

**Ein Beitrag zur Synthese von
Laulimalid und Phenyllaulimalid**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer.nat.)

an dem

Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dipl. Chem. Sandra Gebhardt

aus Berlin

Marburg/Lahn 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Was ist Krebs – Ursachen und Bekämpfung	1
1.2	Der Zellzyklus	2
1.3	Mikrotubuli	5
1.4	Wirkmechanismus von Taxol	7
2	Zielsetzung	9
3	Laulimalid	11
3.1	Struktur und Eigenschaften	11
3.2	Laulimalidsynthesen in der Literatur	15
3.2.1	Synthese eines C3-C14-Fragmentes, eines C2-C16-Fragmentes, eines C17-C28-Fragmentes und Totalsynthese nach Ghosh et al.	16
3.2.2	Synthese eines C1-C16-Fragmentes und eines C12-C29-Fragmentes nach Nishiyama et al.	23
3.2.3	Synthese eines C1-C12-Fragmentes, eines C15-C27-Fragmentes und Totalsynthese nach Mulzer et al.	27
3.2.4	Synthese eines C1-C14-Fragmentes und eines C15-C28-Fragmentes nach Davidson et al.	37
3.2.5	Synthese eines C1-C20-Fragmentes und Totalsynthese nach Paterson et al.	43
3.2.6	Synthese der 3,6-Dihydro-2H-pyraneinheit und Synthese des C3-C12-Fragmentes nach Lee et al.	48
3.2.7	Totalsynthese nach Wender et al.	51
3.2.8	Totalsynthese nach Crimmins et al.	54
3.2.9	Totalsynthese nach Nelson et al.	58
3.2.10	Totalsynthese nach Williams et al.	62
3.2.11	Totalsynthese nach Gallagher et al.	65
3.2.12	Synthese eines C17-C27-Fragmentes und Totalsynthese nach Uenishi et al.	68
4	Synthese von Laulimalid	74
4.1	Syntheseplanung	74
4.1.1	Retrosynthese von Laulimalid (1)	74
4.1.2	Retrosynthese der Nordhälfte	75
4.1.3	Retrosynthese der Südhälfte	76
4.2	Synthesedurchführung	77
4.2.1	Synthese der Nordhälfte	77

4.2.2	Synthese der Südhälfte	79
4.2.3	Kupplung von Nord- und Südhälfte	94
5	Synthese von Laulimalid-Analoga	101
5.1	Derivate nach Mulzer	101
5.2	11-Desmethyl-Laulimalid nach Paterson	102
5.3	20-Methoxy-Laulimalid nach Wender	103
5.4	Analoga nach Gallagher	105
5.5	Marburger Analoga	110
5.5.1	Steuerung der Addition über die Epoxyaldehydfunktion der Nordhälfte	110
5.5.2	chirale Borsüdhälfte und Deoxy-Nordhälfte	113
6	Zusammenfassung und Ausblick	120
7	Experimenteller Teil	127
7.1	Allgemeine experimentelle Bedingungen	127
7.1.1	Lösungsmittel, Reagenzien und Ausgangsverbindungen	127
7.1.2	Schutzgasarbeiten	128
7.1.3	Chromatographie	128
7.1.4	Geräte und Verfahren	128
7.2	Synthesevorschriften	130
7.2.1	Synthese der Südhälfte	130
7.2.2	Verknüpfung von Nord- und Südhälfte	187
7.2.3	Synthese von Analoga	197
8	Literatur	235
9	Anhang	241