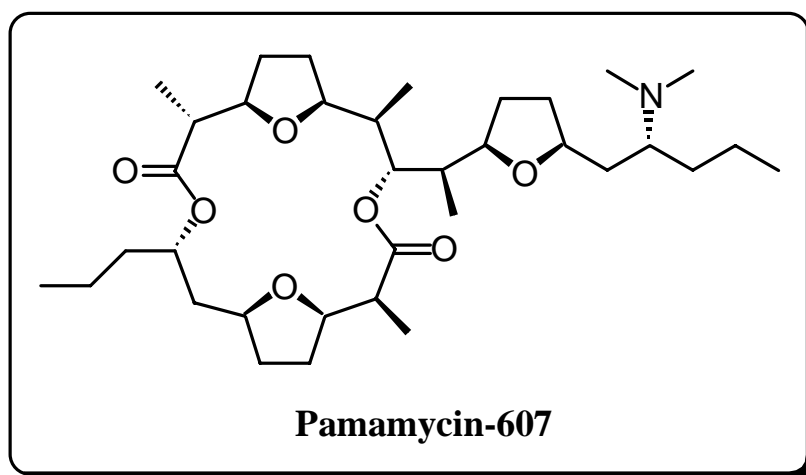


# **Totalsynthese von 2-*epi*-Pamamycin-607**

## **sowie**

# **Darstellung von Aminoactinsäurederivaten**



**Heiko Bernsmann**

**Technische Universität Dresden**

**Totalsynthese von 2-*epi*-Pamamycin-607**  
**sowie**  
**Darstellung von Aminoactinsäurederivaten**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum naturalium  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt  
der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften  
der Technischen Universität Dresden

von

Diplom-Chemiker HEIKO BERNSMANN  
geboren am 27. März 1972 in Aurich

Gutachter:	1.	Prof. Dr. P. Metz
	2.	Doz. Dr. W.-D. Habicher
	3.	Prof. Dr. P. Welzel

Eingereicht am:	27.12.2000
Tag der Verteidigung:	09.02.2001

Dresden 2000

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. P. Metz im Zeitraum von Dezember 1996 bis Dezember 2000 zunächst im Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und später im Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden ausgeführt.

Herrn Prof. Dr. P. Metz danke ich für die Überlassung der Themen sowie für die vielseitige Förderung und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Meinen Eltern

Teile der vorliegenden Arbeit wurden in folgenden Journalen veröffentlicht:

- 1.) P. Metz, H. Bernsmann, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, 153-154, 383-384.
- 2.) H. Bernsmann, B. Hungerhoff, R. Fechner, R. Fröhlich, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1721-1724.
- 3.) H. Bernsmann, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4347-4351.
- 4.) H. Bernsmann, M. Gruner, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7629-7633.

sowie auf folgenden Tagungen vorgestellt:

- 1.) Posterbeitrag: Heiko Bernsmann, Peter Metz, "Recent Advances in the Synthesis of Pamamycin-607", Belgian Organic Synthesis Symposium, 5.-9. July 1998, Louvain-la-Neuve, Belgien.
- 2.) Vortrag: Heiko Bernsmann, Peter Metz, "Recent Advances in the Synthesis of Pamamycin-607", Vortrag 18th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, 13.-18. July 1998, Florenz, Italien.
- 3.) Posterbeitrag: Heiko Bernsmann, Peter Metz, "Recent Advances in the Synthesis of Pamamycin-607", ORCHEM 98, 10.-12. September 1998, Bad Nauheim, Deutschland.
- 4.) Posterbeitrag: Heiko Bernsmann, Benno Hungerhoff, Regina Fechner, Peter Metz, "Recent Advances in the Synthesis of Pamamycin-607", 27th GDCh General Meeting, 14.-19. August 1999, Berlin, Deutschland.

## **INHALTSVERZEICHNIS**



# I THEORETISCHER TEIL

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1	Vorkommen, biologische und chemische Aktivität und Struktur der Pamamycine	3
1.2	Bisherige Untersuchungen zur Totalsynthese von Pamamycin-607 (1a)	6
<b>2</b>	<b>Problemstellung und Syntheseplanung</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>Synthese des larger fragment 48 von Pamamycin-607 (1a)</b>	<b>21</b>
3.1	Synthese des <i>n</i> -Propylactinsäurederivates <b>62</b> als Vorläufer des larger fragment <b>48</b>	21
3.1.1	Allgemeines	21
3.1.2	Darstellung von enantiomerenreinem ( <i>S</i> )-1,2-Epoxyptan ( <b>55</b> )	21
3.1.3	Darstellung des Furylalkohols <b>56</b>	22
3.1.4	Darstellung des oxoverbrückten, tricyclischen Sultons <b>58</b> <i>via</i> Tandem-Veresterung/intramolekulare <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	23
3.1.4.1	Allgemeines zur intramolekularen <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	23
3.1.4.2	Synthese von 2-Chlorethansulfonsäurechlorid ( <b>84</b> )	24
3.1.4.3	Darstellung von Vinylsulfonsäurechlorid ( <b>57</b> )	25
3.1.4.4	Tandem-Veresterung/intramolekulare <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	25
3.1.5	Regio- und stereoselektive 1,6-Addition ausgehend vom oxoverbrückten Sulton <b>58</b>	27
3.1.5.1	Allgemeine Überlegungen	27
3.1.5.2	Tandem-Eliminierung/alkoxidirigierte 1,6-Addition	28
3.1.6	Ozonolyse mit eliminierender Aufarbeitung	30
3.1.6.1	Allgemeine Überlegungen	30
3.1.6.2	Darstellung der Halbacetale <b>60a</b> und <b>60b</b>	30
3.1.6.3	Mechanistische Überlegungen	31
3.1.7	Darstellung des <i>n</i> -Propylactinsäurederivates <b>62</b>	32
3.1.7.1	Allgemeine Überlegungen	32



3.1.7.2	Überführung des Halbacetals <b>60a,b</b> in das <i>S,O</i> -Acetal <b>61a,b</b>	32
3.1.7.3	Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung	34
3.1.8	Untersuchungen zur Darstellung des zu <b>62</b> analogen <i>tert</i> -Butylesters <b>40</b>	37
3.2	Überführung des <i>n</i> -Propylactinsäurederivates <b>62</b> in das fortgeschrittene Hydroxyalkylfuran <b>50</b>	38
3.2.1	Allgemeines	38
3.2.2	Schutz der Hydroxygruppe von <b>62</b>	38
3.2.3	Darstellung des monoblockierten Diols <b>108</b>	39
3.2.4	Darstellung des Iodids <b>65</b>	40
3.2.5	Darstellung des trisubstituierten ( <i>E</i> )-konfigurierten Olefins <b>66</b>	40
3.2.5.1	Allgemeine Überlegungen	40
3.2.5.2	Untersuchungen zur Darstellung von <b>66</b> <i>via</i> Wittig-Olefinierung	41
3.2.5.3	Halogen-Metall-Austausch und Addition an 2-Acetylfuran	42
3.2.5.4	Stereoselektive Eliminierung zum trisubstituierten Olefin <b>66</b>	43
3.2.6	Darstellung des Hydroxyalkylfurans <b>50</b>	44
3.2.6.1	Allgemeine Überlegungen	44
3.2.6.2	Hydroborierung des Olefins <b>66</b>	46
3.3	Synthese des larger fragment <b>48</b> durch iterative Anwendung der „Baukastensequenz“ zum Aufbau von Actinsäuren	48
3.3.1	Allgemeines	48
3.3.2	Tandem-Veresterung/intramolekulare <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	48
3.3.3	Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierte 1,6-Addition	50
3.3.4	Tandem-Ozonolyse/Cyclisierung	51
3.3.4.1	Allgemeines	51
3.3.4.2	Umsetzung des Hauptdiastereomers <b>122a</b>	52
3.3.4.3	Umsetzung des Nebendiastereomers <b>122b</b>	53
3.3.5	Tandem-Desilylierung/Umacetalisierung	54
3.3.6	Untersuchungen zur Tandem-Desulfurierung/reduktive Alkylierung	56
3.3.6.1	Allgemeines	56
3.3.6.2	Azidierung des Hydroxysäuremethylesters <b>62</b> unter <i>Mitsunobu</i> -Bedingungen	56
3.3.6.3	Tandem-Reduktion/reduktive Alkylierung des Azidomethylesters <b>128</b> zum Dimethylamin <b>34</b>	57

3.3.6.4	Azidierung des Hydroxy- <i>S,O</i> -Acetals <b>127</b> unter <i>Mitsunobu</i> -Bedingungen	58
3.3.6.5	Tandem-Desulfurierung/reduktive Alkylierung des Azido- <i>S,O</i> -Acetals <b>130</b> zum Methylester <b>132</b> des larger fragment	60
3.3.6.6	Reduktion des Methylesters <b>132</b> zum Aminodiol <b>133</b>	61
<b>4</b>	<b>Darstellung des smaller fragment <b>49</b></b>	<b>62</b>
4.1	Gezielte Darstellung des smaller fragment <b>49</b> durch Anwendung der „Baukastensequenz“ zum Aufbau von Actinsäuren	62
4.1.1	Allgemeines	62
4.1.2	Darstellung von 2-Brom-4-methylfuran ( <b>70</b> )	62
4.1.2.1	Darstellung von 3-Methylfuran-2-carbonsäuremethylester ( <b>137</b> )	62
4.1.2.2	Darstellung von 5-Brom-3-methylfuran-2-carbonsäure ( <b>138</b> )	63
4.1.2.3	Decarboxylierung von <b>138</b> zu 2-Brom-4-methylfuran ( <b>70</b> )	63
4.1.3	Anwendung der „Baukastensequenz“	64
4.1.3.1	Darstellung des methylsubstituierten Furylalkohols <b>71</b>	64
4.1.3.2	Tandem-Veresterung/ <i>Diels-Alder</i> -Cyclisierung zum methylsubstituierten Sulton <b>141</b>	65
4.1.3.3	Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierte Hydridaddition	67
4.1.3.4	Ozonolyse mit eliminierender Aufarbeitung	70
4.1.3.5	Überführung des Halbacetals <b>149</b> in das gemischte <i>S,O</i> -Acetal <b>150</b>	72
4.1.3.6	Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung zum Methylester <b>7</b> des smaller fragment	73
4.1.3.7	Hydrolyse von <b>7</b> zum smaller fragment <b>49</b>	74
4.1.3.8	Reduktion des smaller fragment <b>49</b>	75
4.2	Die intramolekulare Cyclisierung von Actinsäuren zu Monolactonen – eine kurze Synthese des smaller fragment <b>49</b>	76
4.2.1	Allgemeines zur Synthese mittlerer Ringe durch Lactonisierung	76
4.2.2	Hydrolyse der Hydroxysäuremethylester <b>158/62</b> zu den Actinsäuren <b>159/160</b>	77
4.2.3	Cyclisierung der Actinsäuren <b>159</b> und <b>160</b> unter <i>Yamaguchi</i> -Bedingungen	78
4.2.4	Allgemeines zum mechanistischen Verlauf der <i>Yamaguchi</i> -Cyclisierung	81

4.2.5	Weitere Untersuchungen zum mechanistischen Verlauf der <i>Yamaguchi</i> -Cyclisierung	82
4.2.6	<i>Lewis</i> -säurekatalysierte Öffnung des Monolactons <b>164a</b> zum Methylester <b>7</b> des smaller fragment	86
4.3	Darstellung des smaller fragment durch basische Äquilibrierung von <b>62</b>	87
<b>5</b>	<b>Untersuchungen zur Kupplung und Cyclisierung zu Pamamycin-607 (1a)</b>	<b>88</b>
5.1	Allgemeine Überlegungen	88
5.2	Kupplung beider Fragmente unter <i>Yamaguchi</i> -Konditionen	88
5.2.1	Anmerkungen	88
5.2.2	Silylierung der Hydroxygruppe in <b>7</b>	89
5.2.3	Hydrolyse von <b>180</b> zum silylierten smaller fragment <b>181</b>	89
5.2.4	Kupplung des silylierten smaller fragment <b>181</b> mit dem Methylester des larger fragment <b>132</b> unter <i>Yamaguchi</i> -Konditionen	90
5.3	Untersuchungen zur Makrolactonisierung des Kupplungsproduktes <b>183</b> zu Pamamycin-607 ( <b>1a</b> )	91
5.3.1	Makrolactonisierungen im Allgemeinen	91
5.3.2	Desilylierung des Kupplungsproduktes <b>183</b>	93
5.3.3	Hydrolyse des Methylesters <b>188</b> zur <i>seco</i> -Säure <b>189</b>	94
5.3.4	Makrolactonisierung der <i>seco</i> -Säure <b>189</b>	96
<b>6</b>	<b>Synthese von Nachsubstanz durch Abbau von natürlichem Pamamycin</b>	<b>101</b>
6.1	Allgemeine Überlegungen	101
6.2	Abbau des natürlichen Pamamycins	101
6.2.1	Isolierung und Charakterisierung von Pamamycin-607 ( <b>1a</b> )	101
6.2.2	Reduktiver Abbau des Pamamycingemisches 621A/607	102
6.3	Überführung des Diols <b>133</b> in die <i>seco</i> -Säure <b>189</b>	103
6.3.1	Selektive Monosilylierung des Diols <b>133</b>	104
6.3.2	Kupplung des monosilylierten Diols <b>194</b> mit dem silylierten smaller fragment <b>181</b> unter <i>Yamaguchi</i> -Konditionen	105
6.3.3	Selektive Monodesilylierung des Kupplungsproduktes <b>196</b>	106
6.3.4	Oxidation zur silylierten Hydroxysäure <b>198</b>	107
6.3.5	Desilylierung zur <i>seco</i> -Säure <b>189</b>	108

<b>7</b>	<b>Darstellung von Aminoactinsäurederivaten</b>	<b>109</b>
7.1	Einleitung	109
7.2	Darstellung von <i>n</i> -Propylaminoactinsäure	111
7.2.1	Allgemeine Überlegungen	111
7.2.2	Bromierung des <i>n</i> -Propylactinsäuremethylesters <b>62</b>	112
7.2.3	Einführung der Stickstofffunktionalität durch Azidierung des Bromids <b>211</b>	113
7.2.4	Hydrierung der Azidofunktionalität zum Aminoactinsäuremethylester <b>213</b>	114
7.2.5	Verseifung des Azidomethylesters <b>211</b>	115
7.2.6	Hydrierung der Azidocarbonsäure <b>214</b> zur Aminoactinsäure <b>215</b>	117
7.3	Cyclisierung des Aminomethylesters <b>213</b> zum Monolactam <b>217</b>	117
7.3.1	Allgemeine Überlegungen	117
7.3.2	Lactamisierung des Aminosäuremethylesters <b>213</b>	118
7.3.3	Mechanistische Überlegungen zur Lactamisierung von <b>213</b>	119
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>120</b>
<b>9</b>	<b>Ausblick</b>	<b>129</b>

## II EXPERIMENTELLER TEIL

<b>1</b>	<b>Verfahren</b>	<b>133</b>
<b>2</b>	<b>Chemikalien</b>	<b>138</b>
<b>3</b>	<b>Synthese des larger fragment 48 von Pamamycin-607 (1a)</b>	<b>139</b>
3.1	Darstellung des <i>n</i> -Propylactinsäuremethylesters <b>62</b> als Precursor des larger fragment <b>48</b>	139
3.1.1	Darstellung des enantiomerenreinen Pentenoxids <b>55</b> durch hydrolytische kinetische Racematspaltung nach <i>Jacobsen</i>	139
3.1.1.1	Aktivierung des Katalysators	139
3.1.1.2	Hydrolytische kinetische Racematspaltung	139
3.1.2	Darstellung von (2 <i>S</i> )-1-(Furan-2-yl)pentan-2-ol ( <b>56</b> )	140
3.1.3	Darstellung des oxoverbrückten tricyclischen Sultons <b>58</b>	142
3.1.3.1	Darstellung von 2-Chlorethansulfonsäurechlorid ( <b>84</b> )	142
3.1.3.2	Darstellung von Vinylsulfonsäurechlorid ( <b>57</b> )	143
3.1.3.3	Veresterung des Furylalkohols <b>56</b> zum Vinylsulfonsäureester <b>85</b> und anschließende intramolekulare <i>Diels-Alder</i> -Reaktion zum Sulton <b>58</b>	144
3.1.4	Tandem Eliminierung/alkoxiddirigierte 1,6-Addition	146
3.1.5	Ozonolyse mit eliminierender Aufarbeitung	148
3.1.6	Überführung des Halbacetals <b>60</b> in das gemischte <i>S,O</i> -Acetal <b>61</b>	150
3.1.7	Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung	152
3.1.7.1	Aktivierung des Raney-Nickels	152
3.1.7.2	Desulfurierung des <i>S,O</i> -Acetals <b>61a</b>	153
3.1.8	Ozonolyse von <b>59a</b> zum <i>tert</i> -Butylester <b>105</b>	158
3.1.9	Umsetzung des <i>tert</i> -Butylesterhalbacetals <b>105</b> zur freien Säure des <i>S,O</i> -Acetals <b>106</b>	159
3.2	Überführung des <i>n</i> -Propylactinsäuremethylesters <b>62</b> in das fortgeschrittene Hydroxyalkylfuran <b>50</b>	161
3.2.1	Silylierung des <i>n</i> -Propylactinsäuremethylesters <b>62</b>	161
3.2.2	Reduktion des silylgeschützten Hydroxymethylesters <b>107</b>	162
3.2.3	Iodierung des monosilylierten Diols <b>108</b>	165

3.2.4	Halogen-Lithium-Austausch und Addition an 2-Acetylfuran ( <b>112</b> )	167
3.2.5	Eliminierung der diastereomeren tertiären Alkohole <b>114</b> zum trisubstituierten ( <i>E</i> )-konfigurierten Olefin <b>66</b>	170
3.2.6	Hydroborierung des Olefins <b>66</b>	172
3.3	Darstellung des larger fragment <b>48</b> durch iterative Anwendung der „Baukastensequenz“	175
3.3.1	Tandem-Veresterung/intramolekulare <i>Diels-Alder</i> -Cyclisierung	175
3.3.2	Tandem-Eliminierung/alkoxidirigierte 1,6-Addition	177
3.3.3	Tandem-Ozonolyse/Cyclisierung des Hauptdiastereomers <b>122a</b>	182
3.3.4	Tandem-Ozonolyse/Cyclisierung des Nebendiastereomers <b>122b</b>	184
3.3.5	Tandem-Desilylierung/Umacetalisierung	185
3.3.6	Untersuchungen zur Tandem-Reduktion/reduktive Alkylierung	188
3.3.6.1	Darstellung von ZnN <sub>6</sub> *2Py	188
3.3.6.2	Azidierung von <b>62</b> durch <i>Mitsunobu</i> -Reaktion mit ZnN <sub>6</sub> *2Py	188
3.3.6.3	Darstellung von Stickstoffwasserstoffsäure	190
3.3.6.4	Azidierung von <b>62</b> durch <i>Mitsunobu</i> -Reaktion mit Stickstoffwasserstoffsäure	190
3.3.6.5	Tandem-Reduktion/reduktive Alkylierung von <b>128</b> zu <b>34</b>	191
3.3.7	Azidierung des Alkohols <b>127</b> unter <i>Mitsunobu</i> -Konditionen	193
3.3.8	Domino-Reduktion/reduktive Alkylierung von <b>130</b>	195
3.3.9	Reduktion des Methylesters <b>132</b> des larger fragment zum Diol <b>133</b>	198
<b>4</b>	<b>Darstellung des smaller fragment <b>49</b></b>	<b>199</b>
4.1	Synthese des smaller fragment <b>49</b> durch Anwendung der „Baukastensequenz“	199
4.1.1	Darstellung von 2-Brom-4-methylfuran ( <b>70</b> )	199
4.1.1.1	Darstellung von 3-Methylfuran-2-carbonsäuremethylester ( <b>137</b> )	199
4.1.1.2	Darstellung von 5-Brom-3-methylfuran-2-carbonsäure ( <b>138</b> )	200
4.1.1.3	Decarboxylierung von <b>138</b> zum 2-Brom-4-methylfuran ( <b>70</b> )	202
4.1.2	Darstellung von (2 <i>S</i> )-1-(4-Methylfuran-2-yl)pentan-2-ol ( <b>71</b> )	203
4.1.3	Tandem-Veresterung/intramolekulare <i>Diels-Alder</i> -Reaktion zum sauerstoffverbrückten Sulton <b>141</b>	204
4.1.4	Tandem-Eliminierung/alkoxidirigierte Hydridaddition	206
4.1.5	Ozonolyse mit eliminierender Aufarbeitung	209

4.1.5.1	Ozonolyse des isomerenreinen Olefins <b>72a</b>	209
4.1.5.2	Ozonolyse des Isomerengemisches <b>72a-c</b>	211
4.1.6	Darstellung des <i>S,O</i> -Acetals <b>150</b>	212
4.1.7	Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung des <i>S,O</i> -Acetals <b>150</b>	213
4.1.8	Hydrolyse des Hydroxysäuremethylesters <b>7</b> zum smaller fragment <b>49</b>	218
4.1.9	Reduktion des smaller fragment <b>49</b> zum Diol <b>152</b>	220
4.2	Die intramolekulare Cyclisierung von Actinsäuren zu Monolactonen – eine kurze Synthese des smaller fragment <b>49</b>	221
4.2.1	Verseifung der Hydroxysäuremethylester	221
4.2.1.1	Verseifung des <i>n</i> -Propylactinsäuremethylesters <b>62</b>	221
4.2.1.2	Verseifung von Nonactinsäuremethylester ( <b>158</b> )	222
4.2.2	Lactonisierung der Hydroxysäuren unter <i>Yamaguchi</i> -Bedingungen	224
4.2.2.1	Lactonisierung der <i>n</i> -Propylactinsäure <b>160</b>	224
4.2.2.2	Lactonisierung der racemischen Nonactinsäure ( <b>159</b> )	227
4.2.2.3	Lactonisierung des smaller fragment <b>49</b>	231
4.2.3	Basische Äquilibrierung des Monolactons <b>164a</b>	232
4.2.4	Öffnung des Monolactons <b>164a</b> zum Methylester <b>7</b> des smaller fragment	233
4.3	Synthese des Methylesters <b>7</b> des smaller fragment durch basische Epimerisierung von <b>62</b>	234
<b>5</b>	<b>Abschließende Schritte in der Synthese von Pamamycin-607 (1a)</b>	<b>237</b>
5.1	Kupplung von larger und smaller fragment	237
5.1.1	Silylierung des Methylesters <b>7</b> des smaller fragment	237
5.1.2	Hydrolyse des silylgeschützten Methylesters <b>180</b>	239
5.1.3	Kupplung des hydroxylgeschützten smaller fragment <b>181</b> mit dem carboxylgeschützten larger fragment <b>132</b> unter <i>Yamaguchi</i> - Konditionen	240
5.2	Untersuchungen zur Makrolactonisierung	243
5.2.1	Desilylierung des Kupplungsproduktes <b>183</b>	243
5.2.2	Chemoselektive Hydrolyse des Methylesters <b>188</b> zur <i>seco</i> -Säure <b>189</b>	246
5.2.3	Makrolactonisierung der <i>seco</i> -Säure <b>189</b> unter <i>Yamaguchi</i> - Bedingungen	248

<b>6</b>	<b>Synthese von Nachsubstanz durch Abbau von natürlichem Pamamycin</b>	<b>254</b>
6.1	Abbau des natürlichen Pamamycins	254
6.1.1	Isolierung von natürlichem Pamamycin-607 ( <b>1a</b> )	254
6.1.2	Abbau durch Reduktion mit LiAlH <sub>4</sub>	257
6.2	Überführung des Diols <b>133</b> in die <i>seco</i> -Säure <b>189</b>	261
6.2.1	Selektive Silylierung des Aminodiols <b>133</b>	261
6.2.2	Kupplung des monosilylierten Aminodiols <b>194</b> mit dem hydroxylgeschützten smaller fragment <b>181</b>	263
6.2.3	Selektive Desilylierung des Kupplungsproduktes <b>196</b>	265
6.2.4	Oxidation zur hydroxylgeschützten Carbonsäure <b>198</b>	267
6.2.5	Desilylierung von <b>198</b> zur <i>seco</i> -Säure <b>189</b>	269
6.3	Makrocyclisierung von <b>189</b> unter <i>Yamaguchi</i> -Bedingungen	271
<b>7</b>	<b>Darstellung von Aminoactinsäurederivaten</b>	<b>273</b>
7.1	Darstellung der <i>n</i> -Propylaminoactinsäure	273
7.1.1	Bromierung des <i>n</i> -Propylactinsäuremethylesters <b>62</b>	273
7.1.2	Azidierung des Bromids <b>211</b> zum Azidomethylester <b>212</b>	274
7.1.3	Hydrierung des Azidomethylesters <b>212</b> zum Aminomethylester <b>213</b>	276
7.1.4	Verseifung des Azidomethylesters <b>211</b>	277
7.1.5	Hydrierung der Azidocarbonsäure <b>214</b> zur Aminosäure <b>215</b>	279
7.2	Intramolekulare Cyclisierung von <b>213</b> zum Lactam <b>217</b>	280



### III ANHANG

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>285</b>
<b>2</b>	<b>Röntgenstrukturanalysen</b>	<b>287</b>
2.1	Röntgenstrukturanalyse des <i>S,O</i> -Acetals <b>61a</b>	287
2.2	Röntgenstrukturanalyse des Sultons <b>99</b>	289
2.3	Röntgenstrukturanalyse des Sultons <b>67</b>	291
2.4	Röntgenstrukturanalyse des Sultons <b>123</b>	293
2.5	Röntgenstrukturanalyse des Azido- <i>S/O</i> -Acetals <b>130</b>	295
2.6	Röntgenstrukturanalyse des methylsubstituierten Sultons <b>141</b>	297
2.7	Röntgenstrukturanalyse des Monolactons <b>163a</b>	299
2.8	Röntgenstrukturanalyse der Azidocarbonsäure <b>214</b>	301
2.9	Röntgenstrukturanalyse des Lactams <b>217</b>	303

### IV LITERATURVERZEICHNIS



# **I THEORETISCHER TEIL**



# 1 Einleitung

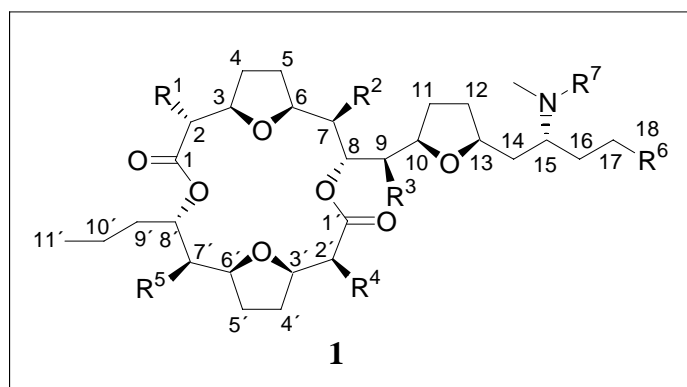
## 1.1 Vorkommen, biologische und chemische Aktivität und Struktur der Pamamycine

Die Stoffklasse der Makrolide war in den letzten Jahren aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Neben der Naturstoffklasse der Makrotetrolide mit dem bekanntesten Vertreter Nonactin zeigen auch die Pamamycine, eine Gruppe homologer 16-gliedriger Makrodiolide (Abb. 1.1), interessante biologische und chemische Eigenschaften.<sup>1</sup>

Erste Vertreter dieser Klasse wurden von *Pogell et al.* 1979 als Metaboliten des Sekundärstoffwechsels des Actinomyceten-Stammes *Streptomyces alboniger* ATCC 12461 entdeckt, wobei die Hauptkomponente ein Molekulargewicht von 621 aufwies.<sup>2</sup> Aus einer von *Streptomyces alboniger* IFO 12738 gewonnenen Mischung von Pamamycinen mit Molmassen zwischen 593 und 691 isolierten *Marumo et al.* 1987 als Hauptkomponente das Homologe **1a** mit dem Molekulargewicht 607.<sup>3</sup> Später gelang es ihnen, aus dieser Homologenmischung noch weitere Pamamycine zu isolieren.<sup>4</sup> Neuere Untersuchungen von *Gräfe et al.* ergaben, daß neben *Streptomyces alboniger* auch *Streptomyces aurantiacus* JA 4570<sup>5</sup> sowie die *Streptomyces* Spezies HKI-0118<sup>6</sup> weitere Vertreter dieser Naturstoffklasse produzieren.

Pamamycin-607 (**1a**) zeigt, wie auch einige der anderen Homologen, ungewöhnliche autoregulatorische Eigenschaften. So kann es, in geringen Konzentrationen angewandt, die Bildung des Luftmycels in einer Mycelium-negativen Variante von *Streptomyces alboniger* induzieren, während es in höheren Dosen angewandt, die Bildung dieser Organismen hemmt.<sup>3</sup> Untersuchungen von *Natsume et al.* lassen vermuten, dass Pamamycin-607 einen Anstieg der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration hervorruft, wodurch die Bildung des Luftmycels induziert, bzw. beschleunigt wird.<sup>1a,7,8</sup> Vorstellungen zum Mechanismus, nach dem die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration reguliert wird und in den Pamamycin-607 (**1a**) stimulierend oder inhibierend eingreift, wurden bisher nicht berichtet.

Weiterhin zeigt der Makrocyclus eine ausgeprägte antibiotische Wirkung gegenüber pathogenen Pilzen und verschiedenen Gram-positiven Bakterien<sup>2,3</sup> inklusive mehrfach Antibiotika-resistenter Stämme von *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>1b</sup> *In vivo* Tests mit *Staphylococcus aureus* lassen vermuten, dass diese Eigenschaft auf eine Veränderung der Membran-assoziierten zellulären Funktionen zurückzuführen ist.<sup>2</sup>



	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>	<b>R<sup>5</sup></b>	<b>R<sup>6</sup></b>	<b>R<sup>7</sup></b>	<b>Pamamycin</b>
<b>1a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	607
<b>1b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	635A
<b>1c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	635B
<b>1d</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	649A
<b>1e</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	649B
<b>1f</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	593
<b>1g</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	621A
<b>1h</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	621B
<b>1i</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	621C
<b>1j</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	621D
<b>1k</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	635C
<b>1l</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	635D
<b>1m</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	635E
<b>1n</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	635F
<b>1o</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	De- <i>N</i> -methyl-593A
<b>1p</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	De- <i>N</i> -methyl-593B
<b>1q</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	MS-282a
<b>1r</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	MS-282b

**Abb. 1.1:** Struktur von Pamamycin-607 (**1a**) und seinen Homologen (**1b - 1r**)

Sowohl Pamamycin-607 (**1a**) als auch das von *Streptomyces aurantiacus* produzierte Homologengemisch besitzen die Fähigkeit, lipophile Anionen aus sauren wässrigen Phasen in organische zu transportieren.<sup>3,5b</sup> Weniger lipophile Anionen und Kationen werden nicht transportiert. Erste Untersuchungen, diese anionophore Aktivität des Pamamycins, die auch bei weiteren partialsynthetischen Derivaten beobachtet wird und die auf deren Fähigkeit zur

Bildung lipophiler Ionenpaare zurückzuführen ist, als Penetrationsbeschleuniger für acide Pharmazeutika zu nutzen, wurden von *Gräfe et al.* durchgeführt.<sup>9</sup>

Des weiteren zeigt das Gemisch aus Pamamycin-607/621 (**1a/1g**) starke protonophore Aktivität durch künstliche Membranen<sup>10</sup> sowie eine inhibierende Wirkung auf die *post mortem* Autolyse des Gewebes der Blutgefäße der chorioallantoischen Membran von Hühner-Embryonen.<sup>6</sup>

Massenspektrometrische Untersuchungen der Pamamycine zeigten, daß es sich um eine Reihe homologer Amine handelt. 1987 konnten *Marumo et al.* die Struktur von Pamamycin-607 (**1a**) inklusive der relativen Konfiguration mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie sowie durch GC/MS-Analytik der durch Reduktion erhaltenen Diol aufklären.<sup>11</sup> Die Bestimmung der absoluten Konfiguration gelang *Marumo et al.* wenig später durch Vergleich der optischen Drehung eines Abbauproduktes von Pamamycin-607 (**1a**) mit zwei aus (+)- und (-)-Nonactinsäure erhaltenen Referenzsubstanzen; sie entspricht der von **1a**.<sup>12</sup> Auch die Stereochemie von zunächst vier neuen Homologen **1b - 1e**<sup>4a</sup> sowie später neun weiteren Pamamycinen **1f - 1n**<sup>4b</sup> konnten von dieser Gruppe aufgeklärt werden.

*Gräfe et al.* isolierten unabhängig davon das Homologe Pamamycin-621A (**1g**) dessen Struktur sie durch MS- und NMR-Untersuchungen sowohl des intakten Moleküls als auch der durch Hydrolyse erhaltenen Hydroxysäuren ermittelten.<sup>5,13</sup>

Erste Vertreter mit variablem Rest R<sup>6</sup> (**1q - 1r**) wurden von *Nakanishi et al.*<sup>14</sup> aus *Streptomyces tauricus* isoliert. In einer von der Streptomyces-Spezies HKI-0118 produzierten Homologenmischung konnten *Gräfe et al.* durch massenspektrometrische Untersuchungen bis zu 20 weitere Pamamycine mit variablem Rest R<sup>6</sup> nachweisen.<sup>6</sup>

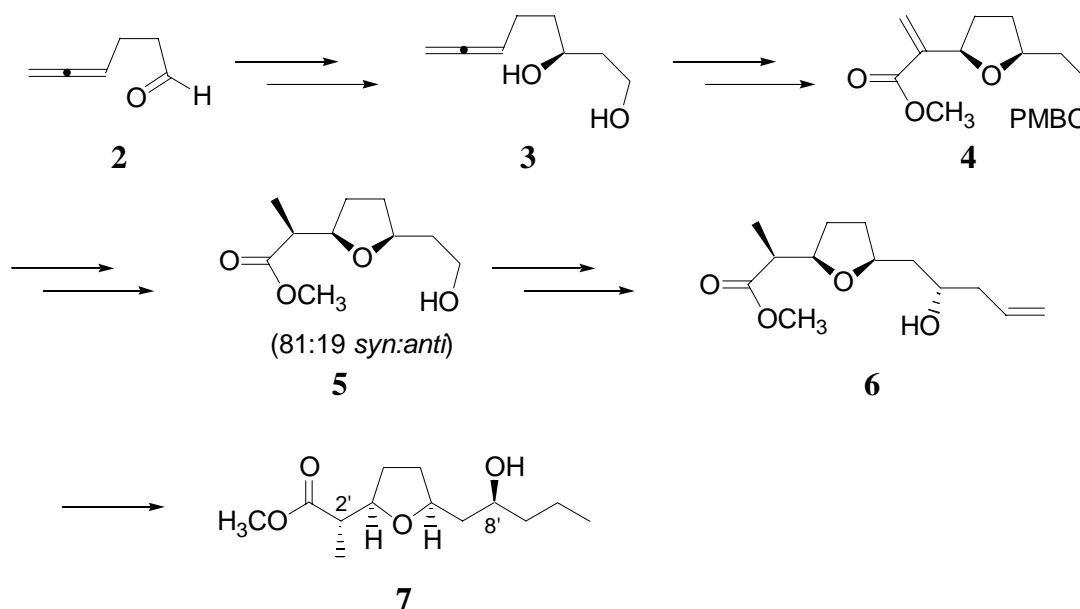
Ausführliche Untersuchungen von *Natsume et al.* zeigen deutlich den Einfluss des Substitutionsmusters,<sup>4b</sup> des Makrodiolid-Rings und der Dimethylaminogruppe<sup>15</sup> auf die biologische Aktivität der Pamamycine. Generell nimmt die Mycelium-induzierende Wirkung der Pamamycine mit zunehmendem Molekulargewicht ab.

Die Biosynthese dieser Makrodiolide konnte bisher nicht aufgeklärt werden.

## 1.2 Bisherige Untersuchungen zur Totalsynthese von Pamamycin-607 (1a)

Aufgrund seiner interessanten biologischen Eigenschaften und der ungewöhnlichen Struktur haben bereits mehrere Arbeitsgruppen Routen zu verschiedenen Bausteinen von Pamamycin-607 (**1a**) entwickelt. Eine Totalsynthese von **1a** wurde bisher jedoch noch nicht publiziert.

*Walkup et al.* entwickelten im Verlauf ihrer Studien<sup>16</sup> zur Synthese von Pamamycin-607 (**1a**) und natürlich vorkommender Homologe zunächst einen racemischen,<sup>16a</sup> später auch einen enantioselektiven<sup>16b,16c</sup> Zugang zu dem C1'-C11'-Fragment von Pamamycin-607 (**1a**) in Form des Methylesters **7**.

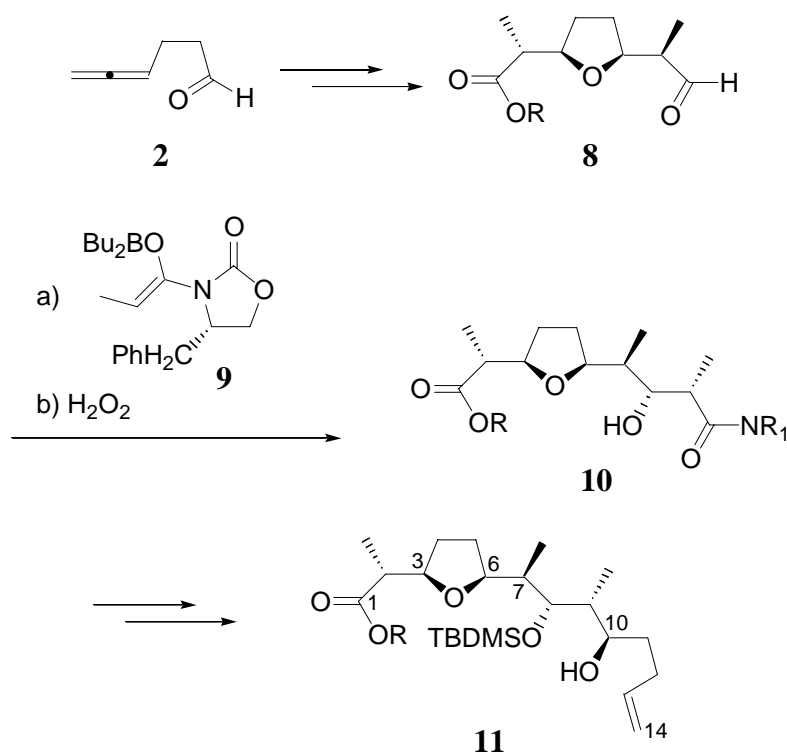


**Abb. 1.2:** *Walkup*-Synthese des C1'-C11'-Fragmentes in Form des Methylesters **7**

Ausgehend von 4,5-Hexadienal (**2**) benötigten sie 12 Stufen, um diese Verbindung mit einem Enantiomerenüberschuß von ca. 91 % (Drehwert) - 93 % (NMR) aufzubauen (Abb. 1.2). Das Enantiomer mit der gewünschten absoluten Konfiguration wurde dabei durch enzymatische kinetische Racematspaltung des Allenylalkohol-Intermediates **3** selektiert. Während die Schlüsselreaktion dieser Synthese, eine intramolekulare Oxymercuration eines  $\gamma$ -Trimethylsilyloxyallens gefolgt von einer Pd(II)-katalysierten Methoxycarbonylierung, die *cis*-2,5-Disubstitution des Tetrahydrofuranerüsts hochselektiv (> 95 % *cis*) generierte, wurde die relative Konfiguration an C2' und C8' nur mit befriedigender Diastereoselektivität (81:19 bzw. 85:15) erzeugt.

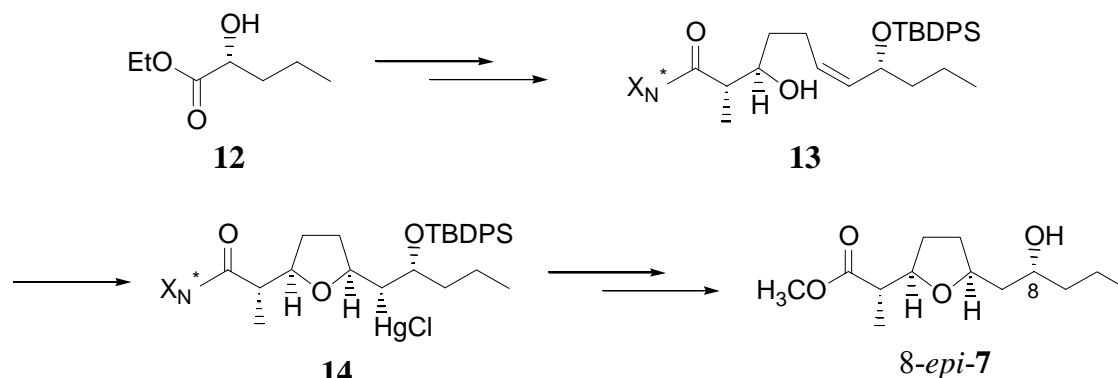


Mit Hilfe der erwähnten Cyclofunktionalisierung/Methoxycarbonylierung erreichte die Gruppe um *Walkup* kürzlich auch die Synthese der C1-C14-Untereinheit **11** von Pamamycin-607 (**1a**) mit korrekter Konfiguration der stereogenen Zentren an C2, C3 und C6 - C10 in 12 Stufen ausgehend von 4,5-Hexadienal (**2**) (Abb. 1.3).<sup>16d</sup>



**Abb. 1.3:** *Walkup*-Synthese eines fortgeschrittenen Intermediates zur Darstellung des C1-C18-Fragmentes von Pamamycin-607 (**1a**) (R = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)

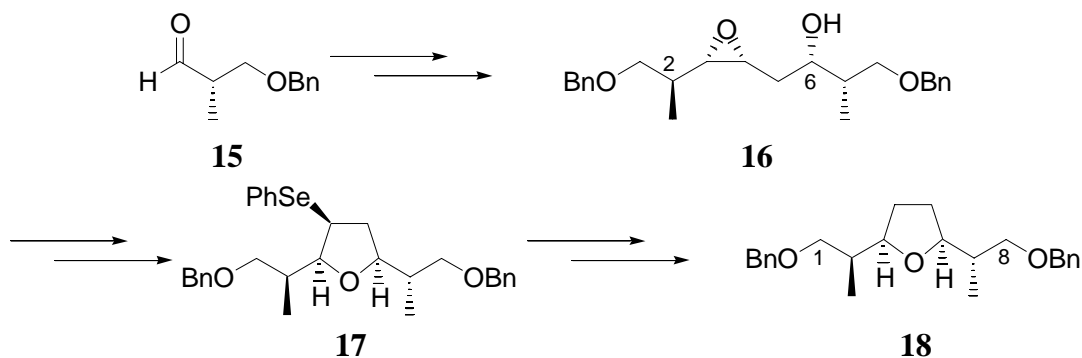
Wiederum wurde die Kontrolle der absoluten Konfiguration durch eine kinetische Racematspaltung erreicht, wozu in diesem Fall die Aldolreaktion des racemischen Tetrahydrofuranaldehyds **8** (C1 - C8 von **11**) mit dem enantiomerenreinen *Evans*-Borenolat **9** (C9 - C10 von **11**) genutzt wurde. Die anschließende Homoallylierung eines aus **10** abgeleiteten C10-Aldehyds führte jedoch überwiegend (49 : 21) zum unerwünschten C10-Epimer des Alkohols **11**.



**Abb. 1.4:** *Perlmutter*-Synthese des Methylesters von 8-*epi*-7

Ausgehend von literaturbekanntem (2*S*)-2-Hydroxypentansäureethylester (**12**) (*ee*: 85 - 89 %) benötigten *Perlmutter et al.* 10 Stufen, um den Methylester von 8-*epi*-7 in enantiomerenangereicherter Form zu synthetisieren (Abb. 1.4).<sup>17</sup> Die Cyclisierungsvorstufe **13** generierten sie durch eine *syn*-selektive Aldol Reaktion eines von **12** abgeleiteten Alkenals mit einem enantiomerenreinen, Camphersultam-verknüpften Borenolat. Der Schlüsselschritt ihrer Sequenz, eine intramolekulare Oxymercuration, führte mit moderater Selektivität (6:1) zum gewünschten 2,5-*cis*-disubstituierten Tetrahydrofuranylederivat **14**, das in weiteren vier Schritten in den demercurierten Methylester 8-*epi*-7 überführt werden konnte.

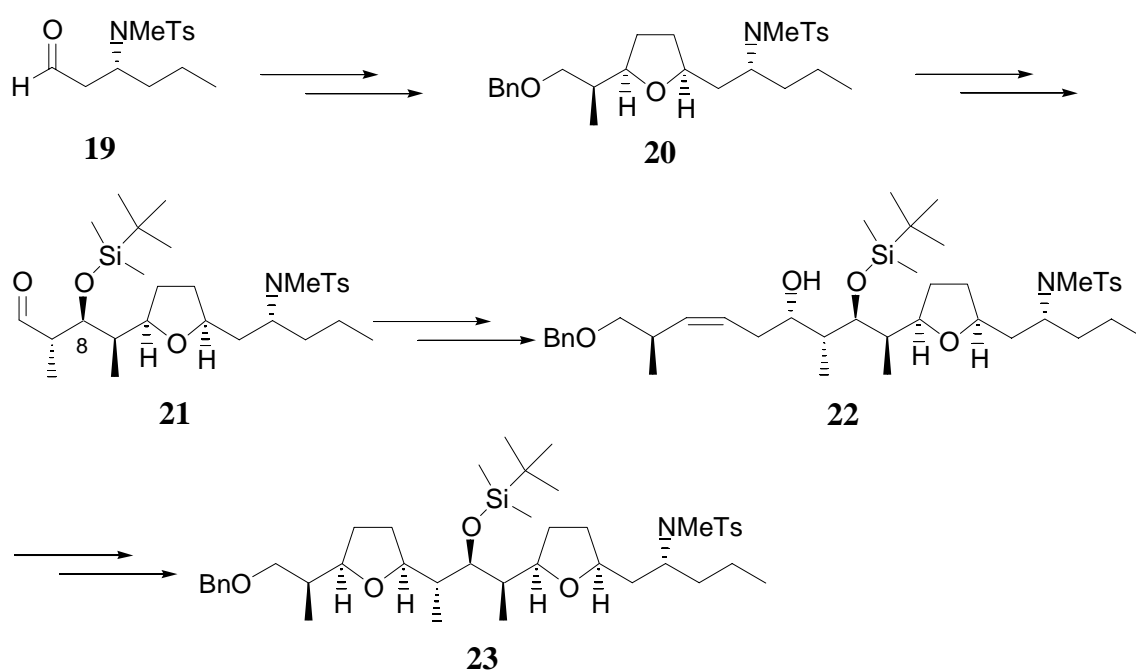
*Thomas et al.* nutzten die hohe 1,5-asymmetrische Induktion der Umsetzung von (*S*)-3-Benzyloxy-2-methylpropanal (**15**) mit (2*E*,4*R*)-5-Benzyloxy-4-methylpent-2-enylstannan,<sup>18</sup> um *anti*-selektiv (2,6-*anti* / 2,6-*syn* > 95:5) einen Homoallylalkohol zu generieren, der *via* nachfolgender diastereoselektiver Epoxidierung (*ds* = 93:7) in das *syn*-Hydroxyepoxid **16** überführt werden konnte (Abb. 1.5).



**Abb. 1.5:** Synthese eines C1-C8-Intermediates als Vorläufer des C1-C18-Fragmentes nach *Thomas et al.*

Nach Ringöffnung mit Natriumphenyلسelenid und anschließender Behandlung der resultierenden diastereomeren Hydroxyselenide mit katalytischen Mengen an Perchlorsäure wurde das 2,5-*cis*-verknüpfte Tetrahydrofuran **17** erhalten, das nach reduktiver Abspaltung der Phenylselenylgruppierung das C1-C8-Intermediat **18** auf dem Weg zum C1-C18-Fragment von Pamamycin-607 (**1a**) ergab.<sup>19</sup>

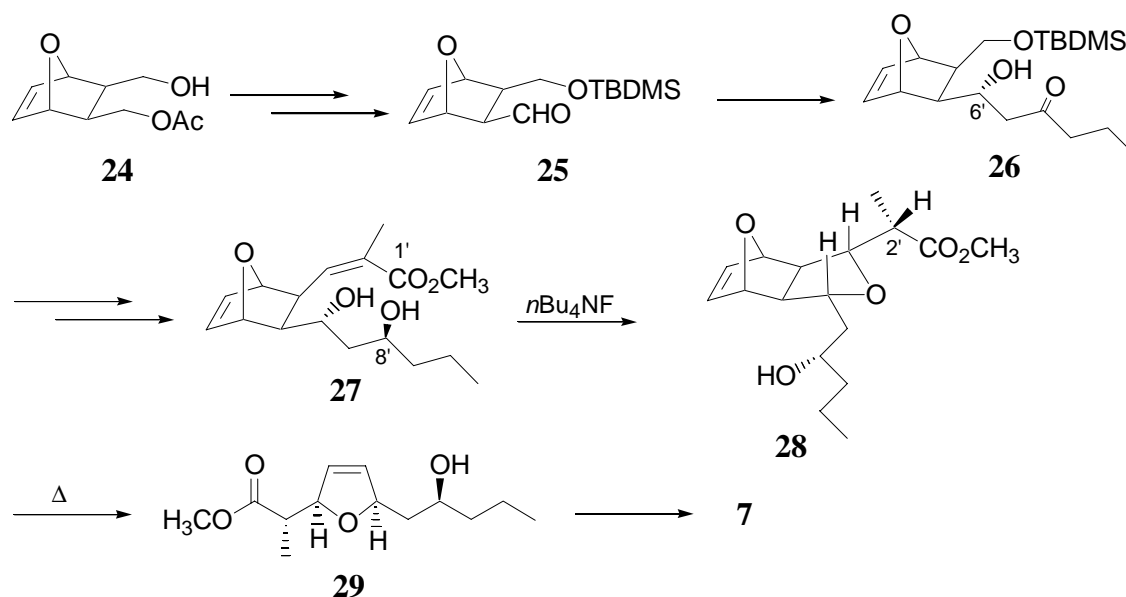
Erst kürzlich berichtete diese Gruppe auch die Synthese eines C1'-C11'-Fragmentes sowie des weiter fortgeschrittenen Intermediates **23** auf dem Weg zum C1-C18-Baustein von Pamamycin-607 (**1a**), in dem bereits alle Stereozentren korrekt konfiguriert vorliegen und auch die Aminogruppe schon eingeführt wurde (Abb. 1.6).<sup>20</sup>



**Abb. 1.6:** Synthese eines C1-C18-Intermediates nach *Thomas et al.*

Ausgehend vom Aminoaldehyd **19** wurde durch Allyl-Stannan-Kupplung und Elektrophil-induzierte ( $\text{PhSe}^+$ ) Cyclisierung des resultierenden Homoallylkohols das 2,5-*cis*-disubstituierte Tetrahydrofuran **20** synthetisiert, das in einer mehrstufigen Sequenz in den Aldehyd **21** überführt werden konnte. Die Kontrolle der relativen Konfiguration der Stereotriade C7 - C9 wurde durch eine *anti*-selektive Aldolreaktion erreicht. Durch eine erneute Allyl-Stannan-Kupplung konnte der Homoallylkohol **22** generiert werden, der wiederum *via* Selen-induzierter Cyclisierung in das *bis*-Tetrahydrofuranylderivat **23** überführt wurde.

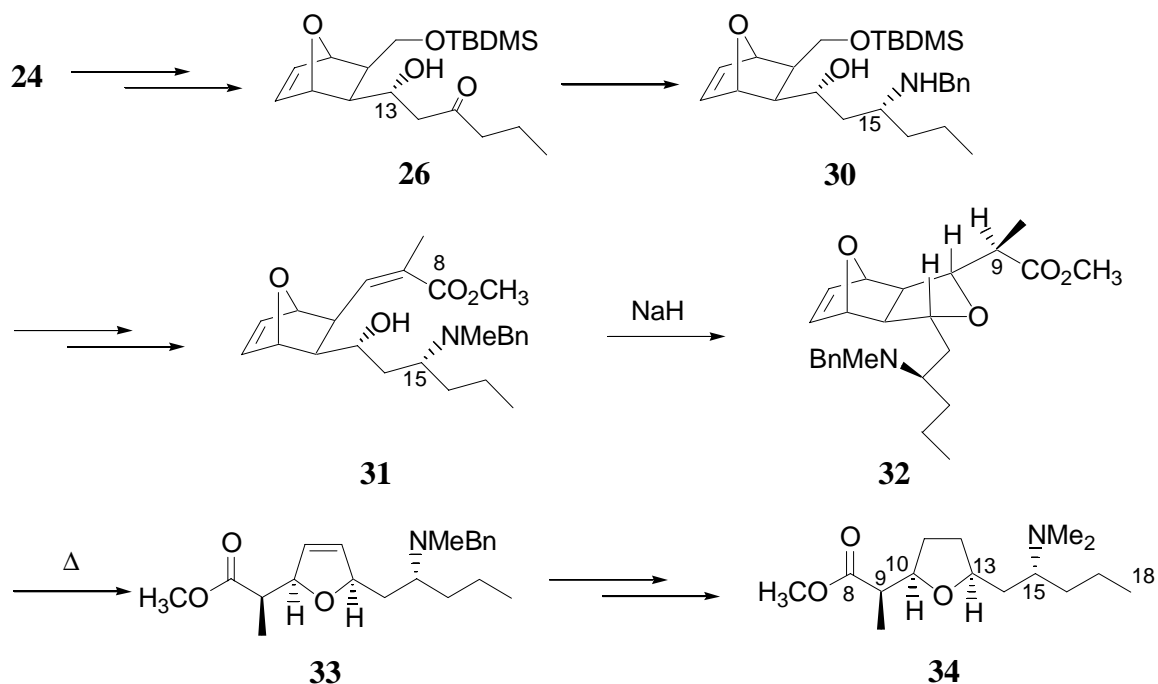
*Bloch et al.* publizierten im Rahmen ihrer Untersuchungen zur Totalsynthese von Pamamycin-607 (**1a**) zunächst eine Synthese des C1'-C11'-Fragments.<sup>21</sup>



**Abb. 1.7:** Synthese des C1'-C11'-Fragments nach *Bloch et al.*

Ausgehend vom Hydroxyacetat **24**, das durch eine enzymatische Transacylierung in enantiomerenreiner Form erhalten wurde, konnte der Aldehyd **25** durch Standardtransformationen in drei Schritten generiert werden (Abb. 1.7). Während die relative Konfiguration an C6' in **26** durch eine Aldoladdition des kinetisch kontrolliert gebildeten Lithiumenolats von 2-Pentanone an den Aldehyd **25** mit guter Stereoselektivität gesteuert werden konnte ( $de = 80\%$ ), führte die anschließende Reduktion des Aldols **26** unter *Evans*-Bedingungen<sup>22</sup> nur mit moderater Selektivität ( $anti/syn = 4:1$ ) zum gewünschten *anti*-Diastereomer mit der erforderlichen Konfiguration an C8'. Die Konfiguration der Doppelbindung in **27** wurde durch eine *HWE*-Reaktion von Diphenoxyphosphonopropionsäuremethylester an den entsprechenden Aldehyd kontrolliert ( $Z/E = 9:1$ ). Schlüsselschritt dieser 13-stufigen Sequenz ist eine Fluorid-induzierte *Michael*-Cyclisierung, die mit hoher Diastereoselektivität die *cis*-Verknüpfung des Tetrahydrofurans in **28** generiert. Ebenso gelang durch diese Transformation die Kontrolle der relativen Konfiguration an C2' mit einer unerwartet hohen Diastereoselektivität von 95:5 zugunsten des gewünschten Diastereomers. Flash-Thermolyse von **28** führte zum Dihydrofuran **29**, das nach Hydrierung das C1'-C11'-Fragment **7** lieferte.

In einer späteren Publikation beschrieben *Bloch et al.* die enantioselektive Darstellung eines fortgeschrittenen Intermediates zur Synthese des C1-C18-Fragmentes.<sup>23</sup>

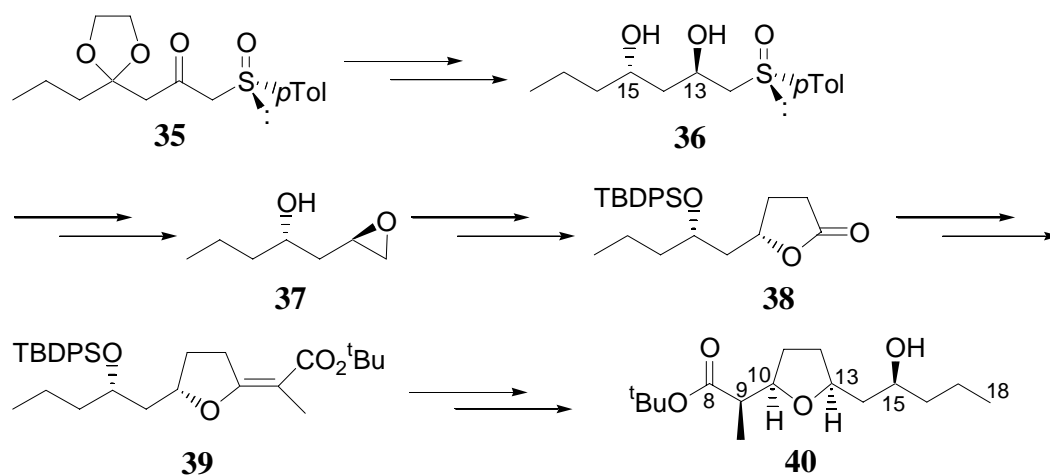


**Abb. 1.8:** *Bloch'sche* Synthese des C8-C18-Fragmentes

Dazu gingen sie erneut vom enantiomerenreinen bicyclischen Hydroxyacetat **24** aus (Abb. 1.8). Durch die reduktive Aminierung des Aldols **26** nach *Larchevêque*<sup>24</sup> gelang es, das monobenzylierte Amin **30** hoch diastereoselektiv (*syn/anti* = 9:1) zu generieren. Die C8-C10-Einheit wurde auch hier über eine (*Z*)-selektive (*Z/E* > 95:5) *HWE*-Reaktion eingeführt. Erneut gelang es, im Schlüsselschritt dieser Synthese, einer intramolekularen *Michael*-Cyclisierung, in diesem Falle Hydrid-induziert, ausgehend von **31** die 2,5-*cis*-Verknüpfung des Tetrahydrofurans sicherzustellen. Die Kontrolle der relativen Konfiguration an C9 in **32** bereitete hier jedoch Probleme. Die Selektivität zugunsten des gewünschten Diastereomers lag lediglich bei 3:2. **32** wurde durch Retro-*Diels-Alder*-Reaktion unter Flash-Thermolyse-Bedingungen in das Dihydrofuran **33** überführt, das nach Hydrierung, Debenzylierung und Einführung der zweiten *N*-Methylgruppe das C8-C18-Fragment **34** lieferte.

Ausgehend von **34** planen *Bloch et al.* die Synthese des gesamten C1-C18 Fragmentes durch eine *anti*-Aldolreaktion gefolgt vom Aufbau des dritten Tetrahydrofuranringes nach *Bartlett*-Methodik.<sup>25</sup>

Kürzlich berichteten auch *Solladié et al.* die Synthese eines Intermediates zur Darstellung des C1-C18-Fragments.<sup>26</sup> Ausgehend von  $\beta$ -Ketosulfoxid **35** benötigten sie 14 Stufen, um den C8-C18-Baustein **40** in einer Gesamtausbeute von 11% mit hohem Enantiomerenüberschuss zu generieren (Abb. 1.9).



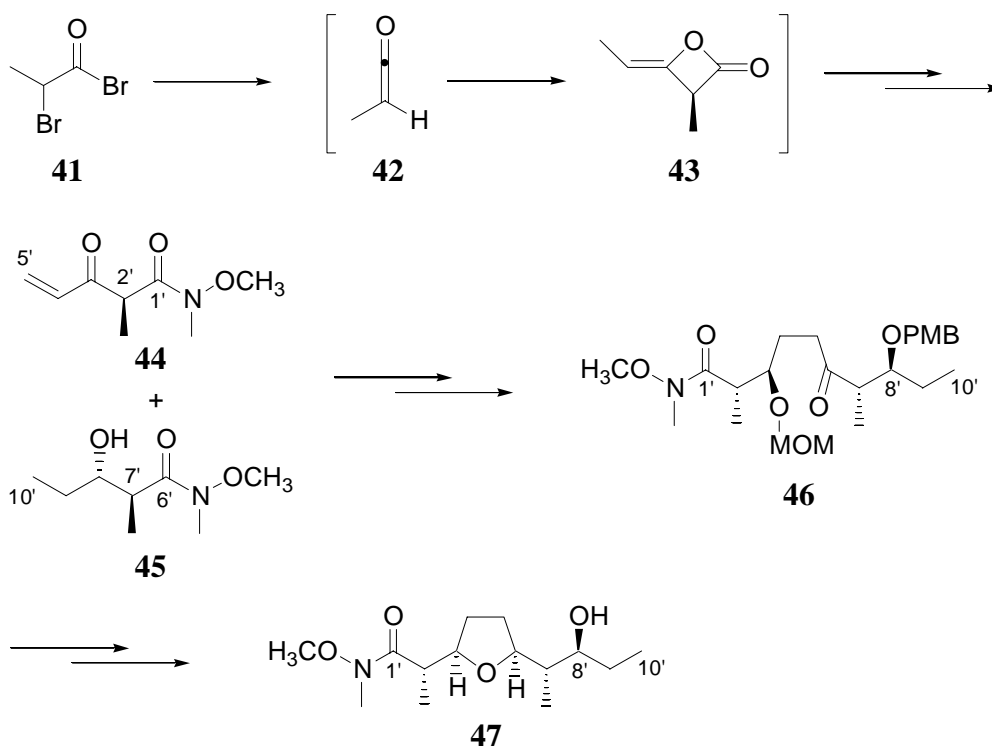
**Abb. 1.9:** Synthese eines Vorläufers des C8-C18-Fragments in Form des *tert*-Butylesters **40** nach *Solladié et al.*

Unter Nutzung von (*S*)-(-)-Methyl-*p*-toluolsulfoxid als chiraalem Auxiliar gelang es, ausgehend vom  $\beta$ -Ketosulfoxid **35** zunächst durch eine diastereoselektive DIBAH-Reduktion (*de* > 95%) die relative Konfiguration an C13 zu kontrollieren. Mit gleicher Selektivität führte die Reduktion der entschützten  $\delta$ -Ketogruppe unter *Evans*-Bedingungen<sup>22</sup> zum *anti*-konfigurierten  $\beta,\delta$ -Dihydroxysulfoxid **36**. Reduktion, Methylierung des resultierenden Sulfids und intramolekulare Sulfonium-Eliminierung lieferten das  $\beta$ -Hydroxyepoxid **37**, das TBDPS-geschützt durch regioselektive Öffnung mit dem Malonatanion und anschließende Decarboxylierung in das Butyrolacton **38** überführt wurde. Die Hydrierung des durch Kondensation aus **38** erhaltenen (*E*)-konfigurierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters **39** gelang nach Desilylierung und erfolgte, wie für derartige Furanderivate erwartet,<sup>25,27</sup> stereoselektiv von der sterisch weniger gehinderten Seite.

Wenig später gelang es *Solladié et al.*, durch eine chelatkontrollierte (*E/Z*)-Isomerisierung von **39** das korrespondierende (*Z*)-Isomer zugänglich zu machen, das nach Desilylierung und Hydrierung die C1'-C11'-Untereinheit von Pamamycin-607 (**1a**) lieferte.<sup>28</sup>

*Calter et al.* berichteten eine konvergente asymmetrische Synthese eines Ausschnittes (C1' - C10') des C1'-C11' Fragmentes von Pamamycin-621A (**1g**).<sup>29</sup>

Ausgehend vom Methylketendimer **43**, das sie nach Reduktion von Brompropionsäurebromid **41** durch eine katalytische asymmetrische Dimerisierung des resultierenden Methylketens **42** in enantiomerenreiner Form erhielten, konnten sie die Konfiguration der stereogenen Zentren an C2' in **44** und C7' in **45** kontrollieren (Abb. 1.10).

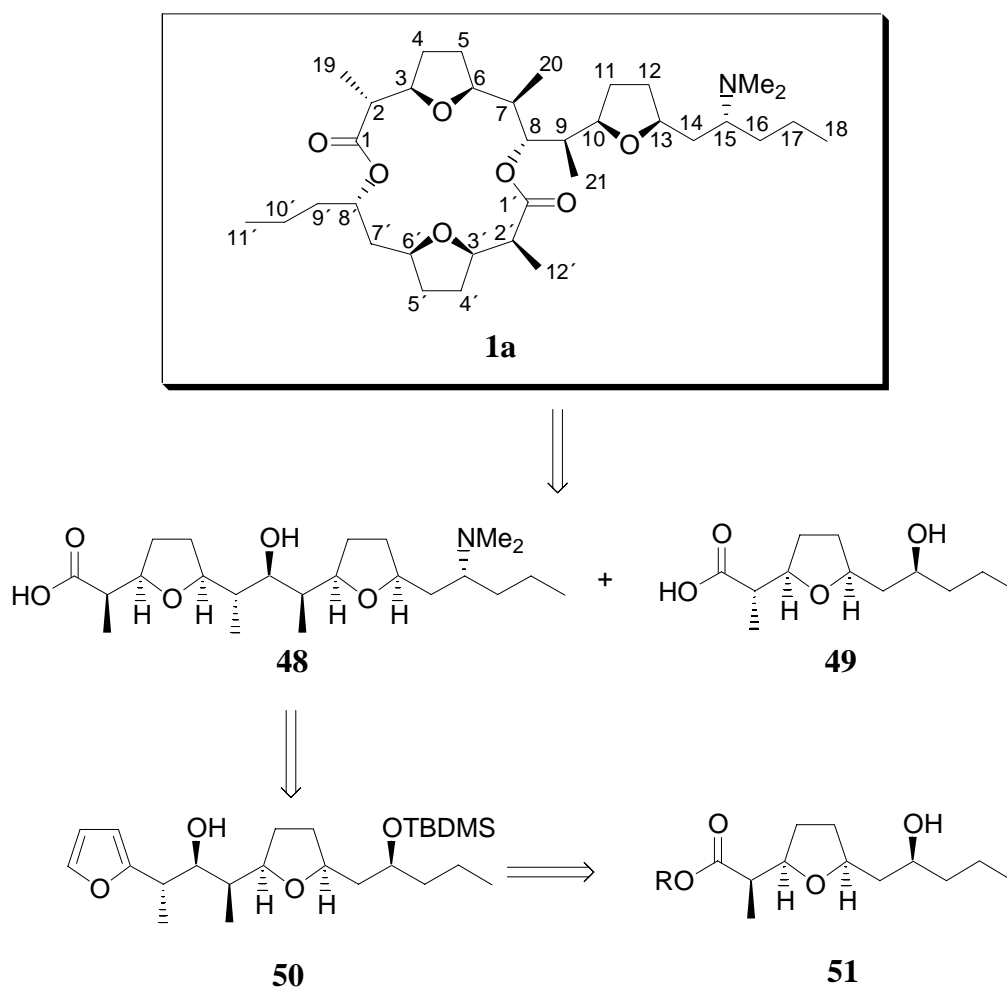


**Abb. 1.10:** Synthese des C1'-C10'-Segments von Pamamycin-621A (**1g**) nach *Calter et al.*

Durch Öffnung des Methylketendimers **43** mit dem aus *N,O*-Dimethylhydroxylamin erhaltenen Lithiumamid und Oxidation des *in situ* generierten Silylenolethers gelangten sie zu **44**, während die Öffnung mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin gefolgt von der Reduktion des resultierenden  $\beta$ -Ketoamids mit  $\text{KBET}_3\text{H}$  diastereoselektiv ( $de > 95\%$ ) das *anti*- $\beta$ -Hydroxyamid **45** mit einem  $ee$  von 99% ergab. Zur Kupplung beider Bausteine **44** und **45** wurde C6' in **45** durch Addition von Tributylstanyllithium an den aus **45** erhaltenen hydroxylgeschützten Aldehyd in ein nucleophiles Zentrum überführt. Die 1,4-Addition des nach Transmetallierung erhaltenen Cuprates an das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **44** ergab nach Schutzgruppenoperation das Keton **46**, das nach *anti*-selektiver Reduktion, Mesylierung der resultierenden Hydroxygruppe und Entfernung der Schutzgruppen eine hochselektive Cyclisierung zum gewünschten 2,5-*cis*-disubstituierten Fünfring des C1'-C10'-Fragments **47** von Pamamycin-621A (**1g**) einging.

## 2 Problemstellung und Syntheseplanung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die enantioselektive Totalsynthese des 16-gliedrigen Makrodiolids Pamamycin-607 (**1a**) unter iterativer Nutzung eines von Metz *et al.* entwickelten generellen Zugangs zu Actinsäuren und deren Analoga.<sup>30</sup> Als Schlüsseltransformationen sollen dabei neue Methoden zur Darstellung und Elaboration von Sul-tonen zum Einsatz kommen.<sup>31</sup>



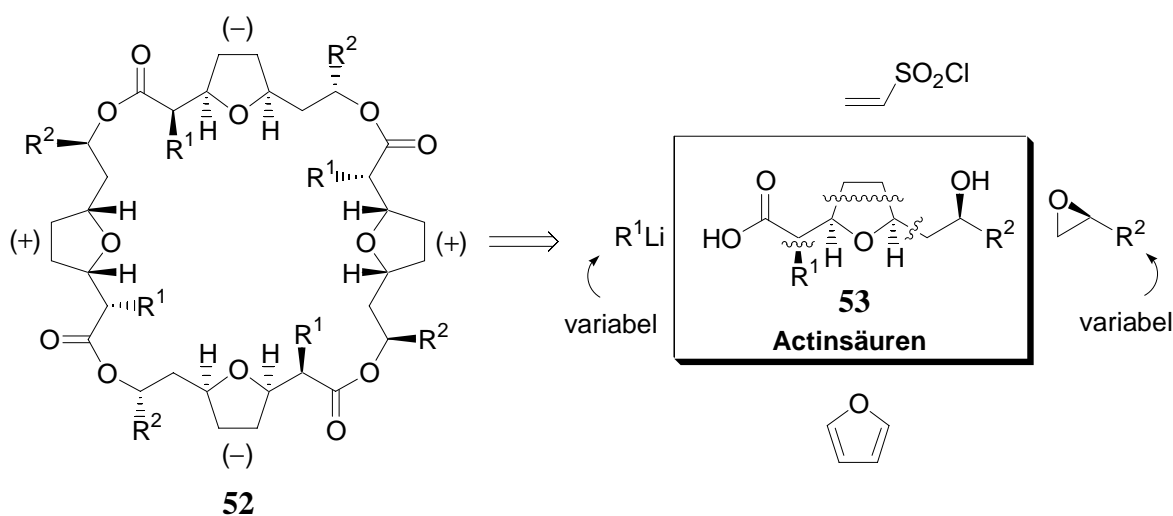
**Abb. 2.1:** Retrosynthetische Analyse des Makrodiolids Pamamycin-607 (**1a**)

Aus retrosynthetischer Sicht besteht der Makrocyclus **1a** aus zwei Hydroxysäureuntereinheiten, dem sogenannten larger fragment (C1-C18, Pamamycin-Numerierung) **48** und dem smaller fragment (C1'-C11') **49** (Abb. 2.1).<sup>32</sup>



Diese Hydroxysäureuntereinheiten **48** und **49** sind strukturell sehr eng verwandt mit den Actinsäuren **53**, die ihrerseits die monomeren Bausteine der natürlich vorkommenden Makrotetrolid-Antibiotika **52**, auch Actine oder Nactine genannt, darstellen (Abb. 2.2).

*Metz et al.*<sup>30</sup> entwickelten kürzlich eine hoch diastereoselektive und flexible Synthese dieser Actinsäuren, die nicht nur einen Zugang zu den natürlich vorkommenden Makrotetrolidbausteinen ermöglicht, sondern prinzipiell auch die Synthese weiterer Analoga unter Variation der Reste  $R^1$  und  $R^2$  erlauben sollte.



Actine ( $R^1 = Me$ ;  $R^2 = Me, Et, i-Pr$ )

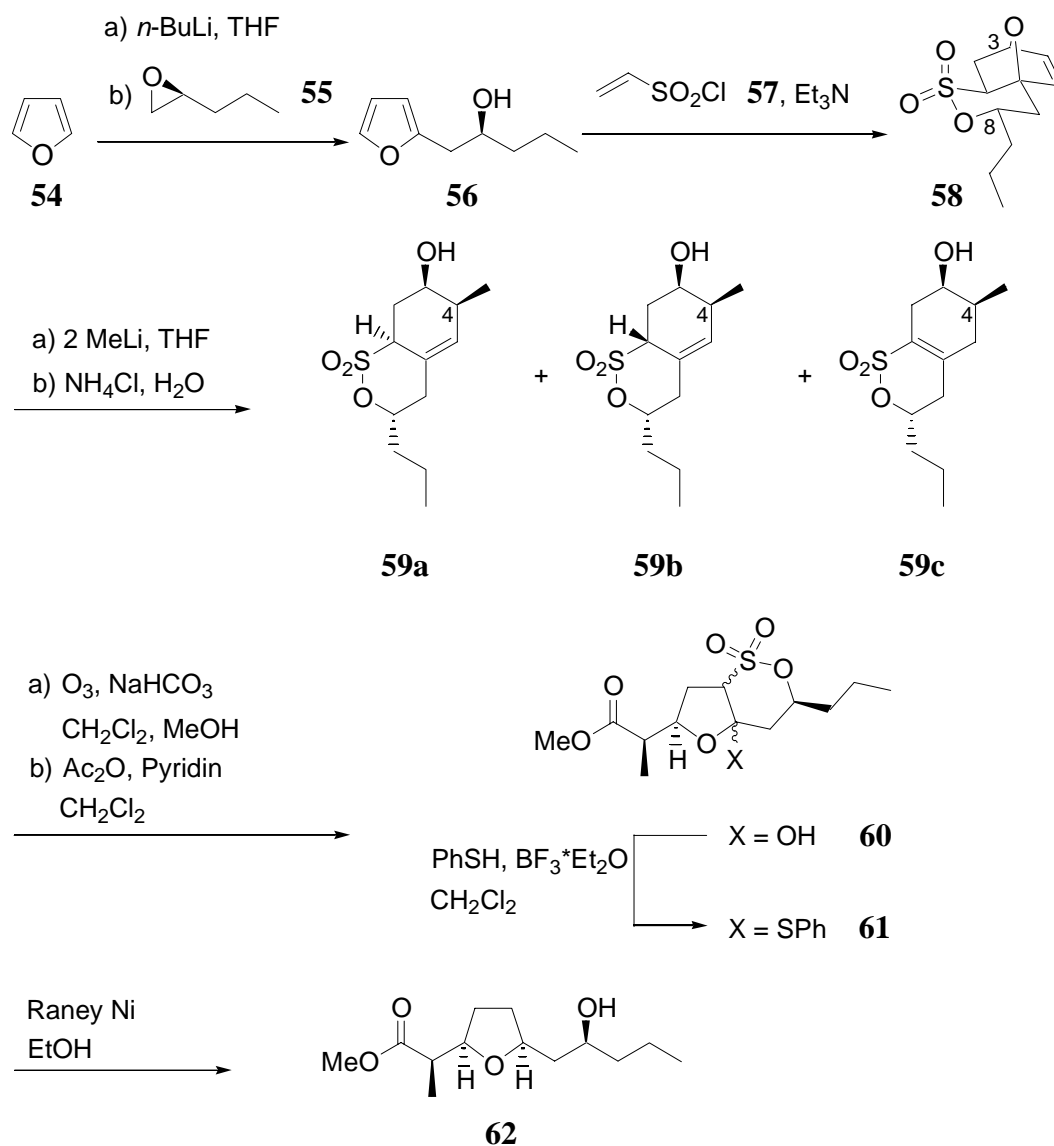
**Abb. 2.2:** Struktur der Actine (**52**) und ihrer Bausteine, der Actinsäuren (**53**)

Abb. 2.2 illustriert, wie Actinsäuren aus den vier einfachen Bausteinen Furan, einem Epoxid, Vinylsulfonsäurechlorid und einem Organolithiumreagenz generiert werden können.

Des weiteren gestaltet sich auch der Übergang zu einer enantioselektiven Synthese als einfach, da eine große Zahl der erforderlichen Epoxide in beiden enantiomeren Formen zugänglich sind.<sup>33,34</sup> Diese Sulton-Route wurde von *Metz et al.* zur bislang kürzesten Synthese von Nonactinsäure ( $R^1 = R^2 = Me$ ) genutzt. Durch intensive Anwendung sequentieller Tandem-Transformationen gelang es ihnen, ausgehend von Furan Nonactinsäuremethylester in nur sechs Schritten zu synthetisieren.<sup>30</sup>

Betrachtet man das larger fragment **48** als ein substituiertes Actinsäureanalogon, so lässt es sich seinerseits zurückführen auf das Hydroxyalkylfuran **50**, dessen blockierte Hydroxygruppe als Platzhalter für die *N,N*-Dimethylaminogruppe dienen soll. Eine weitere retrosynthetische Zerlegung führt zu dem *n*-Propylactinsäurederivat **51**. Das smaller fragment **49** stellt lediglich das C2-Epimer dieses Actinsäureanalogons **51** dar.

Im Rahmen der Diplomarbeit<sup>35</sup> gelang bereits die enantioselektive Synthese des *n*-Propylactinsäurederivates **51** als Vorläufer des larger fragment **48** in Form des Methylresters **62** unter Nutzung des in Abb. 2.2 illustrierten „Baukastens“ zur Synthese von Actinsäuren (Abb. 2.3).

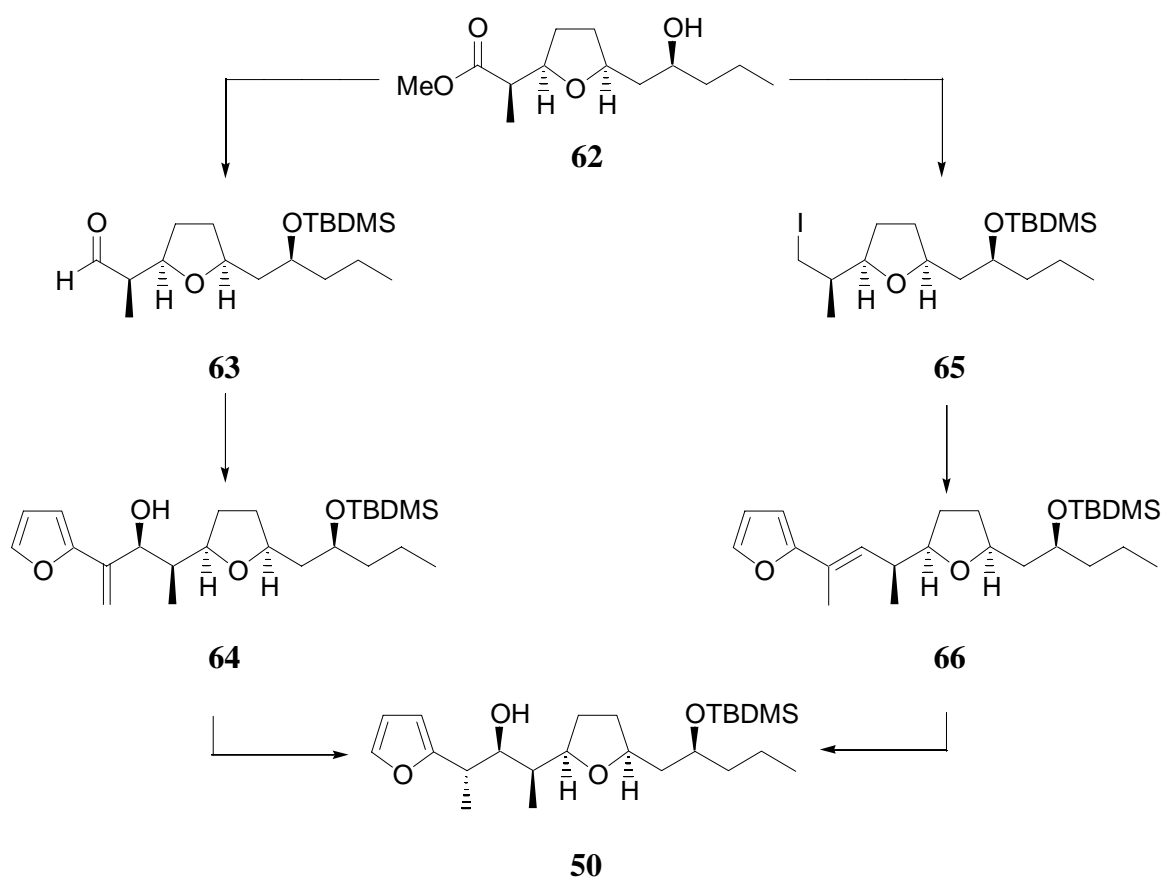


**Abb. 2.3:** Synthese des Intermediates **62** auf dem Weg zum larger fragment **48**

Die C2-Lithiierung von Furan (**54**) führte nach Alkylierung der gebildeten Organometallspezies mit (*S*)-1,2-Epoxy-pentan (**55**) zum enantiomerenreinen Hydroxyalkylfuran **56**. Durch eine Veresterung von **56** mit Vinylsulfonylchlorid (**57**) und eine bei der anschließenden Aufarbeitung einsetzende hochdiastereoselektive intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion wurde die relative Konfiguration der Stereozentren an C3 und C8 vollständig kontrolliert. Das resultierende Sultone **58** ergab nach basischer Öffnung der

Oxobücke in einer Tandem-Eliminierung/1,6-Addition die diastereomeren Bicyclen **59a-59c**, wobei an C4 sowohl völlig regio- als auch stereoselektiv eine Methylgruppe eingefügt wurde. Unterwarf man dieses Diastereomerengemisch einer Ozonolyse, so wurden allein die beiden trisubstituierten Olefine **59a** und **59b** attackiert, die nach eliminierender Aufarbeitung die diastereomeren Halbacetale **60** ergaben. Die reduktive Eliminierung der von **60** abgeleiteten *S,O*-Acetale **61** durch Raney-Nickel ergab intermediär ein Dihydrofuran, das *in situ* stereoselektiv (*dr* > 92:8) zum Hydroxysäuremethylester **62** hydriert wurde.

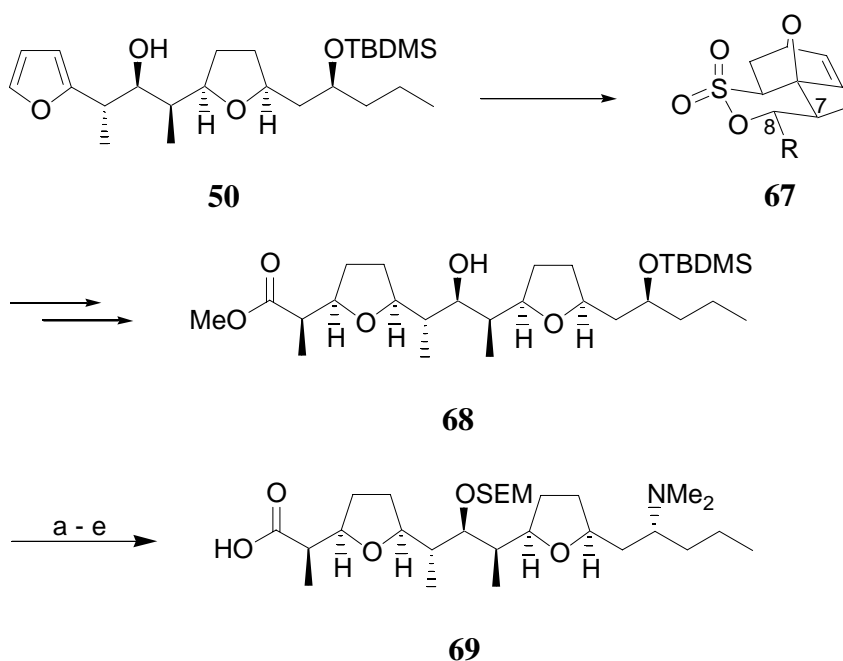
Zur Überführung des Hydroxysäuremethylesters **62** in das Hydroxyalkylfuran **50** wurden zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen (Abb. 2.4). Die eine Route beinhaltet die Addition einer aus 1-(2-Furyl)-1-bromethen<sup>36</sup> abgeleiteten Organometallspezies an den Aldehyd **63** unter Chelatkontrolle<sup>37</sup> gefolgt von einer *anti*-selektiven Hydrierung<sup>38</sup> des resultierenden Allylkohols **64**.



**Abb. 2.4:** Strategien zur Überführung des Hydroxysäuremethylesters **62** in das fortgeschrittene Hydroxyalkylfuran **50**

Alternativ sollte auch eine Hydroborierung des Olefins **66** unter Minimierung von 1,3-Allylspannung<sup>39</sup> die beiden neuen stereogenen Zentren in **50** mit hoher Diastereoselektivität erzeugen. Hierzu muß jedoch ein Zugriff auf das (*E*)-konfigurierte trisubstituierte Olefin **66** gewährleistet sein. Durch eine *Wittig*-Reaktion<sup>40</sup> von 2-Acetylfuran mit dem aus dem Halogenid **65** zu erhaltenden Ylid könnte **66** stereoselektiv generiert werden.

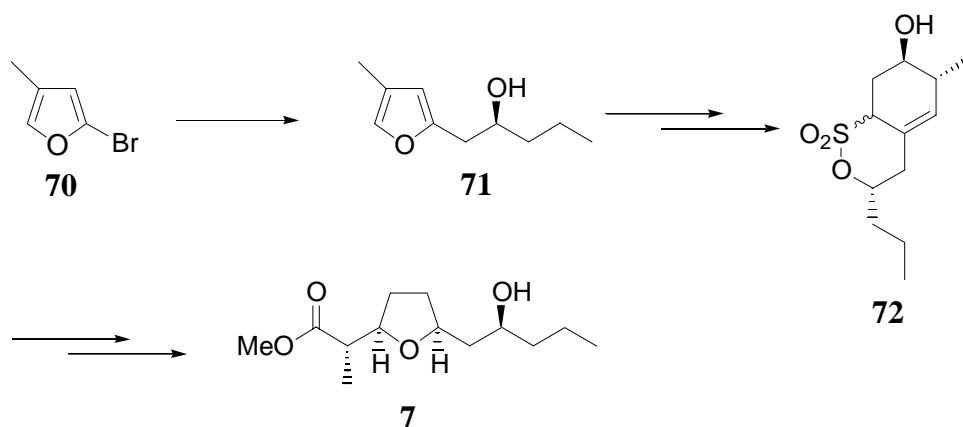
Ein erneutes Durchlaufen der bereits in Abb. 2.3 erläuterten Sequenz ausgehend vom Hydroxyalkylfuran **50** würde das monogeschützte Diol **68** liefern (Abb. 2.5). Für die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion des Vinylsulfonsäureesters von **50** läßt sich sowohl durch die Lenkung der zum Furan  $\alpha$ -ständigen Methylgruppe als auch des am Carbinolzentrum von **50** befindlichen Restes eine stereoselektive Bildung des Cycloadduktes **67** erwarten, in dem diese beiden Substituenten äquatorial am  $\delta$ -Sultonsessel ausgerichtet sind.



**Abb. 2.5:** a) SEMCl; b) *n*-Bu<sub>4</sub>NF, HOAc, THF; c) MsCl, Pyridin; d) Me<sub>2</sub>NH; e) 2 N NaOH.

Nach Schutz der freien Hydroxylgruppe in **68** mit 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (SEM-Chlorid) und fluoridinduzierter Spaltung des TBDMS-Ethers soll die Dimethylaminofunktionalität unter Inversion der Konfiguration entweder durch nucleophile Substitution eines Mesylats<sup>41</sup> oder nach *Mitsunobu* eingeführt werden.<sup>42,43</sup> Die anschließende Esterhydrolyse soll das hydroxylgeschützte larger fragment **69** liefern.

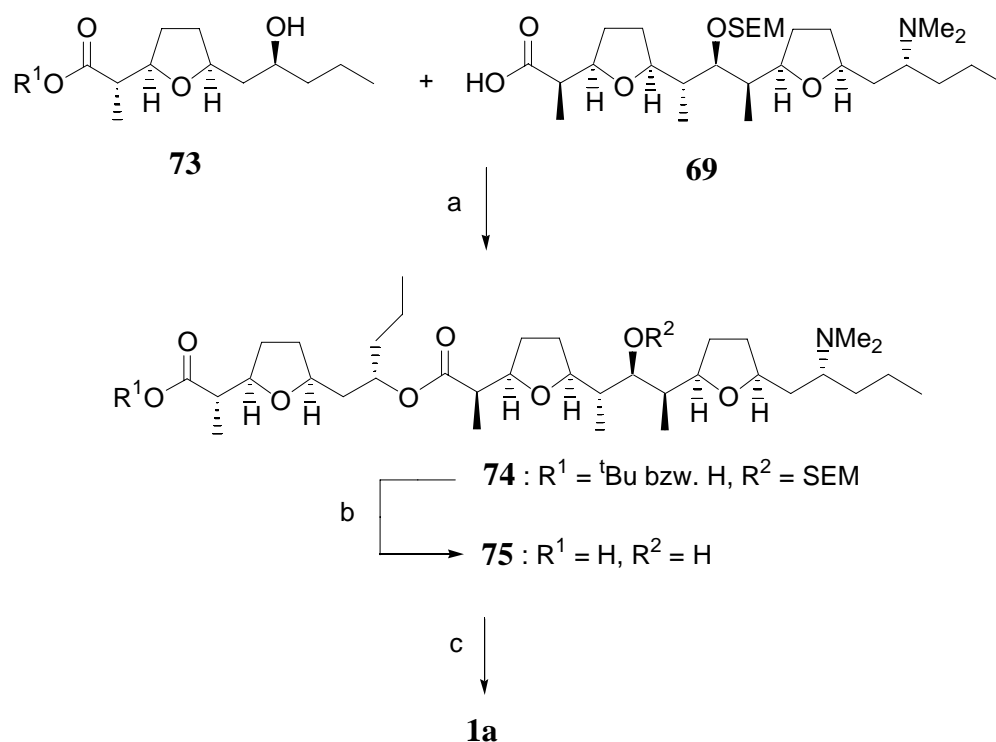
Mittels einer gegenüber Abb. 2.3 nur leicht modifizierten Sequenz sollte sich auch der Methylester **7** des smaller fragment generieren lassen (Abb. 2.6).



**Abb. 2.6:** Leicht modifizierte „Baukastensequenz“ zur Synthese des Methylesters **7** des smaller fragment

Anstelle der Eliminierung/alkoxidgerichteten konjugierten 1,6-Addition von Methyllithium soll hier eine Tandem-Eliminierung/alkoxidgelenkte 1,6-Hydridaddition<sup>44</sup> an das aus **71** gebildete Sulton zum Gemisch diastereomerer Bicyclen **72** führen, in denen die vorgegebene Methylgruppe und die Hydroxylfunktion eine *trans*-Anordnung zueinander einnehmen. Das disubstituierte Furan **71** sollte sich nach Halogen-Lithium-Austausch analog zu **56** (Abb. 2.3) aus literaturbekanntem 2-Brom-4-methylfuran (**70**)<sup>45</sup> generieren lassen.

Die beiden Fragmente **73** und **69** sollen unter *Yamaguchi*-Bedingungen<sup>46</sup> gekoppelt werden (Abb. 2.7), da diese sich schon bei der Synthese eines linearen Vorläufers von Nonactin als sehr effizient erwiesen haben.<sup>47</sup> Hierzu soll **73** entweder in Form der aus **7** durch Verseifen erhältlichen freien Säure **49** oder in Form des durch Umesterung von **7** erhältlichen *tert*-Butylesters eingesetzt werden. Entschützen des so erhaltenen Esters **74** würde zur Hydroxysäure **75** führen. Die Makrodiolidbildung durch eine *Mukaiyama*-Lactonisierung<sup>48</sup> würde dann Pamamycin-607 (**1a**) ergeben.



**Abb. 2.7:** a) 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, DMAP; b)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ; c) 2-Chlor-*N*-methylpyridiniumiodid,  $\text{Et}_3\text{N}$ .

Da man bei Hydroxycarbonsäuren, die unter *Mukaiyama*-Konditionen eine langsame Cyclisierung über das Acyloxypyridiniumsalz eingehen, das Auftreten von Ketenen beobachtet,<sup>49</sup> könnte eventuell auch der Einsatz der zu **51** analogen freien Säure bzw. des *tert*-Butylesters **40** anstelle von **73** zum korrekten Stereoisomer **1a** führen.

### 3 Synthese des larger fragment 48 von Pamamycin-607 (1a)

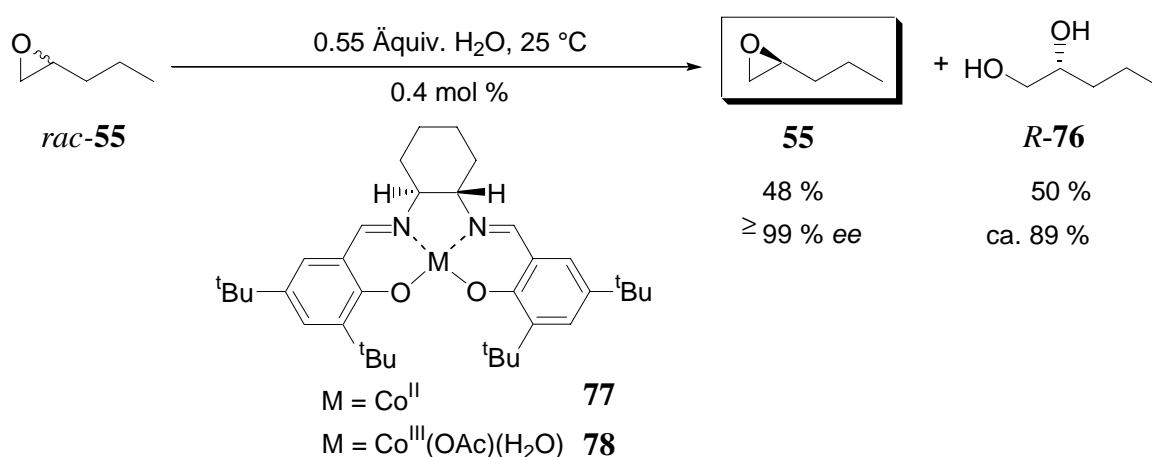
#### 3.1 Synthese des *n*-Propylactinsäurederivates 62 als Vorläufer des larger fragment 48

##### 3.1.1 Allgemeines

Die Anwendung des von Metz *et al.* entwickelten und in Kap. 2 illustrierten „Synthesebaukastens“ zur Darstellung von Actinsäuren und Analoga auf die Synthese des *n*-Propylactinsäuremethylesters **62** gelang, wie bereits erwähnt, im Rahmen der Diplomarbeit.<sup>35</sup> Um den Optimierungen und Abänderungen der Reaktionsbedingungen im Rahmen des „Upscalings“ Rechnung zu tragen, seien diese Stufen im Folgenden kurz beschrieben.

##### 3.1.2 Darstellung von enantiomerenreinem (*S*)-1,2-Epoxyptentan (**55**)

Die Darstellung des Epoxids **55** erfolgte im Rahmen der Diplomarbeit<sup>35</sup> nach Literaturvorschrift<sup>50</sup> ausgehend von der enantiomerenreinen Aminosäure (*S*)-Norvalin. Trotz der akzeptablen Ausbeute von immerhin 49 % über drei Stufen ist diese Synthese nicht in dem Maßstab durchführbar, der notwendig wäre, um genügend enantiomerenreines Startmaterial für eine Totalsynthese von Pamamycin-607 (**1a**) darzustellen.<sup>51</sup>



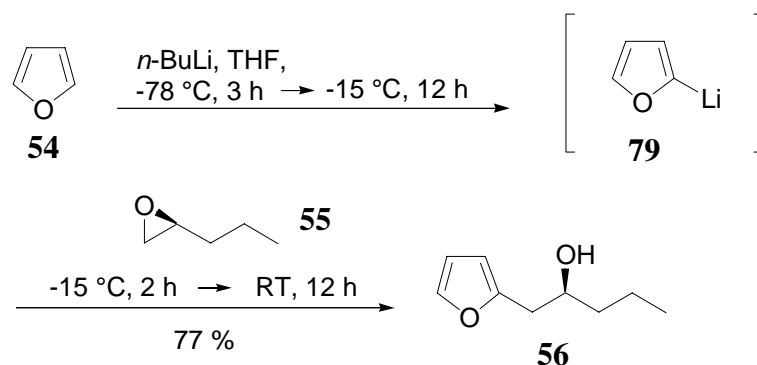
**Abb. 3.1:** Hydrolytische kinetische Racematspaltung von *rac*-**55** nach Jacobsen-Methodik.

*Jacobsen et al.* untersuchten neben der Darstellung enantiomerenreiner Epoxide durch direkte Epoxidierung unfunctionalisierter Olefine<sup>52</sup> auch die durch Metall-Salen-Komplexe<sup>53</sup> katalysierte enantioselektive Ringöffnung<sup>54</sup> von *meso*-Epoxiden.<sup>55</sup> Erst kürzlich publizierte diese Gruppe auch eine sehr effiziente Methode zur hydrolytischen, kinetischen Racematspaltung terminaler Epoxide.<sup>34</sup>

Die Anwendung dieser Methode zur Racematspaltung von *rac*-1,2-Epoxyptentan (*rac*-**55**) gelang ohne Probleme auch im größeren Maßstab; es konnten bis zu zwei Mol *rac*-**55** umgesetzt werden (Abb. 3.1). In einem separaten Schritt wird der Co<sup>II</sup>-Salen-Komplex **77** zunächst durch Rühren mit Essigsäure in Toluol an Luft oxidativ in die katalytisch aktive Spezies, den Co<sup>III</sup>-Salen-Komplex **78** überführt. Die lösungsmittelfreie Reaktion des racemischen Epoxids *rac*-**55** mit etwas mehr als einem halben Äquivalent Wasser verläuft bereits in Gegenwart von nur 0.4 mol% des Katalysators **78** extrem effizient. Nach Destillation erhält man das gewünschte enantiomerenreine (*S*)-1,2-Epoxyptentan (**55**) in einer Ausbeute von 48 % (Maximalausbeute 50 %) und einem *ee*  $\geq$  99 % (bestimmt auf Stufe des Hydroxyalkylfurans **56** durch chirale GC). Das aus der Hydrolyse resultierende (*R*)-1,2-Pentandiol (*R*-**76**) konnte ebenfalls mit gutem Enantiomerenüberschuß (ca. 89 % *ee*; keine vollständige Basislinientrennung während der chiralen HPLC möglich) und exzellenter Ausbeute (50 %) isoliert werden. Der Katalysator kann nach erneuter oxidativer Aktivierung ohne weitere Reinigung wiederverwendet werden.

### 3.1.3 Darstellung des Furylalkohols **56**

In Anlehnung an Arbeiten von *White et al.*<sup>56</sup> konnte der Furylalkohol **56** nach C2-Lithiierung von Furan mit *n*-Butyllithium durch Alkylierung der resultierenden Organolithiumspezies **79** mit enantiomerenreinem (*S*)-1,2-Epoxyptentan (**55**) erhalten werden (Abb. 3.2).



**Abb. 3.2:** Darstellung des Furylalkohols **56**

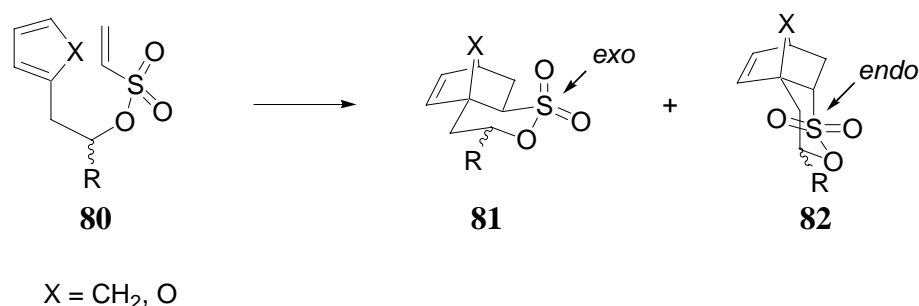


Hierbei stellte sich heraus, dass eine Temperaturerhöhung während des Metallierungsschrittes von essentieller Bedeutung ist. Um Mehrfachalkylierungen zu vermeiden, wurde Furan im Überschuß eingesetzt.

### 3.1.4 Darstellung des oxoverbrückten, tricyclischen Sultons **58** via Tandem-Veresterung/intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion

#### 3.1.4.1 Allgemeines zur intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion

Aufgrund ihrer Anwendungsbreite und Stereoselektivität hat die *Diels-Alder*-Reaktion in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie ermöglicht die Synthese von Carbo- und Heterocyclen, wobei gleichzeitig bis zu vier neue Chiralitätszentren mit hoher Stereoselektivität aufgebaut werden können. Dabei sind nach *Woodward* und *Hoffmann*<sup>57</sup> sowohl Regio- als auch Stereoselektivität der [4+2]-Cycloaddition voraussagbar. Die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion, in der Dien und Dienophil über eine Kette miteinander verbunden sind, zeichnet sich zudem in der Regel sowohl durch eine höhere Reaktivität als auch durch eine höhere Regio- und Stereoselektivität gegenüber der intermolekularen Variante dieser Cycloaddition aus. Die erhöhte Reaktivität ist auf entropische Effekte zurückzuführen. Durch die Verknüpfung von Dien und Dienophil, die zu einer Verringerung der Freiheitsgrade beider Komponenten führt, wird die Aktivierungsentropie, die für Reaktionen mit derartig hoch geordneten Übergangszuständen in der Regel stark negativ ist, vom Betrag her abgesenkt. Des Weiteren kann die Regioselektivität durch Wahl einer geeigneten Kettenlänge vollständig kontrolliert werden. So erhält man bei Verwendung von Verbindungsketten mit vier oder weniger Atomen ausschließlich anellierte Produkte, da die Bildung der isomeren, verbrückten Cycloaddukte aufgrund ungünstiger Winkelspannungen geometrisch nicht möglich ist.

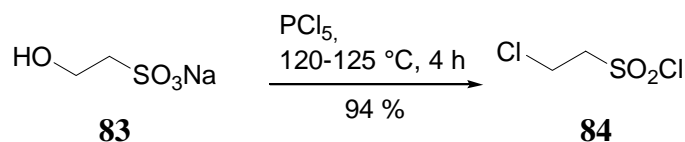


**Abb. 3.3:** *Diels-Alder*-Cyclisierung von Vinylsulfonsäureestern mit cyclischem Dienteil

Während die simple Diastereoselektivität intermolekularer *Diels-Alder*-Reaktionen in der Regel durch sekundäre Orbitalwechselwirkungen bestimmt wird und zu den *endo*-Cycloaddukten führt, können bei intramolekularen Cyclisierungen sterische Effekte, die aus der räumlichen Anordnung der Verbindungskette resultieren, zur bevorzugten Bildung der *exo*-Produkte führen. So fanden *Metz et al.* im Falle der von ihnen untersuchten intramolekularen *Diels-Alder*-Cyclisierungen der aus Cyclopentadienyl- bzw. Furylalkoholen erhaltenen Vinylsulfonsäureester **80** eine sehr hohe Selektivität zugunsten der *exo*-Sultone **81** (Abb. 3.3).<sup>58</sup> Neben der hohen simplen Diastereoselektivität beobachtet man bei derartigen Cyclisierungen auch eine starke Substratinduktion. Dabei wird durch die Vorgabe stereogener Zentren in der Verbindungskette die Facialität des Angriffs des Dienophils gelenkt. Die Substituenten nehmen im Übergangszustand möglichst äquatoriale Positionen ein.

### 3.1.4.2 Synthese von 2-Chlorethansulfonsäurechlorid (**84**)

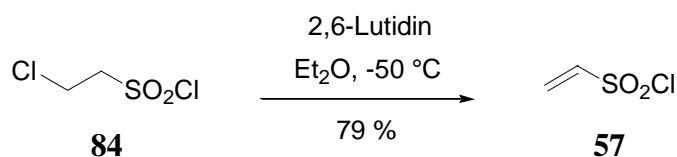
Bereits Mitte der 40er Jahre publizierte *Goldberg* die Darstellung von **84** ausgehend vom Natriumsalz der Isaethionsäure **83**.<sup>59</sup> In einer gegenüber der Originalliteratur leicht abgewandelten Feststoffreaktion wurde **83** mit Phosphor(V)chlorid zu **84** umgesetzt (Abb. 3.4).



**Abb. 3.4:** Darstellung von **84**

Nach Destillation im Vakuum erhält man das Sulfonsäurechlorid **84** in sehr guter Ausbeute als farblose, relativ hydrolysebeständige und stark tränenreizende Flüssigkeit.

### 3.1.4.3 Darstellung von Vinylsulfonsäurechlorid (57)

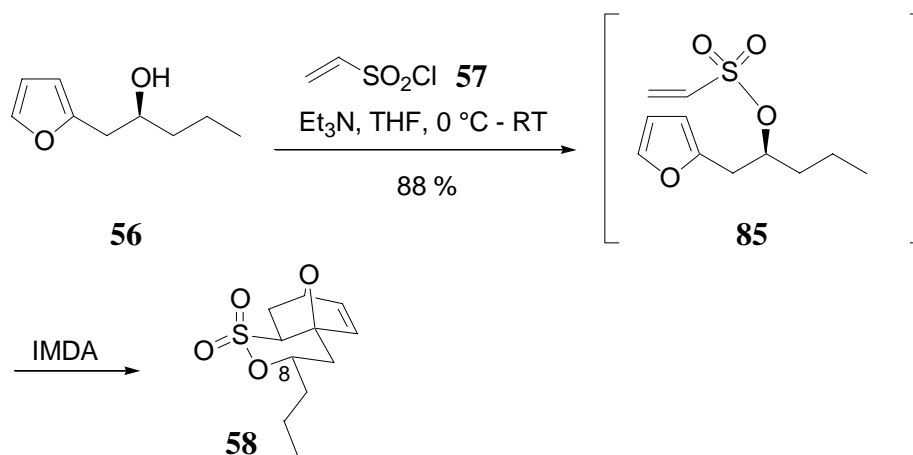


**Abb. 3.5:** Darstellung von **57** durch Dehydrohalogenierung von **84**

Vinylsulfonsäurechlorid (**57**)<sup>60</sup> konnte ausgehend von **84** durch Dehydrohalogenierung in Gegenwart von 2,6-Lutidin als Base in 79 %iger Ausbeute erhalten werden. Die Destillation des Rohproduktes liefert **57** als sehr polymerisationsempfindliche und äußerst tränenreizende Flüssigkeit, die jedoch bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  über Monate aufbewahrt werden kann (Abb. 3.5). Allerdings empfiehlt es sich, **57** kurz vor Gebrauch frisch zu destillieren.

### 3.1.4.4 Tandem-Veresterung/intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion

Die Veresterung des Furylalkohols **56** mit Vinylsulfonsäurechlorid (**57**) erfolgt in Anlehnung an Arbeiten von Metz und Cramer (geb. Bovenschulte)<sup>58c</sup> bzw. Metz und Meiners<sup>61</sup> in Gegenwart von Triethylamin als Base (Abb. 3.6).



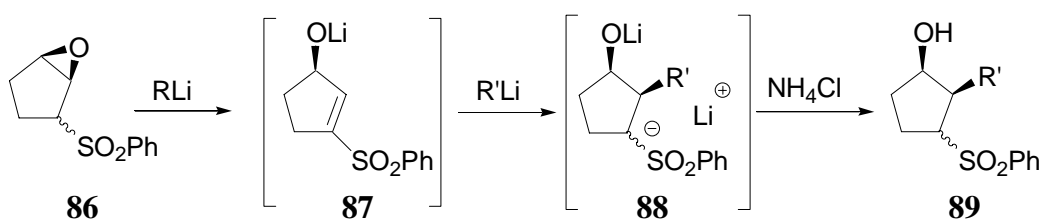
**Abb. 3.6:** Tandem Veresterung/intramolekulare *Diels-Alder*-Cyclisierung des Alkohols **56** zum oxoverbrückten Sulton **58**

Das offenkettige Vinylsulfonat **85** wird jedoch nicht isoliert, da schon bei der Aufarbeitung eine intramolekulare *Diels-Alder*-Cyclisierung (IMDA) eintritt. Ausführliche Untersuchungen von Metz *et al.*<sup>44a,58c,61</sup> zeigten allerdings, dass in der Tat zunächst der Vinylsulfonsäureester **85** durch intermolekulare Veresterung intermediär gebildet wird, bevor hieraus durch intramolekulare Cyclisierung das tricyclische Sulton **58** in sehr guter Gesamtausbeute entsteht. Die schon bei Raumtemperatur einsetzende intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion verläuft hochdiastereoselektiv und liefert von vier möglichen Diastereomeren ausschließlich das *exo*-konfigurierte Cycloaddukt **58**, in dem die *n*-Propylgruppe an C8 eine äquatoriale Position am sesselförmigen  $\delta$ -Sulton einnimmt.

### 3.1.5 Regio- und stereoselektive 1,6-Addition ausgehend vom oxoverbrückten Sulton 58

#### 3.1.5.1 Allgemeine Überlegungen

Bereits 1978 beschrieben *Fuchs et al.* die Umsetzung von  $\beta,\gamma$ -Epoxy sulfonen des Typs **86** mit Lithiumorganylen (Abb. 3.7).<sup>62a,b</sup> Dabei beobachteten sie in Gegenwart von einem Äquivalent Organolithiumbase die regioselektive Öffnung des Oxirans induziert durch Deprotonierung des aciden Protons  $\alpha$ -ständig zur Sulfoneinheit. Die Behandlung des resultierenden  $\gamma$ -oxido- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Sulfons **87** mit einem weiteren Äquivalent Alkyl-Lithium erlaubte eine hoch *syn*-selektive 1,4-Addition von Alkyl- und Arylsubstituenten R' an das *Michael*-analoge System  $\alpha$ -ständig zur Hydroxygruppe.

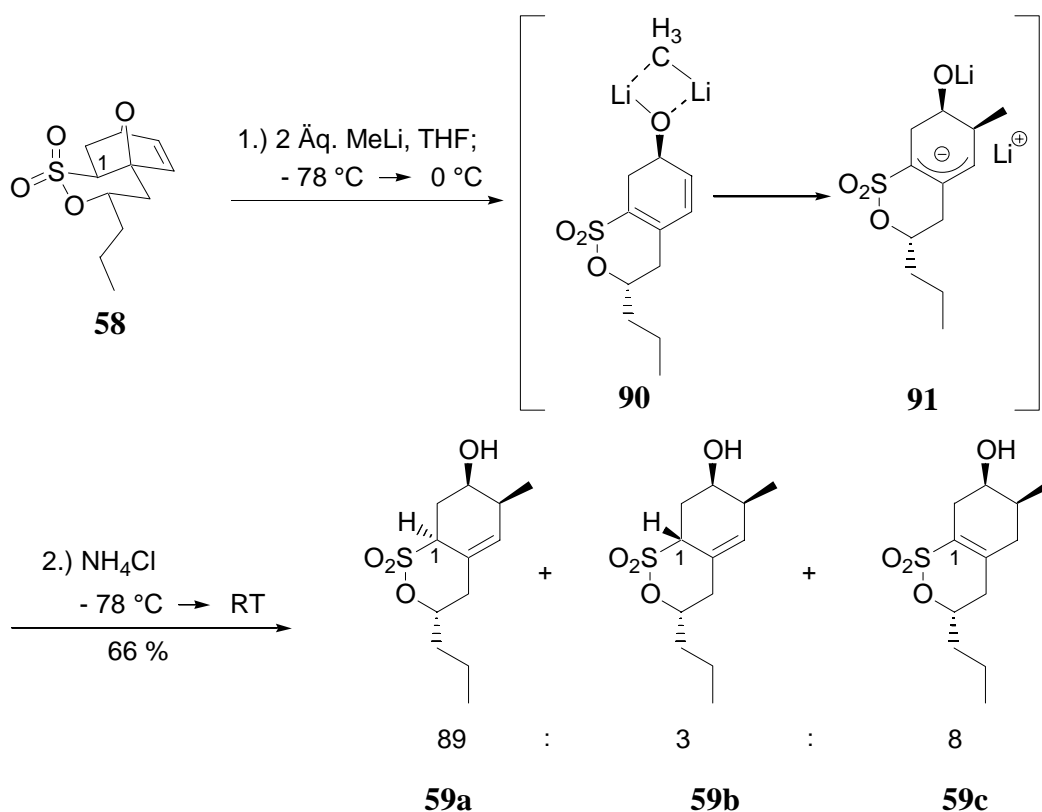


**Abb. 3.7:** Tandem Eliminierung/alkoxidirigierte 1,4-Addition nach *Fuchs et al.*

Neben *Fuchs*<sup>62</sup> konnten auch *Maryanoff et al.*<sup>63</sup> weitere Beispiele für alkoxidirigierte 1,4-Additionen an Vinylsulfone und Enone beobachten. Direkte Additionen von Organometallverbindungen an 7-Oxanorbornensysteme unter Ringöffnung wurden unter anderem von *Arjona*,<sup>64</sup> *Lautens*<sup>65</sup> und *Keay*<sup>66</sup> beschrieben.<sup>67</sup> *Metz* und *Cramer* fanden bei der Reaktion eines zu **58** homologen Sultons mit Organolithiumbasen die Bildung eines  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doppelt ungesättigten, konjugierten Sultons unter Öffnung der Oxobrücke.<sup>44</sup> *Metz* und *Meiners* untersuchten die baseninduzierte Öffnung der Etherbrücke desselben *Diels-Alder*-Adduktes mit anschließender Methylierung des intermediär entstandenen konjugierten Doppelbindungssystems.<sup>30a,61,68</sup>

### 3.1.5.2 Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierte 1,6-Addition

In Anlehnung an die oben aufgeführten Arbeiten konnte das tricyclische Sulton **58** bereits im Rahmen der Diplomarbeit<sup>35</sup> in einer Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierten 1,6-Addition in die methylierten Verbindungen **59a-c** überführt werden (Abb. 3.8).



**Abb. 3.8:** Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierte 1,6-Addition

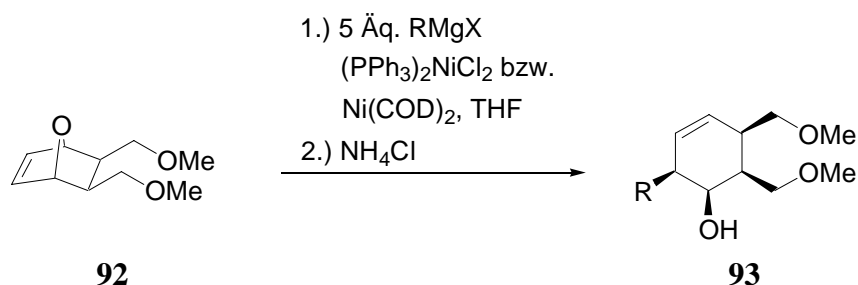
Dabei führt die Deprotonierung durch das erste Äquivalent des Alkylolithiumreagenz an C1 nach Öffnung der Oxobrücke in **58** zum Lithiumalkoxid **90**. Dieses elektronenarme Dien kann nun seinerseits als erweiterter konjugierter Akzeptor gegenüber dem zweiten Äquivalent Methylolithium fungieren. Da ausschließlich eine Addition benachbart und *cis* zur Hydroxygruppe beobachtet wurde, findet vor der C-C-Verknüpfung vermutlich eine Präkoordination von Methylolithium an das Alkoxid statt. Die Protonierung des resultierenden Alkylolithium-Intermediats **91** erfolgt weniger selektiv und führt zu einem Gemisch der isomeren Sultone **59a-c**, von denen jedoch alle die gewünschte relative Konfiguration an den drei beizubehaltenden stereogenen Zentren aufweisen. Bei zwei dieser Isomere (**59a** und **59b**), deren Anteil mehr als 90 % in der Mischung ausmacht, befindet sich die Doppelbindung bereits in der für die synthetische Weiterführung nötigen Position. Im Rahmen der

Diplomarbeit<sup>35</sup> konnte das Isomerengemisch **59a-c** durch eine nachfolgende basische Äquilibrierung zum Hauptisomer **59a** vereinheitlicht werden. Aufgrund der moderaten Ausbeute wurde auf diesen Schritt während der Nachsubstanzsynthese verzichtet. Da bei der an späterer Stelle geplanten reduktiven Eliminierung das stereogene Zentrum an C1, durch das sich **59a** von **59b** unterscheidet, zerstört wird, wurde anstelle dessen im weiteren das Isomerengemisch **59a-c** eingesetzt.

Die Ausbeute in diesem Reaktionsschritt konnte durch Optimierung der Reaktionsbedingungen erheblich gesteigert werden, und es gelang problemlos, diese Transformation auch in größerem Maßstab durchzuführen.

Versuche, die Reaktion durch Verwendung anderer Organometallspezies als Nucleophil effizienter zu gestalten, schlugen fehl. Weder die Addition von *Grignard*-Reagenzien, noch die Reaktion mit Organocupraten nach *Lautens et al.*<sup>65</sup> bzw. von Organoaluminium-Reagenzien in Analogie zu *Carreño et al.*<sup>69</sup> brachten hier den gewünschten Erfolg.

*Lautens et al.* beschrieben auch die Nickel-katalysierte Addition von *Grignard*-Reagenzien an oxabicyclische Verbindungen des Typs **92** mit ansonsten unreaktiven Substraten und Nucleophilen (Abb. 3.9).<sup>70</sup>



**Abb. 3.9:** Nickel-katalysierte Addition von *Grignard*-Reagenzien an oxabicyclische Verbindungen nach *Lautens et al.*

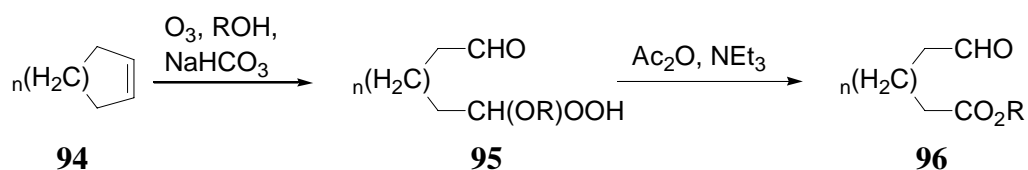
Sie fanden, dass die Umsetzung des Oxabicyclus **92** in Gegenwart katalytischer Mengen (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NiCl<sub>2</sub> bzw. Ni(COD)<sub>2</sub> mit MeMgBr gemäß einer S<sub>N</sub>2'-artigen Reaktion in 70 %iger Ausbeute zum Ringöffnungsprodukt **93** als einzigem Stereoisomer führt, wohingegen in Abwesenheit des Katalysators nur sehr geringe Mengen an Produkt (< 5 %) gebildet wurden.

Die Umsetzung des oxoverbrückten, tricyclischen Sultons **58** unter den von *Lautens et al.* beschriebenen Bedingungen führte jedoch nicht zum analogen Ring-geöffneten Produkt **59a**. Statt dessen wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten, auf dessen nähere Untersuchung verzichtet wurde.

### 3.1.6 Ozonolyse mit eliminierender Aufarbeitung

#### 3.1.6.1 Allgemeine Überlegungen

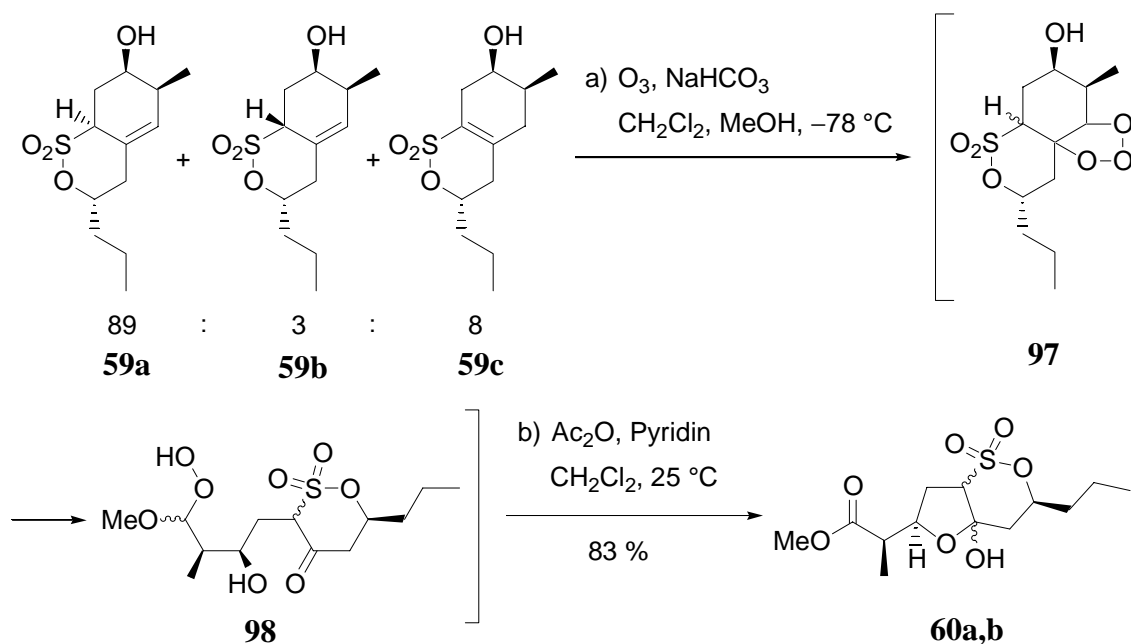
*Schreiber et al.* beschrieben zuerst 1982 eine neue eliminierende Methode zur Aufarbeitung der aus der ozonolytischen Spaltung substituierter Cycloalkene **94** resultierenden  $\alpha$ -Alkoxyhydroperoxide **95** (Abb. 3.10).<sup>71a</sup>



**Abb. 3.10:** Ozonolyse mit anschließender Aufarbeitung nach *Schreiber et al.*

#### 3.1.6.2 Darstellung der Halbacetale **60a** und **60b**

Basierend auf diesen Resultaten<sup>71</sup> wurde bereits in der Diplomarbeit<sup>35</sup> das Gemisch der Isomeren **59a-c** einer Ozonolyse mit anschließender eliminierender Aufarbeitung unterworfen (Abb. 3.11).



**Abb. 3.11:** Bildung der Halbacetale **60a** und **60b** durch Tandem-Ozonolyse/Cyclisierung



Analog zu Arbeiten von *Metz und Meiners*<sup>30</sup> werden die Sultone **59a-c** mit Ozon in Dichlormethan mit Methanol als Cosolvens bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  umgesetzt. Um die Bildung von Dimethylacetalen zu vermeiden, wird dem Reaktionsgemisch  $\text{NaHCO}_3$  als Puffer zugesetzt.<sup>72</sup> Die so erhaltenen Hydroperoxyhalbacetale **98** werden ohne weitere Reinigung im Eintopfverfahren mit Acetanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur in die Halbacetale **60a,b** mit *cis*-Verknüpfung von Fünf- und Sechsring überführt. Im Hauptdiastereomer **60a**, das eine zur Seitenkette an C3 *cis*-ständige Hydroxygruppe aufweist, können dabei beide Kohlenstoffsubstituenten eine äquatoriale Position am  $\delta$ -Sultonsessel einnehmen, während im Nebendiastereomer **60b** ein Substituent in eine axiale Position gezwungen wird. Die tetrasubstituierte Doppelbindung des Vinylsultons **59c** wird nicht attackiert, es kann an späterer Stelle abgetrennt werden. Im Rahmen des „Upscalings“ konnte die Ausbeute dieser Tandemreaktion auf sehr gute 83 % gesteigert werden.

### 3.1.6.3 Mechanistische Überlegungen

Gemäß des *Criegee*-Mechanismus<sup>73</sup> erfolgt im ersten Schritt der Ozonolyse eine Addition von Ozon an die Doppelbindung der Allylsultone **59a** und **59b**. Dabei bildet sich intermediär das sehr instabile unsymmetrische 1,2,3-Trioxolan oder auch Primärozonid **97**, dessen Spaltung *via* Retro-[2+3]-Cycloaddition zunächst zu einem Carbonyloxid führt, das nach Addition von Methanol das Hydroperoxyhalbacetal **98** ergibt. Unabdingbare Voraussetzung für eine gezielte Nutzung der Ozonolyse mit anschließender eliminierender Aufarbeitung im Falle unsymmetrischer Cycloalkene ist die Kenntnis der Substituenteneffekte, die einen dirigierenden Einfluß auf die Regioselektivität der Cycloreversion des Primärozonids ausüben. Vermutlich führt der stark elektronenziehende Effekt der Sulfonylfunktionalität dazu, dass das aus der Spaltung der Primärozonide **97** resultierende Carbonyloxid hoch regioselektiv an der von der Sultongruppe entfernten und für die Bildung der beiden diastereomeren Halbacetale **60a** und **60b** nötigen Position generiert wird. Durch die weitere Umsetzung der Hydroperoxyhalbacetale **98** mit Acetanhydrid und Pyridin wird nach Acylierung des Hydroperoxids *via* Eliminierung von Essigsäure die Methylesterfunktionalität erzeugt, während die Cyclisierung der  $\gamma$ -Hydroxyketoereinheit in **98** zur Ausbildung der Halbacetalstruktur in **60a** und **60b** führt.

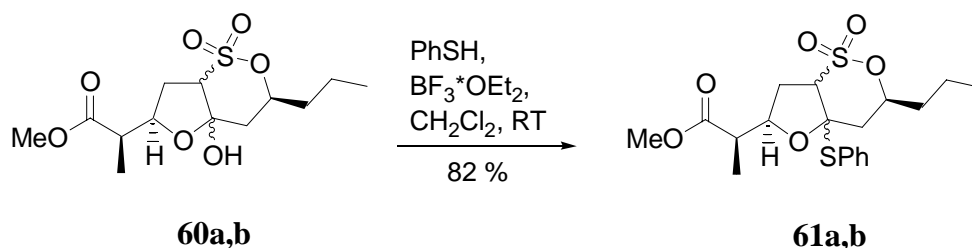
### 3.1.7 Darstellung des *n*-Propylactinsäurederivates **62**

#### 3.1.7.1 Allgemeine Überlegungen

Zur Desulfurierung eines zu **60** homologen Halbacetals nutzten Metz und Meiners<sup>30</sup> im Rahmen der Synthese von Nonactinsäuremethylester ein von Nicolaou<sup>74</sup> beschriebenes Verfahren zur reduktiven C-S-Bindungsspaltung, indem sie zunächst eine reduktiv abspaltbare Hilfsgruppe in  $\beta$ -Position zum Schwefelatom der Sulfonylfunktionalität einführten. Die anschließende Desulfurierung des so aktivierten Sultons gelang mittels Raney-Nickel, führte jedoch nicht zum erwarteten 2,3-Dihydrofuran, sondern ergab direkt den Nonactinsäuremethylester.

#### 3.1.7.2 Überführung des Halbacetals **60a,b** in das *S,O*-Acetal **61a,b**

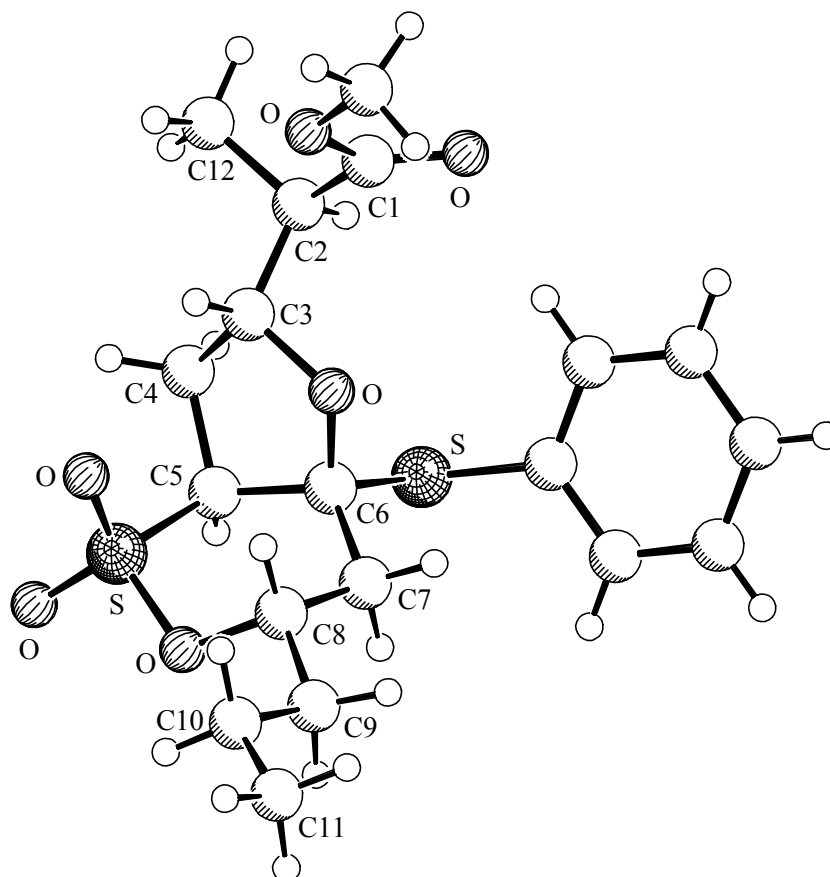
Ferrier *et al.* beschrieben bereits 1976 die Umsetzung eines 1,2-*trans*-verknüpften Monosaccharidesters in das entsprechende 1,2-*trans*-1-Thioglycosid.<sup>75</sup> Metz und Meiners gelang nach leichter Modifizierung der von Ferrier berichteten Methode die Transformation eines zu **60** analogen Halbacetals in das entsprechende gemischte *S,O*-Acetal.<sup>30</sup> Bereits im Rahmen der Diplomarbeit<sup>35</sup> konnte ausgehend vom Halbacetal **60a,b** nach dieser Vorschrift das *S,O*-Acetal **61a,b** generiert werden (Abb. 3.12).



**Abb. 3.12:** Darstellung des *S,O*-Acetals **61**

Der Austausch der Hydroxyl- gegen eine Phenylthiofunktionalität erfolgt unter Lewis-Säurekatalyse durch Umsetzung von **60a,b** mit Thiophenol und  $\text{BF}_3$ -Diethyletherat in Methylenechlorid bei Raumtemperatur und führt in einer Ausbeute von 82 % zum gewünschten *S,O*-Acetal **61a,b**. Im Verlauf der Nachsubstanzsynthese zeigte sich, dass racemisches *S,O*-Acetal nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches durch Kristallisation aus Diethylether von Nebenprodukten (z.B. Vinylsulton **59c**) abgetrennt und als

diastereomerenreiner Feststoff isoliert werden kann, während enantiomerenreines Produkt als Öl anfiel und nach flashchromatographischer Reinigung nur als Gemisch der Diastereomeren **61a** und **61b** erhalten werden konnte. Aus einer racemischen Probe konnte ein röntgenfähiger Einkristall des Hauptdiastereomers **61a** gewonnen werden, dessen Kristallstruktur in Abb. 3.13 dargestellt ist.

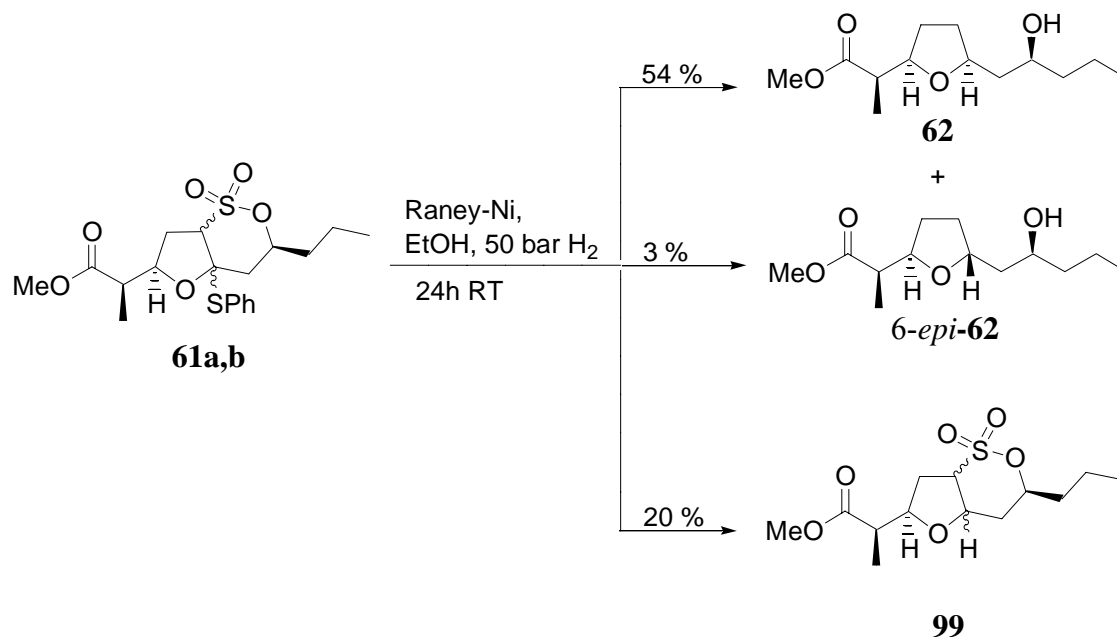


**Abb. 3.13:** Schakal-Darstellung<sup>76</sup> der Kristallstruktur des *S,O*-Acetals **61a**

Hieraus ist klar ersichtlich, dass die Umsetzung von **60a,b** zu **61a,b** unter vollständiger Retention der Konfiguration am Reaktionszentrum  $\beta$ -ständig zur Sultongruppierung verläuft. Des weiteren ist gut erkennbar, dass der *n*-Propylrest an C8 eine äquatoriale Position am *cis*-verknüpften  $\delta$ -Sultonsessel einnimmt.

### 3.1.7.3 Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung

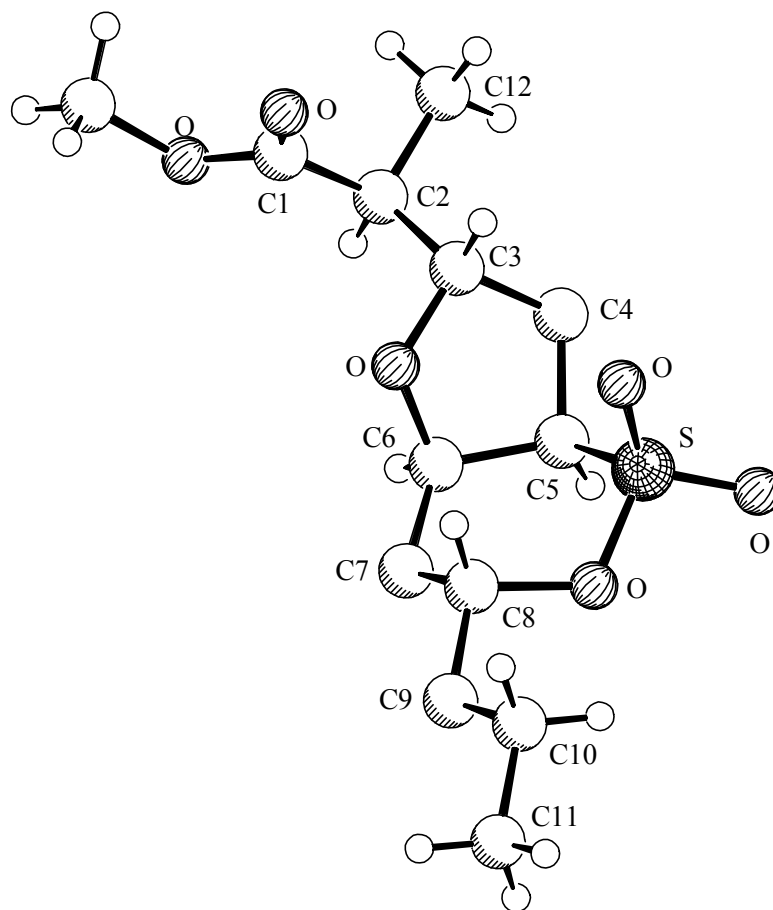
Die reduktive Desulfurierung des Diastereomerenmischungs aus **61a** und **61b** wurde nach Metz *et al.*<sup>30</sup> in Anlehnung an Arbeiten von Nicolaou<sup>74</sup> durchgeführt. In früheren Arbeiten<sup>35</sup> wurde das *S,O*-Acetal **61** mit frisch hergestelltem Raney-Nickel (W2)<sup>77,78</sup> 12 h bei Raumtemperatur in Ethanol gerührt (Abb. 3.14).



**Abb. 3.14:** Reduktive Desulfurierung des *S,O*-Acetals **61a,b** mit Raney-Nickel

Trotz zahlreicher Untersuchungen zur Optimierung dieser Reaktion durch Variation von Lösungsmittel, Konzentration, Reaktionszeit und -temperatur sowie der Bedingungen, unter denen der Nickelkatalysator aktiviert wurde, konnte die Ausbeute an **62** zunächst nicht verbessert werden. Erst die Durchführung der Reaktion unter einer Wasserstoffatmosphäre zeigte Erfolg. Die besten Ergebnisse hinsichtlich der Ausbeute an **62** konnten durch 24-stündiges Rühren bei Raumtemperatur im Autoklaven unter einem Wasserstoffdruck von 50 bar erzielt werden. Während die Ausbeute an **62** so auf 54 % gesteigert werden konnte, wurde das Diastereomerenverhältnis  $\mathbf{62}/\mathbf{6-epi-62} = 18:1$  nicht beeinflusst. Des Weiteren konnte nach Optimierung der flashchromatographischen Reinigung das entstehende Gemisch aus **62**, **6-epi-62** und **99** komplett aufgetrennt und charakterisiert werden. Auch hier zeigte sich, dass das Nebenprodukt **99** in racemischer Form nach Flashchromatographie als Feststoff isoliert werden kann, während enantiomerenreines Nebenprodukt als Öl anfiel. Wiederum

konnte aus einer racemischen Probe ein röntgenfähiger Einkristall des Hauptdiastereomers von **99** gewonnen werden, dessen Kristallstruktur in Abb. 3.15 dargestellt ist.



SCHAKAL

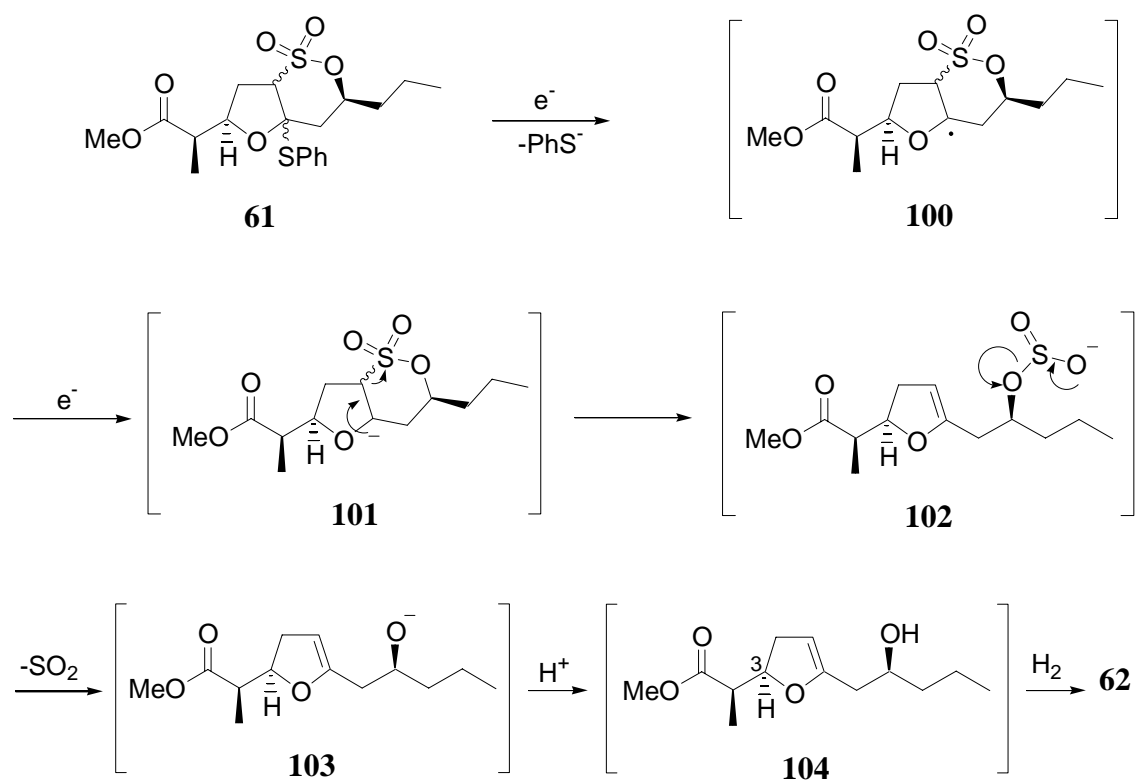
**Abb. 3.15:** Schakal-Darstellung<sup>76</sup> der Kristallstruktur des Nebenproduktes **99**

Man erkennt deutlich, dass auch die Abspaltung der Phenylthiogruppe unter Konfigurationserhalt an C5 verläuft sowie die äquatoriale Stellung des *n*-Propylrestes am *cis*-verknüpften  $\delta$ -Sultonsessel.

Versuche, die Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung durch eine zweistufige Sequenz aus reduktiver Eliminierung mit *n*-Bu<sub>3</sub>SnH<sup>74</sup> zum Dihydrofuran **104** (Abb. 3.16) und anschließender separater Hydrierung zu **62** zu ersetzen, führten in 95 %iger Ausbeute ausschließlich zu dem durch Abspaltung von Thiophenol entstehenden Nebenprodukt **99**.

### 3.1.7.3.1. Mechanistische Überlegungen

Vermutlich stellt der primäre Schritt dieser hoch diastereoselektiv verlaufenden sequentiellen reduktiven Desulfurierung/Hydrierung die Bildung des Radikals **100** durch Elektronentransfer unter Abspaltung von Thiophenolat dar (Abb. 3.16).

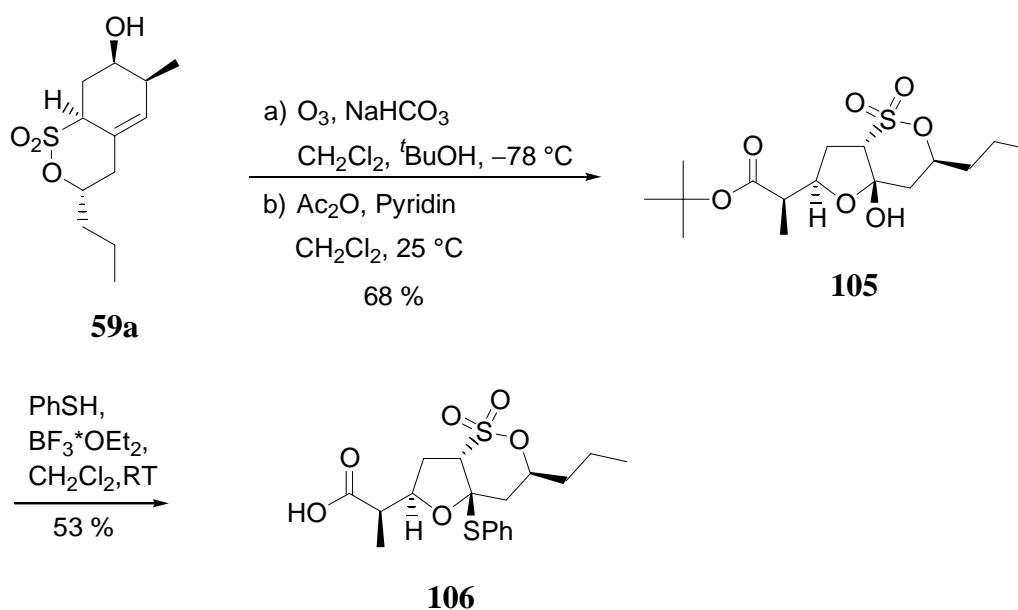


**Abb. 3.16:** Möglicher Mechanismus der Tandem-reduktiven Desulfurierung/Hydrierung

Nach Übertragung eines weiteren Elektrons eliminiert diese Zwischenstufe zum Dihydrofuran **102**, das nach Abspaltung von  $\text{SO}_2$  und anschließender Protonierung des resultierenden Anions **103** zum Alkohol **104** führt. Die nachfolgende Hydrierung erfolgt *in situ* diastereoselektiv von der sterisch weniger abgeschirmten Seite der  $\pi$ -Bindung durch den am Raney-Nickel adsorbierten Wasserstoff. Durch den verzweigten Alkylrest an C3 ist die gegenüberliegende Seite des Dihydrofuranrings weitestgehend abgeschirmt.

### 3.1.8 Untersuchungen zur Darstellung des zu **62** analogen *tert*-Butylesters **40**

Wie bereits in Kap. 2 im Rahmen der Makrolidbildung erläutert, kann eventuell auch der Einsatz des zu **62** analogen *tert*-Butylesters **40** anstelle von **73** zum korrekten Stereoisomer von Pamamycin-607 (**1a**) führen. In jedem Fall wäre auch die Synthese des *tert*-Butylesters des smaller fragment **49** erstrebenswert, da sich dieser einfacher entschützen lässt als der korrespondierende Methylester.



**Abb. 3.17:** Darstellung der freien Säure **106** des *S,O*-Acetals

Ausgehend von diastereomerenreinem Allylsulton **59a** kann der *tert*-Butylester **105** durch einfachen Wechsel des Cosolvens von MeOH nach *tert*-BuOH<sup>30a</sup> im Rahmen der Tandem-Ozonolyse/Cyclisierung in guter Ausbeute dargestellt werden (Abb. 3.17).

Der anschließende Austausch der Hydroxy- gegen eine Phenylthiogruppe liefert jedoch unter den *Lewis*-sauen Bedingungen lediglich die freie Säure **106** des *S,O*-Acetals. Da Methoden zur milden Umesterung bekannt sind,<sup>79</sup> wurde von weiteren Untersuchungen zur Darstellung des *tert*-Butylesters **40** nach dieser Methodik abgesehen.

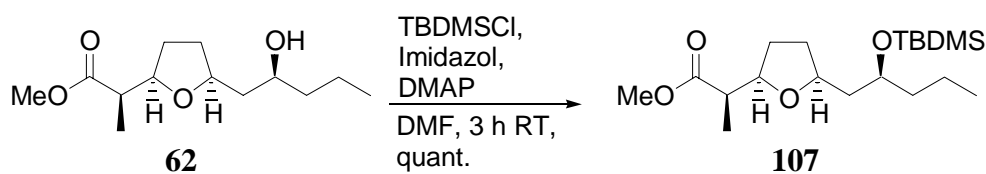
## 3.2 Überführung des *n*-Propylactinsäurederivates **62** in das fortgeschrittene Hydroxyalkylfuran **50**

### 3.2.1 Allgemeines

Durch die erstmalige Anwendung der in Abb. 2.3 dargestellten Synthesesequenz konnte der *n*-Propylactinsäuremethylester **62** generiert werden, der als Precursor bereits die komplette C8-C18-Einheit des larger fragment von Pamamycin-607 (**1a**) beinhaltet. Das C1-C18-Fragment **48** sollte sich völlig analog unter iterativer Nutzung der geschilderten Schlüsselsequenz aus dem Hydroxyalkylfuran **50** darstellen lassen. Hierbei stellt die selektive Einführung der Stereotriade C7-C9 mit korrekter relativer Konfiguration eine zusätzliche Herausforderung dar. Von den in Abb. 2.4 dargestellten alternativen Strategien zur Darstellung von **50** wurde zunächst die Route über das trisubstituierte Olefin **66** eingeschlagen. Da dieser Weg in leicht abgewandelter Form in der Tat effizient zum gewünschten Hydroxyalkylfuran **50** führte, wurde von weiteren Untersuchungen zu dessen Darstellung gemäß der alternativ diskutierten Route abgesehen.

### 3.2.2 Schutz der Hydroxygruppe von **62**

Um eine hohe Selektivität während der folgenden Transformationen zu gewährleisten und um die Bildung von Nebenprodukten zu verhindern, soll die Hydroxyfunktionalität vorübergehend blockiert werden. Die *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe erwies sich hier als geeignete Schutzgruppe, da sie einfach und sehr effizient durch eine Vielzahl von Reagenzien eingeführt werden kann, relativ stabil gegenüber einer Vielfalt von Reaktionsbedingungen ist und unter milden Bedingungen entfernt werden kann, ohne dass andere funktionelle Gruppen angegriffen werden.<sup>80</sup> Die Silylierung von Nonactinsäuremethylester wurde bereits von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben.<sup>47</sup>



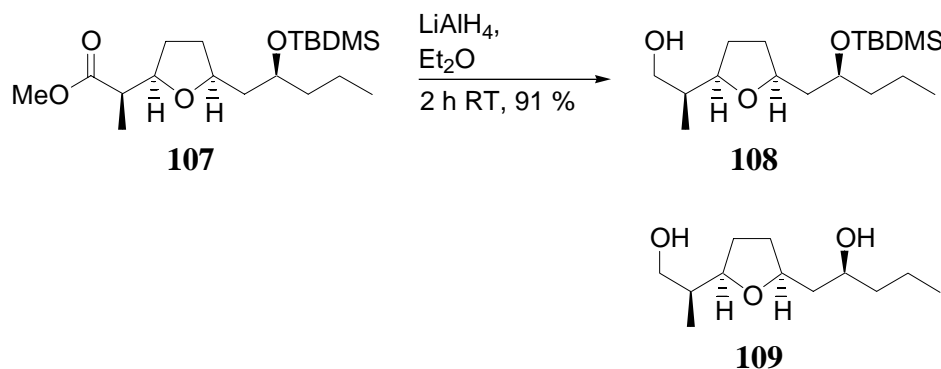
**Abb. 3.18:** Silylierung der Hydroxygruppe in **62**



Auch im Falle des Hydroxysäuremethylesters **62** gelingt das Aufsetzen der TBDMS-Schutzgruppe unter den von *Kim et al.*<sup>81</sup> berichteten Bedingungen und führt in quantitativer Ausbeute zum Silylether **107** (Abb. 3.18). Die erfolgreiche Bildung des Silylethers wird sowohl durch die neuen Resonanzen der TBDMS-Gruppe bei -0.02 ppm (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) und bei 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum als auch durch das Fehlen der Hydroxyl-Bande im FT-IR-Spektrum belegt.

### 3.2.3 Darstellung des monoblockierten Diols **108**

Der silylierte Hydroxysäuremethylester **107** konnte durch Reduktion mittels LiAlH<sub>4</sub> in sehr guter Ausbeute in das monoblockierte Diol **108** überführt werden (Abb. 3.19). Hierbei erwies es sich als unerlässlich, die Reaktion nach vollständigem Umsatz möglichst schnell abubrechen, da bei zu langen Reaktionszeiten in zunehmendem Maße die Bildung des desilylierten Diols **109** als Nebenprodukt beobachtet wird.



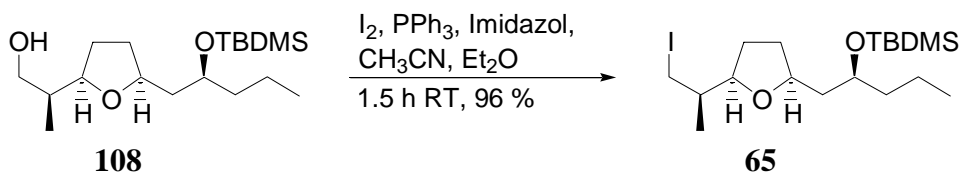
**Abb. 3.19:** Reduktion des silylgeschützten Methylesters **107**

Im Infrarotspektrum erkennt man die erfolgreiche Transformation von **107** zu **108** an der für Alkohole typischen breiten Hydroxylbande bei  $\nu = 3450 \text{ cm}^{-1}$ . Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum fehlt das für das Edukt charakteristische Singulett-Signal des quartären Esterkohlenstoffs; statt dessen belegt ein zusätzliches Triplett bei 68.76 ppm die Bildung des primären Carbinol-Kohlenstoffs. Die übrigen spektroskopischen Daten sowie eine korrekte Elementaranalyse stützen den Strukturvorschlag.

Die desilylierte Verbindung **109** ist deutlich polarer als **108**. Des weiteren fehlen die für die TBDMS-Gruppe typischen Signale im <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sowie der Peak bei  $m/z = 75$  für das Ion [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si=OH<sup>+</sup>], der im Massenspektrum des Silylethers **108** als Basispeak auftritt.

### 3.2.4 Darstellung des Iodids **65**

Zur Überführung von Alkoholen in Halogenide steht eine Vielzahl synthetischer Methoden zu Verfügung. Neben Halogenwasserstoffen bzw. anorganischen Säurehalogeniden ( $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$  etc.), die teilweise recht harsche Reaktionsbedingungen erfordern, wurde eine Vielzahl phosphorhaltiger Reagenzsysteme entwickelt, die eine milde Substitution der Hydroxygruppe gegen Halogenid erlauben.<sup>82,83</sup> Im Hinblick auf den anschließend geplanten Halogen-Lithium-Austausch soll der Alkohol **108** in das entsprechende Iodid **65** überführt werden, da die Iodide in derartigen Metallierungsschritten die größte Reaktivität zeigen. *Garegg et al.*<sup>84</sup> berichteten zuerst 1979 die Verwendung eines Reagenzsystems bestehend aus  $\text{I}_2$ ,  $\text{PPh}_3$  und Imidazol, das eine extrem effiziente Umwandlung sowohl primärer als auch sekundärer Hydroxygruppen in die entsprechenden Iodide gestattet. In leicht modifizierter Form konnte diese Methode später in mehreren Naturstoffsynthesen erfolgreich genutzt werden.<sup>85</sup> Auch für die Überführung des Alkohols **108** in das primäre Iodid **65** erweist sich dieses Verfahren als extrem effizient (Abb. 3.20).



**Abb. 3.20:** Halogenierung des Alkohols **108**

Das Fehlen der breiten Hydroxylbande im IR-Spektrum sowie die starke Entschirmung der  $\text{CH}_2$ -Gruppe des Reaktionszentrums im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum belegen die erfolgreiche Transformation, die durch eine korrekte Elementaranalyse bestätigt wird.

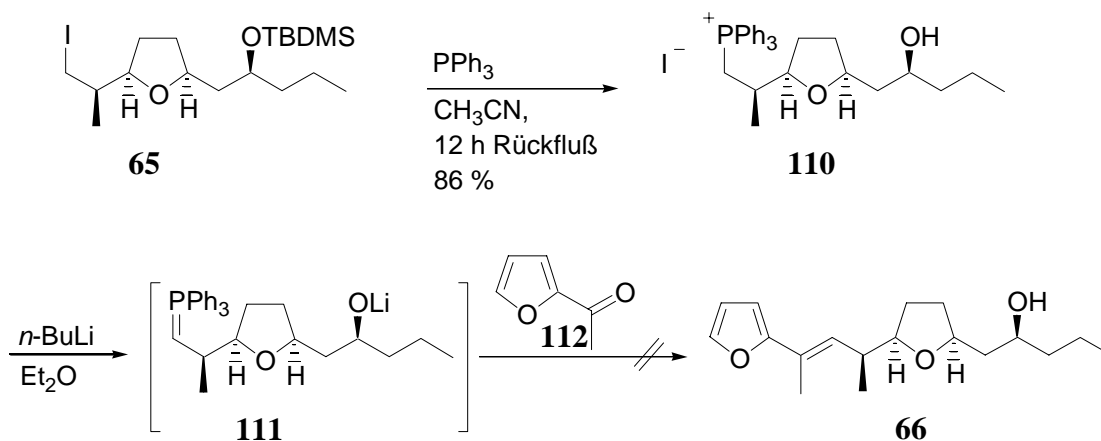
### 3.2.5 Darstellung des trisubstituierten (*E*)-konfigurierten Olefins **66**

#### 3.2.5.1 Allgemeine Überlegungen

(*E*)-konfigurierte Olefine sind allgemein gut zugänglich durch *Wittig*- bzw. *HWE*-Reaktionen.<sup>40</sup> Im Gegensatz zur Darstellung disubstituierter Olefine ist bei der Synthese trisubstituierter Alkene der stereochemische Verlauf der Carbonylolefinierung jedoch nicht eindeutig vorhersagbar.

### 3.2.5.2 Untersuchungen zur Darstellung von **66** via Wittig-Olefinierung

Nach Vorschriften von *Bestmann et al.*<sup>86</sup> bzw. *Brandsma et al.*<sup>87</sup> wurde das Iodid **65** durch Erhitzen mit PPh<sub>3</sub> in Acetonitril in das korrespondierende Phosphoniumsalz **110** überführt (Abb. 3.21), wobei das Fehlen der typischen Resonanzen der TBDMS-Gruppe im <sup>1</sup>H-NMR-Rohspektrum die Abspaltung der Schutzgruppe signalisierte.

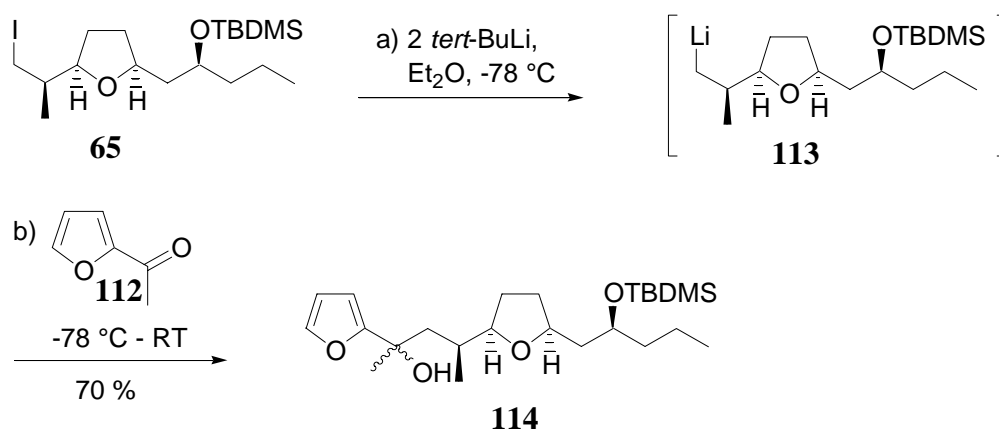


**Abb. 3.21:** Untersuchungen zur Synthese des Olefins **66** via Wittig-Olefinierung

Obwohl es sich bei **111** um ein nicht stabilisiertes Ylid handelt, dessen Wittig-Reaktion mit Aldehyden unter diesen Bedingungen bevorzugt zum entsprechenden *cis*-disubstituierten Olefin führt, sollte überprüft werden, ob die Umsetzung von **111** mit 2-Acetylfuran (**112**) nicht doch zum gewünschten Diastereomer **66** mit (*E*)-konfigurierter Doppelbindung leitet. Die Deprotonierung von **110** mittels eines Überschusses an *n*-BuLi führte nach Zugabe von 2-Acetylfuran (**112**) jedoch lediglich zu einem komplexen Produktgemisch, das laut GC/MS-Kopplung nicht das gewünschte Olefin **66** enthielt.

### 3.2.5.3 Halogen-Metall-Austausch und Addition an 2-Acetylfuran

Alternativ kann das (*E*)-konfigurierte Olefin **66** über eine Additions/Eliminierungs-Sequenz synthetisiert werden. Zur Darstellung der diastereomeren tertiären Alkohole **114** wird das Alkyljodid **65** zunächst durch einen Halogen-Metall-Austausch in die korrespondierende primäre Organolithiumspezies **113** überführt (Abb. 3.22). Um die Bildung von Nebenprodukten durch *Wurtz*-Kupplungen zu vermeiden, führt man den Halogen-Metall-Austausch mit zwei Äquivalenten *tert*-Butyllithium durch.<sup>88</sup>



**Abb. 3.22:** Darstellung der diastereomeren tertiären Alkohole **114**

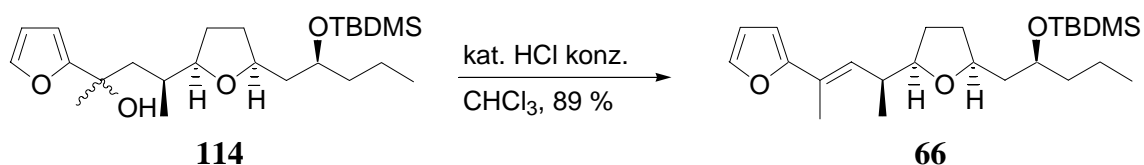
Die Addition des so generierten nucleophilen Alkylolithium-Intermediates **113** an 2-Acetylfuran (**112**) führt in guter Ausbeute zu einer Mischung diastereomerer Furfurylalkohole **114** (*dr* = 1:1). Nach flashchromatographischer Reinigung konnten die Diastereomere **114** epimerenrein erhalten und getrennt voneinander charakterisiert werden.

In beiden Fällen macht sich die Bildung der Alkohole durch eine breite OH-Schwingung im IR-Spektrum bemerkbar. Die Aromatensignale der drei Furfurylprotonen sowie das Singulett der Methylgruppe am Carbinolkohlenstoff im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum belegen ebenso wie die sechs zusätzlichen Kohlenstoffsignale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum die erfolgreiche Addition des Lithiumorganyls **113** an 2-Acetylfuran (**112**). Korrekte Elementaranalysen für beide Diastereomere unterstützen den Strukturvorschlag.

Obwohl beide Diastereomere in Substanz auch bei Raumtemperatur mehrere Wochen unverändert gelagert werden konnten, zeigten NMR-spektroskopische Untersuchungen, dass sie in  $\text{CDCl}_3$  gelöst bereits nach einigen Tagen eine Umwandlung zu Verbindungen eingehen, die im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum olefinische Signale mit der Intensität eines Protons aufweisen.

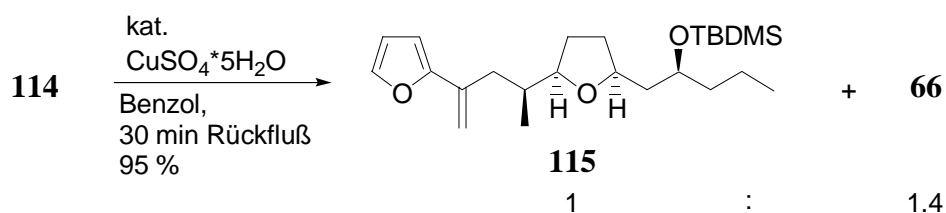
### 3.2.5.4 Stereoselektive Eliminierung zum trisubstituierten Olefin **66**

Eine genauere Auswertung der in Kap. 3.2.5.3 geschilderten Beobachtung ergab, dass beide Diastereomere des tertiären Furylalkohols **114** zu ein und demselben Alken dehydratisieren. Vermutlich katalysieren Säurespuren in dem verwendeten Deuteriochloroform eine hoch stereoselektive Eliminierung, die unter thermodynamischer Kontrolle ausschließlich zu dem trisubstituierten (*E*)-konfigurierten Olefin **66** führt (Abb. 3.23).



**Abb. 3.23:** Eliminierung der tertiären Alkohole **114** zum (*E*)-konfigurierten Olefin **66**

Im präparativen Maßstab gelingt die Umsetzung zu **66** sowohl ausgehend von Diastereomerenmischungen als auch ausgehend von den reinen Diastereomeren der tertiären Alkohole **114**. Durch einfaches Rühren mit katalytischen Mengen an konzentrierter wässriger Salzsäure in Chloroform bei Raumtemperatur erhält man **66** als einziges Diastereomer innerhalb weniger Minuten und in sehr guter Ausbeute.



**Abb. 3.24:** Cu-katalysierte Eliminierung von **114**

Versuche, die Eliminierung in Anlehnung an Arbeiten von *Ley et al.*<sup>89</sup> mit CuSO<sub>4</sub> in siedendem Benzol durchzuführen, ergaben lediglich ein Produktgemisch, das laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum neben dem gewünschten (*E*)-konfigurierten Olefin **66** auch das Alken **115** mit 1,1-disubstituierter Doppelbindung (4.90 ppm (s, 1 H), 5.51 (d, *J* = 1.62 Hz, 1 H)) im Verhältnis **115** : **66** = 1 : 1.4 enthielt (Abb. 3.24).

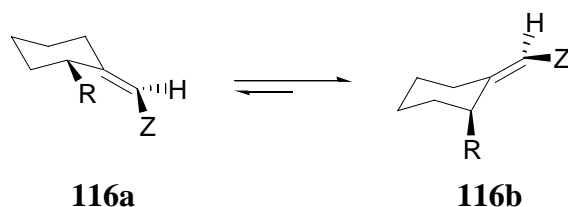
### 3.2.6 Darstellung des Hydroxyalkylfurans **50**

#### 3.2.6.1 Allgemeine Überlegungen

Der diastereoselektive Aufbau der Stereotriade C7-C9 (nach Pamamycin-Numerierung) in **50** soll substratkontrolliert erfolgen. In Reaktionen offenkettiger Verbindungen wie **66** kann jedoch nur dann eine effiziente asymmetrische Induktion erzielt werden, wenn im Übergangszustand der Reaktion die Konformation bezüglich der Rotation um alle Bindungen zwischen stereogenem Zentrum und prochiralem Reaktionszentrum möglichst fixiert ist. Zudem muß diese Vorzugskonformation gewährleisten, dass die unterschiedlichen Substituenten am induzierenden Asymmetriezentrum die diastereotopen Seiten des prochiralen Reaktionszentrums möglichst stark differenzieren.

##### 3.2.6.1.1. Das Konzept der 1,3-Allylspannung

Neben Ester- und Amidbindungen neigen auch vinyliche Bindungen von höher substituierten Allylsystemen dazu, bestimmte Vorzugskonformationen einzunehmen. Dies beobachtete *Johnson*, als er 1968 das Konzept der Allylspannung formulierte.<sup>90</sup>



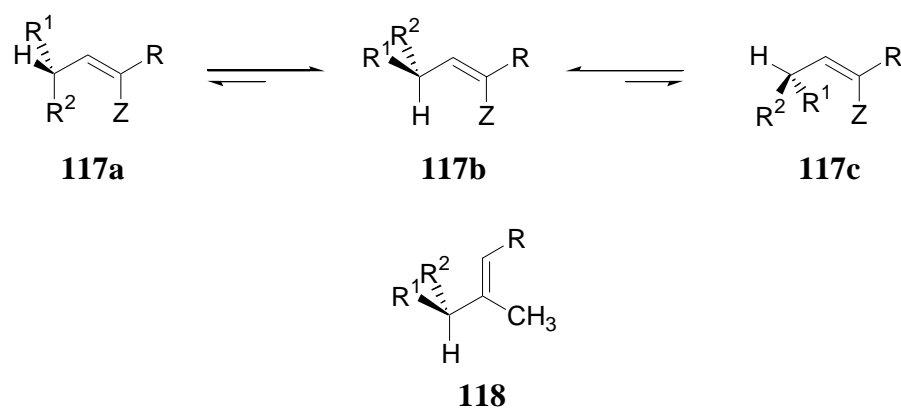
**Abb. 3.25:** 1,3-Allylspannung nach *Johnson*

Von ihm wurde das Phänomen der 1,3-Allylspannung anhand von Verbindungen des Typs **116** erkannt (Abb. 3.25). Aufgrund ungünstiger Wechselwirkungen zwischen dem (Z)-ständigen Substituenten Z und dem ringständigen Substituenten R, die in **116a** in einer Ebene liegen, weicht R durch Umklappen des Cyclohexanringes zu **116b** in die axiale Position aus.

*Johnson* deutete auch schon an, dass das Phänomen der Allylspannung nicht auf Sechsringe des Typs **116** beschränkt ist, sondern eine universelle Eigenschaft von Allylsystemen wie **117** und **118** sei (Abb. 3.26).

Die 1,3-Allylspannung wurde von ihm folgendermaßen definiert:

In Teilstrukturen des Typs **117** ( $Z \neq H$ ) sind solche Konformationen energetisch ungünstig, in denen die Substituenten R und Z in einer Ebene liegen (Abb. 3.26). Die Vorzugskonformation dieser Verbindungen ist demnach **117b**, in der die H-C-C=C-Z Einheit in einer Ebene liegt, wodurch die 1,3-Allylspannung vermieden wird.



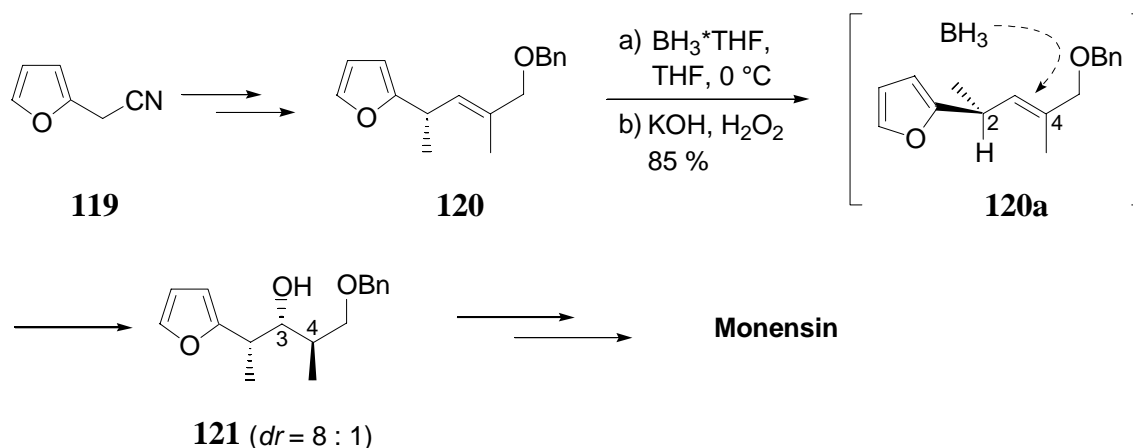
**Abb. 3.26:** Allylspannung in offenkettigen Allylsystemen

*Johnson* diskutierte auch den Fall der 1,2-Allylspannung, die in Systemen wie **118** auftritt, die einen Substituenten an C2 tragen und dadurch in die Konformation **118** gezwungen werden. Dieser Effekt ist jedoch von geringerer Bedeutung als das Phänomen der 1,3-Allylspannung. *Hoffmann* konnte später durch genauere Berechnung der Energie der Konformeren von **117** das von *Johnson* formulierte Konzept der 1,3-Allylspannung untermauern und anhand vieler Beispiele deren Bedeutung für den substratkontrollierten Aufbau neuer stereogener Zentren in offenkettigen Verbindungen hervorheben.<sup>91</sup>

### 3.2.6.1.2. Diastereoselektive Hydroborierung kontrolliert durch 1,3-Allylspannung

*Kishi et al.* nutzten im Rahmen ihrer Totalsynthese des Polyetherantibiotikums Monensin<sup>39,92</sup> die Fixierung der Bindung zwischen induzierendem Stereozentrum und Doppelbindung durch Minimierung von 1,3-Allylspannung gleich für zwei substratkontrollierte diastereoselektive Hydroborierungen, von denen die erste hier beispielhaft erwähnt sei (Abb. 3.27). *Kishi* nahm an, dass Verbindung **120** die Vorzugskonformation **120a** einnimmt, in der die C4-Methylgruppe in einer Ebene mit dem C2-Wasserstoff liegt, wodurch die destabilisierende 1,3-Allylspannung minimiert wird. Die Hydroborierung der Doppelbindung erfolgt dann von der sterisch weniger gehinderten  $\alpha$ -Seite und führt mit einem Diastereomerenverhältnis von

8:1 zum gewünschten Furylalkohol **121**. Diese faciale Selektivität der Hydroborierung, die durch das benachbarte stereogene Zentrum hervorgerufen wird, wird nach *Bartlett* auch als relative asymmetrische Induktion bezeichnet.<sup>93</sup> Nach Berechnungen von *Houk et al.* wird die Stereodifferenzierung in diesem Fall noch durch stereoelektronische Effekte unterstützt.<sup>94</sup>



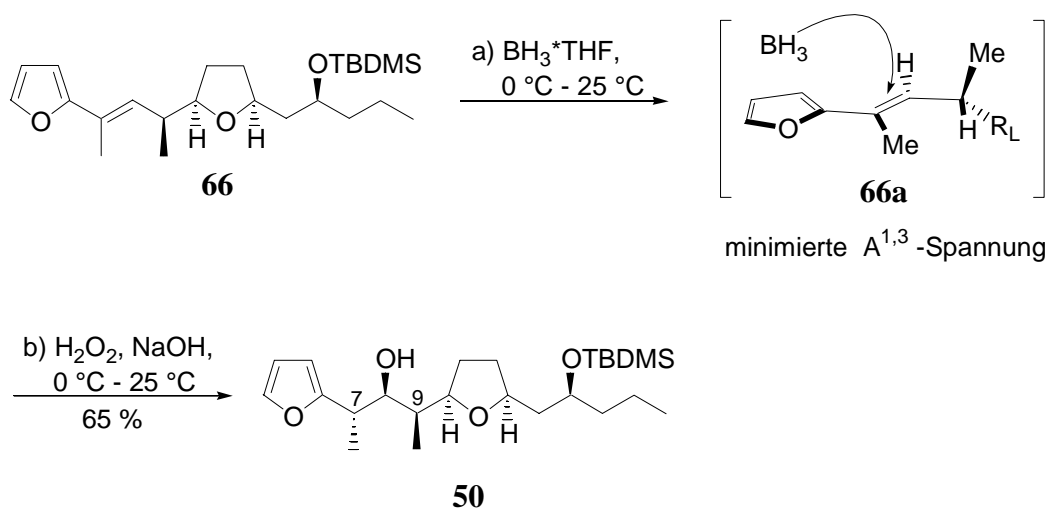
**Abb. 3.27:** Diastereoselektive Hydroborierung in *Kishi's* Monensin-Synthese

Die *anti*-Konfiguration der Stereozentren an C3 und C4 in **121** resultiert zum einen aus der *trans*-Geometrie des Olefins und zum anderen aus der Stereospezifität (*syn*-Addition) des Hydroborierungsschrittes sowie dem Erhalt der Stereochemie während des Oxidationsprozesses. Eine stereochemische Kontrolle in diesem Sinne nennt *Bartlett* dementsprechend interne asymmetrische Induktion.<sup>93</sup>

### 3.2.6.2 Hydroborierung des Olefins **66**

Basierend auf den von *Kishi* im Rahmen der Monensinsynthese<sup>39,92</sup> erzielten Resultaten wurde das trisubstituierte (*E*)-konfigurierte Olefin **66** mit Boran umgesetzt. Auch hier sollte die Ausbildung einer Vorzugskonformation von **66**, diktiert durch die Minimierung von 1,3-Allylspannung, genutzt werden, um eine diastereoselektive Generierung der Stereotriade C7-C9 zu gewährleisten. Ein starkes NOE-Signal zwischen der vinyliischen Methylgruppe und dem allyliischen Wasserstoffatom unterstützt die Vermutung, dass **66** die in Abb. 3.28 gezeigte Vorzugskonformation **66a** annimmt. Ein Boran sollte sich somit dem Olefin bevorzugt von der sterisch weniger abgeschirmten Oberseite nähern, um nichtbindende Wechselwirkungen mit dem größeren Tetrahydrofuranylsubstituenten  $R_L$  am stereogenen Allylkohlenstoff zu vermeiden.





**Abb. 3.28:** Substratkontrollierte diastereoselektive Hydroborierung des Olefins **66**

In der Tat liefert die Hydroborierung von **66** nach oxidativer Aufarbeitung zum größten Teil ein Stereoisomer, das in einer guten Ausbeute von 65 % isoliert werden konnte. Hier macht sich die erfolgreiche Transformation durch das Erscheinen einer breiten Hydroxylbande im IR-Spektrum sowie durch das Fehlen der olefinischen Signale in den  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren bemerkbar. Des weiteren unterstützt auch die Elementaranalyse die Annahme, dass **50** die Summelformel  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$  besitzt. Da die  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NMR Kopplungsmuster innerhalb der Stereotriade C7-C9 in **50** (H-8,  $\delta = 4.00$  ppm, dd,  $J_{8,9} = 1.9$  Hz,  $J_{8,7} = 8.8$  Hz) sehr gut mit den für Pamamycin-607 (**1a**) (H-8,  $\delta = 4.99$  ppm, dd,  $J_{8,9} = 0.9$  Hz,  $J_{8,7} = 10.8$  Hz) bzw. dem Methylester des larger fragment **48** (H-8,  $\delta = 3.76$  ppm, dd,  $J_{8,9} = 1.8$  Hz,  $J_{8,7} = 9.7$  Hz) beobachteten korrespondierenden Kopplungen<sup>15</sup> übereinstimmen, kann dem Hauptprodukt der Hydroborierung/Oxidation schon an dieser Stelle die Konfiguration **50** (Abb. 3.28) zugeordnet werden.

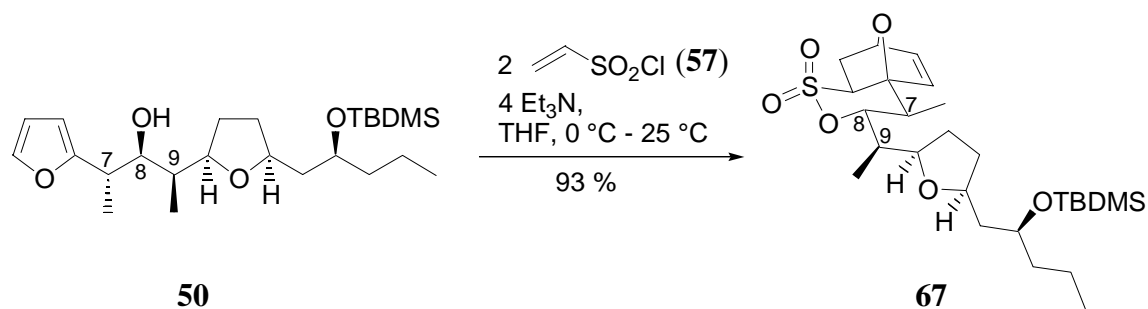
### 3.3 Synthese des larger fragment **48** durch iterative Anwendung der „Baukastensequenz“ zum Aufbau von Actinsäuren

#### 3.3.1 Allgemeines

Mit dem Hydroxyalkylfuran **50** konnte ein weit fortgeschrittenes Intermediat synthetisiert werden, das durch eine iterative Anwendung der zur Synthese des Hydroxysäuremethylesters **62** genutzten und in Kap. 3.1 erläuterten „Baukastensequenz“ zum Aufbau von Actinsäuren sowie nach Substitution der blockierten Hydroxygruppe durch eine *N,N*-Dimethylaminogruppe in das larger fragment **48** von Pamamycin-607 (**1a**) überführt werden soll.

#### 3.3.2 Tandem-Veresterung/intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion

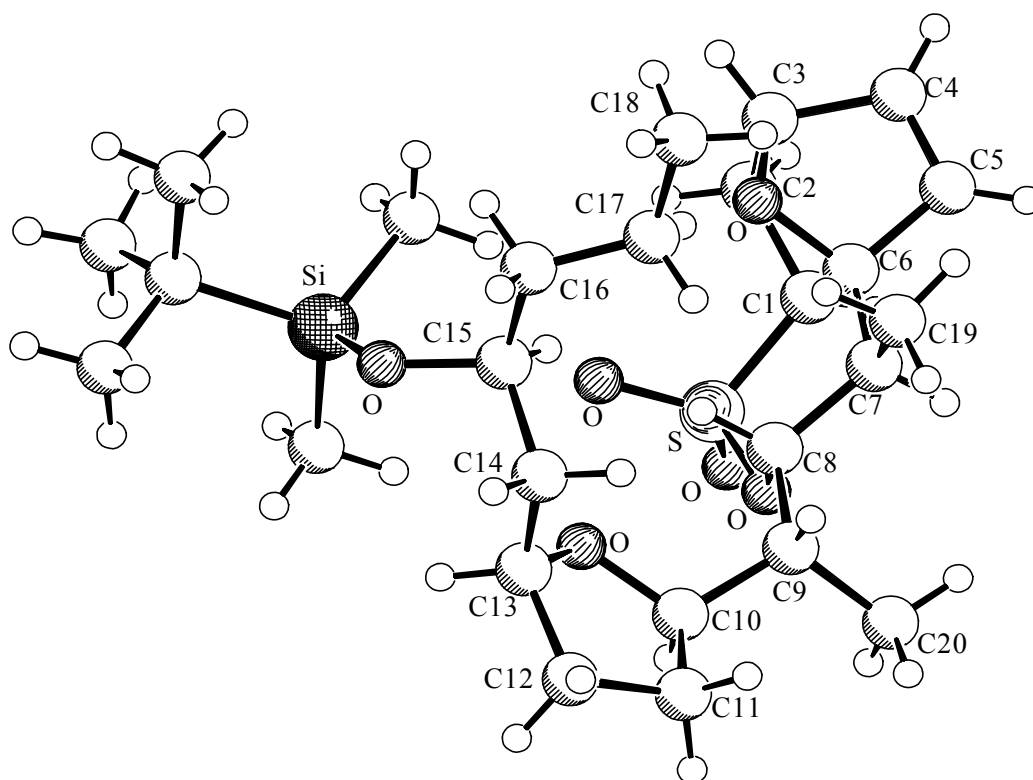
Analog zu der in Kap. 3.1.4.4 beschriebenen Tandem-Veresterung/intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion wurde das Hydroxyalkylfuran **50** mit Vinylsulfonsäurechlorid (**57**) umgesetzt (Abb. 3.29).



**Abb. 3.29:** Iterative Tandem-Veresterung/*Diels-Alder*-Cyclisierung von **50** zu **67**

Auch hier wurde auf eine Charakterisierung des intermediär entstehenden Vinylsulfonsäureesters verzichtet. Die intramolekulare Cyclisierung des Vinylsulfonats von **50** benötigt zwar etwas schärfere Bedingungen als im Falle von **85** (12 h RT), führt jedoch ebenfalls in exzellenter Ausbeute ausschließlich zu einem einzigen Sultondiastereomer **67**. Während die enantiomerenreine Verbindung **67** nicht kristallisierte, konnten aus racemischem **67**, das analog ausgehend von racemischem 1,2-Pentenoxid (*rac*-**55**) synthetisiert wurde, geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden, die eine Aufklärung der relativen Konfiguration des oxoverbrückten Sultons **67** erlaubte (siehe Abb. 3.30).

Zum einen erkennt man an der Kristallstruktur, dass es sich auch bei diesem *Diels-Alder*-Addukt um ein *exo*-Sulton handelt, in dem die beiden Alkylreste an C7 und C8 die sterisch günstigere äquatoriale Position am  $\delta$ -Sulton-Sessel einnehmen. Zum anderen bestätigt die Kristallstruktur von **67** zweifelsfrei den vorhergesagten stereochemischen Verlauf der vorangegangenen Hydroborierung/Oxidation, so dass die bereits in Kap. 3.2.6.2 zugeordnete Struktur in der Tat auf das Hydroxyalkylfuran **50** zutrifft.



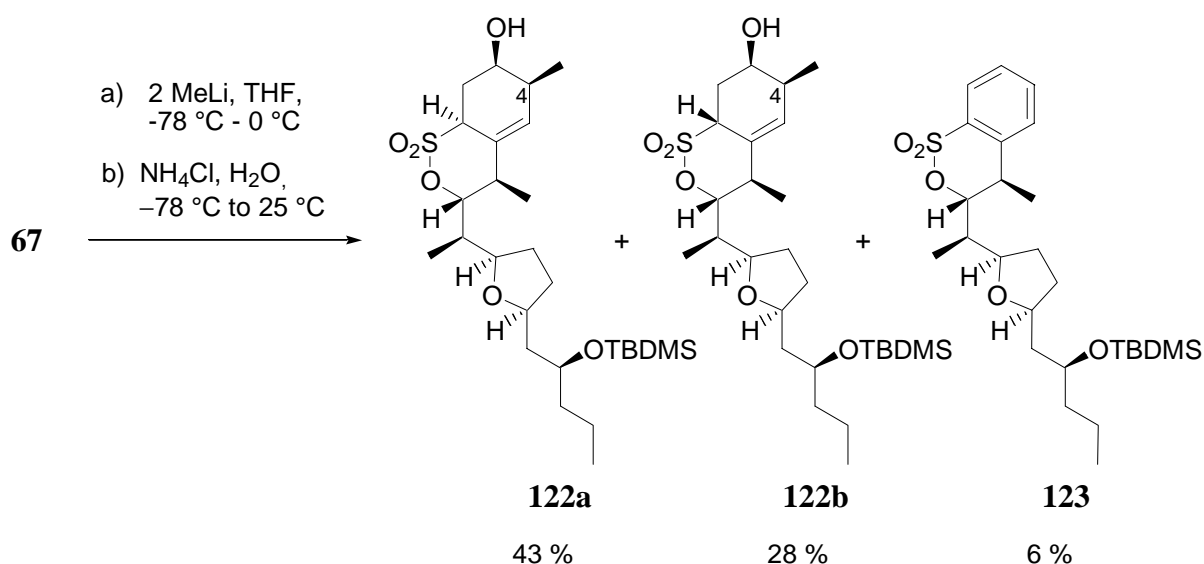
SCHAKAL

**Abb. 3.30:** Schakal-Darstellung<sup>76</sup> der Kristallstruktur des Sultons **67**

Das Sulton **67** enthält bereits alle Kohlenstoffatome der Kette des larger fragment von Pamamycin-607 (**1a**) mit Ausnahme der Methylgruppe an C4, die im Rahmen der nachfolgenden Tandem-Eliminierung/alkoxidirigierten 1,6-Addition eingeführt werden soll. Da die noch fehlende *N,N*-Dimethylaminogruppe unter Inversion der Konfiguration an C15 eingeführt werden soll, sind somit bereits sieben der neun im larger fragment **48** vorhandenen stereogenen Zentren korrekt konfiguriert.

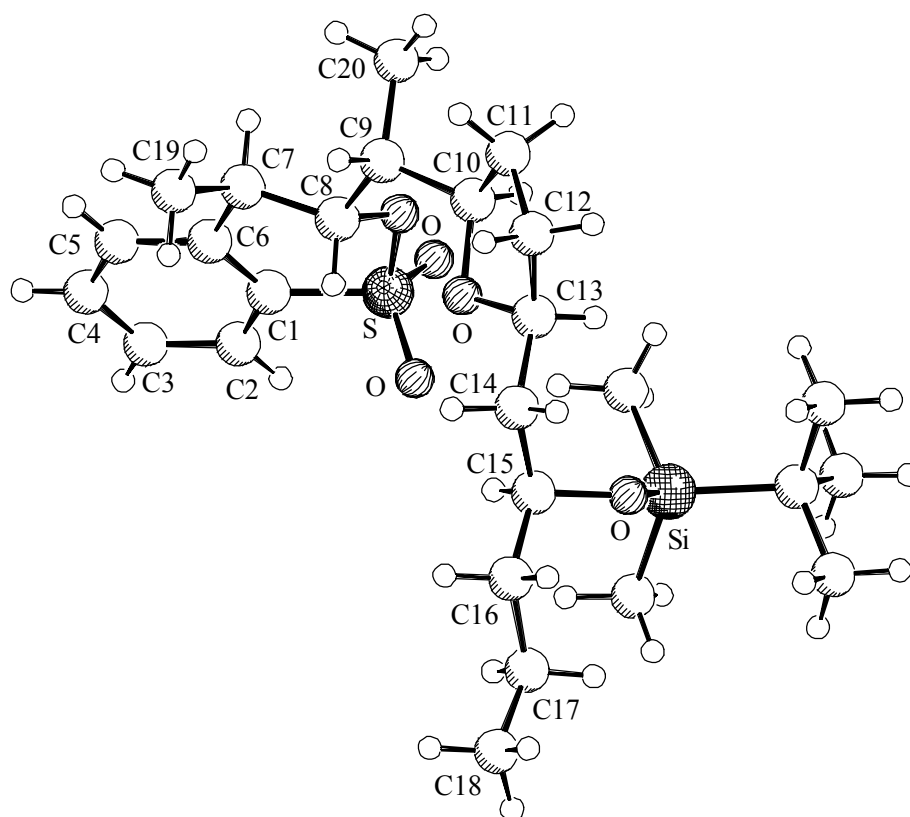
### 3.3.3 Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierte 1,6-Addition

Durch die Umsetzung des oxoverbrückten Sultons **67** mit zwei Äquivalenten Methyllithium gelang es an dieser Stelle, die noch fehlende Methylgruppe an C4 hoch diastereoselektiv benachbart und *syn*-ständig zur Hydroxygruppe einzuführen (Abb. 3.31).



**Abb. 3.31:** Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierte 1,6-Addition des Sultons **67**

Der mechanistische Verlauf dieser Umsetzung entspricht der in Kap. 3.1.5.2 geschilderten Tandem-Sequenz aus baseninduzierter Eliminierung unter Öffnung der Sauerstoffbrücke, gefolgt von einer alkoxiddirigierten 1,6-Addition des zweiten Äquivalents Methyllithium an das intermediär gebildete Akzeptor-substituierte Dienolat. Die weniger selektive Protonierung der resultierenden Allyllithiumspezies führt wiederum zu einer Mischung isomerer Sultone, die hier jedoch nach einfacher flashchromatographischer Reinigung als reine Verbindungen erhalten werden konnten. Auch die Umsetzung von **67** erfordert deutlich schärfere Bedingungen als die 1,6-Addition während der ersten Anwendung der „Baukastensequenz“ (1.5 h RT anstelle von 1 h 0 °C). Die Gesamtausbeute an synthetisch weiter verwendbaren trisubstituierten Allylsultonen **122a** und **122b** beträgt 71 %. Während NMR-spektroskopisch nur Spuren eines tetrasubstituierten Alkenisomeren detektiert wurden, konnten kleine Mengen des aromatischen Sultons **123** als Nebenprodukt isoliert werden. Die Röntgenstrukturanalyse, die aus einem Einkristall dieser Verbindung erhalten werden konnte, ist in Abb. 3.32 dargestellt.



**Abb. 3.32:** Schakal-Darstellung<sup>76</sup> der Kristallstruktur des Sultons **123**

Deutlich zu erkennen ist auch hier, dass alle bereits vorhandenen stereogenen Zentren die korrekte relative Konfiguration aufweisen, und die Substituenten eine äquatoriale Position am Sultonsechsring einnehmen.

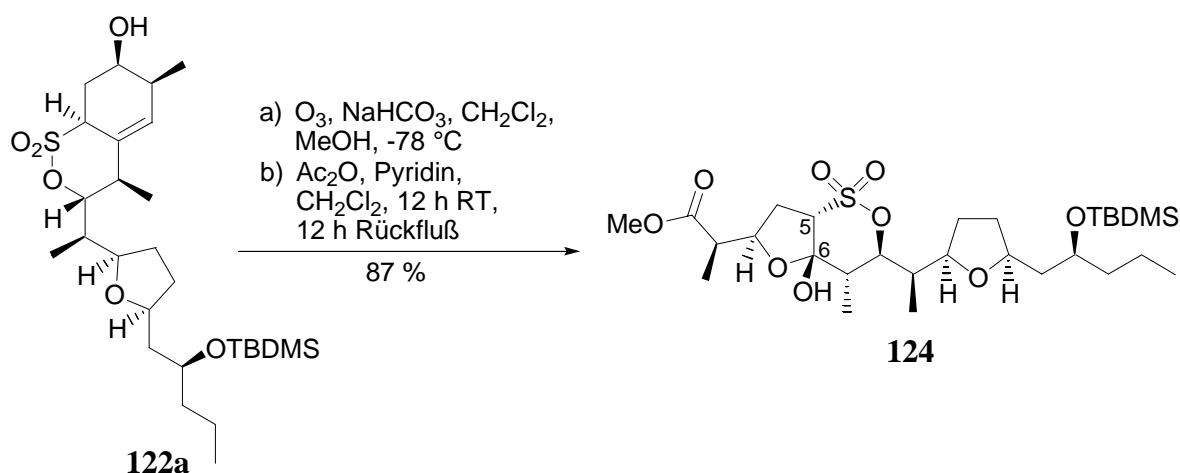
### 3.3.4 Tandem-Ozonolyse/Cyclisierung

#### 3.3.4.1 Allgemeines

Da die beiden epimeren allylischen Sultone **122a** und **122b** gut durch einfache Flashchromatographie getrennt werden konnten, wurden sie, um die Analytik der Folgeprodukte zu vereinfachen, separat der folgenden oxidativen Olefinspaltung unterworfen.

### 3.3.4.2 Umsetzung des Hauptdiastereomers **122a**

Die Ozonolyse des Hauptdiastereomers **122a** führt nach eliminierender Aufarbeitung in exzellenter Ausbeute zum erwarteten Halbacetal **124** als einzigem Stereoisomer (Abb. 3.33).



**Abb. 3.33:** Tandem-Ozonolyse/Cyclisierung des Allylsulfons **122a**

Entscheidend für eine effiziente Durchführung dieser Tandem-Transformation ist eine Abänderung der aus dem ersten Durchlauf der „Baukastensequenz“ zur Darstellung von Actinsäuren bekannten, in Kap. 3.1.6.2 beschriebenen Reaktionsbedingungen. So ergab die Umsetzung unter den dort erfolgreich angewandten Konditionen zunächst nicht das gewünschte Lactol **124**, sondern führte zu einem extrem instabilen, nicht charakterisierbaren Produkt. Auch zahlreiche Optimierungsversuche hinsichtlich Menge an Acylierungsmittel und Base bzw. Einsatz anderer Basen (Triethylamin bzw. DMAP anstelle von Pyridin) führten nicht zu **124**, sondern ergaben im besten Fall ein Produkt, das laut  $^1\text{H-NMR}$  dem zu **124** korrespondierenden offenkettigen  $\gamma$ -Hydroxyketon mit acylierter Hydroxyfunktionalität entspricht. Erst nach intensiven Untersuchungen stellte sich heraus, dass es für die erfolgreiche Durchführung dieser Transformation unerlässlich ist, die Ozonolysezeiten so kurz wie möglich zu halten, um die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden. Des Weiteren führt die folgende Acylierung/Eliminierung des intermediär gebildeten Peroxyhalbacetals nur dann zum gewünschten Methylester **124**, wenn man die Umsetzung mit einem Äquivalent Acetanhydrid und zwei Äquivalenten Pyridin nach 12-stündigem Rühren bei Raumtemperatur noch für weitere 12 Stunden unter Rückflussbedingungen durchführt.

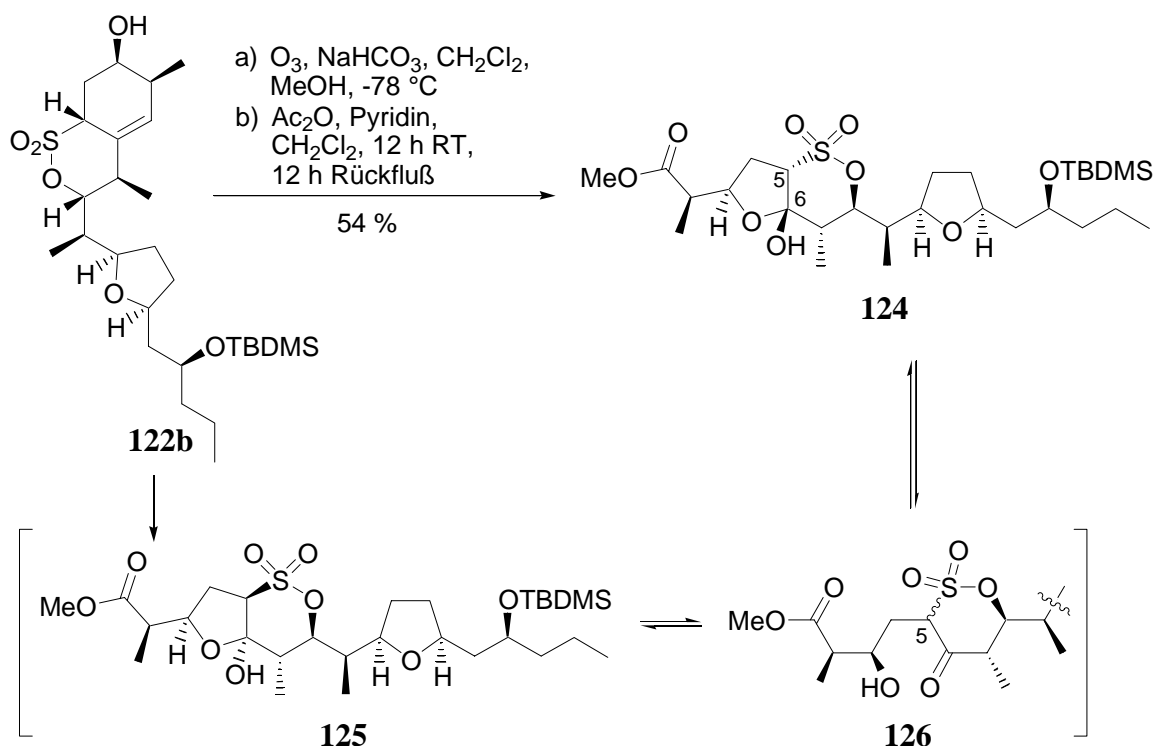
Die erfolgreiche oxidative Olefinspaltung von **122a** zu **124** äußert sich durch das Auftreten einer intensiven Estercarbonylbande bei  $\nu = 1743\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum sowie durch die

Resonanz der Methoxygruppe des Methylesters bei 3.71 ppm und das Fehlen jeglicher olefinischer Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Die Ausbildung der Halbacetalstruktur wird durch das Auftreten eines Singulett-Signals des C6-Kohlenstoffes bei 106.10 ppm im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum belegt.

Aus mechanistischer Sicht treffen die in Kap. 3.1.6.3 gemachten Aussagen auch auf die Umsetzung von **122a** zu **124** zu. So ist auch in diesem Fall eine hoch regioselektive Cycloreversion des aus **122a** gebildeten Primärozonids gegeben.

### 3.3.4.3 Umsetzung des Nebendiastereomers **122b**

Bemerkenswerterweise führt die Umsetzung des Nebendiastereomers **122b** unter den gleichen Bedingungen ebenfalls ausschließlich zu dem Halbacetal **124** als einzigem Stereoisomer, wiewgleich auch in einer geringeren Ausbeute von 54 % (Abb. 3.34).



**Abb. 3.34:** Tandem-Ozonolyse/Cyclisierung des Nebendiastereomers **122b**

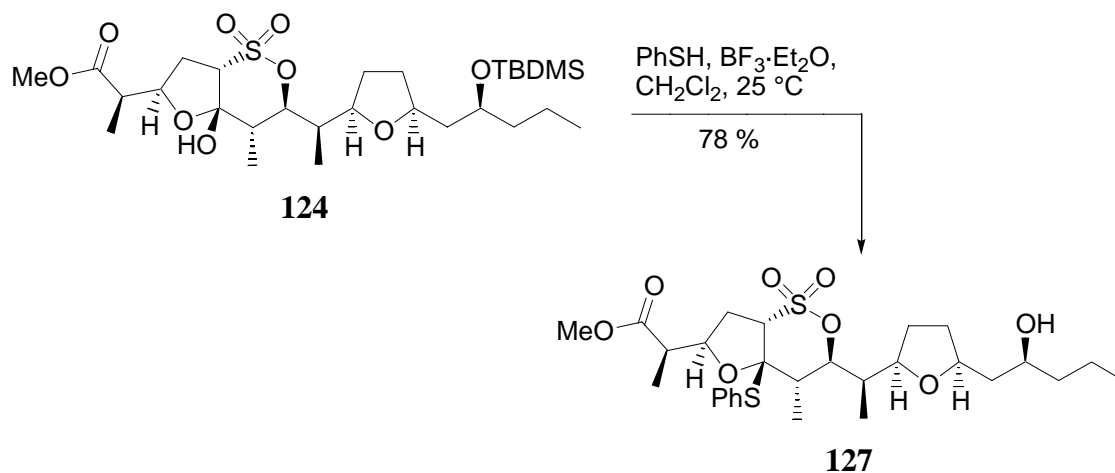
Die Identität des aus **122b** gewonnenen Halbacetals mit dem Lactol **124** konnte zweifelsfrei durch NMR-spektroskopische Untersuchungen belegt werden.

Dieses Resultat lässt sich zwanglos durch eine Äquilibrierung des korrespondierenden  $\gamma$ -Hydroxyketons **126** rationalisieren, das im Gleichgewicht mit **125** steht und aufgrund der

Anwesenheit gleich zweier benachbarter elektronenziehender Gruppen gegenüber einer Epimerisierung an C5 besonders anfällig sein sollte. Hat sich an C5 in **126** erst einmal eine (*S*)-Konfiguration eingestellt, sollte eine Recyclisierung in der Tat zum Halbacetal **124** mit *cis*-Verknüpfung zwischen Fünf- und Sechsring führen. In dem isolierten Diastereomer **124** können alle Kohlenstoffsubstituenten eine äquatoriale Position am  $\delta$ -Sulton-Sessel einnehmen, wohingegen in dem alternativ denkbaren Diastereomer **125** mindestens ein Substituent eine axiale Position besetzen müsste. Während die relative Konfiguration an C5 und C6 in **124** bzw. **125** irrelevant im Hinblick auf die weitere synthetische Nutzbarkeit ist, vereinfacht die Bildung nur eines Halbacetaldiastereomers die Charakterisierung im weiteren synthetischen Verlauf ungemein.

### 3.3.5 Tandem-Desilylierung/Umacetalisierung

An dieser Stelle soll in Anlehnung an die in Kap. 3.1.7 beschriebene Strategie zur Vorbereitung der anstehenden reduktiven Desulfurierung die Phenylthiogruppe als reduktiv abspaltbare Hilfsgruppe in  $\beta$ -Position zum Sulfonylschwefel eingebracht werden.



**Abb. 3.35:** Tandem-Desilylierung/Umacetalisierung zum *S,O*-Acetal **127**

Eine Behandlung des Halbacetals **124** mit Thiophenol in Gegenwart von Bortrifluorid entsprechend den im ersten Durchlauf der „Baukastensequenz“ etablierten Reaktionsbedingungen (siehe Kap. 3.1.7.2) bewirkt jedoch nicht nur die Umwandlung des Lactols in ein *S,O*-Acetal, sondern führt, wie in Abb. 3.35 dargestellt, unter simultaner Deblockierung des Silylethers in der Seitenkette direkt zum Alkohol **127**.



Als Beleg für die erfolgreiche Einführung der Phenylthiogruppe können die Resonanzen der aromatischen Protonen und Kohlenstoffkerne im  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum herangezogen werden. Die simultane Desilylierung wird durch das Fehlen der typischen Signale der  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$  bzw.  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$  Resonanzen im  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum, aber auch durch das Auftreten der breiten Hydroxylbande im FT-IR-Spektrum belegt. Des weiteren sprechen sowohl ein Molpeak bei  $m/z = 593$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) im MS-Spektrum (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V) als auch eine korrekte Elementaranalyse für die Summenformel  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{S}_2$ .

Die Umacetalisierung des aus dem Nebendiastereomer **122b** gewonnenen Lactols **124** zum *S,O*-Acetal **127** wurde auch hier separat durchgeführt. NMR-spektroskopische Untersuchungen belegen auch auf dieser Stufe die Identität des Materials, das in zwei Schritten ausgehend vom Hauptdiastereomer **122a** der Tandem-Eliminierung/alkoxidirigierten 1,6-Addition gewonnen wurde, mit dem aus **122b** erhaltenen *S,O*-Acetal **127**.

### 3.3.6 Untersuchungen zur Tandem-Desulfurierung/reduktive Alkylierung

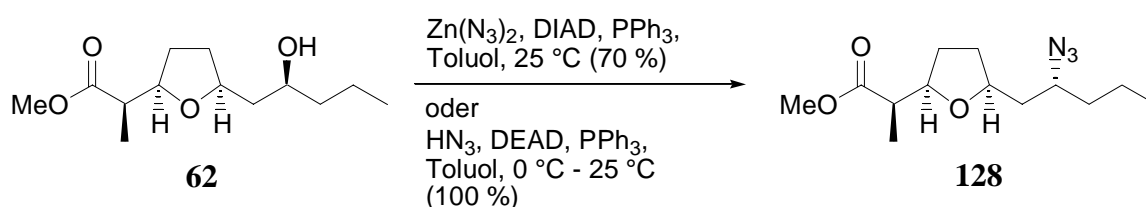
#### 3.3.6.1 Allgemeines

Die unerwartete Spaltung des Silylethers zu **127** führte an diesem Punkt zu einer Abweichung vom ursprünglich aufgestellten Synthesepfad. Eine direkte Desulfurierung des Alkohols **127** verbot sich an dieser Stelle, da sie zu einem Diol mit zwei nur schwer differenzierbaren sekundären Hydroxygruppen führen würde. Obwohl eine Nachsilylierung von **127** an dieser Stelle wahrscheinlich keinerlei Probleme mit sich gebracht hätte, erschien es jedoch sinnvoll, bereits auf dieser Stufe die Hydroxygruppierung unter Inversion der Konfiguration gegen eine Azidogruppe zu substituieren. Man erhielte so die Möglichkeit, in einem Schritt unter den Bedingungen der Tandem-Desulfurierung/Hydrierung die Aminofunktionalität freizulegen, die sich unter den gleichen Bedingungen im Rahmen einer doppelten reduktiven Alkylierung mit Formaldehyd in die gewünschte *N,N*-Dimethylaminogruppe überführen lassen sollte.

#### 3.3.6.2 Azidierung des Hydroxysäuremethylesters **62** unter *Mitsunobu*-Bedingungen

Um für die Einführung der benötigten *N,N*-Dimethylaminogruppe unter Inversion der Konfiguration geeignete Bedingungen zu finden, die sich in einer Tandem-Manier mit der reduktiven Sultonspaltung koppeln lassen, wurden zunächst Modelluntersuchungen durchgeführt.

Hierzu wurde der Hydroxysäuremethylester **62** einer *Mitsunobu*-Reaktion<sup>43</sup> unterworfen (Abb. 3.36). Aufgrund der einfacheren Handhabbarkeit wurde zunächst Zinkazid in Form eines Pyridinium-Komplexes ( $ZnN_6 \cdot 2Py$ ) als Azidquelle eingesetzt.<sup>95</sup> Unter diesen Bedingungen gelangt man in 70 %iger Ausbeute zum gewünschten Azidomethylester **128**; die Reaktion benötigt jedoch zwei Tage bis zum vollständigen Umsatz.



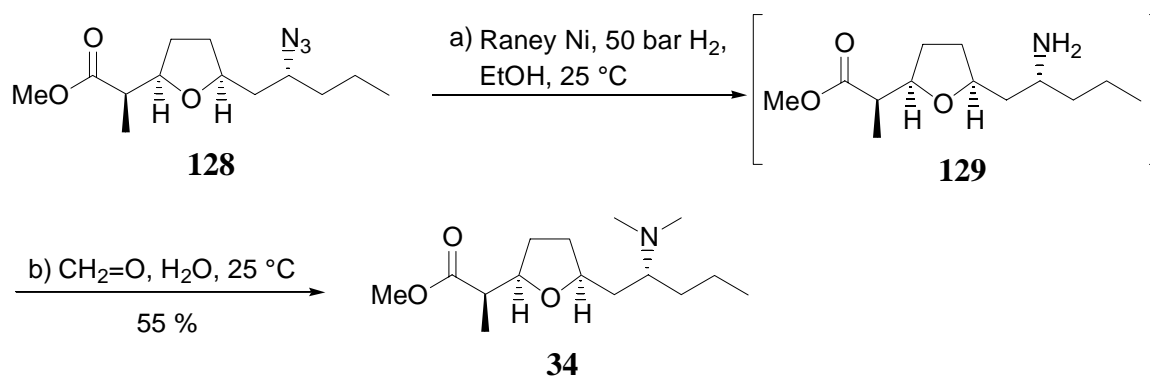
**Abb. 3.36:** Azidierung des Hydroxysäuremethylesters **62** unter *Mitsunobu*-Bedingungen

Die Verwendung von Stickstoffwasserstoffsäure<sup>77,96</sup> als Azidquelle erwies sich sowohl hinsichtlich der Ausbeute als auch bzgl. der Reaktionszeit als vorteilhafter. Unter diesen Bedingungen verläuft die Reaktion innerhalb von einer Stunde quantitativ. Des weiteren erweist sich die Lösung von  $\text{HN}_3$  in Toluol als sehr gut handhabbar.

Die erfolgreiche Substitution der Hydroxygruppe gegen die Azidofunktionalität macht sich durch das Auftreten einer starken Azid-Bande bei  $\nu = 2103 \text{ cm}^{-1}$  sowie durch das Fehlen der typischen breiten Hydroxyl-Bande im FT-IR-Spektrum bemerkbar. Eine korrekte Elementaranalyse spricht ebenfalls dafür, dass **128** die Summenformel  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3$  besitzt.

### 3.3.6.3 Tandem-Reduktion/reduktive Alkylierung des Azidomethylesters **128** zum Dimethylamin **34**

Zur Umwandlung des Azidomethylesters **128** in das Dimethylamin **34** wurde **128** den in Kap. 3.1.7.3 beschriebenen Standardbedingungen für eine Raney-Nickel-katalysierte reduktive Sultondesulfurierung unterworfen. Das durch Reduktion des Azids<sup>97</sup> intermediär entstehende primäre Amin **129** wurde jedoch nicht isoliert, sondern durch Zugabe einer 35 %igen wässrigen Formaldehydlösung zum Reaktionsgemisch direkt in einer doppelten reduktiven Alkylierung<sup>98</sup> in die Dimethylaminoverbindung **34** überführt.



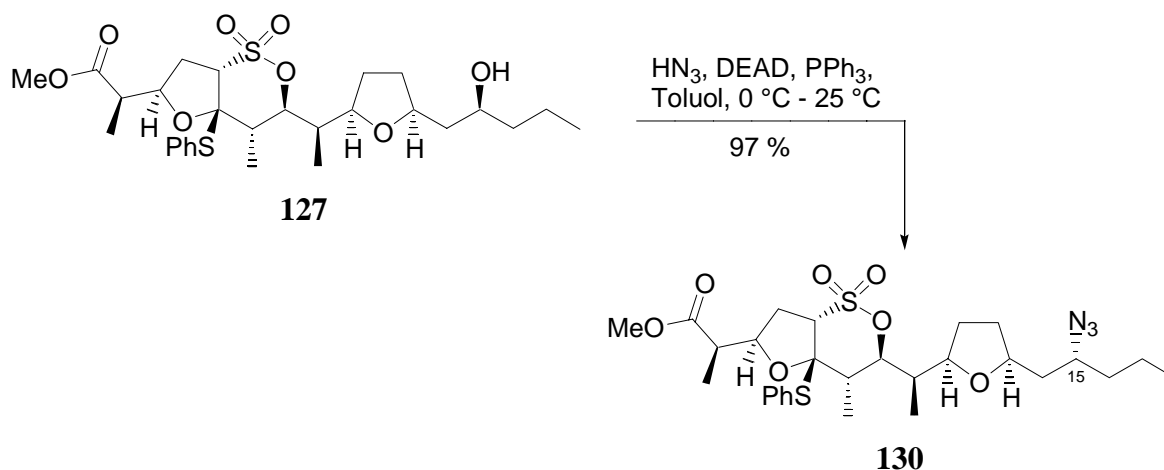
**Abb. 3.37:** Tandem-Reduktion/reduktive Alkylierung zum Dimethylamin **34**

Ein Singulett-Signal über sechs Protonen bei 2.19 ppm im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, das Signal eines  $\text{CH}_3$ -Kohlenstoffs bei 40.17 ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum sowie ein Basispeak bei  $m/z = 100$  für das durch  $\alpha$ -Spaltung aus **34** entstandene Fragmentation  $[\text{C}_4\text{H}_8\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$  im Massenspektrum belegen die erfolgreiche Transformation. Eine korrekte Elementaranalyse bestätigt die Summenformel  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_3$  für **34**. Weiterhin sind sowohl spektroskopische Daten als auch der Drehwert von **34** in sehr guter Übereinstimmung mit den von *Bloch et al.*

für die von ihm als C8-C18-Fragment bezeichnete Dimethylaminoverbindung **34** (siehe Kap. 1.2, Abb. 1.8) gefundenen Daten.<sup>23</sup>

### 3.3.6.4 Azidierung des Hydroxy-*S,O*-Acetals **127** unter *Mitsunobu*-Bedingungen

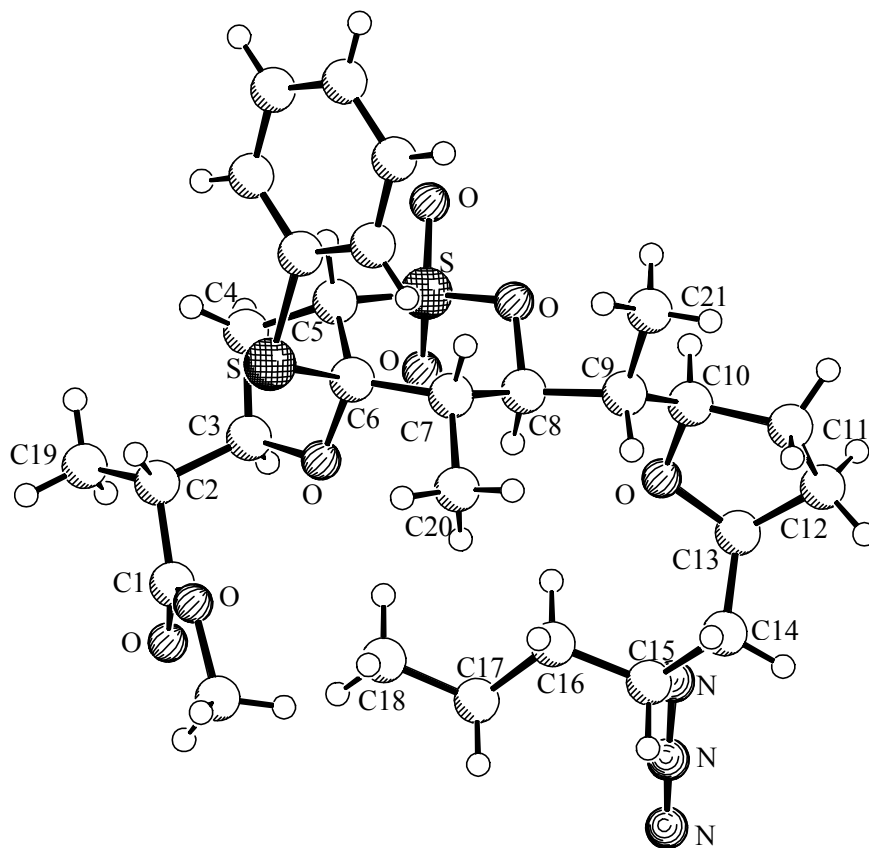
Die in Kap. 3.3.6.2 beschriebenen Bedingungen erlauben ebenfalls eine extrem effiziente Umwandlung des Alkohols **127** in das Azid **130**. Durch die *Mitsunobu*-Reaktion<sup>43</sup> des *S,O*-Acetals **127** mit Stickstoffwasserstoffsäure kann die Azidfunktion von **130** unter vollständiger Inversion der Konfiguration an C15 eingeführt werden (Abb. 3.38).



**Abb. 3.38:** *Mitsunobu*-Azidierung des Alkohols **127** zum Azido-*S,O*-Acetal **130**

Wiederum macht sich die Einführung der Azidofunktionalität durch das Auftreten einer starken Azid-Bande bei  $\nu = 2100\text{ cm}^{-1}$ , sowie durch das Fehlen der für Alkohole typischen breiten Hydroxyl-Bande im IR-Spektrum bemerkbar. Ein Basispeak bei  $m/z = 618$  für das Ion  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  im Massenspektrum sowie eine korrekte Elementaranalyse sprechen ebenfalls dafür, dass **130** die Summenformel  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$  besitzt.

Zur vollständigen Absicherung der aus den spektroskopischen Daten getroffenen Zuordnung der relativen Konfiguration an C15 wurde eine Röntgenstrukturanalyse von **130** angefertigt (Abb. 3.39).

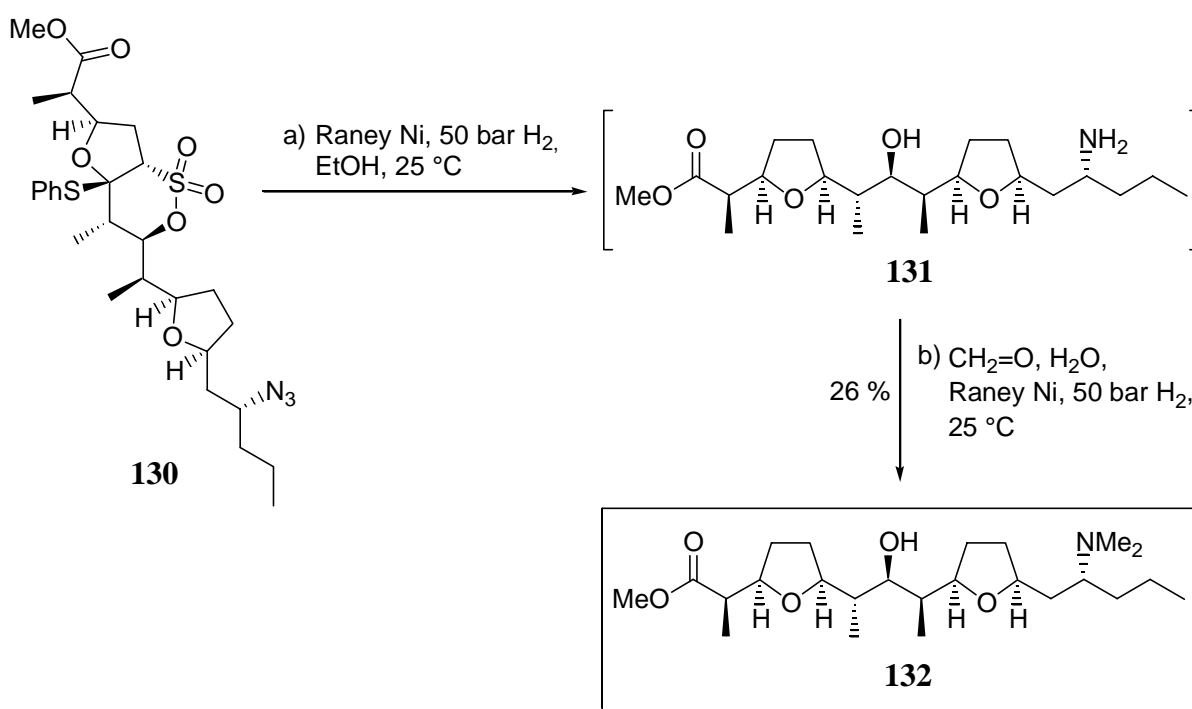


**Abb. 3.39:** Schakal-Darstellung<sup>76</sup> der Kristallstruktur des Azido-*S,O*-Acetals **130**

Hieraus ist klar ersichtlich, dass die Umsetzung von **127** zu **130** entsprechend dem Mechanismus der *Mitsunobu*-Reaktion<sup>43</sup> unter vollständiger Inversion der Konfiguration am Reaktionszentrum (C15) verläuft. Des weiteren belegt die Kristallstruktur von **130** eindeutig die korrekte relative Konfiguration des C2-Stereozentrums, das durch die in Kap. 3.3.3 beschriebene Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierte 1,6-Addition unter Einführung der Methylgruppe etabliert wurde. Zudem erkennt man auch an dieser Stelle die äquatoriale Ausrichtung der beiden Substituenten an C7 bzw. C8 im  $\delta$ -Sulton-Sessel, die *cis*-Verknüpfung von Fünf- und Sechsring, sowie die korrekte relative Konfiguration der stereogenen Zentren des 2,5-*cis*-disubstituierten Tetrahydrofuranrings (C10 und C13) und des Stereozentrums an C9.

### 3.3.6.5 Tandem-Desulfurierung/reduktive Alkylierung des Azido-*S,O*-Acetals **130** zum Methylester **132** des larger fragment

Die Überführung des Azido-*S,O*-Acetals **130** in den Methylester **132** des larger fragment gelingt unter den in Kap. 3.3.6.3 am Modellsystem **128** erprobten Bedingungen (Abb. 3.40). Die Umsetzung von **130** mit Raney-Nickel (W2) unter einer Wasserstoffatmosphäre von 50 bar führt vermutlich *via* Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung sowie simultaner Azidreduktion<sup>97</sup> zunächst zum Hydroxyaminomethylester **131**. Dieser wird jedoch nicht isoliert, sondern in einer Eintopfreaktion durch Zugabe 35 %iger Formalinlösung und weitere Umsetzung mit Raney-Nickel und Wasserstoff entsprechend einer doppelten reduktiven Alkylierung<sup>98</sup> mit einer Gesamtausbeute von 26 % direkt in die dimethylierte Verbindung **132** überführt.



**Abb. 3.40:** Tandem-Desulfurierung/reduktive Alkylierung zum Methylester **132** des larger fragment

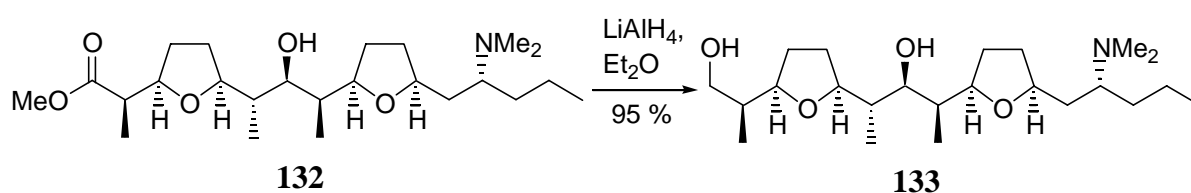
Während das Verschwinden der Azidbande im IR-Spektrum und der Basispeak bei  $m/z = 100$  für das durch  $\alpha$ -Spaltung entstandene Fragmentation  $[C_4H_8N(CH_3)_2]^+$  als Beleg für die erfolgreiche Überführung der Azido- in die *N,N*-Dimethylaminofunktionalität herangezogen werden können, belegt das Fehlen jeglicher aromatischer oder olefinischer Signale in den <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR-Spektren die gelungene Tandem-Desulfurierung/Hydrierung. Ein

Molekülionenpeak bei  $m/z = 427$  im GC/MS sowie ein Peak bei  $m/z = 428$  für das Ion  $[M + H^+]$  in der LC/MS-Kopplung machen ebenso wie eine passende Elementaranalyse die Summenformel  $C_{24}H_{45}NO_5$  für **132** wahrscheinlich.

Des Weiteren sind sowohl die NMR-spektroskopischen Daten als auch die MS-Daten in guter Übereinstimmung mit den Literaturdaten des von *Marumo et al.*<sup>15</sup> bzw. *Gräfe et al.*<sup>9a</sup> durch Abbau von natürlichem Pamamycin-607 (**1a**) bzw. 607/621A (**1a/1g**) erhaltenen Methylesters **132** des larger fragment. Drehwerte von **132** wurden nicht berichtet, so dass auf dieser Stufe keine Aussage in Bezug auf die Übereinstimmung der absoluten Konfiguration gemacht werden kann.

### 3.3.6.6 Reduktion des Methylesters **132** zum Aminodiol **133**

Um dennoch die Übereinstimmung der absoluten Konfiguration des synthetischen Materials mit dem „natürlichen“ sicherzustellen, wurde der Methylester **132** des larger fragment durch Reduktion in das Diol **133** überführt (Abb. 3.41).



**Abb. 3.41:** Reduktion des Methylesters **132** des larger fragment

Ein Vergleich sowohl der spektroskopischen Daten als auch des Drehwertes von **133** mit den Daten des durch Abbau von Pamamycin-607/621A (**1a/1g**) erhaltenen Diols (siehe Kap. 6.2.2) bestätigt deren Identität.

An dieser Stelle konnte auch festgestellt werden, dass es sich bei einem Nebenprodukt der in Kap. 3.3.6.5 beschriebenen Tandem-Transformation ebenfalls um das Diol **133** handelt, das offenbar durch eine Überreduktion von **132** entsteht.

## 4 Darstellung des smaller fragment 49

### 4.1 Gezielte Darstellung des smaller fragment 49 durch Anwendung der „Baukastensequenz“ zum Aufbau von Actinsäuren

#### 4.1.1 Allgemeines

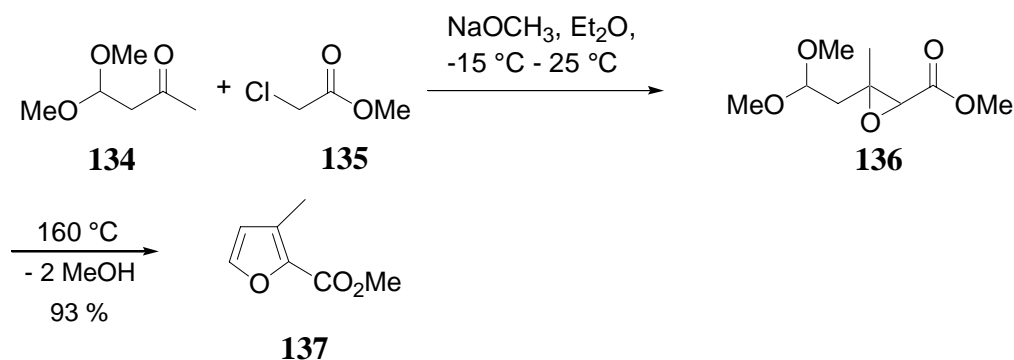
Zunächst sollte das smaller fragment **49** von Pamamycin-607 (**1a**) gezielt durch Anwendung der bereits bekannten und in Kap. 3.1 beschriebenen „Baukastensequenz“ zur Darstellung von Actinsäuren und Analoga in Form des Methylesters **7** dargestellt werden. Der für Actinsäuren ungewöhnlichen Konfiguration an C2 muss dabei durch eine leichte Modifikation der Sultronroute Rechnung getragen werden (Kap. 2, Abb. 2.6). Als Ausgangsmaterial dient hier das methylsubstituierte Bromfuran **70**.

#### 4.1.2 Darstellung von 2-Brom-4-methylfuran (**70**)

Die Darstellung des 2-Brom-4-methylfurans (**70**) erfolgt ausgehend von käuflichen Edukten in einer dreistufigen Sequenz nach Literaturvorschrift.<sup>45</sup>

##### 4.1.2.1 Darstellung von 3-Methylfuran-2-carbonsäuremethylester (**137**)

Zur Darstellung des 3-Methylfuran-2-carbonsäuremethylesters (**137**) wird nach *Burness*<sup>99</sup> 4,4-Dimethoxy-2-butanon (**134**) und Chloressigsäuremethylester (**135**) in einer *Darzens-Glycidesterkondensation* in Gegenwart von Natriummethylat als Base zum Epoxid **136** umgesetzt (Abb. 4.1).



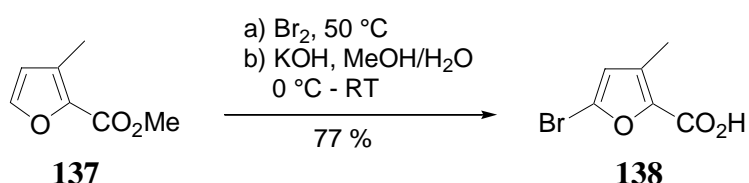
**Abb. 4.1:** Darstellung von 3-Methylfuran-2-carbonsäuremethylester (**137**)



**136** wird jedoch nicht isoliert, sondern durch Erhitzen auf 160 °C unter Eliminierung von zwei Äquivalenten Methanol direkt in das gewünschte Furanderivat **137** überführt. Die Literaturlausbeute von 65 - 70 %<sup>99</sup> konnte dabei deutlich übertroffen werden.

#### 4.1.2.2 Darstellung von 5-Brom-3-methylfuran-2-carbonsäure (**138**)

Die Bromierung von **137** in 5-Position sowie die anschließende Verseifung des Methylresters mit KOH in Methanol/Wasser gelingt nach Literaturvorschrift<sup>45,100</sup> und führt in guter Ausbeute direkt zur Bromcarbonsäure **138** (Abb. 4.2).

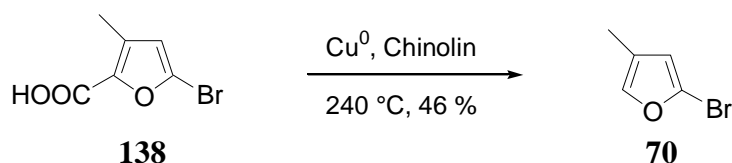


**Abb. 4.2:** Darstellung von 5-Brom-3-methylfuran-2-carbonsäure (**138**)

Die spektroskopischen Daten von **138** stimmen gut mit den Literaturdaten<sup>45,100</sup> überein.

#### 4.1.2.3 Decarboxylierung von **138** zu 2-Brom-4-methylfuran (**70**)

Das 2-Brom-4-methylfuran (**70**) wird nach *Knight et al.* durch Decarboxylierung der Carbonsäure **138** in Gegenwart von Kupferpulver in Chinolin bei 240 °C erhalten (Abb. 4.3).<sup>45</sup>



**Abb. 4.3:** Darstellung von 2-Brom-4-methylfuran (**70**)

Die Literaturlausbeute von 22 %<sup>45</sup> konnte nach Optimierung der Reaktionsbedingungen auf 46 % gesteigert werden. Dabei ist darauf zu achten, dass ein auf 240 °C vorgeheiztes Ölbad verwendet wird, um so ein schnelles Abdestillieren des entstandenen Decarboxylierungsproduktes aus der Reaktionsmischung zu gewährleisten.

Die spektroskopischen Daten von **70** sind in guter Übereinstimmung mit den Literaturwerten.<sup>45</sup>

Das durch Waschen mit 2 N HCl und erneute Destillation von Chinolinresten befreite 2-Brom-4-methylfuran (**70**) erwies sich als extrem instabil und konnte selbst bei  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  nur für wenige Tage aufbewahrt werden.

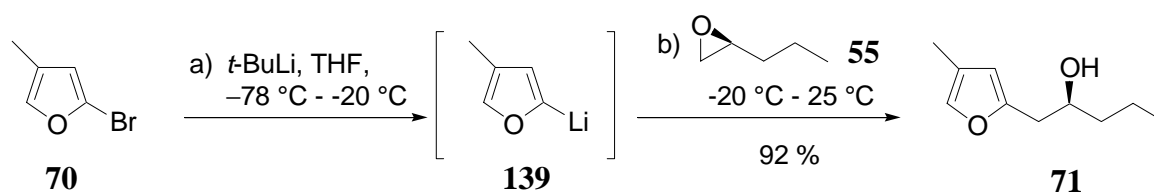
Aufgrund der immer noch mäßigen Ausbeute als auch der Probleme hinsichtlich der Reproduzierbarkeit des Decarboxylierungsschrittes wurde nach besseren Reaktionsbedingungen gesucht. Versuche, die Decarboxylierung durch  $\text{Cu}_2\text{O}$  zu katalysieren, führten jedoch nicht zum gewünschten Bromfuran **70**, sondern ergaben laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unter simultaner Abspaltung des Bromsubstituenten ausschließlich 3-Methylfuran. Nach Abschluß der eigenen Arbeiten zur Synthese von **70** berichteten *Harwood et al.* eine  $\text{HgCl}_2$ -katalysierte Decarboxylierung von **138**, die in einer reproduzierbaren Ausbeute von 64 % zu **70** führt.<sup>101</sup>

#### 4.1.3 Anwendung der „Baukastensequenz“

Trotz der nur mäßigen Ausbeute von 33 % über drei Schritte gelang es, 2-Brom-4-methylfuran (**70**) in ausreichender Menge für die anstehende mehrstufige Synthese des smaller fragment **49** unter Nutzung der modifizierten Sultronroute zur Verfügung zu stellen.

##### 4.1.3.1 Darstellung des methylsubstituierten Furylalkohols **71**

Ausgehend von 2-Brom-4-methylfuran (**70**) kann der methylsubstituierte Furylalkohol **71** nach Halogen-Metall-Austausch analog zu der in Kap. 3.1.3 geschilderten Umsetzung durch regioselektive nucleophile Addition des intermediär gebildeten Furyllithiumderivates **139** an das enantiomerenreine (*S*)-1,2-Epoxyptan (**55**) dargestellt werden (Abb. 4.4).



**Abb. 4.4:** Darstellung des methylsubstituierten Furylalkohols **71**

Der Halogen-Lithium-Austausch wurde zunächst in Anlehnung an die Literaturvorschrift von *Knight et al.*<sup>45</sup> bzw. *Maier et al.*<sup>102</sup> unter Verwendung von *n*-Butyllithium durchgeführt. Dabei wurde laut GC-MS-Untersuchungen zu einem nicht geringen Anteil (bis zu 40 %) auch 2-

Butyl-4-methylfuran ( $m/z$ : 138 (22) [ $M^+$ ], 95 (100) [ $M^+ - C_3H_7$  (Allylspaltung)]) gebildet. Um die Bildung dieses *Wurtz*-Kupplungsproduktes zu vermeiden, wurde im Folgenden *tert*-Butyllithium zur Generierung der Organolithiumspezies **139** verwendet. Die Darstellung von **71** gelingt so in exzellenter Ausbeute.

Im  $^1H$ -NMR-Spektrum erkennt man die erfolgreiche Bildung des Furylalkohols **71** sowohl an den aromatischen Protonen bei 5.95 ppm und 7.08 ppm als auch an dem Carbinolproton bei 3.82 - 3.88 ppm. Im IR-Spektrum wird die Öffnung des Epoxids durch das Auftreten der für Alkohole typischen breiten OH-Bande bei  $\nu = 3385\text{ cm}^{-1}$  signalisiert. Ein Molpeak bei  $m/z = 168$  sowie ein Basispeak bei  $m/z = 96$  für [ $M^+ - C_3H_7CHOH$  ( $\alpha$ -Spaltung)] im GC/MS-Spektrum als auch eine korrekte Elementaranalyse machen eine Summenformel von  $C_{10}H_{14}O_2$  für **71** wahrscheinlich.

#### 4.1.3.2 Tandem-Veresterung/*Diels-Alder*-Cyclisierung zum methylsubstituierten Sulton **141**

Unter den gleichen Bedingungen, die bereits im ersten Durchlauf der „Baukastensequenz“ zur Darstellung des Hydroxymethylesters **62** als Vorläufer des larger fragment **48** genutzt wurden (Kap. 3.1.4), wurde der Furylalkohol **71** mit Vinylsulfonsäurechlorid (**57**) in Gegenwart von Triethylamin umgesetzt (Abb. 4.5). Wiederum wurde auf eine Charakterisierung des offenkettigen Vinylsulfonsäureesters **140** verzichtet. Auch hier führte die anschließende intramolekulare *Diels-Alder*-Cyclisierung hoch stereoselektiv ausschließlich zu dem *exo*-Sulton **141**, indem der *n*-Propylrest eine äquatoriale Position am  $\delta$ -Sultonsessel einnimmt.

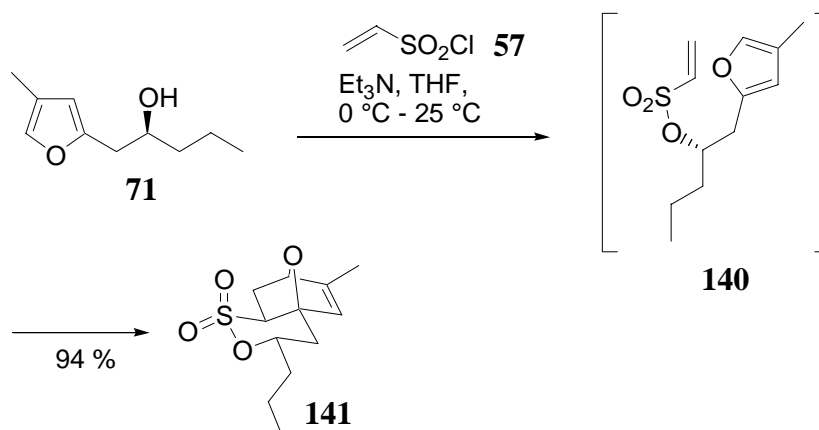
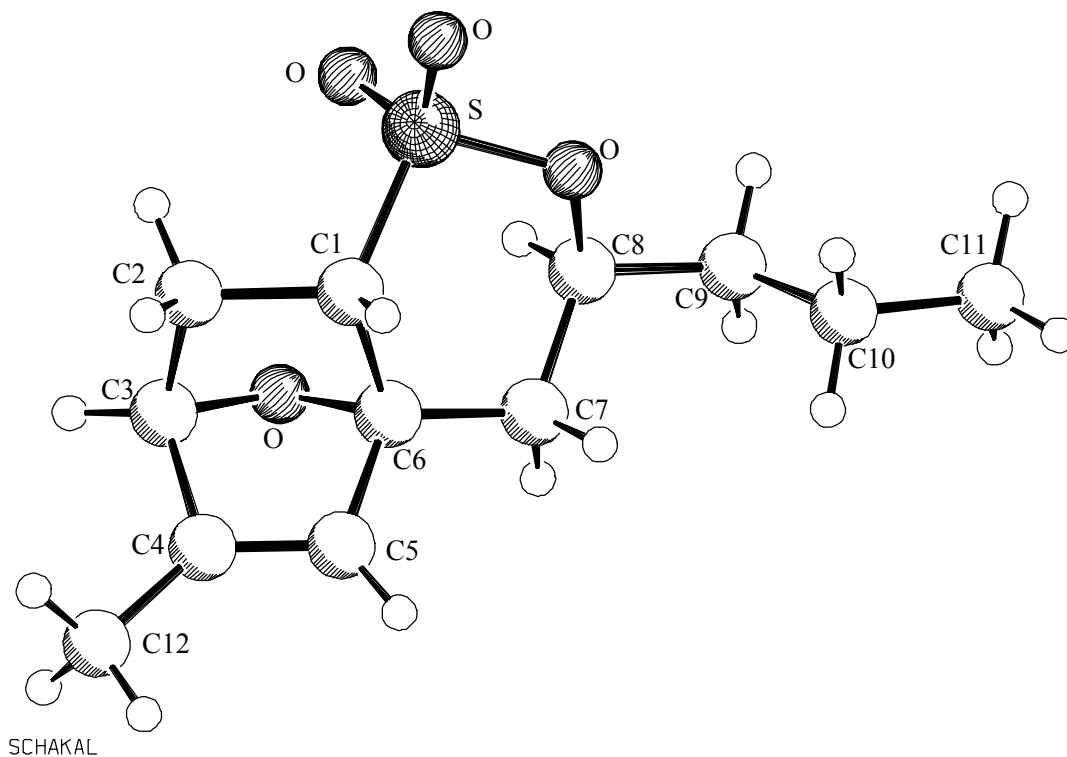


Abb. 4.5: Darstellung des methylsubstituierten Sultons **141**

Das *Diels-Alder*-Addukt **141**, das in einer Ausbeute von 94 % gebildet wird, fällt wie die meisten der bisher synthetisierten Sultone als hochkristalliner Feststoff an, so dass von **141** eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden konnte, deren Ergebnis in Abb. 4.6 dargestellt ist.

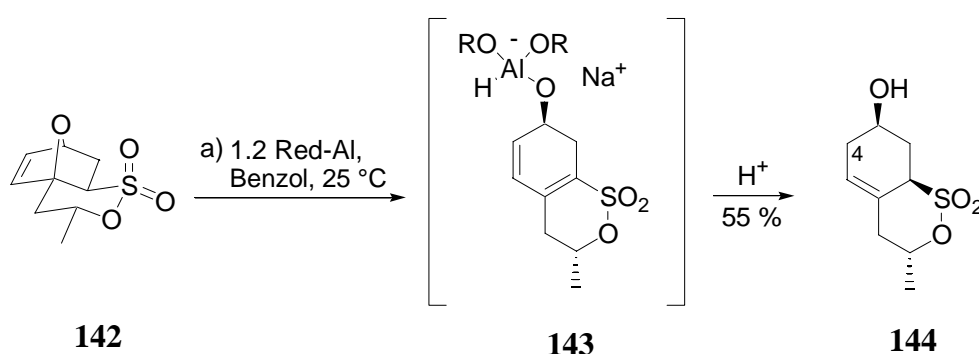


**Abb. 4.6:** Schakal-Darstellung<sup>76</sup> der Kristallstruktur des Sultons **141**

Deutlich zu erkennen ist hier die bereits an dieser Stelle eingeführte Methylgruppe an C4 sowie die äquatoriale Ausrichtung der *n*-Propylgruppe an C8.

### 4.1.3.3 Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierte Hydridaddition

*Metz* und *Cramer*<sup>44</sup> fanden im Rahmen ihrer Untersuchungen zur reduktiven Desulfurierung von Sultonen, dass die Umsetzung des tricyclischen oxoverbrückten Sultons **142** mit Natriumbis-(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydrid (Red-Al<sup>®</sup>) nicht dessen reduktive Spaltung bewirkt, sondern nach Deprotonierung in  $\alpha$ -Position zum Schwefel unter Öffnung der Sauerstoffbrücke und anschließender konjugierter Hydridaddition an das resultierende doppelt ungesättigte Sulton **143** in 55 %iger Ausbeute zum diastereomerenreinen Homoallylalkohol **144** führt.

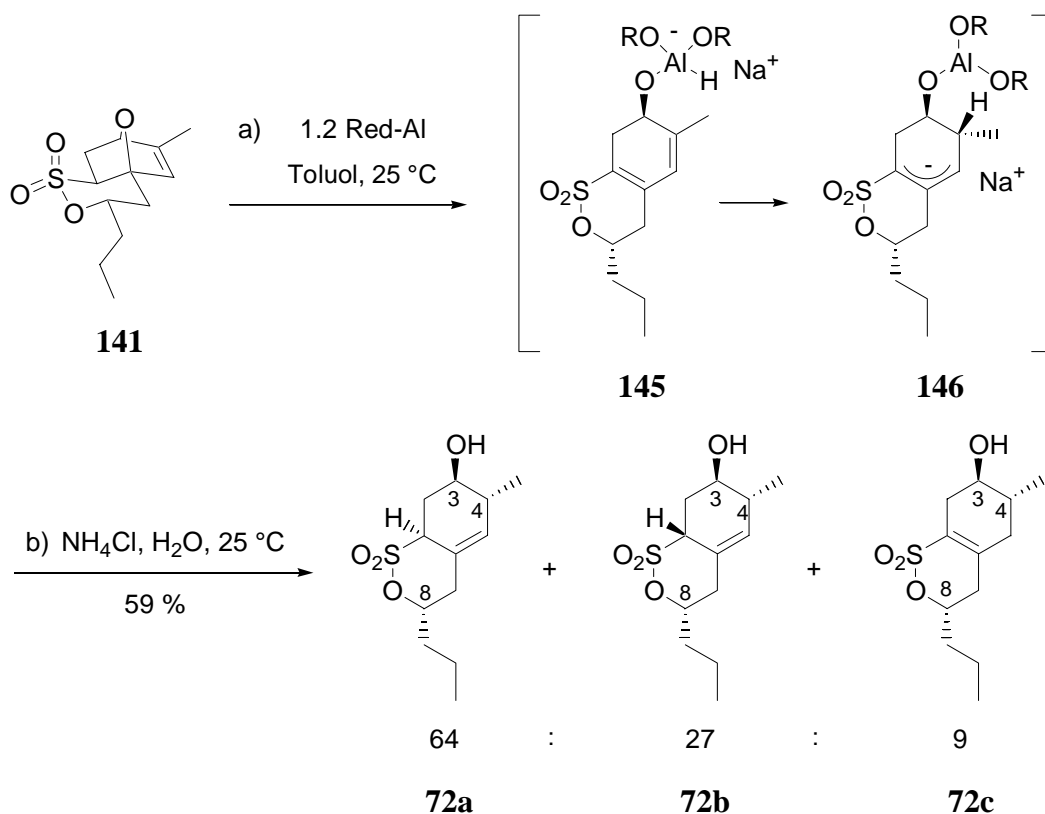


**Abb. 4.7:** Tandem-Eliminierung/Hydridaddition nach *Metz* und *Cramer*

Ob die Addition des zweiten Hydrids dabei, wie in Abb. 4.7 gezeigt und für die Umsetzung des methylsubstituierten Sultons **141** erforderlich, substratdirigiert erfolgt,<sup>103</sup> konnte jedoch nicht eindeutig belegt werden, da es sich bei dem C4-Kohlenstoff in **144** nicht um ein stereogenes Zentrum handelt.

Die Umsetzung des methylsubstituierten Sultons **141** mit 1.2 Äquivalenten Red-Al<sup>®</sup> führt in guter Ausbeute zur Mischung der bicyclischen Verbindungen **72a-c**, die alle die für die Synthese des smaller fragment **49** erforderliche *trans*-Beziehung zwischen Hydroxygruppe an C3 und Methylsubstituent an C4 aufweisen (Abb. 4.8). In Analogie zu den in Kap. 3.1.5.2 gemachten Überlegungen führt vermutlich auch hier zunächst eine Deprotonierung durch das erste Hydrid aus Red-Al<sup>®</sup> unter Öffnung der Sauerstoffbrücke in **141** zum Alkoxid **145**, dessen elektronenarme 1,3-Dieneinheit als konjugierter Akzeptor gegenüber dem zweiten Hydrid fungiert. Die hohe Diastereoselektivität des Hydridadditionsschrittes belegt den substratdirigierenden Einfluss der Alkoxidgruppe und macht die Bildung des Aluminiumintermediates **145** wahrscheinlich.

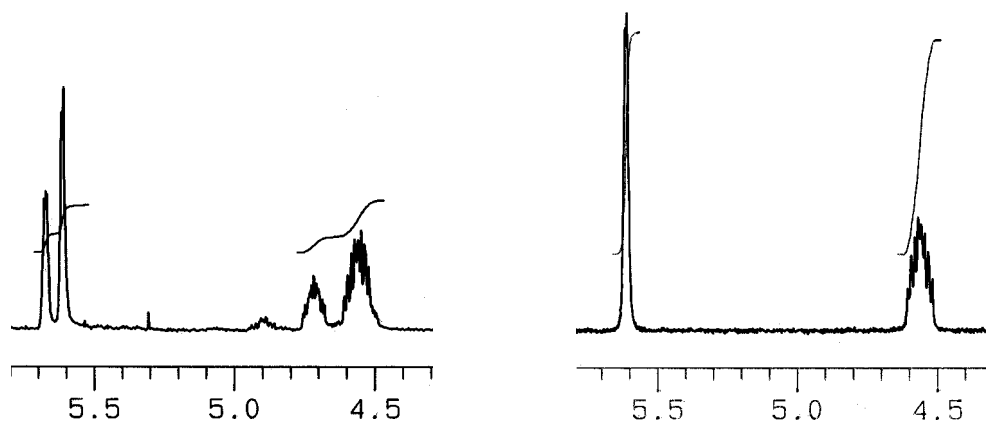
Erstmalig gelang so die 1,6-Addition eines Nucleophils an den voll substituierten Kohlenstoff eines konjugierten Akzeptors vom Typ **145**. Durch Verwendung von Nucleophilen  $\neq \text{H}^-$  erhält man so die Möglichkeit, auch quartäre Chiralitätszentren durch derartige Tandemreaktionen aufzubauen.



**Abb. 4.8:** Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierte Hydridaddition

Die wenig selektive Protonierung der Allylnatriumspezies **146** führt zur Mischung der diastereomeren Sultone **72a-c**, von denen die Allylsultone **72a** und **72b** für die weitere Synthese verwendbar sind. Das Verhältnis von **72a** : **72b** : **72c** variiert zum Teil erheblich und beträgt in einem exemplarischen Fall 64:27:9 (Zuordnung durch Integration der C8- Protonen bei 4.55 ppm (**72a**), 4.73 ppm (**72b**) und 4.90 ppm (**72c**) sowie der C5-Protonen bei 5.60 ppm (**72a**) bzw. 5.70 ppm (**72b**) im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (Abb. 4.9)). Der Anteil des nicht weiter verwendbaren tetrasubstituierten Olefins **72c** beträgt jedoch in allen Fällen weniger als 10 %. Eine vollständige Trennung der drei Isomere gelingt weder flashchromatographisch noch *via* HPLC. Das Hauptdiastereomer **72a** kann jedoch mittels HPLC abgetrennt und somit eindeutig charakterisiert werden (siehe auch Abb. 4.9). Die Öffnung der Oxobrücke des Sultons **141** wird an dem Auftreten einer breiten Hydroxyllbande bei  $\nu = 3428 \text{ cm}^{-1}$  im FT-IR-Spektrum von **72a** sichtbar. Die Resonanz des olefinischen Protons bei 5.60 ppm im Protonenspektrum,

sowie die Signale bei 125.81 ppm (d) und 133.97 ppm (s) im  $^{13}\text{C}$ -NMR belegen das Vorhandensein der trisubstituierten Doppelbindung in **72a**. Der Molpeak bei  $m/z = 260$  im GC/MS sowie die korrekte Elementaranalyse unterstützen die Annahme, dass **72a** die Summenformel  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$  besitzt. Ein intensiver Kreuzpeak zwischen der Methylgruppe an C4 und dem C3-Carbinolproton im NOESY-Spektrum kann als Indiz für die *trans*-Anordnung von Methylsubstituent und Hydroxygruppe herangezogen werden.

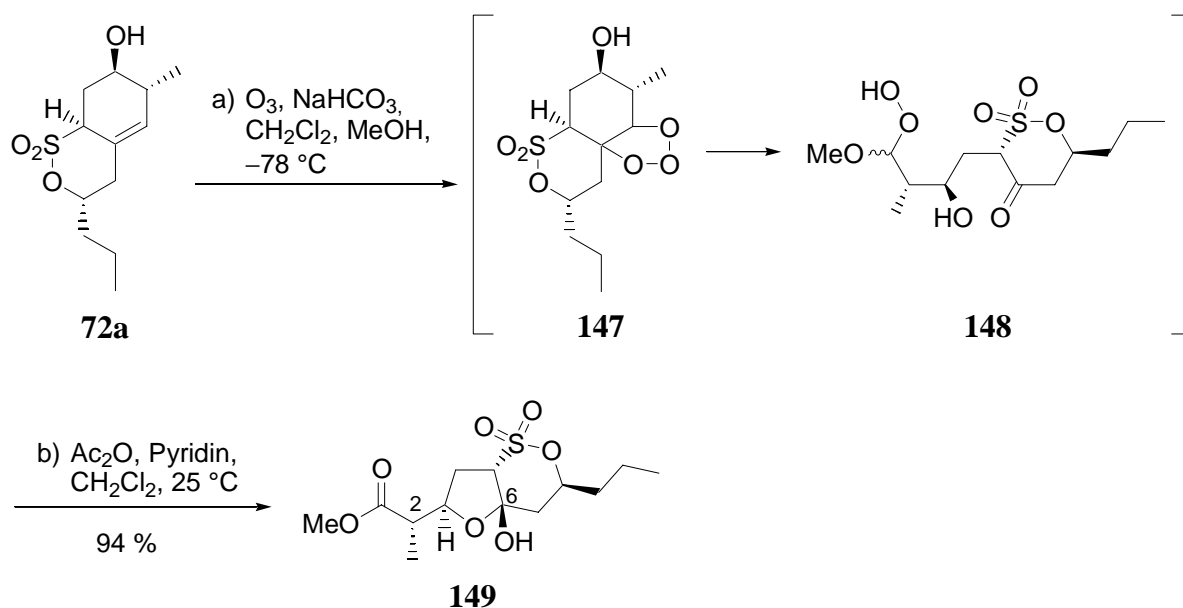


**Abb. 4.9:** Ausschnitte aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des Isomerengemisches **72a-c** (links) und des Hauptdiastereomers **72a** (rechts)

Zwar konnte auch hier die Diastereomerenmischung **72a-c** durch eine basische Äquilibrierung zu **72a** vereinheitlicht werden. Die Ausbeute an **72a** betrug jedoch lediglich 25 %, so dass nicht klar hervorgeht, ob es sich wirklich um eine Äquilibrierung handelt, oder ob es unter den basischen Reaktionsbedingungen lediglich zu einer Zersetzung der Minderkomponenten kommt.

#### 4.1.3.4 Ozonolyse mit eliminierender Aufarbeitung

Da das Hauptdiastereomer der Tandem-Eliminierung/Hydridaddition per HPLC abgetrennt werden konnte, wurde die oxidative Olefinspaltung zunächst ausgehend vom diastereomerenreinen Allylsulton **72a** unter den in Kap. 3.1.6 geschilderten Bedingungen durchgeführt, um so die Analytik zu vereinfachen (Abb. 4.10).



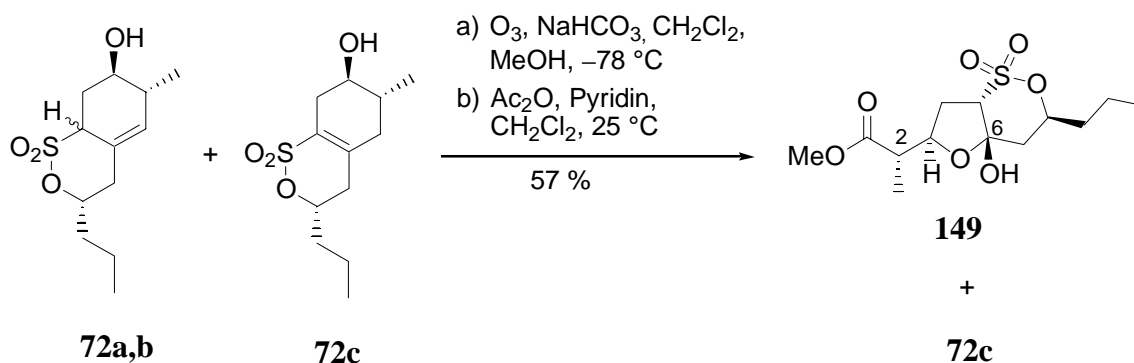
**Abb. 4.10:** Ozonolyse des isomerenreinen Allylsultons **72a**

Die eliminierende Aufarbeitung des Hydroperoxyhalbacetals **148** führt nach Cyclisierung der  $\gamma$ -Hydroxyketoeinheit in exzellenter Ausbeute zu einem einzigen Halbacetaldiastereomer **149** mit der geforderten relativen Konfiguration an C2.

Die erfolgreiche Ausbildung der Methylesterfunktionalität erkennt man an der Resonanz der Methoxygruppe bei 3.72 ppm im Protonenspektrum und am Singulett-Signal des quartären Carbonylkohlenstoffs bei 175.98 ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum sowie an der intensiven Estercarbonylbande im IR-Spektrum. Die Cyclisierung der  $\gamma$ -Hydroxyketoeinheit unter Generierung der Halbacetalstruktur von **149** wird durch das Auftreten eines Singulett-Signals des C6-Kohlenstoffs bei 104.80 ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum belegt. Sowohl ein Molekülionenpeak bei  $m/z = 322$  im Schubstangen-Massenspektrum als auch eine korrekte Elementaranalyse legen die Summenformel  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$  für **149** nahe.



Die Umsetzung der Isomerenmischung **72a-c** gelang ebenfalls unter den in Kap. 3.1.6 angegebenen Bedingungen; die Ausbeute an Halbacetal war jedoch mit 57 % deutlich geringer verglichen mit der Umsetzung des isomerenreinen Allylsultons **72a** (Abb. 4.11).

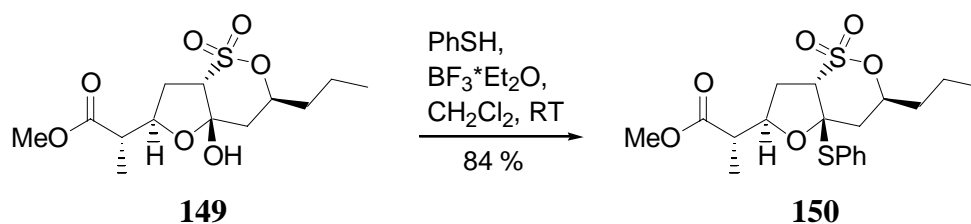


**Abb. 4.11:** Ozonolyse der Isomerenmischung **72a-c**

Interessanterweise konnte trotz des hohen Anteils an epimerem Allylsulton **72b** in der Isomerenmischung ein zu **149** diastereomeres Halbacetal selbst in Rohspektren, wenn überhaupt, nur in Spuren nachgewiesen werden. Analog zu den in Kap. 3.3.4.3 gemachten Überlegungen führt vermutlich auch hier eine Recyclisierung des offenkettigen  $\gamma$ -Hydroxyketons nach Äquilibrierung an C5 bevorzugt zum Halbacetal **149**, in dem beide Kohlenstoffsubstituenten eine äquatoriale Position am  $\delta$ -Sultonsessel einnehmen können. Das tetrasubstituierte Olefin **72c** konnte an dieser Stelle abgetrennt werden; auf eine Charakterisierung wurde jedoch verzichtet.

#### 4.1.3.5 Überführung des Halbacetals **149** in das gemischte *S,O*-Acetal **150**

Entsprechend der in Kap. 3.1.7 beschriebenen Strategie zur reduktiven Desulfurierung muss an dieser Stelle zunächst die Phenylthiofunktionalität als reduktiv abspaltbare Hilfsgruppe  $\beta$ -ständig zur Sultoneinheit eingeführt werden. Der Austausch der Hydroxygruppe gegen eine Phenylthiofunktionalität gelingt gemäß den in Kap. 3.1.7.2 erfolgreich angewandten Konditionen. So führt die Umsetzung des Halbacetals **149** mit Thiophenol unter Lewis-Säurekatalyse in sehr guter Ausbeute zum gewünschten *S,O*-Acetal **150** (Abb. 4.12).

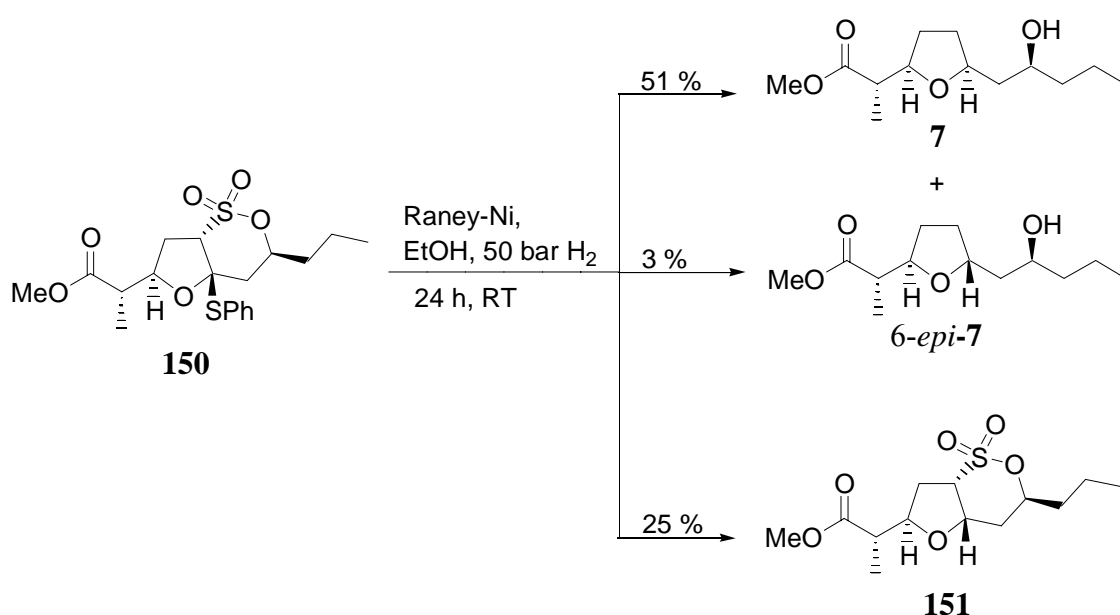


**Abb. 4.12:** Darstellung des *S,O*-Acetals **150**

Die erfolgreiche Substitution der Hydroxygruppe gegen die Phenylthiofunktionalität macht sich durch das Auftreten der aromatischen Protonen- und Kohlenstoffsignale im <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sowie durch das Fehlen der Hydroxylbande im IR-Spektrum bemerkbar. Die korrekte Verbrennungsanalyse unterstützt die Annahme, dass **150** die Summenformel C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> besitzt.

#### 4.1.3.6 Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung zum Methylester **7** des smaller fragment

Die Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung des *S,O*-Acetals **150** zum Methylester **7** des smaller fragment wurde entsprechend den in Kap. 3.1.7.3 angegebenen Bedingungen durchgeführt. Durch 24-stündiges Rühren mit frisch hergestelltem Raney-Nickel (W2) <sup>77</sup> unter einer Wasserstoffatmosphäre von 50 bar gelangt man so zu einem Produktgemisch aus **7**, *6-epi-7* und **151**, das durch flashchromatographische Reinigung vollständig aufgetrennt werden kann (Abb. 4.13).



**Abb. 4.13:** Desulfurierung des *S,O*-Acetals **150**

Neben dem gewünschten Methylester **7** des smaller fragment konnte auch eine geringe Menge des 6-Epimers *6-epi-7* isoliert werden, in dem der Tetrahydrofuranring 2,5-*trans*-disubstituiert ist. Dies lässt auf eine hohe Diastereoselektivität des Hydrierungsschrittes schließen (*dr*(**7** : *6-epi-7*) = 17:1), die analog zu Kap. 3.1.7.3 durch die sterische Abschirmung der intermediär gebildeten Doppelbindung durch die Seitenkette an C3 begründet werden kann.

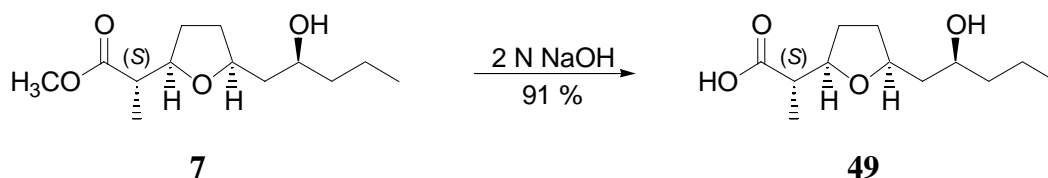
Die spektroskopischen Daten von **7** sind in vollständiger Übereinstimmung mit den von *Walkup*,<sup>16c</sup> *Natsume*<sup>15</sup> und *Bloch*<sup>21</sup> berichteten Daten. Einzig der Betrag des Drehwertes ist mit  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +29.5$  ( $c = 1.23$ , CHCl<sub>3</sub>) größer als von *Walkup et al.* berichtet ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +20.3$  ( $c = 1.20$ , CHCl<sub>3</sub>)), entspricht jedoch sehr gut dem von *Bloch et al.* für **7** gefundenen Wert ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.0$  ( $c = 1.06$ , CHCl<sub>3</sub>)).

Der Enantiomerenüberschuss von **7** wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt und entsprach wie zu erwarten mit einem  $ee \geq 99\%$  dem des eingesetzten (*S*)-1,2-Pentenoxyds (**55**).

Auch das Nebenprodukt **151** konnte eindeutig charakterisiert werden. Das Fehlen der aromatischen Protonen und Kohlenstoffsignale im  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zeigt die Abspaltung der Phenylthiogruppe an. Das Vorhandensein der starken  $\text{SO}_2\text{OR}$ -Banden bei  $\nu = 1362\text{ cm}^{-1}$  und  $1172\text{ cm}^{-1}$  sowie das Fehlen einer Hydroxybande im IR-Spektrum deuten darauf hin, dass eine Desulfurierung in **151** noch nicht erfolgt ist. Ein Moleküllionenpeak bei  $m/z = 306$  im GC/MS-Spektrum als auch eine korrekte Elementaranalyse machen die Summenformel  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$  für **151** wahrscheinlich.

#### 4.1.3.7 Hydrolyse von **7** zum smaller fragment **49**

Die Verseifung des Methylesters **7** gelingt in Anlehnung an Arbeiten von *Bartlett et al.*<sup>25</sup> bzw. *Kim et al.*<sup>81</sup> unter Bedingungen, die eine Epimerisierung an C2 vermeiden und liefert das smaller fragment **49** von Pamamycin-607 (**1a**) in sehr guter Ausbeute (Abb. 4.14).

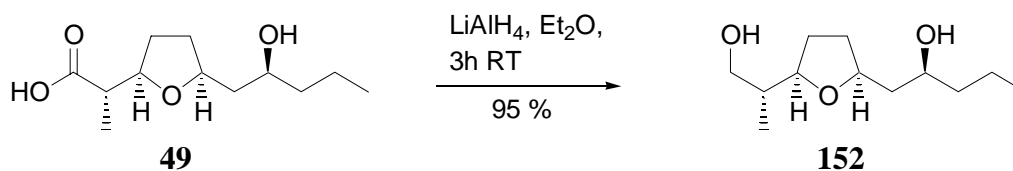


**Abb. 4.14:** Hydrolyse von **7** zum smaller fragment **49**

Die erfolgreiche Esterspaltung erkennt man am Fehlen der Methoxyprotonen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sowie an der Tieffeldverschiebung des quartären Carboxylkohlenstoffs im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum. Eine passende Elementaranalyse bekräftigt den Strukturvorschlag für **49**.

#### 4.1.3.8 Reduktion des smaller fragment **49**

Um die Identität von **49** mit dem im Pamamycin-607 (**1a**) vorhandenen smaller fragment abzusichern, wurde **49** mit  $\text{LiAlH}_4$  zum Diol **152** reduziert (Abb. 4.15).



**Abb. 4.15:** Reduktion des smaller fragment **49** zum Diol **152**

Die spektroskopischen Daten von **152** sind identisch mit denen des durch reduktiven Abbau eines natürlichen Gemisches aus Pamamycin-607 (**1a**) und Pamamycin-621A (**1g**) erhaltenen Diols (siehe Kap. 6.2.2). Die gute Übereinstimmung der Drehwerte von synthetischem und „natürlichem“ Diol bestätigt auch die Identität bzgl. der absoluten Konfiguration.

## 4.2 Die intramolekulare Cyclisierung von Actinsäuren zu Monolactonen – eine kurze Synthese des smaller fragment 49

### 4.2.1 Allgemeines zur Synthese mittlerer Ringe durch Lactonisierung

Neben der Totalsynthese des Makrodiolids Pamamycin-607 (**1a**) im Speziellen umfasst die vorliegende Arbeit auch Untersuchungen zur Chemie von Actinsäuren und deren Derivate im Allgemeinen. In diesem Zusammenhang sollte unter anderem versucht werden, Nonactinsäuremethylester (**158**) bzw. *n*-Propylactinsäuremethylester **62** *via* intramolekulare Cyclisierung in die korrespondierenden bicyclischen Monolactone zu überführen.

Da Lactone ein strukturelles Merkmal vieler biologisch aktiver Naturstoffe darstellen, besteht ein enormes Interesse an der Entwicklung effizienter Methoden zu ihrer Synthese. Obwohl eine Vielzahl von Übersichtsartikeln zu Cyclisierungsmethoden und Synthesen von Makroliden<sup>104</sup> publiziert wurden, enthalten nur wenige Publikationen Informationen zur Darstellung von Lactonen mittlerer Ringgrößen.<sup>105,106</sup> Im Allgemeinen geht man zur Darstellung makrocyclischer Lactone von den korrespondierenden  $\omega$ -Hydroxysäuren bzw. deren aktivierten Derivaten aus und führt die intramolekulare Cyclisierung unter Hochverdünnungsbedingungen durch, um so die Bildung von Dioliden bzw. Oligo- oder Polymeren zu vermeiden.<sup>104a</sup> Dagegen gestaltet sich die Cyclisierung zu Mittleren-Ring-Lactonen als schwieriger, da in diesem Fall neben dem entropischen Faktor, durch den wie bei der Bildung von Makrolactonen durch die zunehmende Kettenlänge eine Reaktion zwischen den Kettenenden erschwert wird, dementhalpischen Faktor eine stärkere Bedeutung zukommt. Außer der Pitzer- und der Baeyer-Spannung tragen insbesondere transannulare Spannungen zu ungünstigen sterischen Wechselwirkungen bei.<sup>105</sup>

*Mukaiyama et al.* berichteten kürzlich eine neue Cyclisierungsmethode, die die Aktivierung der *seco*-Säure mit einem Disilan beinhaltet und die diesen zusätzlichen enthalpischen Faktor im Moment der Ringbildung zu Lactonen mittlerer Ringgrößen elegant umgeht (Abb. 4.16).<sup>107</sup> Dabei wird zunächst unter Rhodium(I)-Katalyse ein monomeres cyclisches Silyloxy-carboxylat **155** gebildet, das aufgrund seiner um fünf Atome größeren Ringgröße weniger gespannt und somit leichter darzustellen ist. Die anschließende Umsetzung mit Dimethylsilylditri-flat als *Lewis*-Säure ergibt dann das korrespondierende Lacton **156** mit mittlerer Ringgröße.

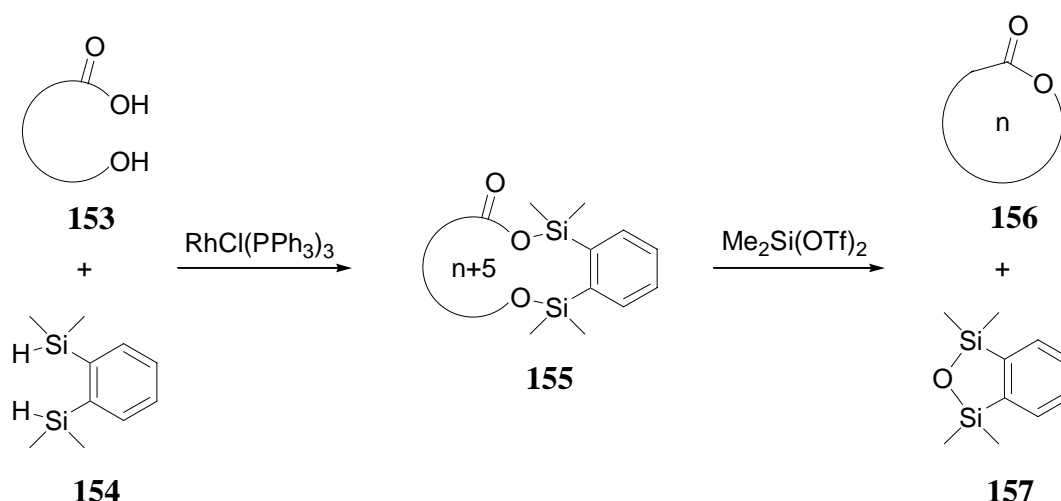


Abb. 4.16: Mukaiyama-Methode zur Synthese von Lactonen mittlerer Ringgrößen

#### 4.2.2 Hydrolyse der Hydroxysäuremethylester 158/62 zu den Actinsäuren 159/160

Zur Cyclisierung müssen die Hydroxysäuremethylester **158** und **62** zunächst in die korrespondierenden *seco*-Säuren überführt werden.

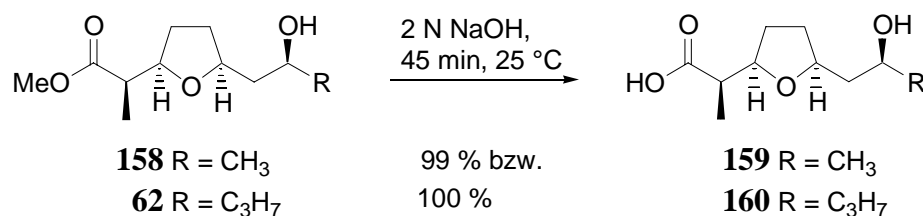


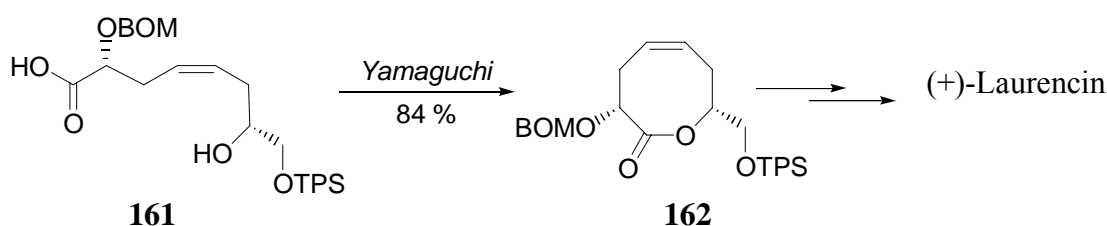
Abb. 4.17: Verseifung der Hydroxysäuremethylester zu Actinsäuren

Die Hydrolyse der Actinsäuremethylester **158** und **62** gelingt auch hier in Anlehnung an Arbeiten von *Bartlett et al.*<sup>25</sup> bzw. *Kim et al.*<sup>81</sup> und führt epimerisierungsfrei in quantitativer Ausbeute zu den Actinsäuren **159** und **160** (Abb. 4.17).

Die erfolgreiche Esterspaltung erkennt man am Fehlen der Methoxyprotonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sowie an der Tieffeldverschiebung des quartären Carboxylkohlenstoffs im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum. Korrekte Elementaranalysen unterstützen den Strukturvorschlag für **159** und **160**.

### 4.2.3 Cyclisierung der Actinsäuren **159** und **160** unter *Yamaguchi*-Bedingungen

Unter den zahlreichen Methoden zur Makrocyclisierung von Hydroxysäuren erwies sich die *Yamaguchi*-Methode<sup>46</sup> durch ihre erfolgreiche Anwendung in etlichen Naturstoffsynthesen als sehr effizient. Dass diese Methode auch zur Darstellung von Lactonen mittlerer Ringgrößen geeignet ist, zeigten *Holmes et al.* im Rahmen ihrer Synthese des marinen Naturstoffs (+)-Laurencin.<sup>108</sup> Die *Yamaguchi*-Cyclisierung der Hydroxysäure **161** lieferte das 8-Ring-Lacton **162** in exzellenter Ausbeute (Abb. 4.18).

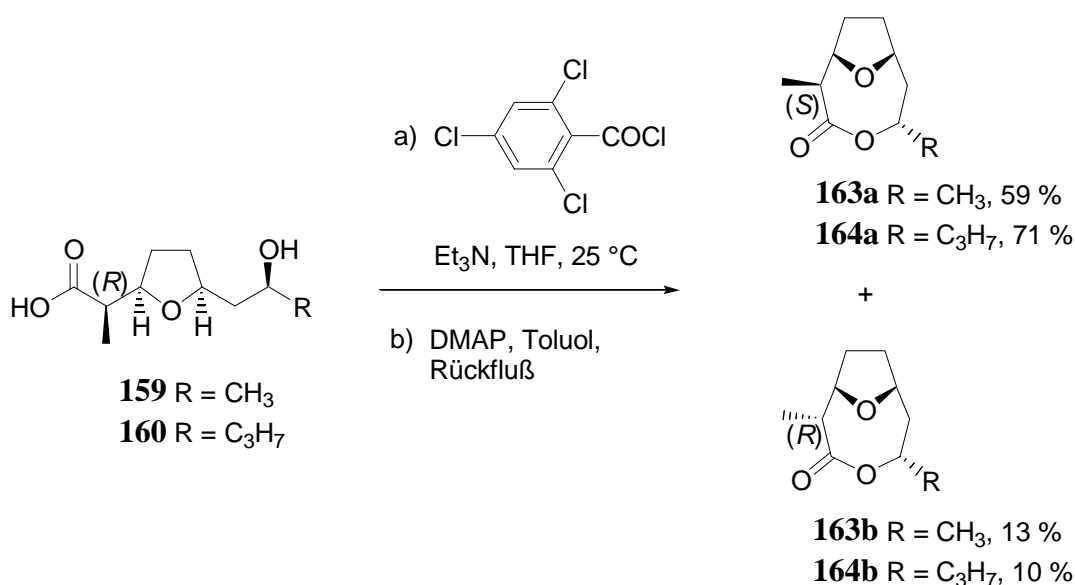


**Abb. 4.18:** Darstellung des Laurencin-Precursors **162** durch *Yamaguchi*-Cyclisierung der *seco*-Säure **161** nach *Holmes et al.*

Vermutlich begünstigt hier die (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung in **161** eine Annäherung der beiden *seco*-Säure-Termini, wodurch die intramolekulare Veresterung zu **162** erleichtert wird. Eine ähnliche Situation findet man auch bei den Actinsäuren **159** und **160** vor, in denen die *cis*-2,5-Disubstitution der Tetrahydrofuranringe die Lactonbildung unterstützen sollte.

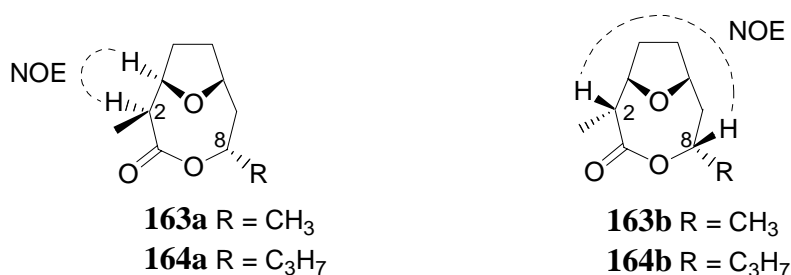
Die Lactonisierung der Hydroxycarbonsäuren **159** und **160** gelingt durch Umsetzung mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid in Gegenwart von Triethylamin und anschließendem langsamen Eintropfen der mit Toluol verdünnten Reaktionsmischung in eine siedende Lösung von DMAP in Toluol in guter bzw. sehr guter Ausbeute, führt allerdings zu einem binären Produktgemisch, das jedoch leicht flashchromatographisch getrennt werden kann (Abb. 4.19).





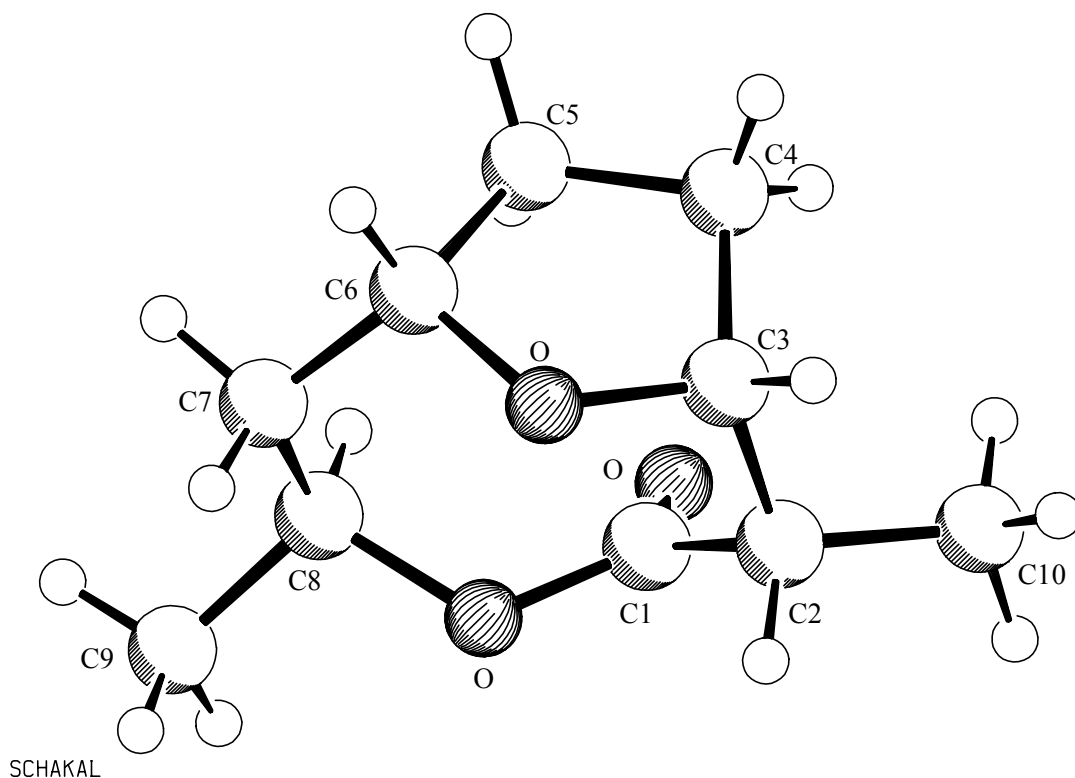
**Abb. 4.19:** Yamaguchi-Cyclisierung der Actinsäuren **159** und **160**

Die naheliegende Vermutung, dass es sich bei dem Nebenprodukt um ein Makrodiolid handelt, deren Bildung man bei der Cyclisierung von  $\omega$ -Hydroxysäuren vergleichbarer Kettenlängen häufig als Konkurrenzreaktion beobachtet,<sup>46,104d</sup> kann durch massenspektrometrische Untersuchungen ausgeschlossen werden. Sowohl für die Hauptkomponente **163a** bzw. **164a** als auch für das Nebenprodukt **163b** bzw. **164b** signalisieren starke Molekülionenpeaks bei  $m/z = 212$  bzw. 184 im GC/MS-Spektrum, dass es sich um diastereomere Monolactone der Summenformeln C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> bzw. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> handelt. Sämtliche Protonen- und Kohlenstoffsignale ließen sich mittels 2D-NMR-Daten eindeutig zuordnen. Die Analyse der 2D-NOESY-Spektren ergab jedoch überraschender Weise, dass die Cyclisierung der Hydroxysäuren **159** und **160** zum Großteil von einer Epimerisierung an C2 begleitet ist (Abb. 4.20).



**Abb. 4.20:** Beobachtete NOE's in den C2-Epimeren der Lactone **163** und **164**

Ausschließlich im Falle der Nebendiastereomere beobachtet man einen starken NOE-Kreuzpeak zwischen den Protonen an C2 und C8, wie es für die Lactone **163b** und **164b** mit unveränderter Konfiguration an C2 zu erwarten wäre. Dagegen ist im Falle der Hauptprodukte ein Kreuzpeak zwischen C2 und C8 nicht zu erkennen. Anstelle dessen wird die für die Hauptdiastereomere postulierte Struktur **163a** bzw. **164a** durch einen starken NOE zwischen den Protonen an C2 und C3 untermauert. Während die Zuordnung der Konfiguration von **164a** bislang hauptsächlich auf den NOESY-Spektren beruht, gelang es, von dem entsprechenden Hauptprodukt **163a** der *Yamaguchi*-Cyclisierung racemischer Nonactinsäure **159** röntgenfähige Einkristalle zu gewinnen.



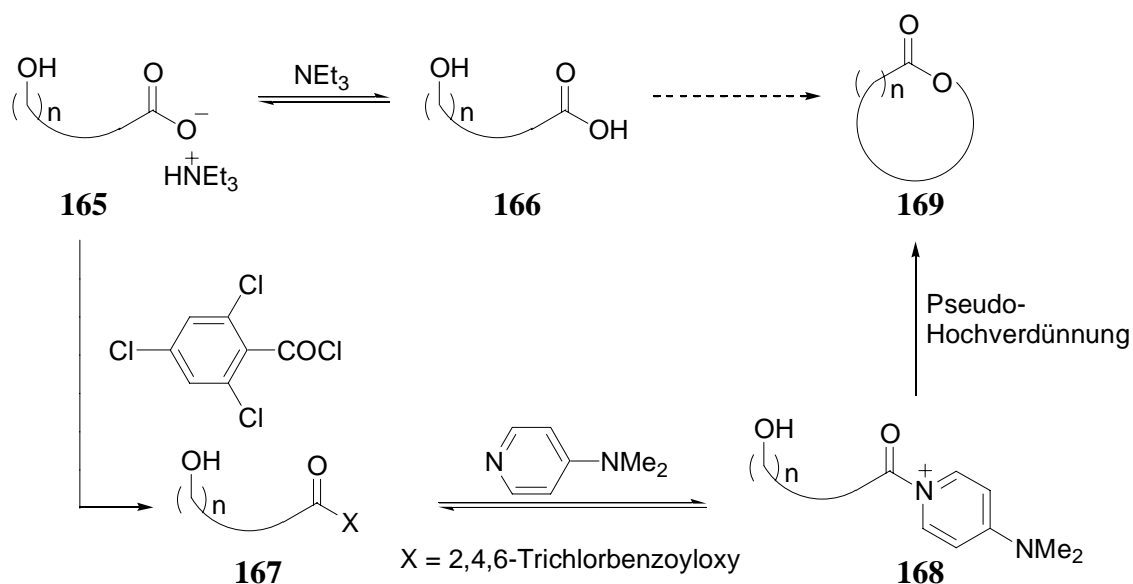
**Abb. 4.21:** Schakal-Darstellung<sup>76</sup> der Kristallstruktur des Monolactons **163a**

Der Übersichtlichkeit halber ist in Abb. 4.21 nur die Kristallstruktur eines Enantiomers des Lactons **163a** dargestellt. Sie belegt zweifelsfrei, dass die Cyclisierung von **159** in der Tat in der Bildung eines Hauptproduktes mit Epimerisierung an C2 resultiert. Eindeutig zu erkennen ist die *trans*-Anordnung der Methylsubstituenten sowie der Protonen an C2 und C8, die aufgrund ihrer großen räumlichen Entfernung nicht zu einem NOE führen können. Dagegen lässt sich der starke NOE-Kreuzpeak zwischen den Protonen an C2 und C3 zwanglos durch

deren *cis*-Ständigkeit erklären. Des weiteren zeigt die Kristallstruktur deutlich die unveränderte 2,5-*cis*-Disubstitution des Tetrahydrofuranringes.

#### 4.2.4 Allgemeines zum mechanistischen Verlauf der Yamaguchi-Cyclisierung

Wie bereits in Kap. 4.2.1 erwähnt, muss die Lactonisierung zum einen unter Hochverdünnungsbedingungen durchgeführt werden, um so eine intermolekulare Veresterung zugunsten der intramolekularen Cyclisierung zurückzudrängen.<sup>104a</sup> Dies erreicht man durch extrem langsames Zutropfen der verdünnten Lösung des gemischten Anhydrids der Hydroxycarbonsäure. Die Zutropfgeschwindigkeit ist dabei im Idealfall kleiner oder gleich der Lactonisierungsgeschwindigkeit. Diese Vorgehensweise wird auch als Arbeiten unter Pseudo-Hochverdünnung bezeichnet.<sup>109</sup>

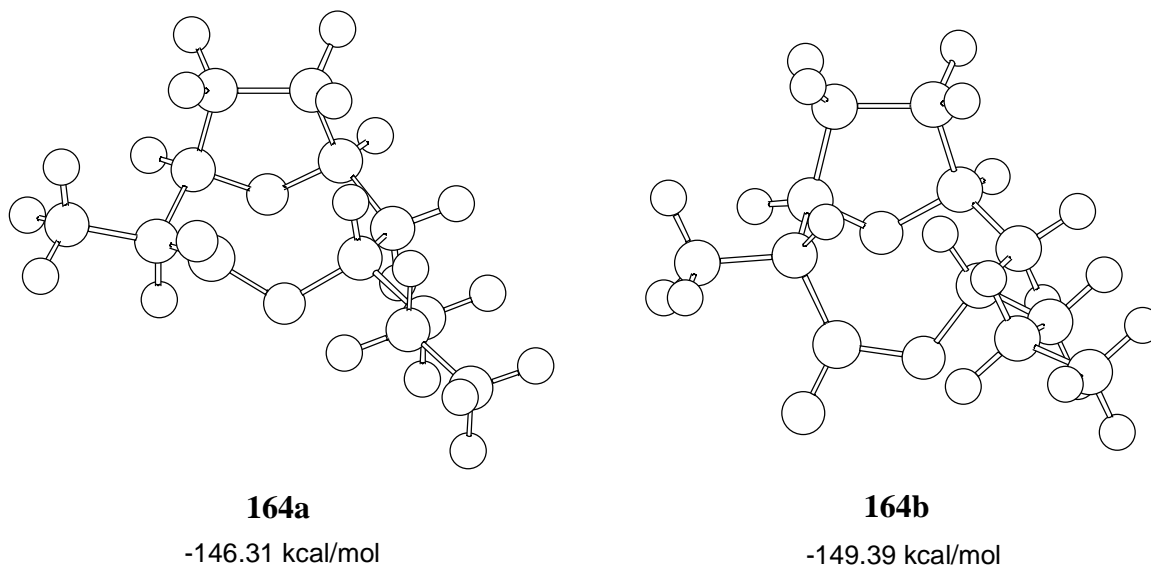


**Abb. 4.22:** Mechanistischer Verlauf der Yamaguchi-Cyclisierung

Andererseits muss durch eine Aktivierung der Carboxylgruppe gewährleistet werden, dass im Falle einer aufgrund der stark negativen Entropie sehr unwahrscheinlichen Annäherung von Hydroxygruppe und Säurefunktionalität die Acylierung zum Lacton mit großer Effizienz erfolgt. Dazu setzt man im Falle der Yamaguchi-Reaktion die Hydroxycarbonsäure mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid zum korrespondierenden gemischten Anhydrid **167** um (Abb. 4.22). Eine zusätzliche Aktivierung ergibt sich, wenn man die aktivierte Carbonsäure durch Zugabe zu einer Lösung des *Steglich*-Katalysators DMAP<sup>110</sup> in Toluol im Gleichgewicht in das entsprechende *N*-Acyropyridiniumsalz **168** überführt.

#### 4.2.5 Weitere Untersuchungen zum mechanistischen Verlauf der Yamaguchi-Cyclisierung

Im Falle der Cyclisierung der Actinsäuren **159/160** lag zunächst die Vermutung nahe, dass die bevorzugte Bildung von **163a** bzw. **164a** aus der thermodynamisch kontrollierten Reprotonierung eines aus **163b** bzw. **164b** gebildeten Esterenolates resultiert.

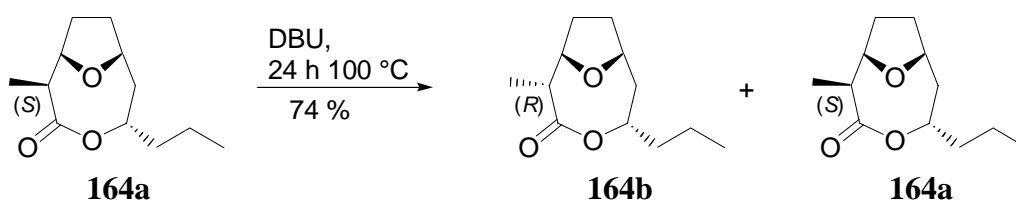


**Abb. 4.23:** Berechnete Strukturen und sterische Energien von **164a** und **164b** (PM3)

Molekülmechanische Berechnungen<sup>111</sup> der Stabilität der beiden Epimere **164a** und **164b**, deren kalkulierte Strukturen in Abb. 4.23 abgebildet sind, deuten jedoch darauf hin, dass die Cyclisierung der *seco*-Säure **160** unter *Yamaguchi*-Bedingungen nicht zur Bildung des stabileren Diastereomers führt, sondern kontrathermodynamisch verläuft.

Die kalkulierten Strukturen beider Diastereomere korrelieren dabei gut mit den experimentell beobachteten NOE's (siehe Abb. 4.20). Während die Ringkonformation der berechneten Struktur von **164a** gut mit der der für **163a** erhaltenen Kristallstruktur übereinstimmt (siehe Abb. 4.21), ähnelt die Basiskonformation von **164b** stark der Konformation der in Abb. 7.11 dargestellten Kristallstruktur des Lactams **217**.

Der Vermutung, dass die Cyclisierung von **160** kontrathermodynamisch verläuft, sollte durch zusätzliche experimentelle Untersuchungen nachgegangen werden. Dazu wurde das Hauptdiastereomer **164a** der *Yamaguchi*-Lactonisierung unter thermodynamischer Kontrolle den Bedingungen einer basischen Äquilibrierung ausgesetzt (Abb. 4.24). Wie man der Tab. 4.1 entnehmen kann, führt ein mehrstündiges Erhitzen in DBU nicht nur zu einer 1:1 Mischung der beiden C2-epimeren Lactone, sondern resultiert in der deutlich bevorzugten Bildung des thermodynamisch stabileren Lactons **164b** mit (*R*)-konfiguriertem  $\alpha$ -Kohlenstoff. Obwohl eine vollständige Einstellung des Gleichgewichtes noch nicht gegeben war, wurde die Reaktion nach 24-stündigem Rühren in DBU abgebrochen, und beide Produkte wurden zwecks Charakterisierung isoliert.

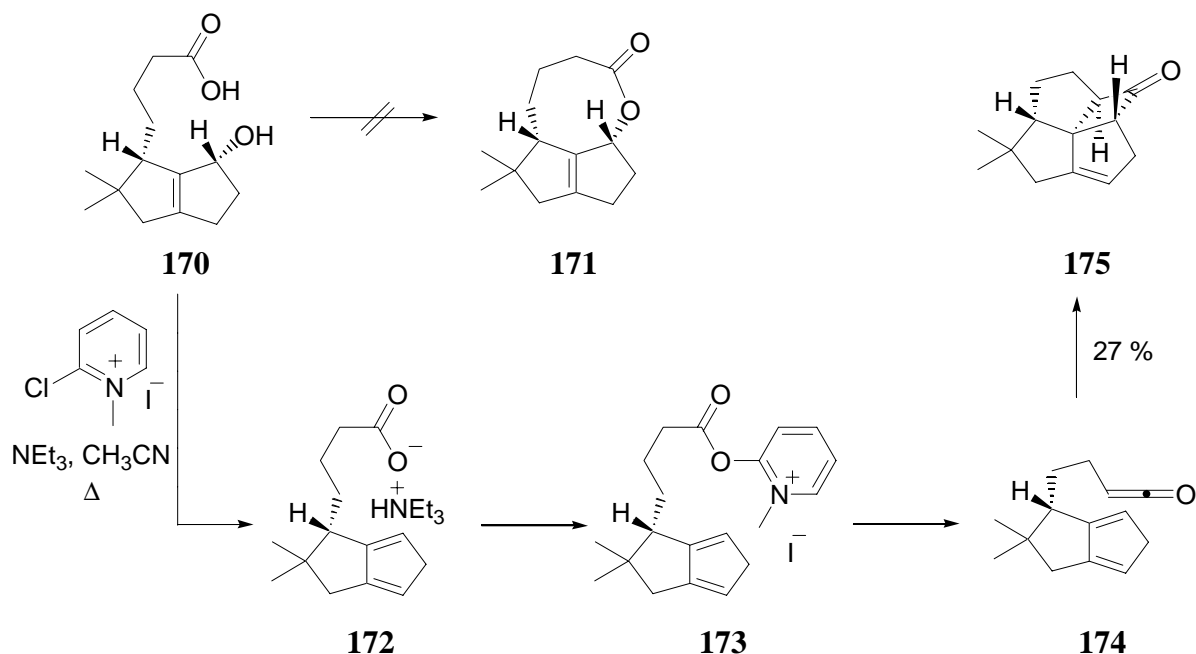


**Abb. 4.24:** Basische Äquilibrierung des Lactons **164a** unter thermodynamischer Kontrolle

Reaktionsdauer	<i>dr</i> ( <b>164b/164a</b> )		
1h 20min	4 : 96	14h	53 : 47
3h	9 : 91	17h 30min	61 : 39
5h	16 : 84	22h 30min	77 : 23
7h 50min	22 : 78	24h (isoliert)	81 : 19
11h	38 : 62		

**Tab. 4.1:** Diastereomerenverhältnis **164b/164a** in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer

*Funk et al.* beobachteten im Rahmen von Untersuchungen zur Darstellung von Makrocyclen unter *Mukaiyama*-Bedingungen<sup>48</sup> das Auftreten von Ketenen.<sup>49</sup> So führte die Umsetzung der Hydroxysäure **170** mit 1-Methyl-2-chloropyridiniumiodid nicht zum gewünschten tricyclischen Lacton **171**, sondern lieferte in mäßiger Ausbeute ein Produkt, dem sie die Struktur **175** zuordneten (Abb. 4.25).

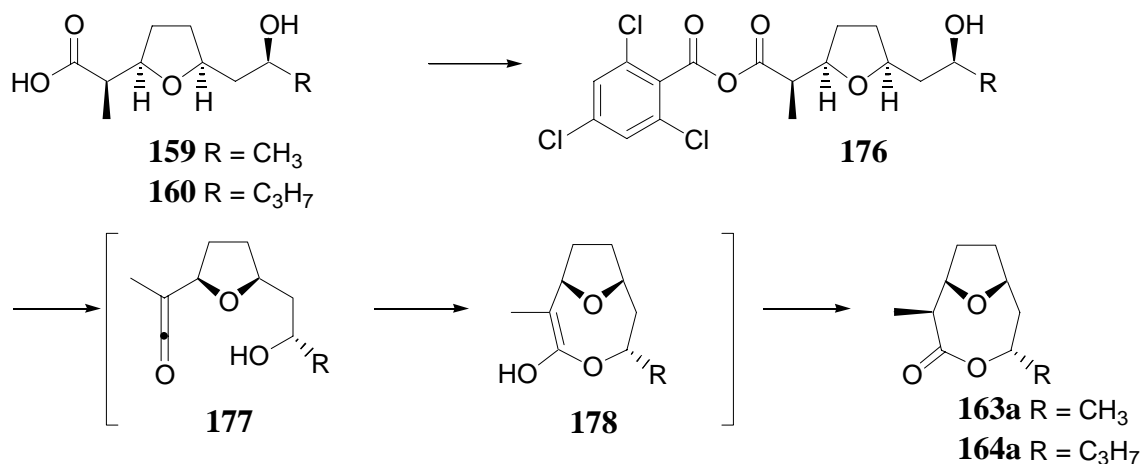


**Abb. 4.25:** Bildung von Ketenen unter *Mukaiyama*-Konditionen nach *Funk et al.*

Sie postulierten, dass zunächst katalysiert durch Triethylaminhydrohalogenid eine Dehydratisierung zum Cyclopentadien **172** erfolgt, welches nach Ausbildung des Ketenintermediates **174** durch basische Eliminierung des 2-Acyloxypyridiniumsalzes **173** in einer intramolekularen [2+2]-Keten-Olefin-Cycloaddition zum tetracyclischen Keton **175** abreagiert.

Während die erfolgreiche Umwandlung weiterer ungesättigter Carbonsäuren in die korrespondierenden Keten-Olefin-Cycloaddukte ihre Hypothese der Bildung von Ketenen unter *Mukaiyama*-Konditionen untermauert, konnten sie durch Umsetzung von deuterierten Hydroxysäuren ebenfalls zeigen, dass eine Lactonisierung über die Ketenroute dann zunehmend an Bedeutung gewinnt, wenn eine Cyclisierung über das Acyloxypyridiniumsalz langsam verläuft und zudem eine Enolbildung möglich ist.

Ein ähnlicher Reaktionsverlauf kann auch im Falle der *Yamaguchi*-Cyclisierung der Actinsäuren **159/160** diskutiert werden, die sich nur in der Methode der Esteraktivierung von der *Mukaiyama*-Variante unterscheidet (Abb. 4.26).

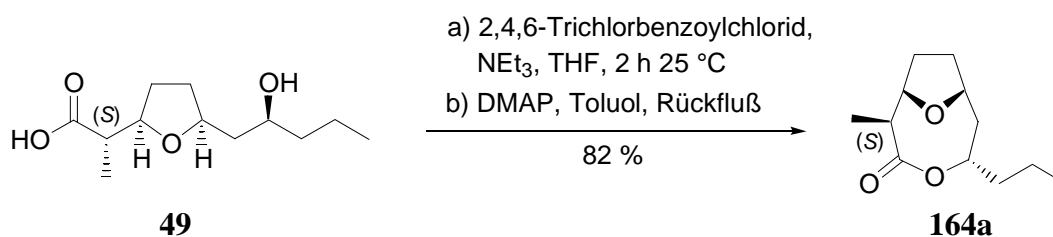


**Abb. 4.26:** Mögliche Ketenbildung während der *Yamaguchi*-Cyclisierung der Actinsäuren **159** und **160**

Die basenvermittelte Eliminierung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäure aus dem gemischten Anhydrid **176** könnte unter Verlust der stereochemischen Information an C2 zum Keten **177** führen. Eine kinetisch kontrollierte Protonierung des aus der Addition der Hydroxygruppe an den *sp*-hybridisierten Kohlenstoff des Ketens **177** resultierenden Enols **178** sollte von der leichter zugänglichen konvexen  $\alpha$ -Seite erfolgen und in der Tat unter Inversion der Konfiguration an C2 zum Lacton **163a/164a** führen. Ein experimenteller Beweis für die Ketenbildung unter *Yamaguchi*-Konditionen steht allerdings noch aus.

Ebenso würde jedoch eine Äquilibrierung der offenkettigen aktivierten Hydroxysäure unter der Annahme, dass die Cyclisierung der (2*S*)-konfigurierten Säure schneller erfolgt als die des C2-Epimeren, stereoselektiv zum Lacton **163a/164a** führen.

Die Cyclisierung des smaller fragment **49** führt ausschließlich zum Lacton **164a** mit (*S*)-Konfiguration an C2 (Abb. 4.27).



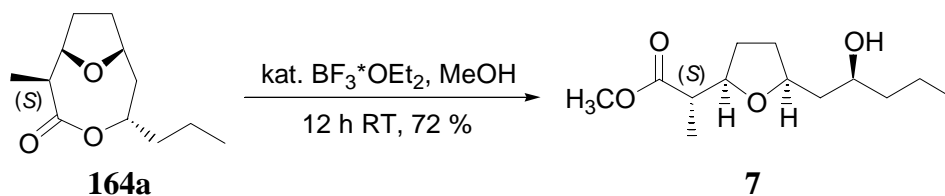
**Abb. 4.27:** Yamaguchi-Cyclisierung des smaller fragment **49** zum Monolacton **164a**

Sowohl die hohe Ausbeute an **164a** als auch die Tatsache, dass an dieser Stelle eine Bildung des C2-epimeren Lactons **164b** mit (*R*)-Konfiguration an C2 nicht beobachtet werden kann, lässt nach *Funk et al.*<sup>49</sup> vermuten, dass in diesem Fall eine schnelle Cyclisierung über das *N*-Acylpyridiniumsalz erfolgt und somit die Bildung eines Ketenintermediates unterdrückt wird.

#### 4.2.6 Lewis-säurekatalysierte Öffnung des Monolactons **164a** zum Methylester **7** des smaller fragment

Die unerwartet diastereoselektive Bildung des Monolactons **164a** unter Inversion der Konfiguration an C2 aus dem für die Synthese des larger fragment **48** ohnehin benötigten Hydroxymethylester **62** bietet nun die reizvolle Option, durch Öffnung des Lactons **164a** mit geeigneten Alkoholen direkt zu Derivaten des smaller fragment **49** zu gelangen.

In der Tat führt die Lewis-säurekatalysierte Öffnung<sup>112</sup> des nach Flashchromatographie in diastereomerenreiner Form erhaltenen Lactons **164a** in Methanol in guter Ausbeute zum isomerenreinen Methylester **7** des smaller fragment (Abb. 4.28).



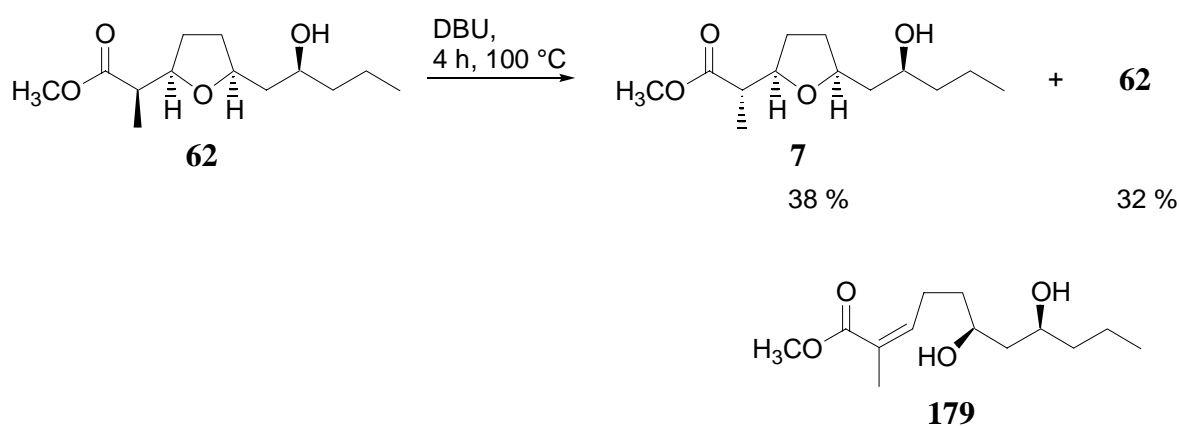
**Abb. 4.28:** Lewis-säurekatalysierte Öffnung des Lactons **164a** zum Methylester **7** des smaller fragment



Durch Vergleich der spektroskopischen Daten von **7** mit denen des in Kap 4.1 synthetisierten Methylesters des smaller fragment konnte deren Identität zweifelsfrei belegt werden.

### 4.3 Darstellung des smaller fragment durch basische Äquibrierung von **62**

Unter exakt kontrollierten Bedingungen<sup>25,113</sup> gelingt schließlich eine einstufige Darstellung des Methylesters **7** des smaller fragment ausgehend von dem für die Synthese des larger fragment **48** ehemals benötigten C2-epimeren Methylester **62**. Durch vierstündiges Erhitzen in DBU kann **62** in eine ca. 1:1 Mischung der C2 Epimeren **7** und **62** überführt werden (Abb. 4.29). Beide Diastereomere können nach sorgfältiger flashchromatographischer Reinigung in epimerenreiner Form erhalten werden.



**Abb. 4.29:** Basische Äquibrierung von **62**

Bei zu langen Reaktionszeiten beobachtet man allerdings bis zu 10 % des durch Eliminierung unter Öffnung des Tetrahydrofuranrings generierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Methylesters **179**. Ein weiteres Diastereomer, das vermutlich aus der Recyclisierung des *Bis*-Homoallylalkohols **179** resultiert, kann weder flashchromatographisch noch *via* HPLC von **7** abgetrennt werden. Zur Nachsubstanzsynthese von **7** ist deshalb die dreistufige Route über das Monolacton **164a** zu bevorzugen.

## 5 Untersuchungen zur Kupplung und Cyclisierung zu Pamamycin-607 (1a)

### 5.1 Allgemeine Überlegungen

Nach der Entwicklung dieses raschen Zugriffs auf die beiden Kupplungskomponenten **7** und **132** wurde die ursprünglich geplante und in Kap. 2 dargelegte Synthesestrategie zur Makrolidbildung modifiziert. Insbesondere die sterisch anspruchsvolle Umgebung des sekundären Alkohols in **132** legt nahe, diese C8-Hydroxygruppe bereits im Rahmen der ersten intermolekularen Veresterung zu nutzen, um so eventuellen Problemen bei der kritischen intramolekularen Lactonisierung vorzubeugen.

### 5.2 Kupplung beider Fragmente unter *Yamaguchi*-Konditionen

#### 5.2.1 Anmerkungen

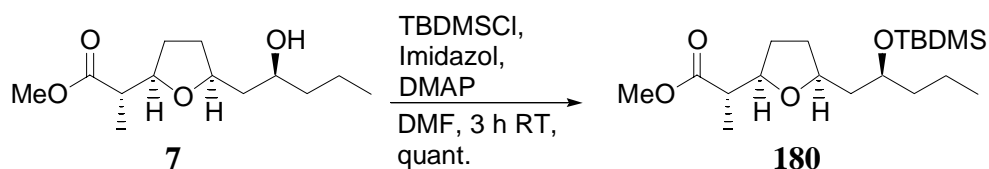
Obwohl *Gräfe et al.* die Darstellung des 8-*O*-Acetylderivates der von **132** abgeleiteten freien Säure bereits unter Standardbedingungen mit Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin gelang,<sup>9a</sup> berichteten *Natsume et al.* noch über Schwierigkeiten bei der Acetylierung der C8-Hydroxygruppe in **132**.<sup>15</sup>

Die Kupplung beider Fragmente soll deshalb unter *Yamaguchi*-Konditionen<sup>46</sup> erfolgen. Diese haben sich bereits im Rahmen einiger konvergenter Naturstoffsynthesen zur Segmentkupplung bewährt. So nutzten *Yonemitsu et al.* diese Methode zur Darstellung eines offenkettigen Vorläufers von Tylonolid, einem Aglycon des 16-gliedrigen Makrolid-Antibiotikums Tylosin.<sup>114</sup> Im Rahmen ihrer Synthesen von Nonactin konnten sowohl *Fleming et al.*<sup>47</sup> als auch *Kim et al.*<sup>81</sup> einen sehr effizienten Zugang zu einem linearen Vorläufer des Makrocyclus durch Kupplung zweier Actinsäure-„Dimere“ unter *Yamaguchi*-Bedingungen erarbeiten.

Um die Bildung von Nebenprodukten durch Oligomerisierung, Homo-Kupplung bzw. Lactonisierung zu vermeiden, muss entsprechende Schutzgruppentechnik angewandt werden. Zu diesem Zweck soll die Hydroxygruppe des Methylesters **7** des smaller fragment zunächst silyliert und anschließend die Carboxylfunktionalität durch Verseifung freigelegt werden. Der Methylester **132** des larger fragment kann dagegen direkt in die *Yamaguchi*-Kupplung eingesetzt werden.

### 5.2.2 Silylierung der Hydroxygruppe in **7**

Die Silylierung des Hydroxysäuremethylesters **7** gelingt unter den bereits in Kap. 3.2.2 angewandten Bedingungen nach *Kim et al.*<sup>81</sup> und führt auch hier in quantitativer Ausbeute zum gewünschten Silylether **180** (Abb. 5.1).

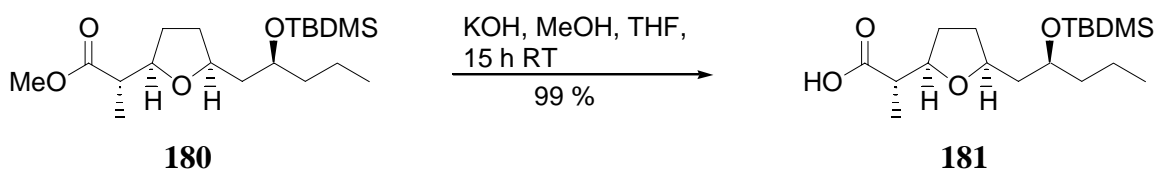


**Abb. 5.1:** Silylierung des Methylesters **7** des smaller fragment

Wiederum wird die erfolgreiche Bildung des Silylethers sowohl durch die zusätzlichen Resonanzen der TBMDMS-Gruppe im <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum als auch durch das Fehlen der Hydroxy-Schwingung im IR-Spektrum angezeigt. Auch die Ergebnisse der Verbrennungsanalyse korrelieren gut mit der für **180** postulierten Summenformel von C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si.

### 5.2.3 Hydrolyse von **180** zum silylierten smaller fragment **181**

Die Freilegung der Carbonsäurefunktionalität in **180** wurde in Anlehnung an Vorschriften von *Fleming et al.*<sup>47</sup> durchgeführt und liefert das hydroxylgeschützte smaller fragment **181** in sehr guter Ausbeute (Abb. 5.2). Auch unter diesen Bedingungen konnte trotz der langen Reaktionszeit keinerlei Epimerisierung beobachtet werden.

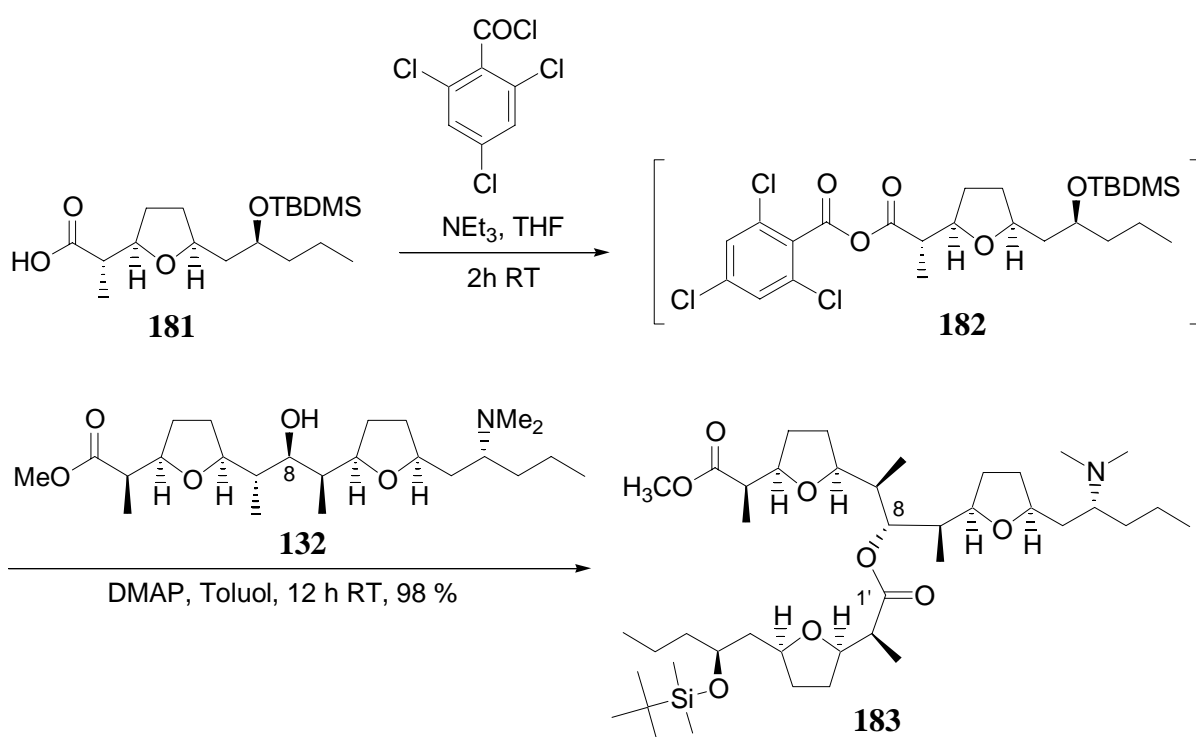


**Abb. 5.2:** Verseifung des Methylesters **180** zum silylierten smaller fragment **181**

Die Spaltung des Methylesters erkennt man am Fehlen der Signale der Methoxygruppe im <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sowie an der Tieffeldverschiebung des quartären Carboxylkohlenstoffs im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum. Eine passende Elementaranalyse unterstützt den Vorschlag, dass **181** die Zusammensetzung C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Si zugeschrieben werden kann.

### 5.2.4 Kupplung des silylierten smaller fragment **181** mit dem Methylester des larger fragment **132** unter *Yamaguchi*-Konditionen

Zur Kupplung mit dem Methylester **132** des larger fragment wird das hydroxylgeschützte smaller fragment **181** zunächst wie in Kap. 4.2 beschrieben nach *Yamaguchi*<sup>46</sup> mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid in das gemischte Anhydrid **182** überführt und dadurch aktiviert. Die Kupplung mit dem Hydroxysäuremethylester **132** erfolgt nach Wechsel des Lösungsmittels und Zugabe von DMAP und liefert den silylierten Methylester **183** in exzellenter Ausbeute (Abb. 5.3).



**Abb. 5.3:** *Yamaguchi*-Kupplung des smaller fragment **181** mit dem Methylester **132** des larger fragment

Da in diesem Fall die intermolekulare Reaktion zwischen den beiden Kupplungspartnern ausdrücklich erwünscht ist, kann auf die Anwendung von Hochverdünnungsbedingungen, wie sie für Makrolactonisierungen erforderlich wären, verzichtet werden. Im Verlauf der Untersuchungen zur Darstellung von **183** stellte sich sogar heraus, dass die Kupplung umso effizienter erfolgt, je höher die Konzentration des Reaktionsgemisches gewählt wird.

Einen ersten Hinweis auf die erfolgreiche Kupplung liefert das Vorhandensein der Protonen und Kohlenstoffsignale sowohl der Silylschutzgruppe des smaller fragment als auch der

Methoxy- und *N,N*-Dimethylaminogruppe des larger fragment. Als weitere Indizien dienen zum einen der starke Tieffeldshift des C8-Carbinolprotons von 3.85 - 3.90 ppm in **132** zu 5.12 ppm im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **183**, zum anderen ein Basispeak bei  $m/z = 755$  für  $[M + H^+]$  im LC/MS sowie ein starker Peak bei  $m/z = 711$  für  $[M^+ - C_3H_7]$  im Schubstangenmassenspektrum. Auch das Fehlen jeglicher Hydroxyl- bzw. Carbonsäureschwingungen im IR-Spektrum spricht für die Bildung des Kupplungsproduktes **183**.

Im Hinblick auf den mechanistischen Verlauf der *Yamaguchi*-Kupplung gelten die in Kap. 4.2.4 angestellten Überlegungen mit Ausnahme der Ausführungen zur Reaktionsführung unter Hochverdünnungsbedingungen.

## 5.3 Untersuchungen zur Makrolactonisierung des Kupplungsproduktes 183 zu Pamamycin-607 (1a)

### 5.3.1 Makrolactonisierungen im Allgemeinen

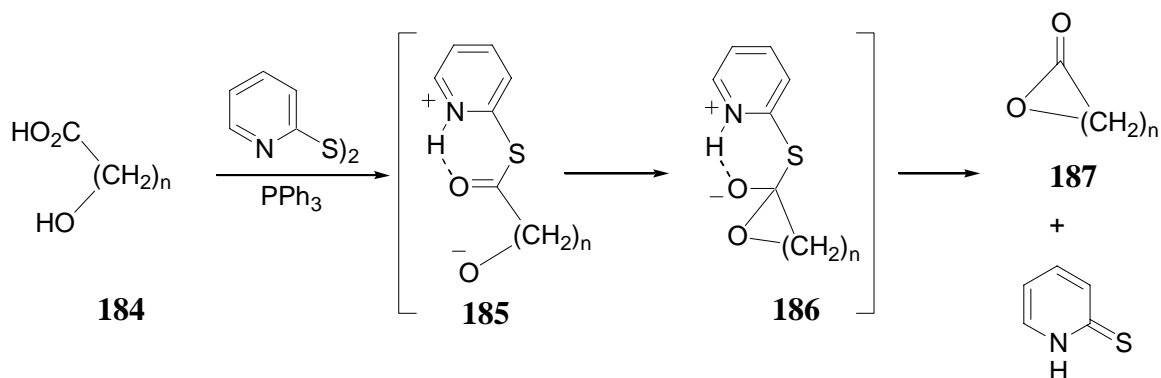
Die Entdeckung zahlreicher Makrolidantibiotika löste in den 70er Jahren ein reges Interesse an der Entwicklung neuer Methoden zur Synthese makrocyclischer Lactone aus, das aufgrund des Auffindens ständig neuer Strukturen immer noch anhält.<sup>104</sup> Zur Darstellung dieser Makrolactone geht man in den meisten Fällen von acyclischen  $\omega$ -Hydroxysäuren, sogenannten *seco*-Säuren aus, zu deren Cyclisierung prinzipiell ähnliche Methoden wie zur Synthese von Estern eingesetzt werden können. Dabei muss wie bereits in Kap. 4.2 angedeutet sowohl die Bildung von Polymeren als auch die Diolidbildung durch Anwendung von Hochverdünnungsbedingungen unterdrückt werden.

Im Falle von *seco*-Säuren mit asymmetrischem Carbinolkohlenstoff differenziert man zwischen Makrolactonisierungen, die unter Konfigurationserhalt verlaufen (Cycloacylierungen) und solchen, die von einer Inversion des Stereozentrums begleitet sind (Cycloalkylierungen).<sup>104a</sup>

Da *seco*-Säuren, die als Precursor für natürlich vorkommende Makrolide dienen, in der Regel zahlreiche empfindliche funktionelle Gruppen enthalten, werden Makrolactonisierungen nur selten basen- oder säurekatalysiert durchgeführt. Bewährt haben sich Cyclisierungsmethoden, in deren Verlauf zunächst die Aktivierung einer oder beider interagierender Gruppen erfolgt.

Häufig genutzt wird die Aktivierung der Carbonsäure über ein gemischtes Anhydrid. Insbesondere die *Yamaguchi*-Methode<sup>46</sup> bzw. modifizierte Varianten<sup>115,116</sup> haben sich als sehr

effizient erwiesen. Die *Corey-Nicolaou-Methode*<sup>117</sup> macht sich die erhöhte Reaktivität von Thioestern zu nutze, wobei die Hydroxysäure **184** zunächst nach *Mukaiyama*<sup>118</sup> mit 2,2'-Dipyridyldisulfid und Triphenylphosphin in den 2-Thiopyridylester überführt wird (Abb. 5.4). Durch eine sich ausbildende Wasserstoffbrückenbindung wird, wie in **185** gezeigt, eine doppelte Aktivierung erreicht. Nach Abspaltung von 2-Thiopyridon aus dem tetraedrischen Intermediat **186** erhält man das Makrolacton **187**.



**Abb. 5.4:** *Corey-Nicolaou-Methode* der Makrolactonisierung

*Gerlach et al.* modifizierten die *Corey-Nicolaou-Methode* dahingehend, dass sie die Reaktivität des Thioesters durch Zusatz von Ag(I)-Salzen noch erhöhten.<sup>119</sup> Des weiteren konnte durch den Einsatz verschiedenster Disulfide die Effizienz dieser Methode noch weiter gesteigert werden.<sup>120</sup>

Hervorgehoben sei hier noch die *Mukaiyama-Variante*<sup>48</sup> der Esteraktivierung unter Nutzung von 2-Halopyridinium-Verbindungen, die nach Pyridon-Abspaltung zum Makrolacton führt. *Yamamoto et al.*<sup>121</sup> nutzten die Aktivierung von ω-Hydroxysäuren durch Bildung des gemischten Anhydrids mit 4-Nitrobenzoesäureanhydrid, um daraus Sc(III)-katalysiert ebenfalls unter doppelter Aktivierung sowohl Lactone mittlerer Ringgrößen als auch makrocyclische Lactone zu generieren. Die bereits in Kap. 4.2.1 im Rahmen der Darstellung Mittlerer-Ring-Lactone angesprochene moderne *Mukaiyama-Variante*<sup>107</sup>, in deren Verlauf die ω-Hydroxysäure mit einem Disilan aktiviert wird, eignet sich ebenfalls zur Darstellung makrocyclischer Lactone.

Prinzipiell können auch Methoden zur Aktivierung der Hydroxygruppe eingesetzt werden. Allerdings liefert die Aktivierung nach *Mitsunobu et al.*<sup>122</sup> bevorzugt Diolide und ist daher zur Makrolactonisierung weniger geeignet.

Auch der Einsatz von Enzymen in Makrolactonisierungen wurde schon berichtet.<sup>123</sup> *Sih et al.* fanden im Rahmen der Diolidbildung ausgehend von racemischer 7-Hydroxyoctansäure hohe

Enantioselektivitäten. Die Diastereoselektivität, die sie dabei beobachteten, war jedoch enttäuschend gering.<sup>124</sup>

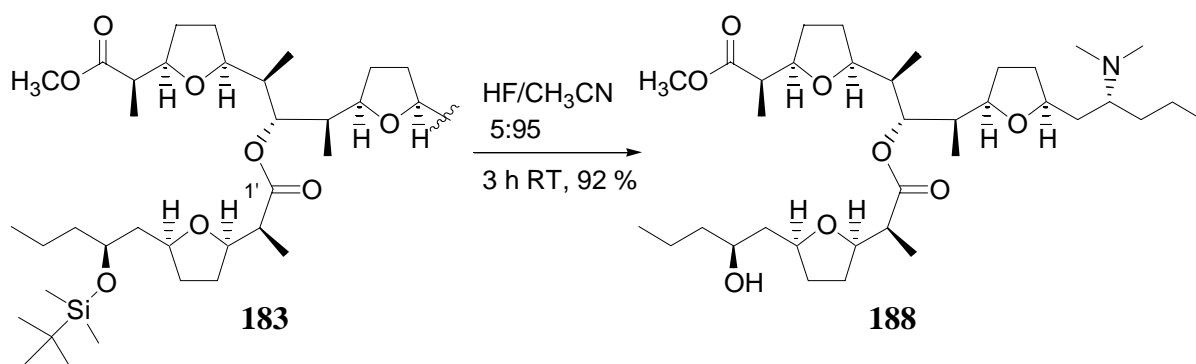
Makrolactonisierungen von  $\omega$ -Hydroxysäuren stellen trotz der Vielzahl bereits bekannter Methoden immer noch eine große Herausforderung dar, was sich in der großen Anzahl weiterer Methoden zur Esteraktivierung widerspiegelt, die ebenfalls eingesetzt wurden.<sup>125</sup>

Die bereits in Kap. 4.2 vorgestellte *Yamaguchi*-Methode erwies sich des öfteren auch in solchen Fällen noch als erfolgreich, in denen andere bekannte Makrolactonisierungs-Strategien bereits versagten, oder weitaus weniger effizient zum Makrolacton führten.<sup>115,116</sup>

Deshalb soll zunächst die Cyclisierung zum 16-gliedrigen Makrodiolid Pamamycin-607 (**1a**) unter *Yamaguchi*-Konditionen untersucht werden. Dazu müssen zunächst sowohl die Hydroxy- als auch die Carbonsäureschutzgruppe entfernt werden.

### 5.3.2 Desilylierung des Kupplungsprodukts **183**

Die Desilylierung des Kupplungsprodukts **183** gelingt unter Standardbedingungen<sup>80,126</sup> durch Umsetzung mit 40 %iger HF in Acetonitril und liefert den Hydroxymethylester **188** in sehr guter Ausbeute (Abb. 5.5).



**Abb. 5.5:** Entschützen der Hydroxygruppe in **183**

Die erfolgreiche Deblockierung der Hydroxygruppe macht sich durch das Auftreten einer breiten OH-Schwingung im IR-Spektrum bemerkbar. Die typischen Signale der TBDMS-Gruppe lassen sich weder im <sup>1</sup>H-NMR- noch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nachweisen. Ein Peak bei  $m/z = 641$  für  $[M + H]^+$  in der LC/MS-Kopplung als auch ein Molpeak bei  $m/z = 640$  im Schubstangenmassenspektrum sowie eine passende hochaufgelöste Masse für das Ion  $[M^+ - C_3H_7]$  sprechen ebenfalls für die gelungene Abspaltung der Silylschutzgruppe. Zudem stimmen die in  $d_6$ -Aceton unter Zusatz von CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D gemessenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von

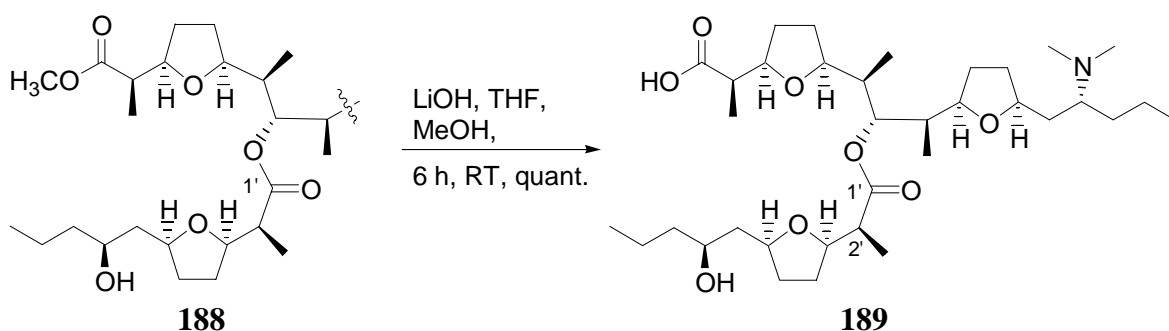
**188** sowohl in den Signallagen als auch den Kopplungskonstanten gut mit den von *Natsume et al.* für **188** berichteten Daten überein.<sup>15</sup> <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische Daten des von dieser Gruppe durch H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-katalysierte Solvolyse von Pamamycin-607 (**1a**) erhaltenen Methanolysats **188** wurden leider nicht berichtet.

### 5.3.3 Hydrolyse des Methylesters **188** zur *seco*-Säure **189**

Die Freilegung der Carbonsäurefunktionalität in **188** bringt zweierlei Probleme mit sich. Zum einen muss der Methylester in **188** in Gegenwart der bereits durch die *Yamaguchi*-Kupplung geknüpften Esterbindung gespalten werden. Die starke sterische Abschirmung der C1'-Esterfunktionalität lässt hier jedoch eine hohe Chemoselektivität erwarten. Andererseits berichten *Bartlett et al.*, dass die Basen- oder Nucleophil-induzierte Esterspaltung eines strukturell verwandten Nonactinsäure-Dimers bis zu 25 % von einer Epimerisierung an einem der zu den beiden Carboxygruppen  $\alpha$ -ständigen Stereozentren begleitet ist.<sup>25</sup>

*Kishi et al.* konnten im Rahmen ihrer Totalsynthese von Palytoxincarbonsäure jedoch durch Verwendung von LiOH/H<sub>2</sub>O-MeOH-THF neben 5 Acetat- und 4 Benzoatestern gleichzeitig einen Methylester spalten, ohne dabei eine Epimerisierung an dem ebenfalls vorhandenen  $\alpha$ -ständigen Stereozentrum zu beobachten.<sup>127</sup>

Die Umsetzung des Methylesters **188** unter diesen Bedingungen führt zwar in der Tat chemoselektiv in exzellenter Ausbeute zur *seco*-Säure **189** (Abb. 5.6); die Esterspaltung ist jedoch von einer Epimerisierung begleitet.



**Abb. 5.6:** Chemoselektive Verseifung des Methylesters **188**

Die erfolgreiche Esterspaltung erkennt man am Fehlen der Methoxyprotonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sowie an dem Auftreten des Basispeaks bei  $m/z = 626$  für das Ion  $[M + H]^+$  im



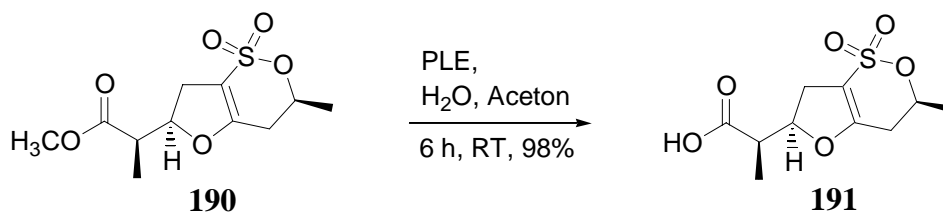
LC/MS. Eine korrekte hochaufgelöste Masse für das Ion  $[M^+ - C_3H_7]$  unterstützt die Annahme, dass **189** die Summenformel  $C_{35}H_{63}NO_8$  zukommt.

In einem analytischen Ansatz wurde die Hydroxysäure **189** durch Reduktion mit  $LiAlH_4$  in die korrespondierenden Diole überführt. Die GC-Analytik der Rohmischung spricht eindeutig dafür, dass die Epimerisierung an C2' stattfindet und zu einer Mischung der Diastereomeren im Verhältnis von ca. 2:1 führt. So findet man nach Silylierung mittels MSTFA eine deutliche Aufspaltung des Signals des smaller fragment, während für das silylierte larger fragment nur ein Peak zu beobachten ist.

Trotz der exzellenten Chemoselektivität der Esterspaltung mit LiOH ist der hohe Anteil der Epimerisierung unbefriedigend. Aus diesem Grund wurden weitere Untersuchungen zur Esterhydrolyse vorgenommen. Zwar führen auch Hydrolysen von **188** unter Verwendung von LiOH in verschiedenen Konzentrationen, methanolischer KOH sowie 2 N NaOH in THF chemoselektiv zur entsprechenden Säure. Unter keinen Umständen gelingt es jedoch, eine Epimerisierung zu vermeiden, bzw. eine größere Diastereoselektivität zu Gunsten von **189** zu erreichen. Auch die zuvor untersuchte Verseifung des silylierten Methylesters **183** mit LiOH bzw. methanolischer KOH lieferte keine besseren Resultate.

Die Verwendung von Lithiumiodid, das als mildes Reagenz für die chemoselektive nucleophile Dealkylierung von Methylestern in Gegenwart von Ethylestern bekannt ist,<sup>128</sup> führte selbst nach mehrtägigem Rühren in Pyridin unter Rückfluss nicht zu vollständigem Umsatz, obwohl bereits die Bildung von Nebenprodukten durch Zersetzung beobachtet wurde.

*Metz und Meiners* beschreiben eine schonende pH-neutrale Verseifung des extrem basenlabilen Sultons **190** unter Verwendung von Schweineleber-Esterase (PLE).<sup>30a,b</sup> Das Enzym zeigt dabei keinerlei Enantiopräferenz, so dass die Hydrolyse des racemischen Methylesters **190** in nahezu quantitativer Ausbeute die Säure **191** liefert (Abb. 5.7).



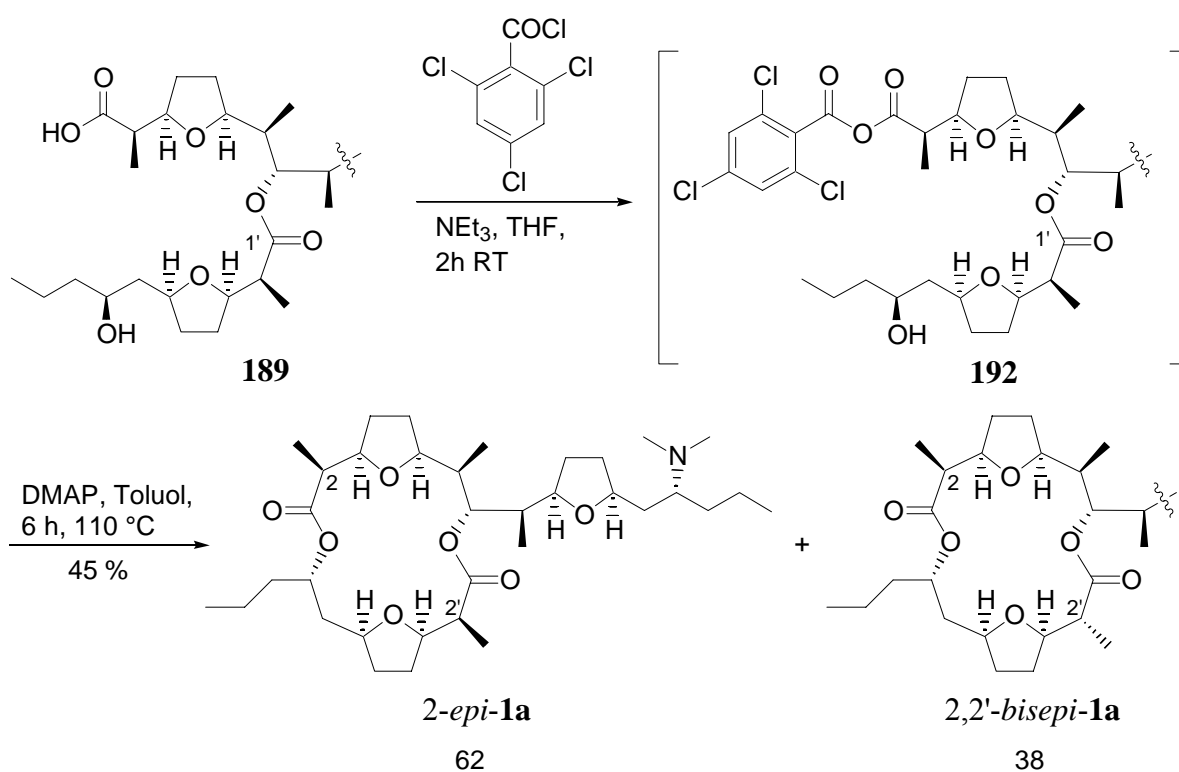
**Abb. 5.7:** PLE-katalysierte Verseifung des Methylesters **190** nach *Metz et al.*

Im Falle der Umsetzung des Methylesters **188** mit PLE in H<sub>2</sub>O/Aceton konnte selbst nach sechsständigem Rühren bei RT kein Hydrolyseprodukt detektiert werden. **188** wurde in 90 %iger Ausbeute reisoliert.

Aufgrund der begrenzten Substanzmenge wurde von weiteren Untersuchungen zur Hydrolyse des Methylesters **188** abgesehen und die Epimerenmischung, deren Trennung *via* Flashchromatographie nicht gelang, direkt den Untersuchungen zur Makrolactonisierung zugeführt.

### 5.3.4 Makrolactonisierung der *seco*-Säure **189**

Zur Cyclisierung wird entsprechend der *Yamaguchi*-Methode<sup>46</sup> zunächst der Carbonsäureteil in **189** durch Umsetzung mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid in das gemischte Anhydrid **192** überführt (Abb. 5.8).



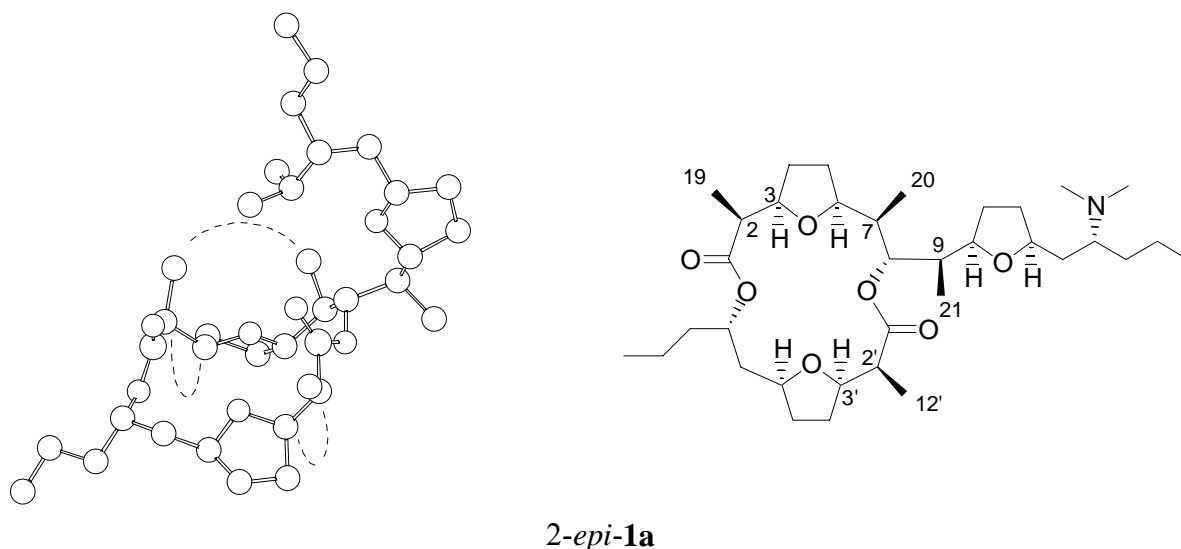
**Abb. 5.8:** Makrolactonisierung der *seco*-Säure **189**

Die Makrolactonisierung der auf diese Weise aktivierten *seco*-Säure wird durch langsames Zutropfen einer verdünnten Lösung von **192** in Toluol zu einer refluxierenden Lösung von DMAP in Toluol erreicht. Um dabei Hochverdünnungsbedingungen einzustellen, nutzt man entweder eine motorgetriebene Spritzenpumpe oder tropft entsprechend einer von *Mulzer et*

al.<sup>129</sup> beschriebenen Methode die Lösung von **192** durch eine vom siedenden Lösungsmittel gespülte Vigreux-Kolonne.

Unerwarteter Weise führt die Makrolactonisierung jedoch nicht zum gewünschten Makrodiolid Pamamycin-607 (**1a**), sondern liefert in einer Ausbeute von 45 % lediglich eine Mischung zweier diastereomerer Makrocyclen im Verhältnis 62/38. Das Fehlen der OH-Schwingungen in den IR-Spektren beider Fraktionen kann dabei als ein erstes Indiz für die erfolgreiche Lactonisierung dienen. *Fleming et al.* berichten im Rahmen einer Synthese von Nonactin die direkte [2+2]-Kupplung von Nonactinsäuredimeren unter *Yamaguchi*-Konditionen.<sup>47</sup> Durch massenspektrometrische Untersuchungen (LC/MS, Maldi-TOF) konnte jedoch ausgeschlossen werden, dass es sich bei den Produkten der Lactonisierung der *seco*-Säure **189** um 32-gliedrige Makrocyclen handelt.

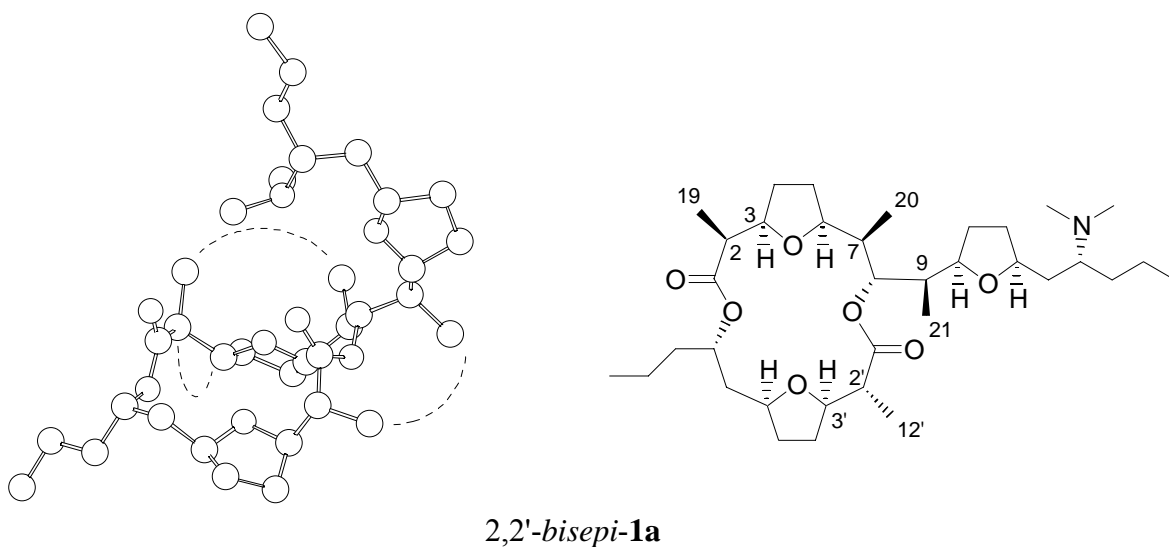
Da die *seco*-Säure **189** als Diastereomergemisch der abgebildeten Verbindung verunreinigt durch 2'-Epimer (totalsynthetisch ca. 2:1, partialsynthetisch (siehe Kap. 6.3) ca. 3:1)) eingesetzt wurde, lässt sich hier bereits vermuten, dass die Makrolactonisierung von einer Epimerisierung an C2 begleitet ist. Während sich die Konstitution beider Diolide zwanglos durch Auswertung der 2D-NMR-Spektren (H,H-COSY, HSQC, HMBC) ergab, konnte die relative Konfiguration von 2-*epi*-**1a** und 2,2'-*bisepi*-**1a** anhand von Kopplungsmustern im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bzw. durch Auswertung der NOESY-Spektren unter Bezug auf die spektroskopischen Daten des natürlich vorkommenden Pamamycin-607 (**1a**) aufgeklärt werden (Abb. 5.9 bzw. Abb. 5.10).



**Abb. 5.9:** Berechnete Struktur (MM2)<sup>111</sup> und ausgesuchte NOE-Kreuzpeaks in 2-*epi*-**1a**, der Übersicht halber wurden die Wasserstoffatome ausgeblendet

Als Hauptfraktion konnte in 28 %iger Ausbeute das C2-Epimere von Pamamycin-607 (*2-epi-1a*) isoliert werden. Während die Kopplungskonstanten  $J_{2',3'}$  von *2-epi-1a* (2.21 Hz) und **1a** (2.19 Hz) nahezu identisch sind, weichen die Werte von  $J_{2,3}$  mit 1.86 Hz für *2-epi-1a* und 9.72 Hz für **1a** erheblich voneinander ab. Wie auch für Pamamycin-607 (**1a**) beobachtet man im NOESY-Spektrum von *2-epi-1a* einen deutlichen NOE zwischen 2'-H / 3'-H. Im Gegensatz zu **1a** findet man hier jedoch weitere Kreuzpeaks zwischen den Protonen der Methylsubstituenten an C2 und C7 (19-H und 20-H) sowie zwischen 2-H / 3-H (Abb. 5.9). Des weiteren treten keine Kreuzpeaks zwischen den Protonen der Methylsubstituenten an C2' (12'-H) und C9 (21-H) auf, wie dies für *2,2'-bisepi-1a* der Fall ist. Diese Beobachtungen sind in guter Übereinstimmung mit der berechneten Struktur von *2-epi-1a*, in der sich C19 und C20 räumlich nahe kommen.

Die relative Konfiguration des *2,2'*-bis-epimerisierten Diolids *2,2'-bisepi-1a*, das in einer Ausbeute von 17 % isoliert wurde, konnte ebenso aufgeklärt werden (Abb. 5.10).

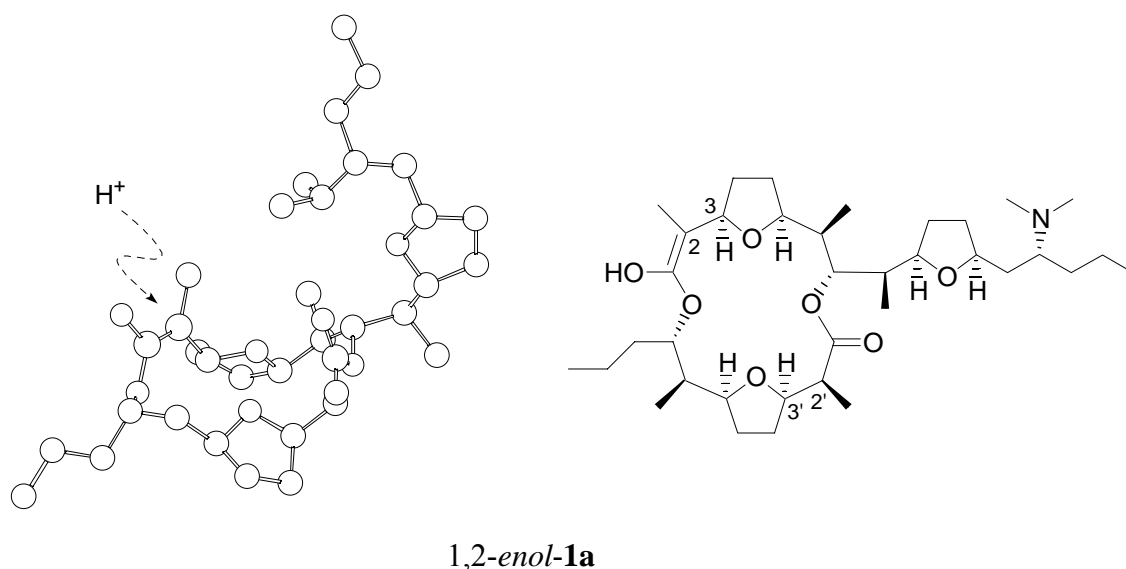


**Abb. 5.10:** Berechnete Struktur (MM2)<sup>111</sup> und ausgesuchte NOE-Kreuzpeaks in *2,2'*-bisepi-**1a**, der Übersicht halber wurden die Wasserstoffatome ausgeblendet

So erkennt man im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum dieses Diastereomers neben der Abweichung der Kopplungskonstanten  $J_{2,3}$  (2.00 Hz für *2,2'*-bisepi-**1a**, 9.72 Hz für **1a**) auch eine starke Differenz der Kopplungskonstanten  $J_{2',3'}$  (9.99 Hz für *2,2'*-bisepi-**1a**, 2.21 Hz für **1a**). Ebenso wie im Falle des Diastereomers *2-epi-1a* beobachtet man im NOESY-Spektrum Kreuzpeaks zwischen den Protonen 19-H und 20-H sowie zwischen 2-H und 3-H. Während der NOE zwischen 2'-H und 3'-H nur sehr schwach ausgeprägt ist, deutet ein starkes Signal zwischen

12'-H und 3'-H auf die *trans*-Ständigkeit der Protonen an C2' und C3' hin. Zusätzlich findet man einen deutlichen NOE zwischen den Protonen an C12' und C21. Auch diese Beobachtungen stehen in Einklang mit der berechneten Struktur von 2,2'-*bisepi*-**1a**.

Ähnlich wie im Falle der Synthese der Monolactone (Kap. 4.2) diskutiert, ist auch für die *Yamaguchi*-Cyclisierung der *seco*-Säure **189** ein Mechanismus vorstellbar, in dessen Verlauf unter Verlust der stereochemischen Information an C2 ein Keten generiert wird, das nach intramolekularem Angriff der Hydroxygruppe auf den *sp*-hybridisierten Ketenkohlenstoff und kinetisch kontrollierter Protonierung des resultierenden Enols zum Makrodiolid führt. Für die Stereoselektivität dieses Protonierungsschrittes sollten sterische Faktoren ausschlaggebend sein.



**Abb. 5.11:** Berechnete Struktur (MM2)<sup>111</sup> des Enols 1,2-*enol*-**1a**, der Übersicht halber wurden die Wasserstoffatome ausgeblendet

Molekülmechanische Berechnungen<sup>111</sup> des Enols 1,2-*enol*-**1a** ergaben, dass die Methylgruppe an C2, wie in Abb. 5.11 gezeigt, eine pseudoaxiale Position einnehmen sollte. Die Protonierung des Enols würde dann bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgen und wie beobachtet zu 2-*epi*-Pamamycin-607 (2-*epi*-**1a**) führen.

Ebenso würde jedoch auch hier eine Äquilibrierung der offenkettigen aktivierten Hydroxysäure unter der Annahme, dass die Cyclisierung der zu **189** C2-epimeren *seco*-Säure schneller erfolgt als die von **189**, stereoselektiv zu 2-*epi*-Pamamycin-607 (2-*epi*-**1a**) führen.

Um eine Epimerisierung zu vermeiden, wurden Untersuchungen zur Cyclisierung von **189** unter modifizierten *Yamaguchi*-Bedingungen<sup>115,116</sup> bei Raumtemperatur durchgeführt. Jedoch

fürte selbst die extrem langsame Zugabe des gemischten Anhydrids **192** mittels Spritzenpumpe nicht zur Bildung von Pamamycin-607 (**1a**).

Die Cyclisierung von **189** unter den von *Fleming et al.* berichteten Bedingungen (2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, DMAP, Molsieb 4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>47</sup> führte ebenfalls nicht zu **1a**. Die LC/MS-Analytik dieses Ansatzes deutet jedoch darauf hin, dass es unter diesen Bedingungen zur Bildung eines 32-gliedrigen Makrotetrolids kommt.

Aus Zeitgründen konnten weitere Untersuchungen zur Makrolactonisierung mittels alternativer Cyclisierungsmethoden nicht mehr durchgeführt werden.

## 6 Synthese von Nachsubstanz durch Abbau von natürlichem Pamamycin

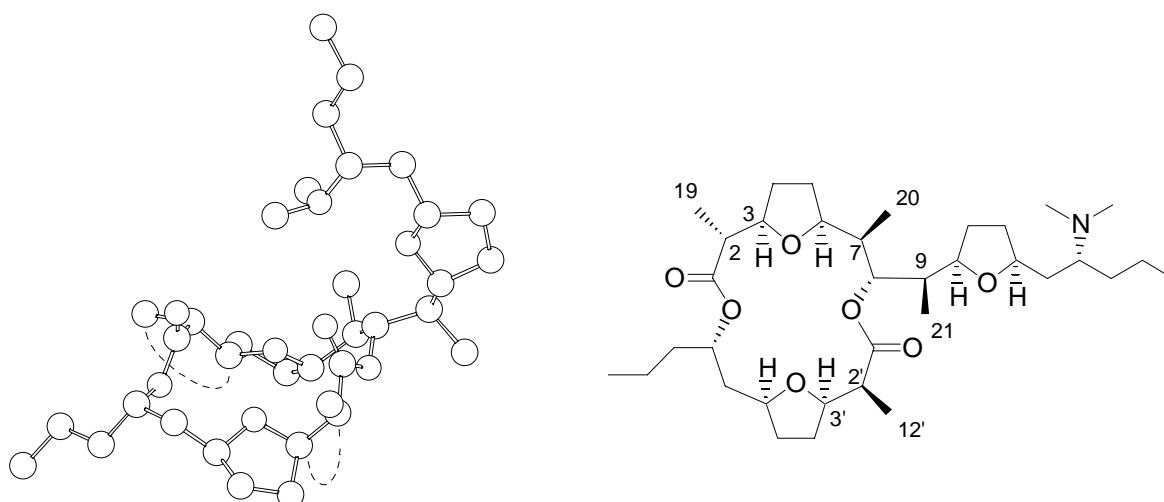
### 6.1 Allgemeine Überlegungen

Um im Rahmen einer Naturstoffsynthese an brauchbare Substanzmengen einer synthetisch weit fortgeschrittenen Zwischenstufe zu gelangen, bietet sich bei guter Bioverfügbarkeit ein Abbau des Zielmoleküls an. *Gräfe et al.* sind in der Lage, durch Fermentation des Mikroorganismus *Streptomyces aurantiacus* IMET 43917 ein 2:1-Gemisch aus Pamamycin-621A (**1g**) und Pamamycin-607 (**1a**) in Mengen von 10-30 g/100 l Kulturbrühe zu gewinnen.<sup>5,130</sup> Da sich Pamamycin-621A (**1g**) nur durch das Vorhandensein einer zusätzlichen Methylgruppe an C7' des smaller fragment von Pamamycin-607 (**1a**) unterscheidet (siehe Abb. 1.1), führt die Spaltung beider Ester-Bindungen der Makrodiolide zu ein und demselben larger fragment.

### 6.2 Abbau des natürlichen Pamamycins

#### 6.2.1 Isolierung und Charakterisierung von Pamamycin-607 (**1a**)

Um reines Pamamycin-607 (**1a**) als Referenzsubstanz zu erhalten und um die Identität mit dem von *Marumo et al.* isolierten<sup>3</sup> Naturstoff abzusichern, wurde das vom HKI Jena erhaltene natürliche 2:1-Gemisch der Pamamycin-Homologen 621A (**1g**) und 607 (**1a**) *via* HPLC getrennt. Die spektroskopischen Daten des so gewonnenen Pamamycin-607 sind mit den Literaturdaten identisch.<sup>11,12,15</sup>

Pamamycin-607 (**1a**)

**Abb. 6.1:** Berechnete Struktur (MM2)<sup>111</sup> und ausgesuchte NOE-Kreuzpeaks in Pamamycin-607 (**1a**), der Übersicht halber wurden die Wasserstoffatome ausgeblendet

Im NOESY-Spektrum von Pamamycin-607 (**1a**) beobachtet man starke Kreuzpeaks zwischen den Protonen an C19 und C3 sowie zwischen 2'-H und 3'-H (Abb. 6.1). Dagegen treten keine NOE's zwischen 19-H und 20-H auf, wie es für *2-epi-1a* und *2,2'-bisepi-1a* gefunden wurde. Ebenfalls nicht feststellbar ist ein NOE zwischen 12'-H und 21-H, der sich im Falle des Diastereomers *2,2'-bisepi-1a* deutlich zu erkennen gibt.

Auch diese Beobachtungen stehen in gutem Einklang mit der berechneten Struktur von Pamamycin-607 (**1a**) (siehe Abb. 6.1).

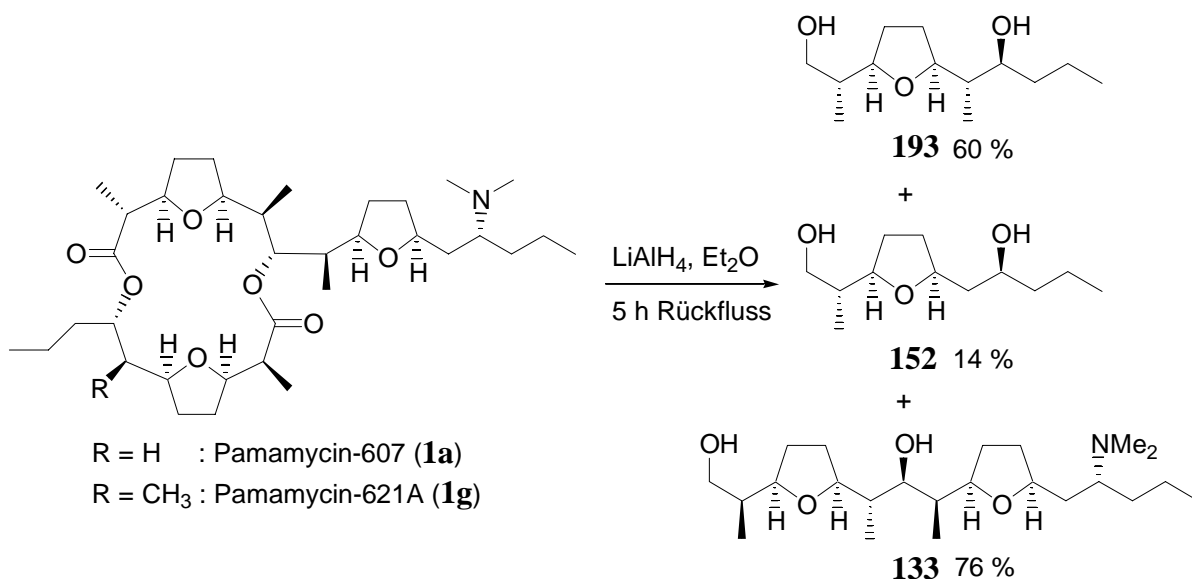
### 6.2.2 Reduktiver Abbau des Pamamycingemisches 621A/607

Ein Abbau des Gemisches aus Pamamycin-621A/607 (**1g/1a**) durch Hydrolyse mit methanolischer KOH gefolgt von der Veresterung des larger fragment **48** mit Diazomethan nach *Gräfe et al.*<sup>9a</sup> führt unter Epimerisierung an C2 lediglich zu einer Mischung diastereomerer Methylester. Die von *Natsume et al.* berichtete sauer katalysierte Spaltung des Makrodiolids konnte ebenfalls nicht reproduziert werden.<sup>15</sup>

Der reduktive Abbau des Gemisches mit LiAlH<sub>4</sub> nach *Marumo et al.*<sup>11</sup> liefert jedoch epimerisierungsfrei in guter Ausbeute eine Mischung der Diole **133**, **152**, **193**, deren vollständige Trennung *via* Flashchromatographie gelingt (Abb. 6.2). Die vollständige



Charakterisierung der bis dato in der Literatur ausschließlich massenspektrometrisch identifizierten Reduktionsprodukte **133** und **152** erlaubt hier einen Vergleich mit dem totalsynthetisch gewonnenen Material. Die gute Übereinstimmung der spektroskopischen Daten von **133** mit dem durch Reduktion des synthetisch dargestellten Methylesters **132** des larger fragment erhaltenen Aminodiols (siehe Kap. 3.3.6.6) bestätigen zweifelsfrei deren Identität. Ebenso erweist sich das durch Reduktion des synthetisch gewonnenen smaller fragment **49** erhaltene Diol (siehe Kap. 4.1.3.8) als identisch mit **152**. Auch die Drehwerte von totalsynthetischem Material und Abbauprodukten stimmen in beiden Fällen gut überein, so dass bestätigt werden kann, dass im Verlaufe der Synthese der beiden Fragmente **7** und **132** neben der relativen auch die absolute Konfiguration korrekt installiert wurde.



**Abb. 6.2:** Reduktiver Abbau des 2:1-Gemisches aus Pamamycin-621A (**1g**)/607 (**1a**)

Diese Feststellung macht weitere Untersuchungen zur Kupplung und Cyclisierung unabhängig von totalsynthetischem Material.

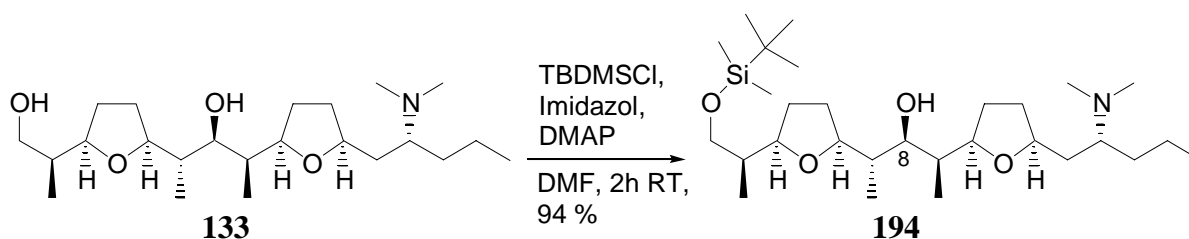
### 6.3 Überführung des Diols **133** in die *seco*-Säure **189**

Erste Untersuchungen zur Darstellung des larger fragment **48** durch selektive Oxidation der primären Hydroxygruppe des Diols **133** führten nicht zum Erfolg. Weder Versuche zur einstufigen Oxidation mit Jones-Reagenz, noch Oxidationen, die zunächst zum entsprechenden Aldehyd (*Dess-Martin*-Periodinan,<sup>131</sup> PCC,<sup>132</sup>  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ <sup>133</sup>) und nach weiterer Oxidation, z.B. mit alkalischer  $\text{AgNO}_3$ -Lösung, zum larger fragment hätten führen

sollen, erwiesen sich als brauchbar. Auch die Darstellung des larger fragment **48** durch reduktiven Abbau des Makrodiolids mittels DIBAH und Oxidation des resultierenden Aldehyds ließ sich nicht realisieren. Aus diesem Grund sollte **133** unter Verwendung entsprechender Schutzgruppentechnik in **48** überführt werden. Nach *Bis*-Silylierung von **133** und selektivem Entschützen<sup>134</sup> der primären Hydroxyfunktionalität würde eine Oxidation unter geeigneten Bedingungen die Carboxylfunktionalität des larger fragment erzeugen und durch anschließende Abspaltung der zweiten Silylschutzgruppe zu **48** führen.

### 6.3.1 Selektive Monosilylierung des Diols **133**

Die Silylierung des Diols **133** führt allerdings auch unter Verwendung eines vierfachen Überschusses an TBDMSCl unter den von *Kim et al.*<sup>81</sup> beschriebenen Bedingungen nicht zum *Bis*-Silylether, sondern ergibt in sehr guter Ausbeute ausschließlich das monosilylierte Diol **194** (Abb. 6.3).

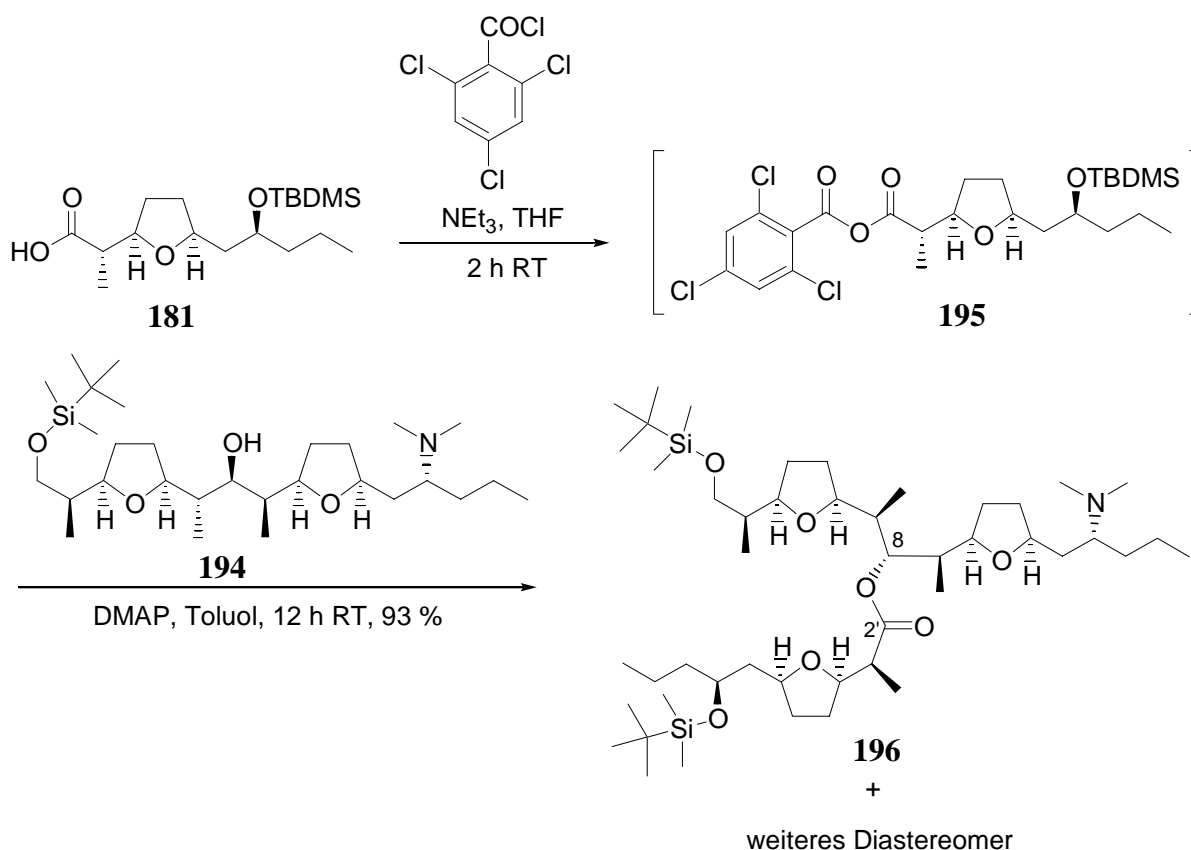


**Abb. 6.3:** Selektive Monosilylierung des Diols **133**

Die hohe Selektivität dieses Silylierungsschrittes ist auf den starken sterischen Anspruch der Umgebung der C8-Hydroxygruppe zurückzuführen. Ein Moleküllenpeak bei  $m/z = 513$  im GC/MS sowie das Vorhandensein einer breiten OH-Schwingung im IR-Spektrum deutet die Monosilylierung bereits an. Das Integral der TBDMS-Gruppe über fünfzehn Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sowie die passende Elementaranalyse bestätigen diesen Befund.

### 6.3.2 Kupplung des monosilylierten Diols **194** mit dem silylierten smaller fragment **181** unter *Yamaguchi*-Konditionen

Die hohe Selektivität des Silylierungsschrittes eröffnet im Hinblick auf den weiteren Syntheseweg zur *seco*-Säure **189** mehrere Optionen. Zum einen wäre denkbar, durch Einsatz von Hochdruckbedingungen die Bildung des entsprechenden *Bis*-Silylethers doch noch zu erreichen.<sup>135</sup> Andererseits bietet sich an, auf die Einführung zusätzlicher Schutzgruppen zu verzichten und bereits an dieser Stelle die freie Hydroxygruppe in **194** mit dem Silylether des smaller fragment **181** umzusetzen. Die selektive Deblockierung der primären Alkoholfunktionalität würde nach Oxidation zur Carbonsäure und Entschützen der sekundären Hydroxygruppe einen direkteren Zugang zur *seco*-Säure **189** ermöglichen.



**Abb. 6.4:** *Yamaguchi*-Kupplung des monosilylierten Diols **194** mit dem silylierten smaller fragment **181**

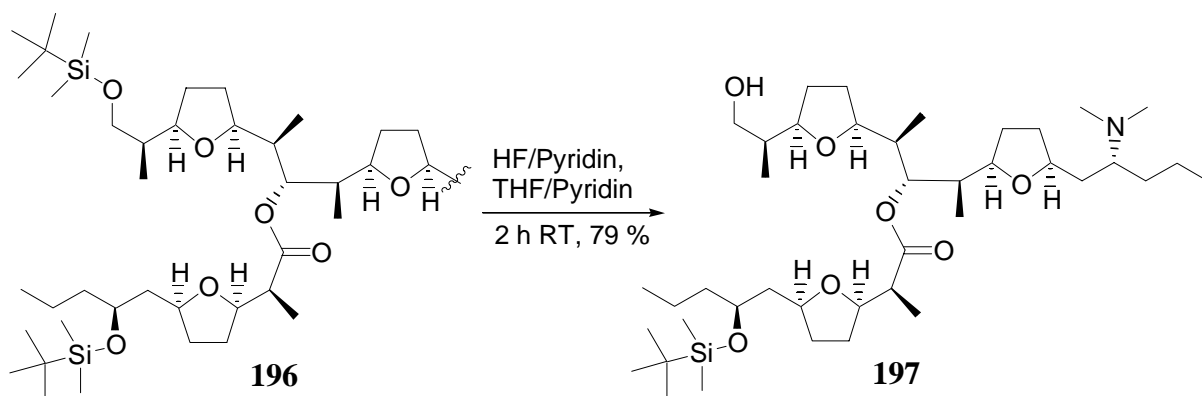
Als Beleg für die erfolgreiche Kupplung kann das Fehlen jeglicher Hydroxyl- bzw. Carbonsäureschwingungen im IR-Spektrum herangezogen werden. Des weiteren spricht das Vorhandensein der Protonen und Kohlenstoffsignale beider Kupplungskomponenten ebenso

für die Bildung des Produktes **196** wie der starke Tieffeldshift des C8-Carbinolprotons von 3.92 ppm in **194** zu 5.14 ppm im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **196**.

Das Nebendiastereomer konnte durch flashchromatographische Reinigung nicht abgetrennt werden, und auch eine genaue Charakterisierung gelang aufgrund der Komplexität der NMR-Spektren nicht. Ein einzelner Molekülionenpeak bei  $m/z = 841$  für  $[\text{M} + \text{H}^+]$  im LC/MS sowie eine korrekte Elementaranalyse des Produktgemisches bekräftigen jedoch die Annahme, dass es sich bei der Verunreinigung um ein Diastereomer von **196** handelt. Vermutlich findet die Epimerisierung dabei an dem zur Carboxyfunktionalität benachbarten C2'-Stereozenrum statt.

### 6.3.3 Selektive Monodesilylierung des Kupplungsproduktes **196**

Das selektive Entschützen<sup>134</sup> des primären Silylethers in **196** gelingt in Anlehnung an Vorschriften von *Evans et al.*<sup>136</sup> bzw. *Schreiber et al.*<sup>137</sup> durch Umsetzung der Diastereomerenmischung mit dem HF-Pyridin-Komplex in THF und liefert den Alkohol **197** in guter Ausbeute (Abb. 6.5). Auch an dieser Stelle gelingt eine Abtrennung des zu 16 % vorhandenen Nebendiastereomers nicht.



**Abb. 6.5:** Selektive Monodesilylierung des Kupplungsproduktes **196**

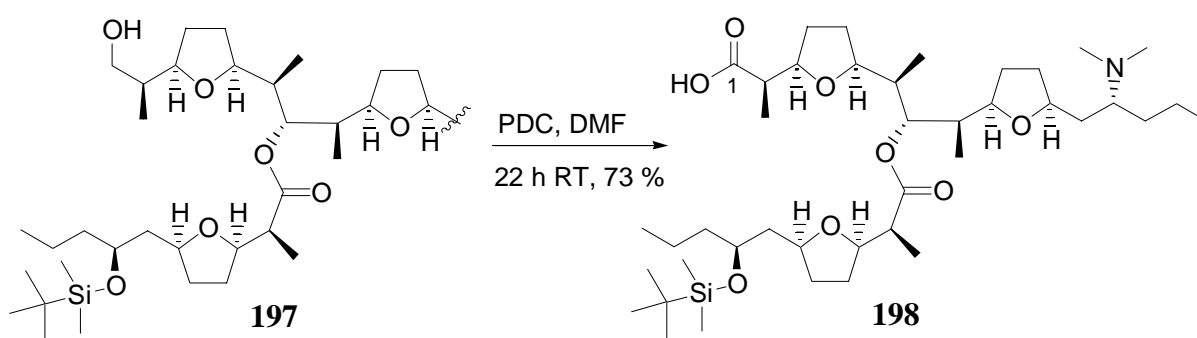
Die Deblockierung des primären Alkohols in **196** gibt sich durch eine breite OH-Bande bei  $\nu = 3550 \text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum zu erkennen.  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zeigen deutlich, dass lediglich eine der beiden Silylschutzgruppen abgespalten wurde. Ein Molekülionenpeak bei  $m/z = 727$  für  $[\text{M} + \text{H}^+]$  in der LC/MS-Kopplung sowie eine passende hochaufgelöste Masse für das Ion  $[\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3]$  unterstützen den Strukturvorschlag für **197**.

### 6.3.4 Oxidation zur silylierten Hydroxysäure **198**

*Seebach et al.* berichten im Rahmen einer Synthese von Myxovirescinen die Oxidation eines weit fortgeschrittenen Intermediates, das ebenso wie **197** ein epimerisierungsgefährdetes Chiralitätszentrum  $\alpha$ -ständig zum Carbonylkohlenstoff aufweist und ebenfalls eine säurelabile TBDMS-Schutzgruppe enthält.<sup>138</sup> Um die Oxidation unter entsprechend milden Bedingungen durchzuführen, verwendeten sie Pyridiniumdichromat (PDC).<sup>139</sup>

*Andrus et al.* nutzten PDC zur Oxidation einer primären Hydroxygruppe in Gegenwart eines TBDMS-geschützten sekundären Alkohols, um so eine Hydroxycarbonsäure darzustellen, die als Vorstufe des achtgliedrigen Lactongrundgerüsts von Octalactin A dient.<sup>140</sup>

Der Alkohol **197** kann durch einfaches Rühren in DMF mit PDC in die Carbonsäure **198** überführt werden. Der Anteil des Hauptdiastereomers im Produktgemisch geht jedoch aufgrund weiterer Epimerisierung (offenbar ebenfalls an C2') auf 3:1 zurück.



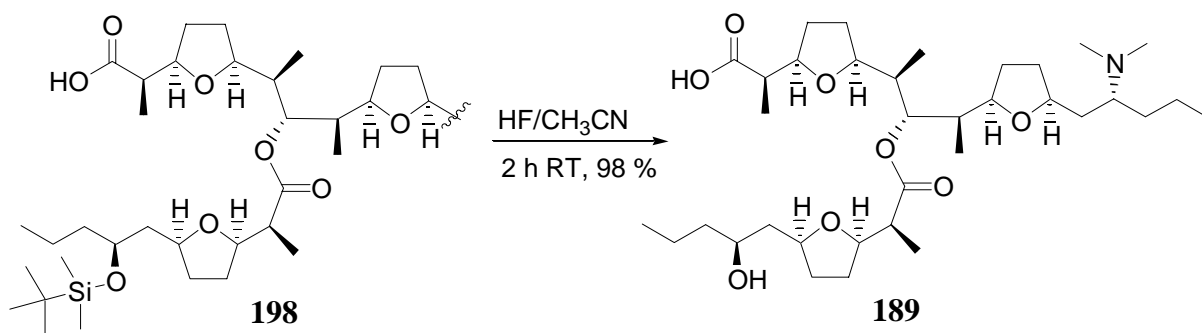
**Abb. 6.6:** PDC-Oxidation von **197** zur silylierten Hydroxysäure **198**

Obwohl die Vorstellungen zum mechanistischen Verlauf von Cr(VI)-Oxidationen von Alkoholen zu Carbonsäuren prinzipiell die Anwesenheit von Wasser erfordern,<sup>109</sup> erwies es sich hier als unerheblich, ob man wie *Seebach*<sup>138</sup> unter Zusatz von wenig Wasser oder entsprechend der Originalvorschrift von *Corey*<sup>139</sup> in trockenem DMF arbeitet.

Die erfolgreiche Bildung der Carboxylfunktionalität an C1 erkennt man deutlich an dem Auftreten eines zweiten quartären Carboxylkohlenstoffsignals bei 179.37 ppm im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sowie an dem Molekülionenpeak bei  $m/z = 741$  für das Ion  $[M + H^+]$  im LC/MS.

### 6.3.5 Desilylierung zur *seco*-Säure **189**

Die Desilylierung der sekundären Hydroxygruppe in **198** gelingt unter den bereits in Kap. 5.3.2 angegebenen Bedingungen durch Rühren in einer Lösung aus 40 %igem HF in Acetonitril<sup>80,126</sup> und liefert die *seco*-Säure **189** in nahezu quantitativer Ausbeute (Abb. 6.7).



**Abb. 6.7:** Desilylierung von **198** zur *seco*-Säure **189**

Eine Reinigung der Hydroxyaminosäure **189** war nur schwer möglich, so dass eine Abtrennung des Nebendiastereomers auch auf dieser Stufe nicht erreicht werden konnte. Die Abspaltung der Silylschutzgruppe macht sich durch das Fehlen der entsprechenden Signale im Protonen- bzw. Kohlenstoffspektrum bemerkbar. Der Molpeak bei  $m/z = 626$  für  $[M + H]^+$  im LC/MS sowie eine passende hochaufgelöste Masse für das Ion  $[M^+ - C_3H_7]$  sprechen ebenfalls dafür, dass **189** die Summenformel C<sub>35</sub>H<sub>63</sub>NO<sub>8</sub> besitzt. Während die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der totalsynthetischen *seco*-Säure **189** gut mit dem partialsynthetisch dargestellten Material übereinstimmen, beobachtet man in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren kleinere Abweichungen, die vermutlich auf unterschiedliche pH-Werte (es handelt sich bei **189** um eine Aminosäure) der CDCl<sub>3</sub>-Lösungen zurückzuführen sind.

Die so erhaltene *seco*-Säure **189** wurde als 3:1-Diastereomerenmischung für weitere Untersuchungen zur Makrolactonisierung entsprechend den in Kap. 5.3.4 beschriebenen Bedingungen genutzt und führte unter vergleichbaren Cyclisierungsbedingungen zu den gleichen diastereomeren Makrocyclen *2-epi-1a* und *2,2'-bisepi-1a*, die auch durch *Yamaguchi*-Cyclisierung des totalsynthetisch dargestellten Materials erhalten wurden.

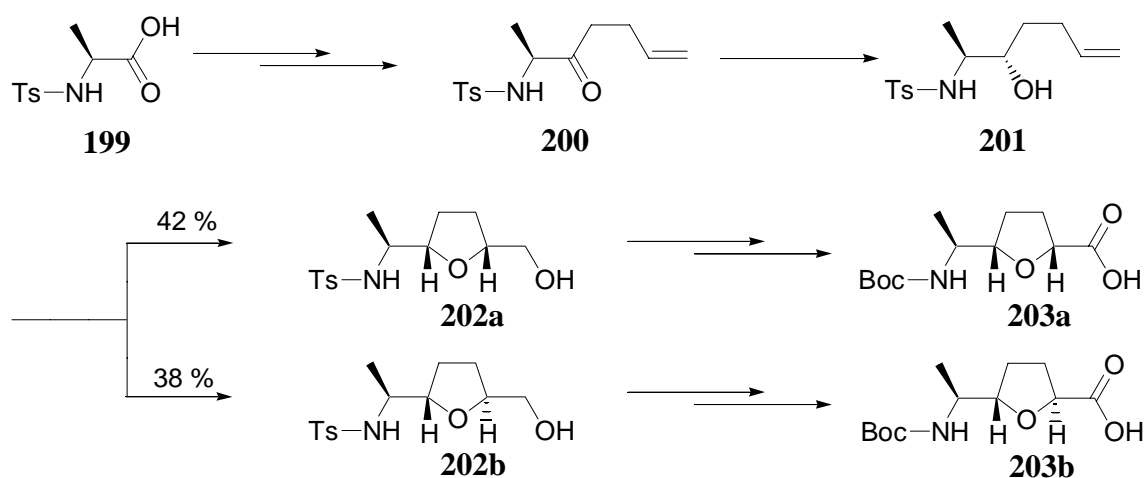
## 7 Darstellung von Aminoactinsäurederivaten

### 7.1 Einleitung

Wie bereits in Kap. 4.2 erwähnt, wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch Untersuchungen zur Chemie von Actinsäuren und deren Derivaten durchgeführt. Neben der bereits beschriebenen Cyclisierung der aus **62** und **158** generierten Hydroxysäuren zu den entsprechenden Lactonen sollte auch ein genereller Zugang zu den korrespondierenden Aminoactinsäuren erarbeitet werden.

Der Gedanke, die Kationenbindungsfähigkeiten von Etherfunktionalitäten mit dem synthetischen Potential und den konformativen und strukturellen Eigenschaften der Aminosäuren zu vereinen, führte schon mehrere Arbeitsgruppen dazu, sich mit der Synthese von Aminosäuren auseinanderzusetzen, die Etherfunktionalitäten enthalten. So gelang es *Kessler et al.*,<sup>141</sup> *Lansbury et al.*<sup>142</sup> als auch *Dondoni et al.*<sup>143</sup> ausgehend von Kohlenhydraten THP-Zucker-Aminosäuren bzw. die entsprechenden THF-Derivate zu synthetisieren. *Wessel et al.*<sup>144</sup> sowie *Ichikawa et al.*<sup>145</sup> konnten THP-Zucker-Aminosäuren als Bausteine für Oligosaccharidmimetika nutzen. *Fleet et al.* gingen von THF-Aminosäuren des Typs 5-Aminomethyl-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-carbonsäure<sup>141,146</sup> aus, um THF-Peptide zu synthetisieren, die erstaunliche Sekundärstrukturen aufweisen.<sup>147</sup>

Ausgehend von  $\alpha$ -Aminosäuren des „chiral pool“ entwickelten *Koert et al.*<sup>148</sup> einen raschen Zugang zu 2,5-disubstituierten THF-Aminosäuren des Typs **203** (Abb. 7.1).

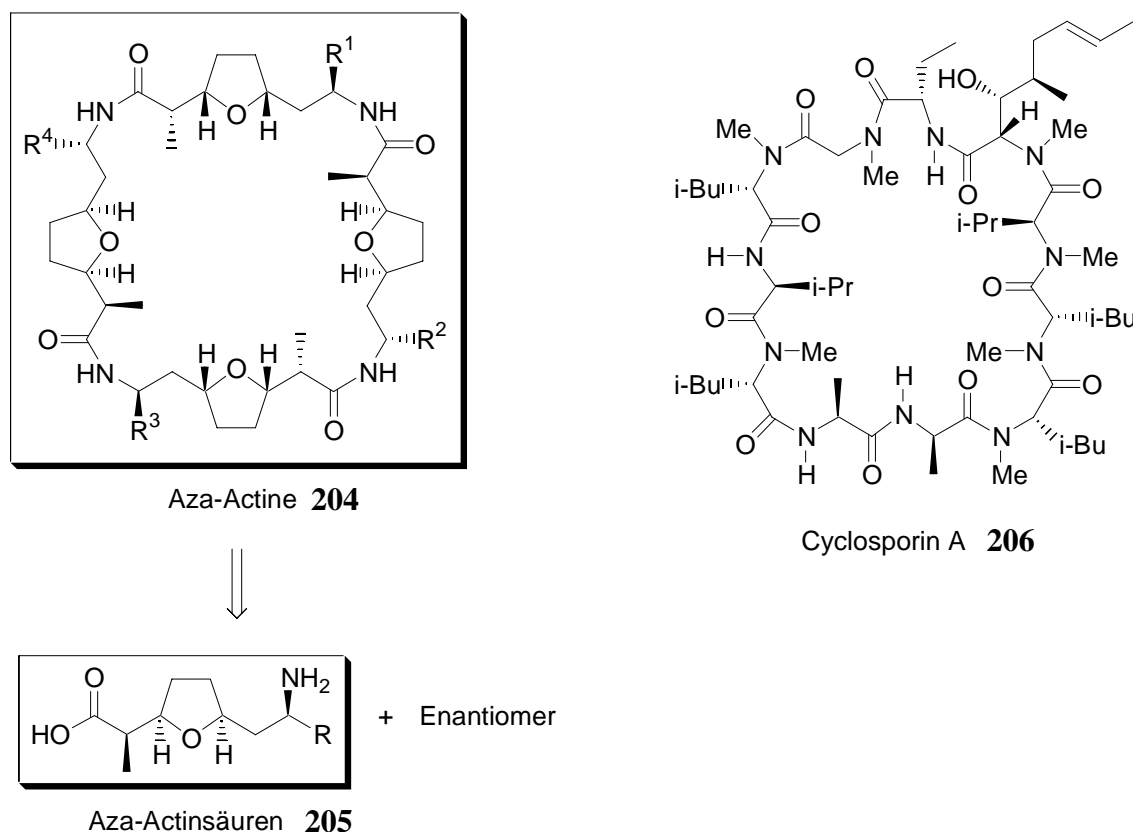


**Abb. 7.1:** Synthese von THF-Aminosäuren nach *Koert et al.*

Dazu gingen sie von *N*-Tosylalanin (**199**) aus, das nach Addition eines geeigneten Cuprates an das korrespondierende Säurechlorid das Keton **200** liefert. Die Reduktion von **200** mit L-Selectrid<sup>®</sup> ergibt mit guter Stereoselektivität (85:15) den *Bis*-Homoallylalkohol **201**, der nach Epoxidierung und intramolekularer 5-*exo*-Cyclisierung des resultierenden Epoxids in eine Mischung aus *cis*- und *trans*-verknüpften THF-Alkoholen **202a** und **202b** überführt werden kann. Nach säulenchromatographischer Trennung der Diastereomeren wurden diese durch Schutzgruppenoperation und Oxidation in die THF-Aminosäuren **203** umgewandelt.

In weiteren Untersuchungen konnten diese THF-Aminosäuren als Bausteine zur Darstellung von Peptidmimetika genutzt werden.<sup>149</sup> Im Rahmen dieser Arbeiten gelang es ihnen auch, THF-Gramicidin-Hybride zu synthetisieren, die dem natürlichen Gramicidin-A ähnliche Ionenkanalaktivitäten aufweisen.<sup>150</sup>

Trotz der Tatsache, dass sich eine Vielzahl von Arbeitsgruppen der Synthese von Actinsäuren, insbesondere der Nonactinsäure, gewidmet hat, wurde eine Darstellung der von den Actinsäuren abgeleiteten Aminoactinsäuren bisher nicht berichtet.



**Abb. 7.2:** Aza-Actinsäuren **205** als Bausteine der Aza-Actine **204**, das Cyclopeptidantibiotikum Cyclosporin A (**206**)



Ein effizienter Zugang zu den Aza-Actinsäuren erscheint dabei extrem erstrebenswert, da sich auch ausgehend von diesen THF-Aminosäuren Oligopeptide problemlos aufbauen lassen sollten. Des Weiteren bietet sich die Option, die Aza-Analoga **204** der natürlich vorkommenden Makrotetrolid-Antibiotika, der Actine, zu synthetisieren (Abb. 7.2). Diese weisen zum Teil erstaunliche strukturelle Ähnlichkeiten zu bereits bekannten Cyclopeptidantibiotika, z.B. Cyclosporin A (**206**) auf, das in der Medizin als wichtiges Immunsuppressivum in der Immuntherapie bei Knochenmark- und Organtransplantationen sowie Autoimmunerkrankungen eingesetzt wird und unter dem Handelsnamen Sandimmun® bekannt ist. Durch Kombination von Hydroxy- und Aminosäurebausteinen sowie durch die Einführung zusätzlicher Substituenten am Amid-Stickstoff hätte man die Möglichkeit, eine Vielzahl von Makrocyclen darzustellen und somit ein Tuning hinsichtlich der biologischen Aktivität durchzuführen. Auch hier könnten sich die aus **205** generierten THF-Peptide zum Aufbau von Strukturen mit Ionenkanalaktivität eignen.

## 7.2 Darstellung von *n*-Propylaminoactinsäure

### 7.2.1 Allgemeine Überlegungen

Da bereits ein Zugang zu den zu **58** analogen Sultamen bestand,<sup>31,41,151</sup> wurde zunächst in Erwägung gezogen, die Synthesesequenz zur Darstellung von Actinsäuren so zu modifizieren, dass sie sich auch zur Darstellung von Aminoactinsäuren anwenden ließe (Abb. 7.3).

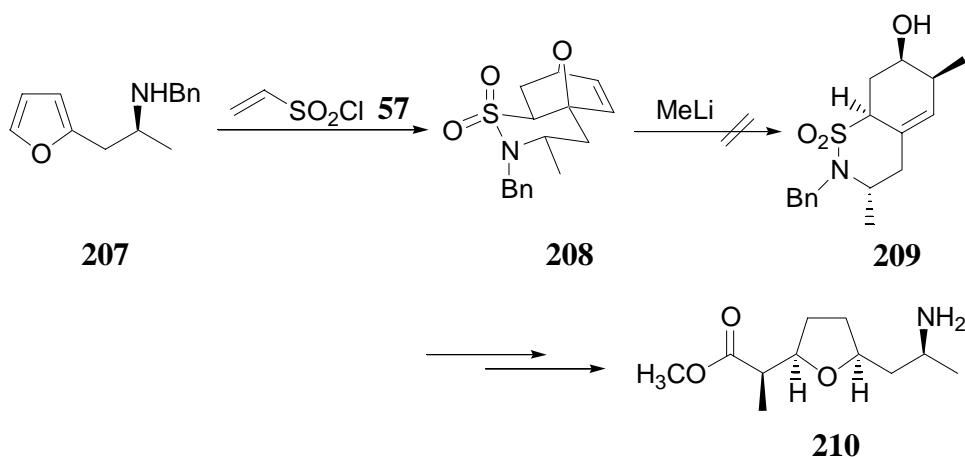


Abb. 7.3: Mögliche Sultamroute zu den Aminoactinsäuren

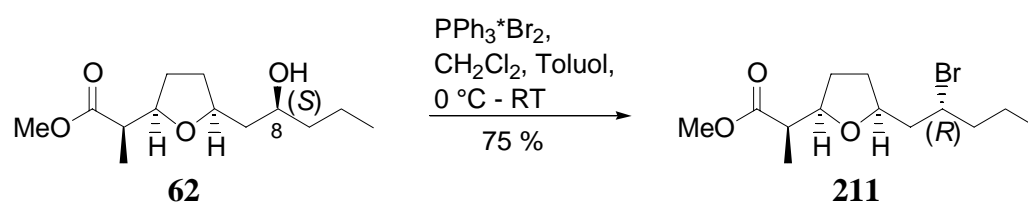
Erste Untersuchungen zur Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierten 1,6-Addition an das Sultam **208** verliefen jedoch erfolglos. Aus Zeitgründen wurde von einer weiteren Entwicklung dieser Sultamroute abgesehen. Erfolgversprechender schienen hier Überlegungen, die Synthese der Aminoactinsäuren ausgehend von den durch bekannte Methodik leicht zugänglichen Actinsäuremethylestern zu erarbeiten. Zu diesem Zweck wurde vom racemischen *n*-Propylactinsäuremethylester **62** ausgegangen.

Da die Aminogruppe unter Retention der Konfiguration an C8 eingeführt werden soll, bietet sich an, zunächst unter S<sub>N</sub>2-Bedingungen die Hydroxygruppe in eine gute Abgangsgruppe zu überführen, um diese im Folgeschritt unter erneuter Inversion durch die Stickstofffunktionalität zu substituieren.

### 7.2.2 Bromierung des *n*-Propylactinsäuremethylesters **62**

*Still et al.*<sup>152</sup> publizierten eine milde Methode zur Tosylierung von Alkoholen unter Inversion des Carbinolzentriums durch Verwendung von Zn(OTs)<sub>2</sub> unter *Mitsunobu*-Konditionen, die sich bereits in einer Naturstoffsynthese<sup>153</sup> bewähren konnte. Während Untersuchungen zur Tosylierung des Hydroxysäuremethylesters **62** in Anlehnung an die von *Still* berichtete Vorschrift nicht zum gewünschten Produkt führten, konnte die Darstellung des Bromids **211** unter Verwendung von Triphenylphosphindibromid<sup>154</sup> problemlos realisiert werden.<sup>82</sup>

Durch Zutropfen von **62** gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu einer Lösung des Bromierungsreagenz in Toluol in Anlehnung an Vorschriften von *Schlosser et al.*<sup>155</sup> konnte das (8*R*)-konfigurierte Bromid **211** in guter Ausbeute erhalten werden (Abb. 7.4).

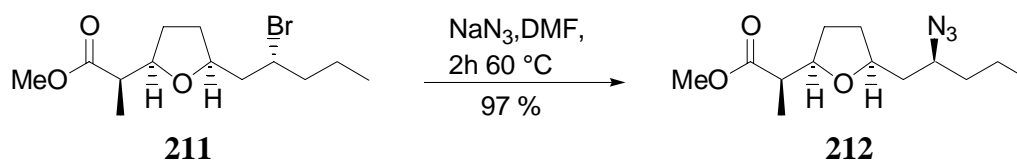


**Abb. 7.4:** Bromierung des *n*-Propylactinsäuremethylesters **62**

Die erfolgreiche Transformation wird durch die spektralen Daten eindeutig belegt. Das Fehlen der breiten Hydroxylbande im IR-Spektrum, die Hochfeldverschiebung des C8-Kohlenstoffsignals im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum als auch die korrekte Elementaranalyse sprechen für die Struktur **211** mit der Summenformel  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Br}$ .

### 7.2.3 Einführung der Stickstofffunktionalität durch Azidierung des Bromids **211**

Da sich Azide leicht in die entsprechenden Amine überführen lassen,<sup>156</sup> soll der Bromoester **211** zunächst unter erneuter Inversion der Konfiguration in den korrespondierenden Azidoester **212** überführt werden.<sup>157</sup> Die Einführung der Stickstofffunktionalität gelingt in Anlehnung an Vorschriften von *Ward et al.*<sup>158</sup>, *de Meijere et al.*<sup>159</sup> sowie *Evans et al.*<sup>160</sup> klassisch unter Verwendung von Natriumazid als Nucleophil in DMF und ergibt den Azidomethylester **212** in exzellenter Ausbeute (Abb. 7.5).



**Abb. 7.5:** Nucleophile Azidierung des Bromids **211**

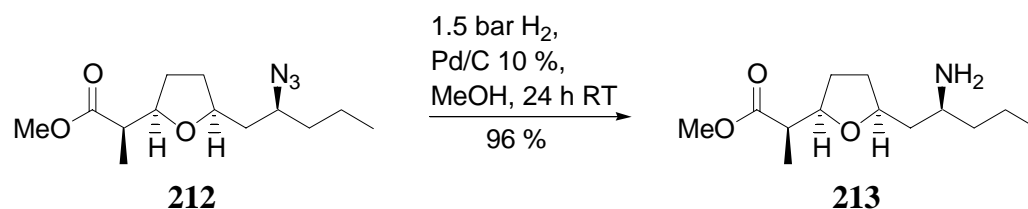
Die erfolgreiche Einführung der Azidogruppe erkennt man deutlich an der starken Azid-Schwingung bei  $\nu = 2102\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum sowie an der Hochfeldverschiebung des Protons an C8 im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum. Die Summenformel von  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3$  für **212** wird durch eine passende Verbrennungsanalyse wahrscheinlich gemacht.

Ob die Sequenz aus Bromierung und anschließender Azidierung unter netto Retention der Konfiguration an C8 verlaufen ist, kann an dieser Stelle nicht eindeutig geklärt werden.

Im Hinblick auf eine weitere Nutzung zur Synthese von THF-Peptiden bietet der Zugang zu den Azidoestern einige Vorteile. Die Azidogruppe kann hier als geschützte Aminogruppe betrachtet werden, die zu gegebener Zeit leicht freigesetzt werden kann.

### 7.2.4 Hydrierung der Azidofunktionalität zum Aminoactinsäuremethylester **213**

Zur Überführung von Aziden in die entsprechenden Amine steht eine Vielzahl reduktiver Prozesse zur Verfügung.<sup>156</sup> Die Umsetzung des Azidoactinsäuremethylesters **212** gelingt in Anlehnung an eine Vorschrift von de *Meijere et al.*<sup>159</sup> durch einfache Hydrierung am Palladiumkontakt und liefert den Aminoactinsäuremethylester **213** als farbloses Öl (Abb. 7.6). Aufgrund der exzellenten Ausbeute und der sehr einfachen Aufarbeitung durch simples Abfiltrieren des Hydrierungskatalysators wurde auf die Erprobung anderer Verfahren zur Azidreduktion an dieser Stelle verzichtet.<sup>161</sup>

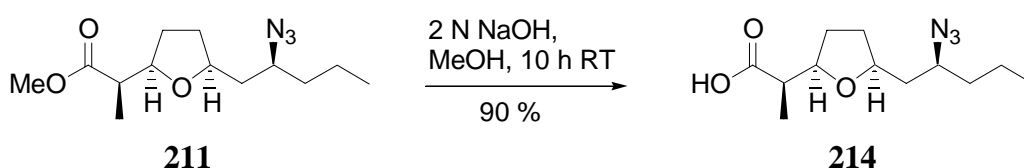


**Abb. 7.6:** Hydrierung zum Aminoactinsäuremethylester **213**

Die Freilegung der maskierten Aminofunktionalität macht sich durch eine starke Zunahme der Polarität bereits in der DC bemerkbar und wird durch Peaks bei  $m/z = 212$  für  $[M^+ - OCH_3]$  bzw.  $m/z = 72$  für  $[C_4H_8NH_2^+]$  im GC/MS-Spektrum, sowie durch eine korrekte exakte Masse für das Ion  $[M+H^+]$  im CI-HRMS-Spektrum belegt.

### 7.2.5 Verseifung des Azidomethylesters **211**

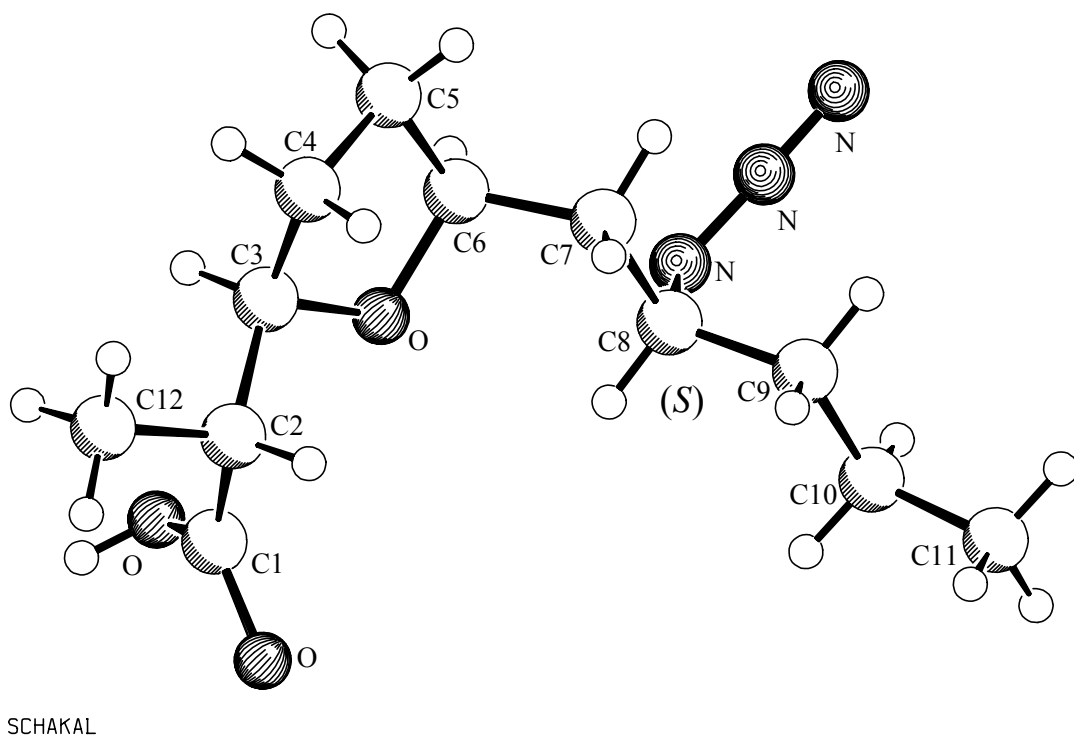
Im Hinblick auf die nun anstehende Verseifung des Aminomethylesters **211** erwies es sich aufgrund des stark polaren Charakters des Amins in **213** als günstiger, die latente Aminogruppe in Form des Azids beizubehalten und zunächst die Verseifung des Azidomethylesters **211** vorzunehmen. Die Esterspaltung gelingt durch Umsetzung mit 2 N NaOH in Methanol und führt nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur in sehr guter Ausbeute zur Azidosäure **214**, die sich aufgrund ihrer relativ geringen Polarität durch einfache Säulenchromatographie reinigen lässt.



**Abb. 7.7:** Verseifung von **211** zur Azidocarbonsäure **214**

Die erfolgte Esterspaltung erkennt man im IR-Spektrum an der breiten OH-Schwingung bei  $\nu = 3029 \text{ cm}^{-1}$  sowie an der Tieffeldverschiebung der Resonanz des quartären Carboxylkohlenstoffs (s, C<sub>q</sub>, 179.32 ppm) im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum. Zudem rundet eine passende Elementaranalyse die Analytik ab.

Obwohl es sich bei der Azidosäure **214** um einen Feststoff mit einem sehr niedrigen Schmelzpunkt von nur 34 - 39 °C handelt, konnten Einkristalle von **214** gewonnen werden, deren Kristallstrukturanalyse eine Absicherung der spektroskopischen Befunde erlaubte (Abb. 7.8).

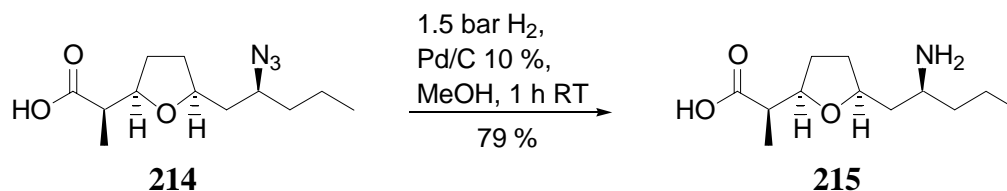


**Abb. 7.8:** Schakal-Darstellung<sup>76</sup> der Kristallstruktur der Azidosäure **214**

Deutlich zu erkennen ist die (*S*)-Konfiguration des C8-Kohlenstoffs, wodurch eindeutig belegt wird, dass sowohl die Bromierung des Hydroxymethylesters **62** als auch die nachfolgende Azidierung des Bromids **211** zum Azidomethylester **212** unter glatter Inversion erfolgt, die zweistufige Sequenz also unter netto Retention verläuft. Des weiteren lässt die (*R*)-Konfiguration des C2-Kohlenstoffs erkennen, dass die Verseifung des Methylesters trotz der langen Reaktionszeit ohne Epimerisierung abläuft.

### 7.2.6 Hydrierung der Azidocarbonsäure **214** zur Aminoactinsäure **215**

Die Hydrierung der Azidosäure **214** gelingt unter den bereits bekannten Bedingungen<sup>159</sup> und liefert die *n*-Propylaminoactinsäure **215** in guter Ausbeute als farblosen Feststoff (Abb. 7.9).



**Abb. 7.9:** Hydrierung der Azidofunktionalität zur *n*-Propylaminoactinsäure **215**

Da bereits nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur kein Edukt mehr detektiert werden konnte, wurde die Reaktion durch einfaches Abfiltrieren des Katalysators abgebrochen.

Ein Molekülionenpeak bei  $m/z = 230$  sowie der Basispeak bei  $m/z = 72$  für  $[\text{C}_4\text{H}_8\text{NH}_2]^+$  im GC/MS-Spektrum sprechen ebenso wie passende exakte Massen für  $[\text{M} + \text{H}^+]$  und  $[\text{M}^+]$  für das Gelingen der Azidreduktion. Des weiteren deutet der hohe Schmelzpunkt, der von einer Zersetzung begleitet ist, auf das Vorliegen einer Aminosäure hin.

## 7.3 Cyclisierung des Aminomethylesters **213** zum Monolactam **217**

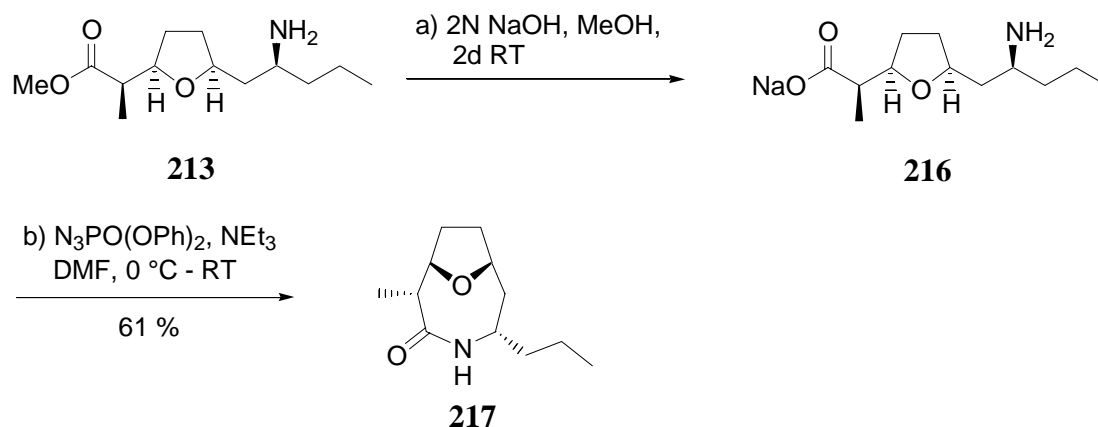
### 7.3.1 Allgemeine Überlegungen

In Anlehnung an die in Kap. 4.2 beschriebene Synthese der 8-Ring-Lactone sollte an dieser Stelle nun auch das entsprechende 8-Ring-Lactam dargestellt werden. Obwohl bereits eine Vielzahl von Methoden zur Darstellung von Amiden entwickelt wurden, ist die Anzahl derer, die sich auch für die Makrolactamisierung längerkettiger Aminosäuren eignen, vergleichsweise gering.<sup>104b,162</sup>

Die von *Curtius*<sup>163</sup> eingeführte Azid-Methode<sup>164</sup> gehört zu den ältesten Kupplungsmethoden in der Peptidsynthese und erlangte ihre Bedeutung dadurch, dass sie lange Zeit als die einzige racemisierungsfreie Kupplungsmethode galt.<sup>165</sup> *Yamada et al.* publizierten 1972 die Darstellung von Diphenylphosphorylazid (DPPA)<sup>166</sup> und dessen Anwendung in einer modifizierten *Curtius*-Reaktion, die Peptidkupplungen in hohen Ausbeuten ebenfalls ohne Epimerisierung in einem Schritt erlaubt. Im Rahmen einer Synthese von Indolactam V konnten *Ley et al.* diese Methode zum Aufbau des Lactam-Gerüsts nutzen.<sup>167</sup>

### 7.3.2 Lactamisierung des Aminosäuremethylesters **213**

In Anlehnung an die Vorschrift von *Ley et al.* kann das Lactam **217** in guter Ausbeute ausgehend vom Aminosäuremethylester **213** erhalten werden (Abb. 7.10). Dazu wird der Aminosäuremethylester **213** zunächst verseift und nach Trocknen des Carboxylats **216** durch Aktivierung mit DPPA in das Lactam **217** überführt.



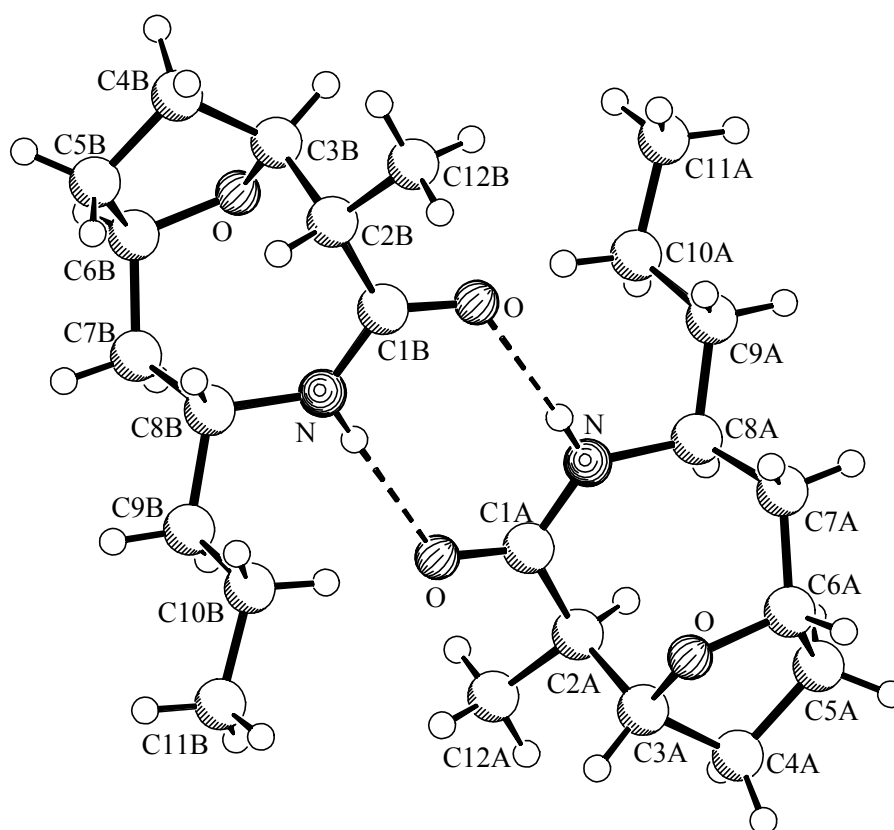
**Abb. 7.10:** Verseifung und Cyclisierung zum Lactam **217**

Erstaunlicher Weise gelingt die Lactamisierung zu **217** auch ohne die Anwendung von Hochverdünnungsbedingungen. Ähnlich wie in der Kristallstruktur der Azidosäure **214** zu erkennen (Abb. 7.8), dürften auch im Falle des Aminosäuresalzes **216** die beiden reaktiven Termini durch die *cis*-Konfiguration des THF-Rings räumlich nahe zueinander fixiert sein, wodurch wie bereits im Rahmen der Lactonisierung in Kap. 4.2 diskutiert, eine Ringbildung unterstützt werden sollte.

Die spektroskopischen Daten belegen die erfolgreiche Umsetzung. So kann das Auftreten des NH-Protons bei 5.17 ppm im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ebenso als Indiz für die Ausbildung des Lactams herangezogen werden, wie die Hochfeldverschiebung des Amid-Kohlenstoffsignals (175.25 ppm) im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum, das Vorhandensein der typischen Lactamschwingungen bei  $\nu = 3299\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $3207\text{ cm}^{-1}$  im IR- sowie ein starker Molekülionenpeak bei  $m/z = 211$  im GC/MS-Spektrum. Zusätzlich zu den spektroskopischen Daten bestätigt auch eine korrekte Verbrennungsanalyse die Elementarzusammensetzung  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  für **217**.

Das Lactam **217** fällt als hochkristalliner Feststoff an, so dass zur weiteren Absicherung der spektroskopischen Befunde eine Kristallstrukturanalyse angefertigt werden konnte (Abb. 7.11).





SCHAKAL

**Abb. 7.11:** Schakal-Darstellung<sup>76</sup> der Kristallstruktur des Lactams **217**

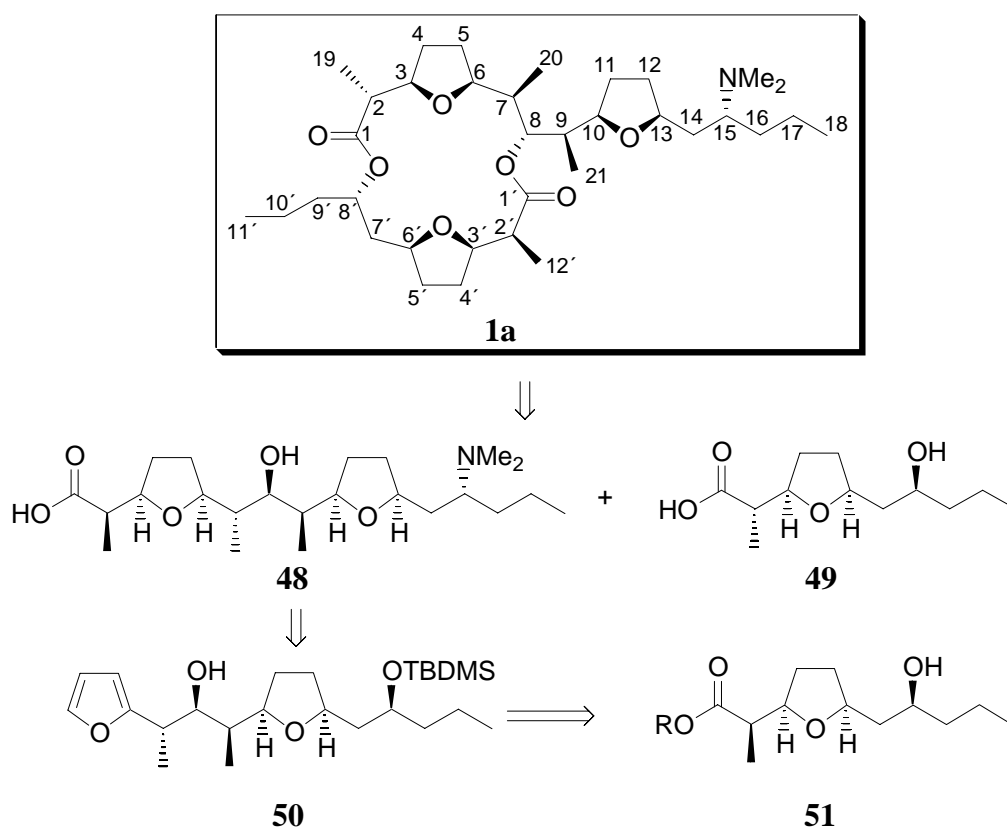
Die Röntgenstrukturanalyse von **217** beweist zweifelsfrei, dass die Lactamisierung im Gegensatz zu der in Kap. 4.2.3 beschriebenen Lactonisierung nicht von einer Epimerisierung an C2 begleitet wird. Eindeutig zu erkennen sind auch die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei Molekülen.

### 7.3.3 Mechanistische Überlegungen zur Lactamisierung von **213**

Das nach Verseifung des Methylesters **213** erhaltene Carboxylat **216** wird durch Umsetzung mit DPPA in ein gemischtes Carbonsäure-/Phosphorsäure-Anhydrid überführt, das nach Angriff des freigesetzten Azidions auf den aktivierten Carboxylkohlenstoff das korrespondierende Aminosäureazid liefert. Analog der bekannten Azid-Methode führt der in diesem Fall intramolekulare Angriff des Amins unter Freisetzung von  $\text{HN}_3$  zur Amidbildung.

## 8 Zusammenfassung

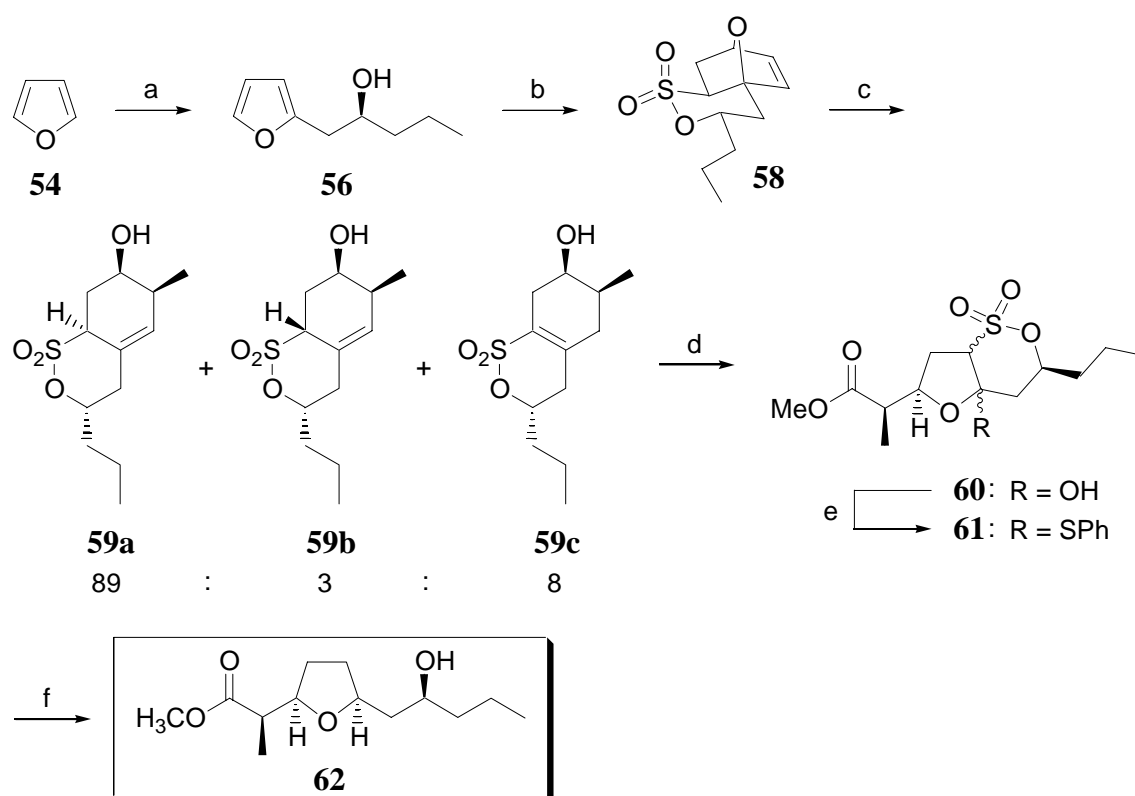
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen zur enantioselektiven Totalsynthese des aus *Streptomyces alboniger* und *Streptomyces aurantiacus* isolierten Makrodiolids Pamamycin-607 (**1a**) durchgeführt. Neben ungewöhnlichen autoregulatorischen und anionophoren Eigenschaften zeigt dieser 16-gliedrige Makrocyclus eine ausgeprägte antibiotische Wirkung gegen Gram-positive Bakterien inklusive multipel-antibiotikaresistenter Stämme von *Mycobacterium tuberculosis* sowie gegen einige phytopathogene Pilze.



**Abb. 8.1:** Retrosynthese des Makrodiolids Pamamycin-607 (**1a**)

Die in Abb. 8.1 gezeigte retrosynthetische Analyse des Makrodiolids **1a** beruht im wesentlichen auf der iterativen Anwendung einer Schlüsselsequenz zur Darstellung von Actinsäuren und deren Analoga unter Nutzung neuer Methoden zur Darstellung und Elaboration von Sul-tonen.

Bereits im Rahmen der Diplomarbeit gelang durch Anwendung dieser sechsstufigen Schlüsselsequenz die Synthese des *n*-Propylactinsäuremethylesters **62** (Abb. 8.2).

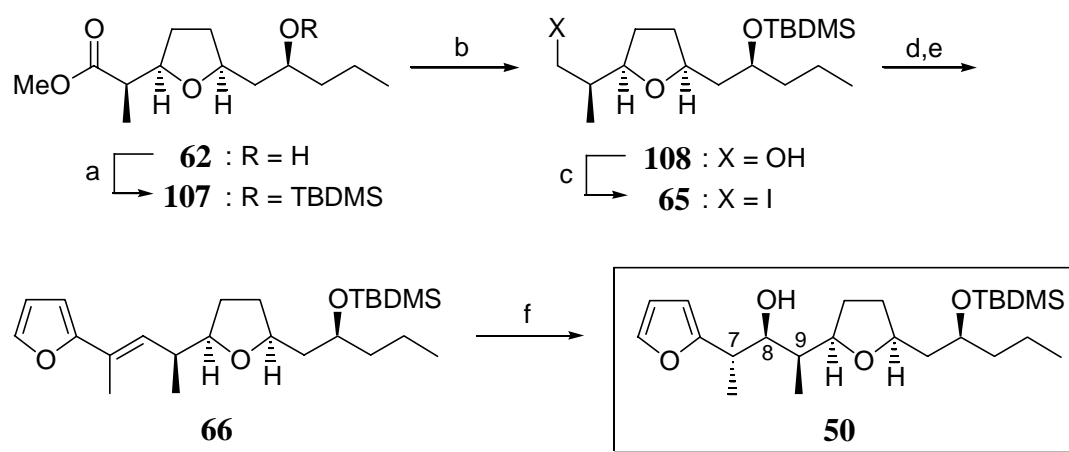


**Abb. 8.2:** Schlüsselsequenz zur Darstellung des *n*-Propylactinsäuremethylesters **62**

(a) i) *n*-BuLi, THF, -78 °C, ii) (*S*)-1,2-Epoxyptentan (**55**), -78 °C - 25 °C, 77 %; (b) CH<sub>2</sub>=CHSO<sub>2</sub>Cl (**57**), NEt<sub>3</sub>, THF, 0 °C - 25 °C, 88 %; (c) i) MeLi, THF, -78 °C - 0 °C, ii) NH<sub>4</sub>Cl, H<sub>2</sub>O, -78 °C - 25 °C, 66 %; (d) i) O<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, -78 °C, ii) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 83 %; (e) PhSH, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 82 %; (f) Raney-Ni (W2), 50 bar H<sub>2</sub>, EtOH, 25 °C, 54 % diastereomerenreines **62**.

Die C2-Lithiierung von Furan (**54**) lieferte nach Alkylierung der resultierenden Organolithiumspezies mit (*S*)-1,2-Epoxyptentan (**55**) den Furylalkohol **56**, der durch Umsetzung mit Vinylsulfonylchlorid (**57**) *via* Tandem-Veresterung/intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion mit kompletter Diastereoselektivität in das oxoverbrückte Sulton **58** überführt wurde. Die Umsetzung von **58** mit MeLi führte *via* Tandem-Eliminierung/alkoxidgerichtete 1,6-Addition zur Mischung diastereomerer bicyclischer Sultone **59a** - **59c**, von denen in der folgenden Ozonolyse ausschließlich die trisubstituierten Olefine **59a,b** durch Ozon attackiert wurden und nach eliminierender Aufarbeitung die diastereomeren Halbacetale **60** lieferten. Die nach *Lewis*-säurekatalysiertem Austausch der Hydroxy- gegen eine Phenylthiogruppe aus **60** resultierenden *S,O*-Acetale **61** wurden in Tandem-Manier *via* reduktive Desulfurierung in ein einziges 2,3-Dihydrofuran überführt, das *in situ* diastereoselektiv (*dr* = 18:1) zum *n*-Propylactinsäuremethylester **62** hydriert wurde.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten die dieser „Sultonroute“ zugrundeliegenden Transformationen dahingehend optimiert werden, dass die Darstellung von **62** mit einer Gesamtausbeute von über 16 % auch im grösseren Maßstab gelang. Die Ausgangssubstanz, das enantiomerenreine (*S*)-1,2-Epoxyptenan (**55**), konnte dabei erstmals durch hydrolytische kinetische Racematspaltung nach *Jacobsen* in großen Mengen zugänglich gemacht werden. In einer weiteren sechsstufigen Sequenz wurde der *n*-Propylactinsäuremethylester **62** in das fortgeschrittene Hydroxyalkylfuran **50** überführt (Abb. 8.3).

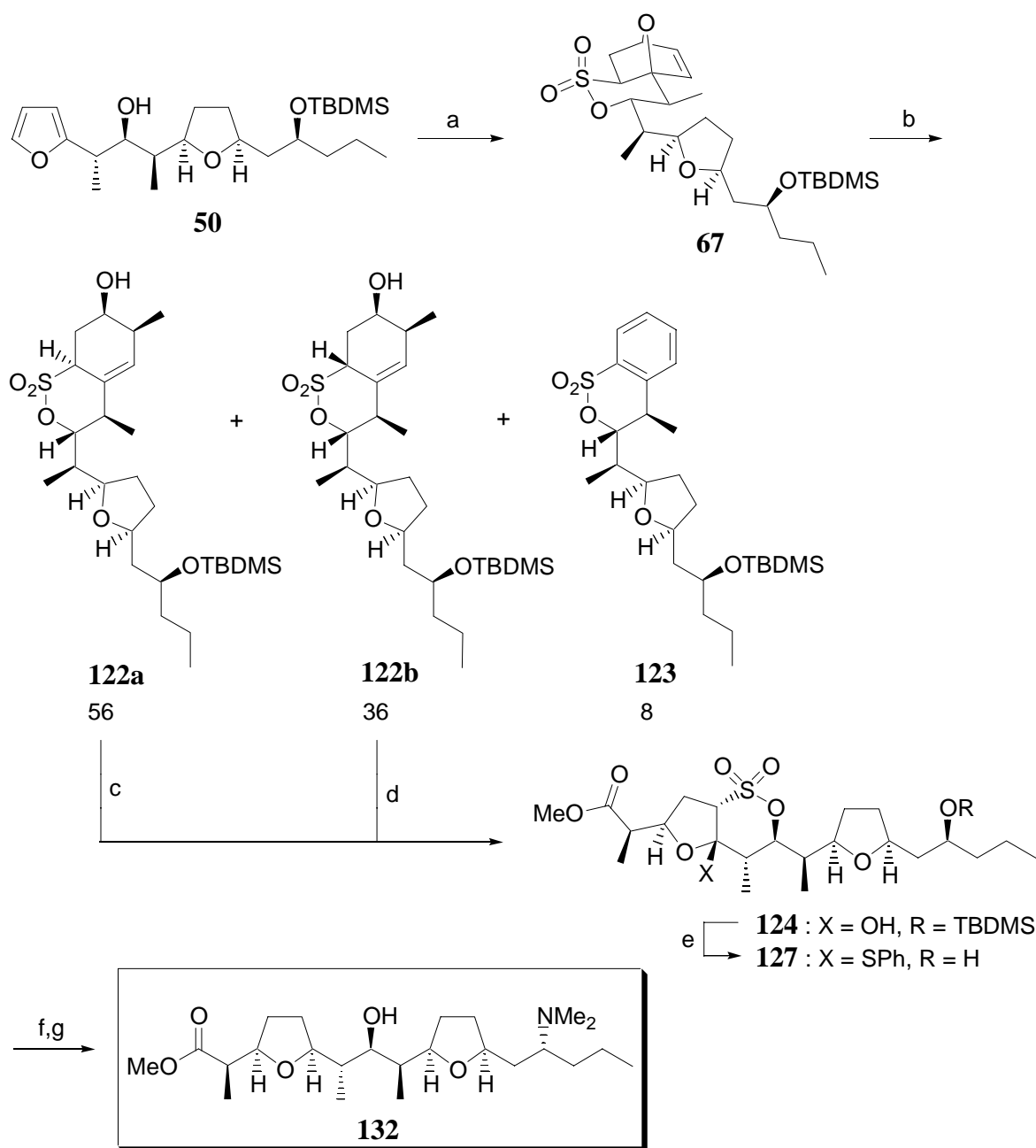


**Abb. 8.3:** Darstellung des fortgeschrittenen Hydroxyalkylfurans **50** aus **62**

(a) TBDMSCl, Imidazol, DMAP, DMF, 25 °C, 100 %; (b) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 25 °C, 91 %; (c) I<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Imidazol, Et<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, 25 °C, 96 %; (d) i) *tert*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, ii) 2-Acetylfuran (**112**), -78 °C - 25 °C, 70 %; (e) kat. HCl, CHCl<sub>3</sub>, 25 °C, 89 %; (f) i) BH<sub>3</sub>\*THF, 0 °C - 25 °C, ii) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH, 0 °C - 25 °C, 65 %.

Nach Blockierung der Hydroxygruppe in **62** zum Silylether **107** wurde die Esterfunktionalität reduziert und der resultierende Alkohol **108** in das Iodid **65** überführt. Die Addition der durch Halogen-Metall-Austausch mittels *tert*-BuLi generierten primären Organolithiumspezies an 2-Acetylfuran (**112**) lieferte zwei diastereomere tertiäre Alkohole (*dr* = 1:1), die durch säurekatalysierte Dehydratisierung hochstereoselektiv in das (*E*)-konfigurierte trisubstituierte Olefin **66** überführt wurden. Im Schlüsselschritt dieser Sequenz, einer Hydroborierung des Olefins **66** unter Minimierung von 1,3-Allylspannung, konnte die Stereotriade C7-C9 (Pamamycin-Numerierung) in **50** stereoselektiv generiert werden.

Ausgehend vom so erhaltenen Hydroxyalkylfuran **50** konnte durch iterative Anwendung der Schlüsselsequenz (vgl. Abb. 8.2) in leicht modifizierter Form der Methylester **132** des larger fragment in weiteren sechs Schritten zugänglich gemacht werden (Abb. 8.4).



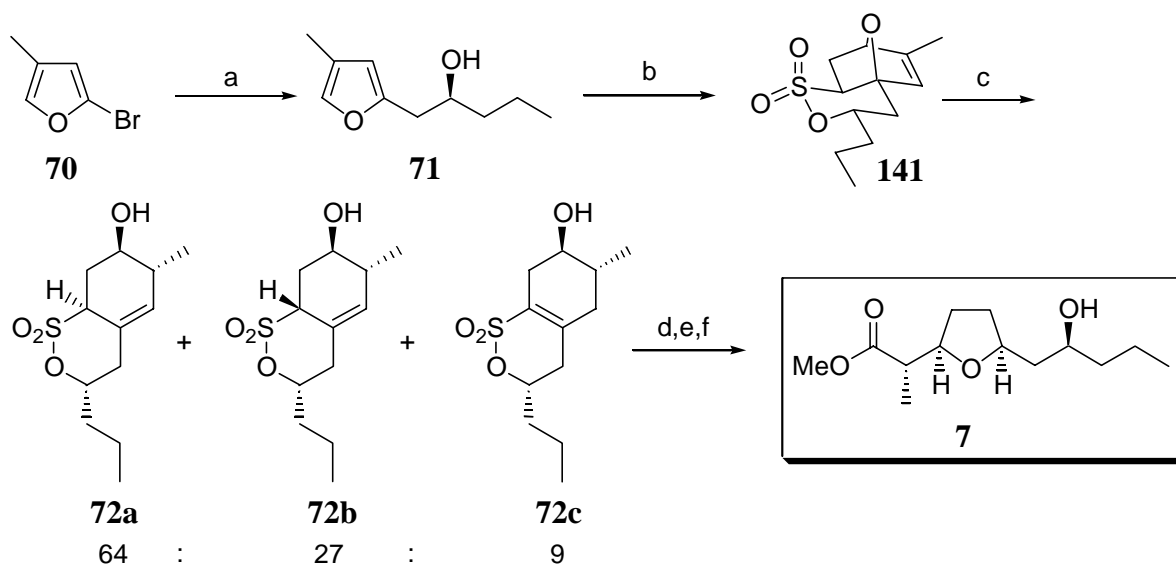
**Abb. 8.4:** Darstellung des Methylesters des larger fragment **132** aus **50**

(a)  $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{Cl}$  (**57**),  $\text{NEt}_3$ , THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  -  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 93 %; (b) i) MeLi, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  -  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  -  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 77 %; (c) i)  $\text{O}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$  - Rückfluß, 87 %; (d) i)  $\text{O}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$  - Rückfluß, 54 %; (e) PhSH,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 78 %; (f)  $\text{HN}_3$ , DEAD,  $\text{PPh}_3$ , Toluol,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  -  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 97 %; (g) i) Raney-Ni (W2), 50 bar  $\text{H}_2$ , EtOH,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{CH}_2=\text{O}$  35 %ig in  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 26 %.

Die Umsetzung von **50** mit Vinylsulfonsäurechlorid (**57**) führte in hoher Ausbeute diastereoselektiv zum *exo*-konfigurierten Sulton **67** mit äquatorialer Ausrichtung beider Substituenten am Sultonsessel. Die *via* Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierte 1,6-Addition

aus **67** generierten trisubstituierten isomeren Olefine **122a** und **122b** wurden getrennt der oxidativen Olefinspaltung zugeführt. Die Ozonolyse des Hauptdiastereomers **122a** lieferte nach eliminierender Aufarbeitung das Halbacetal **124** in exzellenter Ausbeute. Die unerwartete Bildung des gleichen Halbacetaldiastereomers **124** ausgehend von **122b** konnte durch eine Äquilibrierung über das korrespondierende offenkettige  $\gamma$ -Hydroxyketon rationalisiert werden. Die Umacetalisierung von **124** führte unter simultaner Abspaltung der Silylschutzgruppe zum *S,O*-Acetal **127**. Durch eine *Mitsunobu*-Reaktion mit  $\text{HN}_3$  konnte die Stickstofffunktionalität unter kompletter Inversion der Konfiguration eingeführt werden. Die Umsetzung des resultierenden Azido-*S,O*-Acetals **130** unter den Standardbedingungen der reduktiven Desulfurierung/Hydrierung gefolgt von der Zugabe 35 %iger Formalin-Lösung bewirkte neben einer glatten Azid-Reduktion auch die anschließende doppelte reduktive Alkylierung des intermediär gebildeten primären Amins und lieferte direkt den isomerenreinen Methylester **132** des larger fragment von Pamamycin-607 (**1a**), der gleichsam auch den größeren Baustein der homologen Makrodiolide Pamamycin-621A (**1g**) und Pamamycin-635B (**1c**) darstellt.

Das smaller fragment von Pamamycin-607 (**1a**) konnte ebenfalls unter Nutzung der Schlüsselsequenz (vgl. Abb. 8.2) in Form des Methylesters **7** synthetisiert werden (Abb. 8.5).

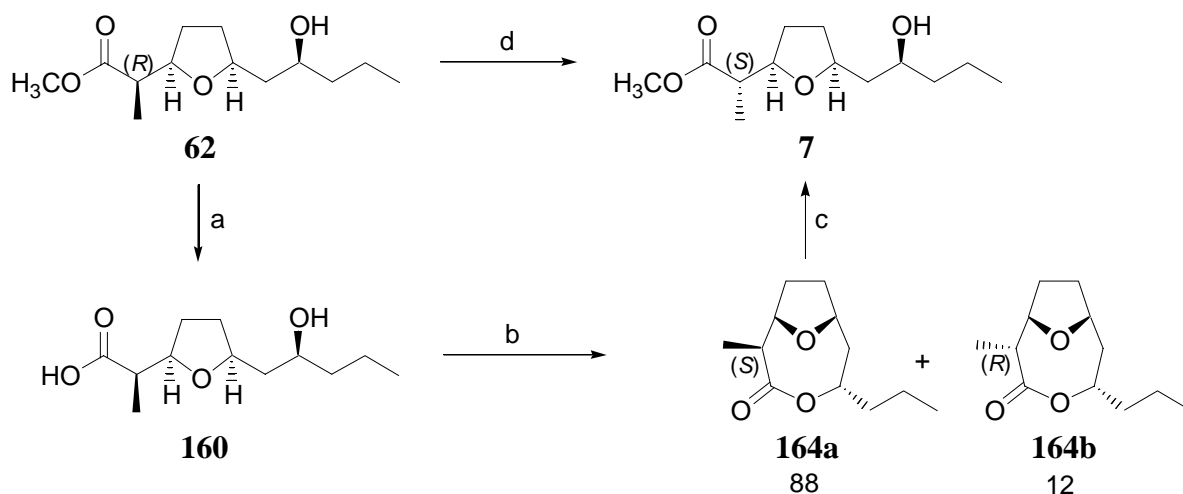


**Abb. 8.5:** Darstellung des Methylesters **7** des smaller fragment

(a) i) *tert*-BuLi, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  -  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , ii) (*S*)-1,2-Epoxyptentan (**55**),  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  -  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ; 92 %; (b)  $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{Cl}$  (**57**),  $\text{NEt}_3$ , THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  -  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 94 %; (c) i) Red-Al<sup>®</sup>, Toluol,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 59 %; (d) i)  $\text{O}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 94 % ausgehend von **72a** bzw. 57 % ausgehend von **72a-c**; (e) PhSH,  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 84 %; (f) Raney-Ni (W2), 50 bar  $\text{H}_2$ , EtOH,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 51 %.

Dabei musste der für Actinsäuren ungewöhnlichen Konfiguration an C2 durch eine leichte Modifikation der „Sultonroute“ Rechnung getragen werden. Zu diesem Zweck wurde das methylsubstituierte Sulton **141** effizient mit kompletter Diastereoselektivität *via* Tandem-Veresterung/intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion des aus 2-Brom-4-methylfuran (**70**) und **55** erhaltenen Furylalkohols **71** generiert. Anstelle der 1,6-Addition von MeLi wurde nun Red-Al<sup>®</sup> genutzt, um ausgehend von **141** *via* Tandem Eliminierung/alkoxidgerichtete 1,6-Hydridaddition zu den bicyclischen isomeren Sultonen **72a** - **72c** mit der erforderlichen *trans*-Beziehung zwischen Hydroxy- und Methylsubstituent zu gelangen. Die weitere Anwendung der Reaktionssequenz aus Tandem-Ozonolyse/Cyclisierung, Lewis-säurekatalysiertem Hydroxyl/Phenylthioaustausch und Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung führte zu **7**, dem Methylester des smaller fragment von Pamamycin-607 (**1a**).

Ein deutlich kürzerer Zugang zum Methylester **7** des smaller fragment ergab sich durch die Beobachtung, dass die im Rahmen der Untersuchungen zur Chemie der Actinsäuren durchgeführte intramolekulare *Yamaguchi*-Cyclisierung dieser Hydroxysäuren von einer Epimerisierung an C2 begleitet ist (Abb. 8.6).



**Abb. 8.6:** Darstellung des Methylesters des smaller fragment **7** ausgehend von **62**

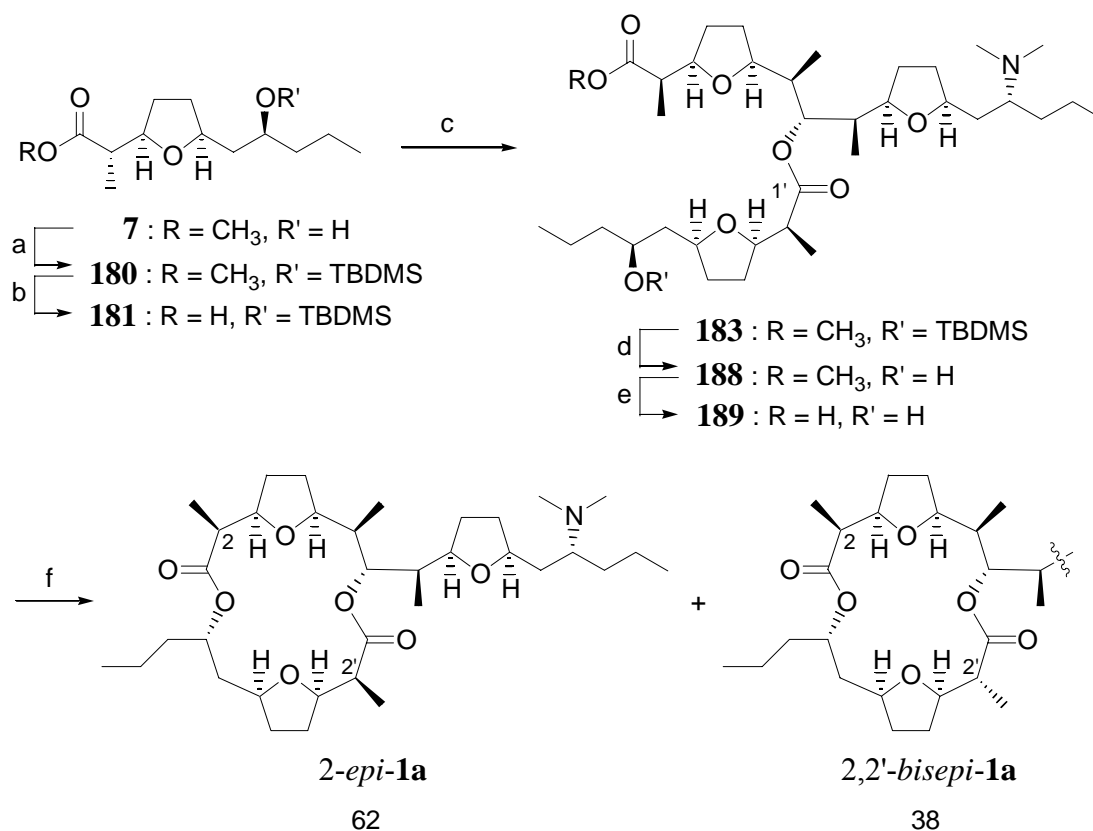
(a) 2 N NaOH, 25 °C, 100 %; (b) i) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt<sub>3</sub>, THF, 25 °C, ii) DMAP, Toluol, Rückfluß, 81 %; (c) kat. BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O, MeOH, 25 °C, 72 %; (d) DBU, 4 h, 100 °C, 38 % **7** + 32 % **62**.

Nach Verseifung von **62** und intramolekularer Lactonisierung der resultierenden (2*R*)-konfigurierten *seco*-Säure **160** wurde diastereoselektiv (*de* = 76 %) das (2*S*)-konfigurierte Lacton **164a** erhalten. Durch die Lewis-säurekatalysierte Öffnung des isomerenreinen Lactons **164a** mit Methanol konnte ausgehend von **62** ein dreistufiger Zugang zum Methylester **7** realisiert werden.

Anhand der basischen Äquilibrierung von **164a** konnte nachgewiesen werden, dass die *Yamaguchi*-Lactonisierung von **160** kontrathermodynamisch verläuft, was das Auftreten eines intermediären Ketens nahe legt.

Unter exakt kontrollierten Bedingungen gelang schließlich eine einstufige selektive Epimerisierung von **62** zu **7**. Durch kurzzeitiges Erhitzen von **62** in DBU konnte neben wenig ringgeöffnetem Produkt recht sauber eine ca. 1:1-Mischung beider C2-Epimere **62** und **7** erhalten werden, deren Trennung bereits flashchromatographisch gelang.

Zur Kupplung beider Fragmente wurde, um Problemen bei der intramolekularen Lactonisierung vorzubeugen, entgegen der ursprünglichen Synthesepaltung zunächst die sterisch belastete Hydroxygruppe des Methylesters **132** des larger fragment in die intermolekulare Veresterung einbezogen (Abb. 8.7).



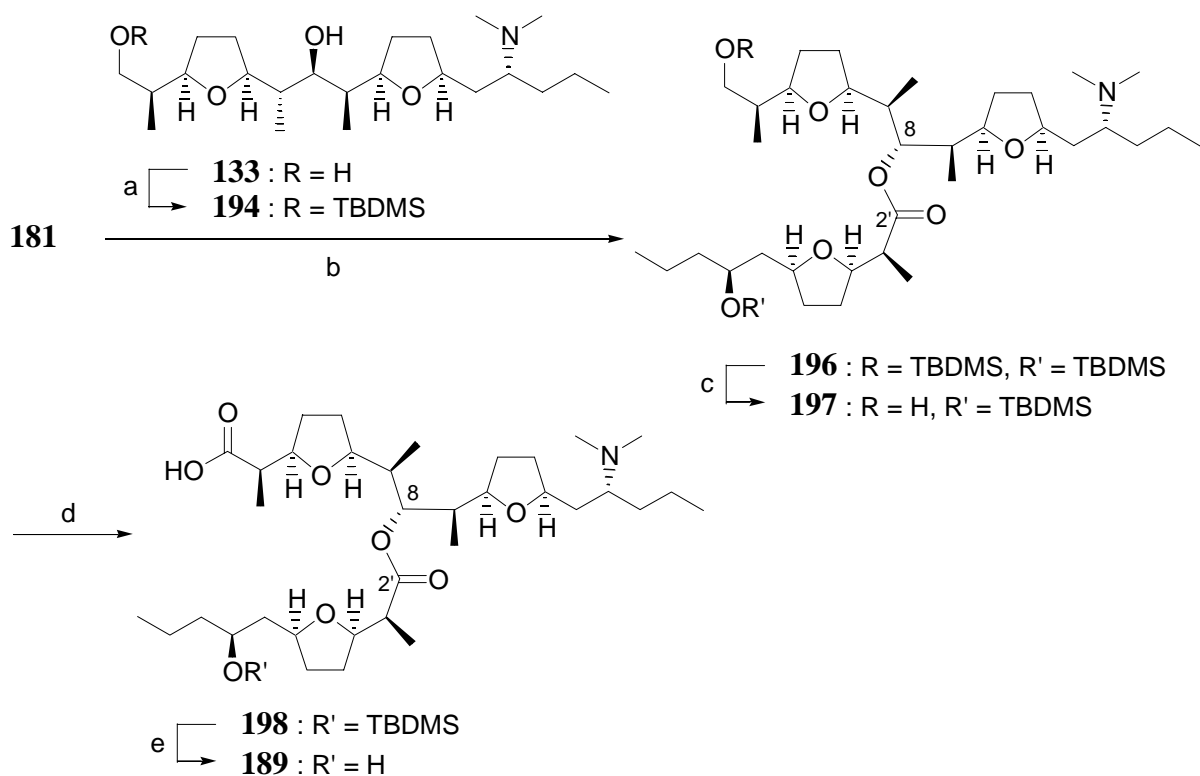
**Abb. 8.7:** Kupplung beider Bausteine und abschließende Makrolactonisierung

(a) TBDMSCl, Imidazol, DMAP, DMF, 25 °C, 100 %; (b) KOH, MeOH, THF, 25 °C, 99 %; (c) i) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt<sub>3</sub>, THF, 25 °C, ii) **132**, DMAP, Toluol, 25 °C, 98 %; (d) 40 % HF, CH<sub>3</sub>CN, 25 °C, 92 %; (e) LiOH, MeOH, THF, 25 °C, 100 %, (*dr* ca. 2:1); (f) i) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt<sub>3</sub>, THF, 25 °C, ii) DMAP, Toluol, 110 °C, 45 %.



Die *Yamaguchi*-Veresterung der nach Silylierung von **7** und Verseifung von **180** resultierenden Hydroxyl-geschützten Säure **181** mit dem Methylester **132** führte in exzellenter Ausbeute zum Kupplungsprodukt **183**. Die Verseifung des desilylierten Methylesters **188** gelang zwar chemoselektiv; eine Epimerisierung an C2' konnte dabei allerdings unter keinen Umständen vermieden werden. Die Cyclisierung der 2:1-Epimerenmischung der *seco*-Säure **189** führte unter *Yamaguchi*-Konditionen jedoch nicht zum gewünschten Naturstoff Pamamycin-607 (**1a**), sondern lieferte unter Epimerisierung an C2 lediglich die beiden Diastereomere *2-epi-1a* und *2,2'-bisepi-1a*.

Ein Vergleich der Reduktionsprodukte von natürlichem Pamamycin mit den aus totalsynthetischem Material gewonnenen Diolen von smaller und larger fragment bestätigte zweifelsfrei deren Identität. Des weiteren konnte ausgehend von natürlichem Pamamycin eine sechsstufige partialsynthetische Route zur *seco*-Säure **189** erarbeitet werden (Abb. 8.8).



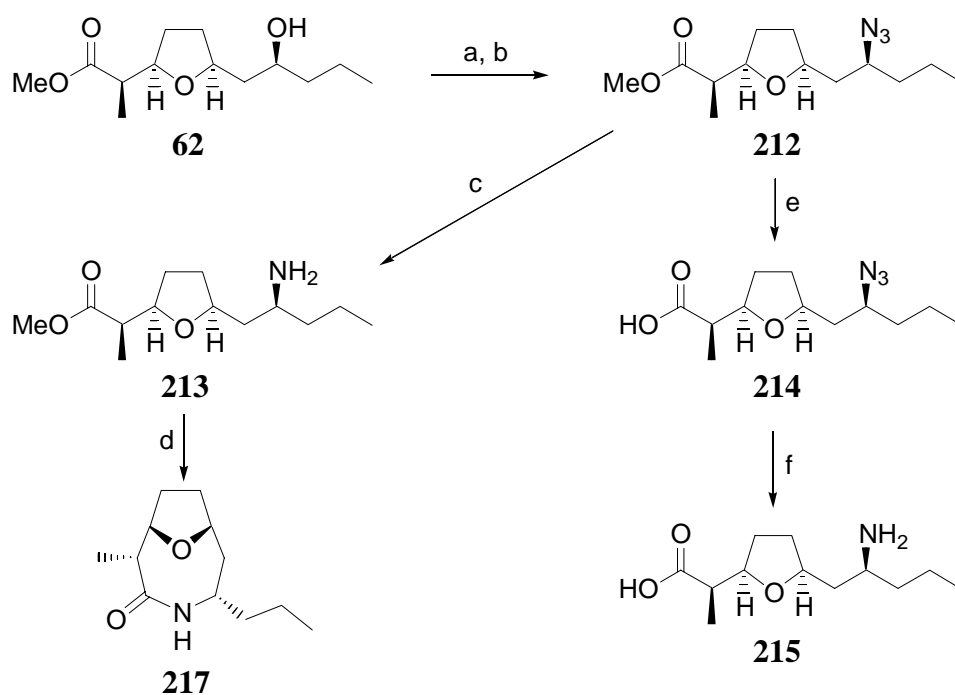
**Abb. 8.8:** Partialsynthetische Darstellung der *seco*-Säure **189**

(a) TBDMSCl, Imidazol, DMAP, DMF, 25 °C, 94 %; (b) i) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt<sub>3</sub>, THF, 25 °C, ii) DMAP, Toluol, 25 °C, 93 %, (*dr* ca. 5:1); (c) HF/Pyridin, Pyridin, THF, 25 °C, 79 %; (d) PDC, DMF, 25 °C, 73 % (*dr* ca. 3:1); (e) 40 % HF, CH<sub>3</sub>CN, 25 °C, 98 %.

Nach selektiver Monoblockierung des aus natürlichem Pamamycin erhaltenen Diols **133** und anschließender Veresterung des resultierenden Silylethers **194** mit dem silylierten smaller

fragment **181** unter *Yamaguchi*-Konditionen wurde das Kupplungsprodukt **196** unter partieller Epimerisierung an C2' erhalten. Die Oxidation der selektiv deblockierten primären Hydroxygruppe in **197** ging mit einer weiteren Epimerisierung einher. Nach Desilylierung der resultierenden Säure **198** konnte die Cyclisierungsvorstufe **189** als 3:1-Diastereomerenmischung erhalten werden.

In einem weiteren Teil der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen zur Darstellung von Aminoactinsäurederivaten durchgeführt (Abb. 8.9).



**Abb. 8.9:** Synthese von Aminoactinsäurederivaten

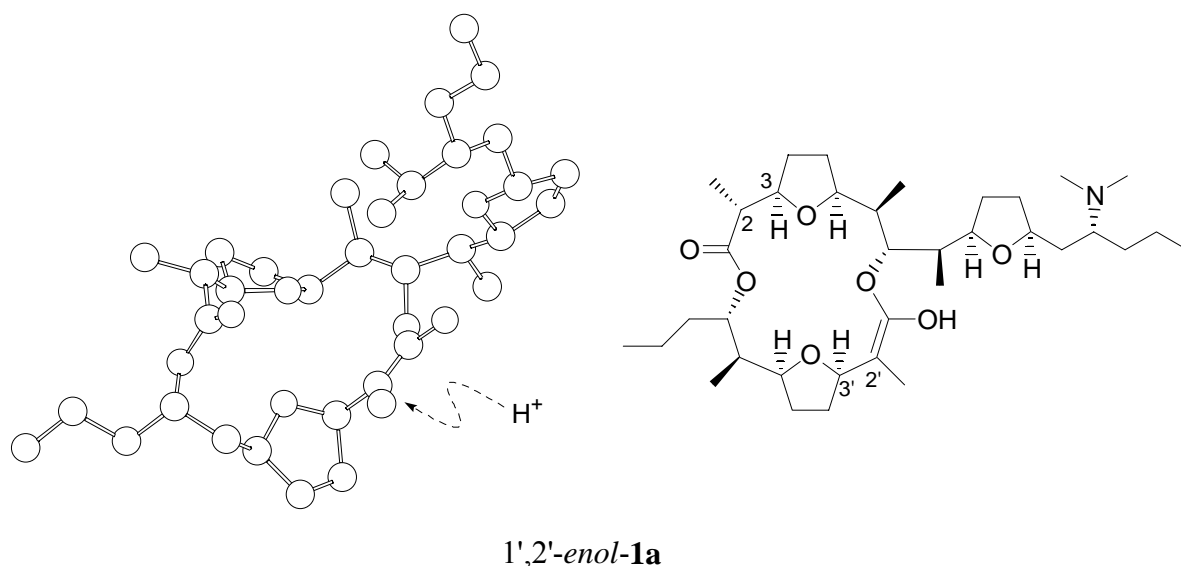
(a)  $\text{PPh}_3^*\text{Br}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Toluol,  $0\text{ }^\circ\text{C} - 25\text{ }^\circ\text{C}$ , 75 %; (b)  $\text{NaN}_3$ , DMF,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , 97 %; (c)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 96 %; (d) i) 2 N NaOH, MeOH,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , ii)  $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ , DMF,  $0\text{ }^\circ\text{C} - 25\text{ }^\circ\text{C}$ , 61 %; (e) 2 N NaOH, MeOH,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 90 %; (f)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 79 %.

Ausgehend vom *n*-Propylactinsäuremethylester **62** konnte die Stickstofffunktionalität unter doppelter Inversion, also netto Retention, eingeführt werden. Der durch Reduktion der Azidogruppe in **212** erhaltene Aminosäuremethylester **213** konnte nach Verseifung und Umsetzung des resultierenden Natriumsalzes mit DPPA in das Lactam **217** überführt werden. Zur Darstellung der freien Aminosäure **215** erwies es sich als präparativ günstiger, vor der Azidreduktion die Carbonsäurefunktionalität freizulegen. Durch Reduktion der Azidogruppe in **214** konnte die *n*-Propylaminoactinsäure **215** in vier Schritten ausgehend von **62** zugänglich gemacht werden.

## 9 Ausblick

Der rasche partialsynthetische Zugang zur *seco*-Säure **189** bietet die Möglichkeit, weitere Untersuchungen des kritischen Makrolactonisierungsschrittes unter Nutzung anderer Kupplungsmethoden durchzuführen, die eventuell eine epimerisierungsfreie Cyclisierung von **189** zu Pamamycin-607 (**1a**) gestatten.

Alternativ könnte auch die in der ursprünglichen Syntheseplanung dargelegte Strategie wieder aufgegriffen werden. Die Kupplung eines aus dem Diol **133** generierten Hydroxylgeschützten larger fragment mit dem carboxylgeschützten (vorzugsweise Benzyl-geschützten) smaller fragment würde nach Entfernen der Schutzgruppen zur *seco*-Säure **75** führen (siehe Kap. 2, Abb. 2.7). Für den Fall, dass bei der Cyclisierung dieser *seco*-Säure **75** intermediär Ketene entstehen, sollte aus dem intramolekularen Angriff der Hydroxygruppe auf den *sp*-hybridisierten Kohlenstoff des Ketens das Enol 1',2'-*enol-1a* resultieren, dessen berechnete Struktur in Abb. 9.1 dargestellt ist.



**Abb. 9.1:** Berechnete Struktur (MM2)<sup>111</sup> des Enols 1',2'-*enol-1a*, der Übersicht halber wurden die Wasserstoffatome ausgeblendet

Die kinetisch kontrollierte Protonierung dieses Enols 1',2'-*enol-1a* sollte von der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgen und zur Bildung des gewünschten Diastereomers Pamamycin-607 (**1a**) führen. Diese Strategie würde evtl. eine gezielte Darstellung des smaller fragment erübrigen, da die Cyclisierung einer von dem C2-Epimeren **62** abgeleiteten *seco*-Säure ebenfalls zum gleichen Enol 1',2'-*enol-1a* führen sollte.

Der rasche Zugriff auf die Aminoactinsäuren konnte von *Metz et al.*<sup>168</sup> bereits zur Synthese verschiedener pseudo-Peptide sowie Aza-Actin-Derivate genutzt werden, von denen einige in der Tat vielversprechende biologische Aktivität zeigen. Die breite Palette bereits bekannter Peptidchemie sollte ausgehend von den Aminoactinsäuren ebenfalls die Darstellung von Peptidmimetika sowie künstlichen Ionenkanälen erlauben.

## **II EXPERIMENTELLER TEIL**



## 1 Verfahren

**Schmelzpunkte** wurden mittels eines Mikroheiztisches nach *Kofler* ermittelt und sind unkorrigiert.

**Drehwerte** wurden mittels eines Polarimeters 241 der Fa. *Perkin Elmer* gemessen. Sämtliche Messungen wurden bei einer Wellenlänge von 589 nm durchgeführt. Der spezifische Drehwert errechnet sich aus dem ermittelten Drehwinkel gemäß:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c}$$

$\alpha$  = gemessener Drehwinkel in Grad  
 $l$  = Schichtdicke in dm  
 $c$  = Konzentration in g/100 ml Lösung

Die Aufnahme der **FT-IR-Spektren** erfolgte mit einem *Nicolet 205 FT-IR Spektrometer* der Fa. *Nicolet*. Die Meßwerte sind in reziproken Wellenlängen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben. Die Angaben zur Bandenintensität und -form bedeuten:

s = stark, m = mittel, w = schwach und br. = breit

Bei den aufgeführten Banden handelt es sich um Valenz- und Deformationsschwingungen; charakteristischen Absorptionen wurde das entsprechende Strukturelement zugeordnet.

**NMR-Spektren** wurden mit einem ASP-300 [300.13 MHz ( $^1\text{H}$ ) und 75.48 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), Fa. *Bruker*] bzw. einem DRX-500 [500.13 MHz ( $^1\text{H}$ ) und 125.77 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), 2D-NMR-Messungen, Fa. *Bruker*] aufgenommen. Sofern nicht anders angegeben, wurden die zitierten Spektren am DRX-500 gemessen. Die Angabe der Kopplungskonstanten erfolgt in Herz (Hz). Die chemischen Verschiebungen der Signale sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan als inneren Standard bzw. auf das verwendete Lösungsmittel, das jeweils in Klammern angegeben ist. Die Angaben bezüglich der Aufspaltung der Signale bedeuten:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qu = Quintett,  
m = Multipllett, br. = breit.

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit Hilfe der  $^1\text{H}$ -Breitbandentkopplung aufgenommen. Die Multiplizitäten der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Resonanzen wurden nach dem DEPT-Verfahren ermittelt. Die Numerierung der Verbindungen innerhalb der NMR-Spektren entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

Zur Aufnahme der **Massenspektren** standen verschiedene Systeme zur Verfügung:

- Die GC/MS-Kopplung (70 eV) besteht aus einem Gaschromatograph der Fa. *Hewlett Packard*, Modell 5890, gekoppelt mit einem massenselektiven Detektor der Fa. *Hewlett Packard*, Modell 5972.
- Schubstangenmassenspektren und hochauflösende Massenspektren unter Elektronenstoß-Ionisationsbedingungen (EI, 70 eV) wurden auf einem Gerät MAT 95 der Fa. *Finnigan* gemessen.
- Die LC/MS-Kopplung besteht aus einer HPLC der Fa. *Hewlett Packard*, Series 1100, gekoppelt mit dem Ion-Trap-Massenspektrometer Esquire-LC der Fa. *Bruker*. Die Ionisation erfolgt durch Stoßionisation mit Stickstoff (collision induced dissoziation, CID); die Ionisationsenergie wurde jeweils in Klammern angegeben.
- Ein MALDI-TOF-MS Modell Kratos Kompact MALDI 2 V5.2.0 der Fa. *Kratos*

Bei der Angabe der Massenspektren sind strukturelevante Fragmentionen sowie intensive Signale berücksichtigt worden.

Die **Elementaranalysen** führte das elementaranalytische Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden mit einem Elemental Analyzer (Modell EA 1108) der Fa. *Carlo Erba Instruments*, Italien aus.

Alle **Röntgenstrukturanalysen** wurden in der Röntgenstrukturabteilung des Organisch-Chemischen Institutes der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster angefertigt. Dazu standen drei *Enraf-Nonius* CAD4-MACH3-Diffraktometer, als auch ein *Nonius* Kappa CCD Diffraktometer zu Verfügung. Die molekularen Strukturen wurden mit den Programmen SHELX93<sup>169</sup> und SCHAKAL97<sup>76</sup> ausgewertet. Kristalldaten und Daten zur Strukturverfeinerung finden sich im Anhang.



Weitere Daten zu Lageparametern, Bindungslängen und -winkeln sowie Temperaturfaktoren sind hinterlegt bei:

Dr. Roland Fröhlich,  
Organisch-Chemisches Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster,  
Corrensstraße 40, D-48149 Münster.

Die **Kapillargaschromatographie** wurde an den *Shimadzu*-Geräten GC 14A bzw. GC 14B, jeweils gekoppelt mit einem Integrator C-R6A der Fa. *Shimadzu*, sowie an einem *Hewlett Packard*-Gerät 5890 Series II durchgeführt. Als Quarz-Kapillarsäule fanden drei 25 m HP 5 mit 0.25 mm Innendurchmesser und 0.25 µm Filmdicke der Fa. *Hewlett Packard* Verwendung. Als Trägergas diente Stickstoff; die Detektion erfolgte in allen Fällen mittels eines Flammenionisationsdetektors.

Für die analytische **Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Fa. *Merck* mit einer Schichtdicke der Kieselgelphase von 0.2 mm verwendet.

Die Detektion erfolgte mit den nachfolgend aufgeführten Sprühreagenzien:

- a) *Cer(IV)-sulfat-Reagenz*:      25 g Molybdato-phosphorsäure  
   10 g Cer(IV)-sulfat  
   60 ml konz. Schwefelsäure  
   940 ml dest. Wasser

ergeben ein Sprühreagenz, das bei der Entwicklung mit einem Heißluftfön die Substanzen als blaue Flecken auf dem Chromatogramm sichtbar macht.

- b) *Vanillin-Schwefelsäure*:      0.5 g Vanillin  
   5 ml konz. Schwefelsäure  
   10 ml Eisessig  
   auf 100 ml mit Methanol aufgefüllt

ergeben ein Sprühreagenz, das bei der Entwicklung mit einem Heißluftfön bereits bei sehr geringer Wärme unterschiedlich gefärbte Flecken auf dem Chromatogramm entstehen läßt.

c) *KMnO<sub>4</sub>-Reagenz*: 2 %ige KMnO<sub>4</sub>-Lösung in 0.2 M Schwefelsäure, nach dem Besprühen der DC-Folie und einminütiger Einwirkung erscheinen die Substanzen nach dem anschließenden Wässern als braune Flecken.

Nicht anfärbare Substanzen wurden durch Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm detektiert.

Zur präparativen **Flash-Chromatographie**<sup>170</sup> wurde als stationäre Phase Kieselgel 60 der Fa. *Merck* mit einer Korngröße von 40 - 63  $\mu\text{m}$  verwendet. Es kamen Glassäulen mit Durchmessern von 10 - 100 mm zum Einsatz.

Für die **Hochleistungsflüssigkeitschromatographie** (HPLC) standen folgende Anlagen zur Verfügung:

a) Für Trennungen im analytischen Maßstab wurde eine Pumpe 616 (Fa. *Waters*) mit einem RI-Detektor 2410 (Fa. *Waters*) genutzt. Die Säulen wurden in einem geregeltem Ofen auf die gewünschte Temperatur thermostatisiert. Folgende Säule stand zur Verfügung:

- Nucleosil 100-5, 250 mm Länge, 4 mm Innendurchmesser

b) Für Trennungen im semipräparativen Maßstab wurde eine Pumpe 600 (Fa. *Waters*) mit einem RI-Detektor K-2400 (Fa. *Knauer*) genutzt. Die Trennung erfolgte mit folgenden Säulen:

- Nucleosil 100-5, 250 mm Länge, 10 mm Innendurchmesser
- Nucleosil 100-5, 250 mm Länge, 20 mm Innendurchmesser
- Nucleosil 100-10, 250 mm Länge, 30 mm Innendurchmesser

c) Für Trennungen im präparativen Maßstab wurde eine Anlage Delta Prep 3000 (Fa. *Waters*) mit einem RI-Detektor K-2400 (Fa. *Knauer*) genutzt. Folgende Stahlsäule stand zur Verfügung:

- Porasil 125, 15-20  $\mu\text{m}$ , 300 mm Länge, 50 mm Innendurchmesser.

**Enantiomerenüberschüsse** wurden *via* GC an einem *Shimadzu*-GC 9A gekoppelt mit einem Integrator C-R 3A der Fa. *Shimadzu* bestimmt. Als chirale Kapillarsäule wurde eine 50 m Hydrodex<sup>®</sup>- $\beta$ -6-TBDM (gelöst in OV-1701, Heptakis-(6-O-*tert*-butyl-2,3-di-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin) mit 0.25 mm Innendurchmesser der Fa. *Machery-Nagel* verwendet. Als Trägergas diente Stickstoff; die Detektion erfolgte mittels eines Flammenionisationsdetektors. Zur Bestimmung *via* HPLC wurde die analytische HPLC-Anlage in Kombination mit der Säule Daicel Chirapak OD der Fa. *Daicel* (250 mm Länge, 4 mm Innendurchmesser, 10  $\mu$ m Partikelgröße) genutzt.

Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, unter Sauerstoffausschluss in einer Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Glasapparaturen wurden im Hochvakuum ausgeheizt und im Argonstrom abgekühlt. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Argongegenstrom, Flüssigkeiten wurden mit Einwegspritzen *via* Kanüle zugegeben.

**Reaktionen unter erhöhtem Druck** wurden in Autoklaven mit Volumina von 100 ml (Modell 4565M) bzw. 450 ml (Modell 4562M) der Fa. *Parr Instrument Company*, USA durchgeführt. Rührgeschwindigkeit, als auch Temperatur wurden dabei über Controller (Modell 4842, ebenfalls Fa. *Parr*) gesteuert.

**Prozentangaben** beziehen sich auf Gewichtsprozente. Die **Mischungsverhältnisse** der Laufmittel sind volumenbezogen.

**Ausbeuteangaben** beziehen sich auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz.

Die **Benennung** der dargestellten Verbindungen erfolgte nach IUPAC-Empfehlung mit Hilfe des Nomenklaturprogrammes *AutoNom Version 2.1* der Fa. *Beilstein Informationssysteme GmbH*.

## 2 Chemikalien

Die eingesetzten **Reagenzien** wurden von den Herstellern *Acros*, *Aldrich*, *Fluka*, *Lancaster*, *Merk* und *Roth* bezogen und, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die benutzten **Lösungsmittel** wurden destillativ gereinigt und gegebenenfalls nach den üblichen Verfahren absolutiert.<sup>77</sup>

### 3 Synthese des larger fragment 48 von Pamamycin-607 (1a)

#### 3.1 Darstellung des *n*-Propylactinsäuremethylesters 62 als Precursor des larger fragment 48

##### 3.1.1 Darstellung des enantiomerenreinen Pentenoxids 55 durch hydrolytische kinetische Racematspaltung nach *Jacobsen*

###### 3.1.1.1 Aktivierung des Katalysators

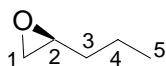
Eine Lösung aus 5.07 g (8.40 mmol, 0.42 mol%) (*S,S*)-(Salen)Co(II) **77** und 0.96 ml (16.8 mmol) Eisessig in 40 ml Toluol werden für 2 h an der Luft gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält den (*S,S*)-(Salen)Co(III)-Komplex **78** als braunen Feststoff.

###### 3.1.1.2 Hydrolytische kinetische Racematspaltung

Man löst den (*S,S*)-(Salen)Co(III)-Komplex **78** in 207.54 ml (172.26 g; 2.00 mol) *rac*-1,2-Pentenoxid (*rac*-**55**) und kühlt die Lösung unter Rühren im Eis-Wasser-Bad. Anschließend gibt man tropfenweise 19.80 ml (1.10 mol) H<sub>2</sub>O hinzu, lässt über Nacht auf RT kommen und lässt so lange bei RT rühren, bis sich die reduzierte Form des Katalysators **77** als roter Feststoff abscheidet. Das enantiomerenreine (*S*)-1,2-Pentenoxid (**55**) wird zuerst bei Normaldruck (Sdp.: 70 - 80 °C) und anschließend im leichten Vakuum (Sdp.: 38 °C; 50 mbar) über eine Vigreux-Kolonnen abdestilliert (Kühlfalle vorschalten). Danach wechselt man die Vorlage und destilliert das (*R*)-1,2-Pentandiol (*R*-**76**) im vollen Vakuum (Sdp.: 80 - 82 °C, 1.0 mbar) vollständig ab. Der rot-braune Rückstand **77** steht für eine erneute Aktivierung zu Verfügung.

Das (*S*)-1,2-Pentenoxid (**55**) wird zur Reinigung über KOH-Pellets getrocknet und erneut über eine Vigreux-Kolonnen destilliert (Sdp.: 89 - 91 °C).

(*S*)-1,2-Pentenoxid (**55**):



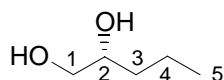
**Ausbeute:** 79.00 g (917.0 mmol; 46 %)

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ : - 12.0 ( $c = 2.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (ee > 99 % laut GC-Analytik auf Stufe des Hydroxyalkylfurans **56**)

**Sdp.:** 89 - 91 °C

Weitere spektroskopische Daten können der Diplomarbeit entnommen werden.<sup>35</sup>

**(R)-1,2-Pentandiol (76):**



**Ausbeute:** 103.35 g (992.32 mmol; 50 %)

**Sdp.:** 80 - 82 °C (1.0 mbar)

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ : + 0.9 ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (ee ca. 89 % laut HPLC-Analytik, Säule: Daicel Chirapak-OD, Hexan/*i*-Propanol (20 : 1))

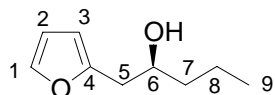
Weitere spektroskopische Daten können der Diplomarbeit entnommen werden.<sup>35</sup>

### 3.1.2 Darstellung von (2S)-1-(Furan-2-yl)pentan-2-ol (**56**)

8.29 ml (114.1 mmol) Furan (**54**) werden in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bei -78 °C gelöst und mit 52.3 ml (83.6 mmol) einer 1.60 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (Fa. Acros) versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 3 Stunden bei -78 °C und über Nacht bei -15 °C gerührt. Anschließend versetzt man die leicht gelbliche Suspension mit 6.54 g (76.03 mmol) (*S*)-1,2-Epoxyptan (**55**) gelöst in 15 ml abs. Tetrahydrofuran. Man läßt die Lösung noch 2 Stunden bei -15 °C und dann über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionslösung wird vorsichtig auf 160 g Eis gegossen und mit Natriumchlorid gesättigt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige dreimal mit je 50 ml Diethylether, neutralisiert mit 2 N Salzsäure und extrahiert erneut dreimal mit je 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über

Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Reinigung des Rückstandes durch Destillation im Wasserstrahlvakuum erhält man das (2*S*)-1-(Furan-2-yl)pentan-2-ol (**56**) als farbloses Öl.

**(2*S*)-1-(Furan-2-yl)pentan-2-ol (56):**



**Ausbeute:** 8.95 g (58.11 mmol; 77 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.65 (Pentan/Essigester (1 : 1))

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** - 5.2 (c = 1.0, THF)

**ee:** > 99.9 % (GC-Integration, Säule: Hydrodex<sup>®</sup>-β-6-TBDM, 50 m \* 0.25 mm Machery-Nagel, 110 °C isotherm, 2 bar N<sub>2</sub>)

**Sdp.:** 99 - 100 °C (15 Torr)

**IR (Film):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3387 (br., s, OH), 2959 (s, CH), 2933 (s, CH), 2873 (m, CH), 1597 (m, C=C), 1507 (m, C=C), 1466 (m, OH), 1380 (m), 1169 (w), 1147 (m), 1123 (m, C-OH), 1080 (m), 1009 (s), 924 (m), 885 (w), 847 (w), 800 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J_{9,8} = 7.09$  Hz, 3 H, 9-H), 1.35 - 1.53 (m, 4 H, 2x 7-H und 2x 8-H), 1.80 (br. s, 1 H, OH), 2.70 (dd,  $J_{5,6} = 7.94$  Hz,  $J_{5,5} = 14.99$  Hz, 1 H, 5-H), 2.83 (dd,  $J_{5,6} = 4.06$  Hz,  $J_{5,5} = 14.99$  Hz, 1 H, 5-H), 3.86 - 3.91 (m, 1 H, 6-H), 6.10 (d,  $J_{3,2} = 3.07$  Hz, 1 H, 3-H), 6.30 (dd,  $J_{2,1} = 2.11$  Hz,  $J_{2,3} = 2.80$  Hz, 1 H, 2-H), 7.33 (d,  $J_{1,2} = 1.63$  Hz, 1 H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 14.00 (q,  $\text{CH}_3$ , C-9), 18.82 (t,  $\text{CH}_2$ , C-8), 36.16 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 38.84 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 70.19 (d, CH, C-6), 106.97 (d, CH, C-3), 110.28 (d, CH, C-2), 141.57 (d, CH, C-1), 152.93 (s,  $\text{C}_q$ , C-4).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 154 (5) [ $\text{M}^+$ ], 136 (0.1) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 111 (2) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 94 (1), 82 (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{CHO}$ ], 81 (51) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{OH}$ ], 73 (4) [ $\text{C}_4\text{H}_8\text{OH}^+$ ], 55 (33) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ], 54 (12), 53 (16), 43 (18) [ $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ], 39 (11).

**C,H-Analyse:**

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ (154.2)	ber.: C 70.10	H 9.15
	gef.: C 70.10	H 9.38

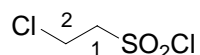
**Exakte Masse** (Schubstange, 70 eV):

$[\text{M}^+]$ ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ )	ber.: 154.099	gef.: 154.099
--	---------------	---------------

**3.1.3 Darstellung des oxoverbrückten tricyclischen Sultons 58****3.1.3.1 Darstellung von 2-Chlorethansulfonsäurechlorid (84)**

35 g (236.5 mmol) Isaethionsäure-Natriumsalz (**83**) werden mit 140 g (673.1 mmol) Phosphorpentachlorid verrührt, wobei aus den beiden Feststoffen unter starker Wärmeentwicklung eine hellgelbe Suspension entsteht. Das entstehende Chlorwasserstoffgas leitet man in eine Gaswaschflasche mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die Suspension wird unter Rückfluß 4 h bei 120 - 125 °C gerührt. Anschließend gießt man die noch heiße Suspension vorsichtig auf 1.5 kg Eis, trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige viermal mit je 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt durch Destillation im Wasserstrahlvakuum gereinigt.



**2-Chlorethansulfonsäurechlorid (83):**

**Ausbeute:** 36.09 g (221.4 mmol; 94 %)

**Sdp.:** 97 °C (15 Torr)

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2994 (m, CH<sub>2</sub>), 2936 (m, CH<sub>2</sub>), 1712 (w), 1439 (w), 1377 (s, SO<sub>2</sub>Cl), 1313 (m), 1291 (m), 1233 (m), 1168 (s, SO<sub>2</sub>Cl), 1021 (w), 976 (w), 922 (w), 873 (m), 782 (m), 733 (w), 705 (s), 665 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

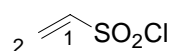
$\delta$  (ppm): 3.96 - 4.10 (m, 4 H, 2x 1-H und 2x 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 65.64 (t, CH<sub>2</sub>, C-2), 35.35 (t, CH<sub>2</sub>, C-1).

**3.1.3.2 Darstellung von Vinylsulfonsäurechlorid (57)**

Zu einer Lösung von 19.2 ml (30.0 g; 184.0 mmol) 2-Chlorethansulfonsäurechlorid (**84**) in 100 ml wasserfreiem Diethylether wird bei -78 °C 24.67 ml (22.7 g; 212.0 mmol) 2,6-Lutidin in 30 ml Diethylether unter Argon so zugetropft, daß die Temperatur -50 °C nicht überschreitet. Man läßt noch 15 min bei -78 °C und 45 min bei Raumtemperatur rühren. Nach Abkühlung auf 0 °C wird das Reaktionsgemisch mit 67 ml eiskalter 1 %iger Schwefelsäure versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, nacheinander mit je 40 ml kalter 1 %iger Schwefelsäure, Wasser und wäßriger 20 %iger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Destillation über eine Vigreux-Kolonnen erhält man das Vinylsulfonsäurechlorid (**57**) als klare, tränenreizende Flüssigkeit.

**Vinylsulfonsäurechlorid (57):**

**Ausbeute:** 18.41 g (145.6 mmol; 79 %)

**Sdp.:** 59 °C (18 Torr)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

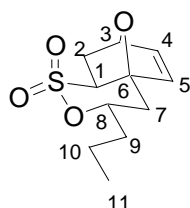
δ (ppm): 6.25 (dd,  $J_{2,2} = 1.90$  Hz,  $J_{2,1} = 9.30$  Hz, 1 H, 2-H), 6.55 (dd,  $J_{2,2} = 1.90$  Hz,  $J_{2,1} = 16.21$  Hz, 1 H, 2-H), 7.02 (dd,  $J_{1,2} = 9.30$  Hz,  $J_{1,2} = 16.21$  Hz, 1 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 129.81 (t, CH<sub>2</sub>, C-2), 140.69 (d, CH, C-1).

### 3.1.3.3 Veresterung des Furylalkohols 56 zum Vinylsulfonsäureester 85 und anschließende intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zum Sulton 58

In einem mit KPG-Rührer ausgestatteten 2l-Dreihalskolben werden 69.57 g (451.75 mmol) (2*S*)-1-(Furan-2-yl)pentan-2-ol (**56**) in 800 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 125.33 ml (903.50 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Nach Abkühlung auf 0 °C wird unter Argon tropfenweise 40.86 ml (451.77 mmol) Vinylsulfonsäurechlorid (**57**) hinzugegeben. Man lässt noch 3 h bei dieser Temperatur rühren, gibt das Reaktionsgemisch anschließend auf 1 l Eiswasser und sättigt die wässrige Phase mit NaCl. Nach Trennung und dreimaligem Extrahieren der wässrigen Phase mit je 500 ml Diethylether werden die vereinigten organischen Phasen mit 500 ml 2 N HCl sowie mit 500 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das cyclisierte Produkt als hellgelben Feststoff. Umkristallisation aus Diethylether liefert das Sulton **58** in Form farbloser Kristalle.

**(1R,3S,6S,8R)-3-Propyl-4,11-dioxa-5-thiatricyclo[6.2.1.0<sup>1,6</sup>]undec-9-en-5,5-dioxid (58):**

**Ausbeute:** 97.00 g (397.54 mmol; 88 %)

**Smp.:** 114 °C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.38 (Essigester/Pentan (1 : 1))

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** - 22.3 (c = 1.00, THF)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3095 (m, CH), 2985 (m, CH), 2963 (s, CH), 2941 (m, CH), 2878 (m, CH), 1463 (m), 1447 (w), 1363 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1348 (s), 1326 (s), 1173 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1088 (m), 1071 (m), 1001 (m), 971 (s), 888 (s), 837 (m), 803 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.96 (t,  $J_{11,10} = 7.28$  Hz, 3 H, 11-H), 1.24 - 1.68 (m, 3 H, 1x 9-H und 2x 10-H), 1.77 - 1.86 (m, 1 H, 9-H), 1.83 (dd,  $J_{2,1} = 7.93$  Hz,  $J_{2,2} = 12.21$  Hz, 1 H, 2-H), 2.30 (dd,  $J_{7,8} = 11.65$  Hz,  $J_{7,7} = 15.34$  Hz, 1 H, 7-H), 2.37 (dd,  $J_{7,8} = 2.27$  Hz,  $J_{7,7} = 15.34$  Hz, 1 H, 7-H), 2.54 (ddd wie dt,  $J_{2,1} = J_{2,3} = 4.07$  Hz,  $J_{2,2} = 12.18$  Hz, 1 H, 2-H), 3.12 (dd,  $J_{1,2} = 3.40$  Hz,  $J_{1,2} = 7.90$  Hz, 1 H, 1-H), 4.83 - 4.89 (m, 1 H, 8-H), 5.19 (dd,  $J_{3,4} = 1.52$  Hz,  $J_{3,2} = 4.63$  Hz, 1 H, 3-H), 6.05 (d,  $J_{5,4} = 5.64$  Hz, 1 H, 5-H), 6.57 (dd,  $J_{4,3} = 1.71$  Hz,  $J_{4,5} = 5.64$  Hz, 1 H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 13.54 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 18.01 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 29.40 (t, CH<sub>2</sub>, C-2), 33.18 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 36.74 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 56.92 (d, CH, C-1), 78.82 (d, CH, C-3), 80.76 (d, CH, C-8), 88.33 (C<sub>q</sub>, C-6), 135.67 (d, CH, C-5), 140.16 (d, CH, C-4).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 201 (7) [ $M^+$  - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ( $\alpha$ -Spaltung)], 163 (36) [ $M^+$  - C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>O (retro-*DielsAlder*)], 149 (22), 137 (52), 136 (73) [ $M^+$  - CH<sub>2</sub>CHSO<sub>3</sub>H (retro-*DielsAlder* +  $\alpha$ -Spaltung)], 121 (30), 107 (77) [CH<sub>2</sub>CHSO<sub>3</sub>H<sup>+</sup>], 94 (68), 91 (100) [CH<sub>2</sub>CHSO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 81 (86) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>], 71 (64), 55 (96) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

**C,H-Analyse:**

C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> S (244.31)	ber.:	C 54.08	H 6.60	S 13.11
	gef.:	C 54.01	H 6.71	S 13.15

### 3.1.4 Tandem Eliminierung/alkoxiddirigierte 1,6-Addition

Man löst 18.60 g (76.23 mmol) Sulton **58** bei Raumtemperatur in 1.0 l abs. THF. Nach Abkühlung auf -78 °C werden 100.00 ml (160.00 mmol) einer 1.6 M Lösung von Methyllithium in Diethylether (Fa. Acros) *via* Überführungsnadel zugesetzt. Nach 15 min bei -78 °C wird die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf -78 °C hydrolysiert man durch Zugabe von 500 ml gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung und erwärmt auf Raumtemperatur. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige mit 2 N Salzsäure vorsichtig neutralisiert und dreimal mit je 300 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Zur Abtrennung eventuell mitgeschleppter Salze wird der Rückstand erneut in 500 ml Wasser aufgenommen und dreimal jeweils mit 300 ml Essigester extrahiert. Wiederum werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Solvens befreit. Nach Säulenfiltration mit Diethylether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 : 1) an Kieselgel wird ein farbloses Öl isoliert, das bereits im Rahmen der Diplomarbeit durch GC/MS-Analytik als Gemisch dreier isomerer Verbindungen charakterisiert werden konnte.

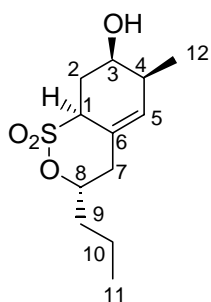
**Ausbeute:** 13.08 g (50.30 mmol; 66 %)

**Isomerenverhältnis 59a : 59b : 59c** = 89 : 3 : 8 (GC-Integration)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.39 (Diethylether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 : 1))

Während eine vollständige Trennung der drei Isomere **59a-c** weder flashchromatographisch noch mittels HPLC gelang, konnte das Hauptdiastereomer mittels HPLC abgetrennt werden, oder durch basische Äquibrierung der Mischung **59a-c** isomerenrein erhalten und vollständig charakterisiert werden.<sup>35</sup>

**(3*S*,6*S*,7*R*,8*aS*)-6-Methyl-1,1-dioxo-3-propyl-3,4,6,7,8,8*a*-hexahydro-1*H*-1λ<sup>6</sup>-benzo[*c*][1,2]oxathiin-7-ol (59a):**



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : - 13.4 ( $c = 1.12$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**IR** (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3520 (br., s, OH), 2961 (s, CH), 2875 (s, CH), 1708 (w), 1629 (w), 1512 (w), 1459 (w), 1434 (w), 1355 (s,  $\text{SO}_2\text{OR}$ ), 1255 (w), 1201 (w), 1168 (s,  $\text{SO}_2\text{OR}$ ), 1137 (w), 1118 (w), 1084 (m), 1965 (m), 1015 (w), 986 (w), 948 (w), 931 (w), 891 (s), 851 (m), 808 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 0.95 (t,  $J_{11,10} = 7.15$  Hz, 3 H, 11-H), 1.12 (d,  $J_{12,4} = 7.15$  Hz, 3 H, 12-H), 1.31 - 1.83 (m, 4 H, 2x 9-H und 2x 10-H), 2.23 (ddd,  $J_{2,3} = 3.57$  Hz,  $J_{2,1} = 7.86$  Hz,  $J_{2,2} = 14.30$  Hz, 1 H, 2-H), 2.33 - 2.41 (m, 3 H, 1x 4-H und 2x 7-H), 2.45 (ddd,  $J_{2,1} = 5.96$  Hz,  $J_{2,3} = 7.86$  Hz,  $J_{2,2} = 14.30$  Hz, 1 H, 2-H), 2.61 (d,  $J_{\text{OH},3} = 6.67$  Hz, 1 H, OH), 3.82 (dd,  $J_{1,2} = 5.96$  Hz,  $J_{1,2} = 7.87$  Hz, 1 H, 1-H), 3.91 (nicht vollständig aufgelöstes ddd,  $J_{3,2} = 3.58$  Hz, 1 H, 3-H), 5.69-5.77 (m, 1 H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 13.5 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11), 14.8 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12), 17.9 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10), 26.0 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 34.7 (d, CH, C-4), 36.7 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9) 39.1 (t,  $\text{CH}_2$ , C-2), 58.6 (d, CH, C-1), 66.4 (d, CH, C-3), 85.2 (d, CH, C-8), 125.6 (s,  $\text{C}_q$ , C-6), 133.8 (d, CH, C-5).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 260 (5) [ $\text{M}^+$ ], 242 (0.5) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 216 (1) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$  (retro-DA)], 195 (14), 178 (16) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{SO}_2$ ], 152 (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{SO}_2$ ], 149 (70), 135 (24) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{SO}_2 - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 124 (35) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{OSO}_2$ ], 109 (44) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{SO}_2 - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 107 (67) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{SO}_2 - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 95 (74), 93 (46), 91 (24), 82 (40), 81 (41) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{SO}_2 - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 79 (40), 77 (20), 67 (28), 55 (60) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ], 53 (18), 43 (58) [ $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ], 41 (47), 39 (20).

**C,H-Analyse:**

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ (260.4)	ber.:	C 55.36	H 7.74
	gef.:	C 55.34	H 7.71

**3.1.5 Ozonolyse mit eliminierender Aufarbeitung**

Man löst 13.24 g (50.92 mmol) der isomeren Sultone **59a-c** in einem Gemisch aus 98 ml abs. Methanol, 365 ml abs. Dichlormethan und 14.47 g (172.3 mmol)  $\text{NaHCO}_3$ . Anschließend leitet man bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  Ozon bis zur konstanten Blaufärbung und zusätzlich noch 3 Stunden über das Eintreten der Verfärbung hinaus ein. Man bläst das überschüssige Ozon im Stickstoffstrom ab, entfernt das Kältebad und erwärmt die Lösung auf Raumtemperatur. Durch Filtration über eine Glassfilterfritte G3 wird das  $\text{NaHCO}_3$  entfernt. Nach Zugabe von 285 ml Benzol als Schlepper wird die Lösung bei  $20\text{ }^\circ\text{C}$  unter reduziertem Druck bis zur Trockne eingeeengt. Der hierbei erhaltene Feststoff wird in 130 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  mit 8.24 ml (102.40 mmol) abs. Pyridin und 4.84 ml (51.20 mmol) abs. Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 12-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 800 ml Diethylether versetzt, die organische Phase mit jeweils 300 ml 1 N HCl, Wasser, ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und erneut mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die anschließende flashchromatographische Reinigung mittels

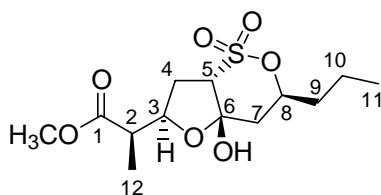
Diethylether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 : 1) an Kieselgel liefert ein Gemisch aus **60a-b** als farbloses Öl. Das tetrasubstituierte Olefin **59c** konnte an dieser Stelle weitestgehend abgetrennt werden.

**Ausbeute:** 13.53 g (42.02 mmol, 83 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.40 (Diethylether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 : 1))

Während das Nebendiastereomer **60b** und das nicht umgesetzte tetrasubstituierte Olefin **59c** nur gaschromatographisch identifiziert wurden konnte das Hauptdiastereomer **60a** vollständig charakterisiert werden.<sup>35</sup>

**(2R)-2-[(2R,4aS,6S,7aS)-7a-Hydroxy-4,4-dioxo-6-propylhexahydro-1,5-dioxa-4λ<sup>6</sup>-thiinden-2-yl]propionsäuremethylester (60a):**



**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** - 30.1 (c = 1.08, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3461 (br., s, OH), 2962 (s, CH), 2877 (m, CH), 1738 (s, C=O), 1462 (m), 1361 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1256 (s, C-O), 1214 (m), 1174 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1100 (s), 1045 (s), 944 (w), 889 (s), 810 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J_{11,10} = 7.23$  Hz, 3 H, 11-H), 1.25 (d,  $J_{12,2} = 7.11$  Hz, 3 H, 12-H), 1.40 - 1.48 (m, 1 H, 1x 10-H), 1.49 - 1.62 (m, 2 H, 1x 9-H und 1x 10-H), 1.71 - 1.79 (m, 1 H, 1x 10-H), 2.02 - 2.10 (m, 1 H, 7-H), 2.21 - 2.25 (m, 1 H, 7-H), 2.44 (ddd,  $J_{4,5} = 7.46$  Hz,  $J_{4,3} = 9.26$  Hz,  $J_{4,4} = 16.53$  Hz, 1 H, 4-H), 2.63 - 2.70 (m, 2 H, 1x 2-H und 1x 4-H), 3.62 (d,  $J_{5,4} = 7.29$  Hz, 1 H, 5-H), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.56 - 4.66 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 13.55 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 14.85 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 17.98 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 29.42 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 36.24 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 39.59 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 45.52 (d, CH, C-2), 52.17 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 65.89 (d, CH, C-5), 80.39 (d, CH, C-8), 81.60 (d, CH, C-3), 104.54 (s, C<sub>q</sub>, C-6), 175.67 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV, derivatisiert mit BSA):

*m/z* (%): 394 (0.8) [M<sup>+</sup>], 379 (6) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 363 (6) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 348 (8), 347 (26), 325 (34), 307 (36) [M<sup>+</sup> - CHCH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Me (α-Spaltung)], 293 (20), 265 (14), 222 (14) [M<sup>+</sup> - CHCH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Me - Me - CO - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 197 (14), 183 (12), 168 (20), 153 (26), 139 (14), 135 (28), 125 (20), 111 (24), 97 (22), 81 (20), 75 (52) [HOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>], 73 (100) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>], 69 (28), 59 (20), 55 (38), 43 (12) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

**C,H-Analyse:**

C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub> S (322.37)	ber.:	C 48.43	H 6.88
	gef.:	C 48.34	H 6.76

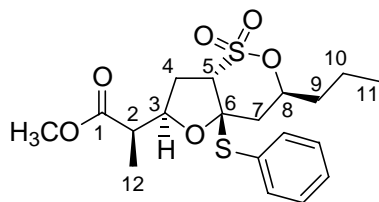
**3.1.6 Überführung des Halbacetals 60 in das gemischte S,O-Acetal 61**

11.20 g (34.78 mmol) des Halbacetals **60a-b** werden in 100 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und bei 0 °C mit 23.06 ml (225.62 mmol) Thiophenol und 5.08 ml (40.09 mmol) BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 80 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. hydrolysiert, die Phasen werden getrennt und die wässrige wird noch fünfmal mit je 80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 80 ml ges. wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Auch überschüssiges Thiophenol wird im Vakuum (0.01 mbar; Ölpumpe) am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird flashchromatographisch an Kieselgel mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gereinigt. Man erhält das S,O-Acetal **61a,b** in Form eines farblosen Öls.

Ausgehend von racemischem Halbacetal **60a,b** kann das S,O-Acetal **61a** nach Entfernen des Lösungsmittels und des Thiophenols durch Umkristallisation aus Diethylether als diastereomerenreiner Feststoff erhalten werden.



**(2R)-2-[(2R,4aS,6S,7aR)-4,4-Dioxo-7a-phenylsulfanyl-6-propylhexahydro-1,5-dioxo-4λ<sup>6</sup>-thiainden-2-yl]propionsäuremethylester (61a):**



**Ausbeute:** 11.81 g (28.52 mmol, 82 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.24 (Essigester/Pentan (1 : 6))

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** + 30.3 (c = 1.10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Smp.:** 106 - 107 °C (racemisch)

**IR** (Film):

ν (cm<sup>-1</sup>): 3448 (w), 3065 (w), 2957 (s, CH), 2874 (m, CH), 1736 (s, C=O), 1581 (w), 1438 (s), 1364 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1255 (s, C-O), 1206 (m), 1167 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1081 (w), 1052 (m), 1023 (m), 997 (m), 943 (w), 888 (s), 857 (s), 830 (s), 808 (m), 752 (m, monosubst. Aromat), 693 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.88 (t,  $J_{11,10} = 7.06$  Hz, 3 H, 11-H), 1.19 (d,  $J_{12,2} = 7.05$  Hz, 3 H, 12-H), 1.31 - 1.37 (m, 1 H, 1x 10-H), 1.37 - 1.51 (m, 2 H, 1x 9-H und 1x 10-H), 1.60 - 1.67 (m, 1 H, 1x 9-H), 2.15 - 2.17 (m, 2 H, 2x 7-H), 2.61 (ddd,  $J_{4,5} = 7.16$  Hz,  $J_{4,3} = 9.43$  Hz,  $J_{4,4} = 16.57$  Hz, 1 H, 4-H), 2.81 (dd,  $J_{4,3} = 6.94$  Hz,  $J_{4,4} = 13.94$  Hz, 1 H, 4-H), 3.10 (dq,  $J_{2,12} = 7.17$  Hz,  $J_{2,3} = 10.28$  Hz, 1 H, 2-H), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (d,  $J_{5,4} = 7.09$  Hz, 1 H, 5-H), 4.64 - 4.70 (m, 1 H, 8-H), 4.86 (ddd wie dt,  $J_{3,4} = 7.07$  Hz,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.85$  Hz, 1 H, 3-H), 7.33 - 7.42 (m, 3H, 1x Phenyl-*p*-H und 2x Phenyl-*m*-H), 7.53 - 7.56 (m, 2 H, 2x Phenyl-*o*-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 13.50 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 14.05 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 17.89 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 31.71 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 36.23 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 40.11 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 46.85 (d, CH, C-2), 51.87 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 65.33 (d, CH, C-5), 81.45 (d, CH, C-8), 83.28 (d, CH, C-3), 95.44 (s, C<sub>q</sub>, C-6), 129.24 (d, CH,

Phenyl-*m*-C), 129.68 (d, CH, Phenyl-*p*-C), 130.12 (s, C<sub>q</sub>, Phenyl-*i*-C), 136.14 (d, CH, Phenyl-*o*-C), 174.71 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (Schubstange, 70 eV):

*m/z* (%): 414 (0.2) [M<sup>+</sup>], 383 (5) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 319 (5), 306 (18), 305 (100) [M<sup>+</sup> - SPh], 273 (20) [M<sup>+</sup> - PhSH - OCH<sub>3</sub>], 245 (8) [M<sup>+</sup> - PhSH - CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 225 (10), 223 (13), 193 (8), 191 (7), 163 (12), 149 (8), 123 (12), 109 (42) [PhS<sup>+</sup>], 97 (20), 88 (13), 69 (14), 57 (8).

**Exakte Masse** (Schubstange, 70 eV):

[M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>] (C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>) ber.: 383.099 gef.: 383.099

**C,H-Analyse:**

C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> (414.53)	ber.: C 55.05	H 6.32
	gef.: C 55.23	H 6.19

Die Daten der Röntgenstrukturanalyse von **61a** finden sich im Anhang, Kap. 2.1

### 3.1.7 Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung

#### 3.1.7.1 Aktivierung des Raney-Nickels

In einem 1000 ml Becherglas werden 40.00 g der 45 - 55 % Nickel enthaltenen gepulverten Aluminium-Nickel Legierung (Fa. *Acros*) in 250 ml Wasser unter einer Argondusche durch starkes Rühren aufgeschlämmt. Man gibt unter Kühlung im Wasserbad 52.00 g (1.30 mol) festes NaOH möglichst schnell so zu, daß die Lösung nicht überschäumt und eine Temperatur von 60 °C nicht überschritten wird. Nach beendeter Zugabe lässt man so lange rühren, bis die Lösung erkaltet ist. Man lässt den Nickelschwamm absitzen und dekantiert die wässrige Phase vorsichtig ab. Nach dreimaligem Waschen mit Wasser wäscht man noch dreimal mit Ethanol und spült den Nickelschwamm mit Ethanol in das Autoklavengefäß.

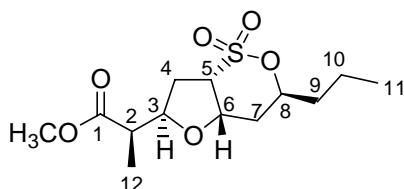
Obwohl der Katalysator unter einem Lösungsmittel einige Zeit aufbewahrt werden kann, ist es zweckmäßig, ihn stets direkt vor der Verwendung herzustellen, da durch die Lagerung ein erheblicher Aktivitätsverlust eintritt.

### 3.1.7.2 Desulfurierung des *S,O*-Acetals **61a**

Zu der frisch hergestellten Raney-Nickel-Suspension in 250 ml Ethanol gibt man 4.00 g (9.66 mmol) des *S,O*-Acetals **61a** und rührt diese Suspension 24 h im Autoklaven bei Raumtemperatur und einem H<sub>2</sub>-Druck von 50 bar. Der Raney-Nickel-Katalysator wird durch Filtration über eine Glasfilterfritte G4 abgetrennt und mit 400 ml warmem THF gewaschen. Das Filtrat wird bis zur Trockne eingeeignet und der Rückstand, in Dichlormethan aufgetragen, durch flashchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Diethylether/Essigester (4 : 1 : 1) als Laufmittel in drei Fraktionen getrennt.

**Achtung: Den aktivierten Raney-Nickel-Katalysator nicht trocken saugen!!! Trockenes Raney-Nickel ist selbstentzündlich!!!** Zur Entsorgung spült man den Nickelschwamm mit Wasser auf einen Faltenfilter und lässt ihn in einem großen Becherglas kontrolliert abbrennen.

#### 1. Fraktion: (2*R*)-2-[(2*R*,4*aS*,6*S*,7*aS*)-4,4-Dioxo-6-propylhexahydro-1,5-dioxa-4λ<sup>6</sup>-thiinden-2-yl]propionsäuremethylester (**99**):



**Ausbeute:** 591.3 mg (1.93 mmol; 20 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.74 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Essigester/Diethylether (4 : 1 : 1))

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** - 49.4 (c = 1.20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Smp.:** 92 - 94 °C (racemisch)

**IR (KBr):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 2977 (m, CH), 2960 (m, CH), 2941 (m, CH), 1735 (s, C=O), 1462 (m), 1436 (m), 1380 (m), 1344(s, SO<sub>2</sub>OR), 1211 (m), 1169 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1073 (m), 895 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.93 (t,  $J_{11,10} = 7.19$  Hz, 3 H, 11-H), 1.15 (d,  $J_{12,2} = 7.15$  Hz, 3 H, 12-H), 1.40 - 1.46 (m, 1 H, 1x 10-H), 1.46 - 1.59 (m, 2 H, 1x 9-H und 2x 10-H), 1.72 - 1.78 (m, 1 H, 1x 9-H), 1.87 (ddd,  $J_{7,6} = 3.24$  Hz,  $J_{7,8} = 11.79$  Hz,  $J_{7,7} = 15.15$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.07 - 2.14 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 7-H), 2.59 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,12} = 7.23$  Hz, 1 H, 2-H), 2.72 (dd,  $J_{4,3} = 7.04$  Hz,  $J_{4,4} = 14.33$  Hz, 1 H, 1x 4-H), 3.66 (dd,  $J_{5,4} = 4.50$  Hz,  $J_{5,6} = 7.23$  Hz, 1 H, 5-H), 3.70 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.43 (dd,  $J_{6,7} = 3.12$  Hz,  $J_{6,5} = 7.29$  Hz, 1 H, 6-H), 4.64 (q mit  $J_{3,2} = J_{3,4} = J_{3,4} = 7.99$  Hz, 1 H, 3-H), 4.89 - 4.94 (m, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 13.16 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 13.59 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 17.95 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 31.49 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 32.22 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 36.68 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 45.35 (d, CH, C-2), 51.85 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 60.00 (d, CH, C-5), 76.58 (d, CH, C-6), 79.97 (d, CH, C-3), 81.25 (d, CH, C-8), 174.26 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 306 (0.1) [M<sup>+</sup>], 275 (5) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 246 (19) [M<sup>+</sup> - HCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 225 (3) [M<sup>+</sup> - SO<sub>3</sub>H], 219 (13) [M<sup>+</sup> - CHCH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (α-Spaltung)], 199 (3) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> - SO<sub>2</sub>], 181 (2), 170 (4), 164 (23), 149 (8), 138 (13), 137 (100) [M<sup>+</sup> - SO<sub>3</sub>H - CHCH<sub>3</sub>COHOCH<sub>3</sub>], 121 (13), 115 (16), 109 (13), 95 (19), 88 (26), 81 (89) [SO<sub>3</sub>H<sup>+</sup>], 69 (14), 67 (14), 59 (19), 55 (32), 43 (24) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 41 (28).

**C,H-Analyse:**

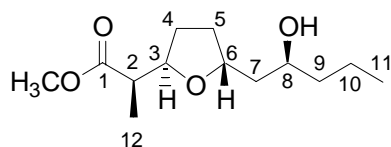
C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> S (306.4)	ber.:	C 50.96	H 7.24	S 10.47
	gef.:	C 51.25	H 7.44	S 10.23

**Exakte Masse** (CI):

[M<sup>+</sup> + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] (C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub>S) ber.: 324.148      gef.: 324.146

Die Daten der Röntgenstrukturanalyse von **99** finden sich im Anhang, Kap. 2.2

**2. Fraktion: (2*R*)-2-[(2*S*,5*S*)-5-[(2*S*)-2-Hydroxypentyl]-tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (6-*epi*-62)**



**Ausbeute:** 71 mg (0.29 mmol; 3 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Essigester/Diethylether (4 : 1 : 1))

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>:** - 16.4 (c = 1.02, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3507 (br., s, OH), 2958 (s, CH), 2936 (s, CH), 2874 (m, CH), 1741 (s, C=O), 1461 (m), 1436 (m), 1261 (m), 1200 (s), 1166 (m), 1082 (s), 1065 (s), 853 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.90 (t, *J*<sub>11,10</sub> = 7.02 Hz, 3 H, 11-H), 1.10 (d, *J*<sub>12,2</sub> = 7.24 Hz, 3 H, 12-H), 1.29 - 1.69 (m, 8 H, 1x 4-H, 1x 5-H, 2x 7-H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.99 - 2.13 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.53 (dq wie qu, *J*<sub>2,3</sub> = *J*<sub>2,12</sub> = 7.19 Hz, 1 H, 2-H), 3.67 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 - 3.82 (m, 1 H, 8-H), 4.10 - 4.20 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 13.39 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 14.13 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 18.62 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 29.33 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 32.67 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 39.66 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 42.20 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 45.26 (d, CH, C-2), 51.73 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 71.56 (d, CH, C-8), 80.13 (d, CH, C-3 oder C-6), 80.17 (d, CH, C-3 oder C-6), 174.98 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):**

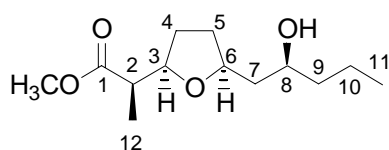
*m/z* (%): 227 (0.8), 226 (1.6) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 213 (0.4) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 208 (0.4), 201 (19) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (α-Spaltung)], 197 (4), 195 (1) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O - OCH<sub>3</sub>], 184 (5), 183 (14), 172 (10), 169 (11), 158 (10), 157 (100) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OH (α-Spaltung)], 154 (4), 151 (4), 141 (7), 140 (13), 139 (13), 130 (30), 125 (48), 117 (21), 113 (54), 112 (17), 101 (5), 98 (7), 97 (25), 95 (28), 88

(37), 85 (33), 73 (20), 71 (67) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sup>+</sup>], 69 (49), 67 (27), 57 (34), 55 (68), 43 (46) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 41(44).

### C,H-Analyse:

C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> (244.3)	ber.:	C 63.91	H 9.90
	gef.:	C 64.16	H 10.04

### 3. Fraktion: (2R)-2-[(2R,5S)-5-[(2S)-2-Hydroxypentyl]-tetrahydrofuran-2-yl]propion-säuremethylester (62)



**Ausbeute:** 1.27 g (5.20 mmol; 54 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.38 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Essigester/Diethylether (4 : 1 : 1))

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** - 22.4 (c = 1.19, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (S)-1,2-Pentenoxid (**55**) ee = 97 %)

- 23.5 (c = 1.43, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (S)-1,2-Pentenoxid (**55**) ee > 99 %)

### IR (Film):

ν (cm<sup>-1</sup>): 3427 (br. s, OH), 2955 (s, CH), 2872 (m, CH), 1736 (s, C=O), 1607 (w), 1514 (w), 1460 (m), 1377 (w), 1257 (w), 1163 (s), 1056 (m), 832 (w).

### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.91 (t, J<sub>11,10</sub> = 7.05 Hz, 3 H, 11-H), 1.10 (d, J<sub>12,2</sub> = 7.03 Hz, 3 H, 12-H), 1.30 - 1.59 (m, 4 H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.59 - 1.67 (m, 3 H, 1x 4-H, 1x 5-H und 1x 7-H), 1.67 - 1.74 (m, 1 H, 1x 7-H), 1.93 - 2.02 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.54 (dq wie p, J<sub>2,3</sub> = J<sub>2,12</sub> = 7.07 Hz, 1 H, 2-H), 2.80 (br. s, 1 H, OH), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 - 3.83 (m, 1 H, 8-H), 3.94 - 3.99 (m, 1 H, 3-H), 4.10 - 4.16 (m, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 13.51 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 14.09 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 18.97 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 28.81 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 30.56 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 39.36 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 40.99 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 45.27 (d, CH, C-2), 51.69 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 68.74 (d, CH, C-8), 77.35 (d, CH, C-6), 81.03 (d, CH, C-3), 175.26 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 227 (0.6), 226 (2.6) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 213 (0.6) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 208 (0.6), 201 (9) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (α-Spaltung)], 197 (7), 195 (12) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O - OCH<sub>3</sub>], 184 (10), 183 (56), 172 (10), 169 (21), 158 (9), 157 (100) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OH (α-Spaltung)], 151 (7), 143 (7), 140 (14), 139 (26), 130 (40), 125 (61), 117 (23), 113 (50), 112 (17), 101 (6), 98 (9), 97 (30), 95 (31), 88 (40), 85 (37), 73 (26), 71 (48) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sup>+</sup>], 69 (61), 67 (31), 57 (42), 55 (87), 43 (59) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 41(56).

**Exakte Masse** (Schubstange, 70 eV):

[M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O] (C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>)      ber.: 226.157      gef.: 226.159

**C,H-Analyse:**

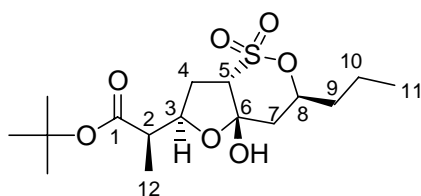
C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (244.3)      ber.: C 63.91      H 9.90  
gef.: C 63.66      H 10.15

### 3.1.8 Ozonolyse von 59a zum *tert*-Butylester 105

Es wurde nach der unter Kap. 3.1.5 angegebenen Arbeitsvorschrift verfahren:

Ansatzgrößen: 3.00 g (11.54 mmol) isomerenreines Olefin **59a**  
 3.60 g (42.86 mmol) NaHCO<sub>3</sub>, 24 ml abs. *t*-BuOH, 90 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 1.86 ml (23.08 mmol) abs. Pyridin, 1.09 ml (11.54 mmol) abs. Ac<sub>2</sub>O

**(2R)-2-[(2R,4aS,6S,7aS)-7a-Hydroxy-4,4-dioxo-6-propylhexahydro-1,5-dioxa-4λ<sup>6</sup>-thiainden-2-yl]propionsäure-*tert*-butylester (105):**



**Ausbeute:** 2.84 g (7.80 mmol; 68 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.53 (Diethylether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 : 1))

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.94 (t,  $J_{11,10} = 7.26$  Hz, 3 H, 11-H), 1.25 (d,  $J_{12,2} = 7.67$  Hz, 3 H, 12-H), 1.45 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 - 1.62 (m, 3 H, 1x 9-H und 2x 10-H), 1.71 - 1.78 (m, 1 H, 1x 9-H), 2.07 (dd,  $J_{7,8} = 12.01$  Hz,  $J_{7,7} = 14.87$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.22 (d,  $J_{7,7} = 13.96$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.45 (ddd,  $J_{4,5} = 7.39$  Hz,  $J_{4,3} = 9.43$  Hz,  $J_{4,4} = 14.07$  Hz, 1 H, 1x 4-H), 2.53 (dq,  $J_{2,3} = 6.04$  Hz,  $J_{2,12} = 7.14$  Hz, 1 H, 2-H), 2.62 (dd,  $J_{4,3} = 6.89$  Hz,  $J_{4,4} = 14.09$  Hz, 1 H, 1x 4-H), 3.62 (d,  $J_{5,4} = 7.27$  Hz, 1 H, 5-H), 4.55 - 4.60 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 13.55 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 15.31 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 17.99 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 28.01 (q, CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.23 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 36.27 (t, CH<sub>2</sub>, C-8), 39.51 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 45.51 (d, CH, C-2), 66.25 (d, CH, C-5), 80.37 (d, CH, C-8), 81.57 (d, CH, C-3), 82.09 (s, C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 104.54 (s, C<sub>q</sub>, C-6), 175.09 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

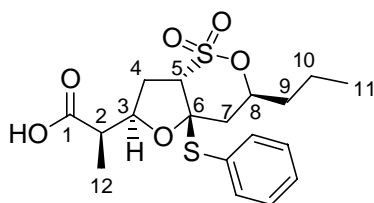


### 3.1.9 Umsetzung des *tert*-Butylesterhalbacetals **105** zur freien Säure des *S,O*-Acetals **106**

Es wird nach der in Kap. 3.1.6 angegebenen Arbeitsvorschrift verfahren.

Ansatzgrößen: 2.47 g (6.79 mmol) Halbacetal **105**  
15 ml Dichlormethan  
4.51 ml (44.11 mmol) Thiophenol, 0.98 ml (7.80 mmol)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

(2*R*)-2-[(2*R*,4*aS*,6*S*,7*aR*)-4,4-Dioxo-7*a*-phenylsulfanyl-6-propylhexahydro-1,5-dioxa-4 $\lambda$ <sup>6</sup>-thiainden-2-yl]propionsäure (**106**):



**Ausbeute:** 1.44 g (3.60 mmol, 53 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.55 (Essigester)

**Smp.:** 128 - 130 °C

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3109 (br. m, OH), 2963 (s, CH), 2938 (s, CH), 2889 (s, CH), 1710 (s, C=O), 1463 (s), 1371 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1254 (m), 1230 (m), 1175 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1087 (m), 1054 (m), 1019 (m), 990 (m), 893 (s), 808 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.88 (t,  $J_{11,10} = 7.12$  Hz, 3 H, 11-H), 1.25 (d,  $J_{12,2} = 7.11$  Hz, 3 H, 12-H), 1.32 - 1.38 (m, 1 H, 1x 10-H), 1.41 - 1.49 (m, 2 H, 1x 9-H und 1x 10-H), 1.61 - 1.68 (m, 1 H, 1x 9-H), 2.14 - 2.21 (m, 2 H, 2x 7-H), 2.64 (ddd,  $J_{4,5} = 7.20$  Hz,  $J_{4,3} = 9.41$  Hz,  $J_{4,4} = 14.01$  Hz, 1 H, 1x 4-H), 2.83 (dd,  $J_{4,3} = 6.93$  Hz,  $J_{4,4} = 13.93$  Hz, 1 H, 1x 4-H), 3.12 (dq,  $J_{2,12} = 7.11$  Hz,  $J_{2,3} = 10.34$  Hz, 1 H, 2-H), 3.84 (d,  $J_{5,4} = 7.08$  Hz, 1 H, 5-H), 4.67 - 4.71 (m, 1 H, 8-H), 4.87

(ddd,  $J_{3,4} = 6.97$  Hz,  $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.78$  Hz), 7.34 - 7.42 (m, 3 H, 1x Phenyl-*p*-H und 2x Phenyl-*m*-H), 7.51 - 7.59 (m, 2 H, 2x Phenyl-*o*-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 13.50 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11), 13.94 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12), 17.88 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10), 31.69 (t,  $\text{CH}_2$ ), 36.23 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9), 40.03 (t,  $\text{CH}_2$ ), 46.74 (d, CH, C-2), 65.22 (d, CH, C-5), 81.41 (d, CH, C-8), 83.00 (d, CH, C-3), 95.51 (s,  $\text{C}_q$ , C-6), 129.37 (d, CH, Phenyl-*m*-C), 129.83 (d, CH, Phenyl-*p*-C), 129.88 (s,  $\text{C}_q$ , Phenyl-*i*-C), 136.28 (d, CH, Phenyl-*o*-C), 179.47 (s,  $\text{C}_q$ , C-1).

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 30 V, negativ):

$m/z$  (%): 399 (100)  $[\text{M} - \text{H}^+]$ .

**C,H-Analyse:**

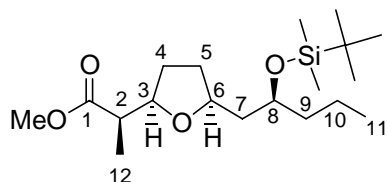
$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}_2$ (400.5)	ber.:	C 53.94	H 6.04	S 16.01
	gef.:	C 54.04	H 6.27	S 15.47

## 3.2 Überführung des *n*-Propylactinsäuremethylesters **62** in das fortgeschrittene Hydroxyalkylfuran **50**

### 3.2.1 Silylierung des *n*-Propylactinsäuremethylesters **62**

8.66 g (35.47 mmol) *n*-Propylactinsäuremethylester **62** werden in 310 ml abs. DMF gelöst und bei RT nacheinander mit 6.04 g (88.68 mmol) Imidazol, 4.33 g (35.47 mmol) DMAP und 10.69 g (70.95 mmol) TBDMSCl versetzt. Man lässt 3 h bei RT rühren und bricht die Reaktion durch Zugabe von 500 ml H<sub>2</sub>O ab. Man gibt 400 ml Diethylether hinzu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige noch dreimal mit jeweils 400 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 500 ml 2 N HCl und 500 ml ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels Diethylether an Kieselgel erhält man den silylgeschützten Hydroxysäuremethylester **107** als farbloses Öl.

**(2*R*)-2-{(2*R*,5*S*)-5-[(2*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]tetrahydrofuran-2-yl}-propionsäuremethylester (**107**):**



**Ausbeute:** 12.70 g (35.47 mmol; 100 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.82 (Diethylether)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** + 10.5 (c = 1.02, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 2957 (s, CH), 2936 (s, CH), 2858 (s, CH), 1744 (s, C=O), 1472 (m), 1463 (m), 1435 (w), 1378 (m), 1361 (w), 1256 (s), 1197 (m), 1163 (m), 1125 (m), 1068 (s), 1041 (s), 1006 (w), 941 (w), 837 (s), 776 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): -0.02 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (t,  $J_{11,10} = 7.28$  Hz, 3 H, 11-H), 1.09 (d,  $J_{12,2} = 7.02$  Hz, 3 H, 12-H), 1.28 - 1.34 (m, 2 H, 2x 10-H), 1.37 - 1.42 (m, 2 H, 2x 9-H), 1.43 - 1.60 (m, 4 H, 1x 4-H, 1x 5-H und 2x 7-H), 1.90 - 1.96 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.49 (dq,  $J_{2,12} = 7.10$  Hz,  $J_{2,3} = 8.06$  Hz, 1 H, 2-H), 3.67 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 - 3.82 (m, 1 H, 8-H), 3.87 - 3.95 (m mit  $J_{3,2} = 7.83$  Hz, 2 H, 1x 3-H und 1x 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): -4.73 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.55 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 13.40 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 14.35 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 18.01 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 18.11 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.95 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.70 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 31.46 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 40.50 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 43.38 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 45.55 (d, CH, C-2), 51.51 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 69.57 (d, CH, C-8), 76.17 (d, CH, C-6), 80.21 (d, CH, C-3), 175.38 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 327 (2) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 302 (3), 301 (18) [M<sup>+</sup> - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 271 (4) [M<sup>+</sup> - CHCH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 231 (9), 230 (19), 229 (100), 213 (2), 197 (4), 187 (10), 183 (11), 173 (16), 157 (7), 149 (5), 147 (11), 139 (4), 131 (5), 125 (5), 121 (4), 104 (4), 101 (8), 89 (12), 75 (18) [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiOH<sup>+</sup>], 73 (13), 69 (4), 59 (7), 57 (7), 55 (5), 41 (7).

**C,H-Analyse:**

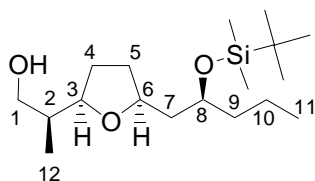
C <sub>19</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> Si (358.6)	ber.:	C 63.64	H 10.68
	gef.:	C 63.72	H 11.02

**3.2.2 Reduktion des silylgeschützten Hydroxymethylesters 107**

Eine Suspension von 2.19 g (57.63 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 600 ml abs. Diethylether wird bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von 13.75 g (38.40 mmol) des Esters **107** in 300 ml abs. Diethylether versetzt. Nach beendeter Zugabe erwärmt man auf RT und läßt 2 h bei dieser Temperatur rühren. Anschließend hydrolysiert man unter Eiskühlung vorsichtig mit kaltem Wasser bis zur Beendigung der Gasentwicklung (ca. 100 ml). Nach Abdekantieren der organischen Phase wird der entstandene Niederschlag mit 2 N HCl wieder in Lösung gebracht. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit jeweils 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen, über

MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die flashchromatographische Reinigung mittels Diethylether an Kieselgel liefert das monoblockierte Diol **108** als farbloses Öl.

**(2S)-2-[(2R,5S)-5-[(2S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]tetrahydrofuran-2-yl]-propan-1-ol (108):**



**Ausbeute:** 11.54 g (34.96 mmol; 91 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.70 (Diethylether)

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>:** + 34.9 (c = 1.14, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3450 (br. m, OH), 2958 (s, CH), 2934 (s, CH), 2858 (s, CH), 1472 (m), 1463 (m), 1379 (w), 1255 (s), 1129 (w), 1081 (s), 1043 (s), 1006 (w), 947 (w), 940 (w), 837 (s), 808 (w), 775 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.04 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.80 (d, *J*<sub>12,2</sub> = 6.94 Hz, 3 H, 12-H), 0.85 - 0.90 (m, 12 H, 3x 11-H und SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.24 - 1.32 (m, 2 H, 2x 10-H), 1.35 - 1.49 (m, 3 H, 1x 5-H und 2x 9-H), 1.52 - 1.61 (m, 3 H, 1x 4-H und 2x 7-H), 1.65 - 1.75 (m, 1 H, 2-H), 1.88 - 2.04 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 3.55 - 3.61 (m, 3 H, 1x 3-H und 2x 1-H), 3.76 - 3.80 (m, 1 H, 8-H), 3.92 - 3.98 (m, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): -4.83 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.40 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 13.72 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 14.32 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 17.98 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 18.11 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.91 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.61 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 30.79 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 40.55 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 41.00 (d, CH, C-2), 43.22 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 68.76 (t, CH<sub>2</sub>, C-1), 69.50 (d, CH, C-8), 76.57 (d, CH, C-6), 85.75 (d, CH, C-3).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

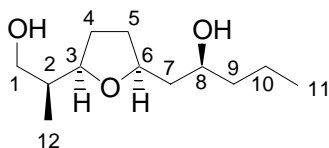
*m/z* (%): 274 (3), 273 (14) [ $M^+ - C(CH_3)_3$ ], 271 (4) [ $M^+ - C_3H_6OH$ ], 255 (10) [ $M^+ - C(CH_3)_3 - H_2O$ ], 203 (7), 201 (3), 199 (5), 188 (4), 187 (28) [ $C_4H_8OTBDMS^+$ ], 185 (22), 174 (5), 173 (34), 171 (11), 163 (19), 159 (11), 155 (24), 148 (8), 147 (70), 145 (27), 143 (6), 139 (10), 133 (7), 131 (22), 129 (27) [ $M^+ - C_5H_{10}OTBDMS$ ], 125 (5), 123 (6), 121 (14), 119 (7), 115 (14), 113 (7), 111 (18), 109 (26), 107 (21), 105 (53), 103 (6), 101 (29), 99 (21), 95 (26), 93 (27), 85 (11), 83 (14), 81 (24), 77 (11), 75 (100) [ $(CH_3)_2SiOH^+$ ], 73 (49), 71 (29), 69 (16), 67 (18), 59 (14), 57 (14), 55 (21), 43 (12), 41 (13).

**C,H-Analyse:**

$C_{18}H_{38}O_3Si$ (330.6)	ber.:	C 65.40	H 11.59
	gef.:	C 65.75	H 11.81

Bei zu langer Reaktionszeit erfolgt teilweise Desilylierung zum Diol **109**.

**(2S)-1-{(2S,5R)-5-[(1S)-2-Hydroxy-1-methylethyl]tetrahydrofuran-2-yl}-pentan-2-ol**  
**(109):**



**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.22 (Diethylether)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** + 18.0 (c = 1.23, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3371 (br. s, OH), 2960 (s, CH), 2935 (s, CH), 2914 (s, CH), 2875 (s, CH), 1465 (m), 1433 (w), 1420 (w), 1378 (m), 1122 (m), 1077 (s), 1046 (s), 1037 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.81 (d,  $J_{12,2} = 6.93$  Hz, 3 H, 12-H), 0.90 (t,  $J_{11,10} = 7.00$  Hz, 3 H, 11-H), 1.28 - 1.47 (m, 4 H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.50 - 1.64 (m, 4 H, 1x 4-H, 1x 5-H und 2x 7-H), 1.68 - 1.74 (m, 1 H, 2-H), 1.91 - 2.03 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.39 (br. s, 1 H, OH), 3.19 (br. s, 1 H,

OH), 3.53 - 3.68 (m, 3 H, 1x 3-H und 2x 1-H), 3.75 - 3.80 (m, 1 H, 8-H), 4.08 - 4.14 (m, 1 H, 6-H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 13.61 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 14.04 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 18.79 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 30.24 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 30.47 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 39.96 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 40.94 (d, CH, C-2), 42.37 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 67.87 (t, CH<sub>2</sub>, C-1), 68.79 (d, CH, C-8), 77.05 (d, CH, C-6), 84.90 (d, CH, C-3).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 217 (0.7) [M + H<sup>+</sup>], 198 (0.5) (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O), 186 (0.5), 173 (3) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (α-Spaltung)], 158 (6), 157 (59) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH (α-Spaltung)], 155 (16), 144 (3), 139 (12), 130 (8), 129 (31) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OH (α-Spaltung)], 121 (12), 112 (7), 111 (15), 102 (4), 99 (11), 98 (5), 97 (12), 95 (22), 93 (32), 87 (21), 85 (35), 84 (10), 83 (20), 81 (24), 79 (13), 73 (28), 71 (63), 70 (13), 69 (39), 67 (37), 57 (38), 56 (14), 55 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 45 (10), 43 (72), 42 (18), 41 (65).

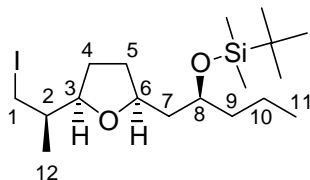
**C,H-Analyse:**

C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> (216.3)	ber.:	C 66.63	H 11.18
	gef.:	C 66.70	H 11.31

### 3.2.3 Iodierung des monosilylierten Diols **108**

Eine Lösung des 1.66 g (5.02 mmol) Alkohols **108** in einem Gemisch aus 65 ml abs. Diethylether und 25 ml abs. Acetonitril wird bei RT nacheinander mit 582 mg (8.54 mmol) Imidazol, 1.98 g (7.54 mmol) Triphenylphosphin und 1.91 g (7.54 mmol) Iod versetzt. Nach 1.5 h Rühren bei RT beendet man die Reaktion durch Zugabe von 65 ml H<sub>2</sub>O. Nach Trennung der Phasen extrahiert man die wässrige noch dreimal mit jeweils 65 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 65 ml einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Flashchromatographische Reinigung mittels Pentan/Essigester (10 : 1) an Kieselgel liefert das Iodid **65** als farbloses Öl.

***tert*-Butyl[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-((1*R*)-2-iod-1-methylethyl)tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-butoxy]dimethylsilan (65):**



**Ausbeute:** 2.12 g ( 4.83 mmol; 96 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.80 (Pentan/Essigester (10 : 1))

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** + 12.8 (c = 1.11, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (Film):

ν (cm<sup>-1</sup>): 2958 (s, CH), 2932 (s, CH), 2857 (s, CH), 1472 (m), 1463 (m), 1380 (m), 1254 (m), 1197 (w), 1078 (s), 1068 (s), 1040 (m), 836 (s), 775 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.05 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (t, *J*<sub>11,10</sub> = 7.19 Hz, 3 H, 11-H), 0.94 (d, *J*<sub>12,2</sub> = 6.52 Hz, 3 H, 12-H), 1.29 - 1.36 (m, 2 H, 2x 10-H), 1.39 - 1.46 (m, 4 H, 1x 2-H, 1x 5-H und 2x 9-H), 1.49 - 1.58 (m, 3 H, 1x 4-H und 2x 7-H), 1.91 - 1.96 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 3.25 (dd, *J*<sub>1,2</sub> = 7.06 Hz, *J*<sub>1,1</sub> = 9.42 Hz, 1 H, 1x 1-H), 3.41 - 3.47 (m, 2 H, 1x 1-H und 1x 3-H), 3.82 - 3.90 (m, 2 H, 1x 6-H und 1x 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): -4.56 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.41 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 14.38 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 15.02 (t, CH<sub>2</sub>, C-1), 17.62 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 18.03 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 18.15 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.98 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.36 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 31.63 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 40.55 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 40.84 (d, CH, C-2), 43.47 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 69.59 (d, CH, C-8), 75.90 (d, CH, C-6), 81.93 (d, CH, C-3).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 383 (1) [M<sup>+</sup> - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 313 (0.2), 311 (0.5), 271 (2) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>CHCH<sub>2</sub>I (α-Spaltung)], 269 (2), 239 (4) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OTBDMS (α-Spaltung)], 229 (1), 221 (3), 195 (5),



187 (10) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>OTBDMS<sup>+</sup> ( $\alpha$ -Spaltung)], 184 (4), 173 (15), 169 (3) [CH<sub>3</sub>CHCH<sub>2</sub>I<sup>+</sup> ( $\alpha$ -Spaltung)], 163 (5), 147 (100), 139 (5), 131 (12), 129 (6), 121 (6), 115 (7), 109 (28), 107 (8), 105 (22), 101 (25), 99 (7), 95 (15), 93 (17), 81 (10), 77 (9), 75 (95) [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiOH<sup>+</sup>], 73 (49), 71 (10), 69 (14), 67 (19), 59 (20), 57 (20), 55 (26), 43 (19), 41 (38).

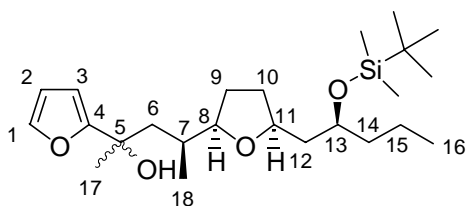
### C,H-Analyse:

C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> IO <sub>2</sub> Si (440.48)	ber.:	C 49.08	H 8.47
	gef.:	C 49.25	H 8.53

### 3.2.4 Halogen-Lithium-Austausch und Addition an 2-Acetylfuran (112)

500 mg (1.14 mmol) Iodid **65** werden in 20 ml abs. Diethylether gelöst und bei einer Temperatur von -78 °C tropfenweise mit 1.79 ml (2.50 mmol) *tert*-Butyllithium (1.4 M in Pentan) der Fa. Acros versetzt. Nach 1 h Rühren bei -78 °C gibt man bei dieser Temperatur tropfenweise 188 mg (1.71 mmol) 2-Acetylfuran (**112**) gelöst in 10 ml abs. Diethylether hinzu. Man läßt die Reaktionsmischung über Nacht auf RT kommen. Zur Beendigung der Reaktion gibt man die Mischung vorsichtig auf ein Gemisch aus 20 ml ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 20 ml Diethylether. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige zweimal mit jeweils 20 ml Diethylether. Anschließend neutralisiert man die wässrige Phase mit 2 N HCl und extrahiert erneut zweimal mit jeweils 20 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels Pentan/Essigester (10 : 1) an Kieselgel erhält man die diastereomeren Alkohole **114** als farblose Öle.

### (4S)-4-{(2R,5S)-5-[(2S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)pentyl]tetrahydrofuran-2-yl}-2-furan-2-yl-pentan-2-ol (114):



**Ausbeute.** 334 mg (0.79 mmol; 70 %)

**1. Diastereomer:**

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.61 (Pentan/Essigester (10 : 1))

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** + 50.7 (c = 1.07, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3387 (br. m, OH), 2959 (s, CH), 2933 (s, CH), 2908 (s, CH), 2875 (s, CH), 2858 (s, CH), 1472 (m), 1463 (m), 1379 (m), 1256 (s), 1150 (m), 1070 (s), 1042 (s), 1003 (m), 948 (m), 837 (s), 808 (m), 776 (s), 729 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.06 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.78 (d,  $J_{18,7} = 6.97$  Hz, 3 H, 18-H), 0.83 - 0.95 (m, 12 H, 3x 16-H und SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.28 - 1.49 (m, 5 H, 1x 9-H, 2x 14-H und 2x 15-H), 1.45 (s, 3 H, 17-H), 1.49 - 1.57 (m, 2 H, 1x 10-H und 1x 12-H), 1.61 - 1.67 (m, 1 H, 1x 12-H), 1.86 - 1.99 (m, 4 H, 2x 6-H, 1x 9-H und 1x 10-H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H, 8-H), 3.79 - 3.85 (m, 1 H, 13-H), 3.91 - 3.96 (m, 1 H, 11-H), 5.41 (br. s, 1 H, OH), 6.20 (d,  $J_{3,2} = 3.12$  Hz, 1 H, 3-H), 6.27 (dd,  $J_{2,1} = 1.85$  Hz,  $J_{2,3} = 3.06$  Hz, 1 H, 2-H), 7.29 (d,  $J_{1,2} = 1.94$  Hz, 1 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): -4.62, (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.33 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 14.41 (q, CH<sub>3</sub>, C-16), 17.87 (t, CH<sub>2</sub>, C-15), 18.11 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.77 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 25.95 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.06 (q, CH<sub>3</sub>, C-17), 30.26 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 31.35 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 35.57 (d, CH, C-7), 40.47 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 42.99 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 48.47 (t, CH<sub>2</sub>, C-6), 69.50 (d, CH, C-13), 71.27 (s, C<sub>q</sub>, C-5), 76.65 (d, CH, C-11), 85.15 (d, CH, C-8), 104.56 (d, CH, C-3), 109.88 (d, CH, C-2), 140.78 (d, CH, C-1), 161.45 (s, C<sub>q</sub>, C-4).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 406 (0.2) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 349 (0.2) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 277 (0.2), 257 (1), 243 (1), 242 (3), 241 (13), 229 (1), 206 (1), 205 (2), 201 (1), 199 (3), 187 (9) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>OTBDMS<sup>+</sup>], 173 (9), 171 (4), 169 (7), 161 (6), 159 (7), 149 (3), 148 (6), 147 (38), 145 (6), 143 (7), 135 (17), 133 (9), 131 (12), 129 (7), 121 (7), 119 (5), 117 (5), 115 (9), 113 (12), 109 (10), 108 (88), 107 (10), 105 (15), 101 (15), 95 (18), 93 (16), 91 (14), 81 (12), 79 (17), 77 (27), 75 (100) [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiOH<sup>+</sup>], 73 (33), 67 (7), 65 (7), 59 (12), 57 (28), 55 (13), 43 (7), 41 (18).

**C,H-Analyse:**

$C_{24}H_{44}O_4Si$ (424.7)	ber.:	C 67.87	H 10.44
	gef.:	C 67.62	H 10.83

**2. Diastereomer:**

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.45 (Pentan/Essigester (10 : 1))

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>:** + 10.1 (c = 1.18, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3411 (br. m, OH), 2958 (s, CH), 2934 (s, CH), 2909 (s, CH), 2875 (s, CH), 2858 (s, CH), 1472 (m), 1463 (m), 1379 (m), 1256 (s), 1157 (m), 1072 (s), 1043 (s), 1006 (m), 942 (m), 837 (s), 808 (m), 776 (s), 730 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): 0.08 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 - 1.03 (m, 15 H, 3x 16-H, 3x 18-H und SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 - 1.38 (m, 2 H, 2x 15-H), 1.40 - 1.49 (m, 2 H, 2x 14-H), 1.51 - 1.60 (m, 2 H, 1x 9-H und 1x 10-H), 1.54 (s, 3 H, 17-H), 1.59 - 1.63 (m, 1 H, 1x 12-H), 1.65 - 1.71 (m, 1 H, 1x 12-H), 1.76 (dd,  $J_{6,7} = 3.10$  Hz,  $J_{6,6} = 14.59$  Hz, 1 H, 1x 6-H), 1.84 - 1.91 (m, 1 H, 7-H), 1.94 - 2.04 (m, 2 H, 1x 9-H und 1x 10-H), 2.19 (dd,  $J_{6,7} = 6.66$  Hz,  $J_{6,6} = 14.69$  Hz, 1 H, 1x 6-H), 3.43 - 3.48 (m, 1 H, 8-H), 3.83 - 3.89 (m, 1 H, 13-H), 3.96 - 3.99 (m, 1 H, 11-H), 4.88 (br. s, 1 H, OH), 6.21 (d,  $J_{3,2} = 3.15$  Hz, 1 H, 3-H), 6.31 (dd,  $J_{2,1} = 1.90$  Hz,  $J_{2,3} = 3.05$  Hz, 1 H, 2-H), 7.34 (s, 1 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): -4.69 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.44 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 14.34 (q, CH<sub>3</sub>, C-16), 17.94 (t, CH<sub>2</sub>, C-15), 18.08 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.51 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 25.92 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.09 (q, CH<sub>3</sub>, C-17), 30.05 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 31.52 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 34.60 (d, CH, C-7), 40.61 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 43.10 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 47.14 (t, CH<sub>2</sub>, C-6), 69.51 (d, CH, C-13), 70.08 (s, C<sub>q</sub>, C-5), 76.38 (d, CH, C-11), 84.97 (d, CH, C-8), 103.26 (d, CH, C-3), 109.88 (d, CH, C-2), 140.88 (d, CH, C-1), 161.79 (s, C<sub>q</sub>, C-4).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 406 (0.3) [ $M^+ - H_2O$ ], 349 (1) [ $M^+ - H_2O - C(CH_3)_3$ ], 277 (1), 257 (2), 243 (1), 242 (5), 241 (27), 229 (1), 206 (2), 205 (3), 201 (2), 199 (5), 187 (13) [ $C_4H_8OTBDMS^+$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 173 (11), 171 (5), 169 (9), 161 (7), 159 (9), 149 (4), 148 (7), 147 (56), 145 (8), 143 (8), 135 (12), 133 (8), 131 (12), 129 (7), 121 (7), 119 (6), 117 (5), 115 (9), 113 (13), 109 (9), 108 (81), 107 (10), 105 (16), 101 (17), 95 (25), 93 (16), 91 (15), 81 (12), 79 (20), 77 (29), 75 (100) [ $(CH_3)_2SiOH^+$ ], 73 (39), 67 (7), 65 (9), 59 (13), 57 (22), 55 (12), 43 (6), 41 (18).

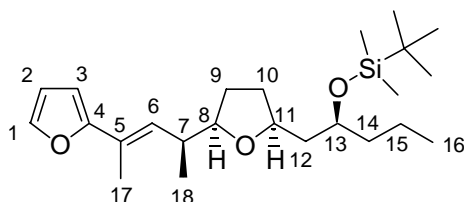
**C,H-Analyse:**

$C_{24}H_{44}O_4Si$ (424.7)	ber.:	C 67.87	H 10.44
	gef.:	C 68.06	H 10.67

### 3.2.5 Eliminierung der diastereomeren tertiären Alkohole **114** zum trisubstituierten (*E*)-konfigurierten Olefin **66**

Man löst 334 mg (0.79 mmol) der diastereomeren tertiären Alkohole **114** in 10 ml  $CHCl_3$  und gibt unter Rühren bei RT 1 Tropfen HCl konz. hinzu. Nach 30 min Rühren bei RT versetzt man mit 10 ml ges. wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige noch dreimal mit jeweils 10 ml  $CH_2Cl_2$ . Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Flashchromatographische Reinigung mittels Pentan/Essigester (10 : 1) liefert ausschließlich das Olefin **66** als hellgelbes Öl.

***tert*-Butyl-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-((*E*)-(1*S*)-3-furan-2-yl-1-methylbut-2-enyl)tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-butoxy]dimethylsilan (**66**):**



**Ausbeute:** 285 mg (0.70 mmol; 89 %)

**$R_f$ -Wert:** 0.76 (Pentan/Essigester (10 : 1))

$[\alpha]_D^{25}$ : - 7.3 (c = 1.20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2958 (s, CH), 2932 (s, CH), 2858 (s, CH), 1492 (w), 1465 (m), 1379 (m), 1252 (m), 1221 (w), 1159 (w), 1128 (w), 1072 (s), 1041 (m), 991 (w), 943 (m), 922 (w), 886 (m), 835 (s), 808 (m), 775 (s), 730 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.01 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (t,  $J_{16,15}$  = 7.20 Hz, 3 H, 16-H), 1.02 (d,  $J_{18,7}$  = 6.82 Hz, 3 H, 18-H), 1.24 - 1.37 (m, 2 H, 15-H), 1.39 - 1.46 (m, 3 H, 1x 10-H und 2x 14-H), 1.49 - 1.65 (m, 3 H, 1x 9-H und 2x 12-H), 1.80 - 1.95 (m, 2 H, 1x 9-H und 1x 10-H), 1.91 (d,  $J_{17,6}$  = 0.76 Hz, 3 H, 17-H), 2.62 - 2.67 (m, 1 H, 7-H), 3.69 - 3.74 (m, 1 H, 8-H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H, 1x 11-H und 1x 13-H), 5.97 (dd,  $J_{6,17}$  = 0.83 Hz,  $J_{6,7}$  = 10.10 Hz, 1 H, 6-H), 6.16 (d,  $J_{3,2}$  = 3.25 Hz, 1 H, 3-H), 6.34 (dd,  $J_{2,1}$  = 1.79 Hz,  $J_{2,3}$  = 3.27 Hz, 1 H, 2-H), 7.29 (d,  $J_{1,2}$  = 1.32 Hz, 1 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): -4.69 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.57 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 13.66 (q, CH<sub>3</sub>, C-17), 14.36 (q, CH<sub>3</sub>, C-16), 16.91 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 18.08 (t, CH<sub>2</sub>, C-15), 18.14 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.96 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.38 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 31.78 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 37.17 (d, CH, C-7), 40.49 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 43.39 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 69.81 (d, CH, C-13), 75.76 (d, CH, C-11), 82.60 (d, CH, C-8), 104.44 (d, CH, C-3), 110.91 (d, CH, C-2), 124.45 (s, C<sub>q</sub>, C-5), 128.26 (d, CH, C-6), 140.99 (d, CH, C-1), 156.26 (s, C<sub>q</sub>, C-4).

**NOESY**: (ausgewählte Kreuzpeaks)

Folgender starker Kreuzpeak spricht für das Vorliegen von **66** in der Vorzugskonformation **66a**:

- 7-H (2.62 - 2.67 ppm) / 17-H (1.19 ppm)

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 406 (2) [M<sup>+</sup>], 363 (1.1) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 349 (7) [M<sup>+</sup> - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 272 (7), 271 (37) [M<sup>+</sup> - C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O ( $\alpha$ -Spaltung)], 257 (6), 241 (3), 205 (10) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ( $\alpha$ -Spaltung)], 201 (9) [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OTBDMS<sup>+</sup> ( $\alpha$ -Spaltung)], 199 (9), 189 (8), 188 (17), 187 (99)

[C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>OTBDMS<sup>+</sup> (α-Spaltung)], 173 (9), 171 (4), 163 (4), 161 (12), 149 (4), 161 (12), 149 (4), 148 (7) 147 (45), 145 (7), 143 (6), 139 (32), 135 (36) [C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sup>+</sup> (α-Spaltung)], 133 (14), 131 (27), 129 (8), 121 (20), 119 (7), 117 (7), 115 (23), 108 (12), 107 (13), 105 (23), 101 (25), 99 (7), 95 (72), 93 (14), 91 (27), 83 (6), 81 (16), 79 (17), 77 (17), 75 (90) [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiOH<sup>+</sup>], 73 (100), 71 (26), 69 (18), 67 (15), 59 (22), 57 (23) [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>], 55 (28), 43 (19), 41 (28).

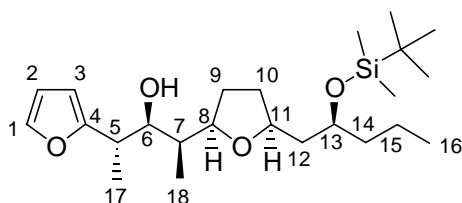
### C,H-Analyse:

C <sub>24</sub> H <sub>42</sub> O <sub>3</sub> Si (406.7)	ber.:	C 70.88	H 10.41
	gef.:	C 70.93	H 10.57

### 3.2.6 Hydroborierung des Olefins **66**

Man löst 264 mg (0.65 mmol) Olefin **66** in 5 ml abs. THF, kühlt mittels Eis-Wasser-Bad auf 0 °C und fügt tropfenweise 1.33 ml (1.30 mmol) BH<sub>3</sub>\*THF (0.98 M in THF) der Fa. *Aldrich* hinzu. Nach 3 h Rühren bei 0 °C und weiteren 3 h Rühren bei RT kühlt man erneut auf 0 °C ab, versetzt mit 0.2 ml H<sub>2</sub>O bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen ist und fügt dann 1.5 ml 3 N NaOH und 0.4 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 %ig hinzu. Man läßt 1 h bei RT rühren und versetzt dann mit 10 ml einer ges. wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung. Die Reaktionsmischung wird dreimal mit jeweils 10 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Flashchromatographische Reinigung mittels Pentan/Essigester (10 : 1) an Kieselgel liefert den Alkohol **50** als farbloses Öl.

**(2S, 3S, 4S)-2-[(2R,5S)-5-[(2S)-2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)pentyl]tetrahydrofuran-2-yl]-4-furan-2-yl-pentan-3-ol (50):**



**Ausbeute:** 178 mg (0.42 mmol; 65 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.32 (Pentan/Essigester (10 : 1))

$[\alpha]_D^{25}$ : + 25.8 (c = 1.02, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3482 (br. m, OH), 2959 (s, CH), 2934 (s, CH), 2909 (m, CH), (2882 (m), 2875 (m), 2858 (m), 1472 (w), 1463 (m), 1380 (w), 1255 (m), 1150 (m), 1126 (w), 1072 (s), 1042 (s), 1008 (m), 941 (m), 836 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.03 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (t,  $J_{16,15} = 7.27$  Hz, 3 H, 16-H), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 (d,  $J_{18,7} = 7.08$  Hz, 3 H, 18-H), 1.17 (d,  $J_{17,5} = 7.12$  Hz, 3 H, 17-H), 1.26 - 1.33 (m, 2 H, 2x 15-H), 1.37 - 1.48 (m, 3 H, 1x 10-H und 2x 14-H), 1.54 - 1.58 (m, 2 H, 2x 12-H), 1.58 - 1.68 (m, 1 H, 1x 9-H), 1.75 (nicht vollständig aufgelöstes ddq mit  $J_{7,6} = 1.93$  Hz,  $J_{7,18} = 7.41$  Hz, 1 H, 7-H), 1.89 - 1.97 (m, 2 H, 1x 9-H und 1x 10-H), 2.75 (br. s, 1 H, OH), 2.97 (nicht vollständig aufgelöstes dq mit  $J_{5,17} = 7.34$  Hz,  $J_{5,6} = 8.58$  Hz, 1 H, 5-H), 3.75 - 3.86 (m, 3 H, 1x 8-H, 1x 11-H und 1x 13-H), 4.00 (dd,  $J_{6,7} = 1.91$  Hz,  $J_{6,5} = 8.84$  Hz, 1 H, 6-H), 6.10 (d,  $J_{3,2} = 3.09$  Hz, 1 H, 3-H), 6.30 (dd,  $J_{2,1} = 1.92$  Hz,  $J_{2,3} = 3.05$  Hz, 1 H, 2-H), 7.32 (d,  $J_{1,2} = 1.62$  Hz, 1 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): -4.74 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.48 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 10.28 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 14.36 (q, CH<sub>3</sub>, C-16), 16.13 (q, CH<sub>3</sub>, C-17), 17.97 (t, CH<sub>2</sub>, C-15), 18.12 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.93 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.09 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 31.53 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 37.17 (d, CH, C-5), 38.98 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 40.50 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 43.21 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 69.59 (d, CH, C-13), 73.81 (d, CH, C-6), 76.07 (d, CH, C-11), 82.47 (d, CH, C-8), 105.11 (d, CH, C-3), 110.09 (d, CH, C-2), 140.92 (d, CH, C-1), 158.44 (s, C<sub>q</sub>, C-4).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 406 (0.1) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 367 (0.3) [M<sup>+</sup> - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 349 (0.6), 330 (1), 329 (5) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>CHC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O ( $\alpha$ -Spaltung)], 275 (3), 271 (4), 257 (5), 249 (3), 229 (2), 213 (1), 205 (3), 203 (2), 199 (12), 197 (9), 188 (4), 187 (21) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>OTBDMS<sup>+</sup>], 179 (3), 173 (8), 165 (9), 161 (7), 159 (6), 149 (5), 148 (8), 147 (59), 140 (5), 139 (49), 131 (10), 127 (11), 121 (10), 115 (10), 109 (6), 105 (12), 101 (11), 99 (6), 97 (8), 96 (31), 95 (100) [CH<sub>3</sub>CHC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> ( $\alpha$ -Spaltung)], 93 (7), 83 (14), 81 (31), 77 (7), 75 (57) [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiOH<sup>+</sup>], 73 (37), 71 (14), 69 (12), 67 (16), 59 (11), 57 (14), 55 (17), 43 (21), 41 (19).

**C,H-Analyse:**

$C_{24}H_{44}O_4Si$ (424.7)	ber.:	C 67.87	H 10.44
	gef.:	C 68.10	H 10.55

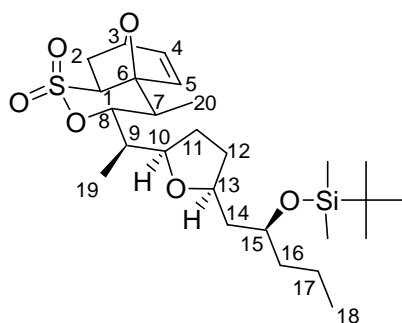


### 3.3 Darstellung des larger fragment 48 durch iterative Anwendung der „Baukastensequenz“

#### 3.3.1 Tandem-Veresterung/intramolekulare *Diels-Alder*-Cyclisierung

4.40 g (10.38 mmol) Furylalkohol **50** werden in 100 ml abs. THF gelöst, mit 5.76 ml (41.54 mmol) abs. NEt<sub>3</sub> versetzt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man tropfenweise 1.88 ml (20.77 mmol) frisch destilliertes Vinylsulfonsäurechlorid (**57**) hinzu. Man erwärmt auf Raumtemperatur und lässt noch über Nacht rühren. Zur Beendigung der Reaktion gibt man die Mischung auf 100 ml Eiswasser, sättigt mit NaCl, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige noch dreimal mit jeweils 70 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 70 ml 2 N HCl und 70 ml ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die flashchromatographische Reinigung mit Pentan/Essigester (2 : 1) liefert das sauerstoffverbrückte Sulton **67** als farblosen Feststoff (racemisch) bzw. als farbloses Öl (enantiomerenrein).

*tert*-Butyldimethyl-((1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-((1*S*,2*R*,3*S*,6*S*,8*R*)-2-methyl-5,5-dioxo-4,11-dioxa-5λ<sup>6</sup>-thiatricyclo[6.2.1.0<sup>1,6</sup>]undec-9-en-3-yl)ethyl]tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-butoxy)silan (**67**):



**Ausbeute:** 4.96 g (9.66 mmol; 93 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.50 (Pentan/Essigester (2 : 1))

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** - 9.2 (c = 0.95, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Smp.:** 133 - 134 °C (racemisch)

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2986 (m, CH), 2956 (s, CH), 2932 (s, CH), 2903 (m, CH), 2881 (m, CH), 2856 (m, CH), 1461 (m), 1362 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1257 (m), 1175 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1138 (m), 1109 (m), 1074 (m), 1050 (m), 1037 (m), 1002 (m), 948 (s), 918 (m), 888 (m), 868 (m), 836 (s), 778 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.04 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86 (t,  $J_{18,17} = 7.21$  Hz, 3 H, 18-H), 0.96 (d,  $J_{19,9} = 7.00$  Hz, 3 H, 19-H), 0.99 (d,  $J_{20,7} = 7.04$  Hz, 3 H, 20-H), 1.23 - 1.33 (m, 2 H, 2x 17-H), 1.37 - 1.43 (m, 2 H, 2x 16-H), 1.43 - 1.52 (m, 2 H, 1x 12-H und 1x 14-H), 1.56 - 1.61 (m, 2 H, 1x 11-H und 1x 14-H), 1.80 (dd,  $J_{2,1} = 7.84$  Hz,  $J_{2,2} = 12.15$  Hz, 1 H, 1x 2-H), 1.83 - 1.98 (m, 3 H, 1x 9-H, 1x 11-H und 1x 12-H), 2.49 - 2.56 (m, 2 H, 1x 2-H und 1x 7-H), 3.11 (dd,  $J_{1,2} = 3.41$  Hz,  $J_{1,2} = 7.89$  Hz, 1 H, 1-H), 3.76 - 3.85 (m, 2 H, 1x 10-H und 1x 15-H), 3.85 - 3.92 (m, 1 H, 13-H), 5.01 (dd,  $J_{8,9} = 1.48$  Hz,  $J_{8,7} = 11.09$  Hz, 1 H, 8-H), 5.18 (dd,  $J_{3,4} = 1.30$  Hz,  $J_{3,2} = 4.63$  Hz, 1 H, 3-H), 6.03 (d,  $J_{5,4} = 5.63$  Hz, 1 H, 5-H), 6.53 (dd,  $J_{4,3} = 1.66$  Hz,  $J_{4,5} = 5.63$  Hz, 1 H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): -4.59 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.53 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 7.85 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 11.67 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 14.33 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 18.01 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 18.06 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.94 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.14 (t, CH<sub>2</sub>, C-11), 30.14 (t, CH<sub>2</sub>, C-2), 31.76 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 33.45 (d, CH, C-7), 39.32 (d, CH, C-9), 40.48 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 43.68 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 57.64 (d, CH, C-1), 69.78 (d, CH, C-15), 75.96 (d, CH, C-13), 78.63 (d, CH, C-3), 79.13 (d, CH, C-10), 84.79 (d, CH, C-8), 92.20 (s, C<sub>q</sub>, C-6), 135.68 (d, CH, C-5), 139.75 (d, CH, C-4).

**MS** (Schubstange, 70 eV):

$m/z$  (%): 471 (3) [ $M^+$  - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ( $\alpha$ -Spaltung)], 459 (2), 458 (6), 457 (19) [ $M^+$  - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 406 (2), 350 (5), 349 (20), 313 (9) [ $M^+$  - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OTBDMS ( $\alpha$ -Spaltung)], 275 (21), 272 (8), 271 (36) [C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>OC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OTBDMS<sup>+</sup> ( $\alpha$ -Spaltung)], 257 (19), 241 (7), 229 (6), 213 (18), 205 (14), 203 (14), 199 (14), 188 (15), 187 (90) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>OTBDMS<sup>+</sup> ( $\alpha$ -Spaltung)], 173 (30), 165 (64), 161 (18), 159 (10), 147 (60), 145 (15), 139 (25), 135 (13), 131 (15), 121 (21), 115 (18), 109 (17), 108 (12), 107 (17), 105 (15), 101 (15), 95 (100), 93 (9), 81 (16), 75 (56), 73 (46).

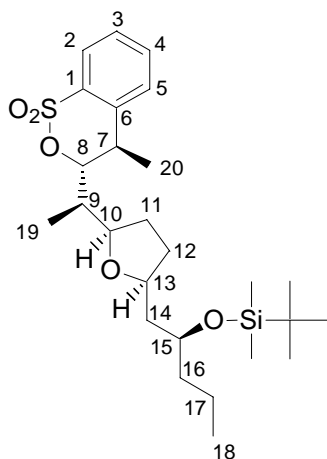
**C,H-Analyse:**

$C_{26}H_{46}O_6SSi$ (514.8)	ber.:	C 60.66	H 9.01	S 6.23
	gef.:	C 60.82	H 9.16	S 6.00

Die Daten der Röntgenstrukturanalyse von *rac*-**67** finden sich im Anhang, Kap. 2.3

**3.3.2 Tandem-Eliminierung/alkoxidirigierte 1,6-Addition**

9.07 g (17.64 mmol) des sauerstoffverbrückten Sultons **67** werden in 300 ml abs. THF gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit 24.26 ml (38.81 mmol) MeLi (1.6 M; Fa. Acros) versetzt. Man rührt noch 15 min bei dieser Temperatur, erwärmt auf RT und lässt so lange rühren, bis der UV-aktive DC-Spot ( $R_f = 0.26$ ; Pentan/Essigester (2 : 1)) des anfangs durch Deprotonierung gebildeten Dienols nicht mehr unter der UV-Lampe sichtbar ist (nach ca. 1.5 h). Zur Beendigung der Reaktion kühlt man erneut auf -78 °C ab und gibt 300 ml ges. wässrige  $NH_4Cl$ -Lsg. hinzu. Nach Trennung der Phasen extrahiert man die wässrige noch viermal mit jeweils 200 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Flashchromatographische Reinigung mittels Pentan/Essigester (3 : 2) an Kieselgel liefert drei Fraktionen.

**1. Fraktion: *tert*-Butyldimethyl((1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((1*R*)-1-((3*R*,4*R*)-4-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-1*H*-1 $\lambda^6$ -benzo[*c*][1,2]oxathiin-3-yl)ethyl]tetrahydrofuran-2-ylmethyl)butoxy)silan (123):**

**Ausbeute:** 480 mg (0.97 mmol; 6 %) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.68 (Pentan/Essigester (3 : 2))

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** + 21.3 (c = 1.02, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Smp.:** 85 - 87 °C

**IR (KBR):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2952 (s, CH), 2930 (s, CH), 2907 (m, CH), 2870 (m, CH), 1467 (m), 1366 (m), 1347 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1190 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1082 (m), 165 (m), 1034 (m), 961 (w), 931 (m), 882 (m), 839 (s), 808 (w), 780 (s), 762 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): 0.03 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.84 (t,  $J_{18,17} = 7.52$  Hz, 3 H, 18-H), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.99 (d,  $J_{19,9} = 7.01$  Hz, 3 H, 19-H), 1.24 - 1.32 (m, 2 H, 2x 17-H), 1.37 (d,  $J_{20,7} = 7.06$  Hz, 3 H, 20-H), 1.38 - 1.43 (m, 2 H, 2x 16-H), 1.45 - 1.60 (m, 4 H, 1x 11-H, 1x 12-H und 2x 14-H), 1.91 - 1.94 (m, 1 H, 9-H), 1.94 - 2.02 (m, 2 H, 1x 11-H und 1x 12-H), 3.33 (dq,  $J_{7,20} = 6.99$  Hz,  $J_{7,8} = 10.44$  Hz, 1 H, 7-H), 3.78 - 3.88 (m, 2 H, 1x 10-H und 1x 15-H), 3.93 - 3.98 (m, 1 H, 13-H), 5.22 (dd,  $J_{8,9} = 0.95$  Hz,  $J_{8,7} = 10.22$  Hz, 1 H, 8-H), 7.36 - 7.41 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 5-H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H, 4-H), 7.82 (d,  $J_{2,3} = 7.59$  Hz, 1 H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): -4.62 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.55 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 8.91 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 14.29 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 17.28 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 18.05 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 18.08 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.93 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.52 (t, CH<sub>2</sub>, C-11), 31.68 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 33.63 (d, CH, C-7), 40.47 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 40.93 (d, CH, C-9), 43.82 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 69.65 (d, CH, C-15), 75.87 (d, CH, C-13), 78.98 (d, CH, C-10), 87.08 (d, CH, C-8), 124.63 (d, CH, C-2), 127.22 (d, CH, C-3), 127.87 (d, CH, C-5), 132.68 (d, CH, C-4), 134.87 (s, C<sub>q</sub>, C-6), 139.75 (d, CH, C-1).

**MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):**

$m/z$  (%): 481 (1) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 453 (4) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 439 (42) [M<sup>+</sup> - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 421 (8), 403 (4), 367 (34), 351 (9), 349 (8), 347 (5), 333 (9), 325 (8), 321 (11), 300 (9), 295 (20), 283 (63), 281 (19), 271 (9), 267 (10), 259 (8), 255 (14), 241 (65), 213 (13), 199 (12), 197 (12), 187 (33) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>OTBDMS<sup>+</sup> (α-Spaltung)], 185 (16), 183 (22), 173 (41), 167 (14), 147 (29), 144 (22),

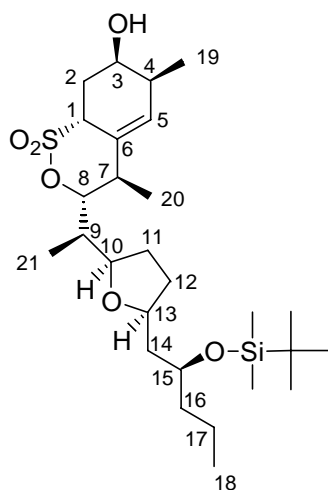
143 (19), 131 (22), 129 (42), 115 (31), 105 (37), 104 (43), 103 (29), 101 (32), 95 (33), 77 (22), 75 (100) [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiOH<sup>+</sup>], 73 (67), 57 (22), 55 (27), 41 (19).

### C,H-Analyse:

C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub> SSi (496.8)	ber.:	C 62.86	H 8.93	S 6.45
	gef.:	C 63.06	H 9.19	S 6.08

Die Daten der Röntgenstrukturanalyse von **123** finden sich im Anhang, Kap. 2.4

### 2. Fraktion: (3*R*,4*R*,6*S*,7*R*,8*aR*)-3-((1*R*)-1-((2*R*,5*S*)-5-[(2*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]tetrahydrofuran-2-yl)ethyl)-4,6-dimethyl-1,1-dioxo-3,4,6,7,8,8*a*-hexahydro-1*H*-1λ<sup>6</sup>-benzo[*c*][1,2]oxathiin-7-ol (**122b**):



**Ausbeute:** 2.60 g (4.90 mmol; 28 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.49 (Pentan/Essigester (3 : 2))

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** + 85.4 (c = 1.18, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### IR (Film):

ν (cm<sup>-1</sup>): 3527 (br. m, OH), 2958 (s, CH), 2935 (s, CH), 2907 (m, CH), 2876 (m, CH), 2858 (m, CH), 1471 (m), 1463 (m), 1382 (m), 1345 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1255 (s), 1164 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1066 (s), 1006 (m), 918 (s), 837 (s), 776 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.04 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (t,  $J_{18,17} = 7.20$  Hz, 3 H, 18-H), 0.99 (d,  $J_{21,9} = 6.77$  Hz, 3 H, 21-H), 1.03 (d,  $J_{19,4} = 7.21$  Hz, 3 H, 19-H), 1.20 (d,  $J_{20,7} = 7.09$  Hz, 3 H, 20-H), 1.23 - 1.33 (m, 2 H, 2x 17-H), 1.38 - 1.48 (m, 3 H, 1x 12-H und 2x 16-H), 1.48 - 1.60 (m, 3 H, 1x 11-H und 2x 14-H), 1.91 - 2.03 (m, 3 H, 1x 9-H, 1x 11-H und 1x 12-H), 2.24 - 2.36 (m, 2 H, 2x 2-H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H, 4-H), 3.11 (dq wie qu,  $J_{7,8} = J_{7,20} = 6.54$  Hz, 1 H, 7-H), 3.50 - 3.60 (m, 1 H, 10-H), 3.75 - 3.85 (m, 1 H, 15-H), 3.86 - 3.97 (m, 1 H, 13-H), 4.12 - 4.18 (m, 1 H, 1-H), 4.20 - 4.24 (m, 1 H, 3-H), 4.43 (t,  $J_{8,7} = J_{8,9} = 5.84$  Hz, 1 H, 8-H), 5.63 (s, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): -4.64 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.43 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 11.48 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 14.36 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 15.24 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 18.11 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.21 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 19.01 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 25.91 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.26 (t, CH<sub>2</sub>, C-2), 29.77 (t, CH<sub>2</sub>, C-11), 31.15 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 34.32 (d, CH, C-4), 38.58 (d, CH, C-7), 40.55 (d, CH, C-9), 40.58 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 43.77 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 54.61 (d, CH, C-1), 66.09 (d, CH, C-3), 69.78 (d, CH, C-15), 76.00 (d, CH, C-13), 80.49 (d, CH, C-10), 90.57 (d, CH, C-8), 130.35 (s, C<sub>q</sub>, C-6), 132.84 (d, CH, C-5).

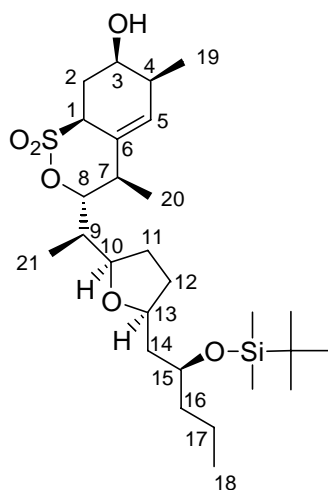
**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V):

$m/z$  (%): 553 (48) [M + Na<sup>+</sup>], 548 (6) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 531 (100) [M + H<sup>+</sup>].

**C,H-Analyse:**

C <sub>27</sub> H <sub>50</sub> O <sub>6</sub> SSi (530.8)	ber.:	C 61.09	H 9.49	S 6.04
	gef.:	C 61.18	H 9.69	S 5.63

**3. Fraktion: (3*R*,4*R*,6*S*,7*R*,8*aS*)-3-((1*R*)-1-((2*R*,5*S*)-5-[(2*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyl-oxypentyl]tetrahydrofuran-2-yl)ethyl)-4,6-dimethyl-1,1-dioxo-3,4,6,7,8,8*a*-hexahydro-1*H*-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-benzo[*c*][1,2]oxathiin-7-ol (122a):**



**Ausbeute:** 4.06 g (7.65 mmol; 43 %) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.26 (Pentan/Essigester (3 : 2))

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** - 24.6 (c = 1.20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Smp.:** 135 - 137 °C

**IR (KBR):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3400 (br. w, OH), 2958 (s, CH), 2932 (s, CH), 2901 (m, CH), 2885 (m, CH), 2858 (s, CH), 1464 (m), 1383 (m), 1358 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1339 (m), 1255 (m), 1161 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1079 (s), 1064 (s), 940 (m), 908 (s), 893 (s), 863 (m), 836 (s), 776 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): 0.02 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86 (t,  $J_{18,17} = 7.43$  Hz, 3 H, 18-H), 0.92 (d,  $J_{21,9} = 6.97$  Hz, 3 H, 21-H), 1.06 (d,  $J_{20,7} = 6.75$  Hz, 3 H, 20-H), 1.13 (d,  $J_{19,4} = 7.22$  Hz, 3 H, 19-H), 1.23 - 1.34 (m, 2 H, 2x 17-H), 1.37 - 1.58 (m, 6 H, 1x 11-H, 1x 12-H, 2x 14-H und 2x 16-H), 1.78 - 1.82 (m mit  $J_{9,21} = 7.12$  Hz, 1 H, 9-H), 1.91 - 1.99 (m, 2 H, 1x 11-H und 1x 12-H), 2.19 (ddd mit  $J_{2,2} = 14.87$  Hz, 1 H, 1x 2-H), 2.32 - 2.38 (m, 1 H, 4-H), 2.47 - 2.53 (m, 1 H, 7-H), 2.57 (ddd mit  $J_{2,2} = 14.93$  Hz, 1 H, 1x 2-H), 2.91 (br. s, 1

H, OH), 3.70 - 3.76 (m, 1 H, 10-H), 3.78 - 3.82 (m, 2 H, 1x 1-H und 1x 15-H), 3.83 - 3.92 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 13-H), 4.66 (d,  $J_{8,7} = 10.76$  Hz, 1 H, 8-H), 5.64 (s, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): -4.65 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), -4.61 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiCH}_3$ ), 8.25 (q,  $\text{CH}_3$ , C-21), 12.11 (q,  $\text{CH}_3$ , C-20), 14.32 (q,  $\text{CH}_3$ , C-18), 15.66 (q,  $\text{CH}_3$ , C-19), 18.03 (s,  $\text{C}_q$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.06 (t,  $\text{CH}_2$ , C-17), 25.93 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.95 (t,  $\text{CH}_2$ , C-2), 29.66 (t,  $\text{CH}_2$ , C-11), 31.62 (t,  $\text{CH}_2$ , C-12), 34.80 (d, CH, C-4), 37.44 (d, CH, C-7), 40.44 (t,  $\text{CH}_2$ , C-16), 40.55 (d, CH, C-9), 43.70 (t,  $\text{CH}_2$ , C-14), 59.12 (d, CH, C-1), 65.87 (d, CH, C-3), 69.71 (d, CH, C-15), 75.86 (d, CH, C-13), 78.60 (d, CH, C-10), 89.10 (d, CH, C-8), 130.13 (s,  $\text{C}_q$ , C-6), 130.87 (d, CH, C-5).

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V):

$m/z$  (%): 553 (100) [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], 548 (16) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 531 (58) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**C,H-Analyse:**

$\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{SSi}$ (530.8)	ber.:	C 61.09	H 9.49	S 6.04
	gef.:	C 61.54	H 9.88	S 6.01

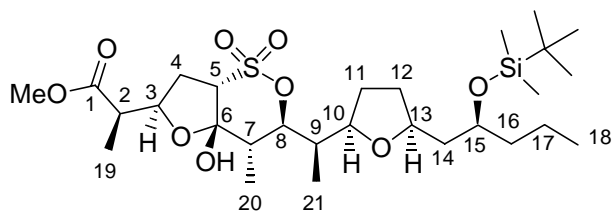
### 3.3.3 Tandem-Ozonolyse/Cyclisierung des Hauptdiastereomers **122a**

Man löst 2.00 g (3.77 mmol) des Olefins **122a** in einem Gemisch aus 64 ml abs. MeOH und 200 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und fügt 2.40 g (28.57 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  hinzu. Anschließend leitet man bei  $-78$  °C Ozon bis zur konstanten Blaufärbung und zusätzlich noch 2 min über das Eintreten der Verfärbung hinaus ein (insgesamt 8.45 min). Man treibt überschüssiges Ozon mit Stickstoff aus, entfernt das Kältebad und erwärmt die Lösung auf RT. Man trennt das  $\text{NaHCO}_3$  durch Filtration über eine Glasfilterfritte G5 ab, wäscht mit 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nach und gibt 150 ml Benzol hinzu. Das Filtrat wird unter reduziertem Druck bei einer Temperatur von  $30$  °C vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 100 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und unter Argon bei  $0$  °C mit 0.61 ml (7.55 mmol) abs. Pyridin und 0.36 ml (3.77 mmol) abs.  $\text{Ac}_2\text{O}$  versetzt. Nach 12-stündigem Rühren bei RT und weiterem 12-stündigem Rühren unter Rückfluß kühlt man erneut auf RT ab, verdünnt die Reaktionsmischung mit 800 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  und wäscht mit jeweils 100 ml 1 N HCl und ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. Nach dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im kalten



Wasserbad. Die anschließende flashchromatographische Reinigung mittels Pentan/Essigester (3 : 2) an Kieselgel liefert das Halbacetal **124** als farbloses thermolabiles Öl.

**(2R)-2-[(2R,4aS,6S,7S,7aS)-6-((1R)-1-[(2R,5S)-5-[(2S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-pentyl]tetrahydrofuran-2-yl)ethyl]-7a-hydroxy-7-methyl-4,4-dioxohexyhydro-1,5-dioxo-4λ<sup>6</sup>-thiainden-2-yl]propionsäuremethylester (**124**):**



**Ausbeute:** 1.95 g (3.29 mmol; 87 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.50 (Pentan/Essigester (3 : 2))

**[α]<sup>30</sup><sub>D</sub>:** - 12.5 (c = 1.04, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3466 (br., m, OH), 2957 (s, CH), 2937 (s, CH), 2858 (m, CH), 1743 (s, C=O), 1463 (s), 1374 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1243 (s), 1178 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1047 (s), 940 (m), 917 (s), 877 (s), 838 (s), 777 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.03 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J*<sub>18,7</sub> = 7.21 Hz, 3 H, 18-H), 0.89 (d, *J*<sub>21,9</sub> = 7.24 Hz, 3 H, 21-H), 1.01 (d, *J*<sub>20,7</sub> = 6.94 Hz, 3 H, 20-H), 1.26 (d, *J*<sub>19,2</sub> = 7.16 Hz, 3 H, 19-H), 1.22 - 1.39 (m, 2 H, 2x 17-H), 1.39 - 1.56 (m, 6 H, 1x 11-H, 1x 12-H, 2x 14-H und 2x 16-H), 1.79 (ddq wie qu mit *J*<sub>9,21</sub> = 7.12 Hz, 1 H, 9-H), 1.92 - 2.10 (m, 2 H, 1x 11-H und 1x 12-H), 2.23 (dq, *J*<sub>7,20</sub> = 6.94 Hz, *J*<sub>7,8</sub> = 11.28 Hz, 1 H, 7-H), 2.42 (ddd, *J*<sub>4,5</sub> = 7.40 Hz, *J*<sub>4,3</sub> = 9.02 Hz, *J*<sub>4,4</sub> = 16.51 Hz, 1 H, 1x 4-H), 2.61 - 2.67 (m, 2 H, 1x 2-H und 1x 4-H), 3.65 (d, *J*<sub>5,4</sub> = 7.19 Hz, 1 H, 5-H), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 - 3.79 (m, 1 H, 10-H), 3.81 - 3.85 (m, 1 H, 15-H), 3.92 - 3.96 (m, 1 H, 13-H), 4.57 (dt, *J*<sub>3,2</sub> = *J*<sub>3,2</sub> = 6.48 Hz, *J*<sub>3,4</sub> = 9.07 Hz, 1 H, 3-H), 4.80 (dd, *J*<sub>8,9</sub> = 1.11 Hz, *J*<sub>8,7</sub> = 11.27 Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): -4.62 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.61 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 8.12 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 9.12 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 14.28 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 15.04 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 18.03 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.07 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 25.94 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.43 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 29.43 (t, CH<sub>2</sub>, C-11 oder C-12), 31.70 (t, CH<sub>2</sub>, C-11 oder C-12), 39.49 (d, CH, C-7), 39.69 (d, CH, C-9), 40.42 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 43.84 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 45.01 (d, CH, C-2), 52.08 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 66.55 (d, CH, C-5), 69.64 (d, CH, C-15), 75.70 (d, CH, C-13), 78.99 (d, CH, C-10), 81.05 (d, CH, C-3), 84.23 (d, CH, C-8), 106.10 (s, C<sub>q</sub>, C-6), 175.81 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V):

*m/z* (%): 615 (71) [M + Na<sup>+</sup>], 610 (30) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 593 (20) [M + H<sup>+</sup>], 575 (100) [M + H<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 495 (37), 316 (5).

**C,H-Analyse:**

C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>O<sub>9</sub>SSi (592.9)      ber.:    C 56.73      H 8.84      S 5.41

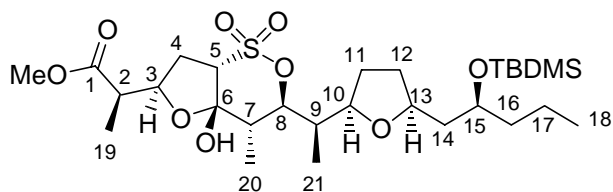
wurde nicht bestimmt, da thermolabil

**3.3.4 Tandem-Ozonolyse/Cyclisierung des Nebendiastereomers 122b**

Die Umsetzung des Nebendiastereomers **122b** erfolgte analog zu der in Kap 3.3.3 angegebenen Arbeitsvorschrift.

Ansatzgrößen:      2.57 g (4.84 mmol) des Olefins **122b**  
                         3.20 g (36.90 mmol) NaHCO<sub>3</sub>, 90 ml abs. MeOH, 260 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
                         8.45 min O<sub>3</sub>  
                         0.78 ml (9.68 mmol) abs. Pyridin, 0.46 ml (4.84 mmol) abs. Ac<sub>2</sub>O,  
                         130 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

**(2R)-2-[(2R,4aS,6S,7S,7aS)-6-((1R)-1-[(2R,5S)-5-[(2S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-pentyl]tetrahydrofuran-2-yl)ethyl]-7a-hydroxy-7-methyl-4,4-dioxohexyhydro-1,5-dioxo-4λ<sup>6</sup>-thiainden-2-yl]propionsäuremethylester (**124**):**



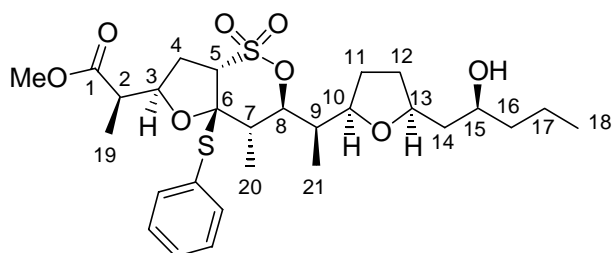
**Ausbeute:** 1.55 g (2.62 mmol; 54 %)

Die spektroskopischen Daten von **124** stimmen mit denen des aus dem Hauptdiastereomeren **122a** erhalten Halbacetals **124** überein.

### 3.3.5 Tandem-Desilylierung/Umacetalisierung

202 mg (0.34 mmol) Halbacetal **124** werden in 20 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und bei 0 °C zunächst mit 95 µl (0.75 mmol) Bortrifluoriddiethyletherat versetzt. Nach 5 min Rühren bei dieser Temperatur fügt man 0.23 ml (2.22 mmol) Thiophenol hinzu und erwärmt auf RT. Nach 1 h Rühren bei RT gibt man 20 ml ges. wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. hinzu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige noch dreimal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit, und der Rückstand wird flashchromatographisch mittels Pentan/Essigester (1 : 1) an Kieselgel gereinigt. Man erhält das *S,O*-Acetal **127** in Form eines farblosen Öls.

**(2R)-2-[(2R,4aS,6R,7S,7aS)-6-((1R)-1-[(2R,5S)-5-[(2S)-2-Hydroxypentyl]tetrahydrofuran-2-yl)ethyl]-7-methyl-4,4-dioxo-7a-phenylsulfanylhexyhydro-1,5-dioxo-4λ<sup>6</sup>-thiainden-2-yl]propionsäuremethylester (**127**):**



**Ausbeute:** 151 mg (0.27 mmol; 78 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.35 (Pentan/Essigester (1 : 1))

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** - 14.8 (c = 1.27, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3447 (br., m, OH), 2954 (s, CH), 2875 (m, CH), 1740 (s, C=O), 1461 (m), 1439 (m), 1370 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1351 (m), 1264 (m), 1209 (m), 1175 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1054 (m), 1029 (m), 917 (s), 894 (s), 733 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.71 (d,  $J_{21,9} = 6.97$  Hz, 3 H, 21-H), 0.91 (t,  $J_{18,17} = 7.03$  Hz, 3 H, 18-H), 1.16 (d,  $J_{19,2} = 7.05$  Hz, 3 H, 19-H), 1.27 (d,  $J_{20,7} = 6.92$  Hz, 3 H, 20-H), 1.30 - 1.55 (m, 6 H, 1x 11-H, 1x 12-H, 2x 16-H und 2x 17-H), 1.57 - 1.63 (m, mit  $J_{14,14} = 14.31$  Hz, 1 H, 1x 14-H), 1.66 - 1.72 (m, mit  $J_{14,14} = 14.17$  Hz, 1 H, 1x 14-H), 1.83 - 1.90 (m, mit  $J_{9,8} = 1.67$  Hz,  $J_{9,21} = 6.86$  Hz, 1 H, 9-H), 1.90 - 1.99 (m, 2 H, 1x 11-H und 1x 12-H), 2.19 (dq,  $J_{7,20} = 6.91$  Hz,  $J_{7,8} = 10.89$  Hz, 1 H, 7-H), 2.55 (br. s, 1 H, OH), 2.68 - 2.77 (m, 2 H, 2x 4-H), 2.86 (dq,  $J_{2,19} = 7.07$  Hz,  $J_{2,3} = 10.02$  Hz, 1 H, 2-H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H, 10-H), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (d,  $J_{5,4} = 5.32$  Hz, 1 H, 5-H), 3.80 - 3.86 (m, 1 H, 15-H), 4.01 - 4.07 (m, 1 H, 13-H), 4.71 - 4.78 (m, 1 H, 3-H), 4.86 (dd,  $J_{8,9} = 1.77$  Hz,  $J_{8,7} = 10.85$  Hz, 1 H, 8-H), 7.35 - 7.39 (m, 2 H, 2x Phenyl-*m*-H), 7.40 - 7.45 (m, 3 H, 1x Phenyl-*p*-H und 2x Phenyl-*o*-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 7.92 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 10.96 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 13.71 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 14.04 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 18.88 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 29.33 (t, CH<sub>2</sub>, C-11 oder C-12), 30.68 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 30.89 (t, CH<sub>2</sub>, C-11 oder C-12), 37.40 (d, CH, C-7), 39.38 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 39.52 (d, CH, C-9), 41.42 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 46.92 (d, CH, C-2), 51.80 (t, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 65.15 (d, CH, C-5), 68.75 (d, CH, C-15), 76.43 (d, CH, C-13), 79.52 (d, CH, C-10), 82.89 (d, CH, C-3), 83.94 (d, CH, C-8), 100.44 (s, C<sub>q</sub>, C-6), 129.69 (d, 2x CH, 2x Phenyl-*m*-C), 130.20 (d, CH, Phenyl-*p*-C), 131.77 (s, C<sub>q</sub>, Phenyl-*i*-C), 136.37 (d, 2x CH, 2x Phenyl-*o*-C), 174.32 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V):

$m/z$  (%): 609 (27)  $[M + K^+]$ , 593 (100)  $[M + Na^+]$ , 588 (13)  $[M + NH_4^+]$ , 461 (7), 381 (9).

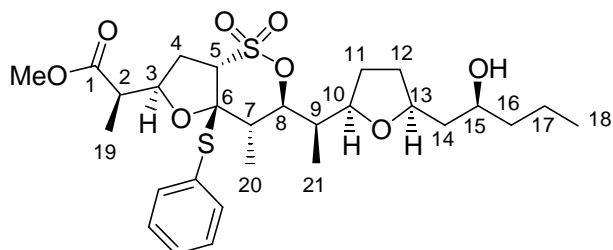
**C,H-Analyse:**

$C_{28}H_{42}O_8S_2$ (570.8)	ber.:	C 58.92	H 7.42	S 11.24
	gef.:	C 59.18	H 7.56	S 11.14

Die Umsetzung des aus dem Nebendiastereomer **122b** erhaltenen Halbacetals **124** erfolgte analog zu der in Kap. 3.3.5 angegebenen Versuchsvorschrift.

Ansatzgrößen: 1.55 g (2.62 mmol) Halbacetal **124**  
 0.73 ml (5.75 mmol)  $BF_3 \cdot Et_2O$ , 100 ml abs.  $CH_2Cl_2$   
 1.74 ml (17.00 mmol) PhSH

**(2R)-2-[(2R,4aS,6R,7S,7aS)-6-((1R)-1-[(2R,5S)-5-[(2S)-2-Hydroxypentyl]tetrahydrofuran-2-yl)ethyl)-7-methyl-4,4-dioxo-7a-phenylsulfanylhexyhydro-1,5-dioxa-4 $\lambda^6$ -thiinden-2-yl]propionsäuremethylester (**127**):**



**Ausbeute:** 1.04 g (1.83 mmol; 70 %)

Die spektroskopischen Daten des aus **122b** erhaltenen *S,O*-Acetals **127** sind identisch mit denen des in 2 Schritten aus dem Hauptdiastereomeren **122a** erhaltenen *S,O*-Acetals **127**.

### 3.3.6 Untersuchungen zur Tandem-Reduktion/reduktive Alkylierung

#### 3.3.6.1 Darstellung von $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$

60 ml (120 mmol) einer 2 M wässrigen  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ -Lösung werden bei Raumtemperatur tropfenweise mit 120 ml (240 mmol) einer 2 M wässrigen  $\text{NaN}_3$ -Lösung versetzt. Die farblose Suspension wird auf 50 °C erhitzt und tropfenweise mit 20 ml (247 mmol) Pyridin versetzt. Es bildet sich ein farbloser Niederschlag. Man lässt die Reaktionsmischung unter Rühren langsam auf Raumtemperatur kommen. Der Niederschlag wird über eine Glasfilterfritte G4 abgesaugt und dreimal mit jeweils 50 ml eiskaltem Wasser gewaschen. Nach Trocknem im Vakuum erhält man das  $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$  als farbloses kristallines Pulver.

**Ausbeute:** 28.55 g (92.8 mmol; 77 %)

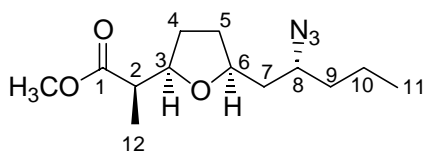
**IR** (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2071 (s,  $\text{N}_3$ ), 1608 (m, C=C), 1490 (w, C=N), 1448 (m, C=N), 1344 (m), 1070 (m), 1046 (m), 758 (m), 697 (s), 642 (m).

#### 3.3.6.2 Azidierung von **62** durch *Mitsunobu*-Reaktion mit $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$

300 mg (1.23 mmol) *n*-Propylactinsäuremethylester **62** werden in 10 ml abs. Toluol gelöst und mit 645 mg (2.46 mmol)  $\text{PPh}_3$  und 284 mg (0.92 mmol)  $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$  versetzt. Zu dieser Suspension gibt man tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur 0.48 ml (2.46 mmol) DIAD. Man lässt 2 Tage bei dieser Temperatur rühren und erhält nach flashchromatographischer Reinigung mittels Pentan/Essigester (10 : 1) an Kieselgel den Azidoester **128** als farbloses Öl.

**(2R)-2-[(2R, 5S)-5-[(2R)-2-Azidopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (128):**



**Ausbeute:** 231 mg (0.86 mmol; 70 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.25 (Pentan/Essigester (10 : 1))

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>:** - 29.8 (c = 1.15, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 2959 (s, CH), 2876 (m, CH), 2103 (s, N<sub>3</sub>), 1741 (s, C=O), 1462 (m), 1436 (w), 1380 (w), 1337 (w), 1258 (m), 1198 (m), 1163 (m), 1093 (w), 1065 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.91 (t,  $J_{11,10} = 7.18$  Hz, 3 H, 11-H), 1.10 (d,  $J_{12,2} = 7.05$  Hz, 3 H, 12-H), 1.34 - 1.65 (m, 7 H, 1x 4-H, 1x 5-H, 1x 7-H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.83 (nicht vollständig aufgelöstes ddd,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 7.34$  Hz,  $J_{7,7} = 13.87$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 1.94 - 2.04 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.51 (nicht vollständig aufgelöstes dq,  $J_{2,3} = J_{2,12} = 7.41$  Hz, 1 H, 2-H), 3.33 - 3.36 (m, 1 H, 8-H), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 - 3.97 (m, 1 H, 6-H), 3.99 - 4.04 (m, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 13.44 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 13.79 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 19.23 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 28.42 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 31.03 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 36.21 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 40.23 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 45.36 (d, CH, C-2), 51.63 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 60.11 (d, CH, C-8), 76.41 (d, CH, C-6), 80.55 (d, CH, C-3), 175.28 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):**

*m/z* (%): 241 (0.8) [M<sup>+</sup> - N<sub>2</sub>], 240 (3) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]; 226 (4) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> oder M<sup>+</sup> - HN<sub>3</sub>], 212 (8) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> - N<sub>2</sub>], 210 (5) [M<sup>+</sup> - COOCH<sub>3</sub>], 199 (6), 198 (13) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> - N<sub>2</sub>], 195 (3), 186 (4), 171 (7) [M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>], 166 (7), 157 (34) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>], 154 (15), 140 (6), 139 (10), 138 (10), 127 (11), 126 (19), 125 (58), 117 (12), 113 (9), 112 (33) [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>], 111 (15), 110 (38), 101 (7), 99 (11), 98 (15), 97 (35), 96 (14), 95 (26), 88 (71) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>], 86 (23), 85 (34), 84 (28), 83 (55), 82 (26), 81 (17), 79 (12), 72 (36), 71 (13), 70 (37), 69 (69), 68 (20), 67 (28), 59 (41), 58 (16), 57 (83), 56 (39), 55 (88), 43 (84), 42 (32), 41 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (30).

**C,H-Analyse:**

$C_{13}H_{23}O_3N_3$ (269.3)	ber.:	C 57.97	H 8.61	N 15.60
	gef.:	C 57.66	H 8.85	N 15.18

**3.3.6.3 Darstellung von Stickstoffwasserstoffsäure**

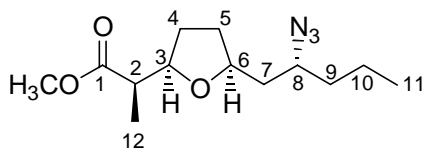
In einem 500 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Thermometer, Rührer und Ableitungsrohr wird eine Aufschlämmung aus 6.5 g (100.0 mmol) Natriumazid (**giftig!!**) und 6.5 g ca. 35 °C warmem H<sub>2</sub>O hergestellt. Man gibt 40 ml Toluol hinzu, kühlt das Gemisch auf 0 °C und tropft unter Rühren 2.68 ml (4.90 g; 0.50 mmol) konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hinzu. Dabei soll eine Temperatur von 10 °C nicht überschritten werden. Man lässt erneut auf 0 °C abkühlen, dekantiert die organische Phase ab und trocknet diese über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Zur Gehaltsbestimmung schüttelt man ein 3 ml Aliquot der organischen Lösung mit 30 ml H<sub>2</sub>O und titriert mit 0.1 N NaOH gegen Phenolphthalein. Es wurden 32.65 ml 0.1 N NaOH verbraucht, dementsprechend hat die Lösung einen Gehalt von 1.09 M HN<sub>3</sub>.

**3.3.6.4 Azidierung von 62 durch Mitsunobu-Reaktion mit Stickstoffwasserstoffsäure**

Man löst 1.00 g (4.10 mmol) Hydroxysäuremethylester **62** in 25 ml abs. Toluol, gibt 1.29 g (4.92 mmol) PPh<sub>3</sub> und 4.90 ml (5.33 mmol) HN<sub>3</sub> (1.09 M in Toluol) hinzu und kühlt im Eiswasserbad auf 0 °C. Bei dieser Temperatur fügt man tropfenweise 0.77 ml (4.92 mmol) DEAD hinzu, erwärmt auf Raumtemperatur und lässt noch 1.5 h rühren. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionsmischung mit 30 ml H<sub>2</sub>O und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit jeweils 30 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Flashchromatographische Reinigung mittels Essigester/Pentan (1 : 1) an Kieselgel liefert den Azidomethylester **128** als farbloses Öl.



**(2*R*)-2-[(2*R*, 5*S*)-5-[(2*R*)-2-Azidopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (128):**



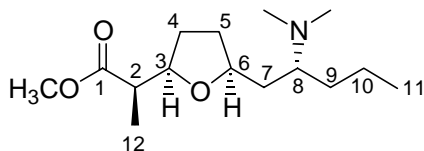
**Ausbeute:** 1.10 g (4.10 mmol; 100 %)

Spektroskopische Daten siehe Kap. 3.3.6.2.

**3.3.6.5 Tandem-Reduktion/reduktive Alkylierung von 128 zu 34**

300 mg (1.12 mmol) des Azidomethylesters **128** in 40 ml EtOH werden über Nacht im Autoklaven mit 3.00 ml (36.38 mmol) 35 %iger wässriger Formalinlösung und Raney-Nickel-Katalysator der Aktivitätsstufe W2 (vorher frisch hergestellt aus 5.0 g Al/Ni-Legierung und 6.5 g (162.5 mmol) NaOH; zur Aktivierung des Katalysators siehe Kap. 3.1.7.1) unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre von 50 bar gerührt. Der Ni-Katalysator wird durch Filtration über eine Glasfilterfritte G4 abgetrennt und mit warmem THF ausgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließender flashchromatographischer Reinigung mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1 : 1) an Kieselgel erhält man die Dimethylaminoverbindung **34** als farbloses Öl.

**(2*R*)-2-[(2*R*, 5*S*)-5-[(2*R*)-2-Dimethylaminopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (34):**



**Ausbeute:** 166 mg (0.61 mmol; 55 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.15 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 1))

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : - 24.7 (c = 0.91, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2957 (s, CH), 2935 (s, CH), 2872 (m), 2821 (w), 2775 (w), 1743 (s, C=O), 1459 (m), 1435 (w), 1376 (w), 1259 (w), 1197 (m), 1162 (m), 1090 (m), 1059 (m), 1017 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.88 (t,  $J_{11,10} = 7.24$  Hz, 3 H, 11-H), 1.09 (d,  $J_{12,2} = 7.03$  Hz, 3 H, 12-H), 1.16 - 1.34 (m mit  $J_{7,7} = 13.54$  Hz, 4 H, 1x 7-H, 1x 9-H und 2x 10-H), 1.37 - 1.47 (m, 2 H, 1x 5-H und 1x 9-H), 1.57 - 1.66 (m, 1 H, 1x 4-H), 1.77 (ddd,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 6.83$  Hz,  $J_{7,7} = 13.66$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 1.91 - 2.01 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.19 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.44 - 2.50 (m, 1 H, 8-H), 2.51 (dq,  $J_{2,12} = 7.03$  Hz,  $J_{2,3} = 7.84$  Hz, 1 H, 2-H), 3.67 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (dddd wie qu,  $J_{6,5} = J_{6,6} = J_{6,7} = J_{6,7} = 6.83$  Hz, 1 H, 6-H), 4.00 (ddd wie q,  $J_{3,2} = J_{3,4} = J_{3,4} = 7.21$  Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 13.33 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 14.27 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 20.19 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 28.50 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 31.16 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 31.69 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 35.48 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 40.17 (q, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 45.53 (d, CH, C-2), 51.58 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 60.63 (d, CH, C-8), 77.62 (d, CH, C-6), 80.13 (d, CH, C-3), 175.45 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 271 (0.2) [M<sup>+</sup>], 240 (3) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 229 (4), 228 (37) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 157 (13) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 125 (10), 112 (4), 101 (9), 100 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>], 98 (5), 97 (9), 84 (6), 72 (11), 70 (5), 69 (9), 59 (8), 58 (10), 57 (9), 56 (8), 55 (8), 44 (4), 43 (5), 41 (7).

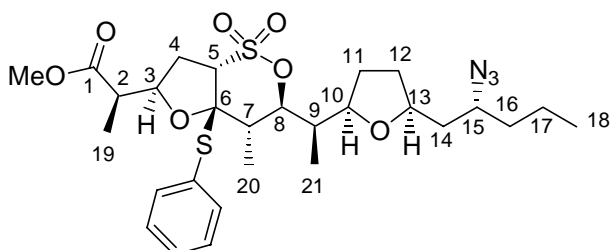
**C,H-Analyse:**

C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> (271.4)	ber.:	C 66.38	H 10.77	N 5.16
	gef.:	C 66.42	H 10.89	N 5.08

### 3.3.7 Azidierung des Alkohols **127** unter *Mitsunobu*-Konditionen

Man löst 1.73 g (3.04 mmol) des Alkohols **127** in 100 ml abs. Toluol und gibt sukzessive 956 mg (3.64 mmol) PPh<sub>3</sub> und 3.87 ml (4.25 mmol) HN<sub>3</sub> (1.10 M in Toluol) hinzu. Die Reaktionsmischung wird im Eis-Wasserbad auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 0.57 ml (3.64 mmol) DEAD versetzt. Man erwärmt auf Raumtemperatur und lässt noch 1 h rühren. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionsmischung mit 200 ml H<sub>2</sub>O und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit jeweils 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Flashchromatographische Reinigung mittels Essigester/Pentan (1 : 1) an Kieselgel liefert das Azid **130** als gelben, durch Spuren an DEAD verunreinigten Feststoff, der in einem weiteren chromatographischen Schritt mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> von DEAD freigewaschen werden kann und nach Elution mit Diethylether als farbloser Feststoff erhalten wird.

(2*R*)-2-[(2*R*,4*aS*,6*R*,7*S*,7*aS*)-6-((1*R*)-1-[(2*R*,5*S*)-5-[(2*R*)-2-Azidopentyl]tetrahydro-furan-2-yl)ethyl)-7-methyl-4,4-dioxo-7*a*-phenylsulfanylhexyhydro-1,5-dioxa-4λ<sup>6</sup>-thiainden-2-yl]propionsäuremethylester (**130**):



**Ausbeute:** 1.75 g (2.94 mmol; 97 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.60 (Essigester/Pentan (1 : 1))

**[α]<sup>30</sup><sub>D</sub>:** - 22.0 (c = 1.02, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Smp.:** 108 - 110 °C

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2974 (m, CH), 2957 (m, CH), 2925 (w, CH), 2875 (w, CH), 2100 (s, N<sub>3</sub>), 1743 (s, C=O), 1456 (m), 1440 (m), 1373 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1352 (m), 1263 (s, C-O), 1227 (w), 1206 (w), 1177 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1132 (w), 1083 (w), 1053 (m), 1032 (w), 918 (s), 893 (s), 873 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.71 (d,  $J_{21,9} = 7.00$  Hz, 3 H, 21-H), 0.93 (t,  $J_{18,17} = 7.22$  Hz, 3 H, 18-H), 1.17 (d,  $J_{19,2} = 7.02$  Hz, 3 H, 19-H), 1.29 (d,  $J_{20,7} = 6.91$  Hz, 3 H, 20-H), 1.36 - 1.53 (m, 5 H, 1x 11-H, 1x 12-H, 1x 16-H und 2x 17-H), 1.53 - 1.63 (m, 2 H, 1x 14-H und 1x 16-H), 1.78 - 1.87 (m, 2 H, 1x 9-H und 1x 14-H), 1.89 - 1.95 (m, 1 H, 1x 11-H), 1.96 - 2.02 (m, 1 H, 1x 12-H), 2.20 (dq,  $J_{7,20} = 6.92$  Hz,  $J_{7,8} = 10.84$  Hz, 1 H, 7-H), 2.69 - 2.79 (m, 2 H, 2x 4-H), 2.87 (dq,  $J_{2,19} = 7.06$  Hz,  $J_{2,3} = 10.06$  Hz, 1 H, 2-H), 3.38 - 3.44 (m, 1 H, 15-H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H, 10-H), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (d,  $J_{5,4} = 5.61$  Hz, 1 H, 5-H), 3.89 - 3.94 (m, 1 H, 13-H), 4.72 - 4.78 (m, 1 H, 3-H), 4.89 (dd,  $J_{8,9} = 1.59$  Hz,  $J_{8,7} = 10.93$  Hz, 1 H, 8-H), 7.36 - 7.39 (m, 2 H, 2x Phenyl-*m*-H), 7.41 - 7.46 (m, 3 H, 1x Phenyl-*p*-H und 2x Phenyl-*o*-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 7.83 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 11.10 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 13.73 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 13.78 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 19.22 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 29.09 (t, CH<sub>2</sub>, C-11), 30.76 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 31.21 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 35.97 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 37.40 (d, CH, C-7), 39.67 (d, CH, C-9), 40.16 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 46.95 (d, CH, C-2), 51.78 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 60.14 (d, CH, C-15), 65.12 (d, CH, C-5), 75.70 (d, CH, C-13), 79.37 (d, CH, C-10), 82.92 (d, CH, C-3), 84.02 (d, CH, C-8), 100.54 (s, C<sub>q</sub>, C-6), 129.71 (d, 2x CH, 2x Phenyl-*m*-C), 130.21 (d, CH, Phenyl-*p*-C), 131.87 (s, C<sub>q</sub>, Phenyl-*i*-C), 136.40 (d, 2x CH, 2x Phenyl-*o*-C), 174.40 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V):

$m/z$  (%): 634 (17) [M + K<sup>+</sup>], 618 (100) [M + Na<sup>+</sup>], 613 (16) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 568 (17), 486 (52), 458 (52), 378 (24).

**C,H-Analyse:**

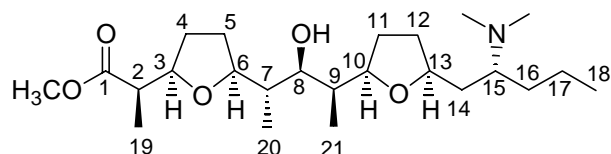
C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> (595.8)	ber.:	C 56.45	H 6.94	N 7.05	S 10.76
	gef.:	C 56.26	H 7.17	N 7.15	S 10.52

Die Daten der Röntgenstrukturanalyse von **130** finden sich im Anhang, Kap. 2.5

### 3.3.8 Domino-Reduktion/reduktive Alkylierung von **130**

395 mg (0.66 mmol) des Azido-*S,O*-Acetals **130** werden 24 h im Autoklaven mit Raney-Nickel-Katalysator der Aktivitätsstufe W2 (vorher frisch hergestellt aus 10 g Al/Ni-Legierung und 13 g (325 mmol) NaOH; zur Aktivierung des Katalysators siehe Kap. 3.1.7.1) unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre von 50 bar gerührt. Ohne weitere Aufarbeitung fügt man 3.00 ml (36.38 mmol) 35 %iger wässriger Formalinlösung hinzu und rührt weitere 24 h unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre von 50 bar. Der Ni-Katalysator wird durch Filtration über eine Glasfilterfritte G4 abgetrennt, dreimal mit jeweils 100 ml EtOH und dreimal mit jeweils 100 ml Essigester/Triethylamin (20 : 1) gewaschen sowie anschließend dreimal mit jeweils 100 ml EtOH ausgekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließender flashchromatographischer Reinigung mittels Essigester/Pentan/NEt<sub>3</sub> (8 : 2 : 0.5) an Kieselgel erhält man das larger fragment in Form des Methylesters **132** als farbloses Öl.

**(2R)-2-((2R,5S)-5-((1S,2S,3S)-3-((2R,5S)-5-((2R)-2-Dimethylaminopentyl)-tetrahydrofuran-2-yl)-2-hydroxy-1-methylbutyl}tetrahydrofuran-2-yl)propionsäuremethylester (**132**):**



**Ausbeute:** 74 mg (0.17 mmol; 26 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.33 (Essigester/Pentan/NEt<sub>3</sub> (8 : 2 : 0.5))

**[α]<sup>30</sup><sub>D</sub>:** - 33.4 (c = 0.99, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3501 (br. m, OH), 2964 (s, CH), 2935 (s, CH), 2873 (s, CH), 2821 (m, CH), 2775 (m, CH), 1742 (s, C=O), 1462 (s), 1457 (s), 1378 (m), 1261 (m), 1200 (m), 1167 (m), 1060 (s), 1050 (s), 988 (m), 969 (m), 893 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.76 (d,  $J_{20,7} = 6.98$  Hz, 3 H, 20-H), 0.88 (d,  $J_{21,9} = 7.32$  Hz, 3 H, 21-H), 0.89 (t,  $J_{18,17} = 7.32$  Hz, 3 H, 18-H), 1.10 (d,  $J_{19,2} = 7.01$  Hz, 3 H, 19-H), 1.21 - 1.35 (m mit  $J_{17,18} = 7.35$  Hz, 4 H, 1x 14-H, 1x 16-H und 2x 17-H), 1.36 - 1.47 (m, 2 H, 1x 12-H und 1x 16-H), 1.56 - 1.63 (m, 3 H, 1x 4-H, 1x 9-H und 1x 11-H), 1.70 - 1.78 (m, 2 H, 1x 5-H und 1x 14-H), 1.81 - 1.87 (m, 1 H, 1x 5-H), 1.88 - 2.00 (m, 4 H, 1x 4-H, 1x 7-H, 1x 11-H und 1x 12-H), 2.19 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.50 - 2.58 (m, 1 H, 15-H), 2.56 (dq,  $J_{2,3} = J_{2,19} = 7.13$  Hz, 1 H, 2-H), 3.67 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (ddd wie q,  $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.20$  Hz, 1 H, 10-H), 3.85 - 3.90 (m, 2 H, 1x 8-H und 1x 13-H), 3.93 (ddd wie q,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 7.20$  Hz, 1 H, 3-H), 4.11 - 4.16 (ddd wie dt,  $J_{6,5} = 3.06$  Hz,  $J_{6,7} = 7.96$  Hz, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 9.63 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 11.87 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 13.46 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 14.29 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 20.19 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 26.55 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 28.64 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 29.24 (t, CH<sub>2</sub>, C-11), 31.40 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 31.98 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 35.46 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 37.91 (d, CH, C-7), 40.16 (d, CH, C-9), 40.21 (q, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 44.69 (d, CH, C-2), 51.62 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 60.70 (d, CH, C-15), 71.96 (d, CH, C-8), 77.00 (d, CH, C-13), 80.39 (d, CH, C-3), 81.63 (d, CH, C-10), 81.90 (d, CH, C-6), 175.30 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (d<sub>6</sub>-Aceton, Überschuß CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D):

δ (ppm): 0.81 (d,  $J_{20,7} = 6.96$  Hz, 3 H, 20-H), 0.88 (d,  $J_{21,9} = 6.97$  Hz, 3 H, 21-H), 1.01 (t,  $J_{18,17} = 7.24$  Hz, 3 H, 18-H), 1.14 (d,  $J_{19,2} = 7.04$  Hz, 3 H, 19-H), 1.40 - 1.49 (m, 1 H, 1x 17-H), 1.52 - 1.80 (m, 8 H, 1x 4-H, 1x 5-H, 1x 7-H, 1x 9-H, 1x 11-H, 1x 12-H, 1x 16-H und 1x 17-H), 1.87 - 2.06 (m, 5 H, 1x 4-H, 1x 5-H, 1x 11-H, 1x 14-H und 1x 16-H), 2.09 - 2.18 (m, 2 H, 1x 12-H und 1x 14-H), 2.55 (dq,  $J_{2,3} = J_{2,19} = 7.32$  Hz, 1 H, 2-H), 2.94 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.09 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.62 (dddd wie tt mit  $J = 3.20$  Hz und  $J = 10.00$  Hz, 1 H, 15-H), 3.66 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (dd,  $J_{8,9} = 1.81$  Hz,  $J_{8,7} = 9.57$  Hz, 1 H, 8-H), 3.88 (ddd wie q,  $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.50$  Hz, 1 H, 10-H), 3.94 (ddd wie q,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 7.39$  Hz, 1 H, 3-H), 4.12 (dddd, 1 H, 13-H), 4.29 (ddd,  $J_{6,5} = 2.69$  Hz,  $J = 7.44$  Hz,  $J = 8.07$  Hz, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (d<sub>6</sub>-Aceton, Überschuß CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D):

δ (ppm): 9.86 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 11.11 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 14.02 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 14.07 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 20.18 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 28.02 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 29.49 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-11), 29.75 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-11), 29.80 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 32.05 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 35.35 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 37.37 (q,

CH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 39.69 (d, CH, C-7), 41.24 (d, CH, C-9), 42.38 (q, CH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 45.55 (d, CH, C-2), 51.69 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 67.50 (d, CH, C-15), 72.35 (d, CH, C-8), 78.69 (d, CH, C-13), 80.99 (d, CH, C-6), 81.18 (d, CH, C-3), 83.25 (d, CH, C-10), 175.31 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 427 (1) [M<sup>+</sup>], 412 (1), 396 (2) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 384 (16) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 366 (1), 340 (2) [M<sup>+</sup> - CHCH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 270 (4), 254 (2), 242 (8), 213 (2), 198 (5), 184 (2), 183 (2), 170 (8), 157 (15), 142 (3), 127 (5), 125 (8), 100 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>], 97 (6), 81 (9), 72 (6), 71 (10), 69 (10), 58 (7), 57 (6), 41 (6).

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V):

*m/z* (%): 428 (100) [M + H<sup>+</sup>]

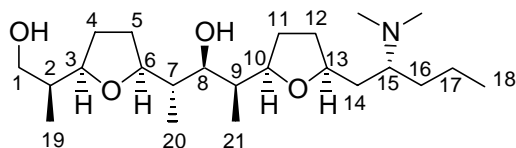
**C,H-Analyse:**

C <sub>24</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>5</sub> (427.6)	ber.:	C 67.41	H 10.61	N 3.28
	gef.:	C 67.34	H 10.96	N 3.06

### 3.3.9 Reduktion des Methylesters **132** des larger fragment zum Diol **133**

10.1 mg ( $2.37 \cdot 10^{-5}$  mol) des Methylesters **132** werden in 4 ml abs. Diethylether gelöst und bei RT mit 10 mg ( $26.32 \cdot 10^{-5}$  mol)  $\text{LiAlH}_4$  versetzt. Nach fünfständigem Rühren unter Rückfluß kühlt man das Reaktionsgemisch im Eisbad ab und hydrolysiert überschüssiges  $\text{LiAlH}_4$  durch sukzessive Zugabe von 10  $\mu\text{l}$  Wasser, 10  $\mu\text{l}$  2 N NaOH und 30  $\mu\text{l}$  Wasser. Man lässt noch 30 min bei RT rühren, trocknet die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach säulenchromatographischer Reinigung mittels Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5) an Kieselgel erhält man das Diol **133** als farbloses Öl.

(2*S*,3*S*,4*S*)-2-[(2*R*,5*S*)-5-[(2*R*)-2-Dimethylaminopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]-4-[(2*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-2-hydroxy-1-methylethyl]tetrahydrofuran-2-yl]pentan-3-ol (**133**):



**Ausbeute:** 9.0 mg ( $2.25 \cdot 10^{-5}$  mol; 95 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.19 (Essigester/Pentan/ $\text{NEt}_3$  (8 : 2 : 0.5))

**$[\alpha]_D^{25}$ :** - 2.0 ( $c = 0.78$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Die spektroskopischen Daten von **133** sind identisch mit denen des durch Reduktion eines Gemisches aus Pamamaycin-621 (**1g**) und Pamamycin-607 (**1a**) gewonnenen Diols (siehe Kap. 6.1.2, Fraktion 3).



## 4 Darstellung des smaller fragment 49

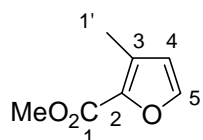
### 4.1 Synthese des smaller fragment 49 durch Anwendung der „Baukastensequenz“

#### 4.1.1 Darstellung von 2-Brom-4-methylfuran (70)

##### 4.1.1.1 Darstellung von 3-Methylfuran-2-carbonsäuremethylester (137)

In einem ausgeheizten 2 l Dreihalskolben löst man 132.50 ml (132.00 g; 1.00 mol) 4,4-Dimethoxy-2-butanon (**134**) und 140.50 ml (174.0 g; 1.60 mol) Chloressigsäuremethylester (**135**) in 800 ml abs. Diethylether. Die Lösung wird auf  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und 86.00 g (1.60 mol)  $\text{NaOCH}_3$  portionsweise so zugegeben, daß die Temperatur der Lösung nicht über  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  steigt. Man rührt noch 2 h bei  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  und läßt dann über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Die Lösung wird auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit einer Lösung von 10 ml Eisessig in 150 ml Wasser schwach sauer gemacht ( $\text{pH} = 4\text{-}5$ ). Nach Trennung der Phasen extrahiert man die wässrige noch dreimal mit je 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, zu der man so lange  $\text{NaHCO}_3$  hinzugibt, bis die wässrige Phase nicht mehr sauer ist. Man wäscht erneut mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung, trocknet über  $\text{MgSO}_4$  und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird auf  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhitzt und das entstehende Methanol vollständig abdestilliert. Anschließend läßt man das Heizbad abkühlen und destilliert das Produkt **137** im Vakuum. (Vorsicht, der Ester kann bereits im Kühler auskristallisieren!!!).

#### 3-Methylfuran-2-carbonsäuremethylester (137):



**Ausbeute:** 129.60 g (925.50 mmol, 93 %)

**Sdp.:**  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  (15 mbar), (Lit.:  $72\text{ - }78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (8 mm))<sup>99</sup>

**Smp.:** 35 - 36 °C (Lit.: 34.5 - 36.5 °C)<sup>99</sup>

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3129 (m, CH), 2953 (m, CH), 1712 (s, C=O), 1488 (m), 1445 (s), 1406 (s), 1296 (s), 1198 (s), 1125 (s), 1104 (s), 808 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz):

$\delta$  (ppm): 2.36 (s, 3 H, 1'-H), 3.90 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.36 (d,  $J_{4,5} = 1.56$  Hz, 1 H, 4-H), 7.44 (d,  $J_{5,4} = 1.72$  Hz, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.48 MHz):

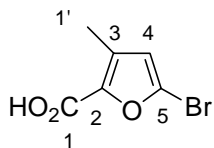
$\delta$  (ppm): 11.33 (q, CH<sub>3</sub>, C-1'), 51.37 (q, CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 114.96 (d, CH, C-4), 131.05 (s, C<sub>q</sub>, C-3), 140.02 (s, C<sub>q</sub>, C-2), 144.73 (d, CH, C-5), 159.83 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 140 (55) [M<sup>+</sup>], 125 (12) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 110 (10), 109 (100) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 97 (4), 81 (6) [M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 53 (15).

#### 4.1.1.2 Darstellung von 5-Brom-3-methylfuran-2-carbonsäure (**138**)

Man erwärmt 62.33 g (445.21 mmol) 3-Methyl-furan-2-carbonsäuremethylester (**137**) auf 50 °C und gibt tropfenweise 35.9 ml (698 mmol) Brom hinzu. Nachdem alles Brom zugetropft ist läßt man noch 1 h bei 50 °C rühren. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man die rohe Mischung vorsichtig auf eine eiskalte Lösung von 62.50 g (1.12 mol) KOH in 62 ml Wasser und 1 l Methanol. Die resultierende dunkelrote Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit 2 l Wasser verdünnt und zweimal mit je 200 ml Diethylether gewaschen. Man säuert mit konz. HCl auf pH = 1 an und extrahiert dreimal mit je 200 ml Diethylether. Die vereinigten Etherextrakte werden mit 200 ml Wasser und 200 ml gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die 5-Brom-3-methyl-furan-2-carbonsäure (**138**) als braunen Feststoff. Umkristallisation aus Methanol liefert **138** in Form eines farblosen Feststoffs.

**5-Brom-3-methylfuran-2-carbonsäure (138):**

**Ausbeute:** 70.64 g (344.46 mmol; 77 %)

**Smp.:** 160 °C (Lit.: 160 - 163 °C)<sup>100</sup>

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3031 (br. m, OH), 2991 (m, CH), 2891 (m, CH), 2887 (m, CH), 2844 (m, CH), 1680 (s, C=O), 1599 (m), 1478 (s), 1432 (m), 1279 (m), 1170 (m), 934 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz):

$\delta$  (ppm): 2.37 (s, 3 H, 1'-H), 6.37 (s, 1 H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.48 MHz):

$\delta$  (ppm): 11.67 (q, CH<sub>3</sub>, C-1'), 117.31 (d, CH, C-4), 128.19 (s, C<sub>q</sub>), 136.02 (s, C<sub>q</sub>), 141.34 (s, C<sub>q</sub>), 162.61 (s, C<sub>q</sub>).

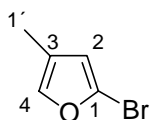
**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 206 (98) [M<sup>+</sup>], 204 (100) [M<sup>+</sup>], 189 (27) [M<sup>+</sup> - OH], 188 (26), 187 (27) [M<sup>+</sup> - OH], 186 (25), 161 (8) [M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>H], 160 (6), 159 (8) [M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>H], 158 (6), 133 (15) [C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>Br<sup>+</sup>], 132 (9), 131 (17) [C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>Br<sup>+</sup>], 130 (9), 107 (3), 97 (9), 81 (6), 80 (4), 79 (11), 69 (27), 53 (24), 52 (18), 51 (56), 50 (30), 49 (8), 45 (21), 41 (8).

#### 4.1.1.3 Decarboxylierung von 138 zum 2-Brom-4-methylfuran (70)

Man erhitzt 10.00 g (48.78 mmol) 5-Brom-3-methylfuran-2-carbonsäure (**138**) zusammen mit 3.10 g (48.78 mmol) Kupferpulver in 18 ml frisch destilliertem Chinolin unter Argon in einem auf 240 °C vorgeheizten Ölbad und fängt eine Fraktion auf, die zwischen 140 und 160 °C destilliert. Man verdünnt mit 200 ml Diethylether und wäscht die organische Phase zweimal mit jeweils 40 ml 2 N HCl, sowie einmal mit 50 ml ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum (ca. 300 mbar) und erneuter Destillation über eine Vigreux-Kolonnen erhält man 2-Brom-4-methylfuran (**70**) als farblose, extrem instabile Flüssigkeit (schnelle Zersetzung innerhalb von einem Tag).

#### 2-Brom-4-methylfuran (70):



**Ausbeute:** 3.62 g (22.48 mmol; 46 %)

**Sdp.:** 56 - 57 °C (60 mbar) (Lit.: 138 – 144 °C)<sup>45</sup>

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3139 (w, CH), 2929 (m, CH), 1597 (m, C=C), 1499 (s, C=C), 1353 (m), 1191 (s), 1095 (s), 1068 (s, CBr), 917 (s), 802 (m), 741 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 MHz):

$\delta$  (ppm): 2.00 (d,  $J_{1',4} = 1.06$  Hz, 3 H, 1'-H), 6.16 (d,  $J = 0.50$  Hz, 1 H, 2-H), 7.18 (t,  $J_{4,1'} = 1.22$  Hz, 1 H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.48 MHz):

$\delta$  (ppm): 9.75 (q, CH<sub>3</sub>, C-1'), 113.57 (d, CH, C-2), 121.65 (s, C<sub>q</sub>, C-3), 122.90 (s, C<sub>q</sub>, C-1), 140.88 (d, CH, C-4).

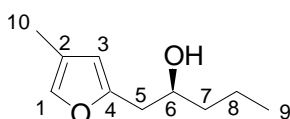
**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 162 (76) [ $M^+$ ], 160 (79) [ $M^+$ ], 133 (14), 131 (15), 81 (30) [ $M^+ - Br$ ], 53 (100).

#### 4.1.2 Darstellung von (2*S*)-1-(4-Methylfuran-2-yl)pentan-2-ol (71)

5.00 g (31.06 mmol) 2-Brom-4-methylfuran (**70**) werden in 50 ml abs. THF gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Man setzt 36.54 ml (62.11 mmol) einer 1.70 M Lösung von *tert*-Butyllithium in *n*-Pentan (Fa. Acros) hinzu. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 30 min bei -78 °C und 1 h bei -20 °C rühren, tropft bei dieser Temperatur 3.22 ml (31.06 mmol) (*S*)-1,2-Epoxyptan (**55**) gelöst in 10 ml abs. THF hinzu, lässt noch weitere 2 h bei -20 °C rühren und über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Das Gemisch wird zur Beendigung der Reaktion unter Eiskühlung auf 75 ml einer gesättigten wässrigen  $NH_4Cl$ -Lösung gegossen. Man extrahiert dreimal mit jeweils 50 ml Diethylether, säuert die wässrige Phase mit konz. HCl an (Farbumschlag von gelb nach weiß) und extrahiert erneut dreimal mit jeweils 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Destillation im Vakuum erhält man den Furylalkohol **71** als farbloses Öl.

**(2*S*)-1-(4-Methylfuran-2-yl)pentan-2-ol (71):**



**Ausbeute:** 4.60 g (27.38 mmol; 92 %)

**$R_f$ -Wert:** 0.29 (Pentan/Essigester (5 : 1))

**Sdp.:** 74 - 76 °C (0.5 mbar)

**$[\alpha]_D^{20}$ :** + 11.5 (c = 1.05,  $CH_2Cl_2$ )

**IR** (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3385 (br. s, OH), 2959 (s, CH), 2931 (s, CH), 2873 (m, CH), 1610 (m, arom.), 1550 (m, arom.), 1462 (m, CH), 1121 (s, C-OH), 1016 (s), 803 (m), 741 (m).

 **$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 0.92 (t,  $J_{9,8} = 7.10$  Hz, 3 H, 9-H), 1.30 - 1.52 (m, 4 H, 2x 7-H und 2x 8-H), 1.97 (d,  $J_{10,1} = 1.03$  Hz, 3 H, 10-H), 2.00 (br. s, 1 H, OH), 2.64 (dd,  $J_{5,6} = 8.01$  Hz,  $J_{5,5} = 15.01$  Hz, 1 H, 1x 5-H), 2.76 (dd,  $J_{5,6} = 4.30$  Hz,  $J_{5,5} = 15.01$  Hz, 1 H, 1x 5-H), 3.82 - 3.88 (m, 1 H, 6-H), 5.95 (s, 1 H, 3-H), 7.08 (t,  $J_{1,10} = 1.07$  Hz, 1 H, 1-H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 9.70 (q,  $\text{CH}_3$ , C-10), 13.98 (q,  $\text{CH}_3$ , C-9), 18.81 (t,  $\text{CH}_2$ , C-8), 36.18 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 38.79 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 70.15 (d, CH, C-6), 109.78 (d, CH, C-3), 120.59 (s,  $\text{C}_q$ , C-2), 138.11 (d, CH, C-1), 152.89 (s,  $\text{C}_q$ , C-4).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 168 (13) [ $\text{M}^+$ ], 150 (2) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 125 (2) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 96 (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{CHOH}$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 95 (49), 81 (16) [ $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}^+$ ], 67 (18), 55 (27), 43 (17) [ $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ], 41 (20).

**C,H-Analyse:**

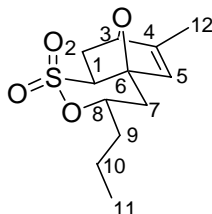
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (168.2)	ber.:	C 71.39	H 9.59
	gef.:	C 71.29	H 9.70

#### 4.1.3 Tandem-Veresterung/intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zum sauerstoffverbrückten Sulton 141

14.25 g (84.82 mmol) Furylalkohol **71** werden in 350 ml abs. THF gelöst und mit 23.63 ml (169.64 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Nach Abkühlen auf 0 °C werden unter Argon tropfenweise 7.67 ml (84.82 mmol) Vinylsulfonsäurechlorid (**57**) hinzugegeben. Man lässt noch 3 h bei dieser Temperatur rühren, gibt das Reaktionsgemisch anschließend auf 350 g Eis und sättigt die wässrige Phase mit Natriumchlorid. Nach Trennung und dreimaligem Extrahieren der wässrigen Phase mit jeweils 200 ml Diethylether werden die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml 2 N HCl sowie 100 ml gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung

gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das cyclisierte Produkt als hellgelben Feststoff. Umkristallisation aus Diethylether liefert das Sulton **141** in Form farbloser Kristalle.

**(1*R*,3*S*,6*S*,8*R*)-9-Methyl-3-propyl-4,11-dioxa-5-thiatricyclo[6.2.1.0<sup>1,6</sup>]undec-9-en-5,5-dioxid (141):**



**Ausbeute:** 20.57 g (79.73 mmol; 94 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.43 (Pentan/Essigester (1 : 1))

**Smp.:** 134 - 136 °C (Diethylether)

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>:** -26.7 (c = 1.02, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2960 (s, CH), 2938 (m, CH), 2924 (m, CH), 2877 (w), 1360 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1335 (m), 1261 (w), 1172 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1151 (w), 1081 (w), 971 (s), 890 (s), 849 (w), 811 (s), 577 (m), 564 (m), 513 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): 0.95 (t,  $J_{11,10} = 7.34$  Hz, 3 H, 11-H), 1.40 - 1.68 (m, 3 H, 1x 9-H und 2x 10-H), 1.76 - 1.83 (m, 1 H, 1x 9-H), 1.79 (dd,  $J_{2,1} = 8.00$  Hz,  $J_{2,2} = 12.24$  Hz, 1 H, 1x 2-H), 1.85 (d,  $J_{12,5} = 1.68$  Hz, 3 H, 12-H), 2.22 (dd,  $J_{7,8} = 11.84$  Hz,  $J_{7,7} = 15.37$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.33 (dd,  $J_{7,8} = 2.03$  Hz,  $J_{7,7} = 15.34$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.52 (ddd,  $J_{2,1} = 3.61$  Hz,  $J_{2,3} = 4.38$  Hz,  $J_{2,2} = 12.26$  Hz, 1 H, 1x 2-H), 3.15 (dd,  $J_{1,2} = 3.35$  Hz,  $J_{1,2} = 7.92$  Hz, 1 H, 1-H), 4.83 (dddd,  $J_{8,7} = 2.02$  Hz,  $J_{8,9} = 4.41$  Hz,  $J_{8,9} = 8.15$  Hz,  $J_{8,7} = 12.23$  Hz, 1 H, 8-H), 4.88 (d,  $J_{3,2} = 4.71$  Hz, 1 H, 3-H), 5.58 (nicht vollständig aufgelöstes q,  $J_{5,12} = 1.51$  Hz, 1 H, 5-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 12.63 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12), 13.53 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11), 18.00 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10), 28.86 (t,  $\text{CH}_2$ , C-2), 33.38 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 36.70 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9), 58.53 (d, CH, C-1), 80.61 (d, CH, C-8), 81.80 (d, CH, C-3), 89.14 (s,  $\text{C}_q$ , C-6), 128.99 (d, CH, C-5), 151.08 (s,  $\text{C}_q$ , C-4).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 258 (1.1) [ $\text{M}^+$ ], 163 (1.1) [ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{SO}_3^+$  (retro-*DielsAlder* +  $\alpha$ -Spaltung)], 150 (82) [ $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{SO}_3^+$ ], 135 (3), 121 (71), 108 (16) [ $\text{CH}_2\text{CHSO}_3\text{H}^+$ ], 95 (100) [ $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}^+$  (retro-*DielsAlder* +  $\alpha$ -Spaltung)], 91 (34) [ $\text{CH}_2\text{CHSO}_2^+$ ], 79 (8), 77 (10), 67 (11), 55 (15) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ], 43 (11) [ $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ], 41 (24) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ], 39 (12).

**C,H-Analyse:**

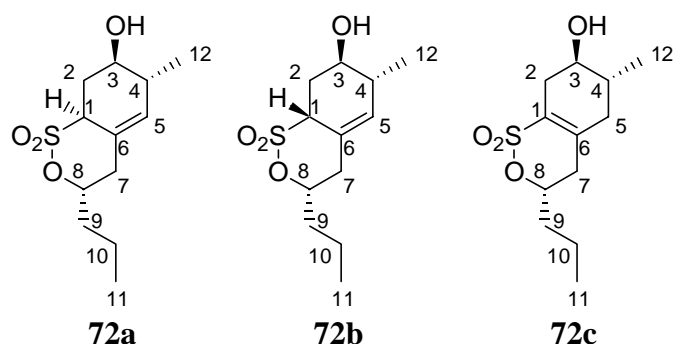
$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ (258.3)	ber.:	C 55.79	H 7.02	S 12.41
	gef.:	C 55.84	H 7.08	S 12.33

Die Daten der Röntgenstrukturanalyse von **141** finden sich im Anhang, Kap. 2.6.

**4.1.4 Tandem-Eliminierung/alkoxiddirigierte Hydridaddition**

16.95 g (65.70 mmol) des sauerstoffverbrückten Sultons **141** werden in 850 ml abs. Toluol gelöst und mit 21.97 ml (78.8 mmol) einer 70 %igen Lösung von Red-Al<sup>®</sup> in Toluol (Fa. *Acros*) versetzt. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung vorsichtig auf 600 ml gesättigte wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegossen. Man säuert mit konz. HCl an (pH = 4-5), trennt die Phasen und extrahiert die wässrige dreimal mit jeweils 200 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 800 ml gesättigter, wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels Essigester/Pentan (2 : 1) an Kieselgel erhält man eine Mischung dreier Isomere **72a**, **72b** und **72c** im Verhältnis 64 : 27 : 9 ( $^1\text{H}$ -NMR).





**Ausbeute:** 10.02 g (38.54 mmol, 59 %) der Isomerenmischung **72a-c**

Das Hauptdiastereomer **72a** dieser Isomerenmischung kann *via* HPLC (Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentan/Essigester (2 : 1 : 1)) von den übrigen Isomeren abgetrennt und als farbloser Feststoff erhalten werden.

**(3*S*,6*R*,7*R*,8*aS*)-6-Methyl-1,1-dioxo-3-propyl-3,4,6,7,8,8*a*-hexahydro-1*H*-1λ<sup>6</sup>-benzo[*c*]-[1,2]oxathiin-7-ol (72a):**

**Ausbeute:** 5.98 g (22.99 mmol, 35 %) **72a**

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.40 (Essigester/Pentan (2 : 1))

**Smp.:** 53 - 55 °C (Diethylether)

**[α]<sub>D</sub><sup>28</sup>:** - 138.1 (c = 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (KBr):

ν (cm<sup>-1</sup>): 3428 (br. m, OH), 2965 (s, CH), 2934 (m, CH), 2877 (m, CH), 1458 (m), 1358 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1169 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1050 (s), 900 (s), 852 (m), 785 (m), 669 (m), 621 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.94 (t, *J*<sub>11,10</sub> = 7.28 Hz, 3 H, 11-H), 1.08 (d, *J*<sub>12,4</sub> = 7.01 Hz, 3 H, 12-H), 1.23 - 1.62 (m, 3 H, 1x 9-H und 2x 10-H), 1.70 - 1.78 (m, 1 H, 9-H), 2.05 (d, *J*<sub>OH,3</sub> = 6.28 Hz, 1 H, OH), 2.15 (ddd wie dt, *J*<sub>2,1</sub> = *J*<sub>2,3</sub> = 9.80 Hz, *J*<sub>2,2</sub> = 13.15 Hz, 1 H, 1x 2-H), 2.23 - 2.29 (m, 1 H, 4-H),

2.33 (d,  $J_{7,7} = 14.24$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.38 (dd,  $J_{7,8} = 2.64$  Hz,  $J_{7,7} = 14.56$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.45 (ddd,  $J_{2,3} = 3.66$  Hz,  $J_{2,1} = 6.68$  Hz,  $J_{2,2} = 13.10$  Hz, 1 H, 1x 2-H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H, 3-H), 3.83 - 3.87 (m, 1 H, 1-H), 4.52 - 4.58 (m, 1 H, 8-H), 5.58 - 5.62 (m, 1 H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 13.58 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11), 17.99 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10), 18.12 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12), 28.95 (t,  $\text{CH}_2$ , C-2), 36.80 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9), 38.30 (d, CH, C-4), 38.63 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 59.49 (d, CH, C-1), 70.89 (d, CH, C-3), 84.66 (d, CH, C-8), 125.81 (d, CH, C-5), 133.97 (s,  $\text{C}_q$ , C-6).

**NOESY** (ausgewählte Kreuzpeaks):

Als Indiz für die *trans*-Ständigkeit der C3-OH-Gruppe und der C4-Methylgruppe kann folgender Kreuzpeak herangezogen werden:

- 12-H (1.08 ppm) / 3-H (3.40 - 3.46 ppm)

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 260 (0.2) [ $\text{M}^+$ ], 242 (0.6) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 216 (0.9) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$  (retro-*DielsAlder*)], 195 (7), 178 (8) [ $\text{M}^+ - \text{SO}_2 - \text{H}_2\text{O}$ ], 160 (25), 152 (66), 149 (42), 135 (29) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{SO}_2 - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 124 (35) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{OSO}_2$ ], 109 (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{SO}_2 - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 106 (79) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{OSO}_2 - \text{H}_2\text{O}$ ], 95 (77), 91 (57), 81 (59), 79 (60), 77 (39), 71 (14), 69 (15), 67 (38), 65 (21), 57 (14), 55 (58) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ], 53 (25), 43 (67) [ $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ], 41 (62), 39 (31).

**C,H-Analyse:**

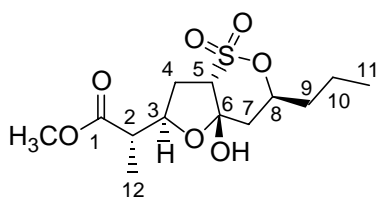
$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ (260.4)	ber.:	C 55.36	H 7.74	S 12.32
	gef.:	C 55.55	H 7.91	S 12.21

## 4.1.5 Ozonolyse mit eliminierender Aufarbeitung

### 4.1.5.1 Ozonolyse des isomerenreinen Olefins 72a

Man löst 1.19 g (4.59 mmol) des geöffneten Sultons **72a** in einem Gemisch aus 8 ml abs. MeOH, 30 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 1.20 g (14.28 mmol) NaHCO<sub>3</sub>, kühlt auf -78 °C ab und leitet Ozon bis zur konstanten Blaufärbung und zusätzlich noch 2 h über das Eintreten der Blaufärbung hinaus ein. Überschüssiges Ozon wird im Stickstoffstrom verblasen und die Lösung danach auf Raumtemperatur erwärmt. Man saugt das NaHCO<sub>3</sub> über eine Glasfilterfritte G4 ab, gibt 24 ml Benzol hinzu und engt das Filtrat bei 0 °C unter reduziertem Druck bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 10 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und bei 0 °C mit 0.74 ml (9.18 mmol) abs. Pyridin und 0.43 ml (4.59 mmol) abs. Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 12-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 160 ml Diethylether versetzt. Nacheinander wäscht man mit jeweils 25 ml 1 N HCl, H<sub>2</sub>O, gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und erneut mit H<sub>2</sub>O. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub>, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließender flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel mittels Diethylether erhält man das Halbacetal **149** als farblosen Feststoff.

(2*S*)-2-[(2*R*,4*aS*,6*S*,7*aS*)-7*a*-Hydroxy-4,4-dioxo-6-propylhexahydro-1,5-dioxa-4λ<sup>6</sup>-thiainden-2-yl]propionsäuremethylester (**149**):



**Ausbeute:** 1.39 g (4.30 mmol; 94 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.51 (Diethylether)

**Smp.:** 78 - 79 °C unter Zersetzung (Diethylether)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** + 1.9 (c = 0.96, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3417 (br. s, OH), 2961 (s, CH), 2880 (m, CH), 1714 (s, C=O), 1464 (m), 1364 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1280 (s, C-O), 1174 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1101 (m), 1031 (s), 890 (s), 810 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.94 (t,  $J_{11,10} = 7.26$  Hz, 3 H, 11-H), 1.24 (d,  $J_{12,2} = 7.49$  Hz, 3 H, 12-H), 1.40 - 1.63 (m, 3 H, 1x 9-H und 2x 10-H), 1.73 - 1.81 (m, 1 H, 1x 9-H), 2.07 (dd,  $J_{7,8} = 11.96$  Hz,  $J_{7,7} = 14.83$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.21 (d,  $J_{7,7} = 14.26$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.61 (dd,  $J_{4,3} = 6.75$  Hz,  $J_{4,4} = 14.00$  Hz, 1 H, 1x 4-H), 2.77 (ddd,  $J_{4,5} = 7.35$  Hz,  $J_{4,3} = 9.99$  Hz,  $J_{4,4} = 14.23$  Hz, 1 H, 1x 4-H), 2.97 (dq wie qu,  $J_{2,12} = J_{2,3} = 7.40$  Hz, 1 H, 2-H), 3.64 (d,  $J_{5,4} = 7.21$  Hz, 1 H, 5-H), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.57 - 4.65 (m, 1 H, 8-H), 4.66 - 4.70 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 13.53 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 14.11 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 17.98 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 27.11 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 36.29 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 39.28 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 42.49 (d, CH, C-2), 52.25 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 66.28 (d, CH, C-5), 80.25 (d, CH, C-8), 81.48 (d, CH, C-3), 104.80 (s, C<sub>q</sub>, C-6), 175.98 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (Schubstange, 70 eV):

$m/z$  (%): 322 (0.04) [M<sup>+</sup>], 305 (0.4) [M<sup>+</sup> - OH], 304 (2) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 291 (3) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 273 (2), 262 (2), 245 (5), 235 (4), 224 (19), 222 (8), 221 (7), 217 (11), 209 (10), 201 (2), 189 (4), 168 (8), 163 (9), 161 (5), 153 (5), 149 (4), 137 (17), 136 (14), 135 (11), 127 (6), 125 (11), 117 (8), 115 (7), 107 (13), 97 (19), 96 (16), 95 (16), 88 (100) [CH<sub>3</sub>CHCOHOCH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 84 (10), 81 (26), 69 (16), 67 (10), 61 (13), 59 (21).

**C,H-Analyse**

C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub> S (322.4)	ber.:	C 48.43	H 6.88	S 9.95
	gef.:	C 48.43	H 7.00	S 9.77

#### 4.1.5.2 Ozonolyse des Isomerengemisches **72a-c**

Die Umsetzung der Mischung der Diastereomere **72a-c** erfolgte analog zu der in Kap. 4.1.5.1 angegebenen Arbeitsvorschrift.

Ansatzgrößen:        2.78 g (10.60 mmol) Mischung der isomeren Sultone **72a-c**  
                             21 ml MeOH, 76 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3.05 g (36.31 mmol) NaHCO<sub>3</sub>  
                             1.01 ml (10.60 mmol) abs. Ac<sub>2</sub>O, 1.72 ml (21.39 mmol) abs. Pyridin

Das tetrasubstituierte Olefin **72c** konnte *via* Flashchromatographie abgetrennt werden, auf eine Charakterisierung wurde jedoch verzichtet.

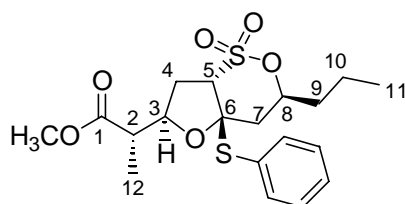
Selbst im Rohspektrum konnte nur das Diastereomer **149** detektiert werden.

**Ausbeute:**    1.95 g (6.05 mmol; 57 %) des Halbacetals **149**

#### 4.1.6 Darstellung des *S,O*-Acetals **150**

809 mg (2.51 mmol) des Halbacetals **149** werden in 7 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und bei 0 °C unter Argon mit 1.67 ml (16.33 mmol) Thiophenol und 0.37 ml (2.85 mmol) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 5 ml gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert. Nach Trennung der Phasen extrahiert man die wässrige noch fünfmal mit je 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der verbliebene Rückstand flashchromatographisch mittels Essigester/Pentan (1 : 6) an Kieselgel gereinigt. Man erhält das *S,O*-Acetal **150** in Form eines farblosen Öles.

**(2*S*)-2-[(2*R*,4*aS*,6*S*,7*aR*)-4,4-Dioxo-7*a*-phenylsulfanyl-6-propylhexahydro-1,5-dioxa-4λ<sup>6</sup>-thiainden-2-yl]propionsäuremethylester (**150**):**



**Ausbeute:** 874 mg (2.11 mmol; 84 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.21 (Pentan/Essigester (6 : 1))

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** + 90.5 (c = 1.06, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (Film):

ν (cm<sup>-1</sup>): 3050 (w, CH arom.), 2961 (s, CH), 2877 (m, CH), 1731 (s, C=O), 1439 (s), 1368 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1254 (s, C-O), 1208 (m), 1178 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1068 (m), 1059 (m), 1023 (m), 996 (m), 889 (s), 853 (m), 808 (s), 753 (s), 694 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.89 (t,  $J_{11,10} = 7.17$  Hz, 3 H, 11-H), 1.37 (d,  $J_{12,2} = 6.96$  Hz, 3 H, 12-H), 1.32 - 1.43 (m, 1 H, 1x 10-H), 1.43 - 1.51 (m, 2 H, 1x 9-H und 1x 10-H), 1.63 - 1.70 (m, 1 H, 1x 9-H), 2.19 (dd,  $J_{7,8} = 11.09$  Hz,  $J_{7,7} = 15.01$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.25 (dd,  $J_{7,8} = 2.13$  Hz,  $J_{7,7} = 14.98$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.75 (ddd,  $J_{4,5} = 7.07$  Hz,  $J_{4,3} = 9.10$  Hz,  $J_{4,4} = 14.27$  Hz, 1 H, 1x 4-H), 2.87 (dd,  $J_{4,3} = 6.85$  Hz,  $J_{4,4} = 14.17$  Hz, 1 H, 1x 4-H), 3.09 (dq,  $J_{2,12} = 6.98$  Hz,  $J_{2,3} = 9.79$  Hz, 1 H, 2-H), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (d,  $J_{5,4} = 6.98$  Hz, 1 H, 5-H), 4.64 - 4.71 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 8-H), 7.35 - 7.44 (m, 3 H, 3x Phenyl-H), 7.48 - 7.51 (m, 2 H, 2x Phenyl-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 13.47 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 15.71 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 17.89 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 32.15 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 36.22 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 40.20 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 46.50 (d, CH, C-2), 51.90 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 65.33 (d, CH, C-5), 81.02 (d, CH, C-3 oder C-8), 83.24 (d, CH, C-3 oder C-8), 95.42 (s, C<sub>q</sub>, C-6), 129.40 (d, CH, Phenyl-*m*-C), 129.80 (d, CH, Phenyl-*o*-C), 130.33 (s, C<sub>q</sub>, Phenyl-*i*-C), 136.00 (d, CH, Phenyl-*p*-C), 173.77 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (Schubstange, 70 eV):

*m/z* (%): 383 (0.6) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 306 (11), 305 (100) [M<sup>+</sup> - SPh], 287 (11), 273 (24) [M<sup>+</sup> - PhSH - OCH<sub>3</sub>], 245 (9) [M<sup>+</sup> - PhSH - CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 223 (28), 193 (13), 191 (8), 163 (30), 135 (10), 110 (25), 109 (38) [PhS<sup>+</sup>], 97 (15), 95 (9), 88 (14) [CH<sub>3</sub>CHCOHOCH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 81 (23), 69 (9), 67 (7), 66 (3), 65 (6), 59 (2).

**C,H-Analyse:**

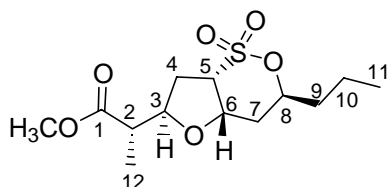
C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> (414.54)	ber.:	C 55.05	H 6.32	S 15.47
	gef.:	C 55.25	H 6.52	S 15.11

**4.1.7 Tandem-reduktive Desulfurierung/Hydrierung des *S,O*-Acetals **150****

720 mg (1.74 mmol) des *S,O*-Acetals **150** in 50 ml EtOH werden mit Raney-Nickel-Katalysator der Aktivitätsstufe W2 (vorher frisch hergestellt aus 5 g Al/Ni-Legierung und 7 g (175 mmol) NaOH; zur Aktivierung des Katalysators siehe Kap. 3.1.7.1) versetzt und bei Raumtemperatur 24 h im Autoklaven unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre von 50 bar gerührt. Der Raney-Nickel-Katalysator wird durch Filtration über eine Glasfilterfritte G4 abgetrennt (Waschen mit warmen THF), das Filtrat bis zur Trockne eingengt und der Rückstand, in

Dichlormethan aufgetragen, durch flashchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Diethylether/Essigester (4 : 1 : 1) als Laufmittel in drei Fraktionen getrennt.

**1. Fraktion:** (2*S*)-2-[(2*R*,4*aS*,6*S*,7*aS*)-4,4-Dioxo-6-propylhexahydro-1,5-dioxa-4 $\lambda$ <sup>6</sup>-thiinden-2-yl]propionsäuremethylester (151):



**Ausbeute:** 133 mg (0.43 mmol; 25 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Diethylether/Essigester (4 : 1 : 1))

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** - 33.0 (c = 1.01, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2962 (s, CH), 2878 (s, CH), 2361 (w), 1733 (s, C=O), 1459 (m), 1436 (m), 1362 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1267 (m), 1255 (m), 1244 (m), 1202 (s), 1172 (s, SO<sub>2</sub>OR), 1077 (m), 1055 (s), 1027 (m), 947 (w), 890 (s), 807 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J_{11,10} = 7.21$  Hz, 3 H, 11-H), 1.22 (d,  $J_{12,2} = 7.06$  Hz, 3 H, 12-H), 1.39 - 1.60 (m, 3 H, 1x 9-H und 2x 10-H), 1.72 - 1.80 (m, 1 H, 1x 9-H), 1.87 (ddd,  $J_{7,6} = 3.30$  Hz,  $J_{7,8} = 11.79$  Hz,  $J_{7,7} = 15.19$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.12 (d,  $J_{7,7} = 15.29$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.32 (ddd,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 7.83$  Hz,  $J_{4,4} = 14.53$  Hz, 1 H, 1x 4-H), 2.63 - 2.73 (m, 2 H, 1x 2-H und 1x 4-H), 3.63 (dd,  $J_{5,6} = 4.45$  Hz,  $J_{5,4} = 7.25$  Hz, 1 H, 5-H), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 (ddd wie q,  $J_{6,5} = J_{6,7} = J_{6,7} = 3.44$  Hz, 1 H, 6-H), 4.58 (ddd wie q,  $J_{3,2} = J_{3,4} = J_{3,4} = 7.53$  Hz, 1 H, 3-H), 4.88 - 4.94 (m, 1 H, 8-H).



**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 13.57 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 13.79 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 17.94 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 30.98 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 32.25 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 36.67 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 44.42 (d, CH, C-2), 51.82 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 60.01 (d, CH, C-5), 76.66 (d, CH, C-6), 79.90 (d, CH, C-3), 81.11 (d, CH, C-8), 174.32 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

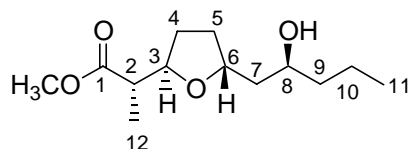
**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 306 (0.2) [M<sup>+</sup>], 291 (0.1) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 275 (7) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 246 (25) [M<sup>+</sup> - HCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 225 (3) [M<sup>+</sup> - SO<sub>3</sub>H], 223 (3), 219 (16) [M<sup>+</sup> - CHCH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 199 (9), 170 (8), 164 (26), 149 (9), 138 (15), 137 (100) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>CHCOHOCH<sub>3</sub> - SO<sub>3</sub>H], 121 (13), 115 (17), 109 (14), 95 (21), 88 (26) [CH<sub>3</sub>CHCOHOCH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 83 (14), 81 (83) [SO<sub>3</sub>H<sup>+</sup>], 69 (15), 67 (16), 59 (19) [CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 57 (17), 55 (34), 43 (26), 41 (31).

**C,H-Analyse:**

C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> S (306.4)	ber.:	C 50.96	H 7.24	S 10.47
	gef.:	C 51.14	H 7.50	S 10.11

**2. Fraktion: (2S)-2-[(2R,5R)-5-[(2S)-2-Hydroxypentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (6-*epi*-7):**



**Ausbeute:** 13 mg (0.05 mmol; 3 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Diethylether/Essigester (4 : 1 : 1))

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** + 4.6 (c = 1.09, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (Film):

*v* (cm<sup>-1</sup>): 3510 (br. s, OH), 2937 (s, CH), 2875 (m, CH), 1738 (s, C=O), 1458 (m), 1436 (m), 1367 (w), 1258 (m), 1201 (s), 1172 (s), 1062 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.91 (t,  $J_{11,10} = 7.07$  Hz, 3 H, 11-H), 1.21 (d,  $J_{12,2} = 6.99$  Hz, 3 H, 12-H), 1.30 - 1.69 (m, 8 H, 1x 4-H, 1x 5-H, 2x 7-H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.98 - 2.11 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.51 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,12} = 7.14$  Hz, 1 H, 2-H), 3.68 (s, 3 H, 3x OCH<sub>3</sub>), 3.77 - 3.82 (m, 2 H, 1x 8-H und 1x OH), 4.08 - 4.15 (m, 1x 3-H und 1x 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

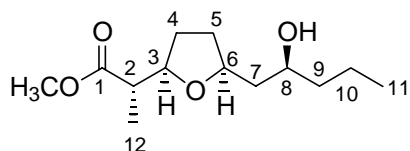
δ (ppm): 14.03 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 14.11 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 18.64 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 29.48 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 32.76 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 39.70 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 42.24 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 44.72 (d, CH, C-2), 51.65 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 71.67 (d, CH, C-8), 80.00 (d, CH, C-3 oder C-6), 80.17 (d, CH, C-3 oder C-6), 174.84 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 226 (3) [ $M^+ - H_2O$ ], 201 (17) [ $M^+ - C_3H_7$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 197 (4), 183 (14) [ $M^+ - C_3H_7 - H_2O$ ], 172 (5), 169 (7), 158 (10), 157 (100) [ $M^+ - C_5H_{10}OH$ ] oder [ $M^+ - CH_3CHCOHOCH_3$ ] (beides  $\alpha$ -Spaltung), 154 (7), 139 (10), 130 (32), 125 (35), 117 (14), 113 (31), 97 (22), 95 (22), 88 (32) [ $CH_3CHCOHOCH_3^+$ ], 87 (15) [ $C_5H_{10}OH^+$ ], 85 (27), 83 (13), 81 (10), 79 (8), 73 (21) [ $C_4H_8OH^+$ ], 71 (57) [ $C_4H_7O^+$ ], 69 (43), 67 (23), 59 (19) [ $CO_2CH_3^+$ ], 57 (30), 55 (62), 43 (43) [ $C_3H_7^+$ ], 41 (39).

**C,H-Analyse:**

C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> (244.3)	ber.:	C 63.91	H 9.90
	gef.:	C 63.51	H 10.10

**3. Fraktion: (2S)-2-[(2R,5S)-5-[(2S)-2-Hydroxypentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (7):**

**Ausbeute:** 216 mg (0.88 mmol; 51 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.39 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Diethylether/Essigester (4 : 1 : 1))

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** + 29.5 (c = 1.23, CHCl<sub>3</sub>)

**ee:** > 99.9 % (GC-Integration, Säule: Hydrodex<sup>®</sup>-β-6-TBDM, 50 m \* 0.25 mm Macherey-Nagel, 155 °C isotherm, 2 bar N<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3458 (br. w, OH), 2957 (s, CH), 2938 (s, CH), 2915 (m, CH), 2875 (m, CH), 1738 (s, C=O), 1459 (m), 1436 (m), 1258 (m), 1199 (m), 1165 (m), 1061 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.90 (t, *J*<sub>11,10</sub> = 7.10 Hz, 3 H, 11-H), 1.19 (d, *J*<sub>12,2</sub> = 7.06 Hz, 3 H, 12-H), 1.29 - 1.53 (m, 4 H, 2x 10-H und 2x 9-H), 1.53 - 1.75 (m, 4 H, 1x 4-H, 1x 5-H, 2x 7-H), 1.90 - 2.00 (m, 2 H, 1x 4-H, 1x 5-H), 2.56 (dq wie qu, *J*<sub>2,3</sub> = *J*<sub>2,12</sub> = 7.10 Hz, 1 H, 2-H), 2.75 (br. s, 1 H, OH), 3.66 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 - 3.84 (m, 1 H, 8-H), 3.96 (ddd wie q, *J*<sub>3,2</sub> = *J*<sub>3,4</sub> = 6.97 Hz, 1 H, 3-H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 13.91 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 14.08 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 18.94 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 28.78 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 30.70 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 39.44 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 41.06 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 44.70 (d, CH, C-2), 51.61 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 68.75 (d, CH, C-8), 77.25 (d, CH, C-6), 80.46 (d, CH, C-3), 174.84 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):**

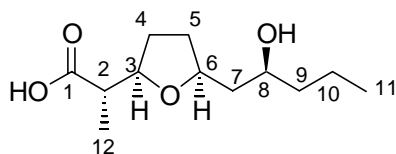
*m/z* (%): 245 (0.3) [M + H<sup>+</sup>], 226 (3) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 201 (7) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (α-Spaltung)], 197 (7), 195 (9) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub> - H<sub>2</sub>O], 184 (10), 183 (44) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> - H<sub>2</sub>O], 172 (6), 169 (6), 158 (9), 157 (100) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OH] oder [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>CHCOHOCH<sub>3</sub>] (beides α-Spaltung), 154 (10), 151 (6), 139 (22), 130 (36), 125 (47), 117 (15), 113 (30), 97 (28), 95 (28), 88 (34) [CH<sub>3</sub>CHCOHOCH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 87 (17) [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OH<sup>+</sup>], 85 (30), 83 (15), 81 (12), 73 (21) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>OH<sup>+</sup>], 71 (38) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sup>+</sup>], 69 (47), 67 (25), 59 (20) [CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 57 (33), 55 (67), 43 (49) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 41 (47).

**C,H-Analyse:**

$C_{13}H_{24}O_4$ (244.3)	ber.:	C 63.91	H 9.90
	gef.:	C 63.59	H 10.22

**4.1.8 Hydrolyse des Hydroxysäuremethylesters 7 zum smaller fragment 49**

517 mg (2.12 mmol) Hydroxysäuremethylester **7** versetzt man bei RT tropfenweise mit 6.27 ml 2 N NaOH und lässt 1 h heftig rühren. Anschließend säuert man vorsichtig mit 2 N HCl an (bis pH = 1) und extrahiert viermal mit jeweils 10 ml Essigester. Nach Trocknen über  $MgSO_4$  und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die Hydroxycarbonsäure **49** in CH-analysenreiner Form.

**(2S)-2-[(2R,5S)-5-[(2S)-2-Hydroxypentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäure (49):**

**Ausbeute:** 445 mg (1.93 mmol; 91 %)

**$R_f$ -Wert:** 0.49 ( $CHCl_3/MeOH$  (8 : 2))

**$[\alpha]_D^{25}$ :** + 44.4 ( $c = 1.09$ ,  $CH_2Cl_2$ )

**IR** (Film):

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3410 (br. m, OH), 2959 (s, CH), 2938 (s, CH), 2875 (s, CH), 1711 (s, C=O), 1460 (m), 1379 (m), 1197 (m), 1125 (w), 1056 (s), 1031 (s).

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ ):

$\delta$  (ppm): 0.91 (t,  $J_{11,10} = 7.04$  Hz, 3 H, 11-H), 1.19 (d,  $J_{12,2} = 7.07$  Hz, 3 H, 12-H), 1.30 - 1.54 (m, 4 H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.57 - 1.77 (m, 4 H, 1x 4-H, 1x 5-H und 2x 7-H), 1.95 - 2.04 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.67 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,12} = 6.85$  Hz, 1 H, 2-H), 3.83 - 3.88 (m, 1 H, 8-H), 3.96 - 4.03 (ddd wie q,  $J_{3,2} = J_{3,4} = J_{3,4} = 6.80$  Hz, 1 H, 3-H), 4.13 - 4.19 (m, 1 H, 6-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 13.20 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12), 14.06 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11), 18.88 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10), 28.17 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 30.59 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 39.32 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9), 41.01 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 43.65 (d, CH, C-2), 68.83 (d, CH, C-8), 77.30 (d, CH, C-6), 80.39 (d, CH, C-3), 177.54 (s,  $\text{C}_q$ , C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 212 (2) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 194 (1), 187 (5) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 184 (4), 183 (9), 170 (10), 169 (70) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7 - \text{H}_2\text{O}$ ], 158 (7), 157 (17) [ $\text{M}^+ - \text{CHOHC}_3\text{H}_7$ ], 156 (7), 143 (58) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHOHC}_3\text{H}_7$ ], 140 (15), 139 (16), 130 (5), 125 (60) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHOHC}_3\text{H}_7 - \text{H}_2\text{O}$ ], 116 (12), 113 (41), 112 (9), 111 (10), 103 (12), 98 (12), 97 (41), 95 (34), 87 (17), 85 (31), 83 (19), 81 (18), 79 (14), 74 (20), 73 (30), 71 (39), 69 (70) [ $\text{C}_5\text{H}_9^+$ ], 67 (38), 57 (39), 56 (23), 55 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ], 45 (29), 43 (76), 41 (80), 39 (29).

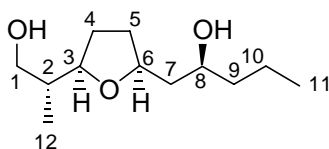
**C,H-Analyse:**

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (230.3)	ber.: C 62.58	H 9.63
	gef.: C 62.94	H 9.64

#### 4.1.9 Reduktion des smaller fragment 49 zum Diol 152

50.3 mg (0.219 mmol) smaller fragment **49** werden in 15 ml abs. Diethylether gelöst und bei RT mit 50 mg (1.32 mmol) LiAlH<sub>4</sub> versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei gleicher Temperatur kühlt man im Eisbad ab und hydrolysiert überschüssiges LiAlH<sub>4</sub> durch sukzessive Zugabe von 50 µl Wasser, 50 µl 2 N NaOH und 150 µl Wasser. Man lässt noch 30 min bei RT rühren, trocknet die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

(2*S*)-1-{(2*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-2-Hydroxy-1-methylethyl]tetrahydrofuran2-yl}-pentan-2-ol  
(**152**):



**Ausbeute:** 44.9 mg (0.21 mmol; 95 %), farbloses Öl

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.13 (Diethylether)

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>:** + 8.81 (c = 1.29, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  
+ 8.13 (c = 1.58, Benzol), (Lit.: + 7.20 (c = 2.00, Benzol)<sup>12</sup>)

Die weiteren spektroskopischen Daten sind mit denen des durch Abbau von Pamamycin-621/607 (**1g**)/(**1a**) gewonnenen Diols identisch (siehe Kap. 6.1.2, Fraktion 2)

## 4.2 Die intramolekulare Cyclisierung von Actinsäuren zu Monolactonen – eine kurze Synthese des smaller fragment 49

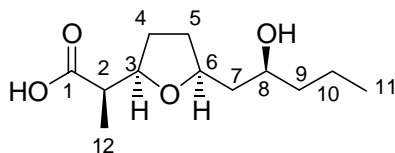
### 4.2.1 Verseifung der Hydroxysäuremethylester

#### 4.2.1.1 Verseifung des *n*-Propylactinsäuremethylesters 62

Es wurde nach der unter Kap. 4.1.8 angegebenen Arbeitsvorschrift verfahren.

Ansatzgröße: 635 mg (2.60 mmol) Hydroxysäuremethylester (62)  
7.7 ml 2 N NaOH

**(2*R*)-2-[(2*R*,5*S*)-5-[(2*S*)-2-Hydroxypentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäure (160):**



**Ausbeute:** 617 mg (2.60 mmol; 100 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.49 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (8 : 2))

**[α]<sub>D</sub><sup>27</sup>:** - 12.0 (c = 1.04, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3352 (br. m, OH), 2959 (s, CH), 2937 (s, CH), 2875 (s, CH), 1713 (s, C=O), 1463 (m), 1380 (m), 1200 (m), 1127 (w), 1065 (m), 1029 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.90 (t, *J*<sub>11,10</sub> = 7.13 Hz, 3 H, 11-H), 1.14 (d, *J*<sub>12,2</sub> = 7.03 Hz, 3 H, 12-H), 1.24 - 1.53 (m, 4 H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.58 - 1.74 (m, 4 H, 1x 4-H, 1x 5-H und 2x 7-H), 1.96 - 2.07 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.49 (dq, *J*<sub>2,12</sub> = 7.06 Hz, *J*<sub>2,3</sub> = 8.17 Hz, 1 H, 2-H), 3.82 - 3.88 (m, 1 H, 8-H), 3.96 - 4.01 (ddd wie q, *J*<sub>3,2</sub> = *J*<sub>3,4</sub> = *J*<sub>3,4</sub> = 7.26 Hz, 1 H, 3-H), 4.18 - 4.24 (m, 1 H, 6-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 13.57 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12), 14.01 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11), 18.86 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10), 28.96 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 30.55 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 39.16 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9), 41.11 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 45.30 (d, CH, C-2), 68.70 (d, CH, C-8), 77.23 (d, CH, C-6), 80.98 (d, CH, C-3), 177.81 (s,  $\text{C}_q$ , C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 231 (0.3) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 212 (2) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 194 (2), 187 (8) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 184 (4), 183 (12), 170 (13), 169 (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7 - \text{H}_2\text{O}$ ], 158 (7), 157 (14) [ $\text{M}^+ - \text{CHOHC}_3\text{H}_7$ ], 156 (6), 143 (49) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHOHC}_3\text{H}_7$ ], 140 (25), 139 (19), 130 (5), 125 (71) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHOHC}_3\text{H}_7 - \text{H}_2\text{O}$ ], 116 (12), 113 (53), 112 (12), 111 (11), 103 (15), 98 (14), 97 (35), 95 (32), 87 (16), 85 (30), 83 (19), 81 (17), 79 (13), 74 (19), 73 (28), 71 (38), 69 (69) [ $\text{C}_5\text{H}_9^+$ ], 67 (37), 57 (38), 56 (22), 55 (97) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ], 45 (16), 43 (73), 41 (78), 39 (27).

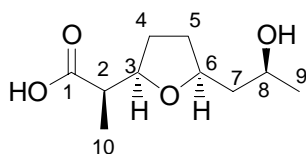
**C,H-Analyse:**

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (230.3)	ber.:	C 62.58	H 9.63
	gef.:	C 62.32	H 9.81

**4.2.1.2 Verseifung von Nonactinsäuremethylester (158)**

Es wurde nach der unter Kap. 4.1.8 angegebenen Arbeitsvorschrift verfahren.

Ansatzgröße: 1.90 g (8.80 mmol) racemischer Nonactinsäuremethylester (**158**)  
26.5 ml 2 N NaOH

**(2R\*)-2-[(2R\*,5S\*)-5-[(2S\*)-2-Hydroxypropyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäure (159):**

**Ausbeute:** 1.76 g (8.70 mmol; 99 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.47 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (8 : 2))



**IR (Film):**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3418 (br. s, OH), 2972 (s, CH), 2939 (s, CH), 2882 (s, CH), 1733 (s, C=O), 1713 (s, C=O), 1462 (s), 1412 (m), 1378 (s), 1288 (m), 1273 (m), 1200 (s), 1089 (s), 1061 (s), 983 (m).

 **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm): 1.14 (d,  $J_{10,2} = 7.05$  Hz, 3 H, 10-H), 1.20 (d,  $J_{9,8} = 6.33$  Hz, 3 H, 9-H), 1.60 - 1.75 (m, 4 H, 1x 4-H, 1x 5-H und 2x 7-H), 1.95 - 2.07 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.49 (dq,  $J_{2,3} = J_{2,10} = 7.01$  Hz, 1 H, 2-H), 3.95 - 4.00 (m, 1 H, 3-H), 4.05 - 4.10 (m, 1 H, 8-H), 4.17 - 4.22 (m, 1 H, 6-H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm): 13.68 (q,  $\text{CH}_3$ , C-10), 22.96 (q,  $\text{CH}_3$ , C-9), 29.02 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4 oder C-5), 30.47 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4 oder C-5), 42.67 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 45.29 (d, CH, C-2), 65.16 (d, CH, C-8), 77.19 (d, CH, C-6), 81.11 (d, CH, C-3), 177.94 (s,  $\text{C}_q$ , C-1).

**MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):**

$m/z$  (%): 185 (2), 184 (11) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 170 (3), 169 (33) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$ ], 158 (3), 156 (6), 143 (35) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$ ], 140 (20), 129 (25), [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CHCOOH}$ ], 126 (5), 125 (67), [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHOHCH}_3 - \text{H}_2\text{O}$ ], 123 (5), 116 (21), 113 (19), 111 (22), 110 (8), 103 (20), 102 (21), 98 (17), 97 (28), 95 (19), 93 (16), 87 (19), 85 (60), 84 (18), 83 (22), 82 (8), 81 (13), 79 (8), 74 (19), 73 (10), 71 (43), 70 (12), 69 (78), 68 (19), 67 (56), 58 (16), 57 (34), 56 (28), 55 (64), 53 (10), 45 (100) [ $\text{CH}_3\text{CHOH}^+$ ], 44(12), 43 (83), 42 (15), 41 (56), 39 (23).

**C,H-Analyse:**

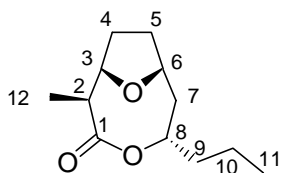
$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (202.3)	ber.: C 59.39	H 8.97
	gef.: C 59.46	H 9.15

## 4.2.2 Lactonisierung der Hydroxysäuren unter *Yamaguchi*-Bedingungen

### 4.2.2.1 Lactonisierung der *n*-Propylactinsäure **160**

600 mg (2.61 mmol) der Hydroxycarbonsäure **160** werden in 60 ml abs. THF gelöst und bei RT mit 549  $\mu$ l (3.91 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Man lässt noch 10 min rühren und fügt dann tropfenweise 469  $\mu$ l (3.00 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid hinzu. Nach weiteren 2 h Rühren bei RT verdünnt man die Reaktionsmischung mit 240 ml abs. Toluol (24 ml zum Nachspülen) und tropft diese Lösung durch einen Liebigkühler und eine Vigreux-Kolonnen über einen Zeitraum von 5 h zu einer refluxierenden Lösung von 4.83 g (39.54 mmol) DMAP in 265 ml abs. Toluol. Nach beendeter Zugabe rührt man die Lösung noch 1 h unter Rückfluß, lässt dann auf RT kommen und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die flashchromatographische Reinigung mittels Pentan/Essigester (1 : 1) liefert zwei Fraktionen.

#### 1. Fraktion: (1*R*,2*S*,5*S*,7*S*)-2-Methyl-5-propyl-4,10-dioxybicyclo[5.2.1]decan-3-on (164a):



**Ausbeute:** 393 mg (1.85 mmol; 71 %) eines farblosen Öls.

**$R_f$ -Wert:** 0.61 (Pentan/Essigester (1 : 1))

**$[\alpha]_D^{25}$ :** + 127.6 ( $c = 0.98$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**IR (Film):**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2959 (s, CH), 2937 (s, CH), 2909 (s, CH), 2875 (m, CH), 1730 (s, C=O), 1469 (m), 1391 (m), 1302 (w), 1206 (w), 1175 (s), 1102 (s), 1083 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.92 (t,  $J_{11,10} = 7.16$  Hz, 3 H, 11-H), 0.97 (d,  $J_{12,2} = 6.96$  Hz, 3 H, 12-H), 1.35 - 1.48 (m, 3 H, 1x 9-H und 2x 10-H), 1.60 - 1.68 (m, 2 H, 1x 7-H und 1x 9-H), 1.74 - 1.84 (m, 1 H, 1x 5-H), 1.86 - 2.01 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.11 (dd mit  $J_{4,4} = 12.50$  Hz, 1 H, 1x 4-H), 2.25 (ddd mit  $J_{7,7} = 14.88$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.87 (dq,  $J_{2,3} = 5.46$  Hz,  $J_{2,12} = 6.92$  Hz, 1 H, 2-H), 4.26 - 4.29 (m, 1 H, 3-H), 4.36 - 4.41 (m, 1 H, 6-H), 5.00 - 5.04 (m, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 11.51 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 13.70 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 18.70 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 25.47 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 26.43 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 37.23 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 42.25 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 44.93 (d, CH, C-2), 76.11 (d, CH, C-8), 78.16 (d, CH, C-6), 85.57 (d, CH, C-3), 180.53 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**NOESY** (ausgewählte Kreuzpeaks):

Die Zuordnung der relativen Konfiguration an C2 wurde aufgrund des folgenden Kreuzpeaks vorgenommen:

- 2-H (2.87 ppm) / 3-H (4.26 - 4.29 ppm)

Es konnte kein Kreuzpeak zwischen 2-H und 8-H beobachtet werden.

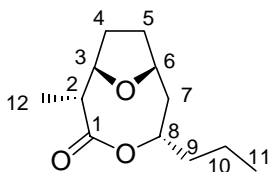
**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 212 (22) [M<sup>+</sup>], 184 (1), 169 (0.4) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 155 (3), 143 (4), 141 (4), 140 (2), 139 (15), 128 (4), 126 (10), 121 (23), 115 (6), 113 (6), 111 (6), 110 (42), 99 (7), 97 (24), 95 (61), 93 (26), 85 (10), 84 (7), 83 (26), 82 (8), 81 (30), 79 (26), 74 (25), 71 (29), 70 (10), 69 (74), 68 (20), 67 (39), 57 (51), 56 (100), 55 (72), 53 (10), 43 (44), 41 (61), 39 (27).

**C,H-Analyse:**

C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> (212.3)	ber.:	C 67.89	H 9.50
	gef.:	C 67.53	H 9.83

**2. Fraktion: (1*R*,2*R*,5*S*,7*S*)-2-Methyl-5-propyl-4,10-dioxybicyclo[5.2.1]decan-3-on  
(164b):**



**Ausbeute:** 57 mg (0.27 mmol; 10 %) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.40 (Pentan/Essigester (1 : 1))

**Smp.:** 58 - 59 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** - 75.6 (c = 1.20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (KBr):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 2958 (m, CH), 2937 (m, CH), 2919 (m, CH), 2870 (m, CH), 1720 (s, C=O), 1469 (w), 1394 (w), 1376 (m), 1264 (m), 1249 (m), 1205 (s), 1185 (s), 1067 (m), 1041 (m), 1000 (m), 977 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.91 (t,  $J_{11,10} = 7.18$  Hz, 3 H, 11-H), 1.17 (d,  $J_{12,2} = 6.35$  Hz, 3 H, 12-H), 1.34 - 1.43 (m, 1 H, 1x 10-H), 1.44 - 1.59 (m, 3 H, 1x 7-H, 1x 9-H und 1x 10-H), 1.70 - 1.78 (m, 1 H, 1x 9-H), 1.83 - 1.92 (m, 1 H, 1x 5-H), 1.93 - 1.98 (m, 1 H, 1x 4-H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H, 1x 4-H), 2.16 (dddd wie dt,  $J_{5,4} = 8.76$  Hz,  $J_{5,5} = 12.68$  Hz, 1 H, 1x 5-H), 2.23 (ddd mit  $J_{7,7} = 15.44$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.73 (dq,  $J_{2,12} = 6.47$  Hz,  $J_{2,3} = 8.25$  Hz, 1 H, 2-H), 3.93 (ddd wie dd,  $J_{3,4} = 6.38$  Hz,  $J_{3,2} = 8.16$  Hz, 1 H, 3-H), 4.45 - 4.50 (m, 1 H, 6-H), 4.72 - 4.75 (m, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 13.74 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 14.46 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 18.67 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 27.06 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 32.64 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 38.32 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 39.31 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 41.54 (d, CH, C-2), 74.74 (d, CH, C-8), 76.28 (d, CH, C-6), 82.44 (d, CH, C-3), 174.77 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**NOESY** (ausgewählte Kreuzpeaks):

Die Zuordnung der relativen Konfiguration an C2 wurde aufgrund des folgenden Kreuzpeaks vorgenommen:

- 2-H (2.73 ppm) / 8-H (4.72 - 4.75 ppm)
- 2-H (2.73 ppm) / 3-H (3.93 ppm) durch Phasensprung Indiz für die *trans*-Beziehung

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 212 (22) [ $M^+$ ], 184 (0.5), 169 (0.9) [ $M^+ - C_3H_7$ ], 155 (3), 143 (3), 141 (4), 140 (2), 139 (10), 128 (3), 125 (9), 121 (16), 115 (5), 113 (8), 111 (5), 110 (29), 99 (6), 97 (19), 95 (49), 93 (22), 85 (9), 84 (6), 83 (23), 82 (6), 81 (25), 79 (23), 74 (21), 71 (26), 70 (9), 69 (67), 68 (17), 67 (37), 57 (49), 56 (100), 55 (71), 53 (11), 43 (43), 41 (63), 39 (26).

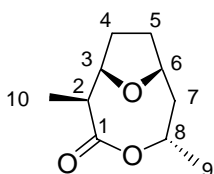
**C,H-Analyse:**

$C_{12}H_{20}O_3$ (212.3)	ber.:	C 67.89	H 9.50
	gef.:	C 67.62	H 9.79

**4.2.2.2 Lactonisierung der racemischen Nonactinsäure (159)**

Es wurde nach der unter Kap. 4.2.2.1 angegebenen Arbeitsvorschrift verfahren.

Ansatzgröße: 200 mg (0.99 mmol) Nonactinsäure (**159**) in 23 ml abs. THF  
0.21 ml abs. Triethylamin  
0.18 ml (1.14 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid  
verdünnen in 250 ml abs. Toluol (+30 ml zum Nachspülen)  
zutropfen zu 1.69 g (13.86 mmol) DMAP in 300 ml abs. Toluol

**1. Fraktion: (1*R*\*,2*S*\*,5*S*\*,7*S*\*)-2,5-Dimethyl-4,10-dioxabicyclo[5.2.1]decan-3-on (163a):**

**Ausbeute:** 108 mg (0.59 mmol; 59 %) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.47 (Pentan/Essigester (1 : 1))

**Smp.:** 45 - 46 °C

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2978 (m, CH), 2937 (m, CH), 2915 (m, CH), 2877 (m, CH), 1723 (s, C=O), 1463 (m), 1449 (m), 1419 (w), 1396 (m), 1382 (m), 1330 (w), 1312 (w), 1297 (w), 1227 (w), 1176 (s), 1128 (m), 1097 (s), 1075 (s), 1052 (s), 955 (m), 934 (w), 864 (w), 787 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): 0.98 (d,  $J_{10,2} = 6.98$  Hz, 3 H, 10-H), 1.34 (d,  $J_{9,8} = 6.29$  Hz, 3 H, 9-H), 1.67 (dddd wie ddt,  $J_{7,5} = 1.12$  Hz,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 3.08$  Hz,  $J_{7,7} = 15.13$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 1.78 - 1.86 (m, 1 H, 1x 5-H), 1.88 - 2.03 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H, 1x 4-H), 2.28 (ddd,  $J_{7,8} = 3.18$  Hz,  $J_{7,6} = 11.58$  Hz,  $J_{7,7} = 14.87$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.88 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,10} = 6.94$  Hz, 1 H, 2-H), 4.29 (dd wie t,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 6.59$  Hz, 1 H, 3-H), 4.37 - 4.41 (m, 1 H, 6-H), 5.21 (ddq wie tq,  $J_{8,7} = J_{8,7} = 3.12$  Hz,  $J_{8,9} = 6.16$  Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): 11.54 (q, CH<sub>3</sub>, C-10), 21.21 (q, CH<sub>3</sub>, C-9), 25.50 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 26.48 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 43.92 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 44.99 (d, CH, C-2), 72.45 (d, CH, C-8), 78.18 (d, CH, C-6), 85.66 (d, CH, C-3), 180.46 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**NOESY (ausgewählte Kreuzpeaks):**

Die Zuordnung der relativen Konfiguration an C2 wurde aufgrund des folgenden Kreuzpeaks vorgenommen:

- 2-H (2.88 ppm) / 3-H (4.29 ppm)

Es konnte kein Kreuzpeak zwischen 2-H und 8-H beobachtet werden.

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

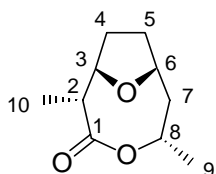
$m/z$  (%): 184 (21) [ $M^+$ ], 156 (4), 143 (1), 128 (2), 127 (7), 125 (5), 115 (17), 114 (3), 112 (4), 111 (17), 100 (7), 97 (4), 93 (25), 91 (5), 85 (9), 84 (6), 83 (23), 82 (13), 81 (14), 74 (24), 69 (40), 68 (13), 67 (33), 57 (28), 56 (100), 55 (57), 43 (41), 41 (30), 39 (16).

**C,H-Analyse:**

$C_{10}H_{16}O_3$ (184.2)	ber.:	C 65.19	H 8.75
	gef.:	C 65.22	H 8.89

Die Daten der Röntgenstrukturanalyse von **163a** finden sich im Anhang, Kap. 2.7.

**2. Fraktion: (1*R*\*,2*R*\*,5*S*\*,7*S*\*)-2,5-Dimethyl-4,10-dioxabicyclo[5.2.1]decan-3-on (163b):**



**Ausbeute:** 23.7 mg (0.13 mmol; 13 %) eines farblosen Feststoffes.

**$R_f$ -Wert:** 0.20 (Pentan/Essigester (1 : 1))

**Smp.:** 44 °C

**IR** (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2979 (m, CH), 2934 (m, CH), 2911 (m, CH), 2879 (w, CH), 1727 (s, C=O), 1469 (w), 1449 (w), 1383 (m), 1297 (w), 1268 (w), 1178 (s), 1129 (w), 1098 (m), 1077 (s), 1055 (m), 958 (w).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 1.16 (d,  $J_{10,2} = 6.37$  Hz, 3 H, 10-H), 1.35 (d,  $J_{9,8} = 6.22$  Hz, 3 H, 9-H), 1.51 (d,  $J_{7,7} = 15.27$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 1.83 - 1.96 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.00 - 2.08 (m, 1 H, 1x 4-H), 2.12 - 2.19 (m, 1 H, 1x 5-H), 2.23 (ddd,  $J_{7,8} = 4.76$  Hz,  $J_{7,6} = 10.92$  Hz,  $J_{7,7} = 15.46$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.75 (dq,  $J_{2,10} = 6.40$  Hz,  $J_{2,3} = 8.51$  Hz, 1 H, 2-H), 3.91 (dd,  $J_{3,4} = 6.22$  Hz,  $J_{3,2} =$

8.45 Hz, 1 H, 3-H), 4.42 - 4.47 (m, 1 H, 6-H), 4.92 (dq,  $J_{8,9} = 6.16$  Hz,  $J_{8,7} = 12.12$  Hz, 1 H, 8-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 14.40 (q,  $\text{CH}_3$ , C-10), 22.64 (q,  $\text{CH}_3$ , C-9), 27.07 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 32.61 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 40.87 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 41.44 (d, CH, C-2), 71.10 (d, CH, C-8), 76.15 (d, CH, C-6), 82.33 (d, CH, C-3), 174.46 (s,  $\text{C}_q$ , C-1).

**NOESY** (ausgewählte Kreuzpeaks):

Die Zuordnung der relativen Konfiguration an C2 wurde aufgrund des folgenden Kreuzpeaks vorgenommen:

- 2-H (2.75 ppm) / 8-H (4.92 ppm)
- 2-H (2.75 ppm) / 3-H (3.91 ppm) durch Phasensprung Indiz für die *trans*-Beziehung

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 184 (23) [ $\text{M}^+$ ], 156 (6), 143 (2), 128 (3), 127 (7), 125 (5), 115 (22), 114 (3), 112 (5), 111 (19), 100 (8), 97 (5), 93 (30), 91 (6), 85 (10), 84 (7), 83 (31), 82 (17), 81 (16), 74 (23), 69 (44), 68 (15), 67 (41), 57 (30), 56 (100), 55 (80), 43 (49), 41 (53), 39 (35).

**C,H-Analyse:**

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (184.2)	ber.:	C 65.19	H 8.75
	gef.:	C 65.18	H 8.93

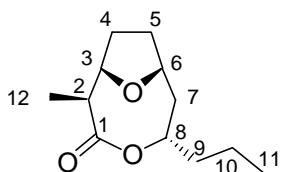


### 4.2.2.3 Lactonisierung des smaller fragment 49

Es wurde nach der unter Kap. 4.2.2.1 angegebenen Arbeitsvorschrift verfahren.

Ansatzgröße: 375 mg (1.63 mmol) smaller fragment (**49**) in 38 ml abs. THF  
0.34 ml abs. Triethylamin  
0.29 ml (1.88 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid  
verdünnen in 150 ml abs. Toluol (+10 ml zum Nachspülen)  
zutropfen zu 3.02 g (24.70 mmol) DMAP in 170 ml abs. Toluol

**(1*R*,2*S*,5*S*,7*S*)-2-Methyl-5-propyl-4,10-dioxybicyclo[5.2.1]decan-3-on (164a):**



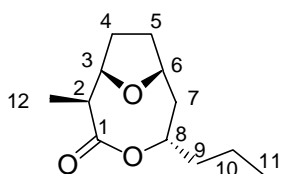
**Ausbeute:** 284 mg (1.34 mmol; 82 %) eines farblosen Öls.

Spektroskopische Daten: siehe Kap. 4.2.2.1, 1. Fraktion

### 4.2.3 Basische Äquilibrierung des Monolactons **164a**

283 mg (1.34 mmol) epimerenreines Lacton **164a** werden in 570 mg (3.75 mmol) DBU 24 h lang auf 100 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit 50 ml Diethylether und wäscht zweimal mit jeweils 20 ml 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels Pentan/Essigester (1 : 1) erhält man zwei Fraktionen.

#### 1. Fraktion: (1*R*,2*S*,5*S*,7*S*)-2-Methyl-5-propyl-4,10-dioxybicyclo[5.2.1]decan-3-on (164a):

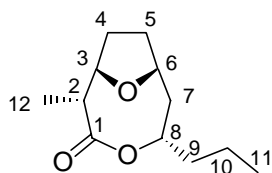


**Ausbeute:** 40 mg (0.19 mmol; 14 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.61 (Pentan/Essigester (1 : 1))

Spektroskopische Daten: siehe Kap. 4.2.2.1, 1. Fraktion

#### 2. Fraktion: (1*R*,2*R*,5*S*,7*S*)-2-Methyl-5-propyl-4,10-dioxybicyclo[5.2.1]decan-3-on (164b):



**Ausbeute:** 170 mg (0.80 mmol; 60 %) eines farblosen Feststoffes.

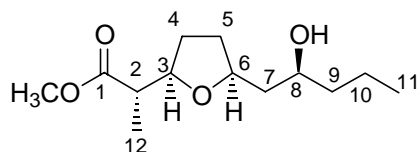
**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.40 (Pentan/Essigester (1 : 1))

Spektroskopische Daten: siehe Kap. 4.2.2.1, 2. Fraktion

#### 4.2.4 Öffnung des Monolactons **164a** zum Methylester **7** des smaller fragment

Eine Lösung von 100 mg (0.47 mmol) des Monolactons **164a** in 5 ml abs. Methanol versetzt man bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise mit 20  $\mu$ l (22.4 mg; 0.16 mmol)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Man lässt 24 h bei Raumtemperatur rühren, beendet die Reaktion durch Zugabe von 5 ml ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige noch viermal mit jeweils 5 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels Pentan/Essigester (1 : 1) an Kieselgel erhält man den Methylester **7** des smaller fragment als farbloses Öl.

(2*S*)-2-[(2*R*,5*S*)-5-[(2*S*)-2-Hydroxypentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (**7**):



**Ausbeute:** 82 mg (0.34 mmol; 72 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.40 (Pentan/Essigester (1 : 1))

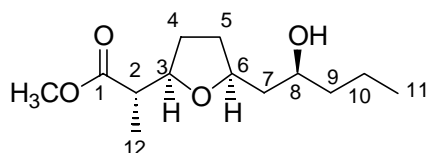
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** + 28.9 (c = 1.23,  $\text{CHCl}_3$ )

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **7** überein (siehe Kap. 4.1.7).

### 4.3 Synthese des Methylesters **7** des smaller fragment durch basische Epimerisierung von **62**

399 mg (1.64 mmol) des Hydroxysäuremethylesters **62** werden in 800 mg (5.25 mmol) DBU 4 h lang auf 100 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit 50 ml Diethylether und wäscht zweimal mit jeweils 2 ml 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels Pentan/Essigester (1 : 1) erhält man zwei Fraktionen.

#### 1. Fraktion: (2*S*)-2-[(2*R*,5*S*)-5-[(2*S*)-2-Hydroxypentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (**7**):

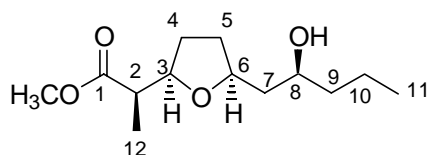


**Ausbeute:** 152 mg (0.62 mmol; 38 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.56 Pentan/Essigester (1 : 1)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **7** überein (siehe Kap. 4.1.7).

#### 2. Fraktion: (2*R*)-2-[(2*R*,5*S*)-5-[(2*S*)-2-Hydroxypentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (**62**):



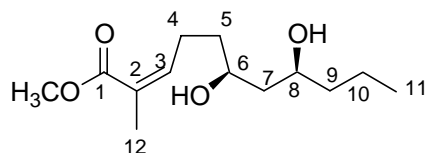
**Ausbeute:** 128 mg (0.52 mmol; 32 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.44 Pentan/Essigester (1 : 1)

Spektroskopische Daten: siehe Kap. 3.1.7.2, Fraktion 3

Bei zu langer Reaktionszeit kommt es zur Bildung einer dritten Fraktion:

**3. Fraktion: (6*S*,8*S*)-6,8-Dihydroxy-2-methylundec-2-ensäuremethylester (179):**



**Ausbeute:** bis zu 10 % eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.32 Pentan/Essigester (1 : 1)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** + 3.3 (c = 1.19, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3390 (br. s, OH), 1956 (s, CH), 2935 (s, CH), 2874 (m, CH), 1716 (s, C=O), 1438 (m), 1274 (s), 1196 (m), 1136 (m), 1089 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): 0.90 (t,  $J_{11,10} = 7.13$  Hz, 3 H, 11-H), 1.29 - 1.36 (m, 1 H, 1x 10-H), 1.37 - 1.46 (m, 2 H, 1x 9-H und 1x 10-H), 1.47 - 1.60 (m, 3 H, 1x 5-H und 2x 7-H), 1.61 - 1.89 (m, 1 H, 1x 5-H), 1.83 (d,  $J_{12,3} = 1.07$  Hz, 3 H, 12-H), 2.22 - 2.35 (m, 2 H, 2x 4-H), 2.50 (br. s, 2 H, 2x OH), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 - 3.97 (m, 2 H, 1x 6-H und 1x 8-H), 6.75 (ddd wie dt,  $J_{3,2} = 1.38$  Hz,  $J_{3,4} = 7.49$  Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): 12.34 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 13.99 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 18.92 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 25.05 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 36.07 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 39.65 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 42.46 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 51.70 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 68.63 (d, CH, C-8), 69.11 (d, CH, C-6), 127.88 (s, C<sub>q</sub>, C-2), 141.92 (d, CH, C-3), 168.68 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 244 (0.4) [ $M^+$ ], 226 (1), [ $M^+ - H_2O$ ], 208 (2), 201 (2), 194 (9), 184 (6), 177 (4), 169 (22), 166 (12), 157 (15), 156 (12), 151 (26), 149 (19), 127 (29), 125 (78), 113 (33), 112 (40), 108 (18), 101 (10), 99 (17), 97 (53), 95 (75), 85 (20), 82 (29), 81 (42), 79 (27), 73 (18), 71 (22), 69 (48), 67 (46), 59 (32), 57 (20), 55 (100) [ $C_4H_7^+$ ], 53 (38), 43 (82), 41 (87).

**Exakte Masse** (Schubstange, 70 eV):

$C_{13}H_{24}O_4$  [ $M^+$ ]                      ber.: 244.1675                      gef.: 244.1643

**C,H-Analyse:**

$C_{13}H_{24}O_4$  (244.3)                      ber.: C 63.91                      H 9.90  
   gef.: C 64.15                      H 10.24

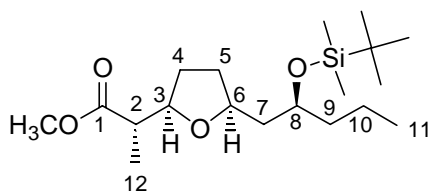
## 5 Abschließende Schritte in der Synthese von Pamamycin-607 (1a)

### 5.1 Kupplung von larger und smaller fragment

#### 5.1.1 Silylierung des Methylesters **7** des smaller fragment

1.62 g (6.65 mmol) Hydroxysäuremethylester **7** werden in 60 ml abs. DMF gelöst und bei RT nacheinander mit 1.13 g (16.62 mmol) Imidazol, 0.81 g (6.65 mmol) DMAP und 2.00 g (13.29 mmol) TBDMSCl versetzt. Man läßt 2 h bei RT rühren und bricht die Reaktion durch Zugabe von 180 ml H<sub>2</sub>O ab. Man gibt 100 ml Diethylether hinzu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige noch dreimal mit jeweils 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 180 ml 2 N HCl und 180 ml ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels Diethylether an Kieselgel erhält man den silylgeschützten Hydroxysäuremethylester **180** als farbloses Öl.

(2*S*)-2-[(2*R*, 5*S*)-5-[(2*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]tetrahydrofuran-2-yl]-propionsäuremethylester (**180**):



**Ausbeute:** 2.38 g (6.65 mmol; 100 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.77 (Diethylether)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** + 39.4 (c = 0.93, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2958 (s, CH), 2937 (s, CH), 2908 (m, CH), 2881 (m, CH), 2876 (m, CH), 2858 (m, CH), 1742 (s, C=O), 1472 (m), 1462 (m), 1256 (s), 1197 (m), 1163 (m), 1065 (s), 837 (s), 809 (m), 775 (s).

 **$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 0.03 (s, 6 H,  $\text{Si}(\underline{\text{CH}}_3)_2$ ), 0.86 (s, 9 H,  $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 0.87 (t,  $J_{11,10} = 7.12$  Hz, 3 H, 11-H), 1.21 (d,  $J_{12,2} = 6.97$  Hz, 3 H, 12-H), 1.28 - 1.33 (m, 2 H, 2x 10-H), 1.38 - 1.45 (m, 3 H, 1x 5-H und 2x 9-H), 1.51 - 1.56 (m, 2 H, 2x 7-H), 1.57 - 1.64 (m, 1 H, 1x 4-H), 1.90 - 1.95 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.48 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,12} = 7.22$  Hz, 1 H, 2-H), 3.65 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (m, 3 H, 1x 3-H, 1x 6-H und 1x 8-H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): -4.72 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), -4.49 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 14.07 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12), 14.36 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11), 18.02 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10), 18.13 (s,  $\text{C}_q$ ,  $\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.95 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 29.25 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 31.60 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 40.50 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9), 43.33 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 45.23 (d, CH, C-2), 51.51 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 69.59 (d, CH, C-8), 76.05 (d, CH, C-6), 79.74 (d, CH, C-3), 175.21 (s,  $\text{C}_q$ , C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 327 (1) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ], 301 (13) [ $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 271 (4) [ $\text{M}^+ - \text{CHCH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ ], 231 (7), 230 (18), 229 (100), 213 (1), 197 (4) [ $\text{C}_4\text{H}_8\text{OTBDMS}^+$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 187 (11), 183 (11), 173 (21), 157 (11) [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{OTBDMS}$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 149 (6), 147 (16), 139 (5), 131 (8), 125 (7), 121 (7), 105 (6), 101 (14), 89 (23), 75 (41) [ $(\text{CH}_3)_2\text{SiOH}^+$ ], 73 (31), 69 (9), 59 (17), 57 (16), 55 (13), 41 (17).

**C,H-Analyse:**

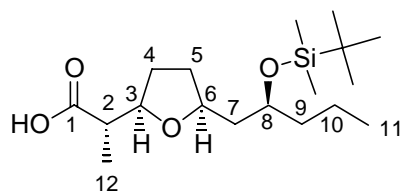
$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ (358.6)	ber.:	C 63.64	H 10.68
	gef.:	C 63.55	H 10.91



### 5.1.2 Hydrolyse des silylgeschützten Methylesters **180**

2.38 g (6.65 mmol) Methylester **180** werden in 27.9 ml THF und 9.3 ml MeOH gelöst und bei Raumtemperatur mit 9.3 ml (46.5 mmol) 5 N KOH versetzt. Nach 15-stündigem Rühren bei RT entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, verdünnt den Rückstand mit Wasser (15 ml), säuert mit 10 %iger wässriger Citronensäure bis auf pH = 5 an und extrahiert dreimal mit je 100 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung mittels Diethylether an Kieselgel erhält man die silylgeschützte Säure **181** als farbloses Öl.

**(2S)-2-[(2R, 5S)-5-[(2S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]tetrahydrofuran-2-yl]-propionsäure (**181**):**



**Ausbeute:** 2.26 g (6.58 mmol; 99 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.68 (Diethylether)

**[α]<sup>30</sup><sub>D</sub>:** + 71.9 (c = 0.99, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3035 (br. m, OH), 2958 (s, CH), 2934 (s, CH), 2908 (s, CH), 2875 (s, CH), 2858 (s, CH), 1711 (s, C=O), 1471 (m), 1463 (m), 1378 (w), 1256 (m), 1066 (s), 1042 (m), 941 (m), 836 (s), 809 (m), 775 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.03 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (t, *J*<sub>11,10</sub> = 7.48 Hz, 3 H, 11-H), 1.20 (d, *J*<sub>12,2</sub> = 7.04 Hz, 3 H, 12-H), 1.24 - 1.35 (m, 2 H, 10-H), 1.38 - 1.45 (m, 2 H, 9-H), 1.48 - 1.55 (m, 1 H, 1x 5-H), 1.56 - 1.66 (m, 3 H, 1x 4-H und 2x 7-H),

1.96 - 2.05 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.70 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,12} = 6.93$  Hz, 1 H, 2-H), 3.81 - 3.86 (m, 1 H, 8-H), 3.92 - 4.01 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): -4.74 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), -4.44 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 13.09 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12), 14.31 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11), 17.99 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10), 18.11 (s,  $\text{C}_q$ ,  $\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.91 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.14 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 31.43 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 40.42 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9), 42.93 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 43.43 (d, CH, C-2), 69.41 (d, CH, C-8), 76.75 (d, CH, C-6), 79.66 (d, CH, C-3), 177.05 (s,  $\text{C}_q$ , C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 344 (0.2) [ $\text{M}^+$ ], 311 (1) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 287 (27) [ $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 271 (2), 270 (2), 169 (9), 257 (5), 231 (4), 199 (10), 194 (17), 187 (16), 173 (17), 171 (9), 169 (13), 159 (14), 149 (7), 147 (20), 143 (24), 139 (49), 131 (19), 130 (17), 129 (13), 125 (21), 121 (10), 115 (24), 105 (9), 101 (31), 99 (16), 97 (16), 95 (14), 85 (8), 77 (10), 75 (100) [ $(\text{CH}_3)_2\text{SiOH}^+$ ], 73 (49), 69 (22), 59 (16), 57 (51), 55 (24), 45 (12), 43 (12), 41 (38).

**C,H-Analyse:**

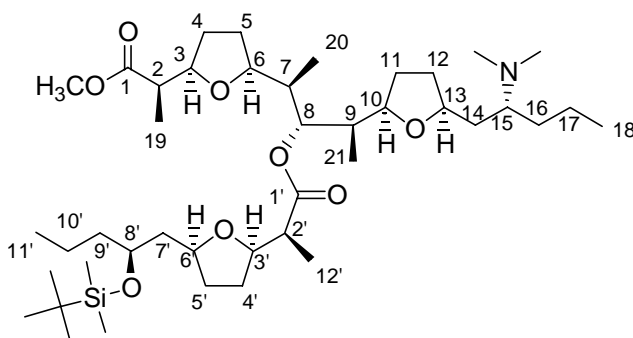
$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$ (344.6)	ber.:	C 62.74	H 10.53
	gef.:	C 62.94	H 10.37

### 5.1.3 Kupplung des hydroxygeschützten smaller fragment 181 mit dem carboxylgeschützten larger fragment 132 unter *Yamaguchi*-Konditionen

260 mg (0.76 mmol) der silylgeschützten Säure **181** werden in 16 ml abs. THF gelöst und bei RT mit 0.19 ml (1.36 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Nach 10-minütigem Rühren kühlt man die Lösung auf 0 °C ab und versetzt tropfenweise mit 128  $\mu\text{l}$  (0.82 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid. Die Lösung wird auf RT erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Der entstandene farblose Niederschlag wird über eine Glassfilterfritte G4 abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 10 ml abs. Toluol aufgenommen und *via* Kanüle in einen Kolben mit 194 mg (0.46 mmol) Alkohol **132** überführt. Die Lösung wird bei 0 °C portionsweise mit 167 mg (1.36 mmol) DMAP versetzt, auf RT erwärmt und 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Reinigung des Rückstands mittels

Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5) erhält man das Kupplungsprodukt **183** als farbloses Öl.

**(2R)-2-((2R,5S)-5-((1S,2S,3S)-2-((2S)-2-((2R,5S)-5-[(2S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyl-oxy)pentyl]-tetrahydrofuran-2-yl)-propionyloxy)-3-[(2R,5S)-5-((2R)-2-dimethylamino-pentyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-methylbutyl}tetrahydro-furan-2-yl)propionsäuremethyl-ester (183):**



**Ausbeute:** 336 mg (0.45 mmol; 98 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.35 (Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5)); (rote Flecken beim Besprühen mit Vanillin/Schwefelsäurereagenz)

**[α]<sup>28</sup><sub>D</sub>:** + 2.7 (c = 0.66, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 2958 (s, CH), 2934 (s, CH), 2875 (m, CH), 2858 (m, CH), 1741 (s, C=O), 1460 (m), 1378 (m), 1363 (w), 1255 (m), 1196 (m), 1166 (m), 1135 (w), 1064 (m), 940 (w), 896 (w), 837 (m), 775 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.03 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (d, *J*<sub>21,9</sub> = 6.50 Hz, 3 H, 21-H), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (t, *J*<sub>11',10'</sub> = 7.11 Hz, 3 H, 11'-H), 0.89 (t, *J*<sub>18,17</sub> = 7.14 Hz, 3 H, 18-H), 0.94 (d, *J*<sub>20,7</sub> = 6.93 Hz, 3 H, 20-H), 1.08 (d, *J*<sub>19,2</sub> = 7.01 Hz, 3 H, 19-H), 1.19 - 1.25 (m, 2 H, 1x 14-H und 1x 16-H), 1.24 (d, *J*<sub>12',2'</sub> = 6.93 Hz, 3 H, 12'-H), 1.25 - 1.35 (m, 4 H, 2x 10'-H und 2x 17-H), 1.35 - 1.50 (m, 6 H, 1x 5'-H, 2x 9'-H, 1x 11-H, 1x 12-H und 1x 16-H), 1.50 - 1.68 (m, 5 H, 1x 4-H, 1x 4'-H, 1x 5-H und 2x 7'-H), 1.68 - 1.82 (m, 2 H, 1x 11-H und 1x 14-H),

1.83 - 2.01 (m, 7 H, 1x 4-H, 1x 4'-H, 1x 5-H, 1x 5'-H, 1x 7-H, 1x 9-H und 1x 12-H), 2.19 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.40 (dq,  $J_{2',12'} = 7.10$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.27$  Hz, 1 H, 2'-H), 2.47 - 2.52 (m, 1 H, 15-H), 2.53 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,19} = 7.40$  Hz, 1 H, 2-H), 3.53 (ddd wie q,  $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.39$  Hz, 1 H, 10-H), 3.66 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (ddd wie q,  $J_{6,5} = J_{6,7} = 6.64$  Hz, 1 H, 6-H), 3.80 - 3.89 (m, 4 H, 1x 3'-H, 1x 6'-H, 1x 8'-H und 1x 13-H), 3.92 (ddd wie q,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 7.18$  Hz, 1 H, 3-H), 5.12 (dd,  $J_{8,9} = 2.45$  Hz,  $J_{8,7} = 6.36$  Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): -4.67 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.47 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 10.37 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 11.57 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 13.05 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 14.32 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 14.35 (q, CH<sub>3</sub>, C-11'), 14.78 (q, CH<sub>3</sub>, C-12'), 18.03 (t, CH<sub>2</sub>, C-10'), 18.12 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.20 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 25.94 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.48 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 28.52 (t, CH<sub>2</sub>, C-11), 29.60 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 29.96 (t, CH<sub>2</sub>, C-4'), 31.41 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 31.71 (t, CH<sub>2</sub>, C-5'), 31.81 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 35.61 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 39.34 (d, CH, C-9), 40.26 (q, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.48 (t, CH<sub>2</sub>, C-9'), 40.86 (d, CH, C-7), 43.46 (t, CH<sub>2</sub>, C-7'), 44.91 (d, CH, C-2), 46.31 (d, CH, C-2'), 51.52 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 60.63 (d, CH, C-15), 69.68 (d, CH, C-8'), 75.45 (d, CH, C-8), 76.03 (d, CH, C-6'), 76.67 (d, CH, C-13), 79.61 (d, CH, C-6), 79.75 (d, CH, C-3'), 79.94 (d, CH, C-3), 80.89 (d, CH, C-10), 173.79 (s, C<sub>q</sub>, C-1'), 175.32 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V):

*m/z* (%): 755 (100) [M + H<sup>+</sup>], 450 (2), 391 (2), 203 (2).

**MS** (Schubstange, 70 eV):

*m/z* (%): 712 (16), 711 (33) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (α-Spaltung)], 412 (10), 411 (37), 255 (7), 187 (5), 184 (8), 157 (18), 139 (5), 125 (8), 100 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> (α-Spaltung)], 99 (4), 97 (4), 75 (6) [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiOH<sup>+</sup>], 73 (6), 69 (5).

**Exakte Masse** (Schubstange, 70 eV):

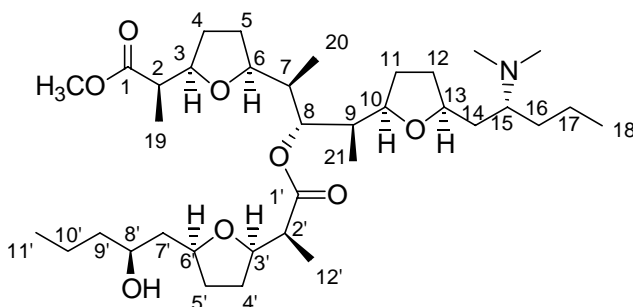
C<sub>39</sub>H<sub>72</sub>NO<sub>8</sub>Si [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>] ber.: 710.5027 gef.: 710.5047

## 5.2 Untersuchungen zur Makrolactonisierung

### 5.2.1 Desilylierung des Kupplungsproduktes 183

194 mg (0.26 mmol) Silylether **183** werden bei RT mit 6 ml eines Gemisches aus wässriger 40 %iger HF und Acetonitril (5 : 95) versetzt und für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionsmischung mit 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung mittels Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5) an Kieselgel erhält man den Hydroxysäureester **188** als farbloses Öl.

(2*R*)-2-[(2*R*,5*S*)-5-((1*S*,2*S*,3*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-5-((2*R*)-2-Dimethylaminopentyl)tetrahydrofuran-2-yl]-2-[(2*S*)-2-[(2*R*,5*S*)-5-((2*S*)-2-hydroxypentyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-propionyloxy]-1-methylbutyl)tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (**188**):



**Ausbeute:** 152 mg (0.24 mmol; 92 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.33 (Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5))

**[α]<sub>D</sub><sup>28</sup>:** - 10.1 (c = 0.95, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

v (cm<sup>-1</sup>): 3451 (br. w, OH), 2958 (s, CH), 2936 (s, CH), 2873 (s, CH), 2821 (m, CH), 2775 (w), 1739 (s, C=O), 1733 (s, C=O), 1461 (s), 1378 (m), 1257 (m), 1197 (s), 1166 (s), 1056 (s), 970 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.84 (d,  $J_{21,9} = 6.91$  Hz, 3 H, 21-H), 0.88 (t,  $J_{18,17} = 7.10$  Hz, 3 H, 18-H), 0.91 (t,  $J_{11',10'} = 6.79$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.92 (d,  $J_{20,7} = 6.92$  Hz, 3 H, 20-H), 1.07 (d,  $J_{19,2} = 7.04$  Hz, 3 H, 19-H), 1.21 (d,  $J_{12',2'} = 7.00$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.18 - 2.10 (m, 26 H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 2x 14-H, 2x 16-H und 2x 17-H), 2.19 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.42 - 2.55 (m, 3 H, 1x 2-H, 1x 2'-H und 1x 15-H), 2.70 (br. s, 1 H, OH), 3.51 (ddd wie q,  $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.38$  Hz, 1 H, 10-H), 3.66 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 - 3.74 (m, 1 H, 6-H), 3.77 - 3.84 (m, 2 H, 1x 8'-H und 1x 13-H), 3.90 (ddd wie q,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 7.14$  Hz, 1 H, 3-H), 3.99 (ddd wie q,  $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 7.17$  Hz, 1 H, 3'-H), 4.05 - 4.11 (m, 1 H, 6'-H), 5.12 (dd,  $J_{8,9} = 2.48$  Hz,  $J_{8,7} = 6.64$  Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 10.28 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 11.52 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 13.07 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 14.07 (q, CH<sub>3</sub>, C-12'), 14.10 (q, CH<sub>3</sub>, C-11'), 14.30 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 18.95 (t, CH<sub>2</sub>, C-10'), 20.19 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 28.50 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 28.55 (t, CH<sub>2</sub>, C-11), 29.51 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 29.63 (t, CH<sub>2</sub>, C-4'), 30.93 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 31.38 (t, CH<sub>2</sub>, C-5'), 31.74 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 35.63 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 39.41 (d, CH, C-9), 39.53 (t, CH<sub>2</sub>, C-9'), 40.25 (q, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.63 (d, CH, C-7), 41.23 (t, CH<sub>2</sub>, C-7'), 44.89 (d, CH, C-2), 45.71 (d, CH, C-2'), 51.51 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 60.67 (d, CH, C-15), 68.85 (d, CH, C-8'), 75.60 (d, CH, C-8), 76.60 (d, CH, C-13), 77.08 (d, CH, C-6'), 79.49 (d, CH, C-6), 79.96 (d, CH, C-3), 80.29 (d, CH, C-3'), 80.80 (d, CH, C-10), 173.44 (s, C<sub>q</sub>, C-1'), 175.32 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (d<sub>6</sub>-Aceton, Überschuß CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D):

δ (ppm): 0.88 (d,  $J_{20,7} = 6.91$  Hz, 3 H, 20-H), 0.94 (t,  $J_{11',10'} = 7.25$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.94 (d,  $J_{21,9} = 7.10$  Hz, 3 H, 21-H), 1.02 (t,  $J_{18,17} = 7.24$  Hz, 3 H, 18-H), 1.12 (d,  $J_{19,2} = 7.11$  Hz, 3 H, 19-H), 1.26 (d,  $J_{12',2'} = 7.01$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.32 - 2.16 (m, 25 H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 1x 14-H, 2x 16-H, 2x 17-H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H, 1x 14-H), 2.56 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,19} = 7.27$  Hz, 1 H, 2-H), 2.69 (dq,  $J_{2',3'} = 6.28$  Hz,  $J_{2',12'} = 6.87$  Hz, 1 H, 2'-H), 3.01 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.25 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.60 (ddd wie dt,  $J_{10,9} = J_{10,11} = 6.60$  Hz,  $J_{10,11} = 10.05$  Hz, 1 H, 10-H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H, 15-H), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 - 3.80 (m, 1 H, 8'-H), 3.93 - 4.00 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 6-H), 4.04 (ddd wie dt,  $J = 5.25$  Hz,  $J = 10.45$  Hz, 1 H, 13-H), 4.05 - 4.12 (m, 1 H, 6'-H), 4.15 (ddd wie q,  $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 6.64$  Hz, 1 H, 3'-H), 5.27 (dd,  $J_{8,9} = 1.58$  Hz,  $J_{8,7} = 10.41$  Hz, 1 H, 8-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $d_6$ -Aceton, Überschuß  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):

$\delta$  (ppm): 9.55 (q,  $\text{CH}_3$ , C-21), 9.63 (q,  $\text{CH}_3$ , C-20), 13.05 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12'), 13.97 (q,  $\text{CH}_3$ , C-19), 14.45 (q,  $\text{CH}_3$ , C-18), 14.69 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11'), 19.54 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10'), 20.28 (t,  $\text{CH}_2$ , C-17), 28.73 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 29.07 (t,  $\text{CH}_2$ , C-16), 29.34 (t,  $\text{CH}_2$ , C-11), 29.75 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4'), 29.80 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 31.76 (t,  $\text{CH}_2$ , C-12), 32.25 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5'), 34.75 (t,  $\text{CH}_2$ , C-14), 36.87 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3$ ), 38.34 (d, CH, C-7), 40.90 (d, CH, C-9), 41.14 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9'), 43.67 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3$ ), 43.83 (d, CH, C-7'), 45.18 (d, CH, C-2), 45.62 (d, CH, C-2'), 51.69 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 68.39 (d, CH, C-15), 68.84 (d, CH, C-8'), 75.21 (d, CH, C-8), 77.66 (d, CH, C-6'), 78.50 (d, CH, C-6), 80.20 (d, CH, C-13), 80.23 (d, CH, C-3'), 81.10 (d, CH, C-3), 81.45 (d, CH, C-10), 175.22 (s,  $\text{C}_q$ , C-1), 175.81 (s,  $\text{C}_q$ , C-1').

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V):

$m/z$  (%): 641 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**MS** (Schubstange, 70 eV):

$m/z$  (%): 640 (2) [ $\text{M}^+$ ], 598 (11), 597 (29) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 553 (4), 511 (3), 483 (2), 411 (10), 367 (3), 297 (5), 255 (6), 210 (3), 184 (7), 157 (23), 139 (5), 125 (10), 100 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}(\text{CH}_3)_2^+$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 95 (7), 84 (6), 81 (5), 71 (9), 69 (10), 55 (10).

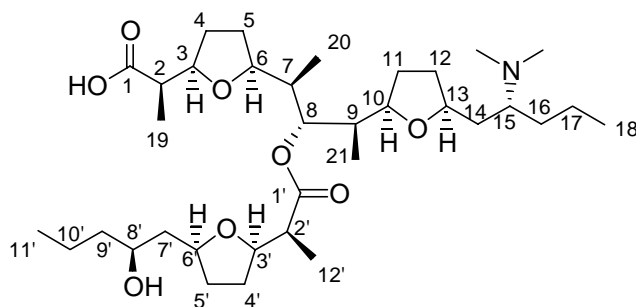
**Exakte Masse:**

$\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{NO}_8$  [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ]      ber.: 596.4162      gef.: 596.4171

### 5.2.2 Chemoselektive Hydrolyse des Methylesters **188** zur *seco*-Säure **189**

107 mg (0.168 mmol) des Methylesters **188** werden bei RT in 28 ml THF/MeOH 4 : 1 gelöst, mit 6 ml 1 N LiOH versetzt und für 10 h gerührt. Zur Aufarbeitung säuert man mit 2 N HCl auf pH = 5 an und extrahiert viermal mit jeweils 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels CHCl<sub>3</sub>/MeOH (8 : 2) an Kieselgel erhält man die *seco*-Säure **189** als Gemisch mit einem weiteren Diastereomer im Verhältnis von ca. 2 : 1.

**(2R)-2-[(2R,5S)-5-((1S,2S,3S)-3-[(2R,5S)-5-((2R)-2-Dimethylaminopentyl)tetrahydrofuran-2-yl]-2-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-((2S)-2-hydroxypentyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-propionyloxy]-1-methylbutyl)tetrahydrofuran-2-yl]propionsäure (**189**):**



**Ausbeute:** 105 mg (0.168 mmol, 100 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.35 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (8 : 2))

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3277 (br. s, OH), 2970 (s, CH), 2965 (s, CH), 2941 (s, CH), 2928 (s, CH), 2920 (s, CH), 2912 (s, CH), 2906 (s, CH), 2900 (s, CH), 2877 (s, CH), 2875 (s, CH), 1725 (s, C=O), 1464 (m), 1385 (m), 1195 (w), 1123 (s), 1085 (s), 1055 (s), 1039 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.78 (d,  $J_{20,7} = 7.15$  Hz, 3 H, 20-H), 0.81 (d,  $J_{21,9} = 6.86$  Hz, 3 H, 21-H), 0.90 (t,  $J_{11',10'} = 7.04$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.97 (t,  $J_{18,17} = 7.27$  Hz, 3 H, 18-H), 1.09 (d,  $J_{19,2} = 7.06$  Hz, 3 H, 19-H), 1.19 (d,  $J_{12',2'} = 7.11$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.21 - 2.05 (m, 26 H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-



H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 2x 14-H, 2x 16-H und 2x 17-H), 2.34 - 2.40 (m, 1 H, 2-H), 2.57 (dq wie qu,  $J_{2',3'} = J_{2',12'} = 6.86$  Hz, 1 H, 2'-H), 3.02 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.20 - 3.26 (m, 1 H, 15-H), 3.31 (dt,  $J_{10,9} = J_{10,11} = 6.77$  Hz,  $J_{10,11} = 9.91$  Hz, 1 H, 10-H), 3.71 - 3.83 (m, 3 H, 1x 6-H, 1x 8'-H und 1x 13-H), 3.88 - 3.94 (m, 1 H, 3-H), 4.00 - 4.04 (m, 1 H, 1x 3'-H), 4.08 - 4.12 (m, 1 H, 1x 6'-H), 5.11 (dd,  $J_{8,9} = 1.66$  Hz,  $J_{8,7} = 10.29$  Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): δ (ppm): 8.97 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 9.02 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 13.63 (q, CH<sub>3</sub>, C-12'), 13.67 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 14.09 (q, CH<sub>3</sub>, C-11'), 14.72 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 18.96 (t, CH<sub>2</sub>, C-10'), 19.82 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 28.01 (t, CH<sub>2</sub>), 28.96 (t, CH<sub>2</sub>), 29.21 (t, CH<sub>2</sub>), 29.48 (t, CH<sub>2</sub>), 29.71 (t, CH<sub>2</sub>), 30.97 (t, CH<sub>2</sub>), 31.33 (t, CH<sub>2</sub>), 34.83 (t, CH<sub>2</sub>), 37.66 (d, CH, C-7), 39.41 (t, CH<sub>2</sub>, C-9'), 39.97 (q, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39.97 (d, CH, C-9), 40.87 (t, CH<sub>2</sub>, C-7'), 44.80 (d, CH, C-2'), 45.92 (d, CH, C-2), 66.85 (d, CH, C-15), 68.93 (d, CH, C-8'), 74.74 (d, CH, C-8), 77.25 (d, CH, C-6'), 77.35 (d, CH, C-6), 78.17 (d, CH, C-13), 79.83 (d, CH, C-3'), 80.50 (d, CH, C-10), 81.16 (d, CH, C-3), 174.22 (q, C<sub>q</sub>, C-1'), 176.57 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 150 V):

*m/z* (%): 626 (100) [M + H<sup>+</sup>], 100 (29) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

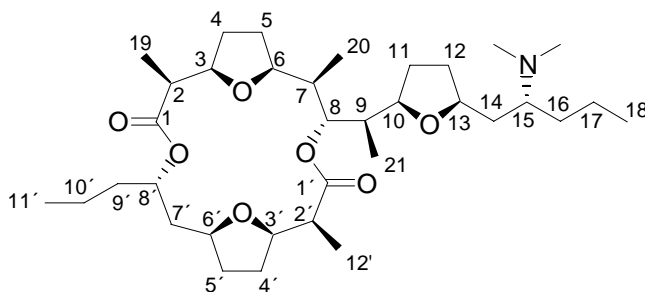
**Exakte Masse:**

C<sub>32</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>8</sub> [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]      ber.: 582.4006      gef.: 582.4016

### 5.2.3 Makrolactonisierung der *seco*-Säure **189** unter *Yamaguchi*-Bedingungen

86.8 mg (0.139 mmol) der *seco*-Säure **189** werden in 5 ml abs. THF gelöst und bei RT mit 77.4  $\mu$ l (0.556 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Man lässt 10 min rühren, fügt tropfenweise 43  $\mu$ l (0.278 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid hinzu und lässt für weitere 4 h bei gleicher Temperatur rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 200 ml abs. Toluol verdünnt und über einen Zeitraum von 6 h durch eine vom refluxierenden Lösungsmittel gespülte Vigreux-Kolonnen in eine siedende Lösung aus 424 mg (3.47 mmol) DMAP in 100 ml abs. Toluol getropft. Nach dem Zutropfen lässt man noch für eine weitere Stunde unter Rückfluss kochen. Zur Aufarbeitung kühlt man die Lösung auf RT ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach flashchromatographischer Reinigung des Rückstands mittels Pentan/Essigester/Triethylamin (8 : 2 : 0.5) an Kieselgel erhält man zwei Fraktionen.

**1. Fraktion:** (5*S*)-5-[(1*R*)-1-[(2*R*,5*S*)-5-((2*R*)-2-Dimethylaminopentyl)tetrahydrofuran-2-yl]ethyl)-(2*S*),(6*R*),(11*S*)-trimethyl-(14*S*)-propyl-4,13,19,20-tetraoxatri-cyclo[14.2.1.1<sup>7,10</sup>]eicosan-3,12-dion (2-*epi*-1a):



**Ausbeute:** 24 mg ( $3.87 \cdot 10^{-2}$  mmol; 28 %) eines farblosen Öls

**$R_f$ -Wert:** 0.31 (Pentan/Essigester/Triethylamin (8 : 2 : 0.5))

**$[\alpha]_D^{25}$ :** + 11.4 ( $c = 0.95$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**IR (Film):**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2959 (s, CH), 2929 (s, CH), 2873 (s, CH), 2857 (s, CH), 1746 (s, C=O), 1733 (s, C=O), 1463 (m), 1457 (m), 1381 (m), 1327 (m), 1277 (m), 1192 (s), 1152 (m), 1131 (s), 1117 (s), 1069 (s), 1009 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.81 (d,  $J_{21,9} = 6.93$  Hz, 3 H, 21-H), 0.88 (t,  $J_{11',10'} = 7.29$  Hz, 3 H, 12'-H), 0.89 (t,  $J_{18,17} = 7.12$  Hz, 3 H, 18-H), 0.93 (d,  $J_{20,7} = 6.78$  Hz, 3 H, 20-H), 1.05 (d,  $J_{19,2} = 7.20$  Hz, 3 H, 19-H), 1.07 (d,  $J_{12',2'} = 7.17$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.20 - 2.02 (m, 26 H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 2x 14-H, 2x 16-H und 2x 17-H), 2.20 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.46 - 2.52 (m, 1 H, 15-H), 2.66 - 2.71 (m, 2 H, 1x 2-H und 1x 2'-H), 3.72 - 3.77 (m, 1 H, 10-H), 3.80 - 3.87 (m, 2 H, 1x 6'-H und 1x 13-H), 3.90 - 3.95 (m, 1 H, 6-H), 3.96 - 4.02 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 3'-H), 4.87 - 4.93 (m, 1 H, 8'-H), 4.95 (dd,  $J_{8,9} = 4.48$  Hz,  $J_{8,7} = 6.23$  Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 9.83 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 11.05 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 11.05 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 11.26 (q, CH<sub>3</sub>, C-12'), 14.00 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 14.31 (q, CH<sub>3</sub>, C-11'), 18.48 (t, CH<sub>2</sub>, C-10'), 20.20 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 26.36 (t, CH<sub>2</sub>), 26.76 (t, CH<sub>2</sub>), 27.11 (t, CH<sub>2</sub>), 28.78 (t, CH<sub>2</sub>), 31.44 (t, CH<sub>2</sub>), 31.69 (t, CH<sub>2</sub>), 31.69 (t, CH<sub>2</sub>), 31.69 (t, CH<sub>2</sub>), 35.50 (t, CH<sub>2</sub>, C-7'), 36.10 (t, CH<sub>2</sub>, C-9'), 39.27 (d, CH, C-7), 39.27 (d, CH, C-9), 40.23 (q, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.96 (d, CH, C-2), 41.96 (d, CH, C-2'), 60.73 (d, CH, C-15), 71.32 (d, CH, C-8'), 74.98 (d, CH, C-6'), 76.36 (d, CH, C-8), 76.51 (d, CH, C-13), 77.25 (d, CH, C-6), 80.07 (d, CH, C-3), 80.07 (d, CH, C-3'), 80.87 (d, CH, C-10), 173.59 (s, C<sub>q</sub>, C-1'), 173.95 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (d<sub>6</sub>-Aceton, Überschuß CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D):

δ (ppm): 0.89 (d,  $J_{21,9} = 6.92$  Hz, 3 H, 21-H), 0.91 (t,  $J_{11',10'} = 7.32$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.91 (d,  $J_{20,7} = 6.61$  Hz, 3 H, 20-H), 1.03 (d,  $J_{19,2} = 6.89$  Hz, 3 H, 19-H), 1.05 (t,  $J_{18,17} = 7.21$  Hz, 3 H, 18-H), 1.09 (d,  $J_{12',2'} = 6.81$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.29 - 1.77 (m, 14 H, 1x 4-H, 1x 4'-H, 1x 5-H, 1x 5'-H, 1x 7'-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 1x 11-H, 1x 12-H, 1x 16-H und 2x 17-H), 1.84 - 1.98 (m, 6 H, 1x 4-H, 1x 4'-H, 1x 5-H, 1x 7'-H, 1x 9-H und 1x 14-H), 2.02 - 2.12 (m, 5 H, 1x 5'-H, 1x 7-H, 1x 11-H, 1x 12-H und 1x 16-H), 2.31 - 2.36 (m, 1 H, 1x 14-H), 2.70 (dq,  $J_{2,3} = 1.86$  Hz,  $J_{2,19} = 6.19$  Hz, 1 H, 2-H), 2.78 (dq,  $J_{2',3'} = 2.21$  Hz,  $J_{2',12'} = 6.80$  Hz, 1 H, 2'-H), 3.04 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.43 (ddd wie dt,  $J_{10,11} = 6.36$  Hz,  $J_{10,9} = J_{10,11} = 10.30$  Hz, 1 H, 10-H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H, 15-H), 3.92 - 3.98 (m, 2 H, 1x 6'-H und 1x 13-H), 4.08 (ddd,  $J_{3,2} = 1.84$  Hz,  $J_{3,4} = 5.30$  Hz,  $J_{3,4} = 10.19$  Hz, 1 H, 3-H), 4.11 - 4.18 (m, 2 H, 1x 3'-H und 1x 6-H), 4.92 - 4.98 (m, 1 H, 8'-H), 5.11 (dd,  $J_{8,9} = 0.77$  Hz,  $J_{8,7} = 11.09$  Hz, 1 H, 8-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $d_6$ -Aceton, Überschuß  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):

$\delta$  (ppm): 8.00 (q,  $\text{CH}_3$ , C-19), 8.82 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12'), 9.63 (q,  $\text{CH}_3$ , C-21), 10.16 (q,  $\text{CH}_3$ , C-20), 13.98 (q,  $\text{CH}_3$ , C-18), 14.26 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11'), 18.98 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10'), 20.34 (t,  $\text{CH}_2$ , C-17), 27.78 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4'), 28.02 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 28.71 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 29.06 (t,  $\text{CH}_2$ , C-16), 30.02 (t,  $\text{CH}_2$ , C-11), 31.62 (t,  $\text{CH}_2$ , C-12), 32.24 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5'), 34.38 (t,  $\text{CH}_2$ , C-14), 36.58 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3$ ), 36.93 (d, CH, C-7), 38.07 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9'), 39.77 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7'), 41.36 (d, CH, C-9), 42.02 (d, CH, C-2), 42.20 (d, CH, C-2'), 43.76 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3$ ), 68.63 (d, CH, C-15), 71.99 (d, CH, C-8'), 75.26 (d, CH, C-6'), 75.43 (d, CH, C-8), 77.11 (d, CH, C-6), 79.29 (d, CH, C-3'), 79.98 (d, CH, C-13), 80.23 (d, CH, C-3), 81.04 (d, CH, C-10), 174.67 (s,  $\text{C}_q$ , C-1), 174.90 (s,  $\text{C}_q$ , C-1').

**NOESY** (ausgewählte Kreuzpeaks,  $d_6$ -Aceton, Überschuß  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):

- 2-H (2.70 ppm) / 3-H (4.08 ppm) stark, dagegen
- 19-H (1.03 ppm) / 3-H (4.08 ppm) schwach
- 2'-H (2.78 ppm) / 3'-H (4.11 - 4.18 ppm) stark, dagegen
- 12'-H (1.09 ppm) / 3'-H (4.11 - 4.18 ppm) schwach
- 19-H (1.03 ppm) / 20-H (0.91 ppm)

Es lässt sich kein Kreuzpeak zwischen 12'-H / 21-H feststellen.

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V):

$m/z$  (%): 608 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**MS** (MALDI-TOF):

$m/z$  (%): 608 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

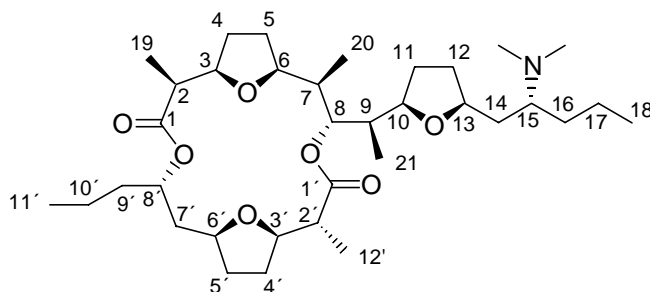
**C,H-Analyse:**

$\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{NO}_7$ (607.9)	ber.:	C 69.16	H 10.11	N 2.30
	gef.:	C 69.04	H 10.18	N 2.56

**Exakte Masse:**

$\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{NO}_7$ [ $\text{M}^+$ ]	ber.:	607.4448	gef.:	607.4506
--	-------	----------	-------	----------

**2. Fraktion: (5S)-5-[(1R)-1-[(2R,5S)-5-[(2R)-2-Dimethylaminopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]ethyl)-(2R),(6R),(11S)-trimethyl-(14S)-propyl-4,13,19,20-tetraoxatri-cyclo[14.2.1.1<sup>7,10</sup>]eicosan-3,12-dion (2,2'-bisepi-1a):**



**Ausbeute:** 14 mg ( $2.31 \cdot 10^{-2}$  mmol; 17 %) eines farblosen Öls

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.19 (Pentan/Essigester/Triethylamin (8 : 2 : 0.5))

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** + 8.3 (c = 0.40, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2964 (s, CH), 2960 (s, CH), 2947 (s, CH), 2939 (s, CH), 2875 (s, CH), 1739 (s, C=O), 1733 (s, C=O), 1462 (m), 1457 (m), 1381 (m), 1266 (m), 1251 (m), 1194 (m), 1180 (m), 1129 (s), 1112 (s), 1091 (s), 1067 (s), 1054 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): 0.80 (d,  $J_{21,9} = 7.01$  Hz, 3 H, 21-H), 0.88 (t,  $J_{11',10'} = 7.47$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.90 (t,  $J_{18,17} = 7.55$  Hz, 3 H, 18-H), 0.90 (d,  $J_{20,7} = 7.67$  Hz, 3 H, 20-H), 1.05 (d,  $J_{19,2} = 6.97$  Hz, 3 H, 19-H), 1.10 (d,  $J_{12',2'} = 6.97$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.13 - 2.02 (m, 26 H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 2x 14-H, 2x 16-H und 2x 17-H), 2.15 - 2.34 (m, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.40 (dq,  $J_{2',12'} = 7.02$  Hz,  $J_{2',3'} = 9.58$  Hz, 1 H, 2'-H), 2.43 - 2.51 (m, 1 H, 15-H), 2.56 (dq,  $J_{2,3} = 2.58$  Hz,  $J_{2,19} = 6.97$  Hz, 1 H, 2-H), 3.66 - 3.72 (m, 1 H, 3'-H), 3.74 - 3.82 (m, 1 H, 10-H), 3.83 - 3.88 (m, 1 H, 13-H), 3.89 - 3.98 (m, 2 H, 1x 6-H und 1x 6'-H), 4.00 - 4.04 (m, 1 H, 3-H), 4.85 - 4.91 (m, 1 H, 8'-H), 4.98 (dd,  $J_{8,9} = 2.57$  Hz,  $J_{8,7} = 8.76$  Hz, 1 H, 8-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 8.67 (q,  $\text{CH}_3$ , C-19), 9.25 (q,  $\text{CH}_3$ , C-21), 10.45 (q,  $\text{CH}_3$ , C-20), 14.04 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12'), 14.19 (q,  $\text{CH}_3$ , C-18), 14.31 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11'), 18.16 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10'), 20.19 (t,  $\text{CH}_2$ , C-17), 27.41 (t,  $\text{CH}_2$ ), 27.41 (t,  $\text{CH}_2$ ), 28.43 (t,  $\text{CH}_2$ ), 29.95 (t,  $\text{CH}_2$ ), 30.97 (t,  $\text{CH}_2$ ), 31.69 (t,  $\text{CH}_2$ ), 31.69 (t,  $\text{CH}_2$ ), 35.57 (t,  $\text{CH}_2$ ), 36.70 (t,  $\text{CH}_2$ ), 40.06 (t,  $\text{CH}_2$ ), 40.15 (d, CH, C-7), 40.23 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 40.23 (d, CH, C-9), 41.63 (d, CH, C-2), 47.21 (d, CH, C-2'), 60.79 (d, CH, C-15), 71.58 (d, CH, C-8'), 74.72 (d, CH, C-6'), 75.87 (d, CH, C-8), 76.42 (d, CH, C-6), 76.42 (d, CH, C-13), 79.40 (d, CH, C-3), 81.12 (d, CH, C-10), 81.45 (d, CH, C-3'), 172.15 (s,  $\text{C}_q$ , C-1'), 173.68 (s,  $\text{C}_q$ , C-1).

 **$^1\text{H-NMR}$**  ( $d_6$ -Aceton, Überschuß  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):

$\delta$  (ppm): 0.90 (t,  $J_{11',10'} = 7.22$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.90 (d,  $J_{21,9} = 6.67$  Hz, 3 H, 21-H), 0.90 (d,  $J_{20,7} = 6.58$  Hz, 3 H, 20-H), 1.02 (d,  $J_{19,2} = 6.96$  Hz, 3 H, 19-H), 1.05 (t,  $J_{18,17} = 7.56$  Hz, 3 H, 18-H), 1.18 (d,  $J_{12',2'} = 6.96$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.21 - 2.15 (m, 25 H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 1x 14-H, 2x 16-H und 2x 17-H), 2.31 - 2.35 (m, 1 H, 14-H), 2.42 (dq,  $J_{2',12'} = 6.98$  Hz,  $J_{2',3'} = 9.99$  Hz, 1 H, 2'-H), 2.71 (dq,  $J_{2,3} = 2.00$  Hz,  $J_{2,19} = 6.83$  Hz, 1 H, 2-H), 3.04 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.27 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.40 - 3.46 (m, 1 H, 10-H), 3.62 - 3.67 (m, 1 H, 15-H), 3.78 (ddd wie dt,  $J_{3',4'} = 4.89$  Hz,  $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 9.88$  Hz, 1 H, 3'-H), 3.93 - 3.98 (m, 1 H, 13-H), 4.04 - 4.09 (m, 1 H, 6-H), 4.10 (ddd,  $J_{3,2} = 1.97$  Hz,  $J_{3,4} = 5.26$  Hz,  $J_{3,4} = 10.69$  Hz, 1 H, 3-H), 4.12 - 4.18 (m, 1 H, 6'-H), 4.85 - 4.91 (m, 1 H, 8'-H), 5.08 (dd,  $J_{8,9} = 0.80$  Hz,  $J_{8,7} = 11.11$  Hz, 1 H, 8-H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $d_6$ -Aceton, Überschuß  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):

$\delta$  (ppm): 7.91 (q,  $\text{CH}_3$ , C-19), 9.61 (q,  $\text{CH}_3$ , C-21), 9.98 (q,  $\text{CH}_3$ , C-20), 13.98 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12'), 13.98 (q,  $\text{CH}_3$ , C-18), 14.32 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11'), 18.92 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10'), 20.34 (t,  $\text{CH}_2$ , C-17), 27.77 (t,  $\text{CH}_2$ ), 28.42 (t,  $\text{CH}_2$ ), 28.99 (t,  $\text{CH}_2$ ), 30.05 (t,  $\text{CH}_2$ ), 30.77 (t,  $\text{CH}_2$ ), 31.57 (t,  $\text{CH}_2$ ), 31.62 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5'), 34.41 (t,  $\text{CH}_2$ , C-14), 36.60 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3$ ), 36.79 (d, CH, C-7), 37.82 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9'), 40.88 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7'), 41.50 (d, CH, C-9), 41.74 (d, CH, C-2), 43.71 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3$ ), 49.05 (d, CH, C-2'), 68.60 (d, CH, C-15), 72.30 (d, CH, C-8'), 74.79 (d, CH, C-8), 75.16 (d, CH, C-6'), 76.56 (d, CH, C-6), 80.06 (d, CH, C-13), 80.22 (d, CH, C-3), 81.06 (d, CH, C-10), 82.34 (d, CH, C-3'), 173.54 (s,  $\text{C}_q$ , C-1'), 174.88 (s,  $\text{C}_q$ , C-1).

**NOESY** (ausgewählte Kreuzpeaks,  $d_6$ -Aceton, Überschuß  $CF_3CO_2D$ ):

- 2-H (2.71 ppm) / 3-H (4.10 ppm) stark, dagegen
- 19-H (1.02 ppm) / 3-H (4.10 ppm) schwach
- 12'-H (1.18 ppm) / 3'-H (3.78 ppm) stark, dagegen
- 2'-H (2.42 ppm) / 3'-H (3.78 ppm) schwach
- 19-H (1.03 ppm) / 20-H (0.91 ppm)
- 12'-H (1.18 ppm) / 21-H (0.90 ppm)

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V):

$m/z$  (%): 608 (100)  $[M + H^+]$ .

**MS** (MALDI-TOF):

$m/z$  (%): 608 (100)  $[M + H^+]$ .

**C,H-Analyse:**

$C_{35}H_{61}NO_7$ (607.9)	ber.:	C 69.16	H 10.11	N 2.30
	gef.:	C 69.10	H 10.46	N 2.59

**Exakte Masse:**

$C_{35}H_{61}NO_7$ $[M^+]$	ber.:	607.4448	gef.:	607.4518
----------------------------	-------	----------	-------	----------

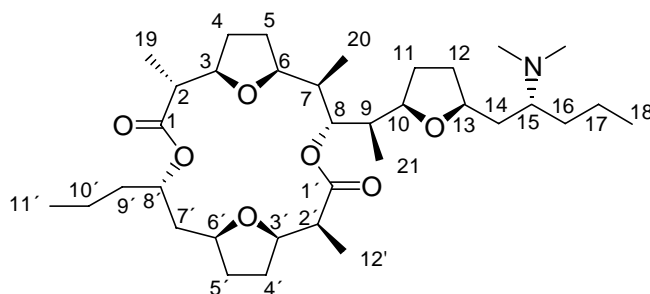
## 6 Synthese von Nachsubstanz durch Abbau von natürlichem Pamamycin

### 6.1 Abbau des natürlichen Pamamycins

#### 6.1.1 Isolierung von natürlichem Pamamycin-607 (1a)

Das von Prof. Gräfe (HKI-Jena) erhaltenen 2 : 1 Gemisch der Pamamycin-Homologen 621A (**1g**) und 607 (**1a**) wird durch flashchromatographische Reinigung mittels Pentan/Essigester/Triethylamin (8 : 2 : 0.5) an Kieselgel auf ein Verhältnis von 1 : 1 an Pamamycin-607 angereichert. Die vollständige Trennung der Homologen gelingt *via* HPLC (analytische Anlage, Laufmittel: Pentan/Essigester/Triethylamin (8 : 2 : 0.5), Flow: 1 ml/min, Ret. Time: Pamamycin-621A 6.38 min, Pamamycin-607 7.43 min).

(5*S*)-5-{(1*R*)-1-[(2*R*,5*S*)-5-((2*R*)-2-Dimethylaminopentyl)tetrahydrofuran-2-yl]ethyl}-  
(2*S*),(6*R*),(11*R*)-trimethyl-(14*S*)-propyl-4,13,19,20-tetraoxatricyclo[14.2.1.1<sup>7,10</sup>]eicosan-  
3,12-dion (**1a**):



**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.32 (Pentan/Essigester/Triethylamin (8 : 2 : 0.5))

**[α]<sub>D</sub><sup>33</sup>:** + 15.0 (c = 0.90, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2958 (s, CH), 2934 (s, CH), 2875 (s, CH), 2858 (s, CH), 1739 (s, C=O), 1737 (s, C=O), 1460 (m), 1382 (m), 1327 (m), 1265 (s), 1233 (s), 1194 (m), 1151 (m), 1129 (s), 1112 (s), 1073 (s), 1053 (s), 972 (m), 933 (m).



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.79 (d,  $J_{21,9} = 6.95$  Hz, 3 H, 21-H), 0.87 (t,  $J_{11',10'} = 7.32$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.89 (d,  $J_{20,7} = 6.26$  Hz, 3 H, 20-H), 0.90 (t,  $J_{18,17} = 6.58$  Hz, 3 H, 18-H), 1.06 (d,  $J_{19,2} = 7.01$  Hz, 3 H, 19-H), 1.08 (d,  $J_{12',2'} = 6.97$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.20 - 1.97 (m, 26 H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 2x 14-H, 2x 16-H und 2x 17-H), 2.26 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.31 (dq,  $J_{2,19} = 7.03$  Hz,  $J_{2,3} = 9.56$  Hz, 1 H, 2-H), 2.56 (dq,  $J_{2',3'} = 2.88$  Hz,  $J_{2',12'} = 6.98$  Hz, 1 H, 2'-H), 2.54 - 2.64 (m, 1 H, 15-H), 3.72 - 3.85 (m, 4 H, 1x 3-H, 1x 6'-H, 1x 10-H und 1x 13-H), 4.08 - 4.13 (m, 2 H, 1x 3'-H und 1x 6-H), 4.89 (dd,  $J_{8,9} = 4.29$  Hz,  $J_{8,7} = 6.62$  Hz, 1 H, 8-H), 4.90 - 4.94 (m, 1 H, 8'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 9.29 (q, CH<sub>3</sub>, C-12'), 9.88 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 11.31 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 14.17 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 14.29 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 14.32 (q, CH<sub>3</sub>, C-11'), 18.11 (t, CH<sub>2</sub>, C-10'), 20.14 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 27.28 (t, CH<sub>2</sub>), 28.38 (t, CH<sub>2</sub>), 28.85 (t, CH<sub>2</sub>), 29.81 (t, CH<sub>2</sub>), 31.47 (t, CH<sub>2</sub>), 31.63 (t, CH<sub>2</sub>), 31.69 (t, CH<sub>2</sub>), 35.48 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 36.42 (t, CH<sub>2</sub>, C-9'), 38.66 (d, CH, C-7'), 39.37 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 40.08 (d, CH, C-9), 40.17 (q, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.83 (d, CH, C-2'), 47.09 (d, CH, C-2), 61.12 (d, CH, C-15), 71.22 (d, CH, C-8'), 74.72 (d, CH, C-6'), 76.54 (d, CH, C-13), 76.74 (d, CH, C-8), 77.35 (d, CH, C-6), 78.68 (d, CH, C-3'), 80.88 (d, CH, C-10), 81.74 (d, CH, C-3), 173.25 (s, C<sub>q</sub>, C-1), 173.36 (s, C<sub>q</sub>, C-1').

**<sup>1</sup>H-NMR** (d<sub>6</sub>-Aceton, Überschuß CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D):

δ (ppm): 0.89 (d,  $J_{20,7} = 6.72$  Hz, 3 H, 20-H), 0.89 (d,  $J_{21,9} = 6.72$  Hz, 3 H, 21-H), 0.91 (t,  $J_{11',10'} = 7.38$  Hz, 3 H, 11'-H), 1.04 (t,  $J_{18,17} = 7.26$  Hz, 3 H, 18-H), 1.09 (d,  $J_{12',2'} = 6.79$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.13 (d,  $J_{19,2} = 7.05$  Hz, 3 H, 19-H), 1.20 - 1.24 (m, 1 H, 1x 4-H), 1.26 - 1.49 (m, 4 H, 1x 5'-H, 1x 17-H und 2x 10'-H), 1.50 - 1.80 (m, 9 H, 1x 4'-H, 1x 5-H, 1x 7'-H, 2x 9'-H, 1x 11-H, 1x 12-H, 1x 16-H und 1x 17-H), 1.80 - 1.96 (m, 4 H, 1x 4'-H, 1x 7'-H, 1x 9-H und 1x 14-H), 1.97 - 2.10 (m, 7 H, 1x 4-H, 1x 5-H, 1x 5'-H, 1x 7-H, 1x 11-H, 1x 12-H und 1x 16-H), 2.31 (dq,  $J_{2,19} = 7.05$  Hz,  $J_{2,3} = 9.72$  Hz, 1 H, 2-H), 2.29 - 2.35 (m, 1 H, 1x 14-H), 2.78 (dq,  $J_{2',3'} = 2.19$  Hz,  $J_{2',12'} = 6.78$  Hz, 1 H, 2'-H), 3.02 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.42 (ddd wie dt,  $J_{10,11} = 6.62$  Hz,  $J_{10,9} = J_{10,11} = 10.31$  Hz, 1 H, 10-H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H, 15-H), 3.75 (ddd wie dt,  $J_{3,4} = 3.70$  Hz,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 10.77$  Hz, 1 H, 3-H), 3.86 - 3.95 (m, 2 H, 1x 6'-H und 1x 13-H), 4.13 (ddd,  $J_{3',2'} = 2.21$  Hz,  $J_{3',4'} = 6.90$  Hz,  $J_{3',4'} = 9.11$  Hz, 1 H, 3'-H), 4.30 - 4.34 (m, 1 H, 6-H), 4.93 - 4.99 (m, 1 H, 8'-H), 5.02 (dd,  $J_{8,9} = 1.01$  Hz,  $J_{8,7} = 10.96$  Hz, 1 H, 8-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $d_6$ -Aceton, Überschuß  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):

$\delta$  (ppm): 8.69 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12'), 9.79 (q,  $\text{CH}_3$ , C-21), 10.39 (q,  $\text{CH}_3$ , C-20), 13.98 (q,  $\text{CH}_3$ , C-18), 14.06 (q,  $\text{CH}_3$ , C-19), 14.41 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11'), 18.77 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10'), 20.33 (t,  $\text{CH}_2$ , C-17), 27.94 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4'), 28.08 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 29.00 (t,  $\text{CH}_2$ , C-16), 30.27 (t,  $\text{CH}_2$ , C-11), 31.14 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 31.56 (t,  $\text{CH}_2$ , C-12), 32.12 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5'), 34.26 (t,  $\text{CH}_2$ , C-14), 36.50 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3$ ), 37.70 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9'), 37.83 (d, CH, C-7), 39.43 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7'), 41.52 (d, CH, C-9), 42.09 (d, CH, C-2'), 43.72 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3$ ), 47.89 (d, CH, C-2), 68.68 (d, CH, C-15), 71.49 (d, CH, C-8'), 75.18 (d, CH, C-6'), 75.24 (d, CH, C-8), 77.28 (d, CH, C-6), 79.22 (d, CH, C-3'), 79.97 (d, CH, C-13), 81.08 (d, CH, C-10), 83.17 (d, CH, C-3), 173.70 (s,  $\text{C}_q$ , C-1), 174.96 (s,  $\text{C}_q$ , C-1').

**NOESY** ( $d_6$ -Aceton, Überschuß  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ , ausgewählte Kreuzpeaks):

- 19-H (1.13 ppm) / 3-H (3.75 ppm) stark, dagegen
- 2-H (2.31 ppm) / 3-H (3.75 ppm) mittel
- 2'-H (2.78 ppm) / 3'-H (4.13 ppm) stark, dagegen
- 12'-H (1.09 ppm) / 3'-H (4.13 ppm) schwach

Es lassen sich keine Kreuzpeaks zwischen 19-H / 20-H sowie 12'-H / 21-H beobachten.

**MS** (Schubstange, 70 eV):

$m/z$  (%): 607 (4) [ $\text{M}^+$ ], 578 (10), 564 (51) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 550 (4), 494 (4), 296 (3), 254 (12), 213 (6), 195 (3), 184 (8), 157 (5), 143 (8), 139 (6), 125 (5), 121 (3), 100 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}(\text{CH}_3)_2^+$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 97 (6), 95 (6), 84 (5), 81 (5), 71 (5), 69 (8), 57 (5), 55 (8), 43 (6).

**MS** (MALDI-TOF):

$m/z$  (%): 608 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

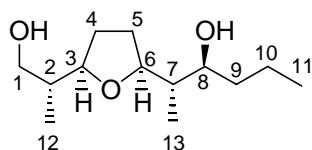
**Exakte Masse:**

$\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{NO}_7$  [ $\text{M}^+$ ]                      ber.: 607.4448              gef.: 607.4514

### 6.1.2 Abbau durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub>

1.12 g (1.82 mmol) des 2:1 Gemisches aus Pamamycin-621A (**1g**) und Pamamycin-607 (**1a**) werden in 100 ml abs. Diethylether gelöst und bei RT mit 300 mg (7.90 mmol) LiAlH<sub>4</sub> versetzt. Nach fünfstündigem Rühren unter Rückfluß kühlt man im Eisbad ab und hydrolysiert überschüssiges LiAlH<sub>4</sub> durch sukzessive Zugabe von 0.30 ml Wasser, 0.30 ml 2 N NaOH und 0.90 ml Wasser. Man lässt noch 30 min bei RT rühren, trocknet die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach säulenchromatographischer Reinigung mittels Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5) an Kieselgel erhält man 3 Fraktionen.

#### 1. Fraktion: (2*S*,3*S*)-2-[(2*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-2-Hydroxy-1-methylethyl]tetrahydrofuran-2-yl]hexan-3-ol (**193**)



**Ausbeute:** 249 mg (1.08 mmol; 60 %), farbloses Öl

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.39 (Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5))

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** - 21.9 (c = 1.56, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3386 (br. s, OH), 2960 (s, CH), 2935 (s, CH), 2876 (s, CH), 1465 (m), 1379 (w), 1033 (s), 988 (m), 979 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.87 (d,  $J_{13,7} = 7.06$  Hz, 3 H, 13-H), 0.91 (t,  $J_{11,10} = 7.18$  Hz, 3 H, 11-H), 0.93 (d,  $J_{12,2} = 6.97$  Hz, 3 H, 12-H), 1.22 - 1.55 (m, 4 H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.60 - 1.71 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 1.75 - 1.92 (m, 4 H, 1x 2-H, 1x 4-H, 1x 5-H und 1x 7-H), 2.28 (br. s, 1 H, OH), 3.20 (br. s, 1 H, OH), 3.52 (dd,  $J_{1,2} = 5.18$  Hz,  $J_{1,1} = 10.80$  Hz, 1 H, 1x 1-H), 3.54 - 3.58

(m, 1 H, 8-H), 3.62 (dd,  $J_{1,2} = 6.53$  Hz,  $J_{1,1} = 10.77$  Hz, 1 H, 1x 1-H), 3.82 - 3.97 (m, 1 H, 3-H), 4.00 - 4.05 (m, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm): 11.89 (q,  $\text{CH}_3$ , C-13), 12.17 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12), 14.19 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11), 18.71 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10), 27.09 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 27.61 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 37.29 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9), 38.90 (d, CH, C-2), 40.50 (d, CH, C-7), 65.79 (t,  $\text{CH}_2$ , C-1), 73.60 (d, CH, C-8), 80.88 (d, CH, C-6), 82.21 (d, CH, C-3).

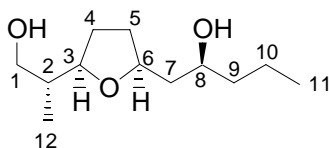
**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 212 (0.2) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 187 (2) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 183 (1), 171 (7) [ $\text{M}^+ - \text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 169 (5), 153 (6), 140 (5), 135 (4), 129 (46), 126 (3), 115 (3), 111 (24), 109 (7), 107 (8), 102 (5), 99 (13), 97 (9), 95 (8), 93 (38), 87 (8), 83 (25), 81 (33), 73 (9), 71 (25), 69 (34), 68 (15), 67 (18), 57 (34), 55 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ], 53 (12), 45 (10), 43 (79), 41 (70).

**C,H-Analyse:**

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (230.3)	ber.:	C 67.79	H 11.38
	gef.:	C 67.39	H 11.36

**2. Fraktion: (2S)-1-[(2S,5R)-5-[(1R)-2-Hydroxy-1-methylethyl]tetrahydrofuran-2-yl]-pentan-2-ol (152)**



**Ausbeute:** 54 mg (0.25 mmol; 14 %), farbloses Öl

**$R_f$ -Wert:** 0.29 (Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5))

**$[\alpha]_D^{25}$ :** + 6.3 ( $c = 1.29$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**IR (Film):**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3389 (br. s, OH), 2960 (s, CH), 2934 (s, CH), 2875 (s, CH), 1466 (m), 1460 (m), 1379 (w), 1125 (w), 1043 (m), 1029 (m).

 **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm): 0.89 (d,  $J_{12,2} = 7.01$  Hz, 3 H, 12-H), 0.90 (t,  $J_{11,10} = 7.23$  Hz, 3 H, 11-H), 1.29 - 1.51 (m, 4 H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.51 - 1.58 (m, 1 H, 1x 5-H), 1.61 - 1.73 (m, 3 H, 1x 4-H und 2x 7-H), 1.83 - 2.01 (m, 3 H, 1x 2-H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.49 (br. s, 1 H, OH), 3.14 (br. s, 1 H, OH), 3.53 (dd,  $J_{1,2} = 4.77$  Hz,  $J_{1,1} = 10.80$  Hz, 1 H, 1x 1-H), 3.63 (dd,  $J_{1,2} = 6.87$  Hz,  $J_{1,1} = 10.81$  Hz, 1 H, 1x 1-H), 3.79 - 3.83 (m, 1 H, 8-H), 3.94 (ddd,  $J_{3,4} = 4.58$  Hz,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 7.60$  Hz, 1 H, 3-H), 4.03 - 4.09 (m, 1 H, 6-H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm): 12.11 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12), 14.07 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11), 18.88 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10), 27.33 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 31.07 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 38.58 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9), 39.75 (d, CH, C-2), 41.56 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 65.95 (t,  $\text{CH}_2$ , C-1), 68.85 (d, CH, C-8), 76.76 (d, CH, C-6), 82.21 (d, CH, C-3).

**MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):**

$m/z$  (%): 173 (1) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 158 (3), 157 (31) [ $\text{M}^+ - \text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ], 155 (12), 144 (1), 139 (8), 130 (5), 129 (17), 121 (9), 112 (5), 111 (12), 102 (5), 99 (5), 97 (9), 95 (17), 93 (25), 87 (17), 85 (30), 84 (9), 83 (18), 81 (19), 79 (12), 73 (23), 71 (51), 70 (12), 69 (33), 67 (32), 57 (37), 56 (13), 55 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ], 45 (12), 43 (80), 42 (21), 41 (74).

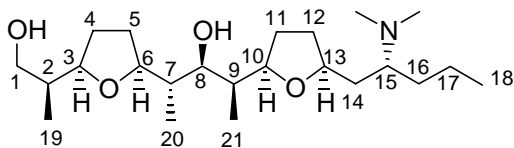
**Exakte Masse:**

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] ber.: 217.1804 gef.: 217.1795

**C,H-Analyse:**

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (216.3)	ber.: C 66.63	H 11.18
	gef.: C 66.48	H 11.57

**3. Fraktion: (2*S*,3*S*,4*S*)-2-[(2*R*,5*S*)-5-[(2*R*)-2-Dimethylaminopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]-4-[(2*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-2-hydroxy-1-methylethyl]tetrahydrofuran-2-yl]pentan-3-ol (133):**



**Ausbeute:** 554 mg (1.39 mmol; 76 %), farbloses Öl

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.19 (Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5))

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** - 2.1 (c = 1.02; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3449 (br. m, OH), 2996 (s, CH), 2964 (s, CH), 2934 (s, CH), 2823 (m, CH), 1460 (m), 1379 (m), 1090 (s), 1048 (s), 967 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.73 (d,  $J_{20,7} = 6.97$  Hz, 3 H, 20-H), 0.81 (d,  $J_{19,2} = 6.93$  Hz, 3 H, 19-H), 0.88 (t,  $J_{18,17} = 7.23$  Hz, 3 H, 18-H), 0.91 (d,  $J_{21,9} = 7.03$  Hz, 3 H, 21-H), 1.16 - 1.24 (m, 1 H, 1x 16-H), 1.24 - 1.36 (m, 3 H, 1x 14-H und 2x 17-H), 1.38 - 1.45 (m, 2 H, 1x 12-H und 1x 16-H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H, 1x 4-H), 1.58 - 1.71 (m, 3 H, 1x 5-H, 1x 9-H und 1x 11-H), 1.71 - 1.79 (m, 3 H, 1x 2-H, 1x 7-H und 1x 14-H), 1.81 - 2.06 (m, 4 H, 1x 4-H, 1x 5-H, 1x 11-H und 1x 12-H), 2.19 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.48 - 2.51 (m, 1 H, 15-H), 3.51 - 3.62 (m, 3 H, 2x 1-H und 1x 3-H), 3.81 - 3.88 (m, 3 H, 1x 8-H, 1x 10-H und 1x 13-H), 4.27 (ddd,  $J_{6,5} = 2.82$  Hz,  $J_{6,5} = J_{6,7} = 7.63$  Hz, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 10.13 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 10.72 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 13.59 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 14.26 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 20.19 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 27.06 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 29.13 (t, CH<sub>2</sub>, C-11), 30.76 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 31.41 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 31.60 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 35.52 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 38.85 (d, CH, C-7), 38.97 (d, CH, C-9), 40.16 (q, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.60 (d, CH, C-2), 61.00 (d, CH, C-15), 68.13 (t, CH<sub>2</sub>, C-1),

71.62 (d, CH, C-8), 77.50 (d, CH, C-13), 80.40 (d, CH, C-6), 82.62 (d, CH, C-10), 84.85 (d, CH, C-3).

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 50 V):

$m/z$  (%): 400 (100) [M + H<sup>+</sup>].

**C,H-Analyse:**

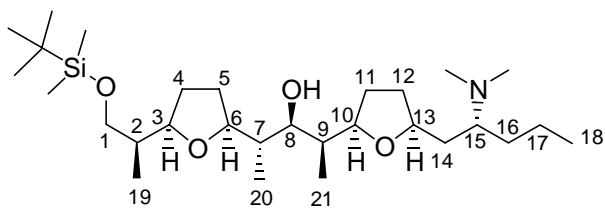
C <sub>23</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>4</sub> (399.6)	ber.:	C 69.13	H 11.35	N 3.51
	gef.:	C 69.26	H 11.75	N 3.89

## 6.2 Überführung des Diols 133 in die *seco*-Säure 189

### 6.2.1 Selektive Silylierung des Aminodiols 133

1.49 g (3.72 mmol) des Aminodiols **133** werden in 50 ml abs. DMF gelöst und bei RT nacheinander mit 0.63 g (9.30 mmol) Imidazol, 0.45 g (3.72 mmol) DMAP und 0.67 g (4.46 mmol) TBDMSCl versetzt. Man läßt 2 h bei RT rühren und bricht die Reaktion durch Zugabe von 80 ml H<sub>2</sub>O ab. Man gibt 80 ml Diethylether hinzu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige noch dreimal mit 80 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5) an Kieselgel erhält man das monoblockierte Aminodiol **194** als farbloses Öl.

**(2*S*,3*S*,4*S*)-2-[(2*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-methylethyl]tetrahydrofuran-2-yl]-4-[(2*R*,5*S*)-5-((2*R*)-2-dimethylaminopentyl)tetrahydrofuran-2-yl]pentan-3-ol (194):**



**Ausbeute:** 1.79 g (3.49 mmol; 94 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.33 (Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5))

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** - 24.0 (c = 1.13, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (Film):**

v (cm<sup>-1</sup>): 3490 (br. w, OH), 2959 (s, CH), 2932 (s, CH), 2882 (s, CH), 2870 (s, CH), 1471 (m), 1463 (m), 1387 (w), 1379 (w), 1253 (m), 1093 (s), 1049 (s), 836 (s), 776 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): 0.01 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.75 (d, *J*<sub>20,7</sub> = 7.05 Hz, 3 H, 20-H), 0.86 - 0.91 (m, 9 H, 3x 18-H, 3x 19-H und 3x 21-H), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.23 - 1.37 (m, 4 H, 1x 14-H, 1x 16-H und 2x 17-H), 1.39 - 1.48 (m, 2 H, 1x 10-H und 1x 12-H), 1.50 - 1.63 (m, 3 H, 1x 4-H, 1x 9-H und 1x 11-H), 1.67 - 2.00 (m, 8 H, 1x 2-H, 1x 4-H, 2x 5-H, 1x 7-H, 1x 11-H, 1x 12-H und 1x 14-H), 2.22 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.52 - 2.60 (m, 1 H, 15-H), 3.49 (dd, *J*<sub>1,2</sub> = 6.42 Hz, *J*<sub>1,1</sub> = 9.82 Hz, 1 H, 1x 1-H), 3.59 (ddd, *J*<sub>3,4</sub> = 6.47 Hz, *J*<sub>3,3</sub> = *J*<sub>3,4</sub> = 8.33 Hz, 1 H, 3-H), 3.64 (dd, *J*<sub>1,2</sub> = 4.31 Hz, *J*<sub>1,1</sub> = 9.83 Hz, 1 H, 1x 1-H), 3.82 (ddd wie q, *J*<sub>10,9</sub> = *J*<sub>10,11</sub> = 7.25 Hz, 1 H, 10-H), 3.87 - 3.92 (m, 1 H, 13-H), 3.92 (dd, *J*<sub>8,9</sub> = 2.04 Hz, *J*<sub>8,7</sub> = 9.35 Hz, 1 H, 8-H), 4.09 (ddd, *J*<sub>6,5</sub> = 3.25 Hz, *J*<sub>6,5</sub> = *J*<sub>6,7</sub> = 7.72 Hz, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm): -5.46 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -5.41 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 9.41 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 12.02 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 12.02 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 14.27 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 18.30 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.18 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 25.93 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.32 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 28.70 (t, CH<sub>2</sub>, C-11), 29.27 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 31.44 (t, CH<sub>2</sub>, C-12), 32.05 (t, CH<sub>2</sub>, C-16), 35.56 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 37.75 (d, CH, C-7), 40.21 (q, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.30 (d, CH, C-9), 40.66 (d, CH, C-2), 60.92 (d, CH, C-15), 65.54 (t, CH<sub>2</sub>, C-1), 71.96 (d, CH, C-8), 77.00 (d, CH, C-13), 80.66 (d, CH, C-3), 81.51 (d, CH, C-10), 81.63 (d, CH, C-6).

**MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):**

*m/z* (%): 513 (3) [M<sup>+</sup>], 498 (5) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 470 (40) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (α-Spaltung)], 456 (23) [M<sup>+</sup> - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 452 (1), 340 (3), 301 (4), 298 (2), 270 (6) [C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>N<sup>+</sup> (α-Spaltung)], 242 (11) [C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sup>+</sup> (α-Spaltung)], 213 (3), 212 (4), 198 (4), 184 (3), 170 (6), 157 (3), 145 (5), 115 (5), 105 (4), 100 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> (α-Spaltung)], 89 (4), 81 (7), 75 (15), 73 (8), 71 (8), 55 (6).



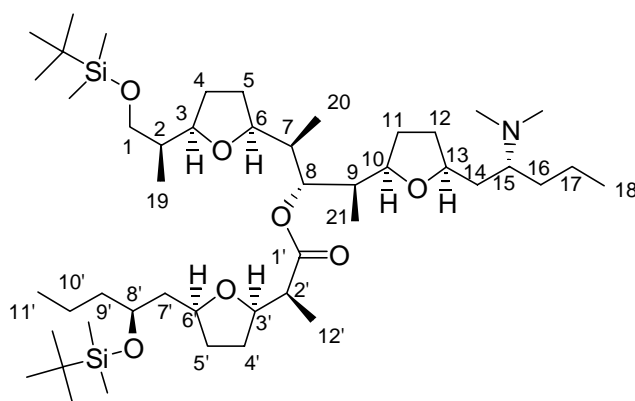
**C,H-Analyse:**

$C_{29}H_{59}NO_4Si$ (513.9)	ber.:	C 67.78	H 11.57	N 2.73
	gef.:	C 67.51	H 11.78	N 2.96

### 6.2.2 Kupplung des monosilylierten Aminodiols **194** mit dem hydroxylgeschützten smaller fragment **181**

200 mg (0.58 mmol) der silylgeschützten Säure **181** werden in 16 ml abs. THF gelöst und bei RT mit 0.16 ml (1.17 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Nach 10 minütigem Rühren kühlt man die Lösung auf 0 °C ab und versetzt tropfenweise mit 110 µl (0.70 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid. Die Lösung wird auf RT erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Der entstandene farblose Niederschlag wird über eine Glassfilterfritte G4 abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird unter Argon mit 200 mg (0.39 mmol) Alkohol **194** in 10 ml abs. Toluol versetzt. Die resultierende Lösung wird bei 0 °C portionsweise mit 71 mg (0.59 mmol) DMAP versetzt, auf RT erwärmt und 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands mittels Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5) an Kieselgel erhält man das Kupplungsprodukt **196** verunreinigt mit ca. 16 % eines weiteren Diastereomers als farbloses Öl.

**(2S)-2-[(2R,2S)-5-[(2S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]tetrahydrofuran-2-yl]-propionsäure-(1S,2R)-1-[(1R)-1-[(2S,5R)-5-[(1S)-2-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-methylethyl]tetrahydrofuran-2-yl]ethyl)-2-[(2R,5S)-5-[(2R)-2-dimethylaminopentyl]-tetrahydrofuran-2-yl]propylester (**196**):**



**Ausbeute:** 305 mg (0.36 mmol; 93 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.36-0.55 (Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5))

**IR (Film):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2958 (s, CH), 2933 (s, CH), 2908 (s, CH), 2883 (s, CH), 2875 (s, CH), 2858 (s, CH), 1735 (m, C=O), 1471 (m), 1463 (m), 1379 (m), 1253 (m), 1155 (w), 1070 (s), 837 (s), 776 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm):  $\delta$  (ppm): 0.02 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (d,  $J_{19,2} = 6.84$  Hz, 3 H, 19-H), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (d,  $J_{21,9} = 6.84$  Hz, 3 H, 21-H), 0.89 (t,  $J_{11',10'} = 6.97$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.89 (t,  $J_{18,17} = 6.97$  Hz, 3 H, 18-H), 0.95 (d,  $J_{20,7} = 6.92$  Hz, 3 H, 20-H), 1.24 (d,  $J_{12',2'} = 6.93$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.07 - 2.00 (m, 27 H, 1x 2-H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 2x 14-H, 2x 16-H und 2x 17-H), 2.20 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.41 (dq,  $J_{2',12'} = 7.04$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.35$  Hz, 1 H, 2'-H), 2.48 - 2.54 (m, 1 H, 15-H), 3.44 (dd,  $J_{1,2} = 7.02$  Hz,  $J_{1,1} = 9.76$  Hz, 1 H, 1x 1-H), 3.52 - 3.57 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 10-H), 3.66 - 3.70 (m, 1 H, 6-H), 3.70 (d,  $J_{1,2} = 4.51$  Hz,  $J_{1,1} = 9.80$  Hz, 1 H, 1x 1-H), 3.81 - 3.87 (m, 4 H, 1x 3'-H, 1x 6'-H, 1x 8'-H und 1x 13-H), 5.14 (dd,  $J_{8,9} = 2.46$  Hz,  $J_{8,7} = 6.51$  Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm): -5.39 (q, CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.46 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.36 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 10.31 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 11.62 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 13.00 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 14.31 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 14.35 (q, CH<sub>3</sub>, C-11'), 14.80 (q, CH<sub>3</sub>, C-12'), 18.03 (t, CH<sub>2</sub>, C-10'), 18.12 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.33 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.19 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 25.96 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.96 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.45 (t, CH<sub>2</sub>), 28.71 (t, CH<sub>2</sub>), 29.79 (t, CH<sub>2</sub>), 29.99 (t, CH<sub>2</sub>), 31.45 (t, CH<sub>2</sub>), 31.72 (t, CH<sub>2</sub>), 31.83 (t, CH<sub>2</sub>), 35.66 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 39.33 (d, CH, C-9), 40.27 (q, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.50 (t, CH<sub>2</sub>, C-9'), 40.96 (d, CH, C-2), 40.96 (d, CH, C-7), 43.47 (t, CH<sub>2</sub>, C-7'), 46.32 (d, CH, C-2'), 60.72 (d, CH, C-15), 65.70 (t, CH<sub>2</sub>, C-1), 69.70 (d, CH, C-8'), 75.58 (d, CH, C-8), 76.03 (d, CH, C-6'), 76.66 (d, CH, C-13), 78.98 (d, CH, C-6), 79.76 (d, CH, C-3'), 80.21 (d, CH, C-3), 80.94 (d, CH, C-10), 173.78 (s, C<sub>q</sub>, C1').

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 50 V):

$m/z$  (%): 841 (100) [M + H<sup>+</sup>], 400 (6).

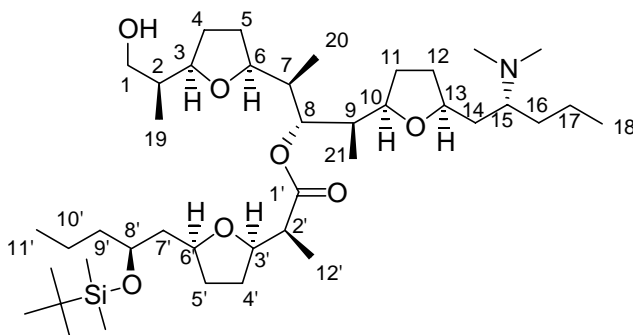
**C,H-Analyse:**

C <sub>47</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>7</sub> Si <sub>2</sub> (840.4)	ber.:	C 67.17	H 11.15	N 1.67
	gef.:	C 67.02	H 11.53	N 1.97

### 6.2.3 Selektive Desilylierung des Kupplungsproduktes **196**

322 mg (0.38 mmol) Bissilylether **196** werden in 10 ml abs. THF gelöst und bei RT in einem Nalgene<sup>®</sup>-Flaschen aus HDPE mit 5.80 ml einer frisch hergestellten, gepufferten Lösung aus 2 g Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex (65-70 %) in 4 ml abs. Pyridin und 16 ml abs. THF versetzt. Zur Beendigung der Reaktion gibt man die Mischung nach zweistündigem Rühren bei RT auf 100 ml ges. wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach säulenchromatographischer Reinigung mittels Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5) an Kieselgel erhält man das monodeblockierte Diol **197** verunreinigt mit ca. 16 % eines weiteren Diastereomers als farbloses Öl.

**(2S)-2-[(2R,2S)-5-[(2S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]tetrahydrofuran-2-yl]-propionsäure-2-[(2R,5S)-5-[(2R)-2-dimethylaminopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]-(1S,2R)-1-[(1R)-1-[(2S,5R)-5-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]tetrahydrofuran-2-yl]ethyl]-propylester (**197**):**



**Ausbeute:** 219 mg (0.30 mmol; 79 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.29 (Essigester/Pentan/Triethylamin (8 : 2 : 0.5))

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3550 (br. m, OH), 2958 (s, CH), 2947 (s, CH), 2935 (s, CH), 2875 (s, CH), 2859 (s, CH), 2822 (m), 2775 (m), 1733 (s, C=O), 1461 (s), 1379 (m), 1254 (s), 1188 (m), 1154 (m), 1088 (s), 1050 (s), 963 (m), 948 (m) 837 (s), 775 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.03 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.78 (d,  $J_{19,2} = 6.94$  Hz, 3 H, 19-H), 0.87 (d,  $J_{21,9} = 7.15$  Hz, 3 H, 21-H), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (t,  $J_{11',10'} = 7.28$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.89 (t,  $J_{18,17} = 7.28$  Hz, 3 H, 18-H), 0.91 (d,  $J_{20,7} = 6.96$  Hz, 3 H, 20-H), 1.24 (d,  $J_{12',2'} = 6.93$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.17 - 2.03 (m, 27 H, 1x 2-H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 2x 14-H, 2x 16-H und 2x 17-H), 2.19 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.44 (dq,  $J_{2',12'} = 7.05$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.29$  Hz, 1 H, 2'-H), 2.46 - 2.52 (m, 1 H, 15-H), 3.45 - 3.55 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 10-H), 3.54 (d,  $J_{1,2} = 5.85$  Hz, 2 H, 2x 1-H), 3.74 - 3.90 (m, 5 H, 1x 3'-H, 1x 6-H, 1x 6'-H, 1x 8'-H und 1x 13-H), 5.16 (dd,  $J_{8,9} = 2.66$  Hz,  $J_{8,7} = 7.26$  Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): -4.66 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.46 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 10.05 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 11.13 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 13.67 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 14.33 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 14.35 (q, CH<sub>3</sub>, C-11'), 14.89 (q, CH<sub>3</sub>, C-12'), 18.02 (t, CH<sub>2</sub>, C-10'), 18.12 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.21 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 25.95 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.55 (t, CH<sub>2</sub>), 28.62 (t, CH<sub>2</sub>), 29.95 (t, CH<sub>2</sub>), 30.93 (t, CH<sub>2</sub>), 31.40 (t, CH<sub>2</sub>), 31.71 (t, CH<sub>2</sub>), 31.79 (t, CH<sub>2</sub>), 35.69 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 39.41 (d, CH, C-9), 40.07 (d, CH, C-7), 40.27 (q, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.49 (t, CH<sub>2</sub>, C-9'), 40.68 (d, CH, C-2), 43.43 (t, CH<sub>2</sub>, C-7'), 46.14 (d, CH, C-2'), 60.67 (d, CH, C-15), 68.64 (t, CH<sub>2</sub>, C-1), 69.70 (d, CH, C-8'), 75.28 (d, CH, C-8), 76.07 (d, CH, C-6'), 76.68 (d, CH, C-13), 79.24 (d, CH, C-6), 79.72 (d, CH, C-3'), 80.80 (d, CH, C-10), 85.43 (d, CH, C-3), 173.81 (s, C<sub>q</sub>, C1').

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 50 V):

$m/z$  (%): 727 (100) [M + H<sup>+</sup>].

**Exakte Masse:**

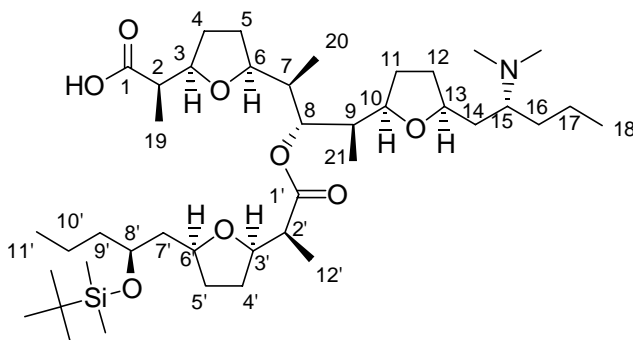
$C_{38}H_{72}NO_7Si$  [ $M^+ - C_3H_7$ ] ber.: 682.5078 gef.: 682.4971

$C_{37}H_{70}NO_7Si$  [ $M^+ - C(CH_3)_3$ ]ber.: 668.4922 gef.: 668.4908

**6.2.4 Oxidation zur hydroxylgeschützten Carbonsäure 198**

Eine Lösung von 332 mg (0.46 mmol) Alkohol **197** in 5.00 ml DMF wird bei RT mit 1.38 g (3.66 mmol) PDC versetzt. Man lässt 22 h bei RT rühren und verdünnt die Reaktionsmischung zur Aufarbeitung mit 70 ml Wasser. Die wässrige Phase wird fünfmal mit jeweils 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit jeweils 50 ml Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels  $CHCl_3/MeOH$  (8 : 2) an Kieselgel erhält man die Säure **198** als Hauptkomponente einer 3 : 1 Diastereomerenmischung.

**(2R)-2-((2R,5S)-5-((1S,2S,3S)-2-((2S)-2-((2R,5S)-5-((2S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)pentyl)-tetrahydrofuran-2-yl)-propionyloxy)-3-[(2R,5S)-5-((2R)-2-dimethylaminopentyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-methylbutyl}tetrahydro-furan-2-yl)propionsäure (198):**



**Ausbeute:** 248 mg (0.34 mmol; 73 %)

**$R_f$ -Wert:** 0.41 ( $CHCl_3/MeOH$  (8 : 2))

**IR** (Film):

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3400 (br, m, OH), 2962 (s, CH), 2957 (s, CH), 2933 (s, CH), 2894 (s, CH), 2977 (s, CH), 2959 (s, CH), 1729 (s, C=O), 1463 (s), 1381 (s), 1255 (s), 1190 (m), 1059 (s), 1008 (m), 836 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 0.02 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.80 (d,  $J_{21,9} = 6.82$  Hz, 3 H, 21-H), 0.83 (d,  $J_{20,7} = 7.00$  Hz, 3 H, 20-H), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (t,  $J_{11',10'} = 7.33$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.93 (t,  $J_{18,17} = 6.91$  Hz, 3 H, 18-H), 1.05 (d,  $J_{19,2} = 6.82$  Hz, 3 H, 19-H), 1.21 (d,  $J_{12',2'} = 6.93$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.24 - 1.98 (m, 26 H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 2x 14-H, 2x 16-H und 2x 17-H), 2.32 (dq,  $J_{2,19} = 7.36$  Hz,  $J_{2,3} = 8.39$  Hz, 1 H, 2-H), 2.39 (dq,  $J_{2',12'} = 7.05$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.33$  Hz, 1 H, 2'-H), 2.73 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.18 - 3.26 (m, 1 H, 15-H), 3.42 - 3.48 (1 H, 10-H), 3.71 - 3.85 (m, 5 H, 1x 3'-H, 1x 6-H, 1x 6'-H, 1x 8'-H und 1x 13-H), 3.89 - 3.95 (m, 1 H, 3-H), 5.24 (dd,  $J_{8,9} = 2.09$  Hz,  $J_{8,7} = 8.76$  Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): -4.67 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), -4.48 (q, CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>), 9.84 (q, CH<sub>3</sub>, C-21), 10.15 (q, CH<sub>3</sub>, C-20), 14.06 (q, CH<sub>3</sub>, C-18), 14.31 (q, CH<sub>3</sub>, C-11'), 14.46 (q, CH<sub>3</sub>, C-19), 14.94 (q, CH<sub>3</sub>, C-12'), 18.00 (t, CH<sub>2</sub>, C-10'), 18.09 (s, C<sub>q</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.39 (t, CH<sub>2</sub>, C-17), 25.92 (q, CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.79 (t, CH<sub>2</sub>), 29.33 (t, CH<sub>2</sub>), 29.76 (t, CH<sub>2</sub>), 29.99 (t, CH<sub>2</sub>), 30.45 (t, CH<sub>2</sub>), 31.47 (t, CH<sub>2</sub>), 31.70 (t, CH<sub>2</sub>), 36.79 (t, CH<sub>2</sub>, C-14), 39.44 (d, CH, C-9), 39.83 (q, CH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 39.87 (q, CH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 39.98 (d, CH, C-7), 40.44 (t, CH<sub>2</sub>, C-9'), 43.44 (t, CH<sub>2</sub>, C-7'), 46.35 (d, CH, C-2'), 47.26 (d, CH, C-2), 63.59 (d, CH, C-15), 69.68 (d, CH, C-8'), 74.86 (d, CH, C-8), 76.09 (d, CH, C-6'), 76.88 (d, CH, C-13), 77.94 (d, CH, C-6), 79.69 (d, CH, C-3'), 80.57 (d, CH, C-10), 81.67 (d, CH, C-3), 173.77 (s, C<sub>q</sub>, C1'), 179.37 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 20 V):

$m/z$  (%): 740 (100) [M + H<sup>+</sup>].

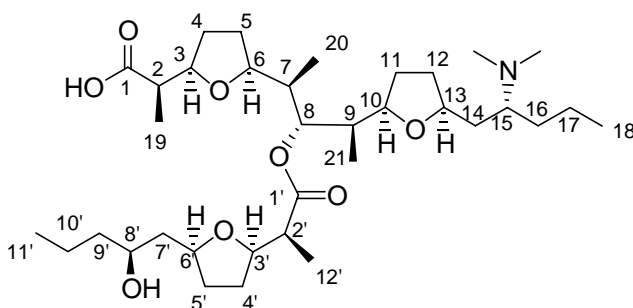
**Exakte Masse:**

C<sub>38</sub>H<sub>70</sub>NO<sub>8</sub>Si [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>] ber.: 696.4871 gef.: 696.4907

### 6.2.5 Desilylierung von **198** zur *seco*-Säure **189**

191 mg (0.26 mmol) der silylierten Hydroxysäure **198** werden bei Raumtemperatur mit 20 ml einer Lösung von 40 % HF in Acetonitril (5 : 95) versetzt. Nach 2 h Rühren bei dieser Temperatur verdünnt man mit 100 ml H<sub>2</sub>O und bringt mit ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. auf pH 4-5. Die wässrige Phase wird 4 mal mit jeweils 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels CHCl<sub>3</sub>/MeOH (8 : 2) an Kieselgel erhält man die Hydroxysäure **189** in einer 3 : 1 Mischung mit weiterem Diastereomer.

**(2R)-2-[(2R,5S)-5-((1S,2S,3S)-3-[(2R,5S)-5-((2R)-2-Dimethylaminopentyl)tetrahydrofuran-2-yl]-2-yl)-2-yl]-2-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-((2S)-2-hydroxypentyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-propionyloxy]-1-methylbutyl)tetrahydrofuran-2-yl]propionsäure (**189**):**



**Ausbeute:** 159 mg (0.25 mmol; 98 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.31 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (8 : 2))

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3402 (br. m, OH), 2973 (s, CH), 2943 (s, CH), 2880 (m, CH), 1724 (s, C=O), 1465 (m), 1386 (w), 1168 (s), 1082 (s), 1057 (s), 1043 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.77 (d,  $J_{20,7} = 6.91$  Hz, 3 H, 20-H), 0.80 (d,  $J_{21,9} = 6.82$  Hz, 3 H, 21-H), 0.89 (t,  $J_{11',10'} = 7.03$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.96 (t,  $J_{18,17} = 7.15$  Hz, 3 H, 18-H), 1.06 (d,  $J_{19,2} = 7.06$  Hz, 3 H, 19-H), 1.18 (d,  $J_{12',2'} = 7.04$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.22 - 2.09 (m, 26 H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 2x 14-H, 2x 16-H)

und 2x 17-H), 2.33 (dq,  $J_{2,19} = 6.97$  Hz,  $J_{2,3} = 8.94$  Hz, 1 H, 2-H), 2.60 (dq wie qu,  $J_{2',3'} = J_{2',12'} = 6.72$  Hz, 1 H, 2'-H), 2.92 (br. s, 6 H,  $N(\underline{CH}_3)_2$ ), 3.30 - 3.37 (m, 2 H, 1x 10-H und 1x 15-H), 3.75 - 3.94 (m, 4 H, 1x 3-H, 1x 6-H, 1x 8'-H und 1x 13-H), 4.04 - 4.14 (m, 2 H, 1x 3'-H und 1x 6'-H), 5.10 (dd,  $J_{8,9} = 1.04$  Hz,  $J_{8,7} = 10.49$  Hz, 1 H, 8-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm): 8.98 (q,  $\text{CH}_3$ , C-20), 9.05 (q,  $\text{CH}_3$ , C-21), 12.81 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12'), 13.67 (q,  $\text{CH}_3$ , C-18), 14.08 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11'), 14.42 (q,  $\text{CH}_3$ , C-19), 18.97 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10'), 19.68 (t,  $\text{CH}_2$ , C-17), 28.16 (t,  $\text{CH}_2$ , C-16), 28.37 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 28.75 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4'), 29.14 (t,  $\text{CH}_2$ , C-12), 29.50 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 30.98 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5'), 31.12 (t,  $\text{CH}_2$ , C-11), 34.24 (t,  $\text{CH}_2$ , C-14), 37.76 (d, CH, C-7), 39.37 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9'), 40.00 (d, CH, C-9), 40.86 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7'), 44.47 (d, CH, C-2'), 45.64 (d, CH, C-2), 67.28 (d, CH, C-15), 68.91 (d, CH, C-8'), 74.38 (d, CH, C-8), 77.14 (d, CH, C-6'), 77.26 (d, CH, C-6), 78.75 (d, CH, C-13), 79.72 (d, CH, C-3'), 80.32 (d, CH, C-10), 80.96 (d, CH, C-3), 174.64 (q,  $\text{C}_q$ , C-1'), 177.20 (br. s,  $\text{C}_q$ , C-1).

$N(\underline{CH}_3)_2$  fehlt, vermutlich aufgrund von Austausch, siehe  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $d_6$ -Aceton +  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):

**$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -Aceton, Überschuß  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):**

$\delta$  (ppm): 0.89 (d,  $J_{20,7} = 6.91$  Hz, 3 H, 20-H), 0.93 (t,  $J_{11',10'} = 6.77$  Hz, 3 H, 11'-H), 0.94 (d,  $J_{21,9} = 6.57$  Hz, 3 H, 21-H), 1.01 (t,  $J_{18,17} = 7.24$  Hz, 3 H, 18-H), 1.12 (d,  $J_{19,2} = 7.06$  Hz, 3 H, 19-H), 1.24 (d,  $J_{12',2'} = 7.01$  Hz, 3 H, 12'-H), 1.34 - 2.13 (m, 25 H, 2x 4-H, 2x 4'-H, 2x 5-H, 2x 5'-H, 1x 7-H, 2x 7'-H, 1x 9-H, 2x 9'-H, 2x 10'-H, 2x 11-H, 2x 12-H, 1x 14-H, 2x 16-H und 2x 17-H), 2.26 - 2.30 (m, 1 H, 1x 14-H), 2.46 (dq,  $J_{2,19} = 7.08$  Hz,  $J_{2,3} = 8.55$  Hz, 1 H, 2-H), 2.67 (dq, wie qu,  $J_{2',3'} = J_{2',12'} = 6.67$  Hz, 1 H, 2'-H), 2.97 (s, 3 H,  $N(\underline{CH}_3)_2$ ), 3.19 (s, 3 H,  $N(\underline{CH}_3)_2$ ), 3.56 (ddd wie dt,  $J_{10,9} = J_{10,11} = 6.62$  Hz,  $J_{10,11} = 10.08$  Hz, 1 H, 10-H), 3.61 - 3.66 (m, 1 H, 15-H), 3.75 - 3.80 (m, 1 H, 8'-H), 3.93 - 4.14 (m, 5 H, 1x 3-H, 1x 3'-H, 1x 6-H, 1x 6'-H und 1x 13-H), 5.27 (dd,  $J_{8,9} = 1.63$  Hz,  $J_{8,7} = 10.59$  Hz, 1 H, 8-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $d_6$ -Aceton, Überschuß  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):**

$\delta$  (ppm): 9.36 (q,  $\text{CH}_3$ , C-20), 9.41 (q,  $\text{CH}_3$ , C-21), 13.23 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12'), 13.98 (q,  $\text{CH}_3$ , C-18), 14.27 (q,  $\text{CH}_3$ , C-19), 14.43 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11'), 19.52 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10'), 20.25 (t,  $\text{CH}_2$ , C-17), 28.57 (t,  $\text{CH}_2$ ), 28.99 (t,  $\text{CH}_2$ ), 29.90 (t,  $\text{CH}_2$ ), 30.05 (t,  $\text{CH}_2$ ), 30.20 (t,  $\text{CH}_2$ ), 31.77 (t,  $\text{CH}_2$ ), 32.24 (t,  $\text{CH}_2$ ), 34.75 (t,  $\text{CH}_2$ , C-14), 36.85 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $N(\underline{CH}_3)_2$ ), 38.26 (d, CH, C-7), 40.85 (d, CH, C-9), 41.03 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9'), 43.70 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $N(\underline{CH}_3)_2$ ), 43.77 (d, CH, C-7'), 45.43 (d, CH, C-2), 45.63 (d, CH, C-2'), 68.27 (d, CH, C-15), 68.98 (d, CH, C-8'), 75.20 (d, CH, C-8), 77.59 (d,



CH, C-6'), 78.41 (d, CH, C-6), 80.15 (d, CH, C-13), 80.29 (d, CH, C-3'), 81.41 (d, CH, C-3), 81.43 (d, CH, C-10), 175.81 (s, C<sub>q</sub>, C-1'), 175.99 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (LC/MS-Kopplung, CID, 150 V):

*m/z* (%): 626 (100) [M + H<sup>+</sup>], 100 (28) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>].

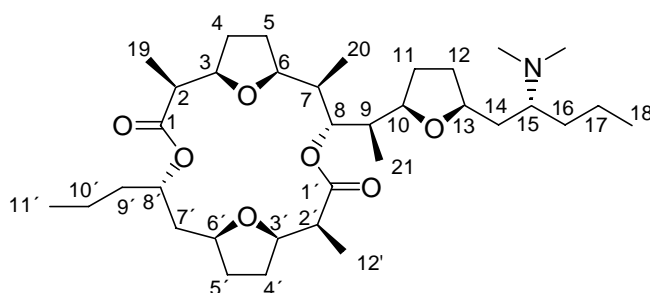
**Exakte Masse:**

C<sub>32</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>8</sub> [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>] ber.: 582.4006 gef.: 582.4009

### 6.3 Makrocyclisierung von **189** unter *Yamaguchi*-Bedingungen

112.1 mg (0.179 mmol) der *seco*-Säure **189** werden in 5 ml abs. THF gelöst und bei RT mit 32 µl (0.233 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Man lässt 10 min rühren, fügt tropfenweise 32 µl (0.206 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid hinzu und lässt für weitere 2 h bei gleicher Temperatur rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 40 ml abs. Toluol verdünnt und über einen Zeitraum von 5 h mittels Spritzenpumpe in eine siedende Lösung aus 635 mg (5.20 mmol) DMAP in 250 ml abs. Toluol getropft. Nach dem Zutropfen lässt man noch für eine weitere Stunde unter Rückfluss kochen. Zur Aufarbeitung kühlt man die Lösung auf RT ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach flashchromatographischer Reinigung des Rückstands mittels Pentan/Essigester/Triethylamin (8 : 2 : 0.5) an Kieselgel erhält man zwei Fraktionen.

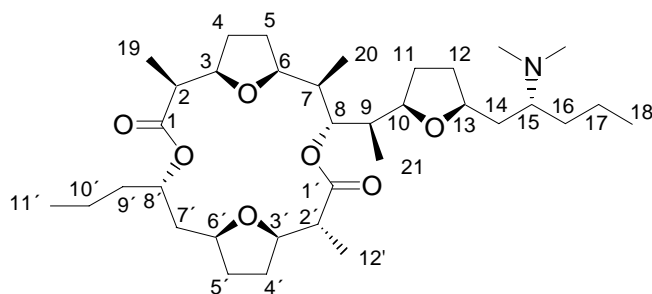
**1. Fraktion:** (5*S*)-5-[(1*R*)-1-[(2*R*,5*S*)-5-((2*R*)-2-Dimethylaminopentyl)tetrahydrofuran-2-yl]ethyl)-(2*S*),(6*R*),(11*S*)-trimethyl-(14*S*)-propyl-4,13,19,20-tetraoxatri-cyclo[14.2.1.1<sup>7,10</sup>]eicosan-3,12-dion (2-*epi*-1a):



**Ausbeute:** 27 mg (4.40\*10<sup>-2</sup> mmol; 25 %) eines farblosen Öls

Spektroskopische Daten siehe Kap. 5.2.3, Fraktion 1.

**2. Fraktion:** (5*S*)-5-[(1*R*)-1-[(2*R*,5*S*)-5-[(2*R*)-2-Dimethylaminopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]ethyl)-(2*R*),(6*R*),(11*S*)-trimethyl-(14*S*)-propyl-4,13,19,20-tetraoxatri-cyclo[14.2.1.1<sup>7,10</sup>]eicosan-3,12-dion (2,2'-bisepi-1a):



**Ausbeute:** 15 mg ( $2.48 \cdot 10^{-2}$  mmol; 14 %) eines farblosen Öls

Spektroskopische Daten siehe Kap. 5.2.3, Fraktion 2.

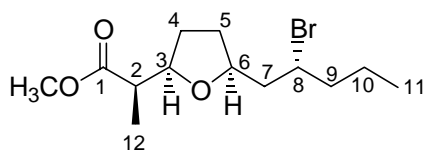
## 7 Darstellung von Aminoactinsäurederivaten

### 7.1 Darstellung der *n*-Propylaminoactinsäure

#### 7.1.1 Bromierung des *n*-Propylactinsäuremethylesters **62**

Zu einer eisgekühlten Suspension von 1.73 g (4.10 mmol) Triphenylphosphindibromid in 12 ml Toluol tropft man eine Lösung von 1.00 g (4.10 mmol) Hydroxysäuremethylester **62** in 6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Man lässt 3 h bei RT rühren, saugt über eine mit Kieselgel gefüllte Glasfilterfritte G4 ab und eluiert mit Diethylether. Das Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Diethylether (40 : 1) erhält man das Bromid **211** als farbloses Öl.

**(2*R*\*)-2-[(2*R*\*,5*S*\*)-5-[(2*R*\*)-2-Brompentyl]-tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (**211**):**



**Ausbeute:** 944 mg (3.07 mmol; 75 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Diethylether (40 : 1))

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2960 (s, CH), 2912 (m, CH), 2876 (m, CH), 1740 (s, C=O), 1461 (m), 1434 (m), 1378 (w), 1353 (w), 1340 (w), 1260 (m), 1199 (s), 1164 (m), 1087 (m), 1065 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.90 (t,  $J_{10,11} = 7.44$  Hz, 3 H, 11-H), 1.10 (d,  $J_{12,2} = 6.98$  Hz, 3 H, 12-H), 1.38 - 1.65 (m, 4 H, 1x 4-H, 1x 5-H und 2x 10-H), 1.73 - 1.85 (m, 2 H, 2x 9-H), 1.87 - 1.93 (ddd wie dt,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 6.15$  Hz,  $J_{7,7} = 14.26$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 1.94 - 2.06 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.18 - 2.40 (ddd wie dt,  $J_{7,6} = J_{7,8} = 7.30$  Hz,  $J_{7,7} = 14.16$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.50 (dq wie qu,

$J_{2,3} = J_{2,12} = 7.11$  Hz, 1 H, 2-H), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 - 4.03 (m, 1 H, 3-H), 4.04 - 4.14 (m, 2 H, 1x 6-H und 1x 8-H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 13.38 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 13.44 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 20.67 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 28.39 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 30.66 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 40.58 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 45.22 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 45.37 (d, CH, C-2), 51.64 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 54.17 (d, CH, C-8), 77.33 (d, CH, C-6), 80.54 (d, CH, C-3), 175.26 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 277 (2) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 275 (2) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 248 (3), 246 (3), 227 (6) [M<sup>+</sup> - Br], 221 (31) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>CHCOOCH<sub>3</sub>], 219 (32) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>CHCOOCH<sub>3</sub>], 157 (100) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>CHBrC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 140 (3), 139 (31) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>CHBrC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> - H<sub>2</sub>O], 130 (81), 125 (80) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>CHBrC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> - CH<sub>3</sub>OH], 121 (30), 113 (5), 109 (4), 101 (8), 98 (11), 97 (41), 95 (41), 93 (19), 88 (30), 83 (15), 81 (22), 79 (21), 71 (17), 70 (11), 69 (77), 68 (13), 67 (34), 59 (27), 57 (31), 56 (18), 55 (72), 54 (14), 53 (15), 43 (39), 42 (15), 41 (71), 39 (25).

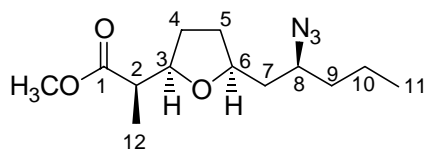
C,H-Analyse:

C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> Br (307.2)	ber.:	C 50.82	H 7.55	Br 26.01
	gef.:	C 51.08	H 7.67	Br 26.16

### 7.1.2 Azidierung des Bromids **211** zum Azidomethylester **212**

2.36 g (7.67 mmol) Bromid **211** werden in 170 ml abs. DMF gelöst und auf 60 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur gibt man 748 mg (11.51 mmol) NaN<sub>3</sub> hinzu. Man läßt noch 2 h bei 60 °C rühren und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Flashchromatographische Reinigung mittels Pentan/Essigester (10 : 1) an Kieselgel liefert das Azid **212** als farbloses Öl.

**(2R\*)-2-[(2R\*,5S\*)-5-[(2S\*)-2-Azidopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (212):**



**Ausbeute:** 2.00 g (7.44 mmol; 97 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.24 (Pentan/Essigester (10 : 1))

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2960 (s, CH), 2941 (s, CH), 2876 (s, CH), 2102 (s, N<sub>3</sub>), 1741 (s, C=O), 1462 (m), 1436 (m), 1378 (m), 1360 (m), 1341 (m), 1261 (s), 1198 (s), 1163 (m), 1119 (m), 1089 (m), 1066 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.92 (t,  $J_{11,10} = 7.10$  Hz, 3 H, 11-H), 1.10 (d,  $J_{12,2} = 7.00$  Hz, 3 H, 12-H), 1.34 - 1.64 (m, 8 H, 1x 4-H, 1x 5-H, 2x 7-H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.94 - 2.06 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.40 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,12} = 7.10$  Hz, 1 H, 2-H), 3.44 - 3.50 (m, 1 H, 8-H), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 - 4.05 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 13.37 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 13.81 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 19.23 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 28.57 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 31.31 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 37.31 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 41.16 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 45.59 (d, CH, C-2), 51.61 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 60.35 (d, CH, C-8), 76.34 (d, CH, C-6), 80.54 (d, CH, C-3), 175.20 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 241 (0.5) [M<sup>+</sup> - N<sub>2</sub>], 240 (2) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]; 226 (4) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> oder M<sup>+</sup> - HN<sub>3</sub>], 212 (23) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> - N<sub>2</sub>], 210 (10) [M<sup>+</sup> - COOCH<sub>3</sub>], 198 (23) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> - N<sub>2</sub>], 195 (3), 182 (5), 180 (3), 171 (6) [M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>], 166 (8), 157 (39) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>], 154 (31), 152 (5), 140 (9), 139 (13), 138 (16), 129 (6), 128 (6), 127 (13), 126 (26), 125 (61), 117 (10), 113 (10), 112 (34) [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>], 110 (39), 98 (22), 97 (38), 95 (27), 88 (77) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>], 86 (25), 85 (28), 84 (30), 83 (58), 81 (19), 72 (25), 70 (34), 69 (66), 68 (22), 67 (29), 59 (43), 57 (55), 56 (37), 55 (88), 43 (65), 42 (31), 41 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (35).

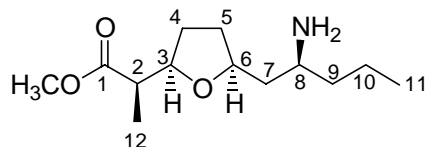
**C,H-Analyse:**

C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> (269.3)	ber.:	C 57.97	H 8.61	N 15.60
	gef.:	C 58.00	H 8.68	N 15.48

### 7.1.3 Hydrierung des Azidomethylesters **212** zum Aminomethylester **213**

515 mg (1.91 mmol) des Azids **212** werden in 50 ml Methanol gelöst und bei RT mit 100 mg Pd/C (10 %) versetzt. Nachdem man mit H<sub>2</sub> gespült hat, läßt man 24 h bei RT unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre von ca. 1.5 bar (H<sub>2</sub>-Ballon) rühren. Zur Beendigung der Reaktion trennt man den Katalysator durch Filtration über eine Glasfilterfritte G5 ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man den Aminoactinsäureester **213** als farbloses Öl.

**(2R\*)-2-[(2R\*,5S\*)-5-[(2S\*)-2-Aminopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäuremethylester (**213**):**



**Ausbeute:** 447 mg (1.84 mmol; 96 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.50 (MeOH)

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2956 (s, CH), 2935 (s, CH), 2874 (m, CH), 1740 (s, C=O), 1575 (w), 1573 (w), 1462 (m), 1436 (m), 1378 (m), 1340 (w), 1265 (w), 1199 (m), 1164 (m), 1087 (w), 1062 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.89 (t,  $J_{11,10} = 6.67$  Hz, 3 H, 11-H), 1.09 (d,  $J_{2,12} = 6.99$  Hz, 3 H, 12-H), 1.20 - 1.42 (m, 5 H, 1x 7-H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.43 - 1.65 (m, 5 H, 1x 4-H, 1x 5-H, 1x 7-H und NH<sub>2</sub>), 1.90 - 2.00 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.50 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,12} = 7.07$  Hz, 1 H, 2-H), 2.86 - 2.91 (m, 1 H, 8-H), 3.66 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 - 4.03 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 13.34 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 14.11 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 19.21 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 28.52 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 31.43 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 40.61 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 43.73 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 45.42 (d,

CH, C-2), 48.14 (d, CH, C-8), 51.57 (q, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 76.82 (d, CH, C-6), 80.49 (d, CH, C-3), 175.39 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%): 212 (6) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 201 (4), 200 (27) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (α-Spaltung)], 184 (3), 183 (14) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O], 158 (6), 157 (54) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NH<sub>2</sub> (α-Spaltung)], 129 (7), 125 (32), 112 (6), 101 (3), 98 (7), 97 (16), 95 (5), 88 (15), 87 (5), 86 (5), 85 (6), 84 (7), 73 (6), 72 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup> (α-Spaltung)], 70 (12), 69 (23), 67 (9), 59 (20), 57 (19), 56 (21), 55 (20), 54 (5), 53 (6), 44 (13), 43 (19) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 41 (24) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (10).

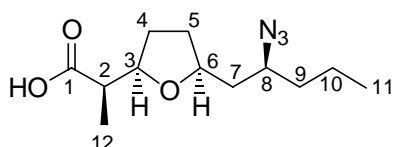
**Exakte Masse** (CI):

C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N [M + H<sup>+</sup>]      ber.: 244.1913      gef.: 244.1903

#### 7.1.4      Verseifung des Azidomethylesters **211**

1.01 g (3.75 mmol) Azidomethylester **211** werden in 20 ml MeOH gelöst und bei Raumtemperatur mit 7.50 ml (15.00 mmol) 2 N NaOH versetzt. Nach 10-stündigem Rühren bei dieser Temperatur säuert man vorsichtig mit 2 N HCl an (pH = 1) und extrahiert viermal mit je 15 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Diethylether (4 : 1) an Kieselgel erhält man die Azidocarbonsäure **214** als farblosen Feststoff, die sich auf der DC-Platte nur schlecht anfärben lässt.

**(2R\*)-2-[(2R\*,5S\*)-5-[(2S\*)-2-Azidopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäure (214):**



**Ausbeute:** 861 mg (3.38 mmol; 90 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.30 - 0.48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Diethylether (4 : 1))

**Smp.:** 34 - 39 °C

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3029 (br. m, OH), 2962 (s, CH), 2939 (s, CH), 2876 (s, CH), 2102 (s, N<sub>3</sub>), 1737 (s, C=O), 1712 (s, C=O), 1465 (m), 1276 (s), 1259 (s), 1228 (s), 1066 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J_{11,10} = 7.08$  Hz, 3 H, 11-H), 1.15 (d,  $J_{2,12} = 7.02$  Hz, 3 H, 12-H), 1.37 – 1.68 (m, 8 H, 1x 4-H, 1x 5-H, 2x 7-H, 2x 9-H und 2x 10-H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.51 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,12} = 7.51$  Hz, 1 H, 2-H), 3.47 - 3.50 (m, 1 H, 8-H), 4.01 - 4.08 (m, 2 H, 1x 3-H und 1x 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 13.92 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 13.82 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 19.19 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 28.81 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 31.21 (t, CH<sub>2</sub>, C-4 oder C-5), 37.13 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 41.04 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 45.22 (d, CH, C-2), 60.18 (d, CH, C-8), 76.75 (d, CH, C-6), 80.30 (d, CH, C-3), 179.32 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 226 (1) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 212 (1) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> oder M<sup>+</sup> - HN<sub>3</sub>], 198 (10) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> - N<sub>2</sub>], 185 (6), 184 (11) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> - N<sub>2</sub>], 154 (11), 143 (28) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub> ( $\alpha$ -Spaltung)], 140 (6), 139 (11), 138 (14), 127 (5), 126 (10), 125 (57) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub> - H<sub>2</sub>O], 123 (5), 114 (7), 112 (22) [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>], 111 (13), 110 (25), 99 (11), 98 (13), 97 (32), 96 (10), 95 (21), 86 (17), 85 (30), 84 (27), 83 (86), 82 (30), 81 (16), 74 (26), 73 (10), 72 (35), 71 (10), 70 (41), 69 (72) [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>], 68 (19), 67 (28), 58 (10), 57 (76), 56 (35), 55 (82) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 54 (15), 53 (14), 43 (97) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 42 (33), 41 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (31).

**C,H-Analyse:**

C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> (255.3)	ber.:	C 56.45	H 8.29	N 16.46
	gef.:	C 56.57	H 8.57	N 16.80

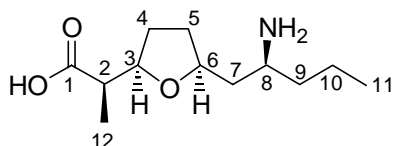
Die Daten der Röntgenstrukturanalyse von **214** finden sich im Anhang, Kap. 2.8.



### 7.1.5 Hydrierung der Azidocarbonsäure **214** zur Aminosäure **215**

356 mg (1.40 mmol) Azidocarbonsäure **214** werden in 50 ml abs. MeOH gelöst und mit 120 mg Pd/C 10% versetzt. Nach 1 h Rühren unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre von ca. 1.5 bar (H<sub>2</sub>-Ballon) filtriert man den Pd-Katalysator über eine Glasfilterfritte G5 ab, wäscht dreimal mit 10 ml MeOH nach und befreit die vereinigten organischen Phasen im Vakuum vom Lösungsmittel. Flashchromatographische Reinigung mittels MeOH an Kieselgel liefert die Aminoactinsäure **215** als farblosen Feststoff.

**(2R\*)-2-[(2R\*,5S\*)-5-[(2S\*)-2-Aminopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäure (215):**



**Ausbeute:** 253 mg (1.10 mmol; 79 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.44 (MeOH)

**Smp.:** 249 °C (Zersetzung)

**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3419 (m), 2963 (s, CH), 2936 (s, CH), 2874 (s, CH), 2364 (m), 2146 (w), 1567 (s), 1461 (m), 1402 (s), 1365 (m), 1287 (w), 1090 (w), 1062 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):**

$\delta$  (ppm): 1.05 (t,  $J_{11,10} = 7.34$  Hz, 3 H, 11-H), 1.17 (d,  $J_{12,2} = 7.08$  Hz, 3 H, 12-H), 1.45 - 1.53 (m, 2 H, 10-H), 1.64 - 1.80 (m, 4 H, 1x 4-H, 1x 5-H und 2x 9-H), 1.90 (ddd,  $J_{7,6} = 3.40$  Hz,  $J_{7,8} = 7.18$  Hz,  $J_{7,7} = 15.34$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 1.98 (ddd,  $J_{7,8} = 2.93$  Hz,  $J_{7,6} = 7.93$  Hz,  $J_{7,7} = 15.26$  Hz, 1 H, 1x 7-H), 2.02 - 2.12 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.36 (dq wie qu,  $J_{2,3} = J_{2,12} = 7.06$  Hz, 1 H, 2-H), 3.43 (ddd wie dt,  $J_{8,7} = 2.93$  Hz,  $J_{8,7} = J_{8,9} = 7.08$  Hz, 1 H, 8-H), 3.96 (ddd wie q,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 7.16$  Hz, 1 H, 3-H), 4.12 - 4.17 (m, 1 H, 6-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**

$\delta$  (ppm): 14.87 (q,  $\text{CH}_3$ , C-11), 16.56 (q,  $\text{CH}_3$ , C-12), 20.60 (t,  $\text{CH}_2$ , C-10), 30.82 (t,  $\text{CH}_2$ , C-4), 32.17 (t,  $\text{CH}_2$ , C-5), 36.37 (t,  $\text{CH}_2$ , C-9), 37.49 (t,  $\text{CH}_2$ , C-7), 50.88 (d,  $\text{CH}_2$ , C-2), 51.14 (d,  $\text{CH}$ , C-8), 77.46 (d,  $\text{CH}$ , C-6), 84.89 (d,  $\text{CH}$ , C-3), 184.48 (s,  $\text{C}_q$ , C-1).

**MS** (Schubstange, 70 eV):

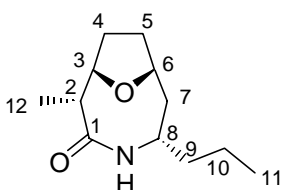
$m/z$  (%): 230 (5) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 186 (31) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 169 (2), 157 (1) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{NH}_2$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 144 (2), 143 (42) [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 129 (2), 125 (33), 112 (1), 97 (11), 86 (4) [ $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2^+$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 84 (5), 72 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_8\text{NH}_2^+$  ( $\alpha$ -Spaltung)], 69 (11), 55 (5).

**Exakte Masse** (Schubstange, 70 eV):

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ ( $\text{M} + \text{H}^+$ )	ber.:	230.175	gef.:	230.175
$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ( $\text{M}^+$ )	ber.:	229.164	gef.:	229.164

**7.2 Intramolekulare Cyclisierung von 213 zum Lactam 217**

346 mg (1.42 mmol) Aminomethylester **213** werden in 5 ml MeOH gelöst und bei Raumtemperatur mit 0.71 ml (1.42 mmol) 2 N NaOH versetzt. Man lässt 2 d bei dieser Temperatur rühren, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und trocknet den Rückstand im Vakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  (3 d). Das so erhaltene Natriumsalz der Aminosäure wird in 300 ml abs. DMF gelöst, auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur nacheinander mit 389  $\mu\text{l}$  (495 mg; 1.80 mmol) Diphenylphosphorylazid und 279  $\mu\text{l}$  (202 mg; 2.00 mmol)  $\text{NEt}_3$  versetzt. Man erwärmt über Nacht auf Raumtemperatur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält nach flashchromatographischer Reinigung mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20 : 1) an Kieselgel das Lactam **217** als farblosen Feststoff.

**(1R\*,2R\*,5S\*,7S\*)-2-Methyl-5-propyl-10-oxa-4-azabicyclo[5.2.1]decan-3-on (217):**

**Ausbeute:** 184 mg (0.87 mmol; 61 %)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.22 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20 : 1))

**Smp.:** 110 - 112 °C

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3299 (m, NH), 3207 (s, NH), 3086 (s), 2962 (s, CH), 2927 (s, CH), 2905 (s, CH), 2872 (s, CH), 1662 (s, C=O), 1465 (m), 1457 (m), 1442 (m), 1423 (s), 1376 (m), 1340 (m), 1309 (m), 1294 (s), 1160 (m), 1109 (m), 1090 (s), 1040 (m), 980 (m), 817 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 0.91 (t,  $J_{10,11} = 6.93$  Hz, 3 H, 11-H), 1.10 (d,  $J_{12,2} = 6.42$  Hz, 3 H, 12-H), 1.33 - 1.50 (m, 5 H, 1x 7-H, 2x 9-H und 2x 10-H), 1.83 - 1.95 (m, 3 H, 1x 4-H, 1x 5-H und 1x 7-H), 1.99 - 2.14 (m, 2 H, 1x 4-H und 1x 5-H), 2.51 (dq,  $J_{2,12} = 6.52$  Hz,  $J_{2,3} = 8.74$  Hz, 1 H, 2-H), 3.70 - 3.76 (m, 1 H, 8-H), 3.87 (dd,  $J_{3,4} = 5.97$  Hz,  $J_{3,2} = 9.01$  Hz, 1 H, 3-H), 4.46 - 4.51 (m, 1 H, 6-H), 5.17 (d,  $J_{\text{NH},8} = 7.50$  Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm): 13.45 (q, CH<sub>3</sub>, C-12), 13.74 (q, CH<sub>3</sub>, C-11), 19.17 (t, CH<sub>2</sub>, C-10), 26.95 (t, CH<sub>2</sub>, C-5), 32.83 (t, CH<sub>2</sub>, C-4), 38.70 (t, CH<sub>2</sub>, C-9), 40.56 (t, CH<sub>2</sub>, C-7), 41.52 (d, CH, C-2), 48.02 (d, CH, C-8), 76.75 (d, CH, C-6), 82.62 (d, CH, C-3), 175.25 (s, C<sub>q</sub>, C-1).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%): 211 (32) [M<sup>+</sup>], 196 (1) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 182 (4), 169 (3), 168 (24) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 156 (9), 154 (6), 141 (6), 140 (10), 139 (7), 129 (3), 128 (25), 127 (6), 126 (6), 125 (6), 113 (13), 112 (14), 99 (12), 98 (9), 97 (8), 95 (8), 85 (9), 84 (13), 83 (89), 81 (9), 72 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>] ( $\alpha$ -Spaltung), 70 (18), 69 (22), 67 (10), 57 (13), 56 (30), 55 (36), 44 (18), 43 (26), 41 (36).

**C,H-Analyse**

C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> (211.3)	ber.:	C 68.21	H 10.02	N 6.63
	gef.:	C 67.99	H 10.36	N 6.53

Die Daten der Röntgenstruktur von **217** finden sich im Anhang, Kap. 2.9.



### **III ANHANG**



## 1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Äquiv.	Äquivalent(e)
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
ca.	circa
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
<i>de</i>	diastereomeric excess
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
<i>dr</i>	diastereomeric ratio
<i>ee</i>	enantiomeric excess
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
Hrsg.	Herausgeber
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IR	Infrarotspektroskopie
Kap.	Kapitel
kat.	katalytisch

---

konz.	konzentriert
LC	Flüssigkeitschromatographie
L-Selektrid <sup>®</sup>	Lithium-tris( <i>sec</i> -Butyl)aluminiumhydrid
Lsg.	Lösung
Me	Methyl
MeLi	Methylithium
min	Minuten
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl
N	normal
NMR	Kernmagnetische Resonanzspektroskopie
NOE	Nuclear Overhauser Effect
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenyl
PLE	Schweineleberesterase
PMB	4-Methoxybenzyl
p-Tol	4-Toluol
Py	Pyridin
R	Rest
Ra-Ni	Raney Nickel
Red-Al <sup>®</sup>	Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydrid
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
<i>sec</i>	sekundär
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
Smp.	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
TBDMS (TBS)	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS (TPS)	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
Ts	4-Toluolsulfonyl



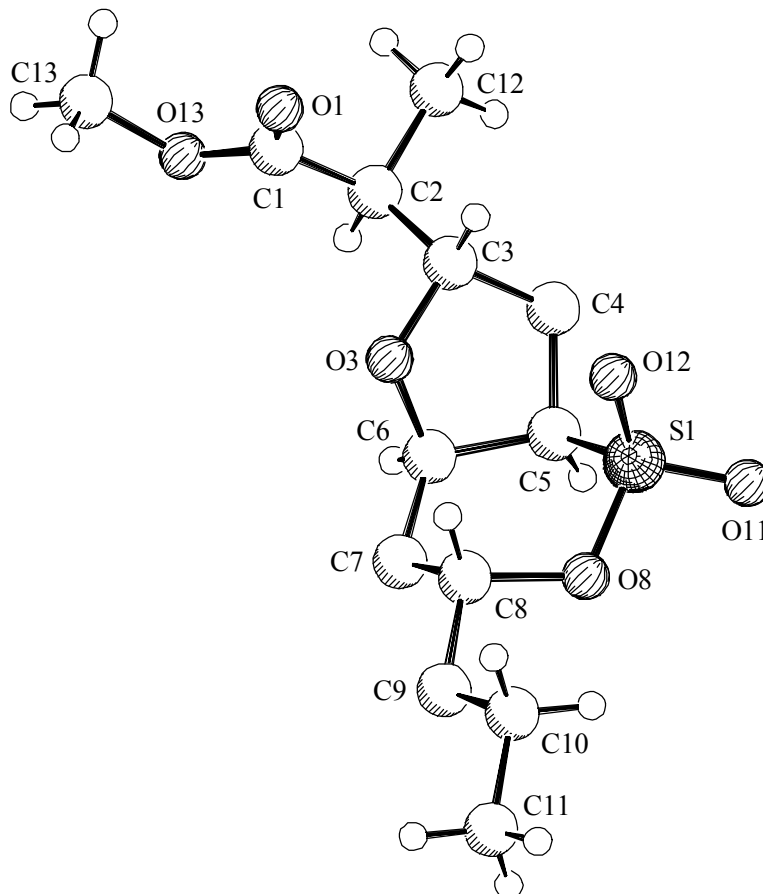


Kristalldaten und Strukturverfeinerung von **61a**

Empirische Formel:	$C_{19}H_{26}O_6S_2$
Formelgewicht:	414.52
Temperatur:	198(2) K
Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallsystem:	monoklin
Raumgruppe:	C2/c (No. 15)
Gitterkonstanten:	$a = 21.741(1)$ Å $b = 9.313(1)$ Å $\beta = 110.77(1)^\circ$ $c = 21.779(1)$ Å
Zellvolumen:	$4123.1(5)$ Å <sup>3</sup>
Z:	8
Dichte (berechnet):	$1.336$ Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	$0.290$ mm <sup>-1</sup>
F(000):	1760
Kristallgröße:	0.25 x 0.15 x 0.15 mm
Theta-Bereich für Datensammlung:	2.00 to 27.45°.
Bereich der Indizes:	$-19 \leq h \leq 28$ , $-11 \leq k \leq 12$ , $-26 \leq l \leq 28$
Gesammelte Reflexe:	13642
Unabhängige Reflexe:	4691 [R(int) = 0.0432]
Vervollständigung für theta = 27.45	99.7 %
Max. und min. Durchlässigkeit:	0.9578 und 0.9311
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / Einschränkungen / Parameter:	4691 / 0 / 247
GOF F <sup>2</sup> :	1.029
Abschließende R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	R1 = 0.0519, wR <sup>2</sup> = 0.1212
R Indizes (Alle Daten):	R1 = 0.0750, wR <sup>2</sup> = 0.1335
Restelektronendichte:	1.073 and -0.534 eÅ <sup>-3</sup>

## 2.2 Röntgenstrukturanalyse des Sultons **99**

(2*R*)-2-[(2*R*,4*aS*,6*S*,7*aS*)-4,4-Dioxo-6-propylhexahydro-1,5-dioxa-4 $\lambda^6$ -thiinden-2-yl]propionsäuremethylester (**99**):



SCHAKAL

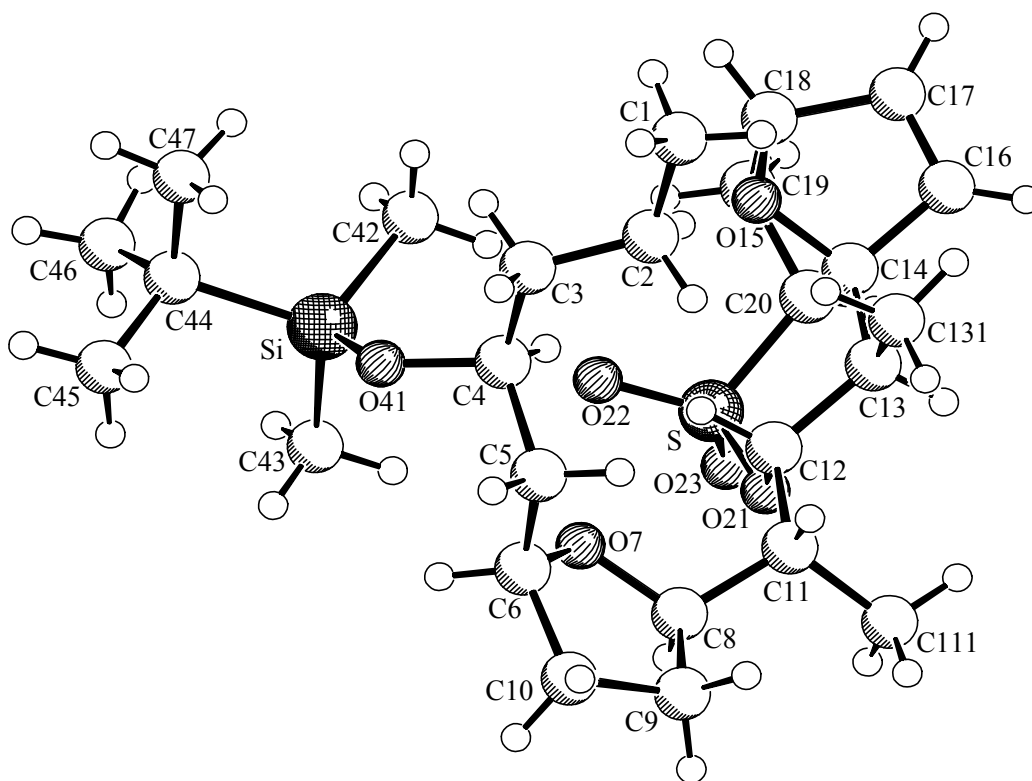
**Abb. 2.2:** Übersichtszeichnung der Kristallstruktur von **99**  
(Numerierung abweichend von der IUPAC-Nomenklatur)

Kristalldaten und Strukturverfeinerung von **99**

Empirische Formel:	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> S	
Formelgewicht:	306.37	
Temperatur:	223(2) K	
Wellenlänge:	1.54178 Å	
Kristallsystem:	triklin	
Raumgruppe:	P1bar (No 2)	
Gitterkonstanten:	a = 8.601(1) Å	α = 67.26(1)°.
	b = 12.902(1) Å	β = 78.35(1)°.
	c = 15.134(1) Å	γ = 79.00(1)°.
Zellvolumen:	1505.1(2) Å <sup>3</sup>	
Z:	4	
Dichte (berechnet):	1.352 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient:	2.120 mm <sup>-1</sup>	
F(000):	656	
Kristallgröße:	0.35 x 0.25 x 0.20 mm	
Theta-Bereich für Datensammlung:	3.20 bis 74.20°.	
Bereich der Indizes:	-10 ≤ h ≤ 0, -16 ≤ k ≤ 15, -18 ≤ l ≤ 18	
Gesammelte Reflexe:	6556	
Unabhängige Reflexe:	6128 [R(int) = 0.0189]	
Vervollständigung für theta = 74.20	100.0 %	
Max. und min. Durchlässigkeit:	0.6765 und 0.5241	
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Daten / Einschränkungen / Parameter:	6128 / 0 / 397	
GOF F <sup>2</sup> :	1.034	
Abschließende R Indizes [I > 2σ(I)]:	R1 = 0.0413, wR <sup>2</sup> = 0.1139	
R Indizes (Alle Daten):	R1 = 0.0458, wR <sup>2</sup> = 0.1165	
Restelektronendichte:	0.378 und -0.536 eÅ <sup>-3</sup>	

### 2.3 Röntgenstrukturanalyse des Sultons **67**

*tert*-Butyldimethyl-((1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-((1*S*,2*R*,3*S*,6*S*,8*R*)-2-methyl-5,5-dioxo-4,11-dioxa-5 $\lambda^6$ -thiatricyclo[6.2.1.0<sup>1,6</sup>]undec-9-en-3-yl)ethyl]tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-butoxy)silan (**67**):



SCHAKAL

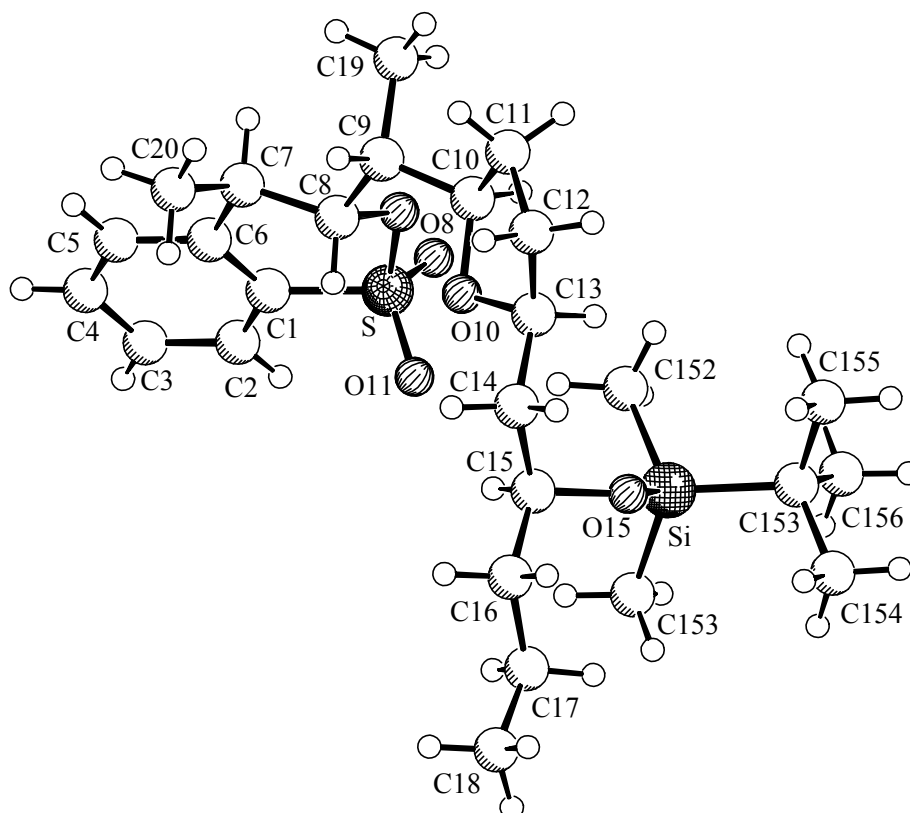
**Abb. 2.3:** Übersichtszeichnung der Kristallstruktur von **67**  
(Numerierung abweichend von der IUPAC-Nomenklatur)

Kristalldaten und Strukturverfeinerung von **67**

Empirische Formel:	$C_{26}H_{46}O_6SSi$
Formelgewicht:	514.78
Temperatur:	293(2) K
Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallsystem:	monoklin
Raumgruppe:	C2/c (No.15)
Gitterkonstanten:	$a = 21.382(2)$ Å $b = 8.271(1)$ Å $\beta = 101.45(1)^\circ$ . $c = 33.841(2)$ Å
Zellvolumen:	$5865.7(10)$ Å <sup>3</sup>
Z:	8
Dichte (berechnet):	$1.166$ Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	$0.186$ mm <sup>-1</sup>
F(000):	2240
Kristallgröße:	0.50 x 0.40 x 0.10 mm
Theta-Bereich für Datensammlung:	2.46 to 25.00°.
Bereich der Indizes:	$-24 \leq h \leq 25$ , $-9 \leq k \leq 0$ , $-40 \leq l \leq 0$
Gesammelte Reflexe:	5275
Unabhängige Reflexe:	5176 [R(int) = 0.0283]
Vervollständigung für theta = 25.00	99.9 %
Max. und min. Durchlässigkeit:	0.9816 und 0.9127
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / Einschränkungen / Parameter:	5176 / 0 / 315
GOF F <sup>2</sup> :	0.966
Abschließende R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	$R_1 = 0.0488$ , $wR^2 = 0.1331$
R Indizes (Alle Daten):	$R_1 = 0.1300$ , $wR^2 = 0.1474$
Restelektronendichte:	0.347 und -0.322 eÅ <sup>-3</sup>

## 2.4 Röntgenstrukturanalyse des Sultons **123**

*tert*-Butyldimethyl((1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[(1*R*)-1-[(3*R*,4*R*)-4-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-1*H*-1 $\lambda^6$ -benzo[*c*][1,2]oxathiin-3-yl)ethyl]tetrahydrofuran-2-ylmethyl)butoxy)silan (**123**):



**Abb. 2.4:** Übersichtszeichnung der Kristallstruktur von **123**  
(Numerierung abweichend von der IUPAC-Nomenklatur)

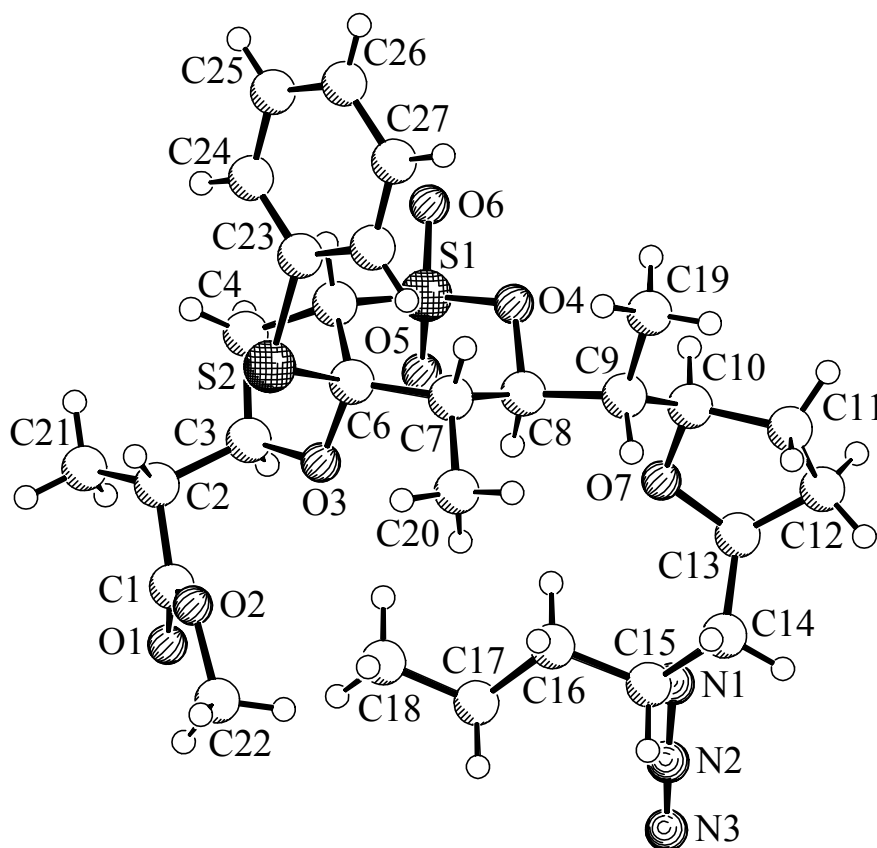
Kristalldaten und Strukturverfeinerung von **123**

Empirische Formel:	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub> SSi	
Formelgewicht:	496.76	
Temperatur:	198(2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	triklin	
Raumgruppe:	P1bar (No. 2)	
Gitterkonstanten:	a = 8.343(1) Å	α = 77.81(1)°.
	b = 10.617(1) Å	β = 84.67(1)°.
	c = 16.321(1) Å	γ = 82.05(1)°.
Zellvolumen:	1396.5(2) Å <sup>3</sup>	
Z:	2	
Dichte (berechnet):	1.181 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient:	0.191 mm <sup>-1</sup>	
F(000):	540	
Kristallgröße:	0.60 x 0.40 x 0.30 mm	
Theta-Bereich für Datensammlung:	1.98 bis 27.54°.	
Bereich der Indizes:	-10 ≤ h ≤ 7, -13 ≤ k ≤ 13, -21 ≤ l ≤ 21	
Gesammelte Reflexe:	13682	
Unabhängige Reflexe:	6333 [R(int) = 0.0316]	
Vervollständigung für theta = 27.54	98.2 %	
Max. und min. Durchlässigkeit:	0.9450 und 0.8942	
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Daten / Einschränkungen / Parameter:	6333 / 0 / 306	
GOF F <sup>2</sup> :	1.038	
Abschließende R Indizes [I > 2σ(I)]:	R1 = 0.0381, wR <sup>2</sup> = 0.0929	
R Indizes (Alle Daten):	R1 = 0.0444, wR <sup>2</sup> = 0.0974	
Restelektronendichte:	0.312 und -0.412 eÅ <sup>-3</sup>	



## 2.5 Röntgenstrukturanalyse des Azido-*S/O*-Acetals **130**

(2*R*)-2-[(2*R*,4*aS*,6*R*,7*S*,7*aS*)-6-((1*R*)-1-[(2*R*,5*S*)-5-[(2*R*)-2-Azidopentyl]tetrahydro-furan-2-yl)ethyl)-7-methyl-4,4-dioxo-7*a*-phenylsulfanylhexyhydro-1,5-dioxa-4 $\lambda^6$ -thiainden-2-yl]propionsäuremethylester (**130**):



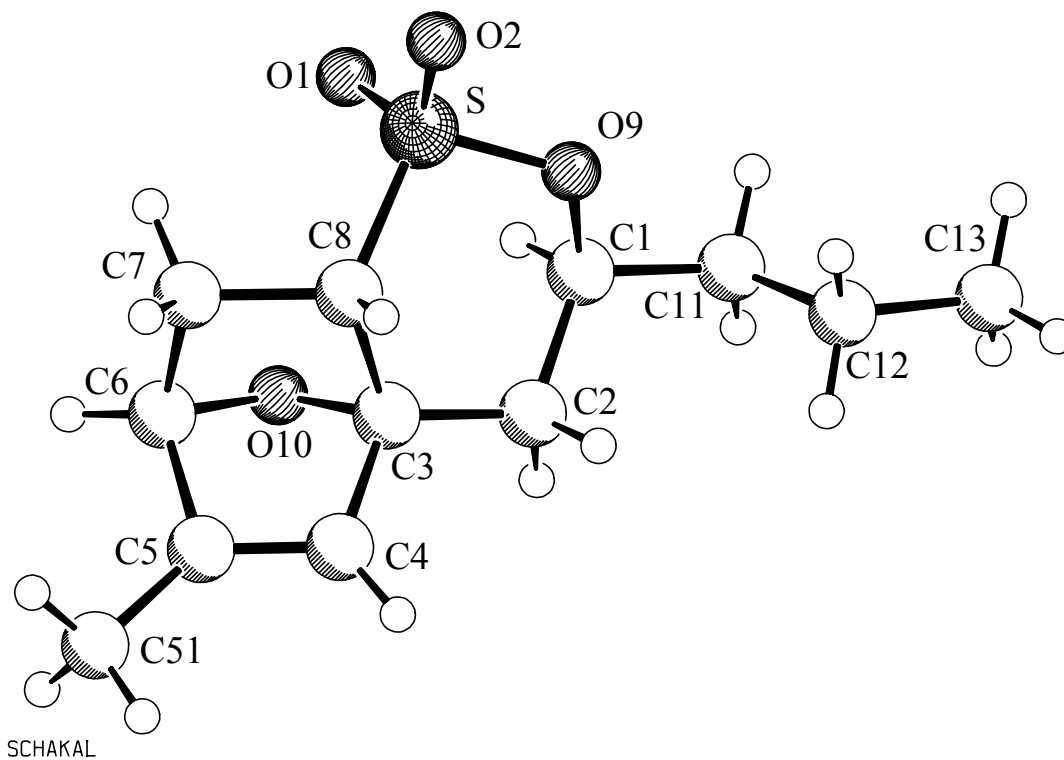
**Abb. 2.5:** Übersichtszeichnung der Kristallstruktur von **130**  
(Numerierung abweichend von der IUPAC-Nomenklatur)

Kristalldaten und Strukturverfeinerung von **130**

Empirische Formel:	$C_{28}H_{41}N_3O_7S_2$
Formelgewicht:	595.76
Temperatur:	223(2) K
Wellenlänge:	1.54178 Å
Kristallsystem:	orthorombisch
Raumgruppe:	$P2_12_12_1$ (No.19)
Gitterkonstanten:	$a = 12.564(3)$ Å $b = 13.377(2)$ Å $c = 18.326(2)$ Å
Zellvolumen:	$3080.0(9)$ Å <sup>3</sup>
Z:	4
Dichte (berechnet):	$1.285$ Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	$1.965$ mm <sup>-1</sup>
F(000):	1272
Kristallgröße:	0.50 x 0.30 x 0.05 mm
Theta-Bereich für Datensammlung:	4.09 bis 74.67°.
Bereich der Indizes:	$0 \leq h \leq 15, 0 \leq k \leq 15, -21 \leq l \leq 21$
Gesammelte Reflexe:	3023
Unabhängige Reflexe:	2981 [R(int) = 0.0000]
Vervollständigung für theta = 74.26	84.3 %
Max. und min. Durchlässigkeit:	0.9081 und 0.4399
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / Einschränkungen / Parameter:	2981 / 0 / 367
GOF F <sup>2</sup> :	1.058
Abschließende R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	$R_1 = 0.0451, wR^2 = 0.1148$
R Indizes (Alle Daten):	$R_1 = 0.0626, wR^2 = 0.1233$
Absolute Strukturparameter:	0.03(3)
Extinktionskoeffizient:	0.0021(3)
Restelektronendichte:	0.258 und -0.225 eÅ <sup>-3</sup>

## 2.6 Röntgenstrukturanalyse des methylsubstituierten Sultons **141**

(1*R*,3*S*,6*S*,8*R*)-9-Methyl-3-propyl-4,11-dioxa-5-thiatricyclo[6.2.1.0<sup>1,6</sup>]undec-9-en-5,5-dioxid (**141**):



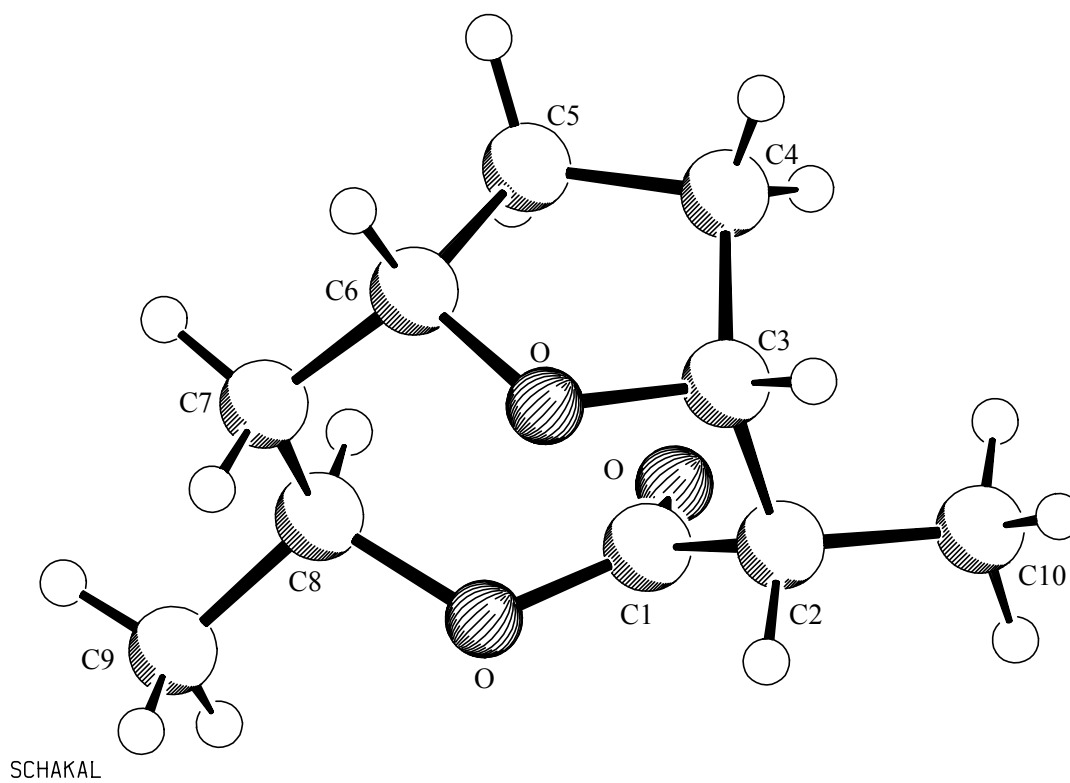
**Abb. 2.6:** Übersichtszeichnung der Kristallstruktur von **141**  
(Numerierung abweichend von der IUPAC-Nomenklatur)

Kristalldaten und Strukturverfeinerung von **141**

Empirische Formel:	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> S
Formelgewicht:	258.32
Temperatur:	223(2) K
Wellenlänge:	1.54178 Å
Kristallsystem:	orthorhombisch
Raumgruppe:	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (No. 19)
Gitterkonstanten:	a = 5.775(2) Å b = 13.199(1) Å c = 16.587(2) Å
Zellvolumen:	1264.3(5) Å <sup>3</sup>
Z:	4
Dichte (berechnet):	2.302 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	0.092 mm <sup>-1</sup>
F(000):	553
Kristallgröße:	0.50 x 0.10 x 0.05 mm
Theta-Bereich für Datensammlung:	4.28 bis 74.18°.
Bereich der Indizes:	-7<=h<=0, -16<=k<=0, 0<=l<=20
Gesammelte Reflexe:	1514
Unabhängige Reflexe:	1514 [R(int) = 0.0000]
Vervollständigung für theta = 74.18	100.0 %
Max. und min. Durchlässigkeit:	0.8936 und 0.3923
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / Einschränkungen / Parameter:	1514 / 0 / 157
GOF F <sup>2</sup> :	1.064
Abschließende R Indizes [I>2σ(I)]:	R1 = 0.0697, wR <sup>2</sup> = 0.1869
R Indizes (Alle Daten):	R1 = 0.0823, wR <sup>2</sup> = 0.2007
Absolute Strukturparameter:	0.10(6)
Extinktionskoeffizient:	0.0092(15)
Restelektronendichte:	0.496 und -0.980 eÅ <sup>-3</sup>

## 2.7 Röntgenstrukturanalyse des Monolactons **163a**

(1*R*\*,2*S*\*,5*S*\*,7*S*\*)-2,5-Dimethyl-4,10-dioxabicyclo[5.2.1]decan-3-on (*rac*-**163a**):



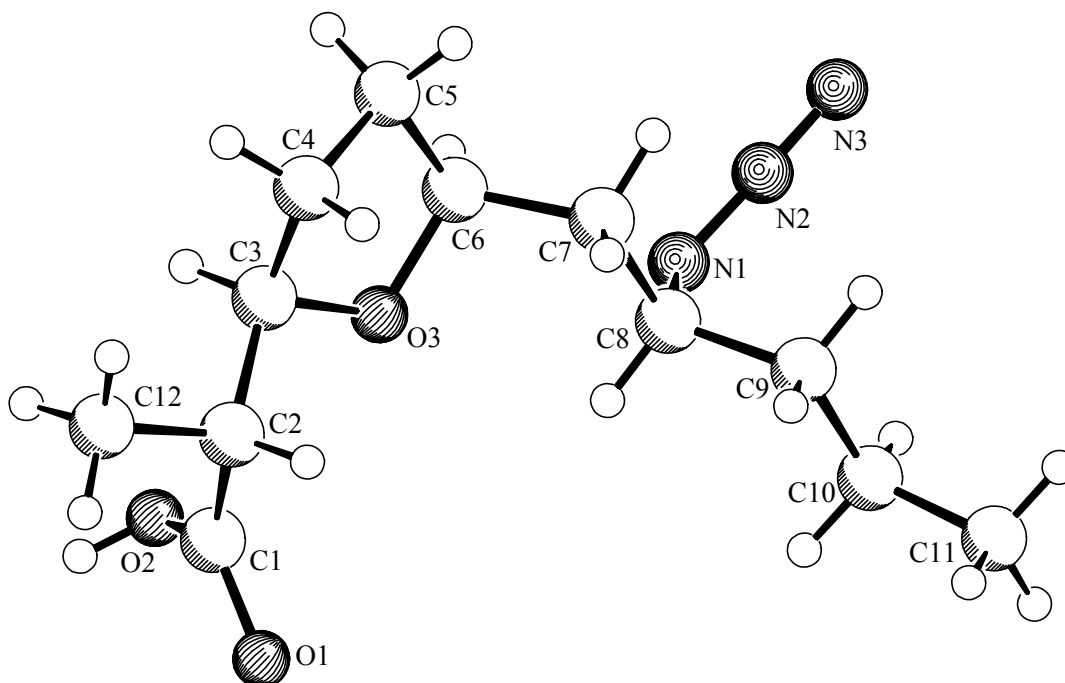
**Abb. 2.7:** Übersichtszeichnung der Kristallstruktur von **163a**  
(Numerierung abweichend von der IUPAC-Nomenklatur)

Kristalldaten und Strukturverfeinerung von **163a**

Empirische Formel:	$C_{10}H_{16}O_3$
Formelgewicht:	184.23
Temperatur:	198(2) K
Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallsystem:	monoklin
Raumgruppe:	$P2_1/n$
Gitterkonstanten:	$a = 16.871(1) \text{ Å}$ $b = 6.599(1) \text{ Å}$ $\beta = 94.03(1)^\circ$ $c = 17.380(1) \text{ Å}$
Zellvolumen:	$1930.2(3) \text{ Å}^3$
Z:	8
Dichte (berechnet):	$1.268 \text{ Mg/m}^3$
Absorptionskoeffizient:	$0.092 \text{ mm}^{-1}$
F(000):	800
Kristallgröße:	0.35 x 0.15 x 0.10 mm
Theta-Bereich für Datensammlung:	1.63 bis $30.59^\circ$ .
Bereich der Indizes:	$-24 \leq h \leq 21$ , $-9 \leq k \leq 6$ , $-18 \leq l \leq 24$
Gesammelte Reflexe:	13428
Unabhängige Reflexe:	5775 [R(int) = 0.0396]
Vervollständigung für theta = 30.59:	97.1 %
Max. und min. Durchlässigkeit:	0.9908 und 0.9684
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on $F^2$
Daten / Einschränkungen / Parameter:	5775 / 0 / 239
GOF $F^2$ :	1.016
Abschließende R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	$R_1 = 0.0552$ , $wR^2 = 0.1119$
R Indizes (Alle Daten):	$R_1 = 0.0958$ , $wR^2 = 0.1305$
Restelektronendichte:	0.187 und $-0.195 \text{ eÅ}^{-3}$

## 2.8 Röntgenstrukturanalyse der Azidocarbonsäure 214

(2*R*<sup>\*</sup>)-2-[(2*R*<sup>\*</sup>,5*S*<sup>\*</sup>)-5-[(2*S*<sup>\*</sup>)-2-Azidopentyl]tetrahydrofuran-2-yl]propionsäure (214):



SCHAKAL

**Abb. 2.8:** Übersichtszeichnung der Kristallstruktur von **214**  
(Numerierung abweichend von der IUPAC-Nomenklatur)

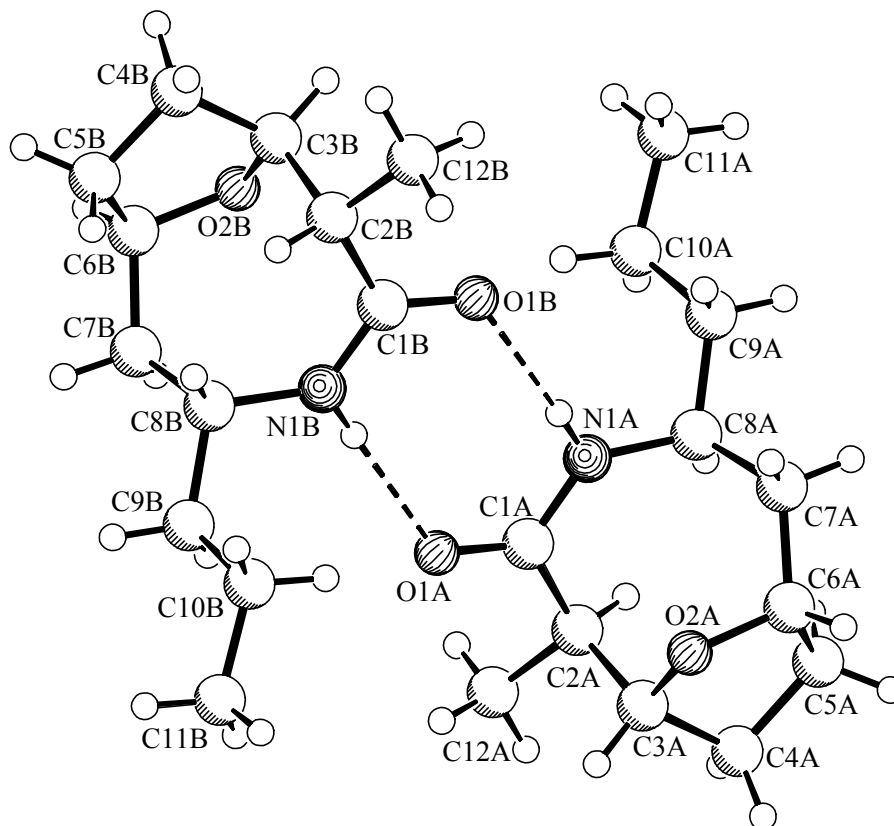
Kristalldaten und Strukturverfeinerung von **214**

Empirische Formel:	$C_{12}H_{21}N_3O_3$
Formelgewicht:	255.32
Temperatur:	223(2) K
Wellenlänge:	1.54178 Å
Kristallsystem:	monoklin
Raumgruppe:	$P2_1/c$ (No.14)
Gitterkonstanten:	$a = 5.371(1)$ Å $b = 20.654(3)$ Å $\beta = 100.81(1)^\circ$ . $c = 12.688(2)$ Å
Zellvolumen:	$1382.5(4)$ Å <sup>3</sup>
Z:	4
Dichte (berechnet):	$1.227$ Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	$0.730$ mm <sup>-1</sup>
F(000):	552
Kristallgröße:	0.25 x 0.10 x 0.10 mm
Theta-Bereich für Datensammlung:	4.14 bis 74.26°.
Bereich der Indizes:	$0 \leq h \leq 6$ , $-25 \leq k \leq 0$ , $-15 \leq l \leq 15$
Gesammelte Reflexe:	3122
Unabhängige Reflexe:	2819 [R(int) = 0.0352]
Vervollständigung für theta = 74.26	100.0 %
Max. und min. Durchlässigkeit:	0.9306 und 0.8385
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / Einschränkungen / Parameter:	2819 / 0 / 166
GOF F <sup>2</sup> :	1.000
Abschließende R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	R1 = 0.0522, wR <sup>2</sup> = 0.1322
R Indizes (Alle Daten):	R1 = 0.1244, wR <sup>2</sup> = 0.1633
Restelektronendichte:	0.343 und -0.356 eÅ <sup>-3</sup>



## 2.9 Röntgenstrukturanalyse des Lactams **217**

(1*R*\*,2*R*\*,5*S*\*,7*S*\*)-2-Methyl-5-propyl-10-oxa-4-azabicyclo[5.2.1]decan-3-on (**217**):



SCHAKAL

**Abb. 2.9:** Übersichtszeichnung der Kristallstruktur von **217**  
(Numerierung abweichend von der IUPAC-Nomenklatur)

Kristalldaten und Strukturverfeinerung von **217**

Empirische Formel:	$C_{12}H_{21}NO_2$
Formelgewicht:	211.30
Temperatur:	223(2) K
Wellenlänge:	1.54178 Å
Kristallsystem:	orthorhombisch
Raumgruppe:	Pbca (No.61)
Gitterkonstanten:	$a = 9.739(3)$ Å $b = 21.204(1)$ Å $c = 23.917(1)$ Å
Zellvolumen:	$4939.0(16)$ Å <sup>3</sup>
Z:	16
Dichte (berechnet):	$1.137$ Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	$0.607$ mm <sup>-1</sup>
F(000):	1856
Kristallgröße:	0.50 x 0.25 x 0.15 mm
Theta-Bereich für Datensammlung:	3.70 to 74.22°
Bereich der Indizes:	$0 \leq h \leq 12, 0 \leq k \leq 26, -29 \leq l \leq 0$
Gesammelte Reflexe:	5021
Unabhängige Reflexe:	5021 [R(int) = 0.0000]
Vervollständigung für theta = 74.22	99.9 %
Max. und min. Durchlässigkeit:	0.9145 und 0.7512
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / Einschränkungen / Parameter:	5021 / 0 / 282
GOF F <sup>2</sup> :	1.025
Abschließende R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	$R_1 = 0.0456, wR^2 = 0.1278$
R Indizes (Alle Daten):	$R_1 = 0.0704, wR^2 = 0.1418$
Extinktionskoeffizient:	0.00103(10)
Restelektronendichte:	0.222 and -0.218 eÅ <sup>-3</sup>

## **IV LITERATURVERZEICHNIS**



- 1 Übersichten zu chemischen, biologischen und strukturellen Eigenschaften der Pamamycine finden sich in:
  - a) M. Natsume, *Recent Res. Devel. Agric. Biol. Chem.* **1999**, 3, 11-22.
  - b) B. M. Pogell, *Cell. Mol. Biol.* **1998**, 44, 461-463.
- 2
  - a) P. A. McCann, B. M. Pogell, *J. Antibiot.* **1979**, 32, 673-678.
  - b) B. M. Pogell, P. A. McCann (St. Louis University, USA), US 4283391 A, **1981** (*Chem. Abstr.* **1981**, 95, 148706 s).
  - c) W.-C. Chou, B. M. Pogell, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, 100, 344-350.
  - d) W.-C. Chou, B. M. Pogell, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1981**, 20, 443-454.
- 3 S. Kondo, K. Yasui, M. Natsume, M. Katayama, S. Marumo, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1196-1204.
- 4
  - a) M. Natsume, K. Yasui, S. Kondo, S. Marumo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3087-3090.
  - b) M. Natsume, J. Tazawa, K. Yagi, H. Abe, S. Kondo, S. Marumo, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1159-1164.
  - c) I. Kozone, N. Chikamoto, H. Abe, M. Natsume, *J. Antibiot.* **1999**, 52, 329-331.
- 5
  - a) U. Gräfe, C. Stengel, R. Schlegel, K. Dornberger, W. Ihn, K.-D. Tresselt (Hoechst AG), DE 4134168 A, **1993** (*Chem. Abstr.* **1993**, 119, 115480 z).
  - b) C. Stengel, G. Reinhardt, U. Gräfe, *J. Basic Microbiol.* **1992**, 32, 339-345.
  - c) U. Gräfe, R. Schlegel, K. Dornberger, W. Ihn, M. Ritzau, C. Stengel, M. Beran, W. Günther, *Nat. Prod. Lett.* **1993**, 3, 265-271.
- 6 A. Härtl, A. Stelzner, R. Schlegel, S. Heinze, H. Hülsmann, W. Fleck, U. Gräfe, *J. Antibiot.* **1998**, 51, 1040-1046.
- 7 M. Natsume, J. Tazawa, H. Abe, Y. Kudo, S. Kondo, S. Marumo, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, 59, 152-154.
- 8 M. Natsume, S. Marumo, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1026-1028.
- 9
  - a) U. Gräfe, C. Stengel, U. Möllmann, L. Heinisch, *Pharmazie* **1994**, 49, 343-346.
  - b) E. Uhlmann, L. Hornung, D.W. Will, U. Gräfe, *Nucleosides & Nucleotides* **1998**, 17, 309-316.
- 10 P. Grigoriev, A. Berg, R. Schlegel, U. Gräfe, *Bioelectrochem. Bioenerget.* **1996**, 39, 295-298.
- 11 S. Kondo, K. Yasui, M. Katayama, S. Marumo, T. Kondo, H. Hattori, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5861-5864.

- 12 M. Natsume, S. Kondo, S. Marumo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1911-1913.
- 13 U. Gräfe, C. Stengel, R. Schlegel (Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung e.V.), DE 4316836 A, **1994** (*Chem. Abstr.* **1995**, 122, 81007 v).
- 14 S. Nakanishi, K. Kita, Y. Uosaki, M. Yoshida, Y. Saitoh, A. Mikara, J. Kawamoto Y. Matsuda, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 855-861.
- 15 M. Natsume, A. Honda, Y. Oshima, H. Abe, S. Kondo, F. Tanaka, S. Marumo, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, 59, 1766-1768.
- 16 a) R. D. Walkup, G. Park, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5505-5508.  
b) R. D. Walkup, S. W. Kim, S. D. Wagy, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6486-6490.  
c) R. D. Walkup, S. W. Kim, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3433-3441.  
d) R. D. Walkup, Y. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3091-3094.
- 17 I. Mavropoulos, P. Perlmutter, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3751-3754.
- 18 A. H. McNeill, E. J. Thomas, *Synthesis* **1994**, 322-334.
- 19 L. Arista, M. Gruttadauria, E. J. Thomas, *Synlett* **1997**, 627-628.
- 20 N. Kumar, O. Gernay, E. J. Thomas, *13th International Congress on Organic Synthesis (ICOS-13)* Warschau, Polen, July 1-5, **2000**, Book of Abstracts, S. 113.
- 21 G. Mandville, C. Girard, R. Bloch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3665-3673.
- 22 D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560-3578.
- 23 G. Mandville, R. Bloch, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2303-2307.
- 24 M. Haddad, J. Dorbais, M. Larchevêque, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5981-5984.
- 25 P. A. Bartlett, J. D. Meadows, E. Ottow, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5304-5311.
- 26 G. Solladié, X. J. Salom-Roig, G. Hanquet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 551-554.
- 27 G. Solladié, C. Domínguez, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3898-3901.
- 28 G. Solladié, X. J. Salom-Roig, G. Hanquet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2737-2740.
- 29 M. A. Calter, F. C. Bi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1529-1531.
- 30 a) U. Meiners, *Dissertation*, Universität Münster, **1995**.  
b) U. Meiners, E. Cramer, R. Fröhlich, B. Wibbeling, P. Metz, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2073-2078.  
c) P. Metz, U. Meiners, E. Cramer, R. Fröhlich, B. Wibbeling, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 431-432.  
d) P. Metz, U. Meiners, D. Seng, B. Plietker, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1997**, 120-121, 345-346.  
e) P. Metz, U. Meiners, E. Cramer, *GIT Fachz. Lab.* **1997**, 41, 1102-1103.

- 31 Eine Übersicht über die bisher in der Arbeitsgruppe Metz entwickelte Sul-ton- und Sultamchemie findet sich in: P. Metz, *J. prakt. Chem.* **1998**, 340, 1-10.
- 32 Sowohl die spezielle Pamamycin-Numerierung, als auch die Ausdrücke „smaller fragment“ und „larger fragment“, haben sich in der Pamamycin-Literatur durchgesetzt und werden deshalb, entgegen der IUPAC-Nomenklatur, auch in der vorliegenden Arbeit verwandt.
- 33 Für die Darstellung enantiomerenreiner Epoxide aus Aminosäuren siehe z.B.: K. Rossen, P. M. Simpson, K. M. Wells, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 1071-1074.
- 34 Ein effiziente kinetische Racematspaltung terminaler Epoxide wurde berichtet von: M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, 277, 936-938.
- 35 H. Bernsmann, *Diplomarbeit*, Universität Münster, **1996**.
- 36 C. Moureu, C. Dufraisse, J. R. Johnson, *Ann. Chim. (Paris)* **1927**, 10, 23-24.
- 37 a) B. Lygo, *Tetrahedron* **1988**, 44, 6889-6896.  
b) S. W. Baldwin, J. M. McIver, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 320-322.  
c) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 542-555; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 556.
- 38 a) I. Paterson, S. Bower, M. D. McLeod, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 175-178.  
b) J. M. Brown, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 169-182; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 190.
- 39 G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 259-260.
- 40 Eine Übersicht zur Wittig- und verwandten Reaktionen findet sich bei: B. E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
- 41 P. Metz, D. Seng, R. Fröhlich, B. Wibbeling, *Synlett* **1996**, 741-742.
- 42 J. A. Campbell, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2900-2903.
- 43 a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.  
b) D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, 42, 335-656.  
c) C. Simon, S. Hosztafi, S. Makleit, *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 349-365.
- 44 a) E. Cramer, *Dissertation*, Universität Münster, **1991**.  
b) P. Metz, E. Cramer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6371-6374.
- 45 D.W. Knight, D. C. Rustidge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 679-683.
- 46 J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T.Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.
- 47 a) I. Fleming, S. K. Ghosh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2287-2288.  
b) I. Fleming, S. K. Ghosh, *J. Chem. Soc., Perkin, Trans. 1* **1998**, 2733-2747.

- 48 T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49-50.
- 49 R. L. Funk, M. M. Abelman, K. M. Jellison, *Synlett* **1989**, 36-37.
- 50 a) S. Senda, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 1379.  
b) K. Mori, H. Takaishi, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1639-1646.
- 51 Sowohl die Unhandlichkeit der Reagenzien im größeren Maßstab, als auch der extrem hohe Preis des (S)-Norvalins erwiesen sich hier als limitierende Faktoren.
- 52 a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803.  
b) W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296-2298.  
c) E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.
- 53 Zur Darstellung verschiedener Metall-Salen-Komplexe siehe:  
a) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939-1942.  
b) W.-H. Leung, E. Y. Y. Chan, E. K. F. Chow, I. D. Williams S.-M. Peng, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 1229-1236.
- 54 E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421-431.
- 55 E. N. Jacobsen, F. Kakiuchi, R. G. Konsler, J. F. Larrow, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 773-776.
- 56 M. J. Arco, M. H. Trammell, J. D. White, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2075-2083.
- 57 a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797-870, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *81*, 781.  
b) R. Hoffmann, R. B. Woodward, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17-22.
- 58 a) P. Metz, M. Fleischer, R. Fröhlich, *Synlett* **1992**, 985-987.  
b) E. Cramer, M. Fleischer, U. Meiners, J. Stölting, P. Metz, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1994**, *95-96*, 487-488  
c) E. Bovenschulte, P. Metz, G. Henkel, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 204-206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 202-204.
- 59 A. A. Goldberg, *J. Chem. Soc.* **1945**, 464-467.
- 60 a) E. F. Landau, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1219.  
b) C. S. Rondestvedt, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1926-1929.
- 61 U. Meiners, *Diplomarbeit*, Universität Münster, **1992**.
- 62 a) P. C. Conrad, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 346-348.  
b) J. C. Saddler, P. C. Conrad, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *51*, 5079-5082.



- c) S. A. Hardinger, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2739-2749.
- 63 M. Solomon, W. C. L. Jamison, M. McCormick, D. Liotta, D. A. Cherry, J. E. Mills, R. D. Shah, J. D. Rodgers, C. A. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3702-3704.
- 64 a) O. Arjona, R. F. de la Pradilla, E. Garcia, A. Martin-Domenech, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6437-6440.  
b) O. Arjona, R. f. Pradilla, A. Mallo, J. Plumet, A. Viso, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1475-1478.  
c) O. Arjona, R. F. Pradilla, A. Martin-Domenech, J. Plumet, *Tetrahedron* **1990**, *31*, 8187-8198.
- 65 a) M. Lautens, C. Di Felice, A. Huboux, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6817-6820.  
b) M. Lautens, A. C. Smith, A. Abd-El-Aziz, A. H. Huboux, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3253-3256.  
c) M. Lautens, A. S. Abd-El-Aziz, A. Lough, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5305-5306.  
d) M. Lautens, P. Chiu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4827-4830.  
e) M. Lautens, S. Ma, R. K. Belter, P. Chiu, A. Leschziner, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4065-4066.  
f) M. Lautens, *Synlett* **1993**, 177-185.
- 66 S. Woo, B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2661-2664.
- 67 Weitere Beispiele zu Ring-öffnenden Reaktionen oxabicyclischer Substrate durch Addition von Hydrid, Alkyl- oder Arylgruppen finden sich in:  
P. Chiu, M. Lautens, *Topics in Current Chemistry: Heterocyclic Synthesis II*, Vol. 190, (Hrsg.: P. Metz), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **1997**, Kap. 1, 1-85.
- 68 P. Metz, U. Meiners, R. Fröhlich, M. Grehl, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3687-3689.
- 69 M. C. Carreño, M. P. Gonzáles, M. Ribagorda, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6758-6759.
- 70 M. Lautens, S. Ma, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7246-7247.
- 71 a) S. L. Schreiber, R. E. Claus, J. Reagan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3867-3870.  
b) R. E. Claus, S. L. Schreiber, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 150-156.
- 72 R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobél, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A.

- Treusdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210-3213.
- 73 a) R. Criegee, G. Wenner, *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *564*, 9-15.  
b) R. Criegee, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *583*, 1-36.
- 74 a) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, K. Bal. Reddy, B. E. Marron, D. G. McGarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6800-6802.  
b) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, B. E. Marron, S. A. DeFrees, E. A. Couladouros, Y. Abe, P. J. Carroll, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3040-3054.
- 75 R. J. Ferrier, R. H. Furneaux, *Carbohydr. Res.* **1976**, *52*, 63-68.
- 76 E. Keller, SCHAKAL 97, *A Computer Program for the Graphic Representation of Molecular and Crystallographic Models*; Universität Freiburg, **1997**.
- 77 Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **1999**, Kap. F, 686-708.
- 78 H. R. Billica, H. Adkins, C. Cope, H. R. Nace, *Org. Synthesis* **1955**, *3*, 176-183.
- 79 Siehe z.B.: D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schurrenberger, B. Weidmann, M. Züger, *Synthesis* **1982**, 138-141.
- 80 Eine gute Übersicht über Schutzgruppen findet sich in:  
a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore, **1999**.  
b) P. J. Kociński, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**.
- 81 a) J.Y. Lee, B. H. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3361-3364.  
b) J.Y. Lee, B. H. Kim, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 571-588.
- 82 Eine Übersicht zur Halogenierung von Alkoholen mit phosphororganischen Reagenzien findet sich in: B. R. Castro, *Org. React.* **1983**, *29*, 1-162.
- 83 R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863-874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.
- 84 a) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978-980.  
b) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 2866-2869.
- 85 a) B. Giese, R. Rupaner, *Synthesis* **1988**, 219-221.  
b) V. Martischonok, G. G. Melikyan, A. Mineif, O. Vostrowsky, H. J. Bestmann, *Synthesis* **1991**, 560-564.  
c) W. D. Aichberger, J. Aigner, E. Gössinger, K. Gruber, G. Menz, *Monatsh. Chem.* **1984**, *125*, 991-1010.

- d) N. D. Smith, P. J. Kociński, S. D. A. Street, *Synthesis* **1996**, 652-666.
- 86 H. J. Bestmann, R. T. S. Frighetto, N. Frighetto, O. Vostrowsky, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 829-831.
- 87 J. C. Hanekamp, R. B. Rookhuizen, H. J. T. Bos, L. Brandsma, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5151-5162.
- 88 a) W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404-5406.  
b) E. Negishi, D. R. Swanson, C. J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406-5409.  
c) H. Neumann, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785-2812.
- 89 D. M. Hollinshead, S. C. Howell, S. V. Ley, M. Mahon, N. M. Ratcliffe, P. A. Worthington, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1579-1589.
- 90 F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375-413.
- 91 R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
- 92 a) T. Fukuyama, C.-L. J. Wang, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 260-261.  
b) T. Fukuyama, K. Akakasa, D. S. Karanewsky, C.-L. J. Wang, G. Schmid, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 261-262.
- 93 P. A. Bartlett, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2-72.
- 94 K. N. Houk, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, J. T. Metz, M. N. Paddon-Row, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2257-2274.
- 95 M. C. Viaud, P. Rollin, *Synthesis* **1990**, 130-132.
- 96 a) G. W. Breton, P. J. Kropp, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 4, (Hrsg.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, **1995**, 2685-2688.  
b) H. Wolff, *Org. React.* **1946**, *3*, 307-336.
- 97 D. Balderman, A. Kalir, *Synthesis* **1978**, 24-26.
- 98 a) C.-P. Chen, K. Prasad, O. Repic, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7175-7178.  
b) M. Hornyák, I. Pelyvás, F. J. Sztaricskai, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4087-4090.
- 99 D. M. Burness, *Org. Synth.* **1959**, *39*, 49-52.
- 100 R. Grigg, J. A. Knight, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc.* **1966**, 976-981.
- 101 A. C. Brickwood, M. G. B. Drew, L. M. Harwood, T. Ishikawa, P. Marais, V. Morisson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 913-921.
- 102 M. E. Maier, B. Schöffling, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 53-56.
- 103 Eine Übersicht zum Thema „Substratdirigierte chemische Reaktionen“ findet sich in:  
A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.

- 104 Übersichten zur Darstellung von Makroliden finden sich in:
- a) J. Mulzer, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6, (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, 368-380.
  - b) I. Paterson, M. M. Mansouri, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569-3624.
  - c) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 602-624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *16*, 585.
  - d) T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 798-812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 707.
  - e) T. G. Back, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 3041-3059.
  - f) K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683-710.
  - g) M. Bartra, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*, Vol. 2, (Hrsg.: G. Lukacs), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest, **1993**, 1-65.
- 105 G. Rousseau, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2777-2849.
- 106 a) G. A. Molander, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603-609.
- b) F. Homsí, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5255-5258.
  - c) J. E. P. Davidson, E. A. Anderson, W. Buhr, J. R. Harrison, P. T. O'Sullivan, I. Collins, R. H. Green, A. B. Holmes, *Chem. Commun.* **2000**, 629-630.
  - d) J. W. Burton, P. T. O'Sullivan, E. A. Anderson, I. Collins, A. B. Holmes, *Chem. Commun.* **2000**, 631-632.
  - e) M.-L. Lai, S.-C. Chang, C.-C. Hwu, M.-C. P. Yeh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *34*, 6149-6152.
  - f) A. Deagostino, J. Maddaluno, M. Mella, C. Prandi, P. Venturello, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 881-888.
- 107 T. Mukaiyama, J. Izumi, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1997**, 187-188.
- 108 J. W. Burton, J. S. Clark, S. Derrer, T. C. Stork, J. G. Bendall, A. B. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7483-7498.
- 109 R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**.
- 110 a) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522.

- b) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602-615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 569.
- 111 CS Chem3D Pro, Version 5.0, CambridgeSoft Corporation, Cambridge, Massachusetts, USA
- 112 a) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, S. H. Ramcharitar, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2957-2976.  
b) G. Solladié, A. Rubio, M. C. Carreño, J. L. G. Ruano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 187-198.  
c) P. M. Gannett, D. L. Nagel, P. J. Reilly, T. Lawson, J. Sharpe, B. Toth, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1064-1071.
- 113 U. Schmidt, J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2628-2644.
- 114 T. Tanaka, Y. Oikawa, T. Hamada, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2219-2227.
- 115 a) M. Hikota, Y. Sakurai, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6367-6370.  
b) Y. Sakurai, M. Hikota, K. Horita, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2540-2542.  
c) M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1990**, *31*, 4613-4628.
- 116 K. Fujii, O. Hara, S. Marumo, Y. Sakagami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 843-846.
- 117 a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616.  
b) E. J. Corey, D. J. Brunelle, P. J. Stork, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *38*, 3405-3408.
- 118 T. Mukaiyama, K. Goto, R. Matsueda, M. Ueki, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5293-5296.
- 119 H. Gerlach, A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2661-2663.
- 120 E. J. Corey, D. J. Brunelle, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *38*, 3409-3412.
- 121 K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560-4567.
- 122 T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *28*, 2455-2458.
- 123 a) A. Makita, T. Nihira, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 805-808.  
b) M. Lobell, M. P. Schneider, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1027-1030.  
c) Z.-W. Guo, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1999-2001.
- 124 a) Z.-W. Guo, T. K. Ngooi, A. Scilimati, G. Fulling, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5583-5586.

- b) T. K. Ngooi, A. Scilimati, Z.-W. Guo, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 911-914
- 125 Weitere repräsentative Vorschriften zu Makrolactonisierungen von  $\omega$ -Hydroxysäuren finden sich in:
- a) E. B. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394-2395.
- b) S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3515-3516.
- c) i) H. Kuno, M. Shibagaki, K. Takahashi, I. Honda, H. Matsushita, *Chem. Lett.* **1992**, 571-574. ii) H. Kuno, M. Shibagaki, K. Takahashi, H. Matsushita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1305-1307.
- d) M. Nagarajan, V. S. Kumar, B. V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5835-5838.
- 126 R. F. Newton, D. P. Reynolds, M. A. W. Finch, D. R. Kelly, S. M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3981-3982.
- 127 R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-i. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7530-7533.
- 128 a) P. Magnus, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 389-390.
- b) J. McMurry, *Org. React.* **1976**, *24*, 187-224.
- 129 J. Mulzer, H. M. Kirstein, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 910-923.
- 130 Private Korrespondenz mit Prof. Dr. U. Gräfe vom 16.07.1999.
- 131 a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- 132 E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647-2650.
- 133 H. Tomioka, K. Takai, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1605-1608.
- 134 Eine gute Übersicht zum Thema „Selektives Entschützen von Silylethern“ finden sich in: T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, 1031-1069.
- 135 W. G. Dauben, J. M. Gerdes, G. C. Look, *Synthesis* **1986**, 532-535.
- 136 a) D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.
- b) D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1964-1966.
- 137 S. D. Meyer, T. Miwa, M. Nakatsuka, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5058-5060.
- 138 M. A. Maestro, M. Sefkow, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 731-738.
- 139 E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *5*, 399-402.

- 140 M. B. Andrus, A. B. Argade, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5049-5052.
- 141 a) E. Graf von Roedern, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 684-686; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 687-689.  
b) E. Graf von Roedern, E. Lohof, G. Hessler, M. Hoffmann, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10156-10167.
- 142 J. P. McDevitt, P. T. Lansbury, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3818-3828.
- 143 a) A. Dondoni, M.-C. Scherrmann, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6404-6412.  
b) A. Dondoni, M.-C. Scherrmann, A. Marra, J.-L. Delépine, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7517-7520.
- 144 H. P. Wessel, C. Mitchell, C. M. Lobato, G. Schmid, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2920-2921; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 35, 2920-2921.
- 145 a) Y. Suhara, J. E. K. Hildreth, Y. Ichikawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1575-1578.  
b) Y. Suhara, M. Ichikawa, J. E. K. Hildreth, Y. Ichikawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2549-2552.
- 146 a) M. D. Smith, D. D. Long, D. G. Marquess, T. D. W. Claridge, G. W. J. Fleet, *Chem. Commun.* **1998**, 2039-2040.  
b) T. K. Chakraborty, S. Jayaprakash, P. V. Diwan, R. Nagaraj, S. R. B. Jampani, A. C. Kunwar, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12962-12963.
- 147 M. D. Smith, T. D. W. Claridge, G. E. Tranter, M. S. P. Sansom, G. W. J. Fleet, *Chem. Commun.* **1998**, 2041-2042.
- 148 a) A. Schrey, F. Osterkamp, A. Straudi, C. Rickert, H. Wagner, U. Koert, B. Herrschaft, K. Harms, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2977-2990.  
b) U. Koert, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 325-333.
- 149 F. Osterkamp, B. Ziemer, U. Koert, M. Wiesner, P. Raddatz, S. L. Goodman, *Chem. Eur. J.* **2000**, 4, 666-683.
- 150 A. Schrey, A. Vescovi, A. Knoll, C. Rickert, U. Koert, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 928-931; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 900-902.
- 151 Dieter Seng, *Dissertation*, Universität Münster, **1996**.
- 152 I. Galynker, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4461-4464.
- 153 E. Keinan, S. C. Sinha, A. Sinha-Bagchi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3631-3636.
- 154 L. Horner, H. Oediger, H. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 626, 26-34.
- 155 a) M. Schlosser, G. Fouquet, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 1162-1170.  
b) M. Schlosser, G. Fouquet, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 1171-1187.

- 156 T. Sheradsky, *The Chemistry of the Azide Group*, (Hrsg.: S. Patai), Interscience, London, New York, Sydney, Toronto, **1971**, 331-395.
- 157 Zur Darstellung von Aziden aus Halogeniden siehe:
- a) E. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297-368.
- b) M. E. C. Biffin, J. Miller, D. B. Paul, *The Chemistry of the Azide Group*, (Hrsg.: S. Patai), Interscience, London, New York, Sydney, Toronto, **1971**, 57-190.
- 158 a) R. S. Ward, A. Pelter, D. Goubet, M. C. Pritchard, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 93-96.
- b) R. S. Ward, A. Pelter, D. Goubet, M. C. Pritchard, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 469-498.
- 159 L. Wessjohann, N. Krass, D. Yu, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 867-882.
- 160 D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4011-4030.
- 161 Die Reduktion der Azidogruppe eines ähnlichen Substrates gelang auch durch Umsetzung mit PPh<sub>3</sub> / Wasser nach *Staudinger et al.*:  
Y. Wang, P. Metz, unveröffentlicht.
- 162 D. Bai, Y. Bo, Q. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2161-2164.
- 163 T. Curtius, *Chem. Ber.* **1902**, 35, 3226-3228.
- 164 J. Meienhofer, *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 1, (Hrsg.: E. Gross, J. Meienhofer), Academic Press, New York, **1975**, Kap. 4.
- 165 H.-D. Jakubke, *Peptide: Chemie und Biologie*, Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.
- 166 T. Shioiri, K. Ninomiya, S.-i. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203-6205.
- 167 S. E. de Laszlo, S. V. Ley, R. A. Porter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 344-346.
- 168 Y. Wang, P. Metz, unveröffentlicht.
- 169 G. Sheldrick, SHELX93, *Program for Crystal Structure Solutions*, Universität Göttingen, **1993**.
- 170 W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.



## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Heiko Bernsmann
Eltern	Dr. Julius Bernsmann und Maike Bernsmann, geb. Wiltfang
Geburtsdatum	27. März 1972
Geburtsort	Aurich
Familienstand	ledig

### Schulbildung

1978 - 1982	Grundschule Lippramsdorf
1982 - 1991	Städt. Gymnasium Haltern
11.06.1991	Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulausbildung

WS 92/93	Aufnahme des Studiums der Chemie an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster/Westfalen.
10/1994	Diplom-Chemiker-Vorexamen
04/1996	Mündliches Diplom-Chemiker-Hauptexamen
06/1996 - 11/1996	Anfertigung der Diplomarbeit unter Anleitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. P. Metz im Organisch-Chemischen Institut der Westf. Wilhelms-Universität Münster mit dem Thema „Enantioselektive Darstellung einer fortgeschrittenen Zwischenstufe zur Synthese des Makrodiolids Pamamycin-607“
12/1996	Beginn der vorliegenden Dissertation am Organisch-Chemischen Institut der Westf. Wilhelms-Universität Münster
01.01.1997	Hochschulwechsel an die Technische Universität Dresden im Zusammenhang mit der C4-Berufung von Priv.-Doz. Dr. P. Metz

**Beschäftigungsverhältnisse**

08/1996 - 11/1996	Anstellung als studentische Hilfskraft am Organisch-Chemischen Institut der Westf. Wilhelms-Universität Münster
12/1996 - 07/1997	Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Organisch-Chemischen Institut der Westf. Wilhelms-Universität Münster
08/1997 - 07/1999	Promotionsstipendium des Fonds der Chemischen Industrie
10/1997 - 02/1998	Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der TU Dresden
10/1998 - 02/1999	Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der TU Dresden
08/1999 - 09/2000	DFG-Stipendium des Graduiertenkollegs „Struktur-Eigenschafts-Beziehungen bei Heterocyclen“
10/1999 - 02/2000	Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der TU Dresden
10/2000 -	Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der TU Dresden

## **Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Dresden, den    Dezember 2000

.....

Heiko Bernsmann

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. P. Metz für die Überlassung der Themen und die stete Hilfsbereitschaft bedanken.

Ein ganz spezieller Dank gebührt der NMR-Abteilung. Frau Dr. M. Gruner danke ich für die Aufnahme zahlreicher 2D NMR-Spektren und die hilfreichen Diskussionen bezüglich der Signalzuordnung. Frau K. Böhler sei für die zügige Messung der  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren gedankt.

Herrn Doz. Dr. W. D. Habicher sowie Frau G. Theumer danke ich für die freundliche Erlaubnis, IR-Spektren an ihrem Gerät messen zu können.

Herrn Dr. R. Fröhlich, Organisch-Chemisches Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, danke ich für die Anfertigung zahlreicher Röntgenstrukturanalysen.

Herrn Dr. H. Kroschwitz danke ich für die Messung der Massenspektren.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau R. Fechner, die mich mit großem Engagement und experimentellem Geschick tatkräftig bei der Nachsubstanzsynthese unterstützte.

Ein weiterer Dank gilt Frau Chem.-Ing. A. Schulze für die angenehme Laboratmosphäre.

Allen „Metzchen“ danke ich für ein von Hilfsbereitschaft geprägtes, angenehmes Arbeitsklima. Herrn Dipl. Chem. T. Kreuzer und Herrn Dr. J. Roels danke ich für die redaktionelle Hilfe bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Ein weiterer Dank gilt meinen Forschungs- und Vertiefungspraktikanten, Frau P. Kolbe, Herrn Dipl. Chem. T. Kreuzer, Herrn Dipl. Chem. J. Merten sowie Herrn J. Hoffmann.

All den hier namentlich nicht erwähnten Angestellten des Institutes danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei Herrn Prof. U. Gräfe, Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung, Jena, für die Überlassung mehrerer Gramm natürlichen Pamamycins sowie bei Prof. M. Natsume, Tokyo University of Agriculture and Technology für die Übersendung von NMR- und Massenspektren der Verbindungen **1a**, **188** und **132**.

Die vorliegende Arbeit war eingebettet in das Graduiertenkolleg „Struktur-Eigenschafts-Beziehungen bei Heterocyclen“ und wurde im Rahmen dessen durch ein einjähriges Doktorandenstipendium gefördert.

Ein weiterer Dank gilt dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung durch Gewährung eines zweijährigen Doktorandenstipendiums.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich an dieser Stelle für die Förderung dieses Projektes durch Sachbeihilfen („Pamamycin-607“ (ME 776/9-1, 9-2, 9-3)).

Für großzügige Chemikalienspenden sei der BASF AG und der ASTA Medica AG gedankt.

