

**Asymmetrische Synthese der C17-C23 und C31-C37 Segmente von
Spongistatin 1,
de novo Synthese von C-Glycosid Vorläufern und β -C-Glycosiden**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -**

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Ralf Dunkel
geboren am 13.10.1969
in Hameln**

1999

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc

Korreferent: Prof. Dr. Dr. *h.c.* E. Winterfeldt

Tag der Promotion: 02.07.1999

Hiermit versichere ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und alle benutzten Hilfsmittel angegeben habe.

Hannover, im Juli 1999

Kurzfassung

Ralf Dunkel

Asymmetrische Synthese der C17-C23 und C31-C37-Segmente von Spongistatin 1, de novo Synthese von C-Glycosid Vorläufern und β -C-Glycosiden

In der vorliegenden Arbeit wurde neben der Synthese der C17-C23 und C31-C37 Segmente der Spongistatine 1-9 eine bezüglich der Stereochemie und Funktionalisierung hoch flexible Methode zur *de novo* Synthese von cyclischen *syn*- und *anti*-3,5-Diolen des Polyacetat Typs und *cis*-C-Glycosiden aus [4+3]Cycloaddukten entwickelt.

Durch selektive Reduktion der Carbonylfunktion von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on konnte sowohl die *syn*- als auch *anti*-Konfiguration der Polyacetat-Vorläufer etabliert werden. Die Desymmetrisierung der *meso*-Bicyclen gelang durch asymmetrische Hydroborierung in hervorragenden Selektivitäten (e.e. 96-98%). Oxidation und Baeyer-Villiger Umlagerung lieferte die korrespondierenden 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-one, die durch Entwicklung einer lewissauren Öffnungsmethode vielfältig funktionalisiert werden konnten. Durch die Substitution des intramolekular verbrückten Acetats wurden die monocyclischen 3,5-Diole als Halbacetal und Lacton sowie durch Umpolung der anomeren Reaktivität als Sulfon, Phosphoniumsalz und Cyanhydrin erhalten. Diese Methode ermöglichte die Synthese des C-Fragments der hochgradig zytotoxischen Spongistatine (*syn*-) und der pharmakophoren Gruppe der HMG-CoA-Reduktase hemmenden Mevinsäuren (*anti*-Baustein).

Ausgehend von racemischem aber diastereomerenreinem 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on konnte somit nach Racematspaltung *via* (-)-(Ipc)₂BH das Spongistatin C31-C37 Segment enantiomerenrein inklusive Umpolung der anomeren Reaktivität an C37 synthetisiert werden. Biologische Tests der Spongistatinfragmente erlaubten erste Untersuchungen von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

Nachdem durch die anomere Funktionalisierung bereits eine Reihe von C-Glycosid Vorläufern dargestellt, sowie Wege zu *trans*-C-Glycosiden aufgezeigt worden sind, wurde in dieser Arbeit eine Methode zur Darstellung von *cis*-C-Glycosiden entwickelt. Ausgehend von 2-(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on konnte durch Oxidation des korrespondierenden Silylenolethers und durch selektive Reduktion des Ketons die β -C-Mannosid Stereochemie etabliert werden. Die ozonolytische Spaltung der Ethenobrücke lieferte nach reduktiver Aufarbeitung ausgehend vom chiralen Cycloaddukt das β -C-Mannosid in 6 Stufen in einer Gesamtausbeute von 70%. Die Orthogonalität des Schutzgruppenkonzeptes und die Differenzierung der primären Alkohole wurde durch Entfernen des chiralen Auxiliars und Etablierung des Benzylidenacetals in 87% gezeigt.

Zudem wurde in dieser Arbeit die Stereochemie des bicyclischen β -C-Talosid-Vorläufers durch Inversion der Mannosid-Konfiguration an C5 (Heptitol-Numerierung) *via* einer Oxidations/Reduktions-Sequenz erzielt. Dieses C5-Keton ermöglichte zudem die basische Equilibrierung an C4 zum β -C-Idosid-Vorläufer, so daß einschließlich der bereits erfolgten Übertragung dieser Ergebnisse auf die β -C-Glucosid-Serie die Methode zur *de novo* Synthese von *cis*-C-Glycosiden nahezu vollständig ist.

Abstract

Ralf Dunkel

Asymmetric Synthesis of the C17-C23 and C31-C37 Segment of Spongistatin 1. *De Novo* Synthesis of C-Glycoside Precursors and β -C-Glycosides

A highly flexible methodology for the synthesis of all four stereoisomeric cyclic 3,5,7-trihydroxyheptanoic acid equivalents of the polyacetate type has been established starting from 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one, which functions as a *meso-configured 4-way optical switch*. The synthesis of the enantiopure C17-C23 and C31-C37 segment of the Spongistatins 1-9 exemplified the utility of this method. Aside, formation of C-glycoside precursors by functionalization of the anomeric centre, an entirely general method for the *de novo* synthesis of β -C-glycosides starting from [4+3]cycloadducts has been developed.

Selective reduction of the carbonyl function of 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one by reagent and substrate control leads to either the *syn*- or *anti*-aldol equivalent. These *meso* compounds were desymmetrized *via* asymmetric hydroboration, oxidized and submitted to Baeyer-Villiger rearrangement. Thus all four enantiopure 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-ones have been prepared. Lewis acid mediated opening of these intramolecular linked acetates allowed functionalization of the anomeric centre and offered access to *trans*-C-glycosides. β -Alkoxy- δ -valerolactones and anomeric anion precursors were established, yielding the pharmacophoric group of the mevinic acids (3,5-*syn*-) and the C ring of the highly cytotoxic Spongistatins (3,5-*anti*-building block), respectively.

The utility of the functionalizing lactone opening was also demonstrated for a *syn*-polyketide building block. Starting from racemic 2 α -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one the C31-C37 segment of the Spongistatins has been prepared in enantiopure form including umpolung of the anomeric reactivity at C37. Examination of the activity against human cancer cell lines of advanced intermediates allowed to draw conclusions for the structure activity relationship.

In addition to formation of C-glycoside precursors and *trans* C-glycosides by functionalization of the anomeric centre, a methodology for the *de novo* synthesis of β -C-glycosides has been developed. Starting from enantiopure 2-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one oxidation of the corresponding silyl enoether and selective reduction of the carbonyl function gives access to the β -C-mannoside stereochemistry. Ozonolytic cleavage of the bicyclic double bond yielded the monocyclic *cis*-C-mannoside in only 6 steps and 70 % overall yield. Removal of the chiral auxiliary and formation of a benzylidene acetal allowed complete differentiation of the hydroxyl functionalities.

Moreover, the β -C-taloside and idoside configuration could be synthesised *via* C5-inversion (heptitol numbering) of the mannoside precursor using the excellent substrate control of the bicyclic system. Oxidation of the C5-alcohol afforded the corresponding ketone. Reduction *via* substrate control yielded the β -C-taloside configuration, whereas basic equilibration of the α -keto centre (C4) afforded the *cis*-C-idoside precursor. Including the successful application of these results to the β -C-glucoside series an entirely general method for the *de novo* synthesis of *cis*-C-glycosides has been established.

Schlagworte:

Spongistatin 1, β -C-Glycoside, [4+3]Cycloaddition

Keywords:

Spongistatin 1, β -C-Glycosides, [4+3]Cycloaddition

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1996 bis Mai 1999 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Ich möchte mich bei Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, für die interessante Themenstellung, die anregenden Diskussionen und die gewährte Freiheit bei der Ausgestaltung des Projektes herzlichst bedanken. Mein Dank bezieht sich auch auf die freundliche Unterstützung und Förderung während des Studiums.

Prof. Dr. Dr. *h. c.* E. Winterfeldt danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises danke ich für das angenehme und kooperative Arbeitsklima sowie für den Spaß dabei und vor allem danach. Mein besonderer Dank gilt der Spongi- und Zuckergruppe, meinem „Diastereomer“ Matthias Mentzel, Jens Treu, Henning Reuter und Christian Stark für das hervorragende Teamwork.

Meinen Laborkollegen Andrea Misske, Ingo Rose, Wilfried Braje und Matthias Mentzel danke ich für ihre Hilfsbereitschaft, die reibungslose Zusammenarbeit sowie hilfreiche Diskussionen. Hervorgehoben sei Ingo, der die auch räumlich dichte Zusammenarbeit *spruchreif* gestaltete.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Korrekturleser Sabine Pierau (das Internet macht es möglich), Matthias Mentzel (für die Ausdauer beim Exteil kann ich gar nicht genug danken) und Stefanie Röper, die nicht nur für den Feinschliff sorgte, sondern meine Ungeduld immer wieder wohlwollend ertragen hat.

Für die experimentelle Unterstützung möchte ich mich bei den Praktikanten Sandra Hörstmann, Maik Finze, Gernod Höhne, Markus Döhring und Lars Ole Haustedt, der besonders im Schwerpunktpraktikum großes Engagement zeigt, bedanken.

Ulrike Eggert gilt mein Dank für praktische Tips, aber vor allem für die aufgebrauchte Geduld und Hilfe bei den Veröffentlichungen.

Vielen Dank an Frau E. Mettig für die nette Unterstützung in organisatorischen Belangen.

Ich möchte mich bei folgenden Personen und Institutionen bedanken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre:

- der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Doktorandenstipendium im Rahmen des Graduiertenkollegs „*Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation*“ sowie dem Sprecher des Kollegs Prof. Dr. T. Scheper und allen Kollegiaten
- der Spektroskopieabteilung, insbesondere Dr. E. Hofer, Dagmar Körtje und Monika Rettstadt, für stets entgegenkommend und flexibel durchgeführte Sondermessungen
- Prof. Dr. W. Beil (Medizinische Hochschule Hannover) für die Durchführung biologischer Assays
- Der Firma Amano Pharmaceutical Co., Ltd. für eine großzügige Spende von Lipase PS

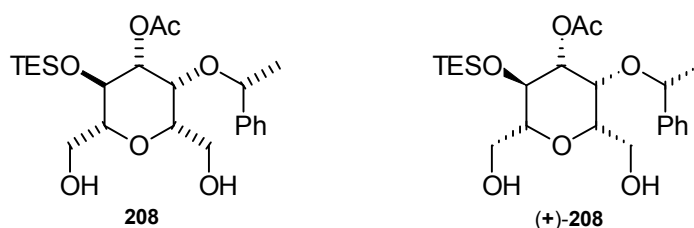
Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für die moralische und materielle Unterstützung während des gesamten Studiums und der Promotion.

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	KHMDS	Kaliumbis(trimethylsilyl)-amid
Ac	Acetyl-	LDA	Lithiumdiisopropylamin
Ar	Aryl-	Lsg.	Lösung
ax	axial	M	molar
BDEA	Benzaldehyddiethylacetal	<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Bn	Benzyl-	Me	Methyl-
borsm	Based on recovered starting material	MEM	2-Methoxyethoxymethyl-
Bu	Butyl-	MeOH	Methanol
Bz	Benzoyl-	mg	Milligramm
cm	Zentimeter	min.	Minute
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat	μmol	Mikromol
CSA	Camphersulfonsäure	μl	Mikroliter
d	Tag(e)	ml	Milliliter
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	MOM	Methoxymethyl-
dest.	destilliert	MS	Massenspektroskopie
DC	Dünnschichtchromatographie	MTB	Methyl- <i>tert.</i> butyl-
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid	MPA	α-Methoxyphenylelessigsäure
DCM	Dichlormethan	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
DEAD	Diethylazodicarboxylat	NBS	N-Bromsuccinimid
DIBALH	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid	NIS	N-Iodsuccinimid
dm	Dezimeter	NCI	National Cancer Institute
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	NMR	Kernresonanzspektroskopie
DMF	N,N-Dimethylformamid	NOE	Nuclear Overhauser Effect
DMS	Dimethylsulfid	PCC	Pyridinium Chlorochromat
e.e.	Enantiomerenüberschuß	Ph	Phenyl-
eq	äquatorial	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl-
Et	Ethyl-	ppm	parts per million
FAB	Fast Atom Bombardment	PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonat
g	Gramm	Py	Pyridin
GDP	Guanosindiphosphat	RT	Raumtemperatur
ges.	gesättigt	SET	Single electron transfer
Gew.%	Gewichtsprozent	Sdp.	Siedepunkt
GI	growth inhibition	Smp.	Schmelzpunkt
GTP	Guanosintriphosphat	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
h	Stunde(n)	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
HR-MS	High Resolution Mass Spectroscopy	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
Hz	Hertz	TES	Triethylsilyl-
Im	Imidazol	TfO	Triflat
(<i>Ipc</i>) ₂ BH	Diisopinocampheylboran	THF	Tetrahydrofuran
IR	Infrarotspektroskopie	THP	Tetrahydropyran
		TIPS	Triisopropylsilyl-
		TMS	Tetramethylsilan
		TMS-	Trimethylsilyl-

Vorbemerkungen

Die stereochemische Notation in den Abbildungen und Schemata der vorliegenden Arbeit folgt der Konvention nach *Maehr* (H. Maehr *J. Chem. Ed.* **1985**, 62, 114). Verstärkte oder unterbrochene *Linien* werden zur Kennzeichnung racemischer Verbindungen verwendet. Enantiomerenreine Verbindungen werden durch entsprechende *Keile* unter Angabe der absoluten Stereochemie gekennzeichnet.



Weiterhin werden racemische Verbindungen mit einfachen Zahlen (z.B. **208**) numeriert, in Ausnahmefällen werden Racemate mit dem Präfix *rac*- versehen, um Verwechslungen vorzubeugen. Enantiomerenreine Verbindungen werden durch die Kombination von gemessenem Drehsinn und Numerierung (z.B. **(+)-208**) kenntlich gemacht.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Gliederung der Arbeit	2
2 Spongistatine, Polyketide	3
2.1 Spongistatine 1-9	3
2.1.1 Biologische Aktivität der Spongistatine	5
2.1.2 Mikrotubuli als biologisches Target	5
2.1.3 Wirkungsweise der Spongistatine	6
2.1.4 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	7
2.2 Polyketide	8
2.2.1 Das Polyacetat Problem	9
2.2.2 Oxabicyclen in der Synthese	12
2.3 Aufgabenstellung	13
2.4 Retrosynthetische Überlegungen zu Spongistatin 1	14
3 C-Glycoside	18
3.1 Definition von C-Glycosiden	19
3.2 Problematik in der β -C-Glycosid Synthese	20
3.3 Retrosynthese von β -C-Glycosiden	23
3.3.1 Desymmetrisierung mit chiralen Lithiumamid Basen	24
3.3.2 Asymmetrische [4+3]Cycloaddition	25
4 Synthese der Spongistatin Segmente	27
4.1 Syn- und anti-Diole vom Polyacetat Typ	27
4.1.1 Darstellung der <i>meso</i> -Ausgangsverbindung	28
4.1.2 Stereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion	29
4.1.3 Desymmetrisierung der <i>meso</i> -Verbindungen	30
4.1.4 Oxidations- und Baeyer-Villiger-Sequenz	33
4.1.5 Öffnung des Oxabicyclus durch C-C-Bindungsspaltung	34
4.1.6 Öffnung des Oxabicyclus durch C-O-Bindungsspaltung	35
4.2 Funktionalisierung zum β -Alkoxy- δ -valerolacton	36
4.3 Zwischenfazit	38
4.4 Umpolung der anomeren Reaktivität	42
4.4.1 Funktionalisierung mit Benzolsulfinsäure und Dipyridyldisulfid	43
4.4.2 Funktionalisierung zu Sulfonen	44
4.4.3 Funktionalisierung zu Triphenylphosphoniumtetrafluorboraten	46
4.4.4 Zwischenfazit	48
4.5 Funktionalisierende Lactonöffnung	48
4.5.1 Zwischenfazit	52
4.6 Synthese des Spongistatin Rings E	53
4.6.1 Synthese des diastereomerenreinen Startmaterials	54
4.6.2 Reduktion zum äquatorialen Alkohol	55
4.6.3 Racematspaltung	55
4.6.4 Oxidations- und Baeyer-Villiger Sequenz	56
4.6.5 Umpolung der anomeren Reaktivität	57
4.6.6 Änderung der Schutzgruppenstrategie	60
4.7 Zwischenfazit	61

5 Biologische Aktivität der synthetisierten Fragmente	65
5.1 Assaysystem	65
5.2 Ergebnisse und Interpretation	65
6 β-C-Glycoside	68
6.1 Nomenklatur von C-Glycosiden	69
6.2 Retrosynthetische Überlegungen	71
6.3 Synthese des β -C-Mannosids	75
6.3.1 Vorbemerkung	75
6.3.2 Synthese des Startmaterials zur Mannosid Serie	75
6.3.3 Funktionalisierung des α -Ketozenstrums	77
6.3.4 Reduktion der Ketofunktion zur β -C-Mannosid Vorläufer	79
6.3.5 Reduktion der Ketofunktion zum β -C-Altrosid Vorläufer	80
6.3.6 Vier-Stufen Sequenz zum β -C-Mannosid	81
6.3.7 Mitsunobu Inversion	83
6.3.8 Zwischenfazit	84
6.3.9 Nachbargruppen-dirigierte Reduktion	84
6.3.10 Öffnung des Bicyclus zum β -C-Mannosid	86
6.3.11 Entfernen des chiralen Auxiliars	88
6.3.12 Differenzierung der primären Hydroxyfunktionen	89
6.3.13 Zusammenfassung der β -C-Mannosid Synthese	92
6.4 Synthese der β -C-Talosid und β -C-Idosid Vorläufer	93
6.4.1 Substitution von α -Ketoalogeniden	93
6.5 β -C-Talosid Stereochemie	95
6.5.1 Inversion über Oxidation/Reduktion	95
6.6 β -C-Idosid Stereochemie	97
6.7 Gesamtüberblick der β -C-Glycosid Synthese	98
7 Substituierte 2,4-Cycloheptadienone	101
7.1 Entwicklung der Thematik	101
7.2 Darstellung von bicyclischen Silylenolethern	101
7.3 Entdeckung eines alternativen Reaktionsweges	102
7.3.1 Lewisaure Öffnung der 8-Oxabicycloketone	106
7.3.2 Mechanistische Überlegungen	106
7.3.3 Saure Öffnung	108
7.3.4 Fazit zur Siebenringbildung	109
8 Fazit und Ausblick	111
8.1 Fazit	111
8.2 Ausblick	115
9 Experimenteller Teil	117
Versuche zu Kapitel 4.1 / 4.2	119
Versuche zu Kapitel 4.4	139
Versuche zu Kapitel 4.6	173
Versuche zu Kapitel 4.6.6	202
Versuche zu Kapitel 6.3	209
Versuche zu Kapitel 6.4	242
Versuche zu Kapitel 7	249
Anhang: Veröffentlichungen	268

I Theoretischer Teil

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

C-Glycoside sowie substituierte Tetrahydropyrane in Form von Spiro-, Halbketalen oder δ -Valerolactonen sind häufig auftretende Strukturelemente in marinen und terrestrischen Naturstoffen.¹ Nachdem zunächst ausschließlich die meist leichter zu isolierenden terrestrischen Naturstoffe im Mittelpunkt des pharmakologischen Interesses standen, erregen in jüngerer Zeit durch verbesserte Isolierungsmethoden zunehmend die marinen Naturstoffe Aufsehen. Herausragende Vertreter sind beispielsweise die Spongistatine (Kapitel 2), Phorboxazole² und Bryostatine,³ welche allesamt eine zytostatische Aktivität im subnanomolaren Bereich besitzen. Die Untersuchungen des US National Cancer Instituts (NCI) haben gezeigt, daß etwa 2-4 % der terrestrischen Organismen und sogar 10 % der marinen Lebensformen antineoplastische und/oder zytostatische Bestandteile aufweisen. Ein Resümee aus dem Jahre 1994 läßt die Entdeckung vieler weiterer biologisch hoch aktiver Naturstoffe in nächster Zeit erwarten, da von den auf über 2 Mio. geschätzten marinen Lebewesen und Mikroorganismen bisher weniger als 0.5 % auf ihre pharmakologische Wirkung getestet wurden.⁴

Naturstoffe mit interessanter biologischer Aktivität dienen daher als Leitstrukturen in der Arzneimittelforschung. Schwerwiegende Nachteile dieser „Hit-Quelle“ sind jedoch die geringen natürlichen Ressourcen und die meist aufwendige Struktur, die für großtechnische Zwecke zu komplexe Synthesen erfordert. Vorteilhafter sind daher Naturstoffe, die entweder über Fermentationsprozesse bzw. semisynthetisch zugänglich sind, oder Naturstoffanaloga, die unter Beachtung der toxikologischen sowie pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften möglichst auf die pharmakophoren Gruppen reduziert werden.

In jüngster Zeit gewinnt natürlich auch die kombinatorische Chemie, die durch Automation einen schnellen Zugang zu vielen neuartigen Verbindungen ermöglicht, immer mehr an

¹ Barton, D. H. R.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O. Eds. *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Vol. 1, Sankawa, U. Vol. Ed., Elsevier **1999**

² a) Searle, P. A.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126; b) Searle, P. A.; Molinski, T. F.; Brzezinski, L. J.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9422

³ Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L.; Arnold, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846

⁴ Pettit, G. R. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2271

Bedeutung in der Leitstrukturentwicklung. Obwohl die biologische Aktivität der Produkte sehr stark vom Design der Substanzbibliothek abhängig und erst eine begrenzte Anzahl von chemischen Reaktionen an fester Phase möglich ist, bietet die Kombinatorik eine hervorragende Optimierungsmöglichkeit für Leitstrukturen.

1.2 Gliederung der Arbeit

Die Entwicklung einer stereochemisch flexiblen Methode zur Synthese substituierter Tetrahydropyrane, die je nach Funktionalisierung des α -Oxyzentrum C-Glycosid Precursor darstellen und die Weiterentwicklung zu β -C-Glycosiden ist das zentrale Thema dieser Arbeit. Als synthetische Leitstruktur für die C-Glycosid Precursor dient Spongistatin 1, einer der biologisch aktivsten Vertreter der marinen Naturstoffe (Kapitel 2). Die angestrebten Segmentsynthesen der Spongistatin Ringe C und E erlauben speziell für diese Naturstoffklasse bislang noch nicht literaturbekannte Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, aber auch die Entwicklung neuer Wege zu Polyketidbausteinen des chemisch anspruchsvollen Polyacetat Typs.

Als weitere Leitverbindungen dienen bekannte Rezeptor-Liganden oder Enzym-Substrate. Der Vorteil bei diesen physiologischen Liganden liegt in der bekannten biologischen Aktivität. Physiologische Rezeptor-Liganden basieren häufig auf Kohlenhydratbasis, wie z.B. der entzündungshemmend wirkende Selectin Ligand⁵ Sialyl Lewis^x, oder die in der Diabetis Therapie eingesetzte Acarbose.⁶ Aber auch für diese Verbindungen sind häufig komplexe Synthesen nötig, die eine nachfolgende Leitstrukturoptimierung erschweren. Die im Rahmen dieser Arbeit vorgesehene Entwicklung der C-Glycosid Vorläufer zu *cis*-C-Glycosiden (Kapitel 6) stellt auch für diese Leitstrukturen interessante synthetische Kohlenhydratanaloga dar.

⁵ Berg, E. L.; Robinson, M. K.; Mansson, O.; Butcher, E. C.; Magnani, J. L. *J. Biol. Chem.* **1991**, *265*, 14869

⁶ Balfour, J. A.; Mc Tavish, D. *Drugs* **1993**, *46*, 1025

2 Spongistatine, Polyketide

2.1 Spongistatine 1-9

Aus der Familie der Spongistatine sind mittlerweile neun Vertreter bekannt (Abbildung 1), die ausnahmslos eine außerordentliche zytostatische und antineoplastische Aktivität aufweisen.⁷ Die Makrolide konnten aus Schwammextrakten der Klasse *Demospongia*⁸ in sehr geringen Ausbeuten (um 10⁻⁷ Gew.%) isoliert werden. In Analogie zur Entstehung anderer mariner Makrolide wie z.B. dem Swinholid A⁹ basieren die biogenetischen Eigenschaften der Spongistatine wahrscheinlich auf einer Art Symbiose zweier verschiedener Mikroorganismen, wobei der Symbiont der Spongiaspezies noch unbekannt ist.

Die Isolierung der Makrolide und die Strukturaufklärung erfolgte durch die Forschergruppen um Pettit,¹⁰ Fusetani¹¹ und Kobayashi,¹² wodurch auch die in der Literatur unterschiedlichen Bezeichnungen (z.B. Spongistatin 1 ≡ Altohyrtin A) zustande kommen. Die zunächst auftretenden Diskrepanzen bei der relativen Konfigurationsanalyse wurden weitestgehend bei der Bestimmung der absoluten Konfiguration von Kitagawa *et al.*,¹³ vollständig jedoch erst durch die Totalsynthesen von Evans *et al.*¹⁴ (Spongistatin 2, 1997) und Kishi *et al.*¹⁵ (Spongistatin 1, 1998) beseitigt.

⁷ Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1166

⁸ Für die Schwämme aus denen die Spongistatine 4-9 isoliert wurden, ist eine exaktere taxonomische Klassifizierung bekannt; Familie: *Spirastrellidae*, Ordnung: *Hadromerida*, Klasse: *Demospongiae*; zur Taxonomie siehe auch Erhardt, H.; Moosleitner, H. *Meerwasser Atlas*, Bd.2 wirbellose Tiere, Mergus Verlag, 1. Aufl. **1995**

⁹ Tanaka, J.; Higa, T.; Kobayashi, M.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2967

¹⁰ a) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hooper, J. N. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 130; b) Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Schmidt, J. M.; Boyd, M. R.; Christie, N. D.; Boettner, F. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1805; c) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Herald, C. L.; Gao, F.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hamel, E.; Bai, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1605; d) Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Boyd, M. R.; Christie, N. D.; Schmidt, J. M. *Nat. Prod. Lett.* **1993**, 3, 239; Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1166

¹¹ a) Fusetani, N.; Shinoda, K.; Matsunaga, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 113, 3977; b) Fusetani, N.; Shinoda, K.; Matsunaga, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3977

¹² a) Kobayashi, M.; Aoki, S.; Sakai, H.; Kawazoe, K.; Kihara, N.; Sasaki, T.; Kitagawa, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2795; b) Kobayashi, M.; Aoki, S.; Sakai, H.; Kihara, N.; Sasaki, T.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 989

¹³ Kobayashi, M.; Aoki, S.; Kitagawa, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1243

¹⁴ a) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Diaz, L. C. *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2951; b) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B.; Coleman, P. J. *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2954; c) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Diaz, L. C.; Tyler, A. N. *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2957

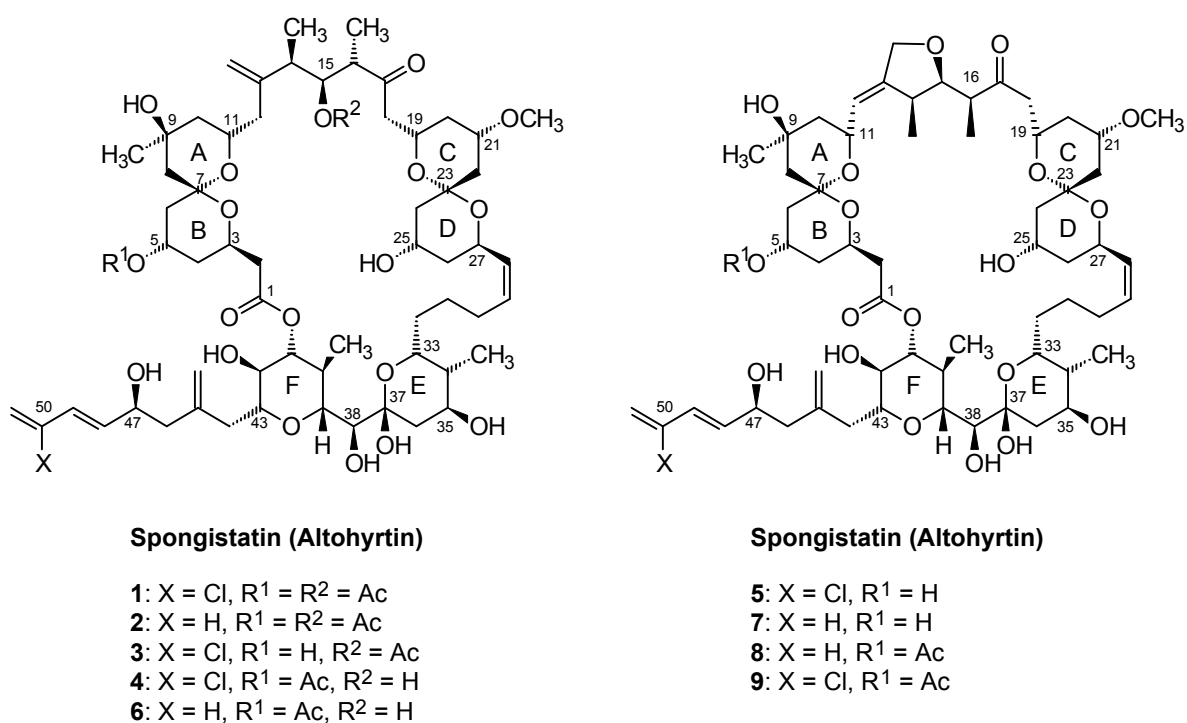


Abbildung 1: Strukturen der Spongistatine 1-9

Die Totalsynthesen solch komplexer Naturstoffe sind zwar aus akademischer Sicht von hohem Interesse, zudem sie häufig strukturelle Unklarheiten beseitigen, sie liefern aber mit Gesamtausbeuten von 0.7 % (*Evans*) und 0.002 % (*Kishi*) keinen industriell nutzbaren Zugang zu neuen Zytostatika. Das mittlerweile durch zahlreiche Fragmentsynthesen¹⁶ dokumentierte große Interesse an den Spongistatinen beruht primär auf zwei Gründen: Diese Makrolide stellen eine völlig neuartige Klasse von Mitosehemmern mit einer zytostatischen Aktivität im

¹⁵ a) Guo, J.; Duffy, K. J.; Stevens, K. L.; Dalko, P. I.; Roth, R. M.; Hayward, M. M.; Kishi, Y. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 198; b) Hayward, M. M.; Roth, R. M.; Duffy, K. J.; Dalko, P. I.; Stevens, K. L.; Guo, J.; Kishi, Y. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 202

¹⁶ a) Smith III, A. B.; Zhuang, L.; Brook, C. S.; Boldi, A. M.; McBriar, M. D.; Moser, W. H.; Murase, N.; Nakayama, K.; Verhoest, P. R.; Lin, Q. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8667; b) Smith III, A. B.; Zhuang, L.; Brook, C. S.; Lin, Q.; Moser, W. H.; Trout R. E. L.; Boldi, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8671; c) Smith III, A. B.; Lin, Q.; Nakayama, K.; Boldi, A. M.; Brook, C. S.; McBriar, M. D.; Moser, W. H.; Sobukawa, M.; Zhuang, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8675; d) Claffey, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7646; e) Paterson, I.; Oballa, R. M.; Norcross, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8581; f) Paquette, L. A.; Zuev, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5115; g) Paterson, I.; Keown, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5727; h) Hayes, C. J.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2678; i) Paterson, I.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8241; j) Hermitage, S. A.; Roberts, S. M.; Watson, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3567; k) Lemaire-Audoire, S.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 134; l) Zemribo, R.; Mead, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3895; m) Terauchi, T.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3795; n) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8545; o) Fernandez-Megia, E.; Gourlaouen, N.; Ley, S. V.; Rowlands, G., J. *Synlett* **1998**, 991; p) Kary, P. D.; Roberts, S. M.; Watson, D. J. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 213

pikomolaren Bereich dar (siehe Kapitel 2.1.1). Zum anderen stellt die Polyacetat Struktur (Kapitel 2.2) der Spongistatine ein bislang selbst durch die Totalsynthesen nicht allgemeingültig gelöstes Syntheseproblem dar. Außerdem ermöglichen biologische Tests mit diesen Segmenten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. Dadurch besteht die Möglichkeit Hinweise auf die biologisch aktive Untereinheit zu erhalten.

2.1.1 Biologische Aktivität der Spongistatine

Wie bereits in Kapitel 2 erwähnt, fallen die Spongistatine durch ihre außerordentliche zytostatische und antineoplastische Aktivität auf. Diese Wirkung beruht auf Hemmung der von den Mikrotubuli abhängigen Zellvorgängen, indem die Polymerisation der Tubulin-Untereinheiten verhindert wird. Der Wirkmechanismus ist jedoch neuartig. Zur Verdeutlichung der Wirkungsweise soll im folgenden kurz das biologische Target erklärt werden.

2.1.2 Mikrotubuli als biologisches Target

Die Mikrotubuli sind der Hauptbestandteil von Zellorganellen, wie z.B. der Mitosespindel und der Cilien und bilden daher die Grundlage der zellulären Organisation. Sie sind aus polymerem Tubulin aufgebaut, das seinerseits ein Dimer aus einer α - und einer β -Tubulin-Untereinheit darstellt. Unter physiologischen Bedingungen polymerisiert das Tubulin zu den Mikrotubuli. Dabei bindet jedes Tubulin-Molekül zwei Guanosintri-phosphat Moleküle (GTP) und hydrolysiert eines davon zu Guanosindiphosphat (GDP).¹⁷ Der so gebildete Mikrotubulus besteht aus 13 parallelen versetzt angeordneten Protofilamenten, die einen Hohlraum bilden. Die Protofilamente, in denen α - und β -Tubulin-Untereinheiten abwechselnd hintereinander liegen, verlaufen alle in die gleiche Richtung. Deshalb sind Mikrotubuli wie die Mikrofilamente polare Gebilde. Das am schnellsten wachsende Ende bezeichnet man als Plus-, das andere als Minus-Ende. In der Zelle sind die Mikrotubuli im allgemeinen so orientiert, daß das Minus-Ende zu einem Centrosom, einem Organisationszentrum weist, an dem sie entspringen. An diesem Zentrum werden seltener vorkommende γ -Tubulin-Untereinheiten vermutet.¹⁸

Die Mikrotubuli werden ständig auf- und abgebaut. Diese dynamische Instabilität ist dadurch bedingt, daß das zweite GTP an einer Tubulin-Untereinheit des Plus-Endes manchmal zu GDP hydrolysiert wird, bevor das Ende von einer weiteren Untereinheit abgedeckt werden kann. Die Zellen verändern wahrscheinlich ihre Form, indem sie die Polymerisationsgeschwindigkeit des

¹⁷ a) Voet, D.; Voet, J. G. *Biochemie*, VCH, Weinheim 1992; b) Löffler, G. *Funktionelle Biochemie*, Springer Berlin 1993

¹⁸ γ -Tubulin ist eine Komponente des Spindelpols, die für die Funktionsweise der Mikrotubuli in *Aspergillus nidulans* essentiell ist; Oakley, B. R.; Oakley, C. E.; Yoon, Y.; Jung, M. K. *Cell* 1990, 61, 1289

Tubulins regulieren. Ebenso verläuft auch die Bildung und der Abbau zellulärer Strukturen, wie z.B. der Mitosespindel, die für die Zellteilung essentiell ist.

2.1.3 Wirkungsweise der Spongistatine

Alle neun Vertreter der Spongistatine besitzen selbst gegenüber hochgradig chemoresistenten Tumorarten eine außergewöhnliche zellwachstum-inhibierende Wirkung. Spongistatin 1 ist der potenteste Vertreter dieser Substanzklasse und zeigte im Standardtest des U. S. National Cancer Instituts (NCI) Wirkung bei allen 60 getesteten humanen Zellreihen (GI_{50} 2.5-3.5 · 10⁻¹¹ M). Besondere Aktivität wurde gegenüber Lungen-, Melanom-, Dickdarm- und Gehirntumorzellen aufgezeigt.¹⁹ Die Spongistatine inhibieren die glutamatinduzierte Polymerisation von Tubulin, indem sie in der Vinka-Alkaloid-Domäne des Tubulins binden. Dadurch inhibieren sie die Bindung von GTP an Tubulin und verdrängen an Tubulin gebundenes GDP. Isotopenexperimente zeigten, daß Spongistatin 1 die Bindung von Vinblastin und Dolastin 10 an Tubulin inhibiert.²⁰ Spongistatin 1 erwies sich dabei als ein nicht kompetitiver Inhibitor. Da Dolastin 10 selbst ein nicht kompetitiver Inhibitor der Vinca-Alkaloide (Vinblastin, Vincristin) bezogen auf die Bindung an Tubulin ist, impliziert das mindestens drei Bindungsstellen für die unterschiedlichen Naturstoffe.²¹ Im Gegensatz zu den Vinca-Alkaloiden und dem antimitotischen Peptid Dolastin 10 induziert Spongistatin 1 jedoch nicht die Bildung eines GTP-unabhängigen morphologisch charakteristischen Aggregates.

Somit stellen die Spongistatine eine neuartige Klasse an Mitosehemmern dar. Mit einer zellwachstum-inhibierenden Wirkung im pikomolaren Bereich gehört Spongistatin 1 zu den aktivsten bekannten Verbindungen. Es übertrifft bei weitem die Zytotoxizität von Vinblastin und Dolastin 10. Da die Inhibierung der Tubulin-Polymerisation jedoch bei Vinblastin und Dolastin 10 stärker ausgeprägt ist, wird bei Spongistatin 1 eine hohe Affinität zu einem anderen biologischen Target, nämlich zum γ -Tubulin am Centrosom (vgl. Kapitel 2.1.2) vermutet.²²

¹⁹ Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1166

²⁰ Bai, R.; Taylor, G. F.; Cichacz, Z. A.; Herald, C. L.; Kepler, J. A.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Biochemistry* **1995**, *34*, 9714

²¹ Zur Inhibierung der Tubulinpolymerisation durch den marinen Naturstoff Dolastin 10 siehe: a) Bai, R.; Taylor, G. F.; Schmidt, J. M.; Williams, M. D.; Kepler, J. A.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Molecular Pharmacology* **1995**, *47*, 965; b) Bai, R.; Roach, M. C.; Jayaram, S. K.; Barkoczy, J.; Pettit, G. R.; Ludueña, R. F.; Hamel, E. *Biochemical Pharmacology* **1993**, *45*, 1503; c) Bai, R.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Biochemical Pharmacology* **1990**, *40*, 1859; d) Bai, R.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Biochemical Pharmacology* **1990**, *39*, 1941

²² Bai, R.; Cichacz, Z. A.; Herald, C. L.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Molecular Pharmacology* **1993**, *44*, 757; neueste Erkenntnisse können über CANCERLIT® Bibliographic Database Detailed des NCI unter <http://cnetdb.nci.nih.gov/cgi-bin/srch> abgerufen werden.

2.1.4 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Der Vergleich von biologischen Aktivitäten verschiedener Verbindungen kann bei wiederkehrenden Strukturelementen Aufschluß über pharmakophore Gruppen geben. Für Bryostatin 1 ist dieses in beeindruckender Weise von *Wender et al.*²³ demonstriert worden. Nach Identifizierung des biologischen Targets, der Protein-Kinase-C (PKC), konnten durch räumliche Überlagerung der Strukturen von Diacylglycerol, dem natürlichen Substrat der PKC, dem PKC-aktivierenden Phorbol-ester und Bryostatin 1 die pharmakophoren Gruppen per Computersimulation identifiziert werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ebenfalls von *Wender et al.* ein stark vereinfachtes Bryostatin-Analogon synthetisiert, das die biologische Aktivität von Bryostatin 1 sogar noch leicht übertrifft.²⁴

Aussagen über die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen können andererseits durch Vergleichen der biologischen Aktivität von Segmenten mit dem betreffenden Naturstoff getroffen werden. Diese Methode ist allerdings ungenauer, da die Konformation der pharmakophoren Gruppen natürlich durch die Gesamtstruktur, z.B. des Makrolids, beeinflusst wird. Für die Spongistatine bietet diese Methode jedoch einen guten Ansatz, da aufgrund der Neuartigkeit dieser Klasse von Mitosehemmern keine Verbindungen mit einem identischen biologischen Target bzw. gleicher Bindungsstelle bekannt sind (vgl. Kapitel 2.1.2). Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu Untereinheiten der Spongistatine sind trotz zahlreicher Fragmentsynthesen bislang nicht publiziert worden.

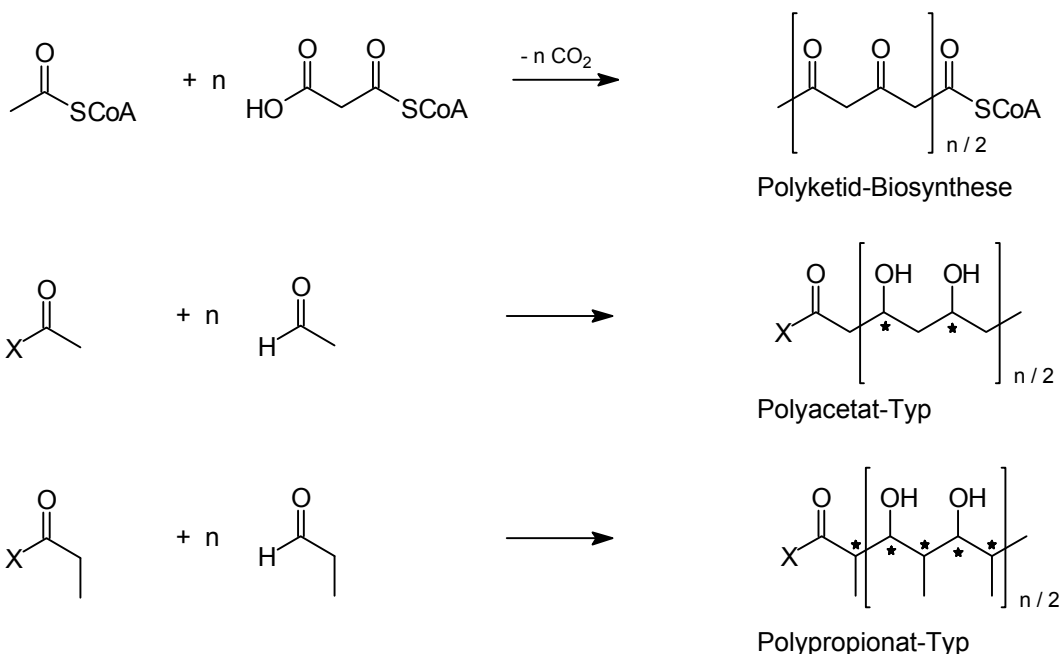
Die Untersuchung der biologischen Aktivität der in dieser Arbeit synthetisierten Spongistatin Segmente wird in Kapitel 5 beschrieben. Für die Darstellung dieser Bausteine bzw. für die Entwicklung einer auch breiter anwendbaren synthetischen Methode, stand zunächst das Polyacetat Problem (Kapitel 2.2.1) im Mittelpunkt dieser Arbeit.

²³ Wender, P. A.; Cribbs, C. M.; Koehler, K. F.; Sharkey, N. A.; Herald, C. L.; Kamano, Y.; Pettit, G. R.; Blumberg, P. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 7197

²⁴ Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lipka, B.; Park, C.-M.; Shiozaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4534

2.2 Polyketide

Die Spongistatine, Bryostatine, Phorboxazole etc. gehören zu der großen und strukturell vielseitigen Familie der Polyketide. Unter Polyketiden werden Naturstoffe verstanden, die über Polyketonsäurederivate, vornehmlich durch Bakterien und Pilze, gebildet werden.¹ Der Biosyntheseweg findet analog zur Fettsäuresynthese im Primärmetabolismus statt. Die Polyketid-Ketten werden an Multienzymkomplexen (*Polyketid-Synthasen*) aus Acetyl- und Malonyl-CoA oder auch unter Verwendung von Propionyl- und/oder Butyryl-CoA aufgebaut (Schema 1). Die Poly(β -oxocarbonsäuren) sind ab $n = 3$ in freier Form nicht stabil und werden entweder noch direkt am Enzym partiell reduziert oder durch Ester- bzw. Aldol-Kondensation cyclisiert. Durch die Variation der Starteinheit, der Sequenz der Bausteine (Acetat/Propionat/Butyrat), der Kettenlänge (bis $n > 20$), der Reduktionsschritte und der Kettenfaltungen vor der Kondensation sind mehr als 10^8 verschiedene Polyketide denkbar.²⁵ Außerdem besteht die Möglichkeit, die von den Polyketid-Synthasen abgelösten Grundgerüste in der späteren Biosynthese z.B. durch Oxidation, Methylierung, Umlagerung und bzw. oder Glykosylierung weiter zu variieren (Sekundärmetabolite). Bei der Kombination mehrerer identischer Bausteine, wie z.B. Acetat- oder Propionat-Einheiten, werden die Sekundärmetabolite als Polyacetat bzw. Polypropionat Typen bezeichnet.



Schema 1: Polyketidstrukturen

²⁵ Römpp Lexikon, *Naturstoffe*, (Hrsg.) Steglich, W.; Fugmann, S.; Lang-Fugmann, S.; Thieme Verlag, Stuttgart 1997, S. 2 und 507 f.

2.2.1 Das Polyacetat Problem

Viele biologisch aktive Naturstoffe basieren auf Polyketiden. Daher spielt die Synthese von 1,3-Funktionsgruppenabständen insbesondere unter stereochemischen Aspekten immer noch eine Schlüsselrolle in der organischen Chemie. Der klassische Vertreter für diesen Funktionsgruppenabstand ist die Aldolreaktion, die zu den wichtigsten C-C-Verknüpfungsmethoden zählt.²⁶ Mit der Addition eines Enolates an einen Aldehyd oder an ein Keton entsteht mindestens ein neues Chiralitätszentrum. Im Falle α -substituierter Enolate kann die Kontrolle der Stereochemie weitestgehend über chirale Auxiliare erreicht werden,²⁷ da der Substituent am Enolat die enantiofaciale Differenzierung²⁸ der beiden enantiotopen Aldehydseiten erleichtert. Bei α -unsubstituierten Enolaten hingegen geht die Fähigkeit zur Differenzierung zwischen den beiden enantiotopen Seiten eines Aldehyds nahezu vollständig verloren. Für die kinetisch kontrollierte Aldolreaktion von Oxazolidonborenolaten haben *Evans et al.*²⁹ eine Interpretation gegeben, die im folgenden kurz verdeutlicht werden soll.

Basierend auf dem Zimmerman-Traxler-Modell³⁰ wird angenommen, daß der Aldehydrest R im sechsgliedrigen Übergangszustand eine äquatoriale Position einnimmt (Schema 2). Da sich der Aldehyd von der Seite her nähert, die dem Isopropylrest des Oxazolidons abgewandt ist, müssen nur noch die diastereomeren Übergangszustände **I** und **II** in Betracht gezogen werden.³¹ Im Fall des Propenenolats **10a** ($Y = \text{CH}_3$) ist die sterische Wechselwirkung mit dem Isopropylrest des chiralen Auxiliars so stark, daß der Übergangszustand **II** gegenüber **I** energetisch ungünstig wird. Somit bildet sich das Aldol **11a** in einer Selektivität von über 99 % (Polypropionat Aldoltyp, vgl. Schema 1). Beim unsubstituierten Enolat **10b** ($Y = \text{H}$; Polyacetat Aldoltyp) tritt diese sterische Hinderung nicht auf. Die Übergangszustände **I** und **II** sind annähernd energetisch gleichwertig, und die diastereomeren Aldolprodukte entstehen im nahezu gleichen Verhältnis (**11b/12** : 52/48).

²⁶ Review zur Problematik der stereoselektiven Aldolreaktion mit α -unsubstituierten chiralen Enolaten: Braun, M. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 24

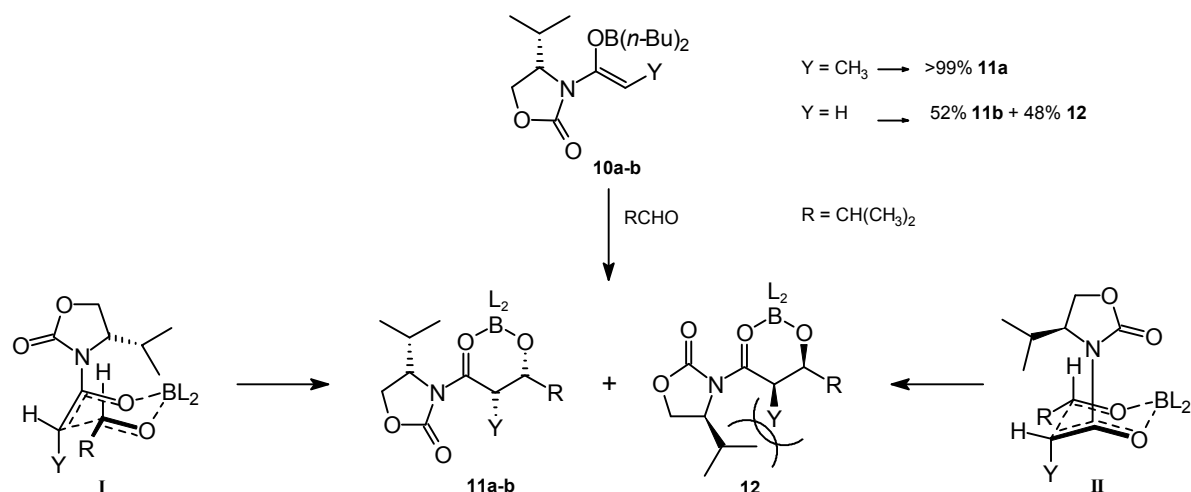
²⁷ a) Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448; b) Evans, D. A.; Ng, H. P.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446; c) Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767; d) Oppolzer, W.; Darcel, C.; Rochet, P.; Rosset, S.; De Brabander, J. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1319

²⁸ Im Hinblick auf die diastereomeren Übergangszustände, die bei diesen Reaktionen durchlaufen werden, verwenden einige Autoren den Begriff diastereofaciale Selektivität.

²⁹ a) Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109; b) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1

³⁰ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920

³¹ Daher sind in Schema 2 nur zwei der vier prinzipiell möglichen Übergangszustände gezeigt.



Schema 2: Mangelnde Stereokontrolle beim Polyacetat Typ

Eine andere auch auf Keto- und Esterenolate übertragbare Erklärung für die mangelnde enantiofaciale Selektivität α -unsubstituierter chiraler Carbonylverbindungen zieht in Betracht, daß wannen- oder twistförmige Übergangszustände mit dem sesselartigen Modell erfolgreich konkurrieren können.³²

Zur Lösung dieses Problems können α -Substituenten³³ reversibel eingeführt werden; dieses erfordert allerdings zwei zusätzliche Schritte. Auch die Verwendung von Diisopinocampheylborinaten³⁴ ist möglich, führt jedoch beim Polyacetat Aldoltyp meist nur zu mäßigen Enantioselektivitäten. Die wohl überlegenste Methode zur Aldolreaktion von α -unsubstituierten Carbonylkomponenten ist die lewissaure katalysierte Addition von Silylenolethern an Aldehyde. Diese als Mukaiyama Aldolreaktion bekannte Variante ist mit chiralen Lewissäuren auch enantioselektiv durchführbar. Gute bis sehr gute Enantioselektivitäten werden aber nur mit sterisch anspruchsvollen³⁵ oder α -Alkoxy-substituierten³⁶ Aldehyden erreicht. Diese Variante bietet somit auch keinen enantioselektiven Zugang zu alternierenden 1,3-Funktionsgruppenabständen des Polyacetat Typs (Schema 1).

³² C. H. Heathcock in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis, Vol. 3, Part B*, Academic Press, New York **1984**, Kap. 2

³³ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127

³⁴ Patterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663; für neuere Ergebnisse zu *anti* 1,5-distereoselektiven Aldolreaktionen über Borenolate siehe: Patterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585

³⁵ a) Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907; b) Parmee, E. R.; Hong, Y.; Tempkin, O.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1729; c) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363; d) Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837; e) Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4077

³⁶ Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814

Daher werden diese häufig über die diastereoselektive Reduktion von β -Hydroxycarbonylverbindungen (Aldolen) aufgebaut. Die Reduktionen nach *Evans-Tishchenko*³⁷ und *Saksena-Evans*³⁸ dienen dabei zur Einstellung der 1,3-*anti*-Stereochemie, da der Hydridtransfer intramolekular erfolgt. 1,3-*Syn*-Diole sind hingegen durch lewissaure Komplexierung des Aldols und intermolekularen Hydridtransfer zugänglich.³⁹ Da diese Reduktionen diastereoselektiv verlaufen, wird das Edukt samt der chiralen Information häufig dem *chiralen Pool* entnommen.

Alternierende Polyolketten können auch über *sequential two directional synthesis*⁴⁰ aufgebaut werden. Hierbei werden schrittweise *meso*- oder C_2 -*symmetrische* Ketten über gleichzeitige Transformationen an beiden Enden aufgebaut. Bei der Verlängerung von Ketten mit stereogenen Zentren ist Substratkontrolle erforderlich. Ist die gewünschte Kettenlänge erreicht, wird über eine asymmetrische Reaktion desymmetrisiert.

Die Nachteile dieser Strategie sind zum einen die Vielzahl der erforderlichen Stufen. Eine Verlängerung um vier Kohlenstoffatome inklusive Funktionalisierung erfordert, obwohl zweidirektional gearbeitet wird, nicht selten zehn Stufen.⁴¹ Zum anderen wirkt sich die häufig geringe Substratkontrolle in offenkettigen Systemen, die zusätzliche Equilibrierungsschritte notwendig macht, nachteilig aus. Stereochemische Anforderungen, die von symmetrischen Mustern abweichen, verhindern eine zweidirektionale Synthese und machen aufgrund der geringen Substratkontrolle, den Einsatz chiraler Reagenzien (Reagenzkontrolle) für jedes neu aufzubauende Stereozentrum unumgänglich.

Substrate, die eine bessere Substratkontrolle ermöglichen, sind rigide Systeme wie z.B. cyclische oder sogar bicyclische Verbindungen. Mit den in Kapitel 2.2.2 beschriebenen 8-Oxabicycloketonen liegen bereits vielseitig funktionalisierte Startmaterialien vor, die eine ausgezeichnete Substratkontrolle ermöglichen.

³⁷ Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447

³⁸ a) Saksena, A. K.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273; b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560

³⁹ a) Sletzinger, M.; Verhoeven, T. R.; Volante, R. P.; McNamara, J. M.; Corley, E. G.; Liu, T. M. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2951; b) Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155; c) Mori, Y.; Asai, M.; Okumura, A.; Furukawa, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5299; d) Marcantoni, E.; Alessandrini, S.; Malavolta, M.; Bartoli, G.; Belluci, M. C.; Sambri, L.; Dalpozzo, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1986

⁴⁰ Poss, C. S.; Schreiber, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9

⁴¹ Rychnovsky, S. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021

2.2.2 Oxabicyclen in der Synthese

Die [4+3]Cycloaddition von Oxyallylkationen an cyclische 1,3-Diene liefert bicyclische Ketone, die durch die Wahl der Substrate bereits vielseitig funktionalisiert sein können. Die Generierung der sauerstoffstabilisierten Oxyallylkationen kann beispielsweise aus α -halogeniertem Aceton bzw. homologen Ketonen erfolgen, wodurch siebengliedrige cyclische Ketone **13** bzw. α -Alkyl-substituierte Ketone **14** (Abbildung 2) zugänglich sind.⁴² In neuerer Zeit wurde ein Verfahren entwickelt, Oxyallylkationen aus nicht halogenierten Vorläufern darzustellen.⁴³ Durch diese Methode sind eine Vielzahl an α -Alkoxy-substituierten Ketonen **15** zugänglich.⁴⁴ Auf die über diesen Ansatz entwickelten enantioselektiven [4+3]Cycloadditionen wird in Kapitel 3.3.2 separat eingegangen.

Letztlich kann durch die Wahl des cyclischen 1,3-Diens die Funktionalisierung der Brücke variiert werden. Im folgenden werden speziell die Cycloadditionsprodukte des Furans berücksichtigt, da sie Zugang zu den angestrebten Polyolbausteinen bieten.

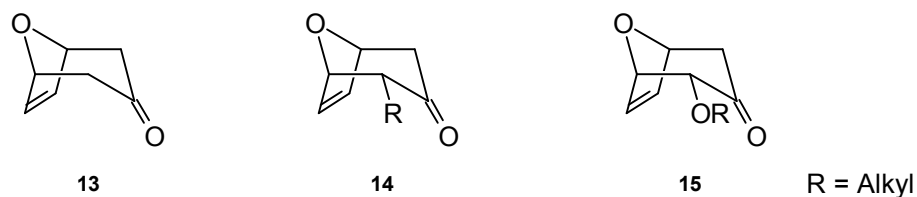


Abbildung 2: Beispiele für 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one

Schon bei der *meso*-Stammverbindung 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**13**) sind alle prochiralen Kohlenstoffatome des C_7 -Grundkörpers für eine Vielzahl von Transformationen (Abbildung 3) vorbereitet. Die acidifizierten α -Zentren bieten die Möglichkeit zu C-C-Verknüpfungen und Oxidationen, wie bei der Segmentsynthese des Spongistatin Ring E (Schema 4) gezeigt wird. Die Ketofunktion ermöglicht Olefinierungen, wie z.B. bei der Synthese des Bryostatin B-Rings,⁴⁵ aber auch oxidative Spaltungen des bicyclischen Sechsringsystems, wodurch Tetrahydrofuransysteme zugänglich sind.

⁴² Umfassende Übersicht zu [4+3]-Cycloadditionen: a) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 819; b) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. Reactions* **1983**, *29*, 163; c) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 29

⁴³ Albizzati, K. F.; Murray, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109

⁴⁴ Pierau, S.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett* **1999**, 213

⁴⁵ Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2637

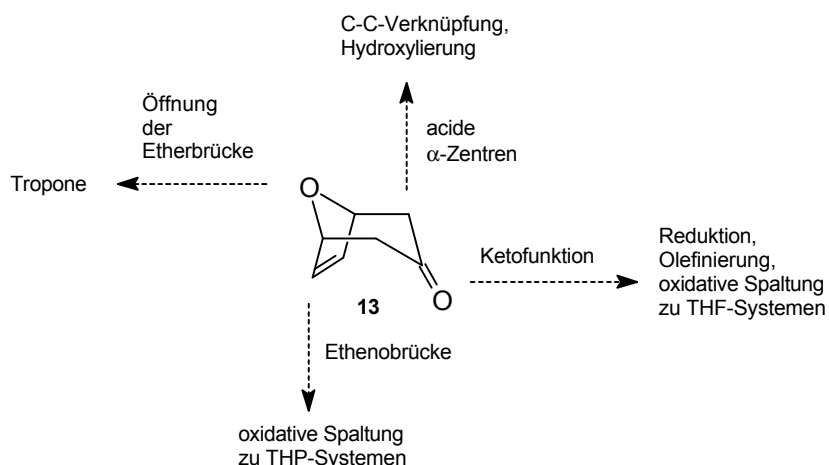


Abbildung 3: Funktionalisierungsmöglichkeiten

Der gezielte oxidative Teilabbau von 8-Oxabicyclo[3.2.1]octanen diente schon verschiedentlich zur Darstellung monocyclischer⁴⁶ oder aliphatischer⁴⁷ Strukturen. Die Ethenbrücke bietet durch oxidative Spaltung Zugang zu Tetrahydropyransystemen. Diese Methode wurde im Rahmen dieser Arbeit vielseitig erweitert, so daß nun auch β -Alkoxy- δ -valerolactone (Kapitel 4.1), anomere Anionen Precursor (Kapitel 4.4) und *cis*-C-Glycoside (Kapitel 6) zugänglich sind. Schließlich ist auch die Öffnung der Etherbrücke zu Cycloheptanonem möglich. Literaturbeispiele hierzu sowie die Entwicklung einer neuen Methode werden in Kapitel 7 beschrieben.

2.3 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die enantiomerenreine Synthese des C17-C23 (Ring C) und C31-C37 Segments (Ring E) der Spongistatine aus [4+3]Cycloaddukten. Da es sich hierbei zum einen um einen *anti*-3,5-Diol- und zum anderen um einen *syn*-3,5-Diol-Baustein handelt, soll neben den Fragmentsynthesen eine flexible und stereoselektive Methode entwickelt werden, die Zugang zu allen stereoisomeren C7-Polyketidbausteinen eröffnet. Im Vordergrund steht dabei der synthetisch anspruchsvolle Polyacetat Typ, so daß diese Methode gleichermaßen die Spongistatin Segmente B und D liefern kann. Die Termini dieser cyclischen Bausteine sollen chemodifferenziert und für nukleophile sowie elektrophile Kupplungen funktionalisiert werden.

Nach dieser Erweiterung des Oxabicyclenkonzeptes zu *pseudo* C-Glycosid Vorläufern werden ausgehend von [4+3]Cycloaddukten Routen zu β -C-Glycosiden angestrebt. Des weiteren soll

⁴⁶ Für eine Zusammenfassung siehe: Mann, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611

⁴⁷ Yadav, J. S.; Rao, C. S.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7717

mit der *de novo* Synthese ein orthogonales Schutzgruppenkonzept entwickelt werden. Der Schwerpunkt liegt auf dem Sonderfall des β -C-Mannosids. Die zu entwickelnde Methode soll jedoch auf alle weiteren *cis*-C-Glycoside übertragbar sein und somit eine allgemeingültige *de novo* Synthesemöglichkeit etablieren.

2.4 Retrosynthetische Überlegungen zu Spongistatin 1

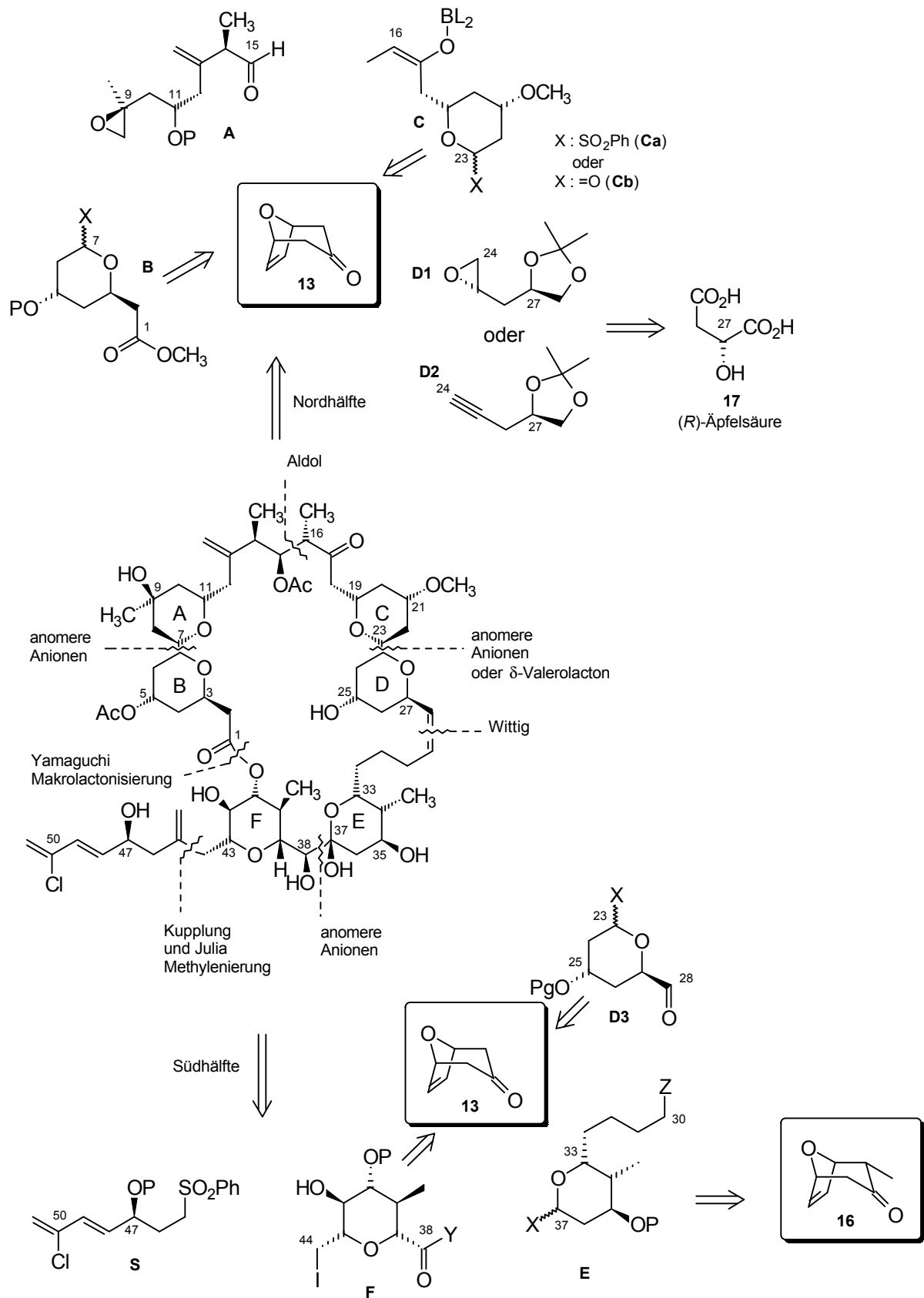
Die Spongistatine bieten mit ihren cyclischen Halbketal-, Spiroketal- und C-Glycosid-Bausteinen ein hervorragendes Synthesziel, um die hohe synthetische Flexibilität der 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (Kapitel 4.1) zu demonstrieren. Der Makrocyclus enthält sechs stereochemisch anspruchsvoll substituierte Tetrahydropyraneinheiten, von denen vier in jeweils zwei Spiroketalbausteinen vorkommen. Diese Ringe (A-D) entsprechen vom Substitutionsmuster dem des Polyacetat Aldoltyps.

Obwohl die Totalsynthese der Spongistatine nicht im Vordergrund steht, werden retrosynthetische Überlegungen angestellt. Basierend auf dem Oxabicyclenkonzept kann jeweils eine Tetrahydropyraneinheit aus einem bicyclischen Vorläufer generiert werden. Wie unter anderem im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden konnte, sind die Oxabicyclen, z.B. **13** und **16** (Schema 3), hervorragende Vorläufer, da zum einen der Tetrahydropyranring bereits vorgebildet ist und zum anderen die konvexe Struktur ausgezeichnete Substratkontrolle ermöglicht (Kapitel 4.1).

Zu bedenken ist jedoch, daß zwar alle sechs Tetrahydropyranringe (z.B. **A** - **F**) bei einer fragmentarischen Synthese aus den bicyclischen Vorläufern (**13** und **16**) synthetisiert, diese (z.B. **C** und **D3**) aber nicht zu den Spiroketaleinheiten AB oder CD gekuppelt werden können (Schema 3). Daher müßten diese Fragmente aus einem C-Glycosid Precursor und einem entsprechend funktionalisierten C5-Baustein generiert werden. Diese Kupplungen könnten entweder über anomere Anionen (**Ca**) mit einem C5-Epoxidbaustein (**D1**)⁴⁸ oder durch nukleophilen Angriff eines C5-Acetylenanions (**D2**) auf ein β -Alkoxy- δ -valerolacton (**Cb**) erfolgen.⁴⁹ Analoge Überlegungen gelten für das Spiroketalfragment AB.

⁴⁸ Für ähnliche Kupplungen zur Synthese des Milbemycin Spiroketalfragments siehe: Greck, C.; Grice, P.; Ley, S. V.; Wonnacott, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5277

⁴⁹ Für ähnliche Kupplungen zur Synthese des Avermectin B_{1a} Spiroketalfragments siehe: Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dubé, D.; Hodges, P. J.; André, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2776



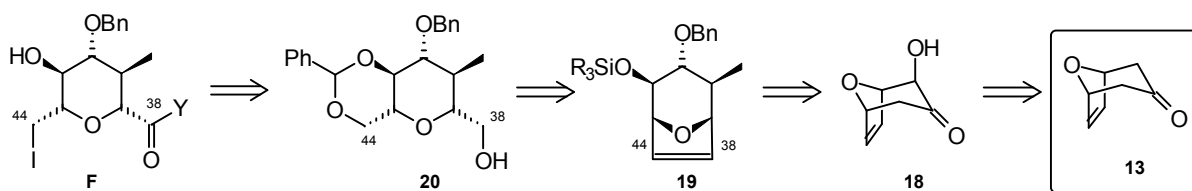
Schema 3: Retrosynthese zu Spongistatin 1

Für die Verknüpfung der beiden Spiroketaeinheiten bietet sich eine Aldolkupplung der C15-C16 Bindung nach *Paterson et al.* an.⁵⁰ Die Aldolreaktion verläuft stereoselektiv über das entsprechende *trans*-Lithium- oder Borenolat.

Eine weitere Kupplung über anomere Anionen (**E**, z.B. X = SO₂Ph) bietet sich für das südliche Fragment bei der C37-C38 Knüpfung an. Studien von *Beau et al.*⁵¹ an Glycosiden haben gezeigt, daß der entsprechende Kupplungspartner (hier Segment **F**, C38) eine Funktionalitätsnummer (FN) = 3 aufweisen muß, um die spontane Eliminierung des Sulfons zu verhindern. In der Totalsynthese nach *Evans et al.*¹⁴ wurde beispielsweise das korrespondierende Benzotriazolamid (**F**) verwendet. Die Kupplung der Seitenkette ist mit gleichzeitiger Julia Methylierung⁵² geplant. Dafür wäre nach Deprotonierung an C45 zunächst die Kupplung mit dem Iodid an C44 erforderlich. Eine erneute *in situ* Deprotonierung könnte dann die Reaktion mit Iodmethyl-Magnesiumchlorid sowie die Substitution des Sulfons unter Methylierung ermöglichen.

Die Kombination der *nördlichen* und *südlichen* Hälfte sollte über eine Wittig Reaktion die *Z*-Doppelbindung zwischen C28 und C29 generieren, durch *Yamaguchi Makrolactonisierung*⁵³ den Ester an C1 bilden und somit das Makrolid schließen.

Die Synthese des Rings **F** erfolgte durch *H. Kim*⁵⁴ und wird in Schema 4 kurz skizziert. Die Retrosynthese des Segments zeigt, daß alle fünf Stereozentren ausgehend vom *meso*-Stamm bicyclus **13** selektiv aufgebaut werden können. Die Desymmetrisierung erfolgt bereits bei der ersten Silylenoletherbildung durch eine chirale Base. Die nachfolgende Rubottom Oxidation liefert das α -Hydroxyketon **18** in enantiomerenreiner Form (vgl. Kapitel 3.3.1). Die weiteren Schritte bis zum Benzylidenacetal **20** erfolgen dann stereoselektiv über Substrat- bzw. Reagenzkontrolle.



Schema 4: Retrosynthese Spongistatin Ring **F**

⁵⁰ Paterson, I.; Wallace, D. J.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8545

⁵¹ Beau, J.-M.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6189

⁵² a) De Lima, C.; Julia, M.; Verpeaux, J.-N. *Synlett* **1992**, 133; b) vgl. Fußnote 16a

⁵³ Inanaga, I.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989

⁵⁴ H. Kim, Dissertation, Universität Hannover **1999**

Die Segmente B, C, D (Kapitel 4.1) und E (Kapitel 4.6) werden im Ergebnisteil ausgiebig beschrieben. Zentrale Bausteine in der Retrosynthese (Schema 3) sind dabei die cyclischen *syn*- und *anti*-3,5-Diolbausteine mit 1,7-chemodifferenzierten Termini (**B**, **C**, **D3**, **E**). Diese substituierten Tetrahydropyrane sind je nach Funktionalität des anomeren Zentrums C-Glycosid Vorläufer. Durch C-C Verknüpfung am anomeren Zentrum entstehen C-Glycoside.

Die Entwicklung des Oxabicyclenkonzeptes zu den C-Glycosid Vorläufern, wie sie z.B. für die Segmentsynthesen der Spongistatine erforderlich sind, wird in Kapitel 4.1 beschrieben, die Weiterentwicklung zu β -C-Glycosiden hingegen im Anschluß in Kapitel 6. Das Interesse an C-Glycosiden insbesondere in der β -(*cis*)-Anordnung, z.B. für die Wirkstoffsuche, soll in Kapitel 3 kurz erläutert werden.

3 C-Glycoside

Bis Anfang der fünfziger Jahre wurden Kohlenhydrate nur als Gerüstbestandteile, Schutzgruppen sowie als Energiespeicher angesehen. Die große Zahl biologischer Polymere, in denen Kohlenhydrate und Proteine kovalent miteinander verknüpft sind (Glycoproteine) war noch unbekannt. Erst in den letzten zwanzig Jahren konnte gezeigt werden, daß kovalent verknüpfte Glykokonjugate aus Kohlenhydraten und Proteinen ubiquitär unter anderem als Membranbestandteile vorkommen.⁵⁵ Glykokonjugate aus Kohlenhydraten und Lipiden (Glycolipide) oder Phospholipiden (Glycophospholipide) sind ebenfalls ein Bestandteil der Zellmembran. Bei diesen Substanzen trägt vor allem der Kohlenhydratteil die biologische Information.⁵⁶ Die Membranen unterschiedlicher Zelltypen unterscheiden sich voneinander in der Zusammensetzung sowie der Anordnung und Beweglichkeit der Komponenten. Eine zentrale Aufgabe des Immunsystems im Säugetier-Organismus ist die Erkennung von körpereigenen und -fremden Strukturen. Es überwacht die Konstanz der zellulären Oberflächen im Organismus und reagiert, wenn die Toleranzgrenzen der körpereigenen Oberflächenstrukturen überschritten werden. Membranglycoproteine und -lipide bzw. deren Oligosaccharidbestandteile determinieren diese Toleranzgrenzen. Diese Stoffe sind somit für spezifische Immunreaktionen von entscheidender Bedeutung. Sie erfüllen wichtige Funktionen bei der Zell-Zell-Erkennung und -Wechselwirkung, bei der Zellwachstumskontrolle, der Krebsentstehung sowie bei der Wechselwirkung mit bioaktiven Faktoren wie z.B. Enzymen, Hormonen, Bakteriotoxinen und Viren. Beispielsweise verändern sich die Glycosphingolipide, bei bösartigem Zellwachstum signifikant. Dabei wird vor allem die Struktur des hydrophilen Kohlenhydratrestes vereinfacht.⁵⁷

Die große synthetische Herausforderung besteht in der Modifikation der Oligosaccharidbausteine und deren Verknüpfung mit Lipiden, Phospholipiden und Proteinen. Diese Analoga sind zur Gewinnung von Erkenntnissen über die molekulare Wirkungsweise bis hin zur Ableitung neuer physiologischer Wirkprinzipien nützlich, zumal einheitliche Verbindungen aus biologischem Material oft nur schwer zugänglich sind.⁵⁸

C-Glycoside sind als Analoga von biologisch aktiven Kohlenhydraten besonders interessant, da sie aufgrund der fehlenden (Halb-) Acetalstruktur extrem hydrolysestabil sind. Die daraus resultierende stereochemische Stabilität eröffnet Wege zu pharmakophoren Gruppen und zu

⁵⁵ Montreuil, J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1980**, *37*, 157

⁵⁶ Hakamori, S. *Annu. Rev. Biochem.* **1981**, *50*, 733

⁵⁷ Feizi, T. *Nature* **1985**, *314*, 53

⁵⁸ Schmidt, R. R. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 213

neuen Enzyminhibitoren, mit Strukturen, die über herkömmliche Zuckerchemie nur schwer oder gar nicht aufgebaut werden können.

3.1 Definition von C-Glycosiden

C-Glycoside liegen vor, wenn das Sauerstoffatom der *exo*-glycosidischen Bindung eines beliebigen O-Glycosids durch ein Kohlenstoffatom ersetzt ist. Weitere *exocyclische* Substituenten dürfen nur Kohlenstoff, Wasserstoff sowie Hydroxygruppen sein, wobei mindestens eine OH-Gruppe an den Ring gebunden ist.

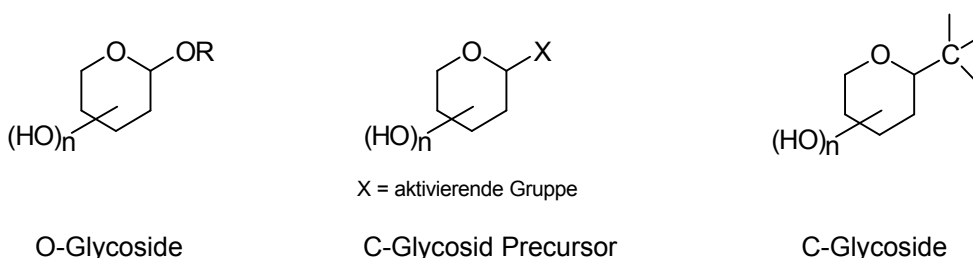


Abbildung 4: Definition von C-Glycosiden

Die Hydrolysestabilität der C-Glycoside qualifiziert diese Substanzklasse geradezu als Glycosidase-Inhibitoren. Diese können sowohl hoch- als auch niedermolekular sein.⁵⁹ Die inhibitorische Wirkung dieser Substrat- oder Übergangszustands-Analoga beruht vor allem auf der Wechselwirkung (z.B. des Amins **21**, vgl. Abbildung 5) der Inhibitoren mit den sauren Gruppen im aktiven Zentrum des Enzyms. Dieses leitet am Substrat die Hydrolyse der glycosidischen Bindung ein oder stabilisiert als Carboxylatanion das Glycosylkation.⁶⁰

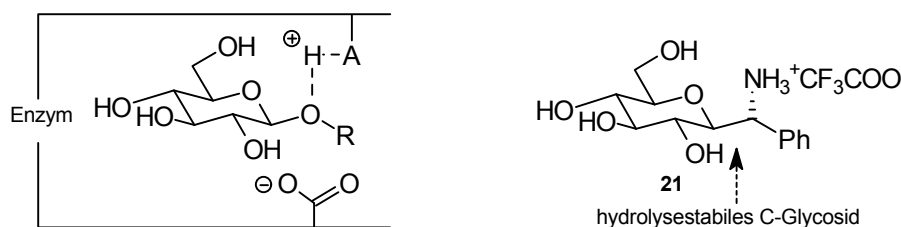


Abbildung 5: Wirkungsweise einer β -Glycosidase und eines β -Glycosidase-Inhibitors

⁵⁹ Schmidt, R. R.; Dietrich, H. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1348

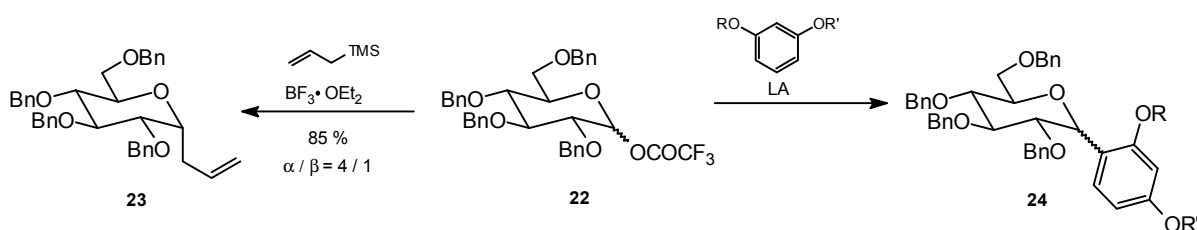
⁶⁰ Lalegerie, P.; Legler, G.; You, J. M. *Biochimica* **1982**, *64*, 977

Ein hervorragender Glycosidase-Inhibitor ist beispielsweise die Acarbose, welche zur Behandlung von Diabetes eingesetzt wird.⁶¹

3.2 Problematik in der β -C-Glycosid Synthese

Die gängigste Methode zur Darstellung von C-Glycosiden geht von elektrophilen Zuckerderivaten aus, d.h. von aktivierenden Gruppen am anomeren Zentrum. Verallgemeinernd gilt, daß jede aktivierende Gruppe, die die Bildung von O-Glycosiden ermöglicht, auch zur Darstellung von C-Glycosiden geeignet ist. Aufgrund des fehlenden anomeren Effekts bei C-Glycosiden wird ihre Stereochemie jedoch vollständig durch stereoelektronische Effekte bestimmt. Hinzu kommt, daß auch Nachbargruppeneffekte bei C-Glycosiden eine untergeordnete Rolle spielen. Daraus resultiert, daß α -substituierte C-Glycoside sehr viel leichter zugänglich sind als die korrespondierenden β -Epimere.

Für eine umfassende Übersicht der stereochemischen Problematik bei der Darstellung von C-Glycosiden aus Zuckern sei auf die Literatur verwiesen.⁶² Im folgenden wird nur ein kurzer Einblick in einige Methoden zur β -C-Glycosid Darstellung gegeben. Beispielsweise ergeben Cyanierungen des anomeren Zentrums meistens Gemische aus α - und β -C-Glycosiden. Gute Stereoselektivitäten lassen sich im Mannosefall durch Nachbargruppeneffekte oder durch die Trichloracetimidat Methode allerdings zu Gunsten des α -Glycosids erzielen. Auch Alkylierungen mit Allylsilanen verlaufen normalerweise unter α -Selektivität (\rightarrow **23**).



24	LA	R	R'	24 [%]	α : β
a	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Me	Me	81	0 : 100
b	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	TMS	H	95	100 : 0
c	ZnBr_2	TMS	H	67	0 : 100

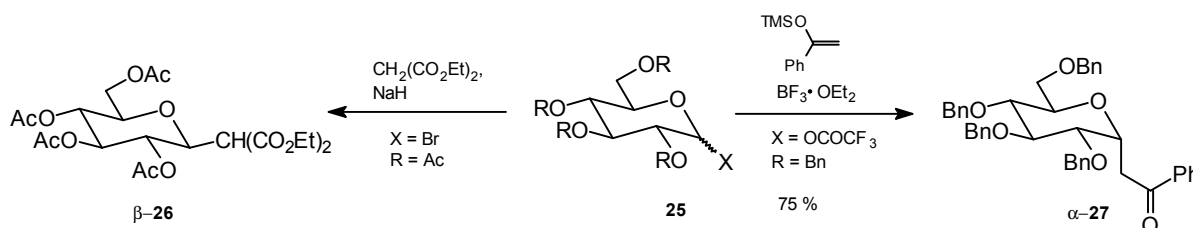
Schema 5: α -/ β -Selektivität bei C-Glycosidierungen

⁶¹ Mehnert, H. *Arzneimitteltherapie* **1990**, 8, 378

⁶² Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides*, Tetrahedron Org. Chem. Series Vol. 13, Pergamon **1995**, sowie darin zitierte Literatur

β -C-Glycoside **24a** und **24c** können über eine geeignete elektrophile aromatische Substitution dargestellt werden. Die Selektivität ist aber stark von den aromatischen Substituenten und der verwendeten Lewisäure abhängig, wie aus Schema 5 ersichtlich wird.

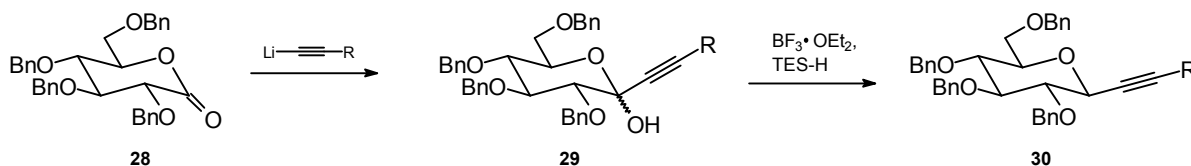
Substitutionen von anomeren aktivierenden Gruppen mit Esterenolaten⁶³ verlaufen β -selektiv. Auch die direkte Umsetzung von glycosidischen Halbacetalen mit Esterenolaten unter Reformatsky Bedingungen ist außer für Mannose-Typen β -selektiv⁶⁴ möglich (\rightarrow β -**26**, Schema 6). Analoge Reaktionen mit Silylenolethern oder Enaminen hingegen führen bevorzugt zum α -C-Glycosid (\rightarrow α -**27**).



Schema 6: Selektivität bei Esterenolaten und Silylenolethern

Auch die anomeren Funktionalisierungen, die im Laufe dieser Arbeit für die Polyketidbausteine aus Oxabicyclen (Kapitel 4.2 und 4.4) etabliert wurden, sind für die Darstellung von C-Glycosiden geeignet und stellen somit C-Glycosid Vorläufer dar.

Die C-C Knüpfung ist beispielsweise durch Reaktionen von Zuckerlactonen **28** mit metallorganischen Reagenzien und anschließender Reduktion der entstehenden Lactole **29** zu C-Glycosiden **30** möglich. Die Reduktion mit Triethylsilan und Lewisäuren verläuft meistens mit einer sehr guten β -Selektivität.⁶⁵



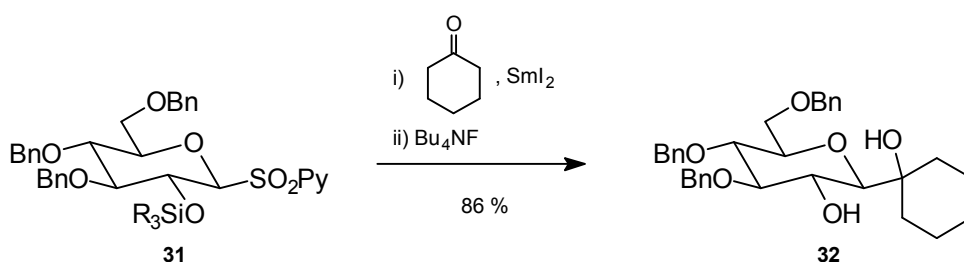
Schema 7: β -Selektivität über Zuckerlactone

Auch eine anomere Sulfongruppe (z.B. **31**, Schema 8) ist für C-C Verknüpfungen geeignet. Sie fungiert nicht nur als Carbanionen stabilisierende Gruppe (Kapitel 4.4) sondern auch als

⁶³ Hanessian, S.; Liak, T. J.; Dixit, D. M. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 1268

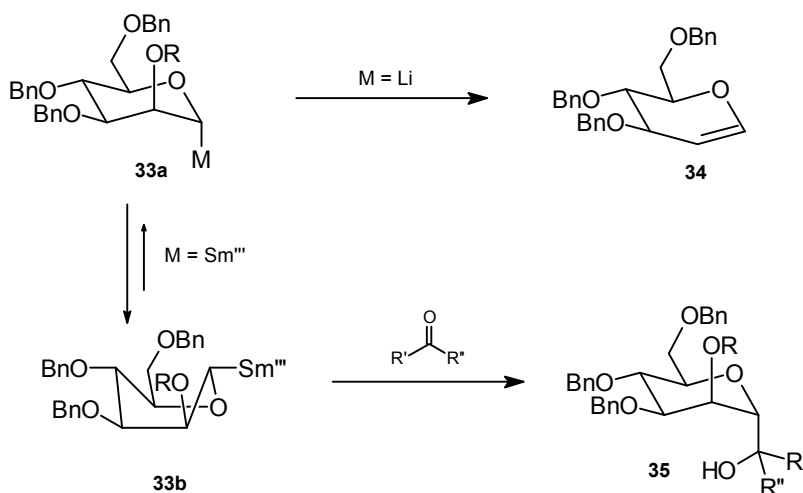
⁶⁴ Shen, Y.; Xin, Y.; Zhao, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6119

anomere Fluchtgruppe. Allerdings ist nur die Substitution mit Aryl-, Vinyl- und Alkynyl-Zinkreagenzien möglich. Ausgeprägte α -Selektivitäten sind allerdings nur an 6-substituierten Tetrahydropyranen zu erzielen, höher substituierte Systeme führen zu α/β Gemischen.⁶⁶ Die Umpolung der anomeren Reaktivität an Glycosyl-2-sulfonen ist auch mittels SmI_2 möglich und führt nach Kupplung mit einem Elektrophil zu β -C-Glycosiden **32**.⁶⁷



Schema 8: β -Selektivität im Glucofall

In der Mannose-Reihe führen solche Umpolungen aufgrund der 1,2-*anti*-Anordnung des freien anomeren Elektronenpaares und der Hydroxygruppe an C2 häufig durch 1,2-Eliminierung zu Glycalen **34**. Da Mannosyl-Sm(III)-Verbindungen die Boat-Konformation **33b** bevorzugen, kann die Eliminierung verhindert werden; Kupplungen führen dann aber zu α -C-Mannosiden **35**.



Schema 9: Probleme im Mannose Fall

⁶⁵ Lancelin, J. M.; Zollo, P. H. A.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4833

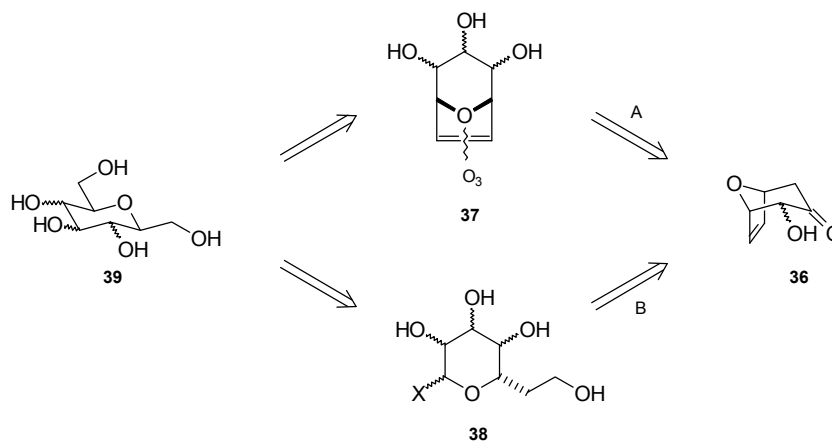
⁶⁶ Brown, D. S.; Ley, S. V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4869

⁶⁷ Mazéas, D.; Skrydstrup, T.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 909

Wie allein dieser kurze Einblick zeigt, ist die Stereokontrolle gerade bei der Darstellung von C-Glycosiden stark vom Substrat (Glycosid) sowie den verwendeten Reagenzien und Katalysatoren abhängig. Bislang gibt es keine allgemeingültige, stereoselektive Methode zur Darstellung von C-Glycosiden. In den meisten Fällen bietet eine Methode nur Zugang zu bestimmten C-Glycosiden und versagt bei anderen, häufig sogar ähnlichen Strukturen.⁶⁸ Zudem nimmt die Mannose-Serie mit der axialen Hydroxygruppe an C2 häufig eine Sonderstellung ein. Einerseits sind die dirigierenden Nachbargruppeneffekte unterschiedlich zur Glucose-Serie, in welcher die C2 Hydroxygruppe äquatorial steht, andererseits neigt der Mannose-Typ leicht zu Eliminierungen, sobald ein freies Elektronenpaar axial am anomeren Zentrum entsteht.

3.3 Retrosynthese von β -C-Glycosiden

Zur geplanten *de novo* Synthese von C-Glycosiden aus Oxabicycloketonen bestehen prinzipiell zwei Möglichkeiten (Schema 10). Die Synthese kann z.B. durch Öffnung des Bicyclus zu Glycosiden **38**, die eine aktivierende Gruppe am anomeren Zentrum tragen (C-Glycosid Precursor, Weg B) und anschließender C-C Verknüpfung erfolgen. Bei dieser Route bestehen aber prinzipiell die gleichen Selektivitätsprobleme wie bei der Darstellung von C-Glycosiden aus Zuckern.



Schema 10: Synthesemöglichkeiten von C-Glycosiden aus Oxabicycloketonen

Die zweite Möglichkeit (Weg A) bietet den Vorteil, die fixierte *cis*-Stereochemie der Brückenkopfzentren auszunutzen und eine völlige β -Selektivität durch Ozonolyse der Doppelbindung (\rightarrow **37**) zu erreichen. Obwohl dafür alle weiteren Stereozentren aufgebaut

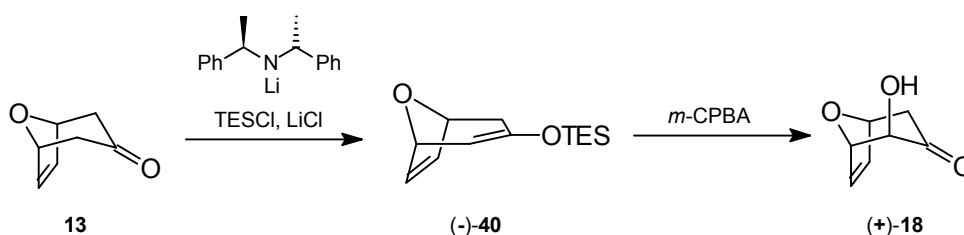
⁶⁸ a) Skrydstrup, T.; Jarreton, O.; Mazéas, D.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 655; b) Stork, G.; Suh, H. S.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7054

werden müssen, bietet diese Synthese mehrere Vorteile. Einerseits können die Alkoholfunktionen direkt differenziert und orthogonal geschützt werden, so daß jede Hydroxyfunktion selektiv für weitere Transformationen zugänglich ist. Andererseits können nicht nur die C-Glycoside der korrespondierenden wohlfeilen Zucker aus dem *chiralen Pool* synthetisiert werden. Die *de novo* Synthese ermöglicht sowohl die Einstellung der *nicht-natürlichen L*-Stereochemie als auch die der entsprechenden *desoxy*-Zucker.

Der Zugang zu enantiomerenreinen Vorläufern der *cis*-C-Glycoside sollte mit der ersten Hydroxylierung zu den α -Hydroxyketonen **36** erfolgen (Schema 10), da ansonsten die unsymmetrisch substituierten bicyclischen Polyole **37** eine Racematspaltung auf später Stufe erforderlich machen würden. Dieses bedeutet, daß sowohl die axialen als auch äquatorialen α -Hydroxyketone optisch rein zugänglich sein müssen.

3.3.1 Desymmetrisierung mit chiralen Lithiumamid Basen

Ein enantiomerenreiner Zugang zu den axialen bicyclischen α -Hydroxyketonen ist über die von *Simpkins et al.* entwickelte asymmetrische Deprotonierung⁶⁹ möglich. Mit chiralen Lithiumamid Basen können sowohl Alkylierungen⁷⁰ als auch Hydroxylierungen⁷¹ am α -Ketozentrum von oxabicyclischen Systemen erfolgen. Die für die Darstellung von polyoxygenierten C-Glycosiden interessante α -Hydroxylierung wurde ausgiebig von *I. Rose* am Stammbicyclus **13** untersucht (Schema 11). Optimal erwies sich dabei eine zweistufige Sequenz über die Oxidation des korrespondierenden Silylenolethers. Die Desymmetrisierung der *meso*-Ausgangsverbindung **13** erfolgt bei der Darstellung des Silylenolethers (-)-**40**. Durch *internal quench*, LiCl-Zusatz und tiefe Reaktionstemperaturen kann der Silylenolether (-)-**40** und das korrespondierende axiale α -Hydroxyketon (+)-**18** optisch rein erhalten werden.⁷²



Schema 11: Enantiomerenreines axiales α -Hydroxyketon

⁶⁹ Cox, P. J.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, 2, 1

⁷⁰ Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1001

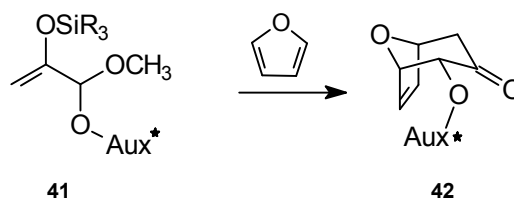
⁷¹ I. Rose, Dissertation, Universität Hannover **1997**

⁷² Zur Optimierung dieser Methode siehe H. Kim, Dissertation, Universität Hannover **1999**; H. Reuter, Dissertation in Vorbereitung

Die Hydroxylierung z.B. mit *m*-CPBA gelingt aufgrund der konvexen bicyclischen Struktur selektiv axial. Äquatoriale Alkoxyketone **42** sind durch die asymmetrische [4+3]Cycloaddition erhältlich.

3.3.2 Asymmetrische [4+3]Cycloaddition

Beginnend mit der von *Hoffmann et al.* beobachteten π -facialen Selektivität an Pinofuran,⁷³ sind in den letzten Jahren einige Ansätze zur asymmetrischen [4+3]Cycloaddition entwickelt worden.⁷⁴ Allerdings lassen sie meistens eine breite Anwendbarkeit bezüglich der Substrate und akzeptable Ausbeuten oder Stereoselektivitäten vermissen. Sowohl für die marine Naturstoffsynthese als auch für die Synthese der C-Glycoside waren Cycloaddukte mit einem Chiralitätszentrum α -ständig zur Carbonylgruppe interessant. Dieses Substitutionsmuster erfordert ein planares Allylkation in chiraler Umgebung (Schema 12), das für die nachfolgende Reaktion z.B. mit Furan noch ausreichend reaktiv sein muß. Zudem muß diese Reaktion eine ausreichende π -faciale Selektivität ermöglichen. Als optimal haben sich Silylenolether von Pyruvaldehyddimethylacetal (\rightarrow **41**) herausgestellt. Variationen des chiralen Auxiliars am acetalischen Zentrum wurden im Hinblick auf die Selektivität in der nachfolgenden Cycloaddition ausführlich von *C. B. W. Stark* und *U. Eggert* untersucht.⁷⁵



Schema 12: Asymmetrische [4+3]Cycloaddition

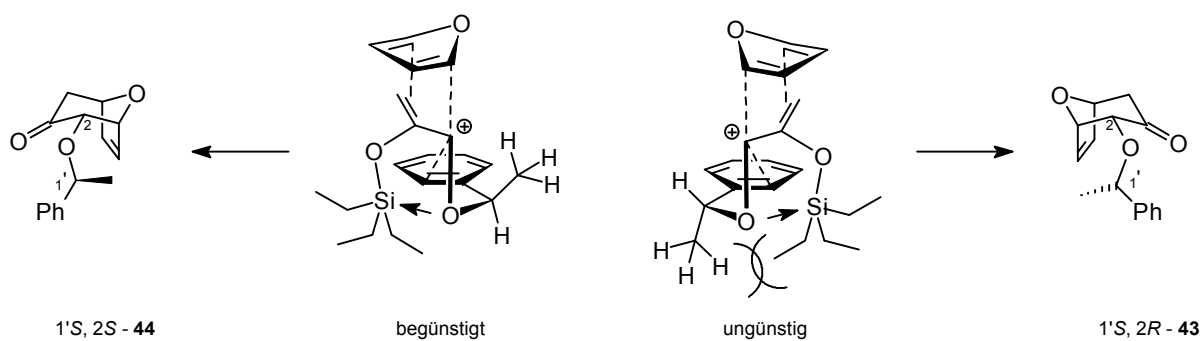
Die höchsten Selektivitäten und Ausbeuten wurden mit 1-Phenylethanol als chiraalem Auxiliar erzielt. Wie Schema 13 zeigt, resultiert die ausgezeichnete Stereoselektivität wahrscheinlich aus der Abschirmung einer π -Seite des Allylkations durch den Phenylring. Des weiteren kann eine intramolekulare Wechselwirkung zwischen Silicium und dem Ethersauerstoff des Auxiliars

⁷³ Köver, A.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6831

⁷⁴ a) Wagner, D.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2131; b) Lautens, M.; Aspiotis, R.; Colucci, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10930; c) Walters, M. A.; Arcand, H. R.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1478; d) Davies, H. M. L.; Ahmed, G.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10774; e) Kende, A. S.; Huang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3353; f) Harmata, J.; Jones, D. E.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1578.

⁷⁵ Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337

angenommen werden.⁷⁶ Durch *S. Pierau* wurde die Anwendung der Reaktion auf höher substituierte Systeme erweitert. So können auch α , α' -disubstituierte oder auch α -quartäre Bicycloketone durch die asymmetrische [4+3]Cycloaddition erhalten werden. Zudem ist durch die Verwendung von 1-Naphthylethanol als chiraalem Auxiliar obige Reaktion sowohl diastereomeren- als auch enantiomerenrein möglich.⁷⁷



Schema 13: Übergangszustände der asymmetrischen [4+3]Cycloaddition

⁷⁶ S. Pierau, Dissertation, Universität Hannover **1997**

⁷⁷ a) Pierau, S.; Stark, C. B. W.; Hoffmann, H. M. R. Publikation in Vorbereitung b) Zu weiteren Funktionalisierungen durch Verwendung von 3-substituierten Furanen siehe H. Beck, Dissertation, Universität Hannover **1998**

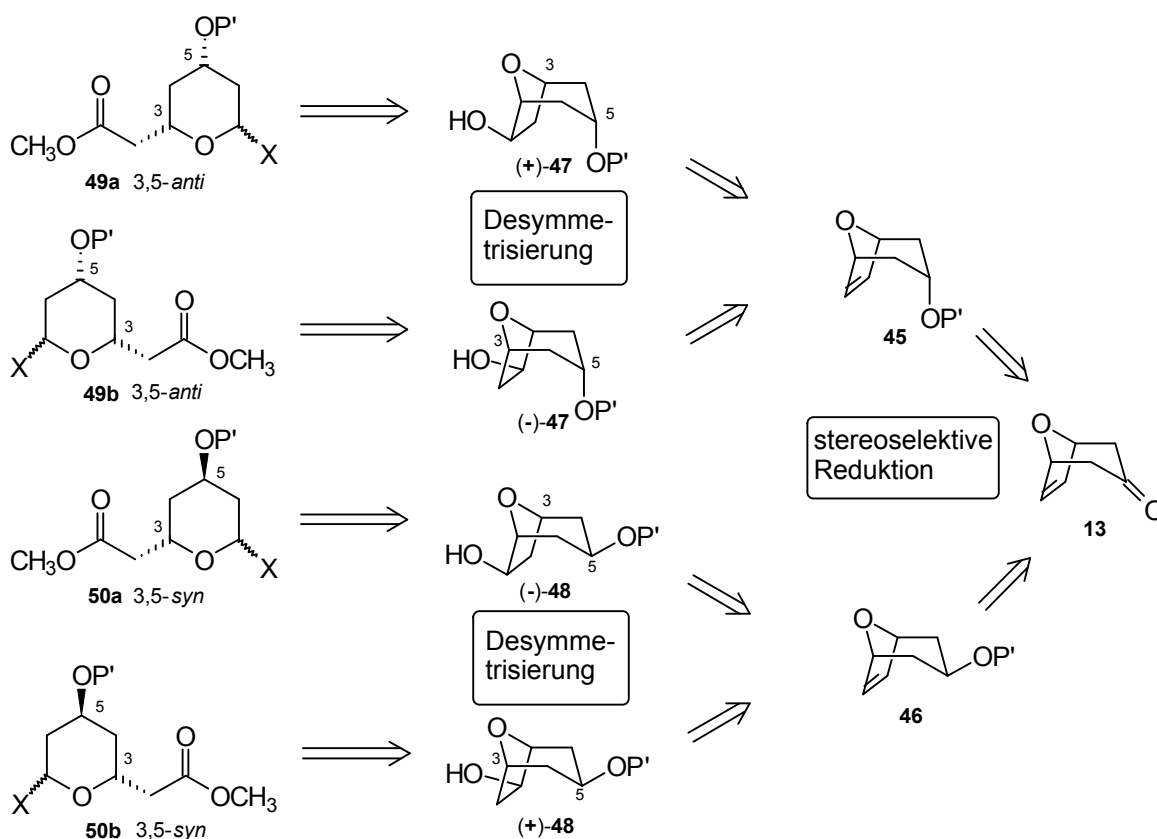
II Diskussion und Ergebnisse

4 Synthese der Spongistatin Segmente

Wie bereits in Kapitel 2.2 erwähnt, gehören die Spongistatine zur strukturell vielseitigen Familie der Polyketide. Einige Untereinheiten, insbesondere die Ringe B, C und D (Abbildung 1) stellen reine Polyacetat Bausteine dar. Da es bislang keine Methode gibt, die die *de novo* Synthese sämtlicher Polyacetat Strukturen zuverlässig und in hoher optischer Reinheit ermöglicht (Kapitel 2.2.1), steht nicht nur die Synthese der Naturstoffsegmente sondern die Entwicklung einer Methode, die Zugang zu allen cyclischen 3,5-Diolen des Polyacetat Typs ermöglicht, im Mittelpunkt dieses Kapitels.

4.1 Syn- und anti-Diole vom Polyacetat Typ

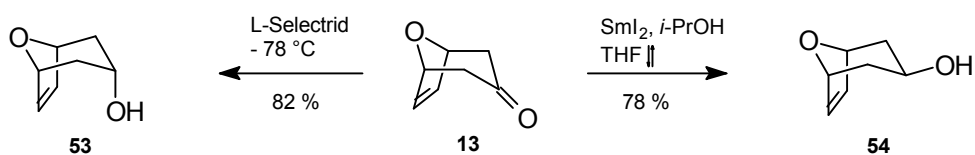
Ausgehend vom bicyclischen *meso*-Keton **13** galt es zunächst eine Route zu allen vier möglichen stereoisomeren 1,7-chemodifferenzierten 3,5-Diolen zu finden. Diese Verbindungen entsprechen cyclischen Polyacetat Bausteinen auf C7 Basis.



Schema 14: Retrosynthese cyclischer Polyacetat Bausteine

4.1.2 Stereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion

Die Carbonylfunktion kann in einer Kombination von Reagenz- und Substratkontrolle aufgrund der konvexen bicyclischen Struktur mit komplexen Metallhydriden,⁸³ wie z.B. L-Selectrid®, selektiv zum axialen Alkohol **53** reduziert werden (Schema 16). Problematisch erweist sich bei der oxidativ wäßrigen Aufarbeitung die hohe Wasserlöslichkeit des Alkohols. Daher empfiehlt sich eine 24-stündige kontinuierliche flüssig-flüssig Extraktion, mit welcher der axiale Alkohol **53** in einer Ausbeute von 82 % isoliert werden konnte. Der Zugang zum äquatorialen Alkohol **54** gelang zunächst über eine Mitsunobu-Inversion des axialen Alkohols.⁸⁴



Schema 16: Diastereoselektive Reduktionen

Die direkte selektive Reduktion der Carbonylfunktion zum äquatorialen Alkohol **54** *via* SET (*single electron transfer*) wurde ausgiebig von J. Treu⁸⁵ untersucht und konnte im Rahmen dieser Arbeit für das bicyclische Stammsystem **13** (Schema 16) durch Verwendung von 2.3 Äquivalenten Samariumdiiodid bis zu einer Ausbeute von 78 % optimiert werden.

Somit war das erste Synthesziel, die diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion, die mit dem axialen Alkohol **53** zum *anti*- und mit dem äquatorialen Alkohol **54** zum *syn*-Enantiomerenpaar (Schema 14) führen soll, erreicht. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Sequenz für den axialen bicyclischen Alkohols **53** entwickelt, die korrespondierende Route des äquatorialen Alkohols **54** wurde von M. Mentzel⁸⁶ verfolgt.

Die Sequenz zum *anti*-3,5-Diol wurde zunächst mit dem Methylether **55** untersucht (Schema 17), da die Methoxygruppe sowohl der Funktionalität an C21 im Spongistatin (Abbildung 1) als auch der an C35 im Phorboxazol (Abbildung 7) entspricht. Nachdem die ersten Funktionalisierungen der Tetrahydropyranenheiten gelungen waren (Kapitel 4.2), wurden diese Ergebnisse auch auf das Benzyl-geschützte System übertragen, um die Anwendung dieser Methoden auf konventionellere Schutzgruppen zu demonstrieren. Aus dem Benzyl-

⁸³ Cummins, W. J.; Drew, M. G. B.; Mann, J.; Walsh, E. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 167

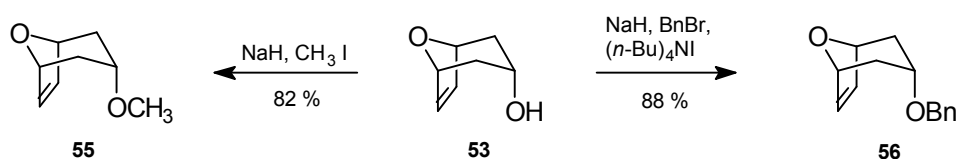
⁸⁴ M. Mentzel, Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**

⁸⁵ Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4650

⁸⁶ M. Mentzel, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover

geschützten axialen Alkohol **56** wurde zuvor schon von *T. Lampe*⁸⁷ der Ring A des Bryostatins synthetisiert.

Aus den untersuchten Methylierungsreagenzien Methyltriflat, Methyltosylat, Dimethylsulfat und Methyljodid erwies sich letzteres in Kombination mit Natriumhydrid als Optimum. Die Ausbeute der Methylierung steigt mit der Konzentration an Alkylierungsreagenz. Da unter Verwendung von 10 Äquivalenten an CH_3I bereits 82 % des Methylethers **55** isoliert werden konnten, wurde auf die Durchführung der Reaktion in Methyljodid als Lösungsmittel verzichtet. Die korrespondierende Benzylschützung mit Benzylbromid wird durch katalytische Mengen an Tetrabutylammoniumjodid erleichtert.⁸⁸



Schema 17: Schutz des axialen Alkohols

4.1.3 Desymmetrisierung der *meso*-Verbindungen

Nachdem über die stereoselektive Reduktion der Ketofunktion der Zugang zu den beiden *syn*- und *anti*-Diastereomeren gelungen war (Schema 14), galt es, eine Desymmetrisierungsmöglichkeit für die entsprechenden *meso*-Ether zu finden, so daß auch die enantiomerenreinen Verbindungen zugänglich sind. Eine geeignete funktionelle Gruppe bietet sich mit der Ethenobrücke an, zumal sie auf dem Weg zu den angestrebten Tetrahydropyraneinheiten gespalten werden muß.

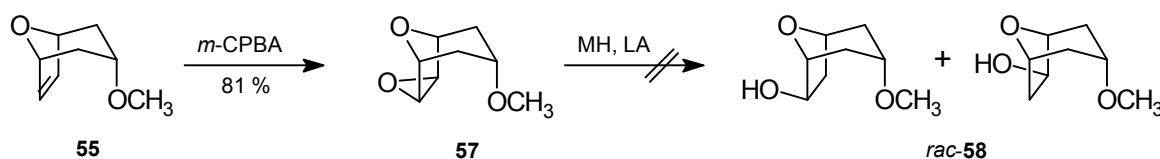
Mögliche Ansätze stellen z.B. die Epoxidierung mit anschließender asymmetrischer Epoxidöffnung oder die asymmetrische Hydroborierung dar. Die zuerst untersuchte Epoxidierung des *meso*-Ethers **55** gelang problemlos mit *m*-Chlorperbenzoesäure.⁸⁹ Die Epoxidöffnung mit zunächst achiralen Metallhydrid/Lewisäure-Kombinationen, gestaltete sich hingegen problematisch. Als Hydridendonoren wurden Natriumborhydrid und Natriumcyanoborhydrid mit den Lewisäuren Bortrifluoridetherat und Titanetraisopropylat untersucht (Schema 18). Der racemische Alkohol *rac*-**58** konnte jedoch nicht isoliert werden. Die

⁸⁷ T. F. J. Lampe, Dissertation, Universität Hannover 1996

⁸⁸ O. Gaertzen, Dissertation, Universität Hannover in Vorbereitung

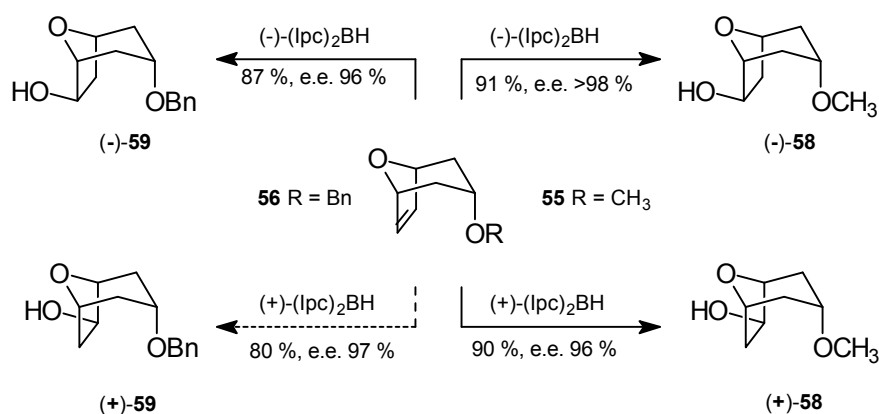
⁸⁹ R. Dunkel, Diplomarbeit, Universität Hannover 1996

erhaltenen spektroskopischen Daten des isolierten Substanzgemisches legen eine unselektive Öffnung beider Etherbrücken nahe.



Schema 18: Vorversuche zur *Desymmetrisierung*

Weitere Versuche zur Epoxidöffnung, z.B. mit milderen Lewisäuren wurden nicht unternommen, da zu diesem Zeitpunkt von T. Lampe⁸⁷ die *Desymmetrisierung* des *meso*-Ethers **56** durch die asymmetrische Hydroborierung mit Diisopinocampheylboran⁹⁰ gelöst wurde. Die chiralen Reagenzien (-)-(Ipc)₂BH bzw. (+)-(Ipc)₂BH können aus (+)- bzw. (-)- α -Pinen und Borandimethylsulfid-Komplex hergestellt werden. Wichtig für die Qualität des Reagenzes ist hierbei eine langsame Kristallisation über Nacht bei Raumtemperatur sowie eine gründliche Reinigung der Kristalle durch Waschen mit absolutem Diethylether unter Inertgasatmosphäre. Durch Verwenden überstöchiometrischer Mengen an Reagenz und längeren Reaktionszeiten konnte die Methode für den *meso*-Ether **56** optimiert und auf den Methylether **55** übertragen werden.



Schema 19: *Desymmetrisierung* via asymmetrischer Hydroborierung

Der Enantiomerenüberschuß wurde sowohl über chirales GC als auch spektroskopisch über die korrespondierenden diastereomeren Methylmandelate⁹¹ bestimmt. Hierzu wurden die über die asymmetrische Hydroborierung erhaltenen Alkohole (+)-**58** und (-)-**58** mit (*R*)- α -Methoxy-

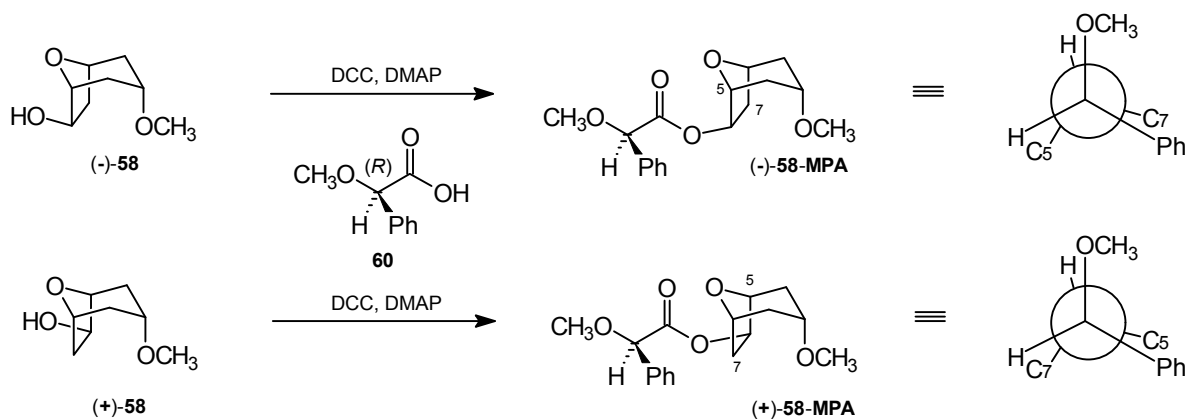
⁹⁰ a) Brown, H. C.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4059; b) Lautens, M.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1727

⁹¹ Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370

phenyllessigsäure **60** verestert. Bei der Veresterungsvariante mit DCC und katalytischen Mengen an DMAP konnte keine Racemisierung festgestellt werden.

Die Methylmandelate können, analog den Mosher-Estern⁹², zur spektroskopischen Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse der Ester und somit der Enantiomerenreinheit des entsprechenden Alkohols herangezogen werden. Zur Überprüfung der Methode wurde ebenfalls das Racemat **58**, welches durch Hydroborierung mit Borantetrahydrofuran-Komplex in 86 % Ausbeute hergestellt wurde, verestert.

Die Verschiebung der ¹H-NMR Signale für die Protonen H-7_{exo} ($\delta = 2.57$ ppm für (-)-**58-MPA**; 2.72 ppm für (+)-**58-MPA**) und H-5 ($\delta = 4.20$ ppm für (-)-**58-MPA**; 3.99 ppm für (+)-**58-MPA**) (Schema 20) ist ausreichend, um über die Integration der Signale die Verhältnisse zu bestimmen. Für (-)-**58-MPA** läßt sich das Diastereomer nicht nachweisen, der Enantiomerenüberschuß für (-)-**58** ergibt sich im Rahmen der spektroskopischen Genauigkeit zu >98 % und für (+)-**58** zu 96 %.



Schema 20: Methylmandelate zur Bestimmung der absoluten Konfiguration

Die Erklärung für die Verschiebung der Signale gibt zugleich Aufschluß über die absolute Konfiguration des Alkohols. Zur Anwendung des Modells für die Methylmandelatester von sekundären Alkoholen wird der Ester am besten in der ekliptischen Newman-Projektion gezeichnet und zwar so, daß die Methoxygruppe des Mandelsäurederivates mit dem Proton am sekundären Kohlenstoffatom des Alkohols zur Deckung kommt. In Schema 20 ist die dazwischenliegende Estergruppierung zur Vereinfachung weggelassen; außerdem sind die Substituenten am sekundären Kohlenstoffatom des Alkohols nur angedeutet. Der Substituent, der nun ekliptisch zum Phenylring steht, ist durch den abschirmenden Effekt immer

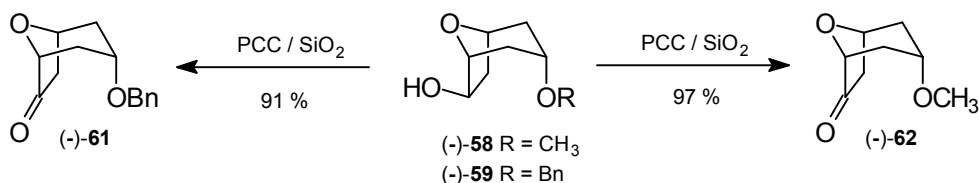
⁹² Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512

hochfeldverschoben. Da die Konfiguration der eingesetzten α -Methoxyphenylessigsäure bekannt ist, kann auch die absolute Konfiguration der Alkohole an C-6 bestimmt werden. Sie ist (6*S*) für (-)-**58** und (6*R*) für (+)-**58**.

Folglich ist jedes Enantiomer der beiden Diastereomerenpaare (Schema 14) selektiv *via* asymmetrischer Hydroborierung zugänglich.⁹³ Die stereochemische Flexibilität dieser divergenten Route ist somit optimal erfüllt. Im folgenden galt es, das bicyclische System zu öffnen und die Tetrahydropyraneinheiten geeignet zu funktionalisieren.

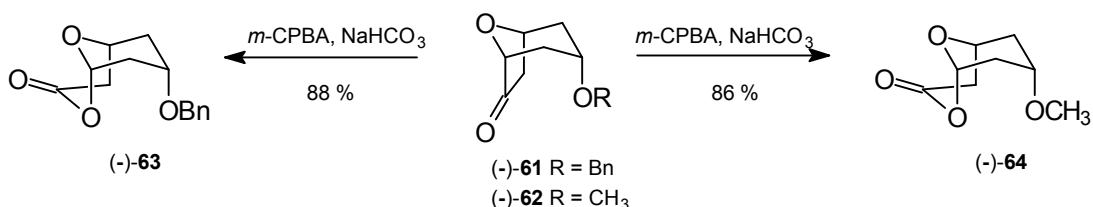
4.1.4 Oxidations- und Baeyer-Villiger-Sequenz

Zur Öffnung des bicyclischen Systems wurde eine Variante der von *Yadav et al.*⁴⁷ benutzten Strategie verfolgt. Durch Oxidation des Alkohols zum Keton und anschließender Baeyer-Villiger Umlagerung wird ein bicyclisches Lacton erhalten, welches vielfältige Möglichkeiten zur Lactonbindungsspaltung offerieren sollte. Die nachfolgende Sequenz wurde jeweils nur mit dem Enantiomer negativer optischer Drehung demonstriert. Die Oxidation der Alkohole (-)-**58** und (-)-**59** gelingt nahezu quantitativ mit Pyridinium Chlorochromat auf Silica.



Schema 21: PCC-Oxidation

Die Baeyer-Villiger Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure in gepuffertem Medium liefert die entsprechenden bicyclischen Lactone in sehr guten Ausbeuten.



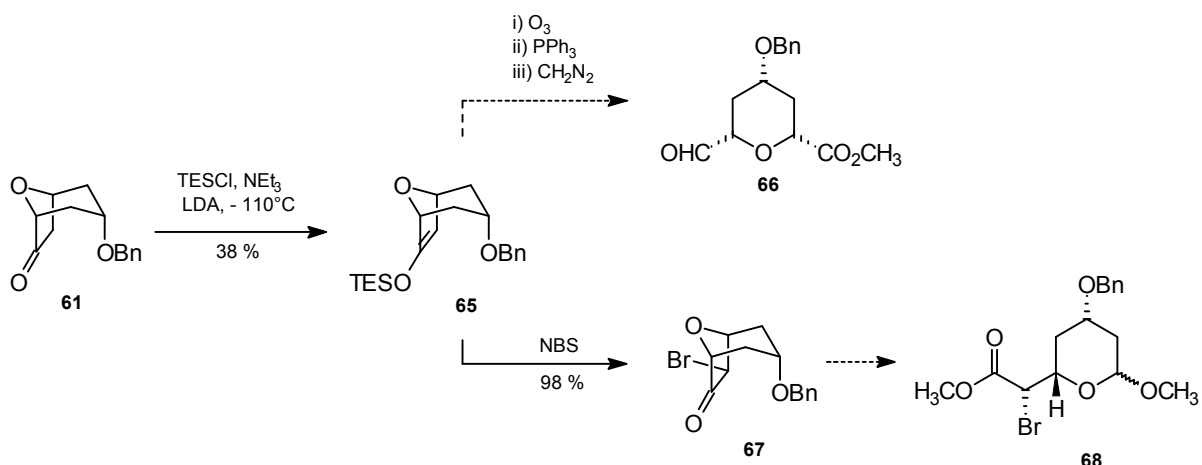
Schema 22: Baeyer-Villiger Oxidation

⁹³ Die Desymmetrisierung des *syn* Diastereomerenpaares ist analog möglich, vgl. Schema 28, sowie Fußnote 86

4.1.5 Öffnung des Oxabicyclus durch C-C-Bindungsspaltung

Außer durch Spaltung der C-O-Lactonbindung wurde die Öffnung des Siebenrings durch C-C-Bindungsspaltung untersucht. Die Spaltung der Ethenobrücke des *meso*-Ethers **56** wurde bereits von *T. Lampe*⁹⁴ im Rahmen der Bryostatin Ring B Synthese gezeigt. Die Desymmetrisierung der korrespondierenden *meso*-Komponenten erfolgte anschließend durch enzymatische Reaktionen, bedurfte jedoch aufwendiger Substratvariationen.⁹⁵

Eine differenzierte Ozonolyse sollte hingegen auch möglich sein, wenn aus dem bereits desymmetrisierten Keton **61** ein Silylenolether generiert werden könnte. Dieses gelang, wenn auch zunächst in schlechten Ausbeuten, mit der Synthese des Silylenolethers **65** und zeigte, daß diese asymmetrische Variante einer Ozonolyse prinzipiell möglich ist.



Schema 23: Entwicklung der asymmetrischen C-C-Bindungsspaltung

Die Optimierung der Silylenolether-Darstellung **69** mit nachfolgender Ozonolyse und Diazomethan-Aufarbeitung liefert als Aldehyd und Methylester differenzierte Termini und erfolgte durch *P. Schäfer*⁹⁶ im Rahmen der C16-C24-Fragmentsynthese des Ratjadons⁹⁷ für ein analoges bicyclisches System (Schema 24). Mit dem bicyclischen Silylenolether **65** wurde statt dessen gezeigt, daß auch eine stereoselektive α -Ketobromierung (\rightarrow **67**) möglich ist (Schema 23). Diese Transformation entspricht einer α -Carbonyl-Funktionalisierung auf früher Stufe, die

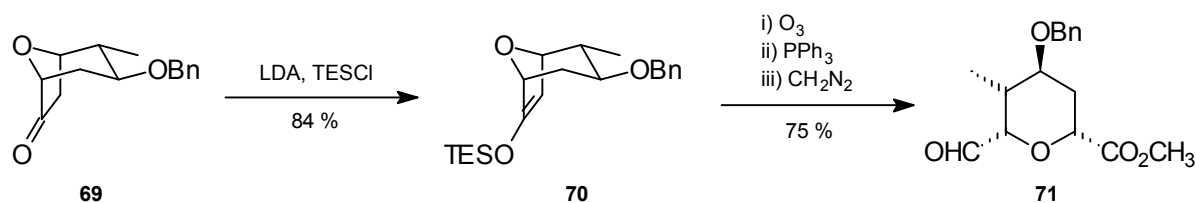
⁹⁴ Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7695

⁹⁵ Lampe, T. F. J.; Bornscheuer, U. T.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7, 2889

⁹⁶ Peter Schäfer, Diplomarbeit, Universität Hannover **1997**; zu weiteren Anwendungen dieser C-C-Bindungsspaltung siehe A. M. Misske, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover und H. Beck, Dissertation, Universität Hannover **1998**

⁹⁷ Schummer, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann.* **1995**, 685

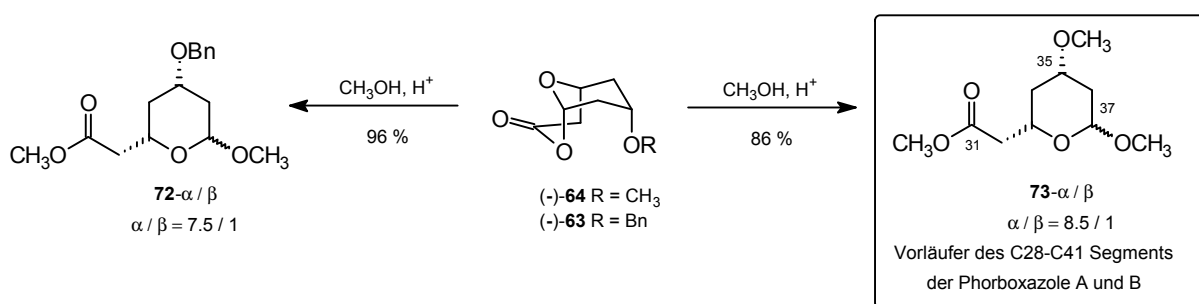
am monocyclischen System, z.B. am Ester **68**, aufgrund der α -Oxy-Fluchtgruppe sehr schwierig ist.⁸⁹



Schema 24: Anwendung der asymmetrischen C-C-Bindungsspaltung

4.1.6 Öffnung des Oxabicyclus durch C-O-Bindungsspaltung

Für 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-one, z.B. (-)-**63** (Schema 25), waren zwei C-O-Öffnungsmethoden bekannt. Zum einen eine reduktive Öffnung mit Lithiumaluminiumhydrid zum aliphatischen Polyol,⁴⁷ zum anderen eine säurekatalysierte Alkoholyse, die z.B. Anwendung in der Bryostatin Ring A Fragmentsynthese fand.⁹⁸ Zunächst wurde die saure Methanolyse zu den gemischten Acetalen **72** und **73** in sehr guten Ausbeuten nachvollzogen (Schema 25). Die Entwicklung einer anderen neuen Methode, der Lewissäure katalysierten Öffnung von 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-onen unter gleichzeitiger Funktionalisierung, wird ausführlich in Kapitel 4.5 beschrieben. Das monocyclische gemischte Acetal **73** konnte im Anschluß als weit fortgeschrittener Vorläufer der C28-C41-Fragmentsynthese⁹⁹ für die Phorboxazole A und B dienen und wurde im folgenden als kupplungsfähiges β -Methoxy- δ -valerolacton zum Spongistatin C Segment entwickelt.



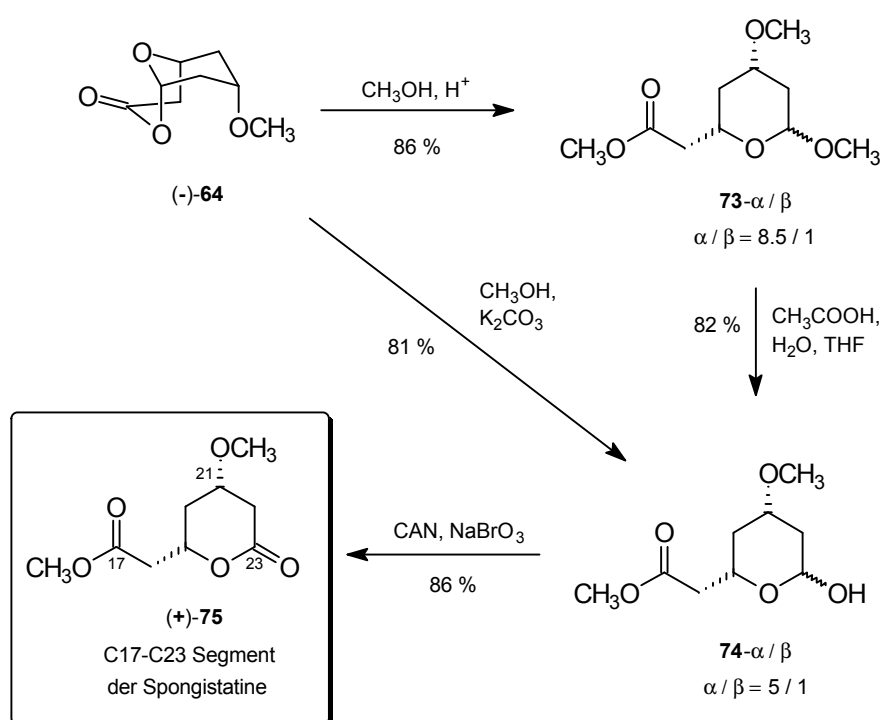
Schema 25: Saure Methanolyse

⁹⁸ Weiß, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 3913

⁹⁹ a) Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1999**, 797; b) Zur Verwendung des enantiomeren Bausteins als Vorläufer des C33-C39-Fragments der Phorboxazole A und B siehe: R. Dunkel, Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**

Reaktion vollständig in der wässrigen Phase verbleibt und die Aufreinigung des Produkts durch Umkristallisation erleichtert.

Optimal gelang die Oxidation des Halbacetals mit Natriumbromat und einer katalytischen Menge an Cerammoniumnitrat in wässrigem Acetonitril. Diese Methode wird ansonsten hauptsächlich zur selektiven Oxidation von sekundären Alkoholen in Gegenwart von primären Alkoholen angewendet.¹⁰¹ Die anorganischen Salze konnten mit dieser Methode bei der wässrigen Aufarbeitung ohne Probleme abgetrennt werden. Das Rohprodukt wurde bereits kristallin erhalten und ergab das Lacton (+)-75 nach einfacher Umkristallisation in einer Ausbeute von 86 %.



Schema 27: Funktionalisierung zu β -Methoxy- δ -valerolactonen

Diese Methode konnte auch auf den diastereomeren *syn*-Baustein übertragen werden (Schema 28). Für die in stark saurem Medium labile Benzylschutzgruppe wurde die Methode von *M. Mentzel* durch Erniedrigung der Temperatur auf 50 °C und Verlängerung der Reaktionszeit auf 108 h angepaßt.

Auch die später entwickelte basische Methanolyse¹⁰² (Schema 27) ausgehend von den bicyclischen Lactonen, konnte zumindest auf den Methylether (-)-64 übertragen werden.

¹⁰¹ Tomioka, H.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 539

¹⁰² U. Eggert, unveröffentlichte Ergebnisse

Benzylische Schutzgruppen erwiesen sich bei dieser Methode jedoch mitunter als inkompatibel.¹⁰³ Für das Methyl-geschützte *anti*-Diastereomer ist auf diese Weise die Verkürzung der Sequenz um eine Stufe möglich.

Die Oxidation zum Lacton (+)-**82** (Schema 28) gelang wegen Entschützung des Benzylethers nicht mit Cerammoniumnitrat, dafür aber in sehr guten Ausbeuten mit TPAP, da sich das *syn*-Diastereomer als säulenstabil erwies. Somit sind sowohl die *anti*- als auch *syn*- β -Alkoxy- δ -valerolactone in sehr guten Ausbeuten zugänglich.

4.3 Zwischenfazit

Ausgehend von *meso*-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**13**) konnte durch diastereomerenreine Reduktion der Carbonylfunktion Zugang sowohl zu den *syn*-**54eq** als auch *anti*-Aldol-äquivalenten **53ax** erlangt werden (Schema 28). Über die Desymmetrisierung *via* asymmetrischer Hydroborierung sind alle vier Bausteine (-)-**58**, (+)-**58** und (-)-**77**, (+)-**77** enantiomerenrein darstellbar. Nach Öffnung des bicyclischen Systems gelang es erstmals auf diesem Weg, durch saure Acetalspaltung und anschließender Oxidation eine kupplungsfähige Funktionalisierung des anomeren Zentrums zu etablieren.

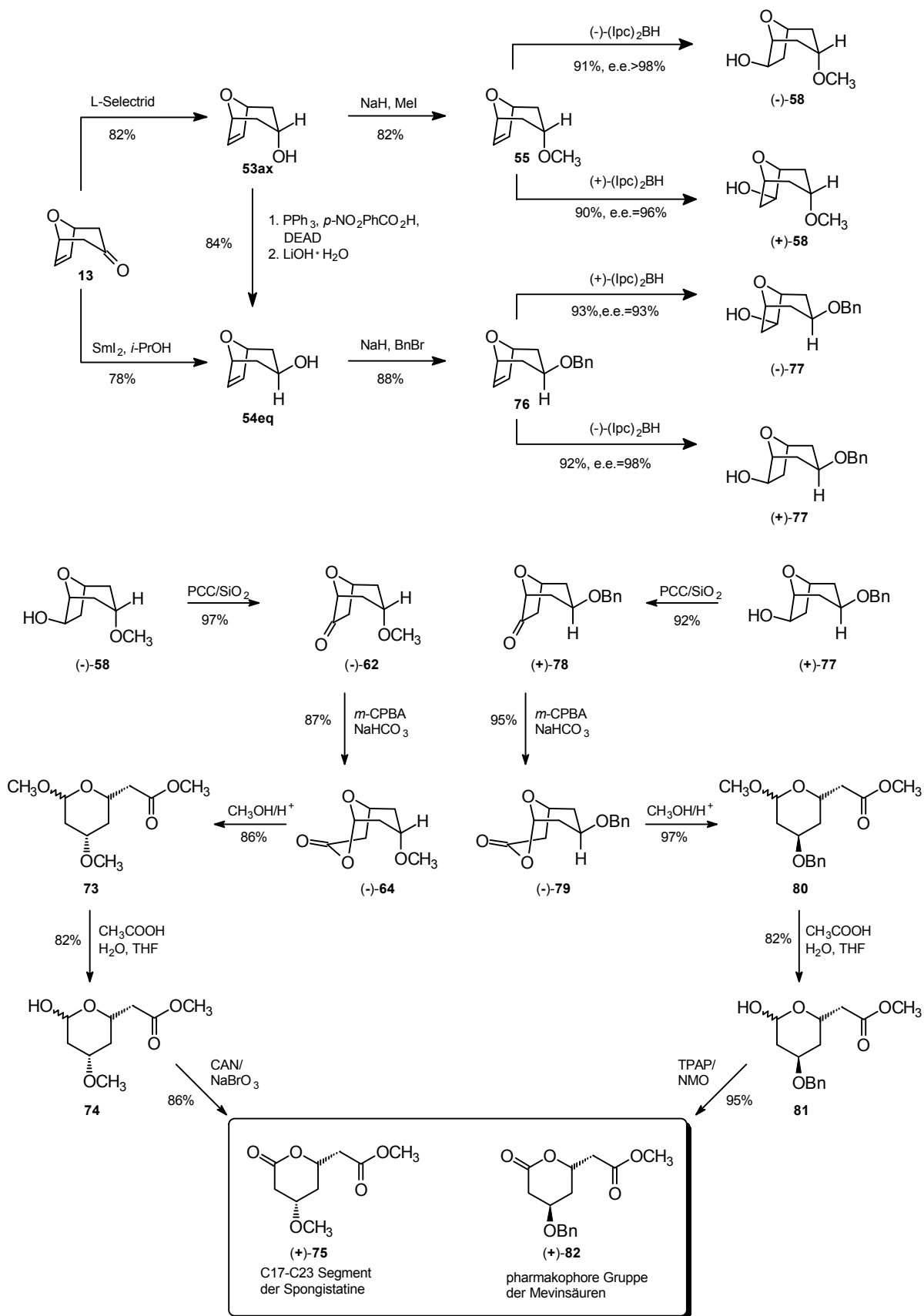
In Zusammenarbeit mit *M. Mentzel* wurde die Desymmetrisierung aller vier enantiomerenreiner Bausteine demonstriert und die Sequenz für jeweils ein Enantiomer der Diastereomerenpaare vervollständigt.¹⁰⁴ Somit sind über diese modulare Synthese aus dem 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**13**) die Spongistatin Ringe B, C, D sowie das C33-C38 Fragment der Phorboxazole A und B und die pharmakophore Gruppe der Mevinsäuren¹⁰⁵ in 7 - 8 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 36 bzw. 40 % synthetisiert worden. Die Bedeutung dieser Bausteine wird anhand der pharmazeutischen Verkaufsliste des Jahres 1994 deutlich,¹⁰⁶ in denen die drei Mevinsäurederivate Mevacor[®], Zocor[®] (Merck Sharp & Dohme) und Mevalotin[®] (Sankyo) unter den *Top Ten* aller verkauften Arzneimittel lagen.

¹⁰³ P. Wolbers, Dissertation, Universität Hannover **1998**

¹⁰⁴ Dunkel, R.; Mentzel, R.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14929

¹⁰⁵ a) Endo, A.; Kuroda, M.; Tsujita, Y. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1346; b) Brown, A. G.; Smale, T. C.; King, T. J.; Hasenkamp, R.; Thompson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1165

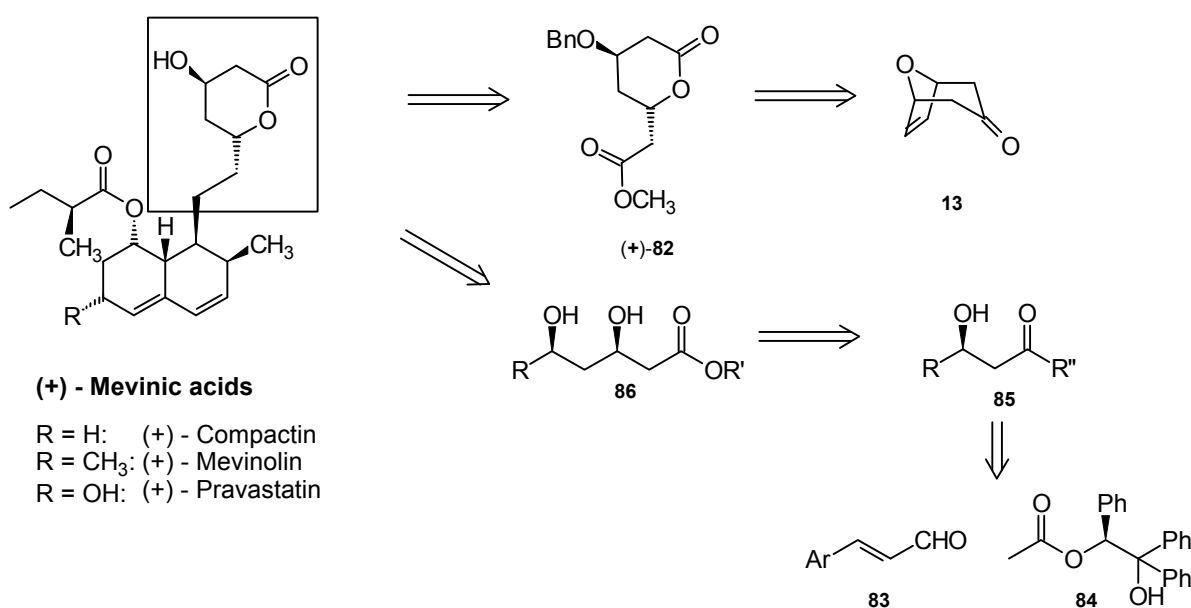
¹⁰⁶ *SCRIP*, No. 2040, July 7, **1995**, 23



Schema 28: Zusammenfassung der modularen Synthese

Eine vergleichende Einordnung, der in diesem Kapitel entwickelten Methode zur Literatur, läßt sich daher am besten über die vielfältig synthetisierte pharmakophore Gruppe der Mevinsäuren erreichen.¹⁰⁷ Viele Synthesen beginnen mit Substraten aus dem *chiralen Pool*. Eine von *Merck Sharp & Dohme* publizierte Synthese^{39a} stellt das β -Hydroxy- δ -valerolacton beispielsweise aus der Isoascorbinsäure in 9 Stufen in einer Gesamtausbeute von 19 % dar. Die Einstellung des zweiten Chiralitätszentrums erfolgt dann über eine diastereoselektive *syn*-Reduktion (vgl. Kapitel 2.2.1).

Aufgrund der 1,3-Diol-Funktionalität basieren viele Synthesen hingegen auch auf Aldolreaktionen mit anschließender *syn*-selektiven Reduktion der β -Hydroxy-ketogruppe. Eine in diesem Zusammenhang interessante Synthese wurde ebenfalls von der *Merck* Gruppe veröffentlicht.¹⁰⁸ Die 6-stufige Synthese liefert die Lactoneinheit nicht nur in einer sehr guten Gesamtausbeute von 63 %, sondern baut auch das β -Hydroxyketon **85** (Schema 29) durch eine asymmetrische Aldolreaktion über das chirale aber sterisch anspruchsvolle (MW (**84**) = 332) Esterenolat **84** auf.¹⁰⁹



Schema 29: Vergleich zur Literatur

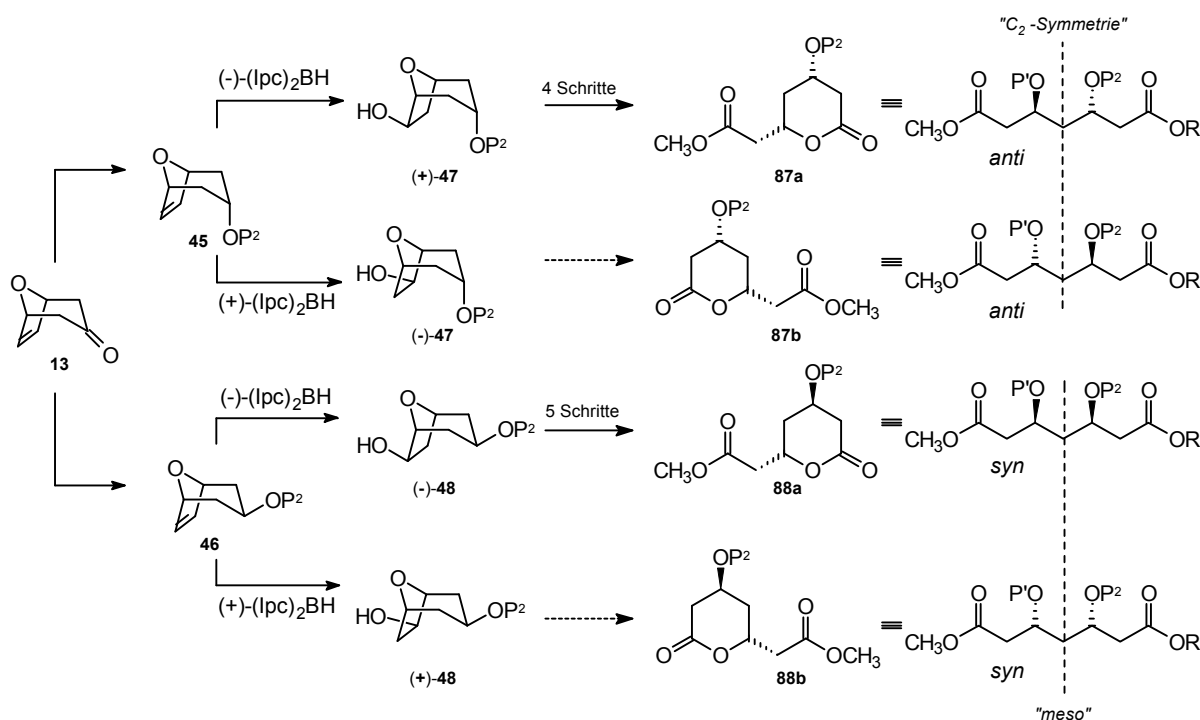
¹⁰⁷ Für eine umfassende Übersicht siehe: a) *The Chemistry and Total Synthesis of Mevinolin and Related Compounds*, Y. Chapleur in Editors Lucas, G.; Ohno, M. *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Springer (Berlin) **1993**; b) Rosen, T.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4909

¹⁰⁸ Lynch, J. E.; Volante, R. P.; Wattley, R. V.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1385

¹⁰⁹ Braun, M.; Devant, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5031

Diese knappe Einordnung, aber auch der Vergleich zu nicht explizit erwähnten Literaturbeispielen¹¹⁰ zeigt, daß die in dieser Arbeit entwickelte Methode sowohl nach Anzahl der Stufen als auch in der Gesamtausbeute konkurrenzfähig ist.

Der große Vorteil der in Schema 30 zusammengefaßten Synthese besteht jedoch in der hohen Flexibilität. Jedes Enantiomer, sowohl des *syn*- als auch des *anti*-Diastereomerenpaares, ist in nahezu identischen Ausbeuten optisch rein zugänglich. Die Stereoselektivität wird dabei lediglich über Substrat- und Reagenzkontrolle ohne den Gebrauch chiraler Auxiliare erreicht.



Schema 30: Modulare Synthese von Polyacetat Bausteinen

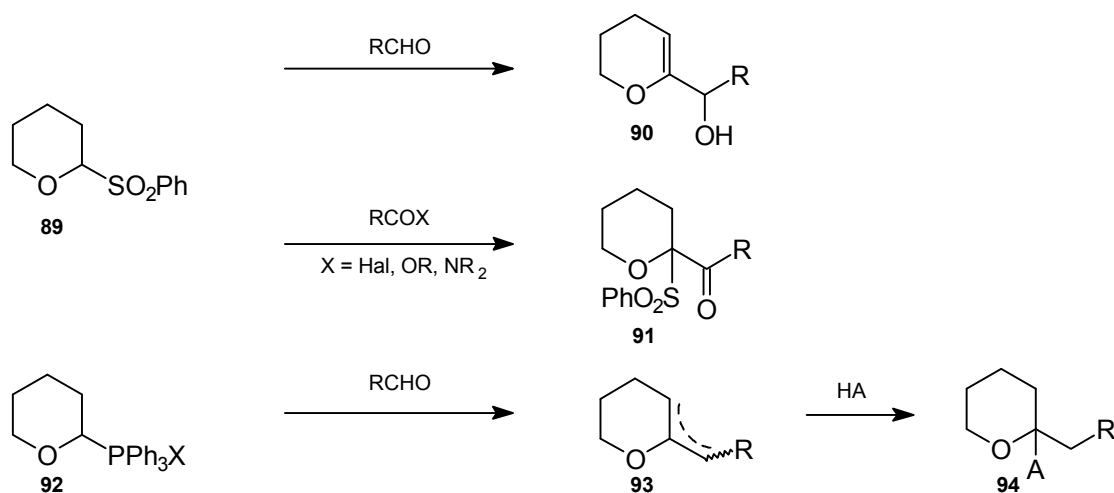
Zudem entsprechen die korrespondierenden offenkettigen Formen im Falle der *cis*-Bausteine differenzierten „*meso*“ und im Falle der *trans*-Bausteine differenzierten „ C_2 -symmetrischen“ Verbindungen, deren Potential bereits in Kapitel 2.2.1 angedeutet wurde.

¹¹⁰ a) Johnson, C. R.; Golebiowski, A.; Steensma, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2597; b) Lautens, M.; Ma, S.; Yee, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4185; c) Maddrell, S. J.; Turner, N. J.; Kerridge, A.; Willets, A. J.; Crosby, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6001; d) Bedford, S. G.; Fenton, G.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1505; e) Honda, T.; Ono, S.; Mizutani, H.; Hallinan, K. O. *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 181; f) Kaku, H.; Tanaka, M.; Norimine, Y.; Miyashita, Y.; Suemune, H.; Sakai, K. *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 195; g) Schabbert, S.; Tiedemann, R.; Schaumann, E. *Liebigs Ann.* **1997**, 879

4.4 Umpolung der anomeren Reaktivität

Nachdem die modulare Synthese zu den β -Alkoxy- δ -valerolactonen Kupplungsmöglichkeiten über nukleophile Angriffe offeriert (Kapitel 4.2), sollte nun eine Möglichkeit zur Umpolung der anomeren Reaktivität gefunden werden. Zu diesem Zweck wurde die Einführung von α -Oxyanionen stabilisierenden Gruppen untersucht. Über die α -Oxyanionen-Chemie sollten weitere C-C-Verknüpfungen, z.B. zu den Spiroketalenheiten, der Spongistatine möglich sein (vgl. Schema 31). Somit stellen diese π -Akzeptor substituierten Bausteine gleichzeitig C-Glycosid Vorläufer dar (Kapitel 3.1).

Als α -Oxyanionen stabilisierende Gruppen wurden speziell die Triphenylphosphonium Gruppierung sowie Sulfone in Betracht gezogen, da ihre Anwendungen in der Literatur nicht nur auf Studien¹¹¹ beschränkt sind, sondern sich bereits in der Naturstoffsynthese¹¹² bewährt haben. Je nach Wahl des Elektrophils führt die Kupplung von 2-Sulfonyl-substituierten cyclischen Ethern **89** z.B. mit Aldehyden nach der C-C-Verknüpfung zur spontanen Eliminierung von Benzolsulfinsäure und liefert 2-substituierte cyclische Enolether **90** (Schema 31). In α -Position zu Carbonylzentren, z.B. durch Kupplung mit Säurechloriden, Estern oder Amiden, verbleibt die Sulfongruppe im Molekül **91** und kann anschließend reaktiv entfernt oder nukleophil substituiert werden.¹¹³



Schema 31: Kupplungen über α -Oxyanionen

¹¹¹ a) Ley, S. V.; Lygo, B.; Organ, H. M.; Wonnacott, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3825; b) Ley, S. V.; Lygo, B.; Wonnacott, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 535.

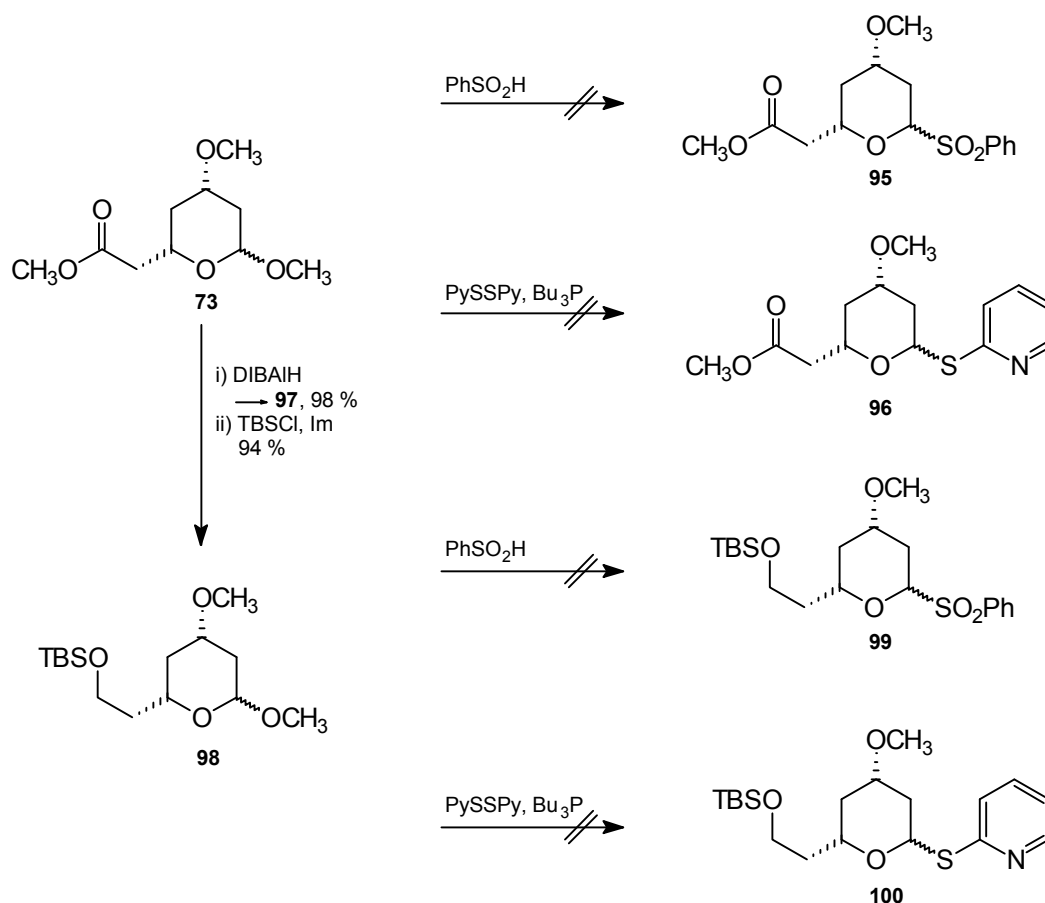
¹¹² a) Mori, K.; Ikunaka, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 45; b) Greck, C.; Grice, P.; Ley, S. V.; Wonnacott, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5277

¹¹³ Beau, J.-M.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6185

Die Wittig Kupplung mit Triphenylphosphoniumsalzen **92** führt zunächst zu Produktgemischen **93** aus *endo* und *exo* cyclischer Doppelbindung, wobei letztere E- oder Z-konfiguriert sein kann. Die Regioselektivität der Addition von Elektrophilen wie z.B. Wasser, Alkoholen etc. führt dann jedoch wieder zu einheitlichen Endprodukten **94**.

4.4.1 Funktionalisierung mit Benzolsulfinsäure und Dipyridyldisulfid

In der Literatur gängige Umfunktionalisierungen für Acetale sind z.B. die saure Substitution mit Benzolsulfinsäure¹¹⁴ zu Sulfonen oder mit Dipyridyldisulfid-Tributylphosphin¹¹⁵ zu Sulfiden. Beide Methoden lieferten jedoch mit dem gemischten Acetal **73** selbst bei höheren Temperaturen keinen Umsatz.



Schema 32: Erste Versuche zur Umpolung der anomeren Reaktivität

¹¹⁴ Ley, S. V.; Lygo, B.; Sternfeld, F.; Wonnacott, A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4333

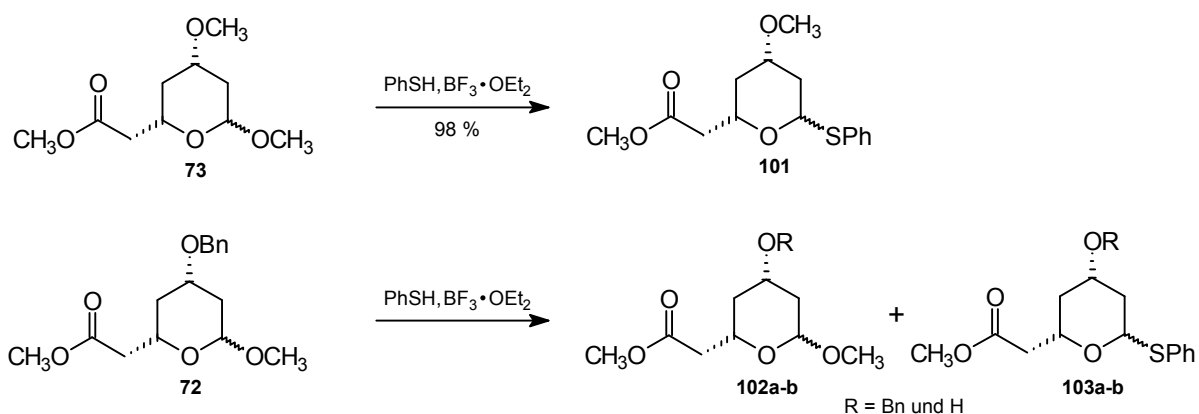
¹¹⁵ a) Hereyala, H. B.; Reddy, G. V. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6435; b) Urban, D.; Skrydstrup, T.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Beau, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1883

Da die Vermutung nahe lag, daß die terminale Esterfunktion nukleophile Angriffe auf das acetalische Zentrum erschweren könnte, wurde sie zunächst mit Diisobutylaluminiumhydrid zum korrespondierenden Alkohol **97** reduziert und mit *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt. Beide Schritte verlaufen in nahezu quantitativer Ausbeute und liefern das gemischte Acetal **98** (Schema 32). Bei der Reaktion mit Benzolsulfinsäure und Dipyridyldisulfid erweist sich der Silylether jedoch als instabil, so daß lediglich komplexe Produktgemische isoliert werden konnten, die nur in geringem Maße die Einführung des aromatischen Systems auf jeden Fall aber Entschützung des Silylethers aufzeigten.

Als Alternative zu einer stabileren Schutzgruppe bot sich die Suche nach Reaktionsbedingungen an, die die direkte Umfunktionalisierung des acetalischen Zentrums in Anwesenheit der terminalen Esterfunktion erlauben.

4.4.2 Funktionalisierung zu Sulfonen

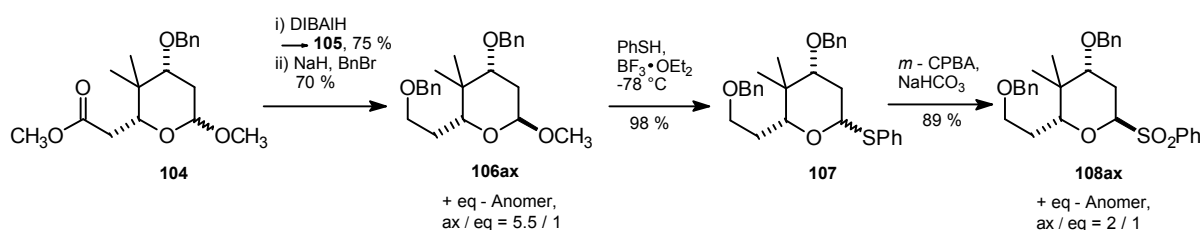
Um die Reaktion des Methylacetals **73** zu ermöglichen, mußte auf eine sehr reaktive hart/weich Lewisäure/Nukleophil Kombination zurückgegriffen werden. Bortrifluoridetherat erlaubt die quantitative Einführung von Thiophenol selbst in Gegenwart des Esters (\rightarrow **101**). Labilere Schutzgruppen wie z.B. Benzylether können jedoch durch hart/weich-Kombinationen entschützt werden. So liefert das Benzyl-geschützte Acetal **72** ein Produktgemisch bestehend aus Edukt und Produkt, beide sowohl in geschützter als auch entschützter Form.



Schema 33: Funktionalisierung zum O, S-Acetal

Um die Reaktivität des acetalischen Zentrums im Vergleich zum benzylicischen Zentrum zu erhöhen, wurde die Esterfunktion reduziert und geschützt. Diese Untersuchungen wurden

zunächst an einem sehr ähnlichen racemischen Modellsystem¹¹⁶ untersucht. Die Reduktion der Esterfunktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Schützen der korrespondierenden anomeren Alkohole **105** liefert die Benzylether **106ax** und **106eq** im Verhältnis $\alpha/\beta = 5.5/1$. Die Anomere lassen sich sowohl auf der Alkoholstufe als auch nach der Veretherung säulenchromatographisch trennen (Schema 34). Die Reaktion des gemischten Acetals **106ax** mit Thiophenol und Bortrifluoridetherat findet bereits bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ statt und liefert die gemischten O,S-Acetale **107** ($\alpha/\beta = 1.4/1$) quantitativ. Sowohl die sekundäre als auch die primäre Benzylschutzgruppe sind unter diesen Reaktionsbedingungen stabil.



Schema 34: Umpolung der anomeren Reaktivität am Modellsystem

Die analogen Umsetzungen mit terminaler Esterfunktion (vgl. Schema 33) erfolgen erst in einem Temperaturbereich zwischen $0\text{ }^\circ\text{C}$ und Raumtemperatur. Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme, daß die Reaktivität des Acetals zum einen über intramolekulare Wechselwirkung der Carbonylfunktion mit dem positiv polarisierten Acetalzentrum herabgesetzt bzw. der nukleophile Angriff erschwert wird (Abbildung 6). Zum anderen kann die hohe negative Ladungsdichte des Carbonylsauerstoffs beim lewissauren Angriff mit der Methoxygruppe des Acetals in Konkurrenz treten.

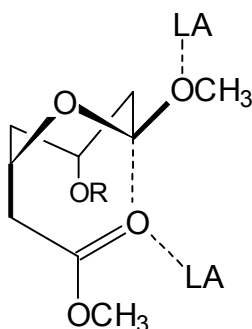
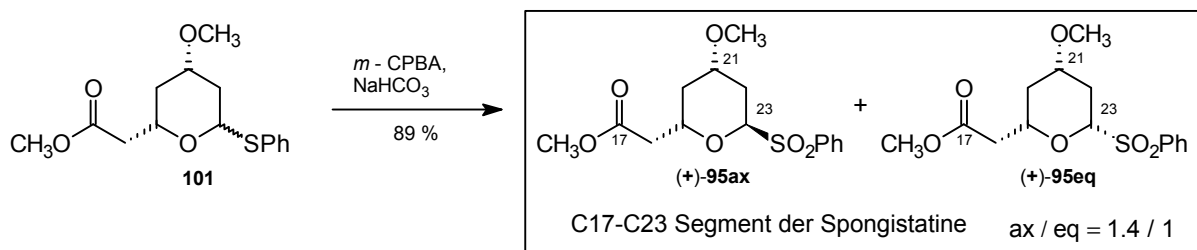


Abbildung 6: Sackgassen-Komplexierung unter „Verlust“ der Lewissäure (LA)

¹¹⁶ Das regioisomere Fragment der Bryostatin Ring A Synthese wurde dem Arbeitskreis von J. M. Weiß, Dissertation, Universität Hannover 1997, überlassen.

Um zu der eigentlichen Carbanionen stabilisierenden Gruppe, dem Sulfon, zu gelangen, muß der Schwefel abschließend oxidiert werden. Die wohl gängigste Literaturmethode,¹¹⁷ die Oxidation mit gepufferter *m*-Chlorperbenzoesäure, liefert sowohl am Modellsystem **107** (Schema 34) als auch am Ring C des Spongistatin 1 (Schema 35) die anomeren und säulenchromatographisch trennbaren Sulfone **108ax**, **108eq** ($\alpha/\beta = 2/1$) und (+)-**95ax**, (+)-**95eq** ($\alpha/\beta = 1.4/1$) in sehr guten Ausbeuten.



Schema 35: Oxidation des Schwefels

Mit der Darstellung der anomeren Sulfone (+)-**95ax** und (+)-**95eq** ist es gelungen, das C17-C23 Segment der Spongistatine als Vorläufer für anomere Anionen ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**13**) in 39 % Gesamtausbeute über 8 Stufen zu synthetisieren. Für Verbindungen mit Schutzgruppen, die durch hart/weich Lewis-säuren/Nukleophil Kombinationen entschützt werden, wurde die Funktionalisierung nach Reduktion der Estergruppierung ermöglicht.

4.4.3 Funktionalisierung zu Triphenylphosphoniumtetrafluoroboraten

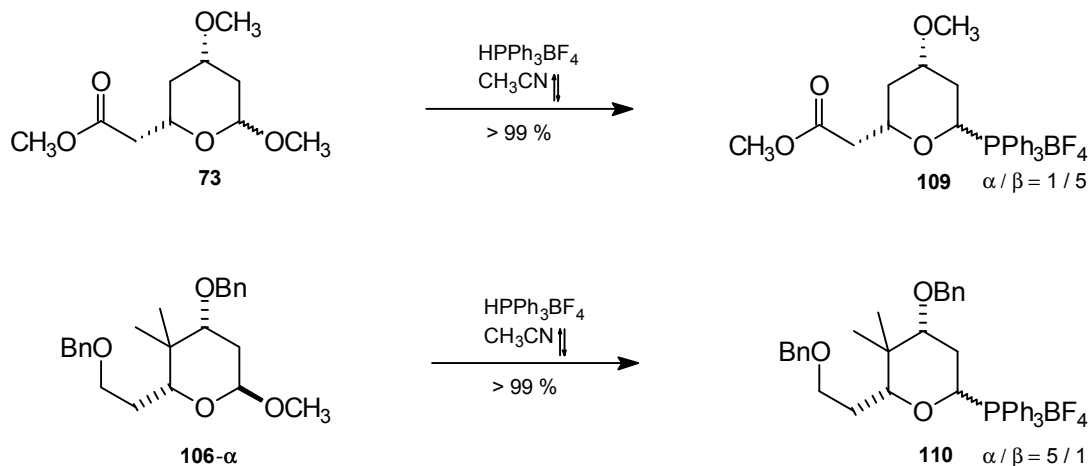
Weitere α -Oxyanionen stabilisierende Gruppierungen sind Triphenylphosphoniumsalze. Das Einführen der Phosphoniumgruppe kann ausgehend von Lactolen oder 2,3-Dihydropyranen mit Triphenylphosphin und gasförmigen Chlorwasserstoff erfolgen. Für 2-Methoxytetrahydropyrane hat sich Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat,¹¹⁸ das aus Triphenylphosphin und Tetrafluorborsäure zugänglich ist, bewährt, da es zugleich als Nukleophil und Säure fungiert, um das acetalische Zentrum zu aktivieren.

Zunächst wurde die Methode auf die gemischten Acetale **73** und **106** angewendet (Schema 36), die bereits bei der Funktionalisierung zum Sulfon (Kapitel 4.4.2) keine Schutzgruppenprobleme aufwiesen. Durch Rückflussieren der gemischten Acetale mit Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat in Acetonitril konnten die entsprechenden anomeren

¹¹⁷ Simpkins, N. S.; *Sulphones in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 10, Pergamon Press, Oxford 1993, sowie darin zitierte Literatur.

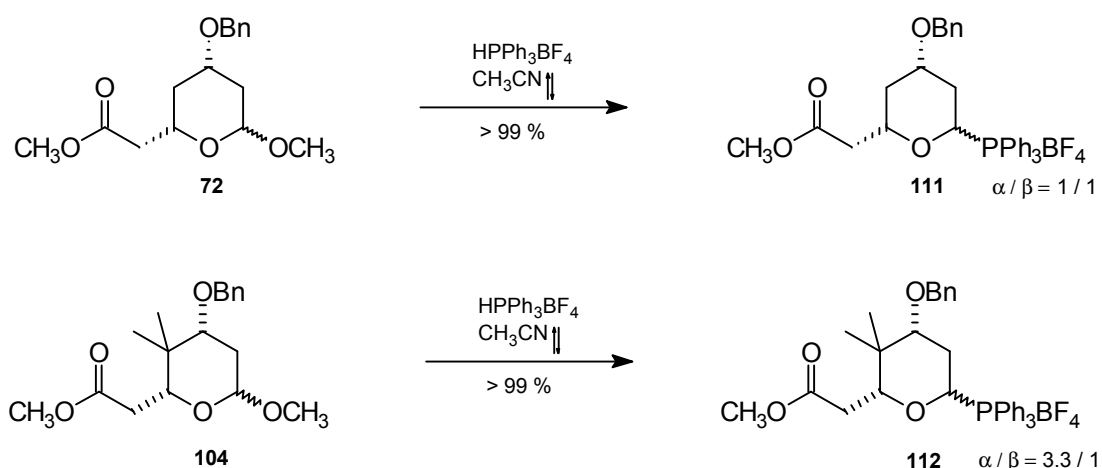
¹¹⁸ Clark, D. A.; Fuchs, P. L. *Synthesis* 1977, 628

Phosphoniumsalze **109** quantitativ erhalten werden. Die Übertragung der Ergebnisse auf das Benzyl-geschützte System **106** brachte keine Schutzgruppenprobleme mit sich. Sowohl der sekundäre als auch der primäre Benzylether waren unter diesen Reaktionsbedingungen stabil.



Schema 36: Darstellung der Triphenylphosphoniumsalze

Die Versuche zur Funktionalisierung der Acetale **72** und **104** (Schema 37) zeigen, daß das Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat ausreichend acide ist, um das acetalische Zentrum zu aktivieren, jedoch selbst in Gegenwart der zuvor problematischen Esterfunktion (Kapitel 4.4.2) nicht zur Entschützung der Benzylether führt. Die Verminderung der acetalischen Reaktivität durch die Esterfunktion macht sich jedoch auch hier durch annähernd doppelt so lange Reaktionszeiten bemerkbar.



Schema 37: Stabile Benzylschutzgruppe in Gegenwart des Esters

4.4.4 Zwischenfazit

Mit der Einführung der Triphenylphosphonium- und Sulfon- Gruppe wurde die Umpolung der anomeren Reaktivität in einer bzw. zwei Stufen ermöglicht. Die z.T. auftretende Schutzgruppenproblematik bei der Funktionalisierung mit Thiophenol und Bortrifluoridetherat erfordert die Umfunktionalisierung des Esters zum geschützten Alkohol. Die Esterfunktion bietet jedoch einen leichteren Zugang zu funktionellen Gruppen, wie z.B. zum Aldehyd, Weinrebamid¹¹⁹ oder zur Säure, und beinhaltet somit im Hinblick auf Kupplungsreaktionen ein viel größeres synthetisches Potential. Die Darstellung der anomeren Anionen Vorläufer wäre daher auch bei labileren Schutzgruppen unter Erhalt der Esterfunktion wünschenswert.

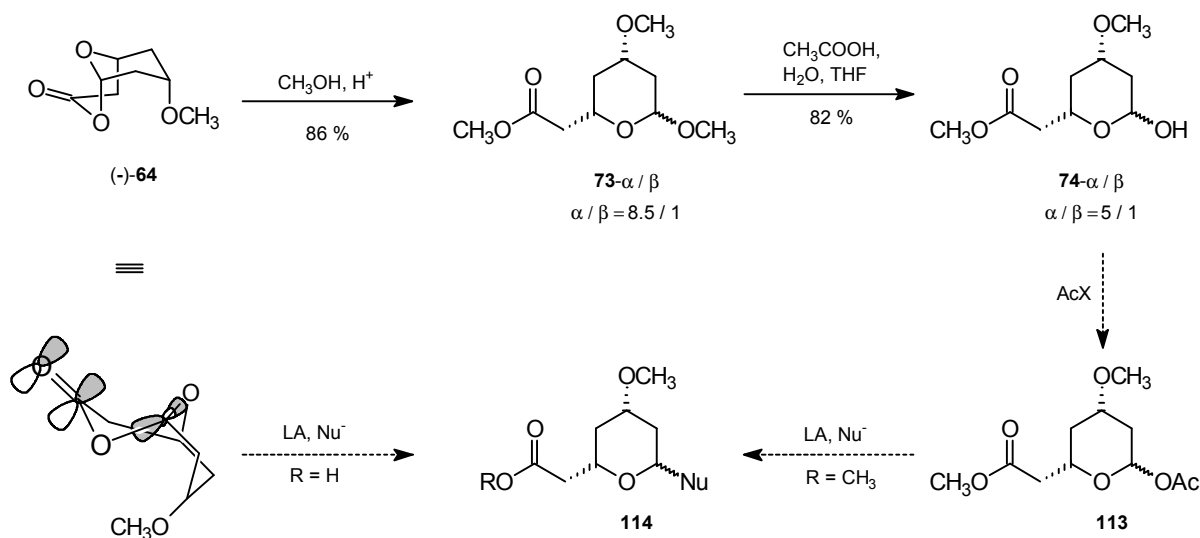
Um eine mildere Methode zur Umfunktionalisierung zu etablieren, wäre eine bessere Fluchtgruppe am acetalischen Zentrum vorteilhaft. Zudem sollte nach den bisherigen Erkenntnissen verhindert werden, daß die Esterfunktion den stabilisierenden π -Donor Effekt auf dieses Zentrum ausübt.

4.5 Funktionalisierende Lactonöffnung

Eine weit verbreitete anomere Fluchtgruppe in der Zuckerchemie ist die Acetatgruppe. Sie ermöglicht gerade unter lewissauren Bedingungen Reaktionen, die mit der Halbacetalform des Zuckers nicht oder nur in schlechten Ausbeuten möglich sind.⁶²

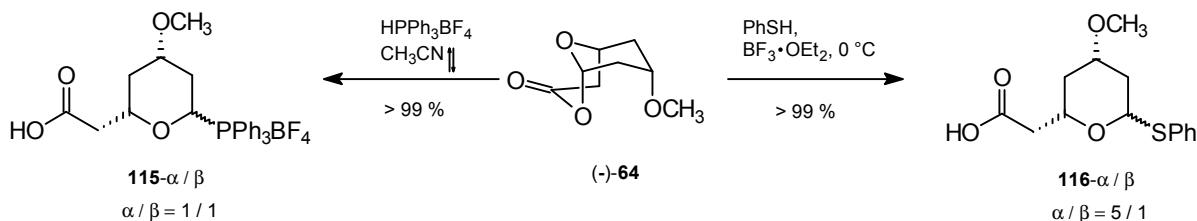
Da die Darstellung des Halbacetals **74** bereits erreicht wurde (Kapitel 4.2), könnte durch Acylierung und lewissaurer Umsetzung in vier Stufen ausgehend von 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-onen, z.B. (-)-**64**, Zugang zu den α -Oxy-substituierten Systemen **114** erreicht werden (Schema 38). Die bicyclischen Lactone, z.B. (-)-**64**, stellen jedoch bereits ein intramolekulares Äquivalent der anomeren Acetate **113** dar. Durch die aufgezwungene Bootform des Lactonsechsrings ist das π -System der Carbonylfunktion orthogonal verdrillt zu den C-O- σ -Bindungen des acetalischen Zentrums. Ein stabilisierender Effekt sollte daher weder *through bond* noch *through space* (Abbildung 6) auftreten; des weiteren wurde eine saure Öffnung dieser Systeme bereits durch die Methanolyse (Schema 38) ermöglicht.

¹¹⁹ Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *J. prakt. Chem.* **1997**, 339, 517



Schema 38: Verbrücktes anomeres Acetat

Eine lewissaure Öffnung könnte daher direkt in einer Stufe aus den 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-onen möglich sein. Die saure Lactonöffnung wurde zunächst am Methoxy-substituierten System **(-)-64** untersucht, um eventuelle Schutzgruppenprobleme weitestgehend auszuschließen.

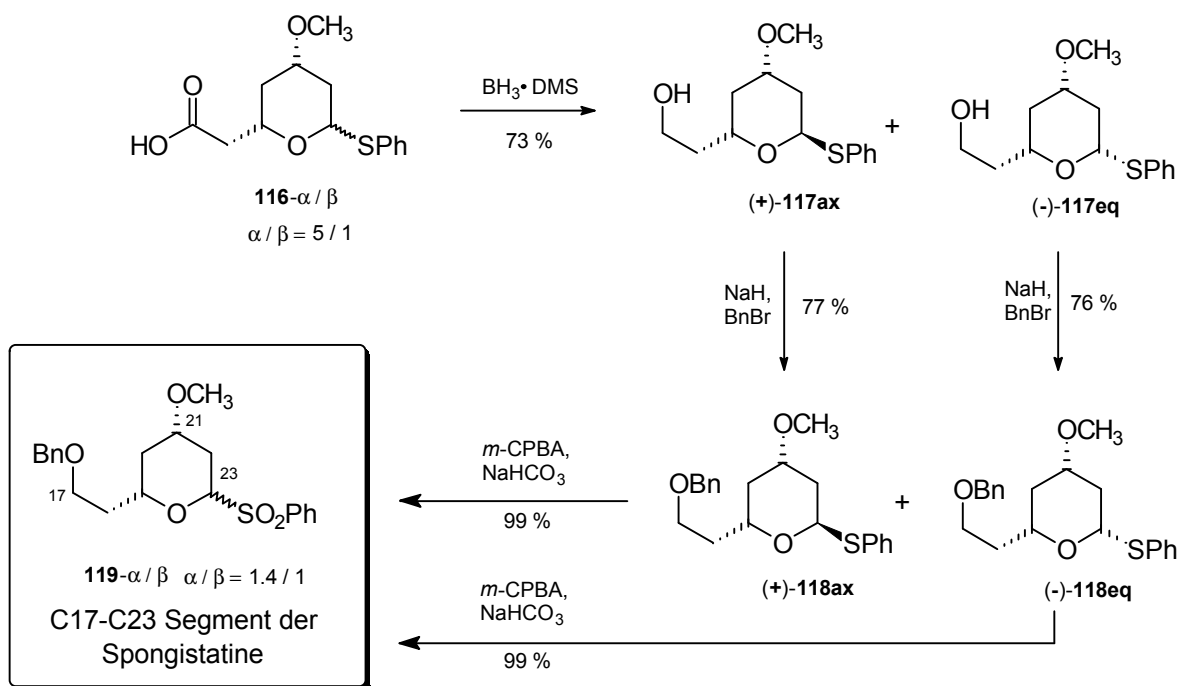


Schema 39: Funktionalisierende Öffnung des bicyclischen Lactons

Die Öffnung des bicyclischen Systems gelingt sowohl mit Triphenylphosphonium-tetrafluorborat als auch mit Thiophenol/Bortrifluoridetherat quantitativ. Die Umsetzung zum gemischten O,S-Acetal **116** verläuft bereits bei 0 °C und ermöglicht somit mildere Reaktionsbedingungen als bei den gemischten Acetalen (Kapitel 4.4.2). Da Vorläufer zu anomeren Anionen im Vordergrund dieser Studien standen, wurde die Carbonsäure hier exemplarisch zu den säulenchromatographisch trennbaren Alkoholen **(+)-117ax** und **(-)-117eq** reduziert (Schema 40).

Weitere Transformationen der Carbonsäure, z.B. Veresterung, wurden an einem analogen System (Schema 42) demonstriert. Nach Schützen der primären Alkohole **(+)-117ax** und **(-)-117eq** mit anschließender Oxidation zu den anomeren Sulfonen **119** ist die Carbanionen

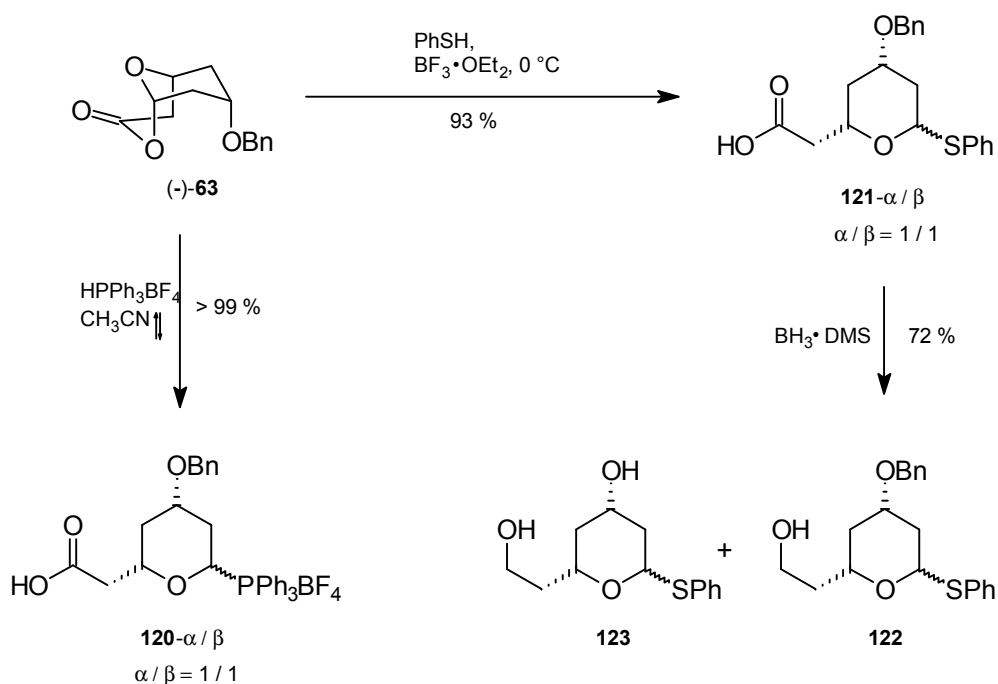
stabilisierende Gruppe etabliert (Schema 40). Die konfigurative Instabilität des anomeren Zentrums während der Oxidation wird an diesem System besonders deutlich. Unabhängig von der Konfiguration des O,S-Acetals **118** werden die korrespondierenden anomeren Sulfone **119** im Verhältnis axial/äquatorial : 1.4/1 erhalten.



Schema 40: Segmentsynthese nach funktionalisierender Öffnung

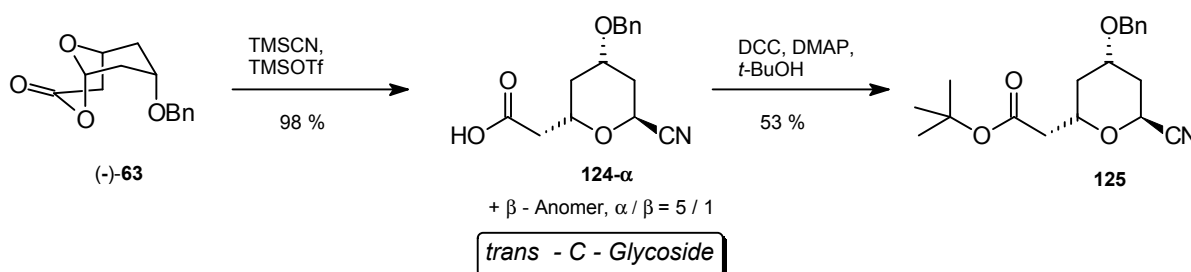
Nachdem die lewissaure Öffnung dieser 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on Systeme erstmals gelungen war, sollte nun die Stabilität gängiger Schutzgruppen, wie beispielsweise der Benzylether, untersucht werden. Die Funktionalisierung zum Wittig Salz **120** gelang auch am Benzyl-geschützten System quantitativ (Schema 41).

Die höhere Reaktivität des bicyclischen Lactons (-)-**63** im Vergleich zu den Acetalen, z.B. **72** (Schema 33), zeigt sich vor allem bei der hart/weich Kombination Thiophenol/Bortrifluoridetherat. Die Öffnung des bicyclischen Lactons (-)-**63** ist ohne detektierbare Entschützung in einer Ausbeute von 93 % möglich. Zur Entschützung kam es erst bei der Reduktion der Carbonylfunktion mit Borandimethylsulfid-Komplex, da dieser wiederum einer hart/weich Kombination entspricht. So wurden neben 72 % des Alkohols **122** auch 25 % des entschützten O,S-Acetals **123** isoliert. Diese Stufe sollte aber durch Verwenden des analogen Borantetrahydrofuran-Komplexes optimierbar sein.



Schema 41: Milde Reaktionsbedingungen der funktionalisierenden Lactonöffnung

Daß die Anwendung dieser Methode nicht nur auf wenige Lewisäuren/Nukleophil Kombinationen beschränkt ist, konnte durch die Kombination Trimethylsilyltriflat/Trimethylsilylcyanid gezeigt werden (Schema 42). Die funktionalisierende Öffnung zur Cyanocarbonsäure **124** verläuft quantitativ. Da das Produkt jedoch bei RT nur wenige Tage stabil ist, wurde es zur besseren Charakterisierung zum stabilen Cyanoester **125** umgesetzt. Zur Ausbeutesteigerung empfehlen sich sterisch weniger gehinderte Alkohole; die *tert.*-Butylgruppe führt hingegen zu keinen Signalüberlagerungen bei den Kernresonanzspektren. Eine Weiterentwicklung dieser Lactonöffnung erlaubt auch die *in situ* Veresterung durch Aufarbeitung mit Methanol.¹²⁰



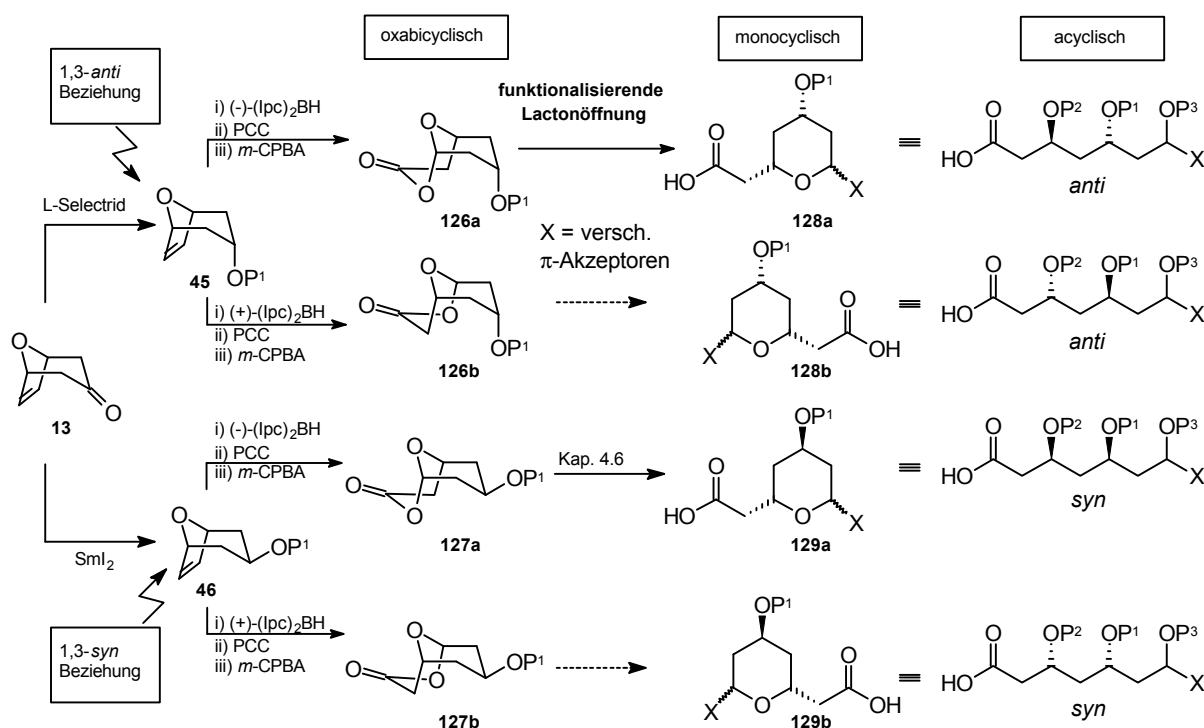
Schema 42: Lactonöffnung zu *trans* C-Glycosiden

¹²⁰ Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett* **1999**, 1041

Das Nitril stellt zum einen eine weitere Carbanionen stabilisierende Gruppe dar,¹²¹ zum anderen ist über diese Öffnungsvariante der bicyclischen Lactone die Darstellung eines *trans*-C-Glycosids gelungen (*trans/cis* = 5/1). Weiterentwicklungen dieser Lactonöffnungen unter Verwendung von Allyl- und Propargyltrimethylsilan sowie Silylketenacetalen führen zu noch höheren *trans*-Selektivitäten.¹²⁰

4.5.1 Zwischenfazit

Ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**13**) wurden sowohl die cyclischen *syn*- als auch *anti*-3,5-Diole mit 1,7-chemodifferenzierten Termini enantiomerenrein dargestellt. Diese Polyketidbausteine vom Polyacetat Typ sind als δ -Valerolactone für nukleophile Kupplungen funktionalisiert (Kapitel 4.2).



Scheme 43: Übersicht zur Umpolung der anomeren Reaktivität

Durch die nun erreichte Umpolung der anomeren Reaktivität sind ebenfalls Kupplungen über α -Oxyanionen möglich. Als Carbanionen stabilisierende Gruppen (X, **128** Schema 43) wurde die Sulfon-, Triphenylphosphonium- und Cyano-Gruppe etabliert. Die π -Akzeptoren wurden sowohl auf der Stufe der gemischten Acetale als auch direkt durch die

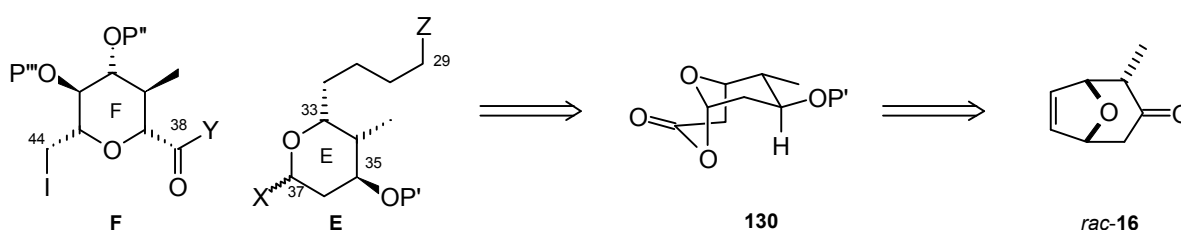
¹²¹ Zur Kupplung von Cyanid stabilisierten α -Oxyanionen siehe: Rychnovsky, S. D.; Hoyer, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753

funktionalisierende Lactonöffnung der 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-one **126** eingeführt. Damit wurden die C-Glycosid Vorläufer aus dem meso Stammbicyclus **13** in 6 Stufen mit 50 % Gesamtausbeute dargestellt.¹²²

Die Effizienz dieser Methode wurde durch die Synthese der Spongistatin Segmente Ring B, C und D sowie der pharmakophoren Gruppe der Mevinsäuren unter Beweis gestellt. Die Sequenz zum anomeren Anionen Precursor wurde bisher nur für das *anti*-3,5-Diol Diastereomerenpaar (**126a** → **128a**, Schema 43) demonstriert. Um die allgemeine Anwendung dieser Strategie auch für die *syn*-3,5-Diole in der Naturstoffsynthese unter Beweis zu stellen, wurde ein weiteres Spongistatin Fragment ausgewählt.

4.6 Synthese des Spongistatin Rings E

Nachdem die Fragmente Ring B, C und D der Spongistatine bereits synthetisiert wurden (Kapitel 4.1 und 4.4), bietet Ring E ein hervorragendes Syntheseziel, um die Anwendung der Umpolung der anomeren Reaktivität auch für einen *syn*-3,5-Diolbaustein zu demonstrieren. Das Spongistatin Ring E Segment, welches sich nach der Syntheseplanung (Schema 44) von C37-C29 erstreckt, sollte zur Kupplung C37-C38 am anomeren Zentrum π -Akzeptor substituiert sein.



Schema 44: Retrosynthese des Spongistatin Ring E Segments

Als Startmaterial bietet sich 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**16**) an, da es die Methylgruppe an C34 in korrekter relativer Konfiguration besitzt. Die anfängliche Sequenz bis zum Baeyer-Villiger-Lacton **130** sollte analog den Spongistatin Ring B und D Fragmentsynthesen verlaufen. Die asymmetrische Hydroborierung führt jedoch zu einer

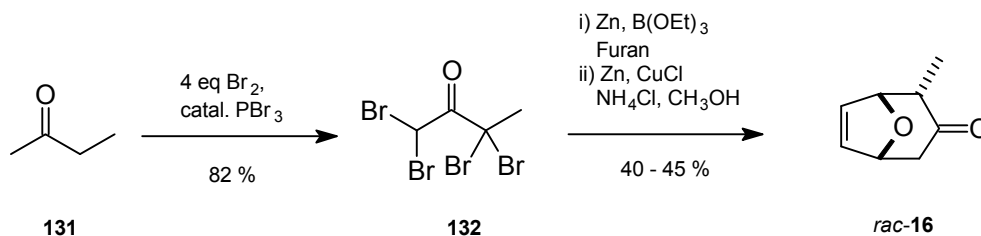
¹²² Dunkel, R.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8385

Racematspaltung des Startmaterials, die allerdings bereits von *J. Treu*¹²³ an einem analogen System untersucht wurde.

4.6.1 Synthese des diastereomerenreinen Startmaterials

Die Darstellung des Methyl-substituierten bicyclischen Ketons *rac*-**16** erfolgt ebenfalls nach der von *Hoffmann et al.* entwickelten Zink-Triethylborat Methode der [4+3]Cycloaddition (vgl. Kapitel 4.1.1). Die zur Ketofunktion α -ständige Methylgruppe stammt dabei aus dem Dienophil 1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon (**132**). Bei der Verwendung von reinem Tetrabrombutanon kann das bicyclische Keton, wie von *J. Treu* gezeigt wurde, diastereomerenrein erhalten werden. Der Methylsubstituent befindet sich dabei selektiv in der äquatorialen Position.

Die Darstellung des 1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanons (**132**) erfolgt durch die Phosphortribromid katalysierte Bromierung von Butanon **131**. Analog zur Synthese des Tetrabromacetons (Kapitel 4.1.1) kann auf die aufwendige wäßrige Aufarbeitung verzichtet werden, indem das Produkt direkt aus der Reaktionsmischung ausgefroren wird. Eine weitere Umkristallisation ist ebenfalls nicht erforderlich, da spektroskopisch kein Tribrom-2-butanon im Produkt nachgewiesen werden konnte.



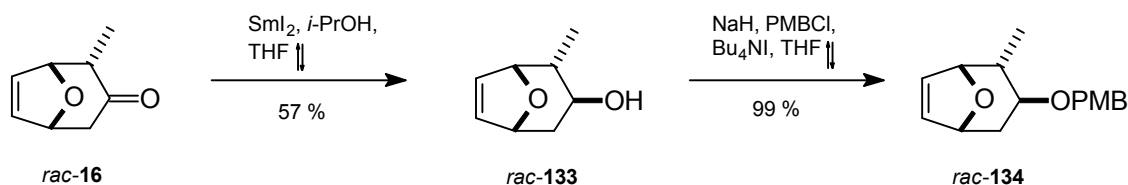
Schema 45: Diastereomerenreine [4+3]Cycloaddition

Die [4+3]Cycloaddition des 1,1,3,3-Tetrabrombutanons (**132**) mit Furan liefert nach der reduktiven Debromierung diastereomerenrein 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**16**) in Ausbeuten zwischen 40 - 45 %. Auch diese Cycloaddition ist problemlos im 1 Mol-Maßstab durchzuführen.

¹²³ J. Treu, Dissertation, Universität Hannover 1997

4.6.2 Reduktion zum äquatorialen Alkohol

Zur Einstellung der *syn*-Stereochemie zwischen C33 und C35 (Schema 44) muß die Carbonylfunktion selektiv zum äquatorialen Alkohol reduziert werden. Auch diese Reduktion verläuft selektiv *via* SET mit Samariumdiodid⁸⁵ in rückflussierendem THF.



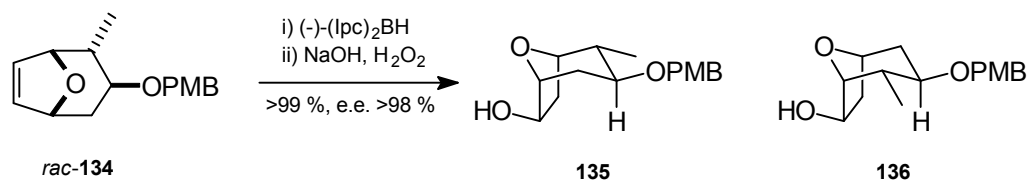
Schema 46: Diastereoselektive Reduktion

Um eine höhere Flexibilität bzgl. des Schutzgruppenkonzeptes zu ermöglichen, wurde in dieser Arbeit zunächst die *p*-Methoxybenzylschutzgruppe an C35 (Schema 44) verwendet. Diese Schutzgruppe kann nicht nur durch Hydrieren oder unter SET-Bedingungen abgespalten sondern sehr mild mit DDQ entfernt werden.¹²⁴ Im Rahmen der totalsynthetischen Überlegungen könnte diese vinyloge acetalische Schutzgruppe einem Benzylether überlegen sein, da Spongistatin 1 mit fünf Doppelbindungen, vier Carbonylfunktionen und einem Vinylchlorid sehr empfindliche Funktionalitäten enthält (Abbildung 1). Das Benzylanalogon zu **rac-134**, welches vor allem den Vorteil einer erhöhten Säurestabilität hat, wurde zunächst von *J. Treu* untersucht. Der äquatoriale Alkohol **rac-133** konnte mit *p*-Methoxybenzylchlorid und einer katalytischen Menge an Tetrabutylammoniumiodid quantitativ geschützt werden (Schema 46).

4.6.3 Racematspaltung

Die asymmetrische Hydroborierung der Doppelbindung verläuft analog zu der in Kapitel 4.1.3 beschriebenen Desymmetrisierung der *meso*-Ether. Da es sich bei dem PMB-Ether **rac-134** allerdings um ein Racemat handelt, führt die asymmetrische Hydroborierung zu den diastereomeren Alkoholen **135** und **136**. Dieser Schritt entspricht einer Racematspaltung; allerdings lassen sich die Diastereomere erst auf der nachfolgenden Keton- oder Lactonstufe trennen.

¹²⁴ Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885

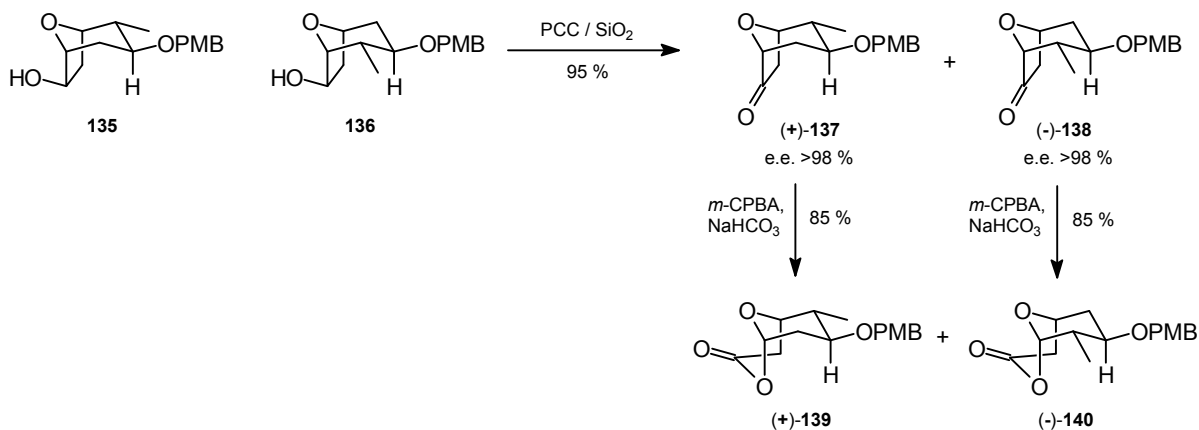


Schema 47: Racematspaltung *via* asymmetrischer Hydroborierung

Die asymmetrische Hydroborierung des PMB-Ethers *rac*-**134** verläuft quantitativ und völlig stereoselektiv unter Verwendung von 1.8 eq (-)-Diisopinocampheylboran in einer heterogenen (7.8 M in THF) Reaktionsmischung im Temperaturbereich von -12 °C bis -8 °C über zwei Wochen. Der Enantiomerenüberschuß wurde auf der folgenden Ketonstufe mittels chiraletm GC bestimmt. Als Referenz wurden die korrespondierenden racemischen Ketone verwendet, die über eine Hydroborierung mit Borandimethylsulfid und anschließender PCC-Oxidation erhalten wurden.

4.6.4 Oxidations- und Baeyer-Villiger Sequenz

Nach den retrosynthetischen Überlegungen (Schema 44) und den experimentellen Ergebnissen der *anti*-3,5-Diolbausteine (Kapitel 4.5) sollte das Baeyer-Villiger-Lacton (+)-**139** für die Einführung von α -Oxyanionen stabilisierenden Gruppen geeignet sein. Die Lactone (+)-**139** und (-)-**140** können in hervorragenden Ausbeuten durch PCC-Oxidation der diastereomeren Alkohole **135** und **136** und anschließender Baeyer-Villiger Umlagerung erhalten werden. Sowohl die Ketone als auch die Lactone lassen sich säulenchromatographisch trennen, so daß nach dieser Racematspaltung nun die enantiomerenreinen Verbindungen vorliegen.

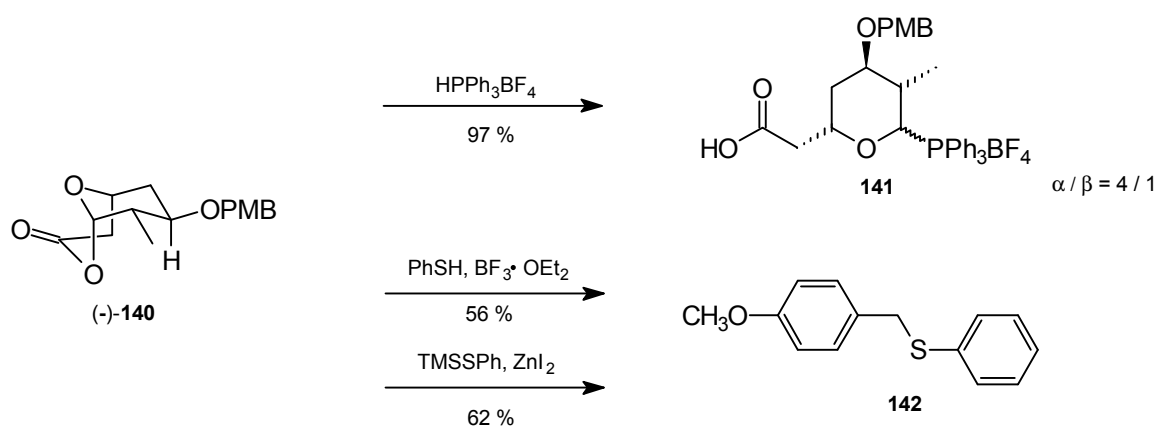


Schema 48: Optisch reine Verbindungen nach Racematspaltung

4.6.5 Umpolung der anomeren Reaktivität

Zur Funktionalisierung mit α -Oxyanionen stabilisierenden Gruppen sollten die in Kapitel 4.4 und 4.5 erarbeiteten Ergebnisse Anwendung finden. Sowohl die Triphenylphosphonium- als auch die Sulfonyl-Gruppe sind als π -Akzeptoren vorgesehen.

Die Reaktionen wurden zunächst mit dem für die Spongistatin Ring E Fragmentsynthese „falschem“ Regioisomer (-)-**140** untersucht. Die Lactonöffnung mit Triphenylphosphonium-tetrafluorborat (\rightarrow **141**, Schema 49) verläuft nahezu quantitativ. Die säurelabile *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe ist unter diesen Reaktionsbedingungen stabil.



Schema 49: Lactonöffnung am PMB-geschützten System

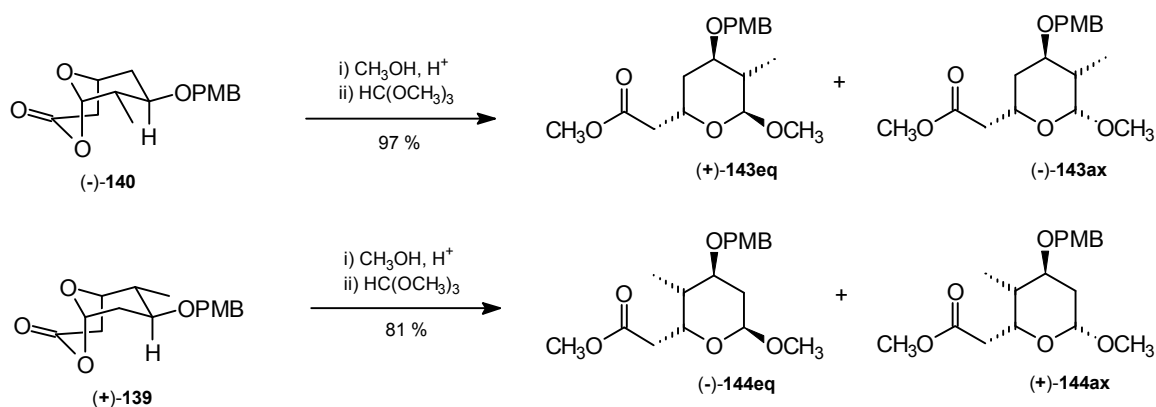
Hingegen läßt sich nach dem Lewissäure katalysierten Öffnungsversuch mit Thiophenol lediglich der *p*-Methoxybenzylthioether **142** isolieren. Um die Entschützung des Lactons zu verhindern, wurde eine mildere Lewissäure/Nukleophil-Kombination untersucht. Eine in der Naturstoffsynthese weit verbreitete Methode ist die Umsetzung von anomeren Acetalen mit (Phenylthio)trimethylsilan in Gegenwart von Zinkiodid.¹²⁵ In Abhängigkeit des Substrates kann die Reaktion durch Tetrabutylammoniumiodid erleichtert werden. Unabhängig von der Anwesenheit des Tetrabutylammoniumiodids führt jedoch auch diese Methode hauptsächlich zur Entschützung des Lactons (Schema 49).

Da sich die Isolierung der Carbonsäuren durch das Auftreten von geschützten und entschützten Anomeren als sehr schwierig erwies, wurden die Lactone (-)-**140** und (+)-**139** zunächst zu den gemischten Methylacetalen geöffnet.¹²⁶ Die saure Methanolyse ist bei 0 °C ohne Entschützung des PMB-Ethers möglich, allerdings konnten selbst nach 24 h bei 0 °C nur 67 % des

¹²⁵ Hanessian, S.; Guidon, Y. *Carbohydr. Res.* **1980**, *86*, C3

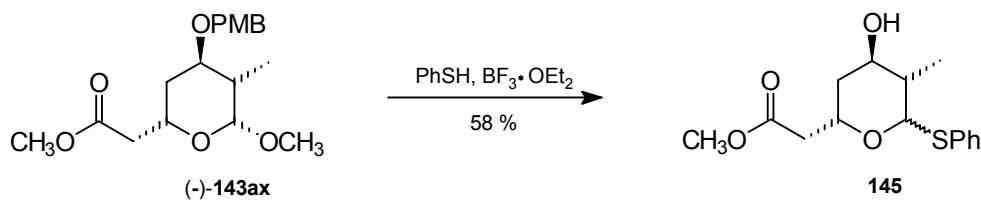
¹²⁶ Die in Kapitel 4.5 erwähnte *in situ* Veresterung war zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt.

angestrebten Produktes isoliert werden. Eine genaue Reaktionskontrolle zeigt, daß das bicyclische Lacton zwar binnen 1 h bei 0 °C abreagiert, aber daß neben den anomeren Estern **143** noch ein polareres Reaktionsprodukt entsteht. Nach bisherigen Erkenntnissen über die Öffnung von 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-onen (vgl. Kapitel 4.5) handelt es sich hierbei um die Carbonsäure des monocyclischen Acetals. Durch Zusatz eines Äquivalents an *ortho*-Ameisensäuretrimethylester läßt sich dieses Zwischenprodukt in die anomeren Ester **143** (eq/ax : 1.65/1) überführen. Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn das *ortho*-Formiat erst nach Detektion der vollständigen Lactonöffnung zugegeben wird. Auf diese Weise ist die Umsetzung beider regioisomeren Lactone (-)-**140** und (+)-**139** in sehr guten Ausbeuten möglich (Schema 50). Die jeweiligen axialen und äquatorialen Anomere (-)-**143ax** und (+)-**143eq** sowie (+)-**144ax** und (-)-**144eq** wurden säulenchromatographisch getrennt.



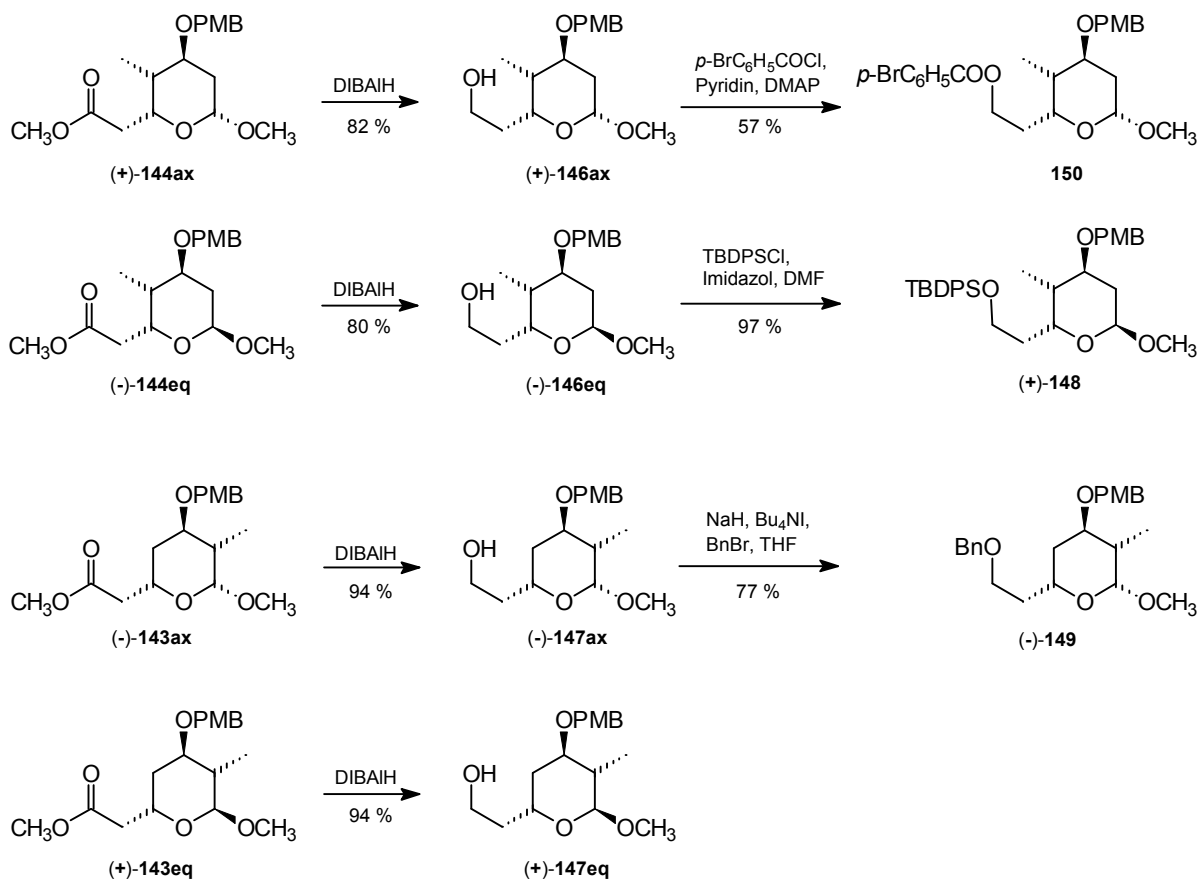
Schema 50: Saure Methanolyse mit *ortho*-Ameisensäuretrimethylester

Wie nach den Ergebnissen in Kapitel 4.4.2 zu erwarten war, vermindert die terminale Esterfunktion die Reaktivität des acetalischen Zentrums. So führt die Reaktion mit Bortrifluoridetherat und Thiophenol zur vollständigen Entschützung des PMB-Ethers aber nicht zur vollständigen Lewisäure katalysierten Umsetzung des Acetals. Die Estergruppierung erleichtert erheblich die Isolierung der Reaktionsprodukte. So konnten die gemischten O,S-Acetale **145** (ax/eq : 2/1) mit freier Hydroxyfunktion in einer Ausbeute von 58 % isoliert werden.



Schema 51: Darstellung des gemischten O, S-Acetals

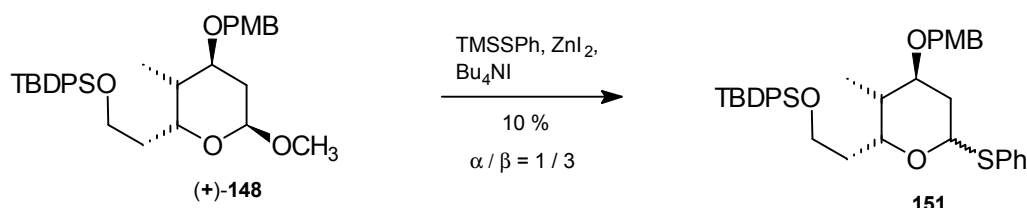
Die Umacetalisierung nach *Hanessian et al.*¹²⁵ mit (Phenylthio)trimethylsilan, Zinkiodid und Tetrabutylammoniumiodid führt ebenfalls zur Entschützung, aber auch zur Epimerisierung des sekundären Alkohols. Aufbauend auf den experimentellen Befunden der *anti*-1,3-Diolbausteine (Kapitel 4.4.2) wurde die Esterfunktion reduziert und die korrespondierenden Alkohole geschützt, um die Reaktivität des acetalischen Zentrums zu erhöhen.



Scheme 52: Umfunktionalisierung am Terminus

Die Reduktionen mit Diisobutylaluminiumhydrid verlaufen in sehr guten Ausbeuten, bei den Regioisomeren (-)-143ax und (+)-143eq mit geringerer sterischer Hinderung sogar nahezu quantitativ. Zum Vergleich unterschiedlicher Schutzgruppeneinflüsse in der nachfolgenden Funktionalisierung wurde der Benzyl- (-)-149 und der *tert.*-Butyldiphenylsilyloxy (+)-148 hergestellt. Das *p*-Brombenzoat 150 wurde für Kristallstrukturanalysen synthetisiert.

Auch die Reaktion der Acetale (-)-149 und (+)-148 sowohl mit Thiophenol und Bortrifluorid-etherat als auch mit (Phenylthio)trimethylsilan und Zinkiodid führt hauptsächlich zur Entschützung des PMB-Ethers. Ausgehend vom Silyloxy (+)-148 sind die anomeren PMB-geschützten O,S-Acetale 151 (α/β : 1/3) zwar erhältlich, aber lediglich in einer Ausbeute von 10 %; nach wie vor ist die Spaltung des PMB-Ethers zu beobachten.

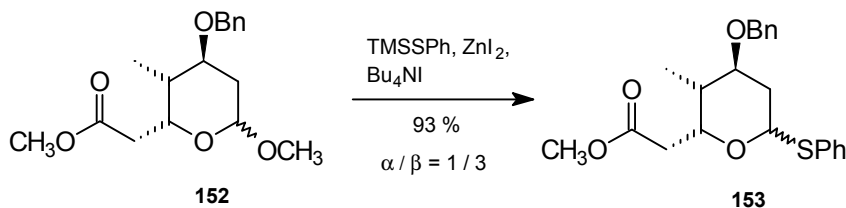


Schema 53: Synthese des O, S-Acetals

Der entschützte sekundäre Alkohol könnte zwar in einer zusätzlichen Stufe erneut geschützt werden, aber die mit maximal 58 % erreichte Ausbeute bei der Einführung des anomeren π -Akzeptors (Schema 51) in Gegenwart des PMB-Ethers legt die Wahl einer stabileren Schutzgruppe nahe. Wie bereits in Kapitel 4.6 erwähnt, wurde das analoge System bis zum gemischten Acetal **152** mit der säurestabileren Benzylschutzgruppe¹²⁷ von *J. Treu* bereits synthetisiert.

4.6.6 Änderung der Schutzgruppenstrategie

Am gemischten Acetal **152** wurde nun die Umfunktionalisierung mit TMSSPh und ZnI_2 untersucht. Diese mildere Reagenzienkombination erlaubt eine höhere Lewisäure-Konzentration, wodurch vermutlich weniger *Sackgassenangriff* (vgl. Abbildung 6) an der terminalen Esterfunktion bzw. am Benzylether stattfindet. Dadurch gelingt die Darstellung der geschützten O,S-Acetale **153** ($\alpha/\beta : 1/3$) in einer Ausbeute von 93 %.

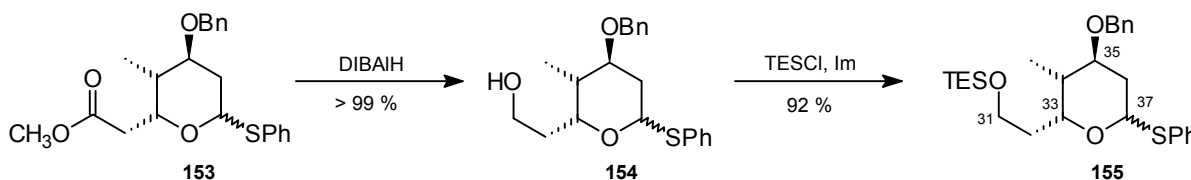


Schema 54: Umpolung des Spongistatin Ring E Segments

Damit wurde neben der Lewisäure katalysierten Lactonöffnung und der Umfunktionalisierung der Acetale ohne terminale Esterfunktion (Kapitel 4.4.2) nun eine dritte Möglichkeit zur Darstellung von O,S-Acetalen gefunden. Der bisher in Gegenwart des Esters problematische Benzylether ist unter diesen Reaktionsbedingungen ebenfalls stabil.

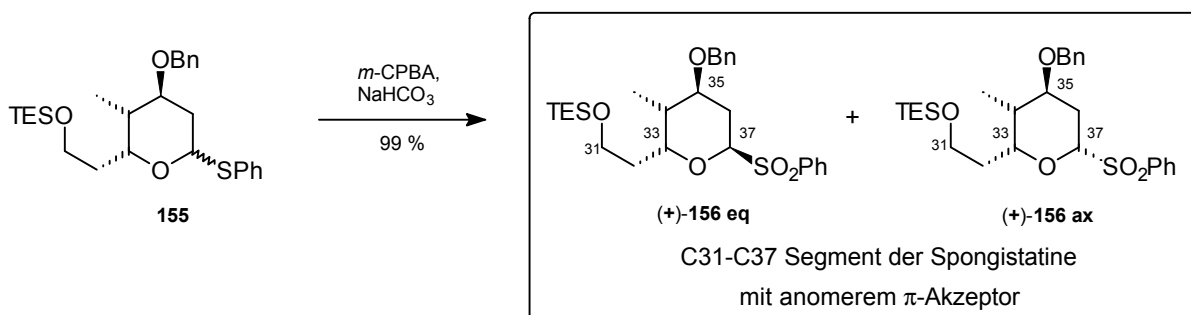
¹²⁷ Die Darstellung des gemischten Acetals **152** konnte durch die in Schema 50 beschriebene Variante der sauren Methanolyse mit ortho-Trimethylformiat von 86 auf >99 % gesteigert werden.

Zur Umpolung der anomeren Reaktivität ist noch die Oxidation zum Sulfon erforderlich. Da die Esterfunktion für C31 keine kupplungsfähige Funktionalität besitzt und bei der Erzeugung der anomeren Anionen intramolekular reagieren könnte, wurde sie zunächst reduziert und geschützt (Schema 44).



Schema 55: Umfunktionalisierung an C31

Beide Stufen sowie die anschließende Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure zum anomeren Anionen Precursor (Schema 56) verlaufen nahezu quantitativ. Das axiale und äquatoriale Sulfon (+)-**156ax** und (-)-**156eq** wurden säulenchromatographisch getrennt.

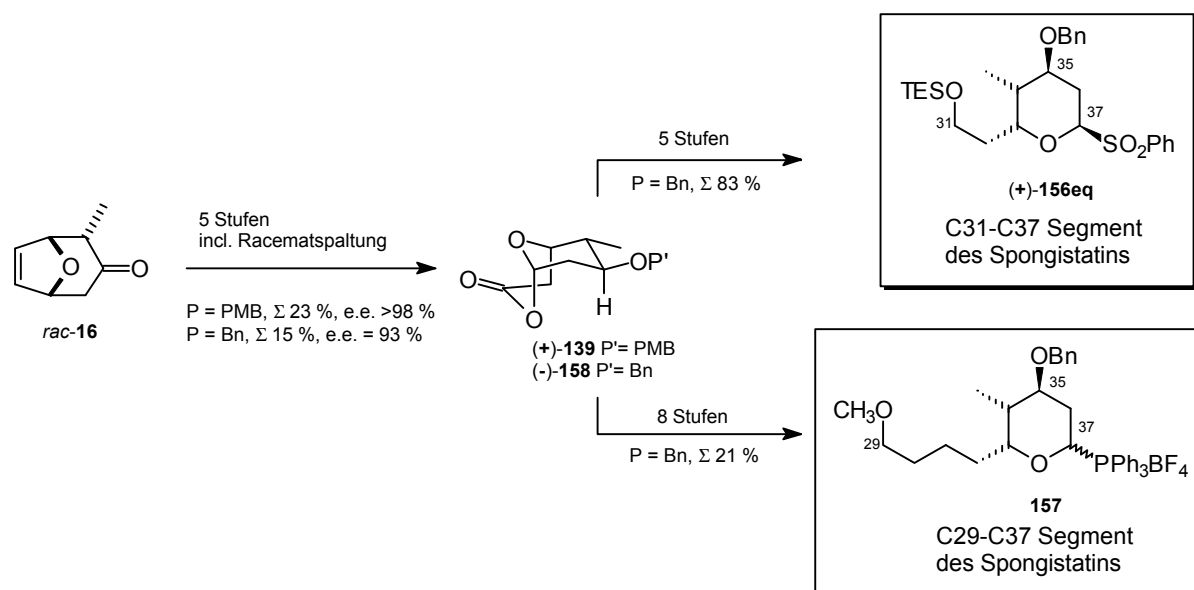


Schema 56: Spongistatin Ring E Segment

4.7 Zwischenfazit

In neun Stufen konnten drei chirale Zentren und ein anomeres Zentrum aus dem bicyclischen Keton *rac*-**16** etabliert werden. Die Umpolung des anomeren Zentrums wurde mit der Carbanionen stabilisierenden Sulfongruppe ermöglicht. Der π -Akzeptor kann über drei verschiedene Methoden eingeführt werden. Die neuartige lewissaure Öffnung der substituierten 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-one erlaubt zudem die anomere Funktionalisierung mit verschiedenartigen π -Akzeptoren und Zugang zu *trans*-C-Glycosiden (Kapitel 4.5). Die Umpolung der anomeren Reaktivität mit Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat (Kapitel 4.4.3) konnte von *J. Treu* ebenfalls auf das Spongistatin E Fragment übertragen werden, so

daß auch die Synthese dieses Bausteins mit zwei verschiedenen π -Akzeptoren abgerundet ist.¹²⁸



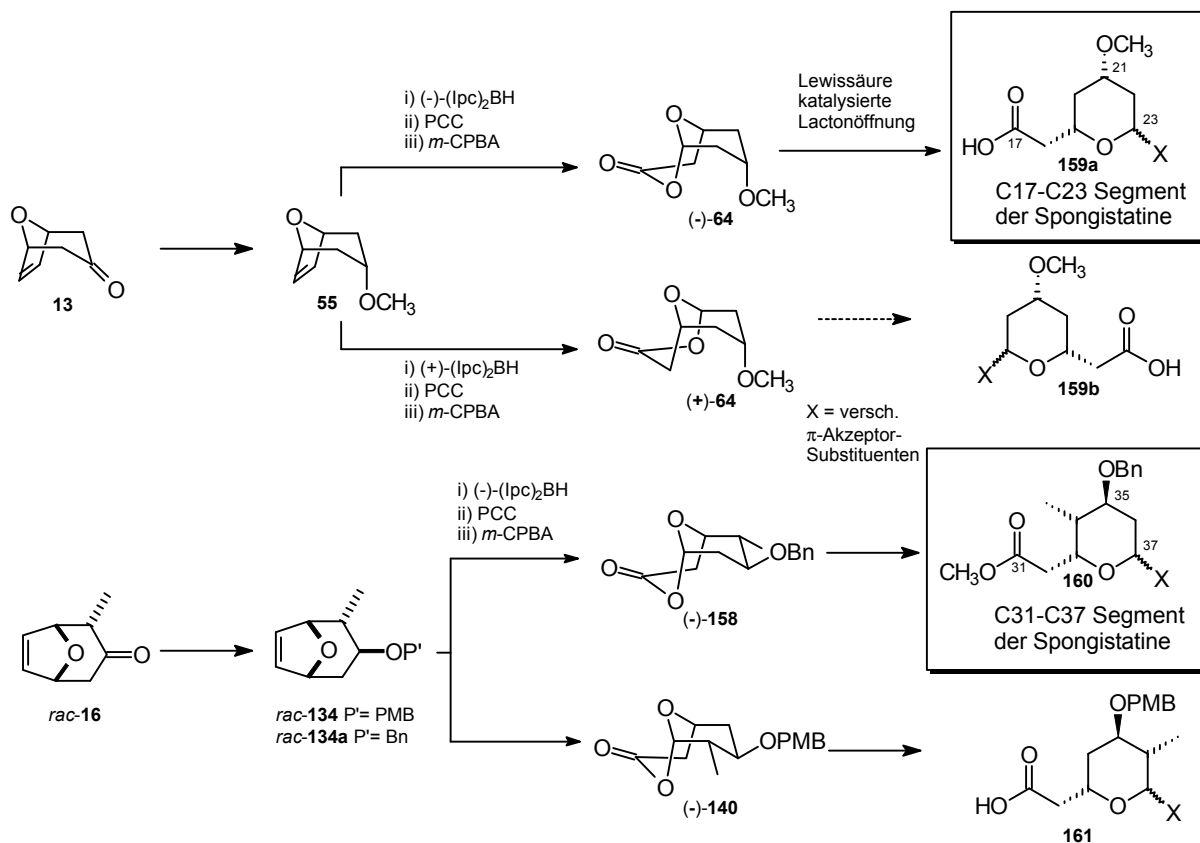
Schema 57: Spongistatin Ring E Segment mit verschiedenen anomeren π -Akzeptoren

Die breite Anwendung und hohe Flexibilität der in dieser Arbeit entwickelten Methode wurde sowohl für cyclische *anti*- als auch *syn*-3,5-Diolbausteine mit 1,7-chemodifferenzierten Termini gezeigt (Schema 58) und in der Naturstoffsynthese anhand der Spongistatin Ring C (Kapitel 4.5) und E Segmente (Kapitel 4.6) untermauert.

Als terminale Funktionalisierungen wurden nukleophile und elektrophile Gruppen etabliert. Für nukleophile Kupplungen stehen nun mit dem Halbacetal (FN = 2) und dem Lacton (FN = 3) die cyclischen Äquivalente von Aldehyden und Estern zur Verfügung. Neben den in Kapitel 2.4 erwähnten literaturbekannten Kupplungsmethoden wird eine analoge Lactolfunktionalität im Arbeitskreis zur C18-C19 Kupplung in der Bryostatin 1 Synthese angewendet.¹²⁹

¹²⁸ Dunkel, R.; Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 1539

¹²⁹ U. Eggert, C. B. W. Stark, A. Vakalopoulos, unveröffentlichte Ergebnisse



Schema 58: Modulare Synthese mit Umpolung der anomeren Reaktivität

Für Kupplungen über α -Oxyanionen sind die Sulfone, Triphenylphosphoniumsalze und Cyanide als π -Akzeptoren verfügbar. Alle Bausteine sind in 6 bis 8 Stufen vom 8-Oxabicycloketon in Gesamtausbeuten zwischen 36 und 50 % zugänglich. Auch für C-C-Verknüpfungen über anomere Anionen¹³⁰ sind viele Beispiele literaturbekannt (vgl. Kapitel 2.4). Die Kupplung eines nahezu identischen Spongistatin E Segments ((+)-**156**, Schema 57) erfolgte in *Evans'* Totalsynthese.¹⁴

Anhand dieses Fragments, das eine Polyketid-Kombination aus einem Acetat und einem Propionat Baustein darstellt, läßt sich auch ein Vergleich zur Literatur ziehen. Wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben sind diese Verbindungen auch über die Aldolchemie in sehr guten Enantioselektivitäten zugänglich. Die in Schema 57 zusammengefaßte Synthese ausgehend vom racemischen 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**16**) macht eine Racematspaltung erforderlich und liefert das Spongistatin E Segment in 10 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 13 %. In *Evans'* Totalsynthese wird ein vergleichbares Fragment in

¹³⁰ a) Zu Studien zur C37-C38 Kupplung für Spongistatin 1 vgl. A. Vakalopoulos, Diplomarbeit, Universität Hannover 1996; b) Für weitere Kupplungen über anomere Sulfone siehe A. Vakalopoulos, Dissertation in Vorbereitung.

12 Stufen ausgehend von der ersten Carbonylkomponente inklusive chiraalem Auxiliär¹³¹ in 44 % dargestellt.

Für diesen Polyketid Typ ist die konventionelle Aldolchemie bislang überlegen. Durch die asymmetrische [4+3]Cycloaddition sind jedoch mittlerweile auch Alkyl-substituierte Oxabicycloketone⁷⁶ enantiomerenrein darstellbar; in Kombination mit der von A. M. Misske¹³² gezeigten α -Dealkoxylierung mittels SmI₂ lassen sich nun auch Racematspaltungen umgehen.

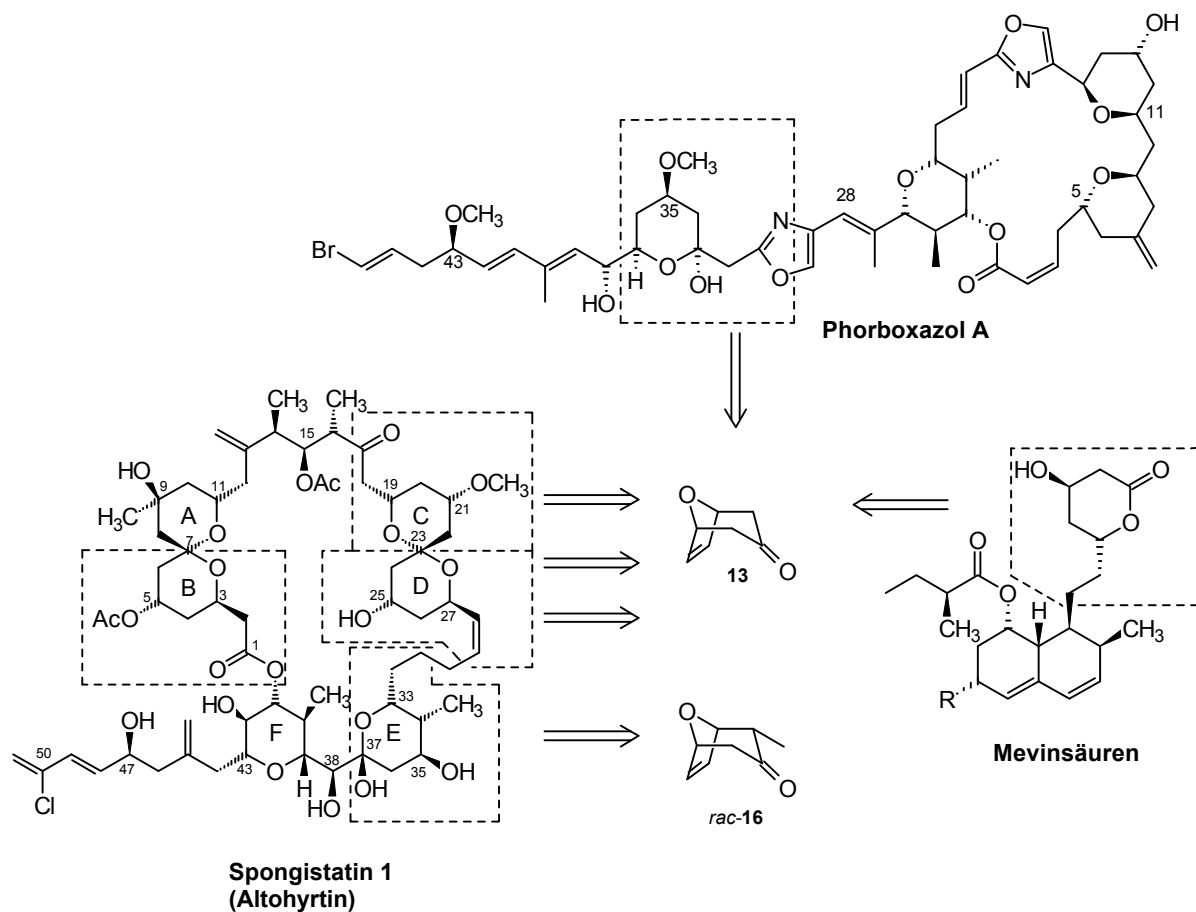


Abbildung 7: Naturstoff-Segment-Synthesen

Für reine Polyacetat Bausteine hingegen, deren *de novo* Synthese z.B. über Aldolchemie nur mit mäßigen Selektivitäten verläuft (vgl. Kapitel 2.2.1), stellt die entwickelte Methode eine wertvolle Ergänzung zu den literaturbekannten Verfahren dar. Die nicht zu übertreffende und hoch flexible Stereoselektivität sowie die Vielfältigkeit der Funktionalisierung macht die Sequenz aus dem *meso*-Stamm bicyclus **13** zu einer konkurrenzfähigen Methode zur

¹³¹ Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497

¹³² A. M. Misske, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover

Darstellung von Polyacetat Bausteinen (Kapitel 2.2). Zudem wird die absolute Stereochemie in einem einzigen Desymmetrisierungsschritt *via* asymmetrischer Hydroborierung mit $(\text{Ipc})_2\text{BH}$, d.h. mit wohlfeilem (+)-oder (-)- α -Pinen (Reagenzkontrolle), eingestellt. Andere chirale Auxiliare oder Startmaterialien aus dem *chiralen Pool*, die häufig nur mit einem Enantiomer preiswert zur Verfügung stehen, werden nicht benötigt. Alle weiteren stereoselektiven Reaktionen verlaufen lediglich unter Substratkontrolle. Die Anwendung dieser Methode in der Naturstoffsynthese wurde durch die Darstellung der Spongistatin B, C, D und E Segmente, der pharmakophoren Gruppe der Mevinsäuren und des C31-C37 Fragmentvorläufers der Phorboxazole A und B unter Beweis gestellt (Abbildung 7). Um erste Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erlangen, wurden einige der synthetisierten Spongistatin Segmente auf ihre biologische Aktivität getestet.

5 Biologische Aktivität der synthetisierten Fragmente

5.1 Assaysystem

Einige der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Spongistatin Ring C und E Segmentvorläufer (Kapitel 4.1, 4.2 und 4.6) sind von Prof. W. Beil¹³³ auf ihre Anti-Tumoraktivität getestet worden. Alle Strukturen erfüllen die für Bioassays zu stellende Forderung nach Abwesenheit von Metallatomen bzw. Silylschutzgruppen. Als Ganzzellassays dienten dabei die Zelllinien HM02 (Magencarcinom), MCF 7 (Mammacarcinom) und HEP G2 (Lebercarcinom). Als Lösungsmittel wurde Methanol verwendet, der untersuchte Konzentrationsbereich lag $< 50 \mu\text{M}$.

5.2 Ergebnisse und Interpretation

Die Verbindungen (-)-**64** bis (-)-**140** (Abbildung 8) zeigen im untersuchten Konzentrationsbereich bis $50 \mu\text{mol/l}$ keine Wirkung auf das Zellwachstum. Substanz **141** hingegen hemmte bei einer Konzentration von $50 \mu\text{mol/l}$ das Wachstum aller drei Zelllinien um 50 %.

¹³³ Prof. Dr. W. Beil, Medizinische Hochschule Hannover, Inst. f. Allgemeine Pharmakologie

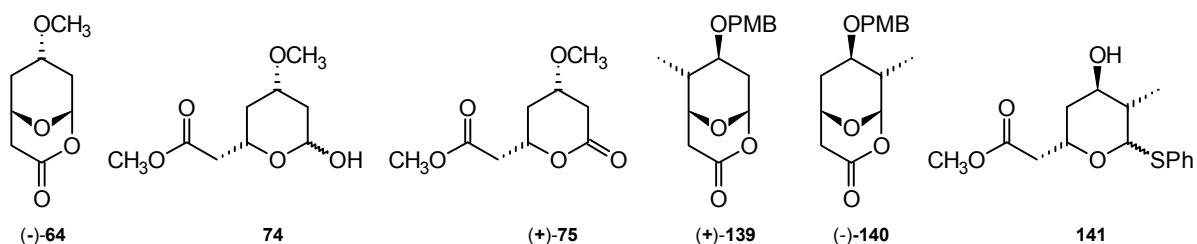


Abbildung 8: Auf Anti-Tumoraktivität getestete Spongistatin Segmente

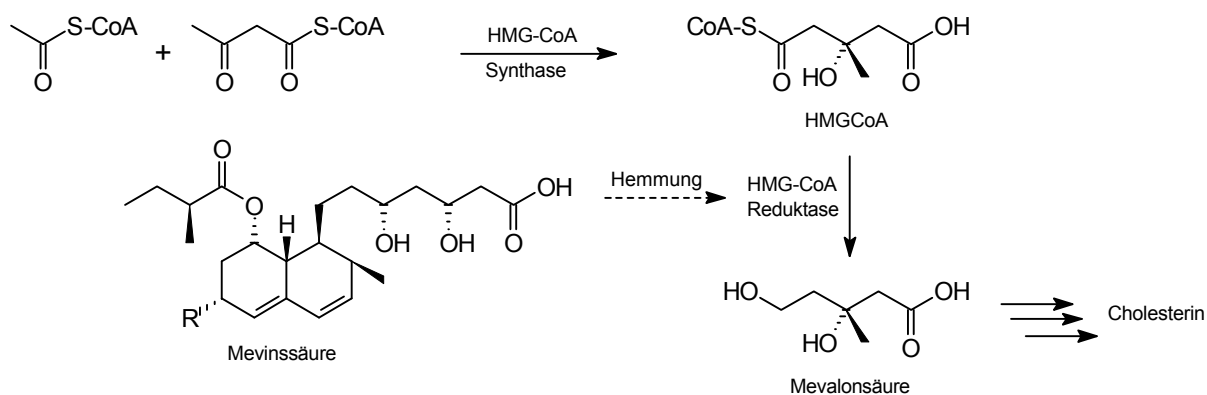
Eine ausführliche Struktur-Aktivitäts-Beziehung ist anhand der wenigen Ergebnisse natürlich nicht durchführbar; außerdem wurde wegen der geringen Zellwachstumsinhibierung keine mechanistische Untersuchung angestrebt. Durch den Vergleich zu den Strukturen der Mevinsäuren (Schema 29) und der Spongistatine (Abbildung 1) lassen sich trotzdem erste Schlußfolgerungen ziehen. Die Indikation der Mevinsäuren ist bei Hypercholesterinämie gegeben, da eine erhöhte LDL-Cholesterin-Konzentration im Blut zum Anstieg des Arteriosklerose-Risikos führt. Die kompetitiven Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase (geschwindigkeitsbestimmendes Enzym in der Cholesterin-Biosynthese) führen zu einer reaktiven Zunahme der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und zu einer Abnahme der Konzentration an Gesamtcholesterin und des LDL-Cholesterins.

Die Biosynthese der Isoprenoide spielt auch für die gesamte Zellproliferation eine wichtige Rolle. Beispielsweise steigen die Konzentrationen an HMG-CoA-Reduktase und Cholesterin vor der DNA-Synthese an. Wie Versuche an Ganzzellmodellen gezeigt haben, führt eine Inhibierung dieses Enzyms mit Mevinolin oder Compactin zur Abnahme der DNA-Synthese und somit des Zellwachstums in der G1-Phase.¹³⁴

Das auf biologische Aktivität getestete Lacton (+)-75 stellt das Methyl-geschützte Diastereomer der pharmakophoren Gruppe der Mevinsäuren dar (Kapitel 4.3). Es zeigte bei den Tests im untersuchten Konzentrationsbereich jedoch keine Wirkung auf das Zellwachstum. Dieses Ergebnis unterstreicht, daß die Hydroxygruppe des δ -Valerolactons frei und in der 1,3-*syn*-Anordnung vorliegen muß. Das cyclische 1,3-*syn*-Diol 141 dagegen besitzt inklusive der freien Hydroxyfunktion die korrekte Stereochemie der Mevinsäuren. Die festgestellte zellwachstumshemmende Wirkung im mikromolaren Bereich kann jedoch nicht auf Hemmung der HMG-CoA-Reduktase beruhen. Diese Hemmung erfolgt durch die in Schema 59 dargestellte offenkettige 3,5-*syn*-Dihydroxycarbonsäureform, welche an Stelle des natürlichen

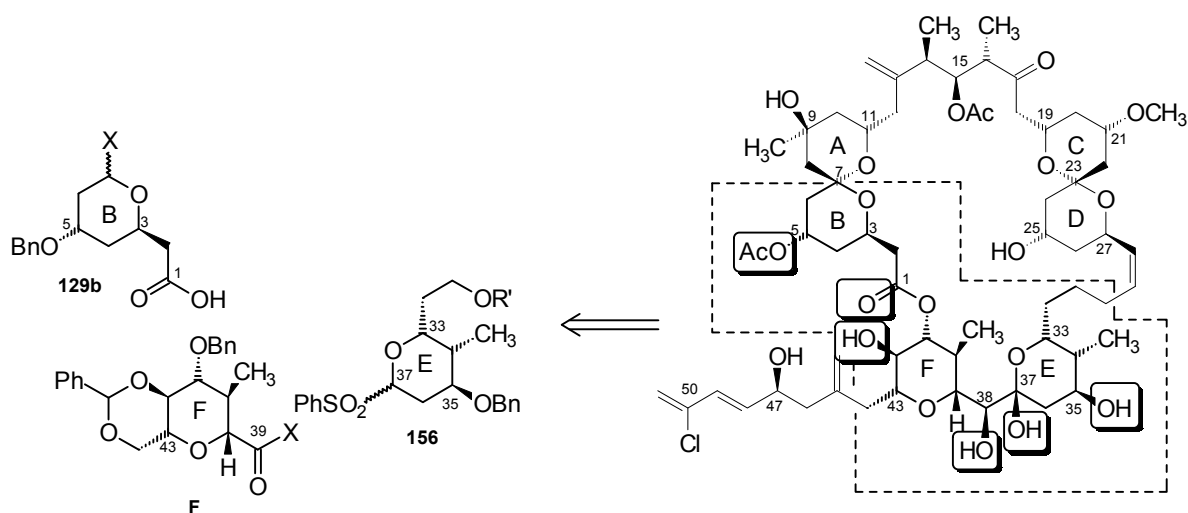
¹³⁴ a) Doyle, J. W.; Kandutsch, A. A. *J. Cell. Physiol.* **1988**, *137*, 133; b) Langan, T. J.; Volpe, J. J. *J. Neurochem.* **1987**, *49*, 513; c) Quesney-Huneus, V.; Galick, H. A.; Siperstein, M. D.; Erickson, S. K.; Spencer, T. A.; Nelson, J. A. *J. Biol. Chem.* **1983**, *258*, 378.

Substrates, des 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A (HMG-CoA) bzw. der reduzierten Form, der Mevalonsäure, gebunden wird.



Schema 59: Inhibierung der HMG-CoA-Reduktase

Das O,S-Acetal **141** besitzt keine Möglichkeit zur Ringöffnung und besitzt außerdem am acetalischen Zentrum nicht die entsprechende Oxidationsstufe. Daher liegt die Vermutung nahe, daß die zellwachstumshemmende Wirkung nicht auf Inhibierung der HMG-CoA-Reduktase beruht. Interessant wären analoge Tests und die Untersuchung des Wirkmechanismus für ein erweitertes südliches Segment der Spongistatine.



Schema 60: Potentielle pharmakophore Gruppen des Spongistatin 1

Die Kupplung¹³⁵ des in Kapitel 4.6 beschriebenen Rings E mit dem bislang noch nicht für nukleophile Kupplungen entsprechend funktionalisierten Segment F würde ein Fragment mit vier Hydroxygruppen liefern, die als potentielle pharmakophore Gruppen in Betracht kämen (Schema 60). Weiterhin können über eine einfachere Veresterung mit dem in Kapitel 4.3 beschriebenen Segment B zwei weitere potentielle Bindungsstellen, nämlich die Carbonylgruppe an C1 sowie das Acetat an C5 untersucht werden.

6 β -C-Glycoside

Während der in Kapitel 4 beschriebenen Entwicklung des Oxabicyclenkonzeptes zu cyclischen Polyketidbausteinen sind je nach Funktionalisierung eine Vielzahl von C-Glycosid Vorläufern dargestellt worden, die eine C-C Verknüpfung des anomeren Zentrums erlauben (vgl. Kapitel 3). Die neu entdeckte Methode zur Lewisäure-katalysierten Ringöffnung von 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-onen zu C-Glycosid Vorläufern erlaubt auch die direkte Darstellung von *trans*-C-Glycosiden (Kapitel 4.5). Die Vielseitigkeit dieser Methode wurde von *O. Gaertzen*, *A. M. Misske* und *P. Wolbers* für unterschiedlich substituierte anomere Lactone mit variablen Kohlenstoffnucleophilen demonstriert.¹²⁰

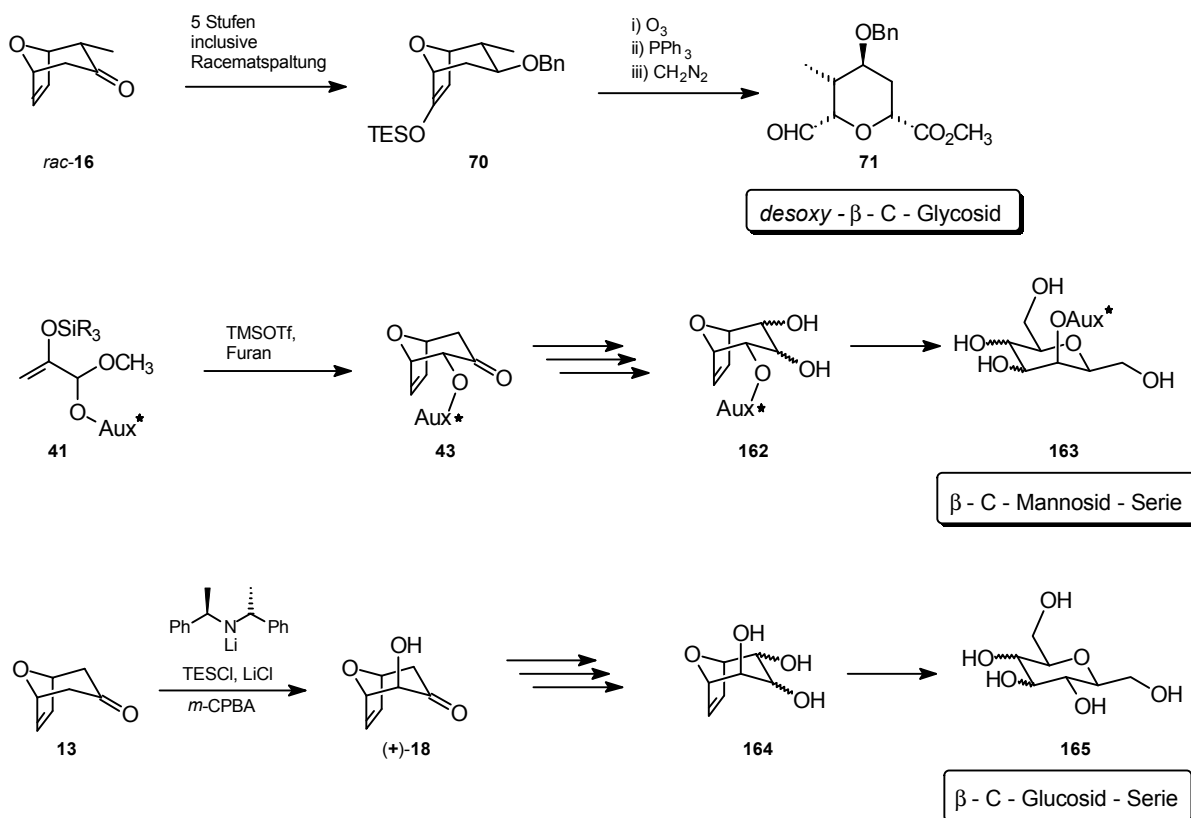
Eine große synthetische Herausforderung stellen nun die polyhydroxylierten *cis*-C-Glycoside dar, die zudem über herkömmliche Zuckerchemie nur sehr schwer und wenn selten selektiv zugänglich sind (Kapitel 3.2). Das primäre Ziel ist dabei die Entwicklung einer Route, die ausgehend von 8-Oxabicycloketonen einen selektiven Zugang zu allen β -C-Glycosiden ermöglicht. Für die Synthese von Hexosen sind solche Methoden beispielsweise von *Masamune* und *Sharpless*¹³⁶ etabliert worden. Für β -C-Glycoside hingegen ist bislang keine allgemeingültige Methode zur selektiven *de novo* Synthese bekannt.

Der Vorteil von oxabicyclischen Systemen als Startmaterialien liegt in der fixierten *cis*-Stereochemie der Brückenköpfe. Durch Ozonolyse der Ethenobrücke sollte mit 100 %iger Selektivität die Darstellung von *cis*-C-Glycosiden möglich sein. Die Entwicklung der differenzierten Ozonolyse der Silylenolether **70** (Kapitel 4.1.5) führt zwar zu *cis*-C-Glycosiden **71**, bei unsymmetrischen Vorläufern allerdings unter Racematspaltung. Enantiomerenreine

¹³⁵ Eine analoge Kupplung wurde bereits in der Totalsynthese von *Evans et al.* demonstriert, vgl. Fußnote 14

¹³⁶ a) Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A., III; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Science* **1983**, *220*, 949; b) Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A., III; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 245; c) McGarvey, G. J.; Kimura, M.; Oh, T.; Williams, J. M. J. *Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 125; zur Synthese von Hexosen ausgehend von Furfural siehe: d) Takeuchi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1999**, 341.

Vorläufer können auf früher Stufe durch Desymmetrisierung mit chiraler Base oder durch die asymmetrische [4+3]Cycloaddition erhalten werden (Kapitel 3.3.2). Beide Methoden ermöglichen gleichzeitig die erste der erforderlichen Hydroxylierungen. Über die asymmetrische Cycloaddition wird die Hydroxy- bzw. Alkoxygruppe selektiv in äquatorialer Position erhalten. Diese Konfiguration führt zur β -C-Mannosid-Serie (Schema 61). Die α -Ketoxylierung am Stammbicyclus **13** erfolgt wegen der Substratkontrolle in axialer Richtung und liefert somit Zugang zur β -C-Glucosid-Serie.



Schema 61: Startmaterialien für die β -C-Mannosid- und β -C-Glucosid-Serie

6.1 Nomenklatur von C-Glycosiden

Obwohl eine große strukturelle Ähnlichkeit zwischen den cyclischen O- und C-Glycosiden besteht, ist bei der Nomenklatur der C-Glycoside das zusätzliche Stereozentrum zu berücksichtigen, das bei den O-Glycosiden als anomeres Zentrum auftritt. Die Nomenklatur wird am besten aus der Fischer-Projektion ersichtlich und ist für das in dieser Arbeit im Mittelpunkt stehende C-Glycosid **167** im folgenden ausführlich beschrieben.

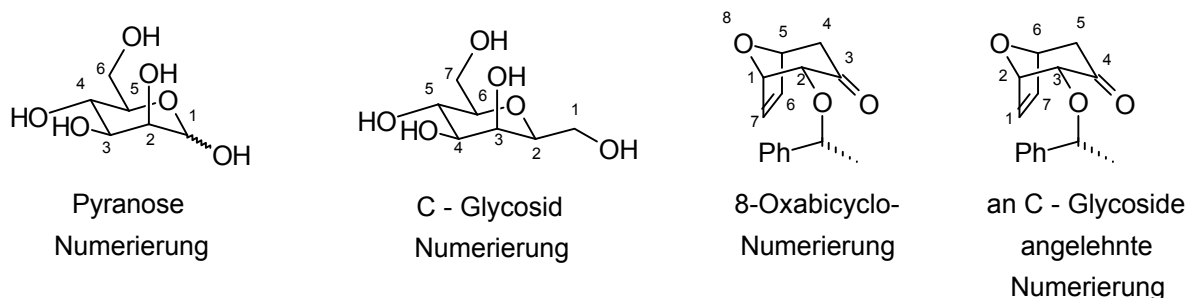


Abbildung 10: Numerierung der unterschiedlichen Systeme

6.2 Retrosynthetische Überlegungen

Die retrosynthetischen Überlegungen basieren darauf, daß sowohl β -C-Glycoside der natürlich auftretenden *D*-Pyranosen als auch die der nicht-natürlichen *L*-Pyranosen zugänglich sein sollen. Als C-glycosidischer Rest wurde die Hydroxymethylengruppe gewählt. Somit befinden sich in α - und α' -Position zum Pyransauerstoff identische Substituenten. Dieses Substitutionsmuster birgt drei strukturelle Besonderheiten.

1. Wie aus Abbildung 11 ersichtlich wird, entsprechen die angestrebten C-Glycoside somit gleichzeitig der *D*- als auch der *L*-Reihe. Das 2,6-Anhydro-*D*-galacto-*D*-glycero-heptitol (β -C-Mannosid) stellt z.B. sowohl ein β -C-Glycosid der *D*-Mannopyranose als auch ein β -C-Glycosid der *L*-Galactopyranose dar. Da dieses analog für alle in Abbildung 11 gegenübergestellten Glycoside gilt, beschränkt sich die Synthese auf die mittlere Säule der acht Zielmoleküle, die eine interessante Sonderstellung, z.B. für die Leitstruktursuche, einnehmen.¹³⁸
2. Das β -C-Mannosid ist zum β -C-Galactosid und das β -C-Altrosid zum β -C-Gulosid enantiomer, so daß die Darstellung von sechs Zielverbindungen bereits eine synthetisch abgerundete Methode darstellt.
3. Durch Etablieren der beiden Hydroxymethylengruppen ist das β -C-Talosid, Idosid, Glucosid und Allosid *meso* konfiguriert. Da die Verbindungen in der *de novo* Synthese jedoch *orthogonal geschützt* werden sollen, sind auch diese Glycoside *vollständig differenziert* und *optisch aktiv*.

¹³⁸ Persönliche Mitteilung Dr. H. C. Kolb, Coelacanth Chemical Corporation, New Brunswick, NY

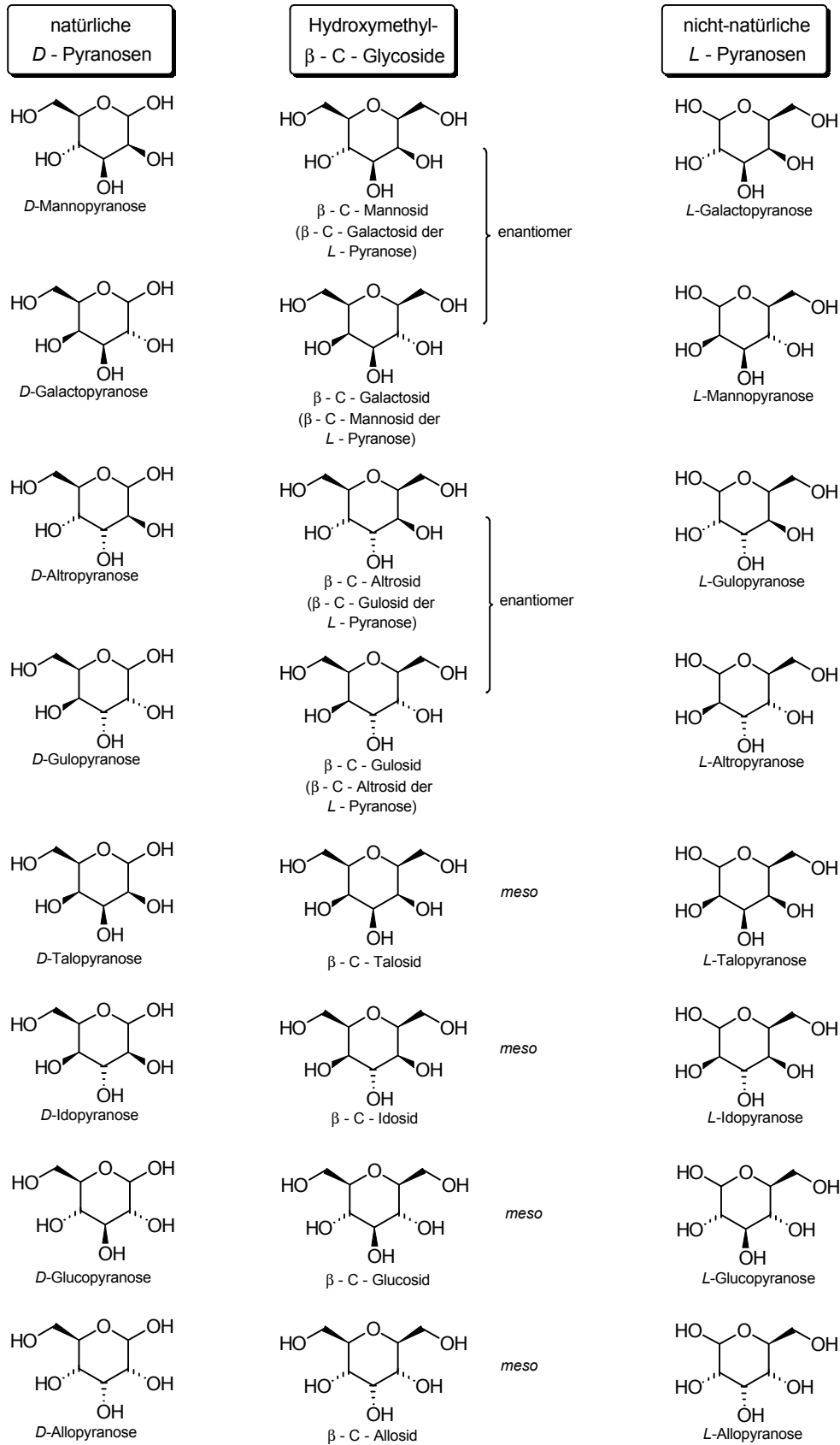


Abbildung 11: Verschmelzung bzw. Konvergenz der *D*-Pyranose und *L*-Pyranose Reihe via Hydroxymethyl- β -C-Glycoside

Unsere Strategie liefert die Klasse der *hybriden C-Glycoside*, d.h. diese leiten sich gleichzeitig sowohl von den natürlichen *D*-Pyranosen als auch von den nicht-natürlichen *L*-Pyranosen ab.

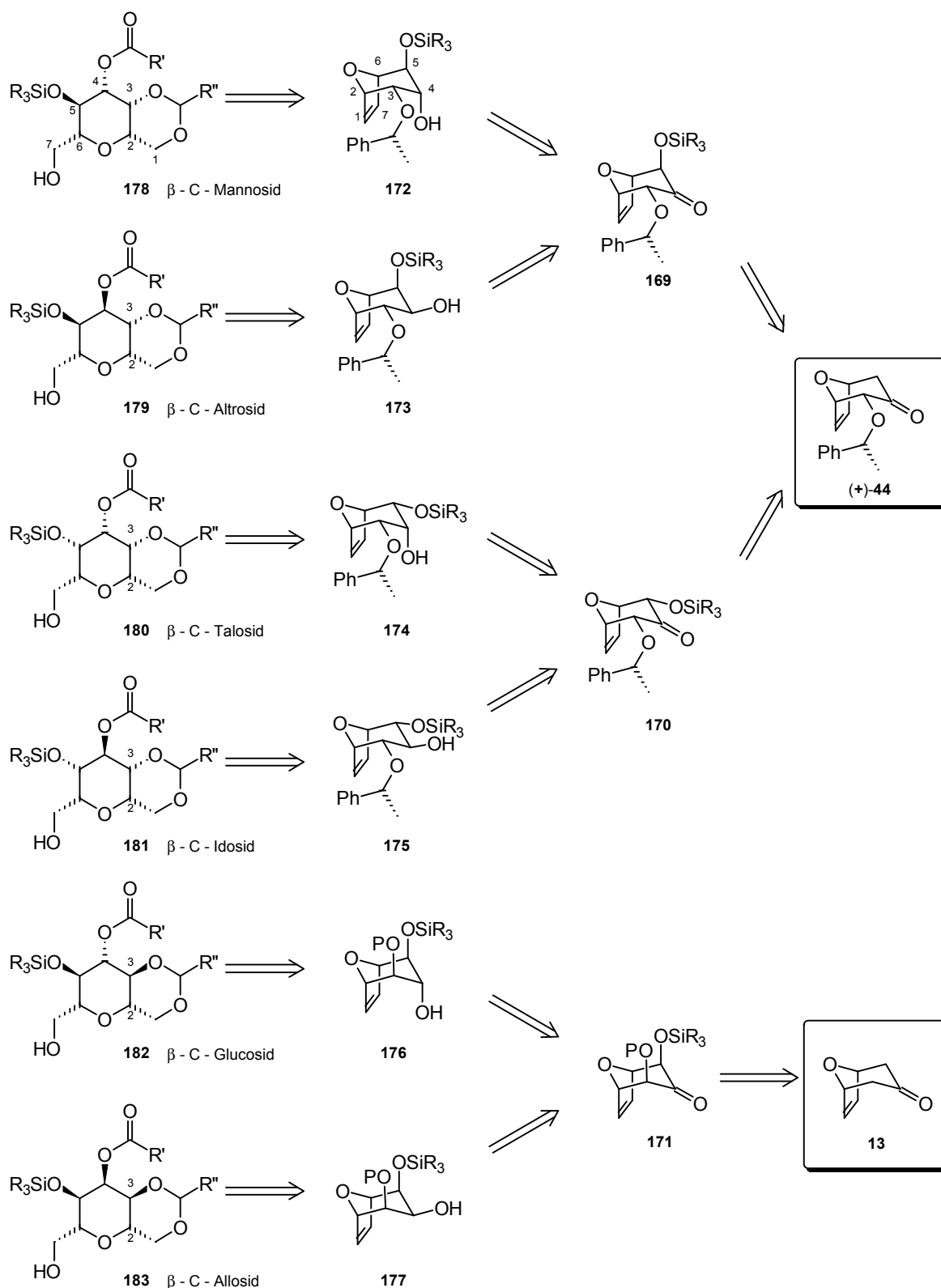
Die sechs *cis*-C-Glycoside sollten aus den beiden bicyclischen Vorläufern (+)-**44** und **13** darstellbar sein (Schema 62). Die C-Glycoside mit 2,3-*anti* Stereochemie **182**, **183** entsprechen der β -C-Glucosid-Serie und müssen daher aus dem Stammbicyclus **13** über die bereits beschriebene Sequenz der asymmetrischen Deprotonierung und axialen Hydroxylierung generiert werden (Schema 61). Die C-Glycoside mit 2,3-*syn* Anordnung **178** - **181** (β -C-Mannosid-Serie) sollten aus dem über asymmetrische [4+3]Cycloaddition erhältlichen Vorläufer (+)-**44** zugänglich sein. Alle weiteren Schritte sollen durch Substrat- und Reagenzkontrolle erfolgen.

Für das *syn-anti* System **172** bzw. das *anti-syn* System **173** ist dafür die axiale α' -Hydroxylierung an C5 zum Keton **169** sowie die selektive Reduktion der Carbonylfunktion zum axialen Alkohol **172** und zum äquatorialen Epimer **173** erforderlich. Analoge Überlegungen gelten für die übrigen Systeme **174** - **177**, wobei die α' -Hydroxyfunktion für die bicyclischen C-Glycosid Vorläufer **174** und **175** invertiert werden muß. Zur Inversion ist zunächst die basische Equilibrierung oder die Mitsunobu Inversion angestrebt. Für die Vorläufer **176** und **177** ist die analoge Sequenz ausgehend vom Stammbicyclus **13** geplant.

Die auf diese Art schrittweise aufgebauten Polyole sollen differenziert und orthogonal¹³⁹ geschützt werden. Hierin besteht ein weiterer Vorteil gegenüber der Darstellung von C-Glycosiden aus Kohlenhydraten. Auch wenn sich die Reaktivität der einzelnen Hydroxygruppen in C-Glycosiden teilweise wie bei den Zuckern unterscheidet, liefern die orthogonal geschützten Systeme **178** - **183** durch eine einzige Entschützung sofort gezielten Zugang zu jeder der fünf Alkoholfunktionen. Als Schutzgruppen sind, wie in Schema 62 ersichtlich, ein Silylether, ein Ester sowie ein Acetal vorgesehen. Bei dem Acetal soll nach Möglichkeit ein Benzylidenacetal oder *p*-Methoxybenzylidenacetal verwendet werden, da diese nicht nur die Differenzierung der beiden primären Alkohole, sondern auch die differenzierte Entschützung der primären oder sekundären Hydroxyfunktion erlauben.

Die netzwerkartige Verknüpfung dieser kompakten und flexiblen Synthesemethode erlaubt eine enge Zusammenarbeit in der Entwicklung. Daher wurde innerhalb der Arbeitsgruppe stets versucht, auch die stereochemischen Probleme anderer Syntheseäste zu lösen. Die grobe Aufgabenteilung kann jedoch wie folgt beschrieben werden.

¹³⁹ Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192



Schema 62: Retrosynthese der sechs *cis*-C-Glycoside

Die Einstellung der β -C-Mannosid Stereochemie sowie die Ausarbeitung einer Synthesesequenz bis zum vollständig differenzierten C-Glycosid, die auf alle anderen

Zielverbindungen übertragbar sein soll, ist das primäre Ziel in dieser Arbeit. Die Konfigurationen des β -C-Glucosids und β -C-Allosids sind Ziele von *H. Reuter*,¹⁴⁰ die des β -C-Altrosids von *M. Mentzel*.⁸⁶ Da sich die bisäquatoriale Konfiguration des bicyclischen Vorläufers **170** (Schema 62) als Hauptsyntheseproblem herausstellte, wurde insbesondere diese Stereochemie nicht nur von *C. B. W. Stark*,¹⁴¹ sondern verstärkt innerhalb der Gruppe bearbeitet.

6.3 Synthese des β -C-Mannosids

6.3.1 Vorbemerkung

Die folgenden Sequenzen wurden zunächst mit racemischem aber diastereomerenreinem Startmaterial optimiert. Nach der bereits in den allgemeinen Vorbemerkungen erwähnten Konvention von *Maehr* sind daher Nebenprodukte oder Produkte einer später als ungeeignet bewerteten Sequenz racemisch und folglich die relative Stereochemie mit Balken gekennzeichnet. Die Produkte der optimierten Routen wurden anschließend enantiomerenrein dargestellt, ihre absolute Stereochemie ist mit Keilen angegeben.

6.3.2 Synthese des Startmaterials zur Mannosid Serie

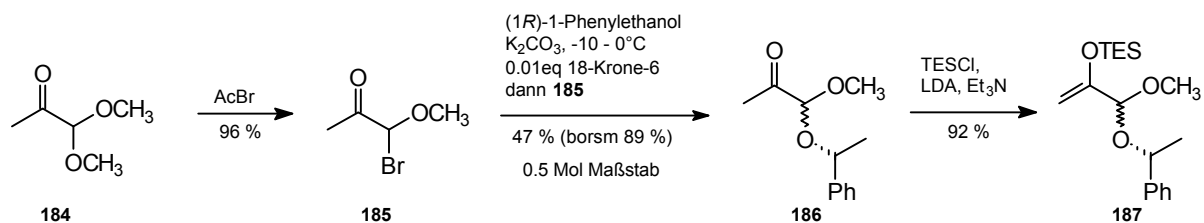
Wie bereits bei den retrosynthetischen Überlegungen beschrieben, ermöglicht die asymmetrische [4+3]Cycloaddition enantiomerenreinen Zugang zu 8-Oxabicycloketonen, die durch äquatoriale Alkoxy substituenten als Startmaterialien zur Mannosid Serie dienen sollen (Schema 61). Hervorragende Selektivitäten wurden mit den chiralen Auxiliaren 1-Phenylethyl- und 1-Naphthylethyl- am Dienophil erzielt.^{75, 76} Um die sterische Hinderung an den bicyclischen Ketonen möglichst gering zu halten, wurde das Phenylethoxy-substituierte System (+)- bzw. (-)-**44** (Schema 64) als Ausgangsmaterial gewählt. Die Einführung des chiralen Auxiliars in die C3-Komponente, Pyruvaldehyddimethylacetal (**184**), muß unter basischen Bedingungen erfolgen, da das benzyliche Zentrum zur sauren Epimerisierung neigt. Die Umacetalisierung¹⁴² erfolgt über das korrespondierende Bromid **185** mit (*R*)- oder (*S*)-1-Phenylethanol.¹⁴³

¹⁴⁰ H Reuter, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover

¹⁴¹ C. B. W. Stark, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover

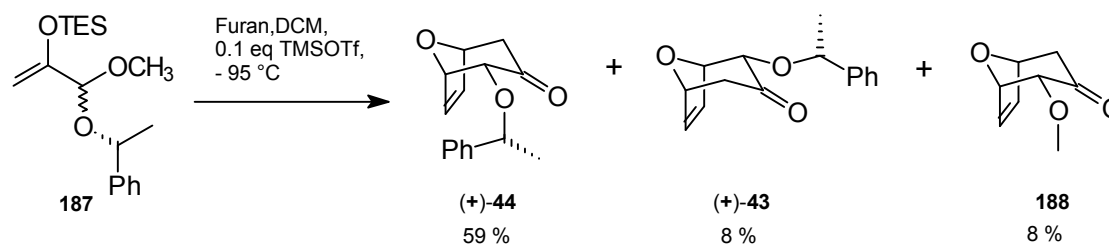
¹⁴² C. B. W. Stark, Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**

¹⁴³ Die Darstellung der enantiomerenreinen Alkohole erfolgt über enzymatische Racematspaltung der korrespondierenden Acetate mit Lipase PS; Danda, H.; Nagatomi, T.; Maehara, A.; Umemura, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8701; Lipase PS wurde freundlicher Weise von Amano plc. zur Verfügung gestellt.



Schema 63: Darstellung des Oxyallylkationen Vorläufers

In Maßstäben bis zu 5 mmol kann die Deprotonierung des Alkohols mit *n*-BuLi erfolgen und liefert das gemischte Acetal **186** in 48 % (borsm 96 %, bezogen auf Phenylethanol). Beim *scale up* sinken die Ausbeuten beträchtlich. Da zunächst vermutet wurde, daß die mit dem steigenden Hexananteil (*n*-BuLi 1 M in Hexan) sinkende Polarität der Reaktionsmischung Ursache für den abnehmenden Umsatz ist, wurde die Alkoholatlösung im Ölpumpenvakuum bei $-20^\circ C$ aufkonzentriert, in THF aufgenommen und mit dem Bromid **185** versetzt. Diese Methode lieferte lediglich 26 % (borsm 63 %) des gemischten Acetals **186**. Als beste *scale up* Methode hat sich die Deprotonierung des Alkohols in Toluol (1 M) mit Kaliumcarbonat und 18-Krone-6 erwiesen. Durch Zutropfen einer ebenfalls 1 M Lösung des Bromethers **185** in Toluol, in einem Temperaturbereich zwischen -10 und $0^\circ C$, wird die Bildung des doppelt substituierten Acetals verhindert. Die Entstehung dieses Nebenproduktes kann auch während der Aufarbeitung vermieden werden, indem die Reaktionsmischung direkt einer Säulenfiltration unterworfen wird. Von entscheidender Bedeutung ist hierbei die Desaktivierung des Silicagels mit Triethylamin. Auf diese Weise kann das gemischte Acetal **186** selbst im halbmolaren Maßstab in 47 % (89 % borsm) isoliert werden.¹⁴⁴ Die Synthese des Oxyallylkationen Vorläufers wird durch Bildung des Silylenoethers **187** unter *internal quench* Bedingungen abgeschlossen.



Schema 64: Asymmetrische [4+3]Cycloaddition

Die [4+3]Cycloaddition des *in situ* gebildeten Oxyallylkations (vgl. Kapitel 3.3.2) mit Furan liefert die Oxabicycloketone in 67 % Ausbeute (d.e. 76 %). Nach säulenchromatographischer

¹⁴⁴ An der Ausarbeitung dieser Methode waren C. B. W. Stark und M. Mentzel maßgeblich beteiligt.

Trennung der Diastereomere werden (+)-**44** und (+)-**43** enantiomerenrein erhalten. Zusätzlich werden 8 % des Methoxy-substituierten Bicyclus **188** isoliert.

Mit dem äquatorial Alkoxy-substituierten Cycloaddukt (+)-**44** steht ein Startmaterial für die β -C-Mannosid Serie zur Verfügung, das, abgesehen von der oxidativen Spaltung der Ethenobrücke, lediglich eine weitere Hydroxylierung der C3-Brücke sowie eine selektive Reduktion der Carbonylfunktion erfordert (vgl. Schema 62). Beide Transformationen müssen jedoch stereoselektiv erfolgen und für das Gesamtkonzept Zugang zu jedem einzelnen Stereoisomer bieten.

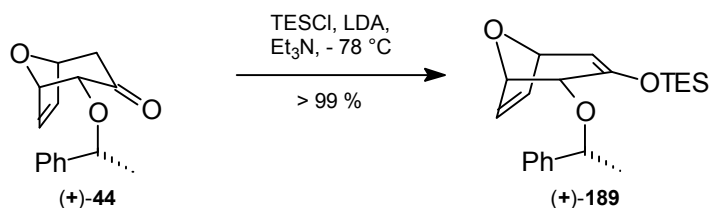
6.3.3 Funktionalisierung des α -Ketoentrums

Zur α -Hydroxylierung von CH-aciden Verbindungen sind mehrere Methoden literaturbekannt. Sie können einstufig, z.B. durch Deprotonierung und *in situ* Oxidation des Enolats mit MoOPH¹⁴⁵ bzw. dem *Davis* Reagenz,¹⁴⁶ oder zweistufig durch Darstellung des Silylenolethers und anschließender Oxidation erfolgen. Da die einstufige Variante beim bicyclischen Keton (+)-**44** unter Verwendung des *Davis* Reagenzes keinen Umsatz zeigte, wurde die Oxidation in zwei Stufen vollzogen.

Die Darstellung von Silylenolethern ist besonders gründlich mit diversen Basen und Silylkomponenten untersucht worden, da sie von großem Interesse für eine neu entwickelte Methode zur Darstellung von substituierten 2,4-Cycloheptadienonen ist. Die Reaktionsbedingungen und Produkte sind ausführlich in Kapitel 7 beschrieben. An dieser Stelle sei lediglich erwähnt, daß sich der korrespondierende Triethylsilylenolether (+)-**189** (Schema 65) sowohl von der Ausbeute als auch der Folgechemie her als Optimum für die C-Glycosid Sequenz erwiesen hat. Durch eine *internal quench* Variante, d.h. Vorlegen des Ketons mit dem Elektrophil TESC1 und sukzessiver Zugabe von LDA und Triethylamin, wird der Silylenolether (+)-**189** quantitativ erhalten. *External quench* oder gemeinsames Vorlegen von TESC1 und Triethylamin ergeben weitaus niedrigere Ausbeuten.

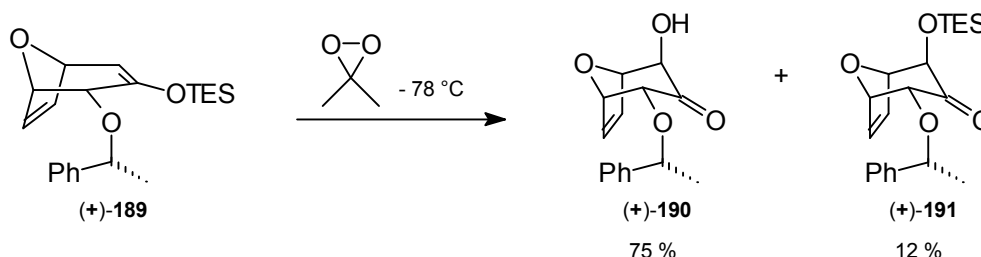
¹⁴⁵ a) Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944; b) Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188

¹⁴⁶ a) Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmer, J. M.; Finn, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241; b) Davis, F. A.; Haque, M. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4085; c) Davis, F. A.; Towson, J. C.; Weismiller, M. C.; Lal, S.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8477



Schema 65: Darstellung des Silylenolethers

Für die anschließende Oxidation wurden die höchsten Ausbeuten mit DDO erzielt. Diese sehr milde Methode liefert durch Substratkontrolle selektiv den axialen Alkohol (+)-190 in 75 % sowie 12 % des bereits Triethylsilyl-geschützten α -Hydroxyketons (+)-191 (Schema 66). Da die TES-Gruppe auch als Schutzgruppe der Alkoholfunktion vorgesehen war, wurden keine Versuche zur nachfolgenden Entschützung unternommen.



Schema 66: Oxidation mit DDO

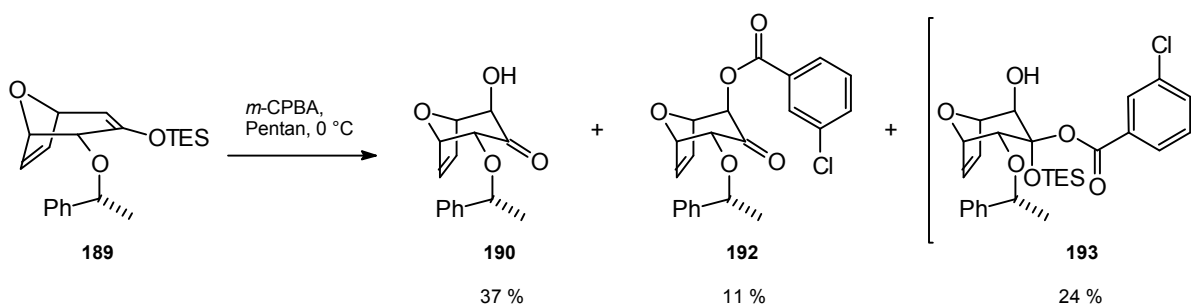
Weil die Darstellung des Dimethyldioxirans¹⁴⁷ gerade in größeren Maßstäben präparativ aufwendig ist, wurde eine für analoge bicyclische Systeme ausgearbeitete Methode^{71,72} der Rubottom Oxidation¹⁴⁸ für den Silylenolether (+)-189 optimiert.¹⁴⁹ Der in DCM oder Pentan entstehende *m*-Chlorbenzoesäureester **192** sowie das nicht Silica stabile acetalische¹⁵⁰ Intermediat **193** (Schema 67) können in wässrigem THF vermieden werden (Schema 68).

¹⁴⁷ Adam, W.; Hadjiarapoglou, L.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6497

¹⁴⁸ a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1599; b) Jauch, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12903, sowie darin zitierte Literatur.

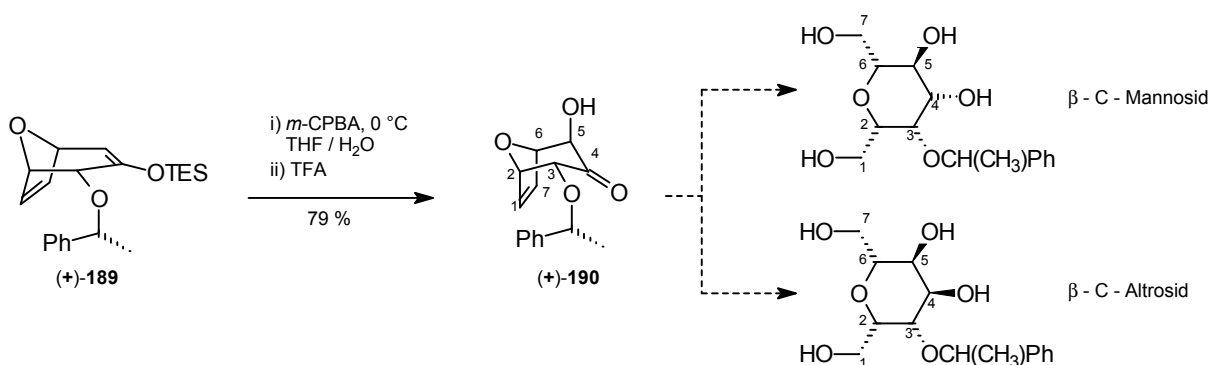
¹⁴⁹ Die Optimierung erfolgte in Zusammenarbeit mit H. Reuter, M. Mentzel und C. B. W. Stark

¹⁵⁰ Dieses acetalische Intermediat entsteht durch die Epoxidöffnung mit dem Carboxylatanion, vgl. a) Hassner, A.; Reuss, R. H.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3427; b) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Boeckman, R. K.; Ramaiah, M.; Medwid, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *47*, 4603; c) Fußnote 148c. Das etwas stabilere acetalische Intermediat **194** des korrespondierenden TIPS-Enolethers konnte charakterisiert werden, siehe experimenteller Teil.



Schema 67: Oxidation mit *m*-CPBA

Die anschließende saure Hydrolyse mit Trifluoressigsäure liefert das axiale Hydroxyketon (+)-**190** als einziges Produkt (Schema 68).



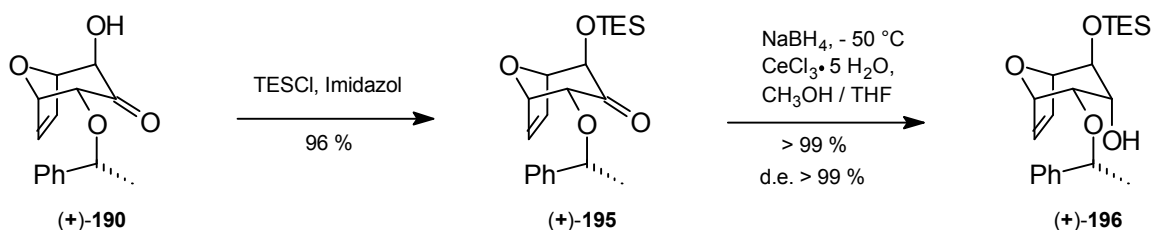
Schema 68: Optimierte α -Hydroxylierung

Mit diesen beiden Oxidationsmöglichkeiten ist die erste stereochemische Herausforderung, das selektive Einführen einer axialen Hydroxygruppe an C5, erfüllt. Die α , α' - zur Ketofunktion vorliegende äquatoriale, axiale Stereochemie ist für das β -C-Mannosid und β -C-Altrosid erforderlich (Schema 68).

6.3.4 Reduktion der Ketofunktion zur β -C-Mannosid Vorläufer

Für das hier im Vordergrund stehende β -C-Mannosid galt es, die Carbonylfunktion selektiv zum axialen Alkohol zu reduzieren. Um die vollständige Differenzierung der einzelnen Hydroxyfunktionen von vornherein zu gewährleisten, wurde der axiale Alkohol (+)-**190** zunächst mit TESCO geschützt. Die Reduktion mit Natriumborhydrid in Methanol/THF bei 0 °C liefert die korrespondierenden Alkohole in 86 % mit einem Diastereomerenüberschuß von 90 % zugunsten des axialen Alkohols **196** (Tabelle 1). Durch Zusatz eines Äquivalentes an Certrichlorid Pentahydrat und Reduktion bei -50 °C konnte ausschließlich der axiale Alkohol quantitativ erhalten werden.⁸⁶ Damit war die Stereochemie des β -C-Mannosid Vorläufers

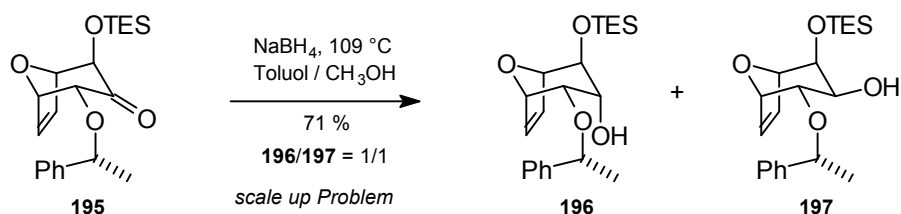
vollständig eingestellt. Der enantiomere bicyclische Precursor (-)-**196**, der stereochemisch dem β -C-Galactosid und als *hybrides C-Glycosid* (beidseitige Carbinol-Substitution, vgl. Abbildung 11) gleichfalls dem β -C-Mannosid der *L*-Pyranose entspricht, ist über das enantiomere chirale Auxiliar (Schema 13) zugänglich.



Schema 69: Etablierung der β -C-Mannosid Stereochemie

6.3.5 Reduktion der Ketofunktion zum β -C-Altrosid Vorläufer

Die Reduktion zum äquatorialen Alkohol **197**, der für das β -C-Altrosid benötigt wird (vgl. Schema 68), gestaltete sich weitaus schwieriger. Die am Stammbicyclus erfolgreiche Reduktion mit Samariumdiodid führt bei α -Alkoxy-substituierten Systemen zur α -Desoxygenierung.¹⁵¹ Da die bisherigen Ergebnisse gezeigt haben, daß die Selektivität durch Lewisäure Komplexierung und Temperaturniedrigung zugunsten des axialen Alkohols **196** steigt, wurde zur Einstellung der thermodynamischen Konfiguration die Reduktion mit Borhydriden bei höheren Temperaturen untersucht. Da die Reduktion in Abwesenheit von protischen Lösungsmitteln nicht erfolgt, konnte die Reaktion durch langsame Zugabe von Methanol in die rückflussierende Reaktionsmischung bestehend aus Keton und NaBH_4 bei hohen Temperaturen (Tabelle 1) erfolgen. In rückflussierendem Toluol konnte der äquatoriale Alkohol **197** immerhin in einem 1:1 Verhältnis mit dem Epimer erhalten werden. *Scale up* Versuche führten jedoch sowohl zur Verschlechterung des Epimerenverhältnisses als auch der Ausbeute.



Schema 70: Erster Zugang zur β -C-Altrosid Stereochemie

¹⁵¹ vgl. SmI_2 -Reduktionen an α, α' -Dimethyl- α -alkoxy Systemen, A. M. Misske, Dissertation in Vorbereitung

Lithiumborhydrid als Reduktionsmittel ergab bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen keinen Umsatz. Zur Steigerung der Reaktionstemperatur wurde *cis*, *trans*-Dekalin als Lösungsmittel gewählt. Die Reduktion bei 170 °C führt allerdings nur zur geringfügigen Steigerung der Selektivität unter gleichzeitiger Ausbeuteverminderung.

Nr	Reagenz	T [°C]	Solvens	Ausbeute [%]	196 : 197
1	NaBH ₄	0	MeOH / THF	86	19 : 1
2	NaBH ₄ , CeCl ₃	- 50	MeOH / THF	> 99	100 : 0
3	NaBH ₄	109	Toluol / MeOH	71	1 : 1
4 ^{a)}	NaBH ₄	109	Toluol / MeOH	59	1.8 : 1
5	LiBH ₄	109	Toluol / MeOH	0	-
6	NaBH ₄	170	Dekalin / MeOH	54	1 : 1.2

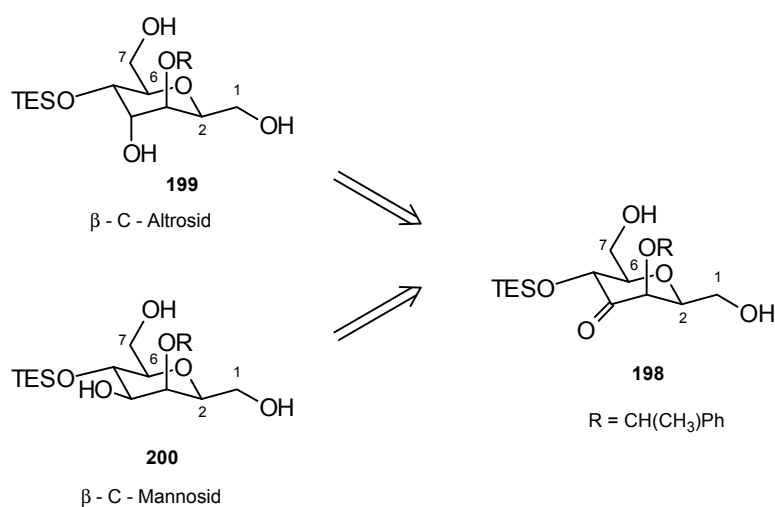
a) *scale up* von Eintrag 3

Tabelle 1

Wie die Ergebnisse aus Tabelle 1 zeigen, ist die Stereochemie des β -C-Mannosids selektiv durch Lewissäuren Komplexierung und Reduktion bei tiefen Temperaturen einstellbar. Die Reduktion zum epimeren β -C-Altrosid Precursor ist bislang lediglich im, wenn auch säulenchromatographisch trennbaren, Gemisch in kleinem Maßstab möglich. Daher wurde alternativ versucht, zuerst die rigide bicyclische Struktur aufzuheben und im Anschluß die Selektivität der Carbonylreduktion zu untersuchen.

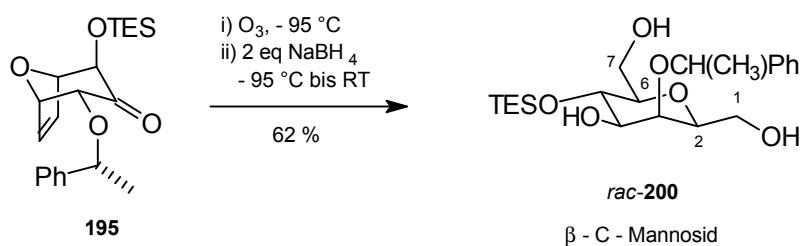
6.3.6 Vier-Stufen Sequenz zum β -C-Mannosid

Je nach Selektivität der Reduktion der Carbonylfunktion am monocyclischen Keto-C-Glycosid **198**, könnte in lediglich vier Stufen ausgehend vom asymmetrischen Cycloaddukt **44** das β -C-Mannosid **200** oder das β -C-Altrosid **199** dargestellt werden (Schema 71).



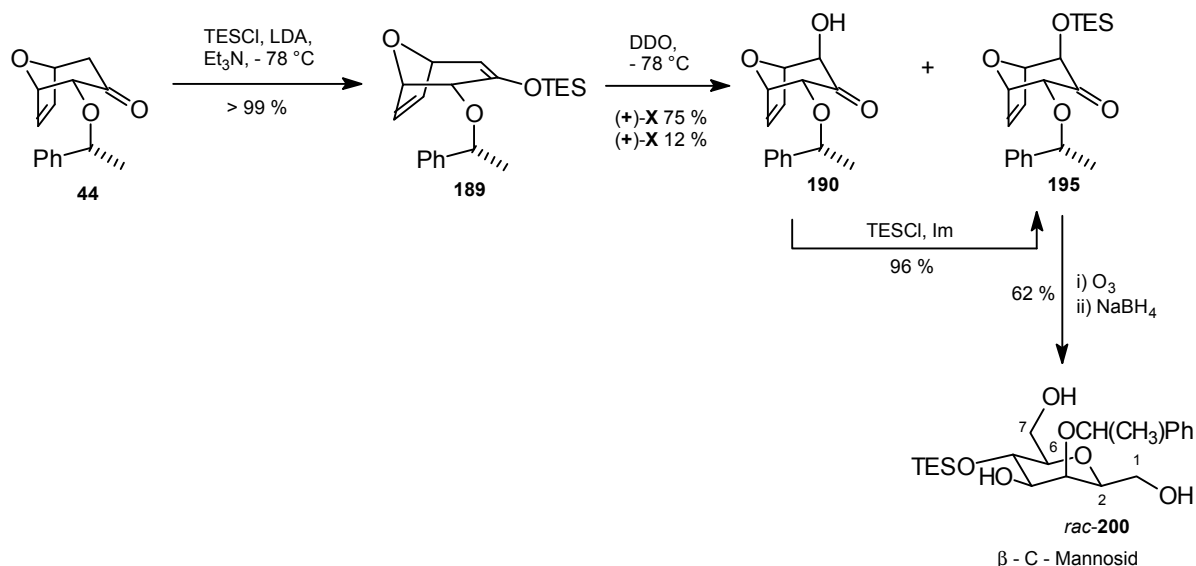
Schema 71: Reduktion des monocyclischen Keto-C-Glycosids

Daher wurde die Öffnung des bicyclischen Keto-C-Glycosid Vorläufers **195** (Schema 72) durch Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung untersucht. Die ozonolytische Spaltung der Ethenobrücke ist bei $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ möglich. Durch Zugabe eines Überschusses an Natriumborhydrid und langsames Aufwärmen auf RT erfolgt sowohl die Reduktion des intermediär gebildeten Ozonids bzw. des zunächst gebildeten Halbacetal-Acetals, wie spätere Ergebnisse zeigen werden (Kapitel 6.3.9), als auch die Reduktion der Carbonylfunktion selektiv zum β -C-Mannosid *rac*-**200**.



Schema 72: One pot Öffnung/Reduktion

Ausgehend von 2-(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**44**) ist die Synthese des β -C-Mannosids **200** in 4 Stufen in einer Gesamtausbeute von 51 % demonstriert worden. Einschließlich der asymmetrischen [4+3]Cycloaddition können somit in 5 Stufen ausgehend von Furan fünf Chiralitätszentren *de novo* aufgebaut werden (1 Stufe pro chirales Zentrum).



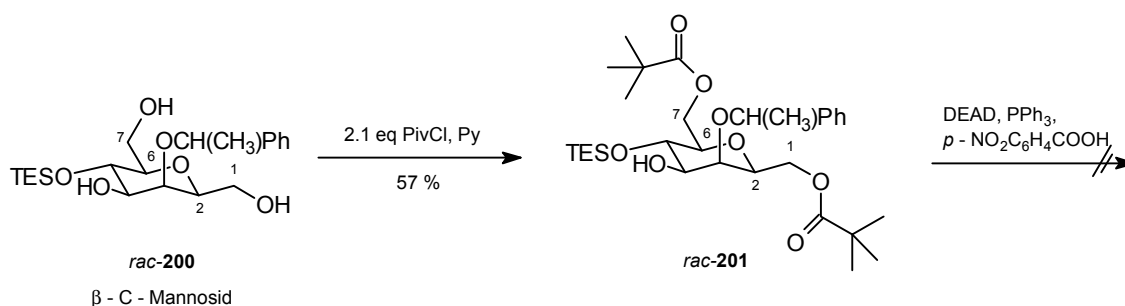
Schema 73: Vier Stufen Sequenz zum β -C-Mannosid

Diese kurze Sequenz unterstreicht das hohe synthetische Potential der Cycloaddukte, die über die erst kürzlich entwickelte asymmetrische [4+3]Cycloaddition zugänglich sind. Aufgrund der

äußerst geringen Stufenzahl zum Aufbau der Chiralitätszentren wären sogar zusätzliche Schritte zur Inversion zum jeweiligen Epimer zu vertreten.

6.3.7 Mitsunobu Inversion

Die äußerst kurze Synthese zum β -C-Mannosid *rac*-**200** liefert differenzierte sekundäre Hydroxygruppen, wobei die Alkoholfunktion an C4 ungeschützt vorliegt. Da das β -C-Altrosid das C4-Epimer des β -C-Mannosids darstellt, bietet sich auf dieser Stufe eine Mitsunobu Inversion¹⁵² an. Um die Reaktion des sterisch hoch gehinderten sekundären Alkohols besser verfolgen zu können, wurden zunächst die primären Alkohole geschützt. Zur Erleichterung der spektroskopischen Charakterisierung wurden die Pivaloate gewählt. Bei erfolgreicher Inversion zum Mitsunobu-Ester müßte das Schutzgruppenkonzept allerdings zur Gewährleistung der Orthogonalität umgestellt werden. Die Veresterung mit Pivaloylchlorid verläuft lediglich in mäßigen Ausbeuten (Schema 74) und legt die Wahl einer anderen Schutzgruppe nahe.



Schema 74: Mitsunobu Inversion zum β -C-Altrosid

Da der sekundäre Alkohol durch die benachbarten Schutzgruppen sterisch stark gehindert ist, wurde die Mitsunobu Inversion mit Diethylazodicarboxylat (DEAD) durchgeführt. Mechanistische Untersuchungen¹⁵³ dieser Reaktion zeigen, daß in Abhängigkeit des Substrates die Reaktion sowohl mit dem DEAD-Triphenylphosphin Betain als auch mit der protonierten Form begünstigt sein kann. Eine Reaktion des β -C-Mannosids *rac*-**201** war jedoch, unabhängig von der Reihenfolge der Substrat- und Säurezugabe, nicht zu detektieren. Auch die für sterisch gehinderte sekundäre Alkohole entwickelte Methode¹⁵⁴ in Toluol mit *p*-Nitrobenzoesäure lieferte keinen Umsatz.

¹⁵² Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1

¹⁵³ a) Camp, D.; Jenkins, I. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3045; b) Camp, D.; Jenkins, I. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3049; c) Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487; d) Varasi, M.; Walker, K. A. M.; Maddox, M. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4235

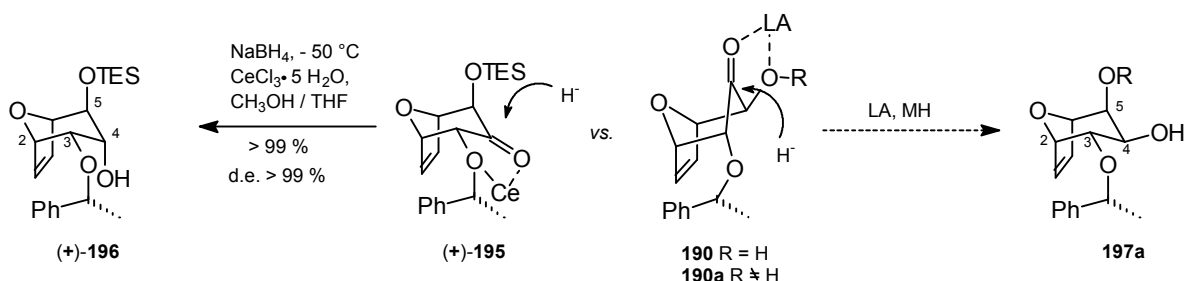
¹⁵⁴ Martin, S. F.; Dogde, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017

6.3.8 Zwischenfazit

Aus dem asymmetrischen Cycloaddukt kann die Stereochemie des β -C-Mannosids allein durch Substratkontrolle selektiv eingestellt werden. Sowohl im bicyclischen als auch im monocyclischen System erfolgt die Reduktion der Carbonylfunktion trotz der Ringinversion bei der Öffnung jeweils selektiv in die β -C-Mannosid Konfiguration. Die Mitsunobu Inversion war sowohl am bicyclischen System¹⁵⁵ als auch am Glycosid (Kapitel 6.3.7) aufgrund sterischer Hinderung erfolglos. Den einzigen Zugang zur β -C-Altrosid Stereochemie lieferte die Reduktion der Carbonylfunktion unter thermodynamischen Bedingungen (Kapitel 6.3.5), allerdings im trennbaren Gemisch mit dem β -C-Mannosid Vorläufer. Um die Selektivität der Reduktion zu erhöhen, sollte daher eine Steuerung über die Nachbargruppen erreicht werden.

6.3.9 Nachbargruppen-dirigierte Reduktion

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 für die Reduktion von β -Hydroxyketonen erwähnt, gibt es durch Lewissäurenkomplexierung und intermolekularen Hydridtransfer *syn*-Selektivität und durch Komplexierung des Hydriddonors mit der freien Hydroxygruppe und anschließendem intramolekularen Hydridtransfer bevorzugt *anti*-Selektivität. Diese Methoden sind analog auf 1,2-Funktionsgruppenabstände übertragbar.



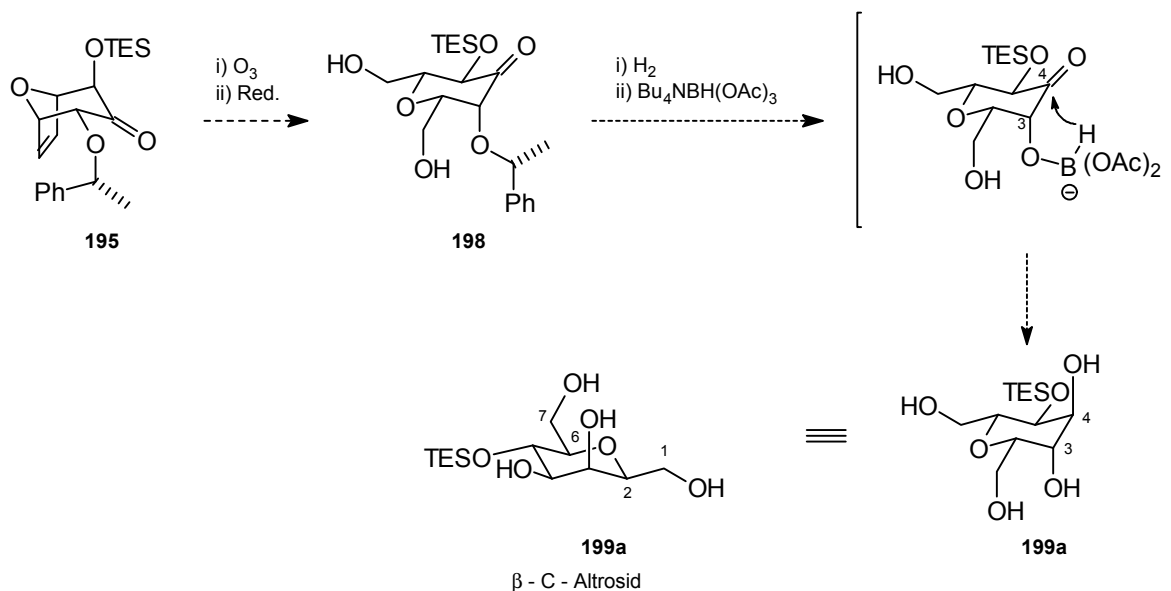
Schema 75: Überlegungen zur selektiven äquatorialen Reduktion

Eine selektivere Reduktion zum äquatorialen Alkohol **197a** könnte somit, in Analogie zur Darstellung des axialen C4 Alkohols (+)-**196** (Schema 75), durch Lewissäuren Komplexierung zur *syn*-ständigen Hydroxyfunktion erfolgen. Dafür müßte die Hydroxyfunktion an C5 eine bessere Koordinationsmöglichkeit als der benzyliche Ether an C3 bieten. Denkbar wäre z.B. ein MEM-Ether **195a** oder auch die freie Alkoholfunktion an C5 (**190**, R = H, Schema 75), wobei dann die Differenzierung der beiden Hydroxygruppen im Anschluß erfolgen müßte. Die

¹⁵⁵ Zu Inversionsversuchen am bicyclischen axialen Alkohol **196** siehe M. Mentzel, Dissertation in Vorbereitung

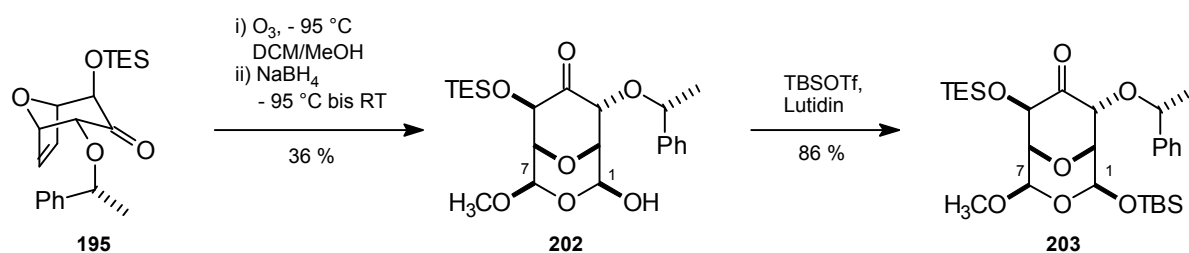
Untersuchungen zur selektiven Einstellung der β -C-Altrosid Stereochemie wurden von *M. Mentzel* übernommen und werden im synthetischen Überblick im Anschluß der β -C-Mannosid Synthese vorgestellt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde alternativ versucht, die Reduktion der Carbonylfunktion in die β -C-Altrosid Konfiguration über die *syn*-ständige Hydroxyfunktion an C3 zu steuern. Dafür muß das chirale Auxiliar entfernt werden. Die Spaltung des benzylichen Ethers ist wegen der Doppelbindung, der Carbonylfunktion bzw. der α -Ketoether weder durch Hydrierung noch *via* SET aussichtsreich. Daher sollte zunächst erneut die Ethenobrücke ozonolytisch gespalten werden und die nachfolgende reduktive Aufarbeitung unter Erhalt der Carbonylfunktion erfolgen (Schema 76). Nach hydrogenolytischer Spaltung des chiralen Auxiliars könnte dann das erforderliche C3/C4 *anti*-Diol **199a**, beispielsweise über die in Kapitel 2.2.1 erwähnte *Saksena-Evans* Reduktion, durch intramolekularen Hydridtransfer eingestellt werden.



Schema 76: Planungen zur C3/C4-*anti*-Reduktion

Die ozonolytische Spaltung der bicyclischen Ethenobrücke wurde bereits in Kapitel 6.3.6 beschrieben. Um die Reduktion der Carbonylfunktion bei der reduktiven Aufarbeitung zu verhindern, wurde die Reaktionsmischung nach Zugabe des Natriumborhydrids lediglich bis auf 0 °C erwärmt. Bei der Charakterisierung des Produktes stellte sich allerdings heraus, daß sich während der Ozonolyse zunächst selektiv an C7 durch Methanol das Halbacetal bildet, welches dann mit C1 intramolekular zum Acetal-Halbacetal **202** reagiert (Schema 77). Die genaue Analyse der Regiochemie erfolgte nach Schützen des Halbacetals zum differenzierten Bisacetal **203**. Beide Acetale werden in dieser Reaktion nicht nur regio- sondern auch stereoselektiv aufgebaut.

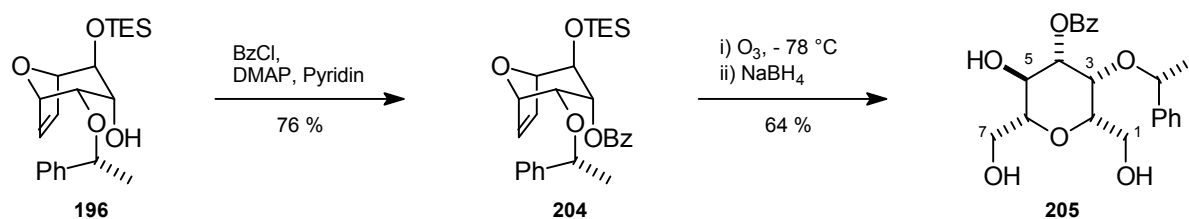


Schema 77: Selektive Acetal-Halbacetal-Bildung

Obwohl auf diese Weise sogar die Termini an C1 und C7 differenziert erhalten werden, ist die Ausbeute im Ozonolyseschritt für die Synthesestrategie nicht ausreichend. Daher wurde versucht, die Bildung des Acetals durch Verwendung nicht nukleophiler Lösungsmittel zu verhindern. Allerdings ist weder in DCM noch in DCM/*i*-Propanol ein Umsatz bei der Ozonolyse zu verzeichnen. Da zu diesem Zeitpunkt vielversprechende Ergebnisse von *M. Mentzel* bei der *syn*-selektiven Reduktion am bicyclischen Keton vorlagen (Kapitel 6.3.9), wurde die *anti*-dirigierende Reduktion nicht weiter untersucht. Statt dessen wurde die Darstellung des vollständig und orthogonal differenzierten β -C-Mannosids weiterverfolgt, da diese Sequenz analog auf alle weiteren C-Glycoside übertragbar sein sollte.

6.3.10 Öffnung des Bicyclus zum β -C-Mannosid

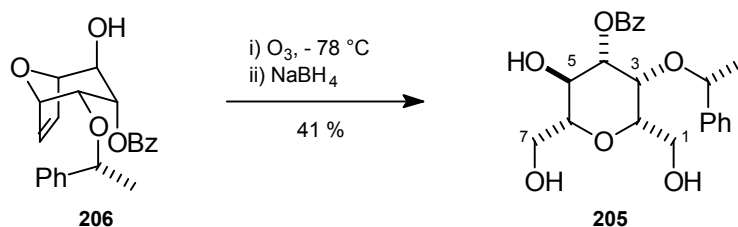
Als orthogonale Schutzgruppe für die Alkoholfunktion an C4 des C-Glycosids war nach den retrosynthetischen Überlegungen (Schema 62) ein Ester vorgesehen. Zunächst wurde der axiale Alkohol **196** mit Benzoylchlorid in Pyridin zum korrespondierenden Benzoat **204** umgesetzt.



Schema 78: Ozonolyse zum β -C-Mannosid

Die anschließende Ozonolyse bei -78 °C, die zur Spaltung der Ethenobrücke erforderlich ist, führt nach reduktiver Aufarbeitung zum Verlust der Silylschutzgruppe. Das entsprechende Triol **205** konnte in 64 % Ausbeute isoliert werden (Schema 78). Prinzipiell könnte auch das Triol **205** durch ein Acetal, nun mit den Alkoholfunktionen an C5 und C7, statt wie geplant an C3 und C1 differenziert werden. Allerdings wäre mit der gleichzeitigen Anwesenheit eines Benzylidenacetals und einer benzylichen Schutzgruppe keine vollständige Schutzgruppen-

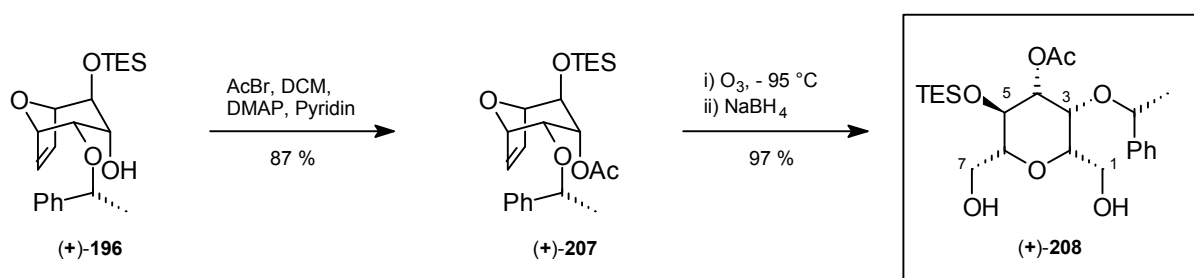
orthogonalität gegeben. Da Triethylsilylschutzgruppen in vielen Literaturbeispielen¹⁵⁶ unter Ozonolysebedingungen stabil sind, wurde zunächst der an C5 freie Alkohol **206** untersucht. Die Silylentschützung ist bereits durch Ausschütteln mit 2 N Salzsäure möglich. Die nachfolgende Ozonolyse liefert das Triol **205** sogar nur in 41 % Ausbeute.



Schema 79: Untersuchung der Schutzgruppenproblematik

Erniedrigung der Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf $-95\text{ }^\circ\text{C}$ sowie Ozonolyse bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in reinem DCM ergaben keinen Umsatz. Zur Änderung der stereoelektronischen Verhältnisse am Substrat wurde daher, statt des sterisch anspruchsvollen und π -elektronreichen Benzoats, die Acetatschutzgruppe an C4 untersucht.

Der axiale Alkohol (+)-**196** erwies sich bei der Acetylierung als sehr unreaktiv. Standardbedingungen wie Acetylchlorid mit Pyridin in DCM und einer katalytischen Menge an DMAP ergaben keinen Umsatz. Erhöhung der Reaktionstemperatur liefert das Acetat in 9 % Ausbeute und führt hauptsächlich zu Zersetzung. Mit dem hochreaktiven Acetylbromid konnte das korrespondierende Acetat (+)-**207** in 87 % Ausbeute erhalten werden (Schema 80).



Schema 80: Orthogonal differenziertes β -C-Mannosid

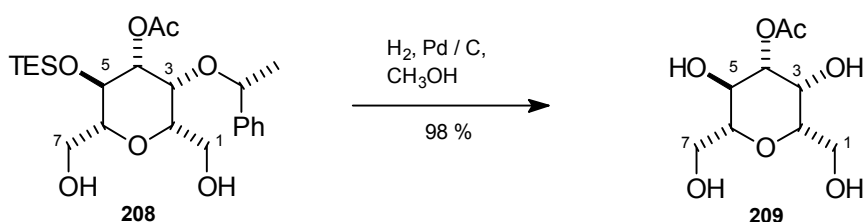
Die Ozonolyse des Acetats (+)-**207** verläuft problemlos und ohne Silylentschützung. Als optimale Reaktionsbedingungen haben sich möglichst tiefe Temperaturen ($-95\text{ }^\circ\text{C}$) und lediglich 10 % Methanol in DCM herausgestellt. Auf diese Weise kann das Diol (+)-**208** nach reduktiver Aufarbeitung mit Natriumborhydrid in 97 % isoliert werden.

¹⁵⁶ Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag 1994

Somit ist die *de novo* Synthese des β -C-Mannosids (+)-**208** aus dem chiralen Cycloaddukt [(+)-**44**] in 6 Stufen und einer Gesamtausbeute von 70 % gelungen. Alle drei sekundären Hydroxyfunktionen sind orthogonal differenziert. Zur Abrundung der Synthese sollte nun noch gezeigt werden, daß das chirale Auxiliar entfernt und auch die primären Alkohole differenziert werden können.

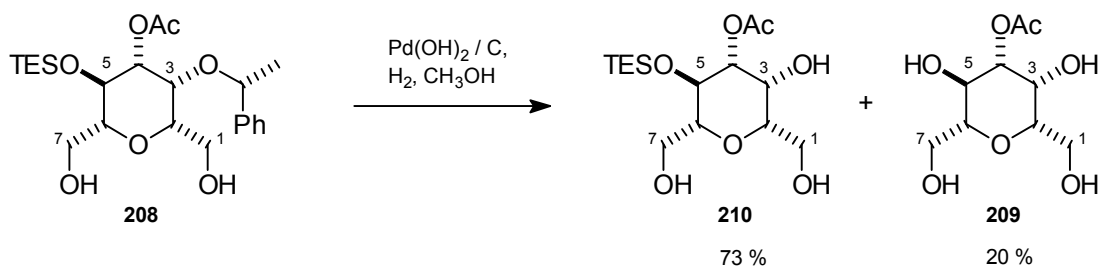
6.3.11 Entfernen des chiralen Auxiliars

Die Spaltung benzyliischer Schutzgruppen kann sowohl *via* SET oder durch Hydrierung erfolgen. Beide Methoden sind auch mit den vorliegenden Funktionalitäten prinzipiell vereinbar. Aufgrund der sehr einfachen Reaktionsführung wurde die Hydrierung bevorzugt. Das Verwenden von Palladium auf Kohle führte erneut zu Schutzgruppenproblemen. Durch Spaltung der Phenylethylschutzgruppe unter gleichzeitigem Verlust der TES-Gruppe konnte das Tetrol **209** fast quantitativ erhalten werden.



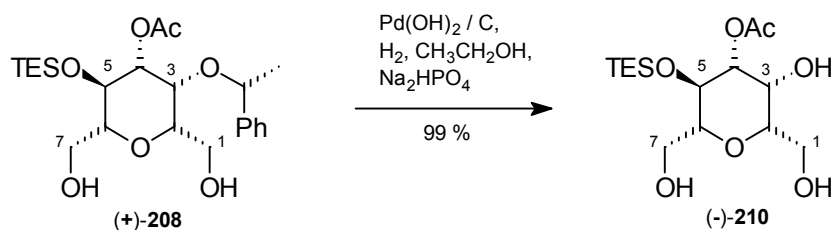
Schema 81: Schutzgruppenproblematik bei der Hydrierung

Da das Tetrol **209** jedoch keine Möglichkeit zur Differenzierung bietet (vgl. Kapitel 6.3.12), wurde ein basischer Katalysator für die Hydrierung verwendet. Palladiumhydroxid auf Kohle ermöglicht zwar die Darstellung des gewünschten Triols **210** in 73 % (Schema 82), liefert aber das Tetrol **209** als Nebenprodukt in 20 %. Obwohl die Ausbeute akzeptabel erscheint, war die Reaktionsführung problematisch, da sie strenge Reaktionskontrolle erforderte. Der Verlust der Silylschutzgruppe erfolgt zwar erst nach der Spaltung des Phenylethylethers jedoch so rasch, daß die Reaktion für synthetische Zwecke kaum zu verwenden ist.



Schema 82: Hydrierung mit Pd(OH)₂/C als Katalysator

Daher wurde die Reaktionsmischung mit einem Äquivalent an Natriumhydrogenphosphat gepuffert. Als optimales Solvens erwies sich dabei Ethanol. Unter diesen Reaktionsbedingungen ist der Silylether selbst bis zu 48 h bei Raumtemperatur absolut stabil (Schema 83). Das Triol (-)-**210** konnte somit quantitativ erhalten werden.



Schema 83: Selektive Spaltung des chiralen Auxiliars

Nach der Synthese des β -C-Mannosids konnte somit gezeigt werden, daß das chirale Auxiliar selektiv entfernt werden kann. Dadurch ist auch die Orthogonalität der Schutzgruppen bewiesen. Um die vollständige Differenzierung aller Hydroxyfunktionen, selbst der der primären Alkohole, zu demonstrieren, sollten nun noch die freien Hydroxygruppen an C1 und C3 acetalisiert werden.

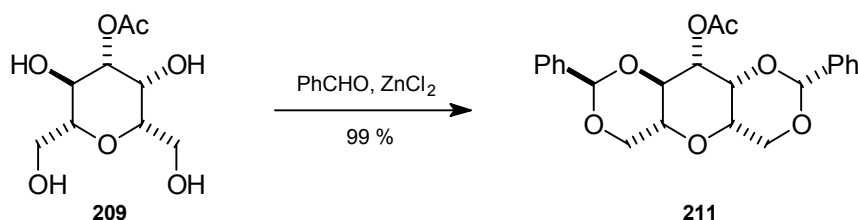
6.3.12 Differenzierung der primären Hydroxyfunktionen

Zur Differenzierung der beiden primären Alkohole sollte ein cyclisches Acetal aus der primären Alkoholfunktion an C1 und dem sekundären Alkohol an C3 gebildet werden (Schema 62). Zur Bildung sechsgliedriger cyclischer Acetale aus 1,3-Diolen sind viele verschiedene Schutzgruppen und Methoden bekannt.¹⁵⁶ So kann die Acetalisierung z.B. mit Aceton, Benzaldehyd, Formaldehyd oder Paraldehyd (Acetaldehyd) erfolgen. Alternativ ist auch die Umacetalisierung mit den entsprechenden Dialkylacetalen möglich. Benzyliden- oder auch *p*-Methoxybenzylidenacetale bieten den entscheidenden Vorteil, daß einerseits die primäre Alkoholfunktion durch Reduktion mit DIBALH oder $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ selektiv geschützt werden kann und somit die sekundäre Hydroxygruppe als Benzylether vorliegt,¹⁵⁷ andererseits kann aber auch der sekundäre Alkohol mit NaBH_3CN und Säure geschützt und der primäre Benzylether erhalten werden.¹⁵⁸

¹⁵⁷ Lipták, A.; Imre, J.; Harangi, J.; Nánási, P.; Neszmélyi, A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3721

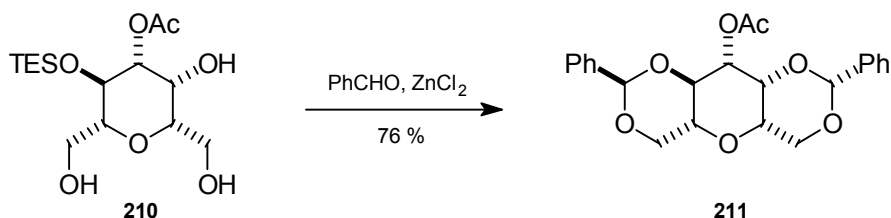
¹⁵⁸ Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Oscarson, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *2*, 305

Eine gängige Methode zur Darstellung von Benzylidenacetalen in der Zuckerchemie ist die Acetalisierung in Benzaldehyd, z.B. mit wasserfreiem Zinkchlorid.¹⁵⁹ Wie bei Zuckern üblich sind sonstige im Molekül verwendete Schutzgruppen, z.B. Acetate oder Benzylether, sehr stabil. Zunächst wurde die Reaktion mit dem während der Ozonolyseoptimierungen erhaltenen Tetrol **209** untersucht (Schema 84).



Schema 84: Vorversuch zur Acetalisierung

Die Reaktion liefert binnen 5 min. quantitativ das Bisbenzylidenacetal **211**, eine mögliche Seitendifferenzierung aufgrund *cis*- und *trans*-verknüpfter Sechsringbildung konnte wegen der hohen Reaktionsgeschwindigkeit nicht beobachtet werden. Da durch die oben beschriebenen Optimierungen jedoch das Triol **210** in sehr guten Ausbeuten zugänglich ist, mußte diese Differenzierung auch nicht mehr erreicht werden. Die Übertragung dieser Methode auf das Triol **210** führte allerdings wieder zu Problemen mit der Silylschutzgruppe (Schema 85).



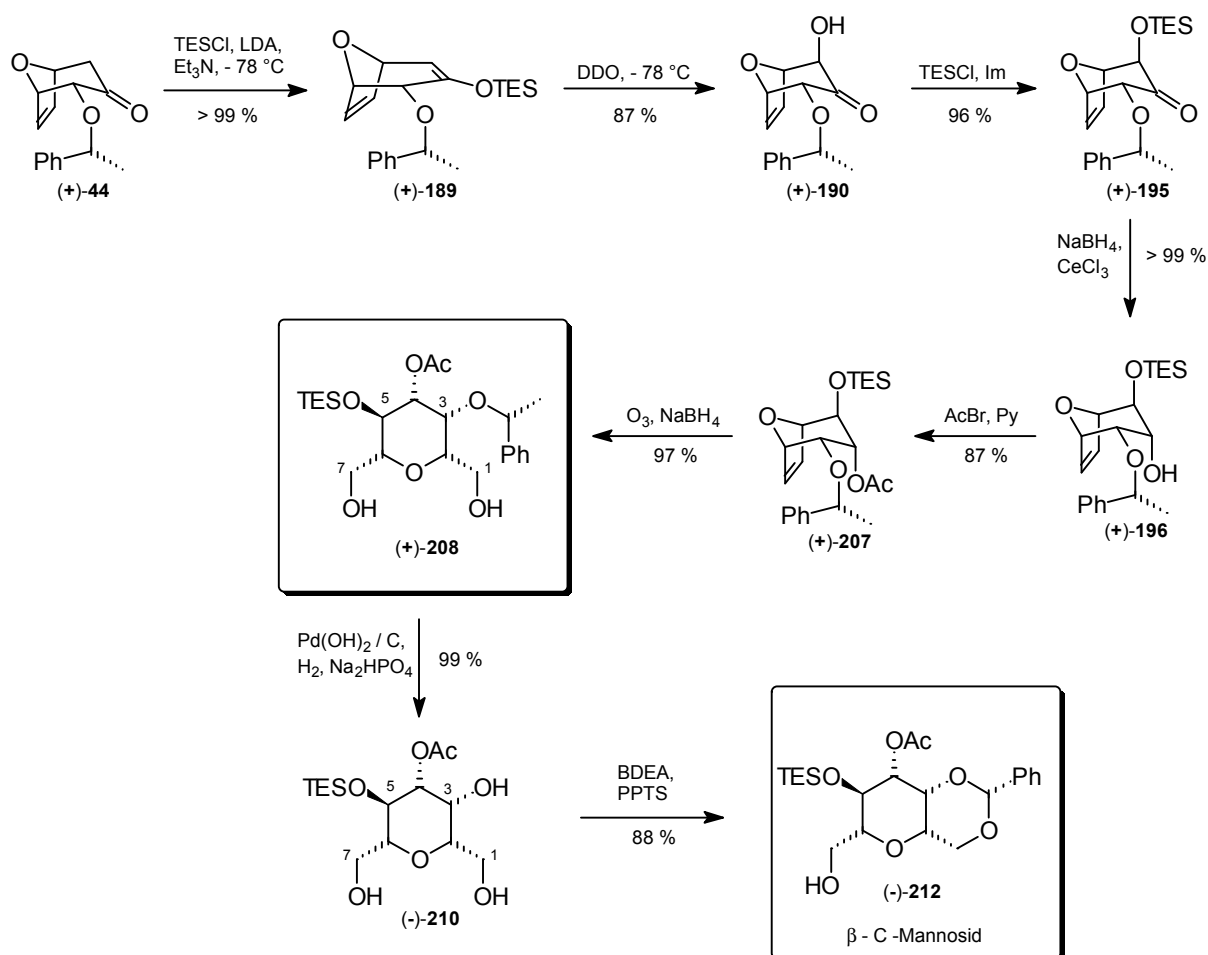
Schema 85: Doppelte Acetalisierung in Benzaldehyd

Da sich die Triethylsilylschutzgruppe unter diesen Reaktionsbedingungen als instabil erwies, wurde ebenfalls das Bisbenzylidenacetal **211** in guter Ausbeute erhalten. Um die Entschützung zu verhindern, wurde die Reaktion statt in Benzaldehyd als Lösungsmittel 0.1 M in abs. DCM durchgeführt (Schema 86). Der Verlust der Silylgruppe läßt sich auf diese Weise zwar nicht vollständig verhindern, aber das Benzylidenacetal **212** konnte als Hauptprodukt isoliert werden.

¹⁵⁹ a) Richtmyer, N. K. *Methods Carbohydr. Chem.* **1962**, *1*, 107; b) Fletcher, H. G. *Methods Carbohydr. Chem.* **1962**, *2*, 307

6.3.13 Zusammenfassung der β -C-Mannosid Synthese

Ausgehend von 2-(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on [(+)-**44**] ist die enantiomerenreine *de novo* Synthese des β -C-Mannosids (+)-**208** in 6 Stufen in einer Gesamtausbeute von 70 % demonstriert worden (Schema 88). Inklusive der asymmetrischen [4+3]Cycloaddition wurden fünf chirale Zentren in 7 Stufen aus Furan etabliert (1.4 Stufen pro Chiralitätszentrum). Alle weiteren Reaktionen führten ausschließlich durch Substrat- und Reagenzkontrolle stereoselektiv zum β -C-Glycosid (+)-**208** mit orthogonal differenzierten Hydroxyfunktionen. Zusätzlich wurde auch durch das Entfernen des chiralen Auxiliars und die Etablierung des Benzylidenacetals [\rightarrow (-)-**212**] die Differenzierung der primären Alkohole gezeigt.



Schema 88: *De novo* Synthese des β -C-Mannosids

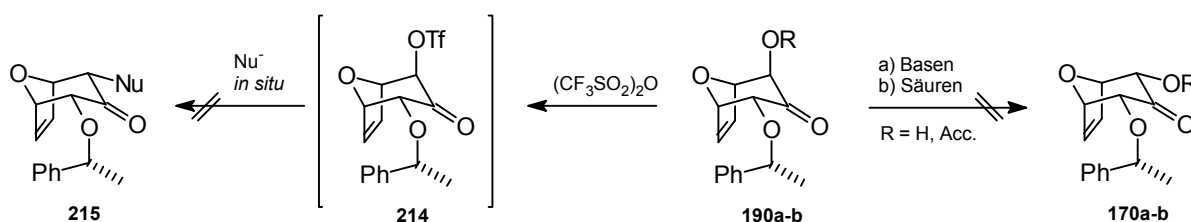
Die ausgearbeitete Sequenz läßt sich, wie im Gesamtüberblick (Schema 96) gezeigt wird, problemlos auf andere β -C-Glycoside übertragen bzw. mit einem TBS-Ether anstelle der z.T. problematischen TES-Schutzgruppe noch verbessern. Allerdings ließen sich noch nicht alle Glycosid-Konfigurationen einstellen, so daß noch keine allgemeingültige Methode zur *de novo*

Synthese von β -C-Glycosiden existierte. Problematisch war bislang noch die α , α' -Keto bisäquatoriale Substitution am bicyclischen Vorläufer, die zum β -C-Talosid und Idosid führt.

6.4 Synthese der β -C-Talosid und β -C-Idosid Vorläufer

Für das β -C-Talosid **180** sowie das β -C-Idosid **181** müssen beide α - und α' -Hydroxygruppen am bicyclischen Keton **170** (Schema 62) äquatorial stehen. Equilibrierungen des axialen Hydroxyketons (**190**, R = H) sowie Akzeptor substituierter Alkohole (**190b**, R = Acc.) unter basischen oder sauren Bedingungen wurden von *C. B. W. Stark* ausgiebig untersucht, lieferten jedoch nicht das gewünschte Epimer (Schema 89). Auch Umsetzungen des Silylenolethers **189** mit hypervalenten Iodverbindungen¹⁶¹ und *in situ* Substitution blieben erfolglos. Substitutionen am Triflat **214** scheiterten wegen der Instabilität dieser Verbindung.

6.4.1 Substitution von α -Ketoalogeniden

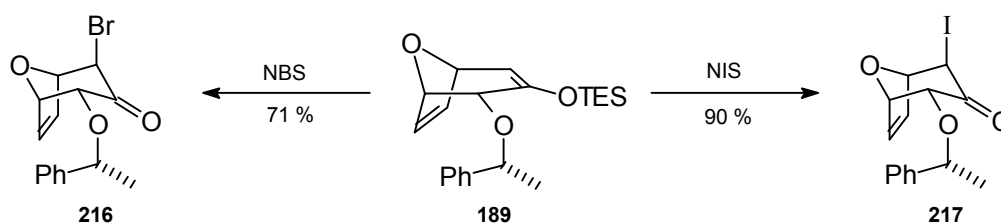


Schema 89: Versuche zur α -Equilibrierung

Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, die Reaktivität der α -Fluchtgruppe zu vermindern, um somit die Substitution zu ermöglichen. Aus dem vom Silylenolether **189** wurde daher das α -Brom- **216** und α -Iodketon **217** hergestellt (Schema 90). Beide Halogenverbindungen sind mit NBS bzw. NIS in guten bis sehr guten Ausbeuten selektiv axial erhältlich.

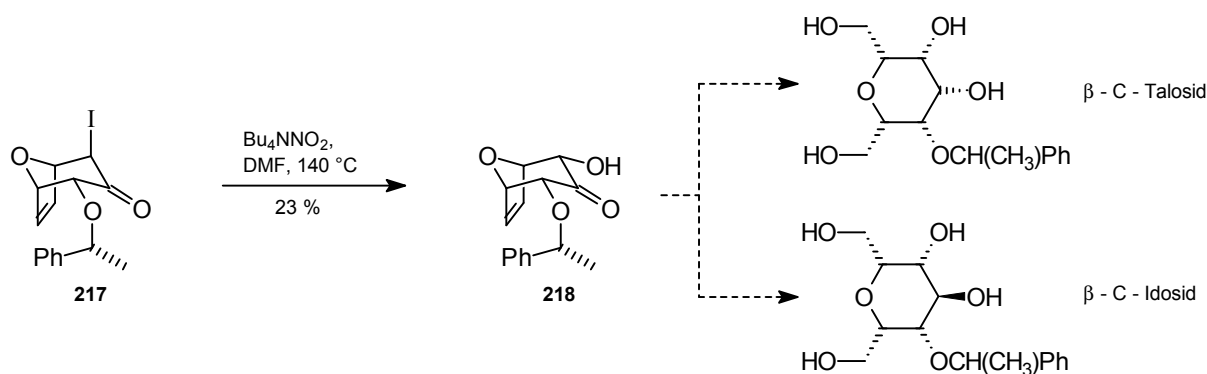
Die Substitution des aktivierten α -Ketoalogenes wurde mit Tetrabutylammoniumnitrit in DMF versucht.¹⁶² Die Reaktivität des Bromketons **216** in der S_N2 -Reaktion stellte sich jedoch als zu gering heraus, so daß beim langsamen Steigern der Temperatur bis auf 140 °C vollständige Zersetzung eintritt.

¹⁶¹ a) Varvoglis, A. *Synthesis* **1984**, 709; Moriarty, R. M.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2747; c) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3927.



Schema 90: Darstellung der α -Halogenketone

Das Iodketon läßt dagegen beim langsamen Aufheizen zunächst Epimerisierung des α -Halogenzentrums vermuten. Erst bei 140 °C gelingt die Substitution und liefert den äquatorialen Alkohol **218** in 15 %. Das axiale Epimer war bei der Reaktionskontrolle zwar detektierbar, aber nicht isolierbar. Schlagartiges Erhitzen der Reaktionsmischung auf 140 °C ermöglicht das Isolieren des bisäquatorialen Alkohols **218** in 23 % (Schema 91). Das axiale Epimer wurde nicht detektiert.



Schema 91: Erster Zugang zur β -C-Talosid und Idosid Stereochemie

Somit war die vollständige spektroskopische Charakterisierung des α , α' -bisäquatorialen Systems **218** möglich. Der langsame und unsaubere Reaktionsverlauf zeigt jedoch, daß die Fluchtgruppenqualität des Iodids an diesem konvexen System nicht ausreichend ist. Nach den bisherigen Ergebnissen sollte sie zwischen dem Iodid und dem Triflat liegen. Neuere Ergebnisse von Fürstner *et al.*¹⁶³ zeigten, daß auf die drastischen Reaktionsbedingungen Bu_4NNO_2 in rückflussierendem DMF eventuell verzichtet werden kann, indem die Reaktion mit Ultraschall durchgeführt wird. Auf diese Weise ist die β -D-Glucosid \rightarrow β -D-Mannosid Inversion über das korrespondierende C2-Triflat mit Bu_4NOAc möglich. Die Optimierung der bisher in

¹⁶² a) Albert, R.; Dax, K.; Link, R. W.; Stütz, A. E. *Carbohydrate Res.* **1983**, *118*, C5; b) Lattrell, R.; Lohaus, G. *Liebigs. Ann. Chem.* **1974**, 901.

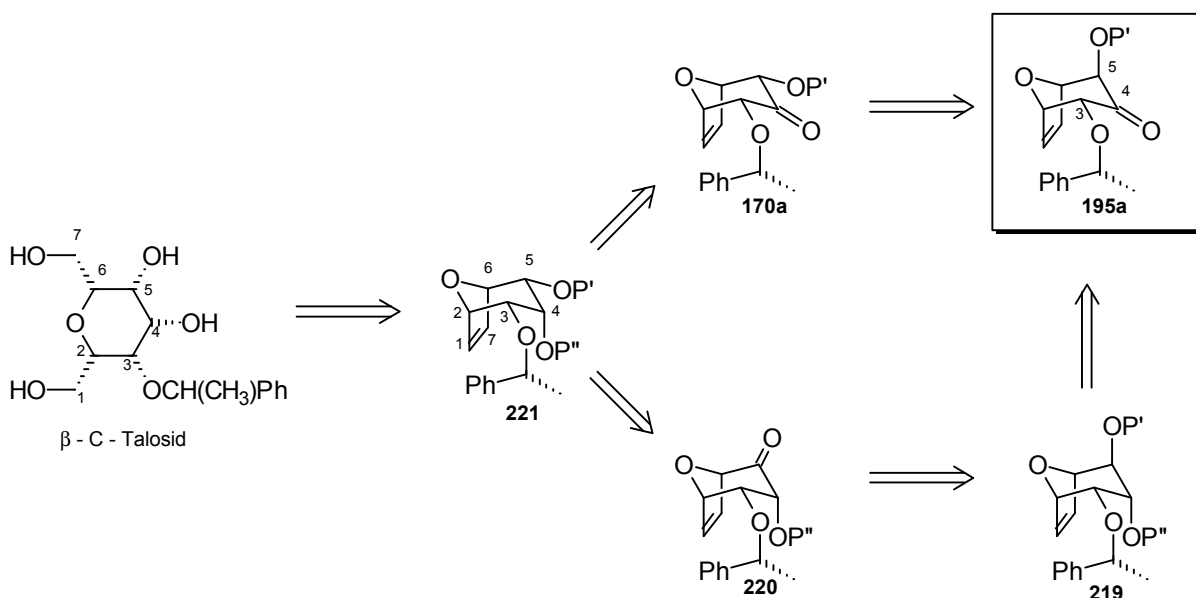
¹⁶³ Fürstner, A.; Konetzki, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5721

Zusammenarbeit mit *C. B. W. Stark* erarbeiteten Fluchtgruppenqualitäten am bicyclischen System und die Untersuchungen bzgl. der Aktivierung durch Ultraschall wurden von *H. Reuter* übernommen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde statt dessen versucht, zunächst die Stereochemie des bicyclischen Vorläufers **190a** an C4 (\rightarrow **219**) und im Anschluß die äquatoriale Konfiguration an C5 (\rightarrow **221**) einzustellen (Schema 92).

6.5 β -C-Talosid Stereochemie

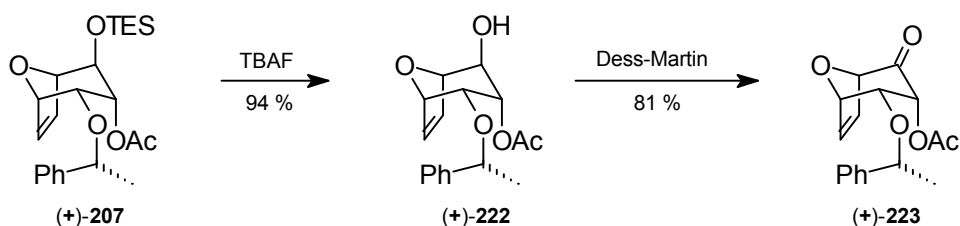
6.5.1 Inversion über Oxidation/Reduktion



Schema 92: Variation der retrosynthetischen Überlegungen

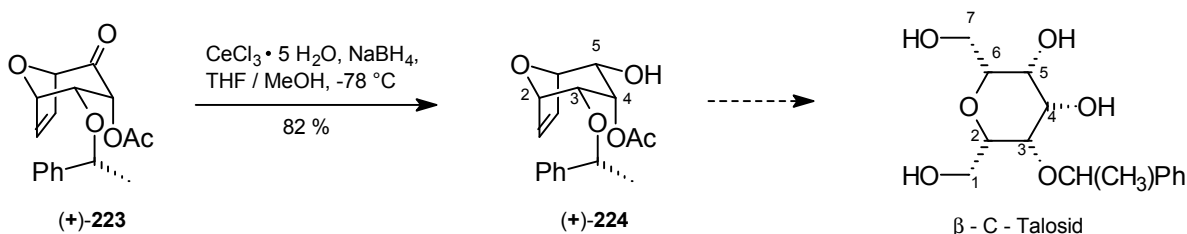
Der differenziert geschützte Vorläufer (+)-**207**, welcher in der β -C-Mannosid Synthese hergestellt wurde (Kapitel 6.3.10), hat bereits die Talosid Konfiguration an C3 und C4 und bietet somit die alternative Verzweigungsmöglichkeit (Schema 92). Sowohl die Spaltung des Silylethers mit Tetrabutylammoniumfluorid als auch die Oxidation mit Dess-Martin Reagenz¹⁶⁴ verlaufen in guten Ausbeuten und liefern den Keto-C-Glycosid Vorläufer (+)-**223** (Schema 93).

¹⁶⁴ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156; b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; c) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549



Schema 93: Darstellung des C5-Keto-C-Glycosid Vorläufers

Die Reduktion des Ketons $(+)$ -223 zum äquatorialen Alkohol sollte aufgrund der konvexen bicyclischen Struktur und der erhöhten konformativen Mobilität mit guten Selektivitäten möglich sein. Um diese Substratkontrolle auch durch Reagenzkontrolle zu unterstützen, wurde die Reduktion zunächst mit dem sterisch anspruchsvollen Diisobutylaluminiumhydrid durchgeführt. Der entstehende Aluminiumkomplex lässt sich aber selbst mit Kaliumnatriumtartratlösung nicht hydrolysieren. Das Reaktionsprodukt kann zwar säulenchromatographisch gereinigt werden, eine genaue spektroskopische Charakterisierung ist jedoch sehr schwierig. Daher wurde die Reduktion mit Natriumborhydrid untersucht (Schema 94). Durch Komplexbildung des Ketons $(+)$ -223 mit Certrichlorid kann der zum Acetat *syn*-ständige Alkohol $(+)$ -224 selektiv in 82 % Ausbeute erhalten werden.

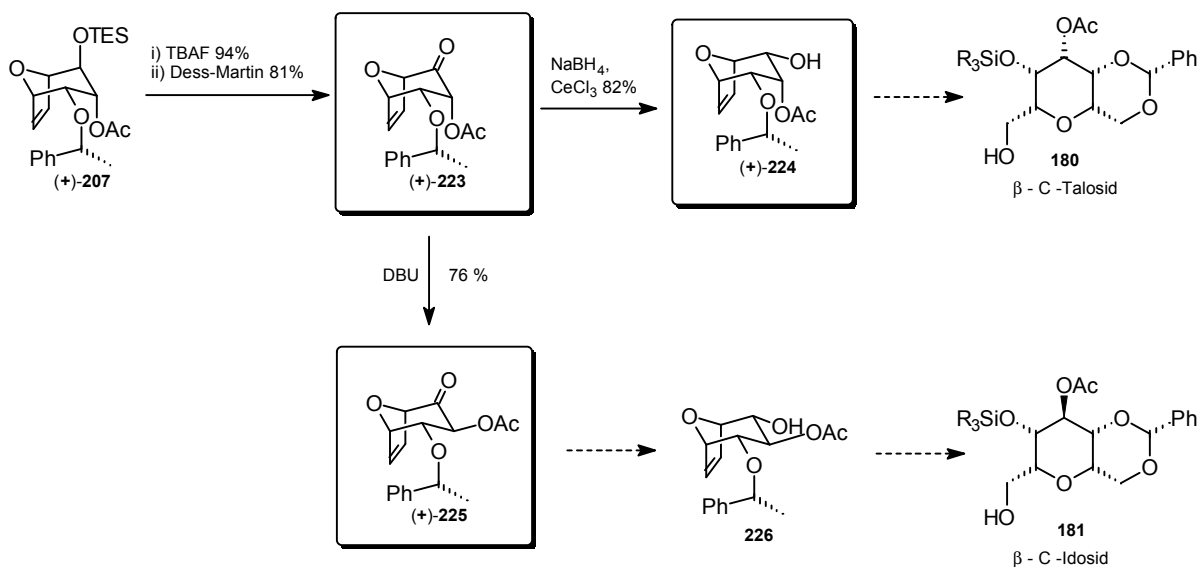


Schema 94: Einstellen der β -C-Talosid Stereochemie

Über den Umweg der Entschützung, Oxidation und Reduktion konnte somit die Stereochemie des β -C-Talosid Vorläufers eingestellt werden. Die Umstellung der Sequenz erfordert zwar im Vergleich zur geplanten Equilibrierung (Schema 92) zwei zusätzliche Stufen, die aber mit sehr guten Ausbeuten verlaufen. Die dreistufige Sequenz vom TES-geschützten Mannosid Vorläufer $(+)$ -207 zum Talosid Precursor $(+)$ -224 erfolgte in einer Gesamtausbeute von 62 % und ist damit z. B. der in Kapitel 6.4.1 beschriebenen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion der α -Halogenketone weit überlegen.

6.6 β -C-Idosid Stereochemie

Nach der Synthese des β -C-Mannosids (Kapitel 6.3), dem ersten Zugang zum Altrosid Vorläufer¹⁶⁵ (Kapitel 6.3.5) und der in Kapitel 6.5 erlangten Talosid Konfiguration, fehlte in der Mannosid Reihe nur noch die Einstellung der β -C-Idosid Stereochemie. Da das Idosid das C4-Epimer des Talosids darstellt, könnte durch α -Equilibrierung am C5-Keto-Glycosid Vorläufer (+)-**223** auch diese Konfiguration erhalten werden.



Schema 95: Neuer Verzweigungspunkt zur β -C-Talosid und Idosid Synthese

Im Gegensatz zu den erfolglosen α -Equilibrierungsversuchen am C4-Keton¹⁶⁶ (Kapitel 6.4), erweist sich das C5-Keton (+)-**223** als hochreaktiv. Katalytische Mengen an Base führen binnen weniger Minuten zur vollständigen C4-Inversion. Die mit DBU bei RT auftretenden Zersetzungsprodukte können bei 0 °C vermieden werden. Die Reaktion verläuft laut DC-Kontrolle *spot-to-spot*, d.h. quantitativ; das bisäquatorial substituierte Keton (+)-**225** ließ sich mit einer Ausbeute von 75 % Ausbeute isolieren (Schema 95). Optimierungen bei größeren Ansätzen, z.B. auch durch direkte Reduktion des Rohproduktes zum all-äquatorialen System **226** sind sicherlich möglich.

¹⁶⁵ Das Selektivitätsproblem der Reduktion zum Altrosid Precursor wird z.Z. von M. Mentzel optimiert (vgl. Schema 96)

¹⁶⁶ Neuste Ergebnisse zeigen, daß die basische α -Equilibrierung des C4-Ketons am entsprechenden Pivaloat auch mit Ultraschall möglich ist, vgl. H. Reuter, Dissertation in Vorbereitung

Der C5-Keto-Glycosid Vorläufer (+)-**223** ist ein neuer Verzweigungspunkt der Synthesestrategie, durch den sowohl die β -C-Talosid als auch β -C-Idosid Stereochemie erreicht werden konnte.

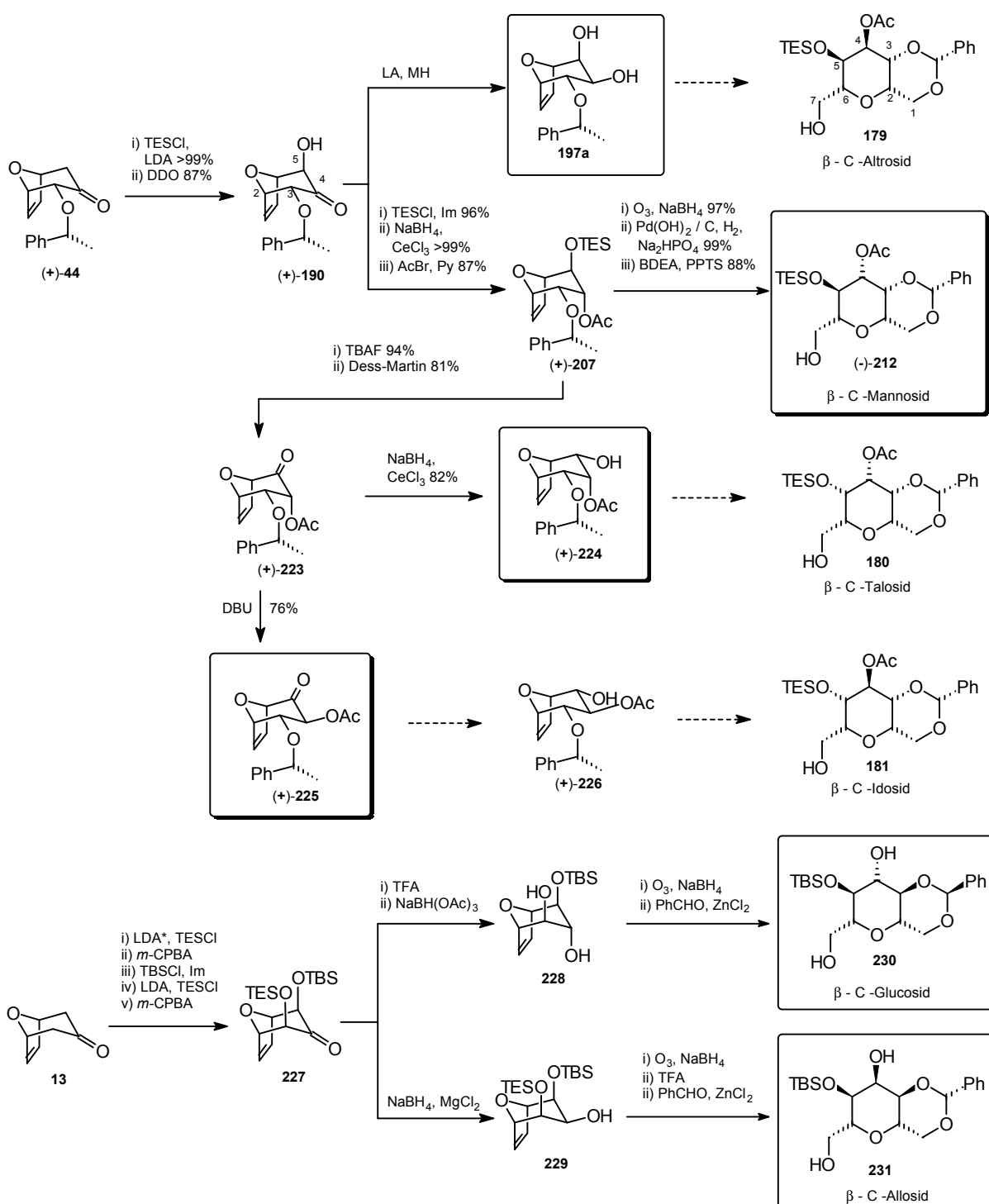
6.7 Gesamtüberblick der β -C-Glycosid Synthese

Im folgenden wird eine kurze Zusammenfassung der in diesem Kapitel erarbeiteten Ergebnisse als auch ein Überblick zum aktuellen Stand der Gesamtmethodik gegeben. Zur Verdeutlichung sind die bisher erreichten Ziele umrahmt hervorgehoben, die in dieser Arbeit erreichten Targets bzw. Verzweigungspunkte sind zudem schattiert.

Aus dem chiralen Cycloaddukt (+)-**44** konnte, wie in Kapitel 6.3 beschrieben, durch Bildung und Oxidation des korrespondierenden Silylenolethers selektiv das α , α' -axial, äquatorial substituierte bicyclische Keton (+)-**190** dargestellt werden. Nach Schutz der freien Hydroxygruppe konnte das Keton durch eine Nachbargruppen-dirigierte Reduktion selektiv zum C3/C4-*syn*-Alkohol (+)-**207** umgesetzt werden. Diese Stereochemie entspricht bereits dem β -C-Mannosid.

Das freie Hydroxyketon (+)-**190** bietet des weiteren die Möglichkeit zur C4/C5 gesteuerten *syn*-Reduktion. Die Darstellung dieses β -C-Altrosid Vorläufers **197a** ist z.Z. nur in mäßigen Selektivitäten möglich, wird aber zur Zeit von *M. Mentzel* weiter optimiert.

Der vollständig differenzierte Bicyclus (+)-**207** wurde im Rahmen dieser Arbeit durch ozonolytische Spaltung der Doppelbindung und anschließender reduktiver Aufarbeitung zum monocyclischen C-Glycosid geöffnet. Somit ist ausgehend von (1'*R*, 1*S*, 2*R*, 5*S*)-2-(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on [(+)-**44**] die Darstellung des enantiomerenreinen β -C-Mannosids in lediglich sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 70 % gelungen. Weiterführend wurde noch das Entfernen des chiralen Auxiliars sowie die Differenzierung der primären Alkohole (\rightarrow (+)-**212**) demonstriert. Die entwickelte Sequenz war bislang ohne Probleme auf andere C-Glycoside übertragbar und konnte durch Verwenden der stabileren TBS-Schutzgruppe noch vereinfacht werden.



Scheme 96: Gesamtüberblick der β -C-Glycosid Synthese

Wie bereits in Kapitel 6.4 beschrieben, lag das größte synthetische Problem in der Darstellung des α , α' -bisäquatorial substituierten bicyclischen Ketons, das als Vorläufer zum Talosid und Idosid dienen sollte. Mit dem lediglich als Mannosid Vorläufer geplanten bicyclischen System (+)-207 konnte jedoch ein alternativer Verzweigungspunkt der Syntheseäste etabliert werden. Das orthogonale Schutzgruppenkonzept ermöglichte die selektive Entschützung an C5. Die

nachfolgende Oxidation lieferte das bicyclische Keton (+)-**223**, das sowohl als β -C-Talosid als auch β -C-Idosid Vorläufer fungiert. Die direkte Reduktion der Carbonylfunktion lieferte das all-*syn*-konfigurierte System (+)-**224** mit Talosid Stereochemie (Kapitel 6.5). Basenkatalysierte α -Equilibrierung am Keton (+)-**223** hingegen ermöglichte die Einstellung der C4-Idosid Konfiguration (Kapitel 6.6). Die Reduktion des Ketons sowie die restliche Sequenz sollten analog zur Darstellung des differenzierten Mannosids möglich sein.

Die beiden Zielverbindungen der Glucosid Serie konnten aus dem *meso*-Stammbicyclus **13** von H. Reuter synthetisiert werden. Beide axialen α - bzw. α' -Hydroxylierungen verlaufen durch die Oxidation der korrespondierenden Silylenolether, wobei bei der Darstellung des ersten Silylenolethers die Desymmetrisierung des *meso*-Systems durch eine chirale Lithiumamidbase (vgl. Kapitel 3.3.1) erfolgt. Die Reduktion der Carbonylfunktion verläuft wiederum Nachbargruppen-dirigiert. Im Fall der *syn*-Reduktion (\rightarrow **229**) dient MgCl_2 als komplexierende Lewisäure, die *anti*-Reduktion (\rightarrow **228**) erfolgt nach *Saksena-Evans*³⁸ (vgl. Kapitel 2.2.1). Durch die stabilere TBS-Schutzgruppe kann die Benzylidenacetalbildung sogar durch die in Kapitel 6.3.12 als problematisch beschriebene Acetalisierung in Benzaldehyd mit Zinkchlorid erfolgen.

Zusammenfassend sind drei der sechs angestrebten Zielverbindungen enantiomerenrein und differenziert geschützt dargestellt worden. Jede Reaktion verläuft mit extrem hoher Stereoselektivität und mit sehr guten Ausbeuten.¹⁶⁷ Für die verbleibenden C-Glycoside ist die exakte Stereochemie bereits an den bicyclischen Vorläufern etabliert. Nach dem bisherigen Kenntnisstand sollte die Komplettierung dieser Sequenzen, die von M. Mentzel und H. Reuter weiterverfolgt werden, analog zur Darstellung des β -C-Mannosids (-)-**212** möglich sein.

Diese Routen stellen somit eine für alle β -C-Glycoside anwendbare Methode zur *de novo* Synthese dar. Der Aufbau aller Stereozentren, inklusive der ansonsten problematischen (vgl. Kapitel 3.2) *cis*-C-glycosidischen Verknüpfung, gelingt mit höchster Stereoselektivität. Vergleichbare Literaturmethoden sind bislang nicht bekannt. Zudem ermöglicht die entwickelte Methode ausgehend von zwei Cycloaddukten durch die vielfältigen Verzweigungen der divergenten Synthese eine hohe Flexibilität in Bezug auf Schutzgruppen, weitere Substituenten oder zur Darstellung von *desoxy*-C-Glycosiden.

¹⁶⁷ Für die exakten Ausbeuten und Reaktionsbedingungen, der nicht in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen, siehe H. Reuter; M. Mentzel und C. B. W. Stark Dissertationen in Vorbereitung, Universität Hannover

7 Substituierte 2,4-Cycloheptadienone

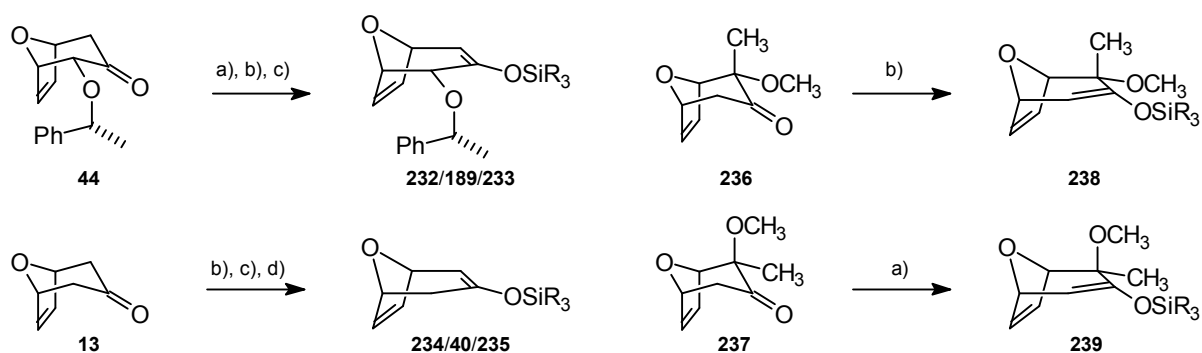
7.1 Entwicklung der Thematik

Die in Kapitel 6 entwickelte Methode zur *de novo* Synthese von β -C-Glycosiden wurde parallel an einer Reihe von Modellsystemen untersucht. Im Vordergrund stand die Entwicklung einer generellen und stereoselektiven α -Hydroxylierung zu polyoxygenierten bicyclischen C-Glycosid Vorläufern. Ein Ergebnis der im folgenden beschriebenen Untersuchungen ist die selektive α -Ketohydroxylierung zum bicyclischen β -C-Mannosid Precursor (Kapitel 6.3). Sie wurde für das asymmetrische Cycloaddukt über den zweistufigen Weg der Darstellung und Oxidation des korrespondierenden Silylenolethers in einer Gesamtausbeute von 87 % erreicht. Bei den Optimierungen dieser C-Glycosid Anfangssequenz wurden jedoch 2,4-Cycloheptadienone als Nebenprodukte isoliert, die über einen alternativen Reaktionsweg entstehen. Das Ziel der folgenden Untersuchungen war die gezielte Darstellung dieses neuartigen Siebenringsystems.

7.2 Darstellung von bicyclischen Silylenolethern

Die Bildung der Silylenolether wurde zunächst an unterschiedlichen bicyclischen Ketonen untersucht. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich wird, sind die TES-, TBS- und TIPS-Enolether¹⁶⁸ bei Zugabe eines Äquivalents Base in moderaten bis sehr guten Ausbeuten zugänglich. Dabei wurden die TES-Enolether mit TESCl über *internal quench*, die TBS- und TIPS-Enolether mit den entsprechenden Triflaten nach der *external quench* Variante dargestellt.

¹⁶⁸ Auch die TMS-Enolether sind in guten Ausbeuten darstellbar. Da die Isolierung per Säulenchromatographie selbst mit desaktiviertem Silicagel Schwierigkeiten bereitet, empfiehlt es sich, die anschließende Transformation ohne weitere Aufreinigung vorzunehmen.



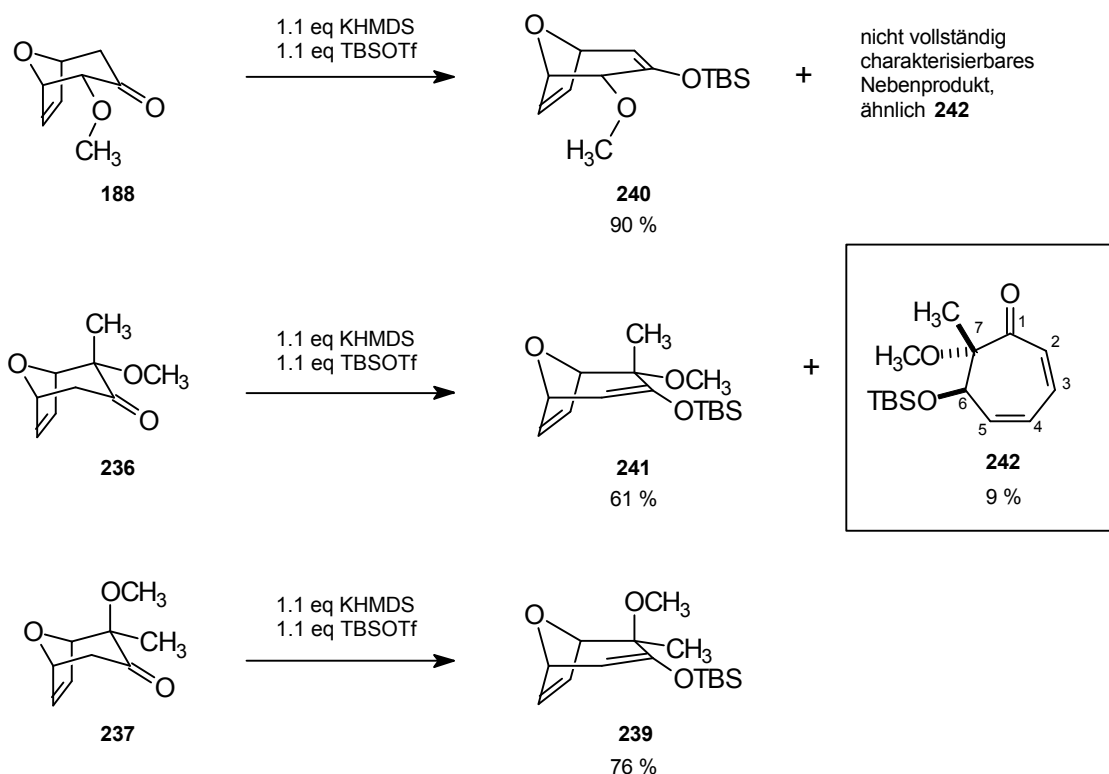
Schema 97: Darstellung der Silylenolether. a) LDA, TBSOTf; b) TESCl, LDA, NEt₃; c) KHMDS, TIPSOTf; d) KHMDS, TBSOTf.

Keton	Silylenolether, SiR ₃	Ausbeute [%]
44	232 , TBS	81 (98 borsm)
44	189 , TES	> 99
44	233 , TIPS	82
13	234 , TBS	50
13	40 , TES	87
13	235 , TIPS	99
236	238 , TES	69
236	239 , TBS	61

Tabelle 2

7.3 Entdeckung eines alternativen Reaktionsweges

Bei der Darstellung der TBS-Enolether von α -Alkoxy-bicycloketonen unter Verwendung eines Basenüberschusses lässt sich bei äquatorialer Stellung des α -Alkoxyrestes ein unpolareres Nebenprodukt isolieren. Im Falle des α -Methoxybicyclus **188** ist eine eindeutige Charakterisierung nicht möglich, da das Nebenprodukt nur im Gemisch mit dem Silylenolether **240** erhalten werden kann. Bei der Reaktion des bicyclischen Ketons **236** hingegen ist die Isolierung des Nebenproduktes **242** möglich. Es handelt sich um das in Schema 98 dargestellte 6,7-substituierte 2,4-Cycloheptadienon.

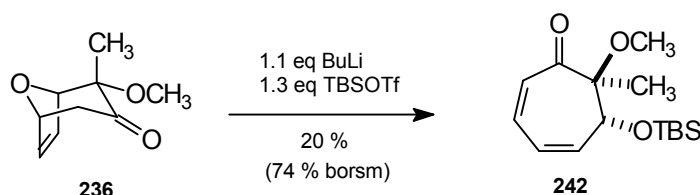


Schema 98: Öffnung zu Cycloheptadienonen

Der Siebenring **242** wird in dieser Reaktion diastereomerenrein gebildet. Der Silylether an C6 steht *anti* zur Methoxygruppe an C7. Interessanter Weise erfolgt die Öffnung nur bei äquatorialer Anordnung des Alkoxysubstituenten in Kombination mit TBSOTf. Bei der Reaktion des stereoisomeren Ketons **237** mit axialer Methoxygruppe wird keine Siebenringbildung beobachtet. Auch die Umsetzungen der Ketone¹⁶⁹ **188**, **236** und **237** mit TESCO oder TIPSOTf liefern kein vergleichbares Cycloheptadienon.

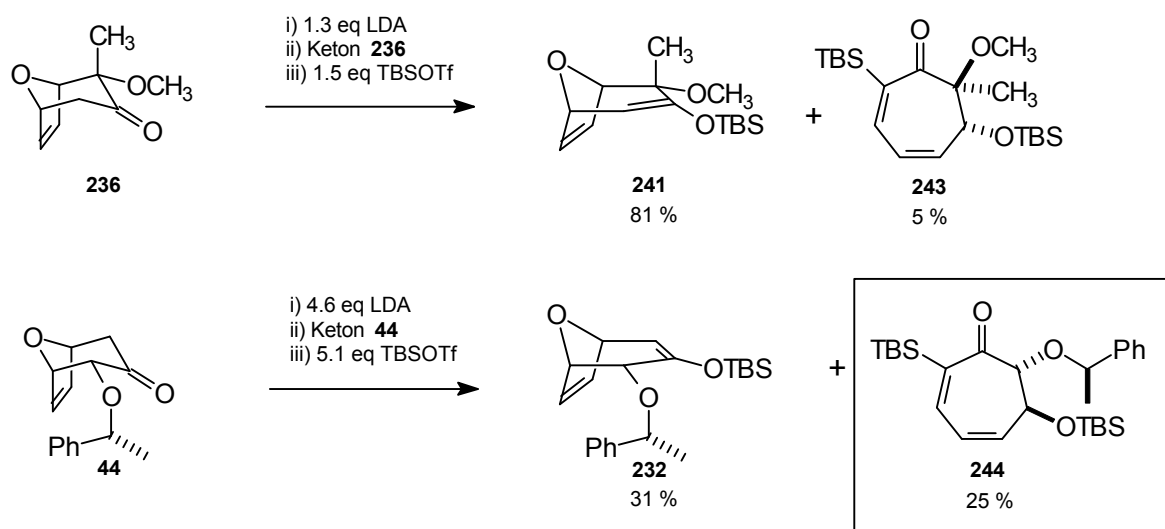
Eine Steigerung der Basen- oder Elektrophil-Äquivalente sowie eine konzentriertere Reaktionslösung, z.B. mit festem KHMDS, führen zu keiner Ausbeutesteigerung. Die Bildung des Siebenrings **242** läßt sich aber durch die Verwendung von *n*-Butyllithium als Base (Schema 99) auf 20 % steigern. Die Bildung des korrespondierenden bicyclischen Silylenolethers **241** (Schema 98) erfolgt hierbei nur in Spuren; zusammen mit 54 % reisoliertem Edukt entspricht das einer Ausbeute von 74 % borsm.

¹⁶⁹ Die Ketone **236** und **237** wurden von S. Pierau zur Verfügung gestellt, zur Darstellung vgl. Fußnote 44



Schema 99: Öffnung mit Lithiumbase

Durch Verändern der Zugabereihenfolge,¹⁷⁰ d.h. Zugabe des in THF gelösten Ketons zur LDA-Lösung (1.3 eq), lassen sich sogar α -Keto-C-silylierte Siebenringe (**243** und **242**) allerdings lediglich in Ausbeuten von 5 % bzw. 7 % isolieren. Die Öffnung des bicyclischen Ketons ist wiederum nur bei äquatorialer Stellung des α -Alkoxy substituenten (**236**, **44**, Schema 100) zu beobachten. Das axiale Methoxyketon **237** (vgl. Schema 98) liefert auch nach dieser Methode ausschließlich den korrespondierenden Silylenolether **239** in 61 % Ausbeute. Eine weitere Steigerung der Basen- und Elektrophil-Äquivalente ermöglicht die Bildung des Siebenrings **244** in 25 % (Schema 100).

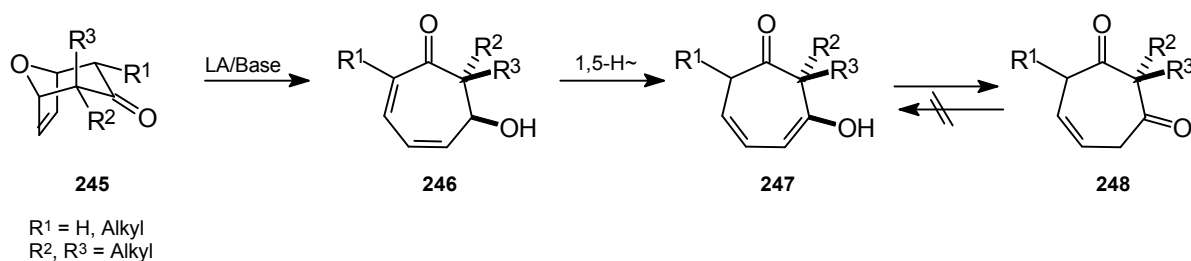


Schema 100: Öffnung und C-Silylierung

Um zu untersuchen, in welcher Reihenfolge die Bildung des Silylenolethers **232**, des Siebenrings und die C-Silylierung erfolgt, wurde zunächst der TBS-Silylenolether **232** hergestellt und analogen Reaktionsbedingungen unterworfen. Die Darstellung des Cycloheptadienons ist jedoch auf die Weise nicht möglich; das Edukt wird vollständig reisoliert, zeigt aber eine geringfügige Epimerisierung des benzylichen Zentrums.

¹⁷⁰ Für die bisher beschriebenen Darstellungen von Silylenolethern oder Cycloheptadienonen wurde die Base bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Keton gegeben; vgl. Experimenteller Teil.

Die beobachtete Bildung der Cycloheptadienon-Systeme stellt eine neuartige Variante der bereits von I. Stohrer¹⁷¹ entwickelten Methode dar (vgl. Schema 101), die die Synthese nichtenolisierbarer 6-Hydroxy-2,4-cycloheptadien-1-one **246** durch Lewissäuren unter basischen Bedingungen erlaubt. Von eminenter Bedeutung ist dabei das quartäre α -Ketozentrum. Diese Verbindungen sind zwar für Charakterisierungen ausreichend stabil, lagern aber durch 1,5-Wasserstoffshift zu den korrespondierenden 1,3-Diketonen **248** um.¹⁷²



Schema 101: Öffnung α -quartärer-Bicycloketone

Mit der in diesem Kapitel beschriebenen Methode ist nun auch ein 6,7-Dihydroxy- bzw. Alkoxy-2,4-cycloheptadienon **244** ohne quartäres α -Zentrum isoliert worden. Dieser Siebenring ist außerdem von besonderem Interesse, da das bicyclische Keton **44** über die asymmetrische [4+3]Cycloaddition und somit auch der Siebenring über die anschließende diastereoselektive Öffnung enantiomerenrein zugänglich wäre. Zudem sind bislang nur wenige hydroxylierte 2,4-Cycloheptadienone¹⁷³ bekannt, da sie unter Eliminierung von Wasser leicht Tropone¹⁷⁴ bilden. Für 8-Oxabicycloketone gibt es einige wenige andere Öffnungsmethoden, z.B. über S_N2-Reaktionen des Ethersauerstoffs¹⁷⁵ oder durch S_N2' des Allylethers,¹⁷⁶ die jedoch nicht mehr zum doppelungesättigten Carbonylsystem¹⁷⁷ führen.

¹⁷¹ Stohrer, I.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6021

¹⁷² Eggert, U.; Stohrer, I.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3465

¹⁷³ Hunt, D. F.; Farrant, G. C.; Rodeheaver, G. T. *J. Organometal. Chem.* **1972**, *38*, 349

¹⁷⁴ a) Asao, T.; Yagihara, M.; Kitahara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2131; b) Adam, W.; Balci, M. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 1014; c) Becker, A. M.; Rickards, R. W. *Org. Prep. Proced. Int.* **1983**, *15*, 239

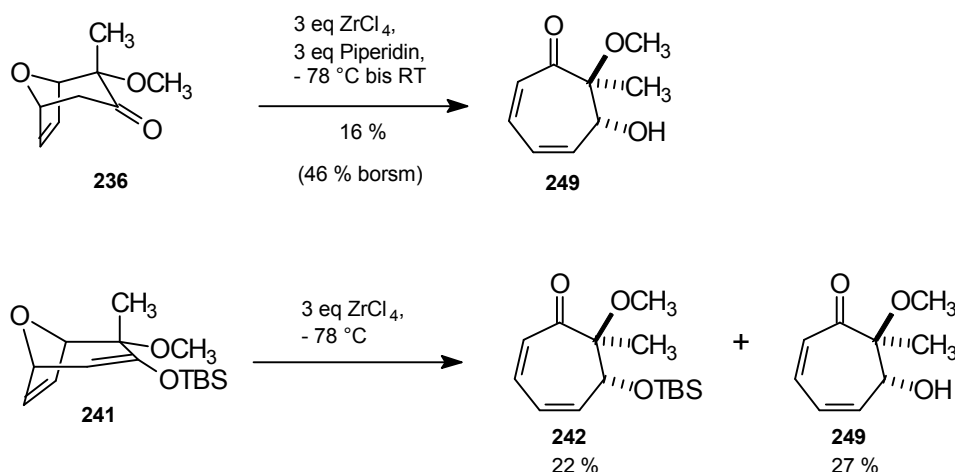
¹⁷⁵ Lautens, M.; Di Felice, C.; Huboux, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6817

¹⁷⁶ a) Lautens, M.; Abd-El-Aziz, A. S.; Lough, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5305; zur Bildung von Cycloheptenen über allylische Deprotonierung, bzw. Hydroaluminierung-Eliminierungs-Sequenz siehe:
 b) Lautens, M.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1727; c) Lautens, M.; Ma, S.; Yee, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4185; d) Lautens, M.; Rovis, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1107; für heterocyclische Systeme siehe:
 e) Lautens, M.; Fillion, E.; Sampat, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1501

¹⁷⁷ Zur Synthese von Cyclohept-4-en-onen über [5+2]Cycloaddition siehe: Wender, P. A.; Rieck, H.; Fuji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10976

7.3.1 Lewissaure Öffnung der 8-Oxabicycloketone

Um weitere Erkenntnisse über den stereoelektronischen Einfluß der α -Alkoxy substituenten zu gewinnen, wurde die von *I. Stohrer* entwickelte Methode, die bislang nur bei α -bisalkylierten Bicycloketonen angewendet werden konnte, auf die α -Alkoxy-substituierten Ketone sowie deren Silylenolether übertragen.

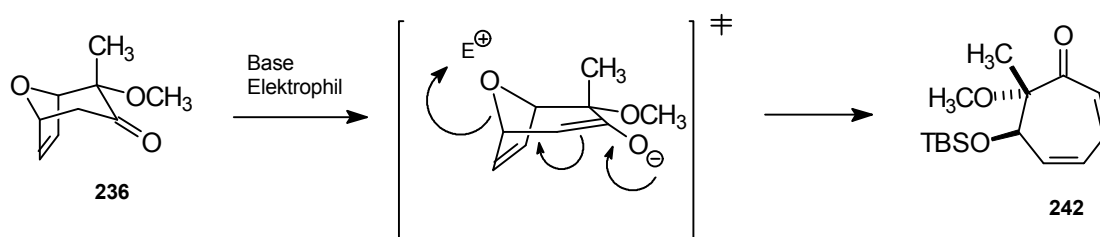


Schema 102: Lewissäure/Basen-Bedingungen

Diese lewissaure Öffnung ist nur im Fall des Bicycloketons **236** bzw. des Silylenolethers **241** mit quartärem α -Zentrum und äquatorialer Alkoxy substitution möglich (Schema 102). Die übrigen Systeme mit tertiärem α -Ketozentrum, z.B. **44** und **188** bzw. **232** und **240** (vgl. Schema 97), oder axialer Alkoxy substitution des quartären Zentrums (**237** bzw. **239**) liefern nach dieser Methode lediglich komplexe Produktgemische.

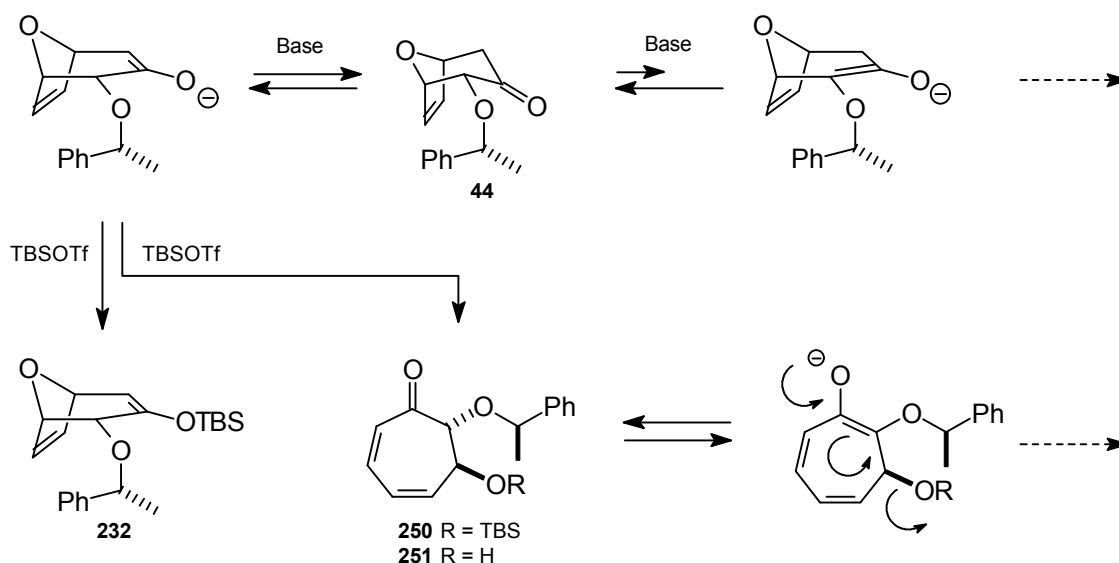
7.3.2 Mechanistische Überlegungen

Nach den bisherigen Erkenntnissen wird die Öffnung der 8-Oxabicycloketone durch die basische Enolisierung des Ketons eingeleitet (Schema 103). Der Elektronenschub des Enolats wird durch den Angriff der Lewissäure an der Etherbrücke verstärkt. Dieser *push-pull* Mechanismus steht sowohl mit den Ergebnissen aus Kapitel 7.3, bei denen LDA oder KHMDS als Base und TBSOTf als Lewissäure fungieren, als auch mit den Reaktionsbedingungen Piperidin/ ZrCl_4 im Einklang.



Schema 103: Mechanismus der Öffnung

Als Ursache für die Notwendigkeit eines quartären α -Ketozenentrums kommen zwei Möglichkeiten in Betracht. Zum einen ist die Regiochemie der Enolisierung am bicyclischen Keton und somit die Öffnung zum Siebenring eindeutig festgelegt, zum anderen ist aber auch das monocyclische Produkt nicht mehr zur Enolisierung befähigt. Bei Anwesenheit eines aciden α -Ketoprottons ist hingegen durch Keto-Enol Tautomerie zunächst der Verlust der Stereochemie an diesem Zentrum zu erwarten (Schema 104). Als weitere Folgereaktionen wären die Eliminierung von Wasser zum substituierten Tropon, sowie Cyclo- oder Michael-Additionen am ungesättigten Carbonylsystem möglich. Weiterhin wäre auch der in Schema 101 erwähnte 1,5-H-shift zum 1,3-Dicarbonylsystem möglich.



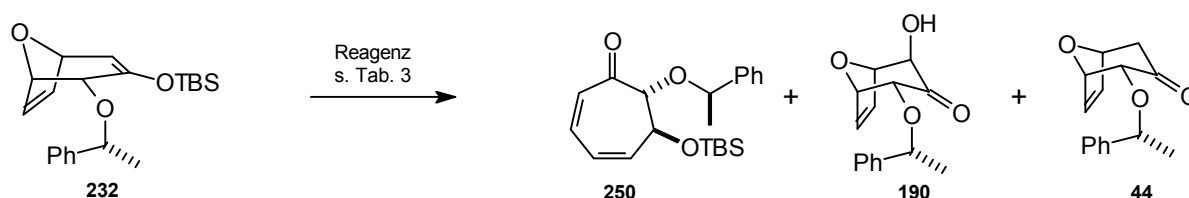
Schema 104: Mögliche Reaktionswege bei tertiären α -Ketozentren

Da für die bicyclischen Enolether mit tertiärem α -Zentrum z.B. **232** die Cycloheptadienone nach der $ZrCl_4$ /Piperidin Methode nicht einmal in Spuren isoliert bzw. detektiert werden konnten, legen diese Ergebnisse die Vermutung nahe, daß die Enolisierung des entstehenden Siebenrings das Hauptproblem der Reaktionsführung ist. Da unter anderen Reaktionsbedingungen aber mit dem Cycloheptadienon **244** (Schema 100) bereits ein Vertreter dieser Substanzklasse mit tertiärem α -Ketozentrum charakterisiert worden war, wurden

Öffnungsbedingungen gesucht, die auch die anschließende Stabilität des Siebenrings gewährleisten. Die Öffnungen zu den Cycloheptadienonen wurden nun verstärkt an den Silylenolethern untersucht, da mit dem Enolether **241** deutlich bessere Ausbeuten als mit dem korrespondierenden Keton **236** erzielt wurden (Schema 102).

7.3.3 Saure Öffnung

Da nach den mechanistischen Überlegungen (Kapitel 7.3.2) für die Silylenolether keine basischen Enolisierungsbedingungen mehr erforderlich sein sollten, wurde die Auslösung des *push-pull* Mechanismus mit verschiedenen Protonenquellen untersucht. Besonderes Interesse galt dabei dem Phenylethoxy-substituierten System **232**, da es über die asymmetrische [4+3]Cycloaddition (Kapitel 3.3.2) auch enantiomerenrein zugänglich ist.



Schema 105: Saure Öffnung

Nr.	Reagenz	Ausbeute [%]		
		250	190	44
1	PhCH ₂ COOH	-	-	80
2	TBSOTf	-	-	61
3	m-CBA	-	-	78
4	Amberlyst	5	-	30 ^{a)}
5	p-TosOH	4	-	72
6	DDO	7	27	- ^{b)}
7	Davis	39	<5	- ^{c)}

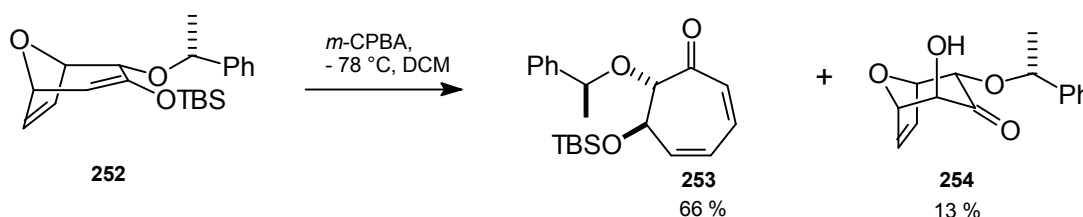
reisoliertes Edukt a) 46 %; b) 22 %; c) 19 %

Tabelle 3

Die Versuche mit racemischem Startmaterial zeigten zunächst, daß die meisten Säuren oder auch Lewissäuren lediglich zur Silylentschützung und somit zur Rückbildung des bicyclischen Ketons **44** führen. Das Öffnungsprodukt läßt sich, wenn überhaupt, nur in Spuren isolieren (Tabelle 3, Einträge 4 und 5). Oxidierende Reaktionsbedingungen bergen zwar auch die Möglichkeit der α -Hydroxylierung, scheinen aber bei tiefen Temperaturen die Öffnung zu begünstigen. Die Oxidation mit DDO, die sich für den korrespondierenden TES-Silylenolether als optimale Methode zur Darstellung des β -C-Mannosid Vorläufers **190** erwiesen hat (vgl. Kapitel 6.3.3), verläuft am TBS-Silylenolether **232** mit schlechten Ausbeuten und geringem

Umsatz (Eintrag 6). Allerdings konnten trotz der neutralen Reaktionsbedingungen 7 % des Cycloheptadienons **250** isoliert werden. Im Falle des Davis-Reagenzes läßt sich das α -Hydroxyketon **190** nur in Spuren detektieren, der Siebenring dagegen entsteht in 39 % (58 % borsm). Die für die Öffnung erforderlichen hohen Substratkonzentrationen (>1 M), deuten auf einen intermolekularen Silyltransfer. Die Zugabe von TBSCl hat jedoch keinen Einfluß auf die Reaktion, TBSOTf führt hingegen verstärkt zur Entschützung des Silylenolethers und somit zur Bildung des bicyclischen Ketons **44** (vgl. Tabelle 3, Eintrag 2).

Obwohl der offensichtlich förderliche Einfluß von oxidativen Eigenschaften des Reagenzes bislang nicht geklärt ist, scheinen diese die säurekatalysierte Öffnung der bicyclischen Silylenolether zu unterstützen. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich wird, führt *m*-Chlorbenzoesäure lediglich zur Entschützung des Silylenolethers **232**, wohingegen *m*-Chlorperbenzoesäure die Darstellung des Siebenrings **253** begünstigt (Schema 106). Bei -78 °C gelang die Öffnung des bicyclischen TBS-Silylenolethers **252** mit *m*-CPBA (1.5 M DCM) in 66 % Ausbeute, das bicyclische α -Hydroxyketon **254** entsteht lediglich in 13 %. Diese Methode konnte sowohl auf den diastereomeren Silylenolether **232** als auch auf die enantiomerenreinen Verbindungen¹⁷⁸ übertragen werden (Schema 107).



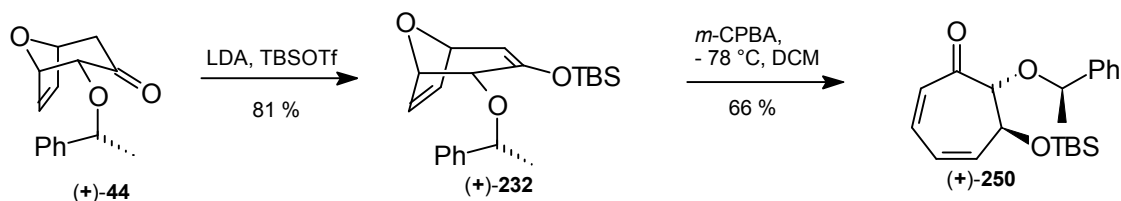
Schema 106: Gezielte Siebenringdarstellung

7.3.4 Fazit zur Siebenringbildung

Bei der Darstellung von TBS-Silylenolethern von α -Alkoxy-substituierten 8-Oxabicycloketonen können je nach Reaktionsführung (vgl. Kapitel 7.2) die korrespondierenden Cycloheptadienone durch diastereoselektive Ringöffnung als Nebenprodukte entstehen. Diese Reaktion ist stereoelektronisch nur möglich, wenn der α -Alkoxy substituent äquatorial steht. Diese neuartige Variante zur Siebenringbildung ist für das α -Phenylethoxy-substituierte System (+)-**44** durch Darstellung und Öffnung des TBS-Silylenolethers (+)-**232** optimiert worden.

¹⁷⁸ Auch die in Schema 106 dargestellte Öffnung des Silylenolethers (-)-**252** zum Siebenring (-)-**253** wurde enantiomerenrein durchgeführt (vgl. experimenteller Teil), allerdings wurde das α -Hydroxyketon **254** nicht isoliert.

Durch die asymmetrische [4+3]Cycloaddition sind nun 6,7-Bisalkoxy-substituierte 2,4-Cycloheptadienone mit tertiärem α -Ketozentrum enantiomerenrein zugänglich.



Schema 107: Enantiomerenreine Darstellung des 2,4-Cycloheptadienon-Systems

Diese zweistufige Sequenz bietet einen sehr kurzen Zugang zu einem enantiomerenreinen Siebenring, in dem jedes Kohlenstoffatom differenziert funktionalisiert vorliegt. Das doppelt ungesättigte Carbonylsystem ermöglicht viele Transformationen, wie z.B. 1,2- und 1,4-(Michael)-Additionen. Das elektronenarme Diensystem sollte aufgrund der elektronischen Verhältnisse Regio- und durch die Konformation des Siebenrings auch π -Seitenselektivität in Diels-Alder oder [4+3]Cycloadditionen ermöglichen. Zudem können durch Beckmann- oder Baeyer-Villiger Umlagerungen 8-Ring Lactame bzw. Lactone und somit die ansonsten synthetisch schwer zugänglichen Ringe mittlerer Größe erhalten werden.

8 Fazit und Ausblick

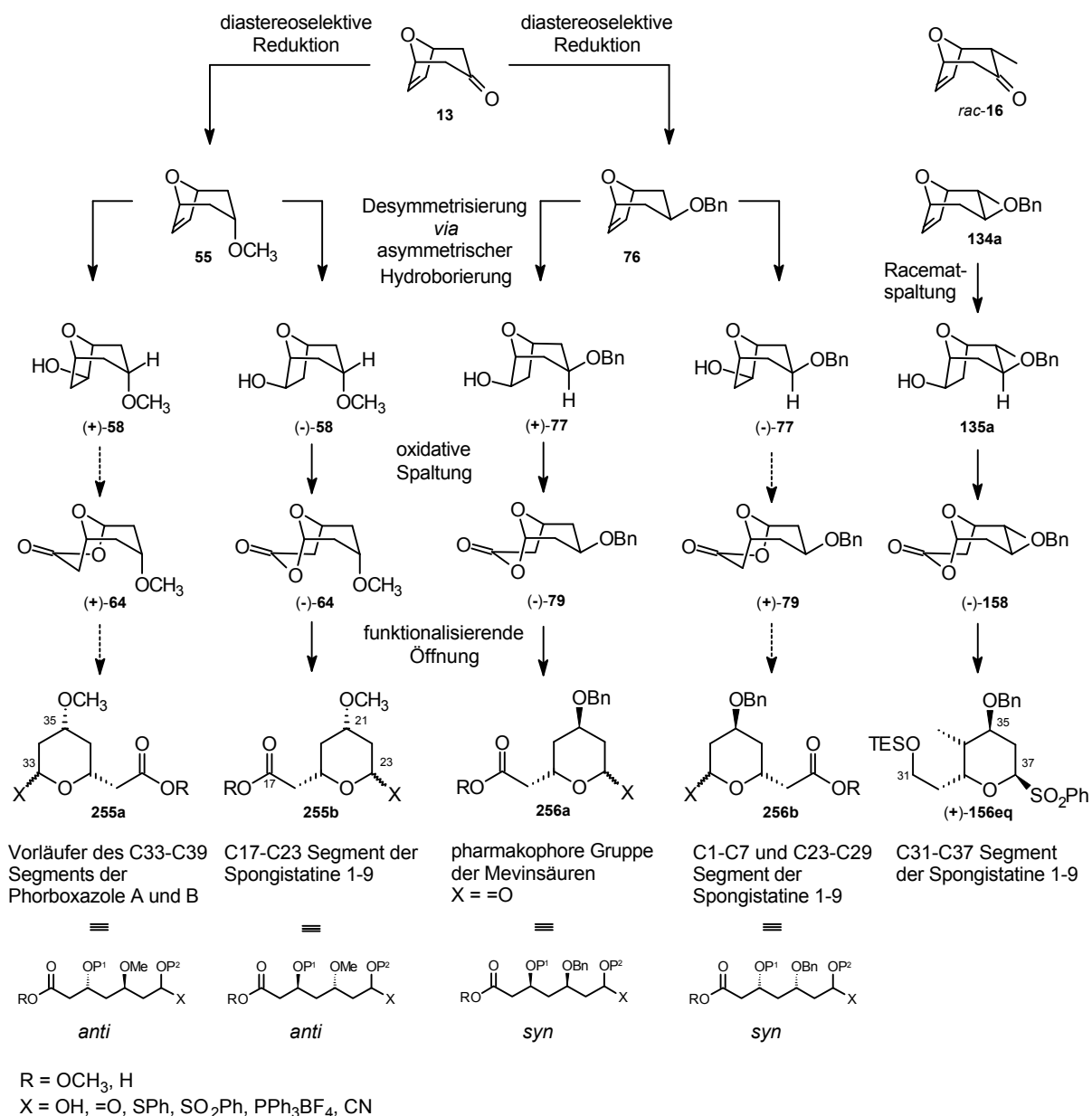
8.1 Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen der angestrebten Segmentsynthesen von Spongistatin 1 nach Wegen gesucht, die *meso*-Verbindung 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**13**) als Quelle für enantiomerenreine und kupplungsfähige cyclische C7-Bausteine des Polyacetat Typs zu erschließen. Neben der Synthese des C17-C23 und C31-C37 Segments der Spongistatine 1-9 wurde eine bezüglich der Stereochemie und Funktionalisierung hoch flexible modulare Methode zu cyclischen *syn*- und *anti*-3,5-Diolen mit 1,7-chemodifferenzierten Termini entwickelt (Kapitel 4).

Ausgehend vom *meso*-Stamm bicyclus **13** konnte durch stereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion mit L-Selektrid Zugang zum 1,3-*anti*- **55** bzw. mit SmI₂ zum 1,3-*syn*-Diastereomerenpaar **76** geschaffen werden (Schema 108). Durch Desymmetrisierung der *meso*-Ether **55** bzw. **76** *via* asymmetrischer Hydroborierung sind alle vier Polyacetat Vorläufer (+)-**58**, (-)-**58** und (+)-**77**, (-)-**77** enantiomerenrein dargestellt worden. Oxidation und Baeyer-Villiger Umlagerung lieferte die bicyclischen Lactone (+)-**64**, (-)-**64** und (-)-**79**, (+)-**79**, die im Rahmen dieser Arbeit durch lewissaure Öffnung vielfältig funktionalisiert wurden.

Durch saure Methanolyse und Acetalspaltung wurde die terminale Chemodifferenzierung der monocyclischen 3,5-Diole als Ester (R = OCH₃) und Halbacetal (X = OH) ermöglicht. Anschließende Oxidation lieferte das β -Alkoxy- δ -valerolacton (X = O) **255b** als kupplungsfähiges C17-C23 Segment der Spongistatine, sowie Lacton **256a**, die durch *M. Mentzel* dargestellte pharmakophore Gruppe der Mevinsäuren.

Die in dieser Arbeit entwickelte direkte lewissaure Öffnung der 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-one hingegen ermöglichte den Zugang zu *trans*-C-Glycosiden sowie das Einführen verschiedener Carbanionen-stabilisierender Gruppen. Die hohe Reaktivität der verbrückten anomeren Acetate, z.B. **64**, **79** und **158**, erlaubt sehr milde Reaktionsbedingungen und toleriert somit eine größere Vielfalt an Schutzgruppen als die Umsetzung der korrespondierenden monocyclischen gemischten Acetale. Dieses konnte z.B. anhand des zu (-)-**64** Benzylgeschützten Analogons und des PMB-Derivats von (-)-**158** gezeigt werden. Die Umpolung der anomeren Reaktivität wurde durch die Etablierung der Sulfon- (**255b**, X = SO₂Ph), Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat- (X = PPh₃BF₄) und Cyano- (X = CN) Gruppe demonstriert. Somit steht das C17-C23 Segment **255b** der Spongistatine sowohl für nukleophile als auch elektrophile Kupplungen an C23 zur Verfügung.



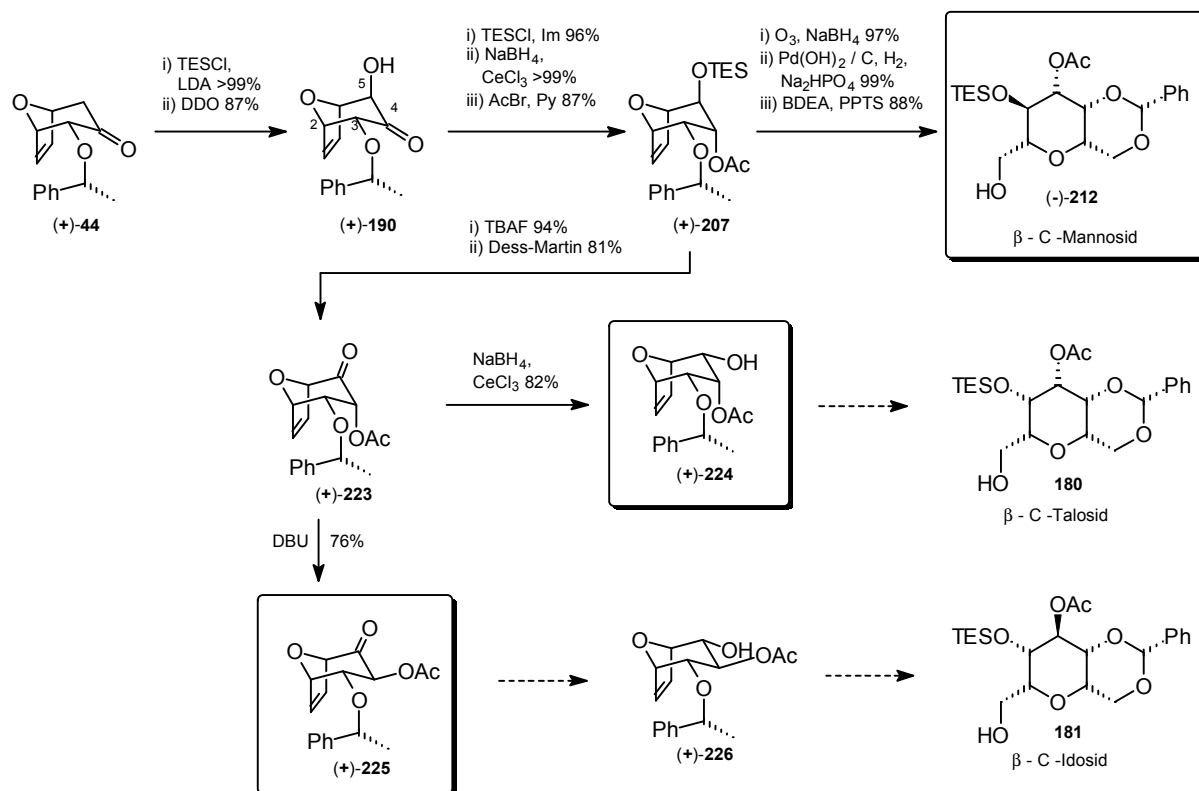
Schema 108: Modulare Synthese

Die Umpolung der anomeren Reaktivität für einen entsprechenden *syn*-3,5-Diol-Baustein wurde mit der Synthese des Spongistatin C31-C37 Segments (+)-**156eq** gezeigt. Ausgehend vom racemischen aber diastereomerenreinen 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**16**) wurde mittels SmI₂-Reduktion die 1,3-*syn*-Stereochemie etabliert. Racematspaltung via asymmetrischer Hydroborierung lieferte das enantiomerenreine bicyclische Lacton (-)-**158**, welches wiederum die Einführung der π -Akzeptoren ermöglichte. Der PMB-Ether an C35 toleriert die Umpolung der anomeren Reaktivität (C37) lediglich in Form des Triphenylphosphoniumsalzes, das Benzyl-geschützte System (-)-**158** hingegen konnte auch als anomeres Sulfon (+)-**156eq** bzw. (+)-**156ax** funktionalisiert werden und erlaubte somit die flexiblere Synthese des Spongistatin C31-C37 Segments.

Die Entwicklung dieser modularen Methode stellt einen neuen Weg zu cyclischen C7-Polyketidbausteinen dar. Insbesondere für den ansonsten stereochemisch schwer aufzubauenden Polyacetat Typ wurde für die *meso*-Verbindung **13** ein hoch selektiver und flexibler Weg zu allen stereoisomeren 3,5-Diolen mit 1,7-chemodifferenzierten Termini eröffnet. Die breite Anwendbarkeit dieser Methode in der Naturstoffsynthese wurde anhand der Spongistatin Segmente C und E sowie der pharmakophoren Gruppe der Mevinsäuren demonstriert. Die enantiomeren C-Glycosid Precursor **255a** und **256b** entsprechen einem Vorläufer des C33-C39 Fragments der Phorboxazole bzw. dem C1-C7 und C23-29 Fragment der Spongistatine. Die biologischen Tests der synthetisierten Spongistatin Segmente ermöglichten erste Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. Diese unterstützen die Hypothese, daß sich die pharmakophoren Gruppen in der südlichen Hälfte befinden.

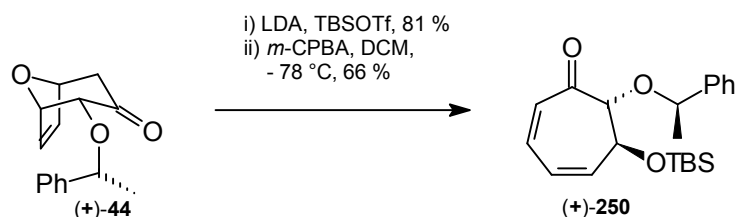
Nachdem durch die anomere Funktionalisierung bereits eine Reihe von C-Glycosid Vorläufern dargestellt sowie Wege zu *trans*-C-Glycosiden aufgezeigt worden sind, wurde in dieser Arbeit eine Methode zur Darstellung von *cis*-C-Glycosiden entwickelt. Das bicyclische axiale Hydroxyketon (+)-**190** konnte aus 2-(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on [(+)-**44**] durch Oxidation des korrespondierenden Silylenolethers selektiv erhalten werden (Schema 109). Schutz des Alkohols und selektive Reduktion des Ketons ermöglichte den Zugang zum β -C-Mannosid Vorläufer (+)-**207**. Die ozonolytische Spaltung der Ethenobrücke lieferte nach reduktiver Aufarbeitung das β -C-Mannosid in 6 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 70 %. Die Orthogonalität des Schutzgruppenkonzeptes sowie die Differenzierung der primären Alkohole wurde durch Entfernen des chiralen Auxiliars und Etablieren des Benzylidenacetals (\rightarrow (-)-**212**) in 87 % gezeigt (Kapitel 6). Dieses β -C-Mannosid der *D*-Pyranose entspricht durch die beidseitige Hydroxymethylen-Substitution (*hybrides C-Glycosid*) gleichzeitig dem β -C-Galactosid der *L*-Pyranose.

Zudem wurde in dieser Arbeit die Stereochemie der β -C-Talosid (+)-**224** und Idosid (+)-**225** Vorläufer eingestellt. Durch selektive Entschützung an C5 und Oxidation des polyhydroxylierten bicyclischen C-Glycosid Vorläufers (+)-**207** konnte das Keton (+)-**223** generiert werden, das durch *syn*-selektive Reduktion Zugang zum β -C-Talosid Precursor (+)-**224** und durch basische Equilibrierung zum β -C-Idosid Vorläufer (+)-**225** ermöglichte.



Schema 109: De novo Synthese von β-C-Glycosiden

Die bei der Darstellung von bicyclischen Silylenolethern beobachtete diastereoselektive Öffnung zu 2,4-Cycloheptadienonen wurde für das chirale Cycloaddukt (+)-44 optimiert (Schema 110). Durch saure Öffnung des korrespondierenden TBS-Silylenolethers ist mit (6*S*,7*R*)-6-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7-(1'-phenylethoxy)-2,4-cycloheptadienon [(+)-250] ein bislang schwer darstellbares Substitutionsmuster von Cycloheptadienonen synthetisiert worden (Kapitel 7).



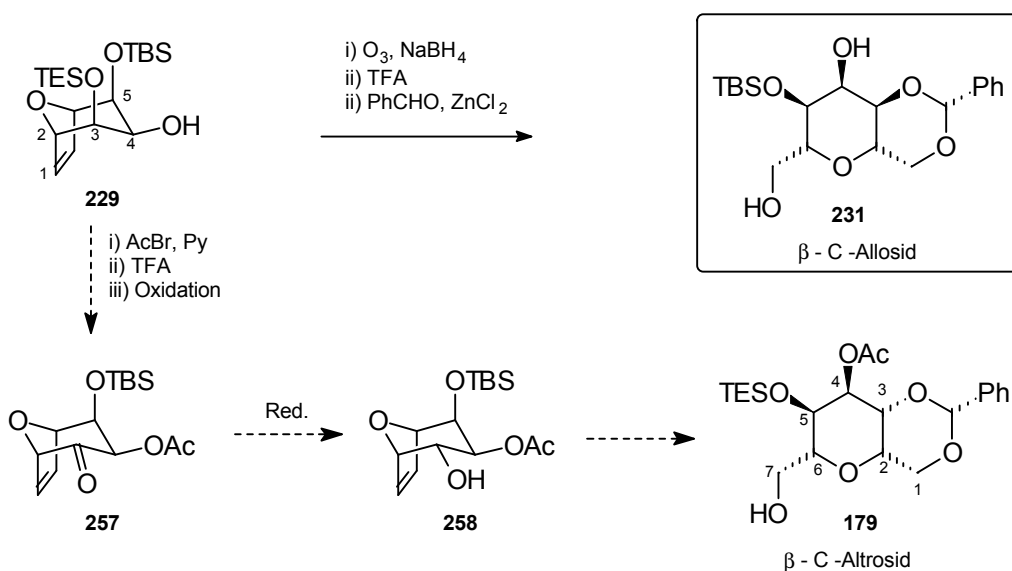
Schema 110: Synthese enantiomerenreiner 6,7-Bisalkoxy-2,4-Cycloheptadienone

8.2 Ausblick

Nach der bereits gelungenen Einstellung der Stereochemie für das β -C-Talosid und β -C-Idosid sollte die ozonolytische Öffnung der bicyclischen Vorläufer sowie die Differenzierung der primären Alkohole analog zur entwickelten β -C-Mannosid Route möglich sein. Die Übertragbarkeit dieser Methode wurde von *H. Reuter* bereits bei der Synthese des *cis*-C-Glucosids und Allosids **231** demonstriert (Schema 111).

Lediglich die Einstellung der β -C-Altrosid Konfiguration ist bislang noch nicht in ausreichender Selektivität möglich. Optimierungen zur Nachbargruppen-dirigierten Reduktion am bicyclischen Hydroxyketon (+)-**190** (Schema 109) werden zur Zeit von *M. Mentzel* vorgenommen. Alternativ könnte die Einstellung der β -C-Altrosid Stereochemie in Analogie zur gezeigten β -C-Mannosid/Talosid-Inversion erfolgen.

Mit dem bereits synthetisierten bicyclischen Allosid Precursor **229** sollte durch Oxidation an C3 und nachfolgender substratkontrollierter Reduktion (\rightarrow **258**) die Inversion zum β -C-Altrosid **259** möglich sein (Schema 111). Somit wäre diese Methode als allgemeingültige Route zur *de novo* Synthese von *cis*-C-Glycosiden abgerundet.



Schema 111: Alternativer Zugang zum β -C-Altrosid

Wie bereits erwähnt, stellen die β -C-Glycoside aufgrund der beidseitigen Carbinol-Substitution interessante Verbindungen für die Leitstruktursuche dar, die sowohl zur *D*- als auch zur *L*-Reihe der Pyranosen gehören. Da die entwickelte *de novo* Synthese ein breites Substitutionspotential offeriert, sollten auch Amino-substituierte *cis*-C-Glycoside mit dieser Methode leicht zugänglich sein. Über die Silylenolether der [4+3]Cycloaddukte könnten durch Oxyaminierungen α -Ketoamine erhalten werden. Optimierungen dieser Reaktion wären z.B. mit den im Arbeitskreis¹⁷⁹ weiterentwickelten Liganden der asymmetrischen Amino-hydroxylierung¹⁸⁰ möglich. Aminogruppen am Terminus könnten hingegen nach der ozonolytischen Spaltung der bicyclischen Doppelbindung durch reduktive Aminierung etabliert werden. Diese potentiellen Glycosidase-Inhibitoren sind, gerade im Hinblick auf die bevorstehenden biologischen Tests der synthetisierten β -C-Glycoside, eine aufschlußreiche Weiterentwicklung für Enzym-Substrat-Leitstrukturen.

¹⁷⁹ W. M. Braje, J. Frackenpohl Dissertationen in Vorbereitung, Universität Hannover

¹⁸⁰ a) Bruncko, M. B.; Schlingloff, G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1580; b) Rubin, A. E.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2751

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeine Bemerkungen

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP 200 SY, AM 400 und AM 500 der Firma Bruker gemessen. Soweit nicht anders angegeben, erfolgten die Messungen bei Raumtemperatur in Deuteriochloroform als Lösungsmittel und Trimethylsilan (TMS) als internem Standard. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm, die Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz) angegeben. Die Charakterisierung der Signale erfolgt mit Angaben ihrer Multiplizität (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, b = breites Signal).

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den o. g. Geräten bei 50.32 MHz bzw. 100.61 MHz mit TMS als internem Standard in CDCl₃ bei Raumtemperatur gemessen. Die Spektren wurden entweder als DEPT oder APT (primäre und tertiäre C-Atome mit (-), sekundäre und quartäre C-Atome mit (+) bezeichnet) aufgenommen.

Infrarotspektren (IR) wurden in Chloroform mit dem Elektrophotometer 580 oder einem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin Elmer aufgenommen. Die unterschiedlichen Aufnahmetechniken sind gekennzeichnet durch: CHCl₃ = Lösung in Chloroform, KBr = KBr-Preßling, Kap.-Film = Kapilarfilm. Die Lagen der charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen [cm⁻¹] angegeben, ihre Intensitäten und Formen sind wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittel, w = schwach (weak), b = breit, sh = Schulter.

Massenspektren (MS, MS-FAB, HR-MS) wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312 oder VG Autospec bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die Meßtemperatur und die relativen Intensitäten (in Prozent zum Basispeak) sind jeweils angegeben.

Elementaranalysen (EA) wurden mit dem Gerät CHN-Rapid dr Firma Heräus durchgeführt.

Drehwerte ($[\alpha]$) wurden mit dem Polarimeter Perkin Elmer 341 gemessen. Die benutzte Wellenlänge, die Temperatur, das Lösungsmittel und die Konzentration (in 10 mg/ml) der Meßsubstanz sind angegeben.

Schmelzpunkte (Smp.) wurden mit einer Büchi-Apparatur nach Dr. Tottoli bestimmt und nicht korrigiert.

Gaschromatogramme (GC) wurden mit einem HP 5890-II oder mit einem VARIAN 3300 mit einer SE-54-Kapillarsäule (Länge 25 m, Firma Macherey-Nagel) unter Verwendung von Stickstoff als Trägergas aufgenommen worden. Die Detektion erfolgte mit einem Flammenionisationsdetektor. Mit einem HP 3896 Integrator wurden die Signale integriert.

Chirale Säule: Macherey-Nagel Lipodex E (Nr. 723368), stationäre Phase: Oktakis-(2,6-di-O-pentyl-3-O-butyryl)- γ -cyclodextrin.

Säulenchromatographie mit Kieselgel der Firma T. J. Baker, Korngröße 0.04-0.06 mm, erfolgte mit leichtem Überdruck.

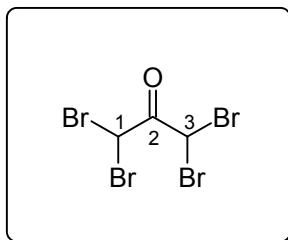
Analytische Dünnschichtchromatographie (DC) erfolgte unter Verwendung von Fertigfolien 60F-254 der Schichtdicke 0.25 mm der Firma Merck.

Ozonolysen wurden mit einem Laborozonolysator der Firma Sander bei einer Spannung von 6 kV ausgeführt.

Lösungsmittel wurden destilliert und sofern erforderlich getrocknet.¹⁸¹ Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether (Et₂O) wurden frisch über Natrium/Benzophenon und Dichlormethan (DCM) über Calciumhydrid destilliert. Alle Reaktionen, die unter Verwendung von absoluten (abs.) Lösungsmitteln verliefen, wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt.

Nomenklatur der Verbindungen und Numerierung der Atome erfolgte weitestgehend nach IUPAC. Allerdings wurden die Namen und Atomnummern von weiter fortgeschrittenen Verbindungen einer Sequenz an die Vorläufer angelehnt, um die Zuordnung der Zentren nachvollziehbar zu gestalten.

¹⁸¹ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press, Oxford, 1988

Versuche zu Kapitel 4.1 / 4.21.1.3.3-Tetrabromacetone (**52**)

Bei 0 °C werden 216.3 ml (4.2 mol) Brom innerhalb von ca. 4 h zu einer Lösung aus 73.5 ml (1.0 mol) Aceton und 87.6 ml (1.0 mol) 48 %iger Bromwasserstoffsäure getropft (Gasableitungsschlauch!). Die Reaktionsmischung wird bis zum Abklingen der Bromwasserstoffentwicklung weiter gekühlt und ständig vor Lichteinwirkung geschützt. Nach einer Reaktionszeit von 10 Tagen bei Raumtemperatur wird der Reaktionskolben auf -78 °C abgekühlt, bis die gesamte Reaktionsmischung fest wird. Über Nacht wird der Feststoff bei 4 °C gelagert, der verbleibende Feststoff wird sodann von der geschmolzenen wäßrigen Phase mittels Filtration unter vermindertem Druck getrennt, mit ca. 200 ml kaltem Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 307.5 g (0.82 mol) weiße Kristalle, 82 %
Smp. 34 - 35 °C;
 $C_3H_2OBr_4$ (373.66)

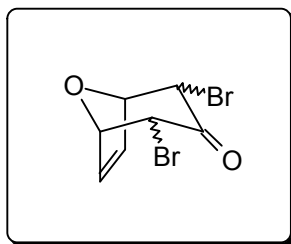
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
6.38 (s, 2 H, H-1/H-3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
183.4 (C_q , C-2); 33.9 (CH, C-1/C-3).

IR ($CHCl_3$): 3005 w b, 1744 s sh, 1600 w b, 1264 m, 1144 m, 1088 m, 1024 w.

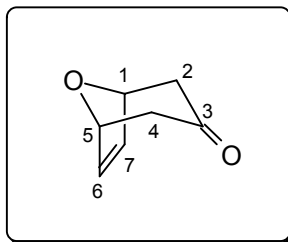
MS (RT): 378 (M^+ , 7.7), 377 (1.1), 376 (29.6), 375 (2.01), 374 (37.5), 373 (1.1), 372 (29.9), 370 (7.7), 297 (2.9), 296 (9.3), 295 (5.2), 293 (8.9), 291 (1.8), 267 (13.2), 265 (13.5), 217 (12.5), 215 (29.5), 213 (22.9), 203 (60.8), 202 (37.4), 201 (90.9), 200 (38.2), 199 (64.7), 198 (25.8), 188 (15.4), 187 (13.1), 186 (34.5), 184 (22.9), 183 (11.9), 174 (53.9), 173 (14.7), 172 (75.8), 171 (20.5), 170 (55.8), 135 (39.3), 133 (40.4), 123 (53.5), 122 (95.0), 121 (52.6), 120 (100.0), 107 (45.5), 106 (37.9), 105 (45.1), 104 (37.6), 103 (11.9), 95 (37.1), 94 (44.9), 93 (40.6), 92 (44.9), 91 (38.0), 82 (45.6), 81 (46.0), 80 (46.3), 79 (45.3).

HR-MS: $C_3H_2OBr_4 = M^+$ ber.: 369.6839 gef.: 369.6844

Cycloaddition von Tetrabromaceton an Furan

Ein 2 l-Dreihalskolben wird mit einem vakuumstabilen KPG-Rührer, Rückflußkühler mit Hahn und einem 500 ml-Tropftrichter versehen und gründlich ausgeheizt. Im Stickstoffgegenstrom werden 31.0 g (0.47 mol) Zinkpulver zugegeben und erneut ausgeheizt. Durch das Septum am Tropftrichter werden nacheinander 90.0 ml abs. THF und 66.0 ml (0.9 mol) Furan in den Kolben injiziert. In den Tropftrichter werden nun 90.0 ml (0.54 mol) Triethylborat und eine Lösung von 169.1 g (0.45 mol) 1.1.3.3-Tetrabromaceton (**52**) in 90.0 ml THF (hergestellt in einem separat ausgeheizten Kolben) gegeben. Ein zehntel dieser Lösung wird zügig zu der Suspension gegeben. Wenn die Reaktion binnen 15 min. nicht einsetzt, wird der Reaktionskolben im Wasserbad auf 60 °C erhitzt bis die exotherme Wärmetönung einsetzt.¹⁸² Danach wird das Wasserbad entfernt und die Zutropfgeschwindigkeit der Tetrabromaceton-Lösung so gewählt, daß die Reaktionsmischung leicht rückfließt. Nach dem Abklingen der Wärmetönung wird die Reaktion mittels GC kontrolliert. Sollte noch Tetrabromaceton detektierbar sein, wird die Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatz auf 60 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte heterogene Mischung auf 300 ml Eiswasser gegossen und 20 min. mit einem Magnetrührstab kräftig gerührt. Nach dem Absaugen über eine Glasfritte werden die Feststoffreste sorgfältig mit Diethylether gewaschen. Die ätherische Phase wird zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, die vereinigten wäßrigen Phasen wiederum dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das erhaltene Rohprodukt wird direkt in der reduktiven Debromierung eingesetzt.

¹⁸² Zu Optimierungen der Cycloaddition durch Aktivierung des Zinks und Zusatz von elementarem Brom siehe H. Kim, Dissertation, Universität Hannover 1999

8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**13**)*Reduktive Debromierung*

Ein 2 l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, 500 ml-Tropftrichter und Innenthermometer wird mit 148.6 g (2.25 mol) Zinkpulver, 21.5 g (226.2 mmol) Kupfer(I)-chlorid und 122.1 g (2.25 mol) Ammoniumchlorid befüllt und an der Ölpumpe ausgeheizt. Durch den Tropftrichter werden langsam 450 ml Methanol zugetropft, was zu einer mäßigen Erwärmung führt. Die mit Alufolie vor Licht geschützte Apparatur wird auf -78°C abgekühlt (Innentemperatur -70°C) und das in 115 ml Methanol gelöste Rohprodukt der Cyclisierungsreaktion in den Tropftrichter injiziert; 10 % der Substratlösung werden zügig zugetropft. Nach 1 h Rühren bei -78°C wird der Kolben auf -30°C erwärmt und weitere Substratlösung langsam zugetropft. Eine rasche Temperaturerhöhung in Abhängigkeit der Zutropfgeschwindigkeit ist erst oberhalb von -10°C zu verzeichnen, so daß bei dieser Temperatur die restliche Substratlösung langsam zugetropft wird. Die eisgekühlte Reaktionsmischung wird über eine Glasfritte abgesaugt und die verbleibenden Feststoffreste mit Diethylether gewaschen, bis das Filtrat farblos ist. Das Filtrat wird mit 600 ml Wasser gewaschen und die wäßrige Phase 10 \times mit je 500 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer (Wasserbad 30°C) eingengt. Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ether : 2/1), das Silicagel wird mittels Triethylamin (5 % in PE) desaktiviert.¹⁸³

Ausbeute: 19.6 - 25.1 g (0.16 - 0.2 mol) weißer Feststoff, 35 - 45 %

Smp. $35-36^{\circ}\text{C}$;

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$ (124.14)

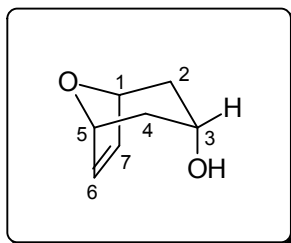
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

6.27 (s, 2 H, H-6/H-7); 5.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 2 H, H-1/H-5); 2.76 (dd, $J = 16.6$ Hz, $J = 5.0$ Hz, H-2_{ax}/H-4_{ax}); 2.34 (dd, $J = 16.6$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 2 H, H-2_{eq}/H-4_{eq}).

¹⁸³ Statt der Desaktivierung mit Et_3N kann auch eine anschließende Filtration der gereinigten Bicyclus-Lösung über K_2CO_3 durchgeführt werden.

- ^{13}C -NMR** (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
205.28 (C_q , C-3); 133.31 (CH, C-6/C-7); 77.13 (CH, C-1/C-5); 46.64 (CH_2 , C-2/C-4).
- IR** (CHCl_3): 3084 w, 3000 m, 2968 s, 2908 m, 2452 w, 1712 s, 1628 m, 1600 m, 1404 s, 1336 s, 1244 s, 1180 s, 1128 m, 1104 m, 1044 s sh, 988 s, 944 s, 876 m, 848 s.
- MS** (RT): 124 (M^+ , 44.3), 106 (2.6), 95 (8.3), 82 (100.0), 68 (9.5).

endo-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol (**53**)

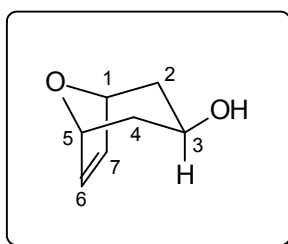


1.86 g (15.0 mmol) 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**13**) werden in 18 ml abs. THF gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Per Perfusor werden 18 ml (18 mmol) einer L-Selectrid[®] Lösung (1 M in THF) zugegeben und 1.5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach langsamen Aufwärmen auf Raumtemperatur wird die Lösung 1 h bei dieser Temperatur gerührt und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ langsam mit 16 ml (81.0 mmol) 20 %iger Natriumhydroxidlösung und 8 ml (80.0 mmol) 30 %iger Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Die Suspension wird kurz erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Neutralisation erfolgt mit 67.5 ml (135.0 mmol) 2 N Schwefelsäure. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit Natriumchlorid gesättigt und 24 h mit MTB-Ether im Ludwig-Extraktor kontinuierlich extrahiert, die ätherische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester : 1/1).

Ausbeute: 1.55 g (12.3 mmol) weiße Kristalle, 82 %
Smp. $134\text{-}135\text{ }^\circ\text{C}$;
 $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$ (126.07)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3 mit TMS):
6.48 (s, 2 H, H-6/H-7); 4.76 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 2 H, H-1/H-5); 3.98 (m, 1 H, H-3); 2.28 (ddd, $J = 15\text{ Hz}$, $J = 5\text{ Hz}$, $J = 4\text{ Hz}$, 2 H, H-2_{ax}/H-4_{ax}); 1.74 (dd, $J = 15\text{ Hz}$, $J = 1\text{ Hz}$, 2 H, H-2_{eq}/H-4_{eq}).

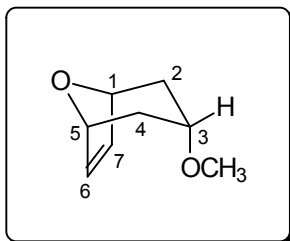
$^{13}\text{C-NMR}$	(50 MHz, CDCl_3 mit TMS): 135.71 (-, C-6/C-7); 77.62 (-, C-1/C-5); 65.21 (-, C-3); 35.98 (+, C-2/C-4).		
IR (CHCl_3):	3600 m, 3424 b w, 2952 s sh, 1400 m, sh, 1340 m, 1288 m, 1228 s, 1180 s, 1052 s, 1036 s, 960 s, 856 s.		
MS (RT):	126 (M^+ , 4.9), 125 (6.2), 124 (8.5), 109 (14.7), 108 (27.7), 107 (27.6), 98 (29.5), 97 (23.4), 95 (21.1), 85 (14.4), 84 (21.1), 83 (39.1), 82 (100.0), 81 (71.0), 80 (27.8), 79 (41.2), 78 (28.6), 70 (30.2), 69 (29.1), 68 (31.2), 67 (28.7), 66 (27.2), 65 (21.9).		
HR-MS:	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2 = \text{M}^+$	ber.: 126.0681	gef.: 126.0681

exo-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol (**54**)

Ein 250 ml-Zweihalskolben mit Septum und Rückflußkühler mit Dreiwegehahn wird im Vakuum ausgeheizt und mehrmals mit Stickstoff gespült. In den Kolben werden 10.0 g (66.5 mmol) Samarium eingewogen und die Apparatur erneut ausgeheizt und mehrmals mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von 17.0 g (60.4 mmol) 1,2-Diodethan wird zweimal kurz evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Bei 0 °C werden 120 ml abs. und sauerstofffreies THF mittels einer vorher mit Stickstoff gespülten Spritze zugegeben. Unter kräftigem Rühren färbt sich die Suspension binnen 1 h bei RT tiefblau. Separat wird eine Lösung aus 3.75 g (30.2 mmol) des bicyclischen Ketons **13** in 30 ml abs. und sauerstofffreiem THF und 2.33 ml (30.2 mmol) abs. *i*-Propanol hergestellt, durch die 10 min. ein mäßiger Stickstoffstrom geleitet wird. Diese Substratlösung wird tropfenweise zu der rückflussierenden Samariumdiodidlösung gegeben. Nach beendeter Zugabe verfärbt sich die Reaktionsmischung von tiefblau über grün nach gelb. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser gequenched, solange bei RT gerührt bis sich die Niederschläge aufgelöst haben, nacheinander mit 2 N Salzsäure und gesättigter Natriumthiosulfatlösung gewaschen. Die vereinten wäßrigen Phasen werden (DC-kontrolliert) mit DCM extrahiert, die Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (MTB-Ether) liefert ausschließlich den äquatorialen Alkohol.

- Ausbeute:** 2.96 g (23.5 mmol) weißer Feststoff, 78 %
 Smp. 43 - 44 °C;
 $C_7H_{10}O_2$ (126.07)
- 1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 6.11 (s, 2 H, H-6/H-7); 4.80 (dd, $J = 3.7$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 2 H, H-1/H-5);
 3.87 (tt, $J = 9.8$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1 H, H-3); 2.11 (s, 1 H, OH); 1.92 (ddd,
 $J = 13.4$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 2 H, H-2_{eq}/H-4_{eq}); 1.61 (ddd, $J = 13.4$
 Hz, $J = 9.8$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 2 H, H-2_{ax}/H-4_{ax}).
- ^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 130.80 (CH, C-6/C-7); 77.95 (CH, C-1/C-5); 63.87 (CH, C-3); 35.48 (CH_2 ,
 C-2/C-4).
- IR** ($CHCl_3$): 3600, 3080, 3000, 2956, 2920, 1620, 1424, 1256, 1152, 1108, 1040.
- MS** (RT): 126 (M^+ , 14), 108 (14), 82 (100), 81 (65), 79 (24).
- HR-MS:** $C_7H_{10}O_2 = M^+$ ber.: 126.0681 gef.: 126.0681

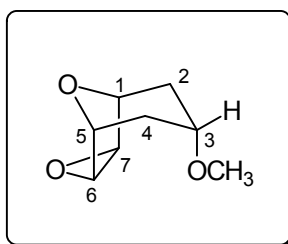
endo-3-O-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (**55**)



Bei 0 °C wird eine Lösung von 2.85 g (22.6 mmol) des Alkohols **53** in 15 ml abs. THF langsam zu 2.84 g (71.0 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Öl) getropft. Die Suspension wird 15 min. rückflusiert bevor bei 0 °C 14.2 ml (0.23 mol) Methyljodid zugegeben werden. Wenn die stark exotherme Wärmetönung nachläßt, wird die Suspension 22 h rückflusiert. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung mit 20 ml ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gequenched und solange gerührt, bis sich der gesamte Feststoff aufgelöst hat. Die wäßrige Phase wird 5 × mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 15 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die wäßrige Phase mit 2 × 50 ml Diethylether reextrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Aufkonzentration im Vakuum wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 1/2) gereinigt.

Ausbeute:	2.6 g (18.5 mmol) gelbliches Öl, 82 % C ₈ H ₁₂ O ₂ (140.18)
¹H-NMR	(200 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 6.25 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 2 H, H-6/H-7); 4.68 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 2 H, H-1/H-5); 3.51 (m, 1 H, H-3); 3.22 (s, 3 H, OCH ₃); 2.13 (ddd, <i>J</i> = 15, <i>J</i> = 4 Hz, <i>J</i> = 2 Hz, 2 H, H-2 _{ax} /H-4 _{ax}); 1.72 (dd, <i>J</i> = 15 Hz, <i>J</i> = 1 Hz, 2 H, H-2 _{eq} /H-4 _{eq}).
¹³C-NMR	(50 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 133.61 (-, C-6/C-7); 77.39 (-, C-1/C-5); 73.86 (-, C-3); 56.26 (-, OCH ₃); 31.58 (+, C-2/C-4).
IR (CHCl₃):	3424 b w, 3000 s, 2948 s, 2924 s, 2880 m sh, 2824 m, 1728 b w, 1616 b w, 1596 b w, 1452 b w, 1420 b w, 1372 m, 1344 m, 1308 w, 1280 s, 1236 s sh, 1076 s sh, 1036 s, 1032 s sh, 960 s, 888 m, 848 s.
MS (RT):	140 (M ⁺ , 3.1), 139 (2.6), 112 (35.9), 109 (18.2), 108 (15.5), 97 (25.2), 96 (100.0), 91 (8.5), 83 (22.9), 81 (55.0), 80 (10.6), 79 (35.7), 77 (15.0).
HR-MS:	C ₈ H ₁₂ O ₂ = M ⁺ ber.: 140.0837 gef.: 140.0838

exo-6,7-Epoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-on (**57**)



Eine Lösung aus 162.0 mg (1.16 mmol) Methylether **55** in 4 ml abs. DCM wird mit 353 mg (1.43 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (ca. 70 %ig) versetzt. Die hellgelbe homogene Reaktionslösung wird 18 h bei RT gerührt. Die entstandene weiße Suspension wird auf 5 ml ges. Natriumcarbonatlsg. gegeben. Die wäßrige Phase wird 5 × mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 3/1).

Ausbeute:	146.5 mg (0.94 mmol) weißer Feststoff, 81 % Smp. 31-32 °C; C ₈ H ₁₀ O ₃ (156.18)
¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 4.20 (dd, <i>J</i> = 4.5 Hz, <i>J</i> = 0.6 Hz, 2 H, H-1/H-5); 3.60 (bs, 2 H, H-6/H-7); 3.45 (m, 1 H, H-3); 3.27 (s, 3 H, OCH ₃); 2.02 (ddd, <i>J</i> = 15.4 Hz, <i>J</i> = 4.8 Hz, <i>J</i> = 4.6 Hz, H-2 _{ax} /H-4 _{ax}); 1.75 (dd, <i>J</i> = 15.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, H-2 _{eq} /H-4 _{eq}).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 71.84/71.10 (CH, C-1/C-5/C-6/C-7); 56.20 (CH ₃ , OCH ₃); 54.19 (CH, C-3); 30.21 (CH ₂ , C-2/C-4).
IR (CHCl₃):	3052 w, 3000 m, 2956 s, 2928 s, 2880 m, 2824 m, 1724 b m, 1616 w, 1600 w, 1576 w, 1456 m, 1428 m, 1400 m, 1360 m, 1332 m, 1296 m, 1244 m, 1176 m, 1088 s sh, 1036 s, 992 w, 972 m, 944 w, 908 m, 876 s, 856 s.
MS (RT):	156 (M ⁺ , 46.9), 141 (20.8), 139 (49.1), 127 (53.1), 124 (49.5), 115 (67.1), 112 (55.5), 109 (49.0), 103 (41.7), 98 (78.9), 97 (70.8), 87 (60.9), 83 (88.7), 72 (80.9), 68 (100.0).
HR-MS:	C ₈ H ₁₂ O ₃ = M ⁺ ber.: 156.0786 gef.: 156.0782

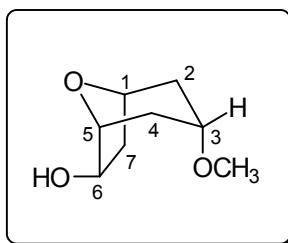
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen Hydroborierung

Zu einer 8.5 M Lösung von (+)- oder (-)- α -Pinen (3.8 eq) in abs. THF werden langsam 1.5 eq BH₃·DMS (10 M) getropft. Nach 5 min. wird der Rührer abgeschaltet, um eine langsame Kristallisation des (-)- bzw. (+)-(Ipc)₂BH über Nacht zu ermöglichen. Die Kristallisation wird durch Eiskühlung über 3 h vervollständigt. Mittels einer Spritze wird die überstehende Lösung abgezogen, die Kristalle zerstoßen und unter Rühren mit 2.25 ml eiskaltem abs. Diethylether versetzt. Nach erneutem Entfernen des Lösungsmittelüberstandes wird bei RT im Wasserstrahlvakuum (stickstoffgekühlte Trockenfalle) getrocknet. Die großen Kristalle werden mit einem Glasstab unter einer Argonatmosphäre pulverisiert, auf -20°C abgekühlt und erneut mit 2.25 ml eiskaltem abs. Diethylether versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Feststoff an der Ölpumpe getrocknet. Das feinkristalline Diisopinocampheylboran wird auf -25°C abgekühlt und tropfenweise mit einer 7 M Lösung des Alkens (1 eq) in abs. THF versetzt.¹⁸⁴ Die heterogene Mischung wird 2 h bei -25°C gerührt und anschließend bei -15 bis

¹⁸⁴ Die Molarität der Substratlösung hängt von der Löslichkeit des Alkens ab, für die korrespondierenden kristallinen Benzylether wurden 3 M Lösungen verwendet.

-5 °C (Eisfach) für 2 Wochen unter gelegentlichem Umschwenken aufbewahrt. Die entstandene klare homogene Lösung wird bei 0° C nacheinander mit Methanol (3.8 eq), 3 N NaOH (3 eq) und 30 %iger Wasserstoffperoxidlösung (4 eq) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wird die zweiphasige Mischung auf 15 ml Wasser gegossen, die wäßrige Phase DC-kontrolliert mit MTB-Ether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Reinigung erfolgt per Säulenchromatographie (MTB-Ether).

(1*S*, 3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-ol [(-)-**58**]



Die asymmetrische Hydroborierung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit (+)- α -Pinen (\rightarrow (-)-(Ipc)₂BH) ausgehend vom Methylether **55** (3.40 g, 24.3 mmol) durchgeführt.

Ausbeute: 3.50 g (22.2 mmol) farbloser Feststoff, 91 %
 Smp. 49 °C; $[\alpha]_D^{15} = -10.3^\circ$ (c = 1, CHCl₃); e.e.>98%¹⁸⁵
 C₈H₁₄O₃ (158.20)

Die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Resonanzen wurde durch ein C-H-COSY (400 MHz, CDCl₃ mit TMS) ermöglicht.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 4.59 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-6); 4.47 (m, 1 H, H-1); 4.10 (m, 1 H, H-5); 3.45 (m, 1H, H-3); 3.27 (s, 3 H, OCH₃); 2.75 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 13.1 Hz, 1 H, H-7_{exo}); 2.63 (bs, 1 H, OH); 1.90 (m, 3 H, H-4_{ax}, H-4_{eq}/H-2_{ax}); 1.74 (m, 2 H, H-2_{eq}/H-7_{endo}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 82.41 (CH, C-5); 75.56 (CH, C-6); 74.48 (CH, C-1); 73.11 (CH, C-3); 56.21 (CH₃, OCH₃); 41.60 (CH₂, C-7); 34.06 (CH₂, C-4); 32.49 (CH₂, C-2).

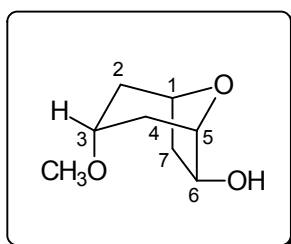
¹⁸⁵Bestimmung des e.e. erfolgte durch chirales GC und Mandelsäurederivat (siehe unten)

IR (CHCl₃): 3592 b m, 3424 b w, 3000 s, 2952 s, 2928 s, 2876 m, 2824 w, 1444 w, 1428 w sh, 1396 w, 1376 w, 1340 m, 1300 w, 1232 m, 1216 m, 1180 m, 1152 w, 1100 s sh, 1072 s sh, 1052 s sh, 940 m, 924 m, 892 w, 864 m, 844m.

MS (RT): 158 (M⁺, 20.8), 157 (29.9), 141 (14.4), 140 (34.5), 130 (31.8), 127 (30.8), 126 (36.8), 125 (17.4), 117 (29.9), 114 (100.0), 108 (37.8), 99 (44.7), 98 (44.8), 87 (65.9), 82 (89.1), 80 (89.3), 71 (91.3).

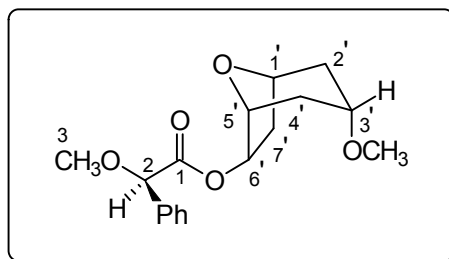
HR-MS: C₈H₁₄O₃ = M⁺ ber.: 158.0943 gef.: 158.0939

(1*R*, 3*R*, 5*S*, 6*R*)-3-Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-ol [(+)-**58**]



Die Verbindung wird analog obiger Vorschrift über (+)-(Ipc)₂BH (aus (-)- α -Pinen und BH₃·DMS) hergestellt. Bei einer Ansatzgröße von 3.0 mmol *meso*-Methylether **55** werden 90 % des Alkohols (+)-**58** als weißer Feststoff (Smp. 49-50 °C, $[\alpha]_D^{20} = +9.9^\circ$ (c = 1, CHCl₃); e.e. = 96%) erhalten¹⁸⁵.

Das Racemat *rac*-**58** wird durch Hydroborierung des Methylethers **55** mit BH₃·THF-Komplex und oxidativer Aufarbeitung mit H₂O₂ bei einer Ansatzgröße von 1.25 mmol in 86 % als farbloses Öl erhalten.

(2*R*, 1'*S*, 3'*S*, 5'*R*, 6'*S*)-(3'-Methoxy-8'-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6'-yl)-6'-O-methylmandelat[(-)-**58-MPA**]

Zu einer Suspension aus 31.6 mg (0.2 mmol) des Alkohols (-)-**58**, 30.0 mg (0.18 mmol) *R*(-)- α -Methoxyphenylelessigsäure und 40.8 mg (0.2 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid in 1.0 ml abs. DCM wird eine Lösung aus 2.4 mg (0.02 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin in 0.8 ml abs. DCM getropft. Nach 22 h Rühren bei RT wird der Feststoff abfiltriert und mit 3×10 ml Cyclohexan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 2×5 ml 1N Salzsäure, 2×5 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlsg., 2×5 ml ges. Natriumchloridlsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert.

Ausbeute: 46.0 mg (0.15 mmol) farbloses Öl, 75 %¹⁸⁶
 $C_{17}H_{22}O_5$ (306.36)

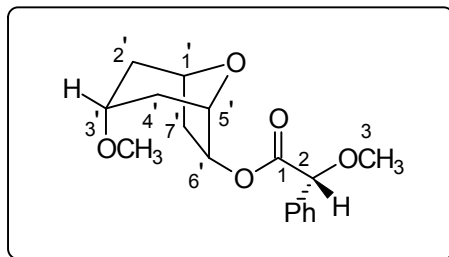
¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 7.36 - 7.32 (m, 5 H, Ph); 5.48 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-6'); 4.75 (s, 1 H, H-2); 4.43 (m, 1 H, H-5'); 4.20 (bd, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-1'); 3.46 (m, 1 H, H-3'); 3.40 (s, 3 H, H-3); 3.23 (s, 3 H, OCH_3); 2.57 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1 H, H-7'_{exo}); 1.99 (m, 1 H, H-4'_{eq}); 1.91 (ddd, $J = 14.7$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 2 H, H-4'_{ax}/H-2'_{ax}); 1.72 (m, 1 H, H-7'_{endo}); 1.42 (dm, $J = 14.7$ Hz, 1 H, H-2'_{eq}).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 170.79 (C_q , C-1); 136.16 (C_q , C_{Ar}); 128.68 (CH, *m*-Ar); 128.60 (CH, *p*-Ar); 127.23 (CH, *o*-Ar); 82.50 (CH, C-5'); 79.57/79.37 (CH, C-6'/C-2); 74.17 (CH, C-1'); 72.93 (CH, C-3'); 57.32 (CH_3 , C-3); 56.37 (CH_3 , OCH_3); 37.38 (CH_2 , C-7'); 34.13/32.33 (CH_2 , C-2'/C-4').

¹⁸⁶ Reaktion ist laut DC quantitativ, Ausbeuteverluste sind dadurch zu erklären, daß die 6 wäßrigen Waschfraktionen nicht reextrahiert werden. Dafür kann aber auf eine anschließende säulenchromatographische Reinigung, welche eine unbeabsichtigte Trennung möglicher Diastereomere mit sich bringen könnte, verzichtet werden.

(2*R*, 1'*R*, 3'*R*, 5'*S*, 6'*R*)-(3'-Methoxy-8'-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6'-yl)-6'-O-methylmandelat

[(+)-**58-MPA**]



Die Veresterung wird analog obiger Vorschrift mit (+)-**58** durchgeführt. Das O-Methylmandelat (+)-**58-MPA** wird in einer Ausbeute von 77% erhalten.

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

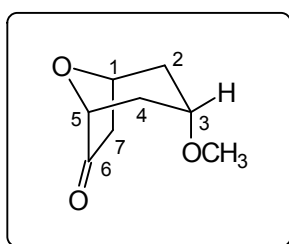
7.43 - 7.32 (m, 5 H, Ph); 5.49 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-6'); 4.75 (s, 1 H, H-2); 4.44 (m, 1 H, H-5'); 3.99 (bd, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H-1'); 3.46 (m, 1 H, H-3'); 3.40 (s, 3 H, H-3); 3.24 (s, 3 H, OCH₃); 2.72 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1 H, H-7'_{exo}); 1.97 - 1.83 (m, 4 H, H-4'_{eq}/H-4'_{ax}/H-2'_{eq}/H-2'_{ax}); 1.73 (m, 1 H, H-7'_{endo}).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

170.70 (C_q, C-1); 136.16 (C_q, C_{Ar}); 128.68 (CH, *m*-Ar); 128.61 (CH, *p*-Ar); 127.22 (CH, *o*-Ar); 82.51 (CH, C-5'); 79.34/79.10 (CH, C-6'/C-2); 74.25 (CH, C-1'); 72.90 (CH, C-3'); 57.33 (CH₃, C-3); 56.36 (CH₃, OCH₃); 37.08 (CH₂, C-7'); 34.09/32.37 (CH₂, C-2'/C-4').

(1*S*, 3*S*, 5*R*)-3-Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-on [(-)-**62**]



In einen 10 ml - Zweihalskolben werden 0.75 g (1.5 mmol) Pyridiniumchlorochromat auf Kieselgel (2 mmol/g) eingewogen und an der Ölpumpe ausgeheizt. Der Feststoff wird in 5 ml abs. Dichlormethan suspendiert. Bei 0 °C werden 158.0 mg (1.0 mmol) des Alkohols (-)-**58** in

5 ml abs. DCM zugetropft und 1 h bei 0 °C gerührt. Nach 18 h bei RT wird die dunkle Suspension mit weiteren 250 mg (0.5 mmol) PCC auf Kieselgel versetzt und weitere 6 h bei RT gerührt. Aufarbeitung erfolgt durch Säulenfiltration des Reaktionsgemisches über ca. 10 cm trockenes Silicagel mit 150 ml Diethylether. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer konzentriert und mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigsäureethylester : 2/1) gereinigt.

Ausbeute: 151.2 mg (96.8 mmol) weißer Feststoff, 97 %
Smp. 35-36°C; $[\alpha]_D^{20} = -7.2^\circ$ (c = 1.5, CHCl₃)
C₈H₁₂O₃ (156.18)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
4.74 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1 H, H-1); 3.95 (m, 1 H, H-3); 3.62 (m, 1 H, H-5); 3.21 (s, 3 H, OCH₃); 2.70 (d, 1 H, $J = 17.0$ Hz, H-7_{endo}); 2.56 (dd, $J = 17.0$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1 H, H-7_{exo}); 2.15 - 2.24 (m, 2 H, H-4_{ax}/H-4_{eq}); 1.99 (ddd, $J = 14.6$ Hz, $J = 4.1$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-2_{ax}); 1.88 (dm, $J = 14.6$ Hz, 1 H, H-2_{eq}).

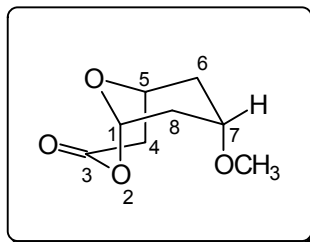
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
215.19 (C_q, C-6); 77.14 (CH, C-5); 73.65 (CH, C-1); 72.93 (CH, C-3); 55.74 (CH₃, OCH₃); 42.37 (CH₂, C-7); 33.97/32.72 (CH₂, C-2/C-4).

IR (CHCl₃): 2964 m, 2928 s, 2880 m, 2828 m, 1756 s, 1716 w, 1456 w, 1416 m, 1400 w, 1368 w, 1352 w, 1324 w, 1304 w, 1228 m, 1176 m, 1156 m, 1096 s, 1052 m, 1028 s, 1008 m, 968 m, 948 m, 924 m, 884 m, 848 m, 824 w.

MS (RT): 156 (M⁺, 31.6), 138 (32.0), 128 (17.6), 125 (31.3), 124 (61.3), 113 (14.9), 111 (15.2), 106 (14.2), 100 (15.3), 97 (30.7), 96 (47.4), 95 (31.5), 87 (100.0), 85 (32.9), 83 (60.2), 82 (35.9), 81 (33.5), 79 (30.8), 77 (31.6), 74 (39.2), 71 (41.5).

HR-MS: C₈H₁₂O₃ = M⁺ ber.: 156.0786 gef.: 156.0780

(1*S*, 5*S*, 7*S*)-7-Methoxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on [(-)-**64**]



Eine Suspension bestehend aus 156.0 mg (1.0 mmol) des Ketons (-)-**62** und 178.0 mg (2.1 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 11 ml abs. Dichlormethan wird bei 0 °C mit 0.45 g (1.8 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (ca. 70 %ig) versetzt. Nach 1 h wird die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Filtrieren der Suspension, Waschen des Rückstandes mit 20 ml DCM und Einengen des Filtrates liefert weiße Kristalle, die in 30 ml MTB-Ether aufgenommen und mit 5 ml 10 %iger Natronlauge sowie 2 × 5 ml ges. Natriumchloridlsg. gewaschen werden. Die wäßrige Phase wird mit 3 × 10 ml MTB-Ether reextrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der feinkristalline weiße Feststoff wird aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 149 mg (0.87 mmol) weißer Feststoff, 87 %
Smp. 86-88°C; $[\alpha]_D^{20} = -43.0^\circ$ (c = 1, CH₃OH)
C₈H₁₂O₄ (172.18)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
5.73 (m, 1 H, H-1); 4.45 (m, 1 H, H-5); 3.76 (m, 1 H, H-7); 3.29 (s, 3 H, OCH₃); 2.95 (ddd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-4_{exo}); 2.58 (d, *J* = 17.7 Hz, 1 H, H-4_{endo}); 2.40 (ddd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 4.2 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-8_{eq}); 2.20 (ddd, *J* = 14.6 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1 H, H-6_{ax}); 1.97 - 2.02 (dm, *J* = 14.6 Hz, 1 H, H-6_{eq}); 1.84 (ddd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 3.5 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1 H, H-8_{ax}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
166.37 (C_q, C-3); 96.90 (CH, C-1); 70.66 (CH, C-7); 65.90 (CH, C-5); 55.45 (CH₃, OCH₃); 33.72 (CH₂, C-4); 33.18 (CH₂, C-6); 30.91 (CH₂, C-8).

IR (CHCl₃): 3012 w, 2960 w, 2932 w, 2880 w, 2828 w, 1744 s, 1400 w, 1384 w, 1340 m, 1308 m, 1284 m, 1232 s, 1176 m, 1104 s sh, 1016 m sh, 968 m sh, 912 w, 784 s sh.

MS (RT): 172 (M⁺, 1.7), 156 (11.5), 149 (12.1), 139 (17.1), 127 (53.2), 126 (93.0), 111 (40.3), 103 (54.9), 95 (54.0), 84 (100.0), 73 (35.8), 71 (97.8), 67 (70.3).

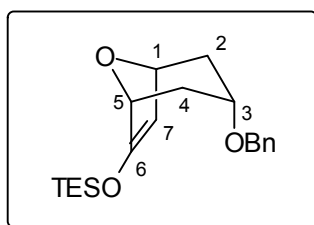
HR-MS: C₈H₁₂O₄ = M⁺ ber.: 172.0735 gef.: 172.0734

EA: ber.: C: 55.81 H: 7.03 gef.: C: 55.81 H: 6.97

Darstellung des Benzyl-geschützten Systems

Das analoge Benzyl-geschützte System wurde ausgehend vom axialen Alkohol **53** durch Benzylierung (\rightarrow **56**), asymmetrische Hydroborierung mit (-)-(Ipc)₂BH zum Alkohol (-)-**59**, PCC-Oxidation zum Keton (-)-**61** dargestellt.¹⁸⁷ Das Keton diente sowohl zur Entwicklung der „asymmetrischen Ozonolyse“ über den Silylenolether **65**, als auch zur Synthese des Baeyer-Villiger Lactons (+)-**63**, welches in Kapitel 4.5 zur Entwicklung der funktionalisierenden Lactonöffnung verwendet wurde.

(1*S*, 3*S*, 5*R*)-3-Benzoyloxy-6-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (**65**)



Bei -110 °C wird eine Lösung aus 74.0 mg (0.3 mmol) des Ketons **61** in 2 ml abs. THF zu einer Lösung bestehend aus 1.2 eq LDA, 80 µl (0.5 mmol) TESCl und 68 µl (0.5 mmol) Triethylamin in 1 ml abs. THF getropft. Die Reaktionsmischung wird langsam auf -78 °C erwärmt, mit weiteren 30 µl (0.2 mmol) Et₃N und 40 µl (0.2 mmol) TESCl versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung auf ges. NaHCO₃-Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert, über NaSO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 5/1).

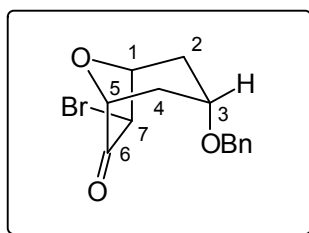
Ausbeute: 42.2 mg (0.1 mmol) farbloses Öl, 38 %
44.2 mg (0.2 mmol) Edukt, 60 % (borsm 98 %)
C₂₀H₃₀O₃Si (346.20)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.34 - 7.31 (m, 5 H, Ph); 4.88 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-7); 4.67 (m, 1 H, H-1);
4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.40 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.14
(m, 1 H, H-5); 3.78 (m, 1 H, H-3); 2.02 (m, 4 H, H-2/H-4); 0.96 (t, *J* = 8.4
Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.61 (q, *J* = 8.4 Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹⁸⁷ Spektroskopische Daten dieser Verbindungen siehe: T. F. J. Lampe, Dissertation, Universität Hannover 1996

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 158.09 (C_q , C-6); 139.11 (C_q , C_{Ph}); 128.11 (CH, <i>m</i> -Ph); 127.48 (CH, <i>o</i> -Ph); 127.17 (CH, <i>p</i> -Ph); 101.94 (CH, C-7); 77.79 (CH, C-1); 76.42 (CH, C-5); 71.17 (CH, C-3); 70.42 (CH_2 , $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 32.14/30.66 (CH_2 , C-2/C-4); 6.54 (CH_3 , $\text{Si}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3})_3$); 5.78 (CH_2 , $\text{Si}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3})_3$).
IR (CHCl_3):	2956 s, 2912 s, 2876 s, 1644 s, 1456 m, 1416 w, 1356 w, 1308 m, 1284 w, 1244 m, 1068 m, 1016 s, 968 w, 904 w, 884 w, 816 s.
MS (100 °C):	347 (M^{++} 1, 1.3), 346 (M^+ , 4.4), 317 (15.7), 240 (15.3), 239 (15.4), 211 (75.5), 183 (11.2), 169 (10.6), 115 (36.4), 103 (12.9), 91 (100.0), 87 (39.4).
HR-MS:	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si} = \text{M}^+$ ber.: 346.1964 gef.: 346.1964

(1*S*, 3*S*, 5*R*)-3-Benzyl-7-bromo-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-on (**67**)



Zu einer Lösung aus 30.0 mg (0.1 mmol) des Silylenolethers **65** in 1.5 ml abs. THF werden bei 0 °C 21.5 mg (0.1 mmol) N-Bromsuccinimid in 1 ml abs. THF zugegeben. Nach 3 h bei 0 °C und 2 h bei RT wird die Reaktionslösung auf ges. NaHCO_3 -Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 5/1) gereinigt.

Ausbeute: 26.4 mg (0.1 mmol) farbloses Öl, 98 %
 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$ (311.18)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
7.36 - 7.23 (m, 5 H, Ph); 4.67 (s, 2 H, H-1/H-5); 4.51 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 4.22 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 4.20 (s, 1 H, H-7); 3.87 (bs, 1 H, H-4); 2.32 (m, 2 H, H-2_{eq}/H-4_{eq}); 2.10 (m, 2 H, H-2_{ax}/H-4_{ax}).

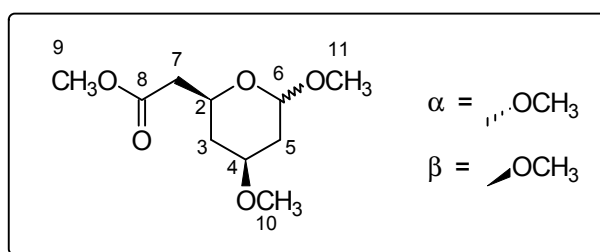
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
208.20 (C_q , C-6); 137.24 (C_q , C_{Ph}); 128.47 (CH, *m*-Ph); 127.79 (CH, *p*-Ph);
127.59 (CH, *o*-Ph); 81.63 (CH, C-5); 74.77 (CH, C-1); 70.43 (CH, C-4);
70.26 (CH_2 , $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 46.71 (CH, C-7); 35.12 (CH_2 , C-4); 33.20 (CH_2 , C-2).

IR (CHCl₃): 2956 m, 2928 m, 2876 m, 1764 s, 1636 w, 1456 w, 1416 w, 1264 s, 1232 m, 1176 m, 1144 m, 1072 s, 980 w, 908 w, 604 w.

MS (100 °C): 232 (1.0), 231 (M⁺- 79 (≡ Br), 1.30), 221 (13.1), 219 (14.3), 92 (10.1), 91 (100.0), 75 (9.4), 65 (9.1).

(2*S*, 4*S*, 6*S*)-4,6-Dimethoxy-tetrahydropyran-2-yl-essigsäuremethylester (**73α**)

(2*S*, 4*S*, 6*R*)-4,6-Dimethoxy-tetrahydropyran-2-yl-essigsäuremethylester (**73β**)



Zu einer Lösung von 1.20 g (7.0 mmol) des Lactons (-)-**64** in 24 ml abs. Methanol werden 0.2 ml (3.7 mmol) konz. Schwefelsäure getropft. Die Lösung wird 24 h bei RT gerührt, dann mit 200 ml Diethylether verdünnt und auf 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlg. gegeben. Die wäßrige Phase wird 3 × mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 2/1).

Ausbeute: 1.31 g (6.0 mmol) farbloses Öl, 86%

$[\alpha]_D^{25} = +89.5^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

C₁₀H₁₈O₅ (218.25)

Das Produkt besteht gem. GC aus einem Gemisch von α-/β-Anomer α/β≈8.5/1, spektroskopische Daten für das α-Anomer (aus Mischspektren):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

4.84 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, H-6); 4.18 (m, 1 H, H-2); 3.71 (s, 3 H, H-9); 3.67 (m, 1 H, H-4); 3.340/3.337 (s, 3 H, H-10/H-11); 2.57 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H-7b); 2.47 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1 H, H-7a); 2.15 (m, 1 H, H-5_{eq}); 2.07 (m, 1 H, H-3_{eq}); 1.43 (m, 1 H, H-5_{ax}); 1.21 (ddd, *J* = 11.8 Hz, *J* = 11.8 Hz, *J* = 11.6 Hz, 1 H, H-3_{ax}).

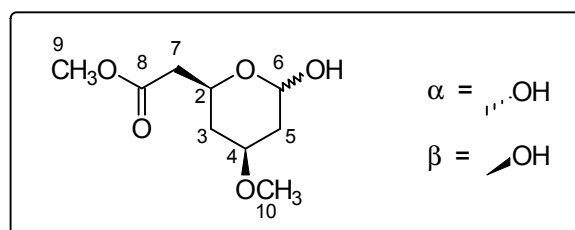
$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 171.51 (C_q , C-8); 99.07 (CH, C-6); 75.08 (CH, C-4); 64.50 (CH, C-2); 55.48 (CH_3 , C-10); 54.66 (CH_3 , C-9); 51.69 (CH_3 , C-11); 40.74 (CH_2 , C-7); 37.07/35.78 (CH_2 , C-3/C-5).
IR (CHCl_3):	3000 m, 2936 m sh, 2832 w, 1736 s, 1600 w b, 1436 m, 1384 w sh, 1328 w, 1304 w sh, 1264 m sh, 1152 s, 1124 s, 1080 m, 1044 s, 1004 w, 972 m, 928 w, 880 w.
MS (RT):	218 (M^+ , 1.6), 217 (7.6), 204 (3.7), 188 (20.7), 187 (39.0), 169 (21.8), 168 (39.3), 159 (31.4), 157 (20.2), 156 (75.5), 154 (57.1), 153 (26.1), 145 (15.4), 144 (19.7), 143 (47.8), 139 (29.1), 130 (37.1), 127 (38.5), 126 (45.3), 125 (27.5), 123 (45.8), 117 (62.3), 113 (50.3), 101 (58.4), 87 (72.1), 81 (100.0), 75 (82.7).
HR-MS:	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5 = \text{M}^+$ ber.: 218.1154 gef.: 218.1148

Aufgrund des geringen Mengenanteils im Gemisch konnten dem β -Anomer nur die $^{13}\text{C-NMR}$ Daten eindeutig zugeordnet werden:

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 171.37 (C_q , C-8); 101.29 (CH, C-6); 72.10 (CH, C-4); 68.61 (CH, C-2); 56.36 (CH_3 , C-10); 55.63 (CH_3 , C-9); 46.66 (CH_3 , C-11); 40.42 (CH_2 , C-7); 37.25/35.78 (CH_2 , C-3/C-5).
---------------------------------------	--

(2*S*, 4*S*, 6*S*)-4-Methoxy-6-ol-tetrahydropyran-2-yl-essigsäuremethylester (**74 α**)

(2*S*, 4*S*, 6*R*)-4-Methoxy-6-ol-tetrahydropyran-2-yl-essigsäuremethylester (**74 β**)



In einem 25 ml-Einhalskolben mit Rückflußkühler werden 118.0 mg (0.54 mmol) des gemischten Acetals **73** in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 4 ml Eisessig, 2.5 ml Wasser und 2.5 ml THF für 96 h auf 70 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend

mit 10 ml Diethylether verdünnt und vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequenched. Die wäßrige Phase wird mit festem NaHCO₃ nachgesättigt und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer konzentriert und mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 2/1) gereinigt.

Ausbeute: 90.5 mg (0.44 mmol) weißer Feststoff, 82 %
Smp. 43-45 °C;
C₉H₁₆O₅ (204.22)

Das Produkt besteht gem. GC aus einem Gemisch von α -/ β -Anomer α / β ≈5/1, spektroskopische Daten für das α -Anomer (aus Mischspektren):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
5.42 (d, J = 2.6 Hz, 1 H, H-6); 4.44 (m, 1 H, H-2); 3.76 (m, 1 H, H-4); 3.70 (s, 3 H, H-9); 3.36 (s, 3 H, H-10); 2.57 (dd, J = 15.5 Hz, J = 8.5 Hz, 1 H, H-7a); 2.47 (dd, J = 15.5 Hz, J = 4.8 Hz, 1 H, H-7b); 2.19 (m, 1 H, H-5_{eq}); 2.11 (m, 1 H, H-3_{eq}); 1.42 (m, 1 H, H-5_{ax}); 1.24 (ddd, J = 11.8 Hz, J = 11.8 Hz, J = 11.6 Hz, H-3_{ax}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
171.78 (C_q, C-8); 92.71 (CH, C-6); 71.71 (CH, C-4); 64.70 (CH, C-2); 55.50 (CH₃, C-10); 51.82 (CH₃, C-9); 40.69 (CH₂, C-7); 37.22/35.84 (CH₂, C-3/C-5).

IR (CHCl₃): 3592 b m, 3008 b m, 2952 b m, 2856 w, 2828 w, 1736 s, 1436 m, 1404 m, 1376 m, 1328 m, 1264 m, 1232 b m, 1180 m, 1152 s, 1132 s, 1108 m, 1080 s, 1060 s sh, 988 s sh.

MS (130 °C): 187 (M⁺- 17, 2.7), 186 (3.7), 168 (7.4), 154 (34.7), 143 (23.7), 126 (100.0), 112 (12.9), 109 (13.3), 103 (61.9), 101 (38.3), 87 (59.9), 84 (65.1), 81 (46.7), 75 (23.5), 71 (60.4).

HR-MS: C₉H₁₆O₅ = M⁺ ber.: 204.0998 gef.: 204.0999

Aufgrund des geringen Mengenanteils im Gemisch konnten dem β -Anomer nur die ¹³C-NMR Daten eindeutig zugeordnet werden:

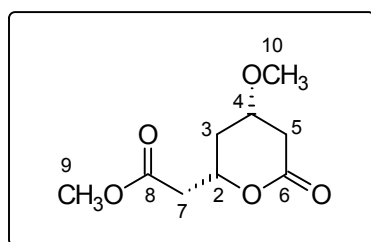
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
171.48 (C_q, C-8); 94.53 (CH, C-6); 75.00 (CH, C-4); 68.65 (CH, C-2); 55.67 (CH₃, C-10); 51.80 (CH₃, C-9); 40.38 (CH₂, C-7); 38.67/36.29 (CH₂, C-3/C-5).

Basische Methanolyse

Alternativ kann das Lactol **74** durch basische Methanolyse direkt aus dem Lacton (-)-**64** erhalten werden.

Eine Lösung aus 100.0 mg (0.58 mmol) des Lactons (-)-**64** in 2 ml abs. Methanol wird bei 0 °C mit 64.0 mg (0.6 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Nach 10 min. wird die Reaktion auf RT erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte Ammoniumchloridlsg. gegossen, 5 × mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung und spektroskopische Daten siehe oben.

Ausbeute: 92.4 mg (0.45 mmol) farbloses Öl, 78 %

(2*S*, 4*S*)-4-Methoxy-6-on-tetrahydropyran-2-yl-essigsäuremethylester (+)-**75**

Zu einer Suspension aus 22.0 mg (0.15 mmol) Natriumbromat und 8.0 mg (0.02 mmol) Cerammoniumnitrat in 1.5 ml Acetonitril/Wasser : 7/3 wird eine Lösung aus 30.0 mg (0.15 mmol) des Halbacetals **74** in 0.3 ml des Lösungsmittelgemisches getropft. Nach 4 h Rückfluß wird die Suspension mit 10 ml Diethylether verdünnt und mit je 5 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlsg. und ges. Natriumchloridlsg. gewaschen. Reextraktion der wäßrigen Phasen erfolgt mit 5 × 10 ml Diethylether. Die ätherischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der resultierende leicht gelbliche Feststoff wird aus Cyclohexan/Diethylether : 1/1 umkristallisiert.

Ausbeute: 25.6 mg (0.11 mmol), weißer Feststoff, 86 %
 Smp. 57-58 °C; $[\alpha]_D^{25} = +16.7^\circ$ (c=1, CHCl₃)
 C₉H₁₄O₅ (202.08)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 4.67 (m, 1 H, H-4); 3.81 (m, 1 H, H-2); 3.73 (s, 3 H, H-9); 3.36 (s, 3 H, H-10); 2.89 (dd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-5_{eq}); 2.84 (dd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-5_{ax}); 2.64 (dd, *J* = 16.7 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H-7a); 2.57

dd, $J = 16.7$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H-7b); 2.42 (dddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 3.2$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.61 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 11.6$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H-3_{ax}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 170.10 (C_q, C-8); 169.66 (C_q, C-6); 73.05 (CH, C-4); 72.10 (CH, C-2);
 56.10 (CH₃, C-10); 52.09 (CH₃, C-9); 40.03 (CH₂, C-7); 36.00 (CH₂, C-5);
 34.22 (CH₂, C-3).

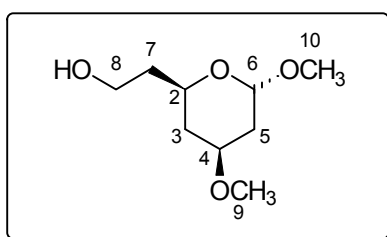
IR (CHCl₃): 3000 b w, 2956 m, 2932 m, 2856 w, 1736 b s, 1440 m, 1420 w, 1392 w,
 1376 w, 1348 w, 1320 w, 1292 w, 1232 m, 1196 m, 1176 m, 1136 m,
 1092 m, 1052 m, 996 w, 972 w.

MS (80 °C): 202 (M⁺, 8.0), 201 (4.2), 185 (4.0), 184 (8.7), 172 (56.2), 171 (46.6), 156
 (13.1), 155 (21.2), 149 (17.9), 143 (100.0), 139 (12.9), 133 (10.6), 129
 (56.4), 127 (27.1), 116 (61.1), 111 (57.9), 101 (95.4), 97 (62.0), 87 (71.4),
 71 (61.1).

HR-MS: C₉H₁₄O₅ = M⁺ ber.: 202.0841 gef.: 202.0849

Versuche zu Kapitel 4.4

(2*R*, 4*S*, 6*S*)-4,6-Dimethoxy-tetrahydropyran-2-yl-ethanol (**97**)



Bei -78 °C werden 1.1 ml (1.1 mmol) einer Di-*iso*-butylaluminiumhydridlg. (1 M Hexan) zu einer Lösung aus 100.0 mg (0.46 mmol) des Esters **73** in 1 ml abs. THF getropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78 °C gehalten und anschließend langsam auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 4.3 ml einer 2 M Kalium-Natriumtartratlg. gequenched, 1 h bei RT gerührt, 5 × mit DCM extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohprodukt ist bereits 99.4 % GC-rein. Weitere Aufreinigung kann mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester : 1/1) erfolgen.

Ausbeute: 85.5 mg (0.45 mmol), farbloses Öl, 98 %;
C₉H₁₈O₄ (190.24)

Das Produkt besteht gem. GC aus einem Gemisch von α -/ β -Anomer α / β ≈8.5/1, spektroskopische Daten für das α -Anomer (aus Mischspektren):

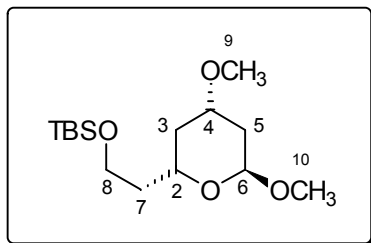
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
4.87 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, H-6); 3.94 (m, 1 H, H-2); 3.79 (dd, J = 6.1 Hz, J = 5.5 Hz, 1 H, H-8a); 3.64 (m, 1 H, H-8b); 3.34 (s, 6 H, H-9/H-10); 3.34 (m, 1 H, H-4); 2.15 (m, 1 H, H-5_{eq}); 2.02 (dm, J = 11.8 Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.86 -1.70 (m, 2 H, H-7); 1.45 (ddd, J = 15.1 Hz, J = 11.4 Hz, J = 3.7 Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.26 (ddd, J = 11.8 Hz, J = 11.8 Hz, J = 11.6 Hz, 1 H, H-3_{ax}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
99.19 (CH, C-6); 72.16 (CH, C-2); 67.46 (CH, C-4); 60.83 (CH₂, C-8); 55.42/54.66 (CH₃, C-9/C-10); 37.89/37.59 (CH₂, C-3/C-5); 35.93 (CH₂, C-7).

IR (CHCl₃): 3628 w, 3524 w, 3000 b m, 2936 b s sh, 2832 m, 1752 w, 1716 w, 1448 m, 1424 w, 1384 m, 1344 m, 1304 w, 1232 b m, 1188 m, 1160 m, 1120 s, 1084 s, 1044 s, 1000 m, 960 s, 936 m, 908 w, 892 w, 836 w, 604 w.

MS (RT): 190 (M⁺, 1.6), 189 (5.1), 158 (61.1), 157 (40.1), 145 (60.7), 141 (21.6), 140 (59.8), 128 (61.2), 127 (87.5), 126 (62.7), 117 (61.2), 115 (60.2), 113 (76.7), 103 (70.0), 102 (64.7), 89 (98.9), 87 (100.0), 71 (90.6).

(2*R*, 4*S*, 6*S*)-4,6-Dimethoxy-2-(2-*tert*-butyldimethylsiloxyethyl)-tetrahydropyran (**98**)



Eine Lösung aus 83.0 mg (0.6 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in 2 ml abs. DMF wird bei 0 °C mit 62.5 mg (0.9 mmol) Imidazol versetzt. Nach 10 min. wird eine Lösung aus 85.5 mg (0.45 mmol) des Alkohols **97** in 2 ml abs. DMF zugegeben und auf RT erwärmt. Nach 5 h werden weitere 83.0 mg (0.6 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlg. gegossen

mit MTB-Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester : 1/1). Der geringe Mengenanteil an β -Anomer (Edukt α/β : 8.5/1) kann im Produkt nicht mehr nachgewiesen werden.

Ausbeute: 128.8 mg (0.4 mmol) farbloses Öl, 94 %

$C_{15}H_{32}O_4Si$ (304.50)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

4.83 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H, H-6); 3.87 (m, 1 H, H-2); 3.71 (m, 2 H, H-8); 3.62 (dddd, $J = 11.7$ Hz, $J = 11.4$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-4); 3.33/3.30 (s, 3 H, H-9/H-10); 2.14 (ddd, $J = 12.7$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 2.03 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.66 (m, 2 H, H-7); 1.42 (ddd, $J = 12.7$ Hz, $J = 11.4$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.16 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 11.7$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1 H, H-3_{ax}); 0.88 (s, 9 H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$); 0.04 (s, 3 H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$); 0.03 (s, 3 H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

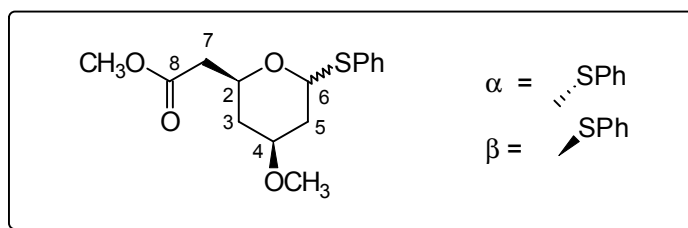
99.21 (CH, C-6); 72.74 (CH, C-2); 68.60 (CH, C-4); 59.54 (CH₂, C-8); 55.60/54.65 (CH₃, C-9/C-10); 39.29/37.90 (CH₂, C-3/C-5); 36.33 (CH₂, C-7); 27.14 (CH₃, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$); 18.47 (C_q, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$); -2.73/-5.11 (CH₃, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$).

IR ($CHCl_3$): 2952 s, 2928 s, 2896 m, 2856 m, 1468 w, 1388 w, 1360 w, 1256 m, 1188 w, 1160 w, 1092 s, 1048 s, 1004 m, 968 m, 936 m, 904 w, 836 s.

MS (RT): 241 (M^+ - 63, 3.5), 217 (1.0), 216 (2.9), 215 (15.3), 200 (1.0), 183 (13.2), 145 (3.5), 132 (11.0), 131 (100.0), 104 (4.2), 101 (12.2), 89 (10.4), 75 (8.4), 73 (8.3).

(2*S*, 4*S*, 6*R*)-(4-Methoxy-6-phenylsulfanyl-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester (**101α**)

(2*S*, 4*S*, 6*S*)-(4-Methoxy-6-phenylsulfanyl-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester (**101β**)



Bei 0 °C werden 23.5 µl (0.2 mmol) Thiophenol zu einer Lösung von 50.0 mg (0.2 mmol) des gemischten Acetals **73** in 1.5 ml abs. DCM gegeben. Nach 5 min. wird die Reaktionslösung mit 29 µl (0.2 mmol) Bortrifluoridetherat versetzt und langsam auf RT erwärmt. Nach 3 h wird die Reaktionsmischung auf ges. Natriumhydrogencarbonatlsg. gegossen, 3 × mit DCM extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester 5/1 → 2/1).

Ausbeute: 66.7 mg (0.2 mmol) farbloses Öl, 98 %
C₁₅H₂₀O₄S (296.11)

Das Produkt besteht gem. ¹H-NMR aus einem Gemisch von α-/β-Anomer α/β≈0.8/1, spektroskopische Daten für das β-Anomer (aus Mischspektren):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.46 (m, 2 H, *o*-Ar); 7.25 (m, 3 H, *p*-/*o*-Ar); 5.70 (bd, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H-6); 4.68 (dddd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-2); 3.88 (m, 1 H, H-4); 3.56 (s, 3 H, OCH₃); 3.37 (s, 3 H, OCH₃); 2.57 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H-7a); 2.49 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1 H, H-7b); 2.18 (ddd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-5_{eq}); 2.08 (ddd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.85 (ddd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.50 (ddd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1 H, H-3_{ax}).

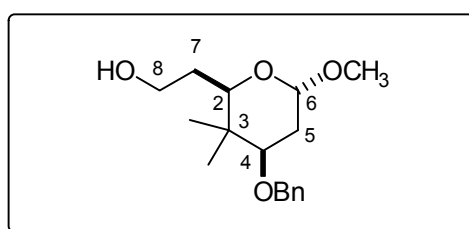
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
171.22 (C_q, C-8); 135.20 (C_q, C_{Ar}); 131.06 (CH, *m*-C_{Ar}); 128.79 (CH, *o*-C_{Ar}); 126.90 (CH, *p*-C_{Ar}); 84.46 (CH, C-6); 72.59 (CH, C-2); 65.92 (CH, C-4); 55.57 (CH₃, OCH₃); 51.74 (CH₃, OCH₃); 40.92 (CH₂, C-7); 37.49 (CH₂, C-5); 36.73 (CH₂, C-3).

IR (CHCl₃): 3060 w, 3000 m, 2952 m, 2928 m, 2856 w, 2828 w, 1736 s, 1584 w, 1480 m, 1440 m, 1380 w, 1328 w, 1296 w, 1260 m, 1228 s, 1148 s, 1112 m, 1080 s, 1224 w, 988 w, 956 w.

MS (70 °C): 296 (M^+ , 0.9); 233 (2.5), 219 (38.7), 210 (8.5), 199 (24.1), 187 (19.1), 155 (98.0), 143 (22.3), 124 (28.2), 109 (17.2), 106 (12.2), 105 (14.6), 101 (23.9), 95 (6.6), 87 (31.6), 85 (13.6), 81 (100.0), 77 (9.4), 65 (8.5).

HR-MS: $C_{15}H_{20}O_4S = M^+$ ber.: 296.1082 gef.: 296.1078

2 β -(4 β -Benzyloxy-6 α -methoxy-3,3-dimethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethanol (**105ax**)



Bei -78 °C werden 4.2 ml (4.2 mmol) einer ca. 1 M Diisobutylaluminiumhydridlösung in Hexan zu einer Lösung bestehend aus 0.50 g (1.55 mmol) des racemischen gemischten Acetals **104** in 3 ml abs. THF getropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78 °C und 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird vorsichtig mit 8 ml einer 2 N Kaliumnatriumtartratlösung gequenched und 1 h bei RT gerührt. Die wäßrige Phase wird mit MTB-Ether extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Die anomeren Alkohole lassen sich vollständig durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 2/1) trennen (ax/eq : 5.5/1).

Ausbeute: 0.34 g (1.2 mmol) farbloses Öl, 75 %
 $C_{17}H_{26}O_4$ (294.39)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 7.33 (m, 5 H, Ph); 4.82 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H, H-6); 4.62 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, \underline{CH}_2Ph); 4.42 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, \underline{CH}_2Ph); 3.79 (m, 2 H, H-8); 3.66 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-2); 3.45 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1 H, H-4); 3.35 (s, 3 H, OCH_3); 2.68 (bs, 1 H, \underline{OH}); 2.05 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 1.71 (m, 3 H, H-7/H-5_{ax}); 0.943 (s, 3 H, CH_3); 0.938 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 138.98 (C_q , C_{Ph}); 128.25 (CH, m -Ph); 127.38 (CH, p -/ o - C_{Ph}); 99.01 (CH, C-6); 78.33 (CH, C-2); 75.78 (CH, C-4); 71.36 (CH_2 , \underline{CH}_2Ph); 62.12 (CH_2 ,

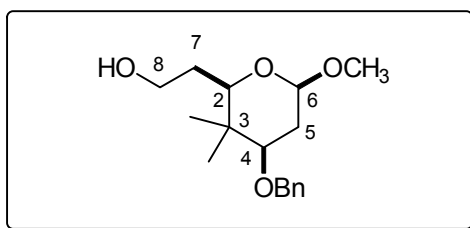
C-8); 54.70 (CH₃, OCH₃); 38.86 (C_q, C-3); 31.86/30.65 (CH₂, C-5/C-7); 22.62 (CH₃, CH₃); 12.71 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃): 3508 b m, 2964 s, 2932 s, 2880 s, 2832 m, 1496 w, 1468 m, 1452 m, 1416 m, 1356 s, 1304 w, 1276 m, 1228 m, 1192 m, 1152 m, 1120 s, 1096 s, 1056 s, 948 m, 928 w, 896 w.

MS (80 °C): 234 (M⁺- 60, 1.0), 176 (8.5), 174 (6.1), 162 (34.1), 155 (11.1), 146 (21.1), 122 (13.6), 112 (10.4), 105 (80.6), 91 (62.6), 83 (7.5), 77 (18.5), 72 (100.0), 69 (9.0).

HR-MS: C₁₄H₁₈O₃ = M⁺- 60 ber.: 234.1256 gef.: 234.1256

2β-(4β-Benzyloxy-6β-methoxy-3,3-dimethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethanol (**105eq**)



Spektroskopische Daten für das β-Anomer:

C₁₇H₂₆O₄ (294.39)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.33 (m, 5 H, Ph); 4.64 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.42 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.31 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-6); 3.79 (m, 2 H, H-8); 3.49 (s, 3 H, OCH₃); 3.18 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1 H, H-2); 3.11 (dd, *J* = 11.8 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1 H, H-4); 2.45 (bs, 1 H, OH); 2.13 (ddd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-5_{eq}); 1.76 (m, 2 H, H-7); 1.56 (ddd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 11.8 Hz, *J* = 9.9 Hz, 1 H, H-5_{ax}); 0.94 (s, 3 H, CH₃); 0.92 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

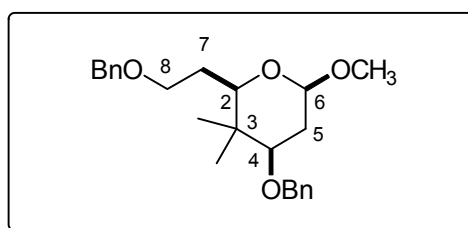
138.56 (C_q, C_{Ph}); 128.32 (CH, *m*-C_{Ph}); 127.55 (CH, *p*-C_{Ph}); 127.53 (CH, *o*-C_{Ph}); 101.85 (CH, C-6); 81.11 (CH, C-2); 79.97 (CH, C-4); 71.13 (CH₂, CH₂Ph); 61.53 (CH₂, C-8); 56.49 (CH₃, OCH₃); 38.44 (C_q, C-3); 33.07/30.85 (CH₂, C-5/C-7); 22.49 (CH₃, CH₃); 13.46 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃): 3508 b m, 2964 s, 2932 s, 2880 s, 2832 m, 1496 w, 1468 m, 1452 m, 1416 m, 1356 s, 1304 w, 1276 m, 1228 m, 1192 m, 1152 m, 1120 s, 1096 s, 1056 s, 948 m, 928 w, 896 w.

MS (°C): 234 (M⁺- 60, 1.0), 176 (8.5), 174 (6.1), 162 (34.1), 155 (11.1), 146 (21.1), 122 (13.6), 112 (10.4), 105 (80.6), 91 (62.6), 83 (7.5), 77 (18.5), 72 (100.0), 69 (9.0).

HR-MS: C₁₄H₁₈O₃ = M⁺- 60 ber.: 234.1256 gef.: 234.1256

4β-Benzyloxy-2β-(2-benzyloxy-ethyl)-6β-methoxy-3,3-dimethyl-tetrahydro-pyran (**106eq**)



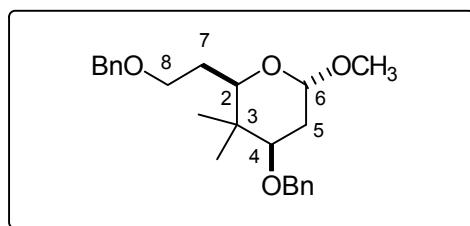
In 1 ml abs. THF werden 0.10 g (2.6 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Öl) suspendiert und der Lösungsmittelüberstand mittels einer Spritze verworfen. Das gewaschene Natriumhydrid wird erneut mit 1 ml abs. THF und anschließend mit einer Lösung bestehend aus 0.230 g (0.78 mmol) des Alkohols **105eq** in 3 ml abs. THF versetzt. Nach 15 min. Rückfluß wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt, mit 0.30 ml (2.5 mmol) Benzylbromid versetzt und 3 h rückflusiert. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mit MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 5/1).

Ausbeute: 0.21 g (0.55 mmol) farbloses Öl, 70 %
C₂₄H₃₂O₄ (384.52)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.34 - 7.27 (m, 10 H, Ph); 4.78 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H-6); 4.60/4.41 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.50 (s, 2 H, CH₂Ph); 3.61 (m, 2 H, H-8); 3.46 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1 H, H-4); 3.25 (s, 3 H, OCH₃); 2.02 (dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1 H, H-2); 1.86 (m, 1 H, H-5_{eq}); 1.67 (m, 3 H, H-7/H-5_{ax}); 0.96 (s, 3 H, CH₃); 0.91 (s, 3 H, CH₃).

- $^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 139.12/138.50 (C_q , C_{Ph}); 128.34/127.23 (CH , $m\text{-C}_{\text{Ph}}$); 127.68/127.34 (CH , $o\text{-C}_{\text{Ph}}$); 127.52/127.32 (CH , $p\text{-C}_{\text{Ph}}$); 98.70 (CH , C-6); 78.77 (CH , C-2); 73.01 (CH_2 , $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 71.88 (CH , C-4); 71.39 (CH_2 , $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 67.85 (CH_2 , C-8); 54.40 (CH_3 , OCH_3); 38.74 (C_q , C-3); 31.72 (CH_2 , C-7); 29.04 (CH_2 , C-5); 22.63 (CH_3 , CH_3); 12.59 (CH_3 , CH_3).
- IR** (CHCl_3): 3088 w, 3064 w, 3000 m, 2968 s, 2936 m, 2900 m, 2836 w, 1496 m, 1452 m, 1356 m, 1312 m, 1276 s, 1228 m, 1152 m, 1124 s, 1096 s, 1052 s, 1028 s, 996 m, 952 m, 900 w.
- MS** (120 °C): 352 (M^+ - 32, 1.0), 262 (1.1), 261 (3.2), 245 (2.4), 219 (3.3), 187 (6.0), 179 (4.7), 162 (40.2), 123 (4.9), 112 (6.8), 105 (43.7), 91 (100.0), 72 (10.9).

4 β -Benzyloxy-2 β -(2-benzyloxy-ethyl)-6 α -methoxy-3,3-dimethyl-tetrahydro-pyran (**106ax**)



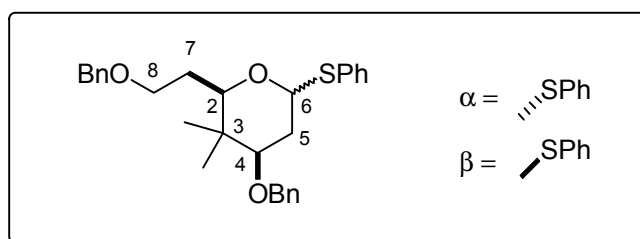
Benzylether **106ax** wird analog obiger Vorschrift aus dem α -Anomer **105ax** erhalten (Ansatzgröße 3.0 mmol).

Ausbeute: 0.81 g (2.1 mmol) farbloses Öl, 70 %
 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (384.52)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.37 - 7.27 (m, 10 H, Ph); 4.63/4.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 4.48/4.41 (d, 1 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 4.20 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-6); 3.61 (m, 2 H, H-8); 3.39 (s, 3 H, OCH_3); 3.14 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-4); 3.11 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-2); 2.10 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-5 $_{\text{eq}}$); 1.87 (m, 1 H, H-7a); 1.70 (m, 1 H, H-7b); 1.53 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 10.1$ Hz, $J = 9.9$ Hz, 1 H, H-5 $_{\text{ax}}$); 0.93 (s, 3 H, CH_3); 0.92 (s, 3 H, CH_3).

- $^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 138.66/138.55 (C_q , C_{Ph}); 128.40/127.78 (CH , $p\text{-C}_{\text{Ph}}$); 128.36/127.68 (CH , $m\text{-C}_{\text{Ph}}$); 128.29/127.51 (CH , $o\text{-C}_{\text{Ph}}$); 101.52 (CH , C-6); 81.43 (CH , C-2); 76.71 (CH , C-4); 72.94 (CH_2 , C-8); 72.10/71.12 (CH_2 , CH_2Ph); 56.33 (CH_3 , OCH_3); 38.33 (C_q , C-3); 33.19/28.97 (CH_2 , C-5/ C-7); 22.47 (CH_3 , CH_3); 13.39 (CH_3 , CH_3).
- IR** (CHCl_3): 3088 w, 3064 w, 3000 m, 2968 s, 2936 m, 2900 m, 2836 w, 1496 m, 1452 m, 1356 m, 1312 m, 1276 s, 1228 m, 1152 m, 1124 s, 1096 s, 1052 s, 1028 s, 996 m, 952 m, 900 w.
- MS** (120 °C): 352 (M^+ - 32, 1.0), 262 (1.1), 261 (3.2), 245 (2.4), 219 (3.3), 187 (6.0), 179 (4.7), 162 (40.2), 123 (4.9), 112 (6.8), 105 (43.7), 91 (100.0), 72 (10.9).

4 β -Benzyloxy-2 β -(2-benzyloxy-ethyl)-6-phenylsulfanyl-3,3-dimethyl-tetrahydro-pyran (**107**)



Bei -78 °C werden nacheinander 14.0 μl (0.1 mmol) Thiophenol und 16.0 μl (0.1 mmol) Bortrifluoridetherat zu einer Lösung aus 50.0 mg (0.1 mmol) des gemischten Acetals **106** in 1 ml abs DCM getropft. Nach 1.5 h bei -78 °C wird die Reaktion sehr langsam bis auf -20 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenched und 5 h bei RT gerührt. Die wäßrige Phase wird mit DCM extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester : 1/0 \rightarrow 15/1) liefert das Produkt als Anomerengemisch α -/ β -Anomer : 1.4/1.

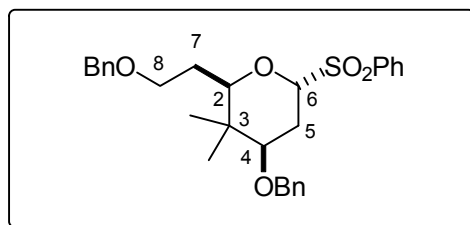
Ausbeute: 59.0 mg (0.1 mmol) farbloses Öl, 98 %
 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}$ (462.65)

spektroskopische Daten für das Hauptanomer aus Mischspektren, Verhältnis α -/ β -Anomer 1.4/1

- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.40 (m, 15 H, Ar); 5.92 (bd, $J = 5.5$ Hz, 1 H, H-6); 4.54/4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.34/4.31 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.08 (bd, $J = 9.4$ Hz, 1 H, H-2); 3.56 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1 H, H-4); 3.39 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-8a); 3.32 (m, 1 H, H-8b); 2.32 (ddd, $J = 12.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 2.29 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H-7a); 2.20 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-7b); 1.84 (m, 1 H, H-5_{ax}); 1.08 (s, 3 H, CH₃); 1.03 (s, 3 H, CH₃).
- ¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 138.67/138.57 (C_q, C_{Bn}); 135.60 (C_q, C_{SPh}); 130.62/129.01/128.77/128.39/128.31/127.56/127.51/126.89 (CH, C_{Ar}); 82.48 (CH, C-6); 81.08 (CH, C-2); 73.75 (CH, C-4); 72.96/71.51 (CH₂, CH₂Ph); 67.82 (CH₂, C-8); 39.36 (C_q, C-3); 32.15 (CH₂, C-7); 29.01 (CH₂, C-5); 22.28 (CH₃, CH₃); 13.05 (CH₃, CH₃).
- IR** (CHCl₃): 3065 w, 2999 m, 2967 m, 2934 m, 2867 m, 1584 w, 1496 w, 1479 m, 1454 m, 1439 w, 1360 m, 1298 w, 1238 w, 1153 m, 1098 s, 1027 m, 947 m, 909 w, 822 w.
- HR-MS:** C₂₉H₃₄O₃S = M⁺ ber.: 462.2229 gef.: 462.2230

6 α -Phenylsulfonyl-4 β -Benzyloxy-2 β -(2-benzyloxy-ethyl)-3,3-dimethyl-tetrahydro-pyran

(108ax)

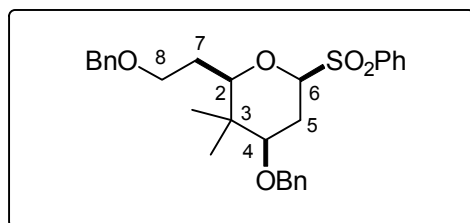


Bei 0 °C werden nacheinander 0.400 g (4.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 0.430 g (1.7 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (70 %ig) zu einer Lösung bestehend aus 0.232 g (0.5 mmol) des O, S-Acetals **107** in 5 ml DCM gegeben. Die Suspension wird 1.5 h bei 0 °C gerührt, auf 2 N Natronlauge gegossen, mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 5/1) ermöglicht die vollständige Trennung der anomeren Sulfone.

- Ausbeute:** 0.220 g (0.45 mmol), 89 %, Verhältnis ax/eq : 2/1;
 α -Anomer: Farbloser Feststoff, Smp. 81 - 82 °C
 $C_{29}H_{34}O_5S$ (494.65)
- 1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
7.87 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2 H, *o*-Ph); 7.69 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, *p*-Ph); 7.46 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 2 H, *m*-Ph); 7.33 (m, 10 H, Bn); 4.89 (bd, $J = 6.2$ Hz, 1 H, H-6); 4.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, $\underline{CH_2}$ Ph); 4.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, $\underline{CH_2}$ Ph); 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, $\underline{CH_2}$ Ph); 4.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, $\underline{CH_2}$ Ph); 4.17 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-2); 3.84 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1 H, H-4); 3.26 (ddd, $J = 16.7$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-8a); 3.18 (ddd, $J = 16.7$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-8b); 2.78 (ddd, $J = 14.7$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 2.01 (ddd, $J = 14.7$ Hz, $J = 11.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.81 (ddd, $J = 14.7$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-7a); 1.56 (ddd, $J = 14.7$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-7b); 0.99 (s, 3 H, CH_3); 0.88 (s, 3 H, CH_3).
- ^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
138.54 (C_q , C_{Ph}); 138.48 (C_q , C_{Bn}); 137.29 (C_q , C_{Bn}); 133.76 (CH, *p*- C_{Ph}); 128.99/128.42/128.35 (CH, *o*-/*m*- C_{Bn}); 127.62/127.41 (CH, *o*-/*m*- C_{Ph}); 127.57/127.55 (CH, *p*- C_{Bn}); 89.33 (CH, C-6); 78.02/77.68 (CH, C-2/C-4); 72.78 (CH_2 , $\underline{CH_2}$ Ph); 71.94 (CH_2 , $\underline{CH_2}$ Ph); 67.59 (CH_2 , C-8); 38.26 (C_q , C-3); 29.26 (CH_2 , C-5); 26.91 (CH_2 , C-7); 23.58 (CH_3 , CH_3); 22.76 (CH_3 , CH_3).
- IR** ($CHCl_3$): 3064 w, 3008 m, 2972 m, 2936 w, 2872 w, 1496 w, 1448 m, 1360 m, 1308 s, 1288 m, 1264 s, 1232 m, 1168 m, 1140 s, 1096 s, 1076 s, 1028 m, 1000 w, 948 w, 908 w.
- MS** (100 °C): 353 (M^+ - 141, 6.0), 352 (13.5), 261 (30.1), 246 (12.8), 245 (36.5), 219 (22.8), 190 (24.2), 189 (23.3), 187 (18.7), 181 (19.6), 177 (10.6), 167 (11.0), 164 (12.1), 163 (100.0), 155 (13.9), 153 (10.1), 149 (36.4), 139 (24.9), 132 (15.8), 125 (16.3), 111 (27.7), 107 (75.8), 105 (63.5).
- HR-MS:** $C_{23}H_{28}O_3 = M^+$ - 142 ber.: 352.2038 gef.: 352.2042
($\equiv HSO_2Ph$)

6 β -Phenylsulfonyl-4 β -Benzyloxy-2 β -(2-benzyloxy-ethyl)-3,3-dimethyl-tetrahydro-pyran

(108eq)



Ausbeute: β -Anomer: Farbloser Feststoff, Smp. 84 - 85 °C
C₂₉H₃₄O₅S (494.65)

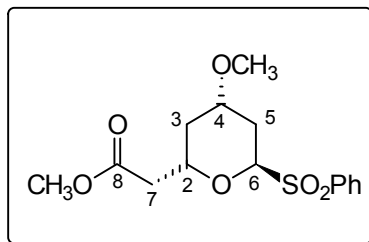
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.92 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2 H, *o*-Ph); 7.63 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, *p*-Ph); 7.50 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 2 H, *m*-Ph); 7.32 (m, 8 H, *o*-/*m*-Bn); 7.19 (m, 2 H, *p*-Bn); 4.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.41 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.33 (dd, $J = 12.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-6); 4.23 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.17 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 3.36 (m, 1 H, H-2); 3.17 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1 H, H-8a); 3.15 (m, 1 H, H-8b); 3.12 (m, 1 H, H-4); 2.46 (ddd, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 2.01 ddd, $J = 14.8$ Hz, $J = 11.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H-7a); 1.81 (ddd, $J = 12.4$ Hz, $J = 12.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.57 (ddd, $J = 14.8$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1 H, H-7b); 0.87 (s, 3 H, CH₃); 0.79 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
138.39 (C_q, C_{Ph}); 138.12 (C_q, C_{Bn}); 136.32 (C_q, C_{Bn}); 133.84 (CH, *p*-C_{Ph}); 129.64/128.77/128.36 (CH, *o*-/*m*-C_{Bn}); 127.69 (CH, *p*-C_{Bn}); 127.60 (CH, *o*-C_{Ph}); 127.56 (CH, *p*-C_{Bn}); 127.47 (CH, *m*-C_{Bn}); 89.81 (CH, C-6); 82.01/81.18 (CH, C-2/C-4); 72.89 (CH₂, CH₂Ph); 71.17 (CH₂, CH₂Ph); 66.86 (CH₂, C-8); 38.68 (C_q, C-3); 29.02 (CH₂, C-5); 24.99 (CH₂, C-7); 22.12 (CH₃, CH₃); 13.11 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃): 3064 w, 3000 w, 2972 m, 2936 m, 2868 m, 1496 w, 1448 w, 1356 w, 1308 s, 1228 m, 1148 s, 1112 s, 1084 s, 1028 m, 1000 w, 968 w, 908 m, 840 w, 820 w.

MS (100 °C): 353 (M⁺ - 141, 2.7), 352 (6.3), 261 (14.7), 245 (54.3), 219 (11.2), 190 (27.8), 189 (26.0), 181 (11.8), 163 (100.0), 142 (20.4), 139 (14.4), 132 (14.7), 111 (13.0), 107 (61.1), 105 (15.6), 104 (14.3).

HR-MS: C₂₃H₂₉O₃S = M⁺ - 141 ber.: 353.2104 gef.: 353.2116
(≡ SO₂Ph)

(2*S*, 4*S*, 6*R*)-(6-Benzolsulfonyl-4-methoxy-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester[(+)-**95ax**]

Bei 0 °C werden nacheinander 120 mg (1.4 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 150 mg (0.6 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (ca. 70 %ig) zu einer Lösung aus 58.0 mg (0.2 mmol) des gemischten O,*S*-Acetals **101** in 6 ml abs. DCM gegeben. Nach 1 h bei 0 °C wird die Reaktionsmischung auf ges. Natriumhydrogencarbonatlsg. gegossen, 5 × mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Die epimeren Sulfone (ax/eq : 1.4/1) lassen sich säulenchromatographisch trennen (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester : 5/1 → 2/1).

Ausbeute: 57.2 mg (0.17 mmol), 89 %
 α-Anomer: farbloses Öl, kristallisiert im Kühlschrank
 $[\alpha]_D^{20} = + 5.0^\circ$ (c = 0.3; CHCl₃)
 C₁₅H₂₀O₆S (328.38)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.93 (m, 2 H, *o*-Ar); 7.66 (m, 1 H, *p*-Ar); 7.57 (m, 2 H, *m*-Ar); 4.96 (dddd, $J = 10.8$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 5.0$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-2); 4.85 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-6); 4.08 (dddd, $J = 11.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-4); 3.60 (s, 3 H, OCH₃); 3.42 (s, 3 H, OCH₃); 2.95 (ddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 2.45 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-7a); 2.44 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1 H, H-7b); 2.18 (ddd, $J = 12.6$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 1.75 (ddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 10.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H, H-3_{ax}); 1.27 (ddd, $J = 12.6$ Hz, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1 H, H-5_{ax}).

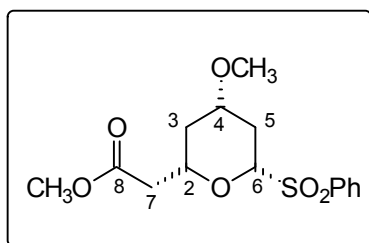
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 170.73 (C_q, C-8); 136.97 (C_q, C_{Ar}); 133.88 (CH, *p*-C_{Ar}); 129.26 (CH, *m*-C_{Ar}); 129.02 (CH, *o*-C_{Ar}); 89.65 (CH, C-6); 71.16 (CH, C-2); 70.08 (CH, C-4); 55.88 (CH₃, OCH₃); 51.75 (CH₃, OCH₃); 41.17 (CH₂, H-7); 36.25 (CH₂, C-5); 27.67 (CH₂, C-3).

IR (CHCl₃): 3040 w, 2952 w, 2936 w, 1736 s, 1600 w, 1448 m, 1392 w, 1352 w, 1308 s, 1232 m, 1148 s, 1084 m, 1044 m, 1000 w, 944 w.

FAB:	351 ($M^+ + 23$ (Na), 27), 297 (17), 155 (78), 133 (100).		
HR-MS:	$C_{15}H_{20}O_6S = M^+$	ber.: 328.0981	gef.: 328.0974
MS (80 °C):	188 ($M^+ - 140$, 1.1), 187 (3.2), 171 (1.2), 162 (2.4), 155 (10.5), 127 (6.7), 120 (3.4), 105 (4.6), 87 (11.0), 85 (66.4), 83 (100.0), 82 (16.3), 77 (7.8).		
HR-MS:	$C_9H_{15}O_4 = M^+ - 141$ ($\equiv SO_2Ph$)	ber.: 187.0970	gef.: 187.0975

(2*S*, 4*S*, 6*S*)-(6-Benzolsulfonyl-4-methoxy-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester

[(+)-**95eq**]



β -Anomer: farbloses Öl,

$[\alpha]_D^{20} = + 5.0^\circ$ ($c = 0.3$; $CHCl_3$)

$C_{15}H_{20}O_6S$ (328.38)

1H -NMR

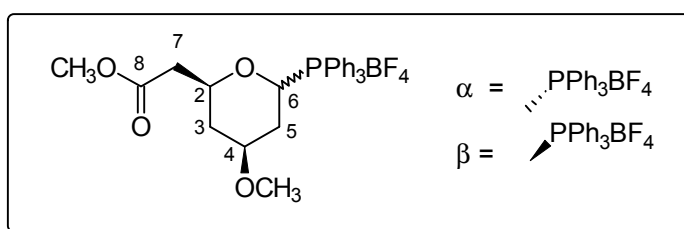
(200 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

7.90 (m, 2 H, *o*-Ar); 7.59 (m, 3 H, *p*-/*m*-Ar); 4.36 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-6); 3.78 (m, 1 H, H-2); 3.54 (s, 3 H, OCH_3); 3.46 (dddd, $J = 11.1$ Hz, $J = 11.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1 H, H-4); 3.38 (s, 3 H, OCH_3); 2.61 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-7a); 2.43 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1 H, H-7b); 2.09 (m, 1 H, H-3_{eq}); 2.03 (ddd, $J = 12.2$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 1.51 (ddd, $J = 12.2$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.24 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 11.1$ Hz, $J = 9.8$ Hz, 1 H, H-3_{ax}).

IR ($CHCl_3$): 3068 w, 3012 m, 2952 m, 2932 m, 2856 w, 2832 w, 1736 s, 1448 s, 1372 m, 1328 s, 1260 m, 1232 s, 1180 m, 1148 s, 1048 s, 992 m, 968 m, 908 m, 908 m, 868 w, 808 w.

FAB: 351 ($M^+ + 23$ (Na), 34), 187 (33), 155 (100), 109 (47).

HR-MS:	$C_{15}H_{20}O_6S = M^+$	ber.: 328.0980	gef.: 328.0973
MS (70 °C):	156 ($M^+ - 172$, 2.2), 155 (2.9), 120 (3.8), 118 (4.8), 115 (4.1), 97 (3.9), 87 (12.2), 85 (72.0), 83 (100.0), 82 (4.5), 71 (3.7).		
HR-MS:	$C_8H_{12}O_3 = M^+ - 172$	ber.: 156.0786	gef.: 156.0782
	($\equiv SO_2Ph + OCH_3$)		

Triphenylphosphoniumsalz **109**

Eine Lösung bestehend aus 52.0 mg (0.24 mmol) des gemischten Acetals **73** und 90.0 mg (0.25 mmol) Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat in 1.5 ml abs. Acetonitril wird 1 h rückflusiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der feste Rückstand wird $10 \times$ mit 1 ml Diethylether gewaschen und 6 h bei 60 °C an der Ölpumpe getrocknet.

Ausbeute: 129.0 mg (0.24 mmol) weißer Feststoff, >99 %
 Smp. 153 - 156 °C;
 $C_{27}H_{30}O_4PBF_4$ (536.31)

Verhältnis α/β -Anomer : 1/5 (1H -NMR), spektroskopische Daten für das β -Anomer aus Mischspektren:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 7.90 - 7.65 (m, 15 H, PPh_3); 5.78 (dd, $J = 12.3$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-6); 4.38 (m, 1 H, H-2); 3.94 (m, 1 H, H-4); 3.54 (s, 3 H, OCH_3); 3.34 (s, 3 H, OCH_3); 2.52 - 2.47 (m, 2 H, H-3_{eq}/H-5_{eq}); 2.41 (bd, $J = 12.9$ Hz, 1 H, H-7a); 2.18 (bd, $J = 12.9$ Hz, 1 H, H-7b); 1.42 (ddd, $J = 11.4$ Hz, $J = 11.0$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1 H, H-3_{ax}); 1.21 (ddd, $J = 12.9$ Hz, $J = 11.8$ Hz, $J = 11.8$ Hz, 1 H, H-5_{ax}).

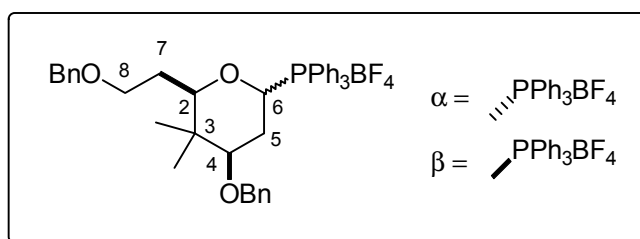
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 170.29 (C_q , C-8); 135.40/135.37 (CH, p - C_{Ph}); 134.37/134.27 (CH, o - C_{Ph}); 130.52/130.40 (CH, m - C_{Ph}); 116.35/115.51 (C_q , C_{Ph}); 75.53 (CH, C-2);

74.11 (CH, C-4); 70.51 (CH, C-6); 55.97 (CH₃, OCH₃); 51.73 (CH₃, OCH₃); 40.68 (CH₂, C-7); 36.80 (CH₂, C-3); 31.21 (CH₂, C-5).

IR (CHCl₃): 3040 w, 2952 w, 2932 w, 1736 s, 1588 b w, 1440 s, 1228 s, 1112 s, 1076 s.

FAB : 449 (M⁺ - 87 (≡ BF₄), 80), 263 (100), 183 (70), 155 (47), 133 (50).

Triphenylphosphoniumsalz **110**



Eine Lösung bestehend aus 0.145 g (0.38 mmol) des gemischten Acetals **106ax** und 0.150 g (0.43 mmol) Triphenylphosphoniumtetrafluorborat in 3 ml abs. Acetonitril wird 3 h rückflusiert. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 266.0 mg (0.38 mmol) weißer Feststoff, >99 %
C₄₁H₄₄O₃PBF₄ (702.58)

spektroskopische Daten für das Hauptanomer aus Mischspektren,
Verhältnis α -/ β -Anomer : 5/1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.82 - 7.51 (m, 15 H, PPh₃); 7.35 - 7.22 (m, 10 H, Bn); 6.25 (bd, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H-6); 5.93 (ddd, $J = 10.1$ Hz, $J = 4.1$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-8a); 5.64 (ddd, $J = 10.1$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-8b); 4.67 (s, 1 H, CH₂Ph); 4.64 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.54/4.53 (s, 1 H, CH₂Ph); 3.73 (bd, $J = 10.8$ Hz, 1 H, H-4); 3.64 (m, 1 H, H-2); 3.24 (m, 2 H, H-7); 1.82 (bdd, $J = 14.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.51 (ddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 0.89 (s, 3 H, CH₃); 0.34 (s, 3 H, CH₃).

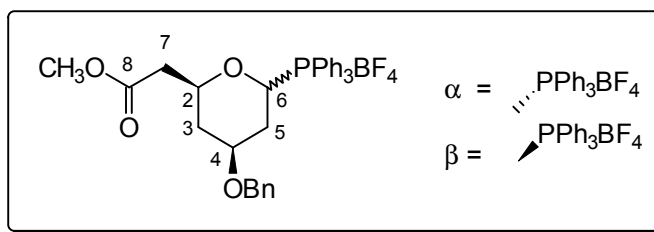
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
138.39 (C_q, C_{Bn}); 135.58/135.30 (CH, *p*-C_{Ph}); 134.36/134.27 (CH, *o*-C_{Ph}); 134.07/133.98 (CH, *m*-C_{Bn}); 130.44/130.32 (CH, *m*-C_{Ph}); 130.37/130.25

(CH, *p*-C_{Bn}); 128.47/127.86 (CH, *o*-C_{Bn}); 116.25/115.41 (C_q, C_{Ph}); 81.48 (CH, C-2); 73.11 (CH₂, CH₂Ph); 72.55 (CH, C-4); 71.82 (CH, C-6); 67.12 (CH₂, CH₂Ph); 65.09 (CH₂, C-8); 34.32 (CH₂, C-7); 29.74 (CH₂, C-5); 24.87 (CH₃, CH₃); 20.44 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃): 3064 w, 3040 m, 2968 m, 2932 w, 2872 w, 1440 s, 1384 w, 1364 w, 1336 w, 1312 w, 1276 m, 1228 m, 1112 s, 1068 s, 996 m, 928 w, 880 w, 828 w.

FAB 615 (M⁺ - 87 (≡ BF₄), 40), 507 (55), 353 (100), 279 (78), 262 (35), 137 (26).

Triphenylphosphoniumsalz **111**



Eine Lösung bestehend aus 145.0 mg (0.5 mmol) des gemischten Acetals **72** und 196.5 mg (0.6 mmol) Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat in 3 ml abs. Acetonitril wird 45 min. rückflusiert. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das ölige Rohprodukt für 2 h bei 80 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der verbleibende glasartige Feststoff wird zerkleinert und aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 301.6 mg (0.5 mmol) weißer Feststoff, >99 %
 C₃₃H₃₄O₄PBF₄ (564.41)

spektroskopische Daten für α - und β -Anomer aus Mischspektren, Zuordnung zum jeweiligen Anomer, soweit eindeutig, angegeben; Verhältnis α -/ β -Anomer : 1/1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.87 - 7.64 (m, 30 H, PPh₃); 7.38 - 7.64 (m, 5 H, Bn); 5.78 (ddd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-2); 5.62 (m, 1 H, H-2); 4.63 (m, 1 H, H-4); 4.59/4.53 (d, *J* = 11.2 Hz, CH₂Ph); 4.54/4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.38 (m, 1 H, H-4); 4.20 (ddd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1 H, H-6^β); 4.04 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1 H, H-6^α); 3.59 (s, 3 H, OCH₃); 3.53 (s, 3 H, OCH₃); 3.25 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 9.9 Hz, 1 H, H-7a);

2.70 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-7b); 2.50 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-7a); 2.44 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1 H, H-7b); 2.38 (m, 1 H, H-5_{eq}); 2.19 (m, 3 H, H-5_{ax}^α/H-5_{ax}^β/H-3_{eq}); 1.92 (m, 1 H, H-5_{eq}); 1.52 (ddd, $J = 12.1$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1 H, H-3_{ax}); 1.32 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 11.6$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1 H, H-3_{ax}).

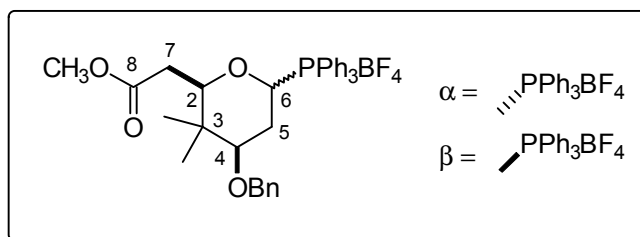
¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

171.20/170.34 (C_q, C-8); 135.72/135.69/135.38/135.35 (CH, *p*-C_{Ph}); 134.39/134.35/134.30/134.26 (CH, *o*-C_{Ph}); 130.72/130.62/130.51/130.39 (CH, *m*-C_{Ph}); 128.53/128.35/127.94/127.65 (C_q, C_{Ph}); 75.57/73.27 (CH, C-2); 71.55/70.58 (CH, C-4); 71.21/70.96 (CH₂, CH₂Ph); 68.95/65.76 (CH, C-6); 51.88/51.74 (CH₃, OCH₃); 40.67/38.05 (CH₂, C-7); 37.32/31.82 (CH₂, C-3); 31.44/29.50 (CH₂, C-5).

IR (CHCl₃): 3030 m, 2954 w, 1736 s, 1602 w, 1485 w, 1439 s, 1230 w, 1111 w, 1062 s, 998 s, 909 w, 522 m.

FAB: 525 (M⁺ - 87 (≡ BF₄), 100), 417 (12), 263 (23), 154 (13).

Triphenylphosphoniumsalz **112**

Eine Lösung bestehend aus 0.543 g (1.55 mmol) Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat und 0.500 g (1.55 mmol) des gemischten Acetals **104** in 8 ml abs. Acetonitril wird 1.5 h rückflusiert. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit einigen Tropfen Diethylether versetzt und durch entfernen des leichtflüchtigen Lösungsmittels im Ölpumpen Vakuum zur Kristallisation gebracht. Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Umkristallisation aus reinem Diethylether.

Ausbeute: 0.98 g (1.53 mmol) weißer Feststoff, 99 %
C₃₅H₃₈O₄BF₄P (640.46)

spektroskopische Daten für das Hauptanomer aus Mischspektren

Verhältnis α -/ β -Anomer : 3.3/1

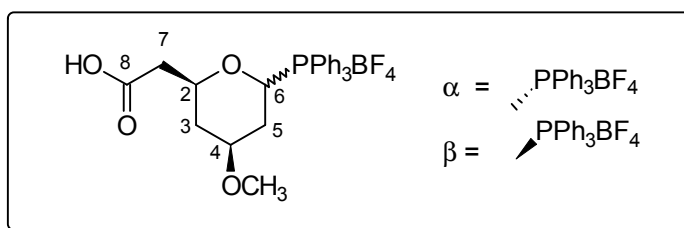
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.88 - 7.69 (m, 15 H, PPh_3); 7.35 - 7.26 (m, 5 H, Bn); 6.30 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-6); 4.68 (s, 1 H, CH_2Ph); 4.51 (s, CH_2Ph); 4.14 (m, 1 H, H-2); 3.77 (s, 3 H, OCH_3); 3.71 (m, 1 H, H-4); 3.54 (m, 2 H, H-7); 2.49 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 2.31 (bd, $J = 15.6$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 0.93 (s, 3 H, CH_3); 0.92 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 171.56 (C_q , C-8); 138.03 (C_q , C_{Bn}); 135.72/135.69 (CH, $p\text{-C}_{\text{Ph}}$); 134.48/134.44 (CH, $o\text{-C}_{\text{Ph}}$); 134.35 (CH, $m\text{-C}_{\text{Bn}}$); 130.69/ 130.56 (CH, $m\text{-C}_{\text{Ph}}$); 130.39 (CH, $p\text{-C}_{\text{Bn}}$); 128.51 (CH, $o\text{-C}_{\text{Bn}}$); 116.05/115.21 (C_q , C_{Ph}); 81.16 (CH, C-2); 73.16 (CH, C-4); 72.70 (CH_2 , CH_2Ph); 65.18 (CH, C-6); 65.12 (CH_2 , C-7); 52.22 (CH_3 , OCH_3); 36.58 (C_q , C-3); 35.03 (CH_2 , C-5); 25.82 (CH_3 , CH_3); 24.68 (CH_3 , CH_3).

IR (CHCl_3): 3040 m, 2968 w, 2904 w, 1732 s, 1484 w, 1440 s, 1388 w, 1368 w, 1336 w, 1308 m, 1264 s, 1236 m, 1172 m, 1148 m, 1112 s, 1068 s, 996 m, 896 w, 876 w.

FAB: 553 (M^+ - 87 ($\equiv \text{BF}_4$), 80), 445 (100), 279 (32), 262 (43), 183 (43).

Triphenylphosphoniumsalz **115**



Eine Lösung bestehend aus 50.0 mg (0.29 mmol) des Lactons (-)-**64** und 101.4 mg (0.29 mmol) Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat in 1.5 ml abs. Acetonitril wird 1 h rückflusiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgezogen und der verbleibende weiße Feststoff aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 151.3 mg (0.29 mmol) weißer Feststoff, >99 %
 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{PBF}_4$ (522.28)

Verhältnis α -/ β -Anomer : 1/1 ($^1\text{H-NMR}$), spektroskopische Daten für das α - und β -Anomer aus Mischspektren:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.85 - 7.62 (m, 30 H, PPh₃); 5.71 (m, 2 H, H-6/H-6'); 4.64 (m, 1 H, H-2);
 4.36 (m, 1 H, H-2'); 3.93 (m, 1 H, H-4); 3.79 (bd, $J = 3.1$ Hz, 1 H, H-4');
 3.32 (s, 3 H, OCH₃); 3.27 (s, 3 H, OCH₃); 2.69 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 4.3$
 Hz, 1 H, H-7a); 2.55 (m, 2 H, H-7b/ H-7a'); 2.48 (dd, $J = 16.2$ Hz, $J = 8.3$
 Hz, 1 H, H-7b'); 2.36 (m, 1 H, H-3_{eq}); 2.09 (m, 3 H, H-3_{eq}'/H-5_{eq}/H-5_{eq}');
 1.92 (bd, $J = 15.7$ Hz, 1 H, H-3_{ax}); 1.45 (ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 11.6$ Hz, $J =$
 10.7 Hz, 1 H, H-3_{ax}'); 1.23 (m, 2 H, H-5_{ax}/H-5_{ax}').

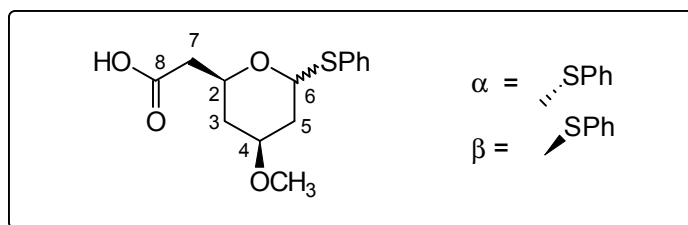
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 173.85 (C_q, C-8); 135.75/135.72/135.55/135.52 (CH, *p*-C_{Ph}); 134.36/
 134.32/134.26/134.22 (CH, *o*-C_{Ph}); 130.73/130.60/130.57/130.45 (CH,
m-C_{Ph}); 116.28/115.90/115.43/115.06 (C_q, C_{Ph}); 75.48/74.27 (CH,
 C-2); 71.73/70.81 (CH, C-4); 70.51/65.22 (CH, C-6); 56.36/55.92 (CH₃,
 OCH₃); 40.50/37.75 (CH₂, C-7); 36.63/31.26 (CH₂, C-3); 30.51/29.13 (CH₂,
 C-5).

IR (CHCl₃): 3300 b w, 3040 m, 2932 w, 1716 s, 1484 w, 1440 s, 1388 w, 1372 w, 1340
 w, 1284 w, 1228 w, 1188 w, 1152 w, 1112 s, 1072 s, 996 m.

FAB : 435 (M⁺ - 87 (≡ BF₄), 100 %), 263 (54 %), 183 (15 %), 141 (17 %).

(2*S*, 4*S*, 6*R*)-(4-Methoxy-6-phenylsulfanyl-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäure (**116α**)

(2*S*, 4*S*, 6*S*)-(4-Methoxy-6-phenylsulfanyl-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäure (**116β**)



Bei 0 °C werden nacheinander 88.0 μl (0.7 mmol) Bortrifluoridetherat und 72.0 μl (0.7 mmol) Thiophenol zu einer Lösung bestehend aus 120.7 mg (0.7 mmol) des Lactons (-)-**64** in 2 ml abs. DCM gegeben. Die Reaktion wird 2 h bei 0 °C gerührt und mit 0.5 ml Wasser gequenched. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum aufkonzentriert und aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 197.0 mg (0.7 mmol) farbloses Öl, > 99 %
 $C_{14}H_{18}O_4S$ (282.09)

Das Produkt besteht gem. 1H -NMR aus einem Gemisch von α -/ β -Anomer $\alpha/\beta \approx 5/1$, spektroskopische Daten für das α -Anomer (aus Mischspektren):

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 7.51 - 7.41 (m, 2 H, *o*-Ph); 7.33 - 7.18 (m, 3 H, *m*-/*p*-Ph); 5.68 (bd, $J = 5.3$ Hz, 1 H, H-6); 4.76 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-2); 4.70 (dddd, $J = 11.7$ Hz, $J = 11.4$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1 H, H-4); 3.38 (s, 3 H, OCH_3); 2.59 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H-7a); 2.52 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1 H, H-7b); 2.20 (ddd, $J = 12.0$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 2.09 (m, 1 H, H-5_{eq}); 1.86 (m, 1 H, H-5_{ax}); 1.52 (ddd, $J = 12.0$ Hz, $J = 11.9$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 1 H, H-3_{ax}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 176.39 (C_q , C-8); 134.89 (C_q , C_{Ph}); 131.31 (CH, *m*- C_{Ph}); 128.90 (CH, *o*- C_{Ph}); 127.08 (CH, *p*- C_{Ph}); 84.79 (CH, C-6); 72.12 (CH, C-2); 65.55 (CH, C-4); 55.55 (CH_3 , OCH_3); 40.52 (CH_2 , C-7); 37.34 (CH_2 , C-5); 36.74 (CH_2 , C-3).

IR ($CHCl_3$): 3512 w, 3064 w, 3000 m, 2928 m, 1712 s, 1584 w, 1480 m, 1440 m, 1380 w, 1296 w, 1264 w, 1228 m, 1188 w, 1152 m, 1080 s, 1024 m, 984 w, 956 m, 908 m.

FAB: 282 (25), 281 (35), 259 (36), 218 (42), 173 (100), 163 (57).

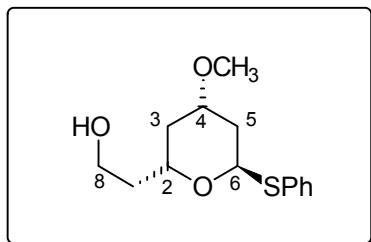
MS (100 °C): 282 (M^+ , 2.1), 251 (2.0), 250 (5.9), 219 (12.3), 218 (76.3), 185 (10.8), 173 (22.7), 154 (11.5), 141 (100.0), 129 (15.0), 125 (10.5), 123 (11.5), 110 (24.7), 109 (73.9), 97 (11.8), 91 (17.8), 87 (24.5), 81 (67.1), 77 (20.2), 71 (18.3), 69 (11.0), 65 (27.0).

HR-MS: $C_{14}H_{18}O_4S = M^+$ ber.: 282.0926 gef.: 282.0928

Aufgrund des geringen Mengenanteils konnten für das β -Anomer nur die ^{13}C -Daten ermittelt werden.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 176.33 (C_q , C-8); 134.38 (C_q , C_{Ph}); 130.60 (CH, *m*- C_{Ph}); 128.99 (CH, *o*- C_{Ph}); 127.79 (CH, *p*- C_{Ph}); 82.53 (CH, C-6); 76.02 (CH, C-2); 72.59 (CH, C-4); 55.61 (CH_3 , OCH_3); 40.68 (CH_2 , C-7); 36.80 (CH_2 , C-5); 36.27 (CH_2 , C-3).

(2*R*, 4*S*, 6*R*)-2-(4-Methoxy-6-phenylsulfanyl-tetrahydropyran-2-yl)-ethanol (**117ax**)



Bei 0 °C werden nacheinander 238 µl (1.4 mmol) Triethylborat und 100 µl (1.0 mmol) Borandimethylsulfid-Komplex zu einer Lösung aus 197.0 mg (0.7 mmol) der Carbonsäure **116** in 1 ml abs. THF getropft. Nach einer Stunde bei 0 °C wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion 3 × mit 3 ml Methanol versetzt und zwischendurch jeweils zur Trockne im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung und Trennung der Epimere erfolgt durch Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester : 2/1 → 1/1).

Ausbeute: 134 mg (0.5 mmol) farbloses Öl, 73 %
 Verhältnis α -/ β -Anomer: 0.85/1 (säulenchromatographisch getrennt)
 spektroskopische Daten für das α -Anomer:
 $[\alpha]_D^{25} = +209.8^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3)
 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$ (268.11)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.49 (m, 2 H, *o*-Ar); 7.33 (m, 3 H, *m*-Ar/*p*-Ar); 5.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, H-6); 4.42 (dddd, $J = 12.5$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-2); 3.71 (dddd, $J = 11.4$ Hz, $J = 11.2$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-4); 3.62 (ddd, $J = 11.4$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2 H, H-8); 3.41 (s, 3 H, OCH_3); 2.41 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 2.12 (ddd, $J = 12.5$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.89 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J = 11.4$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.77 (m, 2 H, H-7); 1.32 (ddd, $J = 12.5$ Hz, $J = 12.5$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 1 H, H-3_{ax}).

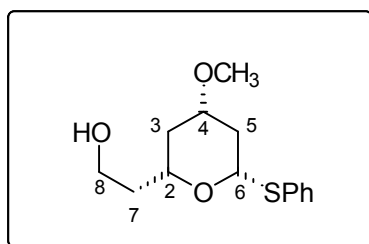
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 134.71 (C_q , C_{Ar}); 131.25 (CH, *m*- C_{Ar}); 129.06 (CH, *o*- C_{Ar}); 127.26 (CH, *p*- C_{Ar}); 84.10 (CH, C-6); 72.71 (CH, C-2); 67.80 (CH, C-4); 60.28 (CH_2 , C-8); 55.49 (CH_3 , OCH_3); 37.98 (CH_2 , C-7); 36.55 (CH_2 , C-5); 26.91 (CH_2 , C-3).

IR (CHCl_3): 3624 b w, 3532 b w, 2988 w, 2948 m, 2928 m, 2884 w, 1480 m, 1440 m, 1372 m, 1296 m, 1236 m, 1156 m, 1132 m, 1084 s, 1000 m, 976 m, 948 m, 908 m.

MS (120 °C): 268 (M^+ , 1.1), 237 (1.8), 219 (3.0), 179 (10.7), 163 (14.1), 159 (32.6), 149 (16.1), 135 (22.4), 127 (100.0), 115 (15.6), 110 (28.7), 109 (32.1), 101 (78.5), 91 (13.7), 87 (19.8), 75 (40.1).

HR-MS: $C_{14}H_{20}O_3S = M^+$ ber.: 268.1133 gef.: 268.1132

(2*R*, 4*S*, 6*S*)-2-(4-Methoxy-6-phenylsulfanyl-tetrahydropyran-2-yl)-ethanol (**117eq**)



spektroskopische Daten für das β -Anomer:

$[\alpha]_D^{25} = -38.2^\circ$ ($c = 1$; $CHCl_3$)

$C_{14}H_{20}O_3S$ (268.11)

1H -NMR

(400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

7.49 - 7.47 (m, 2 H, *o*-Ar); 7.31 - 7.26 (m, 3 H, *m*-Ar/*p*-Ar); 4.73 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-6); 3.72 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 2 H, H-8); 3.59 (dddd, $J = 12.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-2); 3.40 (dddd, $J = 12.0$ Hz, $J = 11.3$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-4); 3.35 (s, 3 H, OCH_3); 2.36 (ddd, $J = 12.0$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 1.98 (ddd, $J = 12.0$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.86 (m, 1 H, H-7a); 1.73 (m, 1 H, H-7b); 1.47 (ddd, $J = 12.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.26 (ddd, $J = 12.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 11.3$ Hz, 1 H, H-3_{ax}).

^{13}C -NMR

(100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

133.49 (C_q , C_{Ar}); 131.76 (CH, *m*- C_{Ar}); 128.88 (CH, *o*- C_{Ar}); 127.54 (CH, *p*- C_{Ar}); 82.41 (CH, C-6); 76.11 (CH, C-2); 75.23 (CH, C-4); 60.26 (CH_2 , C-8); 55.47 (CH_3 , OCH_3); 37.90 (CH_2 , C-7); 37.01/36.93 (CH_2 , C-3/C-5).

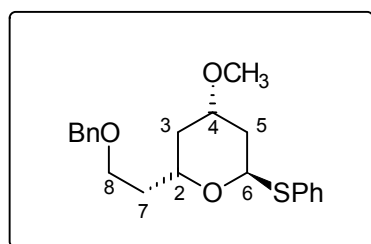
IR ($CHCl_3$):

3624 b w, 3532 b w, 2988 w, 2948 m, 2928 m, 2884 w, 1480 m, 1440 m, 1372 m, 1296 m, 1236 m, 1156 m, 1132 m, 1084 s, 1000 m, 976 m, 948 m, 908 m.

MS (120 °C): 268 (M^+ , 1.1), 237 (1.8), 219 (3.0), 179 (10.7), 163 (14.1), 159 (32.6), 149 (16.1), 135 (22.4), 127 (100.0), 115 (15.6), 110 (28.7), 109 (32.1), 101 (78.5), 91 (13.7), 87 (19.8), 75 (40.1).

HR-MS: $C_{14}H_{20}O_3S = M^+$ ber.: 268.1133 gef.: 268.1132

(2*R*, 4*S*, 6*R*)-2-(Benzyloxyethyl)-4-methoxy-6-phenylsulfanyl-tetrahydropyran (**118ax**)



25.0 mg (0.6 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Öl) werden in 0.3 ml abs. THF aufgeschlämmt und der Überstand verworfen. Bei RT wird eine Lösung bestehend aus 77.0 mg (0.3 mmol) des Alkohols **117** in 0.7 ml abs. THF und anschließend 110.0 μ l (0.9 mmol) Benzylbromid zugegeben. Nach Zugabe einer katalytischen Menge Tetrabutylammoniumiodid wird 8 h rückflusiert. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte Reaktionsmischung auf ges. Natriumhydrogencarbonatlg. gegossen und 3 \times mit MTB-Ether extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Aufkonzentration im Vakuum erfolgt Reinigung durch Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester : 2/1).

Ausbeute: 78.7 mg (0.2 mmol) gelbes Öl, 77 %

$[\alpha]_D^{27} = +182.3^\circ$ ($c = 1$; $CHCl_3$)

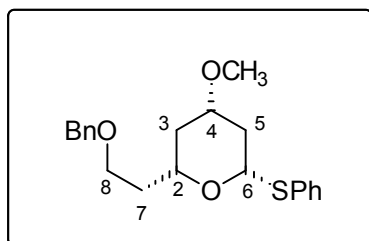
$C_{21}H_{26}O_3S$ (358.50)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

7.50 - 7.19 (m, 10 H, Ar); 5.76 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, H-6); 4.36 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph); 4.34 (m, 1 H, H-2); 4.32 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph); 3.65 (dddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-4); 3.44 (m, 2 H, H-8); 3.36 (s, 3 H, OCH_3); 2.36 (ddd, $J = 13.1$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 2.10 (ddd, $J = 12.0$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.89 - 1.81 (m, 2 H, H-7); 1.84 (ddd, $J = 13.1$ Hz, $J = 11.6$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.23 (ddd, $J = 12.0$ Hz, $J = 11.6$ Hz, $J = 11.6$ Hz, 1 H, H-3_{ax}).

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS):	
	138.46 (C_q , C_{Ph}); 135.56 (C_q , C_{SPh}); 130.74/129.02/128.82/128.79/128.31/ 127.64/127.49/126.69 (CH , C_{Ar}); 84.08 (CH , C-6); 73.03 (CH_2 , $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 73.00 (CH , C-2); 66.69 (CH_2 , C-8); 65.99 (CH , C-4); 55.47 (CH_3 , OCH_3); 38.07 (CH_2 , C-7); 36.93/36.05 (CH_2 , C-3/C-5).	
IR (CHCl_3):	3064 w, 3000 m, 2948 m, 2924 s, 2860 m, 1584 w, 1480 m, 1452 m, 1360 w, 1296 w, 1260 w, 1228 m, 1164 m, 1136 m, 1096 s, 1024 m, 948 m.	
MS (120 °C):	268 (M^+ - 90, 1.1), 237 (1.8), 219 (3.0), 179 (10.7), 163 (14.1), 159 (32.6), 149 (16.1), 135 (22.4), 127 (100.0), 115 (15.6), 110 (28.7), 109 (32.1), 101 (78.5), 91 (13.7), 87 (19.8), 75 (40.1).	
HR-MS:	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S} = \text{M}^+$ - 90 ber.: 268.1133	gef.: 268.1129
	(≡ C_7H_6)	

(2*R*, 4*S*, 6*R*)-2-(Benzyloxyethyl)-4-methoxy-6-phenylsulfanyl-tetrahydropyran (**118eq**)



Die Benzylierung des Alkohols **117eq** erfolgte analog zur Darstellung des anomeren Benzylethers **118ax** (0.2 mmol Maßstab).

Ausbeute: 60.1 mg (0.17 mmol) gelbes Öl, 76 %
 $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -14.2$ ($c = 1$; CHCl_3)
 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$ (358.50)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
7.47 (m, 2 H, *o*-SPh); 7.36 - 7.20 (m, 8 H, *m*-SPh/*p*-SPh/Ph); 4.74 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H, H-6); 4.46 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 4.41 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 3.65 - 3.53 (m, 3 H, H-8/H-2); 3.41 (dddd, $J = 11.3$ Hz, $J = 10.9$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-4); 3.34 (s, 3 H,

OCH₃); 2.36 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 4.0$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 2.00 (ddd, $J = 12.5$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.84 (m, 2 H, H-7); 1.51 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 11.9$ Hz, $J = 10.9$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.22 (m, 1 H, H-3_{ax}).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

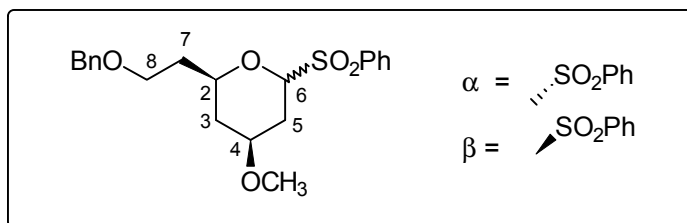
138.45 (C_q, C_{Ph}); 134.66 (C_q, C_{SPh}); 130.94/128.76/128.40/127.59/127.06 (CH, C_{Ar}); 82.33 (CH, C-6); 76.44 (CH, C-2); 73.13 (CH₂, C-CH₂Ph); 72.88 (CH, C-4); 66.48 (CH₂, C-8); 55.54 (CH₃, OCH₃); 37.52 (CH₂, C-7); 37.07 (CH₂, C-5); 36.09 (CH₂, C-3).

IR (CHCl₃):

3064 w, 3000 m, 2948 m, 2924 s, 2860 m, 1584 w, 1480 m, 1452 m, 1360 w, 1296 w, 1260 w, 1228 m, 1164 m, 1136 m, 1096 s, 1024 m, 948 m.

(2*R*, 4*S*, 6*R*)-2-Benzolsulfonyl-6-(2-benzyloxyethyl)-4-methoxy-tetrahydropyran (**119α**)

(2*R*, 4*S*, 6*S*)-2-Benzolsulfonyl-6-(2-benzyloxyethyl)-4-methoxy-tetrahydropyran (**119β**)



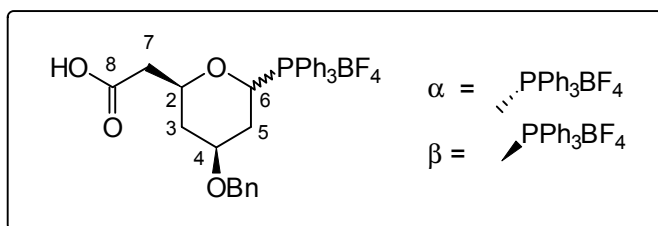
Zu einer Lösung bestehend aus 38.0 mg (0.1 mmol) des gemischten O,S-Acetals **118ax** in 4 ml abs. DCM werden bei 0 °C nacheinander 84.0 mg (1.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 105.0 mg (0.4 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (ca. 70 %ig) gegeben. Nach 2 h bei 0 °C wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlsg. gequenched, 5 × mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Die bei der Oxidation entstehenden anomeren Sulfone lassen sich säulenchromatographisch nicht trennen (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester : 2/1).

Ausbeute: 41.0 mg (0.1 mmol) weißer Feststoff, 99 %
 C₂₁H₂₆O₅S (390.49)

Das Produkt besteht gem. ¹H-NMR aus einem Gemisch von α-/β-Anomer α/β≈1.4/1, spektroskopische Daten für das α-Anomer:

- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.92 (m, 2 H, *o*-SPh); 7.65 (m, 1 H, *p*-SPh); 7.52 (m, 2 H, *m*-SPh);
 7.35 -7.19 (m, 5 H, Ph); 4.33 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-6); 4.27
 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.22 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 3.52 (m,
 1 H, H-4); 3.41 (m, 2 H, H-8); 3.36 (s, 3 H, OCH₃); 3.31 (dddd, $J = 9.2$ Hz,
 $J = 8.6$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1 H, H-2); 2.63 (dddd, $J = 12.0$ Hz,
 $J = 3.3$ Hz, $J = 3.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 1.96 (dddd, $J = 12.7$ Hz,
 $J = 3.2$ Hz, $J = 3.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-3_{eq}); 1.78 (m, 2 H, H-7); 1.50 (ddd,
 $J = 12.0$ Hz, $J = 11.8$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.25 (m, 1 H, H-3_{ax}).
- ¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 138.19 (C_q, C_{SPh}); 136.27 (C_q, C_{Ph}); 133.95 (CH, *p*-C_{SPh}); 129.65/128.83/
 128.41 (CH, *o*-/*m*-C_{Ph}/*o*-C_{SPh}); 127.67 (CH, *p*-C_{Ph}); 127.56 (CH, *m*-C_{SPh});
 89.73 (CH, C-6); 75.43 (CH, C-2); 74.28 (CH, C-4); 73.03 (CH₂, CH₂Ph);
 65.99 (CH₂, C-8); 55.75 (CH₃, OCH₃); 37.17 (CH₂, C-7); 35.62 (CH₂, C-5);
 29.38 (CH₂, C-3).
- IR** (CHCl₃): 3068 w, 3000 w, 2940 m, 2928 m, 2860 m, 1600 w, 1448 m, 1368 w,
 1320 s, 1264 s, 1228 m, 1148 s, 1084 s, 1028 w, 984 w, 932 w, 888 w,
 816 w, 600 w.
- MS** (150 °C): 264 (M⁺- 126, 1.4), 250 (1.4), 248 (8.4), 231 (1.0), 217 (13.4), 173 (4.3),
 159 (33.0), 146 (7.4), 125 (7.8), 111 (5.8), 105 (5.7), 91 (100.0), 87 (13.9),
 77 (10.4).
- HR-MS:** C₁₅H₂₀O₃ = M⁺- 142 ber.: 248.1413 gef.: 248.1413
 (≡ SO₂Ph)

Die analoge Oxidation des anomeren O,S-Acetals **118eq** liefert die anomeren Sulfone im Verhältnis α/β : 1.4/1 (¹H-NMR).

Triphenylphosphoniumsalz **120**

Eine Lösung bestehend aus 50.0 mg (0.2 mmol) des Lactons (-)-**63** und 70.5 mg (0.2 mmol) Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat in 1.5 ml abs. Acetonitril wird 1 h rückflusiert. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das kristalline Rohprodukt aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 120.5 mg (0.2 mmol) weißer Feststoff, >99 %
 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{BF}_4\text{P}$ (598.38)

spektroskopische Daten für α - und β - Anomer aus Mischspektren, Zuordnung zum jeweiligen Anomer, soweit anhand CH-COSY (400 MHz mit TMS) möglich, angeben;
 Verhältnis α -/ β -Anomer : 1/1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.88 - 7.62 (m, 30 H, PPh_3); 7.29 - 7.15 (m, 10 H, Bn); 5.71 (m, 1 H, H-6^α);
 5.69 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1 H, H-6^β); 4.64 (m, 1 H, H-2^α);
 4.58/4.51 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph); 4.52/4.44 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H,
 CH_2Ph); 4.38 (m, 1 H, H-2^β); 4.20 (ddd, $J = 10.8$ Hz, $J = 6.1$ Hz, $J = 4.4$
 Hz, H-4^α); 4.00 (m, 1 H, H-4^β); 3.32 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 9.9$ Hz, 1 H,
 H-7a^β); 2.74 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-7b^β); 2.56 (dd, $J = 16.1$
 Hz, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-7a^α); 2.48 (dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1 H, H-7b^α);
 2.35 (m, 1 H, $\text{H-5}_{\text{ax}}^\alpha$); 2.22 (m, 1 H, $\text{H-3}_{\text{eq}}^\beta$); 2.12 (m, 2 H, $\text{H-3}_{\text{eq}}^\alpha/\text{H-5}_{\text{eq}}^\alpha$);
 2.06 (m, 1 H, $\text{H-5}_{\text{ax}}^\beta$); 1.93 (bd, $J = 13.2$ Hz, 1 H, $\text{H-5}_{\text{eq}}^\beta$); 1.54 (ddd,
 $J = 11.6$ Hz, $J = 11.5$ Hz, $J = 10.7$ Hz, $\text{H-3}_{\text{ax}}^\beta$); 1.34 (ddd, $J = 12.0$ Hz,
 $J = 11.8$ Hz, $J = 11.7$ Hz, $\text{H-3}_{\text{ax}}^\alpha$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 174.44/174.26 (C_q , C-8); 138.20/137.83 (C_q , C_{Bn}); 135.75/135.72/135.53/
 135.50 (CH, $p\text{-C}_{\text{Ph}}$); 134.32/134.27/134.23/134.18 (CH, $m\text{-C}_{\text{Ph}}$); 130.71/
 130.58/130.54/130.42 (CH, $o\text{-C}_{\text{Ph}}$); 128.53/128.35 (CH, $m\text{-C}_{\text{Bn}}$); 127.94/
 127.69 (CH, $o\text{-C}_{\text{Bn}}$); 127.81/127.64 (CH, $p\text{-C}_{\text{Bn}}$); 116.20/115.80/
 115.36/114.96 (C_q , C_{Ph}); 75.38/75.24 (CH, H-2); 73.31/73.14 (CH, H-4);

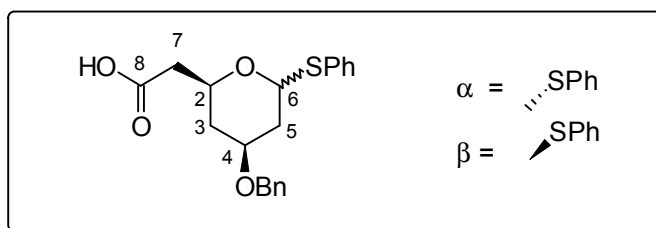
71.08/70.89 (CH, H-6); 40.40/37.90 (CH₂, C-7); 37.12/31.85 (CH₂, C-3); 31.39/29.48 (CH₂, C-5).

IR (CHCl₃): 3336 b m, 3012 w, 2952 w, 2924 w, 2872 w, 2848 w, 1716 m, 1652 m, 1616 m, 1600 m, 1588 m, 1508 w, 1484 w, 1440 m, 1396 m, 1360 m, 1112 s, 1072 s, 996 m, 912 w, 864 w, 620 m, 568 w, 520 m.

MS (200 °C): 565 (M⁺- 33, 3.2), 424 (3.0), 310 (3.2), 277 (3.1), 263 (21.0), 262 (100.0), 261 (15.8), 184 (17.5), 183 (75.4), 157 (6.7), 152 (11.2), 108 (36.8), 107 (16.3), 91 (14.9), 81 (10.1), 79 (14.8), 77 (15.6).

FAB 511 (M⁺- 87 (≡ BF₄), 100), 403 (5), 263 (46), 183 (14), 141 (8).

(2*S*, 4*S*)-(4-Benzyloxy-6-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäure (**121**)



Bei 0 °C werden nacheinander 23.0 µl (0.2 mmol) Thiophenol und 28.0 µl (0.2 mmol) Bortrifluoridetherat zu einer Lösung bestehend aus 55.7 mg (0.2 mmol) des Lactons (-)-**63** in 1 ml abs. DCM gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min. bei 0 °C und 45 min. bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 30 µl Wasser versetzt, 10 min. gerührt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird gründlich mit DCM gewaschen, das Filtrat wird im Vakuum aufkonzentriert und das Rohprodukt aus Petrolether/Diethylether : 15/1 umkristallisiert.

Ausbeute: 74.2 mg (0.2 mmol) farbloser, zerfließlicher Feststoff, 93 %
 Drehwert des Anomerengem. (α/β : 1/1): $[\alpha]_D^{20} = +89.2^\circ$ (c = 1; CHCl₃)
 C₂₀H₂₂O₄S (358.54)

spektroskopische Daten für α - und β -Anomer aus Mischspektren, Zuordnung zum jeweiligen Anomer, soweit eindeutig, angegeben; Verhältnis α -/ β - Anomer : 1/1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.45 - 7.39 (m, 4 H, *o*-SPh); 7.34 - 7.14 (m, 16 H, *p*-/*m*-SPh/Bn); 5.68 (d, $J = 5.1$ Hz, H-6 $^\alpha$); 4.73 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H, H-6 $^\beta$); 4.68 (m,

1 H, H-2); 4.57/4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$); 4.55/4.52 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$); 3.90 (m, 1 H, H-4^α); 3.86 (m, 1 H, H-2); 3.62 (ddd, $J = 11.7$ Hz, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1 H, H-4^β); 2.73 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1 H, H-7a); 2.73 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1 H, H-7a); 2.53 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-7b); 2.52 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1 H, H-7b); 2.45 (ddd, $J = 12.9$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-5_{eq}^α); 2.39 (ddd, $J = 12.9$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H, H-5_{eq}^β); 2.20 (ddd, $J = 11.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 2.09 (ddd, $J = 11.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.95 (ddd, $J = 12.9$ Hz, $J = 11.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1 H, H-5_{ax}^α); 1.62 (ddd, $J = 12.9$ Hz, $J = 11.8$ Hz, $J = 11.8$ Hz, 1 H, H-5_{ax}^β); 1.39 (ddd, $J = 11.8$ Hz, $J = 11.7$ Hz, $J = 11.6$ Hz, 1 H, H-3_{ax}); 1.36 (ddd, $J = 11.8$ Hz, $J = 11.7$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1 H, H-3_{ax}).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

176.61/176.54 (C_q, C-8); 138.16/138.02 (C_q, C_{Bn}); 134.87/134.38 (C_q, C_{SPh}); 132.77/132.44/131.38/130.66/128.96/128.81/128.78/128.51/128.48/128.47/127.96/127.89/127.76/127.73/127.70/127.64/127.60/127.10/127.09 (CH, Bn/SPh); 84.83/82.53 (CH, C-2); 74.40/73.88 (CH, C-4); 72.12/70.92 (CH, C-6); 70.09/69.91 (CH₂, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$); 40.70/40.52 (CH₂, C-7); 37.87/37.24/37.16/36.68 (CH₂, C-5/C-3).

IR (CHCl₃):

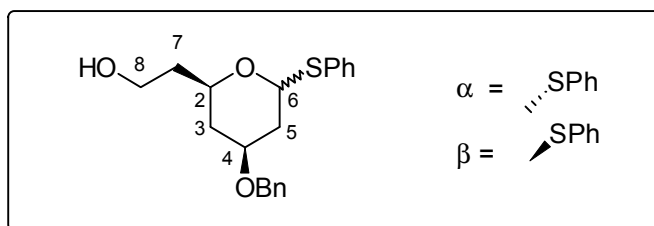
3400 b w, 3064 w, 3028 m, 2948 w, 2924 m, 1712 s, 1584 w, 1480 w, 1440 m, 1412 w, 1360 m, 1296 w, 1256 w, 1192 s, 1152 s, 1112 s, 1068 s, 1024 m, 984 w, 960 w, 932 w, 908 w.

MS (130 °C):

250 (M⁺- 108, 1.4), 249 (7.7), 218 (3.8), 200 (2.4), 199 (9.9), 155 (2.3), 143 (5.3), 141 (31.3), 118 (8.6), 109 (20.5), 91 (100.0), 81 (10.4), 70 (8.1), 65 (11.2).

HR-MS:

C₁₄H₁₇O₄ = M⁺- 109 ber.: 249.1126 gef.: 249.1124
(≡ SPh)

(2*S*, 4*S*)-(4-Benzyloxy-6-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethanol (**122**)

Bei 0 °C wird eine Lösung bestehend aus 70.0 mg (0.2 mmol) der Carbonsäure **121** und 75.0 µl (0.4 mmol) Triethylborat in 2 ml abs. THF tropfenweise mit 24.0 µl (0.2 mmol) eines Borandimethylsulfid-Komplexes (ca. 10 M) versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung dreimal bei 0 °C mit je 4 ml Methanol gequenched und zwischendurch im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester : 3/1 → 1/2) liefert neben 72 % des geschützten Alkohols **122** auch 25 % des debenzylierten Alkohols **123**.

Ausbeute: 48.5 mg (0.1 mmol) farbloses Öl, 72 %
C₂₀H₂₄O₃S (344.14)

Spektroskopische Daten für α- und β-Anomer aus Mischspektren, Zuordnung zum jeweiligen Anomer, soweit eindeutig, angegeben; Verhältnis α-/β-Anomer : 1/1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.48 - 7.44 (m, 4 H, *o*-SPh); 7.36 - 7.25 (m, 16 H, *m*-/*p*-SPh/Bn); 5.77 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, H-6^α); 4.70 (dd, *J* = 11.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-6^β); 4.57 (s, 1 H, CH₂Ph); 4.55 (s, 1 H, CH₂Ph); 4.38 (dddd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 9.2 Hz, *J* = 3.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, H-2); 3.91 (ddd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1 H, H-2); 3.74 (ddd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1 H, H-4^α); 3.69 (ddd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1 H, H-4^β); 3.57 (m, 4 H, H-8); 2.39 (m, 2 H, H-7); 2.10 (ddd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-5_{eq}^β); 2.00 (m, 1 H, H-5_{eq}^α); 1.94 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1 H, H-7); 1.85 (m, 1 H, H-7); 1.73 (m, 3 H, H-3_{eq}^α/H-3_{eq}^β/H-5_{ax}^α); 1.60 (ddd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 11.8 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1 H, H-5_{ax}^β); 1.40 (ddd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 11.4 Hz, *J* = 11.2 Hz, 1 H, H-3_{ax}^β); 1.38 (ddd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 11.2 Hz, *J* = 11.2 Hz, 1 H, H-3_{ax}^α).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
138.32/138.18 (C_q, C_{SPh}); 134.65/133.54 (C_q, C_{Bn}); 131.87 (CH, *m*-C_{Bn}); 131.25 (CH, *o*-C_{Bn}); 129.06 (CH, *o*-C_{SPh}); 128.95 (CH, *p*-C_{Bn}); 128.47 (CH, *m*-C_{SPh}); 127.62 (CH, *p*-C_{Bn}); 84.11/82.50 (CH, C-6); 75.43/74.05 (CH,

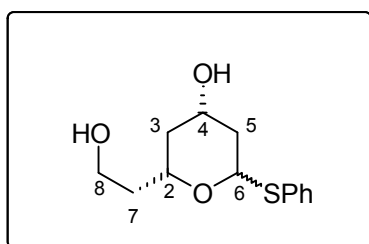
C-2); 71.05/67.96 (CH, C-4); 70.01/69.82 (CH₂, CH₂Ph); 60.42/60.36 (CH₂, C-8); 38.51/37.94 (CH₂, C-7); 37.92/37.51 (CH₂, C-5); 37.42/36.93 (CH₂, C-3).

IR (CHCl₃): 3544 b w, 3064 w, 3000 m, 2952 m, 2924 m, 2868 m, 1600 w, 1584 w, 1480 m, 1440 m, 1384 w, 1360 m, 1292 w, 1272 w, 1236 w, 1136 s, 1072 s, 1024 m, 996 w, 948 w.

MS (130 °C): 235 (M⁺ - 109, 4.0), 143 (1.3), 129 (4.7), 127 (48.9), 109 (6.2), 92 (8.7), 91 (100.0), 83 (7.1), 65 (7.5).

HR-MS: C₂₀H₂₄O₃S = M⁺ ber.: 344.1446 gef.: 344.1446

(2*R*, 4*S*)-(4-Hydroxy-5-methyl-6-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethanol (**123**)



Spektroskopische Daten des Nebenproduktes, farbloses Öl, 25 %
C₁₃H₁₈O₃S (254.35)

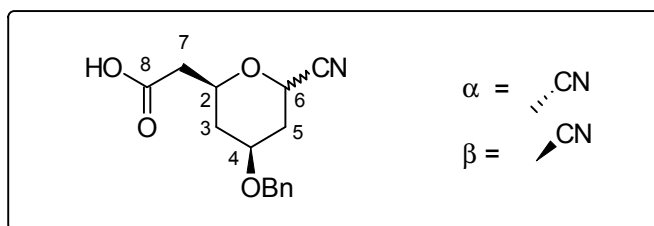
Spektroskopische Daten für das Hauptanomer aus Mischspektren:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.45 - 7.41 (m, 2 H, *o*-SPh); 7.34 - 7.26 (m, 3 H, *m-/p*-SPh); 4.58 (m, 1 H, H-6); 4.45 (m, 1 H, H-2); 4.10 (m, 1 H, H-4); 3.78 (m, 2 H, H-8); 2.35 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 8.2 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H-7a); 1.92 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 8.9 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1 H, H-7b); 1.64 (m, 1 H, H-5_{eq}); 1.52 (ddd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 5.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.26 (m, 1 H, H-5_{ax}); 0.96 (ddd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H-3_{ax}).

IR (CHCl₃): 3628 b w, 3488 b m, 3064 w, 3000 s, 2940 s, 2876 m, 1584 w, 1480 m, 1436 s, 1352 m, 1304 m, 1276 m, 1236 m, 1156 w, 1068 s, 1024 s, 932 w, 908 m.

MS (130 °C): 235 (M⁺ - 19, 4.9), 163 (3.0), 135 (5.6), 127 (22.6), 101 (6.6), 91 (100.0).

HR-MS: C₁₃H₁₆O₂S = M⁺ - 19 ber.: 236.0871 gef.: 236.0872
(≡ H₃O)

(2*S*, 4*S*)-(4-Benzyl-6-cyano-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäure (**124**)

Bei 0 °C werden nacheinander 140.0 µl (1.0 mmol) Trimethylsilylcyanid und 40.0 µl (0.2 mmol) Trimethylsilyltriflat zu einer Lösung aus 52.0 mg (0.2 mmol) des Lactons (-)-**63** in 2 ml abs. Acetonitril gegeben. Die Reaktion wird 30 min. bei RT gerührt und mit 0.5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenched. Nach Zugabe von 1 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung wird DC-kontrolliert mit MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Das bräunliche Rohprodukt kristallisiert über Nacht im Eisfach und wird aus Petrolether/Diethylether : 20/1 umkristallisiert.

Ausbeute: 41.2 mg (0.2 mmol) gelber hygroskopischer Feststoff, 71 %
C₁₅H₁₇O₄N (275.30)

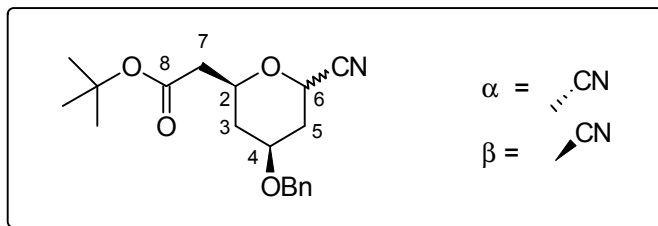
Spektroskopische Daten für das Hauptanomer aus Mischspektren,
Verhältnis α-/β-Anomer : 5/1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
9.20 (bs, 1 H, OH); 7.38 - 7.30 (m, 5 H, Ph); 4.94 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H-6); 4.61 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.56 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.25 (m, 1 H, H-2); 3.93 (dddd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 11.3 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H-4); 2.66 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1 H, H-7a); 2.56 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1 H, H-7b); 2.25 (ddd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 4.2 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H-5_{eq}); 2.24 (bd, *J* = 12.5 Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.81 (ddd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 11.3 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.40 (ddd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 11.6 Hz, *J* = 11.4 Hz, 1 H, H-3_{ax}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
175.60 (C_q, C-8); 137.70 (C_q, C_{Ph}); 128.54 (CH, *m*-C_{Ph}); 127.92 (CH, *o*-C_{Ph}); 127.64 (CH, *p*-C_{Ph}); 116.93 (C_q, CN); 70.97/70.44 (CH, C-2/C-6); 63.72 (CH, C-4); 40.33 (CH₂, C-7); 37.01 (CH₂, C-5); 29.65 (CH₂, C-3).

IR (CHCl₃): 3040 b sh s, 2924 b sh s, 2868 b s, 2680 w, 2584 w, 1716 s, 1452 m, 1432 m, 1364 m, 1312 m, 1264 m, 1228 m, 1164 s, 1120 s, 1076 s, 1028 m, 976 m, 912 m, 864 w, 840 w.

MS (50 °C): 279 (M⁺ + 4, 2.5), 168 (2.8), 167 (4.0), 149 (12.8), 139 (2.3), 111 (3.8), 107 (6.8), 91 (12.7), 87 (12.1), 85 (69.3), 84 (10.6), 83 (100.0), 80 (9.8).

(2*S*, 4*S*)-(4-Benzyloxy-6-cyano-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäure-*tert*.-butyl-ester (**125**)

Eine Lösung aus 30.0 mg (0.1 mmol) der Carbonsäure **124**, 96.2 mg (1.3 mmol) *tert*-Butanol, 26.5 mg (0.1 mmol) N, N-Dicyclohexylcarbodiimid und 16.2 mg (0.01 mmol) N, N'-Dimethyl-4-aminopyridin in 1 ml abs. DCM wird 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenched, mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 5/1).

Ausbeute: 19.2 mg (0.1 mmol) farbloses Öl, 53 %
C₁₉H₂₅O₄N (331.41)

spektroskopische Daten für das Hauptanomer aus Mischspektren (α -/ β -Anomer : 5/1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.36 - 7.32 (m, 5 H, Ph); 4.93 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-6); 4.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.56 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.21 (m, 1 H, H-2); 3.90 (dddd, $J = 11.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-4); 2.49 (dd, $J = 15.3$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H-7a); 2.43 (dd, $J = 15.3$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1 H, H-7b); 2.23 (ddd, $J = 13.1$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 2.21 (m, 1 H, H-3_{eq}); 1.79 (ddd, $J = 13.1$ Hz, $J = 11.2$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.47 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 0.97 (m, 1 H, H-3_{ax}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
169.12 (C_q, C-8); 137.88 (C_q, C_{Ph}); 128.55 (CH, *m*-C_{Ph}); 127.90 (CH, *p*-C_{Ph}); 127.64 (CH, *o*-C_{Ph}); 117.15 (C_q, CN); 81.19 (C_q, C(CH₃)₃); 73.77 (CH, C-6); 70.91 (CH, C-2); 70.43 (CH₂, CH₂Ph); 63.75 (CH, C-4); 42.06 (CH₂, C-7); 37.18 (CH₂, C-5); 34.49 (CH₂, C-3); 28.07 (CH₃, C(CH₃)₃).

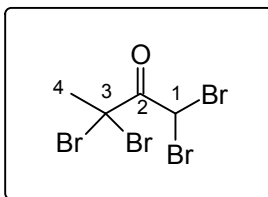
IR (CHCl₃): 3008 m, 2980 m, 2932 m, 2868 w, 1724 s, 1496 w, 1452 m, 1392 m, 1368 s, 1312 m, 1260 m, 1232 m, 1152 s, 1076 s, 1028 w, 976 m, 840 w.

MS (80 °C): 276 (M⁺ - 55, 1.4), 275 (7.4), 274 (18.4), 258 (2.5), 240 (1.8), 184 (1.5), 167 (5.1), 150 (3.7), 141 (12.7), 107 (51.6), 105 (6.3), 92 (18.6), 91 (100.0), 80 (3.7), 65 (4.7).

HR-MS: C₁₅H₁₆NO₄ = M⁺ - 57 ber.: 274.1079 gef.: 274.1076
(≡ C₄H₉)

9.1 Versuche zu Kapitel 4.6

1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon (132)



In einem mit Alufolie vor Licht geschütztem 500 ml-Dreihalskolben mit Schnüffelleitung und Tropftrichter werden 118.0 ml (1.3 mol) 2-Butanon vorgelegt und bei 0 °C mit 1.2 ml (12.8 mmol) Phosphortribromid versetzt. Über 5 h werden langsam 268.0 ml (5.2 mol) Brom zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung weitere 3 h bei 0 °C gehalten und anschließend 8 Tage bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung für 3 h auf 0 °C abgekühlt. Das bereits auskristallisierte 1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon wird abgenutscht und mit kaltem Petrolether gewaschen. Die Waschfraktion wird im Vakuum aufkonzentriert, für 2 h auf -78 °C abgekühlt und über Nacht im Kühlschrank bei +5 °C gelagert. Das erneut auskristallisierte Produkt wird wiederum abgenutscht und mit kaltem Petrolether gewaschen. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet.

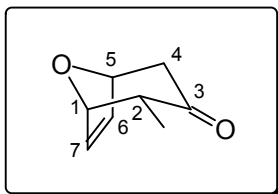
Ausbeute: 413.3 g (1.1 mol) weißer Feststoff, 82 %
Smp. 42 - 45 °C;
C₄H₄OBr₄ (387.69)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ mit TMS):
6.78 (s, 1 H, H-1); 2.62 (s, 3 H, H-4).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃ mit TMS):
189.65 (+, C-2); 55.75 (+, C-3); 35.14 (-, C-1); 32.94 (-, C-4).

IR (CHCl₃): 3044 m, 1737 s, 1263 m, 1152 s, 1057 s.

MS (RT): 392 (M⁺+ 4, 28.3), 391 (9.4), 390 (39.6), 388 (M⁺, 46.5), 134 (100.0).

2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*rac*-**16**)*[4+3]Cycloaddition von Tetrabrombutanon und Furan*

In einem 500 ml-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Innenthermometer und Rückflußkühler werden 27.3 g (420 mmol) Zinkstaub im Vakuum ausgeheizt. Der Zinkstaub wird in 80 ml abs. THF suspendiert und mit 60.0 ml (800.0 mmol) Furan versetzt. Zu dieser Suspension wird über 2 h eine Lösung aus 155.0 g (400.0 mmol) 1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon **132** und 81.5 ml (480.0 mmol) Triethylborat in 80.0 ml abs THF getropft. Ist nach Zugabe von etwa einem Drittel der Substratlösung noch keine deutliche Erwärmung der Reaktionsmischung zu verzeichnen, wird so lange extern Wärme zugeführt bis die entstehende Reaktionswärme eine Innentemperatur zwischen 50 °C bis Rückfluß aufrecht erhält. Die Zutropfgeschwindigkeit der restlichen Substratlösung wird ebenfalls diesem Temperaturbereich angepaßt. Nach dem Abklingen der Reaktionswärme empfiehlt sich eine GC-Kontrolle. Zur Aufarbeitung werden die Metallsalze abgenutscht, die organische Phase mit Eiswasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die wäßrigen Phasen mit Diethylether reextrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird im Vakuum aufkonzentriert und das Rohprodukt direkt zur reduktiven Debromierung eingesetzt.

Reduktive Debromierung

In einem 1 l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer werden 130.0 g (2.0 mol) Zinkstaub, 107.0 g (2.0 mol) NH₄Cl, und 19.8 g (0.2 mol) Kupfer(I)-chlorid ausgeheizt. Die Feststoffe werden in 350 ml Methanol suspendiert und bei -78 °C mit einer Lösung des bromierten Cycloaddukts in 100 ml Methanol versetzt. Die Reaktion ist anhand der Innentemperatur am besten zu verfolgen, indem ca. 10 % der Substratlösung schnell bei -78 °C zugegeben werden, die Reaktionsmischung langsam auf -20 °C erwärmt wird und die restliche Substratlösung tropfenweise zugegeben wird, so daß die Innentemperatur zwischen -20 und 0 °C liegt. Nach beendeter Zugabe wird auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung werden die Salze abgenutscht und mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird mit Eiswasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die wäßrige Phase DC-kontrolliert mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Aufkonzentration im

Vakuum wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Petrolether/Diethylether 10/1 → 2/1) gereinigt.

Ausbeute: 22.2 - 25.0 g (161.2 - 181.3 mmol) hellgelber, zerfließlicher Feststoff, 40 - 45 % (über 2 Stufen)

$C_8H_{10}O_2$ (138.17)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

6.32 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-7); 6.29 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H-6); 5.04 (ddd, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H-5); 4.87 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-1); 2.80 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1 H, H-2_{ax}); 2.76 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1 H; H-4_{ax}); 2.31 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, H-4_{eq}); 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

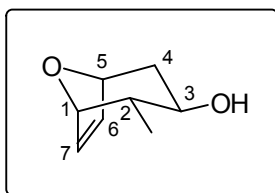
207.28 (C_q , C-3); 134.76 (CH, C-6); 131.80 (CH, C-7); 81.67 (CH, C-5); 78.08 (CH, C-1); 51.44 (CH, C-2); 45.83 (CH_2 , C-4); 10.02 (CH_3 , CH_3).

IR ($CHCl_3$): 2968 m sh, 2936 m, 2908 m, 2876 w, 2336 w, 1712 s, 1460 m, 1408 m, 1344 m, 1236 m, 1180 m, 1148 m, 1104 m, 1084 m, 1044 m, 980 m, 948 m, 924 m, 884 m, 824 m.

MS (RT): 139 (M^{++} 1, 6.1), 138 (M^+ , 45.4), 95 (13.9), 82 (100.0), 81 (95.2), 70 (10.8), 68 (11.2).

HR-MS: $C_8H_{10}O_2 = M^+$ ber.: 138.0681 gef.: 138.0681

2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 β -ol (*rac*-**133**)



Im Stickstoffgegenstrom werden 11.9 g (42.3 mmol) Diiodethan zu 7.0 g (46.6 mmol) im Vakuum ausgeheiztem Samarium gegeben. Die Apparatur samt Rückflußkühler wird dreimal evakuiert und jeweils mit Stickstoff belüftet. Bei 0 °C werden 75 ml abs. und sauerstofffreies THF zugegeben. Nach 15 min. wird die mittlerweile grünliche Suspension auf RT erwärmt und kräftig gerührt. Nach ca. 1 h ist die Suspension tiefblau und wird zum Rückfluß erhitzt. Eine separat hergestellte Lösung aus 2.69 g (19.48 mmol) des bicyclischen Ketons *rac*-**16** in 18 ml

abs. und sauerstofffreiem THF und 1.5 ml (19.5 mmol) *i*-Propanol, durch welche 5 min. ein mäßiger N₂-Strom geleitet wurde, wird über einen Zeitraum von 45 min. zu der rückflussierenden Samariumdiodidslg. getropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung weitere 2 h rückflusiert und anschließend mit Wasser gequenchet. Die organische Phase wird nacheinander mit 1 N Salzsäure und gesättigter Natriumthiosulfatlg. gewaschen. Die vereinten wäßrigen Phasen werden DC-kontrolliert mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 2/1).

Ausbeute: 1.60 g (11.44 mmol) weißer Feststoff, 59 %

Smp. 65 °C;

C₈H₁₂O₂ (140.08)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

6.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-7); 6.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-6); 4.82 (ddd, *J* = 3.7 Hz, *J* = 1.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-5); 4.57 (dd, *J* = 3.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-1); 3.38 (ddd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-3); 2.35 (bs, 1 H, OH); 1.93 (ddd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-4_{eq}); 1.70 (ddq, *J* = 9.7 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1 H, H-2); 1.62 (ddd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 9.4 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1 H, H-4_{ax}); 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃).

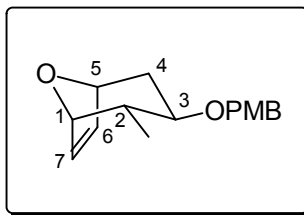
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

132.25 (CH, C-6); 129.20 (CH, C-7); 82.13 (CH, C-5); 78.52 (CH, C-1); 70.55 (CH, C-3); 40.81 (CH, C-2); 34.98 (CH₂, C-4); 13.98 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃): 3604 m, 3000 m, 2956 s, 2876 w, 1460 w, 1376 w, 1340 w, 1252 m, 1232 m, 1156 w, 1140 w, 1112 m, 1088 m, 1048 s, 1020 m, 988 w, 964 m, 924 m, 880 m, 860 w, 824 w, 804 m.

MS (RT): 141 (M⁺ + 1, 4.1), 140 (M⁺, 21.1), 139 (3.1), 122 (10.3), 107 (13.1), 93 (10.1), 82 (100.0), 81 (47.7), 79 (9.7), 68 (16.4).

HR-MS: C₈H₁₂O₂ = M⁺ ber.: 140.0837 gef.: 140.0837

3 β -(4-Methoxybenzyloxy)-2 α -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (*rac*-**133**)

0.9 g (22.5 mmol) Natriumhydrid (60 % in Öl) werden in 5 ml abs. THF aufgeschlämmt und der Überstand verworfen. Bei 0 °C werden 1.58 g (11.28 mmol) des Alkohols in 10 ml abs. THF zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 15 min. rückflusiert, bevor bei 0 °C 2.6 ml (19.2 mmol) *p*-Methoxybenzylchlorid und eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid zugegeben werden. Nach 7 h Rückfluß wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, 5 × mit MTB-Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 5/1).

Ausbeute: 2.91 g (11.17 mmol) farbloses Öl, kristallisiert im Kühlschrank, 99 %
C₁₆H₂₀O₃ (260.14)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.23 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2 H, *m*-Ar); 6.86 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2 H, *o*-Ar); 6.14 (d, *J* = 0.6 Hz, 2 H, H-6/H-7); 4.80 (bd, *J* = 3.2 Hz, 1 H, H-5); 4.54 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H-1); 4.50/4.29 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, CH₂Ar); 3.79 (s, 3 H, OCH₃); 3.17 (ddd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 9.2 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1 H, H-3); 1.96 (ddd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 6.3 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1 H; H-4_{eq}); 1.86 (ddq, *J* = 9.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H-2); 1.65 (ddd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 9.2 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1 H, H-4_{ax}); 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH₃).

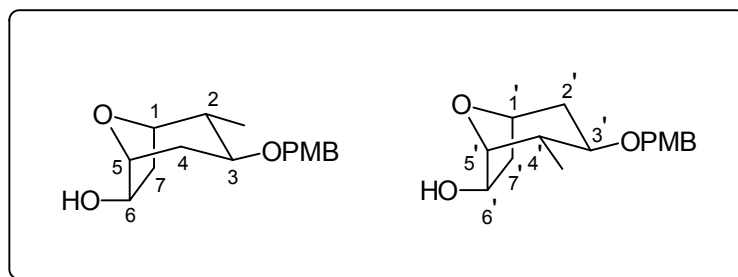
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
159.09 (C_q, *p*-C_{Ar}); 132.19 (CH, C-6); 130.90 (C_q, C_{Ar}); 129.56 (CH, C-7); 129.20 (CH, *m*-C_{Ar}); 113.73 (CH, *o*-C_{Ar}); 82.25 (CH, C-5); 78.40 (CH, C-1); 77.51 (CH, C-3); 70.35 (CH₂, CH₂Ar); 55.22 (CH₃, OCH₃); 38.52 (CH, C-2); 31.60 (CH₂, C-4); 14.46 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃): 3000 m, 2956 s,sh, 2872 m, 2836 m, 1612 m, 1584 w, 1512 s, 1464 m, 1352 m, 1324 w, 1300 m, 1248 s, 1172 m, 1144 w, 1116 m, 1088 s, 1036 s, 992 m, 964 m, 924 m, 888 m, 824 m.

MS (RT): 260 (3.83, M⁺); 137 (14.9); 121 (100.0); 91 (3.5); 81 (7.8).

HR-MS: C₁₆H₂₀O₃ = M⁺ ber.: 260.1412 gef.: 260.1410
(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*R*, 6*S*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-ol (**135**)

(1*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*S*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-ol (**136**)



Unter Wasserkühlung werden 3.2 ml (32.0 mmol) eines 10 M $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ -Komplexes langsam zu einer Lösung aus 12.8 ml (80.5 mmol) (+)- α -Pinen in 10 ml abs. THF getropft. Nach beginnender Kristallisation wird die Reaktionsmischung über Nacht im Kühlschrank bei ca. +4 °C gelagert. Die überstehende Lösung wird mittels einer Spritze entfernt und das kristalline (-)-Diisopinocampheylboran unter einer Argonatmosphäre gemörsert und zweimal mit eiskaltem abs. Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum werden 8.23 g (28.8 mmol) (-)-Diisopinocampheylboran erhalten. Das so erhaltene $(\text{Ipc})_2\text{BH}$ kann unter Argon mehrere Wochen im Eisfach gelagert werden.

Bei -20 °C werden 2.6 g (10.0 mmol) des PMB-Ethers *rac*-**134** in 1.3 ml abs. THF zu 5.23 g (18.3 mmol) (-)-Diisopinocampheylboran gegeben. Die heterogene Mischung wird unter gelegentlichem Umschwenken zwei Wochen im Eisfach zwischen -12 bis -8 °C aufbewahrt und anschließend drei Tage bei +8 °C gerührt. Zur Aufarbeitung werden bei 0 °C 2.6 ml (65 mmol) Methanol, 15 min. später 6.0 ml (18 mmol) einer 3 N Natriumhydroxidlösung und weitere 15 min. später 5.5 ml (54 mmol) 30 %ige Wasserstoffperoxidlösung zugetropft. Nach 1 h bei RT wird die wäßrige Phase DC-kontrolliert mit MTB-Ether extrahiert, die Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und per Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester : 2/1 \rightarrow 0/1) gereinigt.

Ausbeute: 2.77 g (9.96 mmol) weißer Feststoff, 99 %
Smp. 97 - 100 °C;
 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (278.15)

Spektroskopische Daten für beide Diastereomere aus Mischspektren

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 4 H, *m*-Ar); 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 4 H, *o*-Ar); 4.57 (m, 1 H, H-6); 4.53 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 4.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 4.32 (d, $J = 11.4$ Hz, 2 H, CH_2Ar); 4.22 (m, 3 H, H-5/H-5'/H-6'); 4.08 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-1'); 3.94 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1); 3.80 (s, 6 H, OCH_3); 3.01/2.94 (ddd, $J = 15.0$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 5.5$ Hz, H-3/H-3'); 2.20/2.09 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H, H-7_{endo}/H-7'_{endo});

2.01/1.87 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H-7_{exo}/H-7'_{exo}); 1.87 - 1.79 (m, 3 H, H-2/H-4'/H-4_{eq}); 1.65 (m, 1 H, H-2'_{eq}); 1.57/1.54 (ddd, $J = 12.9$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 2 H, H-4_{ax}/H-2'_{ax}); 1.01/0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

159.20 (C_q, *p*-C_{Ar}); 130.55/130.53 (C_q, C_{Ar}); 129.29/129.26 (CH, *m*-Ar); 113.81 (CH, *o*-Ar); 87.52/83.05 (C-6/C-6'); 79.48/75.47 (CH, C-5/C-5'); 75.40/75.10 (CH, C-1/C-1'); 74.93/71.37 (CH, C-3/C-3'); 70.23/70.12 (CH₂, CH₂Ar); 55.27 (CH₃, OCH₃); 41.59/37.18 (CH₂, C-7/C-7'); 40.59/40.09 (CH, C-2/C-4'); 36.27/34.35 (CH₂, C-4/C-2'); 14.00/13.90 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃):

3592 b w, 3000 m, 2956 s, 2872 m, 2836 w, 1612 m, 1584 w, 1512 s, 1464 w, 1400 w, 1352 w, 1300 w, 1248 s, 1172 m, 1152 w, 1088 s, 1068 m, 1036 s, 1012 m, 936 w, 904 w, 860 w, 828 w, 580 w.

MS (RT):

278 (2.2, M⁺); 137 (44.3); 123 (11.8); 121 (100.0); 107 (1.5); 91 (2.7); 78 (5.4); 77 (5.2).

HR-MS:

C₁₆H₂₂O₄ = M⁺

ber.: 278.1518

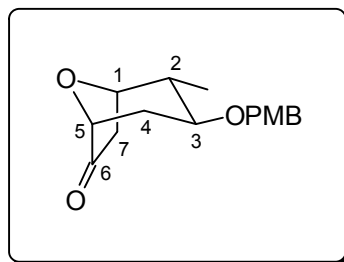
gef.: 278.1518

racemische Hydroborierung

Zu einer Lösung aus 154.0 mg (0.59 mmol) des Alkens *rac*-**134** in 2 ml abs. THF werden bei 0 °C langsam 70 µl (0.7 mmol) eines 10 M BH₃-DMS-Komplexes getropft. Nach einer Stunde bei 0 °C wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden bei 0 °C 0.78 ml (2.3 mmol) einer 3 N Natriumhydroxidlösung und 0.25 ml (2.3 mmol) einer 30 %igen Wasserstoff-peroxidlösung zugegeben. Nach 1 h bei 0 °C und einer weiteren Stunde bei RT wird 5 × mit MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 1/2) liefert 86.3 mg (0.3 mmol, 53 %) des Alkohols.

Spektroskopische Daten siehe oben.

(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on [(+)-**137**]



Zu einer Suspension aus 9.25 g PCC auf Silica (ca. 2 mmol/g) in 50 ml abs. DCM wird bei 0 °C eine Lösung aus 2.57 g (9.24 mmol) der regioisomeren Alkohole **135/136** in 50 ml abs. DCM getropft. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend direkt über eine trockene Silicasäule filtriert (MTB-Ether). Bei der anschließenden Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester 20/1 → 5/1) wird zunächst das *trans*-Isomer dann das *cis*-Isomer eluiert. Die anfallende Mischfraktion kann, je nach Ansatzgröße durch ein bis zwei weitere Säulen gleichen Laufmittelgradientens, vollständig getrennt werden. Die Ausbeute der Oxidation nach der ersten Säulenchromatographie beträgt 95 %. Eine weitaus einfachere Trennung der Regioisomere ist auf der nachfolgenden Lactonstufe möglich.

Ausbeute: 2.22 g (4.39 mmol) weißer Feststoff, 47.5 % (+ 47.5 % *cis*-Isomer (-)-**138**)
 Smp. 55 - 56 °C; $[\alpha]_D^{20} = +31.2^\circ$ (c = 1, CHCl₃)
 C₁₆H₂₀O₄ (276.14)

Zuordnung der Kernresonanzspektren erfolgte anhand eines CH-COSY (400 MHz mit TMS)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

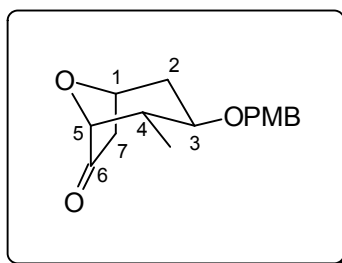
7.22 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, *m*-Ar); 6.87 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, *o*-Ar); 4.53/4.30 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, CH₂Ar); 4.50 (m, 1 H, H-5); 4.15 (m, 1 H, H-1); 3.80 (s, 3 H, OCH₃); 3.22 (ddd, $J = 11.0$ Hz, $J = 10.6$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1 H, H-3); 2.59 (ddd, $J = 18.1$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H-7_{exo}); 2.27 (d, $J = 18.1$ Hz, 1 H, H-7_{endo}); 2.25 (ddd, $J = 12.8$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-4_{eq}); 2.13 (ddq, $J = 10.6$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-2); 1.74 (ddd, $J = 12.8$ Hz, $J = 11.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-4_{ax}); 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

215.27 (C_q, C-6); 159.31 (C_q, *p*-C_{Ar}); 130.15 (C_q, C_{Ar}); 129.35 (CH, *m*-C_{Ar}); 113.87 (CH, *o*-C_{Ar}); 78.14 (CH, C-5); 77.05 (CH, C-1); 75.03 (CH, C-3); 70.56 (CH₂, CH₂Ar); 55.28 (CH₃, OCH₃); 40.06 (CH, C-2); 38.29 CH₂, C-7); 34.62 (CH₂, C-4); 14.14 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl ₃):	2968 m, 2936 w, 2876 w, 2836 w, 1756 s, 1716 w, 1612 m, 1512 s, 1456 m, 1404 m, 1360 m, 1340 m, 1300 m, 1248 s, 1172 m, 1080 m, 1036 s, 972 w, 932 w, 900 w.
MS (RT):	276 (13.8, M ⁺); 154 (13.0); 137 (17.5); 136 (72.5); 135 (100.0); 128 (13.8); 122 (14.9); 121 (97.5); 108 (15.5); 98 (11.8); 92 (20.3); 91 (28.5); 87 (21.9); 85 (37.3); 77 (33.8); 69 (18.5); 65 (14.8).
HR-MS:	C ₁₆ H ₂₀ O ₄ = M ⁺ ber.: 276.1362 gef.: 276.1362

(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on [(-)-**138**]



Ausbeute: 2.22 g (4.39 mmol) farbloses Öl, 47.5 %
C₁₆H₂₀O₄ (276.14)

Die Zuordnungen der Kernresonanzspektren erfolgte anhand eines CH-COSY (400 MHz mit TMS)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.22 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2 H, *m*-Ar); 6.87 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2 H, *o*-Ar); 4.81 (m, 1 H, H-1); 4.52/4.34 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, CH₂Ar); 3.84 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H-5); 3.80 (s, 3 H, OCH₃); 3.27 (ddd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1 H, H-3); 2.62 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H-7_{exo}); 2.14 (d, *J* = 17.8 Hz, 1 H, H-7_{endo}); 2.12 (ddd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 5.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H; H-2_{eq}); 2.04 (ddq, *J* = 11.0 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H-4); 1.90 (ddd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1 H, H-2_{ax}); 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
213.74 (C_q, C-6); 159.31 (C_q, *p*-C_{Ar}); 130.15 (C_q, C_{Ar}); 129.31 (CH, *m*-C_{Ar}); 113.87 (CH, *o*-C_{Ar}); 80.48 (CH, C-1); 75.43 (CH, C-5); 73.97 (CH, C-3); 70.69 (CH₂, CH₂Ar); 55.27 (CH₃, OCH₃); 42.03 (CH, C-7); 41.59 (CH, C-4); 35.72 (CH₂, C-2); 12.32 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃): 2968 m, 2936 w, 2876 w, 2836 w, 1756 s, 1716 w, 1612 m, 1512 s,

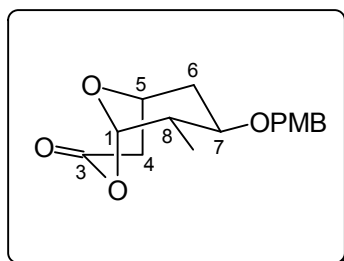
1456 m, 1404 m, 1360 m, 1340 m, 1300 m, 1248 s, 1172 m, 1080 m, 1036 s, 972 w, 932 w, 900 w.

MS (RT): 276 (13.8, M⁺); 154 (13.0); 137 (17.5); 136 (72.5); 135 (100.0); 128 (13.8); 122 (14.9); 121 (97.5); 108 (15.5); 98 (11.8); 92 (20.3); 91 (28.5); 87 (21.9); 85 (37.3); 77 (33.8); 69 (18.5); 65 (14.8).

HR-MS: C₁₆H₂₀O₄ = M⁺ ber.: 276.1362 gef.: 276.1362

(1*S*, 5*S*, 7*R*, 8*S*)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-8-methyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on

[(-)-140]



Bei 0 °C werden 1.46 g (5.9 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (ca. 70 %ig) zu einer Suspension aus 1.0 g (3.6 mmol) des Ketons (-)-**138** und 0.61 g (7.3 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 40 ml abs. DCM gegeben. Die Suspension wird 1 h bei 0 °C und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird durch einen Faltenfilter filtriert, der Rückstand mit DCM gewaschen, das Filtrat 2 × mit 2 N Natronlauge gewaschen und die wäßrige Phase DC-kontrolliert mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester : 5/1) liefert das Lacton in 93 % Ausbeute. Beim Einsatz beider Regioisomeren Ketone sind zwei säulenchromatographische Reinigungen erforderlich, wodurch die Ausbeute auf 85 % sinkt.

Ausbeute: 0.98 g (3.4 mmol) farbloses Öl, 93 %

$[\alpha]_D^{20} = -95.7^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

C₁₆H₂₀O₅ (292.13)

Die Zuordnungen der Kernresonanzspektren erfolgte anhand eines CH-COSY (400 MHz mit TMS)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, *m*-Ar); 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, *o*-Ar); 5.58 (d,

$J = 2.6$ Hz, 1 H, H-1); 4.57 (m, 1 H, H-7); 4.54/4.44 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 3.80 (s, 3 H, OCH_3); 3.45 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1 H, H-5); 3.04 (ddd, $J = 18.2$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H-4_{exo}); 2.43 (d, $J = 18.2$ Hz, 1 H, H-4_{endo}); 2.12 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-6_{eq}); 1.97 (ddq, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-8); 1.93 (m, 1 H, H-6_{ax}); 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH_3).

 ^{13}C -NMR

(100 MHz, CDCl_3 mit TMS):

166.46 (C_q , C-3); 159.40 (C_q , p - C_{Ar}); 129.96 (C_q , C_{Ar}); 129.37 (CH, m - C_{Ar}); 113.93 (CH, o - C_{Ar}); 120.74 (CH, C-1); 72.05 (CH, C-5); 71.23 (CH_2 , $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 68.25 (CH, C-7); 55.29 (CH_3 , OCH_3); 42.35 (CH, C-8); 36.26 (CH_2 , C-6); 35.06 (CH_2 , C-4); 13.04 (CH_3 , CH_3).

IR (CHCl_3):

3000 w, 2968 m, 2936 m, 2880 w, 2836 w, 1736 s, 1612 m, 1512 s, 1464 m, 1392 m, 1356 m, 1240 s, 1172 m, 1112 m, 1092 m, 1056 m, 1032 s, 968 s, 928 m.

MS (RT):

292 (13.3, M^+); 137 (5.5); 122 (18.1); 121 (100.0); 110 (5.6); 91 (13.9); 77 (6.0).

HR-MS:

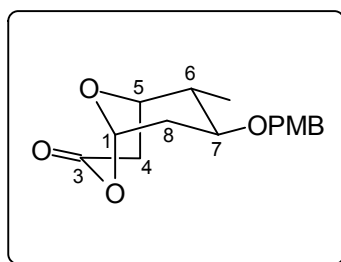
$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5 = \text{M}^+$

ber.: 292.1311

gef.: 292.1318

(1*S*, 5*S*, 7*R*, 8*S*)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-8-methyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on

[(+)-139]



Analog obiger Vorschrift wird das diastereomere Keton (+)-137 (1.0 g, 3.6 mmol) umgesetzt. Der Umsatz ist bereits nach 1 h bei 0 °C vollständig.

Ausbeute:

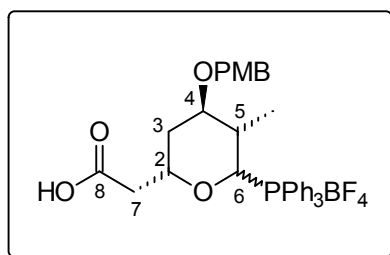
0.99 g (3.4 mmol) weißer Feststoff, 94 %

Smp.: 91 - 92 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.4^\circ$ (c = 1, CH_3OH)

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (292.13)

Die Zuordnungen der Kernresonanzspektren erfolgte anhand eines CH-COSY (400 MHz mit TMS)

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 7.23 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 2 H, <i>m</i> -Ar); 6.88 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 2 H, <i>o</i> -Ar); 5.56 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H, H-1); 4.54/4.35 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, <u>CH</u> ₂ Ar); 4.27 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1 H, H-5); 3.80 (s, 3 H, OCH ₃); 3.44 (ddd, $J = 10.8$ Hz, $J = 10.7$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1 H, H-7); 2.86 (dd, $J = 18.4$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H-4 _{exo}); 2.60 (d, $J = 18.4$ Hz, 1 H, H-4 _{endo}); 2.55 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H, H-8 _{eq}); 2.19 (ddq, $J = 10.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1 H, H-6); 1.75 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 10.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-8 _{ax}); 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH ₃).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 166.58 (C _q , C-3); 159.38 (C _q , <i>p</i> -C _{Ar}); 129.94 (C _q , C _{Ar}); 129.36 (CH, <i>m</i> -C _{Ar}); 113.92 (CH, <i>o</i> -C _{Ar}); 99.59 (CH, C-1); 72.47 (CH, C-5); 71.95 (CH, C-7); 71.00 (CH ₂ , <u>CH</u> ₂ Ar); 55.28 (CH ₃ , OCH ₃); 40.09 (CH, C-6); 36.78 (CH ₂ , C-8); 29.86 (CH ₂ , C-4); 13.71 (CH ₃ , CH ₃).
IR (CHCl ₃):	3000 m, 2960 s, 2928 s, 2856 m, 1736 s, 1612 m, 1512 s, 1464 m, 1392 m, 1360 m, 1300 m, 1248 s, 1172 m, 1100 m, 1068 m, 1036 m, 1000 s, 984 s, 944 w, 860 w, 829 m.
MS (RT):	292 (10.6, M ⁺); 156 (6.8); 139 (6.2); 122 (18.6); 121 (100.0); 109 (4.4); 91 (6.4).
HR-MS:	C ₁₆ H ₂₀ O ₅ = M ⁺ ber.: 292.1311 gef.: 292.1323

Triphenylphosphoniumsalz **141**

Eine Lösung aus 16.2 mg (0.1 mmol) des Lactons (-)-**140** und 21.1 mg (0.1 mmol) Triphenylphosphoniumtetrafluoroborat in 1 ml abs. Acetonitril wird 6 h rückflusiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das kristalline Rohprodukt aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 35.6 mg (0.1 mmol) weißer Feststoff, >99 %
 $C_{34}H_{36}O_5PBF_4$ (642.43)

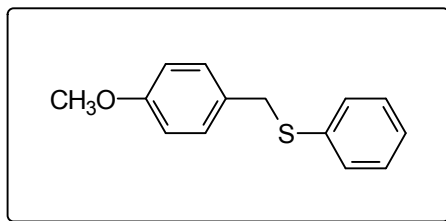
Das Produkt besteht aus einem Anomerengemisch im Verhältnis ax/eq : 4/1 (1H -NMR).
 Spektroskopische Daten für das Hauptanomer aus Mischspektren.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 7.68 (m, 15 H, PPh_3); 6.84 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 2 H, *m*-Ar); 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, *o*-Ar); 6.40 (bs, 1 H, H-6); 4.68 (d, $J = 13.6$ Hz, 2 H, CH_2Ar); 3.79 (m, 1 H, H-2); 3.71 (s, 3 H, OCH_3); 2.50 (m, 2 H, H-7a/H-4); 2.29 (dd, $J = 16.7$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1 H, H-7b); 1.32 (m, 1 H, H-5); 1.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_3); 1.20 (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H-3_{ax}); 1.12 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-3_{eq}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 172.44 (C_q , C-8); 159.84 (C_q , *p*-C_{Ar}); 135.24/135.21 (CH, *p*-C_{Ph}); 134.11/134.02 (CH, *o*-C_{Ph}); 130.57 (C_q , C_{Ar}); 130.35/130.22 (CH, *m*-C_{Ph}); 118.03/117.82 (C_q , C_{Ph}); 72.04 (CH, C-2); 68.41 (CH, C-4); 67.52 (CH_2 , CH_2Ar); 65.84 (CH, C-6); 55.29 (CH_3 , OCH_3); 43.55 (CH, C-5); 39.18 (CH_2 , C-7); 29.84 (CH_2 , C-3); 19.34 (CH_3 , CH_3).

IR ($CHCl_3$): 3040 m, 2964 w, 2936 w, 1736 m, 1656 w, 1608 w, 1588 w, 1512 s, 1484 w, 1464 w, 1440 s, 1392 w, 1360 w, 1304 w, 1252 m, 1180 m, 1108 s, 1056 s, 996 m, 908 w, 836 w.

FAB: 555 (M^+ - 87 ($\equiv BF_4$), 7), 417 (25), 383 (100).

4-Methoxybenzyloxy-sulfanyl-benzol (**142**)

Beim Versuch der funktionalisierenden Lactonöffnung des PMB-geschützten Baeyer-Villiger Lactons (-)-**140** mit Thiophenol und Bortrifluoridetherat, bzw. Zinkiodid und (Phenylthio)-trimethylsilan konnte der Thioether **142** als Indiz der Schutzgruppenproblematik isoliert werden.

$C_{14}H_{14}OS$ (230.08)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
7.31 - 7.14 (m, 7 H, *o*-Ar/Ph); 6.80 (m, 2 H, *m*-Ar); 4.07 (s, 2 H, $\underline{CH_2}$ Ar); 3.77 (s, 3 H, OCH_3).

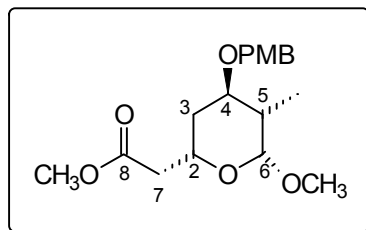
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
158.73 (C_q , *p*- C_{Ar}); 136.53 (C_q , C_{SPh}); 129.88 (CH, *o*-Ph); 129.74 (CH, *m*-SPh); 129.35 (C_q , C_{Ar}); 128.77 (CH, *m*-Ar); 126.20 (CH, *p*-SPh); 113.86 (CH, *o*-Ar); 55.21 (CH_3 , OCH_3); 38.42 (CH_2 , $\underline{CH_2}$ Ar).

IR ($CHCl_3$): 2999 w, 1610 w, 1584 m, 1512 s, 1480 w, 1439 w, 1301 w, 1230 s, 1175 s, 1035 m.

MS (RT): 231 ($M^+ + 1$, 1.2), 230 (M^+ , 7.4), 121 (100.0), 109 (7.0), 77 (4.6).

HR-MS: $C_{14}H_{14}OS = M^+$ ber.: 230.0765 gef.: 230.0761

(2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-6-methoxy-5-methyl-tetrahydropyran-2-yl-essigsäuremethylester [(-)-**143ax**]



Bei 0 °C wird ein Tropfen konz. Schwefelsäure zu einer Lösung bestehend aus 0.130 g (0.44 mmol) des Lactons (-)-**140** in 1.5 ml abs. Methanol gegeben. DC-Kontrolle nach 3 h bei 0 °C zeigt vollständigen Umsatz zu einem Produktgemisch bestehend aus Ester und Carbonsäure, welches durch Zugabe von 153 µl (1.0 mmol) Trimethylorthoformiat und Rühren über Nacht bei 0 °C vollständig in das gemischte Acetal **143** überführt wird. Die Reaktionslösung wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlsg. gegossen, 3 × mit MTB-Ether extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Durch Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 5/1) lassen sich die entstandenen anomeren Acetale vollständig trennen (Verhältnis (-)-**143ax**/(+)-**143eq** : 1/1.65).

Ausbeute: 0.146 g (0.43 mmol) farbloses Öl, 97 %;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.3^\circ$ ($c = 1; \text{CHCl}_3$)

C₁₈H₂₆O₆ (338.17)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H; *m*-Ar), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, *o*-Ar); 4.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-6); 4.49/4.45 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH₂Ar); 4.29 (dddd, $J = 11.1$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-2); 3.80 (s, 3 H, OCH₃); 3.68 (s, 3 H, OCH₃); 3.59 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1 H, H-4); 3.44 (s, 3 H, OCH₃); 2.63 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1 H, H-7a); 2.45 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1 H, H-7b); 2.08 (ddq, $J = 8.3$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-5); 1.72 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.58 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 11.1$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1 H, H-3_{ax}); 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

171.47 (C_q, C-8); 159.19 (C_q, *p*-Ar); 130.65 (C_q, Ar); 129.02 (CH, *m*-Ar); 113.85 (CH, *o*-Ar); 101.53 (CH, C-6); 77.52 (CH, C-4); 70.09 (CH₂, CH₂Ar); 68.15 (CH, C-2); 56.35 (CH₃, OCH₃); 55.28 (CH₃, OCH₃); 51.55 (CH₃, OCH₃); 40.60 (CH₂, C-7); 36.69 (CH, C-5); 30.67 (CH₂, C-3); 10.02 (CH₃, CH₃).

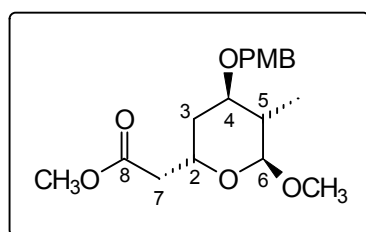
IR (CHCl₃): 3000 m, 2952 m, 2936 m, 2880 m, 2840 m, 1736 s, 1612 m, 1584 w,

1512 s, 1464 m, 1436 m, 1388 m, 1348 m, 1300 m, 1248 s, 1168 s, 1124 m, 1080 m, 1044 s, 996 m, 828 w.

MS (RT): 338 (M^+ , 2.8), 306 (1.0), 230 (2.5), 217 (1.9), 180 (2.3), 170 (7.0), 137 (3.9), 122 (9.7), 121 (100.0), 97 (2.2), 77 (2.3).

HR-MS: $C_{18}H_{26}O_6 = M^+$ ber.: 338.1729 gef.: 338.1729

(2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-6-methoxy-5-methyl-tetrahydropyran-2-yl-essigsäuremethylester [(+)-**143eq**]



Ausbeute: 0.146 g (0.43 mmol) farbloses Öl, 97 %;
 $[\alpha]_D^{20} = +209.6^\circ$ ($c = 1$; $CHCl_3$)
 $C_{18}H_{26}O_6$ (338.17)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 7.28 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, *m*-Ar); 6.86 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, *o*-Ar); 4.55 (m, 1 H, H-2); 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, \underline{CH}_2 Ar); 4.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, \underline{CH}_2 Ar); 4.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-6); 3.79 (s, 3 H, OCH_3); 3.69 (s, 3 H, OCH_3); 3.41 (m, 1 H, H-4); 3.38 (s, 3 H, OCH_3); 2.50 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1 H, H-7a); 2.42 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1 H, H-7b); 2.05 (dddd, $J = 14.7$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 3.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-5); 1.68 (m, 2 H, H-3_{ax}/H-3_{eq}); 0.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH_3).

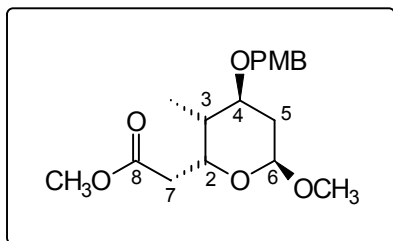
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 171.50 (C_q , C-8); 159.08 (C_q , *p*-C_{Ar}); 130.87 (C_q , C_{Ar}); 129.09 (CH, *m*-C_{Ar}); 113.75 (CH, *o*-C_{Ar}); 103.35 (CH; C-6); 74.72 (CH, C-2); 69.68 (\underline{CH}_2 , \underline{CH}_2 Ar); 61.66 (CH, C-4); 55.34/55.23/51.57 (CH_3 , OCH_3); 40.62 (\underline{CH}_2 , C-7); 35.49 (CH, C-5); 31.39 (\underline{CH}_2 , C-3); 15.89 (CH_3 , CH_3).

IR ($CHCl_3$): 3000 m, 2952 m, 2936 m, 2836 m, 1736 s, 1612 m, 1512 s, 1464 m, 1440 m, 1388 w, 1360 w, 1344 m, 1304 m, 1248 s, 1172 m, 1108 m, 1076 m, 1040 s, 996 m, 960 m, 828 m.

MS (RT): 338 (M^+ , 0.4), 308 (1.7), 307 (5.5), 243 (1.0), 170 (26.7), 152 (1.1), 137 (9.7), 121 (100.0), 97 (15.6), 74 (3.3).

HR-MS: $C_{18}H_{26}O_6 = M^+$ ber.: 338.1729 gef.: 338.1726

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*S*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-6-methoxy-5-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl-essigsäuremethylester [(-)-**144eq**]



Analog obiger Vorschrift liefert die saure Methanolyse mit Trimethylorthoformiat ausgehend vom Baeyer-Villiger Lacton (+)-**139** die säulenchromatographisch trennbaren Acetale (-)-**144eq** und (+)-**144ax** (ax/eq : 1/1.3) in 81 % Ausbeute (2.3 mmol Maßstab).

Ausbeute: 0.631 g (1.9 mmol) farbloses Öl, 81 %

$[\alpha]_D^{20} = -12.3^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

C₁₈H₂₆O₆ (338.17)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.26 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 2.1 Hz, 2 H, *m*-Ar); 6.89 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 2.1 Hz, 2 H, *o*-Ar); 4.68 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-6); 4.49 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, CH₂Ar); 4.45 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, CH₂Ar); 4.43 (ddd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2); 3.81 (s, 3 H, OCH₃); 3.70 (s, 3 H, OCH₃); 3.60 (dd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1 H, H-4); 3.45 (s, 3 H, OCH₃); 2.65 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H-7a); 2.38 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1 H, H-7b); 1.91 - 1.86 (m, 2 H, H-5_{eq}/H-3); 1.62 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 9.9 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H-5_{ax}); 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

171.81 (C_q, C-8); 159.17 (C_q, *p*-C_{Ar}); 130.58 (C_q, C_{Ar}); 129.02 (CH, *m*-C_{Ar}); 113.74 (CH, *o*-C_{Ar}); 100.41 (CH; C-6); 78.01 (CH, C-2); 70.09 (CH₂, CH₂Ar); 69.60 (CH, C-4); 56.23/55.29/51.62 (CH₃, OCH₃); 37.52 (CH₂, C-7); 34.29 (CH, C-3); 31.39 (CH₂, C-5); 10.95 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃): 3000 m, 2956 m, 2936 m, 2912 m, 2840 w, 1736 s, 1612 m, 1512 s, 1464 m, 1436 m, 1384 w, 1348 w, 1300 s, 1248 s, 1192 s, 1172 s, 1140 m, 1080 s, 1036 s, 944 w, 908 w, 844 w, 824 m.

MS (90 °C): 339 (M⁺ + 1, 1.9), 338 (5.3), 307 (2.0), 230 (4.4), 222 (3.0), 200 (5.5), 185 (3.3), 177 (7.5), 163 (4.0), 149 (21.9), 121 (100.0), 105 (3.5), 95 (3.3), 77 (4.2).

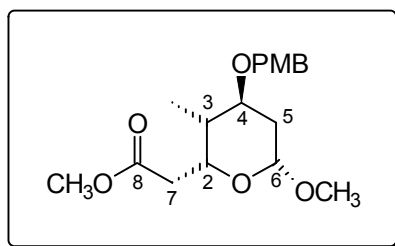
HR-MS:

C₁₈H₂₆O₆ = M⁺

ber.: 338.1729

gef.: 338.1729

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-6-methoxy-5-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl-essigsäuremethylester [(+)-**144ax**]



$[\alpha]_D^{20} = +69.8^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (338.17)

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

7.28 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, *m*-Ar); 6.87 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, *o*-Ar); 4.72 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 3.9$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-2); 4.68 (dd, $J = 3.3$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-6); 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 4.46 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 3.80 (s, 3 H, OCH_3); 3.70 (s, 3 H, OCH_3); 3.42 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-4); 3.37 (s, 3 H, OCH_3); 2.55 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1 H, H-7a); 2.31 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-7b); 1.87 - 1.81 (m, 3 H, H-5_{eq}/H-5_{ax}/H-3); 0.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz, CDCl_3 mit TMS):

171.99 (C_q , C-8); 159.04 (C_q , *p*-C_{Ar}); 130.87 (C_q , C_{Ar}); 129.12 (CH, *m*-C_{Ar}); 113.74 (CH, *o*-C_{Ar}); 98.11 (CH; C-6); 75.10 (CH, C-2); 69.49 (CH_2 , CH_2Ar); 63.45 (CH, C-4); 55.29/55.22/51.64 (CH_3 , OCH_3); 37.75 (CH_2 , C-7); 35.06 (CH, C-3); 28.71 (CH_2 , C-5); 10.79 (CH_3 , CH_3).

IR (CHCl_3):

3000 m, 2952 m, 2936 m, 2900 m, 2836 m, 1736 s, 1612 m, 1584 w, 1512 s, 1464 m, 1436 m, 1384 m, 1352 m, 1304 m, 1248 s, 1172 s, 1144 m, 1124 s, 1084 s, 1064 s, 1036 s, 944 w, 892 w, 864 w, 824 m.

MS (80 °C):

338 (M^+ , 1.8), 308 (1.1), 307 (3.4), 306 (9.0), 230 (1.4), 201 (1.9), 170 (16.3), 155 (2.1), 149 (4.0), 138 (14.4), 137 (43.5), 122 (12.2), 121 (100.0), 109 (4.3), 97 (9.8), 77 (3.9).

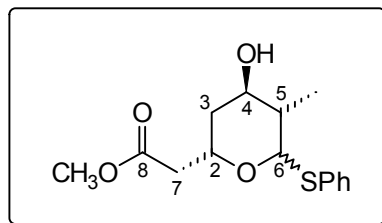
HR-MS:

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6 = \text{M}^+$

ber.: 338.1729

gef.: 338.1728

(2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-(4-Hydroxy-5-methyl-6-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäuremethylester (**145**)



Bei -95 °C werden nacheinander 14.0 µl (0.14 mmol) Thiophenol und 15.0 µl (0.12 mmol) Bortrifluoridetherat zu einer Lösung bestehend aus 46.0 mg (0.14 mmol) des PMB-geschützten gemischten Acetals (-)-**143ax** in 1 ml abs. DCM getropft. Da bei -95 °C bereits Entschützung eintritt, wird über Nacht bei RT gerührt, um vollständig zu entschützen. Zur Aufarbeitung werden 0.5 ml Wasser zugegeben, 10 min. gerührt, direkt über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester: 2/1) liefert neben dem Thioether **142** die entschützten O,S-Acetale im Verhältnis ax/eq : 2/1 (das Anomeren-verhältnis ist abhängig von den Reaktionsbedingungen, die Umsetzung mit ZnI₂/TMSSPh liefert die anomeren, entschützten O,S-Acetale z. B. im Verhältnis 1.2/1).

Ausbeute: 21.0 mg (0.08 mmol) gelbliches Öl, 58 %
C₁₅H₂₀O₄S (296.11)

Die Bestimmung der spektroskopischen Daten für das Hauptanomer erfolgte aus Mischspektren, ¹H-NMR-Resonanzen wurden aus einem Anomerenverhältnis ax/eq : 2/1, ¹³C-NMR-Resonanzen aus ax/eq 1.2/1 bestimmt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.47 (m, 2 H, *o*-Ph); 7.25 (m, 3 H, *p*-/*m*-Ph); 5.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-6); 4.39 (dddd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-2); 3.86 (bdd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1 H, H-4); 3.78 (bs, 1 H, OH); 3.65 (s, 3 H, OCH₃); 2.65 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H-7a); 2.40 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1 H, H-7b); 1.94 (dm, *J* = 7.1 Hz, 1 H, H-5); 1.66 (m, 1 H, H-3_{eq}); 1.44 (m, 1 H, H-5_{ax}); 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃).

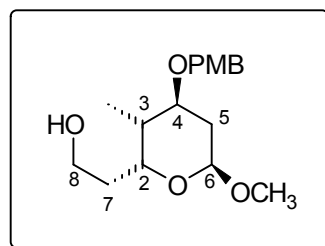
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
171.49 (C_q, C-8); 145.85 (C_q, C_{SPh}); 132.41 (CH, *m*-SPh); 128.46 (*o*-SPh); 125.38 (CH, *p*-SPh); 84.67 (CH, C-6); 70.33 (CH, C-2); 62.27 (CH, C-4); 43.50 (CH₂, C-7); 40.15 (CH₂, C-3); 37.27 (CH, C-5); 11.77 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃): 3432 b m, 3064 w, 3000 m, 2952 w, 1736 s, 1652 w, 1636 w, 1608 w, 1584 w, 1512 w, 1480 w, 1456 w, 1436 m, 1380 w, 1344 w, 1320 w, 1300 w, 1252 s, 1164 m, 1068 m, 1040 s, 980 w, 960 w, 924 w, 908 w, 888 w, 844 s.

MS (RT): 296 (M^+ , 2.2), 247 (13.4), 187 (100.0), 169 (25.3), 154 (13.2), 149 (10.9), 137 (12.0), 129 (54.0), 110 (21.2), 103 (26.3), 101 (60.4), 97 (44.9), 83 (10.4), 81 (19.5), 75 (15.6), 69 (15.5).

HR-MS: $C_{15}H_{20}O_4S = M^+$ ber.: 296.1082 gef.: 296.1084

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*S*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-6-methoxy-3-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl-ethanol
[(-)-**146eq**]



Bei -78 °C werden 2.0 ml (ca. 2 mmol) einer ca. 1 M Diisobutylaluminiumhydridlösung in Hexan zu einer Lösung von 0.230 g (0.68 mmol) des Esters (-)-**144eq** in 3 ml abs. THF getropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78 °C gerührt und anschließend langsam auf RT erwärmt. Nach 1 h bei RT ist der Umsatz vollständig und die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von 4 ml einer 2 M Kaliumnatriumtartratlösung gequenched. Nach 1 h kräftigen Rührens bei RT wird DC-kontrolliert mit MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (MTB-Ether/Cyclohexan : 2/1).

Ausbeute: 0.168 g (0.54 mmol) farbloses Öl, 80 %

$[\alpha]_D^{20} = -7.9^\circ$ (c = 1; $CHCl_3$)

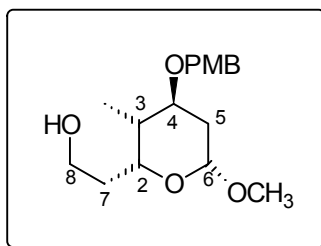
$C_{17}H_{26}O_5$ (310.18)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

7.25 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, *o*-Ar); 6.88 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, *m*-Ar); 4.69 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-6); 4.47 (s, 2 H, CH_2 Ar); 4.14 (ddd, $J = 10.4$ Hz, $J = 2.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-4); 3.81 (s, 3 H, OCH_3); 3.80 (m, 2 H, H-8); 3.59 (dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-2); 3.48 (s, 3 H, OCH_3); 2.44 (bs, 1 H, OH); 1.93 (m, 2 H, H-7); 1.77 (m, 1 H, H-3); 1.64 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 9.9$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.53 (dddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 0.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 159.19 (C_q , $p\text{-C}_{\text{Ar}}$); 130.57 (C_q , C_{Ar}); 128.99 (CH , $m\text{-C}_{\text{Ar}}$); 113.85 (CH , $o\text{-C}_{\text{Ar}}$); 100.50 (CH , C-6); 78.16 (CH , C-2); 72.77 (CH , C-4); 70.14 (CH_2 , CH_2Ar); 61.66 (CH_2 , C-8); 56.39 (CH_3 , OCH_3); 55.29 (CH_3 , OCH_3); 35.40 (CH , C-3); 34.69 (CH_2 , C-7); 31.26 (CH_2 , C-5); 11.10 (CH_3 , CH_3).
IR (CHCl_3):	3516 b w, 3000 m, 2960 m, 2936 m, 2912 m, 2880 m, 2840 m, 1612 m, 1584 w, 1512 s, 1464 m, 1448 m, 1388 m, 1344 m, 1300 m, 1248 s, 1172 m, 1144 s, 1084 s, 1036 s, 944 w, 908 w, 824 m.
MS (70 °C):	310 (M^+ , 2.4), 265 (10.2), 264 (18.6), 243 (56.8), 149 (20.5), 133 (14.8), 121 (17.8), 115 (20.6), 87 (13.5), 85 (68.9), 83 (100.0), 69 (6.1).
HR-MS:	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5 = \text{M}^+$ ber.: 310.1780 gef.: 310.1780

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-6-methoxy-3-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl-ethanol
[(+)-146ax]

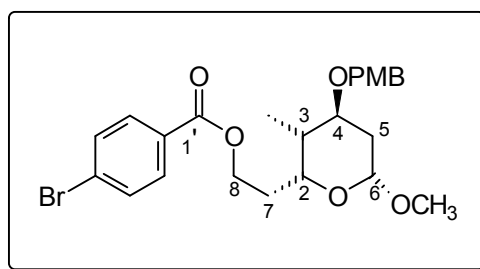


Analog obiger Vorschrift wurde der anomere Ester (+)-144ax umgesetzt.

Ausbeute:	Farbloses Öl, 82% $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +82.4^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3) $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (310.18)
$^1\text{H-NMR}$	(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.28 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, $o\text{-Ar}$); 6.87 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, $m\text{-Ar}$); 4.69 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-6); 4.58 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 4.44 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 4.41 (ddd, $J = 10.7$ Hz, $J = 2.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-4); 3.80 (s, 3 H, OCH_3); 3.80 (m, 2 H, H-8); 3.41 (m, 1 H, H-2); 3.40 (s, 3 H, OCH_3); 2.63 (bs, 1 H, OH); 1.87 (m, 3 H, H-7/H-3); 1.76 (m, 1 H, H-5 _{ax}); 1.48 (m, 1 H, H-5 _{eq}); 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS):		
	159.06 (C_q , $p\text{-C}_{\text{Ar}}$); 130.88 (C_q , C_{Ar}); 129.14 (CH , $m\text{-C}_{\text{Ar}}$); 113.85 (CH , $o\text{-C}_{\text{Ar}}$); 98.28 (CH , C-6); 75.15 (CH , C-2); 69.53 (CH_2 , $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 66.38 (CH , C-4); 61.93 (CH_2 , C-8); 55.40 (CH_3 , OCH_3); 55.27 (CH_3 , OCH_3); 35.79 (CH , C-3); 34.49 (CH_2 , C-7); 28.42 (CH_2 , C-5); 10.88 (CH_3 , CH_3).		
IR (CHCl_3):	3508 b w, 3000 m, 2964 m, 2936 m, 2912 w, 2836 w, 1612 w, 1512 s, 1464 w, 1424 w, 1384 w, 1332 w, 1300 w, 1264 s, 1248 s, 1172 w, 1120 m, 1084 m, 1068 m, 1036 s, 940 w, 828 w.		
MS (70 °C):	310 (M^+ , 1.5), 283 (1.9), 280 (2.6), 279 (5.9), 226 (2.8), 202 (2.4), 187 (3.6), 146 (6.5), 142 (12.1), 138 (6.4), 137 (36.8), 122 (10.7), 121 (100.0), 109 (5.3), 98 (8.7), 78 (6.0), 73 (21.1).		
HR-MS:	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5 = \text{M}^+$	ber.: 310.1780	gef.: 310.1780

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-4-Bromobenzoensäure 2-[6-methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl]-ethylester (**150**)

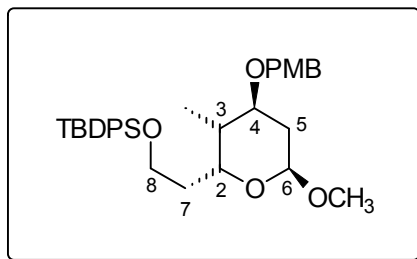


Zu einer Lösung aus 30.0 mg (0.1 mmol) des Alkohols (+)-**146ax** und 37.0 mg (0.2 mmol) 4-Brombenzoylchlorid in 1 ml abs. DCM werden 80.0 μl (1.0 mmol) abs. Pyridin und eine katalytische Menge $\text{N,N}'$ -Dimethyl-4-aminopyridin gegeben. Die Reaktion wird 48 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1) gereinigt.

Ausbeute: 27.1 mg (0.06 mmol) farbloses Öl, 57 %
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{Br}$ (493.39)

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 7.89 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 2 H, <i>o</i> -Bz); 7.55 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 2 H, <i>m</i> -Bz); 7.26 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, <i>o</i> -Ar); 6.84 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, <i>m</i> -Ar); 6.70 (dd, $J = 3.3$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-6); 4.68 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, <u>CH</u> ₂ Ar); 4.52 - 4.38 (m, 3 H, H-2/H-8); 4.43 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, <u>CH</u> ₂ Ar); 3.80 (s, 3 H, OCH ₃); 3.44 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H-4); 3.35 (s, 3 H, OCH ₃); 1.96 (m, 1 H, H-5 _{eq}); 1.89 (m, 2 H, H-7); 1.85 - 1.74 (m, 2 H, H-3/H-5 _{ax}); 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH ₃).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 165.88 (C _q , C-1'); 159.03 (C _q , <i>p</i> -C _{Ar}); 131.71 (CH, <i>o</i> -C _{Bz}); 131.11 (CH, <i>m</i> -C _{Bz}); 130.97 (C _q , C _{Ar}); 129.29 (C _q , C _{Bz}); 129.02 (CH, <i>m</i> -C _{Ar}); 127.97 (C _q , <i>p</i> -C _{Bz}); 113.72 (CH, <i>o</i> -C _{Ar}); 98.17 (CH, C-6); 75.39 (CH, C-2); 69.52 (CH ₂ , <u>CH</u> ₂ Ar); 62.59 (CH, C-4); 62.51 (CH ₂ , C-8); 55.28 (CH ₃ , OCH ₃); 55.22 (CH ₃ , OCH ₃); 35.50 (CH, C-3); 31.48 (CH ₂ , C-7); 28.77 (CH ₂ , C-5); 10.67 (CH ₃ , CH ₃).
IR (CHCl ₃):	3000 m, 2964 m, 2936 m, 2908 m, 2836 m, 1716 s, 1612 m, 1592 m, 1512 s, 1464 w, 1424 w, 1396 w, 1376 w, 1272 s, 1248 s, 1172 m, 1120 s, 1068 s, 1036 s, 1012 s, 948 w, 848 w, 828 w.
MS (140 °C):	463 (M ⁺ - 31, 1.7), 462 (3.1), 461 (1.7), 326 (7.0), 324 (7.8), 185 (12.6), 183 (13.3), 150 (11.6), 141 (6.7), 137 (69.4), 124 (25.9), 122 (12.1), 121 (100.0), 95 (11.4), 91 (6.7), 81 (8.5), 68 (10.2).
HR-MS:	C ₂₃ H ₂₆ O ₅ Br = M ⁺ - 31 ber.: 461.0964 gef.: 461.0966 (≡ OCH ₃)

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*S*)-2-(*tert*-Butyl-diphenylsilyloxy-ethyl)-6-methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methyl-tetrahydro-pyran [(+)-**148**]



Zu einer Lösung aus 125.0 μl (0.5 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid und 44.0 mg (0.65 mmol) Imidazol in 0.1 ml DMF werden 0.11 g (0.3 mmol) des Alkohols (-)-**146eq** in 0.3 ml DMF gegeben. Nach 4 h bei RT wird die Reaktionsmischung auf ges. NaHCO_3 -Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether: 5/1 \rightarrow 2/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.17 g (0.3 mmol) farbloses Öl, 97 %
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.4^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)
 $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$ (548.79)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.71 (m, 1 H, Ph); 7.67 (m, 3 H, Ph); 7.41 - 7.33 (m, 6 H, Ph); 7.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H, *o*-Ar); 6.85 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 2 H, *m*-Ar); 4.61 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-6); 4.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 4.44 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 4.21 (ddd, $J = 9.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-4); 3.81 (m, 2 H, H-8); 3.78 (s, 3 H, OCH_3); 3.59 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-2); 3.38 (s, 3 H, OCH_3); 1.84 (m, 3 H, H-3/H-7); 1.64 (m, 2 H, H-5); 1.07 (m, 3 H, CH_3); 1.06 (s, 9 H, *t*-Bu).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 159.06 (C_q , *p*- C_{Ar}); 135.57 (CH, *m*-Ph); 135.55 (CH, *o*-Ph); 134.81 (CH, *p*-Ph); 133.98 (C_q , C_{Ph}); 133.96 (C_q , C_{Ph}); 130.82 (C_q , C_{Ar}); 129.55 (CH, *p*-Ph); 128.85 (CH, *o*-Ph); 127.61 (CH, *m*-Ar); 113.80 (CH, *o*-Ar); 100.29 (CH, C-6); 78.45 (CH, C-2); 69.95 (CH_2 , $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 69.18 (CH, C-4); 60.71 (CH_2 , C-8); 56.16 (CH_3 , OCH_3); 55.27 (CH_3 , OCH_3); 35.54 (CH_2 , C-7); 34.88 (CH, C-3); 31.70 (CH_2 , C-5); 26.91 (CH_3 , *t*-Bu); 19.25 (C_q , *t*-Bu); 10.98 (CH_3 , CH_3).

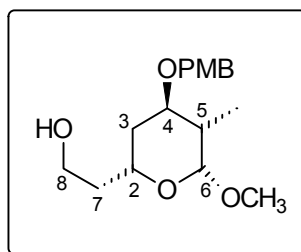
IR (CHCl_3): 3072 w, 2999 m, 2959 m, 2933 s, 2859 m, 1612 m, 1588 w, 1513 s, 1471 m, 1428 m, 1390 m, 1302 m, 1248 s, 1173 m, 1172 s, 1041 s, 958 m, 908 w.

FAB: 571 ($M^+ + 23$ (Na), 9), 389 (10), 379 (12), 345 (15), 255 (64), 197 (100).

HR-MS: $C_{33}H_{44}O_5Si = M^+$ ber.: 548.2958 gef.: 548.2954

(2*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-6-methoxy-5-methyl-tetrahydropyran-2-yl-ethanol

[(-)-147ax]



Bei -78 °C werden 6.0 ml (6.0 mmol) einer Diisobutylaluminiumhydridlg. (1 M in Hexan) zu einer Lösung aus 0.640 g (1.89 mmol) des Esters (-)-143ax in 15 ml abs. THF getropft. Die Reaktionsmischung wird langsam auf RT erwärmt und nach 2 h bei RT mit 25 ml einer 2 M Kaliumnatriumtartratlg. gequenched. Die wäßrige Phase wird 5 × mit MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1 → 1/2) gereinigt.

Ausbeute: 0.55 g (1.78 mmol) farbloses Öl, 94 %

$[\alpha]_D^{20} = -35.5^\circ$ (c = 1; $CHCl_3$)

$C_{17}H_{26}O_5$ (310.39)

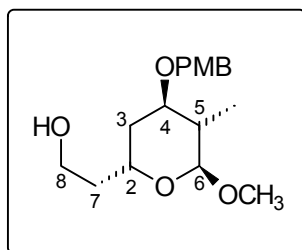
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

7.25 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, *m*-Ar); 6.88 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, *o*-Ar); 4.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-6); 4.47 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2 Ar); 4.45 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2 Ar); 4.05 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-4); 3.80 (s, 3 H, OCH_3); 3.80 (m, 2 H, H-8); 3.58 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-2); 3.46 (s, 3 H, OCH_3); 2.62 (bs, 1 H, OH); 2.11 (ddq, $J = 12.3$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-5); 1.82 (ddd, $J = 14.5$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-3_{eq}); 1.71 (ddd, $J = 14.5$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1 H, H-3_{ax}); 1.61 (m, 2 H, H-7); 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 159.10 (C_q , $p\text{-C}_{\text{Ar}}$); 130.56 (C_q , C_{Ar}); 128.90 (CH , $m\text{-C}_{\text{Ar}}$); 113.77 (CH , $o\text{-C}_{\text{Ar}}$); 101.52 (CH ; C-6); 77.71 (CH , C-2); 71.10 (CH , C-4); 70.04 (CH_2 , CH_2Ar); 60.88 (CH_2 , C-8); 56.46/55.21 (CH_3 , OCH_3); 37.63 (CH_2 , C-7); 36.35 (CH , C-5); 31.09 (CH_2 , C-3); 9.85 (CH_3 , CH_3).		
IR (CHCl_3):	3624 w, 3516 b w, 3000 m, 2936 m, 2876 m, 2840 w, 1612 m, 1584 w, 1512 s, 1464 m, 1444 w, 1388 w, 1348 w, 1300 m, 1264 s, 1248 s, 1172 m, 1128 m, 1088 m, 1044 s, 1008 m, 976 m, 932 w, 908 w, 872 w, 824 w.		
MS (70 °C):	310 (M^+ , 2.4), 202 (1.8), 180 (1.3), 150 (2.0), 149 (2.9), 142 (6.5), 137 (4.1), 122 (10.5), 121 (100.0), 98 (3.2), 95 (3.4), 69 (3.7).		
HR-MS:	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5 = \text{M}^+$	ber.: 310.1780	gef.: 310.1780

(2*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-6-methoxy-5-methyl-tetrahydropyran-2-yl-ethanol

[(+)-147eq]



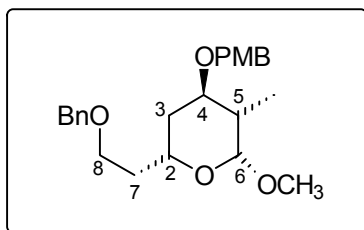
Analog obiger Vorschrift wird der anomere Ester (+)-143eq umgesetzt.

Ausbeute: 0.55 g (1.78 mmol) farbloses Öl, 94 %
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41.65^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3)
 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (310.39)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
7.27 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, $m\text{-Ar}$); 6.86 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2 H, $o\text{-Ar}$); 4.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 4.45 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 4.42 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-6); 4.28 (dddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 9.8$ Hz, $J = 3.4$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1 H, H-2); 3.79 (s, 3 H, OCH_3); 3.78 (m, 2 H, H-8); 3.40 (m, 1 H, H-4); 3.39 (s, 3 H, OCH_3); 2.84 (bs, 1 H, OH); 2.08 (ddq, $J = 9.5$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-5); 1.80 - 1.69 (m, 2 H, H-7); 1.68 - 1.59 (m, 2 H, H-3_{eq}/H-3_{ax}); 1.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS):	
	158.95 (C_q , $p\text{-C}_{\text{Ar}}$); 130.72 (C_q , C_{Ar}); 128.98 (CH , $m\text{-C}_{\text{Ar}}$); 113.62 (CH , $o\text{-C}_{\text{Ar}}$); 103.31 (CH ; C-6); 74.60 (CH , C-2); 69.56 (CH_2 , $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 64.40 (CH , C-4); 60.99 (CH_2 , C-8); 55.32/55.12 (CH_3 , OCH_3); 37.45 (CH_2 , C-7); 35.20 (CH , C-5); 31.91 (CH_2 , C-3); 15.82 (CH_3 , CH_3).	
IR (CHCl_3):	3516 b w, 3000 m, 2936 m, 2892 m, 2836 w, 1612 m, 1520 s, 1464 m, 1440 w, 1388 w, 1356 w, 1300 w, 1248 s, 1172 m, 1152 w, 1108 s, 1060 s, 1040 s, 960 m.	
MS (90 °C):	279 (M^+ - 31, 1.7), 278 (5.2), 177 (0.7), 142 (36.5), 137 (9.0), 122 (9.6), 121 (100.0), 111 (3.3), 95 (2.4), 78 (2.5), 71 (2.9).	
HR-MS:	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4 = \text{M}^+$ - 31 ber.: 279.1596	gef.: 279.1581
	(≡ OCH_3)	

(2*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-2-(Benzyloxy-ethyl)-4-(4-methoxybenzyloxy)-6-methoxy-5-methyl-tetrahydro-pyran [(-)-**149**]

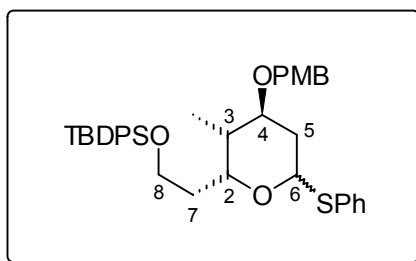


Zu einer Lösung aus 50.0 mg (0.16 mmol) des Alkohols (-)-**147ax** in 2 ml abs. THF werden nacheinander 100.0 mg (0.25 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Öl), 38.0 μl (0.32 mmol) Benzylbromid und eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid gegeben. Die Reaktionsmischung wird 8 h rückflussiert. Zur Aufarbeitung wird die entstandene Suspension auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlsg. gegossen, 3 \times mit MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1) gereinigt.

Ausbeute: 49.7 mg (0.12 mmol) farbloses Öl, 77 %
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.2^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3)
 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (400.22)

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 7.32 (m, 5 H, Ph); 7.25 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2 H, <i>m</i> -Ar); 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, <i>o</i> -Ar); 4.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-6); 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH ₂ Ph); 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H CH ₂ Ph); 4.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH ₂ Ar); 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH ₂ Ar); 3.99 (ddd, $J = 11.4$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H, H-4); 3.80 (s, 3 H, OCH ₃); 3.65 (dddd, $J = 15.2$ Hz, $J = 9.3$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H-8a); 3.60 (m, 1 H, H-8b); 3.57 (ddd, $J = 11.4$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1 H, H-2); 3.42 (s, 3 H, OCH ₃); 2.08 (ddq, $J = 7.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-5); 1.88 (ddd, $J = 15.4$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H-7a); 1.79 (ddd, $J = 15.4$ Hz, $J = 11.4$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H-7b); 1.65 (ddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H, H-3 _{eq}); 1.53 (ddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 11.4$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1 H, H-3 _{ax}); 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH ₃).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 159.11 (C _q , <i>p</i> -C _{Ar}); 138.57 (C _q , C _{Ph}); 130.77 (C _q , C _{Ar}); 128.94 (CH, <i>m</i> -C _{Ar}); 128.35 (CH, <i>o</i> -C _{Ph}); 127.68 (CH, <i>m</i> -C _{Ph}); 127.50 (CH, <i>p</i> -C _{Ph}); 113.80 (CH, <i>o</i> -C _{Ar}); 101.41 (CH, C-6); 77.93 (CH, C-2); 73.07 (CH ₂ , CH ₂ Ph); 69.98 (CH ₂ , CH ₂ Ar); 68.42 (CH, C-4); 66.72 (CH ₂ , C-8); 56.36 (CH ₃ , OCH ₃); 55.27 (CH ₃ , OCH ₃); 36.75 (CH, C-5); 36.04 (CH ₂ , C-7); 31.15 (CH ₂ , C-3); 9.96 (CH ₃ , CH ₃).
IR (CHCl₃):	3000 m, 2936 m, 2868 m, 1612 m, 1512 s, 1452 m, 1388 w, 1360 w, 1300 w, 1248 s, 1172 m, 1092 s, 1056 s, 1036 s, 1000 m, 908 w, 876 w, 828 w.
MS (100 °C):	400 (M ⁺ , 2.5), 368 (1.5), 292 (1.4), 261 (1.1), 247 (1.5), 232 (3.9), 180 (2.0), 150 (1.7), 141 (3.0), 137 (4.5), 121 (100.0), 91 (24.6), 77 (2.6).
HR-MS:	C ₂₄ H ₃₂ O ₅ = M ⁺ ber.: 400.2250 gef.: 400.2250

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*S*)-2-(*tert*.-Butyl-diphenylsilyloxy-ethyl)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methyl-6-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyran (**151**)



Zu einer Suspension bestehend aus 50.0 mg (0.3 mmol) Zinkiodid und 45.0 mg (0.1 mmol) des gemischten Acetals (+)-**148** in 4 ml abs. DCM werden 20.0 μ l (0.1 mmol) (Phenylthio)-trimethylsilan gegeben. Nach 2 h bei RT wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlsg. gegossen, mit DCM extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester: 1/0 \rightarrow 5/1) liefert 10 % des PMB-geschützten O,S-Acetals neben einer nicht quantifizierten Menge an entschütztem O,S-Acetal.

Ausbeute: 5.1 mg (0.01 mmol) farbloses Öl, 10 %
 $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiS}$ (626.93)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.67 (m, 4 H, Ph); 7.42 - 7.34 (m, 8 H, Ph); 7.24 (m, 2 H, *o*-Ar); 7.13 (m, 3 H, Ph); 6.84 (m, 2 H, *m*-Ar); 5.71 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-6); 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 4.45 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_2Ar); 4.25 (ddd, $J = 9.3$ Hz, $J = 3.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-4); 3.79 (m, 2 H, H-8); 3.78 (s, 3 H, OCH_3); 3.58 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1 H, H-2); 1.88 (m, 3 H, H-3/H-7); 1.58 (m, 2 H, H-5); 1.04 (s, 9 H, *t*-Bu); 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3).

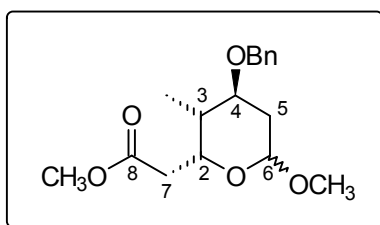
IR (CHCl_3): 3071 w, 2999 w, 2959 w, 2931 m, 2858 m, 2306 m, 1612 m, 1586 m, 1514 m, 1471 w, 1440 w, 1427 m, 1388 w, 1265 s, 1249 m, 1173 m, 1110 s, 1039 s, 969 w, 823 m.

Versuche zu Kapitel 4.6.6

Die Darstellung des analogen Benzyl-geschützten Systems erfolgte ausgehend vom äquatorialen Alkohol *rac*-**133** durch Benzylierung (\rightarrow *rac*-**134a**), Racematspaltung *via* asymmetrische Hydroborierung mit (-)-(Ipc)₂BH und PCC-Oxidation sowie Baeyer-Villiger Umlagerung. Das Baeyer-Villiger Lacton (-)-**158** konnte auf diese Weise in einer Gesamtausbeute von 27 % (e.e. = 93 %, ¹H-NMR shift Experiment mit (+)-Eu(hfc)₃ mit dem gemischten Acetal **152**) ausgehend vom Alkohol *rac*-**133** erhalten werden.¹⁸⁸

(2*R*, 3*R*, 4*S*)-4-Benzyl-6-methoxy-3-methyl-tetrahydro-pyran-2-essigsäuremethylester

(**152**)



Bei 0 °C wird ein Tropfen konz. Schwefelsäure zu einer Lösung bestehend aus 57.0 mg (0.2 mmol) des Baeyer-Villiger Lactons (-)-**158** in 2 ml abs. Methanol gegeben. Nach 1 h werden 34.0 µl (0.2 mmol) Orthoameisensäuretrimethylester zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf ges. NaHCO₃-Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester: 2/1).

Ausbeute: 67.0 mg (0.2 mmol) farbloses Öl, >99 %
C₁₇H₂₄O₅ (308.16)

Das Produkt besteht aus einem Anomerengemisch im Verhältnis ax/eq : 1/3 (¹H-NMR).
Spektroskopische Daten für das Hauptanomer aus Mischspektren.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.40 - 7.30 (m, 5 H, Ph); 4.71 (dd, *J* = 10 Hz, *J* = 3 Hz, 1 H, H-6); 4.58 (d, *J* = 12 Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.52 (d, 1 H, CH₂Ph); 4.45 (m, 1 H, H-2); 3.68 (s, 3 H, OCH₃); 3.63 (dd, *J* = 10 Hz, *J* = 3 Hz, 1 H, H-4); 3.46 (s, 3 H, OCH₃); 2.66 (dd, *J* = 15 Hz, *J* = 9 Hz, 1 H, H-7a); 2.39 (dd, *J* = 15 Hz, *J* = 5 Hz,

¹⁸⁸ Spektroskopische Daten siehe Veröffentlichung *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 1539 im Anhang

1 H, H-7b); 1.90 (m, 2 H, H-5_{eq}/H-3); 1.64 (ddd, $J = 13$ Hz, $J = 10$ Hz, $J = 3$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 0.95 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR

(50 MHz, CDCl₃ mit TMS):

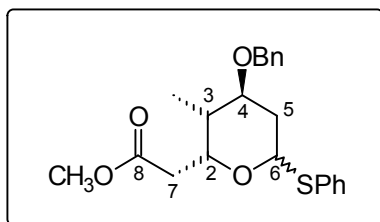
171.80 (C_q, C-8); 138.54 (C_q, C_{Ph}); 128.42 (CH, *o*-C_{Ph}); 127.58 (CH, *p*-C_{Ph}); 127.40 (CH, *m*-C_{SPH}); 100.40 (CH, C-6); 78.38 (CH, C-2); 70.44 (CH₂, CH₂Ph); 69.60 (CH, C-4); 56.24 (CH₃, OCH₃); 51.63 (CH₃, OCH₃); 37.52 (CH₂, C-7); 34.35 (CH, C-3); 31.38 (CH₂, C-5); 10.94 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃): 3028 w, 2956 m, 2936 m, 1740 s, 1496 w, 1436 m, 1300 w, 1192 w, 1144 w, 1040 m.

MS (100 °C): 308 (M⁺, 5), 230 (1), 185 (4), 170 (5), 91 (100.0), 77 (2), 65 (6).

HR-MS: C₁₇H₂₄O₅ = M⁺ ber.: 308.1624 gef.: 308.1613

(2*R*, 3*R*, 4*S*)-(4-Benzyloxy-3-methyl-6-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäuremethylester (**153**)



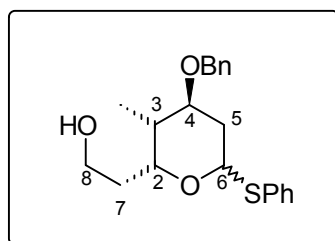
Zu einer Suspension aus 66.0 mg (0.2 mmol) des gemischten Acetals **152**, 111.3 mg (0.3 mmol) wasserfreiem Zink(II)-iodid und 85.0 mg (0.2 mmol) Tertabutylammoniumiodid in 1 ml abs 1,2-Dichlorethan werden 74.0 µl (0.4 mmol) Trimethylsilylthiophenol getropft. Die Reaktionsmischung wird 5 h auf 60 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient Cyclohexan/Essigester : 1/0 → 10/1).

Ausbeute: 77.1 mg (0.2 mmol) farbloses Öl, 93 %
C₂₃H₂₆O₄S (386.16)

Das Produkt besteht aus einem Anomerengemisch im Verhältnis ax/eq : 1/3 (¹H-NMR).
Spektroskopische Daten für das Hauptanomer aus Mischspektren.

- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.47 - 7.16 (m, 10 H, Ph/SPh); 5.26 (dd, $J = 12.2$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-6);
 4.55 (ddd, $J = 9.5$ Hz, $J = 4.3$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-2); 4.54 (s, 2 H,
 CH₂Ph); 3.64 (s, 3 H, OCH₃); 3.60 (m, 1 H, H-4); 2.66 (dd, $J = 15.4$ Hz,
 $J = 9.5$ Hz, 1 H, H-7a); 3.24 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H-7b); 2.02
 (dm, $J = 14.4$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.90 (m, 2 H, H-5_{eq}/H-3); 0.96 (d, $J = 7.2$
 Hz, 3 H, CH₃).
- ¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 171.69 (C_q, C-8); 138.36 (C_q, C_{SPh}); 135.02 (C_q, C_{Ph}); 129.98 (CH, *m*-C_{Ph});
 128.67 (CH, *o*-C_{Ph}); 128.40 (CH, *o*-C_{SPh}); 127.60 (CH, *p*-C_{Ph}); 127.38 (CH,
m-C_{SPh}); 126.57 (CH, *p*-C_{SPh}); 83.91 (CH, C-6); 80.79 (CH, C-2); 72.19
 (CH, C-4); 70.41 (CH₂, CH₂Ph); 51.67 (CH₃, OCH₃); 37.93 (CH₂, C-7);
 34.35 (CH, C-3); 30.81 (CH₂, C-5); 10.89 (CH₃, CH₃).
- IR** (CHCl₃): 3000 w, 2956 m, 2928 m, 2872 w, 1732 s, 1600 w, 1480 w, 1452 w,
 1436 m, 1384 w, 1352 w, 1292 m, 1276 m, 1192 w, 1176 w, 1140 w,
 1092 m, 1072 m, 1040 m, 988 w, 944 w.
- MS** (100 °C): 386 (M⁺, 0.68), 361 (0.5), 355 (1.0), 321 (0.8), 308 (7.5), 278 (9.5), 169
 (48.7), 167 (18.0), 149 (48.5), 115 (8.3), 111 (9.5), 95 (13.1), 91 (100.0),
 85 (5.4), 83 (5.2), 71 (10.6).
- HR-MS:** C₂₂H₂₆O₄S = M⁺ ber.: 386.1552 gef.: 386.1552

(2*R*, 3*R*, 4*S*)-2-(4-Benzylxy-3-methyl-6-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethanol (**154**)



Bei -78 °C werden langsam 0.8 ml (ca. 0.8 mmol) einer ca. 1 M Diisobutylaluminiumhydridlösung in Hexan zu einer Lösung aus 65.0 mg (0.2 mmol) des Esters **153** in 1 ml abs. THF gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78 °C gerührt und anschließend langsam auf RT erwärmt. Nach 1 h bei RT wird mit 3 ml einer 2 M Kaliumnatriumtartratlösung gequenched und über Nacht kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird DC-kontrolliert mit

MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 2/1).

Ausbeute: 55.0 mg (0.2 mmol) farbloses Öl, > 99 %
 $C_{21}H_{26}O_3S$ (358.16)

Das Produkt besteht aus einem Anomerengemisch im Verhältnis ax/eq : 1/3 (1H -NMR).
Spektroskopische Daten für das Hauptanomer aus Mischspektren.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
7.46 (m, 2 H, *o*-Ar); 7.36 - 7.20 (m, 8 H, Ph/*m*-Ar/*p*-Ar); 5.21 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-6); 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, \underline{CH}_2 Ph); 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, \underline{CH}_2 Ph); 4.16 (ddd, $J = 10.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-4); 3.71 (ddd, $J = 15.7$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H-8a); 3.69 (ddd, $J = 15.7$ Hz, $J = 11.0$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1 H, H-8b); 3.58 (dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-2); 2.03 (m, 1 H, H-7a); 2.00 (m, 1 H, H-7b); 1.91 (m, 1 H, H-5_{eq}); 1.87 (ddd, $J = 14.8$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.79 (m, 1 H, H-3); 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
138.40 (C_q , C_{Ar}); 133.63 (C_q , C_{Ph}); 131.65 (CH, *m*- C_{Ph}); 128.89 (CH, *o*- C_{Ph}); 128.45 (CH, *o*- C_{Ar}); 127.64 (CH, *p*- C_{Ph}); 127.38 (CH, *m*- C_{Ar}); 125.37 (CH, *p*- C_{Ar}); 80.77 (CH, C-6); 77.78 (CH, C-2); 75.56 (CH, C-4); 70.44 (CH_2 , \underline{CH}_2 Ph); 61.53 (CH_2 , C-8); 35.29 (CH, C-3); 34.95 (CH_2 , C-7); 11.07 (CH_3 , CH_3).

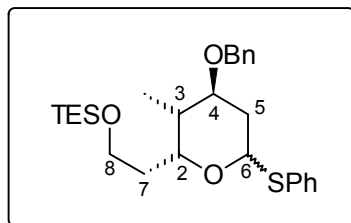
IR ($CHCl_3$): 3452 bs, 3000 m, 2968 m, 2928 m, 2880 m, 1600 w, 1480 w, 1452 w, 1440 w, 1384 w, 1352 w, 1304 w, 1236 w, 1092 s, 1072 s, 1040 s, 1004 m, 960 w, 900 w, 868 w, 836 w.

FAB: 381 ($M^+ + 23$ (Na), 27), 359 ($M^+ + 1$, 18), 249 (100), 177 (26).

MS (120 °C): 358 (M^+ , 0.7), 322 (0.8), 300 (0.7), 279 (1.0), 259 (2.0), 249 (15.9) 164 (8.8), 141 (19.4), 123 (2.3), 110 (6.1), 107 (6.3), 105 (3.1), 97 (4.2), 90 (100.0), 78 (6.2) 68 (6.2).

HR-MS: $C_{21}H_{26}O_3S = M^+$ ber.: 358.1603 gef.: 358.1606

(2*R*, 3*R*, 4*S*)-4-Benzyloxy-2-(2-triethylsilyloxy-ethyl)-3-methyl-6-phenylsulfanyl-tetrahydropyran (**155**)



Bei 0 °C werden 42.0 mg (0.1 mmol) des Alkohols **154** in 0.2 ml abs. DMF zu einer Lösung aus 26.0 mg (0.4 mmol) Imidazol und 66.0 µl (0.4 mmol) Triethylsilylchlorid in 0.1 ml abs. DMF getropft. Die Reaktionsmischung wird nach 10 min. auf RT erwärmt. Nach 3 h werden zur Vervollständigung der Reaktion 75.0 mg (1.1 mmol) Imidazol und 200.0 µl (1.2 mmol) Triethylsilylchlorid zugegeben. Nach weiteren 3 h bei RT wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mit MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung des Rohproduktes erfolgt per Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 1/0 → 5/1).

Ausbeute: 55.7 mg (0.1 mmol) farbloses Öl, 92 %
C₂₇H₄₀O₃SiS (472.76)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.49 (m, 2 H, *o*-SPh); 7.33 - 7.20 (m, 8 H, *m*-SPh/*p*-SPh/Ph); 5.18 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-6); 4.54 (s, 3 H, OCH₃); 4.14 (ddd, *J* = 9.2 Hz, 3.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-4); 3.72 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1 H, H-8a); 3.65 (m, 1 H, H-8b); 3.59 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1 H, H-2); 2.01 (dm, *J* = 13.3 Hz, 1 H, H-7a); 1.85 (m, 4 H, H-7b/H-5_{eq}/H-5_{ax}/H-3); 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃); 0.57 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).

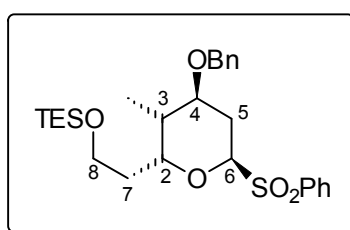
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
138.62 (C_q, C_{SPh}); 134.81 (C_q, C_{Ph}); 130.97 (CH, *m*-C_{Ph}); 128.61 (CH, *o*-C_{Ph}); 128.33 (CH, *o*-C_{SPh}); 127.51 (CH, *p*-C_{Ph}); 127.39 (CH, *m*-C_{SPh}); 126.86 (CH, *p*-C_{SPh}); 80.85 (CH, C-6); 78.05 (CH, C-2); 72.35 (CH, C-4); 70.31 (CH₂, CH₂Ph); 59.88 (CH₂, C-8); 36.20 (CH₂, C-5); 35.03 (CH, C-3); 31.31 (CH₂, C-7); 10.98 (CH₃, CH₃); 6.81 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃), 4.40 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).

IR (CHCl₃): 3064 w, 3000 m, 2956 s, 2912 s, 2876 s, 1584 w, 1480 w, 1456 m, 1440 w, 1416 w, 1384 w, 1352 w, 1308 w, 1288 w, 1236 m, 1188 w, 1096 s, 1060 s, 1040 s, 964 m, 880 w.

MS (130 °C): 364 (M^+ - 108, 0.6), 363 (1.9), 333 (1.8), 257 (12.2), 256 (56.1), 225 (4.7), 199 (2.2), 171 (5.0), 159 (15.9), 145 (2.4), 123 (13.7), 117 (17.8), 115 (9.7), 105 (4.8), 97 (12.7), 91 (100.0), 87 (8.6), 69 (4.8).

HR-MS: $C_{21}H_{35}O_3Si = M^+$ - 109 ber.: 363.2355 gef.: 363.2354
(\equiv SPh)

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*S*)-4-Benzoyloxy-3-methyl-6-phenylsulfonyl-2-(2-triethylsilyloxy-ethyl)-tetrahydro-pyran [(+)-**156eq**]



Bei 0 °C werden nacheinander 55.0 mg (0.7 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 69.0 mg (0.3 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (70 %ig) zu einer Lösung aus 33.0 mg (0.1 mmol) des *O,S*-Acetals **155** in 2.5 ml DCM gegeben. Nach 15 min. wird die Suspension auf eisgekühlte 2 N Natronlauge gegossen, mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 5/1) ermöglicht vollständige Trennung der anomeren Sulfone (eq/ax : 4/1).

Ausbeute: 33.1 mg (0.1 mmol) farbloses Öl, > 99 % (Gesamtausbeute)
 $[\alpha]_D^{20} = +63.5^\circ$ (c = 1; $CHCl_3$)
 $C_{27}H_{40}O_5SiS$ (504.76)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 7.93 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 2 H, *o*-Ar); 7.65 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, *p*-Ar); 7.54 (ddd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2 H, *m*-Ar); 7.36 - 7.29 (m, 5 H, Ph); 4.72 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-6); 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph); 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph); 4.00 (ddd, $J = 9.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-4); 3.72 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1 H, H-2); 3.46 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1 H, H-8a); 3.30 (ddd, $J = 9.9$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1 H, H-8b); 2.24 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 2.03 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-5_{ax}); 1.80 (m, 1 H, H-3); 1.71 (ddd, $J = 14.1$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1 H, H-7a); 1.45 (dddd, $J = 14.1$

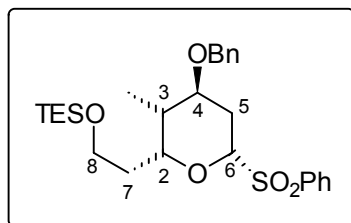
Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1 H, H-7b); 0.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH₃); 0.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.42 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 138.20 (C_q, C_{Ar}); 136.71 (C_q, C_{Ph}); 133.71 (CH, *p*-C_{Ar}); 129.61 (CH, *m*-C_{Ar}); 128.66 (CH, *m*-C_{Ph}); 128.41 (CH, *o*-C_{Ar}); 127.66 (CH, *p*-C_{Ph}); 127.35 (CH, *o*-C_{Ph}); 88.04 (CH, C-6); 76.52 (CH, C-4); 72.52 (CH, C-2); 70.45 (CH₂, CH₂Ph); 59.07 (CH₂, C-8); 35.74 (CH₂, C-7); 35.25 (CH, C-3); 22.92 (CH₂, C-5); 10.67 (CH₃, CH₃); 6.74 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 4.16 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).

IR (CHCl₃): 2956 s, 2912 m, 2876 s, 1496 w, 1448 m, 1412 w, 1384 w, 1320 s, 1288 m, 1152 s, 1068 s, 1016 m, 968 m, 884 w, 588 m, 548 m.

FAB: 527 (M⁺ + 23 (Na), 20), 505 (M⁺ + 1, 10), 255 (100), 225 (28).

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-4-Benzyloxy-3-methyl-6-phenylsulfonyl-2-(2-triethylsilyloxy-ethyl)-tetrahydro-pyran [(+)-**156ax**]



Spektroskopische Daten für das axiale-Anomer:

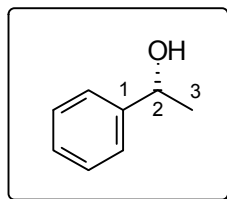
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +63.2^\circ$ (c = 0.5; CHCl₃)

C₂₇H₄₀O₅SiS (504.76)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.92 (m, 2 H, *o*-Ar); 7.65 (m, 1 H, *p*-Ar); 7.55 (m, 2 H, *m*-Ar); 7.36 - 7.29 (m, 5 H, Bn); 4.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.55 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1 H, H-6); 4.45 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.28 (ddd, $J = 11.3$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-4); 3.41 (ddd, $J = 9.3$ Hz, $J = 9.2$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-2); 3.30 (m, 2 H, H-8); 2.59 (ddd, $J = 13.1$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-5_{eq}); 1.94 (m, 1 H, H-3); 1.58 (m, 3 H, H-5_{ax}/H-7); 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH₃); 0.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.50 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).

Versuche zu Kapitel 6.3

(*R*)-Phenylethanol



Eine Suspension bestehend aus 1.0 g Lipase PS und 16.0 ml (100.0 mmol) racemischem α -Methylbenzylacetat in 1.5 l eines 0.1 M Phosphatpuffers (pH = 7) wird 48 h bei RT gerührt. Der Reaktionsverlauf wird mittels GC kontrolliert. Bei einem Umsatz nahe 50 % wird die Reaktionsmischung über Celite abfiltriert und DC-kontrolliert mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Aufkonzentration im Vakuum wird mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester : 5/1 \rightarrow 2/1) gereinigt. Das nicht ganz optisch reine, reisolierte α -Methylbenzylacetat kann erneut mit 100 mg Lipase PS in die enantiomerenreinen Verbindung überführt werden.

Ausbeute: 5.6 g (46.0 mmol) (*R*)-Phenylethanol, farblose Flüssigkeit, 46 %

e.e. > 99 % (chirales GC)

$[\alpha]_D^{20} = +45.0$ (c = 5, CH₃OH)

C₈H₁₀O (122.17)

8.8 g (54.0 mmol) (*S*)- α -Methylbenzylacetat, farblose Flüssigkeit, 54 %

e.e. = 85 % (chirales GC)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

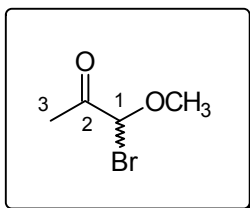
7.40-7.32 (m, 5 H, Ar); 4.84 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, H-2); 1.91 (s, 1 H, OH);

1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

145.83 (C_q, C_{Ar}); 128.51 (CH, *m*-Ar); 127.48 (CH, *p*-Ar); 125.39 (CH, *o*-Ar); 70.42 (CH, C-2); 25.16 (CH₃, C-3).

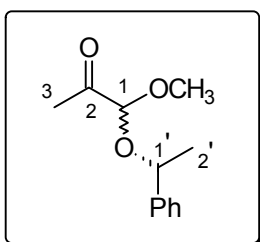
IR (CHCl₃): 3604 s, 3000 w, 2976 s, 2928 w, 2888 w, 1600 w, 1520 w, 1492 m, 1452 s, 1376 m, 1304 w, 1284 w, 1256 m, 1096 w, 1076 s, 1028 m, 1008 m, 896 m.

1-Brom-1-methoxy-2-propanon (**184**)

Unter Wasserkühlung und Lichtausschluß werden 8.1 ml (110.0 mmol) Acetylbromid zu 12.1 ml (100.0 mmol) Pyruvaldehyddimethylacetal getropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei RT gerührt, danach im Wasserstrahlvakuum destilliert (Sdp. 65 - 70 °C, 20 mbar). Aufgrund der hohen Reaktivität wurde auf eine Charakterisierung der Verbindung verzichtet.

Ausbeute: 16.0 g (96.0 mmol), farbloses Öl, 96 %.

(1*R*, 1'*R*)-1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)-propan-2-on und
(1*S*, 1'*R*)-1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)-propan-2-on (**186**)



Für die Darstellung des gemischten α -Ketoacetals werden im folgenden zwei Methoden beschrieben. Methode A ist für Ansatzgrößen bis 5 mmol geeignet, bei größeren Ansätzen sinken die Ausbeuten drastisch, daher ist Methode B als *scale up* Variante zu empfehlen.

Methode A

Bei -20 °C werden 610.0 mg (5.0 mmol) (*R*)-Phenylethanol in 7 ml abs. Diethylether mit 3.2 ml (5.1 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlsg. in Hexan deprotoniert. Nach Abkühlen auf -78 °C werden langsam 1.76 g (10.5 mmol) 1-Brom-1-methoxy-2-propanon **184** zugetropft. Die entstehende weiße Suspension wird 5 h bei -78 °C gerührt, dann auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlsg. gegossen und 3 \times mit MTB-Ether extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Konzentration im Vakuum, folgt Reinigung mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester : 5/1).

Ausbeute: 506.2 mg (2.4 mmol) farbloses Öl, 48 %
294.3 mg (2.4 mmol) Edukt ((*R*)-Phenylethanol), 48 %
borsm 96 %
C₁₂H₁₆O₃ (208.26)

Um bei den *scale up* Problemen den Einfluß der Polarität des Reaktionsmediums (Hexananteil der *n*-BuLi-Lsg.) zu untersuchen, wurde im 10 mmol Maßstab (racemisch) die Reaktionsmischung nach der Deprotonierung bei -20 °C im Ölpumpenvakuum auf ca. 2 ml aufkonzentriert, in 14 ml abs. Diethylther aufgenommen und wie oben beschrieben weiterverfahren.

(**Ausbeute:** 26 %, borsm 63 %).

Methode B

Zu einer Suspension aus 18.1 ml (150.0 mmol) (*R*)-1-Phenylethanol, 21.4 g (165.0 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat und 397.0 mg (1.5 mmol) 18-Krone-6 in 150 ml abs. Toluol wird eine Lösung aus 47.5 g (284.7 mmol) 1-Brom-1-methoxy-2-propanon in 300 ml abs. Toluol über 3 h zugetropft, so daß die Innentemperatur im Bereich zwischen -10 °C und -3 °C liegt (Eis/Kochsalz-Kältemischung). Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung weitere 3 h in diesem Temperaturbereich gehalten. (Erwärmung über 0 °C führt zu vermehrter Bildung des doppelt umgesetzten Acetals.) Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung direkt auf eine mit Cyclohexan/Triethylamin : 20/1 gepackte Säule gegeben und das Produkt mit einem Laufmittelgradienten Cyclohexan/MTB-Ether : 1/0 → 10/1, das nicht umgesetzte (*R*)-Phenylethanol anschließend mit einem Laufmittelgemisch Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1 eluiert.

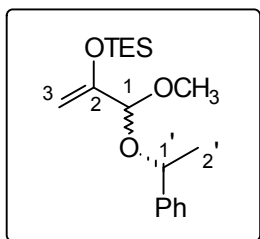
Ausbeute: 14.7 g (70.6 mmol) farbloses Öl, 47 %
7.7 g (63.1 mmol) (*R*)-Phenylethanol, 42 %
borsm 89%
C₁₂H₁₆O₃ (208.26)

Spektroskopische Daten des Diastereomergemisches

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.48-7.34 (m, 5 H, Ar); 4.87 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, H-1'); 4.68 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-1'); 4.47 (s, 1 H, H-1); 4.41 (s, 1 H, H-1); 3.39 (s, 3 H, OCH₃); 3.27 (s, 3 H, OCH₃); 2.25 (s, 3 H, H-3); 2.21 (s, 3 H, H-3); 1.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, H-2'), 1.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 204.26 (C_q , C-2); 203.92 (C_q , C-2); 142.57 (C_q , C_{Ar}); 142.00 (C_q , C_{Ar}); 128.66 (CH, <i>m</i> -Ar); 128.47 (CH, <i>m</i> -Ar); 128.07 (CH, <i>p</i> -Ar); 128.07 (CH, <i>p</i> -Ar); 126.58 (CH, <i>o</i> -Ar); 126.46 (CH, <i>o</i> -Ar); 102.36 (CH, C-1); 100.93 (CH, C-1); 75.72 (CH, C-1'); 75.36 (CH, C-1'); 55.20 (CH_3 , OCH_3); 53.96 (CH_3 , OCH_3); 24.94 (CH_3 , C-3); 24.16 (CH_3 , C-3), 23.81 (CH_3 , C-2'); 23.22 (CH_3 , C-2').
IR (CHCl_3):	3028 b sh w, 2980 m, 2932 w, 1728 s, 1492 w, 1452 m, 1420 w, 1376 m, 1356 m, 1304 w, 1264 s, 1240 m, 1108 s, 1064 s, 1028 s, 968 m, 896 w.
MS (RT):	165 (M^+ - 43, 1.5), 148 (1.0), 106 (9.5), 105 (100.0), 79 (5.2), 77 (6.3).

(1*R*,1'*R*)-[1-Methoxy-2-triethylsilyloxy-allyloxy)-ethyl]-benzol und
(1*S*,1'*R*)-[1-Methoxy-2-triethylsilyloxy-allyloxy)-ethyl]-benzol (**187**)



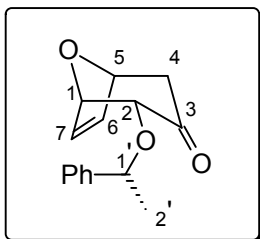
Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird eine frisch hergestellte Lithiumdiisopropylamin-Lösung (31.0 mmol in 12 ml abs. THF) zu einer Lösung aus 5.37 g (25.8 mmol) des gemischten Acetals und 6.5 ml (38.7 mmol) Triethylsilylchlorid in 20 ml abs. THF kanüliert. Anschließend werden 5.4 ml (38.8 mmol) Triethylamin zugegeben, die Reaktionsmischung langsam auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gehalten. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlsg. gegossen, 3× mit MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/MTB-Ether : 10/1).

Ausbeute: 6.92 g (23.7 mmol) farbloses Öl, 92 %
 $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ (322.52)

Spektroskopische Daten des Diastereomerengemisches

- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.41-7.26 (m, 10 H, Ar); 4.85 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, H-1'); 4.66 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, H-1'); 4.63 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-3); 4.58 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-3); 4.57 (s, 1 H, H-1); 4.49 (s, 1 H, H-1); 4.35 (d, $J = 1.0$ Hz, H-3); 4.34 (d, $J = 1.0$ Hz, H-3); 3.27 (s, 3 H, OCH₃); 3.19 (s, 3 H, OCH₃); 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, H-2'), 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-2'); 0.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.72 (q, $J = 7.9$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.68 (q, $J = 7.9$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).
- ¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
154.44 (C_q, C-2); 154.08 (C_q, C-2); 143.83 (C_q, C_{Ar}); 143.38 (C_q, C_{Ar}); 128.41 (CH, *m*-Ar); 128.32 (CH, *m*-Ar); 127.48 (CH, *p*-Ar); 127.45 (CH, *p*-Ar); 126.50 (CH, *o*-Ar); 126.43 (CH, *o*-Ar); 100.33 (CH, C-1); 98.70 (CH, C-1); 92.15 (CH₂, C-3); 91.86 (CH₂, C-3); 74.43 (CH, C-1'); 73.94 (CH, C-1'); 53.88 (CH₃, OCH₃); 52.17 (CH₃, OCH₃); 24.32 (CH₃, C-2'); 23.41 (CH₃, C-2'), 6.68 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 6.65 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 4.89 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃); 4.88 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).
- IR** (CHCl₃): 2956 s sh, 2912 m, 2876 s, 1640 m, 1492 w, 1456 m, 1412 w, 1372 m, 1256 s b, 1108 s, 1052 s, 1028 s, 968 w.
- MS** (RT): 293 (M⁺- 29, 1.3), 261 (1.4), 233 (1.9), 203 (3.3), 202 (18.6), 173 (8.4), 158 (6.9), 157 (17.0), 115 (14.9), 106 (8.9), 105 (100.0), 103 (8.8), 87 (10.2).
- HR-MS:** C₁₆H₂₅O₃Si = M⁺- 29 ber.: 293.1573 gef.: 293.1581
(≡ C₂H₅)

(1'*R*, 1*S*, 2*R*, 5*S*)-2-(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on [(+)-**44**]



Bei -95 °C werden 0.8 ml (4.5 mmol) Trimethylsilyltriflat tropfenweise zu einer Lösung bestehend aus 14.5 g (45.0 mmol) des Silylenolethers **187** und 3.2 ml (45.0 mmol) Furan in 450 ml abs. DCM gegeben. Nach 15 min. wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlg. gegossen, mit DCM extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Die diastereomeren Cycloaddukte (+)-**44** und (+)-**43** sowie das Nebenprodukt **188** lassen sich säulenchromatographisch trennen (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester : 5/1 → 2/1).

Ausbeute: 6.5 g (26.7 mmol) weißer Feststoff, 59 %
 Smp. 88 °C; $[\alpha]_D^{20} = +166.7^\circ$ (c = 1; CHCl₃)
 C₁₅H₁₆O₃ (244.11)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.39-7.26 (m, 5 H, Ar); 6.36 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-7); 6.28 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-6); 4.93 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-5); 4.82 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-1'); 4.70 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-1); 3.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, H-2); 2.68 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1 H, H-4_{ax}); 2.33 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, H-4_{eq}); 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-2').

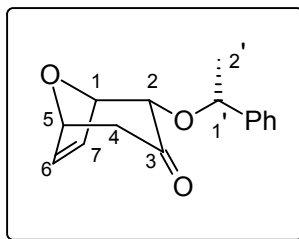
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 205.77 (C_q, C-3); 143.30 (C_q, C_{Ar}); 134.50 (CH, C-7); 131.97 (CH, C-6); 128.63 (CH, *m*-Ar); 127.93 (CH, *p*-Ar); 126.39 (CH, *o*-Ar); 82.85 (CH, C-1); 80.22 (CH, C-5); 79.20 (CH, C-1'); 78.26 (CH, C-2); 45.90 (CH₂, C-4); 24.15 (CH₃, C-2').

IR (CHCl₃): 3084 w, 3064 w, 2976 m, 2932 w, 2868 w, 1724 s, 1600 w, 1492 w, 1452 m, 1408 w, 1376 w, 1328 m, 1280 w, 1228 m, 1176 w, 1144 m, 1100 s, 1076 m, 1044 s, 996 w, 968 s, 936 w, 896 m, 852 m, 828 w.

MS (RT): 244 (M⁺, 0.5), 215 (1.4), 191 (0.4), 172 (0.4), 140 (19.4), 111 (2.6), 106 (12.3), 105 (100.0), 101 (16.3), 91 (2.8), 79 (6.2), 77 (7.1), 68 (8.1).

HR-MS: C₁₅H₁₆O₃ = M⁺ ber.: 244.1099 gef.: 244.1098

(1'*R*, 1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on [(+)-**43**]



Ausbeute: 0.87 g (3.5 mmol) weißer Feststoff, 8 %
 Smp. 91 °C; $[\alpha]_D^{20} = +93.9^\circ$ (c = 1; CHCl₃)
 C₁₅H₁₆O₃ (244.11)

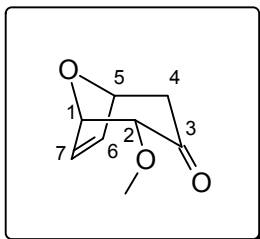
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.42-7.26 (m, 5 H, Ar); 6.37 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-7); 6.29 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-6); 5.04 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-5); 4.95 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-1); 4.75 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-1'); 4.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H-2); 2.62 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H-4_{ax}); 2.32 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, H-4_{eq}); 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-2').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 202.96 (C_q, C-3); 142.54 (C_q, C_{Ar}); 134.64 (CH, C-7); 131.77 (CH, C-6); 128.49 (CH, *m*-Ar); 127.77 (CH, *p*-Ar); 126.34 (CH, *o*-Ar); 82.69 (CH, C-1); 78.90 (CH, C-5); 78.30 (CH, C-1'); 77.06 (CH, C-2); 45.70 (CH₂, C-4); 23.67 (CH₃, C-2').

IR (CHCl₃): 3084 w, 3064 w, 2976 m, 2932 w, 2868 w, 1724 s, 1600 w, 1492 w, 1452 m, 1408 w, 1376 w, 1328 m, 1280 w, 1228 m, 1176 w, 1144 m, 1100 s, 1076 m, 1044 s, 996 w, 968 s, 936 w, 896 m, 852 m, 828 w.

MS (RT): 244 (M⁺, 0.4), 222 (0.5), 211 (0.4), 191 (0.4), 176 (0.3), 168 (1.2), 155 (1.4), 140 (10.2), 122 (7.1), 105 (100.0), 99 (6.5), 91 (4.7), 79 (15.5), 68 (6.9).

HR-MS: C₁₅H₁₆O₃ = M⁺ ber.: 244.1099 gef.: 244.1098

2 α -Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**188**)

Ausbeute: 0.55 g (3.6 mmol) farbloses Öl, kristallisiert im Kühlschrank, 8 %
C₈H₁₀O₃ (154.06)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
5.04 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-7); 5.02 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-6); 3.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, H-2); 3.59 (s, 3 H, OCH₃); 2.78 (dd, $J = 15.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1 H, H-4_{ax}); 2.37 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H, H-4_{eq}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
204.54 (C_q, C-3); 134.69 (CH, C-7); 131.50 (CH, C-6); 86.96 (CH, C-2); 79.29 (CH, C-1); 78.42 (CH, C-5); 59.74 (CH₃, OCH₃); 45.91 (CH₂, C-4).

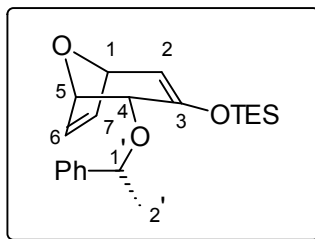
IR (CHCl₃): 3084 w, 3000 m, 2968 m, 2932 m, 2832 m, 1724 s, 1444 w, 1408 w, 1336 m, 1284 w, 1228 m, 1172 m, 1116 s, 1044 m, 1008 m, 960 s, 912 m, 884 m, 868 m, 848 m, 824 m.

MS (RT): 154 (M⁺, 100.0), 139 (8.0), 125 (5.0), 111 (17.0), 105 (29.7), 94 (25.6), 82 (35.6), 81 (59.6), 72 (25.5), 69 (9.3), 68 (9.4).

HR-MS: C₈H₁₀O₃ = M⁺ ber.: 154.0630 gef.: 154.0634

(1'*R*, 1*R*, 4*R*, 5*S*)-4-(1'-Phenylethoxy)-3-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien

[(+)-189]



Zu einer Lösung bestehend aus 2.56 g (10.5 mmol) des bicyclischen Ketons (+)-**44** und 2.8 ml (16.8 mmol) Triethylsilylchlorid in 24 ml abs. THF werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1.3 eq Lithiumdiisopropylamin in 8 ml abs. THF (frisch hergestellt aus 1.9 ml (13.6 mmol) Diisopropylamin und 8.5 ml (13.6 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlsg. in Hexan) getropft. Nach beendeter Zugabe werden 6.4 ml (46.3 mmol) abs. Triethylamin zugegeben. Nach 3 h wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlsg. gegossen, 3 \times mit MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Petrolether/Diethylether/Triethylamin : 100/0/5 \rightarrow 100/20/5) gereinigt.

Ausbeute: 3.73 g (10.4 mmol) farbloses Öl, > 99 %

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +140.2^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3)

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ (358.20)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

7.36-7.28 (m, 5 H, Ar); 6.64 (dd, $J = 6.1\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-6); 6.04 (dd, $J = 6.1\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-7); 5.29 (d, $J = 4.6\text{ Hz}$, 1 H, H-2); 4.72 (q, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1 H, H-1'); 4.63 (dd, $J = 4.6\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-1); 4.56 (dd, $J = 6.0\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-5); 3.97 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1 H, H-4); 1.41 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3 H, H-2'); 1.01 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 0.71 (q, $J = 7.9\text{ Hz}$, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):

149.52 (C_q , C-3); 144.43 (C_q , C_{Ar}); 141.06 (CH, C-2); 128.53 (CH, *m*-Ar); 127.82 (CH, *p*-Ar); 127.57 (CH, C-6); 126.51 (CH, *o*-Ar); 108.47 (CH, C-7); 80.00 (CH, C-1); 76.53 (CH, C-5); 75.42 (CH, C-1'); 73.41 (CH, C-4); 24.09 (CH_3 , C-2'); 6.71 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); -5.09 (CH_2 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

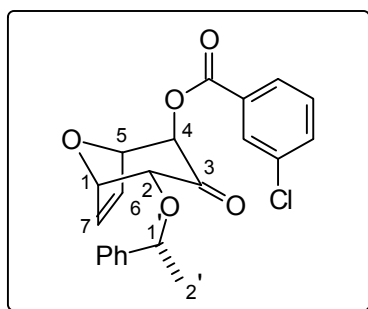
IR (CHCl_3): 2960 s, 2912 m, 2876 m, 1636 s, 1492 w, 1452 m, 1412 w, 1352 m, 1312 m, 1280 m, 1240 m, 1088 s, 1052 s, 1008 m, 976 w, 924 m, 872 s, 848 m, 820 w.

MS (RT): 358 (M^+ , 3.4), 262 (1.6), 254 (12.9), 225 (12.9), 223 (18.2), 195 (7.2), 179 (3.4), 149 (2.5), 115 (8.0), 105 (100.0), 87 (18.5), 77 (4.2).

HR-MS: $C_{21}H_{30}O_3Si = M^+$ ber.: 358.1964 gef.: 358.1953

3-Chlorbenzoesäure 3-oxo-2 α -(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-4 β -yl ester

(192)



Eine Suspension aus 53.0 mg (0.6 mmol) $NaHCO_3$ und 35.1 mg (0.2 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (70 %ig) in 0.8 ml Pentan wird 10 min. bei RT gerührt, bevor bei 0 °C eine Lösung aus 50.0 mg (0.1 mmol) des Silylenolethers **189** in 0.5 ml Pentan zugegeben wird. Nach 3 h werden die Feststoffe abfiltriert, mit Ether gewaschen und das Filtrat eingengt. Säulenchromatographie (PE/E : 5/1) liefert neben 37 % des unten charakterisierten α -Hydroxyketons **190**, das Benzoat als Nebenprodukt.

Ausbeute: 6.2 mg (0.02 mmol), 11 %
 $C_{22}H_{19}O_5Cl$ (398.84)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 7.94 (dd, $J = 1.7$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H, H-2_{Bz}); 7.87 (ddd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-6_{Bz}); 7.54 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-4_{Bz}); 7.37 (m, 6 H, Ph/H-5_{Bz}); 6.60 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-6); 6.30 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-7); 5.05 (m, 1 H, H-5); 5.03 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-4_{eq}); 4.86 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, H-1'); 4.73 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-1); 4.27 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, H-2); 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-2').

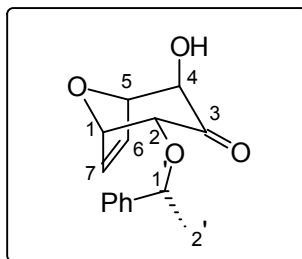
IR ($CHCl_3$): 2960 m, 2928 s, 2856 m, 1736 s, 1596 w, 1576 m, 1492 m, 1452 m, 1428 m, 1376 w, 1336 m, 1316 m, 1288 s, 1256 s, 1164 m, 1112 s, 1068 s, 1008 m, 972 m, 916 m, 892 m, 860 w, 828 w.

FAB: 421 ($M^+ + 23$ (Na), 16), 391 (32), 167 (40), 149 (100).

HR-MS: $C_{22}H_{19}O_5Cl = M^+$ ber.: 398.0921 gef.: 398.0922

(1'R, 1S, 2R, 4R, 5R)-4-Hydroxy-2-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

[(+)-190]



Zur α -Hydroxylierung des Triethylsilylenolethers wurden zwei äquivalente Methoden gefunden:

Methode A: DDO-Oxidation

In einem 1-l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer werden 30 ml Aceton, 40 ml Wasser und 9.1 g Natriumhydrogencarbonat vorgelegt. Bei 0 °C werden 18.75 g Caroot in 3 Portionen zugegeben und 5 min. gerührt. Anschließend wird die acetonische Dimethyldioxiranlösung bei 0 °C und ca. 130 mbar über einen Trockeneiskondensator in einen mit flüssigen Stickstoff gekühlten 2-Halskolben destilliert. Nach 1.5-2 h, mit beginnender Eisabscheidung am Kondensator, wird die Destillation beendet und die feste acetonische DDO-Lsg. auf -78 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 270.0 mg (0.75 mmol) des Silylenolethers (+)-**189** in 2 ml THF zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht auf RT erwärmt. Bei kleineren Ansätzen kann die Reaktionslösung direkt auf eine Säule gegeben werden, bei größeren Ansätzen empfiehlt sich vorheriges Trocknen mit Natriumsulfat. Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester : 5/1 \rightarrow 2/1) liefert das α -Hydroxyketon (+)-**190** und 12 % des TES-geschützten α -Hydroxyketons (+)-**196**.

Ausbeute: 146.2 mg (0.56 mmol) (+)-**190**, weißer Feststoff 75 %
 35 mg (0.09 mmol) (+)-**196** (analytische Daten siehe unten), 12 %
 Smp. 84 - 86 °C; $[\alpha]_D^{20} = +74.7^\circ$ (c = 1; CHCl₃)
 C₁₅H₁₆O₄ (260.29)

Methode B: Rubottom-Oxidation

Bei 0 °C werden 1.65 g (6.7 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (70 %ig) zu einer Lösung aus 2.18 g (6.1 mmol) des Triethylsilylenolethers (+)-**189** in 18 ml THF/H₂O (v/v = 1/1) gegeben. Nach 1 h bei 0 °C wird eine weitere Stunde bei RT gerührt, bevor bei 0 °C langsam 470 μ l (6.1 mmol) Trifluoressigsäure zugetropft werden. Die Reaktion wird auf RT erwärmt und weitere 4 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird 2 \times mit 2 N Natronlauge geschüttelt, 5 \times mit MTB-Ether reextrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Aufkonzentrieren im

Vakuum fällt das Produkt bereits GC-rein aus. Säulenchromatographie kann mit Cyclohexan/Essigsäure : 2/1 erfolgen.

Ausbeute: 1.25 g (4.8 mmol) (+)-**190**, 79 %
[α]_D²⁰ = +74.7° (c = 1; CHCl₃)
C₁₅H₁₆O₄ (260.29)

Die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Resonanzen wurde durch ein C-H-COSY und HMBCGS (400 MHz mit TMS) ermöglicht.

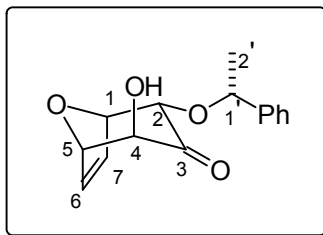
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.38 - 7.29 (m, 5 H, Ar); 6.47 (ddd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H, H-7); 6.18 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-6); 4.80 (ddd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H, H-5); 4.78 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-1'); 4.63 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-1); 4.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, H-2); 3.76 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-4); 3.1 - 2.9 (bs, 1 H, OH); 1.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-2').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
204.95 (C_q, C-3); 143.03 (C_q, C_{Ar}); 135.16 (CH, C-7); 130.38 (CH, C-6); 128.68 (CH, *o*-Ar); 128.04 (CH, *p*-Ar); 126.38 (CH, *m*-Ar); 82.95 (CH, C-5); 80.87 (CH, C-2); 80.39 (CH, C-1); 79.24 (CH, C-1'); 70.41 (CH, C-4); 24.06 (CH₃, C-2').

IR (CHCl₃): 3600 w, 3556 m, 3028 m, 2980 m, 2932 m, 1736 s, 1492 m, 1452 m, 1376 m, 1320 w, 1280 w, 1232 m, 1112 s, 1076 m, 1032 s, 984 m, 968 m, 916 m, 876 m, 860 m, 824 m.

MS (70 °C): 199 (M⁺ - 61, 1.5), 192 (1.4), 177 (2.7), 156 (2.6), 155 (1.8), 138 (16.8), 122 (8.4), 107 (21.7), 106 (14.0), 105 (100.0), 91 (10.1), 79 (21.3), 77 (18.3), 69 (10.8).

HR-MS: C₇H₇O₄ = M⁺- 105 ber.: 155.0344 gef.: 155.0346
(≡ PhCHCH₃)

4 β -Hydroxy-2 α -(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (254)

Analog der obigen Vorschrift der Rubottom-Oxidation (Methode B) wurde die Reaktion mit dem diastereomeren und racemischen Triethylsilylenolether im 1 mmol-Maßstab durchgeführt.

Ausbeute: 198 mg (0.76 mmol) farbloses Öl, kristallisiert im Eisfach 76 %
 $C_{15}H_{16}O_4$ (260.29)

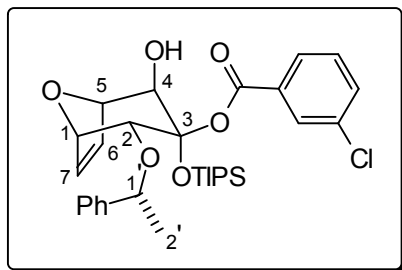
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 7.41 - 7.27 (m, 5 H, Ar); 6.51 (ddd, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H, H-7); 6.23 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-6); 5.01 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-1); 4.87 (ddd, $J = 3.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H, H-5); 4.75 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, H-1'); 4.41 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, H-2); 3.79 (bs, 1 H, H-4); 2.69 (bs, 1 H, OH); 1.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-2').

IR ($CHCl_3$): 3556 w sh, 2968 m, 2928 m, 2872 w, 2856 w, 1736 s, 1492 w, 1452 m, 1376 m, 1320 w, 1280 w, 1260 w, 1228 m, 1100 s, 1072 m, 1036 s, 968 m, 940 w, 908 w, 876 w, 852 w, 824 w.

MS (70 °C): 164 (M^+ - 96, 1.2), 156 (1.8), 155 (1.0), 138 (9.4), 105 (100.0), 79 (5.6), 77 (7.2), 69 (7.6).

HR-MS: $C_7H_7O_4 = M^+ - 105$ ber.: 155.0344 gef.: 155.0341

3-Chloro-benzoesäure 2-hydroxy-3-triisopropylsilyloxy-4-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo [3.2.1]oct-6-en-3-yl ester (**194**)



Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 130.0 mg (0.5 mmol) *m*-CPBA (70 %ig) zu einer Lösung aus 200.2 mg (0.5 mmol) des TIPS-Silylenolethers **233** in 0.5 ml DCM gegeben. Nach 3 h werden weitere 260.0 mg (1.0 mmol) *m*-CPBA zugegeben und 7 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird bis auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, dann auf 2 N NaOH gegossen, die organische Phase mit DCM verdünnt und erneut mit 2 N NaOH gewaschen. Nach Extraktion der vereinten wäßrigen Phasen mit DCM wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt erweist sich bei der säulenchromatographischen Reinigung als instabil, konnte aber als Ester-acetal **194** identifiziert werden.

Ausbeute: 88.3 mg (0.2 mmol) farbloses Öl, 33 %
 $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{SiCl}$ (561.19)

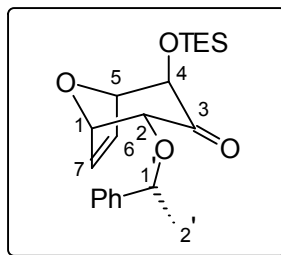
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 8.06 (m, 1 H, H-2_{Ar}); 7.98 (ddd, $J = 7.9\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, $J = 1.0\text{ Hz}$, 1 H, H-4_{Ar}); 7.55 (ddd, $J = 8.0\text{ Hz}$, $J = 2.1\text{ Hz}$, $J = 1.0\text{ Hz}$, 1 H, H-5_{Ar}); 7.40 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1 H, H-6_{Ar}); 7.34 (m, 5 H, Ph); 6.27 (dd, $J = 6.0\text{ Hz}$, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1 H, H-7); 6.13 (dd, $J = 6.0\text{ Hz}$, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1 H, H-6); 4.91 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1 H, H-5); 4.75 (bs, 1 H, H-4); 4.68 (q, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1 H, H-1'); 4.20 (dd, $J = 3.9\text{ Hz}$, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1 H, H-1); 3.86 (d, $J = 3.9\text{ Hz}$, 1 H, H-2); 3.31 (s, 1 H, OH); 1.48 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3 H, H-2'); 1.18 (m, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 1.12 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

IR (CHCl_3): 3594 w, 2946 s, 2893 w, 2868 s, 1723 s, 1599 w, 1576 w, 1466 m, 1428 w, 1350 m, 1331 m, 1290 s, 1255 s, 1161 m, 1132 s, 1102 s, 1073 s, 1013 m, 975 w, 951 w, 922 w, 884 m.

FAB: 524 (M^+ - 48, 20), 429 (30), 401 (65), 389 (78), 355 (100).

(1'R, 1S, 2R, 4R, 5R)-2-(1'-Phenylethoxy)-4-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

[(+)-195]



Bei 0 °C wird eine Lösung aus 0.92 g (13.5 mmol) Imidazol in 5 ml abs. DMF mit 1.7 ml (10.1 mmol) Triethylsilylchlorid versetzt. Nach 10 min. wird eine Suspension aus 1.73 g (6.67 mmol) des Alkohols (+)-190 in 3 ml abs. DMF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird je 30 min. bei 0 °C und RT gerührt, dann auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlsg. gegossen, 3 × mit MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Petrolether/Diethylether/Triethylamin : 100/0/5 → 100/10/5).

Ausbeute: 2.2 g (5.9 mmol) weißer Feststoff, 96 %
 Smp. 55-56 °C; $[\alpha]_D^{20} = +84.8^\circ$ (c = 1, CHCl₃)
 C₂₁H₃₀O₄Si (374.55)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.36 - 7.26 (m, 5 H, Ar); 6.48 (ddd, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H-7); 6.17 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-6); 4.77 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, H-1'); 4.71 (m, 1 H, H-5); 4.64 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-1); 4.29 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, H-2); 3.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-4); 1.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, H-2'); 0.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.61 (q, $J = 7.8$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 204.92 (C_q, C-3); 143.12 (C_q, C_{Ar}); 135.66 (CH, C-7); 130.84 (CH, C-6); 128.64 (CH, *o*-Ar); 127.98 (CH, *p*-Ar); 126.42 (CH, *m*-Ar); 83.70 (CH, C-5); 81.37 (CH, C-2); 80.35 (CH, C-1); 79.06 (CH, C-1'); 76.47 (CH, C-4); 24.06 (CH₃, C-2'); 6.61 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 4.52 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).

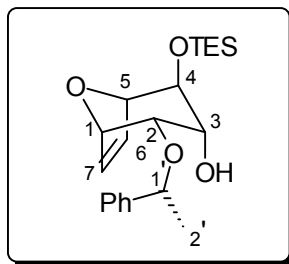
IR (CHCl₃): 2960 s, 2912 m, 2876 m, 1732 s, 1492 w, 1452 m, 1412 w, 1376 w, 1324 w, 1280 w, 1240 m, 1100 s, 1064 s, 1004 m, 976 m, 936 w, 916 w, 884 w, 820 s.

MS (80 °C): 374 (M⁺, 0.6), 278 (0.8), 270 (2.5), 249 (1.6), 223 (25.2), 202 (14.7), 173 (59.3), 155 (2.8), 138 (7.6), 115 (9.6), 105 (100.0), 87 (10.9), 81 (9.0).

HR-MS: C₂₁H₃₀O₄Si = M⁺ ber.: 374.1913 gef.: 374.1914

EA: ber.: C: 67.34 H: 8.07 gef.: C: 67.17 H: 8.07

(1'*R*, 1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-2-(1'-Phenylethoxy)-4-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol [(+)-**196**]



Eine Suspension aus 1.0 g (2.67 mmol) des Ketons (+)-**195** und 0.9 g (2.7 mmol) Certrichloridpentahydrat in 6.5 ml THF und 13.0 ml Methanol wurde bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ portionsweise mit 0.2 g (5.3 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktion wird langsam auf RT erwärmt, auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlg. gegossen, $5 \times$ mit MTB-Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1).

Ausbeute: 1.0 g (2.67 mmol) weißer Feststoff, > 99 %
 Smp. $135\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29.6^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3)
 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$ (376.57)

Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Resonanzen wurde durch ein C-H-COSY (400 MHz mit TMS) ermöglicht.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.37 - 7.26 (m, 5 H, Ph); 6.36 (ddd, $J = 6.2\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, $J = 0.8\text{ Hz}$, 1 H, H-7); 6.20 (dd, $J = 6.2\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-6); 4.58 (q, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1 H, H-1'); 4.56 (ddd, $J = 1.8\text{ Hz}$, $J = 1.4\text{ Hz}$, $J = 0.8\text{ Hz}$, 1 H, H-5); 4.32 (bd, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1 H, H-1); 3.98 (ddd, $J = 5.6\text{ Hz}$, $J = 3.0\text{ Hz}$, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1 H, H-3); 3.84 (dd, $J = 5.6\text{ Hz}$, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1 H, H-2); 3.65 (dd, $J = 1.4\text{ Hz}$, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1 H, H-4); 2.60 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$, 1 H, OH); 1.45 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1 H, H-2'); 0.95 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 0.62 (q, $J = 7.9\text{ Hz}$, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 142.93 (C_q , C_{Ar}); 133.49 (CH, C-7); 132.71 (CH, C-6); 128.65 (CH, *o*-Ar); 128.06 (CH, *p*-Ar); 126.24 (CH, *m*-Ar); 83.68 (CH, C-5); 78.57 (CH, C-1); 76.81 (CH, C-1'); 71.97 (CH, C-3); 71.68 (CH, C-2); 69.85 (CH, C-4); 24.14 (CH_3 , C-2'); 6.79 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 4.68 (CH_2 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

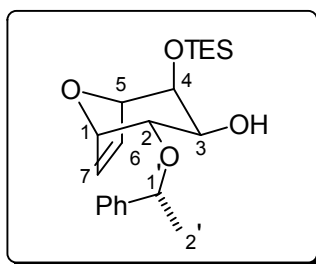
IR (CHCl₃): 3532 b, w, 3000 m, 2956 s, 2912 m, 2876 s, 1492 w, 1456 m, 1412 w, 1396 w, 1376 m, 1336 w, 1304 m, 1280 m, 1240 m, 1080 s, 1036 s, 1004 s, 960 m, 940 m, 912 m, 876 s, 816 s.

MS (RT): 376 (M⁺, 2.8), 347 (26.9), 299 (9.6), 282 (19.9), 253 (15.6), 243 (37.8), 225 (14.5), 224 (10.0), 223 (43.4), 211 (32.5), 203 (100.0), 187 (18.3), 175 (89.5), 173 (99.9), 165 (86.2), 157 (49.8), 145 (81.2), 138 (18.1), 105 (100.0), 87 (20.0), 77 (39.7).

HR-MS: C₂₁H₃₂O₄Si = M⁺ ber.: 376.2070 gef.: 376.2072

EA: ber.: C: 66.98 H: 8.56 gef.: C: 66.95 H: 8.55

2 α -(1'-Phenylethoxy)-4 β -triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 β -ol (**197**)



Bei 109 °C werden 0.1 ml Methanol zu einer Lösung bestehend aus 50.0 mg (0.1 mmol) des Ketons **195** und 19 mg (0.5 mmol) Natriumborhydrid in 1.5 ml abs. Toluol gegeben. Nach 1 h Rückfluß wird die Reaktionsmischung auf gesättigte NaHCO₃-Lsg. gegossen, mit Diethylether extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1) liefert 17.9 mg (0.05 mmol, 35.5 %) des axialen Alkohols **196** und 18.0 mg (0.05 mmol, 35.5 %) des äquatorialen Alkohols **197**.

Ausbeute: 35.9 mg (0.1 mmol) säulenchromatographisch trennbares Gemisch des axialen **196** (spektroskopische Daten siehe oben) und äquatorialen Alkohols **197** (1:1), 71 % Gesamtausbeute
C₂₁H₃₂O₄Si (376.57)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.34 - 7.26 (m, 5 H, Ar); 6.15 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-7); 6.12 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-6); 4.72 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-5); 4.57 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-1'); 4.16 (dd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-1); 3.84 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1 H, H-3); 3.58 (bd, *J* = 5.0 Hz,

1 H, H-4); 3.46 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H-2); 3.08 (bs, 1 H, OH); 1.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-2'); 1.01 (t, $J = 7.9$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.68 (q, $J = 7.9$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).

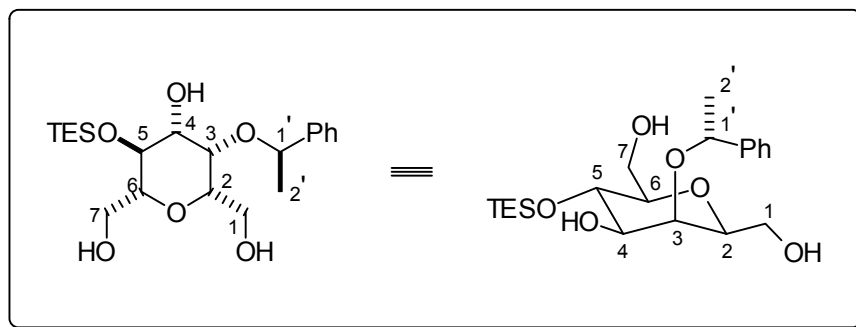
IR (CHCl₃): 3604 s, 3084 w, 3064 w, 3000 m, 2976 s, 2928 m, 2892 w, 1492 m, 1452 s, 1376 m, 1328 w, 1284 w, 1252 m, 1188 w, 1076 s, 1069 m, 1028 m, 1008 m, 896 m, 604 w, 540 w.

MS (70 °C): 376 (M⁺, 0.6), 347 (3.7), 293 (5.5), 253 (12.7), 243 (4.9), 225 (43.8), 211 (8.9), 203 (10.3), 196 (6.8), 175 (19.8), 157 (5.2), 145 (18.3), 115 (48.9), 105 (100.0), 97 (16.1), 92 (17.2), 87 (19.9), 81 (21.2), 75 (8.7).

HR-MS: C₂₁H₃₂O₄Si = M⁺ ber.: 376.2070 gef.: 376.2072

2β,6β-Bis-hydroxymethyl-3β-(1'-phenylethoxy)-5α-triethylsilyloxy-tetrahydropyran-4β-ol

(200)



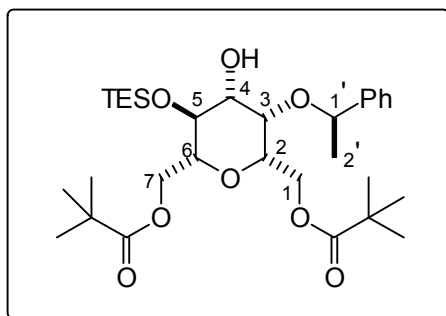
Bei -95 °C wird 1 min. ein Ozonstrom (100 l/h) durch eine Lösung bestehend aus 100.0 mg (0.27 mmol) des bicyclischen Ketons **195** in 3 ml abs. DCM und 0.3 ml abs. Methanol geleitet. Anschließend werden 20.0 mg ((0.5 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und die Reaktion langsam bis auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlg. gegossen, mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (MTB-Ether/Cyclohexan : 1/1).

Ausbeute: 68.2 mg (0.17 mmol) hygroskopischer farbloser Feststoff, 62 %
C₂₁H₃₆O₆Si (412.23)

Die Zuordnung der Kernresonanzsignale erfolgte anhand HH-COSY, CH-COSY, HMQC, HMBC, ROESY, NOESY und TOCSY (500 MHz, CDCl₃ mit TMS) und NOE (eingetrahlt auf H-5, $\delta = 3.74$ ppm (400 MHz, CDCl₃ mit TMS)).

- ¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.38 - 7.27 (m, 5 H, Ph); 4.91 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, H-1'); 3.90 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1 H, H-5); 3.86 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-7a); 3.74 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-3); 3.71 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1 H, H-7b); 3.60 (ddd, $J = 8.7$ Hz, $J = 5.2$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1 H, H-4); 3.56 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H-1a); 3.39 (ddd, $J = 6.9$ Hz, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-2); 3.25 (ddd, $J = 9.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-6); 3.18 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1 H, H-1b); 2.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, CHOH); 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, H-2'); 1.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.69 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).
- ¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
142.78 (C_q, C_{Ph}); 128.58 (CH, *o*-C_{Ph}); 128.09 (CH, *p*-C_{Ph}); 127.05 (CH, *m*-C_{Ph}); 80.79 (CH, C-6); 79.16 (CH, C-1'); 78.73 (CH, C-2); 77.12 (CH, C-4); 74.47 (CH, C-3); 70.34 (CH, C-5); 62.65/62.43 (CH₂, C-1/C-7); 23.21 (CH₃, C-2'); 6.91 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.22 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).
- IR** (CHCl₃): 3595 b m, 3453 b w, 2999 m, 2958 s, 2913 m, 2878 s, 1603 w, 1493 w, 1456 w, 1413 w, 1377 w, 1306 w, 1281 m, 1238 s, 1097 s, 1072 s, 1011 s, 978 m, 935 m, 881 w, 839 m.
- MS** (130 °C): 412 (M⁺, 1.2), 307 (5.2), 280 (19.3), 279 (100.0), 261 (9.9), 243 (52.1), 225 (8.0), 213 (6.3), 201 (5.1), 187 (8.8), 185 (11.2), 174 (14.5), 170 (36.3), 166 (22.2), 159 (40.9), 157 (18.6).
- HR-MS:** C₂₁H₃₆O₆Si = M⁺ ber.: 412.2281 gef.: 412.2282

2,2-Dimethyl-propionsäure 6 β -(2,2-dimethyl-propionyloxymethyl)-4 β -hydroxy-3 β -(1'-phenylethoxy)-5 α -triethylsilyloxy-tetrahydro-pyran-2 β -yl methyl ester (**201**)



Bei 0 °C werden 35.0 μ l (0.3 mmol) Pivaloylchlorid zu einer Lösung bestehend aus 52.0 mg (0.13 mmol) des Triols **200** in 130 μ l abs. DCM und 130 μ l Pyridin getropft. Die Reaktion wird 2 h bei 0 °C und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird direkt auf die Säule gegeben und mit Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1 eluiert.

Ausbeute: 42.2 mg (0.07 mmol) farbloses Öl, 57 %
C₃₁H₅₂O₈Si (580.83)

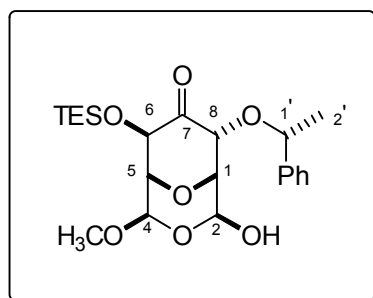
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.34 - 7.28 (m, 5 H, Ph); 4.85 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, H-1'); 4.54 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H, H-7a); 4.06 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H-1a); 4.01 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1 H, H-7b); 3.90 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1 H, H-5); 3.72 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H-3); 3.70 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H-1b); 3.56 (m, 1 H, H-4); 3.49 (ddd, $J = 6.8$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H-2); 3.33 (ddd, $J = 9.3$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H, H-6); 1.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-2'); 1.21 (s, 9 H, *t*-Bu); 1.09 (s, 9 H, *t*-Bu); 1.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.71 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
178.30 (C_q, C=O); 177.94 (C_q, C=O); 143.14 (C_q, C_{Ph}); 128.46 (CH, *o*-Ph); 127.73 (CH, *p*-Ph); 126.52 (CH, *m*-Ph); 78.84 (CH, C-2); 78.64 (CH, C-1'); 76.79 (CH, C-6); 75.96 (CH, C-4); 74.52 (CH, C-5); 70.28 (CH, C-3); 63.28/63.25 (CH₂, C-1/C-7); 38.85/38.60 (C_q, C(CH₃)₃); 27.20/27.05 (CH₃, C(CH₃)₃); 23.69 (CH₃, C-2'); 6.90 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.28 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).

IR (CHCl₃): 3607 bw, 2960 s, 2935 m, 2910 m, 2877 m, 1723 s, 1480 m, 1458 m, 1397 m, 1368 m, 1285 m, 1233 m, 1169 s, 1112 s, 1077 s, 1032 m, 1013 m, 938 w, 880 w.

FAB: 604 ($M^+ + 24$ (H, Na), 24), 581 ($M^+ + 1$ (H), 7), 551 (23), 477 (100), 447 (28).

2 β -Hydroxy-4 β -methoxy-8 α -(1'-phenyl-ethoxy)-6 β -triethylsilyloxy-3,9-dioxabicyclo[3.3.1]-nonan-7-on (**202**)



Bei -95 °C wird 3 min. ein Ozonstrom (100 l/h) durch eine Lösung bestehend aus 124.0 mg (0.3 mmol) des bicyclischen Ketons in 3.7 ml abs. DCM und 0.4 ml abs. Methanol geleitet. Das überschüssige Ozon wird mit Stickstoff ausgetrieben, die Reaktionsmischung mit 6.8 mg (0.2 mmol) Natriumborhydrid versetzt und langsam bis auf 0 °C erwärmt. Die Suspension wird auf gesättigte NaHCO_3 -Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1 \rightarrow 2/1).

Ausbeute: 52.2 mg (0.12 mmol) farbloses Öl, 36 %
 $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Si}$ (438.59)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.36 - 7.23 (m, 5 H, Ph); 5.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H-2); 4.73 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, H-1'); 4.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H-4); 4.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H-1); 4.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, H-5); 4.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-8); 3.93 (bs, 1 H, H-6); 3.62 (s, 3 H, OCH_3); 1.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-2'); 0.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 0.56 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

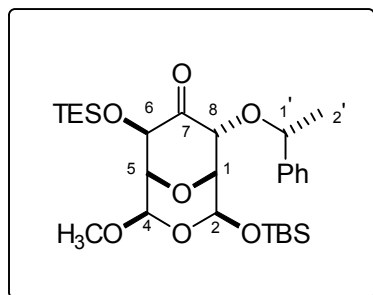
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 202.64 (C_q , C-7); 142.34 (C_q , C_{Ph}); 128.76 (CH, *o*-Ph); 128.20 (CH, *p*-Ph); 126.33 (CH, *m*-Ph); 96.11 (CH, C-2); 94.28 (CH, C-4); 78.65 (CH, C-1'); 77.81 (CH, C-6); 76.27 (CH, C-8); 74.31 (CH, C-5); 73.93 (CH, C-1); 56.35 (CH_3 , OCH_3), 24.06 (CH_3 , C-2'); 6.58 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 4.50 (CH_2 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

IR (CHCl₃): 3536 w, 2959 s, 2936 m, 2913 m, 2878 m, 1742 s, 1493 w, 1454 m, 1414 w, 1378 w, 1346 w, 1281 w, 1238 w, 1188 w, 1148 w, 1105 s, 1073 s, 1052 s, 1028 s, 1015 m, 975 m, 930 w, 912 w.

MS (120 °C): 408 (M⁺- 30, 0.5), 379 (1.0), 303 (2.4), 287 (12.3), 257 (2.9), 241 (16.2), 201 (9.6), 185 (8.2), 168 (4.6), 149 (13.3), 131 (7.9), 108 (18.4), 105 (100.0), 79 (13.7), 75 (19.2).

HR-MS: C₂₁H₃₂O₆Si = M⁺- 30 ber.: 408.1968 gef.: 408.1965
(≡ OCH₂)

2β-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-4β-methoxy-8α-(1'-phenyl-ethoxy)-6β-triethylsilyloxy-3,9-dioxabicyclo[3.3.1]-nonan-7-on (**203**)



Bei 0 °C werden 143.0 µl (0.6 mmol) TBSOTf zu einer Lösung aus 47.9 mg (0.12 mmol) des Halbacetals **202** in 1 ml abs. DCM mit 145.0 µl (1.2 mmol) 2,6-Lutidin gegeben. Nach 2 h bei 0 °C wird die Reaktionsmischung auf gesättigte NaHCO₃-Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1).

Ausbeute: 52.2 mg (0.1 mmol) weißer Feststoff, 86 %
Smp. 59 - 61 °C
C₂₈H₄₈O₇Si₂ (552.86)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.36 - 7.21 (m, 5 H, Ph); 5.30 (s, 1 H, H-2); 4.74 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, H-1');
4.48 (s, 1 H, H-5); 4.46 (s, 1 H, H-4); 4.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, H-1); 3.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-8); 3.93 (bs, 1 H, H-6); 3.61 (s, 3 H, OCH₃); 1.45 (d,

$J = 6.6$ Hz, 3 H, H-2'); 0.97 (s, 9 H, Si(CH₃)₂*t*-Bu); 0.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.57 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.21 (s, 6 H, Si(CH₃)₂*t*-Bu).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

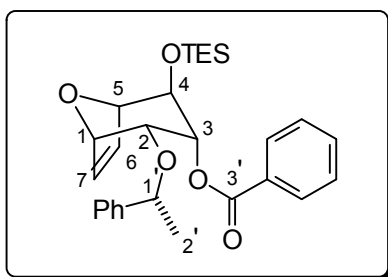
202.44 (C_q, C-7); 142.52 (C_q, C_{Ph}); 128.72 (CH, *o*-Ph); 128.15 (CH, *p*-Ph); 126.28 (CH, *m*-Ph); 96.86 (CH, C-2); 94.19 (CH, C-4); 78.55 (CH, C-1'); 78.26 (CH, C-6); 76.33 (CH, C-8); 74.32 (CH, C-5); 73.79 (CH, C-1); 55.72 (CH₃, OCH₃), 26.16 (CH₃, *t*-Bu); 23.99 (CH₃, C-2'); 18.17 (C_q, Si(CH₃)₃); 6.58 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 4.51 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃); -5.73 (CH₃, Si(CH₃)₂*t*-Bu); -5.78 (CH₃, Si(CH₃)₂*t*-Bu).

IR (CHCl₃):

2958 s, 2932 m, 2879 m, 2859 m, 1742 s, 1493 w, 1463 m, 1414 w, 1378 w, 1265 s, 1188 w, 1150 m, 1107 s, 1077 s, 1051 s, 1036 m, 1006 m, 977 w, 950 w, 885 m, 826 s.

Benzoessäure 2α-(1'-phenylethoxy)-4β-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3α-yl ester

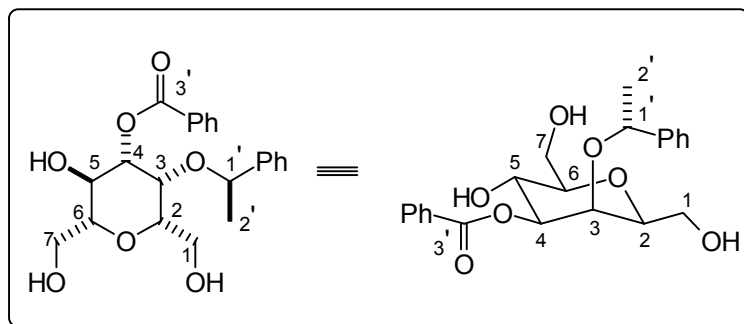
(204)



Bei 0 °C werden 100 µl (0.87 mmol) Benzoylchlorid zu einer Lösung aus 38 mg (0.1 mmol) des axialen Alkohols und einer katalytischen Menge DMAP in 0.5 ml abs. Pyridin gegeben. Nach 0.5 h bei 0 °C wird die violette Reaktionsmischung mit weiteren 50 µl (0.4 mmol) Benzoylchlorid versetzt und 30 min. bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 3 ml THF verdünnt und bei 0 °C mit 150 µl (1.2 mmol) 3-Dimethylamino-1-propylamin versetzt. Nach je 30 min. bei 0 °C und RT ist kein Benzoylchlorid mehr auf der DC zu detektieren, so daß mit MTB-Ether aufgenommen, 2 × mit eisgekühlter 2 N HCl und 1 × mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlsg. ausgeschüttelt wird. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Aufkonzentration im Vakuum wird durch Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1) gereinigt.

- Ausbeute:** 37.2 mg (0.08 mmol) weißer Feststoff, 76 %
Smp. 82 - 84 °C;
 $C_{28}H_{36}O_5Si$ (480.68)
- 1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
8.10 - 8.07 (m, 2 H, *o*-Bz); 7.61 - 7.57 (m, 1 H, *p*-Bz); 7.50 - 7.46 (m, 2 H, *m*-Bz); 7.33 - 7.25 (m, 5 H, Ph); 6.62 (ddd, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H, H-7); 6.27 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H, H-6); 5.52 (ddd, $J = 5.3$ Hz, $J = 2.7$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-3); 4.59 (bd, $J = 0.8$ Hz, 1 H, H-5); 4.47 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, H-1'); 4.40 (bd, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-1); 3.95 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-2); 3.64 (dd, $J = 1.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-4); 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-2'); 0.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$); 0.65 (q, $J = 7.8$ Hz, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$).
- ^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
165.46 (C_q , C-3'); 143.62 (C_q , C_{Ph}); 134.61 (CH, C-7); 133.00 (CH, C-6); 130.97 (CH, *p*-Bz); 130.35 (C_q , C_{Bz}); 129.78 (CH, *o*-Bz); 128.53 (CH, *m*-Bz); 128.45 (CH, *o*-Ph); 127.76 (CH, *p*-Ph); 126.33 (CH, *m*-Ph); 83.36 (CH, C-5); 79.41 (CH, C-1); 76.77 (CH, C-1'); 72.19 (CH, C-3); 71.23 (CH, C-2); 69.53 (CH, C-4); 24.13 (CH_3 , H-2'); 6.76 (CH_3 , $Si(CH_2CH_3)_3$); 4.59 (CH_2 , $Si(CH_2CH_3)_3$).
- IR** ($CHCl_3$): 2956 s, 2936 m, 2912 m, 2876 s, 1716 s, 1600 w, 1492 w, 1452 m, 1412 w, 1368 m, 1316 m, 1276 s, 1176 m, 1120 s, 1096 s, 1016 s, 956 w, 908 w, 880 m, 820 m, 680 m.
- MS** (70 °C): 452 (M^+ - 28, 9.5), 347 (1.8), 307 (6.6), 243 (5.8), 207 (7.8), 187 (8.0), 157 (6.6), 105 (100.0), 77 (10.2).
- HR-MS:** $C_{26}H_{31}O_5Si = M^+$ - 28 ber.: 451.1940 gef.: 451.1940
($\equiv C_2H_4$)

Benzoessäure 2 β ,6 β -bis-hydroxymethyl-3 β -(1'-phenylethoxy)-5 α -hydroxy-tetrahydro-pyran-4 β -yl ester (**205**)



Durch eine Lösung aus 130.0 mg (0.27 mmol) des Alkens **204** in 0.4 ml abs. DCM und 2.4 ml abs. Methanol wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein Ozonstrom (3 min., 100 l/h) geleitet. Das überschüssige Ozon wird mit N_2 ausgetrieben, die Reaktionsmischung mit 36.0 mg (1.0 mmol) Natriumhydrid versetzt und langsam bis auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Da DC-Kontrolle bereits starke TES-Entschützung zeigt, wird mit 1 N H_2SO_4 aufgearbeitet. Somit wird das Triol **204** als einziges Reaktionsprodukt, nach DCM-Extraktion, Trocknen über Na_2SO_4 und Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Essigester/Methanol : 1/0 \rightarrow 20/1) erhalten.

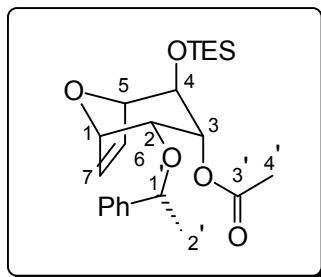
Ausbeute: 69.2 mg (0.17 mmol) hochviskoses Öl, 64 %
 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (402.44)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 8.04 (dd, 2 H, $J = 8.2\text{ Hz}$, $J = 1.3\text{ Hz}$, *o*-Bz); 7.95 (dd, $J = 8.2\text{ Hz}$, $J = 1.3\text{ Hz}$, 2 H, *m*-Bz); 7.60 - 7.18 (m, 6 H, Ph/*p*-Bz); 5.84 (dd, $J = 9.9\text{ Hz}$, $J = 9.8\text{ Hz}$, 1 H, H-5); 5.45 (dd, $J = 9.9\text{ Hz}$, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1 H, H-4); 4.57 (q, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1 H, H-1'); 4.03 (d, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1 H, H-3); 3.68 (m, 5 H, H-1/H-7/H-2); 3.20 (m, 1 H, H-6); 1.70 (bs, 3 H, OH); 1.55 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3 H, H-2').

IR (CHCl_3): 3600 b w, 3496 b w, 3432 b w, 3064 w, 3000 w, 2980 w, 2932 w, 2876 w, 1724 s, 1600 m, 1492 w, 1452 m, 1372 w, 1352 w, 1316 m, 1276 s, 1176 w, 1108 s, 1068 s, 1044 m, 1028 m, 944 w, 908 w.

MS ($70\text{ }^{\circ}\text{C}$): 400 (M^+ - 2, 2.2), 321 (1.4), 279 (4.3), 243 (1.8), 237 (1.2), 233 (1.5), 201 (2.0), 190 (1.5), 149 (12.2), 121 (10.1), 112 (13.0), 105 (100.0), 77 (8.9), 69 (5.4).

(1'*R*, 1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-Essigsäure 2-(1'-Phenylethoxy)-4-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-yl ester [(+)-**207**]



Eine Lösung aus 0.98 g (2.6 mmol) des Alkohols in 7 ml abs. DCM und 2.1 ml abs. Pyridin wird 15 min. bei RT gerührt und bei 0 °C mit einer katalytischen Menge DMAP und 0.4 ml (5.4 mmol) Acetylbromid versetzt. Nach 3 h bei RT werden weitere 0.4 ml (5.4 mmol) Acetylbromid zu der entstandenen Suspension getropft. Über Nacht wird bei RT gerührt und zur Aufarbeitung mit gesättigter Ammoniumchloridlsg. gequenched. Dreifache Extraktion mit DCM, Trocknen über Natriumsulfat, Aufkonzentration im Vakuum und Reinigung mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester : 1/0 → 5/1) liefert das Acetat als weißen Feststoff.

Ausbeute: 0.95 mg (2.3 mmol) weißer Feststoff, 87 %
 Smp. 43 - 44 °C; $[\alpha]_D^{20} = +37.1^\circ$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$)
 $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$ (418.61)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.34 - 7.24 (m, 5 H, Ph); 6.43 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-7); 6.11 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H, H-6); 5.25 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-1); 4.51 (bs, 1 H, H-5); 4.42 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, H-1'); 4.29 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-3); 3.83 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-2); 3.48 (s, 1 H, H-4); 2.09 (s, 3 H, H-4'); 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-2'); 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 169.84 (C_q , C-3'); 143.68 (C_q , C_{Ph}); 134.48 (CH, C-7); 130.79 (CH, C-6); 128.54 (CH, *o*-Ph); 127.80 (CH, *p*-Ph); 126.35 (CH, *m*-Ph); 83.31 (CH, C-5); 79.28 (CH, C-1); 77.10 (CH, C-1'); 72.01 (CH, C-3); 71.01 (CH, C-2); 69.55 (CH, C-4); 24.15 (CH_3 , H-2'); 21.14 (CH_3 , C-4'); 6.73 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 4.56 (CH_2 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

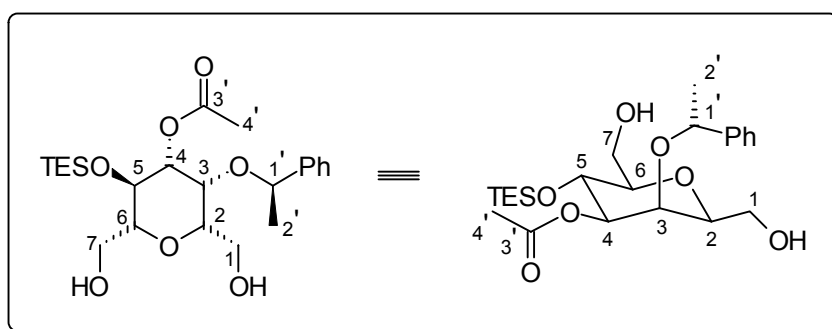
IR (CHCl_3): 3000 w, 2956 s, 2912 w, 2876 m, 1732 s, 1600 w, 1492 w, 1452 w, 1412 w, 1372 m, 1320 w, 1244 s, 1092 s, 1036 s, 1004 m, 964 w, 924 w, 884 m.

MS (90 °C): 391 (M^+ - 27, 1.3), 390 (3.8), 389 (14.1), 285 (2.5), 245 (14.1), 225 (2.2), 211 (2.9), 203 (24.5), 181 (13.6), 173 (9.1), 157 (9.3), 145 (8.3), 139 (11.6), 105 (100.0), 87 (11.8).

HR-MS: $C_{21}H_{29}O_5Si = M^+$ - 29 ber.: 389.1784 gef.: 389.1784
($\equiv C_2H_5$)

EA: ber.: C: 65.99 H: 8.19 gef.: C: 65.86 H: 8.23

(1'*R*, 2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-Essigsäure 2,6-bis-hydroxymethyl-3-(1'-phenylethoxy)-5-triethylsilyloxy-tetrahydro-pyran-4-yl ester [(+)-**208**]



Bei -95 °C wird 1 min. ein Ozonstrom (100 l/h) durch eine Lösung bestehend aus 0.45 g (1.08 mmol) des Alkens (+)-**207** in 13 ml abs. DCM und 1.3 ml abs. Methanol geleitet. Das überschüssige Ozon wird mittels eines Stickstoffstroms ausgetrieben und die Reaktionsmischung mit 0.1 g (2.7 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktion wird langsam bis auf RT erwärmt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlsg. gequenched, extrahiert (5 × DCM), über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1 → 1/0) gereinigt.

Ausbeute: 0.48 g (1.05 mmol) weißer Feststoff, 97 %
Smp. 68 °C; $[\alpha]_D^{20} = +11.5^\circ$ (c = 1, $CHCl_3$)
 $C_{23}H_{38}O_7Si$ (454.64)

Die Zuordnung der 1H - und ^{13}C -Resonanzen erfolgte anhand HMQCGS und HMBCGS (400 MHz mit TMS).

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.38 - 7.24 (m, 5 H, Ph); 4.76 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1 H, H-4); 4.43 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, H-1'); 4.15 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1 H, H-5); 3.84 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-7a); 3.82 (dd, $J = 2.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-3); 3.70 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1 H, H-7b); 3.45 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1 H, H-1a); 3.40 (ddd, $J = 7.3$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-2); 3.30 (ddd, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-6); 2.99 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1b); 2.24 (s, 3 H, H-4'); 1.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, H-2'); 0.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.65 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

170.47 (C_q, C-3'); 142.04 (C_q, C_{Ph}); 128.73 (CH, *o*-Ph); 128.44 (CH, *p*-Ph); 126.95 (CH, *m*-Ph); 81.13 (CH, C-6); 79.72 (CH, C-1'); 78.78 (CH, C-4); 78.24 (CH, C-2); 72.69 (CH, C-3); 66.66 (CH, C-5); 62.29 (CH₂, C-1); 62.17 (CH₂, C-7); 22.93 (CH₃, C-2'); 21.38 (CH₃, C-4'); 6.84 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 5.15 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).

IR (CHCl₃):

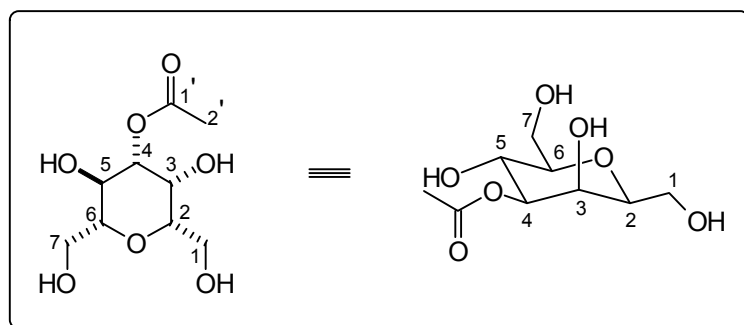
3588 w, 3464 bw, 2956 s, 2912 m, 2876 s, 1736 s, 1492 w, 1456 m, 1412 m, 1372 s, 1304 w, 1240 s, 1132 s, 1100 s, 1072 s, 1048 s, 1028 s, 976 w, 944 m, 912 w, 884 w.

HR-MS:C₂₃H₃₈O₇Si = M⁺

ber.: 454.2386

gef.: 454.2385

Essigsäure 3β,5α-dihydroxy-2β,6β-bis-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-4β-yl ester (**209**)



Eine Suspension aus 65.0 mg (0.14 mmol) des Diols und 24 mg 10 % Palladium auf Kohle in 2 ml abs. Methanol wird 10 h mit 1 bar Wasserstoff hydriert. Zur Aufarbeitung wird das Palladium auf Kohle abfiltriert und gründlich mit Methanol gewaschen. Nach Aufkonzentration

im Vakuum wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: MTB-Ether/ Methanol : 3/1) gereinigt.

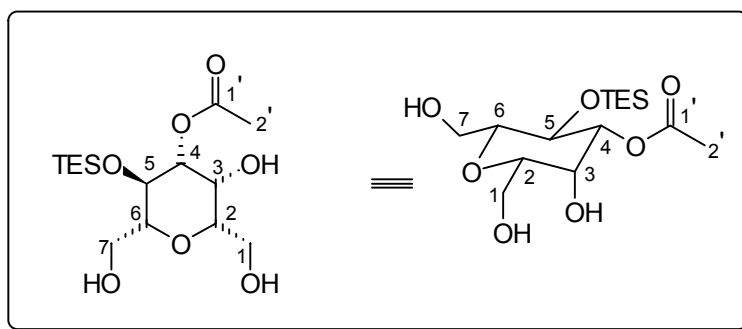
Ausbeute: 33.1 mg (0.14 mmol) hochviskoses Öl, 98 %
C₉H₁₆O₇ (236.22)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD mit TMS):
4.76 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1 H, H-4); 4.02 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1 H, H-3); 3.88 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-7a); 3.78 - 3.59 (m, 4 H, H-1a/H-1b/H-7b/H-5); 3.56 (ddd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1 H, H-2); 3.33 (ddd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-6); 2.12 (s, 3 H, H-2').

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD mit TMS):
172.69 (C_q, C-1'); 82.39 (CH, C-6); 80.03 (CH, C-4); 79.22 (CH, C-2); 68.59 (CH, C-3); 66.40 (CH, C-5); 63.32 (CH₂, C-1); 62.94 (CH₂, C-7); 21.08 (CH₃, C-2').

IR (CHCl₃): 3684 m, 3624 s, 3444 bs, 3000 m, 2976 s, 2896 m, 1732 m, 1672 m, 1600 m, 1444 w, 1388 w, 1336 w, 1236 bs, 1044 s, 1016 s, 928 w, 876m.

(1'*R*, 2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-Essigsäure 2,6-bis-hydroxymethyl-3-hydroxy-5-triethylsilyloxy-tetrahydro-pyran-4-yl ester [(-)-**210**]



Eine Suspension bestehend aus 71.9 mg (0.16 mmol) des Diols (+)-**208**, 25.7 mg Pd(OH)₂/C (50 %ig) und 26.6 mg (0.15 mmol) Na₂HPO₄ in 1.5 ml abs. Ethanol wird 24 h unter Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck kräftig gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung filtriert, der Filtrerrückstand gründlich mit Methanol gewaschen und das

Filtrat eingengt. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: MTB-Ether/Methanol : 1/0 → 5/1).

Ausbeute: 55.1 mg (0.16 mmol) hochviskoses Öl, 99 %

$[\alpha]_D^{20} = -38.6^\circ$ (c = 1, CH₃OH)

C₁₅H₃₀O₇Si (350.48)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

4.62 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1 H, H-4); 4.05 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-3); 4.00 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1 H, H-5); 3.84 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-7a); 3.75 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1 H, H-1a); 3.66 (m, 1 H, H-7b); 3.62 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1 H, H-1b); 3.56 (ddd, $J = 7.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-2); 3.30 (m, 1 H, H-6); 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.65 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO (D-6)):

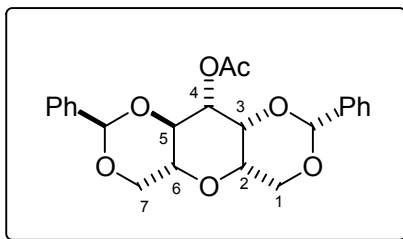
170.23 (C_q, C-1'); 81.16 (CH, C-6); 78.77 (CH, C-4); 78.31 (CH, C-2); 66.43 (CH, C-3); 65.58 (CH, C-5); 60.98 (CH₂, C-1); 60.22 (CH₂, C-7); 21.37 (CH₃, C-2'); 6.88 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 4.84 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).

IR (CHCl₃): 3693 b w, 2956 m, 2930 m, 2895 w, 2858 m, 1725 s, 1599 w, 1493 w, 1471 w, 1453 w, 1281 w, 1256 s, 1073 s, 1029 s, 1007 w, 839 s.

MS (100 °C): 321 (M⁺-29, 30.6), 243 (25.1), 225 (10.9), 201 (23.0), 183 (15.3), 178 (56.8), 171 (43.8), 145 (80.1), 103 (100.0), 91 (53.5), 75 (71.9), 69 (78.8).

HR-MS: C₁₃H₂₅O₇Si = M⁺- 29 ber.: 321.1369 gef.: 321.1369
(≡ C₂H₅)

4-Acyl-2,6-anhydro-bis[1,3-5,6-O-bezyliden]-galacto-glycero-heptitol (**211**)¹⁸⁹



Eine Lösung bestehend aus 45.9 mg (0.15 mmol) des Tetrols **209** und 108.0 mg (0.8 mmol) wasserfreies Zinkchlorid in 0.5 ml frisch destilliertem Benzaldehyd wird 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 2 ml DCM verdünnt und bei 0 °C mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlsg. gequenched. Die wäßrige Phase wird mit DCM extrahiert, die vereinten organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 5/1).

Ausbeute: 60.6 mg (0.15 mmol) weißer Feststoff, 99 %
 Smp. 99 - 100 °C;
 C₂₃H₂₄O₇ (412.44)

Die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Resonanzen wurde durch HMQCGS und HMBCGS (400 MHz mit TMS) ermöglicht.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.52 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2 H, *m*-Ph); 7.46 (m, 2 H, *m*-Ph);
 7.41 - 7.32 (m, 6 H, *o*- u. *p*-Ph); 5.59 (s, 1 H, CHPh); 5.54 (s, 1 H, CHPh);
 5.07 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1 H, H-4); 4.54 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H-3);
 4.34 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1 H, H-7a); 4.30 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H-1a);
 4.25 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1 H, H-7b); 4.04 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-1b);
 3.92 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 10.3 Hz, 1 H, H-5); 3.60 (ddd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1 H, H-6);
 3.59 (bd, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H-2); 2.12 (s, 3 H, H-2').

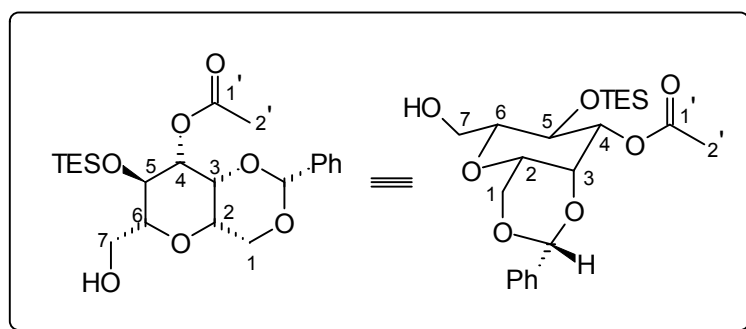
¹⁸⁹ Der IUPAC-Name: Essigsäure 2,7-diphenyl-hexahydro-1,3,6,8,10-pentaoxa-antracen-9-yl ester wurde nicht verwendet, um zur Verdeutlichung die Atomzuordnungen an die übrige Sequenz anpassen zu können.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 170.86 (C_q , C-1'); 137.62 (C_q , C_{Ph}); 137.24 (C_q , C_{Ph}); 129.08 (CH , $p\text{-Ph}$);
 129.02 (CH , $p\text{-Ph}$); 128.27 (CH , $m\text{-Ph}$); 128.20 (CH , $m\text{-Ph}$); 126.17 (CH ,
 $o\text{-Ph}$); 126.12 (CH , $o\text{-Ph}$); 101.67 (CH , $\underline{\text{C}}\text{HPh}$); 100.96 (CH , $\underline{\text{C}}\text{HPh}$); 75.40
 (CH , C-4); 74.17 (CH , C-6); 72.42 (CH , C-2); 71.49 (CH , C-3); 70.31 (CH ,
 C-5); 69.36 (CH_2 , C-1); 68.63 (CH_2 , C-7); 21.07 (CH_3 , C-2').

IR (CHCl_3): 3071 b m, 3040 m, 2885 m, 2673 m, 2598 m, 2548 m, 1695 s, 1604 m,
 1584 m, 1494 w, 1452 m, 1416 s, 1319 s, 1288 s, 1176 m, 1126 w, 1095 w,
 1070 w, 1026 w, 938 w.

HR-MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_7 = \text{M}^+$ ber.: 412.1522 gef.: 412.1521

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*S*)-Essigsäure 6-hydroxymethyl-5-triethylsilyloxy-[(2-methyl-, 3)-*O*-
 benzyliden]-8-yl ester [(-)-**212**]¹⁹⁰



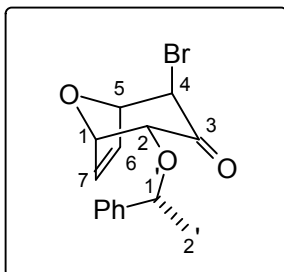
Bei 0 °C werden nacheinander 30 μl (0.2 mmol) Benzaldehyddiethylacetal und eine katalytische Menge Pyridiniumtoluol-4-sulfonat zu einer Lösung aus 49.8 mg (0.14 mmol) des Triols (-)-**240** in 0.7 ml abs. DCM gegeben. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf ges. NaHCO_3 -Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1 \rightarrow 2/1). Das Benzylidenacetal [(-)-**212**] wird als ein einziges Diastereomer erhalten.

¹⁹⁰ Der IUPAC-Name: Essigsäure 6-hydroxymethyl-7-triethylsilyloxy-2-phenyl-hexahydro-pyrano[3,2-d][1,3]di-oxin-8-yl ester wurde nicht verwendet, um zur Verdeutlichung die Atomzuordnungen an die übrige Sequenz anpassen zu können.

- Ausbeute:** 55.1 mg (0.13 mmol) farbloses Öl, 88 %
[α]_D²⁰ = -61.6° (c = 1; CHCl₃)
C₂₂H₃₄O₇Si (438.21)
- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.46 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2 H, *m*-Ph); 7.37 (m, 3 H, *p*-/*o*-Ph); 5.47 s, 1 H, CHPh); 4.76 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1 H, H-4); 4.44 (dd, *J* = 3.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1 H, H-3), 4.27 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H-1a); 4.20 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1 H, H-5); 4.01 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-1b); 3.87 (dd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1 H, H-7a); 3.77 (dd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1 H, H-7b); 3.53 (bd, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-2); 3.40 (ddd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1 H, H-6); 2.13 (s, 3 H, H-2'); 0.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.64 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃).
- ¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
170.86 (C_q, C-1'), 137.82 (C_q, C_{Ph}), 129.00 (CH, *p*-Ph), 128.22 (CH, *o*-Ph), 126.13 (CH, *m*-Ph), 100.80 (CH, CHPh), 80.47 (CH, C-4), 76.73 (CH, C-6), 73.86 (CH, C-2), 69.44 (CH₂, C-1), 69.21 (CH, C-3), 65.66 (CH, C-5), 62.00 (CH₂, C-7), 21.23 (CH₃, C-2'), 6.79 (CH₃, Si(CH₂CH₃)₃), 5.07 (CH₂, Si(CH₂CH₃)₃).
- IR** (CHCl₃): 3595 w, 2957 m, 2913 m, 2877 m, 1734 s, 1603 w, 1457 w, 1402 w, 1371 m, 1336 w, 1308 w, 1246 s, 1175 w, 1140 w, 1105 s, 1027 m, 1007 m, 973 w, 915 w.
- MS** (130 °C): 438 (M⁺, 1.2), 410 (6.1), 357 (3.9), 327 (5.4), 303 (15.7), 248 (50.8), 243 (18.1), 225 (15.6), 184 (25.1), 171 (18.1), 157 (13.1), 145 (100.0), 141 (40.8), 123 (19.4), 115 (13.8), 105 (64.5), 95 (46.4), 87 (22.5), 69 (56.1).
- HR-MS:** C₂₂H₃₄O₇Si = M⁺ ber.: 438.2074 gef.: 438.2074

Versuche zu Kapitel 6.4

4 β -Bromo-2 α -(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (216)



Bei 0 °C wird eine Lösung bestehend aus 45.0 mg (0.3 mmol) N-Bromsuccinimid in 1 ml abs. THF zu einer Lösung aus 70.0 mg (0.2 mmol) des Silylenolethers **189** in 3 ml abs. THF getropft. Nach 2 h bei 0 °C wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Die wäßrige Phase wird mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt per Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1).

Ausbeute: 45.2 mg (0.14 mmol) weißer Feststoff, 71 %
 Smp. 71 - 73 °C;
 $C_{15}H_{15}O_3Br$ (323.19)

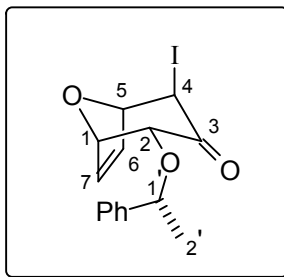
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 7.39 - 7.29 (m, 5 H, Ph); 6.55 (ddd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H-7); 6.27 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-6); 4.94 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-5); 4.79 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, H-1'); 4.69 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-1); 4.44 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H-2); 3.96 (dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H-4); 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, H-2').

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 199.92 (C_q , C-3); 142.85 (C_q , C_{Ph}); 135.46 (CH, C-7); 131.66 (CH, C-6); 128.73 (CH, m - C_{Ph}); 128.13 (CH, p - C_{Ph}); 126.39 (CH, o - C_{Ph}); 82.23 (CH, C-1); 80.61 (CH, C-5); 80.07 (CH, C-2); 79.54 (CH, C-1'); 48.12 (CH, C-4); 23.96 (CH_3 , C-2').

IR ($CHCl_3$): 2980 m, 2931 w, 1732 s, 1493 w, 1453 m, 1376 w, 1338 w, 1319 w, 1281 w, 1233 w, 1175 m, 1147 w, 1108 s, 1074 w, 1044 w, 965 m, 916 m, 884 m, 862 w, 829 w, 550 w, 509 w.

MS (70 °C): 243 (M^+ - 80, 1.7), 149 (1.0), 139 (11.8), 121 (4.5), 105 (100.0), 77 (5.1).

HR-MS: $C_{15}H_{15}O_3 = M^+$ - 80 ber.: 243.1021 gef.: 243.1021
 ($\equiv Br$)

4 β -Iodo-2 α -(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**217**)

Bei 0 °C werden 0.46 g (2.0 mmol) N-Iodsuccinimid zu einer Lösung aus 0.55 g (1.5 mmol) des Silylenolethers **189** in 20 ml abs. THF gegeben. Nach 1 h bei 0 °C wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-/Natriumsulfit-Lösung gegossen und bis zur vollständigen Entfärbung der organischen Phase geschüttelt. Die wässrige Phase wird mit MTB - Ether extrahiert und die vereinten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.50 g (1.3 mmol) farbloses Öl, 90 %
C₁₅H₁₅O₃I (370.19)

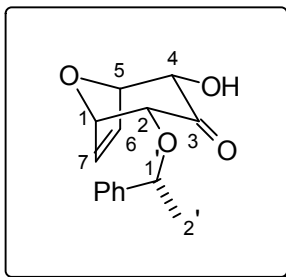
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.40 - 7.30 (m, 5 H, Ph); 6.55 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-7); 6.29 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-6); 4.94 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H, H-5); 4.79 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-1'); 4.69 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-1); 4.56 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, H-2); 4.18 (s, 1 H, H-4); 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-2').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
201.10 (C_q, C-3); 142.90 (C_q, C_{Ph}); 134.26 (CH, C-7); 132.23 (CH, C-6); 128.72 (CH, *m*-C_{Ph}); 128.12 (CH, *p*-C_{Ph}); 126.41 (CH, *o*-C_{Ph}); 82.95 (CH, C-1); 80.69 (CH, C-5); 79.95 (CH, C-2); 79.54 (CH, C-1'); 27.07 (CH, C-4); 23.91 (CH₃, C-2').

IR (CHCl₃): 2979 m, 2931 w, 1725 s, 1493 w, 1453 m, 1376 w, 1338 w, 1281 w, 1232 w, 1161 w, 1135 m, 1119 w, 1102 w, 1091 s, 1044 w, 960 m, 915 m, 883 m, 861 m, 828 m, 551 w, 507 w.

MS (70 °C): 243 (M⁺ - 127, 1.6), 149 (1.1), 139 (3.5), 106 (9.5), 105 (100.0), 79 (4.8), 77 (7.1).

HR-MS: C₁₅H₁₅O₃ = M⁺ - 127 ber.: 243.1021 gef.: 243.1021
(≡ I)

4 α -Hydroxy-2 α -(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**218**)

Eine Lösung bestehend aus 490.0 mg (1.3 mmol) des α -Iodketons **217** und 1.1 g (4.0 mmol) Tetrabutylammoniumnitrit in 10 ml DMF wird 30 min. auf 140 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf gesättigte NaHCO₃/Na₂SO₃-Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Zur Abtrennung des DMF wird das Rohprodukt zunächst einer Säulenfiltration unterworfen, dann erneut mit Cyclohexan/MTB-Ether : 2/1 gesüht.

Ausbeute: 78.2 mg (0.3 mmol), farbloses Öl, 23 %
C₁₅H₁₆O₄ (260.29)

Die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Resonanzen wurde durch ein C-H-COSY (400 MHz mit TMS) ermöglicht.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.37 - 7.28 (m, 5 H, Ar); 6.38 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-7); 6.30 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-6); 4.95 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-1); 4.76 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H, H-1'); 4.74 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-5); 4.25 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-2); 4.11 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H-4); 3.57 (bs, 1 H, OH); 1.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H-2').

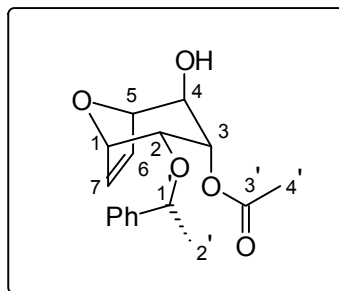
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
206.87 (C_q, C-3); 142.75 (C_q, C_{Ar}); 133.57 (CH, C-7); 133.03 (CH, C-6); 128.74 (CH, *o*-Ar); 128.12 (CH, *p*-Ar); 126.32 (CH, *m*-Ar); 81.62 (CH, C-4); 81.39 (CH, C-5); 81.16 (CH, C-1); 78.97 (CH, C-1'); 77.01 (CH, C-2); 24.10 (CH₃, C-2').

IR (CHCl₃): 3495 b w, 3031 m, 2979 m, 2930 m, 1724 s, 1493 w, 1453 m, 1377 m, 1337 m, 1282 m, 1173 m, 1131 m, 1119 m, 1103 m, 1078 s, 1011 w, 988 m, 934 m, 908 m.

MS (70 °C): 192 (M⁺- 64, 2.0), 156 (2.0), 138 (7.9), 106 (10.9), 105 (100.0), 91 (3.3), 79 (4.9), 77 (6.5), 69 (6.4).

HR-MS: C₁₁H₁₂O₃ = M⁺- 64 ber.: 192.0786 gef.: 192.0787
(≡ C₄H₄O)

(1'*R*, 1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-Essigsäure 4-hydroxy-2-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl ester [(+)-**222**]



Bei 0 °C werden 0.7 ml (0.7 mmol) einer 1 M TBAF-Lösung in THF zu einer Lösung bestehend aus 0.25 g (0.66 mmol) des TES-geschützten Alkohols (+)-**207** in 5 ml THF gegeben. Nach 10 min. wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Ammoniumchloridlsg. gegossen, mit MTB-Ether extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1 → 2/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.19 g (0.6 mmol) farbloses Öl, 94 %
 $[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$ (c=1, CHCl₃)
 C₁₇H₂₀O₅ (304.34)

Die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Resonanzen erfolgte anhand HMQCGS und HMBCGS (400 MHz mit TMS).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.37 - 7.27 (m, 5 H, Ph); 6.43 (ddd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H, H-7); 6.14 (ddd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, *J* = 0.3 Hz, 1 H, H-6); 5.38 (ddd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 2.9 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-3); 4.61 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H, H-5); 4.44 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-1'); 4.31 (bd, *J* = 4.1 Hz, 1 H, H-1); 3.74 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1 H, H-2); 3.49 (bs, 1 H, H-4); 2.09 (s, 3 H, H-4'); 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-2').

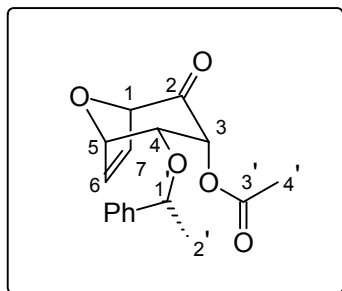
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 169.88 (C_q, C-3'); 143.55 (C_q, C_{Ph}); 133.80 (CH, C-7); 130.31 (CH, C-6); 128.59 (CH, *o*-Ph); 127.87 (CH, *p*-Ph); 126.33 (CH, *m*-Ph); 82.58 (CH, C-5); 79.89 (CH, C-1); 77.09 (CH, C-1'); 70.82 (CH, C-3); 70.52 (CH, C-2); 68.68 (CH, C-4); 24.19 (CH₃, C-2'); 21.09 (CH₃, C-4').

IR (CHCl₃): 3565 w, 2961 w, 1734 s, 1492 w, 1453 w, 1378 m, 1320 w, 1246 s, 1097 s, 1076 w, 1033 s, 1003 w, 961 w, 920 w, 901 w, 880 m.

MS (70 °C): 199 (M⁺- 105, 1.5), 181 (32.9), 139 (71.6), 131 (10.9), 112 (18.7), 105 (100.0), 97 (12.6), 89 (21.4), 79 (10.3), 69 (10.2).

HR-MS: C₉H₁₁O₅ = M⁺- 105 ber.: 199.0606 gef.: 199.0606
 (≡ PhCHCH₃)

(1'*R*, 1*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-Essigsäure 2-oxo-4-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl ester [(+)-**223**]



Bei 0 °C werden 0.27 g (0.6 mmol) 12-I-5 Triacetoxyperiodinan (Dess-Martin Reagenz) zu einer Lösung aus 0.15 g (0.47 mmol) des Alkohols (+)-**222** in 5 ml abs. DCM gegeben. Nach 2 h bei 0 °C wird die Reaktion mit Diethylether verdünnt und auf ges. NaHCO₃-Lsg., welche 0.4 g (3.2 mmol, 5 eq bzgl. Dess-Martin Reagenz) Na₂S₂O₃ enthält, gegossen. Nachdem sich der Niederschlag aufgelöst hat, wird mit DCM extrahiert, über NaSO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether : 2/1).

Ausbeute: 0.12 g (0.38 mmol) farbloses Öl, 81 %
 $[\alpha]_D^{20} = +183.7^\circ$ (c = 1, CHCl₃)
 C₁₇H₁₈O₅ (302.33)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.40 - 7.26 (m, 5 H, Ph); 6.47 (ddd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H-6); 6.24 (ddd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1 H, H-7); 5.79 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1 H, H-3); 4.90 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1 H, H-1); 4.67 (ddd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1 H, H-5); 4.54 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H-4); 4.41 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-1'); 2.24 (s, 3 H, H-4'); 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-2').

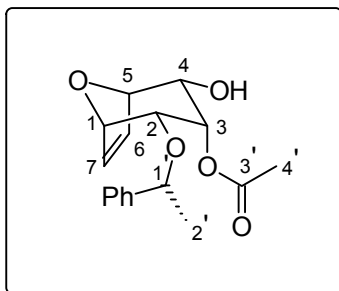
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 196.67 (C_q, C-2); 169.73 (C_q, C-3'); 143.20 (C_q, C_{Ph}); 136.25 (CH, C-6); 128.92 (CH, C-7); 128.76 (CH, *o*-Ph); 128.21 (CH, *p*-Ph); 126.37 (CH, *m*-Ph); 85.72 (CH, C-3); 80.95 (CH, C-1); 80.23 (CH, C-5); 75.32 (CH, C-4); 75.05 (CH, C-1'); 23.59 (CH₃, C-2'); 20.66 (CH₃, C-4').

IR (CHCl₃): 2980 w, 2930 w, 1740 s, 1493 w, 1453 w, 1373 m, 1306 w, 1281 w, 1231 s, 1116 m, 1070 s, 1028 w, 1012 w, 996 w, 941 m, 915 w.

MS (70 °C): 248 (M⁺ - 54, 4.2), 197 (M⁺ - 105, 8.8), 155 (8.3), 129 (21.9), 106 (13.5), 105 (100.0), 77 (6.3).

HR-MS: C₉H₉O₅ = M⁺ - 105, ber.: 197.0450 gef.: 197.0450
 (≡ PhCHCH₃)

(1'*R*, 1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-Essigsäure 4-hydroxy-2-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl ester [(+)-**224**]



Bei -78 °C werden 8.0 mg (0.2 mmol) Natriumborhydrid zu einer Lösung aus 45.0 mg (0.15 mmol) des Ketons (+)-**223** und 50 mg (0.15 mmol) Certrichlorid Pentahydrat in 1 ml THF und 0.7 ml Methanol gegeben. Die Reaktion wird nach 20 min. mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequenched, mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 2/1 → 1/1).

Ausbeute: 37.2 mg (0.12 mmol) farbloses Öl, 82 %

$[\alpha]_D^{20} = +87.8^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

C₁₇H₂₀O₅ (304.34)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.39 - 7.25 (m, 5 H, Ph); 6.41 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-7); 6.34 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-6); 5.65 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H-3); 4.54 (bd, *J* = 4.0 Hz, 1 H, H-5); 4.46 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-1'); 4.30 (bd, *J* = 4.0 Hz, 1 H, H-1); 3.97 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1 H, H-2); 3.57 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1 H, H-4); 2.14 (s, 3 H, H-4'); 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-2').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

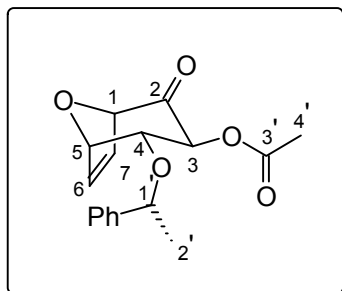
171.09 (C_q, C-3'); 143.44 (C_q, C_{Ph}); 134.61 (CH, C-7); 132.26 (CH, C-6); 128.73 (CH, *o*-Ph); 127.91 (CH, *p*-Ph); 126.31 (CH, *m*-Ph); 80.24 (CH, C-5); 79.38 (CH, C-1); 77.07 (CH, C-1'); 71.08 (CH, C-3); 69.31 (CH, C-2); 66.29 (CH, C-4); 24.19 (CH₃, C-4'); 21.07 (CH₃, C-2').

IR (CHCl₃): 3585 w, 2962 w, 2931 w, 1741 s, 1603 w, 1453 w, 1443 w, 1377 m, 1237 s, 1138 w, 1100 m, 1057 s, 1033 w, 1008 w, 976 w, 940 w, 903 w, 889 m.

MS (70 °C): 199 (M⁺- 105, 1.6), 182 (22.8), 139 (54.1), 131 (23.5), 111 (25.3), 105 (100.0), 89 (22.1); 77 (10.1), 69 (12.7).

HR-MS: C₉H₁₁O₅ = M⁺- 105 ber.: 199.0606 gef.: 199.0607
(≡ PhCHCH₃)

(1'*R*, 1*R*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-Essigsäure 2-oxo-4-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl ester [(+)-**225**]



Bei 0 °C werden 5.0 µl (0.03 mmol) DBU zu einer Lösung bestehend aus 39.9 mg (0.13 mmol) des Ketons (+)-**223** in 2 ml abs. DCM gegeben. Nach 15 min. bei 0 °C wird die Reaktionsmischung für 5 min. auf RT erwärmt (längere Reaktionszeiten bei RT führen zu Zersetzungsprodukten!) und anschließend auf ges. NH₄Cl-Lsg. gegossen. Die wäßrige Phase wird mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 5/1 → 2/1).

Ausbeute: 30.2 mg (0.1 mmol) farbloses Öl, 76 %

$[\alpha]_D^{20} = +205.6^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

C₁₇H₁₈O₅ (302.12)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.40 - 7.29 (m, 5 H, Ph); 6.47 (ddd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H, H-6); 6.35 (ddd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 2.0 Hz, *J* = 0.4 Hz, 1 H, H-7); 5.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, H-3); 4.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-1); 4.63 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-5); 4.53 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H, H-1'); 3.89 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1 H, H-4); 2.22 (s, 3 H, H-4'); 1.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H-2').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

193.37 (C_q, C-2); 169.77 (C_q, C-3'); 143.27 (C_q, C_{Ph}); 134.91 (CH, C-6); 130.18 (CH, C-7); 128.73 (CH, *o*-Ph); 128.13 (CH, *p*-Ph); 126.19 (CH, *m*-Ph); 84.66 (CH, C-3); 80.82 (CH, C-1); 79.25 (CH, C-5); 78.02 (CH, C-4); 76.72 (CH, C-1'); 24.11 (CH₃, C-2'); 20.67 (CH₃, C-4').

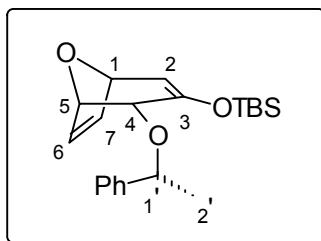
IR (CHCl₃): 2979 m, 2929 m, 2855 w, 1753 s sh, 1493 w, 1453 w, 1373 m, 1349 w, 1320 w, 1304 w, 1281 w, 1230 s, 1088 s, 1008 w, 935 w, 898 m.

MS (70 °C): 302 (M⁺, 2.7), 256 (2.1), 206 (2.7), 197 (41.5), 173 (48.9), 155 (56.2), 149 (24.7), 138 (28.2), 129 (100.0), 116 (19.3).

HR-MS: C₁₇H₁₈O₅ = M⁺ ber.: 302.1154 gef.: 302.1154

Versuche zu Kapitel 7

(1*R*, 1*R*, 4*R*, 5*S*)-3-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-4-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien [(+)-**232**]



Bei -78 °C wird eine Lösung frisch hergestelltes Lithiumdiisopropylamin (2.7 mmol in 5 ml abs. THF) zu einer Lösung aus 0.51 g (2.0 mmol) des Bicycloketons (+)-**44** in 5 ml abs. THF getropft. Nach 30 min. wird die Reaktionsmischung auf -90 °C abgekühlt und mit 0.6 ml (2.6 mmol) *t*-Butyldimethylsilyltriflat versetzt. Nach weiteren 20 min. wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlsg. gequenched, 3 × mit Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester : 5/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.61 g (1.7 mmol) farbloses Öl, 81 %
90 mg (0.4 mmol) Edukt, 18 %
borsm 99 %
[α]_D²⁰ = +113.7° (c = 1, CHCl₃)
C₂₁H₃₀O₃Si (358.55)

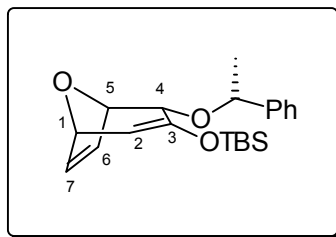
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.36 - 7.30 (m, 5 H, Ph); 6.65 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-6); 6.03 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H-7); 5.29 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, H-2); 4.70 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H, H-1'); 4.63 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-1); 4.49 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H-5); 3.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H-4); 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H-2'); 0.98 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃); 0.20 (s, 3 H, SiCH₃); 0.19 (s, 3 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
152.10 (C_q, C-3); 147.27 (C_q, C_{Ph}); 144.09 (CH, C-2); 131.29 (CH, *m*-Ph); 130.87 (CH, *p*-Ph); 130.54 (CH, C-6); 129.50 (CH, *o*-Ph); 111.95 (CH, C-7); 83.14 (CH, C-1); 82.84 (CH, C-5); 79.45 (CH, C-1'); 76.60 (CH, C-4); 28.70 (CH₃, SiC(CH₃)₃); 26.96 (CH₃, C-2'); 21.03 (C_q, SiC(CH₃)₃); -1.20 (CH₃, SiCH₃); -1.67 (CH₃, SiCH₃).

IR (CHCl₃): 3062 w, 3029 w, 2957 s, 2930 s, 2885 w, 2857 m, 1637 s, 1493 w, 1471 m, 1453 w, 1354 m, 1311 m, 1280 m, 1258 m, 1210 s, 1092 s, 1054 m, 1028 w, 1007 w, 978 w, 924 m, 878 s, 840 s, 781 m.

HR-MS: C₂₁H₃₀O₃Si = M⁺ ber.: 358.1964 gef.: 358.1965

3-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-4-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-2,6-dien [(-)-**252**]



Analog zur Darstellung des Silylenolethers (+)-**232** wurde der Enolether (-)-**252** ausgehend vom diastereomeren Bicycloketon (+)-**43** in 78 % Ausbeute isoliert (1.3 mmol Maßstab).

$$[\alpha]_D^{20} = -18.3^\circ \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}$$

¹H-NMR

(100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.40 - 7.25 (m, 5 H, Ar); 6.68 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-6); 6.12 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-7); 5.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, H-2); 5.16 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-5); 4.71 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-1); 4.67 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, H-1'); 4.07 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H, H-4); 1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-2'); 0.88 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃); 0.11 (s, 3 H, SiCH₃); 0.08 (s, 3 H, SiCH₃).

¹³C-NMR

(50 MHz, CDCl₃ mit TMS):

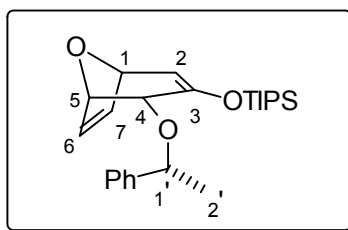
148.29 (-, C-3); 142.98 (-, C_{Ar}); 140.95 (+, C-2); 128.33 (+, *m*-Ar); 127.52 (+, *p*-Ar); 127.01 (+, C-6); 126.51 (+, *o*-Ar); 109.77 (+, C-7); 79.25 (+, C-1); 76.40 (+, C-5); 76.13 (+, C-1'); 71.37 (+, C-4); 25.76 (+, SiC(CH₃)₃); 24.15 (+, C-2'); 18.23 (-, SiC(CH₃)₃); -4.13 (+, SiCH₃); -4.51 (+, SiCH₃).

IR (CHCl₃):

2999 w, 2959 s, 2931 s, 2885 m, 2858 s, 1639 s, 1493 w, 1471 m, 1463 w, 1453 w, 1362 s, 1313 s, 1282 m, 1259 s, 1088 s, 1061 w, 1029 w, 1007 w, 994 w, 980 w, 927 m, 876 s, 841 s.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Silylenolethern mit Triflaten und KHMDS

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird 1.0 eq einer 15 %igen KHMDS-Lsg. in Toluol zu einer 1 M Lösung des bicyclischen Ketons in abs. THF getropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, für 5 min. auf RT erwärmt und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.3 eq des jeweiligen Silyltriflats (TIPSOTf oder TBSOTf) versetzt. Die Reaktion wird 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten, anschließend langsam bis auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und bei dieser Temperatur mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenched. Die wäßrige Phase wird mit MTB-Ether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 1/0 \rightarrow 10/1 bis 5/1 (je nach Polarität des Produktes)) liefert die UV-aktiven Silylenolether.

4-(1'-Phenylethoxy)-3-triisopropylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien (**233**)

Nach obiger Vorschrift wurden 0.488 g (2.0 mmol) des Bicycloketons **44** mit TIPSOTf umgesetzt.

Ausbeute: 0.623 g (1.6 mmol) gelbliches Öl, 82 %
 $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$ (400.24)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.40 - 7.31 (m, 5 H, Ph); 6.66 (dd, $J = 6.0\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-7); 6.07 (dd, $J = 6.0\text{ Hz}$, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1 H, H-6); 5.31 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1 H, H-2); 4.77 (q, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1 H, H-1'); 4.66 (dd, $J = 4.8\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-1); 4.53 (dd, $J = 6.2\text{ Hz}$, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1 H, H-5); 4.04 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1 H, H-4); 1.45 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3 H, H-2'); 1.23 (m, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 1.16 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

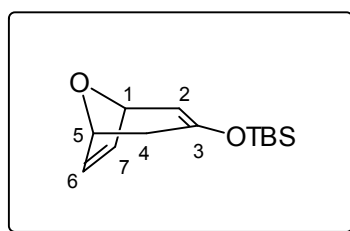
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 149.59 (C_q , C-3); 144.48 (C_q , C_{Ph}); 140.99 (CH, $p\text{-C}_{\text{Ph}}$); 128.53 (CH, $m\text{-C}_{\text{Ph}}$); 127.87 (CH, C-7); 127.69 (CH, C-6); 126.57 (CH, $o\text{-C}_{\text{Ph}}$); 107.89 (CH, C-2); 80.04 (CH, C-5); 79.94 (CH, C-1); 76.54 (CH, C-1'); 73.61 (CH, C-4); 24.06 (CH_3 , C-2'); 18.07 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 12.81 (CH, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

IR (Kap. Film): 3063 w, 3029 w, 2944 s, 2891 m, 2866 s, 1637 s, 1493 s, 1464 s, 1353 s, 1311 s, 1280 s, 1251 s, 1213 s, 1093 s, 1054 s, 996 s, 923 s, 873 s, 848 m, 822 m, 762 s, 743 m, 716 m.

MS (RT): 400 (M^+ , 2.1), 358 (1.0), 357 (3.1), 296 (4.0), 253 (25.6), 251 (20.9), 223 (7.5), 157 (9.9), 115 (17.0), 105 (100.0), 87 (9.3), 73 (9.1).

HR-MS: $C_{24}H_{36}O_3Si = M^+$ ber.: 400.2433 gef.: 400.2428

3-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien (**234**)



Nach der allgemeinen Vorschrift wurden 0.25 g (2.0 mmol) des bicyclischen Ketons **13** mit TBSOTf umgesetzt.

Ausbeute: 0.24 g (1.0 mmol) farbloses Öl, 50 % (nicht optimiert)
 $C_{13}H_{22}O_2Si$ (238.14)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 6.47 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-7); 5.92 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-6); 5.21 (ddd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-2); 4.92 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-5); 4.80 (bm, $J = 4.8$ Hz, 1 H, H-1); 2.62 (ddd, $J = 17.3$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H-4_{ax}); 1.68 (dd, $J = 17.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H, H-4_{eq}); 0.89 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$); 0.13 (s, 3 H, $SiCH_3$); 0.11 (s, 3 H, $SiCH_3$).

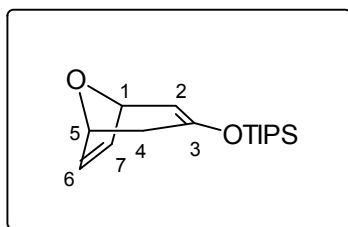
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 147.40 (C_q , C-3); 138.05 (CH, C-7); 126.22 (CH, C-6); 107.04 (CH, C-2); 76.88 (CH, C-1); 75.10 (CH, C-5); 32.82 (CH_2 , C-4); 25.61 (CH_3 , $SiC(CH_3)_3$); 17.97 (C_q , $SiC(CH_3)_3$); -4.29 (CH_3 , $Si(CH_3)_2$); -4.28 (CH_3 , $Si(CH_3)_2$).

IR (Kap. Film): 3072 w, 2956 s, 2930 s, 2897 s, 2857 s, 1642 s, 1472 m, 1416 w, 1390 w, 1353 s, 1329 w, 1310 m, 1281 m, 1259 s, 1203 s, 1099 m, 1058 s, 1007 w, 993 w, 968 m, 946 m, 918 w, 879 s, 840 s.

MS (RT): 239 ($M^+ + 1$, 1.9), 238 (M^+ , 6.9), 210 (17.6), 209 (100.0), 181 (22.6), 166 (7.2), 151 (61.6), 139 (9.3), 111 (7.5), 95 (12.0), 75 (46.7), 73 (85.6).

HR-MS: $C_{13}H_{22}O_2Si = M^+$ ber.: 238.1389 gef.: 238.1387

3-Triisopropylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien (**235**)



Nach der allgemeinen Vorschrift wurden 0.25 g (2.0 mmol) des bicyclischen Ketons **13** mit TIPSOTf umgesetzt.

Ausbeute: 0.56 g (2.0 mmol) farbloses Öl, > 99 %
 $C_{16}H_{28}O_2Si$ (280.19)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 6.45 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-7); 5.92 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H, H-6); 5.21 (ddd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.1$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-2); 4.92 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H, H-5); 4.79 (bd, $J = 4.8$ Hz, 1 H, H-1); 2.68 (ddd, $J = 17.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-4_{ax}); 1.72 (dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-4_{eq}); 1.11 (m, 3 H, $Si(CH(CH_3)_2)_3$); 1.04 (d, $J = 6.3$ Hz, 18 H, $Si(CH(CH_3)_2)_3$).

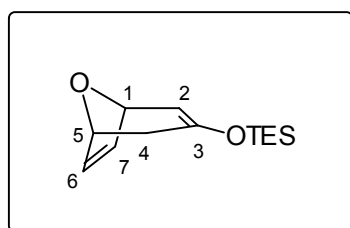
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 147.52 (C_q , C-3); 137.91 (CH, C-7); 126.19 (CH, C-6); 106.05 (CH, C-2); 76.91 (CH, C-1); 75.15 (CH, C-5); 32.78 (CH_2 , C-4); 17.92 (CH_3 , $Si(CH(CH_3)_2)_3$); 12.55 (CH, $Si(CH(CH_3)_2)_3$).

IR (Kap. Film): 2944 s, 2866 m, 1640 s, 1464 m, 1417 w, 1384 w, 1353 m, 1329 w, 1309 m, 1281 m, 1259 m, 1209 s, 1101 w, 1059 m, 1015 m, 994 m, 968 m, 947 m, 918 m, 871 s, 837 m.

MS (RT): 281 ($M^+ + 1$, 5.6), 280 (M^+ , 23.9), 252 (20.7), 251 (100.0), 238 (16.5), 237 (78.3), 195 (10.4), 181 (11.1), 157 (12.4), 151 (24.8), 137 (22.2), 131 (18.7), 116 (37.6), 103 (20.4), 87 (19.1), 77 (15.0), 76 (16.9), 73 (24.3).

HR-MS: $C_{16}H_{28}O_2Si = M^+$ ber.: 280.1859 gef.: 280.1860

3-Triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien (**40**)



Zu 1.3 mmol einer frisch bereiteten LDA-Lsg. wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine separat hergestellte Mischung aus 0.25 ml (1.5 mmol) TESCOI und 0.4 ml (3.0 mmol) Triethylamin gegeben. Nach 5 min. wird eine Lösung bestehend aus 124.0 mg (1.0 mmol) des Stammbicyclus **13** in 0.5 ml abs. THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird langsam auf RT erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte NaHCO_3 -Lsg. gegossen und mit MTB-Ether extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Aufkonzentrieren im Vakuum, erfolgt die Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether: 1/0 \rightarrow 5/1).

Ausbeute: 214.3 g (0.9 mmol) farbloses Öl, 87 %
 $C_{13}H_{22}O_2Si$ (238.14)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 6.47 (dd, $J = 5.9\text{ Hz}$, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1 H, H-7); 5.92 (dd, $J = 5.9\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-6); 5.22 (ddd, $J = 4.8\text{ Hz}$, $J = 1.6\text{ Hz}$, $J = 1.1\text{ Hz}$, 1 H, H-1); 4.93 (dd, $J = 6.3\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-5); 4.80 (ddd, $J = 4.8\text{ Hz}$, $J = 0.9\text{ Hz}$, $J = 0.7\text{ Hz}$, 1 H, H-2); 2.63 (dddd, $J = 17.3\text{ Hz}$, $J = 6.3\text{ Hz}$, $J = 1.1\text{ Hz}$, $J = 0.9\text{ Hz}$, 1 H, H-4_{ax}); 1.69 (dd, $J = 17.3\text{ Hz}$, $J = 0.7\text{ Hz}$, 1 H, H-4_{eq}); 0.94 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 0.64 (q, $J = 8.0\text{ Hz}$, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

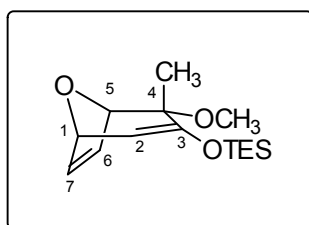
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 147.34 (C_q , C-3); 138.00 (CH, C-7); 126.19 (CH, C-6); 106.57 (CH, C-2); 76.92 (CH, C-1); 75.11 (CH, C-5); 32.75 (CH, C-4); 6.62 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 5.00 (CH_2 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

IR (Kap. Film): 2960 s, 2912 s, 2876 s, 1640 s, 1456 m, 1416 m, 1352 s, 1328 m, 1312 m, 1264 m, 1240 s, 1136 s, 1100 w, 1052 m, 1016 m, 968 m, 944 m, 916 m, 904 w, 868 s, 836 m.

MS (RT): 238 (M^+ , 2.7), 219 (9.6), 218 (20.3), 217 (100.0), 209 (8.7), 189 (79.6), 161 (46.4), 145 (21.9), 133 (20.6), 103 (19.3), 75 (31.8).

HR-MS: $C_{16}H_{28}O_2Si = M^+$ ber.: 238.1389 gef.: 238.1388

4 α -Methoxy-4 β -methyl-3-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien (**238**)



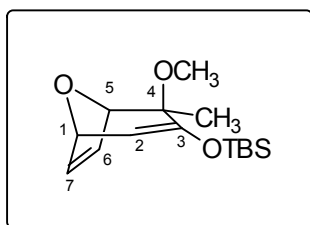
Bei -78 °C werden 1.2 mmol einer frisch hergestellten Lithiumdiisopropylaminlösung (168.0 μ l (1.2 mmol) Diisopropylamin in 1 ml THF und 0.75 ml (1.2 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in Hexan) zu einer Lösung bestehend aus 168.0 mg (1.0 mmol) des bicyclischen Ketons **236** und 252.0 μ l (1.5 mmol) Triethylsilylchlorid in 1 ml abs. THF getropft. Im Anschluß werden 625.0 μ l (4.5 mmol) Triethylamin zügig zugegeben. Nach 1 h bei -78 °C wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Die wäßrige Phase wird mit MTB-Ether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Diethylether : 5/1).

Ausbeute: 194.1 mg (0.7 mmol) farbloses Öl, 69 %
 $C_{15}H_{26}O_3Si$ (282.46)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
 6.59 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-7); 6.11 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-6); 5.20 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, H-2); 4.68 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-1); 4.64 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H-5); 3.30 (s, 3 H, OCH_3); 1.54 (s, 3 H, CH_3); 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$); 0.69 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 150.87 (C_q , C-3); 139.81 (CH, C-7); 127.87 (CH, C-6); 106.40 (CH, C-2); 85.91 (CH, C-5); 76.55 (CH, C-1); 75.93 (C_q , C-4); 52.89 (CH_3 , OCH_3); 22.61 (CH_3 , CH_3); 6.69 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 5.04 (CH_2 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).
IR (CHCl_3):	3000 m, 2956 s, 2912 m, 2876 m, 2836 w, 1632 s, 1456 m, 1412 w, 1364 w, 1340 m, 1308 w, 1280 w, 1240 s, 1172 m, 1132 w, 1108 m, 1060 s, 1004 m, 980 m, 948 m, 924 w, 892 m, 864 s, 824 w.
MS (RT):	284 ($\text{M}^+ + 1$, 11.5), 283 (M^+ , 50.9), 267 (3.2), 253 (42.1), 237 (10.2), 223 (12.4), 208 (11.9), 193 (24.2), 164 (13.8), 151 (10.4), 137 (6.9), 117 (11.7), 87 (100.0), 75 (12.7).
HR-MS:	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si} = \text{M}^+$ ber.: 282.1651 gef.: 282.1653

4 β -Methoxy-4 α -methyl-3-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien (**239**)

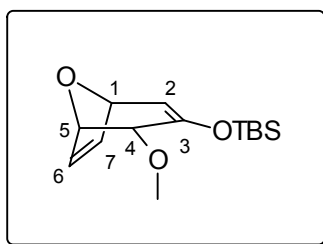


Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ werden 2.5 ml einer 15 %igen Kaliumhexamethyldisilazid-Lösung in Toluol zu einer Lösung aus 0.252 g (1.5 mmol) des bicyclischen Ketons **237** in 1 ml abs. THF getropft. Nach 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ werden 0.38 ml (1.7 mmol) *t*-Butyldimethylsilyltriflat zugegeben. Die Reaktion wird 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gehalten, anschließend langsam bis auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und bei dieser Temperatur mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenched. Die wäßrige Phase wird mit MTB-Ether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 1/0 \rightarrow 10/1) liefert den UV-aktiven Silylenolether. Ein monocyclischer Siebenring konnte weder isoliert noch detektiert werden.

Ausbeute: 0.321 g (1.1 mmol) farbloses Öl, 76 %
 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ (282.17)

- $^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 6.63 (ddd, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H-7); 6.12 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H, H-6); 5.31 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, H-2); 4.84 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-1); 4.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, H-5); 3.45 (s, 3 H, OCH_3); 1.05 (s, 3 H, CH_3); 0.93 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.20 (s, 3 H, SiCH_3); 0.15 (s, 3 H, SiCH_3).
- $^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 147.39 (C_q , C-3); 141.18 (CH, C-7); 127.97 (CH, C-6); 108.98 (CH, C-2); 86.54 (CH, C-5); 76.43 (C_q , C-4); 76.32 (CH, C-1); 53.62 (CH_3 , OCH_3); 25.56 (CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.15 (CH_3 , CH_3); 18.12 (C_q , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); -4.50 (CH_3 , SiCH_3); -4.70 (CH_3 , SiCH_3).
- IR** (CHCl_3): 2999 m, 2957 s, 2933 s, 2897 w, 2859 m, 2833 w, 1633 s, 1464 m, 1390 w, 1368 w, 1336 w, 1323 m, 1305 w, 1256 w, 1231 s, 1173 s, 1145 m, 1105 m, 1097 m, 1064 m, 1054 m, 998 w, 970 w, 939 w, 916 s, 902 s, 878 s, 863 s, 841 s.
- MS** (RT): 283 (M^{++} 1, 25.2), 253 (9.7), 225 (27.5), 210 (22.1), 193 (14.1), 165 (37.0), 151 (37.2), 91 (21.8), 88 (100.0), 74 (60.5).
- HR-MS:** $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si} = \text{M}^+$ ber.: 282.1651 gef.: 282.1653

3-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-2 α -methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-2,6-dien (**240**)



Zu einer Lösung aus 140 mg (0.9 mmol) des α -Methoxybicycloketons in 1 ml abs. THF werden bei -78 °C 2.0 ml (ca. 1.5 mmol) einer ca. 15 %igen Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid-Lösung in Toluol gegeben. Die gelbliche Reaktionslösung wird für 5 min. auf RT erwärmt und bei -78 °C mit 320 μl (1.4 mmol) *t*-Butyldimethylsilyltriflat versetzt. Die gelbe Suspension wird langsam fest. Nach 15 min. wird sie mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlsg. gequenched, 3 \times mit Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert.

Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Petrolether/Diethylether : 10/1 \rightarrow 5/1) liefert 65 % des Silylenoethers **240** und 9 % einer Mischfraktion (ca. 1/1, lt. $^1\text{H-NMR}$) mit einem leicht unpolaren Nebenprodukt. Spektroskopische Untersuchungen der Mischfraktion deuten auf einen korrespondierenden Siebenring.

Ausbeute: 158.1 mg (0.6 mmol) gelbes Öl, 65 %

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ (268.43)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 mit TMS):

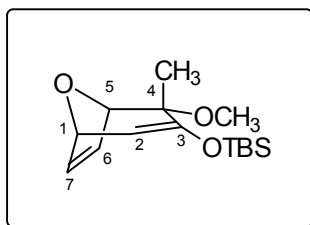
6.67 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-7); 6.03 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-6); 5.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, H-2); 5.13 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, H-5); 4.71 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, H-1); 3.94 (d, $J = 6.0$ Hz, H-4); 3.52 (s, 3 H, OCH_3); 0.92 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.15 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 mit TMS):

148.69 (+, C-3); 141.23 (-, C-2); 127.10 (-, C-7); 109.64 (-, C-6); 79.29 (-, C-5); 76.66 (-, C-1); 76.40 (-, C-4); 59.66 (-, OCH_3); 25.67 (-, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 18.11 (+, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); -4.28 (-, SiCH_3); -4.58 (-, SiCH_3).

IR (CHCl_3): 2956 m, 2930 m, 2895 w, 2857 m, 2824 w, 1682 w, 1639 m, 1472 w, 1390 w, 1362 w, 1342 w, 1312 w, 1282 w, 1256 w, 1213 m, 1113 m, 1065 m, 992 w, 925 w, 891 w, 879 s, 840 m, 781 m, 716 w.

4 α -Methoxy-4 β -methyl-3-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien (**241**)



Bei -78 °C werden 2.5 ml einer 15 %igen Kaliumhexamethyldisilazid-Lösung in Toluol zu einer Lösung aus 0.252 g (1.5 mmol) des Bicyclus **236** in 1 ml abs. THF getropft. Nach 1 h bei -78 °C werden 0.38 ml (1.7 mmol) *t*-Butyldimethylsilyltriflat zugegeben. Die Reaktion wird 1 h bei -78 °C gehalten, anschließend langsam bis auf -30 °C erwärmt und bei dieser Temperatur

mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet. Die wäßrige Phase wird mit MTB-Ether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 1/0 → 10/1) liefert den UV-aktiven Silylenolether sowie als Nebenprodukt in 9 % Ausbeute den monocyclischen Siebenring **242**.

Ausbeute: 0.260 g (0.9 mmol) weißer Feststoff, 61 %
 $C_{15}H_{26}O_3Si$ (282.17)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
6.61 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-7); 6.13 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-6); 5.22 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, H-2); 4.70 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-1); 4.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-5); 3.29 (s, 3 H, OCH_3); 1.52 (s, 3 H, CH_3); 0.93 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$); 0.17 (s, 3 H, $SiCH_3$); 0.16 (s, 3 H, $SiCH_3$).

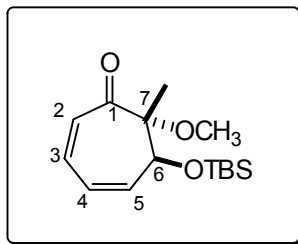
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
150.66 (C_q , C-3); 139.79 (CH, C-7); 127.87 (CH, C-6); 107.08 (CH, C-2); 85.88 (CH, C-5); 76.52 (CH, C-1); 75.93 (C_q , C-4); 52.96 (CH_3 , OCH_3); 25.68 (CH_3 , $SiC(CH_3)_3$); 22.74 (CH_3 , CH_3); 18.13 (C_q , $SiC(CH_3)_3$); -4.08 (CH_3 , $SiCH_3$); -5.06 (CH_3 , $SiCH_3$).

IR ($CHCl_3$): 2999 m, 2957 s, 2932 s, 2897 m, 2858 s, 1633 s, 1471 m, 1463 w, 1390 m, 1364 m, 1340 m, 1324 w, 1310 m, 1280 m, 1260 m, 1230 s, 1171 s, 1132 m, 1110 m, 1094 m, 1061 s, 1005 w, 980 w, 947 m, 925 m, 896 s, 872 s, 841 s, 807 w, 792 s.

MS (RT): 282 (17.7), 225 (22.4), 210 (19.4), 193 (14.5), 165 (34.0), 151 (33.0), 91 (22.0), 89 (100.0), 75 (14.1), 73 (60.2).

HR-MS: $C_{15}H_{26}O_3Si = M^+$ ber.: 282.1651 gef.: 282.1651

6 β -*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-7 α -methoxy-7 β -methyl-cyclohepta-2,4-dien-on (**242**)



Der Siebenring **242** entsteht bei der vorangegangenen Versuchsdurchführung als Nebenprodukt in 9 % Ausbeute.

Eine gezieltere Darstellung gelingt durch Deprotonierung von 0.17 g (1.0 mmol) des bicyclischen Ketons **236** in 0.7 ml abs. THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 0.7 ml (1.1 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lsg. in Hexan. Nach 30 min. werden 0.3 ml (1.3 mmol) TBSOTf zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, auf gesättigte NaHCO_3 -Lsg. gegossen mit MTB-Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 20 % des Siebenrings **242** und 54 % des bicyclischen Ketons **236**.

Ausbeute: 56.5 mg (0.2 mmol) leicht gelbliches Öl, 20 % (borsm 74 %)
 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ (282.46)

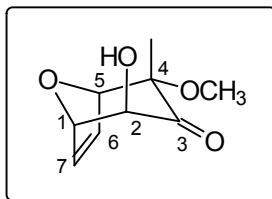
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 6.44 (dd, $J = 12.5\text{ Hz}$, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1 H, H-3); 6.18 (dd, $J = 11.7\text{ Hz}$, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1 H, H-5); 6.00 (dd, $J = 11.7\text{ Hz}$, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1 H, H-4); 5.98 (d, $J = 12.5\text{ Hz}$, 1 H, H-2); 4.37 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1 H, H-6); 3.23 (s, 3 H, OCH_3); 1.35 (s, 3 H, CH_3); 0.86 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.08 (s, 3 H, SiCH_3), 0.05 (s, 3 H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 200.37 (C_q , C-1); 139.43 (CH, C-3); 134.80 (CH, C-5); 129.44 (CH, C-4); 124.88 (CH, C-2); 85.33 (C_q , C-7); 72.04 (CH, C-6); 52.40 (CH_3 , OCH_3); 25.65 (CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.02 (C_q , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 15.79 (CH_3 , CH_3); -4.11 (CH_3 , SiCH_3); -4.91 (CH_3 , SiCH_3).

IR (CHCl_3): 2930 s, 2886 s, 2857 s, 1670 s, 1562 m, 1471 s, 1390 m, 1365 s, 1263 s, 1123 m, 1087 s, 1006 m, 900 m, 877 m, 838 s.

HR-MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si} = \text{M}^+$ ber.: 282.1615 gef.: 282.1611

2 β -Hydroxy-4 α -methoxy-4 β -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on



Ziel des Versuches war die saure Öffnung zum Siebenring **242**, zur α -Hydroxylierung bietet sich die Vorschrift zur Darstellung von **189** an.

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 88.0 mg (0.35 mmol) *m*-CPBA (ca. 70 %ig) zu einer Lösung aus 100.0 mg des TBS-Silylenolethers **241** in 0.1 ml DCM gegeben. Im Temperaturbereich von -78 bis $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ist keine Reaktion zu verzeichnen. Ab $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ findet hauptsächlich die α -Hydroxylierung statt. Die Reaktionsmischung wird 5 h bei dieser Temperatur und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 2 N NaOH gegossen, mit DCM extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether 10/1 \rightarrow 2/1) liefert 16 % des Hydroxyketons, 10 % des TBS-geschützten Hydroxyketons und 5 % des korrespondierenden Siebenrings **242**.

Spektroskopische Daten für das α -Hydroxyketon

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ (184.19)

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

6.48 (ddd, $J = 6.2\text{ Hz}$, $J = 1.8\text{ Hz}$, $J = 0.8\text{ Hz}$, 1 H, H-7); 6.20 (dd, $J = 6.2\text{ Hz}$, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1 H, H-6); 4.90 (ddd, $J = 1.9\text{ Hz}$, $J = 1.3\text{ Hz}$, $J = 0.8\text{ Hz}$, 1 H, H-5); 4.63 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-1); 3.76 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1 H, H-4); 3.50 (s, 3 H, OCH_3); 1.68 (s, 3 H, CH_3).

IR (CHCl_3):

3577 b m, 2957 b s, 2857 w, 2838 w, 1727 s, 1461 m, 1377 m, 1324 m, 1258 m, 1230 w, 1191 w, 1117 s, 1086 s, 1038 s, 972 w, 933 w, 872 w, 853 m, 810w.

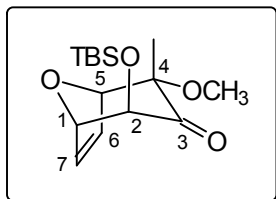
MS (RT):

167 (M^+ - 17, 3.5), 166 (28.2), 156 (10.3), 127 (17.2), 116 (100.0), 95 (14.0), 88 (36.8), 84 (32.6), 69 (12.7).

HR-MS:

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3 = \text{M}^+$ - 18 ber.: 166.0630 gef.: 166.0630
(H_2O)

2 β -*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-4 α -methoxy-4 β -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on



Spektroskopische Daten für das TBS-geschützte α -Hydroxyketon

$C_{15}H_{26}O_4Si$ (298.45)

1H -NMR

(400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

6.47 (ddd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H-7); 6.15 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-6); 4.73 (ddd, $J = 1.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H-5); 4.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-1); 3.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-4); 3.51 (s, 3 H, OCH_3); 1.69 (s, 3 H, CH_3); 0.91 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$); 0.13 (s, 3 H, $SiCH_3$); 0.07 (s, 3 H, $SiCH_3$).

IR ($CHCl_3$):

2957 s, 2931 s, 2895 m, 2858 m, 1729 s, 1463 m, 1390 w, 1365 w, 1322 w, 1259 s, 1192 w, 1117 s, 1103 s, 1072 s, 961 w, 933 w, 880 w, 854 s, 841 s.

MS (RT):

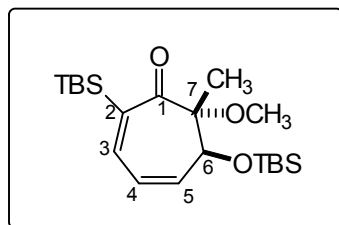
241 (M^+ - 57, 3.3), 209 (6.8), 172 (100.0), 89 (9.1), 73 (20.0).

HR-MS:

$C_{11}H_{17}O_4Si = M^+$ - 57 ber.: 241.0896 gef.: 241.0897

($\equiv t$ -Bu)

6 β -*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-2-*tert.*-butyldimethylsilyl-7 α -methoxy-7 β -methyl-cyclohepta-2,4-dien-on (**243**)



Bei -78 °C wird eine Lösung bestehend aus 1.07 g (6.35 mmol) des bicyclischen Ketons **236** in 8 ml abs. THF zu 1.3 eq frisch hergestelltem LDA getropft. Nach 1 h werden 2.2 ml (9.5 mmol) TBSOTf zugegeben und 3 h bei -78 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gegossen, mit MTB-Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum

aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 1/0 → 10/1) liefert 1.44 g (5.1 mmol, 81 %) des TBS-Silylenoethers **241** und 117.2 mg (0.3 mmol, 5 %) des Siebenrings **243**.

Spektroskopische Daten für den Siebenring **243**

$C_{21}H_{40}O_3Si_2$ (396.72)

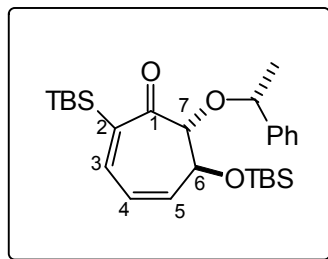
Die Zuordnung der 1H - und ^{13}C -Resonanzen wurde durch HMQCGS und HMBCGS (400 MHz mit TMS) ermöglicht.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
6.43 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-3); 5.95 (ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H-4); 5.91 (ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-5); 4.58 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-6); 3.16 (s, 3 H, OCH_3); 1.26 (s, 3 H, CH_3); 0.95 (s, 9 H, *t*-Bu); 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu); 0.15/0.14/0.07/0.06 (s, 3 H, $SiCH_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
203.78 (C_q , C-1); 146.87 (C_q , C-2); 140.44 (CH, C-3); 138.45 (CH, C-5); 125.77 (CH, C-4); 91.21 (C_q , C-7); 74.33 (CH, C-6); 50.78 (CH_3 , OCH_3); 26.82 (CH_3 , $SiC(CH_3)_3$); 25.72 (CH_3 , $SiC(CH_3)_3$); 18.20 (C_q , $SiC(CH_3)_3$); 17.33 (C_q , $SiC(CH_3)_3$); 11.06 (CH_3 , CH_3); -4.59/-4.90/-5.12/-5.33 (CH_3 , $SiCH_3$).

IR ($CHCl_3$): 2956 s, 2929 s, 2885 m, 2857 s, 1674 s, 1563 w, 1493 w, 1471 m, 1410 w, 1390 w, 1362 m, 1255 s, 1082 s, 1029 w, 1007 m.

6 β -*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-2-*tert.*-butyldimethylsilyl-7 α -(1'-phenylethoxy)-cyclohepta-2,4-dien-on (**244**)



Analog obiger Vorschrift konnten ausgehend vom Oxabicyclus **44** 82 % des korrespondierenden TBS-Silylenolethers **232** und 7 % des Siebenrings **244** isoliert werden.

Im folgenden wird eine Methode zur vermehrten Siebenringbildung beschrieben:

Bei -78 °C werden 1.3 ml (2.1 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zu einer Lösung bestehend aus 200.0 mg (0.8 mmol) des bicyclischen Ketons **44** in 1.5 ml abs. THF getropft. Nach 1 h bei -78 °C werden 0.57 ml (2.5 mmol) TBSOTf und nach weiteren 30 min. nacheinander 1.0 ml (1.6 mmol) *n*-BuLi und 0.36 ml (1.6 mmol) TBSOTf zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam bis auf -55 °C erwärmt, auf ges. NaHCO₃-Lsg. gegossen und mit MTB-Ether extrahiert. Nach dem Trocknen (Na₂SO₄) und Entfernen des Lösungsmittels lassen sich 31 % des bicyclischen TBS-Silylenolethers **232** und 25 % des Siebenrings **244** mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 1/0 → 10/1) isolieren.

Ausbeute: 97.3 mg (0.21 mmol) gelbes Öl, 25 %
C₂₇H₄₄O₃Si₂ (472.28)

Die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Resonanzen wurde durch HMQCGS und HMBCGS (400 MHz mit TMS) ermöglicht.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.32 - 7.27 (m, 5 H, Ph); 6.52 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1 H, H-3); 5.92 (dd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H-4); 5.88 (dd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1 H, H-5); 4.47 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H-1'); 4.34 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1 H, H-6); 3.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-7); 1.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, H-2'); 0.94 (s, 9 H, *t*-Bu); 0.86 (s, 9 H, *t*-Bu); 0.17/0.15/0.05/0.02 (s, 3 H, SiCH₃).

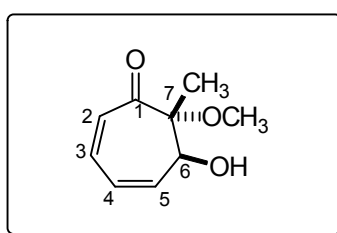
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
204.33 (C_q, C-1); 144.18 (C_q, C-2); 142.76 (C_q, C_{Ph}); 140.82 (CH, C-3); 137.15 (CH, C-5); 128.34 (CH, *m*-Ph); 127.54 (CH, *p*-Ph); 126.75 (CH, *o*-Ph); 125.41 (CH, C-4); 85.20 (CH, C-7); 76.70 (CH, C-1'); 69.90 (CH, C-6); 26.99 (CH₃, SiC(CH₃)₃); 25.81 (CH₃, SiC(CH₃)₃); 24.42 (CH₃, C-2'); 18.22 (C_q, SiC(CH₃)₃); 17.40 (C_q, SiC(CH₃)₃); -4.56/-5.00/-5.03/-5.25 (CH₃, SiCH₃).

IR (CHCl₃): 2956 s, 2929 s, 2885 m, 2857 s, 1674 s, 1563 w, 1493 w, 1471 m, 1410 w, 1390 w, 1362 m, 1255 s, 1082 s, 1029 w, 1007 m.

MS (80 °C): 472 (M⁺, 1.1), 415 (4.4), 368 (6.7), 352 (8.9), 311 (13.6), 179 (23.6), 147 (8.5), 105 (100.0), 73 (63.2).

HR-MS: C₂₇H₄₄O₃Si₂ = M⁺ ber.: 472.2829 gef.: 472.2807

6β-Hydroxy-7α-methoxy-7β-methyl-cyclohepta-2,4-dien-on (**249**)



Bei -78 °C werden 0.375 g (1.6 mmol) wasserfreies ZrCl₄ zu einer Lösung aus 0.157 g (0.56 mmol) des TBS-Silylenolethers **241** in 1.3 ml abs. DCM gegeben. Nach 2 h wird die Suspension auf ges. NaHCO₃-Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/MTB-Ether : 1/0 → 2/1) liefert 43.2 mg (0.15 mmol, 27 %) des TBS-geschützten Siebenrings **242** und 20.1 mg (0.12 mmol, 22 %) des Alkohols **249**.

Spektroskopische Daten für den Siebenring **249**

C₉H₁₂O₃ (168.19)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

6.57 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H-3); 6.35 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H-5); 6.03 (ddd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1 H, H-4); 6.02 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, H-2); 4.79 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1 H, H-6); 3.42 (s, 3 H, OCH₃); 1.27 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

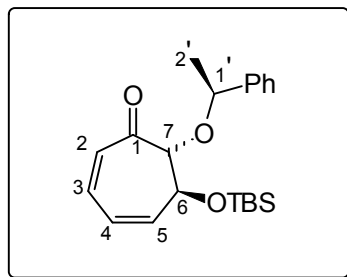
198.02 (C_q, C-1); 132.62 (CH, C-3); 131.26 (CH, C-5); 128.55 (CH, C-4); 122.86 (CH, C-2); 85.33 (C_q, C-7); 69.47 (CH, C-6); 52.44 (CH₃, OCH₃); 13.95 (CH₃, CH₃).

IR (CHCl₃): 3521 b w, 2999 m, 2944 m, 2837 w, 1716 s, 1668 s, 1453 m, 1373 m, 1280 w, 1230 s, 1161 m, 1110 s, 1070 s, 1044 s, 930 w, 909 w.

HR-MS: C₉H₁₂O₃ = M⁺ ber.: 168.0786 gef.: 168.0789

(1'*R*, 6*S*, 7*R*)-6-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-7-(1'-phenylethoxy)-2,4-cycloheptadien-on

[(+)-**250**]



Bei -78 °C wird eine Suspension von 97.0 mg (0.4 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (70 %ig) in 0.5 ml DCM zu einer Lösung bestehend aus 115.0 mg (0.3 mmol) des Silylenolethers (+)-**232** in 0.2 ml DCM gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78 °C gerührt und anschließend langsam bis auf -30 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenched. Die wäßrige Phase wird mit DCM extrahiert, die Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester : 10/1).

Ausbeute: 76.2 mg (0.2 mmol) gelbliches Öl, 66 %

$[\alpha]_D^{20} = +210.3^\circ$ (c = 1; CHCl₃)

C₂₁H₃₀O₃Si (358.55)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.34 - 7.26 (m, 5 H, Ph); 6.49 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1 H, H-3); 6.22 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H-5); 5.99 (m, 1 H, H-4); 5.96 (m, 1 H, H-2); 4.60 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H, H-1'); 4.29 (dd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H-6); 3.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, H-7); 1.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H-2'); 0.84 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃); 0.03 (s, 3 H, SiCH₃); 0.01 (s, 3 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

199.60 (C_q, C-1); 143.08 (C_q, C_{Ph}); 141.43 (CH, C-3); 136.08 (CH, C-5); 128.50 (CH, C-4); 128.35 (CH, *m*-Ph); 127.49 (CH, *p*-Ph); 126.62 (CH, *o*-Ph); 124.50 (CH, C-2); 82.19 (CH, C-7); 77.86 (CH, C-1'); 67.80 (CH, C-6); 25.82 (CH₃, *t*-Bu); 24.40 (CH₃, C-2'); 18.22 (C_q, SiC(CH₃)₃); -4.68 (CH₃, SiCH₃); -5.04 (CH₃, SiCH₃).

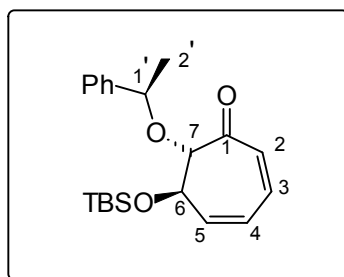
IR (CHCl₃): 3012 m, 2956 s, 2928 s, 2884 m, 2856 s, 1664 s, 1492 w, 1472 m, 1420 w, 1360 w, 1328 w, 1300 w, 1252 s, 1124 bs, 1088 bs, 1028 w, 1004 w, 936 w, 900 m, 836 s.

MS (RT): 358 (M⁺, 2.6), 310 (1.6), 270 (1.1), 254 (11.7), 253 (22.4), 197 (19.3), 167 (7.1), 151 (22.6), 106 (10.5), 105 (100.0), 103 (10.1), 75 (18.4), 73 (33.6).

HR-MS: C₂₁H₃₀O₃Si = M⁺ ber.: 358.1964 gef.: 358.1963

(1'*R*, 6*R*, 7*S*)-6-*tert*.-Butyldimethylsilyloxy-7-(1'-phenylethoxy)-2,4-cycloheptadien-on

[(-)-253]



Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung des Siebenrings (+)-250 ausgehend vom diastereomeren TBS-Silylenolether (-)-252 (Ansatzgröße 0.1 mmol).

Ausbeute: 25.4 mg (0.07 mmol) gelbliches Öl, 66 %

$[\alpha]_D^{20} = -57.5^\circ$ (c = 0.6; CHCl₃)

C₂₁H₃₀O₃Si (358.55)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.37 - 7.21 (m, 5 H, Ph); 6.43 (dd, *J* = 12.2 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1 H, H-3); 6.28 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1 H, H-5); 5.94 (ddd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-4); 5.87 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, H-2); 4.81 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H, H-1'); 4.51 (ddd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 4.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-6); 3.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, H-7); 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H-2'); 0.92 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃); 0.14 (s, 3 H, SiCH₃); 0.10 (s, 3 H, SiCH₃).

IR (CHCl₃): 2999 w, 2956 s, 2930 s, 2886 m, 2858 s, 1730 m, 1668 s, 1593 w, 1557 w, 1493 m, 1471 s, 1463 w, 1453 w, 1420 w, 1375 m, 1256 s, 1097 s, 1028 s, 891 m, 839 s.

Anhang

Veröffentlichungen

- Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14929
- Dunkel, R.; Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 1539
- Dunkel, R.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8385

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name Ralf Dunkel
Geburtsdatum 13.10.1969
Geburtsort Hameln
Familienstand ledig
Eltern Erika Dunkel, geb. Kriegel und Hansjürgen Dunkel

Schulbildung

1976 - 1980 kath. Grundschule am Adalbert-Stifterweg, Hameln
1980 - 1982 Orientierungsstufe West, Hameln
1982 - 1989 Schiller - Gymnasium, Hameln
Mai 1989 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

Juli 1989 - Sept. 1990 Grundwehrdienst im 2. Pz. Art. Btl. Luttmersen (Neustadt a. Rbg.)

Studium

Okt. 1990 Immatrikulation an der Universität Hannover für das Studienfach Chemie (Diplom)
Sept. 1992 Vordiplomprüfung
Jan. 1992 - Sept. 1996 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Siedlungswasserwirtschaft und Abfalltechnik der Universität Hannover
Okt. 1994 - Mrz. 1995 Forschungsaufenthalt an der Rijksuniversiteit Leiden (NL), Mitarbeiter von Prof. A. van der Gen, ERASMUS-Stipendium, Thema: *Optically Active Diethanolamines as Ligands for Chiral Lewis Acids*
Nov. 1995 Hauptdiplomprüfung
Dez. 1995 - Juni 1996 Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover, Thema: *Enantiomerenreine Darstellung des C(33)-C(38)-Fragments der Phorboxazole A und B und des C-Rings der Spongistatine 1-9*

Promotion

Juni 1996 - Mai 1999 Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Sept. 1996 - Feb. 1997 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Feb. 1997 - Juni 1999 Doktorandenstipendium der DFG im Rahmen des Graduiertenkollegs „Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation“
seit Feb. 1998 Mitglied im *Bayer-Förderkreis*
02.07.1999 Promotionsprüfung

Publikationen

Tetrahedron **1997**, 53, 14929 „8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one as a Module for the Synthesis of β -Alkoxy- δ -valerolactones Relevant to Natural Products and Drugs
Tetrahedron: Asymm. **1999**, 10, 1539 Synthesis of the C29-C37 segment of spongistatin 1
Tetrahedron **1999**, 55, 8385 Asymmetric Synthesis of Polyacetate Derived Building Blocks with α -Oxyanion Functionality. Lewis Acid Catalyzed Opening of 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-ones