

**Asymmetrische [4+3] Cycloadditionen
und deren Anwendung zur
Synthese des C-Fragmentes von
Bryostatin 1**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
-Dr. rer. nat.-

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Christian Stark
geboren am 21.04.1970
in Gifhorn

2000

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
Korreferent: Prof. Dr. H. H. Meyer
Tag der Promotion: 02.02.2000

Kurzfassung

Christian Stark

Asymmetrische [4+3] Cycloadditionen und deren Anwendung zur Synthese des C-Fragmentes von Bryostatin 1

Die Bryostatine bilden eine Klasse von mittlerweile 19 marinen Naturstoffen, die erstmals von G. R. Pettit *et al.* isoliert und charakterisiert wurden. Das prominenteste Mitglied dieser Klasse weist hohe antineoplastische und cytotostatische Eigenschaften auf und befindet sich derzeit in Phase II klinischer Studien. Eingebunden in die anvisierte Totalsynthese von Bryostatin 1 wurde im Zuge der vorliegenden Arbeit die Entwicklung einer asymmetrischen [4+3] Cycloaddition und deren Anwendung zur Synthese des C-Fragmentes von Bryostatin 1 untersucht.

Im Zentrum des ersten Teils dieser Arbeit standen Untersuchungen zur asymmetrischen [4+3] Cycloaddition mit dem Ziel eines Zuganges zu enantiomerenreinen 2-Alkoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen. Unter verschiedenen chiralen Auxiliaren erwies sich das in beiden enantiomeren Formen leicht zugängliche 1-Phenylethanol als Auxiliar der Wahl. Da für chirale, gemischte Acetale die besten Resultate erzielt wurden, wurde zunächst ein zweistufiger Prozeß für deren Synthese entwickelt. Ausgehend von dem wohlfeilen 1,1-Dimethoxyaceton wurde der α -Bromether generiert. Unter basischen, racemisierungsfreien Bedingungen gelang dann die Einführung des chiralen Auxiliars. Nach Überführung des Ketons in den Silylenolether folgt die Lewis-Säure katalysierte Tieftemperatur Cycloaddition (-95°C , 74% Ausbeute, 7.2 : 1 Diastereoselektivität). Die diastereomeren Cycloaddukte konnten leicht säulenchromatographisch getrennt werden. Unter den beschriebenen Bedingungen gelingt der π -faciale Abfang eines kurzlebigen Allylkations in guten Ausbeuten und Selektivitäten. Drei Stereozentren werden in nur einem Schritt aufgebaut. Die Ausweitung des Konzeptes auf substituierte Allylkationen und Furane zeigte, daß sich die erzielten Stereoselektivitäten problemlos übertragen lassen. Im Falle von unsymmetrisch substituierten Furanen werden darüber hinaus bemerkenswerte Regioselektivitäten (7 : 1 bis zu 17 : 1) beobachtet, die bisher in der [4+3] Cycloadditionschemie einzigartig sind. Anhand eines vorgeschlagenen Modells für den Übergangszustand ist die absolute Stereochemie der Cycloaddukte vorhersagbar.

In einer ersten Anwendung der Cycloaddukte konnte durch Oxygenierung in der 4-Position ein Ansatz zur Synthese der pharmakologisch interessanten *cis*-C-Glycoside aufgezeigt werden.

Im Mittelpunkt des zweiten Teils der vorliegenden Arbeit stand die Anwendung der enantiomerenreinen [4+3] Cycloaddukte zur Synthese der C17-C27-Einheit von Bryostatin 1. In verschiedenen Synthesansätzen zeigte sich, daß die frühe Etablierung der exocyclischen Doppelbindung an C21 gegenüber einer späten zu bevorzugen ist. Jene gelang am Cycloaddukt unter Horner-Wadsworth-Emmons-Bedingungen in vollständiger *E*-Selektivität. Das chirale Auxiliar (die Phenylethylgruppe) spielt hierbei als dirigierende Gruppe eine entscheidende Rolle. Weitere Schlüsselschritte der Synthese sind die chemoselektive asymmetrische Hydroborierung der Ethenobrücke und die basische Öffnung eines bicyclischen Lactons. Nach weiteren Transformationen gelang die Einführung des *E*-konfigurierten Alkens (C25/C26) unter Anwendung der Takai-Olefinierung in hervorragenden Ausbeuten (96%) und Selektivitäten (93 : 7). Einen entscheidenden Schlüsselschritt der Synthese bildete schließlich die ringöffnende Reformatzky-Reaktion, die das offenkettige Grundgerüst des C-Fragmentes lieferte. Nach detaillierten Optimierungen gelang die Einführung der Sulfoneinheit an C17, die sich an cyclischen Systemen als nicht durchführbar erwies. Nach asymmetrischer Dihydroxylierung konnte ein vollständig funktionalisiertes C-Fragment erhalten werden, das sich in weiteren 2 Stufen in einen vollständig entschützten C17-C27-Baustein überführen ließ. Dabei erwies sich insbesondere die Entschützung der benzyllischen Schutzgruppen als unerwartet problematisch. Mit wasserfreiem Eisen(III)chlorid gelang diese schließlich in 86% Ausbeute. Ausgehend vom enantiomerenreinen Cycloaddukt konnte die Synthese des voll funktionalisierten, entschützten C-Fragmentes von Bryostatin 1 in 21 Stufen erreicht werden. Dabei wurden durchgehend gute Ausbeuten (90% pro Stufe; 9.3% Gesamtausbeute) und Selektivitäten erzielt.

Im C-Fragment von Bryostatin 1 sind alle für die biologische Aktivität essentiellen pharmakophoren Gruppen enthalten. Aus diesem Grund wurden verschiedene vereinfachte Substrukturen synthetisiert, die mindestens zwei der drei pharmakophoren Gruppen tragen. Im weiteren Verlauf wurde ein Konzept zur Synthese von C19 Desoxyanaloga vorgestellt. Die Evaluierung derartiger Analogia in detaillierten SAR-Studien sollte einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der Rolle dieser Funktionalität im Bezug auf Proteinkinase C liefern.

Abstract

Christian Stark

Asymmetric [4+3] Cycloadditions and its Application to the Synthesis of the C-Fragment of Bryostatin 1

The Bryostatins are a class of 19 marine natural products, first isolated and characterised by G. R. Pettit *et al.* The most potent member of this family exhibits strong antineoplastic and cytostatic properties and has entered phase II clinical trials. As part of the envisaged total synthesis of Bryostatin 1 this PhD thesis investigated the development of an asymmetric [4+3] cycloaddition and its application to the synthesis of the C-fragment of Bryostatin 1.

The first part of this thesis focused on investigations of an asymmetric [4+3] cycloaddition aiming at the synthesis of enantiomerically pure 2-alkoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones. Among various chiral auxiliaries the readily available 1-phenylethanol served as auxiliary of choice. Since the best results were achieved using chiral mixed acetals a two step process for their synthesis was developed. Starting from commercially available 1,1-dimethoxyacetone the α -bromo ether was generated. Under mild basic conditions the chiral auxiliary could then be introduced without racemisation. The transformation of the ketone to the silyl enol ether was followed by Lewis acid catalysed low temperature cycloaddition (-95°C, 74% yield, 7.2 : 1 diastereoselection). The diastereomeric cycloadducts could easily be separated by simple chromatography. Under the described conditions the π -facial selective capture of a short-lived allylcation could be achieved in good yields and selectivities. Three stereogenic centres are created in a single step. Further investigations showed that comparable selectivities could be achieved with substituted allylcations and furans. Moreover, in the case of unsymmetrically substituted furans unprecedented regioselectivities were observed (7 : 1 up to 17 : 1). Based on a proposed model for the transition state the absolute stereochemistry of the cycloadducts can be predicted.

As a first application of these cycloadducts the synthesis of pharmacologically interesting *cis*-C-glycosides was attempted. By oxygenation in the 4 position the key intermediate for the synthesis of these compounds could be provided.

The second part of this thesis focused on the application of the enantiomerically pure [4+3] cycloadducts to the synthesis of the C17-C27 unit of Bryostatin 1. In various approaches it turned out that the early establishment of the exocyclic double bond at C21 was superior over a late introduction of this functionality. Under Horner-Wadsworth-Emmons conditions the introduction of this double bond could be achieved with complete selectivity. The chiral auxiliary (the phenylethyl group) played a crucial role as directing group. Further key steps of the synthesis involve the chemoselective asymmetric hydroboration of the C₂-bridge and the opening of a bicyclic lactone under basic conditions. After further transformations the introduction of the *E*-configured alkene (C25/C26) could be accomplished in high yield (96%) and selectivity (93 : 7) employing the Takai olefination. A decisive key step was the ring opening Reformatsky reaction yielding the open chain backbone of the C-fragment. After detailed optimisation the introduction of the sulfone unit at C17 which proved to be cumbersome on cyclic precursors could be achieved. An asymmetric dihydroxylation yielded the fully functionalised C-fragment, which could be transformed into the fully deprotected C17-C27 unit in a further two steps. Of these the deprotection of the benzylic protecting groups proved to be unexpectedly problematic. However by using anhydrous iron(III)chloride this deprotection could be accomplished in 86% yield. Thus the fully functionalised and deprotected C-fragment of Bryostatin 1 could be attained in a 21 step synthesis starting from the enantiomerically pure cycloadduct. Throughout the whole synthesis high yields (90% per step; 9.3% overall yield) and selectivities could be achieved.

The C-fragment of Bryostatin 1 incorporates all pharmacophoric groups. Based on this knowledge a variety of substructures bearing at least two of the three pharmacophoric groups were synthesised. In a further investigation a concept for the synthesis of C19 deoxyanalogues was presented. The evaluation of these analogues in detailed SAR-studies could contribute to the understanding of the role of this functionality concerning protein kinase C.

Schlagworte:

Bryostatin 1 - chirale gemischte Acetale - asymmetrische [4+3] Cycloadditionen

Keywords:

Bryostatin 1 - chiral mixed acetals - asymmetric [4+3] cycloadditions

Meinen Eltern

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

Für die interessante Themenstellung, die gewährte Freiheit bei der Ausgestaltung des Projektes und die anregenden Diskussionen während dieser Arbeit sowie für die Förderung bereits während des Studiums möchte ich mich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, herzlich bedanken.

Professor Dr. H. H. Meyer danke ich für die Übernahme des Korreferats und interessante Diskussionen während der vergangenen Jahre.

Für die angenehme Arbeitsatmosphäre möchte ich dem gesamten Arbeitskreis danken.

Meinen Laborkollegen Hartmut Beck, Heiko Franz, Hieng Kim, Sabine Pierau, Steffen Prömmel, Jens Treu und Alex Vakalopoulos danke ich für die reibungslose Zusammenarbeit und das gute Arbeitsklima.

Für die hervorragende Zusammenarbeit und die gute Kommunikation gilt mein Dank der Bryostatin-Gruppe: Ulrike Eggert, Oliver Gaertzen, Thomas Lampe, Ingo Rose, Marc Schinner, Alex Vakalopoulos und Jochen Weiss.

Für das konstruktive Teamwork am Zucker-Projekt danke ich Ralf Dunkel, Matthias Mentzel und Henning Reuter.

Für die Hilfe bei der Lösung von Computer-Problemen und das Design "bunter Bilder" gilt mein besonderer Dank Lars Ole Haustedt.

Für ihre Hilfe beim Verfassen der Publikationen und viele wertvolle Tips möchte ich mich herzlich bei Ulrike Eggert bedanken.

Felix Franke, Ilka Hasse, Barbara Nieß, Frauke Pohlki, Stefan Sander und Nina Sokolnikova sei für ihre gewissenhafte und zuverlässige Arbeit im Rahmen des Forschungspraktikums gedankt.

Für die Bereitstellung von Nachsubstanz danke ich darüber hinaus Martin Schuhmann.

Für die sorgfältige Korrektur der vorliegenden Arbeit danke ich Oliver Gaertzen, Lars Ole Haustedt, Ingo Rose und Alex Vakalopoulos.

Für die Unterstützung in organisatorischen Belangen danke ich Frau E. Mettig und Frau G. Haß.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie-Abteilung, insbesondere Dr. E. Hofer, D. Körtje und M. Rettstatt danke ich für die zuvorkommende und rasche Durchführung von Sondermessungen und die Hilfsbereitschaft beim Lösen von spektroskopischen Problemen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Volkswagen-Stiftung (verwaltet durch das Land Niedersachsen: "Forschungsschwerpunkt Meeresbiotechnologie") gilt mein Dank für die finanzielle Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung	1
1.1 Die Bryostatine.....	1
1.2 Aufgabenstellung.....	2
2. Asymmetrische [4+3] Cycloadditionen und erste Anwendungen	3
2.1 Einleitung.....	3
2.2 Der Prototyp	3
2.2.1 Selektive Synthese gemischter α -Ketoacetale.....	8
2.3 Asymmetrische [4+3] Cycloaddition mit höher substituierten Allylkationen.....	13
2.4 Anwendung der asymmetrischen [4+3] Cycloaddition auf substituierte Furane	14
2.5 Bewertung der vorgestellten asymmetrischen [4+3] Cycloaddition.....	16
2.6 <i>De novo</i> Synthese von <i>cis</i> -C-Glycosid-Vorläufern.....	19
2.6.1 Einleitung.....	19
2.6.2 Direkte Einführung der äquatorialen Hydroxygruppe	21
2.6.3 Einführung der axialen Hydroxygruppe und nachfolgende Inversion.....	23
3. Bryostatin 1: Synthesestrategie	28
3.1 Polyacetat <i>versus</i> Polypropionat	28
3.2 Retrosynthese.....	31
3.3 Schutzgruppenkonzept und finale Synthesestrategie.....	33
4. Synthese des A/B-Segmentes	35
4.1 Das A-Fragment	35
4.2 Das B-Fragment	36
4.3 Verknüpfung der Fragmente	37
5. Synthese des C-Fragmentes von Bryostatin 1	39
5.1 Retrosynthetische Analyse	39
5.2 Aufbau des C19-C25-Kernbausteins	40
5.2.1 Einführung der exocyclischen Doppelbindung	40
5.2.2 Oxidative Spaltung der Ethenobrücke	41
5.2.2.1 Vorversuche am racemischen Substrat	42
5.2.2.2 Öffnung der Baeyer-Villiger-Lactone.....	43
5.2.2.3 Übertragung auf das enantiomerenreine Substrat.....	44
5.3 Einführung der C26-C27-Einheit	45
5.4 Einführung der C17-C18-Einheit	48
5.4.1 Strategie A: Direkte Einführung.....	48

5.4.2 Strategie B: Späte HWE-Olefinierung.....	49
5.4.3 Strategie C: Öffnung des THP-Systems.....	53
5.5 Einführung der Sulfoneinheit an C17	54
5.6 Asymmetrische Dihydroxylierung zur Etablierung des C25/C26-Diols.....	58
5.7 C-Fragment: Finale Schutzgruppenstrategie.....	60
5.7.1 Erste Strategie	60
5.7.2 Vollständige Entschützung des C-Fragmentes	63
5.8 Vergleich der vorgestellten C-Fragment-Synthese mit Literatursynthesen.....	66
6. Pharmakologie und synthetische Analoga	68
6.1 Biologische Aktivität der Bryostatine.....	68
6.2 Pharmakophore Gruppen.....	68
6.3 Synthetische Analoga nach P. A. Wender <i>et al.</i>	69
6.4 Synthese biologisch aktiver Analoga	70
6.5 Neuere Arbeiten: Die zweite Generation.....	71
6.5.1 Konzept.....	71
6.5.2 Ansätze zur Synthese der Analoga der zweiten Generation.....	73
7. Fazit und Ausblick.....	75
7.1 Fazit	75
7.2 Ausblick	79

II. Experimenteller Teil

8.1 Vorbemerkungen.....	81
8.2 Exemplarische Versuchsvorschriften.....	82
8.3 Experimente zu Kapitel 2.....	84
8.4 Experimente zu Kapitel 5 und 6.....	109

Anhang

- Lebenslauf
- Wissenschaftliche Publikationen

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	M	molar
abs.	absolut	<i>m</i> CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
Ac	Acetyl	Me	Methyl
AcO	Acetat	MeCN	Acetonitril
Ar	Aryl	mg	Milligramm
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	min	Minuten
Bn	Benzyl	Ms	Methansulfonyl, Mesyl
borsm	umsatzkorrigierte Ausbeute	MS	Molsieb
Bt	2-Benzothiazyl	MTB	Methyl- <i>tert</i> -butylether
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl	Naph	2-(β -Naphthyl)-
CH	Cyclohexan	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
CLB	5-Chlorbenzoyl	<i>p</i>	<i>para</i>
CSA	Campher-10-sulphonsäure	PCC	Pyridiniumchlorochromat
d	Tage	PE	Petrolether
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	Ph	Phenyl
DC	Dünnschichtchromatographie	PHAL	Phthalazinyl
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	PKC	Protein-Kinase C
DCM	Dichlormethan, CH ₂ Cl ₂	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
DDQ	Dichlordicyano- <i>p</i> -benzochinon	ppb	<i>parts per billion</i>
dest.	destilliert	PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	<i>i</i> Pr	Isopropyl
DHQ	Dihydrochinin	PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
DHQD	Dihydrochinidin	PYR	Pyrimidinyl
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	rt	Raumtemperatur
DMDO	Dimethyldioxiran	<i>sec</i>	sekundär
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	TBAF	<i>n</i> Bu ₄ NF
eq.	Äquivalente	TBDMS	<i>t</i> Butyldimethylsilyl
Et	Ethyl	TBDPS	<i>t</i> Butyldiphenylsilyl
g	Gramm	<i>tert</i>	tertiär
GC	Gaschromatographie	TES	Triethylsilyl
h	Stunde	Tf	Triflat
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid	THF	Tetrahydrofuran
Ipc	Isopinocampheyl	TIPS	Triisopropylsilyl
katal.	katalytisch	TMS	Trimethylsilyl
LDA	Lithiumdiisopropylamin	TPA	12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat
LDBB	Lithiumdi- <i>tert</i> -butylbiphenyl	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propyl-ammoniumperruthenat
L-Selectrid®	Li(<i>sec</i> Butyl) ₃ BH	Tr	Triphenylmethyl, Trityl

1. Einleitung

1.1 Die Bryostatine

Die Bryostatine umfassen eine Familie von Makroliden, die erstmals im Jahre 1968 von G. R. Pettit *et al.* aus der marinen Bryozoe *Bugula neritina* und *Amanthia convulata* isoliert wurden.¹ Die Strukturaufklärung von Bryostatin 1 gelang erst im Jahre 1982 durch intensive NMR-Studien und Röntgenstrukturanalyse.² Bis heute sind 19 Vertreter dieser Naturstoffklasse bekannt,³ deren Fundorte vom Golf von Mexiko über die Bucht von Kalifornien bis zum Pazifischen Ozean reichen.

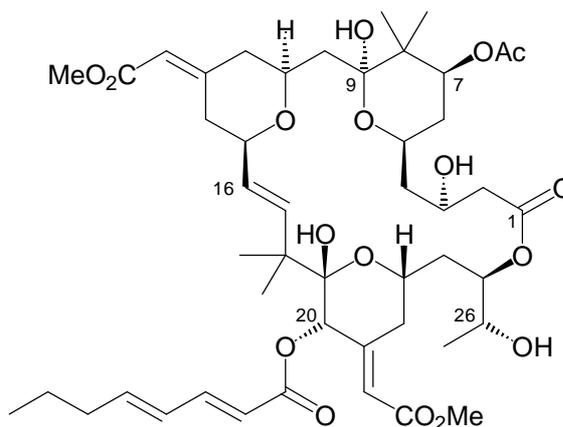


Abb. 1.1 Bryostatin 1

Die überaus hohe antineoplastische Aktivität in Kombination mit einem einzigartigen Wirkmechanismus (bzgl. der biologischen Aktivität vgl. Kap. 6.1) und die komplexe Struktur dieser Makrolide weckten sehr bald nach deren Entdeckung das Interesse unterschiedlicher naturwissenschaftlicher Disziplinen. Aus synthetischer Sicht spiegelt sich dieses hohe Interesse in einer Vielzahl von Publikationen zu Fragmentsynthesen sowie zu zwei Totalsynthesen wider.⁴ Die erste Totalsynthese wurde in der Arbeitsgruppe von S. Masamune im Jahre 1990 entwickelt (Bryostatin 7).⁵ Acht Jahre später, im Jahre 1998, publizierten D. A. Evans *et al.* eine Totalsynthese von Bryostatin 2.⁶

¹ Übersichtsartikel zur Isolierung und Charakterisierung: Pettit, G. R. *The Chemist* **1989**, 11; Pettit, G. R.; The Bryostatins. In: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Herz, W. Ed., Springer Verlag, New York, **1991**, No. 57, 153.

² Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L.; Arnold, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846; s. a. Schaufelberger, D. E.; Chmurny, G. N.; Koleck, M. P. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 366; zur Bestimmung der absoluten Konfiguration, vgl. auch: Pettit, G. R.; Herald, D. L.; Gao, F.; Sengupta, D.; Herald, C. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1337.

³ Die meisten der 19 Bryostatine unterscheiden sich lediglich bezüglich der Estergruppen an C7, C20 und C26. Ausnahmen bilden beispielsweise Bryostatin 3 und das erst kürzlich entdeckte Bryostatin 19. Beide tragen zusätzlich an C22 eine Hydroxygruppe, die mit dem α,β -ungesättigten Ester eine Butenolideinheit bildet.

⁴ Ein Überblick über die bis 1995 durchgeführten Fragmentsynthesen findet sich in: Norcross, R. D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041; bezüglich neuerer Fragmentsynthesen vgl. die entsprechenden Kapitel.

⁵ Kageyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407.

⁶ Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526; Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.

Die Totalsynthese komplexer Naturstoffe bietet stets einen Gradmesser für den Fortschritt in der Organischen Synthese. In diesem Feld müssen sich bestehende Methoden (Synthese-Methoden und Schutzgruppen-Techniken) bewähren und hier werden neue Methoden entwickelt. Darüber hinaus bietet der synthetische Ansatz - gegenüber anderen Zugängen zu Naturstoffen - die Möglichkeit zur Darstellung vereinfachter Substrukturen. Die Evaluierung derartiger Analoga kann wichtige Informationen über "biologische Targets", Wirkmechanismen und Pharmakophore liefern. Auf dieser Basis ist dann die gezielte Synthese maßgeschneiderter Analoga möglich, die potentiell als Pharmaka entwickelt werden können.

1.2 Aufgabenstellung

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht die Entwicklung einer asymmetrischen [4+3] Cycloaddition und deren Anwendung zur Synthese des C-Fragmentes von Bryostatin 1.

Ziel des ersten Teils der vorliegenden Arbeit ist die Etablierung einer bereits in Grundzügen im Verlaufe der Diplomarbeit untersuchten Methode zur asymmetrischen [4+3] Cycloaddition. Diese bietet potentiell einen Zugang zu enantiomerenreinen 2-alkoxy-substituierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]ketonen. In weitergehenden Arbeiten könnten die Anwendungsbreite und mögliche Limitationen im Hinblick auf höher substituierte Allylkationen und substituierte Furane evaluiert werden. Eine erste synthetische Anwendung der enantiomerenreinen [4+3] Cycloaddukte könnte in der *de novo* Synthese vollständig oxygenierter *cis*-C-Glycoside bestehen.

Im Mittelpunkt des zweiten Teils der vorliegenden Arbeit steht der Einsatz der enantiomerenreinen [4+3] Cycloaddukte zur Synthese des C17-C27-Segmentes von Bryostatin 1. Die Synthese dieses Fragmentes ist eingebunden in die im Arbeitskreis angestrebte Totalsynthese des marinen Naturstoffes.

Im C-Fragment von Bryostatin 1 sind alle pharmakophoren Gruppen lokalisiert. Aus diesem Grund sollte parallel zur Synthese dieses Schlüsselfragmentes die Synthese und Evaluierung vereinfachter Substrukturen bezüglich ihrer biologischen Aktivität angestrebt werden.

2. Asymmetrische [4+3] Cycloadditionen und erste Anwendungen

2.1 Einleitung

Durch [4+3] Cycloaddition⁷ einfach zugängliche Oxabicyclo[3.2.1]ketone bieten insbesondere zur Synthese von Tetrahydropyran-Systemen ein vielseitiges Potential.⁸ Über klassische Methoden sind unsymmetrisch substituierte Cycloaddukte nur in racemischer Form darstellbar. Zur Anwendung in der Synthese des C-Fragmentes von Bryostatine 1 wurde ein asymmetrischer Zugang zu enantiomerenreinen 2-Alkoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen untersucht.

In dem folgenden Kapitel wird zunächst kurz die systematische Optimierung der Reaktionsparameter für die asymmetrische [4+3] Cycloaddition erläutert. Nach Aufklärung der Stereochemie folgt eine Diskussion der Beobachtungen anhand des postulierten Übergangszustandes. Da chirale gemischte Acetale einen Schlüssel zur asymmetrischen [4+3] Cycloaddition darstellen, werden die Syntheserouten zu diesen Verbindungen in Kapitel 2.2.1 zusammengefaßt. In Kapitel 2.3 und 2.4 werden dann die Ergebnisse zur Übertragung der asymmetrischen Cycloaddition auf substituierte Allylkationen bzw. Furane gezeigt. Nach der vollständigen Entwicklung dieser Methode folgt schließlich ein Vergleich mit anderen asymmetrischen [4+3] Cycloadditionen (Kap. 2.5). Den Abschluß dieses Abschnittes bildet eine erste Anwendung der enantiomerenreinen Bicyclen zur Synthese vollständig oxygenierter *cis*-C-Glycoside.

2.2 Der Prototyp⁹

Schema 2.1 gibt einen generellen Überblick über den Zugang zu α -alkoxylierten Oxabicyclo[3.2.1]ketonen¹⁰ *via* [4+3] Cycloaddition.¹¹ Ausgehend von 1,1-Dimethoxyaceton können unter Standard-Umacetalisierungsbedingungen potentiell verschiedene Alkohole (ROH) in die Acetalfunktion eingeführt werden. Nach Überführung des Ketons in den entsprechenden Silylenolether folgt dann der Cycloadditionsschritt: Durch Zugabe einer katalytischen Menge

⁷ Übersichtsartikel zu [4+3] Cycloadditionen finden sich u. a. in: a) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1973**, 85, 877; b) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, 29, 163; c) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 29; d) Mann, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4611; e) Hosomi, A.; Tominga, Y. *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 5*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds., Pergamon: Oxford **1991**, 593; f) Lautens, M. *Top. Curr. Chem.* Metz, P.; Ed., Springer: Berlin **1997**, 190, 1; g) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. React.* **1997**, 51, 351.

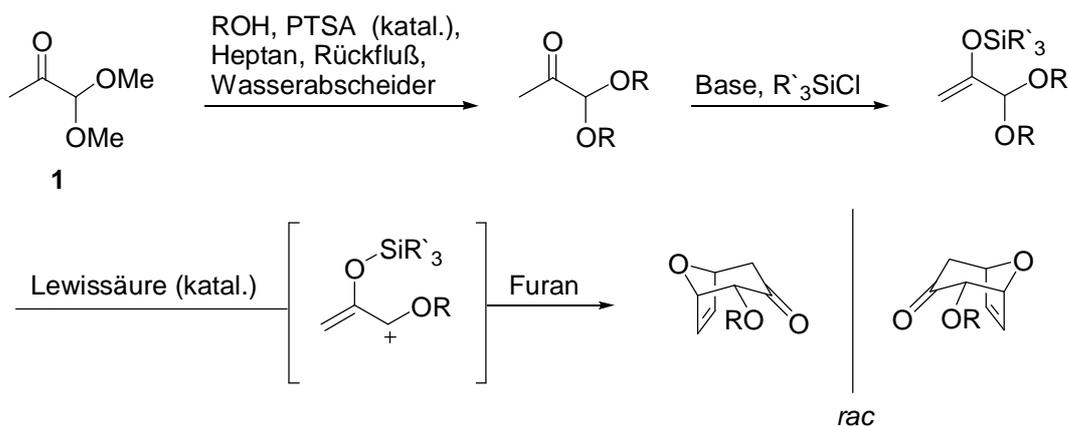
⁸ Bezüglich neuerer Anwendungen in der Naturstoffsynthese, vgl.: Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1905; Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4315; Wolbers, P.; Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4527; Dunkel, R.; Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1539; Dunkel, R.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8385; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1999**, 797; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R.; Sasse, F. *Synlett* **1999**, 1808; Beck, H.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2991.

⁹ Vgl. zu diesem Abschnitt auch: Stark, C. B. W., Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1337; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1266.

¹⁰ Ein alternativer Zugang zu derartigen Verbindungen durch asymmetrische Deprotonierung des unsubstituierten *meso*-Ketons wurde von I. C. Rose im Zuge seiner Dissertation untersucht: Rose, I. C. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**.

¹¹ Für den Grundtyp (R = Me) siehe: Murray, D. H.; Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4109.

Lewis-Säure wird ein Allylkation generiert, das dann durch die 4 π -Komponente (z. B. Furan, vgl. Schema 2.1) abgefangen wird.



Schema 2.1 2-Alkoxylierte Bicycloketone *via* [4+3] Cycloaddition

Die Reaktion verläuft, einem kompakten Übergangszustand¹² gemäß, unter vollständiger Diastereoselektivität (der Alkoxyrest befindet sich nach erfolgter Cycloaddition ausschließlich in äquatorialer Position). Ohne jegliche chirale Information wird jedoch selbstverständlich das racemische Gemisch des Cycloadduktes gebildet.

In Studien zu einer asymmetrischen Variante dieser Reaktion wurden im Zuge der vorliegenden Arbeit verschiedene chirale Alkohole in die Acetalfunktion eingeführt.¹³ Als chirales Auxiliar der Wahl erwies sich das in beiden enantiomeren Formen leicht zugängliche 1-Phenylethanol.¹⁴ Verschiedene andere Auxiliare lieferten schlechtere Ergebnisse.¹⁵ Darüber hinaus hatte sich gezeigt, daß für gemischte Acetale die besten Ergebnisse erzielt werden.¹⁶ Im Hinblick auf die Atomökonomie¹⁷ ist ein derartiges gemischtes Acetal ebenfalls überlegen. In diesem Zusammenhang könnte man zusätzlich von Ökonomie bezüglich der chiralen Information, “Chiralitätsökonomie” sprechen. In den gemischten Acetalen fungiert die Methoxygruppe als bevorzugte Fluchtgruppe,¹⁸ und das chirale Auxiliar induziert gute Stereoselektivitäten. In einer systematischen Untersuchung wurden der Rest R in der benzyliischen Position des chiralen Auxiliars und die Reste R` variiert. Ferner wurden die Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur und Konzentration) variiert. In Tabelle 2.1 sind die wichtigsten Ergebnisse zusammengefaßt.

¹² Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, 95, 29; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 1.

¹³ Vgl.: Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1337; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1266.

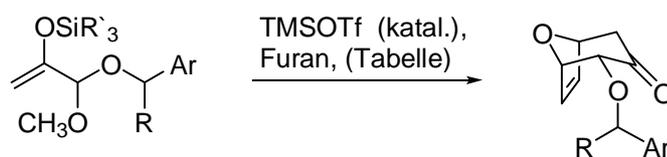
¹⁴ Bianchi, D.; Battistel, E.; Bosetti, A.; Cesti, P.; Fekete, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 777. Lipase PS wurde freundlicherweise durch die Firma Amano zur Verfügung gestellt.

¹⁵ Andere chirale Auxiliare wie z. B. Menthol oder 8-Phenylmenthol (nicht in der Tabelle aufgeführt) hatten nur unbefriedigende Diastereoselektivitäten geliefert. In den letztgenannten Fällen mußte außerdem mit Schwierigkeiten bei der späteren Abspaltung des chiralen Hilfsreagenzes gerechnet werden, da dieses durch eine schwer spaltbare Etherbindung an das Cycloaddukt gebunden ist. Um veränderte elektronische Eigenschaften des Auxiliars zu evaluieren, wurden außerdem Phenylethanoole mit Substituenten im aromatischen System untersucht (z. B. *p*-Brom- und *p*-Methoxy-phenylethanol), diese konnten jedoch nicht zur Cycloaddition gebracht werden.

¹⁶ Acetale, die statt der Methoxygruppe ein zweites chirales Auxiliar tragen, reagieren langsamer und in geringeren Ausbeuten und Selektivitäten, vgl. Stark, C. B. W. Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**.

¹⁷ Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.

¹⁸ 2-Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on wurde als Nebenprodukt in nur 5% Ausbeute isoliert.

**Tabelle. 2.1** Systematische Untersuchung zur asymmetrischen [4+3] Cycloaddition

Eintrag	R'	R	Ar	T [°C]	Lösungs- mittel	Konz. [M]	t [min]	Ausbeute [%]	de [%]
1	Me	Me	Ph	-78	DCM	0.1	5	28 - 48	33 - 62
2	<i>i</i> Pr	Me	Ph	-78	DCM	0.1	5	35	69
3	Et	Me	Ph	-78	DCM	0.1	5	58	68
4 ^a	Et	Et	Ph	-78	DCM	0.1	5	50	66
5	Et	<i>n</i> Bu	Ph	-78	DCM	0.1	5	54	68
6	Et	<i>t</i> Bu	Ph	-78	DCM	0.1	5	57	69
7	Et	Me	Ph	-20	DCM	0.1	5	55	49
8	Et	Me	Ph	-95	Et ₂ O	0.1	90	10	10
9	Et	Me	Ph	-95	THF	0.1	90	14	13
10	Et	Me	Ph	-95	Pentan	0.1	60	21	36
11	Et	Me	Ph	-95	EtNO ₂	0.1	5	36	61
12	Et	Me	Ph	-110	DCM/Pentan	0.1	5	37	78
13	Et	Me	Ph	-95	DCM	1.0	5	62	76
14	Et	Me	Ph	-95	DCM	0.1	5	67	76
15	Et	Me	Ph	-95	DCM	0.01	5	74	76
16 ^a	Et	Me	Naph ^b	-95	DCM	1.0	5	50	> 99

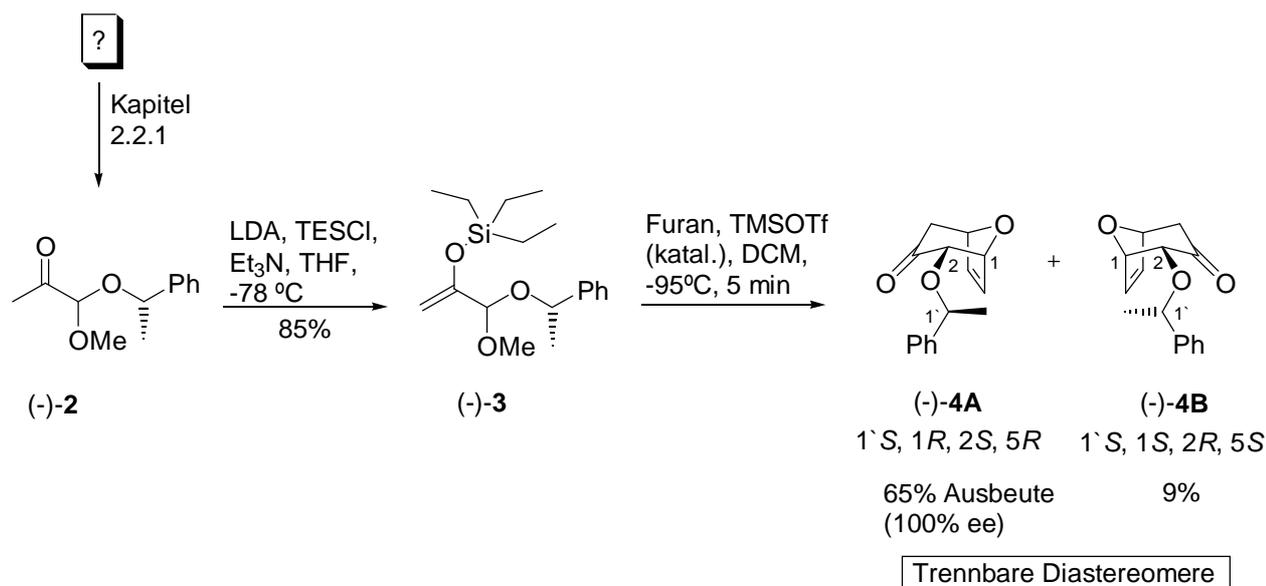
^a Von S. Pierau durchgeführt. ^b Naph = 1-(β -Naphthyl)-ethanol

Die besten Resultate wurden in einer verdünnten Lösung von Dichlormethan bei tiefen Temperaturen (-95°C) erzielt (Tabelle 2.1, Eintrag 15). Verschiedene andere Lösungsmittel lieferten bei deutlich verlängerten Reaktionszeiten signifikant schlechtere Ergebnisse (Tabelle 2.1, Eintrag 8 bis 11). Die Variation des Restes R in der benzylicchen Position des chiralen Auxiliars hatte keinen Einfluß auf die beobachteten Stereoselektivitäten (Tabelle 2.1, Eintrag 4 bis 6). Das zuerst von S. Pierau untersuchte 1-(β -Naphthyl)-ethanol (Tabelle 2.1, Eintrag 16) führte zwar zu vollständiger Selektivität, allerdings bei etwas geringeren Ausbeuten. Außerdem ließ sich dieser chirale Hilfsstoff schlechter wieder abspalten.¹⁹

In Schema 2.2 sind die optimalen Parameter zusammengefaßt, eine Diskussion der Ergebnisse findet sich am Ende dieses Abschnittes. Ausgehend vom gemischten Acetal (-)-**2**, dessen selektive Synthese im nächsten Abschnitt (Kap. 2.2.1) behandelt wird, wurde zunächst der Triethylsilylenolether (-)-**3** generiert. Hierfür wurden unter modifizierten "internal quench"-Bedingungen²⁰ die besten Resultate erzielt. Die Cycloaddition ergab in 74% Ausbeute die diastereomeren Bicyclen (-)-**4A** und (-)-**4B**, die leicht durch Säulenchromatographie getrennt und somit als enantiomerenreine Verbindungen isoliert werden konnten.

¹⁹ Pierau, S. persönliche Mitteilung.

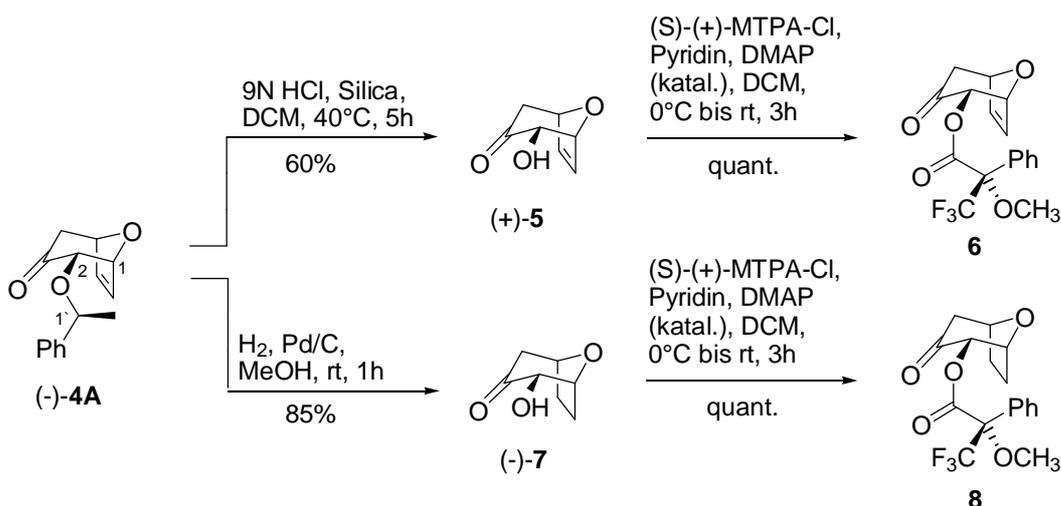
²⁰ Hierbei wird das Keton mit dem TESCOI vorgelegt, ehe LDA langsam zugetropft wird. Das Triethylamin wird erst nach beendeter Zugabe des LDA zugefügt; vgl. auch: Pierau, S. *Dissertation*, Universität Hannover 1997.



Schema 2.2 Asymmetrische [4+3] Cycloaddition unter optimierten Bedingungen

Fazit: Im Cycloadditionsschritt gelingt der *intermolekulare* Abfang eines kurzlebigen Allylkations mit hoher π -facialer Selektivität und in guten Ausbeuten. Nach einfacher Chromatographie erhält man enantiomerenreine Verbindungen; drei chirale Zentren werden in nur einem Schritt aufgebaut.

Die absolute Stereochemie des Cycloadduktes: Die absolute Stereochemie wurde durch Vergleich mit einer unabhängig hergestellten Verbindung und durch Derivatisierung bestimmt. Zu diesem Zweck wurde jeweils die Phenylethylgruppe des racemischen und des enantiomerenreinen Cycloadduktes abgespalten (in Schema 2.3 ist dies nur für die enantiomerenreinen Verbindungen dargestellt).²¹ Die Entschützung wurde sowohl unter hydrogenolytischen als auch unter sauren Bedingungen²² durchgeführt. Zur Bestimmung der absoluten Stereochemie wurden die freien



Schema 2.3 Bestimmung der absoluten Stereochemie

²¹ Die Synthese der Mosher-Ester lieferte im Falle der racemischen Alkohole die erwarteten 1 : 1 Gemische.

²² Vgl.: Rieger, R.; Breitmaier, E. *Synthesis* **1990**, 697. Zur systematischen Untersuchung der Entschützung des chiralen Auxiliars, vgl. Stark, C. B. W. Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**.

Alkohole anschließend in die korrespondierenden Mosher-Ester überführt.²³ Basierend auf der relativen chemischen Verschiebung der Protonen an C1 (jeweils für die racemischen und die enantiomerenreinen Verbindungen) konnte die absolute Stereochemie zweifelsfrei ermittelt werden. Der Vergleich des Drehsinnes einer von I. C. Rose auf einem unabhängigen Weg hergestellten Verbindung²⁴ bestätigte dieses Ergebnis.²⁵

Der Übergangszustand: Basierend auf den experimentellen Befunden wurde für den Übergangszustand der asymmetrischen Cycloaddition das folgende Modell vorgeschlagen. Der aromatische Ring schirmt eine Seite des Allylkations ab, so daß die 4π -Komponente sich nur von der anderen Seite nähern kann (siehe Abb. 2.1).²⁶ Die Methylgruppe in der benzylichen Position des chiralen Auxiliars befindet sich an der Peripherie, entsprechend hat eine Variation dieser Gruppe keinen Einfluß auf die beobachteten Selektivitäten (vgl. Tab. 2.1, Eintrag 4 bis 6). Ferner wird eine Silicium-Sauerstoff-Wechselwirkung postuliert; diese rigidisiert den Übergangszustand. Sie ist vermutlich in Dichlormethan bei tiefen Temperaturen bevorzugt und wird bei höheren Temperaturen oder in Donorsolventien (wie z. B. Et₂O, THF und EtNO₂; vgl. Tab. 2.1, Eintrag 8, 9 und 11) aufgebrochen.

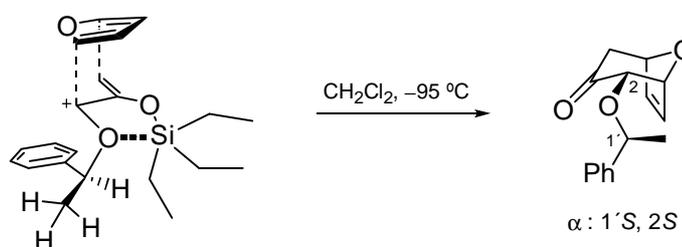


Abb. 2.1 Übergangszustand der asymmetrischen [4+3] Cycloaddition

Da es sich bei Cycloadditionen um bimolekulare Reaktionen handelt, sollte eine höhere Konzentration der beiden Komponenten bessere Resultate - insbesondere die Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute betreffend - liefern. Im Falle der asymmetrischen [4+3] Cycloaddition wurde jedoch ein gegenteiliger Effekt beobachtet. Bei einer Verringerung der Konzentration von 1 M auf 0.01 M stieg die Ausbeute von 62 auf 74% bei gleichbleibend schnellen Reaktionen (5 min). Vermutlich spielen Ionen-Paar-Effekte eine Rolle, wobei möglicherweise auch die Lewis-Säure involviert ist. Bei höherer Verdünnung werden die ionischen Cluster aufgebrochen.²⁷

Um die bereits gut ausgearbeitete asymmetrische [4+3] Cycloaddition als anwendbare Methode zu etablieren, mußte nun noch ein effizienter Weg zu chiralen gemischten Acetalen, die einen Schlüssel zu diesen Reaktionen darstellen, gefunden werden. Eine Zusammenfassung der Untersuchungen wird im nächsten Abschnitt gegeben.

²³ Zur Bestimmung der absoluten Stereochemie über die Mosher-Ester, vgl.: Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512; s. a. Trost, B. M.; Belletiere, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balcovec, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.

²⁴ Vergleich mit unabhängig hergestelltem (-)-2-Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on: Rose, I. C. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**.

²⁵ In nachfolgenden Arbeiten konnten diese Ergebnisse außerdem durch Röntgenstrukturanalyse verwandter Verbindungen bestätigt werden: Pierau, S. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**, sowie Beck, H. *Dissertation*, Universität Hannover **1998**.

²⁶ Ein ausgedehnteres aromatisches System, wie z. B. ein Naphthylring liefert entsprechend gesteigerte Selektivitäten, vgl. hierzu auch Kap. 2.3.

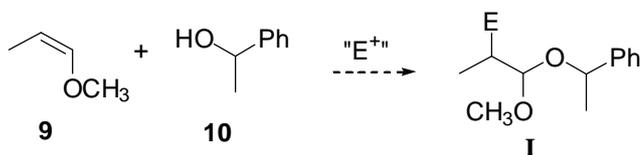
²⁷ Vgl. hierzu auch: Beck, H. *Dissertation* Universität Hannover **1998**.

2.2.1 Selektive Synthese gemischter α -Ketoacetale

Da sich die chiralen gemischten Acetale des Typs **2** als eine Schlüsselverbindung für die beschriebene asymmetrische [4+3] Cycloaddition erwiesen hatten, wurde nun nach einem selektiven Zugang zu *gemischten* α -Ketoacetalen gesucht. 1-Phenylethanol neigt in sauren Reaktionsmedien zur Racemisierung und Etherbildung (PhCH(Me)OCH(Me)Ph), aus diesem Grunde eignen sich klassische Bedingungen nicht für dessen Einführung in die Acetalfunktion.²⁸

Zur selektiven Synthese der gemischten α -Ketoacetale wurden zwei verschiedene Ansätze eingehend untersucht (Abb. 2.2). Strategie A geht von dem wohlfeilen Enolether **9** aus, der in zwei Stufen aus Allylalkohol dargestellt werden kann.²⁹ Unter Einsatz verschiedener Elektrophile in Gegenwart von Phenylethanol sollten prinzipiell die Verbindungen **I** zugänglich sein, die dann in das α -Ketoacetal **2** überführt werden sollten. Den Ausgangspunkt für Strategie B bildet 1,1-Dimethoxyaceton, das sich in Gegenwart von Säurehalogeniden in die entsprechenden α -Halogenether **II** überführen läßt. In einem zweiten Reaktionsschritt sollte das Halogenatom dann durch Phenylethanolat substituiert werden.

Strategie A:



Strategie B:

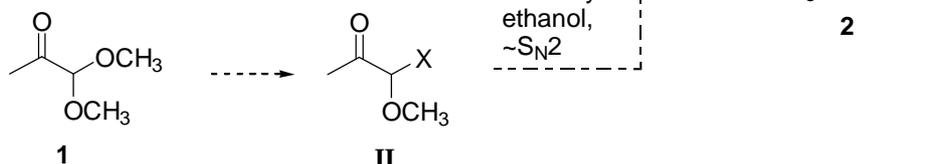
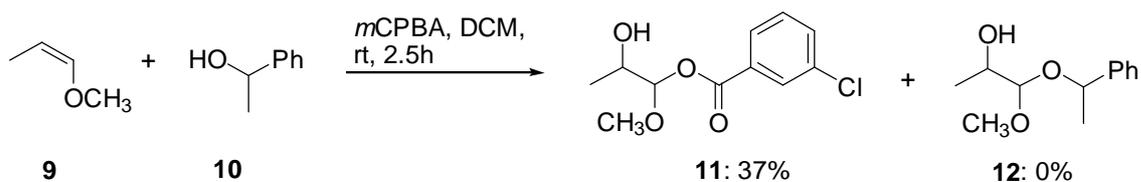


Abb. 2.2 Strategien zur selektiven Synthese gemischter Acetale

Strategie A

Der Enolether **9** wurde gemäß Strategie A zunächst mit Sauerstoff-Elektrophilen umgesetzt. Die Epoxidierung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure in Gegenwart von Phenylethanol lieferte jedoch nicht das gewünschte Produkt. Der intermediär gebildete, hochreaktive Epoxyether wurde *in situ* durch das Carboxylat der *meta*-Chlorbenzoesäure geöffnet. Diese unerwünschte Reaktion konnte selbst bei Anwesenheit eines großen Überschusses an 1-Phenylethanol nicht unterbunden werden. Auch unter Verwendung von Dimethyldioxiran³⁰ (DMDO) als Epoxidierungs-Reagenz konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.



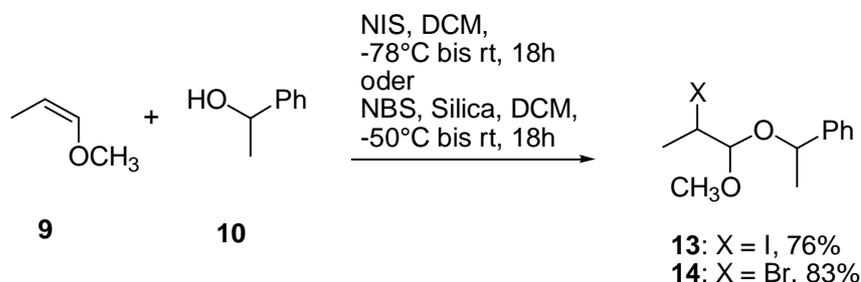
Schema 2.4 Oxidation des Enolethers in Gegenwart von 1-Phenylethanol

²⁸ Stark, C. B. W. Diplomarbeit, Universität Hannover 1996.

²⁹ Benedict, D. R.; Bianchi, T. A.; Cate, L. A. *Synthesis* 1979, 428.

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

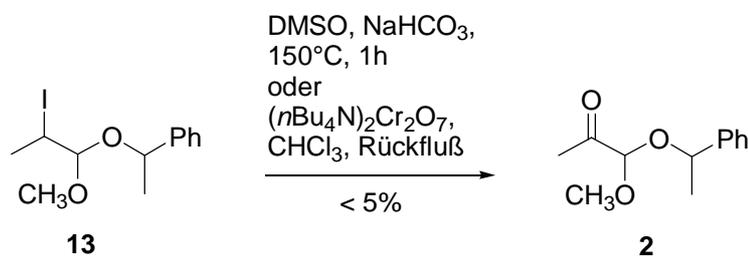
Da die einfache Oxidation des Enolethers **9** unter Verwendung von Peroxyverbindungen nicht zum gewünschten α -Hydroxyacetal geföhrt hatte, wurde der Umweg über die α -Halogenacetale untersucht. Letztere sollten leicht durch Halogenalkoxylierung zugänglich sein. Die Umsetzung des Enolethers **9** mit *N*-Brom- bzw. *N*-Iodsuccinimid (NBS bzw. NIS) in Gegenwart von 1-Phenylethanol lieferte glatt die gewünschten Produkte.



Schema 2.5 Halogenalkoxylierung

Diese somit leicht zugänglichen Verbindungen wurden im weiteren Verlauf eingehend bezüglich der Umfunktionalisierung zum Keton an C2 untersucht.

Direkte Oxidation: Die Kornblum-Oxidation³¹ von Alkylhalogeniden bietet einen direkten Zugang zu den entsprechenden Aldehyden bzw. Ketonen. Gute Resultate werden jedoch in erster Linie mit reaktiven allylischen oder benzyllischen Halogeniden erzielt, wobei selbst hier meist drastische Reaktionsbedingungen erforderlich sind. Entsprechend lieferten die beschriebenen Reaktionsbedingungen, neben deutlicher Zersetzung, das gewünschte Produkt lediglich in Spuren. Eine mildere Alternative bietet die Oxidation mit Ammoniumdichromat,³² hier konnte jedoch auch nach mehreren Stunden Rückfluß kein Umsatz festgestellt werden.



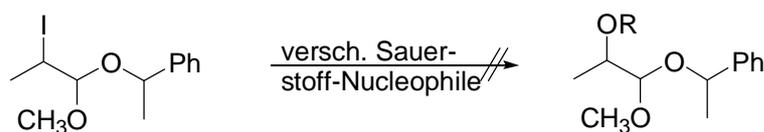
Schema 2.6 Direkte Oxidation der α -Halogenether

Nucleophile Substitution: Da die einstufige Oxidation des sekundären Iodids unter den beschriebenen Bedingungen nicht das gewünschte Keton lieferte, wurden zweistufige Prozesse untersucht. Hierbei sollte zunächst das Halogenid substituiert werden und anschließend zum Keton oxidiert werden. Die von S. Pierau untersuchte nucleophile Substitution des Halogenatoms durch verschiedene Sauerstoff-Nucleophile erwies sich jedoch als überaus schwierig,³³ was vermutlich auf den doppelten β -Sauerstoffeffekt zurückzuführen ist. Selbst unter drastischen Bedingungen in Gegenwart verschiedener Silbersalze konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

³¹ Kornblum, N.; Jones, W. J.; Anderson, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4113; Martiezi, A. G.; Ruiz, M. O. *Synthesis* **1984**, 608.

³² Landini, D.; Rolla, F. *Chem. Ind.* **1979**, 213; Kraus, G. A.; Krolski, M. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3347; Ley, S. V.; Madin, A. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, *7*, 286.

³³ Pierau, S. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**.

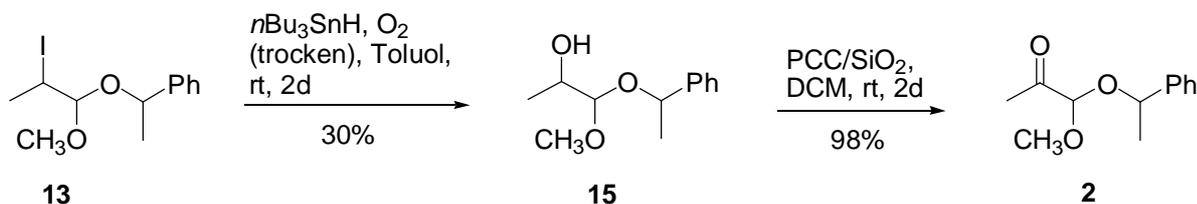


Schema 2.7 Nucleophile Substitution des Halogenatoms

Da die nucleophile Substitution des Halogenids zur Generierung der α -Hydroxyacetale keine befriedigenden Ergebnisse geliefert hatte, wurden weitere Alternativen zur Umfunktionalisierung an C2 untersucht.

Radikalische Bedingungen: Alkylhalogenide lassen sich durch Tributylzinnhydrid glatt in die entsprechenden Alkylradikale umwandeln, diese können anschließend durch molekularen Sauerstoff abgefangen werden.³⁴ Das so generierte Peroxyradikal reagiert mit Tributylzinnhydrid zum Hydroperoxid unter Freisetzung eines Zinnradikals, das nun wieder mit dem Alkylhalogenid zum Alkylradikal reagieren kann. Ein weiteres Äquivalent des Tributylzinnhydrid reduziert schließlich das Hydroperoxid zum Alkohol.

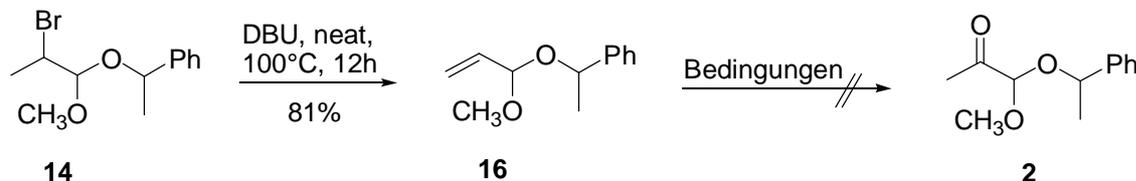
Die Anwendung dieser Methode auf das α -Iodacetal **13** lieferte in einer sehr langsamen Reaktion tatsächlich das α -Hydroxyacetal **15**. Die isolierten Ausbeuten waren jedoch höchst unbefriedigend, da keine größere Umsätze als 30% erreicht werden konnten und sich die Reduktion des Iodids nicht unterbinden ließ. Darüber hinaus gestaltete sich die Zurückgewinnung des Eduktes als überaus schwierig, da dieses nicht von Nebenprodukten und Zinnverbindungen abgetrennt werden konnte.



Schema 2.8 Radikalische Substitution des Halogenids

Die nachfolgende Oxidation des α -Hydroxyacetals verlief zwar glatt, auf Grund der oben erwähnten Probleme eignet sich dieser zweistufige Prozeß jedoch nicht, um größere Mengen des α -Ketoacetals zur Verfügung stellen zu können.

Eliminierung und anschließende Weiterfunktionalisierung: Die Eliminierung des Bromids mit DBU lieferte das terminale Olefin **16** in guter Ausbeute. Der Versuch, dieses dann in einer Wacker-Reaktion³⁵ zum Keton zu oxidieren, scheiterte jedoch.



Bedingungen: a) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, CuCl , O_2 , $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ 9 : 1, 45°C , keine Reaktion; b) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, *p*-Benzoquinon, $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ 9 : 1, 55°C , Zersetzung; c) PdCl_2 , *p*-Benzoquinon, $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ 7 : 1, rt, Zersetzung.

Schema 2.9 Eliminierung und Wacker-Oxidation

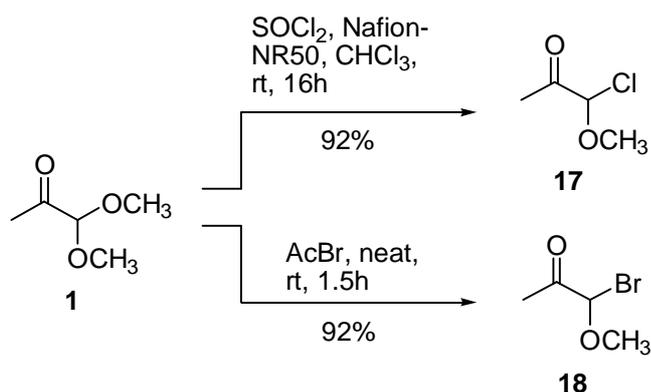
³⁴ Nakamura, E.; Inubushi, T.; Aoki, S.; Machii, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8980.

³⁵ Ein Übersichtsartikel findet sich in: Tsuji, J. *Synthesis* **1986**, 369.

An dieser Stelle wurde auf eine weitere Untersuchung der α -Halogenacetale verzichtet.³⁶

Strategie B

Die zweite Strategie zur selektiven Generierung von gemischten α -Ketoacetalen geht von 1,1-Dimethoxyaceton **1** aus. Dieses lässt sich leicht in α -Halogenether umwandeln. So wird beispielsweise durch Versetzen von 1,1-Dimethoxyaceton mit Thionylchlorid in Gegenwart eines sauren Katalysators der α -Chlorether **17** gebildet.³⁷ Der α -Bromether **18**³⁸ kann mit dem reaktiveren Acetyl bromid sogar ohne Anwesenheit eines Katalysators - in Reaktionsmaßstäben bis zu 700 mmol³⁹ - dargestellt werden.



Schema 2.10 Darstellung der α -Halogenether

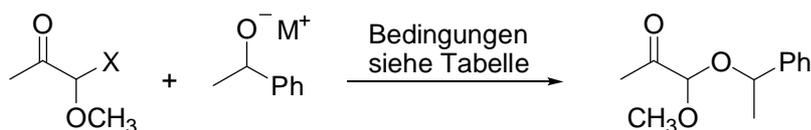
Im weiteren Verlauf wurde die Substitution der Halogenide durch 1-Phenylethanol systematisch untersucht. Dabei wurden die Fluchtgruppe (Chlorid und Bromid), das Gegenkation (bzw. die Base) und das Lösungsmittel variiert. In Tabelle 2.2 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

³⁶ Die Überführung des Alkens in das Epoxid, dessen nachfolgende reduktive Öffnung und schließlich die bereits beschriebene Oxidation des so synthetisierten α -Hydroxyacetals wurden auf Grund der langen Sequenz - 5 Stufen ausgehend vom Enolether **9** - nicht untersucht.

³⁷ Fried, J.; Petrakis, K. S. *Synthesis* **1983**, 891.

³⁸ Schank, K.; Weber, A. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 2188.

³⁹ Das "Upscaling" bis zu diesem Reaktionsmaßstab gelingt problemlos, da ohne Lösungsmittel gearbeitet wird und der Bromether destillierbar ist.

**Tabelle. 2.2** Substitution des Halogenids durch Phenylethanol

Eintrag	X	Base / M ⁺	Lösungs- mittel	Temperatur [°C]	Reaktions- zeit	Ausbeute [%]
1 ^a	Cl	Et ₃ N	THF	Rückfluß	6h	18
2 ^a	Cl	Et ₃ N	Et ₂ O	25	4d	5
3 ^a	Cl	Pyridin	THF	25	3d	kaum Umsatz
4 ^a	Cl	K ₂ CO ₃	Et ₂ O	25	3d	kaum Umsatz
5 ^a	Cl	K ₂ CO ₃	neat	25	0.5h	20
6	Cl	NaH	Et ₂ O	-78 bis 0	2h	Produktgemisch
7	Cl	NaH	THF	-78	2h	Produktgemisch
8	Cl	<i>N</i> BuLi	THF	-78 bis rt	2h	Produktgemisch
9	Cl	<i>N</i> BuLi	Et ₂ O	-78	2h	40
10	Cl	NaH ^b	neat	-40 bis rt	2h	Produktgemisch
11	Cl ^c	<i>N</i> BuLi	Et ₂ O	-78 bis rt	4h	22
12	Br	<i>N</i> BuLi	Et ₂ O	-78	1h	54 (91 borsm) ^d
13	Br	LiH	Et ₂ O	-40 bis rt	3h	41 (78 borsm)
14	Br	LiH	THF	-30	3h	13
15	Br	K ₂ CO ₃	Toluol	-10 bis -5	3h	47 (89 borsm) ^e

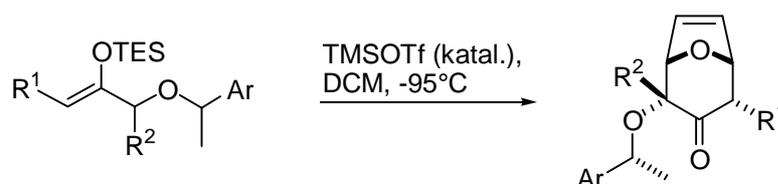
^a Von S. Pierau durchgeführt. ^b In diesem Fall wurde Natriumphenylethanolat eingesetzt. ^c Zugabe von Natriumiodid. ^d Optimierte Reaktionsbedingungen. Für Ansatzgrößen bis 20 mmol geeignet. ^e Optimierte Reaktionsbedingungen. Für Ansatzgrößen zwischen 10 und 150 mmol geeignet.

Als bestes Substrat erwies sich der reaktivere α -Bromether. Im Fall der homogenen Reaktionsführung wurden unter Verwendung von Lithium als Gegenkation in Diethylether die besten Ergebnisse erzielt. Hierbei setzte sich das Phenylethanol (als Unterschußkomponente), bei exakter Einhaltung der Reaktionsbedingungen (insbesondere der Temperatur), ausschließlich zu dem gewünschten Produkt um. Als Base zur Deprotonierung eignete sich *n*BuLi am besten. Trotz verschiedener Variationen konnte der Umsatz jedoch nicht entscheidend über 50% getrieben werden. Die Zurrückgewinnung des Phenylethanol gelang allerdings problemlos, so daß die umsatzkorrigierte Ausbeute bei 91% lag. Die Verwendung von Natrium als Gegenkation, sowie der Einsatz anderer Lösungsmittel führte zu Produktgemischen, bei denen das gewünschte Acetal nur in mäßigen Ausbeuten (< 20%) isoliert werden konnte.

Für größere Reaktionsmaßstäbe (10 bis 150 mmol) erwies sich ein zweiphasiges Reaktionssystem von Vorteil. Hierbei wurde Kaliumcarbonat als Base verwendet, diese wurde mit 1-Phenylethanol in Gegenwart einer katalytischen Menge 18-Krone-6 in Toluol vorgelegt, ehe der α -Bromether langsam zugetropft wurde. Bei exaktem Einhalten der Reaktionstemperatur konnte auch hier die Substitution der Methoxygruppe unterbunden werden. Das Produkt konnte schließlich nach optimierter Aufarbeitung⁴⁰ (vgl. Teil II; exemplarische Versuchsvorschriften) in guten Ausbeuten isoliert werden. Die Übertragung der in der Kohlenhydratchemie auf anomere Bromide angewandten klassischen Königs-Knorr-Bedingungen brachte keine weitere Verbesserung der Ergebnisse.⁴¹

⁴⁰ Diese Optimierungsarbeiten wurden in Zusammenarbeit mit M. Mentzel und R. Dunkel durchgeführt.

⁴¹ Mentzel, M., unveröffentlichte Ergebnisse.

**Tabelle. 2.3** Substituierte Allylkationen in asymmetrischen [4+3] Cycloadditionen

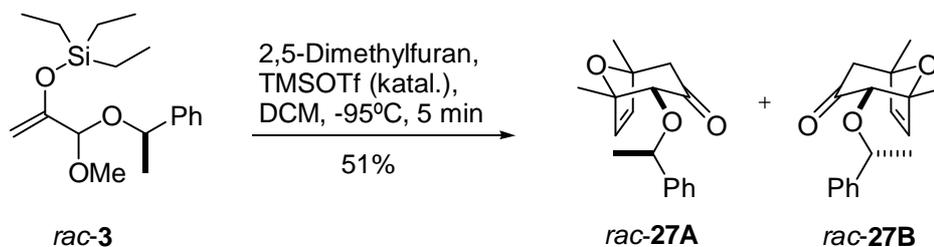
Eintrag	R ¹	R ²	Ar	Ausbeute [%]	de [%]
1	H	Me	Ph	42 ^a	81
2	Me	H	Ph	53 ^a	87
3	Me	H	Naph	91 ^b	82

^a Die Cycloaddition wurde in einer 1M Lösung durchgeführt. ^b Die Cycloaddition wurde in einer 0.01M Lösung durchgeführt.

Die Ergebnisse in Tabelle 2.3 zeigen, daß sich die Resultate der asymmetrischen [4+3] Cycloaddition ohne weiteres auf substituierte Allylkationen übertragen lassen. Die beobachtete Stereoselektivität liegt durchgehend im Bereich von > 9 : 1 und ist damit durchaus zufriedenstellend. Die nur moderaten Ausbeuten für Eintrag 1 und 2 sind auf den bereits oben beschriebenen Konzentrationseffekt zurückzuführen (vgl. Kap. 2.2).

2.4 Anwendung der asymmetrischen [4+3] Cycloaddition auf substituierte Furane

Symmetrisch substituierte Furane: Unter den substituierten Furanen ist 2,5-Dimethylfuran für den Einsatz in asymmetrischen [4+3] Cycloadditionen von besonderem Interesse, da hierdurch Brückenkopf-substituierte Bicyclen generiert werden können, die für Naturstoffsynthesen von Interesse sind.⁴⁴ Die Cycloaddition des Silylenolethers **3** mit 2,5-Dimethylfuran lieferte die beiden diastereomeren Cycloaddukte *rac*-**27A** und *rac*-**27B** in 49% Gesamtausbeute, jedoch ohne nennenswerte Stereokontrolle (1.2 : 1).

**Schema 2.12** Asymmetrische [4+3] Cycloaddition mit 2,5-Dimethylfuran

Zwar können auch hier nach Trennung der Diastereomere enantiomerenreine Verbindungen erhalten werden, für eine Anwendung in der Naturstoffsynthese ist die isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers von 27% jedoch unzureichend.

Unsymmetrisch substituierte Furane: Zusätzlich zu dem Problem der Stereoselektivität ist bei der Cycloaddition zwischen unsymmetrisch substituierten Allylkationen und unsymmetrisch substituierten Furanen noch das Problem der Regioselektivität zu berücksichtigen. Dieses Problem kann bezüglich der [4+3] Cycloadditionen als bisher ungelöst angesehen werden. Handelt es sich bei den 4 π -Komponenten zusätzlich noch um Heteroatom-substituierte Furane, so kommt schließlich auch noch das Problem der Chemoselektivität hinzu.

⁴⁴ Ein derartiges Strukturelement findet sich z. B. in Dictyoxetan; vgl. hierzu: Reinecke, J.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 368; Wittenberg, J.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8259.

Ein erstes Experiment in diesem Feld lieferte ein äußerst unbefriedigendes Ergebnis. Die Cycloaddition mit 2-Methylfuran⁴⁵ ergab kaum detektierbare Mengen an bicyclischem Produkt. In erster Linie wurden substituierte Furane als Folge von Friedel-Crafts-Alkylierungen erhalten.⁴⁶ Weitere Experimente zu 2-substituierten Furanen wurden nicht unternommen.

Unter den substituierten Furanen stellen die 3-substituierten Furanen besonders interessante Vertreter dar.⁴⁷ Deren Einsatz in [4+3] Cycloadditionen würde zu C₇-Bausteinen mit einem vollständig differenzierten Kohlenstoffgerüst führen. Unter den 3-substituierten Furanen ist insbesondere 3-Bromfuran hervorzuheben. Im Gegensatz zu den meisten anderen, schwer zugänglichen 3-substituierten Furanen ist dieses käuflich erhältlich. Darüber hinaus bieten die durch [4+3] Cycloaddition gebildeten Vinylbromide potentiell vielseitige Möglichkeiten zur Umfunktionalisierung.

Die asymmetrische [4+3] Cycloaddition lieferte die Bicyclen **A** bis **D** zwar nur in moderaten Ausbeuten, aber in bemerkenswerten Selektivitäten. Von den vier denkbaren Cycloaddukten (**A** bis **D**) wird in hoher Stereo- (7 : 1) und Regioselektivität (10 : 1) das Produkt (+)-**A** bevorzugt gebildet (40% isolierte Ausbeute, Ar = Ph). Insbesondere die beobachtete Regioselektivität ist bisher einzigartig in der [4+3] Cycloadditionschemie.⁴⁸ Die Anwendung des auf Naphthylethanol basierenden Auxiliars brachte keine Verbesserung.

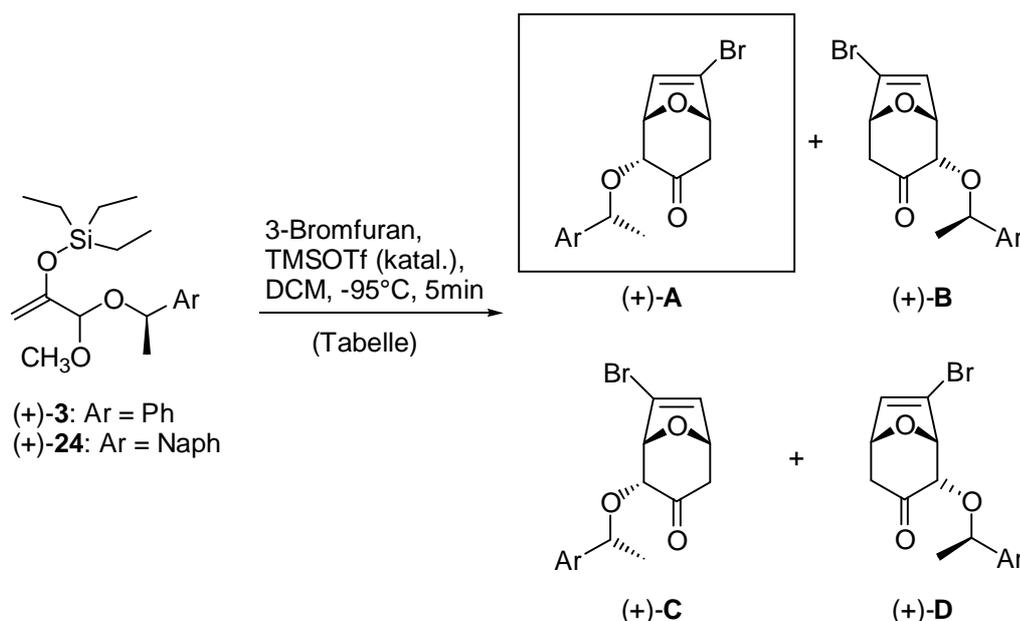


Tabelle. 2.4 Asymmetrische Cycloaddition mit 3-Bromfuran

Eintrag	Produkt	Diastereoselektivität ^a	Regioselektivität ^b	Gesamtausbeute [%]
1	28 A-D Ar = Ph	7 : 1	10 : 1	50
2	29 A-D Ar = Naph ^c	6 : 1	9 : 1	42

^a Die Diastereoselektivität entspricht dem Verhältnis (A+C) : (B+D). ^b Die Regioselektivität wurde ermittelt als (A+B) : (C+D). ^c 2-(β-Naphthyl).

⁴⁵ Vgl. Murray, D. H.; Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.

⁴⁶ Vgl. in diesem Zusammenhang auch: Cho, S. Y.; Lee, J. C.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3394.

⁴⁷ Bezüglich der Umsetzung von 3-substituierten Furanen mit symmetrisch substituierten Allylkationen (ohne das Problem der Regiochemie), vgl. z. B.: Lee, J. C.; Cho, S. Y.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7675.

⁴⁸ Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. React.* **1997**, *51*, 351.

In Fortführung dieser Arbeiten gelang H. Beck die asymmetrische [4+3] Cycloaddition mit einer Reihe weiterer Heteroatom-substituierter Furane. Dabei bestätigten sich die guten Stereo- (7 : 1 bis zu 17 : 1) und Regioselektivitäten (6 : 1 bis zu 17 : 1). Durch den Verdünnungseffekt (vgl. Kap. 2.2) konnten darüber hinaus durchgehend hohe Ausbeuten von 75 bis 80% erzielt werden. Durch die Cycloaddition mit Silicium-, Zinn- und Thiocarbonyl-substituierten Furanen gelang außerdem die Erweiterung des Spektrums bezüglich der Chemoselektivität.⁴⁹

Die beobachtete *anti*-Selektivität steht im Einklang mit einem "class B"-Mechanismus,⁵⁰ bei dem ein intermediäres Kation (oder ein Übergangszustand-Äquivalent) durchlaufen wird.

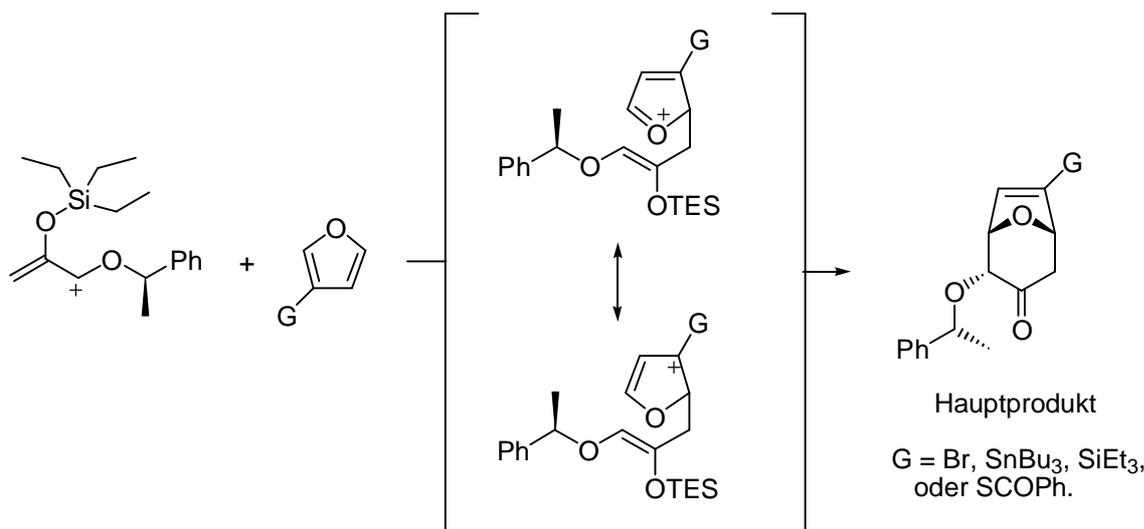


Abb.. 2.3 Mechanismus der regioselektiven Cycloaddition

Die hohe Stereo-, Regio- und Chemoselektivität wird offensichtlich durch das Tieftemperatur-Protokoll ermöglicht. In kurzen Synthesen sind somit hoch funktionalisierte, enantiomerenreine 8-Oxabicyclo[3.2.1]ketone zugänglich, deren gesamtes Kohlenstoffgerüst vollständig differenziert ist.

2.5 Bewertung der vorgestellten asymmetrischen [4+3] Cycloaddition

Zu Beginn der in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Arbeiten an asymmetrischen [4+3] Cycloadditionen waren lediglich zwei Beispiele für derartige Reaktionen in der Literatur beschrieben worden.⁵¹ In diesen Publikationen konnte die prinzipielle Möglichkeit des π -facialen Abfangs von Allylkationen gezeigt werden. Innerhalb der vergangenen drei Jahre untersuchten eine Reihe weiterer Arbeitsgruppen asymmetrische [4+3] Cycloadditionen. In diesem Abschnitt sollen diese Arbeiten kurz zusammengefaßt und verglichen werden.

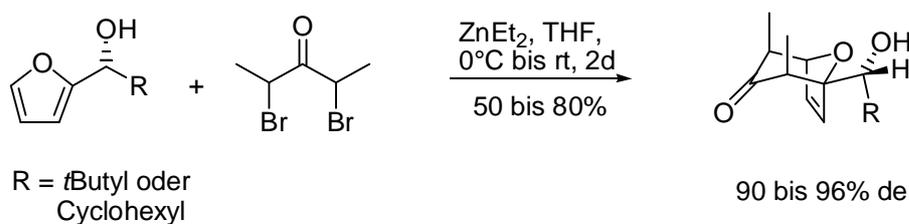
Im Jahre 1996 gelang in der Arbeitsgruppe von M. Lautens eine asymmetrische [4+3] Cycloaddition unter Einsatz chiraler Furylalkohole.⁵² In moderaten bis guten Ausbeuten (50 bis 80%) und guten Selektivitäten ($\geq 90\%$ de) konnten die dimethylierten Bicycloketone (Schema 2.13) gewonnen werden. Die beobachteten Selektivitäten sind dabei eine Folge des gedehnten Übergangszustandes⁵⁰ und der Chelatisierung durch die verwendete Zink-Lewis-Säure.

⁴⁹ Beck, H.; Stark, C. B. W.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **1999**, zur Veröffentlichung angenommen.

⁵⁰ Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 29; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 1.

⁵¹ Köver, A.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6831; Wagner, D.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2131.

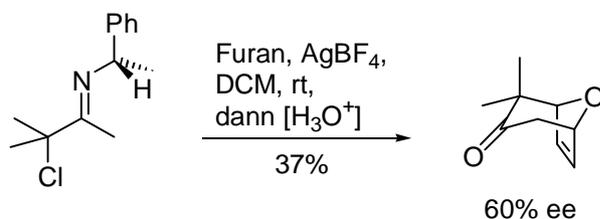
⁵² Lautens, M.; Aspiotis, R.; Colucci, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10930.



Schema 2.13 Asymmetrische [4+3] Cycloaddition nach Lautens *et al.*

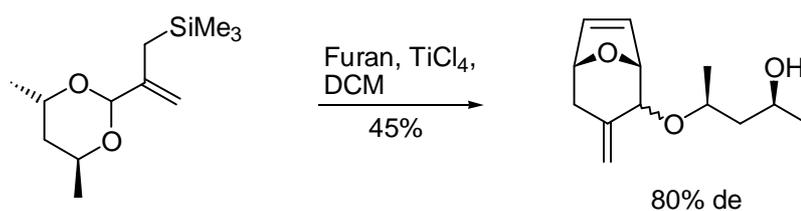
Da das chirale Auxiliar jedoch über eine C-C-Bindung an das Produkt gebunden ist, sind die Abspaltungsmöglichkeiten beschränkt. Außerdem wurden ausschließlich dimethylierte Allylkationen eingesetzt. Vermutlich muß bei Verwendung unsubstituierter Allylkationen auf Grund mangelnder Repulsion mit einem Einbruch der Selektivitäten gerechnet werden.

Sowohl von Kende *et al.* als auch in der Arbeitsgruppe von M. Harmata wurden Systeme eingesetzt, die chirale Auxiliare in der C₃-Komponente tragen. Kende *et al.* verwendeten chirale α -Chlorimine, die *in situ* in die entsprechenden 2-Aminoallylkationen umgewandelt werden.⁵³ Nach Hydrolyse des Imins werden Bicycloketone in bis zu 60% ee, bei maximalen Ausbeuten von bis zu 37%, erhalten.



Schema 2.14 Asymmetrische [4+3] Cycloaddition nach Kende *et al.*

Harmata *et al.* übertrugen ihre auf Allylsilanen, die in α -Position Acetalfunktionen tragen, basierende Cycloadditions-Variante auf chirale, cyclische Acetale. Hierzu führten sie C₂-symmetrische Dirole in die Acetalfunktion ein.⁵⁴ Die entsprechenden Cycloaddukte wurden bei einem Diastereomeren-Verhältnis von 9 : 1 in 45% Ausbeute erhalten. Das chirale Auxiliar ist über eine einfache Etherbindung an das Produkt gebunden, was eine spätere Abspaltbarkeit erschwert.



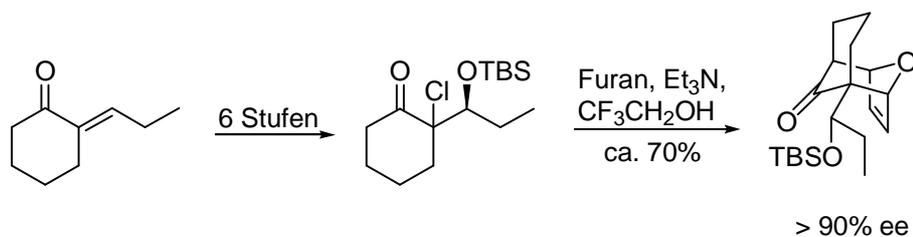
Schema 2.15 Asymmetrische [4+3] Cycloaddition nach Harmata *et al.*

In einer neueren Arbeit konnten Cha *et al.* cyclische α -Chlor- β -silyloxyketone unter den Föhlisch-Bedingungen in guten Selektivitäten (> 90% ee) zur Cycloaddition bringen (40 bis 80% Ausbeute).⁵⁵ Das chirale Zentrum in β -Position, das den stereochemischen Verlauf der Reaktion bestimmt, wurde zuvor durch asymmetrische Dihydroxylierung etabliert. In weiteren fünf Stufen wurde die Umfunktionalisierung zum Cycloadditionsvorläufer erreicht.

⁵³ Kende, A. S.; Huang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3353.

⁵⁴ Harmata, M.; Jones, D. E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1578.

⁵⁵ Cho, S. Y.; Lee, J. C.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3394.



Schema 2.16 Asymmetrische [4+3] Cycloaddition nach Cha *et al.*

Die von Cha *et al.* beschriebene Cycloaddition ist bisher lediglich auf Allylkationen, die von Cyclohexanon abgeleitet sind angewandt worden. Neben dieser geringen Anwendungsbreite besteht in der aufwendigen Synthese der Cycloadditionsvorläufer eine weitere Einschränkung.

Fazit: Die im Zuge der vorliegenden Arbeit entwickelte asymmetrische [4+3] Cycloaddition (Kap. 2.2 bis 2.4) stellt eine vielseitige Methode zur Synthese enantiomerenreiner Oxabicycloketone dar. Die absolute Stereochemie des Produktes ist anhand des vorgeschlagenen Modells für den Übergangszustand vorhersagbar. In Ausbeuten zwischen 76 und 91% werden nach Chromatographie enantiomerenreine Cycloaddukte erhalten. Ein Vergleich mit den publizierten Arbeiten anderer Gruppen verdeutlicht die hohe Effizienz dieser Methode. Diese Aussage hat auch vor dem Hintergrund neuester Veröffentlichungen zum Thema Bestand. In keiner der bisher beschriebenen Arbeiten konnte eine so hohe Variationsbreite bezüglich des Allylkations gezeigt werden. Nach der vorgestellten Methode werden in nahezu allen Fällen sehr gute Stereoselektivitäten erzielt (76 bis > 99% de). Durch Ausweitung des Konzeptes auf 3-substituierte Furane konnten neben zum Teil gesteigerten Stereoselektivitäten (bis zu 17 : 1), bemerkenswerte Chemo- und Regioselektivitäten (6 : 1 bis zu 17 : 1) erreicht werden. Ein weiterer Vorteil der beschriebenen Methode liegt in der kurzen, effizienten Synthese der Cycloadditionsvorläufer und der Verwendung eines wohlfeilen Auxiliars, das in beiden enantiomeren Formen leicht zugänglich ist.

Nach der vollständigen Entwicklung der asymmetrischen [4+3] Cycloaddition wurde ein erster Ansatz zu deren Anwendung in der *de novo* Synthese von *cis*-C-Glycosiden untersucht. Die Ergebnisse sind im folgenden Abschnitt zusammengefaßt.

2.6 De novo Synthese von cis-C-Glycosid-Vorläufern

2.6.1 Einleitung

C-Glycosidische Kohlenhydrat-Derivate sind aus pharmakologischer Sicht auf Grund ihrer Hydrolyseresistenz gegenüber Glycosidasen von besonderem Interesse.⁵⁶ Über herkömmliche Zuckerchemie lassen sich derartige Verbindungen häufig nur schwer und in schlechten Selektivitäten darstellen.⁵⁷ Darüber hinaus sind unnatürliche und desoxygenierte Kohlenhydrate auf Grund der Notwendigkeit zahlreicher Schutzgruppen-Transformationen in nur sehr langen Synthesen zugänglich. Aus diesen Gründen bietet die *de novo* Synthese derartiger Verbindungen deutliche Vorteile.⁵⁸

[4+3] Cycloaddukte bieten ein wertvolles Synthesepotential zur Generierung verschiedener Kohlenhydrat-Derivate.⁵⁹ In Zusammenarbeit mit R. Dunkel, H. Reuter und M. Mentzel wurde die *de novo* Synthese von *cis*-C-Glycosiden untersucht.⁶⁰ Ausgehend von [4+3] Cycloaddukten sollte über eine einfache Reaktionsfolge aus Oxygenierung, diastereoselektiver Reduktion der Carbonylfunktion und ozonolytischer Spaltung der Ethenobrücke, die *cis*-C-Glycoside aller acht Hexosen leicht zugänglich sein (siehe Abb. 2.4). Ein Vorteil des Konzeptes besteht darin, daß durch die sequentielle Etablierung der Sauerstofffunktionalitäten die Einführung vollständig differenzierter, orthogonaler Schutzgruppen möglich ist. In der angestrebten Synthese kommt dem enantiomerenreinen Cycloaddukt (-)-**4** bzw. (+)-**4** aus der bereits in Kapitel 2.2 beschriebenen asymmetrischen [4+3] Cycloaddition eine Schlüsselrolle zu: Sechs der acht Hexose-Derivate lassen sich auf diese Verbindung zurückführen.

In Abb. 2.4 ist ein Überblick über die geplante Synthese dargestellt.⁶¹ Im Zuge der hier vorliegenden Arbeit wurde der Schwerpunkt auf die Synthese des β -C-Talosids und des β -C-Idosids gelegt.⁶² Die anderen sechs Hexosen wurden im Arbeitskreis durch R. Dunkel, M. Mentzel und H. Reuter bearbeitet.

⁵⁶ Zu diesem Themenbereich siehe z. B.: Ichikawa, Y.; Lin, Y.-C.; Dumas, D. P.; Shen, G.-J.; Garcia-Junceda, E.; Williams, M. A.; Bayer, R.; Ketcham, C.; Walker, L. E.; Paulson, J. C.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9283; sowie: Hanessian, S.; Reddy, G. V.; Huynh, H. K.; Pan, J.; Pedatella, S.; Ernst, B.; Kolb, H. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2729, sowie darin zitierte Literatur.

⁵⁷ Eine Übersicht zu diesem Thema findet sich in: Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon Press, Tarrytown, **1995**.

⁵⁸ Zur *de novo* Synthese von Kohlenhydratderivaten vgl. z. B.: Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A. III; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 245; Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A. III; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Science* **1983**, *220*, 949. Zur Synthese von Hexosen ausgehend von Furfural, siehe: Takeushi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1999**, 341.

⁵⁹ Zur Synthese von C-Glycosidischen Pentose-Derivaten aus [4+3] Cycloaddukten siehe: Cox, P. J.; Simpkins, N. S. *Synlett* **1991**, 321; sowie: Sato, T.; Hayakawa, Y.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2515.

⁶⁰ Zur selektiven Synthese von *trans*-C-Glycosiden aus [4+3] Cycloaddukten, siehe: Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett*, **1999**, 1041; siehe außerdem: Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6359.

⁶¹ Den letzten Schritt der Synthese bildet jeweils die Ozonolyse. In der Darstellung in Abbildung 2.4 wurden die durch Öffnung der Bicyclen erhaltenen THP-Ringe geflippt, da in dieser Schreibweise die β -C-Glycosidische Struktur am besten verdeutlicht wird.

⁶² Da die Zielverbindungen der geplanten Synthese sowohl an C1 als auch an C5 (Kohlenhydrat-Zählung) eine Hydroxymethylgruppe tragen, können diese prinzipiell sowohl aus der *D*- als auch aus der *L*-Reihe abgeleitet worden sein. Der Übersichtlichkeit halber sind die im Folgenden verwendeten Namen der C-Glycoside von der natürlichen *D*-Reihe abgeleitet worden.

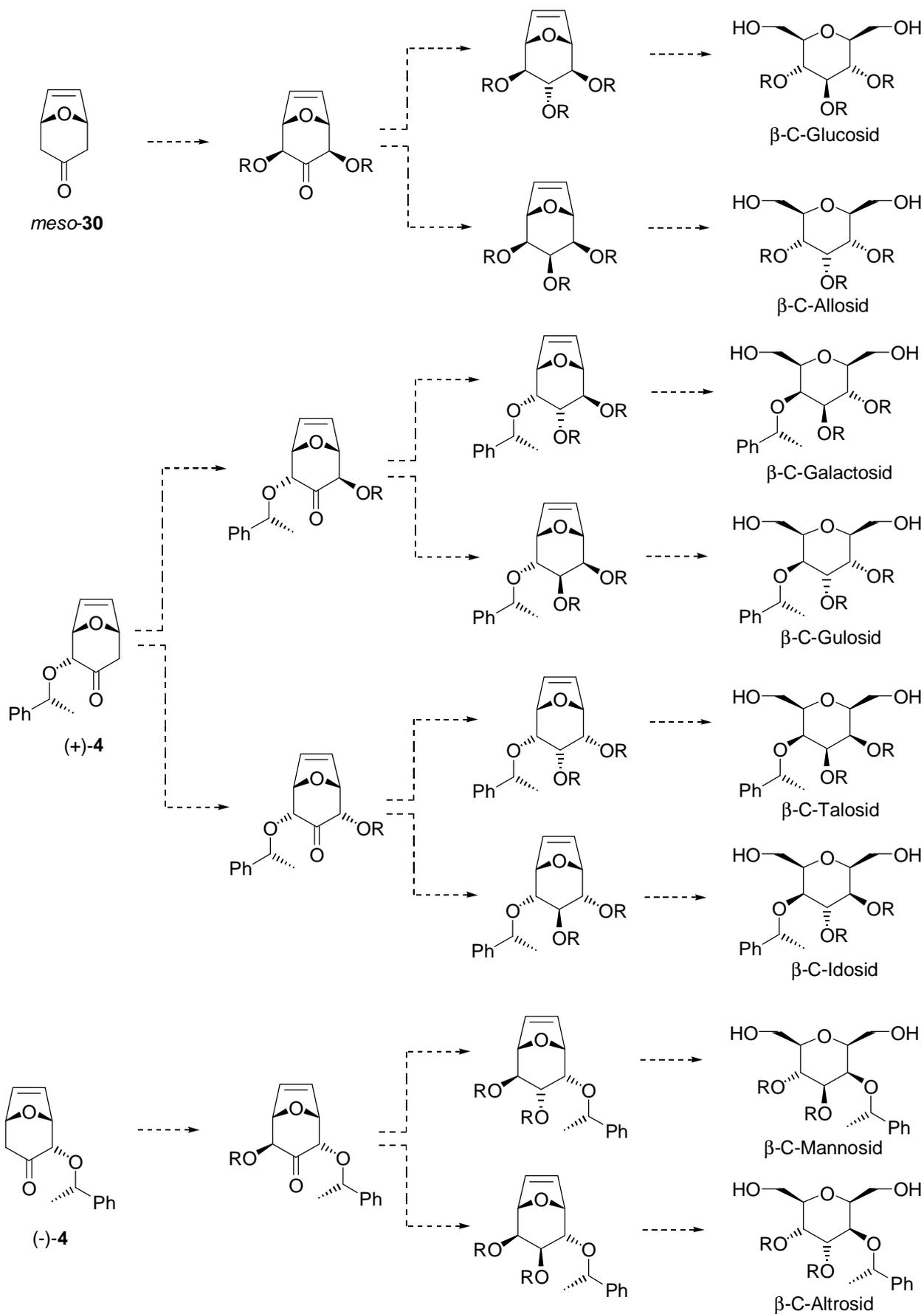


Abb. 2.4 *cis*-C-Glycoside aus [4+3] Cycloaddukten

2.6.2 Direkte Einführung der äquatorialen Hydroxygruppe

Ausgehend vom Cycloaddukt *rac-4* wurde nun zunächst versucht, die Hydroxyfunktion mit der gewünschten Stereochemie direkt zu etablieren. Die Vorversuche wurden mit racemischem Startmaterial durchgeführt.

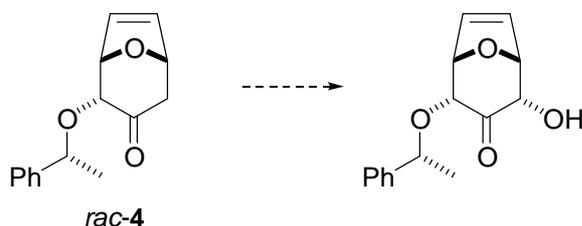


Abb. 2.5 Einführung der äquatorialen Hydroxyfunktion an C4

Die Moriarty-Oxidation⁶³ von Carbonylfunktionen mit hypervalenten Iodverbindungen bietet einen einfachen Zugang zu α -Hydroxy-Carbonylfunktionen. Da hierbei unter stark basischen Bedingungen gearbeitet wird, gelingt die Überführung der eingesetzten Carbonylfunktion in das Enolat und dessen Abfang in einer “one pot procedure”.⁶⁴ Im Falle von reaktionsträgen oder basenlabilen Carbonylfunktionen kann alternativ vom Silylenolether ausgegangen werden.⁶⁵ Die Freilegung des Enolats sowie die Aktivierung der hypervalenten Iod-Spezies kann hierbei unter Lewis-sauren Bedingungen erfolgen. Ein Vorteil der Moriarty-Oxidation bezüglich des hier zu lösenden Problems besteht in dem stereochemischen Verlauf der Reaktion. Zwar ist dieser von Moriarty *et al.* nicht explizit untersucht worden, dennoch liegt nahe, daß dieses Verfahren zu dem gewünschten Produkt mit der äquatorialen Hydroxyfunktion führt (vgl. Abb. 2.6).⁶⁶ Das *in situ* gebildete Enolat der Carbonylfunktion attackiert zunächst die hypervalente Iod-Verbindung, im zweiten Reaktionsschritt wird die Iod-Verbindung dann in einer intramolekularen S_N2 -Reaktion durch den Carbonylsauerstoff substituiert. Der reaktive Epoxyether wird schließlich durch den in der Reaktionslösung vorhandenen Alkohol zum α -Hydroxyketal umgesetzt. Diese Verbindung kann entweder isoliert oder in einer sauren Aufarbeitung in die Hydroxycarbonyl-Verbindung überführt werden.

⁶³ Moriarty, R. M.; Hu, H.; Gupta, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1283; Moriarty, R. M.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2747.

⁶⁴ Die ebenfalls einstufige *in situ* Umwandlung von Enolaten zu α -Hydroxycarbonylverbindungen mit Hilfe des Davis-Reagenzes hatte in Analogiefällen nicht zum Erfolg geführt (außerdem würde man hierbei die axiale Hydroxyfunktion erhalten, die dann erst invertiert werden müßte). Bezüglich des Davis-Reagenzes siehe: Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmer, J. M.; Finn, J. J. *Org. Chem.* **1984**, 49, 3241; Davis, F. A.; Towson, J. C.; Weismiller, M. C.; Lal, S.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8477. Bzgl. Anwendungen an vergleichbaren Systemen siehe: Rose, I. C. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**; sowie Dunkel, R. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

⁶⁵ Zur Moriarty-Oxidation von Silylenolethern, siehe: Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Duncan, M. P. *Synthesis* **1985**, 943; Moriarty, R. M.; Duncan, M. P.; Prakash, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1987**, 1781; Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Duncan, M. P.; Vaid, R. K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 150.

⁶⁶ Dies wird durch neuere Arbeiten auf diesem Gebiet belegt: Rose, I. C. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**; sowie: Lee, J. C.; Cho, S. Y.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7675.

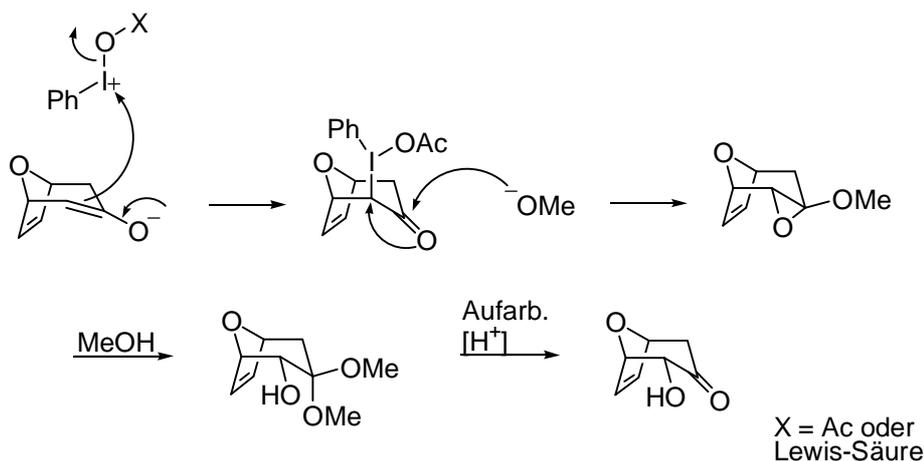
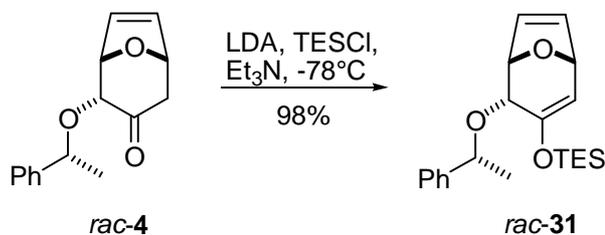


Abb. 2.6 Mechanismus der Moriarty-Oxidation am Beispiel des Stambicyclus

Da die Moriarty-Oxidation sowohl am Keton *rac-4* als auch am Silylenolether untersucht werden sollte, wurde dieser zunächst hergestellt. Unter den bereits in Kapitel 2.2 beschriebenen modifizierten “*internal quench*” Bedingungen gelingt dies glatt in nahezu quantitativer Ausbeute.⁶⁷

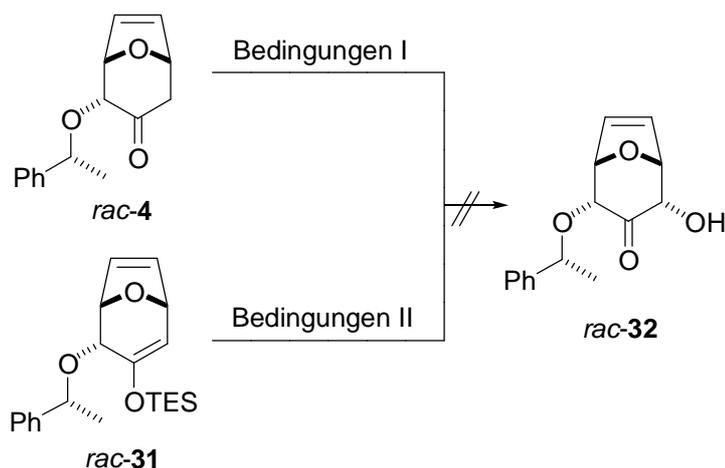


Schema 2.17 Generierung des Silylenolethers

Bei der Anwendung der von Moriarty *et al.* beschriebenen Reaktionsbedingungen auf das Keton *rac-4* konnte kein Umsatz festgestellt werden. Eine Verschärfung der Bedingungen führte zur langsamen Zersetzung der Ausgangsverbindung. Weitere Variationen bezüglich der Reaktionsbedingungen brachten keine Verbesserung.

Der Silylenolether *rac-31* wurde zunächst mit Iodosobenzol in Gegenwart von Lewis-Säuren umgesetzt. Aus den Produktgemischen konnte das äquatoriale Hydroxyketon *rac-32* nicht isoliert werden. Die Anwendung von basischen Bedingungen, bei denen der Silylenolether *in situ* in das Enolat umgewandelt wird, lieferte neben Spuren des Hydroxyketons (mit der erwarteten Stereochemie) in erster Linie das Keton *rac-4*; letzteres entsteht durch einfache Protonierung des Enolats. Da unter diesen Reaktionsbedingungen außerdem eine deutliche Zersetzung beobachtet wurde, wurde diese Reaktion nicht weiter untersucht.

⁶⁷ Bzgl. der Synthese anderer Silylenolether aus dem Bicycloketon **4** siehe: Dunkel, R. *Dissertation*, Universität Hannover 1999.



Bedingungen I: A) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NaOH, MeOH, 0°C bis rt, keine Reaktion. B) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NaOH, MeOH, 65°C, Zersetzung. C) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NaOH, MeOH, 15-Krone-5 (katal.), rt, Zersetzung. **Bedingungen II:** A) PhIO , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Et_2O , H_2O , -40°C bis 0°C, Zersetzung. B) PhIO , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MeOH, -78°C bis rt, Gemisch unerwünschter Verbindungen. C) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NaOH, MeOH, 0°C, Keton (**rac-4**) plus Zersetzung. D) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NaOH, MeOH, -78°C bis 0°C, Keton (**rac-4**) plus Zersetzung. E) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NaOH, THF, 0°C bis rt, Zersetzung.

Schema 2.18 Moriarty-Oxidation am Keton und Silylenolether

Auffällig ist, daß sowohl in den Arbeiten von Moriarty *et al.* als auch in den wenigen späteren Publikationen zu dieser Methode ausschließlich sehr einfache Substrate Verwendung finden; möglicherweise ist die Kompatibilität zu labilen Funktionalitäten eingeschränkt.⁶⁸

2.6.3 Einführung der axialen Hydroxygruppe und nachfolgende Inversion

Nach diesen erfolglosen Versuchen zur direkten Einführung der äquatorialen Hydroxyfunktion wurde der Umweg über die axiale Hydroxyfunktion untersucht. Zu diesem Zweck sollte der Enolether **rac-31** durch Rubottom-Oxidation⁶⁹ in das α -Hydroxyketon **rac-36** überführt werden. Hierbei zeigte sich, daß die Wahl der Reaktionsbedingungen von entscheidender Bedeutung für den Reaktionsverlauf ist (vgl. Schema 2.19). Wird beispielsweise der TBS-Enolether mit *m*CPBA in Methylenechlorid bei tiefen Temperaturen umgesetzt, so entsteht das geöffnete 7-Ring-System **rac-33**.⁷⁰ In einer gepufferten Methylenechlorid-Lösung bei 0°C, wird als Hauptprodukt das Crigee-Intermediat **rac-34** gebildet, das sich nur schwer in das gewünschte α -Hydroxyketon **rac-36** umwandeln läßt. Die von Jauch⁷¹ beschriebene Variante, bei der das Rohprodukt der Reaktion mit halbgesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gerührt wird, um derartige Nebenprodukte in das gewünschte Hydroxyketon zu überführen, lieferte nach Acylshift das Benzoat **rac-35**. Dieses ließ sich anschließend zwar in das gewünschte Produkt überführen, die Gesamtausbeute ist mit 42% allerdings nicht zufriedenstellend.⁷² Setzt man den TES-Enolether jedoch in einer wässrigen Tetrahydrofuran-Lösung mit *m*CPBA um und quenched durch Zugabe von Trifluoressigsäure, so gelangt man zum gewünschten Hydroxyketon **rac-36**.⁷³

⁶⁸ An einfachen alkylsubstituierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]ketonen liefert die Moriarty-Oxidation zumindest moderate Ausbeuten von 49 bis zu 61%: Lee, J. C.; Cho, S. Y.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7675.

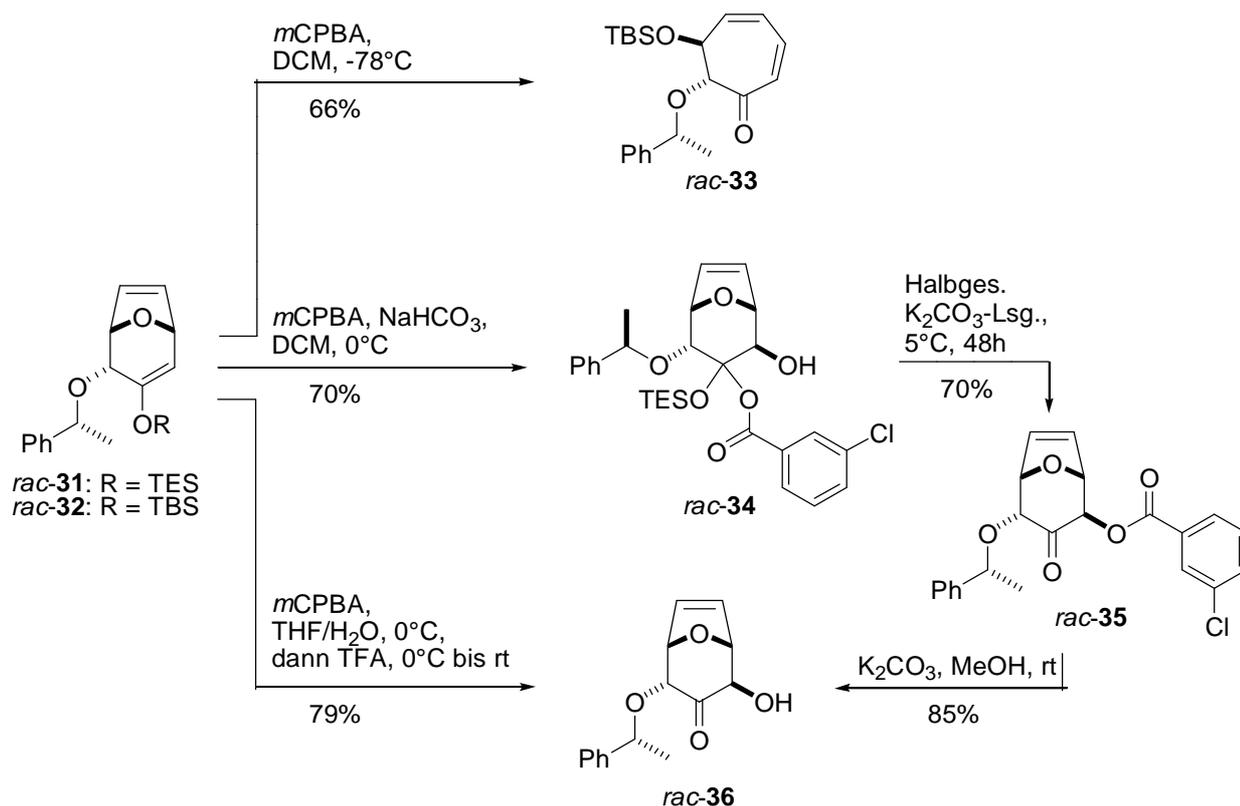
⁶⁹ Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1599.

⁷⁰ Dunkel, R. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

⁷¹ Jauch, J. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12903.

⁷² Die direkte Umsetzung des Crigee-Intermediates mit K_2CO_3 in Methanol lieferte schlechtere Resultate.

⁷³ Zuerst von H. Reuter auf ein vergleichbares System angewendet: Reuter, H., persönliche Mitteilung.



Schema 2.19 Umsetzung des Silylenolethers mit *m*CPBA unter verschiedenen Bedingungen

Mit der nachfolgenden diastereoselektiven Reduktion der Carbonylfunktion in *rac-36* (zum *exo*- oder *endo*-Alkohol an C3) ist somit der prinzipielle Zugang zum β -C-Galactosid und β -C-Gulosid gelungen.⁷⁴ Im weiteren Verlauf sollten nun, nach Inversion an C4 das β -C-Talosid und das β -C-Idosid darstellbar sein (vgl. Abb. 2.4).

Inversion der axialen Hydroxygruppe: Zunächst wurden zur Inversion die klassischen Mitsunobu-Bedingungen⁷⁵ untersucht. Die Verwendung von *p*-Nitrobenzoesäure und DEAD (Diethylazodicarboxylat) beispielsweise führte jedoch zur schnellen Zersetzung der Ausgangsverbindung.

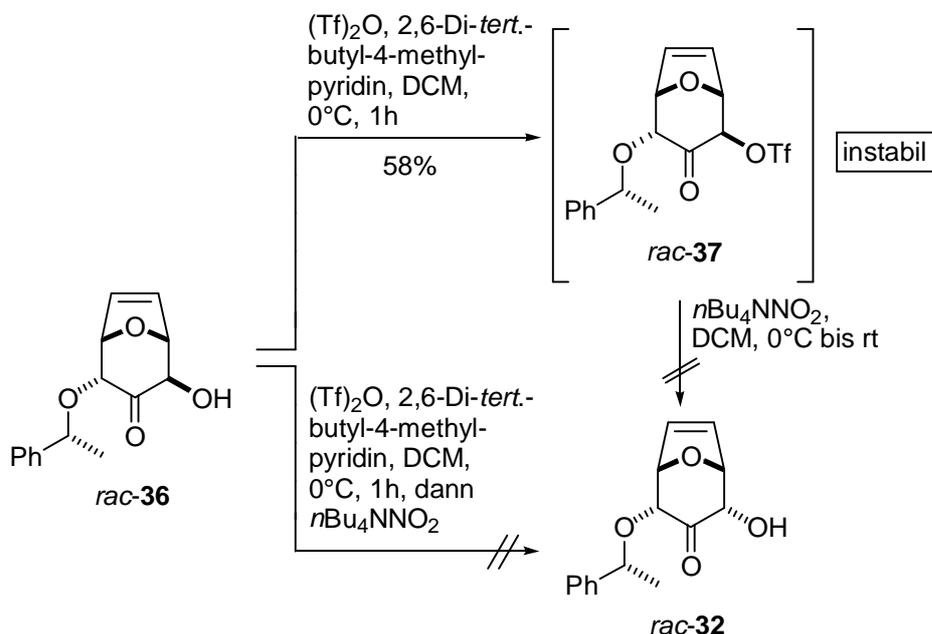
In neuerer Zeit sind im Bereich der Kohlenhydratchemie zahlreiche Methoden entwickelt worden, die im Falle besonders reaktionsträger Systeme klassischen Reaktionen häufig überlegen sind. Die in Kohlenhydraten für die Reaktivität des Systems bestimmenden β -Sauerstoff-Effekte nötigten zur Entwicklung effizienterer Methoden. Auch zur definierten Inversion von Hydroxygruppen sind zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden. Da auch in diesem Fall die klassischen Mitsunobu-Bedingungen nur unbefriedigende Ergebnisse lieferten, wurde eine zweistufige Methode zur Inversion entwickelt. Zunächst wird der freie Alkohol in das Triflat überführt und dann mit dem Nitritanion umgesetzt.⁷⁶ Als Produkt wird schließlich, anders als bei der Mitsunobu-Inversion, der freie Alkohol erhalten. Um diese Inversion auf den Alkohol *rac-36* anzuwenden, mußte der Alkohol zunächst in das Triflat überführt werden; dies gelang unter Standardbedingungen in moderaten Ausbeuten (58%). Das α -Carbonyl-Triflat erwies sich jedoch

⁷⁴ Vgl. hierzu auch: Dunkel, R. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

⁷⁵ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1; Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017.

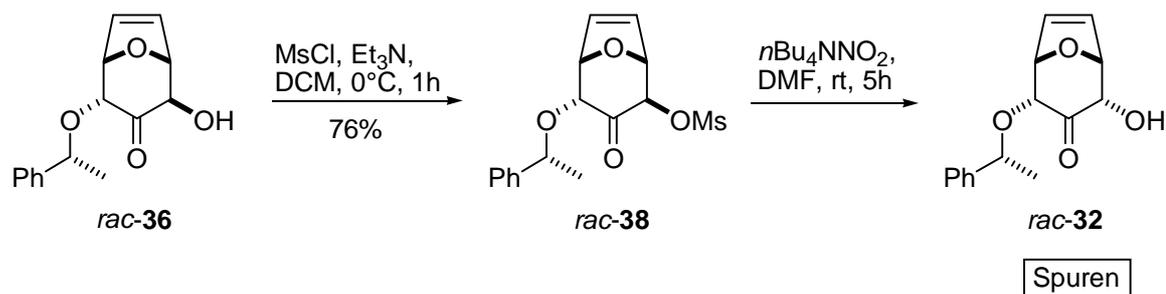
⁷⁶ Fürstner, A.; Konetzki, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5721; s. a. Binkley, R. W. *J. Carbohydrate Res.* **1994**, 13(1), 111; Albert, R.; Dax, K.; Link, R. W.; Stütz, A. E. *Carbohydrate Res.* **1983**, 118, C5; sowie darin zitierte Literatur.

als überaus instabil und zersetzte sich binnen Minuten nach der Isolierung.⁷⁷ Der Versuch, das Triflat *in situ* zu substituieren, führte zu einem komplexen Produktgemisch, aus dem der invertierte Alkohol nicht isoliert werden konnte.



Schema 2.20 Orientierende Versuche zur S_N2-Reaktion mit Nitrit

Zwar ist im Allgemeinen die Verwendung des Triflats gegenüber anderen Fluchtgruppen überlegen, dessen hohe Instabilität machte jedoch ein Ausweichen auf weniger reaktive Fluchtgruppen unumgänglich. Aus diesem Grund wurde das Mesylat untersucht. Dessen Darstellung gelang in 76% Ausbeute (nicht optimiert). Die Handhabbarkeit dieser Verbindung war deutlich weniger kompliziert, da das Mesylat ausreichende Stabilität zeigte. Unter den Bedingungen zur nucleophilen Substitution mit dem Nitritanion allerdings zersetzte sich die Verbindung langsam; der invertierte Alkohol konnte nur in Spuren isoliert werden.



Schema 2.21 Inversionsversuche durch S_N2-Reaktion mit Nitrit

Auf Grund der Instabilität der untersuchten Verbindungen *rac-37* und *rac-38* (die spätestens unter den Reaktionsbedingungen zur Inversion zum Tragen kam) wurde eine weitere Evaluierung dieser Methode nicht in Erwägung gezogen.

Oxidations-Reduktions-Strategie: Zur Etablierung der äquatorialen Hydroxyfunktion an C4 könnte alternativ zur Inversionsstrategie eine Oxidations-Reduktions-Strategie anvisiert werden. Hierbei würde die Alkoholfunktion zunächst zum Keton oxidiert und anschließend

⁷⁷ Ein direkt nach der Isolierung gemessenes ¹H-NMR-Spektrum zeigt, daß es sich um die gewünschte Verbindung handelt.

diastereoselektiv reduziert. Dies könnte direkt an der α -Hydroxycarbonylverbindung (Strategie A) oder nach Umfunktionalisierung an der C3-Carbonylfunktion (Strategie B) erfolgen.

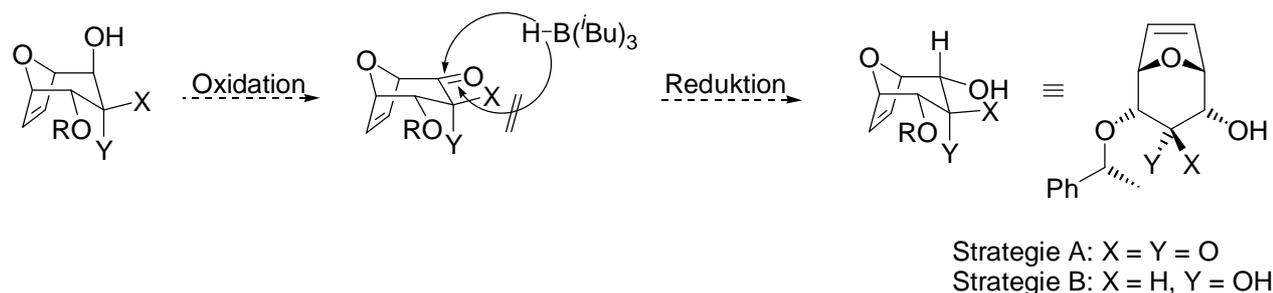
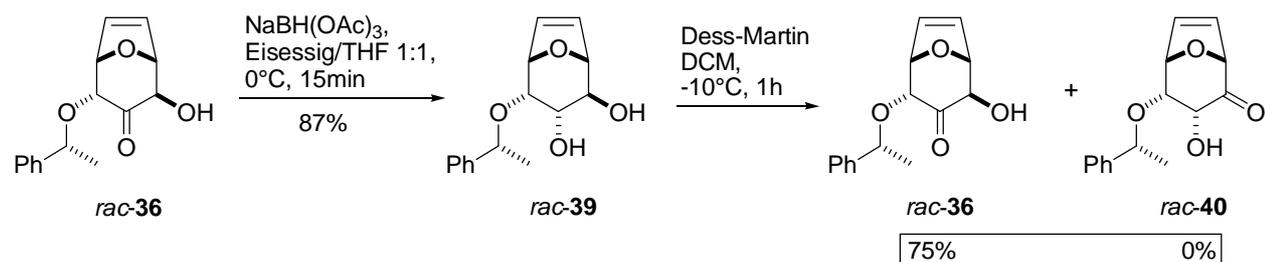


Abb. 2.7 Diastereoselektive Reduktion

Die direkte Oxidation des α -Hydroxyketons *rac*-**36** zum α -Dicarbonyl, wie sie in Abbildung 2.7 als Strategie A wiedergegeben ist, wurde zunächst untersucht. Für derart empfindliche Systeme ist die Dess-Martin-Oxidation⁷⁸ das Mittel der Wahl. Die α -Dicarbonylverbindung konnte jedoch nicht isoliert werden.

Alternative B folgend wurde die Carbonylfunktion an C3 zum Alkohol reduziert. Die Reduktion mit Natriumtriacetoxyborhydrid führte in vollständiger Selektivität zum axialen Alkohol an C3.⁷⁹ Die anschließende Oxidation des Diols mit einem Äquivalent Dess-Martin-Reagenz liefert jedoch vollkommen selektiv das Edukt zurück, die Hydroxygruppe an C4 blieb unberührt.



Schema 2.22 Untersuchungen zur Oxidations-Reduktions-Strategie

Zur Oxidations-Reduktions-Strategie sind noch zahlreiche Varianten möglich.⁸⁰ Insbesondere im Falle der Alternative B sollte bei Verwendung von Schutzgruppen die Umwandlung zu Verbindung *rac*-**40** durchaus möglich sein. Dies hätte allerdings eine unökonomische Synthese zur Folge, bei der die Gesamtsequenz durch die hohe Anzahl an Schutzgruppenoperationen dominiert wäre.

Epimerisierung zum äquatorialen Alkohol: Im weiteren Verlauf der Arbeiten wurde eine einfache Equilibrierung der axialen Hydroxygruppe untersucht. Die basenkatalysierte Equilibrierung einer freien Hydroxygruppe war I. C. Rose in einem Analogiefall mit Hilfe der Schwesinger-Base⁸¹ (P_2 -Et-Phosphazen-Base) gelungen.⁸² Die Anwendung der beschriebenen Reaktionsbedingungen auf das Hydroxyketon *rac*-**36** führte jedoch zur schnellen Zersetzung des Eduktes. In einer systematischen Untersuchung wurden die Base und Reaktionsbedingungen

⁷⁸ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156; Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; Meyer, S. D; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.

⁷⁹ Zur diastereoselektiven Reduktion am geschützten Hydroxyketon, vgl.: Dunkel, R. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**; und Mentzel, M. *Dissertation* in Vorbereitung, Universität Hannover **1999**.

⁸⁰ Vgl. hierzu auch: Dunkel, R. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

⁸¹ Schwesinger, R.; Schlemper, H. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1837.

⁸² Rose, I. C. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**.

variiert. Die Experimente wurden sowohl am freien Hydroxyketon als auch unter Verwendung verschiedener Schutzgruppen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.5 zusammengefaßt.

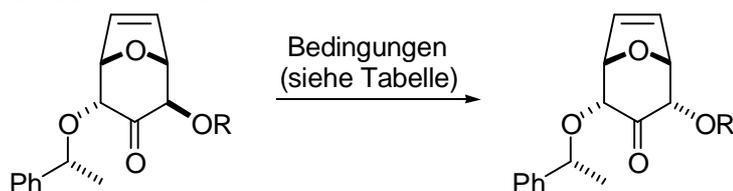


Tabelle 2.5 Untersuchung zur Equilibrierung der Hydroxygruppe an C4

Eintrag	R	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	H	P ₂ -Et ^a	THF	rt	0.2	Zersetzung
2	H	Imidazol	Dioxan/H ₂ O (2 : 1)	95	40	keine Reaktion
3	H	DBU	neat	60	18	Zersetzung
4	H	DBU	THF	Rückfluß	8	Zersetzung ^b
5	H	K ₂ CO ₃	THF	rt	120	kein Umsatz
6	TES	DBU	neat	rt bis 55	5	Zersetzung
7	Ac ^c	SiO ₂	DCM	Rückfluß	5h	keine Reaktion
8	Ac	TFA	THF/H ₂ O (1 : 1)	rt	2h	Zersetzung
9	Ac	KO ^t Bu	THF	rt	0.2	Zersetzung
10	Ac	DBU	THF	Rückfluß	7	7 ^d

^a Schwesinger-Base. ^b Es wurden Spuren des gewünschten Produktes gebildet, das sich jedoch unter den Reaktionsbedingungen zersetzte. ^c Das Acetat wurde unter Standardbedingungen aus dem Hydroxyketon in 73% Ausbeute hergestellt (vgl. Exp. Teil). ^d Neben dem gewünschten Produkt wurde deutliche Zersetzung beobachtet.

Die zum Teil schon unter recht milden Bedingungen beobachtete Zersetzung des Startmaterials gibt einen deutlichen Hinweis auf die Empfindlichkeit der Substrate. Einzig im Falle des Acetates (Tabelle 2.5, Eintrag 10) konnte das gewünschte Produkt in geringer Ausbeute erhalten werden.

In Fortführung dieser Arbeiten untersuchte H. Reuter zunächst detaillierter das Acetat und das Trichloracetat. Auch diese Ansätze führten nicht zu befriedigenden Ergebnissen. Erst beim Wechsel auf das sterisch anspruchsvolle Pivalat gelang schließlich die Equilibrierung zum äquatorialen Produkt.⁸³ Nach Optimierung durch M. Mentzel konnte das gewünschte Produkt in guten Ausbeuten isoliert werden. Die Verwendung von Ultraschall erwies sich als essentiell. Als Base wurde DBU in Acetonitril eingesetzt. In der Folge gelang auch die diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion zur axialen Hydroxyfunktion und die nachfolgende Inversion an diesem Zentrum.⁸⁴ Hiermit ist der prinzipielle Zugang zum β -C-Talosid und β -C-Idosid gelungen. Die sich anschließende ozonolytische Spaltung der Ethenobrücke und einige Schutzgruppen-Transformationen sollten schließlich die vollständig differenzierten *cis*-C-Glycoside der Hexosen liefern.

Basierend auf der asymmetrischen [4+3] Cycloaddition konnte in diesem Abschnitt ein erster Ansatz für deren Anwendung aufgezeigt werden. Im Zentrum der folgenden Kapitel steht die Entwicklung einer Synthese des marinen Naturstoffs Bryostatin 1. Zur Synthese des C-Fragmentes stellt auch hier das Produkt der asymmetrischen [4+3] Cycloaddition den Schlüssel dar.

⁸³ Reuter, H., unveröffentlichte Ergebnisse.

⁸⁴ Mentzel, M., unveröffentlichte Ergebnisse.

3. Bryostatin 1: Synthesestrategie

3.1 Polyacetat versus Polypropionat

Die genaue Auffächerung des Bryostatin-Makrolides verdeutlicht dessen strikten Polyacetat-Aufbau.

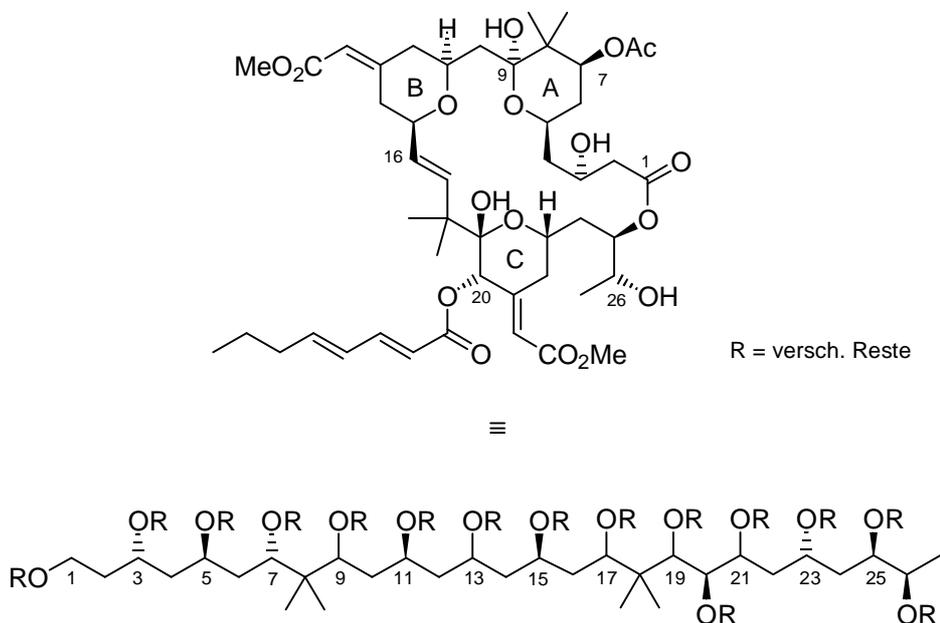


Abb. 3.1 Polyacetat-Aufbau des Bryostatingerüsts

Für die Synthese derartiger Polyketide⁸⁵ bietet die asymmetrische Aldolreaktion, im Gegensatz zum Polypropionat-Typ, keinen wirkungsvollen Ansatz.⁸⁶ Methoden, die bei α -substituierten chiralen Enolaten hervorragende Stereoselektivitäten liefern,⁸⁷ scheitern im Allgemeinen beim Fehlen dieser Substituenten. Dies ist auf mangelnde Repulsionen im Zimmermann-Traxler-Übergangszustand⁸⁸ oder das Ausweichen auf bootartige Übergangszustände⁸⁹ zurückzuführen. Um dieses Problem zu umgehen, können α -Substituenten reversibel eingeführt werden, jedoch muß die auf diese Weise wiedergewonnene Kontrolle durch zusätzliche Schritte erkaufte werden.⁹⁰

Einen Fortschritt zur Lösung der Polyacetat-Problematik lieferte die Verwendung chiraler Lewis-Säuren in Mukaiyama-Aldolreaktionen. Um hier jedoch gute Stereoselektivitäten erzielen

⁸⁵ Zur Biosynthese von Polyketiden, vgl.: Barton, D. H. R.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O., Eds. *Comprehensive Natural Product Chemistry Vol. 1*, Sankawa, U. Vol. Ed., Elsevier **1999**.

⁸⁶ Eine Übersicht zu dieser Problematik findet sich in: Braun, M. *Angew. Chem.* **1987**, 99, 24; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 24.

⁸⁷ Ausgewählte Beispiele zur erfolgreichen Polypropionat-Aldolreaktion: a) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663; b) Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3448; c) Oppolzer, W.; Darcel, D.; Rochet, P.; Rosset, S.; DeBrabander, J. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1319; sowie die jeweils darin zitierte Literatur.

⁸⁸ Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109; Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1.

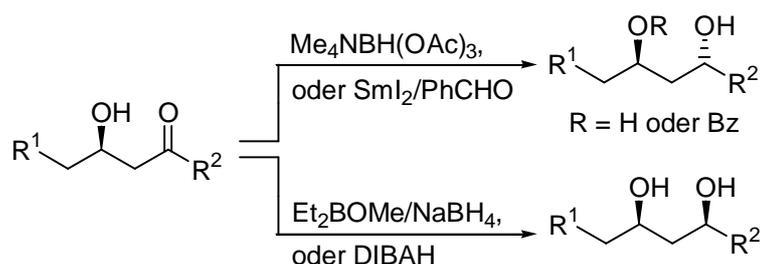
⁸⁹ Heathcock, C. H. in: *Asymmetric Synthesis Vol. 3, Part B*, Morrison, J. D., Ed., Academic Press, New York **1984**.

⁹⁰ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.

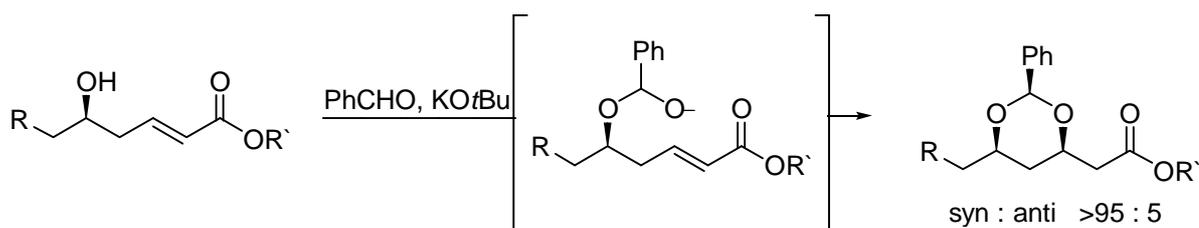
zu können, unterliegt man strengen Limitationen bezüglich der Aldehydkomponente.⁹¹ Dies gilt letztlich auch für die von Evans *et al.*⁹² bzw. Paterson *et al.*⁹³ entwickelten 1,5-kontrollierten Aldolreaktionen.

Die begrenzte Anwendbarkeit der asymmetrischen Aldolreaktion zum Aufbau von Polyacetat-Bausteinen führte zur Entwicklung neuer Methoden.⁹⁴ Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die diastereoselektive Reduktion von β -Hydroxyketonen,⁹⁵ die von Evans *et al.* entwickelte intramolekulare Michael-Addition von Hemiacetal-Alkoxiden,⁹⁶ die (auch sequentiell mögliche) Dithian-Epoxid-Kupplung⁹⁷ und die diastereoselektive Alkylierung lithierter Cyanhydrinacetone, die in der Arbeitsgruppe von Rychnovsky⁹⁸ entwickelt wurde.

Diastereoselektive Reduktion von β -Hydroxyketonen:



Intramolekulare Michael-Addition von Hemiacetal-Alkoxiden nach Evans *et al.*:



⁹¹ 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; f) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814.

⁹² Evans, D. A.; Coleman, P. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 788.

⁹³ Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585.

⁹⁴ Bezüglich der bis 1990 entwickelten Methoden vgl.: Oishi, T.; Nakata, T. *Synthesis* **1990**, 635; eine Übersicht über neuere Methoden findet sich in: Schneider, C. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1445.

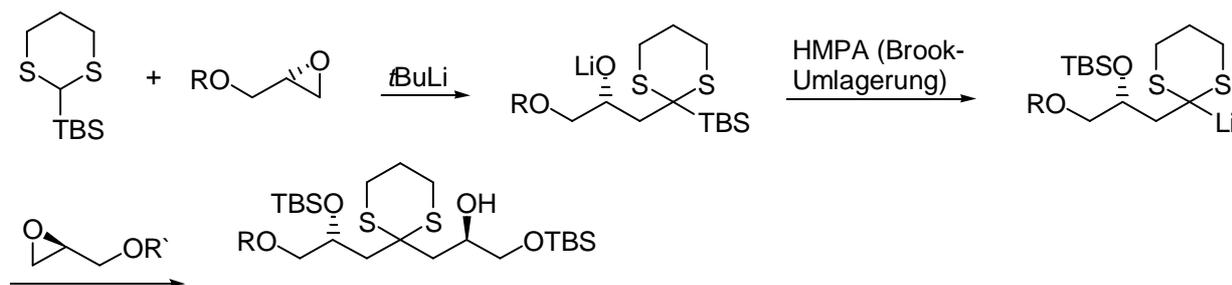
⁹⁵ Zur diastereoselektiven Reduktion zu 1,3-syn-Diolen siehe: a) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2233; Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 155; b) Kiyooka, S.; Kuroda, H.; Shimasaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3009. Zur selektiven 1,3-anti-Reduktion siehe: a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560; b) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447.

⁹⁶ Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446.

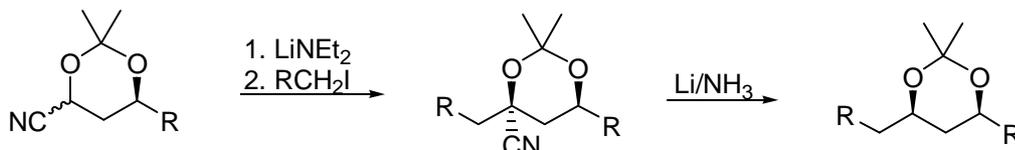
⁹⁷ Merifield, E.; Steel, P. G.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1826; Smith, A. B., III; Boldi, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6925; Smith, A. B., III; Condon, S. M.; McCauley, J. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 35.

⁹⁸ Rychnovsky, S. D.; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1753; Rychnovsky, S. D.; Khire, U. R.; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2058; Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12360.

Sequentielle Dithian-Epoxid-Kupplung nach A. B. Smith *et al.*:



Alkylierung lithierter Cyanhydrinacetonide nach Rychnovsky *et al.*:



Schema 3.1 Neuere Strategien zum Aufbau von Polyacetat-Bausteinen

All diesen Strategien ist jedoch gemein, daß auf bereits im Substrat vorhandene stereogene Zentren zurückgegriffen wird, die zum Teil erst aufwendig eingeführt werden müssen. Außerdem sind in einigen Fällen lediglich entweder die 1,3-*syn*- oder die 1,3-*anti*-Diole zugänglich. Ferner ist häufig die Einführung differenzierter Schutzgruppen nicht möglich.

Eine genaue Analyse zeigt, daß die erzielten Selektivitäten stets durch *in situ* erzeugte *Intramolekularisierung* erreicht werden. In cyclischen 6-Ring-Übergangszuständen findet der Transfer der stereochemischen Information statt. In adäquaten cyclischen Systemen ist die selektivitätsbestimmende Orientierung bereits in idealer Weise vorgegeben. Insbesondere gilt dies für die noch rigideren bicyclischen Systeme (vgl. hierzu z. B. auch den [3.3.0]-Trick). Dementsprechend weisen Transformationen an bicyclischen Systemen stets eine überaus hohe Substratkontrolle auf. Durch den darüber hinaus bereits vorhandenen 1,3-Funktionsgruppenabstand bieten 8-Oxabicyclo[3.2.1]ketone (Abb. 3.2) einen leichten Zugang zu Polyacetat-Bausteinen, wobei prinzipiell alle Stereoisomere vollkommen selektiv darstellbar sind.

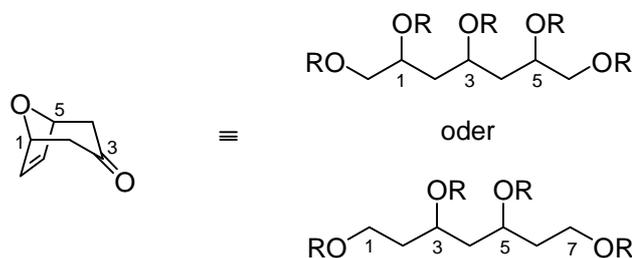


Abb. 3.2 Polyacetat-Bausteine aus [4+3] Cycloaddukten

Derartige bicyclischen Systeme sind leicht durch [4+3] Cycloadditionen zugänglich.⁹⁹ Durch oxidative Spaltung der Ethenobrücke sind bicyclische Lactone erhältlich, für deren Öffnung inzwischen vielseitige Methoden entwickelt wurden (vgl. Kap. 4 und 5). Das Paradebeispiel für

⁹⁹ Übersichtsartikel zu [4+3] Cycloadditionen finden sich u. a. in: a) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1973**, 85, 877; b) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, 29, 163; c) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 29; d) Mann, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4611; e) Hosomi, A.; Tominga, Y. *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 5*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds., Pergamon: Oxford **1991**, 593; f) Lautens, M. *Top. Curr. Chem.* Metz, P., Ed., Springer: Berlin **1997**, 190, 1; g) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. React.* **1997**, 51, 351.

den Aufbau eines C₇-Polyacetat-Bausteins aus einem [4+3] Cycloaddukt wurde von T. F. J. Lampe im Zuge seiner Dissertation bearbeitet (vgl. auch Kap. 4.2).¹⁰⁰

3.2 Retrosynthetische Analyse

Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über die in der Arbeitsgruppe von Professor H. M. R. Hoffmann angestrebte Totalsynthese von Bryostatin 1.¹⁰¹ Bei Betrachtung des Gesamtmoleküls fallen zunächst zwei naheliegende Schnittstellen ins Auge: die Makrolacton-Bindung zwischen der C1-Carbonylgruppe und der Hydroxyfunktion an C25, sowie die *E*-konfigurierte Doppelbindung zwischen C16 und C17 (Abb. 3.3).¹⁰² Nach Julia-Typ-Olefinierung eines Sulfons an C17 mit einem Aldehyd an C16 also, könnte das Bryopyran-Gerüst schließlich durch Makrolactonisierung generiert werden. Dieser Retrosyntheseschritt liefert die Nordhälfte (A/B-Segment) und die Südhälfte (C-Segment) in vergleichbarer Komplexität:

- Nordhälfte (A/B-Segment): C1-C16, 6 Stereozentren, eine *E*-konfigurierte, exocyclische Doppelbindung
- Südhälfte (C-Segment): C17-C27, 5 Stereozentren, eine *E*-konfigurierte, exocyclische Doppelbindung

Die Nordhälfte läßt sich weiter durch Schneiden zwischen C9 und C10 in das A- und das B-Fragment zergliedern. Der Aufbau dieser Bindung könnte durch Generierung eines Carbanions (Umpolung eines FN2-Bausteines) an C9 und anschließende Umsetzung mit dem B-Fragment, das eine Fluchtgruppe an C10 trägt, erreicht werden.

A-Segment: Zur Synthese des C1-C9-Bausteines bieten sich nun zwei verschiedene Wege an: Schneiden der C2/C3-Bindung (Einführung einer Essigsäure-Einheit) oder der C7/C8-Bindung (Einführung einer *iso*-Buttersäure-Einheit). Im ersten Fall resultierte somit ein C₇-Segment, das auf das bicyclische Lacton **A1**, welches bereits die geminale Dimethylgruppe trägt, zurückgeführt werden kann. Dieses könnte in enantiomerenreiner Form aus dem racemischen Bicyclus *rac*-**41** durch asymmetrische Hydroborierung und anschließende oxidative Spaltung der C₂-Brücke dargestellt werden. Wird jedoch die C7/C8-Bindung im A-Segment geschnitten, so gelangt man zu einem C₂-symmetrischen Polyacetat-Baustein. Nach Oxidation an einem der beiden Termini zum Aldehyd könnte dann ein Esterenolat des *iso*-Buttersäureesters eingeführt und somit die Synthese des A-Segmentes vervollständigt werden. Der C1-C7-Baustein ließe sich auf das bicyclischen Lacton **A2** zurückführen, das seinerseits aus dem *meso*-Bicyclus *meso*-**30** über die bereits beschriebene Reaktionssequenz darstellbar sein sollte.

¹⁰⁰ Lampe, T. F. J. *Dissertation*, Universität Hannover **1996**; s. a. Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931.

¹⁰¹ Wie bereits in Kapitel 1.1 erwähnt, unterscheiden sich die meisten der inzwischen 19 Vertreter der Bryostatine bezüglich der Estergruppen an den Hydroxyfunktionen an C7, C20 und C26. In Bryostatin 1 sind alle drei Funktionen mit unterschiedlichen Gruppen besetzt. Aus diesem Grund stellt die Synthese von Bryostatin 1 die höchsten Anforderungen an die Synthese- und besonders die Schutzgruppen-Strategie.

¹⁰² Die beiden bisher publizierten Totalsynthesen beruhen auf denselben Schnittstellen: a) Kageyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407; b) Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526.

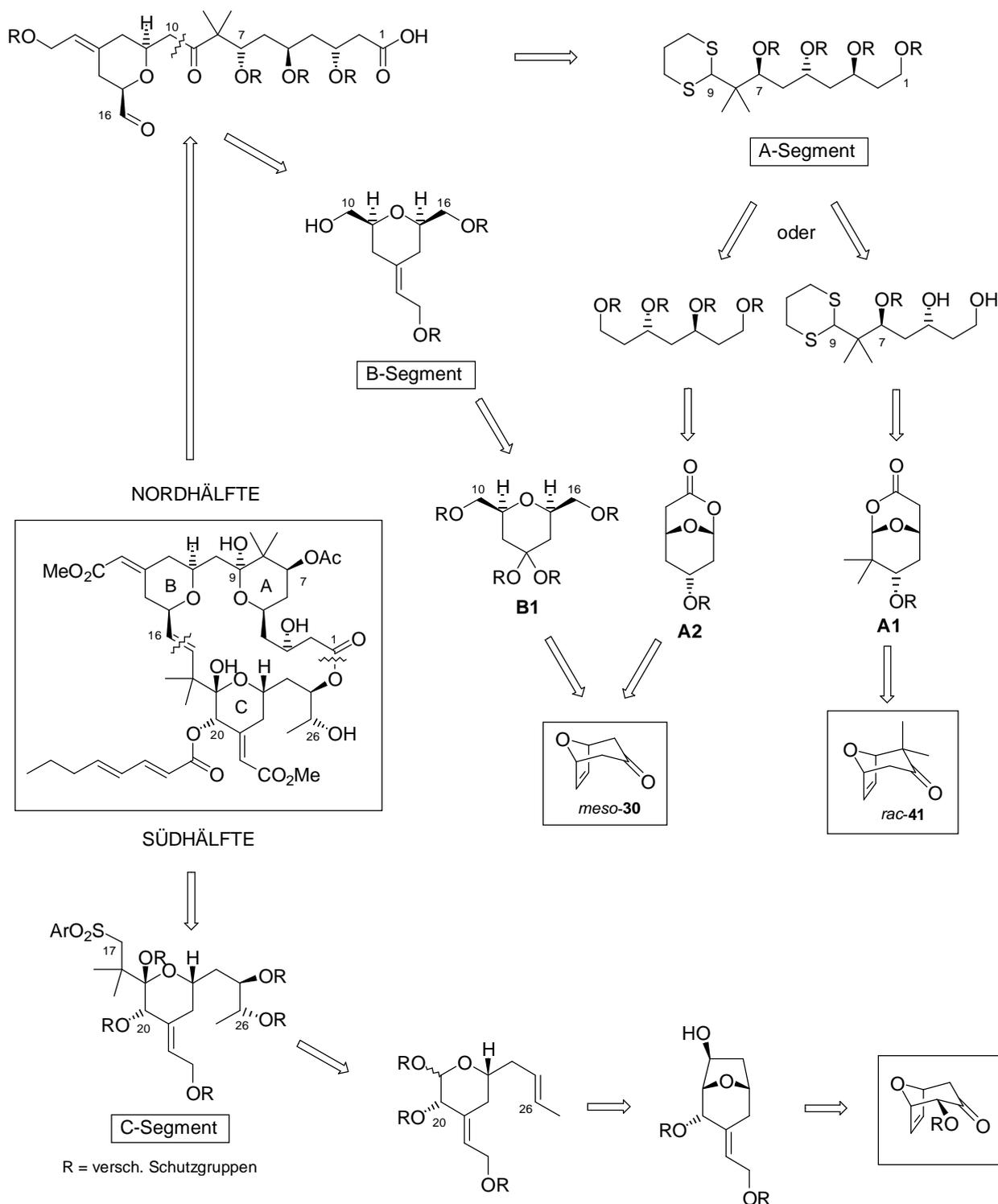


Abb. 3.3 Bryostatin 1: Retrosynthetische Analyse

B-Segment: Die exocyclische Doppelbindung im C10-C16-Baustein sollte über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung mit nachfolgender Reduktion zum Allylalkohol und anschließender Schützung einführbar sein. Zur Desymmetrisierung der Verbindung **B1** könnten enzymatische Methoden Anwendung finden. Die Vorstufe hierfür würde der *meso*-Bicyclus *meso-30* bilden, der - nach Schutz der Carbonylfunktion - über eine einfache Ozonolyse mit nachfolgender Reduktion in das entsprechende Diol überführbar sein sollte. Dieses bzw. das korrespondierende Diacetat **B1** könnte anschließend unter Verwendung von Esterasen bzw. Lipasen zum chiralen Monoester umgesetzt werden.

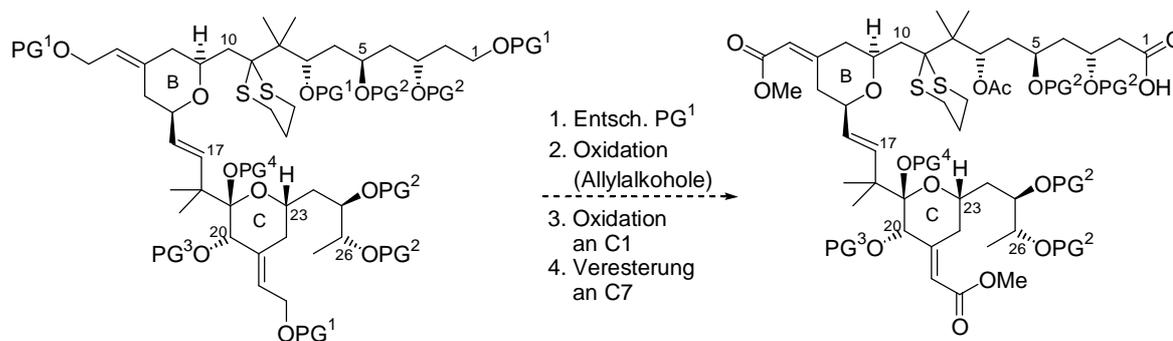
Wie in Abbildung 3.3 gezeigt, sollte sich auch die hochfunktionalisierte Südhälfte von Bryostatin prinzipiell auf ein [4+3] Cycloaddukt zurückführen lassen. Eine detaillierte retrosynthetische Analyse dieses Segmentes ist in Kapitel 5.1 beschrieben.

3.2 Schutzgruppenkonzept und finale Synthesestrategie

“Schutzgruppen sind so unvermeidlich wie Steuern zahlen oder der Tod.”¹⁰³ Dies gilt besonders für die Synthese komplexer Verbindungen, bei der außerdem die Orthogonalität und Konvergenz bestimmter Schutzgruppen berücksichtigt werden muß.¹⁰⁴ Im Falle der Totalsynthese von Bryostatin 1 sind zwischenzeitlich mit bis zu 11 Schutzgruppen involviert, die zum Teil selektiv entfernt werden müssen. In diesem Abschnitt wird das Gesamt-Schutzgruppenkonzept anhand der finalen Synthesestrategie diskutiert. Die Schutzgruppenstrategien zur Synthese der Einzelfragmente müssen sich diesen Anforderungen unterordnen. Falls nicht anders möglich, müssen nach Fertigstellung der einzelnen Segmente die Schutzgruppen an das Gesamtkonzept angeglichen werden.

In den folgenden Abbildungen sind die Schutzgruppen durch PG¹ bis PG⁵ abgekürzt. Die Indizes entsprechen der Reihenfolge, in der die Schutzgruppen wieder abgespalten werden müssen; dabei muß es sich selbstverständlich nicht um identische, sondern lediglich um konvergent abspaltbare Schutzgruppen handeln. PG¹ muß sich also z. B. selektiv in Gegenwart von PG² abspalten lassen.¹⁰⁵

Nach erfolgter Kupplung des A/B-Fragmentes (vgl. Kap. 4.3) mit der Südhälfte müssen zunächst die Schutzgruppen PG¹ entfernt werden. Anschließend könnten selektiv die Allylalkohole an C13 und C21 zum Methylester oxidiert werden.¹⁰⁶ Der primäre Alkohol an C1 könnte dann zur Säure oxidiert werden, und schließlich die - nun einzig freie - Hydroxyfunktion an C7 acetyliert werden.



Schema 3.2 Einstellung des Oxidationsstatus und Einführung des C7 Esters

Nach der Freilegung der Carbonylfunktion an C9 durch Dethioetalisierung könnten schließlich auch die Schutzgruppen PG² entfernt werden. Hierbei wäre es von Vorteil, wenn sich diese Schutzgruppen in saurer methanolischer Lösung abspalten ließen. Dies hätte die spontane

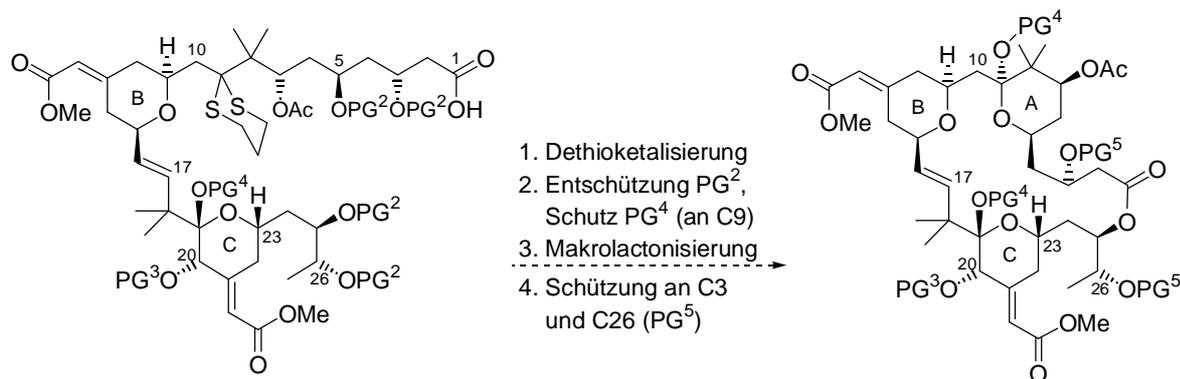
¹⁰³ Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Thieme Verlag, Stuttgart **1994**.

¹⁰⁴ Ein Übersichtsartikel zu Schutzgruppenstrategien in der Organischen Synthese findet sich in: Schellhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2193.

¹⁰⁵ Dies gilt nicht zwangsläufig für alle “höheren” Schutzgruppen. Insbesondere die temporäre Schutzgruppe PG⁵ wird erst nach Abspaltung von PG¹ und PG² eingeführt und könnte somit problemlos inkompatibel mit diesen Schutzgruppen sein.

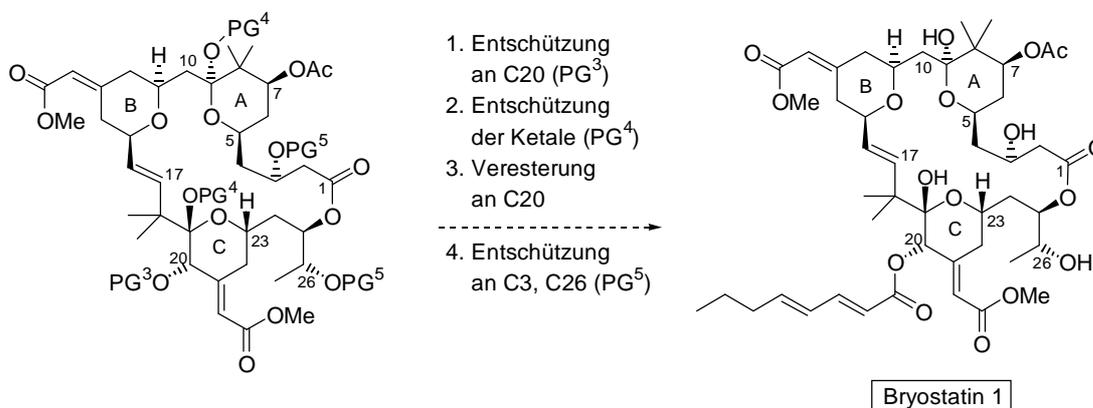
¹⁰⁶ Ley, S. V. “Oxidation” in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7, Trost, B. M.; Fleming, I., Ed., Pergamon Press, NY **1991**; s. a.: Lee, R. A.; Donald, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3857.

Cyclisierung des A-Ringes und dessen *in situ* Schützung als anomeres Ketal (PG⁴) zur Folge.¹⁰⁷ Die anschließende Makrolactonisierung sollte dann unter den von Masamune *et al.* beschriebenen Bedingungen¹⁰⁸ selektiv an C25 (in Gegenwart der freien Hydroxygruppe an C26) möglich sein.



Schema 3.3 Umschützung und Makrolactonisierung

Nach temporärer Schützung der Alkohole an C26 und C3 (durch PG⁵) müßte dann die Schutzgruppe PG³ an C20 selektiv entfernt werden. Nach den Erfahrungen aus den beiden Totalsynthesen müßte nun zunächst das Ketal an C19 (und damit auch das an C9) entfernt werden.¹⁰⁹ Eine spätere Entschützung unter Freilegung des Halbketals ist bei Anwesenheit einer Estergruppe an C20 nicht mehr möglich.¹¹⁰ Anschließend könnte die Hydroxygruppe an C20 dann mit der Octadiensäure (Seitenkette: Bryostatin 1) verestert werden. Die Totalsynthese könnte schließlich durch die Entschützung der Schutzgruppen PG⁵ an C3 und C26 abgeschlossen werden.



Schema 3.4 Einführung der Seitenkette und finale Entschützung

Nach Verknüpfung der Nord- und Südhälfte verbleiben somit noch zwölf Schritte bis zur Fertigstellung der Totalsynthese. Die längste lineare Sequenz der Gesamtsynthese läge somit im Bereich von 35 Stufen. Sie liegt also in der gleichen Größenordnung wie die bereits von Evans *et al.* publizierte Synthese von Bryostatin 2.¹¹¹

¹⁰⁷ Eine derartige Reaktionsfolge ist im Falle des A-Segmentes, im Gegensatz zum C-Fragment, leicht möglich; vgl. hierzu: Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.

¹⁰⁸ Kageyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407.

¹⁰⁹ Alternativ könnten PG³ und PG⁴ auch in einem Schritt entschützt werden, sofern hierfür entsprechende Bedingungen gefunden werden können.

¹¹⁰ Kageyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407.

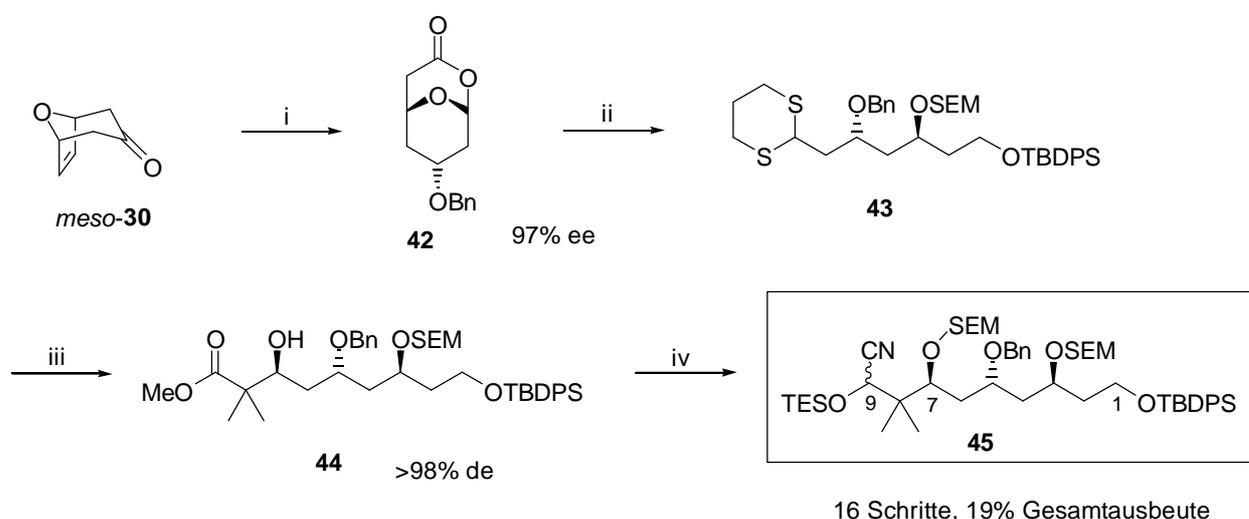
¹¹¹ Evans *et al.* benötigten 37 Stufen (längste lineare Sequenz) bei einer Gesamtausbeute von 0.07%.

4. Synthese des A/B-Segmentes

Im Zuge der Arbeiten zur Totalsynthese von Bryostatin 1 im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann, ist bereits die Synthese der Nordhälfte (C1-C16) gelungen. Im folgenden Abschnitt soll diese kurz zusammengefaßt werden.

4.1 Das A-Fragment

Ausgehend vom *meso*-Bicyclus *meso*-**30** gelang T. F. J. Lampe und O. Gaertzen die Synthese des A-Fragmentes¹¹² in 16 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 19%.¹¹³ Die Schlüsselschritte dieser Synthese bilden die asymmetrische Hydroborierung¹¹⁴ (*meso*-Trick), die saure Öffnung zum Thioacetal **43** und die asymmetrische Aldolreaktion, durch die das Stereozentrum an C7 etabliert wird. Mit dem schließlich an C9 generierten Cyanhydrin erhält man den kupplungsfähigen C1-C9-Baustein.



Bedingungen: i) 1. L-Selectrid[®], THF, 2h, -78°C, dann NaOH, H₂O₂, 1h, rt, 90%; 2. BnBr, NaH, THF, 1h, Rückfluß, 92%; 3. (+)-Ipc₂BH, THF, 7d, -10°C, dann NaOH, H₂O₂, 1h, rt, 90%; 4. PCC, DCM, 16h, rt, 89%; 5. *m*CPBA, NaHCO₃, DCM, o.n., rt, 86%; ii) 1. MeOH, konz. H₂SO₄ (katal.), rt, 99%; 2. HS(CH₂)₃SH, BF₃·OEt₂, DCM, rt, 96%; 3. SEMCl, *i*Pr₂EtN, DCM, 0°C bis rt, 92%; 4. DIBAH, Toluol, -78°C bis 0°C, 95%; 5. TBDPSCI, Imidazol, DMF, rt, 2h, 93%; iii) 1. HgCl₂, HgO, Aceton/H₂O (9:1), 55°C, 4h, 86%; 2. Oxazaborolidinon-Katalysator 30mol%, (TMSO)(CH₃O)CC(CH₃)₂ (2eq.), DCM, -78°C, 79% (borsm); iv) 1. SEMCl, *i*Pr₂EtN, DCM, 0°C bis rt, 90%; 2. DIBAH, Toluol, -78°C bis 0°C; 3. Dess-Martin-Periodinan, DCM, rt, 88% (zwei Schritte); 4. KCN (4eq.), 18-Krone-6 (katal.), TESCl, Et₃N (katal.), DMF, rt, 16h, 79%.

Schema 4.1 Synthese des A-Fragmentes nach T. F. J. Lampe und O. Gaertzen

Eine alternative Synthese dieses Bausteines geht vom racemischen, dimethylierten Bicyclus *rac*-**41** aus. Diese Synthese wurde in Grundzügen von J. M. Weiss untersucht.¹¹⁵ Die Ausarbeitung

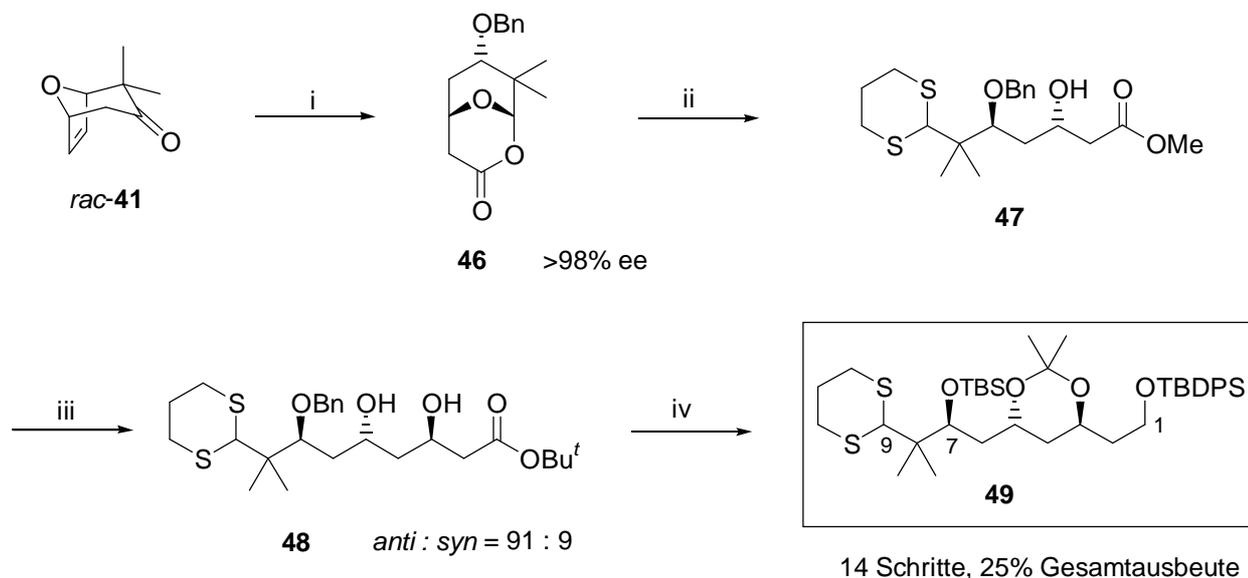
¹¹² Bzgl. neuerer A-Fragmentsynthesen anderer Arbeitsgruppen, vgl.: Hoffmann, R. W.; Stiasny, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4595; Kalesse, M.; Eh, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1776; Kiyooka, S.; Maeda, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3371; Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7540.

¹¹³ Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931; sowie Gaertzen, O. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

¹¹⁴ Brown, H. C.; Brigley, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 486; Brown, H. C.; Singaram, B. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 287, und darin zitierte Literatur.

¹¹⁵ Weiss, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3913.

und Optimierung dieser Synthese wurde von A. Vakalopoulos durchgeführt.¹¹⁶ Resultat dieser Arbeiten ist eine überaus effiziente Synthese des C1-C9-Bausteines. In nur 14 Stufen, bei einer Gesamtausbeute von 25% (trotz Racematspaltung auf der fünften Stufe) konnte A-Fragment dargestellt werden. Wie in der oben beschriebenen Synthese bilden auch hier die asymmetrische Hydroborierung (hier als Racematspaltung) und die saure Öffnung eines cyclischen Methylketals zum Thioacetal **47** die ersten Schlüsselschritte. Das Stereozentrum an C3 wird schließlich nach Claisenkondensation durch diastereoselektive Saksena-Evans-Reduktion¹¹⁷ eingeführt.



Bedingungen: i) 1. L-Selectrid®, THF, 2h, -78°C, dann NaOH, H₂O₂, 1h, rt, 98%; 2. BnBr, NaH, THF, 1h, Rückfluß, 98%; 3. (-)-Ipc₂BH, THF, 3d, -15°C, dann NaOH, H₂O₂, 1h, rt, 92%; 4. PCC, DCM, 16h, rt, 96%; 5. *m*CPBA, NaHCO₃, DCM, 16h, rt, 90%; ii) 1. K₂CO₃, MeOH, 6h, rt, 99%; 2. HS(CH₂)₃SH, BF₃·OEt₂ (3eq.), MeNO₂, -20 bis -15°C, 0.5h, 95%; iii) 1. CH₃CO₂*t*Bu (5eq.), LDA, THF, -78 bis -20°C, 2h, 94%; 2. Me₄NBH(Ac)₃, MeCN/AcOH (1:1), -35°C, 3d, -25°C, 24h, 97%; iv) 1. (CH₃)₂C(OMe)₂, PTSA (katal.), 16h, rt, 88%; 2. LiAlH₄, THF, 0°C bis rt, 2h, 99%; 3. LDBB (10eq.), THF, -78°C bis -50°C, 0.5h, 98%; 4. TBDPSCl, Imidazol, 2h, rt, 99%; 5. TBSOTf, Imidazol, DMF, 60°C, 2h, 98%.

Schema 4.2 Synthese des A-Fragmentes nach J. M. Weiss und A. Vakalopoulos

4.2 Das B-Fragment

Wiederum ausgehend vom *meso*-Bicyclus *meso*-**30**, gelang T. F. J. Lampe die Synthese des B-Fragmentes¹¹⁸ in 12 Stufen.¹¹⁹ Die publizierte Gesamtausbeute von 16% konnte insbesondere durch Verbesserung der Ausbeuten bei der Ketonschätzung (Schritt 1, Schema 4.3) und bei der HWE-Olefinierung auf 40% gesteigert werden.¹²⁰ Die Desymmetrisierung der *meso*-Ausgangsverbindung erfolgt in diesem Fall durch enzymatische Verseifung des Diacetats *meso*-**50**. Besonders bemerkenswert ist die *E*-selektive Einführung der exocyclischen Doppelbindung durch

¹¹⁶ Vakalopoulos, A., unveröffentlichte Ergebnisse.

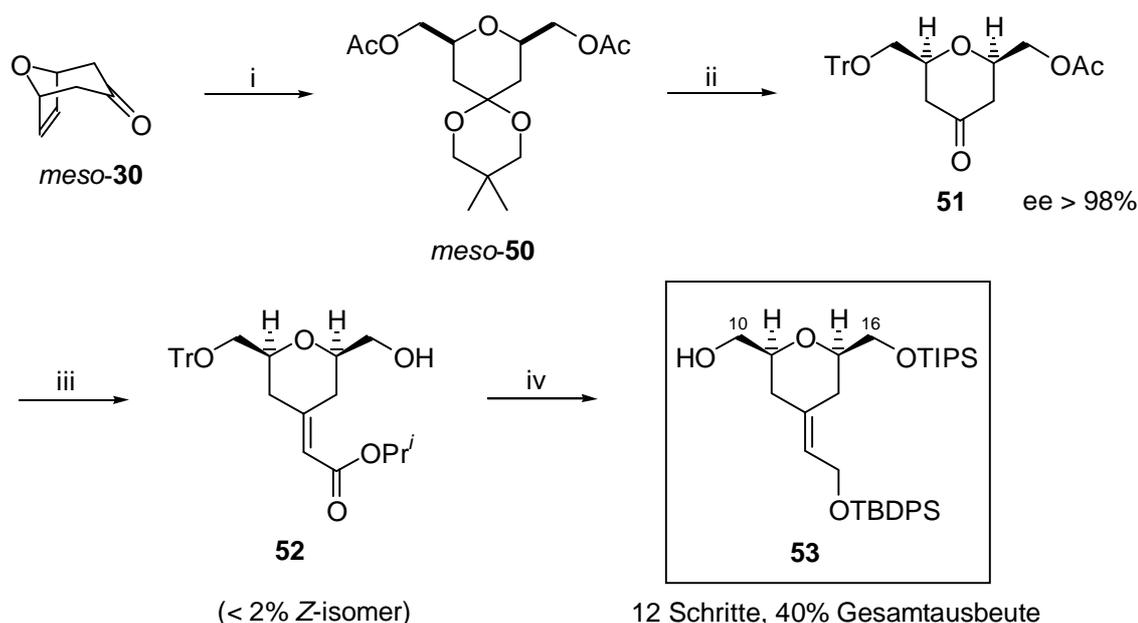
¹¹⁷ Evans, D. A., Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560; Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.

¹¹⁸ Bzgl. neuerer Synthesen dieses Fragmentes, vgl.: Maguire, R. J.; Munt, S. P.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2853; Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.

¹¹⁹ Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R.; Bornscheuer, U. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2889; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695.

¹²⁰ Vakalopoulos, A. unveröffentlichte Ergebnisse.

entfernte Kontrolle (1,5-Abstand) zwischen der Tritylgruppe an C10 und einem sterisch anspruchsvollen Horner-Wadsworth-Emmons-Reagenz.



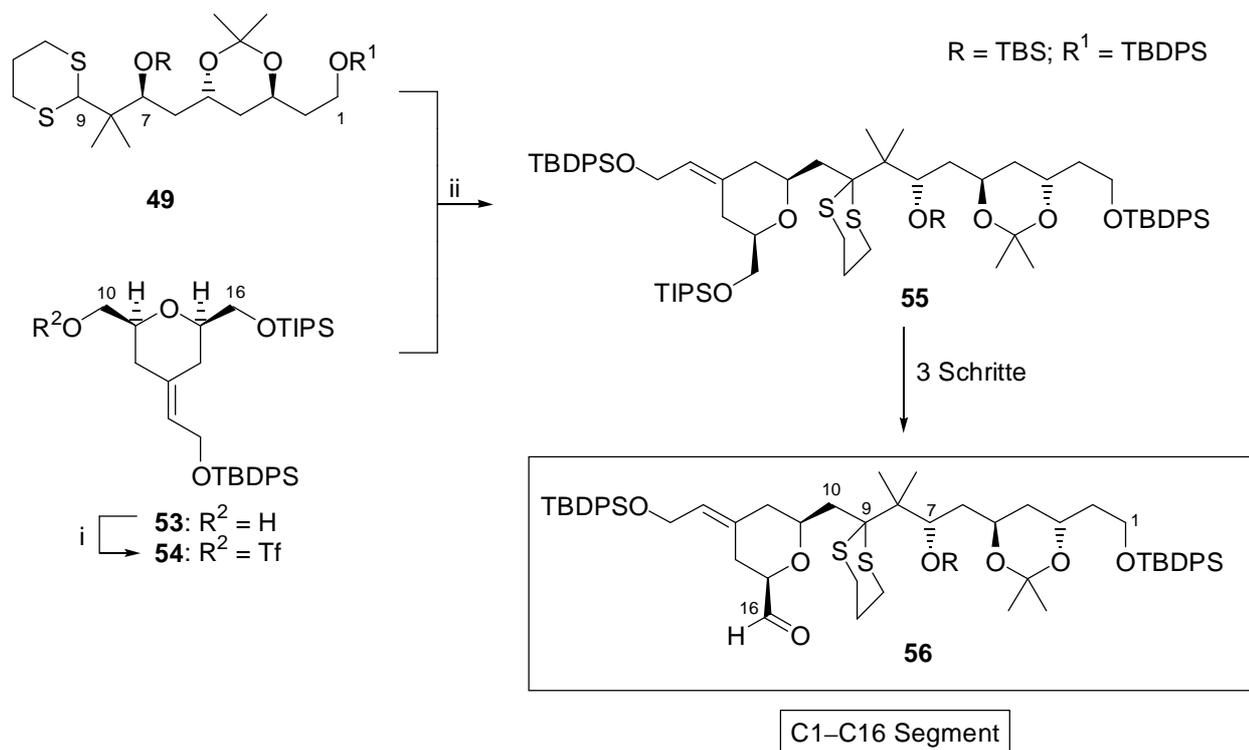
Bedingungen: i) 1. 2-Ethyl-2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxan, PTSA (katal.), 30 bis 55 mmHg, 7d, rt, 75%; 2. O_3 , MeOH/DCM, -78°C bis -20°C , dann NaBH_4 , 1h, -20°C bis rt, 98%; 3. Ac_2O , DMAP (katal.), Pyridin, 5h, rt, 91%; ii) 1. Lipase PS, Toluol/Phosphat-Puffer (1:4), pH 7, 38h, 96%; 2. $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (katal.), Aceton, 24h, rt, 93%; 3. TrCl , Et_3N , DMAP (katal.), DCM, 24h, rt, 84%; iii) 1. K_2CO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, 2h, 0°C , 99%; 2. $(i\text{PrO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2i\text{Pr}$, NaH , Toluol, 7d, -7°C , 99%; iv) 1. TIPS Cl , Imidazol, DMF, 1h, rt, 97%; 2. DIBAH, Toluol, 2h, -65°C bis -20°C , 97%; 3. TBDPSCl, Imidazol, DMF, 1.5h, rt, 93%; 4. ZnBr_2 , DCM/MeOH, 0°C bis rt, 2h, 94%.

Schema 4.3 Synthese des B-Fragmentes

4.3 Verknüpfung der Fragmente

Im weiteren Verlauf der Arbeiten gelang A. Vakalopoulos die Kupplung der beiden Fragmente. Dazu wurde die Hydroxyfunktion an C10 des B-Fragmentes in das Triflat überführt und mit dem Anion des Thioacetals an C9 des A-Fragmentes (durch Deprotonierung mit *t*Butyllithium in Gegenwart von HMPA) umgesetzt. Das Produkt konnte in 62% Ausbeute isoliert werden. In weiteren drei Stufen¹²¹ konnte dieses Segment schließlich in die kupplungsfähige Nordhälfte (C1-C16) umgewandelt werden. Die längste lineare Sequenz bis zu diesem vollständig funktionalisierten C1-C16-Segment beträgt lediglich 18 Stufen.

¹²¹ Vakalopoulos, A., persönliche Mitteilung.



Bedingungen: i) (Tf)₂O, 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methyl-pyridin, DCM, -78°C, 0.3h, 99%; ii) *t*BuLi, THF/HMPA, -78°C, 5 min, dann **54**, -78°C bis -50°C, 0.5h, 62%.

Schema 4.4 Vervollständigung der Synthese der Nordhälfte von Bryostatin 1

Über die Aldehyd-Funktion an C16 sollte die Nordhälfte nun, *via* Julia-Typ-Olefinierung, verknüpfbar mit einem Sulfon an C17 (der Südhälfte) sein. Die verwendeten Schutzgruppen stimmen mit dem in Kapitel 3.3 diskutierten Gesamtkonzept überein.

5. Synthese des C-Fragmentes von Bryostatin I

In Kapitel 3.2 wurde gezeigt, wie sich das Bryostatin-Gesamtgerüst durch Schneiden an der Lactonbindung und der C16/C17-Doppelbindung auf die Nord- und die Südhälfte (C-Fragment) zurückführen läßt. Basierend auf diesen Überlegungen soll nun zunächst die retrosynthetische Zerlegung des C-Fragmentes folgen. Im Anschluß daran werden die Arbeiten zur Synthese dieses Fragmentes diskutiert.¹²²

5.1 Retrosynthetische Analyse

Das C25/C26-*syn*-Diol in **A1** sollte sich durch asymmetrische Dihydroxylierung eines *E*-konfigurierten Alkens an dieser Position darstellen lassen. An der C17-C27-Einheit **A2** wird deutlich, daß sich das C-Fragment durch drei Schnittstellen auf das C19-C25-Kernsegment **A4** (ein C₇-Baustein) reduzieren läßt. Die Reihenfolge, in der diese drei C₂-Bausteine in das Kernsegment eingebaut werden, ist dabei prinzipiell beliebig. Insbesondere die Einführung der exocyclischen Doppelbindung an C21 könnte entweder zu einem sehr frühen Zeitpunkt oder auf einer späten Stufe der Synthese etabliert werden. In Abbildung 5.1 sind beide Varianten berücksichtigt. Eine effiziente Synthese (möglichst wenig Schutzgruppenoperationen) würde ausgehend von der Kerneinheit **A4** dann zunächst eine *E*-selektive Olefinierungsreaktion zum Aufbau der C25/C26-Doppelbindung vorsehen. Der verbleibende C2-Baustein könnte dann über die Anlagerung eines *iso*-Buttersäure-Esterenolates an eine Carbonylfunktion an C19 erfolgen. Die Esterfunktion an C17 könnte schließlich in einer Reaktionsfolge aus Reduktion, Überführung des primären Alkohols in eine Fluchtgruppe, nucleophile Substitution mit einem Thiolat und abschließende Oxidation des Thioethers zum Sulfon eine kupplungsfähige Funktionalität liefern. Den Abschluß der Synthese des C-Fragments würde, wie bereits erwähnt, die asymmetrische Dihydroxylierung und gegebenenfalls die Einführung der exocyclischen Doppelbindung bilden.

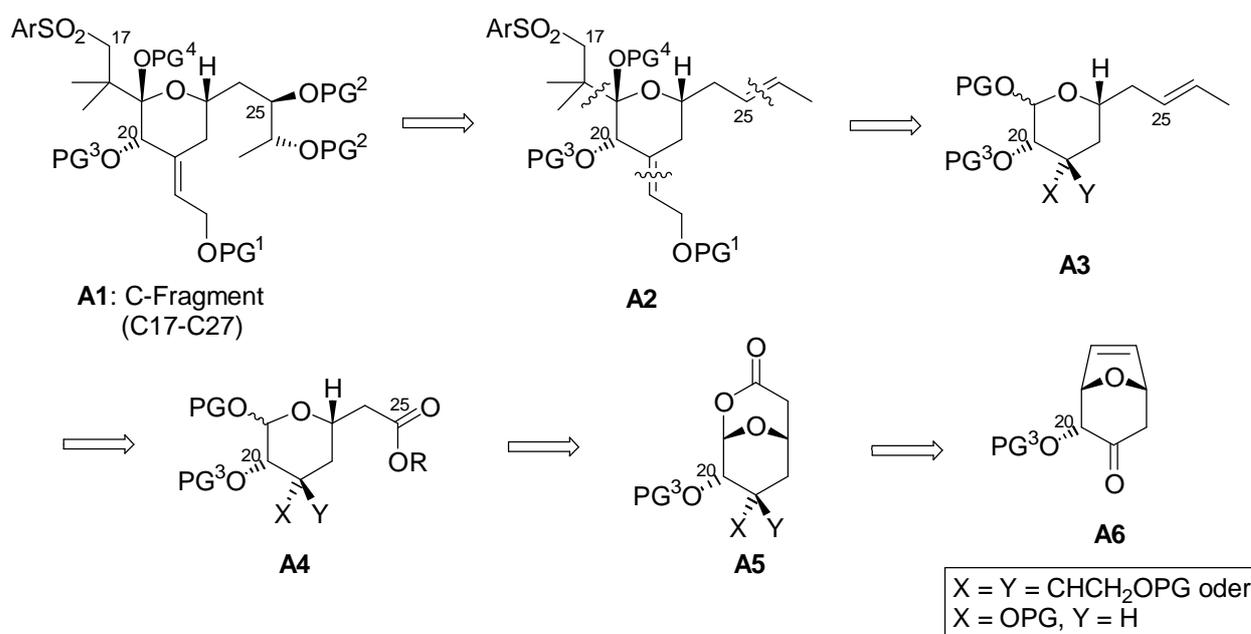
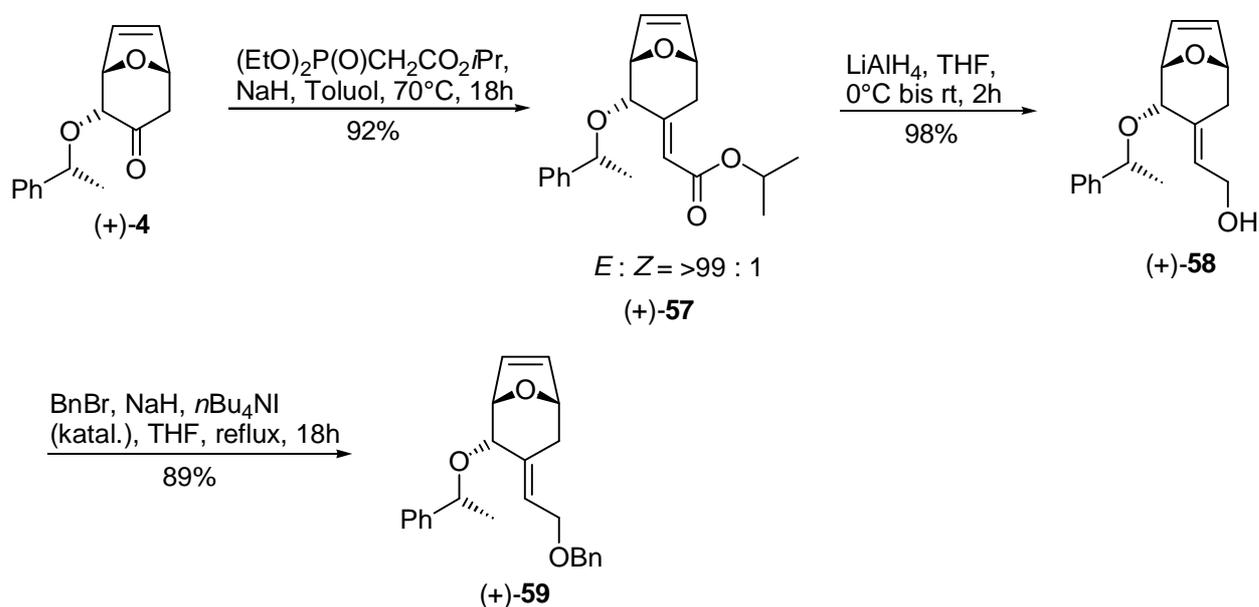


Abb. 5.1 Retrosynthetische Analyse des C-Fragmentes

¹²² Vorarbeiten und parallel durchgeführte Untersuchungen werden der Übersichtlichkeit halber an der entsprechenden Stelle diskutiert und nicht dem Kapitel vorangestellt.

Da sich bereits in früheren Studien¹²⁷ gezeigt hatte, daß die Beibehaltung des α,β -ungesättigten Esters im Verlauf der Synthese zu Chemoselektivitätsproblemen führt, wurde dieser zunächst zum Allylalkohol reduziert und anschließend unter Standardbedingungen geschützt.¹²⁸ In Schema 5.1 sind die ersten drei Schritte der Synthese zusammengefaßt.



Schema 5.1 Einführung der exocyclischen Doppelbindung

5.2.2 Oxidative Spaltung der Ethenobrücke

Ausgehend vom bicyclischen System (+)-59 sollte im weiteren Verlauf nun zunächst die oxidative Spaltung der Ethenobrücke anvisiert werden. Analog zum A-Fragment (vgl. Kap. 4.1) sollte dies durch eine Reaktionsfolge aus Hydroborierung, Oxidation zum Keton und anschließende Baeyer-Villiger-Umlagerung möglich sein. Das erhaltene bicyclische Lacton sollte dann weiter zum monocyclischen Tetrahydropyran-System geöffnet werden.

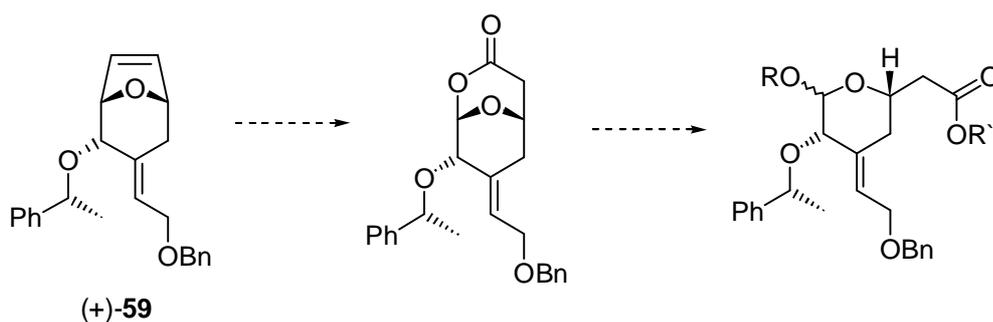


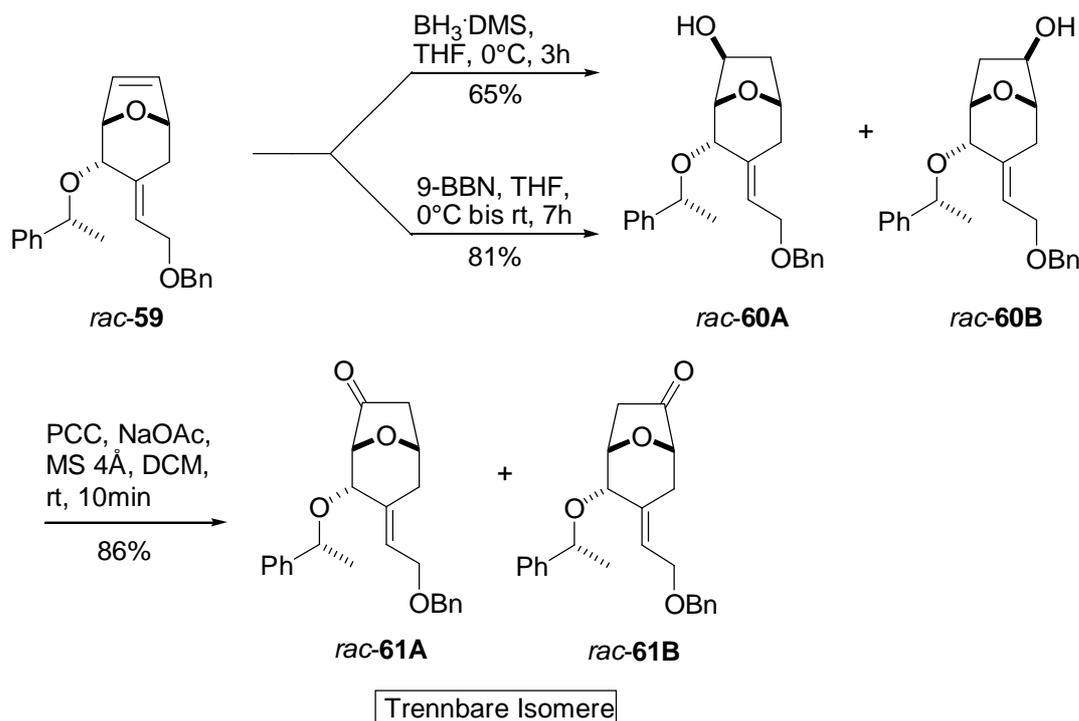
Abb. 5.2 Oxidative Spaltung der Ethenobrücke

¹²⁷ Schinner, M. *Dissertation*, Universität Hannover 1998.

¹²⁸ Einzig benzylische Schutzgruppen sind kompatibel mit den auf den Folgeschritten vorherrschenden Reaktionsbedingungen. Insbesondere die TBDPS-Schutzgruppe, die im Hinblick auf das Gesamtschutzgruppen-Konzept hier wünschenswert wäre, führt zu einer unerwarteten Reaktivität der exocyclischen Doppelbindung: Eggert, U., unveröffentlichte Ergebnisse.

5.2.2.1 Vorversuche am racemischen Substrat

Zur oxidativen Spaltung der Ethenobrücke wurden zunächst Vorversuche mit racemischem Material durchgeführt.¹²⁹ Die Hydroborierung unter Verwendung von $\text{BH}_3\cdot\text{S}(\text{CH}_3)_2$ lieferte nur moderate Ausbeuten, da sich die partielle Hydroborierung der exocyclischen Doppelbindung nicht unterbinden ließ. Unter Verwendung von 9-BBN als sterisch anspruchsvollem Hydroborierungsreagenz konnten gute Chemoselektivitäten erzielt werden. Eine Regiokontrolle durch die Phenylethoxygruppe wurde nicht beobachtet.¹³⁰ Das Regioisomerengemisch der beiden Alkohole wurde anschließend der Oxidation mit gepuffertem Pyridiniumchlorochromat¹³¹ unterzogen, die die leicht trennbaren Ketone *rac*-61A und *rac*-61B im Verhältnis 1 : 1 lieferte.



Schema 5.2 Hydroborierung und Oxidation der Ethenobrücke

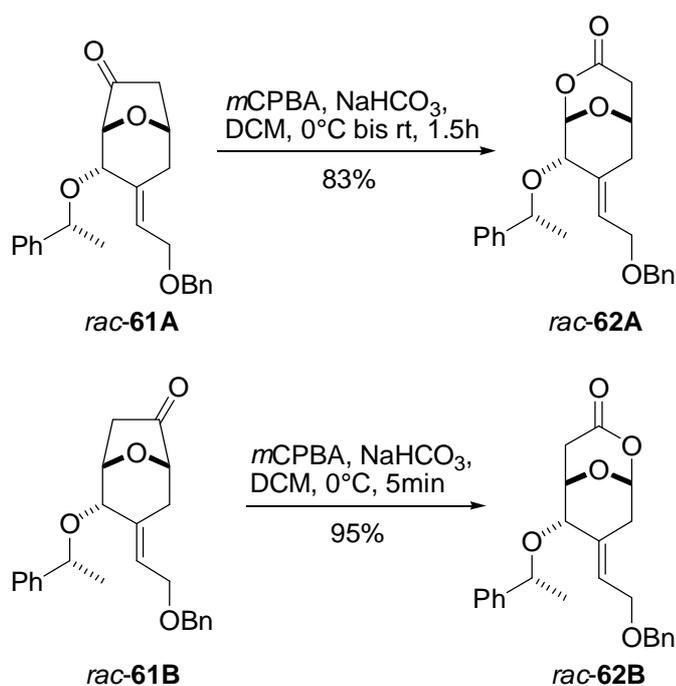
Die anschließende Baeyer-Villiger-Umlagerung verlief in beiden Fällen in guten Ausbeuten und wie erwartet mit vollständiger Regioselektivität. Bei sorgfältiger Einhaltung der Reaktionsbedingungen konnte die Epoxidierung der exocyclischen Doppelbindung unterbunden werden. Diese unerwünschte Nebenreaktion war im Falle des TBDPS-geschützten Allylalkohols als Primär-Umsetzung beobachtet worden, die Baeyer-Villiger-Oxidation trat erst als Folgereaktion auf.¹³²

¹²⁹ Das racemische Startmaterial *rac*-59 wurde ausgehend vom racemischen Cycloaddukt *rac*-4 der Sequenz in Schema 5.1 analog dargestellt. Zahlreiche der in den Folgeabschnitten diskutierten Transformationen wurden zunächst auf Basis dieser racemischen Route untersucht, da auf diesem Wege schnell große Mengen der gewünschten Verbindungen bereitgestellt werden konnten.

¹³⁰ Dies ist insofern von Interesse, als eine asymmetrische Hydroborierung unter Verwendung des ebenfalls sterisch anspruchsvollen Ipc-Borans unbeeinflusst vom Alkoxyrest verlaufen sollte (vgl. Kap. 5.2.2.3).

¹³¹ Diese erwies sich als überlegen gegenüber anderen Oxidationsmethoden (kurze Reaktionszeiten und gute Ausbeuten); s. a.: Kassou, M.; Castellón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3696.

¹³² Eggert, U., unveröffentlichte Ergebnisse.



Die geringere Ausbeute und längere Reaktionszeit für das Strukturisomer *rac-62A* sind vermutlich auf den β -Sauerstoffeffekt zurückzuführen (vgl. hierzu auch Kap. 5.2.2.2).

5.2.2.2 Öffnung der Baeyer-Villiger-Lactone

Die bicyclischen Baeyer-Villiger-Lactone stellen wertvolle Synthesebausteine dar, da sie sich auf vielfältige Art umfunktionalisieren lassen. Prinzipiell bieten sich drei grundsätzlich verschiedene Transformationen an, die in Abbildung 5.3 dargestellt sind.

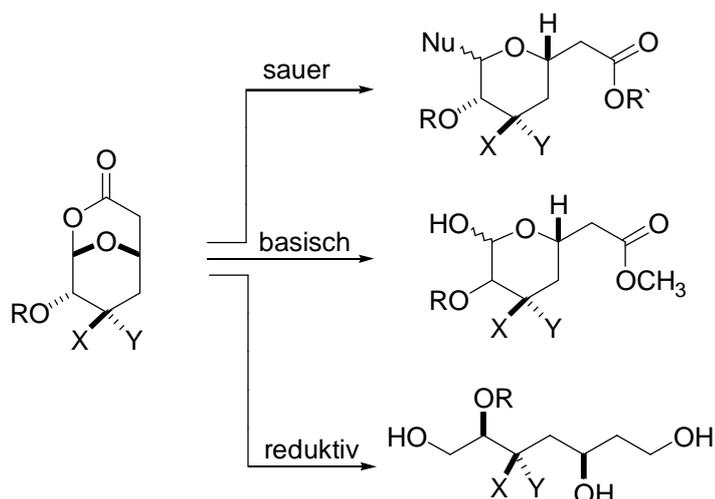
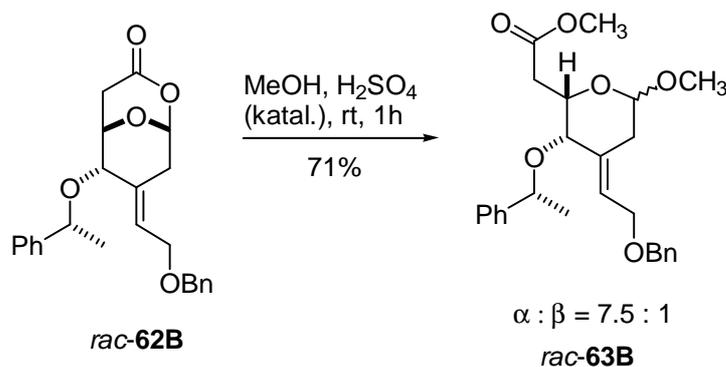


Abb. 5.3 Optionen zur Öffnung der bicyclischen Lactone

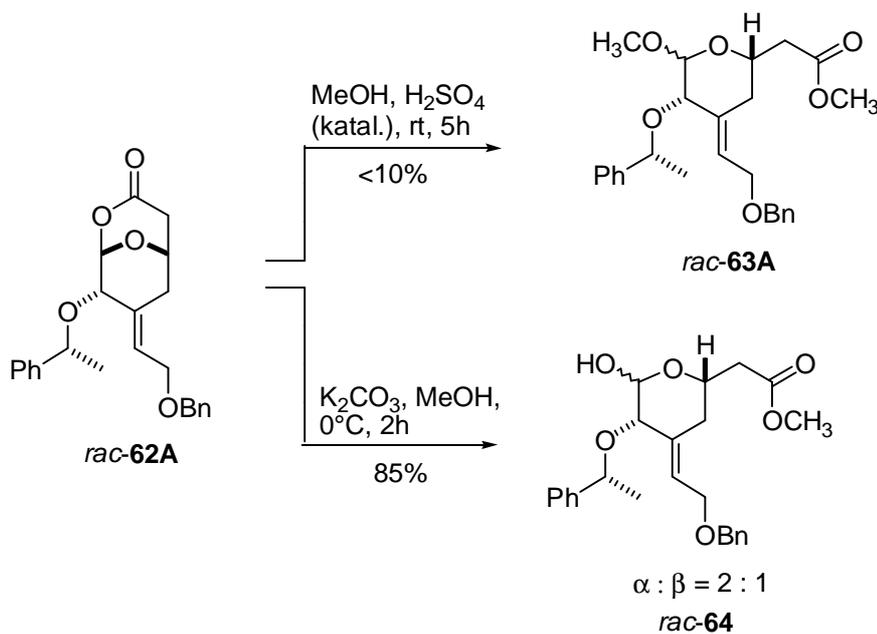
Für die Synthese der Kerneinheit des C-Fragmentes bietet sich sowohl die saure als auch basische Öffnung des bicyclischen Systems an (zur reduktiven Öffnung vgl. Kap. 5.4.2).

Erste Vorversuche zur sauren Methanolyse am "falschen" Regioisomer unter Einsatz der bereits für das A-Fragment etablierten Bedingungen (vgl. Kap. 4.1) lieferten das anomere Methylacetal *rac-63B* in 71% Ausbeute (nicht optimiert).



Schema 5.4 Saure Methanolyse am “falschen” Regioisomer

Diese Ergebnisse ließen sich jedoch nicht auf das regioisomere Lacton *rac-62A* übertragen. Aus dem komplexen Produktgemisch konnte das Methylacetal *rac-63A* in nur unbefriedigenden Ausbeuten isoliert werden. Wiederum scheint die C20-Alkoxygruppe auf Grund des β -Sauerstoffeffektes für die Reaktivität bezüglich der Transformationen am anomeren Zentrum bestimmend zu sein. Da auch im weiteren Verlauf der Synthese mit Problemen hinsichtlich der Umwandlung des Methylacetals in das korrespondierende Lactol gerechnet werden mußte,¹³³ wurde die basische Methanolyse¹³⁴ untersucht. Auf Grund des Mechanismus sollte der β -Sauerstoffeffekt hier keine Rolle spielen. Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnte das Lactol *rac-64* mittels basischer Methanolyse in 85% Ausbeute erhalten werden.



Schema 5.5 Saure versus basische Methanolyse

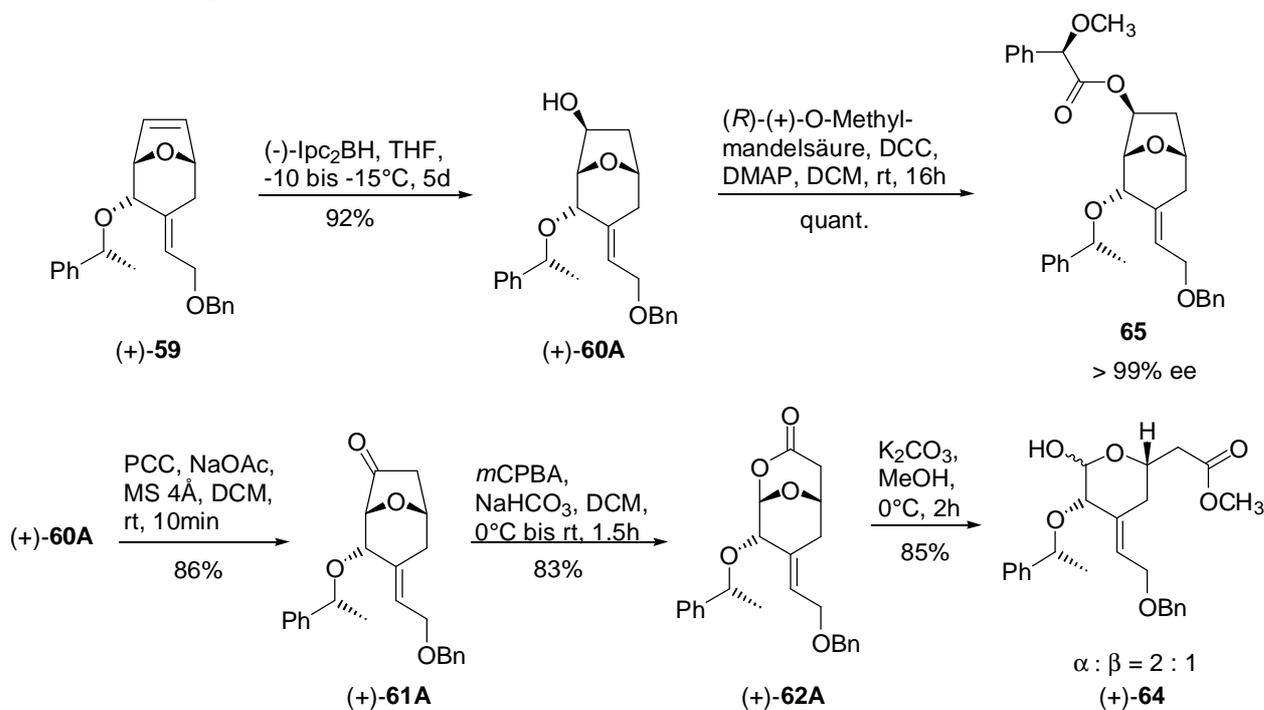
5.2.2.3 Übertragung auf das enantiomerenreine Substrat

Nachdem die Synthesesequenz für das racemische System bis zum Lactol *rac-64* durchgeführt worden war, sollten die Ergebnisse nun auf das enantiomerenreine Substrat übertragen werden. Ausgehend vom enantiomerenreinen Alken (+)-**59** bildete die von H. C. Brown *et al.*

¹³³ Vgl. hierzu: Schinner, M. *Dissertation*, Universität Hannover **1998**; Rose, I. C. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**.

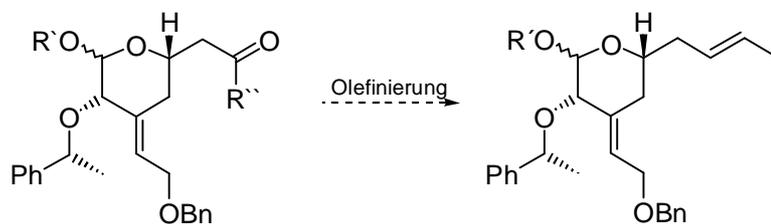
¹³⁴ An vergleichbaren Systemen zuerst von U. Eggert durchgeführt.

entwickelte asymmetrische Hydroborierung mit Diisopinocampheylboran den Schlüsselschritt.¹³⁵ Am *meso*-Bicycloalken *meso*-**30** war diese zuerst von T. F. J. Lampe¹³⁶ in Anlehnung an einen Analogiefall¹³⁷ durchgeführt worden. Diese Reaktionsbedingungen ließen sich ohne Probleme auf das Alken (+)-**59** übertragen. Da es sich hierbei jedoch um eine kristalline Ausgangsverbindung handelt, mußte ein höherer Anteil Tetrahydrofuran zugefügt werden; die Stereoselektivität war dennoch hoch (> 99% ee).¹³⁸ Die Folgeschritte verliefen, wie für das racemische System beschrieben, in guten Ausbeuten und Selektivitäten.



5.3 Einführung der C26-C27-Einheit

Nachdem die Synthese des C19-C25-Kernsegmentes abgeschlossen war, sollte nun zunächst der C₂-Baustein (C26/C27) eingeführt werden. Die Synthesestrategie sah hier eine einfache *E*-selektive Olefinierungsreaktion vor. Die so generierte Doppelbindung sollte dann auf einer späten Stufe der Synthese mittels asymmetrischer Dihydroxylierung in die C25/C26-Dioleinheit umgewandelt werden (vgl. Kap. 5.6).



¹³⁵ Brown, H. C.; Singaram, B. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 287; und darin zitierte Literatur.

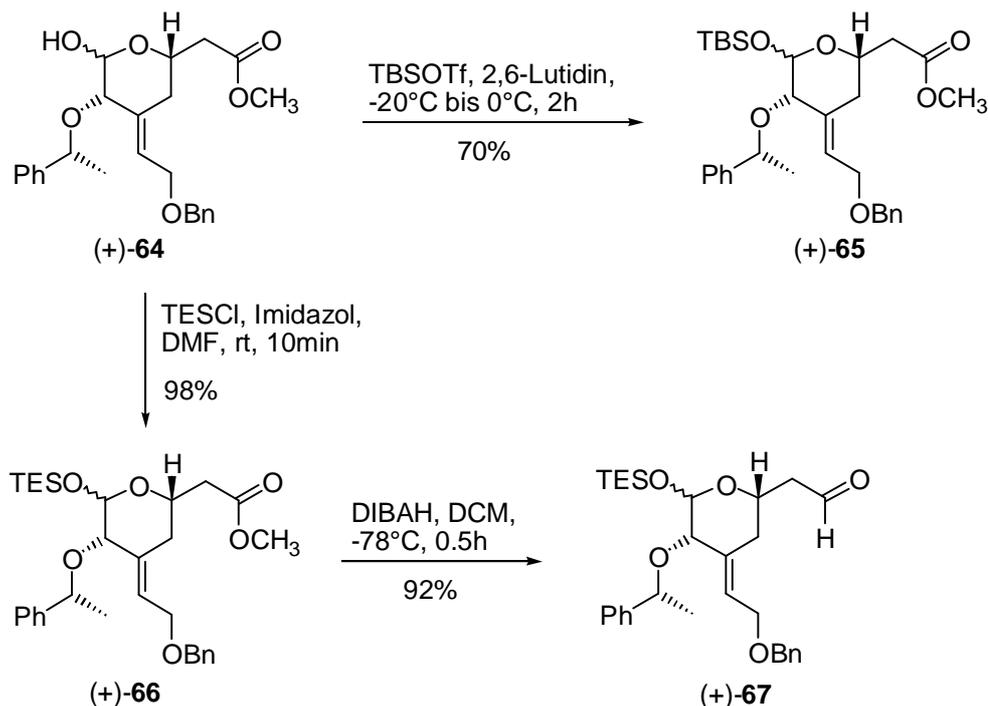
¹³⁶ Lampe, T. F. J. *Dissertation*, Universität Hannover **1996**.

¹³⁷ Yadav, J. S.; Srinivas Rao, C.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7717. Vgl. auch: Lautens, M.; Ma, S. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1727.

¹³⁸ Der Enantiomerenüberschuß der beiden Alkohole wurde über die *O*-Methylmandelsäureester bestimmt, zu diesem Zweck wurden die Alkohole zuvor säulenchromatographisch getrennt. Vgl. hierzu auch: Trost, B. M.; Belletiere, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balcover, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.

Um Chemoselektivitätsprobleme zu verhindern mußte das Lactol temporär geschützt werden, bevor die Olefinierungsreaktion an C25 untersucht werden konnte. Die zunächst eingesetzten Silyltriflate lieferten das geschützte Lactol (+)-**65**¹³⁹ in Folge partieller Zersetzung lediglich in moderaten Ausbeuten (70%). In einer konzentrierten Lösung von DMF mit Triethylsilylchlorid konnten schließlich nahezu quantitative Ausbeuten erzielt werden.

Da die direkte Warren-Olefinierung¹⁴⁰ des Methylesters in einem Analogiefall¹⁴¹ nicht zum gewünschten Produkt geführt hatte, wurde dieser zunächst zum Aldehyd reduziert. Bei strikter Einhaltung der Reaktionsparameter gelang die selektive Reduktion zum Aldehyd (+)-**67** in guten Ausbeuten.¹⁴²



Schema 5.7 Schutz des Lactols und Reduktion des Esters

Am Aldehyd (+)-**67** konnte nun die C₂-Verlängerung untersucht werden. Sowohl zur *E*- als auch zur *Z*-selektiven Einführung von Doppelbindungen haben sich die Wittig-Reaktion und ihre Varianten als weitverbreitete Standardmethode etabliert.¹⁴³ Die Anwendung dieser Olefinierungsreaktion lieferte jedoch sowohl an Modellsystemen als auch am tatsächlichen Substrat (+)-**72** nur unbefriedigende Resultate. Die Ausbeuten und Selektivitäten blieben hinter den Erwartungen zurück.

¹³⁹ Der Drehsinn für Anomeren- bzw. Diastereomergemische wurde nur angegeben, wenn beide Epimere den gleichen Drehsinn aufwiesen. Für nicht trennbare Gemische wurde auf die Angabe des Drehsinnes verzichtet.

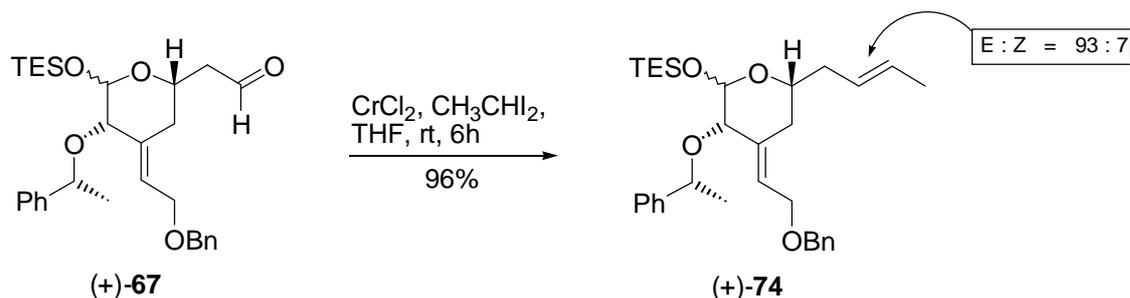
¹⁴⁰ Eine Übersicht zu dieser Olefinierungsreaktion findet sich in: Clayden, J.; Warren, S. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 261.

¹⁴¹ Die Umsetzung eines vergleichbaren Methylesters mit Ethyldiphenylphosphinoxid in Gegenwart einer Base lieferte nicht das gewünschte *E*-konfigurierte Alken: Schinner, M. *Dissertation*, Universität Hannover **1998**.

¹⁴² Wurde im Falle der in der Regel sehr selektiv verlaufenden Reduktion des Esters zum Aldehyd (+)-**67** der Alkohol als Folge von Überreduktion gebildet, so konnte dieser problemlos mittels PCC-Oxidation in den gewünschten Aldehyd überführt werden.

¹⁴³ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863; und darin zitierte Literatur.

1,1-Diodethan in Gegenwart von Chrom(II)chlorid lieferte unter den von Takai *et al.* publizierten Bedingungen das Alken (+)-**74** in 96% Ausbeute bei einem *E/Z*-Verhältnis von 93 : 7.



Schema 5.8 Einführung des C25-C26 Alkens

5.4 Einführung der C17-C18-Einheit

5.4.1 Strategie A: Direkte Einführung

Nach dem erfolgreichen Aufbau des C19-C27-Segmentes sollte nun der fehlende C₂-Baustein an C19 angelagert werden. Ausgehend von dem geschützten Lactol (+)-**74** sah die weitere Synthesepaltung nun die Freilegung des Lactols und dessen nachfolgende Oxidation zum Lacton vor (Abb. 5.6). An diese Carbonylfunktion sollte im weiteren Verlauf das Enolat eines Isobuttersäureesters addiert werden.¹⁴⁷ Der so gebildete Lactol-Ester könnte in den Folgereaktionen (nicht in Abb. 5.6 dargestellt) an C17 umfunktionalisiert werden, um schließlich die Verknüpfung mit dem B-Fragment zu ermöglichen. Abbildung 5.6 gibt die geplante Reaktionsfolge wieder.

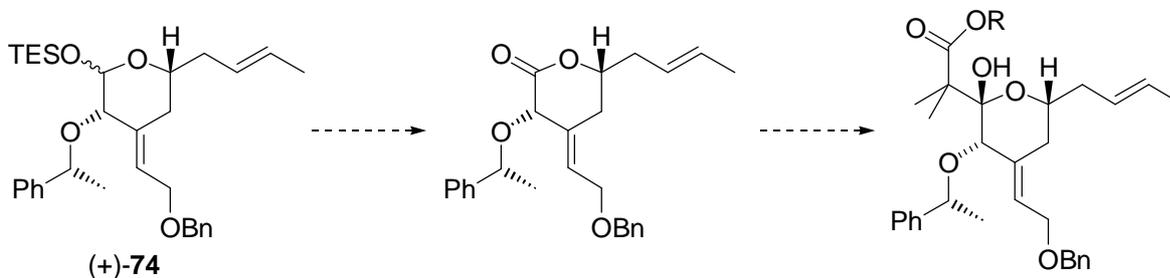
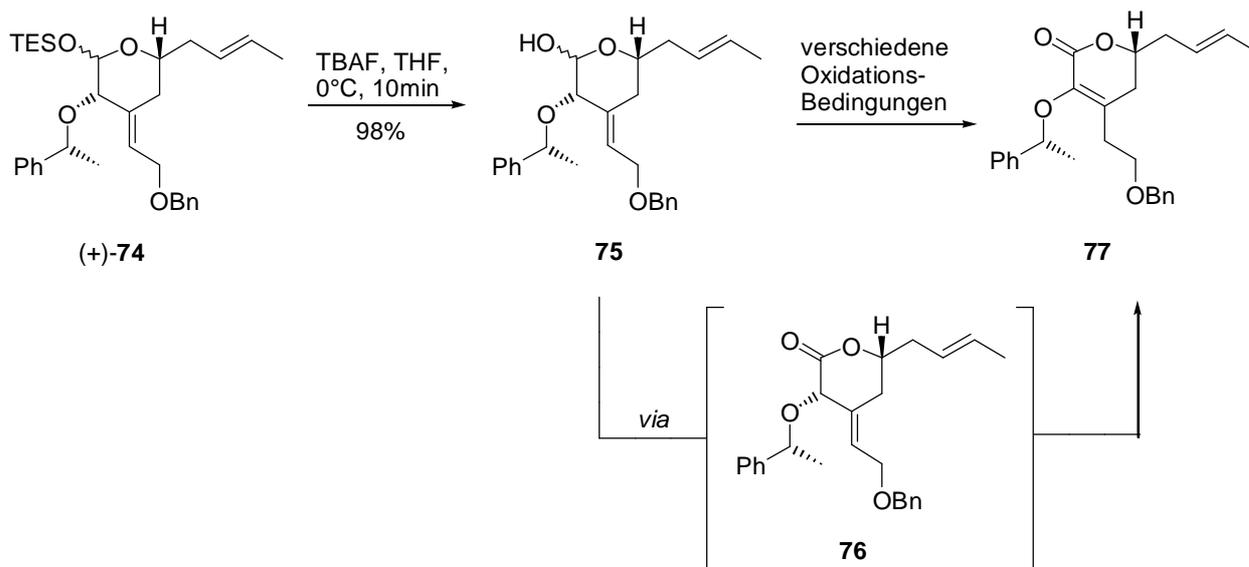


Abb. 5.6 Strategie zur Einführung der C17-C18-Einheit

Die Entschützung des TES-Ethers unter Standardbedingungen lieferte das gewünschte Lactol in einer Ausbeute von 98%. Die nachfolgende Oxidation hingegen erwies sich als überaus problematisch, da eine Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung unter keinen der untersuchten Reaktionsbedingungen unterbunden werden konnte.¹⁴⁸

¹⁴⁷ Bzgl. Modellstudien, vgl.: Schinner, M. Diplomarbeit, Universität Hannover **1995**.

¹⁴⁸ Als Oxidationsmittel wurden beispielsweise eingesetzt: Dess-Martin-Periodinan, PCC auf Silica, gepuffertes PCC, TPAP/NMO und NIS/*n*Bu₄NI. Um das schwach saure Kieselgel (Säulenchromatographie) als Ursache der Isomerisierung auszuschließen, wurden in allen Fällen ¹H-NMR-Spektren des Rohproduktes angefertigt.



Schema 5.9 Oxidation des Lactols mit Isomerisierung der *exo*-Doppelbindung

Auf Grund der ungünstigen stereoelektronischen Verhältnisse isomerisiert die exocyclische Doppelbindung in Verbindung **76**, sobald Spuren von Säure oder Base zugegen sind. Eine weitere Untersuchung einer Route, die über diese überaus labile Verbindung geht, wurde nicht verfolgt, da spätestens unter den Reaktionsbedingungen zur Anlagerung des Isobuttersäureesters mit einer Isomerisierung zum α,β -ungesättigten Lacton **77** gerechnet werden mußte.

Optionen zur Lösung des Isomerisierungs-Problems

Zwei Möglichkeiten zur Lösung des Isomerisierungs-Problems wurden in Betracht gezogen:

Späte HWE-Strategie: Einführung der exocyclischen Doppelbindung zu einem späten Zeitpunkt der Synthese. Auf diese Weise könnten Isomerisierungs-Probleme umgangen werden. Mögliche Einbrüche bezüglich der *E*-Selektivität könnten durch Verwendung chiraler Wittig-Reagenzien¹⁴⁹ umgangen werden.

Offenkettige-Strategie: Da die Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung eine Folge der ungünstigen stereoelektronischen Verhältnisse im β,γ -ungesättigten Lacton ist, sollte beim Ausweichen auf offenkettige Systeme diese Isomerisierung der Doppelbindung kontrollierbar werden.

In den folgenden Abschnitten (Kap. 5.4.2 und 5.4.3) werden beide Strategien kurz erläutert.¹⁵⁰

5.4.2 Strategie B: Späte HWE-Olefinierung

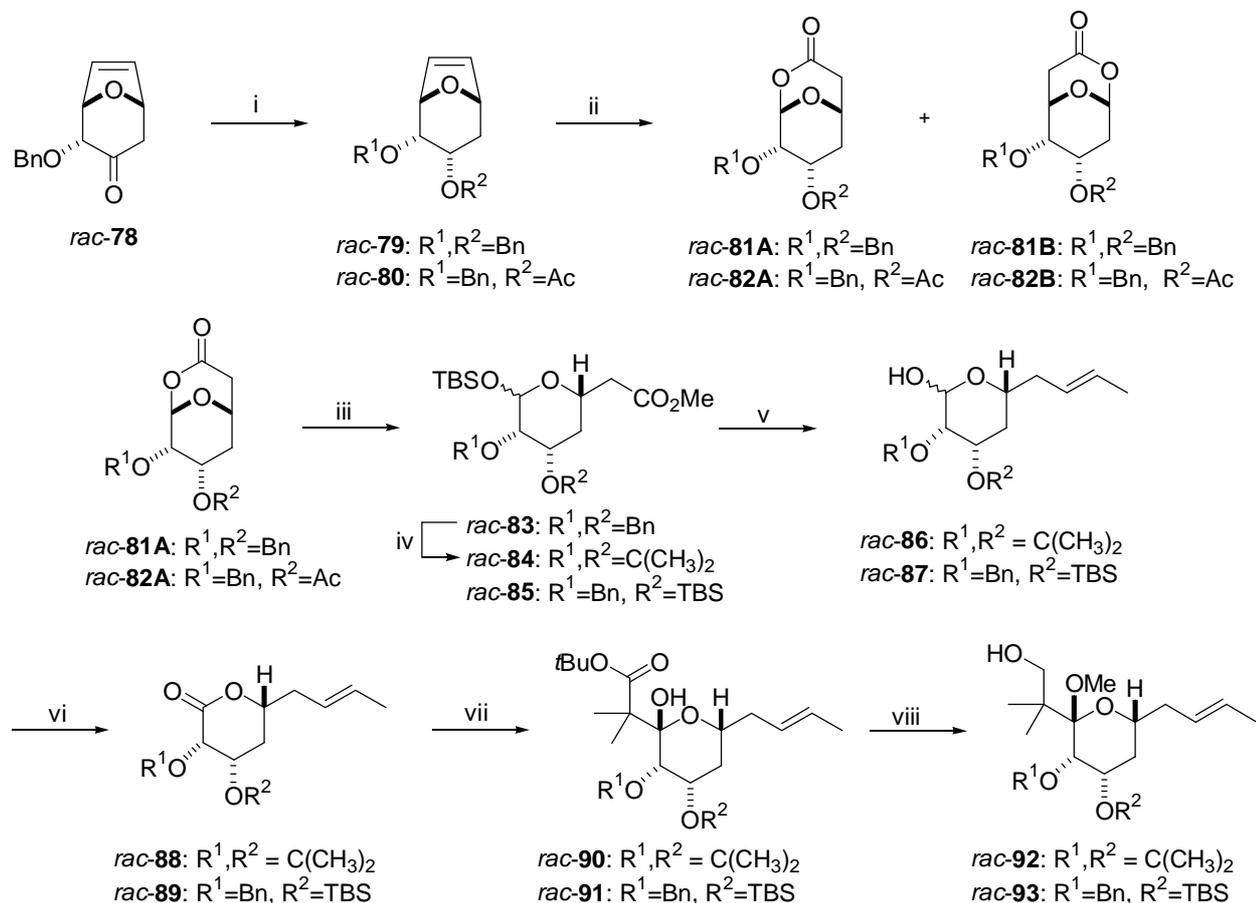
Die veränderte Synthesestrategie wurde von U. Eggert bearbeitet.¹⁵¹ Ausgehend von dem wohlfeilen Oxabicyclus *rac*-**78** bildet den ersten Schritt der Synthese in diesem Fall nicht die HWE-Olefinierung zum α,β -ungesättigten Ester (vgl. Kap. 5.2.1), sondern die diastereoselektive

¹⁴⁹ Tanaka, K.; Ohta, Y.; Fuji, K.; Taga, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4071; Tanaka, K.; Otsubo, K.; Fuji, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3735.

¹⁵⁰ Eine Strategie, die die Kombination aus beiden Ansätzen bildet wurde von O. Gaertzen im Zuge seiner Dissertation untersucht: Gaertzen, O. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

¹⁵¹ U. Eggert, unveröffentlichte Ergebnisse; vgl. auch: Gaertzen, O. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

Reduktion der Carbonylfunktion.¹⁵² Nach Schutz der axialen Hydroxygruppe folgt die Synthesesequenz, die bis zum Lactol *rac*-**86** bzw. *rac*-**87** analog der bereits oben für das System mit exocyclischer Doppelbindung beschriebenen Synthese verläuft. Die Oxidation dieser Lactole (Schritt vi in Schema 5.10) und die nachfolgende Addition des Isobuttersäureesters gelingen in Abwesenheit der exocyclischen Doppelbindung ohne Probleme. Schema 5.10 faßt die unter Einsatz verschiedener Schutzgruppen¹⁵³ durchgeführte Synthese bis zum Alkohol *rac*-**92** bzw. *rac*-**93** zusammen.



Bedingungen der Acetonid-Route: i) 1. DIBAH, THF, -78°C bis rt, 18h; NaH, BnBr, $n\text{Bu}_4\text{I}$, THF, Rückfluß, 18h, 90% (2 Stufen); ii) 1. $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$, THF, 0°C , 3h; 2. PCC, NaOAc, MS 4\AA , DCM, rt, 0.5h, 86% (2 Stufen); *m*CPBA, TFA, DCM, rt, 46h, 80%; iii) 1. K_2CO_3 , MeOH, rt, 0.5h; 2. TBSCl, Imidazol, DMF, rt, 16h, 91% (2 Stufen); iv) 1. H_2 , Pd/C (10%), EtOH, rt, 24h, 94%; 2. 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, DCM, Rückfluß, 16h, 89%; v) 1. DIBAH, DCM, -78°C , 1h; 2. CH_3CH_2 , CrCl_2 , THF, rt, 5h, 85% (2 Stufen); 3. TBAF, THF, 0°C , 5min, 99%; vi) 1. PCC, NaOAc, MS 4\AA , DCM, rt, 0.5h, 99%; vii) 1. $(\text{CH}_3)_2\text{BrCCO}_2t\text{Bu}$, Zn/CuCl, THF, Ultraschall, 2h, 67% (plus 27% offenkettige Form); viii) 1. TMSOTf, TMSOMe, 2,2-Dimethoxypropan, DCM, -78°C , 1h dann Et_3N , 69%; 2. LiAlH_4 , Et_2O , Rückfluß, 4h, 98%.

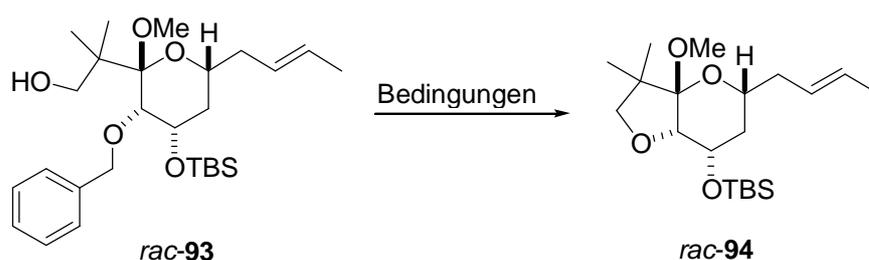
Schema 5.10 Synthesesequenz mit später HWE-Olefinierung

Nach Reduktion der Estereinheit an C17 zum primären Alkohol scheiterten dann jedoch alle Versuche zur Einführung eines Thiolats (siehe Schema 5.11), die essentiell für eine spätere Kupplung mit dem B-Fragment ist. Die Überführung der C17-Hydroxyfunktion in das Tosylat, das Mesylat und selbst die milden Mitsunobu-Bedingungen lieferten überraschenderweise als einziges

¹⁵² Zur α - bzw. β -selektiven Reduktion der Carbonylfunktion in 8-Oxabicycloketonen vgl. auch: Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4650.

¹⁵³ Die in Abbildung 5.10 angegebenen Bedingungen und Ausbeuten beziehen sich auf die Synthese des Acetonid-geschützten Systems. Für die Benzyl-/TBS-geschützten Substrate werden vergleichbare Ergebnisse erzielt: Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse.

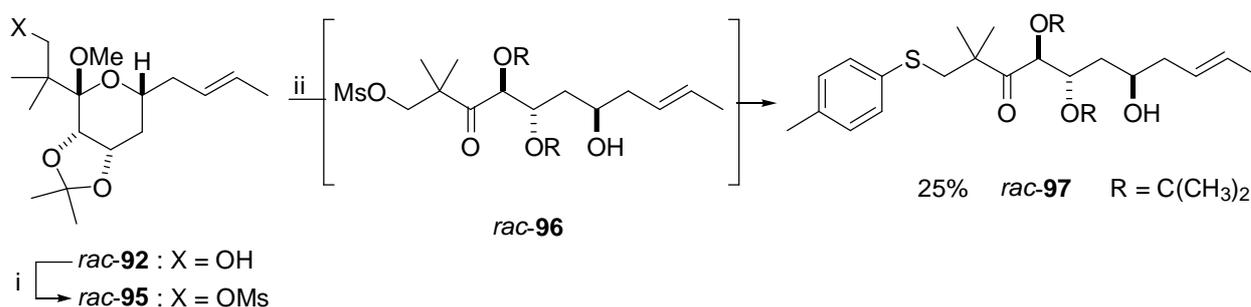
Produkt den 5-Ring-Ether *rac-94*, wobei der Ether-Sauerstoff an C20 als Nucleophil fungierte (vgl. Schema 5.11). Auch der Versuch an C17 gute Fluchtgruppen zu etablieren und diese dann *in situ* zu substituieren, schlug fehl. So lieferte die Generierung des Triflats und dessen *in situ*-Abfang, durch einen Überschuß an Thiolat, bei tiefer Temperatur ebenfalls den 5-Ring-Ether als einziges Produkt. Offensichtlich ist ein quasi doppelter Thorpe-Ingold-Effekt für die überraschende Reaktionsweise des Systems verantwortlich. Wie das Molecular-Modelling-Experiment verdeutlicht (Abb. 5.7), befindet sich der C20 Sauerstoff in unmittelbarer Nähe zur Fluchtgruppe an C17. Diese räumliche Nähe führt offensichtlich dazu, daß der *intramolekulare* Abfang (trotz der vergleichsweise geringen Nucleophilie) deutlich bevorzugt gegenüber dem externen Angriff des Thiolats ist.



Bedingungen: A) TsCl, Pyridin, DMAP dann 2-Mercaptbenzothiazol, KO^tBu, DMSO, rt, 16h, Ausbeute n.b.; B) MsCl, Et₃N, DCM, 0°C bis rt, 30 min, Ausbeute n.b.; C) (Tf)₂O, 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, DCM, -78°C, 15min Ausbeute n.b.; D) 2-Mercaptbenzothiazol, DEAD, PPh₃, THF, 0°C bis rt, 1.5h, 89%. [n.b.: Nicht bestimmt; bei Versuch A bis C bildete sich ebenfalls das Produkt *rac-94*, die exakte Ausbeute wurde nicht bestimmt.]

Schema 5.11 Versuche zur Einführung der Schwefelfunktionalität an C17

Einzig im Falle von Verbindung *rac-92* ließ sich die Hydroxygruppe an C17 in eine Fluchtgruppe (Mesylat) überführen, ohne daß eine spontane intramolekulare 5-Ring-Bildung erfolgte. Die nachfolgende Umsetzung mit Thiokresol in Gegenwart von Cäsiumfluorid¹⁵⁴ lieferte in geringen Ausbeuten das *offenkettige* Substitutionsprodukt. Vermutlich war zunächst das Methylketal gespalten worden, ehe sich dann das offenkettige Hydroxyketon *rac-96* (Ring-Ketten-Tautomerie) mit dem Nucleophil umsetzte.



Bedingungen: i) MsCl, Et₃N, DCM, -10 bis 0°C, 1h, 88%; ii) Thiokresol, CsF, DMF, 100 bis 110°C, 2h, 25%.

Schema 5.12 Nucleophile Substitution an C17 unter Öffnung des THP-Ringes

Diese Ergebnisse waren als weiteres Argument für eine offenkettige Synthesestrategie zu werten. Die sterischen Verhältnisse am cyclischen Vorläufer sind zu ungünstig, als das ein externer Rückseitenangriff auf eine Fluchtgruppe an C17 erfolgen könnte. Im offenkettigen Fall hingegen sind die Gegebenheiten für einen *intermolekularen* Rückseitenangriff deutlich günstiger, wie das

¹⁵⁴ Otera, J.; Nakazawa, K.; Sekoguchi, K.; Orita, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13633.

Modelling-Experiment¹⁵⁵ veranschaulicht. Darüber hinaus ist in der offenkettigen Verbindung der Abstand zwischen dem Ethersauerstoff an C20 und der Fluchtgruppe an C17 deutlich größer, so daß eine intramolekulare Substitution weniger wahrscheinlich ist.

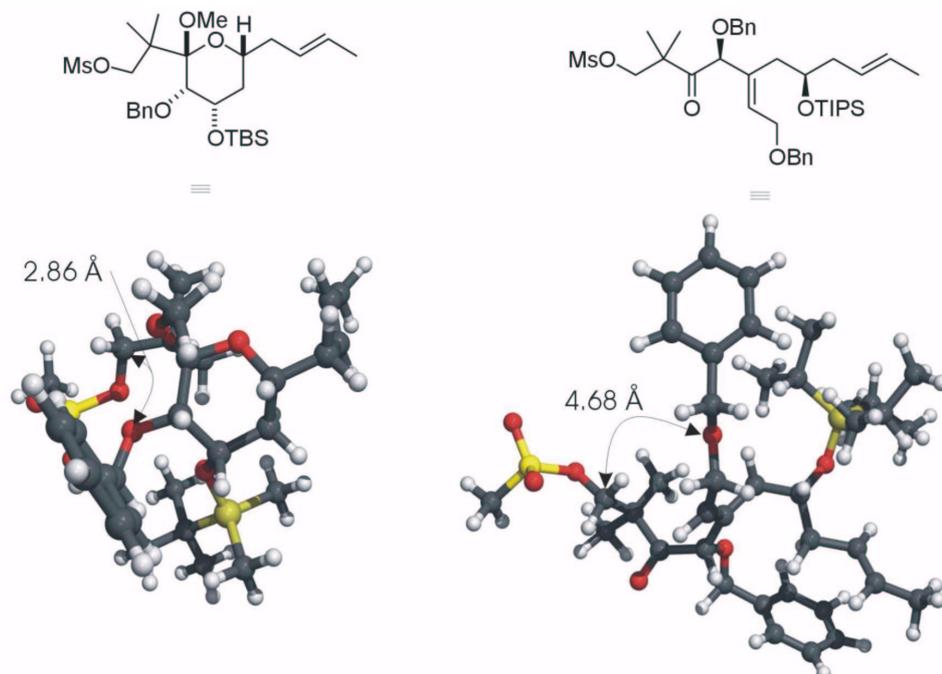
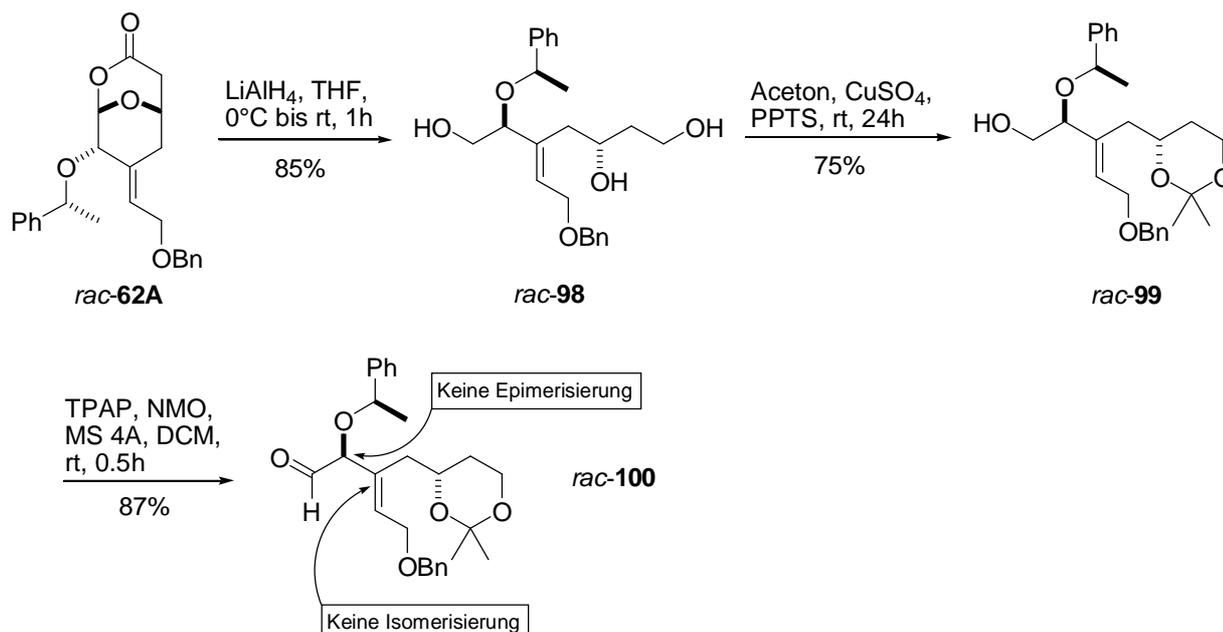


Abb. 5.7 Offenkettiger *versus* geschlossener S_N2-Vorläufer

An einer Modellverbindung konnte außerdem gezeigt werden, daß die Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung im Falle des offenkettigen Systems nicht stattfindet (Schema 5.13). Hierzu wurde das bicyclische Lacton *rac-62A* zum Triol *rac-98* reduziert. Nach Schützung des 1,3-Diols wurde der primäre Alkohol unter Anwendung verschiedener Methoden oxidiert.¹⁵⁶ In keinem Fall konnte die Isomerisierung der Doppelbindung zum α,β -ungesättigten Aldehyd beobachtet werden.



Schema 5.13 Keine Isomerisierung der Doppelbindung im β,γ -ungesättigten Aldehyd

¹⁵⁵ MM2-Energieminimierung (Chem 3D, Cambridge Soft)

¹⁵⁶ Untersucht wurden die Oxidation mit PCC, TPAP/NMO und dem Dess-Martin-Reagenz.

Abschließend kann aus den experimentellen Befunden dieses Abschnitts für eine veränderte Synthesestrategie gefolgert werden:

- Die frühe Einführung der exocyclischen Doppelbindung an C21 ist unproblematisch, sofern das cyclische System vor der Oxidation an C19 geöffnet wird.
- zur Einführung der Schwefelfunktionalität an C17 scheint eine offenkettige Strategie ebenfalls angezeigt, da auf Grund der ungünstigen sterischen Gegebenheiten in den geschlossenen Verbindungen ein externer Rückseitenangriff auf eine an C17 erzeugte Fluchtgruppe nicht möglich ist.

5.4.3 Strategie C: Öffnung des THP-Systems

Die Synthesestrategie, die beide Schlußfolgerungen des vorangegangenen Kapitels berücksichtigt, geht von dem Lactol **75** aus, dessen Synthese in Kapitel 5.4.1 beschrieben wurde. Zwar hatte die Oxidation dieser Verbindung zur Isomerisierung der Doppelbindung geführt, doch sind mittlerweile zahlreiche Reaktionen bekannt, bei denen aus einem Lactol die Carbonylfunktion des offenkettigen Tautomeren abgefangen werden kann. Die Wahl der Reaktionsbedingungen ist hierbei von entscheidender Bedeutung. Abhängig von der Ringgröße und dem Substitutionsmuster der Lactoleinheit sind genau abgestimmte Reaktionsbedingungen zum Abfang der Carbonylfunktion der acyclischen Hydroxycarbonylverbindung notwendig. Hierbei ist häufig eine Kombination von Lewis-Säure und -Base erforderlich, deren exakte Abstimmung aufeinander essentiell ist. Besondere Beachtung verdient außerdem die Wahl des Lösungsmittels.

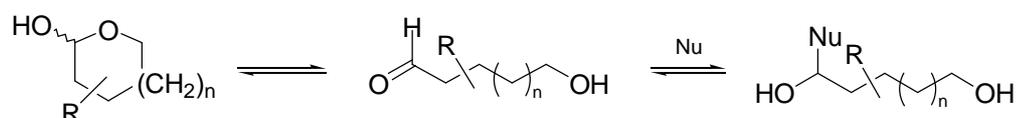


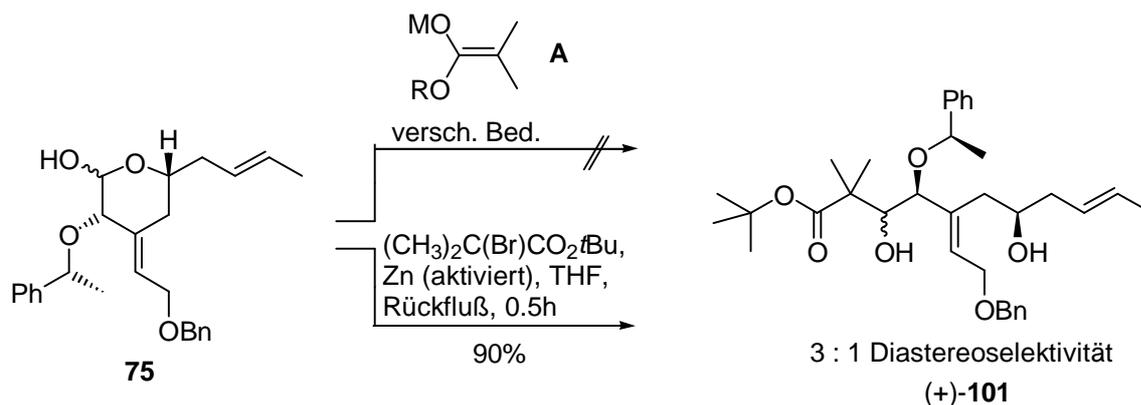
Abb. 5.8 Ring-Ketten-Tautomerie und nucleophiler Abfang der Carbonylfunktion

Erste Versuche zur Umsetzung des Lactols in Gegenwart des Silylketenacetals **A** ($M = \text{SiMe}_3$, $R = \text{Me}$; vgl. Schema 5.14) und wasserfreiem Tetrabutylammoniumfluorid (auf Silica) führten nicht zum Erfolg; das Edukt wurde unverändert zurückgewonnen. Offensichtlich genügten die Mukaiyama-Aldol-Bedingungen nicht, um *in situ* den Hydroxyaldehyd zu erzeugen. Auch klassische Aldol-Bedingungen unter Verwendung verschiedener Enolate des Isobuttersäureesters lieferten keinen Umsatz. Die Übertragung der von A. Vakalopoulos¹⁵⁷ auf perbenzylierte Glucose angewandten Reformatzky-Bedingungen führten jedoch schließlich zum Erfolg. Hierbei wird ein Überschuß an α -Brom-*iso*-buttersäureester und aktiviertem Zink¹⁵⁸ mit dem Lactol umgesetzt. In einer Ausbeute von 90% wurden die an C19 epimeren Alkohole in einem Diastereomerenverhältnis von 3 : 1 gewonnen. Die Stereoselektivität ist in diesem Fall allerdings von untergeordnetem Interesse, da die C19-Hydroxyfunktion zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese ohnehin oxidiert wird.¹⁵⁹

¹⁵⁷ Vakalopoulos, A., persönliche Mitteilung.

¹⁵⁸ Das Zinkgranulat wurde durch 10-minütiges Rühren mit 2N HCl aktiviert. Eine Übersicht zu weiteren Aktivierungsmethoden findet sich in: Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203.

¹⁵⁹ Das im C-Fragment vorhandene Stereozentrum an C19 stellt sich durch den Anomeren Effekt und die sterisch anspruchsvolle Gruppe an C19 (entsprechend einer *t*Butyl-Gruppe) selbstdirigierend ein.



Schema 5.14 Ringöffnende Reformatzky

Zwischenfazit: Mit Hilfe der ringöffnenden Reformatzky-Reaktion war es nun gelungen, das C17-C27-Segment und damit das Kohlenstoffgrundgerüst des C-Fragmentes zu erhalten. Für den weiteren Verlauf der Synthese verblieben somit - neben einigen Schutzgruppen-Transformationen - zwei zentrale Umfunktionalisierungen: a) die Einführung der Sulfoneinheit an C17, die essentiell für eine spätere Kupplung mit dem B-Fragment ist und b) die Etablierung der Diol-Einheit an C25/C26, die mit Hilfe der asymmetrischen Dihydroxylierung erfolgen sollte.

5.5 Einführung der Sulfoneinheit an C17¹⁶⁰

Im weiteren Verlauf der Synthese sollte nun die Sulfoneinheit an C17 eingeführt und damit das Molekül für eine spätere Kupplung mit dem B-Fragment vorbereitet werden. Um spätere Chemoselektivitätsprobleme zu unterbinden, mußte zu diesem Zweck zunächst der Alkohol an C23 geschützt werden, ehe der *tert*-Butylester reduziert werden kann. Anschließend könnte dann der primäre Alkohol an C19 in eine Fluchtgruppe überführt werden, woraufhin ein Thiolat in einer nucleophilen Substitution in das Molekül eingeführt würde. Den Abschluß dieser Synthesesequenz würde schließlich die Oxidation des Thioethers zum Sulfon bilden.

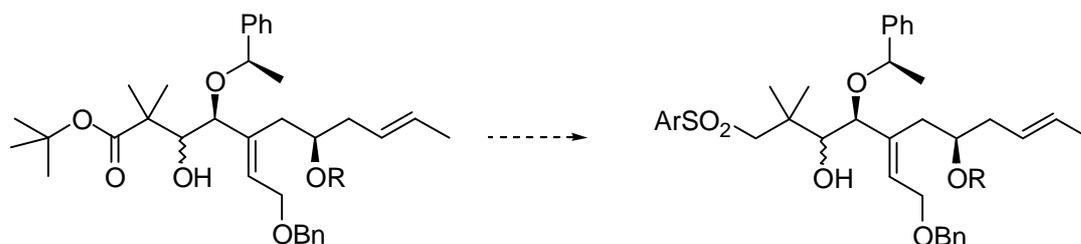
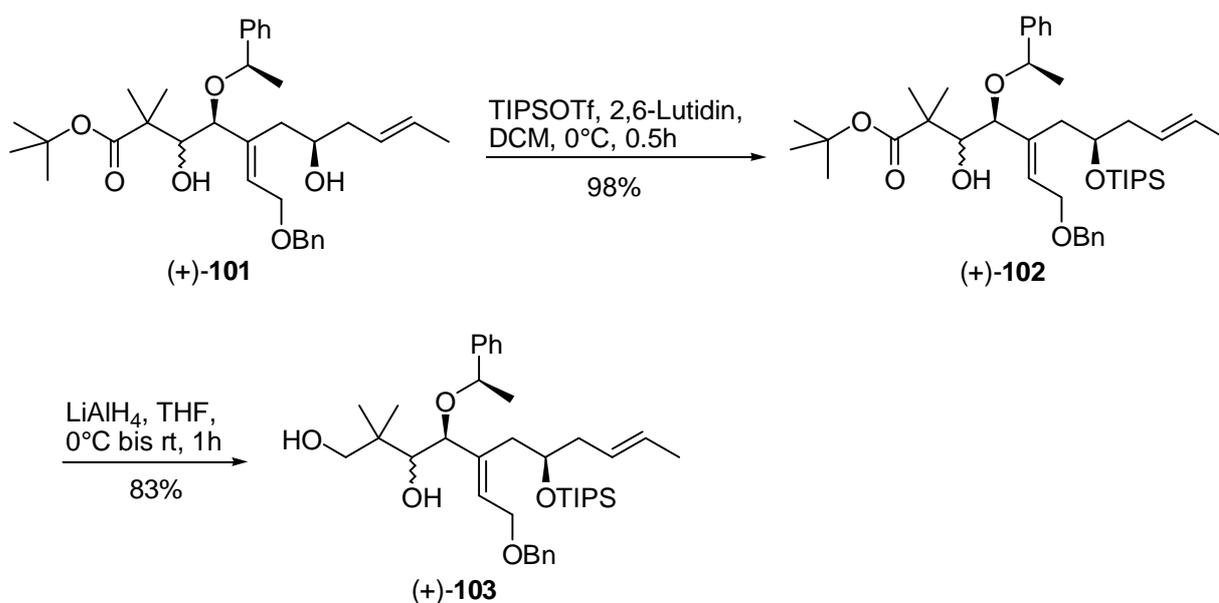


Abb. 5.9 Einführung der Sulfoneinheit an C17

Zunächst galt es nun also, die beiden sekundären Alkohole zu differenzieren. Mit sterisch anspruchsvollen Silylschutzgruppen (unter Verwendung von TBSOTf¹⁶¹ oder TIPSOTf) gelang die Schützung des Alkohols an C23 in Gegenwart des neopentylischen Alkohols an C19 problemlos. Die nachfolgende Reduktion des *tert*-Butylesters mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte das Diol (+)-103 in ebenfalls guten Ausbeuten.

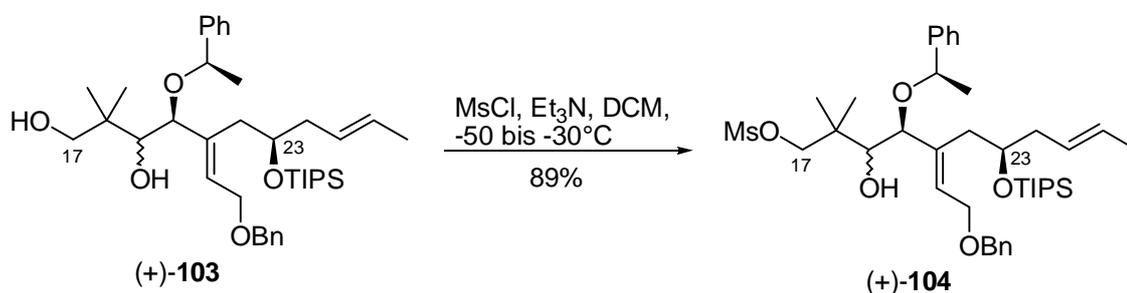
¹⁶⁰ Die in diesem Abschnitt beschriebenen Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit A. Vakalopoulos entwickelt.

¹⁶¹ Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, sowie Gaertzen, O. *Dissertation*, Universität Hannover 1999.



Schema 5.15 Selektiver Schutz des C23 Alkohols und Reduktion des Esters

Im weiteren Verlauf der Synthese sollte nun die Einführung der Schwefelfunktionalität an C17 untersucht werden. Nach den Resultaten aus Kapitel 5.4.2 sollte diese am offenkettigen System weniger Probleme als an den cyclischen Verbindungen aufwerfen. Die Generierung einer Fluchtgruppe an C19 gestaltete sich entsprechend deutlich unproblematischer als an den cyclischen Derivaten (vgl. Kap. 5.4.2). So konnte das Mesylat unter optimierten Reaktionsbedingungen in guten Ausbeuten von 89% isoliert werden.

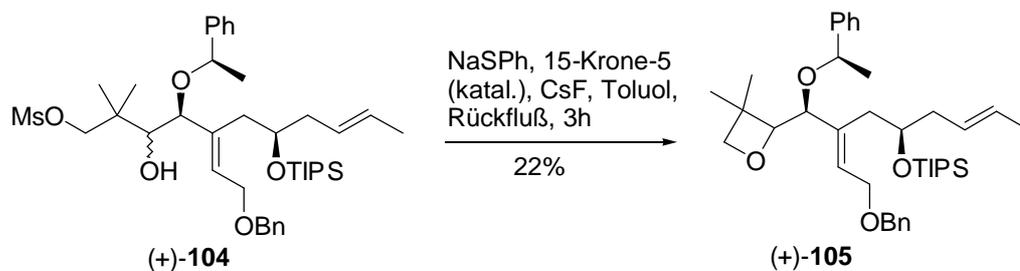


Schema 5.16 Generierung des Mesylats an C17

Die nachfolgende Umsetzung mit Natriumthiophenolat unter den von Otera *et al.* beschriebenen Bedingungen,¹⁶² die sich für besonders unreaktive Systeme bewährt hatten,¹⁶³ lieferte dann jedoch - offenbar wiederum begünstigt durch den Thorpe-Ingold-Effekt - als einziges Produkt das 4-Ring-Oxetan.

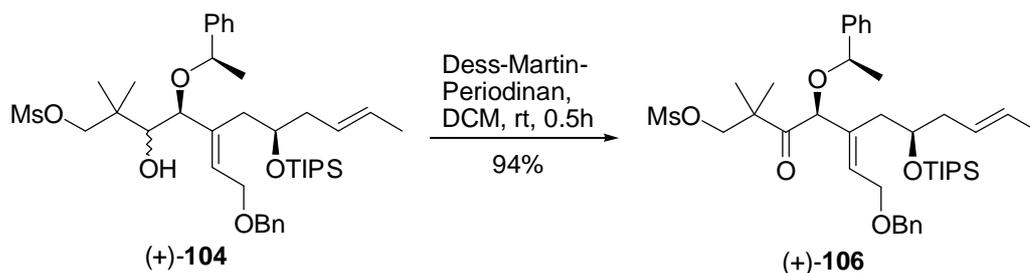
¹⁶² Otera, J.; Nakazawa, K.; Sekoguchi, K.; Orita, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13633.

¹⁶³ Das C9-Mesylat von QCI bzw. QCD, dessen Reaktivität stark durch den β-Stickstoff-Effekt herabgesetzt ist, konnte unter diesen Bedingungen durch Thiokresolat substituiert werden. Hierbei spielt das Cäsium-Ion, als elektrophiler Katalysator, sowie 18-Krone-6 vermutlich eine entscheidende Rolle: Schrage, O. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.



Schema 5.17 Erste Versuche zur S_N2 -Substitution

Um diese unerwünschte Etherbildung zu unterbinden und bessere sterische und elektronische Verhältnisse an C17 zu erzeugen, wurde der Alkohol an C19 direkt nach Einführung des Mesylats zum Keton oxidiert.



Schema 5.18 Oxidation an C19

An dieser Verbindung war die intermolekulare S_N2 -Reaktion schließlich möglich. Dabei kam der Wahl des Lösungsmittels eine entscheidende Bedeutung zu: Einzig in Dimethylsulfoxid konnten gut Resultate erzielt werden; Tabelle 5.3 faßt die Ergebnisse zur Optimierung der Reaktionsbedingungen zusammen.

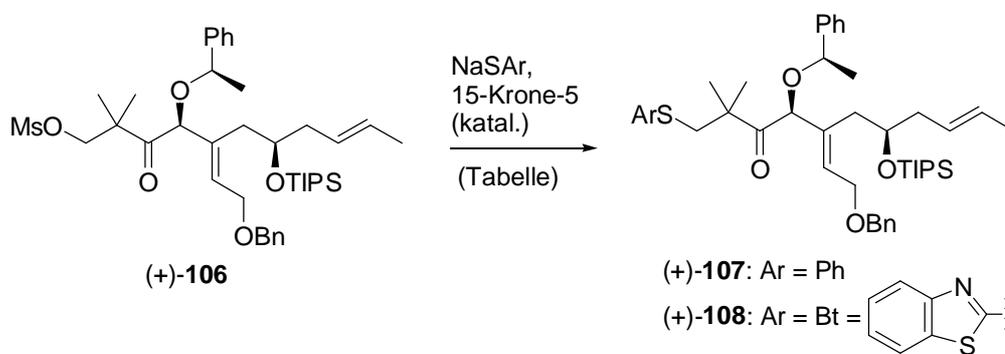


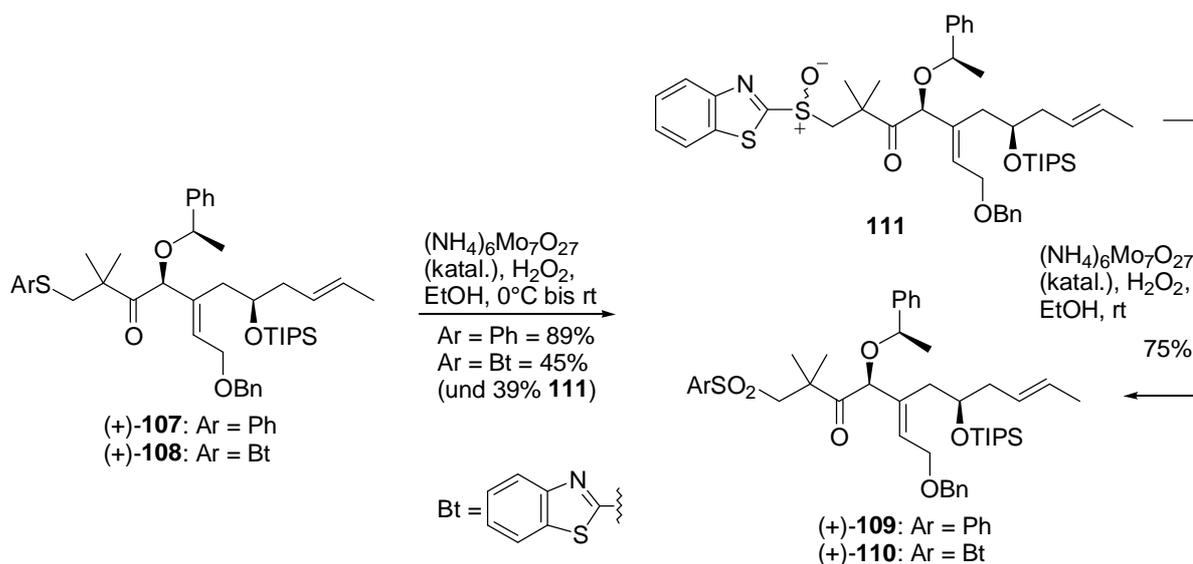
Tabelle 5.3 Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Einführung des Thiolats

Eintrag	Nucleophil (Ar =)	Temp. [°C]	Lösungs- mittel	Zeit [h]	Zusätze	Ausbeute [%]
1	Ph	110	Toluol	16	CsF	kein Umsatz
2	Ph	25	DMF	18	—	kein Umsatz
3	Ph	65	DMF	5	—	64
4	Ph	65	DMSO	1	—	96
5	Bt ^b	65	DMSO	15	—	58
6 ^a	BtSH/KOtBu	25	DMSO	18	18-Krone-6 ^c	kein Umsatz
7 ^a	BtSH/KOtBu	65	DMSO	5	18-Krone-6 ^c	87

^a In diesem Fall wurde nicht das Natriumthiolat eingesetzt, sondern das Kaliumsalz *in situ* erzeugt. ^b Benzothiazol (s. Abb.). ^c Statt 15-Krone-5.

Die nachfolgende Oxidation des Sulfids zum Sulfon, unter Verwendung von *m*CPBA gelang nicht ohne partielle Oxidation der Doppelbindung zum Epoxid. A. S. Kende *et al.* konnten zeigen,

daß Thioether in Gegenwart verschiedenster funktioneller Gruppen¹⁶⁴ chemoselektiv in die korrespondierenden Sulfone überführt werden können. Die Verwendung von katalytischen Mengen Tetra-*n*-propyl-ammonium-perruthenat (TPAP)¹⁶⁵ in Gegenwart von NMO lieferte bei einer Vielzahl aromatischer Sulfide in Acetonitril gute Resultate.¹⁶⁶ Zwar führten die beschriebenen Bedingungen auch an Substrat (+)-**107** chemoselektiv zur Oxidation des Thioethers, doch waren die Reaktionszeiten, trotz exakter Einhaltung der Bedingungen, nur schlecht reproduzierbar. In vielen Fällen konnte nach einigen Stunden kein weiterer Reaktionsfortgang beobachtet werden, die Reaktion mußte abgebrochen und nach Aufarbeitung erneut angesetzt werden. Eine komfortablere Reaktionsführung konnte durch Verwendung von Ammoniummolybdat¹⁶⁷ in Ethanol erreicht werden. Zumindest im Falle des phenylsubstituierten Sulfides gelang die Umsetzung zum Sulfon in einer glatten Reaktion innerhalb von 4 Stunden. Im Falle des 2-Benzothiazoyl-substituierten Sulfides konnten allerdings auch unter diesen Reaktionsbedingungen keine vollständigen Umsetzungen erreicht werden. Auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit wurden noch 30-40% des Sulfoxides **111** isoliert, welches dann allerdings in das korrespondierende Sulfon überführt werden konnte. Die Gesamtausbeute war mit 74% zufriedenstellend.



Schema 5.19 Chemoselektive Oxidation des Thioethers

Nach der beschriebenen Reaktionssequenz war die Etablierung der Sulfoneinheit an C17 gelungen und somit der Weg für eine Kupplung mit dem B-Fragment gebahnt. Da sich sowohl der Phenylsulfonyl-Rest als auch die (2-Benzothiazyl)-sulfonyl-Gruppe einführen ließen, bieten sich somit potentiell zwei Optionen für die spätere Verknüpfung der beiden Segmente: die klassische Julia-Olefinierung¹⁶⁸ und deren modifizierte einstufige Variante.¹⁶⁹

¹⁶⁴ Einzig freie Hydroxygruppen sind nicht kompatibel mit den beschriebenen Reaktionsbedingungen, da diese oxidiert werden.

¹⁶⁵ Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625; Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta* **1990**, 23, 13.

¹⁶⁶ Guertin, K. R.; Kende, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5369.

¹⁶⁷ Schultz, H. S.; Freyermuth, H. B.; Buc, S. R. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1140; sowie: Smith, N. D.; Kocienski, P. J.; Street, S. D. A. *Synthesis* **1996**, 652.

¹⁶⁸ Julia, M.; Paris, J. M.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 433; Julia, M. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 763.

¹⁶⁹ Vgl.: Kocienski, P. J.; Marzcek, S.; Wicha, J. *Synthesis* **1999**, 1209.

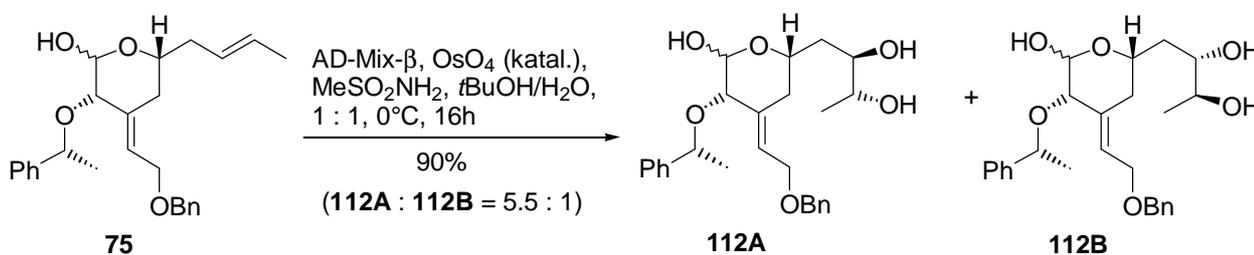
5.6 Dihydroxylierung zur Etablierung des C25/C26-Diols

Um ein vollständig funktionalisiertes C-Fragment zu erhalten, muß nun lediglich noch die C25/C26-Dioleinheit eingeführt werden. Die an dieser Stelle des Moleküls befindliche *E*-konfigurierte Doppelbindung kann als maskiertes 1,2-*syn*-Diol angesehen werden, da die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless (AD-Reaktion) für derartige Systeme¹⁷⁰ eine etablierte Methode darstellt.¹⁷¹



Abb. 5.10 Etablierung des C25/C26-Diols

Erste Experimente unter Einsatz des Standard-AD-Mix- β lieferten an den zunächst untersuchten Modellvorläufern **75** jedoch auch nach langen Reaktionszeiten nur geringe Umsätze. Erst durch Zugabe eines Äquivalentes Methansulfonsäureamid (MeSO_2NH_2) und insbesondere eine Steigerung der Osmiumtetroxid-Menge¹⁷² (auf 10 mol%) konnten ansprechende Umsätze erzielt werden. Die beobachtete Selektivität von 5.5 : 1 bei einer Ausbeute von 90% war zunächst zufriedenstellend und sollte basierend auf den Arbeiten von Sharpless *et al.* bei Verwendung größerer Mengen Ligand durchaus noch steigerungsfähig sein.



Schema 5.20 Modellexperimente zur asymmetrischen Dihydroxylierung

Beim Versuch, diese Ergebnisse auf das tatsächliche offenkettige Substrat zu übertragen, wurde dann allerdings lediglich eine Selektivität von 1.2 : 1 festgestellt (Tabelle 5.4, Eintrag 2). Vor weiteren Optimierungsversuchen wurde nun zunächst zur Bestimmung der intrinsischen Selektivität eine "racemische" Dihydroxylierung (ohne chiralen Liganden) durchgeführt. Die beobachtete geringe Substratkontrolle (1.1 : 1) ist offensichtlich auf die zu große Entfernung des

¹⁷⁰ Disubstituierte, *E*-konfigurierte Doppelbindungen stellen die Paradesysteme der AD-Reaktion dar. Unter Verwendung des kommerziell erhältlichen AD-Mix- α bzw. - β können somit beide enantiomeren Dirole hergestellt werden. Selbst in Fällen, in denen bereits Stereozentren im Substratmolekül vorhanden sind (doppelte Diastereodifferenzierung) und eine hohe intrinsische Selektivität beobachtet wird, werden häufig auf Grund der dominanten Reagenzkontrolle hohe Selektivitäten erzielt.

¹⁷¹ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

¹⁷² Auf Grund der hohen Ligandenbeschleunigung führt selbst die Zugabe überstöchiometrischer Mengen an Osmiumtetroxid zu keiner signifikanten Verringerung der Stereoselektivität.

chiralen Zentrums an C23 (homoallylisch) zurückzuführen.¹⁷³ Dies spiegelt sich auch in dem geringen Einfluß der Schutzgruppe an C23 wider.¹⁷⁴ Die beobachtete geringe Selektivität verläuft - wenn auch in sehr geringem Maße - zugunsten des gewünschten Produktes. Die Dihydroxylierung erfolgt also *anti* zum Stereozentrum an C23. Bei Einsatz des (DHQD)₂PHAL-Liganden wird somit ein "matched-pair" erhalten. Die bei Verwendung des Standard-AD-Mix- β kaum nennenswert gesteigerte Selektivität im Vergleich zu der Dihydroxylierung ohne Ligand ist deshalb um so erstaunlicher. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde eine systematische Untersuchung zur Etablierung der Dioleinheit an C25/C26 durchgeführt. Einsatz fanden alle kommerziell erhältlichen AD-Liganden, jeweils unter verschiedenen Reaktionsbedingungen. In Tabelle 5.4 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

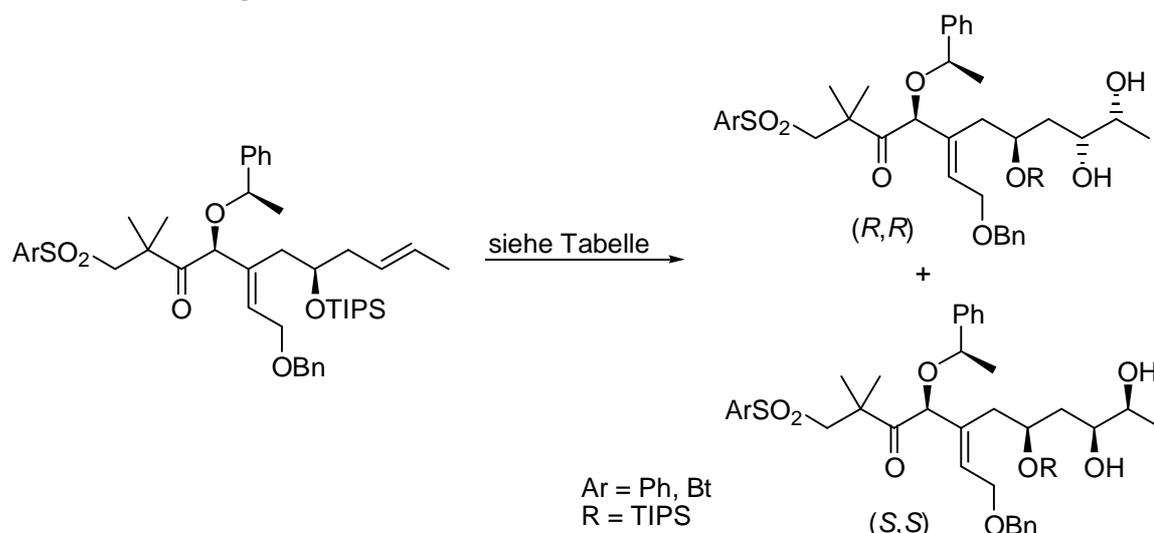


Tabelle 5.4 Systematische Untersuchung der asymmetrischen Dihydroxylierung

Eintrag	Substrat Ar =	Ligand ^a	mol%	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	Verhältnis ^b <i>R,R</i> : <i>S,S</i>
1	Bt	ohne ^c	—	25	4	86	1.1 : 1
2	Ph	(DHQD) ₂ PHAL	1	0	27	76	1.2 : 1
3	Ph	(DHQD) ₂ PHAL	10	0	14	92	1.9 : 1
4	Ph	(DHQD) ₂ PHAL	20	0	14	94	1.9 : 1
5	Bt	(DHQD)PYR	10	25	6	83	1.4 : 1
6	Bt	(DHQD)CLB	10	25	6	74	2.2 : 1
7	Ph	(DHQD)CLB	20	0	60	97	2.7 : 1

^a Als Standardbedingungen wurden gewählt: OsO₄ (10 mol%), K₃FeCN₆ (3 eq.), K₂CO₃ (3 eq.), MeSO₂NH₂ (1 eq.), *t*BuOH/H₂O (1 : 1). ^b Das *R,R*-konfigurierte Diol ist das gewünschte Produkt, das Produktverhältnis wurde mittels ¹H-NMR-Analyse bestimmt. ^c Als Kooxidans wurde NMO eingesetzt; die Reaktion wurde in THF/H₂O (10 : 1) durchgeführt.

¹⁷³ "Racemische" Dihydroxylierungen an Allylalkoholen und Allylethern liefern in der Regel hohe *anti*-Selektivitäten, vgl. hierzu: Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943; Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247.

¹⁷⁴ Eggert, U., unveröffentlichte Ergebnisse.

In allen untersuchten Fällen¹⁷⁵ wurden lediglich moderate Selektivitäten beobachtet.¹⁷⁶ Möglicherweise ist das Substrat sterisch zu anspruchsvoll, um in die chirale Tasche des Liganden zu passen. Die besten Resultate werden entsprechend mit dem monomeren Chlorbenzoat-Liganden ((DHHQD)CLB; Tabelle 5.4, Eintrag 7) erzielt. Da sich die diastereomeren Produkte leicht säulenchromatographisch trennen ließen, konnte das gewünschte Diol in 71% Ausbeute erhalten werden. Auf dieser Basis konnte die Synthese des C-Fragmentes fortgeführt werden.

5.7 C-Fragment: Finale Schutzgruppenstrategie

Bevor der vollständig funktionalisierte C17-C27-Baustein nun mit dem C1-C16-Segment verknüpft werden kann, müssen die Schutzgruppen des C-Fragmentes an das Gesamtkonzept (vgl. Kap. 3.3) angeglichen werden.

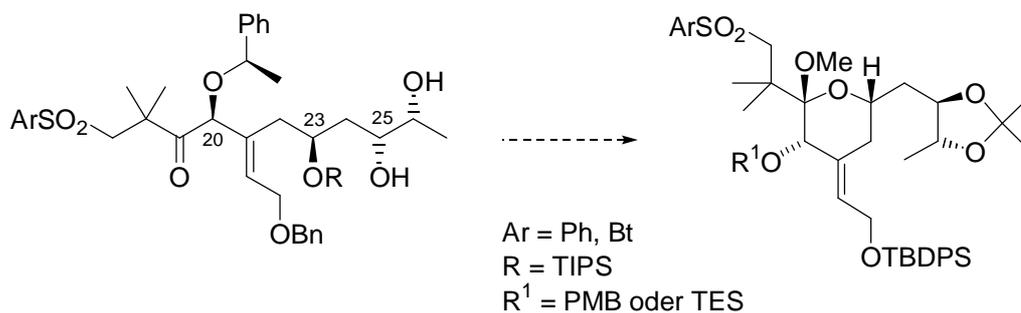


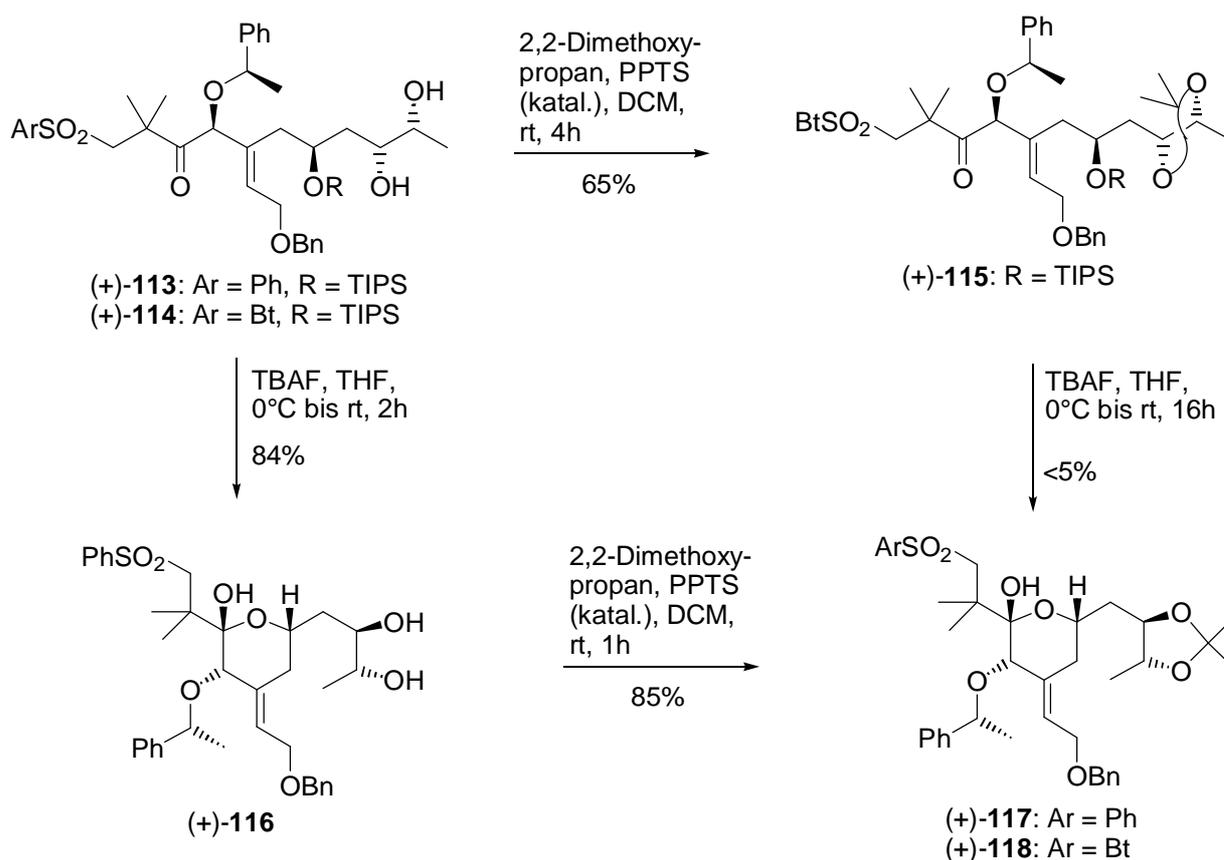
Abb. 5.11 Schutzgruppenanpassung

5.7.1 Erste Strategie

Zunächst wurde die Schützung des Diols und die anschließende Wiederherstellung des THP-Ringes durch Entschützung an C23 untersucht. Die Schützung des Diols unter Standardbedingungen verlief auf Grund der Nachbarschaft der TIPS-Gruppe nur sehr langsam, lieferte jedoch das Acetonid (+)-**115** in 65% Ausbeute. Die nachfolgende Entschützung der Silylschutzgruppe erwies sich dann allerdings als überaus schwierig. Einzig mit TBAF konnte das gewünschte Produkt in Spuren erhalten werden. Auf Grund dieser Probleme wurde die Strategie umgestellt und nun zunächst die TIPS-Gruppe entschützt, ehe das C25/C26-Diol in das Acetonid überführt wurde. Auf diese Weise konnte das Lactol (+)-**117** in guten Ausbeuten erhalten werden.

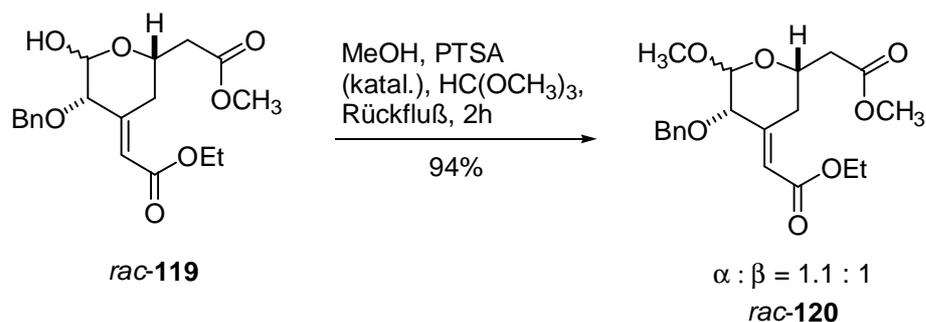
¹⁷⁵ Bzgl. weiterer Untersuchungen auf diesem Gebiet, vgl.: Gaertzen, O. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**, sowie Eggert, U., unveröffentlichte Ergebnisse.

¹⁷⁶ Der Grund für die deutlich höheren Selektivitäten am Lactol **75** ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß diese Verbindung unter den basischen Reaktionsbedingungen geöffnet wird (Ring-Ketten-Tautomerie). Das "schlanke" offenkettige System paßt vermutlich besser in die "chirale Tasche" des Liganden als die silylgeschützten Homoallylether.



Schema 5.21 Entschützung des TIPS-Ethers und Schützung des Diols

Als nächstes wurde die Schützung des Lactols zum Methylketal untersucht. Für einfache Substrate z. B. in der Kohlenhydratchemie werden Methanol (häufig auch ohne weitere Kosolventien), verschiedene Säuren und Trimethylorthoformiat oder andere, auch heterogene "Wasserränger", verwendet.¹⁷⁷ Am Modellsystem *rac*-119 verlief die Schützung zum Methylacetal glatt und in nahezu quantitativer Ausbeute.¹⁷⁸



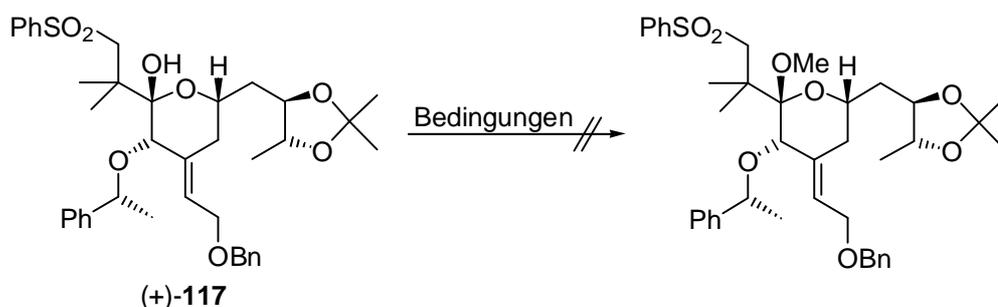
Schema 5.22 Schützung des Lactols an einem Modellsystem

Da die sterischen Verhältnisse an Lactol (+)-117 nicht vergleichbar mit denen des Modelllactols (+)-119 sind, war nicht unbedingt zu erwarten, daß sich die beschriebenen Standardbedingungen problemlos übertragen lassen, zumal bereits Masamune *et al.* auf große Schwierigkeiten bei der Schützung des Lactols hingewiesen hatten.¹⁷⁹ Schema 5.23 faßt die Untersuchungen zur Schützung des Lactols zusammen.

¹⁷⁷ Vgl. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York **1980**.

¹⁷⁸ Die Modellverbindung wurde von U. Eggert zur Verfügung gestellt.

¹⁷⁹ Masamune, S. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1587; vgl. auch: Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357.

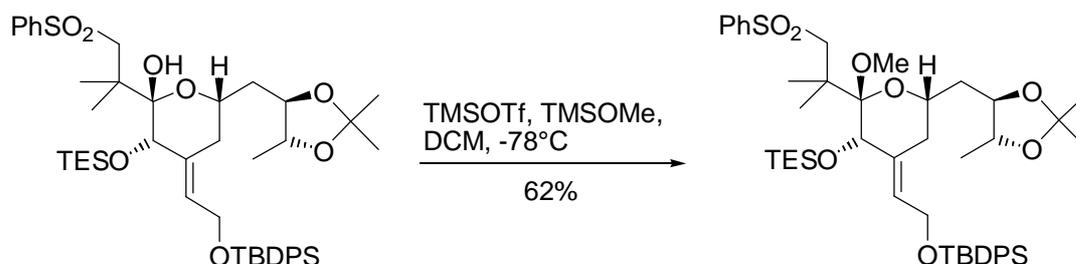


Bedingungen: A) MeOH, H₂SO₄ (katal.), 2,2-Dimethoxypropan, DCM, keine Reaktion; B) MeOH, Dowex, 2,2-Dimethoxypropan, MeCN, keine Reaktion; C) MeOH, CSA, 2,2-Dimethoxypropan, MeCN, Zersetzung; D) MeOH, CSA, 2,2-Dimethoxypropan, MS 4Å, MeNO₂, Zersetzung; E) MeOH, HC(OMe)₃, Montmorillonit K10, 2,2-Dimethoxypropan, DCM, Zersetzung; F) MeOH, H₂SO₄ (katal.), 2,2-Dimethoxypropan, MeCN, Ultraschall, Zersetzung; G) TMSOTf, TMSOMe, MS 4Å, DCM, Zersetzung.

Schema 5.23 Versuche zur Schützung des Lactols an C19

Unter keinen der untersuchten Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt isoliert werden.¹⁸⁰ Entweder wurde kein Umsatz, oder - unter drastischeren Bedingungen - die Zersetzung der Ausgangsverbindung beobachtet. Letzteres ist vermutlich auch auf die Inkompatibilität der anderen Schutzgruppen mit den vorherrschenden Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Ein Indiz hierfür ist die in einigen Fällen beobachtete Isolierung von Zersetzungsprodukten, bei denen die Phenylethyl- bzw. Benzylgruppen abgespalten worden waren.

Sowohl in der C-Fragment-Synthese nach Masamune *et al.*,¹⁸¹ als auch in der von Yamamura *et al.*¹⁸² entwickelten Synthese des C-Fragmentes von Bryostatin 3 liegen Silylschutzgruppen an C20 und dem Allylalkohol an C21 vor. In beiden Fällen wurde die Schützung des Lactols erst auf einer sehr späten Stufe der Synthese unter nahezu identischen Bedingungen vorgenommen.



Schema 5.24 Schützung des Lactols nach Masamune *et al.*

Demnach ist die Schützung zum Methylketal in Anwesenheit dieser Schutzgruppen durchaus möglich. Auf Grund dieser Überlegungen wurde die Schützung der Lactolfunktion auf eine spätere Stufe der Synthese verschoben und zunächst die Umschützung an C20 und dem Allylalkohol an C21 untersucht.

¹⁸⁰ Bzgl. weiterer Untersuchungen zur Schützung des Lactols, vgl.: Gaertzen, O. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**, sowie Eggert, U., unveröffentlichte Ergebnisse.

¹⁸¹ Masamune, S. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1587.

¹⁸² Obitsu, T.; Ohmori, K.; Ogawa, Y.; Hosomi, H.; Ohba, S.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7349.

5.7.2 Vollständige Entschützung des C-Fragmentes

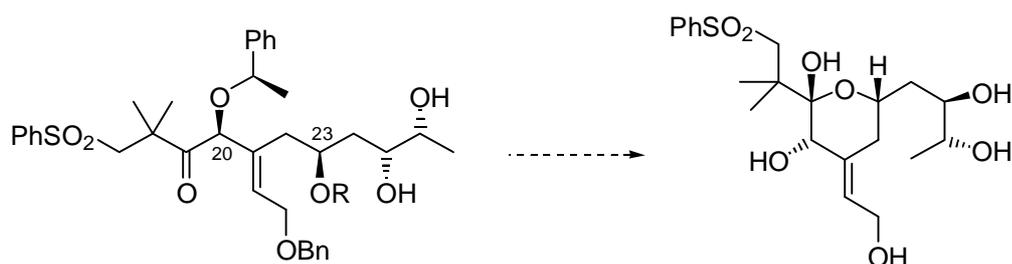
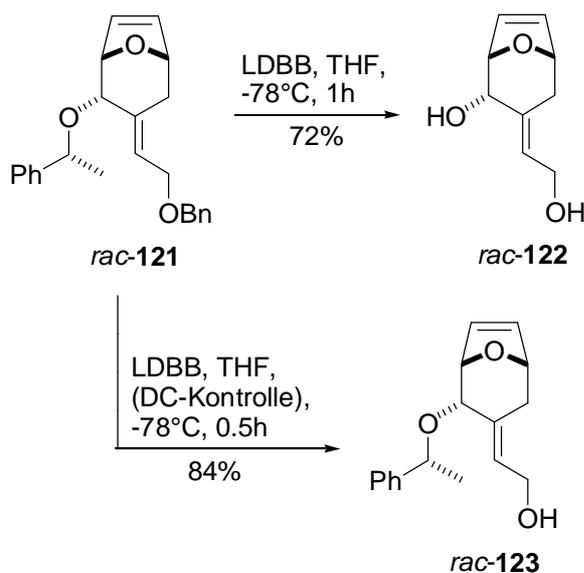


Abb. 5.12 Vollständige Entschützung des C-Fragmentes

An Modellsystemen hatte sich gezeigt, daß sich zur Entschützung der Benzylgruppen in Gegenwart von Allylethern radikalische Bedingungen am besten eignen. Lithium/Di-*tert*-butylbiphenyl (LDBB)¹⁸³ wurde in neuerer Zeit auch zur Entschützung von Benzylgruppen in komplexen Naturstoffen eingesetzt und zeigte dabei eine hohe Kompatibilität mit einer Vielzahl funktioneller Gruppen.¹⁸⁴ Titriert man LDBB zu einer Lösung des Dibenzylethers *rac*-**121**, so läßt sich durch Kontrolle des Reaktionsverlaufes per Dünnschicht sogar die primäre allylische Benzylgruppe in Gegenwart der sekundären Phenylethylgruppe selektiv entfernen, was für die hohe Spezifität dieses Reagenzes spricht (Schema 5.25).



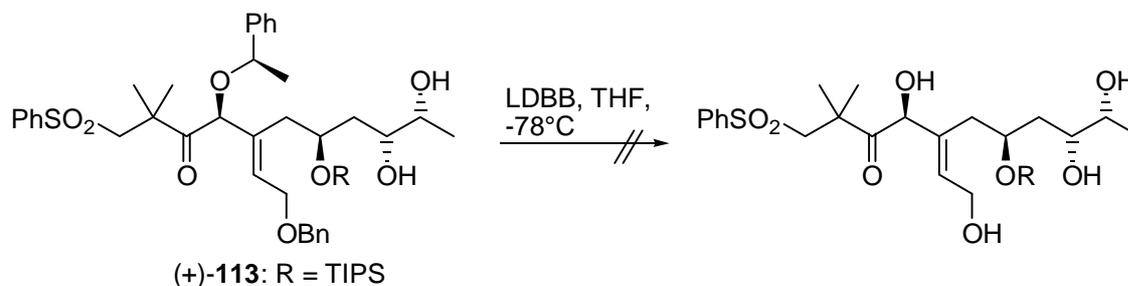
Schema 5.25 Entschützung der Benzylgruppen an einem Modellsystem

Die Anwendung dieser Bedingungen auf die Verbindung (+)-**113** führte jedoch zur Zersetzung der Ausgangsverbindung.¹⁸⁵

¹⁸³ Ireland, R. E.; Smith, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 854.

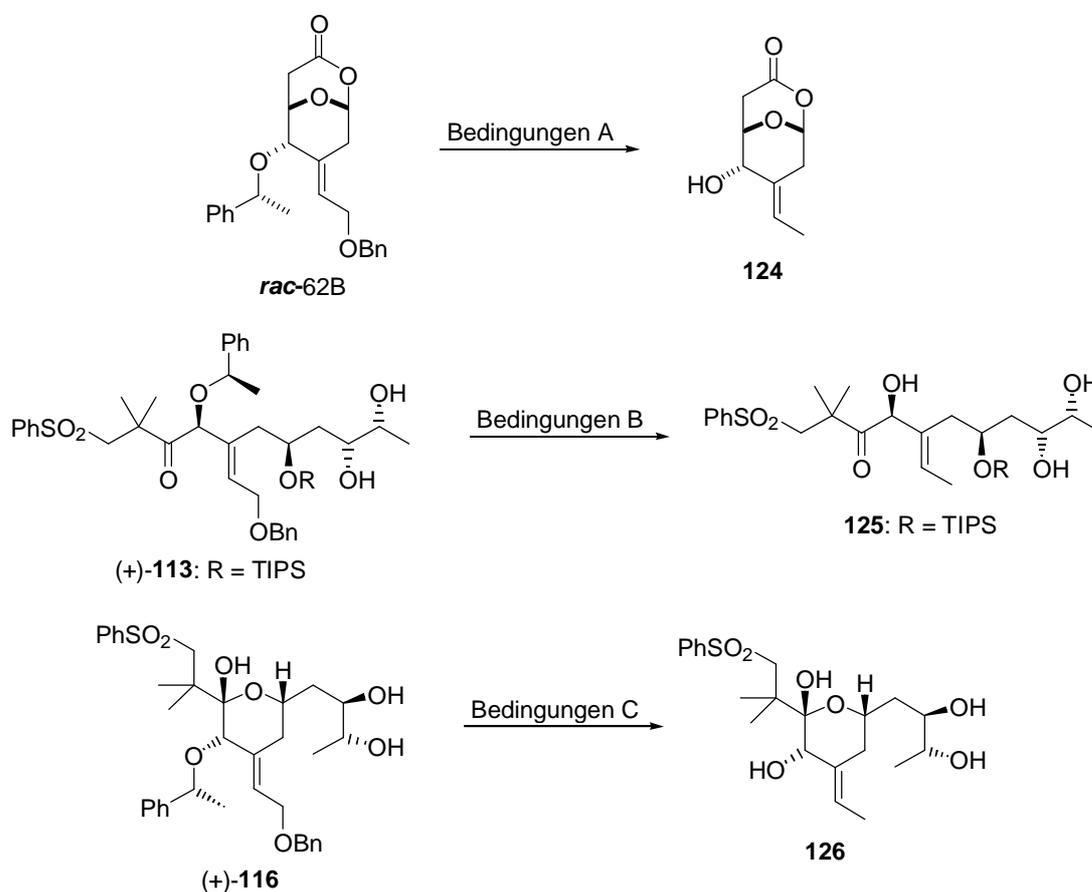
¹⁸⁴ In einer kürzlich publizierten Totalsynthese von Ocadaicacid bildete die Entschützung mit LDBB den letzten Schritt der Synthese: Forsyth, C. J.; Sabes, S. F.; Urbanek, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8381.

¹⁸⁵ Trotz Abwesenheit der Carbonylfunktion wurde an einem vergleichbaren System ebenfalls eine schnelle Zersetzung des Substrates beobachtet: Eggert, U., persönliche Mitteilung.



Schema 5.26 Entschützungsversuche mit LDBB

Die weitere Untersuchung radikalischer Entschützungsverfahren erschien wenig sinnvoll.¹⁸⁶ Als nächstes wurde nun die Hydrierung der Benzylgruppen untersucht. Die trisubstituierte Doppelbindung sollte unter diesen Bedingungen problemlos toleriert werden. Verschiedene Hydrierungskatalysatoren (z. T. in Gegenwart von Puffersystemen) führten jedoch überraschenderweise (auch an Modellsystemen) selektiv zur Spaltung des Allylethers. Das gewünschte Produkt konnte unter keinen der untersuchten Bedingungen isoliert werden.



Bedingungen: A) H₂, Pd(OH)₂/C (20%ig), Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, EtOH, 4d, 45%, oder H₂, Pd/C (5%ig), Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, EtOH, 4d, 54%, oder H₂, Pd(OH)₂/C (20%ig), EtOH, 2h, 41%, oder H₂, Pd(OH)₂/C (20%ig), EtOAc, 1h, 37%, B) H₂, Pd(OH)₂/C (20%ig), EtOH, 16h, 44%, oder H₂, Raney-Nickel W2, EtOH, kein Umsatz; C) H₂, Pd/C (10%ig), EtOH, 16h, 43%.

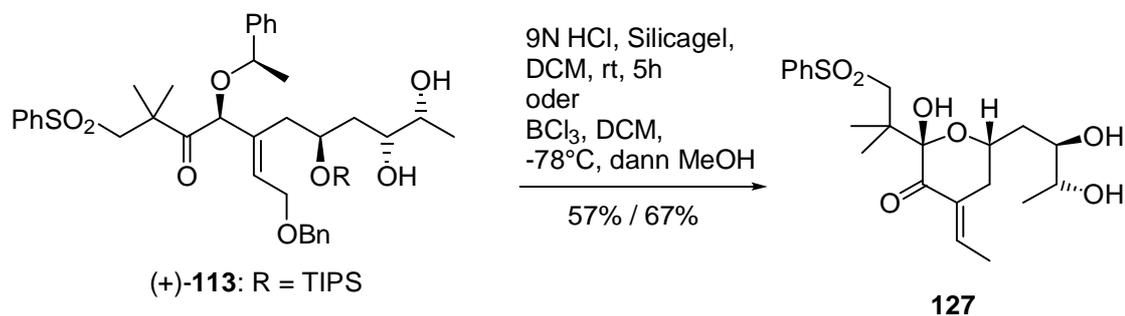
Schema 5.27 Entschützungsversuche der Benzylgruppen unter hydrogenolytischen Bedingungen

Da bereits bei der Entschützung der Phenylethylgruppe im Cycloaddukt (-)-4 fein abgestimmte Lewis-saure Bedingungen¹⁸⁷ die besten Ergebnisse geliefert hatten (vgl. Kap. 2.2),

¹⁸⁶ Die Verwendung von DDQ führte ebenfalls zur Zersetzung des Startmaterials.

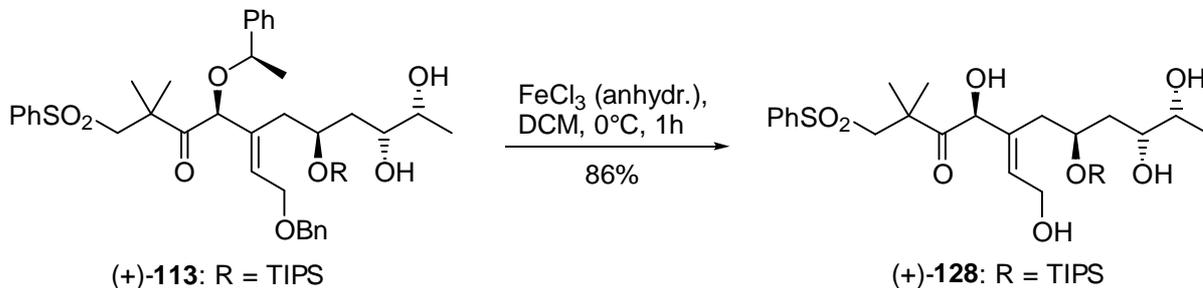
¹⁸⁷ Stark, C.B.W. Diplomarbeit, Universität Hannover 1996.

wurden nun diese Reaktionsbedingungen angewendet.¹⁸⁸ Dies führte in eine weitere Sackgasse. Auch andere Lewis-Säuren, wie z. B. Bortrichlorid¹⁸⁹ in Dichlormethan lieferten selbst bei tiefen Temperaturen das gleiche unerwünschte Produkt **127**.



Schema 5.28 Erste Versuche zur Lewis-sauren Entschützung

Auch unter diesen Bedingungen wurde die offensichtlich überaus labile Allyletherbindung gespalten. Da bis zu diesem Zeitpunkt jedoch lediglich recht drastische Lewis-Säuren Verwendung fanden, wurde die Untersuchung milderer Reagenzien erwägt. Zahlreiche andere Lewis-Säuren lieferten jedoch das gleiche Ergebnis. Bereits 1987 wurde auf die Möglichkeit hingewiesen Benzylgruppen mittels wasserfreiem Eisen(III)chlorid zu entschützen.¹⁹⁰ Diese Methode, die erstmals bei einfachen Kohlenhydraten angewendet wurde, fand jedoch in der Folgezeit wenig Beachtung.¹⁹¹ Im Falle von Verbindung (+)-**113** konnte nach einigen Optimierungsversuchen unter Verwendung von zwei Äquivalenten wasserfreiem Eisen(III)chlorid¹⁹² schließlich das gewünschte Tetrol (+)-**128** in guten Ausbeuten isoliert werden.



Schema 5.29 Entschützung der Benzylgruppen mit wasserfreiem Eisen(III)chlorid

Die nachfolgende Entschützung des TIPS-Ethers gelang unter den bereits auf früheren Stufen angewendeten Bedingungen glatt zum vollständig entschützten C-Fragment.

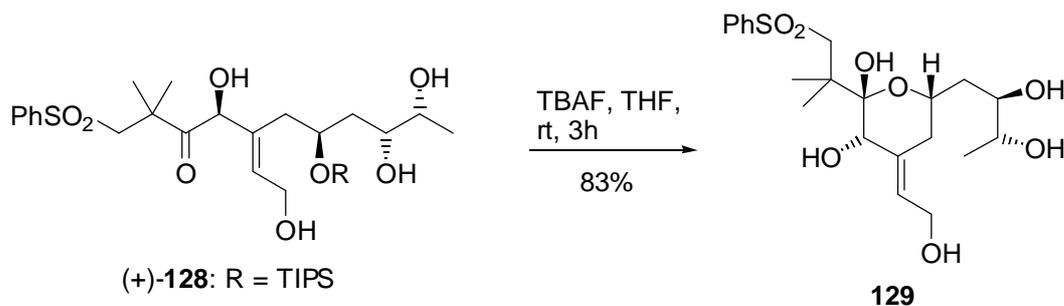
¹⁸⁸ Rieger, R.; Breitmaier, E. *Synthesis* **1990**, 697.

¹⁸⁹ Williams, D. R.; Brown, D. L.; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923.

¹⁹⁰ Park, M. H.; Takeda, R.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3823.

¹⁹¹ Eine der wenigen Ausnahmen wurde erst kürzlich im Zusammenhang mit der Totalsynthese von Kumausallen publiziert: Evans, P. A.; Murthy, V. S.; Roseman, J. D.; Reingold, A. L. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3370.

¹⁹² Wasserfreies Eisen(III)chlorid wurde durch azeotrope Destillation mit Benzol getrocknet; diese Maßnahme ist essentiell, um gute Resultate bei der Entschützung zu erzielen.



Schema 5.30 TIPS-Entschützung zum vollständig entschützten C-Fragment

Bevor nun die Kupplung dieses Bausteines mit der Nordhälfte untersucht werden kann, müssen zunächst die dem Gesamtschutzgruppenkonzept (Kap. 3.3) folgenden Schutzgruppen eingeführt werden. Dazu muß zunächst der Allylalkohol TBDPS geschützt werden, anschließend das C25/C26-Diol in das Acetonid überführt werden. In einer weiteren Schützung muß dann zunächst der Alkohol an C20 geschützt werden, ehe das Lactol (C19) in das Methylketal überführt werden kann. Die letztgenannte Schützung sollte den Arbeiten von Masamune und Yamamura analog in diesem Fall vergleichsweise unproblematisch sein (vgl. hierzu auch Kap. 5.7.1).

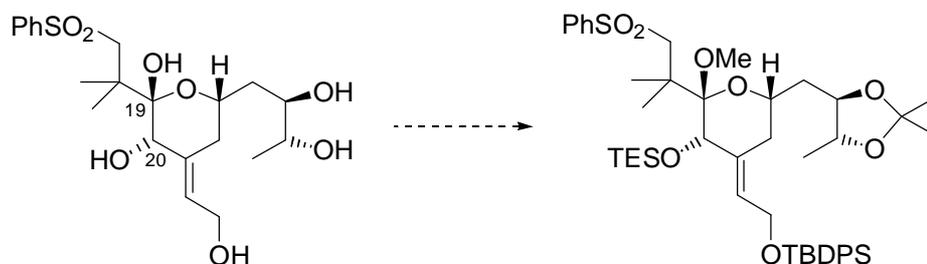


Abb. 5.13 Einführung der Schutzgruppen entsprechend dem Gesamtkonzept

Bis zum vollständig entschützten C-Fragment sind (ausgehend vom Cycloaddukt) 21 Stufen notwendig. Eine differenzierte Schützung erfordert weitere 4 Stufen.

5.8 Vergleich der vorgestellten C-Fragment-Synthese mit Literatursynthesen

Da sich eine neue Methode wie auch eine neu entwickelte Synthese stets mit bekannten Ansätzen messen lassen muß, folgt hier nun ein kurzer Vergleich mit bereits publizierten C-Fragment-Synthesen. Während zum A- und zum B-Fragment zahlreiche Publikationen erschienen sind, ist es bisher nur sehr wenigen Arbeitsgruppen gelungen, einen vollständig funktionalisierten C17-C27-Baustein zu synthetisieren. Die beiden wohl effizientesten Synthesen sind die von Wender *et al.*¹⁹³ und die von Evans *et al.*¹⁹⁴ publizierten Arbeiten. Tabelle 5.5 zeigt einen Vergleich der beiden Synthesen mit der im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann entwickelten Synthese. Dabei werden die erzielten Selektivitäten, unter Angabe der jeweils

¹⁹³ Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B.; Park, C. M.; Siedenbiedel, C.; Pettit, G. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 6624; Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Hinkle, K. W.; Lippa, B.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8625.

¹⁹⁴ Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540; da in dieser Synthese einige der Transformationen am C-Fragment erst nach Kupplung mit der Nordhälfte von Bryostatin vorgenommen wurden, wurden zwecks Vergleich alle Schritte gezählt, die dem Aufbau des C-Fragmentes dienen.

verwendeten Methode zu ihrer Generierung, die Gesamtstufenzahl und die durchschnittlichen Ausbeuten pro Stufe verglichen.

Tabelle 5.5 Vergleich der durchgeführten C-Fragmentsynthese mit bereits publizierten

Stereoelement	Wender Methode/Selektivität ^a	Evans Methode/Selektivität ^a	Hoffmann Methode/Selektivität ^a
C20	Reduktion > 99	Reduktion > 99	asym. [4+3] Cyloadd. > 99
C23	Aldol < 10	Aldol 86	asym. [4+3]/Hydrobor. > 99
C25	Allylierung > 99	Reduktion > 90	Sharpless AD 46 (> 80) ^b
C26	chiral pool > 99	Sharpless AE 96	Sharpless AD 46 (> 80) ^b
exo-Doppelbindung	Eliminierung > 99	Eliminierung > 99	HWE > 99
Stufenzahl	23	23	25 ^c
Ausbeute pro Stufe	86	87	90

^a Angegeben sind die publizierten Selektivitäten zum Aufbau des jeweiligen Stereoelementes in Prozent Enantiomeren- bzw. Diastereomeren-Überschuß. ^b Die in Klammern angegebenen Werte beziehen sich auf Ergebnisse von O. Gaertzen (s. u.). ^c Voraussichtliche Stufenzahl bis zum differenziert geschützten C-Fragment.

Der Vergleich zeigt, daß es sich in allen drei Fällen um gut ausgearbeitete Synthesen mit sehr guten Selektivitäten und Ausbeuten handelt. Im Bezug auf die von Wender *et al.* publizierte Synthese fällt einzig die geringe Selektivität zum Aufbau des Stereozentrums an C23 auf. Die ebenfalls nur moderaten Selektivitäten bezüglich des Aufbaus der C25/C26-Dioleinheit in der von Hoffmann *et al.* bearbeiteten Synthese sollen sich durch Ausweichen auf eine frühe AD-Strategie deutlich steigern lassen. O. Gaertzen konnte unter Verwendung maßgeschneiderter Liganden sogar Selektivitäten von größer 9 : 1 erzielen.¹⁹⁵

Fazit: Mit der vorgestellten C-Fragment-Synthese ist eine effiziente und konkurrenzfähige Synthese dieses Schlüsselbausteins von Bryostatin 1 gelungen. In 21 Stufen und durchgehend hohen Ausbeuten (90% pro Stufe; 9.3% Gesamtausbeute) konnte ein voll funktionalisiertes C17-C27-Segment dargestellt werden. Auf diesem Wege sollte in hinreichenden Mengen Material für die Kupplungsversuche mit dem A/B-Fragment zugänglich sein. Im Erfolgsfall komplementiert die hier vorgestellte Synthese ein in sich schlüssiges und konkurrenzfähiges Gesamtkonzept zur Totalsynthese von Bryostatin 1, das in der konsequenten Verwendung von [4+3] Cycloaddukten zum Aufbau der THP-Systeme beruht.

Ferner bietet sich auf Grundlage der im Rahmen dieser Dissertation entwickelten Synthese die Möglichkeit zur gezielten Darstellung PKC-aktiver Verbindungen. Das abschließende Kapitel 6 geht auf diesen Aspekt ausführlich ein.

¹⁹⁵ Gaertzen, O. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**. Die Synthesestrategie mit der frühen AD-Reaktion wird im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann derzeit von U. Eggert bearbeitet, dabei scheinen sich alle Folgereaktionen problemlos aus der Route mit der späten AD-Reaktion, wie sie hier beschrieben wurde, übertragen zu lassen: Eggert, U., persönliche Mitteilung.

6. Pharmakologie und synthetische Analoga

6.1 Biologische Aktivität der Bryostatine

Seit der Entdeckung im Jahre 1982 (Strukturaufklärung)¹⁹⁶ steht Bryostatin 1 auf Grund seiner hohen antineoplastischen Aktivität im Zentrum zahlreicher Bestrebungen, diesen Naturstoff als Pharmakon zu entwickeln. Derzeit befindet sich Bryostatin 1 in Phase II klinischer Tests, beispielsweise zur Behandlung von Melanomen, Non-Hodgkin-Lymphomen und Nierenkarzinomen.¹⁹⁷ Der molekulare Wirkmechanismus ist weitgehend unklar. Ein Schlüssel für die biologische Aktivität besteht offenbar in der Interaktion mit Proteinkinase C (PKC). Die Bryostatine wirken im Zusammenhang mit der für Zellproliferation und Zelldifferenzierung essentiellen Signaltransduktion als partieller Agonist dieses Enzyms. Ferner inhibieren die Bryostatine kompetitiv die Bindung von Phorbolestern (die stärksten bekannten Tumorpromotoren) an PKC.¹⁹⁸

Neben der cytostatischen Wirkung haben die Bryostatine einige für Antitumormittel bemerkenswerte Nebeneffekte. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang insbesondere die Stimulierung der Hämatopoese sowie die Aktivierung des Immunsystems in Form von Interleukin- und Interferon-2-Produktion.¹⁹⁹ Beide Effekte sind exakt gegenteilig zu bekannten Antikrebsmitteln, die knochenmarksschädigend und immunsuppressiv wirken.

6.2 Pharmakophore Gruppen

Zur Aufklärung der vielseitigen biologischen Wirkungen und zur Synthese vereinfachter Bryostatin-Analoga als potentielle Pharmaka ist die Identifizierung der pharmakophoren Gruppen, insbesondere für die Interaktion mit PKC, von zentralem Interesse. Begrenzte Struktur-Aktivitäts-Daten²⁰⁰ und der Vergleich der Struktur von Bryostatin 1 mit Diacylglycerol (DAG), dem endogenen PKC-Aktivator, sowie dem Phorbolster (TPA), legten nahe, daß die Hydroxyfunktionen an C19 und C26 sowie die Carbonylgruppe an C1 essentiell für die Interaktion mit PKC sind.²⁰¹ Die A/B-Ringe im Norden von Bryostatin 1 übernehmen demnach lediglich die Funktion eines "lipophilen Spacers".

¹⁹⁶ Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L.; Arnold, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846.

¹⁹⁷ Kraft, A. S. *J. Nat. Cancer Inst.* **1993**, *85*, 1790; Stone, R. M. *Leucemia Res.* **1997**, *21*, 399. Aktuelle Informationen bezüglich der klinischen Tests können über die Homepage des NCI abgerufen werden: <http://cancernet.nci.nih.gov/prot/protsrch.shtml>.

¹⁹⁸ Sowohl die Bryostatine als auch Phorbolster binden an PKC und stimulieren *in vitro* und *in vivo* Enzymaktivität. Im Falle der Bryostatine wird jedoch nur ein Teil der Enzymantwort induziert, und insbesondere die tumorpromovierende Wirkung der Phorbolster wird blockiert: Gschwendt, M.; Fürstenberger, G.; Rose-John, S.; Rogers, M.; Kittstein, W.; Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Marks, F. *Carcinogenesis* **1988**, *9*, 555.

¹⁹⁹ Kraft, A. S.; Woodley, S.; Pettit, G. R.; Gao, F.; Coll, J. C.; Wagner, F. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1996**, *37*, 271; Szallasi, Z.; Du, L.; Levine, R.; Levine, N. E.; Nguyen, P. N.; Williams, M. D.; Pettit, G. R.; Blumberg, P. M. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 2105.

²⁰⁰ Pettit, G. R.; Sengupta, D.; Blumberg, P. M.; Lewin, N. E.; Schmidt, J. M.; Kraft, A. S. *Anti-Cancer Drug Res.* **1992**, *7*, 101; Pettit, G. R. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 812.

²⁰¹ Marom, M.; Parish, C. A.; Giner, J.-L.; Rando, R. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10041.

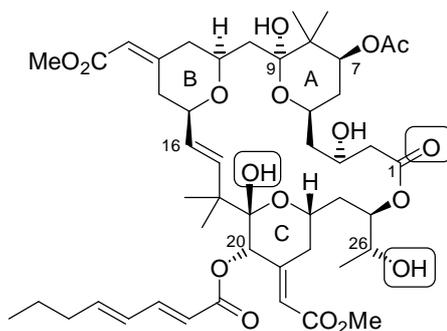
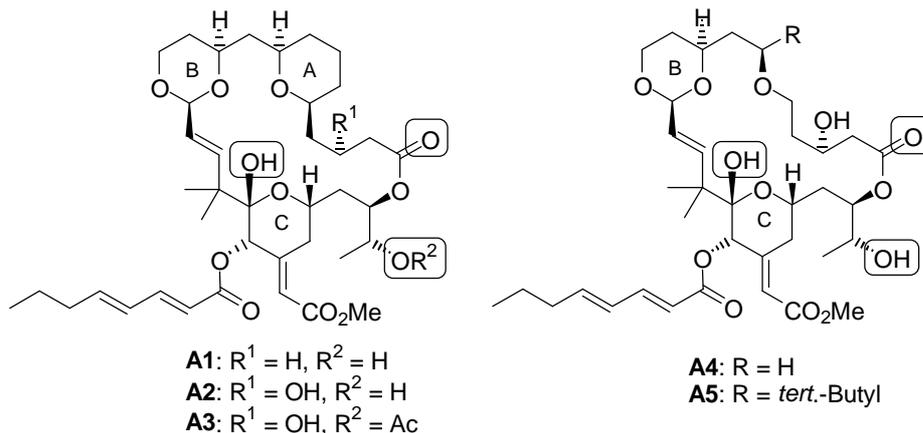


Abb. 6.1 Pharmakophore Gruppen in Bryostatin 1

6.3 Synthetische Analoga nach P. A. Wender *et al.*

Die Analyse des Pharmakophors von Bryostatin 1 durch Wender, Kishi und Rando führte in der Arbeitsgruppe von P. A. Wender zur Synthese einer Reihe von Bryostatin-Analoga mit hoher biologischer Aktivität.²⁰² Im Süden wurde ein voll funktionalisiertes C-Fragment synthetisiert, während der Norden (A/B-Fragmente) durch einen etwas vereinfachten, lipophilen Spacer überbrückt wurde. Bei den zunächst synthetisierten Analoga **A1** bis **A3** wurde das Bryopyrangerüst größtenteils intakt gelassen. Die Substituenten an C7, C8, C9 und C13 wurden ausgespart. Im Zuge weiterer Optimierungen des Spacers konnte schließlich gezeigt werden, daß auch der A-Ring verzichtbar ist (Tabelle 6.1, Eintrag 6 und 7).

Tabelle 6.1 PKC-Bindungsaffinität und ausgewählte GI₅₀-Werte

Eintrag	Testsubstanz	PKC-Affinität K _i -Werte [10 ⁻⁹ M]	Wachstumshemmung GI ₅₀ -Werte [10 ⁻⁹ g/ml]
1	Bryostatin 1	1.35	—
2	Bryostatin 2	5.68	—
3	Analogon (A1)	297.0	—
4	Analogon (A2)	3.40	1.8 - 170
5	Analogon (A3)	> 10000	—
6	Analogon (A4)	47.0	8 - 3300
7	Analogon (A5)	8.30	8 - 3300

²⁰² 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; Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B.; Park, C. M.; Siedenbiedel, C.; Pettit, G. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 6624; Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Hinkle, K. W.; Lippa, B.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8625.

Die synthetisierten Analoga zeigten sowohl eine hohe Affinität zu PKC als auch *in vitro* Aktivität gegen zahlreiche humane Krebszelllinien. Die Bindungsaffinitäten der Analoga **A2**, **A4** und **A5** lagen in der gleichen Größenordnung, wie die der aktivsten Bryostatine. Acetylierung der C26-Hydroxyfunktion, die Teil des Pharmakophors ist, führte zu einer deutlichen Verringerung der Bindungskonstante (Tabelle 6.1, Eintrag 5). Bemerkenswert ist weiterhin die um zwei Zehnerpotenzen verminderte Aktivität der C3-Desoxyverbindung **A1**. Dies bestätigt eine offenbar für die bioaktive Konformation wichtige Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem C3-Sauerstoffatom und der C19-Hydroxygruppe.

Diese Ergebnisse der ersten publizierten Bryostatin-Analoga untermauern die von Wender, Kishi und Rando postulierten pharmakophoren Gruppen. Fernerhin legen sie nahe, daß eine bestimmte dreidimensionale Raumstruktur essentiell für eine effektive Bindung an PKC ist. Diese bioaktive Konformation wird offensichtlich durch den rigidisierenden Makrocyclus und Wasserstoffbrücken gewährleistet.

6.4 Synthese biologisch aktiver Analoga

Wender *et al.* untersuchten durch systematische Vereinfachung des Bryostatingerüsts, welche der funktionellen Gruppen (insbesondere im Nordteil des Moleküls) ohne Verlust der biologischen Aktivität weggelassen werden können. In der Arbeitsgruppe von H. M. R. Hoffmann wird ein komplementärer Weg beschritten. Ausgehend von - zum Teil vereinfachten - C-Fragmenten, die mindestens zwei der drei pharmakophoren Gruppen tragen, werden biologisch aktive Analoga gesucht. Der Vorteil dieser Herangehensweise besteht in den deutlich kürzeren Synthesen, deren Sequenzlängen 15 bis 20 Stufen nicht überschreiten.²⁰³ Hiermit bewegt man sich im Bereich des heutzutage auch industriell möglichen Rahmens. Erste Arbeiten auf diesem Gebiet wurden bereits von I. C. Rose durchgeführt.²⁰⁴ Dabei wurden vereinfachte, monocyclische C-Ring-Analoga, die im Zuge der Studien zur Synthese des C17-C27-Segmentes anfielen, bezüglich ihrer Affinität zu PKC untersucht.

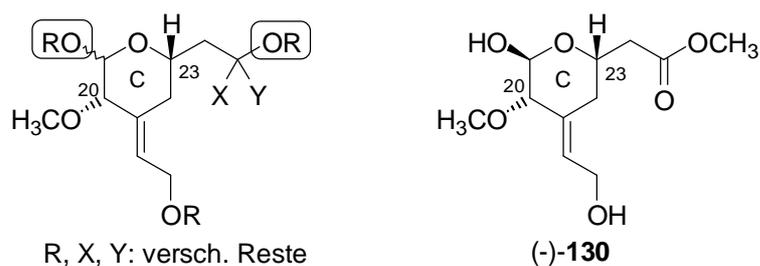


Abb. 6.2 C-Ring-Analoga nach I. C. Rose

Das Lactol (-)-**130** zeigte in dem verwendeten Assay-System trotz der erheblichen strukturellen Vereinfachungen nanomolekulare Aktivität gegenüber PKC.²⁰⁵

Aufbauend auf diesen Arbeiten wurden nun zunächst weitere monocyclische Analoga synthetisiert. Den Schwerpunkt für strukturelle Modifikationen bildete dabei insbesondere die

²⁰³ Für die Synthese des aktivsten Analogons wurden in der Wender-Gruppe mehr als 30 Stufen benötigt.

²⁰⁴ Rose, I. C. Dissertation, Universität Hannover 1997.

²⁰⁵ Die PKC-Aktivierung im nanomolekularen Bereich wird allerdings in diesem Fall durch eine geringe Konzentrationsabhängigkeit relativiert. Während TPA im Bereich von 100 nM nahezu vollständige Aktivität zeigt, liegt die Aktivität des Esters (-)-**130** noch nicht annähernd bei 50%. Aus diesem Grund sind für diese Verbindung auch keine K_i -50 Werte bestimmt worden.

Einführung der C17-C18 Einheit, die eine Rigidisierung des Systems zur Folge haben sollte. Außerdem wurde besonderes Interesse auf die Etablierung der C25/C26-Dioleinheit gelegt. Als Ergebnis dieser Arbeiten sind die in Abbildung 6.3 gezeigten Verbindungen dargestellt worden.

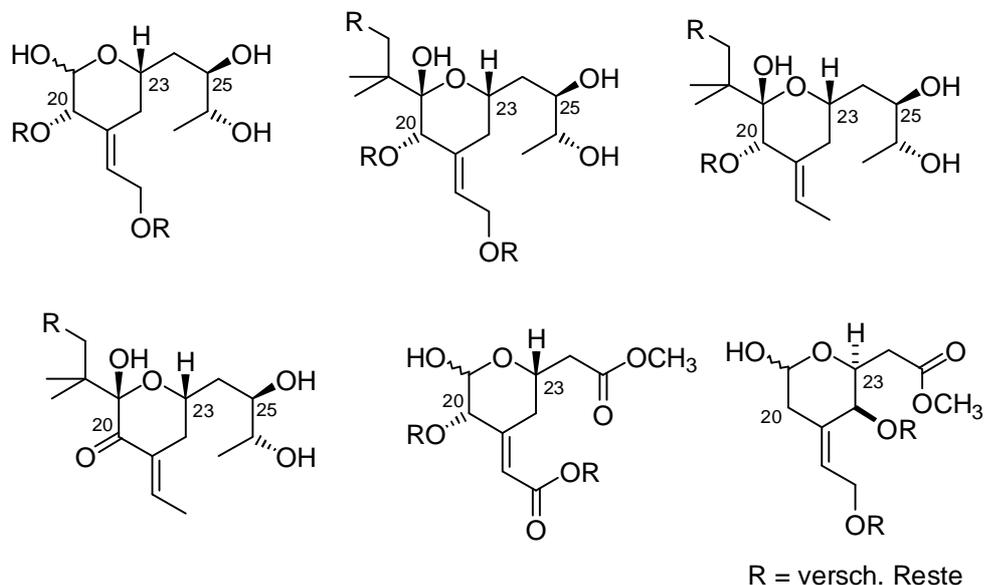


Abb. 6.3 Monocyclische C-Ring-Analoga

Die Evaluierung der PKC-Aktivität dieser Verbindungen wird derzeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Beil an der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt.

6.5 Neuere Arbeiten: Die zweite Generation

6.5.1 Das Konzept

Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der PKC-Aktivatoren machen deutlich, daß monocyclische C-Ring-Analoga (wie alle bisher getesteten Verbindungen) allgemein eine geringere Affinität zeigen.²⁰⁶ Weiterhin legen diese Arbeiten nahe, daß die Rolle der Hydroxygruppen an C19 (Lactol) und C3 tatsächlich lediglich eine Rolle zur Rigidisierung des Makrocyclus spielen. Eine direkte Interaktion mit dem Enzym scheint nicht vorzuliegen.

Die bioaktive Konformation: Wie eine Analyse der Röntgenstruktur²⁰⁷ von Bryostatin 1 zeigt, organisiert sich die dreidimensionale Struktur des Makrocyclus um die C3 Hydroxygruppe. Diese fungiert als Wasserstoffbrücken-Akzeptor für die Lactoleinheit an C19 (C3-O---H-O-C19; Abstand: 2.71 Å) und als Wasserstoffbrücken-Donor bezüglich der Ethersauerstoffatome an C5 und C11 (THP-Ringsauerstoffatome). Kürzlich konnte mittels 2D-NMR-ROESY Experiment gezeigt werden, daß dies auch die in Lösung bevorzugte Konformation ist.²⁰⁸ Diese wohl definierte tertiäre Struktur ist von entscheidender Bedeutung für die biologische Aktivität.

²⁰⁶ Wender, P. A., Vortrag anlässlich der 37. IUPAC-Konferenz, Berlin, 14.-19. August 1999. Vgl. auch: Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B.; Park, C. M.; Siedenbiedel, C.; Pettit, G. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, 95, 6624.

²⁰⁷ Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L.; Arnold, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6846; Pettit, G. R.; Herald, D. L.; Gao, F.; Sengupta, D.; Herald, C. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1337.

²⁰⁸ Kamano, Y.; Zhang, H.; Morita, H.; Itokawa, H.; Shirota, O.; Pettit, G. R.; Herald, D. L.; Herald, C. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2369.

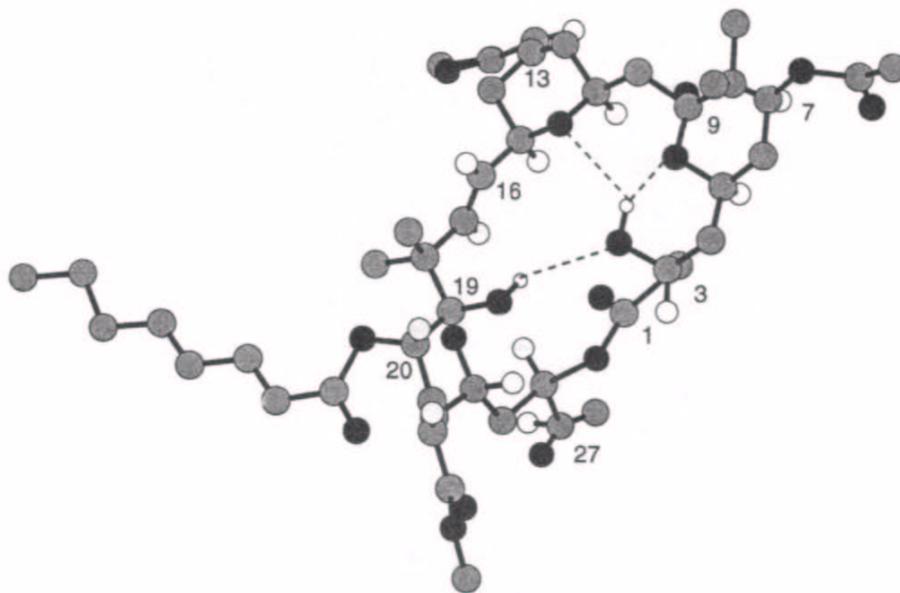


Abb. 6.4 Die Röntgenstruktur von Bryostatin 1

In Zusammenarbeit mit H. C. Kolb wurde eine detaillierte Analyse der dreidimensionalen Anordnung der pharmakophoren Gruppen bekannter PKC-Aktivatoren durchgeführt.²⁰⁹ Dabei zeigte sich, daß insbesondere die Carbonylfunktion an C1 und die Hydroxygruppe an C26 mit den potentiellen pharmakophoren Gruppen der anderen PKC-Aktivatoren exakt überlagert werden können.

Diese Überlegungen führten zur Neuformulierung der Prämissen für die Synthese weiterer Analoga:

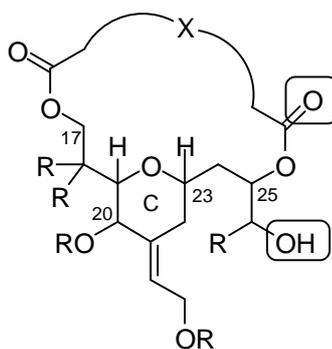
Die zweite Generation:

- Beibehaltung der C25/C26 Dioleinheit (die Hydroxygruppen an C19 und C3 sind von untergeordnetem Interesse; vgl. hierzu auch Pkt. 3)
- Veresterung der Alkoholfunktion an C25 (da diese Carbonylgruppe essentiell für die biologische Aktivität ist)²¹⁰
- Rigidisierung des Systems durch Einführung eines “Tethers”, der die beiden Gruppen an C17 und C25 verbindet (die Hydroxygruppen an C19 und C3, die in Bryostatin für die Rigidisierung sorgen, können unter diesen Umständen möglicherweise eingespart werden)

In Abbildung 6.5 sind diese Vorgaben zusammengefaßt. Um eine möglichst effiziente Synthese der rigidisierten bicyclischen Analoga zu ermöglichen, sollten als Tether verschiedene Disäuren des Typs HOOC-X-COOH verwendet werden. Ein Diol (an C17 und C25) könnte somit in einer doppelten Veresterung geschlossen werden. Hiermit würde sowohl die Cyclisierung zum rigidisierten bicyclischen System als auch die Einführung der Carbonylgruppe an C25 erreicht.

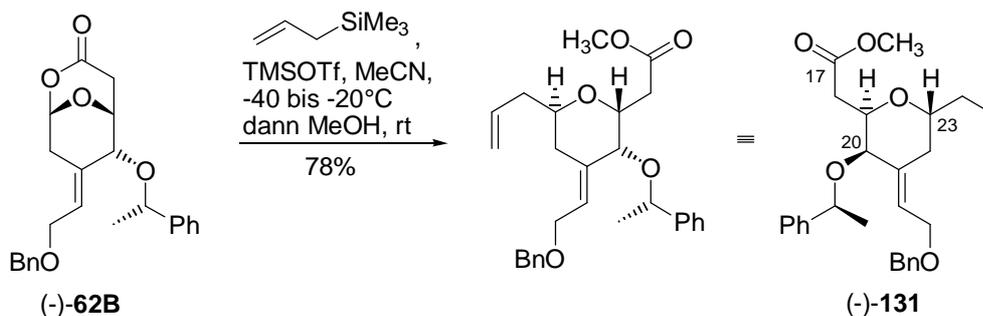
²⁰⁹ Die durchgeführten Berechnungen basieren auf C. Stills SUMM *pseudo*-Monte-Carlo-Verfahren.

²¹⁰ Dies muß selektiv an C25 erfolgen, da eine Veresterung an C26 mit einem Verlust der biologischen Aktivität einher geht. Vgl. hierzu: Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B.; Park, C. M.; Siedenbiedel, C.; Pettit, G. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 6624.

Abb. 6.5²¹¹ Die zweite Generation

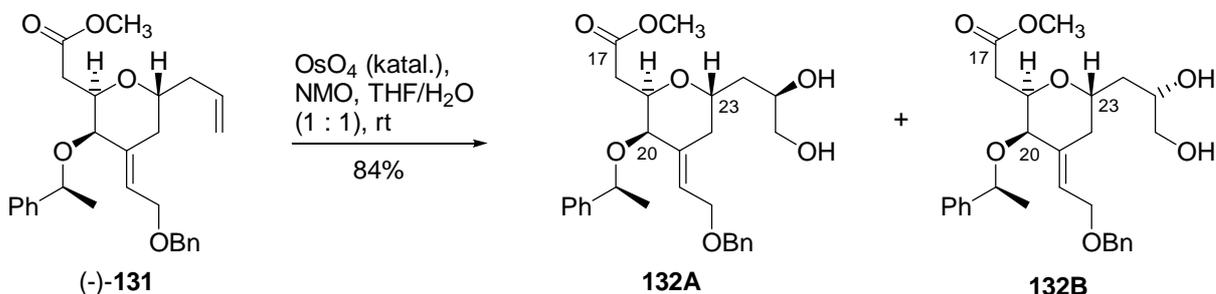
6.5.2 Ansätze zur Synthese der Analoga der zweiten Generation

Die Synthese der fortgeschrittenen Analoga geht vom "falschen" Baeyer-Villiger-Lacton (-)-**62B** aus, das bei der Synthese des C-Fragmentes in großen Mengen anfiel. Die Öffnung des Bayer-Villiger-Lactons wurde unter den im Arbeitskreis bereits an Analogie-Systemen untersuchten Bedingungen durchgeführt.²¹² Zu diesem Zweck wurde das Lacton in Acetonitril gelöst und mit Trimethylsilyltriflat in Gegenwart von Allyltrimethylsilan umgesetzt. Durch Quenchen mit Methanol konnte die entstehende Säure *in situ* verestert werden.



Schema 6.1 Öffnung des Baeyer-Villiger-Lactons mit TMSOTf/Allylsilan

Die terminale Doppelbindung ließ sich anschließend problemlos dihydroxylieren. Die ohne Anwesenheit chiraler Liganden durchgeführte Dihydroxylierung lieferte die leicht trennbaren Alkohole **132A** und **132B** als 1.1 : 1 Gemisch. Die geringe Selektivität ist unproblematisch, da beide Diastereomere in die Untersuchungen bezüglich der PKC-Aktivität einfließen können.

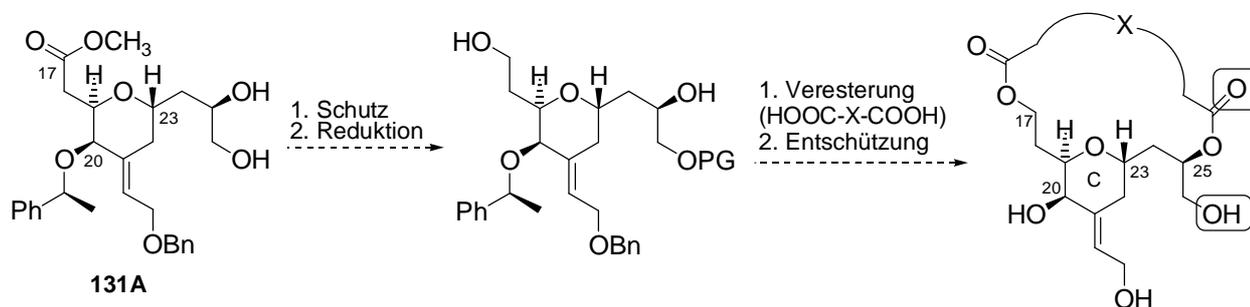


Schema 6.2 Dihydroxylierung der Doppelbindung

²¹¹ Die Stereochemie an den chiralen Zentren wurde in Abbildung 6.5 bewußt weggelassen, da auch hier eine möglichst breite Variation untersucht werden sollte. Die Reste R und X können ebenfalls durch verschiedene Gruppen eingenommen werden.

²¹² Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett* **1999**, 1041; vgl. auch Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6359, sowie Hartung, I. Diplomarbeit, Universität Hannover **1999**.

Das so generierte Diol sollte im weiteren Verlauf leicht differenzierbar sein. Nach Schutz des primären Alkohols würde die Reduktion des Esters an C17 folgen. Im Schlüsselschritt könnte dieses Diol dann unter Einsatz verschiedener Dicarbonsäuren in einer doppelten Veresterung cyclisiert werden.



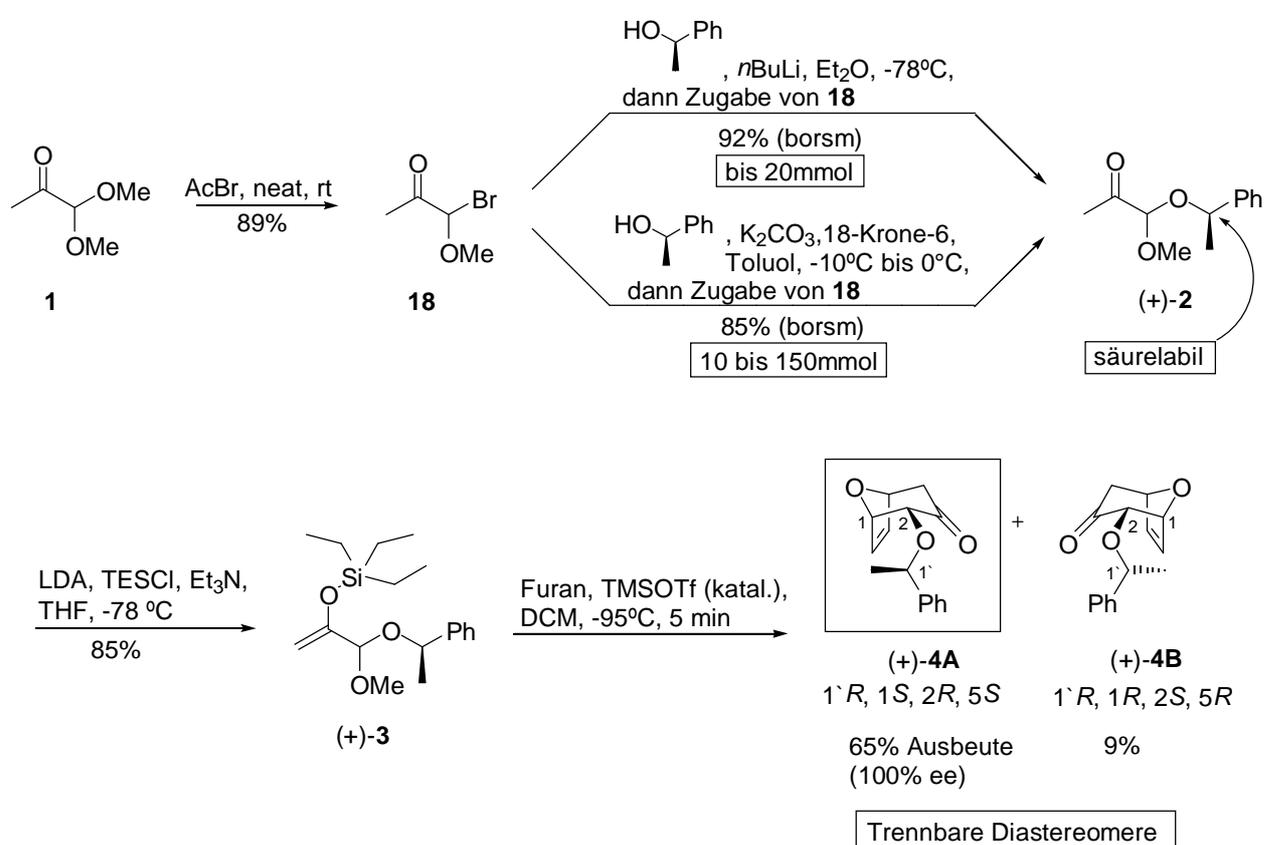
Schema 6.3 Vervollständigung der Synthese der fortgeschrittenen Analoga

In nur 12 Stufen sollten somit die fortgeschrittenen Analoga in enantiomerenreiner Form zugänglich sein. Die dreidimensionale Anordnung der pharmakophoren Gruppen könnte in weiten Teilen durch die Variation des Tethers eingestellt werden. Dabei sind verschiedene Ringgrößen (11 plus n) möglich. Auch die Lipophilie des Tethers kann vielseitig moduliert werden. Durch das flexible Konzept (Einführung des Tethers in der vorletzten Stufe) sollte eine Vielzahl von Verbindungen für detaillierte SAR-Studien zugänglich sein. Diese Untersuchungen könnten einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der Rolle der C19-Hydroxygruppe liefern.

7. Fazit und Ausblick

7.1 Fazit

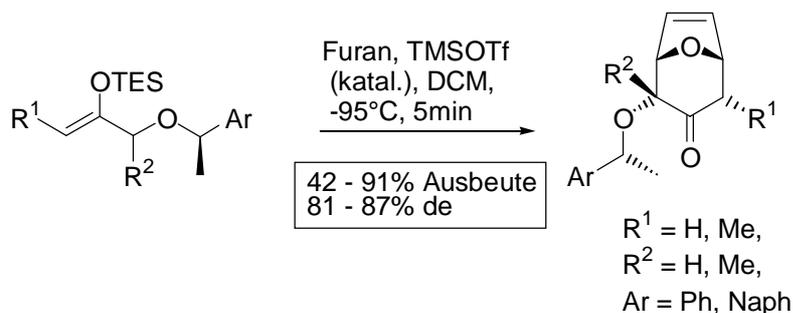
Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit gelang die Entwicklung einer asymmetrischen [4+3] Cycloaddition. Neben der Optimierung der Reaktionsparameter für den Cycloadditionsschritt stand zunächst die Entwicklung eines effizienten Zuganges zu chiralen gemischten Acetalen (**2**) im Mittelpunkt des Interesses. Diese gelang schließlich durch einen zweistufigen Prozeß. 1,1-Dimethoxyacetone wurde zunächst in den α -Bromether **18** überführt, ehe das chirale Auxiliär (1-Phenylethanol) unter basischen, racemisierungsfreien Bedingungen in die Acetalfunktion eingeführt wurde. Abhängig von der Ansatzgröße erwiesen sich verschiedene Routen als vorteilhaft (vgl. Schema 7.1). Die Cycloaddition wurde in einer verdünnten Dichlormethan-Lösung bei tiefen Temperaturen (-95°C) durch Zugabe einer katalytischen Menge Trimethylsilyltriflat initiiert.



Schema 7.1 Die asymmetrische [4+3] Cycloaddition

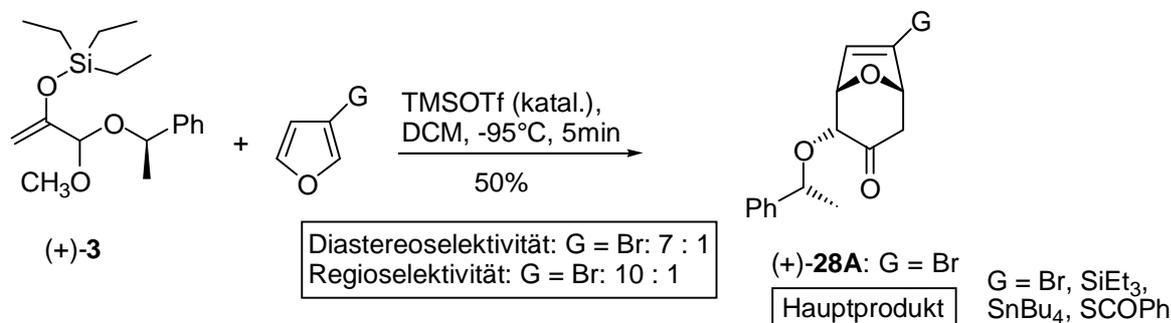
Unter diesen Bedingungen gelingt der π -faciale Abfang eines kurzlebigen Allylkations in guten Ausbeuten und Selektivitäten. Drei Stereozentren werden in nur einem Schritt aufgebaut. Die absolute Stereochemie der Produkte ist anhand eines vorgeschlagenen Modells für den Übergangszustand vorhersagbar. Durch einfache säulenchromatographische Trennung der Diastereomere werden enantiomerenreine Verbindungen erhalten.

Im weiteren Verlauf konnte gezeigt werden, daß sich die asymmetrische [4+3] Cycloaddition auf verschiedene alkylsubstituierte Allylkationen problemlos übertragen läßt. Die dabei erzielten Stereoselektivitäten lagen sogar noch etwas höher ($> 9 : 1$) als die für den Prototyp beobachteten. Die methylierten Bicyclen konnten in Ausbeuten von bis zu 91% isoliert werden.



Schema 7.2 Höher substituierte Allylkationen in asymmetrischen [4+3] Cycloadditionen

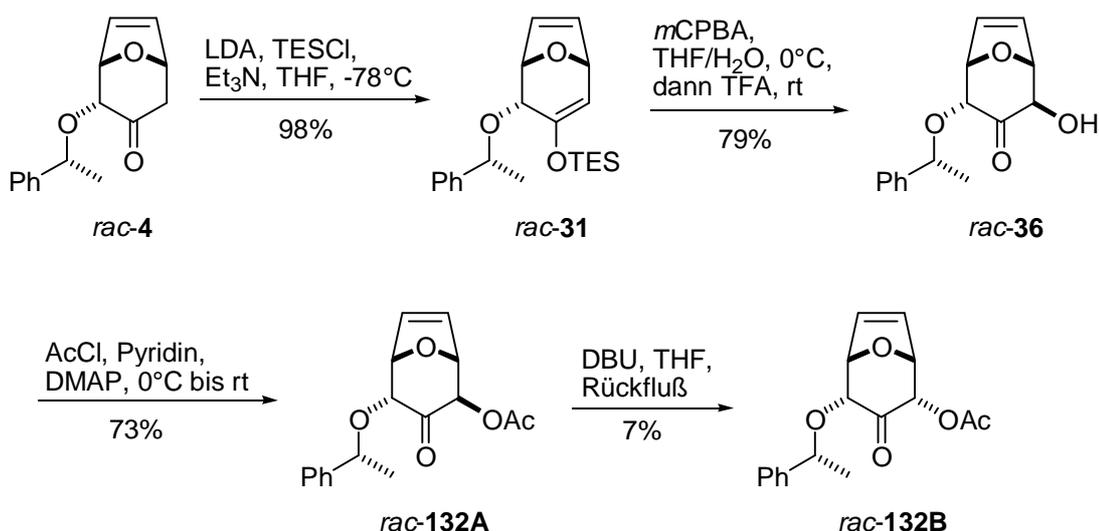
Die Ausweitung des Konzeptes auf verschiedene Furan-Systeme zeigte, daß im Falle unsymmetrisch substituierter Furane bemerkenswerte Regioselektivitäten (10 : 1 für $G = \text{Br}$, vgl. Schema 7.3) erzielt werden können. In weiterführenden Arbeiten konnte durch Einsatz von Silicium-, Zinn- und Thiocarbonyl-substituierten Furanen das Spektrum bezüglich der Chemoselektivität erweitert werden.



Schema 7.3 3-Substituierte Furane in der asymmetrischen [4+3] Cycloaddition

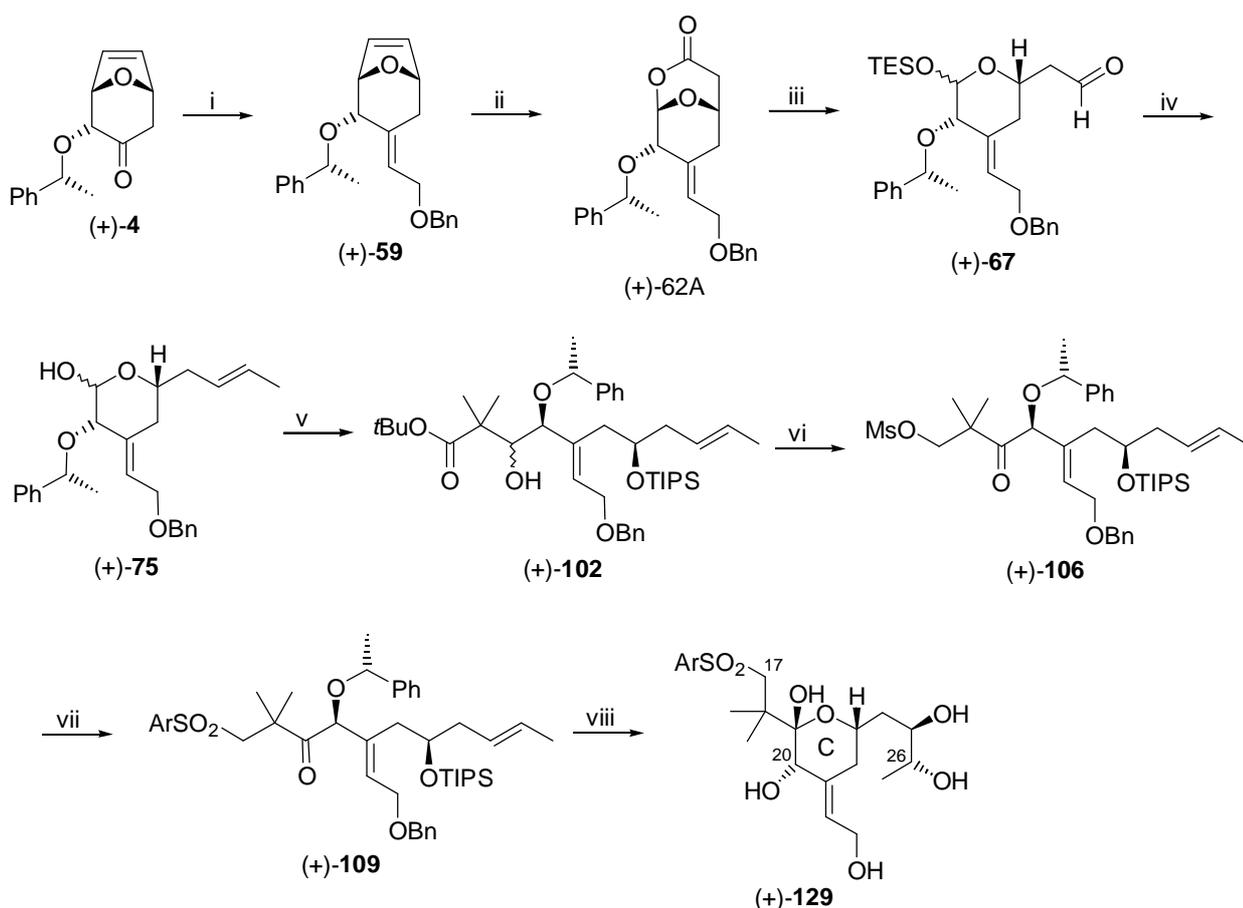
Diese bisher für [4+3] Cycloadditionen einzigartigen Regioselektivitäten können durch einen "class B"-Mechanismus erklärt werden. Die hohe Stereo-, Regio- und Chemoselektivität ist eine Folge des Tieftemperatur-Protokolls. Der komplette C_7 -Körper der so erhaltenen Bicyclen ist bezüglich der Kohlenstoffatome vollständig differenziert und bietet potentiell vielseitige Möglichkeiten für weitere Transformationen.

In einer ersten Anwendung der enantiomerenreinen Cycloaddukte wurde ein *de novo* Zugang zu den pharmakologisch interessanten *cis*-C-Glycosiden untersucht. Das Bicycloketon *rac-4* ließ sich unter modifizierten "internal quench"-Bedingungen in den Silylenolether überführen. Nach optimierter Rubottom-Oxidation konnte das axiale Hydroxyketon *rac-36* erhalten werden. Nach diastereoselektiver Reduktion der Carbonylfunktion und Ozonolyse sollte somit der Zugang zum β -C-Galactosid und β -C-Gulosid möglich sein. Die Inversion der Hydroxygruppe in *rac-36* (als Voraussetzung für den Zugang zum β -C-Talosid und β -C-Idosid) erwies sich als überaus schwierig; zahlreiche Standardbedingungen führten zur Zersetzung des Startmaterials. Mittels basischer Epimerisierung des axialen Acetats *rac-132A* (Schema 7.4) konnte die gewünschte Verbindung zumindest in geringen Ausbeuten isoliert werden. Durch Fortführung der systematischen Untersuchungen innerhalb der Arbeitsgruppe, gelang die Epimerisierung der Hydroxygruppe schließlich. Mit diesen Arbeiten konnte eine erste Anwendung des Produktes der asymmetrischen [4+3] Cycloaddition demonstriert werden.



Schema 7.4 Zugang zu *cis*-C-Glycosiden basierend auf [4+3] Cycloaddukten

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit stand schließlich die Anwendung der enantiomerenreinen [4+3] Cycloaddukte zur Synthese der C17-C27-Einheit von Bryostatin 1. In verschiedenen Syntheseansätzen zeigte sich, daß die frühe Etablierung der exocyclischen Doppelbindung an C21 gegenüber einer späten zu bevorzugen ist. Jene gelang am Cycloaddukt (+)-**4** unter Horner-Wadsworth-Emmons-Bedingungen in vollständiger *E*-Selektivität (Schema 7.5). Das chirale Auxiliar (die Phenylethylgruppe) spielt hierbei als dirigierende Gruppe eine entscheidende Rolle und erfüllt im Verlauf der Synthese eine weitere Funktion als benzyliche Schutzgruppe an C20. Weitere Schlüsselschritte der Synthese sind die chemoselektive asymmetrische Hydroborierung der Ethenobrücke und die basische Öffnung des bicyclischen Lactons (+)-**62A**. Nach weiteren Transformationen gelang die Einführung des *E*-konfigurierten Alkens (C25/C26) unter Anwendung der Takai-Olefinierung in hervorragenden Ausbeuten (96%) und Selektivitäten (93 : 7). Verschiedene andere Olefinierungsmethoden hatten signifikant schlechtere Ergebnisse geliefert. Einen entscheidenden Schlüsselschritt der Synthese bildete schließlich die ringöffnende Reformatzky-Reaktion, die das offenkettige Grundgerüst des C-Fragmentes ohne einhergehende Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung lieferte. Nach detaillierten Optimierungen gelang die Einführung der Sulfoneinheit an C17, die sich an cyclischen Systemen als nicht durchführbar erwiesen hatte. Nach asymmetrischer Dihydroxylierung konnte ein vollständig funktionalisiertes C-Fragment erhalten werden, das sich in weiteren 2 Stufen in einen vollständig entschützten C17-C27-Baustein überführen ließ. Dabei erwies sich insbesondere die Entschützung der benzylichen Schutzgruppen als unerwartet problematisch. Mit wasserfreiem Eisen(III)chlorid gelang diese schließlich in 86% Ausbeute. In Schema 7.5 ist die entwickelte Sequenz kurz zusammengefaßt.



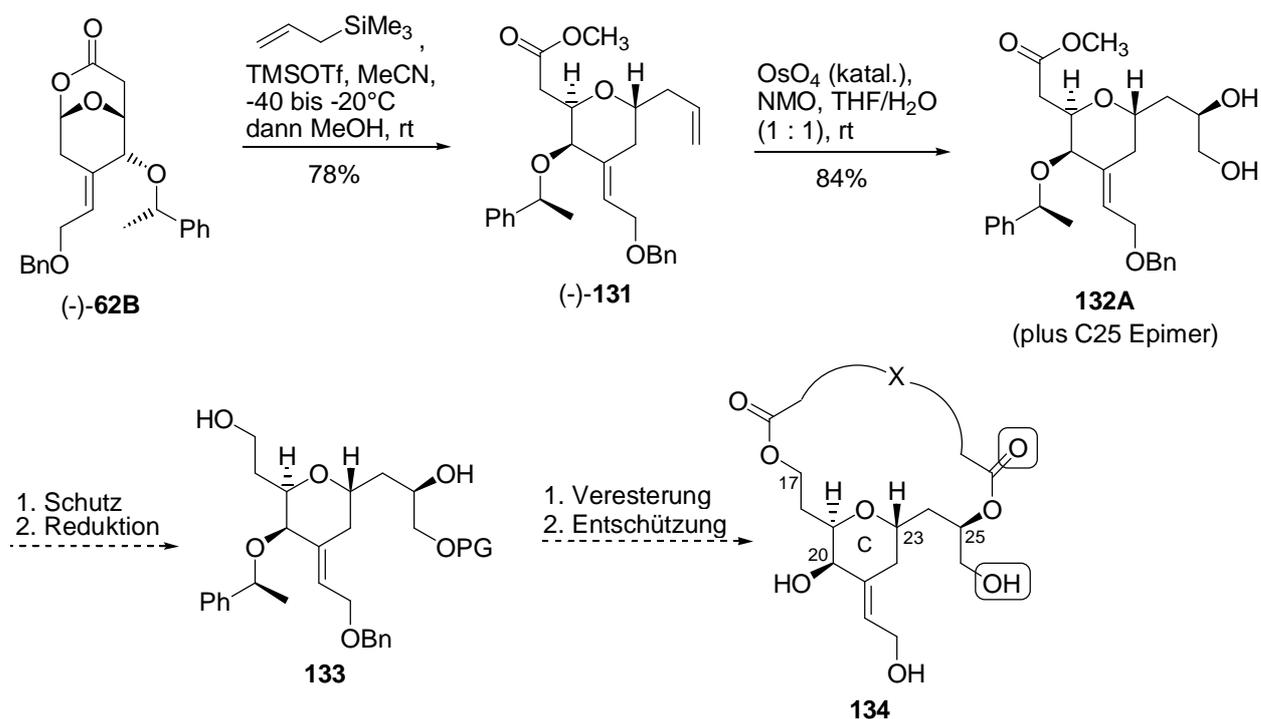
Bedingungen: i) 1. $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2i\text{Pr}$, NaH, Toluol, 70°C , 87%; 2. LiAlH_4 , THF, 0°C bis rt, 98%; 3. BnBr, NaH, $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (katal.), THF, Rückfluß, 89%; ii) 1. $(-)\text{Ipc}_2\text{BH}$, THF, -10°C bis -5°C , 5d, 92%, > 99% ee; 2. PCC, NaOAc, MS 4Å, DCM, rt, 86%; 3. *m*CPBA, NaHCO_3 , DCM, 0°C bis rt, 1.5h, 83%; iii) 1. K_2CO_3 , MeOH, 0°C , 2h, 85%; 2. TESCl, Imidazol, DMF, rt, 10min, 98%; 3. DIBAH, DCM, -78°C , 92%; iv) 1. CH_3CHI_2 , CrCl_2 , THF, rt, 5h, 96%; 2. TBAF, THF, 0°C , 98%; v) 1. $(\text{CH}_3)_2\text{CHBrCO}_2t\text{Bu}$, Zn (aktiviert), THF, Rückfluß, 90%; 2. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C , 98%; vi) 1. LiAlH_4 , THF, 0°C bis rt, 83%; 2. MsCl, Et_3N , DCM, -50°C bis -30°C , 93%; 3. Dess-Martin-Reagenz, DCM, rt, 91%; vii) 1. NaSPh, 15-Krone-5 (katal.), DMSO, 65°C , 89%; 2. $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{27}$, H_2O_2 , H_2O , EtOH, rt, 93%; viii) 1. (DHQD)ClB (20mol%), OsO_4 , K_3FeCN_6 , K_2CO_3 , MeSO_2NH_2 , $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 97%; 2. FeCl_3 (wasserfrei), DCM, 0°C , 86%, 3. TBAF, THF, rt, 83%.

Schema 7.5 Synthese des vollständig funktionalisierten C-Fragmentes

Ausgehend vom enantiomerenreinen Cycloaddukt (+)-4 konnte die Synthese des voll funktionalisierten, entschützten C-Fragmentes von Bryostatin 1 in 21 Stufen erreicht werden. Dabei wurden durchgehend gute Ausbeuten (91% pro Stufe; 9.3% Gesamtausbeute) und Selektivitäten erzielt. Nach Angleichung der Schutzgruppen an das Gesamtkonzept (in weiteren vier Stufen) sollte die Kupplung mit der Nordhälfte möglich sein. Die ausstehenden Transformationen zur Fertigstellung der Totalsynthese wurden bereits in Kapitel 5.7.2 diskutiert.

Das C-Fragment von Bryostatin 1 enthält alle für die biologische Aktivität essentiellen Gruppen. Aus diesem Grund wurden verschiedene vereinfachte Substrukturen synthetisiert, die mindestens zwei der drei pharmakophoren Gruppen tragen. Da neuere Erkenntnisse zeigen, daß monocyclische Analoga im Allgemeinen eine geringere Aktivität gegenüber Proteinkinase C (PKC) aufweisen, wurde weiterhin ein effizienter Weg zu rigidisierten bicyclischen Strukturen untersucht (Schema 7.6). Basierend auf Vorarbeiten innerhalb der Arbeitsgruppe konnte das bicyclischen Lacton (-)-62B unter sauren Bedingungen in Gegenwart von Allylsilan geöffnet werden. Die nachfolgende Dihydroxylierung verlief in guten Ausbeuten (84%). In nur zwei weiteren Schritten

sollte das Diol **133** zugänglich sein. Dieses könnte anschließend in einer doppelten Veresterung zum verbrückten System **134** umgesetzt werden.



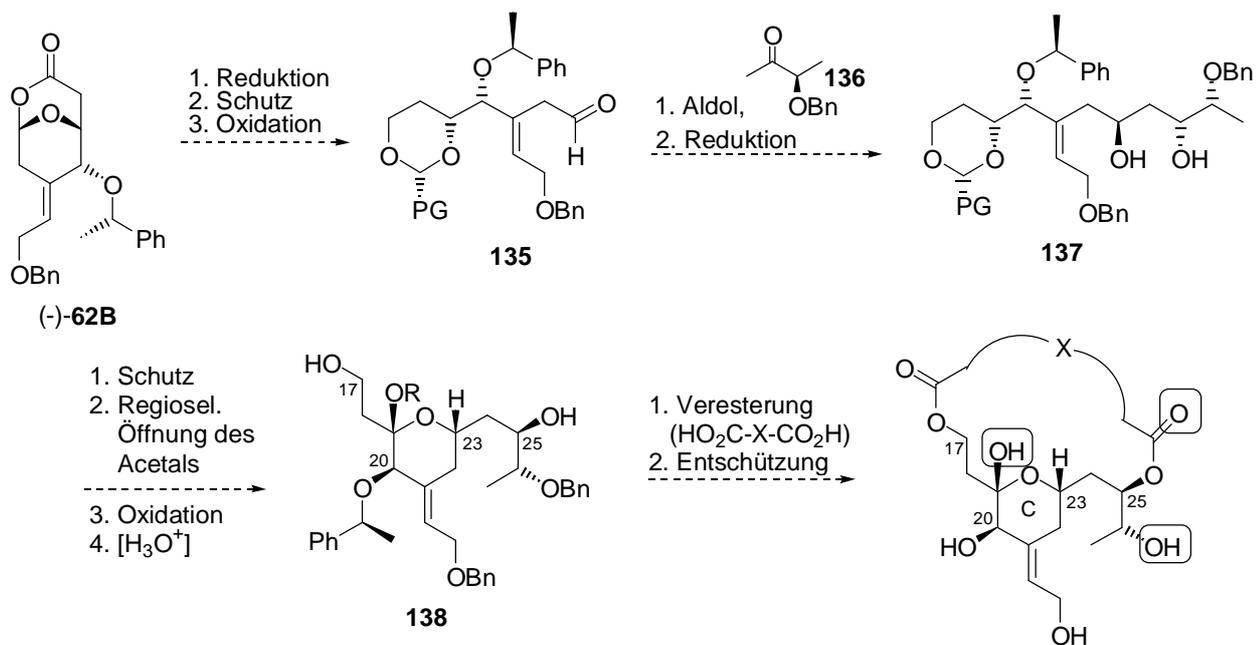
Schema 7.6 Synthetische C-Ring-Analoga

Da als Tether prinzipiell verschiedenste Dicarbonsäuren eingesetzt werden können, bietet die vorgestellte Strategie einen vielseitigen Ansatz zur Synthese biologisch aktiver Analoga, die in gezielte SAR-Studien einfließen könnten. Durch Variation von Ringgröße, sp²-Zentren und basischen Gruppen im Tether ist potentiell die exakte Einstellung der bioaktiven Konformation der pharmakophoren Gruppen möglich.

7.2 Ausblick

Die in Schema 7.6 dargestellten Analoga tragen nur zwei der drei pharmakophoren Gruppen. Sollte die Evaluierung der C19-Desoxyverbindungen eine verringerte biologische Aktivität ergeben, so bietet sich eine weitere Möglichkeit zu einer effizienten Synthese fortgeschrittener Analoga, die das vorgestellte Konzept ergänzt (Schema 7.7). Ausgehend vom bicyclischen Lacton **(-)-62B** sollte nach Reduktion, Schützung und Oxidation des primären Alkohols der Aldehyd **135** zugänglich sein. Neueren Publikationen zufolge sollte dieser in guten Selektivitäten mittels asymmetrischer Aldolreaktion mit dem Keton **136** in das entsprechende β -Hydroxyketon überführt werden können. Dessen diastereoselektive Reduktion würde schließlich das *anti*-Diol liefern.²¹³ Nach Einstellung der Oxidationsstufe an C19 und einigen Schutzgruppen-Transformationen sollte das Diol **138** zugänglich sein. Dieses könnte dem bereits vorgestellten Konzept entsprechend in einer doppelten Veresterung cyclisiert werden.

²¹³ Die Reaktionsfolge aus asymmetrischer Aldolreaktion (ebenfalls unter Verwendung von 3-Benzyloxybutanon) und anschließender diastereoselektiver Reduktion ist kürzlich von Evans *et al.* an einem Analogie-System durchgeführt worden: Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.



Schema 7.7 Fortgeschrittene Analoga

In 17 Stufen erhielt man diese fortgeschrittenen Analoga, die sich lediglich in der fehlenden Dimethylgruppe an C18 und der epimeren Stereochemie an C20 von dem tatsächlichen C-Fragment unterscheiden.

Durch Variation von Ringgröße, sp^2 -Zentren und basischen Gruppen im Tether ist potentiell die exakte Einstellung der bioaktiven Konformation der Pharmakotriade möglich.

8.1 VORBEMERKUNGEN

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP-200 SY, AM-400 und AM-500 der Firma Bruker gemessen. Als interner Standard diente, sofern nicht anders angegeben, Tetramethylsilan (TMS). Als Lösungsmittel wurde, sofern nicht anders angegeben, Deuteriochloroform (CDCl₃) verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der δ-Skala angegeben. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) aufgeführt. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, m = Multiplett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, dq = Doppelquartett, br = breit.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den o.g. Geräten bei 100, 200 oder 250 MHz mit TMS als innerem Standard gemessen. Als Lösungsmittel diente, sofern nicht anders angegeben, CDCl₃. Die Spektren sind nach dem APT - oder DEPT - Verfahren erstellt worden.

Infrarotspektren (IR) wurden entweder in CHCl₃ mit dem Elektrophotometer 580, als KBr-Preßling oder als Kapillarfilm mit dem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen; darüber hinaus wurden für IR-Messungen die Geräte IFS-25 und Vector-22 der Fa. Bruker verwendet. Die charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen ν [cm⁻¹] angegeben.

Massenspektren (MS, MS-FAB, HRMS) wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312 oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die Meßtemperatur ist jeweils angegeben. Es sind jeweils die M/Z-Verhältnisse angegeben, wobei die Signalintensitäten in % des Basispeaks angegeben sind.

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

Elementaranalysen (EA) wurden mit dem Gerät CHN-Rapid der Fa. Heräus durchgeführt.

Schmelzpunkte wurden mit einer Büchi-Apparatur nach Dr. Tottoli gemessen und nicht korrigiert.

Kugelrohrdestillationen erfolgten mit einem Büchi GKR 50 - Kugelrohrföfen, die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf das Luftbad.

Gaschromatogramme sind mit einem HP 6890-II der Fa. Hewlett-Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Fa. Macherey-Nagel) und Flammenionisator gemessen worden, wobei Stickstoff als Trägergas diente. Chirale Gaschromatogramme wurden mit einem HP 5890-II der Fa. Hewlett-Packard und einer chiralen Säule (Lipodex E Nr. 723368, Oktakis-(2,6-di-O-pentyl-3-O-butyryl)-γ-cyclodextrin als stationäre Phase) der Fa. Macherey-Nagel aufgenommen.

Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel (Korngröße 40-60 μm, Porendurchmesser 60Å) der Firma T.J. Baker bei leichtem Überdruck durchgeführt.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck. Als Färbereagentien wurden Vanillin-, Cer-, Bromkresolgrün- oder DNPH-Lösungen verwendet.

Lösungsmittel sind nur destilliert eingesetzt worden. Absolute Lösungsmittel sind nach den bekannten Vorschriften²¹⁴ getrocknet und über Molsieb, CaH₂ oder Na gelagert worden. THF wurde über Natrium/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre, Et₂O über Natrium in einer Argonatmosphäre destilliert.

Reaktionen wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Bei allen Experimenten wurde, sofern nicht anders angegeben, ein Magnetrührer verwendet.

Nomenklatur und Atomlagen folgen im Allgemeinen den IUPAC-Regeln. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist in einigen Fällen die Numerierung der Atomlagen verändert worden, dies ist im jeweiligen Schema angegeben.

²¹⁴ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press Oxford, 1988

8.2 EXEMPLARISCHE VERSUCHSVORSCHRIFTEN

E 1A: Saure Umacetalisierung

1,1-Dimethoxyaceton (5.0 eq.) und *para*-Toluolsulfonsäure (0.1 eq.) werden in *n*Heptan (oder Cyclohexan) gelöst und am Wasserabscheider erwärmt. Nach Erreichen der Rückflußtemperatur wird der Alkohol (1.0 eq.) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird der Reaktionsfortgang *per* Dünnschichtchromatographie (oder GC) verfolgt (die Reaktion ist im Allgemeinen nach ca. 2 h Rückfluß beendet). Nach vollständiger Umsetzung des Alkohols wird die Lösung auf rt abgekühlt. Anschließend wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit Cyclohexan reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

E 1B: Synthese gemischter α -Ketoacetale unter basischen Bedingungen (*n*BuLi)

Der Alkohol (1.0 eq.) wird in Diethylether gelöst und auf -20°C gekühlt. Anschließend wird *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 1.0 eq.) langsam zugetropft. Das Gemisch wird für 15 min auf rt erwärmt. Dann wird auf -78°C gekühlt und der α -Halogenether (1.5 eq.) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf rt erwärmt. Der Reaktionsfortgang wird *per* GC verfolgt. Wenn kein weiterer Umsatz festzustellen ist, wird erneut gekühlt und durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. gequenched. Die wässrige Phase wird mit Cyclohexan extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und nach Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch gereinigt.

E 1C: Synthese gemischter α -Ketoacetale unter basischen Bedingungen (K₂CO₃)

Der Alkohol (1.0 eq.) wird in Toluol gelöst und festes Kaliumcarbonat (1.1 eq.) und 18-Krone-6 (0.01 eq.) zugefügt. Anschließend wird auf -10°C gekühlt, ehe der α -Halogenether (1.5 eq.) als 1 M Lösung in Toluol zugetropft wird. Die Innentemperatur wird dabei unterhalb von 0°C gehalten. Nach beendeter Zugabe wird der Reaktionsfortgang *per* GC verfolgt, die Innentemperatur wird dabei zwischen -5 und -10°C gehalten. Ist kein weiterer Umsatz festzustellen, wird die kalte Reaktionsmischung ohne vorherige Aufarbeitung direkt auf eine Säule gegeben. Dem Laufmittel werden 5% Triethylamin zugesetzt.

E 2A: Silylenolether aus Ketonen (thermodynamische Bedingungen)

Das Keton (1.0 eq.) und Trimethylsilylchlorid (1.7 eq.) werden in DMF (3 molare Lösung, bezogen auf das Keton) vorgelegt und auf 75°C erwärmt. Anschließend wird das Triethylamin (2.4 eq.) *via* Perfusor (30 ml/h) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird für 16 h bei 75°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C gekühlt und mit Cyclohexan verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Im Falle der Trimethylsilylenolether ist eine säulenchromatographische Reinigung im Allgemeinen nicht möglich, aus diesem Grund werden die Rohprodukte ohne vorherige Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

E 2B: Silylenolether aus Ketonen (modifizierte “internal quench”-Bedingungen)

Eine Lösung von Diisopropylamin (1.2 eq.) in THF wird auf -78°C gekühlt. *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 1.2 eq.) wird zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird für 15 min auf rt erwärmt. Das Keton (1.0 eq.) und Triethylsilylchlorid (1.5 eq.) werden in THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend wird die LDA-Lösung zugetropft. Direkt nach beendeter Zugabe wird das Triethylamin (4.5 eq.) zugefügt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird durch Zugabe von Wasser gequenched und auf rt erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Cyclohexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

E 3: Tieftemperatur [4+3] Cycloaddition

Der Silylenolether (1.0 eq.) und das Furan (1.1 eq.) werden in DCM (0.01 - 1 M) vorgelegt und auf -95°C (Methanol / fl. Stickstoff) gekühlt. Nachdem das Gemisch für einige Zeit bei dieser Temperatur gerührt wurde, wird Trimethylsilyltriflat (0.1 eq.) langsam und gleichmäßig zugetropft. Die Reaktion ist nach 5 min beendet. Das kalte Reaktionsgemisch wird auf ges. NaHCO_3 -Lsg. gegeben. Unter gelegentlichem Schütteln wird auf rt erwärmt, anschließend wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), ehe das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

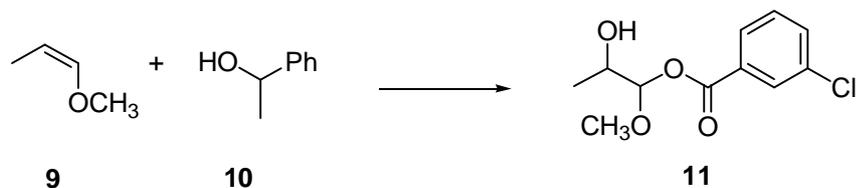
E 4: Ester-Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

Lithiumaluminiumhydrid (2.0 eq.) wird in THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Der Ester (1.0 eq.) wird ebenfalls in THF gelöst und dann langsam zu der LiAlH_4 -Suspension zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird auf rt erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Zur Aufarbeitung wird erneut auf 0°C gekühlt. Dann werden nacheinander langsam 8.6 ml Essigsäureethylester, 3.8 ml Wasser, 3.8 ml 2N Natronlauge und schließlich 11.4 ml Wasser zugetropft (Mengenangaben pro 100 mmol eingesetztem Lithiumaluminiumhydrid). Anschließend wird wieder auf rt erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt (falls das Reaktionsgemisch zwischenzeitlich fest wird, kann mit MTB-Ether verdünnt werden). Nach dieser Zeit wird Natriumsulfat zugegeben und für weitere 10 min gerührt, ehe schließlich abfiltriert wird. Der Filterkuchen wird gut mit MTB-Ether gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

E 5: “MTPA-Derivatisierung” (Mosher-Ester)

7 bis 15 mg des Alkohols werden in 100 μl abs. DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden nacheinander 200 μl Pyridin und Mosher-Säurechlorid (MTPA-Cl, 2 eq.) zugetropft. Anschließend wird auf rt erwärmt, ehe einige Kristalle DMAP zugefügt werden. Nach vollständigem Umsatz (3 bis 24 h) wird erneut auf 0°C gekühlt. Dann werden einige Tropfen Dimethylaminopropylamin zugegeben, auf rt erwärmt und schließlich für weitere 10 min gerührt. Danach wird mit Diethylether verdünnt und dann nacheinander mit 2N HCl und ges. NaHCO_3 -Lsg. ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch gereinigt.

Darstellung von 3-Chlorbenzoesäure-2-hydroxy-1-methoxy-propylester **11**



0.50 g (7.0 mmol) des Enolethers **9** und 0.85 ml (7.0 mmol) 1-Phenylethanol werden in 7.0 ml DCM vorgelegt. Anschließend werden 1.45 g (7.70 mmol, 1.1 eq.) *m*CPBA (75%ig) portionsweise zugefügt. Nach vollständigem Umsatz (2.5 h) wird die Reaktionsmischung auf ges. NaHCO₃-Lsg. gegeben und dann mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und schließlich wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 10 : 1).

Ausbeute: 0.63 g (2.59 mmol) farbloser Feststoff, 37%

C₁₁H₁₃O₄Cl (FW: 245 g/mol)

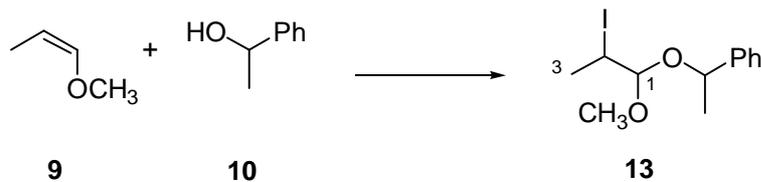
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:

8.02 (m, 2H, Ar); 7.25 - 7.54 (m, 6H, Ar); 5.89/5.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-1); 3.99 (m, 1H, H-2); 3.55/3.54 (s, 3H, OCH₃); 2.25 (s(br), 1H, OH); 1.30/1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:

165.2/165.1 (Ar-C); 134.6/134.5 (Ar-C); 131.2/129.8 (Ar-C); 133.4, 133.3, 133.2, 129.8, 129.7, 129.6, 127.9, 127.8, 126.4, 126.0 (Ar-CH); 101.4/101.1 (C-1); 68.2/68.0 (C-2); 57.8/57.5 (OCH₃); 17.1/17.0 (C-3).

Darstellung von [1-(2-Iodo-1-methoxy-propoxy)-ethyl]-benzol **13**

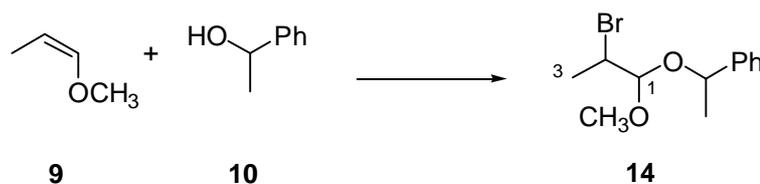


3.38 g (15.0 mmol, 1.5 eq.) *N*-Iodsuccinimid werden in 5 ml DCM vorgelegt und auf -30°C gekühlt. Nach 10 minütigem Rühren werden 1.34 g (11.0 mmol) des Phenylethanol als Lösung in 5 ml DCM zugegeben. Anschließend wird auf -78°C gekühlt ehe der Enolether **9** 0.72 g (10.0 mmol) in 3 ml DCM langsam zugetropft wird. Unter Lichtausschluß wird über Nacht langsam auf rt erwärmt. Zur Aufarbeitung wird ein mal mit 1N NaOH und dann mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden zwei mal mit DCM extrahiert, ehe die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) werden. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 3 : 1).

Ausbeute: 2.43 g (7.60 mmol), gelblich bis orangefarbenes Öl, 76%

C₁₂H₁₇O₂I (FW: 320 g/mol)

Auf eine Charakterisierung des stark lichtempfindlichen Produktes wurde verzichtet.

Darstellung von [1-(2-Bromo-1-methoxy-propoxy)-ethyl]-benzol **14**

13.4 g (75.0 mmol, 1.5 eq.) *N*-Bromsuccinimid und 0.50 g (10 mg/mmol) Silicagel werden in 20 ml DCM suspendiert und auf -40°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6.10 g (50.0 mmol) 1-Phenylethanol (gelöst in 15 ml DCM) zugefügt. Anschließend wird auf -50°C gekühlt und dann der Enolether **9** (3.96 g, 55.0 mmol, 1.1 eq.) in 20 ml DCM langsam zugetropft. Über Nacht wird unter Lichtausschluß gerührt und dabei auf rt erwärmt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf ges. NaHCO_3 -Lsg. gegeben und zwei mal ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend getrocknet (MgSO_4), ehe das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH \rightarrow CH/MTB 3 : 1).

Ausbeute: 11.39 g (41.5 mmol) gelbliches Öl, 83%

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Br}$ (FW: 273 g/mol)

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

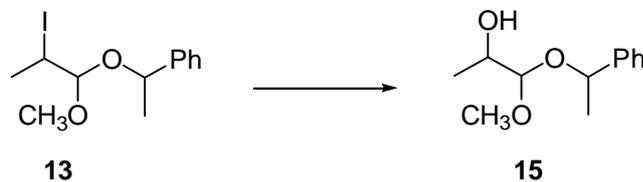
7.37 - 7.45 (m, 5H, Ar); 4.82/4.71 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, PhCH); 4.56/4.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-1); 4.18/4.00 (m, 1H, H-2); 3.48/3.17 (s, 3H, OCH_3); 1.76/1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-3); 1.58/1.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, PhCHCH $_3$).

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

143.1/142.5 (Ar-C); 128.5/128.5, 128.4/128.3 (meta-Ar-C); 127.9/127.7, 126.7/126.6 (ortho-, para-Ar-C); 104.6/103.2 (C-1); 76.7/76.4 (C-2); 75.3/74.9 (PhCHCH $_3$); 55.1/54.2 (OCH_3); 24.2/23.2 (PhCHCH $_3$); 19.6/19.5 (C-3).

IR (CHCl_3) 3676, 3084, 3064, 2980, 2932, 2836, 1952, 1684, 1604, 1492, 1452, 1372, 1356, 1328, 1280, 1192, 1148, 1068, 1044, 956, 912, 892.

MS (rt) 165 (4) [$\text{M}^+ - 106$], 153 (10), 151 (11), 106 (10), 105 (100), 91 (1), 77 (9).

Darstellung von 1-Methoxy-1-(1-phenyl-ethoxy)-propan-2-ol **15**

0.96 g (3.0 mmol) des Iodids **13** und 2.0 ml (7.5 mmol, 2.5 eq.) Tributylzinnhydrid werden in 25 ml Toluol vorgelegt. Anschließend wird durch eine Kanüle trockene Luft durch die Reaktionslösung geleitet. Die Reaktion wird nach 2 d abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wird direkt auf die Säule gegeben (CH Gradient CH/MTB 1 : 1). Der Alkohol **15** wird als Diastereomerengemisch isoliert. Zur Charakterisierung werden die Diastereomere getrennt.

Ausbeute: 189 mg (0.90 mmol) farbloses Öl, 30%

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (FW: 210 g/mol)

Daten für das Hauptprodukt, Diastereomerengemisch:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:
 7.24 - 7.31 (m, 5H, Ar); 4.79/4.72 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.29/4.06 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-1); 3.72 (m, 1H, H-2); 3.39/3.14 (s, 3H, OCH₃); 2.14 (s(br), 1H, OH); 1.51/1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, PhCHCH₃); 1.20/1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:
 143.8/142.8 (Ar-C); 128.7/128.5, 128.7/128.5 (meta-Ar-C); 127.9/127.7, 126.4/126.2 (ortho-, para-Ar-C); 106.1/104.2 (C-1); 75.6/75.2 (PhCHCH₃); 67.9/67.8 (C-2); 54.8/54.6 (OCH₃); 24.2/23.5 (PhCHCH₃); 17.3/17.2 (C-3).

IR (CHCl₃) 3672, 3584, 3464, 3088, 3064, 2980, 2932, 2904, 2836, 1604, 1492, 1452, 1372, 1352, 1260, 1156, 1104, 1068, 1040, 976, 912.

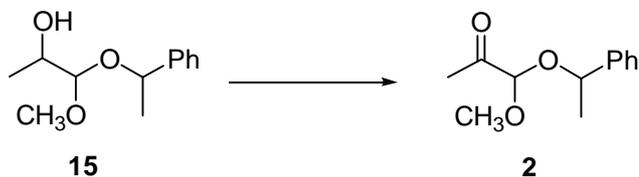
MS (rt) 165 (2) [M⁺ -45], 121 (1), 106 (20), 105 (100), 91 (7), 79 (8), 77 (9).

Daten für das Unterschußdiastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:
 7.24 - 7.36 (m, 5H, Ar); 4.82/4.71 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.27/4.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-1); 3.76 (m, 1H, H-2); 3.43/3.15 (s, 3H, OCH₃); 2.24/2.11 (d(br), *J* = 4.2 Hz, 1H, OH); 1.51/1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, PhCHCH₃); 1.21/1.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:
 143.6/142.9 (Ar-C); 128.7/128.6, 128.5/128.4 (meta-Ar-C); 127.9/127.6, 126.6/126.4 (ortho-, para-Ar-C); 105.8/103.8 (C-1); 76.2/75.1 (PhCHCH₃); 67.9/67.6 (C-2); 54.6/54.0 (OCH₃); 24.1/23.9 (PhCHCH₃); 17.6/17.5 (C-3).

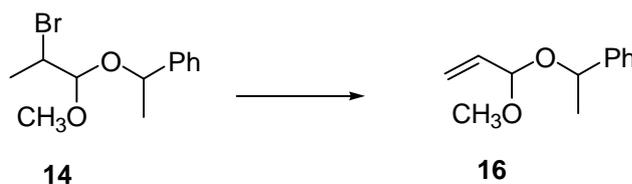
Darstellung von 1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)-propan-2-on 2



52 mg (0.25 mmol) des Alkohols **15** werden in 2 ml DCM gelöst. 188 mg (0.38 mmol, 1.5 eq.) PCC auf Silica (2 mmol/g) werden bei rt zugefügt. Nach zwei Tagen ist vollständiger Umsatz erreicht. Ohne weitere Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch direkt auf die Säule gegeben. Das gemischte Acetal wird in 98% Ausbeute (Diastereomerengemisch 1 : 1, bestimmt durch ¹H-NMR-Analyse) isoliert.

Ausbeute: 51 mg (0.25 mmol) farbloses Öl, 98%
 C₁₂H₁₆O₃ (FW: 208 g/mol)

Die spektroskopischen Daten sind mit den unten angegebenen identisch.

Darstellung von [1-(1-Methoxy-allyloxy)-ethyl]-benzol **16**

5.46 g (20.0 mmol) des Bromids **14** werden vorgelegt. Dann werden 6.0 ml (40.0 mmol) DBU zugegeben und anschließend auf 100°C erwärmt. Nach 12 Stunden wird auf rt abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wird mit MTB-Ether verdünnt und dann nacheinander mit 1N HCl-Lsg. und ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und schließlich wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (1% MTB in CH).

Ausbeute: 3.11 g (16.2 mmol) farbloses Öl, 81%

C₁₂H₁₆O₂ (FW: 192 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:

7.22 - 7.36 (m, 5H, Ar); 5.82/5.78 (m, 1H, H-2); 5.35/5.29 (m, 2H, H-3); 4.85/4.74 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.78/4.69 (d(br), *J* = 5.5 Hz, 1H, H-1); 3.25/3.24 (s, 3H, OCH₃); 1.49/1.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, PhCHCH₃).

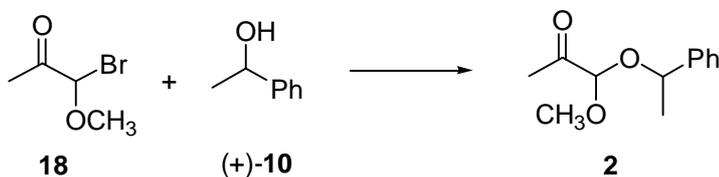
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:

143.9/143.4 (Ar-C); 135.3/135.0 (C-2); 128.4/128.3 (meta-Ar-C); 127.5/127.4, 126.4/126.3 (ortho-, para-Ar-C); 118.5/188.4 (C-3); 101.5/99.8 (C-1); 73.7/73.3 (PhCHCH₃); 53.5/51.4 (OCH₃); 24.3/23.6 (PhCHCH₃).

IR (CHCl₃) 3084, 3064, 2980, 2932, 2900, 2832, 1732, 1492, 1452, 1408, 1372, 1348, 1316, 1284, 1232, 1196, 1064, 1024, 988, 940.

MS (rt) 192 (4) [M⁺], 177 (1), 160 (5), 136 (7), 133 (12), 121 (2), 106 (22), 105 (100), 91 (6), 79 (9), 77 (16).

HRMS C₁₂H₁₆O₂: [M⁺] ber.: 192.1150 gef.: 192.1150

Darstellung von 1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)-propan-2-on **2**

Gemäß der Exemplarischen Versuchsvorschrift **E 1C** werden 120 mmol Phenylethanol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 11.7 g des gemischten Acetals und nicht abreagiertes Phenylethanol isoliert.

Ausbeute: 11.7 g (56.4 mmol) farbloses Öl, 47%, (89% borsm)

C₁₂H₁₆O₃ (FW: 208 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:

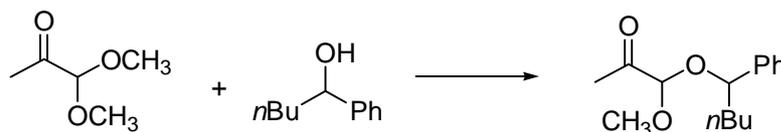
7.34 (m, 5H, Ar); 4.82/4.63 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.42/4.36 (s, 1H, OCHO); 3.34/3.22 (s, 3H, OCH₃); 2.20/2.17 (s, 3H, C(=O)CH₃); 1.54/1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomergemisch:
 204.2/203.9 (C=O); 142.5/142.0 (Ar-C); 128.6, 128.1, 126.6 (Ar-CH);
 102.3/100.9 (OCHO); 75.7/75.3 (CHCH₃); 55.2/53.9 (OCH₃); 24.9/23.8
 (C(=O)CH₃); 24.2/23.2 (CHCH₃).

IR (CHCl₃) 3032, 2976, 2932, 1732, 1452, 1352, 1204, 1104, 1064, 1028, 964, 760, 700.

MS (FAB) 208 (0) [M⁺], 133 (2), 106 (8), 105 (100), 103 (6), 91 (2), 77 (11).

Darstellung von 1-Methoxy-1-(1-phenylpentoxy)-propan-2-on



Gemäß der Exemplarischen Versuchsvorschrift **E 1A** werden 10 mmol 1-Phenylpentanol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/E 12 : 1) werden 1.53 g (6.10 mmol) des gemischten Acetals isoliert.

Ausbeute: 1.53 g (6.10 mmol) farbloses Öl, 61%
 C₁₅H₂₂O₃ (FW: 250 g/mol)

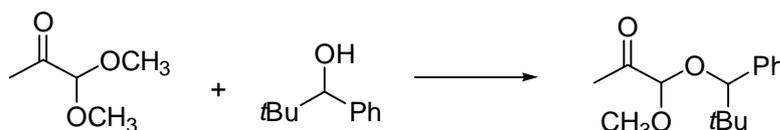
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 7.32 – 7.38 (m, 5H, Ar); 4.63 (t, 6.9 Hz, 1H, PhCH); 4.32/4.31 (s, 1H, OCHO);
 3.33/3.15 (s, 3H, OCH₃); 2.20/2.14 (s, 3H, C(=O)CH₃); 2.00 - 1.85/1.78 – 1.64
 (m, 2H, CHCH₂); 1.49 – 1.10 (m, 4H, (CH₂)₂CH₃); 0.87/0.86 (t, 7.2 Hz, 3H,
 CH₂CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
 204.3 (C=O); 141.8/141.0 (Ar-C); 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 127.2, 127.1 (Ar-
 CH); 102.8/100.7 (OCHO); 80.3/79.4 (PhCH); 55.5/54.0 (OCH₃); 37.5/37.2
 (CHCH₂); 27.9 (CHCH₂CH₂); 25.0/24.0 (C(=O)CH₃); 22.5 (CH₂CH₃); 14.0
 (CH₂CH₃).

IR (Film) 3436, 3388, 3352, 3316, 3084, 3028, 3000, 2956, 2932, 2872, 1732, 1452, 1420,
 1352, 1200, 1112, 1072, 700.

MS (rt) 250 (0) [M⁺], 215 (2), 207 (7), 193 (22), 163 (6), 147 (90), 105 (70), 103 (33), 91
 (100), 77 (42), 65 (31).

Darstellung von 1-Methoxy-1-(1-phenyl-2,2-dimethylpropoxy)-propan-2-on



Gemäß der Exemplarischen Versuchsvorschrift **E 1A** werden 10 mmol 1-Phenyl-2,2-dimethylpropanol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/E 15 : 1) werden 1.63 g (6.50 mmol) des gemischten Acetals isoliert.

Ausbeute: 1.63 g (6.50 mmol) farbloses Öl, 65%
 C₁₅H₂₂O₃ (FW: 250 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

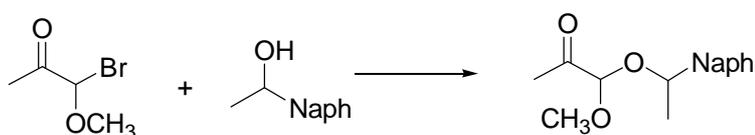
7.29 – 7.21 (m, 5H, Ar); 4.53/4.41 (s, 1H, PhCH); 4.32/4.26 (s, 1H, OCHO); 3.32/3.17 (s, 3H, OCH₃); 2.22/2.14 (s, 3H, C(=O)CH₃); 0.96/0.94 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
204.2 (C=O); 139.3/137.8 (Ar-C); 128.7, 127.8, 127.3, 126.8 (Ar-CH); 100.9/98.2 (OCHO); 87.4/86.2 (PhCH); 54.7/51.8 (OCH₃); 36.0/35.4 (C(CH₃)₃); 26.3 (C(CH₃)₃); 25.0 (C(=O)CH₃).

IR (CHCl₃) 3012, 2956, 2904, 2872, 1724, 1480, 1452, 1364, 1108, 1068, 1048, 1028.

MS (rt) 250 (0) [M⁺], 207 (3), 193 (15), 148 (12), 147 (100), 134 (7), 131 (8), 117 (5), 115 (5), 105 (64), 91 (77), 87 (60), 69 (14).

Darstellung von 1-Methoxy-1-[(1R)-naphth-2-yl-ethoxy]-propan-2-on



Gemäß der Exemplarischen Versuchsvorschrift **E 1B** werden 1.0 g (1R)-(naphth-2-yl)-ethanol (5.8 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/E Gradient) werden 0.69 g (2.67 mmol) des gemischten Acetals und nicht abreagiertes 1-β-Naphthylethanol isoliert.

Ausbeute: 0.69 g (2.67 mmol) farbloses Öl, 46%, (80% borsm)

C₁₆H₁₈O₃ (FW: 258 g/mol)

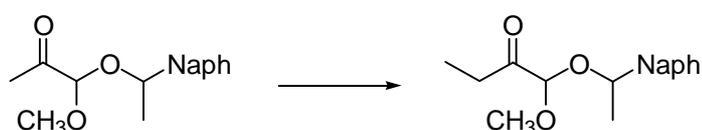
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.90 - 7.36 (m, 7H, Ar); 4.98/4.78 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, CHCH₃); 4.45/4.40 (s, 1H, OCHO); 3.33/3.20 (s, 3H, OCH₃); 2.20/2.14 (s, 3H, C(=O)CH₃); 1.61/1.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, ArCHCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
204.2/203.8 (C=O); 139.9, 139.2, 133.3, 133.2, 133.1, 133.0 (Ar-C); 128.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 126.3, 126.2, 126.1, 126.0, 125.9, 125.5, 124.2, 124.0 (Ar-CH); 102.4/100.7 (OCHO); 75.9/75.4 (CHCH₃); 55.3/53.9 (OCH₃); 25.1/24.2 (C(=O)CH₃); 23.7/23.3 (CHCH₃).

IR (CHCl₃) 3432, 3400, 3368, 3304, 3060, 2980, 2932, 2836, 1728, 1600, 1508, 1444, 1420, 1376, 1356, 1308, 1232, 1176, 1104, 1060, 968, 948, 896, 856, 820, 620, 556, 540, 508.

MS (rt) 258 (1) [M⁺], 215 (1), 198 (3), 172 (1), 155 (100), 139 (1), 127 (7), 115 (4), 101 (1), 88 (2), 77 (2).

Darstellung von 1-Methoxy-1-(1-naphth-2-yl-ethoxy)-butan-2-on



Zu einer Lösung von Cyclohexylamin (1.26 ml, 11.0 mol) und CaCl₂ (1.5 g) in Diethylether (10 ml) werden 1.9 g (7.4 mmol) des gemischten Acetals gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für

16 Stunden bei rt gerührt. Anschließend wird vom Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zu einer Lösung von Diisopropylamin (1.55 ml, 11.0 mmol) in 7 ml THF werden 6.9 ml *n*BuLi (11.0 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) bei 0 °C gegeben. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt, dann wird das Imin langsam zugetropft. Nach einer Stunde bei dieser Temperatur werden 0.69 ml (11.0 mmol) Methyljodid zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für weitere zwei Stunden gerührt und dann langsam auf rt erwärmt. Zur Aufarbeitung wird eine ges. NaHCO₃-Lsg. zugegeben. die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/E 9 : 1).

Ausbeute: 1.34 g (4.93 mmol) gelbliches Öl, 67%

C₁₇H₂₀O₃ (FW: 272 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:

7.86 - 7.72 (m, 4H, Ar); 7.56 - 7.43 (m, 3H, Ar); 4.98/4.79 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, CHCH₃); 4.51/4.44 (s, 1H, OCHO); 3.33/3.19 (s, 3H, OCH₃); 2.72 - 2.46 (m, 2H, CH₂); 1.61/1.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CHCH₃); 1.03/1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃).

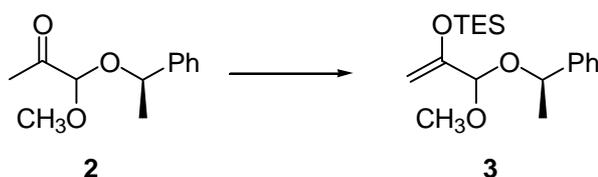
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:

206.8/206.4 (C=O); 140.0, 139.4 133.4, 133.3, 133.2, 133.1, (Ar-C); 128.8, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 126.4, 126.3, 126.2, 126.1, 126.0, 125.5, 124.3, 124.1 (Ar-CH); 102.4/100.7 (OCHO); 75.8/75.4 (CHCH₃); 55.3/53.9 (OCH₃); 35.7/30.7 (CH₂); 23.7/23.3 (CHCH₃); 7.1/7.0 (CH₂CH₃).

IR (Film) 3056, 2976, 2936, 2880, 2832, 1724, 1452, 1376, 1308, 1176, 1100, 1064, 1028, 820, 748.

MS (rt) 272 (1) [M⁺], 226 (1), 212 (5), 156 (14), 155 (100), 128 (3), 127 (4), 115 (2), 98 (2), 95 (5), 77 (1), 69 (1).

Darstellung von [1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)-methyl-vinyloxy]-triethylsilan **3**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E 2B** werden 5.6 g (26.9 mmol) des Ketons **2** in den Triethylsilylenolether überführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/E 95 : 5) werden 7.4 g des Produktes als Diastereomerengemisch erhalten.

Ausbeute: 7.40 g (23.0 mmol) farbloses Öl, 85%

C₁₈H₃₀O₃Si (FW: 322 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.24 (m, 5H, Ar); 4.78/4.59 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, PhCH); 4.56/4.52 (br. s, 1H, =CHH); 4.50/4.41 (s, 1H, OCHO); 4.27 (br. s, 1H, =CHH); 3.20/3.12 (s, 3H, OCH₃); 1.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CHCH₃); 0.76 (m, 15H, Si(C₂H₅)₃).

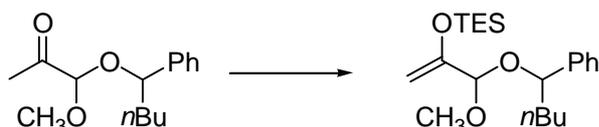
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

154.3/153.9 (C-2); 143.7/143.2 (Ar-C); 128.3, 128.2, 127.4, 126.4, 126.3 (Ar-CH); 100.2/98.5 (C-1); 92.0/91.8 (C-3); 74.3/73.8 (PhCHCH₃); 53.8/52.0 (OCH₃); 24.2/23.3 (PhCHCH₃); 6.6 (Si(CH₂CH₃)₃); 4.8 (Si(CH₂CH₃)₃).

IR (CHCl₃) 3008, 2956, 2936, 2912, 2876, 1640, 1456, 1380, 1256, 1108, 1052, 1028, 968.

MS (rt) 322 (1) [M⁺], 293 (23), 261 (26), 217 (9), 202 (73), 157 (58), 129 (48), 115 (88), 105 (100), 87 (79), 77 (53), 65 (25).

Darstellung von [1-Methoxy-1-(1-phenylpentoxy)-methyl-vinyloxy]-triethylsilan



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E 2B** werden 0.44 g (1.76 mmol) des Ketons in den Triethylsilylenolether überführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 15 : 1) werden 331 mg des Produktes als Diastereomerengemisch erhalten.

Ausbeute: 331 mg (0.91 mmol) farbloses Öl, 51% (81% borsm)

C₂₁H₃₆O₃Si (FW: 364 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

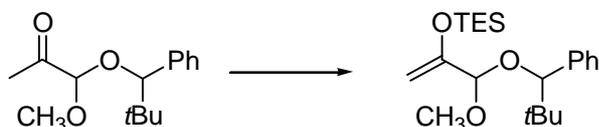
7.29 – 7.20 (m, 5H, Ar); 4.59 (br. s, 1H, =CHH); 4.62/4.36 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, PhCH); 4.51/4.42 (s, 1H, OCHO); 4.44/4.29 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, =CHH); 3.21/3.08 (s, 3H, OCH₃); 1.88/1.57 (m, 2H, CHCH₂); 1.40 – 1.15 (m, 4H, (CH₂)₂CH₃); 0.97 – 0.73 (m, 12H, CH₂CH₃, Si(CH₂CH₃)₃); 0.72 – 0.52 (m, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

154.4/154.0 (COTES); 142.8/142.1 (Ar-C); 128.2, 128.1, 127.9, 127.4, 126.9 (Ar-CH); 100.9/97.9 (OCHO); 92.2 (=CH₂); 79.2/77.8 (PhCH); 54.0/51.6 (OCH₃); 37.9/37.3 (CHCH₂); 29.9/29.8 (CHCH₂CH₂); 22.6 (CH₂CH₃); 14.0 (CH₂CH₃); 6.6/6.5 (Si(CH₂CH₃)₃); 4.9/4.8 (Si(CH₂CH₃)₃).

IR (CHCl₃) 2956, 2936, 2912, 2876, 1724, 1640, 1456, 1260, 1104, 1052, 1020, 840.

Darstellung von [1-Methoxy-1-(1-phenyl-2,2-dimethylpropoxy)-methyl-vinyloxy]-triethylsilan



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E 2B** werden 0.23 g (0.92 mmol) des Ketons in den Triethylsilylenolether überführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/E 97 : 3) werden 289 mg des Produktes als Diastereomerengemisch erhalten.

Ausbeute: 289 mg (0.79 mmol) farbloses Öl, 86%

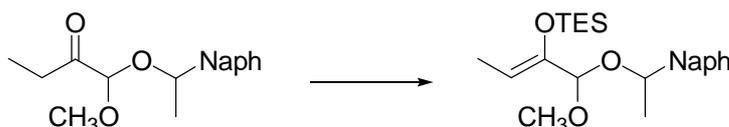
C₂₁H₃₆O₃Si (FW: 364 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.29 – 7.25 (m, 5H, Ar); 4.71/4.54 (br. s, 1H, =CHH); 4.52/4.40 (s, 1H, OCHO); 4.45/4.13 (s, 1H, PhCH); 4.35/4.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, =CHH); 3.26/3.07 (s, 3H, OCH₃); 1.04/0.87 (m, 18H, C(CH₃)₃, Si(CH₂CH₃)₃); 0.78/0.56 (m, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 154.1 (COTES); 140.3/138.9 (Ar-C); 128.8, 128.6, 127.4, 127.3, 127.1 (Ar-CH);
 102.4/97.2 (OCHO); 92.4/92.2 ($=\text{CH}_2$); 87.5/85.2 (PhCH); 53.3/51.0 (OCH_3);
 36.0/35.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) 26.5/26.4 (CHCH_3); 6.9/6.7 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 4.9/4.8
 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).
 IR (CHCl_3) 2956, 2912, 2876, 1640, 1452, 1392, 1380, 1364, 1260, 1108, 1044, 1028.
 MS (rt) 364 (0) [M^+], 336 (1), 335 (2), 334 (1), 318 (1), 307 (1), 249 (9), 202 (64), 201
 (100), 163 (12), 147 (77), 131 (29), 115 (43), 105 (72), 77 (29).

Darstellung von Triethyl- $\{1$ -[methoxy-(1-naphth-2-yl-ethoxy)-methyl]-propenyloxy}-silan



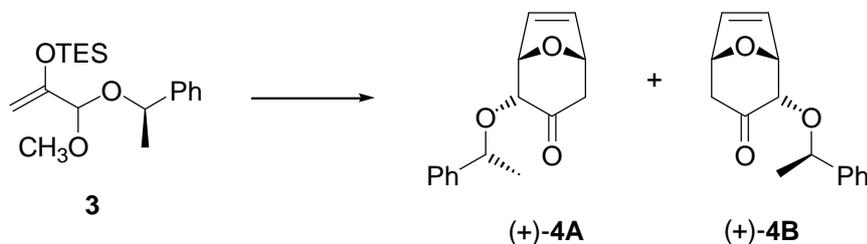
Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E 2B** werden 0.75 g (2.76 mmol) des Ketons in den Triethylsilylenolether überführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 15 : 1) werden 943 mg des Produktes als Diastereomeregemisch erhalten.

Ausbeute: 943 mg (2.44 mmol) gelbliches Öl, 88%

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ (FW: 386 g/mol)

Des Silylenolether wird ohne vorherige Charakterisierung direkt in des nachfolgende Cycloaddition eingesetzt.

Darstellung von 2 α -(1-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (+)-4



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E 3** werden 37.9 g (117.6 mmol) des Silylenolethers mit Furan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 3 : 1) werden 18.65 g (65%) des Hauptdiastereomers **A** und 2.58 g (9%) des Minderdiastereomers **B** erhalten.

Daten für das Hauptdiastereomer (+)-**4A**:

Ausbeute: 18.65 g (76.4 mmol) farbloser Feststoff (Smp. 87 - 89°C), 65%

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (FW: 244 g/mol)

$[\alpha]_D^{22} = +166.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3)

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

7.41 – 7.27 (m, 5H, Ar); 6.38 (dd, $J = 1.6$ Hz, 5.8 Hz, 1H, H-7); 6.28 (dd, $J = 1.6$ Hz, 5.8 Hz, 1H, H-6); 4.94 (dd, $J = 1.6$ Hz, 4.8 Hz, 1H, H-5); 4.83 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, PhCH); 4.70 (dd, $J = 1.6$ Hz, 4.8 Hz, 1H, H-1); 3.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-2); 2.69 (dd, $J = 4.8$ Hz, 15.6 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.33 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS):		
	205.8 (C-3); 143.3 (Ar-C); 134.5 (C-6); 132.0 (C-7); 128.6, 127.9, 126.4 (Ar-CH); 82.8 (C-2); 80.2 (PhCHCH ₃); 79.2 (C-1); 78.3 (C-5); 45.9 (C-4); 24.2 (PhCHCH ₃).		
IR (CHCl_3)	3022, 2980, 1724, 1452, 1328, 1264, 1176, 1144, 1100, 1076, 1044, 1008, 968.		
MS (70 °C)	244 (2) [M^+], 216 (12), 215 (28), 161 (12), 148 (25), 140 (94), 105 (100), 97 (50), 77 (94).		
HRMS	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$: [M^+]	ber.: 244.1100	gef.: 244.1100
EA	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.1)	ber.: C 73.75, H 6.60	gef.: C 73.69, H 6.50.

Daten für das Minderdiastereomer (+)-**4B**:

Ausbeute: 18.65 g (76.4 mmol) farbloser Feststoff (Smp. 90 - 92°C), 9%

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (FW: 244 g/mol)

$[\alpha]_D^{22} = +93.9^\circ$ (c = 0.95, CHCl_3)

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

7.31 (m, 5H, Ar); 6.39 (dd, $J = 1.7$ Hz, 6.4 Hz, 1H, H-7); 6.31 (dd, $J = 1.7$ Hz, 6.4 Hz, 1H, H-6); 5.06 (dd, $J = 1.7$ Hz, 4.8 Hz, 1H, H-1); 4.98 (br. d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-5); 4.76 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, PhCH); 4.08 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-2); 2.66 (dd, $J = 4.8$ Hz, 15.2 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.35 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 1.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH₃).

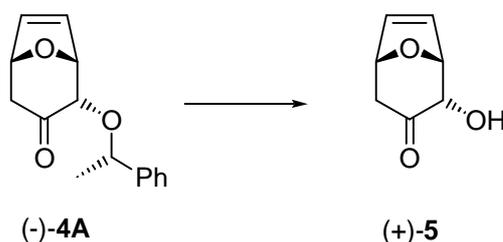
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):

202.9 (C-3); 143.5 (Ar-C); 134.7 (C-6); 131.8 (C-7); 128.5, 127.8, 126.4 (Ar-CH); 82.7 (C-2); 78.9 (PhCHCH₃); 78.3 (C-1); 77.1 (C-5); 45.7 (C-4); 24.0 (PhCHCH₃).

IR (CHCl_3) 2979, 2930, 2872, 1727, 1493, 1451, 1410, 1377, 1338, 1328, 1281, 1265, 1230, 1176, 1145, 1098, 1046, 1029, 1010, 1000, 969, 906, 886, 864, 825.

MS (50 °C) 244 (1) [M^+], 215 (1), 176 (1), 140 (20), 139 (2), 121 (3), 111 (4), 106 (10), 105 (100), 104 (4), 97 (4), 91 (2), 79 (5), 77 (7), 68 (10).

Darstellung von 2-Hydroxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (+)-**5**



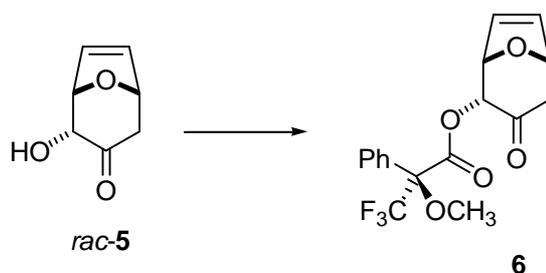
212 mg (0.87 mmol) des Cycloadduktes (-)-**4A** werden in 9 ml DCM gelöst. Anschließend werden nacheinander 1.3 g (1.5 g/mmol) Kieselgel und 0.9 ml (1 ml/mmol) 9N HCl zugegeben und zum Sieden erhitzt. Die Reaktion ist nach 5 h bei dieser Temperatur beendet. Nach Abkühlen auf rt wird das Reaktionsgemisch ohne weitere Aufarbeitung direkt auf die Säule (CH/MTB 1 : 1) gegeben. Die Reaktion wurde analog für das racemische Edukt durchgeführt; beide Verbindungen wurden anschließend zum Mosher-Ester umgesetzt.

Ausbeute: 73 mg (0.52 mmol) farbloser Feststoff, 60%

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$ (FW: 140 g/mol)

	$[\alpha]_D^{22} = +88.3^\circ$ ($c = 0.56$, CHCl_3)
$^1\text{H-NMR}$	(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 6.29 (s, 2 H, H-6, H-7); 5.07 (m, 2 H, H-1, H-5); 4.37 (d, 5.3 Hz, 1H, H-2); 2.88 (ddd, $J = 14.9$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 0.7 Hz, 1H, H-4 _{ax}); 2.47 (dd, $J = 14.9$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H, H-4 _{eq}).
$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 206.4 (C-3); 134.6, 131.8 (C-6, C-7); 80.7 (C-2); 78.9 (C-1); 78.5 (C-5); 45.0 (C-4).
IR (CHCl_3)	3496, 3012, 2972, 2928, 2856, 1720, 1436, 1412, 1376, 1336, 1264, 1236, 1172, 1132, 1108, 1092, 1044, 996, 960, 908.
MS (rt)	140 (28) [M^+], 124 (10), 98 (27), 97 (30), 95 (14), 94 (27), 93 (12), 91 (24), 85 (13), 82 (30), 81 (43), 70 (29), 69 (40), 68 (100).
HRMS	$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$: [M^+] ber.: 140.0473 gef.: 140.0470

Darstellung von 3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-3-oxo-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-yl ester 6



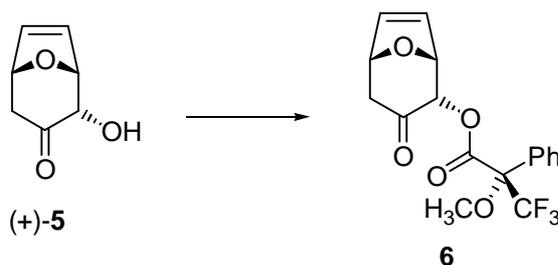
Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E 4** werden 7 mg (50 μmol) des racemischen Alkohols *rac-5* mit dem Mosher-Säurechlorid verestert. Nach Chromatographie werden 18 mg des Esters als Diastereomeregemisch (1 : 1, GC) erhalten.

Ausbeute: 18 mg (50 μmol) farbloses Öl, quantitativ

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{F}_3$ (FW: 356 g/mol)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
7.65 (m, 2H, ortho-Ar); 7.43 (m, 3H, meta-, para-Ar); 6.36/6.34 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-6); 6.26/6.11 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-7); 5.63 (d, 5.1 Hz, 1H, H-2); 5.10 (m, 2 H, H-1, H-5); 3.63/3.53 (s, 3H, OCH_3); 2.92 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.49 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-4_{eq}).

Darstellung von 3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-3-oxo-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-yl ester **6**



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E 4** werden 11 mg (79 μmol) des enantiomerenreinen Alkohols (+)-**5** mit dem Mosher-Säurechlorid verestert. Nach Chromatographie werden 28 mg des Esters erhalten. Die GC-Analyse des Rohproduktes zeigt nur eines der beiden diastereomeren Produkte.

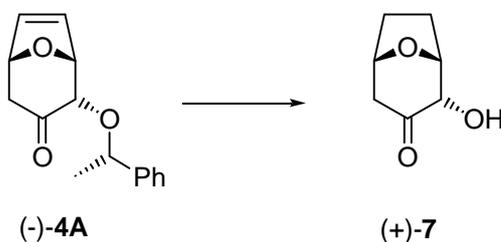
Ausbeute: 28 mg (79 μmol) farbloses Öl, quantitativ

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{F}_3$ (FW: 356 g/mol)

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

7.63 (m, 2H, ortho-Ar); 7.43 (m, 3H, meta-, para-Ar); 6.36 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-6); 6.26 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-7); 5.63 (d, 5.1 Hz, 1H, H-2); 5.10 (m, 2 H, H-1, H-5); 3.54 (s, 3H, OCH_3); 2.92 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-4ax); 2.47 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-4eq).

Darstellung von 2-Hydroxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-3-on (+)-**7**



200 mg (0.82 mmol) des Cycloadduktes (-)-**4A** werden in 8 ml MeOH gelöst. Anschließend werden 20 mg Pd/C (10%ig) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) kräftig gerührt. Die Reaktion ist nach einer Stunde beendet. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 1 : 1). Die Reaktion wird für das racemische Cycloaddukt analog durchgeführt. Der racemische und der enantiomerenreine Alkohol werden anschließend getrennt zum Mosher-Ester umgesetzt (siehe unten).

Ausbeute: 99 mg (0.70 mmol) farbloses Öl, 85%

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ (FW: 142 g/mol)

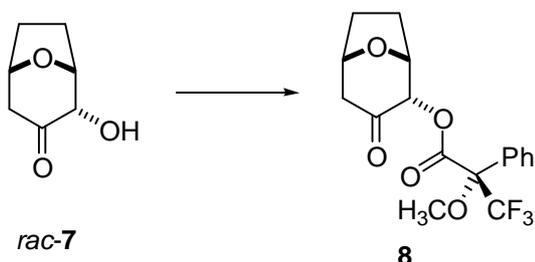
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

4.77 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-1); 4.68 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-5); 4.37 (d(br), 5.5 Hz, 1H, H-2); 2.84 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-4ax); 2.41 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1 H, H-4eq); 2.02, 1.86, 1.64 (m, 4H, H-6, H-7).

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

MS (rt) 208.3 (C-3); 79.2 (C-2); 77.1 (C-1); 76.5 (C-5); 47.7 (C-4); 29.1 (C-7); 24.0 (C-6).
142 (59) [M⁺], 124 (8), 113 (4), 100 (9), 98 (23), 96 (62), 95 (37), 85 (33), 81 (24), 74 (70), 69 (100), 67 (87).

Darstellung von 3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-3-oxo-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl ester 8



Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E 4** werden 7 mg (49 µmol) des racemischen Alkohols *rac-7* mit dem Mosher-Säurechlorid verestert. Nach Chromatographie werden 18 mg des Esters als Diastereomergemisch (1 : 1, GC) erhalten.

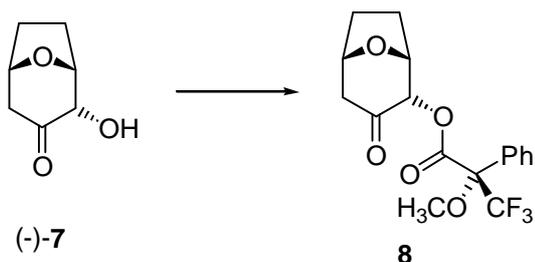
Ausbeute: 18 mg (49 µmol) farbloses Öl, quantitativ

C₁₇H₁₇O₅F₃ (FW: 358 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.69 (m, 2H, ortho-Ar); 7.42 (m, 3H, meta-, para-Ar); 5.48 (d, 5.3 Hz, 1H, H-2); 4.77/4.60 (m, 2 H, H-1, H-5); 3.66/3.57 (s, 3H, OCH₃); 2.89 (dd, *J* = 14.9 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-4ax); 2.46/2.45 (d, *J* = 14.9 Hz, 1 H, H-4eq); 1.67 - 2.10 (m, 4H, H-6, H-7).

Darstellung von 3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-3-oxo-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl ester 8



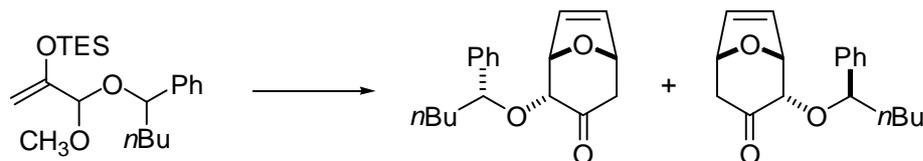
Gemäß der exemplarischen Arbeitsvorschrift **E 4** werden 12 mg (85 µmol) des enantiomerenreinen Alkohols (-)-**7** mit dem Mosher-Säurechlorid verestert. Nach Chromatographie werden 30 mg des Esters erhalten. Die GC-Analyse des Rohproduktes zeigt nur eines der beiden diastereomeren Produkte.

Ausbeute: 30 mg (85 µmol) farbloses Öl, quantitativ

C₁₇H₁₇O₅F₃ (FW: 358 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.64 (m, 2H, ortho-Ar); 7.43 (m, 3H, meta-, para-Ar); 5.48 (d, 5.3 Hz, 1H, H-2); 4.79 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-1); 4.74 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-5); 3.57 (s, 3H, OCH₃); 2.89 (dd, *J* = 14.9 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-4ax); 2.45 (d, *J* = 14.9 Hz, 1 H, H-4eq); 1.68 - 2.10 (m, 4H, H-6, H-7).

Darstellung von 2 α -(1-Phenylpentoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E 3** werden 0.32 g (0.88 mmol) des Silylenolethers mit Furan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 3 : 1) werden 125 mg (49%) des Hauptdiastereomers **A** und 24 mg (10%) des Minderdiastereomers **B** erhalten.

Daten für das Hauptdiastereomer **A**:

Ausbeute: 125 mg (0.43 mmol) gelbliches Öl, 49%

$C_{18}H_{22}O_3$ (FW: 286 g/mol)

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

7.38 - 7.26 (m, 5H, Ar); 6.33, 6.25 (dd, $J = 1.8$ Hz, 6.1 Hz, 2H, H-6, H-7); 4.91 (br. d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-5); 4.65 (m, 2H, PhCH, H-1); 3.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-2); 2.65 (dd, $J = 4.9$ Hz, 15.4 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.30 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 1.91 (m, 1H, PhCHCHH); 1.63 (m, 1H, PhCHCHH); 1.43 - 1.18 (m, 4H, $(CH_2)_2CH_3$); 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

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

205.6 (C-3); 142.3 (Ar-C); 134.3, 131.9 (C-6, C-7); 128.4, 127.8, 126.8 (Ar-CH); 83.2, 82.6, 82.0, 78.1 (C-1, PhCH, C-5, C-2); 45.8 (C-4); 37.8 ($CHCH_2$); 27.6 ($CHCH_2CH_2$); 22.5 (CH_2CH_3); 13.9 (CH_2CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2999, 2960, 2934, 2862, 1725, 1454, 1328, 1265, 1230, 1175, 1144, 1110, 1099, 1046, 1001, 963, 887, 852.

MS (80°C) 287 (1) [$M^+ + 1$], 257 (2), 164 (9), 163 (6), 147 (37), 140 (33), 117 (5), 107 (83), 105 (20), 91 (100), 79 (21), 77 (13), 68 (15).

Daten für das Minderdiastereomer **B**:

Ausbeute: 24 mg (0.08 mmol) gelbliches Öl, 10%

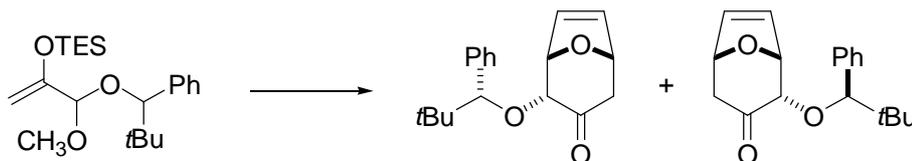
$C_{18}H_{22}O_3$ (FW: 286 g/mol)

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

7.40 - 7.25 (m, 5H, Ar); 6.39 (dd, $J = 1.8$ Hz, 6.2 Hz, 1H, H-7); 6.32 (dd, $J = 1.6$ Hz, 6.2 Hz, 1H, H-6); 5.08 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.8 Hz, 1H, H-1); 4.98 (br. d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-5); 4.49 (dd, $J = 5.2$ Hz, 8.1 Hz, 1H, PhCH); 4.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-2); 2.62 (dd, $J = 4.9$ Hz, 15.4 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.33 (dd, $J = 0.6$ Hz, 15.4 Hz, 1H, H-4_{eq}); 1.88 (m, 1H, PhCHCHH); 1.64 (m, 1H, PhCHCHH); 1.50 - 1.19 (m, 4H, $(CH_2)_2CH_3$); 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

IR ($CHCl_3$) 2960, 2933, 2862, 1728, 1454, 1336, 1230, 1176, 1146, 1109, 1098, 964, 827.

MS (90°C) 287 (1) [$M^+ + 1$], 257 (4), 229 (1), 218 (2), 164 (3), 163 (20), 161 (16), 148 (14), 147 (100), 146 (8), 141 (8), 139 (9), 134 (2), 129 (2), 117 (12), 115 (5), 111 (13), 105 (27), 104 (11).

Darstellung von 2 α -(1-Phenyl-2,2-dimethylpropoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E 3** werden 0.14 g (0.39 mmol) des Silylenolethers mit Furan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 3 : 1) werden 54 mg (48%) des Hauptdiastereomers **A** und 10 mg (9%) des Minderdiastereomers **B** erhalten.

Daten für das Hauptdiastereomer **A**:

Ausbeute: 54 mg (0.19 mmol) gelblicher Feststoff (Smp. 111 - 113°C), 48%

$C_{18}H_{22}O_3$ (FW: 286 g/mol)

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

7.38 - 7.21 (m, 5H, Ar); 6.35, 6.28 (dd, $J = 1.7$ Hz, 6.1 Hz, 2H, H-6, H-7); 4.92 (br. d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-5); 4.76 (dd, $J = 1.7$ Hz, 5.1 Hz, 1H, H-1); 4.50 (s, 1H, \underline{PhCH}); 3.86 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-2); 2.63 (dd, $J = 4.9$ Hz, 15.5 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.28 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 0.92 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

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

205.7 (C-3); 139.3 (Ar-C); 134.3, 132.0 (C-6, C-7); 128.5, 127.6, 127.5 (Ar-CH); 90.0, 82.4, 82.2, 78.1 (C-1, \underline{PhCH} , C-5, C-2); 45.9 (C-4); 35.8 ($\underline{C(CH_3)_3}$); 26.2 ($C(\underline{CH_3})_3$).

IR ($CHCl_3$) 2969, 2907, 2869, 1726, 1479, 1453, 1394, 1364, 1338, 1329, 1230, 1174, 1139, 1111, 1101, 1041, 1029, 1003, 964, 928, 915, 887, 852, 828.

MS (60°C) 286 (4) [M^+], 230 (3), 229 (10), 203 (5), 163 (9), 162 (9), 161 (66), 147 (100), 141 (42), 131 (12), 117 (7), 105 (64), 91 (83), 81 (21), 68 (31).

HRMS $C_{18}H_{22}O_3$: [M^+] ber.: 286.1569 gef.: 286.1569.

EA $C_{18}H_{22}O_3$ (286.2) ber.: C 75.50, H 7.74 gef.: C 75.55, H 7.77.

Daten für das Minderdiastereomer **B**:

Ausbeute: 10 mg (0.03 mmol) gelblicher Feststoff (Smp. 124 - 126°C), 9%

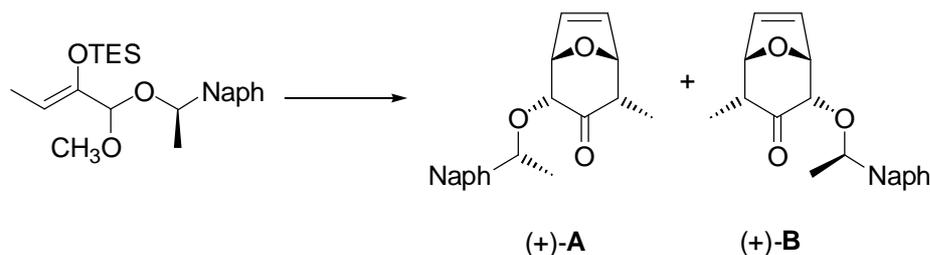
$C_{18}H_{22}O_3$ (FW: 286 g/mol)

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

7.40 - 7.23 (m, 5H, Ar); 6.39, 6.31 (dd, $J = 1.7$ Hz, 6.2 Hz, 2H, H-6, H-7); 5.08 (dd, $J = 1.7$ Hz, 4.8 Hz, 1H, H-1); 4.96 (br. d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-5); 4.17 (s, 1H, \underline{PhCH}); 3.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-2); 2.59 (dd, $J = 4.9$ Hz, 15.4 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.39 (dd, $J = 0.7$ Hz, 15.4 Hz, 1H, H-4_{eq}); 0.92 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

IR ($CHCl_3$) 2958, 2908, 2868, 1729, 1480, 1453, 1394, 1363, 1337, 1230, 1176, 1140, 1109, 1099, 1049, 1029, 1011, 994, 966, 885, 843, 828.

MS (60°C) 286 (5) [M^+], 230 (4), 229 (16), 162 (9), 161 (62), 148 (14), 147 (100), 146 (11), 140 (48), 131 (12), 105 (53), 91 (59), 81 (13), 69 (11), 68 (23).

Darstellung von 2 β -(1-Naphth-2-yl-ethoxy)-4 β -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E 3** werden 0.39 g (1.0 mmol) des Silylenolethers mit Furan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 3 : 1) werden 255 mg (83%) des Hauptdiastereomers (+)-**A** und 25 mg (8%) des Minderdiastereomers (+)-**B** erhalten.

Daten für das Hauptdiastereomer (+)-**A**:

Ausbeute: 255 mg (0.83 mmol) gelblicher Feststoff (Smp. 97 - 99°C), 83%

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (FW: 308 g/mol)

$[\alpha]_D^{22} = +199.8^\circ$ (c = 1.05, CHCl_3)

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

7.87 - 7.80 (m, 3H, Ar); 7.70 (s, 1H, Ar); 7.51 - 7.44 (m, 3H, Ar); 6.43, 6.28 (dd, $J = 1.6$ Hz, 6.1 Hz, 2H, H-6, H-7); 4.98 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, ArCHCH $_3$); 4.71 (m, 2H, H-1, H-5); 3.98 (dd, $J = 0.6$ Hz, 5.0 Hz, 1H, H-2); 2.69 (ddd, $J = 0.6$ Hz, 4.6 Hz, 6.9 Hz, 1H, H-4); 1.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, ArCHCH $_3$); 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH $_3$).

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

207.4 (C-3); 140.5 (Ar-CH); 133.4, 133.2 (C-7, C-6); 133.1, 133.0 (Ar-C); 128.6, 127.7, 127.6, 126.2, 125.9, 125.5, 123.9 (Ar-CH); 86.2, 81.8, 80.7, 79.0 (ArCHCH $_3$, C-1, C-2, C-5) 50.0 (C-4); 23.9 (ArCHCH $_3$) 9.5 (CH $_3$).

IR (CHCl_3) 3060, 2976, 2932, 2876, 1724, 1508, 1452, 1376, 1332, 1320, 1304, 1284, 1232, 1176, 1124, 1104, 1076, 1024, 1004, 936, 900, 860, 820.

MS (rt) 308 (2) [M^+], 195 (14), 187 (8), 156 (15), 155 (100), 154 (23), 152 (3), 149 (6), 144 (28), 129 (4), 128 (4), 124 (2), 106 (4), 105 (31).

HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$: [M^+] ber.: 308.1412 gef.: 308.1414.

Daten für das Hauptdiastereomer (+)-**A**:

Ausbeute: 25 mg (0.08 mmol) gelbliches Öl, 8%

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (FW: 308 g/mol)

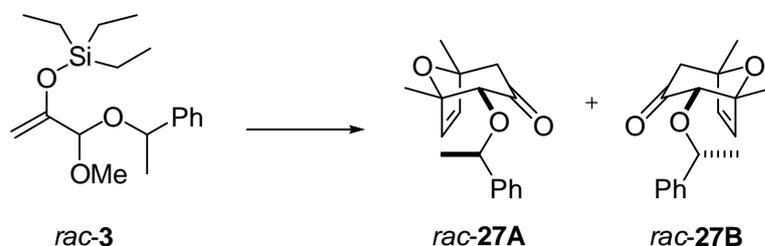
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

7.83 (m, 4H, Ar); 7.60 (m, 1H, Ar); 7.46 (m, 2H, Ar); 6.47 (dd, $J = 1.8$ Hz, 6.2 Hz, 1H, H-7); 6.34 (dd, $J = 1.6$ Hz, 6.2 Hz, 1H, H-6); 5.09 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.8 Hz, 1H, H-1); 4.90 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, ArCHCH $_3$); 4.79 (dd, $J = 1.6$ Hz, 4.6 Hz, 1H, H-5); 4.13 (dd, $J = 0.8$ Hz, 4.8 Hz, 1H, H-2); 2.66 (ddq, $J = 0.8$ Hz, 4.6 Hz, 7.0 Hz, 1H, H-4); 1.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, ArCHCH $_3$); 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH $_3$).

IR (CHCl_3) 2976, 2934, 2875, 1726, 1451, 1379, 1330, 1309, 1230, 1176, 1123, 1102, 1078, 1060, 1008, 951, 937, 908, 859, 820;

MS (80°C) 308 (3) [M⁺], 210 (1), 197 (1), 196 (4), 182 (3), 171 (6), 163 (4), 156 (15), 155 (100), 154 (21), 140 (6), 129 (7), 128 (6), 127 (10), 115 (3), 105 (38), 97 (7), 79 (5), 68 (20).

Darstellung von 2-(1-Phenylethoxy)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on
rac-27



Gemäß der Allgemeinen Arbeitsvorschrift **E 3** werden 240 mg (0.75 mmol) des Silylenolethers *rac-3* mit 91 µl (0.83 mmol) 2,5-Dimethylfuran umgesetzt. Nach Säulenchromatographie werden 57 mg des Hauptproduktes *rac-27A* und 46 mg des Nebendiastereomers *rac-27B* erhalten.

Daten für das Hauptdiastereomer:

Ausbeute: 57 mg (0.21 mmol), 28%

C₁₇H₂₀O₃ (FW: 272 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.27 - 7.38 (m, 5H, Ar); 6.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-7); 5.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-6); 4.79 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, PhCHCH₃); 3.35 (s, 1H, H-2); 2.53 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-4ax); 2.38 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-4eq); 1.61 (s, 3H, CH₃); 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, PhCHCH₃); 1.45 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

204.8 (C-3); 142.8 (ipso Ar-C); 137.1 (C-7); 134.9 (C-6); 128.1 (meta Ar-C); 127.5 (para-Ar-C); 126.5 (ortho-Ar-C); 87.1 (C-1); 86.2 (PhCHCH₃); 84.9 (C-5); 78.5 (C-2); 51.5 (C-4); 23.0 (CH₃); 22.2 (CH₃); 20.7 (PhCHCH₃).

IR (CHCl₃) 3364 w, 2972 m, 2932 w, 2869 w, 1724 s, 1605 m, 1493 m, 1408 m, 1377 m, 1336 m, 1269 m, 1240 m, 1172 s, 1046 s, 948 m, 892 m.

MS (FAB) 272 (5) [M⁺], 201 (12), 175 (6), 167 (74), 105 (100).

Daten für das Nebendiastereomer:

Ausbeute: 46 mg (0.17 mmol), 23%

C₁₇H₂₀O₃ (FW: 272 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

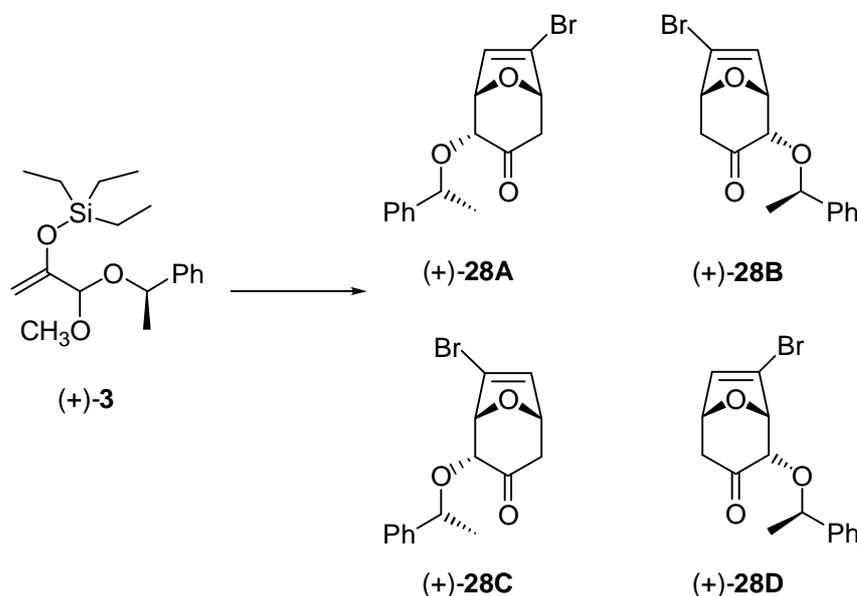
7.25 - 7.35 (m, 5H, Ar); 6.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-7); 5.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-6); 4.83 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, PhCHCH₃); 3.63 (s, 1H, H-2); 2.55 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-4ax); 2.38 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-4eq); 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, PhCHCH₃); 1.41 (s, 3H, CH₃); 1.30 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

207.0 (C-3); 142.4 (ipso Ar-C); 137.0 (C-7); 135.0 (C-6); 128.3 (meta Ar-C); 128.0 (para-Ar-C); 127.3 (ortho-Ar-C); 86.7 (C-1); 85.4 (PhCHCH₃); 84.8 (C-5); 78.8 (C-2); 51.9 (C-4); 23.5 (CH₃); 23.0 (CH₃); 20.5 (PhCHCH₃).

IR (CHCl₃) 3084 w, 2976 m, 2932 w, 2872 w, 1720 s, 1605 m, 1492 m, 1408 m, 1379 m, 1336 m, 1267 m, 1240 m, 1172 s, 1044 s, 948 m, 888 m.
 MS (FAB) 272 (7) [M⁺], 201 (9), 175 (9), 167 (40), 105 (100).

Darstellung von 2-(1-Phenylethoxy)-6-brom-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (+)-28A-D



Gemäß der Allgemeinen Arbeitsvorschrift **E 3** werden 975 mg (3.03 mmol) des Silylenolethers (+)-**3** mit 490 mg (3.33 mmol) 3-Bromfuran umgesetzt. Nach Säulenchromatographie werden die vier Produkte (+)-**28A** (389 mg, 40%), (+)-**28B** (55 mg, 6%), (+)-**28C** (39 mg, 4%), (+)-**28D** (6 mg, 1%) erhalten.

Daten für (+)-**28A**:

Ausbeute: 389 mg (1.20 mmol), farbloser Feststoff (Smp. 56-58°C), 40%

$[\alpha]_D^{20} = +85.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

C₁₅H₁₅O₃Br (FW: 323 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.27 - 7.39 (m, 5H, Ar); 6.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-7); 4.85 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.74 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-5); 4.64 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-1); 3.87 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-2); 2.64 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-4ax); 2.58 (d, *J* = 16.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-4eq); 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, PhCHCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

204.6 (C-3); 143.0 (ipso Ar-C); 130.7 (C-7); 128.7, 128.0, 126.4 (Ar-CH); 124.7 (C-6); 81.2, 81.4, 81.0, 79.5 (C-1, C-2, C-5, PhCHCH₃); 44.1 (C-4); 24.0 (PhCHCH₃).

IR (GG/ATR) 3028, 2980, 2929, 2964, 1716, 1601, 1491, 1449, 1397, 1330, 1298, 1285, 1209, 1171, 1139, 1097, 1072, 1052, 975, 925, 888, 855, 843, 805, 760.

MS (rt) 324 (2) [M⁺], 322 (2), 220 (97), 218 (100), 177 (18), 175 (20), 161 (13), 159 (12), 149 (27), 148 (43), 147 (25), 146 (45), 139 (12), 121 (10).

HRMS C₁₅H₁₅O₃Br: [M⁺] ber.: 322.0205 gef.: 322.0197

Daten für (+)-**28B**:

Ausbeute: 55 mg (0.17 mmol), farbloses Öl, 6%
 $C_{15}H_{15}O_3Br$ (FW: 323 g/mol)
 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
7.27 - 7.40 (m, 5H, Ar); 6.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-7); 5.02 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1); 4.78 (dd, $J = 3.3$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-5); 4.74 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, $Ph\text{CH}\underline{C}H_3$); 4.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-2); 2.61 (m, 2H, H-4); 1.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $Ph\text{CH}\underline{C}H_3$).

Daten für (+)-**28C**:

Ausbeute: 39 mg (0.121 mmol), gelbliches Öl, 4%
 $C_{15}H_{15}O_3Br$ (FW: 323 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = +69.8^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)
 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
7.25 - 7.38 (m, 5H, Ar); 6.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-6); 4.87 (ddd, $J = 4.9$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-5); 4.82 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, $Ph\text{CH}\underline{C}H_3$); 4.54 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-1); 3.99 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-2); 2.71 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-4ax); 2.42 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-4eq); 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $Ph\text{CH}\underline{C}H_3$).

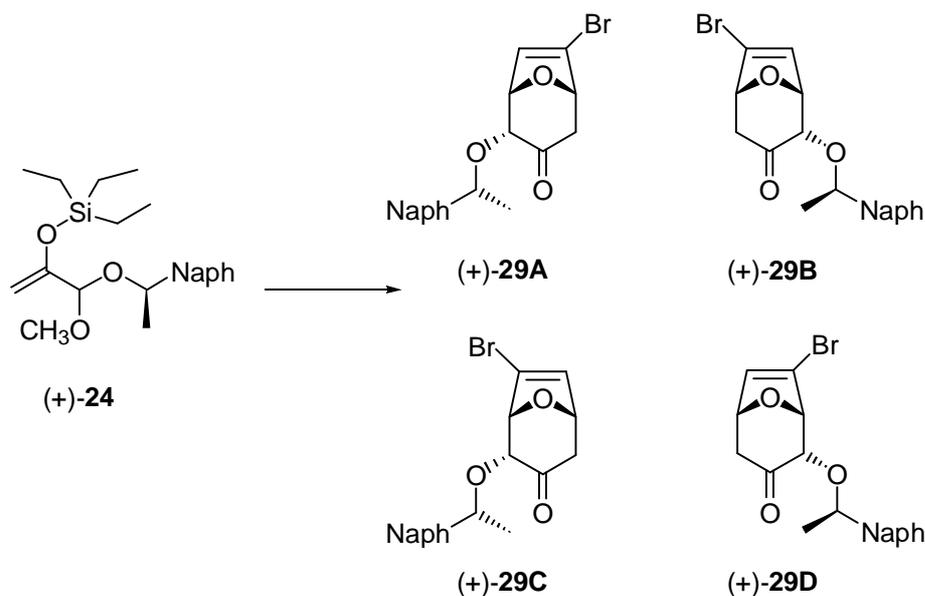
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):
204.6 (C-3); 143.1 (ipso Ar-C); 133.1 (C-6); 128.6, 128.0, 126.5 (Ar-CH); 122.7 (C-7); 82.9, 82.6, 79.6, 79.3 (C-1, C-2, C-5, $Ph\text{CH}\underline{C}H_3$); 45.7 (C-4); 23.7 ($Ph\text{CH}\underline{C}H_3$).

IR (GG/ATR) 2978, 2958, 2935, 2912, 2876, 1729, 1454, 1375, 1325, 1304, 1281, 1237, 1146, 1110, 1079, 1016, 974, 914, 829, 818.

MS (60°C) 324 (1) [M^+], 322 (1), 295 (1), 293 (1), 220 (12), 218 (12), 148 (6), 146 (6), 106 (10), 105 (100), 103 (32), 79 (5), 75 (27).

HRMS $C_{15}H_{15}O_3Br$: [M^+] ber.: 322.0205 gef.: 322.0206

Darstellung von 7-Brom-2-(1-naphth-2-yl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on
(+)-**29A-D**



Gemäß der Allgemeinen Arbeitsvorschrift **E 3** werden 186 mg (0.50 mmol) des Silylenolethers (+)-**24** mit 490 mg (3.33 mmol) 3-Bromfuran umgesetzt. Nach Säulenchromatographie werden die vier Produkte (+)-**29A** (60 mg, 32%), (+)-**29B** (10 mg, 5%), (+)-**29C** (7 mg, 4%), (+)-**29D** (1 mg, 0.5%) erhalten.

Daten für (+)-**28A**:

Ausbeute: 60 mg (0.16 mmol), farbloser Feststoff, 40%

$C_{19}H_{17}O_3Br$ (FW: 373 g/mol)

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

7.84 (m, 3H, Ar); 7.70 (s, 1H, Ar); 7.49 (m, 3H, Ar); 6.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-7); 5.02 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, ArCHCH $_3$); 4.71 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-5); 4.64 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-1); 3.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-2); 2.60 (m, 2H, H-4); 1.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, ArCHCH $_3$).

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

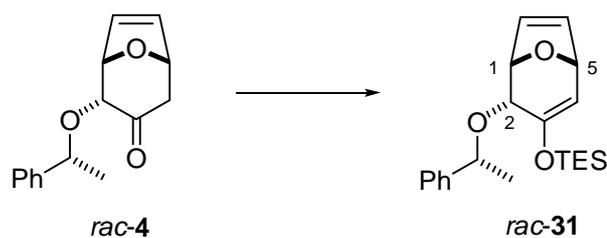
204.7 (C-3); 140.2, 133.2, 133.1 (Ar-C); 130.7 (C-7); 128.8, 127.8, 127.7, 126.4, 126.1, 125.8, 123.8 (Ar-CH); 124.8 (C-6); 81.9, 81.4, 81.0, 79.6 (C-1, C-2, C-5, ArCHCH $_3$); 44.1 (C-4); 23.9 (ArCHCH $_3$).

IR (GG/ATR) 3132, 3054, 2980, 2932, 1721, 1604, 1505, 1379, 1302, 1272, 1247, 1175, 1143, 1130, 1103, 1074, 1053, 1037, 1003, 973, 923, 905, 888, 862, 854, 839, 823, 805, 755.

MS (90°C) 374 (2) [M^+], 372 (2), 220 (5), 218 (5), 156 (14), 155 (100), 154 (9), 153 (7), 129 (4), 128 (5), 127 (4), 109 (2), 77 (2).

HRMS $C_{15}H_{15}O_3Br$: [M^+] ber.: 372.0361 gef.: 322.0361

Darstellung von Triethyl-[4-(1-phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-yloxy]-silan
rac-31



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E 2B** werden 2.44 g (10.0 mmol) des Ketons *rac-4* in den Silylenolether überführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 7 : 1) werden 3.51 g (98%) des Produktes erhalten.

Ausbeute: 3.51 g (9.80 mmol) farbloses Öl, 98%

$C_{21}H_{30}O_3Si$ (FW: 358 g/mol)

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

7.25 – 7.35 (m, 5H, Ar); 6.63 (dd, $J = 6.0$ Hz, 1.8 Hz, 1H, H-6); 6.03 (dd, $J = 6.0$ Hz, 1.9 Hz, 1H, H-7); 5.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-4); 4.73 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $Ph\text{CH}\underline{C}H_3$); 4.62 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H, H-5); 4.56 (ddd, $J = 6.2$ Hz, 1.9 Hz, $J = 0.4$ Hz, 1H, H-1); 3.92 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-2); 1.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3); 1.01 (t, $J = 8.2$ Hz, 9H, $(Si(CH_2\underline{C}H_3)_3)$); 0.72 (q, $J = 8.2$ Hz, 6H, $(Si(\underline{C}H_2CH_3)_3)$).

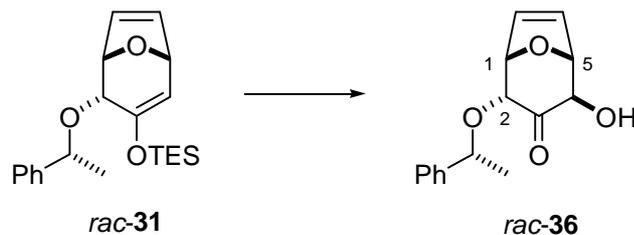
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

149.5 (C-3); 144.4 (Ar-C); 141.1 (C-6); 128.5 (meta-Ar); 127.8, 127.6, 126.5 (Ar-CH, C-7); 108.5 (C-4); 80.0, 79.9, 76.5, 73.4 (C-2, $Ph\text{CH}\underline{C}H_3$, C-1, C-5); 24.1 ($Ph\text{CH}\underline{C}H_3$).

IR ($CHCl_3$) 3000, 2960, 2912, 2876, 1636, 1492, 1452, 1412, 1352, 1312, 1280, 1240, 1088, 1052, 1008, 976, 924, 872, 848.

MS (rt) 358 (3) [M^+], 310 (2), 254 (14), 225 (13), 223 (20), 195 (10), 179 (4), 157 (3), 123 (2), 116 (10), 106 (11), 105 (100), 99 (4), 87 (19), 79 (4).

HRMS $C_{15}H_{16}O_3$: [M^+] ber.: 358.1964 gef.: 358.1972

Darstellung von 2-Hydroxy-4-(1-phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-36

2.69 g (7.53 mmol) des Silylenolethers werden in 24 ml eines 1 : 1 Gemisches aus THF und Wasser gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 2.23 g (9.03 mmol, 1.2 eq.) *m*CPBA (70%ig) portionsweise zugefügt. Nach vollständigem Umsatz wird mit 0.58 ml (7.53 mmol, 1.0 eq.) Trifluoressigsäure gequenched, auf rt erwärmt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit DCM verdünnt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Der Waschvorgang wird wiederholt dann werden die vereinigten wässrigen Phasen mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden schließlich getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 1 : 1).

Ausbeute: 1.54 g (5.94 mmol) farbloses Öl, 79%

C₁₅H₁₆O₄ (FW: 260 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

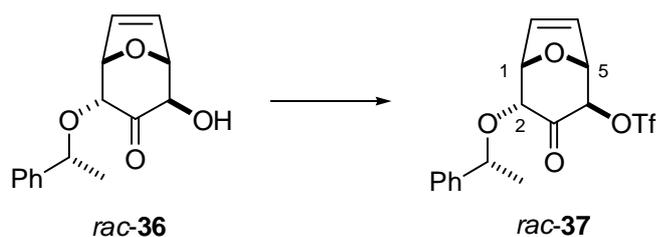
7.27 – 7.38 (m, 5H, Ar); 6.47 (ddd, *J* = 6.2 Hz, 1.6 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, H-6); 6.18 (dd, *J* = 6.2 Hz, 1.9 Hz, 1H, H-7); 4.80 (ddd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-5); 4.78 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.63 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-1); 4.25 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-2); 3.76 (d(br), *J* = 6.5 Hz, 1H, H-4); 3.18 (d(br), *J* = 6.5 Hz, 1H, OH); 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

205.0 (C-3); 143.3 (Ar-C); 135.1, 130.8 (C-6, C-7); 128.7, 128.0, 126.4 (Ar-CH); 82.9 (C-5); 80.9 (C-2); 80.4 (C-1); 79.2 (PhCHCH₃); 70.4 (C-4); 24.1 (PhCHCH₃).

IR (CHCl₃) 3596, 3556, 3012, 2980, 2932, 1736, 1492, 1452, 1376, 1320, 1280, 1260, 1232, 1112, 1076, 1032, 984, 968, 940, 916, 876, 860.

MS (80°C) 260 (0) [M⁺], 213 (2), 192 (2), 164 (3), 139 (2), 138 (26), 135 (3), 109 (7), 106 (32), 105 (100), 91 (8), 79 (12), 77 (15), 69 (20).

Darstellung von Trifluoromethansulfonsäure-3-oxo-4-(1-phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-yl-ester *rac*-37

52 mg (0.2 mmol) des Alkohols werden in 2 ml abs. DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden nacheinander 90 mg (0.44 mmol, 2.2 eq.) 2,6-Di-tert-butyl-4-methylpyridin und 44 µl (0.26 mmol,

1.3 eq.) Triflatanhydrid zugefügt. Die Reaktion ist nach einer Stunde bei 0°C beendet. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 2N HCl-Lsg. gegeben und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB Gradient). Das erhaltene Produkt wird auf Grund seiner Instabilität sofort weiter umgesetzt. Zur Charakterisierung wurde ein Protonen-NMR-Spektrum aufgenommen.

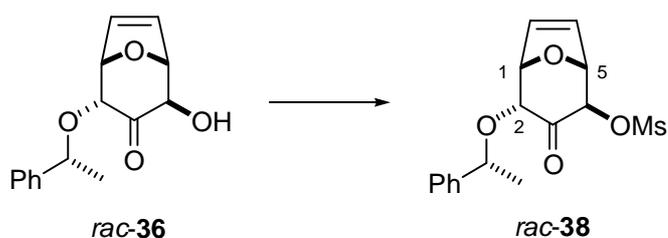
Ausbeute: 46 mg (0.12 mmol) farbloses Öl, 58%

C₁₅H₁₅O₆F₃S (FW: 392 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.24 – 7.39 (m, 5H, Ar); 6.66 (ddd, *J* = 6.0 Hz, 1.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-6); 6.20 (dd, *J* = 6.0 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-7); 5.08 (m, 1H, H-4); 4.79 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.71 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1); 4.68 (m, 1H, H-5); 4.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-2); 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃).

Darstellung von Methanesulfonsäure-3-oxo-4-(1-phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-yl-ester rac-38



130 mg (0.50 mmol) des Alkohols werden in 5 ml abs. DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden nacheinander 0.17 ml (1.20 mmol, 2.4 eq.) Triethylamin und 47 µl (0.6 mmol, 1.2 eq.) Methansulfonylchlorid zugetropft. Nach einer Stunde bei 0°C ist vollständiger Umsatz erreicht. Das Reaktionsgemisch wird auf 1N HCl-Lsg. gegeben und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutralisiert und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB Gradient). Das Mesylat wird in 76% Ausbeute isoliert.

Ausbeute: 128 mg (0.38 mmol) gelbliches Öl, 76%

C₁₅H₁₈O₆S (FW: 338 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

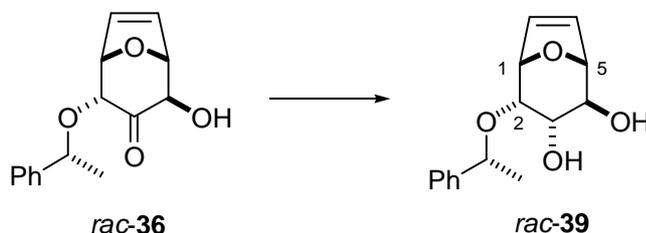
7.28 – 7.39 (m, 5H, Ar); 6.60 (ddd, *J* = 6.0 Hz, 1.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-6); 6.21 (dd, *J* = 6.0 Hz, 1.9 Hz, 1H, H-7); 5.06 (s(br), 1H, H-4); 4.80 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.68 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1); 4.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-5); 4.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-2); 3.06 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

200.6 (C-3); 142.6 (Ar-C); 137.3, 129.3 (C-6, C-7); 128.7, 128.2, 126.3 (Ar-CH); 81.5, 81.3, 80.3, 79.6, 79.3 (C-1, C-2, C-4, C-5, PhCHCH₃); 38.6 (SO₂CH₃); 24.1 (PhCHCH₃).

IR (CHCl ₃)	3030, 2980, 2931, 1738, 1599, 1493, 1453, 1414, 1371, 1265, 1230, 1178, 1114, 1077, 998, 978, 959, 916, 889, 864, 839, 825.
MS (80°C)	338 (0) [M ⁺], 213 (4), 185 (6), 166 (1), 145 (2), 139 (6), 138 (54), 121 (4), 109 (18), 106 (28), 105 (100), 103 (11), 81 (18), 79 (17), 77 (17).

Darstellung von 4-(1-Phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-2,3-diol rac-39



52 mg (0.2 mmol) des Ketons *rac-36* werden in einem Gemisch aus 1 ml Eisessig und 1 ml Wasser gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 85 mg (0.4 mmol, 2.0 eq.) Triacetylnatriumborhydrid gegeben. Nach 15 min bei 0°C ist vollständiger Umsatz erreicht. Zur Aufarbeitung wird zunächst (bei 0°C) vorsichtig festes NaHCO₃ zugefügt, dann wird mit DCM verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 46 mg (0.17 mmol) farbloses Öl, 87%

C₁₅H₁₈O₄ (FW: 262 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.28 – 7.38 (m, 5H, Ar); 6.36 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-6); 6.21 (dd, *J* = 6.3 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-7); 4.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-5); 4.58 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.34 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-3); 4.11 (m, 1H, H-1); 3.75 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-2); 3.62 (s(br), 1H, H-4); 2.59 (d(br), *J* = 7.5 Hz, 1H, OH); 2.54 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, OH); 1.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃).

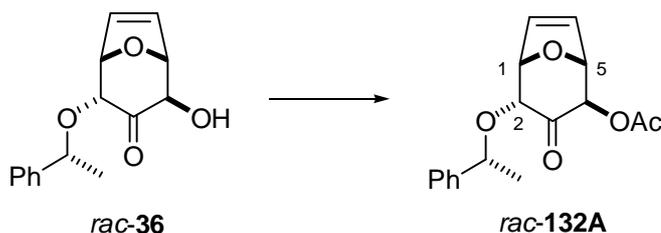
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

142.7 (Ar-C); 132.9, 132.2 (C-6, C-7); 128.7, 128.0, 126.2 (Ar-CH); 82.9 (C-5); 79.1 (C-2); 76.6, 70.8, 70.7, 68.8 (C-1, C-3, C-4, PhCHCH₃); 24.1 (PhCHCH₃).

IR (CHCl₃) 3616, 3568, 3432, 3208, 3088, 3064, 3000, 2976, 2928, 1756, 1712, 1552, 1492, 1452, 1376, 1284, 1228, 1084, 1028, 984, 940, 908, 884, 864, 824.

MS (110°C) 262 (0) [M⁺], 158 (1), 157 (8), 139 (33), 111 (27), 106 (17), 105 (100), 103 (7), 97 (35), 91 (6), 89 (6), 79 (10), 77 (11), 69 (54).

Darstellung von Ethansäure-3-oxo-4-(1-phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-yl-ester
rac-132A



130 mg (0.50 mmol) des Alkohols werden in 1 ml Pyridin gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden nacheinander 43 µl (0.6 mmol, 1.2 eq.) Acetylchlorid und einige Kristalle DMAP zugefügt. Anschließend wird auf rt erwärmt. Nach 30 min ist vollständiger Umsatz erreicht. Zur Aufarbeitung wird mit MTB-Ether verdünnt und mit 2N HCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutral gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB Gradient). Das Acetat wird in 73% Ausbeute isoliert.

Ausbeute: 110 mg (0.37 mmol) farbloses Öl, 73%

C₁₇H₁₈O₅ (FW: 302 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.28 – 7.39 (m, 5H, Ar); 6.55 (ddd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-6); 6.23 (dd, *J* = 6.2 Hz, 1.9 Hz, 1H, H-7); 4.93 (m, 1H, H-4); 4.82 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-5); 4.68 (d, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1); 4.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-2); 2.09 (s, 3H, CH₃); 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃).

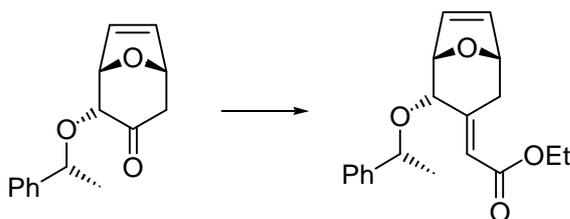
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

201.9 (C-3); 169.6 (COCH₃); 142.9 (Ar-C); 136.0, 130.3 (C-6, C-7); 128.6, 128.0, 126.3 (Ar-CH); 81.5, 80.8, 80.2, 79.3, 75.7 (C-1, C-2, C-4, C-5, PhCHCH₃); 24.0 (PhCHCH₃); 20.7 (COCH₃).

IR (CHCl₃) 3032, 2980, 2932, 1740, 1492, 1452, 1372, 1336, 1320, 1264, 1228, 1160, 1112, 1076, 1036, 976, 928, 900, 884, 856.

MS (rt) 302 (0) [M⁺], 205 (1), 191 (2), 164 (2), 149 (2), 138 (24), 122 (2), 114 (3), 111 (8), 106 (11), 105 (100), 103 (9), 85 (3), 81 (7), 79 (7), 77 (9).

Darstellung von [2-(1-Phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yliden]-essigsäureethylester



5.23 g (130.8 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) werden in 200 ml abs. Toluol suspendiert. Zu dieser Suspension werden bei rt 26.2 ml (138.8 mmol) Phosphonoessigsäuretriethylester in 150 ml abs. Toluol langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die gelbliche Lösung für weitere 15 min bei rt gerührt. Im Anschluß werden 10.64 g des Ketons in 40 ml abs. Toluol zugefügt und schließlich für 16 h bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wird dieses auf Wasser gegeben und dann nacheinander mit 1N HCl-Lösung und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird am Rotationsverdampfer eingedampft und säulenchromatographisch (CH/MTB 7 : 1) gereinigt. Es werden 11.44 g (36.4 mmol) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 11.44 g (36.39 mmol) farbloser Feststoff, 84%

C₁₉H₂₂O₄ (FW: 314 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.25 - 7.37 (m, 5H, Ar); 6.22 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, CHCOOEt); 6.15 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-6); 6.12 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-7); 4.72 (d (br), $J = 4.2$ Hz, H-5); 4.54 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.35 (dd, $J = 4.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1); 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂CH₃); 4.08 (ddd, $J = 4.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-2); 3.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-4eq); 2.38 (dddd, $J = 15.6$ Hz, $J = 4.1$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-4ax); 1.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, PhCHCH₃); 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

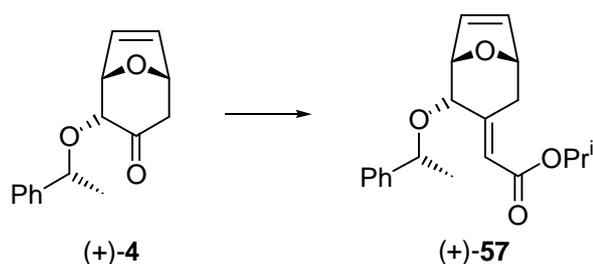
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

166.8 (COOEt); 155.9 (C-3); 143.9 (Ar-C); 133.7/130.2 (C-6,C-7); 128.6 (meta-Ar-C); 128.0 (para-Ar-C); 126.3 (ortho-Ar-C); 117.1 (CHCOOEt); 80.2/79.4/78.7/78.0 (C-1, C-2, C-5 u. PhCHCH₃); 59.8 (CH₂CH₃); 31.5 (C-4); 23.8 (PhCHCH₃); 14.3 (CH₂CH₃).

IR (CHCl₃) 2980, 2932, 2904, 1704, 1648, 1372, 1328, 1296, 1228, 1172, 1096, 1048, 976, 892.

MS (RT) 314 (1.5) [M⁺], 210 (29), 209 (62), 201 (9), 164 (40), 163 (70), 142 (36), 136 (16), 135 (55), 105 (100), 96 (19), 91 (52).

Darstellung von [2-(1-Phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yliden]-essigsäureisopropylester (+)-57



Analog der oben für den Ethylester beschriebenen Vorschrift wurde in einem 0.03-molaren Ansatz der Isopropylester dargestellt. Unter gleichen Reaktionsbedingungen konnte das Produkt nach einer Reaktionszeit von 18 h als farbloser Feststoff isoliert werden.

Ausbeute: 9.05 g (27.6 mmol) farbloser Feststoff (Smp. 89 - 91 °C), 92%

$C_{20}H_{24}O_4$ (FW: 328 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +60.5^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

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

7.25 - 7.36 (m, 5H, Ar); 6.18 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, $\underline{CHCOOPr}^i$); 6.14 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-6); 6.11 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-7); 5.02 (dq, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, $\underline{CH}(\underline{CH_3})_A(\underline{CH_3})_B$); 4.71 (d (br), $J = 4.4$ Hz, H-2); 4.54 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\underline{PhCHCH_3}$); 4.33 (dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1); 4.07 (m, 1H, H-5); 3.66 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-4eq); 2.37 (dddd, $J = 15.7$ Hz, $J = 4.1$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-4ax); 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $\underline{PhCHCH_3}$); 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\underline{CH}(\underline{CH_3})_A(\underline{CH_3})_B$); 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\underline{CH}(\underline{CH_3})_A(\underline{CH_3})_B$).

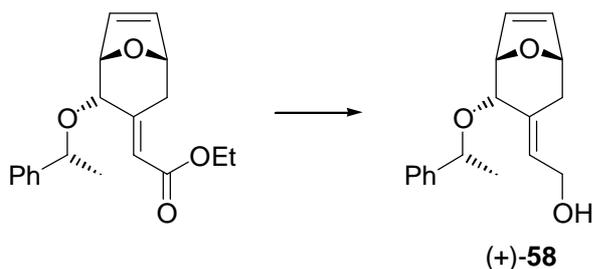
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

166.3 (\underline{COOPr}^i); 155.4 (C-3); 143.9 (Ar-C); 133.7 (C-6); 130.1 (C-7); 128.6 (meta-Ar-C); 128.0 (para-Ar-C); 126.2 (ortho-Ar-C); 117.6 ($\underline{CHCOOPr}^i$); 80.1 (C-1); 79.4 ($\underline{PhCHCH_3}$); 78.6 (C-2); 78.0 (C-5); 66.9 ($\underline{CH}(\underline{CH_3})_2$); 31.4 (C-4); 23.8 ($\underline{PhCHCH_3}$); 22.0 ($\underline{CH}(\underline{CH_3})_A(\underline{CH_3})_B$); 21.9 ($\underline{CH}(\underline{CH_3})_A(\underline{CH_3})_B$).

IR ($CHCl_3$) 2980, 2932, 2904, 2880, 1700, 1648, 1492, 1452, 1372, 1344, 1328, 1296, 1228, 1172, 1136, 1096, 1048, 1008, 980, 916, 888, 844.

MS (140 °C) 224 (7) [$M^+ - 104$], 223 (45), 209 (12), 182 (6), 181 (57), 163 (53), 106 (14), 105 (100), 91 (4), 79 (13), 77 (12).

Darstellung von [2-(1-Phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yliden]-ethanol
(+)-58



2.6 g Lithiumaluminiumhydrid werden in 30 ml THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. 8.54 g (27.15 mmol) des Esters werden in 50 ml THF gelöst und dann langsam zu der LiAlH₄-Suspension zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird auf rt erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Zur Aufarbeitung wird erneut auf 0°C gekühlt. Dann werden nacheinander langsam 4.7 ml Essigsäureethylester, 2.1 ml Wasser, 2.1 ml 2N Natronlauge und schließlich 6.2 ml Wasser zugetropft. Anschließend wird wieder auf rt erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt (falls das Reaktionsgemisch zwischenzeitlich fest wird, kann mit MTB-Ether verdünnt werden). Nach dieser Zeit wird etwas Natriumsulfat zugegeben, ehe schließlich abfiltriert wird. Der Filterkuchen wird gut mit MTB-Ether gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 1:1). Es werden 7.24 g (26.61 mmol) eines zähen, farblosen Öls erhalten.

Die Reduktion des *iso*Propylesters verläuft völlig analog und mit gleichem Resultat.

Ausbeute: 7.24 g (26.61 mmol) farbloses Öl, 98%

C₁₇H₂₀O₃ (FW: 272 g/mol)

[α]_D²⁰ = +13.5° (c = 1.01, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

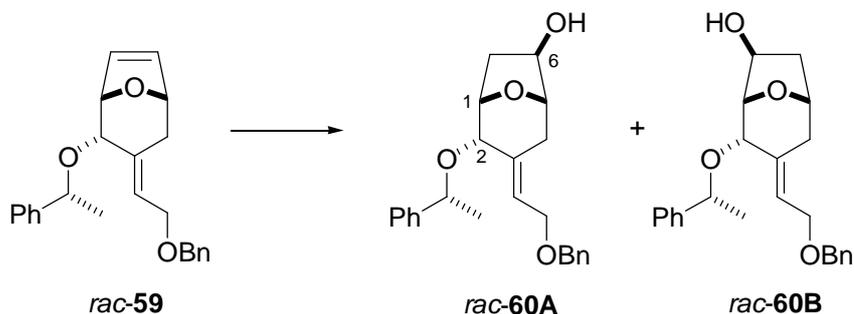
7.23 - 7.36 (m, 5H, Ar); 6.15 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-6); 6.09 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-7); 6.00 (dddd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, CHCH₂OH); 4.69 (m, 1H, H-1); 4.55 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.27 (dd, *J* = 4.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2); 4.14 (m, 2H, CH₂OH); 4.01 (s (br), 1H, H-5); 2.36 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H-4eq); 2.27 (m, 1H, H-4ax); 1.69 (s (br), 1H, OH); 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, PhCHCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

144.3 (C-3); 136.6 (Ar-C); 132.9/130.5 (C-6, C-7); 128.5 (meta Ar-C); 127.8 (para-Ar-C); 126.3 (ortho-Ar-C); 125.2 (CHCH₂OH); 80.0 (C-1); 79.4 (PhCHCH₃); 78.6 (C-2); 77.5 (C-5); 58.4 (CH₂OH); 30.0 (C-4); 23.9 (PhCHCH₃).

IR (CHCl₃) 3608, 3084, 3064, 3000, 2976, 2928, 2852, 1492, 1452, 1424, 1376, 1348, 1328, 1304, 1280, 1232, 1096, 1048, 996, 976, 912, 884.

Darstellung von 3-(2-Benzyloxy-ethyliden)-2-(1-phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-ol
rac-60A und 3-(2-Benzyloxy-ethyliden)-4-(1-phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-ol
rac-60B



2.29 g (6.33 mmol) des Alkens werden in 60 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 63.4 ml einer 0.5 molaren Lösung von 9-BBN in THF langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird auf rt erwärmt und über Nacht gerührt. Nach 18 Stunden Reaktionszeit wird wiederum auf 0°C gekühlt, ehe 190 ml 2N NaOH, gefolgt von 58 ml 30%iger H₂O₂ langsam zugetropft werden. Anschließend wird auf rt erwärmt und für weitere 2 Stunden gerührt. Nach verdünnen mit MTB-Ether wird mit Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit MTB-Ether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 1:1) erhält man 1.95 g (5.13 mmol) der regioisomeren Alkohole als Gemisch. Zur Charakterisierung werden die Alkohole getrennt, ansonsten als Gemisch in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 1.95 g (5.13 mmol) farbloses Öl, 81%

C₂₄H₂₈O₄ (FW: 380 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS), Daten für *rac-60A*:

7.22 - 7.37 (m, 10H, Ar); 5.95 (t(br), *J* = 6.9 Hz, 1H, CHCH₂OBn); 4.53 (s, 2H, OCH₂Ph); 4.52 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.45 (m, 1H, H-5); 4.30 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 2.5 Hz 1H, H-1); 4.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂OBn); 3.80 (m, 1H, H-6); 3.79 (s, 1H, H-2); 2.24 (dd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-4); 2.09 (d(br), *J* = 14.2 Hz, 1H, H-4); 1.93 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7); 1.84 (s(br), 1H, OH); 1.71 (ddd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-7); 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, PhCHCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

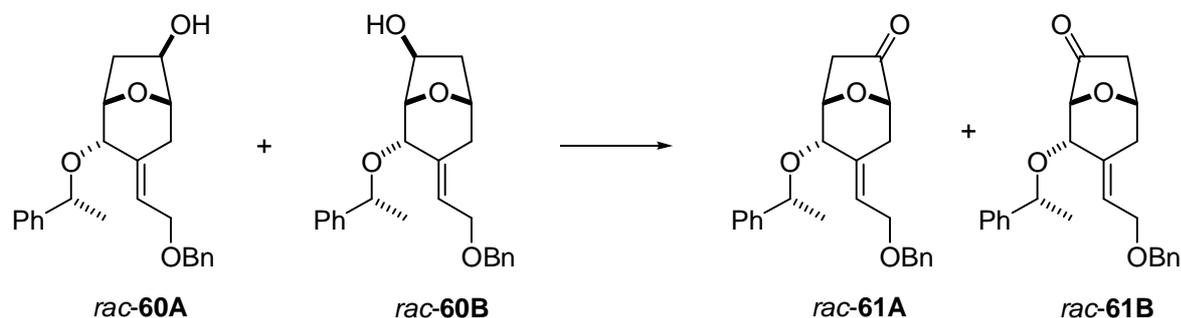
144.3 (C-3); 138.2, 136.9 (Ar-C); 128.5, 128.4 (meta-Ar-C); 127.7, 127.6, 127.5, 126.2 (ortho-, para-Ar-C); 120.0 (CHCH₂OBn); 85.4 (C-1); 78.2, 76.3, 76.1, 71.6 (C-2, C-5, C-6, PhCHCH₃); 72.4 (OCH₂Ph); 65.4 (CH₂OBn); 40.5 (C-7); 34.3 (C-4); 24.1 (PhCHCH₃).

IR (CHCl₃) 3604, 3064, 3008, 2976, 2928, 2908, 2860, 1492, 1452, 1352, 1328, 1304, 1280, 1232, 1096, 1060, 968, 932, 904.

MS (120°C) 276 (6) [M⁺ -105+H], 170 (4), 169 (5), 168 (23), 167 (3), 123 (2), 107 (5), 105 (100), 103 (4), 95 (3), 92 (9), 91 (82), 83 (2), 77 (7).

Zur Charakterisierung des regioisomeren Alkohols siehe unten.

Darstellung von 3-(2-Benzyl-oxo-ethyliden)-2-(1-phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-on
rac-61A und 3-(2-Benzyl-oxo-ethyliden)-4-(1-phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-on
rac-61B



PCC (23.08 g, 107.0 mmol, 4.0 eq.), 8.76 g (107.0 mmol, 4.0 eq.) Natriumacetat und 26.7 g Molsieb 4 Å (1g/mmol) werden in 220 ml DCM vorgelegt und für 10 min bei rt gerührt. Anschließend werden 10.15g (26.7 mmol) der regioisomeren Alkohole in 50 ml DCM gelöst und zugetropft. Die Reaktion ist nach 10 min beendet. Das Reaktionsgemisch wird abgenutscht und auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 3:1 bis 1:1) werden 4.43 g (11.48 mmol) des Ketons *rac-61A* und 4.43 g (11.48 mmol) des Ketons *rac-61B* erhalten.

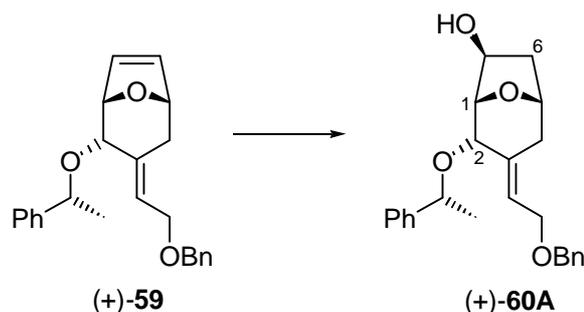
Ausbeute: 4.43 g (11.48 mmol) farbloses Öl, 43%, *rac-61A*

4.43 g (11.48 mmol) farbloses Öl, 43%, *rac-61B*

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (FW: 378 g/mol)

Zur Charakterisierung der Produkte siehe unten.

Darstellung von 3-(2-Benzyl-oxo-ethyliden)-4-(1-phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-ol
 (+)-60A



25 ml abs. THF werden vorgelegt, dann werden 32.4 ml (204.5 mmol, 5.6 eq) (+)- α -Pinen zugegeben. Das Reaktionsgefäß wird ins Wasserbad abgesenkt ehe 7.9 ml (81.6 mmol, 2.3 eq) $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ langsam unter Rühren zugetropft werden. Nach 10 min wird der Rührer abgeschaltet und über Nacht stengelassen. Nach 14 h wird das Gemisch auf 0°C eingekühlt und für weitere 2 h stengelassen. Anschließend wird die überstehende Lösung mit einer Kanüle entfernt und schließlich drei Mal mit eiskaltem Diethylether gewaschen. Dabei werden die entstandenen Kristalle von Zeit zu Zeit (im Argon-Gegenstrom) zerstoßen. Nach dem letzten Waschvorgang wird der farblose Feststoff für 1 h an der Ölpumpe getrocknet. Anschließend wird der Kolben in ein Trockeneis/Aceton-Kältebad abgesenkt, ehe 13.14 g (36.25 mmol) des Alkens als Lösung in 8.8 ml (3eq) abs. THF langsam zugetropft werden. Dann wird auf -15°C bis -10°C erwärmt und

bei dieser Temperatur für 5 bis 7 Tage gerührt (DC-Kontrolle). Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgefäß in ein 0°C-Kältebad überführt und dann nacheinander sehr langsam (!) 7.9 ml Methanol, 42 ml 2N Natronlauge und schließlich 26 ml 30%ige Wasserstoffperoxyd-Lösung zutropft. Nach Entfernen des Kältebades wird für 5 h bei rt gerührt, dann mit MTB-Ether verdünnt, abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 1:1).

Ausbeute: 12.67 g (33.35 mmol) farbloses Öl, 92%

$C_{24}H_{28}O_4$ (FW: 380 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +53.7^\circ$ (c = 0.89, $CHCl_3$)

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

7.21 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.95 (dt, $J = 6.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, $CHCH_2OBn$); 4.54 (s, 2H, OCH_2Ph); 4.49 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, $PhCHCH_3$); 4.13 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-5); 4.06 (m, 1H, H-1); 4.06 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.1$, 2H, CH_2OBn); 3.95 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-7); 3.80 (s (br), 1H, H-2); 2.41 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H-4eq); 2.31 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6exo); 2.06 (d(br), $J = 13.6$ Hz, 1H, H-4ax); 1.54 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6endo); 1.54 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $PhCHCH_3$).

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

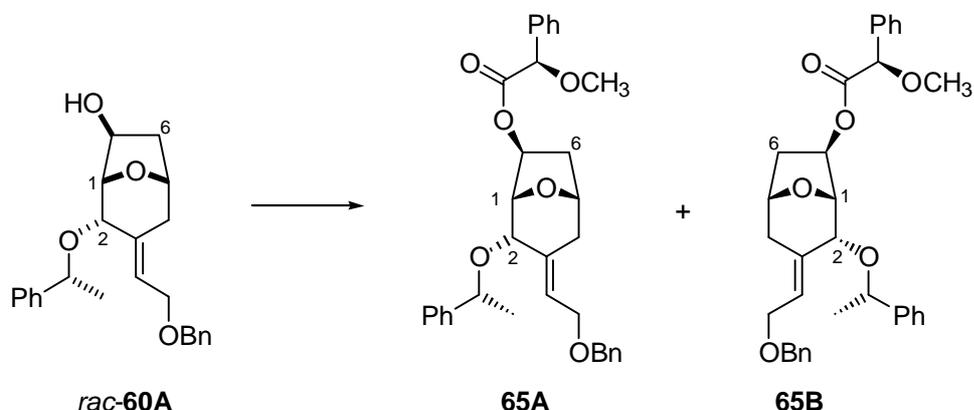
144.2 (C-3); 138.2, 136.9 (Ar-C); 128.5, 128.4 (meta-Ar-C); 127.8, 127.7, 127.6, 126.9 (ortho-, para-Ar-C); 120.3 ($CHCH_2OBn$); 83.3 (C-1); 78.1, 78.0 ($PhCHCH_3$, C-5); 77.2 (C-2); 75.2 (C-7); 72.4 (OCH_2Ph); 65.5 (CH_2OBn); 37.1 (C-6); 31.5 (C-4); 24.0 ($PhCHCH_3$).

IR ($CHCl_3$) 3604, 3064, 3008, 2976, 2928, 2908, 2860, 1492, 1452, 1352, 1328, 1304, 1280, 1232, 1096, 1060, 968, 932, 904.

MS (130°C) 380 (1) [M^+], 278 (2), 276 (5), 275 (1), 272 (4), 168 (30), 150 (4), 120 (1), 106 (9), 105 (100), 91 (78), 79 (5), 77 (5).

HRMS $C_{24}H_{28}O_4$: [M^+] ber.: 380.1989 gef.: 380.1990

Darstellung von Methoxy-phenyl-essigsäure-3-(2-benzyloxy-ethylidene)-4-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-yl ester 65



32 mg (0.084 mmol) des racemischen Alkohols werden in 0.8 ml DCM vorgelegt. Es werden 28 mg (0.168 mmol, 2.0 eq.) der (*R*)-*O*-Methylmandelsäure, 35 mg (0.168 mmol, 2.0 eq.) DCC und zum Abschluß 2 mg (0.017 mmol, 0.2 eq.) DMAP zugefügt. Das Gemisch wird über Nacht bei rt

gerührt. Zur Aufarbeitung wird zunächst abfiltriert, das Filtrat wird anschließend mit 1N HCl und dann mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 2:1). Das Produkt wird als Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1 erhalten.

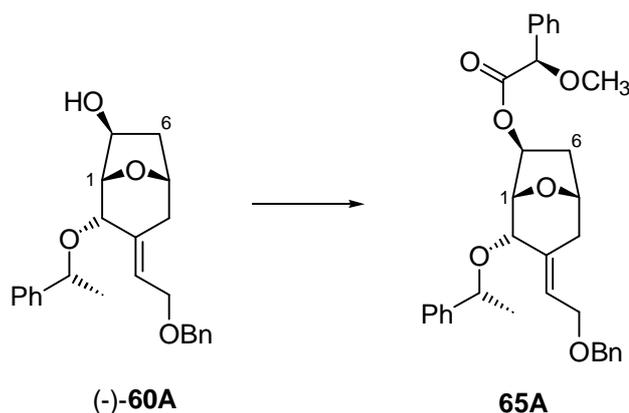
Ausbeute: 44 mg (0.084 mmol), 100%

C₃₃H₃₆O₆ (FW: 528 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS), Diastereomerengemisch:

7.17 - 7.42 (m, 15H, Ar); 5.97 (dt, *J* = 6.7 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, CHCH₂OBn); 4.82 (ddd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-7); 5.71 (s, 1H, CH(OCH₃)Ph); 4.54/4.53 (s, 2H, OCH₂Ph); 4.48/4.49 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.19/3.96 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-5); 4.07 (m, 3H, H-1, CH₂OBn); 3.80 (s (br), 1H, H-2); 3.37/3.36 (s, 3H, OCH₃); 2.53/2.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H-4ax); 2.37/2.24 (dd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4eq); 2.09/2.03 (m, 1H, H-6endo); 1.70/1.55 (m, 1H, H-exo); 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, PhCHCH₃).

Darstellung von Methoxy-phenyl-essigsäure-3-(2-benzyloxy-ethylidene)-4-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-yl ester 65



Gemäß der oben für den racemischen Alkohol beschriebenen Versuchsvorschrift zur Veresterung mit (*R*)-*O*-Methylmandelsäure, werden 31 mg (0.082 mmol) des Alkohols (+)-**60A** umgesetzt und ebenfalls in quantitativer Ausbeute erhalten.

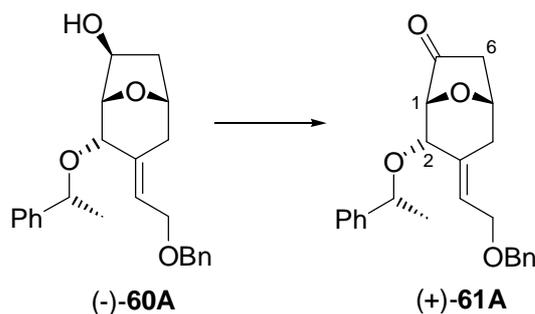
Ausbeute: 43 mg (0.082 mmol), 100%

C₃₃H₃₆O₆ (FW: 528 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.25 - 7.42 (m, 15H, Ar); 5.97 (dt, *J* = 6.7 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, CHCH₂OBn); 4.81 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-7); 5.71 (s, 1H, CH(OCH₃)Ph); 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph); 4.48 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.19 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-5); 4.07 (m, 3H, H-1, CH₂OBn); 3.81 (s (br), 1H, H-2); 3.36 (s, 3H, OCH₃); 2.53 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H-4ax); 2.24 (dd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4eq); 2.09 (d(br), *J* = 14.6 Hz, H-6endo); 1.56 (m, 1H, H-6exo); 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, PhCHCH₃).

Darstellung von 3-(2-Benzyloxy-ethyliden)-4-(1-phenylethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-on (+)-**61A**



23.08 g (107.0 mmol, 4.0 eq.) PCC, 8.76 g (107.0 mmol, 4.0 eq.) Natriumacetat und 26.7 g Molsieb 4 Å (1g/mmol) werden in 220 ml DCM vorgelegt und für 10 min bei rt gerührt. Anschließend wird der Alkohol (10.15 g, 26.7 mmol) in 50 ml DCM gelöst und zugetropft. Die Reaktion ist nach 10 min beendet. Das Reaktionsgemisch wird abgenutscht und auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 3 : 1) werden 8.68 g (22.96 mmol) des Ketons erhalten.

Ausbeute: 8.68 g (22.96 mmol) farbloses Öl, 86%

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (FW: 378 g/mol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +67.7^\circ$ ($c = 1.03$, CHCl_3)

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

7.23 - 7.40 (m, 10H, Ar); 6.08 (dt, $J = 6.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, CHCH_2OBn); 4.63 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-5); 4.52 (s, 2H, OCH_2Ph); 4.51 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, PhCHCH_3); 4.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, CHCH_2OBn); 3.93 (s(br), 1H, H-2); 3.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-1); 2.56 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-4eq); 2.45 (m, 2H, H-4ax, H-6exo); 2.01 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, H-6endo); 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, PhCHCH_3).

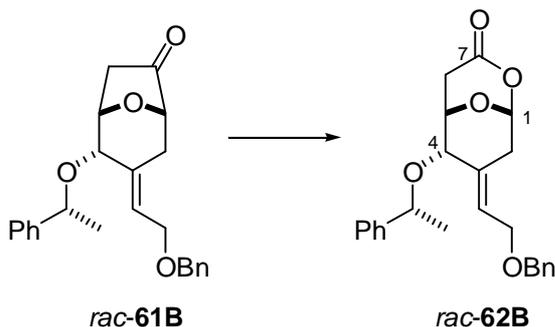
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):

211.1 (C-7); 143.6 (Ar-C); 138.1 (Ar-C); 135.2 (C-3); 128.5, 128.4 (meta-Ar-C); 127.8, 127.7, 127.6, 126.4 (ortho-, para-Ar-C); 122.2 (CHCH_2OBn); 78.9, 78.7, 76.7, 73.6 (C-1, C-2, C-5, PhCHCH_3); 72.4 (OCH_2Ph); 65.1 (CH_2OBn); 41.2 (C-6); 33.6 (C-4); 23.9 (PhCHCH_3).

IR (CHCl_3) 3072, 3064, 3000, 2980, 2932, 2860, 1760, 1692, 1604, 1492, 1452, 1400, 1352, 1316, 1280, 1236, 1172, 1144, 1096, 1048, 1008, 948, 900.

MS (100°C) 274 (5) [$\text{M}^+ - 105$], 273 (2), 166 (16), 165 (11), 121 (2), 107 (2), 106 (9), 105 (91), 91 (100), 80 (9), 77 (10).

Darstellung von 7-(2-Benzyloxy-ethyliden)-6-(1-phenylethoxy)-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on *rac*-**62B**



Das Keton (4.0 g, 10.6 mmol) wurde in 100 ml DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander 2.13 g (25.4 mmol, 2.4 eq.) Natriumhydrogencarbonat und dann portionsweise 3.14 g (12.7 mmol, 1.2 eq.) *m*CPBA (70%ig) zugefügt. Die Reaktion ist nach 5 min bei 0°C beendet. Durch Zugabe von 2N NaOH wird gequenched und auf rt erwärmt. Nachdem für weitere 15 min gerührt wurde, wird das Gemisch in einen Schütteltrichter überführt und mehrfach mit 2N NaOH ausgeschüttelt (bis die wässrige Phase farblos bleibt). Anschließend werden die vereinigten wässrigen Phasen ein Mal mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, ehe das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt wird (CH/MTB 1 : 1).

Ausbeute: 3.97 g (10.07 mmol) zähes Öl, 95%

C₂₄H₂₆O₅ (FW: 394 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.23 - 7.38 (m, 10H, Ar); 6.13 (dt, *J* = 7.4 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHCH₂OBn); 5.60 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-1); 4.56 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.16 (dd, *J* = 12.2 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHCH_AH_BOBn); 4.04 (dd, *J* = 12.2 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, CHCH_AH_BOBn); 4.03 (m, 2H, H-4, H-5); 2.91 (dd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2eq); 2.75 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, H-6endo); 2.63 (dd, *J* = 18.4 Hz, 1H, H-6exo); 2.27 (d(br), *J* = 14.2 Hz, 1H, H-2ax); 1.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, PhCHCH₃).

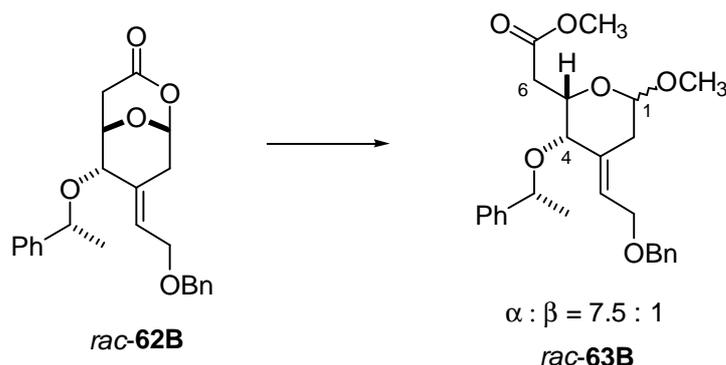
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

166.1 (C-7); 143.4 (Ar-C); 138.1 (Ar-C); 129.8 (C-3); 128.7, 128.4 (meta-Ar-C); 127.9, 127.8, 127.7, 126.3 (ortho-, para-Ar-C); 125.5 (CHCH₂OBn); 97.3 (C-1); 77.9, 75.2, 71.3 (C-4, C-5, PhCHCH₃); 72.7 (OCH₂Ph); 65.5 (CH₂OBn); 35.1 (C-6), 29.0 (C-2); 24.2 (PhCHCH₃).

IR (CHCl₃) 3564, 3520, 3464, 3444, 3072, 3064, 3000, 2980, 2928, 2868, 1744, 1492, 1452, 1372, 1308, 1280, 1228, 1156, 1100, 1004, 976, 936, 848.

MS (110°C) 305 (3) [M⁺-90], 231 (1), 199 (7), 183 (3), 181 (4), 168 (2), 123 (3), 121 (4), 111 (10), 107 (7), 105 (100), 91 (59), 83 (2), 79 (9), 77 (8).

Darstellung von [4-(2-Benzylloxy-ethyliden)-6-methoxy-3-(1-phenylethoxy)-
tetrahydropyran-2-yl]-essigsäuremethylester **rac-63B**



Das Lacton (99 mg, 0.25 mmol) wird in 2.5 ml abs. Methanol gelöst, ehe 2 Tropfen konz. Schwefelsäure zugefügt wurden. Nach einer Stunde bei rt ist *per* DC kein Edukt mehr zu detektieren. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Diethylether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (PE/E 4:1). Das Produkt wurde als Anomerengemisch erhalten: $\alpha : \beta = 7.5 : 1$ (bestimmt durch ¹H-NMR).

Ausbeute: 79 mg (0.18 mmol) farbloses Öl, 71%

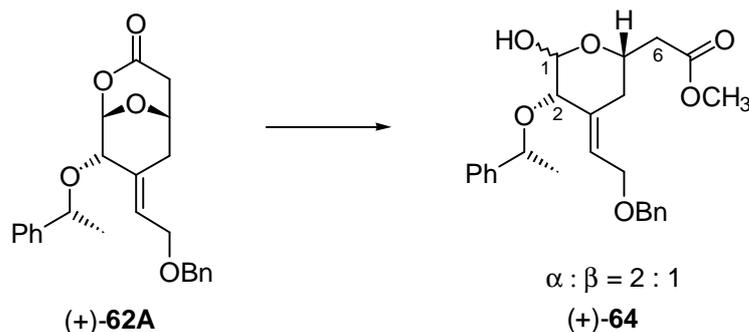
C₂₆H₃₂O₆ (FW: 440 g/mol)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS), Anomerengemisch, Daten für das α -Anomer:

7.22 - 7.37 (m, 10H, Ar); 5.53 (ddd, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, CHCH₂OBn); 4.81 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-1); 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph); 4.41 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.19 (m, 2H, H-5, CHCH_AH_BOBn); 4.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-4); 4.09 (ddd, $J = 12.3$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, CHCH_AH_BOBn); 3.62 (s, 3H, COOCH₃); 3.32 (s(br), 1H, H-4); 3.30 (s, 3H, OCH₃); 2.88 (dd, $J = 16.2$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-6_A); 2.55 (d(br), $J = 14.0$ Hz, 1H, H-2_A); 2.45 (d, $J = 14.0$, 1H, H-2_B); 2.39 (dd, $J = 16.2$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-6_B); 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, PhCHCH₃).

Auf eine weitere Charakterisierung wurde verzichtet.

Darstellung von [4-(2-Benzylloxy-ethyliden)-6-hydroxy-5-(1-phenylethoxy)-
tetrahydropyran-2-yl]-essigsäuremethylester (+)-**64**



Das Lacton (4.83 g, 11.38 mmol) wird in 220 ml Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 1.73 g (12.52 mmol, 1.1 eq.) Kaliumcarbonat zugefügt. Nach 2 Stunden bei

0°C ist die Reaktion beendet. Die Aufarbeitung wird durch Schütten der Reaktionsmischung auf Eiswasser eingeleitet. Die wässrige Phase wird mit MTB-Ether extrahiert, anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB Gradient), um das Gemisch der anomeren Lactole (Verhältnis 2 : 1, GC) zu erhalten.

Ausbeute: 4.12 g (9.67 mmol) farbloses Öl, 85%

$C_{25}H_{30}O_6$ (FW: 426 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +45.4^\circ$ (c = 1.03, $CHCl_3$)

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

7.23 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.55 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, $CHCH_2OBn$); 5.14/4.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-1); 4.54/4.53 (s, 2H, OCH_2Ph); 4.50/4.57 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $PhCHCH_3$); 4.34/3.79 (m, 1H, H-5); 4.12 (m, 2H, $CHCH_2OBn$); 3.69/3.67 (s, 3H, OCH_3); 3.41/3.06 (s, 1H, H-2); 2.75/2.68 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-6_A); 2.53/2.48 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-6_B); 2.41/2.39 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-4_A); 2.24/2.07 (m, 1H, H-4_B); 1.45/1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $PhCHCH_3$).

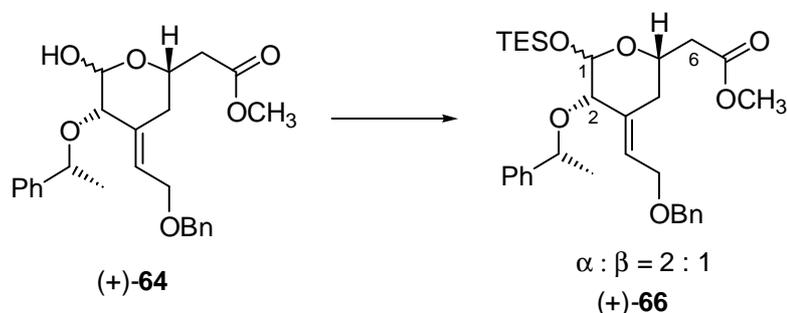
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

171.4/171.1 (C-7); 143.1/142.1 (Ar-C); 138.1/137.9 (Ar-C); 135.3/133.8 (C-3); 128.7/128.4, 128.5/128.4 (meta-Ar-C); 127.9/127.8, 127.8/127.7, 127.7/127.6, 126.6/126.5 (ortho-, para-Ar-C); 126.5/126.4 ($CHCH_2OBn$); 95.2/94.7 (C-1); 76.8/76.7, 74.0/73.8, 71.3/66.3 (C-2, C-5, $PhCHCH_3$); 72.5/72.1 (OCH_2Ph); 65.4/65.1 (CH_2OBn); 51.8/51.7 (OCH_3); 40.5 (C-6), 30.3/30.1 (C-4); 24.7/24.3 ($PhCHCH_3$).

IR ($CHCl_3$) 3596, 3064, 3000, 2976, 2952, 2928, 2864, 1736, 1492, 1436, 1416, 1372, 1316, 1264, 1228, 1156, 1084, 1068, 960, 912, 848.

MS (FAB) 449 (36) [$M^+ + 23$], 409 (8) [M^+], 307 (10), 289 (7), 281 (12), 221 (15), 207 (13), 197 (17), 176 (16), 154 (45), 136 (38).

Darstellung von [4-(2-Benzoyloxy-ethyliden)-5-(1-phenylethoxy)-6-triethylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-essigsäuremethylester (+)-**66**



Imidazol (1.64 g, 24.11 mmol) und 2.0 ml Triethylsilylchlorid (12.1 mmol) werden in 2 ml DMF vorgelegt. 4.28 g (10.05 mmol) des Lactols gelöst in 8 ml DMF werden bei rt langsam zugetropft. Die Reaktion ist nach 10 min beendet. Das Reaktionsgemisch wird mit MTB-Ether verdünnt und auf Wasser gegeben. Die wässrige Phase wird drei Mal mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$), anschließend wird das Lösungsmittel

am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 7 : 1) erhält man das TES-geschützte Lactol als Anomerengemisch (2 : 1, GC). Zur Charakterisierung werden die Anomere getrennt.

Ausbeute: 5.32 g (9.85 mmol) farbloses Öl, 98%
 $C_{31}H_{44}O_6Si$ (FW: 540 g/mol)

Daten für das α -Anomer:

$[\alpha]_D^{20} = +56.8^\circ$ (c = 1.05, $CHCl_3$)

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

7.23 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.45 (ddd, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, $CHCH_2OBn$); 5.07 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-1); 4.54 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.49 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.46 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $PhCHCH_3$); 4.28 (m, 1H, H-5); 4.18 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, $CHCH_AH_BOBn$); 4.11 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, $CHCH_AH_BOBn$); 3.66 (s, 3H, OCH_3); 3.24 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-2); 2.63 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6_A); 2.45 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-6_B); 2.37 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-4_A); 2.20 (m, 1H, H-4_B); 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $PhCHCH_3$); 0.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, $Si(CH_2CH_3)_3$); 0.49 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, $Si(CH_2CH_3)_3$).

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

171.3 (C-7); 143.4 (Ar-C); 138.2 (Ar-C); 134.2 (C-3); 128.4, 128.3 (meta-Ar-C); 127.7, 127.6, 127.4, 126.9, 126.4, 126.3 (ortho-, para-Ar-C, $CHCH_2OBn$); 94.7 (C-1); 78.4, 73.8, 66.4 (C-2, C-5, $PhCHCH_3$); 71.5 (OCH_2Ph); 65.0 (CH_2OBn); 51.5 (OCH_3); 40.8 (C-6), 30.5 (C-4); 24.6 ($PhCHCH_3$); 6.4 ($Si(CH_2CH_3)_3$); 4.4 ($Si(CH_2CH_3)_3$).

IR ($CHCl_3$) 2956, 2913, 2877, 1735, 1493, 1454, 1439, 1416, 1318, 1265, 1230, 1141, 1124, 1087, 1067, 1028, 1005, 974.

MS (120°C) 435 (3) [$M^+ - 105$], 300 (6), 257 (4), 251 (7), 201 (4), 184 (4), 168 (12), 106 (9), 105 (100), 91 (62).

Daten für das β -Anomer:

$[\alpha]_D^{20} = +16.1^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

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

7.21 - 7.43 (m, 10H, Ar); 5.49 (ddd, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, $CHCH_2OBn$); 4.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1); 4.53 (s, 2H, OCH_2Ph); 4.46 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $PhCHCH_3$); 4.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2OBn); 3.83 (m, 1H, H-5); 3.67 (s, 3H, OCH_3); 3.38 (s(br), 1H, H-2); 2.75 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6_A); 2.50 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-6_B); 2.32 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-4_A); 2.20 (m, 1H, H-4_B); 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $PhCHCH_3$); 0.92 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H, $Si(CH_2CH_3)_3$); 0.61 (q, $J = 8.1$ Hz, 6H, $Si(CH_2CH_3)_3$).

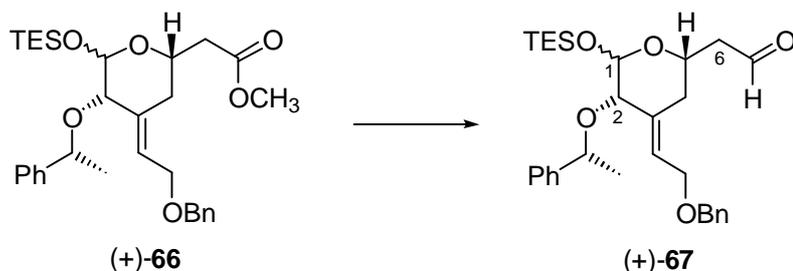
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

171.3 (C-7); 143.7 (Ar-C); 138.0 (Ar-C); 136.7 (C-3); 128.4, 128.1 (meta-Ar-C); 127.8, 127.7, 127.1, 126.6 (ortho-, para-Ar-C); 125.9 ($CHCH_2OBn$); 96.7 (C-1); 78.5, 73.8, 71.8 (C-2, C-5, $PhCHCH_3$); 72.4 (OCH_2Ph); 65.4 (CH_2OBn); 51.5 (OCH_3); 40.4 (C-6), 30.1 (C-4); 25.0 ($PhCHCH_3$); 6.6 ($Si(CH_2CH_3)_3$); 4.7 ($Si(CH_2CH_3)_3$).

IR (CHCl₃) 2999, 2955, 2912, 2877, 1734, 1493, 1453, 1439, 1371, 1312, 1230, 1176, 1156, 1090, 1040, 1008, 976, 935, 870.

MS (140°C) 511 (1) [M⁺-C₂H₅], 435 (2), 300 (8), 275 (8), 251 (7), 225 (2), 201 (3), 197 (4), 168 (11), 131 (5), 107 (10), 105 (100), 91 (55).

Darstellung von [4-(2-Benzoyloxy-ethyliden)-5-(1-phenylethoxy)-6-triethylsilanyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-acetaldehyd (+)-**67**



4.62 g (8.56 mmol) des Esters werden in 86 ml DCM gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden 7.8 ml (9.41 mmol, 1.1 eq.) DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol) langsam zugetropft. Nach 30 min bei -78°C ist die Reaktion beendet. Die Aufarbeitung wird durch Quenchen mit 21 ml Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung (0.5 M) eingeleitet. Nach Zugabe dieser Lösung bei -78°C wird auf rt erwärmt und für weitere 30 min gerührt. Anschließend wird mit viel Wasser verdünnt und dann mehrfach mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 3 : 1) erhält man das Produkt als Anomerengemisch. Zur Charakterisierung wurden die Anomere getrennt. Außerdem sind die spektroskopischen Daten der Alkohole (die durch eventuelle Überreduktion entstehen), ebenfalls getrennt für beide Anomere angegeben.

Ausbeute: 4.02 g (7.87 mmol) farbloses Öl, 92%

C₃₀H₄₂O₅Si (FW: 510 g/mol)

Daten für das α-Anomer:

$[\alpha]_D^{20} = +66.8^\circ$ (c = 1.05, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

9.78 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-7); 7.24 - 7.39 (m, 10H, Ar); 5.48 (ddd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CHCH₂OBn); 5.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1); 4.55 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.51 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.46 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.37 (m, 1H, H-5); 4.17 (ddd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, CHCH_AH_BOBn); 4.12 (ddd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, CHCH_AH_BOBn); 3.26 (s(br), 1H, H-2); 2.70 (ddd, *J* = 16.2 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.4, 1H, H-6_A); 2.46 (ddd, *J* = 16.2 Hz, *J* = 4.7 Hz, *J* = 2.1, 1H, H-6_B); 2.33 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-4_A); 2.23 (m, 1H, H-4_B); 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, PhCHCH₃); 0.81 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃); 0.49 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

201.0 (C-7); 143.3 (Ar-C); 138.2 (Ar-C); 133.9 (C-3); 128.5, 128.4 (meta-Ar-C); 127.7, 127.6, 127.4, 127.5, 127.1, 126.4 (ortho-, para-Ar-C, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 94.7 (C-1); 78.4, 73.9, 65.2 (C-2, C-5, $\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 71.6 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 64.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OBn}$); 49.1 (C-6), 30.7 (C-4); 24.6 ($\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 6.4 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 4.5 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

IR (CHCl_3) 3065, 2999, 2958, 2912, 2877, 1724, 1493, 1454, 1414, 1376, 1304, 1239, 1141, 1087, 1066, 1005, 973, 913, 828.

MS (FAB) 533 (50) [$\text{M}^+ + 23$], 511 (8), 405 (13), 389 (37), 379 (56), 319 (20), 275 (71), 245 (61), 201 (27), 167 (61), 155 (51), 137 (100).

Daten für das β -Anomer:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.6^\circ$ (c = 1.02, CHCl_3)

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

9.81 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-7); 7.22 - 7.42 (m, 10H, Ar); 5.55 (dt, $J = 6.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 4.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1); 4.56 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$); 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$); 4.46 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 4.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2OBn); 3.86 (m, 1H, H-5); 3.40 (s(br), 1H, H-2); 2.89 (ddd, $J = 16.6$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.9$, 1H, H-6_A); 2.50 (ddd, $J = 16.6$ Hz, $J = 4.3$ Hz, $J = 1.9$, 1H, H-6_B); 2.27 (m, 2H, H-4); 1.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 0.61 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

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

200.6 (C-7); 143.5 (Ar-C); 136.5 (Ar-C); 136.7 (C-3); 128.4, 128.1 (meta-Ar-C); 127.8, 127.5, 127.1, 126.6, 126.0 (ortho-, para-Ar-C, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 96.7 (C-1); 78.5, 73.8, 70.5 (C-2, C-5, $\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 72.5 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 65.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OBn}$); 48.8 (C-6), 30.3 (C-4); 25.0 ($\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 6.6 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 4.7 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

IR (CHCl_3) 3065, 2999, 2957, 2911, 2877, 1724, 1493, 1453, 1373, 1327, 1308, 1239, 1184, 1086, 1049, 1009, 976, 939, 818.

MS (120°C) 405 (2) [$\text{M}^+ - 105$], 269 (2), 251 (4), 245 (6), 202 (3), 141 (4), 138 (4), 106 (9), 105 (100), 91 (43), 77 (3).

Spektroskopische Daten für die Alkohole (Überreduktion):

Ausbeute: farbloses Öl

$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$ (FW: 512 g/mol)

Daten für das α -Anomer:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +63.8^\circ$ (c = 0.99, CHCl_3)

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

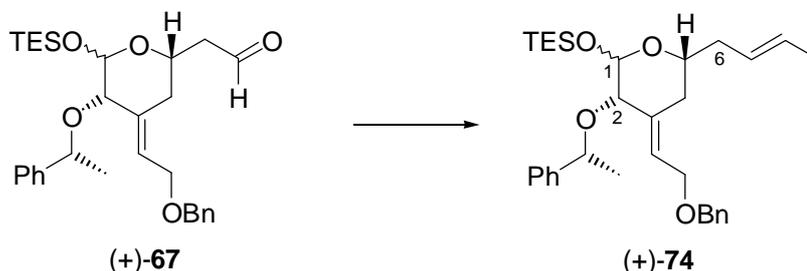
7.23 - 7.39 (m, 10H, Ar); 5.43 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 5.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-1); 4.54 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$); 4.50 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$); 4.46 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 4.17 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{OBn}$); 4.11 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{OBn}$); 4.05 (m, 1H, H-5); 3.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, H-7); 3.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-2); 2.23 (m, 2H, H-4); 1.87 (m, 1H, H-6_A); 1.70 (m, 1H, H-6_B); 1.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 0.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 0.50 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

- $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 143.3 (Ar-C); 138.2 (Ar-C); 134.6 (C-3); 128.5, 128.4 (meta-Ar-C); 127.7, 127.6, 127.4, 126.6, 126.4 (ortho-, para-Ar-C, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 94.7 (C-1); 78.6, 73.8, 69.1 (C-2, C-5, $\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 71.6 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 64.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OBn}$); 60.9 (C-7); 37.9 (C-6), 31.0 (C-4); 24.6 ($\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 6.5 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3)_3$); 4.5 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3)_3$).
- IR (CHCl_3) 3627, 3530, 3065, 2999, 2958, 2934, 2913, 2877, 1493, 1454, 1414, 1378, 1283, 1240, 1139, 1124, 1067, 1005, 971, 831.
- MS (130°C) 407 (1) [$\text{M}^+ - 105$], 251 (3), 247 (9), 244 (5), 155 (3), 140 (10), 139 (7), 106 (9), 105 (100), 91 (59), 87 (4), 79 (4).

Daten für das β -Anomer:

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.23 - 7.41 (m, 10H, Ar); 5.46 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 4.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1); 4.55 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$); 4.51 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$); 4.46 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 4.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2OBn); 3.80 (m, 2H, H-7); 3.53 (m, 1H, H-5); 3.37 (d, $J = 1.5$ Hz 1H, H-2); 2.23 (m, 2H, H-4); 1.70 - 1.88 (m, 1H, H-6); 1.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3)_3$); 0.62 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3)_3$).

Darstellung von [4-(2-Benzyloxy-ethyliden)-6-but-2-enyl-3-(1-phenylethoxy)-tetrahydropyran-2-yloxy]-triethylsilan (+)-74



Wasserfreies Chrom(II)chlorid (5.26 g, 42.77 mmol, 5 eq.) werden in 180 ml abs. THF vorgelegt. Der Aldehyd (4.37 g, 8.56 mmol), gelöst in 36 ml THF wird bei rt zugetropft. Anschließend wird 1.0 ml (10.27 mmol, 1.2 eq.) 1,1-Diodethan ebenfalls bei rt zugefügt. Nach vollständigem Umsatz (ca. 6 h) wird das Reaktionsgemisch ohne weitere Aufarbeitung auf Kieselgel aufgezogen und dann säulenchromatographisch (CH/MTB 15 : 1) gereinigt. Sind die Produktfraktionen durch Iod verunreinigt, wird direkt nach der säulenchromatographischen Reinigung für 30 min mit Kupferpulver gerührt. Anschließend wird abfiltriert und einrotiert. Das Produkt wird als untrennbares Gemisch der Anomere und *E*-/*Z*-Isomere erhalten. Zur Charakterisierung werden die Anomere getrennt eingesetzt. Man erhält jeweils die epimerenreinen Alkene als *E*-/*Z*-Gemisch (93 : 7, GC).

Ausbeute: 4.29 g (8.22 mmol) farbloses Öl, 96%
 $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$ (FW: 522 g/mol)

Daten für das α -Anomer:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +72.5^\circ \quad (c = 1.01, \text{CHCl}_3)$$

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

7.23 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.47 (m, 2H, H-7, H-8); 5.41 (ddd, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OBn}$); 5.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-1); 4.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\underline{\text{A}}\underline{\text{H}}_\underline{\text{B}}\text{Ph}$); 4.49 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\underline{\text{A}}\underline{\text{H}}_\underline{\text{B}}\text{Ph}$); 4.46 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 4.16 (ddd, $J = 12.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_\underline{\text{A}}\underline{\text{H}}_\underline{\text{B}}\text{OBn}$); 4.11 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_\underline{\text{A}}\underline{\text{H}}_\underline{\text{B}}\text{OBn}$); 3.80 (m, 1H, H-5); 3.24 (s, 1H, H-2); 2.27 (m, 2H, H-4); 2.12 (m, 2H, H-6); 1.65 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H, H-9); 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{PhCH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 0.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$); 0.50 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$).

^{13}C -NMR

(100 MHz, CDCl_3 mit TMS):

143.6 (Ar-C); 138.2 (Ar-C); 135.4 (C-3); 128.4, 128.3 (meta-Ar-C); 127.7, 127.6, 127.4, 127.3, 127.2, 126.4, 126.1 (C-7, C-8, ortho-, para-Ar-C, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OBn}$); 94.9 (C-1); 78.8, 73.7, 69.6 (C-2, C-5, $\text{Ph}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 71.4 ($\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$); 64.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OBn}$); 39.1 (C-6), 30.6 (C-4); 24.7 ($\text{PhCH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 17.9 (C-9); 6.5 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$); 4.5 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$).

IR (CHCl_3)

3065, 2999, 2932, 2876, 1720, 1601, 1493, 1454, 1414, 1378, 1283, 1140, 1124, 1068, 1028, 1005, 972, 914, 829.

MS (110°C)

417 (1) [$\text{M}^+ - 105$], 282 (1), 258 (8), 257 (15), 251 (9), 196 (3), 164 (2), 147 (2), 131 (4), 119 (2), 106 (11), 105 (100), 91 (68), 79 (4), 77 (2).

HRMS

$\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$: [$\text{M}^+ - 105$] ber.: 417.2461 gef.: 417.2459

Daten für das β -Anomer:

^1H -NMR

(400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

7.21 - 7.42 (m, 10H, Ar); 5.49 (m, 2H, H-7, H-8); 5.44 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OBn}$); 4.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1); 4.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\underline{\text{A}}\underline{\text{H}}_\underline{\text{B}}\text{Ph}$); 4.51 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\underline{\text{A}}\underline{\text{H}}_\underline{\text{B}}\text{Ph}$); 4.46 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{PhCH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 4.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2OBn); 3.36 (s, 1H, H-2); 3.26 (m, 1H, H-5); 2.38 (m, 1H, H-4_A); 2.18 (m, 3H, H-4_B, H-6); 1.65 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H, H-9); 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $\text{PhCH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 0.93 (t, $J = 8.2$ Hz, 9H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$); 0.62 (q, $J = 8.2$ Hz, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$).

^{13}C -NMR

(100 MHz, CDCl_3 mit TMS):

143.9 (Ar-C); 138.1 (Ar-C); 137.9 (C-3); 128.4, 128.1 (meta-Ar-C); 127.8, 127.7, 127.4, 127.3, 127.0, 126.6, 125.1 (C-7, C-8, ortho-, para-Ar-C, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OBn}$); 96.9 (C-1); 78.9, 75.6, 73.7 (C-2, C-5, $\text{Ph}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 72.3 ($\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$); 65.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OBn}$); 38.9 (C-6), 30.5 (C-4); 25.1 ($\text{PhCH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 17.9 (C-9); 6.6 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$); 4.8 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$).

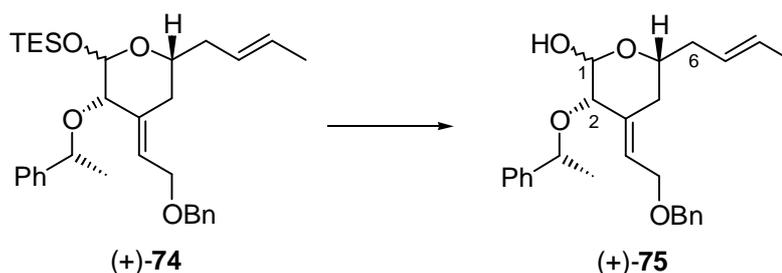
IR (CHCl_3)

3676, 3065, 2999, 2957, 2935, 2913, 2877, 1602, 1493, 1453, 1414, 1374, 1328, 1308, 1283, 1238, 1181, 1127, 1089, 1070, 1053, 1028, 1009, 970, 937, 812.

MS (140°C)

282 (2) [$\text{M}^+ - 240$], 258 (3), 257 (6), 207 (2), 166 (6), 153 (7), 155 (3), 131 (5), 106 (16), 105 (100), 103 (11), 91 (33), 77 (21).

Darstellung von 4-(2-Benzoyloxy-ethyliden)-6-but-2-enyl-3-(1-phenylethoxy)-tetrahydropyran-2-ol
(+)-75



3.13 g (6.0 mmol) des Silyl-geschützten Lactols werden in 60 ml THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 2.28 g (7.2 mmol, 1.2 eq.) TBAF portionsweise zugefügt. Die Reaktion ist nach 10min beendet. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben, mit MTB-Ether verdünnt und dann mehrfach mit MTB-Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH/MTB 3 : 1) erhält man in 98% Ausbeute das Lactol als nicht trennbares Anomerengemisch.

Ausbeute: 2.40 g (5.88 mmol) leicht gelbliches Öl, 98%

$C_{26}H_{32}O_4$ (FW: 408 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +70.0^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

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

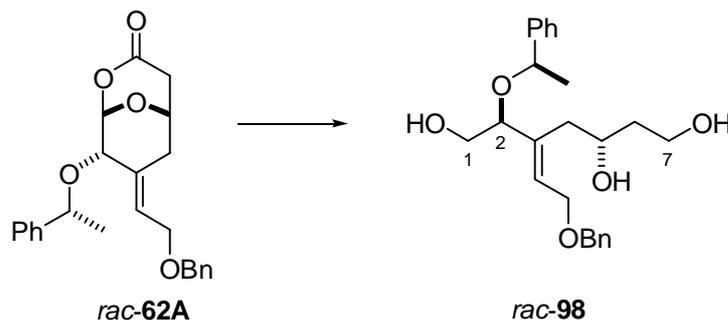
7.23 - 7.39 (m, 10H, Ar); 5.50 (m, 3H, H-7, H-8, $\underline{CH}CH_2OBn$); 5.17/5.54 (s, 1H, H-1); 4.53 (s, 2H, OCH_2Ph); 4.47/4.49 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $Ph\overset{\underline{C}}{H}CH_3$); 4.11 (m, 2H, $\underline{CH}CH_2OBn$); 3.85/3.61 (m, 1H, H-5); 3.45/3.40 (s, 1H, H-2); 1.94 - 2.43 (m, 4H, H-4, H-6); 1.66 (m, 3H, H-9); 1.45/1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $Ph\overset{\underline{C}}{H}CH_3$).

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

143.1/142.2 (Ar-C); 138.1/137.9 (Ar-C); 136.4/134.9 (C-3); 128.7/128.5, 128.4/128.3 (meta-Ar-C); 127.9/127.7, 127.7/127.6, 127.5/127.4, 127.0/126.9, 126.7/126.5, 126.4/126.1 (C-7, C-8, ortho-, para-Ar-C, $\underline{CH}CH_2OBn$); 95.2/94.7 (C-1); 77.2/74.9, 73.9/73.7, 69.8/69.6 (C-2, C-5, $Ph\overset{\underline{C}}{H}CH_3$); 72.3/72.0 ($O\overset{\underline{C}}{H}CH_2Ph$); 65.0/63.9 ($\underline{C}H_2OBn$); 39.1/39.0 (C-6), 30.4/30.0 (C-4); 24.7/24.3 ($Ph\overset{\underline{C}}{H}CH_3$); 18.1/18.0 (C-9).

IR ($CHCl_3$) 3596, 3532, 3064, 3000, 2976, 2932, 2912, 2856, 1492, 1452, 1412, 1376, 1340, 1280, 1232, 1172, 1084, 1048, 968.

MS (130°C) 392 (4) [$M^+ - 16$], 301 (4), 287 (4), 259 (13), 258 (15), 222 (9), 201 (10), 196 (42), 166 (18), 165 (25), 151 (15), 150 (100), 141 (10), 131 (10), 119 (11).

Darstellung von 5-(2-Benzyloxy-ethyliden)-6-(1-phenylethoxy)-heptan-1,3,7-triol *rac*-98

76 mg (2.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 4 ml abs. THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 378 mg (0.96 mmol) des Lactons, gelöst in 6 ml abs. THF, dazugetrocft. Nach beendeter Zugabe wird auf rt erwärmt. Nach 30 min ist das Edukt vollständig abreagiert (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird erneut auf 0°C gekühlt und dann nacheinander 0.35 ml Essigester, 0.15 ml Wasser, 0.15 ml 2N Natronlauge und schließlich 0.46 ml Wasser zugetrocft. Im Anschluß wird auf rt erwärmt, mit MTB-Ether verdünnt und für eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Natriumsulfat wird abfiltriert. Der Filterkuchen wird mit MTB-Ether gewaschen und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Essigester).

Ausbeute: 325 mg (0.82 mmol) zähes Öl, 85%

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (FW: 400 g/mol)

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

7.23 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.81 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, CHCH_2OBn); 4.56 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$); 4.52 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$); 4.45 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, PhCHCH_3); 4.13 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{OBn}$); 4.07 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{OBn}$); 3.87 (m, 1H, H-5); 3.71 (m, 4H, H-1, H-7); 3.55 (d(br), $J = 5.4$ Hz, 1H, H-2); 2.30 (dd, $J = 14.9$ Hz, $J = 5.5$, 1H, H-4_A); 2.16 (dd, $J = 14.9$ Hz, $J = 3.5$, 1H, H-4_B); 1.63 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-6_A); 1.61 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-6_B); 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, PhCHCH_3).

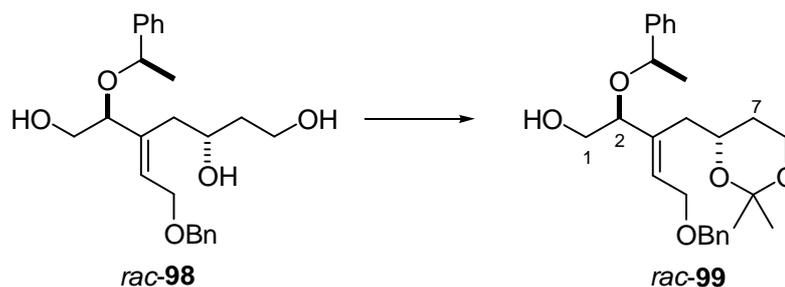
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):

143.2 (Ar-C); 138.2 (Ar-C); 137.6 (C-3); 128.6, 128.4 (meta-Ar-C); 127.9, 127.9, 127.8, 127.7 (ortho-, para-Ar-C); 126.4 (CHCH_2OBn); 81.3 (C-2); 74.9, 71.0 (C-5, PhCHCH_3); 72.7 (OCH_2Ph); 65.9, 64.0, 61.4 (C-1, C-7, CH_2OBn); 38.8 (C-6), 35.7 (C-4); 24.3 (PhCHCH_3).

IR (CHCl_3) 3608, 3440, 3416, 3048, 3064, 2976, 2932, 2884, 1600, 1492, 1452, 1364, 1304, 1280, 1232, 1072, 940, 912.

MS (110°C) 248 (2) [$\text{M}^+ - 152$], 247 (12), 170 (5), 157 (3), 140 (5), 121 (2), 106 (10), 105 (100), 91 (35), 79 (5), 77 (4).

Darstellung von 5-Benzyloxy-3-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-ylmethyl)-2-(1-phenylethoxy)-pent-3-en-1-ol *rac-99*



168 mg (0.42 mmol) des Triols werden in 2 ml Aceton gelöst. Dann werden nacheinander 135 mg (0.84 mmol) wasserfreies Kupfersulfat und 11 mg (0.04 mmol) PPTS (Pyridinium-*p*-toluolsulfonat) zugefügt. Die Reaktion wird über Nacht bei rt gerührt. Nach 24 Stunden wird mit DCM verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 1 : 1).

Ausbeute: 139 mg (0.32 mmol) zähes Öl, 75%

C₂₇H₃₆O₅ (FW: 440 g/mol)

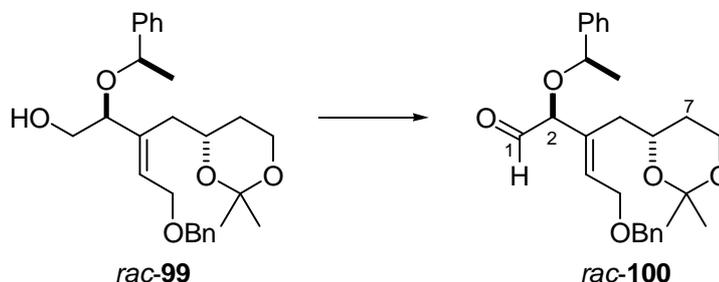
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.25 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, CHCH₂OBn); 4.57 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.42 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂OBn); 3.46 - 3.92 (m, 6H, H-1, H-2, H-5, H-7); 2.37, 2.17 (m, 2H, H-4); 1.55 (m, 2H, H-6); 1.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, PhCHCH₃); 1.30 (s, 3H, CH₃); 1.29 (s, 3H, CH₃).

IR (GG/ATR) 3435, 3063, 3029, 2972, 2928, 2867, 1494, 1454, 1371, 1270, 1241, 1200, 1166, 1092, 1043, 972.

MS (FAB) 441 (32) [M⁺+1], 319 (12), 307 (20), 279 (14), 261 (22), 171 (25), 154 (100), 137 (65), 136 (70).

Darstellung von 5-Benzyloxy-3-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-ylmethyl)-2-(1-phenylethoxy)-pent-3-enal *rac-100*



Der Alkohol (60 mg, 0.14 mmol) wird in DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. 75 mg (0.18 mmol, 1.3 eq.) Dess-Martin-Reagenz werden zugegeben, dann wird auf rt erwärmt. Nach 30 min ist vollständiger Umsatz erreicht. Die Aufarbeitung wird durch Zugabe von 1N Natronlauge eingeleitet. Es wird für weitere 10 min gerührt, dann wird mit 1N NaOH ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 1 : 1) wird der Aldehyd in 87% Ausbeute erhalten.

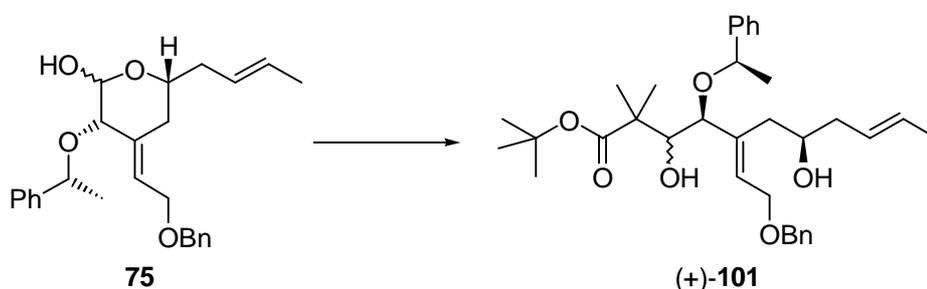
Ausbeute: 52 mg (0.12 mmol) farbloses Öl, 87%

$C_{27}H_{34}O_5$ (FW: 438 g/mol)

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

9.35 (d, $J = 1$ Hz, 1H, H-1); 7.26 - 7.37 (m, 10H, Ar); 5.78 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, $CHCH_2OBn$); 4.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.51 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.49 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $PhCHCH_3$); 4.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2OBn); 4.06 (s, 1H, H-2); 3.82 (m, 3H, H-5, H-7); 2.24 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-4_A); 2.10 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-4_B); 1.55 (m, 2H, H-6); 1.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $PhCHCH_3$); 1.32 (s, 3H, CH_3); 1.27 (s, 3H, CH_3).

Darstellung von 5-(2-Benzyloxy-ethyliden)-3,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-4-(1-phenylethoxy)-undec-9-en-säure-tert-butylester (+)-101



6.62 g (102 mmol, 20 eq.) Zink-Granulat werden vorgelegt, mit 20 ml 2N HCl versetzt und für 10 min gerührt. Anschließend wird die Salzsäure abpipettiert, zwei mal mit Wasser und dann drei mal mit THF gewaschen. 30 ml THF werden zu dem aktivierten Zink-Granulat gegeben, dann wird das Lactol (2.08 g; 5.09 mmol) in 20 ml THF zugegeben. Im Anschluß werden 4.75 ml (25.7 mmol, 5 eq.) 2-Brom-*iso*-buttersäure-*tert*-butylester zugefügt und dann auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird auf rt abgekühlt, abgenutscht und auf Wasser gegeben. Nach Zugabe von wenig 2N HCl wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 3 : 1). Das Produkt wird als Diastereomengemisch (3 : 1, 1H -NMR) erhalten. Zur Charakterisierung werden die diastereomeren Verbindungen getrennt.

Ausbeute: 2.53 g (4.58 mmol) farbloses Öl, 90%

$C_{34}H_{48}O_6$ (FW: 552 g/mol)

Daten für das Hauptdiastereomer:

$[\alpha]_D^{20} = +44.0^\circ$ ($c = 1.02$, $CHCl_3$)

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

7.26 - 7.39 (m, 10H, Ar); 5.70 (m(br), 1H, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 5.56 (dq, $J = 15.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-10); 5.43 (ddt, $J = 15.3$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-9); 4.60 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_A\underline{\text{H}}_B\text{Ph}$); 4.56 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_A\underline{\text{H}}_B\text{Ph}$); 4.31 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{PhCH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 4.19 (dd, $J = 12.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_A\underline{\text{H}}_B\text{OBn}$); 4.10 (dd, $J = 12.3$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\underline{\text{H}}_B\text{OBn}$); 3.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3); 3.71 (m, 1H, H-7); 3.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-4); 3.20 (s(br), 2H, OH); 2.11 - 2.35 (m, 4H, H-8, H-6); 1.70 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 3H, H-11); 1.43 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{PhCH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 1.07 (CH_3); 0.94 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR

(100 MHz, CDCl_3 mit TMS):

176.4 (C-1); 141.9 (Ar-C); 138.0 (Ar-C); 128.8, 128.4 (meta-Ar-C); 128.2, 127.8, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 126.9 (ortho-, para-Ar-C, C-5, C-9, C-10, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 79.8 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 77.2, 76.7, 70.4 (C-3, C-4, C-7); 74.1 ($\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 72.5 (OCH_2Ph); 66.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OBn}$); 52.2, 45.9, 41.5 (C-2, C-6, C-8), 28.0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 23.7, 23.6 (CH_3 , CH_3); 23.1 ($\text{PhCH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 18.0 (C-11).

IR (CHCl_3)

3432, 2980, 2928, 2856, 1716, 1452, 1392, 1368, 1308, 1264, 1144, 1080, 972, 852.

MS (140°C)

423 (1) [$\text{M}^+ - 129$], 375 (1), 315 (3), 276 (4), 272 (3), 257 (3), 238 (1), 211 (4), 188 (3), 182 (3), 168 (11), 150 (5), 131 (1), 117 (8), 106 (11), 105 (100), 91 (41).

Daten für das Nebendiastereomer:

$[\alpha]_D^{20} = +48.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

^1H -NMR

(400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

7.25 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.64 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 5.51 (m, 2H, H-10, H-9); 4.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_A\underline{\text{H}}_B\text{Ph}$); 4.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_A\underline{\text{H}}_B\text{Ph}$); 4.43 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 4.16 (dd, $J = 12.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_A\underline{\text{H}}_B\text{OBn}$); 4.07 (dd, $J = 12.2$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\underline{\text{H}}_B\text{OBn}$); 3.70 (m, 1H, H-7); 3.61 (s, 2H, H-3, H-4); 2.35 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-6_A); 2.27 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-6_B); 2.18 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-8_A); 2.14 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-8_B); 1.70 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-11); 1.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{PhCH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 1.39 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 1.01 (CH_3); 0.93 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR

(100 MHz, CDCl_3 mit TMS):

175.9 (C-1); 141.6 (Ar-C); 139.4 (Ar-C); 128.4, 128.3 (meta-Ar-C); 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3 (ortho-, para-Ar-C, C-5, C-9, C-10, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 80.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 79.3, 77.7, 71.0 (C-3, C-4, C-7); 74.5 ($\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 72.5 (OCH_2Ph); 66.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OBn}$); 46.4 (C-2); 42.0, 34.8 (C-6, C-8), 27.9 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 23.3, 22.1, 22.0 (CH_3 , CH_3 , $\text{PhCH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 18.0 (C-11).

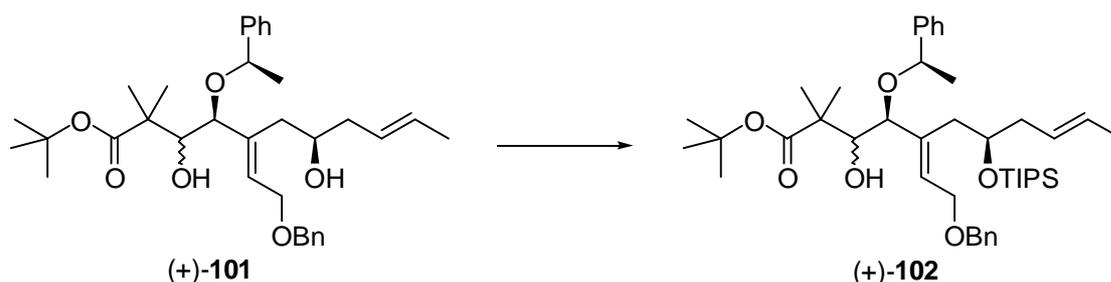
IR (CHCl_3)

3399, 2979, 2931, 1719, 1454, 1392, 1369, 1254, 1141, 1079, 971, 847.

MS (FAB)

575 (40) [$\text{M}^+ + 23$], 553 (5), 519 (7), 461 (6), 401 (10), 355 (14), 327 (16), 295 (10), 281 (42), 265 (18), 249 (37), 221 (53), 207 (44), 165 (27).

Darstellung von 5-(2-Benzoyloxy-ethyliden)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(1-phenyl-ethoxy)-7-triisopropylsilyloxy-undec-9-en-säure-tert-butylester (+)-**102**



2.67 g (4.83 mmol) des Diols (+)-**101** werden in 48 ml abs. DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 1.6 ml (13.5 mmol, 2.8 eq.) 2,6-Lutidin zugegeben und anschließend 1.8 ml (6.7 mmol, 1.4 eq.) Tri-*iso*-propylsilyltriflat (TIPSOTf) langsam zugetropft. Nach 30 min bei 0°C ist die Reaktion beendet. Das kalte Reaktionsgemisch wird auf 2N HCl gegeben, dann wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), abschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 7 : 1). Zur Charakterisierung werden die diastereomeren Alkohole (+)-**101** getrennt eingesetzt.

Ausbeute: 3.36 g (4.74 mmol) farbloses Öl, 98%

C₄₃H₆₈O₆Si (FW: 708 g/mol)

Daten für das Hauptdiastereomer:

$[\alpha]_D^{20} = +40.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.24 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.80 (m(br), 1H, CHCH₂OBn); 5.49 (m, 2H, H-9, H-10); 4.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.29 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.23 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 4.15 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 3.94 (m, 1H, H-7); 3.80 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-3); 3.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-4); 2.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-6); 2.26 (m, 1H, H-8_A); 2.14 (m, 1H, H-8_B); 1.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H, H-11); 1.45 (s, 9H, OC(CH₃)₃); 1.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, PhCHCH₃); 1.04 (m, 24H, (Si(CH(CH₃)₂)₃), CH₃); 0.94 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

176.2 (C-1); 142.2 (Ar-C); 138.3 (Ar-C); 128.4, 128.2 (meta-Ar-C); 128.2, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4 (ortho-, para-Ar-C, C-5, C-9, C-10, CHCH₂OBn); 79.7 (OC(CH₃)₃); 77.2, 76.6, 72.1 (C-3, C-4, C-7); 74.5 (PhCHCH₃); 72.4 (OCH₂Ph); 67.0 (CH₂OBn); 53.4, 46.4, 40.6 (C-2, C-6, C-8), 28.1 (OC(CH₃)₃); 24.0 (CH₃); 23.1 (PhCHCH₃); 19.8 (CH₃); 18.2, 18.1 (Si(CH(CH₃)₂)₃); 18.0 (C-11); 12.8, 12.3 (Si(CH(CH₃)₂)₃).

IR (CHCl₃) 3678, 3066, 2943, 2892, 2866, 2362, 1718, 1586, 1494, 1455, 1390, 1368, 1282, 1252, 1141, 1085, 1014, 971, 931, 883.

MS (FAB) 732 (8) [M⁺+23+1], 487 (9), 379 (10), 335 (10), 267 (15), 241 (100), 215 (13), 199 (15), 157 (53).

Daten für das Nebendiastereomer:

$[\alpha]_D^{20} = +51.3^\circ$ ($c = 1.20$, CHCl_3)

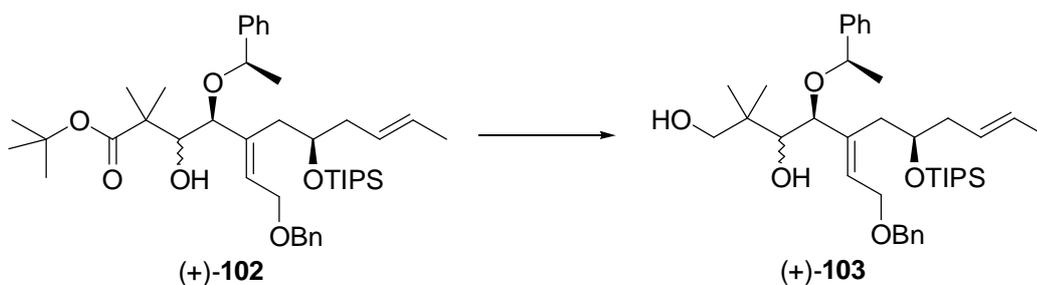
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 7.25 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.80 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, CHCH_2OBn); 5.52 (m, 2H, H-9, H-10); 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$); 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$); 4.41 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, PhCHCH_3); 4.22 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OBn}$); 4.18 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OBn}$); 3.81 (m, 1H, H-7); 3.63 (s, 1H, H-4); 3.42 (m(br), 2H, H-3, OH); 2.37 (m, 2H, H-6); 2.05 (m, 2H, H-8); 1.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H, H-11); 1.45 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 1.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, PhCHCH_3); 0.98 (m, 24H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$, CH_3); 0.91 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 176.0 (C-1); 141.9 (Ar-C); 138.4 (Ar-C); 128.3, 128.0 (meta-Ar-C); 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4 (ortho-, para-Ar-C, C-5, C-9, C-10, CHCH_2OBn); 80.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 77.2, 76.6, 71.1 (C-3, C-4, C-7); 74.4 (PhCHCH_3); 72.2 (OCH_2Ph); 66.9 (CH_2OBn); 46.3, 39.8, 37.4 (C-2, C-6, C-8); 28.0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 24.1 (CH_3); 23.7 (PhCHCH_3); 20.8 (CH_3); 18.2, 18.1 $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$; 18.0 (C-11); 12.7, 12.6 $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$.

IR (CHCl_3) 3672, 3542, 3065, 2944, 2893, 2866, 1720, 1602, 1494, 1463, 1391, 1368, 1282, 1253, 1139, 1068, 1029, 1013, 996, 971, 883.

MS (FAB) 732 (8) [$\text{M}^+ + 23 + 1$], 710 (11), 379 (8), 335 (9), 305 (8), 281 (12), 267 (10), 242 (23), 241 (100), 199 (8), 173 (5), 157 (30).

Darstellung von 5-(2-Benzoyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-4-(1-phenylethoxy)-7-triisopropylsilyloxy-undec-9-en-1,3-diol (+)-103



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E4** werden 2.33 g (3.15 mmol) des Esters (+)-**102** mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Zur Charakterisierung werden die zuvor getrennten Diastereomere unabhängig von einander eingesetzt.

Ausbeute: 1.67 g (2.61 mmol) farbloses Öl, 83%
 $\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{Si}$ (FW: 638 g/mol)

Daten für das Hauptdiastereomer:

$[\alpha]_D^{20} = +40.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

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

7.32 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.78 (m(br), 1H, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 5.42 (m, 2H, H-9, H-10); 4.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$); 4.54 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$); 4.36 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, PhCHCH_3); 4.23 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{OBn}$); 4.15 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{A}\underline{\text{H}}_\text{B}\text{OBn}$); 3.95 (m, 1H, H-7); 3.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4); 3.50 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-3); 3.17 (m, 2H, H-1); 2.28 (m, 4H, H-6, H-8); 1.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, H-11); 1.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, PhCHCH_3); 1.04 (s, 21H, $(\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3)$); 0.87 (s, 3H, CH_3); 0.73 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 mit TMS):
 141.2 (Ar-C); 138.2 (Ar-C); 129.0, 128.8, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (Ar-CH, C-5, C-9, C-10, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OBn}$); 74.5 (PhCHCH_3); 72.7 (OCH_2Ph); 72.6, 72.2, 70.3 (C-3, C-4, C-7); 72.1 (C-1); 66.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OBn}$); 40.7, 39.1 (C-6, C-8); 33.5 (C-2); 23.1 (PhCHCH_3); 21.4 (CH_3); 20.7 (CH_3); 18.2, 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)_3$); 18.0 (C-11); 12.8, 12.3 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2)_3$).

IR (CHCl_3) 3502, 3066, 2999, 2944, 2867, 1602, 1494, 1454, 1365, 1281, 1247, 1067, 970, 914, 883.

MS (FAB) 662 (50) [$\text{M}^+ + 23 + 1$], 640 (19), 570 (5), 544 (5), 517 (8), 465 (8), 414 (30), 396 (25), 365 (36), 343 (39), 325 (16), 305 (100), 281 (39), 264 (31).

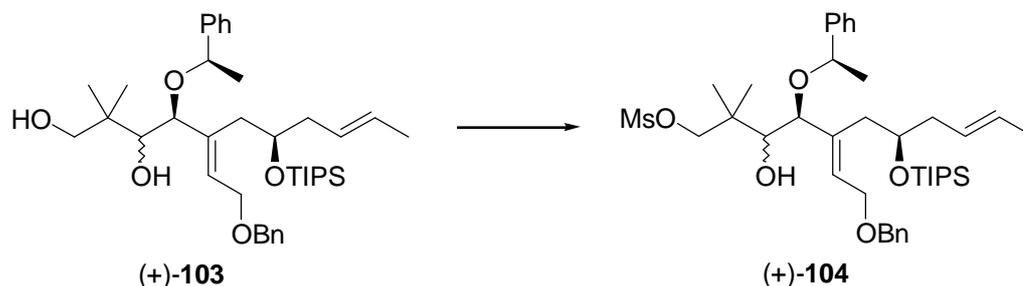
Daten für das Minderdiastereomer:

$[\alpha]_\text{D}^{20} = +44.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

IR (CHCl_3) 3678, 3606, 3492, 3066, 2999, 2944, 2867, 1952, 1729, 1602, 1494, 1454, 1377, 1282, 1253, 1066, 1013, 998, 970, 917, 883.

MS (FAB) 639 (10) [$\text{M}^+ + 1$], 343 (6), 281 (12), 255 (8), 241 (100), 215 (17), 199 (8), 157 (43), 131 (19).

Darstellung von Methansulfonsäure-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(1-phenylethoxy)-7-triisopropylsilanyloxy-undec-9-enylester (+)-104



1.28 g (2.0 mmol) des Diols werden in 40 ml DCM gelöst und auf -10°C gekühlt. Dann werden 0.67 ml (4.8 mmol, 2.4 eq.) Triethylamin zugetropft und für 15 min gerührt. Anschließend wird auf -50°C gekühlt, ehe 0.19 ml (2.4 mmol, 1.2 eq.) Methansulfonsäurechlorid langsam zugetropft werden. Nach beendeter Zugabe wird im Verlaufe von 30 bis 60 min auf -30°C erwärmt. Sobald der vollständige Umsatz des Diols erreicht ist wird die kalte Reaktionsmischung auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird zwei mal mit DCM extrahiert, dann werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach entfernen

des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 2 : 1). Zur Charakterisierung werden die diastereomeren Edukte getrennt eingesetzt.

Ausbeute: 1.28 g (1.79 mmol) farbloses Öl, 89%

$C_{40}H_{64}O_7SiS$ (FW: 716 g/mol)

Daten für das Hauptdiastereomer:

$[\alpha]_D^{20} = +34.8^\circ$ (c = 1.01, $CHCl_3$)

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

7.26 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.81 (m(br), 1H, $\underline{CH}CH_2OBn$); 5.47 (m, 2H, H-9, H-10); 4.58 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.31 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $PhCHCH_3$); 4.23 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\underline{CH}H_BOBn$); 4.16 (m, 2H, CH_AH_BOBn , H-1_A); 3.93 (m, 2H, H-7, H-1_B); 3.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4); 3.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-3); 2.93 (s, 3H, SO_2CH_3); 2.39 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6_A); 2.31 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-6_B); 2.18 (m, 2H, H-8); 1.67 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H, H-11); 1.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $PhCHCH_3$); 1.04 (s, 21H, $(Si(CH(CH_3)_2)_3)$); 0.91 (s, 3H, CH_3); 0.78 (s, 3H, CH_3).

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

141.7 (Ar-C); 138.2 (Ar-C); 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (Ar-CH, C-5, C-9, C-10, $\underline{CH}CH_2OBn$); 77.2 (C-1); 74.5 ($Ph\underline{CH}CH_3$); 72.7 ($O\underline{CH}_2Ph$); 72.6, 72.5, 66.8, 65.8 (C-3, C-4, C-7, SO_2CH_3); 66.9 (\underline{CH}_2OBn); 40.6, 38.7, 36.7 (C-2, C-6, C-8); 23.2 ($PhCH\underline{CH}_3$); 20.7 (CH_3); 19.7 (CH_3); 18.2, 18.1 ($Si(CH(\underline{CH}_3)_2)_3$); 18.0 (C-11); 12.8, 12.7 ($Si(\underline{CH}(\underline{CH}_3)_2)_3$).

IR ($CHCl_3$) 3734, 3685, 3566, 3066, 3037, 2943, 2867, 2360, 1653, 1602, 1521, 1495, 1455, 1356, 1282, 1230, 1174, 1080, 973, 954, 883.

MS (FAB) 716 (8) [M^+], 648 (9), 575 (19), 488 (17), 464 (46), 421 (43), 361 (43), 331 (45), 287 (37), 267 (51), 253 (86), 235 (100), 202 (59), 207 (49), 194 (84).

Daten für das Minderdiastereomer:

$[\alpha]_D^{20} = +37.2^\circ$ (c = 1.05, $CHCl_3$)

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

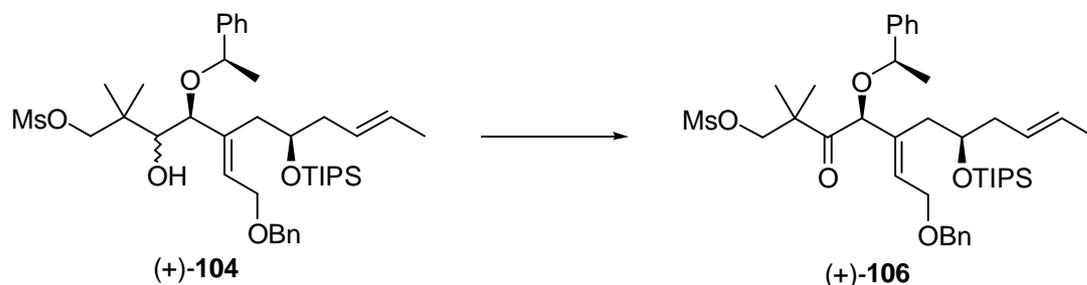
7.26 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.81 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, $\underline{CH}CH_2OBn$); 5.52 (m, 2H, H-9, H-10); 4.57 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.52 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.35 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, $PhCHCH_3$); 4.22 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\underline{CH}H_BOBn$); 4.16 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 4.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-1_A); 3.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-1_B); 3.89 (m, 1H, H-7); 3.69 (s, 1H, H-4); 3.23 (s, 1H, H-3); 2.93 (s, 3H, SO_2CH_3); 2.39 (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-6_A); 2.30 (m, 1H, H-6_B); 2.11 (m, 2H, H-8); 1.69 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H, H-11); 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $PhCHCH_3$); 1.01 (s, 21H, $(Si(CH(CH_3)_2)_3)$); 0.77 (s, 3H, CH_3); 0.75 (s, 3H, CH_3).

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

141.3 (Ar-C); 138.2 (Ar-C); 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.5, 127.0 (Ar-CH, C-5, C-9, C-10, $\underline{CH}CH_2OBn$); 76.4 (C-1); 74.7, 71.4, 65.8, 65.2 (C-3, C-4, C-7, SO_2CH_3); 74.5 ($Ph\underline{CH}CH_3$); 72.5 ($O\underline{CH}_2Ph$); 66.7 (\underline{CH}_2OBn); 40.2, 38.9, 36.7 (C-2, C-6, C-8); 23.1 ($PhCH\underline{CH}_3$); 21.9 (CH_3); 19.0 (CH_3); 18.2, 18.1 ($Si(CH(\underline{CH}_3)_2)_3$); 18.0 (C-11); 12.7, 12.6 ($Si(\underline{CH}(\underline{CH}_3)_2)_3$).

IR (CHCl₃) 3566, 3387, 3066, 2944, 2893, 2867, 2436, 2359, 1719, 1601, 1494, 1455, 1356, 1282, 1234, 1174, 1091, 1067, 1029, 1013, 973, 953, 883, 843.

Darstellung von Methansulfonsäure-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-3-oxo-4-(1-phenylethoxy)-7-triisopropylsilyloxy-undec-9-enylester (+)-106



1.43 g (2.0 mmol) der diastereomeren Alkohole (+)-**104** werden in 40 ml DCM gelöst. Es werden 1.7 g (4.0 mmol, 2 eq.) Dess-Martin-Reagenz bei rt zugefügt. Nach 30 min ist vollständiger Umsatz erreicht, die Reaktion wird gequenched durch Zugabe von 1N NaOH. Nachdem für weitere 15 min gerührt wurde wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 3 : 1).

Ausbeute: 1.34 g (1.88 mmol) farbloses Öl, 94%

C₄₀H₆₂O₇Si₃ (FW: 714 g/mol)

[α]_D²⁰ = +42.0° (c = 1.0, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.25 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.87 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHCH₂OBn); 5.47 (m, 2H, H-9, H-10); 4.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.44 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.41 (s, 1H, H-4); 4.19 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 4.14 (m, 3H, CH_AH_BOBn, H-1); 3.89 (m, 1H, H-7); 2.90 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.33 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-6_A); 2.20 (m, 2H, H-6_B, H-8_A); 2.06 (m, 1H, H-8_B); 1.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, H-11); 1.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, PhCHCH₃); 1.18 (s, 3H, CH₃); 1.09 (s, 3H, CH₃); 1.02 (s, 21H, (Si(CH(CH₃)₂)₃)).

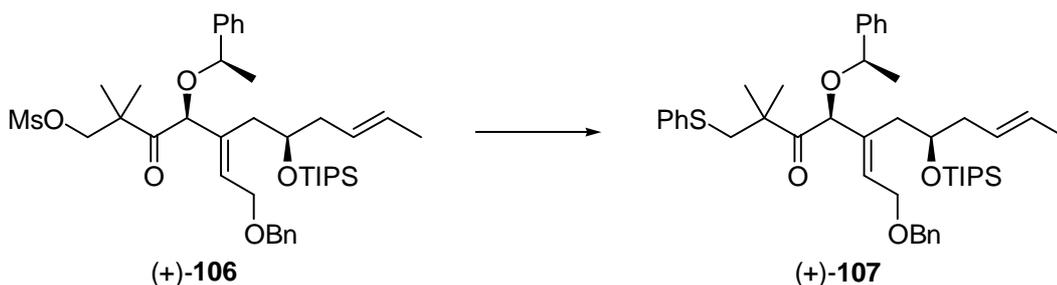
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

207.7 (C-3); 141.8 (Ar-C); 138.1 (Ar-C); 133.7 (C-5); 130.9 (C-9); 128.6, 128.4 (meta-Ar-C); 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (ortho-, para-Ar-C, C-10, CHCH₂OBn); 83.4 (C-4); 76.3, 71.0 (C-7, PhCHCH₃); 75.0 (C-1); 72.5 (OCH₂Ph); 66.9 (CH₂OBn); 48.2 (C-2); 39.9, 37.0 (C-6, C-8); 36.8 (SO₂CH₃); 23.6 (PhCHCH₃); 21.8 (CH₃); 21.6 (CH₃); 18.2, 18.1 (Si(CH(CH₃)₂)₃); 18.0 (C-11); 12.7, 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃).

IR (CHCl₃) 3688, 3607, 2943, 2866, 2360, 1713, 1602, 1494, 1454, 1359, 1282, 1230, 1176, 1091, 1068, 1028, 997, 960, 883, 827.

MS (FAB) 738 (23) [M⁺+23+1], 459 (7), 329 (41), 311 (16), 279 (24), 257 (10), 241 (100), 209 (17), 179 (25), 165 (8), 151 (43).

Darstellung von 5-(2-Benzoyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-4-(1-phenylethoxy)-1-phenylsulfanyl-7-triisopropylsilanyloxy-undec-9-en-3-on (+)-107



Das Mesylat (0.93 g, 1.31 mmol) wird in 2.6 ml DMSO gelöst. Dann werden 1.73 g (13.1 mmol, 10 eq.) Natriumthiophenolat und 0.26 ml (0.13 mmol, 0.1 eq.) 15-Krone-5 zugegeben und auf 65°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz wird mit MTB-Ether verdünnt und dann mit ges. Kaliumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird drei mal mit MTB-Ether reextrahiert anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 15 : 1).

Ausbeute: 0.95 g (1.30 mmol) farbloses Öl, 96%

$C_{45}H_{64}O_4Si$ (FW: 728 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +43.0^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

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

7.11 - 7.35 (m, 15H, Ar); 5.86 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, $CHCH_2OBn$); 5.46 (m, 2H, H-9, H-10); 4.53 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.49 (s, 1H, H-4); 4.48 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.44 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, $PhCHCH_3$); 4.19 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 4.13 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 3.92 (m, 1H, H-7); 3.16 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-1_A); 3.08 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-1_B); 2.34 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-6_A); 2.23 (m, 2H, H-6_B, H-8_A); 2.05 (m, 1H, H-8_B); 1.65 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-11); 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $PhCHCH_3$); 1.19 (s, 3H, CH_3); 1.13 (s, 3H, CH_3); 1.02 (s, 21H, $(Si(CH_3)_2)_3$).

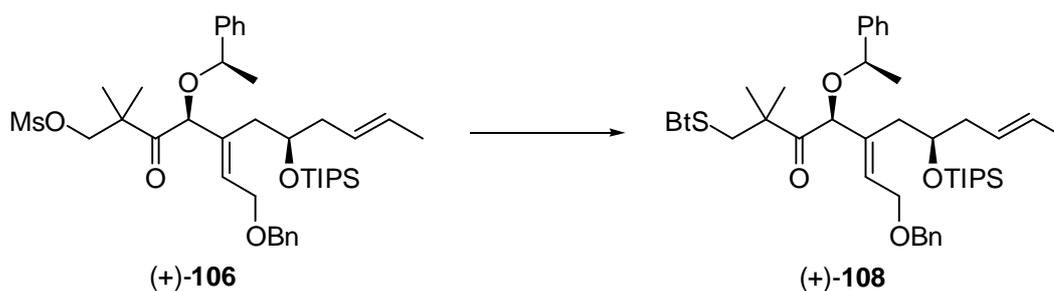
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

209.2 (C-3); 142.2, 138.2, 137.7 (Ar-C); 134.3 (C-5); 131.1 (C-9); 129.2 (C-10); 128.8, 128.5, 128.4 (meta-Ar-C); 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 126.9 (ortho-, para-Ar-C); 125.8 ($CHCH_2OBn$); 83.4 (C-4); 76.0, 71.0 (C-7, $PhCHCH_3$); 72.4 (OCH_2Ph); 66.9 (CH_2OBn); 49.4 (C-2); 44.0 (C-1); 39.9, 37.1 (C-6, C-8); 24.5 (CH_3); 24.2 (CH_3); 23.5 ($PhCHCH_3$); 18.2, 18.1 ($(Si(CH_3)_2)_3$); 18.0 (C-11); 12.7, 12.6 ($(Si(CH_3)_2)_3$).

IR ($CHCl_3$) 3065, 2965, 2943, 2892, 2866, 2398, 2359, 1710, 1583, 1494, 1466, 1454, 1439, 1365, 1306, 1282, 1230, 1092, 1067, 1027, 998, 971, 883.

MS (FAB) 752 (30) [$M^+ + 23 + 1$], 730 (5), 686 (5), 608 (9), 555 (45), 499 (10), 473 (25), 431 (20), 395 (16), 355 (19), 343 (100), 325 (69), 307 (23), 295 (28).

Darstellung von 1-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-4-(1-phenylethoxy)-7-triisopropylsilyloxy-undec-9-en-3-on (+)-**108**



112 mg (0.16 mmol) des Mesylats (+)-**106** werden in 0.16 ml DMSO gelöst. Es werden nacheinander 262 mg (1.57 mmol, 10 eq.) 2-Mercaptobenzothiazol, 123 mg (1.09 mmol, 7 eq.) Kalium-*tert*-butylat und einige Kristalle 18-Krone-6 zugegeben, anschließend wird auf 65°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz wird mit MTB-Ether verdünnt und mehrfach mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt; die wässrigen Phasen werden mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 15 : 1).

Ausbeute: 107 mg (0.14 mmol) farbloses Öl, 87%

$C_{46}H_{63}O_4NSi_2$ (FW: 785 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +14.0^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

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

7.82 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1H, Bt); 7.71 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H, Bt); 7.25 - 7.33 (m, 12H, Ar, Bt); 5.91 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, $CHCH_2OBn$); 5.48 (m, 2H, H-9, H-10); 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.48 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.46 (s, 1H, H-4); 4.45 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, $PhCHCH_3$); 4.21 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 4.15 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 3.90 (m, 1H, H-7); 3.67 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H-1_A); 3.62 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H-1_B); 2.34 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-6_A); 2.23 (m, 3H, H-6_B, H-8_A); 2.05 (m, 1H, H-8_B); 1.66 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H, H-11); 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $PhCHCH_3$); 1.27 (s, 3H, CH_3); 1.21 (s, 3H, CH_3); 1.04 (s, 21H, $(Si(CH(CH_3)_2)_3)$).

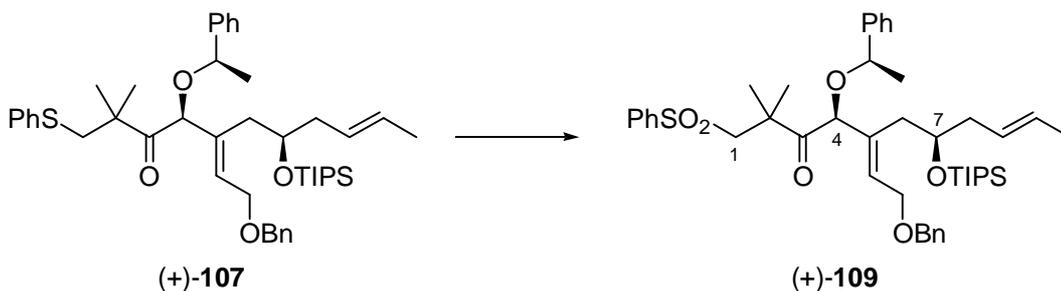
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): 129.2 (C-10);

208.9 (C-3); 167.7 (Bt-C); 154.4, 153.0 (Bt-C); 142.0, 138.2 (Ar-C); 135.3 (C-5); 131.0 (C-9); 128.5, 128.3, 128.0, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 126.9, 125.9, 124.1, 121.3 (Ar-CH, Bt-CH, C-10); 120.9 ($CHCH_2OBn$); 83.3 (C-4); 75.9, 71.0 (C-7, $PhCHCH_3$); 72.4 (OCH_2Ph); 66.9 (CH_2OBn); 49.7 (C-2); 41.9 (C-1); 39.9, 36.9 (C-6, C-8); 24.1 (CH_3); 24.0 (CH_3); 23.6 ($PhCHCH_3$); 18.2, 18.1 ($(Si(CH(CH_3)_2)_3)$); 18.0 (C-11); 12.7, 12.6 ($(Si(CH(CH_3)_2)_3)$).

IR ($CHCl_3$) 3681, 3066, 2964, 2943, 2892, 2866, 2436, 1949, 1711, 1628, 1602, 1494, 1461, 1427, 1366, 1309, 1277, 1230, 1096, 1067, 1027, 996, 971, 931, 883.

MS (FAB) 786 (8) [$M^+ + 1$], 515 (24), 471 (20), 459 (13), 407 (11), 363 (8), 341 (100), 325 (12), 307 (8), 285 (11), 272 (23).

Darstellung von 1-Phenylsulfonyl-7-benzyloxy-5-(4,5-dihydroxy-2-triisopropylsilanyloxy-hexyl)-2,2-dimethyl-4-(1-phenyloxy)-hept-5-en-3-on (+)-**109**



Zu 161 mg (0.13 mmol, 0.1 eq.) Ammoniummolybdat werden 0.74 ml (6.53 mmol, 5 eq.) 30%ige Wasserstoffperoxid-Lösung gegeben. Der Thioethers (+)-**107** (951 mg, 1.31 mmol) wird in 13 ml Ethanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wird die Lösung des Ammoniummolybdats langsam dazugetropft. Nach beendeter Zugabe wird auf rt erwärmt. Sobald vollständiger Umsatz erreicht ist, wird mit MTB-Ether verdünnt und dann mit Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit MTB-Ether reextrahiert, dann werden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und schließlich wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 3 : 1).

Ausbeute: 884 mg (1.16 mmol) farbloses Öl, 89%

C₄₅H₆₄O₆SiS (FW: 760 g/mol)

[α]_D²⁰ = +45.1° (c = 0.70, CHCl₃)

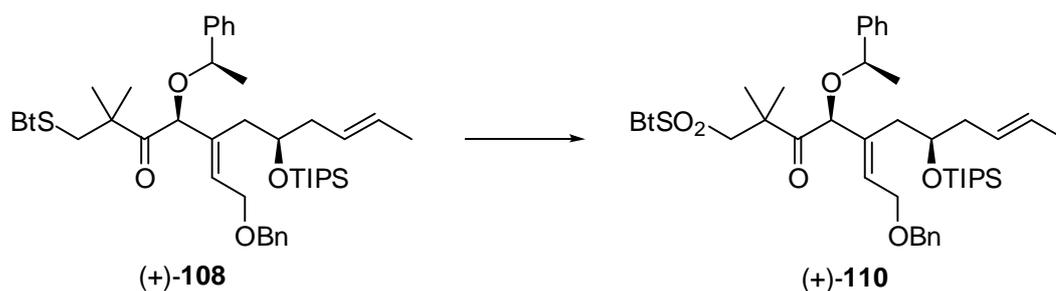
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.84 (m, 2H, ortho-Ar); 7.61 (m, 1H, para-Ar); 7.51 (m, 2H, meta-Ar); 7.27 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.89 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHCH₂OBn); 5.47 (m, 2H, H-9, H-10); 4.63 (s, 1H, H-4); 4.54 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.21 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 4.16 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 3.95 (m, 1H, H-7); 3.53 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-1_A); 3.29 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-1_B); 2.36 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6_A); 2.25 (m, 2H, H-6_B, H-8_A); 2.08 (m, 1H, H-8_B); 1.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H, H-11); 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, PhCHCH₃); 1.43 (s, 3H, CH₃); 1.35 (s, 3H, CH₃); 1.03 (s, 21H, (Si(CH(CH₃)₂)₃)).

IR (CHCl₃) 3839, 3821, 3689, 3650, 3629, 3588, 3448, 3067, 2929, 2866, 1713, 1637, 1602, 1494, 1449, 1388, 1308, 1230, 1151, 1086, 1068, 1028, 1014, 999, 972, 931, 883.

MS (FAB) 783 (63) [M⁺+23], 717 (6), 613 (6), 569 (14), 531 (6), 505 (17), 465 (8), 421 (20), 375 (25), 357 (35), 319 (10), 279 (10), 255 (7), 241 (100).

Darstellung von 1-(Benzothiazol-2-sulfonyl)-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-4-(1-phenylethoxy)-7-triisopropylsilyloxy-undec-9-en-3-on (+)-**110**



Gemäß der oben beschriebenen Vorschrift zur Oxidation von Thioethern zu Sulfoxen werden 458 mg (0.56 mmol) des Thioethers (+)-**108** oxidiert. Die Reaktion wird nach drei Tagen bei rt abgebrochen und wie beschrieben aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/MTB 3 : 1 bis 1 : 1) werden 214 mg (0.26 mmol) des Sulfons (+)-**110** und nicht vollständig umgesetztes Sulfoxid **111** (39%) isoliert. Das Sulfoxid wird unter den beschriebenen Bedingungen erneut umgesetzt. Aus dieser Reaktion wird das Sulfon (+)-**110** in 75% Ausbeute erhalten.

Ausbeute: 214 mg (0.26 mmol) gelbliches Öl, 45% und Sulfoxid **111**, 39%

$C_{46}H_{63}O_6NSi_2$ (FW: 817 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +27.0^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

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

8.18 (m, 1H, Bt); 7.96 (m, 1H, Bt); 7.59 (m, 2H, Bt); 7.20 - 7.35 (m, 10H, Ar); 5.91 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, $CHCH_2OBn$); 5.46 (m, 2H, H-9, H-10); 4.54 (s, 1H, H-4); 4.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.50 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.49 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, $PhCHCH_3$); 4.21 (dd, $J = 12.9$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 4.16 (dd, $J = 12.9$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 4.01 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-1_A); 3.87 (m, 1H, H-7); 3.86 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-1_B); 2.35 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-6_A); 2.23 (m, 3H, H-6_B, H-8_A); 2.05 (m, 1H, H-8_B); 1.65 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H, H-11); 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $PhCHCH_3$); 1.42 (s, 3H, CH_3); 1.41 (s, 3H, CH_3); 1.01 (s, 21H, $(Si(CH_3)_2)_3$).

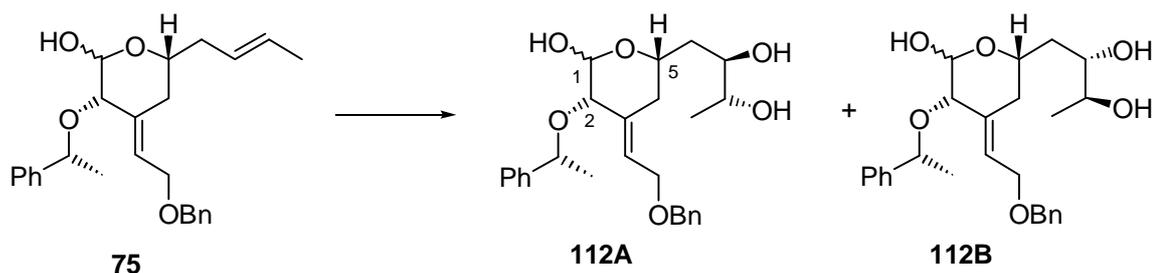
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): 129.2 (C-10);

206.7 (C-3); 167.9 (Bt-C); 152.5, 136.7 (Bt-C); 141.8, 138.2 (Ar-C); 134.0 (C-5); 130.8 (C-9); 128.5, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4, 126.9, 125.3 (Ar-CH, Bt-CH, C-10); 120.9 ($CHCH_2OBn$); 83.4 (C-4); 75.9, 71.0 (C-7, $PhCHCH_3$); 72.3 (OCH_2Ph); 66.9 (CH_2OBn); 62.4 (C-1); 47.9 (C-2); 39.9, 36.9 (C-6, C-8); 25.3 (CH_3); 24.3 (CH_3); 23.3 ($PhCHCH_3$); 18.2, 18.1 ($(Si(CH_3)_2)_3$); 18.0 (C-11); 12.7, 12.6 ($(Si(CH_3)_2)_3$).

IR ($CHCl_3$) 3076, 2929, 2866, 1713, 1519, 1494, 1472, 1455, 1425, 1367, 1332, 1281, 1230, 1151, 1094, 1067, 1027, 1013, 998, 971, 931, 883.

MS (FAB) 818 (43) [$M^+ + 1$], 774 (23), 710 (17), 670 (41), 654 (19), 644 (100), 626 (29), 606 (13), 588 (20), 562 (79), 540 (82), 522 (32), 478 (80).

Darstellung von 1-[4-(2-Benzyloxy-ethyliden)-6-hydroxy-5-(1-phenylethoxy)-tetrahydropyran-2-yl]-butan-2,3-diol **112**



Das Alken (28 mg, 69 μmol) wird in einem Lösungsmittelgemisch aus 0.35 ml *tert*-Butanol und 0.35 ml Wasser gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 97 mg AD-Mix- β und 7 mg (69 μmol) Methansulfonsäureamid zugefügt. Anschließend werden 4 μl Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 wt% in *tert*-Butanol) zugegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird ein Überschuß einer 1M Natriumsulfit-Lösung zugegeben und dann auf rt erwärmt. Nachdem für eine weitere Stunde gerührt wurde wird das Gemisch auf Wasser gegeben und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die diastereomeren Produkte 112A und 112B werden im Verhältnis 5.5 : 1 ($^1\text{H-NMR}$) als Gemisch isoliert.

Ausbeute: 27 mg (62 μmol) farbloses Öl, 90%
 $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (FW: 442 g/mol)

Daten für das Hauptprodukt aus dem Mischspektrum:

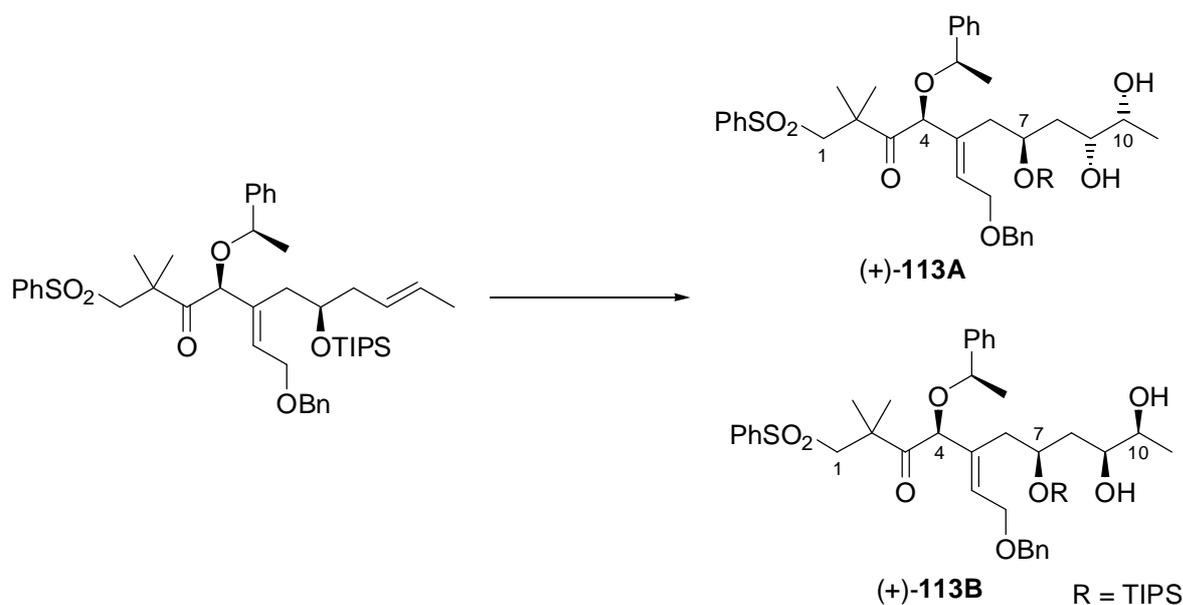
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

7.25 - 7.39 (m, 10H, Ar); 5.52 (m, 1H, CHCH_2OBn); 5.14 (s, 1H, H-1); 4.53 (s, 2H, OCH_2Ph); 4.45 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, PhCHCH_3); 4.10, 3.62 (m, 5H, CHCH_2OBn , H-5, H-7, H-8); 3.46 (s, 1H, H-2); 2.04 - 2.30 (m, 4H, H-4, H-6); 1.66 (m, 3H, H-9); 1.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, PhCHCH_3).

IR (CHCl_3) 3679, 3452, 3086, 3066, 2999, 2978, 2928, 1603, 1493, 1453, 1375, 1304, 1281, 1243, 1086, 1066, 959, 906, 866, 841.

MS (90°C) 292 (1) [$\text{M}^+ - 150$], 230 (3), 184 (10), 165 (1), 125 (2), 108 (3), 106 (11), 105 (100), 101 (4), 91 (33), 79 (7), 77 (6).

Darstellung von 1-Phenylsulfonyl-7-benzyloxy-5-(4,5-dihydroxy-2-triisopropylsilanyloxy-hexyl)-2,2-dimethyl-4-(1-phenylethoxy)-hept-5-en-3-on (+)-**113**



Herstellung des AD-Mixes: 89 mg (0.19 mmol, 0.2 eq.) (DHQD)CLB, 941 mg (2.86 mmol, 3.0 eq.) Kaliumhexacyanoferrat, 395 mg (2.86 mmol, 3.0 eq.) Kaliumcarbonat und 89 mg (0.95 mmol, 1.0 eq.) Methansulfonsäureamid werden gut vermischt.

Das Alken (725 mg, 0.95 mmol) wird in einem Gemisch aus 10 ml *tert*-Butanol und 10 ml Wasser gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wird der zuvor präparierte AD-Mix portionsweise zugefügt, ehe 95 µl OsO₄-Lösung (2.5 wt% in *tert*-Butanol) langsam zugetropft werden. Nach beendeter Reaktion wird zur Aufarbeitung ein Überschuß einer 1M Natriumsulfit-Lösung zugegeben und dann auf rt erwärmt. Nachdem für eine weitere Stunde gerührt wurde wird das Gemisch auf Wasser gegeben und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 1 : 1). Man erhält die diastereomeren Produkte (+)-**113A** und (+)-**113B** in 71% bzw. 26% Ausbeute.

Daten für das Hauptdiastereomer (+)-**113A**:

Ausbeute: 538 mg (0.68 mmol) farbloses Öl, 71%

C₄₅H₆₆O₈SiS (FW: 794 g/mol)

[α]_D²⁰ = +49.2° (c = 1.0, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.84 (m, 2H, ortho-Ar); 7.61 (m, 1H, para-Ar); 7.52 (m, 2H, meta-Ar); 7.26 - 7.37 (m, 10H, Ar); 5.93 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, CHCH₂OBn); 4.64 (s, 1H, H-4); 4.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.52 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.29 (m, 1H, H-7); 4.22 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 4.18 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH_AH_BOBn); 3.60, 3.49 (m, 2H, H-9, H-10); 3.51 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H-1_A); 3.34 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H-1_B); 2.61 (s(br), 1H, OH); 2.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-6); 1.68, 1.50 (m, 2H, H-8); 1.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, PhCHCH₃); 1.41 (s, 3H, CH₃); 1.35 (s, 3H, CH₃); 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-11); 1.07 (m, 21H, (Si(CH₃)₂)₃).

- ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
208.0 (C-3); 141.8, 141.5, 137.9 (Ar-C); 133.4, 131.5, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.7, 127.7, 127.5 (Ar-CH, C-5); 126.9 (CHCH₂OBn); 84.7 (C-4); 75.9, 71.1 (C-7, PhCHCH₃); 72.8, 69.9 (C-9, C-10); 72.7 (OCH₂Ph); 66.6 (CH₂OBn); 64.7 (C-1); 47.6 (C-2); 38.3, 36.2 (C-6, C-8); 25.4 (CH₃); 24.3 (CH₃); 22.8 (PhCHCH₃); 18.9 (C-11); 18.2, 18.1 (Si(CH(CH₃)₂)₃); 12.7, 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃).
- IR (GG/ATR) 3478, 3064, 3032, 2926, 2865, 1712, 1586, 1495, 1449, 1368, 1308, 1256, 1210, 1151, 1086, 1067, 1028, 1015, 884, 861, 738, 701, 687.
- MS (FAB) 817 (95) [M⁺+23], 807 (16), 795 (65), 765 (10), 725 (9), 691 (20), 633 (22), 621 (74), 591 (10), 583 (31), 565 (17), 547 (18), 539 (78), 529 (13).

Daten für das Nebendiastereomer (+)-**113B**:

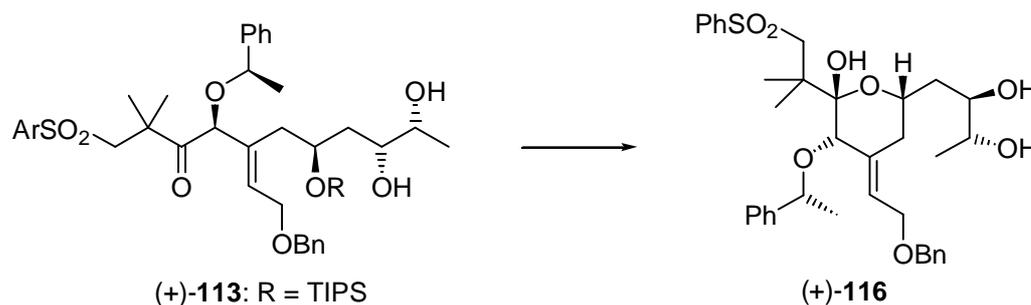
Ausbeute: 197 mg (0.25 mmol) farbloses Öl, 26%

C₄₅H₆₆O₈SiS (FW: 794 g/mol)

[α]_D²⁰ = +48.3° (c = 1.0, CHCl₃)

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.85 (m, 2H, ortho-Ar); 7.62 (m, 1H, para-Ar); 7.54 (m, 2H, meta-Ar); 7.26 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.89 (dd, J = 6.3 Hz, J = 6.1 Hz, 1H, CHCH₂OBn); 4.69 (s, 1H, H-4); 4.56 (q, J = 6.5 Hz, 1H, PhCHCH₃); 4.55 (d, J = 11.8 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.51 (d, J = 11.8 Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.24 (m, 2H, CH₂OBn); 3.85 (m, 1H, H-7); 3.55 (m, 2H, H-9, H-10); 3.48 (d, J = 13.9 Hz, 1H, H-1_A); 3.36 (d, J = 13.9 Hz, 1H, H-1_B); 2.85 (s(br), 1H, OH); 2.44 (dd, J = 14.0, J = 6.3 Hz, 1H, H-6_A); 2.36 (dd, J = 14.0, J = 6.1 Hz, 1H, H-6_B); 1.62 (m, 2H, H-8); 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H, PhCHCH₃); 1.31 (s, 3H, CH₃); 1.25 (s, 3H, CH₃); 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H-11); 1.07 (m, 21H, (Si(CH(CH₃)₂)₃)).
- ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):
208.4 (C-3); 141.8, 141.5, 138.0 (Ar-C); 133.7, 133.6, 133.5, 129.2, 128.6, 128.4, 128.2, 127.7, 127.5, 126.9 (Ar-CH, C-5); 125.3 (CHCH₂OBn); 83.5 (C-4); 75.7, 71.7 (C-7, PhCHCH₃); 72.6, 70.9 (C-9, C-10); 72.6 (OCH₂Ph); 66.8 (CH₂OBn); 64.4 (C-1); 47.8 (C-2); 40.2, 36.3 (C-6, C-8); 25.0 (CH₃); 24.8 (CH₃); 22.9 (PhCHCH₃); 18.7 (C-11); 18.2, 18.1 (Si(CH(CH₃)₂)₃); 12.7, 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃).
- IR (GG/ATR) 3453, 3064, 3031, 2943, 2867, 1710, 1586, 1495, 1449, 1368, 1308, 1253, 1209, 1151, 1085, 1069, 1016, 944, 884, 839, 737, 701.
- MS (FAB) 817 (90) [M⁺+23], 807 (6), 795 (65), 725 (8), 691 (20), 633 (21), 621 (74), 591 (13), 583 (31), 547 (18), 539 (68).

Darstellung von 1-[6-(Phenylsulfonyl-1,1-dimethyl-ethyl)-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-6-hydroxy-5-(1-phenylethoxy)-tetrahydropyran-2-yl]-butan-2,3-diol (+)-**116**



Der Silylether (173 mg, 0.22 mmol) wird in THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.26 ml (0.26 mmol, 1.2 eq.) einer TBAF-Lösung (1.0 M in THF) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird auf rt erwärmt. Nach vollständigem Umsatz wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenched. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (MTB → MTB/EE 1 : 1) werden 117 mg des Lactols (+)-**116** erhalten.

Ausbeute: 117 mg (0.18 mmol) farbloses Öl, 84%

$C_{36}H_{46}O_8S$ (FW: 638 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +44.2^\circ$ (c = 1.02, $CHCl_3$)

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

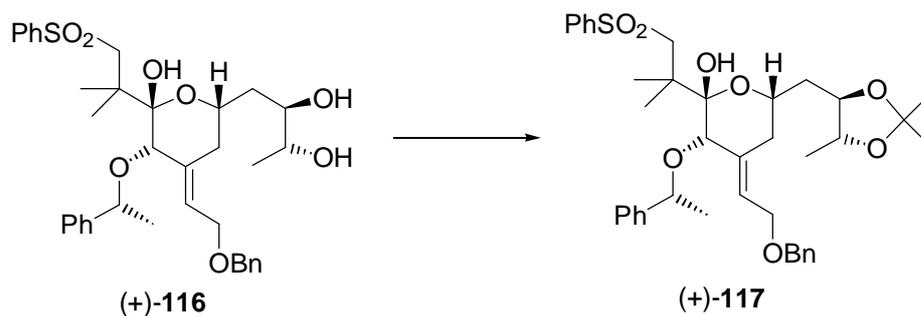
7.84 (m, 2H, ortho-Ar); 7.61 (m, 1H, para-Ar); 7.52 (m, 2H, meta-Ar); 7.26 - 7.37 (m, 10H, Ar); 5.93 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, $\underline{CH}CH_2OBn$); 4.64 (s, 1H, H-4); 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OCH_AH_BPh); 4.52 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $PhCHCH_3$); 4.29 (m, 1H, H-7); 4.22 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, \underline{CH}_AH_BOBn); 4.18 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, \underline{CH}_AH_BOBn); 3.60, 3.49 (m, 2H, H-9, H-10); 3.51 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-1_A); 3.34 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-1_B); 2.61 (s(br), 1H, OH); 2.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-6); 1.68, 1.50 (m, 2H, H-8); 1.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $PhCHCH_3$); 1.41 (s, 3H, CH_3); 1.35 (s, 3H, CH_3); 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-11); 1.07 (m, 21H, $(Si(CH(CH_3)_2)_3)$).

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

208.0 (C-3); 141.8, 141.5, 137.9 (Ar-C); 133.4, 131.5, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.7, 127.7, 127.5 (Ar-CH, C-5); 126.9 ($\underline{CH}CH_2OBn$); 84.7 (C-4); 75.9, 71.1 (C-7, $PhCHCH_3$); 72.8, 69.9 (C-9, C-10); 72.7 (OCH_2Ph); 66.6 (\underline{CH}_2OBn); 64.7 (C-1); 47.6 (C-2); 38.3, 36.2 (C-6, C-8); 25.4 (CH_3); 24.3 (CH_3); 22.8 ($PhCHCH_3$); 18.9 (C-11); 18.2, 18.1 ($Si(CH(CH_3)_2)_3$); 12.7, 12.6 ($Si(CH(CH_3)_2)_3$).

IR ($CHCl_3$) 3675, 3531, 3066, 2999, 2977, 2928, 1717, 1603, 1494, 1454, 1367, 1346, 1306, 1283, 1234, 1148, 1085, 1028, 941, 908, 601, 561, 529.

Darstellung von 2-(2-Phenylsulfonyl-1,1-dimethylethyl)-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-3-(1-phenylethoxy)-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-tetrahydropyran-2-ol (+)-**117**



15 mg (24 μmol) des Triols (+)-**116** werden in 0.5 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung werden bei rt nacheinander einige Tropfen 2,2-Dimethoxypropan und dann einige Kristalle PPTS gegeben. Die Reaktion ist nach einer Stunde beendet. ohne weitere Aufarbeitung wird zunächst das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und dann das so erhaltene Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung (CH/MTB 1 : 1) unterzogen.

Ausbeute: 13 mg (20 μmol) farbloses Öl, 85%

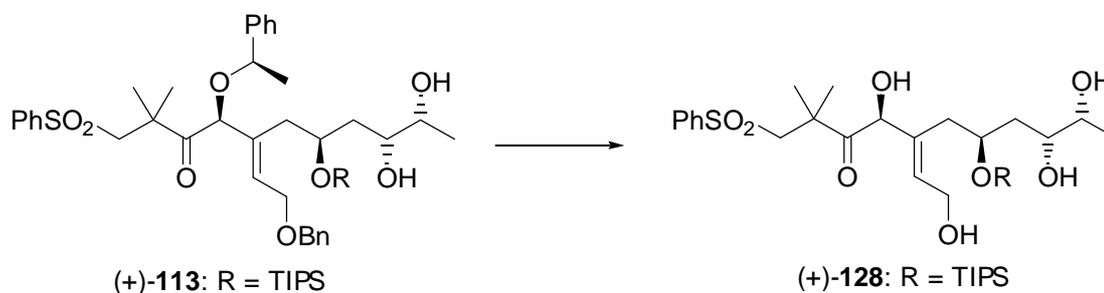
$\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{O}_8\text{S}$ (FW: 638 g/mol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46.5^\circ$ ($c = 0.65$, CHCl_3)

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

7.94 (m, 2H, ortho-Ar); 7.64 (m, 1H, para-Ar); 7.58 (m, 2H, meta-Ar); 7.16 - 7.38 (m, 10H, Ar); 5.53 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, CHCH_2OBn); 4.54 (s, 2H, OCH_2Ph); 4.31 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, PhCHCH_3); 4.22 (m, 1H, H-1_A); 4.16 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OBn}$); 4.08 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OBn}$); 3.85, 3.68 (m, 2H, H-9, H-10); 3.41 (s, 1H, H-4); 3.26 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-1_B); 2.64 (s(br), 1H, OH); 2.32, 2.20 (m, 2H, H-6); 1.74, 1.61 (m, 2H, H-8); 1.43 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, PhCHCH_3); 1.28 (s, 3H, CH_3); 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-11); 1.20 (s, 3H, CH_3).

Darstellung von 1-Phenylsulfonyl-5-[4,5-dihydroxy-2-triisopropylsilanyloxy-hexyl]-4,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-hept-5-en-3-on (+)-**128**



21 mg (26 μmol) des Dibenzylethers (+)-**113** werden in abs. DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 9 mg (58 μmol , 2.2 eq.) wasserfreies Eisen(III)chlorid zugefügt. [Das Eisen(III)chlorid wurde zuvor durch azeotrope Destillation mit Benzol vom Wasser befreit und anschließend für 18 Stunden im Vakuum getrocknet.] Die Reaktion ist nach einer Stunde bei 0°C beendet. Ohne weitere Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch direkt auf die Säule gegeben. Nach Chromatographie (MTB/MeOH 5 : 1) wird das Produkt in 86% Ausbeute erhalten.

Ausbeute: 13 mg (22 μmol) farbloses Öl, 86%

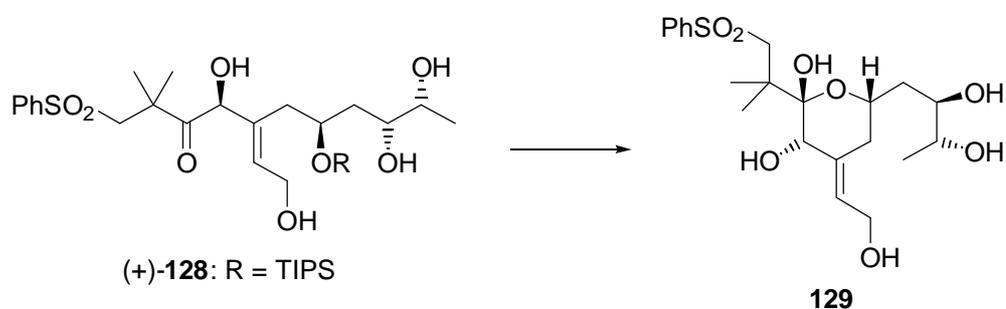
$\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{SiS}$ (FW: 600 g/mol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.7^\circ$ ($c = 0.60$, CHCl_3)

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

7.88 (m, 2H, ortho-Ar); 7.66 (m, 1H, para-Ar); 7.57 (m, 2H, meta-Ar); 5.72 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, CHCH_2OBn); 5.04 (s, 1H, H-4); 4.57 (m, 1H, H-7); 4.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2OH); 3.89, 3.71 (m, 2H, H-9, H-10); 3.64 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-1_A); 3.40 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-1_B); 2.62 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-6_A); 2.53 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-6_B); 1.79, 1.62 (m, 2H, H-8); 1.36 (s, 3H, CH_3); 1.24 (s, 3H, CH_3); 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-11); 1.12 (m, 21H, $(\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3)$).

Darstellung von 2-(2-Phenylsulfonyl-1,1-dimethyl-ethyl)-6-(2,3-dihydroxy-butyl)-4-(2-hydroxyethyliden)-tetrahydropyran-2,3-diol 129



9 mg (15 μmol) des Silylethers (+)-**128** werden in 0.15 ml THF gelöst. Dann werden 18 μl (18 μmol) einer 1 M TBAF-Lösung (in THF) zugefügt. Nach drei Stunden ist der vollständige Umsatz erreicht. Die Reaktionsmischung wird ohne vorherige Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch gereinigt (MTB/MeOH 4 : 1). Es werden 5 mg des Produktes **129** erhalten.

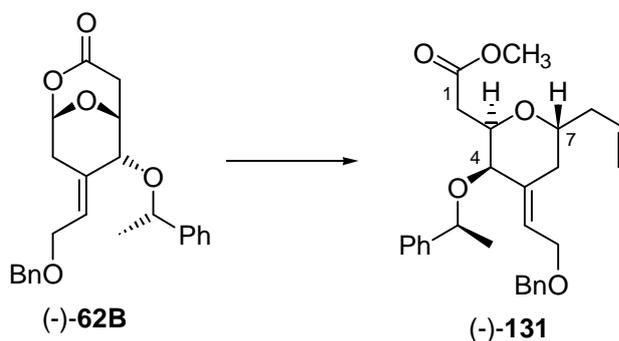
Ausbeute: 5 mg (12 μmol) farbloses Öl, 83%

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{S}$ (FW: 444 g/mol)

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

7.93 (m, 2H, ortho-Ar); 7.62 (m, 1H, para-Ar); 7.57 (m, 2H, meta-Ar); 5.53 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, CHCH_2OBn); 4.22 (m, 1H, H-1_A); 4.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2OH); 3.8, 3.67 (m, 2H, H-9, H-10); 3.5 (s, 1H, H-4); 3.28 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-1_B); 2.64 (s(br), 1H, OH); 2.32, 2.20 (m, 2H, H-6); 1.74, 1.61 (m, 2H, H-8); 1.28 (s, 3H, CH_3); 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-11); 1.20 (s, 3H, CH_3).

Darstellung von [6-Allyl-4-(2-benzyloxy-ethyliden)3-(1-phenylethoxy)-tetrahydropyran-2-yl]-essigsäuremethylester (-)-**131**



197 mg (0.50 mmol) des Lactons (-)-**62B** und 0.32 ml (2.0 mmol, 4.0 eq.) Allyltrimethylsilan werden in 5 ml abs. Acetonitril gelöst und auf -40°C gekühlt. Dann werden 0.10 ml (0.55 mmol, 1.1 eq.) Trimethylsilyltriflat langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird im Verlauf von einer Stunde auf -20°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz wird durch Zugabe von Methanol (2.0 ml/mmol) gequenched und dann auf rt erwärmt. Nach weiteren drei Stunden wird mit MTB-Ether verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird schließlich säulenchromatographisch gereinigt (CH/MTB 7 : 1).

Ausbeute: 176 mg (0.39 mmol) farbloses Öl, 78%

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (FW: 450 g/mol)

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

7.26 - 7.39 (m, 10H, Ar); 5.70 (m, 2H, CHCH_2OBn , H-9); 5.02, 4.98 (m, 2H, H-10); 4.57 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$); 4.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$); 4.43 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, PhCHCH_3); 4.13 (m, 1H, H-3); 4.12 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{OBn}$); 4.08 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{OBn}$); 3.91 (m, 1H, H-7); 3.61 (s, 3H, OCH_3); 3.52 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-2); 2.69 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-2_A); 2.60 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-6_A); 2.61 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-2_A); 2.30 (m, 1H, H-8_A); 2.12 (m, 1H, H-8_B); 2.02 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-6_B); 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, PhCHCH_3).

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

171.8 (C-1); 143.3 (C-5); 138.1, 135.1 (Ar-C); 134.6 (C-9); 128.5, 128.4 (meta-Ar-C); 127.8, 127.7, 127.6, 126.5 (ortho-, para-Ar-C); 123.8 (CHCH_2OBn); 116.8 (C-10); 76.4, 74.9, 72.2, 71.6 (C-3, C-4, C-7, PhCHCH_3); 72.4 (OCH_2Ph); 65.5 (CH_2OBn); 51.5 (OCH_3); 36.9, 35.0, 30.0 (C-2, C-6, C-8); 24.4 (PhCHCH_3).

IR (GG/ATR) 3064, 3029, 2974, 2928, 1738, 1641, 1494, 1453, 1437, 1352, 1311, 1266, 1207, 1172, 1085, 1068, 1028, 1010, 914.

MS (120°C) 345 (2) [$\text{M}^+ - 105$], 342 (4), 328 (5), 301 (4), 238 (11), 237 (6), 220 (5), 181 (4), 147 (3), 131 (4), 106 (13), 105 (100), 91 (55), 79 (6), 77 (6).

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Christian B. W. Stark
Geburtstag 21.04.70
Geburtsort Gifhorn

Schulbildung

1976 - 1980 Grundschule Langlingen
1980 - 1982 Realschule Wathlingen
1982 - 1983 Orientierungsstufe Wathlingen
1983 - 1987 Realschule Wathlingen
1987 - 1990 Technisches Gymnasium Celle
Mai 1990 Abitur

Studium

Okt. 1990 Immatrikulation an der Universität Hannover, Chemie (Diplom)
Sept. 1992 Vordiplom im Fach Chemie
Okt. 1993 bis April 1994 Studienaufenthalt in der Arbeitsgruppe von Professor S. V. Ley, FRS
Department of Chemistry, University of Cambridge, UK
“Synthesis of the C10 - C17 Fragment of Rapamycin”
(EEC-Stipendium)
Okt. 1995 Diplomprüfung, Universität Hannover
Nov. 1995 bis April 1996 Diplomarbeit im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
“Studien zur Entwicklung einer asymmetrischen [4+3] Cycloaddition”

Promotion

Mai 1996 bis Dez. 1999 Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter der Leitung von
Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
*“Asymmetrische [4+3] Cycloadditionen und deren Anwendung zur
Synthese des C-Fragmentes von Bryostatin 1”*
Mai 1996 bis Dez. 1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der
Universität Hannover: Betreuung und Ausbildung von Studenten im
Hauptstudium.
Aug. 1998 Teilnahme am 96. Internationalen Doktorandenkurs der BASF AG
Nov. 1999 Erster Preis beim Internationalen Roche-Symposium *“Leading Chemists of
the Next Decade”* (Fa. Hoffmann-La Roche, Basel)

Wissenschaftliche Publikationen

- “Chiral Allyl Cations in Cycloadditions to Furan: Synthesis of 2-(1`-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one in High Enantiomeric Purity”, Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337-1338; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1266-1267.
- “Towards the Total Synthesis of Bryostatin 1”, Posterbeitrag zur 37th IUPAC Conference, Berlin August **1999**.
- “Chiral Allyl Cations are Captured by Furan with 100% Stereoselectivity. Synthesis of Enantiopure 2-Alkoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones by Low Temperature [4+3] Cycloaddition”, Stark, C. B. W.; Pierau, S.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 684-691.
- “High Regio-, Chemo- and Stereoselectivity *via* Low Temperature [4+3] Cycloadditions. Convergent Synthesis of Multifunctionalized Vinylmetals (M = Si, Sn) and *S*-Vinyl Benzenecarbothiolates”, Beck, H.; Stark, C. B. W.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 883-886.