*R,R*)-**169** (4,00 g, 9,94 mmol) und 2,6-Lutidin (5,05 mL, 34,78 mmol) in DMF p. a. (100 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TIPS-OTf (8,00 mL, 29,82 mmol) wird langsam zugetropft und der Ansatz auf RT erwärmt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 27 h bei 60 °C gerührt. Durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (50 mL) wird die Reaktion abgebrochen. Es wird mit Et₂O (2 \times 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (100 mL) und ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen,

über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 6,96 g (9,73 mmol, 98 %), farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.99–1.09 (m, 42H, $2 \times \text{Si}(i\text{Pr})_3$), 1.16 (s, 9H, *t*Bu), 3.70 (dd, $J = 11.6, 5.6$ Hz, 1H, CH_2^a), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.20–4.25 (m, 1H, ArCHCH), 4.38 (dd, $J = 11.6, 3.4$ Hz, 1H, CH_2^b), 4.94 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, ArCHCH), 6.88–6.92 (m, 2H, H-3), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.35–7.39 (m, 2H, H-2), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-10), 7.66 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, H-8).

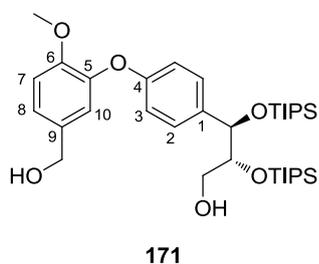
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.4, 12.8, 17.99, 18.0, 18.1, 18.2 ($2 \times \text{Si}(i\text{Pr})_3$), 27.2 (*t*Bu), 38.7 (CMe_3), 56.2 (OMe), 66.4 (CH_2), 74.9 (ArCHCH), 75.1 (ArCHCH), 112.1 (C-7), 117.1 (C-3), 120.0 (C-10), 127.3 (C-8), 128.7 (C-2), 130.2 (C-9), 136.1 (C-1), 146.5 (C-5), 156.0 (C-4), 156.2 (C-6), 178.5 (C=O), 190.3 (CHO).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 2945 (m), 2867 (m), 1729 (m), 1696 (s), 1600 (w), 1581 (w), 1505 (s), 1463 (m), 1433 (m), 1276 (s), 1224 (s), 1153 (s), 1120 (s), 1091 (s), 1067 (m), 1014 (m), 996 (m), 882 (s), 844 (m), 680 (s).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{NaO}_7\text{Si}_2^+$: 737,4239; gefunden: 737,4231.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +3,7$ ($c = 0,5, \text{CHCl}_3$).

6.4.4.4. (2*R*,3*R*)-3-{4-[5-(Hydroxymethyl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}-2,3-bis[(triisopropylsilyloxy]propan-1-ol (**171**)



$\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}_2$

M: 633,02 g/mol

$R_f = 0,44$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß AAV1 werden Pivaloyl ester **170** (6,5 g, 9,09 mmol) und DIBAL-H (1 M in Hexan, 29,1 mL, 29,09 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (120 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1) wird der Alkohol **171** erhalten.

Ausbeute: 5,42 g (8,56 mmol, 94 %), farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.96–1.10 (m, 42H, 2 × Si(*i*Pr)₃), 1.94 (br. s, 1H, OH), 2.89 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, OH), 3.45 (ddd, $J = 11.0, 8.3, 4.2$, 1H, CH₂^aOH), 3.57 (ddd, $J = 11.0, 8.0, 1.7$, 1H, CH₂^bOH), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.23 (dt, $J = 8.0, 4.2$ Hz, 1H, ArCHCH), 4.54 (brd, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArCH₂OH), 5.04 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, ArCHCH), 6.88–6.92 (m, 2H, H-3), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-10), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7), 7.09 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H-8), 7.31–7.36 (m, 2H, H-2).

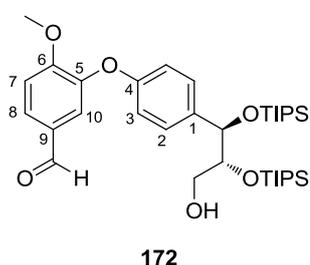
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.1, 12.5, 17.8, 17.9, 18.0, 18.1 (2 × Si(*i*Pr)₃), 55.9 (OMe), 63.5 (CH₂OH), 64.6 (ArCH₂OH), 73.3 (ArCHCH), 77.8 (ArCHCH), 112.6 (C-7), 116.6 (C-3), 119.2 (C-10), 122.9 (C-8), 128.7 (C-2), 133.86 (C-1), 133.93 (C-9), 145.5 (C-5), 150.5 (C-6), 156.9 (C-4).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3410 (w, br), 2944 (m), 2865 (m), 1608 (w), 1505 (s), 1463 (m), 1426 (m), 1270 (s), 1222 (s), 1121 (s), 1058 (s), 1031 (s), 1013 (s), 945 (m), 881 (s), 845 (m), 773 (m), 679 (s), 655 (s).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₃₅H₆₀NaO₆Si₂⁺: 655,3821; gefunden: 655,3819.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +19,0$ (c = 1, CHCl₃).

6.4.4.5. 3-{4-[(5*R*,6*R*)-6-(Hydroxymethyl)-3,3,8,8-tetraisopropyl-2,9-dimethyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecan-5-yl]phenoxy}-4-methoxybenzaldehyd (**172**)



C₃₅H₅₈O₆Si₂

M: 631,00 g/mol

R_f = 0,64 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Unter Argonatmosphäre wird das Diol **171** (5,39 g, 8,51 mmol) in CHCl₃ abs. (110 mL) gelöst und mit aktiviertem MnO₂ (22,21 g, 255,44 mmol) versetzt. Nach 17 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch über Celite[®] filtriert und mit ausreichend CH₂Cl₂ nachgewaschen. Das

Filtrat wird im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 5,33 g (8,45 mmol, 99 %), farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.95–1.14 (m, 42H, 2 × Si(*i*Pr)₃), 2.86 (br. s, 1H, OH), 3.46 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H, CH₂^a), 3.58 (dd, *J* = 10.9, 7.9 Hz, 1H, CH₂^b), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.24 (dt, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 1H, ArCHCH), 5.06 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, ArCHCH), 6.90–6.96 (m, 2H, H-3), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.34–7.39 (m, 2H, H-2), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-10), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-8), 9.80 (s, 1H, CHO).

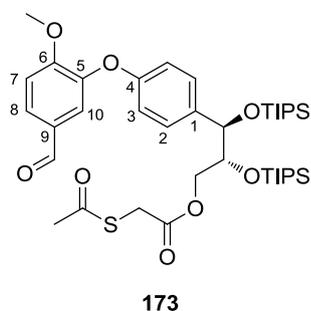
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.1, 12.5, 17.86, 17.91, 18.0, 18.1 (2 × Si(*i*Pr)₃), 56.1 (OMe), 63.6 (CH₂), 73.3 (ArCHCH), 77.7 (ArCHCH), 112.0 (C-7), 117.2 (C-3), 119.5 (C-10), 127.5 (C-8), 129.0 (C-2), 130.1 (C-9), 134.8 (C-1), 146.5 (C-5), 156.0 (C-4), 156.1 (C-6), 190.2 (CHO).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2944 (m), 2863 (m), 1694 (m), 1600 (w), 1581 (w), 1505 (s), 1463 (m), 1433 (m), 1274 (s), 1224 (s), 1111 (s), 1059 (s), 1014 (s), 997 (m), 881 (s), 847 (m), 679 (s), 654 (s).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₃₅H₅₈NaO₆Si₂⁺: 653,3664; gefunden: 653,3661.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -21,4$ (c = 1, CHCl₃).

6.4.4.6. (2*R*,3*R*)-3-[4-(5-Formyl-2-methoxyphenoxy)phenyl]-2,3-bis[(triisopropylsilyl)oxy]-propyl 2-(acetylthio)acetat (**173**)



C₃₉H₆₂O₈SSi₂

M: 747,14 g/mol

R_f = 0,41 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

Gemäß AAV4 wird der Alkohol **172** (4,10 g, 6,50 mmol) mit Acetylmercaptoessigsäure (**138**) (0,96 g, 7,15 mmol), EDC (1,37 g, 7,15 mmol) und DMAP (0,40 g, 3,25 mmol) in CH₂Cl₂ abs.

(130 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 6:1) wird der Ester **173** erhalten.

Ausbeute: 3,79 g (5,08 mmol, 78 %), farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.96–1.12 (m, 42H, 2 × Si(*i*Pr)₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 3.59–3.69 (m, 2H, CH₂SAc), 3.71 (dd, $J = 11.3, 7.1$ Hz, 1H, CH₂^a-OC(O)-), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.27 (ddd, $J = 7.1, 4.2, 3.0$ Hz, 1H, ArCHCH), 4.44 (dd, $J = 11.3, 3.0$ Hz, 1H, CH₂^b-OC(O)-), 4.94 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, ArCHCH), 6.86–6.92 (m, 2H, H-3), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.33–7.37 (m, 2H, H-2), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-10), 7.65 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, H-8), 9.80 (s, 1H, CHO).

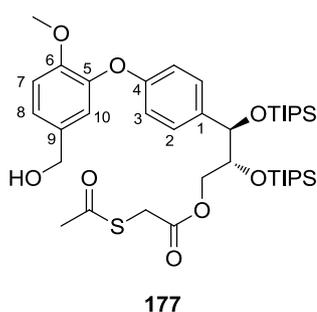
¹³C-NMR (125.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.2, 12.7, 17.92, 17.95, 18.01, 18.1 (2 × Si(*i*Pr)₃), 30.0 (CH₃), 31.3 (CH₂SAc), 56.1 (OMe), 67.4 (CH₂-OC(O)-), 74.2 (ArCHCH), 75.2 (ArCHCH), 112.0 (C-7), 117.0 (C-3), 120.0 (C-10), 127.4 (C-8), 128.6 (C-2), 130.1 (C-9), 135.3 (C-1), 146.3 (C-5), 156.1 (C-4), 156.2 (C-6), 168.5 (CH₂-OC(O)-), 190.2 (CHO), 193.4 (C=O).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2944 (m), 2865 (m), 1743 (m), 1694 (s), 1600 (w), 1581 (w), 1505 (s), 1463 (m), 1433 (m), 1275 (s), 1224 (s), 1120 (s), 1067 (s), 1013 (s), 960 (m), 881 (s), 844 (m), 680 (s), 624 (s).

HRMS (ESI+): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₃₉H₆₂NaO₈SSi₂⁺: 769,3596; gefunden: 769,3592.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +2,9$ ($c = 0,5$, CHCl₃).

6.4.4.7. (2*R*,3*R*)-3-{4-[5-(Hydroxymethyl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}-2,3-bis[(triisopropylsilyl)oxy]propyl 2-(acetylthio)acetat (**177**)



C₃₉H₆₄O₈SSi₂

M: 749,16 g/mol

R_f = 0,27 (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 3:1)

Gemäß AAV5 wird der Aldehyd **173** (3,59 g, 4,80 mmol) mit NaBH₄ (91 mg, 2,40 mmol) in einer 1:1 Mischung aus THF p. a. und 20 %iger methanolischer Lösung in H₂O (66 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 5:1) wird der Benzylalkohol **177** erhalten.

Ausbeute: 3,57 g (4,77 mmol, 99 %), farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.97–1.11 (m, 42H, 2 × Si(*i*Pr)₃), 1.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H, OH), 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.59–3.69 (m, 2H, CH₂SAc), 3.71 (dd, J = 11.3, 7.1 Hz, 1H, CH₂^a-OC(O)-), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.26 (ddd, J = 7.1, 4.2, 2.9 Hz, 1H, ArCHCH), 4.42 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H, CH₂^b-OC(O)-), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H, ArCH₂OH), 4.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H, ArCHCH), 6.85–6.90 (m, 2H, H-3), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-10), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-8), 7.30–7.34 (m, 2H, H-2).

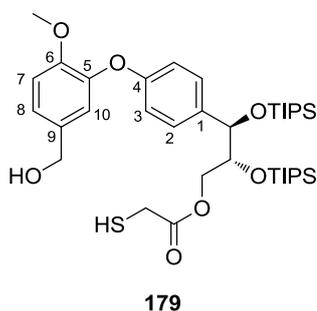
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.3, 12.7, 17.96, 17.99, 18.1, 18.2 (2 × Si(*i*Pr)₃), 30.1 (CH₃), 31.4 (CH₂SAc), 56.0 (OMe), 64.8 (ArCH₂OH), 67.5 (CH₂-OC(O)-), 74.3 (ArCHCH), 75.3 (ArCHCH), 112.7 (C-7), 116.7 (C-3), 119.4 (C-10), 123.0 (C-8), 128.4 (C-2), 133.9 (C-9), 134.6 (C-1), 145.6 (C-5), 150.7 (C-6), 156.8 (C-4), 168.6 (CH₂-OC(O)-), 193.5 (C=O).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3413 (w, br), 2943 (m), 2865 (m), 1743 (m), 1702 (m), 1608 (w), 1505 (s), 1463 (m), 1426 (m), 1270 (s), 1222 (s), 1123 (s), 1092 (s), 1067 (s), 1012 (s), 881 (s), 844 (m), 680 (s), 624 (s).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₃₉H₆₄NaO₈SSi₂⁺: 771,3753; gefunden: 771,3749.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +0,5$ (c = 1, CHCl₃).

6.4.4.8. (2*R*,3*R*)-3-{4-[5-(Hydroxymethyl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}-2,3-bis[(triiso-propylsilyl)oxy]propyl 2-mercaptoacetat (**179**)



$C_{37}H_{62}O_7SSi_2$

M: 707,12 g/mol

$R_f = 0,27$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

Gemäß AAV6 wird Thioacetat **177** (4,22 g, 5,63 mmol) mit Hydrazinhydrat (6,1 mL) in MeCN (158 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1) wird der Thiol **179** erhalten.

Ausbeute: 3,73 g (5,27 mmol, 94 %), farbloses Öl.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.97$ – 1.10 (m, 42H, $2 \times Si(iPr)_3$), 1.59 (br. s, 1H, OH), 1.94 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, SH), 3.17 (dd, $J = 8.2, 4.6$ Hz, 2H, CH_2SH), 3.71 (dd, $J = 11.3, 7.1$ Hz, 1H, $CH_2^a-OC(O)-$), 3.81–3.84 (m, 1H, OH), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.27 (ddd, $J = 7.1, 4.3, 2.8$ Hz, 1H, ArCHCH), 4.43 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H, $CH_2^b-OC(O)-$), 4.58 (s, 2H, Ar CH_2OH), 4.93 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, ArCHCH), 6.86–6.90 (m, 2H, H-3), 6.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-10), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7), 7.11 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, H-8), 7.30–7.34 (m, 2H, H-2).

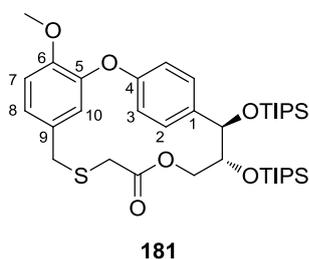
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 12.2, 12.7, 17.96, 17.99, 18.1, 18.2$ ($2 \times Si(iPr)_3$), 26.4 (CH_2SH), 56.0 (OMe), 64.8 (Ar CH_2OH), 67.3 ($CH_2-OC(O)-$), 74.3 (ArCHCH), 75.3 (ArCHCH), 112.6 (C-7), 116.6 (C-3), 119.4 (C-10), 123.0 (C-8), 128.4 (C-2), 133.9 (C-9), 134.5 (C-1), 145.5 (C-5), 150.7 (C-6), 156.8 (C-4), 170.8 ($CH_2-OC(O)$).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 2944 (m), 2866 (m), 1740 (m), 1505 (s), 1463 (m), 1425 (w), 1270 (s), 1221 (s), 1122 (s), 1091 (s), 1066 (s), 1012 (s), 881 (s), 844 (m), 754 (s), 680 (s).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{37}H_{62}NaO_7SSi_2^+$: 729,3647; gefunden: 729,3635.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +2,6$ ($c = 1, CHCl_3$).

6.4.4.9. (14*R*,15*R*)-4-Methoxy-14,15-bis[(triisopropylsilyl)oxy]-2,12-dioxa-9-thia-tricyclo-[14.2.2.13,7]hencosa-1(18),3(21),4,6,16,19-hexaen-11-on (**181**)



$C_{37}H_{60}O_6SSi_2$

M: 689,10 g/mol

$R_f = 0,20$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 30:1)

Gemäß AAV8 wird der Thiol **179** (1,88 g, 2,66 mmol) mit $SO_3 \cdot Py$ (423 mg, 2,66 mmol) in Toluol (887 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 30:1) erhält man das Macrolacton **181**.

Ausbeute: 780 mg (1,13 mmol, 43 %), farbloses Harz.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.01–1.12 (m, 42H, $2 \times Si(iPr)_3$), 2.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, $ArCH_2SO_2CH_2$), 3.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, $ArCH_2SO_2$), 3.97 (s, 3H, OMe), 4.15–4.26 (m, 3H, $CH_2-OC(O)-$, $ArCHCH$), 5.00 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, $ArCHCH$), 6.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-10), 6.80 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, H-8), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7), 7.01 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H, H-3a), 7.04 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H, H-3b), 7.45 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H, H-2a), 7.64 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H-2b).

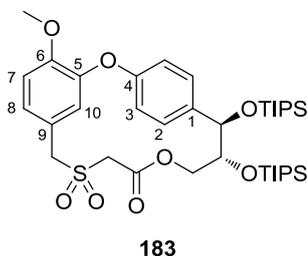
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 12.4, 12.5, 18.06, 18.1, 18.2, ($2 \times Si(iPr)_3$), 31.8 ($ArCH_2SO_2CH_2$), 34.1 ($ArCH_2SO_2$), 56.2 (OMe), 63.3 ($CH_2-OC(O)-$), 74.3 ($ArCHCH$), 75.7 ($ArCHCH$), 113.1 (C-7), 117.4 (C-10), 120.9 (C-3a), 121.5 (C-8), 122.4 (C-3b), 127.8 (C-2b), 129.4 (C-2a), 129.5 (C-9), 137.9 (C-1), 147.9 (C-6), 149.6 (C-5), 155.7 (C-4), 169.5 ($CH_2-OC(O)-$).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 2947 (m), 2865 (m), 1736 (m), 1504 (m), 1265 (s), 1215 (m), 1124 (s), 1087 (m), 1066 (m), 1013 (m), 881 (s), 681 (s).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{37}H_{60}NaO_6SSi_2^+$: 711,3541; gefunden: 711,3526.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +19,3$ ($c = 1, CHCl_3$).

6.4.4.10. (14*R*,15*R*)-4-Methoxy-14,15-bis[(triisopropylsilyl)oxy]-2,12-dioxa-9-thiatri-cyclo-[14.2.2.13,7]hencosa-1(18),3(21),4,6,16,19-hexaen-11-on 9,9-dioxid
(**183**)



$C_{37}H_{60}O_8SSi_2$

M: 721,10 g/mol

Smp.: 177,4 °C

$R_f = 0,18$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 8:1)

Gemäß AAV9 wird der Thioether **181** (440 mg, 0,64 mmol) mit *m*CPBA (353 mg, 2,04 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (25 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 5:1) und Umkristallisation aus n-Hexan/Pentan 3:1 erhält man das Sulfon **183**.

Ausbeute: 384 mg (0,53 mmol, 83 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.99–1.14 (m, 42H, 2 × Si(*i*Pr)₃), 3.34 (dd, $J = 17.5$, 1.5 Hz, 1H, ArCH₂SO₂CH₂^a), 3.47 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, ArCH₂SO₂CH₂^b), 3.98 (s, 3H, OMe), 4.05 (dd, $J = 11.9$, 6.4 Hz, 1H, CH₂^a-OC(O)-), 4.17 (dd, $J = 14.3$, 1.5 Hz, 1H, ArCH₂^a), 4.27 (dd, $J = 6.4$, 4.5 Hz, 1H, ArCHCH), 4.29 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂^b-OC(O)-), 4.37 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, ArCH₂^b), 4.96 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, ArCHCH), 6.16 (br. s, 1H, H-10), 6.95–6.99 (m, 2H, H-7, H-8), 6.97 (dd, $J = 8.3$, 2.6 Hz, 1H, H-3a), 7.09 (dd, $J = 8.4$, 2.6 Hz, 1H, H-3b), 7.49 (dd, $J = 8.3$, 2.1 Hz, 1H, H-2a), 7.65 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz, 1H, H-2b).

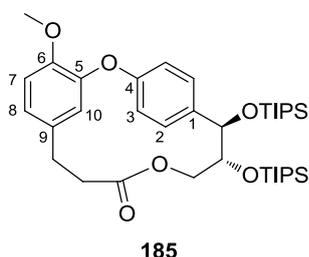
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.59, 12.61, 18.05, 18.09, 18.12, 18.2 (2 × Si(*i*Pr)₃), 51.4 (ArCH₂SO₂CH₂), 56.1 (OMe), 59.2 (ArCH₂), 64.1 (CH₂-OC(O)-), 74.8 (ArCHCH), 76.7 (ArCHCH), 112.9 (C-7), 117.3 (C-10), 120.4 (C-9), 121.1 (C-3a), 122.8 (C-3b), 125.1 (C-8), 128.3 (C-2b), 129.7 (C-2a), 137.8 (C-1), 149.6 (C-6), 150.3 (C-5), 155.7 (C-4), 162.6 (CH₂-OC(O)-).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2942 (m), 2865 (m), 1738 (m), 1519 (m), 1462 (m), 1318 (s), 1268 (m), 1214 (m), 1126 (s), 1110 (s), 1089 (s), 1066 (m), 1014 (m), 882 (s), 858 (m), 680 (s), 654 (m).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₃₇H₆₀NaO₈SSi₂⁺: 743,3440; gefunden: 743,3420.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -23,3$ (c = 1, CHCl₃).

6.4.4.11. (13*R*,14*R*)-4-Methoxy-13,14-bis[(triisopropylsilyl)oxy]-2,11-dioxatricyclo-[13.2.2.1^{3,7}]icosa-1(17),3(20),4,6,15,18-hexaen-10-on (**185**)



$C_{37}H_{60}O_6Si_2$

M: 657,04 g/mol

$R_f = 0,42$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 8:1)

Gemäß AAV10 wird das Sulfon **183** (700 mg, 0,97 mmol) einer FVP unterzogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 40:1) gereinigt.

Ausbeute: 158 mg (0,24 mmol, 25 %), farbloses Harz.

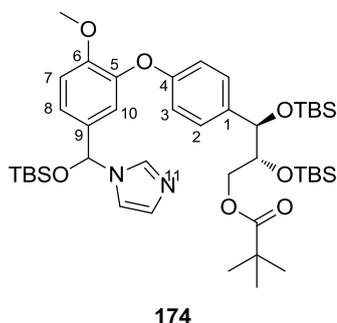
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.02–1.14 (m, 42H, 2 × Si(*i*Pr)₃), 2.18–2.34 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.72 (dd, $J = 17.0, 8.2$ Hz, 1H, ArCH₂^aCH₂), 2.97 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H, ArCH₂^bCH₂), 3.85 (dd, $J = 12.1, 6.6$ Hz, 1H, CH₂^a-OC(O)-), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.22–4.27 (m, 2H, CH₂^b-OC(O)-, ArCHCH), 4.96 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, ArCHCH), 5.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-10), 6.65 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H, H-8), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.01–7.04 (m, 2H, H-3), 7.42–7.45 (m, 1H, H-2a), 7.66–7.70 (m, 1H, H-2b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.48, 12.52, 18.07, 18.12, (2 × Si(*i*Pr)₃), 26.9 (ArCH₂CH₂), 32.7 (ArCH₂CH₂), 56.3 (OMe), 63.1 (CH₂-OC(O)-), 74.5 (ArCHCH), 76.5 (ArCHCH), 111.9 (C-7), 113.6 (C-10), 120.7 (C-8), 122.0 (C-3a), 123.5 (C-3b), 127.8 (C-2b), 128.9 (C-2a), 133.0 (C-9), 137.6 (C-1), 146.1 (C-6), 151.2 (C-5), 155.8 (C-4), 173.9 (CH₂-OC(O)-).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2944 (m), 2867 (m), 1737 (m), 1519 (m), 1504 (m), 1463 (m), 1264 (m), 1216 (s), 1127 (s), 1089 (s), 1067 (m), 1014 (m), 993 (m), 882 (s), 799 (m), 755 (s), 733 (m), 680 (s).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₃₇H₆₀NaO₆Si₂⁺: 679,3821; gefunden: 679,3811.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -5$ (c = 0,2, CHCl₃).

6.4.4.12. (2*R*,3*R*)-2,3-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-{4-[5-(4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4*H*-imidazol-4-yl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}propyl pivalat (**174**)C₄₃H₇₂N₂O₇Si₃

M: 813,30 g/mol

R_f = 0,27 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Das Diol (*R,R*)-**169** (4,19 g, 10,44 mmol) wird in DMF p. a. (20 mL) vorgelegt und mit TBSCl (4,25 g, 28,18 mmol), Imidazol (2,49 g, 36,54 mmol) und DMAP (128 mg, 1,04 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 23 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) wird die Reaktion abgebrochen. Es wird mit Et₂O (40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (40 mL) und ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 5,32 g (6,54 mmol, 63 %), gelbes Öl.

Diastereomer 1: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -0.12 (s, 3H, SiCH₃), -0.10 (s, 3H, SiCH₃), -0.044 (s, 3H, SiCH₃), 0.02–0.07 (m, 9H, SiCH₃), 0.85 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.87 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.89 (s, 9H, Si*t*Bu), 1.19 (s, 9H, *t*Bu), 3.65 (dd, *J* = 11.2, 5.9 Hz, 1H, CH₂^a), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.83–3.87 (m, 1H, ArCHCH), 4.188 (dd, *J* = 11.2, 4.6, 1H, CH₂^b), 4.70 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, ArCHCH), 6.45 (s, 1H, H-11), 6.81–6.86 (m, 2H, H-3), 6.88 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, NCH=CHN), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-7), 6.98–7.02 (m, 2H, H-10, NCH=CHN), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-8), 7.23–7.27 (m, 2H, H-2), 7.56–7.59 (m, 1H, NCH=N).

Diastereomer 2: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -0.11 (s, 3H, SiCH₃), -0.09, (s, 3H, SiCH₃), 0.038 (s, 3H, SiCH₃), 0.02–0.07 (m, 9H, SiCH₃), 0.85 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.87 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.89 (s, 9H, Si*t*Bu), 1.19 (s, 9H, *t*Bu), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 5.9 Hz, 1H, CH₂^a), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.83–3.87 (m, 1H, ArCHCH), 4.190 (dd, *J* = 11.2, 4.4, 1H, CH₂^b), 4.70 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, ArCHCH), 6.45 (s, 1H, H-11), 6.81–6.86 (m, 2H, H-3), 6.88 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, NCH=CHN), 6.88 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, NCH=CHN), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-7), 6.98–7.02

(m, 2H, H-10, NCH=CHN), 7.06 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H-8), 7.23–7.27 (m, 2H, H-2), 7.56–7.59 (m, 1H, NCH=N).

Diastereomer 1: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = $-5.31 - -5.28, -5.07, -4.9, -4.8, -4.66$ (SiCH₃), 17.94, 17.98, 18.2 (SiCMe₃), 25.5, 25.77, 25.81 (Si*t*Bu), 27.2 (*t*Bu), 38.7 (CMe₃), 56.0 (OMe), 65.49 (CH₂), 74.5 (ArCHCH), 74.54 (ArCHCH), 81.0 (C-11), 112.4 (C-7), 116.58 (C-3), 116.72 (NCH=CHN), 118.0 (C-10), 121.67 (C-8), 128.2 (C-2), 129.6 (NCH=CHN), 132.95 (C-9), 135.5 (NCH=N), 135.59 (C-4), 145.37 (C-5), 151.56 (C-6), 158.59 (C-1), 178.3 (C=O).

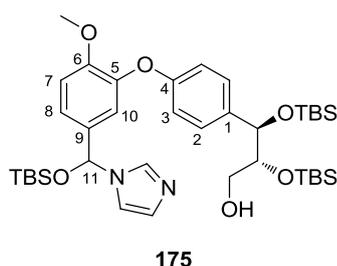
Diastereomer 2: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = $-5.31, -5.29, -5.05, -4.9, -4.73, -4.66$ (SiCH₃), 17.94, 17.98, 18.2 (SiCMe₃), 25.5, 25.77, 25.81 (Si*t*Bu), 27.2 (*t*Bu), 38.7 (CMe₃), 56.0 (OMe), 65.51 (CH₂), 74.5 (ArCHCH), 74.60 (ArCHCH), 81.0 (C-11), 112.5 (C-7), 116.64 (C-3), 116.74 (NCH=CHN), 118.1 (C-10), 121.68 (C-8), 128.2 (C-2), 129.6 (NCH=CHN), 132.97 (C-9), 135.5 (NCH=N), 136.0 (C-4), 145.40 (C-5), 151.58 (C-6), 158.63 (C-1), 178.3 (C=O).

IR (ATR): ν_{max} (cm⁻¹) = 2955 (w), 2930 (w), 2857 (w), 1731 (w), 1505 (m), 1463 (w), 1362 (w), 1254 (m), 1222 (m), 1155 (m), 1125 (m), 1108 (m), 1085 (m), 1026 (w), 863 (m), 833 (s), 775 (s), 662 (m).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₄₃H₇₃N₂O₇Si₃⁺: 813,4720; gefunden: 813,4697.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -8,4$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

6.4.4.13. (2*R*,3*R*)-2,3-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-{4-[5-(4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4*H*-imidazol-4-yl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}propan-1-ol (**175**)



C₃₈H₆₄N₂O₆Si₃

M: 729,28 g/mol

$R_f = 0,17$ (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß AAV1 werden Pivaloyl ester **174** (4,96 g, 6,08 mmol) und DIBAL-H (1 M in Hexan, 13,4 mL, 13,38 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (50 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1) wird der Alkohol **175** erhalten.

Ausbeute: 3,19 g (4,37 mmol, 72 %), farbloses Harz.

Diastereomer 1: **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = -0.11 (s, 3H, SiCH₃), -0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 – 0.09 (m, 12H, SiCH₃), 0.84 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.87 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.89 (s, 9H, Si*t*Bu), 2.54 (br.s, 1H, OH), 3.21 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H, CH₂^a), 3.526 (dd, $J = 11.1, 5.5$ Hz, 1H, CH₂^b), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.81–3.87, (m, 1H, ArCHCH) 4.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, ArCHCH), 6.44 (s, 1H, H-11), 6.83–6.87, (m, 3H, NHC=CHN, H-3), 6.92 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-10), 6.95 (d, $J = 8.5$, 1H, H-7), 6.98–7.00, (m, 1H, NHC=CHN), 7.02–7.06 (m, 1H, H-8), 7.25–7.28 (m, 2H, H-2), 7.55 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, NCH=N).

Diastereomer 2: **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = -0.11 (s, 3H, SiCH₃), -0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.03–0.09 (m, 12H, SiCH₃), 0.84 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.88 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.89 (s, 9H, Si*t*Bu), 2.54 (br.s, 1H, OH), 3.21 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H, CH₂^a), 3.530 (dd, $J = 11.1, 5.5$ Hz, 1H, CH₂^b), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.81–3.87, (m, 1H, ArCHCH), 4.76 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, ArCHCH), 6.45 (s, 1H, H-11), 6.83–6.87, (m, 3H, NHC=CHN, H-3), 6.92 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-10), 6.95 (d, $J = 8.5$, 1H, H-7), 6.98–7.00, (m, 1H, NHC=CHN), 7.02–7.06 (m, 1H, H-8), 7.25–7.28 (m, 2H, H-2), 7.56 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, NCH=N).

Diastereomer 1: **¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = -5.3, -5.0, -4.83, -4.77, -4.55, -4.53, (SiCH₃), 18.0, 18.07, 18.09 (SiCMe₃), 25.5, 25.8, 25.9 (Si*t*Bu), 56.0 (OMe), 63.36 (CH₂), 75.50 (ArCHCH), 76.1 (ArCHCH), 81.0 (C-11), 112.3 (C-7), 116.66 (NCH=CHN), 116.85 (C-3), 117.5 (C-10), 121.45 (C-8), 128.3 (C-2), 129.6 (NCH=CHN), 132.92 (C-9), 135.3 (C-4), 135.46 (NCH=N), 145.6, (C-5), 151.3 (C-6), 156.42 (C-1).

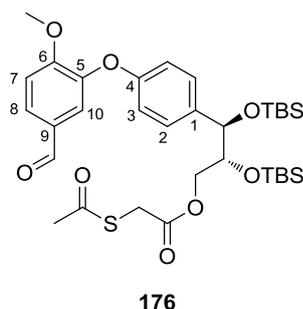
Diastereomer 2: **¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = -5.3, -5.0, -4.83, -4.77, -4.55, -4.53, (SiCH₃), 18.0, 18.07, 18.09 (SiCMe₃), 25.5, 25.8, 25.9 (Si*t*Bu), 56.0 (OMe), 63.37 (CH₂), 75.53 (ArCHCH), 76.2 (ArCHCH), 81.0 (C-11), 112.4 (C-7), 116.69 (NCH=CHN), 116.94 (C-3), 117.6 (C-10), 121.49 (C-8), 128.4 (C-2), 129.6 (NCH=CHN), 132.94 (C-9), 135.3 (C-4), 135.49 (NCH=N), 145.7 (C-5), 151.4 (C-6), 156.44 (C-1).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2955 (w), 2929 (w), 2857 (w), 1505 (m); 1472 (w), 1255 (m), 1221 (m), 1108 (m), 1070 (m), 862 (m), 834 (s), 776 (s), 662 (m).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₃₈H₆₅N₂O₆Si₃⁺: 729,4145; gefunden: 729,4132.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -2,9$ ($c = 1$, CHCl_3).

6.4.4.14. (2*R*,3*R*)-2,3-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-[4-(5-formyl-2-methoxyphenoxy)-phenyl]propyl 2-(acetylthio)acetat (**176**)



$\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_8\text{SSi}_2$

M: 662,98 g/mol

$R_f = 0,82$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß AAV4 wird der Alkohol **175** (3,06 g, 4,19 mmol) mit Acetylmercaptoessigsäure (**138**) (620 mg, 4,62 mmol), EDC (886 mg, 4,62 mmol) und DMAP (256 mg, 2,10 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (100 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1) wird der Ester **176** erhalten.

Ausbeute: 1,27 g (1,92 mmol, 46 %), farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -0.10 (s, 3H, SiCH_3), -0.08 (s, 3H, SiCH_3), 0.04 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.87 (s, 9H, $\text{Si}t\text{Bu}$), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}t\text{Bu}$), 2.37 (s, 3H, CH_3), 3.67 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H, CH_2SAc), 3.76 (dd, $J = 11.1, 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2^a\text{-OC(O)-}$), $3.90\text{--}3.94$ (m, 1H, ArCHCH), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.26 (dd, $J = 11.1, 4.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2^b\text{-OC(O)-}$), 4.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, ArCHCH), $6.86\text{--}6.91$ (m, 2H, H-3), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), $7.28\text{--}7.32$, (m, 2H, H-2), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-10), 7.66 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H, H-8), 9.81 (s, 1H, CHO).

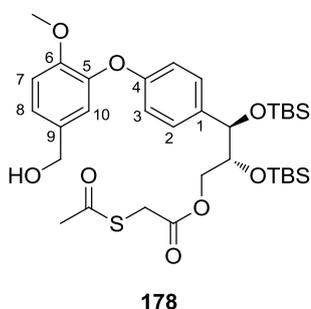
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -5.14 , -4.87 , -4.79 , -4.76 (SiCH_3), 18.0 , 18.1 (SiCMe_3), 25.76 , 25.78 ($\text{Si}t\text{Bu}$), 30.1 (CH_3), 31.4 (CH_2SAc), 56.2 (OMe), 66.9 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$), 74.0 (ArCHCH), 74.6 (ArCHCH), 112.0 (C-7), 117.1 (C-3), 120.1 (C-10), 127.6 (C-8), 128.4 (C-2), 130.2 (C-9), 135.8 (C-1), 146.2 (C-5), 156.1 (C-4), 156.3 (C-6), 168.5 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$), 190.3 (CHO), 193.5 (C=O).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2955 (w), 2929 (w), 2855 (w), 1744 (w), 1694 (m), 1600 (w), 1505 (m), 1433 (w), 1275 (s), 1259 (s), 1224 (m), 1120 (s), 1110 (s), 1083 (m), 1006 (m), 960 (w), 863 (m), 833 (s), 811 (m), 775 (s), 666 (w), 624 (m).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₃₃H₅₀NaO₈SSi₂⁺: 685,2657; gefunden: 685,2640.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -6,5$ (c = 1, CHCl₃).

6.4.4.15. (2*R*,3*R*)-2,3-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-{4-[5-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}propyl 2-(acetylthio)acetat (**178**)



C₃₃H₅₂O₈SSi₂

M: 665,0 g/mol

R_f = 0,50 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß AAV5 wird der Aldehyd **176** (710 mg, 1,07 mmol) mit NaBH₄ (20 mg, 0,53 mmol) in einer 1:1 Mischung aus THF p. a. und 20 %iger methanolischer Lösung in H₂O (14,6 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 10 min. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 5:1) wird der Benzylalkohol **178** erhalten.

Ausbeute: 440 mg (0,66 mmol, 62 %), farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -0.11 (s, 3H, SiCH₃), -0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 6H, SiCH₃), 0.88 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.90 (s, 9H, Si*t*Bu), 1.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H, CH₂SAc), 3.75 (dd, $J = 11.1, 7.0$ Hz, 1H, CH₂^a-OC(O)-), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.92 (dt, $J = 7.0, 3.9$ Hz, 1H, ArCHCH), 4.25 (dd, $J = 11.1, 4.0$ Hz, 1H, CH₂^b-OC(O)-), 4.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂OH), 4.70 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, ArCHCH), 6.86–6.89 (m, 2H, H-3), 6.96–6.99 (m, 2H, H-7, H-10), 7.12 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, H-8), 7.25–7.28 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -5.1, -4.8, -4.74, -4.73 (SiCH₃), 18.0, 18.2 (SiCMe₃), 25.81, 25.82 (Si*t*Bu), 30.1 (CH₃), 31.4 (CH₂SAc), 56.1 (OMe), 64.8 (CH₂OH), 67.0 (CH₂-OC(O)-), 74.1 (ArCHCH), 74.8 (ArCHCH), 112.7 (C-7), 116.7 (C-3), 119.6 (C-10),

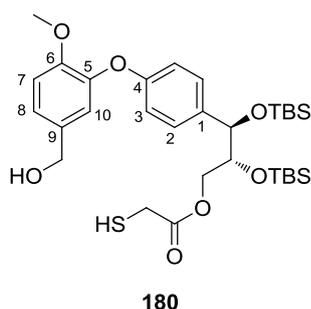
123.2 (C-8), 128.1 (C-2), 133.9 (C-9), 134.9 (C-1), 145.4 (C-5), 150.8 (C-6), 156.9 (C-4), 168.6 (CH₂-OC(O)-), 193.6 (C=O).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2956 (w), 2932 (w), 2857 (w), 1744 (w), 1699 (m), 1505 (s), 1453 (w), 1258 (s), 1221 (m), 1125 (s), 1083 (m), 1006 (m), 835 (s), 811 (m), 776 (s), 625(w).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₃₃H₅₂NaO₈SSi₂⁺: 687,2814; gefunden: 687,2800.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -1,1$ (c = 0,7, CHCl₃).

6.4.4.16. (2*R*,3*R*)-2,3-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-{4-[5-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}propyl 2-mercaptoacetat (**180**)



C₃₁H₅₀O₇SSi₂

M: 622,96 g/mol

R_f = 0,48 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß der AAV6 wird Thioacetat **178** (403 mg, 0,62 mmol) mit Hydrazinhydrat (0,67 mL) in MeCN (17 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1) wird der Thiol **180** erhalten.

Ausbeute: 349 mg (0,56 mmol, 90 %), farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -0.10 (s, 3H, SiCH₃), -0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 6H, SiCH₃), 0.88 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.90 (s, 9H, Si*t*Bu), 1.62 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, OH), 1.96 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, SH), 3.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, CH₂SH), 3.74 (dd, $J = 11.1, 7.1$ Hz, 1H, CH₂^a-OC(O)-), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.94 (dt, $J = 7.3$ Hz, 3.9 Hz, 1H, ArCHCH), 4.27 (dd, $J = 11.1, 3.8$ Hz, 1H, CH₂^b-OC(O)-), 4.58 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, ArCH₂OH), 4.70 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, ArCHCH), 6.86–6.90 (m, 2H, H-3), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 6.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-10), 7.12 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, H-8), 7.25–7.28 (m, 2H, H-2).

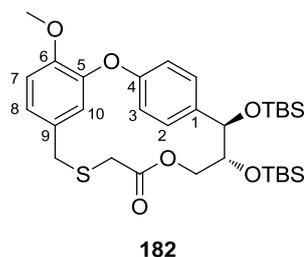
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -5.1, -4.73, -4.71 (SiCH₃), 18.1, 18.2 (SiCMe₃), 25.8 (Si*t*Bu), 26.5 (CH₂SH), 56.1 (OMe), 64.8 (ArCH₂OH), 66.9 (CH₂-OC(O)-), 74.2 (ArCHCH), 74.9 (ArCHCH), 112.7 (C-7), 116.7 (C-3), 119.7 (C-10), 123.2 (C-8), 128.1 (C-2), 134.0 (C-9), 134.8 (C-1), 145.3 (C-5), 150.8 (C-6), 157.0 (C-4), 170.7 (CH₂-OC(O)-).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2929 (m), 2857 (m), 1740 (m), 1608 (w), 1505 (s), 1463 (m), 1425 (m), 1258 (s), 1220 (s), 1123 (s), 1082 (s), 1006 (m), 866 (m), 832 (s), 810 (s), 774 (s), 666 (m).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₅₀NaO₇SSi₂⁺: 645,2708; gefunden: 645,2693.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -3,7$ (c = 0,3, CHCl₃).

6.4.4.17. (14*R*,15*R*)-4-Methoxy-14,15-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2,12-dioxa-9-thiatricyclo-[14.2.2.13,7]henicosa-1(18),3(21),4,6,16,19-hexaen-11-on (**182**)



C₃₁H₄₈O₆SSi₂

M: 604,95 g/mol

R_f = 0,80 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß AAV8 wird der Thiol **180** (317 mg, 0,51 mmol) mit SO₃·Py (81 mg, 0,51 mmol) in Toluol (170 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 15:1) erhält man das Makrolacton **182**.

Ausbeute: 159 mg (0,26 mmol, 52 %), farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.18 (s, 3H, SiCH₃), 0.88 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.92 (s, 9H, Si*t*Bu), 2.70 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, ArCH₂SCH₂^a), 2.81 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, ArCH₂SCH₂^b), 3.44 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, ArCH₂^aS), 3.60 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, ArCH₂^bS), 3.87–3.95 (m, 2H, CH₂^a-OC(O)-, ArCHCH), 3.97 (s, 3H, OMe), 4.10 (dd, $J = 11.6, 6.9$ Hz, 1H, CH₂^b-OC(O)-), 4.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, ArCHCH), 5.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-10), 6.82 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H, H-3a), 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7), 7.02 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 7.06 (d, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H, H-3b), 7.34 (d, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H, H-2a), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz, 1H, H-2b).

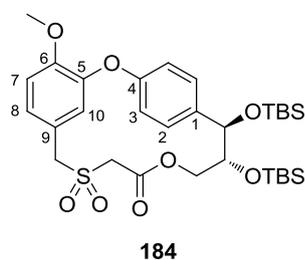
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.9, -4.6, -4.5 (SiCH_3), 18.0, 18.1 (SiCMe_3), 25.8, 25.9 ($\text{Si}t\text{Bu}$), 31.0 ($\text{ArCH}_2\text{SCH}_2$), 33.9 (ArCH_2S), 56.2 (OMe), 65.2 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$), 75.1 (ArCHCH), 77.8 (ArCHCH), 113.3 (C-7), 117.8 (C-10), 121.7 (C-3a), 121.8 (C-3b), 122.4 (C-8), 129.0 (C-2b), 129.4 (C-2a), 129.5 (C-9), 137.7 (C-1), 147.9 (C-6), 149.5 (C-5), 156.1 (C-4), 169.2 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 2950 (w), 2930 (w), 2858 (w), 1740 (m), 1505 (m), 1515 (m), 1463 (w), 1259 (s), 1213 (m), 1124 (s), 1104 (s), 1077 (s), 1005 (w), 865 (m), 815 (s), 810 (m), 776 (s), 755 (s), 668 (w).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{NaO}_6\text{SSi}_2^+$: 627,2602; gefunden: 627,2597.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -31,6$ ($c = 1$, CHCl_3).

6.4.4.18. (14*R*,15*R*)-4-Methoxy-14,15-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2,12-dioxa-9-thia-tricyclo-[14.2.2.13,7]hencosa-1(18),3(21),4,6,16,19-hexaen-11-on 9,9-dioxid (**184**)



$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{SSi}_2$

M: 636,94 g/mol

Smp.: 101 °C

$R_f = 0,40$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

Gemäß AAV9 wird der Thioether **182** (149 mg, 0,25 mmol) mit *m*CPBA (136 mg, 0,79 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (9,7 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 7:1) erhält man das Sulfon **184**.

Ausbeute: 104 mg (0,16 mmol, 65 %), weißer Feststoff.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -0.12 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.14 (s, 3H, SiCH_3), 0.18 (s, 3H, SiCH_3), 0.84 (s, 9H, $\text{Si}t\text{Bu}$), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}t\text{Bu}$), 3.40 (s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$), 3.82 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2^{\text{a}}\text{-OC(O)-}$), 3.95–4.00 (m, 1H, ArCHCH), 3.98 (s, 3H, OMe), 4.09 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_2^{\text{a}}\text{SO}_2$), 4.23 (dd, $J = 11.7, 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2^{\text{b}}\text{-OC(O)-}$), 4.51 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_2^{\text{b}}\text{SO}_2$), 4.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, ArCHCH), 6.14 (br.

s, 1H, H-10), 6.96 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H, H-3a), 6.97–6.99 (m, 2H, H-7, H-8), 7.09 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H, H-3b), 7.36 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H, H-2b), 7.48 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, H-2a).

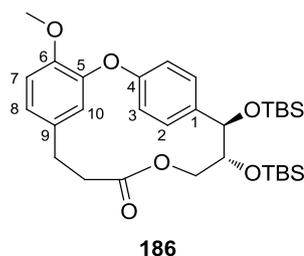
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.8, -4.5, -4.42, -4.39 (SiCH_3), 18.0, 18.1 (SiCMe_3), 25.8, 25.9 ($\text{Si}t\text{Bu}$), 51.4 ($\text{ArCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$), 56.2 (OMe), 59.2 (ArCH_2SO_2), 66.5 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$), 75.4 (ArCHCH), 78.8 (ArCHCH), 113.0 (C-7), 117.9 (C-10), 120.4 (C-9), 122.2 (C-3a), 122.3 (C-3b), 125.3 (C-8), 129.7 (C-2b), 130.0 (C-2a), 137.6 (C-1), 149.8 (C-6), 150.4 (C-5), 156.4 (C-4), 162.6 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 2957 (m), 2930 (m), 2857 (m), 1744 (m), 1519 (m), 1464 (w), 1329 (s), 1259 (s), 1212 (m), 1106 (s), 1079 (s), 880 (m), 837 (s), 778 (s).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{NaO}_8\text{SSi}_2^+$: 659,2501; gefunden: 659,2596.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -11,0$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

6.4.4.19. (13*R*,14*R*)-4-Methoxy-13,14-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2,11-dioxatricyclo-[13.2.2.1^{3,7}]icosa-1(17),3(20),4,6,15,18-hexaen-10-on (**186**)



$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Si}_2$

M: 572,88 g/mol

Smp.: 158 °C

$R_f = 0,63$ (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 5:1)

Gemäß AAV10 wird das Sulfon **184** (100 mg, 0,16 mmol) einer FVP unterzogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 40:1) gereinigt.

Ausbeute: 26 mg (0,05 mmol, 32 %), weißer Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -0.06 (s, 3H, SiCH_3), 0.08 (s, 3H, SiCH_3), 0.11 (s, 3H, SiCH_3), 0.18 (s, 3H, SiCH_3), 0.88 (s, 9H, $\text{Si}t\text{Bu}$), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}t\text{Bu}$), 2.19 (ddd, $J = 16.8, 11.2, 1.3$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2^a$), 2.34 (ddd, $J = 16.8, 7.8, 1.4$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2^b$), 2.69 (dd, $J = 16.8, 7.8$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_2^a\text{CH}_2$), 2.99 (dd, $J = 16.8, 11.1$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_2^b\text{CH}_2$), 3.72 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2^a\text{-OC(O)-}$), 3.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, ArCHCH), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.11 (dd, J

= 12.1, 7.2 Hz, 1H, $\text{CH}_2^{\text{b}}\text{-OC(O)-}$), 4.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, ArCHCH), 5.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-10), 6.65 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H, H-8), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 6.98 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H, H-3a), 7.10 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H, H-3b), 7.29 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H, H-2a), 7.61 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H, H-2b).

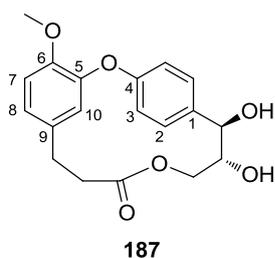
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -5.0, -4.5, -4.41, -4.37 (SiCH_3), 18.0, 18.1 (SiCMe_3), 25.9, 26.0 ($\text{Si}t\text{Bu}$), 26.9 (Ar CH_2CH_2), 32.5 (Ar CH_2CH_2), 56.3 (OMe), 67.3 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$), 76.0 (ArCHCH), 78.7 (ArCHCH), 112.0 (C-7), 113.3 (C-10), 120.9 (C-8), 122.7 (C-3a), 123.8 (C-3b), 128.8 (C-2b), 129.4 (C-2a), 132.9 (C-9), 137.8 (C-1), 146.1 (C-6), 151.1 (C-5), 155.9 (C-4), 173.4 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 2956 (w), 2929 (w), 2857 (w), 1737 (m), 1519 (m), 1504 (m), 1464 (w), 1259 (m), 1216 (s), 1125 (s), 1103 (s), 1077 (s), 866 (s), 833 (s), 776 (s), 752 (s), 667 (m).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{NaO}_6\text{Si}_2^+$: 595,2882; gefunden: 595,2873.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -38,0$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

6.4.4.20. (13R,14R)-13,14-Dihydroxy-4-methoxy-2,11-dioxatricyclo[13.2.2.1^{3,7}]icosa-1(17),3(20),4,6,15,18-hexaen-10-on (**187**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$

M: 344,36 g/mol

Smp.: 222,5 °C

$R_f = 0,36$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:2)

Variante 1: Das TIPS geschützte Diol **185** (73,0 mg, 0,11 mmol) wird in THF abs. (5 mL) vorgelegt und mit 48 %-iger wässriger HF (23,0 μl , 1,33 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird nochmals 48 %-ige wässrige HF (23,0 μl , 1,33 mmol) zugegeben und die Reaktion weitere 3 d bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (3 mL) wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird erneut in THF abs. (1 mL) gelöst und mit 48 %-iger wässriger HF (50,0 μl , 2,87 mmol) versetzt. Nach 1 Woche wird die Reaktion durch Zugabe

von ges. NaHCO₃-Lösung (3 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:2) gereinigt.

Ausbeute: 20,0 mg (0,06 mmol, 53 %), weißer Feststoff. Es wurden 15,0 mg (0,02 mmol, 21 %) Edukt **185** reisoliert.

Variante 2: Das TBS-geschützte Diol **186** (22 mg, 0,04 mmol) wird in MeCN (2 mL) gelöst und mit wässriger HF (8 µl, 0,46 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 17 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (3 mL) wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:2) gereinigt.

Ausbeute: 12,0 mg (0,03 mmol, 92 %), weißer Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ (ppm) = 2.11 (ddd, *J* = 17.0, 11.8, 1.2 Hz, 1H, ArCH₂CH₂^a), 2.45 (ddd, *J* = 17.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H, ArCH₂CH₂^b), 2.59 (dd, *J* = 16.6, 7.2 Hz, 1H, ArCH₂^aCH₂), 2.98 (ddd, *J* = 16.6, 11.8, 0.8 Hz, 1H, ArCH₂^bCH₂), 3.59 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH₂^a-OC(O)-), 3.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArCHCH), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.26 (dd, *J* = 11.8, 7.6 Hz, 1H, CH₂^b-OC(O)-), 4.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArCHCH), 5.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-10), 6.67 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, H-8), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7), 6.94 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H, H-3a), 7.12 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H, H-3b), 7.29 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H, H-2a), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H, H-2b).

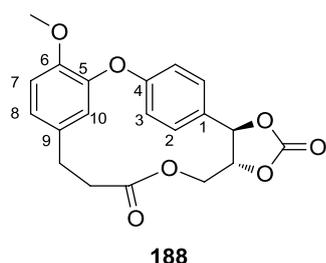
¹³C-NMR (125 MHz, MeOD): δ (ppm) = 27.9 (ArCH₂CH₂), 33.5 (ArCH₂CH₂), 57.0 (OMe), 68.8 (CH₂-OC(O)-), 76.6 (ArCHCH), 79.5 (ArCHCH), 114.0 (C-7), 114.7 (C-10), 122.4 (C-8), 124.1 (C-3a), 125.2 (C-3b), 130.1 (C-2b), 131.4 (C-2a), 134.7 (C-9), 139.1 (C-1), 147.8 (C-6), 152.7 (C-5), 157.9 (C-4), 175.0 (CH₂-OC(O)-).

IR (ATR): ν_{max} (cm⁻¹) = 3522 (m), 3401 (w, br), 2956 (w), 2919 (w), 1720 (s), 1589 (m), 1517 (m), 1504 (m), 1460 (m); 1435 (m), 1413 (m), 1343 (m), 1270 (s), 1215 (s), 1163 (m), 1147 (m), 1126 (s), 1109 (s), 1098 (s), 1037 (s), 1016 (s), 995 (m), 976 (s), 954 (m), 910 (m), 878 (m), 848 (s), 803 (m).

HRMS (ESI): m/z $[M-H_2O+H]^+$ berechnet für $C_{19}H_{19}O_5^+$: 327,1227; gefunden: 327,1224.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -35,0$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

6.4.4.21. (13*R*,17*R*)-4-Methoxy-2,11,14,16-tetraoxatetracyclo[16.2.2.1(3,7).0(13,17)]triosa-1(20),3,5,7(23),18,21-hexaen-10,15-dion (**188**)



$C_{20}H_{18}O_7$

M: 370,35 g/mol

Smp.: 194 °C

$R_f = 0,62$ (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 2:1)

Das Diol (*R,R*)-**187** (15 mg, 43,6 μ mol) wird in DMF p. a. (0,72 mL) gelöst und mit PPh_3 (4,6 mg, 17,5 μ mol) und DEAD (32 μ l, 175 μ mol) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 160 °C am Rückflusskühler erhitzt. Nach 40 min wird die Reaktion auf RT abgekühlt und mit EtOAc (5 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit 1 M HCl-Lösung, H_2O und ges. NaCl-Lösung (je 5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 10,3 mg (27,8 μ mol; 73 %), farblose Kristalle.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.19 (ddd, $J = 18.7, 9.6, 1.1$ Hz, 1H, $ArCH_2CH_2^a$), 2.46 (ddd, $J = 18.7, 9.6, 1.1$ Hz, 1H, $ArCH_2CH_2^b$), 2.63 (dd, $J = 16.4, 9.3$ Hz, 1H, $ArCH_2^aCH_2$), 2.91 (dd, $J = 16.4, 9.3$ Hz, 1H, $ArCH_2^bCH_2$), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.27 (dd, $J = 11.6, 9.6$ Hz, 1H, $CH_2^a-OC(O)-$), 4.61 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1H, $CH_2^b-OC(O)-$), 4.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-10), 4.81 (td, $J = 9.9, 3.3$ Hz, 1H, $ArCHCH$), 5.35 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, $ArCHCH$), 6.64 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H, H-8), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.13 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H, H-3a), 7.31 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-3b), 7.46 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H, H-2a), 7.65 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-2b).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 26.4 ($ArCH_2CH_2$), 33.2 ($ArCH_2CH_2$), 56.2 (OMe), 63.0 ($CH_2-OC(O)-$), 81.3 ($ArCHCH$), 83.8 ($ArCHCH$), 111.6 (C-7), 113.9 (C-10), 121.4 (C-8),

124.9 (C-3a), 125.4 (C-3b), 129.0 (C-2b), 130.4 (C-2a), 131.1 (C-1), 133.3 (C-9), 146.4 (C-6), 151.5 (C-5), 153.0 (C=O), 159.0 (C-4), 173.2 (CH₂-OC(O)-).

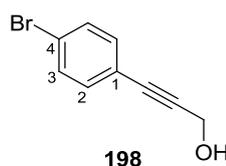
IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2957 (w), 2925 (w), 2851 (w), 1809 (s), 1742 (m), 1586 (w), 1517 (m), 1505 (m), 1261 (s), 1219 (s), 1184 (m), 1164 (m), 1144 (s), 1126 (s), 1051 (s), 1004 (s), 800 (m), 752 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 370 (100) [M⁺], 327 (9), 267 (14), 241 (10), 121 (9), 89 (10).

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -86,0$ (c = 0,2, CHCl₃).

6.4.5. Synthese von Combretastatin D-2 (**10**)

6.4.5.1. 3-(4-Bromophenyl)prop-2-yn-1-ol (**198**)



C₉H₇BrO

M: 211,06 g/mol

Smp.: 79 °C [Lit.¹⁴⁶ 79–80 °C]

R_f = 0,46 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Zu einer Lösung von 1-Brom-4-iodbenzol (**196**) (2,00 g, 7,07 mmol) in Toluol abs. (10 mL) werden unter Argonatmosphäre Pd(PPh₃)₂Cl₂ (148 mg, 0,21 mmol), CuI (81 mg, 0,42 mmol) und Piperidin (1,34 mL, 13,5 mmol) zugegeben und der Ansatz 2 min bei RT gerührt. Anschließend wird Propargylalkohol (**197**) (417 µl, 7,21 mmol) zugetropft und 2 h bei 35 °C gerührt. Der Ansatz wird auf RT gebracht und das Rohprodukt über Kieselgel filtriert. Es wird mit Et₂O (20 mL) nachgewaschen und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 4:1) wird das Produkt **198** erhalten.

Ausbeute: 1,44 g (6,83 mmol, 97 %), gelber Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.70 (br. s, 1H, OH), 4.48 (s, 2H, CH₂OH), 7.27–7.32 (m, 2H, H-2), 7.43–7.47 (m, 2H, H-3).

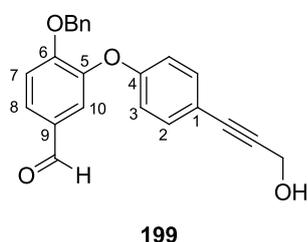
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 51.6 (CH₂OH), 84.7 (ArC≡CCH₂), 88.3 (ArC≡CCH₂), 121,5 (C-1), 122.8 (C-4), 131.6 (C-3), 133.1 (C-2).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3329 (w, br), 2244 (w), 1483 (s), 1468 (m), 1394 (m), 1258 (m), 1070 (m), 1024 (s), 1009 (s), 946 (m), 822 (s), 737 (m), 606 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 212 (96), 211 (97) [M⁺], 195 (16), 193 (17), 131 (100), 114 (26), 103 (76), 77 (28), 66 (12), 51 (19).

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.¹⁴⁶

6.4.5.2. 3-[4-(3-Hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenoxy]-4-methoxybenzaldehyd (**199**)



C₂₃H₁₈O₄

M: 358,39 g/mol

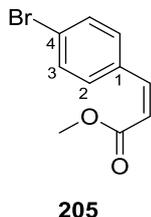
R_f = 0,21 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

Gemäß AAV3 werden Propargylalkohol **198** (1,52 g, 7,19 mmol) und 4-(Benzyloxy)-3-hydroxybenzaldehyd (**110**) (2,46 g, 10,8 mmol) in 1,4-Dioxan p. a. (6 mL) mit Cs₂CO₃ (4,68 g, 14,4 mmol), CuI (137 mg, 0,72 mmol) und *N,N*-Dimethylglycin·HCl (223 mg, 2,16 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1) erhält man den Diarylether **199**.

Ausbeute: 679 mg (1,89 mmol, 26 %), fahlgelbes Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.97 (br. s, 1H, OH), 4.49 (s, 2H, CH₂OH), 5.16 (s, 2H, -OCH₂Ar), 6.85–6.89 (m, 2H, H-3), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.15–7.17 (m, 2H, H^{Ar}), 7.27–7.33 (m, 3H, H^{Ar}), 7.37–7.40 (m, 2H, H-2), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-10), 7.67 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-8), 9.84 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 51.6 (CH₂OH), 70.6 (-OCH₂Ar), 85.1 (ArC≡CCH₂), 86.5 (ArC≡CCH₂), 113.8 (C-7), 116.90 (C-3), 116.94 (C-1), 121.8 (C-10), 126.9 (C-8), 128.2 (2 × CH^{Ar}), 128.6 (2xCH^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 130.4 (C-9), 133.2 (C-2), 135.4 (C^{Ar}), 145.0 (C-5), 155.6 (C-4), 157.8 (C-6), 189.3 (CHO).

4.1.1. (Z)-Methyl 3-(4-bromophenyl)acrylat (**205**)C₁₀H₉BrO₂

M: 241,08 g/mol

Smp.: 43 °C [Lit.¹⁴⁷ 40–42 °C]R_f = 0,66 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von Methyl-(diphenoxyphosphoryl)acetat (**204**) (11,4 g, 37,2 mmol) in THF abs. (315 mL) wird unter Argonatmosphäre KO^tBu (5,01 g, 44,67 mmol) gegeben. Nach 15 min wird *p*-Brombenzaldehyd (**89**) (6,30 g, 33,8 mmol) hinzugegeben und die Reaktion 2 h bei -78 °C gerührt. Durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) und EtOAc (30 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (c-Hexan/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 7,91 g (32,8 mmol, 97 %), farbloses Kristalle.

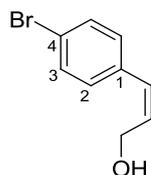
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.71 (s, 3H, OMe), 5.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.88 (d, J = 12.7 Hz, 1H, ArCH=CH), 7.47–7.50 (m, 4H, H-2, H-3).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 51.5 (OMe), 119.9 (ArCH=CH), 123.4 (C-4), 131.2 (C-2), 131.4 (C-3), 133.5 (C-1), 142.3 (ArCH=CH), 166.3 (C=O).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2950 (w), 1721 (s), 1632 (m), 1587 (m), 1488 (s), 1439 (m), 1396 (w), 1197 (s), 1168 (s), 1072 (s), 1011 (s), 844 (s), 819 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 242 (54), 240 (56) [M]⁺, 211 (87), 209 (88), 183 (35), 181 (37), 102 (100), 75 (26), 51 (31).

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.¹⁴⁷

6.4.5.3. (Z)-3-(4-Bromophenyl)prop-2-en-1-ol (**195**)**195**C₉H₉BrO

M: 213,07 g/mol

Smp.: 69 °C [Lit.⁴² 69,3–70,6 °C]R_f = 0,38 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

Gemäß AAV1 werden Z-Cinnamat **205** (9,2 g, 38,26 mmol) und DIBAL-H (1 M in Hexan, 84,2 mL, 84,20 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (72 mL) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Pentan 4:1 wird der Z-Zimtalkohol **195** erhalten.

Ausbeute: 6,62 g (31,07 mmol, 81 %), farblose Kristalle.

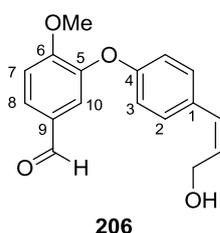
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.57 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, OH), 4.36–4.42 (m, 2H, CH₂), 5.90 (dt, *J* = 11.8, 6.5 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.50 (brd, *J* = 11.8 Hz, 1H, ArCH=CH), 7.05–7.11 (m, 2H, H-2), 7.44–7.49 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 59.5 (CH₂), 121.3 (C-4), 130.0 (ArCH=CH), 130.3 (C-2), 131.4 (C-3), 131.8 (ArCH=CH), 135.3 (C-1).

IR (ATR): ν_{max} (cm⁻¹) = 3239 (w, br), 3016 (w), 1488 (w), 1388 (w), 1323 (w), 1114 (w), 1077 (w), 1026 (s), 1005 (m), 974 (m), 943 (m), 835 (s), 791 (m), 671 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 214 (88), 212 (90) [M⁺], 171 (80), 169 (78), 158 (28), 156 (30), 133 (100), 115 (51), 104 (38), 91 (63), 77 (43), 66 (25), 55 (31), 51(33).

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁴²

6.4.5.4. (Z)-3-[4-(3-Hydroxyprop-1-en-1-yl)phenoxy]-4-methoxybenzaldehyd (**206**)**206**C₁₇H₁₆O₄

M: 284,31 g/mol

R_f = 0,36 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 1:1)

Gemäß AAV3 werden *p*-Brom-*Z*-zimtalkohol (*Z*)-**195** (3,74 g, 17,55 mmol) und Iovanillin (**22**) (4,0 g, 26,33 mmol) mit Cs₂CO₃ (11,44 g, 35,11 mmol), CuI (334 mg, 1,76 mmol) und *N,N*-Dimethylglycin·HCl (544 mg, 5,27 mmol) in 1,4-Dioxan abs. (13,4 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 3:1) erhält man den Diarylether **206**.

Ausbeute: 2,84 g (9,99 mmol, 57 %), gelbes Öl.

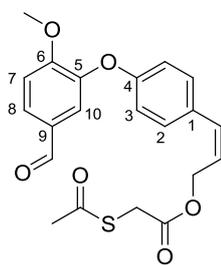
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.67 (br.s, 1H, OH), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.43 (dd, *J* = 6.5, 1.3 Hz, 2H, CH₂), 5.84 (dt, *J* = 11.7, 6.5 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.91–6.97 (m, 2H, H-3), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.15–7.20 (m, 2H, H-2), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-10), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-8), 9.82 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 56.3 (OMe), 59.6 (CH₂), 112.1 (C-7), 117.6 (C-3), 119.8 (C-10), 128.3 (C-8), 130.18 (C-9), 130.23 (ArCH=CH), 130.3 (C-2), 130.5 (ArCH=CH), 131.9 (C-1), 146.0 (C-5), 156.0 (C-4), 156.3 (C-6), 190.3 (CHO).

IR (ATR): ν_{max} (cm⁻¹) = 3349 (w, br), 2844 (w), 1683 (m), 1598 (m), 1578 (m), 1503 (s), 1432 (m), 1394 (w), 1273 (s), 1220 (s), 1163 (m), 1119 (s), 1012 (s), 813 (s), 637 (m).

HRMS (ESI): *m/z* [M–H₂O+H]⁺ berechnet für C₁₇H₁₅O₃⁺: 267,1016; gefunden: 267,1010.

6.4.5.5. (*Z*)-3-[4-(5-Formyl-2-methoxyphenoxy)phenyl]allyl 2-(acetylthio)acetat (**207**)



207

C₂₁H₂₀O₆S

M: 400,44 g/mol

R_f = 0,35 (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß AAV4 wird der Alkohol **206** (2,80 g, 9,84 mmol) mit Acetylmercaptoessigsäure (**138**) (1,45 g, 10,83 mmol), EDC (2,08 g, 10,83 mmol) und DMAP (602 mg, 4,94 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (90 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *c*-Hexan/EtOAc 3:1) wird der Ester **207** erhalten.

Ausbeute: 2,65 g (6,63 mmol, 67 %), farbloses Öl.

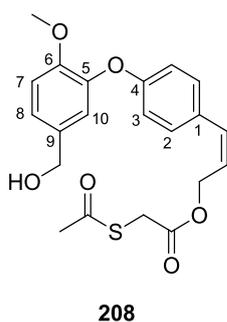
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.73 (s, 2H, CH₂SAc), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.89 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 2H, CH₂-OC(O)-), 5.78 (dt, J = 11.7, 6.7 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.92–6.97 (m, 2H, H-3), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.16–7.21 (m, 2H, H-2), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-10), 7.69 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-8), 9.84 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 30.1 (CH₃), 31.5 (CH₂SAc), 56.3 (OMe), 62.7 (CH₂-OC(O)-), 112.2 (C-7), 117.6 (C-3), 120.4 (C-10), 124.4 (ArCH=CH), 128.3 (C-8), 130.25 (C-9), 130.28 (C-2), 131.1 (C-1), 132.8 (ArCH=CH), 145.7 (C-5), 156.45 (C-6), 156.51 (C-4), 168.6 (CH₂-OC(O)-), 190.2 (CHO), 193.7 (C=O).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2957 (w), 2844 (w), 1738 (m), 1686 (s), 1598 (m), 1578 (m), 1504 (s), 1432 (m), 1394 (w), 1273 (s), 1221 (s), 1155 (m), 1119 (s), 1110 (s), 1016 (m), 958 (m), 840 (m), 815 (m), 623 (s).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₂₁H₂₀NaO₆S⁺: 423,0873; gefunden: 423,0866.

6.4.5.6. (Z)-3-{4-[5-(Hydroxymethyl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}allyl 2-(acetylthio)acetat (**208**)



C₂₁H₂₂O₆S

M: 402,46 g/mol

R_f = 0,32 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß AAV5 wird der Benzaldehyd **207** (1,53 g, 3,82 mmol) mit NaBH₄ (72 mg, 1,91 mmol) in einer 1:1 Mischung aus THF p. a. (26 mL) und 20 %iger methanolischer Lösung in H₂O (26 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1) wird der Benzylalkohol **208** erhalten.

Ausbeute: 1,17 g (2,90 mmol, 76 %), farbloses Öl.

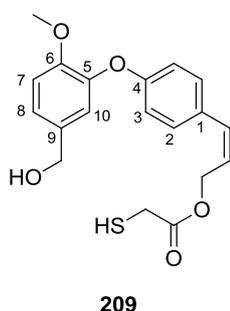
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.69 (brt, J = 4.4 Hz, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 2H, CH₂SAc), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.59 (d, J = 4.4 Hz, 2H, ArCH₂OH), 4.88 (dd, J = 6.7, 1.4 Hz, 2H, CH₂-OC(O)-), 5.74 (dt, J = 11.7, 6.7 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.63 (d, J = 11.7 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.88–6.94 (m, 2H, H-3), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-10), 7.11–7.18 (m, 3H, H-2, H-8).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 30.1 (CH₃), 31.5 (CH₂SAc), 56.1 (OMe), 62.8 (CH₂-OC(O)-), 64.6 (ArCH₂OH), 112.8 (C-7), 116.9 (C-3), 120.2 (C-10), 123.7 (C-8), 123.9 (ArCH=CH), 130.3 (C-2), 130.1 (C-1), 133.0 (ArCH=CH), 134.1 (C-9), 144.6 (C-5), 150.9 (C-6), 157.4 (C-4), 168.6 (CH₂-OC(O)-), 193.8 (C=O).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3432 (w, br), 1735 (m), 1695 (m), 1604 (w), 1505 (s), 1425 (w), 1270 (s), 1223 (s), 1163 (m), 1124 (s), 1025 (m), 962 (m).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₂₁H₂₂NaO₆S⁺: 425,1029; gefunden: 425,1023.

6.4.5.7. (Z)-3-{4-[5-(Hydroxymethyl)-2-methoxyphenoxy]phenyl}allyl 2-mercaptoacetat (**209**)



C₁₉H₂₀O₅S

M: 360,42 g/mol

R_f = 0,19 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß AAV6 wird das Thioacetat **208** (2,02 g, 5,00 mmol) mit Hydrazinhydrat (5,4 mL) in MeCN (140 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c Hexan/EtOAc 3:1) wird der Thiol **209** erhalten.

Ausbeute: 1,75 g (4,86 mmol, 97 %), farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.74 (br. s, 1H, OH), 2.01 (t, J = 8.2 Hz, 1H, SH), 3.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH₂SH), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.59 (br. s, 2H, ArCH₂OH), 4.89 (dd, J = 6.7, 1.4 Hz, 2H, CH₂-OC(O)-), 5.75 (dt, J = 11.7, 6.7 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.64 (d, J =

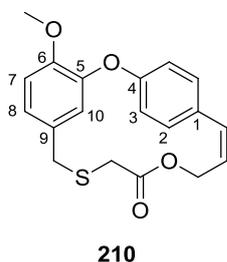
11.7 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.89–6.93 (m, 2H, H-3), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7), 7.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-10), 7.11–7.17 (m, 2H, H-2), 7.15 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 26.4 (CH_2SH), 56.1 (OMe), 62.6 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$), 64.6 (ArCH₂OH), 112.8 (C-7), 116.9 (C-3), 120.2 (C-10), 123.8 (C-8), 123.9 (ArCH=CH), 130.2 (C-2), 130.1 (C-1), 133.0 (ArCH=CH), 134.1 (C-9), 144.5 (C-5), 150.9 (C-6), 157.4 (C-4), 170.7 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 3420 (w, br), 2935 (w), 1729 (s), 1603 (m), 1583 (w), 1504 (s), 1441 (m), 1424 (m), 1267 (s), 1219 (s), 1167 (s), 1121 (s), 1022 (s), 944 (s), 839 (s), 811 (s), 750 (m).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NaO}_5\text{S}^+$: 383,0924; gefunden: 383,0923.

6.4.5.8. (14Z)-4-Methoxy-2,12-dioxa-9-thiatricyclo[14.2.2.1^{3,7}]henicosa-1(18),3(21), 4,6,14, 16,19-heptaen-11-on (**210**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$

M: 342,41 g/mol

Smp.: 165 °C

$R_f = 0,46$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1)

Gemäß AAV7 wird der Thiol **209** (31,0 mg, 0,09 mmol) mit H_2SO_4 (32 μl , 0,60 mmol) und MeCN (1,0 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c Hexan/EtOAc 7:1 \rightarrow 3:1) erhält man das Makrolacton **210**.

Ausbeute: 6,7 mg (0,02 mmol, 22 %), weißer Feststoff.

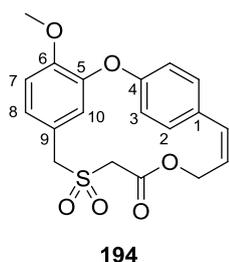
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.82 (s, 2H, ArCH₂S), 3.63 (s, 2H, ArCH₂SCH₂), 3.96 (s, 3H, OMe), 4.62 (dd, $J = 5.9, 0.8$ Hz, 2H, CH₂-OC(O)-), 5.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-10), 5.97 (dt, $J = 11.2, 5.9$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.83 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, H-8), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7), 6.99 (brd, $J = 11.2$ Hz, 1H, ArCH=CH), 7.04–7.08 (m, 2H, H-3), 7.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-10), 7.16–7.22 (m, 2H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.6$ (ArCH_2S), 33.7 ($\text{ArCH}_2\text{SCH}_2$), 56.2 (OMe), 60.6 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$), 113.1 (C-7), 118.9 (C-10), 122.2 (C-8), 122.5 (C-3), 125.4 (ArCH=CH), 129.3 (C-2), 129.9 (C-9), 134.5 (C-1), 136.6 (ArCH=CH), 148.3 (C-6), 149.8 (C-5), 156.7 (C-4), 169.6 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 2927 (w), 2854 (w), 1732 (m), 1603 (w), 1505 (s), 1442 (w), 1271 (s), 1224 (s), 1169 (m), 1124 (s), 1027 (w), 967 (w), 841 (w), 755 (m).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}^+$: 343,0999; gefunden: 343,0988.

6.4.5.9. (14Z)-4-Methoxy-2,12-dioxa-9-thiatricyclo[14.2.2.1^{3,7}]henicosa-1(18),3(21),
4,6,14, 16,19-heptaen-11-one 9,9-dioxid (**194**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$

M: 374,41 g/mol

Smp.: 191 °C

$R_f = 0,35$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 2:1)

Gemäß AAV9 wird der Thioether **210** (10,0 mg, 0,03 mmol) mit *m*CPBA (16,1 mg, 0,09 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (1,2 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1) erhält man das Sulfon **194**.

Ausbeute: 11,0 mg (0,03 mmol, 98 %), weißer Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.41$ (s, 2H, ArCH_2SO_2), 3.97 (s, 3H, OMe), 4.38 (s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$), 4.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$), 6.07 (dt, $J = 11.0, 6.4$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H- H-10), $6.95\text{--}7.00$ (m, 2H, H-7, H-8), $7.03\text{--}7.08$ (m, 3H, ArCH=CH , H-3), $7.12\text{--}7.16$ (m, 2H, H-2).

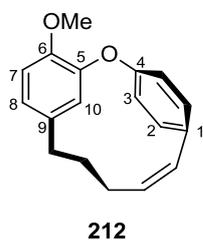
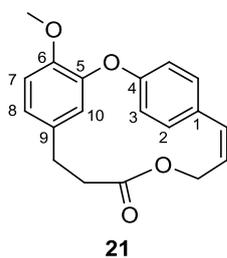
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.3$ ($\text{ArCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$), 56.1 (OMe), 59.1 (ArCH_2SO_2), 59.9 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$), 113.0 (C-7), 119.3 (C-10), 120.6 (C-9), 122.7 (C-3), 125.6 (ArCH=CH), 129.3 (C-2), 134.2 (C-1), 138.8 (ArCH=CH), 150.1 (C-6), 150.7 (C-5), 157.1 (C-4), 163.5 ($\text{CH}_2\text{-OC(O)-}$).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2936 (w), 1724 (m), 1506 (m), 1315 (m), 1303 (m), 1267 (m), 1210 (m), 1192 (m), 1113 (s), 1030 (w), 972 (w), 874 (m), 825 (m).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₁₉O₆S⁺: 375,0897; gefunden: 375,0888.

6.4.5.10. Methyl-Combretastatin D-2 (**21**) und

(11Z)-4-Methoxy-2-oxatricyclo[11.2.2.1^{3,7}]octadeca-1(15),3(18),4,6,11,13,16-heptaen (**212**)



Verbindung **21**:

C₁₉H₁₈O₄

M: 310,34 g/mol

Smp.: 132 °C [Lit.³⁵ 130–132 °C]

R_f = 0,30 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 5:1)

Verbindung **212**:

C₁₈H₁₈O₂

M: 266,33 g/mol

Smp.: 123 °C

R_f = 0,66 (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 5:1)

Gemäß AAV10 wird das Sulfon **194** (150 mg, 0,40 mmol) einer FVP unterzogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 40:1) gereinigt.

Ausbeute: Verbindung **21**: 25,0 mg (0,08 mmol, 20 %), weißer Feststoff;

Verbindung **212**: 6,00 mg (0,03 mmol, 6 %), farblose Kristalle nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Pentan 1:3 .

Analytische Daten von Verbindung **21**:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.27 – 2.31 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.87 – 2.91 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.66 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂-OC(O)-), 5.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-10), 6.05 (dt, J = 11.0, 6.8 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.66 – 6.70 (m, 1H, H-8), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.08 – 7.13 (m, 3H, H-3, ArCH=CH), 7.29 – 7.33 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 26.6 (ArCH₂CH₂), 31.2 (ArCH₂CH₂), 59.2 (OMe), 59.0 (CH₂-OC(O)-), 112.1 (C-7), 113.2 (C-10), 121.2 (C-8), 123.9 (C-3), 125.4 (ArCH=CH), 128.9 (C-2), 132.3 (C-9), 135.0 (C-1), 137.8 (ArCH=CH), 146.0 (C-6), 151.3 (C-5), 155.9 (C-4), 173.2 (CH₂-OC(O)-).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2961 (w), 2908 (w), 1729 (s), 1583 (m), 1519 (s), 1502 (s), 1464 (w), 1433 (m), 1376 (w), 1345 (w), 1264 (s), 1217 (s), 1149 (s), 1127 (s), 1029 (w), 978 (m), 904 (w), 869 (m), 837 (w), 803 (w), 737 (w).

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₁₉O₄⁺: 311,1278; gefunden: 311,1275.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.³⁵

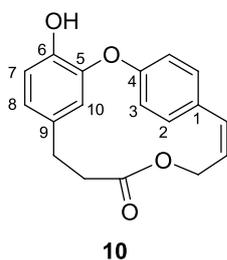
Analytische Daten von Verbindung **212**:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.22–1.29 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂), 1.71–1.82 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂), 2.37–2.45 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂), 3.93 (s, 3H, OMe), 4.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-10), 5.87 (dt, J = 10.9, 8.2 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.53–6.57 (m, 1H, H-8), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7), 6.93 (d, J = 10.9 Hz, 1H, ArCH=CH), 7.21–7.26 (m, 4H, H-2, H-3).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 26.1 (ArCH₂CH₂CH₂), 26.3 (ArCH₂CH₂CH₂), 30.3 (ArCH₂CH₂CH₂), 56.3 (OMe), 112.0 (C-7), 115.6 (C-10), 121.5 (C-8), 126.0 (C-3), 130.6 (ArCH=CH), 131.4 (C-2), 133.1 (C-9), 134.8 (ArCH=CH), 136.4 (C-1), 145.2 (C-6), 153.8 (C-5), 160.4 (C-4).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2928 (w), 1578 (m), 1517 (s), 1491 (s), 1461 (m), 1408 (w), 1258 (s), 1212 (m), 1191 (s), 1149 (m), 1123 (s), 1091 (m), 1029 (m), 962 (m), 918 (m), 869 (m), 831 (s), 791 (s), 730 (s), 717 (s).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₁₉O₂⁺: 267,1380; gefunden: 267,1373.

6.4.5.11. Combretastatin D-2 (**10**)
 $C_{18}H_{16}O_4$

M: 296,32 g/mol

Smp.: 152 °C [Lit.²⁶ 149–151 °C] $R_f = 0,27$ (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 5:1)

Gemäß AAV11 wird Methyl-Combretastatin D-2 (**21**) (11 mg, 0,035 mmol) mit $AlCl_3$ (37 mg, 0,28 mmol) und EtSH (0,26 mL, 3,54 mmol) in CH_2Cl_2 (1,48 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, c-Hexan/EtOAc 3:1) und Umkristallisation aus n-Hexan/Aceton 4:1 wird Combretastatin D-2 (**10**) erhalten.

Ausbeute: 7 mg (0,024 mmol, 67 %), farblose Kristalle.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.27$ – 2.31 (m, 2H, $ArCH_2CH_2$), 2.85 – 2.89 (m, 2H, $ArCH_2CH_2$), 4.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, $CH_2-OC(O)-$), 5.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-10), 5.46 (br. s, 1H, OH), 6.06 (dt, $J = 11.1, 6.8$ Hz, 1H, $ArCH=CH$), 6.63 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H, H-8), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.08–7.13 (m, 3H, H-3, $ArCH=CH$), 7.31–7.34 (m, 2H, H-2).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 26.8$ ($ArCH_2CH_2$), 31.3 ($ArCH_2CH_2$), 59.0 $CH_2-OC(O)-$, 112.4 (C-10), 115.3 (C-7), 121.8 (C-8), 123.9 (C-3), 125.6 ($ArCH=CH$), 129.0 (C-2), 131.9 (C-9), 135.5 (C-1), 137.7 ($ArCH=CH$), 142.5 (C-6), 148.6 (C-5), 155.5 (C-4), 173.3 ($CH_2-OC(O)-$).

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) = 3426 (w, br.) 2923 (s), 2854 (s), 1730 (s), 1594 (m), 1519 (s), 1503 (s), 1439 (m), 1376 (m), 1283 (m), 1215 (s), 1159 (s), 1111 (m), 978 (m), 869 (m), 807 (m), 729 (m).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{18}H_{17}O_4^+$: 297,1121; gefunden: 297,1113.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{26,39}

7. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Dietrich, B.; Viout, P.; Lehn, J.-M. *Macrocyclic chemistry: aspects of organic and inorganic supramolecular chemistry*; VCH, Weinheim, **1993**.
- (2) Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (3), 911–939.
- (3) Back, T. G. *Tetrahedron* **1977**, *33* (23), 3041–3059.
- (4) Legrum, W. *Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft: Vorkommen, Eigenschaften und Anwendung von Riechstoffen und deren Gemischen*; Springer-Verlag, **2015**.
- (5) Furusaki, A.; Matsumoto, T.; Furuhashi, K.; Ogura, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55* (1), 59–62.
- (6) von Nussbaum, F.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Häbich, D. *Angew. Chem.* **2006**, *118* (31), 5194–5254.
- (7) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (11), 3215–3217.
- (8) Corey, E. J.; Hopkins, P. B.; Kim, S.; Yoo, S.-E.; Nambiar, K. P.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (23), 7131–7134.
- (9) Mulzer, J. *Angew. Chem.* **1991**, *103* (11), 1484–1486.
- (10) Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1977**, *33* (7), 683–710.
- (11) Galli, C.; Mandolini, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, No. 4, 251–253.
- (12) Rossa, L.; Vögtle, F. In *Cyclophanes I*; Vögtle, F., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg, **1983**, 1–86.
- (13) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14* (4), 95–102.
- (14) Pettit, G. R.; Cragg, G. M.; Singh, S. B. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50* (3), 386–391.
- (15) Cirila, A.; Mann, J. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20* (6), 558–564.
- (16) Pettit, G. R.; Singh, S. B. *Can. J. Chem.* **1987**, *65* (10), 2390–2396.
- (17) Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Niven, M. L.; Hamel, E.; Schmidt, J. M. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50* (1), 119–131.
- (18) Singh, S. B.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (17), 4105–4114.
- (19) Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Schmidt, J. M.; Nixen, M. L.; Hamel, E.; Lin, C. M. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51* (3), 517–527.
- (20) Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Hamel, E.; Lin, C. M.; Alberts, D. S.; Garcia-Kendal, D. *Experientia* **1989**, *45* (2), 209–211.
- (21) Lin, C. M.; Singh, S. B.; Chu, P. S.; Dempcy, R. O.; Schmidt, J. M.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Mol. Pharmacol.* **1988**, *34* (2), 200–208.

- (22) Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Boyd, M. R.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Schmidt, J. M.; Hogan, F. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (10), 1666–1672.
- (23) Lin, C. M.; Ho, H. H.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Biochemistry (Mosc.)* **1989**, *28* (17), 6984–6991.
- (24) Tron, G. C.; Pirali, T.; Sorba, G.; Pagliai, F.; Busacca, S.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (11), 3033–3044.
- (25) Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Niven, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (25), 8539–8540.
- (26) Singh, S. B.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (9), 2797–2800.
- (27) Couladouros, E. A.; Li, T.; Moutsos, V. I.; Pitsinos, E. N.; Soufli, I. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9* (20), 2927–2928.
- (28) Justus, K.; Herrmann, R.; Klamann, J.-D.; Gruber, G.; Hellwig, V.; Ingerl, A.; Polborn, K.; Steffan, B.; Steglich, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (33), 5560–5572.
- (29) Asakawa, Y.; Toyota, M.; Taira, Z.; Takemoto, T.; Kido, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 2164–2167.
- (30) Liu, H.-B.; Cui, C.-B.; Cai, B.; Gu, Q.-Q.; Zhang, D.-Y.; Zhao, Q.-C.; Guan, H.-S. *Chin. Chem. Lett.* **2005**, *16* (2), 215–218.
- (31) Tamai, S.; Kaneda, M.; Nakamura, S. *J. Antibiot.* **1982**, *35* (9), 1130–1136.
- (32) Salih, M. Q.; Beaudry, C. M. *Org. Lett.* **2013**, *15* (17), 4540–4543.
- (33) Rychnovsky, S. D.; Hwang, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (48), 8927–8930.
- (34) Couladouros, E. A.; Soufli, I. C.; Moutsos, V. I.; Chadha, R. K. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4* (1), 33–43.
- (35) Boger, D. L.; Sakya, S. M.; Yohannes, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (13), 4204–4207.
- (36) Deshpande, V. H.; Gokhale, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (29), 4213–4216.
- (37) Couladouros, E. A.; Soufli, I. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (25), 4409–4412.
- (38) Cousin, D.; Mann, J.; Nieuwenhuyzen, M.; van den Berg, H. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4* (1), 54–62.
- (39) Rychnovsky, S. D.; Hwang, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (18), 5414–5418.
- (40) Blase, F.; Banerjee, K. *Synth. Commun.* **1995**, 3187–3197.
- (41) Gangakhedkar, K. K. *Synth. Commun.* **1996**, *26* (10), 1887–1896.
- (42) Pettit, G. R.; Quistorf, P. D.; Fry, J. A.; Herald, D. L.; Hamel, E.; Chapuis, J.-C. *J. Nat. Prod.* **2009**, 876–883.
- (43) Couladouros, E. A.; Soufli, I. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (51), 9369–9372.
- (44) Vongvanich, N.; Kittakoop, P.; Charoenchai, P.; Intamas, S.; Danwisetkanjana, K.; Thebtaranonth, Y. *Planta Med.* **2005**, *71* (2), 191–193.

- (45) Uno, K.; Tanabe, T.; Ogamino, T.; Okada, R.; Imoto, M.; Nishiyama, S. *Heterocycles* **2008**, *75* (2), 291–296.
- (46) Ponnappalli, M. G.; Annam, S. C. V. A. R.; Ravirala, S.; Sukki, S.; Ankireddy, M.; Tuniki, V. R. *J. Nat. Pod.* **2012**, 275–279.
- (47) Raut, G. N.; Chakraborty, K.; Verma, P.; Gokhale, R. S.; Srinivasa Reddy, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (47), 6343–6346.
- (48) Ackermann, T. *unveröffentliche Ergebnisse*; Universität Bayreuth, **2012**.
- (49) Nicolaou, K. C.; Veale, C. A.; Webber, S. E.; Katerinopoulos, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (25), 7515–7518.
- (50) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (10), 2768–2771.
- (51) Kelly, A. M.; Pérez-Fuertes, Y.; Fossey, J. S.; Yeste, S. L.; Bull, S. D.; James, T. D. *Nat. Protoc.* **2008**, *3* (2), 215–219.
- (52) Kim, C. H.; An, H. J.; Shin, W. K.; Yu, W.; Woo, S. K.; Jung, S. K.; Lee, E. *Chem. Asian J.* **2008**, *3* (8–9), 1523–1534.
- (53) Evans, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (3), 1063–1072.
- (54) Li, P.; Li, J.; Arikian, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (8), 2429–2444.
- (55) Yadav, J. S.; Raghavendra, S.; Satyanarayana, M.; Balanarsaiah, E. *Synlett* **2005**, 2005 (16), 2461–2464.
- (56) G. Mullen, C. Jagusch, R. Schobert. *unveröffentliche Ergebnisse*; Universität Bayreuth.
- (57) Ma, D.; Cai, Q. *Org. Lett.* **2003**, *5* (21), 3799–3802.
- (58) Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Synthesis* **2006**, *11*, 1725–1756.
- (59) Mann, S.; Melero, C. P.; Hawksley, D.; J. Leeper, F. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (12), 1732–1741.
- (60) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54* (18), 4413–4450.
- (61) Fürstner, A. *Angew. Chem.* **2000**, *112* (17), 3140–3172.
- (62) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1* (6), 953–956.
- (63) Takamura, H.; Kikuchi, S.; Nakamura, Y.; Yamagami, Y.; Kishi, T.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11* (12), 2531–2534.
- (64) Zimmermann, N.; Pinard, P.; Carboni, B.; Gosselin, P.; Gaulon-Nourry, C.; Dujardin, G.; Collet, S.; Lebreton, J.; Mathé-Allainmat, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013 (12), 2303–2315.
- (65) Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (11), 4763–4792.

- (66) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (34), 8168–8179.
- (67) Chausset-Boissarie, L.; Àrvai, R.; R. Cumming, G.; Guénée, L.; Peter Kündig, E. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (32), 6473–6479.
- (68) Kong, J.; Chen, C.; Balsells-Padros, J.; Cao, Y.; Dunn, R. F.; Dolman, S. J.; Janey, J.; Li, H.; Zacuto, M. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (8), 3820–3828.
- (69) Schrock, R. R. *Tetrahedron* **1999**, *55* (27), 8141–8153.
- (70) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (23), 3748–3759.
- (71) Hourii, A. F.; Xu, Z.; Cogan, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (10), 2943–2944.
- (72) Burke, S. D.; Quinn, K. J.; Chen, V. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (24), 8626–8627.
- (73) Faworsky, A. *J. Prakt. Chem.* **1895**, *51* (1), 533–563.
- (74) Ramberg, L.; Bäcklund, B. *Kemi Miner. Geol A* **1940**, *13*, 50.
- (75) Dohm, J.; Vögtle, F. In *Macrocycles*; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg, **1992**, 69–106.
- (76) Wisniewska, H. M.; Swift, E. C.; Jarvo, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (24), 9083–9090.
- (77) Benary, E. *Chem. Ber.* **1913**, *46* (2), 2103–2107.
- (78) Hosseini, M.; Kringelum, H.; Murray, A.; Tønder, J. E. *Org. Lett.* **2006**, *8* (10), 2103–2106.
- (79) Naumov, M. I.; Sutirin, S. A.; Shavyrin, A. S.; Ganina, O. G.; Beletskaya, I. P.; Bourgarel-Rey, V.; Combes, S.; Finet, J.-P.; Fedorov, A. Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (9), 3293–3301.
- (80) Appel, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14* (12), 801–811.
- (81) Oikawa, M.; Sasaki, S.; Sakai, M.; Ishikawa, Y.; Sakai, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (29), 5789–5802.
- (82) Buynak, J. D.; Chen, H.; Vogeti, L.; Gadhachanda, V. R.; Buchanan, C. A.; Palzkill, T.; Shaw, R. W.; Spencer, J.; Walsh, T. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (5), 1299–1304.
- (83) Jeong, H. J.; Yoon, U. Y.; Jang, S. H.; Yoo, U.-A.; Kim, S. N.; Truong, B. T.; Shin, S. C.; Yoon, Y.-J.; Singh, O. M.; Lee, S.-G. *Synlett* **2007**, *9*, 1407–1410.
- (84) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (23), 6552–6554.
- (85) Zhou, B.; Guo, J.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2002**, *4* (1), 43–46.

- (86) Baird, L. J.; Timmer, M. S. M.; Teesdale-Spittle, P. H.; Harvey, J. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (6), 2271–2277.
- (87) Meyers, C. Y.; Malte, A. M.; Matthews, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (26), 7510–7512.
- (88) Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Raj, P. *Sulfur Rep.* **1999**, *22* (1), 49–84.
- (89) Chan, T.-L.; Fong, S.; Li, Y.; Man, T.-O.; Poon, C.-D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *0* (15), 1771–1772.
- (90) Taylor, R. J. K.; Casy, G.; Taylor, R. J. K.; Casy, G. *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2004**.
- (91) Soderman, S. C. *Alkylations, Rearrangements, and Cyclizations of Oxidized Organosulfur Compounds*, The University of Guelph, **2013**.
- (92) Soderman, S.C.; Schwan, A. L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (23), 10978–10984.
- (93) Bordwell, F. G.; Van der Puy, M.; Vanier, N. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (10), 1885–1886.
- (94) Matthews, W. S.; Bares, J. E.; Bartmess, J. E.; Bordwell, F. G.; Cornforth, F. J.; Drucker, G. E.; Margolin, Z.; McCallum, R. J.; McCollum, G. J.; Vanier, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (24), 7006–7014.
- (95) Nakayama, J.; Ohshima, E.; Ishii, A.; Hoshino, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (1), 60–65.
- (96) Bordwell, F. G.; Williams, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (2), 435–439.
- (97) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91* (6), 1237–1286.
- (98) Althoff, W.; Fild, M.; Rieck, H.-P. *Z. Naturforsch.* **2014**, *31* (2), 153–157.
- (99) Bruncko, M.; Crich, D.; Samy, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (19), 5543–5549
- (100) Shahak, I.; Bergmann, E. d. *Isr. J. Chem.* **1970**, *8* (3), 589–593.
- (101) Wylie, P. L.; Prowse, K. S.; Belill, M. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (22), 4022–4025.
- (102) Vögtle, F.; Rossa, L. *Angew. Chem.* **1979**, *91* (7), 534–549.
- (103) Grütze, J.; Vögtle, F. *Chem. Ber.* **1977**, *110* (5), 1978–1993.
- (104) Aitken, R. A.; Hauduc, C.; Hossain, M. S.; McHale, E.; Schwan, A. L.; Slawin, A. M. Z.; Stewart, C. A. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67* (9), 1288–1295.
- (105) Aitken, R. A.; Boubalouta, Y.; Ramsden, E. F. V. S. and C. A., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, **2015**, *115*, 93–150.
- (106) Knipe, A. C.; Watts, W. E. *Organic Reaction Mechanisms 1978: An annual survey covering the literature dated December 1977 through November 1978*; John Wiley & Sons, **2008**.
- (107) Ranu, B. C.; Bhar, S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28* (4), 371–409.

- (108) Weissman, S. A.; Zewge, D. *Tetrahedron* **2005**, *61* (33), 7833–7863.
- (109) Kishore Kumar, G. D.; Natarajan, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (13), 2103–2105.
- (110) Gonzalez, G. I.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (3), 914–924.
- (111) Jeong, B.-S.; Wang, Q.; Son, J.-K.; Jahng, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (8), 1338–1344.
- (112) Node, M.; Nishide, K.; Fuji, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (22), 4275–4277.
- (113) Bengtsson, C.; Nelander, H.; Almqvist, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (30), 9916–9922.
- (114) Moretti, J. D.; Wang, X.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (18), 7963–7970.
- (115) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (17), 6190–6191.
- (116) Gimisis, T.; Arsenyan, P.; Georganakis, D.; Leondiadis, L. *Synlett* **2003**, *10*, 1451–1454.
- (117) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*; Wiley, **2007**.
- (118) Bury, P.; Hareau, G.; Kocieński, P.; Dhanak, D. *Tetrahedron* **1994**, *50* (29), 8793–8808.
- (119) Bernet, A.; Seifert, K. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89* (4), 784–796.
- (120) Göhl, M.; Seifert, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (31), 6975–6982.
- (121) Zbiral, E.; Schmid, W. *Monatsh. Chem.* **1985**, *116* (2), 253–262.
- (122) Siau, W.-Y.; Zhang, Y.; Zhao, Y. **2012**, 33–58.
- (123) Zachová, H.; Man, S.; Nečas, M.; Potáček, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (12), 2548–2557.
- (124) Wang, G.-H.; Bin, H.-Y.; Sun, M.; Chen, S.-W.; Liu, J.-H.; Zhong, C.-M. *Tetrahedron* **2014**, *70* (12), 2175–2179.
- (125) Tang, P.; Wang, W.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (30), 11482–11484.
- (126) Wittmann, I.; Schierling, A.; Dettner, K.; Göhl, M.; Schmidt, J.; Seifert, K. *Chem. Biodiv.* **2015**, *12* (9), 1422–1434.
- (127) Franci, X.; Martina, S. L. X.; McGrady, J. E.; Webb, M. R.; Donald, C.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (42), 7735–7740.
- (128) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (22), 8406–8408.
- (129) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (7), 1934–1939.
- (130) Choi, S.; Yang, J.-D.; Ji, M.; Choi, H.; Kee, M.; Ahn, K.-H.; Byeon, S.-H.; Baik, W.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (24), 8192–8198.
- (131) R. Barton, D. H.; J. Willis, B. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1972**, *0* (0), 305–310.
- (132) Hesse, G.; Reichold, E. *Chem. Ber.* **1957**, *90* (10), 2101–2105.
- (133) Inhoffen, H. H.; Jonas, R.; Krösche, H.; Eder, U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *694* (1), 19–30.

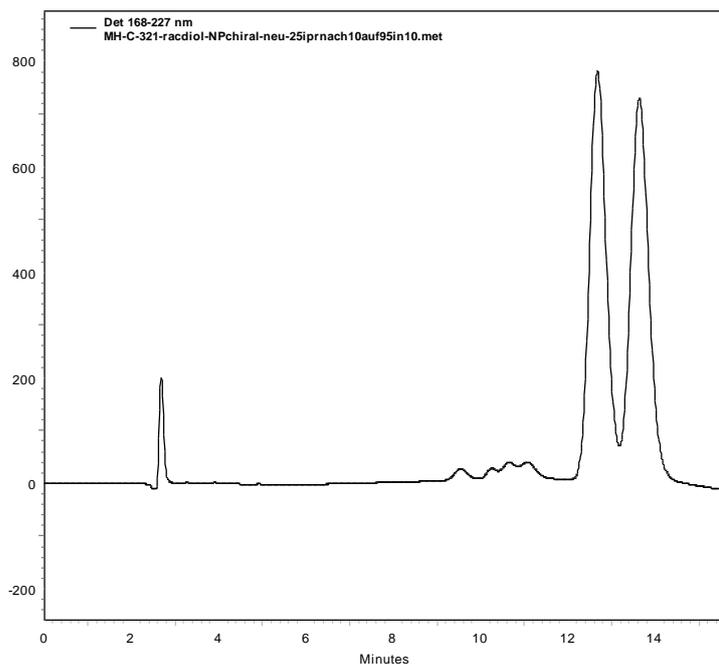
- (134) Shen, L.; Simmons, C. J.; Sun, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (32), 4173–4178.
- (135) Nagai, M.; Kubo, M.; Fujita, M.; Inoue, T.; Matsuo, M. *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1976**, No. 10, 338–339.
- (136) Costantino, V.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Perinu, C.; Teta, R.; Panza, E.; Ianaro, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (15), 6377–6383.
- (137) Bryant, V. C.; Kishore Kumar, G. D.; Nyong, A. M.; Natarajan, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (1), 245–248.
- (138) Salih, M. Q.; Beaudry, C. M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (15), 4026–4029.
- (139) Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry, Second Edition*; CRC Press, **1994**.
- (140) Isler, O.; Gutmann, H.; Montavon, M.; Rüegg, R.; Ryser, G.; Zeller, P. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40* (5), 1242–1249.
- (141) Bestmann, H. J.; Schmidt, M.; Schobert, R. *Synthesis* **1988**, *1*, 49–53.
- (142) Gate, E. N.; Threadgill, M. D.; Stevens, M. F. G.; Chubb, D.; Vickers, L. M.; Langdon, S. P.; Hickman, J. A.; Gescher, A. *J. Med. Chem.* **1986**, *29* (6), 1046–1052.
- (143) Li, P.; Evans, C. D.; Wu, Y.; Cao, B.; Hamel, E.; Joullié, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (7), 2351–2364.
- (144) Pez, D.; Leal, I.; Zuccotto, F.; Boussard, C.; Brun, R.; Croft, S. L.; Yardley, V.; Ruiz Perez, L. M.; Gonzalez Pacanowska, D.; Gilbert, I. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (22), 4693–4711.
- (145) Felpin, F.-X.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Fouquet, E.; Ibarguren, O.; Laudien, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (17), 5191–5204.
- (146) Kleinbeck, F.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (26), 9178–9179.
- (147) Jacobsen, E. N.; Deng, L.; Furukawa, Y.; Martínez, L. E. *Tetrahedron* **1994**, *50* (15), 4323–4334.

8. ANHANG

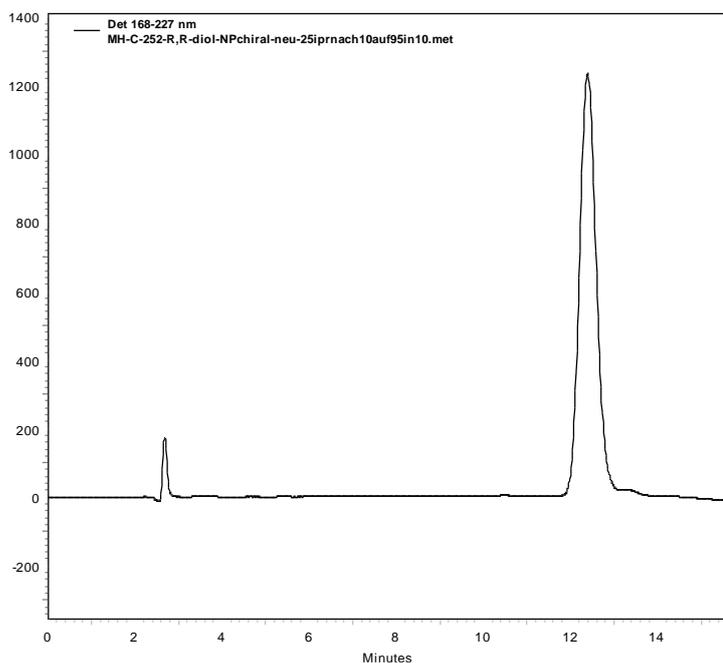
8.1. HPLC-Spektren zur Bestimmung des *ee* von Diol-169

Säule: Phenomenex 5 μm Lux® Amylose-1 HPLC Säule, Länge = 100 \times 4.6 mm, Porengröße 100 Å; Laufmittel: 25 % Isopropanol / 75 % *n*-Hexan (isokratisch)

a) Chromatogramm von *rac*-Diol **169**¹¹³

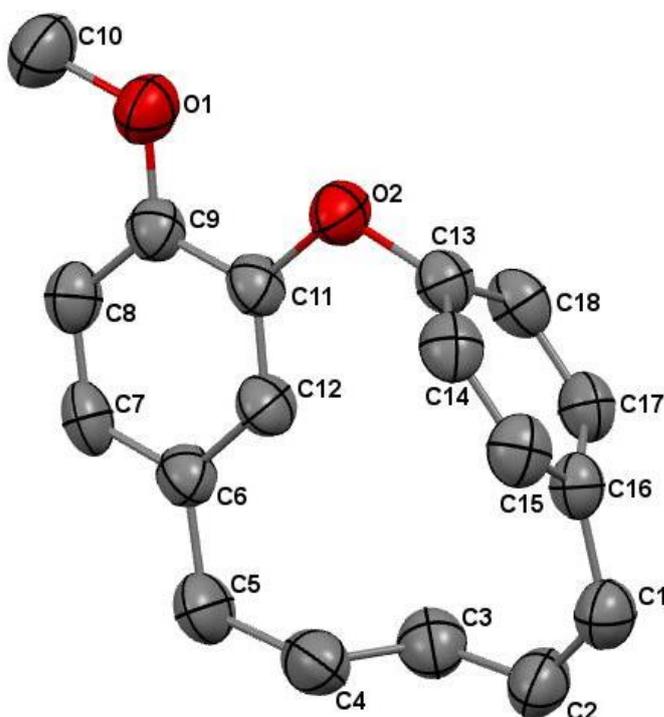


b) Chromatogramm von *syn*-(*R,R*)-Diol **169** (vgl. Kap. 6.4.4.2, Variante 2)



8.2. Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von (11Z)-4-Methoxy-2-oxatricyclo[11.2.2.1^{3,7}]octadeca-1(15),3(18),4,6,11,13,16-heptaen (212)

8.2.1. Kristalldaten und Angaben zur Kristallstrukturbestimmung



CCDC 1505171

Formel	$C_{18}H_{18}O_2$
Molekulargewicht	266,32 g/mol
Raumgruppe	P2(1)/c
Gitterkonstanten	$a = 8,4129 (17) \text{ \AA}$, $b = 18,533 (4) \text{ \AA}$, $c = 9,925 (2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 112,62 (3)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
Volumen der Elementarzelle	$1428,4 (5) \text{ \AA}^3$
Anzahl der Formeleinheiten Z	4
Dichte ρ (ber.)	$1,238 \text{ g/cm}^3$
Absorptionskoeffizient $\mu(\text{Mo-K}\alpha)$	$0,079 \text{ mm}^{-1}$
Strahlung	Mo-K α ; $\lambda = 0,71073$

Messtemperatur	293 (2) K
Indexbereich	$h_{\min/\max}$ -10/10 $k_{\min/\max}$ -22/22 $l_{\min/\max}$ -12/12
Zahl der gemessenen Reflexe	10498
Zahl der unabhängigen Reflexe	2652 ($R_{\text{int}} = 0,2257$)
Zahl der beobachteten Reflexe mit ($I > 2\sigma I$)	581
F(000)	568
Verfeinerung	Vollmatrix gegen F^2
Anzahl der Parameter	181
Goodness-of-Fit on F^2	0,608
Gütefaktoren R ($I > 2\sigma I$)	$R1 = 0,0540$; $wR2 = 0,0990$
R-Werte (sämtliche Daten)	$R1 = 0,2144$; $wR2 = 0,1358$
Restelektronendichten [$e \cdot \text{\AA}^{-3}$]	$\Delta\rho_{\max} = 0,183$ $\Delta\rho_{\min} = -0,159$

Die Vollständigen Daten der Kristallstrukturuntersuchung können beim Cambridge Crystallographic Data Center unter Angabe der CCDC Nummer: CCDC 1505171 angefordert werden.

8.2.2. Atomkoordinaten und Auslenkungsparameter

Tabelle 8: Atomkoordinaten und isotropische und äquivalent isotropische Auslenkungsparameter mit Standardabweichungen [\AA^2].

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O1	0,0681(5)	0,38811(16)	0,8194(4)	0,0951(11)
O2	0,1716(3)	0,25070(16)	0,8634(3)	0,0836(9)
C1	0,6903(7)	0,0668(3)	0,9112(5)	0,0892(16)
H1A	0,7213	0,0187	0,9337	0,107*
C2	0,8061(7)	0,1133(3)	0,9019(6)	0,0965(17)

H2A	0,9163	0,0956	0,9220	0,116*
C3	0,7755(7)	0,1929(3)	0,8614(5)	0,0933(16)
H3A	0,8424	0,2066	0,8047	0,112*
H3B	0,6548	0,2003	0,8010	0,112*
C4	0,8248(6)	0,2407(3)	0,9944(5)	0,0976(16)
H4A	0,9484	0,2376	1,0477	0,117*
H4B	0,7702	0,2223	1,0575	0,117*
C5	0,7744(6)	0,3215(2)	0,9606(6)	0,0989(17)
H5A	0,8433	0,3497	1,0453	0,119*
H5B	0,8063	0,3362	0,8806	0,119*
C6	0,5871(6)	0,3413(3)	0,9212(5)	0,0765(13)
C7	0,5284(7)	0,4123(2)	0,8942(5)	0,0808(15)
H7A	0,6054	0,4491	0,8989	0,097*
C8	0,3576(7)	0,4284(2)	0,8608(5)	0,0776(14)
H8A	0,3214	0,4762	0,8441	0,093*
C9	0,2400(7)	0,3756(3)	0,8518(5)	0,0729(13)
C10	0,0086(6)	0,4607(3)	0,8019(6)	0,1134(19)
H10A	-0,1127	0,4614	0,7812	0,170*
H10B	0,0294	0,4826	0,7225	0,170*
H10C	0,0688	0,4871	0,8901	0,170*
C11	0,2958(7)	0,3041(2)	0,8765(5)	0,0719(13)
C12	0,4661(6)	0,2897(2)	0,9139(5)	0,0776(14)
H12A	0,5030	0,2422	0,9357	0,093*

C13	0,2469(6)	0,1819(3)	0,8624(6)	0,0715(13)
C14	0,3344(6)	0,1488(3)	0,9947(5)	0,0789(14)
H14A	0,3047	0,1576	1,0744	0,095*
C15	0,4685(7)	0,1019(2)	1,0060(6)	0,0827(14)
H15A	0,5289	0,0785	1,0937	0,099*
C16	0,5115(6)	0,0903(2)	0,8861(6)	0,0694(13)
C17	0,4003(6)	0,1133(2)	0,7513(5)	0,0779(14)
H17A	0,4149	0,0971	0,6681	0,094*
C18	0,2662(6)	0,1604(3)	0,7373(5)	0,0786(14)
H18A	0,1921	0,1768	0,6462	0,094*

Tabelle 9: Anisotropische Auslenkungsparameter [\AA^2].

Atom	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
O1	0,100(3)	0,071(2)	0,120(3)	0,004(2)	0,049(2)	0,006(2)
O2	0,082(2)	0,0625(18)	0,117(3)	0,0045(19)	0,0503(19)	-0,0042(19)
C1	0,095(4)	0,068(3)	0,104(4)	0,000(3)	0,039(4)	0,000(3)
C2	0,100(4)	0,070(3)	0,129(5)	-0,006(3)	0,056(4)	0,003(3)
C3	0,097(4)	0,096(4)	0,101(4)	-0,008(3)	0,052(3)	-0,009(3)
C4	0,083(3)	0,109(4)	0,099(4)	-0,018(4)	0,032(3)	-0,009(3)
C5	0,094(4)	0,067(3)	0,135(5)	-0,004(3)	0,042(4)	-0,019(3)
C6	0,076(3)	0,073(3)	0,088(4)	-0,009(3)	0,039(3)	-0,010(3)
C7	0,100(4)	0,058(3)	0,084(4)	-0,010(3)	0,036(3)	-0,025(3)
C8	0,098(4)	0,059(3)	0,081(4)	0,003(3)	0,039(3)	-0,004(3)
C9	0,079(4)	0,067(3)	0,080(4)	-0,002(3)	0,038(3)	-0,004(3)
C10	0,116(4)	0,080(3)	0,148(5)	0,003(3)	0,055(4)	0,018(3)
C11	0,075(4)	0,062(3)	0,087(3)	0,000(3)	0,040(3)	-0,014(3)
C12	0,074(3)	0,063(3)	0,105(4)	0,004(3)	0,044(3)	-0,013(3)
C13	0,077(3)	0,065(3)	0,075(4)	0,003(3)	0,032(3)	-0,009(3)

C14	0,095(4)	0,076(3)	0,080(4)	0,002(3)	0,050(3)	-0,012(3)
C15	0,103(4)	0,072(3)	0,082(4)	0,013(3)	0,045(4)	-0,004(3)
C16	0,084(4)	0,058(3)	0,068(4)	-0,001(3)	0,031(3)	-0,005(2)
C17	0,092(4)	0,072(3)	0,071(3)	-0,011(3)	0,033(3)	-0,009(3)
C18	0,088(4)	0,083(3)	0,063(3)	0,000(3)	0,026(3)	-0,013(3)

8.2.3. Geometrische Angaben

Tabelle 10: Bindungslängen [Å].

O1–C9	1,375(5)	C6–C7	1,394(6)
O1–C10	1,423(5)	C7–C8	1,378(6)
O2–C11	1,409(5)	C8–C9	1,370(6)
O2–C13	1,426(5)	C9–C11	1,396(5)
C1–C2	1,331(6)	C11–C12	1,361(5)
C1–C16	1,492(6)	C13–C18	1,372(6)
C2–C3	1,525(6)	C13–C14	1,378(5)
C3–C-4	1,508(6)	C14–C15	1,394(6)
C4–C5	1,558(6)	C15–C16	1,388(6)
C5–C6	1,515(6)	C16–C17	1,372(5)
C6–C12	1,379(6)	C17–C18	1,391(6)

Tabelle 11: Bindungswinkel [°].

C9–O1–C10	118,5(4)	C12–C11–C9	118,8(4)
C11–O2–C13	108,2(3)	C12–C11–O2	123,6(4)
C2–C1–C16	121,1(5)	C9–C11–O2	117,6(4)
C1–C2–C3	126,3(5)	C11–C12–C6	123,8(4)
C4–C3–C2	112,0(4)	C18–C13–C14	121,9(5)
C3–C4–C5	114,5(4)	C18–C13–O2	118,3(4)
C6–C5–C4	117,3(4)	C14–C13–O2	117,8(5)
C12–C6–C7	116,4(4)	C13–C14–C15	118,2(5)
C12–C6–C5	121,2(4)	C16–C15–C14	119,9(5)
C7–C6–C5	122,3(4)	C17–C16–C15	118,9(5)
C8–C7–C6	120,7(4)	C17–C16–C1	121,3(5)

C9–C8–C7	121,4(4)	C15–C16–C1	118,8(5)
C8–C9–O1	124,3(4)	C16–C17–C18	121,0(5)
C8–C9–C11	118,8(5)	C13–C1–C17	117,8(5)
O1–C9–C11	116,9(4)		

Tabelle 12: Torsionswinkel [°].

C16–C1–C2–C3	–2,1(8)	C9–C11–C12–C6	–3,8(8)
C1–C2–C3–C4	94,6(6)	O2–C11–C12–C6	177,4(4)
C2–C3–C4–C5	–172,3(4)	C7–C6–C12–C11	2,8(8)
C3–C4–C5–C6	77,0(6)	C5–C6–C12–C11	–178,7(5)
C4–C5–C6–C12	–0,8(8)	C11–O2–C13–C18	–75,9(5)
C4–C5–C6–C7	177,5(5)	C11–O2–C13–C14	88,2(5)
C12–C6–C7–C8	–0,6(7)	C18–C13–C14–C15	12,1(7)
C5–C6–C7–C8	–179,0(5)	O2–C13–C14–C15	–151,5(4)
C6–C7–C8–C9	–0,6(8)	C13–C14–C15–C16	0,7(6)
C7–C8–C9–O1	179,8(4)	C14–C15–C16–C17	–13,2(6)
C7–C8–C9–C11	–0,3(7)	C14–C15–C16–C1	155,0(4)
C10–O1–C9–C8	–3,7(7)	C2–C1–C16–C17	66,3(6)
C10–O1–C9–C11	176,4(5)	C2–C1–C16–C15	–101,5(6)
C8–C9–C11–C12	2,4(7)	C15–C16–C17–C18	13,6(6)
O1–C9–C11–C12	–177,8(5)	C1–C16–C17–C18	–154,3(4)
C8–C9–C11–O2	–178,7(4)	C14–C13–C18–C17	–11,8(7)
O1–C9–C11–O2	1,2(6)	O2–C13–C18–C17	151,7(4)
C13–O2–C11–C12	–13,1(6)	C16–C17–C18–C13	–1,3(6)
C13–O2–C11–C9	168,0(5)		

9. PUBLIKATIONSLISTE

- Harras M.; Bauer T.; Kempe R.; Schobert R.: Selective *O*-methylations of 3-[(triphenylphosphoranylidene)acetyl]tetronic and -tetramic acids, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3677–3682.
- Harras; M.; Milius, W.; Aitken, R. A.; Schobert, R.: Syntheses of Combretastatins D-1, D-2, and D-4 via Ring Contraction by Flash Vacuum Pyrolysis, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 579–587.

10. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, recht herzlich bedanken. In erster Linie bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert für die Möglichkeit der Promotion und die Überlassung des interessanten Themas. Ferner möchte ich mich für die stets sehr gute Betreuung, das entgegengebrachte Vertrauen und die wissenschaftliche Freiheit bedanken.

A special thanks to Dr. Alan Aitken from the University of St. Andrews for a very nice and fruitful collaboration in the field of sulfone pyrolysis.

Herrn Dr. Wolfgang Milius vom Lehrstuhl Anorganische Chemie I danke ich für die Kristallstrukturanalyse.

Ich bedanke mich bei Silvia Kastner für die vielen netten Gespräche und das sie mir bei allen bürokratischen Angelegenheiten stets zur Seite stand. Weiter möchte ich mich bei Dr. Claus Hölzel und Dr. Thomas Schmalz für die Hilfe bei administrativen Problemen bedanken. Werner Kern und André Wetzel danke ich für die Lösung von technischen Problemen. Mein weiterer Dank gilt Dr. Ulrike Lacher für alle MS und HRMS-Messungen und Kerstin Hannemann für einige NMR-Messungen.

Zudem möchte ich mich auch bei allen ehemaligen Kollegen und Kolleginnen für die Bereitstellung von Chemikalien, die mehr oder weniger fachlichen Diskussionen und die gemeinsamen Unternehmungen bedanken. Namentlich bei Karl Kempf, Oxana Kempf, Markus Winterer, Markus Petermichl, Tobias Rehm, Dr. Bernhard Biersack, Florian Schmitt, Matthias Rothmund, Julia Stöckel, Anja Wunder, Sebastian Bruckner, Alexander Bär, David Linder, René Schmidt, Mathias Schwedes, Julia Benecke, Sebastian Seibt, Dr. Michael Ostermeier, Dr. Sebastian Loscher, Dr. Katharina Mahal, Dr. Julienne Münzner, Dr. Sebastian Knauer und Dr. Kalie Hussein.

Mein besonderer Dank gehört Dr. Cornelia Spörlein-Güttler und Jessy Goller, die immer ein offenes Ohr für meine Probleme hatten und die vielen amüsanten Gespräche.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinem Laborpartnern Dr. Anders Kroscky und Robert Haase, für die vielen fachlichen und weniger fachlichen Diskussionen und das stets sehr gute Arbeitsklima. Anders danke ich ganz besonders für die Idee der Ramberg-Bäcklund Strategie und der allgemein harmonischen Atmosphäre im Labor. Besonders für die Einführung des jährlichen Weinfestwochenendes in der Pfalz.

Ein außerordentlicher Dank geht an Dr. Matthias Göhl den ich nicht nur aufgrund seiner fachlichen Kompetenz, sondern auch als Freund schätzen gelernt habe. Danke sowohl für die fachliche Unterstützung bei der Entwicklung einer neuen Makrocyclisierungsmethode mit $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ und den unzähligen anregenden Diskussionen auf der Dachterrasse.

Ich danke Jessy, Anders und Matthias auch für die sorgfältige und kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Ich danke außerdem Tamara Ackermann für ihre Vorarbeiten zur Synthese von Combretastatin D-1 und für zahlreiche Gespräche.

Ich danke auch allen meinen Praktikanten: Julia Bauer, Lukas Karst, Simone Seeleithner, Heidrun Draut, Nico Carl, Alexander Albrecht, Martin Völkel, Helen Grüninger, Mareike Rothenheber und Simon Gmeinhardt, Markus Petermichl und Alexander Bär für ihre geleistete Arbeit. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen drei Bachelor-Studenten Peter Kolb, Johannes Wunderlich und Steffen Dütz für ihren wissenschaftlichen Beitrag und die unterhaltsamen Tage im Labor.

Und zum Schluss möchte ich mich noch bei den wichtigsten Menschen in meinem Leben bedanken, meinen Eltern Ariane und Swen und meinem Freund Thomas. Ich danke ihnen nicht nur für ihre finanzielle Hilfe, wenn es mal eng wurde, sondern in erster Linie für ihre Unterstützung und ihren Glauben an mich. Sie haben mich immer wieder aufgebaut und mir genügend Freiraum und Motivation zum Fertigstellen dieser Dissertation gegeben, auch wenn sie mal zurückstecken mussten. Ohne euch wäre ich jetzt nicht da wo ich bin. DANKE!

(EIDESSTATTLICHE) VERSICHERUNGEN UND ERKLÄRUNGEN

(§ 5 Nr. 4 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass keine Tatsachen vorliegen, die mich nach den gesetzlichen Bestimmungen über die Führung akademischer Grade zur Führung eines Doktorgrades unwürdig erscheinen lassen.

(§ 8 S. 2 Nr. 5 PromO)

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass die elektronische Fassung meiner Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung hinsichtlich der eigenständigen Anfertigung der Dissertation unterzogen werden kann.

(§ 8 S. 2 Nr. 7 PromO)

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

(§ 8 S. 2 Nr. 8 PromO)

Ich habe die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades anderweitig eingereicht und habe auch nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden.

(§ 8 S. 2 Nr. 9 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass ich keine Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. -vermittlern in Anspruch genommen habe und auch künftig nicht nehmen werde.

.....

Ort, Datum, Unterschrift