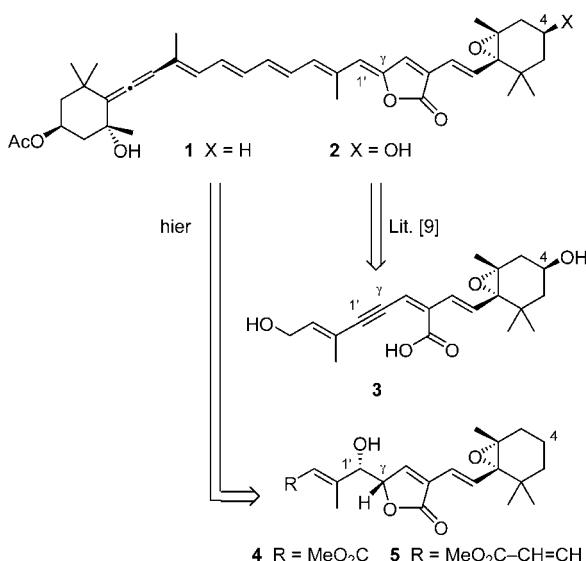


Naturstoffsynthese

Eine neue Strategie für die Synthese des Butenolid-Teils von Peridinin**

Thomas Olpp und Reinhard Brückner*

Peridinin (**2**,^[1] Schema 1) ist eines der häufigsten natürlichen Carotinoide auf der Erde.^[2] Seine Polyenkette enthält eine α -Alkenyl- γ -alkylenbutenolid-Substruktur. Deren $C^1=C^{\gamma}$ -



Schema 1. Strategien für die Synthese der Butenolidteile von Peridinin (**2**) und Desoxyperidinin (**1**).

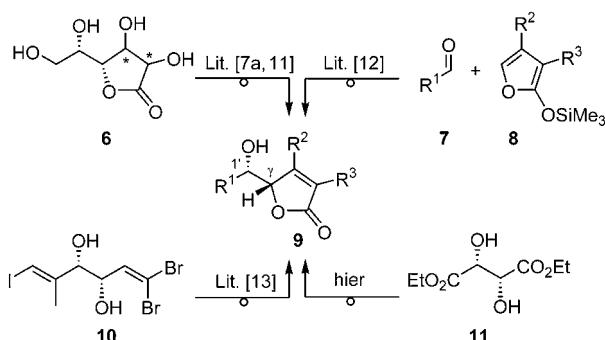
Bindung ist – wie bei natürlich vorkommenden γ -Alkylenbutenoliden üblich – Z-konfiguriert.^[3] Peridinin (**2**) spielt eine Schlüsselrolle bei der marinen Photosynthese^[4] und zeigt beträchtliche Antitumoraktivität.^[5] Dass diese Funktionen nur von Peridinin (**2**) und nicht von ähnlichen Carotinoiden übernommen werden, könnte – oder kann vermutlich^[5] – auf den Butenolidring zurückgeführt werden, den unter den Carotinoiden fast nur **2** aufweist.^[6]

Unser Interesse an den lichtsammelnden und krebshemmenden Eigenschaften von Peridinin (**2**) und analogen Verbindungen wie Desoxyperidinin (**1**, Schema 1) motivierte uns, einen neuen Zugang zu deren α -Alkenyl- γ -alkylenbutenolo-

lid-Kernstruktur zu suchen. Wir demonstrieren ihn hier anhand der stereoselektiven Synthese der Alkylenbutenolide **36** und **37** (Schema 5), bei der im letzten Schritt die α -Alkenyl- γ -(α -hydroxyalkyl)butenolide **4** bzw. **5** (Schema 1) anti-selektiv dehydratisiert werden. Dehydratisierungen dieser Art wurden von uns schon mehrfach zur Synthese stereoeinheitlicher γ -Alkylenbutenolide^[7,8] genutzt.

Die Verbindungen **4**, **5**, **36** und **37** sollten durch Modifizierung ihrer jeweiligen Ester-Gruppe in Desoxyperidinin (**1**) überführt werden können. Ebenso kommen korrekt hydroxylierte Derivate von **4**, **5**, **36** und **37** als Vorläufer von Peridinin (**2**) in Betracht. Bisher wurden erst zwei Synthesen von Peridinin (**2**) veröffentlicht. Die neuere Synthese basiert auf einer stereokontrollierten Cyclisierung der Eninsäure **3** (Katsumura et al.^[9]), während die ältere mehrere nichtstereoselektive Schritte und mehr oder weniger aufwändige Isomerentrennungen umfasst (Ito et al.^[10]).

Die bereits von uns entwickelten drei Zugänge zu diastereomerenreinen γ -(α -Hydroxyalkyl)butenoliden **9**, aus denen durch anti-Eliminierung rein Z-konfigurierte γ -(Alkylen)butenolide erhältlich sind (Modifizierung von Zuckerlactonen **6**,^[7a,11] vinyloge Mukaiyama-Aldol-Additionen von Siloxyfurancarbonsäuren **8** an Aldehyde **7**,^[12] sequenzielle Umwandlungen C-Hal \rightarrow C-C am Trihalogendiol **10**^[13]), ergänzten wir nun um einen vierten Zugang (Schema 2), der von Diethyltartrat (**11**) ausgeht.

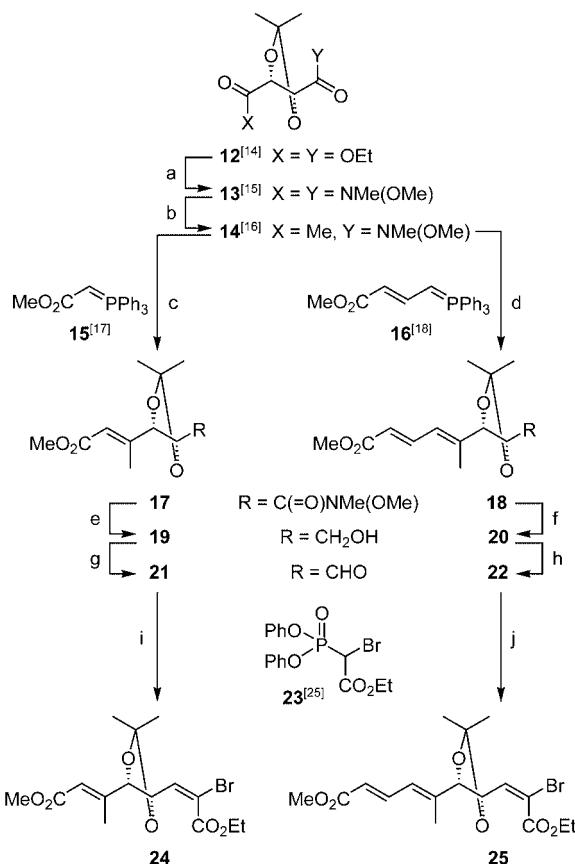


Schema 2. Synthesewege zu γ -(α -Hydroxyalkyl)butenoliden **9**, die dem Strukturtyp **4/5** in Schema 1 entsprechen und Vorstufen bei der Synthese von γ -Alkylenbutenoliden vom Strukturtyp **1/2** in Schema 1 sind.

11 wurde zu **12** ketalisiert^[14] (Schema 3) und dieses in das doppelte Weinrebamid **13** überführt; dabei war die Ausbeute höher (99 %) als beim publizierten Verfahren (77 %^[15]), sofern die Temperatur während Reaktion und Aufarbeitung unter -15°C gehalten wurde. Auf diese Weise wurde das Bisamid **13** im 40-g-Maßstab verfügbar. Die Umsetzung mit 1.0 Äquiv. MeMgBr ergab das Monoketon **14** (66 %).^[16] Wittig-Olefinition dieser Verbindung mit den Yliden **15**^[17] oder **16**^[18] lieferte die ungesättigten Ester **17**^[19] – als E:Z-Gemisch^[20] (77 % reines E-Isomer nach der Trennung von 10-g-Portionen mittels Flash-Chromatographie^[21]) – bzw. **18** (90 %) – der isomerenrein mit der trans,E-Konfiguration anfiel.^[22] Die Verbindungen **17** und **18** mit ihrer jeweils einen $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}(\text{OMe})$ - und $\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ -Gruppe reagierten mit

[*] T. Olpp, Prof. Dr. R. Brückner
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-6100
E-mail: reinhard.brueckner@organik.chemie.uni-freiburg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie durch ein Kekulé-Stipendium für T.O. sowie von der Deutschen Forschungsgemeinschaft großzügig unterstützt. Wir danken Alexandra Müller für hochqualifizierte technische Unterstützung und Dr. Thomas Netscher (DSM Nutritional Products) für eine Spende von (R,R)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethyl-1-cyclohexanon.

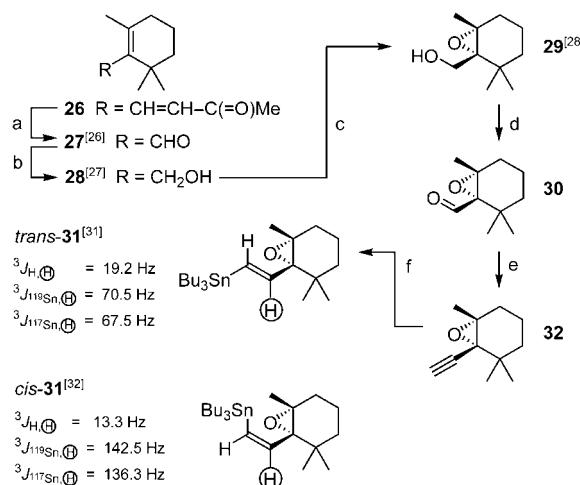


Schema 3. Synthese der Bromacrylat-Intermediate **24** und **25**.

a) $\text{HNMe}(\text{OMe})\cdot\text{HCl}$ (4 Äquiv.), Me_3Al (4 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -15°C , 1 h, 99%; b) MeMgBr (1.0 Äquiv.), THF , 0°C , 1 h, 66%; c) **15** (2.0 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 27 h, 77%, $E:Z = 86:14$; d) **16** (2.0 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 30 h, 90%, $E:Z > 99:1$; e) NaBH_4 (8.0 Äquiv.), MeOH , 25°C , 18 h, 98%; f) wie (e), nur 20 h, 92%; g) COCl_2 (2.0 Äquiv.), DMSO (4.0 Äquiv.), NEt_3 (6.0 Äquiv.), $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 30 min, 90%; h) wie (g), nur -78°C , 90 min, 79%; i) **23** (1.2 Äquiv.), NaH (1.0 Äquiv.), THF , 0°C , 30 min, 75%, $E:Z = 95:5$; j) wie (i), nur 90 min, 82%, $E:Z = 98:2$. DMSO = Dimethylsulfoxid.

idealerweise 8 Äquiv. NaBH_4 in Methanol ausschließlich an der ersteren. Nach unserem Wissen sind dies die ersten Weinrebamid-Reduktionen mit diesem Reagens. Die resultierenden Hydroxyester – **19** (98%) bzw. **20** (92%) – wurden nach dem Swern-Verfahren^[23] zu den entsprechenden Formylestern oxidiert (**21**, 90%; **22**, 79%). Diese wurden unter Verwendung des zum Ando-Typ^[24] zählenden Bromphosphonats **23**^[25] das wir zu diesem Zweck entwickelt hatten, mit $E:Z$ -Selektivitäten von 95:5 und 98:2 in die α -Bromacrylate **24** (75%) bzw. **25** (82%) umgewandelt.

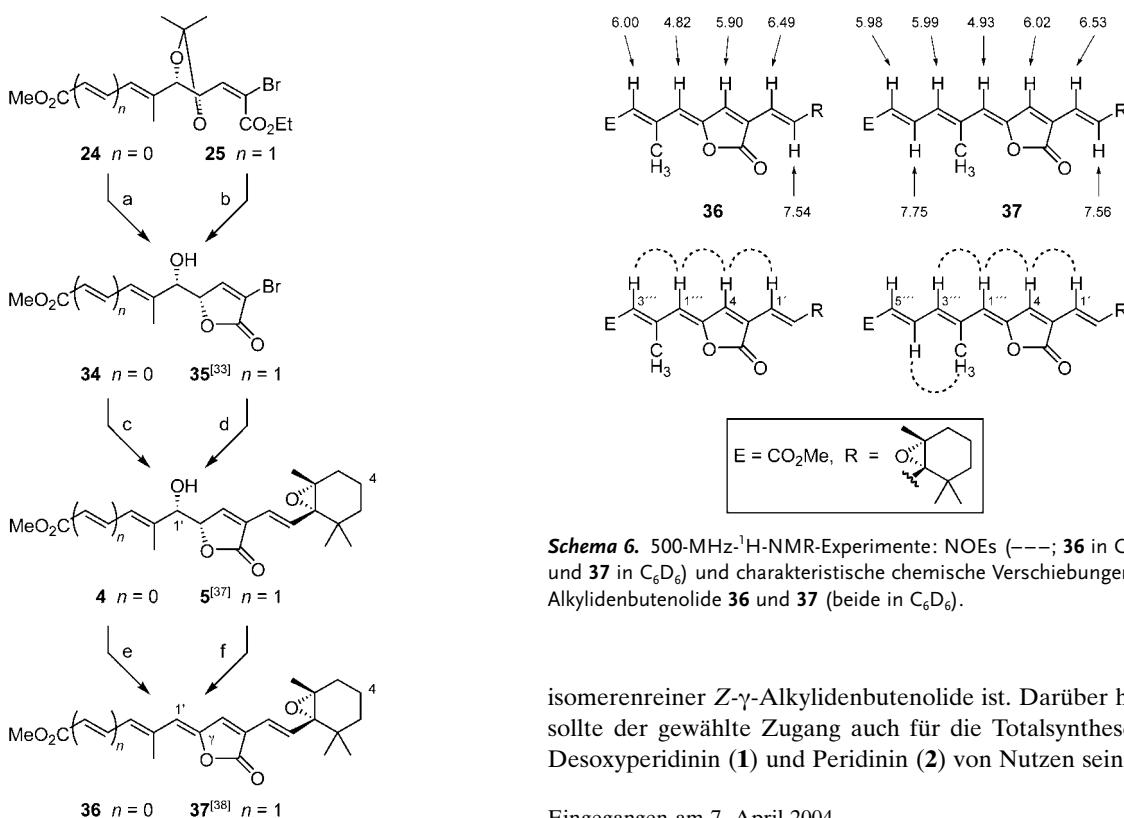
Die Synthese des Epoxycyclohexylteils der Zielstrukturen **4** und **5** ging von β -Ionon (**26**) aus, das durch Ozonolyse und Aufarbeitung mit Zn/HOAc in 93% Ausbeute Cyclocitral (**27**) lieferte (Schema 4).^[26] Dessen Reduktion mit NaBH_4 führte in 76% Ausbeute zu Cyclogeraniol (**28**).^[27] Auf diese Art war die Ausbeute an **28** mehr als doppelt so groß wie bei der direkten Umsetzung der Ozonolyse-Reaktionsmischung mit NaBH_4 ($\rightarrow 30\%$ **28**). Die asymmetrische Sharpless-Epoxydierung von Cyclogeraniol (**28**) lieferte den Epoxyalkohol **29** (67%).^[28a,b] Der ee-Wert dieser Verbindung wurde durch



Schema 4. a) O_3 , MeOH , -78°C , 2.5 h; Zn (1.5 Äquiv.), $\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 93%; b) NaBH_4 (1.5 Äquiv.), MeOH , 0°C , 1 h, 25 h, 76%; c) $t\text{BuOOH}$ (2.0 Äquiv.), Ti(OiPr)_4 (0.1 Äquiv.), (-)-DIPT (0.1 Äquiv.), 4 Å MS, CH_2Cl_2 , -25°C , 12 h, 67%, 99.8% ee; d) DMSO (3.0 Äquiv.), $(\text{COCl})_2$ (1.5 Äquiv.), NEt_3 (4.5 Äquiv.), -78°C , 1 h, 99%; e) $\text{Me}_3\text{SiCH}=\text{N}_2$ (1.2 Äquiv.), LDA (1.2 Äquiv.), -78°C , 30 min, 57%; f) Bu_3SnH (1.1 Äquiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.05 Äquiv.), THF , 25°C , 2 h, 83%. DIPT = *N,N*-Diisopropyltartrat, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

GC-Analyse ihres Trimethylsilylethers zu 99.8% bestimmt. Das übertrifft die bisher ermittelten Enantiomerenreinheiten, egal, ob **29** auf dieselbe (Lit. [28a]: 95% ee; Lit. [28b]: $\geq 98\%$ ee) oder eine andere Weise (Lit. [28c]: 97.1% ee) hergestellt wurde. Eine anschließende Swern-Oxidation^[23] ergab den Aldehyd **30** (99%), der wegen seiner Labilität sofort mit Shioiris Lithiodiazomethan^[29] C_1 -verlängert wurde. Das lieferte nach Flash-Chromatographie^[21] das flüchtige Epoxyalkin **32** in 57% Ausbeute. Eine Pd-katalysierte Hydrostannyllierung^[30] ergab das gewünschte Alkenylstannan **trans-31**^[31] regio- und stereoselektiv. Die *trans*-Konfiguration der $\text{C}=\text{C}$ -Bindung folgte aus dem Vergleich der $H-\text{C}=\text{C}-H$ - und $\text{Sn}-\text{C}=\text{C}-H$ -Kopplungskonstanten mit denen des *cis*-Isomers.^[32] Die erste Kopplungskonstante ist beim *trans*-Isomer größer, die zweite beim *cis*-Isomer (Schema 4).

Scheme 5 zeigt die abschließenden Stufen unserer Synthese. Wie sich herausstellte, musste der nächste Schritt die Amberlyst-15- oder vorzugsweise TsOH-vermittelte Ketalspaltung der Bromdiesteracetone **24** und **25** sein. An die Spaltung schloss sich eine spontane Butenolid-Bildung (ohne konkurrierende Pentenolid-Bildung) an. Dies ergab die γ -(α -Hydroxyalkyl)butenolide **34** und **35**^[33] nahezu quantitativ. Darauf folgte eine Stille-Kupplung^[34] mit dem Alkenylstannan **trans-31**, die durch Bis(trifurylphosphan)palladium (in situ erzeugt)^[35] katalysiert und durch CuI ^[36] cokatalysiert wurde. Als letzter Schritt blieb die Erzeugung der Z-konfigurierten $\text{C}'=\text{C}'$ -Bindung durch *anti*-selektive Dehydratisierung unter Mitsunobu-Bedingungen: Die γ -(α -Hydroxyalkyl)butenolide **4** und **5**^[37] wurden bei -30°C mit 2 Äquiv. PPh_3 und DEAD umgesetzt. Diese Bedingungen stammen aus früheren Erfahrungen unserer Gruppe.^[12,13] Das γ -Alkylidenbutenolid **36** wurde nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Chromatographie an Kieselgel^[21] isomerenrein erhalten. Dagegen war das vinyloge γ -Alkylidenbutenolid **37**^[38] bei



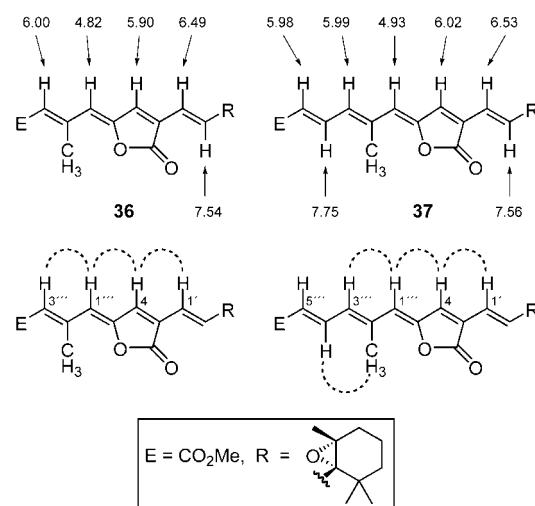
gleicher Vorgehensweise Bestandteil eines Gemisches aus vier isomeren 1,3-Dienen und konnte frei von Isomeren nur erhalten werden, wenn

- Licht während der Reaktion und der Chromatographie ausgeschlossen wurde,
- das Lösungsmittel (THF) entgast wurde und 2,6-Di-*tert*-butylkresol als Radikalfänger enthielt,
- das Lösungsmittel nicht durch wässrige Aufarbeitung entfernt, sondern bei -30 °C im Vakuum abdestilliert wurde
- und die Cyclohexan/Essigsäureethylester-Mischung, die als Eluens für die Flash-Chromatographie diente, entgast wurde.

Bei Einhaltung dieser Maßnahmen wurde **37** in 90% Ausbeute erhalten.^[39]

Die Zuordnung der Doppelbindungsconfigurationen unserer Zielstrukturen **36** und **37** folgte für die disubstituierten C=C-Bindungen aus den Beträgen der olefinischen $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten und für die trisubstituierten C=C-Bindungen aus den in Schema 6 gezeigten NOEs.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass Diethyltartrat ein geeigneter Vorläufer für die Synthese



Schema 6. 500-MHz ^1H -NMR-Experimente: NOEs (---; **36** in CDCl_3 und **37** in C_6D_6) und charakteristische chemische Verschiebungen der Alkylenbutenolide **36** und **37** (beide in C_6D_6).

isomerenreiner *Z*- γ -Alkylenbutenolide ist. Darüber hinaus sollte der gewählte Zugang auch für die Totalsynthese von Desoxyperidinin (**1**) und Peridinin (**2**) von Nutzen sein.

Eingegangen am 7. April 2004,
veränderte Fassung am 14. Oktober 2004
Online veröffentlicht am 28. Januar 2005

Stichwörter: anti-Eliminierungen · Butenolide · Carotinoide · Olefinierungen · Stereoselektive Synthesen

-
- [1] a) Zweidimensionale Struktur: H. H. Strain, W. A. Svec, K. Aitzetmüller, M. C. Grandolfo, J. J. Katz, H. Kjøsen, S. Norgård, S. Lliaen-Jensen, F. T. Haxo, P. Wegfahrt, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1823–1825; dreidimensionale Struktur: b) J. E. Johansen, G. Borch, S. Lliaen-Jensen, *Phytochemistry* **1980**, 19, 441–444; c) H. H. Strain, W. A. Svec, P. Wegfahrt, H. Rapoport, F. T. Haxo, S. Norgård, H. Kjøsen, S. Lliaen-Jensen, *Acta Chem. Scand. B* **1976**, 30, 109–120.
 - [2] J. A. Haugan, T. Aakermann, S. Lliaen-Jensen, *Methods Enzymol.* **1992**, 213, 231–245.
 - [3] z. B.: a) Freelingyn (berichtigte Struktur): C. F. Ingham, R. A. Massy-Westropp, *Aust. J. Chem.* **1974**, 27, 1491–1503; S. 643 in D. W. Knight, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 641–644; b) Lissoclinolid: B. S. Davidson, C. M. Ireland, *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 1036–1038; c) Pyrrhocanthin, zweidimensionale Struktur: J. E. Johansen, W. A. Svec, S. Lliaen-Jensen, F. T. Haxo, *Phytochemistry* **1974**, 13, 2261–2271; dreidimensionale Struktur: T. Aakermann, S. Lliaen-Jensen, *Phytochemistry* **1992**, 31, 1779–1782; d) siehe auch Kerulinsäure, Kerulin und Dihydrokerulin, die jedoch keinen α -Substituenten enthalten: D. Kuhn, T. Anke, H. Besl, M. Bross, R. Herrmann, U. Mocek, B. Steffan, W. Steglich, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 1413–1420.
 - [4] E. Hofmann, P. M. Wrench, F. P. Sharples, R. G. Hiller, W. Welte, K. Diederichs, *Science* **1996**, 272, 1788–1791.
 - [5] H. Nishino, *Mutat. Res.* **1998**, 402, 159–163.
 - [6] γ -Alkylenbutenolide sind auch Bestandteil der folgenden Carotinoide: a) Peridinol: Lit. [3c]; b) Anhydroperidinol: D. J. Repeta, R. B. Gagosien, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1984**, 48, 1265–1277; c) Pyrrhocanthin: Lit. [3c]; d) Pyrrhocanthinol:

- Lit. [3c]; e) Hydratopyrrhoxanthinol: S. Hertzberg, V. Partali, S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand. B* **1988**, 42, 495–503; f) Uriolid: P. Foss, R. R. L. Guillard, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1986**, 25, 119–124; g) Desepoxyuriolid: E. S. Egeland, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1995**, 40, 515–520; h) Anhydrouriolid: Lit. [6g]; i) 3'-Dehydrouriolid: Lit. [6g]; j) ein unbenanntes Carotinoid: T. Maoka, K. Hashimoto, N. Akimoto, Y. Fuhiwara, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 578–581; k) ein unbenanntes Carotinoid: M. Suzuki, K. Watanabe, S. Fujiwara, T. Kurasawa, T. Wakabayashi, M. Tsuzuki, K. Iguchi, T. Yamori, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 724–727.
- [7] a) F. C. Görth, A. Umland, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1055–1062; b) Übersicht: R. Brückner, *Chem. Commun.* **2001**, 141–152.
- [8] Weitere Zugänge zu γ -Alkylidenbutenoliden: a) E.-I. Negishi, M. Kotora, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6707–6738; b) R. Brückner, *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 679–718; c) R. Rossi, F. Bellina in *Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties*, Band 5 (Hrsg.: O. A. Attanasi, D. Spinelli), Società Chimica Italiana, **2002**, S. 169–198.
- [9] a) N. Furuchi, H. Hara, T. Osaki, H. Mori, S. Katsumura, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1065–1068; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1023–1026; b) N. Furuchi, H. Hara, T. Osaki, M. Nakano, H. Mori, S. Katsumura, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7949–7959.
- [10] a) Synthese eines racemischen Gemisches von Diastereomeren: M. Ito, Y. Hirata, Y. Shibata, K. Tsukida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 197–199; b) Synthese von enantiomerenreinem und diastereomerenreinem **2**: Y. Yamano, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1599–1610.
- [11] K. Siegel, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1116–1122.
- [12] F. von der Ohe, R. Brückner, *New J. Chem.* **2000**, 24, 659–669.
- [13] I. Hanisch, R. Brückner, *Synlett* **2000**, 374–378.
- [14] M. Carmack, C. J. Kelley, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2171–2173.
- [15] D. A. Nugiel, K. Jacobs, T. Worley, M. Patel, R. F. Kaltenbach III, D. T. Meyer, P. K. Jadhav, G. V. De Lucca, T. E. Smyser, R. M. Klabe, L. T. Bacheler, M. M. Rayner, S. P. Seitz, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2156–2169.
- [16] J. McNulty, V. Grunner, J. Mao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5609–5612.
- [17] O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1957**, 40, 1242–1249.
- [18] E. Buchta, F. Andree, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1349–1353.
- [19] Alle neuen Verbindungen lieferten zufriedenstellende ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren und korrekte Elementaranalysen, außer der Aldehyd **21**, die (Hydroxyalkyl)butenolide **35**, **4** und **5** sowie die instabilen Alkylenbutenolide **36** und **37**, die jedoch allesamt korrekte hochauflöste Massenspektren ergaben.
- [20] Aus dem Monoketon **14** und dem Natriumderivat von $(\text{EtO})_2\text{P}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$ entstand das Ethylester/Weinrebamid-Analogon von **17** als *E:Z*-Gemisch (93%, *E:Z*=59:41).
- [21] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923–2925.
- [22] Aus dem Monoketon **14** und dem Natriumderivat eines kommerziell erhältlichen *trans:cis*-Gemisches (90:10) von $(\text{EtO})_2\text{P}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$ bildeten sich alle vier Dien-Stereoisomere des Ethylester/Weinrebamid-Analogons von **18** (49%).
- [23] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165–185.
- [24] K. Ando, T. Oishi, M. Hirama, H. Ohno, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745–4749, zit. Lit.
- [25] T. Olpp, R. Brückner, *Synthesis* **2004**, 2135–2152.
- [26] N. Müller, W. Hoffmann, *Synthesis* **1975**, 781–781.
- [27] B. S. Crombie, C. Smith, C. Z. Varnavas, T. W. Wallace, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 206–215.
- [28] a) T. Oritani, K. Yamashita, *Phytochemistry* **1983**, 22, 1909–1912; b) A. Abad, C. Agulló, M. Arnó, A. C. Cuñat, R. Zaragozá, *Synlett* **1993**, 895–896; c) R. Okazaki, H. Kiyota, T. Oritani, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, 64, 1444–1447.
- [29] Methode: K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107–108.
- [30] *Trans*-selektive Hydrostannylierung von Hydroxy-substituiertem **32** mit Bu_3SnH und kat. $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$: M. Kuba, N. Furuchi, S. Katsumura, *Chem. Lett.* **2002**, 1248–1249.
- [31] (*trans*)-1-[(*1S,2R*)-1,2-Epoxy-2,6,6-trimethylcyclohexyl]-2-(tributylstannyl)ethen (*trans*-**31**): $^1\text{H-NMR}$ (500.0 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J_{4'',3''} = 7.3$ Hz, $3 \times 4''-\text{H}_3$), zum Teil überlagert durch 0.87–0.91 (m, $3 \times 1''-\text{H}_2$), 0.93, 1.09 und 1.15 [$3 \times \text{s}$, $2'-\text{CH}_3$, $6'-(\text{CH}_3)_2$], 1.00–1.06 (m, $5'-\text{H}^1$), 1.30 (qt, $J_{3'',4''} = J_{3'',2''} = 7.3$ Hz, $3 \times 3''-\text{H}_2$), 1.39–1.53 ppm (m, $4'-\text{H}_2$, $5'-\text{H}^2$, $3 \times 2''-\text{H}_2$); AB-Signal ($\delta_A = 1.72$, $\delta_B = 1.87$, $J_{AB} = 15.2$ Hz, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,4'} = 5.7$ und $J_{B,4'} = 7.9$ Hz, $3'-\text{H}_2$), AB-Signal ($\delta_A = 6.151$, $\delta_B = 6.166$, $J_{AB} = 19.2$ Hz; flankierende Sn-Isotopensatelliten als 2 d pro Signalast: $^3J_{\text{H(A)},^{119}\text{Sn}} = 70.5$, $^3J_{\text{H(A)},^{117}\text{Sn}} = 67.5$, $^2J_{\text{H(B)},^{119}\text{Sn}} = 74.9$, $^2J_{\text{H(B)},^{117}\text{Sn}} = 71.7$ Hz; A: 1-H, B: 2-H).
- [32] Das racemische Stannan *cis*-**31** wurde aus (2,6,6-Trimethyl-1-cyclohexenyl)acetylen in zwei Stufen hergestellt: 1) radikalische Hydrostannylierung mit Bu_3SnH ; 2) Epoxidierung mit *meta*-Chlorperbenzoësäure: F. von der Ohe, Dissertation, Universität Freiburg, **2001**.
- [33] (5*S*)-3-Brom-5-[(*2trans,4E,1S*)-1-hydroxy-5-(methoxycarbonyl)-2-methyl-2,4-pentadienyl]-2(*5H*)-furanon (**35**): $^1\text{H-NMR}$ (500.0 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.97$ (d, $J_{2'-\text{Me},3'} = 1.2$ Hz, $2'-\text{CH}_3$), 2.91 (br. s, OH), 3.77 (s, OCH_3), 4.30 (br. d, $J_{1',5} = 5.5$ Hz, $1'-\text{H}$), 5.08 (dd, $J_{5,1} = 5.6$, $J_{5,4} = 1.8$ Hz, $5-\text{H}$), 5.94 (d, $J_{5',4'} = 15.2$ Hz, $5'-\text{H}$), 6.27 (dm, $J_{3',4'} = 11.5$ Hz, $3'-\text{H}$), 7.44 (d, $J_{4,5} = 1.9$ Hz, $4-\text{H}$), 7.55 ppm (dd, $J_{4',5'} = 15.4$, $J_{4,3'} = 11.5$ Hz, $4'-\text{H}$).
- [34] V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, 50, 1–652.
- [35] Methode: V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585–9595.
- [36] Methode: L. S. Liebeskind, R. W. Fengl, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5359–5364.
- [37] (5*S*)-3-{(*E*)-2-[(*1S,2R*)-1,2-Epoxy-2,6,6-trimethylcyclohexyl]-ethenyl}-5-[(*2E,4trans,1S*)-1-hydroxy-5-(methoxycarbonyl)-2-methyl-2,4-pentadienyl]-2(*5H*)-furanon (**5**): $^1\text{H-NMR}$ (500.0 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$, 1.13 und 1.15 [$3 \times \text{s}$, $2''-\text{CH}_3$, $6''-(\text{CH}_3)_2$], 1.06–1.10 (m, $5''-\text{H}^1$), ca. 1.39–1.49 (m, $4''-\text{H}$, $5''-\text{H}^2$), 1.61–1.68 (m, $4''-\text{H}^2$); AB-Signal ($\delta_A = 1.75$, $\delta_B = 1.90$, $J_{AB} = 15.1$ Hz, zusätzlich aufgespalten durch $J_{A,4''-\text{H}(1)} = J_{A,4''-\text{H}(2)} = 5.2$, $J_{B,4''-\text{H}(1)} = J_{B,4''-\text{H}(2)} = 7.6$ Hz, $3''-\text{H}_2$), 1.99 (d, $J_{2''-\text{Me},3''} = 1.4$ Hz, $2''-\text{CH}_3$), 2.57 (br. s, OH), 3.77 (s, OCH_3), 4.18 (d, $J_{1'',5} = 6.2$ Hz, $1''-\text{H}$), 5.01 (m, näherungsweise auswertbar als dd, $J_{5,1''} = 6.3$, $J_{5,4} = 1.9$ Hz, $5-\text{H}$), 5.95 (d, $J_{5'',4''} = 15.3$ Hz, $5''-\text{H}$), 6.28 (m, näherungsweise auswertbar als ddq, $J_{3'',4''} = 11.6$, $J_{3'',5''} \approx 1.4$, $J_{3'',2''-\text{Me}} \approx 0.8$ Hz, $3''-\text{H}$), 6.29 (d, $J_{1',2'} = 15.7$ Hz, $1'-\text{H}$), 6.95 (d, $J_{4,5} = 2.1$ Hz, $4-\text{H}$), 7.22 (d, $J_{2',1'} = 15.6$ Hz, $2'-\text{H}$), 7.57 ppm (dd, $J_{4'',5''} = 15.1$, $J_{4'',3''} = 11.5$ Hz, $4''-\text{H}$).
- [38] (5*Z*)-3-{(*E*)-2-[(*1S,2R*)-1,2-Epoxy-2,6,6-trimethylcyclohexyl]-ethenyl}-5-[(*2E,4trans*)-5-(methoxycarbonyl)-2-methyl-2,4-pentadienyl]-2(*5H*)-furanon (**37**): Eine Lösung des γ -(α -Hydroxyalkiden)-butenolids **5** (22.4 mg, 55.7 μmol) in THF (3 mL; enthält 250 mg 2,6-Di-*tert*-butyl-4-kresol pro L, wurde vor Gebrauch entgasst) wurde in Argonatmosphäre und unter Lichtausschluss auf -30°C gekühlt und mit DEAD (17.6 μL , 19.4 mg, 111 μmol , 2.0 Äquiv.) versetzt. Nach 10 min bei dieser Temperatur wurde Triphenylphosphan (29.2 mg, 111 μmol , 2.0 Äquiv.) zugegeben, und es wurde weitere 2 h bei -30°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend im Hochvakuum bei -30°C auf ca. 1/3 ihres Volumens eingeengt und mit dem für die Chromatographie vorbereiteten Eluens (1 mL) versetzt. Das Chromatographie-Laufmittel wurde vor der Verwendung mit 0.7 Vol.-% NEt_3 versetzt und durch Einleiten von Argon entgasst. Das Reaktionsgemisch wurde auf die frisch eluierte Chromato-

graphiesäule aufgetragen (Cyclohexan:Essigsäureethylester 10:1 mit 0.7 Vol.-% NEt_3) und unter Lichtausschluß eluiert. Nach Entfernen der Eluentien im Vakuum wurde das Produkt (19.2 mg, 49.9 μmol , 90 %) als intensiv gelber Feststoff erhalten. Ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -Daten (500.0 MHz, C_6D_6): siehe Schema 6.

- [39] Dem Vorschlag eines Gutachters folgend führten wir die Stille-Kupplung des eine Dienester-Einheit enthaltenden Brombutenolids **35** auch mit dem (4S)-4-Hydroxy-Analogon von *trans*-**31**^[30] durch. Wir erhielten das (4S)-4-Hydroxy-Analogon von **5** als Vorstufe des hydroxylierten Butenolid-Teils von natürlichem Peridinin ebenfalls in 83 % Ausbeute. Um während der nachfolgenden Eliminierung die 4-Hydroxy-Gruppe nicht zu verlieren, wurden die Bedingungen für die Aktivierung der 1'-Hydroxy-Gruppe modifiziert: Das (4S)-4-Hydroxy-Analogon von **5** wurde bei -10°C in THF mit 9 Äquiv. DEAD und PPh_3 umgesetzt (71 % Ausbeute). Wurde mit dem Aldehyd-Analogon des Ester-substituierten Brombutenolids **35** in derselben Weise verfahren, konnten wir die Reihenfolge der Schritte vertauschen, d. h. mit der Eliminierung beginnen und anschließend mit dem (4S)-4-Hydroxy-Analogon von *trans*-**31** kuppeln. Diese Ergebnisse werden in detaillierter Form an anderer Stelle veröffentlicht werden.